

新規の筋萎縮性側索硬化症患者 疾患登録システム開発 (JaCALS-2)

目的、意義、グランドデザイン

名古屋大学大学院医学系研究科

祖父江 元

臨床開発環境整備推進会議

2018・3・15

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ALSが90-95%を占め、病態解明・治療開発が大きな課題



1994年以降100近い治験が行われたが、殆ど失敗
アルツハイマー病の治験開発と似ている



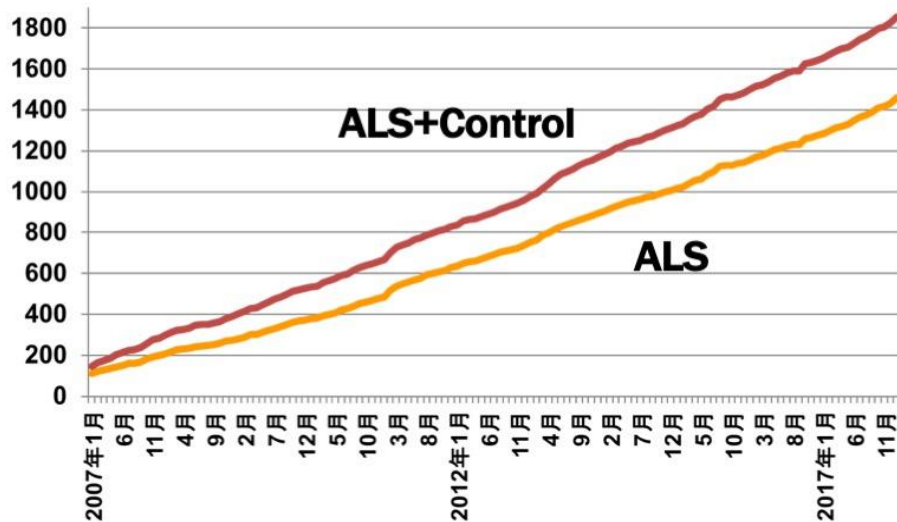
孤発性ALS創薬開発研究の新たな方向性

- 1、Real world データを有効に活用する創薬促進**
(CIN、ALS Clinical Trial Guideline 2016、などの流れ)
- 2、患者レジストリ・コホートに基づく臨床ゲノム生体試料、**
オミックス解析、ビッグデータ解析による創薬シーズ開発

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カ月ごとに把握。92%の経過観察率
- 遺伝子・不死化細胞 (iPS) ・生体試料リソースを蓄積
- 全国31施設が参加
- ALS患者1474例、コントロール394例登録



北海道大学
東北大学
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
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のこれまでの成果

- ① 経過・予後を規定する臨床的、遺伝子的因子の同定
- ② 不死化細胞由来のiPS細胞による創薬シーズ候補探索同定
- ③ 治療薬の長期効果のPMSでの検証 (エダラボンの true endpoint の検証)

ALSの治療開発（治験）に寄与する疾患レジストリ構築 クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）構想の一部

4つのレジストリ構築班

名古屋大学
祖父江班（ALS）

NCNP
中村班（筋ジス）

国立がんセンター
大津班（がん）

脳神経外科学会
嘉山班（機器）

武田班、林班、国土班
CINの横糸的理論構築

国立高度専門医療研究センター
臨床研究中核病院 等

- ・ 疾患登録システム（レジストリ）の構築
- ・ 治験実施可能性調査、市場調査、治験計画
- ・ 治験への患者リクルート
- ・ 治験等の対照群としての活用
- ・ 製造販売後調査、有効性、安全対策への活用

PMDA

厚生労働省

AMED

所管：内閣府、文部科学省
厚生労働省、経済産業省

企業

- ・ 臨床開発に活用
- ・ 迅速かつ効率的な治験の実施
- ・ 国内開発の活性化
- ・ 海外メーカーの国内開発呼び込み

① 治験に適した患者のリクルートの促進

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

② 治療薬の長期的効果の検証（製販後調査）

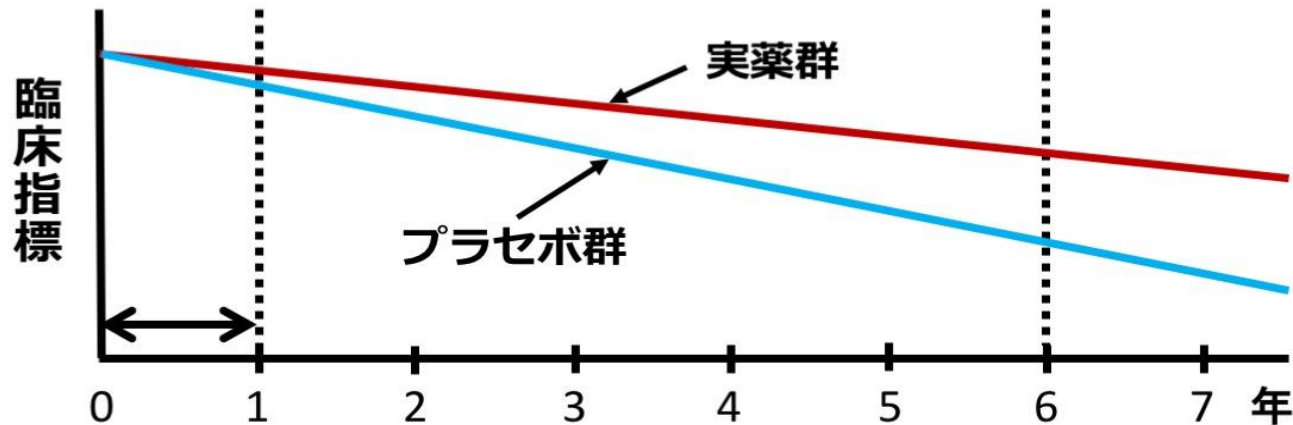
治験の検証期間は半年～1年程度。より長期（7～8年）の効果、安全性を検証する

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、RCTが難しい治療の検証

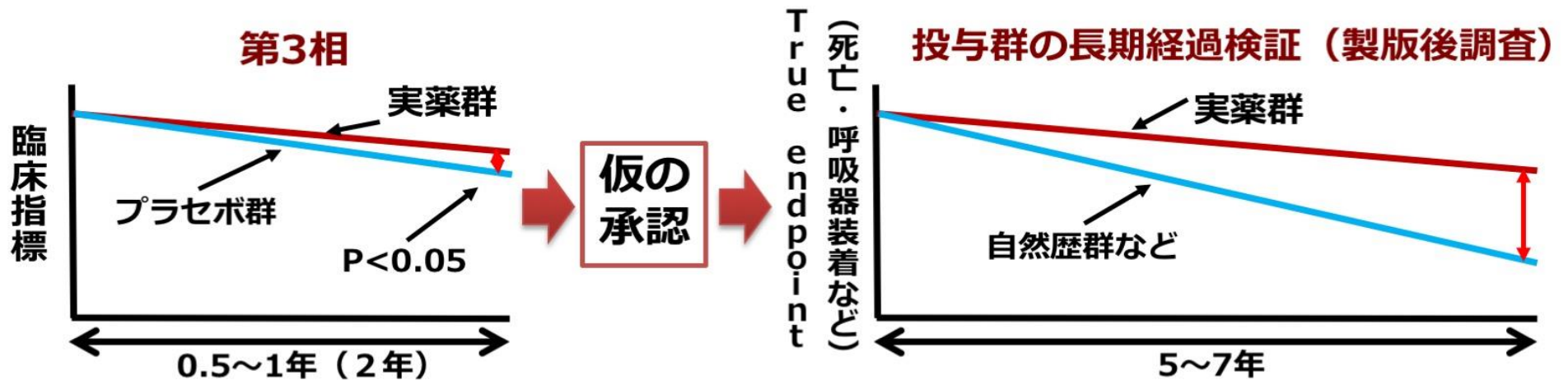
患者レジストリの利活用の一つ

神経変性疾患のDisease-modifying therapy (根本治療) 開発への 治験デザインの新たな考え方



Alzheimer's disease
Parkinson's disease
ALS, SBMA など
経過が10年以上に
わたる例もある

1年程度のRCT治験では、実薬群とプラセボ群の差 (Δ) は小さい。p値が有意で安全性があれば、承認を行う。
さらにtrue-endpointに対して自然歴群などとの長期 (5~7年) の対比から長期薬効と長期安全性を検証する。

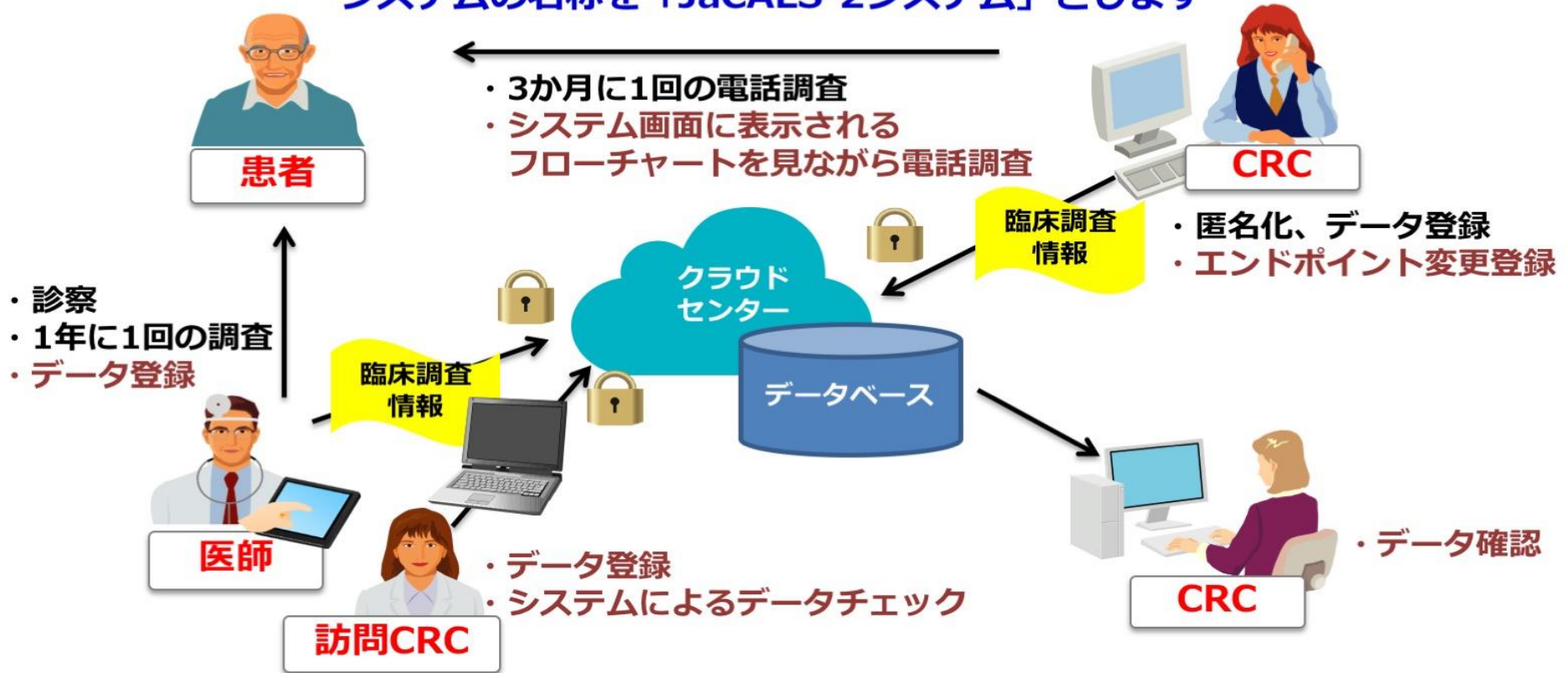


- 1、ALSに対するエダラボンのPMS長期検証 (自然歴 JaCALS, 7年)
- 2、SBMAに対するリ्यूプリンのPMS長期検証 (SBMAの自然歴 SBMA, 8年)

JaCALSの患者レジストリシステム アップグレード

GPSPとER/ES指針に対応する

システムの名称を「JaCALS-2システム」とします



- **webシステムでリアルタイム性を改善し、患者リクルートを実現**
- **ER/ES指針に準拠したシステムとし、要求される規制要件に対応**
- **GPSPに準拠した標準業務手順書 (SOP) の策定**
- **紙資料削減などの業務負担の軽減により、新規調査項目に対応**
- **より高い信頼性(GPSP, ER/ES)を実現し、蓄積データを市販後調査等に活用**
- **セキュリティのレベルアップ**

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22項目 GPSPとER/ES指針をSOPに落とし込む作業

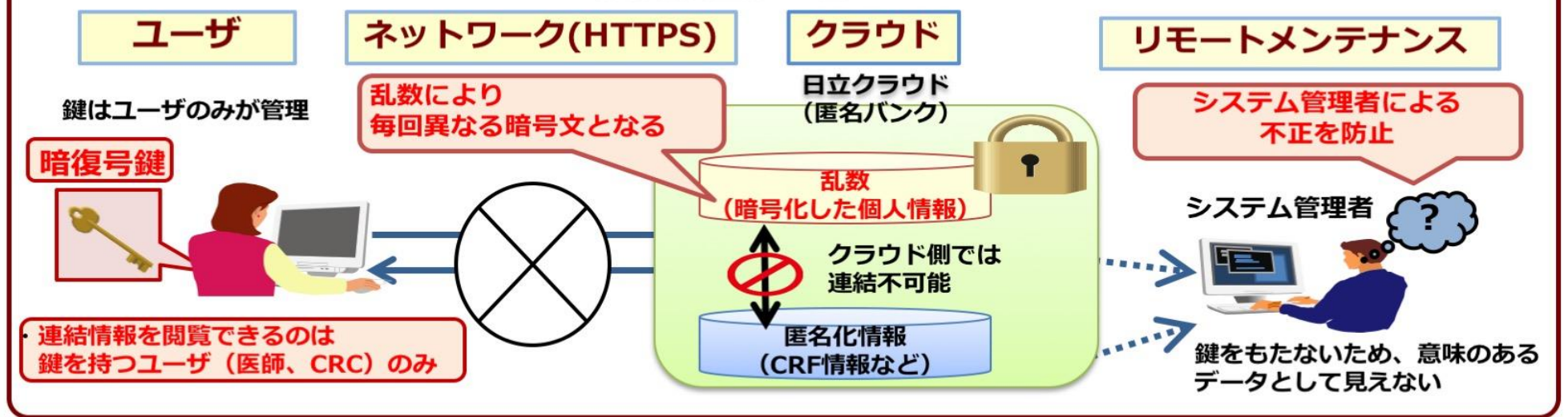
- 1) 患者レジストリにデータを入力するための基準・手順
担当組織と担当者の役割、データの入力・取り込み、各施設での医師の登録手順、各施設訪問業務でのCRCの手順（資料の確認など）、電話調査の手順、入力時のデータ確認の手順
- 2) データの匿名化の手順
- 3) 事務局における中央モニタリング業務によるデータ確認手順
- 4) 業務委託先の管理の手順 統計解析、システム開発、CRO等に委託業務を行う際の管理と記録の保存についての手順
- 5) 知的財産権の管理についての手順
- 6) データクリーニングやコード化に関する基準・手順
- 7) 患者レジストリに対するセキュリティに関する規定・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

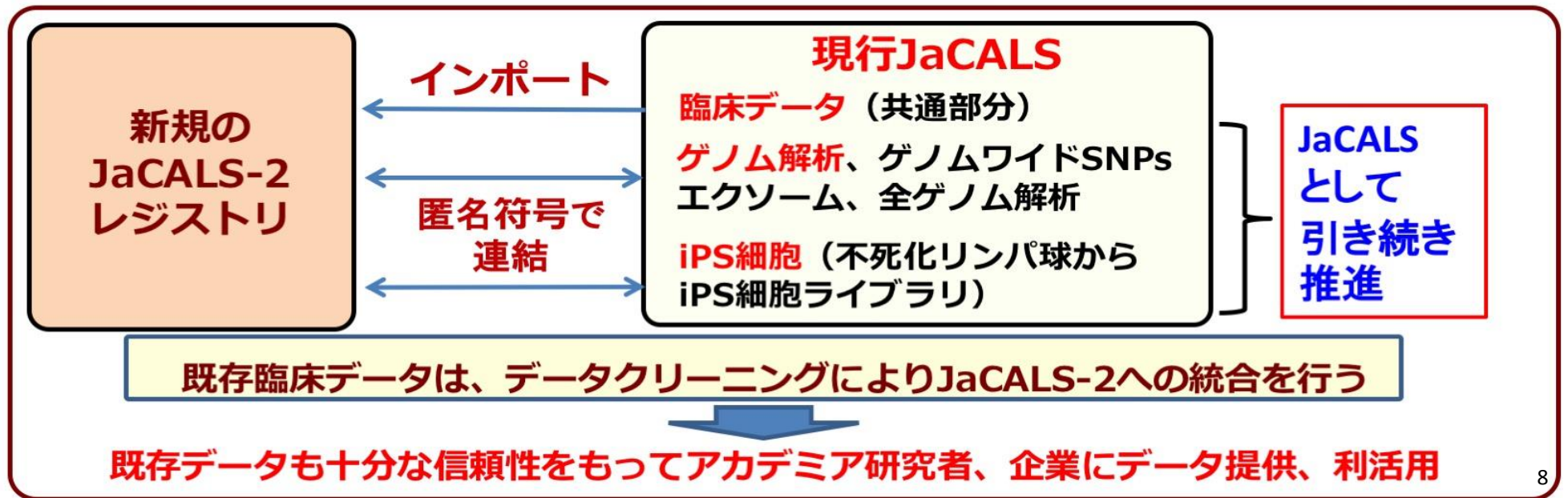


3、システムセキュリティの担保: 検索可能暗号化技術の利用

JaCALS-2 (赤字がシステムセキュリティ部分)

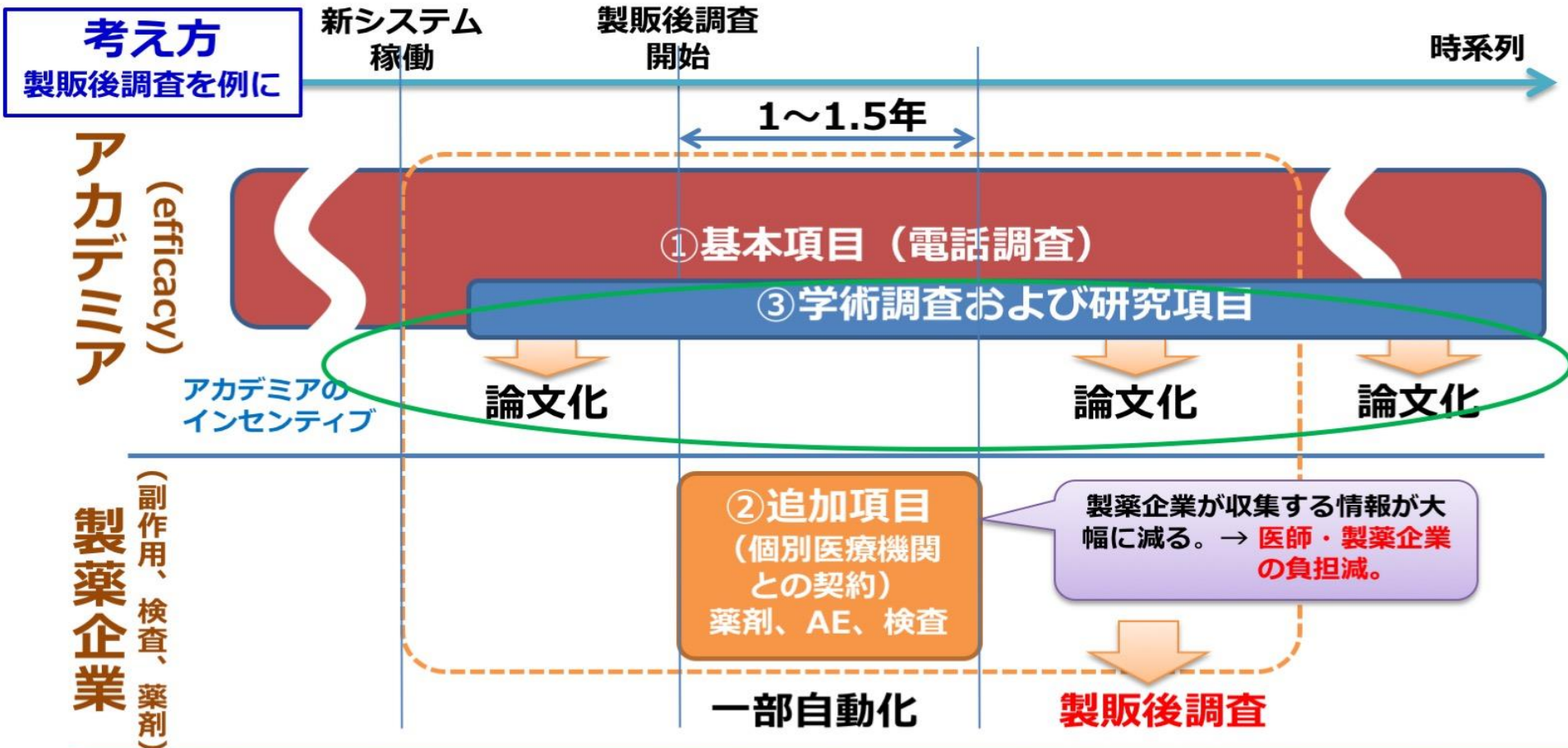


4、既存JaCALSのデータ、バイオリソースの新JaCALS-2への統合



5、アカデミア・企業共通の利活用に向けての基盤整備推進

- ①**基本項目**：電話調査で取得可能な項目。**製販後調査にも活用**。効果測定に活用する情報。
- ②**追加項目**：製販後調査時に追加取得する項目。**副作用を見る**ために製販後調査で追加収集。
- ③**学術調査および研究項目**：QOL、栄養状態、高次脳機能、リハビリ状態等、



利活用方法の具体、資金負担のあり方などのルールづくり、解析手法の検討が必要
アカデミア・企業・公的機関 (厚労省、PMDA、AMEDなど) の共同作業

新規JaCALS-2に向けた研究開発の工程表

