

# 筋ジストロフィー治療開発の最先端、 次の10年に何がおこるか

座長 松村 剛<sup>†</sup> 高田博仁\*第74回国立病院総合医学会  
(2020年10月17日 於 新潟)

IRYO Vol. 76 No. 1 (31-34) 2022

## 要旨

2020年に、ビルトラルセンが本邦で初めての新規治療薬として保険承認を得た。筋ジストロフィーでは基礎的研究の成果が積み重ねられ、製薬企業の関心の高まりとあいまって新規治療薬の開発が進んでいる。対象疾患も、初期はデュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) が主であったが、他の疾患でも盛んに行われるようになった。本シンポジウムでは、治療薬開発研究の進歩が著しい、筋強直性ジストロフィー (Myotonic dystrophy : DM)、ジスフェリノパチー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (Faciocapulohumeral muscular dystrophy : FSHD) について、最新の現状についてご講演いただいた。希少疾病で治験を円滑に進める上で、患者登録や自然歴研究の果たす役割は大きい。ほとんどの治験では二重盲検比較試験で、有効性・安全性評価を行ってきたが、希少疾病では症例確保の困難さと倫理的課題から、real world dataを対照群とする治験も行われるようになっており、自然歴研究は病態の把握に加え、治療薬開発の上でも重要となっている。ベッカー型筋ジストロフィーは、臨床的多様性が大きく遺伝型との関連も不明な部分が多い。本症の自然歴研究はベッカー型 (Becker muscular dystrophy : BMD) の病態解明に加え、エクソン・スキッピング治療開発などにおいても重要なもので、その概要についてご講演いただいた。根本的治療薬が出現し、筋ジストロフィーの医療課題が解消するには、まだかなりの時間を要する。われわれは、治験推進のための臨床基盤整備を進め新規治療薬を患者に届ける努力と共に、標準的医療のレベル向上により患者の生命予後・ADL拡大を図ることが重要である。

キーワード 筋ジストロフィー, 治療薬開発, 患者登録, 自然歴研究, 標準的医療

## 筋ジストロフィーは治療開発が盛ん

2020年は、ビルトラルセン (商品名ビルテプソ<sup>®</sup>) がデュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) の治療薬として、本邦で初めて保険承認された記念すべき年であった。

ビルトラルセンは、ジストロフィンのエクソン53を読み飛ばす (エクソン・スキッピング) アンチセンス核酸薬で、治療対象はDMD患者の中でも一部にとどまるものの、大きな一歩である。

筋ジストロフィーの研究は、ジストロフィン遺伝子発見以後、責任遺伝子を同定し、遺伝子およびそ

国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科, \*国立病院機構青森病院 脳神経内科 †医師  
著者連絡先: 松村 剛 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科  
〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1

e-mail : matsumura.tsuyoshi.kg@mail.hosp.go.jp

(2020年2月4日受付, 2021年8月6日受理)

The Forefront of Treatment Development for Muscular Dystrophy :

What will Happen in the Next Decade?

Tsuyoshi Matsumura and Hiroto Takada\*, NHO Osaka Toneyama Medical Center, \*NHO Aomori Hospital

(Received Feb. 4, 2020, Accepted Aug. 6, 2021)

Key Words : muscular dystrophy, drug development, patient registry, natural history research, best practicable care

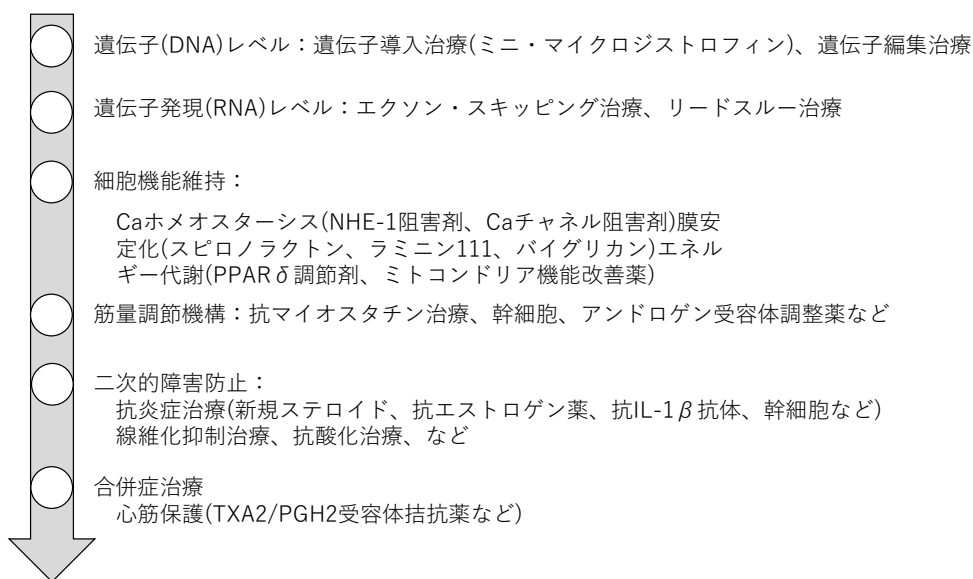


図1 デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける治療開発ターゲット

筋ジストロフィーの治療開発は、遺伝子・遺伝子発現レベルだけでなく、細胞機能の維持や、筋量調節機構、炎症や線維化などの二次障害防止、心筋障害治療など多段階で行われている。

の産物である蛋白質の機能や発現機構を解析することで発展してきた。さらに、モデル動物やinduced pluripotent stem cell (iPS細胞)を用いて病態を再現し、治療開発にも用いることが可能となり、有望なシーズが多数見いだされている(図1)。製薬企業においても、一般的な疾患に対する薬が飽和してきたこと、開発コストの高騰、希少疾病治療薬に対する当局の支援などから、希少疾病に対する開発意欲は高くなっている。このような背景の下で、筋ジストロフィーの治療薬開発は急速に進みつつある(図1)。対象疾患も、DMDにとどまらず、他の疾患でも治療薬開発が盛んに行われるようになった。本シンポジウムでは、治療薬開発研究の著しい、筋強直性ジストロフィー(Myotonic dystrophy: DM)について大阪大学の中森雅之先生、ジスフェリノパチーについて仙台西多賀病院の高橋俊明先生と岩手病院の小野洋也先生、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(Facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD)について東海大学の三橋弘明先生、に各々ご講演いただいた。

### 患者登録の重要性

新薬が医療保険で使えるようになるには、臨床試験(治験)で有効性と安全性を示す必要がある。少ない患者数と短い期間で治験を成功させるには、できるだけ条件の揃った患者を集める必要があるが、

希少疾病ではこれが難しい。これを解決する手段として、患者の情報をあらかじめ集積しておく患者登録が重視されている。さらに、患者登録には、疫学情報の充実、国際的なデータ比較、治療開発や臨床研究の促進などの効果も期待される。こうしたことから、欧州を中心に国際協調的な患者登録が2000年代後半から進められ、本邦でもRegistry of muscular dystrophy (Remudy)が、2009年にジストロフィノパチーの患者登録を開始し、現在ではGNEミオパチー、DM、先天性ミオパチー、FSHDの登録も行っている。

### 自然歴・アウトカム指標の重要性

これまでの治験では、二重盲検比較試験でプラセボ(または対照薬)群と実薬群を設定し、有効性・安全性を評価してきた。しかし、希少疾病では効率性や倫理的観点から、質の高いReal-World Data (RWD)を集め、RWDを対照群として利用することも試みられている。実際、米国でのビルトラルセン治験は、RWDを対照群としている<sup>1)</sup>。また、希少疾病治療薬では条件付き早期承認制度(図2)が適用されることがあり、ビルトラルセンもこの制度を利用して32例のデータ<sup>1)2)</sup>のみで承認されている。この場合、市販後にRWDなどを活用し、安全性と有効性を確認することが求められる。

DMDでは、複数のエクソン・スキッピング治療

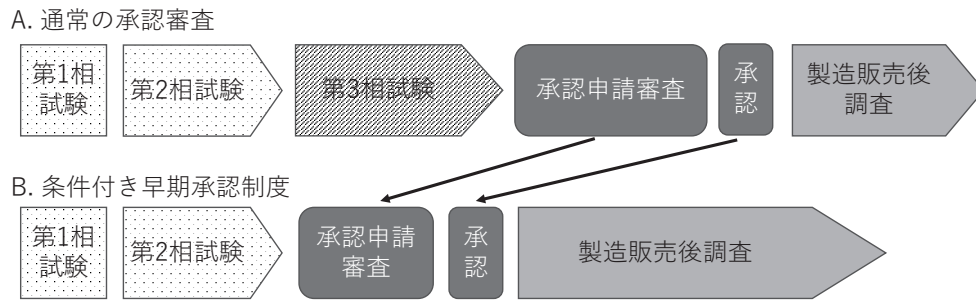


図2 通常の承認審査と条件付き早期承認制度

通常の承認審査手順では、3段階の治験の後に承認審査がなされる（A）が、条件付き早期承認制度では、重篤な希少疾病に対する治療薬で、検証的臨床試験（第3相試験）が困難・長期間を要するものについて、第2相試験までのデータで一定程度の有効性と安全性が確認できれば早期承認申請が可能になる（B）。条件付き早期承認制度では、real world dataなどを活用して製販後の有効性・安全性の再確認が必要となる。

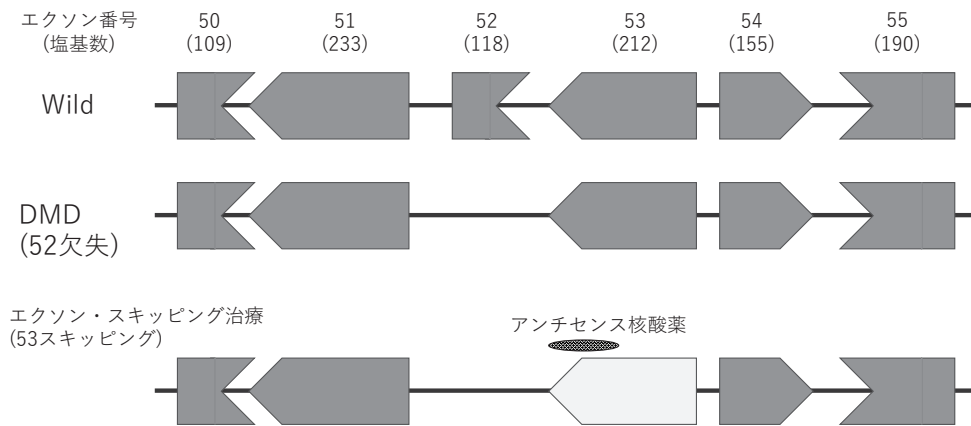


図3 エクソン・スキッピング治療

ジストロフィン遺伝子のエクソン52（118塩基）が欠失すると、読み取り枠がずれてジストロフィンタンパクが合成できず（out-of-frame）、DMDになる。アンチセンス核酸薬でエクソン53（212塩基）もスキッピングさせると、読み取り枠が回復しエクソン52と53が抜けた変異タンパクが発現するようになる。

薬が開発されているが、本治療で発現するのは変異ジストロフィンで、DMDをベッカー型筋ジストロフィー（Becker muscular dystrophy : BMD）に変えるイメージとなる（図3）。ところが、BMDの発症年齢や重症度には幅があり、臨床症状も多様で、遺伝型と表現型の関係も不明な点が多い。BMDの臨床像や自然歴と遺伝型との関連を明らかにすることは、BMDの医療管理向上に加えDMDの治療薬開発上も重要なデータとなる。本シンポジウムでは、BMDの自然歴研究について、まつもと医療センターの中村昭則先生にご講演いただいた。

これ以外にも、鋭敏なバイオマーカー開発や運動機能評価も重要な課題である。多数の施設で運動機能評価を同レベルで精密に行うには、評価者の育成・

教育が重要である。さらに、患者自身による主観的評価（patient reported outcome : PRO）も重視されている。PROは、社会的背景や生活スタイルの影響を受けるため、国際共同治験で用いるには、あらかじめ検証作業を行っておく必要がある。われわれは、これまでに神経筋疾患全体のPROである Individualized Neuromuscular Quality of Life (INQoL)、DMのPROである Myotonic dystrophy health index (MDHI) の日本語版作成・検証を行い<sup>3)</sup>、現在FSDHのPROである Facioscapulohumeral muscular dystrophy health index (FSDHDI) の日本語版作成・検証作業も行っている。

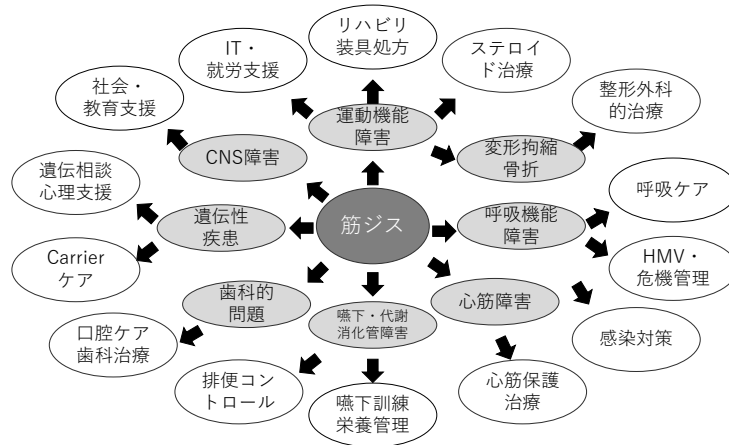


図4 筋ジストロフィー患者の医療課題

### 標準的医療の重要性

筋ジストロフィーには多彩な医療課題があり（図4），これらに対する標準的医療（best practicable care）の普及は，治験の有効性評価の上でも重要となる．標準的医療普及のツールとして，DMD<sup>4)</sup>およびDM<sup>5)</sup>に対する診療ガイドラインを発刊した．希少疾病のガイドライン作成では，エビデンスの網羅的検索に加えて，実態調査<sup>6)-8)</sup>による現状と課題の明確化，発刊後調査<sup>9)</sup>による有効性評価も重要である．根本的治療法の出現にはまだ時間を要する現状においては，このような標準的医療普及・改善に向けての継続的な努力も重要である．

### おわりに

筋ジストロフィー医療は，集学的医療による生命予後の延長と活動範囲の拡大から，新規治療薬の登場により機能予後の改善が期待される時代となった．一方で，すべての医療課題が解消するまでにはまだ時間を要することも事実である．われわれは，新規治療薬を患者に届ける取り組みと共に，標準的医療の向上・普及に不断に取り組むことが求められている．新しい10年に，患者のADL/QOL向上が大きく達成されることを期待する．

**謝辞：**本シンポジウムでご講演いただいた先生方に深謝します．本論文に関連して申告すべき利益相反はありません．

### 【文献】

1) Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al.

Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020 ; **77** : 982-91.

2) Komaki H, Takeshima Y, Matsumura T, et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients : A phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol* 2020 ; **7** : 2393-408.

3) Mori I, Fujino H, Matsumura T, et al. The myotonic dystrophy health index: Japanese adaption and validity testing. *Muscle Nerve* 2019 ; **59** : 577-82.

4) デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン作成委員会編. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014. 東京：南江堂：2014.

5) 筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン作成委員会編. 筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020. 東京：南江堂：2020.

6) 松村 剛, 小牧 宏, 川井 充. 本邦におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの診療実態. *臨神経* 2015 ; **55** : 637-45.

7) 高橋正紀, 山本理沙, 久保田智也ほか. 本邦における筋強直性ジストロフィーの患者実態調査 -患者対象全国調査-. *臨神経* 2020 ; **60** : 130-6.

8) 松村 剛, 高田博仁, 石垣景子ほか. 本邦における筋強直性ジストロフィーの診療実態調査 専門医対象全国調査. *臨神経* 2020 ; **60** : 120-9.

9) 松村 剛, 小牧 宏. 本邦におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの診療実態 診療ガイドラインによって何が変わったか. *臨神経* 2019 ; **59** : 723-9.