

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))  
分担研究報告書

難病に関する国際連携方策の検討

研究分担者 松山晃文(国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬資源部 部長)  
大倉華雪(国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
難治性疾患治療開発・支援室 研究調整専門員)  
研究協力者 米田悦啓(国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長)

(研究要旨) 2015年、日本の機関としては初めて日本医療研究開発機構が IRDiRC に加盟し、それに続いて国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所も加盟を果たした。IRDiRC は、2020年までに希少難病に対する新規治療法(薬剤)を200以上創出することを目的としている。希少疾患創薬にむけ、国際的に臨床試験環境や遺伝型情報などの情報共有ルールの取り決めに関する課題への関心が高い。希少疾患は患者数が少なく、グローバルな情報共有や国際共同臨床研究が必要になることも多いため、本研究ではわが国と IRDiRC の関係のあり方と、難病DBの価値に付いて論考した。

A. 研究目的

国際難病研究コンソーシアムである IRDiRC の射程についてその現状を把握するとともに、米国が 2106 年 12 月に成立させた 21st century cure act について情報収集を行い、その synergy について論考する。それら外的環境のなかで、わが国の難病政策の成果である難病データベースの価値を再発見し、わが国の難病研究の国際連携方策について議論することを目的とする。

B. 研究方法

国際難病研究コンソーシアムである IRDiRC の Consortium assembly および Therapeutic Scientific Committee に参加し、その体制強化の流れと 2020 年度への目標について情報収集を行う。

米国 21st century cures act については法律本文を入手し、わが国の直近の薬事法改正との類似性について検討する。

IRDiRC の目指す方向と、米国 21st century cures act のそれとの synergy 効果について議論を行う。

それら議論を踏まえ、わが国の難病研究の国際連携方策について考察する。

(倫理面への配慮)

公知情報の収集解析であり、特に倫理的問題はない。

C. 研究結果

1. IRDiRC との連携

国際希少疾患研究コンソーシアム  
International Rare Diseases Research

Consortium (IRDiRC)は、2020年までに200の医薬品及び6,000の希少疾患の診断方法を提供することを目標として2011年に設立された。国際協力による希少疾患分野での研究開発を加速しており、メンバー資格は5年間で10億円以上を希少疾患研究費に充てているfunding organizationと患者支援団体に限定されており、加盟メンバーはAustralia, Canada, China, EU, Finland, France, Germany, Georgia, Ireland, Italy, Japan, Korea, Netherland, Spain, UK, USAなど世界18か国に上る。

IRDiRCには、最高意思決定機関である執行委員会(Executive Committee)、その下に「診断(Diagnostics)」「学際研究(Interdisciplinary)」「治療法(Therapies)」の3つのテーマごとの科学委員会(Scientific Committee)、更に複数のタスクフォース(Task Force)が設置されていた。IRDiRCへの参加団体の増加に伴い、Executive CommitteeはConsortium Assembly(すべての参画団体からメンバーを選定)へと変更され、ついで2017年2月にはConsortium Assemblyの上にOperating Committeeがおかれることとなった。2017年3月現在、理事会に相当するものがOperating Committee、評議員会に相当するものがConsortium Assemblyと捉えると理解しやすい。本部はフランスパリにおかれており、現在のChairは米国NIH-NCATSのDirectorのChristopher P. Austinである。

IRDiRC定例報告によると、2016年9月時点で197の希少疾病医薬品が開発され、5,000を越える遺伝子について疾患との関係が明らかとなっている。

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養

研究所もわが国のこの領域への貢献と発言力の向上のためIRDiRCに参加しており、国立研究開発法人日本医療研究開発機構に次いで2015年9月に加盟が承認され、Executive Committee Member(現在はConsortium Assembly member)として米田悦啓理事長が就任した。創薬資源部部長の松山晃文はTherapeutic Scientific Committee memberである。2016年9月イタリア・カターニャで開催されたExecutive CommitteeおよびTherapeutic Scientific Committee、2017年2月の同委員会に参加した。

2016年9月現在で希少疾病医薬品として承認された197医薬品については、うち67が遺伝子医薬品であり、細胞治療は3品目ですべてex vivo gene therapyであった。197品目のカウント手法は、米国FDAあるいはEMA(欧州医薬品庁)によりmarketing approvalが与えられた、希少難病を適応とする医薬品をカウントするものであり、わが国の承認品目はカウントされていない。IRDiRC TSCの依頼にてわが国の承認品目のうち希少難病を適応としており、かつ欧米で承認を受けていないもの(わが国独自のもの)を検索したが、わが国のみで承認を受けている希少疾病医薬品は見出せなかった。

IRDiRCでは、わが国薬事法改正における、特に条件付承認についての説明を依頼された。IRDiRCの興味としては、遺伝子治療で条件付承認制度が運用されるかという点にあった。改正薬事法(医機法)では、従前から条件付承認制度はあったが、有償治験と同様に実質的に運用されてこなかっただけであることを説明(有償治験は米国ではベンチャー企業による治験で活用されてお

り、わが国の状況とは異なるが)し、新たなカテゴリーである再生医療等製品に遺伝子治療薬が含まれることを説明した。これはIRDiRC内では驚きをもって受け止められ、GMP管理の考え方や品質管理手法が大きく異なるものをどのように切り分けているのかという疑問も提示された(遺伝子治療開発企業からの参加者から)。条件付き承認制度は、品質が均一でない再生医療製品等にあっては有効性が示しえず、その推定が得られるのみであることから与えられるものであり、遺伝子治療薬のような均質性が確保された薬剤にあっては、条件付承認の適用となるか、現状では不明である旨伝えている。

## 2. 米国The 21st century cures act

わが国の薬事法改正(医機法)は、世界にインパクトを与えた。2015年12月のNature誌に、日本の特に再生医療にかかる特に条件付承認について、愚策であるとの強い否定のコメントが編集部により掲載された。しかしながら、米国議会は、日本の政策を参考としたと思われる法、21<sup>st</sup> century cures actを通過させ、オバマ前大統領による最後の署名立法となった。

The 21st Century Cures Act は以下の3部で構成される。

DIVISION A - 21ST CENTURY CURES

DIVISION B - HELPING FAMILIES IN MENTAL HEALTH CRISIS

DIVISION C - INCREASING CHOICE, ACCESS, AND QUALITY IN HEALTH CARE FOR AMERICANS

このうち、B、C がそれぞれメンタルヘルス、メディケア等に関するもので、再生医療を含む、希少疾病に関連するのはAのみであ

る。

DIVISION A は、

TITLE I.INNOVATION PROJECTS AND STATE RESPONSES TO OPIOID ABUSE

TITLE II.DISCOVERY

TITLE III.DEVELOPMENT

TITLE IV.DELIVERY

TITLE V.SAVINGS

TITLE VI.STRENGTHENING

LEADERSHIP AND ACCOUNTABILITY から成っている。

Section 1001 は予算措置として、個別化医療イニシャティブ、先進革新的神経テクノロジーイニシャティブを通じた脳研究、がん研究、および adult stem cells を用いた再生医療のために、NIH に10年間で48億ドル以上の予算を付けることを義務付けている。

再生医療での迅速承認を具体例としてあげると、

Section 3033 (Regenerative Advanced Therapy のための迅速承認)

- (1) 薬物が再生医療である場合、
- (2) 重篤または生命を脅かす疾患または状態を治療、修正、逆転または治癒することが意図されている場合、
- (3) 予備的な臨床エビデンスにより、このような疾患または状態に対するアンメット・メディカルニーズに対処する能力を有することが示されている場合

スポンサーはこの薬を Regenerative Advanced Therapy(再生先進療)に指定するようリクエストできる。リクエストを受けた長官は60日以内に基準を満たすかどうか決定しなければならない。適合しない

と判断する場合は、その根拠を書面で説明しなければならない。

スポンサーは迅速承認をサポートするため、長期の臨床有益性を予測可能なサロゲートや中間エンドポイントについて議論するための早期の対話を含む、開発およびレビューを迅速化するためのアクションを起こすことができる。また、迅速承認を受けた場合、承認後に長官からの要求に応じて必要な臨床データを追加することとなっている。

Section 3035 (再生先進療法についての報告)

再生先進療法の承認のための申請について、申請、承認又はライセンス、取り下げあるいは拒否の、数と種類について、および、申請あるいは療法のうちのどれくらいが迅速承認あるいは優先的レビューを受けたかについて、FDA 長官が議会に以下のレポートを提出することとしている。

Section 3036. (再生医療と先進療法のための規準)

制定後 2 年以内に FDA 長官は、再生医療の治療や再生先進療法の開発、評価および審査を規制の予測性を通じて支援するために、公開プロセスを通じて規準やコンセンサスの定義の開発をコーディネートし優先する努力を促進すること。これらの規準の開発後 1 年以内に、パブリック・プロセスを通じて関連する規制やガイダンスをレビューしアップデートすることとした。

The 21st Century Cures Act の中で、特に Section 3033 (Regenerative Advanced Therapy のための迅速承認) がこの法律のキモの部分である。日本の制度を取り入れたようにも見えるが、再生医療ばかりでな

くその他個別化医療も含めて、米国が先端医療分野に一段と力を入れようとしていることは明らかであり、希少難病創薬に NIH がシフトしていることから、今後 watching の必要がある。

#### D. 考察

IRDiRC と米国 21st century cure act の synergy 効果を考察したい。

米国が世界のバイオ産業を牽引していることは論を待たない。現在のこの隆盛は、1980 年代のレーガノミックスに遡ることができる。1980 年代、日本が経済的にも隆盛を究めたころ、米国は双子の赤字で悩まされていた。対外貿易赤字と国庫赤字である。レーガノミックスの flag は、プラザ合意とされている。米国が純債務国に転落した直後、円高ドル安を容認した合意で、これが米国輸出産業を活性化させるための施策であったことは間違いない。しかしながら、輸出産品がないとドル安誘導も意味を成さない。レーガノミックスでは、軍事力と科学技術力がその国力であるというコンセプトを下敷きとしており、科学技術に進展が輸出の活性化を期待させた。レーガノミックスが行われていたころ、知財にかかる大きな法律が成立した。バイ・ドール法である。それまで、NIH が funding した研究成果の知財はすべて NIH が保有することとなっていた。バイ・ドール法は、それら研究成果・知財を機関帰属とできる、という法律である。1984 年にこのバイ・ドール法が成立したことにより、研究機関の研究開発が活性化され、機関帰属の知財による起業が盛んとなった。これが今日の米国バイオ産業隆盛に基盤となっている。

米国にとって、日本の薬事法改正（医機法）の改正、特に条件付き承認制度は大きなインパクトであったとされる。ARM 理事長インタビュー記事によれば産業界のロビー活動もあって、The 21<sup>st</sup> century cures act が上程され、成立した。

The 21<sup>st</sup> century cures act では、先端的治療薬の研究開発への促進を国に促している。創薬標的が枯渇しつつある 2020 年代に向け、未開拓分野は希少難病である。希少難病創薬から、適応症を common disease に拡大、あるいは希少難病の病態理解から common disease 創薬を目指す Rare to common 戦略の幕開けである。The 21<sup>st</sup> century cures act の成立以前、IRDiRC に参画していた NIH の branch は NCATS (National Center for Advancing Translational Sciences)のみであったが、2017 年 2 月、ほぼ全ての NIH center が IRDiRC への加盟を果たした。IRDiRC は、NIH centers の加盟により、Consortium assembly が 67member をこえることとなり、それを管轄するため Operating Committee を立ち上げた。Operating Committee の member position は 10 であり、わが国からはAMEDがアサインされると思われる。

IRDiRC が中心となり、希少疾病創薬の研究開発の方向性、データ基盤の基準策定（Match maker exchange）などを進めている。Standard をいかにおさえるかが産業化にとっての一丁目一番地であることを考えると、The 21<sup>st</sup> century cures act の成立後、NIH centers がこぞって IRDiRC に参画したとは、非常に興味深い。

## E. 結論

わが国の難病対策は 1972 年の「難病対策要綱」を黎明とし、難病の調査研究、当初は研究謝金だった医療費負担の軽減、福祉の充実や難病患者の生活の質の向上を目指した総合的施策として、世界に先駆けて推進されてきた。わが国難病施策の世界に対する優位性は、難病患者の捕捉性にある。諸外国にはない医療費扶助制度により、指定難病の患者数のみならず、その位置情報が得られる。年度ごとに臨床調査個人票を提出することから、そこに記載されている項目については、患者の継年性、すなわち自然歴の把握が可能であるという大きな advantage がある。

希少疾患は患者数が少なく、グローバルな情報共有や国際共同臨床研究が必要になることが多いため、希少疾患をめぐる世界的な課題や動向を把握し、希少疾病創薬に寄与したい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 学会発表等

Okura H, Soeda M, Morita M, Naba K, Ichinose A, Matsuyama A. In situ differentiated adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells could be remedy for rare diseases with liver dysfunction. IRDiRC 2017.