



第6回臨床開発環境整備推進会議

日時：令和2年3月27日（金） 10：00～12：00
場所：中央合同庁舎第5号館 専用第22会議室（18階）

第6回臨床開発環境整備推進会議

令和2年3月27日

資料1-2

臨床開発環境整備推進事業

公募研究開発課題名

企業ニーズを踏まえた患者レジストリの改修及び活用に関する研究

研究開発課題名

臨床開発環境整備推進のための産学連携による筋疾患
レジストリの発展的拡大と、生体試料との連携、国際協調を見据えた研究

研究開発代表者

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

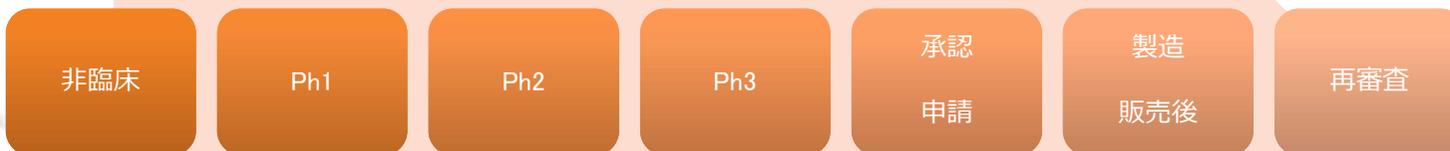
トランスレーショナルメディカルセンター

臨床研究支援部長

中村治雅

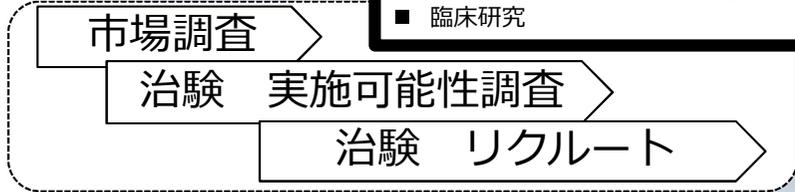
Remudy(Registry of muscular dystrophy)

レジストリによる医学系研究



ネットワークとの連携含め実績

- Remudyの活用により、
- 治験の対象となる患者数・分布の把握
 - 試験の実施可能性調査
 - 臨床研究・治験への参加者募集
 - 臨床研究



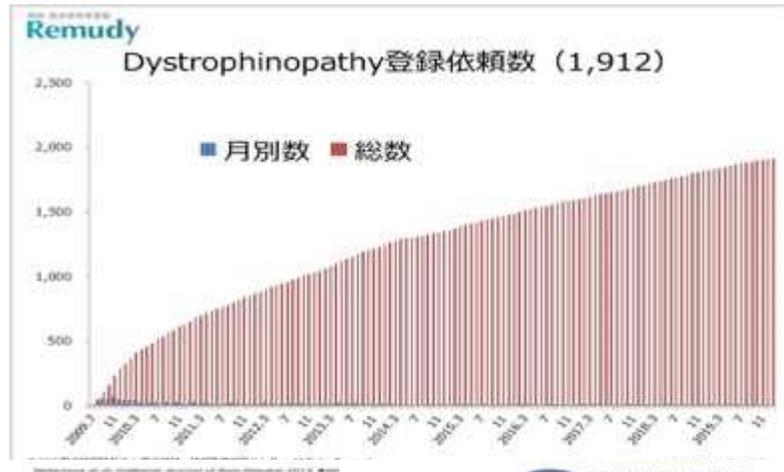
治験計画作成

治験の対照群の検討

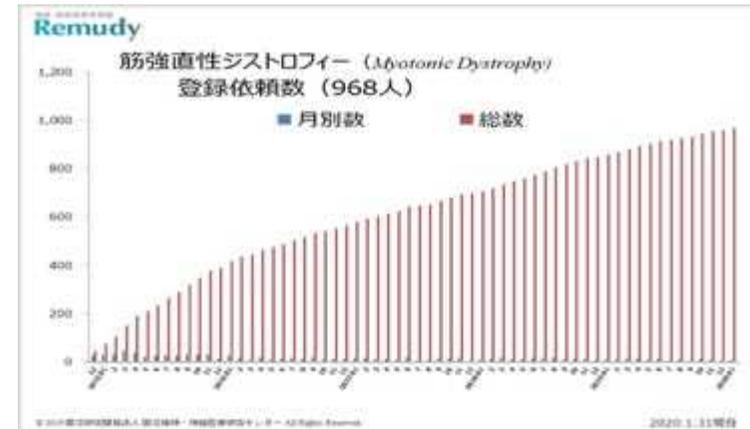
製造販売後調査、安全性対策

費用対効果、HTA

筋疾患での実績



RESEARCH Open Access
Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy)
Mitsuru Mitsuhashi^{1,2}, Yu Arimura¹, Masahiko Akita^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}



RESEARCH Open Access
Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries: case study of a global collaboration for a rare disease
Mitsuru Mitsuhashi^{1,2}, Yu Arimura¹, Masahiko Akita^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}



RESEARCH Open Access
Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan
Mitsuru Mitsuhashi^{1,2}, Yu Arimura¹, Masahiko Akita^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}





- 筋疾患領域のシーズ開発促進
- 希少疾患、難病領域の開発は困難
- レジストリによる解決を模索



公募内容

- 公募研究開発課題名
 - **企業ニーズを踏まえた患者レジストリの改修及び活用に関する研究**
- 背景、目的
 - 本事業において、事業内で収集されたレジストリ情報も活用し、**希少疾病・難病領域、小児領域等のレジストリを保有する機関や研究者（以下「レジストリ保有者」という。）とそのレジストリを活用したい開発企業とのマッチング**をサポートするとともに、企業ニーズを踏まえたレジストリの改修やレジストリを活用した産学協同の研究開発の立ち上げを支援する「産学官共同レジストリ利活用プロジェクト」を実施しています。
 - 本公募研究開発課題では、**企業側のニーズを踏まえて**、レジストリ保有者がレジストリの改修等を行ったうえで、当該レジストリを医薬品等の開発等に活用するレジストリ活用研究を行う研究開発課題を支援します。これにより、同領域における医薬品等の開発を促進しつつ、レジストリの活用促進を図ることを目標とします。

(タイプ I)

企業提案書管理番号：

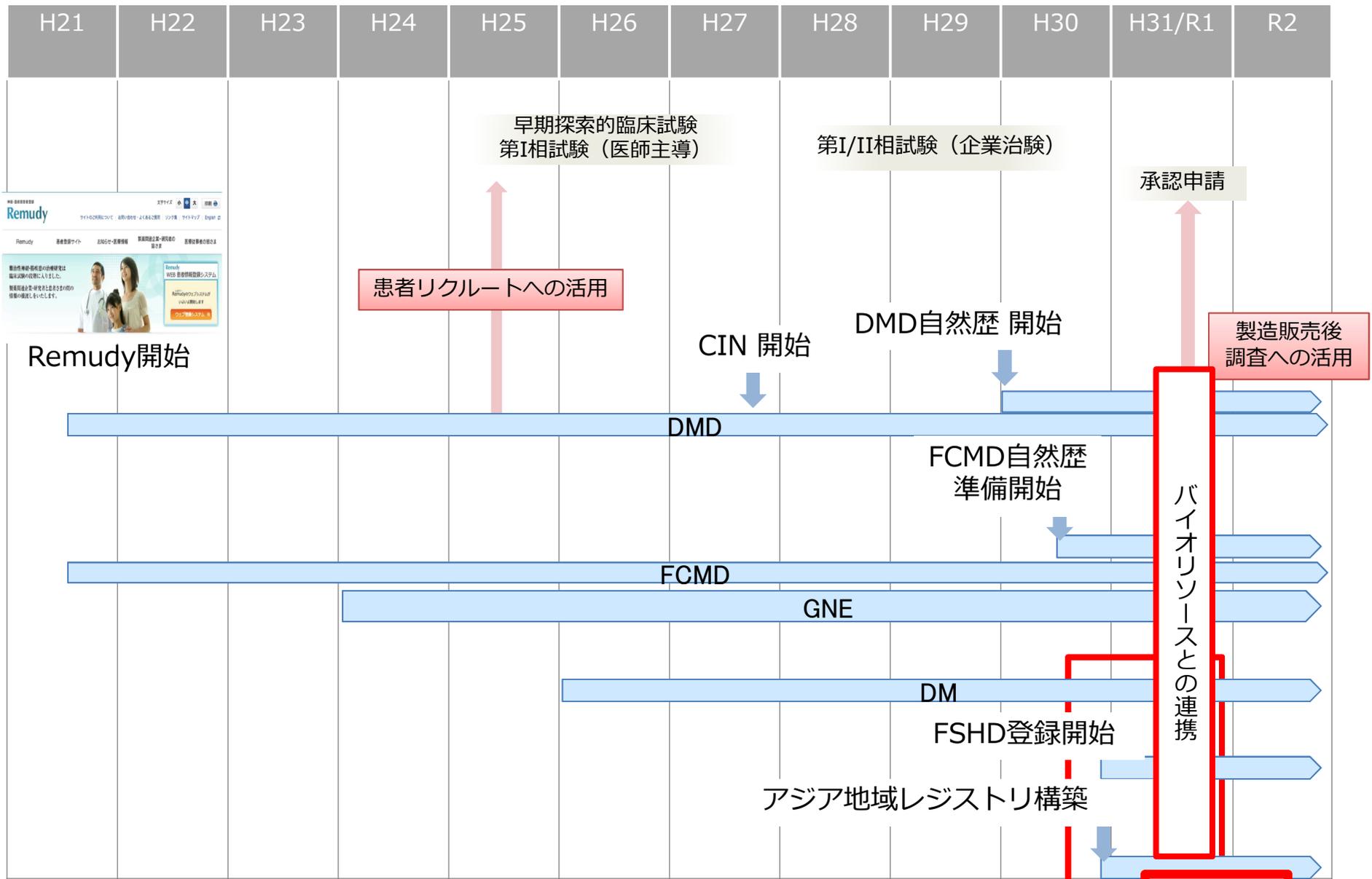
2-08 アステラス製薬株式会社

要望

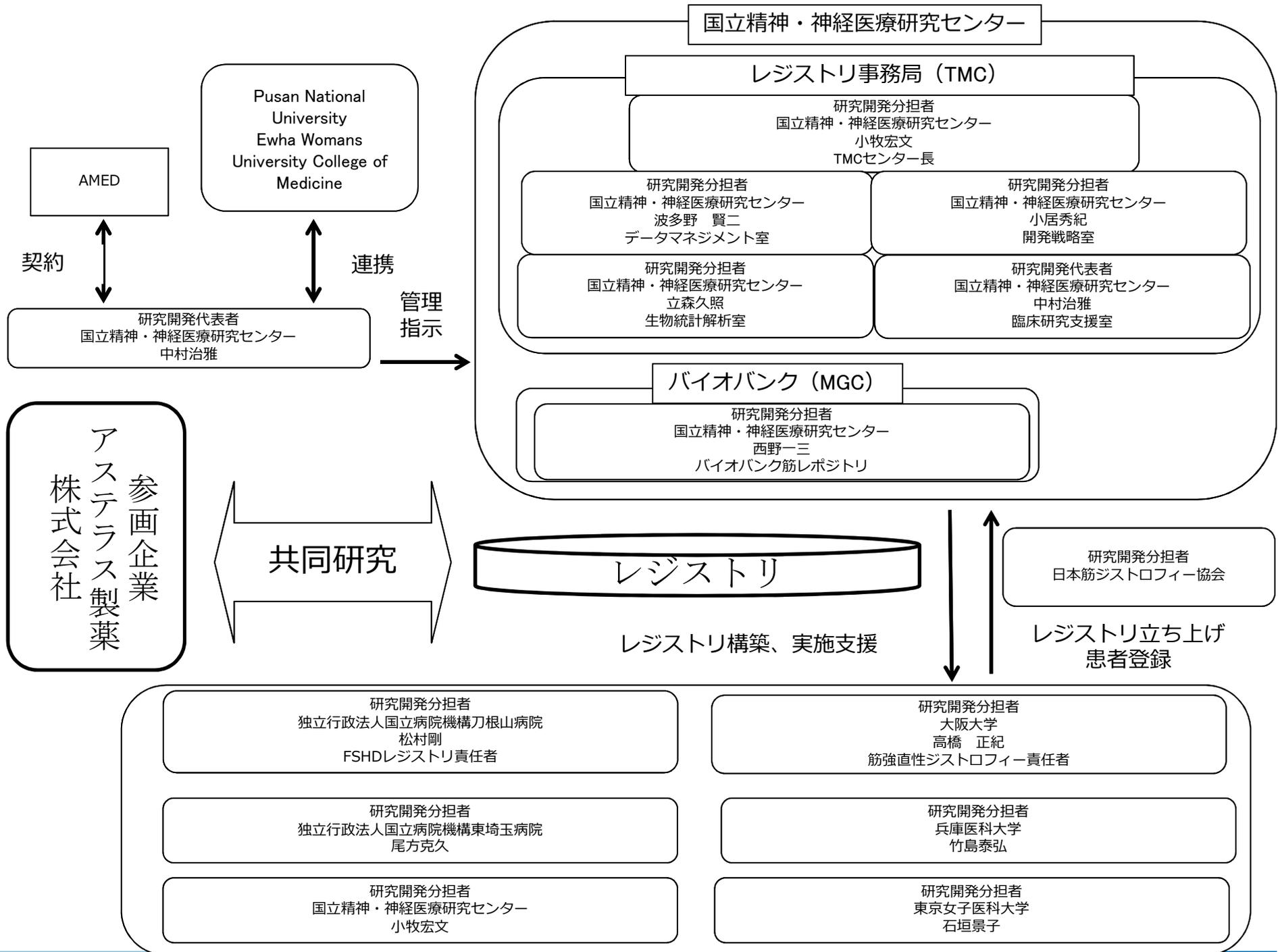
- 他疾患への拡大（顔面肩甲上腕型：FSHD）
- 前向き臨床症状とバイオリソースとの連携及びバイオマーカー探索（デュシェンヌ型：DMD、筋強直性ジストロフィー：DM1）
- Remudyの東アジア地域との国際連携（韓国・中国・台湾）



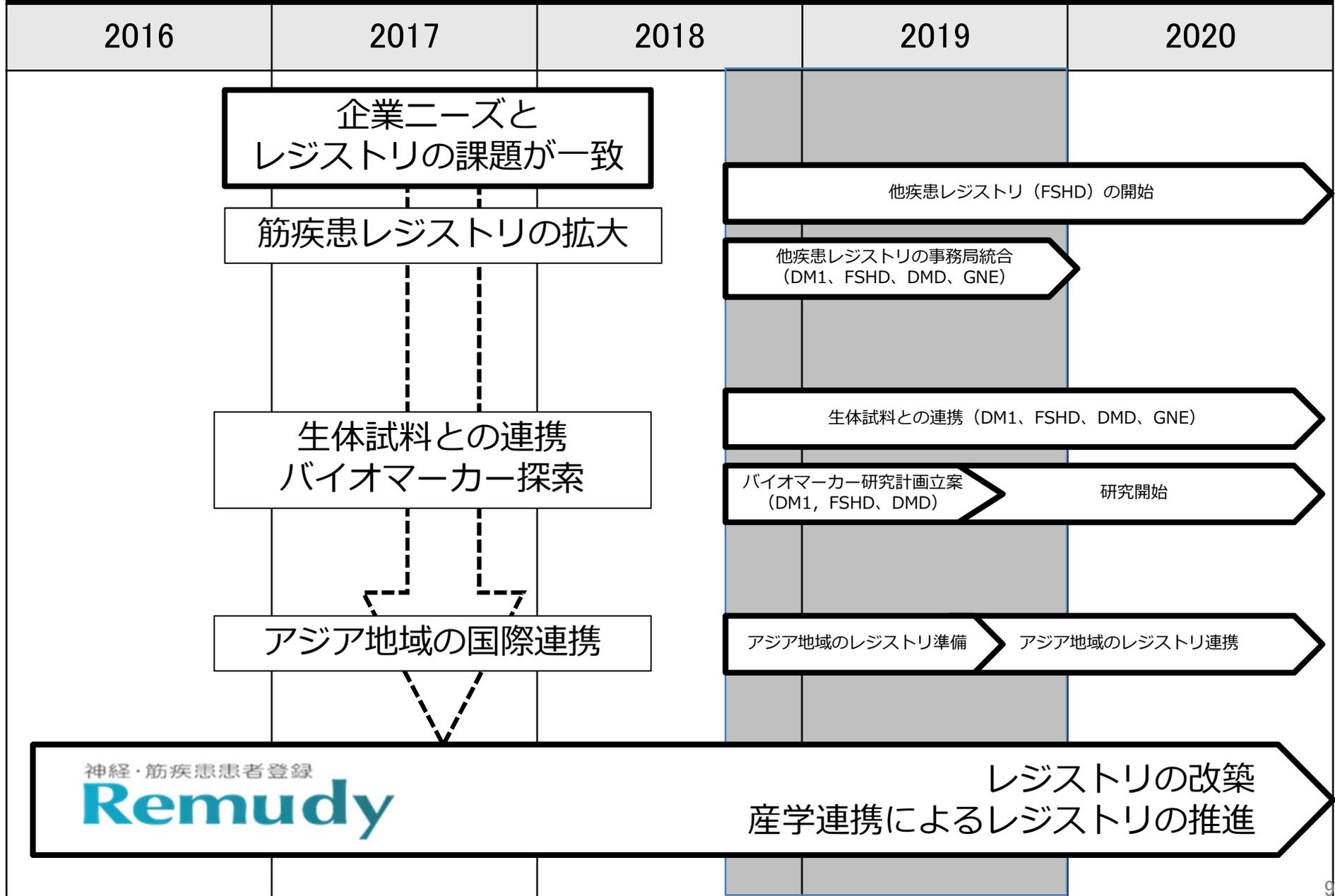
本事業について



本事業



ロードマップ

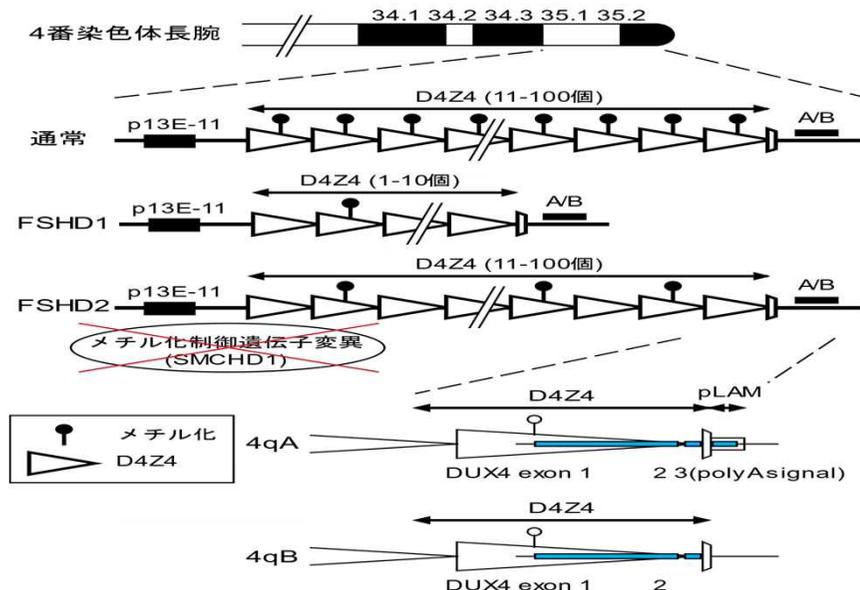


レジストリとバイオマーカー探索

DMD	DM1
開発品目：ASP0367(MA-0211)	特定の臨床開発品目なし
海外で臨床開発開始  国内開発を想定し、 MA-0211関連のバイオマーカー探索 (血液、画像)が必要	臨床開発は他社ではあり DM1の自然歴とバイオマーカー探索 が将来開発時に必要
本研究でプロトコール作成	本研究でプロトコール作成
レジストリ情報との連携共有し、 企業との共同研究開始予定	新たに公的研究費へ応募
短期間での前向きコホート研究 バイオマーカー探索については企業 資金提供	長期間の前向きコホート研究

FSHDにおけるレジストリ必要性

- 顔面と上半身の筋力低下、徐々に全身の筋力低下。特に、左右差が見られることが特徴
- 難聴や視力低下の合併症が比較的高頻度
- FSHDの発症メカニズムは複雑
- 近年発症メカニズムの解明が進歩
- **DUX4の発現による筋毒性が主因**
 – 治療法開発が加速



治療標的	作用メカニズム	臨床試験	文献
抗炎症	免疫抑制, DUX4毒性の緩和	○	Neuromuscul Disord 2017
抗酸化	酸化ストレスの抑制, DUX4毒性の緩和	○	Neuromuscul Disord 2006; Skelet Muscle 2014; Free Radic Biol Med 2015; Free Radic Biol Med 2016; Hum Mol Genet 2019
アンチセンスRNA	D4Z4抑制の増強, DUX4発現の抑制と毒性緩和		PLoS One 2011; Mol Ther 2011; Mol Ther 2012; Hum Mol Genet 2015; Mol Ther 2016; Hum Mol Genet 2016; Genes 2017; PLoS Genet 2017; Elife 2018
BETプロモドメイン阻害剤	D4Z4抑制の増強, DUX4発現の抑制		Skelet Muscle 2017
$\beta 2$ アドレナリンアゴニスト	筋量・筋力増加, D4Z4抑制の増強, DUX4発現の抑制	○	Neurology 2001; Neurology 2004; Phys Med Rehabil 2009; Skelet Muscle 2017
カルシウムチャネル阻害剤	カルシウム制御異常の改善, DUX4毒性の緩和	○	Med Hypotheses 2005; Neurology 2007
運動	筋量・筋力増加	○	Neurology 2005; Neurology 2014; Medicine 2016
GSK3 β 阻害剤	D4Z4抑制の増強, DUX4発現の抑制		Hum. Mol. Genet 2013
マイオスタチン阻害剤	筋量・筋力の増強	○	Ann. Neurol 2008; ClinicalTrials NCT02927080; JCI Insight 2018
ステロイド	筋量・筋力の増強	○	Neurology 1997
移植	筋再生の増強, DUX4発現拡散の抑制	○	J Cell Physiol 2016; ClinicalTrials NCT02208713
チロシンキナーゼ阻害剤	筋再生の増強, DUX4毒性の緩和		Elife 2016
p38阻害剤	DUX4発現の抑制と毒性緩和		J Pharmacol Exp Ther 2019

Hum Mol Genet. 2018 Aug 1;27(R2):R153-R162 (一部追記)



顔面肩甲上腕型分科会
WEBサイト「FSHD Japan」
(<http://www.fshd-jp.org/>)

FSHD国際会議参加報告

第1回 国際患者サミット
(2019/6/18 フランスマルセイユ)

患者会によるまとめ

- 患者主体で活発に活動している国が多かった
- 治験のための準備を積極的に進めている印象を受けた
- 患者登録システムが整っている国がすでにあった
- 集めた患者データを世界規模で共有しようとする動きがみられた



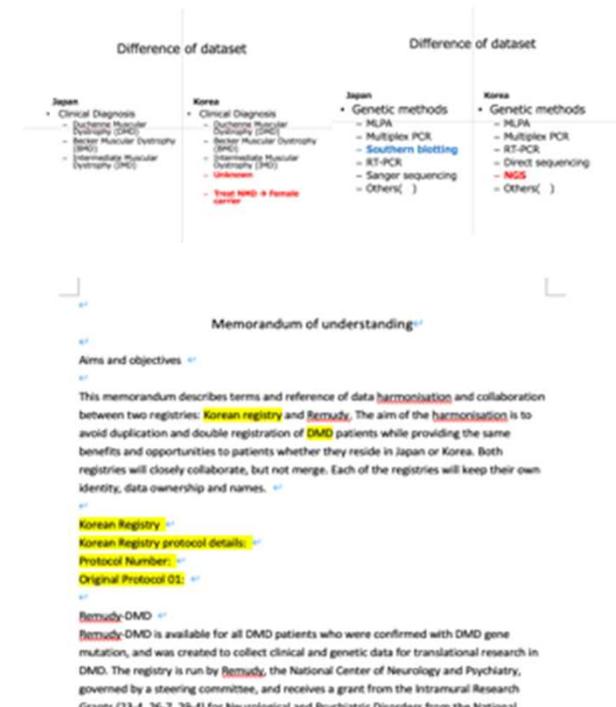
Remudyに患者登録開始の要望



登録開始予定

アジア地域におけるレジストリ促進（韓国）

- アジア地域において、韓国はDMDにおいて未構築
- 定期的会議
 - 第1回 2019/02/25
 - スタートアップ
 - 日韓のレジストリの現状について情報共有
 - RemudyおよびTREAT-NMD Datasetとの連携について
 - 第2回 2019/11/25
 - レジストリ項目について
 - TREAT-NMD meeting 参加打診
 - Memorandum of Understanding(MOU)作成
 - 第3回 2020/03/12-13(COVID19のため中止)
- TREAT-NMD global registry代表者会議（2019/12/12）
 において韓国との連携促進提案（韓国は未加入）



マッチング事業の経験より

	アカデミア	企業
長所	企業ニーズの把握 開発の最新情報入手 研究資金	企業ニーズをアカデミアへ構築当初より反映 研究者との意見交換が容易 参学ネットワーク構築
課題	長期的な予算確保 一企業との秘密保持 知財等の関連	長期的な予算確保・提供 秘密保持

研究成果（マッチング事業）



- 筋疾患領域のシーズ開発
- 希少疾患、難病領域の開発困難
- レジストリによる解決を模索
 - 対象疾患のレジストリ構築
 - バイオマーカー等の開発
 - アジア地域での開発予想

レジストリの拡大 効率的運用



- Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）
- GNEミオパチー（GNE）
- 窓口移行 筋強直性ジストロフィー（DM）
- NEW 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）
- NEW 眼咽頭型筋ジストロフィー（OPMD）
- 福山型筋ジストロフィー（FCMD）

生体試料との連携 バイオマーカー探索

- 開発シーズのバイオマーカー探索
- 開発シーズのバイオマーカー探索



アジア地域の国際連携

- 韓国との連携
 - DMDレジストリの開始予定
 - 登録項目のTREAT-NMD, Remudyとの共有
 - MOUの策定
 - データ共有
- 中国との連携
 - 中国研究者との情報共有（Remudyへの訪問）
 - 会合予定

