

江良 iPS細胞そのものが難しい……。僕自身、先生がおっしゃられる細胞の性格、性能をまだよく知らないので、何とも言えないんですけれども、iPS細胞は、今のところいろいろな形でいろいろな組織から簡単につくることができる。そして、さっき言ったウイルス等も確立しておりますので、申しわけないんですけれども、よくわからないんですけれども、その細胞との比較がちょっとわからなくて。

福島 それは論文を読んでいただいたらいいんですが、事実上同じで、いろいろな遺伝子を入れる必要がないんです。つまり、皮膚の線維芽細胞の中にそのように万能性を持った細胞は既にあるということです。これは日本の非常にオリジナルなサイエンスの業績なので、ぜひそちらのほうについても一度チェックして、そんな面倒くさいことをしなくていいのであれば、それでいけばいいわけだし……。

江良 類似の細胞は、これまでもたくさん皮膚からもとられましたよね、skin-derivedのmultipotent stem cell。それからMAPCと言われている骨髄からもとりましたが、いずれもその追試がなかなか難しく、研究室レベルでつくることが難しかったわけですね。先生がおっしゃっている細胞が本当に追試可能で簡単につくれるのであれば、ひょっとするとiPSにかわる可能性があるかないかまでは僕は今ここではちょっと断言できないんですが、できると思います。

福島 まさに同感で、iPS研究者はMuse細胞の追試をすぐにして、それでいけるのだったら、Muse細胞にシフトするべきです、国として。

江良 わかりました。どうもありがとうございます。

今村 どうもありがとうございました。

それでは、本日最後のご発表であります。児玉先生から「特殊検査のデータベース」ということで、よろしく申し上げます。

(4-4) 特殊検査のデータベース

国立保健医療科学院人材育成部

国際保健人材室長 児玉知子氏

児玉 それでは、最後のお話になりますが、国立保健医療科学院では、難病に対する今後のあり方とすることで、難病の実態調査、臨床個人票データのデータベース化など、いろいろな分野の研究を行っています。本日は、現在開発中の、特殊検査のデータベースのご紹介をさせていただきたいと思います。

私自身も難病治療に従事していた時期がございましたので、その際に自分たちが欲しかったものを模索しつつ、臨床の先生方と一緒に、何か必要なものをサポートさせていただくといったスタンスでおります。

難病研究の課題としましては、患者数が少ない、nが非常に少ないわけです。難病の国内の定義では5万人未満とされていますけれども、実際には100例であったり、100例にも満たない疾患というものも多々ございます。ましてや専門家も少ないということで、専門家への患者さんへのアクセスルートも限定されているという現状がございます。また、その中でかなり専門的な知識を要することから、診断がつきにくい、その理由として症例の経験に乏しかったり、専門知識が限定されている等の理由があげられます。それから最新情報についても、非常に情報過多な時代ですので、アップデートが困難である。または、ある検査をして確定診断、最終的な臨床診断がつくというものに関しては、どこで検査しているのかとか、どの検査をすればよいかわからない。さらに、最近の病院経営の問題もありまして、検査

料金が病院の持ち出しになってしまう場合や、高額な自己負担をするなど、多々問題がございます。

このように臨床の先生方とお話していく中で、検査担当者(研究者)の先生方が大学を異動されたり研究機関を異動されたりして、検査の最新動向に対応できない、どこに送ったらいいかわからない、という状況があること、それから、実際に検査をされている研究者の先生方からの意見では、どれぐらい国内の検体数があるのかが把握しづらい、もしくは依頼されてもマンパワー的に検査のラボのほうにパンクしてしまうといった状況がございました。

今回のデータベースの開発の目的は、主治医の先生と研究者のプラットフォームを私たちのほうで提供することで、適切な研究機関に患者さんを紹介したり、より速やかな診断に結びつけられるのではないかということ。また、検査を提供される先生方に関しましては、非常に貴重な疾患に関して、より多くの症例を集積していただける。それからまた、常時検体数が超過したりすることがございますが、オンタイムで、「今、一時停止しています」とか、「現在留学中で検査ができません」とか、そういったこともご自分で研究者の先生がネットのほうに書き込めるようなものがないか。それから、登録検査機関担当者には3カ月ごとに検査更新の自動メールを送りまして、先生ご自身が検査の項目に関して詳細なものをアップデートしていただくということを考えておりました。

このように、利用者の先生方を比較的限定することを考えています。実際には、本日お越しいただいている先生方は厚労省の補助金をお使いになっている先生方だと思うんですけども、そういった研

研究者の先生方、もしくは研究機関を一時離れて一般の臨床の基幹病院に行かれた先生方、また学会に属し何らかの研究にアクセスのある方々を利用者として想定しています。検査をされる先生方からも書き込めるのですが、実際に検査項目と内容の更新を日々していける。こういったこともID管理によってやっていこうということを考えております。

実際、去年は度未分類疾患に関する情報収集の研究がございまして、そのときに独立行政法人埼玉病院神経内科の先生方に協力いただいて開発がなされました。

このようなトップページになっております(*1)。

*1

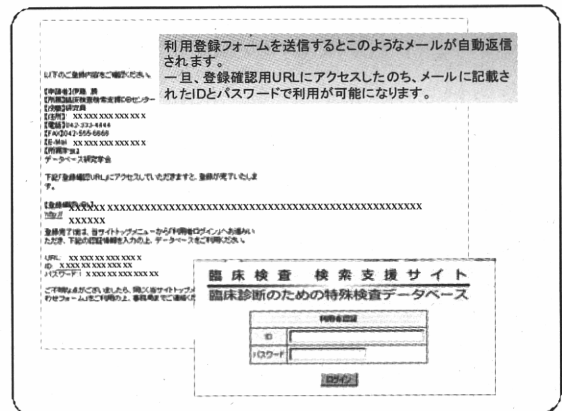


IDとパスワードはあらかじめ利用登録のメニューから必要事項を送信していただきますと、自動的にメールで返信されます。今回、最後のスライドにありますデモ用のところから先生方は自動的にIDを取得できるようにされていますので、ご検討ください。

今後の検討としましては、このようなデータベースをどこに置いて管理・運営していくかということも検討事項になっています。所定学会からID・パスワードなしにフリーにログイン可能とするということも可能かと思えます。

これは、申請したときに返ってくるメールです。(*2)

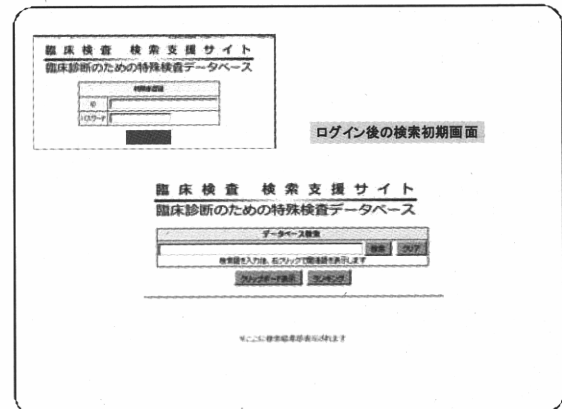
*2



その返ってきたメールに書かれたIDを使って、その場ですぐサイトが利用できるという形にしております。

これがログイン後の初期画面です(*3)。

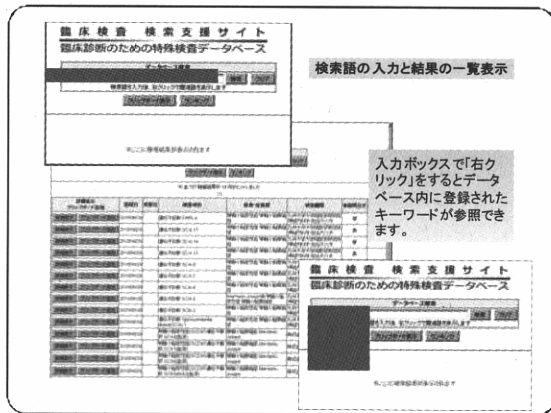
*3



入力ボックスで右クリックをすると、データベース内に登録されたキーワードが参照されるのですが、この部分だけ1分ほどお時間をいただいてやってみますので、先生方、帰られてからお時間があるときにやっていただけたらと思います。

では簡単に、利用者のログインというところを押していただきますと、利用者認証というところが出てきます(*4)。IDとパスワードを入れていただきますと、このように検索画面が出てきます。

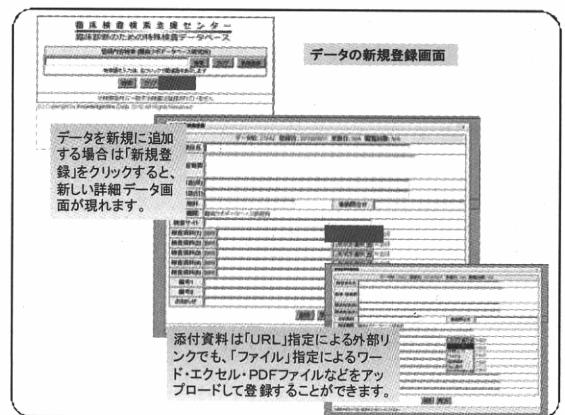
*4



例えば脊髄小脳変性症に関する検査ということで、これは遺伝子検査が入ってしまうわけなんです、これで右クリックをいたしますと、ここからは現在まだデータベースに入力中ではありますが、今現在入っている検査項目というのが挙がってまいります。現在のデモ版は、BML、それからSRLという、ネットからサーチできる部分のデータベースが入っております。将来的には臨床ラボラトリーとリサーチラボラトリーとをしっかりと分けるという観点で、最終的にはリサーチラボラトリーの登録・検索ということを想定しております。現在この中には、ネット上で例えば九大の先生がやっていらっしゃるものなども入っているわけですが、その中で詳細表示というところを押しますと検索サイトというところにURLが飛ぶようになっておりますので、検査をされる先生方が自動的に自分のところのサイトに飛ぶという形になっております。

この検査機関に関しましては、ここに検査資料(1)、(2)、(3)、(4)、(5)とありますけれども、それぞれPDFだったり、いろいろなファイルを検査機関の先生方が自分で登録できるようになっています(*5)。それに関しては、スライドのほうにございますので、若干説明させていただきます。

*5



検査機関に関しましては、即時にIDとパスワードが来るというわけではございませんで、一応事務局のほうに登録していただき、そこから送られてきたIDとパスワードを用いまして登録していただくことになっております。先ほど詳細データの画面がありましたけれども、検査機関の方がご覧になるときは、ここは全部ご自分で書きかえられるようになっております。ですから、検査項目の追加やアップデートといったことも簡単にできるようになっています。

この運営方針なんです、年内まで研究ベースでデモ版を作成予定。そのほかには、運営委員会を設置いたしまして、また要綱等の作成、検査の精度管理等に関する問題など、クリアすべき問題がいろいろございますので、そういったところの検討をさせていただこうと思っています。

もしご興味のある先生方がいらっしゃいましたら、ご利用いただけたらと思います。

以上です。(拍手)

今村 どうもありがとうございました。

後半のセッションでは、現状と課題ということで、具体的な取り組みやサポート、それから研究資源やデータベース化についてご発表いただきました。いろいろとまだ難しい問題はあるとは思いますが、こういった場でお互いの取り組みについて情報交換をして、また課題の解決について一緒に取り組む機会があると非常にいいのではないかと感じた次第でございます。

本日は座長の不手際で終了時間が延長してしまい、どうも申しわけございませんでした。

それでは、クロージングを金谷部長によろしくお願いいたします。

【5】まとめ

国立保健医療科学院

政策科学部部長 金谷泰宏氏

金谷 本日はお暑い中、東京まで出ていただきまして、非常にありがとうございました。

また、本日座長を務めていただきました福島先生、それから今村先生、どうもありがとうございました。また、シンポジストの先生方におきましては、臨床治験の問題をかなりわかりやすい資料でご説明していただきまして、非常にありがとうございました。

先生方、こちらのほうにTRIのいわゆる治験をどのようにやるか、かなりいい資料をいただいておりますので、お帰りの際にぜひとも1部持っていったいただければと思います。私ども科学院のほうは、本日お集まりの先生方は基本的には難病研究に新しく参加された先生方で、これから臨床治験あるいは臨床研究をやられるという方々と理解しております。先生方が今後難病研究にさらに新しく臨床治験などを組まれる際にどのようにしていったらいいか、そのあたりのツールをご提供するというごこと、このような場を設定させていただいた次第でございます。

また、本日テーマで出ておりましたけれども、ではどのようにしてそういうものを支援するか、お金の問題、こちらについては、私どものファンディングエージェンシーということで約100億の研究費を運用させていただいているのでございますけれども、疾病対策課とも調整の上、どのようにすればやりやすくなるのか、そのあたりも今後とも進めていきたいと考えております。

また、今後とも先生方のご意見をなるべく厚生行

政のほうに反映できるように、私どものほうでも進めていきたいと思っておりますので、よろしくご支援のほどお願い申し上げます。

本日はどうもありがとうございました。(拍手)

難病研究の現状と将来

—世界の状況から—

Current View and the Future of Rare Diseases Research

見玉知子^{*1} 富田奈穂子^{*2} 金谷泰宏^{*3}

日本における難病対策は、昭和47年（1972年）に策定された「難病対策要綱」に基づいて、調査研究の推進、医療施設等の整備、医療費の自己負担の軽減、地域における保健医療福祉の充実・連携、QOLの向上を目指した福祉施策の推進を中心に、長期にわたって幅広く実施されてきた。特に調査研究に関しては、平成21年度の難治性疾患克服研究事業の大幅な増額、「研究奨励分野」の創設、特定疾患治療研究事業の対象疾患の拡大等、より一層の推進が図られている。近年、希少性ゆえに治療や医薬品開発が進まなかった難病領域において、国際的なネットワークによって疾患の病態把握や医薬品開発を共同で促進しようとする気運が世界各地で高まっている。このような状況の中で、本稿では、わが国の難治性疾患克服研究事業について、また米国や欧州の難病（希少疾患）臨床研究・治療薬開発の動向について述べる。

1. 難病対策と調査研究の歴史

今日の難病対策の発端となったのは昭和30年初頭に多発したスモン病である。スモン病は脊髄や視神経、末梢神経の変化により、両下肢のしびれや知覚異常をきたし、進行すると歩行障害や視力障害をもたらした。当時原因不明であったこの疾患に対し、昭和39年度から厚生科学研究費、医療研究助成費などで研究が進められ、昭和45年にキノホルム剤との関連が明らかになった。当時は昭和36年度から重症心身障害児および昭和40年度から進行性筋委縮症児の公費治療、昭和43年度から腎不全患者に対する人工透析治療な

ど、難治性の疾患、高額の医療費を要する疾患についての対策がなされた時期である¹⁾。

昭和47年度に「難病対策要綱」がまとめられ、調査研究の対象疾患は、スモン、ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス、再生不良性貧血、多発性硬化症および難治性の肝炎の8疾患とされ、うち4疾患（スモン、ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス）は医療費自己負担軽減が図られた。

その後25年が経過し、平成7年に難病対策の現状が評価された結果、特定疾患対策の重点的かつ効率的な施策の充実と推進を図るため、対象疾

^{*1}Tomoko Kodama 国立保健医療科学院 人材育成部 国際保健人材室 室長

^{*2}Naoko Tomita 慶應義塾大学 大学院健康マネジメント研究科 研究員

^{*3}Yasuhiro Kanatani 国立保健医療科学院 政策科学部 部長

患として取り上げる範囲を①稀少性^{注)}、②原因不明、③効果的な治療法未確立、④生活面への長期にわたる支障（長期療養を必要とする）、という4要素に基づいて明確化した。この際、地域における保健医療福祉の充実・連携や患者のQOL（生活の質）の向上を目指した福祉施策の推進が予算化された。ちなみに平成21年度の予算額は①調査研究推進137億円、②医療施設等の整備に120億円、③医療費の自己負担軽減に1,320億円、地域における保健医療福祉の充実・連携（難病相談支援センター事業他）に8億円、④QOLの向上を目指した福祉施策の推進（難病患者の居宅生活支援事業）2億円、計1,587億円である。平成22年度は研究費助成として難治性疾患克服研究事業に100億円が投じられているが、研究事業は目的ごとに大きく臨床調査研究分野、重点研究分野、横断的基盤研究分野、研究奨励分野に分けられている（図1）。研究領域については、特定疾

患対策懇談会の意見を踏まえて決定されており、がん、脳卒中、心臓病、進行性筋ジストロフィー、重症心身障害、精神病等のように、既に他の事業で研究が組織的に行われているものは原則として対象から除かれている。平成21年度からは、研究奨励分野としてこれまで130疾患に取り上げられていなかった希少疾患について、その実態把握や診断基準の作成、疾患概念の確立等を目指す研究が採択されている。

2. 希少医薬品に関する研究開発

国内の難病の定義は、前述した4要素であるが、生活に重大な困難を及ぼす状態も考慮に入れた定義は欧州にも共通している（表1）。米国では患者数が20万人以下、欧州では1万人に5人以下、国内では5万人未満と定義されているが、欧州定義に則れば、それぞれ1万人に4~7人程度と大きな差はない。関連する希少医薬品法規は

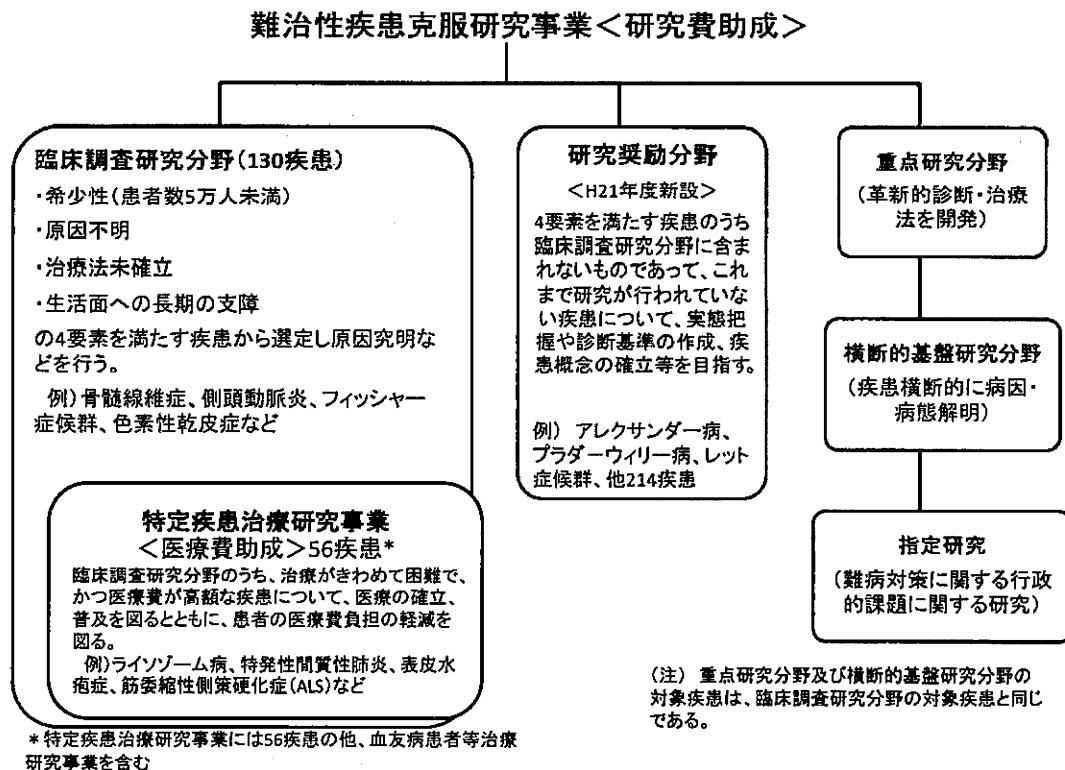


図1 難治性疾患克服研究事業—概要—

注) 文中で「稀少性」と表記されている部分に関しては、当時の資料に記載されたものに順じた。それ以外については、同様の意味で「希少性」と表記している。

表1 日・米・欧における難病の定義と規定

	日本	米国	欧州
定義	<ul style="list-style-type: none"> ・希少性^{*1} (患者数が概ね5万人未満^{*2}) ・原因不明 ・効果的な治療法が未確立 ・生活面への長期にわたる支障 (長期療養を必要とする) 	<ul style="list-style-type: none"> ・希少性^{*1} (患者数が20万人未満) ・有効な治療法が未確立 	<ul style="list-style-type: none"> ・希少性^{*1} (患者数が1万人に5人以下) ・有効な治療法が未確立 ・生活に重大な困難を及ぼす、非常に重症な状態
関連法規	難病対策要綱(1972) 薬事法等の改正 ^{*3} (1993)	希少疾病医薬品法 Orphan Drug Act(1983)	欧州希少医薬品規制 Orphan Medicinal Product Regulation (1999)

※1：希少性を欧州定義に則った場合：1万人あたり米国7人未満，日本4人未満。

※2：薬事法第77条の2において希少疾病用医薬品または希少疾病用医療機器と指定する要件として、「対象者の上限を5万人」とされている。

※3：希少疾病用医薬品の研究開発促進を目的とした薬事法および医薬品副作用被害救済・研究新興基金法の改正。

表2 希少疾病用医薬品指定制度による優遇措置

国/地域	日本	米国	EU
希少疾病用医薬品指定制度の開始年	1993	1983	1999
臨床試験プロトコル作成支援	○	○	○
優先的な承認審査	○	○	○
承認後の独占販売権	○ 最長10年の再審査期間延長	○ 7年間	○ 10年間
研究助成	○ 直接経費の2分の1を限度	○	○ EUおよび加盟国レベルでの研究助成
税制上の優遇措置	○ 法人税額の14%を限度に、助成金を除く試験研究費の15%の税額控除	○ 試験研究費の最大50%の税額控除	—
審査手数料の優遇措置	○ 販売承認審査手数料を約25%割引	○ Prescription Drug User Feeの免除	○ プロトコル作成支援料，認可前審査の全額免除 販売承認審査手数料の50%免除 販売承認後の業務にかかる手数料の50%免除（中小企業のみ）

1990年代までに整備されており，日本国内の難病対策は希少性に焦点があてられる以前から始まった概念として最も古い。

オーファンドラッグ(Orphan drug)は，「疾患が希少であるため，通常の市場機構のもとではス

ポンサーが開発したがない医薬品」とされる。開発を促進するためのインセンティブとして，米国では，製品が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他，臨床研究費用の50%に相当する

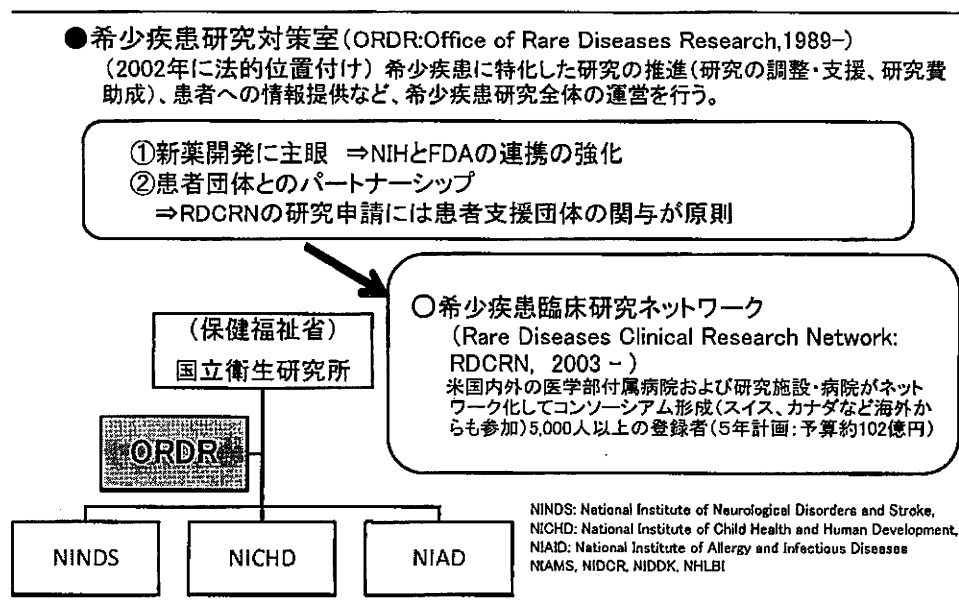
税金の控除, PDUFA (Prescription Drug User Fee Act) の免除, 医薬品開発プロセスへの支援, 希少医薬品開発に対する補助金の交付 (1プロジェクトに年間40万ドルが4年間交付される) などがある (表2)。現在, 研究開発には6.64億ドルの公的資金が提供されており, 2009年までに米国内で2,000件以上のオーファンドラッグが指定され, 344件が承認された。オーファンドラッグの承認件数は, 1973~1982年ではわずか10件であったが, 1983年以降に急速に増加し, 2008年に承認された新薬の約4割がオーファンドラッグである。疾患別にみると, 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 (2007年までの322件の内訳。一部重複あり)。

EUにおいて医薬品の評価・監視を行う機関はEMA (European Medicines Agency) であり, 申請に対する評価を実施するのはCOMP (Committee for Orphan Medicinal Products) となっているが, EUおよび加盟国レベルでの研究助成が行われており, プロトコル作成支援料や認可

前審査の全額免除, 販売承認審査手数料の50%免除等が行われている。

3. 国際的な希少疾患対策と研究開発

日本では厚生労働省健康局疾病対策課の所轄として難病対策 (研究費補助金) が進められているが (平成22年度より難治性疾患克服研究事業事務は国立保健医療科学院が担っている), 米国では国立衛生研究所 (National Institutes of Health) に直属する形で希少疾患研究対策室 (Office of Rare Diseases Research; ORDR) が設けられており, 希少疾患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 (図2)²⁻⁷⁾。米国の希少疾患領域は, 1986年以降, 毎年約250程度の新規疾患が同定され, 現在6,800~7,000疾患が対象で患者数は2,500~3,000万人以上 (全人口の6~8%) と推計される。米国の希少疾患には, 希ながん (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。希ながんが含まれている点は, 欧州と同様である (国内では希少がんは難治性疾患克服研究事業の対象でない)。米国では日本に



* 上記他, 7つの国立衛生研究所に属する研究施設があり, 運営に関与する。

図2 米国における希少疾患対象の臨床研究体制

における特定疾患制度のような疾患の登録や届出制度はなく、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の把握が困難とされている。研究開発の流れとしては、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) を同定しており、国内の難病認定にみられるような委員会等を設置し、希少疾患に関して審議を行う仕組みはない。

欧州における希少疾患対策は、EU における公衆衛生上の最優先事項とされており、①難病 (希少疾患) に対する認識と知名度の改善、②難病 (希少疾患) に対する EU 加盟国それぞれの国家計画策定、③ヨーロッパ全体での強調と連携の強化、を掲げており、研究の発展と情報の共有化、速やかかつ適切な専門的診断・ケアが行われるよう欧州レファレンスネットワークが形成されている。このプログラムは欧州委員会で採択され、予算 (2008~2013 年) は 3 億 2,150 万ユーロ計上 (2009 年単年度 4,848 万ユーロ) となっている⁸⁻¹⁰⁾。

4. 国境を越えたグローバルネットワーク

近年、希少医薬品開発をめぐって世界的な共同化の仕組みができつつある。これまでも製薬企業のグローバル化は進んできたが、それと同時並行で患者組織や研究者、診断やケアを提供する専門家のネットワーク化が進んでいる。特に 10 万人に 1 人、100 万人に 1 人のような希少疾患においては専門家の数も少なく、疾病の経過や進行についての経験や知識共有が困難である。

最近もっとも注目されているネットワークは、フランスをベースに発展した Orphanet (オーファンネット) であろう¹¹⁾。1996 年に仏保健省と仏国立衛生医学研究所によって開設され、現在 38 カ国が参加しているが、対象疾患は約 6,000 疾患、専門施設、検査施設ともに 4,000 施設を越えており、専門家の登録は 1 万人以上である。2010 年に入って、欧州以外の海外各国から Orphanet へ参加を希望する声があがっており、現在 6 カ国

語で対応されているが、今後は日本との協力も視野に入れられている。オーファンネット (Orphanet) のミッションは、希少疾患と希少医薬品に関するデータベースを構築するとともに、希少疾患患者の診断、治療、ケア改善を目的としたものである。

専門家のピアレビューによる情報収集は、プロフェッショナル (専門家) にも役立つクオリティの高い情報を提供しており、専門的な診断や治療・ケアを求める患者や家族のためには、専門家の所在やレファレンスセンターの情報が集約してある。これによって、患者と家族、専門家、検査担当者 (遺伝子検査含む)、研究者、医薬品開発者、製薬企業などが、横のネットワークだけでなく、希少疾患の治療・ケアに向けて多次元でネットワーク化されており、希少疾患関係においては海外最大の情報データベースの 1 つである。

5. 患者主導の治療開発を

今般、希少ゆえに治療薬の開発が遅れていた患者に焦点が当てられ、また製薬企業においても希少医薬品開発に先を争う流れになっているが、希少疾患の多くが遺伝子異常を伴う疾患であることを考えると、治療への道のりは簡単ではない。また遺伝子治療のようにリスクが高いと考えられるような治療に対し、患者が安心してアクセスするためには、副作用や有害事象 (adverse event) 報告のシステムの透明化がきわめて重要である。患者組織が弱者とならないためには、ある程度の組織化が必要となる。

欧州において、希少疾患の取りまとめをしている大組織が EURODIS (European Organisation for Rare Diseases) である (患者会の運営による非政府組織、447 の希少疾患患者会 (44 カ国) より構成され、約 1,200 の希少疾患を対象に活動)。EURODIS では、患者自身がインターネットにおいて薬剤の副作用情報をアップすることができる仕組みを作っている。また、特定の製薬会社の独占的支配による弊害を防ぐため、製薬会社 1 社につき、運営費の 0.5% 以上の支援を受けないなど、

表3 国内の難病に対する臨床研究の状況（調査研究疾患）

疾患名	臨床研究・治験の状況			国際共同 治験の有無
	治療薬の名称	実施状況	具体的な進捗	
AA アミロイドーシス	ヒト化抗IL-6受容体抗体	○	参加施設：24施設，登録数：30例（継続中）	
AL アミロイドーシス	BMD療法（ボルテゾミブ・メルファラン・デキサメタゾン）	○	参加施設：10施設	
家族性アミロイドーシス	TTR4量体安定化薬（ジフルニサル）	—		○
網脈絡膜・視神経萎縮症	VEGF Trap Eye	○	参加施設：10施設（2008年～）	○
特発性心筋症	エプレレノン	○	参加施設：国立循環器病研究センター，大阪大学，北海道大学等，目標数：220例（2010～2012年）	
	免疫吸着療法	○	参加施設：国立循環器病研究センター，慶応大学，北里大学，東京大学など，目標数：45例（2010～2012年）	
	lixisenatide	—		○
バージャー病	末梢血単核球移植	○	参加施設：1，閉塞性動脈硬化症を含む70症例に対して施行中（2002年7月～）	
神経性食欲不振症	グレリン	○	2006～2008年	
天疱瘡	CD20抗体療法	○	2010年より検討開始	
表皮水疱症	造血系幹細胞移植	○	2010年よりプロトコルの検討開始	
劇症肝炎・遅発性肝不全	早期免疫抑制療法	○	参加機関：難治性の肝・胆道疾患に関する研究班（内科系29施設）およびその関連施設，登録数：2例（2009年4月～2012年3月）	
多発性筋炎・皮膚筋炎	タクロリムス	○	医師主導型治験として実施	
混合性結合組織病	副腎皮質ステロイド療法	○	参加施設：8施設，登録数：9例（2005～2009年）	
全身性エリテマトーデス	リツキシマブ	—	中断	

（第12回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会（H22.8.30）配布資料より）

会計・運営上も厳しく透明化されたルールを持っている。同様の組織は米国のNORD（National Organization for Rare Disorders：1983年に設立された米国最大の患者団体で，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），Genetic Alliance（1986年に設立。患者団体，専門家団体，企業，政府機関など1,013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）がある。

6. 今後の研究開発の展望

参考までに，国内の難病に対する臨床研究・治験の状況（調査研究疾患，奨励研究疾患）を表3，

表4 国内の難病に対する臨床研究の状況（奨励研究疾患）

奨励研究疾患	臨床研究・治験の状況			国際共同治験	
	治療薬の名称	実施状況	具体的な進捗	実施の有無	実施状況
乳児期 QT 延長症候群	β 遮断剤, メキシレチン	○		○	
肺胞蛋白症（自己免疫性肺胞蛋白症）	顆粒球単球コロニー刺激因子 (rh GM-CSF)	○	2004～2007 年第 II 相臨床試験を実施 (参加施設: 9 施設)	○	米国と共同試験予定
急性間欠性ポルフィリン症	ヘミン	○	第 I 相試験, 第 II 相試験が進行中		
骨髄性プロトポルフィリン症	サンスクリーン剤	○	2010～2011 年皮膚症状に対する予防効果 (10 例程度)		
単純性潰瘍/腸管ペーチェット	ヒト型抗 TNF- α 抗体製剤 (アダリムマブ)	○	2010 年 10 月より, オープン試験を実施予定 (参加施設: 11 施設)		
原発性局所多汗症	ボツリヌス A 型毒素 (ボトックス)	○	2010 年 3～10 月 (150 症例, 報告有)		
慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)	L-アスパラギナーゼ, ボルテゾミブ (商品名: ベルケイド)	○	2010 年度 CAEBV 成人例における L-アスパラギナーゼの有効性と安全性を調査 (東京医科歯科大学)		
シトリン欠損症	ビルビン酸ナトリウム	○			
新生児・乳児難治性肝血管腫	プロプラノロール, ピンクリスチン, アクチノマイシン D エンドキサン	○			
間質性膀胱炎	タネズマブ (NGF 抗体)			○	
好酸球性膿疱性毛包炎	インドメタシン, ミノサイクリン, ダブソン等	計画中		計画中	
肺胞蛋白症（自己免疫性肺胞蛋白症）	リツキシマブ	計画中	2010 年以降		
細網異形成症	造血幹細胞移植, 遺伝子治療, iPS 細胞による免疫再構築	計画中			
難治性慢性痒疹・皮膚そう痒症	レミッチ	計画中			
難治性慢性痒疹・皮膚そう痒症	レミッチ	計画中			
先天性白斑・白皮症	M-TOR 阻害薬 (ラバマイシン) 活性型ビタミン D ₃ とエキシマランプ併用療法	計画中	2011 年度開始を目処に準備中		
後天性白斑・白皮症	M-TOR 阻害薬 (ラバマイシン) 活性型ビタミン D ₃ とエキシマランプ併用療法	計画中	2011 年度開始を目処に準備中		

(第 12 回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会 (H22.8.30) 配布資料より)

表 4 に示す。特に調査研究疾患では多施設共同研究が具体的に進みつつあり, 3 つの研究において国際共同治験が計画されている。奨励研究分野で

は急性間欠性ポルフィリン症の I 相, II 相が進行中である。基礎研究の臨床応用として, 文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム (Coordina-

tion, Support and Training Program for Translational Research)」があり、再生医療等の技術を用いた治療法開発は、希少疾患においても実施されている。難病研究の臨床応用の難しさの1つにエンドポイントの設定がある。神経変性疾患等においては、治療効果のエンドポイントとして画像診断や生理学的検査、神経機能の改善に関する評価が必要であるが、長期にわたって徐々に進行していく難病では、画像診断での変化を確認することは容易でなく、また機能改善についても客観的かつ信頼性のある評価体系が十分に開発されていない。従って、難病研究においては、治療効果のエンドポイント指標の開発も十分に進められる必要がある。

また、臨床研究／治験を実施するには、患者登録データベースが必須となるが、これまでの難病の特定疾患を対象とした臨床調査個人票は、概して行政使用目的が中心であり、臨床治験に有効なデータ活用としては課題の多いものであった。現在は、難病の臨床調査個人票のデータベース化が進んでおり、今後は全国規模で症例を収集することで病態の解明や多施設共同治験が推進されることが望まれる。

患者登録データベースの例として、2009年8月にスタートしたREMUDY (Registry of Muscular Dystrophy) がある。臨床試験／治験を目的として、患者や製薬関連企業・研究者との橋渡しをする患者主導の登録システムであり、現在600名を超える患者が登録されている¹²⁾。この登録システムは、これまで30余年にわたる地道な臨床研究と専門家ネットワークの結晶であり、今後の難病研究における様々な希少疾患における患者登録データベースの参考になると考えられる。今後は国際共同研究を視野に、患者組織の積極的な研究への参画と有効な患者登録システムについて検討すべきと考えられる。また、診断がついて

も治療が困難な疾患が多いことから、患者や家族・介護者を取り巻く生活実態の改善やケアの充実を同時に検討していくことが必要である。

本研究は、平成22年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業指定研究「今後の難病対策のあり方に関する研究」分担研究により実施されたものである。

文 献

- 1) 平成21年度版 難病対策提要, 厚生労働省健康局 疾病対策課
- 2) National Institute of Health, Office of Rare Diseases ; <http://rarediseases.info.nih.gov/>
- 3) <http://www.nih.gov/news/health/oct2009/od-05.htm>
- 4) <http://rarediseases.info.nih.gov/Resources.aspx?PageID=31>
- 5) <http://rarediseases.info.nih.gov/Resources.aspx?PageID=32>
- 6) <http://rarediseases.info.nih.gov/GARD/>
- 7) http://rarediseases.info.nih.gov/Wrapper.aspx?src=asp/resources/ord_brochure.html
- 8) European Commission (>Health-EU>...>Rare Diseases) http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases/index_en.htm
- 9) Public Health EU ; http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_en.htm
- 10) EUROPA (>European Commission>DG Health and Consumer Protection>Public Health> Overview of health policy) ; http://ec.europa.eu/health/ph_overview/strategy/health_strategy_en.htm
- 11) Orphanet ; <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- 12) 神経・筋疾患患者登録 ; <http://www.remudy.jp/>

Editorial

East meets West as the sun rises higher for rare disease patients in Japan

In mid-January, stakeholders from Japan's Health Ministry, National Institute of Public Health, and academia, met in Tokyo with Ségolène Aymé, director of **Orphanet**, the pan-European rare disease and orphan drug information and reference portal, and current Chair of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases (**EUCERD**). The encounter is part of Japan's ongoing explorations of how to optimise resources for rare diseases, and follows a visit in 2009 to relevant stakeholders in the USA, and a tour of European countries in October 2010 – including a visit to the Orphanet offices in Paris, France, as well as meetings with other rare disease stakeholders in Belgium, Denmark, France, Sweden and the United Kingdom. The weeklong exchange in Japan with Ségolène Aymé allowed for rich discussions on both the Japanese and European perspectives of how to best serve the various and often complex needs of rare disease patients. In attendance were Dr. Yoshio Namba, Director of the Specific Disease Division, Ministry of Health, Labour and Welfare; Kenji Hayashi, MD, President of the National Institute of Public Health; Tomoko Kodama, MD, Project Officer of the Rare and Intractable Diseases Project; Ichiro Kanazawa, MD, the Chair of the Committee on Rare/Intractable diseases (Nanbyo) at the

Ministry of Health, Labour and Welfare and Medical Supervisor for Royal Families, Imperial Household Agency; and Yasuo Itoyama, MD, Director General of the National Center of Neurology and Psychiatry.

Japan bears the distinction of having the oldest programme for rare disease research and care in the world. Established in 1972, the Medical Care Program for Specific Diseases encompasses “Nanbyo” (Intractable Diseases) and the closely-related “Tokutei Shikkan” (Specified Rare and Intractable Diseases). The word “Nanbyo” can be understood by its two syllables: “Nan” meaning something difficult or worrying; and “Byo” being the Japanese word for “disease”. Japan’s Nanbyo programme can thus include any troubling, untreated disorder, though the vast majority of conditions it accepts – determined by a consultative committee - are rare. While historically infectious diseases such as cholera or tuberculosis were considered Nanbyo, today the intractable diseases are defined as those “...that have resulted from an unidentifiable cause and, without a clearly established treatment, have a considerably high risk of disability” and “...that chronically develop and require a significant amount of labor for the patient’s care, causing a heavy burden on other family members of the patient, both financially and mentally”. Requests for inclusion can come from medical professionals as well as the patient organisations. Diseases taken up under the programme receive funding for research and allow patients full health coverage. Currently, of the 130 disease groups covered under the Nanbyo programme for clinical research, 56 diseases in the Tokutei Shikkan programme receive specific subsidies from public funding, include Behcet disease, pemphigus, the lysosomal storage diseases, retinitis pigmentosa, and acromegaly. Some 650,000 patients benefit from medical expense support in Japan. [Learn more](#)

No man is an island...

Many countries that have formerly operated autonomous research and health programmes can no longer afford to do so in face of the enormous financial and resource challenges the rare diseases impose. Japan is one of many countries exploring cooperative strategies and initiatives for better managing rare diseases and orphan drugs. The European Council Recommendation on an action in the field of rare diseases and the successful termination of the first term of the French rare disease plan – considered a model - is inspiring other countries around the world. Coupled with the expanding development of medicinal products for rare diseases contributing to rising costs for countries’ health systems, Japan, like other nations, is trying to streamline expenses. Japan, which has been insular in its research and drug programmes for rare diseases, recognises the advantage of global collaboration and

cooperation, particularly in the field of research. Steps forward include negotiations toward a partnership with rare disease and orphan drug information portal Orphanet – which would allow for Japanese translation of the site’s database of information on rare diseases and orphan drugs, and enable information on Japanese resources to be added. Another forward movement is Japan’s possible participation in an upcoming meeting between stakeholders from US and European rare disease research programmes ([learn more](#)). Also, the European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) is planning to invite Japan to join as an observer.



Ichiro Kanazawa (seated left), Chair of the Committee on Rare/Intractable diseases (Nanryo) at the Ministry of Health, Labour and Welfare; and Medical Supervisor for Royal Families, Imperial Household Agency

These are exciting times for rare disease patients, researchers, and other stakeholders alike, as more and more countries bring their unique experiences, talents and perspectives to the table to work together on behalf of rare disease patients and their families in all countries.

[<http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2011/110126.html>]

難病に関する技術評価の手法の開発 —難病対策に資する研究開発戦略の策定に関する研究—

研究分担者 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）
藤原 武男（国立保健医療科学院生涯保健部行動科学室長）

研究要旨

目的：難病対策に関する過去の研究成果の評価と現在の研究動向の分析を行い、当該分野における研究者・研究機関の研究遂行能力を把握し、効果的な研究評価、研究支援の手法を開発・実施することによって、今後重点的に推進すべき研究領域と研究テーマの同定、それらの研究を効果的に推進するための現在の難病研究の組織の再編成と新たな研究班体制の構築、患者の予後及びQOLの向上に資する難治性疾患克服研究事業の研究開発戦略の策定の具体的方策を検討する。

方法：今年度は「研究評価」と「研究支援」に重点を置き、①Webベースの「電子研究評価システム」の開発、②「サイトビジット」の試行とそれに基づく「研究支援」の具体的方策の検討、を実施した。②に関しては、「スーパー特区」の5課題を対象、本研究事業の評価委員、厚生労働省の担当職員、研究事業推進官（Program Officer：PO）を調査者として、研究班全体及び各分担研究項目の進捗状況や今後の研究計画等の説明、施設・設備の稼働状況や実験の様子等の視察を行った。調査項目は、研究の進捗状況、今後の研究計画、研究課題のインパクト、研究班体制・スタッフ、研究環境（施設・設備等）、研究支援体制などであった。

結果：①に関しては、今回開発したシステムによって、研究評価に係る事務・業務・作業の「正確性の向上」、交付事務組織の「負担・費用の軽減」を図ることができたが、PCの画面上での評価資料の閲覧が困難な場合が多かったことから、評価委員の負担・費用は十分に軽減できなかった。今後は、評価を担当する課題数の多い評価委員に対して電子書籍等を専用端末（デバイス）を貸与し、システムと併用して評価作業を実施してもらうなどの方法を検討する必要がある。

②に関しては、以下のことが明らかとなった。

- ・難病に関連する医療技術の開発過程において、原因遺伝子の探索が必ずしも治療の標的の設定や命中につながるわけではないこと、治療の標的の設定から命中までのプロセスで膨大な試行錯誤が必要になること、命中した医療技術の作用機序やメカニズムが十分に解明されていないこと、設定した標的とは別の標的に命中することがあること（医薬品の再目的化、再ポジショニング）などの、「不連続」な展開がなされることが示唆された。
- ・医療技術の開発にあたっては、薬剤（作用物質）だけでなく、それを効果的に送達するためのデバイスの開発、関連する実験・測定機器の開発が必要であり、そのためには「工学との連携」が不可欠であることが示唆された。
- ・医療技術（technology）を普及させるためにはそれを扱う高度な手技などの技術（technique）もあわせて普及させる必要があること、そのための訓練や研修などの人材育成もあわせて検討する必要があることが示唆された。

- ・日本の「弱み」（例えば、心臓移植が十分に普及していないこと、遺伝子研究が十分に進んでいないこと、など）を活用（克服）することによって、諸外国では発想できないような「日本発」のイノベーション（例えば、再生医療の心疾患への応用、環境やライフスタイルなどの遺伝子以外の要因に着目した個別化医療など）を創出することが可能であることが示唆された。
- ・難治性疾患克服研究事業を含む厚生労働科学研究は「疾患別」に研究事業、研究班が構成される場合が多いが、難治性疾患などの特定の疾患だけでなく他の疾患にも適用可能な医療技術、現時点ではどの疾患に対しても特異的な治療効果は現れていないが複数の疾患への適用可能性が期待される医療技術の開発を推進するためには「医療技術別」の研究事業や研究班を設定して、単一の研究費を集中的に配分できるような枠組みを構築する必要があることが示唆された。

結論：サイトビジットを通じて得られた研究支援の具体的方策として、①研究の固定的生産要素である施設・設備の共同利用の推進、②人材育成（TRC (translational research coordinator) などの専門職の養成、医療技術の普及のための訓練・研修の支援など）、③研究費の柔軟な運用を可能にする「Health Research Fund」の設立、④研究者のアイデアや発想を促進する情報の提供（諸外国の研究開発の動向、様々な疾患領域での医療技術の開発状況、他の学問分野（工学等）での技術の開発状況など）が提案された。

A. 研究目的

国立保健医療科学院は、平成 22 年度より、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」に係る研究費配分機能（Funding Agency : FA）を担うこととなった。FA の使命は研究費の効率的かつ適正な配分であり、限られた研究費のもとで研究成果を最大化するとともに、政策、健康、経済、社会へのインパクトを最大化することを目指している。これを達成するための FA 機能として、①過去の「研究成果」と現在の「研究動向」に基づいた、将来重点的に推進すべき研究領域と研究テーマの同定、及び研究事業全体の戦略・基本方針と個別の公募課題の設定、②設定された公募課題に対して、研究遂行能力の高い研究者・研究機関が適切に評価されるような「研究評価」、③高い評価を得て研究費を配分された研究班が研究課題を円滑に遂行し、最大の研究成果を得られるようにするための「研究支援」があり、①～③のサイクルを円滑に推進する必要がある。さらに、④難病研究を効果的に遂行できる研究者と研究機関の発掘と応募の促進、を行い、より質の高い研究者・

研究機関が難病研究に参入できるような環境を整備し、研究基盤の強化と活性化を推進するための積極的な取り組みも必要である。

国立保健医療科学院は、平成 18 年度から「健康安全・危機管理対策総合研究事業」の FA を実施しており、上述した①～④の機能の強化を図ってきた。しかし難治性疾患克服研究事業の FA を推進するに当たって、難病研究に特有の以下の問題点を解決する必要がある。

- ・難治性疾患克服研究事業は、平成 21 年度に予算の大幅な増額、研究奨励分野の創設等の拡充が図られたが、研究開発の方向性が定まっていないのが現状である。またわが国や諸外国における難病研究の動向と成果を十分に評価した上での研究開発戦略（重点的に推進すべき研究領域、実施すべき研究課題等）も策定されていない。
- ・これまでの難病研究は、疾患単位の研究班体制で行われていること、研究課題や研究組織（研究者、研究機関）が固定化されていること、といった特徴がある。このよう

な体制は特定の研究課題を長期的、継続的に遂行できる反面、新しい視点や方法論による「技術革新」を創出することが困難である。また研究班の間の連携や調整が十分ではなく、研究内容の重複などの問題もある。しかし難病研究の技術革新を促進するための研究班体制のあり方、研究遂行能力の高い研究者や研究機関を発掘し、参入を促進するための方法論、そして研究班の間の連携を促進し、各研究班が効率的に研究を遂行できるようにするための研究支援の方法は確立していない。

- このような状況においては、研究評価（事前評価、中間評価、事後評価）が形骸化する可能性がある。また「研究奨励分野」への応募課題が約 300 にも及んでいるため、時間とマンパワー（評価委員、研究事業推進官（Program Officer：PO）、交付事務組織等）の制約上、十分な研究評価ができないという問題がある。しかし研究成果を適正に評価し、将来の研究成果に結びつけるような効果的な研究評価の方法論は確立されていない。

これらの問題点を解決し、FA 機能の強化を図ることを目指して、本研究では、難病対策に関する過去の「研究成果」の評価と現在の「研究動向」の分析を行い、当該分野における研究者・研究機関の研究遂行能力を把握し、効果的な「研究評価」、「研究支援」の手法を開発・実施することによって、今後重点的に推進すべき研究領域と研究テーマの同定、それらの研究を効果的に推進するための現在の難病研究の組織の再編成と新たな研究班体制の構築、患者の予後及び QOL の向上に資する難病研究の組織の再編成と新たな研究班体制の構築、患者の予後及び QOL の向上に資する難病研究の組織の再編成と新たな研究班体制の構築の策定の具体的方策を検討することを目的とする。

B. 研究方法

今年度は上述した FA 機能のうちの、「研究評価」と「研究支援」に焦点を当てて、以下の 2 つの調査研究を実施した。

1. 電子研究評価システムの開発

(1) 目的

上述したように、難治性疾患克服研究事業は平成 21 年度から予算の大幅な増額、研究奨励分野の創設等の拡充が図られ、その結果、特に研究奨励分野の応募課題や採択課題が増加した。しかし、公募の受付から研究評価の実施までの期間は約 3 ヶ月と短期間であること、研究評価を実施する評価委員、研究評価の運営管理を行う研究事業推進官（Program Officer：PO）、研究評価の事務を遂行する交付事務組織等のマンパワーに限界があること、などによって、評価委員によるレビュー、FA による評価結果の取りまとめなどの「業務レベル」の円滑な遂行に支障が生じる可能性がある。また研究評価に必要な書類等が膨大かつ煩雑になるため、費用の増大や作業能率の低下などの問題が生じる可能性もある。

さらに事前評価（新規に申請された研究課題の評価）、中間評価（継続申請された研究課題の評価）、事後評価（研究期間が終了した研究課題の評価）における評価・レビューの基準は、厚生労働本省の通達に基づいて設定されているが、それらは必ずしも明確な基準ではなく、評価委員の円滑かつ適正なレビューの遂行に十分に貢献していない可能性もある。

これらの問題点を解決するために、評価委員及び FA（PO、交付事務組織）の研究評価に係る事務・業務・作業に関して、「負担・費用の軽減」及び「正確性の向上」を図ることを目的として、Web ベースの「電子研究評価システム」を開発・試行し、システムの運用に関する評価を行うことを目的とした。