

皆さん、こんにちは。梅雨の晴れ間に紫陽花が美しい季節になりました。今年度初めての Remudy 通信をお届けします。Remudy は新しい研究として再スタートしました。是非、Web サイトもご覧ください。現在はまだ登録の対象になっていない患者さん方からのご要望にも、できる限り努力してお応えしてまいります。では、紙面をお楽しみ下さい。

木村 円 (Remudy 事務局)



デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドラインが出版されました!

国立病院機構刀根山病院 神経内科部長 松村 剛

2014年5月デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドラインが南江堂より出版されました。

これは、一般臨床医の先生が稀少疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者様を診療する際に、本症の抱える多様な医療課題に専門機関とも連携して、適切に対応することを支援する目的で、筋ジストロフィー臨床研究班(小牧班)と日本神経学会、日本小児神経学会が合同で作成したものです。診断から定期検査、リハビリ、ステロイド治療、合併症管理まで幅広い領域をカバーし、多分野の専門家と筋ジストロフィー協会の代表者に参加いただきました。公募による臨床疑問の募集、網羅的文献検索によるエビデンス評価と患者代表者も参加した合議制での推奨採択、研究班や各学会での外部評価・パブリックコメントなどの過程を経て作成された、稀少疾患では本邦初の診療ガイドラインです。

ガイドラインは法律や指針のようなものではなく、医師の裁量を縛るものではありません。また、医療者向けに書かれているため、患者様・御家族が理解しにくい部分もあると思いますが、担当の先生にガイドラインを知っていただき、「Aさんの場合はこの状況によく当てはまるので、この治療を選択しましょう」とか「Bさんの場合は、この点が異なるので違う治療法を選択しましょう」といったふうに、医療者と患者様が相談し納得して治療法を選択するためのツールとして利用いただければありがたいと考えています。本ガイドラインにより一般臨床医の先生方でも本症の診療への垣根が低くなること、どこでも一定のレベルの医療が可能になることを期待しています。また、ガイドラインの作成過程では、未解決の臨床課題が明らかになる効果もありました。こうした課題への臨床研究を促進することで医療レベルの向上を図り、次版のガイドラインへ反映させたいと考えます。皆様に色々なお願いすることもあると思いますが、ご協力のほどよろしくお願いいたします。



ガイドラインは法律や指針のようなものではなく、医師の裁量を縛るものではありません。また、医療者向けに書かれているため、患者様・御家族が理解しにくい部分もあると思いますが、担当の先生にガイドラインを知っていただき、「Aさんの場合はこの状況によく当てはまるので、この治療を選択しましょう」とか「Bさんの場合は、この点が異なるので違う治療法を選択しましょう」といったふうに、医療者と患者様が相談し納得して治療法を選択するためのツールとして利用いただければありがたいと考えています。本ガイドラインにより一般臨床医の先生方でも本症の診療への垣根が低くなること、どこでも一定のレベルの医療が可能になることを期待しています。また、ガイドラインの作成過程では、未解決の臨床課題が明らかになる効果もありました。こうした課題への臨床研究を促進することで医療レベルの向上を図り、次版のガイドラインへ反映させたいと考えます。皆様に色々なお願いすることもあると思いますが、ご協力のほどよろしくお願いいたします。



iPS細胞を用いた筋疾患に対する治療法開発研究

京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) 臨床応用研究部門 講師 櫻井 英俊



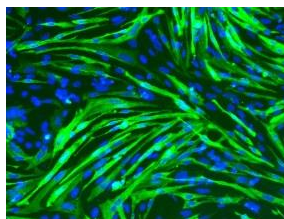
Remudy 通信をご覧の皆さん、こんにちは。京都大学 iPS 細胞研究所の櫻井です。私たちは iPS 細胞を使って、筋疾患に対する新規治療法の開発研究を行っています。新規治療法開発に向けた研究戦略は大きく2つあります。1つは皆さんも耳にすることがある「再生医療」による治療法です。もう一つは、筋疾患患者さんから作製された iPS 細胞を用いた「病態研究・創薬」による治療法です。

まず再生医療による治療法開発では、細胞移植により治療ができないかどうかを研究しています。マウスモデルにおいて、大人の筋肉に存在する幹細胞(筋サテライト細胞)を移植すると、筋ジストロフィーマウスの筋肉を再生し治療効果があることが2005年に示されています。しかし人間の体からこの筋サテライト細胞をたくさん取ってくることは不可能です。そこで我々は、iPS 細胞から筋サテライト細胞と同じ能力を持った細胞を作り出すことを研究しています。これはなかなか難しく、世界でもまだ完全に成功したと言える報告はありません。現在のレベルは、ごくわずかな筋再生を起こすのがやっとです。NCNP の武田伸先生のグループなど共同研究体制を構築して、日本代表チームとして筋再生医療研究を進めていきます。



櫻井 英俊 先生

次に病態再現・創薬研究についてです。iPS 細胞を使って、どうやって薬を作るのか?と思われる方も多いと思います。我々は筋疾患患者さんの協力のもと、患者さんから iPS 細胞を作成し、患者さん由来 iPS 細胞から筋肉細胞を大量に作り出すことに成功しています。



▲ヒト iPS 細胞から誘導された筋肉細胞(黄緑部分)

この患者さん由来の筋肉細胞で、病気が進行するのと同じ状態を作り出せば、なぜ進行するのか?といった病態を明らかにすることが可能です。また、さまざまな化合物(薬の候補になる化学物質)を患者さん由来の筋肉細胞に投与し、「病気の進行が止められる」化合物を探し出すことができれば、それは将来治療薬になる可能性があります。つまり iPS 細胞が患者さんに成り代わって病気の状態を再現することで、病気の原因解明や創薬に応用することができるのです。我々は昨年、三好型ミオパチー患者さん由来の iPS 細胞を用いて、その病態を再現することに成功しました。それ以外にもデュシェンヌ型やベッカー型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどでは患者さんのご協力が得られ、すでに多くの iPS 細胞が作成され病態研究を進めています。また、特に先天性ミオパチーの中には、原因の遺伝子は明らかになっているものの、なぜ筋肉が弱ってしまうのか病態が分からない疾患が多く存在します。これらの疾患についても病態解明に向け、患者さん由来の iPS 細胞を樹立しています。

また、さまざまな化合物(薬の候補になる化学物質)を患者さん由来の筋肉細胞に投与し、「病気の進行が止められる」化合物を探し出すことができれば、それは将来治療薬になる可能性があります。つまり iPS 細胞が患者さんに成り代わって病気の状態を再現することで、病気の原因解明や創薬に応用することができるのです。我々は昨年、三好型ミオパチー患者さん由来の iPS 細胞を用いて、その病態を再現することに成功しました。それ以外にもデュシェンヌ型やベッカー型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどでは患者さんのご協力が得られ、すでに多くの iPS 細胞が作成され病態研究を進めています。また、特に先天性ミオパチーの中には、原因の遺伝子は明らかになっているものの、なぜ筋肉が弱ってしまうのか病態が分からない疾患が多く存在します。これらの疾患についても病態解明に向け、患者さん由来の iPS 細胞を樹立しています。

iPS 細胞を用いた研究が応用に達するにはまだまだ時間がかかります。しかし非常に大きな可能性を持った細胞であるので、たゆまず研究を続けていきます。

京都大学 iPS 細胞研究所ホームページ
CiRA (サイラ)



<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/>



エクソン・スキップ治療の臨床試験の現状について



(独)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
 遺伝子疾患治療研究部 永田 哲也



今回はデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の治療として期待されているエクソン・スキップ治療の臨床試験の現状について説明します。

エクソン 51 スキップ

エクソン・スキップの標的エクソンとして最初に臨床試験の対象となったのはエクソン 51 です。エクソン 51 スキップは図 1 が示す通り最も対象患者が多いエクソンです。2006 年には Prosensa 社がオランダで人工核酸 2'-O-メチルでエクソン 51 に対するアンチセンス核酸 drisapersen を合成し、ヒトの前脛骨筋に筋肉内投与し、また 2007 年からは Sarepta 社がイギリスで人工核酸モルフォリノを用いたエクソン 51 に対するアンチセンス核酸 eteplirsen で筋肉内投与を行い、両者ともジストロフィンの発現を確認しています。その後、Prosensa 社は GSK 社と提携して有効な用量を決める第 2 相試験を実施後、治験薬の有効性を検証する為に皮下投与(6mg/kg)による長期投与(48 週間)で全世界で 186 名を対象とした第 3 相試験を 2010 年 12 月から開始しました。昨年末に公表された結果では、有効性を判断する主要な評価項目である 6 分間歩行(6MWT)では、残念ながら治験薬投与群で有意な改善を認めませんでした。しかしながら、年齢層を分けて行われた解析では、7 歳以下では、有意ではないものの 6MWT において 21m の歩行距離延

長効果が認められました(7 歳以上では 7m)。血清 CK 値の低下以外は、副次評価項目においても投与群で有意な改善は認めていません。Prosensa 社は、他の第 2 相試験の結果と合わせて解析を行っており今後、単独で試験計画を再検討して再投与を検討中です。一方、eteplirsen ですが、Sarepta 社は、2012 年から 30 mg/kg、50 mg/kg で 24 週間の第 2 相臨床試験を実施しました。現在は、長期安全性・有効性を検証する試験として継続されています。48 週の時点で、投与期間に比例してジストロフィンの発現は増加し、6MWT においては有意な改善が認められています。投与症例数はまだまだ少ないですが、今後の開発に期待が持てます。

エクソン 44 スキップ

エクソン 44 スキップは、図 1 に示す通りの欠失変異が対象となります。欧米や日本の報告でも、対象患者は 4 番目に多いと報告されています。現在 Prosensa 社が PRO044 (2'-O-メチル)の臨床試験を 2009 年に開始しています。皮下投与と静脈内投与で 5 週間の投与で実施され、皮下投与では 13 例中 6 例で、静脈投与では 8 例 6 例でジストロフィンの発現が認められています。静脈投与での 6~9mg/kg が効果的な投与量であり、安全性では特に重篤な副作用は認めていません。2014 年の後半より延長試験が行われる予定です。

エクソン 45 スキップ

2013 年よりエクソン 45 に対するエクソン・スキップの臨床試験が、Prosensa 社に PRO045(2'-O-メチル)を用いて開始されています。現在も臨床試験が継続中です。また日本国内でも、2013 年 2 月に第一三共株式会社が ENA (2'-O,4'-C-Ethylenebridged Nucleic Acids)を用いたエクソン 45 スキップ治療薬の開発を発表しています。

エクソン 53 スキップ

エクソン 53 スキップ対象患者は欧米や日本国内の報告でも、DMD の変異の中では対象患者が 3 番目に多いと考えられています。(図 1) 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 DMD 治療薬 NS-065/NCNP-01 を用いて、2013 年 6 月より、医師主導で早期探索的臨床試験を開始しています。本治療薬はモルフォリノであり、現在、静脈内投与で実施しています。また同じく 2013 年に Prosensa 社が臨床試験(PRO053)を開始しています。こちらもエクソン 44 と同じく皮下投与と静脈内投与の両方で実施中です。

1.DMD 変異型に対するエクソン・スキップの適応性

対象エクソン	修復可能なエクソン欠失パターン	変異全体に占める割合 (%)	
		Leiden	Remedy
51	45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52, 52-63	13	10.7
45	12-44, 18-44, 44, 46-47, 46-48, 46-49, 46-51, 46-53, 46-55	8.1	9.1
53	43-52, 45-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, 52	7.7	8.8
44	14-43, 19-43, 30-43, 35-43, 36-43, 40-43, 42-43, 45, 45-54	6.2	4.7
46	21-45, 45, 47-54, 47-56	4	3.1
52	51, 53, 53-55	4	2.9
50	51, 51-53, 51-55	4	2.3
43	44, 44-47, 44-49, 44-51	3	2.8

1. Aartsma-Rus A., Hum Mutat., 2009
 2. Remedy, NCNP

2.DMD に対するエクソン・スキップ治療薬の治験の状況

治療薬名	Drisapersen	Eteplirsen	PRO044	PRO045	NS-065/ NCNP-01	PRO053
実施機関	GlaxoSmithKline/ Prosensa Therapeutics社	Sarepta Therapeutics社	Prosensa Therapeutics社	Prosensa Therapeutics社	国立精神・神経医療研究センター/ 日本新薬	Prosensa Therapeutics社
実施場所	全世界	米国	欧州	欧州	日本	欧州
対象エクソン	51	51	44	45	53	53
Phase	III	IIb	I/II	I/II	I	I/II
治験開始	2006年	2007年	2009年	2013年	2013年	2013年
投与経路	皮下注	静注	皮下注/静注	皮下注	静注	皮下注/静注
有効性	6分間歩行距離でプラセボに対して有意な改善なし	用量依存性のジストロフィン発現の増加、6分間歩行距離での改善	ジストロフィンの発現を確認	未報告	未報告	未報告
Clinical Trials. gov Identifier:	NCT01254019	NCT01396239	NCT01037309	NCT01826474	NCT02081625	NCT01957059

その他のエクソン

現在、臨床試験が行われている対象エクソンは図 2 のとおりですが、これ以外にも Prosensa 社ではエクソン 52 や 55 (PRO052/PRO055)が Sarepta 社でもエクソン 45 や 53(SRP-4045/SRP-4053)に対しての治療が開発予定のようです。

DMD は稀少疾患であり、臨床的な評価が難しい面がありますが、国内外で、多くの臨床試験が進行中であり、また計画されています。

筋強直性ジストロフィー患者登録の準備状況について

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 高橋 正紀



ジストロフィン異常症（デュシェンヌ型やベッカー型筋ジストロフィー）、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV)、福山型筋ジストロフィーの患者登録が順調に進んでいます。現在、新たに「筋強直性ジストロフィー」の患者登録を大阪大、Remudy、国立病院機構のグループが共同で準備中ですので御紹介いたします。



筋強直性ジストロフィーは、10万人に8人程と成人で最も多い遺伝性筋疾患で、全国で約1万人の患者さんがいると推定されています。病気のメカニズムが最近かなり解明されたことから、治療に向けた研究が急速に進んでおります。実際にいくつかの海外製薬メーカーは新薬を開発しており、一社は治験を開始したところです。

このような背景から、治療研究を促進し臨床試験・治験を円滑に行うことを目的に患者登録を開始します。フランス、アメリカ(ロチェスター)など世界各地で先行する筋強直性ジストロフィー登録と

国際的に協調して、匿名化された登録情報は広く利用されることを想定しています。

さらに目的はそれのみにとどまりません。筋強直性ジストロフィーは、筋肉以外の様々な臓器にも症状が現れる多臓器疾患です。これらの合併症治療の標準化が不十分なことも、本症の医療管理における課題の一つです。今回、登録していただく情報から、患者さんが困っておられる症状や、受けておられる治療の効果を分析することで、最適な医療管理の方法を明らかにしていこうと、刀根山病院の松村先生をはじめとする国立病院機構の各病院の先生達との臨床研究に活用することも計画しています。

筋強直性ジストロフィーの登録はこれまでと少し異なり、大阪大とRemudyが共同で行って参ります。患者さんが登録用紙をお送りいただく事務局は大阪大です。データはRemudyのサーバに保存されます。大阪大としては初めてのことで木村円先生をはじめとする、国立精神・神経医療研究センターの皆様にもいろいろと教えていただきながら準備を進めております。また、登録用紙の記載に書き誤りなどおかしなところがないかなどをチェックするキュレーターの業務は、全国の専門家の先生方にも参加していただくことになっております。

患者登録の開始は本年夏を予定しております。その際には、Remudyのホームページ等よりご案内させていただきます。主治医の先生方には新たな登録で御面倒に思われるかもしれませんが、

何卒よろしくお願ひいたします。



大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 ホームページ
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/neurol/myweb6/Top>

遺伝子解析部門のご紹介

(独)国立精神・神経医療研究センター Remudy 遺伝子解析部門 三橋 里美



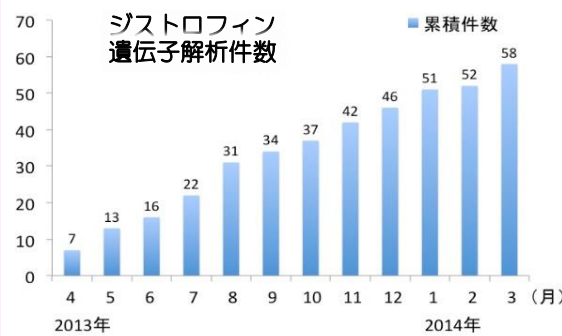
こんにちは。今年度から、林田起子先生からRemudyの遺伝子解析部門の担当を引き継ぎました三橋と申します。

「遺伝子解析部門」は、Remudy登録の流れのなかで、遺伝子の「シークエンス解析」を行っている部門です。遺伝子の情報は、4種類の文字で構成された長い暗号で書かれています。たとえば、ジストロフィンの場合、1万数千個の文字で書かれています。それを一文字一文字読み取っていく技術がシークエンス解析です。現在のところ、私の他に後藤・小山の3名で解析を行っています。最近では、「次世代シークエンス」とよばれる新しい技術も導入しはじめています。

遺伝子解析部門は、みなさまのお役に立てるよう、一生懸命がんばってまいりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

さて、少し私の紹介もさせていただきます。私は、遺伝子の情報の違いが、筋肉の機能にどう影響を与えるのか、どうやって病気を引き起こすのかということに興味を持って研究してきました。アメリカのボストンに留学中に、ジストロフィンを初めて同定した遺伝学者 Kunkel 先生のお仕事に接し、遺伝子解析の重要性を学びました。今後も、病気の診断と治療技術開発に役立つような研究をしたいと思っています。

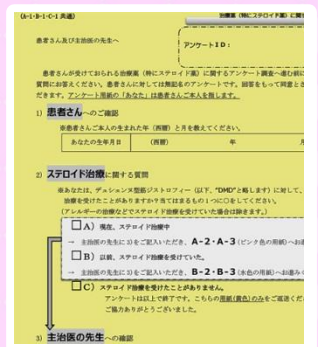
今後とも、宜しくお願いいたします。



ステロイド治療に関するアンケート調査

昨年の12月から、5歳から20歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の登録者の方に、ステロイド治療に関するアンケート調査を実施中です。(対象となる方にはアンケート用紙を送付しております)5月末現在、640人中263人の御回答を頂いております。本当にありがとうございます。

実施期間は6月末頃を予定しております。回答が済んでいない方はお早めにお願ひいたします。



[Remudy]ホームページ内
 →[サイトマップ]→[アンケート]



治験について:⑤筋ジストロフィー臨床試験ネットワークの活動とCRCの役割

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 臨床研究支援部 臨床研究推進部 玉浦 明美

連載
第五回目

皆様、こんにちは！臨床研究コーディネーター（CRC）の玉浦です。早いものでこのコーナーも2013年1月から連載を開始し、第五回目の掲載となりました。Remudy事務局の木村先生から、私の記事が好評と聞き大変嬉しく、ますます皆様の役に立つ内容をお届けしたいと思う限りです。

今回は研究治験・治験をさらに促進・加速させるために発足した、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク（Muscular dystrophy clinical trial network：MDCTN）の昨年度の活動報告とCRCの役割についてお伝えしていきます。

MDCTNは、全国の筋ジストロフィーなどの神経筋疾患の専門医およびその医療機関が加盟するネットワークです。臨床研究・治験が開始される時に、参加を希望される患者さんが出来る限りご自宅から近い医療機関で治験に参加していただけるよう、加盟施設間で情報共有等を行い、効率的かつ迅速に治験・臨床研究等が実施できる連携体制の構築を行っています。2014年4月末現在、全国31施設の国立病院機構および大学病院等が加盟しました。MDCTNの構成は、加盟施設とネットワークの運営、活動方針を決定する運営委員会および運営・管理に係る事務を行う事務局にて構成されています。

事務局スタッフは医師・CRC・事務で構成され、①年度毎の施設調査（疾患別患者数・医療機関の体制）の取りまとめ、②患者登録制度との連携、③ホームページや外部への広報活動、④製薬会社や研究者からの相談窓口を行っています。昨年度、事務局では施設調査により加盟施設における全体患者数を発表し、またRemudyと連携した医師主導治験の患者リクルート支援を2件、製薬会社が治験を開始する前に医療機関を選定する際の調査の一括受け入れを受託し、MDCTNの活動を関連学会やホームページ等で広報を行いました。

そこで事務局のCRCは、治験や臨床研究が開始された時に、疾患登録の段階で今回の試験の対象となる方や治験情報を知り対象となるか等の問い合わせに対して、①電話で正確な治験・研究情報を伝え参加の基準に該当しているかの聞き取りを行う、②治験や研究の説明文書を郵送、また了解後に主治医宛にも治験・研究情報を郵送、④必要に応じて担当医と事務局医師との間で病状の詳細を確認、⑤患者さん・ご家族が近くの医療機関に受診できるように調整を図る、以上の業務を行っています。このように、CRCは患者さん・ご家族が、治験薬と治験に参加する期間や方法を理解し、ご家族でよく検討していただき、円滑に治験・臨床研究を実施している医療機関を紹介し安心して受診していただけるように、患者さん・ご家族・医療機関の橋渡しを行っています。

MDCTNは、全国初の患者登録と連携した臨床試験ネットワークとして活動を開始しましたが、当センターは他の希少疾患・難病のモデルとして、また当センターの精神疾患の治験・臨床研究にも展開していくことが使命であると考えます。



次回は、「治験参加のメリット・デメリット」について、治験参加に伴う通院や入院を中心にお伝えします。

筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク

Muscular Dystrophy Clinical Trial Network



医師・研究者
コメディカル
患者・家族
社会・患者会
製薬企業、規制当局

Multidisciplinary collaboration
集学的連携



事務局メンバーとして左から、尾方先生、重盛さん、小牧先生、清水先生、玉浦、木村先生、で活動を始めました。



【Q&A コーナー】

GNE ミオパチー (DMRV) の患者さんから、お問い合わせを頂きました。

Q：(日本で) 治験は始まっていますか？

A：はい。東北大学で実施されています。詳しくはRemudyのウェブサイトのお知らせ(2013年10月7日)をご覧ください。またClinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>) もご覧になってください。米国で行われている臨床試験の情報が紹介されています。

Q：Remudyに登録するメリットと、登録する場合に必要な検査について教えてください

A：Remudyを通じて、患者さんの数や症状を研究者に伝え研究開発を推進します。登録者向けには、臨床研究や医療に関する情報をお知らせしています。登録に際しては、GNE 遺伝子検査が必要です。Remudyのウェブサイト登録についての詳細をみることができます。
<http://www.remudy.jp/dmrv/> をご覧ください。

DMD 患者さんの主治医の先生から、お問い合わせを頂きました。

Q：遺伝子診断『保険診療でできるMLPA法』について、取扱い検査会社と提出法を教えてください。

A：大手検査会社にて取り扱いがあります。先生の病院で取引のある検査会社にご相談ください。

Remudyのウェブサイトも是非ご覧ください。(随時更新中) 文字数の都合で掲載できなかった情報を見ることができます。

[【Remudy】ホームページ内→【お問い合わせ】](#)

新しくRemudyのスタッフが加わりました！

『少しでも皆様のお役に立てるように頑張ります。(佐々木)』

※今回のイラストはしりとりになっています。

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>