

みなさま、こんにちは。Remudy 事務局の木村円です。年末年始にかけての筋ジストロフィー研究班会議には、たくさんの方にご出席いただき心よりお礼申し上げます。日進月歩の研究の成果を勉強することができ、また多くの方々が協力して筋ジストロフィーの治療を目指して、前向きに取り組んでいらっしゃることを改めて感じました。

2月4日にはRemudyの運営委員会が開かれ、委員の先生方に今後の運営方針や情報開示・提供に関して相相談いたします。Remudyは国立精神・神経医療研究センターの研究開発費によって運営されておりますが、3年間の研究はいったん3月で終了します。来年度も研究開発費によってRemudyを続けていけるように私どもも頑張っています。臨床開発研究の促進と登録者の方への情報提供など当初の目標を達成でき、今後、現在進めている最先端の技術を活かし個人情報の保護を担保するウェブ登録システムを利用し、難治性の希少疾患全般に研究成果を拡大することが、求められる重要な課題の一つとなります。

寒空の下、曇田いの中で冷たい風に耐えて咲く冬ばたんの花をみながら、病氣と闘っていらっしゃる患者・ご家族の皆様、それぞれの立場で一生懸命に努力をされている医療者、研究者の方々のことを考えました。皆様の橋渡しとして、これからも正確・公平・迅速に情報を届けることができるように、皆様に一日も早く治療法を届けることができるように、私たちも全力で頑張っております。



筋ジストロフィー病棟データベースのご紹介

国立病院機構刀根山病院 神経内科・小児神経内科 齊藤 利雄



筋ジストロフィー研究班では、1999年から毎年10月1日の時点での国立病院機構所属26施設と国立精神・神経医療研究センターの合計27施設の筋ジストロフィー医療専門施設の筋ジストロフィー病棟に入院している患者さんの総数、疾患名、年齢、呼吸や栄養などの情報を収集しています。

これら全国27施設の毎年の入院患者さんの総数は、2,100～2,200名で、うち七割程度が筋ジストロフィーの患者さん、その他は神経難病を中心とする様々な疾患の患者さんです。入院患者さんのうち最も入院数が多いのはDuchenne型筋ジストロフィーの患者さんで、2013年の調査では七百数十名でした。その次は筋強直性ジストロフィーの患者さんで、毎年の入院患者さん数は四百名弱です。情報収集当初からDuchenne型筋ジストロフィーの患者さんの入院数は徐々に減少してきており、筋萎縮性側索硬化症などの神経難病の患者さんの割合が徐々に増えつつあります。

図1) Duchenne型筋ジストロフィー患者さんの呼吸状態の経年的変化

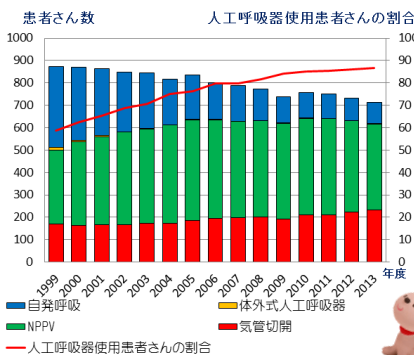


図1) 入院患者さんの数は減少してきていますが、人工呼吸を行う患者さんの割合は増えています。

図2) Duchenne型筋ジストロフィー患者さんの栄養管理方法の経年的変化

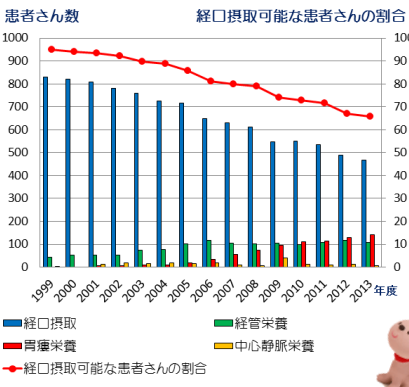


図2) 胃瘻栄養の患者さんの数は徐々に増加しています。

また、筋ジストロフィー医療専門施設といっても、地域ごとに施設の担う役割が違いますので、入院患者さんの内訳は施設によって様々で、Duchenne型の患者さんが多い施設もありますし、筋強直性ジストロフィーの患者さんが中心の施設もあります。

筋ジストロフィー病棟に入院している患者さんの平均年齢は徐々に上昇してきています。1999年調査での平均年齢は36.6歳でしたが、2013年には46歳を越えています。人工呼吸療法を行っている患者さんの割合、経管栄養・胃瘻栄養を行う患者さんの割合も徐々に増えています。図1にはDuchenne型筋ジストロフィー患者さんの呼吸状態の年ごとの変化を、図2には栄養管理方法の変化を示しています。Duchenne型筋ジストロフィー患者さんでは、人工呼吸器使用の患者さんの占める割合が90%になろうとしています。

神経難病の成人患者さんの入院数が増えてきていることも影響して、高齢化が進む筋ジストロフィー病棟ですが、40歳を迎えられたDuchenne型筋ジストロフィーの患者さんも、現在、全国で100名を越しており、筋ジストロフィー病棟の高齢化に一役買っています。高齢化、医療依存度の増加は、決してマイナスイメージでなく、人工呼吸療法の積極的導入や心不全治療、栄養管理など全国の筋ジストロフィー医療専門施設が行ってきた集学的医療の結果でもあります。長く生きられる患者さんがたくさんいらっしゃることは、筋ジストロフィー医療を担ってきた我々にとって、とても励みになります。筋ジストロフィー患者さんに対する遺伝子治療も現実のものとなってきている昨今ですが、喜ばしいことに、昔では考えられなかった「Duchenne型筋ジストロフィー高齢者」に対する治療的課題を検討すべき時期にも来ています。

Remudyでは、遺伝子治療を念頭に置いた若年患者さんの情報を中心に、筋ジストロフィー病棟データベースでは、筋ジストロフィー医療専門施設が行ってきた集学的医療をつくる患者さんの情報を中心に、ともに筋ジストロフィー医療の情報源として、車の両輪のごとく、今後も展開できればと考えています。

国立病院機構刀根山病院ホームページ

<http://www.toneyama-hosp.jp/>





GNE ミオパチーの治験について

東北大学病院 神経内科 加藤 昌昭

GNE ミオパチーと治験について

GNE ミオパチーは遠位型ミオパチーの一つで、日本で縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) と呼ばれている疾患です (Remudy 通信 第 8 号 森まどか先生の記事)。GNE 遺伝子は、糖の一種であるシアル酸を合成する酵素の遺伝子で、この遺伝子の異常により患者さんの体内ではシアル酸ができにくくなっていることが病気の原因であり、モデル動物を用いた研究では、シアル酸を投与することで発症を抑制できることが分かっています (Remudy 通信 9 号 西野一三先生の記事)。

これまでに、GNE ミオパチーに対する治験としては、2011 年に東北大学でシアル酸製剤を用いた第 I 相試験 (安全性、薬物動態をみるための治験) が行われました。この試験では、安全性に大きな問題がないことを確認できましたが、シアル酸の血中濃度の十分な上昇が確認できませんでした。

この日本での治験とは別に、米国で 2011 年~2012 年にかけて、シアル酸の徐放剤を用いた第 I 相試験が行われました。日本の治験と異なっている点としては、薬剤を徐放剤にしていること、血中シアル酸の測定方法が異なる点があり、こちらの試験では安全性と血中濃度の上昇が確認され、2012 年から第 II 相 (少人数で効果を確認する治験) が現在実施されております。

シアル酸徐放剤を用いた治験が米国で順調に進行していることから、日本でもこの薬剤がなるべく早く使用できるようにするために、今回日本でそのプロトコルに準じた第 I 相試験が東北大学で行われることになりました。

GNE ミオパチーの治験概略

治験は 2013 年 10 月から開始しております。対象者は GNE ミオパチーと遺伝子診断されている 20 歳~40 歳の患者さんです。治験は 2 段階に分かれており、第 1 段階は薬剤を一日 (1 回あるいか 3 回) 内服して、副作用の確認と血中濃度の測定を行います。第 2 段階では 1 週間連続で内服して、副作用と

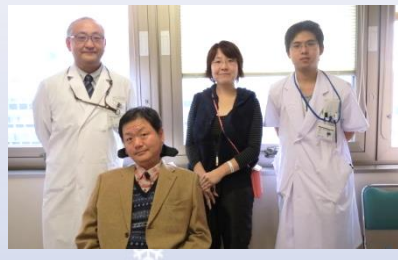
血中濃度測定を行います。参加予定人数は第 1 段階が 6 名、第 2 段階が 3 名の累計 9 名です。

実際の治験実施で大変なことは、なんといっても患者さんに参加してもらえないといけな点です。一般的な薬剤の第 I 相試験の場合、健常者で行うことも多いのですが、今回の治験では健常者では薬剤投与による変化を確認できないことから、患者さんに参加してもらえないといけません。そのために、参加患者さんには仕事や学校を休んで東北仙台まで来ていただき、約 1 週間 (第 2 段階では 2 週間) の入院と、一日最多で 10 数回の採血、採尿、食事制限をお願いしています。

治験に参加される患者さんについては、Remudy の登録者の方だけでなく、主治医先生、遠位型ミオパチー患者会 (PADM) に協力いただき、参加応募いただいています。たくさんの患者さんから参加応募をいただいておりますが、患者さん本人から参加表明いただいたものの、移動や入院生活、検査が難しいこと等からお断りさせていただいた方もいます。

GNE ミオパチー治験の現状

治験開始から 3 ヶ月の 2014 年 1 月現在、数名の患者さんが第 1 段階を終えました。今後、第 1 段階があと数名、そして第 2 段階へと進んでいく予定です。これまでのところ、薬剤に伴う有害事象、副作用、合併症は認められておらず、順調に推移しています。この治験が順調に進むことが、その後の第 II、III 相試験にもつながり、患者さんに一日でも早く薬剤が届けられるよ



うにと、頑張ってもらいます。今後ともよろしくをお願いします。

(写真一番左、加藤 Dr)

東北大学病院 神経内科 ホームページ

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/>

SIRT1 活性化薬による筋ジストロフィーの治療の試み

札幌医科大学医学部薬理学講座 堀尾 嘉幸

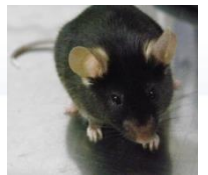
私たちは長寿遺伝子産物 SIRT1 の研究をしています。長寿遺伝子というのは酵母 (パンやお酒を作るときに使うあの酵母です) の寿命を延ばす働きがあることで命名されたもので、人にも 7 種類あってまとめてサーチュインとも呼ばれています。その中の 1 つが SIRT1 です。世界中でこの十年あまりの間に精力的に研究が展開されてその幅広い働きが解明されていく中で、SIRT1 には細胞死を防ぐという働きがあることがわかりました。さらに、ブドウや赤ワインに含まれているポリフェノールの 1 つレスベラトロールが SIRT1 を活性化することがわかりました。

私たちは遺伝的に心不全をおこしてしまうハムスター (TO-2 ハムスター: 右の写真) を用いた研究から、レスベラトロールが SIRT1 を活性化して酸化ストレスによる細胞死を抑え、このハムスターの心肥大を抑制して寿命を延ばすことを見出しました。

(Tanno ら J.Biol.Chem. 285, 8375, 2010)。



この実験で心不全のモデル動物として用いた TO-2 ハムスターは δ -サルコグリカンという蛋白質に変異を持ち、心不全を起こしてしまいます。 δ -サルコグリカンはジストロフィンなどと一緒にジストロフィン複合体を作り、細胞の外側と細胞内の骨格であるアクチンをつなぐ働きをしています。そこで、ひょっとしてジストロフィンの変異にもレスベラトロールが効くのではないかと考えて、ジストロフィン変異を持つ *mdx* マウス (下の写真) にレスベラトロールを経口投与してみました。この時の実験では血中のクレアチンキナーゼの値は低下しなかったのですが、骨格筋の減少が有意に抑制され、心筋細胞の肥大もレスベラトロールにより抑えられました。また、骨格筋と心筋の線維化が抑制され、レスベラトロールは劇的ではないもののある程度の効果を *mdx* マウスに発揮することを観察しました。(Hori ら J.Pharmacol.Exp.Ther. 338, 784, 2011; Kuno ら J.Biol.Chem. 288, 5963, 2013)。現在は筋ジストロフィーへのレスベラトロールの働きをさらに詳しく調べています。



札幌医科大学医学部薬理学講座ホームページ

<http://web.sapmed.ac.jp/pharmacology/>

「患者さんの生活」編

(独)国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科臨床研究生 竹内 芙実

2012年6月～2013年3月までデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者さんご家族に対してアンケート調査を行い、沢山の方にご協力を頂きました。アンケートの質問項目が多く一度で結果をご紹介しきれないので、今回は「患者さんの生活」に関する結果をご紹介したいと思います。

- ◆ 44都道府県、394人の患者さん・ご家族から回答を頂きました。患者さんの年齢は1歳から49歳（平均14歳）でした。（図1）
- ◆ 患者さんの職業をみると、大学生や就職している方もいました。また、歩くことのできる患者さんも車椅子を使用している患者さんも、特別支援学校に通っている方もいれば普通学校に通っている方もいました。（図2、3）
- ◆ 患者さんの生活形態は、家族と同居91%、施設入所6%で、中には一人暮らしの方やパートナーと暮らしている方もいました。（図4）
- ◆ 神経筋疾患の家族会への入会率は全体では42%で、患者さんの年齢別にみると低い年齢層での入会率が低いようでした。（図5）

患者さんやご家族がそれぞれの地域で多様な暮らし方をなさっていることを伺い知ることができたのは、とても貴重です。アンケートへのご協力、本当にありがとうございました。

臨床試験の情報

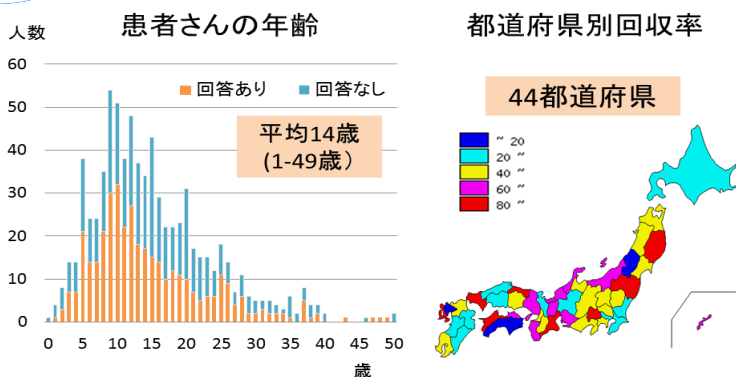
Remedy ウェブサイトお知らせのページをぜひご覧ください

エクソン51スキッピング薬の開発に関するニュースの続報をお知らせしました。昨年公表されたGSK社（Prosensa社）のdrisapersenのフェーズIII試験の結果は残念でしたが、Sarepta Therapeutics社が進めているeteplirsenのフェーズIIb試験の延長試験の結果には希望が持たれます。ヨーロッパではエクソン45スキップ薬（PRO045）のフェーズIIb試験のリクルートも始まっています。日本でもエクソン53スキップ薬（NS065/NCNP01）の早期探索試験が順調に進み、またRemedy通信7号、8号でお知らせしたストップコドンのリードスルー薬のフェーズII試験も順調に進んでおります。国際的にはPTC Therapeutics社によってアタルレンのフェーズIII試験が進行中です。また血管拡張薬、ユートロフィン発現調節薬（Q&A参照）など、様々な治療薬の開発が進んできています。また医療機器や理学療法による介入試験の情報もClinicalTrials.govにあがっています。

Remedy ウェブサイトでは臨床研究の情報を紹介しています。またニュースレターでは国際的な情報も発信しています。ウェブサイトから簡単に登録できますのでご利用ください。（文責：木村円）



図1 394回答（回収率54%）



＜ 運動機能の解説 ＞

無症状期：症状なし

歩行可能

初期：歩き方がおかしい。階段は上れる。

後期：歩くことが難しくなり、時々車いすを使用する。

床からの立ち上がり、階段上りできない。

歩行不能

早期：歩くことはできない。

手動の車いすを一人で操作できる。

I期：手動の車いすの使用に不自由がある。

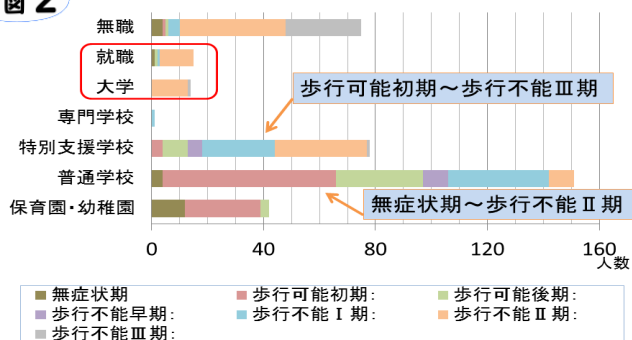
手は口まで持っていける。

II期：電動車いすの操作や手でペンを持つことができる。

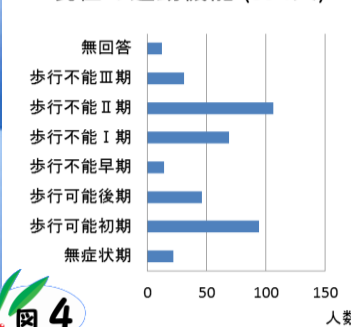
III期：電動車いすを使用する。手を使うことができない。



図2 通学先・職業（運動機能別）



現在の運動機能 (394人)



暮らし方 (394人)

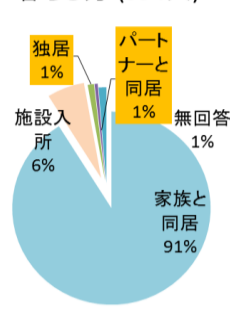


図3 通学・通勤手段

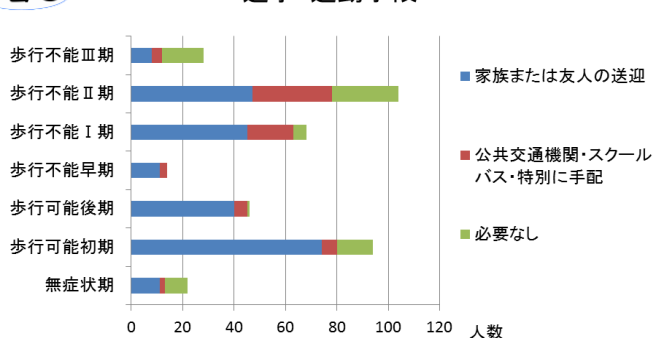


図4

患者さん年齢別の家族会入会率

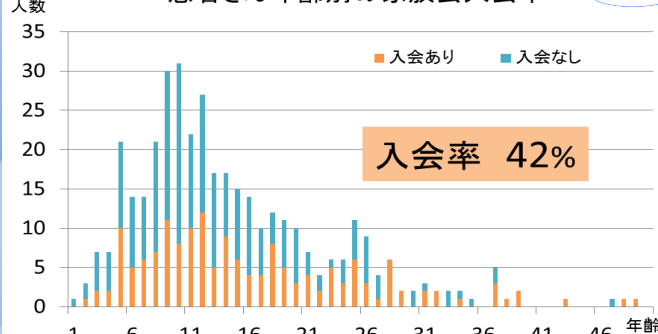


図5



治験について：④ 治験の3つのステップ～二重盲検試験～

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究・治験推進室 玉浦 明美

前回は「早期探索的臨床試験について」お伝えしましたが、連載4回目となる今回は、治験の3つのステップの中でも、最終ステップで行われる二重盲検試験について、分かりやすくお伝えしていきます。



二重盲検試験って何？

くすりの効果や副作用を正しく評価するため、治験薬とプラセボ（見た目が一緒でくすりの成分が入っていないくすり、偽薬とも言います）の両方を使い、治験の結果を比べます。また、市販されている薬と治験薬の効果を比べたり、適切なくすりの使い方を調べるために治験薬の量を比べたりすることもあります。これらは、先入観を持たずに効果や副作用を評価するためで、こうした治験の進め方を「二重盲検試験」といい、一般的な治験の実施方法です。

二重盲検試験はどのように行われるの？

治験に参加していただいた人を2つのグループに分け、1つのグループには治験薬、もう一つのグループにはプラセボを服用していただきます。どちらのグループに入るかは無作為（誰の意図も入らないように）に割り当てられ、患者さんも担当医師も他の医療スタッフにも誰にも選ぶことは出来ませんし、どちらのグループかを知ること出来ません。ただし、医学的に緊急性があり、安全を確保する必要がある場合には、担当医師は、どちらのグループかをすぐに知ることができるようになっています。

また、どちらのグループだったかは治験に参加した全ての患者さんが治験を終了した後、お知らせすることが出来ます。

症状が悪化した時、不安や副作用により途中で治験の参加をやめたいと思った時は、いつでも中止の申し出ができるの？

できます。治験中は通常診療よりも、より慎重に診察や検査を行っていきませんが、患者さんやご家族の中止の申し出は勿論、担当医師も症状の悪化や他の治療が必要と判断した場合は、治験を中止して必要となる治療を行います。



プラセボだった人は、治験薬を試すことはできないの？

二重盲検試験の後には治験薬を長期間投与した時の安全性を確認する治験が行われることが多いです。そのため、二重盲検試験に参加した患者さんがそのまま長期投与試験に参加できるような治験の場合、プラセボだった患者さんでも必ず治験薬を試すことが出来る場合があります。しかし、治験によっては二重盲検試験のみで終わってしまう場合や、長期投与試験も薬が承認販売されるまでではなく、1年間で終了する場合があります。



担当医師から治験のお話があった場合、今回の治験薬の開発段階がどのステップ（段階）なのか？治験の説明書を読んでいただき、分からないことは遠慮なく担当医師またはCRCに聞くこと、治験参加のメリット・デメリットを理解した上で、慎重に治験への参加を決めることが大切であると考えます。

最後に、今年はさらなる新薬開発が加速することをCRCとしても期待しています。皆様にも治験についてさらにご理解いただけるような

内容を届けていきたいと思えます。次回は私が担当している「筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク事務局におけるCRCの役割」について、お伝えします。

「治験ってなんだらう?！」第2版
平成24年7月1日社団法人日本医師会治験促進センターより出版



Q：SMT C1100の臨床試験について教えてください

A：デュシェンヌ型筋ジストロフィーではジストロフィンというタンパク質が欠損することで筋肉の細胞が壊れやすくなり、筋力が低下し筋肉が痩せていくことがわかっています。SMT C1100はジストロフィンによく似た蛋白質であるユートロフィンを、筋肉の細胞に普通よりも多く作らせてジストロフィンの代わりに骨格筋細胞の壊れやすさを防ぐ効果があり、治験薬として開発がはじまりました。背景として、オックスフォード大学のDavies教授らのグループの研究結果があります。1998年に筋ジストロフィーモデルマウスの筋細胞ではユートロフィンが普通よりも多くつくられ筋肉の変性を軽減している可能性があること(Nat Med, 1998)、2011年には、筋ジストロフィーモデルマウスにSMT C1100の経口投与を行い、筋肉の病理像や筋力や運動機能が改善することが(PLoS ONE, 2011)示されました。

2012年から、Summit PLC社によってSMT C1100の第1相試験がはじまり、健康な人で血液中の試験薬の有効な濃度が維持され安全に投与できることが確認され、2013年12月からオックスフォード大学でDMDの患者さんへの投与試験がはじまりました。<http://www.summitplc.com>

また2013年6月にはTREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics(TACT, 臨床開発のアドバイスをする専門家委員会)にも相談があり、2014年から欧米でデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者さんを対象とした有効性を検討する第2相試験が開始されるとアナウンスされています。日本での臨床試験の計画に関する情報はまだ明らかではありませんが、将来的にデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療として研究の進展が注目されています。(国立病院機構熊本再春荘病院 神経内科 石崎雅俊)

注) 今回の質問は、筋ジストロフィーの遺伝子治療、ジストロフィン・ユートロフィン二重欠損モデルマウスを使った治療研究に大変詳しい石崎雅俊先生に相談してお答えをいただきました。ありがとうございました。(写真、石崎 Dr)



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
HP(ホームページ) : <http://www.remudy.jp>

Q&A
コーナー