

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書**

希少疾患におけるガイドライン作成の方法および患者レジストリの方向性

研究分担者 三重野 牧子 自治医科大学情報センター医学情報学准教授

研究要旨

希少疾患におけるガイドライン作成および患者レジストリについて、今後遺伝性白質を対象としたガイドライン作成および患者レジストリ構築を行っていく上で基礎資料となる文献検索および国際動向に関する検討を行った。既存のエビデンスが少ない中、通常推奨される方法にできるだけ近い形で、グローバルにもローカルにも活用可能なガイドラインおよび継続性のあるレジストリを目指す必要がある。

A．研究目的

本研究で対象としている遺伝性白質疾患をはじめとする希少疾患については、Minds等で推奨されるシステマティックレビューを基本とするような方法で診療ガイドラインを作成することが困難であることが予想される。

初年度である平成27年度は、現状把握および国内外でどのような議論がなされているかを中心に概観することとした。

B．研究方法

診療ガイドライン作成については、Mindsの基本に戻った上で、希少疾患を対象とした場合に生じる問題点と課題について、国内外の動向も踏まえて議論する。同様に、患者レジストリ構築に関して生じ得る問題点についても検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、診療ガイドライン作成方法と患者レジストリ構築に関する方法論研究であるため、個人情報保護に関係する問題は生じない。

C．研究結果

1．診療ガイドライン作成について

診療ガイドライン作成における基本方針とされるMindsでは、診療ガイドラインを「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義している。作成目的の明確化、作成主体の決定、事務局・診療ガイドライン作成組織の編成、スコープ作成、システマティックレビュー、推奨作成、診療ガイドライン草案作成、外部評価・パブリックコメント募集、公開、普及・導入・評価、改訂のプロセスを経る。

希少疾患を対象とした場合、ガイドラインのベースとなるべき臨床研究が困難であるために、いわゆるエビデンスレベルの高い研究の実施が難しい。母集団が少なく、対象患者の選定や登録も難しく、さらに研究の実施可能性に影響をおよぼす、患者の地理的分布の違いも予想される。統計的有意性に関して、十分な検出力を担保できるサンプルサイズを得ることも難しい。疾病の自然経過に関する情報の乏しさ、エンドポイントとして頑健な指標が何であるか、評価可能なバイオマーカーは存在するか、

等の問題も挙げられる。

こうした多くの課題は世界共通の問題となっているが、そのような中ですでに欧州を中心にワーキンググループが立ち上がり、議論が交わされている。難病・希少疾患対策の国際動向については児玉ら（児玉知子、富田奈穂子、難病・希少疾患対策の国際的な動向、保健医療科学 2011; 60(2): 105-111）に詳しい。その後、欧州（EU）では、RARE-Best Practices のプロジェクトが 2013 年に始動しており、以下に概観する。

EU で始まった RARE Best Practices では、たとえ大規模試験が難しい希少疾患が対象であっても、信頼に足る診療ガイドラインとするには、もっとも良く得られたエビデンスにもとづいてどのように開発されてアップデートされたかという基本原則に則している必要があるとしている。RARE Best Practices は大きく分けて 4 つの phase から成っている（1：「希少疾患についての診療ガイドラインの現状について」、2：「希少疾患の最良の診療ガイドラインについての方法的な質の標準について決定し、同意する」、3：「最良の診療ガイドラインのパイロット版の検討」、4：「最良の診療ガイドラインでの検討プロセスについての図説」）。文献レビューの方法としては、明確な CQ の定義（PIC0: Patients characteristics, Intervention assessed, Control intervention, Outcome measures, Study design）、包括的な文献検索、含めるものとデータ外挿のものとの研究の選択方法について、含めた研究の方法的な質の評価方法、データ統合を行う方法について注意する必要がある。また、エビデンスレベルや推奨の強さのグレーディングについて、存在するか、さらにその記述についてのグレーディングシステム、費用効果、介入に関する検討が必要である。推奨の形式化について、パネリスト間でのコンセンサスに到達した方法を記述する。ピアレビ

ューは、内的あるいは外的、専門家あるいは患者により行われる。方法の記述は普及と実装のプロセスを経る。またガイドラインのアップデートに関しては定期的なアップデートの計画、アップデート頻度等の検討が行われる。2 番目の phase にて、効果の推定値の信頼度（エビデンスの質）を評価するため、また、希少疾患の推奨を開発するための最良の方法論への同意がなされる。ここで、このプロセスはすでに定評のある GRADE アプローチを用いる。4 つの phase に関する検討結果が、2016 年までには公表されることが期待されている。

EU では、上記以外にも、公的機関である EU Task Force Rare Diseases が reference center やレジストリ、疫学調査、EU レベルでの施策形成等を行ってきている。また、Rare Disease Task Force (RDTF) と呼ばれる部門で罹患情報や死亡情報の管理を行っている。NGO の患者団体である EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) はホームページも充実しており、情報提供および交流の場となっている。

一方、米国に注目すると、2015 年夏には FDA、CDER、CBER により Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry についてドラフトガイダンスが公開され、自然史研究について、その疾患の病態生理・同定・バイオマーカーの利用について、非臨床研究について、効果の指標（エンドポイント）、有効性と安全性のエビデンス等について等のセクションに分かれて検討が行われている。米国では国立の研究所が運営に関与している Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN) が 2003 年より結成され、疾患タイプごとにコンソーシアムを作って患者グループと協働した活動を行っている。2009 年までの Phase I にてデータセンターを構築した。2015 年 12 月には 200 を超える希少疾患について研究が行われ、4 万人以上の患

者が登録されている。

2. 患者レジストリについて

患者レジストリとは、WHO の定義によれば、「あらかじめ決められた科学的、臨床的、あるいは政策的目的を果たすために、系統的あるいは総括的な方法によって収集された個人に関する単一の情報を含む文書のファイル」である。米国の National Committee on Vital and Health Statistics では、「ある特定の疾患あるいは健康関連イベントの生起が起りやすい条件（たとえばリスク因子）あるいは健康に悪影響を起すことが知られているか疑われるような物質（あるいは機会）への前の曝露をもつ人についての情報の収集、所蔵、検索、解析、普及についての組織されたシステム」と定義している。

希少疾患を対象としたレジストリの目的も、明確にする必要がある。有病割合、発症率について詳細にモニターすること、自然史を確立するための基礎とすること、遺伝性疾患であれば genotype と phenotype の情報を得ること、臨床的有用性や、安全性モニタリングに関連したアウトカム調査も重要である。Orphanet

(<http://www.orpha.net>) のレポートシリーズに、欧州における Rare Disease Registries に関して、特定の疾患あるいは疾患群について地域・国・欧州全体・全世界別あるいは公的・営利・非営利の別のレジストリ一覧が公開されている。全体のおよそ 8 割が公的団体により運営されているとの報告である。レジストリ数の多いところとして、フランスで 134、ドイツで 124、イギリスで 84 のレジストリが挙げら

れている。

さまざまな目的で構築されたレジストリがある一方で、乱立による問題も看過できない。今後、遺伝性白質疾患レジストリを検討していく上では、たとえば J-RARE あるいは Remudy といったすでに存在するレジストリとの連携について、実施可能性を探索する必要がある。

D. 考察

国境を越えたネットワーク化が進む今、すでに欧州および米国で議論されてきている知見あるいは方法論を基礎としつつ、我が国に必要な視点も加味した、グローバルにもローカルにも活用可能なガイドラインおよび継続性のあるレジストリを目指す。国際協調に対しては、すでに異なる国々によって合意形成されてきている EU の方法が参考になると考えられる。

E. 結論

希少疾患における診療ガイドライン作成および患者レジストリ構築のための基礎資料について検討した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。