



実施中のバイオテクノロジー

希少疾患医薬品開発の 成功率を高めるための 4つの方法

*With Heart*TM

parexel[®]
BIOTECH

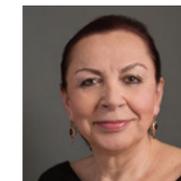
世界の全人口の3.5%～5.9%にあたる3億人が現在、希少疾患に罹っています。

現在、7000種類以上の希少疾患が確認されており、その71.9%が遺伝性です。そのうち治療法のある希少疾患は、約5%だけです。開発は複雑で、特有の課題があります。例えば、希少疾患のほぼ70%は小児に限定して発症するため、多くの希少疾患の患者さんは子供です。また、どの疾患も患者さんの数は非常に限られており、患者さんは地理的にも分散していることが多いため、患者さんの確保と、グローバルな運用能力を持った開発パートナーを選択することが重要です。

Parexel BiotechはこのeBookで、希少疾患医薬品開発の成功率を最大化するための洞察を共有し、最も重要な次の4つの課題についての展望を示します。

- 臨床試験における現場の負担を軽減し、臨床スタッフの経験を向上させる
 - 小児臨床試験が患者さんと家族にとって倫理的で、実施可能なものであるようにする
 - 自然史研究とリアルワールドエビデンスにより、迅速かつ強力で上市する
 - 希少疾病（オーファン）用医薬品適応における過去の成功と失敗から学ぶ
- これらの記事が皆様のお役に立つことを願っています。

Ubavka DeNoble



Ubavka DeNoble, M.D.

シニアバイスプレジデント兼シニアメディカルオフィサー
Parexel Biotech

インサイト

高品質な自然史研究は、希少疾患医薬品開発のための戦略的資源である	4
小児の希少疾患の臨床試験を実施するための倫理的および実践的な考慮事項	7
患者さん中心の希少疾患臨床試験を実行するには？施設中心の在り方	9
過去から学び、より多くの希少疾患医薬品を創薬する	12
寄稿者	16



高品質な自然史研究は、 希少疾患医薬品開発のた めの戦略的資源である

DAVID BROWN

David Brown、疫学部門バイスプレジデント兼グローバル責任者

自然史研究、疫学研究、観察研究、疾病登録、非介入研究、リアルワールドエビデンス(RWE)研究など、呼び方はさまざまですが、これらの用語は同じものを表しています。つまり、現在治療を受けている疾病の人口統計と病気の発症から回復または死亡までの経過の研究です。希少疾患の医薬品開発者は、高品質な自然史研究データにアクセスすることで、より優れた戦略的な意思決定を行い、より効率的な開発方針を示し、より優れた製品を患者さんに届けることができるようになります。



希少疾患の場合、高品質な自然史研究は、全体的な開発戦略に大きな影響を与える可能性があります。なぜなら、多くの希少疾患の正確な経過については、ほとんど分かっていないからです。しかし、企業は自然史研究のデザインと実施方法を決定する際、データの品質、時間、費用のバランスを考える必要があります。主に3つの種類に分類されます（表1）：

1. 医学文献検索、キーオピニオンリーダー(KOL)へのインタビューによる補足
2. Kaiser Permanenteの統合された医療提供ネットワークのデータなど、二次データセットの後ろ向き分析
3. 施設への関与、患者さんの登録と長期的なフォローアップ、科学的な意義を問う質問をして、回答を集めるといった前向き研究

前向きRWE研究の力

企業が希少疾患に作用する生物学的活性を持つ化合物を特定したら、すぐに自然史研究を計画すべき時期です。希少疾患にとって、前臨床研究や第1相試験と同様に、自然史データの収集は不可欠です。自然史データは単に役立つ情報というだけでなく、効率的な開発の出発点なのです。臨床プログラムと並行して試験を行うことで、自然史データは重要な開発の意思決定の情報となり得ます。FDAの2019年の希少疾患の自然史研究についてのガイダンス草稿では、FDAの審査官がベストプラクティスを例示しています。

前向きな継続研究では、患者さんの人口統計、疾病の経過、現在の標準治療(SOC)についての最も詳細かつ最高品質データを得ることができます。その結果として、これらが価値ある投資となり得ます（表1）。質の高い、後ろ向きデータ研究は、前向き研究を実施できない企業にとって次善の策です。

自然史研究で集められたRWEは、臨床試験が成功する可能性を高めるこ

とができます。近年は、二次データベースの品質と標準化が向上しており、今後も情報技術の発展によって進歩を続けるでしょう。例えば、EUでは、EMAがData Analysis Real World Interrogation Network（データ解析とリアルワールド照合ネットワーク）(DARWIN EU)を立ち上げ、「疾病、人口集団、医薬品の使用と効果」についてリアルワールドデータを収集するデータベースにアクセスできるようになりました。このようなツールによって、希少疾患を治療する医師はデータを公開し、共同研究を促進することができます。

聖杯：外部対照群

希少疾患および超希少疾患、特に急速に進行する小児疾患では、同時プラセボ群やSOC群を登録するのは非倫理的、非現実的、かつ時期尚早であることがしばしばあります。しかし、試験依頼者が少数の患者さんを対象にした単群試験を実施した場合、規制当局は薬剤のベネフィット・リスクプロファイルを推定するための比較対象がありません。

外部対照群(ECA)は自然史データから構築可能です。しかし、異なるデータベースを組み合わせ、臨床試験における多数の共変動について患者さんと1対1で一致させることは困難な場合があります。品質を保証するための1つの方法は、観察的研究の疫学的原則をECA試験デザイン、方法、運用に適用し、潜在的なバイアスを体系的に評価し、解決することです。

さらに良い方法は、ECAとして機能する高品質の前向き自然史研究をデザインし、規制当局や医療技術評価(HTA)機関が有効性を評価するために使用できるデータを提供することです。これにより、臨床試験ではプラセボ対照治療群に割り当てられることなく、すべての患者さんが積極的な治療を受けることができるため、患者さんにとって明白な利点があります。

「自然史データは単に役立つ情報というだけでなく、効率的な開発の出発点になります」

迅速かつ強力で上市を得る

堅牢な自然史研究によって、希少疾患新薬を必要とする患者さんに早く届けられる可能性があります。満たされていないニーズと医療の負担がより定量化されるため、それらの新製品が保険償還を受けられる可能性が高くなります。

表1. 希少疾患の自然史についてのRWEを集める主な3種類の方法

手法	利点	欠点	利用可能性
医学文献検索 ¹ とKOLインタビュー	<ul style="list-style-type: none"> 最も安価 迅速 希少疾患について、一般的に知られている公開データを得る 有病率、発生率、罹患期間、全生存率の概算を提供する可能性がある KOLの特定と関係構築 	<ul style="list-style-type: none"> 希少疾患や超希少疾患についての査読レビュー済みデータが少ない KOLはごく僅かな患者を診断および治療した可能性がある 現在のSOCを解明できない可能性がある 出版された雑誌記事が古い可能性がある 患者データにアクセスできない、または欠落しているデータを集められない 	<ul style="list-style-type: none"> プロトコルデザインの情報を与える 市場予測に役立つ KOLを特定する
後ろ向きデータベース解析 ²	<ul style="list-style-type: none"> 前向き研究より低コスト 迅速 文献レビューよりも詳細なデータ調査が可能 希少疾患人口集団の数や地域を定量化する 異なる医療システムでの現在のSOCと患者ケアパスについての情報を提供する可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> データベースごとにアクセス料金の支払いが必要 十分な患者データを収集するために、多くのデータベースにアクセスが必要になる可能性がある 質の高いデータソースと低いデータソースを区別するために、深い疫学的な専門知識が必要 欠陥のあるデータソースは解釈不能または誤解を招く可能性がある データのコーディングや用語は資料ごとに異なることがあり、解釈可能性を狭める可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> プロトコルデザインの情報を与える 市場予測に役立つ 患者ケアパスの概要
前向きな施設ベース(または患者直接の)コホート研究 ³	<ul style="list-style-type: none"> 高品質かつ解釈可能データが得られる 地域別の現在のSOCデータを収集する 対象となる希少疾患の人口統計を正確に定量化する 潜在的なバイオマーカーとエンドポイント/代理エンドポイントの特定 患者さんおよび介護者に関連するPROとQOLスケールの特定 患者支援団体と協力する 将来の臨床試験のための関係構築 	<ul style="list-style-type: none"> 文献レビューやデータベース解析よりも高コスト 完了までに長い時間(疾病によっては数か月～年単位)を要する 厳格な試験のデザインと実施に専門知識が要求される 最大限に活用するためには、開発の初期に開始する必要がある 	<ul style="list-style-type: none"> プロトコルデザインの最適化 市場規模と部分母集団を正確に予測する 保険償還を得るための地域のSOCと医療負担データを収集する 治験責任医師および施設との準備および協力 PAGとの連携による患者募集の迅速化 臨床試験の外部対照群として機能 市販後の要件の履行を支援

¹ 査読済みおよび査読なし文献を含む

² 電子カルテ(EHR)を使った統合医療提供ネットワーク、国または疾病の登録、保険請求データベース、集団検診など

³ 前向きなNH研究は、完全な観察(非介入)でも、最小介入(診断、処置、患者報告アウトカムを追加)でも可能です。これらは横断的(脳卒中などの急性医療事象の時間的スナップショット)または長期的(事前に指定した期間、患者を追跡し、疾患の進行を追跡する)ことも可能です。



小児の希少疾患の臨床試験を実施するための倫理的および実践的な考慮事項

Shipra Patel, M.D.

小児科グローバル責任者

Mateo*が希少小児がんの1つであるランゲルハンス細胞組織球症(LCH)と診断された時、彼の母親は長い時間をかけてインターネットで情報を集めました。Mateoの担当医はこの病気を聞いたことも、この疾患の患者さんを診たこともありませんでした。母親は病気によって生じる日々の問題や合併症に対処しながら、医学雑誌の専門用語を読み解き、希少疾患患者のグループメンバーと連絡を取り、臨床試験の仕組みを学び、何度も施設を訪れ、手続きのある臨床試験に対応しました。これは多くの両親や介護者が直面する現実です。

この母親の体験は、希少疾患の臨床研究が他の治療分野と異なるといかに異なるかを浮き彫りにしています。希少疾患の70%が小児で発症するため、臨床試験は多くの場合、子供とその家族の生活を中心に展開されます。臨床試験の設計者は、患者さんや介護者のすでに困難な生活に不必要な負担をかけることなく、プロトコル特有の活動を追加しなければなりません。また、地理的に分散している人々に対応する必要があります。そこで、Parexelの小児科グローバル責任者であるShipra Patel医師に、倫理的かつ実施可能な小児向けの希少疾患臨床試験をデザインする方法を尋ねました。

*個人情報保護のため、患者名は変えてあります。

小児希少疾患の臨床試験の特徴

有効な治療薬や治療法のない多くの希少疾患にとって、臨床試験の治療は、子供の生活の質を向上させる方法を探している両親に対して、唯一の希望となるものかもしれません。その結果、希少疾患の子供を持つ家族は、頻繁に患者団体と深くかかわり、最新の臨床試験や医薬品開発状況を詳細に追跡しています。彼らは長距離を移動し、子供や広範な希少疾患グループに恩恵をもたらすかもしれない臨床試験に懸命になって参加しています。

インフォームドコンセントの過程では、治験責任医師はご家族の期待や誤った理解を敏感に管理しながら、潜在的なリスク、利点、研究手順について説明する必要があります。教育的であり、明確性や透明性のある臨床試験の資料によって、現実的な期待を実感することができます。

「臨床試験の設計者は、設計の合理化と最適化に追加の時間をかけ、解釈可能な安全性と有効性データを集めるのに最低限必要な程度まで、データ収集と施設訪問をできるだけ減らす必要があります」

子供を対象とした希少疾患の臨床試験を倫理的に設計および実施するには

第一に臨床試験は、小児希少疾患患者および家族を中心とすることが必須です。希少疾患を患う子供と家族には、臨床プロトコルの負担を増やすことはできません。臨床試験の設計者は、設計の合理化と最適化に時間をかけ、解釈可能な安全性と有効性データを得るために必要最低限にまで、データ収集と施設訪問を減らす必要があります。

第二に患者さんやご家族の負担を減らすために、臨床試験は細部や微妙な相違に配慮する必要があります。例えば、採血は負担の少ない行為のように思われますが、特に一部の希少皮膚疾患の子供には苦痛を与え、トラウマとなることがあります。プロトコルには、必要な採血のみを含めるべきです。臨床試験の設計者は、必要な臨床試験データの測定および評価が適切なものになるよう、プロトコルを修正することができます。

業界で広く患者中心主義が重視されてい

るにもかかわらず、負担の大きな臨床試験は依然として大きな問題です。最近行われたParexel-CISCRPの調査では、子供が臨床試験に参加した親の59%が、臨床試験は日常生活に「非常に支障がある」または「ある程度支障がある」と回答しました。彼らは施設への移動、検査、治療の期間、健康アンケート、診断検査が負担が大きいと答えています。

小児希少疾患分野における倫理的な臨床試験の実施にあたり、プロトコルの厳格な最適化、研究対象疾患特有の身体的、精神的、感情的負担への配慮、臨床研究の目的と限界についての透明性、そして思いやりが必要です。

新しい技術や分散型試験の手法により、小児希少疾患の臨床試験をより倫理的なものにすることは可能なのか？

eConsent（電子的同意取得）、アプリ、モバイル機器、オンライン診療などの新しい技術は、小児希少疾患の臨床試験に対する可能性を大きくします。例えば、eConsentは複雑な状況にある両親や介護者（遠く離れて暮らしている離婚した夫婦、移動困難な保護者の祖父母など）が臨床試験に同意することを可能にする有効なツールです。試験依頼者はビデオや双方向マルチメディアで情報を提示することで、臨床試験の要件を説明しやすくなります。しかし、EUのデータ



保護法など、国ごとに規制は異なるため、国境を越えて遠隔技術が使えないこともあります。

規制当局、施設内審査委員会、倫理委員会が認めた優良な設計のアプリは、若い患者さんを多く引きつけ、維持することができます。臨床試験にゲームのような要素を加えることで、遵守性を高め、患者さんおよび介護者に記録をつけやすくさせます。しかし、そのためには信頼できるインターネットアクセスが必要であり、患者さんはそれを実行する端末を所有する/受け取る必要があります、技術的なサポートが必要になることもあるでしょう。

オンライン診療は家族の移動の負担を減らし、保護者の欠勤日数や子供の学校欠席を減らすことができます。オンライン診療によって、直接来院するのと同じ信頼や信用を構築できるのであれば、効果的でしょう。また、患者さんの傍に訪問

看護ネットワークがあることは、臨床試験の遵守を確保し、データ品質を守るために重要です。

「インフォームドコンセントの過程では、治験責任医師は家族の期待や誤った理解を敏感に管理しながら、潜在的なリスク、利点、研究手順について説明する必要があります」

患者中心の希少疾患臨床試験を実行するには？施設中心の在り方

Agnieszka Gackowska

施設ソリューションのグローバル責任者

Lisa Bjornestad

施設ソリューションの南北アメリカ地域責任者

患者中心と施設中心は密接に関連しています。病院、診療所、専用の研究施設が臨床試験に参加する患者募集の最前線です。施設の負担を緩和し、臨床スタッフの経験を高めることに取り組む開発企業は、より成功率の高い臨床試験を実施することができます。ほとんどの施設は、希少疾患臨床試験に多くの患者さんを登録するわけではなく、いまだに顕著な物流や経営上の負担を負っています。彼らは投資の見返りを求めて参加するわけではありません。彼らの動機は利他的であることが多く、唯一の治療選択肢となるかもしれない治験薬を提供すること、または認知度を高め、情報共有のため現場で発表して患者さんを助けたいというものです。

Parexelが臨床試験を実施するために提携している500以上の研究機関、および医療機関の世界的ネットワークである施設連携プログラムの2人の専門家が、施設中心の臨床試験を実施するためのベストプラクティスを示しました。

Parexelは2013年から、プロジェクト提供を成功させるための提携と、施設にとって共同研究しやすい企業となるための施設連携プログラムの下で、最も経験豊富な多分野治療研究機関および医療機関との長期的な戦略関係を構築しています。現在、500カ所以上の提携機関があり、世界中に2万名以上の治験責任医師がいます。施設との提携は、臨床試験プロセスに詳しい、Parexelの専任の施設連携マネージャー(SAM)が積極的に管理しています。彼らは提携機関から指定された単一窓口(SPOC)と密接に協力して、提携機関の治験責任医師が実施するすべてのプロジェクトで、プロトコルの評価、施設立ち上げ活動、患者募集戦略を支援しています。

プロトコルデザインでどのような課題があるか？

希少疾患では、医師、施設スタッフ、患者さん、家族間の関係は密接で、コミュニケーションは直接的であり、病気の診断や治療は協力して行われます。例えば、希少疾患の患者さんを担当する医師は、常に1人か2人だけの希少疾患患者を担当することが多いため、患者さんの名前や家族状況を知っている可能性が高いです。対照的に糖尿病の専門医は、多数の患者さんを担当することが多いかもしれません。

結果として、希少疾患の臨床試験に参加する施設を評価する際は、サイクル時間や過去の登録率といった標準的なパフォーマンス指標には頼りません。その代わりに、施設スタッフの専門知識を把握し、患者さんとの関係を評価したり、プロトコル設計や戦略について意見を聞くために、彼らと早めに関わりをもつように努めています。もし施設側が、その試験薬や研究が患者さんにとって有益ではない、または負担が大きすぎると考えた場合には、参加する可能性が低くなります。弊社はプロトコルが完成する前に、施設スタッフや患者さんと共に、臨床試験の負担を減らす方法を探ります。

施設や研究機関を研究パートナーとして扱う

施設中心のアプローチでは、スタッフからの意見を引き出し、可能な限り迅速かつ効果的に彼らの懸念に対処し、行動を起こす必要があります。例えば、Parexel Biotechでは、多くのデジタル機器、先進のリスクベースの監視システム、プラットフォームを使用しています。私たちは施設のスタッフがこれらの新しい技術やシステムを当然のように歓迎するとは考えていません。

新しい試験方法、医療機器、遠隔ツールを採用する前に、施設提携プログラムを通じて、協力関係にある研究提携先と話し合いを行います。また、施設の専門家会議、看護師諮問委員会（コラムを参照）、施設および患者諮問グループと協議します。

例えば、新型コロナウイルス感染症の流行時には、米国やヨーロッパの施設および患者アドバイザーと会い、臨床試験における患者さんの安全性と治療の継続という2つの課題を克服するために議論をしました。患者さんと施設側は、ロックダウンによる医師との接触の減少、施設リソースの制約、治験薬の出荷と配布の遅延など、新型コロナウイルス感染症に関連した懸念を共有しました。アドバイザーの意見は治療分野によって様々であり、がん、糖尿病、呼吸器疾患、希少疾患の治験では、患者さんや医療提供者の優先度は異なっていました。これらのすべての情報を集めることで、各コミュニティに適した試験を上手に実施することができたのです。パートナーとして研究施設と協力し、これらの変更を利用することで、進行中の臨床試験を完了し、全員がパンデミックを乗り切ることができました。

10 | 患者さん中心の希少疾患臨床試験を実行するには？施設中心の在り方



臨床試験への患者アクセスを増やすためのハブ施設の構築

希少疾患臨床試験の多くは、新規に診断された未治療患者の登録を目的としています。ほとんどの希少疾患は、アンメットニーズであり、これらの患者さんにとって臨床試験が唯一の治療選択肢となることが少なくありません。しかし、多くの医師は、めったに遭遇することのない疾患の臨床試験や、新しい治療法について知りません。

医師、開業医、専門医が診断時点で患者さんに臨床試験への参加を勧めたとしたらどうでしょう。その場合、治験責任医師は、紹介プログラムやネットワークを通じて、より多くの適格な希少疾患の患者さんをより早く募集することができます。これを実現するには、卓越した研究施設や希少疾患センターだけでなく、より多くの医師や看護師が現在行われている臨床試験について知り、患者さんへの治療選択肢として日常的に提供する必要があります。

Parexelは、患者組織の代表、医療研究の専門家、従業員、ボランティアを集めて、希少疾患リソースセンターを1カ所の施設で設立しました。弊社の施設連携チームは、「旗艦施設」を中心とした特別な施設ネットワークに取り組み、研究者と（患者さんを診療し、スクリーニング活動および分散型医療に参加できる）医師を結び付けています。

施設関係のマネージャーの役割の強化

臨床試験には複雑な物流や運用上の課題があり、常に解決しなければならない問題が存在します。臨床試験を管理する必要のある試験依頼者やCROは、不確定要素に対処し、ソリューションを見つけることのできる有能な関係マネージャーを必要としています。プロジェクトレベルではなく、施設レベルで活動する専任の知識豊富なスタッフは、すべてのアクティブな臨床試験をレビューし、試験開始を早め、登録の課題や懸念を話し合い、問題解決を行うことができます。また彼らは、新しい臨床試験に関する最新情報を提供することも可能です。

例えば、分散型臨床試験(DCT)では、遠隔モニタリング、リモート診療、リアルワールドデータへのアクセスなど、新しい方法論が必要です。施設関係マネージャーは、DCT技術の導入と活用を支援し、研究機関や施設ネットワークのために技術サポートを手配することができます。この役割には、臨床試験に関する幅広い知識、戦略的思考、関係構築、顧客サービス志向など、多様なスキルが要求されます。

施設に焦点を当てることで、医師や看護師が治験のプロセスをより簡単に行えるようになります。その結果、患者さんの体験は向上し、コンプライアンスが高まり、臨床試験のプロセスはより効率的かつ効果的なものになります。

「希少疾患の臨床試験に参加する施設を評価する際は、サイクル時間や過去の登録率という標準的なパフォーマンス指標には頼りません」

臨床試験看護師の知識と洞察力を活用する

看護師および治験コーディネーターは、臨床試験患者のニーズ、優先度、課題を最も直接的に把握できる立場にあります。しかし、看護師やコーディネーターは、通常は自分たちが実施する臨床試験の設計プロセスには加わりません。Parexelはこのモデルを変えるために、経験豊富な70名の治験看護師と臨床試験コーディネーターで構成される看護師諮問委員会を設立することを決定しました。

Parexelでは施設連携プログラムに参加する施設から、がん、希少疾患、循環器分野など複数の治療分野の5年から30年以上の臨床研究経験を持つ看護師を招きました。委員会の臨床試験看護師アドバイザーは、次の必要な3点を求めています。

1. 多言語化された日誌や質問表
2. シンプルな募集ツール
3. 試験進捗についての改善されたコミュニケーション

私たちはプロトコル作成プロセスの早い段階で、施設とコミュニケーションを取り、彼らがより施設や患者中心の研究にするための変更を提案できるようにすることを学びました。優れたプロトコルは、患者登録の障害を減らし、患者さんと施設の負担を軽減し、始めから正しいことを行うことで、プロトコルの変更を少なくすることができます。

過去から学び、より多くの希少疾患医薬品を創薬する

Lucas Kempf, M.D.

規制担当バイスプレジデント

希少疾患の治療法開発を加速するためには、規制当局、患者支援組織、業界が協力し、開発者が希少疾病（オーファン）用医薬品適応における過去の成功例と失敗例から学ぶことができるような、結束力のある強化された枠組みを構築する必要があります。FDAの新薬局で希少疾患プログラムの責任者を務めていたLucas Kempf氏は、これまでに数十件もの希少疾患の薬事申請を監督しており、試験依頼者によくある失敗を繰り返さないための助言を行なっています。



2020年、初めて新薬および生物製剤承認の半数以上(55%)がオーファン指定となりました(表2)。近年、この数字は上昇傾向にあります。National Organization for Rare Disorders(希少疾患の全米組織:NORD)が委託した最近の研究によると、1983年から2020年7月までの間に、FDAは599件のオーファン製品を承認しました。

このような成功にもかかわらず、数千もの希少疾患が有効な治療法のないまま残されています。2006年から2015年間の臨床開発の成功率を分析した結果、第1相臨床試験を開始した希少疾患治療薬の約75%が、上市に至りませんでした。ここでは、過去の経験から成功確率を高めることに役立つ、5つの教訓を紹介します。

▶▶▶ 新規バイオマーカーの実証

2020年にFDAから承認されたオーファンドラッグと生物製剤の78%(25/32)が、標的治療薬でした(表2)。バイオマーカーを使用して標的治療薬を開発および提供することは有効であり、最近の研究では、バイオマーカーを使用した臨床試験は、そうでないものと比べて、成功率が2倍高いことが分かっています。しかし、希少疾患の場合、患者さんのスクリーニングや診断、病気の進行の予測、治療への応答の測定に適格なバイオマーカーが存在しないということが多いのが実状です。

もし、開発企業が有用な(または有用な可能性のある)しかし不適格なバイオマーカーを特定した場合、バイオマーカー戦略を考案し、その論拠とデータを規制当局とテストする必要があります。FDAは新規バイオマーカーをエンドポイントやサロゲートとして使用することに積極的であり、EMAも初期からバイオマーカーの適格性に関して科学的助言を行なっています。

希少疾患の治療薬に取り組んでいる企業のために、シニア規制担当職員から指導を受けることが可能になってきています。特に製品が画期的治療薬の指定を受けた場合、2020年には67%(22/33)がFDAからオーファン医薬品の承認を受けました。FDAのバイオマーカー適格性プログラムは有用ですが、これは長い時間軸のプロジェクトに適しており、規制当局との1対1の交渉がより迅速に行うことができます。

規制当局と開発企業の目標は、リスクを減らし、合理的な開発を導き、規制当局の承認を支援し、保険者、処方元、患者さんに価値を示すことのできる、カスタマイズされた科学的根拠に基づいた合意に到達することです。バイオマーカーの有用性に関しては、専門家の合意があれば、適切な科学と適切にデザインされた研究データを使用して、不適格なバイオマーカーを検討することを規制当局に説得することもできます。FDAは十分に実証されている限り、新規のアプローチを行うリーダーシップを発揮する企業に期待しています。そのため規制当局による主導を待つ必要はありません。

▶▶▶ 試験法の確認

企業がバイオマーカーを使用することを決定したら、臨床開発に最適なアッセイと技術プラットフォームを選択する必要があります。バイオマーカー試験のための技術プラットフォームは、コンパニオン診断(患者選択用)だけでなく、補完的診断(病气管理の改善、早期診断、リスクの層別化、監視用)のためにも、進化を続けています。





》》》 高品質な自然史研究のデザイン

標準治療を正しく理解することは、標準治療より優れていることを実証し、保険者を納得させるために不可欠です。HTA機関からデータを要求された後、データを入手することは難しく、費用もかかります。臨床試験の前に、自然史(NH)研究からデータを集める方がはるかに容易です。

NH試験のデータは、特にその薬剤が機構的な場合、治療から最も恩恵を受ける患者さんを正確に特定するために使用すべきです。臨床試験で測定される時点で、選択したエンドポイントでベネフィットを示す可能性が最も高い患者さんのみを登録することにより、製品候補の継続/中止をより迅速に決定できます。FDAは10年にわたって、希少疾患のNDAとBLAを最適以下のNH研究でレビューした後、2019年の[希少疾患の自然史研究についてのガイダンス草稿](#)を作成しました。規制当局は品質に大きな問題のあるNH研究のデータを信頼できず、ガイダンス草稿ではこの問題を回避するためのロードマップを提供しています。

》》》 IND申請前相談を活用する

従来の第1相から第3相への臨床試験は、NDA申請までの時間を短縮できるシームレスで柔軟な第1/2相デザインに取って代わろうとしています。圧縮された開発では、早期の計画と情報収集の役割が高まります。例えば、FDAとのIND申請前相談は、初めてのヒトを対象とする臨床試験を開始するために軽視できないものです。これは、希少疾患医薬品の開発計画を改善するよう疑問点を投げかけ、質の高い回答を得るという重要な機会となっています。

「FDAとのIND申請前相談は、初めてのヒトを対象とする臨床試験を開始するために軽視できないものです。疑問点を投げかけて、質の高い回答を得るという重要な機会となっています」

規制当局はアッセイ技術を個別に評価するため、アッセイなしが望ましい選択肢です。アッセイは必ず規制当局が認める品質である必要があり、途中で研究ベースのテストから市販のアッセイに切り替えることによって問題が発生することがあります。例えば、ある企業は最近、研究ベースのバイオマーカー試験を使用した臨床プログラムを開始しましたが、試験の進行途中で、新たに利用可能になった市販のアッセイを使い始めました。その結果、初期の研究では研究用アッセイを使用し、後半の研究では市販のアッセイを使用することで、データが混在しました。この企業は2つのアッセイが同等に機能することを証明するために、ブリッジング試験を実施しなくてはなりませんでした。

信頼性を検証することなく、エンドポイントの変化を測定するために、診断テストを活用することは避けてください。例えば、新生児は必ずウィルソン病のスクリーニングを受けています。この稀な遺伝子疾患は銅が蓄積し、精神障害、行動障害、目や肝臓の病気を引き起こします。ウィルソン病（およびその他の銅代謝障害）の診断に使用されるアッセイは、銅の定量的なレベルを確実に測定するようには設計されておらず、感度や特異性についての試験は行われていません。これらのテストのいくつかを使用して、臨床試験で活性を測定している企業は、開発中にアッセイを再検証する必要があります。

FDAは質の高いIND申請前相談が、希少疾患にとってどれくらい重要であるかを認識し、それをより効率的かつ生産的にするための方法について**ガイドンス文書の草稿**を作成しました。この取り組みは、希少疾患について承認されたNDAおよびBLAからのIND申請前相談議事録の組織内レビューによって、促進されました。「勝者のみ」の分析では、企業が提出したIND申請前の書類は、バイオマーカーの検証に何が必要で、臨床試験で何が実行可能であり、どのように試験を促進するかなどの問題において、適切な科学的アドバイスや明確性を収集するには、一般的に不十分であるとの結論が出されました。優れたIND申請前相談は、より良い科学的な助言と短い審査時間につながります。IND申請前相談の書類を準備する際に細心の注意を払うことで、規制当局とのやり取りから最大の成果が得られます。

患者さんを専門家の協力者に

多くの場合、希少疾患の患者さんは、その疾患の病状についての真の専門家であり、文献検索やKOLインタビューでは得られない情報を提供できることがあります。これらの疾患では、KOLでもわずか数名の患者さんしか診たことがないこともあります。試験依頼者は、患者さんや介護者と直接会うことで、臨床的に何が重要であるかや、臨床試験のデザインを実行可能にするることについての情報を得ることができるかもしれません。

「希少疾患の患者さんは、その疾患の病状についての真の専門家であり、文献検索やKOLからは得られない情報を提供できることがあります」

表2. 2020年、FDAのオーファン承認数

FDAの新薬・生物製剤の承認の**55% (32/58)**がオーファン指定¹

33件の適応症で承認された32件の新薬と生物製剤²

44% (14/32) が小規模企業、41%が大企業、5%が中堅企業による開発³

52% (17/33) がガン、24% (8)が遺伝子疾患、12% (4)が感染症、9% (3)が自己免疫疾患、3% (1)が代謝/内分泌疾患

78% (25/32)が標的治療薬

82% (27/33) が優先審査、67% (22)が画期的治療法、39% (13)が迅速承認、39% (13)がファストトラック指定を受けた

21% (7/33)が希少疾患優先審査バウチャーを受けた

¹ 2020年、医薬品評価研究センター(CDER)は53件の新規医薬品承認の内31件(58%)をオーファン指定製品と承認し、生物製剤評価研究センター(CBER)は、5件の新規生物製剤の内1件(20%)をオーファン製品として承認しました。したがって、新薬と生物製剤の55% (32/58)がオーファン指定を受けていることになります。

² 31件のCDER承認と1件のCBER承認 (CAR T細胞療法Tecartus) を含む。1件の医薬品Gavretoは2種類のオーファン指定がんに対して承認。

³ 小規模企業の定義は承認時に従業員数500名以下、中企業は500-2,000名、大企業は2,001名以上の従業員数です。2020年、32件のオーファン医薬品の内、14件(44%)が小企業が開発、5件(15%)が中企業、13件(41%)が大企業が開発しました。

寄稿者



Lisa Bjornestad

ディレクター、サイトソリューション
米国地域責任者

Parexel

[Lisaの連絡先 >](#)



David Brown

バイスプレジデント兼グローバル責任
者、疫学およびリアルワールド科学

Parexel

[Davidの連絡先 >](#)



Agnieszka Gackowska

サイトソリューション
グローバル責任者

Parexel

[Agnieszkaの連絡先 >](#)



Lucas Kempf, M.D.

薬事規制バイスプレジデント

Parexel

[Lucasの連絡先 >](#)



Shipra Patel, M.D.

小児科グローバル責任者

Parexel

[Shipraの連絡先 >](#)

積極的に

臨床と規制戦略を統合し、医薬品開発 工程のすべてを合理化する

急速に発展するバイオテクノロジー環境に対応するためには、開発上の課題を事前に予測し、それに適応するための専門知識が必要です。Parexel Biotechは開発目標をすべての段階で達成するために必要な経験とガイダンスを提供します。どのようなプロジェクトであっても、Parexel Biotechは、最初から完全に統合された適応可能な提供モデルによって、患者さんを優先します。そこからチームは、臨床開発のすべての決定事項、タッチポイント、マイルストーンを段階ごとに説明し、必要としている患者さんに、研究室から迅速に届けるという最も重要なエンドポイントの達成を支援します。

バイオテクノロジーを止めないために必要な柔軟性と適応性を手に入れましょう。 >

*With Heart*TM