

<シンポジウム 04—1>神経内科領域における前方向的コホート研究から見てきたもの

筋ジストロフィーレジストリー (Remudy) ; 患者の自発的登録システム構築と海外との連携

中村 治雅¹⁾ 川井 充²⁾

要旨： 遺伝性神経・筋疾患の病態解明が進み、治療薬開発に向けた研究の進歩はいちじるしい。しかし、希少疾患における臨床試験実施においては患者数が少ないため、対象患者数把握や患者リクルートが困難であり、国際的な患者登録が進められている。国内では、欧州の神経・筋疾患研究ネットワークとも協調の上で、患者自身による登録をおこなうジストロフィノパチー患者登録システム (Registry of muscular dystrophy : Remudy) が構築された。海外との協調した患者登録システムは、希少疾患における新規治療開発を促進する上での重要なインフラストラクチャーである。

(臨床神経 2011;51:901-902)

Key words： 筋ジストロフィー, 患者登録, レムデー (Remudy), トリートエヌエムデー (TREAT-NMD), 希少疾病用医薬品

筋ジストロフィーをふくむ多くの遺伝性神経・筋疾患は、患者数が非常に少ない希少疾患と呼ばれ治療薬も少ないのが現状である。希少疾患に対する治療薬は、希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ : Orphan Drug, orphan は孤児を意味する) と呼ばれ、必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないため開発が困難とされてきた。

しかしながら近年、希少疾患である遺伝性神経・筋疾患において病態解明、治療薬開発に向けた研究の進歩がいちじるしく、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : 以下 DMD)¹⁾ などいくつかの疾患ではすでに臨床試験/治験がおこなわれるようになり、より病態に近づいた治療薬が開発される時代が訪れている。

希少疾患での臨床試験を計画、実施するうえで問題となるのは、組み入れ基準を満たす患者のリクルートが困難なことであり、また臨床試験を計画するうえで必要となる自然歴や治療効果判定指標が明確でない疾患も少なくないことである。そのために、国際的な広がりを持って臨床試験の計画および実施促進するための患者データベースの構築がおこなわれている。

2007 年より欧州を中心に神経・筋疾患の診断や患者ケア、新たな治療法を開発して行くことを目的に、患者、専門家である科学者やヘルスケアに携わる人々、製薬企業、そして規制当局がともに活動する TREAT-NMD (a network of excellence for neuromuscular diseases)²⁾ というネットワークが構築された。ネットワーク事務局を英国ニューカッスル大学におき、欧州連合からの資金で運営されている。活動は多岐にわたっており、基礎研究から臨床応用までの様々な活動を支援している。その中で、臨床試験を前提とした国際的的患者登録データ

ベースの構築が重要な課題の一つとして取り組まれている。患者登録データベースは、DMD と脊髄性筋萎縮症を中心に TREAT-NMD の開始当初からおこなわれているが、他の希少疾病についても開始されている。

日本においても TREAT-NMD に代表される海外での動向も踏まえ、今後実施が予想される DMD をふくむ筋ジストロフィーの臨床試験に際し、患者を倫理的にかつ個人情報に問題ない形で前もって登録し、効率的に臨床試験を実施可能とする患者登録システムを構築することが不可欠と考えられた。これまでも国内の DMD 患者データベースは、各施設、研究グループで存在していたものの³⁾、全国的規模で臨床試験を前提としたデータベース作成ははじめての試みであった。2008 年 4 月より精神・神経疾患研究委託費 (20 委-12)「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) により検討され、2009 年 7 月より国内におけるジストロフィノパチー (デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー) 患者登録 (Remudy) が開始された⁴⁾。患者自身がウェブサイトなどから登録の意義や手順、必要な書類を手に入れることができ、直接登録をおこなう。登録された臨床情報と遺伝子変異情報は、キュレーターと呼ばれる専門家によって確認されている。さらに患者登録と並行し、ジストロフィン遺伝子シーケンスの検査実施体制も整備された。Remudy は単なる患者登録にとどまらず、臨床試験などの情報を、登録患者へと提供する活動もおこなっており、「Remudy 通信」の発行、ホームページを通じての情報提供を進めている。海外との協調も積極的におこない、各国のデータベースの代表者会議、関係者を一同に集めたトレーニング (TREAT-NMD Curator's Training Course) へ参加している。2011 年 4

¹⁾ 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構東埼玉病院神経内科 [〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

(受付日 : 2011 年 5 月 19 日)

月現在、登録依頼総数は700件を超えており、今後は他の神経・筋疾患患者データベースの構築も考えられている。

近年、医薬品開発において国際共同試験の実施に向けた議論が活発になっている。すでに日本においても、様々な領域で医薬品開発のための国際共同試験が実施、承認された⁵⁾。多くの遺伝性神経・筋疾患は希少疾患であり患者数が少なく、臨床試験実施のためには日本一国での試験実施は困難である。早期から海外と協調した開発をおこなうことが、民族間での差異の有無も同時に検討しつつ、日本での早期承認に向けた一つの戦略と思われる⁶⁾。Remudyは海外と協調した患者登録・患者情報の収集をおこなう、希少疾患臨床試験の実施促進のための重要なインフラストラクチャーである。

文 献

- 1) Nelson SF, Crosbie RH, Miceli MC, et al. Emerging genetic therapies to treat Duchenne muscular dystrophy.

Curr Opin Neurol 2009;22:532-538.

- 2) TREAT-NMD ホームページ : <http://www.treat-nmd.eu/home.php>
- 3) Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, et al. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. J Hum Genet 2010;55:379-388.
- 4) Remudy ホームページ : <http://www.remudy.jp/>
- 5) Ichimaru K, Toyoshima S, Uyama Y. Effective global drug development strategy for obtaining regulatory approval in Japan in the context of ethnicity-related drug response factors. Clin Pharmacol Ther 2010;87:362-366.
- 6) 中村治雅, 宇山佳明. 最近の医薬品開発の現状と治験デザイン : バイオマーカーと臨床的エンドポイント. 神経治療学 2006;23:607-613.

Abstract

Registry of muscular dystrophy (Remudy). Construction of the patient self-report registry and collaboration with overseas network

Harumasa Nakamura, M.D.¹⁾ and Mitsuru Kawai, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

²⁾Department of Neurology, National Hospital Organization, Higashi-Saitama National Hospital

The development of orphan medicines presents many challenges. Clinical trials with new therapeutic strategies are now being planned and conducted for many orphan diseases such as Duchenne and Becker muscular dystrophy (DMD/BMD). However, since adequate numbers of patients are needed to achieve significant results for clinical trials, patient registries are an important infrastructure worldwide, especially in the case of rare diseases. We developed a national registry of Japanese DMD/BMD patients in collaboration with European research network, TREAT-NMD. Japanese registry adopts a self-report system and this database includes clinical data and molecular genetic data. The main purpose of this registry is the effective recruitment of eligible patients for a clinical trial and may provide timely information to individual patients. The registry data gives us more detailed knowledge of natural history, epidemiology, and clinical care. This registry will gain trial readiness in Japan and accelerate more effectively harmonization with other countries to fight orphan diseases.

(Clin Neurol 2011;51:901-902)

Key words: Muscular dystrophy, Registry, Remudy, TREAT-NMD, Orphan drug