

このプログラムの特徴は、NIH Clinical Center のほとんど全ての診療科目による集学的な診察・評価にある。rheumatology、immunology、oncology、mental health、neurology、nephrology、hematology、ophthalmology、laboratory medicine、pain and palliative care、bone disorders、endocrinology、oncology、dermatology、primary immunodeficiency、dentistry、genetics、pathology、pulmonology、cardiology、internal medicine、pediatrics、hepatology など 25 以上の診療科目のうち、関係があると考えられる全ての診療科目の医師が診察・評価を行い、全員でケースカンファレンスを行い、専門領域を超えてかつ連携して、あらゆる可能性が検討される。

このような集学的アプローチはこれまであまり行われてこなかった。NIH Clinical Center では 1,451 件の臨床研究が実施されているが、それらはプロトコルに適合する患者のみを対象として、それぞれ単一の診療科目の専門臨床チームによって実施されている。それに対してこのプログラムは、現在実施されている臨床研究のプロトコルに該当しない患者を対象として、複数のチームが関与して実施される。将来的には、このプログラムから新しい臨床研究のプロトコルが作成されることも想定される。

(3) プログラムの流れ

① プログラムへの参加の要件

診断のつかない状態にある患者がプログラムに参加するにあたっては、患者への継続的なケアやフォローアップの責任をもつかかりつけの医療機関（プライマリケア医師またはヘルスケア提供者（看護師、physicians assistant））の紹介が絶対要件となる。患者は彼らとの相談の上、彼らの紹介を得て参加することになる。

かかりつけの医療機関の紹介を前提として、一般的な参加要件として「生後 6 ヶ月以上の

者」、「継続的なケアやフォローアップの有無に関わらず、診断されないままとなっている疾患や症状を有する者」、「NIH Clinical Center（メリーランド州の Bethesda）まで来られる者」、「継続的なケアやフォローアップの責任をもつかかりつけの医療機関があること」が挙げられる。なお、医療保険への加入の有無は参加要件とはならない。

プログラムに参加することは、患者やかかりつけの医療機関にとって、専門医を自力で探す必要がないというメリットがある。異常な検査結果、不可解な検査所見、通常併発することのない症状群などがみられた場合、プログラムへの参加を検討すべきである。ただし、プログラムに参加しても、最終的に診断がつかない可能性があることを承知の上で参加する必要がある。

プログラムは、原則として、アメリカ国民及び在住者を対象とする。海外の患者に関しては、ケースカンファレンスにおいて、プログラムが患者にとって手助けになること、極めて特殊な疾患である可能性があること、を示す十分な根拠があると判断された場合のみ受け入れる可能性もある。症例によっては、このプログラムには参加できないが、カンファレンスのメンバーが担当する臨床研究のプロトコルに参加させたいと考える場合もある。ただし海外の患者が参加する場合、アメリカの到着地からの国内旅費は支給されるが、アメリカまでの海外渡航旅費は患者負担となる。

死亡した患者は原則として対象としないが、患者の家族にとって何らかのメリットがあると判断される場合は、申請書類や医療記録を受理して、症例として検討することがありうる。

また NIH の他の臨床研究に参加し、その後誤診断が明らかとなり診断が未確定となった患者もプログラムに参加することができる。

②プログラムへの参加の申請

患者とかかりつけの医療機関は、申請書類を提出する前に、NIH Clinical Center の Patient Recruitment Call Center

(1-866-444-8806) に電話する必要がある。Information Specialist からの参加要件、提出書類等に関する情報提供にしたがって申請書類を作成・提出する。なお、電子メールでの問い合わせは受け付けない。

かかりつけの医療機関は、患者の病状等を記載した書類を「National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Undiagnosed Diseases Program, 10 Center Drive - MSC 1851, Building 10, Room 10C103, Bethesda, Maryland 20892-1851」まで郵送にて送付する。この場合も電子メールでの送信は受け付けない。

提出書類には以下の情報が含まれている必要がある。

- ・プログラムに採択された場合、NIH の専門臨床チームに継続的に相談し、適切なフォローアップのケアを提供するかかりつけの医療機関を患者が持っていることの証明
- ・病状記録（診断が未確定の状態が最初に発見された時期、その時の症状・状態、現在の症状・状態など）
- ・これまでに試みた治療・薬剤とその効果
- ・診断検査（X線検査、MRI、その他の画像診断など）の結果のコピー（実際の画像のコピーが望ましい）
- ・医療機関の所在地・電話番号・電子メールアドレス、患者の住所
- ・プログラム参加への患者の同意書

申請書類が提出された後も、必要に応じて追加的な情報提供が求められる場合がある。

また患者が、かかりつけの医療機関が保有する情報のみでは不十分と判断した場合、かかりつけの医療機関以外から得られた情報やデータを個別に入手して、資料として送付することができる。これは患者の権利であり、

プログラムも情報やデータの入手に対する支援を行うことができる。

③申請書類のレビュー、患者の採択

申請書類を受理したことは、患者及びかかりつけの医療機関に郵送で通知される。

全ての申請書類は、Gahl を中心とする専門臨床チームによって、週に1~2回のミーティングで書面審査（トリアージ）が行われる。この段階で全症例のうちの約4分の3が不採択となる。その理由として、情報が不十分である場合、心身の疾患・症状と判断される場合、NIH が新たに取り組む余地がないと判断される場合などが挙げられる。

書面審査で基準を満たした症例は、25の診療科目の上級医師によるケースカンファレンスで検討される。月1回の会議で約10件の症例が審査され、既知の疾患の新たな分類につながる可能性、または未知の疾患の診断につながる可能性のある症例が採択される。採択される症例数は年間50~100が予定されている。

採択の可否の結果は1週間以内に通知される。申請から採択の結果通知までの手続きは6~8週間以内に完了する。

症例の採択基準に関しては、特に決まっているわけではなく、プログラムの目的（患者を助けること、新しい知見を得ること）に照らして総合的に判断することになる。例えば死亡率の高い疾患は、前者の目的を満たすが、後者の目的を満たすとは限らないため、必ずしも採択されるわけではない。またターゲットとなる疾患や症状も特に設定しているわけではない。

④患者の診察・評価

採択された患者はNIH Clinical Center に招待され、入院・外来を含めて2~5日間の診察・評価を受ける。診察・評価は研究費でまかなわれるため、患者の自己負担は無料で、診察・評価の期間中の患者及びその付添い（親

など)、計2名の旅費、食費、宿泊費も支給される。

診察・評価はNIH Clinical Centerの25以上の診療科目の45人の上級医師(senior attending physician)が行う。主担当の上級医師が設定されるが、関係があると考えられる全ての診療科目の医師が診察・評価を行う。主担当の医師を中心に診察・評価を行った医師全員でカンファレンスを行い、あらゆる可能性を検討する。

超音波検査、MRI、X線検査、脳波測定、骨髄穿刺、皮膚その他の組織の生検、理学的検査等、あらゆる検査が実施される。また多くの場合遺伝子検査を行うが、遺伝子解析には数ヶ月を要するため、診断の確定(あるいは診断できないという判断)までに相当の期間を要する場合がある。

診察・評価において生じる様々な苦痛や不安に対処するために、理学療法士、言語療法士、疼痛管理の専門家、緩和ケア、精神科医などの専門家が支援・ケアを行う。

⑤フォローアップ

診察・評価で得られた情報は患者とかかりつけの医療機関に提供され、かかりつけの医療機関のケアやフォローアップに活用してもらおう。具体的には、今後NIHが患者のためにできること、治療・ケアの方向性などの情報が提供される。

継続的なケアやフォローアップはかかりつけの医療機関の責任であるため、NIH自身が提供することはない。患者は引き続きプログラムに参加する資格があるが、NIHのプロトコルに適合しない場合は、その理由等を患者とかかりつけの医療機関に通知した上で、参加を断る場合がある。またプログラムでの診察・評価の結果、既知の疾患であることが判明した場合、既存の臨床研究のプロトコルに参加することもある。

(4) プログラムの成果の活用

プログラムに参加した全ての患者の診断が確定するわけではないため、プログラムの目的である「患者への回答の提供」を必ずしも十分に達成できるわけではない。しかしもう一つの目的である「医学的知識の推進」に関しては、これまで認識されていなかったrare diseaseの同定、一般的な疾患に対する新しい治療・予防方法の提案、医学研究の方向性の検討などの面である程度の成果を得ることが期待される。

プログラムの症例のデータは国の表現型地図帳(phenotype atlas)のデータベースに蓄積される。また研究成果は診察・評価を通じて確固たる証拠が得られた時点で論文や報告書の形で公表することを予定しているが、途中段階での結果を定期的に報告することはない。

(5) これまでの実績と今後の課題

2009年12月現在までで、医療機関等からの照会が約2,400件、受理した申請書類が約1,000件であった。そのうち不採択が650件、採択が212件(うち小児が86件)、審査継続中が150件、死亡が14件であった。採択された患者のうち診察・評価を受けた者は160人であった。採択された患者の症状は、ターゲットを設定しているわけではないため、発達障害、視覚・聴覚障害、皮膚、筋骨格系、脳神経系、肝臓、腎臓など、様々であった。

2009年2月現在で、プログラムに参加した患者24人のうち、診断が確定したのは2人で、いずれも希少な型の多発性硬化症であった。

運営上の問題点として、申請数が予想よりも多く、レビューや審査の作業が遅れている(申請書類受理後6~8週間以内に完了していない)こと、客観的なデータが少ない申請が多く、レビューや審査が十分にできないこと、などが挙げられる。

またプログラムの目的とは異なる内容(例えば、診断が確定している場合や患者の不満

など)の電話への対応に関しては、原則としてかかりつけの医療機関からの照会に対応しているため、大きな問題にはなっていない。

今後は、プログラム開始当初の予算(2008年度の28万ドル)から10倍以上の予算(350万ドル)に拡大され、2012年まで継続する予定である。基本的には、現状のプログラムを拡大(症例数を増加)する方向で、疾患や症状のターゲットを設定することは予定していない。

D. 考察

1. アメリカの rare disease に関する研究開発の動向

アメリカの希少疾患(rare disease)の基準は希少性(患者数が20万人未満)のみであり、わが国やEUのように日常生活への支障の程度などは考慮されない。また委員会等を設置して、rare disease に関して審議を行う仕組みはなく、各種文献から希少性が認められる疾患を rare disease として「同定」しているにすぎない。したがってアメリカにおける rare disease に関する研究開発は学術的観点のみで推進することが可能である。しかしその反面、患者の日常生活やQOLに重大な影響を及ぼす rare disease であっても学術的な重要性が小さければ研究対象とならない可能性がある。また現在研究対象であっても、医学の進歩等の状況の変化によって学術的意義が小さくなり、継続的に研究を推進することが困難になる可能性もある。

アメリカの rare disease の定義が orphan drug (疾患が稀少であるため、通常の市場機構のもとではスポンサーが開発しづらい医薬品)に関する法律で規定されること、rare disease の同定を Food and Drug Administration (FDA) が行うことを考慮すると、アメリカにおける rare disease は orphan drug に従属する概念であると考えられる。したがって rare disease の研究は orphan drug の開発を常に視野に入れており、疾患の病態

解明から医薬品開発までの円滑な流れの重要性が認識されている。rare disease の研究と orphan drug の開発・認可はそれぞれ NIH と FDA が行っているが、両者の連携は必ずしも十分ではなかった。しかし近年、NIH と FDA の共同の研究プログラムの実施、基礎研究から臨床研究への橋渡しを行う「トランスレーショナルリサーチ」の推進など、rare disease から orphan drug までの流れの円滑化、迅速化に積極的に取り組んでいる。

2. 「Undiagnosed Diseases Program」のわが国への適用可能性

プログラムの目的(長期にわたって診断のつかない状態にある患者に回答を提供すること、rare disease や一般的な疾患に関する医学的知識を推進すること)が NIH 全体の目的(患者を助けること、医学を前進させること)に合致し、また遺伝子に関連する疾患の多い rare disease や undiagnosed disease に取り組むことは NIH の現在の戦略目標の一つである「個別化医療(personalized medicine)の推進」にも貢献することから、このプログラムは NIH における重要な研究開発プログラムとして位置づけられていると考えられる。わが国でも、未分類疾患情報システムの難治性疾患克服研究事業全体の目的と目標における位置づけ、他の研究分野や他の研究課題との関係性を明確にする必要がある。

「Undiagnosed Disease」には、全く新しい未知の疾患だけでなく、既知の疾患の中の希少なサブタイプ(亜型)やバリエーションも含まれる。わが国でも「未分類疾患」を同様に定義して、新しい疾患概念の構築と既存の疾患概念の再構築に活用できる情報システムを開発する必要がある。

プログラムを実施する背景には、診断が未確定の疾患や診断が確定するまでに長期間を要する疾患によって診断未確定の状態にある患者が多数存在するという調査結果、診断が未確定の患者の診察・評価によって確定でき

たという臨床経験がある。わが国ではこのような調査や経験が蓄積されていないため、未分類疾患情報がどの程度収集できるか、その情報をどのように患者の治療やケアに結びつけるか、などに関して予備的調査を実施した上でシステムを開発する必要がある。

プログラムは、2008年7月から、rare diseaseの研究の調整と支援を行う NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR)、ゲノム・遺伝子疾患に関する研究を行う National Human Genome Research Institute (NHGRI)、臨床研究病院である NIH Clinical Center の共同で実施され、NHGRI がプログラム全体の指揮・管理、患者の募集、受付などの事務を行い、NIH Clinical Center が患者の診察・評価を行い、ORDR は資金提供を行う。わが国に適用する場合、情報システムの運営管理を国立保健医療科学院が実施し、国立高度医療センター、国立病院、大学病院などが患者の選定、診察・評価を行う体制が考えられる。しかしアメリカでは NIH の組織内での共同実施であるため連携が比較的容易であるが、わが国の場合は異なる組織であるため、病院との連携ネットワークを構築するにあたっては、情報の収集・提供・管理や費用負担などの具体的な手続きや規定を定める必要がある。

患者がプログラムに参加するためには、患者への継続的なケアやフォローアップの責任をもつかかりつけの医療機関（プライマリケア医師またはヘルスケア提供者（看護師、physicians assistant））の紹介が絶対要件となる。臨床研究病院である NIH Clinical Center は継続的なケアを行うことが不可能であるため、プログラムへの参加後にケアが途切れずに継続されることが保証される必要がある。わが国でも情報システムへのアクセスは原則としてかかりつけの医師あるいは主治医が行うことが望ましいと考えられる。ただしアメリカでも患者からの情報提供も受け付けていることから、わが国でも医師と患者

を1組として捉え、医師からの診療記録などの情報提供を基本としながらも、患者からも生活記録などの情報提供ができるシステムを構築する必要がある。

患者とかかりつけの医療機関は、プログラムへの参加を申請する前に電話で問い合わせをした上で、患者の病状記録等を記載した申請書類を郵送にて送付する。ただし、問い合わせ、書類の送付は電子メールでは受け付けない。わが国でも、電話での問い合わせの窓口を設置する必要があるが、利便性の観点から電子メールやウェブを用いた情報システムを活用する必要がある。ただし、迷惑メールや情報のセキュリティ等の問題を解決することが前提であると考えられる。

NHGRI は申請書類の書面審査（トリアージ）を行い、基準を満たした症例は、NIH Clinical Center の全ての診療科目が参加するケースカンファレンスで検討され、患者の採択の可否が決定される。詳細な採択基準は決まっておらず、プログラムの目的に照らして総合的に判断される。またターゲットとなる疾患や症状も設定していない。わが国でも、疾患や症状を限定することなく幅広く症例の情報を収集すべきであるが、書面審査や集学的なケースカンファレンスを国立保健医療科学院が行うことは困難であり、複数の機関のネットワークで実施することになると考えられる。その場合、採択基準を明確にした上での個々の機関でのケースカンファレンス、あるいはテレビ会議や電話会議等を用いた複数の機関による合同カンファレンスを行う必要がある。

採択された患者は NIH Clinical Center に招待され、入院・外来を含めて2～5日間の診察・評価を受ける。診察・評価のための患者の自己負担は無料で、診察・評価の期間中の患者及びその付添い（親など）、計2名の旅費、食費、宿泊費も支給される。アメリカではこれらの費用を全て研究費で対応しているが、わが国では医療保険制度や研究費補助金制度によって、全てをカバーできない可能性があ

る。患者の負担をできるだけ抑えるために、制度の運用方法を改善する必要がある。あるいはネットワークに参加する病院の中で患者が最も便利な病院で診察・評価を受けられるような体制を整備することも考えられる。

運営上の問題点として、申請数が予想よりも多く、レビューや審査の作業が遅れていること、客観的なデータが少ない申請が多く、レビューや審査が十分にできないこと、などが挙げられる。また前者に関連して、発足から2週間で200件以上の照会の電話があったことなど、プログラム開始当初はニーズの大きさに比して十分な対応ができていなかったと考えられる。わが国でも同様の問題が発生する可能性があり、今後もプログラムの運営体制等について継続的に情報収集する必要がある。

プログラムの予算は、2008年度が28万ドル、2009年度が190万ドルで、2010年度は350万ドルに拡大され、2012年度まで同額で継続する予定である。基本的には、現状のプログラムを拡大(症例数を増加)する方向で、疾患や症状のターゲットを設定することは予定していない。開始当初の予算のほとんどはスタッフの人件費等であったが、2010年度の予算では、スタッフの人件費等が約8倍の210万ドル、それに加えて「SNP Chipと実験室での培養に関連する消耗品等 (lab culture supplies)」、「患者の遺伝子配列の検査」が各70万ドルと、遺伝子関連の検査の費用が追加投資されている。患者の募集等に必要なる事務経費の大幅な増資と、ほとんどの患者に実施される遺伝子関連の検査費用を追加して、症例数の増加を目指していると考えられる。

E. 結論

諸外国における未分類疾患情報システム及びその類似システムの実態を把握し、国際比較研究を実施し、わが国への適用可能性を分析することによって、効果的かつ効率的な未分類疾患情報システムのあり方を検討するこ

とを目的として、アメリカの National Institutes of Health が実施する

「Undiagnosed Diseases Program」、及びそれに関連する稀少疾患・難治性疾患に関する研究開発の実態と最新の動向を把握するための文献調査及び現地訪問調査を実施した。その結果、以下のことが明らかとなった。

- ・プログラムの目的(長期にわたって診断のつかない状態にある患者に回答を提供すること、rare disease や一般的な疾患に関する医学的知識を推進すること)が NIH 全体の目的(患者を助けること、医学を前進させること)に合致し、また遺伝子に関連する疾患の多い rare disease や undiagnosed disease に取り組むことは NIH の現在の戦略目標の一つである「個別化医療 (personalized medicine) の推進」にも貢献することから、このプログラムは NIH における重要な研究開発プログラムとして位置づけられている。
- ・プログラムは、2008年7月から、rare disease の研究の調整と支援を行う NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR)、ゲノム・遺伝子疾患に関する研究を行う National Human Genome Research Institute (NHGRI)、臨床研究病院である NIH Clinical Center の共同で実施され、NHGRI がプログラム全体の指揮・管理、患者の募集、受付などの事務を行い、NIH Clinical Center が患者の診察・評価を行い、ORDR は資金提供を行う。
- ・プログラムの特徴は、NIH Clinical Center の25以上の診療科目のほとんど全てが関与する集学的なケースカンファレンスと診察・評価である。現在実施されている臨床研究はプロトコルに適合する患者のみを対象として単一の診療科目のチームによって実施されているが、このプログラムは、そ

これらのプロトコルに該当しない患者を対象として複数のチームによって実施される。

- ・患者がプログラムに参加するためには、患者への継続的なケアやフォローアップの責任をもつかかりつけの医療機関（プライマリケア医師またはヘルスケア提供者（看護師、physicians assistant））の紹介が絶対要件となる。
- ・NHGRI はプログラムへの参加の申請書類の書面審査（トリアージ）を行い、基準を満たした症例は、NIH Clinical Center の全ての診療科目が参加するケースカンファレンスで検討され、患者の採択の可否が決定される。詳細な採択基準は決まっておらず、プログラムの目的に照らして総合的に判断される。
- ・採択された患者は NIH Clinical Center に招待され、入院・外来を含めて 2～5 日間の診察・評価を受ける。診察・評価のための患者の自己負担は無料で、診察・評価の期間中の患者及びその付添い（親など）、計 2 名の旅費、食費、宿泊費も支給される。
- ・プログラムの実績としては、2009 年 12 月現在までで、約 1,000 件の申請があり、212 件（うち小児が 86 件）が採択され、160 人が診察・評価を受けた。そのうち数人の診断を確定することができている。
- ・プログラムの予算は、2008 年度が 28 万ドル、2009 年度が 190 万ドルで、2010 年度は 350 万ドルに拡大され、2012 年度まで同額で継続する予定である。基本的には、現状のプログラムを拡大（症例数を増加）する方向で、疾患や症状のターゲットを設定することは予定していない。

以上の結果を踏まえて、わが国における未分類疾患情報システムを構築にあたっては、以下の点を考慮する必要がある。

- ①難治性疾患克服研究事業全体の目的と目標における位置づけや他の研究分野・研究課題との関係性を明確にすること
- ②「未分類疾患」を全く新しい未知の疾患、及び既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションと定義して、新しい疾患概念の構築と既存の疾患概念の再構築に活用できる情報システムを整備すること
- ③情報システムの運営管理を国立保健医療科学院が実施し、国立高度医療センター、国立病院、大学病院などが患者の選定、診察・評価を行うネットワークを構築すること
- ④ネットワークを構築するにあたっては、情報の収集・提供・管理や費用負担などの具体的な手続きや規定を定めること
- ⑤ネットワークにおいて患者の選定を行う場合、採択基準を明確にした上で個々の機関で実施する、あるいはテレビ会議や電話会議等を用いて複数の機関の合同で実施すること
- ⑥患者の負担を抑えるために、ネットワークに参加する病院の中で患者が最も便利な病院で診察・評価を受けられるような体制を整備すること
- ⑦情報システムへのアクセスや診療記録等の提供は原則として医師（かかりつけ医、主治医）が行うが、患者からも生活記録などの情報提供ができるようにすること
- ⑧セキュリティ等の問題を解決することを前提として、ウェブを中心とし、電話での問い合わせのサポート体制を加えた情報システムを整備し、利便性を高めること

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「未分類疾患の情報集約に関する研究」

(H21－難治－一般 167)

研究代表者 林 謙治

平成 21 年度 分担研究報告書

「未分類疾患情報システムの国際比較研究」

分担研究者

児玉 知子 (国立保健医療科学院国際保健人材室長)

武村 真治 (国立保健医療科学院公衆衛生政策部地域保健システム室長)

平成 22 (2010) 年 3 月

【研究報告書】

分担研究報告書 未分類疾患情報システムの国際比較研究

1 アメリカ合衆国

1.1. アメリカにおける希少疾患対策の概要

1.2. アメリカにおける希少疾患への取り組み①-The Rare Diseases Clinical Network-

1.2.1 概要

1.2.2 臨床コンソーシアム一覧(Phase1&2)

1.2.3 臨床試験内容

1.2.4 臨床コンソーシアム 参加医療施設一覧

1.2.5 付録I

(1)希少疾患登録用紙

(2) Vasculitis Clinical Research Consortium posters

1.3.アメリカにおける希少疾患への取り組み② -Undiagnosed Diseases Program-

1.3.1 概要

1.3.2 FAQ

1.3.3 付録II

(1) 未診断疾患プログラム(患者向け案内文書)

(2) 未診断疾患プログラム(紹介医療提供者向け情報)

(3) NIH News

1.4.アメリカにおける希少疾患への取り組み③

1.4.1 希少なびに顧みられない疾患に対する治療薬

(Therapeutics for Rare Neglected Disease Program-TRND)

1.4.2 全米希少疾患協会(National Organization for Rare Disorders-NORD)

1.4.3 遺伝・希少疾患インフォメーションセンター

(Genetic and Rare Diseases Information Center-GARD)

2 EU(欧州連合)

2.1. EUにおける希少疾患の概要

2.2 EUにおける希少疾患への取り組み①(概要)

- 2.2.1 欧州連合健康戦略(EU Health Strategy)
- 2.2.2 白書 Together for Health:2008-2013年のEUでの戦略的アプローチ
- 2.2.3 欧州議会および欧州理事会決議 No1350/2007 (Decision No 1350/2007/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2007)
- 2.2.4 欧州議会および欧州理事会決議 No1295/1999 (Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999)
- 2.2.5 欧州委員会最終報告書:ヨーロッパのチャレンジ
(Commission Communication COM(2008)679 final: Europe's Challenge)
- 2.2.6 欧州理事会行動提案
(Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases)

2.3. EUにおける希少疾患への取り組み②(詳細)

- 2.3.1 希少疾患に関する委員会報告ならびに理事会勧告
(Commission Communication and Council Recommendation on Rare Diseases)
- 2.3.2 希少疾患の特定 (Identifying rare diseases)
- 2.3.3 いくつかの希少疾患の推定有病率 (Estimated prevalence of some rare diseases)
- 2.3.4 希少疾患関連団体間の協力関係を支援するEUプロジェクト
(EU Projects supporting cooperation between rare diseases organizations)
- 2.3.5 希少疾患のための行動ネットワークを構築するEUプロジェクト
(EU Projects creating networks of action for rare diseases)
- 2.3.6 希少疾患に関する国内プランもしくは戦略
(National plans or strategies for rare diseases)
- 2.3.7 希少疾患に関する欧州カンファレンス 2007 (European Conference on rare diseases 2007)
- 2.3.8 希少疾患に関する欧州カンファレンス 2005 (European conference on rare diseases 2005)
- 2.3.9 希少疾患ならびに希少疾患用医薬品に関する国際会議
(International Conferences on Rare Diseases and Orphan Drugs-ICORD)
- 2.3.10 欧州委員会希少疾患タスクフォース
(European Commission Task Force on Rare Diseases)
- 2.3.11 希少疾患用医薬品に関する戦略 (Orphan drugs strategy)
- 2.3.12 希少疾患に関するEUの他の活動:希少疾患の治療法の研究ならびに
ヒト組織エンジニアリング製品 (EU activities on rare diseases:

Rare diseases therapy research and human tissue engineered products)

2.3.13 希少疾患に関する欧州紹介ネットワーク

(European networks of reference for rare diseases)

2.3.14 希少疾患を扱っている公衆衛生国内イニシアチブその他の機関

(Public health national initiatives or other institutions responsible for rare diseases)

3 希少疾病医薬品の開発促進に対する欧米の医薬品規制当局の取り組み

3.1 希少医薬品と希少疾病の概要

3.2 優遇措置(希少疾病または希少医薬品の試験費用に対する税額控除について)

3.3 欧州連合における希少医薬品指定

3.4 米国において上市許可を得た希少医薬品指定医薬品一覧

3.5 欧州連合において上市許可を得た希少医薬品指定医薬品一覧

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

未分類疾患情報システムの国際比較研究

研究分担者 児玉 知子（国立保健医療科学院人材育成部国際保健人材室長）
武村 真治（国立保健医療科学院公衆衛生政策部地域保健システム室長）

研究要旨

諸外国における未分類疾患情報システム及びその類似システムの実態を把握し、国際比較研究を実施し、わが国への適用可能性を分析することによって、効果的かつ効率的な未分類疾患情報システムのあり方を検討することを目的として、アメリカの National Institutes of Health が実施する「Undiagnosed Diseases Program」、及びそれに関連する稀少疾患・難治性疾患に関する研究開発の実態と最新の動向を把握するための文献調査及び現地訪問調査を実施した。その結果、以下のことが明らかとなった。

- ・プログラムの目的（長期にわたって診断のつかない状態にある患者に回答を提供すること、rare disease や一般的な疾患に関する医学的知識を推進すること）が NIH 全体の目的（患者を助けること、医学を前進させること）に合致し、また遺伝子に関連する疾患の多い rare disease や undiagnosed disease に取り組むことは NIH の現在の戦略目標の一つである「個別化医療（personalized medicine）の推進」にも貢献することから、このプログラムは NIH における重要な研究開発プログラムとして位置づけられている。
- ・プログラムは、2008年7月から、rare disease の研究の調整と支援を行う NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR)、ゲノム・遺伝子疾患に関する研究を行う National Human Genome Research Institute (NHGRI)、臨床研究病院である NIH Clinical Center の共同で実施され、NHGRI がプログラム全体の指揮・管理、患者の募集、受付などの事務を行い、NIH Clinical Center が患者の診察・評価を行い、ORDR は資金提供を行う。
- ・プログラムの特徴は、NIH Clinical Center の 25 以上の診療科目のほとんど全てが関与する集学的なケースカンファレンスと診察・評価である。現在実施されている臨床研究はプロトコルに適合する患者のみを対象として単一の診療科目のチームによって実施されているが、このプログラムは、それらのプロトコルに該当しない患者を対象として複数のチームによって実施される。
- ・患者がプログラムに参加するためには、患者への継続的なケアやフォローアップの責任をもつかかりつけの医療機関（プライマリケア医師またはヘルスケア提供者（看護師、physicians assistant））の紹介が絶対要件となる。
- ・NHGRI はプログラムへの参加の申請書類の書面審査（トリアージ）を行い、基準を満たした症例は、NIH Clinical Center の全ての診療科目が参加するケースカンファレンスで検討され、患者の採択の可否が決定される。詳細な採択基準は決まっておらず、プログラムの目的に照らして総合的に判断される。
- ・採択された患者は NIH Clinical Center に招待され、入院・外来を含めて 2～5 日間の診察・評価を受ける。診察・評価のための患者の自己負担は無料で、診察・評価の期間中の患者及びその付添い（親など）、計 2 名の旅費、食費、宿泊費も支給される。

- ・プログラムの実績としては、2009年12月現在までで、約1,000件の申請があり、212件（うち小児が86件）が採択され、160人が診察・評価を受けた。そのうち数人の診断を確定することができている。
- ・プログラムの予算は、2008年度が28万ドル、2009年度が190万ドルで、2010年度は350万ドルに拡大され、2012年度まで同額で継続する予定である。基本的には、現状のプログラムを拡大（症例数を増加）する方向で、疾患や症状のターゲットを設定することは予定していない。

以上の結果を踏まえて、わが国における未分類疾患情報システムを構築にあたっては、①難治性疾患克服研究事業全体の目的と目標における位置づけや他の研究分野・研究課題との関係性を明確にすること、②「未分類疾患」を全く新しい未知の疾患、及び既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションと定義して、新しい疾患概念の構築と既存の疾患概念の再構築に活用できる情報システムを整備すること、③情報システムの運営管理を国立保健医療科学院が実施し、国立高度医療センター、国立病院、大学病院などが患者の選定、診察・評価を行うネットワークを構築すること、④ネットワークを構築するにあたっては、情報の収集・提供・管理や費用負担などの具体的な手続きや規定を定めること、⑤ネットワークにおいて患者の選定を行う場合、採択基準を明確にした上で個々の機関で実施する、あるいはテレビ会議や電話会議等を用いて複数の機関の合同で実施すること、⑥患者の負担を抑えるために、ネットワークに参加する病院の中で患者が最も便利な病院で診察・評価を受けられるような体制を整備すること、⑦情報システムへのアクセスや診療記録等の提供は原則として医師（かかりつけ医、主治医）が行うが、患者からも生活記録などの情報提供ができるようにすること、⑧セキュリティ等の問題を解決することを前提として、ウェブを中心とし、電話での問い合わせのサポート体制を加えた情報システムを整備し、利便性を高めること、を考慮する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

わが国において、極めて希少性が高く、疾患概念が確立していない未分類疾患に関する情報の効果的かつ効率的な収集・集約・分析・提供の方法を開発する上で、諸外国における同様の取り組みの実態や最新の動向などを詳細に把握し、その経験や先進事例を活用することは有用である。

諸外国における未分類疾患情報システムの有無についてはほとんど把握されていないが、難治性疾患・希少疾患に関する研究開発の先進国であるアメリカでは、「Undiagnosed Diseases Program」とよばれる研究開発プログラムがNational Institutes of Health (NIH)によって実施されている。このプログラムはわが国における未分類疾患情報システ

ムを構築する上で参考になると考えられるが、その具体的な内容等についてはほとんど明らかにされていない。また他の諸外国においては、類似するシステムの存在自体も全く明らかになっていない。

そこで本研究は、諸外国における未分類疾患情報システム及びその類似システムの具体的な内容や運用方法等の実態を把握し、国際比較研究を実施し、わが国への適用可能性を分析することによって、効果的かつ効率的な未分類疾患情報管理システムのあり方を検討することを目的とする。

本研究の結果、行を国（アメリカ、イギリス等）、列を比較項目（システムの開設者、運営組織の体系、職員（人数、資格等）、財源、予算、情報収集・集約・分析・提供の手

法等)としたマトリックスが作成され、諸外国の未分類疾患情報システムに関する網羅的かつ体系的なデータベースを構築することができる。またマトリックス全体から、わが国に特有の制度や文化に適合した未分類疾患情報システムの具体的なモデルを提示することができる。以上の成果によって、わが国の難治性疾患対策の効果的かつ効率的な推進に貢献することができ、わが国の保健医療行政の発展に寄与することが期待される。

B. 研究方法

今年度はアメリカに焦点を当てて、NIHが実施する「Undiagnosed Diseases Program」、及びそれに関連する稀少疾患・難治性疾患に関する研究開発の実態と最新の動向を把握した。

文献データベース、Web等を用いて、関連する文献、報告書、資料などを網羅的に収集・整理した。またそれらでは把握できない情報を収集するために現地訪問調査を行い、担当者等を対象とした面接調査を実施した。

現地訪問調査に関しては、平成21年8月27日、28日に韓国ソウル市で開催された「The 5th International Symposium on Rare and Intractable Diseases (第5回稀少疾患・難治性疾患に関する国際シンポジウム)」に参加し、アメリカの難治性疾患・希少疾患に関する研究開発の動向に関する情報収集を行った。さらに詳細な情報を収集するために、平成22年1月4日、5日に、アメリカのメリーランド州ベセスダのNIHを訪問し、

「Undiagnosed Diseases Program」及びそれに関連する研究開発プログラムに関して、プログラムの概要、運営管理体制、実施体制、研究成果等に関する具体的な情報を収集するとともに、わが国での実施可能性についてプログラムの担当者及び関係者から意見聴取を行った。

(倫理面への配慮)

諸外国の公的機関・組織を対象とした調査であり、公開されている法令、資料、文献を用いた分析を行っているため、特に倫理的問題は発生しないと考えられた。

C. 研究結果

1. National Institutes of Healthの概要

National Institutes of Health (NIH)は、わが国の厚生労働省に相当するアメリカ連邦政府のDepartment of Health and Human Services (DHHS)の「agency」の1つである。DHHSの組織は、Office of the Secretary (OS)と、12のagency、つまりAdministration for Children & Families (ACF)、Administration on Aging (AoA)、Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ)、Agency for Toxic Substances & Disease (ATSDR)、Centers for Disease Control & Prevention (CDC)、Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)、Food & Drug Administration (FDA)、Health Resources & Services Administration (HRSA)、Indian Health Service (IHS)、National Institutes of Health (NIH)、Office of Inspector General (OIG)、Substance Abuse & Mental Health Services Administration (SAMHSA)で構成される。

NIHは、「患者を助けること」、「医学を前進させること」を目標として、基礎研究、臨床研究、トランスレーショナルリサーチを含む医学研究を総合的に実施する組織である。27の研究所(Institute)とセンター(Center)で構成され、それぞれの機関が自ら研究を実施する(Intramural Research)とともに、大学等の外部の研究機関に研究費を配分し、研究を支援する(Extramural Research)。NIHで実施される様々な研究プログラムは上述の2つの目標を達成するために実施されているが、特に遺伝子に関連する疾患を対象としたプログラムの場合、医学の進歩に貢献するが、

疾患の根本的な治療には十分に貢献できない場合がある。

2. アメリカの rare disease に関する研究開発の概要

アメリカの希少疾患 (rare disease) は、「Orphan Drug Act 1983」において「患者数が 20 万人未満の疾患」と定義される。毎年約 250 の新規の rare disease が同定され、現在 6,800~7,000 疾患以上が確認されている。患者数は 2,500~3,000 万人以上 (全人口の 6~8%) と推計される。アメリカの rare disease には、まれながん (肝臓の solid tumor、甲状腺がん、血液がん、皮膚がん)、神経系疾患 (多発性硬化症、筋ジストロフィー)、遺伝性疾患などが含まれる。

rare disease の同定は 1986 年から開始している。アメリカでは rare disease の登録や届出の制度はなく、また疫学調査も十分に実施されていないため、発生率 (incidence) や有病率 (prevalence) に関する正確なデータは把握できず、定義にしたがって厳密に同定することはできない。具体的な手続きとしては、FDA が臨床試験、症例報告、動物モデル、in vitro 実験などの文献から新しく希少であると判断される疾患 (に適用される医薬品・製品) を同定する。委員会等を設置し、rare disease に関して審議を行うしくみはない。

NIH において rare disease に関する研究を所管するのは「NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR)」である。1989 年にその前身が設立され、1993 年に正式に設立された。また 2002 年の Public Law 107-280 (The Rare Diseases Act、Office of Rare Diseases Act、Rare Diseases Orphan Product Development Act) で ORDR とその責任が法的に定められた。

ORDR は rare disease に関する研究の調整と支援、研究費の助成、患者等への情報提供などを行う。ただし ORDR 自身が研究を実施することは少なく、NIH の研究所・センターや外部の研究機関への研究費助成や研究支援を

行う役割をもつ。NIH 内では、ゲノム・遺伝子疾患に関する研究所である「National Human Genome Research Institute (NHGRI)」、「NIH Clinical Center」との共同・協力のもとで研究を推進することが多い。2010 年 1 月現在の ORDR のディレクターは Stephen Groft (薬学博士)、NHGRI のディレクターは William A. Gahl (医師、医学博士)、NIH Clinical Center のディレクターは John I. Gallin (医師) である。

NIH Clinical Center は、複数の診療科目をもつ、研究、教育、臨床を総合的に実施する臨床研究病院である。1953 年に開設され、2005 年に新しい施設がオープンした。病床数 234 床、従業員数 1,816 人、医師数 1,255 人で、2010 年度の予算は 3.743 億ドルである。高度な教育を受け、臨床研究に精通した看護師が従事している。約 140 の専門臨床チームによって 1,451 件の臨床研究 (そのうちの約半数が rare disease を対象としている) が実施されている。患者数は入院・外来あわせて約 80,000 人で、全ての患者は臨床研究のプロトコルに参加している。治療・ケアは全て研究費で行われ、患者の自己負担は無料である。

1,451 の臨床研究のうち、介入研究・臨床試験が 650 件、Natural History の研究が 707 件、スクリーニングの研究が 69 件、教育研修の研究が 25 件である。また介入研究・臨床試験のうち、フェーズ I が 227 件、フェーズ II が 371 件、フェーズ III が 38 件、フェーズ IV が 14 件である。

併設施設として、幼稚園から高等学校までの学校、レクリエーション施設、子供用の宿舎、家族用の宿舎などがある。

ORDR の主な業務は、rare disease の研究に関するアジェンダの提言、研究費の助成、研究者への支援 (NIH の研究所・センターの協力のもとで、NIH Clinical Center や全国の医学研究センターにおいて、研究者に対する研究支援や教育研修などを行う)、Rare Diseases Clinical Research Network (後述)

への支援、Genetic and Rare Diseases Information Center (後述) への資金提供、一般国民が利用可能な新しい遺伝子検査の開発支援、一般国民が利用可能なヒト生体試料リポジトリのデータベースの開発支援、国内外の研究機関との連携・協調の推進、各種情報提供などである。

情報提供に関しては、現在知られている7,000以上のrare diseaseに関する情報、臨床研究・臨床試験の実施状況(予定、実施中、完了)、研究費助成の情報、NIH Clinical Centerへの患者の紹介・受診の手順、国内外の患者団体の情報、遺伝子検査・遺伝子カウンセリングの情報、患者とその家族の移動・宿泊の情報などを提供している。また、患者とその家族、保健医療従事者、研究者、教育者、学生、一般国民に対して、先天的・後天的なrare diseaseに関する情報を提供するために、英語とスペイン語によるウェブサイトを開設している。

ウェブサイトのコンテンツは、National Library of Medicine (NLM) の Pub Med Gateway、Pub Med/MEDLINE (70ヶ国の4,800の雑誌が登録され、年間7.5億件の検索が行われる)、CRISP/RePORTER (後述)、約1,200の患者団体、ClinicalTrials.gov (アメリカや世界の臨床試験(現在171ヶ国の77,685の臨床試験)の登録及び成果報告のデータベースで、1日に5万人以上のアクセスがある)、遺伝子検査などである。さらに、世界で実施されている臨床試験への患者の参加と紹介のためのウェブベースのツールの開発、世界のrare diseaseに関する研究・介入や情報資源の一覧表の開発などを進めている。

rare diseaseの研究を推進するにあたっては、研究開発のリスクを最小限にするために、産業界(製薬、バイオテクノロジー、医療機器など)、学会・研究界の研究者、保健医療専門家団体、ヘルスサービス提供者、支払機関(保険者)、慈善基金団体、研究機関、規制機関、連邦政府(規制、支払(費用償還)、

研究、保健医療サービス、予防)、orphan productの開発やrare diseaseの研究の関係者、患者団体などで構成されるsteering committeeを設置し、研究の方向性、研究テーマなどに関して様々な立場の関係者からの意見を収集する体制を整備している。現在、筋ジストロフィーに関してこのような体制が整備されており、それをモデルとして今後は他の疾患にも拡大していく予定である。

rare diseaseの研究を推進する上で、患者団体やNPOとのパートナーシップと協働が不可欠である。ORDRと連携している主な患者団体として、「NORD(National Organization for Rare Disorders)」(1983年に設立されたアメリカ最大の患者団体で、情報提供、患者グループの紹介、研究費の助成、支援サービスなどを実施している)、「Genetic Alliance」(1986年に設立された、患者団体、専門家団体、企業、政府機関など、1013の関係団体が参加する遺伝性疾患に関する組織で、NORDに次いで規模が大きく、情報提供、関係団体のネットワークの強化、バイオバンク・患者登録、政府機関への働きかけなどを実施している)、EUの患者団体「EURODIS(European Organisation for Rare Diseases)」、韓国の患者団体「KORD(Korean Organization for Rare Diseases)」、ニュージーランドの患者団体「NZORD(New Zealand Organisation for Rare Disorders)」、カナダの患者団体のネットワーク「CORD(Canadian Organization for Rare Disorders)」などがある。またundiagnosed diseaseに関連するNPOとして、「In Need of Diagnosis, Inc. (INod)」(2006年に設立された、undiagnosed diseaseの患者への支援(迅速かつ正確な診断を得るための方法の探索、そのための様々なツールや資源の提供)、rare diseaseの診断促進に関する啓発などを行う)、「Syndromes Without A Name USA (SWAN-USA)」(undiagnosed diseaseの小児の患者とその家族に対して、教育に関する情報提供、給付金、保険給付、支援サー

ビス等の提供、診断が確定していない症候群のデータベースの構築、保健医療専門家や諸外国の関係団体とのネットワークの構築などを行う) などがある。

これらの患者団体やNPOはNIHと相互に支援しあう関係にある。NIHは患者団体やNPOに対する補助金(学会参加に要する費用など)を提供しているが、逆に患者団体から研究資金の提供も受けている。また、NIHの各種諮問グループには150~200の患者団体の代表が関与しており、研究の優先順位の設定などに患者の意見を反映させている。

3. アメリカの orphan drug/product に関する研究開発の概要

orphan drugは、「Orphan Drug Act 1983」とその改正において「疾患が稀少であるため、通常の市場機構のもとではスポンサーが開発したがらない医薬品」と定義される。orphan drug/productには、①rare diseaseの治療を意図した製品、②経済的、治療上の理由によって市場から撤退された製品(経済的理由としては、民間企業が開発・販売しても利潤が得られないことが挙げられる)、③未だ開発されていない製品、の3つのケースがある。rare diseaseを対象とした orphan drug/productとしては、年間20万人未満の患者に投与されるワクチン、予防・診断・治療のための医薬品・製品が該当する。

アメリカにおける rare disease と orphan drug/product に関する研究開発の経緯に関しては、1974~1975年、商業的価値が限定された(高くない)医薬品に関する DHEW

(Department of Health, Education, and Welfareで、1980年代に Department of Health and Human Services (DHHS) に組織改編された) の Interagency Committee が設立され、1979年に商業的価値が限定された重要な医薬品に関する報告書が作成された。1983年、政治家の活動をきっかけとして Orphan Drug Act (1983) が制定され、orphan drug や rare

disease の定義が明文化された。1986~1989年、Orphan Disease に関する国家委員会が設立された。1993年の ORDR 設立後、1997~1999年に rare disease の研究の調整に関する特別パネルが設置され、2009年から National Academy of Sciences、Institute of Medicine において rare disease の研究が開始され、rare disease と orphan drug/product に関する研究開発の推進が図られている。

rare disease では基礎研究や応用研究、orphan drug/product では応用研究や開発研究が、それぞれ中心となるため、医薬品・製品の研究段階から開発段階への移行を促進するために両者の連携を強化する必要がある。アメリカにおいては、rare disease の研究を所管する NIH の ORD と、orphan drug/product の開発・認可を所管する FDA の Office of Orphan Products Development (OOPD) の間の密接な連携とパートナーシップが不可欠である。

アメリカでは、orphan drug/product の開発を促進するための様々なインセンティブが設定されている。例えば、orphan drug が FDA に承認されてからの7年間は、開発した企業・スポンサーに市場の独占権が与えられる。その他にも、臨床研究の費用の50%に相当する税金の控除、PDUFA (Prescription Drug User Fee Act) の免除、医薬品開発プロセスへの支援、orphan product の開発に対する補助金の交付(1つのプロジェクトに年間40万ドルを4年間交付するプログラムで、これまでに43の product が承認された)などが行われている。現在、orphan drug/product の研究開発に6.64億ドルの公的資金が提供されている。

PDUFA は1992年に制定され、FDA が医薬品の申請料を製薬企業・スポンサーから徴収することが規定されている。2010年のレートは、臨床データを必要とする申請料(\$1,405,500)、(追加的な)臨床データを必要としない申請料(\$702,750)、establishment

fee (\$457, 200), product fees (\$77, 720) である。

orphan drug/product の申請はアメリカだけでなく EU など視野に入れており、国内外で申請に必要なデータに関するガイダンスも作成されている。EU において医薬品の評価・監視を行う機関は EMEA (European Medicines Agency) であり、その中で orphan drug/product (EU では 1 万人に 5 人以下の生活に重大な困難を及ぼす、非常に重症な状態の予防、診断、治療のための医薬品・製品と定義される) の申請に対する評価を実施するのは COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) である。

アメリカ国内で 1983 年から 2009 年までに、2, 000 件以上の orphan drug が指定

(designation) され、344 件の orphan drug が承認 (approval) されている。承認された orphan drug の数は、1973~1982 年で 10 件であったが、1983 年以降に急速に増加している。また 2008 年に承認された全ての新薬のうちの 38% は orphan drug であった。

承認された orphan drug の数 (2007 年までの 322 件) を疾患別にみると、自己免疫疾患 16、血液系疾患 3、がん 81、血液がん 42、皮膚がん 19、がん関連の症状 9、心血管系疾患 7、遺伝性疾患 26、感染症 28、神経系疾患 35、呼吸器系疾患 13、移植関連 7、その他 37 である (一部重複がある)。

orphan drug/product の指定・審査・承認のプロセスは一般的な医薬品・製品と同じであるが、臨床試験のデザインや統計解析の手法に関して、症例数が少数であることを考慮して審査が行われる。

orphan drug は他の医薬品と比較して高価である場合が多く、1 年間に 20 万ドルの orphan drug もある。また保険給付も十分でない場合が多い。

4. rare disease に関連する研究開発プログラム

(1) Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)

NHGRI と ORDR との共同で 2002 年から実施されているプログラムで、遺伝性疾患や rare disease に関する情報提供や問い合わせへの対応を行っている。

問い合わせへの対応に関しては、電話 (月曜日~金曜日の 12 時~18 時)、ファックス、電子メール、手紙等で個別の問い合わせを受け付け、2~6 営業日以内に回答を行っている。疾患それ自体に関する問い合わせを受け付け、遺伝子カウンセリングや治療に関する助言などは行っていない。

1 日に 10~12 件の問い合わせがあり、プログラムを開始してから 8 年間で約 25, 000 件の問い合わせがあった。2009 年の GARD の利用者は、患者またはハイリスク者が 33%、その家族・知人・友人が 39%、医療機関が 13%、その他が 15% であった。

情報提供は主に Web を用いて行っている。475 疾患に関して、疾患の概要、上述の問い合わせへの対応に基づいた Q & A、詳細情報 (PubMed、ClinicalTrials.gov など) に関するリンクなどを掲載している。

問い合わせに対する回答や Q & A は、GARD の Information specialist が作成している。情報の内容は、一般市民用、保健医療従事者用などで分けていないが、高校生レベルで理解できるように工夫している。

(2) CETT (Collaboration, Education, and Test Translation Program)

遺伝子検査の技術を実験室での研究から臨床現場に早期に移転することを目的として、新しい検査技術の開発、臨床現場での応用、技術の普及のための教育研修、検査結果データベースの開発などを包括的に実施している。2006 年から開始され、現在 33 の遺伝子検査、

71の疾患、88の遺伝子に関するパイロットプロジェクトが実施されている。

アメリカの遺伝子検査は、研究所や臨床検査所で、合計4,200疾患に対応している。遺伝子検査は各種医療保険の給付対象外である場合がほとんどで、研究費でカバーしている場合がある。ただし新生児スクリーニング検査は全国民を対象に税を財源として実施され、疾患が発見された場合には医療費の助成がある。

(3) NIH Bench-to-Bedside Research Program

新薬や新技術に関する実験室での発見から臨床現場での応用への移行の促進、基礎研究と臨床研究のパートナーシップの強化を目的として、1999年から開始された。当初は2年間で10万ドルのintramuralのプログラムであったが、2006年から1年間で13.5万ドルに増額され、NIH内外の研究者が参加するintramuralとextramuralのパートナーシップのプログラムとなった。

rare diseaseに関しては、2003年からORDRの資金提供によって56のrare diseaseのプロジェクトが実施されている。現在までに820万ドルが投資され、2010年の予算は95万ドルである。

(4) CTSA (Clinical and Translational Science Awards)

大学等の研究機関を中心としたコンソーシアムに対する競争的研究資金で、トランスレーショナルから臨床試験までを実施するプログラムである。コンソーシアムのメンバーは、実験室での発見から患者の治療までの移行期間を減少させ、臨床研究者やトランスレーショナル研究者を教育するための共通のビジョンをもって医学研究を推進する必要がある。

(5) Rare Diseases Clinical Research Network

施設間の連携、臨床研究・臨床試験への参加の促進、データの共有を促進することを目的として、長期的な研究の実施、臨床研究者に対する教育研修、データ共有などを行うコンソーシアムへの研究費助成を行うプログラムである。

このプログラムは競争的研究資金で、コンソーシアムの採択基準として、学術的観点だけでなく、患者団体との連携が明示されている。

2003年からの5年間で第1期が完了し、2009年からは19のコンソーシアム(91の疾患に関して、複数の臨床研究者と研究機関、56の患者団体が参加している)に資金提供している。またデータ管理センター(Data management and Coordinating Center)が設置され、全てのコンソーシアムからのデータを収集・管理している。ネットワークにはプロトコルマネージャーが配置され、患者の登録、日程の管理、データ・画像の管理、無作為割付、検体管理、薬剤管理、副作用データ管理などを行う。

(6) 小規模臨床試験プログラム

FDAのOOPDとの共同で実施する、rare diseaseのような少人数の疾患の患者を対象とした臨床試験の研究デザインと統計解析手法の開発するプログラムで、2010年2月から開始する予定である。

(7) 研究・症状・疾患のカテゴリー開発 (NIHのコーディング)

orphan drug、副腎腫瘍、骨形成不全症、腓膵胞線維症、嚢胞性繊維症、シャルコー・マリー・トゥース病を含む350のカテゴリー、6.44億ドルのorphan drugの研究のリストなどが作成されている。また、NIHが資金提供する研究プロジェクトの成果の報告・公表のデータベースがCRISP (Computer Retrieval

of Information on Scientific Projects) システムから、RePORTER (Research Portfolio Online Reporting Tool Expenditures & Results)に移行するに伴ってカテゴリーの改定を行っている。

(8) NIH RAID (Rapid Access to Interventional Development) プログラム

医薬品等の生産、大量供給、GMP、製品化、製法開発、pharmacokinetic (薬学的動力) 検査に適したアッセイの開発、動物毒性検査などの新技術の迅速な開発を促進するプログラムである。後述の Therapeutics for Rare and Neglected Diseases Program (TRND) を補完する。

(9) Therapeutics for Rare and Neglected Diseases Program (TRND)

rare disease や顧みられない疾患

(neglected disease) の新薬開発を促進するために、基礎研究と臨床試験の間の橋渡しの研究、特に前臨床段階における候補薬剤を臨床試験に導入するために必要な研究を実施するプログラムである。最終的に、新薬

(investigational new drug: IND) の申請に必要な情報やデータを収集した時点でその薬剤を製薬企業などに引渡すことを想定しており、製薬企業のみでは進みにくい rare disease や neglected disease の新薬開発プロセスの一部を NIH が引き受け、新薬の申請・認可を迅速化することを目指している。2009年度の予算は2,400万ドルである。

新薬開発のプロセスは、ターゲット(症状、疾患、遺伝子など)の設定(アッセイの開発)、スクリーニング、命中(ヒット)、精密な調査、最適化に導く、臨床前開発(候補薬剤の選定)、臨床試験(フェーズI(安全性)、フェーズII(量の同定、小規模の患者における効能)、フェーズIII(大規模集団における効能と安全性)、規制レビュー、フェーズIV

(臨床研究ネットワークなどにおける追加的な適応、安全性モニタリング))である。また、ターゲットの設定からスクリーニングまでで約1年、スクリーニングから命中までで約1年、命中から精密な検査までで約1年、精密な調査から候補薬剤の選定までで約2年、フェーズIで約1年、フェーズIIで約2年、フェーズIIIで約3年以上、規制レビューで約1.5年と、新薬開発プロセスには膨大な時間を要する。TRNDはこのプロセスの中で、命中(ヒット)から、化学的な精密調査、最適化、候補薬剤の選定までを対象として、臨床試験に導入する新薬の申請に必要な情報やデータを収集する。

具体的な研究内容として、効能、選択性、SAR (Structure Activity Relationship)、ヒトと動物の標的における活動性、原形質タンパク形成、吸収・分布・代謝・排出(ADME)、体外毒性、動物モデルにおける効能、生物学的利用可能性、生体内の薬の代謝、薬物動態学(pharmacokinetics)、薬力学

(pharmacodynamics)、2つの種における生体内毒性検査、+/- BBB浸透(blood-brain barrier)、プロセス化学、製法、GMP (Good Manufacturing Practice、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)、製品化(化合物のスケールアップ)などが挙げられる。SARは構造活性相関、つまり物質の化学構造上の特徴(又は、物理化学定数)と生物学的活性(各毒性のエンドポイント等)との相関関係のことである。有害性実測試験が実施済みの化学物質の試験データセットを用いて相関関係を明らかにすることによって、化学物質の有害性を構造や物理化学定数から予測する構造活性相関モデルを作成することができる。これによって、実験生物を利用することなく多種の物質を安価で短期間のうちに評価できるという利点がある。

TRNDが対象としない新薬開発プロセスのうち、ターゲットの設定やスクリーニングに関しては、NIH Chemical Genomics Center