

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
精神・神経疾患研究開発費研究事業実績報告書

令和 3 年 5 月 2 8 日

国立研究開発法人

国立精神・神経医療研究センター理事長 殿

(主任研究者)

所属施設 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

氏名 中村 治雅



令和 2 年 3 月 3 1 日付で採択された下記研究課題について、
取扱細則第 6 条のとおり報告いたします。

記

課題番号 2 - 9

研究課題名 神経系難病の臨床開発促進におけるナショナルセンターの果たすべき研究基盤整備の検討

1. 総括研究報告 (別添)
2. 分担研究報告 (別添)
3. 英文概要 (別添)

精神・神経疾患研究開発費（課題番号）2-9
総括研究報告書

神経系難病の臨床開発促進におけるナショナルセンターの果たすべき
研究基盤整備の検討

主任研究者：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
中村治雅

1. 研究目的

難治性・希少性疾患においては、病態の解明が不十分であることや患者の希少性から、研究・治療法開発が進まない領域と言われている。

本研究班は、国立精神・神経医療研究センター（以下、NCNP）の医師・研究者、トランスレーショナルメディカルセンター（以下、TMC）と病院臨床研究推進部（以下、推進部）の研究支援部門に加え、臨床研究中核病院（以下、中核病院）および非中核病院の研究支援人員、行政・レギュラトリーサイエンスに精通した専門家で構成し、日本製薬工業協会等の開発関連団体との情報共有・意見交換を行いつつ、各専門家による現状分析と課題抽出を行い、NCNP が整備すべき神経系難病領域における Academic Research Organization（以下、ARO）としての役割、研究支援体制について提言する。

2. 研究組織

（主任研究者）

中村 治雅
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

（分担研究者）

小牧 宏文
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

小居 秀紀
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 情報管理・解析部

石塚 量見
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

波多野 賢二
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情報管理・解析部データマネージメント室

立森 久照
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情報管理・解析部 生物統計解析室

有江 文栄
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 倫理相談・教育研修室

高橋 祐二
国立精神・神経医療研究センター・病院・脳神経内科

水野 勝広
国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部

清水 忍
名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部

浅田 隆太
岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター

成川 衛
北里研究所・北里大学薬学部臨床医学（医薬開発学）

3. 研究結果

本研究においては、各領域における専門性を生かし以下の通り分析、検討した。

- TMC 臨床研究支援部・情報管理解析部の支援状況に関する検討（中村、小居、石塚、波多野、立森、有江）
- NCNP の支援実績においては、研究所シ

ーズを病院で開発する Bench to Bedside の First in Human 試験を含む医師主導治験支援 (NS-069/NCNP-01, NS-089, OCH 等)、NS-069/NCNP-01 (ビルトラルセン) の早期条件付き承認実績、また医師主導治験、特定臨床研究のみでなくレジストリ、コホート研究といったリアルワールドデータ (RWD) 関連の構築・利活用支援も積極的に行われており (IRUD、Remudy、精神疾患レジストリなど)、医薬品等開発支援を考える上で非介入研究から介入研究までの幅広い研究を実施していることは、大きな強みであると考えられる。班員 (中村、小居、波多野) は AMED 研究において、医師主導治験、レジストリ構築・データ利活用研究の品質管理・QMS (Quality Management System) 構築を実施していることは、国内においても重要な支援体制を構築している。生物統計関連支援、生命倫理支援も多く相談を受けており、効率的な臨床試験実施のための方法論 (ベイズ流の逐次的なモニタリング、アダプティブ・ランダム化) の提示も可能である。

これらの実績、人員体制は、新たに特定領域 (希少疾患、神経難病) の臨床研究中核病院 ARO として求められる機能と合致すると考えられた。

今後の支援強化が必要な点は、多施設共同医師主導治験 (小規模多施設共同は支援中)、他施設主導医師主導治験、大規模レジストリ・コホート研究支援であるが、これらも現在着手している。また、希少疾患・神経難病特有の生物統計学的問題や生命倫理的課題は、NCNP が積極的に提言すべきと考えられる。

- NCNP 研究者、臨床研究・治験実施者としての検討 (小牧、高橋)

神経系難病のレジストリ現状分析が行われた。その上で、「未診断疾患イニシアチブ IRUD」、「運動失調症の患者レジストリ J-CAT」、「パーキンソン病発症予防のための運動症状発症前 biomarker の特定研究 (J-PPMI)」が順調に実施されていることは強みであると考えられたが、よりこれらの基盤を積極的に活用した研究推進が必要と考

えられた。また NCNP 研究者、企業関係者等のインタビューを踏まえ、ARO に求める機能として、臨床研究教育研修の充実、研究早期からの支援 (プロジェクトマネジメント)、データセンターとしてのレジストリ支援、レジストリの学会連携推進・バイオリソース連携等が挙げられた。

- 身体機能評価の標準化および評価者育成等についての検討 (水野)

NCNP 内での ALS、パーキンソン病・症候群、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィー評価法を整理統一し電子カルテ上へのデータセット作成、標準的バランススケール (Balance Evaluation Test: BESTest) の脊髄小脳変性症での最小可検変化量算出、パーキンソン病すくみ足評価法 Characterizing Freezing of Gait Questionnaire の日本語版作成・発表、Box and Block Test のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者での連続的評価の実施可能性確認を行った。神経系難病の身体機能評価を多く経験する NCNP の強みであり、今後は国内の均てん下に向けた統一手順書等の作成や、講習会の実施などの方策を検討していく。

- 外部支援機関からの検討 (浅田、清水)
臨床研究中核病院、非中核病院の神経系難病への ARO 支援状況が報告され、NCNP に期待する点として小児神経領域と神経内科領域 (成人) の研究分野交流促進、精神・神経疾患患者への臨床研究・治験情報提供窓口 (リクルート機能含む)、海外研究グループとの橋渡し、レジストリ・バイオバンク SOP 策定、ゲノム・オミックスデータなどのバンキング、上記データの企業提供手順策定、Patient and Public Involvement 推進、外部参入可能な NCNP 独自の研究費等が挙げられた。特に臨床試験・治験患者リクルート促進、レジストリ等研究基盤構築、研究スタートアップ資金提供などは強く期待された。来年度は、脳神経内科医、小児神経科医に向けて学会とも連携し、より広く意見聴取を行いアンケート調査実施予定である。

- 行政、レギュラトリーサイエンス的検討 (成川)

国内の公的機関による難治性・希少疾患領域の新薬等開発促進に関連する支援策等の情報を、それらの歴史的経緯を含めて収集し、整理した。また、新規治療法の新規ニーズが特に高いとされる疾患に対する医薬品等の開発状況を調査した。薬事制度として希少疾病用医薬品等指定制度、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議及び医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会、先駆的医薬品指定制度、条件付き早期承認制度、疾病対策制度として難治性疾患政策研究事業、AMED 難治性疾患実用化研究事業などが実施されている。指定難病のうち、「神経疾患の医療ニーズ調査 (第 2 回)」(2018 年度)において「新規治療法の新規ニーズが急務な疾患・症候」の上位 10 疾患に含まれた以下の 8 疾患を調査対象とし、商用データベース及び希少疾病用医薬品等の指定品目リストを検索した結果、国内での臨床開発が Phase II 以降に進んでいる品目又は希少疾病用医薬品等の指定を受けている品目 (再生医療等製品を含む)として、筋萎縮性側索硬化症 6 品目、パーキンソン病 6 品目、脊髄小脳変性症 3 品目、筋ジストロフィー 2 品目、一方、調査対象とした 8 疾患のうち、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、プリオン病、前頭側頭葉変性症については、該当する開発品目は見出せなかった。

- 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センターにおける神経難病領域の研究開発戦略の策定に関する業務 (中村)

NCNP における神経難病領域の今後の開発戦略を検討する上で、NCNP が研究・診療を担う神経難病疾患についての研究実績 (基礎研究、臨床研究含む)、開発実績などから疾患を絞り込み、10 疾患 (脊髄性筋萎縮症、プリオン病、多発性硬化症、視神経脊髄炎、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、免疫介在性ミオパチー、ミトコンドリア病) についての戦略ポートフォリオを作成した。開

発戦略を検討する上で、NCNP が研究・診療を担う神経難病疾患についての研究実績 (基礎研究、臨床研究含む)、開発実績などから疾患を絞り込み、10 疾患 (脊髄性筋萎縮症、プリオン病、多発性硬化症、視神経脊髄炎、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、免疫介在性ミオパチー、ミトコンドリア病) についての戦略ポートフォリオを作成した (別紙参照、非公開資料)。

今後の研究の進め方について

本年度の NCNP の現状分析を元に、希少疾患・神経難病における臨床研究中核病院としての果たすべき役割と整備すべき事項をまとめる。

来年度は、学会、開発関連団体との連携、学会等と協力した脳神経内科医、小児神経科医に対してのアンケート調査等も予定している。

4. 研究成果刊行一覧

・ [Asada R, Shimizu S, Nakamura H, Ono S, Yamaguchi T, Comparison of successful and unsuccessful cases of new drug approvals based on the ICH E5 guidelines in Japan, Clin Pharmacol Drug Dev. Accepted,2021](#)

・ [Yoshioka W, Miyasaka N, Okubo R, Shimizu R, Takahashi Y, Oda Y, Nishino I, Nakamura H, Mori-Yoshimura M. Pregnancy in GNE myopathy patients: a nationwide repository survey in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2020 Sep 11;15\(1\):245. doi: 10.1186/s13023-020-01487-5.](#)

・ [Shimizu R, Ohata M, Tachimori H, Kimura E, Harada Y, Takeshita E, Tamaura A, Takeda S, Komaki H. Expectations and anxieties of Duchenne muscular dystrophy patients and their families during the first-in-human clinical trial of NS-065/NCNP-01, Brain Dev. 42\(4\):348-356, 2020](#)

・ [Komaki H, Maegaki Y, Matsumura T, Shiraiishi K, Awano H, Nakamura A, Kinoshita S, Ogata K, Ishigaki K, Saitoh S, Funato M, Kuru S, Nakayama T, Iwata Y, Yajima H, Takeda S. Early phase 2 trial of TAS-205 in patients with](#)

Duchenne muscular dystrophy, *Ann Clin Transl Neurol.* 7(2):181-190,2020

• Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Sasaki M, Tachimori H, Nakamura H, Aoki Y, Takeda S. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy, *Sci Transl Med*, 18;10(437), 2020

• N. Tsutsumi, C. Kurihara..., H. Oi..., K. Imamura, Utilization of Information and Communication Technology in IRBs as a countermeasure against the COVID-19 outbreak and future challenges, *Clin Eval*, 48 (2) : 355-366, 2020. 9

• 森雅彦, 岩崎幸司, 小居秀紀, 他 7 名
臨床研究法下での臨床研究への企業関与にかかる RACI チャート構築の試み 「薬理と治療」 48, 増刊 1, 39-56 2020. 9

• Nouchi R, Aihara H, Arie F, et al, Toward Global Standardization of Conducting Fair Investigations of Allegations of Research Misconduct. *Accountability in Research*, Vol.27, 2020.3

• Okuyama K, Kawakami M, Tsuchimoto S, Ogura M, Okada K, Mizuno K, Ushiba J, Liu M, Depth Sensor-Based Assessment of Reachable Work Space for Visualizing and Quantifying Paretic Upper Extremity Motor Function in People With Stroke. *Physical therapy*, 100(5) 870 - 879 , 2020

• Kondo Y, Bando K, Ariake Y, Katsuta W, Todoroki K, Nishida D, Mizuno K, Takahashi Y, Test-retest reliability and minimal detectable change of the Balance Evaluation Systems Test and its two abbreviated versions in persons with mild to moderate spinocerebellar ataxia: A pilot study, *NeuroRehabilitation*, 47 (4), 479-486,2020

• Nishida D, Mizuno K, Tahara M, Shindo S, Watanabe Y, Ebata H, Tsuji T, Behavioral Assessment of Unilateral Spatial Neglect with the Catherine Bergego Scale (CBS) Using the Kessler Foundation Neglect Assessment Process (KF-NAP) in Patients with Subacute Stroke during Rehabilitation in Japan, *Behavioural Neurology*, Volume 2021, Article ID 8825192, 7,2021

• Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, Tamura N, Nakatochi M, Ando M, Nishi R, Koike H, Kaida K, Koga M, Kanda T, Ogata H, Kira JI, Mori M, Kuwabara S, Katsuno M.

Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP With or Without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc.* 9(4): e17117, April, 2020

神経系難病（小児神経領域）の臨床開発促進のための研究者からの課題検討

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
小牧宏文

緒言

国立高度専門医療研究センターの今後の在り方検討会報告書（2018年12月）では国立精神・神経医療研究センター（NCNP）は国内の中心的機関として特に難病患者等、担当領域のナショナルデータベースの整備を進め、希少疾患・難病の国際的拠点をめざすべきであることが示されている。既存の臨床研究中核病院や製薬企業等では進まない神経難病領域でNCNPが取り組むべき支援方策、研究基盤のあり方について提言する。

方法

今年度は文献検索、並びに同僚の小児神経科医、企業関係者等にインタビューを行ったうえで意見を聞いてみたうえで課題を整理してみた。

結果

臨床研究、治験を行う際の課題として以下のような意見が挙げられた。

- ・忙しい臨床の合間に臨床研究、治験を実施することは大変。
- ・GCP、臨床研究法などルールが複雑で把握が困難。
- ・いつ、どこに、どうやって相談すればよいのかわからない。
- ・臨床研究を行ってどのようなエビデンスをみいだせるのかわからない。
- ・小児神経疾患は希少疾病が多く、研究への患者リクルートが困難。
- ・個々の疾患の疫学情報が不足している。
- ・個々の疾患でどのように臨床評価を行っていかればよいのかわからない場合が多い。
- ・少数例のみでの検討では高いエビデンスを見出すことは困難。
- ・生物統計家への相談をいつどのようにすればよいのかわからない。
- ・研究費をどのように獲得すればよいのかわからない。
- ・データをどのように管理すればよいのかわからない。
- ・データを安定的に管理する仕組みが必要

・レジストリで得られているデータの質が様々であり、それらが臨床開発に寄与できるものなのか懸念がある。

・ゲノムなどバイオリソースをどのように活用できるのかわからない。

・臨床情報、臨床開発情報を含む、難病領域に関する疾患情報センターのようなものがあるとありがたい。

考察

これらを踏まえて現段階で ARO に求める機能としてまとめてみた。

・教育・研修機能の充実、特に精神・神経領域、難病領域を念頭においた臨床研究の教育プログラムを提供できるとよい。

・研究を早期から一貫して進める支援体制、プロジェクトマネジメント。

・レジストリに関して NCNP がデータセンターとして機能することで貴重な患者データを安定的に維持、利活用することができるのではないか。

個々の希少疾病から疾患群毎のレジストリを学会などと連携し進める。

個々の疾患に応じ、目的を定めて作る

バイオリソースと連携したものであればよりよいものとなる。

結論

今年度の検討を踏まえ、次年度は主任研究者と連携のうえ、アンケート調査を実施する。

神経系難病の臨床開発促進のための品質管理、QMSに関する開発支援策の検討

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
情報管理・解析部 小居 秀紀

緒言

日本では、クリニカル・イノベーション・ネットワーク構想のもと、疾患レジストリ等の医療リアルワールドデータ (RWD) の薬事制度下 (治験対照群、製造販売後の長期有効性確認・安全性監視) での利活用の検討が進んでいる^{1,2)}。また、米国では、「21st Century Act」³⁾において臨床試験の合理化等による薬事承認迅速化の課題として取り上げられ、適応拡大の承認審査の際に医療 RWD が用いられる事例も出てきている。さらに、医薬品規制調和国际会議 (ICH) では、「GCP Renovation (E8、E6 ガイドラインの刷新・見直し)」⁴⁾の取り組みが開始され、医療 RWD の薬事制度下での利活用がさらに推進すると思われる。ただし、新規医薬品シーズでの成功事例はほぼなく、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) では、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するビルトラルセンの薬事承認取得、その際の「医薬品の条件付き早期承認制度」⁵⁾の指定等、ノウハウ・経験がある。この分野の課題や対応策を整理し提言することは、日本における難治性・希少疾患領域の研究開発が加速することにつながるもので、本研究課題の意義は大きいと考える。

方法

以下の日本医療研究開発機構 (AMED) 研究、国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部 (JH) 支援研究、並びに NCNP トランスレーショナル・メディカルセンター (TMC) 情報管理・解析部としての、医師主導治験、特定臨床研究、レジストリ構築研究等の研究支援活

動を通じて、神経系難病の臨床開発促進のための品質管理、品質マネジメントシステム (QMS) に関する開発支援策の検討を実施した。

- 1) AMED 難治性疾患実用化研究事業、「未診断疾患イニシアチブ (IRUD) : 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究 (研究開発代表者: 水澤英洋)」・研究協力者、平成 30 年度～令和 2 年度
- 2) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業、「リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究 (研究開発代表者: 中村治雅)」・研究開発分担者、平成 30 年度～令和 2 年度
- 3) AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム、「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新規配列連結型核酸医薬品の医師主導治験 (研究開発代表者: 青木吉嗣)」・研究開発分担者、令和元年度～令和 3 年度
- 4) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業、「患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究 (研究開発代表者: 柴田大朗 (国立がん研究センター))」・研究開発分担者、令和元年度～令和 3 年度
- 5) 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部 (JH) 支援研究、「6NC 連携によるレジストリデータの活用基盤の構築事業 (研究代表者: 杉浦互 (国立国際医療研究センター))」・共同研究者、令和元年度～令和 3 年度

結果

- ① 医師主導治験に係る品質管理・QMSの整備・実装

QMS実装の前提となる医師主導治験の Sponsor機能 (治験の準備、管理) に関する、TMC の担当者の役割・業務内容に関する標準業務手順書 (SOP) を制定した (2020年10月)。また、

臨床研究法下で実施する特定臨床研究のQMS体制整備の一環として整備した病院臨床研究マネジメント委員会の機能に、医師主導治験におけるプロトコル逸脱・被験者安全性確保に係る是正措置・予防措置（CAPA）管理の役割を追加した。

② レジストリ構築研究・レジストリデータ利活用研究に係る品質管理・QMSの整備・実装AMED・中村班、AMED・柴田班、並びに

JH・杉浦班等の活動を通じ、医薬品医療機器総合機構（PMDA）、日本製薬工業協会、日本製薬医学会とも協業し、神経系難病領域等の希少疾患におけるレジストリ等の薬事制度下での利活用（治験外部対照群、条件付早期承認制度の条件解除のための製造販売後長期有効性・安全性確認）に関連し、GCP Renovationの国内導入時の課題整理、レジストリ構築研究に係るQMSのあり方等の検討を実施した。AMED・柴田班「品質マネジメントシステムのあり方及び留意事項の検討」分担班（分担班代表：小居秀紀）では、PMDAから2021年3月23日に発出された2つのガイドラン^{6,7}を踏まえ、令和2年度の成果物として、レジストリ保有者に対する「レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点（案）」を作成した。NCNPにおいては、その文中に別紙として整理した「レジストリの設計、運用に関する事項（レジストリ保有者が備える手順書等の例）で求めている記載すべき事項⁸の概要と代替SOP等規定類の例の対比表」を参考に、「歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィーの自然歴研究（DMD自然歴研究）（研究代表者：竹下絵里）」及び「デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした新たな患者レジストリを構築するための研究（Remudy-DMD）（研究代表者：中村治雅）」において、レジストリデータの薬事制度下での利活用、企業での二次利用・第三者提供（研究対象者個別

データ提供）のプロセスの検討を実施した。特に、DMD自然歴研究においては、代替SOP等規定類の対比表を事前提出資料とし、レジストリデータ提供を前提とする実地による信頼性調査対応を行い、Remudy-DMDにおいては、当該対比表を意識した研究開始時のモニタリングを実施し、関連文書の充足性確認と、当該対比表の実効性検証を行った。

考察

神経系難病領域の臨床開発では、対象患者集が少なく、検証的治験での対照群設定が困難な場合も多く、条件付き早期承認制度も見据えた、疾患レジストリを中心とした医療RWDの薬事制度下での利活用（治験外部対照群、製造販売後の長期の有効性確認と安全性監視）の方策が検討されている。一方、早期探索的治験では、医師主導治験のスキームでの治験実施が基本であり、より効率的かつ質の高い医師主導治験の実施が期待される。

現行のICG E6（R2）で明記されたQMSやそれに基づく品質管理活動は、今後のGCP Renovationにおいても議論の根幹となると考えており、本研究課題における具体的な医師主導治験、レジストリ構築に関する主たる研究で抽出した課題や解決策に基づき、その具体的な運用・管理体制、企業での二次利用・第三者提供の手法・手続き等を提言することで、日本における難治性・希少疾患領域の研究開発が加速し、海外と同様に多くのオーファンドラッグ開発、エビデンス創出が実現できる体制構築につながるものと考えている。

結論

令和2年度の本検討課題の成果として、①医師主導治験に係る品質管理・QMSの整備・実装においては、QMS実装の前提となる医師主導治験のSponsor機能（治験の準備、管理）に関する

SOP を制定した (2020 年 10 月)。また、臨床研究法下で実施する特定臨床研究の QMS 体制整備の一環として整備した病院臨床研究マネジメント委員会の機能に、医師主導治験におけるプロトコル逸脱・被験者安全性確保に係る CAPA 管理の役割を追加した。

また、②レジストリ構築研究・レジストリデータ利活用研究に係る品質管理・QMSの整備・実装においては、AMED・中村班、AMED・柴田班、並びにJH・杉浦班との検討と連携し、特に、DMD自然歴研究及びRemudy-DMDにおいて、レジストリデータの薬事制度下での利活用、企業での二次利用・第三者提供（研究対象者個別データ提供）のプロセスの検討、代替SOP等規定類の対比表を使用した関連文書の充足性確認と、当該対比表の実効性検証を実施した。

参考文献

- 1) 小居秀紀, 中村治雅, リアルワールドデータの医薬品等の承認審査、製造販売後安全性監視に関する薬事制度下での利活用の進展, 薬剤疫学, 24 (1) : 2-10, 2019.
- 2) 中村治雅, 武田伸一, クリニカル・イノベーション・ネットワーク, 整形・災害外科, 61 (4) : 419-424, 2018.
- 3) U.S. Food and Drug Administration. 21st Century Cures Act. URL: <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/significantamendmentstothefdcaact/21stcenturycuresact/default.htm>
- 4) The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6, January 2017. URL:

<https://www.ich.org/products/gcp-renovation.html>

- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬品の条件付き早期承認制度の実施について、薬生薬審発 1020 第 1 号: 平成 29 年 10 月 20 日.
- 6) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長/厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について、薬生薬審発0323第1号/薬生機薬審発0323第1号: 令和3年3月23日.
- 7) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長/厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について、薬生薬審発0323第2号/薬生機薬審発0323第2号: 令和3年3月23日.
- 8) 柴田大朗, AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業研究開発課題名: 患者レジストリデータを用い、臨床開発の効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究「患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に関する提言」Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) , vol. 47, suppl.1, 2019.

添付資料 1

研究課題名	歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィーの自然歴研究
研究代表者	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 竹下 絵里

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
1	構築・管理に関する規程	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程、レジストリ構築研究の研究計画書	<ul style="list-style-type: none"> • 神経筋疾患先端医療推進協議会（CareCure-NMD）規約（第 4.0 版、2020/6/19）※ • CareCure-NMD 運営委員会運営要綱（第 2.0 版、2020/2/24） • CareCure-NMD 情報提供審査委員会 運営要綱（第 2.0 版、2020/2/24） • 研究計画書（第 2.3 版、2020/8/11）

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
2	*患者レジストリにデータを入力するための基準・手順	レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程	<ul style="list-style-type: none"> • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書 (ver.1.00、2017/10/17) • EDC システム運用に関する業務手順書 eClinical Base 用 (ver.2.00、2015/8/3) • eClinical Base ユーザ管理手順書 (ver.2.00、2015/8/3) • DMD 自然歴研究 データマネジメント計画書 (ver.2.2、2019/6/17) • DMD 自然歴研究 症例報告書の見本 (2.2 版、2020/9/4) • DMD 自然歴研究 電子症例報告書の作成・変更又は修正の手引き (2.2 版、2020/9/4)
3	データクリーニングに関する基準・手順	レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータ利活用の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)	<ul style="list-style-type: none"> • DMD 自然歴研究 データレビューマニュアル (ver.1.1、2019/7/18) • ロジカルチェック仕様 (CRF ver.2.2、2020/9/4) • マニュアルチェックリスト (ver.1.0、2018/5/28)

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
4	コード化に関する基準・手順	レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータ利活用の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)	<ul style="list-style-type: none"> • DMD 自然歴研究 データマネジメント計画書 (ver.2.2、2019/6/17)
5	セキュリティに関する規程・手順	レジストリ保有者 (学会、研究会等) の運営規約、レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程	<ul style="list-style-type: none"> • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書 (ver.1.00、2017/10/17) • EDC システム運用に関する業務手順書 eClinical Base 用 (ver.2.00、2015/8/3) • 研究計画書 (第 2.3 版、2020/8/11)
6	データバックアップ及びリカバリに関する規程・手順	レジストリ保有者 (学会、研究会等) の運営規約、レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータベース (EDC) の要件定義書	<ul style="list-style-type: none"> • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書 (ver.1.00、2017/10/17) • TMC・SOP-DM-003 データマネジメント業務における電磁的記録媒体の保存に関する標準業務手順書 (ver.1.00、2017/10/17)

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
7	情報源から収集した医療データの品質管理に関する規程	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程、レジストリ構築研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータベース（EDC）の要件定義書	<ul style="list-style-type: none"> • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書（ver.1.00、2017/10/17） • DMD 自然歴研究 データマネジメント計画書（ver.2.2、2019/6/17） • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書（ver.1.00、2017/10/17） • DMD 自然歴研究 施設モニタリング計画書（第 1.0 版、2018/1/18） • DMD 自然歴研究 中央モニタリング計画書（第 1.0 版、2018/9/25）

8	*コンピュータシステムに関するバリデーション計画書・報告書	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータベース（EDC）の要件定義書	<ul style="list-style-type: none"> • EDC システムベンダー調査に関する業務手順書（2014/5/21） • TRI システムベンダー調査報告書（2014/5/30） • eClinical Base バリデーション計画書（ver.2.00、2015/8/3） • eClinical Base バリデーション報告書（ver.2.00、2015/9/30） • eCB NCNP 専用環境 IQ 計画書（ver.1.00、2014/7/9） • eCB NCNP 専用環境 IQ 報告書（ver.1.00、2014/7/23） • eCB NCNP 専用環境 PQ 計画書（ver.1.00、2014/7/30） • eCB NCNP 専用環境 PQ 報告書（ver.1.00、2014/8/7） • eCB NCNP 専用環境 OQ 計画書（ver.1.00、2015/9/1） • eCB NCNP 専用環境 OQ 報告書（ver.1.00、2015/9/30） • eCB 変更管理計画書（ver.2.00、2015/8/3） • eCB リリースノート（ver.12.30、2020/10/23） • MDCTN-DMD-02 開発計画書(支援業務)（ver.1.0、2017/11/1）
---	-------------------------------	---	--

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
			<ul style="list-style-type: none"> • MDCTN-DMD-02 開発計画書 (ver.2.0、2020/8/3) • MDCTN-DMD-02 設定仕様書 (ver.2.2、2020/8/21) • MDCTN-DMD-02 設定要望書 (ver.2.2、2020/8/22) • MDCTN-DMD-02 試験システム検証計画書 (ver.1.0、2017/12/1) • MDCTN-DMD-02 試験システム検証報告書 (ver.1.0、2018/1/25) • MDCTN-DMD-02 UAT 計画書 (ver.1.0 、 2018/1/16) • MDCTN-DMD-02 UAT 報告書 (ver.1.0 、 2018/1/25) • 変更管理票、UAT 管理票
9	解析用データセット又は解析結果の作成が適切に実施されているかを検証するための規定	レジストリ構築研究の研究計画書/統計解析手順書・計画書 (SAP)、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータ利活用の研究計画書/統計解析手順書・計画書 (SAP)	DMD 自然歴研究における統計解析計画書は未作成であり、今後 DMD 自然歴研究で得られたデータを使用する臨床試験において解析計画書が作成される。

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
10	品質管理に関する計画・確認結果の報告に関する規程	レジストリ構築研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータベース (EDC) の要件定義書、レジストリデータ利活用の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)	<ul style="list-style-type: none"> • 研究計画書 (第 2.3 版、2020/8/11) • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書 (ver.1.00、2017/10/17) • TMC・SOP-DM-005 モニタリングに関する標準業務手順書 (第 1.0 版、2017/8/29) • DMD 自然歴研究 施設モニタリング計画書 (第 1.0 版、2018/1/18)
11	品質保証に関する規程	レジストリ構築研究の研究計画書/監査手順書・計画書、レジストリデータ利活用の研究計画書/監査手順書・計画書	<ul style="list-style-type: none"> • DMD 自然歴研究 監査計画書 (2019/3/6)
12	再審査等の申請資料の作成に関連した記録の保存に関する規程	レジストリ保有者 (学会、研究会等) の運営規約、レジストリ構築研究の研究計画書、レジストリデータセンターの規程	<ul style="list-style-type: none"> • 神経筋疾患先端医療推進協議会 (CareCure-NMD) 規約 (第 4.0 版、2020/6/19) ※ • CareCure-NMD 運営委員会運営要綱 (第 2.0 版、2020/2/24) • CareCure-NMD 情報提供審査委員会 運営要綱 (第 2.0 版、2020/2/24) • 研究計画書 (第 2.3 版、2020/8/11)

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
13	構築・管理に関わる者等への教育訓練に関する規程	レジストリ構築研究の研究計画書、レジストリデータセンターの規程・マニュアル	<ul style="list-style-type: none"> • TMC・SOP-DM-001 データマネジメント業務、モニタリング業務担当者の教育研修に関する標準業務手順書 (ver.1.01、2019/1/15) • TMC・SOP-DM-004 モニターリストの発行に関する標準業務手順書 (ver.1.01、2018/2/13) • eCliniacl Base トレーニング計画書 (ver.3.00、2016/4/20)
14	*倫理的な配慮がなされていることの記録	レジストリ保有者(学会、研究会等)の運営規約、レジストリ構築研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程、レジストリ構築研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書(DMP)、レジストリデータベース(EDC)の要件定義書、レジストリデータ利活用の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書(DMP)	<ul style="list-style-type: none"> • 説明文書(第2.2版、2020/8/11) • 同意文書(第2.2版、2020/8/11) • アセント文書 高学年用(第2.0版、2020/6/6) • 審査結果報告書及び研究実施承認書

添付資料 2

研究課題名	デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした新たな患者レジストリを構築するための研究 (Remudy-DMD)
研究代表者	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 中村 治雅

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
1	構築・管理に関する規程	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書	<ul style="list-style-type: none"> • 神経筋疾患先端医療推進協議会 (CareCure-NMD) 規約 (第 4.0 版、2020/6/19) • CareCure-NMD 運営委員会運営要綱 (第 2.0 版、2020/2/24) • CareCure-NMD 情報提供審査委員会 運営要綱 (第 2.0 版、2020/2/24) • 研究事業計画書 (第 1.7 版、2020/10/5)

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
2	*患者レジストリにデータを入力するための基準・手順	レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程	<ul style="list-style-type: none"> • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書 (ver.1.00、2017/10/17) • EDC システム運用に関する業務手順書 eClinical Base 用 (ver.2.00、2015/8/3) • eClinical Base ユーザ管理手順書 (ver.2.00、2015/8/3) • Remudy-DMD 研究 データマネジメント計画書 (ver.1.0、2020/3/26) • Remudy-DMD 研究 症例報告書の見本 • Remudy-DMD 研究 電子症例報告書の作成・変更又は修正の手引き (1.0 版、2020/9/7) • Remudy-DMD 研究 症例報告書 (紙媒体) の作成・変更又は修正の手引き (2.0 版、2020/7/28)
3	データクリーニングに関する基準・手順	レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータ利活用の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Remudy-DMD 研究 データレビューマニュアル (ver.1.0) • ロジカルチェックリスト • マニュアルチェックリスト

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
4	コード化に関する基準・手順	レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータ利活用の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Remudy-DMD 研究 データマネジメント計画書 (ver.1.0、2020/3/26)
5	セキュリティに関する規程・手順	レジストリ保有者 (学会、研究会等) の運営規約、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程	<ul style="list-style-type: none"> • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書 (ver.1.00、2017/10/17) • EDC システム運用に関する業務手順書 eClinical Base 用 (ver.2.00、2015/8/3) • 研究事業計画書 (第 1.7 版、2020/10/5)

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
6	データバックアップ及びリカバリに関する規程・手順	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータベース（EDC）の要件定義書	<ul style="list-style-type: none"> • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書（ver.1.00、2017/10/17） • TMC・SOP-DM-003 データマネジメント業務における電磁的記録媒体の保存に関する標準業務手順書（ver.1.00、2017/10/17）
7	情報源から収集した医療データの品質管理に関する規程	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータベース（EDC）の要件定義書	<ul style="list-style-type: none"> • 研究事業計画書（第 1.7 版、2020/10/5） • remudy-DMD 運動機能評価手順書 ver.1.0 • スタートアップミーティングの記録 • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書（ver.1.00、2017/10/17） • Remudy-DMD 研究 データマネジメント計画書（ver.1.0、2020/3/26） • モニタリングに関する手順書（第 1.0 版、2020/2/3） • モニタリング計画書（第 1.0 版、2020/7/1）

8	*コンピュータシステムに関するバリデーション計画書・報告書	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータベース（EDC）の要件定義書	<ul style="list-style-type: none"> • EDC システムベンダー調査に関する業務手順書（2014/5/21） • TRI システムベンダー調査報告書（2014/5/30） • eClinical Base バリデーション計画書（ver.2.00、2015/8/3） • eClinical Base バリデーション報告書（ver.2.00、2015/9/30） • eCB NCNP 専用環境 IQ 計画書（ver.1.00、2014/7/9） • eCB NCNP 専用環境 IQ 報告書（ver.1.00、2014/7/23） • eCB NCNP 専用環境 PQ 計画書（ver.1.00、2014/7/30） • eCB NCNP 専用環境 PQ 報告書（ver.1.00、2014/8/7） • eCB NCNP 専用環境 OQ 計画書（ver.1.00、2015/9/1） • eCB NCNP 専用環境 OQ 計画書（ver.1.00、2015/9/30） • eCB 変更管理計画、リリースノート • Remudy-DMD 開発計画書（ver.1.0） • Remudy-DMD 設定要望書（ver.1.1 2020/8/24） • Remdy-DMD UAT 計画書、UAT 報告書
---	-------------------------------	--	---

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
9	解析用データセット又は解析結果の作成が適切に実施されているかを検証するための規定	レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/統計解析手順書・計画書 (SAP)、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータ利活用の研究計画書/統計解析手順書・計画書 (SAP)	Remudy-DMD 研究における統計解析計画書は未作成であり、今後 Remudy-DMD で得られたデータを使用する臨床試験において解析計画書が作成される。
10	品質管理に関する計画・確認結果の報告に関する規程	レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータベース (EDC) の要件定義書、レジストリデータ利活用の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)	<ul style="list-style-type: none"> • 研究事業計画書 (第 1.7 版、2020/10/5) • TMC・SOP-DM-002 データマネジメント業務に関する標準業務手順書 (ver.1.00、2017/10/17) • モニタリングに関する手順書 (第 1.0 版、2020/2/3) • モニタリング計画書 (第 1.0 版、2020/7/1)

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
11	品質保証に関する規程	レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/監査手順書・計画書、レジストリデータ利活用の研究計画書/監査手順書・計画書	<ul style="list-style-type: none"> • Remudy-DMD 研究 監査の実施に関する手順書(第 1.1 版、2020/2/20)
12	再審査等の申請資料の作成に関連した記録の保存に関する規程	レジストリ保有者(学会、研究会等)の運営規約、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書、レジストリデータセンターの規程	<ul style="list-style-type: none"> • 神経筋疾患先端医療推進協議会 (CareCure-NMD) 規約 (第 4.0 版、2020/6/19) • CareCure-NMD 運営委員会運営要綱 (第 2.0 版、2020/2/24) • CareCure-NMD 情報提供審査委員会 運営要綱 (第 2.0 版、2020/2/24) • 研究事業計画書 (第 1.7 版、2020/10/5)
13	構築・管理に関わる者等への教育訓練に関する規程	レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書、レジストリデータセンターの規程・マニュアル	<ul style="list-style-type: none"> • TMC・SOP-DM-001 データマネジメント業務、モニタリング業務担当者の教育研修に関する標準業務手順書 (ver.1.01、2019/1/15) • TMC・SOP-DM-004 モニターリストの発行に関する標準業務手順書 (ver.1.01、2018/2/13) • eCliniacl Base 開発担当者トレーニング計画書 (ver.3.00、2016/4/20)

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例	該当文書
14	*倫理的な配慮がなされていることの記録	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータベース（EDC）の要件定義書、レジストリデータ利活用の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）	<ul style="list-style-type: none"> • 説明文書（第 1.7 版、2020/7/27） • 同意文書（第 1.7 版、2020/7/27） • アセント文書 高学年用（第 1.2 版、2020/6/1） • アセント文書 低学年用（第 1.1 版、2020/6/1） • 審査結果報告書及び研究実施許可書（2020/3/17）

神経系難病の臨床開発促進のためのデータマネジメント部門における支援に関する検討

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
情報管理・解析部
波多野賢二

緒言

情報管理・解析部データマネジメント室(当室)は、2013年の発足以来、NCNPのみならず多施設も含めた多くの臨床研究・医師主導治験のデータマネジメント支援を行ってきた。神経系難病領域においても、臨床研究・医師主導治験合わせて10件の支援経験を有している(支援中の試験を含む)。本分担研究では、神経難病領域の臨床研究・治験のデータマネジメント支援の経験を踏まえ、当室が神経系難病の臨床研究開発の促進に果たすべき役割と解決すべき課題・ARO他部門との連携の在り方等について、検討を行う。

方法

これまで行ってきた神経難病領域の研究のデータマネジメント支援の経験を踏まえ、当室が神経系難病の臨床研究開発の促進に果たすべき役割と解決すべき課題・ARO他部門との連携の在り方等について、以下の通り検討を行う。

1. これまで実施した神経系難病の臨床研究・治験のデータマネジメント業務の内容を整理し、研究における本部門の果たしてきた役割を再整理する。(R2年度)
2. 前項で整理した当室の役割について、ARO他部門との連携も含め、よりよい研究支援に資するための課題・問題点を抽出する。(R3年度)
3. それらを踏まえて、当室の望ましい将来像とそれに向けて必要なタスクについて整理・提言を行う(R4年度)

結果

当室でこれまで実施した神経系難病の臨床研究・医師主導治験に対する支援業務の内容を整理した。支援業務に関する直近の課題として、以下の3点を抽出した。

1. 大規模レジストリ研究への対応

多数の参加施設・多数の被験者・長期研究期間が設定されるレジストリ研究への支援は、短期集中型の臨床試験への対応とは異なるアプローチが必要とされる。さらに、希少疾患のレジストリでは、薬事規制レベルの品質が担保されたデータを製薬企業等へ提供するニーズがあり、通常の臨床研究にはない課題である(1)。

2. 長期間研究への対応

慢性に経過する疾患に対する長期間にわたる研究を継続的安定的に支援するための組織継続性と研究支援のノウハウの継承が必要である。

3. データセンター機能の拡充

様々な試験のデータ収集のニーズに対応するため、EDC・割付システムの選択肢を増やす必要がある。

考察

今後、支援業務のさらなる整理・課題抽出を進めるとともに、NCNP AROで本部門が果たしうる役割について、他部門との連携の在り方を含めて検討を行う予定である。

結論

データマネジメント部門これまで実施した神経系難病の臨床研究・医師主導治験に対する支援業務の内容を概観し、直近の課題に関して検討を行った。

参考文献

1. PMDA 「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」に

ついて

<https://www.pmda.go.jp/files/000239818.pdf>

英文概要

The Data Management Division of the Department of Clinical Epidemiology has provided data management support for many clinical studies and trials by NCNP and other medical research facilities. In the area of rare nervous system diseases, we have supported over 10 clinical research and trials. The role that our division is promoting clinical research and development of rare nervous system diseases by collaboration with the ARO (Academic Research Organization) and other related research departments of NCNP. In this study we review our support work for clinical research and clinical trials of nervous system diseases and examine the issues to be solved for future improvements.

神経系難病の臨床開発促進のための生物統計における開発支援策の検討

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
立森久照

緒言

対象症例数が少ない、対照群の設定が容易ではないなどの神経系難病での臨床開発で特に問題となる点を踏まえて、当該領域の臨床開発促進のための生物統計的な観点からの開発支援策を検討する。

方法

本研究は次の2つの方法で実施する。

1. 希少疾患から構成される神経系難病を対象に効率的に臨床試験を行うための方法論の検討
2. 臨床試験実施上の、神経系難病または希少疾患に特有の課題とその解決策に精通した生物統計の専門家のネットワークの構築

本年は主に 1 について、文献的な調査を行い、希少疾患から構成される神経系難病を対象に効率的に臨床試験を行うために活用できる可能性のある方法について整理した。

結果

希少疾患から構成される神経系難病を対象に効率的に臨床試験を行うための生物統計学的方法論として、アダプティブ・デザイン、特にベイズ流の逐次的なモニタリングやアダプティブ・ランダム化、および **power prior**、階層ベイズモデルによるヒストリカルデータの活用などについて応用可能性があると考えた。

アダプティブ・デザインは、「臨床試験の継続中にその中で蓄積されているデータに基づいて、臨床試験の妥当性やインテグリティを損なうことなく、試験の特徴の変更法を決定する臨床試験デザイン（小宮山ら、2009）」の総称である。その中には様々な方法が含まれるが、ベイズ流の逐次的なモニタリングやアダプティブ・ランダム化は、対象症例数が少ないことが多い神経系難病での臨床開発で活用することで、対象症例数の節約、（それまでの試験データから効果がある見込みが高い場合のプラセボ投与の継続や、効果がある見込みが低い場合でも当

初試験計画時の予定症例数まで試験を続けることなどの）倫理的な問題に対処できる可能性があると考えられる。

逐次的なモニタリングの目的は「新規介入が標準治療よりも優れている見込みが明らかに高い場合に、その時点で試験を中止して、新規介入が優れていると示したい」場合と、「新規介入が標準治療よりも明らかに優れるという見込みが乏しいので、その時点で試験を中止したい」場合がある。この何れの目的においても、その時点までに収集された当該試験のデータによる主要評価項目（たとえば奏効率）の事後分布から、試験終了までに追加される参加者のデータについての事後予測分布を求め、臨床試験が成功する予測確率に基づいて試験結果を逐次的にモニタリングする。ベイズ統計の枠組みを利用することで、より柔軟に逐次的なモニタリングを行い、試験の継続・中止を判断することで、症例数の浪費を防ぐことと、倫理的な問題を緩和することが期待できる。

アダプティブ・ランダム化では、蓄積される試験のデータからの推定結果に応じて割付比を調整する。例えば、新規治療が有効である場合に、試験の進行と共に参加者が有効性の劣る治療に割り付けられる確率を低くする。こうすることで、参加者が有効性の劣る治療を受けることによる倫理的問題を緩和することができる。また、有効であった介入を受けた対象者のデータが増えることで追加解析などがやりやすくなることも、対象症例数が少ない当該領域では利点になると思われる。

Power prior、階層ベイズモデルなどによるヒストリカルデータの活用も、希少疾患であるためにそもそも試験に組み入れ可能な症例数が少ない当該領域で検討する価値があると考えられる。特に対照群のデータは、試験対象者が同様の集団であるという前提を満たせば、介入方法が異なる試験間でも流用できるため、利用が現実的にやりやすく、実際のコスト削減の効果も大きいことが期待される。

例えば、**power prior** を使うことで、初期事前分布と過去の試験データ（ヒストリカルデータ）の尤度の積（＝事後分布）を、新規試験の事前分布として利用する際に、ヒストリカルデータの尤度をべき乗することで、ヒストリカルデータの情報量を割り引く程度を調整しながら、過去のデータの情報を新規試験で活用できる。

考察

医薬品開発の効率化、またそれによってもたらされる開発費用の抑制は世界的な課題となっている。そのための1つのアプローチとして、RCTではない観察研究からもたらされるエビデンスの活用がある。観察研究から医薬品の効果を出せるだけ正しく推定するための方法論やそれを実際に応用した際の課題の整理が行われ、ガイドラインなども整備され始めている。

別のアプローチとしては、既存の臨床試験のデータを有効利用することがある。このためには、上述したpower prior, 階層ベイズモデルなどによるヒストリカルデータの活用が考えられる。対象症例数が少ない当該領域において、既存の臨床試験の対照群のデータを新規試験の対照群（の一部）として活用できることで、該領域の臨床開発を促進することができると思われる。

また、既存試験のデータを有効活用することに加えて、レジストリデータ、自然歴データ、さらには電子カルテなどの医療リアルワールドデータをヒストリカル・コントロールとして活用することの検討も、対象症例数が少ない、対照群の設定が容易ではないなどの課題を有する神経系難病での臨床開発の課題解決のためには特に必要と考える。

結論

臨床開発における統計解析のガイドラインなどはあるが、それを当該領域でどのように適用・応用するかは領域ごとの特徴を考慮した検討が必要とされる。本年度の文献調査から、いくつかの解析手法の応用によって、対象症例数が少ないという神経系難病での臨床開発で特に問題となる課題への一定の対処が可能かもしれないと思われた。

今後、この点も含めた神経系難病での臨床開発で特に問題となる点を踏まえた当該領域の臨床開発促進のための生物統計的な観点からの開発支援策の検討するための生物統計専門家のネットワークの構築を試み、そこでの議論をまとめたい。神経系難病の臨床開発を促進するための体制整備の足がかりができることが期待される。

文献

小宮山ら. 医薬品の臨床開発におけるアダプティブ・デザイン:米国研究製薬工業協会ワーキン

神経系難病の臨床開発促進のための生命倫理に関する支援

国立精神・神経医療研究センター
臨床研究支援部 倫理相談・教育研修室
有江文栄

緒言

国内では、医学系研究における研究倫理支援に関する調査が行われ、研究倫理基盤の整備を目的とした研究が進み、研究倫理支援の在り方などが示されている。しかし、それは特定の疾患領域に特化したものではなく、特に開発が遅れている難治性・希少疾患領域の研究倫理支援に焦点を当てたものはない。海外においても、この特定疾患における研究倫理支援について、どの程度体制が整えられているか明らかではない。

本分担研究の目的は、難治性・希少疾患研究領域の倫理的課題、倫理支援の取り組みや体制に関する現状調査を行うとともに、これまでの研究倫理相談の事例の調査、今後の研究倫理相談実践を通して、事例を集約・整理し、共通のニーズや問題を抽出し、対応策について検討する。これら調査・分析を行った上で、今後の研究倫理支援体制のありかたを検討することである。

まず、研究倫理教育、研究者の研究倫理支援ニーズの調査を開始したので結果を報告する。

方法

これまでの研究倫理相談の実績及び今後の研究倫理相談の実施、研究倫理相談内容の調査と対応などの分析

結果

研究倫理相談を通じた研究倫理支援ニーズの調査

(研究倫理相談内容の調査と対応などの分析)

・倫理相談窓口業務：臨床研究相談窓口を通じた相談、室として随時相談受付、研究倫理月間中のよろず相談のサービスを実施実施した。

【相談実績】 2020年度 臨床研究相談窓口68件 その他28件

相談内容は以下のポイントに絞られた。

- ・一括審査の追加承認時の際の主管機関及び各共同研究機関の対応について
- ・適用規定が複数ある臨床研究・治験の審査のあり方について
- ・データの管理に関する研究対象者への周知
- ・国の事業委託調査の倫理調査の要否

- ・データシェアリングのありかた
- ・個人情報保護とインフォームド・コンセントの手続き
- ・指針の規定の解釈について
- ・研究計画の倫理的配慮一般について（同意の自律性等）

考察

臨床研究相談の中でも倫理に関する相談は多く、1つのケースであっても何度か研究者とのやり取りを行っている。難治性・希少疾患研究領域に特有の相談というものは多くは無いが、国家プロジェクトとして実施される研究が比較的多く、その上で、事業か研究なのか等判断に困るケースがある。また疾患の希少性から、匿名化しても個人が特定される可能性も否定できず、常に個人情報保護の観点と、同意について慎重な対応が必要になってくる。その中で、研究者は最大限対象者の権利を保障しつつ、データの利活用をするためにデータの管理について体制を整えることが求められ、倫理的な支援は複雑なものになっている。神経系難病の研究開発促進のためには、単に倫理上の手続きだけではなく、研究の実施体制そのものについて検討し、助言をすることが今後も求められるであろう。

結論

臨床研究相談窓口を通して、研究の倫理的側面から支援をしてきたが、相談の内容から、支援のニーズが単なる倫理上の手続きではなく、研究全体の実施体制、研究活動のなかでデータをどのように取り扱うのか、そのシステム（安全管理をすくむ）やポリシーに至るまで検討することになる。

今後も相談のケースを集約して、支援のニーズと支援の在り方を検討していく必要がある。

神経系難病（脳神経内科領域）の臨床開発促進
のための研究者からの課題検討
国立精神・神経医療研究センター
病院・脳神経内科
高橋 祐二

緒言

本研究の目的は、神経系難病領域の臨床研究を進めるために NCNP が取り組むべき支援の方策、研究基盤のあり方について検討し、提言を行うことである。そのために、脳神経難病領域における臨床研究の現状を調査・分析し、課題を抽出して解決策を検討する。これまでの NCNP が果たしてきた神経系難病領域のアカデミア発シーズ開発支援、レジストリ・臨床研究ネットワークなどの整備による研究実施体制構築、レジストリ等の RWD の活用の実績を踏まえ、難治性・希少疾患領域の研究開発促進を進めるために、ナショナルセンターが運用する ARO としての基盤整備がなされれば、本邦における難治性・希少疾患領域の研究開発がさらに加速し、unmet medical needs の高い本領域において海外と同様に多くのオーファンドラッグ開発、エビデンス創出がなされる体制が構築される。

方法

研究者として、実際に実施した臨床研究の実績を踏まえて、臨床研究を進める上での課題、ARO に求める機能、神経系難病（脳神経内科領域）の臨床開発促進のための研究者からの課題について検討する。

初年度は研究計画を立案し、臨床研究の現状を調査・分析する。次年度は調査・分析の結果から課題を抽出し、解決策を検討する。最終年度はそれまでの分析に基づき ARO に対する提言を作成する。

結果

神経難病領域におけるレジストリ研究の取り組みとして、①未診断疾患イニシアチブ Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)②運動失調症の患者レジストリ Japan Consortium of Ataxias(J-CAT)③パーキンソン病の運動障害発症前のバイオマーカー特定研究 Japan Parkinson Progressive Marker Initiative (J-PPMI)の課題を検討した。①レジストリ・リソースを活用した in-house 研究の活性化②コンソーシアム内でのリソース共有と共同研究の推進③難病研究班・難病ゲノム班・学会との連携④医療行政・難病医療ネットワークへの貢献⑤産学連携への倫理的枠組みの整備とリソース活用⑥国際連携⑦個別研究を支えるグラントの確保⑧超希少疾患のエビデンス創出のフレームワーク が課題であると考えられた。

考察

今後の課題として検討された 8 つの項目は、レジストリの利活用による疾患研究を推進する上ではいずれも重要な点であると考えられた。

結論

神経系難病（脳神経内科領域）の臨床開発促進においては、実績のあるレジストリ研究をいかに利活用するかが重要である。

脊髄小脳変性症患者における Balance Evaluation Systems Test (BESTest)の再テスト信頼性と最小可検変化量に関する検討

国立精神・神経医療研究センター
病院・身体リハビリテーション部
水野勝広

緒言

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar ataxia: SCA) は進行性の運動失調を呈する神経変性疾患であり、バランス機能の低下から転倒が高率に認められる。近年、SCA患者に対して集中的なリハビリテーション治療を行うことで運動失調やバランス機能の改善が認められることが報告されている。SCAの運動機能評価スケールとして、Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA)がよく用いられるが、バランス能力のより詳細な評価法としてBalance Evaluation Systems Test (BESTest)がよく用いられている。BESTestはシステム理論に基づくバランス機能評価法であり、バランス障害を有する患者への治療的介入方針を明確化する目的で考案されたものであり、疾患を問わずバランス能力の評価に広く用いられる。

神経筋疾患への治療介入の効果を判定するためには運動機能評価の定量化が必須であり、そのためには評価法の信頼性を検証することは重要である。また、バランス能力など複合的な運動要素を含む評価法においては、その得点分布や要素ごとの得点プロフィールには疾患や病態ごとに特徴がある。本研究では広く用いられているバランス機能評価であるBESTestにより比較的初期の脊髄小脳変性症患者を評価した際の再テスト信頼性と最小可検変化量 (minimal detectable change: MDC) を検証した。

方法

2014年11月から2018年5月の期間中、当院神

経内科、身体リハビリテーション科を受診したSCA患者で運動失調を有するが補助具なしで歩行が可能な20名を対象とした。

対象者に対し、エントリー時 (session 1) とその1か月後 (session 2) の2回、BESTestの評価を行った。2回の評価はビデオ教材によりトレーニングをされた同一の評価者により行われた。Session1とSession2の間、リハビリテーション治療や投薬の変更はなかった。

session1とsession2の間の再テスト信頼性は級内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficient: ICC) により算出した。さらに、Bland-Altman analysisを用いてMDCの95%信頼区間 (MDC₉₅) を算出した。

結果

対象者は男性 13 名、女性 7 名、平均年齢は 63.7 ± 10.1 歳、発症年齢は 53.9 ± 10.5 歳、SARA合計点は 9.9 ± 3.5 点であった。

2 回のテストの ICC は 0.97、MDC₉₅ は 8.7 (8.1%) であった。

考察

今回の対象となった軽度から中等度の運動失調を呈する脊髄小脳変性症患者において、BESTestの再テスト信頼性は、ICC0.97と非常に高い水準にあった。パーキンソン病、多発性硬化症、その他の疾患での報告と比較してもそんな色ない結果であった。また、MDC₉₅は8.7点(8.1%)であり、健常高齢者、脳卒中、多発性硬化症などを対象とした過去の報告と同等であった。これらの結果より、軽度から中等度の運動失調を有するSCA患者のバランス評価にBESTestを用いることは妥当であると考えられ、算出されたMDCはリハビリテーション治療や薬物療法の効果の判定の上で参考となるが、臨床的に意味のある最小効果量 (minimal

clinically important difference: MCID) などは本研究では検証されておらず、さらなる検討が必要である。

結論

軽度から中等度の運動失調を有する SCA 患者のバランス評価指標として BESTest は十分な信頼性を持つことが示唆された。MDC は過去の他疾患における報告と同等であった。これらより、このような患者のバランス評価指標として臨床的に BESTest を用いることは妥当であると考えられる。

BESTest をリハビリテーション治療や薬物療法の効果判定に標準的に用いるためには、反応性や MCID などさらなる検討が必要である。

参考文献

1. Kondo Y, et al. Test-retest reliability and minimal detectable change of the Balance Evaluation Systems Test and its two abbreviated versions in persons with mild to moderate spinocerebellar ataxia: A pilot study. *NeuroRehabilitation*. 2020; 47(4): 479-486.
2. 大高恵莉, 他. 日本語版 Balance Evaluation Systems Test (BESTest) の妥当性の検討. *Jpn J Rehabil Med* 2014 ; 51 : 565-573
3. Ilg, W, et al. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology* 2009; 73(22): 1823-1830.
4. 近藤夕騎, 他. 歩行可能な脊髄小脳変性症患者に対する短期集中バランストレーニングが身体機能に及ぼす効果 —Balance Evaluation Systems Test (BESTest) を用いて—. *神経治療学* 2018; 35(5): 628-632
5. Miyai I, et al. Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in Degenerative Cerebellar Diseases. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2011; 26(5): 515-522.
6. Horak FB, et al. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Physical Therapy* 2009; 89(5): 484-498.
7. Mitchell KD, et al. Test-Retest Reliability, Validity, and Minimal Detectable Change of the Balance Evaluation Systems Test to Assess Balance in Persons with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care* 2018; 20(5): 231-237.
8. Wang-Hsu E, & Smith SS. Interrater and Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change of the Balance Evaluation Systems Test (BESTest) and Subsystems With Community-Dwelling Older Adults. *Journal of Geriatric Physical Therapy* 2018; 41(3): 173-179
9. Leddy AL, et al. Utility of the Mini-BESTest, BESTest, and BESTest sections for balance assessments in individuals with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther*. 2011; 35(2): 90-97.

臨床研究中核病院における神経系難病領域の臨床開発支援の課題及びナショナルセンターとの連携についての検討

国立大学法人東海国立大学機構
名古屋大学医学部附属病院
清水 忍

緒言

難治性・希少性疾患においては、病態の解明が不十分であることや患者の希少性から、研究・治療法開発が進まない領域と言われている。難治性・希少性疾患領域における臨床研究・治験の推進に必要であり、国立精神・神経医療研究センター（以下、NCNP）として整備すべき神経系難病領域での研究基盤、支援役割について検討し、提言を行うものである。

方法

本研究は、NCNPの神経系難病領域の医師・研究者、NCNPのトランスレーショナルメディカルセンター（以下、TMC）と病院臨床研究推進部（以下、推進部）の研究支援部門が中心となるが、外部の臨床研究中核病院（以下、中核病院）の立場として、以下の点に関して、調査に協力し、意見を述べる。

- ・ 神経系難病領域における、NCNPにおけるこれまでの取り組みと実績、ARO機能の現状分析
- ・ 研究者の支援組織に求めるニーズの分析
- ・ 神経系難病の本邦における昨今の医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発状況分析
- ・ 難治性・希少疾患領域の臨床研究・治験推進のための行政・レギュラトリーサイエンス分野の動向調査
- ・ 既存中核病院における難治性・希少性疾患領域への取り組みの現状調査
- ・ 難治性・希少性疾患領域の臨床研究・治験推進に必要とされる、特定領域中核病院に求められる機能の整理

これらを通じ、NCNPが整備すべき特定領域におけるAcademic Research Organization（以下、ARO）としての役割、研究支援体制について提言する。

なお、本研究において検討する、支援すべき研究は主に医師主導治験、特定臨床研究、また、近年活用が期待されているリアルワールドデータ活用に資する研究を対象とする。

結果

中核病院における難治性・希少性疾患領域（神経内科領域）への取り組みの現状として、中核病院である名古屋大学における神経領域への医師主導治験の支援状況について、主任研究者・研究分担者に報告した。また、神経内科領域における臨床研究を推進するため、NCNPに期待することやNCNPと共同でできることについて、神経内科領域の医師に意見聴取し、以下の意見を受領した。

- ・ 希少神経難病の開発のために以下の機能や仕組みが充実すると良いのではないかと
- ✓ 試験デザイン構築のためにレジストリやリアルワールドデータによる、確度の高い疫学情報
- ✓ 適切な診断・評価のために診断・バイオマーカーの探索
- ✓ 治験遂行のために治験へのリクルートへの協力
- ✓ 被験者の利便性向上のため、オンライン診療等、データの利活用の推進
- ✓ 開発に患者の意見を取り入れるためのPatient and Public Involvement (PPI) の推進
- ✓ 治験を立ち上げ又は遂行するため、あるいはNCNPのリソースを有効活用するための外部からも参入可能な独自の研究費の投入
- ・ 小児神経領域と神経内科領域（成人）との研究分野での交流
- ・ 精神・神経疾患の患者に対する臨床研究・治験の情報提供窓口
- ・ 難病・レジストリ研究などに関する海外研究グループとの橋渡し
- ・ レジストリやバイオバンクを推進するためのSOP策定やバンクデータの企業への提供にかかわる手順などの策定
- ・ ゲノム・オミックスデータなどのドライデータのバンキング
- ・ 遺伝性神経難病の発症前コホート研究に関する標準化

考察

中核病院の神経内科領域の医師への調査結果から、NCNPに期待することが多岐に亘ることが示唆された。今後、必要に応じ、全国の神経内科医にアンケートを行う、また必要に応じ、意見交換の場を設けることにより、神経内科領域における研究を推進するために必要な

事項について、調査・模索することも必要と考える。特に、研究者がAROに求める機能等を確認し、どのような対策を講じることが良いかを検討することが必要と考える。

結論

本年度、中核病院である名古屋大学の神経内科領域の医師にNCNPに期待することについて、調査を行った。臨床開発支援の課題が示唆されたが、今後、NCNPに求める協力体制について、一般的にAROとして求められている事項等を整理し、神経内科領域の研究を進めるための理想的な体制構築の実現に向けて、検討を続ける必要がある。

臨床研究中核病院以外の医療機関における神経系難病領域の臨床開発支援の課題及びナショナルセンターとの連携についての検討

国立大学法人 東海国立大学機構
岐阜大学医学部附属病院
浅田 隆太

緒言

難治性・希少性疾患においては、病態の解明が不十分であることや患者の希少性から、研究・治療法開発が進まない領域と言われている。難治性・希少性疾患領域における臨床研究・治験の推進が必要である。

臨床研究中核病院（以下、中核病院）以外の病院（非中核病院）の支援組織人員として、以下の点を中心に検討する。

- ・ 非中核病院における難治性・希少性疾患領域への取り組みに関する現状調査
- ・ 研究者の支援組織に求めるニーズの分析

上記の検討結果を踏まえて、国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター（以下、NCNP）の外部機関で神経系難病領域を支援している立場から、課題を明らかにするとともに、NCNPに求める機能の検討を行う。

非中核病院において、神経難病領域の臨床研究・治験をさらに推進するためには、NCNPと連携することが必須であると考えている。本研究では、外部機関として、NCNPに求める機能を明らかにすることを研究目標とする。

本年度は、岐阜大学医学部附属病院における臨床開発支援の調査・分析を行う。

方法

岐阜大学医学部附属病院における神経難病領域の臨床研究について、現状を調査する。また、岐阜大学医学部附属病院先端医療・臨床研究推進センターにおいて、神経難病領域の臨床研究について、支援した経験を基に、当院で臨床研究を計画・実施する上での課題を検討する。

神経難病領域の臨床研究を実施している脳神経内科の医師から、臨床研究を計画・実施する上で問題点と感じていること、NCNPに求める支援内容等について、意見聴取する。

結果

臨床研究の現状を調査した結果、岐阜大学が主体となっている前向き介入研究は、年間1試験程度であった。

先端医療・臨床研究推進センターにおける支援経験に基づく検討の結果、臨床研究を計画・実施する上での問題点として、臨床研究の症例数が少ないこと、試験期間の登録期間が長い試験となっていること、研究費が獲得できていない状況下で、臨床研究を実施していることが挙げられた。

脳神経内科の医師の意見聴取において、研究計画書の作成に関する勉強の機会が少ない、研究費の獲得の支援の要望等の意見が出された。

考察

臨床研究の現状の調査結果から、試験期間の登録期間が長い試験となっていることについて、単施設、または少数（2・3）の施設の試験が多いことが原因の一つと考えられ、臨床試験の参加施設を日本全国から応募するシステム等の構築が必要ではないかと考えられた。

研究費が獲得できていない状況下で、臨床研究を実施していることについて、日本全国規模の試験の実施が困難であり、探索的試験が中心とならざるを得ない状況となっている。AMED等の研究費獲得のために、神経疾患領域における申請書の記載法の教育、事前レビュー等が必要ではないかと考えられた。

結論

本年度、岐阜大学医学部附属病院における臨床開発支援の調査等を行った結果、臨床研究を計画・実施する上での課題が明らかとなったことから、今後、NCNPとの理想的な協力体制を検討し、体制構築の実現に向けて、検討を続ける必要がある。

難病領域における臨床開発促進についての行政及びレギュラトリーサイエンスの動向に関する研究

北里研究所
北里大学薬学部臨床医学（医薬開発学）
成川 衛

緒言

本分担研究では、神経難病をはじめとする難治性・希少疾患領域における新規治療薬等の臨床開発促進に向けた現在までの国の支援策等を整理し、関連分野の国内外の動向も勘案しながら、今後、国立精神・神経医療センター(NCNP)に求められる機能について検討することを目的とする。

方法

研究初年度（令和2年度）は、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)等、国内の公的機関による難治性・希少疾患領域の新薬等開発促進に関連する支援策等の情報を、各機関等のウェブサイトや発出文書、文献等に基づいて収集し、整理した。また、商用データベース（明日の新薬）も利用して、いくつかの神経系難病に対する新規医薬品等の開発状況を調査し、整理した。

結果

1) 疾病対策制度

我が国の公的な難病対策は、厚生省（当時）が1972年に策定した「難病対策要綱」（資料1）に始まる。同要綱では、難病に関する①調査研究の推進、②医療施設の整備、③医療費の自己負担の解消の3つの柱が掲げられ、対策が進められた。当初は、調査研究の対象として、スモン、ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス、再生不良性貧

血、多発性硬化症、難治性肝炎の8疾病が選定され、前者4疾病が医療費助成の対象とされた。

その後、数次の見直しを経て、「診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く、患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療法の開発などに困難をきたすおそれのある疾患」として56疾病が特定疾患治療研究事業（医療費助成事業）の対象とされた。一方で、経費の増加、公平性・公正性の確保の必要性等の問題も指摘されてきた。このような背景のもと、種々の検討を経て2014年（平成26年）5月に成立、翌年1月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）では、消費税財源の一部を難病患者に対する医療費助成に充てることとなり、また、医療費助成の対象とする疾患は「指定難病」と呼ばれることとなった。2019年7月現在、指定難病は333疾病に拡大されている。

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5461>

国による難病に対する調査・研究の推進に関しては、従来の難治性疾患克服研究事業が2014年に再編され、①難治性疾患政策研究事業、②難治性疾患実用化研究事業となり、相互に連携しながら研究が進められている。①難治性疾患政策研究事業では、診断基準や診療ガイドラインの作成・改訂などの研究が、②難治性疾患実用化研究事業では、病因病態の解明、新規治療法の開発に関する研究が行われてきている。②難治性疾患実用化研究事業は、2015年度からはAMEDが担当している。

<https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/hojokin-koubo-2020/gaiyo/08.html>

<https://www.amed.go.jp/program/list/11/02/003.html>

2) 薬事制度

難病等に対する新たな医薬品・医療機器等の研究開発の促進、早期の実用化を目指した薬事関連制度が実施されてきている。

①希少疾病用医薬品等の指定制度

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（医薬品医療機器等法）に基づき、対象患者数が本邦において5万人未満であること、医療上特にその必要性が高いことなどの条件に合致するものを希少疾病用医薬品等として厚生労働大臣が指定し、その試験研究を促進するための支援措置を講ずる制度である。開発に係る助成金の交付や税制措置、優先審査、再審査期間（データ保護期間）の延長などの措置が取られる。1993年から実施されており、これまでに500品目余りが希少疾病用医薬品に指定されている。

具体的な指定品目の情報は、2020年8月までの指定品目は国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所のウェブサイトにて、2020年9月以降の指定品目は厚生労働省のウェブサイトにて入手可能である。

https://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/orphan_support/index.html#hyodata001

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html>

②先駆的医薬品等指定制度

医薬品医療機器等法に基づき、医薬品等の画期性、対象疾患の重篤性、対象疾患に係る極めて高い有効性の見込み、世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制という条件に合致するものを、開発の比較的早期の段階から先駆的医薬品等として厚生労働大臣が指定し、開発時の相談や承認審査における優先的な取扱いの対象とするなどして、更なる迅速な実用化を図ろうとする制度である。2015年度より試行的に実施されており（「先駆け審査指定制度」と呼ばれていた）、2019年の医薬品医療機器等法の

改正により法制化された。2020年度末までに医薬品では12品目が本制度の対象として承認されており、デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬であるビルトラルセン（ビルテプソ点滴静注：日本新薬）は、その1つである。

具体的な指定品目の情報は、PMDAのウェブサイトにて入手可能である。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0003.html>

③条件付き早期承認制度

医薬品医療機器等法に基づき、重篤で有効な治療法が乏しく、患者数が少ない疾患等を対象とする医薬品等であって、治験の実施が困難あるいは実施にかなりの長期間を要する場合に、検証的臨床試験の成績を求めることなく、市販後に必要な調査等を実施することを承認条件として当該医薬品等の製造販売承認を行う制度である。2017年度より運用が開始され、2019年の医薬品医療機器等の改正により法制化された。2020年度末までに医薬品では5品目が本制度の対象として承認されている。

④医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

欧米等では使用が認められているものの、国内では承認されていない医薬品及び適応等について、関係者からの開発要望を募集し、寄せられた要望について医療上の必要性を評価するとともに、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬等の開発を促す仕組みである。2005年から開催された未承認薬使用問題検討会議等が改組されて設置されたものであり、2010年2月以来、2020年度末までに計44回の検討会議が開催されている。

会議の資料、議事録は、厚生労働省のウェブサイトにおいて公表されている。

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128701.html

なお、医療機器についても、同様の検討会議（医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会）が開催されている。

3) 神経系難病に対する新規医薬品等の開発状況

指定難病のうち、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団「神経疾患の医療ニーズ調査（第2回）」（2018年度）において「新規治療法の開発が急務な疾患・症候」の上位10疾患に含まれた以下の8疾患を調査対象とした。

筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く）、プリオン病、筋ジストロフィー、前頭側頭葉変性症

これらの疾患名を検索語として商用データベース及び希少疾病用医薬品等の指定品目リストを検索した結果を表1に示す。国内での臨床開発がPhase II以降に進んでいる品目又は希少疾病用医薬品等の指定を受けている品目（再生医療等製品を含む）として、筋萎縮性側索硬化症6品目、パーキンソン病6品目、脊髄小脳変性症3品目、筋ジストロフィー2品目が確認できた。

（既に製造販売承認を取得した品目、開発中止が確認された品目は除いてある。）

一方、調査対象とした8疾患のうち、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、プリオン病、前頭側頭葉変性症については、該当する開発品目は確認できなかった。

考察・結論

本年度の研究では、国内の公的機関による難治性・希少疾患領域の新薬等開発促進に関連する支援策等の情報を、それらの歴史的経緯を含めて収集し、整理した。また、新規治療法の開発ニーズが特に高いとされる疾患に対する医薬品等の開発状況を調査した。今後、調査対象を拡大しつつ情報をアップデートするとともに、現在の各種制度に対する評価に関する情報を収集・分析する。これらに基づいて、今後NCNPに求められる機能等について整理・提言することとしたい。

参考文献等

- 川野宇宏. 難病法の制定と現在の難病対策について. 医療と社会 2018;28(1):17-26.
- 難病情報センター・ウェブサイト
<https://www.nanbyou.or.jp/>

難病対策要綱

昭和47年10月
厚生省

いわゆる難病については、従来これを統一的な施策の対策としてとりあげていなかったが、難病患者のおかれている状況にかんがみ、総合的な難病対策を実施するものとする。

難病対策として取り上げるべき疾病の範囲についてはいろいろな考え方があるが、次のように整理する。

- (1) 原因不明、治療方法未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病(例：ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス)
- (2) 経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するため家族の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病(例：小児がん、小児慢性腎炎、ネフローゼ、小児ぜんそく、進行性筋ジストロフィー、腎不全(人工透析対象者)、小児異常行動、重症心身障害児)

対策の進め方としては、次の三点を柱として考え、このほか福祉サービスの面にも配慮していくこととする。

- (1) 調査研究の推進
- (2) 医療施設の整備
- (3) 医療費の自己負担の解消

なお、ねたきり老人、がんなど、すでに別個の対策の体系が存するものについては、この対策から、除外する。

表1 神経系難病に対する新規医薬品等の開発状況

疾患名	有効成分・記号	有効成分の概要	開発企業	開発段階	希少疾病用 医薬品等指 定
筋萎縮性側索硬化症	tofersen	アンチセンスオリゴヌクレオチド	バイオジェン・ジャパン	Phase III	2020年11月
	ravulizumab	ヒト化マウス抗補体C5モノクローナルIgG2/G4κ抗体	アレクシオンファーマ	Phase III	
	mecobalamin	メチル型ビタミンB12	エーザイ（医師主導治験）	Phase III	
	perampanel	AMPA拮抗	エーザイ（医師主導治験）	Phase II	
	hepatocyte growth factor	肝実質細胞増殖因子HGF	クリングルファーマ（医師主導治験）	Phase II	
	CL-2020	Muse細胞	生命科学インスティテュート	Phase II	
パーキンソン病	iPS cell-derived dopaminergic neural progenitor cell	ドパミン神経前駆細胞（他家iPS細胞由来）	大日本住友製薬・京都大学iPS細胞研究所	Phase III	
	foslevodopa	レボドパのプロドラッグ	アヅヴィ	Phase III	
	venglustat	グルコシルセラミド合成酵素阻害	サノフィ	Phase II	
	prasinezumab	ヒト化IgG1κモノクローナル抗体	中外製薬	Phase II	
	KW-6356	アデノシンA2A受容体拮抗	協和キリン	Phase II	
	KDT-3594	ドパミン受容体刺激	キッセイ薬品工業	Phase II	
脊髄小脳変性症	rovatirelin	TRH誘導體	キッセイ薬品工業	Phase III	

	L-arginine hydrochloride/ L-arginine	L-アルギニン／塩酸アルギニン	(医師主導治験)	Phase II	
	adipose-derived mesenchymal stem cells	同種間葉系幹細胞	リプロセル	Phase II	2018年12月
筋ジストロフィー	ataluren (PTC124)	ナンセンス変異リードスルー	PTC Therapeutics	Phase III	2020年2月
	SRP-9001	マイクロジストロフィン遺伝子治療	サレプタ・セラピューティクス	Phase II (米国)	2020年6月

Consideration of the role as clinical research support infrastructure of national centers in promoting clinical development of intractable neurological diseases

Harumasa Nakamura
Translational medical center

(1) Goals and plan outlined

Intractable or orphan diseases have been viewed as diseases for which drug development is difficult to advance because of insufficient pathophysiological knowledge and the small number of patients.

This study group consists of physicians/researchers of the National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), research supportive staff members at the research support unit of the Translational Medical Center (TMC) and the Hospital Clinical Research Promotion Department (hereinafter simply called “Promotion Dept”), core clinical research hospitals (“core hospitals”) and non-core hospitals, and other experts familiar with administrative/regulatory science. While continuing information sharing and exchange of views with development-related organizations such as the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA), each of these experts will analyze the current status and extract open issues, followed by proposal of the role of NCNP as an academic research organization (ARO) in the field of intractable neurological disease (for which NCNP is expected to take actions for improvements) as well as proposal about the research support system.

(2) Research outcome during the current year

1. Assessment of the status of supports by the TMC and division of clinical support in Hospital.

Regarding the status of supports by NCNP, the following may be viewed as NCNP’s advantages: supports to investigator-oriented clinical trials including the Bench to Bedside First-in-Human studies (NS-069, NS-089, OCH, etc.) designed to develop laboratory seeds at hospitals, the outcome leading to approval of NS-069, and the supports to establishment and utilization of real world data (RWD) not only in investigator-oriented clinical trials and specific clinical studies but also in registry/cohort studies. Group members are establishing the quality management system (QMS) for investigator-oriented clinical trials and registry establishment/data utilization studies within the framework of AMED research project.

We have received many requests of consultation over supports related to biostatistics and life ethics. We can also provide methodology for efficient implementation of clinical studies (Bayesian sequential monitoring, adaptive randomization). These features are consistent with the new function expected of a core clinical study hospital in a specific field.

Reinforced supports are needed for investigator-oriented multicenter cooperative clinical trials, other center-oriented/investigator-oriented clinical trials and large-scale registry cohort studies. NCNP should make proposal actively about the biostatistical issues and the open issues on life ethics specific to intractable neurological disease.

2. Actions taken as NCNP researchers or investigators involved in clinical studies/trials

It is advantageous that the current status of intractable neurological disease registry was analyzed, revealing that “Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD),” “Registry of Ataxia Patients (J-CAT)” and “Specific Study of Biomarkers before Onset of Motor Symptoms for Prevention of Parkinsonism (J-PPMI)” have been carried out smoothly. On the basis of interviews of NCNP researchers, stakeholders at enterprises, the following were identified as the functions expected of ARO: enriched training on clinical studies, supports beginning at early stages of research (project management), supports to registry as a data center, promotion of registry in linkage to the professional society, bioresource collaboration, and so on.

3. The action for the standardization of physical function evaluation, evaluator cultivation

The evaluation methods used within NCNP covering ALS, Parkinson’s disease/syndrome, spinocerebellar degeneration and muscular dystrophy were reviewed and made into a uniform method applicable across the NCNP, and a related dataset for use in electronic medical records was created. Minimum detectable changes related to spinocerebellar degeneration with the standard balance scale (Balance Evaluation Test: BES Test) were calculated. A Japanese version of the Characterizing Freezing of Gait Questionnaire (a method for evaluation of freezing of gait associated with Parkinson’s disease) was prepared and made public. Feasibility of continued evaluation with the Box and Block Test in patients with Duchenne muscular dystrophy was confirmed. These activities may be viewed as an advantage of NCNP having much experience with evaluation of physical functions in patients with intractable neurological disease. We will devise measures to spread this experience across the country to achieve equalization in Japan.

4. The view and perspective from the point of external support organizations views

The status of ARO supports on intractable neurological disease at core clinical research hospitals and non-core hospitals was reported, listing the following roles expected of NCNP: promotion of communication by researchers between the field of pediatric neurology and the field of adult neurology, the role as a window for supply of information on clinical studies/trials to patients with psychiatric/neurological disease (including the recruiting function), bridging to overseas study groups, preparation of registry/biobank SOP, banking on genome/omics data, preparation of the SOP on supply of above-mentioned data to enterprises, promotion of patient and public involvement, NCNP-specific research budget system allowing entry of outside parties, and so on. Expectation is particularly strong about the roles in promotion of patient recruitment for clinical studies/trials, establishment of research infrastructure (e.g., registry), supply of research startup funds, and so on.

5. The review from the aspects of administrative and regulatory science

Investigation was made about systems under pharmaceutical regulations (orphan drug designation system, conference on unapproved/off-label use drugs with high unmet medical

needs, conference on early introduction of medical devices with high medical unmet needs, pioneer drug designation system, conditional early approval system) and about systems for disease control (intractable disease policy research program, AMED commercialization research program on intractable disease). This year, investigation was done under way about new drugs, etc. being developed for intractable neurological disease under the above-cited systems.

(3) Plans for next year and beyond

The current status of NCNP was analyzed by the end of this year. In the next year, issues to be addressed will be summarized and measures for resolving such issues will be presented. We will start collaboration with professional societies involved in R & D in the field of intractable neurological disease (Japanese Society of Neurology, Japanese Society of Neurological Therapeutics, Japanese Society of Child Neurology, etc.) and will conduct questionnaire surveys of the members of these societies. Discussion with pharmaceutical companies is scheduled for early next year.