

その治療を受けたことに満足していますか？ はい いいえ

その理由は何ですか？具体的にお書きください。
()

遺伝子検査

遺伝子検査 受けている (変異あり 変異なし) 受けていない 不明

生活状況

家族構成 ご家族、ご親族に同じ病気の患者さまはいらっしゃいますか？
はい (ご関係:) いいえ

就学 保育所・幼稚園 障害児通園・入園施設
小・中・高等学校 (普通級・特別支援級) 障害児教育施設 (特別支援学校) (通学・訪問)
大学・専門学校 その他:

就労 無職 自営業 作業所 家事労働 パート・アルバイト 会社員
その他: ()

日常生活 すべてにおいて不自由なく自立生活可能
やや不自由であるが自立生活可能 (不自由である内容:)
制限のある部分介助 (制限のある内容:)
全介助

身体障害者手帳 あり (等級:) なし 介護認定 あり (要介護度:) なし

療育手帳 あり (等級:) なし 精神障害者福祉手帳 あり (等級:) なし

その他の手帳や認定

今、最も困っていることや不安に思っていることは何ですか？当てはまるものすべてお選びください。

- 経済的負担 治療効果についての不安 患者の教育、就労問題
- 家族関係 現在の症状についての不安 通院、治療による身体・心理的負担
- 情報の無さ 周りからの理解、サポートの無さ 遺伝の問題 (次子、血縁者への影響)
- その他: (* ご自由にお書きください。

その他に、治療や日常生活で困っていることや、改善されてほしいと思っっていることがありましたら、ご自由にお書きください。

連絡先

お名前 (記入者氏名) ふりがな 男 女 患者との関係

* ご希望の連絡方法に☑をお付けください。

ご住所 〒

お電話番号 メールアドレス

ウイルソン病の研究

研究分担者 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授

研究要旨

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病症例の包括的医療情報を得て、本疾患の診断および治療・管理に役立てることを目的として、本症の患者登録についての検討を行った。この登録を行うことにより、本邦におけるウイルソン病患者の現状、治療法および予後に関する極めて詳細な情報を得ることができると考えられた。

共同研究者

三嶋 典子（東邦大学医療センター大橋病院小児科）

小川 絢子（東邦大学医療センター大橋病院小児科）

小西 弘恵（東邦大学医療センター大橋病院小児科）

A. 研究目的

ウイルソン病は、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性銅代謝異常症の代表的疾患である。肝臓をはじめ、中枢神経、角膜、腎臓などに銅の過剰な蓄積が生じ、種々の臓器障害をきたす。無治療にて放置されれば、その予後は極めて不良である。しかし、本症は治療可能な数少ない遺伝病の一つである。銅キレート薬、亜鉛薬ならびに低銅食による治療法が確立されており、早期から適切な治療が行われれば、十分な社会復帰、あるいは発症の予防が可能である。

本研究にて筆者らは、ウイルソン病症例の本邦における実態、長期的・社会的予後および QOL など包括的医療情報を得て、本疾患の診断および治療・管理に役立てることを目的として、本症の患者登録について検討を行った。

B. 研究方法

筆者らが、1990～1994 年ならびに 2005～2009 年に行ったウイルソン病全国調査の成績をもとに、症例登録の方法について検討を行った。調査対象、ならびに調査項目の検討を行い、患者登録用紙の作成を行った。

（倫理面への配慮）

調査項目・内容に関しては、ウイルソン病患者ならび

に家族の会である、「ウイルソン病友の会」の代表者の協力と同意を得て、検討・作成した。

C. 研究結果

「ウイルソン病友の会」を通じて、各会員に登録用紙を渡していただくこととした。

調査項目は、以下の通りである。

①患者氏名、生年月日、性別。② 病型。③ かかりつけ医ならびに病院。④ 発症年齢。⑤ 診断時年齢。⑥ 初発症状（検査値の異常を含めて）。⑦ 現在の症状ならびに検査値異常。⑧ 治療薬の内容。⑩ 治療薬変更の有無。⑪ 治療薬変更があった場合は、変更の内容・時期・理由。⑫ 就学の状況。⑬ 就労の状況。⑭ 結婚の有無ならびに子供の有無。⑮ 日常生活の状況（ADL の自立状態）。⑯ 障害者手帳の有無。⑰ 介護認定の有無。⑱ 現在の問題点（自由記載を含む）。

以上の 19 項目とした。

D. 考察

筆者らは、過去 2 回の全国調査により、本邦におけるウイルソン病の発症状況（年齢分布、男女比、初発症状、発症病型など）、治療法および予後に関する極めて詳細な情報を得ることができた。また、発症から診断までに要した期間、治療薬の副作用の発現状況、患者の服薬コンプライアンスおよび QOL など、本症の診断と治療・管

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

理における様々な問題点，課題を浮き彫りにした．今回予定している調査においても，ウイルソン病の実態，ならびに患者の立場から見た種々の問題点・課題を明らかにすることができると考えられる．

E. 結論

1. 論文発表

- (1) 先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病の患者登録について検討を行った．
- (2) 調査は、「ウイルソン病友の会」の協力を得て，各会員に登録用紙を配布することとした．
- (3) 調査項目は，ウイルソン病の包括的医療情報得ることと，特に患者から見た問題点を明らかにする事を目的として，19項目を設定した．

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

- (1) 清水教一：Wilson 病．小児内科 44(増刊号)：160-161, 2012
- (2) 清水教一：銅代謝異常．小児科臨床 65：795-800, 2012
- (3) 清水教一：銅代謝異常症，Wilson 病．内分泌・糖尿病・代謝内科 34：229-233, 2012
- (4) 清水教一：Wilson 病．小児科 53：1297-1303, 2012
- (5) 清水教一：ウイルソン病の新しい治療法，治療アルゴリズム．小児内科 44：909-912, 2012
- (6) 清水教一：Wilson 病の治療．小児科診療 76：137-143, 2013

2. 学会発表

1. 論文発表

- (1) 小西弘恵，星野廣樹，平井香，中村浩章，那須野聖人，清水教一，舘野昭彦，佐地勉，関根孝司，青木継稔：Wilson 病における塩酸トリエンチンと亜鉛薬の併用療法に関する検討．第 115 回日本小児科学会学術集会，福岡，2012. 4
- (2) 小川絢子，中村孝裕，平井香，井上美沙子，清水教一，舘野昭彦，佐地勉，関根孝司，青木継稔：初期治療に亜鉛を用いた Wilson 病症例における肝機能ならびに銅・亜鉛代謝に関する検討．第 115 回日本小児科学会学術集会，福岡，2012. 4
- (3) 清水教一，井上美沙子，小川絢子，青木継稔：全国調査からみた神経型・肝神経型 Wilson 病の治療に関する検討．第 54 回日本小児神経学会総会，札幌，

2012. 5

- (4) 小西弘恵，井上美沙子，三寫典子，平井香，那須野聖人，清水教一，関根孝司，青木継稔：心身症状の多彩な神経症状を呈した Wilson 病の一例．第 54 回日本先天代謝異常学会総会，岐阜，2012. 11
- (5) 三寫典子，井上美沙子，中村浩章，清水教一，関根孝司，青木継稔：Wilson 病の治療経過中に肝内腫瘍を認めた 3 症例の検討．第 54 回日本先天代謝異常学会総会，岐阜，2012. 11
- (6) 小川絢子，中村孝裕，平井香，井上美沙子，清水教一，関根孝司，青木継稔：Wilson 病初期治療として亜鉛薬を用いた症例の銅・亜鉛代謝に関する検討．第 54 回日本先天代謝異常学会総会，岐阜，2012. 11

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

遺伝子検査

遺伝子検査 受けている (変異あり 変異なし) 受けていない 不明

生活状況

家族構成 ご家族、ご親族に同じ病気の患者さまはいらっしゃいますか？
はい (ご関係:) いいえ

就学 保育所・幼稚園 障害児通園・入園施設
障害児教育施設(特別支援学校) 小・中・高等学校(普通学級 / 特別支援学級)
大学・専門学校 その他: ()

就労 無職 自営業 作業所 家事労働 パート・アルバイト 会社員
その他: ()

日常生活 すべてにおいて不自由なく自立生活可能
やや不自由であるが自立生活可能 (不自由である内容:)
制限のある部分介助 (制限のある内容:)
全介助

身体障害者手帳 なし あり(等級:) 介護認定 なし あり(要介護度:)

身体障害者手帳 あり(等級:) なし 介護認定 あり(要介護度:) なし

療育手帳 あり(等級:) なし 精神障害者福祉手帳 あり(等級:) なし

その他の手帳や認定

今、最も困っていることや不安に思っていることは何ですか？当てはまるものすべてお選びください

- 経済的負担 治療効果についての不安 患者の教育、就労問題
- 家族関係 現在の症状についての不安 通院、治療による身体・心理的負担
- 情報の無さ 周りからの理解、サポートの無さ 遺伝の問題(次子、血縁者への影響)
- その他: (* ご自由にお書きください。)

その他に、治療や日常生活で困っていることや、改善されてほしいと思っっていることがありましたら、ご自由にお書きください。

連絡先

お名前 (記入者氏名) ふりがな 男 女 患者との関係

* ご希望の連絡方法に☑をお付けください。

ご住所 〒

お電話番号 メールアドレス

Gaucher 病、PKU、小児神経伝達物質病、シトリン欠損症、脂肪酸代謝異常症における、 患者登録用情報シート作成に関わる研究

研究分担者 高柳正樹 千葉県こども病院 副院長

研究要旨

最近医療特に希少難病の医療をどのように構築していくかについて、大きくパラダイムシフトが起きている。希少難病の診断治療管理には、患者および家族、医療者、行政、製薬会社を含めた多くの部門の協力と、今までとは異なった思考・構造基盤が必要と考えられている。

今以上に患者および家族の積極的な希少難病の医療への関与が必要となっている。

現在成育医療研究センターの奥山らを中心に、先天代謝異常症の希少難病においては患者ベースの登録システムと臨床情報バンクの構築を図っているところである。このシステムとバンクがうまく構築できれば、さらによりよい診断治療体制の拡充やさらには創薬開発等へ大きな力になるのでは考えている。

今回 Gaucher 病、PKU、小児神経伝達物質病、シトリン欠損症、脂肪酸代謝異常症における、患者登録用情報シートの作成をそれぞれの患者会の方々と協力して行った。

今後この情報シートを患者会などを通じて収集し、さらにこの情報を利用して、診断治療体制の拡充やさらには創薬開発を図り、患者家族の QOL の拡充に結び付けていくことが重要である。

共同研究者

成田 綾（鳥取大学脳神経小児科）

A. 研究目的

最近医療特に希少難病の医療をどのように構築していくかについて、大きくパラダイムシフトが起きている。希少難病の診断治療管理には、患者および家族、医療者、行政、製薬会社を含めた多くの部門の協力と、今までとは異なった思考・構造基盤が必要と考えられている。

本研究班ではそのため新しい観点での、患者ベースの登録システムと臨床情報バンクの構築を図っているところである。

今回 Gaucher 病、PKU、小児神経伝達物質病、シトリン欠損症、脂肪酸代謝異常症における、患者登録用情報シートの作成を行った。

B. 研究方法

登録情報シートは 1. 病歴として 初発時の症状 現在の症状 2. 治療として 薬物 手術 医療ケア

3. 生活状況として 就学 就労 日常生活 公的援助 などの設問を設けて作成した。

作成に当たっては、それぞれの患者会の人たちの意見を取り入れ、あくまで患者の立場に立ったものになるように留意した。

（倫理面への配慮）

今回作成した情報登録シートは患者が情報を記載して、患者家族自ら登録するシステムである。

C. 研究結果

Gaucher 病、PKU、小児神経伝達物質病、シトリン欠損症、脂肪酸代謝異常症における、患者登録用情報シートが完成した。表 1 に Gaucher 病の情報登録シートを例示する。

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

D. 考察

現在この研究において、先天代謝異常症の希少難病においては患者ベースの登録システムと臨床情報バンクの構築を図っているところである。このシステムとバンクがうまく構築できれば、さらによりよい診断治療体制の拡充やさらには創薬開発等へ大きな力になるのでは考えている。

今後この情報シートを患者会などを通じて収集し、さらにこの情報を利用して、診断治療体制の拡充やさらには創薬開発を図り、患者家族の QOL の拡充に結び付けていくことが重要である。

E. 結論

今後この情報シートを患者会などを通じて収集し、さらにこの情報を利用して、診断治療体制の拡充やさらには創薬開発を図り、患者家族の QOL の拡充に結び付けていくことが重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S. Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. Anal Bioanal Chem. 2012 Nov 10. [Epub ahead of print]

- (2) 高柳 正樹. カルニチンの臨床. 生物試料分析 35 巻:281-292, 2012.
- (3) 田嶋 華子, 高柳 正樹. シトリン欠損症. 小児科. 2012;53巻:1289-1296.
- (4) 高柳 正樹. カルニチン欠乏症および2次性カルニチン欠乏症. 小児科. 2012;53巻:1271-1279.
- (5) 高柳 正樹. 最近、問題となっているミネラル・ビタミンなどの過剰・欠乏 特殊ミルク・経腸栄養で注意すべきカルニチン欠乏. 小児内科. 2012;44:1386-1389.
- (6) 児玉 浩子, 清水 俊明, 瀧谷 公隆, 玉井 浩, 高柳 正樹, 位田 忍, 井ノ口 美香子, 南里 清一郎, 永田 智, 大関 武彦, 遠藤 文夫, 日本小児科学会栄養委員会. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール. 日本小児科学会雑誌. 2012;11巻: 637-654.
- (7) 高柳 正樹. 先天性代謝異常症における特殊ミルクの役割. 日本医事新報. 2012;4612号:50-51.

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

生活状況

家族構成	ご家族、ご親族に同じ病気の患者さまはいらっしゃいますか？ □はい（ご関係： ） □いいえ		
就学	□保育所・幼稚園 □障害児通園・入園施設 □障害児教育施設（特別支援学校） □小・中・高等学校（普通学級 / 特別支援学級） □大学・専門学校 □その他：)		
就労	□無職 □自営業 □作業所 □家事労働 □パート・アルバイト □会社員 □その他： ()		
日常生活	□すべてにおいて不自由なく自立生活可能 □やや不自由であるが自立生活可能（不自由である内容：) □制限のある部分介助（制限のある内容：) □全介助		
身体障害者手帳	□あり（等級： ） □なし	療育手帳	□あり（要介護度： ） □なし

今、最も困っていることや不安に思っていることは何ですか？当てはまるものすべてお選びください

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> 経済的負担 | <input type="checkbox"/> 治療効果についての不安 | <input type="checkbox"/> 患者の教育、就労問題 |
| <input type="checkbox"/> 家族関係 | <input type="checkbox"/> 現在の症状についての不安 | <input type="checkbox"/> 通院、治療による身体・心理的負担 |
| <input type="checkbox"/> 情報の無さ | <input type="checkbox"/> 周りからの理解、サポートの無さ | <input type="checkbox"/> 遺伝の問題（次子、血縁者への影響） |
| <input type="checkbox"/> その他：（ * ご自由にお書きください。 | | |

その他に、治療や日常生活で困っていることや、改善されてほしいと思っれていることがありましたら、ご自由にお書きください。

連絡先

お名前 (記入者氏名)	ふりがな	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	患者との 関係	
* ご希望の連絡方法に☑をお付けください。				
<input type="checkbox"/> ご住所	〒			
<input type="checkbox"/> お電話番号		<input type="checkbox"/> メールアドレス		

シトリン欠損症 登録シート

【登録シートの書き方について】

- * ご家族内に複数の患者さまがいらっしゃる場合は個別にご記入ください。
- * 以下の質問について、当てはまるものに をお付けください。
- * 一部、自由記述があります。ご自由にお書きください。
- * ご回答にかかるお時間は約10~15分程度です。
- * 裏面も必ずご記入ください

記載日:(年 月 日)

患者情報

お名前 (患者氏名)	ふりがな	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月日 (西暦)	年 月 日
---------------	------	--	--------------	-------

病名	
----	--

病型	<input type="checkbox"/> NICCD(小児科に通院で何らかの症状がある)	<input type="checkbox"/> 無症状(特に体調や検査数値に問題がない)
	<input type="checkbox"/> 成人型未発症(小児科・内科に関わらず通院している)	
	<input type="checkbox"/> 成人型発症(投薬治療・食事療法・肝臓移植、等治療が必要)	

かかりつけ病院	病院	科	主治医名	先生
---------	----	---	------	----

病歴

初めて病気に気づいたきっかけ(症状)はなんですか？

(何かおかしい、他の子とは違う、後から思えばこんな症状があったかなと思われるものを含め、当てはまるものすべてに をお付けください。複数ある場合は、その中でも一番最初に気付いた症状を○で囲んでください。)

<input type="checkbox"/> 黄疸	<input type="checkbox"/> 体重増加不良	<input type="checkbox"/> 甘みを嫌い、高脂肪、高たんぱく質を好む
<input type="checkbox"/> 食欲不振	<input type="checkbox"/> てんかん様発作、痙攣	<input type="checkbox"/> 飲酒や糖質摂取で具合が悪くなった
<input type="checkbox"/> 胃腸の不快感	<input type="checkbox"/> 意識障害	<input type="checkbox"/> 異常行動
<input type="checkbox"/> 家族内検索で発見	<input type="checkbox"/> 疲労、全身倦怠感	<input type="checkbox"/> 視力障害
<input type="checkbox"/> その他:()		

そのうち一番最初に気付いた症状が現れたのはいつですか？ 歳 ヶ月頃

診断され、病名がついたのはいつですか？ 歳 ヶ月頃

今現在の症状について、当てはまるものすべてお選びください。

<input type="checkbox"/> 脂肪肝	<input type="checkbox"/> 肝不全	<input type="checkbox"/> 肝がん	<input type="checkbox"/> 視力障害	<input type="checkbox"/> 疲れやすい
<input type="checkbox"/> 膵炎	<input type="checkbox"/> 高脂血症	<input type="checkbox"/> 低身長	<input type="checkbox"/> てんかん	
<input type="checkbox"/> その他:()				

治療

現在の治療法	<input type="checkbox"/> 食事療法	<input type="checkbox"/> MCT(中鎖脂肪酸)	<input type="checkbox"/> 各種ビタミン	<input type="checkbox"/> ウルソなど
	<input type="checkbox"/> ビルビン酸ナトリウム	<input type="checkbox"/> 安息香酸ナトリウム	<input type="checkbox"/> アルギニン	
	<input type="checkbox"/> その他:()			

特殊治療	<input type="checkbox"/> 肝臓移植(生体)	<input type="checkbox"/> 肝臓移植(脳死)	<input type="checkbox"/> 血液透析
------	-----------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

その治療を受けて状態は改善されましたか？ はい 不変 悪化した わからない

その理由は何ですか？具体的にお書きください。

()

その治療を受けたことに満足していますか？ はい いいえ

その理由は何ですか？具体的にお書きください。

()

遺伝子検査

遺伝子検査	<input type="checkbox"/> 受けている (<input type="checkbox"/> 変異あり <input type="checkbox"/> 変異なし)	<input type="checkbox"/> 受けていない	<input type="checkbox"/> 不明
-------	--	---------------------------------	-----------------------------

生活状況

家族構成	ご家族、ご親族に同じ病気の患者さまはいらっしゃいますか？ □はい（ご関係： ） □いいえ		
就学	<input type="checkbox"/> 保育所・幼稚園	<input type="checkbox"/> 障害児通園・入園施設	
	<input type="checkbox"/> 障害児教育施設（特別支援学校）	<input type="checkbox"/> 小・中・高等学校（普通学級 / 特別支援学級）	
	<input type="checkbox"/> 大学・専門学校	<input type="checkbox"/> その他：	）
就労	<input type="checkbox"/> 無職 <input type="checkbox"/> 自営業 <input type="checkbox"/> 作業所 <input type="checkbox"/> 家事労働 <input type="checkbox"/> パート・アルバイト <input type="checkbox"/> 会社員 <input type="checkbox"/> その他：（ ）		
日常生活	<input type="checkbox"/> すべてにおいて不自由なく自立生活可能 <input type="checkbox"/> やや不自由であるが自立生活可能（不自由である内容： ） <input type="checkbox"/> 制限のある部分介助（制限のある内容： ） <input type="checkbox"/> 全介助		
身体障害者手帳	<input type="checkbox"/> あり（等級： ） <input type="checkbox"/> なし	介護認定	<input type="checkbox"/> あり（要介護度： ） <input type="checkbox"/> なし
療育手帳	<input type="checkbox"/> あり（等級： ） <input type="checkbox"/> なし	精神障害者福祉手帳	<input type="checkbox"/> あり（等級： ） <input type="checkbox"/> なし
その他の手帳や認定			

今、最も困っていることや不安に思っていることは何ですか？当てはまるものすべてお選びください

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> 経済的負担 | <input type="checkbox"/> 治療効果についての不安 | <input type="checkbox"/> 患者の教育、就労問題 |
| <input type="checkbox"/> 家族関係 | <input type="checkbox"/> 現在の症状についての不安 | <input type="checkbox"/> 通院、治療による身体・心理的負担 |
| <input type="checkbox"/> 情報の無さ | <input type="checkbox"/> 周りからの理解、サポートの無さ | <input type="checkbox"/> 遺伝の問題（次子、血縁者への影響） |
| <input type="checkbox"/> その他：（ * ご自由にお書きください。 | | |

その他に、治療や日常生活で困っていることや、改善されてほしいと思っしていることがありましたら、ご自由にお書きください。

連絡先

お名前 (記入者氏名)	ふりがな	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	患者との 関係	
------------------------	------	--	------------	--

* ご希望の連絡方法に☑をお付けください。

<input type="checkbox"/> ご住所	〒			
<input type="checkbox"/> お電話番号		<input type="checkbox"/> メールアドレス		

遺伝子検査

遺伝子検査 受けている (変異あり 変異なし) 受けていない 不明

生活状況

家族構成	ご家族、ご親族に同じ病気の患者さまはいらっしゃいますか？ <input type="checkbox"/> はい (ご関係:) <input type="checkbox"/> いいえ		
就学	<input type="checkbox"/> 保育所・幼稚園 <input type="checkbox"/> 小・中・高等学校(普通級・特別支援級) <input type="checkbox"/> 大学・専門学校	<input type="checkbox"/> 障害児通園・入園施設 <input type="checkbox"/> 障害児教育施設(特別支援学校) (通学・訪問) <input type="checkbox"/> その他:	
就労	<input type="checkbox"/> 無職 <input type="checkbox"/> 自営業 <input type="checkbox"/> 作業所 <input type="checkbox"/> 家事労働 <input type="checkbox"/> パート・アルバイト <input type="checkbox"/> 会社員 <input type="checkbox"/> その他: ()		
日常生活	<input type="checkbox"/> すべてにおいて不自由なく自立生活可能 <input type="checkbox"/> やや不自由であるが自立生活可能 (不自由である内容:) <input type="checkbox"/> 制限のある部分介助 (制限のある内容:) <input type="checkbox"/> 全介助		
身体障害者手帳	<input type="checkbox"/> あり(等級:) <input type="checkbox"/> なし	介護認定	<input type="checkbox"/> あり(要介護度:) <input type="checkbox"/> なし
療育手帳	<input type="checkbox"/> あり(等級:) <input type="checkbox"/> なし	精神障害者福祉手帳	<input type="checkbox"/> あり(等級:) <input type="checkbox"/> なし
その他の手帳や認定			

今、最も困っていることや不安に思っていることは何ですか？当てはまるものすべてお選びください

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> 経済的負担 | <input type="checkbox"/> 治療効果についての不安 | <input type="checkbox"/> 患者の教育、就労問題 |
| <input type="checkbox"/> 家族関係 | <input type="checkbox"/> 現在の症状についての不安 | <input type="checkbox"/> 通院、治療による身体・心理的負担 |
| <input type="checkbox"/> 情報の無さ | <input type="checkbox"/> 周りからの理解、サポートの無さ | <input type="checkbox"/> 遺伝の問題(次子、血縁者への影響) |
| <input type="checkbox"/> その他: (* ご自由にお書きください。) | | |

その他に、治療や日常生活で困っていることや、改善されてほしいと思っっていることがありましたら、ご自由にお書きください。

連絡先

お名前 (記入者氏名)	ふりがな	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	患者との 関係	
* ご希望の連絡方法に☑をお付けください。				
<input type="checkbox"/> ご住所	〒			
<input type="checkbox"/> お電話番号		<input type="checkbox"/> メールアドレス		

生活状況

家族構成	ご家族、ご親族に同じ病気の患者さまはいらっしゃいますか？ □はい（ご関係： ） □いいえ		
就学	<input type="checkbox"/> 保育所・幼稚園 <input type="checkbox"/> 障害児教育施設（特別支援学校） <input type="checkbox"/> 大学・専門学校 <input type="checkbox"/> 障害児通園・入園施設 <input type="checkbox"/> 小・中・高等学校（普通学級 / 特別支援学級） <input type="checkbox"/> その他：（ ）		
就労	<input type="checkbox"/> 無職 <input type="checkbox"/> 自営業 <input type="checkbox"/> 作業所 <input type="checkbox"/> 家事労働 <input type="checkbox"/> パート・アルバイト <input type="checkbox"/> 会社員 <input type="checkbox"/> その他：（ ）		
日常生活	<input type="checkbox"/> すべてにおいて不自由なく自立生活可能 <input type="checkbox"/> やや不自由であるが自立生活可能（不自由である内容： ） <input type="checkbox"/> 制限のある部分介助（制限のある内容： ） <input type="checkbox"/> 全介助		
身体障害者手帳	□あり（等級： ） □なし	介護認定	□あり（要介護度： ） □なし
療育手帳	□あり（等級： ） □なし	精神障害者福祉手帳	□あり（等級： ） □なし
その他の手帳や認定			

今、最も困っていることや不安に思っていることは何ですか？当てはまるものすべてお選びください

<input type="checkbox"/> 経済的負担	<input type="checkbox"/> 治療効果についての不安	<input type="checkbox"/> 患者の教育、就労問題
<input type="checkbox"/> 家族関係	<input type="checkbox"/> 現在の症状についての不安	<input type="checkbox"/> 通院、治療による身体・心理的負担
<input type="checkbox"/> 情報の無さ	<input type="checkbox"/> 周りからの理解、サポートの無さ	<input type="checkbox"/> 遺伝の問題（次子、血縁者への影響）
□その他：（ * ご自由にお書きください。		

その他に、治療や日常生活で困っていることや、改善されてほしいと思っしていることがありましたら、ご自由にお書きください。

連絡先

お名前 (記入者氏名)	ふりがな	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	患者との 関係
* ご希望の連絡方法に☑をお付けください。			
<input type="checkbox"/> ご住所	〒		
<input type="checkbox"/> お電話番号	<input type="checkbox"/> メールアドレス		

小児希少難病患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築と
その創薬等への活用
(H24-難治等(難)-一般-017)

研究分担者 国立成育医療研究センター 病院 総合診療部 医師 土田 尚

研究要旨

先天代謝異常症をはじめとする、小児希少難病の治療薬の開発は困難を極める。しかしながら、いくつかの酵素療法等、最近、薬事法上の承認を取得した治療薬も存在する。新しい治療薬の臨床開発に向けて、これまでの小児希少難病治療薬に対する、国内行政や欧米の取組みを振り返り、それら難病の、どのような情報を収集・分析・評価すべきであるのか、検討する。

A. 研究目的

先天代謝異常症をはじめとする、小児希少難病の治療薬の開発は困難を極める。しかしながら、いくつかの酵素療法など、最近、薬事法上の承認を取得した治療薬も存在する。新しい治療薬の臨床開発を進めていくために、これまでの小児希少難病治療薬に対する、国内行政や欧米の取組みを振り返り、それら難病の、どのような情報を収集・分析・評価すべきであるのか、検討したい。

B. 研究方法

先天代謝異常症をはじめとする、小児希少難病の治療薬の新規臨床開発を進めていくために、本年度は、これまでの小児希少難病に対する、国内行政や欧米の取組みについて、文献(インターネット情報を含む)等から調査した。

(倫理面への配慮)

国内や欧米の小児希少疾病難病(治療薬)への行政的な取組みに対する検討が主となるため、倫理面への配慮は特に要しない。

C. 研究結果

いわゆる小児希少疾病の治療薬も含めた、未承認薬や適応外薬の系統的な問題解決に向けて、その端緒となったのは、厚生労働省主導の抗がん剤併用療法検討

会議(2004～2005年)であった。その後、未承認薬等使用問題検討会議(2005～2009年)に繋がり、そこで、本研究班の主たる守備範囲となるであろう先天代謝異常症治療薬である、フェニル酪酸ナトリウム(尿素サイクル異常症)、システイン(シスチン蓄積症)、ベタイン(ホモシスチン尿症)、酵素補充療法ではラロニダーゼ(ムコ多糖症I型)、ガルスルファーゼ(ムコ多糖症VI型)、アルグルコシダーゼアルファ(ポンペ病)などが検討され、結果、多くは薬事法上の承認が取得された。未承認薬等使用問題検討会議と同時期に、小児薬物療法検討会議(2006～2009年)も存在したが、おそらくは、先天代謝異常症に対する治療薬は、未承認薬等使用問題検討会議で議論されていたために、小児薬物療法検討会議で検討されるものはなかった。

現在は、未承認薬等使用問題検討会議と小児薬物療法検討会議が発展的に解消され、医学上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2010年～)となっている。

医学上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議では、これまでに全2回の要望が公募された。1回目募集(2009年6月18日～8月17日)で総数は374件、このうち、小児に関する未承認薬が11件(因みに適応外薬は18件)とされた。¹⁾ 具体的には、安息香酸ナトリウム・フェニル酪酸ナトリウム配合剤(尿素サイクル異常症疾患における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下)、

カルグルミック(N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症)、メルカプタンシステアミン(シスチノーシス(シスチン蓄積症))、ニチシノン(チロシン血症 I 型)、フェニル酢酸ナトリウム(尿素サイクル異常症)、ベタイン(ホモシスチン尿症)、パングレアチン(嚢胞線維症患者の喀痰排泄促進作用及び呼吸機能の改善)、カナキヌマブ(クリオピリン関連周期熱症候群(家族性関連尋麻疹症及び Muckle-Wells 症候群)患者の炎症症状の軽減)、カフェインクエン酸塩(早産児無呼吸発作の短期治療)、ドルナーゼアルファ(嚢胞線維症患者の喀痰排泄促進作用及び呼吸機能の改善)、リロナセプト(クリオリピン関連周期熱症候群)となるが、11 件のうち実に 5 件が先天代謝異常症関連であった。5 件はいずれも製薬企業に開発要請を行った、あるいは、開発の意思の申し出のあった製薬企業が見つかったことがわかった。(2012 年 8 月 31 日)

2 回目募集(2011 年 8 月 2 日～9 月 30 日)の総数は 290 件で、このうち小児に関する未承認薬が 3 件(適応外薬は 9 件)であった。²⁾ 3 件の中で、PEGAMATASE BOVINE(アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症に対する酵素補充療法)に対して開発の意思の申し出があった製薬企業が存在することがわかった。(2012 年 11 月 5 日)

翻って、米国では小児領域の医薬品開発促進のために、法制化(2002 年 Best Pharmaceuticals for Children Act (BCPA)と 2003 年 Pediatric Research Equity Act (PREA)、これらが統合延長され、現在では Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA)となっている。³⁾ また、欧州連合(European Union: EU)でも、2006 年 Paediatric Regulation ができ、EU の規制当局である欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)内に、小児委員会(Paediatric Committee: PDCO)もでき、ここで小児医薬品開発計画である、Paediatric Investigation Plan (PIP)が、医薬品開発の初期の段階で、予め検討されており、さらに、臨床試験(治験)を推し進めるために、欧州にある小児関連の種々臨床研究(主に臨床試験)のネットワークをよりよく機能させようと、EMA が主導して、European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA。ネットワー

クのネットワークと言われる)を形成し、ここで臨床試験を円滑に進めるための疾患レジストリーも作っているような話も聞いた。⁴⁾

D. 考察

先天代謝異常症をはじめとする、小児希少難病の治療薬は、その開発計画手法も明確とは言えず、患者数が極めて少ないために、製薬企業(開発者)にとってはたとえ開発しても、利益に繋がりにくく、結局、開発されないということが多く聞く。

2004 年あたりを境に、未承認薬等使用問題検討会議や医学上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議など、日本でも国を挙げて、希少難病治療薬の開発の道筋を探ってきたように思われる。

それらの検討会議での判断で求められる情報は、適応疾病の重篤性(ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)、イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患、ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患、エ 該当しない)であり、医療上の有用性(ア 既存の療法が国内にない、イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている、ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる、エ 該当しない)である。これらはいずれも、ステークホルダーとして言えば、医療提供側からの視点によるものである。例えば、治療薬の開発(創薬を含む)のための臨床試験を計画、実施するということになれば、これは担当医など医療提供者とも一緒にやっていくことが理想であろうが、医療を享受する側(患者側)でも、どのような状態(年齢性別や病態、治療に関する事柄など)の患者が、どこに、どのくらいおられるかなど、直ぐに引き出せる状況にしておくことが必要で、おそらくこれは疾患レジストリーと関連あると思われるが、これを以って、製薬企業(開発者)や規制当局と話し合いを重ねていくことが科学的であり、倫理的であるとも言えよう。この部分は、来年度重点的に検討したいと考えている。

もちろん、例えば、倫理委員会審査委員に対する研修や医学部大学院生に向けた講義や講演などでも、希少難病に対する理解、特に小児領域で治療薬開発をする

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

難しさについての理解を深められ、皆の共通の問題意識となるよう、内容や伝え方を工夫している。

さらに、先天代謝異常症では、昨今、最先端の治療法である遺伝子治療も計画・実施されている。先天性代謝異常症を含む、小児希少難病でも、いまや、先端の治療薬を考慮すべき時代になっており、先述した EMA には、先端治療委員会(程の意。Committee for Advanced Therapy: CAT)も 2007 年に法制化後、設置された。日本の厚生労働省でも、本年度より、それら促進させるべく、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業が開始されたところである。⁵⁾

E. 結論

先天代謝異常症をはじめとする、小児希少難病の治療薬の開発は困難を極める。それでも、これまでにいくつかの酵素療法など、最近、薬事法上の承認を取得した治療薬も存在する。今後、遺伝子治療などの先端治療を含む、新しい治療薬の臨床開発を進めていくために、これまでの小児希少難病治療薬に対する、国内行政や欧米の取組みを振り返った。その結果、それらに対する、国内外での行政的取組みの概略を理解することができ、特に、国内規制当局側から求められる、医学上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議などの判断の際要する、医療提供者側からの情報の要素がわかった。希少難病の治療薬の開発には、医療を享受する側(患者側)でも、これらに対応すべく、どのような状態(年齢性別や病態、治療に関する事柄など)の患者が、どこに、どのくらいおられるかなどの情報を直ぐに引き出せる状況を予め整理しておくことが必要と言えよう。(これら情報は、疾患レジストリーとも関連)。そして、これら情報を以って、希少難病の治療薬の開発のための、製薬企業(開発者)や規制当局との話し合いを重ねて行かれることが、科学的・倫理的観点から言っても、叶っていることであり、重要であることと考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 土田 尚 小児の臨床試験実施にあたって 日本小児臨床薬理学会雑誌 (in press)
- (2) 土田 尚 小児領域の医薬品開発をめぐる 医薬情報ジャピック・ジャーナル 2012; 19: 79-96.
- (3) 土田 尚 診療ガイドラインと小児薬用量 月刊薬事 2012; 54(2): 235-238.

2. 学会発表

- (1) 講演:土田 尚「平成24年度治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修」講演「審議のポイント(科学的審査の視点から)」平成24年度治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修 2012年10月19～20日 国立病院機構本部1階講堂(東京)
- (2) 講演:Nao Tsuchida, Ethical Issues in Pediatric Research. 11th Nagasaki International Course on Research Ethics. July8-10, 2012. Nagasaki, Japan.(長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

【参考文献】

- 1) 厚生労働省 HP より、政策について (第 I 回) 開発要望 医学上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリスト
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html
(2013 年 2 月 2 日アクセス)
- 2) 厚生労働省 HP より、政策について 第 II 回開発要望 医学上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリスト
<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/>