

特集 1：未分類疾患の情報集約に関する研究

＜総説＞

未分類疾患情報システムおよび希少疾患対策の国際比較

児玉知子¹⁾，武村真治²⁾

¹⁾ 国立保健医療科学院人材育成部

²⁾ 国立保健医療科学院公衆衛生政策部

International Comparison of Undiagnosed Diseases Program and Rare Diseases

Tomoko KODAMA¹⁾，Shinji TAKEMURA²⁾

¹⁾ Department of Human Resources Development, National Institute of Public Health

²⁾ Department of Public Health Policy, National Institute of Public Health

抄録

米国や欧州における未分類疾患情報システム及びその類似システムの実態について、国内運営への適応可能性を含めた検討を行った。米国では National Institutes of Health（国立衛生研究所）における Undiagnosed Diseases Program（未分類疾患プログラム）、及び Office of Rare Diseases（希少疾患対策室）における希少疾患・難治性疾患に関する研究・開発が注目される。さらに近年の米国や欧州では、難治性の希少疾患の治療法開発についての施策面での支援が充実してきており、国境を越えたネットワークが構築されつつある。今後国内で具体的に検討すべき項目としては、①国内難治性疾患研究の目的と目標における位置づけや他の研究分野・課題との関係性を明確にすること、②「未分類疾患」を全く新しい未知の疾患、及び既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションと定義して、新しい疾患概念の構築と既存の疾患概念の再構築に活用できる情報システムを整備すること、③情報システムの運営管理を実施し、国立高度医療センター、国立病院、大学病院などが患者の選定、診察・評価を行うネットワークを構築すること、などが挙げられた。さらに、診断が困難である希少疾患の治療開発については、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た。

キーワード：未分類疾患，希少疾患，施策，国際比較，国際共同研究

In this study, we looked into global health research development and information systems for patients with undiagnosed or rare diseases, with the intention of designing a comparable health policy for Japan. The Undiagnosed Diseases Program of National Institute of Health's Office of Rare Diseases in the US was cited as a good example. Recently, EU member countries and the US have set a high priority on developing research in new treatments for intractable rare diseases, building cross-border networks. As for the further improvement of such systems in Japan, goals include, clarifying the aim and relationships between pleural research for intractable diseases; defining undiagnosed diseases as a brand new type or a subtype (atypical) of an existing rare disease to re-build the concept of certain diseases along with constructing a better information system; and coordinating national centers, hospitals, and university hospitals so that patients can be registered and experts can evaluate them with ease. In addition, treatment development for intractable rare diseases needs an effective registry system of patients and patients' lead research bringing global collaboration into view.

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.

E-mail: tkodama@niph.go.jp

[平成 22 年 8 月 18 日受理]

Keywords: undiagnosed diseases, rare diseases, health policy, international comparability, international collaboration

I. はじめに

日本において、極めて希少性が高く、疾患概念が確立していない未分類疾患に関する情報の効果的かつ効率的な収集・集約・分析・提供の方法を開発する上で、諸外国における同様の取り組みの実態や最新の動向などを詳細に把握し、その経験や先進事例を活用することは有用である。

諸外国における未分類疾患情報システムの有無についてはほとんど把握されていないが、難治性疾患・希少疾患に関する研究開発の先進国である米国では、「Undiagnosed Diseases Program」とよばれる研究開発プログラムがNational Institutes of Health (NIH) によって実施されている。このプログラムは日本における未分類疾患情報システムを構築する上で参考になると考えられるが、その具体的な内容等についてはほとんど明らかにされていない。また他の諸外国においては、類似するシステムの存在自体も全く明らかになっていない。

そこで本研究は、諸外国における未分類疾患情報システム及びその類似システムの具体的な内容や運用方法等の実態を把握し、国際比較研究を実施し、日本への適用可能性を分析することによって、効果的かつ効率的な未分類疾患情報管理システムのあり方を検討することを目的とした。

II. 方法

本研究では、米国に焦点を当てて、NIH が実施する「Undiagnosed Diseases Program」、及びそれに関連する希少疾患・難治性疾患に関する研究開発の実態と最新の動向を把握した。また未分類情報収集システムと連動した希少疾患の研究開発について米国、欧州の動向について検討した。文献データベース、Web 等を用いて、関連する文献、報告書、資料などを網羅的に収集・整理し、またそれらでは把握できない情報を収集するために現地訪問調査を行い、担当者等を対象とした面接調査を実施した。現地訪問調査に関しては、平成 21 年 8 月 27 日、28 日に韓国ソウル市で開催された「The 5th International Symposium on Rare and Intractable Diseases (第 5 回希少疾患・難治性疾患に関する国際シンポジウム)」に参加し、米国の難治性疾患・希少疾患に関する研究開発の動向に関する情報収集を行った。さらに詳細な情報を収集するために、平成 22 年 1 月 4 日、5 日に、米国のメリーランド州ベセスダの NIH を訪問し、「Undiagnosed Diseases Program」及びそれに関連する研究開発プログラムに関して、プログラムの概要、運営管理体制、実施体制、研究成果等に関する具体的な情報を収集するとともに、日本での実施可能性についてプログラムの担当者及び関係者から意見聴取を行った。

(倫理面への配慮)

諸外国の公的機関・組織を対象とした調査であり、公開

されている法令、資料、文献を用いた分析を行っているため、特に倫理的な問題は発生しないと考えられた。

III. 結果

1. National Institutes of Health の概要

National Institutes of Health (NIH) は、日本の厚生労働省に相当する米国連邦政府の Department of Health and Human Services (DHHS) の「agency」の 1 つである。DHHS の組織は、Office of the Secretary (OS) と、12 の agency、つまり Administration for Children & Families (ACF), Administration on Aging (AoA), Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ), Agency for Toxic Substances & Disease (ATSDR), Centers for Disease Control & Prevention (CDC), Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), Food & Drug Administration (FDA), Health Resources & Services Administration (HRSA), Indian Health Service (IHS), National Institutes of Health (NIH), Office of Inspector General (OIG), Substance Abuse & Mental Health Services Administration (SAMHSA) で構成される。

NIH は、「患者を助けること」、「医学を前進させること」を目標として、基礎研究、臨床研究、トランスレーショナルリサーチを含む医学研究を総合的に実施する組織である。27 の研究所 (Institute) とセンター (Center) で構成され、それぞれの機関が自ら研究を実施する (Intramural Research) とともに、大学等の外部の研究機関に研究費を配分し、研究を支援する (Extramural Research)。NIH で実施される様々な研究プログラムは上述の 2 つの目標を達成するために実施されているが、特に遺伝子に関連する疾患を対象としたプログラムの場合、医学の進歩に貢献するが、疾患の根本的な治療には十分に貢献できない場合がある。

2. 米国の rare disease に関する研究開発の概要

米国の希少疾患 (rare disease) は、「Orphan Drug Act 1983」において「患者数が 20 万人未満の疾患」と定義される。毎年約 250 の新規の rare disease が同定され、現在 6,800 ~ 7,000 疾患以上が確認されている。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 rare disease には、まれながん (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。Rare disease の同定は 1986 年から開始している。米国では rare disease の登録や届出の制度はなく、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は把握できず、定義にしたがって厳密に同定することはできない。具体的な手続きとしては、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) を同定する。委員会等を設置し, rare disease に関して審議を行う仕組みはない。

NIH において rare disease に関する研究を所管するのは「NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR)」である。1989 年にその前身が設立され, 1993 年に正式に設立された。また 2002 年の Public Law 107-280 (The Rare Diseases Act, Office of Rare Diseases Act, Rare Diseases Orphan Product Development Act) で ORDR とその責任が法的に定められた。図 1 に米国における希少疾患対象の臨床研究体制の組織図を示す。ORDR は rare disease 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。ただし ORDR 自身が研究を実施することは少なく, NIH の研究所・センターや外部の研究機関への研究費助成や研究支援を行う役割をもつ。NIH 内では, ゲノム・遺伝子疾患に関する研究所である「National Human Genome Research Institute (NHGRI)」、 「NIH Clinical Center」との共同・協力のもとで研究を推進することが多い。2010 年 1 月現在の ORDR のディレクターは Stephen Groft (薬学博士), NHGRI のディレクターは William A. Gahl (医師, 医学博士), NIH Clinical Center のディレクターは John I. Gallin (医師) である。

NIH Clinical Center は, 複数の診療科目をもつ, 研究, 教育, 臨床を総合的に実施する臨床研究病院である。1953 年に開設され, 2005 年に新しい施設がオープンした。病床数 234 床, 従業員数 1,816 人, 医師数 1,255 人で, 2010 年度の予算は 3.743 億ドルである。高度な教育を受け, 臨床研究に精通した看護師が従事している。約 140 の専門臨床チームによって 1,451 件の臨床研究 (そのうちの約半数が rare disease を対象としている) が実施されている。患者数は入院・外来あわせて約 80,000 人で, 全ての患者は臨床研究のプロトコルに参加している。治療・ケアは全て研究費で行われ, 患者の自己負担は無料である。

1,451 の臨床研究のうち, 介入研究・臨床試験が 650 件, Natural History の研究が 707 件, スクリーニングの研究が 69 件, 教育研修の研究が 25 件である。また介入研究・臨床試験のうち, フェーズ I が 227 件, フェーズ II が 371 件, フェーズ III が 38 件, フェーズ IV が 14 件である。併設施設として, 幼稚園から高等学校までの学校, レクリエーション施設, 子供用の宿舎, 家族用の宿舎などがある。

ORDR の主な業務は, rare disease の研究に関するアジェンダの提言, 研究費の助成, 研究者への支援 (NIH の研究所・センターの協力のもとで, NIH Clinical Center や全国の医学研究センターにおいて, 研究者に対する研究支援や教育研修などを行う), Rare Diseases Clinical Research Network (後述) への支援, Genetic and Rare Diseases Information Center (後述) への資金提供, 一般国民が利用可能な新しい遺伝子検査の開発支援, 一般国民が利用可能なヒト生体試料リポジトリのデータベースの開発支援, 国内外の研究機関との連携・協調の推進, 各種

情報提供などである。

情報提供に関しては, 現在知られている 7,000 以上の rare disease に関する情報, 臨床研究・臨床試験の実施状況 (予定, 実施中, 完了), 研究費助成の情報, NIH Clinical Center への患者の紹介・受診の手順, 国内外の患者団体の情報, 遺伝子検査・遺伝子カウンセリングの情報, 患者とその家族の移動・宿泊の情報などを提供している。また, 患者とその家族, 保健医療従事者, 研究者, 教育者, 学生, 一般国民に対して, 先天的・後天的な rare disease に関する情報を提供するために, 英語とスペイン語によるウェブサイトを開設している。

ウェブサイトのコンテンツは, National Library of Medicine (NLM) の Pub Med Gateway, Pub Med/MEDLINE (70 ヶ国の 4,800 の雑誌が登録され, 年間 7.5 億件の検索が行われる), CRISP/RePORTER (後述), 約 1,200 の患者団体, ClinicalTrials.gov (米国や世界の臨床試験 (現在 171 ヶ国の 77,685 の臨床試験) の登録及び成果報告のデータベースで, 1 日に 5 万人以上のアクセスがある), 遺伝子検査などである。さらに, 世界で実施されている臨床試験への患者の参加と紹介のためのウェブベースのツールの開発, 世界の rare disease に関する研究・介入や情報資源の一覧表の開発などを進めている。

Rare disease の研究を推進するにあたっては, 研究開発のリスクを最小限にするために, 産業界 (製薬, バイオテクノロジー, 医療機器など), 学会・研究界の研究者, 保健医療専門家団体, ヘルスサービス提供者, 支払機関 (保険者), 慈善基金団体, 研究機関, 規制機関, 連邦政府 (規制, 支払 (費用償還), 研究, 保健医療サービス, 予防), orphan product の開発や rare disease の研究の関係者, 患者団体などで構成される steering committee を設置し, 研究の方向性, 研究テーマなどに関して様々な立場の関係者からの意見を収集する体制を整備している。現在, 筋ジストロフィーに関してこのような体制が整備されており, それをモデルとして今後は他の疾患にも拡大していく予定である。

Rare disease の研究を推進する上で, 患者団体や NPO とのパートナーシップと協働が不可欠である。ORDR と連携している主な患者団体として, 「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している), 「Genetic Alliance」(1986 年に設立された, 患者団体, 専門家団体, 企業, 政府機関など, 1013 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), EU の患者団体「EURODIS (European Organisation for Rare Diseases)」, 韓国の患者団体「KORD (Korean Organization for Rare Diseases)」, ニュージーランドの患者団体「NZORD (New Zealand Organisation for Rare Disorders)」, カナダの患者団体のネットワーク

「CORD (Canadian Organization for Rare Disorders)」などがある。また undiagnosed disease に関連する NPO として、「In Need of Diagnosis, Inc. (INod)」(2006 年に設立された, undiagnosed disease の患者への支援 (迅速かつ正確な診断を得るための方法の探索, そのための様々なツールや資源の提供), rare disease の診断促進に関する啓発などを行う), 「Syndromes Without A Name USA (SWAN-USA)」(undiagnosed disease の小児の患者とその家族に対して, 教育に関する情報提供, 給付金, 保険給付, 支援サービス等の提供, 診断が確定していない症候群のデータベースの構築, 保健医療専門家や諸外国の関係団体とのネットワークの構築などを行う) などがある。これらの患者団体や NPO は NIH と相互に支援しあう関係にある。NIH は患者団体や NPO に対する補助金 (学会参加に要する費用など) を提供しているが, 逆に患者団体から研究資金の提供も受けている。また, NIH の各種諮問グループには 150 ~ 200 の患者団体の代表が関与しており, 研究の優先順位の設定などに患者の意見を反映させている。

3. 米国・欧州の orphan drug/product に関する研究開発の概要

表 1 に日本, 米国, 欧州における希少疾病医薬品の法規制と希少疾患対策についての比較表を示す。日本国内においては, 諸外国の希少疾患対策の定義が難病対策とオーバーラップしており, 諸外国よりも早い段階で難病対策が開始されている。

Orphan drug は, 「Orphan Drug Act 1983」とその改正において「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」と定義される。orphan drug/product には, ① rare disease の治療を意図した製品, ②経済的, 治療上の理由によって市場から撤退された製品 (経済的理由としては, 民間企業が開発・販売しても利潤が得られないことが挙げられる), ③未だ開発されていない製品, の 3 つのケースがある。rare disease を対象とした orphan drug/product としては, 年間 20 万人未満の患者に投与されるワクチン, 予防・診断・治療のための医薬品・製品が該当する。

米国における rare disease と orphan drug/product に関する研究開発の経緯に関しては, 1974 ~ 1975 年, 商業的価値が限定された (高くない) 医薬品に関する DHEW (Department of Health, Education, and Welfare で, 1980 年代に Department of Health and Human Services (DHHS) に組織改編された) の Interagency Committee が設立され, 1979 年に商業的価値が限定された重要な医薬品に関する報告書が作成された。1983 年, 政治家の活動をきっかけとして Orphan Drug Act (1983) が制定され, orphan drug や rare disease の定義が明文化された。1986 ~ 1989 年, Orphan Disease に関する国家委員会が設立された。1993 年の ORDR 設立後, 1997 ~ 1999 年に rare disease の研究の調整に関する特別パネルが設置され, 2009 年から National Academy of Sciences, Institute of

Medicine において rare disease の研究が開始され, rare disease と orphan drug/product に関する研究開発の推進が図られている。

Rare disease では基礎研究や応用研究, orphan drug/product では応用研究や開発研究が, それぞれ中心となるため, 医薬品・製品の研究段階から開発段階への移行を促進するために両者の連携を強化する必要がある。米国においては, rare disease の研究を所管する NIH の ORD と, orphan drug/product の開発・認可を所管する FDA の Office of Orphan Products Development (OOPD) の間の密接な連携とパートナーシップが不可欠である。

米国では, orphan drug/product の開発を促進するための様々なインセンティブが設定されている。例えば, orphan drug 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。その他にも, 臨床研究の費用の 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, orphan product の開発に対する補助金の交付 (1 つのプロジェクトに年間 40 万ドルを 4 年間交付するプログラムで, これまでに 43 の product が承認された) などが行われている。現在, orphan drug/product の研究開発に 6.64 億ドルの公的資金が提供されている。

PDUFA は 1992 年に制定され, FDA が医薬品の申請料を製薬企業・スポンサーから徴収することが規定されている。2010 年のレートは, 臨床データを必要とする申請料 (\$1,405,500), (追加的な) 臨床データを必要としない申請料 (\$702,750), establishment fee (\$457,200), product fees (\$77,720) である。

Orphan drug/product の申請は米国だけでなく EU などにも視野に入れており, 国内外で申請に必要なデータに関するガイダンスも作成されている。EU において医薬品の評価・監視を行う機関は EMEA (European Medicines Agency) であり, その中で orphan drug/product (EU では 1 万人に 5 人以下の生活に重大な困難を及ぼす, 非常に重症な状態の予防, 診断, 治療のための医薬品・製品と定義される) の申請に対する評価を実施するのは COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) である。

米国国内で 1983 年から 2009 年までに, 2,000 件以上の orphan drug が指定 (designation) され, 344 件の orphan drug が承認 (approval) されている。承認された orphan drug の数は, 1973 ~ 1982 年で 10 件であったが, 1983 年以降に急速に増加している。また 2008 年に承認された全ての新薬のうちの 38% は orphan drug であった。承認された orphan drug の数 (2007 年までの 322 件) を疾患別にみると, 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 (一部重複がある)。

Orphan drug/product の指定・審査・承認のプロセス

は一般的な医薬品・製品と同じであるが、臨床試験のデザインや統計解析の手法に関して、症例数が少数であることを考慮して審査が行われる。Orphan drug は他の医薬品と比較して高価である場合が多く、1 年間に 20 万ドルの orphan drug もある。また保険給付も十分でない場合が多い。

4. Rare Disease に関連する研究開発プログラム

(1) Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)

NHGRI と ORDR との共同で 2002 年から実施されているプログラムで、遺伝性疾患や rare disease に関する情報提供や問い合わせへの対応を行っている。

問い合わせへの対応に関しては、電話（月曜日～金曜日の 12 時～18 時）、ファックス、電子メール、手紙等で個別の問い合わせを受け付け、2～6 営業日以内に回答を行っている。疾患それ自体に関する問い合わせを受け付け、遺伝子カウンセリングや治療に関する助言などは行っていない。

1 日に 10～12 件の問い合わせがあり、プログラムを開始してから 8 年間で約 25,000 件の問い合わせがあった。2009 年の GARD の利用者は、患者またはハイリスク者が 33%，その家族・知人・友人が 39%，医療機関が 13%，その他が 15%であった。

情報提供は主に Web を用いて行っている。475 疾患に関して、疾患の概要、上述の問い合わせへの対応に基づいた Q & A、詳細情報（PubMed, ClinicalTrials.gov など）に関するリンクなどを掲載している。問い合わせに対する回答や Q & A は、GARD の Information specialist が作成している。情報の内容は、一般市民用、保健医療従事者用などで分けていないが、高校生レベルで理解できるように工夫している。

(2) CETT (Collaboration, Education, and Test Translation Program)

遺伝子検査の技術を実験室での研究から臨床現場に早期に移転することを目的として、新しい検査技術の開発、臨床現場での応用、技術の普及のための教育研修、検査結果データベースの開発などを包括的に実施している。2006 年から開始され、現在 33 の遺伝子検査、71 の疾患、88 の遺伝子に関するパイロットプロジェクトが実施されている。米国の遺伝子検査は、研究所や臨床検査所で、合計 4,200 疾患に対応している。遺伝子検査は各種医療保険の給付対象外である場合がほとんどで、研究費でカバーしている場合がある。ただし新生児スクリーニング検査は全国民を対象に税を財源として実施され、疾患が発見された場合には医療費の助成がある。

(3) NIH Bench-to-Bedside Research Program

新薬や新技術に関する実験室での発見から臨床現場での応用への移行の促進、基礎研究と臨床研究のパートナーシップの強化を目的として、1999 年から開始された。当

初は 2 年間で 10 万ドルの intramural のプログラムであったが、2006 年から 1 年間で 13.5 万ドルに増額され、NIH 内外の研究者が参加する intramural と extramural のパートナーシップのプログラムとなった。Rare disease に関しては、2003 年から ORDR の資金提供によって 56 の rare disease のプロジェクトが実施されている。現在までに 820 万ドルが投資され、2010 年の予算は 95 万ドルである。

(4) CTSA (Clinical and Translational Science Awards)

大学等の研究機関を中心としたコンソーシアムに対する競争的研究資金で、トランスレーショナルから臨床試験までを実施するプログラムである。コンソーシアムのメンバーは、実験室での発見から患者の治療までの移行期間を減少させ、臨床研究者やトランスレーショナル研究者を教育するための共通のビジョンをもって医学研究を推進する必要がある。

(5) Rare Diseases Clinical Research Network

施設間の連携、臨床研究・臨床試験への参加の促進、データの共有を促進することを目的として、長期的な研究の実施、臨床研究者に対する教育研修、データ共有などを行うコンソーシアムへの研究費助成を行うプログラムである。このプログラムは競争的研究資金で、コンソーシアムの採択基準として、学術的観点だけでなく、患者団体との連携が明示されている。2003 年からの 5 年間で第 1 期が完了し、2009 年からは 19 のコンソーシアム（91 の疾患に関して、複数の臨床研究者と研究機関、56 の患者団体が参加している）に資金提供している。またデータ管理センター（Data management and Coordinating Center）が設置され、全てのコンソーシアムからのデータを収集・管理している。ネットワークにはプロトコルマネージャーが配置され、患者の登録、日程の管理、データ・画像の管理、無作為割付、検体管理、薬剤管理、副作用データ管理などを行う。

(6) 小規模臨床試験プログラム

FDA の OOPD との共同で実施する、rare disease のような少人数の疾患の患者を対象とした臨床試験の研究デザインと統計解析手法の開発するプログラムで、2010 年 2 月から開始する予定である。

(7) 研究・症状・疾患のカテゴリー開発 (NIH のコーディング)

Orphan drug、副腎腫瘍、骨形成不全症、腭嚢胞線維症、嚢胞性繊維症、シャルコー・マリー・トゥース病を含む 350 のカテゴリー、6.44 億ドルの orphan drug の研究のリストなどが作成されている。また、NIH が資金提供する研究プロジェクトの成果の報告・公表のデータベースが CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Projects) システムから、RePORTER (Research Portfolio Online Reporting Tool Expenditures & Results) に移行するに伴ってカテゴリーの改定を行っている。

(8) NIH RAID (Rapid Access to Interventional Development) プログラム

医薬品等の生産, 大量供給, GMP, 製品化, 製法開発, pharmacokinetic (薬学的動力) 検査に適したアッセイの開発, 動物毒性検査などの新技術の迅速な開発を促進するプログラムである。後述の Therapeutics for Rare and Neglected Diseases Program (TRND) を補完する。

(9) Therapeutics for Rare and Neglected Diseases Program (TRND)

Rare disease や顧みられない疾患 (neglected disease) の新薬開発を促進するために, 基礎研究と臨床試験の間の橋渡しの研究, 特に前臨床段階における候補薬剤を臨床試験に導入するために必要な研究を実施するプログラムである。最終的に, 新薬 (investigational new drug: IND) の申請に必要な情報やデータを収集した時点でその薬剤を製薬企業などに引渡すことを想定しており, 製薬企業のみでは進みにくい rare disease や neglected disease の新薬開発プロセスの一部を NIH が引き受け, 新薬の申請・認可を迅速化することを目指している。2009 年度の予算は 2,400 万ドルである。

新薬開発のプロセスは, ターゲット (症状, 疾患, 遺伝子など) の設定 (アッセイの開発), スクリーニング, 命中 (ヒット), 精密な調査, 最適化に導く, 臨床前開発 (候補薬剤の選定), 臨床試験 (フェーズ I (安全性), フェーズ II (量の同定, 小規模の患者における効能), フェーズ III (大規模集団における効能と安全性), 規制レビュー, フェーズ IV (臨床研究ネットワークなどにおける追加的な適応, 安全性モニタリング)) である。また, ターゲットの設定からスクリーニングまでで約 1 年, スクリーニングから命中までで約 1 年, 命中から精密な検査までで約 1 年, 精密な調査から候補薬剤の選定までで約 2 年, フェーズ I で約 1 年, フェーズ II で約 2 年, フェーズ III で約 3 年以上, 規制レビューで約 1.5 年と, 新薬開発プロセスには膨大な時間を要する。TRND はこのプロセスの中で, 命中 (ヒット) から, 化学的な精密調査, 最適化, 候補薬剤の選定までを対象として, 臨床試験に導入する新薬の申請に必要な情報やデータを収集する。

具体的な研究内容として, 効能, 選択性, SAR (Structure Activity Relationship), ヒトと動物の標的における活動性, 原形質タンパク形成, 吸収・分布・代謝・排出 (ADME), 体外毒性, 動物モデルにおける効能, 生物学的利用可能性, 生体内の薬の代謝, 薬物動態学 (pharmacokinetics), 薬力学 (pharmacodynamics), 2 つの種における生体内毒性検査, +/- BBB 浸透 (blood-brain barrier), プロセス化学, 製法, GMP (Good Manufacturing Practice, 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準), 製品化 (化合物のスケールアップ) などが挙げられる。SAR は構造活性相関, つまり物質の化学構造上の特徴 (又は, 物理化学定数) と生物学的活性 (各毒性のエンドポイント等) との相関関係のことである。有害性実測試験が実施済みの

化学物質の試験データセットを用いて相関関係を明らかにすることによって, 化学物質の有害性を構造や物理化学定数から予測する構造活性相関モデルを作成することができる。これによって, 実験生物を利用することなく多種の物質を安価で短期間のうちに評価できるという利点がある。

TRND が対象としない新薬開発プロセスのうち, ターゲットの設定やスクリーニングに関しては, NIH Chemical Genomics Center (NCGC) が, たんぱく質や細胞の機能に関する研究を通じて, 分子スクリーニングの応用, 化学分析ツールの開発, 分子ライブラリーの構築などを実施している。また臨床試験は, バイオテクノロジー会社, 製薬会社, NIH Clinical Center, CTSA が資金提供するコンソーシアムなどで実施される。TRND で実施するプロジェクトの提案・申請は, 学会, NIH の研究所・センター, 私的セクターの研究者などから広く募集されるが, 臨床開発に適していること, バイオテクノロジー会社, 製薬会社, 各種疾患の基金にとって魅力があること, などを規準として採択の可否が決定される。

TRND は NIH の研究所とセンターの積極的な参加に基づいて行われる。NIH の各研究所・センターから指名されたスタッフで構成される諮問グループを設置し, TRND の運営に関する継続的な協議, 申請されたプロジェクトを TRND に採用するための規準の設定などを行う。また学会, 業界, 患者団体から選択され, NIH の研究所やセンターから指名されたメンバーで構成される外部の専門家パネルを設置し, プロジェクトの選定の支援, 進捗状況の継続的な評価, 定期的なアセスメント, TRND 全体への勧告などを行う。TRND の成果として, プロジェクトの対象となった候補薬剤のうち少なくとも 20% が申請に到達することを目指している。また, すでに承認されている医薬品の別の目的や別の疾患への適用, つまり医薬品の再目的化や再ポジショニングについても検討する。

(10) その他のプログラム, 取り組み

ORDR が関与するその他のプログラムや取り組みとして, NHGRI が実施する「臨床・生化学遺伝学研修プログラム」への支援, NIH Office of Technology Transfer (NIH, FDA における発見, 発明, その他の知的財産を評価, 保護, 市場化, 認可, 監視, 管理する事務局) との共同で実施する rare disease に関する技術移転プログラム, NIH Office of Science Education (小学校, 中学校, 高校, 大学の生徒や教師, あるいは一般国民を対象とした科学教育を推進する事務局) との共同で実施する中等学校 (小学校高学年から中学校) を対象とした rare disease に関する教育カリキュラム・モジュールの開発, rare disease に関する用語の NLM の MeSH 単語への登録, R13/U13 (NIH の Support for Conferences and Scientific Meetings の補助金) を通じた 1,000 以上の学術的会議への資金提供, 研究や治療のサイトへの患者の移動サービスを提供する Angel Flight や Mercy Medical Airlift への支援, rare disease の研究と orphan drug の開発とその関連活動に関する

IOM (Institute of Medicine) によるレビュー, WHO の ICD の分類に rare disease を追加するための取り組み, International Conference on Rare Diseases and Orphan Products (ICORD) への参加・支援 (2010 年 3 月 18 ~ 20 日にブエノスアイレスで開催される), rare disease の研究に関する NIH の機関横断的ワーキンググループの開催などがある。

5. Undiagnosed Diseases Program (未診断疾病プログラム)

(1) プログラムの目的と経緯

「Undiagnosed Diseases Program」は, ①長期にわたって診断のつかない状態にある患者に回答を提供すること, ② rare disease や一般的な疾患 (common disease) に関する医学的知識を推進すること, を目的として, 2008 年 7 月から開始された。①に関しては, 診断が確定していない状態は患者の不安や動揺を増大させるため, そのような状態に対して何らかの回答を提供することによって患者に希望を与えることを目指している。②に関しては, rare disease の研究で得られた知見が一般的な疾患に対しても重要な情報を提供することを目指している。

「Undiagnosed」のパターンとして, ①既知の rare disease の場合, 地域の医療機関の診断能力の不足等によって診断が確定していない状態となる場合, ②医学の進歩に伴って既知の疾患の中の希少なサブタイプ (亜型) やバリエーションが発見される場合 (再分類), ③現時点で全く新しい未知の疾患や症状が発見される場合 (未知) がある。このプログラムは, ②と③のパターンを対象としている。

Rare disease や undiagnosed disease には遺伝子に関連する疾患が多く, このプログラムを推進することによって, 新たな疾患の表現型を発見するだけでなく, その遺伝子レベルでの作用を理解し, 分子診断を行うことに可能となる。またそれによって, NIH 全体の戦略目標の一つである, 個別化医療 (personalized medicine: テーラーメイド医療, オーダーメイド医療), つまり患者個人の遺伝子情報に基づいて診断を行い, 個人差にあわせた最適な治療や投薬を行う医療を推進するのにも役立つ。

プログラムを実施する背景として, 診断が未確定の疾患が少なからず存在すること, rare disease の診断が確定するまでに長期間を要するため診断が未確定の状態にある患者が多いことなどが挙げられる。過去 3 年間の Genetic and Rare Diseases Information Center への問い合わせのうちの 6.6% は診断未確定の疾患に関するものであった。また 1988 年の ORDR と National Commission on Orphan Diseases の共同研究によると, rare disease の患者の診断が確定するまでの期間は, 1 年未満が 54%, 1 ~ 5 年未満が 31%, 5 年以上が 15% であった。

プログラムが開始されるきっかけとなったのは, 「感染症に罹患しやすく重篤化しやすい」という症状をもつ女性の診察・評価であった。診察・評価の結果, 感染症のパターンを認識し, 免疫反応を開始する Toll 様受容体経路のシグ

ナル伝達をひき起こすたんぱく質が欠如する「IRAK-4 欠損症」という診断が確定したという経緯であった。治療法はまだ開発されていないが, 彼女自身の症状は軽減している。この発見にあたっては, ショウジョウバエを対象とした基礎研究の知見が参考になっており, 基礎研究から臨床研究への, あるいはその逆方向の「トランスレーショナル」の重要性が認識されることとなった。プログラムを開始するにあたって, 学術雑誌, 一般雑誌, テレビなどでの広報活動を通じて, プログラムへの理解と参加の促進を行った。

(2) プログラムの運営体制

プログラムは, National Human Genome Research Institute (NHGRI), NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR), NIH Clinical Center の共同で運営される。Program Director は NHGRI のディレクターの William A. Gahl がプログラム全体の指揮・管理を行い, NHGRI の専従スタッフ (2 人の看護師, 1 人の事務職) が患者の募集, 受付などの事務を行い, NIH Clinical Center が患者の診察・評価を行い, ORDR は資金提供を行う。

プログラムの予算は, 2008 年度が 28 万ドル (うちほとんどがスタッフの人件費等), 2009 年度が 190 万ドルで, 2010 ~ 2012 年度は毎年 350 万ドルが配分される予定である。2010 年度予算のおおよその内訳は, 専従スタッフの給与・手当, 旅費, 消耗品等が 210 万ドル, 「SNP Chip と実験室での培養に関連する消耗品等 (lab culture supplies)」が 70 万ドル, 患者の遺伝子配列検査が 70 万ドルである。なお, この予算には NIH Clinical Center での患者の診察・評価に要する医師等の人件費は含まれていない。ガバナンスの体制として, 5 ~ 6 人の NIH のスタッフで構成される内部諮問委員会 (年 2 回程度の会議), 3 ~ 5 人のメンバーで構成される外部諮問委員会が設置され, プログラムの進捗状況の管理, 運営に対する提言などを行っている。

このプログラムの特徴は, NIH Clinical Center のほとんど全ての診療科目による集学的な診察・評価にある。rheumatology, immunology, oncology, mental health, neurology, nephrology, hematology, ophthalmology, laboratory medicine, pain and palliative care, bone disorders, endocrinology, oncology, dermatology, primary immunodeficiency, dentistry, genetics, pathology, pulmonology, cardiology, internal medicine, pediatrics, hepatology など 25 以上の診療科目のうち, 関係があると考えられる全ての診療科目の医師が診察・評価を行い, 全員でケースカンファレンスを行い, 専門領域を超えてかつ連携して, あらゆる可能性が検討される。

このような集学的アプローチはこれまであまり行われてこなかった。NIH Clinical Center では 1,451 件の臨床研究が実施されているが, それらはプロトコルに適合する患者のみを対象として, それぞれ単一の診療科目の専門臨床チームによって実施されている。それに対してこのプログラムは, 現在実施されている臨床研究のプロトコルに該当

しない患者を対象として、複数のチームが関与して実施される。将来的には、このプログラムから新しい臨床研究のプロトコルが作成されることも想定される。

(3) プログラムの流れ

1) プログラムへの参加の要件

診断のつかない状態にある患者がプログラムに参加するにあたっては、患者への継続的なケアやフォローアップの責任をもつかかりつけの医療機関（プライマリケア医師またはヘルスケア提供者（看護師, physicians assistant））の紹介が絶対要件となる。患者は彼らとの相談の上、彼らの紹介を得て参加することになる。かかりつけの医療機関の紹介を前提として、一般的な参加要件として「生後6ヶ月以上の者」、「継続的なケアやフォローアップの有無に関わらず、診断されないままとなっている疾患や症状を有する者」、「NIH Clinical Center（メリーランド州のBethesda）まで来られる者」、「継続的なケアやフォローアップの責任をもつかかりつけの医療機関があること」が挙げられる。なお、医療保険への加入の有無は参加要件とはならない。

プログラムに参加することは、患者やかかりつけの医療機関にとって、専門医を自力で探す必要がないというメリットがある。異常な検査結果、不可解な検査所見、通常併発することのない症状群などがみられた場合、プログラムへの参加を検討すべきである。ただし、プログラムに参加しても、最終的に診断がつかない可能性があることを承知の上で参加する必要がある。

プログラムは、原則として、米国国民及び在住者を対象とする。海外の患者に関しては、ケースカンファレンスにおいて、プログラムが患者にとって手助けになること、極めて特殊な疾患である可能性があること、を示す十分な根拠があると判断された場合のみ受け入れる可能性もある。症例によっては、このプログラムには参加できないが、カンファレンスのメンバーが担当する臨床研究のプロトコルに参加させたいと考える場合もある。ただし海外の患者が参加する場合、米国の到着地からの国内旅費は支給されるが、米国までの海外渡航旅費は患者負担となる。死亡した患者は原則として対象としないが、患者の家族にとって何らかのメリットがあると判断される場合は、申請書類や医療記録を受理して、症例として検討することがありうる。

また NIH の他の臨床研究に参加し、その後誤診断が明らかとなり診断が未確定となった患者もプログラムに参加することができる。

2) プログラムへの参加の申請

患者とかかりつけの医療機関は、申請書類を提出する前に、NIH Clinical Center の Patient Recruitment Call Center (1-866-444-8806) に電話する必要がある。Information Specialist からの参加要件、提出書類等に関する情報提供にしたがって申請書類を作成・提出する。なお、電子メールでの問い合わせは受け付けない。

かかりつけの医療機関は、患者の病状等を記載した書類を「National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Undiagnosed Diseases Program, 10 Center Drive - MSC 1851, Building 10, Room 10C103, Bethesda, Maryland 20892-1851」まで郵送にて送付する。この場合も電子メールでの送信は受け付けない。

提出書類には以下の情報が含まれている必要がある。

- ・プログラムに採択された場合、NIH の専門臨床チームに継続的に相談し、適切なフォローアップのケアを提供するかかりつけの医療機関を患者が持っていることの証明
- ・病状記録（診断が未確定の状態が最初に発見された時期、その時の症状・状態、現在の症状・状態など）
- ・これまでに試みた治療・薬剤とその効果
- ・診断検査（X 線検査, MRI, その他の画像診断など）の結果のコピー（実際の画像のコピーが望ましい）
- ・医療機関の所在地・電話番号・電子メールアドレス、患者の住所
- ・プログラム参加への患者の同意書

申請書類が提出された後も、必要に応じて追加的な情報提供が求められる場合がある。

また患者が、かかりつけの医療機関が保有する情報のみでは不十分と判断した場合、かかりつけの医療機関以外から得られた情報やデータを個別に入手して、資料として送付することができる。これは患者の権利であり、プログラムも情報やデータの入手に対する支援を行うことができる。

3) 申請書類のレビュー、患者の採択

申請書類を受理したことは、患者及びかかりつけの医療機関に郵送で通知される。

全ての申請書類は、Gahl を中心とする専門臨床チームによって、週に1～2回のミーティングで書面審査（トリアージ）が行われる。この段階で全症例のうちの約4分の3が不採択となる。その理由として、情報が不十分である場合、心身の疾患・症状と判断される場合、NIH が新たに取り組む余地がないと判断される場合などが挙げられる。

書面審査で基準を満たした症例は、25 の診療科目の上級医師によるケースカンファレンスで検討される。月1回の会議で約10件の症例が審査され、既知の疾患の新たな分類につながる可能性、または未知の疾患の診断につながる可能性のある症例が採択される。採択される症例数は年間50～100が予定されている。

採択の可否の結果は1週間以内に通知される。申請から採択の結果通知までの手続きは6～8週間以内に完了する。症例の採択基準に関しては、特に決まっているわけではなく、プログラムの目的（患者を助けること、新しい知見を得ること）に照らして総合的に判断することになる。例えば死亡率の高い疾患は、前者の目的を満たすが、後者の目的を満たすとは限らないため、必ずしも採択されるわけではない。またターゲットとなる疾患や症状も特に設定しているわけではない。

4) 患者の診察・評価

採択された患者は NIH Clinical Center に招待され、入院・外来を含めて 2～5 日間の診察・評価を受ける。診察・評価は研究費でまかなわれるため、患者の自己負担は無料で、診察・評価の期間中の患者及びその付添い（親など）、計 2 名の旅費、食費、宿泊費も支給される。診察・評価は NIH Clinical Center の 25 以上の診療科目の 45 人の上級医師（senior attending physician）が行う。主担当の上級医師が設定されるが、関係があると考えられる全ての診療科目の医師が診察・評価を行う。主担当の医師を中心に診察・評価を行った医師全員でカンファレンスを行い、あらゆる可能性を検討する。超音波検査、MRI、X 線検査、脳波測定、骨髄穿刺、皮膚その他の組織の生検、理学的検査等、あらゆる検査が実施される。また多くの場合遺伝子検査を行うが、遺伝子解析には数ヶ月を要するため、診断の確定（あるいは診断できないという判断）までに相当の期間を要する場合がある。診察・評価において生じる様々な苦痛や不安に対処するために、理学療法士、言語療法士、疼痛管理の専門家、緩和ケア、精神科医などの専門家が支援・ケアを行う。

5) フォローアップ

診察・評価で得られた情報は患者とかかりつけの医療機関に提供され、かかりつけの医療機関のケアやフォローアップに活用してもらう。具体的には、今後 NIH が患者のためにできること、治療・ケアの方向性などの情報が提供される。継続的なケアやフォローアップはかかりつけの医療機関の責任であるため、NIH 自身が提供することはない。患者は引き続きプログラムに参加する資格があるが、NIH のプロトコルに適合しない場合は、その理由等を患者とかかりつけの医療機関に通知した上で、参加を断る場合がある。またプログラムでの診察・評価の結果、既知の疾患であることが判明した場合、既存の臨床研究のプロトコルに参加することもある。

(4) プログラムの成果の活用

プログラムに参加した全ての患者の診断が確定するわけではないため、プログラムの目的である「患者への回答の提供」を必ずしも十分に達成できるわけではない。しかしもう一つの目的である「医学的知識の推進」に関しては、これまで認識されていなかった rare disease の同定、一般的な疾患に対する新しい治療・予防方法の提案、医学研究の方向性の検討などの面である程度の成果を得ることが期待される。

プログラムの症例のデータは国の表現型地図帳（phenotype atlas）のデータベースに蓄積される。また研究成果は診察・評価を通じて確固たる証拠が得られた時点で論文や報告書の形で公表することを予定しているが、途中段階での結果を定期的に報告することはない。

(5) これまでの実績と今後の課題

2009 年 12 月現在までで、医療機関等からの照会が約 2,400 件、受理した申請書類が約 1,000 件であった。そのうち不採択が 650 件、採択が 212 件（うち小児が 86 件）、審査継続中が 150 件、死亡が 14 件であった。採択された患者のうち診察・評価を受けた者は 160 人であった。採択された患者の症状は、ターゲットを設定しているわけではないため、発達障害、視覚・聴覚障害、皮膚、筋骨格系、脳神経系、肝臓、腎臓など、様々であった。2009 年 2 月現在で、プログラムに参加した患者 24 人のうち、診断が確定したのは 2 人で、いずれも希少な型の多発性硬化症であった。

運営上の問題点として、申請数が予想よりも多く、レビューや審査の作業が遅れている（申請書類受理後 6～8 週間以内に完了していない）こと、客観的なデータが少ない申請が多く、レビューや審査が十分にできないこと、などが挙げられる。またプログラムの目的とは異なる内容（例えば、診断が確定している場合や患者の不満など）の電話への対応に関しては、原則としてかかりつけの医療機関からの照会に対応しているため、大きな問題にはなっていない。今後は、プログラム開始当初の予算（2008 年度の 28 万ドル）から 10 倍以上の予算（350 万ドル）に拡大され、2012 年まで継続する予定である。基本的には、現状のプログラムを拡大（症例数を増加）する方向で、疾患や症状のターゲットを設定することは予定していない。

IV. 考察

1. 米国の rare disease に関する研究開発の動向

米国の希少疾患（rare disease）の基準は希少性（患者数が 20 万人未満）のみであり、日本や EU のように日常生活への支障の程度などは考慮されない。また委員会等を設置して、rare disease に関して審議を行う仕組みはなく、各種文献から希少性が認められる疾患を rare disease として「同定」しているにすぎない。したがって米国における rare disease に関する研究開発は学術的観点のみで推進することが可能である。しかしその反面、患者の日常生活や QOL に重大な影響を及ぼす rare disease であっても学術的な重要性が小さければ研究対象とならない可能性がある。また現在研究対象であっても、医学の進歩等の状況の変化によって学術的意義が小さくなり、継続的に研究を推進することが困難になる可能性もある。

米国の rare disease の定義が orphan drug（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）に関する法律で規定されること、rare disease の同定を Food and Drug Administration (FDA) が行うことを考慮すると、米国における rare disease は orphan drug に従属する概念であると考えられる。したがって rare disease の研究は orphan drug の開発を常に視野に入れており、疾患の病態解明から医薬品開発までの円滑な流れの重要性が認識されている。rare

disease の研究と orphan drug の開発・認可はそれぞれ NIH と FDA が行っているが、両者の連携は必ずしも十分ではなかった。しかし近年、NIH と FDA の共同の研究プログラムの実施、基礎研究から臨床研究への橋渡しを行う「トランスレーショナルリサーチ」の推進など、rare disease から orphan drug までの流れの円滑化、迅速化に積極的に取り組んでいる。

2. 「Undiagnosed Diseases Program」の日本への適用可能性

プログラムの目的（長期にわたって診断のつかない状態にある患者に回答を提供すること、rare disease や一般的な疾患に関する医学的知識を推進すること）が NIH 全体の目的（患者を助けること、医学を前進させること）に合致し、また遺伝子に関連する疾患の多い rare disease や undiagnosed disease に取り組むことは NIH の現在の戦略目標の一つである「個別化医療（personalized medicine）の推進」にも貢献することから、このプログラムは NIH における重要な研究開発プログラムとして位置づけられていると考えられる。日本でも、未分類疾患情報システムの難治性疾患克服研究事業全体の目的と目標における位置づけ、他の研究分野や他の研究課題との関係性を明確にする必要がある。

「Undiagnosed Disease」には、全く新しい未知の疾患だけでなく、既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションも含まれる。日本でも「未分類疾患」を同様に定義して、新しい疾患概念の構築と既存の疾患概念の再構築に活用できる情報システムを開発する必要がある。

プログラムを実施する背景には、診断が未確定の疾患や診断が確定するまでに長期間を要する疾患によって診断未確定の状態にある患者が多数存在するという調査結果、診断が未確定の患者の診察・評価によって確定できたという臨床経験がある。日本ではこのような調査や経験が蓄積されていないため、未分類疾患情報がどの程度収集できるか、その情報をどのように患者の治療やケアに結びつけるか、などに関して予備的調査を実施した上でシステムを開発する必要がある。

プログラムは、2008 年 7 月から、rare disease の研究の調整と支援を行う NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR)、ゲノム・遺伝子疾患に関する研究を行う National Human Genome Research Institute (NHGRI)、臨床研究病院である NIH Clinical Center の共同で実施され、NHGRI がプログラム全体の指揮・管理、患者の募集、受付などの事務を行い、NIH Clinical Center が患者の診察・評価を行い、ORDR は資金提供を行う。日本に適用する場合、情報システムの運営管理を国立保健医療科学院が実施し、国立高度医療センター、国立病院、大学病院などが患者の選定、診察・評価を行う体制が考えられる。しかし米国では NIH の組織内での共同実施であるため連携が比較的容易であるが、日本の場合は異なる組織であるため、病院との連携ネットワークを構築するにあたっては、情報

の収集・提供・管理や費用負担などの具体的な手続きや規定を定める必要がある。

患者がプログラムに参加するためには、患者への継続的なケアやフォローアップの責任をもつかかりつけの医療機関（プライマリケア医師またはヘルスケア提供者（看護師、physicians assistant））の紹介が絶対要件となる。臨床研究病院である NIH Clinical Center は継続的なケアを行うことが不可能であるため、プログラムへの参加後にケアが途切れずに継続されることが保証される必要がある。日本でも情報システムへのアクセスは原則としてかかりつけの医師あるいは主治医が行うことが望ましいと考えられる。ただし米国でも患者からの情報提供も受け付けていることから、日本でも医師と患者を 1 組として捉え、医師からの診療記録などの情報提供を基本としながらも、患者からも生活記録などの情報提供ができるシステムを構築する必要がある。

患者とかかりつけの医療機関は、プログラムへの参加を申請する前に電話で問い合わせをした上で、患者の病状記録等を記載した申請書類を郵送にて送付する。ただし、問い合わせ、書類の送付は電子メールでは受け付けない。日本でも、電話での問い合わせの窓口を設置する必要があるが、利便性の観点から電子メールやウェブを用いた情報システムを活用する必要がある。ただし、迷惑メールや情報のセキュリティ等の問題を解決することが前提であると考えられる。

NHGRI は申請書類の書面審査（トリアージ）を行い、基準を満たした症例は、NIH Clinical Center の全ての診療科目が参加するケースカンファレンスで検討され、患者の採択の可否が決定される。詳細な採択基準は決まっておらず、プログラムの目的に照らして総合的に判断される。またターゲットとなる疾患や症状も設定していない。日本でも、疾患や症状を限定することなく幅広く症例の情報を収集すべきであるが、書面審査や集学的なケースカンファレンスは、複数の機関のネットワークで実施することが望ましい。その場合、採択基準を明確にした上での個々の機関でのケースカンファレンス、あるいはテレビ会議や電話会議等を用いた複数の機関による合同カンファレンスを行う必要がある。

採択された患者は NIH Clinical Center に招待され、入院・外来を含めて 2～5 日間の診察・評価を受ける。診察・評価のための患者の自己負担は無料で、診察・評価の期間中の患者及びその付添い（親など）、計 2 名の旅費、食費、宿泊費も支給される。米国ではこれらの費用を全て研究費で対応しているが、日本では医療保険制度や研究費補助金制度によって、全てをカバーできない可能性がある。患者の負担をできるだけ抑えるために、制度の運用方法を改善する必要がある。あるいはネットワークに参加する病院の中で患者が最も便利な病院で診察・評価を受けられるような体制を整備することも考えられる。

運営上の問題点として、申請数が予想よりも多く、レビューや審査の作業が遅れていること、客観的なデータが

少ない申請が多く、レビューや審査が十分にできないこと、などが挙げられる。また前者に関連して、発足から2週間で200件以上の照会の電話があったことなど、プログラム開始当初はニーズの大きさに比して十分な対応ができていなかったと考えられる。日本でも同様の問題が発生する可能性があり、今後もプログラムの運営体制等について継続的に情報収集する必要がある。

プログラムの予算は、2008年度が28万ドル、2009年度が190万ドルで、2010年度は350万ドルに拡大され、2012年度まで同額で継続する予定である。基本的には、現状のプログラムを拡大（症例数を増加）する方向で、疾患や症状のターゲットを設定することは予定していない。開始当初の予算のほとんどはスタッフの人件費等であったが、2010年度の予算では、スタッフの人件費等が約8倍の210万ドル、それに加えて「SNP Chipと実験室での培養に関連する消耗品等（lab culture supplies）」、「患者の遺伝子配列の検査」が各70万ドルと、遺伝子関連の検査の費用が追加投資されている。患者の募集等に必要事務経費の大幅な増資と、ほとんどの患者に実施される遺伝子関連の検査費用を追加して、症例数の増加を目指していると考えられる。

V. 結論

近年の米国や欧州では、難治性の希少疾患の治療法開発についての施策面での支援が充実してきており、国境を越えたネットワークが構築されつつある。今後国内で具体的に検討すべき項目としては、①国内難治性疾患研究の目的と目標における位置づけや他の研究分野・課題との関係性を明確にすること、②「未分類疾患」を全く新しい未知の疾患、及び既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションと定義して、新しい疾患概念の構築と既存の疾患概念の再構築に活用できる情報システムを整備すること、③情報システムの運営管理を実施し、国立高度医療センター、国立病院、大学病院などが患者の選定、診察・評価を行うネットワークを構築すること、などが挙げられた。さらに、診断が困難である希少疾患の治療開発については、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

えられた。

出典

National Institute of Health, Office of Rare Diseases, HP
<http://www.nih.gov/news/health/oct2009/od-05.htm>
<http://rarediseases.info.nih.gov/Resources.aspx?PageID=31>
<http://rarediseases.info.nih.gov/Resources.aspx?PageID=32>
<http://rarediseases.info.nih.gov/GARD/>
http://rarediseases.info.nih.gov/Wrapper.aspx?src=asp/resources/ord_brochure.html
 European Commission (> Health-EU > ... > Rare Diseases)
http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases/index_en.htm
 Public Health EU HP
http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_en.htm
 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

謝辞

本研究に際しご協力いただいた米国 ORDR ディレクターの Stephen Groft 氏, NHGRI ディレクター William A. Gahl 氏, NIH Clinical Center ディレクター John I. Gallin 氏をはじめとする担当各位に深謝いたします。本研究は平成 21 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）「未分類疾患の情報集約に関する研究」分担研究（分担研究者 児玉知子, 武村真治）および平成 22 年度厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）「今後の難病対策のあり方に関する研究」分担研究（児玉知子, 金谷泰宏）により実施された。