

【Remudy ニュースター第 69 号】

配信日 : 2015 年 06 月 02 日

今回は、4 月に発行された GNEM-DMP のニュースター（2015 年 4 月、第 2 号）をご案内いたします。

* オンライン版はこちら（英文）

<http://gnem-dmp.com/ht/a/GetDocumentAction/i/1602>

— * — * — * — * — * — * —

和訳はこちら（原文やグラフなどと合わせてお読み下さい）

▼1 ページ

GNEM-DMP のニュースター（2015 年 4 月、第 2 号）

gnem-DMP

疾患モニタリングプログラム

TREAT-NMD

神経・筋疾患患者ネットワーク

Ultragenyx Pharmaceutical

GNEM-DMP へようこそ！

GNEM-DMP のニュースター第 2 号をお届けします。皆さま方の GNEM-DMP に対する絶え間ないご支援とご参加に感謝しております。我々は、GNEM-DMP の定期的な更新とともに GNE ミオパチーに関する科学的な最新情報をお知らせするためにニュースターを発行しています。

本号の内容

- ・アセニューラミン酸（シアル酸）を用いた第 III 相試験の発表
- ・患者レジストリへの募集継続および自然歴研究
- ・GNEM-DMP の最新情報（統計的分析）
- ・理学療法士のアドバイス
- ・「これまでの道のり」Colm Mohan さん
- ・ニューヨークでの Patients Day のレポート
- ・2015 年度レアディーズデー（世界希少・難治性疾患の日）シンポジウム
- ・ご参加いただける方へ：現在も、GNEM-DMP では登録を受け付けております。

GNEM 患者レジストリへの登録 : www.gnem-dmp.com

GNEM-DMP 連絡先 : HIBM@treat-nmd.eu

Ultragenyx Pharmaceutical 社の詳細情報 : www.ultragenyx.com

TREAT-NMD の詳細情報 : www.treat-nmd.eu

▼2 ページ

持続放出性（ER）アセニューラミン酸（シアル酸）の第 III 相試験

Ultragenyx Pharmaceutical 社は、持続放出性シアル酸の第 III 相試験を開始することを発表します。

この治験は、GNE ミオパチー（hIBM と呼ばれる）の患者さまを対象に 2015 年中ごろからのスタートを予定しています。

第 III 相試験とは？

第 III 相試験では、GNE ミオパチーに罹患している多数の患者さまから持続放出性シアル酸の安全性と有効性に関してさらなる情報を収集します。先行の試験（第 II 相試験）では、持続放出性シアル酸が上肢疾患の進行を遅らせるうえに、おおむね安全かつ良好な忍用性を示すと考えられ、これまでに治療に関連した重篤な有害事象は観察されていません。

本治験（第 III 相試験）に参加するすべての患者さまは、二重盲検法を用いて治療群（持続放出性シアル酸）またはプラセボ群（砂糖の丸薬）に無作為に割り付けられます。これにより、治験参加者のみでなく医師も、持続放出性シアル酸とプラセボのどちらを患者さまが服用しているのか分からないこととなります。本治験は約 1 年間継続して行う予定で、治験終了後に参加者は延長試験への参加機会が設けられ、そこでは持続放出性シアル酸の投与を受けます。

本治験の実施場所はどこですか？

本治験は、米国・カナダ・欧州・イスラエル内の指定施設で行われます。

組み入れ基準は何ですか？

杖、松葉杖、歩行器などの補助装具を使用せず、6 分以内に約 200 メートル歩く必要があります。短下肢装具は使用して構いません。歩いて食料品店などで買い物ができる方は、概ね 6 分間以内に 200 メートル歩けると言えるでしょう。今年の後半には、車椅子、杖や松葉杖を使って移動する患者さまを対象とした別の治験が開始される予定です。

組み入れ基準を満たしていると思う場合は、主治医と本治験に参加する実現性を話し合ってください。あなたと主治医が揃って、この治験があなたにとって適切であろうと判断したのであれば、最寄りの施設までご連絡いただき、試し受診（screening visit）のスケジュール設定をお願いいたします。

スクリーニング受診時に、参加希望の方々は本治験への参加資格を審査されます。少なくとも、患者さまの年齢は 18～50 歳であること、そして GNE ミオパチー/HIBM（遺伝学的検査による立証有）の診断書を保有していなければなりません。組み入れ要件の一覧表は、www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02377921 から確認できます。

本治験または本治験への参加に関する詳細を知りたいのですが、連絡先はどこですか？

連絡先：kmooney@ultragenyx.com

詳細情報：

www.gnem-dmp.com

www.ultragenyx.com（治験依頼者）

ケアとサポート

患者レジストリの考察

患者レジストリの参加者に、GNEM-DMP による診断以降に受けたケアやサポートに関する一連の質問を投げかけました。参加者の 40.9%は、GNE 診断の説明をされてから、主治医が精神的に立ち直ろうとする力になってくれたと回答しました（図 1）。同時に、最も一般的なサポート方法として、主治医に相談するための十分な時間を与えられる、あるいは主治医と新たな診療予約を取り付けるという回答も挙がりました。参加者にとって最も回答数の少なかったサポートは、ソーシャルワーカーやケアコーディネーターに連絡を取る機会を提供されることでした（13.9%）。そのうち 5.6%の参加者は、専門医や理学療法士に連絡を取るなど他のサポート方法によってケアを受けたと述べています。

図内（右回り）

理学療法士に連絡を取る

ソーシャルワーカーやケアコーディネーターに連絡を取る

医師に相談するための十分な時間を与えられる

パンフレットやウェブサイト

その他

図 1：診断以降、参加者が受けた精神面のケア

下の図 2 は、次の質問に対する回答を示しています。

ホームヘルパーや介護士によるサポートを必要としていますか？

ホームヘルパーや介護士が常に必要であるという回答が 4 分の 1 を超え、そのうち 13%では次の「ケアやサポートが必要なときに介護士と連絡が取れますか」の質問に対し、現状では必要な各種サービスを利用できていないと感じると回答しました。全体で見ると、患者レジストリの参加者の半数以上が、ホームヘルパーや介護士による何らかのサポートを時々あるいは常に必要であると回答しています。

図内（右回り）

はい、常に必要

はい、時々必要

めったに必要としない

いいえ

図 2：ホームヘルパーや介護士によるサポートを必要としていますか？

患者レジストリのケアとサポートのセクションからの情報を考察すると、参加者の大部分（59.1%）が診断時に主治医から十分なサポートを受けていなかったと感じると回答するも、サポートを受けたと感じた参加者の半数以上では主治医に相談するための十分な時間を与えられた、または新たな診療予約を取り付けられたことが判明しました。さらに、今回の考察では、ホームヘルパーや介護士によるサポートが常に必要であると回答した参加者の大部分（63.1%）において、必要な各種サービスのほとんどか一部を利用できると感じていることが示されています。

▼3 ページ

GNEM-DMP レジストリの最新情報

GNEM-DMP が、2014 年 3 月に本プログラムの患者レジストリ作成に着手して以来、登録者数は 150 名を超えています。収集したデータからは、GNE ミオパチーの患者集団に対する多くの見識が世界的規模で得られます。登録者は世界中の広範囲に分布しており、5 つの大陸にまたがる 23 の国々から参加いただいております（図 1）。また、年齢の幅も広く、参加者は 22～70 歳の範囲に及びます（図 2）。内訳としては、女性の方が男性よりもわずかに多く登録されています（女性：58.3%、男性：41.7%）。

図 1：患者レジストリの参加者の地理的分布

アジア：バングラデシュ、中国、インド、日本、韓国、パキスタン

欧州：フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、スイス、英国

中東：イラン、サウジアラビア、トルコ、アラブ首長国連邦

北米：アメリカ合衆国

オセアニア：オーストラリア、ニュージーランド

南米：ブラジル

図 2：患者レジストリの参加者の年齢分布

（縦軸）参加者数

（右上）男性

女性

（横軸）現在の年齢分布（歳）

次に、患者レジストリの活動機能に関する質問への回答に関する概要を示します。

腕と手の機能

参加者の回答によると、歩行が可能な患者さまでは下肢と比較して腕と手に関する機能への影響は著しく低かったが、歩行が出来ない患者さまでは腕と手の機能に関して重大な低下が認められています。最も回答の多かった困難なこととしては、何かを運んだり持ち上げたりすること、そしてドアを開けることと回答しています。

運動機能

運動機能は、GNE ミオパチーと診断された患者さまにとって最も影響を受ける身体機能です。歩行が可能な患者

さまでは 50%を超える運動機能を維持したのに対し、歩行が出来ない患者さまは最小値まで低下したと回答しています。運動能力の中では、走力とジャンプ力が最も影響を受けており、歩行が可能な患者さまでさえも同様の回答を述べています。

セルフケア活動

歩行が出来ない患者さまは、最も困難なセルフケア活動として入浴を挙げています。しかしながら、歩行が可能、不可能いずれにおいても最も劇的な能力低下が認められるのは、更衣、整髪、トイレです。データ考察から、このような日常生活のいろいろな動作において回答者はサポートを最も必要としているように考えられます。

▼4 ページ

理学療法士のアドバイス

理学療法士チーム（ニューカッスル大学、英国）

我々の、これまでの GNE ミオパチーの自然歴研究によると、GNE ミオパチーと診断された患者さまは前述した病態はゆっくりと進行し、最終的に腕と手に加え下腿の筋力低下および筋肉疲労が起こります。比較すると、脚上部や大腿部の機能はかなり保たれます。

全体的に、GNE ミオパチーと診断された患者さまはこの病態から鑑みて、指導の下で行う理学療法セッションが必要で、自主的な追加運動セッションも効果をもたらす可能性があります。我々は、特定の筋肉に的を絞った特定の運動よりも、機能訓練にかかわる運動セッションに集中することをお勧めします。例えば、パーシャルスクワット、方向転換を伴う水中歩行、腕と体幹の運動（主にプッシング・プリング運動）、床から起き上がる、階段を上るなどの運動です。こういった運動が、より活動的で自立した生活の維持につながります。

強度や負荷の観点から、過度の運動は絶対に避けてください。

以下の症状が体調を崩したしるしです。

- ・セッション後に疲れきっているように感じる（単なる疲労感ではない）
- ・日中に運動を行うと、夜間の寝つきが悪い
- ・セッションの翌日、十分に回復したはずなのに気分が優れない
- ・セッションの翌日、普段の活動レベルより低下しているように感じる
- ・セッション後 2 日過ぎても筋肉痛が治らない

運動を強化する場合は、これらの症状を抑えるために長いスパン（1 セット 8～12 回の繰り返しを 3 セット）が一般的に推奨されます。また、一般的な有酸素運動も大切なので、サイクリングマシンやノルディックウォーキングなどを取り入れた運動もお勧めします。くれぐれも、これらの運動強度として、30 分間にわたり最大心拍数（220-年齢/分）の 65%以内の範囲にあるよう注意することが必要です。この運動は一日おきに反復して行ってください。ただし、一日おきのペースが厳しかったとしても、全く行わないのではなく、どのレベルでも構わないので運動する意識を持つことが重要です。

さらに、症状が出てきた筋肉の可動性を向上させることも大切です。目的を達成するには、毎日のストレッチが欠かせません。GNE ミオパチーと診断された患者さまが、弱まった筋肉群、特にふくらはぎの筋肉に注意を払うよう心がければ、目的達成までの期間を短縮することはより簡単になるかもしれません。

一般的な運動のアドバイスについては、筋ジストロフィーキャンペーン（Muscular Dystrophy Campaign）のウェブサイトから詳細情報を確認できます：（www.muscular-dystrophy.org/how_we_help_you/publications/8028_exercise_for_adults）

・ご参加いただける方へ：現在も、GNEM-DMP では応募を受け付けております。

GNEM-DMP では、両方のメンバーになってくれる方々を採用していきたいと考えています。このニュースレターを、内容に関心があると思われる方やグループにご自由に転送してください。より多くの方々に研究に協力していただくこそが、この疾患の理解を深める助けになるのです。

GNEM 患者レジストリ：GNEM 患者レジストリは、ウェブベースのプラットフォームを介し GNE ミオパチーに関して患者さまから報告された情報を収集するよう設計されています。筋肉機能、可動性、生活の質の経年的変化についての情報を、数年間にわたり患者さまから直接報告を受けます。患者レジストリの目的は、患者さまの詳細データを安全かつ倫理的な方法で単一データベース「レジストリ」内にすべて収集するよう注意し、患者さまとその家族を医師や研究者と結び付けることです。GNEM 患者レジストリ（GNEM Patient Registry）は GNE ミオパチーのすべての患者さまが世界中で利用可能です。www.gnem-dmp.com

自然歴研究：自然歴研究は、欧州・カナダ・米国内の特定の施設で行われます。担当医師から報告された臨床評価の結果により、高品質で有効なデータが得られます。このデータは、今後の治験デザインに大いに役立ちます。

登録可能な人とは？ 18 歳以上で GNE ミオパチー（hIBM、埜中ミオパチー、DMRV、QSM とも呼ばれる）として遺伝学的検査、または臨床的に診断済の患者さまであればどなたでも GNEM 患者レジストリへの登録していただけます。登録方法については、リンク先（www.gnem-dmp.com）に従ってください。

▼5 ページ

「これまでの道のり」Colm Mohan さん

Colm Mohan さんはアイルランド共和国出身。約 6 年前に何らかの筋肉疲労状態と診断されました。しかし、原因が解明されて診断が確定するまでに、さらに 3 年もの期間を費やしました。2012 年の 7 月に、英国のニューカッスル大学を訪れたとき、遺伝性封入体ミオパチー（HIBM、GNE ミオパチーとも呼ばれる）と確定したのです。

現在 Colm さんは、ニューカッスル大学の GNE ミオパチー調査研究に参加しています。ここでは、病態の理解を深

め、治験や臨床研究を推進して、効果的な治療につなげられることを目指しています。Colmさんは、病気との共存、そして治験参加を決定した理由に関して次のように説明してくれました。

「HIBM/GNE ミオパチーと診断されてからは、非常に辛く情緒の安定しない道りでした。診断が下される前の症状は紛らわしいもので、歩行は困難、腰には痛みがありました。何が起きているのか解決できない点はたくさんあったけども、医師たちが問題の真相を突き止めたうえで治療を施してくれると確信しました。病気が回復し、以前のよな生活を送れると思っていました。20代のうちに旅行をする計画も楽しみにしていたのです。」

「ニューカッスル大学で、HIBM/GNE ミオパチーと診断が下った日のことは忘れられません。極めて稀な病気であり治療は不可能であると告げられました。回復できないどころか、15～20年以内には車椅子なしでは生活できなくなります。家族や友人と旅行する、海外に住むといった計画は変更せざるを得ませんでした。私にとって、この6年間は辛い道り、かなりのスピードで悪化しているような感じがします。今は、歩くときに添え木の助けを借りているため、階段を上ったり少しでも歩いたりすることが本当に難しいです。ほかにも、旅行中で2、3度車椅子を使わざるを得ない状況に見舞われました。出来るだけ前向きに考えるように努めるのですが、その状況に苛立ちを抑えきれず、身動きが取れずやるせない気分になるときもあるのです。良い日も悪い日もあるので、イライラしないよう心がけています。」

GNEM-DMP 患者レジストリは、2014年3月から登録を開始し、現在の登録者数は150名を超えています。Colmさんは患者レジストリに登録した初期メンバーの一人で、2014年3月に登録を行いました。「GNEP-DMP 患者レジストリへの登録を決めたのは、頼りになる施設であり、そして病気そのものをもっと深く知り、一定の期間にわたり病状の進行をモニタリングするためには良い方法ではないかと考えたからです。」

Colmさんは、患者レジストリと自然史研究に参加しているだけでなく、利用可能なHIBMサポートグループも活用しています。「HIBM/GNE ミオパチーのFacebookページに参加しています。患者が自分自身の体験や行っている運動などについて投稿するので役に立つのです。現在行っている研究や試験、使用している靴や添え木の種類、その他にも盛りだくさんの情報が入手できるのです。例えば、最近私は足の冷えに困っていて、再び温めるのは大変なように見受けられました。それが実は、ちょうどFacebookのページにどなたかが同じ問題についてアドバイスを求める質問を投稿していたのです。コメント欄には実際に効果があったことやアドバイスが40件ほど寄せられていました。」

GNE ミオパチーの患者さまが、欧州や北米内の治験参加病院における1日検査受診時にご協力いただくのは、医師から報告された項目、または自然歴項目です。参加者には一連の検査を受けて、自身の生活に対するGNE ミオパチーの影響について回答することが求められます。すべての患者さまの検査結果を集約すると、GNE ミオパチーが時間とともにどのように進行していくかの理解が深まり、また研究者にとってはGNE ミオパチーの治療可能性を検証する今後の治験デザインに役立ちます。HIBM/GNEの治験に関する詳細については、以下のURLから確認できます。

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01784679

www.treat-nmd.eu/gne/patient-registries/international-registry/

以下は自然史研究に参加した英国のニューカッスル大学への訪問についてのColmさんの話です。3時間のスケ

ジュールで、まず医師の診察を受け、軽く会話を交わし 1～2 枚の用紙に必要事項を記入するよう指示されます。次に、健康状態について話し合ったうえで、病状と治験の流れに関する説明をもう少し受けます。血圧を測定し、いくつかの血液サンプルを採取した後は、理学療法評価という面白いパートが待っています。全身の筋力評価、そして 6 分間の歩行テストです。最終的に少し疲れるかもしれませんが、日帰りとなればなおさらです。

英国ニューキャッスル、John Walton 筋ジストロフィー研究センター

しかし総じて、非常に有用な研究ということがわかり、メンバーであり続ける価値があるもので、最新の進行状況を知らせてくれます。さらに、医師、理学療法士、看護師やその他携わっている方々が極めて親切で優しいです。できるだけ負荷がかからないように検査を行ってくれます。検査日には、まず全体のスケジュールの流れを検討し、確実にこなしていきます。何もかもなるべくシンプルな方法で説明しながら進んでいきます。皆さんが大きな助けになったと実感しており、どんな方法であっても快くサポートしてくれるのです。

▼6 ページ

ニューヨークでの Patients Day – 2015 年 1 月 11 日

Kim Mooney (Ultragenyx 社)

2015 年 1 月 11 日 (日)、アメリカ合衆国ニューヨーク州グレートネックに約 60 名の人々が集結しました。その目的は、GNE ミオパチーに関する現在の科学研究および科学の発展に寄与するためにコミュニティができることについて学ぶためです。会合のスポンサーは Neuromuscular Disease Foundation (神経筋疾患財団: NDF) (www.ndf-hibm.org/) と Ultragenyx 社でした。NDF とは、GNE ミオパチーに対する認識を高め、検査を奨励すること、そして GNE ミオパチーを含む神経筋疾患の治療法や治療薬の発見に従事している科学者に資金を直接的に提供することを使命とする非営利団体です。Carolyn Yashari Becher (NDF、DMP レジストリ運営委員会のメンバー) による NDF の概要から会合は始まりました。続いて、Zohar Argov 博士 (イスラエルの Hadassah-hebrew 大学病院名誉教授、DMP レジストリ運営委員会のメンバー) が、GNE ミオパチーに関する最近の研究の概要をビデオで説明しました。

www.youtube.com/watch?v=PqEkc3meU7o&feature=youtu.be

Heather Lau 博士 (ニューヨーク大学) は、Ultragenyx 社による第 II 相試験において、アセニューラミン酸 (シアル酸徐放剤: SA-ER 6g/日)、が 1 年以上にわたり手や腕の筋力を安定させる (プラセボ群および低用量群では筋力低下) と考えられることが示されたという最新情報を提供しました。下肢の筋力でも同様のパターンの反応が認められましたが、6g/日投与群とプラセボ群における筋力に有意差はありませんでした。第 II 相延長試験の結果からは、2 年以上にわたる治療により、手と腕の疾患進行の遅延に長期間の効果がある可能性が示されました。アセニューラミン酸は、これまでいずれの投与群においても重篤な有害事象は認められておらず、良好な忍容性を示すと考えられます。有害事象はほとんど軽度または中等度で、最も高頻度で発現したのは胃腸の有害事象でした。

Nuria Carrillo-Carrasco 博士 (米国国立衛生研究所: NIH) は、NIH における自然史研究および N-ア

セチルマンノサミン (ManNAc) の治験についての考察を述べました。NIH では、小規模な GNE ミオパチーの患者集団を対象に ManNAc の 90 日間の治験を開始したことを発表しました (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346461)。

Martin Bialer 博士 (コーエン小児医療センター) と Gidon Akler 博士 (米国のマウント・サイナイ・アイカーン医科大学および SHORE [Sephardic Health Organization for Referral and Education]) は、GNE ミオパチーやイラン系ユダヤ人遺伝子の疾患に関する遺伝学的検査についての考察を述べました (<http://www.shoreforlife.org/about.html>)。

最後に、John Hakimi 博士 (Sage Bioconsulting 社、DMP レジストリ運営委員会のメンバー) が一日を締めくくりました。GNE ミオパチーの病態の解明や新しい治療法開発を進めるためには、患者さんが調査研究や治験に参加することが大切であると強調しました。

会合に出席した方は、「多くのことを学び、刺激的で素晴らしい方々と出会いました。お話を伺った科学者の方やお医者様は、単に興味を起こさせてくれたのではなく、挙げられた問いや懸念すべてにとても丁寧に対応していました」と語った。

2015 年度 Rare Disease Day(希少疾患デー)のシンポジウム

第 6 回 Rare Disease Day (希少疾患デー) のシンポジウム : 2015 年 2 月 27 日、28 日に、カリフォルニア州にあるサンフォード・バーナム医学研究所で「Treating Disease with Sugars」が開催されました。以下のリンクから今回のイベントで行われたプレゼンテーションの動画をご覧ください。GNE ミオパチーに特に触れた 3 人の医学博士、Jennifer Bartfield、Ed Connor、Nuria Carrillo-Carrasco が発表したプレゼンテーションを視聴することをお勧めします。

www.sanfordburnham.org/resrarch/programs/genetics/symposium/Pages/2015.aspx

情報を常に最新の状態に保つ

患者レジストリは情報が含まれている場合に限り有用であるため、常に情報を最新のものにしておくことが重要です。初回のアンケート記入から 6 ヶ月経過すると、さらに一連の質問に記入するよう電子メールが届きます。その次は 1 年後になります。ただし、電子メールが届く前に何らか (例 : 詳細な連絡先など) の変更があれば、患者レジストリを更新することも忘れないでください。

更新する際は、以下の点を必ず確認してください。

すべてのアンケートに回答している : 情報量が多いほど、患者レジストリの有用性が高まります。詳細な情報を提供することで、今後の研究で活用され、治療標準を高めやすくなるでしょう。

遺伝学的レポートおよび筋生検をアップロードしている : 可能な場合は行ってください。

あなたの個人情報 (氏名、生年月日、居住国) は確実に保護されており、第三者、ご家族、営利企業に開示することは決してありません。