

特集：今後の難病対策のあり方について

<総説>

難病・希少疾患対策の国際的な動向

児玉知子 [1], 富田奈穂子 [2]

[1] 国立保健医療科学院国際協力研究部

[2] 慶応義塾大学大学院健康マネジメント研究科

Global movement for diagnosis and treatment of rare / intractable diseases

Tomoko KODAMA[1], Naoko TOMITA[2]

[1] Department of International Health and Collaboration, National Institute of Public Health

[2] Keio University, Graduate School of health Management

抄録

近年、希少性ゆえに治療や医薬品開発が進まない難病疾患領域において、国際的なネットワークを構築することで病態把握や医薬品開発を促進しようとする動きが高まっている。欧州では1999年以降、EU加盟国各国政府共同の希少疾患対策が進められており、特にオーファネット Orphanet を中心とした疾患・研究情報の一元化が注目される。米国では欧州や開発国を含めた世界市場をターゲットとした研究戦略が展開されており、今後は我が国の研究開発においても世界的な動きを視野に入れた中長期的プランが必要と考えられる。また、患者が組織化されにくい希少疾患においては、多くの希少疾患患者を統括した巨大組織が形成され、患者権利の保護や治験に係る有害事象情報公開等のあり方について、行政、医療提供者、研究者らのパートナーとして重要な役割を担いつつある。この気運により、これまで不可能とされてきた難病の本格的治療に光明がさすことが期待される。

キーワード：希少疾患、難病治療開発、国際ネットワーク、国際動向、患者組織

Abstract

In recent years, progress has been made in research on rare diseases, for which new drug development has long been limited due to rarity, by establishing a global network. European countries started collaboration for rare disease projects with their own national plans in 1999 and their Orphanet website is a great resource for patients and researchers. The US also launched a strategic plan for orphan drug development in a wider regional setting that Japan should consider. In addition, large-scale patient organizations, in which people with various rare diseases gather and share information, have been established as partners playing an important role for protecting patient rights and encouraging governments, healthcare providers, and researchers to disclose information on clinical trials.

Keywords: rare diseases, drug development for rare/intractable diseases, global network, global movement, patient organization

連絡先：児玉知子

〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6

2-3-6, Minami, Wako-shi, Saitama, 351-0197, Japan.

Tel:048-458-6132

Fax:048-458-6714

E-mail: tkodama@niph.go.jp

[平成23年4月28日受理]

I. はじめに

近年、希少性ゆえに治療や医薬品開発が進まない難病疾患領域において、国際的なネットワークを構築することで病態把握や医薬品開発を促進しようとする動きが高まっている。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（研究費補助含め）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）、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。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[1]。

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、対象疾患として取り上げる範囲を①稀少性*、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され、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。

難治性疾患克服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、研究奨励分野である。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100億円へと予算規模が拡大され、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た。これらの疾患は即ち国際的に注目されている希少疾患対策の対象疾患でもあり、患者数が100万人に数名のような希少性の高い疾患における原因解明や治療法開発を行ううえでは、各国が協力して疾患に関する病態把握と臨床研究および治験を実施する体制作りが必要である。

II. 研究方法

難病・希少疾患対策に関する米国、欧州各国の取り組みについて、関連法規や開始年度、優遇措置や医薬品開発に関連する施策を比較検討した。情報はインターネットおよび現地担当者インタビューにて収集し、国内において今後期待される対策のあり方について検討した。

III. 結果

表1に日・米・欧の難病定義と法規定および希少疾病用医薬品指定制度の優遇措置を示す。難病・希少疾患対策の対象定義は、日本とEUは患者のQOLにも考慮している点で類似している。国内では1972年にすでに難病対策要綱として施策の在り方について言及されてきたが、米国では2002年の希少疾患対策法、欧州では近年2009年に欧州連合理事会の難病・希少疾患対策に関する勧告として進められている。欧州内の個別国での対応では、フランスや北欧諸国において、すでに独自の体制が構築されて対策がすすめられており、特にフランスの対策は欧州モデルとなっている。治療開発については、日・米・欧のいずれも希少医薬品関連法案による規定を受け、難病・希少疾患治療開発の契機となっており、各国いずれも臨床試験プロトコル作成支援や優先的な承認審査が行われている。

米国における希少疾患対策の概要を図1に示す。米国では患者数が20万人未満（約6,800疾患：患者数推計2,500万人）が希少疾患対策の対象となっており、代謝異常、神経難病、希少がんも含まれる。特色としては、希少疾患の原因解明および治療法（治療薬）開発に主眼が置かれているところであり、特に遺伝子情報のデータベース化と臨床データとのリンクについて整備が進んでいる。背景としては、1980年初期に患者家族による政府への希少医薬品開発を求めた運動を契機としてNORD(National Organization for Rare Diseases)というボランティア保健団体による特殊な国家組織が形成されており、患者アドボ

表1 日・米・欧の難病定義と法規定および希少疾病用医薬品指定制度の優遇措置

国/地域	日本	米国	EU
難病・希少疾患対策における対象領域(定義)	・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)	・希少性 ^{※1} (患者数が20万人未満) ・有効な治療法未確立	・希少性 ^{※1} (患者数が1万人に5人以下) ・有効な治療法未確立 ・生活に重大な困難を及ぼす、非常に重症な状態
政府機関による施策	難病対策要綱(1972)	希少疾患対策法(2002)	欧州連合理事会勧告(2009)
希少医薬品関連法規	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)
承認後の独占販売権	再審査期間延長(最10年)	7年間	10年間
研究助成	直接経費の2分の1を限度	全米および一部海外	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 Actの免除	プロトコル作成支援料、認可前審査の金額免除 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)

(注記)

- ※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又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及び医薬品副作用被害救済・研究新興基金法の改正

(定義) 患者数が20万人未満、(約6,800疾患:患者数推計2,500万人) 代謝異常, 神経難病, 希少がんを含む。

(特色) 希少疾患の原因解明および治療法(治療薬)開発に主眼を置く。特に、遺伝子情報のデータベース化と臨床データとのリンクについても整備が進んでいる。背景としては、1980年初期に患者家族による政府への希少医薬品開発を求めた運動を契機とする。

1983年 希少医薬品法(Orphan Drug Act):製薬企業に一定期間の排他的販売権付与と研究開発に対する税制優遇措置を実施。以来、340以上の希少疾患治療法がFDAによって認可。

1983年 NORO (National Organization for Rare Disease) 設立
1993年(1989年-)希少疾患研究対策室(Office of Rare Diseases Research)設置: 米国保健福祉省下の国立衛生研究所(National Institute of Health)内にて、希少疾患に特化した研究の推進支援を目的とする。研究に関する提言および研究費の助成・調整、研究者支援(教育研修)、患者・家族への情報提供等を行う。

2002年 希少疾患対策法(Rare Diseases Act of 2002):上記責務の法制化。

(治療を目的とする臨床研究推進)

2003年 希少疾患臨床研究ネットワーク (Rare Diseases Clinical Research Network: RDCRN)

全米臨床研究関連施設をネットワーク化(国立研究所7施設が運営関与)。登録者約5,000人(2009年10月)。主に疾患タイプごとに複数の医療・研究関連施設がコンソーシアムを結成し、臨床研究を実施(5年間計画:予算約102億円)

患者支援グループとの協働:各コンソーシアムは研究申請にあたり患者グループをパートナーとすることが原則。ネットワーク運営や戦略に直接関与する。Coalition of Patient Advocacy Groups (CPAG) が患者グループを包括し、メンバーは通年でミーティングを行っている。議長は RDCRN運営委員会における投票権を有する。

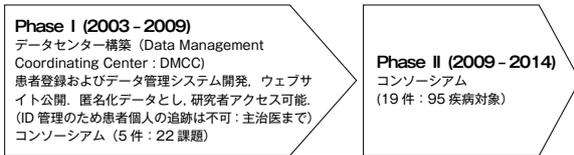


図1 米国における希少疾患対策の概要

カシーや教育、政策への提言等を行う代表的な全国規模の患者組織でもある。さらに、治療開発においては、1983年希少医薬品法 (Orphan Drug Act) により、製薬企業に一定期間の排他的販売権付与と研究開発に対する税制優遇措置が実施されており、これまで340以上の希少疾患治療法がFDA (Food and Drug Administration) によって認可されている。希少疾患研究対策室 (Office of Rare Diseases Research) が1993年(実際の活動は1989年から)米国保健福祉省下の国立衛生研究所 (National Institute of Health) 内に設置され、希少疾患に特化した研究の推進支援が行われている。具体的には研究に関する提言および研究費の助成・調整、研究者支援(教育研修)、患者・家族への情報提供等が行われている。これら職務は2002年希少疾患対策法 (Rare Diseases Act of 2002) として法制化された。米国では、希少疾患臨床研究ネットワーク (Rare Diseases Clinical Research Network: RDCRN) が ORDR 主導のもとに構築されており、治療を目的とした臨床研究が推進されている。RDCRN では全米臨床研究関連施設をネットワーク化 (国立研究所7施設が運営関与) され、登録者約5,000人となっている。疾患タイプごとに複数の医療・研究関連施設が19のコンソーシアム (95疾患) を結成し、臨床研究を実施している。対象疾患については、表2に国内の難治性疾患克服研究事業対象疾患と合わせて示す。米国対象疾患のうち、およそ7割は日本国内でも臨床調査研究もしくは研究奨励分野でカバーされている。これら米国での研究は5年間計画で予算は約102億円である。さらに、患者支援グループとの協働が推進されており、各コンソーシアムは研究申請にあたって患者グループをパートナーとすることが原則となっている。患

者グループはネットワーク運営や戦略に直接関与しており、CPAG(Coalition of Patient Advocacy Groups) が患者グループを統括し、メンバーは通年でミーティングを実施、議長は RDCRN 運営委員会における投票権を有している。

表2 米国の希少疾患研究コンソーシアム・症候群と国内研究対象疾患の比較 (注)

米国		日本*
アンジェルマン、レット、ブラダー・ウィリー症候群コンソーシアム	アンジェルマン症候群 レット症候群 ブラダー・ウィリー症候群	○ ○ ○
希少自律神経性疾患臨床研究コンソーシアム	多系統萎縮症(MSA) 圧受容器反射不全 自己免疫性自律神経ニューロパシー 純粋自律神経不全症(PAF) 低髄液性体位性頻拍症候群(hPOTS) ドパミンβヒドロキシラーゼ欠損症(DBHD)	● ○
脳血管形成不全コンソーシアム	大脳海綿状血管腫の進行 スタージ・ウェーバー症候群 遺伝性出血性末梢血管拡張症	 ○
神経学的チャネルopathie臨床研究(CINCH)	Andersen-Tawil症候群 発作性失調症 非ジストロフィー筋緊張症	 ○
ジストニーコアリション	局所性ジストニア 頸部ジストニア 眼瞼痙攣 痙攣性発声障害 頭蓋顔面ジストニア、肢ジストニア	 ○
粘液線毛クリアランスの遺伝子疾患	原発性線毛機能不全(PCD) 嚢胞性線維症(CF) 偽性低アルドステロン症(PHA)	 ●
腎結石ならびに腎不全の遺伝的原因Z	原発性高シュウ酸尿症 シスチン尿症 ジヒドロオキシアデニン尿症 Dent病	 ○
同種造血幹細胞移植後の免疫介在性疾患	強皮症 閉塞性細気管支炎 晩発性急性グラフト対宿主病(GVHD)	 ○
遺伝性ニューロパシーコンソーシアム (シャルコー・マリー・トゥース病)(CMT)	CMT1, 優性遺伝性脱髄性ニューロパシー CMT2, 優性遺伝性軸索ニューロパシー CMT4, 劣性遺伝性ニューロパシー	○ ○ ○
ライソゾーム疾患ネットワーク	ムコ多糖症(MPS) MPS骨疾患 ボンベ病 C型ニーマン・ピック病 糖タンパク症 ウォルマン病 遅発乳児型セロイドリポフスチン症(LINCL) IV型ムコリビドーシス ヘキサミニダーゼ欠損症 ファブリー病ニューロパシー バッテン・ターナー筋ジストロフィー	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●
唾液腺がんの分子および疫学的特徴	粘表皮がん (MEC) 腺様嚢胞がん (ACC) 腺がん (ACC)	 ●

米国	日本*
ネフローゼ症候群希少疾患 臨床研究ネットワーク	巣状分節性糸球体硬化症(FSGS) 微小変異型ネフローゼ症候群(MCD) および、 膜性腎症(MN)
北米ミトコンドリア疾患 コンソーシアム	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳 卒中様症候群(MELAS) ● ミトコンドリア脳筋症(MNGIE) ● レーバー遺伝性視神経症(LHON), LHON ● およびジストニア, リー症候群 ● 脳筋症 ● 脳筋症ALS様症候群 ● ニューロバシー, 運動失調, 網膜色素変性症候 群(NARP) ● 母体遺伝性リー症候群(MILS) ● 家族性両側線条体壊死(FBSN) ● 白質ジストロフィー ● CoQ欠損症 ● 脳症 ● 心臓筋症 ● 白質ジストロフィー/尿細管疾患 ● 乳児重症型脳筋症 ●
ホルフィリン症希少疾患 臨床研究コンソーシアム	ホルフィリン症:急性間欠性ホルフィリン症 (AIP) ○ 異型ホルフィリン症(VP) ○ 遺伝性コプロホルフィリン症(HCP) ○ アミノレプリン酸デヒドラターゼ欠損性ホル フィリン症(ADP) ○ 晩発性皮膚ホルフィリン症(PCT) ○ 赤芽球型プロトホルフィリン症(EPP) ○ 先天性ホルフィリン症(CP) ○
原発性免疫不全症治療 コンソーシアム	原発性免疫不全症:重症複合免疫不全症 (SCID) ● ウィスコット・アルドリッチ症候群(WAS) ● 慢性肉芽腫症(CGD) ●
脊髄小脳失調症	脊髄小脳失調症:SCA 1, 2, 3, 6 ●
ステロールならびに イソプレノイド病 コンソーシアム	C型ニーマン・ピック病 スミス・レムリ・オピッツ症候群 シェーグレン・ラルソン症候群 メバロン酸キナーゼ欠損症 高IgD症候群 脳けん黄色腫症(CTX) システロール血症
尿素回路異常症 コンソーシアム	N-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS) ○ 欠損症 ○ カルバモイルリン酸合成酵素1(CPS)欠損症 ○ オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC) ○ 欠損症 ○ アルギニノコハク酸合成酵素欠損症 (古典型シトルリン血症) ○ シトルリン欠損症(2型シトルリン血症) ○ アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症 (アルギニノコハク酸尿症) ○ アルギナーゼ欠損症(高アルギニン血症) ○ オルニチントランスロカラーゼ欠損症候群 (HHH) ○
脈管炎臨床研究 コンソーシアム	ウェゲナー肉芽腫症(WG) ● 顕微鏡的多発血管炎(MPA) ● チャーク・ストラウス症候群(CSS) ● 結節性多発動脈炎(PAN) ● 高安動脈炎(TAK) ● 巨細胞(側頭)動脈炎(GCA) ●

* 難治性疾患克服研究事業 ● 臨床調査研究分野 ○ 研究奨励分野
注) 国内では130疾患が臨床調査研究分野対象, 214疾患が研究奨励分野対
象となっており, 本表は米国の対象疾患との重複があるものについて記載。

次に, 欧州における難病・希少疾患対策について述べる(図2)。対象の定義は, 1万人に5人未満(0.5/10万)の発症率で, 約7,000種類と試算されており, その多くは遺伝子欠損, もしくは周産期やその後の環境汚染が要因とされている。定義の中には効果的治療法がなく, 初期診断時のスクリーニング, その後の効果的処置がQOL向上, 寿命をのばすものを含んでおり, EU内で3,600万人の患者がいることが想定されている。特色としては, EUにおける健康分野の研究プログラムにおいて公衆衛生上の最優先事項とされていることで, 健康消費者保護総局(The Health & Consumers Directorate-General; DG SANCO)

のもとに欧州共同体難病・希少疾患対策プログラム(Community action program on rare disease)が施行されている。対策プログラムは1999年-2003年に「難病に関する知識の蓄積, 情報入手手段の確立」を達成し, 2008年-2013年に「健康分野における第二次欧州共同体対策プログラム」として, 既存の欧州難病情報ネットワークを通じた情報の交換と欧州加盟国における各国対策案の策定をねらっている。対策プログラムの方針は, ①難病に対する認識と知名度の改善, ②難病に対するEU加盟国それぞれの国家プラン支援, ③ヨーロッパ全体での強調と連携の強化, であり, 研究を推進しつつ情報を共有し, 専門家が対応でき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。このレファレンスネットワークはオーファネッ

(定義) 1万人に5人未満(0.5/10万)の発症率, 約7,000種類(ほとんどが遺伝子欠損, 周産期やその後の環境汚染も要因)。効果的治療法がなく, 初期診断時のスクリーニング, その後の効果的処置がQOL向上, 寿命をのばす。EUで3,600万人の患者を想定。

(特色) EU健康研究プログラムにおいて公衆衛生上の最優先事項とされている。
(方針) ①難病に対する認識と知名度の改善
②難病に対するEU加盟国それぞれの国家プラン支援
③ヨーロッパ全体での強調と連携の強化: 研究をさらに進め, 情報を共有し, 専門家が対応できるよう欧州レファレンスネットワーク形成。多国間の専門家難病センターの連携強化。
・1999年「オーファンドラッグ規則」(Regulation(EG)No.141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products)
・EU Task Force Rare Diseases: 2004年1月設立。EUにおける公的機関。各組織の補助, 臨床検査および診療(レファレンスセンター), 質管理, ベストプラクティスのガイドライン作成, スクリーニング, 診断, ケア, 疫学調査, EUレジストリー(登録)・ネットワーク化・アドホック調査, EUレベルでの施策形成, などを行う。
・オーファネット(Orphanet): 希少疾患および治療薬(orphan drug)のポータルサイトであり, 約6,000疾患, 専門センター約5,000機関, ラボラトリー(検査機関・研究所)約5,400, 専門家約1万5千名をネットワーク化する情報データベース事業である。患者, 専門家だけでなく製薬開発企業にも利用されている。
・EURORDIS(European Organization for Rare Diseases): 1997年設立されたNGO。患者団体。

フランスでは, 「公衆衛生政策に関する法律*」における公衆衛生分野の重点領域(2004-2008年)の1つ。
「希少疾病計画」には疫学的知識の向上, 治療へのアクセスの向上, オーファンドラッグ開発の取り組み, 研究の促進などの重点事項が挙げられた。これには病院における治療プログラムに対する助成金の支給やオーファンドラッグを後援する企業に対する税制面での優遇措置も含まれる。また患者等の情報へのアクセスを向上させるため, フランス医薬品庁のウェブサイトには希少疾病の治療のリスト, 1994年以降の例外的利用許可(コホート*調査目的)のリスト, その他院内製剤の一般的な情報が掲載。

* (LOIn° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique)

図2 欧州(EU)における希少疾患対策の概要

ト (Orphanet) のホームページ上で瞬時に検索され、患者の紹介や研究者間の情報交換に役立ち、国家間の専門家や難病センターの連携を強化している。同プログラムは欧州委員会で採択され、予算は 2008-2013 年で 3 億 2,150 万 € (約 400 億円)、2009 年単年度 4,848 万 € (約 60 億円) である。EU では、1999 年にオーファンドラッグ規則 (Regulation (EC) No.141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products) が制定されて以降、希少医薬品の承認が進んでいる。また、EU 希少疾患対策チーム (Task Force Rare Diseases) において、各関連組織の補助や臨床検査・(リファレンスセンター)、質の管理、ベストプラクティスのガイドライン作成、スクリーニング、診断、ケア、疫学調査、レジストリー (登録)・ネットワーク化・アドホック調査、EU レベルでの施策形成、などを行っている。現在、Dr. Segolene Ayme 氏が代表となっており、氏は Orphanet 代表者でもある。オーファネットは、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た。希少疾患および治療薬 (orphan drug) のポータルサイトであり、約 6000 疾患、専門センター約 5000 機関、ラボラトリー (検査機関・研究所) 約 5,400、専門家約 1 万 5 千名をネットワーク化する情報データベース事業である。[2] このサイトは患者、専門家だけでなく製薬開発企業にも利用されている。EURORDIS (European Organization for Rare Diseases) は 1997 年に設立された NGO の患者組織であり、米国 NORD に匹敵する患者団体である。

以上、米国、欧州を中心とした世界の難病・希少疾患対策について表 3 に示す。施策としては、日本が世界に先駆けて対策を講じており、その後希少疾病医薬品開発・承認に関する環境整備が整う中で、欧州各国においても対策が講じられている。近年は希少疾患治療開発研究において、米国・欧州を中心としたグローバルなネットワーク化が進んでいる。

表 3 世界における難病・希少疾患対策 (年表)

(1972 年)	「難病対策要綱」日本における難病・希少疾患対策が開始
1983 年	米国: NORD (国家希少疾患組織) 設立
1993 年	米国: NIH (国立衛生研究所) 希少疾患対策室を正式に開設
1995 年	フランス: 希少疾病用医薬品室 (Orphan Drugs Office) が開設
1996 年	希少疾患データベースサイト: オーファネット (Orphanet)* 開設
1997 年	欧州希少疾患代表患者組織 (EURORDIS) 開設
2001 年	オランダ: 希少疾病医薬品運営委員会設置
2002 年	イタリア: 希少疾患リファレンスセンター設置 米国: 希少疾患対策法
2003 年	ドイツ・スペインで研究ネットワーク開始
2004 年	フランス: 国内の希少疾患対策プラン策定
2007 年	ルーマニア、ポルトガル: 国内の希少疾患対策プラン策定
2008 年	欧州希少疾患対策会議にブルガリアが参加
2009 年	欧州連合理事会にて EU 希少疾患対策への勧告発令
2010 年	米国・欧州における国際共同研究の提案
2011 年	米国・EU を中心とする国際共同研究イニシアチブ発案 (ワシントン会議)

IV. 考察

1. 難病・希少疾患治療薬の開発促進

難病・希少疾患領域においては、日本が先駆けて施策としての対策を講じているが、希少医薬品開発や承認促進においては、1980 年の米国における法制化を先駆けとして、日本、欧州が続いている状況がみられる。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ながら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、開発した企業・スポンサーに一定期間の市場の独占権が与えられる他、臨床研究費用分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 (米国例: 1 プロジェクトに年間 40 万ドルを 4 年間交付される) などがある。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、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) [3]。

米国 FDA と同様の立場で EU での医薬品の評価・監視を行う機関は EMEA (European Medicines Agency)、申請に対する評価を実施するのは COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) である。EU においては、EU 全体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量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。欧州では希少医薬品に関して欧州レベルでの税制上の優遇措置はみられていない。患者にとっては希少医薬品指定がなくても販売承認さえあれば医薬品が手に入るため、医薬品は出回っていても薬が手に入らない米国の状況 (保険制度上の適応でなく個別民間保険対応) と比較すると、企業にとって有利ではないにしても、患者にとって必ずしも不利益になっているとはいえない。

2. 難病・希少疾患研究の方向性

日本における研究事業は、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)、米国における研究事業は、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、体制としては比較的類似しているといえる [4]。ただし、研究資金については、日本では国家予算の中で賄うため、通常の独立した

funding agency (資金機関)とは枠組みが異なる。また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%)と推計されている。なかでも米国の希少疾患には、神経系疾患(多発性硬化症,筋ジストロフィー)だけでなく、希ながん(肝臓のsolid tumor, 甲状腺がん, 血液がん, 皮膚がん), 遺伝性疾患などが含まれている。希ながんが含まれている点は、欧州も同様である(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)[5-7]。

近年、治療薬開発を主眼とした希少疾患研究のグローバル化が進行しており、特に2010年以降は米国、欧州が共同で研究活動を推進しようとする気運が高まっている[6-8]。日本もすでに2010年に厚生労働省健康局疾病対策課、国立保健医療科学院難治性疾患克服研究事業に関わるスタッフが米国NIHの希少疾患対策室と情報交換を実施している。同時に、欧州との情報交換も順次進められており、2011年1月にはオーファネット代表者を招聘し、世界における難病・希少疾患研究推進・治療開発へのネットワークの共同推進者として期待されている[8]。

難病・希少疾患患者動態の把握については、米国では日本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。対象疾患も、研究開発の側面を中心に臨床試験、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。一方、欧州においては、日本国内の特定疾患を対象とした医療給付補助に準ずるような高い福祉施策を有する国がある(特に北欧諸国)。現在の希少疾患患者の医療適応や療養上の福祉は、各国それぞれであり、今後患者の国境を越えたネットワーク化と情報交換が進む中で、施策担当側においても、他国の制度を参考にする場面が多くなるに違いなく、実際にEUでとられている方策でもある。

3. 難病・希少疾患対策におけるグローバルネットワーク

近年、製薬企業のグローバル化は進んでおり、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、疾病そのものの経過や進行などの臨床情報、また治療や代替療法、対症療法についての知識や経験の共有が困難である。最近注目されているネットワークが、フランスをベースに発展したオーファネットは、現在38カ国が参加しており、2010年に入り、欧州以外の海外各国から参加を希望する声が強くなり、現在は6カ国語で対応されているが、もちろん日本語への対応も期待されている。オーファネットのミッションは、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

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。

V. 結論

近年、希少性ゆえに治療や医薬品開発が進まない難病疾患領域において、国際的なネットワークを構築することで病態把握や医薬品開発を促進しようとする動きが高まっている。欧州では1999年以降、EU加盟国各国政府共同の希少疾患対策が進められており、特にオーファネットを中心とした疾患・研究情報の一元化が注目される。米国では欧州や開発国を含めた世界市場をターゲットとした研究戦略が展開されており、今後は我が国の研究開発においても世界的な動きを視野に入れた中長期的プランが必要と考えられる。また、患者が組織化されにくい希少疾患においては、多くの希少疾患患者を統括した巨大組織が形成され、患者権利の保護や治験に係る有害事象情報公開等のあり方について、行政、医療提供者、研究者らのパートナーとして重要な役割を担いつつある。この気運により、これまで不可能とされてきた難病の本格的治療に光明がさすことが期待される。

VI. 謝辞

本研究にご協力いただいた方々に深謝いたします。

本研究は平成22年度厚生労働科学研究費補助金「難病対策のあり方に関する研究」(主任研究者 林謙治)分担研究によって実施されたものである。

研究協力機関および研究者

NIH Office of Rare Disease, US (Director, Steve Grot), EUROPEAN COMMISSION (Director, Ruxandra draghia-Akli, Dr. Catherine Berens), Orphanet (Director, Segolene Ayme, Ms. Virginie Hivert, Ms. Celine Angin), EURODIS (Mr. Francois HOUYEZ, Ms. Paloma TEJADA), EFPIA (Director, Louis-Nicolas FORTIN), EBE (Ex. Director, Emmanuel Chantelot), RARE DISEASE UK (Mr. Stephan Nut), Genetic Alliance UK (Director, Alastair Kent), Centre for Rare Diseases and Disabilities in Denmark (Ms. Annette Sanger, Mr. Gunver Bording, Ms. Lars Ege), The Swedish Information Centre for Rare Diseases,

University of GothenBurg, Sweden (Director, Christina
Greek Winald, Ms. Gwyneth Olofsson)

参考文献

- [1] 厚生労働省健康局疾病対策課, 編. 難病対策提要平成 21 年度版. 東京: 太陽美術; 2009.
- [2] Orphanet <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- [3] 児玉知子, 富田奈穂子, 金谷泰宏. 難病研究の現状と将来 - 世界の状況から -. バイオインダストリー. 2011;28(4):6-13.
- [4] National Institute of Health, Office of Rare Diseases, <http://rarediseases.info.nih.gov/>
- [5] European Commission (> Health-EU > ... > Rare Diseases) http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases/index_en.htm
- [6] Public Health EU http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_en.htm
- [7] 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
- [8] East meets West as the sun rises higher for rare disease patients in Japan. Editorial. Orphanews Europe. 26. January 2011. <http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2011/110126.html>