

## デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発の臨床試験における 方法論的課題に関する研究

研究分担者 米本 直裕<sup>1)</sup>

### 研究要旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験における方法論的課題について検討を行い、本邦における臨床研究への適応についての考察を行った。疾患レジストリだけでなく、前向き多施設共同観察研究の必要性が指摘されており、欧米では研究が進んでいることが明らかになった。今後、本邦でもこのような臨床研究を行っていく必要があるだろう。

### A. 研究目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験における方法論的課題について検討を行い、本邦における臨床研究への適応についての考察を行った

### B. 研究方法

PubMed を用いてデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験での方法論的課題についての論文を探索した。

(倫理面への配慮)

本研究は文献研究である。

### C. 研究結果

近年の報告では、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験の実施においては、疾患レジストリだけでなく、臨床的にも意味がある、生物学的、機能的、心理学的な評価方法(アウトカム)の標準化と、それらを使用し、継続的な評価を行う前向きな観察研究(コホート研究)が必要である、と指摘されていた。<sup>1-10</sup>つまり、臨床試験さらなる効率的な実施のため、適切なアウトカム設定、妥当性、信頼性、予測性の高いアウトカムが必要であり、それを確認できるデータが求められていた。これらの指摘に基づいて、欧米では、標準化された方法に基づく前向き多施設共同観察研究が行われつつあ

り、それらの報告が見うけられた。<sup>11-11)</sup>

### D. 考察

わが国でも、標準化された測定方法を継続的に評価する前向き多施設共同観察研究が必要であると考えられる。このような研究の実施のためには、各病院、施設の臨床研究支援体制の整備がさらに必要となるかもしれない。このような前向き多施設共同観察研究から、さらに今後、妥当性や信頼性が確保された、生物学的なメカニズムを把握、予測する指標、長期予後を予測する代理指標が開発されていくことが予想される。

### E. 結論

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験における方法論的課題について検討した。臨床試験の効率的な実施のために、標準化された評価に基づく継続データ、前向き多施設共同観察研究が必要である。今後、本邦でもこのような臨床研究を行っていく必要があるだろう。

### F. 健康危険情報

なし

1) 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療統計学専攻

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## I. 参考文献

- 1] Larkindale J, Abresch R, Aviles E, Bronson A, Chin J, Furlong P, Gordish-Dressman H, Habeeb-Louks E, Henricson E, Kroger H, Lynn C, Lynn S, Martin D, Nuckolls G, Rooney W, Romero K, Sweeney L, Vandeborne K, Walter G, Wolff J, Wong B, McDonald CM, Duchenne Regulatory Science Consortium Imaging-Dmd Consortium And The Cinrg Investigators MO. Duchenne Regulatory Science Consortium Meeting on Disease Progression Modeling for Duchenne Muscular Dystrophy. PLoS Curr. 2017;12;9.
- 2] Ricotti V, Ridout DA, Pane M, Main M, Mayhew A, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F; UK NorthStar Clinical Network.. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 ;87(2):149-55.
- 3] Ricotti V, Evans MR, Sinclair CD, Butler JW, Ridout DA, Hogrel JY, Emira A, Morrow JM, Reilly MM, Hanna MG, Janiczek RL, Matthews PM, Yousry TA, Muntoni F, Thornton JS. Upper Limb Evaluation in Duchenne Muscular Dystrophy: Fat-Water Quantification by MRI, Muscle Force and Function Define Endpoints for Clinical Trials. PLoS One. 2016 ;11:e0162542.
- 4] Mercuri E, Coratti G, Messina S, Ricotti V, Baranello G, D'Amico A, Pera MC, Albamonte E, Sivo S, Mazzone ES, Arnoldi MT, Fanelli L, De Sanctis R, Romeo DM, Vita GL, Battini R, Bertini E, Muntoni F,

Pane M. Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. PLoS One. 2016;11:e0160195.

- 5] Ricotti V, Muntoni F, Voit T. Challenges of clinical trial design for DMD Neuromuscul Disord. 2015 ;25:932-5.
- 6] Dubowitz V. Unnatural natural history of Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2015 ;25:936.
- 7] Merlini L, Sabatelli P. Improving clinical trial design for Duchenne muscular dystrophy. BMC Neurol. 2015;15:153.
- 8] McNeil DE, Davis C, Jillapalli D, Targum S, Durmowicz A, Cote TR. Duchenne muscular dystrophy: Drug development and regulatory considerations. Muscle Nerve. 2010;41:740-5.
- 9] McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, Duong T, Arrieta A, Clemens PR, Hoffman EP, Cnaan A; Cinrg Investigators. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study--a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design of protocol and the methods used. Muscle Nerve. 2013;48:32-54.
- 10] Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, Han J, Escolar DM, Florence JM, Clemens PR, Hoffman EP, McDonald CM; CINRG Investigators.. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures.Muscle Nerve. 2013;48:55-67.
- 11] Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, Muntoni F; NorthStar Clinical Network.. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:698-705.