

(NCGC) が、たんぱく質や細胞の機能に関する研究を通じて、分子スクリーニングの応用、化学分析ツールの開発、分子ライブラリーの構築などを実施している。また臨床試験は、バイオテクノロジー会社、製薬会社、NIH Clinical Center、CTSA が資金提供するコンソーシアムなどで実施される。

TRND で実施するプロジェクトの提案・申請は、学会、NIH の研究所・センター、私的セクターの研究者などから広く募集されるが、臨床開発に適していること、バイオテクノロジー会社、製薬会社、各種疾患の基金にとって魅力があること、などを規準として採択の可否が決定される。

TRND は NIH の研究所とセンターの積極的な参加に基づいて行われる。NIH の各研究所・センターから指名されたスタッフで構成される諮問グループを設置し、TRND の運営に関する継続的な協議、申請されたプロジェクトを TRND に採用するための規準の設定などを行う。また学会、業界、患者団体から選択され、NIH の研究所やセンターから指名されたメンバーで構成される外部の専門家パネルを設置し、プロジェクトの選定の支援、進捗状況の継続的な評価、定期的なアセスメント、TRND 全体への勧告などを行う。

TRND の成果として、プロジェクトの対象となった候補薬剤のうち少なくとも 20% が申請に到達することを目標としている。また、すでに承認されている医薬品の別の目的や別の疾患への適用、つまり医薬品の再目的化や再ポジショニングについても検討する。

(10) その他のプログラム、取り組み

ORDR が関与するその他のプログラムや取り組みとして、NHGRI が実施する「臨床・生化学遺伝学研修プログラム」への支援、NIH Office of Technology Transfer (NIH, FDA における発見、発明、その他の知的財産を評価、保護、市場化、認可、監視、管理する事務局) との共同で実施する rare disease に関

する技術移転プログラム、NIH Office of Science Education (小学校、中学校、高校、大学の生徒や教師、あるいは一般国民を対象とした科学教育を推進する事務局) との共同で実施する中等学校 (小学校高学年から中学校) を対象とした rare disease に関する教育カリキュラム・モジュールの開発、rare disease に関する用語の NLM の MeSH 単語への登録、R13/U13 (NIH の Support for Conferences and Scientific Meetings の補助金) を通じた 1,000 以上の学術的会議への資金提供、研究や治療のサイトへの患者の移動サービスを提供する Angel Flight や Mercy Medical Airlift への支援、rare disease の研究と orphan drug の開発とその関連活動に関する IOM (Institute of Medicine) によるレビュー、WHO の ICD の分類に rare disease を追加するための取り組み、International Conference on Rare Diseases and Orphan Products (ICORD) への参加・支援 (2010 年 3 月 18~20 日にブエノスアイレスで開催される)、rare disease の研究に関する NIH の機関横断的ワーキンググループの開催などがある。

5. Undiagnosed Diseases Program

(1) プログラムの目的と経緯

「Undiagnosed Diseases Program」は、①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、②rare disease や一般的な疾患 (common disease) に関する医学的知識を推進すること、を目的として、2008 年 7 月から開始された。①に関しては、診断が確定していない状態は患者の不安や動揺を増大させるため、そのような状態に対して何らかの回答を提供することによって患者に希望を与えることを目指している。②に関しては、rare disease の研究で得られた知見が一般的な疾患に対しても重要な情報を提供することを目指している。

「Undiagnosed」のパターンとして、①既知の rare disease の場合、地域の医療機関の診断能力の不足等によって診断が確定していない状態となる場合、②医学の進歩に伴って既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションが発見される場合（再分類）、③現時点で全く新しい未知の疾患や症状が発見される場合（未知）がある。このプログラムは、②と③のパターンを対象としている。

rare disease や undiagnosed disease には遺伝子に関連する疾患が多く、このプログラムを推進することによって、新たな疾患の表現型を発見するだけでなく、その遺伝子レベルでの作用を理解し、分子診断を行うことに可能となる。またそれによって、NIH 全体の戦略目標の一つである、個別化医療

(personalized medicine: テーラーメイド医療、オーダーメイド医療)、つまり患者個人の遺伝子情報に基づいて診断を行い、個人差にあわせた最適な治療や投薬を行う医療を推進するのにも役立つ。

プログラムを実施する背景として、診断が未確定の疾患が少なからず存在すること、rare disease の診断が確定するまでに長期間を要するため診断が未確定の状態にある患者が多いことなどが挙げられる。過去3年間の Genetic and Rare Diseases Information Center への問い合わせのうちの 6.6% は診断未確定の疾患に関するものであった。また 1988 年の ORDR と National Commission on Orphan Diseases の共同研究によると、rare disease の患者の診断が確定するまでの期間は、1 年未満が 54%、1~5 年未満が 31%、5 年以上が 15% であった。

プログラムが開始されるきっかけとなったのは、「感染症に罹患しやすく重篤化しやすい」という症状をもつ女性の診察・評価であった。診察・評価の結果、感染症のパターンを認識し、免疫反応を開始する Toll 様受容体経路のシグナル伝達をひき起こすたんぱく質が欠如する「IRAK-4 欠損症」という診断が確

定したという経緯であった。治療法はまだ開発されていないが、彼女自身の症状は軽減している。この発見にあたっては、ショウジョウバエを対象とした基礎研究の知見が参考になっており、基礎研究から臨床研究への、あるいはその逆方向の「トランスレーショナル」の重要性が認識されることとなった。

プログラムを開始するにあたって、学術雑誌、一般雑誌、テレビなどでの広報活動を通じて、プログラムへの理解と参加の促進を行った。

(2) プログラムの運営体制

プログラムは、National Human Genome Research Institute (NHGRI)、NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR)、NIH Clinical Center の共同で運営される。Program Director は NHGRI のディレクターの William A. Gahl がプログラム全体の指揮・管理を行い、NHGRI の専従スタッフ (2 人の看護師、1 人の事務職) が患者の募集、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。

プログラムの予算は、2008 年度が 28 万ドル (うちほとんどがスタッフの人件費等)、2009 年度が 190 万ドルで、2010~2012 年度は毎年 350 万ドルが配分される予定である。2010 年度予算のおおよその内訳は、専従スタッフの給与・手当、旅費、消耗品等が 210 万ドル、「SNP Chip と実験室での培養に関連する消耗品等 (lab culture supplies)」が 70 万ドル、患者の遺伝子配列検査が 70 万ドルである。なお、この予算には NIH Clinical Center での患者の診察・評価に要する医師等の人件費は含まれていない。

ガバナンスの体制として、5~6 人の NIH のスタッフで構成される内部諮問委員会 (年 2 回程度の会議)、3~5 人のメンバーで構成される外部諮問委員会が設置され、プログラムの進捗状況の管理、運営に対する提言などを行っている。

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 of 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 (疾患が希少であるため、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

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

➤ 希少疾患 (rare disease) の定義

一般的にアメリカにおける希少難病 (rare diseases) とは、国内で患者数が20万人未満の疾患を指し、rare diseases は orphan diseases の同義語として使用されることがある。また、マラリア、トラコーマ等の発展途上国に見られる疾患を neglected disease と言う。国内に約6,800種の疾患が存在し、患者数は約25百万人と推測される。

➤ 希少疾患とは

多くの希少疾患の原因は未だ不明である。ほとんどの疾患は、単一遺伝子の変化あるいは突然変異から追跡することが出来、これらを希少疾患 (rare diseases) および遺伝疾患 (genetic diseases) と言う。多くの遺伝子突然変異は代々引き継がれる可能性があり、希少疾患に家族内発生があることを説明している。しかし遺伝子は単なる手掛かりに過ぎず、食事、喫煙、化学物質との接触等、環境的な要因も希少難病に関係する。これらの要因は、疾患の原因や重症度に影響する遺伝子因子に作用することがある。

単一遺伝子の突然変異による希少疾患の例として嚢胞性線維症 (cystic fibrosis)、筋ジストロフィー (muscular dystrophies)、ハンチントン病 (Huntington disease) などがある。嚢胞性線維症は呼吸および消化器官、筋ジストロフィーは筋肉、ハンチントン病は脳および神経系に影響する。単一遺伝子は、希少および遺伝性癌の原因である。これらは遺伝性の乳がんおよび卵巣癌のリスクを高めるBRCA1/2遺伝子、および遺伝性結腸癌のリスクを高めるFAP遺伝子である。

環境要因に関連する希少難病は、ビタミン摂取を制限する食事療法 (vitamin-deficient diets) やその他の治療法による貧血症を含む。環境要因による希少な癌の例として、胸腔の内側の細胞を侵す中皮腫 (mesothelioma) がある。中皮腫発症の90%は、防火材や防音材として一般に使用されていたアスベスト、繊維状鉱物への接触が原因である。

➤ 希少疾患への取り組み

近年、アメリカでは多種多様の希少疾患を対象とした診断法、治療法、更には予防法の開発を目的とした研究の進歩が目覚ましい。しかしながら、膨大な数の疾患の治療法は解明されていないままである。

1983年、オーファン・ドラッグ法 (Orphan Drug Act) を施行し、希少疾患の治療法開発の推進を図るため、製薬企業に対し一定期間の排他的販売権付与と研究開発に対する税制優遇措置を行うインセンティブを提供した。連邦法として同法が制定されて以来25年の間に、340以上の希少疾患の治療法が米食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration: FDA) に認可された。

米国保険福祉省 (U.S. Department of Health and Human Services) の傘下にある国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH) は、希少疾患に特化した研究の推進支援を目的とし、1993年に **Office Of Rare Diseases Research (ORDR)** を設立し、2002年には Rare Diseases Act of 2002 の施行により、その責務が法制化された。ORDR の主な活動内容は以下の通りである。

1) Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN):

アメリカ国内の臨床研究関連施設のネットワークであり、独自のデータセンター (Data Management Coordinating Center: DMCC) を有する。主に疾患タイプごとに複数の医療・研究関連施設が集結したコンソーシアムのもと臨床試験を実施している。

発足: 2003年

予算: 117百万ドル (約105億円 2009年2ndフェーズ開始から5年間)

2) Undiagnosed Diseases Program:

未分類疾患を抱える患者への支援を目的とした研究・臨床プログラム。

発足: 2008年

予算: 約28百万ドル (約25百万円 ORDRより毎年)

3) Therapeutics for Rare and Neglected Diseases (TRND) program:

米国立ヒトゲノム研究所 (National Human Genome Research Institute: NHGRI) との共同により、希少疾患および neglected disorders の治療法開発推進を支援するリサーチパイプラインの統合を目指す。

発足: 2009年

予算: 24百万ドル (約20億円 2009年度NIHより)

4) Genetic and Rare Diseases (GARD) Information Center:

NHGRI との共同により、患者およびその家族への確かな情報提供を実現する為に設立された。

発足: 2002年

出典: National Institute of Health, Office of Rare Diseases, HP

<http://www.nih.gov/news/health/oct2009/od-05.htm>

<http://rarediseases.info.nih.gov/Resources.aspx?PageID=31>

<http://rarediseases.info.nih.gov/Resources.aspx?PageID=32>

<http://rarediseases.info.nih.gov/GARD/>

http://rarediseases.info.nih.gov/Wrapper.aspx?src=asp/resources/ord_brochure.html

1. アメリカ合衆国

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

➤ 背景

Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN) は、アメリカ国内の医療関連施設が集結したコンソーシアム (Rare Diseases Clinical Research Consortium: RDCRC) と、その活動を支援する独自のデータセンター (Data and Technology Coordinating Center: DTCC) による臨床試験の推進という新しい試みを実行する為、2003年に発足された。国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) では従来、個々の研究に対し資金供給を行っていたが、この RDCRN は、希少疾患研究運営を支援する独自のインフラ構築を目指した初めてのプログラムである。

➤ 被験者数と臨床研究数

RDCRN は現在 5,000 人以上の登録者を有し (2009 年 10 月)、臨床研究件数は 37 件である。一般的に希少疾患の研究は、一つの疾患領域に対する患者数が少ないという特有の問題がある為、被験者の採用が容易ではない。RDCRN はこの問題を克服する為、地理的壁を越えた共同研究の実現を目指して構築された。また RDCRN のコンソーシアムは、希少疾患研究に関心がある臨床調査員を対象としたトレーニングプログラムも提供している。

➤ 患者支援グループ

RDCRN の大きな特徴の一つは、それぞれのコンソーシアムが有する患者支援グループがネットワーク運営や戦略に直接関与していることである。各患者支援グループの代表者は、研究パートナーを務める。Coalition of Patient Advocacy Groups (CPAG) が、これらの患者支援グループを包括し、このメンバーは通年でミーティングを行っている。CPAG の議長は RDCRN 運営委員会における投票権を有する。

➤ NIH の管理体制

RDCRN の資金提供と運営は Office of Rare Diseases Research (ORDR) および、以下 7 つの国立衛生研究所に属する研究施設が行う。

- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)
- Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
- National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS)
- National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR)
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)
- National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)

➤ RDCRN 1st フェーズ

1st フェーズでは、このネットワーク専用のデータセンター(Data and Technology Coordinating Center: DTCC)による管理システムの開発、ウェブサイトの公開、患者登録システムの開発が行われた。管理システムは、臨床データの収集、保存、分析を行うもののみならず、個々の研究の需要に応じたラボデータ収集システム、標本追跡システム、調剤管理システム(盲検の管理を支援)なども開発された。RDCRN ウェブサイトは、希少疾患の情報ポータルサイトとして構築された。患者、家族、医療従事者へ、希少疾患に関する研究、コンソーシアムの活動、プロトコル、疾患に関する情報、実行ガイドラインなどの情報を目的として公開されている(<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu>)。サイトアクセスは 2008 年現在で 340 件以上であった。患者登録システムは、患者が任意で登録するものであり、すでに 60 カ国以上から約 5,000 人の登録があり、疾患数は 42 種を数えた。登録者は、RDCRN 内で新しい臨床研究がオープンになった際や、現行の研究が新たなロケーションで展開する際などに、自動的にその情報を受け取ることが出来る。

➤ RDCRN 2nd フェーズ

2009 年 10 月、NIH は RDCRN 2nd フェーズを発表した。予算は 5 年間で 117 百万ドル(約 105 億円)。臨床コンソーシアム数は新規・既存を含め 19、また、Data and Technology Coordinating Center (DTCC) は名称を変更し、Data Management Coordinating Center (DMCC)として臨床データ管理の支援を行う。主な活動内容は、RDCRN 運営委員会との共同作業による、データ収集を対象とした臨床研究プロトコルの統一、プロトコル順守、データ収集および提出のモニタリング、各コンソーシアムの Data and Safety Monitoring Boards との共同作業による有害事象の通知や報告に関するプロトコルの確立

出典: NIH News, Monday, October 5, 2009

<http://www.nih.gov/news/health/oct2009/od-05.htm>

1.2.2 臨床コンソーシアム

第1フェーズ(2003年～2009年)

1. 尿素回路異常症コンソーシアム

Study 5101: 尿素回路異常症の縦断的研究

本研究は、以下の疾患/疾病に関するものである

- N-アセチルグルタミン酸シターゼ(NAGS)欠損症
- カルバモイルリン酸合成酵素(CPS)欠損症
- オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症
- アルギニコハク酸合成酵素欠損症(I型シトルリン血症)
- シトルリン欠損症(II型シトルリン血症)
- アルギニコハク酸リアーゼ欠損症(アルギニコハク酸尿症)
- アルギナーゼ欠損症(高アルギニン血症)
- オルニチントランスロカーゼ欠損(HHH)症候群

Study 5102: アルギニコハク酸尿症(ASA)の患者における、肝機能、尿素産生、その後の一酸化窒素産生に対して、フェニル酪酸ナトリウム(Buphenyl™)と低用量アルギニン(100 mg/kg/day)の併用と高用量アルギニン(500mg/kg/day)単独投与を比較した無作為割付二重盲検クロスオーバー試験

本研究は、以下の疾患/疾病に関するものである

- アルギニコハク酸リアーゼ欠損症(アルギニコハク酸尿症)(ASA)

Study 5104: 構造MRI、機能的MRI、ならびに磁気共鳴分光法を用いた尿素代謝の先天性異常における神経損傷の機序の評価。

本研究は、以下の疾患/疾病に関するものである

- オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC)欠損症

2. アンジェルマン、レット、プラダー・ウィリー症候群コンソーシアム

Study 5201: レット症候群の自然史研究

本研究は、以下の疾患/疾病に関するものである

- レット症候群

Study 5202: プラダー・ウィリー症候群ならびに若年発症病的肥満の自然史研究臨床プロトコール

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- プラダー・ウィリー症候群

Study 5203: アンジェルマン症候群自然史研究

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- アンジェルマン症候群

3. 神経学的チャネロパシー臨床研究(CINCH)コンソーシアム

Study 5301: Andersen-Tawil 症候群: 遺伝子型-表現型の関係および縦断的研究

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- Andersen-Tawil 症候群(周期性四肢麻痺)

Study 5302: 発作性失調症候群: 遺伝子型-表現型の関係および縦断的研究

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 発作性失調症

Study 5303: 非ジストロフィー筋緊張症: 遺伝子型-表現型の関係および縦断的研究

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 非ジストロフィー筋緊張症

Study 5305: Andersen-Tawil 症候群にいけるカリウムとアセタゾラミドを用いた治療試験

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- Andersen-Tawil 症候群 (周期性四肢麻痺)

Study 5306: 非ジストロフィー筋緊張症におけるメキシレチンの第 II 相治療試験

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 非ジストロフィー筋緊張症

4. 脈管炎臨床研究コンソーシアム(VCRC)

Study 5502: 巨細胞性動脈炎に関する縦断的研究プロトコール

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 巨細胞(側頭)動脈炎(GCA)

Study 5503: 高安動脈炎に関する縦断的研究プロトコール

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 高安動脈炎(TAK)

Study 5504: 結節性多発動脈炎に関する縦断的研究プロトコール

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 結節性多発動脈炎(PAN)

Study 5505: ウェゲナー肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎に関する縦断的研究プロトコール

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- ウェゲナー肉芽腫症(WG)
- 顕微鏡的多発血管炎(MPA)

Study 5506: チャーグ・ストラウス症候群に関する縦断的研究プロトコール

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- チャーグ・ストラウス症候群(CSS)

Study 5515: 巨細胞性動脈炎(高安動脈炎)における磁気共鳴ならびに PET を用いた VCRC イメージングプロトコール:臨床試験アウトカム評価法としての開発

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 高安動脈炎(TAK)

Study 5522: 軽症再発性ウェゲナー肉芽腫症(WG)の治療における、アバタセプト(CTLA4-Ig)の VCRC 多施設オープンラベルパイロット試験

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- ウェゲナー肉芽腫症(WG)

Study 5523: 巨細胞性動脈炎(AGATA)におけるアバタセプト(CTLA4-Ig)の安全性、有効性、免疫作用を調べる巨細胞性動脈炎および高安動脈炎の並行パイロット試験

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 高安動脈炎(TAK)
- 巨細胞(側頭)動脈炎(GCA)

5. 粘液線毛クリアランスの遺伝子疾患コンソーシアム

Study 5901: 原発性線毛機能不全の縦断的研究:5-18 歳の参加者

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 原発性線毛機能不全(PCD)

Study 5902: 気道の希少遺伝子疾患: 臨床像の横断的比較および、新規スクリーニングおよび遺伝子検査法の開発

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 原発性線毛機能不全(PCD)
- 嚢胞性線維症
- 偽性低アルドステロン症(PHA)

Study 5903: 10歳未満の原発性線毛機能不全性肺疾患の早期発症ならびに進行

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 原発性線毛機能不全(PCD)

第2フェーズ(2009年～2014年)

1. アンジェルマン、レット、プラダー・ウィリー症候群コンソーシアム

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- アンジェルマン症候群
- レット症候群
- プラダー・ウィリー症候群

2. 希少自律神経性疾患臨床研究コンソーシアム

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 多系統萎縮症(MSA)
- 圧受容器反射不全
- 自己免疫性自律神経ニューロパシー
- 純粹自律神経不全症(PAF)
- 低髄液性体位性頻拍症候群(hPOTS)
- ドパミンβヒドロキシラーゼ欠損症(DBHD)

3. 脳血管形成不全コンソーシアム

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 大脳海綿状血管腫の進行
- スタージ・ウェーバー症候群
- 遺伝性出血性末梢血管拡張症

4. 神経学的チャネロパシー臨床研究(CINCH)

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである（神経系チャネロパシー）

- Andersen-Tawil 症候群
- 発作性失調症
- 非ジストロフィー筋緊張症

5. ジストニーコアリシオン

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 局所性ジストニア
- 頸部ジストニア
- 眼瞼痙攣
- 痙攣性発声障害
- 頭蓋顔面ジストニア、肢ジストニア

6. 粘液線毛クリアランスの遺伝子疾患

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 原発性線毛機能不全(PCD)
- 嚢胞性線維症(CF)
- 偽性低アルドステロン症(PHA)

7. 腎結石ならびに腎不全の遺伝的原因

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである（希少遺伝性結石疾患）

- 原発性高シュウ酸尿症
- シスチン尿症
- ジヒドロオキシアデニン尿症
- Dent 病

8. 同種造血幹細胞移植後の免疫介在性疾患

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 強皮症
- 閉塞性細気管支炎
- 晩発性急性グラフト対宿主病(GVHD)

9. 遺伝性ニューロパシーコンソーシアム

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである（シャルコー・マリー・トウース病(CMT)

- CMT1、優性遺伝性脱髄性ニューロパシー

- CMT2、優性遺伝性軸索ニューロパシー
- CMT4、劣性遺伝性ニューロパシー

10. ライソゾーム疾患ネットワーク

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- ムコ多糖症(MPS)
- MPS 骨疾患
- ポンペ病
- C型ニーマン・ピック病
- 糖タンパク症
- ウォルマン病
- 遅発乳児型セロイドリポフスチン症(LINCL)
- IV型ムコリピドーシス
- ヘキサミニダーゼ欠損症
- ファブリー病ニューロパシー
- バッテン・ターナー筋ジストロフィー

11. 唾液腺がんの分子および疫学的特徴

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 粘表皮がん(MEC)
- 腺様嚢胞がん(ACC)
- 腺がん(ACC)

12. ネフローゼ症候群希少疾患臨床研究ネットワーク

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)
- 微小変化型ネフローゼ症候群(MCD)および、膜性腎症(MN)

13. 北米ミトコンドリア疾患コンソーシアム

本研究は、以下の疾患／疾病に関するものである

- ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群(MELAS)
- ミトコンドリア脳筋症(MNGIE)
- レーバー遺伝性視神経症(LHON)、LHON およびジストニア、リー症候群
- 脳筋症
- 脳筋症 ALS 様症候群
- ニューロパシー、運動失調、網膜色素変性症候群(NARP)
- 母体遺伝性リー症候群(MILS)