

2023年シンポジウム：変わりつつある筋ジストロフィー医療

筋ジストロフィー新規治療開発の現状とドラッグ・ロス対策

松村 剛[†]

第77回国立病院総合医学会
2023年10月20日 於 広島

IRYO Vol. 78 No. 5 (318–321) 2024

要旨

筋ジストロフィーでは基礎研究の進歩が進み、新規治療薬の開発が盛んになっている。現在多数の治験が行われており、保険適用になった薬も出てくるなど、新規治療による機能予後改善への期待は大きい。希少疾病薬では、条件付き早期承認制度を利用して薬事承認されることがあり、この場合は実臨床でのエビデンス構築が求められる。このため、日常の治療を近隣の医療機関で受けながら、有効性・安全性評価を専門機関で定期的に行う医療連携を構築することが重要である。一方、近年海外で承認された薬が日本で使えないドラッグ・ロスが深刻な問題となってきている。ドラッグ・ロスを防ぐには、治験・臨床研究を効率的に行える体制構築が重要である。これまで患者登録や臨床試験ネットワーク構築に取り組んできたが、治験や自然歴研究の効率的実施に向けた専門機関への患者集約と資源配置、難度の高い治験に対応できる専門機関と総合医療機関の医療連携整備などが重要な課題となる。希少疾病的新規治療薬開発を円滑に遂行するには、企業だけでなく、当局、研究者、医療者、患者・家族など関係者の理解と協力が不可欠で、筋ジストロフィー医療の長年の経験を有し、総合医療機関も抱える国立病院機構が、このために果たせる役割は大きい。

キーワード 筋ジストロフィー、治療薬開発、ドラッグ・ロス、医療連携

はじめに

筋ジストロフィーは、骨格筋の機能維持に不可欠な遺伝子の変異によって生じる。筋ジストロフィーにおける基礎研究の基本的な流れは、責任遺伝子を同定し、その遺伝子および産物の機能を解析して発症機構を明らかにするとともに、モデル動物やiPS細胞などを用いて病態を再現し治療開発を行うといったプロセスで進む。さらに、治療薬を開発するためには企業の参画が不可欠であるが、以前は市場規模

の小さい希少疾病的治療薬を開発しようと取り組む企業は乏しかった。しかし、近年この事情は様変わりしている。背景として、一般的な疾患の治療薬市場が飽和し開発費が高騰していること、希少疾病的発症機構が明らかになり有望な治療薬のシーズがでていること、希少疾病薬の開発にさまざまな優遇制度が設けられていること、一般的な薬剤に比べて希少疾病薬は薬価が高額なことが多く患者数が少くても利益が見込めることなどがある。ベンチャーを含む多くの企業が希少疾病薬の開発に取

国立病院機構大阪刀根山医療センター 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 〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5丁目1番1号
e-mail : matsumura-tsuyoshi.kq@mail.hosp.go.jp
(2024年3月12日受付 2024年6月14日受理)

Current Status of Drug Development for Muscular Dystrophy and Prevention of Drug Loss
Tsuyoshi Matsumura NHO Osaka Toneyama Medical Center
(Received Mar. 12, 2024, Accepted Jun. 14, 2024)

Key Words : muscular dystrophy, drug development, drug loss, medical cooperation

り組んでおり、2026年には希少疾病薬の売り上げが、それ以外の薬の売り上げに追いつくとも予測されている。一方で、希少疾病薬の開発を円滑に行うには、臨床基盤整備や精緻な評価法の開発、当事者の協力などさまざまな課題がある。本項では、筋ジストロフィーにおける治療開発の現状と、ドラッグ・ロスを防ぐための課題について触れたい。

筋ジストロフィーにおける治療薬開発の現状

筋ジストロフィーの治療薬開発は2010年頃から盛んになっており、初期はデュシェンヌ型 (Duchenne muscular dystrophy: DMD) が先行したもの、今では多数の疾患で進められている。作用機序についても発症機構の各段階におけるさまざまなターゲットを対象とした幅広いものとなっている。代表的なものとして、DNAレベルでの遺伝子導入療法や遺伝子編集技術を用いたもの、RNAレベルではエクソン・スキッピング療法やリードスルー療法、RNAi技術やRNA調整因子の制御、蛋白質レベルでは代替蛋白の発現調節、酵素の基質補充、変性や壞死を抑制するCa制御、細胞膜安定化、アポトーシス予防治療、二次障害の予防を目指した抗炎症、抗酸化ストレス、抗線維化療法、筋量調整因子の調整や幹細胞治療、筋再生促進療法などが挙げられる（図1）。

臨床開発の情報は、本邦で実施中の臨床試験は Japan Registry of Clinical Trials (jRCT : <https://jrct.niph.go.jp/>) で、海外の試験は ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) などで検索できる。また、研究班（厚労科研班：<https://mdcst.jp/>）や患者グループ（Parent Project Muscular Dystrophy, FSHD Society, 日本筋ジストロフィー協会〔会員限定〕、筋強直性ジストロフィー患者会など）のホー

ムページでも情報発信されている。

徐々にではあるが、海外を含め保険適用になった治療薬も出てきている。表1にこれまでDMDで承認を得た治療薬を示した。

新規治療を普及させるための課題

希少疾病は患者数が少ないため、多数例によるエビデンスの高いデータを集めるには膨大な時間が必要となり、有効な治療薬が患者さんになかなか届けられない懸念がある。このため、一般的な治療薬の開発では必須である第Ⅲ相（検証的）試験を省略し、第Ⅱ相（探索的）試験までのデータで承認申請を行える条件付き早期承認制度がある。実際viltolarsenでは国内I/II相試験16例¹⁾、海外II相試験16例²⁾のみのデータで承認を得ている。条件付き早期承認制度では承認条件が付与されており、市販後の臨床研究や製造販売後調査で有効性と安全を評価することが求められている。このため、新規治療普及プロセスでは、患者の負担を軽減し治療継続するための工夫と、質の高い臨床データを収集しエビデンスを早期に確立させるための工夫の両立が求められる。

DMDでこれまで最も開発が進んでいるのはエクソン・スキッピング薬で、アンチセンス核酸を用いて標的エクソンをスキップさせることで読み取り枠を回復させる。これにより、短縮した（変異）ジストロフィンが発現するようになり、進行の抑制が図られる。アンチセンス核酸は高分子薬のため定期的な経静脈投与が必要で、viltolarsenの場合は毎週の点滴投与である。根治的療法ではなく進行抑制を目的とするため、治療効果の評価には長期的な観察が必要である。このため、日常治療では患者負担を軽減し治療を継続しやすくするために、近隣の在宅

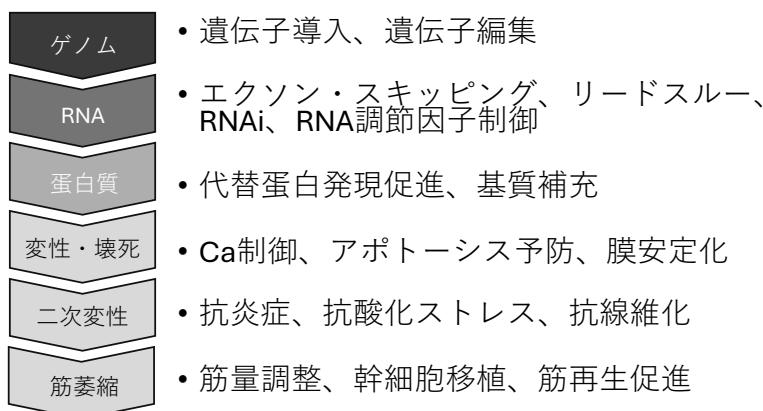


図1 さまざまな段階における治療開発例

表1 筋ジストロフィー（DMD）における承認薬

承認年（承認国）	薬剤	作用機序	本邦での承認
2013（日本）	Prednisolone	ステロイド	有り
2014（欧州）	Ataruren	リードスルー	無し
2016（米国）	Eteplirsen	エクソン51スキッピング	無し
2017（米国）	Deflazacort	ステロイド	無し
2019（米国）	Golodirsen	エクソン53スキッピング	無し
2020（日本）	Viltolarsen	エクソン53スキッピング	有り
2021（米国）	Casimersen	エクソン45スキッピング	無し
2023（米国）	Delandistrogene moxeparvovec	マイクロジストロフィン	無し
2023（米国）	Vamorolone	ステロイド性抗炎症薬	無し

医や病院と連携して通院時間の短縮を図る。一方で、治療効果・安全性評価については専門機関で定期的に行うといった工夫が重要となる。

こうした連携を進める上での課題として、薬剤コストの問題や投与におけるプラクティカルな問題がある。希少疾病薬は高額である一方、医療機関の収益は低く、規模の小さい医療機関では薬品購入から保険審査を経て収入を得るまでのタイムラグが施設のキャッシュフローに及ぼす影響も無視できない。また、筋ジストロフィー患者はルート確保が困難で、通常より人員や時間を要す場合が多いが、こうした努力はコストに反映されない。さらに、開封後に投与できない場合に薬剤費を補償する制度がないといったリスクがある。患者負担軽減策として、2021年にviltolarsenが「保険医が投与することができる注射薬」として登録され、在宅投与も可能にはなっているものの、こうした問題が解決されないと連携先を確保することが困難で治療継続の支障となることを懸念する。

ドラッグ・ロスを防ぐために

ドラッグ・ロスとは、海外で承認された薬が日本で使えない事態を指す。米国で2010～2021年にオーファン・ドラッグ指定を受けたFDA承認新規化合物215品目のうち、本邦未承認薬の割合は110品目51%を占め、年々未承認の割合が増加している。この110品目のうち61品目（56%）は国内開発情報が無く、ドラッグ・ロスが懸念される状況である³⁾。筋ジストロフィーにおいても表1に示したように、海外で承認を得ていても本邦で未承認の薬が多い。ドラッグ・ロスは治療機会の損失に直結するため、

これを防止することは重要な課題である。

ドラッグ・ロスの要因としては、社会的要因と、医療的要因が挙げられる。社会的要因としては、本邦独自の承認制度で日本での審査・日本人データが必須であること、言語の問題、高齢化社会による医療費抑制政策のため海外に比べ薬価が低くなりやすいことなどが挙げられる。医療的要因では、疫学情報や自然歴データが不足していること、受診機関が分散して専門機関への集約がなされていないこと、有効性・安全性の確立していない治療（治験）に消極的な患者が多いことなどが挙げられる。

これまで、われわれは希少疾病（筋ジストロフィー）における治療開発のための臨床基盤整備を目指して、国際協調的な患者登録の設立、臨床試験ネットワークの構築を行い、これらを活用した臨床評価尺度開発や自然歴研究などを進めてきた。患者登録は、多数例のデータを収集できる疫学的な意義だけでなく、患者と医療者、研究者、開発企業などを結ぶツール、臨床研究・治験の実施可能調査やリクルート手段としても意義が大きい。実際、患者登録を利用した臨床研究はこれまでに多数実施されており、一定の効果を挙げている。

一方で、ドラッグ・ロスを防ぐにはさらなる工夫が必要なことも明らかになりつつある。患者登録で集められた情報は、治験実施可能性などを考慮する上で重要なデータであることは間違いない。一方で、企業治験において患者リクルートが活用されるかどうかは企業の意向による。企業側からの視点では、試験実施機関数は少ないほど手続きにかかる時間・手間・コストが削減でき、品質管理も容易なため、患者が専門機関に集約化されている国ほど治験がやりやすい。この点、本邦では希少疾病患者を専門機

専門へ集約化するシステムがなく、海外と比べてハンデとなる。また、近年アデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子導入療法も開発が進んでいるが、このようなウイルスベクターを用いた治験では、我が国では遺伝子組み換え生物の使用を規制するカルタヘナ法⁴⁾への対応が必要なほか、肝毒性や血栓性微小血管症、血小板減少症など重篤な有害事象が生じるリスクもある⁵⁾。本邦では、筋疾患専門施設の多くが総合病院では無いため、治験を行うにはこれらに対応可能な施設との連携が必要となる。海外では自然歴データを対照とした治験も行われており、本邦においても国際協調的な精度管理された自然歴データの収集や、国際共同自然歴研究への参加が喫緊の課題になっている。自然歴研究は長期間にわたる評価が不可欠で、精度管理のためトレーニングを受けた評価者が行う必要があるが、このようなスキルを持った評価者は昇進のため研究期間中に人事異動対象となることが多く、研究維持に支障となる。国際共同研究では海外でのトレーニング受講が必要なこともあることから、こうした問題はより深刻である。日常診療体制の中で自然歴研究を行うことの施設負担も無視できず、研究費による人件費の確保も考慮すべき課題である。

ドラッグ・ロス防止には、治療開発に対する患者の理解を高め専門機関への集約化を図ると共に、治験スタッフや評価者などの資源を専門機関にあてがって（または、共同利用できる体制を構築し）施設の対応能力を高めること、ハイリスク治療薬の臨床普及も見据えた専門医療機関と総合医療機関の連携体制構築の工夫などに取り組む必要がある。国立病院機構は組織内にどちらの施設も有していることから、ドラッグ・ロス防止に寄与すべき役割は大きいと考える。

おわりに

筋ジストロフィー医療は治療開発の時代に入って

おり、新規治療薬への患者の期待も大きい。一方で、ドラッグ・ロスが深刻な懸念材料となっている。希少疾病の治療開発には、製薬企業、当局、研究者、臨床家、患者・家族など関係者の理解と協力が欠かせない。治せるようになったら病院に行く、のでは治療機会を喪失する懸念が高い。専門機関で自然歴研究や治験がきちんと行える体制を整備し、治せる時代を作るために専門機関を受診するように変えることが、一日でも早く治療薬を患者の元に届ける上で不可欠である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

[文献]

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 飯田真一郎, 東 宏, 吉田昌生. ドラッグ・ラグ：小児適応を待つ日本未承認薬の特徴 その1－希少疾患－. 政策研ニュース 2023. No 69.
- 4) 内田恵理子. 再生医療の基本を知ろう iPS細胞治験ってなに？ 遺伝子治療ってなに？ ウイルスベクターってなに？ カルタヘナ法ってなに？ 日本と海外規制の違い、カルタヘナ法について 遺伝子治療にかかるカルタヘナ法規制. 薬理と治療 2021; 49: 1803–6.
- 5) Bolt MW, Brady JT, Whiteley LO, et al. Development challenges associated with rAAV-based gene therapies. J Toxicol Sci 2021; 46: 57–68.