



# New Medicines, Novel Insights: Advancing Rare Disease Development

- 新しい医療、  
革新的インサイト：  
希少疾患用医薬品  
開発の推進

# 目次



評価項目の選択	4
治験実施施設の管理	7
革新的な治験デザイン	8
規制戦略	11
市場アクセス	14



## 希少疾患用医薬品の上市の迅速化

希少疾患の新たな治療法は、数千人の患者さんとその家族に希望を与えています。希少疾患用医薬品の上市の迅速化は、すべてのバイオ医薬品企業、そして Parexel の目標です。しかし、患者さんと介護者の視点から病気を十分に理解して初めて、薬の開発プロセスにおける迅速化や効率化に価値が生まれます。この報告書では、患者さんの治療経過に関連する多くのプロセスの中で、企業が患者中心主義を最大限取り入れるためのベストプラクティスを共有します。

もちろん言うのは簡単ですが、実践するのは簡単ではありません。医薬品開発の分野で患者中心主義という概念が登場してから 10 年以上経過しましたが、サービスを利用する消費者に焦点を当てた製品開発という観点から言えば、製薬業界は他のセクターに大きく遅れをとっています。

なぜ多くの企業は、治験デザインと評価項目を選択する前に、患者さんとのエンゲージメントを効果的に高めることができないのでしょうか？ 1 つの理由は、複数のステークホルダーが異なる（場合によっては対立する）優先順位を持っているためです。希少疾患を理解し、その進行過程を把握するには、時間と資金が必要です。その一方で、多くの企業が患者さんとのコミュニケーションを困難と感じており、直接的な協力により法的な問題や倫理的な問題が生じる可能性を懸念しています。

個々のステークホルダーは、たとえ幼い子供であっても、患者さんの生活の質が向上した徴候を認識することができます。しかし、集団として生活の質が向上したことを示す方法を知りません。また、企業の商業的な医薬品製造には技術基準への準拠が不可欠であるのに対し、医薬品が患者さんのニーズに必ずしも対処していないことはあまり問題となりません。これらの理由から、開発の最も初期の段階から患者さんを中心に据えて考えることは、現実に即した意味を持ちます。

## 》》》 評価項目の選択

希少疾患および超希少疾患の医薬品開発における最も困難な側面の1つは、臨床的ベネフィットを確立するための適切な評価項目を選択することです。関連性があり、感度の高い有効性評価項目を決定するための出発点は、疾患の病因と医薬品の正確な作用機序 (MOA) を理解することです。ただし、希少疾患や超希少疾患の場合、その疾病の自然経過についてあまり知られておらず、治験薬の作用機序が完全に解明されていないことが多いです。多くの場合、患者さんを見つけることが困難であるため、治療効果を適切に測定するための治験の検出力を確保することが難しくなります。しかし、Parexel は意思決定を導くための5つのベストプラクティスを特定しました。



単に関連性がある、または便利な評価項目ではなく、最適な評価項目を追求する。使用可能な評価項目が多数ある場合、治験依頼者はどの評価項目が臨床的かつ統計的に最も意味があり、患者さんにとって最も意味があるかについて不確かであることが多いです。そのため、弊社は集学的アプローチを推奨しています。例として、主要なオピニオンリーダーへのインタビュー、公開されている文献のレビュー、同様の適応症で承認された医薬品の相談資料の分析といった、疾患に関する徹底的なデューデリジェンスの実施が挙げられます。評価項目の選択は、可能な限り科学的かつデータに基づいたものであり、患者さんの優先事項を反映している必要があります。





希少疾患の患者集団を詳細に分析する。治験において検討される異なる年齢群の患者さんと疾病発現の異質性を詳細に理解してから、評価項目の選択を進める必要があります。たとえば、研究によると、[希少疾患の80%以上が遺伝性であり](#)、約50%が乳幼児と小児に影響を及ぼしています。この設定の場合、評価項目は、年齢群、遺伝子型、表現型によってカスタマイズされる必要があり、多くなります。さらに、異なる年齢群の希少疾患の患者さんは、疾患進行の段階が異なり、異なる遺伝子プロファイルのサブタイプを持っている可能性が高くなります。



規制当局と協力して、評価項目を共同開発および検証する。多くの場合、規制当局は開発者が希少疾患および超希少疾患において、評価項目を特定・検証することが困難であることを理解しています。2022年10月、FDAは[Rare Disease Endpoint Advancement \(希少疾患エンドポイントアドバンスメント\) \(RDEA\) パイロットプログラム](#)を立ち上げ、新規評価項目の開発を支援し、「これまでに医薬品の承認を支持するために使用されたことがない」評価項目を治験依頼者が使用できるようにすることを目指しています。RDEAパイロットプログラムは、アクティブな新規治験薬 (IND) の候補を持つ開発者や、希少疾患のINDプログラムにおいて新しい評価

項目の使用を希望する開発者に優れた機会を提供します。この取り組みは、治験依頼者が、規制当局、患者団体、オピニオンリーダー、およびその他のステークホルダーと協力して、新しい評価項目の開発を推進することを目指す新たな経路を構築します。



新しいバイオマーカーや評価項目を検証するための相関分析を実施する。希少疾患では、多くの評価項目 (患者報告アウトカム (PRO) など) が主観的な指標です。対照的に、バイオマーカーの評価項目は客観的な指標です。Parexelでは、バイオマーカーおよび評価項目の評価と適格性確認を行っています。たとえば、バイオマーカーと主観的な指標の間で相関分析を行うことにより、一方または両方の指標が希少疾患や一般的な疾患の稀なタイプに対する評価項目として妥当であるかどうかを評価できます。相関分析には、バイオマーカーのデータ、遺伝学、そして臨床症状を理解している、計算生物学者と統計遺伝学者が必要です。こうした分析は、バイオマーカーや評価項目の妥当性を検証する上で重要です。妥当性が検証されていないバイオマーカーを用いて治療法を開発すると、規制上の理由から失敗に終わる可能性が高くなります。



治験における複雑な遺伝子検査データを正確に解釈する。特に複数の検査機関やスタッフが関与する国際的な治験の場合、非常に多様な遺伝子プロフィールやバイオマーカーの検査結果の誤解釈により、患者さんが登録されなかったり、誤って登録されたりする可能性があります。治験依頼者が対象となる患者集団の変異プロフィールを定義した後、臨床運営チームは遺伝子検査を実施し、複雑な結果を解釈して、治験に適格性のある患者さんのみが登録されるようにする必要があります。この開発段階でよくある問題の1つは、サンプル分析に適格ではない検査機関やアッセイを選択してしまうことです。

Parexelは、多数の治験における遺伝子検査の多様な報告基準に対応してきました。これらの報告書を理解するには、専門的な知識が必要であることがわかりました。報告書は10ページ以上になることがあり、治験の選択基準に関連する直接的な言及はありません。治験実施施設のスタッフは、報告書全体を精査し、曖昧で複雑な遺伝子分析結果を持つ患者さんに確かな助言をするために、頻繁にゲノムの専門家に相談する必要があります。国際的な治験では、翻訳の問題や治験結果の統一性の欠如という、別の複雑な問題が生じることがあります。

患者集団において特定の遺伝子を持つほんの一部を対象とする治験を実施する場合、施設が選定のプロセスにおいて重要であるため、堅牢な施設トレーニングを実施することが弊社のベストプラクティスです。施設は、弊社のバイオマーカーおよびゲノム医療の専門家へのアクセスが必要になります。





## ▶▶▶ 治験実施施設の管理

当然のこととして、医薬品開発者は、施設の管理においても患者さんを最優先に考える必要があります。遺伝子治療の治験は特に複雑であり、希少疾患を持つ小児の患者集団を対象とする場合、実施可能性と厳格なデータ保護が不可欠になります。実際には、プロジェクトやデータの管理に関する問題が、臨床的な問題や患者さんに関連する問題よりも大きな課題として生じることがよくあります。多くの場合、細胞・遺伝子治療の治験実施計画書では、10回から15回の改訂が実施されるため、プロジェクトマネージャーは細部までよく注意する必要があります。また、モニタリング訪問の準備は、施設の作業負担を大幅に増加させる可能性があります。

簡単な解決策は存在しませんが、施設の状況に応じて異なるアプローチを採用できる可能性があります。たとえば、より頻繁にモニタリング訪問を実施することにより、訪問ごとのクエリ数を減少させ、作業を間隔をあけて行い、他のプロジェクトのための時間を確保することができます。

成功の鍵は、治験の看護師、医師、検査機関および製造スタッフ、プロジェクトマネージャー、データマネージャーを含む多職種のチームが、常に学習、適応、改善することです。

治験実施計画書の改訂、モニタリング訪問、データ監査を監督し、リアルタイムで問題を解決する専任のデータマネージャーが各施設に配置されていることが理想的です。

遠隔モニタリングが可能になったことは、患者さんにとって好ましい画期的な変化です。しかし、患者さんと直接接触する機会がないと、重要な臨床データが見落とされる可能性があります。患者さんのケアは、血液検査の実施やデータトレンドの分析だけではありません。対面での交流は、特に治験の初期段階において依然として価値があります。

適切なケアを提供するには良好なコミュニケーションが必要になり、この点においては多くの医薬品開発者に改善の余地があります。治験の立ち上げで慌ただしくなると、患者さんへの情報共有が疎かになってしまうことがよくあります。アジェンダより患者さんとのコミュニケーションを優先する必要があります。

## >>> 革新的な治験デザイン

この分野の治験デザインについてはどうでしょうか？多くの場合、超希少疾患においては、複雑な革新的治験デザイン (CID) が無作為化比較試験よりも実用的です。CID により、1 つ以上の疾患や患者サブグループにおける 1 つ以上の化合物に関する複数の疑問に答えることができます。事前に定められた治験実施計画書の「適応的」修正により、中間データ分析に基づき治験中に治験実施計画書を変更することが可能になります。これらの「適応」には、症例数の調整、無益性または安全性の分析結果に基づいた群の除外、または対象集団の拡充が含まれます。

CID は、効率的 (迅速に患者さんを登録)、教育的 (治療効果に関するデータをより多く提供)、倫理的 (患者さんがプラセボを投与される可能性が低い) です。また、CID はより複雑で、費用がかかり、ロジスティクス上の課題が大きくなり、運用面および分析面におけるバイアスのリスクが高くなります。

Parexel は、経験から有用な方法とそうではない方法について学びました。次の項目は、治験依頼者が CID を実施する際に役立ったベストプラクティスです。



**緊急リスクに対する基本的な基準を毎週確認する。** マスタープロトコルでは、複数の患者集団において複数の医薬品を評価します。また、バスケット試験では 1 回の試験に複数の試験が含まれます。しかし、リスクマネジメント計画は各適応症やコホートに合わせて作成する必要があります。たとえば、ある群に小児または高齢の患者さんが登録されている場合、そのコホート特有のリスクが存在します。治験を順番に実施するのではなく、複数の治験を同時に実施する複雑な治験デザインであるため、リスク審査の流れが指数関数的に複雑になります。

Parexel では、専門のプロジェクトリスク責任者が、システムベースのリスク評価および分類ツール (RACT) を使用して、初回および継続的なリスク管理活動を監督します。統合的なリスク管理と軽減プランを策定することにより、各コホートを個別に把握した上で、全体の状況を把握できます。治験全体を通して、リスク管理は設定されたスケジュールに従って進められます。リスクが発生した場合は、RACT で事前に定めた是正措置に従います。





データ収集とデータクリーニングの間隔を短縮する。適応的要素を含む治験では各段階で必要とされるデータに対する精密な計画が必要とされます。そのデータは、継続的にモニタリング、分析、クリーニングされる必要があります。こうした治験全体にわたり、治験依頼者は、治験の中止、修正、または新たな適応症や患者集団に応じた治験の拡大に関する迅速な判断を行うために、独立データモニタリング委員会 (IDMC) とのコミュニケーションを取る必要があります。

継続的なデータクリーニングには、データチームと臨床チーム間の緊密な調整が必要になります。Parexel では、最後の患者さんの評価後に、最小限のタイムラグで IDMC に中間分析を提供できるデータクリーニングの手法を採用しています。弊社のプロセスによると、データの約 3% においてのみ修正または変更が必要になります。データを継続的に分析して、新たに発生するリスクを特定・軽減し、データセットの完全性を確保するための意思決定を行います。



施設に対して包括的かつ専門的な支援を提供する。複数のコホートを含む治験では、1つの施設で1つの治験に含まれる多数のコホートを登録するため、治験スタッフにとってロジスティクスおよび精神的に困難になることがあります。たとえば、ある施設では、希少疾患の多コホート試験において、小児の患者さんと成人の患者さんを別々の群に分けて登録する可能性があります。リスク、用量、データ収集のスケジュール、同意書、その他の治験文書は、各群間で異なります。CID の治験を開始する前に、各施設が必要とするものを特定し、治験を成功させるために施設特有の研修と支援を提供するロジスティクスのインフラを構築します。



患者さんのオンボーディングを注意深く追跡・管理する。

希少疾患を持つ患者さんは、急速に進行し、末期の状態になることが多いです。多くの患者さんにとって、治験は患者さんが受ける唯一の治療およびフォローアップのケアとなります。希少疾患を対象とした治験では、患者さんの数が少ないため、すべての患者さんのデータが非常に貴重です。各患者さんが治験に参加できるタイミングを知ることは重要であり、遅延があってはなりません。



Parexel では、適格性の確認から同意取得、初回治療へとスムーズに進行できるように、各治験における患者さん「枠」の割り付けをトラックしています。そして患者さんや施設がスケジュールを変更する必要がある場合に備えて、常にバックアップの患者さんを手配しています。この方法を用いることにより、患者さんや治験責任医師が困惑する事態を避けることができます。なぜなら、治験責任医師は患者さんにいつ治験に参加できるかをすでに伝えていることが多いからです。



すべての治験実施計画書の改訂に対して十分な医薬品の支援を計画する。特に複雑な製造手順が必要とされる高価な製品や供給が限られている製品の場合、新規の群または既存の群の拡大が含まれる治験実施計画書の調整により、医薬品の供給不足に至る可能性があります。医薬品の供給不足による患者さんの募集の遅延や中断を避けるため、度重なる治験実施計画書の変更の際には、最適なサプライチェーンのロジスティクスが必要になります。Parexel では、すべての治験実施計画書における医薬品の供給計画を精査し、最初の患者さんが治験に登録される前に、あらゆる潜在的な需要増加を十分にカバーできるように、医薬品の供給を確保しています。

## 》》》 規制戦略

回復を切望する患者さんとその家族に効果的な治療法を提供するには、規制プロセスを徹底的に理解することが求められます。多くの場合、FDAの生物製剤評価研究センター (CBER)、最近名称が変更された治療製品局 (OTP)、希少疾患用医薬品の指定を受けた細胞・遺伝子治療 (CGT) の見解について熟知する必要があります。次に、医薬品開発者の間で誤解されがちな5つの重要な項目を明確化します。



迅速審査プログラムは、エビデンスの基準を下げることなく開発を加速するものである。多くの場合、FDAは希少疾患用医薬品指定の適応症に対する新規医薬品または生物学的製剤を、小規模な単一群ピボタル試験に基づいて承認します。しかし、製品が革新的な臨床的ベネフィットをもたらさない場合は、追加の試験が必要となる場合があります。また、適切にデザインされた自然経過試験または他の厳格な外部対照データも必要となる場合があります。こうした要件は、開発を速めるどころか、開発を遅らせる可能性があります。



希少疾患のCGTは、自動的にFDAから特別注目されるわけではない。2022年9月に、FDAは業務量の増加を理由に、CBER内の組織・先進治療部 (OTAT) を「昇格」させ、治療製品局 (OTP) に名称を変更したと発表しました。画期的治療薬 (BTD) または再生医療先進治療 (RMAT) の指定は、OTPとの優先的な面談を行うための事前条件となりました。RMAT指定の利点の1つは、[RMATに関する包括的な初回面談](#)であり、治験依頼者の治験と製造開発戦略に関するさまざまな分野が議論されます。複数のお客様から、この初回面談が非常に有益であるというフィードバックを受け取っています。そのため、RMAT指定プログラムのすべての会議を、タイプBの優先順位でスケジュールしています。弊社は、お客様がこれらの面談に備え、機会を最大限に活用できるよう支援してきました。



希少疾患の CGT に関する臨床的に意味のある評価項目に対する迅速承認は、自動的には得られない。欧州医薬品庁 (EMA) には条件付き販売承認 (CMA) という既存の認可オプションがあり、完全なベネフィット・リスクデータがない場合でも、患者さんが医薬品にアクセスできるようになっています。

米国における CMA に最もよく似ている経路は、FDA の迅速承認 (AA) です。しかし、CMA と AA の間には重要な違いがあります。CMA は当該医薬品における利用可能なエビデンスの量と関連していますが、AA は特定の評価項目に対して収集された有効性データと関連していると、FDA は解釈しています。企業は CMA と AA を混同することが多いです。前例に関わらず、規制の迅速な経路についての仮定を行うことは危険です。弊社は、AA の経路における評価項目およびその他の要素について、最終的な開発計画を策定する前に OTP と協議して合意することを推奨しています。



適切にデザインされた長期追跡調査 (LTFU) 試験は、治験依頼者に大きな価値をもたらすことができます。LTFU 試験はピボタル治験とほぼ同じコストがかかる場合があります、その額は最大で 3,000 万ドルに達することがあります。その理由として、あらゆる種類の医学的な追跡調査にはコストがかかるためです。しかし、治験依頼者は LTFU 試験をデザイン・実施することにより、患者さんの安全性を向上させ、製品の価値提案を支援し、製品のライフサイクル管理を最適化するデータを収集することができます。Parxel では、LTFU 試験をデザインする際に、必ずお客様に対し、安全性モニタリングに関する FDA の最低要件を満たすだけでよいのか、それとも製品を差別化することができるデータの生成も希望するかを尋ねています。



0100110  
1011100  
1001101

規制当局は、開発に関する重要な決定を行う責任を負わない。FDA との早期面談は、新たな治験薬 (IND) の申請前に、開発戦略のリスク軽減に加え、治験デザイン、評価項目、エビデンスの作成計画を最適化する機会を提供します。多くの開発者は、こうした面談の中で、開発に関する複雑な問題に対する明確な回答を得ることを期待します。しかし、規制当局には、企業の開発に関する重要な決定を行うための専門知識や権限がありません。最終的には、開発者が重要な決定を行う必要があります。好ましい結果に至る最善の方法は、規制当局の意見を注意深く聴取した後、利用可能なすべてのデータを活用し、最善の判断を用いて、慎重にトレードオフを行い、計算した上で説明可能なリスクを取ることです。



BTD を得るには、タイミングとデータが重要である。BTD の指定は、医療におけるアンメットニーズがある重篤な疾病に対する医薬品を対象としているため、希少疾患用医薬品の開発において頻繁に中心的な役割を果たします。しかし、成功はタイミングと申請を裏付けるデータにかかっています。BTD の基準を満たすために必要な臨床的エビデンスの性質上、BTD は開発の第 2 相の後にのみ取得できます。プログラムの優位性を最大化するために、理想的には第 3 相の治験が始まる前に BTD の申請を提出する必要があります。開発の早い段階で BTD 指定を受けた医薬品を持つ企業は、時間の経過とともに FDA とのやり取りが増え、効率化されたプログラムと一致させる機会が増えるため、開発タイムラインを短縮することができます。しかし、BTD は開発の速度や成功を保証するものではありません。

これらのトピックに関するより包括的なインサイトを得るために、弊社の[希少疾患に関するインタラクティブデジタルレポート](#)をご覧ください。患者さん中心の医薬品開発を実現するため、できる限り最善を尽くしている Parexel の専門家からのさらなる所見と推奨事項が記載されています。

## 》》》 市場アクセス

新しい治療法を待っている患者さんが治療を受けられることが最終的な目標であり、それには保険者からの認可が必要です。希少疾患用医薬品の上市の検討を開始する際には、**パートナーである保険者とどのように関わっていくかを考慮してください。**



保険者は、希少疾患用医薬品に対する審査を強化している。治験デザインに対して保険者がどのように反応するかを予測して、事前に選択肢を作成しておくことが賢明です。Parexel は、価格分析、市場調査、医療経済モデリング手法におけるツールを活用して、価値を実証し、保険者と製造業者との間で価格構造に関する一致を図ります。また、新薬の財政的影響やパフォーマンスに関する不確実性を管理しつつ、新薬の保険適用を可能にするために、製薬企業と医療費の保険者との間のマネージド・エントリ契約も作成しています。



バリューベースの契約は強力なツールである。こうした契約は、保険者のリスクを軽減しつつ、製造業者が迅速に市場アクセスを得ることを可能にします。この方法は、保険者が自身の懸念について耳を傾けてもらえることに感謝し、交渉の土台を築いた上で、彼らに迅速な審査を求めることができるため、非常に効果的です。このプロセスは、上市予定時期の約2年前に始め、合意を形成しておく必要があります。

>>> いつでもご相談に応じます。

*With Heart*<sup>TM</sup>

パレクセル・インターナショナル株式会社  
JapanMarketing@parexel.com

Parexel International Corporation  
2520 Meridian Pkwy, Durham, NC 27713, USA  
+1 919 544-3170

Offices across Europe, Asia, and the Americas  
www.parexel.com

© 2023 Parexel International (MA) Corporation.

parexel<sup>®</sup>