

2006年11月7日

デュシャンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の最新治療結果

PTC製薬会社はPTC124のデュシャンヌ型筋ジストロフィー(DMD)での臨床試験第2相における中間報告を発表した。

2006年10月21日 South Plainfield, NJ

PTC製薬会社は遺伝子転写以降の過程をターゲットとした小分子薬の発見と開発に力を入れているバイオ製薬会社である。PTC製薬会社はナンセンス変異により発症したDMD患者でPTC124の臨床試験第2相で好ましい中間結果が出たと発表した。それによると、多数の患者で筋生検をおこなった結果、PTC124はジストロフィンの増加を認め血中の筋肉酵素の明らかな改善をきたす薬物活性があることが示された。この中間報告はイギリス、ロンドンのPPUK4th International DMD Conferenceで発表された。

「これらはジストロフィン産生を促すというDMDの根本的な原因に焦点をあてた経口治療薬として、はじめてのものである。」フィラデルフィアこども病院の神経筋プログラムの取締役で、研究主任の一人であるDr. Richard Finkelは述べた。「DMDの患者にとって治療法は限られたものしかないが、これらのデータにより、PTC124の臨床研究がさらにすすむ、はずみとなるだろう。」

PTCの医療主任であるLangdon Miller, M.D.は言う。「この中間報告により、DMD患者において、PTC124によりナンセンス変異の認識がされなくなることで、遺伝子異常を治すという考えが証明された。PTC124はよく安定しており、予想していた血中濃度より低い濃度で活性があった。われわれは今後、この研究でより高濃度での評価を行い、ジストロフィン発現増加をめざす。2007年前半で臨床試験第2相からの最終的なデータを示し、我々の次の臨床発展のステップについて調整するつもりだ。さらに、われわれは2007年中に、PTC124の長期効果の研究を進めるつもりである。」とDr. Millerはいう。

DMD患者は、筋線維の構造を安定させるジストロフィンというタンパクが欠損している。この臨床研究第2相はナンセンス変異によりDMDを発症した患者におけるジストロフィンを評価する試験である。筋肉損傷の程度を決定するために、筋肉に由来する血中クレアチニンキナーゼの測定が行われた。またPTC124の安全性、反応性、薬物動態が評価された。

中間報告に含まれた患者は、ペンシルバニア州、フィラデルフィアにあるフィラデルフィアこども病院、オハイオ州、シンシナティにあるシンシナティこども医療センター、ユタ州、ソルトレイクシティにあるユタ大学の3箇所の臨床施設に登録されている。この研究では、患者は28日間のあいだ、決められた2つの投与量のうち、いずれか量のPTC124の投与を受ける。すべての患者はジストロフィン遺伝子のナンセンス変異をもつ男児で、ほとんどにクレアチニンキナーゼの上昇が見られ、DMDに関連した症状を呈している。

実験では、複数の患者の筋細胞において、PTC124の投与量が多くなるほど本来のジストロフィンの発現を認めた。また、ジストロフィン遺伝子内のどの部分のナンセンス変異でも治療できる可能性が示唆された。ヒトにおいても、この試験に参加した多数の男児の筋生検で、28日間のPTC124の治療によりジストロフィン発現の増加を認めた。しかし、定量的な分析はいまだ完全には行っていない。PTC124の治療中に筋肉由来の血中クレアチニンキナーゼの明らかな減少をみた。DMDに関連した症状の変化について正式なアンケート調査を行い、データを収集したわけではないが、複数の患者両親や教師からこの研究に参加した男児は活動的な時間や持久力が増えたと報告している。

PTC124は研究に参加した26人の患児においてよく安定していた。薬の副作用は少なく、その程度としては軽症から中程度であり、治療の中断や停止をしたことはなく、どの副作用も可逆的なものであった。身体能力やバイタルサイン、心電図や検査結果にもとづいた投与量の安全な基準はまだ確立されていない。2つの投与量での反応はととも良好であった。

「この中間結果はととも励みとなるものであり、ナンセンス変異をもつ遺伝子異常の治療薬としてのPTC124が、今後の臨床のエビデンスを確立する上で主要なものとなるだろう」とPTCの社長であり、CEOであるStuart W. Peltz PhDはいう。「DMD患者での試験の結果は嚢胞性線維腫症患者でのPTC124の臨床試験第2相で観察された結果と一致する。我々はこの発想をほかのナンセンス変異により引き起こされる遺伝子異常にも適用していくつもりだ。」

DMDについて

DMDは進行性の筋疾患であり、筋肉の機能異常により発症する。DMDの大部分は筋肉のジストロフィンが阻

害され、小児期のうちに診断させる致死的な遺伝子異常症である。毎年、世界でおおよそ2万人以上のDMD患者が出生する。DMDについてのより多くの情報をえるには、筋ジストロフィー協会と、筋ジストロフィー親の会を通じて入手可能である。

PTC124について

PTC124はナンセンス変異に基づく遺伝子異常を治療する薬で、現在、臨床研究第2相の候補となっている。ナンセンス変異とは遺伝子の一箇所の変異により、その翻訳が不完全となり、本来のものより短く、正常機能を有さないタンパクが生産されるようになる事である。PTC124はこれまでに基礎研究の段階で、ナンセンス変異を有した遺伝子変異モデルに、本来の大きさの、機能的なタンパクを作ることに成功している。臨床試験の第1相では、PTC124は一般的によく安定しており、基礎試験のモデルでの活性に十分な目標の血漿中の濃度に達し、またリボソームが通常の停止コドンを認識することもできた。PTCは現在、CFとDMDにおいて、ナンセンス変異を誘導して治療するPTC124の臨床試験第2相を試行しているところである。

CFの10%および、DMDの13%の患者でナンセンス変異により疾患が発症することが知られている。PTCはPTC124が他のナンセンス変異により発症する遺伝子異常にも効果があると考えている。FDPは、ナンセンス変異により発症するCFとDMDの治療となるPTC124の迅速な開発と、オーファン薬について評価をしてきた。また、European Medicines Agency (EMA) のオーファン薬製品委員会 (the Committee for Orphan Medicinal Products: COMP) はPTC124にDMDとCFの治療にたいするオーファン薬と認知してきた。PTC124の開発は、筋ジストロフィー協会 (MDA)、嚢胞性繊維症財団治療学社 (Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics, Inc.: CFFT)、FDAの会社であるオーファン薬開発 (OPD)、およびNational Center for Research Resources (NCRR) のGeneral Clinical Research Centerにより支援されている。

PTC製薬会社について

PTCは遺伝子の転写以降の過程をコントロールする小分子薬を専売とし、その発見と開発に力を入れているバイオ調剤の会社である。転写以降の段階をコントロールすることは、たんぱく質産生と時期と頻度を調整し、適切な細胞機能を保つために中心的な役割を果たすことになる。PTCはこれまで独自のテクノロジーと大規模な知識を集結させ、薬の発見や開発活動に当てはめてきた。PTCは現在、基礎の臨床の発見を、遺伝子異常、腫瘍、遺伝病など伝染病などの複数の適応について提出している。