

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
分担研究報告書

希少疾患ガイドラインおよびレジストリに関する最近の動向

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 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患を含む希少疾患に関連して、診療ガイドライン策定および疾患レジストリに関する最近の動向について情報収集を行った。策定の方法論としては、希少疾患に対しても、これまで提唱されてきた GRADE アプローチに従い、ツールの評価とさらなるエビデンスの蓄積を進めていく必要があるという点で大きな変化はまだみられていないが、FDA の希少疾患を対象としたガイダンス（最終版）が発表され、また、疾患レジストリの利活用に関しては、産官学で連携した、促進に向けた検討がここ数年で幅広くなってきている。

A. 研究目的

本研究で対象としている遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患をはじめとする、希少難病・希少疾患に関連した診療ガイドライン策定および疾患レジストリの利活用に関する最近の動向について情報収集した。

B. 研究方法

診療ガイドライン策定のための資料としては、昨年度までの検討と同様に、国内では Minds (EBM 普及推進事業) の提供資料を中心に、また、海外での動向については GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) (<https://www.gradeworkinggroup.org/>) に関連する資料、FDA の動向に注目した。また、希少疾患・難病等のレジストリ利活用に関する最近の議論について、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会の資料を中心に情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、既存文献検索および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

希少疾患を対象とした場合、診療ガイドライン策定では当該疾患のレジストリの利用や自然史の把握、定性的なシステマティックレビュー、場合によっては推奨作成せずに研究提言の形に留めておくことも検討すべき事項となっている。

FDA は、2023 年末に、希少疾患を対象とした、医薬品および生物学的製剤の開発における検討事項としての（主に企業向け）ガイダンスを発表した (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-considerations-development-drugs-and-biological-products>)。本ガイダンスは 2019 年にドラフトとして公開されていたものの最終版とのことである。最初に自然歴研究について言及されており、希少疾患の自然歴は不明な点が多いため、医薬品開発の最初の段階で前向きに適切に設計することの必要性が強調されている。また、開発中の医薬品の有効性評価については、自然歴研究から得られた情報の活用や、当該疾患の代表的なサブ集団で検討すべきこと、エンドポイントを適切に設定すべきことが強調されている。サンプルサイズが小さいことについては、様々な患者からのアウトカムをできるだけ区別できるよう、連続量変

数を2値にするなどの情報のロスが起こるようなことは避けるべきである、とも書かれている。また、特に小児を対象とした場合に考慮すべき事項としても、ひとつのセクションが設けられていた。計画する際には、その疾患が生涯にわたってみられる場合の、病態生理学と臨床的な転帰の類似性の間のオーバーラップの程度に注意すべきであり、対象を小児のみにするのか、大人まで含めるのかといった検討をしなければならず、その際のエンドポイントをどうすべきか、という問題があることも指摘されている。当該希少疾患の疫学が重要となっている。

疾患レジストリの利活用については、希少疾患を対象とする場合においても信頼性の担保が重要であり、信頼性担保のための統計的事項の考察もなされてきているところである。利活用が進んでいる分野は、データが充足していてレジストリの運営・管理体制が十分に構築されているケースが多く、小児・希少疾患・難病レジストリ特有の難点としては、疾患や病態が細分化されていて、目的の異なるそれぞれのレジストリが存在し、レジストリの数は多いが、マンパワーの問題や、個々の検討が困難になっている点がやはり挙げられる。

D. 考察

診療ガイドライン策定は、対象が希少疾患に限らずとも、方法論としてはGRADEアプローチに従うこととAGREEのチェックリストを用いることが国際標準、あるいは強く推奨される方法としてしばしば挙げられている。疾患レジストリに利活用に関する議論では、大枠の疾患の中に細分化された疾患を有するレジストリの有用可能性が示唆されている。信頼性担保のための統計的事項についての議論も増えてきており、引き続き、適切な臨床研究実施によるエビデンスの蓄積およびレジストリデータの活用基盤のさらなる発展が望まれる。

E. 結論

希少疾患を対象としたガイドライン策定および疾患レジストリ利活用に関する最近の動向について概観した。特にここ数年で、希少疾患のレジストリ利活用に関する議論が幅広く行われてきていた。

F. 健康危険情報

該当なし。

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（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

