

# 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 患者レジストリ (Remudy) を活用した筋強直性ジストロフィーに対するエリスロマイシンの安全性及び有効性を検討する多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

(英語) A placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial of erythromycin treatment for myotonic dystrophy

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 中森 雅之

(英語) Masayuki Nakamori

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人大阪大学・医学系研究科・特任准教授

(英語) Osaka University Graduate School of Medicine, Specially Appointed Associate Professor

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

疾患登録システムは疾患集積性の向上や自然歴収集だけでなく、治験計画・実行にも強力な推進力となる。実際、筋ジストロフィー患者レジストリ「Remudy」よりリクルートされたデュシャンヌ型筋ジストロフィー患者での治験が進行している。一方、成人で最も頻度が高く、本邦に1万人以上の患者がいると推計される筋強直性ジストロフィー (MyD) では、すでに「Remudy」内に多数の患者登録があるものの、全く治験がなされていない。MyDは進行性の筋力低下のため、多くの患者は慢性臥床状態となり、呼吸嚥下障害で死に至る難病であり、現時点で治療法はない。患者は進行性の難病であることだけでなく、治療薬はおろか治験すらないという二重の苦しみを味わっている。

MyDは遺伝子上の塩基繰り返し配列の異常伸長が原因の遺伝性疾患であり、変異遺伝子より転写された異常RNAがスプライシング制御因子を凝集する。この結果、様々なスプライシング異常が起こり、多彩な全身症状につながる。申請者らは、ドラッグリポジショニングスクリーニングにより、抗生物質エリスロマイシンにMyDでの異常RNAによるスプライシング凝集を抑制する作用があることを見出した。

エリスロマイシンは抗生物質として広く使用されているほか、COPD などの呼吸器疾患では長期低用量内服療法も行われており、その高い安全性と忍容性が示されている。申請者らは、COPD 治療用量等価量の EM を MyD モデル動物へ長期間投与することで、スプライシング異常や筋強直症状が改善することも確認しており、EM 長期低用量内服療法による MyD 患者の骨格筋症状改善が期待できるが、その低い薬価のため現状では企業による探索的試験の遂行は困難である。本研究開発では、患者レジストリ「Remudy」よりリクルートした MyD 患者を対象に、エリスロマイシンの安全性及び有効性を二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により検討し、次相の検証的試験への橋渡しを行うことを目的に、第二相医師主導治験をおこなった。

まず、治験準備として、大阪大学での COI 委員会（大阪大学医学部附属病院臨床研究利益相反審査委員会）の承認を得、また倫理委員会（大阪大学医学部附属病院治験審査委員会）の承認を 2019 年 9 月に取得した。大阪大学医学部未来医療開発部の生物統計専門家とともに、統計解析計画書の策定を行った。治験実施施設（大阪大学医学部附属病院、国立病院機構青森病院、国立病院機構大阪刀根山医療センター）で筋力評価のための PT 教育や針筋生検・針筋電図手技の習熟、評価手技の均てん化を行った。モニタリング、監査、データセンター、CRC 部門との契約を締結し、EDC の構築を完了した。マイラン EPD 合同会社製造工場の監査の後、治験薬 MYD-0124（エリスロマイシン）およびプラセボの製造を開始、治験薬搬入を終え、割り付けを完了した。スタートアップ会議を行って治験準備を完了し、当初予定を前倒しして 2019 年 10 月に治験届を提出した。治験実施体制整備後、筋強直性ジストロフィー（MyD）患者レジストリ「Remudy」より患者登録を行った。第 2 相医師主導治験として、30 例の MyD 患者に、MYD-0124 もしくはプラセボを 24 週間内服投与し、多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験によりその安全性と有効性を検証した。主要評価項目として、有害事象の有無、種類、重篤度、重症度、発現頻度及び発現期間にて安全性を評価した。有効性の評価として、投与期間前後に MyD 患者前脛骨筋より針生検にて採取した骨格筋組織でのスプライシング異常をバイオマーカーとして定量した。ほかに骨格筋症状改善の有効性指標として、投与前後での針筋電図によるミオトニアスケール評価、筋力計による上下肢筋力評価、6 分間歩行（6MWT）における歩行距離による下肢機能、MDHI などの臨床評価指標を用いて評価した。治験は大阪大学医学部附属病院、国立病院機構青森病院、国立病院機構大阪刀根山医療センターの 3 施設で実施した。プロジェクトマネジメント・データマネジメント、治験のモニタリング・監査は大阪大学医学部附属病院未来医療センター、国立精神・神経医療研究センター・トランスレーショナルメディカルセンターの支援を受け行った。患者登録は筋強直性ジストロフィー患者レジストリ「Remudy」を通じて行った。予定を上回るペースで患者登録もすすみ、last patient out ののち、2022 年 5 月に治験終了届を提出した。データ固定後、統計学的解析を行い統計解析報告書、統括報告書を作成した。本治験の結果、至適用量、症例数、評価項目など次相の検証的試験立案に必要な情報を得た。また、残余検体を用いて、より精度の高いバイオマーカーの探索を行うとともに、連携企業や治験実施各機関、患者レジストリなどと調整を行い、次相検証的試験の準備をすすめた。

エリスロマイシンの MyD への適応拡大にあたっての大きなハードルは、薬価が一日あたり約 40 円と非常に安価なため事業性が低く、現時点では探索的な企業治験を開始できない点にある。本研究で feasibility の確認および臨床 POC の取得を目指した医師主導治験（第 2 相試験）を実施し、MyD に対するエリスロマイシンの安全性と有効性が示されれば、今後第 3 相治験（企業試験）へと移行して早期の薬事承認への道が開ける。このことは、現在治療薬がない難病で多くの患者が苦しむ筋強直性ジストロフィーにおいて、有効性はもとより、安全かつ安価な 1st in Class の治療法確立につながることであり、実現すれば患者や患者家族への福音となるだけでなく、医療経済上も非常にメリットが大きい。また、米国、英国の病院と将来的な国際共同治験準備も進めており、わが国発の標準的治療として国際展開も期待できる。

Myotonic dystrophy (MyD) is an inherited disease caused by an abnormal expansion of repeats in the gene, and the abnormal RNA transcribed from the mutated gene aggregates splicing regulators. As a result, various splicing abnormalities occur, leading to a variety of systemic symptoms. Through drug repositioning screening, the applicants found that the antibiotic erythromycin (EM) inhibits splicing aggregation by abnormal RNAs in MyD. Erythromycin is widely used as an antibiotic and is also used in long-term low-dose oral therapy for respiratory diseases such as COPD, and has been shown to be highly safe and well tolerated. The applicants have also confirmed that long-term administration of EM equivalent to the therapeutic dose for COPD to MyD model animals improves splicing abnormalities and myotonic symptoms, and thus, long-term low-dose EM oral therapy is expected to improve skeletal muscle symptoms in MyD patients. In this study, a Phase II investigator-initiated clinical trial was conducted to investigate the safety and efficacy of EM in MyD patients recruited from the patient registry "Remudy".

First, in preparation for the clinical trial, we obtained approval from the COI Committee at Osaka University and the Ethics Committee in September 2019. A statistical analysis plan was developed together with biostatisticians from Osaka University. Contracts with monitoring, auditing, data center, and CRC departments were signed and EDC construction was completed. The clinical trial notification was submitted in October 2019, ahead of the original schedule. After the clinical trial implementation system was in place, patient enrollment was conducted from Remudy, a registry for patients with myotonic dystrophy (MyD). In a Phase II investigator-initiated trial, 30 MyD patients received either MYD-0124 or placebo orally for 24 weeks, and the safety and efficacy of MYD-0124 were evaluated in a multicenter, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. The primary endpoints of safety were the presence, type, severity, frequency, and duration of adverse events. Efficacy was evaluated by quantifying splicing abnormalities in skeletal muscle tissue collected by needle biopsy from the tibialis anterior muscle of MyD patients before and after the treatment period as a biomarker. Other efficacy indices for improvement of skeletal muscle symptoms were evaluated using clinical assessment indices such as myotonia scale evaluation by needle electromyography, upper and lower limb muscle strength evaluation by electromyography, lower limb function by walking distance during 6-minute walk (6MWT), and MDHI before and after administration. The clinical trial was conducted at three institutions: Osaka University Hospital, NHO Aomori Hospital, and NHO Osaka Toneyama Medical Center. Project management, data management, and monitoring and auditing of the clinical trials were conducted with the support of the Osaka University and the National Center of Neurology and Psychiatry Translational Medical Center. Patient enrollment was conducted through Remudy and notification of trial completion was submitted in May 2022. After data fixation, statistical analyses were performed and a statistical analysis report and a comprehensive report were prepared. As a result of these analyses, information necessary for planning the next phase of the validation study, such as the optimal dose, number of cases, and endpoints, was obtained. In addition, we used the remaining samples to search for more accurate biomarkers, and coordinated with partner companies, investigational sites, and patient registries to prepare for the next phase of the validation study.