

筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の 疾患登録システムの研究開発

より効果的な創薬推進をめざして

名古屋大学大学院医学系研究科

祖父江 元

第3回臨床開発環境整備推進会議

2017・3・22

東京：中央合同庁舎第5号館

- ・ 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



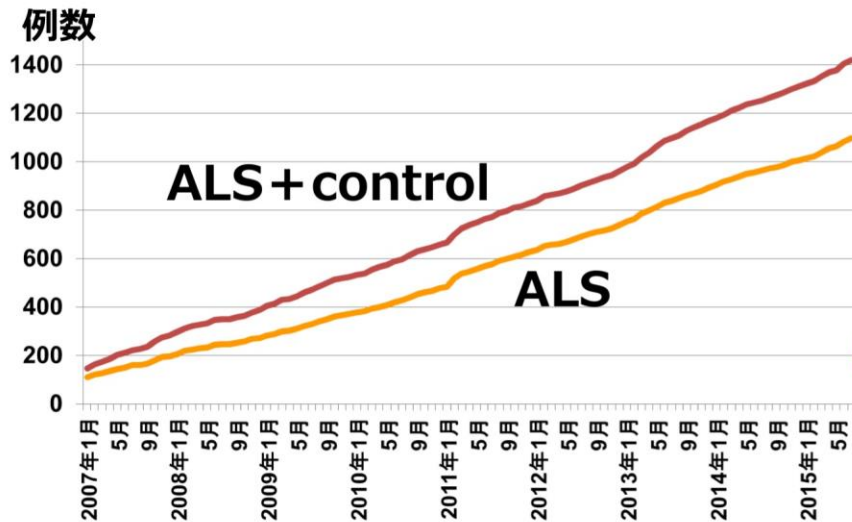
孤発性ALS創薬開発研究の新たな方向性

- 1、患者レジストリ・コホートに基づく臨床生体試料、オミックス解析、ビッグデータ解析**
- 2、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)**

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1299例、コントロール370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)

効率的な患者レジストリ構築

① CRC（臨床治験コーディネーター）による患者への電話調査

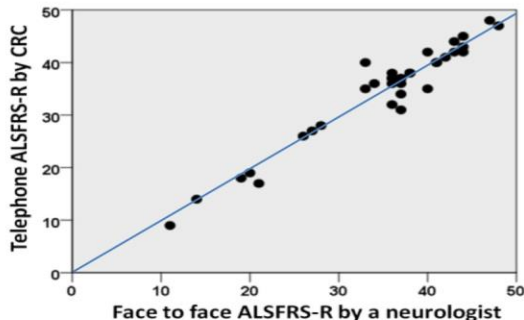
患者の登録後の転院状況 . . . 3年で76%



- ALS患者はADLの低下に伴い、基幹病院→地域医療機関→クリニック・在宅医など高率に転院するが、患者への電話調査により高率の経過・予後把握が可能

② CRCによるALSFRS-Rの電話調査の信頼性

- CRCによる電話調査と医師の診察によるALSFRS-Rは十分な信頼性を示す



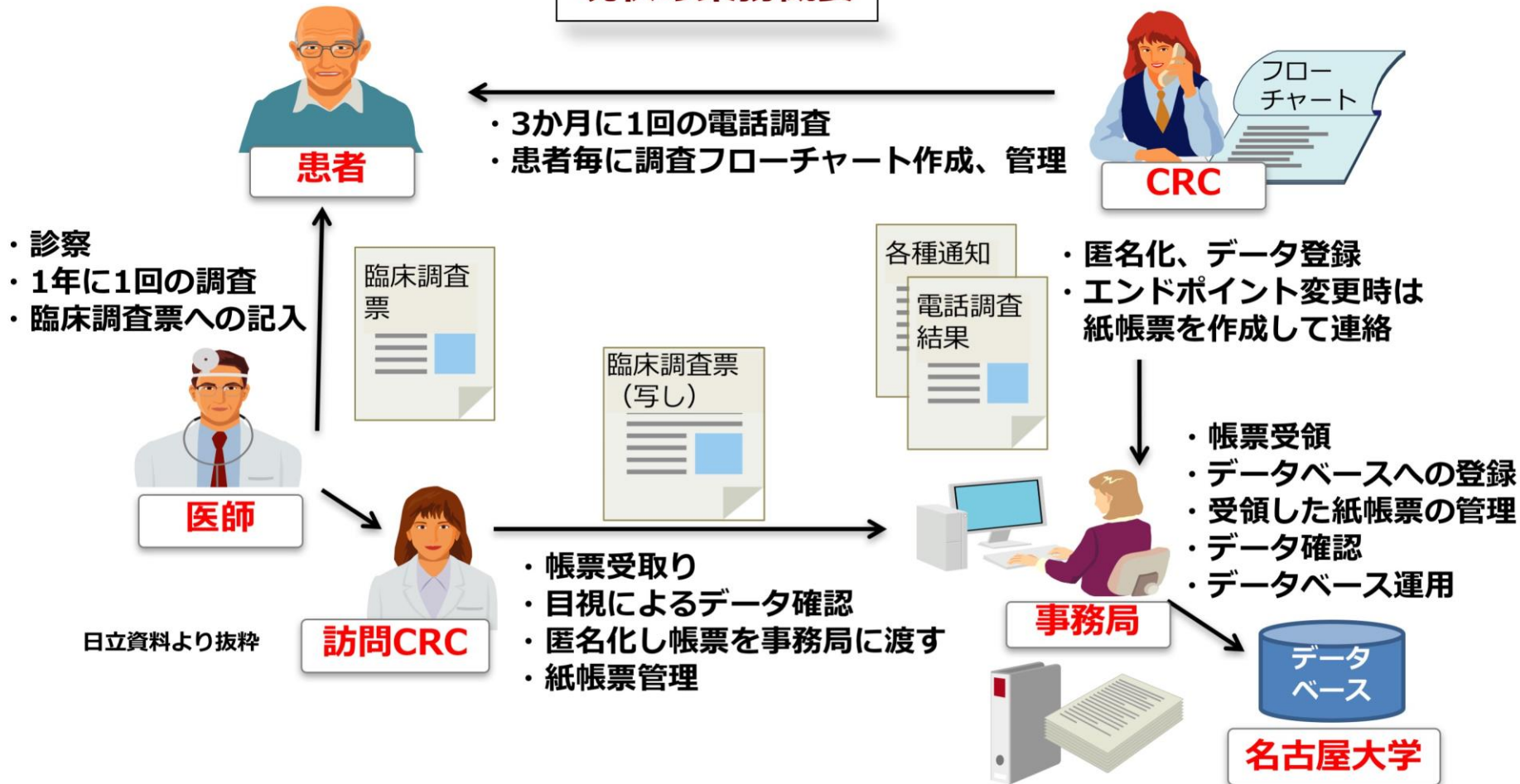
級内相関係数 0.97
(95% CI 0.94-0.98)

BRAIN and NERVE 63:491-496, 2011

CRCの電話調査で十分な
定量的臨床指標が得られる

現在のJaCALsの患者レジストリシステム

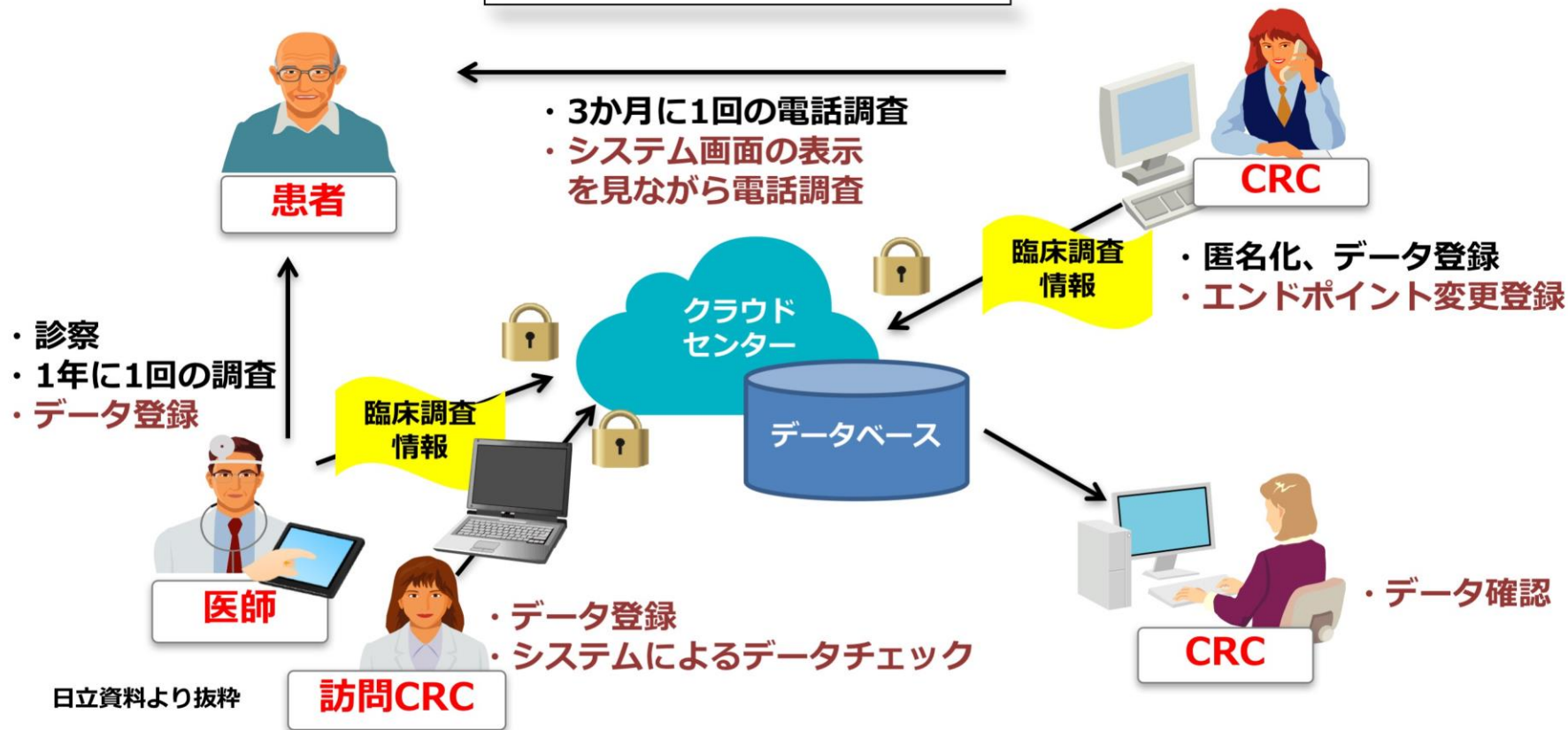
現状の業務概要



- ・ **紙ベース**であり、
- ・ 患者リクルートを実現するための、**リアルタイム性が課題**
- ・ 新規項目の情報取得のために、CRCの**業務負担軽減が課題**
- ・ 製販後調査等への活用のために、**より高い信頼性が望まれる**

新JaCALsの患者レジストリシステム

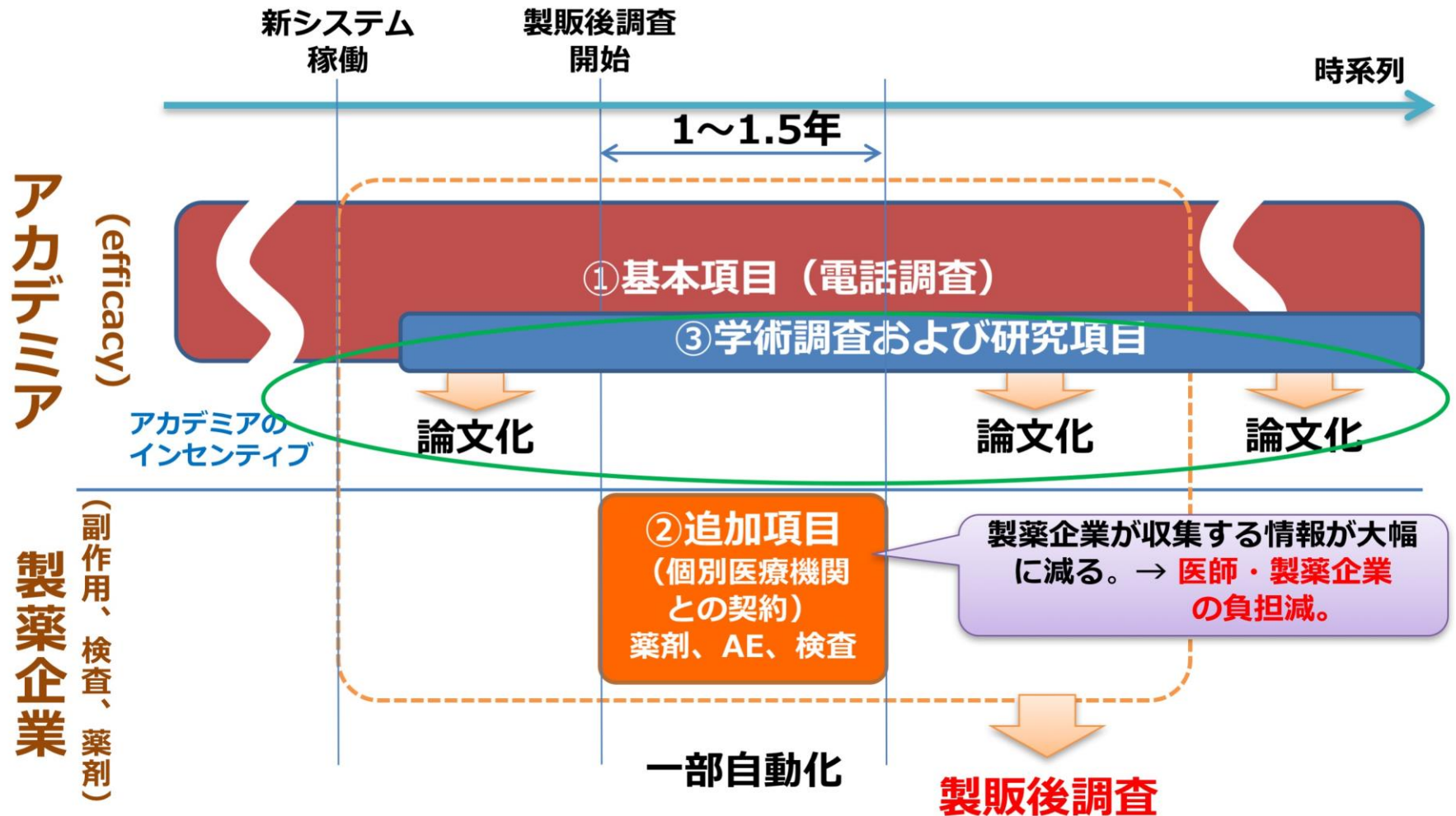
新JaCALsの業務概要（案）



- 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および林班の議論に準拠した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、蓄積データを製販後調査等に活用
- セキュリティのレベルアップ

データ項目の位置づけとアカデミア・企業の共通化

- 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、アカデミアへのインセンティブを想定して収集する項目



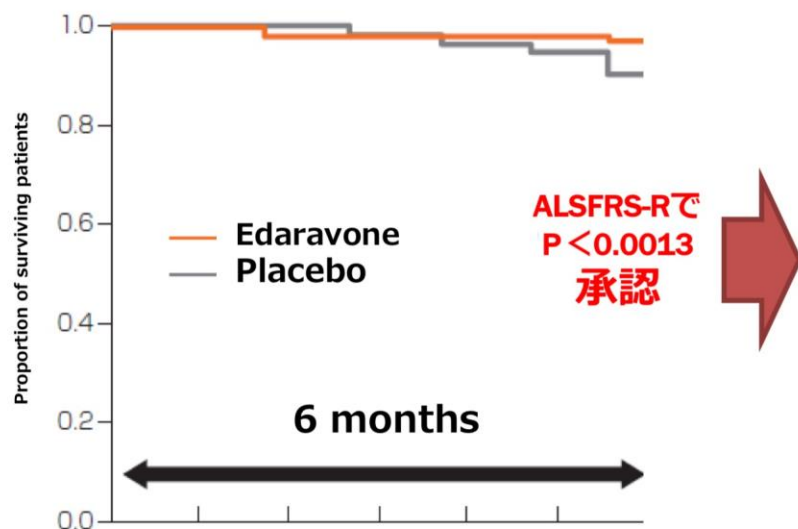
Real world evidence (実例)

ALS治療薬効果の検証 true endpointの長期的検証

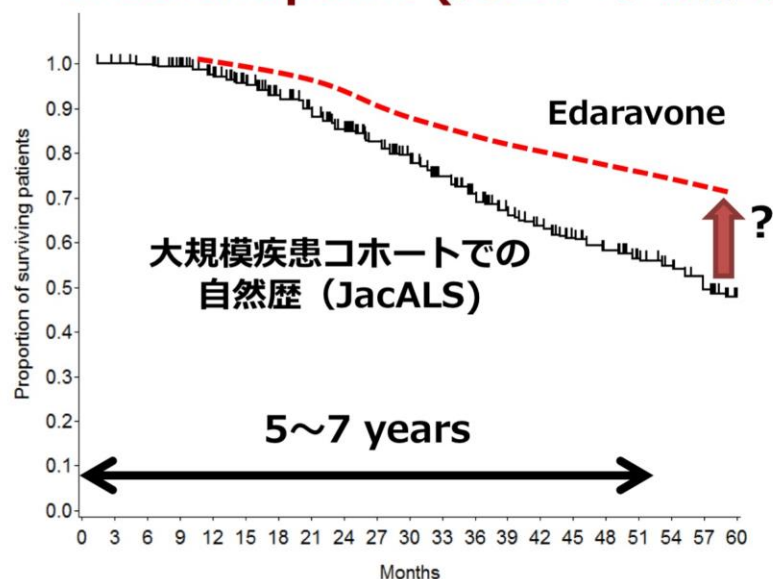
ラジカット (edaravone) のALSに対する効能・効果の検証
(PMDA、厚生労働省と共同)

製販後調査

第Ⅲ相試験



True endpoint (死亡、呼吸器導入)



- 自然歴に比して短い試験期間
(半年~1年程度)
- 生存曲線の違いはわずか

- 大規模疾患コホートでの自然歴と比較して、
投与群の長期経過を検証
- 生存期間などtrue endpointまでの期間への効果
を検証

神経変性疾患の治験では、今後同様の考え方が採られる可能性あり

まとめ

新JaCALS患者レジストリから得られるもの

- ① 治験などへの real time な適正患者リクルート
- ② 薬剤の製販後調査（PMS）での長期有効性の検証
- ③ RCTが取り組みにくい介入の検証
- ④ 患者実態の把握、病態解明、治験デザイン
- ⑤ 創薬シーズ、治験への展開

新JaCALS としての取り組み

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
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・
より高い信頼性を実現し、蓄積データを製販後調査等に活用
新システムの構築とGPSPおよび林班の議論に準拠したSOPの整備