

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1部：北米における RWD の進歩

- ▶▶▶ Rachel Smith
希少疾患研究 CoE のエグゼクティブディレクター
- ▶▶▶ Stacy Ward-Charlerie, PharmD
ディレクター、科学データ戦略北米地域責任者
- ▶▶▶ Jaime Y. Smith, PhD
シニアディレクター、科学データ戦略グローバル責任者
- ▶▶▶ Karina D'Angelo, PhD
リアルワールドデータ戦略ディレクター
- ▶▶▶ Andy Wilson, PhD, MStat
革新的 RWD 分析責任者



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。

希少疾患の課題に立ち向かう

その定義から必然的に、希少疾患の患者集団は小規模です。しかし、世界全体で見ると、希少疾患の集団有病率が及ぼす影響は小さくありません。ある推計によると、世界中で常に2億6,300万人～4億4,600万人が何らかの希少疾患に苦しんでおり、この数字は切実なアンメットメディカルニーズと莫大な医療費を物語っています。¹

希少疾患の謎は、新しい技術と研究アプローチによってようやく解明されつつあり、多くの画期的な治療法が生み出されています。しかし、極めて小規模で地理的に分散した患者集団を対象に臨床試験を実施するという難題があり、さらにはたいいていの場合、疾患に関する知識は限られていて一貫した標準治療がない状況を考えると、この進歩は簡単に成し遂げられるものではありません。従来の無作為化比較試験は最適なアプローチでないことが多く、実現不可能な場合さえあります。これらの困難に加えて、市場の小ささと高額な治療費という問題もあり、治験依頼者が臨床試験に費やす負担を軽減しなければならないのは明白です。

RWDによる実現を果たす

RWDのソースは世界的に拡大しており、上記の制約の多くを克服する態勢は整っています。患者支援団体は、介護者や研究者と協力して希少疾患レジストリを運営しており、これらのレジストリは疾患の有病率、経過、患者さんの経験への理解を深める一助となっています。

希少疾患コミュニティは、薬剤標的やバイオマーカーの特定、臨床試験のデザイン、治験参加者の割り出しのためにRWDを運用化する方法を学んでいます。たとえば、ゴーシェ病国際共同研究グループ(ICGG)のゴーシェ病レジストリには、54カ国の約280の治験実施施設から6,900人の患者さんが登録されており、そこから得られたデータを基に発表された査読付き論文の数は47件にのぼります。²

新たな技術や分析手法は、小規模で地理的に分散した患者集団を対象とした試験の実施に伴う従来の障壁の克服に役立っています。ウェアラブルセンサーは、より包括的な遠隔データ収集を可能にします。高度な分析は、適格な患者さんを迅速に特定し、デジタル形式の代替対照群を作成し、電子カルテや患者さんの語りから予測特性を引き出して疾患進行に対する理解を深めます。これにより、試験のスケジュールを短縮し、負担を軽減できます。

世界中の規制フレームワークは、RWDとその基盤技術の使用を促進するよう進化しており、希少疾患治療薬の承認までに要する期間は短縮されました。これらの進歩により、ようやくRWDの潜在能力を研究の進展に活かせるようになり、希少疾患研究の状況は劇的に変化しています。

北米における RWD：実感されているメリット

米国オーファンドラッグ法では、希少疾患を「患者数が 20 万人未満の疾患」と定義しています。米国全体では、推定 3,000 万人が希少疾患を抱えています。³ カナダでは 12 人に 1 人、つまり約 300 万人が希少疾患を患っています。⁴ オーファンドラッグ法が 1983 年に制定されて以来、希少疾患に対して承認された新薬や生物学的製剤は 750 種類を超えています。⁵ これらの進歩は、増加する RWD ソースに基づく研究、重要な共同研究を推進する連携体制、試験デザイン / 研究方法論 / 承認パスウェイを進歩させる柔軟な規制アプローチによって支えられています。

次の一步を踏み出す準備が整った EHR データ

「RWD のソースは世界中で爆発的に増加しています。」科学データ戦略北米地域責任者の Stacy Charlerie はこう語ります。「私たちは今や RWD を手にし、それを相互運用可能にする技術、とりわけビッグデータを処理する堅牢なクラウドベースのデータインフラを持っています。」

RWD の主なソースは依然としてレジストリですが、電子カルテ (EHR) も重要なリソースとして台頭しています。米国では、成熟した EHR インフラと相互運用性標準が、RWD 導入の重要な推進力となっています。米国の医療システムを紙のカルテから電子カルテに移行させる協調的な取り組みにより、2021 年までに診療所勤務医の 78%、急性期病院の 96% が EHR を導入しました。⁶

米国医療情報技術局の 2022 年議会報告書によると、現在ではほぼすべての病院、外来センター、診療所が EHR を使用しており、認定された医療 IT プラットフォームで、患者さんに医療記録や医療情報へのアクセスを提供する患者ポータルをサポートしています。「医療業界は、医療情報ネットワーク間の情報交換を促進することで医療 IT システムの相互運用についても大きな進歩を遂げており、今日では国レベル、州レベル、地域レベルで多数の医療情報ネットワークが運用されています。」⁷

患者さんの医療データへのアクセスやその使用は、常にプライバシーに関する懸念を引き起こします。プライバシー保護は、欧州やアジア太平洋地域、特に中国においては、RWD の使用に対する深刻な障害となる可能性があります。しかし北米では、プライバシー規制において研究での EHR データの使用が許可されているため、プライバシー保護は他の地域ほど重荷ではありません。「米国では、HIPAA の保護によって患者データの安全性が確保されており、匿名化されたデータを臨床研究者が使用することが許可されています」と Charlerie は語ります。

拡大する「オミクス」ソースが生み出す大量の RWD

次世代遺伝子シーケンシング (NGS) を使用すれば、ヒトゲノム全体を 1 日で解析し、関心のある変異や遺伝子を特定できます。遺伝的特徴は希少疾患の約 80% で何らかの役割を果たしており、そのような希少疾患の 95% には承認された治療法がありません。「オミクス」データは創薬に役立ち、臨床試験の初期段階やパイプライン戦略における RWD の応用を際立たせます。



RWD はエビデンス生成を支援するだけでなく、臨床試験のデザインやパイプライン戦略にもますます役立っています。たとえば、パレクセルは大手医療遺伝子企業の Invitae と協力し、匿名化された遺伝子データや臨床データを活用して、バイオマーカー発見の加速、適切な試験対象集団の特定、希少疾患研究の実現可能性評価の改善に取り組んでいます。研究者は Invitae のクラウドベースツールを使用することで、集約された遺伝的結果、人口統計学的属性、遺伝的変異体の分類を迅速に分析できます。

最近の例では、某バイオ医薬品企業が弊社の協力の下で、希少遺伝子変異を伴うある腫瘍学適応症の患者集団を把握しようとしていました。同社の目標は、第 I/II 相用量漸増・拡大試験の実現可能性を確保するために、治験実施施設選定と被験者募集戦略の指針となる有益な情報を得ることでした。Invitae のデータを利用することで、どの施設に当該遺伝子検査の陽性患者がいるかがわかり、具体的な遺伝子変異を知ることができました。

今後の展望：RWD に基づく連携

患者さん、介護者、研究者の連携は、その力と有用性を増しています。デジタル技術に支えられた RWD に基づく研究の連携は、患者さんの特定や試験への組み入れを促進し、患者体験に関するより深いインサイトを通じて試験デザインを改善します。たとえば、GUARDIAN 試験では、Illumina と GeneDX が医療制度およびニューヨーク州保健局と協力し、一般的な新生児スクリーニングでは特定できない 350 種類の疾患を診断しました。その潜在的な成果の 1 つは、希少疾患の診断までの時間が短縮されることです。⁸

増加する規制ガイダンスと規制導入

科学データ戦略グローバル責任者である Jaime Smith によると、研究への RWD の導入は米国で最も急速に進んでいます。これは主に、米国オーファンドラッグ法 (ODA) や全米希少疾患協会 (NORD) をはじめとする強力な規制基盤のおかげです。これにより、承認パスウェイが迅速になり、極めて重要な患者さんの声を取り込めるようになりました。2023 年 12 月、FDA は RWD に関する主要なガイダンスとして、「Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products」(リアルワールドデータ：医薬品および生物学的製剤に関する規制上の意思決定を支援するためのレジストリの評価) を発行しました。⁹

「このガイダンスは、業界が規制上の意思決定支援における RWD の使い方、関連性、考慮事項を理解するために不可欠です」と Smith は語ります。「データサイエンスや AI の価値を研究に利用するため、EHR、健康強調表示、デバイスデータの使用に対する関心が高まっています。これは明るい兆候です。」

Skyclarys：RWDのマイルストーン

世界希少・難治性疾患の日である2023年2月28日、FDAはフリードライヒ運動失調症 (FA) の初の治療薬となる Skyclarys™ (オマベロキシロン) を承認しました。¹⁰ FAは希少神経筋疾患で、米国では推定5万人に1人、全世界では1万5千人の小児および若年成人がこの病と闘っています。^{9,11} FAは通常、青年期に診断され、協調運動障害と筋力低下を引き起こします。その後、20代で車椅子生活を余儀なくされ、最終的に死に至ります。

Skyclarysの承認は、長年にわたり治療法探求のために患者さん、介護者、政府機関、医薬品開発者の足並みを揃えようと努力してきたフリードライヒ運動失調症研究連盟 (FARA) の使命を実現するものでした。「...世界中のFAコミュニティが、74,000人以上の署名を集めた嘆願書を通じて、新薬承認申請の提出を訴えました」FARAのRon Bartek会長は、Skyclarysの承認を祝う声明でこのように述べました。¹¹ これはまた、RWDを使用した希少疾患研究を推進する上での重大な分岐点でもありました。

FDAは当初、FAと診断された103名の患者さんを対象とした48週間のプラセボ対照試験から、修正フリードライヒ運動失調症評価尺度 (mFARS) において統計的に有意な改善が示されたと判断しました。¹⁰ しかし、試験参加者の不足により、2回目の試験は実施できませんでした。治験依頼者である Reata Pharmaceuticals は、同じ患者コホートを対象とした3年間の非盲検自然経過延長試験から得られたデータを追加で提出し、それらのデータは肯定的な臨床試験結果を裏付けていました。¹²

「Skyclarysの承認は、患者支援団体の強力な影響力と、革新的な研究者や規制当局がRWDを取り入れた場合に何ができるかを示しています。FDAの承認に続き、同じデータに基づいてEMAの承認も得られました。これは希少疾患研究における極めて大きな前例です」とCharlerieは語ります。

Skyclarysの承認は、臨床評価における新たなパラダイムを予見するモデルとしても画期的です。この未来が到来するかどうかは、人工知能 (AI) と機械学習によって実現されるRWDにかかっています。





》》》 2030 年までの希少疾患研究における AI

希少疾患研究は今後、RWD を基盤とし、予測分析によって運用化される新たなモデルの発展を牽引するでしょう。パレクセルの希少疾患および分析の専門家である Rachel Smith と Andy Wilson は、これらのモデルが、希少疾患研究の進展を狙いとする新たな AI アプリケーションの中で形を成していくと考えています。特に米国では、産業界、学界、規制当局の協働的なイノベーションにより、AI の導入が急速に進んでいます。

彼らは 2030 年までに、以下の目的で AI 主導の方法論が導入されると予測しています。

- 》 希少疾患の診断期間を 6 ～ 8 年から 1 ～ 2 年に短縮する。
- 》 特定の遺伝子プロファイルを持つ人を、症状が発現する前に試験に組み入れる。
- 》 試験対照群をデジタルツインに置き換える。
- 》 リアルワールドデータセットと予測分析に基づいて承認を迅速化する。

「方法論はすでに整っています」と Wilson は語り、カリフォルニア大学バークレー校のターゲット機械学習センター (CTML) のような学術連携によって共同開発されている AI ベースのツールや、この分野に専心的に取り組む新興の業界パートナー (Volv Global や UnLearn Ai など) に言及しました。

Volv Global は、inTrigue という AI 手法を非構造化 EHR データに適用することで、まだ診断されていない、または誤診されている希少疾患患者を検出しています。Volv Global は現在、Sanofi と共同でファブリー病とポンペ病の早期診断を支援しています。¹³ Unlearn のような企業は、自社の AI プラットフォームで膨大な臨床データを利用して希少疾患患者のデジタル複製を作成しています。たとえば Unlearn は、提携先の APST Research が所有する 8,000 名の ALS 患者のデータベースから、ALS 臨床試験の外部対照群として使用するデジタルツインを構築しています。¹⁴

「FDA は業界にイノベーションを求めています、私たちは “前例ループ” に陥っています」と Wilson は語ります。彼は FDA の John Concato 氏が主催した 2024 年 10 月の DIA RWE パネル「Methodological Insights on Aspects of Non-Interventional Studies」(非介入試験の側面に関する方法論的インサイト) を引き合いに出し、次のように述べています。「前例に大きく依存している場合、イノベーションを起こすのは困難です。幸いなことに、これらの革新的な要素を活用した研究を加えることによって前例をリセットすれば、状況は容易に打開できます。それらは前例となり、分岐点となる導入や根本的な変化につながる可能性があります。」¹⁵

AI によって得られたデータと予測分析に基づく規制承認という前例は、希少疾患研究から生まれる可能性が高いと考えられます。Rachel Smith は、希少疾患研究は理想的な実証の場であると述べています。「私たちは今、RWD を活用するよう求められています。Skyclarys™ は、レジストリデータセットを基に承認を得ることで突破口を開きました。AI 主導の方法論が次のステップとなるでしょう。」

》》》 AI を基盤とする臨床開発の未来を思い描く

AI によって得られたデータを使用した試験のテストケースは、ハンチントン病や ALS のような、すでに大量のデータが存在する希少疾患 (超希少疾患ではない) から生まれる可能性が高いと考えられます。AI を基盤とする今後の研究の可能性を説明するため、Smith と Wilson は、「Hector」という名のハンチントン病患者の将来像を思い描きました。

フェーズ 1：予測診断と症状発現 予測診断は主にハンチントン病遺伝子の有無に基づいており、症状は 30 歳を過ぎてから発現することがあります。Hector の遺伝子プロファイルと医療データは出生時から追跡されます。「最大の課題の 1 つは、希少疾患の多様性です。まったく同じ疾患でも、患者さんによって症状が大きく異なる場合があります」と Smith は語ります。この複雑さに対処するため、AI プラットフォームは、医師が知り得ない数百もの変数、たとえば患者さんが自ら車を運転して来院したのか、救急車を利用したのかといった些細な詳細も考慮に入れます。Hector の遺伝子プロファイルと、数千に及ぶハンチントン病患者の語りに適用された予測分析に基づいて、医師は Hector が 5 年以内に症状を発現すると判断しました。

症状発現前の試験への組み入れ Hector は現在、臨床試験への参加を勧められています。「現在、ハンチントン病の患者さんは症状が発現するまで登録できません。そのため、臨床試験の下で治療することはできず、他に治療法もありません」と Smith は説明します。「症状発現を予測できれば、患者さんが発症する前に治療を行うことができます。理想的には、患者さんはまったく症状を経験しなくなるかもしれません。」

デジタルツインが完璧な対照群となる この試験では Hector のデジタルツインが、「もし代替 (対照) 治療計画を使用していたらどうなっていたか？」という疑問に答えるための反事実として働きます。デジタルツインは、Hector の代替時間軸を描き出します。「実際の Hector には治療を行い、仮想 Hector には治療を行わずに、両者を比較します」と Wilson は語ります。「対照群として、患者さんに “起こっていたであろうこと” 以上に優れたものはありません。」このように、デジタルツインは対照患者の必要性を低減し、試験の効率を高め、患者さんに研究参加への強い動機を与えます。

高品質なデータセットによって得られる規制当局の承認 Hector の試験は、RWD に依拠した小規模なデータパッケージに基づいて迅速承認を取得しました。「このデータパッケージは従来とは異なるものになります」と Wilson は語ります。「しかし、ハードルが下がるわけでも、エビデンスの要件が緩和されるわけでもありません。単に、拠り所とするメカニズムが異なるだけです。」承認後、AI 搭載の高感度のシグナル検出を使用した堅牢な監視活動が継続され、当初承認されたデータパッケージが裏付けられます。

》》》 どうすればそこに到達できるのか

新たな技術と分析イノベーションにより、希少疾患研究の状況を一変させる準備は整いました。当面の課題は AI 主導のモデルをテストし、その妥当性と信頼性を確立することです。この作業には大量のデータが必要となります。AI を活用した診断とデジタルツイン手法のテストは、ハンチントン病のような希少疾患が出発点となるでしょう。しかし、より広範な導入に向けた進展は、膨大な量のデータを提供できる乳がんなどの疾患への応用において見られると予想されます。

RWD と AI を活用した方法論はすでに存在しますが、過去の前例への依存により、その導入は遅れています。Andy Wilson は次のように説明します。「私たちの現在の活動は、このようなイノベーションが存在する以前に描かれたロードマップに基づいています。今こそ、ロードマップを描き直すときです。これらの高度な方法論を使用して最初の規制承認を取得できれば、進むべき道筋が明確になり、広範な導入が可能になります。」

その未来は、慎重な漸進主義から、希少疾患の患者ニーズに迅速に対応できる動的なデータ駆動型戦略への転換を約束します。



>>> 参考文献

1. SN Wakap, DM Lambert, A Olry, et al, 2020. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet; 28(2):165-173. At: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31527858/
2. NJ Weinreb, 2023. The international cooperative Gaucher group (ICCG) Gaucher registry. Best Practices & Research Clinical Haematology; 36(4):101522. At: sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152169262300083X
3. U.S. Food and Drug Administration. Rare diseases at FDA. At: fda.gov/patients/rare-diseases-fda
4. Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). About CORD. At: raredisorders.ca/about-cord
5. U.S. Food and Drug Administration. Access data: search orphan drug designations and approvals. At: accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd
6. Office of the National Coordinator for Health Information Technology. National trends in hospital and physician adoption of electronic health records. Health IT Quick-Stat #61. At: healthit.gov/data/quickstats/national-trends-hospital-and-physician-adoption-electronic-health-records
7. Office of the National Coordinator for Health Information Technology. 2022 Report to Congress: update on the access, exchange, and use of electronic health information. At: healthit.gov/sites/default/files/page/2023-02/2022_ONC_Report_to_Congress.pdf
8. GUARDIAN Study. What is the GUARDIAN study? Frequently asked questions. At: guardian-study.org/frequently-asked-questions
9. U.S. Food and Drug Administration, December 2023. Real-world data: assessing registries to support regulatory decision-making for drug and biological products. Guidance for industry. At: fda.gov/media/154449/download
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for Friedreich's ataxia. fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-friedreichs-ataxia
11. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA), February 28, 2023. First medication to treat Friedreich's Ataxia approved on Rare Disease Day! At: curefa.org/news-press-releases/first-medication-to-treat-friedreich-s-ataxia-approved-on-rare-disease-day
12. Businesswire, February 28, 2023. Reata Pharmaceutical announces FDA approval of SKYLARYS™ (Omavaloxolone), the first and only drug Indicated for patients with Friedreich's Ataxia. At: businesswire.com/news/home/20230228006450/en/Reata-Pharmaceuticals-Announces-FDA-Approval-of-SKYCLARYS%E2%84%A2-Omavaloxolone
13. Volv. News: Fabry and Pompe disease in the UK. AI matching "digital twins" for Fabry and Pompe disease diagnosis. At: www.volv.global
14. ALS News Today, December 2024. Unlearn to use APST clinical data to create 'digital twins' of ALS patients. At: alsnewstoday.com/news/unlearn-use-apst-clinical-data-create-digital-twins-als-patients
15. DIA. Real-World Evidence Conference, Oct 24-Oct 25, 2024. John Concato, MD, MPH, MS, Associate director for real-world evidence analytics, OMP, CDER, FDA. At: <https://www.diaglobal.org/en/conference-listing/meetings/2024/10/real-world-evidence-conference/agenda/25/session-7-methods>

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