

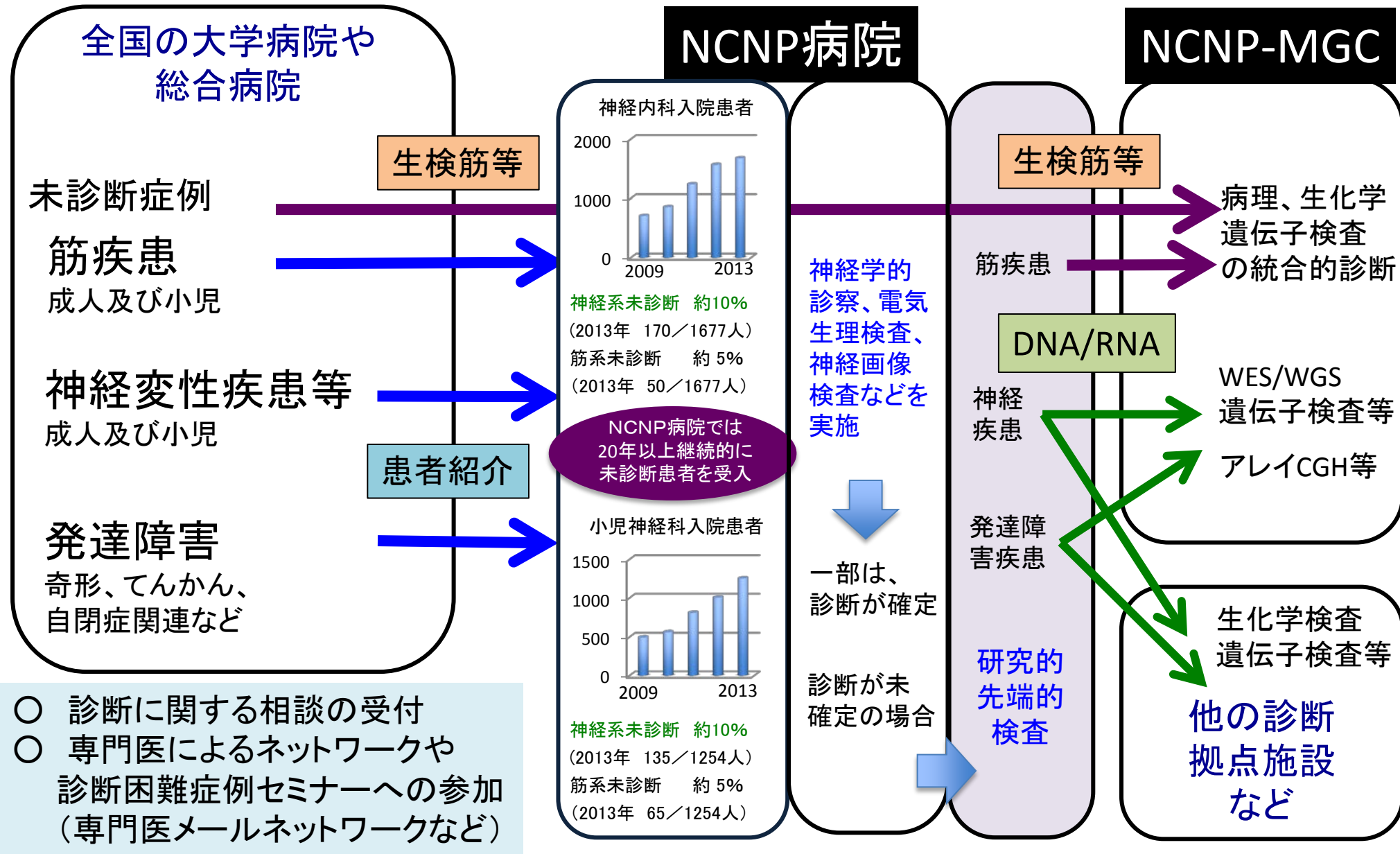
武田 参考人資料



NCNPにおける 難病医療の現況と課題

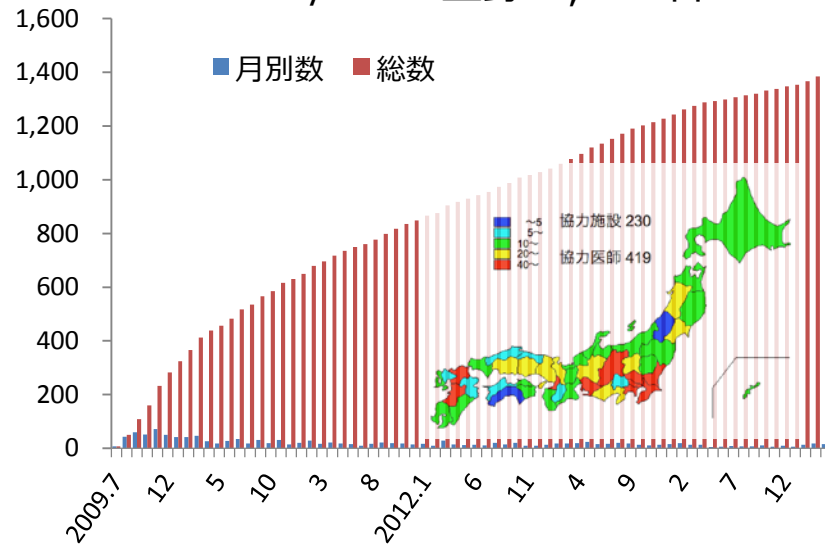
国立精神・神経医療研究センター
神経研究所
武田伸一

NCNPで行っている難病症例の診断までの流れ

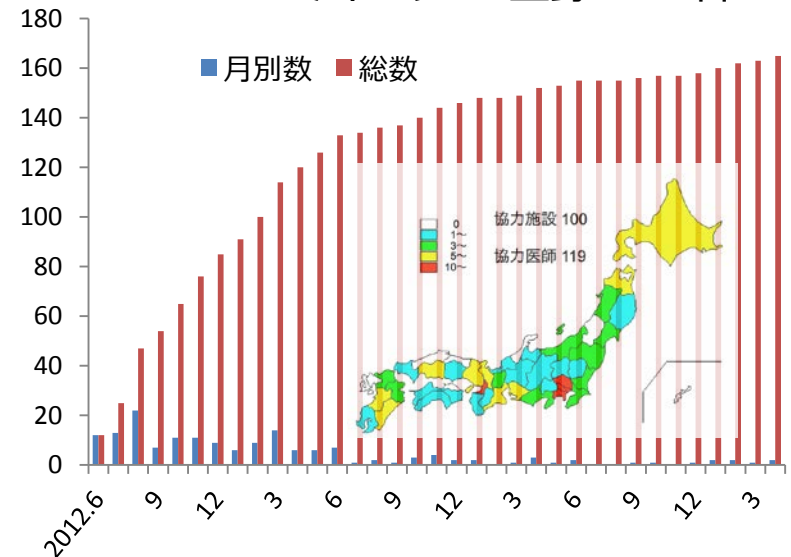


NCNPによる患者レジストリーの発展

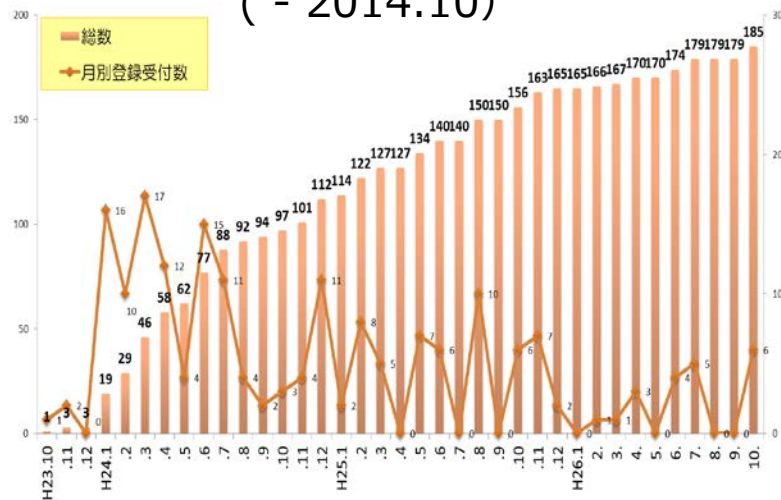
DMD/BMD 登録 1,400名



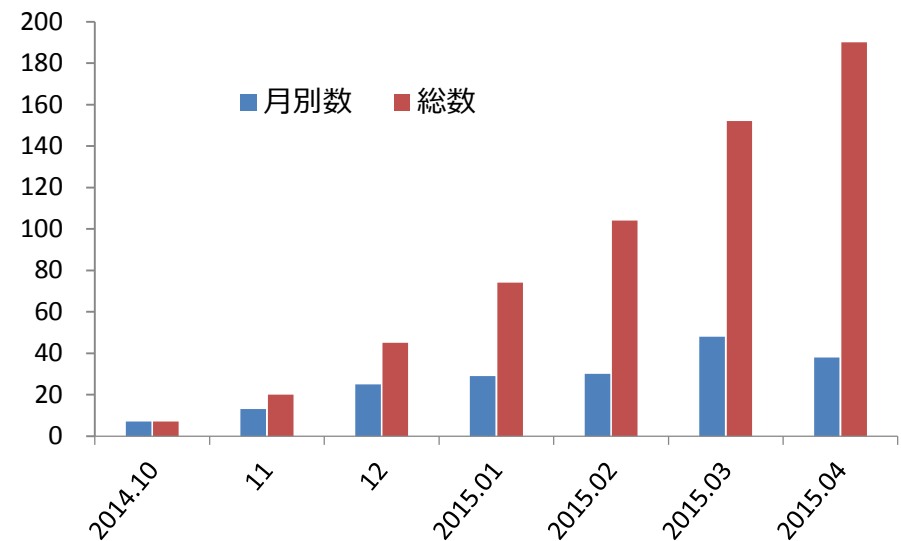
GNEミオパチー 登録 165名



福山型先天性筋ジストロフィー 登録 185名
(- 2014.10)



筋強直性ジストロフィー 登録 190名



筋ジストロフィー臨床試験ネットワークを発足

トランスレーショナル・メディカルセンター

筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク (Muscular Dystrophy Clinical Trial Network: MDCTN、ホームページ <http://www.mdctn.jp/>) は、平成24年12月に設立した神経筋疾患を対象とした臨床試験ネットワークです。神経筋疾患のほとんどは希少疾病と呼ばれる患者数が非常に少ない疾患ですが、質の高い臨床試験を行うには、協力いただく患者さんをできるだけ多く、かつ正確に把握しておくことが重要です。しかし現実には神経筋疾患のような希少疾病では、どこにどれくらいの患者さんが存在するかを把握しておくことは大きな困難を伴います。MDCTNの加盟施設は図に示されているように広く全国に存在しますので、神経筋疾患を持つ患者さんを網羅的に把握することが可能となっています。また様々な専門職が関与することによって質の高い (ICH-GCP準拠と表現されます) 多施設での共同研究の実行や支援を行うほか、製薬企業から依頼される治験に関しても、治験の実現可能性調査への協力、治験を実施する施設の選定、実際の治験を支援する仕組みなどの機能も備えています。そのほか臨床試験を行うスタッフへの教育・研修機能、評価法の標準化などの活動を通して、神経筋疾患の医療の向上に寄与することを目指したチームです。まだできていないチームですが、できるだけ早く体制を整備したうえで、様々な臨床試験、臨床研究を展開し、成果をできるだけ早く患者さんやご家族に届けたいと考えています。



シームレスな支援、治験実施体制：早期はNCNP、その後はMDCTN

非臨床

第1相

第2相

第3相

第4相



ジストロフィー臨床試験ネットワークのロゴマークの由来は？

このロゴマークは五本の矢印がメインに構成されています。五本の矢印は、医師・研究者、治験コーディネーターや理学療法士などのコメディカル、患者さん・ご家族、患者・家族会、製薬企業・規制当局など、立場の違う人たちが協働で共通の目標に向かって活動している状況をイメージしています。未来指向型のチームを構成し、新しい医療の開発を目指しています。

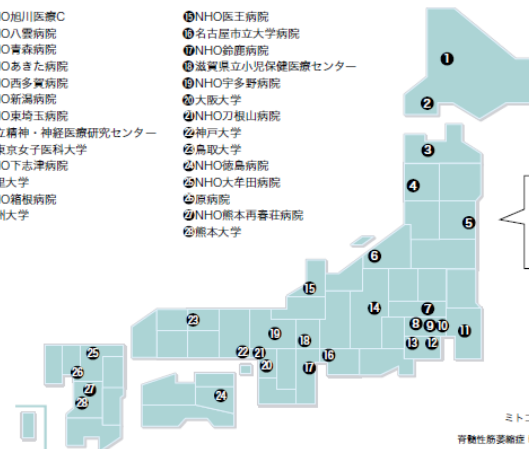
筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク
Muscular Dystrophy Clinical Trial Network



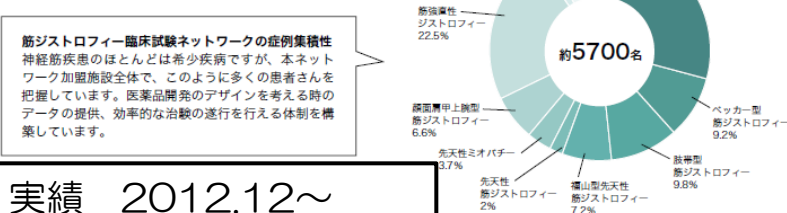
臨床試験ネットワークとは？

臨床試験ネットワークとは治験や臨床研究を効率よく進めていくために病院が連携し、チームを組んで、一体的に治験や臨床研究を行うことを目的とした組織です。厚生労働省、文部科学省合同で示されている、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」(平成24年3月30日)と同アクションプラン (同年10月15日) では中長期的に目指すこととして、ネットワークを活用した症例集積性を向上させることが提示されています。我々が提案している臨床試験ネットワークは、この指針にもマッチしており、神経筋疾患のみならず、希少疾病全体の新規治療法の開発にも参考となる仕組みであると考えています。

- ① NHO旭川医療C
- ② NHO八雲病院
- ③ NHO青森病院
- ④ NHOあきた病院
- ⑤ NHO西多賀病院
- ⑥ NHO新潟病院
- ⑦ NHO東海玉病院
- ⑧ 国立精神・神経医療研究センター
- ⑨ 東京女子医科大学
- ⑩ NHO下志津病院
- ⑪ 北里大学
- ⑫ NHO横根病院
- ⑬ 信州大学
- ⑭ NHO医王病院
- ⑮ 名古屋市立大学病院
- ⑯ NHO鈴鹿病院
- ⑰ 滋賀県立小児保健医療センター
- ⑱ NHO宇多野病院
- ⑲ 大阪大学
- ⑳ NHO刀根山病院
- ㉑ 神戸大学
- ㉒ 鳥取大学
- ㉓ NHO徳島病院
- ㉔ NHO大牟田病院
- ㉕ 原病院
- ㉖ NHO熊本再春荘病院
- ㉗ 熊本大学



筋ジストロフィー臨床試験ネットワークの加盟施設一覧 (平成25年3月現在)。
このように加盟施設は全国網羅的に存在しています。



筋ジストロフィー臨床試験ネットワークの症例集積性
神経筋疾患のほとんどは希少疾病ですが、本ネットワーク加盟施設全体で、このように多くの患者さんを把握しています。医薬品開発のデザインを考える時のデータの提供、効率的な治験の遂行を行える体制を構築しています。

実績 2012.12～
患者組み入れ支援 2件
企業治験受託 1件

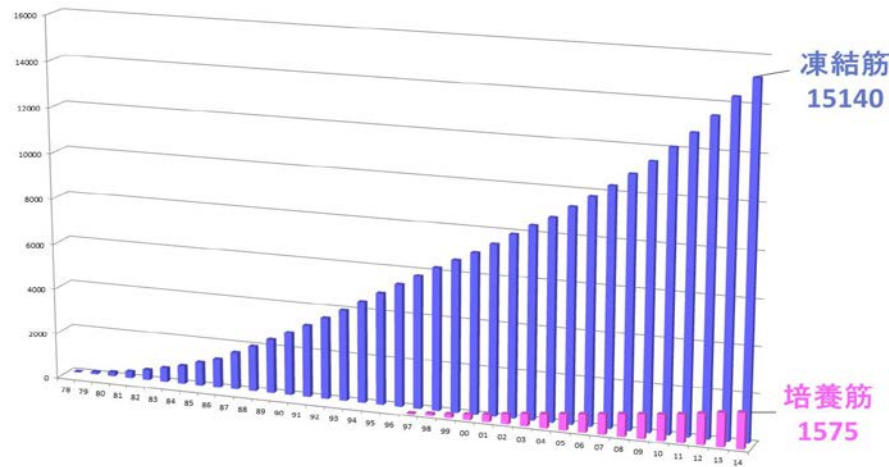
バイオリソース情報とゲノム情報の統合

NCNP筋レポジトリの活用

世界最大規模の検体数

凍結筋1万5千検体以上、培養筋1500検体以上

2014年12月31日現在

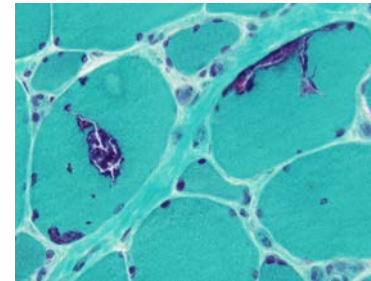


多用途に利用可能

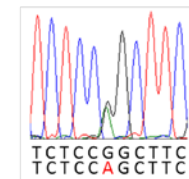
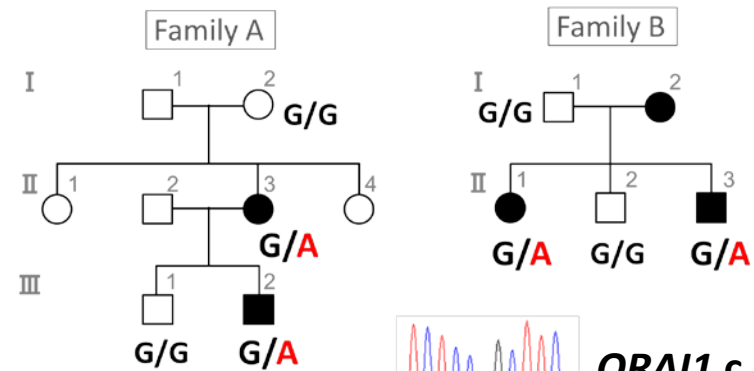


集中管理、非常電源確保

バイオリソースで得られた病理所見を基点として、NGSの成果を活用して発見された新たな疾患概念



Tubular aggregate myopathyは
*ORAI1*変異による



ORAI1 c.292G>A
(p.Gly98Ser)

NCNPへの診断依頼件数(2014)

筋病理検査＋遺伝子検査(血液のみも含む)

	北海道	東北	関東	中部	近畿	中国	四国	九州・沖縄	海外	(合計)
NCNP	-	-	258	-	-	-	-	-	-	258
6NC + NHO	4	7	30	10	35	12	3	7	-	108
大学病院	19	47	165	52	97	63	29	69	-	541
赤十字病院	9	0	5	4	29	10	7	0	-	64
その他	24	12	51	76	76	19	15	28	-	301
海外	-	-	-	-	-	-	-	-	98	98
(合計)	56	66	509	142	237	104	54	104	98	1370

19 %

39 %

筋病理検査

	北海道	東北	関東	中部	近畿	中国	四国	九州・沖縄	海外	(合計)
NCNP	-	-	94	-	-	-	-	-	-	94
6NC + NHO	3	2	12	5	26	8	0	1	-	57
大学病院	10	35	116	34	77	44	28	53	-	397
赤十字病院	9	0	5	2	23	6	5	0	-	50
その他	15	9	32	44	63	13	14	20	-	210
海外	-	-	-	-	-	-	-	-	19	19
(合計)	37	46	259	85	189	71	47	74	19	827

11 %

48 %

ゲノム情報に基づいた原因遺伝子の同定

既知遺伝子 ターゲット解析

- しばしば巨大遺伝子
- 既知遺伝子の増加



ハイスループット診断

MiSeq



Ion PGM



すぐにでも臨床応用可能

未知遺伝子



全エクソーム解析

HiSeq1000



探索研究の段階 機能解析必要

NCNPへ骨格筋検査が集中するメリット・デメリット

メリット

1. 診断施設の集約化が正確な診断につながる
 - 希少疾患の専門医は少なく、施設あたり検体数が多いほど診断医のスキルは上がる
 - 超希少疾病では施設の集約化が重要（欧米でも主要施設は1-2箇所）
2. 基礎研究での実績を活用した高度な診断につながる
 - NGSなどを含め最先端の診断手法を適用することが可能
 - 遺伝子診断の結果が曖昧な場合でも詳細な機能解析で確認することが可能
 - バイオリソース（NCNP筋レポジトリ-）を用いた臨床研究に展開できる
3. 患者レジストリーの充実，治験・臨床研究の推進につながる
 - 治験・臨床研究を進めるうえでの症例集積性が向上する
 - 患者が治験などの情報にアクセスしやすくなる

デメリット

1. 依頼元との診療技術の格差のため一部不適切な検体，不十分な情報での依頼がある
このような課題に対するNCNPの取り組み
 - 診断に関する相談に対応し，必要に応じてNCNPの医師が出張生検を行う
 - 検体処理方法の統一化，及び統一フォーマットによる臨床情報の提供を依頼
（約30年前より検体処理，病理診断学のセミナーを開催し受講した医師は全国に500名以上）
2. 依頼数があまりに多く，診断医が休日，時間外労働を余儀なくされる
3. 診断業務に対する正当な報酬が得られていない

確定診断（原因診断）が付かない場合

- 筋病理検査で所見があれば、ほぼ筋疾患であることの診断は可能。
- 臨床情報、筋病理所見から推定される遺伝子群をターゲット遺伝子解析を行う。将来的には遺伝子検査のみでの診断を模索。
- それでも診断がつかない時（エクソーム解析の実行）
探索研究の段階！

問題は、筋疾患かどうか自体が不明な場合

→ 専門医による患者診察が必要（大学病院等の紹介）

→ NCNPへの紹介を促す

診断後のフォローアップ体制

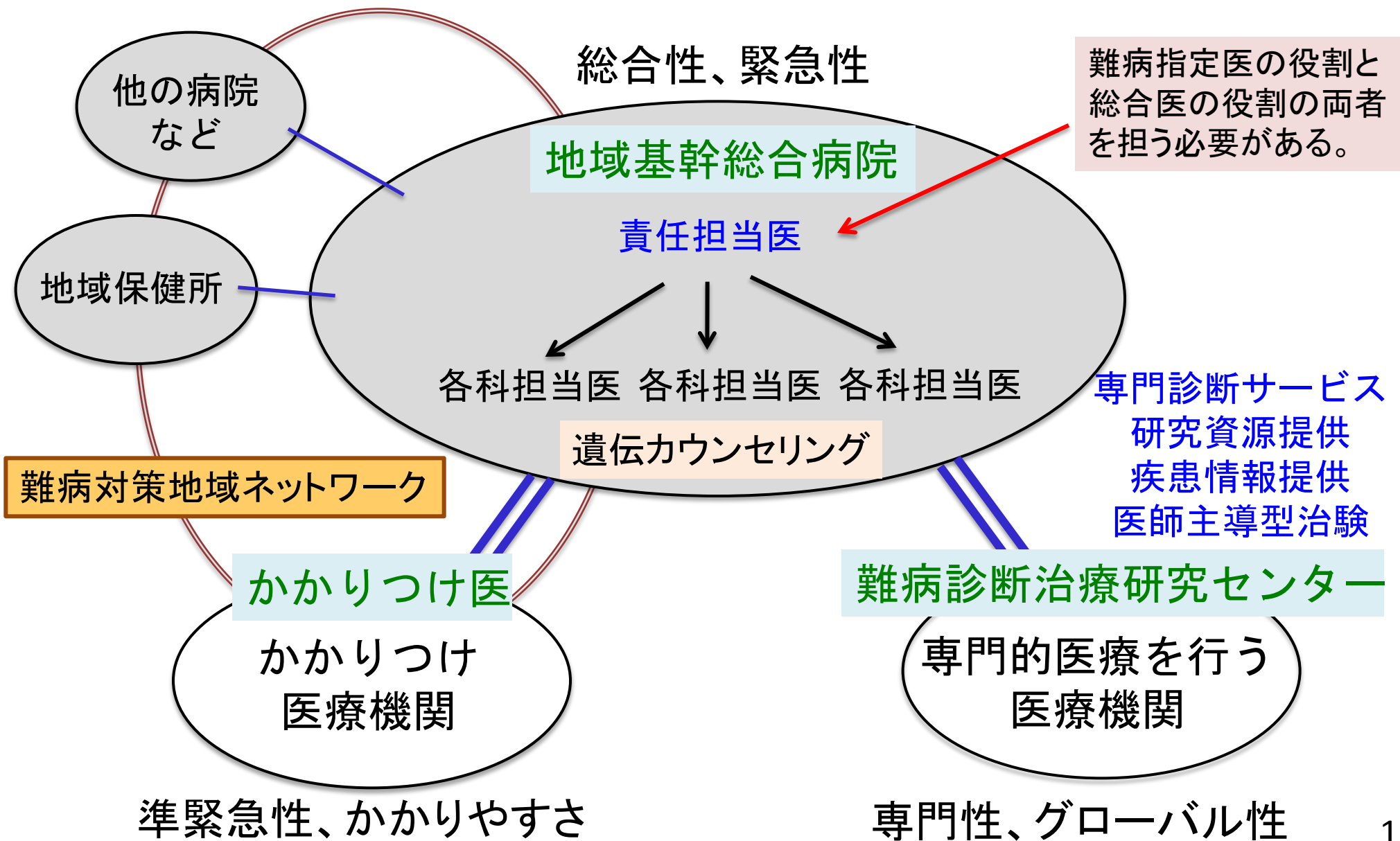
疾患の特性(治療、経過観察の内容など), 患者居住地(NCNPに通院できるのかなど), 患者家族の希望によって異なる

1. 根治治療のない場合が多いので、対症療法中心の経過観察を行うことが多い。治療に関するアドバイスは、NCNP病院にいる専門医から可能。
2. 治療や経過観察の方針を伝えた上で、紹介元の総合病院にフォローをしてもらうことが多い。(場合によって、定期的にNCNP病院に来院してもらうことがある)
3. 神経・筋疾患として確定診断できても、生命予後に影響する合併症(心臓、感染症など)が出現する可能性があるために、総合病院でのフォローが重要

診断と治療に関する相談を受ける体制を確保することが重要

→ それぞれの専門分野のゲノム診断医と専門医によるネットワークが必要

難病医療の全体像～だれが何を担うのか～



難病の診断、医療の提供を行う際の課題(まとめ)

1. 既知遺伝子診断が制度化されていない

- 既に4000疾患の臨床的遺伝子検査が欧米では可能となっている
- 費用問題(保険診療、先進医療などの活用など)をどうするか
- 遺伝学的差別禁止法が必要、検査前の十分な説明と同意

2. 難病医療の事業化

- 専門的診断や治療法のアドバイスへの対価が支払われていない
継続的に行うには経済的基盤の確立が必須
- 診断サービスに掛かる費用は研究費で賄われているのは奇妙
- 診断と研究を便宜上でも峻別する方策を専門家に答申すべき

3. 多職種の人材不足

- 遺伝カウンセラー
- ゲノム医療を各領域で活かす専門医、ゲノム総合診療医の育成
もしくは、ネットワークを構築
- 臨床研究を推進する臨床医の育成 (医学部教育から始める)