

筋萎縮性側索硬化症患者の レジストリ構築

-創薬促進に向けて-

名古屋大学大学院医学系研究科
祖父江 元

CIN公開シンポジウム
2018・7・12
星陵会館ホール

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

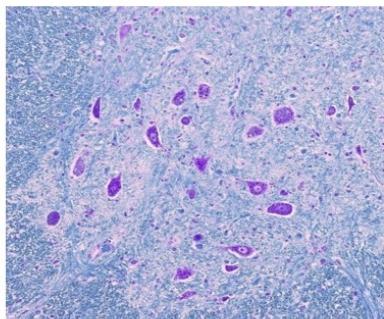
- ・進行性の運動ニューロン変性、平均3-5年で死亡・呼吸器装着
- ・5-10%は家族性、新規原因遺伝子の発見が相次いでいる
- ・我が国の患者数 約1万人、新規発症 約2000人／年

孤発性が90-95%を占め、病態・病因の解明は遅れている

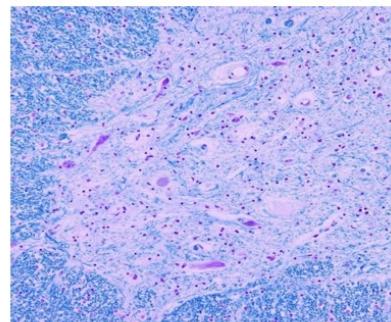


ALSの病態解明・治療法開発が大きな課題

脊髄運動ニューロンの脱落
正常



ALS



全身の筋萎縮



呼吸筋麻痺に対する
人工呼吸器装着



ALS Clinical Trials Guidelines 2016 Workshop



2016年3月、国際的なALS臨床試験ガイドラインを17年ぶりに改訂する国際会議が開催された



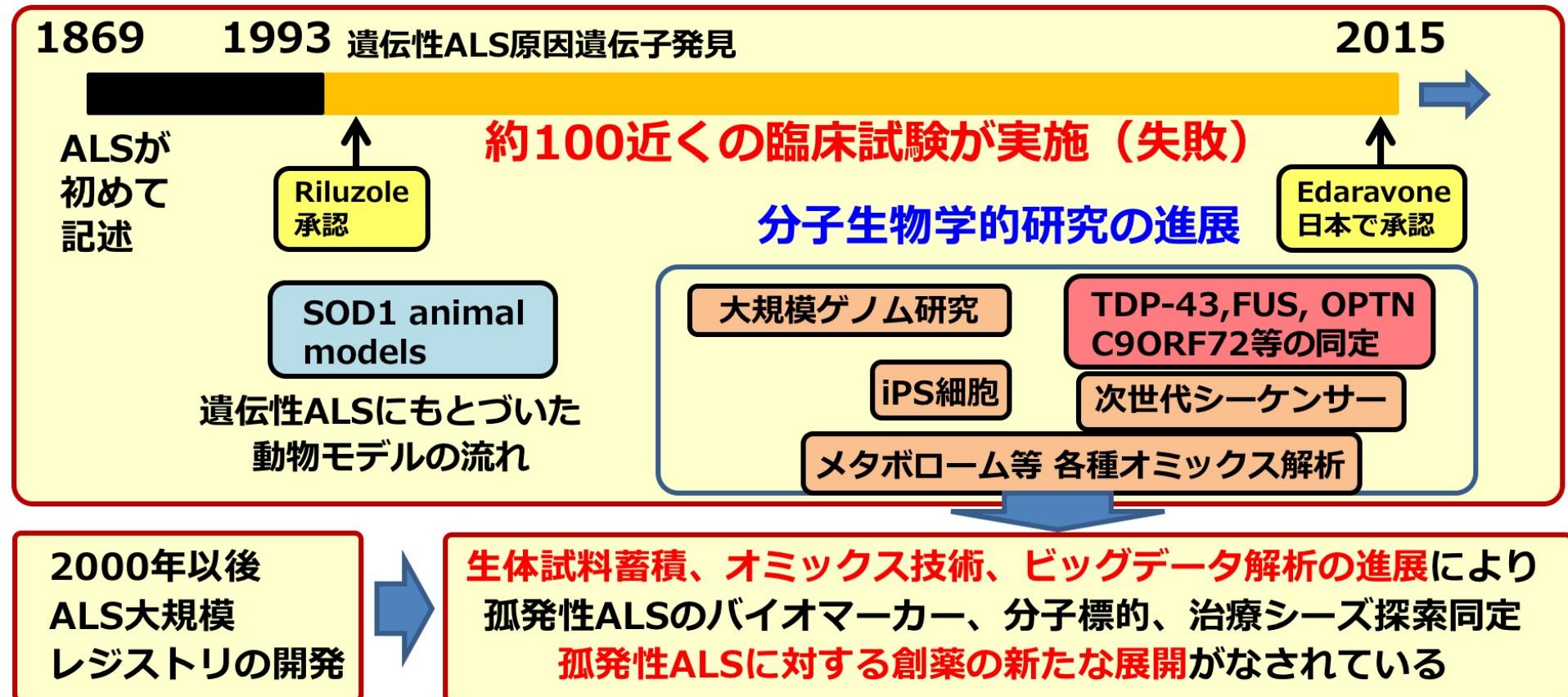
100近いALS治験の失敗の反省から

- ・病態、症状経過の**多様性**を踏まえた臨床試験デザイン、層別化など
- ・治療効果の測り方、特に**長期効果**
- ・臨床試験への**患者リクルート**、レスポンダー/エンリッチメント
- ・病態を反映する**バイオマーカー**
- ・第I～第III相さらにその先への臨床試験の進め方、**長期効果検証**
- ・治療開発の基盤としての**患者レジストリ**（疾患登録システム）の**重要性**

わが国発の考え方が多く取り入れられている

これらの項目を徹底討論。さらに文案をメールなどにて詰め、現在final draftの段階。
2018年にガイドライン発表

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する治療開発の状況



ALS Clinical Trials Guidelines 2016 Workshop

- ALSの多様性を踏まえた適切な層別化
- Responder analysis, enrichmentの重要性
- 治療介入の長期的な有効性と安全性を製造販売後データで検証

我が国発のALS創薬展開のために質の高い疾患レジストリが必要

ALS（神経変性疾患）の前向き レジストリ・コホートの利活用：代表的な2点

筋萎縮性側索硬化症（ALS） 前向きレジストリ・コホート(JaCALS)

臨床情報、ゲノム、不死化細胞、血清、iPSCなど



(1) 患者レジストリを利活用する 治験・製販後調査促進

CIN: クリニカル
イノベーションネットワーク

(2) 大規模臨床データ解析による 創薬治療シーズの開発

臨床データ、オミックス
ゲノムデータなどのビッグデータ解析
(機械学習、AIなど)

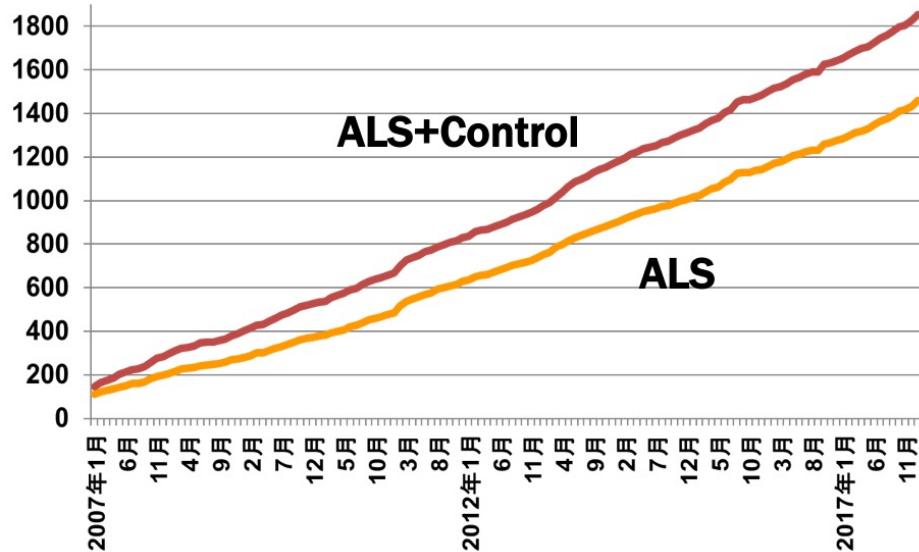
大規模データを利用するCIN
アカデミア、PMDA、AMED
厚労・企業

大規模データを利用する
病態解明、治療標的探索同定
アカデミア、企業

JaCALS

Japanese Consortium for ALS Research

- ・多施設共同孤発性ALS患者レジストリ・コホート
- ・前向き臨床像を**3ヶ月ごとに把握。**
- ・**臨床像・遺伝子・不死化細胞 (iPS)・その他生体試料を蓄積**
- ・全国32施設が参加
- ・ALS患者**1510例**、コントロール**400例**登録



全国32施設

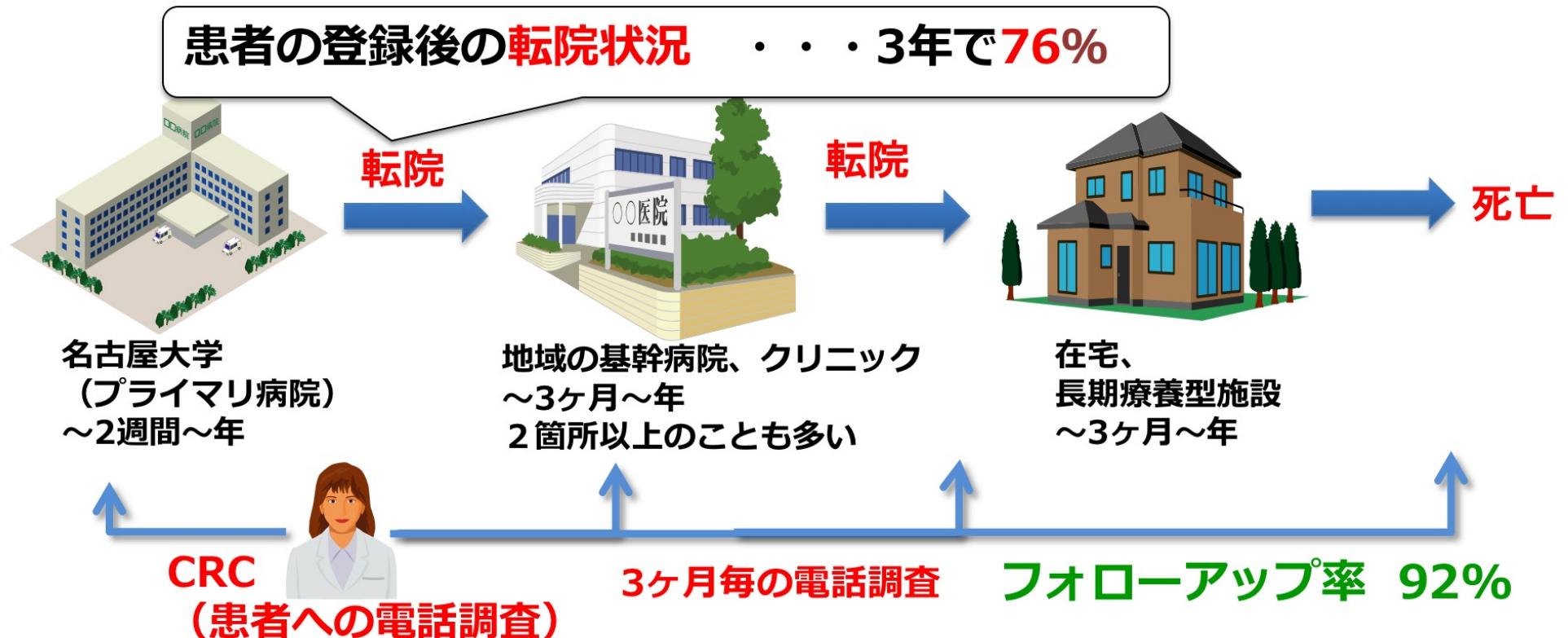
JaCALSの取り組み

- ①我が国のALS患者の臨床像・遺伝子的背景を明らかにする
- ②経過・予後を規定する臨床的、遺伝子的因子を明らかにする
- ③生体試料を活用した病態解明、創薬の取り組み
- ④治療介入の長期効果の検証（エダラボンのtrue endpointの検証）

北海道大学
東北大大学
新潟大学
群馬大学
宮城病院
自治医科大学
東京大学
東京都立神経病院
東京医科歯科大学
順天堂大学
東京病院
東京医科大学
東邦大学大森病院
千葉大学
国立精神神経センター
山梨大学
相模原病院
横浜市立大学
静岡富士病院
静岡てんかん神経医療センター
名古屋大学
東名古屋病院
三重大学
鈴鹿病院
京都大学
京都府立医科大学
拓海会神経内科クリニック
岡山大学
ビハーラ花の里病院
徳島大学
鳥取大学
九州大学

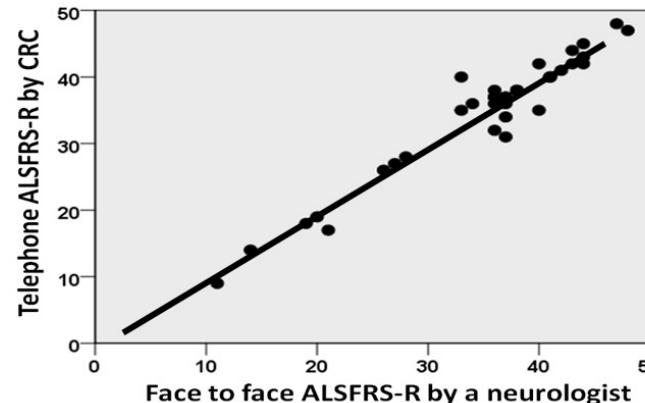
JaCALS の follow up システム(臨床情報の取得)

ALS 患者の登録後の転院状況・・・これをどうカバーするか



CRCによる電話調査と
医師の診察によるALSFRS-Rは
十分な整合性を示す

BRAIN and NERVE 63:491-496, 2011

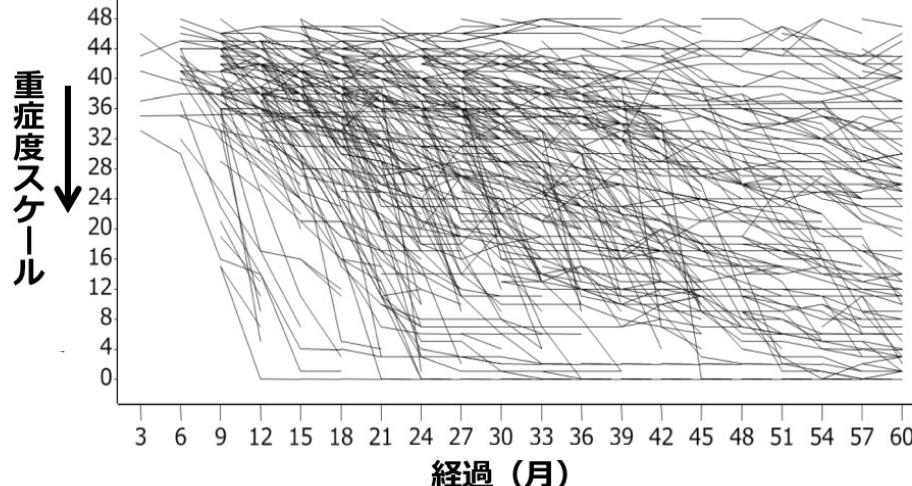


級内相関係数 0.97
(95% CI
0.94-0.98)

ALS疾患レジストリの利活用例

①治験に適した患者の速やかなリクルートの促進

例) ALSの進行は患者ごとに極めて多様 (JaCALSのデータより)



効果の検出には、参加患者を
適切に**層別化**してリクルートする
必要がある。
層別化、エンリッチメント

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016

②治療薬の経過・予後への長期的効果の検証（製販後調査：PMS）

治験による検証期間は半年～1年程度になることが多いため、より長期の予後に与える効果、安全性を検証する。例) エダラボン、リュープロリン

③リアルワールドエビデンスの創出

栄養療法、換気補助療法、ロボットスーツ、BMIなど、ランダム化比較試験(RCT)が難しい治療の経過、予後への効果・安全性の検証

→ リアルワールドデータに基づく治療開発の新たなパラダイムの開拓

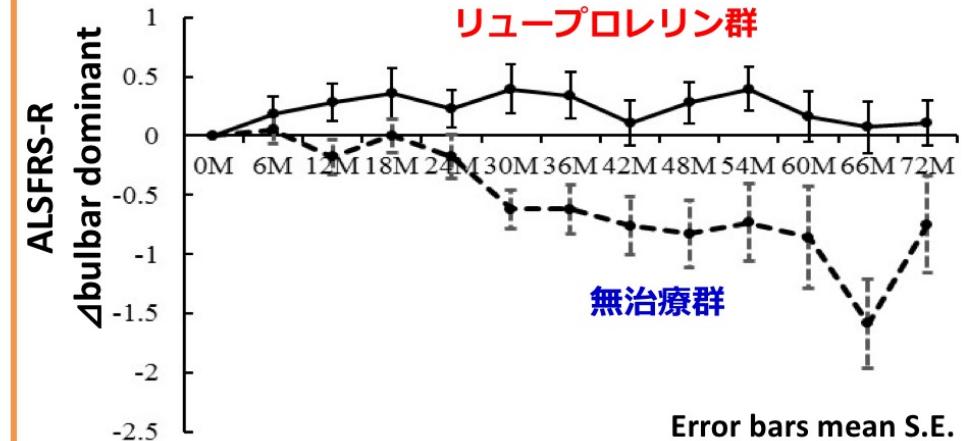
球脊髄性筋萎縮症に対するリュープロレリンの長期効果

Disease-modifying therapy の例

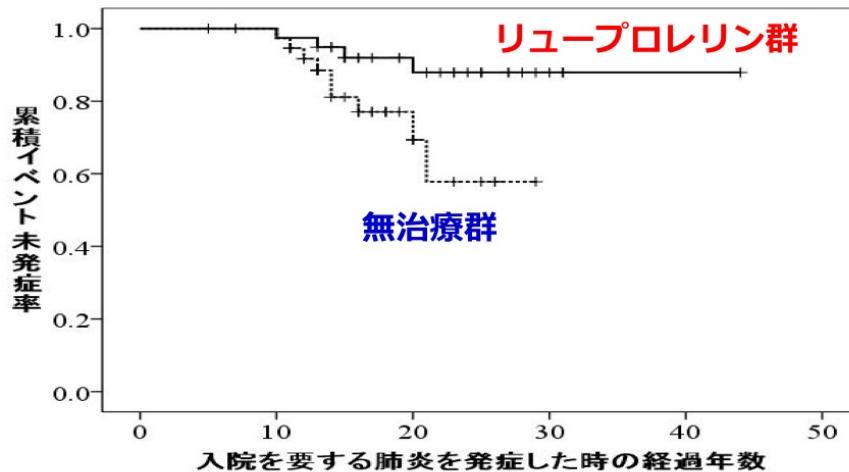
ALSFRS-R(全体、6-7年間)



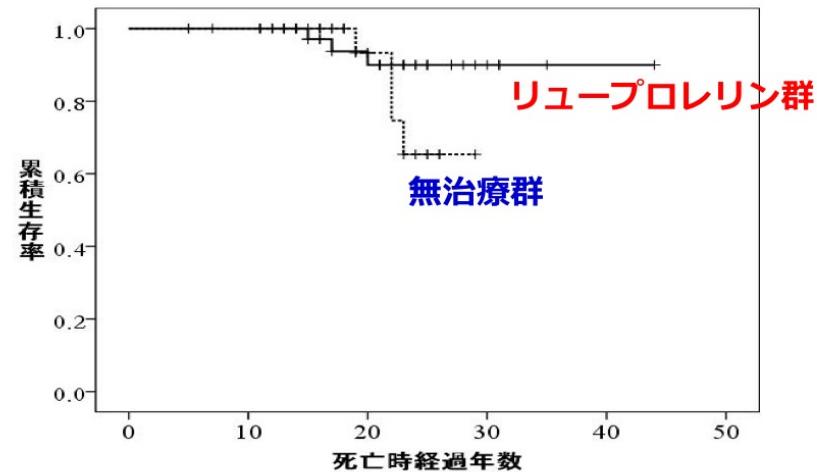
ALSFRS-R(球麻痺嚥下症状、6-7年間)



入院を要する肺炎の発症(Kaplan-Meier)



死亡(Kaplan-Meier)



長期的にリュープロレリンは嚥下を改善し、肺炎を予防し死亡を防ぐことが明らか

とくに製販後調査に対する規制要件への対応

1, GPSP (Good Post-Marketing Study Practice)

「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」

(平成16年12月20日厚生労働省 令第171号)

再審査または再評価の申請資料の作成のために実施する製造販売後の調査・
試験の基準を示す

平成29年10月26日改正省令交付 平成30年4月1日改正省令施行

製造販売後データベース調査および使用成績比較調査が新たに定義された

2, ER/ES指針 (Electronic Records and Electronic Signature)

「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」

平成17年4月1日に通知 薬食発第0401022号

ER(電磁的記録)

- ①**真正性**：監査証跡・
バックアップ・セキュリティ
- ②**見読性**：画面表示・帳簿
- ③**保存性**：真正性/見読性の確保

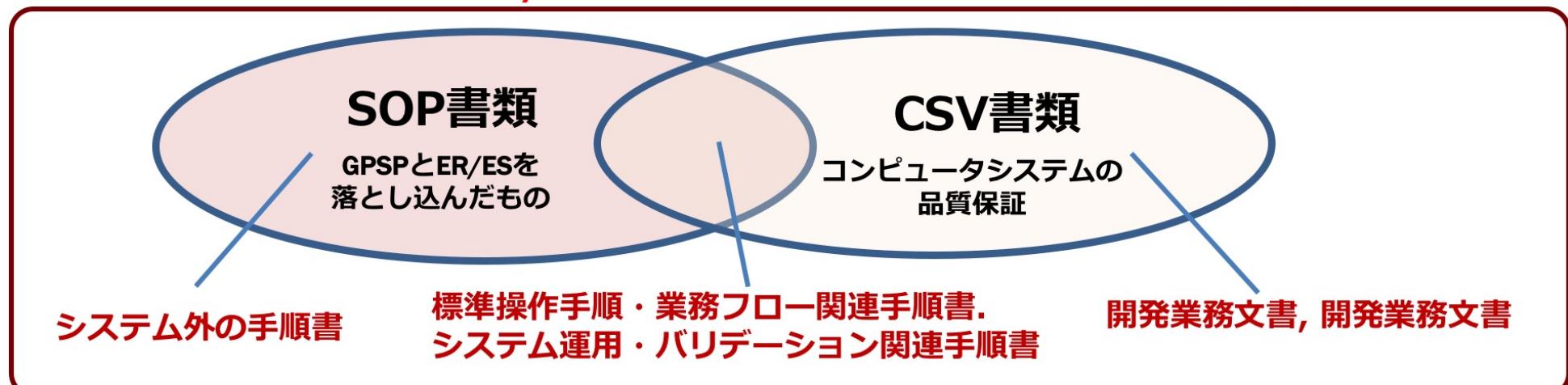
ES(電子署名)

- ①管理・運用の手順
- ②署名者の特定
- ③氏名・日時・意味
- ④電磁記録、削除・複製不可

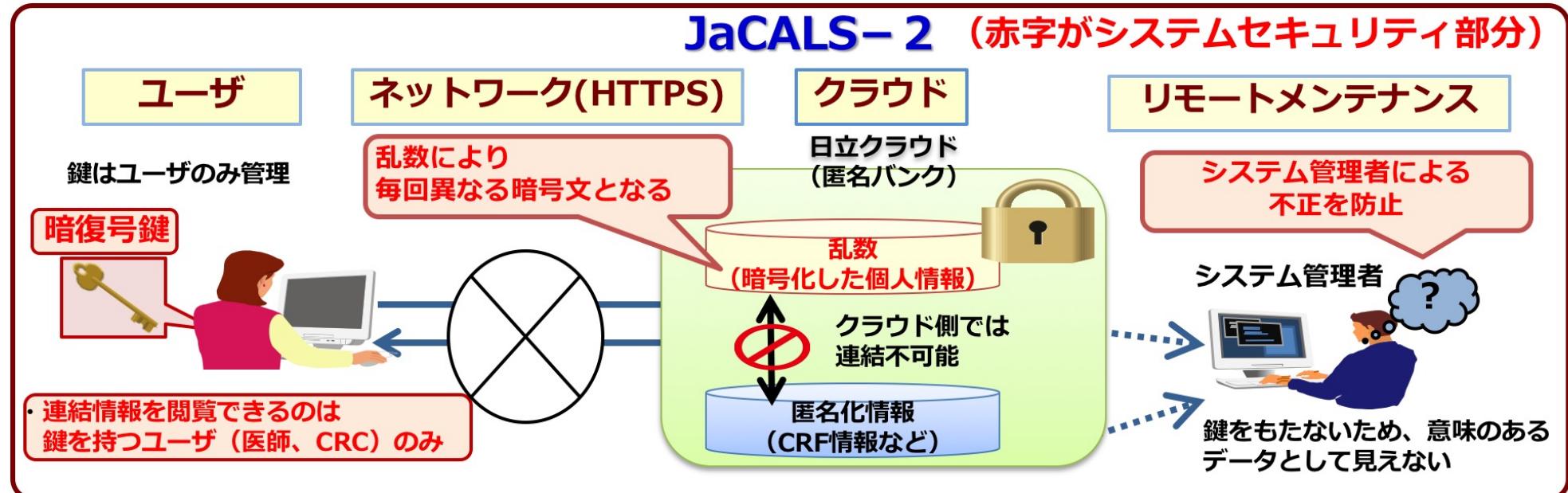
1、標準業務手順書 (SOP)の作成-作成中のもの GPSPとER/ES指針をSOPに落とし込む

- 1)患者レジストリにデータを入力するための基準・手順
担当組織と担当者の役割、データの入力・取り込み、各施設での医師の登録手順、各施設訪問業務でのCRCの手順（資料の確認など）、電話調査の手順、入力時のデータ確認の手順
- 2) データの匿名化の手順 3) 事務局における中央モニタリング業務によるデータ確認手順
- 4) 業務委託先の管理の手順 統計解析、システム開発、CRO等に委託業務を行う際の管理と記録の保存についての手順
- 5) 知的財産権の管理についての手順 6) データクリーニングやコード化に関する基準・手順
- 7) 患者レジストリに対するセキュリティに関する規定・手順
- 8) 事業継続計画、リスク管理計画、災害時復旧計画：災害時の復旧方法についての計画書
- 9) データバックアップ及びリカバリーに関する規定・手順 10) コンピューターシステムバリデーション計画書・報告書
- 11) 品質管理（QC）に関する計画書・報告書、監査・品質保証（QA）に関する文書
- 12) 記録の保存手順 13) 教育訓練に関する計画・記録 14) 倫理的な配慮がなされていることの記録の手順
- 15) データ利活用に関する規約、手順 16) 事務局、各参加施設における従事者の管理、記録
- 17) 広報活動の手順、管理、記録 18) 運営委員会の規約、管理、記録
- 19) プロトコール・各種手順書・説明同意文書作成、改訂の手順、管理、保存
- 20) 既存のJaCALSデータ統合の手順 21) 解析計画策定の手順 22) 施設間の情報、検体の授受についての手順

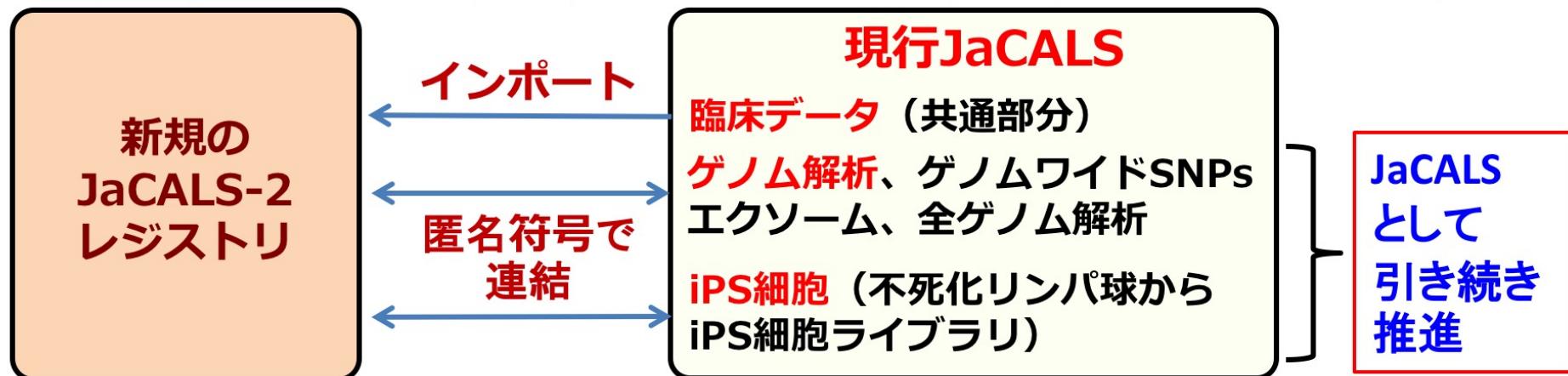
2、SOPとCSV(computerized system validation)のすりあわせ GPSPとER/ES指針をSOPと CSVに落とし込む作業



3、システムセキュリティの担保: 検索可能暗号化技術の利用



4、既存JaCALSのデータ、バイオリソースの新JaCALS-2への統合



既存臨床データは、データクリーニングによりJaCALS-2への統合を行う

既存データも十分な信頼性をもってアカデミア研究者、企業にデータ提供、利活用