

精神・神経疾患研究開発費（課題番号）5-9

総括研究報告書

神経難病におけるナショナルセンターによる臨床開発促進のための基盤整備と
レギュラトリーサイエンスの推進

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の、研究・治療法開発促進のために、精神・神経疾患研究開発費「神経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」（令和2～4年度、昨年度研究班）において挙げられた課題である、開発事案増加に向けての具体的な方策、医師主導治験、特定臨床研究に限らない研究支援（RWD活用含む）、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強化、他NCやAROとの連携、外部委託の活用も含めて、具体的な開発事例も踏まえて解決、また更なる推進策を提言する。

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

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

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

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 倫理相談・教育研修室

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

横井 優磨

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 教育研修部 臨床研究教育研修室

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。

・ARO 機能の現状分析とその機能拡大、外部連携の促進策の提示、実行

ARO 人員である主任研究者、分担研究者により、NCNP が主導する医師主導治験支援 (OCH、リツキサン等)、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) の実施などを行っている。これらは、AMED 研究費獲得前段階から関与し、研究費を獲得、論文文化も含めての支援である。さらに、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 (Remudy-DMD、JCAT-PRIME、精神疾患レジストリなど) の構築・利活用支援、さらに企業へのデータ提供を行ない、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支援を継続した。

品質管理、QMS に関する開発支援策の検討においては、神経難病疾患レジストリ Remudy 及び Remudy-DMD について、ePRO システム等 IT プラットフォームの採用や、QMS による体制整備、並びに QbD の構築と、それに基づく RBA の実装に基づく品質管理活動 (モニタリング、データマネジメント等) の体制整備実施の検討を開始した。

生物統計関連支援、生命倫理支援は他施設専門家とのネットワークによる情報共有継続し、医師主導治験や特定臨床研究、臨床研究のプロトコール作成や研究相談を継続した。生物統計関連において、RWD を用いる問題点として比較可能性のバイアスおよび欠測が主要な問題である、バイアスの評価およびコントロールのためには Hybrid control アプローチ (ランダム化比較試験+外部対照) の検討を始めた。

外部の臨床研究中核病院からは、外部資金獲得の取組み状況として橋渡し事業について情報共有した。また、他施設の神経内科研究者からの聞き取りより、必要な支援策を共有した。

・NCNP の研究開発力、海外開発動向調査を踏まえた注力領域の検討と研究開発の実施

小児神経科及び脳神経内科診療部と ARO が定期的に連携し、シーズ、開発案件の検討、研究費

獲得前段階からの話し合いを開始。小児神経内科からは、レジストリとバイオリソース連携、研究所と病院、外部との連携を進めること、ドラッグロス対策としての臨床研究ネットワーク、企業相談窓口や患者会との連携が重要と考えられた。脳神経内科診療部からは、NRG-ErbB4 シグナリング障害を是正する可能性があり筋萎縮性側索硬化症への開発候補としてゾニサミドに注目されており、文献検索、開発可能性の検討を開始した。

・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

当センターのパーキンソン病、脊髄小脳変性症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の身体機能評価データ、作業療法部門において DMD 以外の筋疾患データ蓄積を継続、加えて本年度から脊髄性筋萎縮症等に対するデータセット作成、蓄積を開始した。ALS については、呼吸リハビリテーションの効果を国際学会において発表した。神経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が生み出される基盤を整備している。

・専門的支援(生物統計家、生命・研究倫理等)における他施設支援部門との連携促進

昨年度研究班で構築した他施設支援部門とのネットワークを継続、情報共有を進めた。生物統計においては、レジストリを活用した臨床研究の国内外取り組み、アダプティブデザイン、リアルワールドデータを対象とした試験、欠測のある試験における解析手法の勉強会を定期開催、各医療機関事例を共有した。これら検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との意見交換を計画している。

・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 (RS) 分野の動向調査

・希少・難病領域、精神疾患領域での医薬品等開発における RS として検討すべき課題の抽出と実施(外部研究資金の獲得含む)、関連人材育成

難治性・希少疾患領域における新規治療薬等の開発促進及び早期実用化に向けた国の支援策等のうち、条件付き承認制度の運用状況を調査した。また、米国における同様の制度である迅速承認

(Accelerated Approval) 制度について、これまでの運用状況及び制度見直しの状況について情報を収集した。神経系難病に対する適用事例を中心に、日米の制度比較を行う。国内で希少疾病用医薬品に指定された精神・神経領域の薬剤について、指定要件の調査も開始した。これらを踏まえて、RS 研究課題を検討する。精神科領域においても、米国既承認で日本で同一の成分が未承認のものについて、国内外開発状況、国内開発の阻害要件を検討開始した。

国内外での開発状況をふまえて、精神・神経・筋・発達障害それぞれの領域によってレギュラトリーサイエンスの観点からの課題が異なると考えられ、それぞれの領域の特徴に沿った課題設定を進める必要がある。

- 今後の研究の進め方について

NCNP 現状分析を継続しつつ、ARO 各部門における最近の開発、臨床研究の動向を踏まえて新たな取り組みを開始する。各診療部との開発シーズ探索、新たな支援案件も継続する。NCNP が行っている取り組みについては、積極的に学会発表、論文投稿を行う。

本年度の RS 分野の動向調査をもとに、NCNP が実施すべき RS 課題を抽出、科学研究費、AMED 等研究費獲得を視野に進める。

4. 研究成果刊行一覧

【論文】

1. Ueda K, Sato Y, Shimizu S, Suzuki T, Onoda A, Miura R, Go S, Mimatsu H, Kitase Y, Yamashita Y, Irie K, Tsuji M, Mishima K, Mizuno M, Takahashi Y, Dezawa M, Hayakawa M. Systemic administration of clinical-grade multilineage-differentiating stress-enduring cells ameliorates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 14958, doi: 10.1038/s41598-023-41026-3.
2. Ishizuka T, Komaki H, Asahina Y, Nakamura H, Motohashi N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Yonee C, Maruyama S, Hida E, Aoki Y: Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-089/NCNP-02 for skipping of exon 44 in patients with Duchenne muscular dystrophy. Study protocol for a phase I/II clinical trial. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2023

Jun;43(2):277-286. doi: 10.1002/npr2.12335. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37326950

3. Nabbout R, Zanello G, Baker D, Black L, Brambilla I, Buske OJ, Conklin LS, Davies EH, Julkowska D, Kim Y, Klopstock T, Nakamura H, Nielsen KG, Pariser AR, Pastor JC, Scarpa M, Smith M, Taruscio D, Groft S: Towards the international interoperability of clinical research networks for rare diseases: recommendations from the IRDiRC Task Force. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 May 9;18(1):109. doi: 10.1186/s13023-023-02650-4. PMID: 37161573
4. Sato W, Noto D, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Yamaguchi H, Kadowaki-Saga R, Kimura A, Kimura Y, Sato N, Ishizuka T, Nakamura H, Miyake S, Yamamura T: First-in-human clinical trial of the NKT cell-stimulatory glycolipid OCH in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023 Mar 23;16:17562864231162153. doi: 10.1177/17562864231162153. eCollection 2023. PMID: 36993937

【学会発表】

1. 河口大洋, 原貴敏, 中村拓也, 宮崎裕大, 萩原和樹, 安保雅博, 辻哲也, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者に対し肺容量リクルートメントトレーニング (LVRT) が呼吸機能へ与える効果発表標題、第 7 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 宮崎、2023/11
2. 寄本恵輔, 森まどか, 花井亜紀子, 有明陽佑, 宮崎裕大, 原貴敏、独歩で移動する先天性ミオパチー患者における非侵襲的人工呼吸器の移動支援について、第 77 回 国立病院総合医学会 広島、2023/10
3. 吉田 みちる, 中村治雅, 五郡直也, 小牧宏文, 竹下絵里, 山野真弓, 原貴敏、国立精神・神経医療研究センター病院の理学療法部門の役割 ～診療外業務: 治験と機能評価に着目して～、第 77 回 国立病院総合医学会 広島、2023/10
4. Taiyo Kawaguchi, Takatoshi Hara, Keisuke Yorimoto, Takuya Nakamura, Yuta Miyazaki, Kazuki Hagiwara, Michiyuki Kawakami, Tetsuya Tsuji, Relationship between Lung Volume Recruitment (LVR) and Survival in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis, The Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in

- ALS (PACTALS) Kuala Lumpur, 2023/9
5. Keisuke Yorimoto, Akiko Hanai, Taiyo Kawaguchi, Yuta Miyazaki, Takatoshi Hara, Survey of Respiratory Care in Different Care Environments for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis、The Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS)2023 Kuala Lumpur, 2023/9
 6. 西田大輔, シンポジウム 6 神経筋疾患におけるリハビリテーション医学・医療の継承と革新「筋疾患のリハビリテーション医療・医学 筋ジストロフィーを中心として」, 第 7 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 宮崎, 2023/11/4
 7. 寄本 恵輔, 花井 亜紀子, 河口大洋, 宮崎 裕大, 原 貴敏, 筋萎縮性側索硬化症患者の療養環境の違いにおける呼吸ケアの実態調査, 第 5 回日本在宅医療連合学会大会, 新潟, 2023/6/24
 8. 寄本 恵輔, 森まどか, 有明陽佑, 原 貴敏, 35 歳以上の Duchenne 型筋ジストロフィー症 呼吸ケアの実態, 第 9 回日本筋学会学術集会/第 10 回筋ジストロフィー医療研究会大阪, 2023/8/18
 9. 寄本恵輔, 森まどか, 花井亜希子, 宮崎裕大, 原貴敏, 重度呼吸障害を呈した独歩可能な筋疾患患者における人工呼吸療法の移動支援の課題, 第 9 回日本筋学会学術集会/第 10 回筋ジストロフィー医療研究会, 大阪, 2023/8/8
 10. 有明陽佑, 森まどか, 岡本 智子, 原貴敏, "Lung insufflation capacity を用いて排痰補助装置の設定を行った筋萎縮性側索硬化症症例 その後 6 年の経過報告", 第 21 回日本神経理学療法学会学術大会, 横浜, 2023/9/9
 11. 寄本恵輔, 森まどか, 花井亜紀子, 有明陽佑, 宮崎裕大, 原貴敏, 独歩で移動する先天性ミオパチー患者における非侵襲的人工呼吸器の移動支援について, 第 77 回国立病院総合医学会, 広島, 2023/10/20
 12. 寄本 恵輔, 森まどか, 有明陽佑, 原 貴敏, 当センターにおける医療的ケアの自然史と呼吸ケア -30 歳以上 DMD 患者 44 例からの検討- 第 11 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会, 愛知, 2023/11
 13. 小居秀紀ほか, AMED「臨床研究中核病院以外の医療機関に対する QMS/RBA に関する教育研修」研究班活動報告～アンケート調査結果 (医療機関用) ～, 日本臨床薬理学会学術総会, 神戸, 2023/12, 口頭発表
 14. 木島かおり, 原田裕子, 石塚量見, 波多野賢二, 中村治雅, 小居秀紀, レジストリデータ利活用に向けた, データ提供業務の体制整備, 第 44 回日本臨床薬理学会学術集会, 2023/12, ポスター
 15. 原田裕子, 山本理代, 五郡直也, 高嶋佳代, 有江文栄, 中村治雅, 神経難病領域における研究への患者・市民参画 (PPI) の促進を目指したデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者家族への実態調査, 日本臨床薬理学会, 2023/12/14～16, 神戸, ポスター
 16. Taiyo Kawaguchi, Takatoshi Hara, Keisuke Yorimoto, Takuya Nakamura, Yuta Miyazaki, Kazuki Hagiwara, Michiyuki Kawakami, Tetsuya Tsuji、Relationship between Lung Volume Recruitment (LVR) and Survival in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis、The Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS) Kuala Lumpur, 2023/9 ポスター
 17. Poll A, Benett N, Chieh Chua H, Nakamura H, et. Al. TREAT-NMD global registry network: an insight into a global neuromuscular patient registry, World Muscle Society 2023, Charleston, 2-6 Oct 2023, poster
- 【講演会、一般向けシンポジウムなど】
1. 小居秀紀、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研修、独立行政法人国立病院機構 (NHO) 令和 5 年度臨床研究センター長・部長新任研修、Web セミナー形式、2023/6
 2. 横井優磨、PMDA における精神科医臨床医学担当の役割とその先、第 119 回日本精神神経学会学術総会シンポジウム 77 医薬品・医療機器のエコシステムと精神科医—本邦のレギュラトリーサイエンスに対する精神科医の役割、横浜、2023/6
 3. 中村治雅、筋疾患、希少疾患の臨床開発推進に向けて、昨今の話題と課題の解決に向けて、合同学術集会第 9 回日本筋学会学術集会/第 10 回筋ジストロフィー医療研究会、大阪、

- 2023/8/18、口頭
4. 中村治雅、患者レジストリの薬事利用について、第 27 回日本神経感染症学会、横浜、2023/10/13、口頭
5. 中村治雅、日本神経治療学会員に対する「研究開発活動に関する調査」結果のご報告、第 41 回日本神経治療学会、東京、2023/11/13、口頭

【出 願】 なし

【取 得】 なし

【図 書】

1. 野上健一郎、中村治雅、武田伸一、3.疫学研究
1)世界の DMD の疫学研究 特集デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 診療の最前線、Progress in Medicine 43(11) 1005-1010、2023/1
2. 原貴敏、日本医師会、リハビリテーションが必要となる疾患 神経筋疾患 筋疾患日本医師会雑誌 第 152 巻 特別巻 リハビリテーション診療 update、2023、S180-S181.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

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（NCNP）
トランスレーショナル・メディカルセンター
センター長
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では 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、並びに近年課題として呈示されているドラッグロスに関する対応策を念頭に課題整理を行った。

結果、考察

小児神経疾患の臨床開発を考えるうえで考慮すべき点として以下の点を抽出したうえで考察した。

1. 総論的事項

- ・単一遺伝子変異による（超）希少疾病、難治性疾患が多い
- ・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、脊髄性筋萎縮症は NCNP が得意としている疾患であるが、より多くの疾患に臨床開発が行われようとしている。
- ・近年国際共同治験に日本が参画できていない状況などの理由からドラッグロスが問題となりつつある。

2. 臨床試験を検討する際の課題

- ・疫学情報、自然歴データが不足している。
- ・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。

・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：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。

・レジストリ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。

・レジストリとバイオリソースの連携が今後重要となる。

・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 が主体的に管理する意義は大きい。

4. 独自のシーズ開発という観点での検討

・核酸医薬は基礎、臨床両面において NCNP が中心となって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。

・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。

・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。

・先進医療を進める観点で病院機能の充実も課題である。

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、そのノウハウを活かして基盤を提供できるとよい。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、次に外部研究者との連携を強化できるとよい。

ドラッグロス対策としては、我々がすでに構築している神経筋疾患を対象として臨床研究ネットワークなどを活用して他施設共同研究支援体制の構築、NCNPに企業相談窓口の設置、中央一括審査の推進策、患者会との連携策などが課題としてあげられ、次年度以降これらの課題について検討を具体的に深掘りしていく。

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

本研究では、神経変性疾患の基礎研究の成果を治療薬開発に結びつける過程における課題を抽出し、解決を図る。具体的なモデルケースを設定して、薬剤シーズ探索・POC 確立研究計画立案・医師主導治験のプロトコール作成・体制構築における課題を抽出し解決を図る。分担研究者はこれまで NNRG-ErbB4 シグナリングの機能低下が ALS の原因となり得ることを、ゲノム研究¹⁾、病理学的分析²⁾により明らかにしてきている。

方法

筋萎縮性側索硬化症(ALS)をモデルケースとして、ドラッグリポジショニング(DR)による治療薬開発を目指した研究を実践する際の課題を抽出し解決する。本研究の成果として、最終的には医師主導治験のプロトコール作成と実施体制整備を視野に入れる。

結果

R5 年度は NRG-ErbB4 シグナリング障害を是正する薬剤シーズを文献的検索・データベース探索により同定することを試みた。NRG を上昇させる薬剤・方法に関する文献を狩猟したところ、ゾニサミド及びケトン食の報告があった。ただしケトン食の ALS に対する影響は現時点で定まっておらず、シーズとしては最適ではないと考えられた。ゾニサミドと ALS との関連を検討した文献は認められなかった。

考察

本研究では NRG-ErbB4 パスウェイの活性化を来す薬剤の探索を試みたが、有望な候補物質は抽出出来なかった。DR を効率よく推進する為には、薬剤データベースとパスウェイデータベースの連携の深化とそれを活用した幅広い候補薬剤の探索が必要であると考えられた。

結論

神経系難病（脳神経内科領域）の臨床開発促進において DR は重要な役割を占める。さらなる基礎的研究による病態の解明と創薬シーズの同定、候補薬剤データベースの充実と、疾患パスウェイを軸とした検索による候補薬剤の選定、非臨床 POC の蓄積が必要である。

参考文献

- 1) Takahashi Y, et al. ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19. *Am J Hum Genet.* 2013;93(5):900-5.
- 2) Takahashi Y, et al. Altered immunoreactivity of ErbB4, a causative gene product for ALS19, in the spinal cord of patients with sporadic ALS. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology.* 2019;39(4):268-78.

神経難病の臨床開発促進に資する Regulatory grade での品質マネジメント体制の整備及び信頼性担保方法論の検討

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

神経難病の臨床開発では、対象患者数が少なく、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リアルワールドデータ（RWD）の薬事目的での利活用（治験対照群、製造販売後の長期の有効性確認と安全性監視）の議論が進んでいる。一方、早期探索的臨床試験では、医師主導治験のスキームでの治験実施が基本であるが、昨今では臨床研究法に基づく特定臨床研究の薬事目的での利活用の議論も進展してきており、より効率的かつ質の高い医師主導治験や特定臨床研究の実施が期待される。

方法

国立精神・神経医療研究センター（NCNP）の臨床開発支援の経験をもとに、既存の臨床研究中核病院や製薬企業等では研究開発が進まない神経難病において、NCNPにおけるARO（Academic Research Organization）支援部門として、他のARO所属の研究者と協力し、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、並びに生命科学・医学系研究に基づくレジストリ構築研究及びレジストリデータ利活用研究において、臨床開発促進に資するRegulatory gradeでの品質マネジメント体制の整備及び信頼性担保方法論の面から、NCNPの実績、現状の分析と今後のあるべき支援体制を検討した。具体的には、臨床開発促進に資する、DCT（Decentralized Clinical Trials；分散型臨床試験）に対応するITプラットフォームの構築、並びに、Regulatory gradeでの品質マネジメント体制（QMS（Quality Management System；品質

マネジメントシステム）の整備、QbD（Quality by Design；計画に基づいた質の確保の考え方）の構築、RBA（Risk Based Approach；リスクベースドアプローチ）の実装等を行った。

<研究計画の概要>

2023年度：

2023年4月～2024年1月：神経難病の臨床開発促進に資するRegulatory gradeでの品質マネジメント体制の整備及び信頼性担保方法論に関する現状調査及び分析

2024年2月～2024年3月：神経難病の臨床開発促進に資するRegulatory gradeでの品質マネジメント体制の整備及び信頼性担保方法論に関する課題の抽出及び改善策の検討

なお、本分担研究課題の実施においては、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とも連携して実施した。

- 1) 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料の作成に資する研究（研究開発代表者：小居秀紀）」、R4
- 2) AMED 難治性疾患実用化研究事業、「福山型先天性筋ジストロフィー患者における内服ステロイド薬の第II相治験（研究開発代表者：石垣景子（東京女子医科大学）」・研究開発分担者、R4～R6
- 3) 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、R4～R6
- 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、R3～R5

- 5) 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)」・研究開発協力者、R3~R5
- 6) 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、R5
- 7) 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、「リアルワールドデータ活用促進事業 (研究代表者: 中込和幸)」・共同研究者、R5

結果

神経難病の臨床開発促進に資する Regulatory grade での品質マネジメント体制の整備及び信頼性担保方法論に関する現状調査及び分析、並びに課題の抽出及び改善策の検討:

患者登録システム (Remudy) ・ KIBAN (基盤部分) は、DMD を中心に疫学情報、治験の実施可能性調査、被験者リクルートなどにおいて一定の成果が得られているものの、登録率や情報更新率の伸び悩みがみられる。現在の Remudy の登録システムは患者起点の形式であるが、情報の正確性を担保するために初回登録、ならびに更新ともに主治医の協力が必須であることが伸び悩みの一因と思われる。また、1. Remudy-DMD (2 階建て部分) においては、医薬品の条件付き早期承認制度に基づく、製造販売後の長期有効性・安全性情報の収集に資するレジストリとして運用しているが、参加医療機関で原資料を作成・保管し、それに基づく 2. EDC 入力によりデータを収集していることから、医療現場の原資料マネジメントやデータ入力の業務負荷が大きく、症例登録伸び悩みの一因となっている。また、モニタリングやデータマネジメント等の品質マネジメントにおいても、COVID-19 感染拡大の中で制限していた施設 3. 設モニタリングを複数医療機関 (NHO あきた病院、NHO 箱根病院、NHO 長良医療センター 4. 一、NHO 大阪刀根山医療センター、兵庫医科大学、愛媛大学、国立成育医療研究センター) で実施しているが、各研究責任者・分担者の努

力による信頼性担保が確認できているものの、実際に医療現場の業務負荷やその軽減策としてのデータ入力支援者の派遣を望む声等の課題も抽出できているし、モニタリングやデータマネジメントの担当者の業務負担も大きく人的リソースの確保も課題である。

神経難病の臨床開発推進には、例えば、疾患レジストリである Remudy ・ KIBAN (基盤部分) 及び Remudy-DMD (2 階建て部分) において、EDC と同じ Web 入力をベースとするも “eSource” の考えを採用した Web によるデータ収集システムや、医療機関を介さずに直接患者さんや介護者から患者日誌や QOL 等に関する情報を収集する ePRO システム等の IT プラットフォームの採用を検討すべきである。また、品質マネジメント体制に関しては、AMED ・ 令和 5 年度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 の概念に関する研究者及び研究支援者への教育研修に係る研究」研究班 (研究開発代表者: 小居秀紀) でも議論しているが、治験・臨床研究における QMS による体制整備、並びに、QbD の構築と、それに基づく RBA の実装に基づく質管理活動 (モニタリング、データマネジメント等) の体制整備を実施する必要がある。

- 【学会等での発表 (シンポジウム・国内)】
1. 小居秀紀ほか、AMED「臨床研究中核病院以外の医療機関に対する QMS/RBA に関する教育研修」研究班活動報告～アンケート調査結果 (医療機関用)～、日本臨床薬理学会学術総会、神戸、2023 年 12 月、口頭発表
 2. 小居秀紀ほか、AMED「臨床研究中核病院以外の医療機関に対する QMS/RBA に関する教育研修」研究班活動報告～アンケート調査結果 (研究者・研究支援者用)～、日本臨床試験学会学術集会総会、大阪、2024 年 3 月、ポスター発表
 3. 木村基、小居秀紀、支援委員会活動報告. 第 5 回レジストリフォーラム、2024 年 2 月、東京
 4. 小居秀紀、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

支援者への教育研修、独立行政法人国立病院機構（NHO）令和5年度臨床研究センター長・部長新任研修、Webセミナー形式、2023年6月

5. 小居秀紀、臨床研究・治験の品質マネジメント～AMED研究班（QMS教育）の活動を中心に～、精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床開発推進の基盤整備」研究班会議、2023年12月

考察

神経難病の臨床開発促進に資するITプラットフォーム構築及びRegulatory gradeでの品質マネジメント体制整備及び信頼性担保方法論に関する課題や、抽出された課題に対する改善策の検討と、実践に向けた要件定義が必要である。

具体的には、まず、Remudy・KIBAN（基盤部分）において、“eSource”の考えを採用したWebによるデータ収集システムや、医療機関を介さずに直接患者さんや介護者から患者日誌やQOL等に関する情報を収集するePROシステムによるITプラットフォームを構築する。また、その際には、そのITプラットフォームにおけるコンピューター化システムバリデーション（CSV）への対応等のQMS体制を整備し、並行して、QbDの構築と、それに基づくRBAの実装に基づく質管理活動の体制を整備する。

結論

令和5年度の本検討課題の成果として、患者登録システム（Remudy）・KIBAN（基盤部分）、並びに、Remudy-DMD（2階建て部分）において、現状把握と課題抽出を行った。特にRemudy-DMDにおいて、医療現場の原資料マネジメントやデータ入力の業務負荷が大きいことが症例登録伸び悩みの一因となっている点は、今後の改善が必要と思われる。

今後の神経難病の臨床開発推進には、例えば、疾患レジストリであるRemudy・KIBAN（基盤部分）及びRemudy-DMD（2階建て部分）において、“eSource”の考えを採用したWebによるデータ収集システムや、直接患者さんや介護者から患者日誌やQOL等に関する情報を収集するePROシステム等のITプラットフォーム

の採用が必要と考える。

また、品質マネジメント体制に関しては、治験・臨床研究におけるQMSによる体制整備、並びに、QbDの構築と、それに基づくRBAの実装に基づく質管理活動（モニタリング、データマネジメント等）の体制整備が必要と考える。

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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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ー第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ー, 臨床評価, 50(1): 21-48, 2022.
- 8) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、「レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集(Q&A)」について、事務連絡: 令和4年9月14日.

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

国立精神・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 データマネジメント室
波多野賢二

緒言

当室はこれまで NCNP ARO のデータマネジメント (DM) 部門として、10 年余り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を担当してきた。その経験を踏まえ、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

当室で実施している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、DM 支援業務について以下の 4 件の課題を抽出し検討を行った。

1. レジストリ研究支援への対応
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

結果

1. 大規模なレジストリ研究では、多数の参加施設・被験者・長期研究期間が設定され、その間に頻回な外部データ提供が発生する。レジストリ研究への支援は、従来の単回の臨床試験への対応とは異なるアプローチが必要である。さらに薬事・製販後調査レベルの品質が担保されたデータの製薬企業等へ提供事例を経験しているが、レジストリデータの品質管理について手順の整備を手探りでやっているのが現状である。
2. 昨今の臨床試験・レジストリ研究ではデジタルデバイスや ePRO 等によるデジタルデータ収集が頻用され、従来の EDC システムのみでは対応できない事例も多くなっている。試験によっては紙 CRF によるデータ収集が残っており、多様なデータ収集への対応が課題であると考えられた。また、DM の試験データ管理に

おいても、データチェックに BI ツールやデータ可視化ツールを用いて、業務の効率化と精緻化が図っているが、従来の EDC システムとのデータ連携は十分ではなく、活用を進める上での課題であると考えられた。

3. NCNP ARO の一員として ARO 他部門と共同で対応する支援案件が増えており、PM・モニター・統計担当者等との連携が必須である。試験によっては、PM が不在である研究もあり、DM は研究者側および支援側それぞれの体制に応じて、足りないところを埋める臨機応変な対応が求められている。

4. DM 業務の量的・質的拡大に比して、室の人的・システムのリソースは限定されている。大規模な長期多施設レジストリ研究の DM 支援を安定的に実施するためには、現状のリソースの維持およびさらなる拡大が望ましいと思われる。

考察

DM 部門が発足し 10 年ほどの間に、リアルワールドデータ活用やデジタルデータ収集、BI ツールによるデータ分析など、DM 業務を取り巻く環境は大きく変化し、試験データ収集管理が効率化した。DM はそのような新しい環境に適応し業務の見直しを不断に行っていく必要があると思われる。

NCNP ARO 部門では、の PM・モニター・DM・統計家および症例登録の各部門が密接に協調して支援を実施している特徴がある。DM は試験ごとに異なる研究者側の実施体制および ARO の支援体制に応じて、各関係者をつなぐ役割を果たすことが多く、データ管理だけではない試験実施に関わる広い見地での対応が求められていると考えられた。

結論

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、研究支援における本部門の果たしてきた役割を再整理した。それを踏まえて、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・問題点を抽出し、本部門の望ましい将来像とそれに向けて必要な課題を考察した。

神経系難病の臨床開発促進のため生物統計における開発支援体制の構築

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
大庭 真梨

緒言

神経系難病の臨床開発促進のためには、適切な研究デザインが必要であり、デザインとしては、対象者の選択・追跡、測定可能な指標を用いた変化の測定、適切な比較対照が重要な論点である。希少疾患に対して、少数例を対象とした研究デザインや外部データ利活用、ベイズ流の解析手法が複数提案されているが、本邦の神経系難病では実績が十分でなく、どのように適用するか、具体的なオペレーション、各プロセスの妥当性、統計学的利益と限界、医薬品開発に資する情報となるかどうかは十分に議論・共有されていない。本研究班では、以前の研究班において構成した生物統計専門家からなる検討委員会において、事例検討や新規手法の情報共有を重ね、現状や問題点をまとめ、さらにそのまとめに関して提言や支援体制の構築を試みる。

方法

前班で構築したナショナルセンターおよび大学病院の生物統計家からなるネットワーク内で、希少疾患の臨床試験デザインについて、引き続き経験の共有やディスカッションを行った。

ビッグデータを扱う統計手法に関する継続的な勉強会、外部データを利活用する統計手法の専門家による講演会および臨床研究者らを含めた情報交換会を開催した。

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の委嘱、独立した統計チームとしての研究への参画の可能性を検討した。

結果

本年度は、新規性の高い臨床試験の統計的デザインに関する研究や、統計解析方法論について勉強会を定期的に開催した。

ネットワーク内での効果安全性評価委員の

委嘱は相互に継続した（東京大学病院、国立がん研究センター、国立精神・神経医療研究センター）。

がん領域でリアルワールドデータ (RWD) の臨床開発利活用に取り組む研究者の講演・ディスカッションを通じ、RWD を用いる問題点として比較可能性のバイアスおよび欠測が主要な問題であることが確認された。また、バイアスの評価およびコントロールのためには Hybrid control アプローチ（ランダム化比較試験＋外部対照）を採用することが今後主流となると再確認された。

考察・結論

外部対照の利用については以前から議論されてきたが、ICH-E8(R1)にも存在が明記され、レジストリを有する神経系疾患での活用が期待される。

一方、承認申請にたえる外部対照をえるためには、統計解析だけでなく、RWD データベースの選択、解析を伴わない内容の精査（重要な背景因子とエンドポイントの有無、妥当性）、対象者の選定、データベースの管理等々、多くの専門家が前向き研究と異なる作業をする必要がある。今年度の講演会を通じ、研究者、データマネージャ、レジストリ所有者、プロジェクトマネージャ等様々な専門家と事前に認識を共有できたことは有用であった。

また、解析計画の事前規定、そのための統計的シミュレーション、外部データセット作成、中間解析など、生物統計専門家内でも複数の立場とディスカッショングループが必要であることから、本班で構築、維持しているグループの研鑽を維持、拡充することも重要であると考えられた。

神経系難病の臨床開発促進のための生命倫理 支援における他施設支援部門との連携促進

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
有江 文栄

緒言

神経難病の領域における臨床研究・治験の推進のためには、研究支援体制を整えることが不可欠であるが、研究倫理の支援については、研究を適正に促進するために重要な役割をもつが、支援体制について検討されはじめつつあるが、提言等は公表されていない。そこで本分担研究では、神経難病の研究領域の生命倫理の課題、倫理支援の取り組みや体制に関する現状の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、共通のニーズについて調査を行った。更に、他施設支援部と連携を促進するために情報交換を行ったので、その経過を報告する。

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

(1) 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】 2023 年度 臨床研究相談窓口
65 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。

- ① IC 等の手続きについて
- ② データの二次利用、第三者提供について
- ③ 他機関との試料・情報の授受に関する手続き

(2) 他の研究機関の研究倫理の支援や倫理審査に携わっている担当者との連携

現在、名古屋大学医学部附属病院と岐阜大学医学部附属病院の研究倫理担当者と意見交換を行っているが、神経難病に特化した相談や倫理審査を行っているわけではなく、神経難病に特有の倫理問題については、相談事例は殆どないという状況であった。ただし、疾患に限らず、データの二次利用や他機関提供、特に企業に情報を提供することに関する事例が増え、倫理審査や契約の締結等に関する支援が実施されている。

その他、都内の障がい者のリハビリテーションを主に行っている医療機関の倫理担当者からは、施設として倫理相談等の対応を行っていないという状況であるという情報を得た。

考察

(1) について

情報保護法及び指針の改正により、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整備と研究者への周知が十分とは言えず、倫理的・法的課題に対応しつつ、データの利活用を推進するためには、教育・研修や倫理相談対応を通じて、継続して研究者に法規制や施設内ルールについて周知することが求められる。

また、国内外の研究機関ではデータの利活用が推進され、データベース構築系の研究が増えており、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 の方法に関する規程も整える必要があるため、施設内規程も整えつつ、国内の他の研究機関（特に共同研究を行っている機関）との共通認識の確認も必要である。

更に、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 の簡略化やオプ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今後検討する必要がある。

(2) について

現時点で意見交換を行った機関は少ないため十分な情報が得られていないが、神経難病の領域における臨床研究や治験を行っている機

関であっても、専門の医療機関でない限り、神経難病の倫理問題に特化したケースを取り扱うことは多くないと思われる。現在、まだ4機関から情報収集にとどまっているため、今後、神経難病の臨床研究や治験を多く行っている機関に焦点を当てつつ情報収集する対象機関の拡大を図る必要がある。研究倫理専門家コミュニティも活用して、実態調査を進めていく必要がある。

結論

神経難病の臨床研究や治験を多く行っている NCNP での研究倫理相談内容は多岐にわたっているが、この領域に特有の問題については同定できている状況ではないため、更に NCNP の過去の相談内容の分析を進めるとともに、他の機関との連携を拡大し、意見交換を通じて情報の収集を行うことが重要である。

希少・難病領域、精神疾患領域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
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（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、「希少・難病領域、精神疾患領域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

他の分担者と専門領域（希少疾患、神経難病、精神疾患）での医薬品等開発に検討すべき課題、関連人材育成方針、ARO 機能の現状分析、外部研究者との連携促進策について検討する。

結果

得られた課題も踏まえ、当院の研究者の研究計画について、開発戦略、薬事、プロジェクトマネジメントを実際に行い、開発支援策の適切性を検討する。

考察・結論

これまでの NCNP の実績で得た経験（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実績で得た経験）を軸に新たなプロジェクトについて開発支援策を進めることは問題なさそうである。開発支援策のノウハウが属人化してしまうことは課題と考える。

以上

希少・難病領域、精神疾患領域での医薬品等開発におけるレギュラトリーサイエンスとして検討すべき課題の抽出と実施（外部研究資金の獲得含む）、関連人材育成

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
 教育研修部 臨床研究教育研修室
 横井優磨

諸言

近年再びドラッグラグ又はドラッグロスについて、主に米国との比較で語られることが増えているが、全ての科が同じ課題を抱えているわけではなく、新薬に対する危機感や期待も科によって大きく異なる。当センターで治療対象となる患者は精神科、脳神経内科、小児神経科など多岐に渡り、その各科において近年使用可能となっている新薬の承認状況が異なることから、レギュラトリーサイエンス研究として、精神・神経領域、神経難病・希少疾患領域での重要な検討課題の洗い出しを行うにあたっては、それぞれの領域が抱えるアンメットニーズの違いについて、神経科学領域での新薬開発や承認の現況を踏まえた俯瞰的な視野を持つことが重要と考える。また、近年プログラム医療機器が、神経科学においては精神科で特に開発が盛んになっていることから、プログラム医療機器についても述べる。

方法

2020年1月1日から2024年3月31日までにFDA又はPMDAにおける神経科学領域での新薬承認情報について、FDA¹⁾及びPMDA²⁾の公表情報をもとに集計を行う。ただし、申請・承認の内容は国ごとに差異があるため、大まかに効能効果領域としてまとめるにとどめている。遺伝子治療及びプログラム医療機器についてはそれぞれ個別に公表情報について検索を行う。

結果及び考察

効能及び効果領域ごとの承認数及び日本未承認数については表1に示した。当該期間に43品目の承認が日米いずれかの当局により行われているが、2024年3月31日時点では21

品目(48.9%)が本邦未承認であった。50%以上の日本未承認薬がある領域はデュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、大うつ病性障害、失調症、産後うつ病がいずれも100%(各3/3, 2/2, 2/2, 1/1, 1/1)、多発性硬化症及び痙攣発作関係の新薬が75%(いずれも2/3)、片頭痛、アミロイドーシス、不眠症、統合失調症が50%(各4/8, 1/2, 1/2)であった。一方全身型重症筋無力症及び視神経脊髄炎スペクトラム症ではいずれの新薬も日本に導入されている。

効能効果領域	承認数	日本未承認
Migraine	8	4
gMG	4	0
AD	3	1
DMD	3	3
MS	3	2
Seizure	3	2
ALS	2	2
Amyloidosis	2	1
Insomnia	2	1
MDD	2	2
NMOSD	2	0
Schizophrenia	2	1
Ataxia	1	1
DMRV	1	0
NF1	1	0
PD	1	0
PPD	1	1
SMA	1	0
TD	1	0
Sum	43	21

表1 効能効果ごとの承認数・日本未承認数

これらの領域の特徴をさらに大まかに示すために、神経変性疾患、神経免疫疾患、その他の神経疾患・精神疾患の3つに分け、さらに希少疾病用医薬品の指定を受ける領域であるかどうかも考慮に入れることで、日本での開発が米国に遅れるかどうかの傾向を掴むことができる。すなわち、神経免疫疾患かつ希少疾病用医薬品の指定を受ける領域(gMG、NMOSD、神経関連アミロイドーシス)では米国に遅れることなく承認される割合が高いと考えられる。また同様の領域としてMSが挙げられるが、

MSで新薬の承認が少ない理由としては、日本での既承認薬が多いこと、日米で有病率に大きな差異があること、などが理由として考えられる。

神経変性疾患では、ALSは希少疾病用医薬品の対象になりうる疾患であり、日本でも米国に遅滞なく承認されることが望まれる領域である。ただし過去の本邦の承認品目の多くが日本独自の開発で行われている一方近年の米国ではかなり積極的な承認が行われているなどスタンスの違いが明確になってきている。例えばSOD-1遺伝子変異を持つALS患者に対するQuliptaは検証的試験においては統計学的有意差を示していないものの承認されている。また小規模な治験結果をもとに2022年9月に米国承認されたRelyvrioは検証的試験での検証に失敗し販売を中止することが2024年4月に伝えられた⁶⁾。このような状況では日米で承認状況に大きな差異が出やすく、また解決も難しい可能性がある。希少疾病用医薬品対象ではないアルツハイマー病では、国内未承認の1品目(Aduhelm)も米国で先行して承認されたものの販売が中止されているものであり³⁾、遅滞なく日本において承認されている領域である。

その他の神経疾患として痙攣性疾患、及び精神疾患として統合失調症、うつ病(産後うつ病を含む)においては、いずれも希少疾病用医薬品に指定される割合は低い。またこれらの領域で用いられる薬剤は低分子化合物がほとんどで、作用機序も新たな仮説に基づくものが少ない。米国で承認された医薬品が日本でも承認される割合が以前と比べてもあまり変化がなく、他領域と比較して開発意欲が高い領域とは言えない。

細胞治療や遺伝子治療などの新たな治療モデルについてはZolgensma(SMN1stimulant)が日米共に承認されているもののそれ以外に現時点で大きな差異を見出すことはできず、日本での開発を促すための方策について特段の情報が集まっていない状況である。また、日本におけるプログラム医療機器については、日本では不眠障害用アプリとして1品目が承認されているものの保険収載は執筆時点で行われておらず、市場形成が未熟な状態であるため承認情報から課題を定義すること

が困難である。一方米国の精神科プログラム医療機器を多く開発していたPears therapeuticsは2023年4月に破綻(Chapter 11)し⁴⁾、その原因の一つとして保険償還の割合が低いこと、使用者(保険者)側の理解が得られなかったことなどが原因として挙げられている⁵⁾。

以上を踏まえて、各領域について抱えている課題ごとに組み替えることで、以下のような項目にまとめることができる。

1. 企業の開発意欲の高い領域

希少疾病用医薬品になりうる神経免疫疾患や遺伝子治療、アルツハイマー病などが当てはまる。企業の開発意欲により国際共同試験が行われている。アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの観点からは特に大きな課題は見当たらない。日本が国際共同試験に適切に参加できるように、専門医による治療体制、治験実施体制を充実させていくことが肝要である。

2. 日本独自開発になりやすい希少疾病領域

ALS、MS、DMDなどは希少疾病用医薬品になりうる疾患ではあるものの、日本または米国でそれぞれ開発するケースが多い領域である。アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの課題が最も多く認められる領域と考えられる領域であるが、その課題は疾患ごとの状況により大きく異なることが考えられる。ALSでは当局ごとの承認スタンスの違いが窺われ、MSでは疾患の国内外差が開発に大きな影響を与えている。プログラム医療機器についてもそもそもその市場の成熟度の低さ及び支払い者並びに実臨床の理解の低さを考えると国際共同試験が各国での開発を促すものとなることは考えにくい。この領域においては、国内でのエビデンスが不十分なものになりがちであることから、アカデミアは専門診療体制や治験体制を整備しつつ、規制当局や開発者、患者団体等と協力し、到達可能な現実的目標を探していくことが重要と考える。

3. その他の領域

精神科領域を含むその他の領域では、希少疾病用医薬品に該当しないことなどを踏まえると、規制当局と協力して上記のような現実的目標を設定することの難易度が高くなり、開発者やアカデミア側の治験体制整備の重要性が今後さらに高まるものと考えられる。その際に国内

での治験開発が盛んであればあるほど体制整備が進むものと考えられるため、鶏と卵の議論になる可能性がある。

結論

神経・精神領域だけで見ても、それぞれの疾患ごとにレギュラトリーサイエンスの観点からの課題の種類や重みが大きく異なる。そのため当センターにおいて、あるいはレギュラトリーサイエンスの観点において課題を解決していくためには、開発品目及びその対象となる疾患ごとにその重要性を評価した上で、可能な限り多くのカウンターパートとの交渉を行うことが重要と考える。

参考文献

- 1) Novel drug approvals for 2020-2024:
<https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2024>,
<https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2023>,
<https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2022>,
<https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2021>,
<https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2020>
- 2) 医療用医薬品 情報検索:
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 3) <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>
- 4) <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1835567/000183556723000020/peartherapeuticsfilesforch.htm>
- 5) <https://www.sanamed.jp/2023/07/4216.html>
- 6) <https://www.amylyx.com/news/amyl-lyx-pharmaceuticals-announces-formal-intention-to-remove-relyvrior/albrioatm-from-the-market-provides-updates-on-access-to-therapy-pipeline-corporate-restructuring-and-strategy>
- 7) <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-topline-results-tofersen-phase-3-study-and-its>

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基盤構築

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
西田 大輔
宮崎 裕大

緒言

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指す。

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昨年度より開始した。

結果

2023年末までの時点で、前述の5疾患以外の希少難病を含めて、理学療法部門では237件、作業療法部門では723件、言語聴覚部門では、129件の症例を登録した（重複含む）。これらのデータを用いて、ALSに対する肺容量リクルートメント（LVR）の実施は、LVRを必要と

しなかった呼吸障害のないALS症例と比較して、生命予後に差がなかったことを報告した（論文執筆中）。また、SMAに対するヌシネルセンの投与とリハビリテーションの効果について、身体機能評価面より評価し、Hammersmith Functional Motor Scale-Expandedの点数の変化が平均25点→27点であったことがわかった（国際学会発表予定）。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、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開始している（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を得る可能性が示唆される。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とともに、各評価の最小変化量（Minimal clinically important difference: MCID）なども計測したい。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開始した。脊髄性筋萎縮症においては、ビルトラセン、リスジプラムにおける効果も検討したい。また動作解析装置、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） 学会発表

1. 河口大洋,原貴敏,中村拓也,宮崎裕大,萩原和樹,安保雅博,辻哲也、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に対し肺容量リクルートメントトレーニング（LVRT）が呼吸機能へ与える効果発表標題、第7回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 宮崎、2023/11
2. 寄本恵輔,森まどか,花井亜紀子,有明陽佑,宮崎裕大,原貴敏、独歩で移動する先天性ミオパチー患者における非侵襲的人工呼吸器の移動支援について、第77回国立病院総合医学会 広島、2023/10

2. 吉田 みちる,中村治雅,五郡直也,小牧
宏文,竹下絵里,山野真弓,原貴敏、国立精神・神
経医療研究センター病院の理学療法部門の役
割 ～診療外業務：治験と機能評価に着目して
～、第 77 回 国立病院総合医学会 広島、
2023/10

4. Taiyo Kawaguchi,, Takatoshi Hara,
Keisuke Yorimoto, Takuya Nakamura, Yuta
Miyazaki, Kazuki Hagiwara, Michiyuki
Kawakami, Tetsuya Tsuji, Relationship
between Lung Volume Recruitment (LVR)
and Survival in Patients with Amyotrophic
Lateral Sclerosis, The Pan-Asian
Consortium for Treatment and Research in
ALS (PACTALS) Kuala Lumpur, 2023/9

5. Keisuke Yorimoto,Akiko Hanai,Taiyo
Kawaguchi,Yuta Miyazaki,Takatoshi Hara,
Survey of Respiratory Care in Different Care
Environments for Patients with
Amyotrophic Lateral Sclerosis、The Pan-
Asian Consortium for Treatment and
Research in ALS (PACTALS)2023 Kuala
Lumpur、2023/9

6. 西田大輔 シンポジウム 6 神経筋疾患に
おけるリハビリテーション医学・医療の継承と
革新 「筋疾患のリハビリテーション医療・医
学 筋ジストロフィーを中心として」第7回日
本リハビリテーション医学会秋季学術集会
宮崎 2023.11.4

7. 寄本 恵輔,花井 亜紀子, 河口大洋,宮崎 裕
大,原 貴敏 筋萎縮性側索硬化症患者の
療養環境の違いにおける呼吸ケアの実態調査
第 5 回日本在宅医療連合学会大会 新潟
2023.6.24

8. 寄本 恵輔,森まどか,有明陽佑,原 貴敏 35
歳以上の Duchenne 型筋ジストロフィー症 呼
吸ケアの実態 第 9 回日本筋学会学術集会/
第 10 回筋ジストロフィー医療研究会大阪
2023.8.18

9. 寄本恵輔,森まどか,花井亜希子,宮崎裕大,原
貴敏 重度呼吸障害を呈した独歩可能な筋
疾患患者における人工呼吸療法の移動支援の
課題 第 9 回日本筋学会学術集会/第 10 回
筋ジストロフィー医療研究会大阪 2023.8.18

10. 有明陽佑, 森まどか,岡本 智子,原貴敏
"Lung insufflation capacity を用いて排痰補
助装置の設定を行った筋萎縮性側索硬化症症

例 その後 6 年の経過報告" 第 21 回日本神経
理学療法学会学術大会 横浜 2023.9.9

11. 寄本恵輔,森まどか,花井亜紀子,有明陽佑,
宮崎裕大,原貴敏 独歩で移動する先天性ミオ
パチー患者における非侵襲的人工呼吸器の移
動支援について 第 77 回国立病院総合医学会
広島 2023.10.20

12. 寄本 恵輔, 森まどか, 有明陽佑, 原 貴敏
当センターにおける医療的ケアの自然史と呼
吸ケア -30 歳以上 DMD 患者 44 例からの検討
- 第 11 回日本難病医療ネットワーク学会学術
集会 愛知

神経難病における臨床開発促進のためのナショナルセンターとの連携の推進とレギュラトリーサイエンスの推進

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である。国立精神・神経医療研究センター（以下、NCNP）は、神経系難病領域を中心に研究基盤、支援体制を充実させ、難治性・希少性疾患領域における臨床研究・治験の推進を進めている。臨床研究中核病院である名古屋大学での取組み等を共有することで、今後のNCNPでの研究基盤、支援体制の提言を行うものである。

方法

難治性・希少性疾患における研究・治療法開発促進のために、精神・神経疾患研究開発費「神経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」（令和2～4年度）において挙げられた課題について、具体的な開発事例も踏まえて、課題の解決策や更なる推進策をNCNPの研究者らと、議論し、提言につなげるため、以下の点を中心に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、議論を行う。

- ・ARO機能の現状分析とその機能拡大、外部連携の促進策の提示、実行
 - ・希少・難病領域、精神疾患領域での医薬品等開発におけるレギュラトリーサイエンスとして検討すべき課題の抽出と実施（外部研究資金の獲得含む）、関連人材育成
- なお、提示する事例は、主に医師主導治験、特定臨床研究に対するものである。

結果

名古屋大学は、平成28年1月に臨床研究中核病院として、承認され、これまでいくつ

かの医師主導治験の支援を実施してきた。神経難病である慢性炎症性脱髄性多発神経炎や新生児低酸素性虚血性脳症に対する医師主導治験も立ち上げ、完遂している。令和5年度も神経難病にかかる医師主導治験を計画しており、令和6年度の研究費が獲得できたため、治験届の提出ができ次第、準備の状況や生じた課題について、可能な範囲で情報共有を行う予定である。

また、昨年度までNCNPの研究者らと、精神・神経疾患研究開発費「神経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」（令和2～4年度）においてNCNPの取り組むべき支援方策、研究基盤のあり方について調査、検討してきた。令和5年度は、研究推進に向けた外部資金獲得の取組み状況として、橋渡し研究プログラムについて、共有した。シーズパッケージ戦略の内容、橋渡し研究支援機関による支援や選考の方法について、情報共有を行った。

また、臨床研究計画策定までの取組みや関連人材育成の取組みとして、令和3年度日本医療研究開発機構（AMED）研究開発推進ネットワーク事業「研究計画立案早期からのインタラクティブな多職種協調による高品質の臨床研究計画作成支援体制の構築」で進めてきた多職種によるプロトコル作成（支援）業務標準化にかかる成果物であるプロセス分担表と標準業務手順書について、説明し、情報共有した。

考察

名古屋大学は橋渡し支援機関として、名古屋大学以外の他施設の研究支援も行っている。研究開発を進めるためには、研究費獲得が必要であり、NCNPも活用可能な一つの方策である橋渡し研究プログラムを紹介した。また、質の高い臨床研究・臨床試験を行うためには、臨床試験計画の作成が重要であり、Quality by design (QbD)の観点を盛り込み研究計画を練る必要がある。「研究計画立案早期からのインタラクティブな多職種協調による高品質の臨床研究計画作成支援体制の構築」で進めてきた多職種によるプロトコル作成（支援）業務標準化にかかる成果物の

考え方は多くの介入研究にも応用可能である。当該事業を踏まえ、令和4年及び令和5年に中核病院以外の病院でも使用可能な汎用性のある実施計画書作成の業務フローがAMED研究開発推進ネットワーク事業の「臨床研究中核病院以外のAROにおける多職種の視点による高品質の臨床研究計画作成支援体制の構築」及び「QbDの概念が導入された業務フローの活用による多職種連携の研究計画支援体制・方法の汎用化に向けた検討」で提案されているため、これらも参考にすることも一つの方策になるかもしれないと考える。

今後も、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、研究者と共に研究資金を獲得しながら、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。

神経難病における臨床開発促進のためのナショナルセンターとの連携の推進とレギュラトリーサイエンスの推進

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

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 Academic Research Organization（以下、ARO）の支援組織の人員として、以下の点を中心に検討する。

- ・神経難病領域の支援における ARO 機能の現状分析とその機能拡大、外部連携の促進策の提示、実行
- ・希少・難病領域、精神疾患領域での医薬品等開発におけるレギュラトリーサイエンス (RS) として検討すべき課題の抽出と実施 (外部研究資金の獲得含む)、関連人材育成の検討

非中核病院において、神経難病領域の臨床研究・治験をより推進するためには、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) を含む外部機関と連携することが必須である。本研究では、外部機関の非中核病院として、岐阜大学医学部附属病院の先端医療・臨床研究推進センターにおける神経難病領域の支援に関する ARO 機能の現状分析を再度行うことにより、機能を拡大すること、NCNP を中心とした外部組織との連携を促進することを目的とする。

また、レギュラトリーサイエンス (RS) 研究として、精神・神経領域、神経難病・希少疾患領域での重要な検討課題の洗い出すことも目的とする。

NCNP と非中核病院の連携が促進されること、RS 研究の促進により、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

ARO の現状分析として、岐阜大学医学部附属病院の脳神経内科医を中心に、ARO 機能で充実すべき内容を調査する。

希少・難病領域、精神疾患領域における医薬品等開発における RS として検討すべき課題の抽出として、希少疾病用医薬品の指定に関する現状を調査する。

結果

岐阜大学医学部附属病院の脳神経内科医を対象に意見聴取を行った。その結果、希少・難病を対象とした臨床研究において、症例集積のサポート体制等が必要との意見があった。また、研究費の獲得、モニタリングの実施のサポートを求める意見も出た。

希少疾病用医薬品の指定に関する現状の調査として、指定時の状況（医療上の必要性、開発の可能性等）に関する情報を収集した。

考察

脳神経内科医を対象とした調査の結果から、臨床研究における必要とする支援内容を明らかにすることができた。

希少疾病用医薬品の指定時の状況を情報収集することにより、日本の指定制度の現状をまとめることができた。

希少疾病用医薬品の指定制度について、さらに掘り下げて、問題点等を検討する必要があると考えている。

結論

今後、調査結果を踏まえて、神経系難病領域の臨床研究の支援について、NCNP を含む中核病院と非中核病院における具体的な連携体制を検討する必要がある。

希少疾病用医薬品の指定制度について、さらに掘り下げて、問題点等を検討する必要があると考えている。

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

北里研究所
北里大学薬学部 臨床医学
成川 衛

緒言

本分担研究は、神経系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て、レギュラトリーサイエンス分野に着目した国内及び海外の動向及び研究支援策等の情報を収集・整理し、今後、国立精神・神経医療研究センターに求められる機能や人材育成のあり方等について検討することを目的とした。

方法

難治性・希少疾患領域における新規治療薬等の開発促進及び早期実用化に向けた国の施策のうち、条件付き承認制度について、これまでの運用状況を調査した。また、米国における類似の制度である迅速承認（Accelerated Approval）制度のもとで承認された神経系難病に対する医薬品の状況を整理し、日本の制度や状況と対比することにより、今後の我が国の制度のあり方や国立精神・神経医療研究センターの役割等について考察した。

結果

1) 日本及び米国における医薬品の条件付き承認制度の枠組み

日米の医薬品の条件付き承認制度の概要を表1に整理した。

日本の条件付き承認制度は、2017年に従来の運用が「条件付き早期承認制度」として行政通知として文書化されたことに始まり、2019年（令和元年）医薬品医療機器等法改正により「条件付き承認制度」として法制化された。対象とされるのは希少疾病用医薬品など「医療上特にその必要性が高いと認められる医薬品」であり、それに対する「検証的臨床試験の実施が困難であるとき又はその実施に相当の時間を要すると判断されるとき」と規定されている。

米国の迅速承認制度は、重篤又は生命を脅かす疾患に対する有望な治療を迅速に承認することを目的に1992年に導入されたものであり、「臨床上の有益性を合理的に確からしく予測できる代替エンドポイント」の結果に基づいて承認するとされているのが特徴である。迅速承認を取得した企業は、当該薬剤の臨床上の有益性を検証するための市販後臨床試験の実施が求められ、それが確認されると通常承認に移行する。

2) 日本及び米国における医薬品の条件付き承認制度の運用状況

日本における条件付き承認制度に基づく承認事例はこれまでに5件あり、内訳は抗悪性腫瘍薬が4件、遺伝性筋疾患治療薬が1件である。いずれも上述の法制化以前に承認されたものである。（表2）

米国における迅速承認制度に基づく承認事例は約300件あり、抗悪性腫瘍薬が全体の約7割、感染症薬が2割弱を占める。本制度に基づいて承認された神経系難病に対する医薬品を表3に整理した。

考察・結論

日米での条件付き承認制度の枠組みについては、日本では「検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要すること」が適用条件とされている一方、市販後における有効性の検証の必要性について明確な言及がないこと、米国では代替エンドポイントの結果に基づいて承認することが強調されていることが特徴として挙げられる。なお、米国では、迅速承認制度のより適切な運用に向けた議論が進んでおり、今後の動向をフォローしていく必要がある。

米国では、迅速承認制度に基づく承認事例が多数確認され、その積極的な運用が把握できた。一方で、医薬品の薬効領域別では抗悪性腫瘍薬及び感染症薬が多くを占め、神経系難病に対する医薬品への適用事例は多くはなかった。そもそも本領域における有望な開発候補薬が出現しなかったことが理由と考えられるが、本領域での臨床試験で利用可能な「臨床上の有益性を合理的に確からしく予測できる代替エンドポイント」が少ないこともその背景にあるものと

推察する。

神経系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の促進及び患者への早期の提供を図っていく上で、条件付き承認制度の活用は現実的な対応と考えられる。今後、同制度をより積極的に適用し、また、その持続可能性を高めていくためには、(1)開発候補薬の臨床上の有益性を一定程度確からしく予測できる評価指標(代替エンドポイント)の検討・確立、(2)当該医薬品が条件付きで承認され市販された後に、その有効性・安全性を検証するための体制及びシステムの開発・確立が必要と考える。

今後、これらの事項に関する米国及び欧州の具体的な状況を調査していくこととしたい。併せて、神経系難病等に対する新規治療薬の早期臨床試験で使用可能な評価指標の探索・開発、患者レジストリの構築・維持整備を含めた市販後における医薬品の有効性・安全性を積極的に検証していくためのシステムや研究体制の整備という視点から、国立精神・神経医療研究センターに求められる機能・役割について検討していくこととする。

表1 日本及び米国の条件付き承認制度の概要

	日本	米国
	条件付き承認 (医薬品医療機器等法 第14条第5項)	Accelerated Approval (21 CFR Part 314 Subpart H)
適用条件	<ul style="list-style-type: none"> ● 希少疾病用医薬品、先駆的医薬品など医療上特にその必要性が高く*、検証的臨床試験の実施が困難又は相当の時間を要する (* 重篤な疾患を対象とし、既存の治療法がない又はそれと比較して優れる) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤又は生命を脅かす疾患を対象とする ● 適切な代替エンドポイントにおいて、既存治療を上回る有益な治療効果が示される
市販後の義務など	<ul style="list-style-type: none"> ● 使用の成績に関する調査、適正使用の確保のために必要な措置等の実施 ● 承認時に指定された期間内に調査成績等を提出し、中間評価を実施 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床効果を証明する試験の実施 ● 市販後臨床試験の実施状況を定期的にFDAに報告 ● Labelingに迅速承認された医薬品である旨を記載 ● 迅速な承認取り下げ手続きの規定あり

表2 日本の条件付き承認制度の下で承認された医薬品の概要

承認日	販売名 (有効成分：製造販売企業)	効能・効果の概要	承認条件への対応
2018/9/21	ローブレナ錠 (ロルラチニブ：ファイザー)	ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌	対応済み
2018/12/21	キイトルーダ点滴静注 (ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)：MSD)	マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌など [効能追加]	対応中
2020/3/25	ビルテプソ点滴静注 (ビルトラルセン：日本新薬)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー (エクソン 53 スキッピングにより治療可能)	対応中
2020/3/25	エンハーツ点滴静注用 (トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)：第一三共)	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌	対応済み
2020/9/25	アキシャルックス点滴静注 (セツキシマブ サロタロカンナトリウム (遺伝子組換え)： 楽天メディカルジャパン)	切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌	対応中

表3 米国の迅速承認制度の下で承認された医薬品（神経系難病）の概要

販売名（成分名）	迅速承認	適応症	通常承認	迅速承認時の有効性評価指標	市販後検証的試験の有効性評価指標
LEQEMBI (lecanemab)	2023年 1月	アルツハイマー病	未	脳内アミロイドβ蓄積量	CDR-SB
ADUHELM (aducanumab)	2021年 6月	アルツハイマー病	未	脳内アミロイドβ蓄積量	CDR-SB
AMONDYS 45 (casimersen)	2021年 2月	エクソン45スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の変異が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー	未	ジストロフィン発現	6分間歩行距離
VILTEPSO (viltolarsen)	2020年 8月	エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の変異が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー	未	ジストロフィン発現	立ち上がり時間
VYONDYS 53 (golodirsen)	2019年 12月	エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の変異が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー	未	ジストロフィン発現	6分間歩行距離
EXONDYS 51 (eteplirsen)	2016年 9月	エクソン51スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の変異が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー	未	ジストロフィン発現	ノース・スター歩行能力評価
NORTHERA (droxidopa)	2014年 2月	原発性自律神経障害（パーキンソン病など）、ドパミンβ水酸化酵素欠損症、非糖尿病性自律性ニューロパチーによる症候性神経原性起立性低血圧症患者の起立性めまい、立ちくらみ	未	起立性低血圧症状評価	起立性低血圧症状評価
TYSABRI (natalizumab)	2004年 11月	多発性硬化症（再発型）	2006年 6月	年間再発率（1年間）	年間再発率（2年間）
BETASERON (interferon beta-1b)	1993年 7月	多発性硬化症（再発完解型）	2003年 3月	年間増悪率	総合障害度スケール（4-6年間）

Establishment of Infrastructure and Promotion of Regulatory Science for Accelerating Clinical Development by the National Center for Neurological Intractable Disorders

**Harumasa Nakamura, M.D. Ph.D.
Department of Clinical Research Support,
Clinical Research & Education Promotion Division, National Center Hospital**

Objectives

In order to promote the research and development (R&D) of treatments for intractable and rare neurological diseases, we aim to address the challenges identified in the previous research project, "Establishment of Research Infrastructure by the National Center to Promote Clinical Development of Neurological Diseases" (FY2020-2022, Last Year's Research Group). We will propose concrete measures to increase the number of development projects, support physician-initiated clinical trials, and provide research support clinical studies including the use of Real-World Data. Additionally, we will focus on strengthening cooperation with support departments at other facilities, such as biostatisticians and experts in bioethics and research ethics, as well as enhancing collaboration with other NCs and AROs, including the use of external outsourcing. Our goal is to solve these issues with concrete development cases and further promote strategies.

Analysis of the Academic Research Organisation Functions and Promotion of External Collaboration

ARO researchers supported physician-initiated and multi-center clinical trials, securing funding and helping publication. ARO also built and utilized real-world data (RWD) platforms for regulatory use, providing data to companies and supporting various research types. Quality management support included adopting IT platforms for registries and developing QMS, QbD, and RBA-based activities. Biostatistics and bioethics support involved information sharing, protocol development, and addressing RWD biases through hybrid control approaches with other institutes. They also shared external funding efforts and necessary support measures with other clinical research hospitals.

Research Development Strength of NCNP and Focus Areas Based on Overseas Development Trends

The department of Pediatric neurology and neurology regularly collaborated with ARO, discussing seeds and development projects and starting conversations from the funding stage. It is emphasized advancing registries and biorepository cooperation, strengthening links between research institutes and hospitals, and external collaborations, and highlighted the solution of drug loss by importance of clinical research networks, corporate consultation services, and patient association collaborations. The department of neurology focused on zonisamide as a potential treatment for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) by correcting NRG-ErbB4 signaling impairment, starting literature searches and feasibility studies for development.

Standardization of Physical Function Evaluation for Promoting Clinical Development of Neurological Diseases

NCNP continued to accumulate data of physical function evaluation for Parkinson's disease, spinocerebellar degeneration, Duchenne muscular dystrophy (DMD), and ALS. Additionally,

from this fiscal year, they began creating and accumulating datasets for conditions such as spinal muscular atrophy. They are establishing a foundation for generating new insights through the accumulation of data specialized in physical rehabilitation for neurological diseases.

Promotion of collaboration with Support Departments at Other Facilities in Specialized Support

The network with support departments continued, advancing information sharing. Biostatistics study sessions covered clinical research initiatives and analysis methods for trials with missing data. Plans included exchanging opinions with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA).

Trends in Administrative and Regulatory Science (RS) for Promoting Clinical Research and Trials in Intractable and Rare Disease Areas

The conditional approval system and the US accelerated approval system are discussed and compared for neurological diseases. In addition, the requirements for orphan drug designation and barriers to domestic development of substances approved in the US but not in Japan were discussed. Regulatory science issues varied from field to field, so each issue needed to be addressed.

Future Research Directions

NCNP will continue analyzing its current state and initiate new efforts based on recent development trends in each ARO department. They will explore new support projects, actively present at conferences, and submit papers. Based on this year's RS trend survey, they will identify and address RS issues, aiming to secure research funds such as scientific research grants and AMED.