

201442006A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患実用化研究事業

# 多系統萎縮症の治療法開発研究

平成26年度 委託業務報告書

業務主任者 辻 省 次

平成27年(2015)3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人東京大学医学部附属病院が実施した平成26年度「多系統萎縮症の治療法開発研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

### I. 委託業務成果報告書（総括）

多系統萎縮症の治療法開発研究	1
辻 省次	

### II. 委託業務成果報告書（業務項目）

1. 多系統萎縮症の治療法開発研究：治験薬の製造	4
荒川義弘	
2. 多系統萎縮症の治療法開発研究：ユビキノールを用いた Phase 1 試験	6
辻 省次	
3. 多系統萎縮症の治療法開発研究	9
荒川義弘	
4. ユビキノールを用いた医師主導治験の準備	11
辻 省次、佐々木秀直、西澤正豊、石川欽也、水澤英洋、桑原 聡、祖父江 元、 高橋良輔、中島健二、阿部康二、吉良潤一、高嶋 博、山本順寛	
5. 多系統萎縮症の治療法開発研究：多系統萎縮症レジストリーの構築	15
辻 省次	

# 厚生労働科学研究委託費(難治性疾患実用化研究事業)

## 委託業務成果報告(総括)

### 多系統萎縮症の治療法開発研究

担当責任者 辻 省次

東京大学医学部附属病院神経内科教授

#### 研究要旨

有効な治療法のない多系統萎縮症に対して、*COQ2* 遺伝子変異によりコエンザイム Q10 の合成障害がその発症リスクを高めるという我々が見出した分子病態機序に基づき、本疾患に対する、CoQ10 の治療効果を評価するために、治験薬の製造、ICH-M3(R2)基準に照らし合わせて不足する非臨床試験の実施、ユビキノール大量投与についての Phase I 試験の実施、患者レジストリーとバイオリソースの収集、Phase II 試験などに関して、必要事項を検討し、実施に向けて準備を進める。

#### A. 研究目的

有効な治療法の存在しない希少疾患である、多系統萎縮症多系統萎縮症に対して、*COQ2* 遺伝子変異によりコエンザイム Q10 の合成障害がその発症リスクを高めるという我々が見出した分子病態機序に基づき、本疾患に対する、CoQ10 の治療効果を評価するために、治験薬の製造、ICH-M3(R2)基準に照らし合わせて不足する非臨床試験の実施、ユビキノール大量投与についての Phase I 試験の実施、患者レジストリーとバイオリソースの収集、Phase II 試験などに関して、必要事項を検討し、実施に向けて準備を進めた。

#### B. 研究方法

平成26年12月13日(第1回)、平成27年3月6日(第2回)に、研究班会議を開催し、研究

の進捗状況、PMDA との薬事戦略相談対面助言の結果を受けての対応方法、Phase II 試験を実施する上で、必要となる事項(治験のデザイン、評価項目の設定、患者リクルートの方法など)について、検討を行った。

2014/10/6(月)薬事戦略相談事前面談実施  
2014/11/25(火)薬事戦略相談対面助言実施  
今後の臨床試験及び非臨床試験で必要となる原薬について、治験薬 GMP に従った、還元型コエンザイム Q10(ユビキノール)の製造を完了した。製剤化のプロセスを進めており、2015年5月の受領を目指している。

医師主導治験の実施にあたって、必要となる非臨床試験について、PMDA と薬事戦略相談対面助言の結果を含め検討を行った。

Phase I 試験、Phase II 試験において、白血球、髄液中の CoQ10 の測定方法について

検討を行った。  
Phase II 試験で、評価項目として用いる予定の UMSARS について、和訳版の改訂作業を進めた。患者リクルートをスムーズに進めるために必要なレジストリーについて、その概要を検討した。また、Phase II 試験のデザインについても予備的な検討を行った。

(倫理面への配慮)  
準備の段階での検討であり、直接関連する項目は含まれない。

### C. 研究結果

#### 治験薬 GMP に従った、還元型コエンザイム Q10(ユビキノール)の製造

今後の臨床試験及び非臨床試験で必要となる原薬について、必要となる原薬の量はおよそ 79kg であると算出した。治験薬 GMP に従った、還元型コエンザイム Q10(ユビキノール)の製造を完了した。製剤化のプロセスを進めており、2015 年 5 月の受領を目指している。

#### 非臨床試験に関する検討

既存の非臨床試験成績で、第 I 相試験を開始するための試験成績は充足していることが PMDA との間で合意された。第 II 相試験を開始するために必要な非臨床試験については、PMDA と協議中である。

#### 第 I 相試験の準備

既存の非臨床試験成績で、第 I 相試験を開始するための試験成績は充足していることが PMDA との間で合意されたことから、安全性の評価、薬物動態の評価を目的とした第 I 相試験のプロトコルの策定を行い、院内の IRB に提出し、承認が得られた。この結果を受け

て、PMDA に治験計画届書を提出した。PMDA からの照会事項に対して、プロトコルを修正し、PMDA に提出した。UMIN-CTR への試験登録も完了した。

#### 末梢血単核球、髄液における CoQ10 濃度の測定

末梢血単核球における、コエンザイム Q10/コレステロール比の測定方法を確立した。髄液については、CoQ10 濃度が低いことから、50 倍希釈した血漿を用いて、測定法の検討を行い、十分に測定できることを確認した。還元型 CoQ10 の酸化を防ぐために、2, 5-ジ-t-ブチルヒドロキノン (B2HQ) による酸化防止の効果についても検討をした。GLP 基準に基づく、測定方法について、必要事項を確認し、測定方法の手順を検討した。

#### 臨床評価スケールの検討

UMSARS の和訳に関しては、JAMSAC によるものと、東埼玉病院で作成されたものの 2 つのバージョンがあり、東埼玉病院の尾方先生にもご参加をいただき、和訳の統一作業を進めた。また、英文表記の解釈に疑問が生じるところは、すべて、UMSARS の発案者である、Gregor Wenning 博士に直接問い合わせを実施した。Wenning 博士から、問い合わせた全ての項目について回答が得られ、この結果も UMSARS の和訳に反映させる。

#### 多系統萎縮症患者レジストリーの構築

COQ2 変異の有無により患者を層別化する必要があること、COQ2 変異を有する頻度が約 9%であることから、レジストリーのデザインについて十分に検討を行った。Web 上で患者・家族が仮登録し、その仮登録表を持って、分担

研究者の所属する医療機関を受診していた  
だき、レジストリーへの登録ができるシステムを  
構築している。このレジストリーにおいては、多  
系統萎縮症の治験、臨床情報、研究成果等を  
積極的に情報提供するようにする。個人情報  
については、事務局で管理をする必要があり、  
個人情報の管理を厳格に行う。また、オプショ  
ンとして、多系統萎縮症のゲノム研究への協  
力を提示する。バイオリソースについては、事  
務局で収集管理をするとともに、並行して公的  
バンクに寄託して、研究者コミュニティが利用  
できる形を最初の段階から実施する

#### D. 考察

PMDA との薬事戦略相談事前面談、薬事  
戦略相談対面助言を実施し、多系統萎縮症  
に対する、医師主導治験の準備を進めた。第I  
相試験については、PMDA に治験計画届書  
を提出した。製剤化の過程に時間を要してい  
るが、次年度に第 I 相試験の実施ができる予  
定である。第 II 相試験の実施については、非  
臨床試験の充足性について、PMDA との協議  
を継続しており、この協議の結果に基づき、必  
要とされる非臨床試験があれば、それを実施  
し、第 II 相試験に進む予定にしている。第 II  
相試験において必要となる、臨床評価スケ  
ールに関しては、2つの和訳バージョンがある  
が、これを統一する作業を進めている。また、  
作者の Gregor Wennning 博士との間で、翻訳  
において齟齬が生じないように、十分なコミュ  
ニケーションを取りながら進めている。患者レ  
ジストリーについても、その概要を定め、次年  
度の運用開始を目指している。

#### E. 結論

PMDA との薬事戦略相談事前面談、薬事

戦略相談対面助言を実施し、多系統萎縮  
症に対する、医師主導治験の準備を進めた。  
GMP 基準に基づく原薬の製造を完了した。第  
II 相試験の実施について、非臨床試験の充足  
性について、PMDA との協議を行っている。第  
II 相試験において必要となる、臨床評価スケ  
ールに関しては、2つの和訳バージョンがある  
が、これを統一する作業を進めている。患者レ  
ジストリーについても、その概要を定めた。

#### F. 健康危険情報

委託業務成果報告(業務項目)のため、該当せ  
ず

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
該当せず
2. 学会発表  
該当せず

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定 を含む)

1. 特許取得  
該当せず
2. 実用新案登録  
該当せず
3. その他  
該当せず

# 厚生労働科学研究委託費(難治性疾患実用化研究事業)

## 委託業務成果報告(業務項目)

### 多系統萎縮症の治療法開発研究:治験薬の製造

担当責任者 荒川義弘

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター准教授(病院教授)

#### 研究要旨

コエンザイム Q10 を多系統萎縮症の臨床開発にあたって必要な治験薬を製造する。

#### A. 研究目的

有効な治療法の存在しない希少疾患である、多系統萎縮症の開発研究に必要な治験薬を製造する。

#### B. 研究方法

- 1) 還元型コエンザイム Q10(ユビキノール)の開発会社である(株)カネカと、食品として流通しているユビキノールの現況について情報交換する。
- 2) (株)カネカに治験薬 GMP に従った原薬及び製剤の委託製造が可能か否か確認する。
- 3) (株)カネカでの委託製造が可能となった段階で、今後の臨床試験(第 I 相及び第 II 相)及び非臨床試験で必要となる原薬の量を検討する。
- 4) (株)カネカに必要な量の治験薬の製造を委託する。

(倫理面への配慮)

治験薬は治験薬 GMP に従って製造する。

#### C. 研究結果

- 1) 今回治験薬としての使用を予定しているユビキノールは、日本国内では(株)カネカが直接販売しており、(株)カネカ以外の会社による販売は一切行なわれていないことを確認した。
- 2) 治験薬 GMP に従った原薬及び製剤を(株)カネカを通じた関係各社に委託できることが確認できた。
- 3) 今後の臨床試験及び非臨床試験で必要となる原薬の量はおよそ 79kg であると算出した。
- 4) 今後の臨床試験及び非臨床試験で必要となる原薬 79kg は 2015 年 2 月に製造が完了した。一方、製剤化に関しては、(株)カネカを通じて選定された会社の業務上の都合により、今年度中の実施が難しいことが判明し、今年度中の第 I 相試験開始が不可能となった。現在、2015 年 5 月の治験薬受領を目指し、準備を進めているところである。

#### D. 考察

製剤化の遅れにより、第 I 相試験開始に必要な治験薬を今年度中に受領することができなかった。しかし、第 I 相試験開始時期を来年度に変更するよう計画を修正し、現在はこのスケジュールに従って準備を進めている。

#### E. 結論

コエンザイム Q10 を多系統萎縮症の治療薬として開発するために必要な本業務(治験薬の製造)は、一部業務の遅れはあったものの、修正した方針に従い、規定通り遂行されている。

#### F. 健康危険情報

委託業務成果報告(業務項目)のため、該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当せず

##### 2. 学会発表

該当せず

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当せず

##### 2. 実用新案登録

該当せず

##### 3. その他

該当せず



# 厚生労働科学研究委託費(難治性疾患実用化研究事業)

## 委託業務成果報告(業務項目)

多系統萎縮症の治療法開発研究:ユビキノールを用いた Phase 1 試験

担当責任者 辻省次 東京大学医学部附属病院 教授

### 研究要旨

コエンザイム Q10 を多系統萎縮症の治療薬として開発する上で、必要な第 I 相試験の計画を立案し、実施のための準備を進める。

### A. 研究目的

有効な治療法の存在しない希少疾患である、多系統萎縮症の開発研究に必要な第 I 相試験を実施し、コエンザイム Q10(以下、CoQ10)の安全性及び薬物動態に関する成績を得る。

### B. 研究方法

- 1) 第 I 相試験を開始するために必要な非臨床試験の充足性を検討する。
- 2) 第 I 相試験の計画案を立案する。
- 3) 第 I 相試験を開始するために必要な非臨床試験の充足性及び第 I 相試験のデザインに関し、PMDA に薬事戦略相談事前面談を申し込む。
- 4) 薬事戦略相談事前面談の場で、薬事戦略相談対面助言での具体的な相談事項を決定する。
- 5) 薬事戦略相談対面助言を実施し、第 I 相試験を開始するために必要な非臨床試験の充足性及び第 I 相試験のデザインに関する助言を PMDA から受ける。
- 6) 5 で得られた助言をもとに、第 I 相試験の

- 7) 計画案を確定させる。

- 8) 東京大学医学部附属病院の IRB で審査を受ける。

- 9) PMDA に治験計画届書を提出する。  
(倫理面への配慮)

当該治験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)、薬器法第 14 条の 3 項及び第 80 条の 2 に定める基準、適用されるすべての被験者のプライバシー保護の要件、及びヘルシンキ宣言(最新改定を含む)を遵守して実施する。

### C. 研究結果

- 1) 被験薬(還元型 CoQ10、以下ユビキノール)及びユビキノ(酸化型 CoQ10)の既存の非臨床試験成績から、900~1,500 mg/日のユビキノールを 2 週間投与する第 I 相試験を開始するための安全性は、充分確保されていると考えられた。
- 2) 第 I 相試験の計画案を策定した。
- 3) 2014 年 8 月 26 日に PMDA に薬事戦略相談事前面談質問申込書を提出した。薬

- 4) 事戦略相談事前面談は 2014 年 10 月 6 日に開催されることとなった。
- 5) 2014 年 10 月 6 日の薬事戦略相談事前面談の結果、第 I 相試験に関する薬事戦略相談対面助言での相談事項は、①第 I 相試験を開始するために必要な非臨床試験の充足性及び②第 I 相試験のデザインと定められた。
- 6) 2014 年 11 月 25 日に実施された薬事戦略相談対面助言で、①に関しては、「現在提示されている非臨床試験成績を以て第 I 相試験を開始することは許容可能と考える」との見解を確認した。一方②に関しては、(i)定常状態に達していないと想定される状態での薬物動態を確認することの意義について、再度検討が必要、(ii)各投与期に、前の投与期に参加していた被験者が組み入れられないことがないよう、除外基準を設定する必要がある、との見解を確認した。(i)に関しては、先行研究の成績から、ユビキノールは 2 週間投与で血漿中薬物濃度がほぼ定常状態に達し、4 週間投与で完全に定常状態に達することが示されている。従って、投与期間を本相談申込み当初の計画通り 2 週間とする旨回答し、合意を得た。(ii)に関しては、除外基準 8 で 3 ヶ月以内に治験薬の投与を受けた者を除外することと規定しているため、問題ないと考えた。
- 7) PMDA の助言も踏まえ、第 I 相試験の計画案を修正し、治験実施計画書を確定させた。
- 8) 2015 年 1 月 7 日に必要な書類を提出し、2015 年 1 月 22 日に初回審査を受けた。審議結果は「条件付き承認」であった。IRB 委員からの指示に従い、治験実施計

- 9) 画書及び同意説明文書を改訂した。2015 年 1 月 23 日に治験実施計画書等修正報告書を提出し、2015 年 1 月 29 日に上記修正が承認の条件とした事項を満たしていることが確認された。
- 10) 2015 年 3 月上旬での治験計画届書提出を予定している。

#### D. 考察

CoQ<sub>10</sub> を多系統萎縮症の治療薬として開発するために必要な本業務(第 I 相試験の準備)は、一部業務の遅れはあったものの、修正した方針に従い、規定通り遂行されている。来年度に第 I 相試験を実施できる準備が整った。

#### E. 結論

来年度に第 I 相試験を実施できる準備が整った。

#### F. 健康危険情報

委託業務成果報告(業務項目)のため、該当せず

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
該当せず
2. 学会発表  
該当せず

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当せず
2. 実用新案登録  
該当せず

3. その他  
該当せず

# 厚生労働科学研究委託費(難治性疾患実用化研究事業)

## 委託業務成果報告(業務項目)

### 多系統萎縮症の治療法開発研究

担当責任者 荒川義弘

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター准教授(病院教授)

#### 研究要旨

コエンザイム Q10 を多系統萎縮症の治療薬として開発する上で、必要な非臨床試験を特定し実施する。

#### A. 研究目的

有効な治療法の存在しない希少疾患である、多系統萎縮症の開発研究に必要な非臨床試験を計画及び実施する。

#### B. 研究方法

- 1) 還元型コエンザイム Q10(ユビキノール)の開発会社である(株)カネカと、食品として流通しているユビキノールの現況について情報交換
- 2) (株)カネカで既に実施している、還元型コエンザイム Q10(ユビキノール)及び酸化型コエンザイム Q10(ユビキノン)の非臨床試験を精査し、追加で必要な試験を特定
- 3) 既存の非臨床試験成績をまとめ、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と薬事戦略相談対面助言の場において必要な追加非臨床試験について検討し助言を受ける。
- 4) 追加実施が必要と合意された試験について、適切な時期に委託先を選定し実施す

る。

- 5) 試験成績報告書を入手後治験薬概要書に反映し、次相の臨床試験の実施に備える。併せて、PMDA と薬事戦略相談対面助言の場で、次相に進むに当たって十分な非臨床試験成績が得られていることの合意を得る。

(倫理面への配慮)

非臨床試験の追加実施が必要となった場合には、GLP 等の関連法規を遵守して実施する。

#### C. 研究結果

- 1) ユビキノールで既に終了している毒性試験
  - i) 復帰突然変異試験(GLP 適合)
  - ii) 染色体異常試験(GLP 適合)
  - iii) 小核試験(GLP 適合)
  - iv) ラットを用いた単回投与毒性試験
  - v) ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (GLP 適合)

- vi) ラットを用いた 13 週間低用量反復投与毒性試験(追試) (GLP 適合)
- vii) イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (GLP 適合)
- 2) 薬事戦略相談対面助言(平成 26 年 9 月 26 日・#戦 P147)における PMDA の見解(抜粋)
  - i) 現在提示されている非臨床試験成績を以て第 I 相試験を開始することは許容可能と考える。
  - ii) 第 II 相試験開始前又は第 II 相試験において投与期間が 3 ヶ月を超える前までに、ユビキノールをげっ歯類に最短 6 ヶ月、非げっ歯類に最短 9 ヶ月投与する反復投与毒性試験を新たに実施すること。
- 3) 追加して実施すべき試験の特定と実施
  - i) 実施すべき試験数、動物種、規模などについて、PMDA と今年度中に合意する。
  - ii) 委託先候補会社 3 社から、仮見積り入手済
  - iii) 来年度より、試験実施(必要な場合)

#### D. 考察

既存の非臨床試験成績で、第 I 相試験を開始するための試験成績は充足していることが、PMDA との間で合意された。第 II 相 POC 試験を開始するために必要な非臨床試験については、PMDA と協議中である。

#### E. 結論

コエンザイム Q10 を、多系統萎縮症の治療薬として開発するための本業務(非臨床試験の実施)は、規定方針通り遂行されている。

#### F. 健康危険情報

委託業務成果報告(業務項目)のため、該当せず

#### G. 研究発表

- 1. 論文発表  
該当せず
- 2. 学会発表  
該当せず

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1. 特許取得  
該当せず
- 2. 実用新案登録  
該当せず
- 3. その他  
該当せず

# 厚生労働科学研究委託費(難治性疾患実用化研究事業)

## 委託業務成果報告(業務項目)

### ユビキノールを用いた医師主導治験の準備

担当責任者 辻 省次<sup>1</sup>, 佐々木 秀直<sup>2</sup>, 西澤 正豊<sup>3</sup>, 石川 欽也<sup>4</sup>, 水澤 英洋<sup>5</sup>,  
桑原 聡<sup>6</sup>, 祖父江 元<sup>7</sup>, 高橋 良輔<sup>8</sup>, 中島 健二<sup>9</sup>, 阿部 康二<sup>10</sup>,  
吉良 潤一<sup>11</sup>, 高嶋 博<sup>12</sup>, 山本 順寛<sup>13</sup>

1. 東京大学医学部附属病院神経内科 教授, 2. 北海道大学医学研究科神経内科 教授,
3. 新潟大学脳研究所神経内科 教授, 4. 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科 教授,
5. 国立精神・神経医療研究センター病院 院長, 6. 千葉大学大学院医学研究院神経内科 教授,
7. 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 教授, 8. 京都大学医学研究科神経内科 教授,
9. 鳥取大学医学部医学科神経内科 教授, 10. 岡山大学病院神経内科 教授,
11. 九州大学大学院医学研究院神経内科 教授,
12. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授, 13. 東京工科大学 教授

#### 研究要旨

多系統萎縮症に対する医師主導治験を実施するために必要な準備段階の検討を進めた。評価スケールとしての UMSARS については、統一和訳版の策定作業を進めた。患者レジストリーのデザインについて、その概要を定めた。白血球中及び脳脊髄液中コエンザイム Q10 濃度の測定法開発については、白血球中のコエンザイム Q10 測定法と CSF 中のコエンザイム Q10 の分析法を検討し確立した。

#### A. 研究目的

多系統萎縮症に対する医師主導治験として、Phase II 試験を実施する上で、必要となる事項(治験のデザイン、評価項目の設定、患者リクルートの方法など)について、検討を行った。

多系統萎縮症患者に対するコエンザイム Q10 投与の効果判定のためには、コエンザイム Q10 が被験者体内に十分量取り込まれているかどうかを確認することが重要である。検体と

して血漿、白血球と脳脊髄液を用いる。血漿の分析法は確立しているが、白血球については十分確立されているとは言いがたい。さらに、脳脊髄液中の分析例はほとんどなく、非常に低濃度と予測されるため、信頼できる分析法の開発が望まれる。そこで、白血球中及び脳脊髄液中コエンザイム Q10 濃度の測定法開発を目的とした。

## B. 研究方法

平成26年12月13日(第1回)、平成27年3月6日(第2回)に、研究班会議を開催した。

第1回班会議においては、多系統萎縮症の医師主導治験の準備についてこれまでの経過報告、Phase II 試験の準備状況、CoQ10の測定や体内動態、Remudy 患者レジストリーについて、多系統萎縮症の registry の準備状況、多系統萎縮症の評価スケールの準備状況、を検討項目とした、

第2回班会議においては、多系統萎縮症の医師主導治験の準備についてこれまでの経過報告、Phase I 試験の準備状況、多系統萎縮症レジストリーの準備状況、多系統萎縮症の評価スケール (UMSARS) の日本語版とその validation について、の項目を検討事項とした。

コエンザイム Q10 には酸化型と還元型が存在し、両者のバランスは酸化ストレスのよい指標となる。血漿中の酸化型コエンザイム Q10 と還元型コエンザイム Q10 の同時定量法については筆者らの報告 (Yamashita S, Yamamoto Y, Simultaneous detection of ubiquinol and ubiquinone in human plasma as a marker of oxidative stress, Anal Biochem (1997) 250, 66-73) が高く評価されている。さらにこれを改良してカラムスイッチングを取り入れた方法 (Hirayama A, Kubo H, Mita M, Shirota O, Yamamoto Y, High-sensitivity simultaneous analysis of ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in human plasma, J Chromatogr Sci (2008) 46, 717-721) はいくつかの臨床検査会社で採用され、実用化されている。基本的にはこの分析法を用いる。重要なのは分析前の抽出・濃縮操作であり、諸検討の結果以下の方法を採用した。

### 1) 白血球中のコエンザイム Q10 の分析前操作

凍結単核球ペレットに 2-プロパノール 1 ml を加え激しく攪拌後、4 °C、3000 rpm、5 分遠心後、上清を HPLC で分析

### 2) CSF 中のコエンザイム Q10 の分析前操作

CSF 500 µl に 1 mM 2,5-ジ-*t*-ブチルヒドロキノン含有メタノール 2.5 ml を加え、激しく攪拌し除タンパク

↓

ヘキサン 5 ml を加えて、上下に激しく 5 分振る

↓

4 °C、3000 rpm、10 分遠心

↓

ヘキサン層 4 ml を試験管に移し、窒素気流下で乾固

↓

IPA 160 µl で再溶解(2.5 倍濃縮)

↓

HPLC に 60 µl (CSF 150 µl に相当) 注入して測定

(倫理面への配慮)

準備の段階での検討であり、直接関連する項目は含まれない。

## C. 研究結果

PMDA との薬事戦略相談に基づき、Phase II 試験の実施に必要な、非臨床試験の充足性が指摘され、Phase I 試験による安全性、薬物動態の検討、必要な非臨床試験を実施した上で、Phase II 試験を実施する方針とした。

Phase II 試験のデザインとして、COQ2 遺伝子変異のある群と変異のない群に層別化し、

それぞれのグループで、*placebo* を対象としたランダム化比較試験を計画する。評価項目としては、MSA-C、MSA-P を問わない統一的な評価尺度として、UMSARS が広く使われており、海外で行われた多くの臨床試験・治験でも利用されていることから、UMSARS Part II を一次評価項目として検討をする。

UMSARS の和訳に関しては、JAMSAC によるものと、東埼玉病院で作成されたものの2つのバージョンがあり、東埼玉病院の尾方先生にもご参加をいただき、和訳の統一作業を進めた。また、英文表記の解釈に疑問が生じるところは、すべて、UMSARS の発案者である、Gregor Wenning 博士に直接問い合わせを実施した。Wenning 博士から、問い合わせた全ての項目について回答が得られ、この結果も UMSARS の和訳に反映させる。

副次項目としては、薬物動態、UMSARS Part I、 $[^{15}\text{O}]$  O2-PET 検査による脳血流量及び脳酸素消費量の定量的測定、足圧計を用いた定量的歩行分析を検討する。PMDA から指摘されている点として、併用薬についての追加・変更は原則禁止、MSA の病型 (MSA-C、MSA-P)、バイオマーカー及び臨床評価指標を可能な限り評価項目に設定すること、治療期が終了した後も治験薬の投与を継続することで、長期投与した場合の有効性及び安全性に関する情報を収集し、次相以降の開発計画に活用すること、などを実施していく。

患者レジストリーについては、*COQ2* 変異の有無により患者を層別化すること、*COQ2* 変異を有する頻度が約 9%であることから、筋ジストロフィーで行われているようなレジストリー (Remudy) が必要になる。Remudy では、患者自身が、レジストリーに登録する方式であるが、多系統萎縮症の場合、MSA の診断基準

の評価、*COQ2* 変異の解析などを含むことから、医師の側で登録をする方式が必要となる。患者、家族の側でレジストリーの参加がしやすいように、Web 上で仮登録をして、医療機関を受診する方式を構築する。このレジストリーにおいては、多系統萎縮症の治験、臨床情報、研究成果等を積極的に情報提供するようにする。個人情報については、事務局で管理をする必要があり、個人情報の管理を厳格に行う。また、オプションとして、多系統萎縮症のゲノム研究への協力を提示する。バイオリソースについては、事務局で収集管理をするとともに、並行して公的バンクに寄託して、研究者コミュニティが利用できる形を最初の段階から実施する。

多系統萎縮症患者に還元型コエンザイム Q10 を投与した時の単核球中の総コエンザイム Q10 (TQ10) とコレステロール (FC) の比の変化を示した。用量依存的に単核球中の総コエンザイム Q10 が増加した (図1)。脳脊髄液の代替として 50 倍希釈血漿を用いて以下の分析結果を得た (表 1)。

希釈前血漿の値と比較しやすいために、分析値を 50 倍して表記してあるが、ビタミン E (VE)、Q10、FC、コレステロールエステル (CE)、総コレステロール (TC) も良い一致をみせている。

#### D. 考察

Phase II 試験の実施にあたり、評価項目の設定が必要であり、特に、UMSARS の和訳を完成させること、患者レジストリーの構築と運用が、重要な課題となる。UMSARS の和訳については、2つの和訳バージョンの統一作業、疑問点に関する Wenning 博士からの回答が得られ、近く、和訳の統一版の策定ができる予定



である。

コエンザイム Q10 の酸化型の割合 (%CoQ10) は 2,5-ジ-t-ブチルヒドロキノン (B2HQ) を使用しない場合高く、使用すると低く抑えられていることがわかる。B2HQ を使用しても %CoQ10 が高くなるのは、希釈による酸化と考えられる。事実、別の実験で 10 倍量の B2HQ を使用しても、%CoQ10 に大きな変化はなかった。したがって、CSF 中のコエンザイム Q10 の分析はほぼ完成しており、再現性やスパイク実験などにより定量性の確認をする予定である。

### E. 結論

Phase II 試験のデザインについて、その概要が定められた。一次評価項目として検討している、UMSARS の統一和訳版の策定ができることとなった。白血球中のコエンザイム Q10 測定法と CSF 中のコエンザイム Q10 の分析法をほぼ確立した。

### F. 健康危険情報

準備段階であり、該当せず

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

該当せず

#### 2. 学会発表

該当せず

### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

#### 1. 特許取得

該当せず

#### 2. 実用新案登録

該当せず

### 3. その他

該当せず

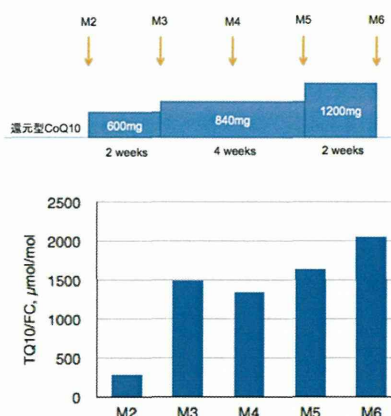


図1 MSA患者に還元型CoQ10を投与した時の単核球中の総コエンザイムQ10 (TQ10) の変化

表1 50倍希釈血漿の分析結果

	VE, μM	CoQ10H <sub>2</sub> , nM	CoQ10, nM	TQ10, nM	%CoQ10
50倍+B <sub>2</sub> HQ	37.7	2800	634	3434	18.5
50倍希釈	34.8	1494	2566	4060	63.2
希釈前血漿	38.3	3166	213	3379	6.3

FC, μM	Ch20:4, μM	Ch18:2, μM	Ch18:1, μM	Total CE, μM	TC, μM
1506	284	664	4631	5580	7086
1707	260	633	4423	5317	7024
1577	291	705	4836	5832	7409

# 厚生労働科学研究委託費(難治性疾患実用化研究事業)

## 委託業務成果報告(業務項目)

多系統萎縮症の治療法開発研究:多系統萎縮症レジストリーの構築

担当責任者 辻 省次  
東京大学医学部附属病院神経内科教授

### 研究要旨

治験における患者リクルートを大規模・迅速化するために、多系統萎縮症患者レジストリーを構築する。

### A. 研究目的

有効な治療法の存在しない希少疾患である多系統萎縮症の治験を実現するためには、患者リクルートの大規模・迅速化が必須であり、そのためには多系統萎縮症患者レジストリーを新たに構築する必要がある。

### B. 研究方法

- 1) 希少疾患の患者レジストリーシステムとして既に実績のある Remudy の実務責任者(独立行政法人国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 臨床研究支援室長 中村治雅先生)と、運営の現況について情報交換を行う。
- 2) Remudy の WEB 患者情報登録システムのシステム開発の実績がある (株)日立ソリューションズに対して、システム開発を委託する。

(倫理面への配慮)

(株)日立ソリューションズに、患者情報の安

全性を担保することを開発要件として委託する。

### C. 研究結果

- 1) システムのロジスティックス, 情報セキュリティ, レジストリー後の患者に対する双方向コミュニケーションなどの現況について、教示いただいた。これらのことを参考にして、多系統萎縮症患者レジストリーシステムのデザイン, 開発要件を策定した。
- 2) (株)日立ソリューションズに対して、本レジストリーに必要な要件を伝え、Web 患者情報登録システムの基本設計支援作業, 要件定義支援作業, プロトタイプ作成支援作業を行っており、今年度中にプロトタイプ作成が完了する。

### D. 考察

Remudy においては患者自身が主体となって情報を登録するが、本レジストリーにおいては、医師による診断の確認、ゲノム解析を行う

ことへの説明のステップが必須であることから、Remudy と同じシステムデザイン、ロジスティクスでは難しいことが分かり、それを踏まえたシステムのデザインを行った。

#### E. 結論

コエンザイム Q10 を多系統萎縮症の治療薬として開発するために必要な本業務(レジストリーの構築)は、プロトタイプ作成まで遂行されている。

#### F. 健康危険情報

委託業務成果報告(業務項目)のため、該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当せず

##### 2. 学会発表

該当せず

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当せず

##### 2. 実用新案登録

該当せず

##### 3. その他

該当せず

