

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業  
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：東京大学医学部附属病院

研究事業名	アルツハイマー病治療薬の臨床評価基準策定のためのレギュラトリーサイエンス研究
分類	医薬品主体
<b>1. 研究の概要</b>	
<b>【目的】</b>	
<p>「アルツハイマー病（AD）治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の策定を目標として、J-ADNI 研究等で蓄積されつつあるデータ、また AD 治療薬治験から得られるデータを活用しつつ、＜1＞バイオマーカーを活用した AD 治療薬の臨床評価基準の確立、＜2＞モデリング・シミュレーションを活用した AD の臨床効果予測モデルの構築、を2大研究主題と設定し、相互に連携して新規 AD 治療薬の開発促進、ならびに薬事審査における評価基準の確立を目指す。</p>	
<b>【研究内容】</b>	
<p>平成24年度から28年度まで、東大病院とPMDAとが連携し以下の研究を実施した。</p> <p>＜1＞バイオマーカーを活用した AD 治療薬の臨床評価基準策定のための調査研究</p> <p>近年、AD に対する治療薬の開発が極めて盛んであり、疾患メカニズムに即した「疾患修飾薬」をはじめ新規の作用機序を有する種々の薬剤の治験が開始されている。特に疾患修飾薬については認知症症状発症前（MCI due to AD）や無症候期（preclinical AD）を含む、超早期からの治療介入の必要性が提唱されている。本邦及び米国で実施された AD Neuroimaging Initiative（ADNI: 画像・バイオマーカーによる AD 進行評価の標準的方法の確立と新薬承認への活用を目的とする大規模観察研究）から得られた、疾患の自然経過に関する定量的データを基盤に、下記のモデルからの知見と最新治験データを加味して、新規 AD 治療薬の臨床評価基準（ガイドライン）を確立し、新薬開発の支援を図る。</p> <p>＜2＞モデリング・シミュレーションを活用した AD の臨床効果予測モデルの構築</p> <p>AD 治療薬の臨床開発の適正な実施には、modeling &amp; simulation (M&amp;S)の導入が必要不可欠である。従来の数理的疾患モデルは、認知機能の経年変化を当てはめ関数で記述するのみで変性病態の実体を顧慮しないものであったため、超早期病態の画像評価等を考慮した M&amp;S への対応には不十分であった。本研究項目では、ADNI により得られた画像診断、バイオマーカー、認知機能等の縦断的情報に基づき、アミロイド病理の出現から神経細胞脱落と脳萎縮、更に認知機能低下に至る病態進行過程を反映し、AD 治療薬による介入効果を反映する AD 疾患モデルの確立を目指す。</p>	

<1><2>の研究成果を統合することにより、AD 治療薬の治験評価のあり方について国際的に提言するとともに、国際的に整合性のとれた日本人における臨床試験ガイドライン案を作成することにより AD 治験薬開発の促進に資する。

## 2. 研究の概要及び成果について

(1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究

### 【研究の概要】

<1>バイオマーカーを活用した AD 治療薬の臨床評価基準策定のための調査研究

#### 1) 計画以上に進んだものとその具体的な内容

AD の早期治療介入のためのバイオマーカーや臨床評価方法について平成 24 年度末までに作成した「アルツハイマー病治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）」に対して、東大病院と PMDA の研究チームが修正を加え、「アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について（中間とりまとめ）」として最終版をまとめ、平成 25 年 8 月に厚生労働省に提出した。認知症に関連する 6 学会（日本老年精神医学会、日本神経学会など）が AD の症候改善薬の臨床評価方法ガイドラインの作成を進めており、本研究では主に疾患修飾薬を対象としているものの重複する内容も多く整合性を取る必要があることから、6 学会の代表委員に対して本研究事業を紹介するとともに、PMDA も交えて双方のガイドラインにおける課題の整理と今後の進め方について平成 25 年 11 月 3 日に合同会合を開催した。「中間とりまとめ」については PMDA（厚労省の HP からリンクされている）の本事業の HP で公開されるとともに、平成 25 年 11 月 8 日から早期・探索開発推進室の HP で公開を始め、「中間とりまとめ」に対する意見を募集した。また、英語版の作成も行い（平成 28 年 10 月 14 日 HP 掲載）、平成 26 年 3 月には EMA を訪問し、EMA のガイドライン作成担当者らと策定方針に関しての情報交換を行った。平成 26 年 5 月には AARR（Alzheimer's Association Research Roundtable）へ招待され、「中間とりまとめ」の概要を公表するとともに、参加していた FDA メンバーとの情報交換も開始した。その他にも、CAMD（Coalition Against Major Disease: AD のバイオマーカーや有効性評価項目等について FDA 及び EMA に適格性確認申請を行っている）、G7 認知症サミットに関連する各国規制当局との会合（Global action against dementia）、EMA の AD 治療薬に関するワークショップ（[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/events/2014/04/event\\_detail\\_000932.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2014/04/event_detail_000932.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3)）等に参加し、本邦における治療薬開発の考え方について紹介・意見交換を行うとともに、欧米各国の状況について情報収集した。これらに関しては平成 26 年 6 月 30 日に実施した PMDA での報告会や定期的な会合において PMDA と情報共有している。その上で、「中間とりまとめ」に対しては上記の意見募集において寄せられたアカデミア・製薬企業からの意見をもとに追記・修正を加える作業を行い、変更点については PMDA でも確認を行った。

#### 2) 計画どおりに進んだものとその具体的な内容

平成 27 年度以降は、海外規制当局等との連携を継続しながら（PMDA から各種会合・電話会議に参加）、課題となっていた Preclinical AD に関して検討を進めた。PMDA 内でも Preclinical AD に関する治験相談の対応等を通して考え方の整理を行い、これらを踏まえて「アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について」最終版（日本語版・英語版）を平成 29 年 3 月に纏めた。

### 3) 計画どおりに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

J-ADNI の結果公表が想定より遅れ平成 28 年 1 月となったために、米国 ADNI と J-ADNI の結果の比較を踏まえた民族差等の検討開始も遅れて、これからの課題となった。

### 4) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

なし。

### 5) 各プロジェクトの今後の展開

モデリング・シミュレーションの成果及び J-ADNI の結果を踏まえたガイドライン作成、また、今後、実施している臨床試験の結果が出てくる Preclinical AD についての知見に対応した検討をしていくことが期待される。

## < 2 > モデリング・シミュレーションを活用した AD の臨床効果予測モデルの構築

平成 27 年度は、それまでに構築したデータ解析のアルゴリズム SReFT（Statistical Restoration of Fragmented Time-course）に関して、数学的な整理による方法論の完成と、実データ（ADNI）を用いた病態進行像描出の最終的な計算を行うことができた。平成 28 年度は、薬効モデルをこの SReFT に合わせることにより、臨床試験の最適化に利用できるシミュレーションモデルを開発した。また、J-ADNI のデータ解析に向けた準備を行った。また、機械学習を用いた画像データ解析の研究に着手した。平成 27 年度までに得られた成果と、臨床試験のシミュレーションに関する結果は合わせて論文にまとめた。

### 1) 計画以上に進んだものとその具体的な内容

#### 機械学習による神経変性を特徴づけるバイオマーカーの抽出

SReFT での ADNI データの解析を進めるにつれて、病態中期においては患者の病態時刻の情報を多く与えるバイオマーカーが不足していることが明らかになってきた。また、SReFT は画像データを直接扱うことはできず、画像データから数値化された指標を用いているため、この数値化において算出されている指標の情報しか取り扱えていないという限界があった。そこで、深層学習と呼ばれる機械学習のアルゴリズムを用いて、ADNI の画像データから神経変性の状態を詳細に特徴づけるバイオマーカーを抽出する研究を着想し、開始した。SReFT では画像データを数値化したあとにアルゴリズムに適用するが、この深層学習モデルにより、画像データから AD の病態を高い精度で反映する新たな指標が抽出されれば、SReFT での解析の精度を上げることができると考えられる。また、新たな指標を用いたより高精度の AD の診断につなげることができると考えられる。これまでに、Python と Matlab のプログラミング言語を使える環境を計算機に導入し、深層学習

のコードを実装した。

## 2) 計画どおりに進んだものとその具体的な内容

### ① 臨床試験の最適化手法の開発と、新規の臨床試験リクルート基準の提案

これまでの解析により得られた AD 病態進行像と、AD 治療薬の薬効モデルを組み合わせることによって、臨床試験のシミュレーションを行うことができる数理モデルを考案した。このモデルにより、プラセボ群と治療群の投与後の各バイオマーカーの値の分布の予測をすることができる。これを用いて、被験者をリクルートする際の基準や薬効などの条件に臨床試験の結果がどう依存するかを検討した。リクルート基準などに関して過去の実際の臨床試験における条件を用いて計算した結果、薬の効果が病態進行に伴って減弱するような場合では有意差が検出不可能であることがわかり、実際の結果と一致した。一方で、SReFT を用いれば患者の病態ステージを高精度に推定することができるので、この病態ステージを臨床試験における被験者の組入基準として用いることを考案し、この場合の結果をシミュレーションで予測したところ、既存の基準に比べてはるかに少ない被験者数で有意差を検出することができる可能性があることを見出した。

### ② J-ADNI を用いた AD 病態の解析

AD 病態の日米間比較を行うため、日本における AD コホート研究である J-ADNI のデータを利用した AD 病態の研究に着手した。J-ADNI のデータを管理するバイオサイエンスデータベースセンターからデータ提供を受けるために必要となる、東京大学医学部倫理委員会による研究計画の審査を経て、承認を得た。並行して、日米のデータを統合解析するために必要となる準備も進めた。各バイオマーカーの測定値に関して、日米で測定値に系統的な差異がある可能性が考えられ、数値を直接比較できない可能性があるため、その場合のデータの補正方法を検討した。PET などの画像データ数値化に関して、その算出法・アルゴリズムに関しても、米国との違いなども含めて確認を行った。さらに、US-ADNI のデータセット以外のデータセットに対して SReFT を適用した際に、解析結果に信頼性があることを保証するため、アルゴリズム中で用いる関数形およびデータ中の被験者数などの変化に対して、解析結果が頑健であることを検証して確認した。

## 3) 計画どおりに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

なし。

## 4) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

なし。

## 5) 各プロジェクトの今後の展開

ADNI データの SReFT による解析結果と、上記①の臨床試験の最適化手法の開発の結果を論文にまとめて投稿した。

### 【研究の成果】

< 1 > バイオマーカーを活用した AD 治療薬の臨床評価基準策定のための調査研究

「アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について（中間とりまとめ）」について、PMDA（厚労省の HP からリンクされている）の本事業の HP で公開され、また、平成 25 年 11 月 8 日から早期・探索開発推進室の HP でも公開した。「中間とりまとめ」に対するアンケートを募集し、アカデミア、製薬企業から寄せられた意見をもとに追記・修正の検討を実施した。また、英語版を作成し（平成 28 年 10 月 14 日 HP 掲載）、平成 26 年 3 月以降 EMA、FDA との情報交換を重ね、今後も日米欧の三極が継続して連携していく体制が本事業により構築できた。

ガイドライン作成を進める上で、認知症関連 6 学会（日本老年精神医学会、日本老年医学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本認知症学会、日本精神神経学会）との連携も不可欠であるが、平成 25 年 11 月 3 日に最初の認知症治療薬ガイドライン合同会議を開催し、引き続き、定期的な連携を取れる体制を構築した。本研究の成果については、国内外での学会・会議等で発表等を行うとともに、英文誌での論文発表を行った。

「革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業」に東大病院は「アルツハイマー病、臨床評価」の研究内容で採択いただいているが、「アルツハイマー病、非臨床評価、薬剤疫学」で採択されている京都大学大学院医学研究科のグループと、平成 27 年 11 月 25 日に東大病院において合同意見交換会を開催した。双方の研究内容について現状の情報を共有し、今後の研究の連携の可能性等について討論した。

これまでの検討に基づき「中間とりまとめ」に対して追記・修正する形で、最終的な臨床評価ガイドライン案として、「アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について」最終版（日本語版・英語版）を平成 29 年 3 月に纏めた。

## <2>モデリング・シミュレーションを活用した AD の臨床効果予測モデルの構築

SReFT による ADNI データの最終的な解析と、それをを用いた臨床試験のシミュレーションに関する成果を論文にまとめ、英文誌への投稿を行った。

*Takaaki Ishida, Keita Tokuda, Akihiro Hisaka, Masashi Honma, Shinichi Kijima, Hiroyuki Takatoku, Takeshi Iwatsubo, Takashi Moritoyo, Hiroshi Suzuki, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, "A Novel Method to Estimate Long-term Chronological Changes from Fragmented Observations in Disease Progression", (投稿中)*

また、J-ADNI の解析に向けて、プログラミング環境の整備、公開されているデータがどのように取られたり計算されたりしたものなのかの確認、アルゴリズムの汎用性の検討などを行った。また、画像データからバイオマーカーを抽出するアルゴリズムの開発に着手した。

「<1>バイオマーカーを活用した AD 治療薬の臨床評価基準策定のための調査研究」と、「<2>モデリング・シミュレーションを活用した AD の臨床効果予測モデルの構築」の年度毎の研究成果を以下に纏めた。

(平成 24 年度)

< 1 >

1. 国内外の AD 治療薬の臨床評価に関する動向の情報収集
2. AD 治療薬の臨床評価の問題点と課題の整理
3. 「AD 治療薬の臨床評価方法に関するガイダンス」の素案作成

< 2 >

1. アルツハイマー病モデリングのためのモデリング理論の構築
2. 米国 ADNI データの解析用データベース構築
3. モデリングのためのソフトウェア環境整備

(平成 25 年度)

< 1 >

1. 「アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について（中間とりまとめ）」作成、厚生労働省提出
2. 「中間とりまとめ」を PMDA（厚労省の HP からリンクされている）の本事業の HP および早期・探索開発推進室の HP で公開
3. 「中間とりまとめ」に対するアンケートを募集し、アカデミア・企業から回答を得る
4. 認知症関連 6 学会（日本老年精神医学会、日本老年医学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本認知症学会、日本精神神経学会）と、「認知症治療薬ガイドライン合同会議」を開催

< 2 >

1. AD モデリングのためのバイオマーカー(BM)の新規解析法 SReFT (Statistical Restoration of Fragmented Time-course)の拡張と計算アルゴリズムの見直しを実施
2. SReFT のパラメーターについて仮想データによる解析を検証
3. 脳内アミロイドβ蓄積の PET データの取り込みを加え、米国 ADNI データの解析用データベースを用いた解析実施

(平成 26 年度)

< 1 >

1. 「アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について（中間とりまとめ）」の英語版の完成
2. 海外規制当局（EMA、FDA 等）、CAMD との連携
3. 「中間とりまとめ」に対して寄せられた意見を踏まえ、改定案の検討
4. Preclinical AD の取扱に関する検討

< 2 >

1. SReFT における推定の不安定性の数学的整理

2. 精度の高い分散の推定法の開発（解決法）
3. 拡張されたアルゴリズムのソフトウェア実装
4. 解析の安定性改善の確認

（平成 27 年度）

< 1 >

1. MCI due to AD、Preclinical AD の臨床評価に関する検討  
PMDA において、個別の治験相談の対応等を通し、臨床評価に関する考え方を整理
2. 海外規制当局（FDA、EMA）、CAMD 等との連携を継続

< 2 >

1. ADNI の実データ解析における安定した推定の実現
2. アルゴリズムの統計学的な基礎づけとそれに基づく拡張（SReFT の完成）
3. 共変量（性別や遺伝子型など）を統計学的に適切に取り扱う方法の完成
4. 性別や遺伝子型がアルツハイマー病の病態進行に与える影響の解析（ADNI データ解析の完了）

（平成 28 年度）

< 1 >

1. ガイドライン案の最終化  
PMDA との連携のもと、臨床評価ガイドライン案を最終化
2. 民族的要因に関する検討  
J-ADNI データなどを活用した日本人の画像・バイオマーカーデータの解析、  
米国 ADNI データとの比較を通して民族的要因の影響を検討

< 2 >

1. SReFT を用いた臨床試験最適化手法の開発
2. SReFT の成果をまとめた論文の英文誌への投稿
3. J-ADNI のデータ解析による日米間の比較検討
4. 機械学習による神経変性を特徴づけるバイオマーカーの抽出

（2）ガイドライン等の策定

（平成 25 年度）

- ・アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について（中間とりまとめ）
- ・Issues to Consider in the Clinical Evaluation and Development of Drugs for Alzheimer's Disease (Interim Summary)

(平成28年度)

- ・アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について
- ・ Issues to Consider in the Clinical Evaluation and Development of Drugs for Alzheimer's Disease

### 3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

#### (1) 組織体制

本研究を遂行するために東大病院内に、AD 治療薬臨床評価基準策定プロジェクトチーム(総括研究代表者:森豊隆志、副総括研究代表者:岩坪威)として、<1>バイオマーカー/臨床評価研究グループと、<2>Modeling & Simulation (M&S) グループを平成24年度に設け、平成28年度までこの体制のもとで研究を遂行した。

(平成24年度)

本研究を遂行するために東大病院内に、AD 治療薬臨床評価基準策定プロジェクトチームを立ち上げ、<1>バイオマーカー/臨床評価研究グループと、<2>Modeling & Simulation (M&S)グループの2つのグループを構築した。また、東大病院のチームと、本研究に関連する部署であるPMDAの新薬審査第二部、レギュラトリーサイエンス推進部等との緊密な連携をはかることの可能な体制とした。

#### <1>バイオマーカー/臨床評価研究グループ

研究主題「<1>バイオマーカーを活用したAD治療薬の臨床評価基準策定のための調査研究」を主導するグループとした。東大病院早期・探索開発推進室のメンバーを中心として構成した。

#### <2>Modeling & Simulation (M&S)グループ

研究主題「<2>モデリング・シミュレーションを活用したADの臨床効果予測モデルの構築」を主導するグループとした。東大病院薬剤部、22世紀医療センターのメンバーを中心として構成した。データマネージメント及びソフトウェア環境整備については、一部外部委託した。Pharmacometrics研究の第一人者である米国Maryland大学Gobburu教授との連携を構築した。

(平成25年度)

平成24年度に設けた体制を継続した。

(平成26年度)

平成25年度までの体制を強化するため、<2>Modeling & Simulation (M&S)グループに本事業遂行のため専任の研究員1名を配した(1名千葉大学へ異動したが研究継続)。

(平成 27 年度)

平成 26 年度の体制のうち、＜1＞バイオマーカー/臨床評価研究グループについては、東大病院内の組織再編、異動があり、臨床研究ガバナンス部、早期・探索開発推進室、臨床研究支援センターのメンバーを中心とした構成となった。

(平成 28 年度)

平成 27 年度の体制を継続した。

## (2) 人材交流の状況・効果

(平成 24 年度)

人材交流として、レギュラトリーサイエンスを実践できる人材育成を目的に、東大病院から PMDA へ職員が派遣され、また、PMDA から東大病院に職員が派遣された。人材交流を密にすることで AD 治療薬開発を中心に、レギュラトリーサイエンスを世界的にリードする人材の育成を目指す体制を構築した。

- ・ 東大病院から PMDA へ、PMDA の常勤の特任職員として 1 名、非常勤の特任職員として 1 名を派遣した。
- ・ PMDA から東大病院へ、転籍出向 1 名と在籍派遣者 1 名が派遣された。
- ・ 東大病院の 2 つのグループと PMDA メンバーによる定期的な全体会合を開催した。

(平成 25 年度)

- ・ 東大病院から PMDA へ、PMDA の常勤の特任職員として 1 名の派遣を継続した。
- ・ PMDA から東大病院へ、転籍出向 1 名と在籍派遣者 1 名の派遣が継続された。
- ・ 東大病院の 2 つのグループと PMDA メンバーによる定期的な全体会合の開催を継続した。

(平成 26 年度)

- ・ 東大病院から PMDA へ、PMDA の常勤の特任職員として 1 名の派遣を継続した。
- ・ PMDA から東大病院へ、転籍出向 1 名が継続され、また、在籍派遣者については 5 名派遣された。
- ・ 東大病院の 2 つのグループと PMDA メンバーによる定期的な全体会合の開催を継続した。

(平成 27 年度)

- ・ 東大病院から PMDA へ、PMDA の常勤の特任職員として 1 名（平成 28 年 1 月から非常勤）の派遣を継続した。

- ・ PMDA から東大病院へ、転籍出向 1 名と在籍派遣者 5 名の派遣が継続された。
- ・ 東大病院の 2 つのグループと PMDA メンバーによる定期的な全体会合の開催を継続した。

(平成 28 年度)

- ・ 東大病院から PMDA へ、PMDA の非常勤の特任職員として 1 名の派遣を継続した。
- ・ PMDA から東大病院へ在籍派遣者 6 名によって派遣が継続された。
- ・ 東大病院の 2 つのグループと PMDA メンバーによる定期的な全体会合の開催を継続した。

(3) 研究の組織体制及び人材交流実績等について

1) 計画以上に進んだものとその具体的な内容

組織体制として、東大病院のチームと、本研究に関連する部署である PMDA の新薬審査第二部、レギュラトリーサイエンス推進部等との緊密な連携のもとに運営される体制を構築して研究を遂行した。

人材交流として、レギュラトリーサイエンスを実践できる人材育成を目的に、東大病院から PMDA へ、PMDA の特任職員として派遣した。また、PMDA から東大病院へ職員が派遣された。

東大病院と PMDA の双方向の人事交流を密にすることで AD 治療薬開発を中心に、レギュラトリーサイエンスを世界的にリードする人材の育成に寄与した。

また、研究グループ全体の定期会合を開催することで、東大病院と PMDA 双方のメンバーにとって有意義な情報交換ができた。

2) 計画どおりに進んだものとその具体的な内容

本研究を遂行するために東大病院内に、AD 治療薬臨床評価基準策定プロジェクトチームを立ち上げ、研究主題「<1>バイオマーカーを活用した AD 治療薬の臨床評価基準策定のための調査研究」を主導するグループとして、<1>バイオマーカー/臨床評価研究グループを、研究主題「<2>モデリング・シミュレーションを活用した AD の臨床効果予測モデルの構築」を主導するグループとして、<2>Modeling & Simulation (M&S)グループを設けることで、研究が円滑に遂行され、当初の目的を達成した。

3) 計画どおりに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

なし。

4) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

なし。

5) 各プロジェクトの今後の展開

東大病院と PMDA で構築したレギュラトリーサイエンス研究実施体制について人材交流を含めて今後も包括的連携協定等を通じて継続し、発展させていくことが期待される。

#### 4. その他（論文等を含む）

- 1) 森豊隆志. 市販後を見据えた開発戦略の重要性-患者のベネフィットのために開発段階からできることは何か-実用化を見据えた日本のレギュラトリーサイエンス強化のための連携 アルツハイマー病治療薬開発のためのレギュラトリーサイエンス研究. 臨床医薬 29:491-495, 2013
- 2) 森豊隆志. 【神経疾患の新しい治療-現場で必須の知識と今後の展望-】 認知症. 日本内科学会雑誌 102:1916-1922, 2013
- 3) 吉本真, 森豊隆志, 岩坪威. 早期・探索的臨床試験拠点における医薬品開発: 東京大学の挑戦. ファルマシア 49:960-964, 2013
- 4) 森豊隆志. アカデミアの立場から-アルツハイマー病治療薬開発のアカデミアにおける取り組み-. 臨床評価 42:190-197, 2014
- 5) Stephenson D., Brumfield M., Woodcock J., Reiman E., Tanner C., Mohs R., Koroshetz W., Nicholas T., Bain L. J., Romero K., Hill D., Shaw L., Luthman J., Ropacki M., Meibach R., Loupos P., Zineh I., Marek K., Hendrix J., Karran E., Vradenburg G., Motohashi K., Cedarbaum J., Gordon M. F. Alzheimer's and Parkinson's diseases Face Common Challenges in Therapeutic Development: Role of The Precompetitive Consortium, Coalition Against Major Diseases. J Alzheimer's Dis Parkinsonism. 5:1-5, 2015
- 6) Moritoyo T. Accelerating Regulatory Science Initiatives for the Development of Drugs for Alzheimer's Disease in Japan. Clin Ther. 37:1622-1626, 2015
- 7) 森豊隆志. 【アルツハイマー病 UPDATE】 認知症・アルツハイマー病研究と社会 新規アルツハイマー病治療薬の製造販売承認審査のためのガイドライン 国内・海外の動向. 医学のあゆみ 257:561-567, 2016

#### 【注】

1. 報告書は、日本工業規格 A 4 の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中 2. 及び 3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。最終的に、厚生労働省 HP 等で公表を予定しています。