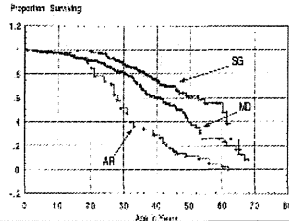


MFSの生命予後

1972：生存期間中央値は48才 (Murdoch, *NEJM*)
 大動脈解離または破裂での死亡時平均年齢は32才
 1995：手術により治療された場合の生存期間中央値は61才
 (Finkbohner, *Circulation*)

平均余命は72才



SG:1995 大動脈手術(+)
 AR:1995 大動脈手術(-)の近親
 MD:1972

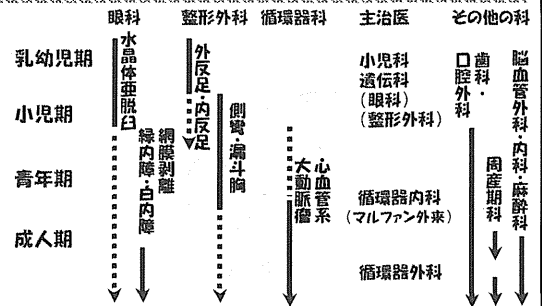
マルファン症候群の症状

- 1) 骨格系病変：長管骨の過成長・関節過可動
 高身長、蜘蛛状指、側彎、漏斗胸、鳩胸
- 2) 心血管系病変：
 大動脈：バルサルバ洞拡大、大動脈瘤/解離
 心臓弁：僧帽弁逸脱、大動脈弁閉鎖不全
- 3) 眼系病変：
 水晶体亜脱臼
 近視・乱視・網膜剥離
- 4) その他
 皮膚線条
 気胸・肺ブラ
 脊椎硬膜拡張

治療・管理

- ・心血管系に対して：定期的心エコー・CT検査
 降圧剤 (β 遮断薬、ARB(Losartan))
 人工血管置換術 (A弁：自己弁 or 人工弁)
- ・骨格系に対して
 対症療法 (矯正、装具、手術)
- ・眼系に対して
 対症療法 (眼鏡、手術)
- ・その他
 妊娠分娩時の管理

マルファン症候群 症状の発現時期と主治医



患者レジストリ項目

- ・ 身体所見が明らかでない場合・進行するまで自覚症状がほとんどない>診断と疾患の管理が重要な疾患
- ・ (小児期の) 身長体重の変化、血圧の把握
- ・ 検査所見の重要事項：
 超音波検査・CT検査による基部など大動脈径の経緯
- ・ 治療(服薬)情報
- ・ 自己管理事項：
 胸痛・腹痛の有無 (程度・強さ)
 視力 (眼科検査所見)
 呼吸機能、胸部 (肺) (レントゲン所見)
 他

再発性多発軟骨炎における患者レジストリ登録項目の検討

研究分担者: 鈴木 豊¹

共同研究者: 清水 潤¹

研究協力者: 永松 勝利²

¹聖マリアンナ医科大学, ²再発性多発軟骨炎患者会

難治性疾患研究班(研究奨励分野)

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

鈴木 豊^{1,2}、馬崎 承一³、三森経世⁴、竹内 勲⁵、橋本明弘⁶、豊田雅士⁷、宮澤 慎巨⁸、肥塚 崇⁹、中島 廣雄¹⁰、須賀 万智¹¹、岡 寛¹²、遊道 和雄¹、山野 喜久¹

1. 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
2. 同大学免疫学・病態動物学
3. 同大学リウマチ膠原病アレルギー内科
4. 京都大学免疫・膠原病内科
5. 慶應義塾大学膠原病・リウマチ学
6. 国立成育医療研究センター幹細胞生物学
7. 東京都健康長寿医療センター幹細胞生物学
8. 聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科
9. 聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学
10. 聖マリアンナ医科大学放射線医学
11. 聖マリアンナ医科大学予防医学
12. 東京医科大学内科学・リウマチ学

再発性多発軟骨炎 (RP) とは

全身の軟骨組織に炎症をきたし、炎症が持続すれば、軟骨組織の破壊による機能低下をきたす疾患。

生存率:

以前の報告(1986年)では、10年生存率 55%であったが、最近の欧米の報告(1998年)では、8年生存率 94%。



耳介の炎症による発赤

RPの症状:

軟骨に一致した疼痛、発赤、腫脹
特に鼻根部や耳介の病変は特徴的

喉頭、気管、気管支の軟骨病変によって気道閉塞を生じる場合がある。

その他、頻度は低いものの

大動脈病変、動脈瘤、心臓弁膜症、腎障害、神経障害、骨髄異形成症候群(MDS)を合併することがある。

RPの診断

● RPの診断に特異的な検査は、現時点では存在しない。

● マクアダムスの診断基準(1976年)、ダミアニの診断基準(1979年)がある。

マクアダムスの診断基準(McAdam's Criteria)

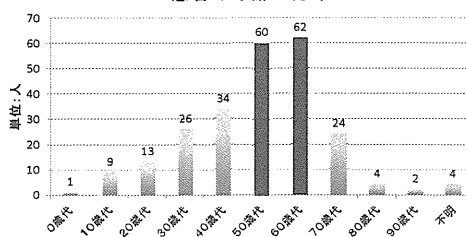
以下の3つ以上が陽性

1. 両側性の耳介軟骨炎
2. 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性軟骨炎
3. 鼻軟骨炎
4. 眼炎症: 結膜炎、角膜炎、強膜炎、上瞼膜炎、ぶどう膜炎
5. 気道軟骨炎: 喉頭あるいは気管軟骨炎
6. 蝸牛あるいは前庭機能障害: 神経性難聴、耳鳴、めまい

生検(耳・鼻・気管)の病理学的診断は、臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である。

本邦 再発性多発軟骨炎の疫学調査結果 (239 症例の検討)

RP患者の年齢の分布



- 発症年齢: 3歳~97歳(平均 52.7歳)、性別: 男性 127例、女性 112例
- 症状: 耳介軟骨炎 78%
気道病変 50%
眼鼻(鼻軟骨炎) 39%
非びらん性関節炎 39%
蝸牛・前庭神経障害(神経性感音性難聴) 27%

重症RPの治療(気道病変を有する場合)

● 気管切開

声門、声門下、上気管支の病変に対して有効

42例 17.6%

● スtent治療

部分的な気管支の狭窄病変に対して有効

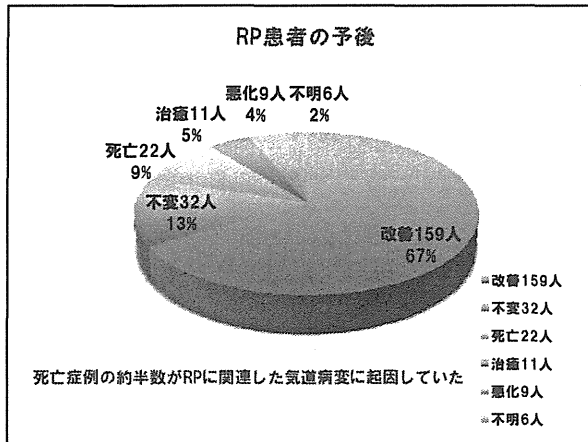
22例 9.2%

● 非侵襲的陽圧換気療法

末梢気道病変の虚脱を防ぐ効果がある

12例 5.0%



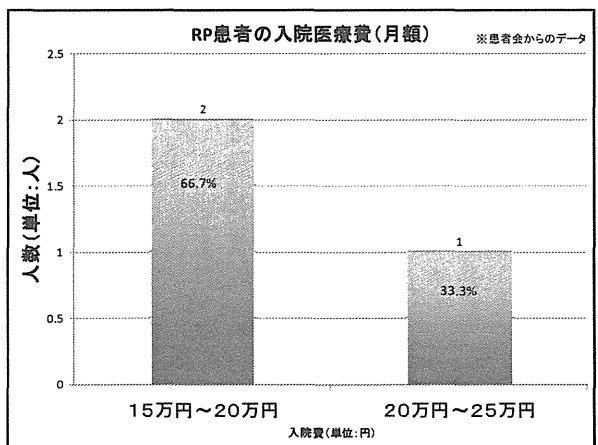
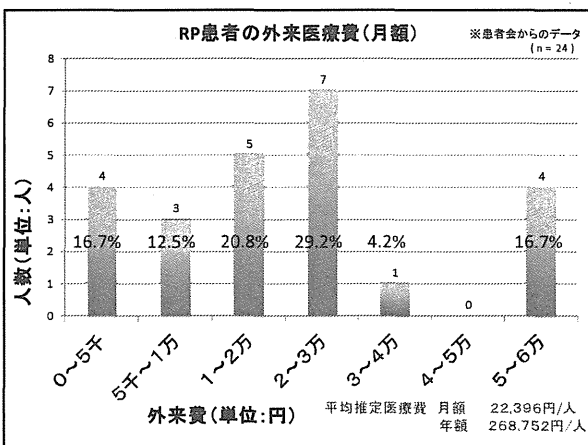
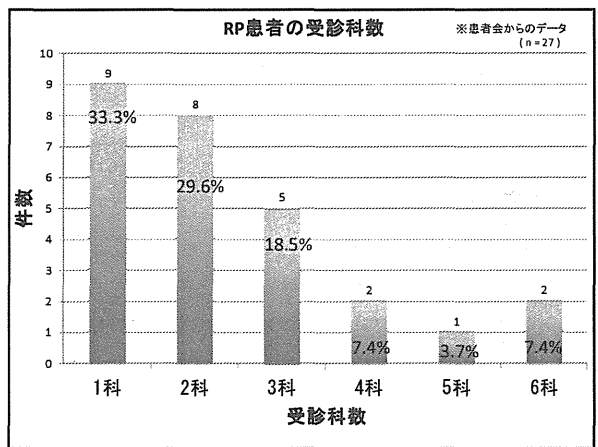
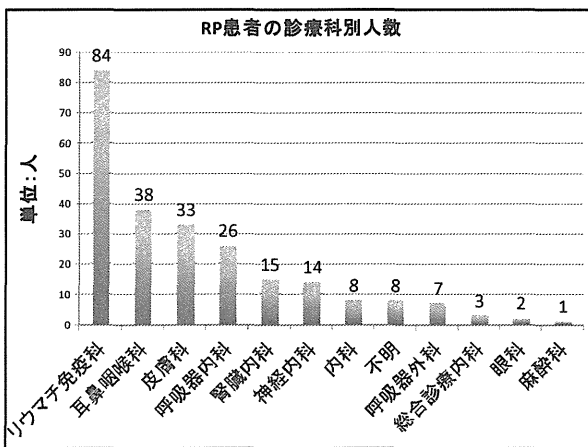


RPの治療の特徴

重症度の個人差が大きいため、症例に応じて治療方針を決定する必要があるが、稀な疾患であるため多数例での臨床治療研究の報告がない

→現在、その臨床研究において国際間協調が図られている

Arnaud L, Devilliers H, Peng SL, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Buckner J, Dagna L, Michet C, Sharma A, Cervera R, Haroche J, Papo T, D'Cruz D, Arlet P, Zwerina J, Belot A, Suzuki N, Harle JR, Moots R, Jayne D, Hachulla E, Marie I, Tanaka T, Lebovics R, Scott D, Kucharz EJ, Birchall M, Kong KO, Gorochov G, Amoura Z: RPDAl study group. The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. Autoimmun Rev. 2012 Dec;12 (2) :204-9.

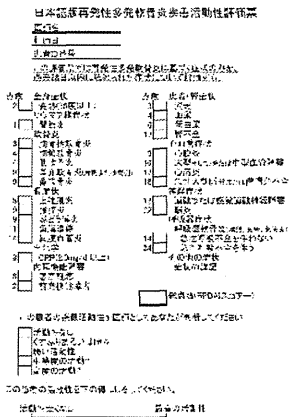


総括

- 気道病変を有するRPは、重症化しやすい
- 特異的な検査がない
- 現在国際的に臨床研究がすすめられている
- 本邦RP患者は権数科を受診しており医療費が高額であるが、公的補助を受けている患者は11.5%のみである。

提言

- レジストリに重要と思われる項目：患者基本情報
- 学術的な臨床研究に重要と思われる項目：患者さんの状態の詳細な把握
疾患活動性(RPDAI)
健康関連QOL検査(SF36)
いずれも患者さん、主治医、研究サイトの緊密な連絡網の確立が必要



SF36(最初の部分のみ抜粋)

質問1:あなたの健康状態はいかがですか？一番よくあてはまる番号を選んで下さい。

質問2:1年前と比べて、現在の健康状態はいかがですか？一番よくあてはまる番号を選んで下さい。

質問3:あなたは健康上の理由で、次のような活動をするのがむずかしいと感じますか。
質問3の1:激しい活動、例えば一生けんめい走る、重いものを持ち上げる、激しいスポーツをする、など。

質問3の2:適度の活動、例えば家や庭のそうじをする、1~2時間散歩するなど。

質問3の3:少し重いもの、例えば買い物袋などを持ち上げたり、運んだりする。

質問3の4:階段を3、4階まで登る。

質問3の5:階段を2階まで登る。

質問3の6:体を前に曲げる、ひざまづく、かがむ。

質問3の7:1キロメートル以上歩く。

質問3の8:数百メートルくらい歩く。

質問3の9:百メートルくらい歩く。

質問3の10:自分でお風呂に入ったり、着替えたりする。

「とてもむずかしい」場合は1、

「すこしむずかしい」場合は2、

「ぜんぜんむずかしくない」場合は3。

.....この後は、体の痛み、健康感、活力、心の健康などを問

全部で36問

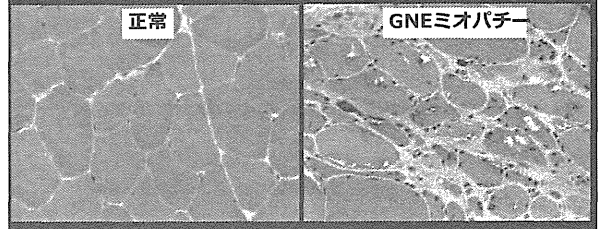
縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNEミオパチー) 患者登録事業

(独)国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

○森まどか

GNEミオパチー 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV)

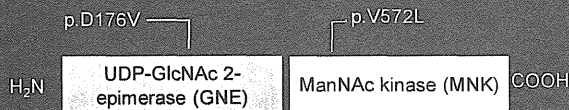
- GNE 遺伝子変異を原因とする先天性筋疾患 (診断基準)
- 遠位筋から障害され、進行するにつれて全身の筋力低下を呈する
- 筋生検で特徴的な縁取り空胞が観察される



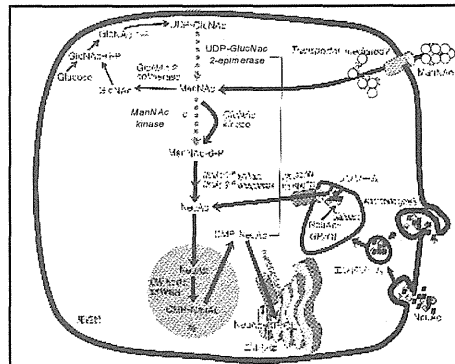
GNEミオパチー 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV)

疫学

- 正確な有病率は不明。全国に400名程度?
- 本邦に頻度の高い変異が存在することから創始者効果が推測される。
- 海外ではユダヤ人に多く発症し、イスラエルや米国に患者が多い。数は少ないが中国・韓国・シンガポールなどにも存在する。



Genotype-phenotype correlationは明らかでない
• 本邦にはV572L, D176Vの創始者効果が想定される



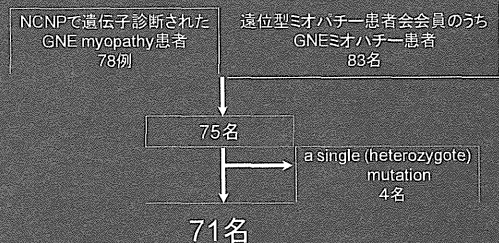
シアル酸合成経路において
• UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE)は律速酵素であるUDP-GlcNAc 2-epimerase とManNAc kinase 両方をコードする。
• 変異によりシアル酸合成は低下、ManNAc ●や NeuNAc ● の大量投与により回復

症状

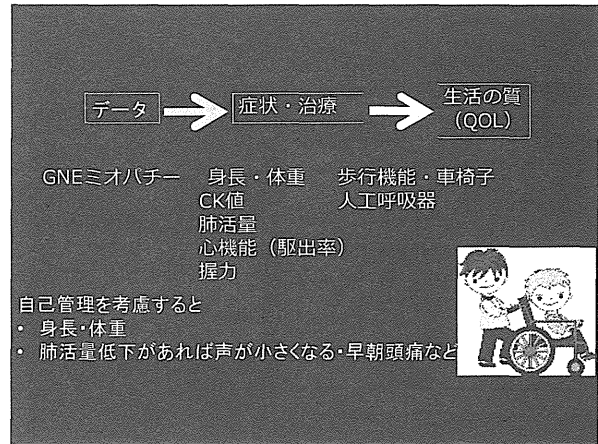
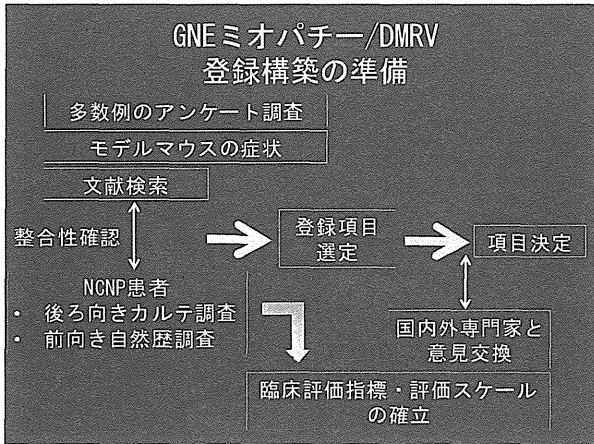
- 10代後半から発症者が出現し、40代までの発症が多い
- 下垂足から始まり、進行例では全身の筋力低下
- 発症から歩行不能まで13年程度と推察される
- 重症度のばらつきが大きい
- 生命予後は良好と考えられている
- 重症度を規定する因子は知られていない

希少疾病の治療で必要とされるhistorical controlは確立されていない。
経験上、経過を一般化しにくい。

アンケート調査の結果



発症年齢は約25歳 (12-58歳)
• 半数は歩行不能・発症から歩行喪失まで17年
• 遺伝子変異-ドメインごとの症状の相違
• ステロイド効果の実感なし
(Mori-Yoshimur, 2012)



- ### 登録項目
- 年齢 性別
 - 筋生検 (診断に有用な所見)
 - 家族歴・血族婚
 - 発症年齢・初発症状
 - 身長・体重
 - 握力
 - CK値
 - 心機能
 - 呼吸機能
 - 歩行機能 (現在・過去)
- 患者の同意能力
現在および過去の治療参加
遺伝子診断の原本を添付
- * 可能な限り簡略化

DMRV 患者登録用紙

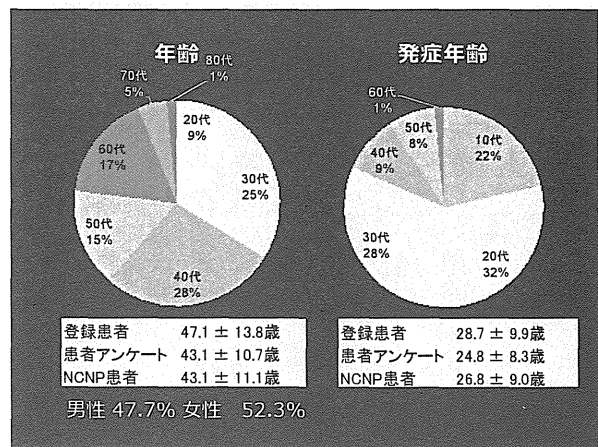
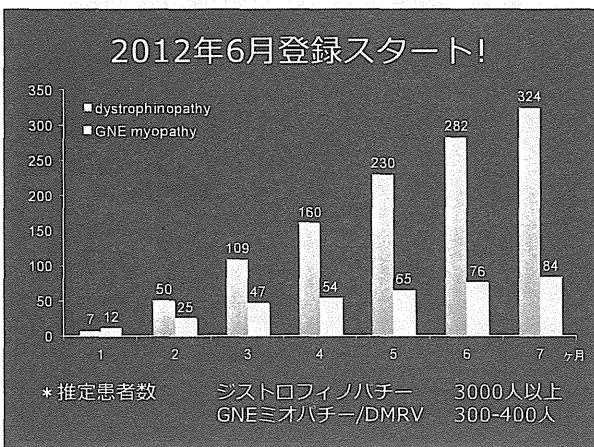
患者さんがこの用紙に記入する必要があるのは個人情報のところだけです。

年齢 () 性別 ()

筋生検 ()

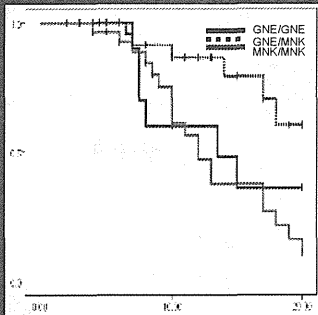
歩行機能 ()

呼吸機能 ()



生命表を用いた歩行予後の比較

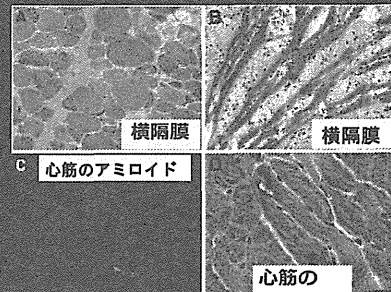
a) 発症から歩行喪失まで 推定歩行可能期間17.0 ± 2.1 years



Log Rank	GNE/G	GNE/M	MNK/MN	K
	NE	NK	K	
GNE/GNE		.083	.508	
GNE/MNK	.083		.001	
MNK/MNK	.508	.001		

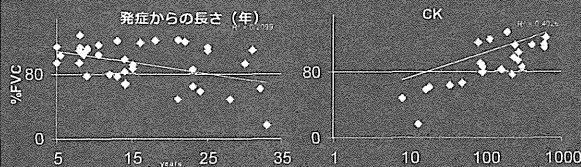
モデルマウスからの示唆

- 主な変化は四肢の骨格筋
- 一部のマウスに、呼吸筋罹患や心筋の線維化、軽微ではらつきあり (Malicdan et al. 2007)



後ろ向きカルテ調査

- 重症GNEミオパチー患者は肺活量低下あり
- 心機能はデータ不足



- 発症からの長さが長いほど、またCK値が低下するほど (=筋肉が萎縮するほど) 呼吸機能は低下する
- 呼吸器や呼吸リハビリが必要な患者さんは1割程度 (Mori-Yoshimura et al. 2012)

治験を見据えた登録

- 治験や臨床研究に役立つ登録項目の選定が必要
- GNEミオパチー/DMRVの場合、病状を知るための臨床評価指標は何か
- 歩行機能ほかには?

GNEミオパチー治験の現状

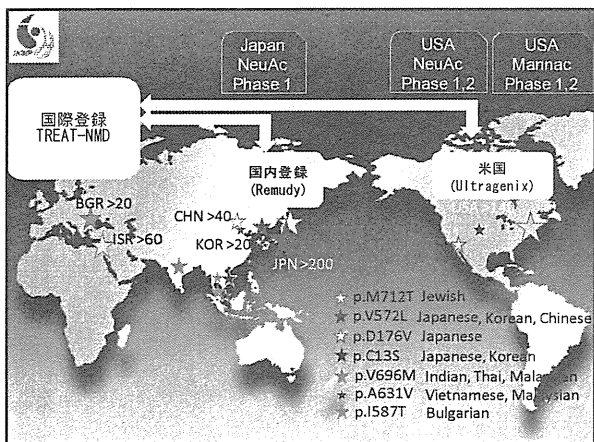
- 2001年 責任遺伝子がGNE遺伝子であることが判明
- 2007年 モデルマウス作出
- 2009年 N-アセチルノイラミン酸 (NeuAc)・N-アセチルマンノサミン (ManNAc)によるモデルマウスの表現型改善
- 2010年11月 NeuAc 第1相試験 (東北大学: 患者3名)
- 2011年8月 SA-ER (シアル酸徐放剤) 第一相 (米国)
- 2012年6月 SA-ER 第二相
- 2012年6月 ManNAc 第一相
- 2014年以降 国際共同治験の予定
 - その他候補 シヤハロン治療薬 抗酸化剤など

データ → 症状・治療 → 生活の質 (QOL)

デュシェンヌ型 身長・体重 歩行機能・車椅子
CK値 人工呼吸器
肺活量 ステロイド投与
心機能 (駆出率) 心不全治療
側弯手術



GNEミオパチー 身長・体重 歩行機能・車椅子
CK値 人工呼吸器?
肺活量?
心機能 (駆出率)?



Remudy (Registry of Muscular Dystrophy)

構築の背景

- 神経・筋疾患の治療研究の進歩
- Global Databaseの立ち上げ (TREAT-NMD 患者登録構築)
 - '07年 世界的に登録事業の必要性が議論される
 - '08年 4月 「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究班」登録事業準備開始
 - '09年 7月 デュシェンヌ・ベッカー型筋ジストロフィー登録開始
 - '11年 5月 「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」班に登録事業が受け継がれる
 - '12年 6月 GNEミオパチー登録開始

登録研究班構成

- 国立精神・神経医療研究センター内部(病院研究所 TMC)
 - 神経筋・疾患領域の専門医
 - 筋病学・筋病理学・筋遺伝学
 - 臨床遺伝学
 - 生物統計学
 - トランスレーショナルリサーチ
- 外部
 - 国立病院機構などの調整、外部専門家
 - 国内均てん化に向けた専門家
 - データベース構築(IT関連、医療情報学)
 - 新たな疾患登録に向けた外部専門家
 - 患者支援団体代表

Remudyの目的

- 治療・病態研究促進を通じて治療に貢献
- 治験や臨床研究の促進が目的
 - 繰り入れ基準は厳密：遺伝子・分子診断に基づく確定診断を必要とする
 - 登録内容は病状評価に役立つものに限る
- 患者さん・登録した医師への情報提供 (副次的なサービス)
- 患者さんの自己管理は目的に含まれない

ナショナルレジストリー 国を代表する登録システム

- 1 正確な遺伝情報と臨床情報が含まれる
- 2 臨床情報は常に更新されている
- 3 個人情報を取り扱うシステムが整っている
- 4 十分なインフォームドコンセントが行われる
- 5 すべての患者が公平に臨床試験の情報を得られる
- 6 すべての研究者・治験依頼者が公平に利用できる
- 7 情報の出力に関して明確な手続がある
- 8 検体の研究利用に関して厳格な規則がある
- 9 グローバルレジストリーと連結可能である
- 10 継続した運営が保証される

ミオパチー=稀少疾患の治療研究の難しさ

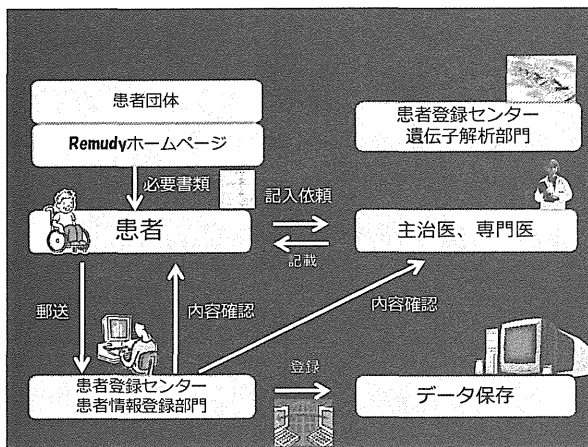
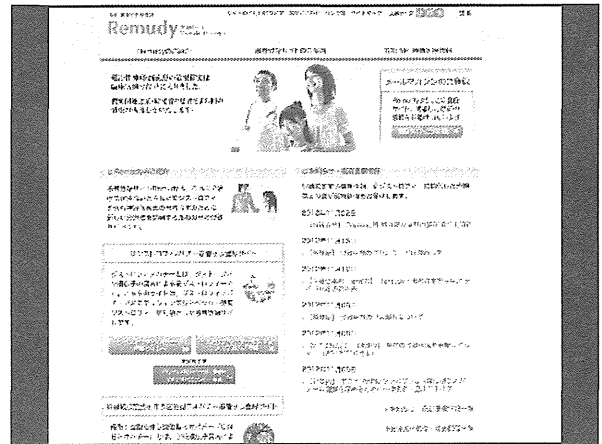
- 診断法及び既存治療すら十分普及していない
 - 患者さんが分散し、疫学研究や情報提供がしにくい
- 結果として
- 治療ができて主診医や患者さんに情報が届かない
 - 治験をしようと思っても患者さんが集まらない
 - 治療にニーズがあるか、企業や研究者に伝わらない

患者登録システム構築の利点

- 製薬企業・研究者への患者情報提供
 - ✓ 患者さんがどこにどれくらいいるのか
 - ✓ 症状はどのくらいの重さなのか
 - ✓ どういう治療をするべきか
- 患者への臨床試験・治療情報提供
 - ✓ 試験の募集
 - ✓ 治療情報の提供



新たな治療の早期開発
正確な病態の把握



DMD/BMD登録 2009/7-

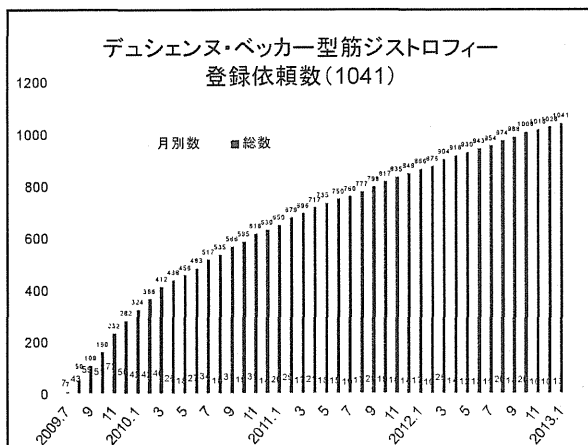
- シストロフィン遺伝子に変異のある筋ジストロフィー患者
- デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー

福山型筋ジストロフィー登録 2011/10-

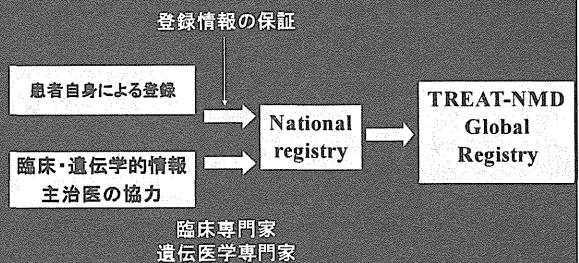
- 福山型筋ジストロフィーと診断された患者
- fukutin遺伝子にレトロトランスポソンの挿入変異のある患者

DMRV登録 2012/6-

- GNE遺伝子に変異のある緑取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) の患者

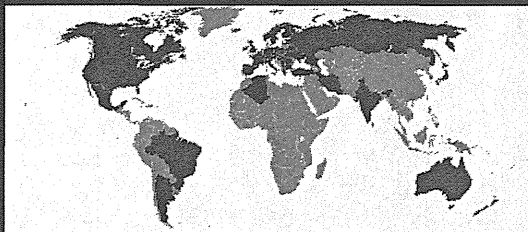


TREAT-NMD DMD/BMD 患者登録



DMD registries at the end of 2010

現在も、世界規模の
グローバルデータベースが拡充しています



世界で14,000人以上の患者さんが参加

実際に筋ジストロフィーの治験に参加しているDMD患者さんの数

第1相試験：GSK2402968 20名

第2相試験：GSK2402968 53名

第3相試験：GSK2402968 180名

ClinicalTrials.gov



情報発信

1. Remudy のホームページ：随時更新：5-10回/月
2. Remudy 通信（郵送）：3-4/年
3. Remudy ニュースレター：2-3回/月
4. 筋ジス協会、ワークショップ、市民講座、各種学会・研究会など：4-5回/年

→ 患者さんとの相互通行であること・患者さんにもメリットがあることが大切

情報提供依頼の状況

- 現時点で、開発企業からの依頼は
 - 臨床研究の実現可能性に関する情報提供依頼
- 研究者・開発企業研究者・開発企業側から患者リクルートの依頼はない
- 現在、Remudyでは公開情報に基づいてホームページなどでお知らせを行っている

謝辞

診療・研究にご協力いただいている患者さん方
症例をご紹介いただいた先生方
登録にご協力いただいている先生方に深謝
いたします。

病院

神経内科

- ・ 大矢 寧
- ・ 川添 僚也
- ・ 金井 雅祐
- ・ 西川 敦子
- ・ 三橋 佳奈
- ・ 村田 美穂

リハビリテーション科

- ・ 矢島 寛之
- ・ 岩田 恭幸
- ・ 脇田 瑞木
- ・ 立石 貴之
- ・ 寄本 恵輔
- ・ 佐々木 康治
- ・ 小川 順也
- ・ 坂元 千佳子
- ・ 前野 崇
- ・ 小林 庸子

神経研究所

疾病研究第一部

- ・ 野口 悟
- ・ May V. Malicdan
- ・ 林 由起子
- ・ 西野 一三

遺伝子疾患治療研究部

- ・ 武田 伸一

TMC

- ・ 米本 直裕
- ・ 木村 円

本日の内容

1. 希少疾病の患者登録の必要性
2. Remudyの登録制度
3. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNEミオパチー）患者登録事業

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍

西村由希子、「世界各国のオーファンドラッグ関連制度・医療制度：米国の動向」、『希少疾患／難病の診断・治療と製品開発』、第四章第二節、技術情報協会、295-302、2012

2. 雑誌

J. Forman, D. Taruscio, V. Llera, L. Barrera, T. Coté, C. Edfjäll, D. Gavhed, M. Haffner, Y. Nishimura, M. Posada, E. Tambuyzer, S. Groft and J. Henter, The need for worldwide policy and action plans for rare diseases, ACTA PAEDIATRICA, 101, 8, 805-807, 2012.

平成24年度患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究班(J P A研究班)

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	伊藤 建雄	一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、 財団法人北海道難病連（筋無力症部会）	代表理事、 評議員
研究分担者	森 幸子	一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、 全国膠原病友の会	副代表理事、 会長
	永森 志織	一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、 NPO法人難病支援ネット北海道	事務局、 理事
	森田 瑞樹	NPO法人PRIP Tokyo（知的財産研究推進機構）、 東京大学知の構造化センター、 独立行政法人医薬基盤研究所	プロジェクトメン バー、 研究員、 技術アドバイザー
	荻島 創一	NPO法人PRIP Tokyo（知的財産研究推進機構）、 東北大学東北メディカル・メガバンク機構	プロジェクト メンバー、 講師
	荒牧 英治	東京大学知の構造化センター、 科学技術振興機構	講師
	西村 邦裕	NPO法人PRIP Tokyo（知的財産研究推進機構）、 東京大学先端科学技術研究センター	プロジェクト メンバー、 客員研究員
	安念 潤司	NPO法人PRIP Tokyo（知的財産研究推進機構）、 中央大学法科大学院	理事長、 教授
	有馬 隆博	東北大学大学院医学系研究科	教授
	森崎 隆幸	独立行政法人国立循環器病研究センター	部長
	鈴木 登	聖マリアンナ医科大学	教授
	森 まどか	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院	医師
研究協力者	西村由希子	一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、 NPO法人PRIP Tokyo（知的財産研究推進機構）	事務局 理事
	佐藤 太勝	NPO法人難病支援ネット北海道（弁護士）	理事
	中井 秀紀	NPO法人難病支援ネット北海道（医師）	理事
	花岡 秀樹	NPO法人PRIP Tokyo（知的財産研究推進機構）、 ライフテクノロジーズジャパン	プロジェクトメン バー、テクニ カルサポート
	武藤 香織	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター	教授
	馬上 和久	一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、 社団法人全国腎臓病協議会	副代表理事、 副会長
	山崎 洋一	一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、 全国筋無力症友の会	副代表理事、 代表
	織田友理子	P A D M遠位型ミオパチー患者会	代表代行
	近藤 健一	シルバー・ラッセル症候群ネットワーク	代表代行
	猪井 佳子	NPO法人日本マルファン協会	代表理事
	永松 勝利	再発性多発軟骨炎患者支援の会	代表
	大黒 宏司	全国膠原病友の会	副会長
	事務局		一般社団法人日本難病・疾病団体協議会（J P A） 〒162-0822 東京都新宿区下宮比町2-28 飯田橋ハイタウン610号 TEL 03-6280-7734 FAX 03-6280-7735 e-mail jpa-kenkyu@nanbyo.jp

第4章：世界各国のオーファンドラッグ関連制度・医療制度

第2節 米国の動向

西村由希子
東京大学, NPO法人知的財産研究推進機構

(株)技術情報協会
『希少疾患/難病 の診断・治療と製品開発』 抜刷

第2節 米国の動向

1. 米国における希少疾患の定義，ならびに法制定までの背景

米国における Rare Disease (希少疾患) とは、1983 年に制定された The U.S. Orphan Drug Act (オーファンドラッグ法)^{※1} により、「国内患者数が 20 万人未満である疾患 (症状)」と定義されている。現在は 7,000 の疾患数および 3,000 万人の患者数があると推定されている。また、オーファンドラッグは、「国内患者数が 20 万人未満である疾患 (症状)」あるいは「患者数が 20 万人以上であり、かつ、その疾患 (症状) の治療薬の米国内での販売によって利益を見込めるといふ合理的な期待の持てない疾患 (症状)」に対する安全かつ効果的な治療、予防、診断に関する医薬品もしくは生物学的製剤 (ワクチン等) に対して、FDA (Food Drug Administration) から指定されたそれらのことを指す^{※2}。指定された医薬品もしくは生物学的製剤^{※3} は、後に述べる通りいくつかのインセンティブが設定されている。

オーファンドラッグ開発については、世界各地の状況と同様に、米国でも企業の開発インセンティブが少なかったことから、法制定以前の 1983 年までに開発されたオーファンドラッグは 38 品目にすぎなかった^{※4}。同法の制定には、一人の女性、そして多くの患者が深く関与している。本来、本書のような実務書では触れる必要がないとも推察されるが、あえて同法制定までの足取りを紹介しよう。

1980 年初頭、希少疾患であるトゥレット症候群の息子をもっていた Abbey Meyers は、医師から製薬企業が同疾患関連医薬品の臨床試験を中止したことを言い渡された。同疾患は、企業が利益を得るにはあまりにも足りない少数の患者が対象であった。開発継続が困難であることを伝えられた Meyers は、製薬企業側と交渉を続けつつ、同様の経験をしている人々と連絡をとりあった^{※5}。その後、彼女たち並びに支援者らは、当時の商業委員会健康・環境小委員会議長であった Henry Waxman 下院議員を説得し、オーファンドラッグならびに希少疾患に関する公聴会を開催するに至った^{※6}。公聴会参加者はわずかであったが、議事録が医療系テレビドラマ “Quincy” の出演俳優であった Jack Klugman の目に留まった。1981 年 3 月、彼の働きかけにより、Quincy にてトゥレット症候群ならびにオーファンドラッグに関するエピソードが紹介され、一般国民の関心を集めることに成功した。1981 年 12 月、Waxman 議員はオーファンドラッグ法案を議会に提出し、1983 年 1 月 4 日、Meyers らの活動は同法案成立という形で結実した。同法の制定により、米国政府は希少疾患の治療や予防、診断に関する製品開発支援を公共政策として実施できるようになった。つまり、同法は患者の働きかけによって成立した法律である。

なお、Meyers は、活動の過程で知り合ったハンチントン病や強皮症らの患者らに刺激され、1982 年に他の疾患の患者会とともに全国規模の患者協議会である National Organization for Rare Disorders (NORD) を設立した。NORD の詳細については後述する。

2. オーファンドラッグ開発制度の概要

次に、米国におけるオーファンドラッグ開発の全容および関連政府組織の担当範囲を図 1 に示した。

アメリカ合衆国保健社会福祉省は、日本の厚生労働省にあたるアメリカ合衆国連邦政府の機関である。NIH (National Institute of Health)、FDA と他 10 の組織が同省に属している。

※ 1 Orphan Drug Act (抜粋) (Public Law 97-414, as amended) <http://history.nih.gov/research/downloads/PL97-414.pdf>

※ 2 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>

※ 3 希少疾患用医薬品ならびに生物学的製剤をまとめて Orphan Products というが、本稿では類語による混乱を防ぐため基本的にオーファンドラッグという言葉のみを用いる。

※ 4 <http://history.nih.gov/research/downloads/PL107-280.pdf>

※ 5 なお、当初開発中止を明言した企業も、Meyers らの粘り強い交渉もあって、後日医薬品開発の継続を決定した。

※ 6 元 FDA Orphan Product Development のディレクターであった Tim Cote 氏によると、この時 Waxman 議員は、“They are like orphans in that they require special care. (彼らは特別な治療を必要としている (しかしそれが叶わない) という点から、まるで孤児のようである)”と発言している。

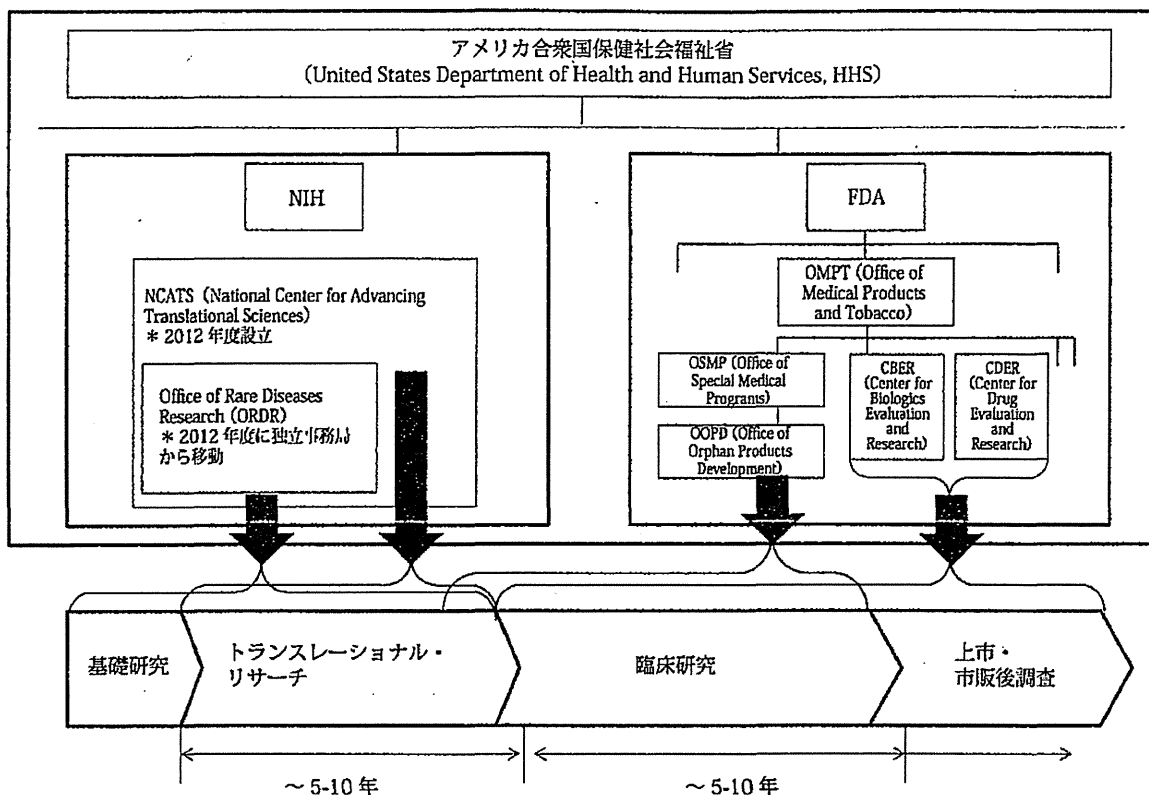


図1 オーフアンドラッグ開発の全容および関連政府組織の担当範囲

オーファンドラッグ開発は、他の新薬開発と同様、基礎研究、基礎研究で得られた発見を診断や治療に結びつけるトランスレーショナル・リサーチ（橋渡し研究）、新しい薬が政府の承認を得て一般の診療で使えるように、客観的なデータを集めることを目的とした臨床研究（Phase I, II, III）、市場で販売開始（上市）および後に行う市販後調査（Phase IV）といった、いくつかの段階に分かれる。NIHは基礎研究およびトランスレーショナル・リサーチの領域で大きな役割を果たす。一方、FDAは臨床試験に入る直前から上市以降までの幅広い領域にて大きな役割を担っている。一般的に、政府の科学予算はNIHを通じてアカデミック機関等に配分されており、希少疾患に関する基礎・応用研究支援も同様のスキームにて実施されている。また、希少疾患に限らずすべての医薬品等の申請は、FDAが一元的に審査を行い、販売認可している。NIHとFDAは後に述べる共同支援事業も実施しており、両機関の連携は非常に密である。

米国では、新薬販売を予定している企業（スポンサー）が臨床研究を実施する際、すべての開始に際してFDAにIND（Investigational New Drug）を提出し、CDER（Center for Drug Evaluation and Research）もしくはCBER（Center for Biologics Evaluation and Research）による審査を受け、試験実施の承諾を得る必要がある。INDは申請受理後30日以内に科学的レビューに基づいた審査を行い、臨床試験開始の可否につき決定を下す。また、臨床試験後期には、スポンサーが米国内で新薬市場販売認可を得るために新薬承認申請（New Drug Applications, NDA）もしくはバイオロジクス許可申請書（Biologics License Application, BLA）を提出する必要がある^{※7}。オーファンドラッグならびに希少な病気の治療・診断使用のための医療機器（人道使用医療機器, Humanitarian Use Device, HUD）^{※8}の認可業務も、同様にCDERならびにCBERが担当している。

基礎研究から新規医薬品上市までの年月は日本のそれと大きな差異はない。しかし、米国ではいわゆる「デス・バレー」が存在するとされるトランスレーショナル・リサーチ支援の充実化、ならびに審査期間の短縮による承認の迅速

※7 承認プロセスの詳細は、FDAの以下のサイトに記載されている。

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm090361.htm>

※8 HUDとは、アメリカで年間4000人以下の人が患う病気の治療・診断に使用することにより患者に利益をもたらすことを意図する医療機器を指す。2012年までに250件の申請を受け、165件がHUD指定を受けている。

化を図ることで、新規医薬品創出に積極的に取り組んでいる。また、審査官は博士号取得者や医師が多く、FDA を経て大学や製薬企業に転進するキャリアパスも幅広く存在する点は日本の状況と大きく異なる。

米国における Rare Disease が最初に定義された法律はオーファンドラッグ法である^{*9}が、日本の「難病」は、1950年代から存在していた社会通念的な用語であり、薬事法上の定義とは同一ではない。現在「難病」には希少疾患に加えて難治性疾患が含まれており、薬事法第77条2項で制定されているオーファンドラッグ対象疾患の定義されている「患者数50,000人以下」という要件を満たさない疾患も、その中には含まれている。つまり、米国では希少疾患の研究の最終目標はオーファンドラッグ開発であり、制度設計も連携を前提としている。一方、日本の「難病」はオーファンドラッグとは独立した概念として存在しており、オーファンドラッグ制度との連携は必ずしもされていない。

3. 米国におけるオーファンドラッグ開発助成制度およびFDAの取組

FDAは、執行が1997年に制定されたFDA近代化法(Food and Drug Administration Modernization Act, PDAMA^{*10})以降は医薬品等の開発承認支援も積極的に実施している。また、1992年のPDUFA制定以降、審査官の増員による新薬承認の迅速化にも成功している^{*11}。

オーファンドラッグ開発促進を目的として、FDAでは現在以下の各種助成を実施している^{*12}。

- 1) 処方箋薬ユーザーフィー法(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)の適用免除:PDUFAは1992年に制定された新薬承認促進のための法律であり、製薬企業がINDをFDAに提出する際に手数料を払うことを義務付けている。これらの拠出金を財源に、FDAの審査官を増員し、新薬承認のスピードアップを図ることを目的としている。2012年度の免除金額総額は1,841千ドルである。
- 2) 承認申請に必要な臨床研究経費の50%の税額控除(原則として国内における臨床研究が対象である)
- 3) 臨床研究設計に対するコンサルテーション
- 4) オーファンドラッグ承認後7年間の販売独占期間付与:ただし、オーファンドラッグに指定された製品と同じ希少疾患について、化学構造が異なるか臨床的に優れている別の製品が存在する場合、この2番目の製品についてもオーファンドラッグ指定を受けてもよいことになっている。
- 5) 助成金交付^{*13}:本助成制度により、3~4年間で200千から400千ドルの助成金を受け取ることができる。1983年に開始されて以降、2012年までに約1,800件の応募があり、うち500件が助成金を獲得している。助成総額は261百万ドルであり、2012年度の予算は14百万ドルである^{*14}。年間10から15件の新規計画を採択しており、現在は70件の研究がおこなわれている。2012年までに採択された研究のうち、約半数が企業とアカデミック機関との連携による成果であり、うち45件がオーファンドラッグ販売認可を獲得している。

助成内容は日本における希少疾病用医薬品指定制度とあまり差異がない。しかし、日本で本制度を利用している企業の多くが大企業であるのに対し、米国では小規模で開発経験の少ないベンチャー企業がオーファンドラッグ開発をおこなっていることが多いため、本制度は非常に価値があるといえる。つまり、米国オーファンドラッグ助成制度は、助成を受ける対象者を意識した制度設計をおこなっている。

オーファンドラッグ認可業務の中でもっとも大切なこととして、FDAは常に「柔軟性(Flexibility)」を挙げている。患者数が少ないオーファンドラッグは、審査プロセスは一般医薬品のそれと同じであるが、臨床研究設計やデータの取

*9 その後2002年に制定されたRare Disease Act(Public Law107-280)にて改めて定義が記載されている。

*10 FDA近代化法全文 <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendments/totheFDCA/FDAMA/FullTextofFDAMALaw/default.htm>

*11 医薬品審査のために必要な費用の大半を製薬企業から調達している現状に対して、「FDAがその審査業務を客観的に進める費用をだれが出すか」が問題視されるようになった。その結果、2007年にFDA改革法が制定され、特に市販後安全性評価の改善に向けた提言がなされた。(http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyaku/hin/koukokukisei/dl/index_h_004.pdf)

*12 オーファンドラッグを含む、FDAの承認審査プロセス全般については、本審判章を参考のこと。

*13 <http://www.fda.gov/orphan>

*14 <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/BudgetReports/UCM298358.pdf>

扱いについては考慮すべき点が多い。FDAは、オーファンドラッグ開発について「確立された手法は存在しない」とし、各品目について交渉の余地があることを指摘している^{*15}。このような姿勢は、開発企業だけでなく患者関係者にも高く評価されており、両者の信頼関係の構築につながっている。

また、オーファンドラッグ指定業務および開発助成プログラム運営は、Office of Orphan Product Development (OOPD) が担当している。OOPDは、助成プログラムとして、上述のオーファンドラッグ開発助成プログラムと小児医療用機器コンソーシアム助成プログラムを実施している。後者は現在5つの非営利型コンソーシアムに助成しており、2012年現在の予算は3百万ドルである^{*16}。

OOPDは各種アウトリーチ活動も実施している。これらの活動は、FDAがオーファンドラッグ開発促進に必要なサポートとは、という検討課題から生まれたものであり、例えばオーファンドラッグ開発の有益性について投資家等に向けたワークショップ開催等は非常にユニークであろう。政府機関がオーファンドラッグ開発に関するすべての予算や助成制度を用意するのではなく、市場が当該分野に投資しやすいシステムをつくることで、市場も巻き込んだオーファンドラッグ開発促進を進めていこうという点で、これらの活動は非常に大きな特徴を有する。

また、海外機関との連携による手続きの簡素化にも取り組んでいる。2007年、FDAと欧州医薬品審査庁(EMA)は、米国および欧州連合(EU)におけるオーファンドラッグ指定申請のための共通の申請書類を導入したことを発表した。この措置により、書類作成業務の簡素化が進行し、企業にとっては利便性が一層増したといえる。また、2012年には、オーファンドラッグ承認および助成プログラムに関するワークショップがFDAとEMAの共催として初開催された。希少疾患分野特有の、患者数確保の必要性や情報共有の重要性を考えると、このような国際連携は今後ますます増加するであろう。

知識の社会サイクルをつくるときに必要な政府の役割とは、すべての人々に、共同で、消費・利用される公共的な財産、つまり公共財の供給であり、市場で調達されない知識を提供すること、市場が活性化するルールを作ること、もしくは何らかの形で投資・助成するということである。FDAは、少なくともオーファンドラッグ開発について、この知識のサイクルを循環させるために、市場活性という意識をもって制度設計をおこなっている。

4. NIHにおけるオーファンドラッグ開発に対する取組

NIH^{*17}は、1887年に設立された合衆国で最も古い医学研究の拠点機関である。2012年現在、所長直轄オフィス(OD; Office of Director)以下、21の研究所と6つのセンターを有している。NIHにおける希少疾患研究数は約9,400件であり、研究費総額は3,527十億ドルである。また、オーファンドラッグ開発研究件数は約1,650件であり、研究費総額は749百万ドルである^{*18}。

NIHにおける希少疾患所管部局はOffice of Rare Diseases Research (ORDR)である。1989年、National Commission on Orphan (Rare) Diseases (全米希少疾病委員会)は希少疾患を取り巻く患者とその家族、および医学系研究者らの状況を把握し、公的機関と民間とをつなぐためのシステム構築を提案し、ORDRの前身が誕生した。その後、ODの一つとして1993年に正式に設立され、2002年に制定されたRare Disease Act of 2002 (PUBLIC LAW 107-280)^{*19}によって、責務が法制化された。ORDRは研究実施機関ではなく、NIH内外への研究支援や助成に関する希少疾患に特化した事務局として機能している。具体的には、研究費助成、研究者支援、ネットワーク形成、政策提言、遺伝子検査開発支援、国内外連携推進、患者会連携、希少疾患関連情報集約・発信等である^{*20}。

*15 FDA職員が引用する文章を二つ紹介する。“There are ‘many kinds of drugs that are subject to the statutory standards and the wide range of uses for those drugs demand flexibility in applying the standards.’, ‘FDA is required to exercise its scientific judgment to determine the kind and quality of data and information and applicant is required to provide for a particular drug to meet the statutory standards.’ (314.105)

*16 本稿で紹介した以外の助成プログラムとして、Solicited Grant Applications, Unsolicited grant applications, SBIR, STTRなどが存在し、多くはNIHと連携して実施されている。

*17 <http://www.nih.gov/>

*18 http://report.nih.gov/categorical_spending.aspx

*19 <http://history.nih.gov/research/downloads/PL107-280.pdf>

*20 <http://rarediseases.info.nih.gov/Default.aspx>

近年、NIHにおける最重要分野として位置づけられているのが、「トランスレーショナル科学 (Translational Science) の促進と治療学の発展」であり、2012年度には National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)^{※21}が正式に設立された。このセンターの設置により、NIH内各研究所にあったいくつかの研究を統合し、病気の診断から治療法の発見、開発までを円滑に実施し、研究成果の実用化をよりスピードアップすることが期待されている。NCATS設立以降、ORDRはNCATS内のOD機関として機能している。

NCATSでは、トランスレーショナル・リサーチに関する様々なプロジェクトを実施している。主なものとしては、新薬候補物質の毒性試験や臨床試験計画デザインといった新薬開発に必要な業務を代行するというプログラム (NIH Rapid Access to Interventional Development (RAID))、化学ライブラリー検索 (The Molecular Libraries Program)、試験的な治療、予防薬や診断を評価・分析するためのFDAとの協力事業 (NIH-FDA Partnership)、治療法開発促進に向けたネットワーク構築 (Cures Acceleration Network (CAN))、生物医学分野のコンソーシアム支援プログラム (Clinical and Translational Science Award) などがあるが、最もオーファンドラッグ開発に向けて重要なのは Therapeutics for Rare and Neglected Diseases (TRND) である。

TRNDは希少疾患や顧みられない疾患の新薬候補化合物開発を促進するための橋渡し研究プログラムであり、特に前臨床段階における候補化合物を臨床試験に導入するために必要な研究を実施する。最終的に、IND申請要件を満たす新薬候補化合物を開発し、臨床研究段階にて製薬企業等にライセンスすることを目指している。NIHが新薬開発プロセスの一部を担当することで、企業側にとっては新薬認可までのプロセスが迅速化するというメリットがある。2012年度予算は24百万ドルである。TRNDで実施するプロジェクトは、NIH以外の組織に属する研究者からの応募も可能であり、企業側からみて魅力的かどうか、臨床開発に適しているか、等が審査の基準となっている。

本プログラムはORDRが統括しており、National Human Genome Research Institute (NHGRI)も運営に協力している。また、前述のNIH RAIDと補完関係にある。これは、NIHがORDRを通じて希少疾患分野の研究を幅広く助成・支援する形態から、ORDRもしくはNCATSを主体として他の部局と連携をすることで、トランスレーショナル・リサーチに該当する範囲に特化して助成する形態へと変化していることを意味する。このような市場を意識した「橋渡し」研究は、アカデミック機関においてますます促進されることが予想され、今後は企業もいかにして有益に活用するか検討が必要とされるであろう。一方で、NIHの近年の動きについては「NIHは基礎研究に焦点をあてるべきであり、医薬品開発促進施策はFDAのみで対応するべきだ」という意見も存在する^{※22}。アカデミック機関における橋渡し研究の在り方についての議論は、今後も着目すべき点であると同時に、日本のそれとの比較検討も必要である。

5. オーファンドラッグ開発の現状

図2にオーファンドラッグ指定および認可されたオーファンドラッグ数の時系列変化を、図3にオーファンドラッグ指定および認可をうけた医薬品を使用する患者数の人数別分類を、図4にオーファンドラッグ指定を受けた疾患/症状の分野別分類を示した。2011年度までに、合計3,660の医薬品がオーファンドラッグ指定の申請を行い、そのうち2,550品目が指定を受け、395品目が販売認可を受けた。認可されたものの約半数は、指定許可後4年までに認可されている^{※23}。図から、オーファンドラッグ指定数は特に2000年代に入ってから指定数は増加していることがわかる。2001年から2010年のオーファンドラッグ承認数の年間成長率は10%に達し、全体の医薬品承認の年間成長率が低下していた事と対照的である。また、オーファンドラッグの売り上げは製薬企業売上全体の22%を占めており、2001年から2010年の売上に関する年間成長率は25.8%で、非オーファンドラッグの20.1%を上回っている^{※24}。さらには、2011年にFDAが承認した36品目の新規成分新薬 (New Molecular Entities, NMEs)のうち39%にあたる14品目がオーファンドラッグであった。これらの結果から、米国におけるオーファンドラッグ開発の機運は急速に高まっており、また収益面からも無視できない市場となってきていることがわかる。

※21 <http://www.ncats.nih.gov/>

※22 H. Miller, Nature 472, 169, 2011

※23 M. Miles Braun et al., Nature Reviews Drug Discovery, 9, 519-522, 2010

※24 K.N. Meekings, et al., Drug Discovery Today, 17, 13 (14), 660-664, 2010