

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 福山型先天性筋ジストロフィー患者における内服ステロイド薬の治験
(英語) The clinical trial of steroid therapy for patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 石垣 景子
(英語) Keiko Ishigaki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 東京女子医科大学医学部・小児科・准教授
(英語) Associate Professor, Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等 和文：2 ページ以上 英文：1 ページ程度

福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD) は、神経細胞移動障害による脳奇形合併を特徴とする重度の筋ジストロフィーである。FCMD 患者の殆どには、フクチン遺伝子の 3' 非翻訳領域に約 3kb のレトロトランスポゾンの挿入変異が存在する (Nature. 1998;394:388-92)。遺伝子産物であるフクチンは、リビトールリン酸転移酵素 (Cell Rep. 2016;14:2209-2223) であり、フクチンの欠損により、 α ジストログリカン (α -DG) の O-マンノース型糖鎖異常が生じ、基底膜中のラミニンとの結合能が低下するため、筋細胞膜が脆弱化、筋細胞が壊死・変性に陥いると考えられている。日本人に特異的に多く、約 90 人に 1 人が保因者であり (Hum Mol Genet. 1999;8(12):2303-9)、1,000~2,000 人位の患者が存在すると推定される。Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) に次いで、小児期発症筋ジストロフィーで日本では 2 番目に多い。患者の多く (80%以上) は生涯歩行不能であり、多くは呼吸不全、心筋症から 20 歳以前に死亡する難病であるが、現在治療法はまだない。臨床経過は 5~7 歳頃までに最高運動到達である独座、シャフリングを獲得し、その後、運動機能の低下を認める (Neuromuscul Disord. 2017;27:45-4)。根本的治療は未だ研究段階ではあるが、心不全治療や呼吸不全に対する非侵襲的人工呼吸療法の普及により生命予後は以前に比べ改善してきている。

ジストロフィン遺伝子異常により筋の基底膜と細胞膜の安定性が崩れ発症する DMD では、ステロイド治療により歩行期間の延長や心肺機能の維持、側弯予防に有効であることが証明されている。アンチセンス療法が承認された現在においても、遺伝子型によらず使用できる唯一の治療法であり、保険収載もされている (デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014, 南江堂, p58-70, Lancet Neurol. 2018;17:251-267)。ステロイド治療が有効性を示す機序として細胞障害性 T 細胞の減少、細胞内への Ca 流入の減少と濃度の低下、ラミニン蛋白発現の増加と筋修復の促進、筋のアポトーシスの進行抑制、代謝転写因子である Kruppel-like factor 15 (KLF15) を転写活性化による筋の耐久性改善などの説が提唱されているが未だ明らかではない (Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:E6780-9)。また、DMD では、ホスホリパーゼ A2、造血管型プロスタグランジン D 合成酵素 (H-PGDS) が筋壊死周辺で誘導されることから、筋壊死の拡大にアラキドン酸カスケード、中でも H-PGDS により産生されるプロスタグランジン D2 (PGD2) が関与する可能性が示唆され、DMD の治療薬として H-PGDS 阻害薬が開発されており (Ann Clin Transl Neurol. 2020;7:181-190)、ステロイドはこのホスホリパーゼ A2 抑制を介して、アラキドン酸カスケードを抑制し、筋壊死拡大を防ぐ可能性も考えられている。FCMD に対するステロイドの機序は DMD と同様と考えられ、FCMD においても DMD と同様に筋壊死において PGD2 の関与を証明しており (文部科学省研究費基盤 C 報告書, 研究代表石垣景子, 2016-2019)、アラキドン酸カスケードの抑制が筋壊死拡大を防いでいる可能性が示唆されている。

FCMD に対するステロイド治療の有効性は、ウイルス感染後の一過性の筋力低下の増悪時にプレドニンを投与し臨床症状改善に有効であったという報告 (Brain Dev. 2012;34:293-7) を申請者らから行った。ほか、FCMD 患者にステロイドを投与し運動機能改善の効果があつたとの症例報告数例がなされた (脳と発達 (会議録), 2016, Ann Neurol. 2006;60:603-10)。2016~2018 年、申請者らは、東京女子医科大学小児科にて、退行が確認された 9 名の FCMD 患者に対し、プレドニゾロン (0.5~1.0mg/kg/日) 隔日投与を行う臨床試験を行った。副作用による中止例はなく、ステロイド療法開始 6 か月後に粗大運動能力尺度 (GMFM) を評価し、開始前の GMFM の各領域の%点数の合計は統計学的優位差 ($p=0.015$) をもって改善を確認した (Murakami et al. Scientific Reports. 2021 Dec 20;11(1):24229. doi: 10.1038/s41598-021-03781-z.)。臨床試験終了後も希望例に 3 年以上の長期投与を行っているが、軽度の肥満以外の副作用は認められておらず、実生活でも家族が有効性を実感しており、参加者全員が治療継続を希望している。

DMD の治療開発は世界各国で盛んに行われているが、FCMD の治療法は少なく、まだ承認されたものはない。特に FCMD は日本に特異的に多く、未だ治療法がない重篤な疾患であり、一刻も早い治療法開発が望まれて

いる。池田らは、FCMD がスプライシング異常症であることを発見し、さらにモデル動物を用いて、アンチセンス核酸医薬による治療効果可能性を報告した (Nature 2011;478:127-131)。現在、このアンチセンス核酸医薬による治療開発が進み、現在、I相である first in human (FIH) 試験が実施されているが、承認までは数年はかかる見込みである。また、フクチンはリビトールリン酸転移酵素であることから、リビトールを補助的に投与することも検討されている。いずれもこれから治験の段階であり、まだ患者が恩恵を受けるには長い期間が必要である。ステロイドは、小児でも古くから使用されている薬剤であり、ドラッグリポジショニングを目指すことで新たな薬剤を開発することなく、安全、安価、早期に FCMD を治療できる薬剤を患者に届けられる面で利益が大きい。FCMD 患者に対するステロイド療法の有効性が確立すれば患者の生命予後、生活の質はさらに向上するものと考ええる。

FCMD におけるステロイド薬に関しては、申請者からの少人数に対する臨床試験結果で有効性が示されたほか、臨床的にも感染後の筋力低下に対して有効性が確認されていることから、患者会を中心に使用を強く望まれている。FCMD 患者を診療する全国の主治医からも使用の希望があるが、保険適応外であるため、実際に使用はできていない現状がある。ステロイドは、小児でも古くから使用されている薬剤であり、ドラッグリポジショニングを目指すことで新たな薬剤を開発することなく、安全、安価、早期に FCMD を治療できる薬剤を患者に届けられる面で利益が大きい。FCMD 患者に対するステロイド療法の有効性が確立すれば患者の生命予後、生活の質はさらに向上するものと考ええる。

我々は本研究事業において、治験実施を目的とした準備を行った。具体的には、①PMDA との RS 戦略相談実施・相談記録確定 (1Q)、②研究計画書の確定 (2Q)、③各医療機関における候補患者の探索、実施可能性調査 (1Q~4Q) を計画したが、予定通りに達成された。①RS 戦略相談は対面形式では実施せず、両者書面形式で合意に至り、医師主導治験の結果をもって適応拡大できる余地がある旨の記録 (令和 3 年 8 月 5 日付) を確定することができた。②について、PMDA との RS 戦略相談、その後の事前面談 (同 10 月 28 日、架電連絡のみ) を経て本質的な内容について確定した (①ホモ接合型 FCMD 患者を対象としたステロイドの医師主導治験治験実施計画書案、②ホモ及びヘテロ接合型 FCMD 患者を対象としたステロイドの医師主導治験治験実施計画書案)。③の患者探索と実施可能性調査では、東京女子医科大学より 22 名、国立精神・神経医療研究センターより 4 名、東埼玉病院より 1 名、名古屋市立大学医学部附属東部医療センターより 2 名、神戸大学より 15 名 (藤田医科大学、兵庫医科大学と併せて)、それぞれ候補患者の探索を完了し、計画にある患者 20 名を充分確保できることを確認した。一方で、治験実施に向けて、主要評価項目である粗大運動能力評価尺度 (Gross Motor Function Measure: GMFM) 評価の統一化を図るため、令和 3 年 10 月 6 日及び 12 月 22 日の両日に研究参加施設を対象とした講習会を開催した。GMFM 日本語版監訳者であり、本邦における GMFM 評価の第一人者である、国立長寿医療研究センター・近藤和泉副院長を招聘し、GMFM 全般に関する講義を行った。さらに、東京女子医科大学リハビリテーション部・安達みちる主任理学療法士により、FCMD における GMFM 評価に特化した内容についての講義も行った。さらに、各施設の GMFM 実施場所の確認、評価項目である骨格筋 MRI および、筋量測定目的の生体インピーダンス法の実施可能性の評価も実施し、機器の調整も完了した。以上により、治験実施の基盤整備は完了したものと考ええる。

さらに、プレドニン錠 5mg の製造販売元であるシオノギファーマ株式会社、同販売元である塩野義製薬株式会社、ならびに、プレドニゾロン 1mg 錠の製造販売元である旭化成ファーマ株式会社と RS 戦略相談の記録を共有した上でそれぞれ交渉し、医師主導治験に必要な治験薬を提供する旨、アカデミア側の医師主導治験の結果を踏まえた上で、薬事申請を担う旨の覚書を交わすことを決定した。以上より、本治験開始に向けて、今年度計画した全ての過程を期間中に完了した。

Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD), the most common CMD in Japan, is characterized by cortical migration defects. FKTN encodes a protein involved in the glycosylation of α -dystroglycan, which is important for linking the basal lamina to cytoskeletal proteins in muscles. The most common causes of death in FCMD patients are respiratory dysfunction, congestive heart failure and suffocation or aspiration pneumonia, usually occurring around age 20 years. Steroid therapy is now a component of Duchenne muscular dystrophy care regimens and is in widespread routine use. Evidence that short-term steroid administration is also effective for aggravation of muscle weakness after infections in FCMD patients supports the possible efficacy of this therapy for FCMD, but few cases have been reported to date. We planned a prospective study to assess steroid therapy efficacy in FCMD patients followed at Tokyo Women's Medical University. Nine FCMD patients were assessed using Gross Motor Function Measure (GMFM) before and then after starting steroid therapy. Our regimen was started when the patients' GMFM scores clearly declined and the dose was 0.5-1.0mg/kg of prednisolone (PSL) every other day. The mean GMFM score changes were analyzed employing the Wilcoxon signed-rank test ($p < 0.05$). The mean GMFM difference after versus before steroid therapy was + 1.23 (SD, 1.10), and a P value of 0.015 represented significant improvement in GMFM (Murakami et al. Sci Rep. 2021 Dec 20;11(1):24229. doi: 10.1038/s41598-021-03781-z) . There were no apparent side effects in the treated group. To date, no definitive and effective treatment for FCMD patients has been developed. Multidisciplinary managements include respiratory support, medications for cardiac dysfunction and physical therapy, which are important and can prolong survival. Our results indicate that steroid therapy may also be beneficial for FCMD patients. Since steroids have long been widely and safely used for pediatric patients, the development of a medication for FCMD which is low cost and improves quality of life for FCMD patients is eagerly awaited. This study aimed to assess the efficacy of steroid therapy for FCMD patients and, if found to be sufficiently efficacious, to promote its insurance coverage. The principal investigators have already conducted a fact-finding survey of FCMD patients using the registry (Neuromuscul Disord. 2018; 28: 885-893), and thereby confirmed the validity of GMFM as an efficacy evaluation scale for therapeutic agents. (Neuromuscul Disord. 2017; 27: 45-49). Furthermore, muscle mass measurements were conducted using the bioimpedance method in FCMD patients. This year, 2022, we finished our regulatory strategy consultation with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) and reached agreement with them on two clinical trial protocol types. We also finished searching for candidate patients at each medical institution and confirmed study feasibility. Finally physical therapists at all of the participating institutions have completed GMFM training and been certified. Preparations for the clinical trial in FCMD patients have now been completed.