

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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多施設共同  
医師主導治験の実施研究

2. 研究開発代表者：斎藤 加代子（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター）

3. 研究開発の成果

【背景】脊髄性筋萎縮症（SMA）は脊髄前角細胞変性による筋萎縮と進行性筋力低下を示す。Ⅰ型は乳児期に呼吸不全、Ⅱ型は生涯歩行不可能、Ⅲ型は歩行機能喪失の重篤な難病であり根本治療が望まれる。SMN1 遺伝子変異が原因の10万人に1人の希少難病で、治療薬開発への企業の積極性は認めがたい。

【目的】SMN 転写産物量増加を目的にヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 抑制剤が海外で検討されてきたが、国内で治験は実施されていない。バルプロ酸ナトリウム (VPA) を用いた米国の先行研究では、2～3歳のⅡ型に運動機能改善効果があり、若年ほど効果がある事を示唆した。発症後早期の症例にて病態修飾療法としてVPAの適応拡大を目標とする。すでに小児患者への phase II a 探索的治験、非盲検非対照試験 (SMART01 試験) で、SMN2mRNA 増加 (p=0.001) と運動機能評価の改善結果 (p=0.027) を得た。無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 phase II b (検証試験) と引き続き全員実薬の継続試験を計画した。

### 【成果】

#### (1) 医師主導治験実施体制整備、治験開始

治験薬提供者 (興和) より治験薬概要書、治験薬 (VPA、プラセボ)、大塚製薬より併用薬 (l-carnitine) を入手、治験実施計画書、各種手順書を完成、治験実施施設の共有 WEB サイトを構築した ([https://www.c-ctd.co.jp/project\\_smart/index.html](https://www.c-ctd.co.jp/project_smart/index.html))。PMDA 事前面談、対面助言の後に、6施設がIRB 審査を受け、治験届を提出し、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験として平成28年1月よりSMART02 試験を開始した。研究協力者荒川玲子、研究分担者齊藤利雄、竹島泰弘、林北見、弓削康太郎、池田俊郎が治験責任医師となった。7歳未満の患者28症例 (少なくとも24症例) を対象、実薬：プラセボは1:1とした。PMDAとの議論にて、SMART02 試験の被験者には引き続き実薬の継続投与試験 (SMART03 試験)、別の被験者に長期投与試験 (SMART04 試験) という助言を受けた。SMART04 試験は企業が実施することとなった。

#### (2) 有効性評価項目

主要評価項目は運動機能評価 Hammersmith Functional Motor Scale Expand (HFMSSE) の変化量とした。運動機能評価法の均霑化を目的として、海外から trainer を招聘し、研究協力者 (理学療法士) を対象とした研修会を開催した。研修修了証をもって本治験の評価者と認定している。

副次評価項目は、HFMS スコアの変化量、HFMSSE スコアの改善した被験者数、到達運動機能の低下までの期間、WHO motor milestones などとした。探索的評価項目として、SMART01 試験の経験より特に上肢運動機能の改善が期待されるため、上肢モジュールの評価法をモーションキャプチャーによる三次元運動解析を新たな有効性評価項目とした (岐阜大学：加藤善一郎)。さらに、小児 QOL (PedsQL)、徒手筋力テスト (MMT)、運動神経伝導速度 (MCV)、複合筋活動電位 (C-MAP) (各施設の電気生理学検査担当者実施)、SMN2mRNA 量 (FL-SMN、FL-SMN/Δ7) (神戸大学：西尾久英)、イメージングフローサイトメトリー (ImageStream) による SMN 蛋白量 (東京女子医科大学：大月、金子芳、微生物化学研究所：荒川正行) を行っている。ゲノム薬理学的評価項目として、薬物代謝関連遺伝学的検査 (DMET) (高野)、SMN2 遺伝子配列解析 (次世代シーケンサー) (久保)、遺伝子発現解析 (U133) (高野) によりレスポンド、ノンレスポンドにおけるゲノム解析も実施する。