

## 新規 JaCALS 患者登録システム（JaCALS-2）の構築

研究分担者 祖父江 元  
名古屋大学大学院医学系研究科

**研究要旨** 全国 32 施設が参加し、2006 年から登録を開始している多施設共同筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者コホート JaCALS の患者登録システムを刷新し、高度な暗号化技術を適用した web による患者登録システムを構築する。新システムは GPSP 指針、ER/ES 指針などの規制要件に準拠するものとし、標準業務手順書(SOP)に基づいて運用することにより、治療薬の効果・安全性についての長期的な検証、臨床像に応じた治験へのリクルート、ランダム化比較試験が難しい治療の検証等のリアルワールドエビデンス創出などに寄与する。ALS レジストリを基盤とした創薬への展開は、神経変性疾患に対する治療開発研究の新たなパラダイムを提示することができると思われる。

### A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は代表的な神経難病であるが、近年、ALS の病態に関連する遺伝子・分子が複数同定され、治療薬シーズが多数挙がってきている。今後数十年にわたって ALS をはじめとする神経変性疾患は治療開発のアクティブなフロンティアになると予想される。治療介入の有効性と安全性を長期的に検証するために、縦断的な臨床経過情報を大規模に蓄積する疾患レジストリが、重要な役割を果たすと想定される。我々は既に、我が国の ALS 患者大規模レジストリである JaCALS を展開し、既に約 1600 例の ALS 患者を登録し、ALS 患者の進行・予後に影響する臨床的因子、遺伝子多型を明らかにしてきた。これからの治療開発推進のためには、疾患レジストリのデータが各種規制要件にかなう十分な質を担保し、治療開発にあたるアカデミアや企業のニーズに応える必要がある。

日本版 ER/ES 指針など各種規制要件に対応でき、医薬品開発等に利活用可能な、ALS 患者の新規患者レジストリシステムを構築する。

### B.研究方法

PMDA および厚生労働省との緊密な協議のうえレジストリ業務フローを作成し、疾患登録システムのコンセプト定義を行った。レジストリ事務局を立ちあげ、コンセプト定義を基に疾患登録システムの仕様を策定、固定し、システム開発を行った。レジストリ業務フローをもとに 20 種類以上の標準業務手順書を策定し、検証作業を進めている。既存の JaCALS に蓄積された約 1600 例の 2 万枚規模の紙ベース調査票のデータクリーニングと新システムへの入力統合も行う。

### C.研究結果

高度な暗号技術により、セキュリティの担保された web 患者情報登録システム(JaCALS-2)を構築し、標準業務手順書に基づく運用手順を策定した。既存データを統合し、各種規制要件にかなうレジストリにより、患者を適切に層別化した治験デザイン策定と、その実行可能性（フィージビリティ）調査、治療介入の経過・予後への長期的効果の検証（製販後調査：PMS）、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（リアルワールドエビデンス）を行うことができる。

#### D. 考察

大規模患者レジストリは、臨床試験の対照群や医療機器・薬剤の製造販売後調査などに活用できるように高い信頼性をもって構築されることが望ましい。ER/ES 指針や 2017 年度に改正された GPSP 基準に沿う形での新しいレジストリの構築により、それが実現される見通しである。

#### E. 結論

新規構築した ALS 疾患レジストリは今後の治療開発の基盤となる。

#### F. 健康危険情報

特記なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Masuda M, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Ogura A, Yokoi T, Imai K, Kawabata K, Riku Y, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Katsuno M, Sobue G. Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018 Oct 31:1-7.

Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1579-1589.

Sobue G, Ishigaki S, Watanabe H. Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration: Insights From Loss of Function Theory and Early Involvement of the Caudate Nucleus. *Front*

*Neurosci.* 2018 Jul 12;12:473.

Ishigaki S, Sobue G. Importance of Functional Loss of FUS in FTL/ALS. *Front Mol Biosci.* 2018 May 3;5:44.

#### H. 知的所有権の取得状況

特記なし。