

課題番号 20 委-12

課題名 筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究

主任研究者：川井充

分担研究者：松村剛、大澤真木子、木村隆、久留聡、高田博仁、田村拓久、西野一三、本吉慶史、石川幸辰、高橋俊明、小林道雄、大矢寧、北尾るり子、会田泉、本家一也、白石一浩、二村直伸、渡辺千種、足立克仁、古谷博和、白石裕一、後藤勝政、杉本精一郎、上山秀嗣、園田至人、香川典子、許俊鋭、竹島泰弘、菊池泰樹、磯村正、野崎園子、江口清、中村治雅、水島洋、高相晶士、貝谷久宣

1. 研究目的

1) 臨床試験のための筋ジストロフィー患者登録システム確立

効果的な臨床試験／治験実施計画を作成し、短期間に患者組み入れができるようにするために信頼できる臨床情報と遺伝情報が登録されている患者登録システムを構築する。国を代表し将来実施されるべき世界同時治験に耐えられるナショナルレジストリーであるために、以下の条件をみたすものとする。

- 正確な遺伝情報と臨床情報が含まれる
- 臨床情報は常に更新されている
- 個人情報を取り扱うシステムが整っている
- 十分なインフォームドコンセントが行われる
- すべての患者が公平に臨床試験の情報を得られる
- すべての研究者・治験依頼者が公平に利用できる
- 情報の出力に関して明確な手続きがある
- 検体の研究利用に関して厳格な規則がある
- グローバルレジストリーと連結可能である
- 継続した運営が保証される

2) 筋ジストロフィーの臨床評価指標確立

適切な臨床評価指標が確立されていないと、いかに優れた治療法であっても、その効果を承認に結びつけることができない。筋ジストロフィーにおいて原因は遺伝子の変異であるが、究極の治療の目標は患者の日常生活の改善とそれに伴うQOLの向上である。その間に骨格筋の量の増加と筋力の増加が介在する。臨床試験／治験のインフラ整備の一環として筋ジストロフィーに対する介入研究の効果検出のための評価体系の構築をめざした。

3) 筋ジストロフィー臨床研究体制の確立

全国の筋ジストロフィー医療を担当する施設の臨床研究能力を高め、将来の治験実施施設を増やす役割もあると考えた。臨床研究の能力は研究実施計画を作成する能力と、臨床研究を遂行する能力にわけられる。班員に患者を対象とした研究を実施するように依頼し、

とくに他施設共同研究を推奨した。班員に統計学者を入れ、統計の相談に応じられるようにした。

2. 研究方法

患者登録システムに関しては、患者が主治医の協力を得ながら登録シートに自らの情報を記入し、書留で国立精神・神経医療研究センター内にある登録センターに郵送するシステムとした。これによって倫理審査は国立精神・神経医療研究センターにおける審査のみで可能となった。登録のみならず情報利用のルールも定め、患者代表や外部委員も含めた運営委員会で運営に関する審議、承認を行うこととした。登録システムに関する情報はインターネットホームページで公開し、必要な書類等もそこからダウンロードできるようにした。最新の治療開発に関するニュースをホームページに掲載するとともに、登録した患者に対してはニュースレターを発行するものとした。

臨床評価体系構築および班員の個別研究の体制はこれまでと同様であるが、班員に統計専門家をお願いして、臨床研究の質を高めるべく努力した。

3. 研究結果及び考察

患者登録システム：デュシェンヌ型・ベッカー型筋ジストロフィーに対して正確な臨床情報と遺伝情報を含み年に1回情報が改訂されている患者登録システムRemudyが国立精神・神経医療研究センター内に構築された。2009年2月に国立精神・神経センター倫理委員会承認、5月に筋ジストロフィー患者登録システム運営委員会の開催、7月に当研究班のワークショップを経て、8月に筋ジストロフィー患者登録システムRemudy (Registry of Muscular Dystrophy) のサイトリリースを行い、患者登録を開始した。2010年11月で受付をふくめて612名の患者からの登録依頼があった。2010年7月時点で82施設の協力が得られている。また、正確な遺伝情報を担保するシステムとして、国立精神・神経医療研究センター内にRemudy遺伝子解析部門を設立した。患者登録の国際的統合組織であるTreat-NMDおよび製薬企業から情報の開示請求があり、情報開示委員会を開催して承認を得たうえで、情報の開示を行った。今後の筋ジストロフィーの治療開発の進展をみながら、他の型の筋ジストロフィーも対象疾患とすることが望まれる。

臨床評価体系構築：(筋量評価) CTを用いた筋量の測定法が提案した。筋ジストロフィーでは筋が脂肪で置換されるが、それとともに筋組織のCT値から脂肪組織のCT値に移行する。CT値から残存する筋の比率を推定し、筋断面積の指標であるピクセル数を乗じたものを筋量推定値MVI: muscle volume index とした。(筋力評価) 当研究班では手持ち筋力計で徒手筋力検査における筋力を測定する方法の信頼性を検討してきたが、あらたに、筋力弱いため通常の握力計では治験のデータとして足りる数値を提供できない場合には、精密握力計即装置を用いて握力が測定できることを示した。(QOL評価) 筋ジストロフィー臨床研究班ではこれまで筋ジストロフィー特異的プロフィール型QOL評価尺度MDQoL-60を開発した。

倫理面への配慮：すべての研究プロジェクトは 「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研

究に関する倫理指針」にのっとり実施された。筋ジストロフィー患者登録システムRemudyについては、全体の実施計画について国立精神・神経センターの倫理審査委員会の承認を得た上に、同センター内に内外の委員で構成される運営委員会を定期的を開催している。また登録情報の利用に関する委員会も利用請求があるごとに開催している。どちらも患者代表の委員が参加している。

4. 結論

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を対象として、臨床研究／治験を目的とした患者登録システムRemudyを構築した。運営のルールを定め運営委員会を開催するとともに、治療開発者からの情報開示の求めに応じて情報開示を行った。筋量、筋力、QOLを中心に臨床評価体系を充実させることができた。

5. 研究発表

論文発表 和文：95編 英文：75編

口頭発表 国内：不明 国外：不明

主要な論文

(1)川井充：

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

臨床神経学 49(11):863-866, 2009

(2)中村治雅、川井充：

筋ジストロフィーの治療薬開発に向けて一患者登録データベース (Remudy) の現状—

神経内科 74(4):333-338, 2011

(3)Tsuyoshi Matsumura M. D., Ph. D., Takuhisa Tamura M. D., Ph. D., Satoshi Kuru M. D., Ph. D.

Yasuki Kikuchi Ph. D., Mitsuru Kawai M. D., Ph. D. :

Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy

Internal Medicine49 2010

(4)Keiko Ishigaki, Satomi Mitsuhashi, Ryohei Kuwatsuru, Terumi Murakami, Keiko

Shishikura, Haruko Suzuki, Yoshito Hirayama, Ikuya Nonaka, Makiko Osawa:

High-density areas on muscle CT in childhood-onset Pompe disease are caused by excess calcium accumulation.

Acta Neuropathol(2010)120:537-543

(5)鈴木幹也、大矢寧、川井充：

筋強直性ジストロフィー患者の日中過眠に対する modafinil 投与経験～その効果と副作用～

臨床神経学 50(8):578-580 2010

6. 知的所有権の出願・取得状況

筋量測定装置の特許出願を検討中。Remudyは商標登録を行った。

7. 自己評価

- 1) 達成度について：デュシェンヌ型をはじめとする筋ジストロフィーでは新たな治療法の開発が急ピッチで進められており、一部ではすでに治験がスタートしている。患者登録システム、臨床評価体系の確立は望まれていたところであるが、実用に耐えられるだけのものが提供できたと考える。
- 2) 学術的、国際的、社会的意義について：真にナショナルレジストリーと呼べる患者登録システム R e m u d y が構築できた。T r e a t - N M D と連携可能な組織となり、世界同時治験によって国内の新薬開発のスピードを速めるための礎となることができた。
- 3) 行政的意義について：希少疾患に対する新薬開発のインフラストラクチャー構築のモデル事業となった意義は大きい。
- 4) その他特記すべき事項について：今後他の遺伝性筋疾患の治療法開発の進展をみながら、他疾患にも対象を拡大していく必要がある。また世界同時治験のために T r e a t - N M D との連携を深める必要がある。患者登録情報の更新を定期的実施して、データの信頼性を担保する必要がある。遺伝子検査システムの充実が望まれる。