

＜シンポジウム 5—4＞難治性筋疾患の病態機序—CK 発見から 50 年—治療の時代へ

臨床試験に向けた筋ジストロフィーの評価法の確立と 患者登録システムの構築

川井 充

1987年のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因タンパクの発見から20年あまりがたち、ようやくエクソンススキッピング、ストップコドンの読み飛ばし、ユートロフィンの過剰発現など原因に近いところを標的とする治療法が実現しようとしている。日本でも治療法開発の最終段階として臨床試験が計画されている。この領域では臨床試験の経験が乏しいため、適切な治療効果測定法が確立していない。筋ジストロフィーでは有効な治療法とみとめられるためには標的となる生物学的マーカーの改善の証明は当然のことであるが、筋量の増加、筋力の増加、ADLの改善、QOLの改善が証明されて本当に有用な治療法であると結論できる。筋ジストロフィー臨床研究班では2002年からこれらの評価法の開発に取り組んできた。また現在開発中の筋ジストロフィーの治療は特定の遺伝子変異を対象とするいわゆるテイラーメイドの治療であるため、すべての個人について遺伝子変異の種類と場所を特定できる体制を用意しなければならない。2009年国立精神・神経センターに遺伝子解析センターを設置したところである。また臨床試験を開始するとき十分な数の被験者を短期間に組み入れるのが困難であることが予想される。そのためあらかじめ臨床情報と遺伝情報をふくむ筋ジストロフィー患者登録システム REMUDY (Registry of Muscular Dystrophy) を発足させた。研究者や製薬企業にはプロトコルの対象となる患者数を、患者には治療法開発の最新情報を伝えることができ、希少疾患の臨床試験基盤整備の原形となることが期待される。

(臨床神経, 49: 863—866, 2009)

Key words: 筋ジストロフィー, 臨床試験, 評価法, 患者登録システム, REMUDY

1987年にデュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因がジストロフィン遺伝子の変異によることが解明されたのを皮切りに、1992年に筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、1994年にエメリー・ドレフェス型筋ジストロフィー、1998年に福山型先天性筋ジストロフィーというようにつぎつぎと原因遺伝子が解明され、現在ではほとんどの筋ジストロフィー患者にとって自分の病気の原因は学問的には解明済みの問題となっている。しかし治療の観点からはまだ患者たちはこれらの学問的進歩の恩恵を手にしていない。筋ジストロフィーの治療開発はどのような段階にあるだろうか。

1. 筋ジストロフィー診療の進歩と臨床試験/治験

筋ジストロフィー患者のかかえる多くの生物学的問題および社会的障害はすべて原因遺伝子(DNA)の変異に由来する。それらはDNA, RNA, たんぱく, 細胞, 臓器, 個体のレベルの障害、そして最終的な日常生活の障害や生活の質(QOL)の低下という階層をもってあらわれる (Fig. 1)。筋ジストロフィーの臨床はこれまで、「1 その時代において利用可能な技術はすべて利用しながら、2 できることすべてにとりくみ、3 どれだけ生活の質が改善したかで判断する」という考え方で進められてきた。過去30年の間に実際の診療内容はいちじるしく進歩し、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの平均寿命は

30歳を超え、患者のQOLも大いに改善している。しかしこれまで利用できる技術はFig. 1に示すように臓器レベル以下に限られており、より原因に近い遺伝子から細胞までの階層には直接介入するすべがなかった。

近年デュシェンヌ型筋ジストロフィー(ジストロフィン異常症)に関しては基礎的な治療研究が進展し、エクソンススキッピング¹⁾、ストップコドン読み飛ばし²⁾、ユートロフィン過剰発現³⁾などの原因に近いところを標的とする治療が臨床試験/治験を実施中ないし準備中であると伝えられている。新たな治療法が標準的な治療法として承認され健康保険適応となるまでには開発の最終段階としてヒトの患者で有効性と安全性を確認する治験が必要であり、筋ジストロフィーの治療開発もその段階に到達したといえる。

2. 評価法の確立

筋ジストロフィーの臨床試験/治験ではいくつかの困難が予想される。その第1は評価法が未確立なことである。筋ジストロフィーの領域ではこれまで治験の経験が乏しいため必ずしも評価項目の選択と評価方法が確立しているとはいえない。いかなる臨床試験でも標的となる生物学的マーカーの改善は最低限の要求水準と考えられる。しかしこれに引き続いて、筋量が増加し、筋力が増加し、ADLが改善し、最終的な

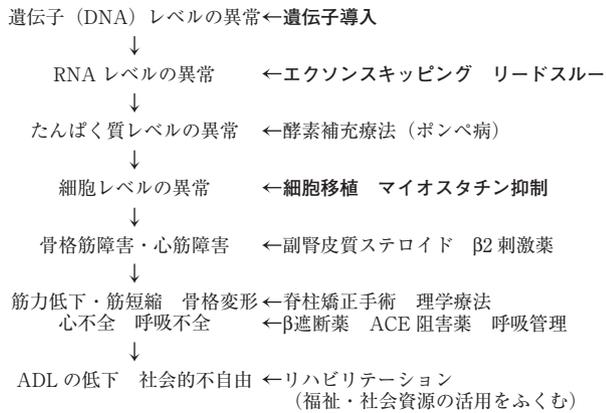


Fig. 1 遺伝性神経筋疾患の治療開発の階層
明朝体の部分は診療としてすでに実施されているもの
ゴシック体部分は現在開発中の治療法

結果として QOL が改善しなければ本当に有益な結果をもたらす治療法とはいえない。実際の臨床試験/治験では筋量、筋力、ADL、QOL それぞれを適切に評価する方法が求められるのである。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費で運営されている筋ジストロフィー臨床研究班では 2002 年からこの問題にとりくみ、筋量の評価^{4)~6)}、筋力の評価⁷⁾⁸⁾、QOL^{3)~10)} の評価の方法を開発してきた。また ADL の評価法については本邦では過去の研究ですぐれた評価法が存在する¹¹⁾。実際の臨床試験/治験では、効果のもっとも期待できる指標についてこれを感度よく測定できる評価尺度を選択すべきである。

3. 遺伝子診断の重要性

現在開発中の治療法の多くが特定の遺伝子変異の様式をもつ患者を対象とするいわゆるテイラーメイド治療であるため、遺伝子検査が国内どこでも実施できる体制を整えなければならないという問題である。従来遺伝子検査は患者の診断と患者および親族の遺伝カウンセリングのためにおこなわれてきたが、これからは治療法の選択のためにも実施されるようになる。現在ジストロフィン異常症の遺伝子検査は MLPA 法により全 79 エクソンに対して連続する複数エクソンの欠失の症例および重複の症例の診断が可能となっているが、それで結論が出なかった単一エクソンの欠失や微小欠失・挿入、点変異の症例に対しては、高々数施設で解析ができるにすぎなかった。全国的なレベルで遺伝子解析センターの設立が望まれていたが、近々国立精神・神経センターに後述する患者登録システムの一部として運営される遺伝子解析センターがオープンする予定である。

4. 希少疾患の臨床試験/治験で予想される問題

第 3 に、筋ジストロフィーは希少疾患であり、さらに現在準備中の臨床試験/治験は特定の遺伝子変異を対象とするテイラーメイドの治療であることを考えると、臨床試験/治験にお

Table 1 筋ジストロフィー患者登録システム REMUDY における登録内容

入力日、患者氏名、生年月日、住所、電話番号、メールアドレス、診断名、診断の根拠、現在の運動機能、車いす使用開始年齢、ステロイド投与、心機能、心筋症の治療、呼吸機能、人工呼吸器の使用の有無、側彎手術、血清 CK 値、臨床試験 (治験) の提案の希望の有無、患者本人の同意能力、体重、遺伝子診断の方法、遺伝子診断の結果

いては患者のリクルートに大きな困難をとまなうことが予想される。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの有病率は人口 10 万人あたり 3 人程度であり、神経難病にあげられているパーキンソン病の 150 人よりいちじるしく少なく、また筋萎縮性側索硬化症の 5 人や筋強直性ジストロフィーの 5 人よりも少ない。一方、対照薬との有効性の差と必要な症例数は有効率の差を 10% とみこむと、必要な一群の症例数は 300~500 人、20% と見込むと 100~150 人、30% と見込むと 40~50 人である。また副作用の発現頻度を 1% とみこむとその検出に必要な症例数は 300 人、0.1% と見込むと 3,000 人、0.01% と見込むと 30,000 人となる。短期間で臨床試験/治験に十分な数の患者の組み入れをおこなうためにはあらかじめ遺伝情報と臨床情報をふくむ患者登録システムを構築することが望ましい。

5. 希少疾患の臨床試験/治験の実施基盤としての患者登録システム

現在厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築構築に関する研究」(筋ジストロフィー臨床研究川井班) では筋ジストロフィー患者登録システム (REMUDY : Registry of Muscular Dystrophy) を構築している。この登録システムの目的は、1) 効果的な治験の計画を作成できるようにすること、2) 短期間で患者組み入れができるようにすること、の 2 点である。この登録システムが満たさなければならない条件として、1) 正確な遺伝情報と臨床情報がふくまれること、2) 情報は常に更新されていること、3) 個人情報を取り扱うシステムが整っていること、4) 十分なインフォームドコンセントがおこなわれること、5) すべての患者が公平に臨床試験に参加できること、6) すべての治験依頼者が公平に利用できること、などがあげられる。この登録システムは全体を管理する運営委員会の下に患者登録部門と遺伝子解析部門をもつ。また、患者を代表する日本筋ジストロフィー協会代表が運営に参加する。情報の登録は、患者が主治医の協力を得ながら自分でおこなうことが特徴である。登録情報の品質の維持のために、患者登録部門に臨床キュレーター、遺伝子解析部門に分子キュレーターをおくことが決められている。

登録対象はジストロフィンタンパク遺伝子に変異のある筋ジストロフィーすなわち、デュシェンヌ型筋ジストロフィーおよびベッカー型筋ジストロフィーの男性患者である。登録

内容は Table 1 に示すとおりである。

登録患者へは治療研究の最新情報、治験の予定の概要に関する情報提供をおこなうほか、あらかじめ希望があれば治験組み入れ基準を満たす患者に対してその旨の通知をおこなう。また研究者や企業に対しては、特定の変異の患者数、特定の症状をもつ患者数などを登録情報利用および情報提供委員会で審査の上、個人情報をおこなう。具体的な方法については筋ジストロフィー患者登録サイト REMUDY <http://www.remudy.jp/> で説明されている。

他の型の筋ジストロフィーも将来臨床試験が計画される段階に達したときには対象とする方針である。現在ヨーロッパで患者ケアと診療、治療研究を推進するために患者、研究者と臨床家、製薬産業の間で構築されているネットワーク Treat-NMD <http://www.treat-nmd.eu/home.php> の運営する多国籍間の患者登録システムのネットワークと連結して新薬の世界同時開発に貢献することが期待される。本患者登録システムは希少難病の臨床試験実施支援体制のプロトタイプとなるであろう。

文 献

- 1) Alter J, Lou F, Rabinowitz A, et al: Systemic delivery of morpholino oligonucleotide restores dystrophin expression bodywide and improves dystrophic pathology. *Nat Med* 2006; 12: 175—177
- 2) Hirawat S, Welch EM, Elfring GL, et al: Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTC 124, a nonaminoglycoside nonsense mutation suppressor, following single- and multiple-dose administration to healthy male and female adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 430—444
- 3) Mattei E, Corbi N, DiCerto MG, et al: Utrophin up-regulation by an artificial transcription factor in transgenic mice. *PLoS One* 2007; 2: e774
- 4) 本吉慶史, 浅川岳大, 内田以大ら: 筋ジストロフィーへの二重エネルギー X 線吸収度測定法の応用 三年間のまとめ. 平成 17-19 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究 総括研究報告書, 2008, p 37
- 5) 久留 聡, 酒井素子, 田中信彦ら: Duchenne 型筋ジストロフィーの骨格筋 CT 所見の経年変化. 平成 17-19 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究 論文集, 2008, pp 143—145
- 6) 中山貴博, 大倉正嗣, 塩川 隆ら: 筋ジストロフィー患者の骨格筋検定. 平成 17-19 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究 論文集, 2008, pp 146—150
- 7) 大矢 寧: 筋ジストロフィー患者の筋力測定の方法について. 平成 17-19 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究 論文集, 2008, pp 153—156
- 8) 川井 充, 鈴木幹也, 岡橋里美ら: 筋力計 Isoforce を用いた筋力測定の再現性. 平成 17-19 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究 総括研究報告書, 2008, p 197
- 9) 川井 充, 小野美千代, 谷田部可奈ら: 介入の効果判定のための筋ジストロフィー QOL 評価尺度 MDQoL-60 の開発. 平成 14-16 年度 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究 論文集, 2005, pp 1—5
- 10) 川井 充, 小野美千代, 谷田部可奈ら: 筋ジストロフィー QOL 評価尺度 MDQoL-60 の基準関連妥当性の検討. 平成 17-19 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究 総括研究報告書, 2008, p 142
- 11) 石原傳幸: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの自然歴—尺度分析方による検討—. 筋ジストロフィーのリハビリテーション, 医歯薬出版, 東京, 2002, pp 11—17

Abstract**Establishment of an evaluation method for muscular dystrophy and a patient registration system for clinical trials**

Mitsuru Kawai, M.D.

National Hospital Organization Higashisaitama National Hospital

About 20 years have passed since the discovery of the causative protein of Duchenne muscular dystrophy, in 1987, and treatments targeting causative factors such as exon skipping, read-through of stop codons, and the upregulation of utrophin are approaching practical levels. In Japan, also, clinical trials are planned as the final stage of treatment development. In this field, an appropriate outcome measure has not been established due to the lack of experience in clinical trials. Treatments for muscular dystrophy are deemed effective only when increases in the muscle mass and muscle strength and improvements in the ADL and QOL as well as biological marker levels at target points have been demonstrated. The Muscular Dystrophy Clinical Study Group has addressed the development of these evaluation methods since 2002. Also, as treatments for muscular dystrophy being developed today are so-called tailor-made treatments aimed at specific mutations, a system that facilitates identification of the type and site of mutation in each individual must be prepared. The Gene Analysis Center was only just established in the National Center of Neurology and Psychiatry in 2009. Also, it is expected to be difficult to secure a sufficient number of subjects to start a clinical trial in a short period. Therefore, the Registry of Muscular Dystrophy (REMUDY), a system for the registration of patients with muscular dystrophy including their clinical and genetic information was implemented. This system, which provides information concerning the number of patients required by the protocol to researchers and pharmaceutical companies and the latest information regarding the development of treatments to patients, is expected to serve as a prototype for the establishment of the basis of clinical trials against rare diseases.

(Clin Neurol, 49: 863—866, 2009)

Key words: muscular dystrophy, clinical trial, outcome measure, patient registration system, REMUDY
