

令和 5 年 5 月 20 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10388

研究課題名（和文）難病データベースによる薬物治療の実態把握と治療薬開発・評価への活用研究

研究課題名（英文）Study on drug utilization, research and development of intractable disease treatment using the database

研究代表者

嶋澤 るみ子（Shimazawa, Rumiko）

東海大学・医学部・教授

研究者番号：00411083

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：重篤・希少な疾患である厚生労働省の指定難病は、医療費補助目的の登録データベース（難病DB）に、毎年約70万人の個票が集積され、貴重なデータを保有している。難病DBの医薬品治療情報を実臨床で得られるデータとして調査したところ、難病DBの治療情報は、医薬品の効能効果としての承認が既にあるものが、調査票の項目として設定され、情報が収集されており、適応外使用医薬品に関する使用状況は限定的な疾患に関して収集されているに過ぎなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難病DBは研究活用も期待されているが、医療費補助申請を兼ねた症例登録として始まったDBであり、研究利用は限定的で、薬物治療を観点にした研究は未着手であった。今回、難病DBの薬物治療データの調査を行い、対象難病に対する効能効果を承認されている医薬品使用を中心としたデータ収集が行われており、適応外使用に関するデータ収集は限定的であった。今後、医薬品の使用成績調査との連携など、研究的な活用も期待できる。

研究成果の概要（英文）：Intractable diseases designated by the Ministry of Health, Labor and Welfare, which are serious and rare diseases, are stored in the registration database (intractable disease DB) for the purpose of subsidizing medical expenses. About 700,000 individual records, which hold valuable data, are accumulated every year. When the drug treatment information in the intractable disease DB was investigated, it was set medical products, which had already been approved as drug indications, as investigation items in the survey sheet, and information related to those medical products was collected. The data on off-label drug use were collected only for limited diseases survey sheets.

研究分野：規制科学

キーワード：難病データベース ランダム化介入試験 リアルワールドデータ エビデンス 承認申請

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

医薬品はランダム化比較試験 (RCT) により有効性を評価するのが定石だが、疾患の重篤性・希少性等から、実施が難しい疾患もある。一方で、リアルワールドデータ(実臨床で得られる匿名化された患者単位データ、RWD)が、医薬品評価での RCT データ補完・代替情報源としても期待されている。重篤・希少な疾患である厚生労働省の指定難病 (特定疾患) では、医療費補助目的の登録データベース (難病 DB) に、毎年約 70 万人の個票が集積され、世界的に見ても貴重なデータを保有している。指定難病の多くは、診断・治療法が未確定であり、難病 DB は研究活用も期待されている。しかし医療費補助申請を兼ねた症例登録として始まった DB であることから、疾病対策や診断基準確立等、研究での利用はまだ限定的であり、薬物治療を観点にした研究は未着手であった。

一方、薬物治療の有効性検証では、疾患の重篤性・希少性により研究目的の介入試験に限界がある場合や、介入試験実施を最小限としたい経済的要求もあり、実臨床で得られる患者単位データである RWD の医薬品評価での活用がより検討されるようになってきた。

指定難病の多くは標準治療法が確立しておらず、医薬品を使用する場合、適応外使用となる場合が多い。適応外使用情報の医薬品評価への活用には、公知申請制度 (適応外使用の効能効果等が医学薬学上公知と認められる場合、新たな臨床試験の実施なしに追加効能の承認が可能となる制度) があるが、1999 年の制度導入から難病治療での適応外使用解消への貢献や、難病 DB の薬物治療データ活用といった議論がされたことはない。この状況の中、リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスによる治療等、難病の治療薬開発は着実に進行してきていた。

### 2. 研究の目的

これまで未検証だった難病 DB の薬物治療データ (2001-2014 年分) から、指定難病の薬物治療の実態を把握し、

- (1) 薬物治療の選択基準を同期間の関連研究の成果、診療・治療指針の記載等と比較することにより明らかにする。
- (2) 併行して薬物評価の RCT データ補完・代替情報源、あるいはエビデンス確立に寄与できるデータ・症例登録項目について検討し、新規薬物治療開発・検証に貢献可能な難病 DB の登録内容を提案することとする。

### 3. 研究の方法

研究計画は、計画時に入手済だった 2001-2008 年度分の難病 DB を用いて立てた。その後 2009-2014 年分の難病 DB を入手し、研究を開始したが、難病 DB における薬物治療データの入力情報が想定より乏しく、当初の計画通りの進行は難しいと判断した。そこで、難病 DB から得られる内容に合わせて、適宜研究計画を変更しながら研究を進めた。

- (1) 研究開始時点での予定していた研究方法は以下の通りである。

難病 DB からの薬物治療データの抽出：

難病 DB (2001-2014 年度分) の登録 56 疾患の薬物療法に関するデータ [使用薬剤、投与用法・用量、使用症例数、使用目的(対象疾患・症状)] を抽出する。

薬物治療のエビデンス等の収集： 薬物治療データが得られた疾患に関し、1) 調査時点 (2020 年) の標準的薬物治療、あるいは許容される薬物治療、および 2) 対象疾患の薬物治療の研究・開発情報、を調査する。

薬物治療エビデンスを -1. 既に用いられている薬物治療、 -2. 研究・開発中の薬物治療に分けて詳細を確認する。

～ で集めた情報を時系列整理で整理し、難病 DB 上での薬物治療実態と、その時点での薬物治療エビデンスを比較し

難病 DB の薬物治療データのエビデンス構築への寄与があるのか、あるいはエビデンスが薬物治療データに影響を与えているのか、

を検討することとしていた。

- (2) 難病 DB からの薬物治療データの抽出

調査個人票に何らかの薬物治療に関する項目がある疾患の中で、2014 年「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行時点で難病指定されている疾患の内、2001 年から薬物治療を含む治療法のデータ収集が実施されていた 24 疾患について、調査されている薬物治療とその承認の状況を以下に示した。

No <sup>*1</sup>	指定難病	調査種類 <sup>*2</sup>	承認種類 <sup>*3</sup>	適応外使用薬剤
56	ペーチェット病	4	3	コルヒチン

13	多発性硬化症	5	4	免疫抑制剤
11	重症筋無力症	6	6	
60	再生不良性貧血	4	4	
63	特発性血小板減少紫斑病	6	4	免疫抑制剤、ダナゾール
42	結節性多発動脈炎	4	3	メトトレキサート
43	顕微鏡的多発血管炎	5	4	メトトレキサート
97	潰瘍性大腸炎	3	3	
40	高安動脈炎(大動脈炎症候群)	4	4	
47	パージャール病(ビュルガー病)	5	5	
35	天疱瘡	3	3	
18	脊髄小脳変性症	3	3	
96	クローン病	4	4	
46	悪性関節リウマチ	4	4	
6	パーキンソン病(関連疾患)	7	7	
44	多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー肉芽腫症)	5	5	
17	多系統萎縮症	8	8	
37	膿疱性乾癬	5	5	
52	混合性結合組織病	4	4	
85	特発性間質性肺炎	2	2	
86	肺動脈性肺高血圧症 (原発性肺高血圧症)	4	4	
24	亜急性硬化性全脳炎	4	3	リバビリン
88	特発性慢性肺血栓塞栓症	1	1	
19	ライソゾーム病	1	1	

\*1: 難病の患者に対する医療等に関する法律による指定難病の告示番号

\*2: 個別の薬剤または薬効(免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド等)により分類している

\*3: 投与目的の症状に対して承認されている場合は承認として扱っている

この中で適応外使用薬剤に分類できる可能性があるのは、コルヒチン(ベーチェット病の関節炎等の発症予防)、ダナゾール(特発性血小板減少紫斑病)、メトトレキサート(結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎)、リバビリン(亜急性硬化性全脳炎)があるが、薬剤数、対象疾患とも限定的であった。この結果から、難病 DB を薬物治療に関する仮説生成・仮説検証の DB として直接利用するのは困難であると判断し、難病 DB を補助的に用いた以下の研究を試みることにした。

指定難病を対象疾患として承認された医薬品(新有効成分また効能追加)の承認審査時に評価されたデータ(ランダム化介入試験とそれ以外)の分析

指定難病を対象疾患として承認された医薬品で再審査期間を終了したのものに関し、製造販売承認後調査(2013年4月以降の承認医薬品に関しては医薬品リスク管理計画)の内容とその結果、承認条件達成状況の相関検討

上記、での評価データと難病 DB の薬物治療データを比較する

については、検討対象期間で承認された医薬品は全てランダム化介入試験を評価のピボタル試験として実施されており、難病 DB は疾患の疫学的資料として使われているに過ぎなかった(論文準備中)。

に関しては、難病 DB とは独立した製造販売承認後調査として承認後一定期間の投与症例全例調査が実施されている(調査継続中)。

#### 4. 研究成果

難病 DB での医薬品治療情報は、原則として効能効果としての承認があり、ガイドライン等で使用が評価されているものが、調査票の項目として設定され、情報が収集されているのが現状であり、適応外使用医薬品に関する使用状況は限定的な疾患に関して収集されているに過ぎなかった。よって難病 DB の入力情報では、医薬品の承認・使用に関する分析に単独で利用するには不十分であることが判明したため、指定難病を対象疾患として承認された医薬品の承認審査時に評価されたデータ(ランダム化介入試験とそれ以外)と、再審査期間での収集データについての分析を行うことにした。

その結果、医薬品の承認と使用に関しては難病 DB で収集されているデータとは性質の異なるデータが収集利用されていることがわかった。

以上、2014年までの難病データベースを治療薬開発に使用するのにはかなり限界があることが明確になった。今後は市販後の使用成績調査項目との差異から、ランダム化介入試験を補完できるデータ・症例登録項目について明らかにしていく事ができるのではないかと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimazawa R, Ikeda M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Potential adverse events in Japanese women who received tozinameran (BNT162b2, Pfizer-BioNTech)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Policy and Practice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40545-021-00326-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shimazawa R, Ikeda M.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Approvals of type 2 diabetes drugs tested in cardiovascular outcome trials: A tripartite comparison	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bcp.14814	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shimazawa R, Ikeda M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Regulatory perspectives on next-generation sequencing and complementary diagnostics in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Expert Review of Molecular Diagnostics	6. 最初と最後の頁 601-610
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14737159.2020.1728256.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------