

一般口演 | 医療アセスメント

一般口演2 医療アセスメント

2019年11月22日(金) 09:00 ～ 11:00 E会場 (国際会議場 3階中会議室301)

[2-E-1-08] 希少難治性疾患における情報アクセスと臨床試験実施の日米比較

○仁宮 洸太^{1,2}、野々村 拡張¹、木下 秀明¹、大倉 政宏¹、今村 恭子¹（1. 東京大学大学院薬学系研究科ITヘルスケア社会連携講座, 2. 国立保健医療科学院研究員）

キーワード：Rare diseases, Clinical trials, Intractable diseases, Access to information

希少難治性疾患は近年注目を浴びているが、約7000ある疾患の多くで根本的治療が無く、患者は情報へのアクセスや臨床試験への参加機会等の面で困難を抱えている。

疾患毎の情報について、日本では指定難病や小児慢性特定疾病(小慢)等の医療費助成制度に伴う情報であれば、細分類まで含めた対象疾患の情報が公表されている。一方、日本に次いで早くから希少難治性疾患に取り組んできた米国では、NIHの Genetic and Rare Diseases (GARD) Information Centerにより情報提供されていた。情報提供疾患数は GARDでは6480だが、指定難病では948、小慢では999だった。GARDと指定難病・小慢との共通疾患を調査した結果、GARDが情報提供する疾患のうち5592疾患(86%)の情報が日本では提供されていなかった。

さらに世界で臨床試験が行われた疾患のうち日本でも実施された疾患の割合を Clinicaltrials.govで調査すると、指定難病の対象疾患では29%、対象外疾患で19%、小慢の対象疾患では28%、対象外疾患で19%の疾患で実施されていた。国内実施率は全般に低調だが、医療費助成による高い売上見込みや開発戦略上重要な疫学等の情報が日本での実施を促した可能性がある。しかし、制度の対象か否かで約10%の差があり、治療環境改善への重要な機会が失われた可能性も否定できない。

指定難病や小慢の対象の拡大が期待される一方で、指定難病には制度上の課題もある。例えば、同一疾患に対して異なる臨床調査個人票（臨個票）により申請が可能な場合があった。また、臨個票の病型記載に「その他」の項目があるために、特に明示された対象疾患の類縁の超希少疾患等で対象となるかが曖昧で申請の適否の判定を困難にする。正確な診断や治療環境の改善に向けて、実際に認定された疾患を詳らかに公表することが求められる。

希少難治性疾患における情報アクセスと臨床試験実施の日米比較

仁宮洸太^{*1*2}、野々村拡張^{*1}、木下秀明^{*1}、大倉政宏^{*1}、今村恭子^{*1}

*1 東京大学大学院薬学系研究科 IT ヘルスクエア社会連携講座、*2 国立保健医療科学院

Differences in information access and clinical trials on rare diseases between Japan and the U.S.

Kota Ninomiya^{*1*2}, Hironobu Nonomura^{*1}, Hideaki Kinoshita^{*1}, Masahiro Okura^{*1}, Kyoko Imamura^{*1}

*1 Social Cooperation Program of IT Healthcare, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

*2 National Institute of Public Health

The number of rare diseases is assumed to be more than 7000 and there are more than 350million patients of rare diseases in the world. However, in Japan the additional subsidy for the medical expense is applicable only to the patients of rare diseases the government designated as “Designated Intractable Diseases” or “Specific Pediatric Chronic Diseases”. Medical information about rare diseases is also officially provided only for the limited number of diseases. In our study, the differences in access to the information about rare diseases and the proportion of conducted clinical trials between Japan and the U.S. were investigated

Genetic and Rare Diseases Information Center belonging to NIH has published medical information regarding epidemiology and treatment of 6480 diseases. On the other hand, in Japan, only 1000 rare diseases are mentioned in the website of the information center for “Designated Intractable Diseases” or “Specific Pediatric Chronic Diseases”. Rare diseases designated by the Japanese government are twice likely to be chosen as the target of clinical trials to be conducted in Japan than non-designated rare diseases.

These results suggest that the designation of rare diseases affects not only the access to the information and medical expense subsidy but also the therapeutic environment like clinical trials and access to new drugs. Therefore, the Japanese government should continue to increase the designated rare diseases.

Keywords: Rare Diseases, Orphan Drug Production, Health Policy, Access to Information, Clinical Trial

緒論

希少難治性疾患(Rare Diseases)は、7000 種類近く存在し、患者数は世界全体で 3 億 5000 万人に上ると言われている。しかしながら、希少難治性疾患の 95%で治療法が存在せず、患者全体の 30%が 5 歳に達する前に死亡していると言われている。¹⁾

こうした現状に対し、日本は世界的に早い段階から希少難治性疾患に対する医療費補助や研究、疾患情報の提供に取り組んでいるが、現状は公表されている分類で指定難病は 333 疾患、小児慢性特定疾病は 762 疾患に限定されている。^{2),3)} 一方で日本同様早期から希少難治性疾患に取り組んできた米国では NIH の Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)から多くの疾患に関する情報が提供されている。その他にヨーロッパでは Orphanet が多くの難病・希少疾患に関する情報を欧米言語で提供している。

したがって、日本の希少難治性疾患患者は、特に指定難病や小児慢性特定疾病の対象外となっているような疾患に関して、日本語で書かれている情報がほとんど存在していないために情報へのアクセスが難しくなっていることが言われている。

目的

日米両国における希少難治性疾患に関する疾患情報の提供状況を詳細に調査することで、情報提供疾患数を把握し、日米での情報アクセスの違いを明らかにする。

さらに、国による情報提供や「希少難治性疾患」としての認知、あるいはそれに伴う医療制度が臨床試験の実施場所の選定に対して及ぼす影響を検証する。

以上を踏まえ、日本の希少難治性疾患における全般的な医療環境のさらなる向上に向けた医療政策上の改善点を検討する。

方法

全指定難病に関して、2019 年 6 月時点で臨床個人調査票上の疾患分類に記載された疾患をすべて抽出し、指定難病における情報提供が行われている疾患とした。小児慢性特定疾病に関しては、「1 から 15 までの掲げるもののほか、白血病」などのその他の枠組みの中で、2019 年 6 月時点で意見書等に具体的な疾患が記載されている場合はすべて抽出し、情報提供が行われている疾患とした。また、情報提供疾患に関しては、難病情報センターや小児慢性特定疾病情報センター、PubMed における論文を参考にし、すべての疾患の英語名を取得した。

米国に関しては、2018/12/25 時点で GARD に記載されている全疾患を取得し、情報提供が行われている疾患とした。

以上の日米の情報提供疾患の包含関係に関して、日本の情報提供疾患を米国の情報提供疾患と文字列で比較し、マッチングさせた。次に文字列で完全一致しなかった疾患に関して、表記ゆれへの対処としてレーベンシュタイン距離を利用して類似する文字列の上位 2 つを算出し、人手で疾患の一致を確認した。

次に、Clinical.gov(CTG)において「Rare Diseases」とフラグが付され、実際に行われている臨床試験に関して実施地域と疾患名を取得し、日米の情報提供疾患との対応関係を把握し、分析した。

結果

指定難病・小児慢性特定疾病の対象疾患を詳細に検討した結果、指定難病で情報提供が行われている疾患は 948 疾患存在しており、小児慢性特定疾病では 999 疾患であった。一方、米国では GARD 上には 6480 疾患が情報提供疾患として見られた。指定難病・小慢の和集合として算出される疾患と米国の情報提供疾患の共通疾患を調査した結果、米国が情報提供する疾患のうち 5592 疾患(86%)の情報が日本では提供されていなかった。

さらに CTG で「Rare Diseases」でフラグが付されて GARD に記載されている疾患の 1935 疾患を指定難病・小児慢性特定疾病の対象であるかどうかで振り分けた。指定難病において、世界で臨床試験の行われた疾患のうち、日本でも実施された疾患の割合は、対象疾患では 377 疾患中 110 疾患(29%)、対象外疾患で 1558 疾患中 292 疾患(19%)であった。小児慢性特定疾病では、対象疾患では 432 疾患中 119 疾患(28%)、対象外疾患では 1503 疾患中 283 疾患(19%)で臨床試験が実施されていた。

	指定難病	
	対象疾患	対象外疾患
米国の情報提供疾患のうち、CTG で臨床試験の実施が記載されている疾患数	1935	
世界のどこかで臨床試験が行われている疾患数	377	1558
日本で臨床試験が行われている疾患数	110	292

図 1 指定難病に注目した臨床試験実施疾患数の違い
米国の GARD で情報が提供されている難病・希少疾患であり CTG でも「Rare Diseases」とされる疾患に関して、指定難病の対象内外での臨床試験の実施疾患数を示した。

	小児慢性特定疾病	
	対象疾患	対象外疾患
米国の情報提供疾患のうち、CTG で臨床試験の実施が記載されている疾患数	1935	
世界のどこかで臨床試験が行われている疾患数	432	1503
日本で臨床試験が行われている疾患数	119	283

図 2 小児慢性特定疾病に注目した臨床試験実施疾患数の違い
米国の GARD で情報が提供されている難病・希少疾患であり CTG でも「Rare Diseases」とされる疾患に関して、小児慢性特定疾病の対象内外での臨床試験の実施疾患数を示した。

考察

今回の調査は臨床試験に注目しており、治験に限定しているわけではないため一定の留保を行う必要はあるが、日本

国内での実施率は約 28%と全般に低調となっており、日本での難病・希少疾患の臨床試験は今後も引き続き日本での治療薬へのアクセスを高める施策として推し進める必要がある。

指定難病・小児慢性特定疾病の対象であるかという点で、臨床試験の実施率において約10%の違いが生じていることが見られた。これは、製薬企業の開発戦略上重要な疫学等の情報が提供されているということや、一定程度治療に向けた体制や研究体制が日本国内に存在していること、そして医療費助成が行われることで医薬品の売上が安定して見込まれることなどにより、日本での臨床試験の実施が促されている可能性がある。その場合、こうした制度の存在の有無により、情報アクセスや医療費負担等の患者への金銭的な負担という面だけでなく、医薬品などのそもそもの治療環境、ひいては予後や QOL に対しても大きな影響を与えているという可能性が否定できない。したがって、今後も本来指定難病・小児慢性特定疾病の対象になりうるにもかかわらず、患者が少なすぎるために研究が行われず、対象となるか否かの検討すら行われていない疾患に関して、今年度からの開始が期待されている「患者からの申出等を起点とした指定難病に係る検討」⁴⁾などを利用しながら、より一層の速度で対象拡大を行っていくことが必要であると考えられる。

他方で、今回全指定難病の臨床個人調査票を詳細に調べた結果、2つの問題点が明らかとなった。

一つの同じ疾患が、複数の臨床調査個人票(臨個票)により申請が可能な場合があった。「ミトコンドリア病(指定難病 21)」のひとつとして申請できる「レーバー病」は、「レーベル遺伝性視神経症(指定難病 309)」と同じ疾患であり、難病・希少疾患の分類の複雑性を表しているとともに、全体を見通した制度の運営が必要であるということが明らかになった。

次に、いくつかの疾患において臨床個人調査票の病型記載に「その他」の項目が存在している場合があった。これは、一つの疾患名のもとに多数のサブタイプが存在しているためにすべてを書くことができないという事情があることによるものと想定される。しかし、そうした疾患区分の実態を理解して申請を行える医師は当該疾患に関して極めて専門性の高い医師に限られると考えられる。全国各地に患者は存在しており、必ずしもそうした医師に診断を受けるとは限らず、疾患によっては全国での診療・治療の均てん化が進められていることを鑑みると、MONDO 等の国際的にスタンダードとして使われているサブタイプ分類を参考にして選択肢を用意し、病型情報を収集する必要があると考えられる。つまり、日本に患者がほとんど存在しないと考えられているようなサブタイプに関しても、当該疾患が医療費助成の対象として国が認定している以上、対象とすることを明示的に記載しておく必要があると考えられる。こうした措置をとることで、より多くの超希少疾患患者まで医療・福祉的サポートが届き、さらに今後運用が検討されている難病データ・ベースなどにおいても国際的により有用に利用できると考えられる。

本分析の懸念点として、指定難病・小児慢性特定疾病となっている疾患は研究が進んでいるために、臨床試験が多くなっているということが挙げられる。しかし、そうした傾向は完全には否定できないものの、あくまでも実際に臨床試験が行われている疾患に対しての比率であり、CTG に登録するような正式の検証可能な臨床試験が行われている程度には研究が進んでいるという疾患に揃えて分析を行っているため、上記の懸念は大幅に払拭されると考えられる。

次に、指定難病・小児慢性特定疾病の対象外で、日本で

臨床試験が行われていない疾患の場合、そうした疾患の患者が日本には存在していないという懸念が存在する。これに関しては今後検討が必要だが、ほぼ毎年指定難病・小児慢性特定疾病の対象疾患が増え続けていることを鑑みると、地域や民族に強い偏りが存在していることが知られている疾患以外は多くの場合日本に存在していることが考えられ、この懸念は一定程度払拭される。

結論

詳細に調査した結果、指定難病で情報提供が行われている疾患は 948 疾患存在し、小児慢性特定疾病では 999 疾患であった。一方、米国では GARD 上には 6480 疾患が情報提供疾患として見られた。米国が情報提供する疾患のうち 5592 疾患(86%)の情報が日本では提供されていなかった。

さらに指定難病・小児慢性特定疾病の対象であるかという点で、臨床試験の日本での実施率において約10%の違いを生み出していると見られた。これより指定難病・小児慢性特定疾病という制度が情報アクセスや医療費助成だけでなく、治療環境にも影響を与えている影響が示唆された。

今後、新たな「患者からの申出等を起点とした指定難病に係る検討」制度を利用しながら、引き続きより一層積極的に指定難病・小児慢性特定疾病の対象拡大を行っていくことが必要であると考えられる。

文献

1) IFPMA:International Federation of Pharmaceutical Manufactures & Associations. Rare Diseases:shaping a future without no one left behind,2017.

2)厚生労働省. 指定難病.

[<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000080000.html> (cited 2019-Aug-27)].

3)小児慢性特定疾病情報センター. 小児慢性特定疾病の対象疾病リスト(令和元年7月5日版).

[https://www.shouman.jp/disease/html/contents/disease_list_w_kokuji.pdf (cited 2019-Aug-27)]

4)厚生労働省. 厚生科学審議会疾病対策部会 第59回難病対策委員会 資料. 患者からの申出等を起点とした 指定難病に係る検討の進め方について

[<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000369412.pdf> (cited 2019-Aug-27)]

謝辞

本研究で協力をいただきました特定非営利活動法人 ASrid の西村由希子様と岩崎匡寿様に感謝の意を表します。