

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

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 生命倫理室

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

原 貴敏

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. 研究成果

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。

- NCNP-ARO の支援状況に関する検討
ARO 人員である主任研究者、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、リツキサン等)、NS-069/NCNP-01 (ビルトラルセン) の開発戦略提言及び RWD 活用も含めた早期条件付き承認に向けての支援に加え、他機関主導の多施設共同医師主導治験 (東京女子医大: 福山型筋ジストロフィー患者、NHO 刀根山医療センター: Duchenne 型筋ジストロフィー) の支援を開始している。これらについては、AMED 研究費支援段階から関与し、研究費を獲得し進められている。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り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、JCAT-PRIME、IRUD など) も積極的に行ない、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 整備、NCNP 内 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、アカデミア研究としても重要な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生物統計家ネットワーク「希少疾患特有の統計的課題検討班」(全ての NC および東京大学、北海道大学から参加) を立ち上げ、神経系難病または希少疾患などの臨床試験での経験、実施上の問題点、課題を共有し解決策の議論を行う体制を構築した。

生命・研究倫理支援については、年間 50 件以上の相談を行いつつ、その内容分析から、研究に関する法規制を踏まえた研究における適正な IC の手続き (IC 簡略化、オプトア

ウト要件該当性を含む)、データ等の二次利用、第三者提供に係る手続き、倫理審査要否の判断、共同研究機関、試料・情報の授受を行う他機関との調整、研究実施体制の在り方などは、研究者へわかりやすく情報提供するとともに、外部機関からの相談も増加していることから、他 NC 研究倫理担当者と連携して対応できる体制に着手した。

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。

- 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

クラリベイト株式会社 (「Clarivate」) の持つ Cortellis Clinical Trials Intelligence (CTI) 等を活用し、NCNP 研究開発の特徴について調査した。NCNP の論文数、開発実績、市場性などから、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、免疫介在性壊死性ミオパチー、ミトコンドリア病を抽出し、戦略ポートフォリオを作成した。さらに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し、パイプラインデータをリスト化した。これらは、今後の NCNP の神経難病領域における開発領域の基礎資料となると考えられ、研究者とも共有できる資料である。

- 脳神経内科領域における研究開発活動に関連する研究者の支援要望調査

脳神経内科領域の研究者に対して、研究開発活動において ARO 等に何の支援を求めるかアンケート調査を行った。神経治療学会と連携し、ウェブ調査を実施し 131 名からの回答を得た。結果は、PM、薬事支援などについては、ARO への支援を求めていた。CRC、DM、モニタリングなどについては民間業者からの支援も選択肢となっていた。観察研究支援、RWD の薬事制度化での活用などについては、非中核 ARO への支援希望が比較的

高かった。臨床研究中核病院、非中核施設への支援要望は、非中核所属研究者は必ずしも既存中核への ARO 機能のみを求めているわけではなく、また中核所属の研究者も、観察研究支援、RWD の薬事制度化での活用などについては、非中核の ARO への支援希望が比較的高かった。これらは、現時点での NCNP の ARO として支援すべき対象として重要なデータとなった。

- NCNP 研究者、臨床研究・治験実施者としての検討

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。さらには、NCNP が内外研究者への開発コンサルテーション的機能も必要と考えられた。

NCNP における神経系難病のレジストリ現状分析も行われ、「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)」を順調に実施、さらに薬事制度化の活用を見据えた J-CATPRIME が ARO 支援の元で開始されたのは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

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。これをもとに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの上肢自然歴について多施設研究を計画し実施継続中である (UMIN000046838)。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下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

臨床研究中核病院、非中核病院の神経系難病への ARO 支援状況を共有し、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、外部参加可能な 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、脳神経内科領域の研究者に対するアンケート調査概要を策定、実施した（結果は、上述）。

- 行政、レギュラトリーサイエンス的検討

厚生労働省、医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、日本医療研究開発機構 (AMED) など、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収集・整理、また、近年承認された神経系難病薬について、希少疾病用医薬品指定と承認申請のタイミングを分析、商用データベース (明日の新薬) を利用して、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。海外情報として、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収集し、特に NCATS (National Center for Advancing Translational Sciences) における希少疾患に特化した研究開発の支援プログラムについて調査を行った。これらの情報に基づき、今後 NCNP に求められる機能として、神経難病に対する新規治療の研究開発について、NCNP の研究開発力の評価結果等も踏まえた疾患の選定や優先順位付け、新規治療の臨

床研究実施に向けた取り組み（自然歴把握、非臨床試験→臨床試験移行のサポート、バイオマーカーや臨床評価指標の検討など）、他機関等への支援の提供（被験者登録、データシェアリングなど）、患者・患者団体との情報交換、協力体制の強化、開発企業や研究者への助言について提案した。

- 今後の研究の進め方について

NCNP の ARO 機能については、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は考えられる。しかし未だその事例は多くはないことから、今後は開発事例を増やすことが必要である。そのためにも本研究で実施した NCNP の開発状況分析、国内未開発領域分析、また研究者の聞き取り、ウェブアンケートからの要望も踏まえつつ、NCNP 自体の開発事案に加え、他施設研究者支援にも力を入れていく必要がある。なお、今後の支援数増大を考えた場合、現時点での ARO 人員では十分とは言えない事から、他 NC や ARO との連携、外部委託の活用も含めて考えておく必要がある。

今後の方策としては、現在行なっていることは継続しつつ以下を進めていく。

- 開発事案増加に向けての具体的な方策（NCNP 内開発事案増加の取り組み、他施設開発事案への関与）

- 医師主導治験、特定臨床研究に限らない研究支援（RWD 活用などの要望は高い）

- 生物統計家、生命倫理・研究倫理などにおける他施設支援部門との協調

- 他 NC や ARO との連携、外部委託の活用も含めて考える

また NCNP が取り組むべき希少・難病領域、精神疾患領域での医薬品等開発における課題については、単に他 ARO と同様な支援をするのみでなく、NCNP の専門領域に特化したレギュラトリーサイエンス等の観点からの支援、提言を NCNP が積極的に提案していくべきである。またそのためにも開発研究、レギュラトリーサイエンスに関わる人材育成も進めるべきである。

なお、臨床研究中核病院は現時点で 14 拠点が指定されているが、「臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について（2019 年版とりまとめ）」において提言された特定疾病領域については未だ指定されていない。しかしながら、厚生科学審議会（臨床研究部会）では、2019 年の取りまとめの見直しが行われており、「リアルワールドデータの利活用促進」や「小児疾病・難病等の研究開発が進みにくい領域の取組」については、引き続きこれまでの取組を継続しつつ、更なる取組について検討を実施する（臨床研究部会資料）とされている。これらは、NCNP がこれまで実施してきた強みであり、今後の動向を踏まえつつ本研究で示された NCNP の強みを生かした研究支援のあり方を引き続き進めることが重要である。

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, Zanolini E, Castiglioni C, Marini-Bettolo C, D'Amico A, Deconinck N, Desguerre I, Erazo-Torricelli R, Gurgel-Giannetti J, Ishiyama A, Kleinstauber 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
 - 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, Shiraishi 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
 - 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
 - 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
- 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
 - 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
 - Hiroko Kotajima-Murakami, Ayumi Takano, Shinya Hirakawa, Yasukazu Ogai, Daisuke Funada, Yuko Tanibuchi, Eriko Ban, Minako Kikuchi, Hisateru Tachimori, Kazushi Maruo, Takahiro Kawashima, Yui Tomo, Tsuyoshi Sasaki, Hideki Oi, Toshihiko Matsumoto, Kazutaka Ikeda Ifenprodil for the treatment of methamphetamine use disorder: An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Neuropsychopharmacology Reports* 39 (2) : 90-99 2022. 1
 - Yamada Y, Inagawa T, Yokoi Y, Shirama A, Sueyoshi K, Wada A, Hirabayashi N, Oi H, Sumiyoshi T Efficacy and Safety of Multi-Session Transcranial Direct Current Stimulation on Social Cognition in Schizophrenia: A Study Protocol for an Open-Label, Single-Arm Trial. *J Pers Med.* 11 4) : 317 2021.4
 - 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.* 56 · 2 · 220-229 Mar, 2022
 - Yuji Takahashi · Hidetoshi Date · Hideki Oi · Takeya Adachi · Noriaki Imanishi · En Kimura1 · Hotake Takizawa · Shinji Kosugi · Naomichi Matsumoto · Kenjiro Kosaki · Yoichi Matsubara · IRUD Consortium · Hidehiro Mizusawa Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: Nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures *Journal of Human Genetics Open Access* 2022.3
 - 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.* 2020;47(4):479-486. doi: 10.3233/NRE-203154. 査読有り
 - 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

- 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
- 波多野賢二 電子カルテ情報を活用したリアルワールドデータ収集 精神科 40 巻 2 号 235-241 2022 年 2 月
- 近藤 夕騎, 松永 彩香, 小笠原 悠, 加藤太郎, 山本 達也, 西田 大輔, 水野 勝広. 多発性硬化症のリハビリテーション支援を目的とした現況調査 総合リハビリテーション, 50 巻・4 号, 405-411, 2022.
- 近藤 夕騎, 望月 久, 滝澤 玲花, 吉田 純一朗, 鈴木 一平, 加藤 太郎, 板東 杏太, 西田 大輔, 水野 勝広. パーキンソン病とその関連疾患における日本語版 Characterizing Freezing of Gait questionnaire の尺度特性の検討 理学療法ジャーナル, 56 巻・5 号, 603-609, 2022.

【学会発表】

- 松永綾香, 阿部恭子 鈴木一平 加藤太郎 近藤夕騎 望月久 西田大輔 水野勝広. 足圧感知聴覚フィードバックを与える歩行練習によって歩容が改善したパーキンソン病 1 症例. ; 第 4 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 2020 年 11 月
- 清水功一郎, 橋出秀清, 佐藤徳子, 水野勝広. デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者における Box & Block TEST、Purdue Pegboard Test と Brooke Upper Extremity Scale の関係. 第 75

回国立病院総合医学会, 2021 年 10 月

- 花井重紀子, 寄本恵輔, 有明陽佑, 朝海さつき, 菊川渚, 簾田歩, 原静和, 青松貞光, 塚本忠, 水野勝広, 高橋祐二 神経筋疾患患者の胃瘻造設における協働意思決定と後悔に関する研究 -pilot study13 例から見えたこと-第 63 回日本神経学会学術大会 東京 2022.5.20
- 近藤 夕騎, 門根 秀樹, 鈴木 健嗣 3 次元姿勢推定 AI 技術を用いた動画像からのパーキンソン病におけるすくみ足自動検出システムの開発 LIFE2022 Web 2022.8.19
- 中山 慧悟 パーキンソン症候群患者の嚥下障害の自覚と嚥下に関わる QOL 第 18 回日本神経摂食嚥下・栄養学会学術集会東京大会 東京 2022.9.3
- 中山慧悟, 西田大輔, 坂巻拓実, 原貴敏 炭酸濃度がとろみ負荷時の粘度に及ぼす影響に関する検討 第 76 回国立病院総合医学会 熊本 2022.10.7
- 近藤 夕騎, 松永 彩香, 小笠原 悠, 加藤太郎, 山本 達也, 西田 大輔, 水野 勝広 全国多発性硬化症患者を対象としたインターネット調査: リハビリテーション治療にかかわる問題点の把握 第 76 回国立病院総合医学会 熊本 2022.10.8

【図 書】

中村治雅. 医学書院. CRC 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

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

小児神経疾患の臨床開発を考えるうえで考慮すべき点

- a. 単一遺伝子変異による（超）希少疾病、難治性疾患が非常に多い
- b. 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（DMD）、脊髄性筋萎縮症（SMA）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。
- c. 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。
- d. 国際共同治験の推進、症例集積性向上

臨床試験を検討する際の課題

- a. 疫学情報、自然歴データが不足している。
- b. 希少性、重症例が多いなどの理由から被験者組み入れの難易度が高い。

- c. 目的に応じた試験デザインの設定が重要と考えられるが、医師にノウハウが不足している。
- d. 研究早期の段階から薬事、プロジェクトマネジメントなどの支援を受けることが理想であるが多くの施設でそれは難しい。

3. レジストリ構築の意義

- a. 小児神経疾患を対象にレジストリを構築する意義は大きい。
- b. 研究者へのノウハウ、データセンターなどの基盤を提供できるとよい。
- c. 構築に関するコンサルテーション機能、フォーマットがあるとよい。
- d. レジストリとバイオリソースの連携が今後重要となる（情報管理連携を含む）。
- e. 目的に応じたレジストリ構築に関するノウハウがNCNPにはあり、安定的にデータを管理するうえでもNCNPが管理する意義は大きい。

独自のシーズ開発という観点での検討

- a. 遺伝子治療をNCNPで進めるには体制が弱い。核酸医薬は基礎、臨床両面においてNCNPで開発経験を有するが、NusinersenやViltolarsenの成功を踏まえ、神経疾患を中心に大きく発展する究極の個別化医療を提案できるポテンシャルを有するため優先的に開発を検討するとよい。
- b. ゲノム編集は早期の段階で臨床開発を見据えたNCNP内外の基礎研究者との連携策を講じることができるとよい。
- c. 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も重要になってくる。
- d. 先進医療を進めるという観点で病院機能の充実も課題である。

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てみた。

1. 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。
2. 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提供体制があるとよい。

3. 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と。
4. 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とよい。
5. 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。
6. NCNP内外に向けた小児神経疾患を対象とする臨床試験に関するコンサルテーション機能の整備があるとよい。
7. 筋疾患以外の小児神経疾患、超希少疾病を含むレジストリ構築を今後具体的に検討していきたい。
8. NCNPが小児神経疾患を対象とした治験拠点として整備する。

結論

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。

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 病院 臨床研究・教育研修部門 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 2 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) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業、「医薬品の承認審査における臨床成績評価等の薬事手続きに資する医療情報データベース等の利活用に関する研究 (研究開発代表者: 中村治雅)」・研究開発分担者、令和

4年度

6)AMED 研究開発推進ネットワーク事業、「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMSの実装に向けたRBAの概念に関する研究者及び研究支援者への教育資材の作成に資する研究（研究開発代表者：小居秀紀）」・研究開発代表者、令和4年度

7)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

8)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連携レジストリデータ利活用促進事業（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4年度

結果

① 医師主導治験に係る品質管理・QMS/RBA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）管理に関して運用した。さらに、今年度採択されたQMSの実装に向けたRisk Based Approach（RBA）の概念に関する研究者及び研究支援者に対する教育を検討する

AMED研究班の活動を通じて、NCNPにおけるQMSに基づくRBAの実装にも取り組んだ。

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。また、

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」分担任

（分担任代表：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^{8,9}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、Remudy-DMD においては、2022年6月27日に、PMDA レジストリ活用相談を実施（相談内容：①ユーザー管理について、②モニタリングのSDVについて、③データの提供の手順について）した。また、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。なお、前述の AMED・柴田班の成果物は、2022年12月23日発行の日本臨床試験学会雑誌に掲載された^{10,11)}。

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 Oji, 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)
5. 木村基, 小居秀紀, 支援委員会について. 第4回レジストリフォーラム, 2022年12月

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。特に、本研究開発課題開始時は、厚生労働省や PMDA といった規制当局側がリードする形で検討が進んでいるおり、企業側がついてきていない印象であったが、最終年度になり、企業側も開発戦略にレジストリデータの利活用を盛り込む等、積極的に推進する意識が醸成されていると感じる。また、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ことには変わりはない

が、臨床研究法に基づく特定臨床研究のデータの薬事目的での利活用に関する事務連絡¹²⁾も発出される等、日本における難治性・希少疾患領域の研究開発の戦略策定において、生命科学・医学系指針に基づく患者レジストリ構築研究、医薬品医療機器等法に基づく医師主導治験、臨床研究法に基づく特定臨床研究をシームレスかつ柔軟に議論する時期に来ていると思われる。

現行の ICG E6 (R2) で明記された QMS やそれに基づく RBA (Risk Based Approach) による品質マネジメント活動は、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・管理体制を提言し、また、海外事例も踏まえたブロード・インフォームドコンセントやダイナミック・コンセントといった手法も含むデータ駆動型研究¹³⁾の議論を深め、企業による二次利用・第三者提供を推進するための手法・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られる。

結論

令和 4 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/RBA 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。さらに、今年度採択された AMED・小居班の活動を通じて、NCNP における QMS/RBA の実装にも取り組んだ。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、AMED・柴田班の成果物の則り、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、レジストリ活用相談でのコミュニケーションツールとして有益であることの検証を実施した。

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/significantamendmentstothefdact/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」作成の経緯. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療), 47, suppl.1, : s9-s12, 2019.
- 9) 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), 47, suppl.1, : s13-s35, 2019.
- 10) 小居秀紀ほか, 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「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」作成の経緯. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療), 50, suppl.2, : s102-s105, 2022.

- 11) 小居秀紀ほか, 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「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」．
Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)，
50, suppl.2, : s106-s153, 2022.
- 12) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について、事務連絡: 令和4年3月31日.
- 13) 栗原千絵子, 三村まり子, 小居秀紀, 樽野弘之, 佐藤弥生, 小池竜司, 渡邊裕司, 臨床研究法の現状における課題と運用改善に向けた提言：GCP、生命・医学系指針及び海外制度との比較から－第2報 データ駆動型研究の推進と対象者プライバシー保護の課題－, 臨床評価, 50 (1) : 21-48, 2022.

添付資料 1

総合的視点から、我が国の教育制度に付いて、その長所と短所を明らかにし、その改善を促すことを目的として、本報告書を作成する。

<p>項目</p>	<p>比較対象国</p>	<p>制度概要</p>	<p>制度特徴（国内）</p>														<p>長所・短所</p>					<p>留意事項</p>																																											
<p>1. 教育制度の概要</p> <p>2. 教育制度の歴史</p> <p>3. 教育制度の現状</p> <p>4. 教育制度の問題点</p> <p>5. 教育制度の改善策</p> <p>6. 教育制度の展望</p> <p>7. 教育制度のまとめ</p>																																																																	

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 データマネジメント室
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件余りの支援経験を有している。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開発の促進に果たすべき役割と解決すべき課題・課題に対する対応の方策および、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った。

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、当面の課題への対応の方策および、長期的な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した

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、支援業務に関する直近の課題として、以下の4点を抽出した。

1. レジストリ研究支援
2. デジタルデータへの対応
3. NCNP ARO 他部門との連携
4. 安定した支援に必要なリソースの確保

レジストリ研究支援については、長期間におよぶデータ収集とデータ提供業務が発生するため、求められるデータ品質に応じてデータマネジメント計画を立案し、効率的な支援を行う必要があると考えられた。デジタルデータへの対応については、DMが扱うデータの範囲を特定し、必要に応じて既存のEDCの機能も活用し対応する方針を検討した。NCNP ARO 他部門との連携に関しては、情報交換・情報共有の環境を整備すると共に、

モニタリング・統計解析等の他部署の業務への理解を深める必要があると考えられた。DM業務の範囲が拡大する中、長期安定した支援継続には人的・業務環境的なリソースの確保が必須である。データの信頼性を損なわない範囲で、DM業務の内容を見直し、紙文書の電子ファイル化・データチェックへのITツール活用等による、DM業務の効率化が必要である。また、コロナをきっかけに許容されるようになったテレワーク(在宅勤務)を維持し、今後も柔軟な勤務を可能とすることが望ましいと思われた。

考察

DM部門は研究者と密接に連携し研究データ管理支援を実施する部門である。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、従来の手法にとらわれず業務の効率化とデータ品質向上に取り組む必要がある。

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考察を行い、果たすべき役割と課題に関して検討を行った。

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った。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した。

方法

本研究は次の3つの方法で実施した。

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
3. 1で検討した手法の事例ベースの考察

R2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可能性のある方法について整理した。

R3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。

最終年度であるR4年度は、2の委員会のメンバーを拡充した。さらに3として、R2年度に整理した活用可能性のある方法を希少疾患を対象とした臨床試験に適用した場合について議論を重ねた。

結果

1. 方法論の文献的検討

効率的に臨床試験を行う方法として、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。

逐次的なモニタリングの目的は「新規治療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、あるいは優れている見込みが乏しい場合に、その時

点で試験を中止することである。検定によらずベイズ統計の枠組みを利用することで、柔軟な進行が可能で過剰な症例の集積を防ぎ、倫理的な問題を緩和できる可能性がある。

Power priorや階層ベイズモデルによるヒストリカルデータの活用も、適切なデータソースがある場合に、症例数削減につながる可能性があり、過去の臨床試験のデータの活用が考えられた。

2. ネットワーク構築

準備期間を経て、「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。国立高度専門医療研究センター6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た。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、(3)相互の臨床試験における実務の共有(外部委員、効果・安全性評価委員等)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つ目の議論は、研究デザインのバラエティであった。研究対象者数が少ないと同時対照をおくことや、 α 、 β エラーを小さく設定することがしばしば困難である。委員会であがった事例では、超希少疾患の feasibility 試験(6人)、希少疾患の単群試験、 α と β を大きく設定した並行群間比較試験、外部対照を置いた単群試験があった。明快な仮説検証は困難であっても、疾患の重篤度・既存治療の選択肢の多さ、当該介入の国内外の開発状況、有効性の程度に応じて柔軟な議論が可能であると考えられ、今回の生物統計家のネットワークでの経験・知識の共有は有用であった。

2つ目の議論は、試験実施後を見据えた戦略的な計画の必要性であった。これは神経系難病に限った話ではないが、症例数が限られる場合は特に重要であることで意見が一致した。症例数が限られることは、精度を下げたりエラーを大きく設定することの免罪符ではなく、条件付き承認の取得をへて、実用とともに検証的データを得る必要がある。あるい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。治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もある。これらの制度と開発計画全体を念頭に置いて実務に当たる必要性が共有された。

3. 事例ベースの考察

方法1で上げた効率的に臨床試験を行うための生物統計学的方法のうち2つを具体的に検討した。①一つ目として、外部対照としてReal world data (RWD)を用いる臨床試験を取り上げた。ネットワーク参加機関メンバーから、事例と実施手順が共有された。Target Trial Emulation (Hernán 2022)と呼ばれる手法の紹介、バイアスの可能性をなくす困難さ、外部データのスタート時点の特定の困難さ、マッチングの実施方法、外部データと試験データの情報の粒度の差、アウトカム・交絡因子・効果修飾因子の欠測、打ち切り理由の欠測、外部データと試験データの母集団のずれなど様々な論点が存在した。とはいえ、情報量の増加や一般化に資する情報を得られるメリットは大きく、RWD側、試験側双方に利活用に必要な準備が必要であることがまとめられた。また、データ管理並びに解析手順においては、透明性と信頼性の確保が最重要であり、知識と経験を有するデータ管理者と統計解析担当者が複数名で取り組む必要があることが示された。②二つ目の論点として、適切なRWDから情報を借用できた後の統計解析手法を掘り下げた。とくにRWDも臨床試験も希少である場合には個票情報を活用できるpower priorで統合する手法が目的に適っており、参加機関メンバーから、解析モデルの発展が紹介、議論された。

考察

特に神経系難病または希少疾患では臨床薬理試験、探索的試験、並行群間比較試験を2回、というような王道の開発ロードマップに限らず、実施可能性と出口を熟慮した開発計画と、それに沿った各試験のデザインを戦略的に考えることが大切である。そのために、疾患横断的に構築した今回の生物統計家のネットワークでの議論は有意義であった。定期的に希少疾患に対するアプローチや課題を共有することで、適切な知識と理解を持った外部委員会参加や助言を得られる機会が増し、知識も更新できることが期待される。

承認申請のプロセスでは実施可能な限りランダム化並行群間比較試験が求められるが、神経系難病または希少疾患では、症例数が潤沢でないことやプラセボが受け入れがたいことが大きな制約となる。頻度論に基づいて行う場合には、ある程度大きな α 、 β エラーを許容する、あるいはベイズ流の解釈を重視することになった場合、どの程度のエラーが許容可能なのか、事後確率いくつが理に適っているかは領域、状況ごとに異なるため、議論と実績を重ねていくことが望ましい。

外部データやベイズ流の方法を活用することは、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。そのため、可能な限り、副次解析であっても、臨床試験にこれらの手法を取り入れ、臨床家や開発専門職と議論してパラメータを設定し、複数の生物統計家で方法の相互チェックを行い、さらに規制当局などとの議論を重ねることで本分野も臨床試験の方法論も発展していくと考えられる。

結論

神経系難病または希少疾患の臨床開発で特に問題となる点を踏まえた、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した。神経系難病または希少疾患での臨床開発で有望な手法についてネットワーク内で議論を重ね、複数の論点を明らかにした。今後、このネットワークを活用した臨床試験への参画や方法の改善などを継続したい。

文献

Hernán MA, Wang W, Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data. JAMA. 2022;328(24):2446–2447. doi:10.1001/jama.2022.21383

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 生命倫理室
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。

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】 2022年度 臨床研究相談窓口60件 その他14件

相談内容はテーマ分析を行った結果、いくつかの項目が抽出されたが、主な3つを挙げる。

- ・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
 - ・データの二次利用、第三者提供について
 - ・他機関との試料・情報の授受に関して
- 今後の課題として、以下があげられる。

①研究におけるICの手続きやデータ等の二次利用、第三者提供に係る手続きについて、法規制を踏まえた施設内ルールの整備と研究者への周知。

② データの利活用推進、データベース構築系の研究の増加により、データ収集、共有を行うにあたって、既存の法規制やデータシェアリングポリシー等と整合が取れたデータの取扱いやICの方法等に関するポリシーの作成が必要。

③ 大規模な多機関共同研究や他機関とのデータ授受において、ICの簡略化やアウトアウトが多用される中、研究対象者や代諾者の関与をどこまで考慮できるのか検討する必要がある。

考察

個人情報保護法の改正に伴う指針の見直しが行われたため、ICの手続きに関して計

画の修正や指針の規定の理解等の必要性からICに関する相談が多数あった。また、データベースを構築する研究や国内、国外共同研究が増え、データ共有の手続きや他機関とデータを一元化し管理するにあたっての適正なICの手続きについて支援を求められることが急増した。

国際希少疾患研究コンソーシアムのワークショップでHartmanらによって公表された「取り組むべき希少疾患のELSIのトピックス」は、これまで受けた研究倫理の相談内容の傾向と一致しているところが多い。例えばデータ収集・データシェアリングに関する課題がコアカテゴリとして抽出されており、国際的にデータシェアリングが進む中で、いかに倫理要件と個人情報保護に関するレギュレーションに準拠すべきかが課題となっている。また、同意と患者に関する情報についても本人だけでなく、家族への情報開示については神経難病でも課題となっており、特に遺伝子検査を伴う研究では、子供の権利について米国の関連学会から共同声明が公表されているように、子どもの医療を受ける権利や若者の生殖や教育に関する意思決定の問題でもあり重要な課題である。

今回の研究で明らかになった課題を踏まえ、指針や関連法規制等の内容機関する教育の継続しつつ、以下の支援が必要と考える。

○臨床研究相談業務において、特に以下の点で研究者の支援を行う。

- ・計画中及び現在実施中の研究について、改正指針との整合性を図る
- ・データの取扱いに関する研究体制の再確認や手続きの整理ができるよう支援する

○他機関、患者会等との連携

- ・6 NCや他の神経系疾患関連医療機関の生命倫理専門家、研究倫理支援を行っている者との連携を進め、課題の共有と支援の協働体制、ネットワークを構築する
- ・当事者やその家族、患者会等との連携

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、データの利活用や一元化等が進む中で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、他機関の生命倫理専門家や研究倫理支援者とのネットワークの構築を行うことが重要である。

調査においては当事者や家族との連携を図り、PPIの実践を行くことも検討していく必要があるだろう。

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

分担研究者：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

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、(2)J-CAT を基盤とした産官学連携の多施設共同研究「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と考えられた。さらに、(3)J-PPMI においてもリソース共有と利活用の体制が確立し共同研究が推進されている。また国際連携については、2022 年に開催された International Conference of Ataxia Research 2020 ならびに Ataxia Global Initiative 2022 に参加し、遺伝性 SCD の分子疫学に関する国際共同研究に加わる機会を得て、国際連携を推進した

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。一方、レジストリ研究に代表される基盤整備型研究そのものに対する継続的な研究資金確保が大きな課題である。

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。

令和4年度 分担研究報告

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

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 原貴敏 中村拓也 宮崎裕大

緒言

身体リハビリテーション部においては、神経系難病治療開発において、アウトカム評価指標として運動機能や認知機能を評価する必要があるが、これらの評価は血液検査や生理学的検査と異なり、疾患により特異的な評価法が存在し、定量化が困難であることや、評価の信頼性担保のためには適切な評価者のトレーニングが必要であること、患者の状態により日内・日差変動があること、など種々の問題をはらんでいる。また、先天性疾患では幼少期から成長と機能障害の進行が並行して起こるため、単純に点数の増減で効果を判定できない場合や長期的な経過で評価していた動作が不能になるような場合もあり、適切なコントロールを設定するのが難しい。

本研究課題では、これらの問題を解決するため、神経系難病の適切な評価指標の開発、評価者教育の充実、エビデンスの蓄積を通じて評価法の均てん化を目的とした。

方法

2021年度よりALS、パーキンソン病・症候群、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィーについてこれまでNCNPで使用されてきた評価法を整理・統一し、電子カルテ上に入力できるデータセットを作成し、運用を開始した。一部運用の見直し、評価項目の修正を行い本年度には脊髄性筋萎縮症における評価法のデータセットの運用を開始した。

結果

多様な疾患に応用可能な標準的な標準的バランススケール（Balance Evaluation Test: BESTest）を脊髄小脳変性症に応用し最小可検変化量（minimal detectable change: MDC）を算出した。パーキンソン病のすくみ足評価法 Characterizing Freezing of Gait Questionnaire(C-FOGQ)の日本語版を作成し、信頼性・妥当性を検討し論文として発表した。脳血管障害患者などに用いられる標準的上肢機能評価法であるBox and Block Test(BBT)、Purdue Peg Test(PPT)を先天性筋疾患に応用し、歩行可能期から歩行不能初期のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者で連続的に評価が可能であることを確認した。これをもとに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの上肢自然歴について多施設研究を計画し実施継続中である（UMIN000046838）。

考察

神経系難病における身体リハビリテーションに特化したデータの蓄積を行うことにより新たな知見、評価の作成ができた。加えて、新薬の開発につながる身体機能評価の基盤の構築が進んだ。今後は更に整備したデータセットを用いて多数の患者を評価し、臨床データベースへのデータの蓄積を実施する。デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおいては、上肢自然歴の多施設研究でのデータの蓄積を実施する。脊髄性筋萎縮症においては、ビルトラセン、ヌシネルセン、リスジプラムなど先進的治療を行った症例の経時的データの蓄積を更に進めていく。BBT、PPTなどの疾患によらない標準的評価法を種々の神経系難病患者で疾患横断的に評価し適切な利用法を検討し、加えて、動作解析装置、表面筋電図、活動量計、加速度センサーなどを応用した定量的な評価指標の構築を図る。

研究成果 (原著論文、学会発表、政策提言)

1. 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*. 2020;47(4):479-486. doi: 10.3233/NRE-203154. 査読有り
2. 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 純一郎, 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. 査読有り
3. 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. 査読有り
4. 近藤 夕騎, 松永 彩香, 小笠原 悠, 加藤 太郎, 山本 達也, 西田 大輔, 水野 勝広. 多発性硬化症のリハビリテーション支援を目的とした現況調査—総合リハビリテーション, 50 巻・4 号, 405-411, 2022.
5. 近藤 夕騎, 望月 久, 滝澤 玲花, 吉田 純一郎, 鈴木 一平, 加藤 太郎, 板東 杏太, 西田 大輔, 水野 勝広. パーキンソン病とその関連疾患における日本語版 Characterizing Freezing of Gait questionnaire の尺度特性の検討 *理学療法ジャーナル*, 56 巻・5 号, 603-609, 2022.

6. 松永 綾香, 阿部 恭子, 鈴木 一平, 加藤 太郎, 近藤 夕騎, 望月 久, 西田 大輔, 水野 勝広. 足圧感知聴覚フィードバックを与える歩行練習によって歩容が改善したパーキンソン病1症例. ; 第4回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 2020年11月
7. 清水 功一郎, 橋出 秀清, 佐藤 徳子, 水野 勝広. デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者における Box & Block TEST、Purdue Pegboard Test と Brooke Upper Extremity Scale の関係. 第 75 回国立病院総合医学会, 2021 年 10 月
8. 花井 亜紀子, 寄本 恵輔, 有明 陽佑, 朝海 さつき, 菊川 渚, 簾田 歩, 原 静和, 青松 貞光, 塚本 忠, 水野 勝広, 高橋 祐二. 神経筋疾患患者の胃瘻造設における 協働意思決定と後悔に関する研究 -pilot study13 例から見えたこと- 第 63 回日本神経学会学術大会 東京 2022.5.20
9. 近藤 夕騎, 門根 秀樹, 鈴木 健嗣 3 次
元姿勢推定 AI 技術を用いた動画像からのパーキンソン病におけるすくみ足自動検出システムの開発 *LIFE2022 Web* 2022.8.19
10. 中山 慧悟. パーキンソン症候群患者の嚥下障害の自覚と嚥下に関わる QOL 第 18 回日本神経摂食嚥下・栄養学会学術集会東京大会 東京 2022.9.3
11. 中山 慧悟, 西田 大輔, 坂巻 拓実, 原 貴敏. 炭酸濃度がとろみ負荷時の粘度に及ぼす影響に関する検討 第 76 回国立病院総合医学会 熊本 2022.10.7
12. 近藤 夕騎, 松永 彩香, 小笠原 悠, 加藤 太郎, 山本 達也, 西田 大輔, 水野 勝広. 全国多発性硬化症患者を対象としたインターネット調査: リハビリテーション治療にかかわる問題点の把握 第 76 回国立病院総合医学会 熊本 2022.10.8

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

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
臨床研究支援部 臨床研究支援室長
石塚 量見

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 (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。

方法

以下の点を中心に検討し、NCNP が整備すべき特定領域における Academic Research Organization (ARO) としての役割、研究支援体制について提言する。

- ・ 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 ARO を含む支援組織に求めるニーズの分析

結果

NCNP では医薬品医療機器総合機構において承認審査業務を経験している臨床研究支援室の人員が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を担当しており、これまでに難病・希少疾患領域(多発性硬化症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー)の医薬品等開発支援業務(医師主導治験のプロジェクトマネジメント業務)、レジストリを用いた臨床研究の事務局業務、レギュラトリーサイエンス研究を実践している。

脳神経内科医 (ARO、CRO、製薬企業所属者含む) に向けて、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

制などについての Web アンケート調査 (対象：日本神経治療学会) を実施し、

- ・ 観察研究支援、リアルワールドデータの薬事制度化での活用などについては、非中核の ARO への支援希望が比較的高いこと
- ・ 非中核所属研究者は、必ずしも既存中核への ARO 機能のみを求めているわけではない(中核・非中核 ARO 同様の期待) こと
- ・ 中核所属の研究者も、観察研究支援、リアルワールドデータの薬事制度化での活用などについては、非中核の ARO への支援希望が比較的高いことが示唆された。

考察・結論

神経難病・希少疾患においてこれまでの実績があり専門性も高い NCNP の ARO 機能を高めることで、支援機能が充実していない非中核に所属する研究者にとっても存在意義が高まる

観察研究・リアルワールドデータの活用等の支援については、NCNP での実績があり、さらに外部に進めることは課題

以上

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）の状況を説明し、また、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。そのうちの一つの医師主導治験と患者申出療養の支援状況やその結果などを共有した。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、令和2年度に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

さらに、主任研究者らと共に、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、令和3年度からその方針を固め、令和4年度にアンケートを実施した。中核病院のAROに求める事項、非中核病院のAROに求める事項、学会に求める事項について、いくつか傾向が明らかになった。

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の体制構築支援の方法について、検討方法を模索している。

考察

名古屋大学では、治験を中心に全般的なAROを支援しているが、中核病院の要件にも規定されている、特定臨床研究の支援も重要と考え、研究者支援の体制構築を行っている。また、内部資金を活用し、実用化研究の底上げを行っている。このような、名古屋大学の事例を基に、中核病院としての臨床研究支援の状況を共有し、意見交換を行った。

主任研究者らが行ったアンケートでは、実用化支援のためのプロジェクトマネージャーや薬事などの機能は中核病院への支援を求められる傾向があることもわかった。一方、観察研究やリアルワールドデータ（RWD）の活用等にかかる支援については、必ずしも中核病院にその機能を求めているわけでもないこともわかった。令和2年度に実施した神経内科医へ、NCNPに求めることを聴取した事項でも、NCNPにレジストリデータやRWDの利活用推進も求められており、また、治験を実施する上でも、神経難病などの患者が少ない領域では、レジストリやRWDを利用できる戦略も今後重要になると思われるため、NCNPでも実績もあるレジストリやRWD等の活用支援も拡充すること

も、期待したい内容であると感じた。

また、引続き、神経領域の臨床研究支援をどのように行っていくと研究・開発が進んでいくか、議論を続けていきたいと考える。

結論

AROが支援をしながら臨床研究や開発支援をこれからも行う必要はある。各研究者から求められている事項も踏まえ、今後も、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。

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。

令和4年度は、令和3年度に検討を開始したアンケート調査を実施し、結果をまとめる。また、令和2、3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におけるNCNPとの連携を検討する。

結果

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、研究代表者とともに、調査を実施し、結果をまとめた。

また、NCNPとともに実施している特定臨床研究における課題を検討した。

考察

アンケート調査の結果から、脳神経内科医が支援組織に求める機能を明らかにすることができた。

実施中の特定臨床研究について、希少難病を対象としていることから、症例集積が進まないという課題が明らかになった。

結論

今後、アンケート結果、特定臨床研究の課題を踏まえて、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構築する必要がある。

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

成川 衛
北里大学薬学部

1. 緒言

本分担研究は、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・神経医療研究センターに求められる機能について検討することを目的とした。

2. 方法

研究3年度(令和4年度)は、日米欧における希少疾病用医薬品の指定について公開情報に基づいて改めて情報を整理し、また、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。これらに基づき、今後、国立精神・神経医療研究センターに求められる機能について考察した。

3. 結果

1) 日米欧における希少疾病用医薬品の指定制度

日米欧における希少疾病用医薬品の指定制度を表1に整理した。いずれも自国/地域内の患者数が少ないことを指定のベース

としているが、対象疾患や開発候補物質、開発コストの回収見込みなどに各国/地域で独自の条件を付している。現在(2023年3月)までの各国/地域における希少疾病用医薬品の指定件数は、日本 559 件、米国 6,432 件、欧州 1,983 件となっている。

日本で近年承認された神経難病薬の希少疾病用医薬品指定と承認申請のタイミングを表2に整理した。Phase II 前後に指定されている品目がある一方、臨床試験が終了し承認申請の直前に指定されている品目もあった。

2) 米国 NIH による取組み

米国 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 Division of Rare Diseases Research Innovation では、希少疾患に特化した研究開発の支援プログラムが提供されている。

主なプログラムを以下に示す。

● Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN)

希少疾患に対する臨床研究のネットワークであり、臨床試験への支援の提供、被験者登録やデータシェアリングなどを通じて、希少疾患に対する臨床研究を促進する。患者や患者団体との協力関係も構築されている。

● Rare Diseases Registry Program (RaDaR)

希少疾患のレジストリプログラムであり、質の高い患者レジストリを立ち上げ、維持

するためのガイドンスを作成し、提供している。

- **Genetic and Rare Diseases (GARD) Information Center**

遺伝疾患、希少疾患に関する情報センターであり、患者や医療従事者等に、希少疾患に関する情報提供が行われている。

- **Therapeutics for Rare and Neglected Diseases (TRND)**

希少疾患に対する新規治療の早期の IND (Investigational New Drug) 申請を目指して、非臨床試験をサポートする。

- **Clinical Trial Readiness for Rare Diseases, Disorders and Syndromes (CTR) Grants Program**

希少疾患に対する新規治療の臨床試験実施の障害^{*}に対応するためのデータ収集に焦点を当てた補助金を提供する。

(※ 疾患自然歴の把握、適切なバイオマーカーや臨床効果指標の選定・確立など)

3) 神経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 3 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 2 品目、多系統萎縮症 2 品目、脊髄小脳変性症 3 品目、筋ジストロフィー 5 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

日米欧における希少疾病用医薬品の指定基準については、自国/地域内の患者数の他、対象疾患や開発候補物質、開発コストの回収見込みなどに各国/地域で条件を付している。それを反映して指定件数には大きな差が見られ、特に日本における指定件数は著しく少ないことが確認された。さらに、日本で近年承認された神経難病薬において、開発がほとんど終了した時期 (承認申請直前) に指定されている品目も複数確認でき、これらは希少疾病用医薬品に提供される開発支援措置を十分に享受できていないと考えられる。今後、神経難病を含めた希少疾患に対する新規治療法の開発をさらに促進するためには、希少疾病用医薬品指定の範囲の拡大及び指定の早期化について検討する必要がある。

米国 NIH/NCATS の担当部署で提供されている希少疾患に特化した様々な研究開発の支援プログラムが確認できた。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参考となる情報である。

また、新規治療法の開発ニーズが特に高いとされる神経難病に対する医薬品等の開発状況が把握できた。

これらを踏まえて、今後、国立精神・神経医療研究センターに求められる機能として、以下の事項を提案する。

- 神経難病に対する新規治療の研究開発について、国立精神・神経医療研究センターの研究開発力の評価結果等も踏まえた疾患の選定や優先順位付け
- 対象疾患に対する新規治療の臨床研究実施に向けた取り組み
(疾患自然歴の把握、非臨床試験→臨床試験移行のサポート、バイオマーカーや臨床評価指標の検討など)
- **Academic Research Organization** 機能の充実、他機関等への支援の提供や企業との連携
(被験者登録、データシェアリングなど)
- 患者・患者団体との情報交換、協力体制の強化
- 早期に希少疾病用医薬品の指定を受け、優遇措置を享受するための開発企業や研究者への助言
- 上記に関連する活動状況の外部への積極的な公表

参考文献等

- NIH NCATS Division of Rare Diseases Research Innovation ウェブサイト

<https://ncats.nih.gov/about/center/org/drdri>

表1 日米欧での希少疾病用医薬品指定制度

	日本	米国	EU
根拠法 [施行]	医薬品医療機器法 [1993年]	Orphan Drug Act [1983年]	Regulation EC No.141 [2000年]
指定要件の概要	<ul style="list-style-type: none"> ● 国内患者5万人未満かつ ● その用途に関し特に優れた使用価値を有することとなる (医療上の必要性が高く、開発の可能性がある) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 国内患者数20万人未満あるいは ● 当該医薬品の開発・製造費用の回収ができない 	<ul style="list-style-type: none"> ● 生命を脅かす又は慢性衰弱的な疾病を対象とし、EU内患者10,000人当たり5人以下あるいは ● 生命を脅かす又は重度に衰弱的・慢性で重篤な疾病を対象とし、開発費用の回収ができず、満足する治療法がない又はあっても当該医薬品により著しい便益が提供される
市場独占期間	10年(通常の新薬は8年) [再審査期間として]	7年(通常の新薬は5年)	10年 (通常の新薬は8年(データ保護)+2年(市場保護))
経済的 措置	<ul style="list-style-type: none"> ● 審査手数料等の減額 ● 試験研究費への助成金交付 ● 試験研究費に対する税制措置 ● 薬価への加算 	<ul style="list-style-type: none"> ● 審査手数料等の減額 ● 試験研究費への助成金交付 ● 試験研究費に対する税制措置 	<ul style="list-style-type: none"> ● 審査手数料等の免除(中小企業)又は減額 ● 試験研究費への助成金交付
その他の 優遇措置	<ul style="list-style-type: none"> ● 優先的な治験相談及び審査 		<ul style="list-style-type: none"> ● プロトコル支援 ● 中央審査

表2 神経難病薬の希少疾病用医薬品指定と承認申請のタイミング

一般名	適応	希少疾病用医薬品指定	承認申請
エダラボン	ALS	2005年6月 (Ph2 後、Ph3 前)	2014年10月
レボドパ/カルビドパ	パーキンソン病症状の日内変動	2009年5月 (Ph2 前)	2015年10月
リュープロレリン	球脊髄性筋萎縮症	2006年6月 (Ph2 後、Ph3 前)	2016年12月
ヌシネルセン	乳児型脊髄性筋萎縮症	2016年11月	2016年12月
ビルトラルセン	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2019年8月	2019年9月
リスジプラム	脊髄性筋萎縮症	2019年3月 (Ph2/3 MRCT 進行中)	2020年10月

MRCT : 国際共同臨床試験

表2 神経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
	ropirinole hydrochloride	ドパミン D2 作用薬	ケイファーマ、アルフレッサファーマ	Phase II	
	GT-0001X	ADAR2 遺伝子治療	遺伝子治療研究所	Phase II	
	EPI-589	酸化還元補因子	住友ファーマ	Phase II	
	DNL-788	RIP1 キナーゼ阻害	サノフィ	Phase II	
	Bosutinib	チロシンキナーゼ阻害	医師主導治験（京都大学）	Phase II	
パーキンソン病	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	Phase III	
	GT-0002X	AADC 遺伝子治療	遺伝子治療研究所	Phase II	
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	
	MEDI-1341	α -シヌクレイン抗体	武田薬品、アストラゼネカ	Phase II	
脊髄小脳変性症	Rovatinirelin	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	
筋ジストロフィー (デュシェンヌ型)	ataluren (PTC124)	ナンセンス変異リードスルー	PTC Therapeutics	Phase III	2020年2月
	delandistrogene moxeparvovec (SRP-9991)	マイクロジストロフィン遺伝子治療	Sarepta Therapeutics、中外製薬	Phase III	2020年6月
	fordadistrogene movaparvovec	ヒトジストロフィン遺伝子治療	ファイザー	Phase III	
	Pizuglanstat	HPGDS 阻害	大鵬薬品	Phase III	

	NS-089/NCNP-02	エクソン 44 アンチセンス核酸	日本新薬、国立精神・神経医療研究センター	Phase II	
--	----------------	------------------	----------------------	----------	--

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

In intractable/rare diseases, it is said that research and development of treatment methods do not progress due to inadequate elucidation of pathological conditions and rarity of patients. This study consists of physicians and researchers, the study support personnel of the clinical research core and non-core hospitals, and experts familiar with administrative and regulatory science in addition to the study support division of the National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP). Each expert analyzed the current situations and extract issues, and the roles and study support system of the Academic Research Organization (ARO) in the area of intractable neurological diseases to be organized by NCNP was presented.

It is considered that the ARO function of NCNP is consistent with the function required as the Clinical Research Core Hospital ARO for specific areas (rare diseases and intractable neurological diseases) in Japan. However, there are still not many such cases, and therefore it is necessary to increase the number of development cases in the future. For this reason, it is necessary to focus on the support of researchers of other institutions in addition to the development by NCNP itself, taking into account the analysis of the status of development by NCNP and analysis of areas not under development in Japan conducted in this study as well as interviews with researchers and requests from web questionnaires. Since the number of supports is expected to increase in the future, the number of ARO personnel at present is not sufficient. Therefore, it is necessary to consider collaboration with other NCs and AROs and the use of outsourcing.

As future measures, we will proceed with the following while continuing the ongoing measures.

- Specific measures to increase the number of development cases (efforts to increase the number of development cases within NCNP and involvement in development cases at other facilities)
- Research support not limited to investigator-initiated clinical trials and specified

clinical research (there are high requests for the use of RWD, etc.)

- Coordination with biostatisticians and other institutional support departments in bioethics, research ethics, etc.
- Consider collaboration with other NCs and AROs and the use of outsourcing

In addition, for issues in the development of drugs, etc. in the areas of rare/intractable diseases and psychiatric disorders that NCNP should address, NCNP should not only provide the same support as other AROs, but should actively propose support and proposals from the viewpoint of regulatory science, etc. specific to the specialized area of NCNP. To this end, human resource development related to development research and regulatory science should also be promoted.

Currently, 14 centers are designated as the clinical research core hospitals, but there are no centers designated in the area of specified diseases proposed in the "Future Directions for Promotion of Clinical Research/Clinical Trials (compiled in the 2019 edition)." However, the Health Sciences Council (Clinical Research Subcommittee) reviewed the 2019 compilation. As for "promotion of utilization of real-world data" and "efforts in areas such as pediatric diseases and intractable diseases for which research and development are difficult to advance," the Health Sciences Council stated that further measures will be considered while continuing the efforts to date (materials of Clinical Research Subcommittee). These are the strengths that NCNP has implemented thus far. It is important to continue to provide research support taking advantage of the strengths of NCNP shown in this study, considering future trends.