



# 脊髄性筋萎縮症

## の患者さんへ

バルプロ酸ナトリウムの医師主導治験に参加していただける方を募集しています。

### 治験とは

厚生労働省に「新しい薬」の候補を「薬」（医薬品）として承認を受けるため、患者さんにご協力いただき、有効性と安全性を確認するための試験です。

### 治験に参加いただける方

- 脊髄性筋萎縮症と診断された方
- 1歳以上 7歳未満の方

上記以外にも参加条件がありますので詳しくは、SMARTコンソーシアムのホームページをご確認ください

<http://www.sma-rt.org/>

### 【治験を実施している医療機関】

東京女子医科大学病院、東京女子医科大学附属八千代医療センター  
国立病院機構刀根山病院、兵庫医科大学病院  
久留米大学医学部附属病院、宮崎大学医学部附属病院

治験実施期間 2015年11月～2017年2月（予定）

## 本治験に関するお問い合わせ

[治験調整事務局] 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター  
E-mail [smart@c-ctd.co.jp](mailto:smart@c-ctd.co.jp)

\*お問い合わせはメールのみとさせていただきます。

# 小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウムの 治験にご協力ください

新しい治療薬を開発することで、日本中の患者さんがよりよい医療を受けられるように、治験に参加いただける方を募集しております。

## ◆小児期発症脊髄性筋萎縮症とは

この治験では、脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy：SMA）の患者さんを対象としています。SMAは、脊髄の運動神経細胞（脊髄前角細胞）の病変によって起こる運動神経に原因がある筋萎縮症で、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis：ALS）と同じ運動ニューロン病の範疇に入る病気です。

「広義のSMA」とは、様々な原因をもつ症候群と考えられますが、いずれも体幹や四肢の近位部に優位の筋の脱力、筋萎縮を示します。一方、「狭義のSMA」は第5染色体に病因遺伝子（SMN遺伝子変異）を持つ常染色体劣性遺伝病のことを指し、発症年齢と重症度により4型に分類されます。小児期発症SMAはⅠ型からⅢ型で、そのうち今回の治験の対象である小児期発症SMAはⅠ型とⅡ型です。

### 【Ⅰ型、重症型、急性乳児型、ウェルドニヒ・ホフマン（Werdnig-Hoffmann）病】

発症は生後6ヵ月まで。生涯坐位保持不可能です。通常の医学書の記述によれば、2歳までに亡くなるとされていますが、それは人工呼吸器を使用しない場合です。

適切な人工呼吸管理を受けている人の中には、成人に達している人もいますし、一部には人工呼吸器なしに経過をしている人もいます。

また、SMAⅡ型やⅢ型の人の中には、乳児段階でⅠ型（ウェルドニヒ・ホフマン病）であるという確定診断を受け、後になってからⅡ型もしくはⅢ型であると言われているケースもあります。

### 【Ⅱ型、中間型、慢性乳児型】

発症は1歳6ヵ月まで。坐位保持は可能ですが、生涯、起立や歩行は不可能です。乳児期早期に亡くなることはありません。舌の線維束性収縮（せんいそくせいしゅうしゆく筋肉の細胞を支配している神経細胞の変性（脱神経）によって、筋線維がピクピクと収縮したり弛緩したりして細かく動くこと）や萎縮、手指の振戦（しんせん細かいふるえ）がみられます。腱反射（腱（筋肉の骨への付着部）を叩いたときに、反射的に収縮して、関節が動く現象）は減弱または消失。次第に側弯（脊柱が体の側方に弯曲したり、ねじれたりする症状）が著明になるため、それを予防するための早期介入（リハビリ）が必要となります。

## ◆治験とは？

新しい医薬品（薬）や医療機器を患者さんに使っていただくためには、厚生労働省により、その薬の効きめ（効果）と好ましくない作用（副作用）などが確認されている必要があります。そのために、新しい薬の候補を健康な方や患者さんに使っていただき、対象となる病気に対して「薬の効きめ（効果）」、「好ましくない作用（副作用）」などを確認する試験のことを「治験（ちけん）」といいます。そして、その試験で使用する薬の候補の事を「治験薬」といいます。

薬は治験によって効果と副作用が確かめられ、はじめて薬として世に出ることになります。私たちが現在使用している薬も、このような治験によってその効果と副作用が確認され、厚生労働省から医薬品としての承認を得たものです。なお、この治験はあらかじめ厚生労働省に届を出し、治験を実施する医療機関の治験審査委員会において、治験に参加される方の権利が守られ、倫理的かつ科学的に問題ないことが調査審議されています。

## ◆今回の治験のお薬について

本治験薬（バルプロ酸ナトリウム）は、すでに てんかん の治療薬として一般診療で処方されているお薬で、主に脳の中樞に作用して、けいれんを抑制します。

また、「ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害効果」によって「SMN 蛋白質」を増やすことが知られており、SMA の患者さんに対しては、この「SMN 蛋白質」が増えることによって病態が改善する効果が期待されています。

しかしながら、バルプロ酸ナトリウムには副作用として高アンモニア血症などの Reye 様症候群（急性脳症により、悪心、精神症状が生じる病気です）や重篤な肝障害が認められています。カルニチン補充療法を行うことで血中アンモニア濃度の適正化が認められるとの報告があるため、治験薬と一緒にレボカルニチンを服用していただきます。一般診療でもバルプロ酸ナトリウムと併用されているお薬です。

薬剤	名称	お薬の特徴
治験薬	バルプロ酸ナトリウム	徐放性（薬の成分をゆっくり溶け出すように特殊な加工を施している）の顆粒剤
併用薬	レボカルニチン	液体

## ◆今回の治験に参加するための基準

はじめに、この治験に参加していただけるかどうかを確認します。主な基準は以下の通りとなります。かかりつけ医がいらっしゃる場合は、ご相談の上お問い合わせください。

なお、募集期間が既に終了している場合や、基準を満たしていても患者さんの安全性を守るためや、お薬の効果の確認ができない等、問診や検査結果を踏まえ 担当医師の判断で治験の参加が出来ない場合もありますので、あらかじめご了承ください。

### 【治験に参加いただく方の基準】

この治験は以下の条件を満たす患者さんに参加のお願いをしています。

- 遺伝子診断で *SMN1* 遺伝子の変異が証明されている方
- I 型、II 型の方
- 同意取得時に 1 歳以上 7 歳未満の方（性別は問わない）
- 定額可能な方
- HFMSE（運動機能評価の指標）のスコアが 1 点以上の方
- 治験実施スケジュールに沿った外来通院が可能な方
- 以下の条件を満たす保護者を有する方
  - ①同一の保護者が、患者さんの状態を把握し、日常生活動作に関して本治験に必要な観察が可能である
  - ②治験薬の管理が可能である

また、同意取得時に以下の除外基準に 1 つでも該当する患者さんは対象にはなりません。

- 脊柱側弯に対する手術治療を受けている方
- 気管切開による人工呼吸器を使用している、または担当医師により気管切開による人工呼吸器が必要と判断される方
- 重篤な肝障害、腎障害、循環器疾患を有する方
- リルゾール、クレアチン、ブチル酸化合物、ステロイドホルモン、バルプロ酸ナトリウム、その他の HDAC 阻害作用を有する薬を同意取得前 12 週間以内に使用した方
- 悪性腫瘍を合併している方
- アナフィラキシーショックなどの重篤な薬物アレルギーの既往または重篤な副作用の既往を有する方
- 同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加し、治験薬を服用したことのある方
- 同意取得時から治験期間中にカルバペネム系抗生物質を使用（服用）する予定がある方
- 同意取得前 4 週間以内に新たな理学療法を開始した方
- 尿素サイクル異常症と診断されている方
- その他、担当医師が本治験への参加が不相当と判断した方

### ◆この治験への参加について

この治験に同意いただき、治験に参加いただける基準を満たした患者さんには、「実薬群」または「プラセボ群」のどちらかに無作為に割り付けられます。実薬群になる確率は 2 分の 1、プラセボ群になる確率も 2 分の 1 で、実薬とプラセボは外見上、全く同じに見えます。どちらのグループに割り付けられたかは、患者さん、担当医師、治験コーディネーターにも知らされません（医療上の緊急事態が発生した時には担当医師には知らされます）。

治験では、どちらの治験薬が服用されているかがわかっていると、思い込みにより患者さんの効果や副作用の感じ方、担当医師の評価などが変わることがありますので、このような先入観をなくし、治験薬の効果と安全性を評価する方法が世界中の治験で用いられています。

- 治験薬および併用薬は 1 日 1 回夕食後に服用してください。
- 処方されるお薬の用量は、体重により決まります。

服用時期	治験薬の服用量（基準用量）	併用薬（レボカルニチン）の服用量
2 回目の来院から 3 回目の来院前日まで (0 週から 4 週)	12.5mg/kg またはプラセボ	50mg/kg
3 回目の来院から 10 回目の来院前日まで (4 週から 32 週)	25mg/kg ただし、バルプロ酸ナトリウムの血中濃度が中毒域(150 μg/mL が中毒域以上)を示した場合は中止いたします。 またはプラセボ	
10 回目の来院から 11 回目の来院前日まで (32 週から 36 週)		
継続投与試験へ移行する場合：	25mg/kg (4 週間服用) またはプラセボ	
継続投与試験へ移行しない場合：	12.5mg/kg (2 週間服用) またはプラセボ	
11 回目の来院から 12 回目の来院前日まで* (継続投与試験へ移行する場合のみ)	12.5mg/kg またはプラセボ	

この治験の実施期間は 2015 年 11 月から 2017 年 2 月です。その期間の中で患者さんに参加いただく期間は約 10 カ月です。10 カ月の間に、定期的に治験を実施している医療機関に通院（4 週に 1 回程度通院）いただき、診察、体重測定、運動機能の検査、血液検査などの検査を受けていただきます。

なお、安全性に問題がなく、この治験に継続して行われる継続投与試験（SMA に対するバルプロ酸ナトリウムの長期投与時の安全性、有効性を確認する試験）への参加を希望される場合は、継続試験へ移行することができます。

## ◆治験実施医療機関

この治験を実施している医療機関は以下の通りとなります。

東京女子医科大学病院（所在地：東京都新宿区河田町8番1号）

東京女子医科大学附属八千代医療センター（所在地：千葉県八千代市大和田新田477-96）

国立病院機構刀根山病院（所在地：大阪府豊中市刀根山5丁目1番1号）

兵庫医科大学病院（所在地：兵庫県西宮市武庫川町1番1号）

久留米大学医学部附属病院（所在地：福岡県久留米市旭町67番地）

宮崎大学医学部附属病院（所在地：宮崎県宮崎市清武町木原5200）

## ◆治験参加のお問い合わせ先

この治験について詳しくお知りになりたい方は、下記までお問い合わせください。

**[治験調整事務局] 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター**

E-mail [smart@c-ctd.co.jp](mailto:smart@c-ctd.co.jp)