

療育研修会

福岡県 支部

◆テーマ ここまで来ている研究 ～筋ジス治療の動向～

講師 荒畑 創

福山型筋ジストロフィーの病態解明や治療薬開発についてと

その他の治療薬の成果等についてお話ししていただきました。

まず、治験については、薬の開発から臨床開発等の基本的な事を

お話しされ、治験の流れが詳しくわかりました。

福山型筋ジストロフィーの発症についてのメカニズムや

現在の福山型の治験についても詳しくお話しされました。

また、治験のお話しだけでなく、脊髄性筋萎縮症や

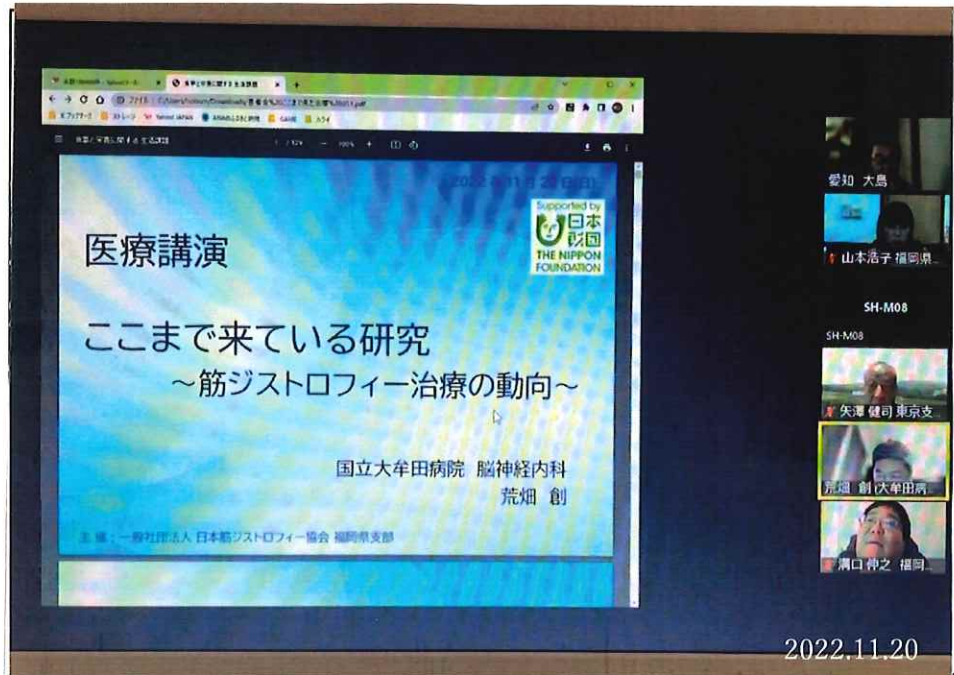
デュシャンヌ型等の治療薬の投与の状況、成果も実際の写真等で

話してくださり、希望がみえてくるものでした。

療育研修会実施状況

福岡県 支部 参加数 18 名

実施場所 オンライン会議システムZOOM



実施を終えて（感想等）

参加者の感想等、必ず記入して下さい。

・ 資料がわかりやすく、また先生のお話も聞きやすく拝聴させて頂きました。

・ 12歳になる福山型の子を持つ親です。治療薬に対する期待はもちろんありますが、日々の生活を工夫しながら、体調に合わせてストレッチなどしながら今まで通り楽しく一日一日大事に過ごしていければと思います。

・ 治療薬の成果がみえて希望が持てました。

・ とてもわかりやすかったです。
特に治験については、とても勉強になりました。

・ 医学は日々進歩していることを感じました。

・ 講演、ありがとうございました。
これからも頑張っていこうと思える講演でした。

・ 治療薬の投与が大変なことがわかった。
血管が細くて針が入りにくい自分にとっては毎週は結構つらいものがあると感じた。

・ 治療薬の成果が出ていて凄いなと思いました。



2022年11月20日(日)

Supported by
日本財団
THE NIPPON FOUNDATION

医療講演

ここまで来ている研究 ～筋ジストロフィー治療の動向～

国立大牟田病院 脳神経内科
荒畑 創

主催：一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 福岡県支部

本発表内の写真はご本人の承諾を得て使用しております。
開示すべきCOI関係にある企業等はありません。
治験の情報は、公開情報のみを使用しています。

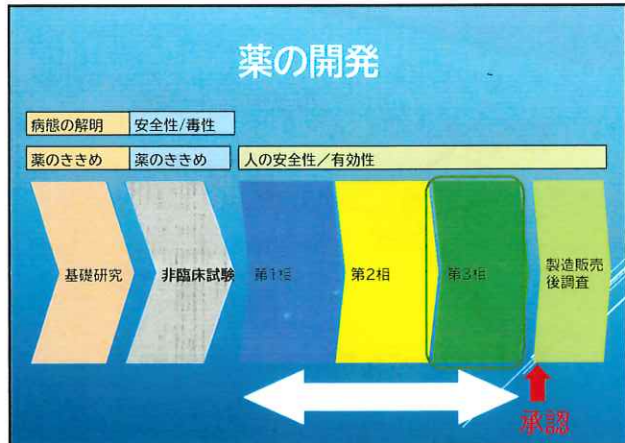
本日の内容

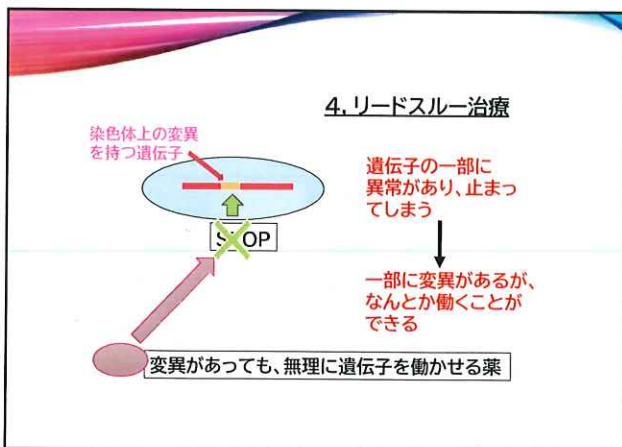
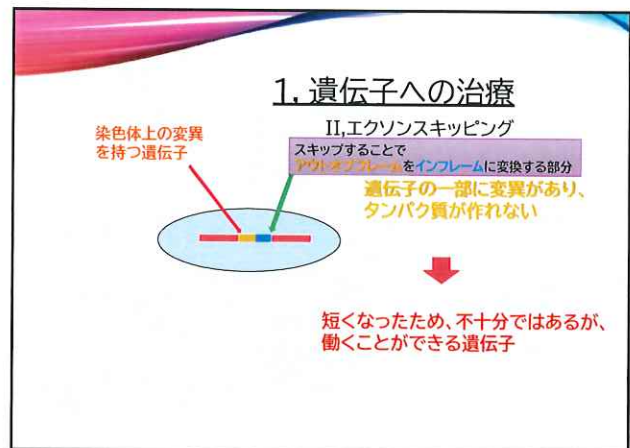
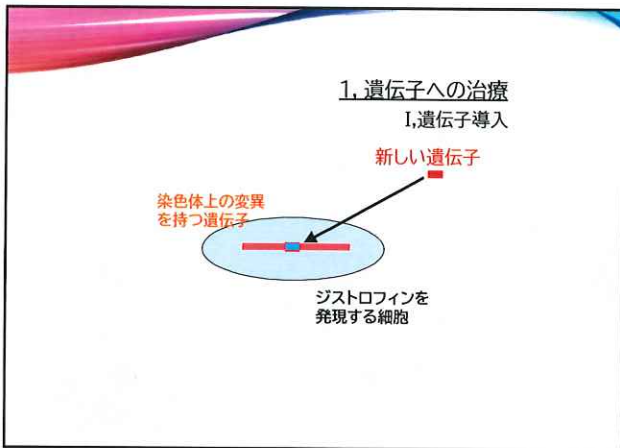
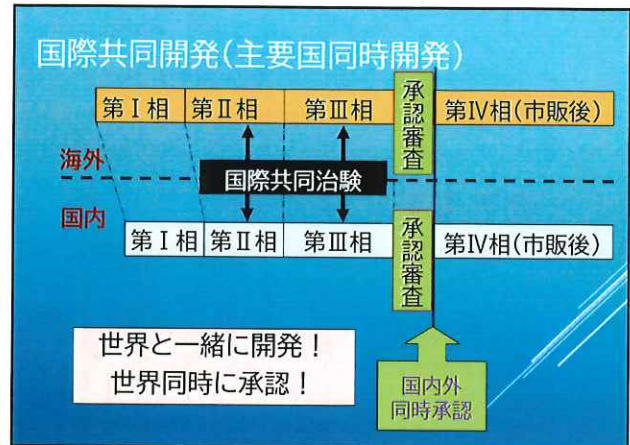
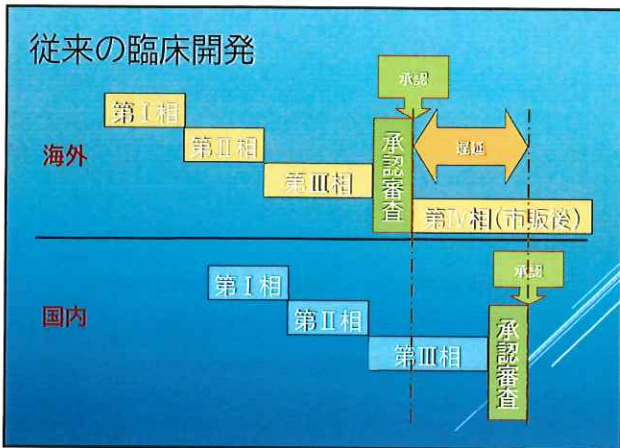
- ▶ 福山型筋ジストロフィーの病態解明や治療薬開発について
- ▶ その他の治療薬の成果 等
- ▶ 質疑応答

本日の内容

- ▶ 福山型筋ジストロフィーの病態解明や治療薬開発について
- ▶ その他の治療薬の成果、その他の治験について 等
- ▶ 質疑応答

治験についての基本的なことがら





治験について、本日 何回か出てきます

福山型の治験について簡単に示しますと

▶福山型筋ジストロフィーの病態解明や治療薬開発について

- 現在行われている治験は、2020年4月より2023年3月、東京大学医学部附属病院にて実施されている。
- 現時点では毒性の有無を含めた評価をしている段階、第1/2相試験である。

https://saken.hi.ac.jp/taipark/kakushi/#06_01_20230220

少し中身を、わかりやすく

- ▶筋ジストロフィーに関する病気の問題についてあわせて、分かりやすくお話を

筋ジストロフィー治療の理解へのながれ

1, どのように筋ジストロフィーが発症?

2, どのように筋ジストロフィーが悪化?

筋ジストロフィー治療の理解へのながれ

1, どのように筋ジストロフィーが発症?
→ 遺伝子を治療。

2, どのように筋ジストロフィーが悪化?
→ これをおさえこむ。

筋ジストロフィー治療の理解へのながれ

1, どのように筋ジストロフィーが発症?
→ 遺伝子を治療。

→ 代用の方法で筋肉を増やす。

↳ 今回の福山型の治験

2, どのように筋ジストロフィーが悪化?
→ これをおさえこむ。(ステロイド等)

→ 代用の方法で筋肉を増やす。
今回の福山型の治験

どんなこと？

簡単にですが理解いただくために

筋細胞と、筋ジストロフィーの原因

筋肉細胞がこわれることが、筋ジストロフィーの原因

とっきを染めると細胞膜にそって、色がつく

様々なとっきが、細胞膜にある

筋細胞と、筋ジストロフィーの原因

筋肉細胞がこわれることが、筋ジストロフィーの原因

とっきは、細胞内・外を連結。いくつかの部品を使い安定させている

様々なとっきが、細胞膜にある

どのように筋ジストロフィーが発症？

とっきは、細胞内・外を連結。いくつかの部品を使い安定させている

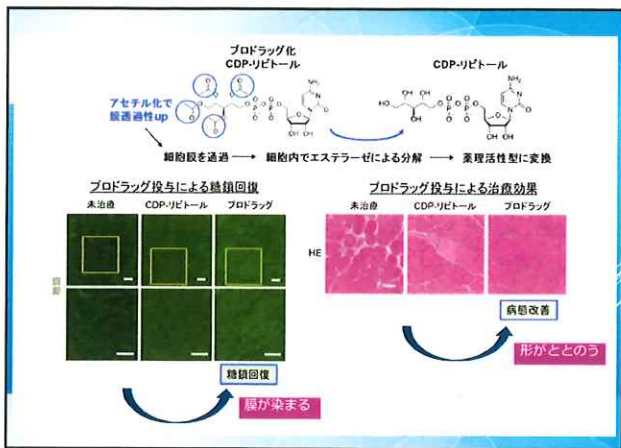
細胞の外

細胞の中

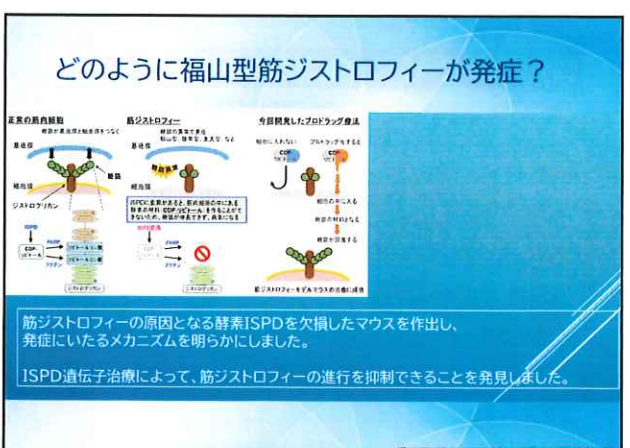
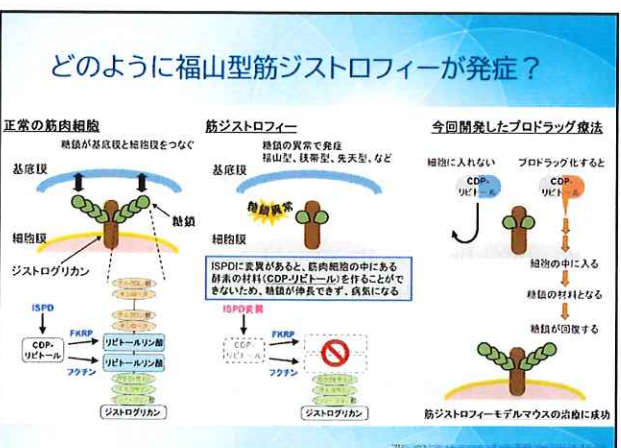
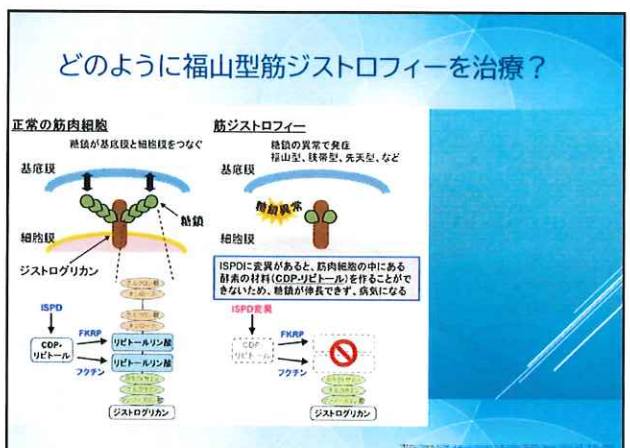
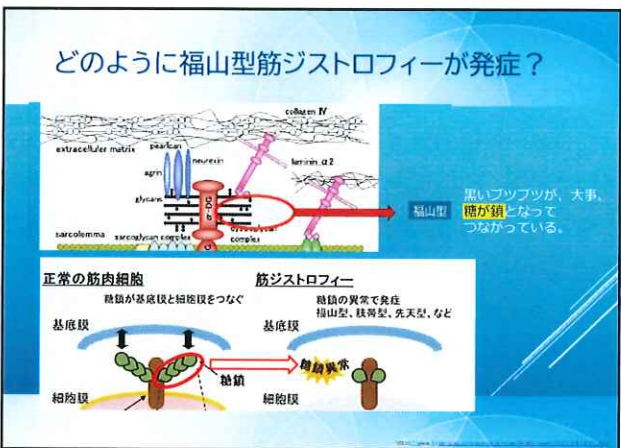
どのように筋ジストロフィーが発症？

ここで名前のついている、各々の部品(蛋白・糖)が筋肉細胞をささえている。一つでも、問題が生じると筋ジストロフィーの原因となる。

どのように筋ジストロフィーが発症？



福山型の治験について、もう少し簡単に



どのように福山型筋ジストロフィーを治療？

筋ジストロフィーの原因となる酵素ISPDを欠損したマウスを作成し、発症にいたるメカニズムを明らかにしました。

ISPD遺伝子治療によって、筋ジストロフィーの進行を抑制できることを発見しました。

CDP-リビトールという新しい材料をプロドラッグ化、モデルマウスの治療に成功しました。

CDP-ribitol produg treatment ameliorates ISPD-deficient muscular dystrophy mouse model

どのように福山型筋ジストロフィーを治療？

実際の治験について

どのように福山型筋ジストロフィーを治療？

実際の治験について

KAKEN 更新日: 2022-07-01

福山型筋ジストロフィー及び類縁疾患のアンチセンス核酸、糖鎖補充、AAV治療開発と病態解明

研究課題/領域番号	22H02026
研究種別	基礎研究
配分区分	標準型
応募区分	一般
審査区分	研究費100万円未満の公募型競争的資金
研究機関	慶応義塾大学
研究代表者	中野 隆夫 (慶応義塾大学 医学部) (0292-2221)
研究分担者	山本 悠太 (慶応義塾大学 医学部) (0292-2221) 山本 悠太 (慶応義塾大学 医学部) (0292-2221)
研究開始(予定)	2022-04-01 - 2024-03-31
研究進捗ステータス	募集期間満了
総額(注)	45,370万円(標準額) 34,000万円(総額) 15,470万円 2022年度 12,200万円(標準額) 9,400万円(総額) 2,800万円 2023年度 15,700万円(標準額) 12,100万円(総額) 6,600万円 2024年度 17,470万円(標準額) 14,500万円(総額) 6,070万円

キーワード: NS-035, AAV, 糖鎖補充, 筋ジストロフィー

研究実施地の研究の概要: NS-035のGLP前臨床試験を完了させた。組織移行性など薬物動態には問題がなく、やや高い腎毒性が認められ、改善方法を検討した。

KAKEN 更新日: 2022-07-01

福山型筋ジストロフィー及び類縁疾患のアンチセンス核酸、糖鎖補充、AAV治療開発と病態解明

研究課題/領域番号	22H02026
研究種別	基礎研究
配分区分	標準型
応募区分	一般
審査区分	研究費100万円未満の公募型競争的資金
研究機関	慶応義塾大学
研究代表者	中野 隆夫 (慶応義塾大学 医学部) (0292-2221)
研究分担者	山本 悠太 (慶応義塾大学 医学部) (0292-2221) 山本 悠太 (慶応義塾大学 医学部) (0292-2221)
研究開始(予定)	2022-04-01 - 2024-03-31
研究進捗ステータス	募集期間満了
総額(注)	45,370万円(標準額) 34,000万円(総額) 15,470万円 2022年度 12,200万円(標準額) 9,400万円(総額) 2,800万円 2023年度 15,700万円(標準額) 12,100万円(総額) 6,600万円 2024年度 17,470万円(標準額) 14,500万円(総額) 6,070万円

キーワード: NS-035, AAV, 糖鎖補充, 筋ジストロフィー

研究実施地の研究の概要: NS-035のGLP前臨床試験を完了させた。組織移行性など薬物動態には問題がなく、やや高い腎毒性が認められ、改善方法を検討した。

臨床研究情報ポータルサイト

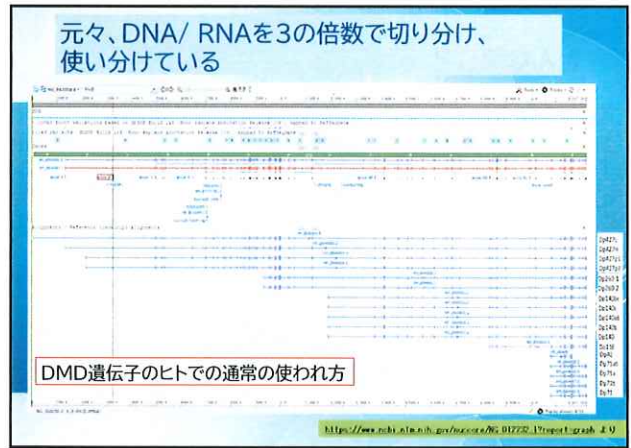
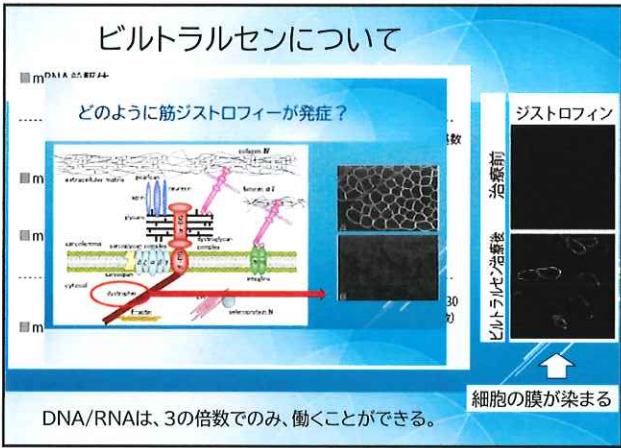
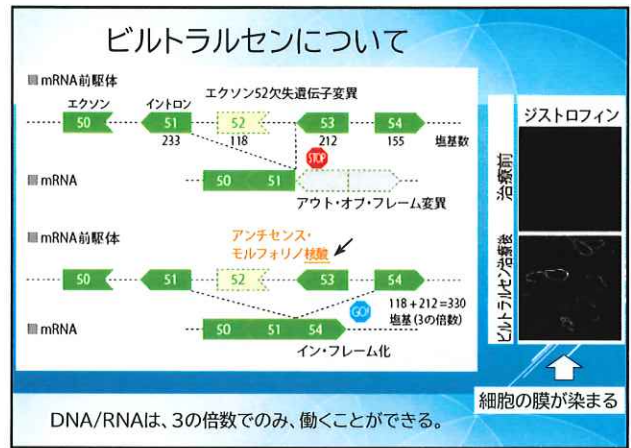
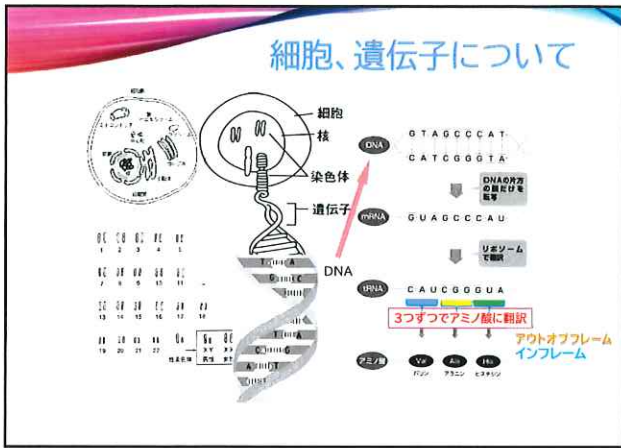
更新日: 2022年5月25日 | 2021年8月16日

ISPD遺伝子治療

福山型先天性筋ジストロフィー患者を対象としたNS-035の多施設共同第1相臨床試験

研究種別	臨床前臨床試験
対象疾患	福山型先天性筋ジストロフィー
試験種別	第1相試験
試験種別(予定)	第1相試験
試験実施地	12
試験実施機関	
研究代表者	
研究機関	

年齢(下限)	5
年齢(上限)	10
性別	男女両方
選択基準	
除外基準	



Neurology

Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in duchenne dystrophy dogs

Journal of Neurology, Volume 351, Issue 8, pages 1687-1694, June 2018

File Name	Format	Size	Description
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	887b	Supplemental Figure 1
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	2767b	Supplemental Figure 2
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	2511b	Supplemental Figure 3
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	2475b	Supplemental Figure 4
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	2515b	Supplemental Table 1
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	2750b	Supplemental Table 2
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	2193b	Supplemental Table 3
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	2423b	Supplemental Table 4
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	2127b	Supplemental Table 5
ANA_21827_0m_Supfig1.tif	TIF	53b	Supplemental Table 6: DMD dog with two dogs muted



応用・効率的な方法も検討されている

The Effectiveness and Value of Deflazacort and Exon-Skipping Therapies for the Management of Duchenne Muscular Dystrophy

A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's
New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council

Foluso Agbolola, MBBS, MPH, Grace A. Lin, MD, MAS, Noemi Fluetsch, MPH, Surrey M. Walton, PhD,
David M. Rind, MD, MSc, and Steven D. Pearson, MD, MSc

Vol. 26, No. 4 April 2020 JGIM: Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy

デフラザコートと エクソンスキッピングの併用について

実際の投与について

どんな感じ？



6 用法及び用量
通常、ピモリタラセンとして8kg/kgを週1回、1時間かけて静脈内投与する。

内容量 250mg, 5mL

大体、体重3Kgあたり 1本

30kgで 10本
45kgで 15本

これを週に1回、1時間かける
学校は？

1本 約 9万円
10本 約 90万円
15本 約180万円



体重3kg	1本	約 9万円	薬物量 5ml
30kg	10本	約 90万円	50ml
45kg	15本	約 135万円	75ml

点滴を毎週は、非常に困難。
抱っこが困難。
頻回の採血もなかなか難しい。



写真及び動画は患者本人の許可を得て撮影しています。

毎日の点滴が痛くて、何度も針を刺されるのがいや。
やめたい

何か、方法はない？

CVポートについて (皮下埋め込み型ポート)

100円玉くらいの大きさ

薬液の流れ

中心静脈

鎖骨下静脈

上腕部

尺側皮静脈

鼠径部

大腿静脈

腹部

CVポートについて (皮下埋め込み型ポート)

- 投薬が長期にわたる。がん治療などより長い。通常の使用では、数年の使用。
- 進行性の閉塞、狭窄、血栓の減少。CVポートの維持、設置部位の維持が難しい。成人・小児の方のCVポートが移動してしまう。
- 国内ビュルアルセン投与でのCVポート使用例が無いわけではない(赤池ら2021, 9歳, 等)。今後、症例の集積が望ましい。

10歳以下	17例	35歳
15歳以上75歳未満		
心臓の位置		
リハビリテーション		
その他の治療		
看護士による管理		

森川知彦ら(2013年)は、栄養目的でのCVポートの抜去までの平均中央値 213日、1年未満。回。

山口 圭三ら(2011年)は、抗がん剤でのCVポートの平均留置期間は944日と報告。2.58年。回。

井出真人ら(2013年)は、上腕でのCVポートは、中央値は160日と報告。

ビルテブソについて、その他

使用上の注意点について、

添付文書では

8. 重要な基本的注意

**8.1 本剤の投与は、本剤にアレルギー反応を示す患者に禁忌(禁忌)と見做すこと。また、本剤の投与は、本剤の投与による副作用(副作用)の発現(発現)を抑制する効果(効果)を期待して行うこと。在宅投与を行う場合には、これらの医師との連携のもとで行うこと。

2. 本剤投与によりβ2ミクログロブリン増加及びNAG増加が認められ、非臨床試験においても腎臓への影響が認められているため、本剤投与中は定期的な腎機能検査を行うこと。[9.2 参照]、[15.2.1 参照]

3. 略

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者 本剤の投与が適宜であることが不明。[8.2 参照]

ビルテブソは、エクソン 53 番のスキップ、他の患者さんでは？

2022年3月17日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

報道関係者各位

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 (NS-089/NCNP-02) の
医師主導治験 (First In Human 試験) の成果を発表

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (東京都小平市、理事長：中込和幸、以下、NCNP) は、日本新薬株式会社 (本社：京都市、社長：中井亨、以下、日本新薬) と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 (以下、DMD) 治療薬 (NS-089/NCNP-02) を用いた医師主導治験 (First In Human 試験) の成果を、2022年3月13日～16日 (米国時間) で開催の Muscular Dystrophy Association カンファレンスで発表しました。

2022年3月17日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

報道関係者各位

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 (NS-089/NCNP-02) の
医師主導治験 (First In Human 試験) の成果を発表

本治験は、NCNP 病院と鹿児島大学病院で6例のDMD患者さんに対して行われ、主要評価項目である安全性の他、NS-089/NCNP-02 投与後の薬物動態、ジストロフィンタンパク質の発現確認、運動機能評価等の有効性について検討を行いました。

NS-089/NCNP-02 の投与により、コホート1 (40 mg/kg 投与群) では平均 10.27%、コホート2 (80 mg/kg 投与群) では平均 15.79%のジストロフィンタンパク質の発現の回復が認められました。また、ノース・スター歩行能力評価スコアを含め、運動機能の維持又は改善傾向が示唆されました。これらの結果から本剤は、DMD に対する治療効果が期待されます。

2022年3月17日
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

報道関係者各位

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 (NS-089/NCNP-02) の
医師主導治験 (First In Human 試験) の成果を発表

NS-089/NCNP-02はエクソン 10を対象としています。

エクソン・スキップ治療の概念図

健康者
mRNA前駆体
エクソン 43 44 45 46 → 43 44 45 46

エクソン45欠失変異を有するDMD患者
核酸医薬を用いたエクソン44スキップ
アウト・オフフレームジストロフィン消失

核酸医薬
インフレームジストロフィン発現回復

ここで、気がつかれた方もいる
と思います

どのように福山型筋ジストロフィーを治療？

CDP-β1001という
創薬材料を
アトランティック
エクスプレッサーを用いた治療に
成功しました。

DNA/RNAiは、3の倍数でのみ、働くことができる。

デュシェンヌ型では、一つ一つの薬を、
一つ一つ治療をしている。
1種類で最大9%の患者で使用可能。

どのように福山型筋ジストロフィーを治療？

CDP-β1001という
創薬材料を
アトランティック
エクスプレッサーを用いた治療に
成功しました。

DNA/RNAiは、3の倍数でのみ、働くことができる。

デュシェンヌ型では、一つ一つの薬を、
一つ一つ治療をしている。
1種類で最大9%の患者で使用可能。

福山型では、一つの薬で、
ほぼ100%の患者で使用可能。

DMDの治験、他には？

JRCT
治験研究管理・公開システム

AAV9によるミニジストロフィン導入

研究の種別	治験	試験のフェーズ	3
治験の区分	第1相試験	試験実施者	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
治験番号	JCR181221	試験状況	募集中
治験開始日	2021/04/22	募集期間の種別	4週
治験終了日		研究名	なし
研究名称	AAV9によるミニジストロフィン導入試験 (AAV9-MIN)	研究責任 (代表) 医師の氏名	高橋 健介
研究責任 (代表) 医師の氏名	高橋 健介	研究責任 (代表) 医師の所属施設	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
研究責任 (代表) 医師の所属施設	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	研究 実施の国	日本

https://chpcr.net/ja/clinical-trials-registry/NCT04281455
https://crct.nishinoh.com/ja/detail/um7trialid=JCR12051210011

図2 各種ウイルスへの遺伝子導入法の比較

Vectors	Naked DNA / Lipid-DNA	Retrovirus	Lentivirus	Adenovirus	Adeno-associated virus (AAV)
Genomes	Plasmid DNA / Oligonucleotide	RNA	RNA	dsDNA	ssDNA
Insertion site	1. Limited	7.5 kb	7.5 kb	35 kb	1.3 kb
Route of delivery	Ex vivo or in vivo	Ex vivo	Ex vivo	Ex vivo or in vivo	Ex vivo or in vivo
Genetic toxins in transduced cells	Episomal	Integrated	Integrated	Episomal	Episomal (AAV depends on DNA)
Delivery into non-dividing cells	Yes (Low efficiency)	No	Yes	Yes	Yes
Expression period of gene	Short	Short	Long	Short	Long
Immunogenicity	Low to none	Low	Low	Extensive	Low
Safety	None	Immortal mutagenesis*	Immortal mutagenesis*	Immunogenic response, Toxicity	Immunogenic response
Preparation method	Easy to scale up	Easy to scale up	Difficult to purify	Easy to scale up	Difficult to scale up

• 1回入れれば、ウイルスなので追加の薬は不要
• 元々の遺伝子が大きく、ウイルスに入らない

Full-length dystrophin: ABD1 [1-24] CR CT
Mild BMD dystrophin: ABD1 [1-2] CR CT
Micro-dystrophin: ABD1 [1-2] CR

1. 試験等の実施体制に関する事項及び試験者を行う施設が承認されていること

(1) 試験者の氏名
(2) 試験責任医師等に関する事項
(3) その他の試験等に関する事項
(4) 多施設共同試験等に関する試験責任医師等に関する事項など

多施設共同試験の該当の有無

試験責任医師の連絡先

氏名 / Name	e-Read番号	所属機関 (実施医療機関) / Affiliation
片岡 浩一 / Hirokazu Katagawa	00000001	Hiroga College of Medicine, Kagoshima University

試験責任医師の連絡先

氏名 / Name	e-Read番号	所属機関 (実施医療機関) / Affiliation
片岡 浩一 / Hirokazu Katagawa	00000001	Hiroga College of Medicine, Kagoshima University

試験責任医師の連絡先

氏名 / Name	e-Read番号	所属機関 (実施医療機関) / Affiliation
片岡 浩一 / Hirokazu Katagawa	00000001	Hiroga College of Medicine, Kagoshima University

臨床研究情報ポータルサイト

臨床研究情報ポータルサイト

登録情報更新日: 2022年04月25日

デュシエン型筋ジストロフィーの治験におけるPPI-06939926の安全性および有用性を評価する第3相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (治験実施計画番号: C3391003)

登録情報

項目	内容
試験ID	JCR022021011
研究員 (Sponsor) 氏名	国立研究開発法人国立遺伝学研究所 遺伝学総合研究センター 遺伝学第一研究室 室長 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一
研究員 (Sponsor) 氏名	国立研究開発法人国立遺伝学研究所 遺伝学総合研究センター 遺伝学第一研究室 室長 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一
研究員 (Sponsor) 氏名	国立研究開発法人国立遺伝学研究所 遺伝学総合研究センター 遺伝学第一研究室 室長 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一
研究員 (Sponsor) 氏名	国立研究開発法人国立遺伝学研究所 遺伝学総合研究センター 遺伝学第一研究室 室長 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一
研究員 (Sponsor) 氏名	国立研究開発法人国立遺伝学研究所 遺伝学総合研究センター 遺伝学第一研究室 室長 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一
研究員 (Sponsor) 氏名	国立研究開発法人国立遺伝学研究所 遺伝学総合研究センター 遺伝学第一研究室 室長 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一
研究員 (Sponsor) 氏名	国立研究開発法人国立遺伝学研究所 遺伝学総合研究センター 遺伝学第一研究室 室長 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一
研究員 (Sponsor) 氏名	国立研究開発法人国立遺伝学研究所 遺伝学総合研究センター 遺伝学第一研究室 室長 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一
研究員 (Sponsor) 氏名	国立研究開発法人国立遺伝学研究所 遺伝学総合研究センター 遺伝学第一研究室 室長 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一 室長補佐 片岡浩一

JRCT

臨床研究情報ポータルサイト

試験ID: JCR022021011

試験名称: PPI-06939926の安全性および有用性を評価する第3相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (治験実施計画番号: C3391003)

試験責任医師: 片岡浩一

試験責任医師の連絡先: 片岡浩一 (e-Read番号: 00000001)

試験責任医師の連絡先: 片岡浩一 (e-Read番号: 00000001)

試験責任医師の連絡先: 片岡浩一 (e-Read番号: 00000001)

ナンセンス変異?

遺伝子コード (DNA)

TTT	Phe	TCT	Ser	TAT	Tyr	TGT	Cys
TTC	Phe	TCC	Ser	TAC	Tyr	TGC	Cys
TTA	Leu	TCA	Ser	TAA	ストップ	TGA	ストップ
TTG	Leu	TCG	Ser	TAG	ストップ	TGG	Trp
CTT	Leu	CCT	Pro	CAT	His	CGT	Arg
CTC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
CTA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg
CTG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg
ATT	Ile	ACT	Thr	AAT	Asn	AGT	Ser
ATC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
ATA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
ATG	Met*	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
GTT	Val	GCT	Ala	GAT	Asp	GGT	Gly
GTC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly
GTA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGG	Gly
GTG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly

*遺伝子内にある場合、遺伝子の初めにある場合には、ATG は翻訳の開始を意味する。

結果がでるのは、もうじきです

iyakuSearch 臨床試験情報

試験の概要 / brief summary

項目名 / Item	日本語 / Japanese	英語 / English
試験目的 / Objective	治療 / Treatment	
試験薬剤 / Drug	プレドニゾン / Prednisolone	
試験地域 / Region	日本 / Japan アジア (日本以外) / Asia except Jap 北米 / North America 南米 / South America 欧州 / Europe オセアニア / Oceania	
試験実施国・地域 / countries / regions of recruitment		
試験実施施設 / examination facility	大阪府立総合医療センター、札幌医科大学、国立精神・神経医療研究センター病院、奈良医科大学、京都大学、京都大学医学部附属病院、兵庫医科大学、岡山県立こども病院、東京医科大学、京都大学医学部附属病院	

DMDの話では、最後です

JRCT 臨床研究登録 No. JCRP2017000001

試験の概要 / brief summary

試験目的 / Objective	治療 / Treatment
試験薬剤 / Drug	プレドニゾン / Prednisolone
試験地域 / Region	日本 / Japan アジア (日本以外) / Asia except Jap 北米 / North America 南米 / South America 欧州 / Europe オセアニア / Oceania
試験実施国・地域 / countries / regions of recruitment	
試験実施施設 / examination facility	大阪府立総合医療センター、札幌医科大学、国立精神・神経医療研究センター病院、奈良医科大学、京都大学、京都大学医学部附属病院、兵庫医科大学、岡山県立こども病院、東京医科大学、京都大学医学部附属病院

2. どのように筋ジストロフィーが悪化?
→ これをおさえ込む。(ステロイド等)

筋強直性ジストロフィーの治験について

筋強直性ジストロフィー患者さんの様々な合併症

- ▶ 神経系 痙攣(神経伝達障害)、認知症、性格変化、過敏症、先天性知的障害
- ▶ 眼 白内障、網膜変性症、眼圧低下、眼筋下垂、眼筋運動障害、斜視が少なくない
- ▶ 耳 聴覚性聴覚
- ▶ 皮膚 青年性頭、歯齦増生、石灰化皮膚腫
- ▶ 消化器 嚥食、咀嚼障害、胃下垂、胃拡張、イレウス、巨大結腸症、便秘、胆石、脂肪肝
- ▶ 呼吸器 肺気腫、呼吸器運動障害、嚥下不全症
- ▶ 循環器 心拍増速、心不全、動脈硬化症
- ▶ 内分泌・代謝 耐糖能障害、糖尿病、高脂血症、男性不育(精液減少)、高頻度の泌尿生殖器障害、早期閉経
- ▶ 免疫系 低付シマロポリリン血症
- ▶ 骨格系 筋力低下、筋萎縮、筋萎縮性骨、後縦韌帯骨化、関節腔内、副鼻腔拡大化
- ▶ 腫瘍 種々の悪性良性腫瘍を発生、女性には子宮筋腫が極めて多い

筋強直性ジストロフィーは、2種類ある

筋強直性ジストロフィー1型: DMPK遺伝子におけるCTGの長い繰り返し配列
筋強直性ジストロフィー2型: CNBP遺伝子におけるCCTGの長い繰り返し配列

筋強直性ジストロフィーの遺伝子変異

1型
DMPK 遺伝子構造: 転写開始、5'非翻訳領域、イントロン、エクソン、3'非翻訳領域、(CTG)₅₀₋₆₅₀₀、転写終始

2型
CNBP 遺伝子構造: 転写開始、5'非翻訳領域、イントロン、エクソン、3'非翻訳領域、(CCTG)₇₅₋₁₁₀₀₀、転写終始

筋強直性ジストロフィーの治験について

試験名	試験薬剤	試験地域	試験実施施設
EXPANSION	EXPANSION	アジア	大阪府立総合医療センター
YDyne	YDyne	アジア	大阪府立総合医療センター
neubase	neubase	アジア	大阪府立総合医療センター
ARTIEX	ARTIEX	アジア	大阪府立総合医療センター
IONIS	IONIS	アジア	大阪府立総合医療センター
ELCANA	ELCANA	アジア	大阪府立総合医療センター
CENETHON	CENETHON	アジア	大阪府立総合医療センター
DESIGN	DESIGN	アジア	大阪府立総合医療センター
TRIPLET	TRIPLET	アジア	大阪府立総合医療センター
PeppGen	PeppGen	アジア	大阪府立総合医療センター

<https://da-family.net/research/>

筋強直性ジストロフィーの治験について

治験名/治験番号	治験薬名	フェーズ	治験実施状況	治験実施地	治験実施機関
AMO Pharma	AM024 (エキソスライム)	筋強直性ジストロフィー患者 (遺伝子変異: G1A:塩基置換)	進行中	大阪府	大阪大学
大塚製薬	MYD-0124 (ミドリシロイシ)	筋強直性ジストロフィー患者 (遺伝子変異)	進行中	大阪府	大阪大学
Andry Bioscience	AVD-1001	筋強直性ジストロフィー患者 (遺伝子変異)	進行中	大阪府	大阪大学
Expans Therapeutics	EXPANSION DS-01	筋強直性ジストロフィー患者 (遺伝子変異)	進行中	大阪府	大阪大学

<https://dm-family.net/research/>

臨床研究情報ポータルサイト

最新臨床研究情報 2022年9月12日 最終更新日 2019年10月29日

筋強直性ジストロフィー患者を対象としたMYD-0124の安全性及び有効性を検討する多施設共同フェーズIIb対照二重盲検無作為化比較試験 (遺伝子)

最新情報

試験状況: 試験終了

試験種別: 筋強直性ジストロフィー

試験開始日 (予定日): 2019-11-01

対象年齢: 35

試験実施国: 日本

試験のタイプ: 対照試験

治験の内容: 筋強直性ジストロフィー患者を対象としたMYD-0124の安全性及び有効性を検討する多施設共同フェーズIIb対照二重盲検無作為化比較試験 (遺伝子)

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー FSHDについて

まずは、主治医にお問い合わせを！

- ▶多くの患者さんでは、まだすぐにできません。
- ▶具体的には、
遺伝子検査を2018年以前に行った人は、追加検査が必要。
- ▶もう一つ、準備が必要。

自分は登録できる？

www.ncnp.go.jp/nin/guide/f1/FSHD.html

筋強直性ジストロフィー患者の遺伝子検査の手続き

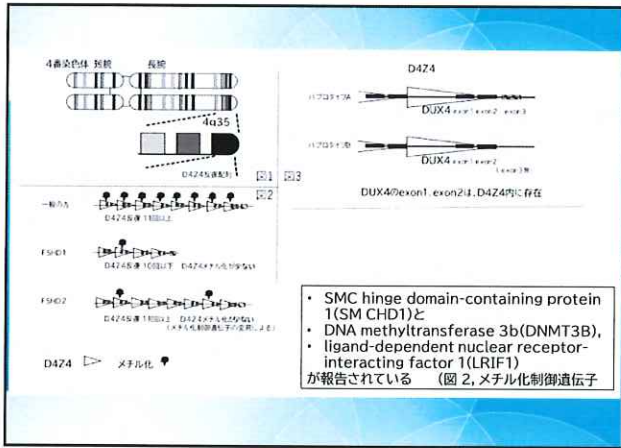
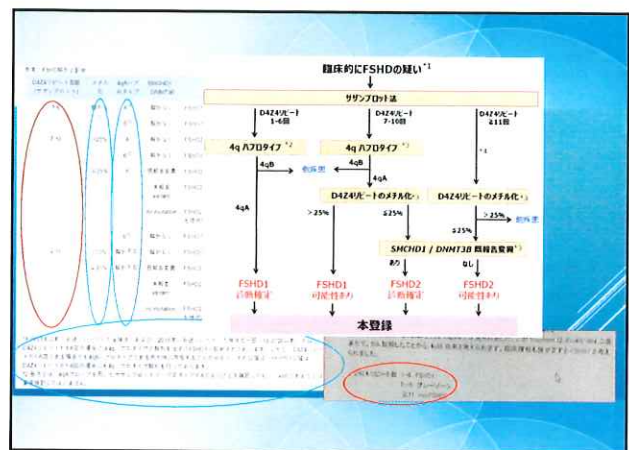
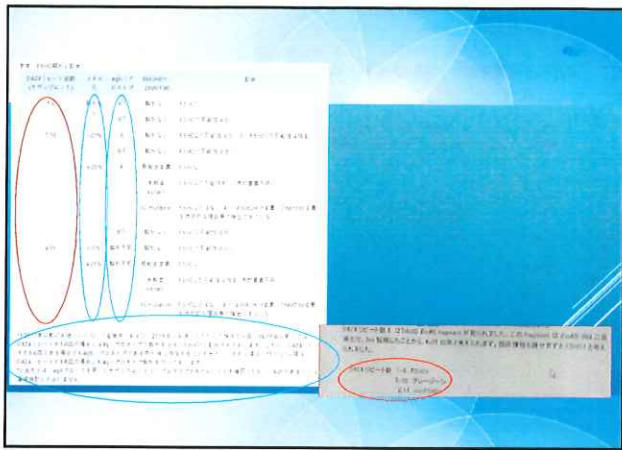
遺伝子検査の手続き

遺伝子検査の手続き

遺伝子検査の手続き

検査項目一覧

検査項目	検査方法	検査期間	検査費用	検査結果
筋強直性ジストロフィー遺伝子検査	PCR法	約2週間	約1万円	陽性/陰性
筋強直性ジストロフィー遺伝子検査 (遺伝子変異)	PCR法	約2週間	約1万円	陽性/陰性
筋強直性ジストロフィー遺伝子検査 (遺伝子変異)	PCR法	約2週間	約1万円	陽性/陰性
筋強直性ジストロフィー遺伝子検査 (遺伝子変異)	PCR法	約2週間	約1万円	陽性/陰性



治験に、失敗はないの？

プレスリリース

GSKとProsenza社
デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象としたフェーズ3臨床試験を開始

<2011年11月19日、英国ロンドン発>

グラノスミススクライム (GSK) と Prosenza 社は、歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の男性患者さんで、エクソスキッピングに反応する変異ジストロフィン遺伝子のある患者さん (最大で DMD 男性患者さんの 13% が該当) を対象とした治療薬 GSK2425491 (GSK2491) のフェーズ3 臨床試験が開始され、最初が患者さんへの投与がスタートと発表しました。同試験の結果は、GSK2491 をフェーズ3 臨床試験に進めるという以前発表された前臨床データに基づいて発表されます。

この無作為プラセボ対照試験は、最大181名の18歳の患者さんが参加する予定で、この種で重症の障害を伴う神経筋疾患に於いて現在最も進んでいる進行中の臨床試験です。

この試験は GSK2491 の有効性と安全性を評価する目的で、約1年以上の歩行可能な DMD 男性患者さんに対して待機対照的ランダム化試験を実施し、試験終了後、試験結果に基づいて投与するプラセボとの比較試験です。有効性のプライマリーエンドポイントは、病状の進行を抑制的に効果的に行動範囲 (GAA) を測定するものです。

GSK 稀少疾患ユニットの開発ヘッドおよびチーフメディカル・オフィサーである Dr. フランシスコ・モンテレーは、次の通り述べています。「このフェーズ3 臨床試験の開始は、重要なマイルストーンです。DMD は、男性の骨格筋の生活に支障を、成人期以降に及ぼす可能性の高い疾患であり、現在 DMD の経過を変える薬が承認された治療薬はありません。」

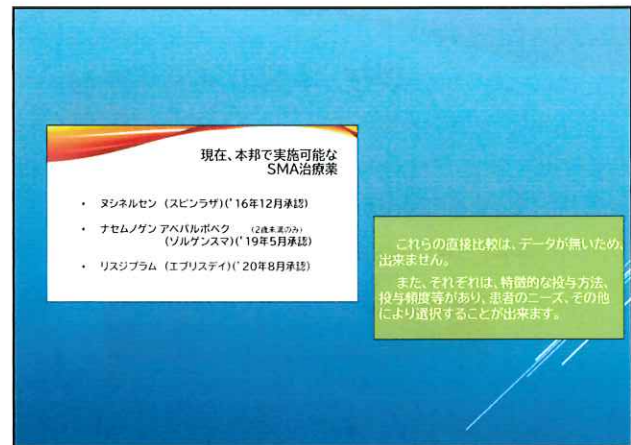
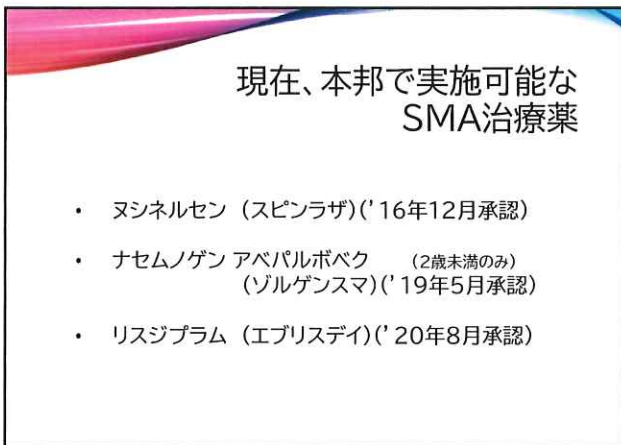
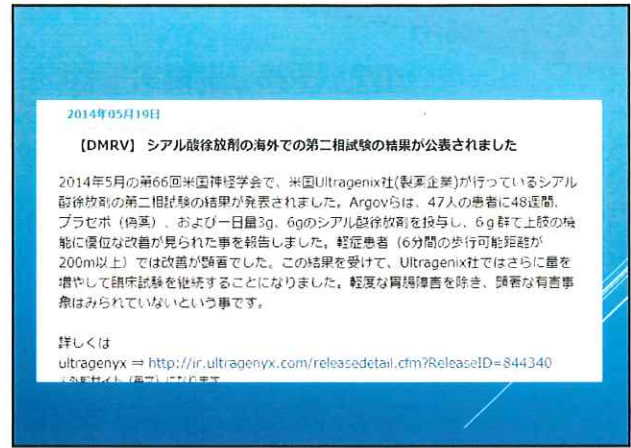
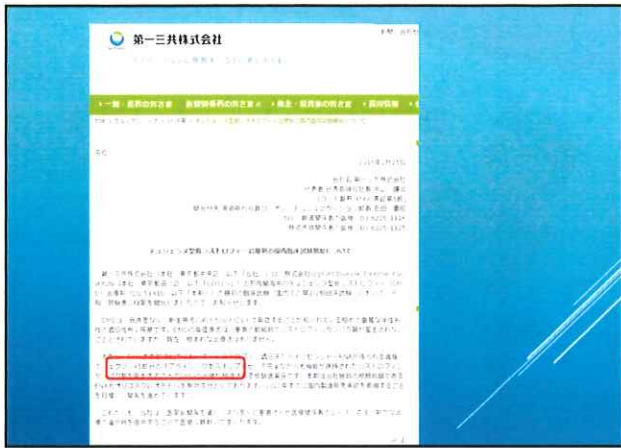
Prosenza 社のチーフ・メディカル・オフィサーである Dr. マイク・ガブリエラは次の通り述べています。「私達

ニュースリリース

稀少疾患デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 (イデベナ) の
臨床第3相試験開始について

各社: 株式会社サントリーファーマセウティカルズ (Santaro Pharmaceutical), 株式会社サントリーファーマセウティカルズ (Santaro Pharmaceutical) は、GSK と Prosenza 社と共同で歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の男性患者さん (最大で DMD 男性患者さんの 13% が該当) を対象とした治療薬 GSK2425491 (GSK2491) のフェーズ3 臨床試験が開始され、最初が患者さんへの投与がスタートと発表しました。

2011年11月19日、英国ロンドン発。この試験の結果は、GSK2491 をフェーズ3 臨床試験に進めるという以前発表された前臨床データに基づいて発表されます。



現在、本邦で実施可能な SMA治療薬

- ヌシネルセン（スピラザ）('16年12月承認)
- ナセムノゲン アパルボバク（ゾルゲンスマ）('19年5月承認)
- リスズルチン

ビルテブソとおなじ原理の薬

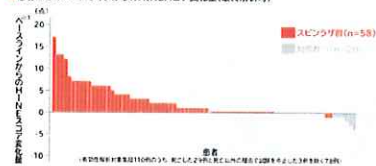
髄腔に投与、4もしくは6ヶ月おき



側寝により投与困難あり

スピラザの有効性

患者ごとのベースラインからのHINEスコア変化量(縦軸解析時)



HINEスコアがベースラインから改善又は悪化した患者割合

	スピラザ群 (n=58)	対照群 (n=27)
改善	55% (40/73)	3% (1/27)
悪化	3% (2/73)	16% (6/37)

バイオジェン社より



写真及び動画は患者さんの許可を得て掲載しています。

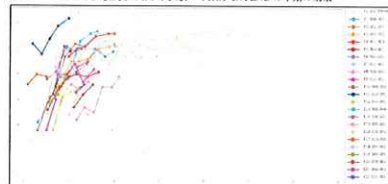
現在、本邦で実施可能な SMA治療薬

- ヌシネルセン（スピラザ）('16年12月承認)
- ナセムノゲン アパルボバク（ゾルゲンスマ）('19年5月承認)
- リスズルチン

ウイルスによる遺伝子導入薬

ゾルゲンスマの有効性

図21: CL-101試験及びCL-303試験のCHOP-INTENDの早期の効果



2歳未満のみ

AAV9を使用

CHOP-INTEND - Children Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuroscale Disorders
 2020年11月10日時点での最新バージョンです。
 Source: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.43146> | PMID: 32501531

https://www.modigene.com/statatop/med.cines.2020.R20200407001_300242000_3020of2X00001K1011.pdf

承認時のニュース

「世界一高い薬」来月承認 脊髄性筋萎縮症の治療薬 米国では2億3400万円

厚生労働省の専門部会は二十六日、脊髄性筋萎縮症(SMA)の遺伝子治療薬「ゾルゲンスマ」の製造販売を了承した。米国では既に承認され、二百二十五万五千ドル(約二億三千四百万円)の価格が付いた。今後、中央社会保険医療協議会で保険適用を巡る議論が行われるが、国内でも薬価が高額になる可能性がある。

ゾルゲンスマは、ノバルティスファーマが二〇一八年十一月に申請した。静脈内に投与し、遺伝子の機能欠損を補い、神経や筋肉の機能を高める効果がある。一回の投与で治療は終わり、日本人が参加した臨床試験でも有効性が確認された。

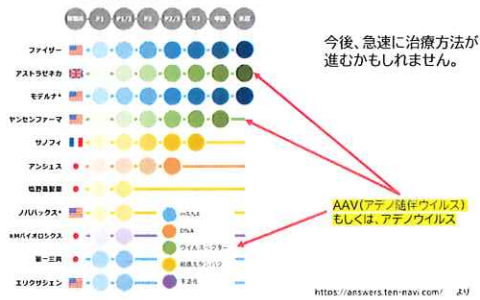
二歳未満の患者が対象で、ノバルティスは年十五〜二十人が使うと見込む。

参照: <https://www.tokyo-np.co.jp/article/17701>

AAV(アデノ随伴ウイルス)

ちなみに

新型コロナウイルスワクチン 日本国内の開発状況



XLMTMという病気でも、遺伝子治療は治験中

X連鎖性ミオチューブラーミオパチー(XLMTM)の患者を対象としたAT132の臨床試験(ASPIRO試験)を、アステラス製薬株式会社は、行っている。

XLMTM:
新生児が重度の筋力低下と呼吸障害によって死に至る難病、
生後一年半の生存率は50%

アステラス製薬株式会社は、日本の製薬会社。
2005年、山之内製薬と藤沢薬品工業が合併、発足。

XLMTMの治療薬 AT132 について
アステラス製薬の子会社である Audentes 社は、XLMTM の治療のための、MTM1 遺伝子の機能コピーを有する AAV8 ベクター、AT132 を開発しています。AT132 は、一度の静脈内投与により標的とする骨格筋に AAV8を送り込み、その標的組織においてミオチューブラリン発現を増加させることにより、患者さんの転歩を有意に改善させることが期待されています。

AT132 は、FDA から「再生医療・先端治療(RMAT)」、「希少小児疾病(Rare Pediatric Disease)」、「ファストトラック(Fast Track)」、「希少疾病用医薬品(Orphan Drug)」の指定、および欧州医薬品庁(EMA)から「優先医薬品(Priority Medicines:PRIME)」、「希少疾病用医薬品(Orphan Drug)」の指定を受けています。

https://www.astellas.com/jp/system/files/news/2020_12/20201225_jp_1_1.pdf より



現在は試験差し止めとなっている

※2021年9月14日時点

現在、本邦で実施可能な SMA治療薬

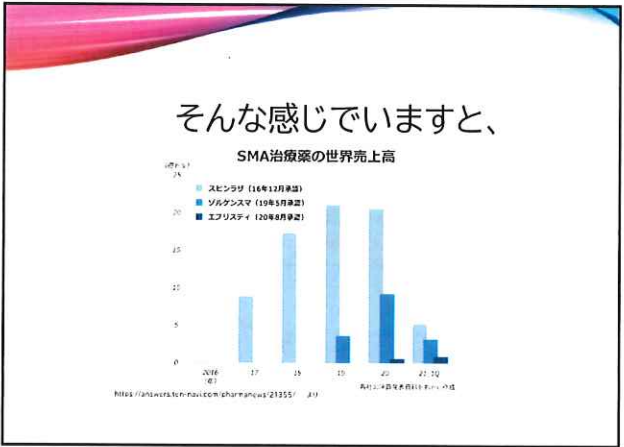
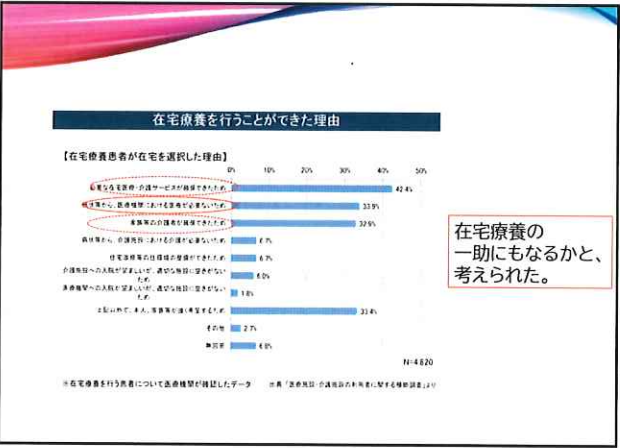
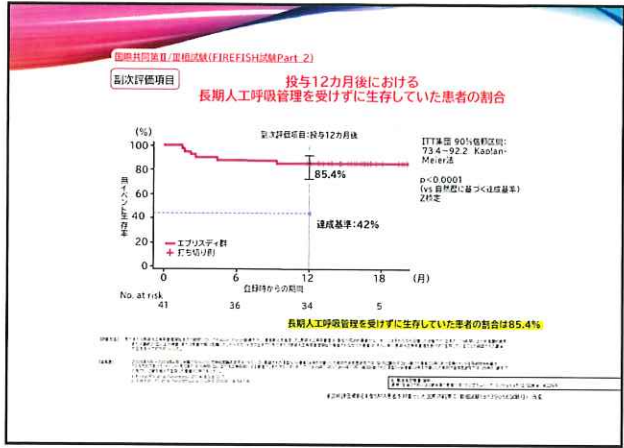
- ・ ヌシネルベ
- ・ ナヤムノ
- ・ リズジプラム (エプリステイ)('20年8月承認)

SMN2のスプライシング修飾薬

そんな感じでいますと、



1日1回
飲み薬



ちょっと違った話を最後に すこし

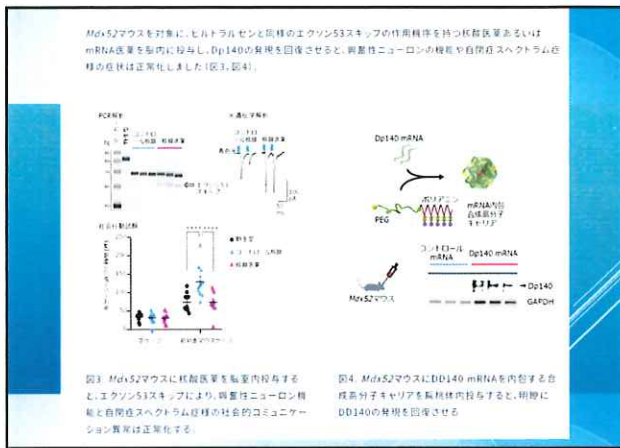
2022年6月16日
国立精神・神経医療研究センター (NCNP)
東京医科大学
印刷用PDF (612KB)

脳シロトロフィンの欠損で生じる自閉症スペクトラム様の症状は遺伝子治療で改善
脳シロトロフィーと自閉症の新たな治療につながる世界的成果

国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経科学研究センター自閉症治療研究部の橋本雅也氏ら研究員、東京大学 脳科学研究所、東京医科大学の橋本雅也教授らの共同研究チームは、自閉症遺伝子として知られるBDNF遺伝子の複製は、自閉症スペクトラム様の症状を軽減することを明らかにしました。さらに、橋本雅也によるエプシロンステップであるiPS細胞とiPS細胞由来の神経細胞により、脳シロトロフィンの複製を回復させることで、自閉症スペクトラム様の症状を治療できる可能性を示しました。

研究結果は英国医学誌「Progress in Neurobiology」(オンライン版)に2022年6月10日午前4時51分 (日本時間) に掲載されました。

https://www.ncnp.nippon.ac.jp/news/2022/20220616en.html



心移植後に劇的な骨格筋力の回復を認めたBecker型筋ジストロフィーの1例

国立循環器病研究センター
移植部門移植医療部¹⁾、心臓血管外科²⁾

東京医科歯科大学¹⁾、岡山県立大学²⁾、徳島大学³⁾、宇都宮大学⁴⁾
北海道大学⁵⁾、新潟大学⁶⁾、富山大学⁷⁾、香川大学⁸⁾、愛媛大学⁹⁾
高松大学¹⁰⁾、滋賀医科大学¹¹⁾、群馬大学¹²⁾、宇都宮大学¹³⁾

2015年6月20日 第139回日本循環器学会大会地方会

A-15 心移植後に劇的な骨格筋筋力の回復を認めた Becker 型筋ジストロフィーの 1 例

症例は43歳，男性。37歳時に初回心不全を発症し，筋酵素持続高値に対して骨格筋精査を行い，Becker 型筋ジストロフィー（BMD）に伴う二次性心筋症と診断された。心不全最適治療にも関わらず心不全は改善せず，38歳時に心臓移植希望登録を行い，体外設置型左室補助人工心臓（LVAD）装着となる。日常生活動作（ADL）はLVAD 装着前の伝い歩きからLVAD 装着後に車椅子依存となるも，42歳時に心移植術を施行し，独歩可能となった。

第119回 日本循環器学会定例会場 平成27年6月20日

Becker型筋ジストロフィーの心臓移植症例 富士山登頂に成功

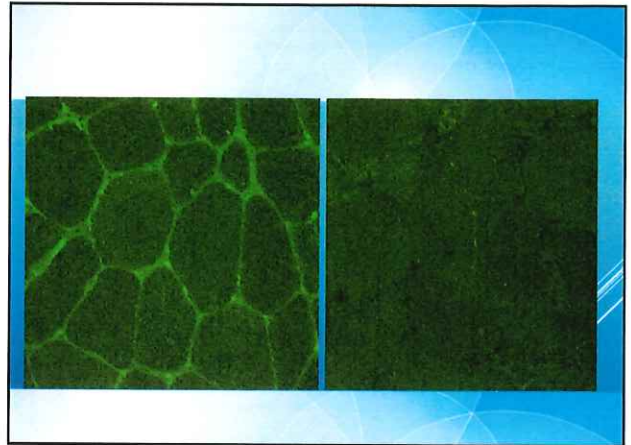
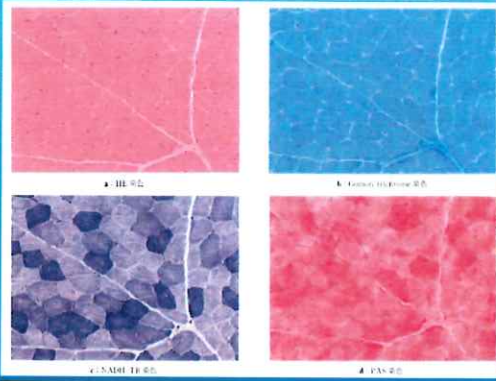
元気な心臓で富士山
生かされている

筋ジストロフィー医療研究会

筋ジストロフィー医療研究会 「ポストコロナ 共につくる筋ジストロフィー医療」

2022年10月21日・22日
大宮クリスタルホール
木村 隆

同じ人の同じ場所の筋肉でも、染め方で違うものが見える



ご清聴ありがとうございました

