



レジストリデータの現状と 新薬開発における課題



国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター
生物統計研究室 嘉田 晃子

2017.3.9

本日の内容

- ◆レジストリデータの現状
 - ・希少難治性てんかん
 - ・血液疾患
 - ・神経・筋疾患
 - ・その他
- ◆対象者数が少ない場合の新薬開発における課題

① 希少難治性てんかん

- ◆ 多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来とし重篤な発達障害をきたす
- ◆ 24からなる疾患群
- ◆ 23の原因疾患
- ◆ 患者数:4人 / 10万人程度 → 数千人



- ◆ 難治性疾患等政策研究事業(H26～H28年度)
「希少難治性てんかんのレジストリ構築による
総合的研究」

研究代表者:静岡てんかん・神経医療センター 井上有史先生

- 1 早期ミオクロニー脳症
- 2 大田原症候群(サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症: EIEE)
- 3 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
- 4 West 症候群(點頭てんかん)
- 5 Dravet 症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん: SMEI)
- 6 非進行性疾患のミオクロニー脳症
- 7 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(Doose 症候群)
- 8 ミオクロニー欠神てんかん
- 9 Lennox-Gastaut 症候群
- 10 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(CSWS, ESES)
- 11 Landau-Kleffner 症候群
- 12 進行性ミオクローヌステんかん(PME)
- 13 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん
- 14 Rasmussen症候群
- 15 笑い発作を伴う視床下部過誤腫
- 16 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群(HHE)
- 17 Aicardi症候群
- 18 Angelman症候群
- 19 Rett 症候群
- 20 PCDH19関連症候群
- 21 環状20番染色体症候群
- 22 その他の部分てんかん
- 23 その他の全般てんかん
- 24 その他の未決定てんかん

24の症候群

RES-R



お知らせ

RES-Rとは

希少てんかん症候群の一覧

登録の手順

登録のための資料

希少てんかん症候群登録システム RES-R とは？

近年、てんかんの研究は非常に進んでいます。特に画像診断の進歩、遺伝子の発見やその応用は、今後の診断・治療法の開発に大きく貢献することが期待されています。この登録システムは、同じ病気をもつ患者様の種々の情報を集約することにより、病気の原因をつきとめ、新しい治療法を開発し、また病気をめぐるさまざまな問題点を明らかにして、患者様へよりよい医療を効率的に提供できるようにすることが目的です。ご登録いただいた患者様／主治医の先生には研究の成果や治療・ケアの進展に関する情報をいち早くお知らせします。



詳しくはこちらをご覧ください。

希少てんかん症候群の一覧

こちらのてんかん症候群に該当する患者様が登録されます。

希少てんかん症候群登録システム RES-R 登録は、主治医が行います。

- 登録の手順
- 登録時必要書類のダウンロード
- 登録されたあとは...

お知らせ

一覧

2017年08月07日 お知らせ
引き続き登録をお願いします **NEW**

2017年01月01日 お知らせ
今年もよろしく申し上げます

2016年10月01日 お知らせ
登録は継続中です

2016年07月01日 お知らせ
引き続き登録をお願いします。

登録にかかわる方のコーナー
※閲覧にはパスワードが必要です。

一覧

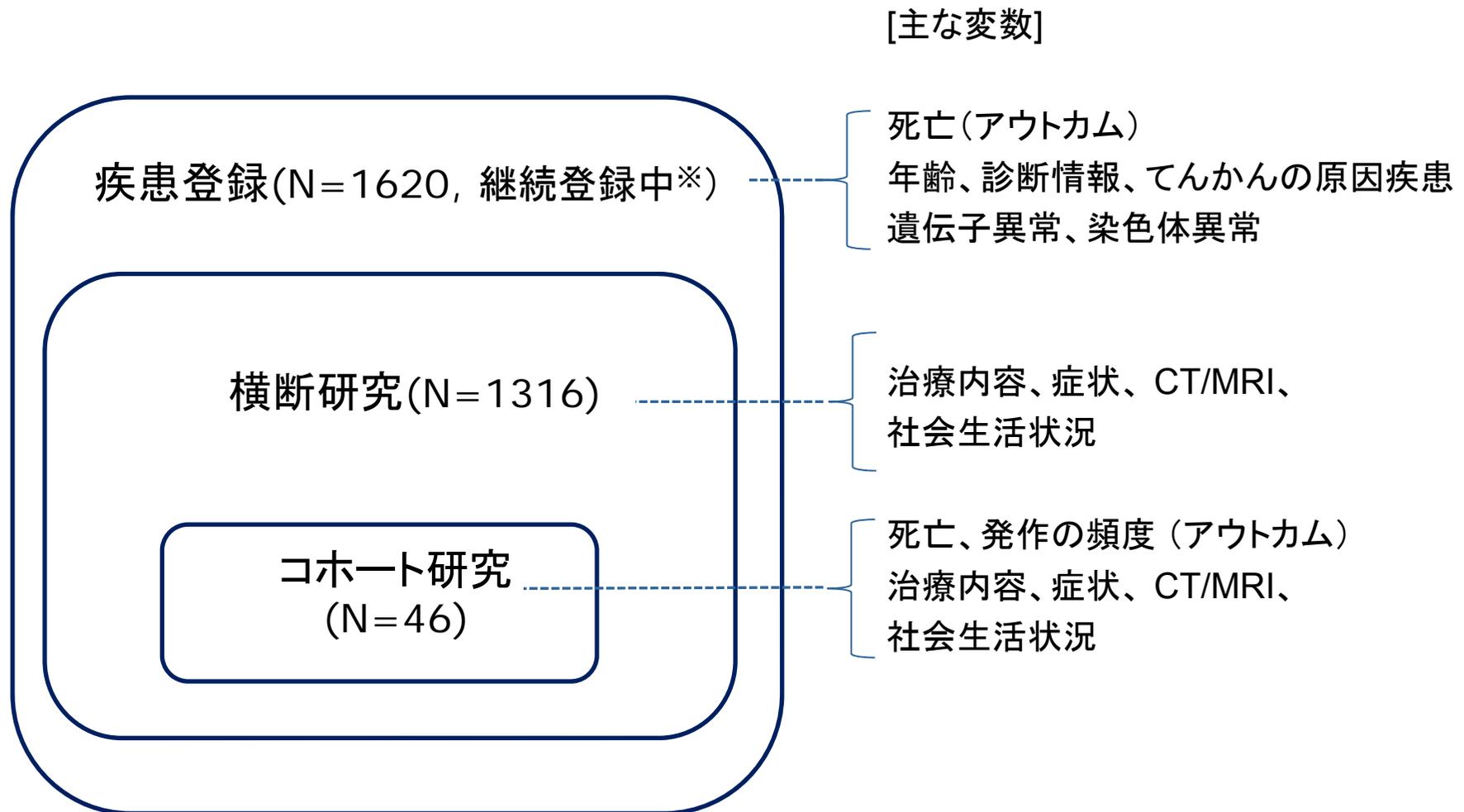
2015年12月14日 資料
[登録のための準備のまとめ\(新規に登録される医療関係者の方へ\)再掲](#)

2015年09月04日 お知らせ
[データの修正依頼に際してご注意頂きたいこと](#)

2015年09月04日 お知らせ
[転帰情報の更新について](#)

2015年05月08日 お知らせ
[勤務先変更等に伴う症例の引継ぎのお願い](#)

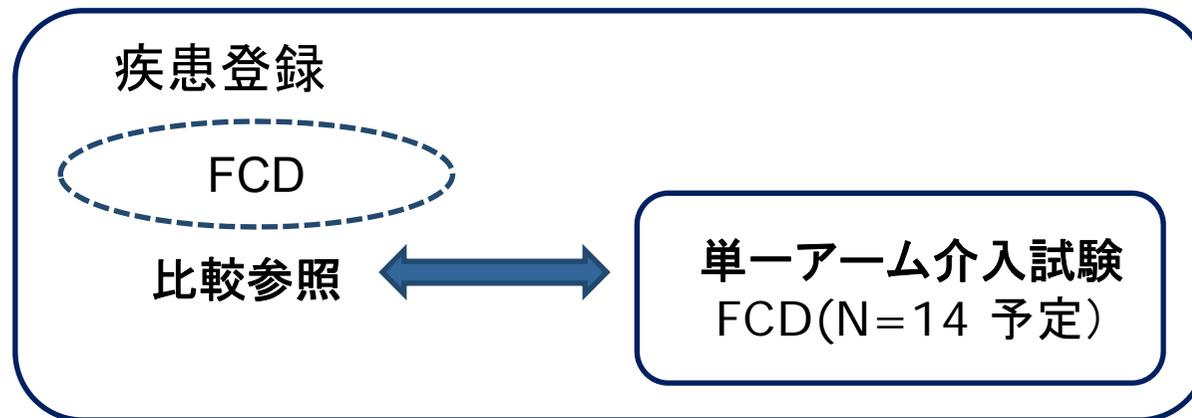
研究デザイン



※ 2017年3月7日時点

計画中の研究デザイン

- ◆ 限局性皮質異形成(FCD)II型のでんかん発作に対するmTOR阻害剤の有効性と安全性に関する無対照非盲検試験
- ◆ 主要評価項目: 治療期間の観察期間からの28日当たりの部分発作の発現頻度の減少率



- ◆ 参照: 部分発作、全般発作、てんかん性スパズムの消失割合 (4週間の発作頻度を3つの発作型毎に計数し、6か月後に再検討)

② 血液疾患症例登録

- 日本血液学会
 - 国立病院機構
 - 日本小児血液・がん学会
- で構成される

大分類: 12
疾患 : 155

2015年診断例数

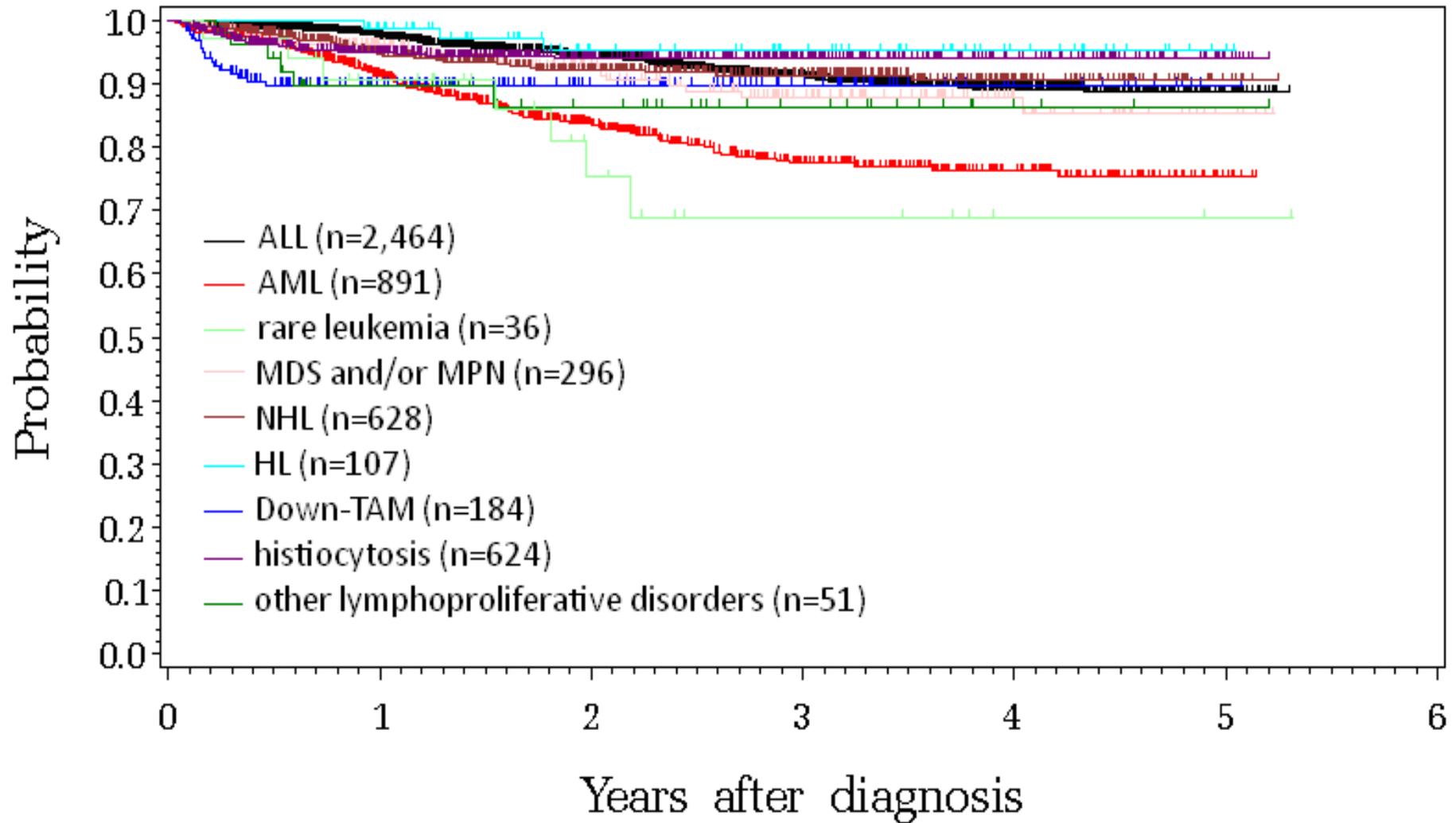
腫瘍性疾患 大分類	日血	国立	小児	合計
骨髄増殖性腫瘍	2543	148	38	2729
PDGFRA、PDGFRB、FGFR1異常症	11	0	0	11
骨髄異形成・骨髄増殖性腫瘍	356	13	15	384
骨髄異形成症候群	3109	201	45	3355
急性骨髄性白血病および関連腫瘍	2589	173	216	2978
系統不明急性白血病	72	1	7	80
前駆リンパ球系腫瘍	628	47	482	1157
成熟B細胞腫瘍(リンパ腫・骨髄腫)	13894	984	66	14944
成熟T・NK細胞腫瘍	1630	104	30	1764
ホジキンリンパ腫	573	31	22	626
組織球・樹状細胞腫瘍	27	2	82	111
移植後リンパ増殖性疾患	9	0	1	10
合計	25441	1704	1004	28149

日本血液学会

- ◆ 血液疾患登録
 シンプルな内容

- ◆ 疾患登録内コホート研究
 - 日本における骨髄腫関連疾患の予後に関する
大規模多施設前向き観察研究
 2016年～
 - 日本における骨髄増殖性腫瘍の予後に関する
大規模多施設前向き観察研究
 2016年～

小児血液がん 疾患登録

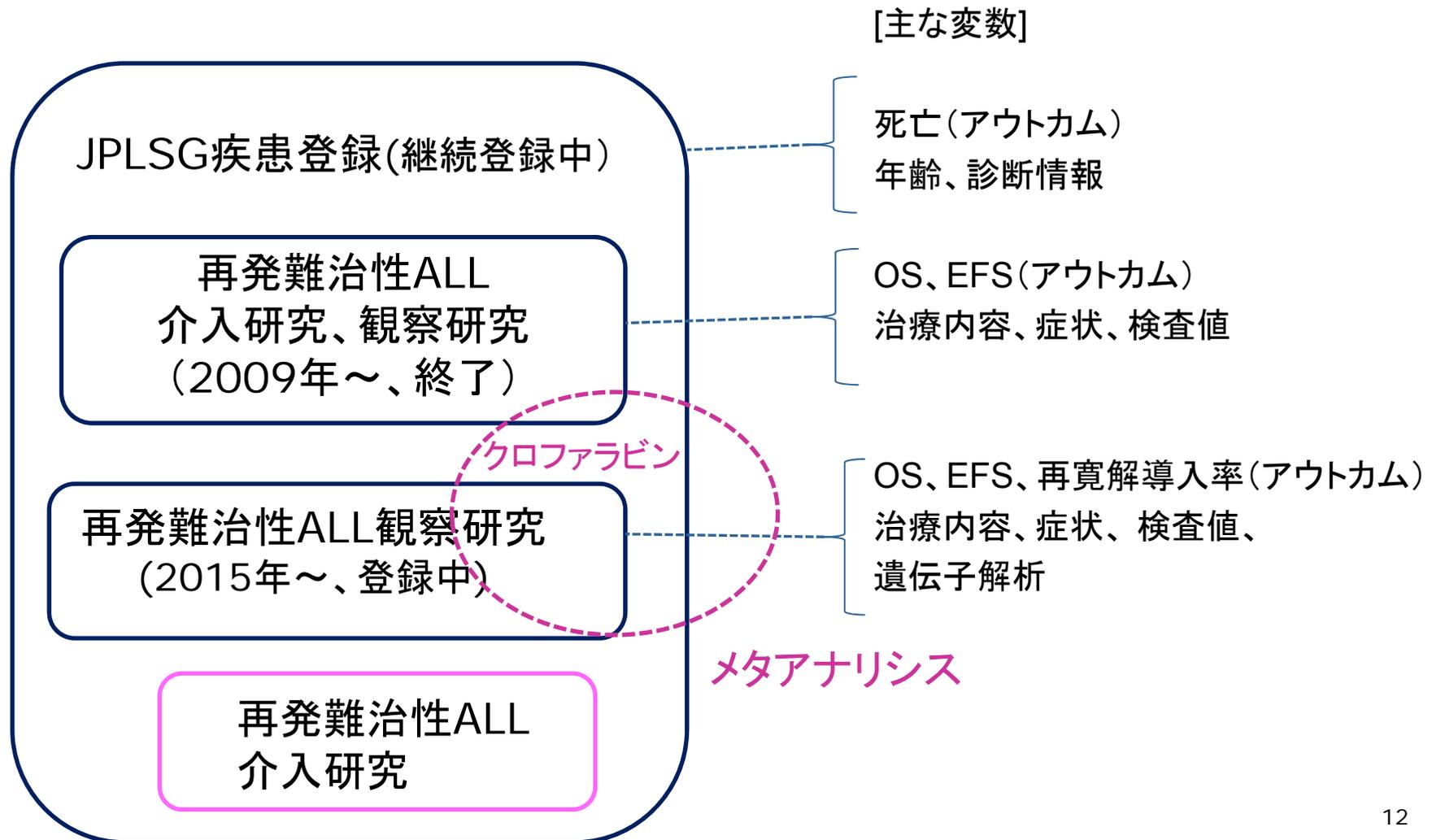


(Int J Hematol 2013; 98: 74-88)

日本小児がん臨床研究グループ

- ◆ Japan Children's Cancer Group (JCCG)
 - ◆ 日本小児血液・がん学会疾患登録
 - ◆ 臨床研究グループの疾患登録 (JPLSG登録)
中央検査・診断により確定診断
- ↓
- ◆ JPLSG登録の下で多くの臨床試験が実施されている
 - ◆ 単群試験が多い
 - ◆ 医師主導治験、企業治験

研究デザイン: 急性リンパ性白血病(ALL)



③ 神経・筋疾患登録

- ◆ Registry of Muscular Dystrophy: Remudy
- ◆ 臨床試験／治験を目的として、患者さまと製薬関連企業・研究者との橋渡しをする登録システム
- ◆ 国立精神・神経医療研究センター

- ◆ 登録疾患
 - ジストロフィノパチー
 - 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー
 - 筋強直性ジストロフィー
 - 先天性筋疾患（先天性筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、筋原線維ミオパチー、先天性筋無力症、その他の先天性筋疾患）

Remudy

患者登録サイト

お知らせ・医療情報

製薬関連企業・研究者の
皆さま

医療従事者の皆さま

難治性神経・筋疾患の治療研究は
臨床試験の段階に入りました。

製薬関連企業・研究者と患者さまの間の
情報の橋渡しをいたします。



Remudy
WEB 患者情報登録システム

Remudyのウェブシステムが
いよいよ開始します

[ウェブ登録システム](#) 

▶ お知らせ・最新医療情報

お知らせ

医療情報

医療従事者・研究者

ご案内

- 2017年03月01日 [【研究者・医療従事者】 Remudyの情報開示&情報提供](#)
- 2017年02月16日 [【お知らせ】 現在の登録状況を更新しました \(2017年01月末\)](#)
- 2017年01月30日 [【研究者・医療従事者】 厚生労働科学研究費・木村班班会議のご案内 \(2/13\)](#)
- 2017年01月12日 [【お知らせ】 現在の登録状況を更新しました \(2016年12月末\)](#)
- 2016年12月08日 [【ご案内】 知っておきたい筋強直性ジストロフィー@東京 \(1/14\)](#)

▶ [お知らせ・最新医療情報一覧](#)

 [REMUDY通信 \(広報誌\)](#) 

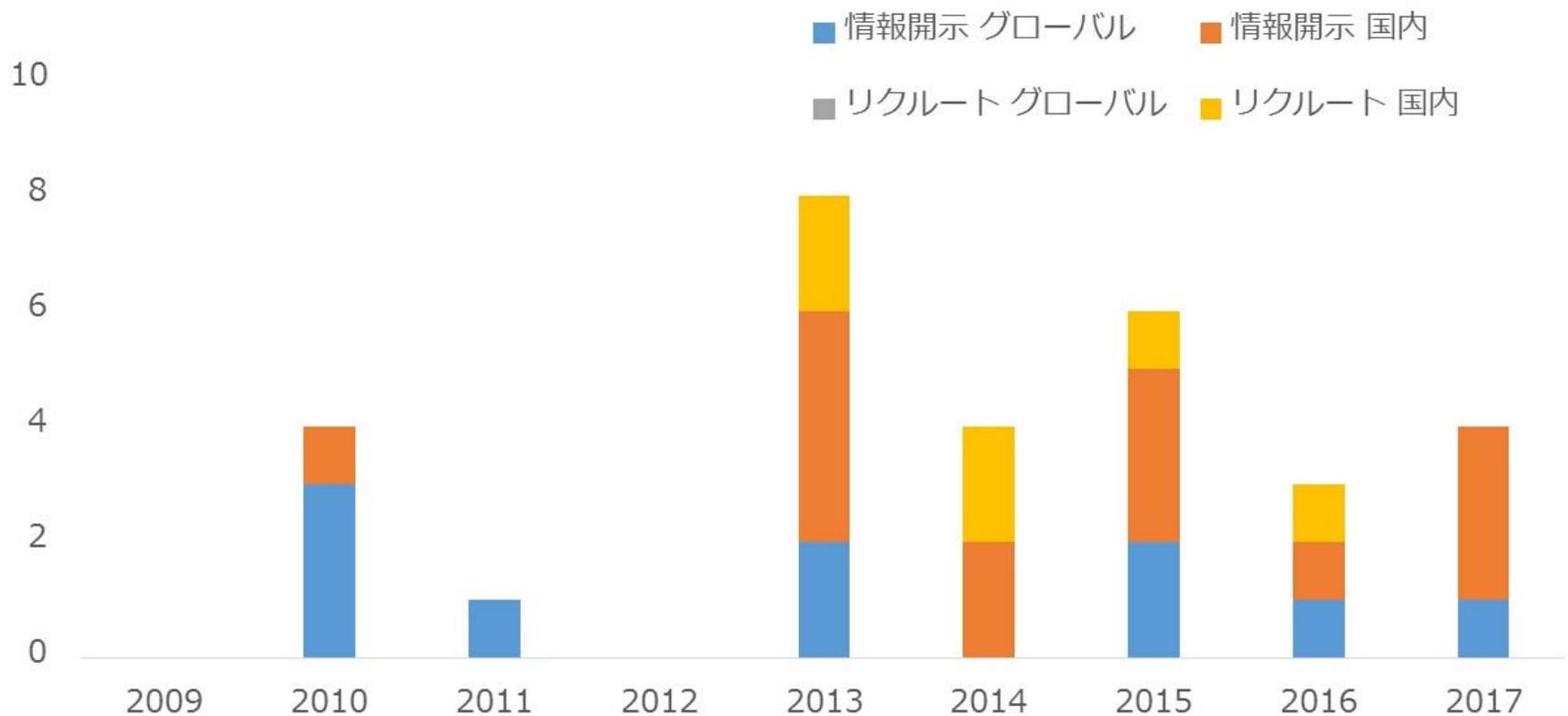
 [メールマガジンのご登録](#) 

 [パンフレット \(疾患別\)](#) 

情報提供

神経・筋疾患患者登録
Remudy

情報開示: 21, リクルート情報の提供: 6



© 2017国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター All Rights Reserved.

2017年 2月 現在

情報提供

登録希望の患者さまへ

📄 登録用紙ダウンロード

- ▶ 登録の流れ
- ▶ 現在の登録状況

メールマガジンのご登録

Remudyより、この登録サイトに関連した最新の情報をお届けいたします。

✉ メールマガ登録

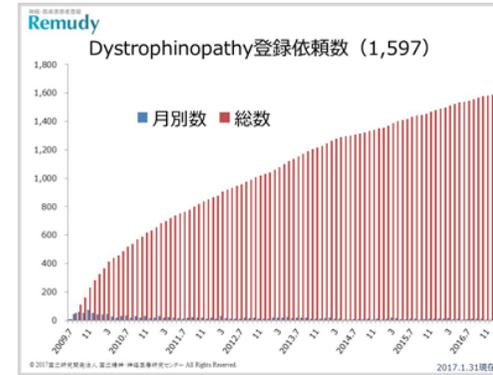
▶ お知らせ・最新医療情報



登録に関する最新情報、筋ジストロフィーに関連した治療などの最新医療情報をお届けします。

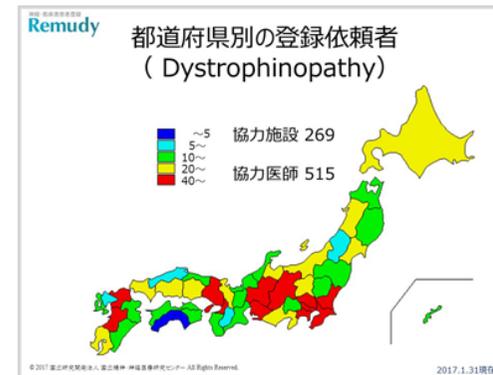
■ 患者登録依頼数(2017年01月末現在)

(※下のグラフをクリックすると大きな画像が見られます)



■ 都道府県別の登録依頼者(2017年01月末現在)

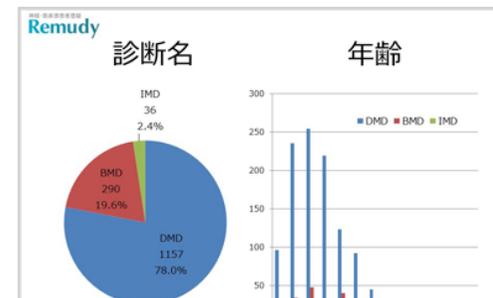
(※下のグラフをクリックすると大きな画像が見られます)



※Remudyにご協力いただいている施設

■ 患者の内訳及び年齢層(2017年01月末現在)

(※下のグラフをクリックすると大きな画像が見られます)



④ その他

◆ 指定難病

- ◆ 診断書の内容の登録データベース

- ◆ 指定難病の数

平成27年7月1日時点で306疾病

平成29年4月より330疾病

- ◆ 難病情報センター : <http://www.nanbyou.or.jp/>

◆ 未診断疾患イニシアチブ

Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)

AMED主導の希少・未診断疾患の研究を推進するプログラム

新薬開発における課題

対象者数が少ない場合

- ◆ デザイン
- ◆ 解析
- ◆ レジストリデータの内容
- ◆ 利用可能性

デザイン

- ◆ 単群試験
- ◆ コントロール
 - ・ 既存試験のデータ
 - ・ レジストリのデータ
 - ・ 自己対照
- ◆ 研究の組み合わせ
 - ・ レジストリー、観察研究、介入研究、メタアナリシス
 - ・ 単群試験の後にフォローアップの観察研究
- ◆ 国際共同研究

解析

- ◆ 単群試験
- ◆ 閾値を設定し有効性を評価
 - ◆ 頻度流
 - ◆ ベイズ流
- ◆ レジストリデータを外部対照とし有効性を評価
 - ◆ バイアスの除去

ベイズ流のデザイン

- ◆ 閾値有効割合: P_1 , 事前分布: $\text{Beta}(a_1, b_1)$
- ◆ 期待有効割合: P_2 , 事前分布: $\text{Beta}(a_2, b_2)$
- ◆ 有効の判断基準:
有効割合が閾値を超える事後確率が95%
- ◆ 無効の判断基準:
有効割合が閾値を超える事後確率が1%
- ◆ 症例数: 最小○例～最大○例
- ◆ 有効、無効の境界例数が定まる
- ◆ 最小例数登録以降、基準に従い判断

レジストリデータの内容

- ◆ 対象集団
 - 集団の偏り、時期
- ◆ 変数
 - 重要な変数の定義
 - 評価方法
- ◆ 欠測、品質

利用可能性

- ◆ レジストリデータの利用可能性

まとめ

- ◆ レジストリデータの現状
- ◆ 新薬開発における課題

- ◆ レジストリデータへの注目
- ◆ レジストリデータの有効利用