

## 特集：今後の難病対策のあり方について

### <総説>

## 今後の難病対策について—行政の視点から—

中川義章, 中田勝己

厚生労働省健康局疾病対策課

## Future health policy for rare/intractable diseases in Japan

Yoshiaki NAKAGAWA, Katsumi NAKATA

Health Service Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare

### 抄録

難治性疾患克服研究事業費は、2009年にこれまでの約4倍の100億円規模に拡大され、既存の「臨床調査研究分野」「横断的基盤研究分野」「重点研究分野」が増強されるとともに、難病の4要件（①希少性、②原因不明、③治療方法未確立、④生活面への長期の支障をきたす等）を満たしながら、これまで対象とされなかった疾患群が「研究奨励分野」として加えられた。本研究事業においては、遺伝子を対象とした治療研究やiPS細胞や幹細胞等を用いた最新の再生技術の開発を含め、患者のQOLに貢献するロボット工学を駆使した研究にも期待が高まっている。現状では患者登録制度や新薬開発システムのあり方に未だ課題がみられるが、今後どのように研究成果を実用化していくのか、国民からの十分なコンセンサスを得ながら進めていくことが重要である。

キーワード：難治性疾患克服研究事業、難病の4要件、治療研究開発

### Abstract

The total amount of grant of Ministry of Health, Labours and Welfares on Rare/Intractable Disease Project has increased up to 10 billion JPY in 2009, which was 4 times as before. Three research fields, such as “Clinical research”, “Cross-cutting research”, and “prioritized research” has been reinforced and another new area, which has not been covered yet in spite of meeting four criteria (1. Rarity, 2. Unknown cause, 3.No established treatment, 4.long-term disability), was established as “encouraged research (on rare diseases)”. In this project, gene therapy, latest regenerative medical techniques using iPS cell or stem cell, and robot engineering contributed to improve patients’ QOL are included. There are still issues about useful patient registry system and appropriate environment for new drug development, however, health policy should be underpinned by strong public consensus.

**Keywords:** Rare/Intractable Disease Project, grant of Ministry of Health, Labours and Welfares, criteria, new drug development, research development

### I. はじめに

現在の難治性疾患克服研究事業において対象疾患として指定されている、いわゆる難病を対象とした研究は、

1958年ごろから報告され始めた、その当時原因不明と考えられていたスモン (SMON; Subacute Myelo-Optico-Neuropathy) に対する原因究明や病態の解明を推進するために開始されたのが、その始まりである。このスモンは、

連絡先：中川義章  
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2  
1-2-2, Kasumigaseki Chiyoda-ku Tokyo, 100-8916, Japan.  
Tel: 03-5253-1111 (代表)  
E-mail: nakagawa-yoshiakiaa@mhlw.go.jp  
[平成23年4月12日受理]

下痢や腹痛などの腹部症状の経過中に脊髄, 視神経, 末梢神経が障害され, 両下肢などの知覚障害から始まり, 進行すると歩行障害や視覚障害を引き起こす疾患である。本疾患は1964年以降に急激に患者数が増加を見せ, 発症の原因としてスモンウイルス説が提唱されるなど, 非常に大きな社会的問題とされるようになった。また, 1969年11月には患者会(「全国スモンの会」)が組織され, 国や地方公共団体への原因究明や治療法開発等に対する要求が高くなってきた。そこで, 国はSMON調査研究協議会を設置し, 原因究明のための研究に乗り出した。この研究班では, 症例集積性の向上による研究の推進を図るため, スモンの入院患者に対して月額1万円の研究協力謝礼金が支払われていた。

この結果, 1970年8月に新潟大学の椿忠雄教授によりスモンと整腸剤キノホルムの因果関係についての報告を受け, 同年9月には当時の厚生省が「整腸剤キノホルム販売・製造の中止」を全国及び製薬企業に通知し, 以降の患者発生を予防できたことから, 1972年協議会の総括的見解としてスモンの原因がキノホルムであり, キノホルムの服用によって神経障害が引き起こされたとの結果を示した。この成果により, 同様の研究方法がその他の原因不明とされるいわゆる「難病」の研究にも有効であると考えられたことから, 同1972年に国会において難病に関する集中的な審議を経て, 同年10月に総合的な難病対策の指針として「難病対策要綱」を取りまとめた。この要綱に基づき, スモン, 全身性エリテマトーデス, 重症筋無力症, ベーチェット病を対象として, 研究の推進を目的とする医療費補助のある特定疾患として治療研究事業が開始された。「難病対策要綱」の制定から約40年が経過した現在においても, いまだ解決された難病はなく, 本研究事業としてはすべての研究が継続され, 現在では難治性疾患克服研究事業の対象として指定されている。当研究事業において, いわゆる「難病指定」を受けている疾患は, 平成22年現在, 130疾患(うち56疾患が特定疾患治療研究事業に指定され研究費として医療費部分の補助を実施している)であり, その研究的医療費補助を除いた厚生労働科学研究費は100億円に達し, 難治性疾患の克服に向けた大規模な研究事業となった。本稿では, この難治性疾患克服研究事業の研究に関する側面について, 現在の状況についてまとめる。

## II. 現在の難治性疾患克服研究事業の体制について

現在の難治性疾患克服研究事業は厚生労働科学研究の枠組みで実施されている。当事業が対象とするものは, 原因が不明で, 根本的な治療法が確立しておらず, かつ後遺症を残す恐れが少なくない難治性疾患であり, 患者数が少なく(おおむね5万人未満)研究の進みにくい疾患である。すなわち, ①希少性(おおむね患者数5万人未満である), ②原因不明, ③治療方法未確立, ④生活面への長期の支障をきたす, といういわゆる難病の4要件を満たす疾患である。

本事業は2009年まで, 約25億円の規模で実施されてきたが, 2009年から約4倍の100億円の規模に増強されたことにより, 既存の「臨床調査研究分野」「横断的基盤研究分野」「重点研究分野」の3分野をそれぞれ増強するとともに, 同様の難病の4要件(①希少性, ②原因不明, ③治療方法未確立, ④生活面への長期の支障をきたす)を満たすにもかかわらずこれまで厚生労働省において研究がなされてこなかった疾患に対しても研究を行う目的で, 「研究奨励分野」という研究分野を新たに設けることが出来た(図1)。

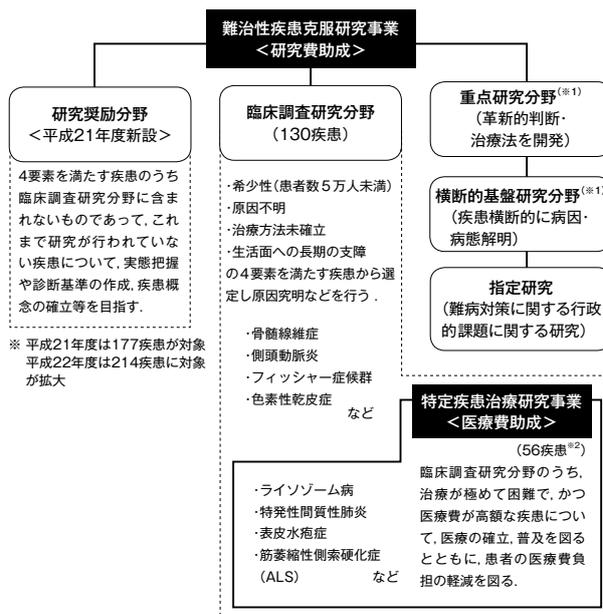


図1 難治性疾患克服研究事業

次にそれぞれの分野についてみると, 「臨床調査研究分野」とは前述の4要件を満たす疾患のうち, 研究の困難度や疾患自体の難治度, 重症度, 患者数等を総合的に評価したうえで対象疾患を選定し, 現在では130疾患を対象として研究を行っている。研究班の構成としては臓器別, 疾患群別に全国の研究者から組織されており, 疾患の原因究明, 診断・治療法の開発を目的として研究を行っている。「横断的基盤研究分野」は「臨床調査研究分野」が対象としている疾患に対して行うが, 必ずしも疾患を厳密に限定するわけではなく, 多くの希少性難病に共通して必要とされるような医療・介護・福祉の体制の整備などに係るような社会医学的研究や, 「生体試料等の効率的提供の方法に関する研究」(いわゆる「難病資源バンク」)のように基礎研究と臨床研究のみならず研究班同士の間や研究分野を超えて研究者同士を橋渡ししていくような社会基盤の機能を提供する為の研究を行っている。「重点研究分野」についても同様で, 「臨床調査研究分野」に含まれる疾患のうち予後や生活の質を改善するための具体的解決方法を成

果としてあげることが目標と設定することが出来るような各個別の疾患について、より重点的に研究を行う研究分野となっている。また、2010年度からは先端医療開発特区制度（スーパー特区制度）を活用した研究も行っており、他の分野に比べてより臨床的な実用化を目指した内容に研究事業の方向性をシフトしている。最後に2009年度から新設された「研究奨励分野」は、先の4要件を満たすが、これまで厚生労働科学研究において難治性疾患としては研究を補助してこなかった疾患を対象として、臓器別や疾患群別の応募枠によらずに、広く希少性難治疾患を対象とした競争的研究分野である。なお、本分野ではがん分野や精神疾患領域等の、既に他の厚生労働科学研究で補助されているような疾患は公募の対象としていない。本研究分野では、初年度となる2009年度は約180疾患、そして次年度の2010年度は約210疾患を対象としているが、新規課題の採択や研究課題の継続に当たっては、外部の有識者による専門的な評価により、より効率的、効果的な研究が実施されるよう配慮している。

更に、様々の行政的課題を解決する為、「指定研究」を行っている。2010年度は指定研究として、「今後の難病対策のあり方に関する研究」及び「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」の二つの課題について行っている。このうち「今後の難病対策の在り方に関する研究」では、これまで行ってきた研究に対する今後の行政的課題の抽出や、後にも述べるが近年特に欧米を中心に国際的に盛んとなってきている希少性疾患に対する研究に対して我が国はどのように国際的に連携していけばよいのか、またこれまで世界に先駆けて集めてきた臨床情報を今後どのように電子化して整備していけば更に研究に有益なものとなるのか研究を行っている。

このように、現在、難治性疾患克服研究事業はこれら5つの分野に分け、それぞれの分野の特性を活かして、患者数等が明らかでない疾患の疫学調査や、新規の治療法の開発、あるいは難治性疾患を取り巻く医療の課題を総合的に解消するための研究等を実施している（図2）。

**臨床調査研究分野**

130疾患を対象に全国の専門家が組織的に研究班を編成し、原因や実態を明らかにし、標準的な診断・治療法の普及を図る。

**研究奨励分野（平成21年度より創設）**

臨床調査研究分野に含まれないものであって、これまで研究が行われていない疾患について、実態把握や診断基準の作成、疾患概念の確立等を目指す。

**重点研究分野**

臨床調査研究分野の疾患について、先端医療開発特区（スーパー特区）制度を活用し（平成21年度より創設）、革新的診断・治療法の開発に向けた研究を行う。

**横断的基盤研究分野**

臨床調査研究分野の疾患について、横断的な病院・病態解明に関する研究、患者のQOLの向上などの社会医学的な研究、生体試料の収集、提供（平成21年度より創設）などを行う。

**指定研究**

その成果を企画立案の裏付けとして政策立案に的確に活かす目的で、難病対策に関する行政的課題に関する研究を行う。

図2 難治性疾患克服研究事業における各分野の概要

**Ⅲ. 難治性疾患克服研究事業で実施されている研究内容等について**

現在、研究班は約250班を数えるが、その中心は、研究奨励分野の個別疾患を対象とした研究課題である。一方、研究内容では近年頻りに話題にのぼる分子標的薬の開発や、遺伝子解析、iPS細胞等の幹細胞を用いる再生医学等を題材とした研究の数が増加している。

たとえば、2010年度の研究班の中で研究課題名からその意図を読み取れる研究課題だけを見ても、全体で35班あり、実に一割を超えている（表1）。当然ながら、臨床調査研究班やその他の研究班でも中心的研究対象とはしていない場合でも、遺伝子解明等に関する研究はほとんどの研究班でなされている。これらの研究課題の中で特に近年話題となり、国内でも非常に注目を集めているのがiPS細胞や再生医療関連の研究である。当事業においても最低8研究班でiPS細胞や再生医療関連の研究が行われているが、まさに日本が世界を牽引している研究者が当事業においても研究が行われていることが分かる。これまで40年という長期の研究期間と莫大な研究費投資をかけて難治性疾患の研究を補助してきたが、未だに解決した（根治的な治療法が開発された）といえる疾患が実績として出てきていないということの背景には、難治性疾患のほとんどの疾患が遺伝子に何らかの異常を生じている、細胞組織が修復不能な状態まで障害を受けていて今日の医療水準で回復が見込めない、もしくは治療薬の候補を探索したくても疾患モデル動物すら作成できずに実験系を確立できない、等の理由が考えられる。もちろん、一部には実験系を有する疾患は有るが、そのような実験系を有する疾患であっても、実験系を作れたのが近年の技術の進歩の結果生まれてきたものが多く、治療法の開発までにはまだ十分な時間も得られていない疾患が多い。たとえ、実験系がハエやネズミで確立していても、これらの生物がヒトとは異なるのと同様、これらの動物での実験がそのまま人間の場合に当てはまらないということもあり、疾患の原因究明という側面では有効ではあっても現在のところ人間での確実な症状の改善効果や疾患の進行の阻止効果を得られていない。また、遺伝子工学の進歩とともに疾患毎もしくは患者毎の個別化医療というものが提唱されてきており、遺伝子異常が原因として示唆されている疾患については、これまでの標準的治療法の開発といった画一的な研究開発自体が既に適切ではない可能性もある。そのような意味で、本研究事業において患者数が少数に限定された疾患を対象に遺伝子解析及び遺伝子治療に関する研究が行われていることは意義深く、遺

表1 遺伝子や先進の治療薬をターゲットとした研究数

分子を標的とした治療法に関する研究	4
遺伝子に関する研究	21
iPS細胞・再生医療に関する研究	6
治療薬開発	4
全体	35

伝子を対象とした治療研究や iPS 細胞や幹細胞等を用いる再生技術の開発などは、今後も重点化していく必要性が高いと考えられる。

次に、難治性疾患克服研究事業のうち、特定疾患治療研究事業の疾患に指定されている 56 疾患については、対象として認定された時期によって違いはあるものの、患者のレジストリが世界に先駆けて形成されてきた。本研究事業は、医療費助成に基づく患者の全数調査の疫学的成果に基づきスモンの原因を特定するに至ったことから、恒常的な研究事業として創設された経緯もあり、疫学調査という点に力を入れてきた一つの成果である。本研究事業では、こうした疫学的情報も研究者に提供するなどして、原因究明、診断法開発、治療法開発、診療技術の開発を推進している。また、これらの得られた成果を現在の医療水準の向上やそれによる標準的な治療方法を適切に普及させるためには、診断基準や診療ガイドライン等の策定が非常に重要であり、これまでに多くの研究班で作成されている。

また、研究奨励分野においてもその多くの研究テーマが疫学情報の調査とガイドラインの作成・普及となっている。実際、診断されることすらなかった患者がこれらのガイドラインにより診断されることによって、治療法の早期開発に結び付く可能性が有るとともに、現時点で可能な標準的な診療を受けることが可能となる。

難治性疾患克服研究事業において、現状ではいまだに疾患の克服に至った分野はないが、新規あるいはより効果的な治療法の確立に資する研究成果は得られており、寛解が期待できるまでに劇的に治療方法が改善している研究分野や治療法の新規開発に取り組んでいる分野もある。たとえば、「重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation/recovery を目指した新規治療法の開発と実践」では拡張型心筋症に対する再生医療の研究を行っており、この治療方法が将来的に実用化されれば、遺伝子的な問題は解決されないものの、患者の QOL (quality of life) や満足度が劇的に改善されることが期待される。また、「表皮水疱症の根治的治療法確立に関する研究」で開発されつつある幹細胞を用いた再生治療に関する治療法の開発研究が進められている。更に、直接的な薬剤開発により再生治療を行うわけではないが、現在の日本の最先端のロボット技術を生かした歩行不全患者の機能保持を兼ねた歩行支援ロボットの開発研究が「脊髄性筋萎縮症の臨床実態の分析、遺伝子解析、治療法開発の研究」の中で、実際の疾患を対象に臨床応用に向けての研究が試みられており、医療的治療技術の開発を進めている。このような、機械産業分野の技術が飛躍的な発展を遂げることにより、全く新しい方向性を持った治療技術が創出されることも考えられる。

#### IV. 治療法開発に向けて解決すべき課題

ここまで、40 年の長きにわたり行われてきた難治性疾患克服研究事業の始まりと概要、治療法開発に対する技術的な難しさ、現在注目すべき具体的研究内容などについて

述べてきたが、本項では、1) 患者登録制度における課題、2) 新薬開発における課題、3) 新規医療技術における課題、という下記の 3 つの面から、今後の研究推進に当たっての課題について整理する。

##### 1. 患者登録制度における課題

当研究事業では、世界に先駆けて希少難治性疾患の患者登録を開始し、多くの疫学的情報を世界に発信してきたことはすでに述べた。しかし、その一方で、全国にいる患者の全数的な調査により多くの患者情報を収集できる体制が整備されている 56 疾患においてすら、臨床調査個人票から得られる情報は断片的でしかなく、これまでに多くの成果を上げてきているとはいえ、本来患者登録から得られる情報量を鑑みると十分とは言い難い。しかし、本研究事業で取り扱われる、病状経過が長期にわたり、病状が徐々に進む又は何度も再燃を繰り返す難治性疾患の場合には、継続的かつ豊富な情報を収集することは大変重要である。例えば、患者に施された治療によって一年間の間で病状がどのように変化したかを追跡しようとする場合には、本来であれば、患者登録制度を用いて疾患横断的、治療横断的又は患者毎の縦断的な解析が行われることが望まれるが、現状ではこの患者登録制度の機能は生かされておらず、個別の症例に対して、それぞれの患者が受診している病院において分析するしかない。また、ある特定の疾患の診療を複数の診療機関で行っているような場合（つまり、希少性難治性疾患の診療のほとんどの場合）には、標準的な診療方法を導き出すのにも、全都道府県あるいは患者を登録している全ての医療機関から情報を収集するしかなく、折角の患者登録制度が有効に活用されているとは言い難い。

また、社会的インフラとして電子カルテというものが一般医療機関にまで普及しているが、いまだこの電子カルテ情報を共有化する為の研究はごく一部でしかなく、特に難治性疾患に限ってみれば継続的な医療情報の収集は全くといって良いほどなされてない状態である。一方で世界的な流れで見ると、国レベルで電子カルテの統一規格を設けている国が有るなど、国主導によって難病に限らず全ての疾患の情報分析を可能とする体制を整えつつある [1]。この情報分析体制は非常に重要であり、治験を実施するうえでも適格基準者の洗い出しや施設当たりの症例数割り出し等による症例集積のみならず、治験実施後に続く市販後調査等での安全性情報の収集等においても、その効率性は飛躍的に向上する。特に当研究事業で扱うような難治性疾患の場合、患者が全国に分散して数名しかいないものも多く、治験参加者を如何に効率的に収集できるかということ、そしてその追跡調査を如何に確実に実施できるかということは、今後の希少性疾患に対する新薬開発の基盤を構築するうえでも早急に整備すべき、非常に重要な課題の一つである。このため、患者登録制度の再開発を行政的研究のひとつとして位置付け、「今後の難病対策のあり方に関する研究」の中で、現存するシステムの改良を含め、どのような種類の情報をどれだけの人数範囲で、如何

なる媒体で集積すべきなのかといったことについて、研究を行っている。この研究課題については他のIT産業で言われるようなガラパゴス化を避けるためにも十分に世界的な情勢を見据えながら、最も効果的な情報収集方法を見出し出していく必要があり、視野を狭く日本国内のみで情報を共有することに終始することなく、今後、世界的に連携を深めていくためにも医療情報の電子共有化は何よりも重要な課題であると考ええる。

## 2. 新薬開発における課題

難治性疾患の新薬の開発においては、治験というものが一つの課題となる。先にも述べたとおり、本研究事業の対象となるのは希少性疾患であり、その多くの治療薬の開発は薬事法第77条の2で指定された希少疾病に対する医薬品の開発スキームに乗って行われることが多いと考えられる。しかし、その場合においても、治験の計画立案に当たっては、何を持ってエンドポイントとするのか、どこまでの安全性情報収集をもって承認申請に足りのかなどが問題となっている。また、治験の実施に当たっては、治験に組み込める患者の抽出が困難である、新薬開発による企業のインセンティブが働かないなど、大きな課題を抱えている。

さらに、新規治療薬としてライソゾーム病等に見られるような分子標的薬は、対象患者が非常に少ないが故に年間約5000万円/人以上という莫大な治療費を必要とする薬剤となる場合もある[2]。これは医療費の負担問題という観点でも確かに大きな問題であるが、さらに問題なのはこれらの希少性疾患の薬剤の多くが海外からの輸入に頼らざるを得ない状況が続いているということである。新薬の開発は引き続き本研究事業において、非常に重要な課題の一つと位置付けており、次年度の研究課題の「重点研究分野」では、新たに「希少難治性疾患に対する新たな医薬品開発に関する研究」として、新たな医薬品等について薬事法に基づく承認申請が可能となることを目標とした研究の公募を行っている[3]。このように、今後とも新規の医薬品等の開発等に資する研究の推進を行っていく必要性があると考える。

## 3. 新規医療技術における課題

最後に、新規医療技術における課題について述べる。ここで指す新規医療技術とは、iPS細胞や幹細胞等による再生医療技術の活用や、遺伝子治療技術の活用、そしてロボット工学技術の臨床応用である。これらはいずれも、いまだに規制等を含め実用化に向けたロードマップすら未整備な部分が多く、実際に実用化に向けた研究を推進するに当たっても非常に多くの課題があると考えられる。過去には、口腔内粘膜を用いた角膜の再生医療は日本のイノベーションであるにもかかわらず、国内で審査承認する為の基

準もないために、フランスが先行して治験実施が決まった例もある[4, 5]。このように、国内での規制上の整備が進まない状態が続けば、国内で創出した技術が国内に還元されず、海外に流出していく状態が続くことも懸念される。現在、本研究事業上いくつかの有望な再生医療研究や遺伝子治療研究、工学技術の臨床応用が試みられているが、その臨床応用を迅速に進めることも、難治性疾患の克服には避けられない課題のひとつであることから、この課題の解決のため、行政、企業、医療機関等、患者等のそれぞれの立場から相互に協力して解決に向かっていくべき課題であると考ええる。

## V. まとめ

我が国の難治性疾患研究が開始され、ほぼ40年という年月が過ぎようとしているが、この期間を通じて完全に克服された疾患は現在のところ出てきていない。しかし、医療技術や工学技術は日進月歩で着実に進歩してきており、わずかではあるが再生医療や遺伝子治療、ロボット工学を駆使した身体機能維持療法のような治療法が出来る可能性も徐々に生まれつつある。今後はさらに、行政としてどのようにそれらの研究成果を実用化していくのか、国民からの十分なコンセンサスを得ながら、進めていくことが重要であると考ええる。

## 参考文献

- [1] 特定非営利活動法人日本医療ネットワーク協会. 欧州における医療データの2次利用:openEHRの進展と組織体制.  
[http://www.ehr.or.jp/news/topics\\_data/openEHR2009.pdf](http://www.ehr.or.jp/news/topics_data/openEHR2009.pdf)
- [2] 荻野美恵子, 研究代表者. 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究事業「難治性疾患の医療費構造に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書. 2010. p.80-1.
- [3] 厚生労働省大臣官房厚生科学課. 平成23年度厚生労働科学研究費補助金公募要項. p.64-73.  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyoku/hojokin-koubol7/dl/h23-koubol.pdf>
- [4] 倉田健児, Youn-Hee CHOI. 再生医療の普及のあり方－日韓間の規制枠組みの比較を通して－.  
<http://www.rieti.go.jp/jp/publications/dp/10j039.pdf>
- [5] ADERLY. リヨン大学病院 日本発の技術セルシート療法を開発.  
<http://www.aderly.com/lyon/publications/357.pdf>