

< Symposium 14-1 > 今開かれる筋ジストロフィー治療の扉

## 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤：Remudy と MDCTN

木村 円<sup>1)</sup> 中村 治雅<sup>1)</sup> 三橋 里美<sup>1)</sup> 竹内 美実<sup>1)</sup>  
 森 まどか<sup>1)</sup> 清水 玲子<sup>1)2)</sup> 小牧 宏文<sup>1)</sup> 林 由起子<sup>3)</sup>  
 西野 一三<sup>1)</sup> 川井 充<sup>4)</sup> 武田 伸一<sup>1)</sup>

要旨：国際協調に基づく遺伝性神経・筋疾患の臨床研究の推進を目的とし、国立精神・神経医療研究センターに、神経筋疾患患者情報登録 Remudy を構築し、現在、ジストロフィノパチーおよび GNE ミオパチーのレジストリーを運営している。設立当初の目的である臨床研究の計画および実施の際に対象となる疾患の疫学データを提供し、登録者へ正確な情報提供と迅速かつ効率的な試験参加者のリクルートフローを筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク MDCTN と共に構築した。さらに、疫学・自然歴情報を提供する臨床研究も実施している。これらの取り組みは、希少な難治性疾患の臨床研究基盤整備のモデルケースを提示している。

(臨床神経 2014;54:1069-1070)

Key words：Remudy, 筋ジストロフィー, 希少疾患, 国際協調, TREAT-NMD

「一日も早く」は、今年 51 年目を迎えた日本筋ジストロフィー協会誌のタイトルであり、一日も早く難治性疾患で苦しむ患者・家族に根治的な治療法を届けることは、難病医療に携わる者すべての願いである。筋ジストロフィーの治療研究は、近年の基礎医学研究の進歩により病態の解明とモデル動物をもちいた治療研究がめざましく進展し、開発中のエクソスキッピング薬、リードスルー薬等の遺伝子標的治療薬といった病態の根本に対する治療法には大きな期待が集まっている。しかしながら、創薬のスキームに沿った開発をおこなうためには、その過程で円滑に実施されるべき臨床試験に多くの困難が想定されてきた。疾患の罹患患者数やその実態把握、臨床試験の対象となる患者数、試験参加者のリクルートなどの臨床試験の実行可能性の問題、臨床試験デザインやエンドポイント設定の問題など、多くの課題が挙げられている。

2007 年から、欧州連合からの研究資金を受けた TREAT-NMD (Translational Research in Europe-Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases, network of excellence for neuromuscular diseases) を中心に、神経筋疾患の診断や患者ケアの均てん化と新たな治療法開発のための研究開発基盤として疾患レジストリーが推進されている。2009 年 7 月、本邦においても、世界で統一された登録項目をもちい臨床試験実施を進めるための新たなナショナルレジストリーとして Remudy がスタートした<sup>1)</sup>。対象を遺伝子変異が判明している dystrophinopathy (DMD/BMD) 患者とし、希望する患者自身によって登録をおこなうシステムである。患者登録の目的や意義についての説明や登録に必要な手順などの資料は、すべ

てウェブサイト (www.remudy.jp) で公開され、誰でもその情報にアクセスすることができる。情報は、臨床情報と遺伝情報キュレーター (それぞれ臨床医学に精通した専門家、遺伝子解析に精通した専門家を意味し、TREAT-NMD Global Registry が求める役割) によって確認されて正確性が担保される。2014 年 7 月末現在、全国 203 施設 379 名の医師の協力のもと 1,307 人の dystrophinopathy 患者の登録依頼を受けている。登録情報は年に一回更新され、それぞれの疾患の疫学・自然歴が明らかになりつつある。診断別の運動機能、ステロイド使用、歩行可能な患者のステロイド使用状況、心機能および使用薬剤、呼吸機能、遺伝子変異の内訳についての詳細なデータはウェブサイトで公開され、登録者をふくむ患者・家族や医療従事者、国民 (一般の閲覧者) に、療養や診療の情報として、また臨床研究の計画の参考になる情報として利用されている。また、2012 年 6 月より、GNE ミオパチー (縁取り空胞をとまう遠位型ミオパチー) 登録も始まった (2014 年 7 月現在、155 人)。登録患者・家族、協力の医療従事者への情報発信として、Remudy ウェブサイトを通じて最新の医療・臨床研究の情報発信 (お知らせ: 週に 1~2 回の更新)、e-mail 「Remudy ニュースレター」による情報提供 (月に 2~3 回)、紙媒体「Remudy 通信」を定期的な発行 (年に 3~4 回) を実施し、市民公開講座や日本筋ジストロフィー協会等の患者支援団体他の講演会でも、情報発信と患者情報登録の周知に力を入れている。

2012 年より、TREAT-NMD alliance や米国の Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) の取り

<sup>1)</sup> 国立精神・神経医療研究センター [〒 187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

<sup>2)</sup> 東京女子医科大学小児科

<sup>3)</sup> 東京医科大学神経生理学講座

<sup>4)</sup> 国立病院機構東埼玉病院

(受付日：2014 年 5 月 23 日)

組みを参考にして、筋ジストロフィーの医療の向上と臨床試験/治験の実施を促進するため、医師、理学療法士、治験コーディネーターなど多職種が参加する筋ジストロフィー臨床研究ネットワーク MDCTN が稼動し、臨床試験/治験の実施にかかわる施設調査、多施設共同治験および臨床研究の窓口機能、治験業務の効率化、施設間の情報交換・教育的活動、臨床評価の標準化を目指した活動がはじまった (<http://www.mdctn.jp/>)。これら研究基盤を通じて、登録者への医療や臨床研究の情報提供をおこない、研究者・開発企業の依頼に応じて臨床試験の計画（フィジビリティ）に必要な情報開示（11 件）、さらに臨床試験の参加者リクルートに関する情報提供（2 件）をおこない臨床研究の実施促進に役立っている。また 2013 年に、公知申請により承認されたプレドニゾロンによる DMD 治療の根拠を示すデータとして、Remudy に登録された 791 人の臨床情報（2009 年 7 月～2012 年 6 月）を解析し、DMD のとくに歩行機能に関する自然歴とステロイド治療の効果を検討した。その結果、ステロイド使用群（245 人）は、ステロイド未使用群（315 人）と比較して、歩行可能期間が 11 ヶ月延長していた<sup>2)</sup>。これは公表されている DMD を対象とした臨床研究の中では世界最大規模の横断的観察研究であり、疾患レジストリーによって難治性疾患に対する治療薬の有用性を示し高く評価された。レジストリー研究という新しい臨床研究手法の具体的な例であり、この研究手法を希少疾患全体に展開することが重要だと考えている。また同年、TREAT-NMD Global registry に集約された世界 31 ヶ国から 13,500 人を超える匿名化されたジストロフィノパチーの情報をまとめ、世界の研究者と共同で報告した<sup>3)</sup>。

希少な難治性疾患の克服には、病態の解明とこれに基づく根本治療の実現がその第一歩となる。創薬のスキームに

沿った臨床開発には、近年の医薬品開発のグローバル化の背景からも、国際共同臨床試験を実施し足並みをそろえて治療薬の承認申請をおこなう体制が重要である。希少であるがゆえに世界各地から臨床試験への参加者をリクルートすることが必要となり、これはそのまま地域格差の解消につながっていくことが期待される。このために臨床開発研究基盤の整備が求められ、国際協調に基づく疾患レジストリーはその重要なパートである。これらの体制の構築と円滑な運用のためには、ステークホルダーである患者・支援団体、医療者、研究者・開発企業、学会、規制当局などの理解と協力体制が必要である。

筋ジストロフィーにおけるわれわれの取り組みをひとつのプロトタイプし、神経筋領域から希少な難治性疾患全般の克服を目指し臨床研究基盤整備を進めていくことが重要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:60.
- 2) Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, et al. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol* 2013;260:3023-3029.
- 3) Bladen CL, Rafferty K, Straub V, et al. The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia. *Hum Mutat* 2013;34:1449-1457.

## Abstract

### The infrastructure for the clinical research of muscular dystrophies: Remudy and MDCTN

En Kimura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Harumasa Nakamura, M.D.<sup>1)</sup>, Satomi Mitsuhashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Fumi Takeuchi, M.D.<sup>1)</sup>, Madoka Mori-Yoshimura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Reiko Shimizu, M.D., Ph.D.<sup>1,2)</sup>, Hirofumi Komaki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yukiko K Hayashi, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Mitsuru Kawai, M.D.<sup>4)</sup>, and Shin'ichi Takeda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

<sup>3)</sup>Department of Neurophysiology, Tokyo Medical University

<sup>4)</sup>NHO Higashi-Saitama Hospital

Remudy, operated by the NCNP, runs two national registries for Dystrophinopathy and GNE myopathy in Japan under the collaboration with the TREAT-NMD alliance. The aim is to construct the clinical research infrastructure and accelerate the clinical development research for these rare diseases. We successfully provide the data sets for the feasibility studies, send out the appropriate information of the clinical trials for the candidates to speed up the recruitment for trials, collaboration with the Muscular Dystrophy Clinical Trial Network: MDCTN, as well as present the natural history and epidemiological data of the rare diseases with a new 'registry based' research style. Remudy provides a prototype of the clinical research infrastructure to overcome the rare and incurable diseases.

(*Clin Neurol* 2014;54:1069-1070)

**Key words:** Remudy, Muscular dystrophy, International harmonization, rare diseases, TREAT-NMD