

皆さま、こんにちは。涼風とともにコスモスの色鮮やかな秋の季節になりました。

今号は新しい治療開発、治験について詳しい情報をお届けすることができます。最新の情報はウェブサイトでも発信しています。ニュースレターも登録してチェックしてください。

7月26日の稀少疾患登録/国際ワークショップでは稀少疾患登録の一步進んだ枠組みを提案し、国内外の交流の中枢に努めることができ大成功でした。ご参加いただきました皆さま、インターネットで見てくださった方々、ここよりお礼申し上げます。

第7号で紹介した松田先生から、Remudy通信の記事を読んだ患者さんのご家族の方が筋ジストロフィーの治療研究を志して大学院に進学されるという、大変うれしいお知らせを頂きました。Remudyにはたくさんのお問い合わせや、まだ登録が進んでいない病気をお持ちの方々からさまざまなご要望を頂戴しています。これに対してそれぞれの病気の研究者や専門家、患者さんや支援団体の方々とも相談しながら、より安全で簡便なウェブを利用した登録の仕組みを進めて、広く稀少疾患登録の足場になりたいと考えています。患者・ご家族、医療者、研究者・開発企業、規制当局の皆様から、忌憚のないご意見をお待ちしております。どうぞ事務局までお気軽にお寄せください。(木村 円)



第1回 稀少疾患登録/国際ワークショップ  
2013年7月26日

## デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした エクソン53スキップの臨床試験を開始



独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター  
(エクソン53スキップ臨床試験治験責任医師)

小牧 宏文

独立行政法人国立精神・神経医療研究センターと日本新薬株式会社は、2009年から共同研究を進めてきたアンチセンス核酸医薬品であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)治療剤(開発番号: NS-065/NCNP-01)を用いて、今年7月より、医師主導で早期探索的臨床試験を開始することになりました。本治療剤はジストロフィン遺伝子のエクソン53スキップを目的に開発されています。

エクソン・スキップ臨床試験ではすでにエクソン51を目的としたものが先行して開発が進められており、第Ⅲ相試験(医薬品として承認を目指した試験)が終わり、遠くないうちにその結果が示されるものと思われます。今回のエクソン53を目的としたもの以外にもエクソン45や44を対象としたものも現在開発が進められています。エクソン・スキップを用いた方法は患者さんそれぞれによって異なる遺伝子変異のタイプによって対象となる患者さんが決まってくる点が大きな特徴ですので、患者さんそれぞれにおかれましてもご自身がエクソン・スキップの対象となるのかどうか知っておかれるとよいと思います(表)。たとえばエクソン45から50の間のエクソンに欠失を持つ患者さんはエクソン51スキップの対象となります。

エクソン53スキップを目的としたDMD治療剤の臨床試験としては世界初となります。本臨床試験の開始にあたっては、多くの研究者が精力的に基礎研究や臨床試験の準備を進めてきましたが、患者さん、ご家族、ならびに日本筋ジストロフィー協会などのご支援の結果と言えます。

今回の臨床試験は少数の患者さんにご参加いただいておりますが、前向きな結果がでましたらさらに多くの患者さんにご参加いただく次の試験につながる事が期待されます。今後できるだけ早く開発をすすめ、一日でも早く患者さんのもとに医薬品として提供できることを目指してまいりますのでご理解、ご支援のほどよろしくお願いいたします。

## きれいな日本、やさしい先生たち

中国 山東省東営市勝利病院 神経内科 鄭一

先日、NCNPの木村円先生に誘われて初めて日本を訪れて東京国際フォーラムで「第1回稀少疾患登録/国際ワークショップ」に参加しました。中国にはDMD、BMDの患者さんが10万人もいらっしゃるってほかの稀少疾患もたくさんいると思いますが、いま患者登録がよく進めていないので全国の正しい数字はよくわかりません。

去年中国武警总医院で開催された「DMDリハビリテーション国際研究会・第1回DMD医患交流会」で埜中先生、小牧先生、木村先生の講義を聞いてから初めて中国武警总医院の呉士文先生を責任者として中国のDMD、BMDの患者登録を始めました。今度の会議でも日本の先生たちからたくさんの患者登録のいい経験を勉強しました。今、中国に帰ったあとも中国の遺伝性神経・筋疾患の患者さんのために一所懸命に働いています。それで日本は本当にきれいな国で日本人は本当にやさしい人たちでした。滞在しているお世話になりました。どうもありがとうございました。今後とも中日両国の患者さんのために努力を尽くそうと思っています。

(上の集合写真・右から4番目)

詳細は以下のリンクをご覧ください。



[http://www.ncnp.go.jp/tmc/pressrelease\\_02.html](http://www.ncnp.go.jp/tmc/pressrelease_02.html)

### エクソン・スキップの対象となる遺伝子変異のタイプの主なもの

エクソン番号	対象となる欠失
51スキップ	13~50, 29~50, 43~50, 45~50, 47~50, 48~50, 49~50, 50, 52, 52~63
53スキップ	10~52, 43~52, 45~52, 47~52, 48~52, 49~52, 50~52, 52
45スキップ	44, 46, 46~47, 46~48, 46~49, 46~51, 46~53, 46~55, 46~60
44スキップ	3~43, 5~43, 6~43, 10~43, 13~43, 14~43, 17~43, 28~43, 30~43, 35~43, 36~43, 38~43, 40~43, 42~43, 43, 45, 45~54, 45~68



## ナンセンス変異によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するアルベカシンの治験

神戸大学大学院医学研究科 小児科学

竹島 泰弘

ナンセンス変異によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するアルベカシンの医師主導治験を行います。デュシェンヌ型筋ジストロフィーはジストロフィン遺伝子の変異により発症しますが、その変異は患者さんによって様々です。一番多い変異が1ないし数エクソンの欠失変異ですが、その次に多いのがナンセンス変異で、全患者さんの19%に相当します。すでに治験が行われているエクソンスキッピング治療は、欠失変異の患者さんが対象になりますが、今回の治験は、このナンセンス変異の患者さんが対象となります。

ナンセンス変異とは、遺伝子の一文字が置き換わることにより、ジストロフィン蛋白の合成が、そこで止まってしまうような変異のことです。図のaのように、正常ではジストロフィン蛋白の合成が進みますが、一文字が入れかわり、「蛋白合成はここでストップ」という命令になると(図のbの赤字の「G」)、蛋白の合成がストップしてしまいます。

以前から、ある種のお薬には、そのような変異があっても、そこを読み飛ばして、最後まで蛋白の合成を進める作用があることがわかっていました。そのようなお薬のひとつがアルベカシンです。アルベカシンは図のcのように、「蛋白合成はここでストップ」という命令を読み飛ばし、蛋白の合成を進める作用があります。しかも、他の薬剤より強力で、副作用が少ないことから、私たちは検討を開始しました。動物において有効なこと、筋生検で採取した細胞の検討でも有効であることを明らかにし、このたび、治験を開始することになりました。

治験の対象は、ナンセンス変異であること以外に、歩行可能であることがあります。治験は、新しいお薬が有効かどうかを明らかにするために

行います。そして、現状では、その評価法として歩行機能を外すことができません。そのため、今回は、歩行可能な患者さんを対象といたします。そのほかにも、色々決まりがありますが、準備が整いましたら、Remudy から該当する患者さんへは、案内が行くことになっています。

この治験が成功して、アルベカシンが治療薬として患者さんの下へ届けられる日が来るよう、頑張ってまいります。

### a. 正常

遺伝子 ... CAG CAG GAA CTCTAC TTT GAG ...  
蛋白 ... [紫] [紫] [黄] [青] [緑] [紫] [黄] ...

正常なジストロフィン蛋白ができる。

### b. ナンセンス変異

遺伝子 ... CAG CAG GAA CTCTAG TTT GAG ...  
蛋白 ... [紫] [紫] [黄] [青] [ストップ] ...

ジストロフィン蛋白はできない。

### c. アルベカシンによるナンセンス変異読み飛ばし

遺伝子 ... CAG CAG GAA CTCTAG TTT GAG ...  
蛋白 ... [紫] [紫] [黄] [青] [読み飛ばし] [紫] [黄] ...

正常とは異なるがジストロフィン蛋白ができる。

## あきた病院から

国立病院機構あきた病院 神経内科

小林 道雄



Remudy 通信をご覧のみなさま、こんにちは。

今日は、あきた病院についてと、そこで私が参加している筋ジス研究班での活動をご紹介します。

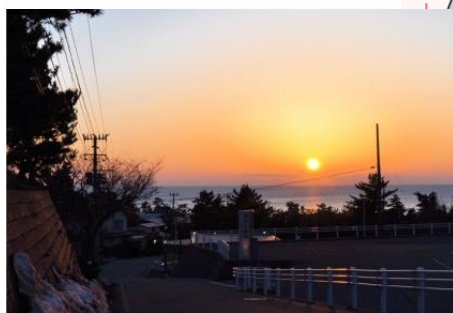
あきた病院は、秋田県秋田市の中心部から車で30分ほど南に行ったところにあります。日本海沿いにあり、夕日がとてもきれいな病院です(写真右)。旧国道川療養所時代の昭和56年に筋ジス病棟が開設されています。平成16年に、国立病院機構あきた病院となり、筋ジストロフィー病棟80床の他、神経難病、重度心身障害者、結核などの患者さんのための病床があり、計340床になります。神経内科の常勤医は、平成17年から1人、19年から2人、20年から3人と増え、さらに24年には、秋田大学前教授の豊島至先生を含め計5人となりました。また、筋ジス研究班の班長をされていた、石原傳幸先生にも週3日来ていただいております。研究室もつくられ、自施設で、筋生検の検体を処理したり、遺伝子検査をしたりすることができるようになりました。医師以外のメンバーも充実してきています。

私が赴任した平成17年には、4人し

かいなかったリハビリ部は、現在は15人にまで増えました。熱心な看護師さんは、皮膚・排泄ケア認定看護師や呼吸療法認定士の資格を取って、専門的なケアを行っています。この他、療養介助員、児童指導員、保育士、薬剤師、栄養士、歯科医師、歯科衛生士、臨床工学技士など様々な職種のスタッフが筋ジス診療にかかわっています。毎年行われる病院まつりでは、患者さんや職員が大勢参加し大変盛り上がります(写真左)。

私は、平成20年から川井充先生の筋ジス研究班に、23年から木村円先生の研究班に参加させていただいており、秋田や東北地方でのRemudyの患者登録促進のための活動をしています。具体的には、患者登録に関するアンケートを行ったり、研究会や学会でその結果を発表したりすることによって、患者さんや医師に対して情報を発信しています。平成24年の東北6県での調査では、神経内科医/小児神経科医の44%がRemudyについて少なくとも聞いたことはあると回答していました。平成21年に秋田県で行った同様の調査では、Remudyについて知っていた医師は7%でしたので、着実に知られるようになってきているなあと感じています。しかし、デュシェンヌ型/ベッカー型/縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの患者さん約200人のうち、約半数しか遺伝子診断が確定しておらず、17%しか登録されていないということもわかり、まだ不十分だなとも感じています。

Remudyは、多くの患者さんが登録されることで、より意味のある力を持ったものになるのだと思います。みなさまには、周囲の医者さんや患者さんにお勧めして、登録の輪をひろげていただけたらと思っています。





## GNEミオパチーの治験の現状

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部

西野 一三



### GNE ミオパチーとは

GNE ミオパチーは遠位型ミオパチーの一つで、GNE 遺伝子の変異で起こることが分かっています。日本では縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）、欧米では遺伝性封入体ミオパチー（HIBM）と呼ばれてきた疾患です。この疾患は糖の一種であるシアル酸が体内でできにくくなっていることが原因であり、モデルマウスを用いた研究では、シアル酸またはその前駆体である N-アセチルマンノサミン（ManNAc）を投与することで発症をほぼ完全に抑制できることが分かっています。

### 3つの治験

これまでの研究成果に基づいて、現在、日米で 3 つのラインの治験が行われています。

①単純なシアル酸製剤を用いた方法。これは、安全性評価を目的とした第Ⅰ相試験が 2011 年に東北大学で行われました。安全性に大きな問題がないことを確認できましたが、一方で、十分なシアル酸の血中への移行を確認することができませんでした。②シアル酸の徐放剤を用いた方法。これは、米国のウルトラジェニックス社が 2011 年～2012 年にかけて第Ⅰ相試験を行い安全性とシアル酸の血中濃度の上昇を確認した後、2012 年 5 月からは有効性を評価する第Ⅱ相試験を実施しています。③ManNAc を用いた方法。米国の国立衛生研究所（NIH）が安全性評価のための第Ⅰ相試験を最近実施しました。まだ結果は公表されていませんが、安全性に大きな問題はなかったようです。

### 日米の第Ⅰ相試験の結果の差

ところで、シアル酸を用いた治験の日米の第Ⅰ相試験の結果の差は何によるものなのでしょうか。一つの可能性はシアル酸の測定方法の違いです。

シアル酸には結合体とフリー体があります。製剤になっているのはフリー体ですが、体内のシアル酸の大半は結合体になっています。日本ではこれらを併せた総シアル酸量を測定していましたが、米国ではフリー体だけを測定していました。もう一つは、単純なシアル酸よりも徐放剤の方が血中シアル酸の上昇効果が高いという可能性です。何れが正しいのか、現状では分かりません。

### 日本にとっての最善の選択は？

何れにしても、シアル酸徐放剤を用いた米国での治験が順調に進んでいることから、そのプロトコルに準拠して行うのが最も近道です。そこで、近々東北大学で、徐放剤を用いた日本での安全性試験を行うことになっており、Remudy を通じてその情報の提供を開始したところです。この試験がうまくいけば、近い将来、米国で先行している治験に相乗りする形で、国際共同治験に持っていく可能性が高まります。そうすると日本でも米国とほぼ同時に薬を市場に出せることになります。

## 国立精神・神経医療研究センター（NCNP）リハビリテーション科の紹介

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院 リハビリテーション科 有明 陽佑



初めまして。私は NCNP で理学療法士をしています有明陽佑と申します。

私は NCNP では 2 年目になりますが、以前は総合病院で 4 年間勤務しておりました。当時は難病の患者さんに出会う事は稀でした。何人かの患者さんとの出会いを経て、「きっと患者さんだけでなく、同じく困っているセラピストもたくさんいるはず。自分が難病の世界に飛び込んで、いろんな人に良いことを広めよう！」と一丁前に一念発起して今に至ります。

当科の取り組みには大きく 4 つあります。

①臨床業務（リハビリテーション）、②臨床研究、③治験、④情報発信です。詳細は当院で 9 月から始まる「医療連携ニュース No.11」からの連載記事を参考にして頂ければと思います。

→[http://www.ncnp.go.jp/hospital/region/rentai\\_news.html](http://www.ncnp.go.jp/hospital/region/rentai_news.html)

臨床業務では幼少期から幅広い年齢層の病状の進行に合わせ、患者さんやその家族の人生が豊かになるよう多専門職種の一員として

支援しています。筋疾患患者さんの多くは脊柱の側彎（そくわん）予防のために骨盤前傾位の保持を目的とした長下肢装具や起立台を用いることがあります。呼吸障害が出現する前より胸郭の可動性を十分に引き出し、効果的な咳が維持できるよう最大強制吸気量（MIC）や咳の最大呼気流速（CPF）を測定・訓練しています。また、呼吸障害が進行した場合、非侵襲的人工呼吸器や排痰機器を利用し、生活の質が低下しない支援を実施しています。歩行障害が進行した場合は、リハビリテーション専門医、業者と相談し患者さんに適合する車椅子を作成します。また、作業療法士が中心となり、患者さんやその家族が直接情報共有できる場を提供する「MD クラブ」を定期的に開催しています。具体的な話題として、就労、単身生活、患者会創設等があります。直接参加できない場合もメーリングリストに登録することで情報を得ることができます（詳しくはリハビリテーション科までお問い合わせください）。言語聴覚士は、どのような食形態が良いのか専門的に指導することや食事時の姿勢や飲み込むときの工夫等を行っています。情報発信では各個人がテーマを持って学会発表や論文発表を行ったり、市民公開講座（各地域）や国際交流（中国・韓国）で講演のお手伝いもさせて頂いたりしております。

先日当院で行われた市民公開講座では約 160 名の患者・家族・医療従事者が集まり、私は呼吸リハビリテーションについて講演と実技を交えて発表しました。みなさんとても熱心で発表後も列を作って日頃の悩みやリハビリテーション内容について医療相談をさせて頂き、とても充実した時間を過ごしました。





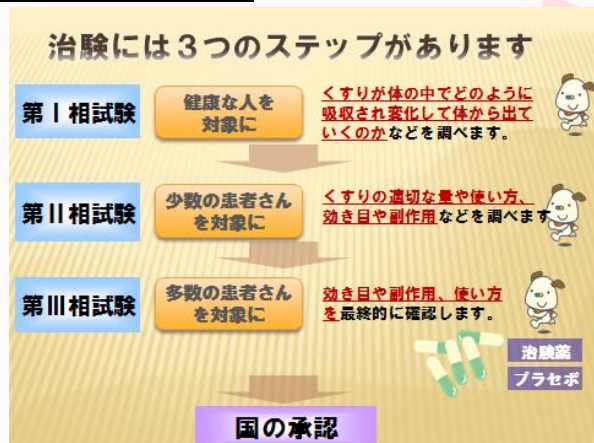
## 治験について:③治験の3つのステップ～第Ⅰ相試験:早期探索的臨床試験～

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院 治験管理室 玉浦 明美

連載  
第三回目

Remudy 通信の読者の皆様、こんにちは！今号でも紹介されていますが、いよいよデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治験が開始されました。前回第2回目の掲載では、「治験の一般的な流れ」に関して、Q&A方式でお伝えしましたが、今回は治験の開発段階の中で、第Ⅰ相試験の「早期探索的臨床試験」を中心に説明し、治験の理解を深めていただきたいと思います。

### 早期探索的臨床試験って何？



治験は、通常3つのステップがあり、順番に各段階で有効性や安全性を確認しながら進められますが、3つの段階の最初の試験である第Ⅰ相試験のなかでも、これまで人に投与されたことはなく初めて人に投与するヒト初回投与試験で、臨床開発の早い段階で実施される試験を「早期探索的臨床試験」といいます。また早期探索的臨床試験は、初期の段階で、少人数の患者さんを対象に、「くすりの候補」の体のなかでの動き（薬物動態）や働き（薬理効果）を調べ、その将来性を検討する試験となります。

なお、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」1)においては、「ヒトに薬物を投与したときのデータをより早く入手することにより、ヒトにおける生理学／薬理学に関するより深い理解や、候補薬物の特性及び疾病に対する適切な治療標的についての知見が得られる場合がある。合理的な早期の探索的アプローチにより、この目的は達成できる。このガイダンスが目的とする早期探索的臨床試験は、第Ⅰ相試験の初期に実施されることを意図しており、限定的なヒトへの暴露で、治療を目的とせず、かつヒトにおける忍容性を求めるものではない。」と説明されています。

1) 薬食審査発 0219 第4号平成22年2月19日の厚生労働省医薬食品局審査管理課長

### 予測される利益と不利益は？

早期探索的臨床試験は、初めて人に対して治験薬の投与を行い薬物動態や薬理効果等の将来性を検討する事を目的としていますので、残念ながらこの試験では治療として利益はありませんが、この治験

薬の今後の開発において欠かせない重要な試験に貢献していただくことになります。

そして不利益として、非臨床試験（動物試験）での治験薬に関する安全性データはありますが、これまで人に投与したことがない為、今回治験薬を使用していただく方々において、有害事象（または副作用）など好ましくないことが起こるかどうか分かりません。

### どのようにくすりの候補の将来性を検討するの？

この試験で使用される治験薬の量は、非臨床試験で得られたデータから、ガイドラインで決められている換算方法を用いて初回投与量が設定されます。そして、治験薬の体のなかでの動きや働きを見るために、治験薬投与後に時間毎の採血を行ったり、24時間心電図を見て心機能に影響がないかを確認したり、筋肉の小片から採取するための筋生検が行われる場合もあります。そのため、入院していただき、医師・看護師の観察下で慎重に治験薬の投与が行われます。そして、投与できる期間も12週間までとガイドラインで決められています。

### 次の治験に参加できるの？

一般的には、A 治験薬の第Ⅱ相試験の治験に参加した場合、その次に開始されるA 治験薬の第Ⅲ相試験の治験には参加できません。次回二重盲検試験について詳しく説明しますが、その理由として第Ⅲ相試験で行われる二重盲検試験では、治験薬以外にプラセボを使用してくすりの効果を検証する為、一度でもA 治験薬を投与したデータがあると、くすりの効果を評価することが出来なくなるからです。

しかし、二重盲検試験の後には、その後治験薬を長期間使用した場合の安全性を確認する試験が組まれている場合があり、その場合は二重盲検試験に参加された患者さんでも、次の長期投与試験に参加できたり、Ⅱ相試験に参加された患者さんでも、長期投与試験に参加できたりする場合があります。

また、治験に参加中は別の治験薬の治験に参加ができない事、参加中の治験が終了または中止した後も別の治験薬の治験に参加したいと思った時は、前に参加した治験から一定期間空けないと別の治験に入れない事などがある場合があります。

### － ま と め －

1. 開発段階およびリスクとベネフィットを理解した上で、治験への参加を決めていただきたい。※他の治療法(他の治験の状況)の情報も重要
2. 早期探索的臨床試験では安全な医療体制の下、慎重に治験薬の投与を行い、安全性および薬物動態や薬理効果等の検討が行われる為、入院が必要となる。

次回第4回は、「治験の3つのステップ～二重盲検試験～」について、お伝えします。

## 編集後記 (独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 竹内実美)

今号は、治験の最新情報、地域病院や中国での取り組みなど、筋ジストロフィー医療に関わる様々なトピックスで構成させて頂きました。

皆さま、いかがでしたか？これからも、読者の皆さまの役に立つ情報を少しでも発信していければ幸いです。また、Remudy 通信で扱ってほしい情報など、ご要望がございましたらお気軽にお寄せ下さい。

現在、DMD のステロイド治療に関するアンケート調査を準備中です。

沢山の患者さん・先生方に調査に御協力頂ければ幸いです。

これから日を追うごとに秋の深まりを感じられるようになります。お風邪など召されぬよう、皆さまお元気にお過ごしください。

原稿を綴って下さった方々へ、改めて御礼申し上げます。(9月末)

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センターTMC  
神経・筋疾患患者登録センター(Remudy)患者情報登録部門

責任者：木村 円

〒187-8551

東京都小平市小川東町 4-1-1 Tel/Fax:042-346-2309(直通)

E-mail : [remudy@ncnp.go.jp](mailto:remudy@ncnp.go.jp)

HP(ホームページ) : <http://www.remudy.jp>