

臨床研究・治験推進研究事業

筋萎縮性側索硬化症患者の疾患登録システムの研究開発

# 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

第5回臨床開発環境整備推進会議

2019・3・13

TKP新橋カンファレンスセンター

- ・ 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



大規模レジストリに基く孤発性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、患者リクルートなどの流れ)

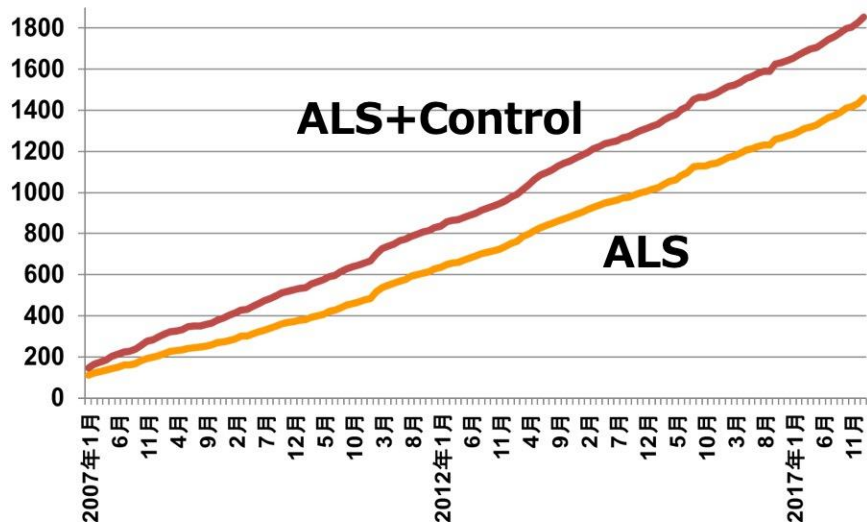
2、臨床・オミックスビッグデータ解析による創薬シーズ開発

(患者レジストリ・コホートに基づく臨床・ゲノム・生体試料)

## Japanese Consortium for ALS Research

### 参加施設

- 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%のフォローアップ率
- 遺伝子・不死化細胞 (iPS) ・生体試料リソースを蓄積
- 全国32施設が参加
- ALS患者 1656例、コントロール 431例登録



全国32施設

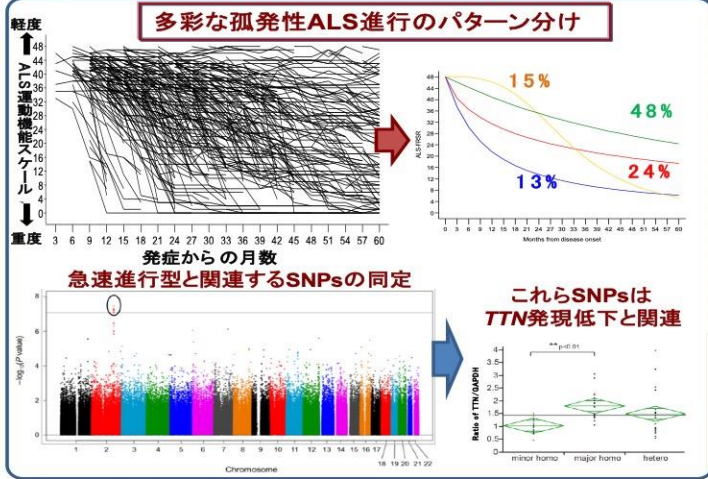
- 北海道大学
- 東北大学
- 新潟大学
- 群馬大学
- 宮城病院
- 自治医科大学
- 東京大学
- 東京都立神経病院
- 東京医科歯科大学
- 順天堂大学
- 東京病院
- 東京医科大学
- 東邦大学大森病院
- 千葉大学
- 国立精神神経センター
- 山梨大学
- 相模原病院
- 横浜市立大学
- 静岡富士病院
- 静岡てんかん神経医療センター
- 名古屋大学
- 東名古屋病院
- 三重大学
- 鈴鹿病院
- 京都大学
- 京都府立医科大学
- 拓海会神経内科クリニック
- 岡山大学
- ビハーラ花の里病院
- 徳島大学
- 鳥取大学
- 九州大学

### 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

# 1. 孤発性ALSの経過・予後等を規定する修飾遺伝子(modifier gene)の同定<sup>4</sup>

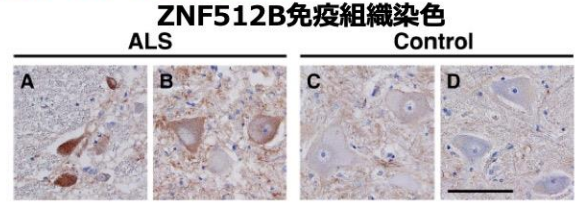
## 経過と関連するmodifier geneの同定



## 孤発性ALS関連遺伝子の同定、検証

孤発性ALS関連遺伝子  
ZNF512B同定

*Hum Mol Genet*, 2011



孤発性ALS関連SNPs検証  
C9ORF72遺伝子検証  
TBK1遺伝子検証

*Neurobiol Aging*, 2011  
*Neurobiol Aging*, 2012  
*Neurobiol Aging*, 2018

## 生存期間・予後と関連するmodifier gene同定

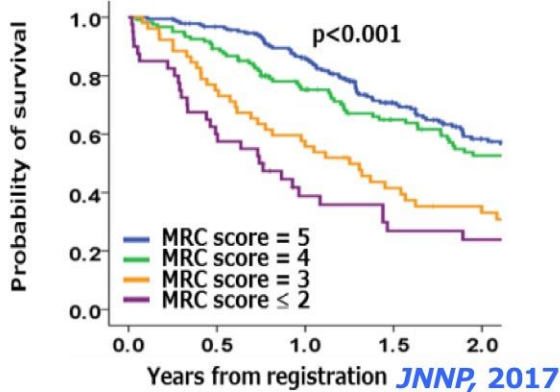
Gene X, Chrom5  $p=10^{-10}$     Gene Y, Chrom7  $p=10^{-8}$

*Preparation for submission*

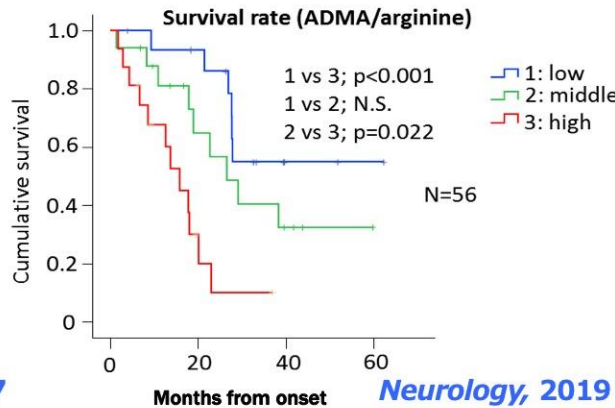
Modifier gene から創薬シーズ開発へ

# 2. 経過・予後を規定する臨床マーカー、バイオマーカーによる適切な治験デザイン

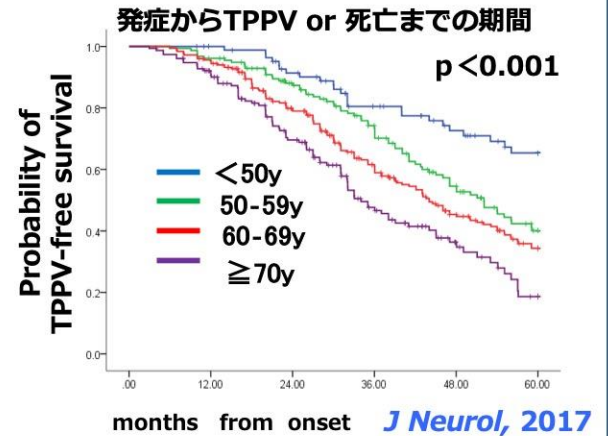
### 1) 頸部屈筋筋力低下は 進行・予後を規定



### 2) 髄液中ADMA (メチルアルギニン) は予後予測因子



### 3) 発症年齢は予後決定因子



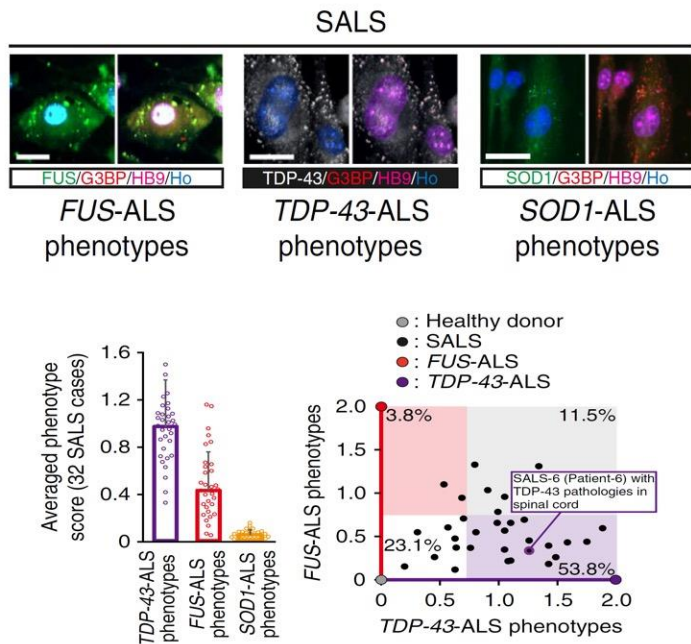
予後・経過予測のComposite marker作成から治験デザインへ

# 孤発性ALS患者由来iPS細胞を用いた薬剤スクリーニング創薬

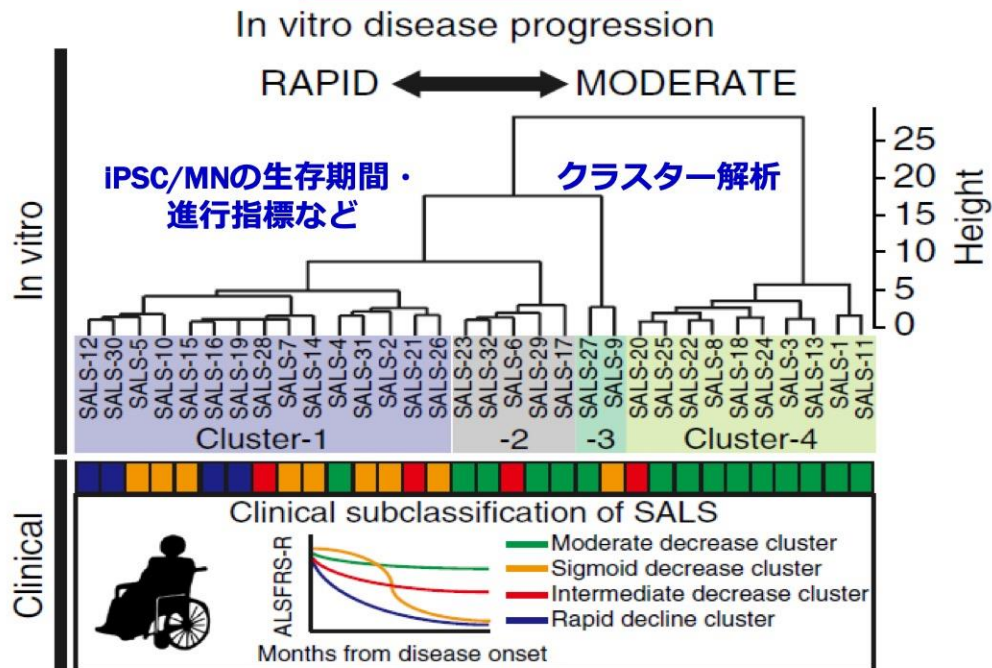
## 孤発性ALS-iPS細胞/分化運動ニューロン(iPSC/MN)の表現型の多様性による創薬

慶応大岡野研との共同

### タンパク質凝集の出現と関連する



### 臨床経過と関連する



### IPS/MNの表現型の多様性を利用して治療薬候補 ロピニロールを取得

ALS-iPS細胞を用い既存薬ライブラリから  
スクリーニング (1,232化合物)

神経突起長

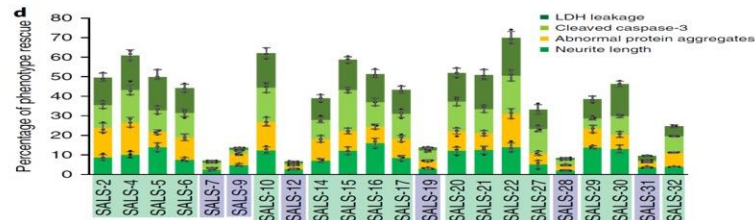
LDH放出

細胞死

変異タンパク蓄積

4つの指標を基に9化合物同定、  
さらにロピニロールを選定

### 孤発性ALSにおけるロピニロールの薬効検証



➡ 孤発性ALS患者のiPS/MN作成から創薬シーズ開発へ

Nature Med 2018

## ① レジストリ利活用に対応出来るJaCALS-2の構築

治験患者のリクルート促進  
長期効果検証のための製版後調査  
治験デザインの立案・促進  
RCTが行いにくい治験のreal world data提供

規制要件への対応（信頼性、製販後調査など）

### 1, GPSP (Good Post-Marketing Study Practice)

再審査または再評価の申請資料の作成のために製造販売後の調査・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)

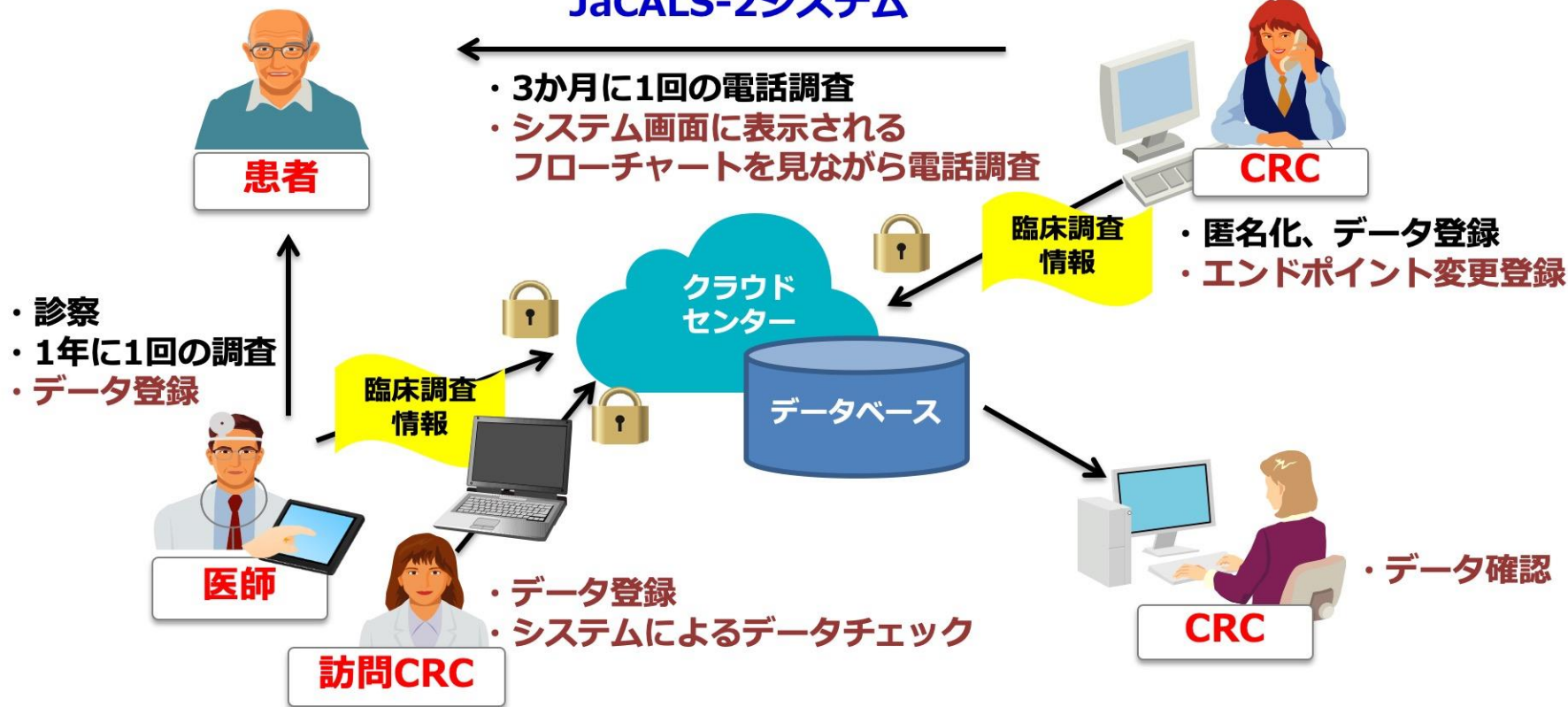
- ① **真正性**： 監査証跡・  
バックアップ・セキュリティ
- ② **見読性**： 画面表示・帳簿
- ③ **保存性**： 真正性/見読性の確保

#### 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

# JaCALsの患者レジストリシステム (JaCALs-2)の アップグレード<sup>7</sup> GPSPとER/ES指針に対応するJaCALs-2システムの構築

## JaCALs-2システム



- **webシステム**でリアルタイム性を改善し、適切な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、市販後調査等に活用
- **セキュリティ**のレベルアップ

## 実際の構築状況

### 患者検索画面

JaCALS-2 / 新規患者登録 / 患者検索 / ユーザ検索 / 電話調査対象者検索 / CRC 太郎 (CRC) / ログアウト

患者検索

検索が必要な患者を検索

詳細条件を指定

1 2 32件

項番	登録施設カルテID	システム登録者ID フリガナ 氏名	初回臨床調査 日	臨床調査更新 日	臨床調査更 新の有無	電話調査 の有無	死亡日	転医 状況	電話中止連絡 日	患者情報ス テータス	最新臨床調査 ステータス
1	678	JAALS0001018 ヒタチ カンジャタロウ 日立 患者太郎	2018/09/01	2018/11/12			2018/01/01	転医	2018/01/01	本登録	仮登録
2	1123456	JAALS0010016 メイダイ タロウ 名大 太郎	2018/09/26	2018/09/26						仮登録 施設	仮登録
3	4456789	JAALS0010025 メイダイ ナナコ 名大 ナナコ	2018/08/05	2018/08/05						仮登録	仮登録
4	1111	JAALS0010043 ヒタチ カンジャタロウ 日立 患者次郎	2018/09/01	2018/09/01			2016/01/03	転医	2018/01/01	仮登録	仮登録

### 患者詳細画面

JaCALS-2 / 新規患者登録 / 患者検索 / ユーザ検索 / 電話調査対象者検索 / CRC 太郎 (CRC) / ログアウト

患者詳細情報

項目	内容
システム登録者ID	JAALS0001018
登録区分	患者
登録施設カルテID	678
氏名	日立 患者太郎
氏名(フリガナ)	ヒタチ カンジャタロウ
性別	男
生年月日	1945/01/14

詳細表示

患者情報修正  
問い合わせ

同意撤回

臨床調査票

データ発生日	更新日	ステータス	処理リンク
2018/09/01	2019/01/28	仮登録	閲覧 / 修正
2018/09/08	2019/01/21	仮登録	閲覧 / 修正
2018/11/12	2019/01/28	仮登録	閲覧 / 修正

### 臨床調査画面

JaCALS-2 / 新規患者登録 / 患者検索 / ユーザ検索 / 電話調査対象者検索 / CRC 太郎 (CRC) / ログアウト

JaCALS 臨床調査票(新規) / クリックで編集

システム登録者ID: JAALS0001018

検体ID

氏名: 日立 患者太郎

データ発生日: 2018/09/01

前回のデータ発生日

利用者メモ欄

患者背景: 現在 / その他 / ALSFRS-R / 同意範囲

患者背景 全ての前日情報 一時保存

発症年月: 前日情報

月が不明の場合は、以下に仮に登録してください。  
春頃・・・5月、夏頃・・・8月、秋頃・・・11月、冬頃・・・2月、  
年しか分からない場合・・・7月

西暦 2018 年 1 月頃

臨床病型: 前日情報

クリア

○ 商業(上録)型

### 電話調査画面

JaCALS-2 / 新規患者登録 / 患者検索 / ユーザ検索 / 電話調査対象者検索 / CRC 太郎 (CRC) / ログアウト

1回目調査 / クリックで編集

検体ID: 111111

患者名: 日立 患者三郎

性別: 男性

調査時年齢: 17

調査回数: 3M

前回の調査回数

データ発生日: 2019/01/01

前回のデータ発生日: 2017/11/30

電話状況: 前回登録結果 / 言語 / 唾液分泌 / 嚥下 / 嚥字 / 摂食動作(胃腸設置なし) / 着衣、身のまわり動作 / 寝床での動作 / 歩行 / 階段空り / 呼吸困難

起床呼吸 / 呼吸不全 / 付記事項 / 薬剤 / 有害事象 / リハビリ / 栄養 / 今回登録結果

前回のスコアが0または1点で、「発音不能」のエンドポイントが空欄の場合、時期を確認して入力してください

セカンダリーエンドポイント

種別	エンドポイント到達時期
経管栄養導入	2000/01 不明
胃腸造瘻	2001/02 不明
間欠的経管栄養補助	2003/03 不明
気管切開	2004/04 不明
発音不能	2005/05 不明
嚥下不能	2006/06 不明
上肢機能廃絶	2007/07 不明
独立歩行不能	2008/08 不明

前回のスコア: 4 会話は正常

前回のコメント

最近の言葉の状態はいかがですか? / 前日情報

正常

不都合あり

言葉を聞き取るのに時々言い直してもらう必要がありますか? / 前日情報

はい



# 1、標準業務手順書 (SOP) の作成

## GPSPとER/ES指針をSOPに落とし込み：ほぼ完成

- 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

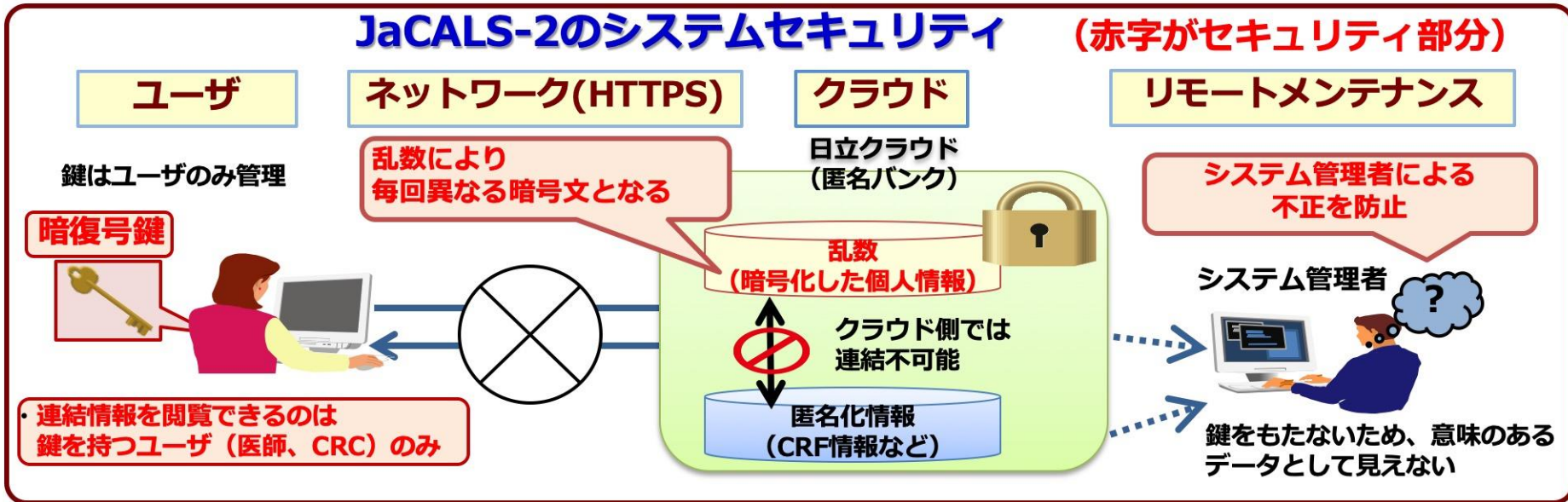
## 2、SOPとCSV(computerized system validation)のすりあわせ

### GPSPとER/ES指針をSOPとCSVですり合わせ：ほぼ完成



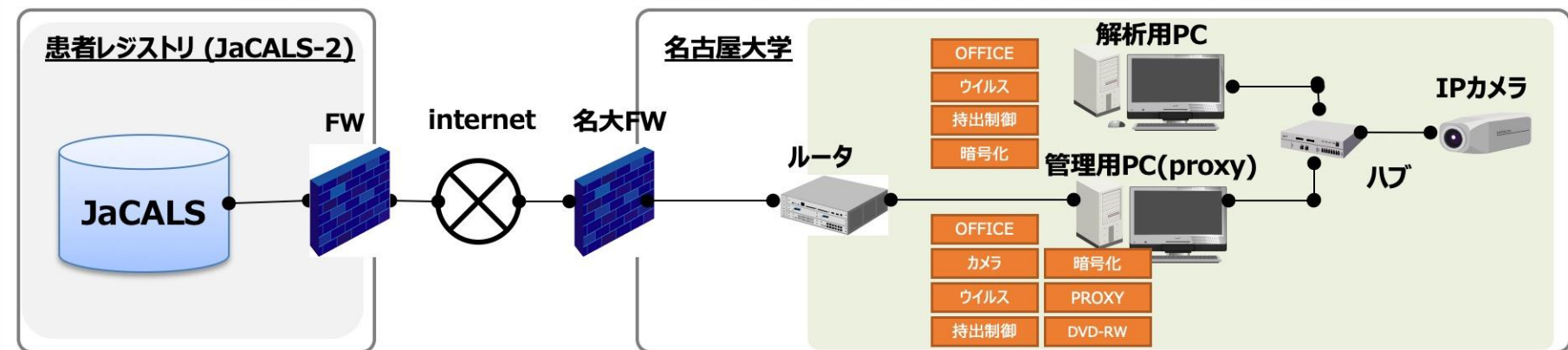
#### JaCALS-2のシステムセキュリティ

(赤字がセキュリティ部分)



### 4、企業とアカデミアのデータ利活用体制構築: セキュリティ等の担保など

#### 製薬企業等が利活用するためのシステムセキュリティを整備



安全な情報共有を実現  
データの利用記録を作成、保存  
MIDNETを参考にシステム構築

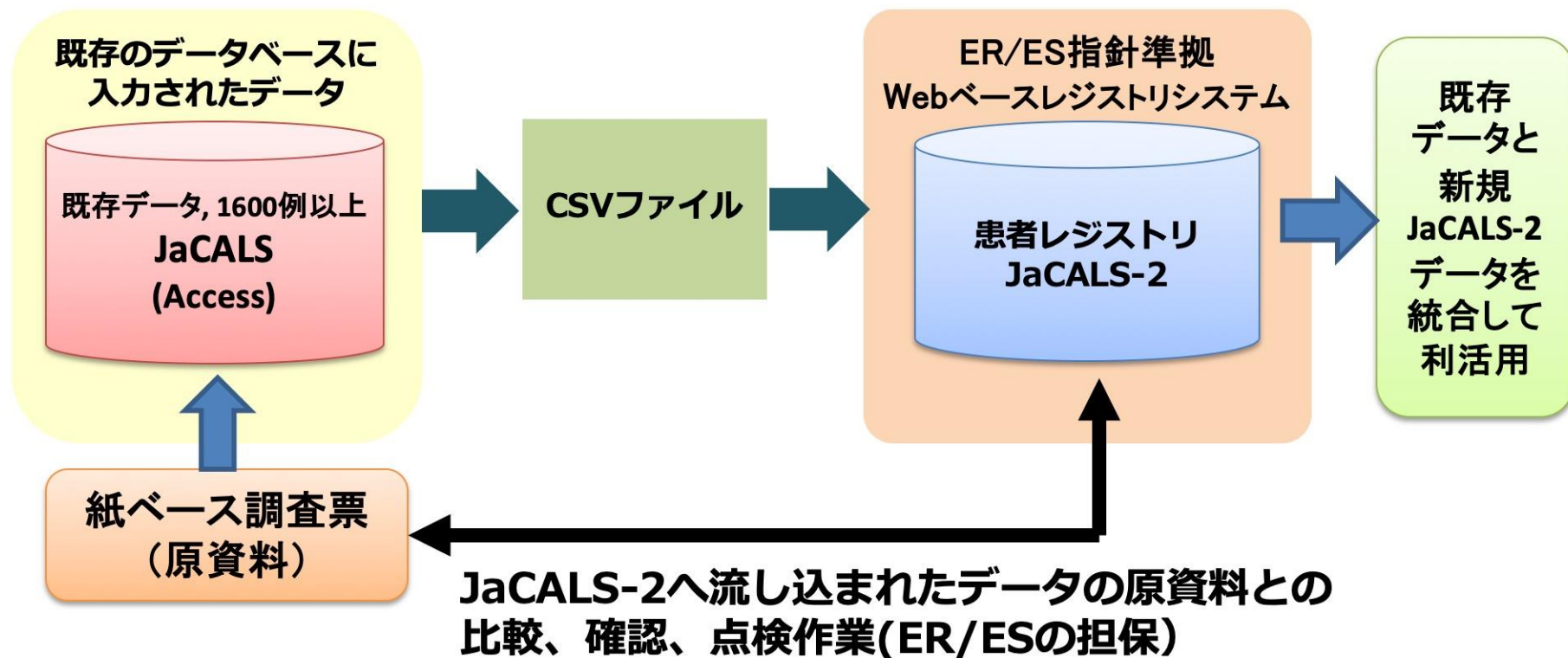
- ・アカウント管理
- ・アクセス管理
- ・利用記録



- ・データ持ち出し禁止
- ・解析結果のみ持ち出し
- ・画像は不可

## 5, 現行JaCALSデータのJaCALS-2への統合

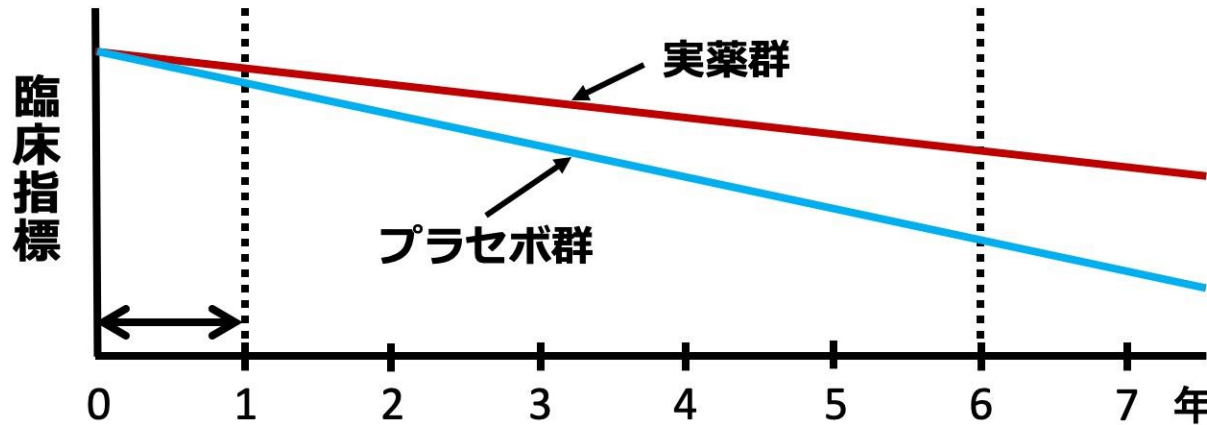
今までの蓄積データをER/ES指針を担保して統合データ構築



＜参考＞平成30年2月21日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知  
「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」

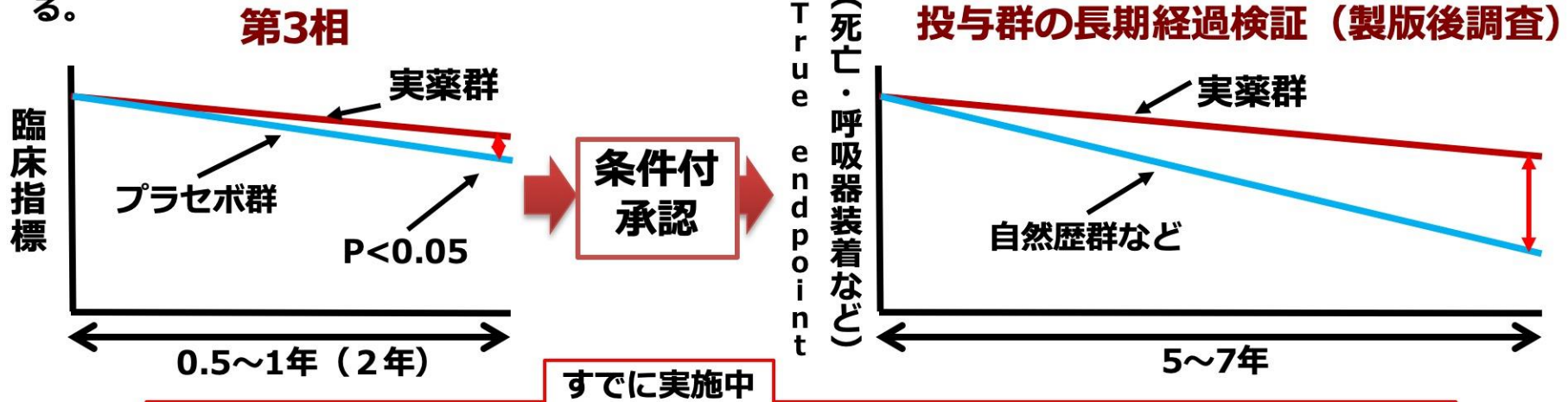
検証された手順と、SOPに則った原資料との比較点検作業により信頼性を  
もって既存JaCALSデータ（1600例以上）をJaCALS-2システムに統合

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 ( $\Delta$ ) 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。



ALSに対するエダラボンのPMS長期検証 (自然歴 JaCALS, 7年)  
この実施に向けて、フィージビリティ調査開始及び本稼動を進める

# 今後に向けた (本稼働、PMS) 工程表

レジストリの  
利活用に向けて

平成30年度

平成31年度

## ■ JaCALS-2システム開発

- ・システム開発、修正
- ・デモシステム検証

## ■ 5施設でのJaCALS-2システム稼働

- ・システム試行、検証

## ■ 既存データの移行

- ・既存データのクリーニング
- ・過去データのJaCALS-2システムへの移行、確認点検

## ■ JaCALS-2の本稼働

## ■ 統合されたレジストリデータの利活用体制構築とくにPMS調査

- ・利活用のセキュリティと手順の構築
- ・長期PMSデータとの比較検討  
フィージビリティ調査

## ■ PMS実証実験の本稼働 (エダラボン)

