

稀少疾患に関する疫学研究の方法と応用

土井由利子¹⁾

¹⁾ 国立保健医療科学院疫学調査研究分野

研究要旨 本研究では、神経難病の中でも稀少性の高い疾患の一つであるハンチントン病（HD）を取り上げ、ClinicalTrials.govを用い、HD研究に関する登録・結果の公表の状況について記述分析を行い、公表・報告バイアスを軽減する方法について検討した。分析結果より、登録・結果の公表が患者、臨床家、研究者および研究資金提供者にとって有用であることが明らかとなった。今後、WHO主導による新たな国際標準の下（2015年4月14日の声明）臨床試験の登録・結果の公表がさらに進み、公表・結果バイアスが軽減されるものと期待される。

A. 研究目的

難病は、その稀少性がゆえに治療法や医薬品の開発が進み難いという背景があったが、「難病の患者に対する医療等に関する法律」のもと、安定的な医療費の助成および療養生活の環境整備とともに、医療に関する調査及び研究を推進することが明記され、より一層の、エビデンスの集積・分析・活用（エビデンスに基づく医療（EBM））が求められることとなった。臨床試験の実施は実用化研究事業、得られたエビデンスの集積・分析・活用は政策研究事業と整理され、本研究班では、政策研究事業として、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者のQOL調査などが進められている。

一般に、EBMでの推奨グレードを満たすためには、システマティックレビューにより収集・選択された複数の個別研究（臨床試験では複数のランダム化比較試験（RCT）、観察研究では複数のコホート研究）の集積と、メタアナリシスによる分析・評価が必須とされる。一方、システマティックレビューに基づくこの方法では、公表・報告されていない個別研究が含まれず、publication/outcome reporting biases（公表・報告バイアス）によるメタアナリシスへの影響を評価できないという欠点がある。特に、極めて稀少性の高い難病においては、患者数の確保が大きな障害となり、EBMに資する研究を困難にしており、研究が実施されたとしても様々な理由から、公表さ

れずに終わってしまう可能性が危惧される。

本研究では、神経難病の中でも稀少性の高い疾患の一つであるハンチントン病（HD）を取り上げ、ClinicalTrials.gov（後述）を用い、HD研究に関する登録・結果の公表の状況について記述分析を行い、公表・報告バイアスを軽減する方法について検討することを目的とする。

B. 研究方法

臨床試験事前登録の原則化の国際的な流れの中で、米国の国立医学図書館によるClinicalTrials.govは、世界最大規模の臨床試験の登録（202,378件の研究のうち38%が米国、46%は米国以外、6%が米国と米国以外、10%不詳）と結果（Food and Drug Administration（FDA）Amendments Act Section 801（FDAAA 801）の対象となる研究）に関する情報を標準化されたデータとして提供するサイトである

（<https://clinicaltrials.gov/>（2015年11月10日現在））。このサイトを用い、「Huntington disease」「Huntington's disease」「Huntington's chorea」をキーワードに検索を行い、HD研究の登録・結果の公表の状況について、記述分析を行った。加えて、文献をもとに、公表・報告バイアスを軽減する方法について検討した。

なお、本研究は、公表された情報に基づくものであるため、研究倫理審査の必要はない。

C. 研究結果

ClinicalTrials.govのサイト上で、前述のキーワードにヒットした131件のうち、対象者がHD患者であ

る 122 件の研究 (HD 以外の疾患が含まれる研究は除外) について、研究の種類 (薬物治療、外科的治療等、行動・認知療法等、その他) と進捗状況 (終了、募集中・募集前、不明) によって分類し、登録件数の多い順に列挙した (Table 1)。その内訳は、薬物治療 72 件 (終了 52 件、募集中・募集前 15 件、不明 5 件)、外科的治療 9 件 (終了 4 件、募集中・募集前 4 件、不明 1 件)、放射線治療 1 件 (不明 1 件)、行動・認知療法 9 件 (終了 2 件、募集中・募集前 6 件、不明 1 件)、その他 31 件 (終了 10 件、募集中・募集前 19 件、不明 2 件) であった。

The Cochrane Collaboration (コクラン共同計画) が発行するコクラン・レビューによれば、2007 年 12 月までに論文に発表された HD に関する人を対象とした研究 102 件のうち 22 件の RCT (参加患者数 1,254 人) についてシステマティックレビューが行われ、その結果、chorea (舞踏運動) に対する tetrabenazine (テトラベナジン) の治療効果が示唆された¹⁾。テトラベナジンは、HD の舞踏運動の治療薬として、米国では 2008 年²⁾、日本では 2013 年³⁾ に製造・販売が承認された。

テトラベナジンの臨床試験として ClinicalTrials.gov に登録されているのは 5 件 (NCT00219804、NCT01451463、NCT00632645、NCT01834911、NCT02509793) であった：NCT00219804、NCT01834911 および NCT02509793 は FDA 承認申請の臨床試験 (下線)、残り 2 件は非該当；NCT00219804 および NCT01451463 は研究終了 (2005 年 9 月、2013 年 4 月)、残り 3 件は研究進行中 (2015 年 12 月 ~ 2016 年 5 月に終了予定) であった。研究が終了した 2 件のうち、NCT00219804 については、FDAAA 801 適用外 (適用条件：2007 年 9 月 27 日以降に開始、同年 12 月 26 日時点で進行中) であるため ClinicalTrials.gov 上での結果公表は行われていなかったが、学術誌への論文発表は行われていた (TETRA-HD)。もう 1 件の NCT01451463 については、FDAAA801 の適用外 (FDA とは別の承認申請臨床試験) であるため ClinicalTrials.gov 上での結果公表は行われていなかった。PubMed 検索にて該当す

る論文のヒットもなかった。

研究が終了した 68 件のうち結果が ClinicalTrials.gov 上に公表されていた研究が 5 件あった (NCT00277355 (minocycline)、NCT00271596 (citalopram)、NCT00368849 (atomoxetine)、NCT01412151 (creatine)、NCT00670709 (biomarkers))。このうち、FDAAA 801 対象研究で学術誌に論文が発表されていた NCT00277355 について、ClinicalTrials.gov 上に公表された研究結果と論文⁴⁾ に発表された研究結果を比較した。その結果、両者の相違点は副作用 (Adverse Events (AE)) に関する情報で、前者では発生頻度が 5% 以上の全 AE について治療群・プラセボ群別に実数と%が公表されていたが (Table 2)、後者では限られた副作用名のみ (myocardial infarction、neoplasm、depression、dysphagia、nausea、diarrhea、dizziness insomnia) の記載であった (実数と%は無記載)。

D. 考察

全体的な傾向

Table 1 より、ClinicalTrials.gov に登録された HD 研究の件数が極めて少ないことが見て取れる。ClinicalTrials.gov は世界最大規模の臨床試験データベースサイトであるので、他のサイトと合わせても、現時点では、HD 研究のシステマティックレビュー、メタアナリシスの実施は困難と言えよう。ただし、薬物治療ではテトラベナジンの第 4 相試験、非薬物療法では運動療法の介入試験が増加傾向にあるので、これらの個別研究の蓄積が進めば、メタアナリシスが可能になると期待される。

その他の特徴としては、アウトカム評価に重要な画像診断に関する研究、HD 患者や HD at risk 者を対象とした前向き観察研究が増加している点である。

公表バイアス

論文として公表されていない研究については、ClinicalTrials.gov サイト上に研究責任者の連絡先が明記されているので、依頼をすれば、メタアナリシスに必要な研究結果を入手できる可能性がある。

報告バイアス

Table 2 より見て取れるように、FDAAA 801 の下、

標準化された研究結果報告方法に従って公開された AE に関する情報は貴重である。研究の継続（研究者/臨床家）、研究への参加（患者）の有用な判断材料となり得る。さらに、複数の個別研究のメタアナリシスにより、個別研究では検出されなかった AE 頻度の有意差（治療群・プラセボ群）が検出される可能性がある。

公表・報告バイアスの軽減に向けて

これまで、公表・報告バイアスによる治療・研究への弊害と投入された研究開発費の無駄については、多々、指摘されてきた⁵⁾。2006年、公表・結果バイアスを軽減するために全ての臨床試験が事前登録されることとなり、WHOは臨床試験検索エンジンポータルサイト International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) を2007年に開設し、ClinicalTrials.gov や Japan Primary Registries Network (JPRN)などが登録データを提供している。

さらに、WHOは、2015年4月14日、臨床試験の結果公表に関する新たな声明を発表した^{6,7)}。要点は、(1)現在の臨床試験：Main findings；試験終了後12ヶ月以内に論文審査のある専門誌に投稿され、特別な理由がない限り、オープンアクセス・ジャーナルに掲載されること、Key outcomes(Table 2を参照)；試験終了後12ヶ月以内に臨床試験登録サイト上の結果報告セクションに公開されること。該当するセクションがない場合は、研究資金提供者または研究代表者が運用するウェブサイト上で無料公開されること。(2)過去の臨床試験：未公表・未報告の場合、ウェブサイト上で無料公開されるとともに、できれば、論文審査のある専門誌に掲載されること。(3)臨床試験ID：論文の本文中、文献探索データベース(PubMed等)の抄録中に必ず記載されること(臨床試験登録サイトとリンクが可能となる)。

E. 結論

HD研究に関する登録・結果の公表の状況に関する記述分析を通し、結果の公表・報告の公開が患者、臨床家、研究者および研究資金提供者にとって、

如何に有用かが明らかとなった。今後、WHO主導による新たな国際標準の下(2015年4月14日の声明)、臨床試験の登録・結果公表がさらに進み、バイアスが軽減されるものと期待される。

引用文献

1. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;Cd006455.
2. Yero T, Rey JA. Tetrabenazine (Xenazine), An FDA-approved treatment option for Huntington's disease-related chorea. Pharmacy and Therapeutics 2008;33:690-4.
3. ハンチントン病研究グループ.ハンチントン病と生きる - よりよい療養のために - 「神経変性疾患に関する研究班」編.2013年6月.
4. Huntington Study Group DOMINO Investigators. A futility study of minocycline in Huntington's disease. Mov Dis 2010;25:2219-24.
5. Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. Lancet 2014;383:257-66.
6. WHO. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results (http://www.who.int/ictrp/results/WHO_Statement_results_reporting_clinical_trials.pdf?ua=1).
7. Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kienny M-P. Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. PLoS Med 2015;12:e1001819.

G. 研究発表

1. 論文発表

土井由利子.国際標準に基づいた公表・結果バイアスの軽減に向けた取り組み.保健医療科学 65 巻 1号.2016年(予定).

その他、特記すべき事項はない。

Table 1 Clinical trials on Huntington's disease (HD) according to the status and type of studies

		Closed studies	Open studies	Unknown	Subtotal	
Pharmacological therapies	Dimebon	12	0	0	12	
	Creatine	6	0	0	6	
	Tetrabenazine	2	3	0	5	
	SEN0014196	4	0	0	4	
	Coenzyme Q10	1	0	2	3	
	PF-0254920	1	2	0	3	
	Pridopidine	2	1	0	3	
	ACR16	2	0	0	2	
	Anaplerotic	1	1	0	2	
	Memantine	1	0	1	2	
	Minocycline	2	0	0	2	
	SD-809	2	0	0	2	
		Subtotal	36	7	3	46
		AFQ056	1	0	0	1
		Amantadine	1	0	0	1
		Atomoxetine	1	0	0	1
		Bupropion	1	0	0	1
		Cannabinoids	1	0	0	1
		Citalopram	1	0	0	1
		Epigallocatechin Gallate	1	0	0	1
		Ethyl-EPA	1	0	0	1
		GSK356278	1	0	0	1
		Lithium and Divalproex	1	0	0	1
		OMS643762	1	0	0	1
		PBT2	1	0	0	1
		Phenylbutyrate	1	0	0	1
	Phosphodiesterase 4	1	0	0	1	
	Ramelteon	1	0	0	1	
	Riluzole	1	0	0	1	
	Subtotal	16	0	0	16	
	AVP-786	0	1	0	1	
	BN82451	0	1	0	1	
	ISIS-HTTRx	0	1	0	1	
	Laquinimod	0	1	0	1	
	PBF-999	0	1	0	1	
	Resveratrol	0	1	0	1	
	SRX246	0	1	0	1	
	VX15/2503	0	1	0	1	
	Subtotal	0	8	0	8	
	Cysteamine	0	0	1	1	
	Ursodiol	0	0	1	1	
	Subtotal	0	0	2	2	
Surgical therapies, others	Deep Brain Stimulation	2	3	0	5	
	Cellular therapy	2	1	1	4	
	Irradiation	0	0	1	1	
	Subtotal	4	4	2	10	
Behavioral therapies, others	Exercise	1	3	0	4	
	Dance	0	0	1	1	
	Music	1	0	0	1	
	Nutrition	0	1	0	1	
	Cognitive	0	2	0	2	
	Subtotal	2	6	1	9	
Others	HD Testing	2	1	0	3	
	Prenatal diagnostic tests	1	0	0	1	
	Adaptation to HD	1	1	0	2	
	Assessment: Cognitive	1	0	0	1	
	Assessment: Social-emotional	1	0	0	1	
	Assessment: Imaging	1	7	0	8	
	Assessment: Oculography	0	1	0	1	
	Assessment: Biomarkers	1	2	0	3	
	Mechanism: Metabolism	1	0	0	1	
	Mechanism: Brain development	0	1	0	1	
	Observational studies	1	6	2	9	
	Subtotal	10	19	2	31	
Total		68	44	10	122	

Clinical trials on HD registered at <https://clinicaltrials.gov/> (accessed on November 10, 2015)

Closed studies: Completed, Active not recruiting, Enrolling by invitation, Suspended, Terminated, Withdrawn

Open studies: Recruiting, Not yet recruiting

Table 2 A clinical trial on Huntington's disease: the study results posted on ClinicalTrial.gov

Title	Pilot Study of Minocycline in Huntington's Disease	
Status	This study has been completed.	
Sponsor:	Merit Cudkowicz	
Collaborator:	FDA Office of Orphan Products Development	
Information provided by (Responsible Party):	Merit Cudkowicz, Huntington Study Group	
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00277355	
Other Study ID Numbers:	FD-R-002588, DOMINO	
Health Authority:	United States: Food and Drug Administration	
History		
First received:	January 12, 2006	
Last updated:	April 17, 2013	
Last verified:	April 1, 2013	
Study Results		
Results First Received:	March 7, 2013	
Study Type:	Interventional	
Study Design:		
· Allocation:	Randomized	
· Endpoint Classification:	Safety/Efficacy Study	
· Intervention Model:	Parallel Assignment	
· Masking:	Double Blind (Subject, Investigator)	
· Primary Purpose:	Treatment	
· Condition:	Huntington Disease	
· Interventions:	Drug: minocycline Drug: matching placebo	
Recruitment Details		
Key information relevant to the recruitment process for the overall study, such as dates of the recruitment period and locations	Between April 2006 and June 2007, 134 patients were screened and 114 subjects were randomized at 12 Huntington Study Group clinical sites.	
Pre-Assignment Details: Significant events and approaches for the overall study following participant enrollment, but prior to group assignment	20 subjects were excluded from group assignment after screening: 14 failed inclusion criteria and 6 withdrew consent. Minocycline 90 days prior to baseline and open-label during trial not permitted. Other tetracyclines, investigational drugs, lithium, digoxin, methoflurane anesthesia, theophylline and lupus-symptom causing drugs not permitted.	
Reporting Groups Description	Minocycline 100 mg/twice daily (minocycline to placebo 3:1 ratio randomization). Matching placebo twice daily (minocycline to placebo 3:1 ratio randomization).	
Participant Flow: Overall Study	Minocycline 100 mg Twice Daily	Matching Placebo Twice Daily
STARTED	87	27
COMPLETED	73	22
NOT COMPLETED	14	5
· Withdrawal by Subject	3	3
· Lost to Follow-up	2	2
· Adverse Event	5	0
· Death	3	0
· Physician Decision	1	0
Baseline Characteristics	Minocycline 100 mg Twice Daily	Matching Placebo Twice Daily
Number of Participants [units: participants]	87	27
Age [units: participants]		
<=18 years	0	0
Between 18 and 65 years	85	25
>=65 years	2	2
Mean (Standard Deviation)	47.1 (10.3)	47.8 (10.6)
Gender [units: participants]		
Female	46	15
Male	41	12

Table 2 A clinical trial on Huntington's disease: the study results posted on ClinicalTrial.gov (continued)

Region of Enrollment [units: participants]		
United States	80	25
Canada	7	2
Outcome Measures		
Primary:	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [LOCF Imputation Method] [Time Frame: Baseline to 18 months]	
Measure Type	Primary	
Measure Title	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [LOCF Imputation Method]	
Measure Description	Establish preliminary estimate of minocycline's impact on progression of HD (measured by the change in Total Functional Capacity (TFC) score of Unified Huntington's Disease Rating Scale [UHDRS] between baseline & Month 18), and to assess futility of further study of minocycline. TFC consists of five ordinally scaled items assessing a person's capacity with: 1. occupation 2. financial affairs 3. domestic responsibilities 4. activities of daily living and 5. independent living. Total score ranges from zero (worst) to 13 (best).	
Time Frame	Baseline to 18 months	
Safety Issue	No	
Measured Values	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [LOCF Imputation Method] [units: units on a scale]	
Number of Participants Analyzed [units: participants]	Minocycline 100 mg Twice Daily 87	Matching Placebo Twice Daily 27
Mean (Standard Deviation)	1.55 (1.85)	1.15 (1.70)
Statistical analysis provided	No	
Secondary:	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [Regression Based Multiple Imputation Method] [Time Frame: Baseline to 18 months]	
Measure Type	Secondary	
Measure Title	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [Regression Based Multiple Imputation Method]	
Measure Description	TFC consists of five ordinally scaled items assessing a person's capacity with: (1) occupation; (2) financial affairs; (3) domestic responsibilities; (4) activities of daily living; and (5) independent living. Total score ranges from zero (worst) to 13 (best). Regression based imputation was used to impute missing values.	
Time Frame	Baseline to 18 months	
Safety Issue	No	
Measured Values	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [Regression Based Multiple Imputation Method] [units: units on a scale]	
Number of Participants Analyzed [units: participants]	Minocycline 100 mg Twice Daily 87	Matching Placebo Twice Daily 27
Mean (Standard Deviation)	1.71 (1.96)	1.15 (1.70)
Statistical analysis provided	No	
Serious Adverse Events		
# participants affected /at risk	Minocycline 100 mg Twice Daily	Matching Placebo Twice Daily
Total, serious adverse events	11/87 (12.64%)	1/27 (3.70%)
Myocardial infarction †	2/87 (2.30%)	0/27 (0.00%)
Chest discomfort †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Chest pain †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Death †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Localized infection †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Pneumonia †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Ankle fracture *	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Deyhydration †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Tongue neoplasm malignant stage †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Cerebrovascular accident †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Agitated depression †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Anxiety †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Depression †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Renal failure *	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)

Table 2 A clinical trial on Huntington's disease: the study results posted on ClinicalTrials.gov (continued)

Choking †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Dyspnea †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Pneumothorax †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Pulmonary embolism †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Aborted pregnancy †	0/87 (0.00%)	1/27 (3.70%)
Other Adverse Events		
Frequency Threshold	5%	
Total, other (not including serious) adverse events	Minocycline 100 mg Twice Daily	Matching Placebo Twice Daily
	74/87 (85.06%)	23/27 (85.19%)
Dysphagia †	4/87 (4.60%)	2/27 (7.41%)
Nausea †	7/87 (8.05%)	0/27 (0.00%)
Diarrhea †	7/87 (8.05%)	3/27 (11.11%)
Irritability †	5/87 (5.75%)	1/27 (3.70%)
Bronchitis †	0/87 (0.00%)	2/27 (7.41%)
Gastrointestinal viral †	2/87 (2.30%)	2/27 (7.41%)
Influenza †	3/87 (3.45%)	2/27 (7.41%)
Nasopharyngitis †	5/87 (5.75%)	3/27 (11.11%)
Tooth abscess †	0/87 (0.00%)	2/27 (7.41%)
Back injury †	1/87 (1.15%)	2/27 (7.41%)
Contusion †	3/87 (3.45%)	2/27 (7.41%)
Fall †	15/87 (17.24%)	6/27 (22.22%)
Joint sprain †	3/87 (3.45%)	3/27 (11.11%)
Skin laceration †	2/87 (2.30%)	4/27 (14.81%)
Weight decreased *	3/87 (3.45%)	2/27 (7.41%)
Back pain †	8/87 (9.20%)	0/27 (0.00%)
Balance disorder †	9/87 (10.34%)	2/27 (7.41%)
Chorea †	5/87 (5.75%)	0/27 (0.00%)
Dizziness †	5/87 (5.75%)	0/27 (0.00%)
Anxiety †	7/87 (8.05%)	1/27 (3.70%)
Depressed mood †	6/87 (6.90%)	1/27 (3.70%)
Depression †	6/87 (6.90%)	4/27 (14.81%)
Insomnia †	8/87 (9.20%)	2/27 (7.41%)
Libido decreased †	0/87 (0.00%)	2/27 (7.41%)
Obsessive thoughts †	5/87 (5.75%)	0/27 (0.00%)
Suicidal ideation †	1/87 (1.15%)	3/27 (11.11%)
Nasal congestion †	2/87 (2.30%)	2/27 (7.41%)
	† Events were collected by systematic assessment	
	* Events were collected by non-systematic assessment	
Limitations and Caveats		
Limitations of the study, such as early termination leading to small numbers of participants analyzed and technical problems with measurement leading to unreliable or uninterpretable data	No text entered.	
More Information		
Certain Agreements:	Principal Investigators are NOT employed by the organization sponsoring the study. There is NOT an agreement between Principal Investigators and the Sponsor (or its agents) that restricts the PI's rights to discuss or publish trial results after the trial is completed.	
Results Point of Contact:		
Name/Title:	Merit Cudkowicz, MD, MSc	
Organization:	Massachusetts General Hospital	
phone:	617-726-1873	
e-mail:	mcudkowicz@partners.org	

Clinical trials on HD registered at <https://clinicaltrials.gov/> (accessed on November 10, 2015)