

備は、自律的な欧州研究理事会の設立に向けた一つのステップとして、独立した科学委員会に委任されることになる。このプログラムは、「研究者主導」のアプローチをとっており、研究者がテーマを手難できるようになっている。それぞれのチームに助成され、行政的要件からメンバーを決めるのではなく、科学的業績を達成するのに必要なら、どのような構成の研究チームでも良いようになっている。

今後の EU の研究方針

研究、テクノロジー進展ならびに実証活動に関する欧州共同体第 7 次フレームワークプログラム (2007-2013) に盛り込む具体的プログラム協力の提案

(ftp://ftp.cordis.lu/pub/fp7/docs/fp7sp_cooperation_en.pdf)

- ヒト組織エンジニアリング製品

欧州委員会企業総局は、ヒト組織エンジニアリング製品に関する規制枠組みの提案書を作成した。

ヒト組織エンジニアリングは、罹患組織の再生、修復、あるいは置換をするため医学の様々な側面、細胞ならびに分子生物学、物質科学およびエンジニアリングを組み合わせるものである。これらの最先端治療法（遺伝子治療、細胞治療および組織エンジニアリング）は、希少疾患患者の治療機会を改善させることが多いに期待される。EU 全体に適用される分類ならびに認可プロセスが存在しないため、加盟国がそれぞれ異なるアプローチをすることになり、ヒト組織エンジニアリング製品の自由な移動に障害をきたし、これらの先端治療法に患者がアクセスするのが困難になっている。提案書の概要は以下の通り：

1. 中央で一括した市販承認手続き、
2. 先端治療に関する専門家委員会を欧州医薬品庁内に設立、
3. GMP に関するガイダンス、
4. リスク管理および承認後トレーサビリティの要件、
5. 新しい治療法を開発するための SME に対する金銭的、行政的インセンティブ、
6. 人権およびヒトの尊厳に関する原則。

欧州委員会は先進医療用医薬品に関する欧州議会ならびに欧州委員会の最終提案および指令 2001/83/EC ならびに規則(EC) No 726/2004 の改正案を 2005 年 11 月に発表した。

(http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/com_2005_567_en.pdf).

この提案は、(第一読会で)2007 年 3 月 31 日に採択された。

先端治療には、遺伝子治療、体細胞治療、組織エンジニアリングの 3 種のものがある。遺伝子治療と細胞治療に関しては、特定の遺伝疾患、希少がん、その他の神経変性疾患の治療に、臨床レベルでのテストを受けている最中である。組織エンジニアリングは、医学、生物学、工学の様々な側面を集結し、ヒト

の組織を作成、修復、置換するものである。希少疾患患者のクオリティオブライフの改善をこれらの治療法が支援する可能性があることは容易に推定できる。しかし、先端治療は、複雑で新しい製造工程に基づくものであり;そのような製品を評価できる専門家は、現時点では少なく;承認後の、患者の長期追跡とリスク管理戦略が極めて重要である。EU規則の創設は、進展をささえ、患者の安全性を確保するためのフレームワークを提供することで、これらの複雑な因子に対処する一つの方法である。

規則の目的は、先端治療製品への患者のアクセスを改善するため、それらの製品の研究、開発、承認を促進することである。患者、産業界、病院、医師、規制当局、研究団体への広範なコンサルテーションを欧州委員会が実施した。欧州委員会の提案の要点は以下の通り:

1. 欧州医薬品庁内に先端治療委員会(CAT)を創設し、プロセスへの助言を与える;CATは、これらの製品を評価するための判定基準ならびにガイドラインを構築する任務が与えられよう;
 2. 先端治療製品の一括市販承認手続きの創設;
 3. 品質と安全性を担保するための技術およびリスク管理の要件の提示。
- 先端治療委員会(CAT)

欧州医薬品庁(EMA)は先端治療製品の規制に関する新たなEU法制に従って、先端治療委員会(CAT)を創設した。EU法制では、遺伝子治療、体細胞治療、組織エンジニアリング製品の3タイプの先端治療製品を定義した。COMP(希少疾患用医薬品委員会)と同様、CATは、「欧州医薬品委員会(CHMP)が最終意見書を採択する前に、市販承認申請の一部として、EMAに申請された先端治療医薬品に関する意見書を作成する。(EMAでのヒト医薬品に関する科学的評価の最終責任はCHMPが引き続き有する)。」

出典: EUROPA (> European Commission > DG Health and Consumer Protection > Public Health > Threats to health > Rare diseases)

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_7_en.htm

2.3.13 希少疾患に関する欧州の紹介ネットワーク

患者の有病率を反映するプロセスに関して勧告を行うため、DG SANCOは、保健サービスならびに医療に関する高位グループを創設した。この高位グループの作業グループの一つは、希少疾患の紹介ネットワーク(紹介センター)について検討している。希少疾患の欧州紹介ネットワーク(ERNs)については、希少疾患その他の専門ケアを必要とする状態での紹介ネットワークの役割、そのようなセンターが満たすべき、患者取り扱い量その他の判定基準を含む原則がいくつか構築されている。ERNsは研究、知識

センターとしても機能しなければならず、最新の科学的知見を更新し、知見獲得に寄与し、他の加盟国の患者を治療し、必要ならその後の治療施設の提供を確実にできるものでなければならない。欧州紹介ネットワークの定義は、また、サービスニーズを反映したものでなければならない、専門家は拡大 EU 内に適切に分散していなければならない。

2005年に紹介センターに関する希少疾患タスクフォース作業グループは、最初の報告、EUにおける希少疾患紹介センターの現状(付録付き)をECの保健サービスならびに医療に関する高位グループに報告した。この報告は、希少疾患紹介センターの実例に基づき、欧州内に紹介臨床センターを設立することに関する総合的な検討に反映させるためのものであった。

2006年に紹介センターに関する希少疾患タスクフォース作業グループが、第二の報告「欧州における希少疾患紹介センター:2006年最新版、および希少疾患タスクフォースの勧告」を出し、欧州における紹介センターに関する情報を更新した。この報告では、欧州における紹介センターのコンセプトの使用状況およびそれぞれの機能について詳細に描かれている。

- 欧州諸国での紹介センターの定義

紹介センターを創設している加盟国間では、紹介センターについての共通の定義はない。正式な紹介センターのある国では、希少疾患の定義にもばらつきがある。英国では、希少疾患の定義を人口5万人に1例、スウェーデンとデンマークでは1万人に1例としているが、フランス、イタリア、スペインではEUの定義の2000人に1例を用いている。それぞれの国での紹介センターの数と地理的分布は、国により異なっており、人口サイズには比例していない。このことは医療システムの構成の違いを反映するものである。一部の国では、このコンセプトに対して国レベルでのアプローチをとっているが(例、ブルガリア、英国、ベルギー、フランス、ギリシャ、オランダ)、一方では地方レベルでのアプローチをとっている国もある(例、スペイン、イタリア、スウェーデン)。ほとんどの国では、専門センターを特定する作業をまだ開始していない。

- 国内レベルでの紹介センターの特定と指定に関するプロセス

希少疾患の紹介センターの特定、選定、指名についてのプロセスは、国ごとに大きく異なる。

1. 英国では、紹介センターになるには、医療機関は National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG) に申請しなければならない。公募を特にしておらず、規制する国家戦略もない。常に応募を受け付けている。NSCAG は、患者サービスの地方での運用に対して、臨床の有効性、アクセスの公平性、ならびに経済性について、中央からの介入が必要なサービスを特定し、資金助成することに関して厚生大臣に諮問するため1996年に創設された。Supra-Regional Services Advisory Group の代わりとなるものであった。

2. フランスでは、競合公募を通じて毎年申請する。申請書を、専門家、患者代表、学会メンバー、ならびに関連行政機関から構成される諮問委員会[Comité National Consultatif de Labellisation des centres de reference de maladies rares (CNCL)]が審査する。選定基準は透明である。
3. イタリアでは、地方政府が紹介センターの指定を行っているが、定義の統一基準はまだ意見の一致を見ていない。しかし、全国会議があり、将来は、より統一された指定基準が策定されるものと思われる。
4. デンマークは大学病院レベルで希少疾患紹介センターを2件指定しており、加えて、100カ所の専門クリニックを指定している。最終選択は、学会、住民代表、患者団体の諮問を経て、デンマーク厚生省が行った。

紹介センターを指定する根拠は、国ごとに異なっている。基本的に、特定のリソースセンターを公的に指定するには2つの主な目的がある。第一に、消費者が、それぞれの症例に適切な医療リソースを見つけることができるようレーティングスキームを提供することである。レーティングスキームの全体の目的は、消費者を信頼性のある健康情報に導き、質の高い紹介サービスを選べるようにすることである。同じレーティングスキームを全ての加盟国が用いるようにするべきである。紹介センターを指定する第二の目的は、これらのセンターの義務に関連したその他の活動を支援するため、医療マネージャーが、どこに予算を割り当てるのがベストか判断できるようにすることである。これは、指名されたセンターは、必要なスタッフやリソースを追加する権利と責任があるからである。紹介センターとして指名されると、紹介率や専門家意見が求められる割合が増加することが、よくわかっている。加えて、紹介センターは、臨床研究に積極的に参加し、最善医療ガイドラインを作成し、患者への情報小冊子を作成しなければならない。これらの活動は全て、リソースの追加が必要である。

それぞれの加盟国での紹介センターの状況を概観すると、以下のことがわかる

1. 公式の紹介センターのある国は、極めて少ない；
2. 公式紹介センターは、全く異なるタイプのセンターをカバーしている；
3. 医療システムが地域単位の一部の加盟国では、紹介センターの概念が使われておらず、地域間の協力関係は低レベルに留まっている；
4. 紹介センターとして機能している多くの専門センターは、紹介センターとは明確に指定されておらず、評判から実質的な紹介センターとなっている。

参照：欧州の紹介センター国別リストの概観

(http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/overview_national_en.pdf)

- 欧州紹介ネットワークがどのように特定され指定されたか

2005年に、高位グループは、欧州紹介センターの主な判定基準を定義する保健サービスならびに医療に関する活動文書を採択した。2006年に、作業グループのメンバーの活動に基づき、また、関連分野での既存の欧州の協力関係を考慮に入れて(例、食品供給ならびに食品安全性ならびに動物衛生に関する共同体紹介臨床検査施設の選定と指名)、「欧州紹介ネットワークの特定と育成に関する手続きの選択肢」というタイトルの関連文書を採択した。そのねらいは、特定の領域の専門家に対して、医療専門家と患者が、欧州全体のレベルでアクセスできるようにすることである。そのアイデアは、患者ではなく、専門家のほうが患者のもとに移動すべきであるというもので、必要なら、患者自身が施設に出向くことも可能にすべきである。

欧州紹介センターとして指定されるための条件案とされているのは以下のものである：

1. 高レベルの品質を維持しながら関連サービスを提供できるのに十分な活動と能力を有していること
2. 専門家アドバイス、診断、あるいは診断の確認ができること、GCPガイドラインを作成し遵守できること、アウトカム測定を品質管理が実施できること
3. 集学的アプローチ；
4. 論文発表、助成金あるいは栄誉的地位、教育、トレーニング活動などで示される、高レベルの専門知識と経験を有すること。
5. 研究に対して強く貢献していること
6. 患者登録などの疫学サーベイランスに参加していること
7. 国内外の専門センターと密接な連携や協力関係があり、ネットワークを構築できること
8. 患者団体がある場合には、密接な連携協力関係があること
9. EUの他の国からの患者紹介について、適切な対応がなされていること
10. 患者の診断、追跡、管理に関して適切な能力を有し、可能な場合には、良好なアウトカムが得られているエビデンスがあること。

ENCRは上記判定基準のほとんどを満たすべきであるが、それらの相対的重要性は、カバーする特定の疾患あるいは疾患グループによって変動するであろう。2006年ENCRパイロットプロジェクトの結果を取り入れて、リストの内容は改訂できた。ネットワークの概念は、柔軟性がなければならない。

いずれの場合でも、全ての条件を満たす新たなセンターは、いつでもネットワークに参加できるものでなければならない。

もう一つの重要な原則は、EC条約に規定されている各国政府の役割を尊重することである。すなわち、

医療をオーガナイズし、予算を提供し、医療サービスを行う第一義的な責任は各国政府にある。国の行政機関が、領域内に存在している専門／紹介センターを監督し、密接な連絡をとる最善の立場にあるので、国の行政機関がこのプロセスに積極的な役割を果たすべきである。

- 診断およびケア:紹介センターは、どのようにすれば、欧州の希少疾患患者に最善のサービスができるか?

EU RAPSODY (希少疾患患者連帯)プロジェクトの枠組みの中で、2007年3月から4月にかけて、欧州内で11件のワークショップが開催された。その目的は、希少疾患の紹介センターに関して、国内の専門センターおよび欧州紹介ネットワークについて、患者代表、保健行政当局、および医療専門家が対話を開始、もしくは対話を継続することであった。

それぞれの会合が終了した後、成果が文書にまとめられ、主な問題点が希少疾患のための専門センターおよび紹介ネットワークに関する欧州ワークショップ(2007年7月12-13日)で発表された。これは、希少疾患タスクフォース作業グループが最初に2005年9月に発表し、最近改訂された(2006年12月)報告書に基づくものであった。

ワークショップの参加者は、最初に以下の問題点に対して回答するよう求められた:

- 国内希少疾患専門センターの必要性と期待
(http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/expectations_en.pdf)
- 当該国における国内専門センターを評価するための提案
(http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/evaluation_en.pdf)
- 他国との協力関係および欧州紹介ネットワークへの勧告
(http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/cooperation_en.pdf)

患者団体の観点からは、欧州紹介ネットワーク(ERN)は以下の条件を満たすものでなければならない

- (1) 専門資格ならびに臨床的科学的熟達;
- (2) 協力関係ならびに情報共有への取り組み;
- (3) 集学的専門チームへの患者のアクセスを許可すること;
- (4) 専門家間の協力関係と、医療、社会レベルでの総合的アプローチ(ホリスティック医療、包括医療)の重要性;
- (5) 診断ならびに治療のための合意された最善の医療、基準、ガイドライン;
- (6) EUレベルでの公平性を担保する欧州紹介診断治療プロトコールの普及;
- (7) 患者を力づけるための教育、情報提供、コミュニケーション、活動の実施;
- (8) 患者団体との協力関係;

- (9) ERN は、当初 EU レベルで審査認定を受け、その後定期的な評価を受けなければならない；
- (10) ネットワークに属するセンターのタイプを選定する際には、柔軟性が重要であり、ネットワークの地理的關係にも柔軟性が重要であることを認識すること。

参照：提案サマリー（討議用原稿）“Expectations and Eligibility Criteria for European Reference Network of Centres of Expertise for Rare Diseases（希少疾患のための専門センターおよび紹介ネットワークに期待されるものと適格性判定基準）”、欧州希少疾患コンファレンス（2007 年 11 月、リスボン）に発表されたもの

(http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/summary_proposal_en.pdf)

参照：希少疾患のための専門センターおよび紹介ネットワークに関する欧州ワークショップ（2007 年 7 月 12-13 日）最終報告

(http://www.eurordis.org/IMG/pdf/EU_workshop_report_3.pdf)

- 紹介ネットワーク・パイロットプロジェクトとして 2008 年に資金提供するよう選定されたプロジェクト

EU の 2008-2013 保健プログラムを実施するための 2008 年計画では、希少疾患紹介センター欧州ネットワークを構築することに高い優先順位をつけている。この記述に合致するいくつかのプロジェクトが選定され、資金提供を受けた。

以下に示したプロジェクトは、資金助成のために選定されたものであり、欧州委員会との協議に成功し、助成契約に署名した場合にのみ同時資金助成を受ける。

重篤な遺伝性皮膚症に罹患した患者や家族に対する医療および社会支援の改善

Together Against Genodermatoses (TAG)

コーディネーション：Fondation René Touraine (FR)

このプロジェクトは、EU 加盟国ならびに加盟候補国での医療ならびに社会支援の関係者を結集させることで、重篤な遺伝性皮膚症に罹患した患者や家族に対する医療および社会支援を改善させることを目標としている。このプロジェクトでは、主な利害関係者を特定し、3 回の会議に参加させる予定である。6 つのグループの疾患について、集学的で欧州全体におよぶタスクフォースを構築する予定で、疫学、予防、診断、治療に関する情報を交換することになっている。プロジェクトは、疫学の国内登録システムを構築し、ガイドラインを規定し、利用可能なリソースと専門家をリストアップし、コストを評価する。TAG では、製薬企業との協議にも入る。コミュニティネットワーク、専門家センターのネットワーク、患者団体のネットワークの構築を支援する予定である。

- 紹介ネットワーク・パイロットプロジェクトとして 2007 年に資金提供するよう選定されたプロジェクト

EU の 2003-2008 年保健プログラムを実施するための 2007 年計画では、希少疾患紹介センター欧州ネットワークを構築することに高い優先順位をつけている。この記述に合致するいくつかのプロジェクトが選定され、資金提供を受けた。

以下に示したプロジェクトは、資金助成のために選定されたものであり、欧州委員会との協議に成功し、助成契約に署名した場合にのみ同時資金助成を受ける。

小児ホジキンリンパ腫欧州ネットワーク- 品質管理された治療法に関する欧州全体の組織
プロジェクトリーダー: Leipzig 大学 (ドイツ)

12 の EU 加盟国の小児ホジキンリンパ腫(PHL)専門家による国内試験の経験に基づき、PHL 治療を個別化するための共通プロトコルを作成することに決定した。治療方針の決定は、正確なステージ判定と、CT、MRI、ならびに PET を使った早期応答アセスメントによる。地域病院では、この希少疾患に対する経験が少ないため、参加国は、1990 年以來ドイツで良好に機能している一括紹介システムに参加するか(10 カ国)、独自のシステムを構築するか(フランス、ポーランド)を判断した。このプロジェクトは、全ての患者からの全ての臨床データ、CT、MRI、PET データを含む中央紹介システムの設立を促進するものであり、将来のガイドライン策定の基礎となる。

希少小児神経疾患の欧州紹介ネットワーク(NEUROPED)

プロジェクトリーダー: 交替性片麻痺研究欧州ネットワーク(AT)

NEUROPED は、小児交替性片麻痺(AHC)、ナルコレプシーおよび希少外科的治療可能てんかん性症候群(RSTES)(結節硬化症、スタージ・ウェーバー症候群、視床下部過誤腫、ランドー・クレッフナー症候群ならびにラスマッセン脳炎を含む)などのいくつかの疾病に焦点を絞る。共同研究に経験の深い、欧州 9 カ国の 13 パートナーからなる国際チームが、以下の点について共同作業する予定である:

- (1) 希少小児神経系疾患に関する欧州紹介ネットワークを構築する;
- (2) 欧州ネットワークに患者を組み込む;
- (3) それぞれの選択した疾患について、主な研究、医療、ならびに社会的ニーズを明らかにする;
- (4) 発作を伴う希少小児神経系疾患に関するガイドラインを作成する;
- (5) AHC、ナルコレプシー、RSTES の前向き研究を行うための、全欧州患者登録システムを構築する;
- (6) ネットワークや患者登録システムを用いることに関する倫理的問題を明らかにし、最善の実施法を見つける;
- (7) 欧州全体に専門ネットワークを広げる。

EUにおけるランゲルハンス細胞組織球増殖症ならびに関連症候群についての紹介ネットワーク
プロジェクトリーダー: Assistance Publique Hôpitaux de Paris (FR)

EURO HISTIO NET 2008 プロジェクトは、EU 各国でランゲルハンス細胞組織球増殖症(LCH)ならびに関連症候群のケアと臨床研究を行う紹介センターのためのネットワークを構築し、以下の3つの実目的目的を通じて、異なる欧州のLCHセンターでの知識と経験を共有し普及させることを目的としている:

- (1) ウェブポータルを立ち上げて、ウェブベースのコミュニケーションツールや専用のウェブコミュニティー機能を提供することで、情報交換の質と量を高める;
- (2) LCHとその関連症候群の診断、追跡、治療のガイドラインおよび、この領域での基礎研究を高めるための組織バンキングに関するガイドラインを作る;
- (3) よりよい治療法を明らかにするため、疫学と短期長期続発症の危険因子についての知識が深まるよう、国際データベースを構築する。

Euro-Histio-Net Project ウェブサイト参照 (<http://www.eurohistio.net/>)

- 紹介ネットワーク・パイロットプロジェクトとして2006年に資金提供するよう選定されたプロジェクト

EUの2003-2080年保健プログラムを実施するための2006年計画では、希少疾患紹介センター欧州ネットワークを構築することに高い優先順位をつけている。この記述に合致するいくつかのプロジェクトが選定され、資金提供を受けた。

以下に示したプロジェクトは、資金助成のために選定されたものであり、欧州委員会との協議に成功し、助成契約に署名した場合にのみ同時資金助成を受ける。

- ネットワーク構築のためのプロジェクト

囊胞性線維症欧州紹介センターネットワーク(ECORN-CF).

プロジェクトリーダー - Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, ドイツ。

このプロジェクトは希少疾患患者の医療支援に対するアクセスを促進するためのものであり、特に以下のことを目標としている:

1. 疾病の医学的、心理社会的側面に関する情報、
2. 患者、家族、専門医療チームへのアドバイス、
3. 患者ならびに医療専門家の居住地および使用言語に関わらず、専門治療が受けられること、

4. 患者団体に紹介し、患者の方針決定支援を改善させる、
5. 受け入れられる欧州ガイドラインを策定し、それらに対する遵守性をモニターする、
6. 品質保証法を取り入れて、専門レベルを欧州の最高レベルまで持ち上げる。

このモデルの一般原理は、規則を定め、ガイドラインを構築するものと、その骨格をまとめることができる。モデルをいくつかの希少疾患をカバーするもの、関連する希少疾患を全てカバーするもの、あるいは全ての EU 加盟国で実施可能とは期待できない特定の専門家を必要とする全ての疾患をカバーするものと拡大させることで、必要な予算を見積もることができ、コストとベネフィットの計算を行うことができる。

European Centres of Reference Network for Cystic Fibrosis (ECORN-CF)ウェブサイト参照
(<http://ecorn-cf.eu/>)

異形症紹介センター欧州ネットワーク
プロジェクトリーダー - Manchester 大学、英国。

主な目的は以下の通り：

1. 異形症に関する既存の紹介センターのネットワークを形成し、診断水準や管理法、情報普及法を回旋し、他のネットワークのための実証プロジェクトとすること、
2. 実地臨床で有用性が実証されており骨格疾患に関する EU 助成システムに基づき、専門家意見に関する電子異形症診断ネットワークを構築する。これは、他の希少疾患をカバーするモデルとして使える、
3. 一部の、異形症候群についての管理戦略を構築、実施し、
4. 既存の欧州情報ネットワークおよび紹介センターを通じて、選択した症候群の最善の管理法に関する情報を普及させる。

European Network of Centres of Expertise for Dysmorphology のウェブサイト参照
(<http://www.dyscerne.org/dysc/Home>)

- ネットワーク構築をめざした活動を含んでいるプロジェクト

患者団体ならびに Alpha1 国際登録システム(PAAIR)
プロジェクトリーダー - Stichting Alpha1 International Registry, オランダ。

PAAIRのねらいは、希少疾患に関与している人々が、診断、ケア、治療を改善させる包括的活動セットを修得できることを示す例をEUに対して示すことである。この目的のため、申請者は、既存のデータベースを横断的に収集保管し、一般健康ならびに疾病関連項目に関する前向きデータを収集している。その考え方は、疾病の病的状態あるいは死亡、早期診断に対してネットワークが及ぼす影響について分析することである。戦略的目的は以下の通り：

1. 新規EU加盟国をマッピングして、医師グループ(AIR)あるいは患者団体(Alfaeurope)への入会の適格性をチェックする、
2. 希少疾患タスクフォース作業グループが定義し、保健サービスならびに医療に関する高位グループが採択した紹介センターの要件について、AIRネットワーク内の既存のセンターと新規EU加盟国のセンターの水準を比較する、
3. 国内の患者ならびに医師/科学者集団(AIR)の間の交流を設定し、EUの3カ国(オランダ、イタリア、ドイツ)での医師-患者交流のモデルを作る、
4. 特定の希少疾患の legal status を持った欧州患者団体を設立する、
5. 疾病の病的状態あるいは死亡、早期診断に対してAIRネットワークが及ぼす影響を、文献で知られているものと比較して研究する。

Alpha One International Registry (AIR)のウェブサイト参照(<http://www.aatregistry.org/>)

欧州ポルフィリン症ネットワーク - 患者ならびに家族へのより良好な医療の提供(EPNET).

プロジェクトリーダー - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, フランス.

EPNETプロジェクトの目的は、それぞれが品質評価基準を満たしているポルフィリン症専門センターの機能するネットワークを構築することである。EPNETでは全てのポルフィリン症に関する同意の得られた情報を作成し、患者が使う言語に翻訳し、ポルフィリン症における薬剤使用に関するエビデンスベースを標準化し、外部品質評価で診断成績をモニターし、国内厚生当局およびEUのために疫学データを収集することである。総合的なねらいは、(a)EU全体で共通のポルフィリン症の診断および臨床管理のアプローチを構築し、患者、家族、医療専門家が、エビデンスに基づき、見解の一致した情報や支援を、それぞれが用いている言語で受けられるようにすること、ならびに(b)急性ポルフィリン症に関する新しい疫学データを国内厚生当局およびEUに提供することである。

EPNETプロジェクトは、以下の4つの主な戦略的目的を持つ：

1. 専用のウェブサイト、患者、家族、医療専門家のための全てのポルフィリン症に関する最新の情報を、それぞれの使っている言語で提供する、
2. 急性ポルフィリン症に使用する薬剤の選択に関して、改善したエビデンスに基づく情報を提供する、

3. 臨床ならびに生物学的品質評価基準をそれぞれ満たした、診断ならびに臨床アドバイザーセンターの欧州ネットワークを構築することで、ポルフィリン症のより良い定義と分類ができるようにする、
4. 全てのポルフィリン症と主な合併症に関する疫学データを収集し、国内厚生当局およびEUに提供する。

総合的な目的は、それぞれの参加国で、ポルフィリン症を専門としている公立病院や臨床検査施設の医療専門家から構成されるポルフィリン症専門センターの有効で機能するネットワーク(EPNET)を構築することである。

European Porphyria Initiative - European Porphyria Network のウェブサイト参照

(<http://www.porphyrria-europe.org/>)

The Drug Database for Acute Porphyria のウェブサイト参照

(<http://www.drugs-porphyrria.org/epnet.php>)

希少出血性疾患欧州ネットワークの構築

プロジェクトリーダー - Università degli Studi di Milano, イタリア

希少出血性疾患患者を出血エピソード中あるいは手術中に治療するのは困難である。経験が少なく、データが乏しく、一部の欠乏状態には濃縮凝固因子製剤がなく、重篤な合併症が生じる可能性があるからである。これらについては、出血と血栓のリスクを評価したり、血液製剤以外の手段による止血法を使うことで、問題を最小限に抑えることができるが、治療法が全くない場合もある。この疾患に関する国際データベース(希少出血性疾患データベース(RBDD))は、臨床データ、臨床検査データ(特異試験および高度な凝固試験)、遺伝データ(突然変異の検出、in vitro 発現試験、出生前診断の必要性)および治療データを報告できるよう構造化されている。しかし、収集されたデータは、エビデンスベースの診断治療ガイドラインを示すことで、診断やそのような疾患の治療法を改善するのに必要な有用な情報を抽出するには十分ではない。そのため、このプロジェクトの目的は、治療センター間の欧州ネットワークを創設し、入手するデータを増やし、最終的には、臨床データと実地臨床の間のギャップを埋め、国内医療期間や複数国の医療機関での臨床サーベイのしっかりした情報源を提供することである。

出典: *EUROPA* (> *European Commission* > *DG Health and Consumer Protection* > *Public Health* > *Threats to health* > *Rare diseases*)

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_8_en.htm

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

- ベルギー
Groupe Pilotage Maladies rares / Stuurgroep Zeldzame Ziekten
- ブルガリア
希少疾患ならびに希少疾患用医薬品に関する情報センター
ブルガリア希少疾患国家プラン 2009-2013
- デンマーク
デンマーク希少疾患障害センター
- フィンランド
Väestöliitto – 希少疾患紹介センターネットワーク
Harvinaiset Sairaus
- フランス
希少疾患国家プラン(2005-2008)
フランス希少疾患紹介センターリスト
GIS-Institut des maladies rares
希少疾患情報提供サービス -希少疾患ヘルプライン
- ドイツ
希少疾患、the Networks – ドイツ教育省
- ハンガリー
Veszülített Rendellenességek és ritka betegségek Országos Felügyelete (先天性異常ならびに希少疾患国立サーベイランスセンター)
- イタリア
Centro Nazionale Malattie Rare
Rete Nazionale Malattie Rare
- ルクセンブルク
Groupe de Travail Maladies Rares

- オランダ
オランダ希少疾患用医薬品運営委員会

- ノルウェイ
Senter for sjeldne diagnoser (希少診断センター)
FRAMBU 希少疾患センター

- ポルトガル
Programa Nacional para Doenças Raras / 希少疾患国家プラン(81 KB)

- スペイン
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras
希少疾患県別分布 1999-2003 (スペイン) - 2006 (18,5 MB)
Instituto Carlos III – Instituto de Investigación de Enfermedades Raras
Enfermedades raras en Extremadura 2004 (エストレマドゥラ地方政府が作成した疫学報告)

- スウェーデン
SmågruppsCentrum – スウェーデン国立希少疾患センター
スウェーデンにおける希少疾患

- 英国
専門家コミッショニング諮問グループ — 保健省
施設タイプ別の英国の紹介センターリスト

- 米国
NIH – 希少疾患局

出典: EUROPA (> European Commission > DG Health and Consumer Protection > Public Health > Threats to health > Rare diseases)

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_9_en.htm

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

希少疾病に対し、アメリカやEU加盟国で様々な取り組みを行っていることは、前章で述べた。本章では希少疾病の治療に欠かせない医薬品に着目し、その開発促進に欧米がどのような政策を展開しているか、概観する。

▶ 希少疾病医薬品開発の難しさ

医薬品の開発には通常、莫大な費用がかかる。製薬企業は多額の研究開発費を投じて長期にわたり製品開発のための研究を実施するが、その結果、新規医薬品として上市される品目はごく僅かである。そのため、製薬企業は上市後の予測売上高に敏感である。言い換えれば、投じた費用がどの程度の期間で回収でき、その後どれだけの利潤を生み出せるかという視点から、医薬品の開発に着手する訳である。

ところが、希少疾病の場合には罹患患者数が少なく、治験に必要な被験者の確保が難しいために医薬品の研究開発が容易ではないばかりか、新規医薬品の販売後に研究開発費用の回収が見込めないことが少なくない。このように市場規模の小さい希少疾病医薬品に対し、欧米の医薬品規制当局は製薬企業に対し様々な優遇措置を講じ、希少疾病医薬品の開発を促している。

▶ 希少疾病医薬品に対する優遇措置

以前は、希少疾病領域における医薬品の研究開発・製造はニッチ市場で、ベンチャー企業がその主な担い手となっていた。しかし近年では、薬剤費抑制の一環として進められる後発医薬品(いわゆるジェネリック)の使用促進など、製薬産業を取り巻く環境の変化を背景として、優遇措置が与えられる希少疾病医薬品の研究開発に注目が集まっており、GSK、ファイザー、ノバルティスなど、大手製薬企業の参入が相次いでいる。また、全新規承認医薬品に占める希少疾病医薬品指定医薬品の割合は近年、増加傾向にあり、米国では2000年頃を境にその割合が急増している(Coteら 2010)。

米国

米国の食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)は希少疾病医薬品開発局(Office of Orphan Products Development, OOPD)を設置し、希少疾患治療のための医薬品、医療機器の開発を促進している。希少疾病医薬品開発促進のために1983年に制定された希少疾病医薬品法の主な条

項は OOPD の管轄によるものである。また OOPD は希少疾患治療薬のデータベース¹を構築し、毎月更新しており、1983 年 1 月 1 日以降に希少疾患治療薬として承認を申請した医薬品および生物製剤の検索が可能である。

希少疾病医薬品法の制定以前は希少疾病医薬品の開発・上市は少なく、制定前 10 年間に上市された希少疾病医薬品は 10 に満たなかった(Haffner 2006)。しかし、企業に対して開発促進の優遇措置を設けた同法の制定により希少疾病医薬品の開発が促進された結果、上市される希少疾病医薬品の数は次第に増加し、2009 年 7 月 20 日の時点で 343 の医薬品と生物製剤が上市され、大きな成果を収めている。

希少疾病医薬品を開発する製薬企業に対して与えられる優遇措置は、研究に対する資金援助、治験プロトコール作成支援、上市申請手数料の免除、上市後 7 年間の販売独占権の他に、3.2 節に示す臨床試験費用への税額控除がある。このような税額控除は各国の裁量範囲であるため、後述する EU における優遇措置には含まれておらず、米国における希少疾病医薬品に対する優遇措置の大きな特色である。

EU

希少疾病医薬品法による優遇措置を設けることにより、米国における希少疾病医薬品の開発促進が成功したことを受け、EU では 2000 年に同様の法律が制定され(2001 年より施行)、以来成果を上げている。希少疾病医薬品の指定は欧州医薬品庁(European Medicines Agency, EMEA)の希少疾病医薬品委員会(Committee for Orphan Medicinal Products, COMP)の承認勧告に基づき、中央承認方式で行われる。希少疾病医薬品を開発する製薬企業に対して与えられる優遇措置は、上市後の販売独占権、プロトコール作成支援、上市申請手数料の減額、研究に対する資金援助であり、詳細は 3.3 節に示す。上述のように、米国と違い臨床試験費用への税額控除は用意されていないが、その代わりに、米国より 3 年長い、10 年間の上市後独占販売権が認められている。

3.5 節に示したのは 2001 年から 2008 年 11 月 8 日までに EU で上市許可を得た希少医薬品指定医薬品 50 品目のリスト²である。同時期に米国で販売承認を得た希少疾病指定医薬品は 3.4 節に示す 92 品目で、そのうち 2000 年以降に希少医薬品指定を受けたものは 63 品目であった。

¹ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/index.cfm>

² 2004 年の制度改正以前には加盟国毎に上市許可申請も可能であったが、制度改正後は、中央認証方式による上市許可申請が義務付けられた。ここでは中央認証により上市許可を得た医薬品のみがリストアップされている。

▶ 希少医薬品指定医薬品への患者アクセス

米国、EU加盟国双方において、希少医薬品指定の申請・審査は上市許可申請に先立って行われ、一定の要件を満たした場合には希少医薬品として指定され、優遇措置が与えられる。希少医薬品指定を受けた医薬品は優遇措置を受けるものの、上市許可、価格決定、保険償還の決定を受けて初めて患者の使用が可能となる点ではその他の医薬品と変わらない。

上市許可は販売承認とも言われ、医薬品の安全性・有効性を担保するための制度である。米国ではFDAによる承認、EUではEMAによる中央承認またはEU加盟国別の承認³を受けて初めて、医薬品の販売が認められる。

上市許可を得た後、その医薬品が実際に販売されるためには価格の決定が必要となるが、米国では医薬品の価格は自由価格となっているため、上市許可が下りた後は、直ちに販売を開始できる。これに対し、EUでは加盟国がそれぞれ独自に価格を決定しており、上市許可を得ても、通常は、公定価格が決定されるまでは実際に販売されない。

さらに、希少医薬品が上市許可を得て、販売価格が決定されても、当該薬が保険償還の対象にならなければ、多くの患者はその薬を使用することが出来ない。例えば英国のNICEは2008年、腎臓細胞癌に対して標的医薬と抗体医薬の処方推奨しないという見解を示している。希少疾病に罹患した患者が必要な医薬品にアクセスするためには、希少疾病医薬品の開発に対して優遇措置を設けるだけでなく、その他の施策もより一層充実させることが期待される。

参考文献

Cote, T. A. Keikar, K. Xu, M. Braun and I. Phillips. Orphan products: an emerging trend in drug approvals. *Nature Rev. Drug Discov.* (2010).

Haffner, E. Adopting orphan drugs – two dozen years of treating rare disease. *N Engl. J. Med.* 354, 445-77 (2006).

³ EMAによる中央承認の場合は全EU加盟国での上市が、加盟国別の承認の場合には承認を与えた国における上市が認められる。

3.1. 希少医薬品と希少疾病の概要⁴

▶ 希少医薬品の概要

◆ 医薬品が以下に該当する場合には、希少医薬品に指定される:

- ・ 希少医薬品指定申請書類の提出時点において、欧州連合で1万人中5人未満が罹患している生命を脅かす疾病や慢性進行性疾患の診断、予防または治療を意図している場合(有病率に関する基準)、または;
- ・ 生命を脅かす重篤な進行性疾患または重篤かつ慢性の疾患の診断、予防または治療を意図しており、優遇措置がない場合には、当該医薬品の予測売上高がその開発投資額をまかなえるとは考えにくい場合、および;
- ・ 当該疾患を診断、予防、または治療するのに十分な方法が認可されていない場合、または、そのような手法が存在すれば、当該医薬品が当該疾患の罹患者に大きな恩恵をもたらすことができると考えられる場合。

◆ 医薬品に対して希少医薬品指定を受けた企業は、以下に挙げる助成を受けることができる:

- ・ 治験プロトコール作成支援(製品開発段階での科学的助言);
- ・ 販売許可(10年間の独占販売権);
- ・ 金銭的な優遇措置(手数料の減額または免除);
- ・ 欧州委員会の目録に詳細が記載されている、国別に定められた優遇措置

◆ 2007年1月1日以降、希少医薬品は以下のレベルの手数料減額の対象となる。

- ・ 治験プロトコール作成支援とフォローアップに対して100%減額
- ・ 認可前審査に対して100%減額
- ・ 新規の上市許可申請に対して50%減額
- ・ 年間手数料を含め(中小企業にのみ適用)上市許可承認後1年にかかる、上市後の業務に対して50%減額

2007年の希少医薬品(orphan drug)への手数料免除額は、欧州共同体全体で6,000,000ユーロに上る。

⁴ 出典: 欧州医薬品庁 2007 <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/comp/29007207en.pdf> (2010年2月25日アクセス)

➤ 希少疾病の概要

- ・ 希少疾病とは、欧州連合で1万人中5人未満が罹患している生命を脅かす疾病または慢性衰弱性疾患である。この数字は少ないように思われるかもしれないが、EU加盟国27カ国で約246,000人に上る。このうちの大半は、罹患患者数が10万人に1人、あるいはそれよりも更に発現頻度の低い疾病に罹患している。
- ・ 現在、5,000～8,000種類の異なる希少疾病が存在すると推定され、人口全体の6～8%、言い換えれば欧州連合で2700万～3600万人が罹患しているとみられる。医学文献には、毎週5種類の新たな疾患が記載されている。
- ・ 乳児脊髄性筋萎縮症、リソソーム蓄積症、動脈管開存症(PDA)、家族性腺腫性ポリポーシス(FAP)および嚢胞性線維症などを含め、いくつかの希少疾病の症状は出生時や小児期に現れる場合がある。しかし、腎細胞癌、神経膠腫および急性骨髄性白血病など、50%を超える希少疾病は成人期に発現する。
- ・ 希少疾病の80%は遺伝的原因が特定されている。これらは、出生の3%～4%に影響している。その他の希少疾病は、感染(細菌性またはウイルス性)およびアレルギーに起因しているか、あるいは変性および増殖性の原因によるものである。
- ・ 希少疾病に関する医学的および科学的知識は不足している。希少疾病に関する学術文献の件数、特に新しい症候群を扱う文献が増加し続けている一方で、実際によく起こるのは1,000種類未満の疾病であり、これらは科学的知識からわずかな恩恵を享受するのみである。
- ・ 欧州連合の第7次 研究技術開発枠組み事業(FP7, 2007-2013)は希少疾病の研究を奨励することになっている。その第1段階では、(EU全体規模で)以下の領域における非感染性、非悪性希少疾病の自然経過と病理生理学を調査する革新的研究や学際的な研究に重点をおく:

内分泌系、免疫系および代謝系疾患;

泌尿生殖器系疾患;

消化器系および呼吸器系に影響を及ぼす疾患

得られた知識は、診断、治療および潜在的な予防アプローチを今後開発するための基礎となる。

FP7には、よくある疾患のまれなメンデル表現型(ヒトの表現型)に対する研究も含まれている。

➤ 参考ウェブサイト

European Commission Directorate-General for Health and Consumer Protection:

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_en.htm

European Organisation for Rare Diseases (Eurordis):

<http://www.eurordis.org>

Orphanet:

<http://www.orpha.net/>

Community Register of orphan medicinal products for human use (希少医薬品指定に関する情報):

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/index.htm>

第7次 Framework Programme for Research and Technological Development (FP7):

http://ec.europa.eu/research/fp7/index_en.cfm