

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 4 年 5 月 31 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 病院 臨床研究・

教育研修部門 臨床研究支援部

氏 名 中村 治雅 ㊞

令和 3 年 3 月 10 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：病院 臨床研究・教育研修部門 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。

本研究は、国立精神・神経医療研究センター（以下、NCNP）の研究支援部門に加え、医師・研究者、臨床研究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、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 病院 臨床研究・教育研修部門 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 病院 臨床研究・教育研修部門 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 病院 臨床研究・教育研修部門 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 病院 臨床研究・教育研修部門 情報管理・解析部
データマネージメント室

大庭 真梨

国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床研究・教育研修部門 情報管理・解析部
生物統計解析室

立森 久照

国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床研究・教育研修部門 情報管理・解析部

有江 文栄

国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床研究・教育研修部門 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、大庭、立森、有江）

主任研究者、分担研究者により、NCNP が主導する研究所シーズの **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支援に加え、新たに慢性疲労症候群に対するリツキシマブの医師主導治験の準備、他機関主導（東京女子医大）の多施設共同医師主導治験（福山型筋ジストロフィー患者を対象とした医師主導治験）の ARO 支援を開始した。さらに、医師主導治験、特定臨床研究のみでなく薬事制度化での活用を視野に入れたリアルワールドデータ（RWD：レジストリ、コホート研究、EHR など）の構築・利活用支援（Remudy-DMD、DMD 自然歴、精神疾患レジストリなど）に続き、新たに J-CAT PRIME（脊髄小脳変性症レジストリ、製造販売後調査への活用が期待される）についても積極的に支援を行なっている。医薬品等開発支援において非介入研究から介入研究までの幅広い研究を支援、各種 SOP の整備、NCNP 内の QMS 体制整備のための病院臨床研究マネジメント委員会運用も開始していることは、NCNP として大きな強みであると考えられる。

なお、主任研究者、分担研究者は AMED 研究等においても、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）の整備、実装に関わっており国内においても重要な支援体制が構築されている。

生物統計関連支援では、上記研究支援のみでなく方法論（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、さらに本年度から神経系難病または希少疾患に特有の課題とその解決策を検討するための委員会を立ち上げた（首都圏国立高度専門医療研究センター、東京大学医学部附属病院、北海道大学病院の生物統計家から構成）。

生命・研究倫理支援についても年間 50 件以上の相談を受け付けた。相談支援は継続するとともに、共通した相談課題について取りまとめる予定である。

これらの実績、人員体制は、国内における特定領域（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る。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。支援人員については十分ではないものの、他中核病院との連携も視野に入れつつ体制整備を継続する。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。

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。支援人員については十分ではないものの、他中核病院との連携も視野に入れつつ体制整備を継続する。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）

NCNP 研究者、企業関係者等のインタビューを踏まえ、ARO 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挙げられた。また神経系難病のレジストリ現状分析が行われ、「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、さらに薬事制度化の活用を見据えた J-CAT PRIME が ARO 支援の元で順調に開始されていることは、NCNP ARO としての強みであると考えられた。

- 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）

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 NCNP 内で電子カルテ上へのデータセット作成・運用開始、標準的バランススケール（Balance Evaluation Test: BESTest）の脊髄小脳変性症の最小可検変化量算出、パーキンソン病すくみ足評価法の日本語版作成・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。これらは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化に向け統一手順書等の作成、講習会の実施など含めて国内外への発信を行う予定である。

- 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、研究者が求める支援内容と、ARO として提供可能な支援内容・方策について、意見交換を行った。NCNP に期待する点として小児神経領域と神経内科領域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

ロ（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。主任研究者と共同し、脳神経内科医、小児神経科医に向け学会とも連携したアンケート調査概要を策定し、ウェブアンケート作成終了、来年度実施予定である。

- 行政、レギュラトリーサイエンス的検討（成川）

昨年度に続き、今年度は米国 NIH（国立衛生研究所）による希少疾病用薬等の開発促進に向けた取組みに関する情報を、NIH 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、昨年度に引き続き、商用データベース（明日の新薬）を用いて神経系難病に対する新規医薬品等の開発状況を調査した。

米国 NIH の National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) における様々な疾患分野におけるトランスレーショナルリサーチの促進・サポート業務、中でも Therapeutics for Rare and Neglected Disease (TRND) プログラムによる希少疾病に対する新規治療薬等の早期の IND 申請を目指した非臨床試験の最適化などの研究者との共同作業の状況が確認できた。アカデミア創薬シーズの早期の臨床入り（治験の開始）のためには、資金的なサポートの他、開発プログラムを的確かつ効率的に進めていくための知識や技術の利用可能性が重要な役割を果たす。今後のナショナルセンターの機能・役割を考えていく上で検討していくべき事項と考えられた。

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、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 5 品目、パーキンソン病 2 品目、多系統萎縮症 1 品目、脊髄小脳変性

症 3 品目、筋ジストロフィー 4 品目が確認できた。一方、調査対象 8 疾患のうち、進行性核上性麻痺、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。

- NCNP の神経難病領域における研究開発戦略策定についての調査（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、昨年度の NCNP の論文数、開発実績、市場性などからの戦略ポートフォリオ作成に続き、クラリベイト株式会社（「Clarivate」）の持つ Cortellis Clinical Trials Intelligence (CTI) 等活用し、海外で研究開発が進んでいるが日本で開発が進んでいない神経疾患を特定、それらのパイプラインデータ一覧を作成した（別紙参照、非公開資料）。本資料は、今後の NCNP 開発戦略策定にとっての重要な資料と考えられる。

- 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、製薬関連団体との情報共有、情報交換を含めて連携、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も予定する。

4. 研究成果刊行一覧

【論文】

- Takahashi Y, Mizusawa H. Initiative on Rare and Undiagnosed Disease in Japan. JMA J.4(2):112-8. doi:10.31662/jmaj.2021-0003
- Nakamura K, Ozawa H, Shibata T, Ushirozawa N, Hata T, Okita N, Fuse N, Sato N, Ikeda K, Hanaoka H, Maruyama T, Wada M, Shimizu S, Kasai H, Yamamoto Y, Sakurai J, Todaka K, Tashiro S, Yamamoto H. Survey Results and Recommendations from Japanese Stakeholders for Good Clinical Practice Renovation. Ther Innov Regul Sci. 2021 Nov; 1-10. doi: 10.1007/s43441-021-00350-4
- Ben Yaou R, Yun P, Dabaj I, Norato G, Donkervoort S, Xiong H, Nascimento A, Maggi L, Sarkozy A, Monges S, Bertoli M, Komaki H, Mayer M, Mercuri E, Zanoteli E, Castiglioni C, Marini-Bettolo C, D'Amico A,

- Deconinck N, Desguerre I, Erazo-Torricelli R, Gurgel-Giannetti J, Ishiyama A, Kleinsteinuber KS, Lagrue E, Laugel V, Mercier S, Messina S, Politano L, Ryan MM, Sabouraud P, Schara U, Siciliano G, Vercelli L, Voit T, Yoon G, Alvarez R, Muntoni F, Pierson TM, Gómez-Andrés D, Reghan Foley A, Quijano-Roy S, Bönnemann CG, Bonne G. International retrospective natural history study of LMNA-related congenital muscular dystrophy. *Brain Commun.* 2021 Apr 11;3(3):fcab075.
- Komaki H, Takeshima Y, Matsumura T, Ozasa S, Funato M, Takeshita E, Iwata Y, Yajima H, Egawa Y, Toramoto T, Tajima M, Takeda S. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: A phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Dec;7(12):2393-2408.
 - Sugimoto M, Kuru S, Takada H, Horie R, Yamauchi K, Kubota T, Matsumura T, Nakamura H, Kimura E, Takahashi MP. Characteristics of myotonic dystrophy patients in the national registry of Japan. *J Neurol Sci.* 2021 Dec 11;432:120080. doi: 10.1016/j.jns.2021.120080. Online ahead of print. PMID: 34923335
 - Yoshioka W, Shimizu R, Takahashi Y, Oda Y, Yoshida S, Ishihara N, Nishino I, Nakamura H, Mori-Yoshimura M.. Extra-muscular manifestations in GNE myopathy patients: A nationwide repository questionnaire survey in Japan. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022 Jan;212:107057. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.107057. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34871992
 - Matsumura T, Takada H, Kobayashi M, Nakajima T, Ogata K, Nakamura A, Funato M, Kuru S, Komai K, Futamura N, Adachi Y, Arahata H, Fukudome T, Ishizaki M, Suwazono S, Aoki M, Matsuura T, Takahashi MP, Sunada Y, Hanayama K, Hashimoto H, Nakamura H. A web-based questionnaire survey on the influence of coronavirus disease-19 on the care of patients with muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2021 Sep;31(9):839-846. doi: 10.1016/j.nmd.2021.04.008. Epub 2021 May 7. PMID: 34462178 Free PMC article.
 - Hama M, Horie R, Kubota T, Matsumura T, Kimura E, Nakamura H, Takahashi MP, Takada H. Metabolic complications in myotonic dystrophy type 1: A cross-sectional survey using the National Registry of Japan. *J Neurol Sci.* 2021 Aug 15;427:117511. doi: 10.1016/j.jns.2021.117511. Epub 2021 May 27. PMID: 34082146
 - Asada R, Shimizu S, Nakamura H, Ono S, Yamaguchi T. Comparison of Successful and Unsuccessful Cases of New Drug Approvals Based on the International Council on Harmonization E5 Guidelines in Japan. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021 May;10(5):434-439. doi: 10.1002/cpdd.942. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33787062
 - 近藤 夕騎, 望月 久, 加藤 太郎, 鈴木 一平, 板東 杏太, 滝澤 玲花, 吉田 純一朗, 西田 大輔, 水野 勝広; 日本語版 Characterizing Freezing of Gait questionnaire (C-FOGQ) の作成. *Jpn J Rehab Med*, 58 巻 2 号, 208-214
 - 加藤 太郎, 板東 杏太, 有明 陽祐, 勝田 若奈, 近藤 夕騎, 小笠原 悠, 西田 大輔, 水野 勝広; 歩行可能な脊髄小脳変性症患者の運動失調に対する短期集中リハビリテーション治療—Scale for the Assessment and Rating of Ataxia の総得点と下位項目得点による検証—*Jpn J Rehab Med*, 58 巻 3 号, 326-332
- 【図 書】
中村治雅. 医学書院. C R C テキストブック 各領域の臨床試験の特徴 精神・神経疾患. 2021. 317-319
- 【出 願】 なし
- 【取 得】 なし

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、企業関係者等へのインタビュー、主任研究者によって実施された、NCNPにおける神経難病領域の研究開発戦略の策定に関する調査報告書を参考に、課題整理を行った。

結果

小児神経疾患は、単一遺伝子変異による希少疾病、難治性疾患が非常に多く、小児神経領域の希少疾病で現在活発に臨床開発が行われているデュシェンヌ型筋ジストロフィー、ならびに脊髄性筋萎縮症はNCNPが得意としている疾患であるが、今後はより多くの疾患に焦点が得られる可能性が高い。海外のシーズ、企業主体で開発が行われているものにコミットしている場合が大半であるが、国内での開発を推進するために、NCNP内外向けにコンサルテーション機能があるとよいと考えた。

臨床試験を検討する際の課題としては、疫学情報の不足、被験者組み入れの難易度が高い、目的に応じた試験デザインの設定が重要などの課題があり、プロジェクトマネジメントを含めて研究早期の段階から支援できると理想的である。

NCNPでは神経筋疾患レジストリであるRemudyを2009年以来運営しているが、そのノウハウを活かして、内外の研究者へのノウハウ、基盤を提供できるとよいと思われる。具体的には構築に関するコンサルテーション機能、フォーマットが提供できるとよい。さらに今後はレジストリとバイオリソースの連携が重要となってくると思われ、情報管理連携を含む体制構築が検討課題である。

独自のシーズ開発という観点での検討としては、核酸医薬について基礎、臨床両面においてNCNPで開発経験を有しており、核酸医薬を用いて究極の個別化医療を提案できるポテンシャルを有するので体制を進めていく価値がある。NCNP内で研究所との連携を強化できるとよい、その次にNCNP外部研究者との連携。先進医療を進めるという観点で病院機能の充実も今後の課題としてあげられる。

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、最終年度である次年度で小児神経領域としての提言ができるように研究を進める。

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

病院 臨床研究・教育研修部門

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、医薬品規制調和国際会議（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、令和 3 年度～令和 4 年度

2) 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

3) 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

4) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業、「リアルワールドエビデンスの薬事制度化での利活用促進と国際規制調和に向けての課題整理と国内におけるあるべき体制の提言に向けた研究（研究開発代表者：中村治雅）」・研究開発分担者、令和 3 年度～令和 4 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：杉浦亙（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、NCNP-AROの担当者の役割・業務内容に関する標準業務手順書（SOP）を、2020年10月に制定したが、その妥当性について引き続き検討した。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役割として追加した、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）管理に関して運用を開始した。

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、日本医療機器産業連合会、再生医療イノベーションフォーラム、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、実務支援のための課題整理や支援資材の作成・公開を実施した。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、最終の成果物として、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」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申請者となる製薬企業の実地による信頼性調査対応を行い、実際に外部対照を目的とした自然歴データ（研究対象者個別データ）の提供を実施した。また、Remudy-DMDにおいては、PMDAレジストリ活用相談の資料として、代替SOP等規定類の対比表をベースとした資料（添付資料1）を作成し、それを基に協議した。

③ 活動成果の学会等での発表・啓発

これらの活動の成果を、日本臨床薬理学会学、DIA日本年会、AMED・柴田班主催のシンポジウム、レジストリフォーラム等で、現状と課題、今後の方向性等を発表し、その推進について啓発した。

【学会等での発表（シンポジウム・国内）】

1. 小居秀紀, 日本における治験環境改善への取り組みー国立高度専門医療研究センターの活動を中心にー, 第4回日本臨床薬理学会北海道・東北地方会, 2021年6月
2. Hideki Oi, Utilization of registry data for regulatory application ~ Focusing

on the activities of National Center of Neurology and Psychiatry~, 18th DIA Japan Annual Meeting 2021, October, 2021

3. 小居秀紀, レジストリデータの薬事制度下での利活用. 第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 2021 年 12 月
4. 小居秀紀, 研究班での検討内容の実装例: 国立精神・神経医療研究センターの事例, AMED 研究班シンポジウム「臨床開発の効率化を目指した患者レジストリの活用: データ利活用のための留意点と課題」. 2022/1/26, Web 開催 (東京)

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 3 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、2020 年 10 月に制定した医師主導治験の Sponsor 機能（治験の準備、管理）に関する SOP に関して、その妥当性について引き続き検討した。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役割として追加した、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）管理に関して運用を開始した。

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）を実現し、また、Remudy-DMD においては、PMDA レジストリ活用相談の資料として、代替 SOP 等規定類の対比表をベースとした資料（添付資料 1）を作成した。

さらに、③これらの活動の成果を、日本臨床薬理学会学、DIA 日本年会、AMED・柴田班主催のシンポジウム、レジストリフォーラム等で、現状と課題、今後の方向性等を発表し、その推進について啓発した。

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/significantamendmentstothehdact/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-renaissance.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：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

2021年12月6日作成

[illegible]

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

病院臨床研究・教育研修部門
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。
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。
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

結果

R2年度の本研究では、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
2. 長期間研究への対応
3. データセンター機能の拡充

今年度は、新たに以下の課題を抽出し、対応に取り組んでいる

- ・レジストリ研究特有の業務への対応

研究途中での、企業・研究者向けのデータ提供業務が度々発生しているため、手順を整備した上で対応を実施している。

- ・デジタルデバイスを活用する研究への対応

主に精神科領域であるが、ウェアラブルデバイスからのデータ収集やプログラム診断機器研究への支援等、従来とは異なるデジタルデータを直接扱う研究が増えている。EDCへのCSVデータ取り込み機能を整備するなど、対応を行っている。

- ・NCNP ARO他部門との連携

NCNP AROの一員としてARO他部門と共同で対応する包括的な支援案件が増えており、PM・モニター・統計担当者と連携して対応を行っている。

考察

NCNP AROの中でも、DM部門は研究者と密接に連携し支援を実施する部門である。デジタル化で臨床研究・レジストリで取り扱うデータの種類・量も増えている中、本部門が果たしうる役割について、さらなる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経験に基づき、果たすべき役割と課題に関して検討を行った。

英文概要

The Data Management Division of the Department of Clinical Epidemiology supports data management for clinical studies and trials in 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 NCNP 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
病院 臨床研究・教育研修部門
大庭真梨・立森久照

緒言

本研究の3年間の研究目標は、(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生物統計学的方法論の整備および(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である。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文献的検討
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

昨年度は主に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。

今年度は、希少疾患を対象とした臨床試験の実施経験の豊富な生物統計家からなる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を検討するための委員会を立ち上げ、それぞれの経験の共有と共通の課題を整理した。

結果

「希少疾患特有の統計的課題検討班」検討委員会を結成した。現在の委員会のメンバーは首都圏全ての国立高度専門医療研究センター（4箇所）と東京大学医学部附属病院、北海道大学病院に所属する生物統計家から構成されている。本委員会の活動目的は、(1)神経系難病または希少疾患などの臨床試験での経験や知識の共有、および(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の整理と解決策の検討、である。委員会メンバーで臨床試験実施上の神経系難病または希少疾患を対象とした臨床試験の経験・知識を共有し、これらを対象とした臨床試験での論点整理を行い次のことが明らかになった。

1つ目の論点は、罹患者数と実現する研究デザインである。研究対象者数が少ない領域では、同時対照比較試験による精度の高い有効性の評価を短期的に実行することが困難である。現実の試験でも、実施可能性に応じた試験デザインが採用されていた。委員会で議論すべき代表的なデザインとしては、超希少疾患のfeasibility試験、希少疾患の単群試験、希少疾患の並行群間比較試験、外部対照が置かれる単群試験が挙げられた。

開発対象の疾患に応じてどの試験によるエビデンスが要求されるかと実現可能性のバランスを考慮することが大事であるが、それぞれの試験で設定すべきestimandや試験デザイン上の生物統計学的なパラメータの設定は異なる上に必ずしも絶対的な基準はないため、これまで経験・知識の共有が非常に重要で、今回の委員会のような生物統計家の

ネットワークでの情報共有の有用性が確認された。

2つ目の論点は、試験実施後を踏まえた戦略的な計画の必要性である。これは神経系難病または希少疾患に限った話ではないが、神経系難病または希少疾患では特に重要であることで意見が一致した。外部対照をおく、あるいは大きい α エラーを許容した試験の一つ目のゴールは、条件付き承認の取得をへて実用化に進むことであるが、実用化を並行しながら、条件付き承認制度5年～7年で検証的データが要求されており、条件付き承認を取得後に製造販売後比較調査を行う必要があるとの経験が共有された。

治療薬の画期性、極めて高い有効性が示された場合には、そのまま薬事承認が検討される可能性もあるため、安全性評価を中心とした早期・小規模の研究であっても有効性の評価指標についても適切な根拠をもって設定する必要がある。一方、小規模試験や妥当性が確立していないエンドポイントにおいて統計的有意差が示されなかった場合においても、患者さまの評価がよい場合には、疾患の重篤性や治療法の乏しさによっては、学会要望リストに掲載し、二課長通知に基づく承認に向けた活動が展開されるケースも存在する。試験実施までのプロセスとして、治療薬等の画期性、対象疾患の重篤性、対象疾患に係る極めて高い有効性が見込まれる場合には先駆的医薬品等指定制度（先駆け審査指定制度）を活用することで、薬事承認に係る相談・審査における優先的な取扱いの対象となり迅速な実用化が促される場合がある。

考察

特に神経系難病または希少疾患では並行群間比較試験による第3相試験からの実用化に限らない可能性のある出口を見据えて、生物統計学的な面も含めた試験計画を戦略的

に考えることがとても大切で、そのために今回の委員会のような生物統計家のネットワークで経験や知識を共有、整理することに意味があると言える。

承認申請のプロセスでは実施可能な限り（無作為化）並行群間比較試験が求められる、または少なくとも試験計画を検討する際に一度は実施可能性を検討することになると思われる。しかし、神経系難病または希少疾患では、疾患の希少性に起因する試験組み入れ症例数が潤沢でないことが大きな制約であるため、そうした制約がない試験でのデザインを単純に参考とするだけでは解決できない点がある。頻度論に基づいて行う場合には、有意水準または検出力を調節することで、ある程度のエラー（第1種または第2種の過誤）を許容する代わりに試験の実施可能性を確保する必要が生じる。しかし、具体的にどこまで緩めることが許容されるかは個別性もあり、明確な基準はないため、目安などをこれまでの経験や開発状況の周辺知識を基に検討したい。ベイズ流の方法も活用できれば、組み入れ症例数が潤沢でない場合に一定の解決策となり得るが、その診療科の方法論の理解、周辺の類似疾患のエビデンスの使用可能性などに影響を受けるため、活用の際のハードルの高さも分野による個別性が大きい。

並行群間比較ができない場合は、レジストリを構築しておくことで、試験の実施可能性の検討や実施可能性そのものの向上が期待できる。しかし、その後の臨床試験での活用を具体的に考慮したレジストリ設計をしておかないとレジストリデータがどの程度試験で活用できるかが変わってくる点に注意が必要と思われる。レジストリデータを外部対象とした臨床試験での生物統計学的な論点が、AMEDの研究班で検討されており、その報告書が公表予定である。それも参考に次

年度に検討委員会で、レジストリ構築時に留意すべき点、活用方法、そしてレジストリデータだけでは解決が難しい点とその対処法などについて検討できればと考えている。

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。神経系難病または希少疾患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を構築できた。このネットワークを通じて、レジストリ設計への提案や生物統計家の本ネットワーク内での効果安全性評価委員や独立した統計チームとしての研究への参画の可能性などについて引き続き検討を続けて、委員会からの提案をまとめたい。

文献

なし

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。

本年度も引き続き、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】 2021 年度 臨床研究相談窓口 50 件 その他 20 件

相談内容はテーマ分析を行った結果、以下のポイントに絞られた。

- ・インフォームド・コンセント（以下、IC）の説明方法や説明事項について
- ・研究協力機関、共同研究機関について
- ・倫理審査の要否について
- ・多機関共同研究について
- ・多機関共同研究の一括審査の手続きについて
- ・個人情報の該当性について
- ・既存試料・情報の他機関授受の手続きについて
- ・研究で得られた結果の説明について
- ・その他、指針の適用範囲や研究実施体制の確認

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。医学系指針とゲノム指針が統合され、研究協力機関等の用語が新設され、また電磁的 IC や研究で得られた結果の取扱い、多機関共同研究における一括審査等新たな規定が作成されたことから、それらに関する相談が多く見受けられた。事業構築系の研究のうち、筋レポジトリ、レジストリ研究等における IC の手続きについて、新指針に基づき、再度整備する必要も発生しており、研究者の理解を得ながら実行可能な IC の手続きを検討、助言していくことが今後求められる。また、今後も個人情報保護法の改正に伴う指針の改正により、IC の手続き

をはじめ、現在実施中の研究について再度確認する必要がある。

指針や臨床研究法の改正について、研究者への周知徹底と、個別及びグループ単位での研究倫理相談に応じ、法規制を遵守しつつ研究が円滑に推進されるよう積極的な支援が求められるだろう。

また、6NCにおいて医療データの集約もおこなわれていることから、データの共有とデータの研究利用におけるポリシーに基づいた倫理支援を行う必要がある。

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実施しているが、相談内容は多岐にわたっており、適正な助言の為には法規制の理解だけではなく、他機関の状況についての情報も知っておく必要がある。

指針や関連規制に関する教育を継続しつつ、臨床研究相談内容の分析と研究者を対象とした調査を集約し、研究倫理及び研究倫理相談対応の課題についてまとめることとする。

将来的には、他のNCの研究倫理の専門家との連携も視野に入れた支援の在り方を検討することが求められるであろう。

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リソース共有と共同研究の推進②難病研究班・難病ゲノム班・学会との連携③医療行政・難病医療ネットワークへの貢献④産学連携への倫理的枠組みの整備とリソース活用⑤超希少疾患のエビデンス創出のフレームワーク⑥臨床治験への活用⑦国際連携が課題であると考えられた。その中で、J-CAT を基盤とした企業との共同研究「脊髄小脳変性症のヒストリカルデータの収集及び製造販売後調査での活用」(J-CAT PRIME) がスタートしており、④⑤⑥の課題解決に向けた研究のプロトタイプとして重要である。

考察

今後の課題として検討された 7 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。J-CAT PRIME においては、ナショナルセンターとしての ARO 活動が非常に重要な役割を担っている。今後本研究をプロトタイプとして、さらなる産学連携の共同研究が発展することが期待される。

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の利活用が必須であり、ナショナルセンターとしての ARO 活動が極めて重要である。

神経系難病の臨床開発促進のための身体機能評価等の均てん化に関する検討

デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の上肢機能評価法として 9 Hole Peg Test 及び Box and Block Test の試用

国立精神・神経医療研究センター

身体リハビリテーション部

橋出秀清

清水功一郎

水野勝広

緒言

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) 患者(児)の上肢機能評価として、Performance of Upper Limb (PUL)や Brooke Scale などの疾患特異的な評価がよく用いられている。しかし、これらの評価スケールは、機能予後を反映するよい指標ではあるが、評価者による rating であるため、一貫した評価を行うため評価者が十分に習熟する必要がある。また、順序尺度であるために軽微な変化を捉えることが難しい。

Box and Block Test (BBT) や Perdue Pegboard Test (PPT)は上肢の巧緻性を評価することができ、疾患を問わず広く用いられている。また、個数や時間など連続変数として記録できるため、定量的な評価が可能である。

我々はDMD患者に対してBBTとPPTを幅広く評価し、DMDの上肢機能評価としての妥当性や疾患としての特徴を検討した。

方法

2020年5月～2021年10月の間に当院入院または外来通院されたDMD患者に対し、BBT、PPT、Brooke Scaleの評価を行った。評価は椅子または車いす座位で行い体の正面に評価機器を設置、評価方法はマニュアルに従った。テーブルは行いやすい高さに調整、

開始位置は厳密に規定していない。BBT、PPT、Brooke Scaleに関して、各評価を6か月以内に行ったものの相関性をSpearmanの相関分析で評価した。

結果

対象者は62名(64肢)、年齢は8歳～41歳であった。Brooke Scaleの構成比は1: 19%, 2: 12%, 3: 19%, 4: 8%, 5: 39%, 6: 3%であった。

年齢と各テストの成績とはいずれも有意な相関を認めた (Brooke Scale: $r=0.79$, $p<0.0000001$; BBT: $r=-0.74$, $p<0.0000001$; PPT: $r=-0.667$, $p<0.0000001$)。BBTは15歳まで、PPTは18歳までの患者では全例で施行可能であったが、高年齢になると施行不能例の割合が多くなっていた。

BBT、PPTともにBrooke Scaleと有意な相関を認めた (BBT: $r=-0.796$, $p<0.00000001$; PPT: $r=-0.801$, $p<0.00000001$)。BBTではBrooke Scale 3以上、PPTでは4以上で代償動作を認めていた。

考察

パフォーマンスの評価であるBBT、PPTと疾患特異的な段階評価であるBrooke Scaleとの間には高い相関を認め、DMDの上肢機能評価として併存的妥当性が示された。上肢機能低下例では代償的な方法で施行する例がみられたものの、BBTは15歳、PPTは18歳まで施行可能であり、年齢やBrooke Scaleと高い相関を認めたことから、歩行不可能となる時期以降でも中等度の上肢機能障害までの症例では上肢機能評価として有用であることが示唆された。

PPTの評価の内、両手動作やアセンブリーの評価では年齢やBrooke Scaleとの相関は低く、疲労の影響も考えられることから、より簡便な9 hole peg testなどで代用できる可能性がある。

結論

軽度から中等度の上肢機能障害を持つDM D患者において、BBTやPPTのような巧緻性評価は一定の価値がある可能性が考えられた。

今後、多症例での上肢自然歴評価を計画している。

参考文献

1. Connolly AM, Malkus EC, Mendell JR, Flanigan KM, Miller JP, Schierbecker JR, Siener CA, Golumbek PT, Zaidman CM, McDonald CM, Johnson L, Nicorici A, Karachunski PI, Day JW, Kelecic JM, Lowes LP, Alfano LN, Darras BT, Kang PB, Quigley J, Pasternak AE, Florence JM; MDA DMD Clinical Research Network. Outcome reliability in non-ambulatory boys/men with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2015;51(4):522-32.
2. Erdiñç Gündüz N, Sertpoyraz FM, Dilek B, Şahin E, Baydan F, Tiftikcioglu Bİ, Keskin Pehlivan E, Dikici A, Zorlu Y, Akalın E, Peker Ö. The relationship between scoliosis and upper extremity functions in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2021;67(1):41-47.
3. Le Moing AG, Seferian AM, Moraux A, Annoussamy M, Dorveaux E, Gasnier E, Hogrel JY, Voit T, Vissière D, Servais L. A Movement Monitor Based on Magnetometer Inertial Sensors for Non-Ambulant Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A Pilot Study in Controlled Environment. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156696..
4. Janssen MMHP, Harlaar J, Koopman B, de Groot IJM. Dynamic arm study: quantitative description of upper extremity function and activity of boys and men with duchenne muscular dystrophy. *J Neuroeng Rehabil*. 2017;14(1):45.
5. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Florence J, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989;39: 475–481.
6. Connolly AM, Florence JM, Zaidman CM, Golumbek PT, Mendell JR, Flanigan KM, Karachunski PI, Day JW, McDonald CM, Darras BT, Kang PB, Siener CA, Gaden RK, Anand P, Schierbecker JR, Malkus EC, Lowes LP, Alfano LN, Johnson L, Nicorici A, Kelecic JM, Quigley J, Pasternak AE, Miller JP; MDA-DMD Clinical Research Network. Clinical trial readiness in non-ambulatory boys and men with duchenne muscular dystrophy: MDA-DMD network follow-up. *Muscle Nerve*. 2016;54(4):681-9.

神経系難病の臨床開発促進のための開発戦略、薬事、プロジェクトマネジメントに関する開発支援策の検討

病院臨床研究・教育研修部門
臨床研究支援部 臨床研究支援室長
石塚量見

参考文献
特になし

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（特に、「神経系難病の臨床開発促進のための開発戦略、薬事、プロジェクトマネジメントに関する開発支援策」）を行う。

方法

NCNP も含めた支援機関において整備すべき研究基盤、支援役割を把握するため、脳神経内科、小児神経科医に向けたアンケート調査（神経系難病領域の開発支援に対して何を求めているか、あるべき体制などについて、開発現場のニーズを収集）し、その結果を踏まえ提言を纏める。

結果

研究代表者、分担研究者と相談し Web 形式のアンケート調査を作成した。現在、アンケート調査に協力頂く学会にアンケート調査内容の確認中であり、確認終了後アンケートを実施する。

考察

令和4年度は、アンケート調査を実施し、その回答結果を踏まえ提言内容を纏める。

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

神経内科領域の患者申出療養の立ち上げ支援を行ったことなどのアカデミアにおける創薬等の開発研究支援の中核病院としての支援状況を共有した。その他、名古屋大学における医師主導治験・特定臨床研究支援状況を踏まえ、研究者が求める支援内容と、AROとして提供可能な支援内容・方策について、意見交換を行った。また、主任研究者と共に今後行う、脳神経内科医や小児神経科医を対象にしたwebアンケートの内容について、その方針を固めた。

さらに、神経治療学会で創薬ワーキンググループ（WG）が立ち上がり、その創薬等の開発支援を行うためのWGの体制構築支援を主任研究者の中村と分担研究者の浅田・石塚と共に進めることとなった。

考察

令和4年度に、脳神経内科医や小児神経科医を対象にwebでアンケートを行う予定で、主任研究者の中村と分担研究者の浅田・石塚と共にアンケートの作成を進め、意見募集を開始する。そのアンケート結果を踏まえ、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、改めて調査・模索することが必要と考える。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。

また、神経治療学会創薬WGの支援として、少ないAROのリソースで実施可能な神経領域の研究推進のための対応策について、WG内でも意見交換を行いながら、進めていく。

結論

本年度、脳神経内科医や小児神経科医を対象にしたwebアンケートの内容について、方針を固めた。来年度のアンケート結果を踏まえて、より適切に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。

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

北里大学薬学部
成川 衛

1. 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。

2. 方法

研究2年度（令和3年度）は、米国 NIH（国立衛生研究所）による希少疾病用薬等の開発促進に向けた取組みに関する情報を、NIH 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、昨年度に引き続き、商用データベース（明日の新薬）を用いて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。

3. 結果

1) 米国 NIH による取組み

NIH の機関・センター（計 27）の一つである NCATS (National Center for Advancing Translational Sciences) では、様々な疾患分野におけるトランスレーショナルリサーチの促進・サポート業務が行われている。その中の TRND (Therapeutics for Rare and Neglected Disease) プログラムでは、希少疾病に対する新規治療の早期の IND (Investigational New Drug) 申請を目指して、非臨床試験の最適化などに向けた研究者との共同作業が行われている。共同研究者には、米国の大学や公的研究

機関の他、民間企業や外国機関の研究者も含まれている。このプログラムで提供されるのは研究資金ではなく、プロジェクトマネジメン的な業務である。現在、以下に示すプロジェクトが進行中であり、この他に 23 の終了したプロジェクトがある。

- 肺高血圧症に対する抗線維化治療
- 進行性骨化性線維異形成症（FOP）に対する骨形成タンパク質阻害剤
- アフリカトリパノソーマ症治療のための acoziborole の開発
- マラリア伝染阻止剤の開発
- Core-binding factor 白血病の標的治療のための新規薬剤
- ヘルマンスキー・パドラック症候群における肺線維症に対する新規治療
- 副甲状腺機能低下症に対する長時間作用型甲状腺ホルモンアナログの開発
- 骨幹端軟骨異形成症の治療

これらのプロジェクトの中で、リード化合物の選択や最適化、代替化合物の探索の他、疾患動物モデルの最適化と妥当性評価、GLP 毒性試験等の実施、製造のスケールアップや製剤処方検討など、医薬品候補物質の将来の IND 申請に向けて種々の成果が得られていることが確認できた。

また、NCATS には、GARD (Genetic and Rare Diseases) Information Center という情報センターが置かれ、患者や医療従事者等に、希少疾病に関する情報提供が行われている。（日本の「難病情報センター」に相当する）

2) 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5品目、パーキンソン病2品目、多系統萎縮症1品目、脊髄小脳変性症3品目、筋ジストロフィー4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、2年以上情報の更新がない品目は除外)

一方、調査対象8疾患のうち、進行性核上性麻痺、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。

4. 考察・結論

米国 NIH の NCATS における様々な疾患分野におけるトランスレーショナルリサーチの促進・サポート業務、中でも TRND プログラムによる希少疾病に対する新規治療薬等の早期の IND 申請を目指した非臨床試験の最適化などの研究者との共同作業の状況が確認できた。アカデミア創薬シーズの早期の臨床入り(治験の開始)のためには、資金的なサポートの他、開発プログラムを的確かつ効率的に進めていくための知識や技術の利用可能性が重要な役割を果たす。今後のナショナルセンターの機能・役割を考えていく上で検討していくべき事項と考えられる。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把握した。今後、情報をアップデートするとともに、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

- NIH NCATS TRND ウェブサイト
<https://ncats.nih.gov/trnd>

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	Edaravone（経口液剤）	フリーラジカル消去剤	田辺三菱製薬	承認申請中	
	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	
	CL-2020	Muse 細胞	生命科学インスティテュート	Phase II	
	EPI-589	酸化還元補因子	住友ファーマ	Phase II	
パーキンソン病	foslevodopa	レボドパのプロドラッグ	アッヴィ	承認申請中	
	iPS cell-derived dopaminergic neural progenitor cell	他家 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞	住友ファーマ・ 京都大学 iPS 細胞研究所	Phase III	
多系統萎縮症	LU-AF82422	α-シヌクレイン抗体	ルンドベック	Phase II	
脊髄小脳変性症	rovatirelin	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）誘導 体	キッセイ	承認申請中	
	adipose-derived mesenchymal stem cells	同種間葉系幹細胞	リプロセル	Phase II	2018年12月
	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	
	ataluren（PTC124）	ナンセンス変異リードスルー	PTC Therapeutics	Phase III	2020年2月

筋ジストロフィー (デュシェンヌ型)	fordadistrogene movaparvovec	ヒトジストロフィン遺伝子治療	ファイザー	Phase III	
	pizuglanstat	プロスタグランジン D シンターゼ (HPGDS) 阻害剤	大鵬薬品	Phase III	
	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 ィックス	Phase II (米国)	2020 年 6 月

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。

方法

令和 2 年度に、以下の 3 点を実施した。①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の現状を調査、②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ける神経難病領域の臨床研究の支援に関する課題の検討、③脳神経内科の医師の意見聴取。

令和 3 年度は、昨年度に引き続き、岐阜大学医学部附属病院における神経内科領域の開発

支援の課題について、調査を行う。また、脳神経内科医、小児神経科医を対象としたアンケート調査について、調査内容を検討した。

結果

岐阜大学医学部附属病院における神経内科領域の開発支援の課題について、脳神経内科の医師の意見聴取を行った結果、研究計画書の作成のトレーニング、倫理委員会への対応の要望が出された。

脳神経内科医、小児神経科医を対象としたアンケート調査について、調査内容を決定した。

考察

岐阜大学医学部附属病院の脳神経内科の医師に対する調査結果から、研究計画書、倫理委員会に提出する書類等の作成に関するトレーニングを行うシステム、または書類作成のサポートを行うシステム等の構築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の脳神経内科医に対する調査等を行った結果、臨床研究を計画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。

また、今後、実施するアンケート結果を踏まえて、神経系難病領域の臨床研究の支援体制において、中核病院と非中核病院との連携体制を検討する必要がある。

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

Harumasa Nakamura

Department of Clinical Research Support
Clinical Research & Education Promotion Division,
National Center Hospital,
National Center of Neurology and Psychiatry

(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, 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 support to investigator-oriented clinical trials including the Bench to Bedside First-in-Human studies (NS-069, NS-089, OCH, etc.) designed to develop drug candidates at hospitals, the outcome leading to approval of NS-069. And NCNP also support for the multicenter investigator-initiated clinical trial led by a different institution (Tokyo Women's Medical University). In addition to investigator-initiated clinical trials and designated clinical studies, NCNP has actively engaged in supporting construction and utilization of real-world data (RWD; e.g., registry, cohort study, and HER) with a view to utilization in pharmaceutical affairs (e.g., Remudy-DMD, DMD natural history, JCAT-PRIME, IRUD, and mental health registry). 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.

In addition to the above supports for research, NCNP provides biostatistics supports that include demonstration of methodologies (Bayesian sequential monitoring and adaptive randomization) and launch of a committee to investigate problems and solutions specific to

neurological intractable/rare diseases in this fiscal year (consisting of four National Centers for Advanced and Specialized Medical Care Research in the Tokyo Metropolitan Area, The University Tokyo Hospital, and Hokkaido University Hospital). NCNP also offers consultation service for supporting bioethics and research ethics more than 50 times a year and plans to compile common issues drawn from the consultation.

These experience and human resource allocation will satisfy the condition required for core clinical research hospitals as ARO specialized in a specific area (such as rare diseases and neurological intractable diseases) in Japan.

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

According to interviews with the investigators at NCNP, the desirable ARO functions are identified. They included improvement of clinical research education and training, support starting at the early study stage (project management), support registries as a data center, promoting collaboration in the use of registries among academic societies, and cooperation among bio-resources. Other strength of NCNP includes that it has supported successful implementation of IRUD, J-CAT, and J-PPMI and initiation of J-CATPRIME with a view to utilization in pharmaceutical affairs, under ARO support.

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

We standardized methods to assess ALS, Parkinson's disease/syndrome, spinocerebellar ataxia, and muscular dystrophy, created dataset, and initiated the rollout to reflect the data in electronic medical records in NCNP. Furthermore, we determined the minimum detectable change in patients with spinocerebellar ataxia with the standard balance scale (Balance Evaluation Test: BESTest), developed and presented the method (Japanese version) to assess freezing of gait in patients with Parkinson's disease, and verified the feasibility of serial assessment with Box and Block Test in patients with Duchenne muscular dystrophy. These achievements demonstrate strength of NCNP with extensive experience of the physical function assessment in patients with neurological intractable diseases. We intend to develop the standardized procedures to unify the operation in Japan through opportunities such as seminars in both Japan and other countries.

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

The situation of ARO support for neurological intractable diseases in clinical research hospitals and non-core hospitals was reported. The expectations for NCNP included facilitating cross-research field exchanges between pediatric neurology and neurology, providing patients with psychiatric/neurological disorders with opportunities to know about clinical studies and obtain information on clinical trials (including recruitment of patients), working as a bridge to overseas research groups, developing SOP on registries and biobanks, banking of genomic and omics data, developing procedures to provide the above data to companies, promoting Patient and Public Involvement, and establishing research funds by NCNP that are also available for external institutions. They stressed their expectation for

promotion of recruitment of patients participating in clinical studies and trials, creation of research infrastructure such as registries, and provision of funding to start up research. NCNP will prepare a draft of the questionnaire survey for neurologists and pediatric neurologists in partnership with academic societies and construct a web-based questionnaire by the end of this fiscal year to conduct the survey next fiscal year.

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

Investigation was made about the activities of the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), and the Therapeutics for Rare and Neglected Disease (TRND) program including optimization of nonclinical trials aimed at early IND filing of new therapies for orphan drugs. Financial support and the availability of knowledge and techniques to advance development programs accurately and efficiently play important roles in the early initiation of clinical trials for academia drug discovery seeds.

6. Survey on development of the strategy for R&D by NCNP in the neurological intractable disease area

In order to consider future development strategies in the field of neurological intractable diseases at NCNP, following the creation of a strategic portfolio based on the number of publications, development results, marketability, etc. at NCNP in the previous fiscal year, we identified neurological diseases that are being researched and developed overseas but not yet developed in Japan, and created a list of pipeline data for these diseases.

(3) Plans for next year and beyond

In the final fiscal year, we will analyze the current status in NCNP including development status observed up to this fiscal year and summarize the status of support implementation. We will also hold meetings with organizations involved in development such as the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. Then, we will conduct the web-based questionnaire survey for neurologists and pediatric neurologists in partnership with relevant academic societies. Based on these findings, we will propose the role of NCNP as a core clinical research hospital in rare / neurological intractable disease area.