

リアルワールドデータは 希少疾患研究を どのように推進するか 第3部：中国における RWDの進歩

- ▶▶▶ Lin Zhang
シニアディレクター、リアルワールドデータ戦略責任者、アジア太平洋地域
- ▶▶▶ Chao Wang
アソシエイトディレクター、リアルワールドデータ戦略
- ▶▶▶ Xia Jin
プリンシパルリアルワールドリサーチデリバリーリード



リアルワールドデータ (RWD) が医薬品開発の状況を一変させる中、研究を前進させるその力は、特に難易度の高い治療領域である希少疾患において顕在化しつつあります。このシリーズでは、パレクセルの専門家が、希少疾患研究において RWD の使用を加速させている北米、欧州、中国の最新の取り組みについて解説します。

中国における希少疾患研究： 急速な進歩、政府による強力な推進

14億の人口を抱え、数百万人が希少疾患に苦しんでいる中国は、希少疾患の治療改善という課題に取り組む中で、劇的な変化を遂げています。わずか10年足らずで、希少疾患の影響の評価、研究の推進と調整、治療法の開発とアクセスの迅速化に対する国家レベルの統一的アプローチの基盤を築き上げました。

「RWDとリアルワールドエビデンス(RWE)は、中国の希少疾患インフラにとって不可欠です。」パレクセルでアジア太平洋地域のリアルワールドデータ戦略責任者を務めるLin Zhangはこう語ります。「国家希少疾患レジストリの登録件数は増大しており、電子カルテは重要なデータソースになりつつあります。そして革新的な規制パスウェイである海南省のパイロットゾーンは、RWDに基づく規制申請のための実験場となっています。」

問題の定義 米国の定義によると、希少疾患とは患者数が20万人未満の疾患を指します。EUでは罹患率が2,000人に1人未満の疾患を希少疾患と定義しています。中国では疾患が「希少」とみなされるためには、「新生児の発症率が1万人に1人未満」、「有病率が1万人に1人未満」、「罹患人口が14万人未満」という3つの基準のいずれかを満たす必要があります。¹希少疾患の有病率は過小評価されていることが認められています。Orphanetの推定人口有病率(3.5%~5.9%)に基づく最近の分析によると、中国の希少疾患患者数は8,200万人にのぼる可能性があります。²

「これは膨大なアンメットメディカルニーズであり、深刻な経済問題でもあります」とLinは語ります。「中国は、高額な治療費や治療へのアクセスの悪さといった希少疾患の問題を解決することに尽力しています。」2019年のレジストリ調査の結果によると、5,810人の希少疾患患者において、収入の80%が疾患管理に費やされていました。³2017~2022年の希少疾患治療薬へのアクセスに関する研究では、中国国家薬品监督管理局(NMPA)による希少疾患治療薬の承認は、平均で米国の承認より6年遅れていることがわかりました。⁴

インフラの構築 この多角的な公衆衛生問題に対する中国の取り組みは、2018年に刊行された「Compendium of China's First List of Rare Diseases」(中国の第一次希少疾患リスト要覧)にまとめ上げられました。121種類の希少疾患を収載したこの先駆的な目録(その後、2023年に86種類の疾患を収載した第二次リストが刊行)は、医薬品研究の促進や患者さんの治療アクセスの向上を図る政策を具体化する中国のイニシアチブにおいて、中核的なツールとなっています。⁵

2018年に中国は、政府、医療関係者、患者コミュニティの間でデータを共有し、それぞれの希少疾患に関する取り組みを橋渡しする目的で、国家連合を設立しました。中国希少疾患連合(CHARD)プラットフォームは、北京協和医院や国の研究団体、病院協会などのメンバーの間で診断データや治療データを共有しています。⁶2019年には国家希少疾患サンプルベース(NRDSB)という324の病院からなるネットワークを開設し、希少疾患の予防と管理に対する3段階のアプローチを導入しました。⁶

「RWD/RWE の収集と共有は、これらの連携の中核を成しています」と Lin は語ります。中国の希少疾患インフラは、2つの国家レジストリによって支えられています。症例数 54 万件の国家希少疾患直接報告システムと、症例数 6 万 8 千件の国家希少疾患登録システムです。⁶ 患者支援団体も重要な役割を果たしています。たとえば、Chinese Organization for Rare Disorders (CORD) は 100 以上の患者団体設立のきっかけとなり、6 万以上の家族の代弁者となっています。⁷

RWD が迅速な承認を可能にする：海南規制パスウェイ 中国の従来の規制パスウェイでは、無作為化臨床試験やその他のブリッジング試験が必要とされ、承認には通常 3～10 年かかっていました。医薬品を速やかに入手できるようにするため、中国は海南島にボアオ レチェン国際医療ツーリズムパイロットゾーンを設置しました。この海南規制パスウェイは、希少疾患治療薬の承認を迅速化するとともに、RWD に基づく臨床評価の実証の場を提供します。

2018 年に海南省政府は、緊急に必要な輸入医薬品および医療機器の承認権限を与えられました。これにより、海外で販売されているものの国内ではまだ登録されていない医療イノベーションが使用可能になりました。海南省の「迅速な決議、迅速な利用」政策の下、NMPA 承認前の医薬品または医療機器であっても、米国、EU、または日本で承認されていて、中国における緊急のアンメットメディカルニーズを満たしていれば、中国の患者の治療に使用できます。これは革新的です。⁸

海南省で生成された RWD と RWE は、NMPA への市場承認の申請に使用できます。希少疾患の研究は、2020 年に設立された海南ボアオ レチェン希少疾患臨床医療センターを通じて行われています。同センターはこれまで国際的に認可された 40 種類以上の医薬品を導入しました。承認までの平均期間は 4～12 ヶ月です。⁹ レチェンは 2023 年 5 月までに、緊急に必要な臨床医薬品と医療機器を計 317 種類導入しました。¹⁰

この中国の迅速決議・迅速利用政策の欠点の 1 つは、島の人口が少ないことです。そのため、規制当局への申請に十分なデータを収集することが困難な場合があります。海南 RWD システムの基盤となるレジストリデータも、共有と相互運用性の面で課題を抱えています。2020 年には規制申請においてブリッジング試験の代わりに RWD を使用するための基準を策定する目的で、海南リアルワールドデータ研究所が設立されました。¹¹



成功事例：Ravicti が海南規制パスウェイを介して承認を取得 海南規制パスウェイを介して患者さんに投与可能となった最初の希少疾患治療薬は、経口フェニル酪酸グリセロール (Ravicty/Reviang) でした。この薬剤は、2023 年に NMPA により尿素サイクル異常症 (UCD) の長期治療薬として承認されました。¹² UCD は出生数 22,000 ~ 53,000 人に 1 人の割合で発生する希少な遺伝性代謝疾患で、脳損傷、昏睡、死亡につながります。¹³ Ravicti は 2013 年に米国、2015 年に EU で承認されました。^{14,15}

「海南はコストのかかる長期の臨床試験ではなく、リアルワールドデータ試験に基づいて既存の希少疾患治療薬を安全かつ迅速に中国に導入するための入り口です」と Lin は語ります。「この区域は、分散型試験、RWD の新たな応用、実験的デザインを推進するための研究環境を提供します。しかし、RWD アプローチの開発には取り組むべき課題も残っています。」

今後に向けた準備：高品質なデータの確保 RWD の広範な導入に備えて中国の規制当局は、一貫していない用語、透明性やトレーサビリティの欠如といった障壁に対処するため、高品質な RWD の定義と規制申請における RWD の使用を目的とした一連のガイダンスを提供しています。

2020 年と 2021 年に中国の規制当局は、RWD に関する 4 つのガイダンスを発表しました。¹⁶ 「Guidance on Real-world Evidence Supporting Drug Development」(医薬品開発を支えるリアルワールドエビデンスに関するガイダンス、パイロット版) では、伝統漢方薬の市販承認における規制審査を支援するため、RWD のソースとその使い方を定義し、明確化しています。医薬品審査評価センターは、小児用医薬品の開発と審査における RWD の使用に関する技術ガイダンスを発行しました。NMPA の別のガイドラインでは、医療機器の臨床評価における RWD の使い方が取り上げられています。これらに続き、2021 年には「Guiding Principles for Real-World Data Use to Generate Real-World Evidence」(リアルワールドデータを使用したリアルワールドエビデンスの生成に関する指針) が発表されました。

EHR の到来：パレクセルが REDCap に AI を実装 「中国は電子カルテ (EHR) の普及と利用において大きな進歩を遂げています」と Zhang は語ります。「ここでの課題は、複数の医療センターに由来する RWD のばらつきです。EHR の非構造化データの収集とその応用は、時間のかかる複雑なプロセスになる可能性があります。」

EHR に伴う時間とコストを削減するため、パレクセルは人工知能 (AI) を活用してデータ収集プロセスを自動化しています。中山大学第三付属病院が主導するデータ標準化タスクフォースと協力して、複数の病院や医療センターからリアルワールドデータを収集して標準化する AI 搭載ツールの開発を支援しています。CHB-EDC は、REDCap¹⁷ というヴァンダービルト大学が開発した臨床研究システムのコンプライアンス基準を基盤とする REDCap ベースの EDC ツールです。このツールは自然言語処理と光学文字認識技術を使用してデータを収集および標準化し、匿名化されたデータを REDCap ソフトウェアのデータベースに取り込みます。CHB-EDC の効率的なワークフローにより、患者さん 1 人あたりの平均データ収集時間は 63.64 分から 3.57 分に短縮されます。¹⁸

中国は慢性 B 型肝炎患者に関するデータの収集と応用を標準化するため、CHB-EDC モデルの試験を全国的に実施しています。

これまでのところ、このモデルは効率、安全性、データトレーサビリティの面で従来の収集方法より優れていることが実証されています。次のステップとしてプロジェクトチームは、慢性 HBV 感染症患者の RWD 収集基準の確立を目指しています。

将来の展望 NMPA は 2023 年に 19 種類の希少疾患治療薬を承認し、そのうち 8 種類は革新的な医薬品でした。¹² 中国は希少疾患の研究能力を強化し続けています。「2023 年に中国は、希少疾患の予防と治療を改善し、希少疾患治療薬の開発、承認、アクセスを促進するため、多数の政策を発表しました」と Zhang は指摘します。中国の進化する RWD インフラは、世界中で希少疾患研究への RWD 導入のモデルとなっています。

その将来像は、医薬品研究における RWE の使用を北米と欧州全体で調和させるための基準を提案する ICH リフレクションペーパーに垣間見ることができます。ある国際的な規制当局連合が、国際的な共同研究と規制上の意思決定における RWD の使用を促進するため、用語の標準化と一般原則の策定に取り組んでいます。¹⁹

国際的な調和に向けた進展は、北米、欧州、中国の RWD が連携する未来を約束し、世界中の希少疾患研究を前進させる運用可能な共有プラットフォームの誕生につながります。



参考文獻

1. Y Lu and J Han, 2022. The definition of rare disease in China and its prospects. *Intractable Rare Dis Res*; 11(1):29-30. At: [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38898396/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898396/)
2. J Guo, P Liu, L Chen, et al, 2021. National Rare Disease Registry System (NRDRS): China's first nation-wide rare diseases demographic analyses. At: [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38898396/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898396/)
3. L Qiao, X Liu, J Shang, et al, 2022. Evaluating the national system for rare diseases in China from the point of view of drug access: progress and challenges. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 17, article number 352. At: orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02507-2
4. J Liu, Y YU, M Zhong, et al, 2023. Long way to go: progress of orphan drug accessibility in China from 2017 to 2022. *Front Pharmacol*; March 07:14:1138996. At: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36969835/
5. M Tang, Y Yang, Z Ye, et al, 2023. Release and impact of China's "Second List of Rare Diseases." *Intractable Rare Dis Res*; 12(4): 251-256. At: [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38898396/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898396/)
6. W Zhao, 2022. China's campaign against rare diseases. *Natl Sci Ref*; 9(5): nwac015. At: [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38898396/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898396/)
7. Chinese Organization for Rare Diseases (CORD). At: rare-diseases.org/friends/china-alliance-for-rare-disease-char-d/
8. G Interesse, 2023. China briefing: Hainan Province in China allows import of urgently needed drugs and medical devices from May 1. At: china-briefing.com/news/hainan-updates-policy-on-allowing-import-of-urgently-needed-drugs-and-medical-devices/
9. X Zhu, B Liu, 2023. Review time of oncology drugs and its underlying factors: an exploration in China. *Front Pharmacol*. Nov1;14:1151784. At: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898396/>
10. C Shumin, 2023. Lecheng to bring in more licensed medicines and medical devices. *HICN*, May 12. At: <https://www.hicn.cn/system/2023/05/12/032973924.shtml>
11. M Roessner, D Brown, S Feng, 2021. Lessons from China and the United States on the use of RWE in regulatory submissions. *Parexel*. At: parexel.com/application/files/resources/assets/PXRL_RWE_China%20article.pdf
12. X Zhi, Q Li, L Shao, 2024. Approvals by the Chinese NMPA in 2023. *Nature Reviews Drug Discovery*, Business Briefs February 19. At: [nature.com/articles/d41573-024-00034-2](https://www.nature.com/articles/d41573-024-00034-2)
13. NCBI Bookshelf: Glycerol phenylbutyrate (Ravicti), Executive summary. At: [ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476290/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898396/)
14. FDA Drug Approval Package: RAVICTI (glycerol phenylbutyrate) Oral Liquid. At: accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203284orig1s000toc.cfm
15. European Medicines Agency: Ravicti, glycerol phenylbutyrate. Overview. At: ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ravicti
16. P Li, S Wang, Y Chen, 2023. Use of real-world evidence for drug regulatory decisions in China: current status and future directions. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 57:1167-1179. At: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-023-00555-9>
17. REDCap. At: projectredcap.org/about/
18. X Zhou, T Zeng, Y Zhang, et al, 2024. Automated data collection tool for real-world cohort studies of chronic hepatitis B: leveraging OCR and NLP technologies for improved efficiency. *New Microbes and New Infections*. Aug 28; 62:101469. At: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898396/>
19. ICH Reflection Paper, 2023. International harmonization of real-world evidence terminology and convergence of general principles regarding planning and reporting of studies using real-world data, with a focus on effectiveness of medicines. At: ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-reflection-paper-proposed_en.pdf

With Heart™

▶▶▶ いつでもご相談に応じます

さらに詳しく知りたい場合や、次のプロジェクトに関するご相談をご希望の場合は、[こちら](#)からご連絡ください。

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

parexel®

parexel®
BIOTECH