

参考資料目次

参考資料 1	福島構成員提出資料	1
参考資料 2-1	難治性疾患の定義について	23
参考資料 2-2	「難病」の定義に関わる既存の概念	26
参考資料 2-3	地域社会における共生の実現に向けて新たな障害保健福祉 施策を講ずるための関係法律の整備に関する法律案 新旧 対照条文	27
参考資料 2-4	障害福祉サービスの体系	28
参考資料 3-1	日・米・欧における難病及び希少性疾患の定義と規定	29
参考資料 3-2	指定医師・指定医療機関の例	30
参考資料 3-3	自己負担に係る他制度との比較表	33
参考資料 4-1	難病在宅看護・介護等ワーキンググループにおける「在宅 看護・介護・福祉の在り方」についての主な意見	42
参考資料 4-2	現行の難病医療連絡協議会・難病医療拠点病院・難病医療 協力病院の概要	45
参考資料 4-3	現行の特定機能病院の概要と特定疾患治療研究事業との関 係について	47
参考資料 4-4	難病患者等居宅生活支援事業の概要	53
参考資料 4-5	難病患者等ホームヘルパー養成研修事業の概要	54
参考資料 4-6	難病患者等居宅生活支援事業及び難病患者等ホームヘルパ ー養成研修事業の利用実績について（平成 22 年度）	56
参考資料 5-1	医療イノベーション 5 か年戦略（抄）	57
参考資料 5-2	医療イノベーションの推進により目指すことと厚生労働省 の取り組み	59
参考資料 6-1	小児慢性特定疾患治療研究事業の概要	60
参考資料 6-2	日本小児総合医療施設協議会 会員施設名簿	61
参考資料 6-3	小児慢性特定疾患治療研究事業関係参照条文	62
参考資料 7-1	社会保障・税一体改革大綱（抄）	77
参考資料 7-2	今後の難病対策の検討に当たって（中間的な整理）（抄）	78

第3回難病研究・医療ワーキンググループ 配布予定資料についての意見

現在すでにある仕組みを、現状と法に基づき、フルに活用すべきです。新たに費用や時間のかかる構想は、やめたほうがよいと考えます。

資料3「本日のWGで特に検討していただきたい事項」について

- 米国及び欧州における「希少疾患」の「希少性」の判断基準からすれば、「国内の患者数が概ね5万人未満」という我が国の基準は、適当なのか。(再掲)

→「希少疾患」「難病」「特定疾患」の概念について明確にしておくべきということは、前回WGでも指摘した通りです。

- ・「希少」とは、患者数が限られているということ。
- ・「難病」とは、患者数とは関係のない、ある意味、文学的な表現である。
- ・「特定」とは、政策的・医学的に、特に一定の意図をもって指示する場合である。上の2概念とは関係ない。

これらの概念を明確に区別した上で議論し、また判断すべきです。患者数5万という基準が適当かどうかは、判定する立場によって、全く異なります。数万人程度、としておいてはいかがでしょうか。5万1千人ならどうかという議論はばかげています。

- 「今後の難病対策の在り方について(中間報告)」(平成14年8月23日厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会)において、「(医療費助成の)対象となった後で患者数が5万人を上回った疾患や、特定疾患に指定された当時と比較して治療成績等の面で大きく状況が変化したと考えられる疾患については、当該疾患に対する治療成績をはじめ患者の療養環境の改善等総合的な観点から、引き続き特定疾患として取り扱うことが適当かどうか定期的に評価を行うことについて検討する必要がある」とされていることについて、どう考えるか。

→ 上で述べたように、「特定」という場合には一定の政策的・医学的な意図が伴うため、定期的に評価を行うことは当然です。そして、政策的・医学的意図をきわめて明確かつ具体的に規定した上、目標を設定し、それを管理しなければなりません。

- 専門医と地域で日常的な診療を担っていただく家庭医との連携を図るため、どのような取組が考えられるか。

→ 上で述べたように、特定機能病院の責務と学会の役割について、強化すべきです。すなわち特定機能病院は、全ての希少疾患、難病および特定疾患について対応する責任を果たすべきであり、これは各地域における最終病院という意味から、また教育の観点からも重要です。法に基づき、責務を果たさせるべきです。市中病院との連携を、責任もって進める必要があります。専門医を擁していない場合には、地域の専門医や他の特定機能病院または難病医療拠点病院から応援あるいは対診を依頼するようにします。これらの調整については、地域難病医療連絡協議会が機能すべきです。また学会は責任を持って、診断基準そして診療ガイドラインの作成・普及に努めるべきです。

資料4 「本日のWGで特に検討していただきたい事項」について

- 前回のWGにおいて、「地域における難病医療の均てん化を図るため、専門医と地域の家庭医の役割分担を明確化して、治療連携をすべきではないか」との提案をしたところであるが、具体的な方法としてどのような方法が考えられるか。

→ 前回WGでも指摘したように、総合病院である全ての特定機能病院、特に大学病院では、全ての難病に対応すべきです。専門医を擁していない場合、専門医の対診を依頼するか、近隣同病院を紹介できるようにする必要があります。また、特定機能病院以外に難病医療拠点病院を設ける場合、全ての難病に対応できる施設はまれな場合もありうると考えられます。場合によっては、疾患別とすることもあり得ます。特定機能病院では地域連携室を置いているはずなので、この仕組みを十分活用させるべきです。難病の診療体制、つまり担当専門医・紹介専門医については地域（県・市・町・村）の医師会に提出し、情報をシェアすべきです。また難病に関する連携の在り方については、各地の医師会と特定機能病院専門医との間で、適切な仕組みを作るべきです。

- 前回のWGにおいて、「地域で生活する難病患者が、医療、福祉、介護サービス等を円滑に利用できるよう、難病医療地域基幹病院〈仮称〉を中心として、二次医療圏ごとに、地域難病医療連絡協議会〈仮称〉を設置」することを提案したところであるが、二次医療圏ごとに、保健所を中心として地域難病医療連絡協議会〈仮称〉を設置し、保健所が家庭医、福祉、介護サービス事業者等の関係機関のネットワークの構築を担うことについてどう考えるか。

→ 保健所の活用は、日本独自の仕組みとしてきわめて重要です。保健所のスタッフ（医師、看護師、保健師等）を対象に、全国共通の希少、難病、特定疾患に関する教育プログラムを開発し、研修会を開催、また修了証を発行するなどして、レベルを維持さらに

高めるようすべきです。「難病医療ケアマネジャー」資格など、難病医療に関する資格制度を定めるのも一つの方法と考えます。また、地域難病医療連絡協議会の構成について特定機能病院が関わらないのは、職務怠慢であるといわざるを得ません。

- 個別の退院調整については、基本的に医療機関を中心に対応することとし、対応困難なケースについては、地域難病医療連絡協議会〈仮称〉で対応を検討することについてどう考えるか。

→ 「個別の退院調整」特に「対応困難なケース」の具体的なイメージがつかめず、意味がはっきりわかりません。退院療養指導規則というものもあるというものもあるし、また介護サービス等も相当に充実しているので、基本的には、特定機能病院ないし指定難病拠点病院と地域の家庭医、保健所の連携により、個別に、また機動的に、退院する患者を中心にケースワーカーを含め調整し、集学的な治療ないしケア方針の決定を行うようにすればよいと考えます。上で述べた「難病医療ケアマネジャー」などの制度を設けておけば、ここで指揮を執ることも考えられます。

- 一方、難病医療コーディネータ（難病医療専門員改め）は、入院患者の退院調整を行うとともに、在宅難病患者の受け入れの調整を行うことについてどう考えるか。

→ 上で述べた「難病医療ケアマネジャー」は、この「難病医療コーディネータ」と置き換えていただいても結構です。

資料5 「5. 難病研究の国際連携の在り方について <WG における主な意見>」について

- ◇ 日本にも体制を整えたいうえで、CDC や EU オーフアネットなどの希少疾患のネットワークやオフィスと連携をとるべき。

→ 前回 WG でも述べましたが、米国では希少疾患研究対策室（Office of Rare Diseases Research: ORDR）が国立衛生研究所（National Institute of Health: NIH）内に設置され、希少疾患に特化した研究の推進支援を行っているほか、ORDR 主導の下、治療を目的とした臨床試験を推進する、希少疾患臨床研究ネットワーク（Rare Diseases Clinical Research Network: RDCRN）が構築されています（児玉知子 et.al. 難病・希少疾患対策の国際的動向. 保健医療科学. 2011; 60 (2): 105-111）。CDC や EU オーフアネットだけでなく、これらとも連携をとっていく必要があると考えます。

資料4 難病医療の質の向上のための医療提供体制の在り方

4. 難病治療研究センター〈仮称〉の設置

難病治療研究センターは不要である。ナショナルセンターの役割として挙げられているものを、すでにあるナショナルセンターが一体どれだけでできているか、甚だ疑問である。無駄なことをしてはならない。一か所にそんなものを作っても、全国の患者に益することはない。あくまで特定機能病院に難病治療機能の強化・拡充をさせる。医療法上そうすべきである。そうしない病院は承認を取り消せばよい。

5. 難病患者登録の実施

疾病登録とは、調査票記入（ないし Web 入力）をもって事足れりというものではない。まず、精密な研究計画書（プロトコル）が必要である。目的は population base の outcomes research、アウトカム研究である。初年度は対象疾患すべてについてプロトコルを作成する。確定したものから順次、登録票、調査票を作成し、システム開発を行う。疾患ごとに全体会議を開催してキックオフし、周知し、倫理委員会で承認されれば登録開始となる。そういう意味で、疾病登録は臨床試験となんら変わらない。ICH-GCP に則して行わねばならないし、臨床試験登録もしなければならない。この登録事業から、臨床試験を常時効率的に立ち上げることが可能となる。登録のための登録ではない。

登録は、特定機能病院の義務とする。全ての患者は、診断の確定、治療法の指示、そして定期的なフォローアップ、転帰調査は特定機能病院で行う。登録終了後は指示された治療を家庭医、近くの市中病院で行えばよい。家庭医、一般病院で診断された場合は、いったん特定機能病院へ紹介されねばならない。疾病登録には紹介医コードもデータとして入力されねばならない。プロトコルができたものから順次スタートすればよい。

疾病登録（コホート研究またはレジストリ-アウトカム調査）プロトコルは学会より申請させる。学会は研究班を構成し、代表研究者を指名し、事前に登録し、所定の期限内にプロトコルをもって申請する。プロトコル以外に準備すべき書類は、研究組織、年間登録予定症例数、当該疾患に関する研究業績（過去十年内の論文）、当該疾患の治療成績。なお、プロトコルは ICH-GCP 指定の構成とし、別に詳細な作成要領を定め、その要領に従って作成する。

→資料5へのコメント p.3 参照

資料5 難病研究のあり方

- ① 従来型の科研費申請書類は全面的に改めねばならない。申請において作文を許してはならないからである。臨床研究計画書（プロトコル）をもって申請させるようにしなければならない（これは、実態調査、疾病登録（コホート研究、レジストリー）、予後調査、臨床試験すべてについて適用されるべきである）。

プロトコルがすべて！

- プロトコルのない臨床研究はありえない
- プロトコルの良し悪しはその研究の成否を決める
- Right -
 - Hypothesis 仮説が十分な根拠をもっていること
 - Design 仮説を検証できるデザインであること
 - Practice 臨床試験破壊要因がないこと

Ex. 医師または患者の恣意的判断
・医療訴訟 ………

- ② 論文出版目録をのみもって、実績として評価してはならない。実績とは、治療成績・予後であり、その調査の報告書（これこそは論文で可）をもってすべきである。
- ③ 患者さん、国民にとっての成果とは、あくまで成績の有意な向上、予後の改善である。
- ④ あらゆる事業において必ず目標を設定し、目標を管理して進捗をフォローし、所定の期日において、達成、成果を評価しなければならない。よって、強力なマネジメントが必須であり、またそのために必ずマネジメントオフィスを置いて、マネジメントを行わねばならない。文科省の橋渡し研究支援推進プログラム（平成 19~23 年）においては、各拠点からプログラム実施期間中（5 年間）に、少なくとも、大学オリジナルシーズ 2 件について、薬事法に基づく治験を開始しなければならないという過酷な目標を課し、すべての拠点がクリアして、薬事承認に至る開発品目も出てきた。
- ⑤ 全ての研究対象疾患において、明確な目標を設定しなければならない。または目標を設定した上で、その目標を達成するための提案として申請させるべきである。目標とは例えば、診断法の開発、診断基準の作成、予後向上、QOL 改善、医療の満足度向上、介護者（家族）の負担度の軽減、医療費の低減、予防法の開発等々が挙げられる。つまり、必ずしも医薬品の開発を目標とすればよいというわけではない。医療全体からみるべきである。それが Clinical Science である。

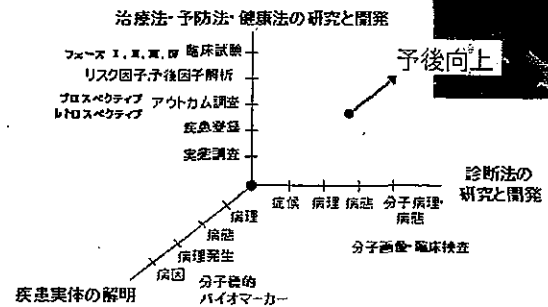
臨床科学 Clinical Science

人間の健康に関するあらゆる問題の解決に必要な知識と、新たなそれを生み出す方法の体系

→望ましい目標を達成するために必要かつ適切な手段と道筋を明らかにするとともに実践する

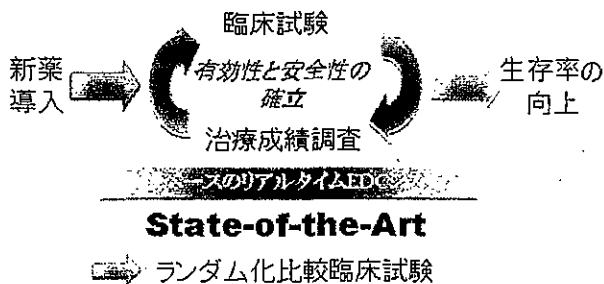
人間による人間のための、人間の科学

臨床科学の座標軸

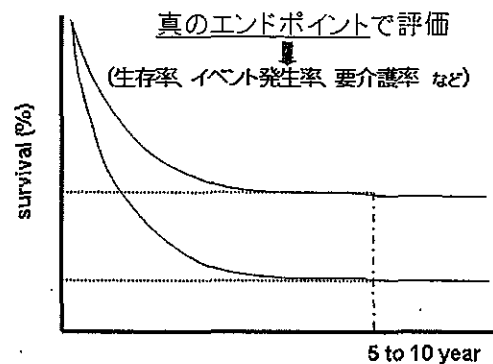


疾病制圧に向けて

—予後向上・便益/リスクの極大化



ゴール: 予後向上



- ⑥ 治療法開発、創薬に偏ることは、患者不在に他ならない。創薬研究はしばしば幻想に過ぎない。
- ⑦ 開発にかかる研究についての募集の在り方は、すでに昨年の厚労省 難病・がん等疾患分野の医療の実用化研究事業の申請において実行したとおりであり、現在 STEP 1 で 4 課題、STEP 2 で 5 課題が研究進行中である。因みに前者は、治験に入るための前臨床研究 (GMP、GLP)、後者は治験の実施を課している。このうちのいくつかは、必ず薬事承認をとるであろう。これは、文科省の橋渡し研究支援推進プログラムのマネジメント手法を適用したものである。
- ⑧ わからない人のためにあえて追記するが、薬事法に基づかない創薬はありえない。研究者には、出口のない臨床研究をさせるべきではない。

薬事法 ⇒ 国際商品 ICH-GCP

第1章 総則

(目的)

第1条 この法は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

第4章 医薬品等の製造販売業及び製造業

(製造販売業の許可)

第12条～第13条

(医薬品等製造販売業の承認)

第14条

医薬品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品及び第23条の2第1項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。)、医薬部外品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。)、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療機器(一般医療機器及び同項の規定により指定する管理医療機器を除く。)の製造販売しようとする者は、品目ごとにその製造販売を目的とする厚生労働大臣の承認を受けなければならない。



品質管理も
 有効性と安全性データの
 信頼性保証もない“もの”を
 人に投与することは
 非人道的かつ非科学的である。

1. 難病医療研究の対象について

- 研究の対象については、幅広く全ての希少・難治性疾患を対象とすべきではないか。

→その通り。全てを対象として研究を公募すればよい。

- 臨床調査研究分野と研究奨励分野の区分けについてどのように考えるか。

→研究段階(実態調査、疾病登録、予後調査、臨床試験)別に募集すべきである。
 臨床調査研究分野と研究奨励分野の区分はナンセンスである。

予算投入の意思決定ステップ-3 研究段階

- 実態調査 -治療、患者の生活、介護 etc.
- 疾病登録
- 予後調査
- 臨床試験
 附随研究...イメージング、バイオマーカー研究、etc.
- 総合解析、包括的評価

予算投入の3原則-1 研究申請と審査

プロトコルベース 科研費申請書式

申請書類

- 概要書、プロトコル、説明同意文書
- 研究組織、研究者名簿
- 治療成績、レジストリー
- 症例登録計画、予定登録数の事前調査

2. 難病医療研究の重点化について

- 難病医療研究の最終目標として、治療法開発、創薬を重点的に目指すべきではないか。

→すでに述べた (⑥)。なんでも治療法開発、創薬という発想は貧弱である。あくまで目標を設定し、その達成のために研究事業を進めるべきである。臨床科学のパラダイムを理解すべきである。

- 効果的な創薬につなげるため、研究費の適正な評価と重点投資が必要ではないか。

→すでに述べた (⑦)。

- 効果的な臨床研究から治験に移行するため必要な施策はどのようなものか。

→すでに述べた (⑧)。薬事法に基づかない「臨床研究」は駆逐せねばならない。このような発想がいかにイノベーションを阻んでいるか知るべきである。薬事法外の臨床研究から生まれるものはゼロである。開発に幻想を抱いてはならない。この設問は無知ゆえに出てきたことを知るべきである。その証拠はすでに述べた (④、⑦)。医薬品の開発は国際的に法に基づいて行う事業であり「研究」ではない。開発ごっこはやめさせねばならない。



医薬品・医療機器・医療技術の臨床開発は、そもそも個人の関心・興味に駆動される、いわゆる研究ではない。市販に向けて、国際的に法律に基づいて当局からの承認取得を前提として行なう事業かつ法的プロセスである。

薬事法外のいわゆる「臨床研究に関する倫理指針」による臨床研究の通用する世界ではない。

M.Fukushima, 2007



レギュラトリー・サイエンスは、人間性に基づいて、その時点で可能な最高水準の厳密性を求める科学であり、その厳密さは法によって管理され、保証されねばならない。

3. 総合的な難病研究の実施について

- 関係者、関係各省等が一体となった難病研究開発の総合戦略が必要ではないか。

→医療法の特定機能病院に関する規定(第16条3)を、実効性あるように適用し、

厳格にマネジメントすることに尽きる。特定機能病院は、その成果に応じて格付けして、診療報酬に開発・評価加算を2%上限に認める。例えば3年毎に査定することで、治療法開発・評価への国からの予算投入はゼロにできる。何でもかんでも国費を投入すればよいというものではない。一銭も使わずに予後向上、QOL向上、満足度向上、家族負担軽減につながる施策を考案するように智慧を出すべきである。

医療法
第1章 総則

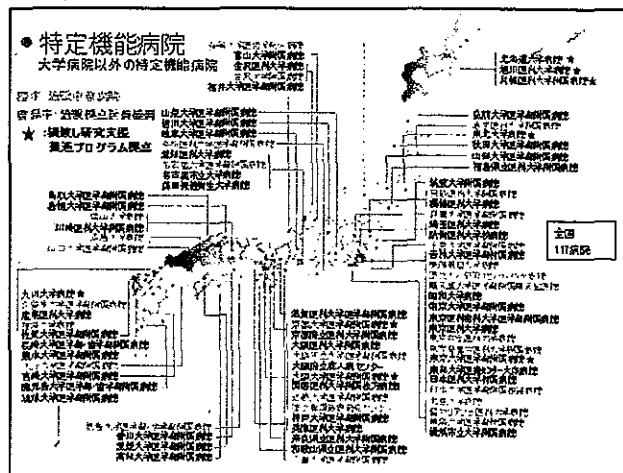
第4条の2 病院であつて、次に掲げる要件に該当するものは、厚生労働大臣の承認を得て特定機能病院と称することができる。

1. 高度の医療を提供する能力を有すること。
2. 高度の医療技術の開発及び評価を行う能力を有すること。
3. 高度の医療に関する研修を行わせる能力を有すること。

第4章 病院、診療所及び助産所

第16条の3 特定機能病院の管理者は、厚生労働省令の定めるところにより、次に掲げる事項を行わなければならない。

1. 高度の医療を提供すること。
2. 高度の医療技術の開発及び評価を行うこと。
3. 高度の医療に関する研修を行わせること。
4. 第22条の2第3号及び第4号に掲げる諸記録を体系的に管理すること。



○ 難病患者が治験を含めた研究に参加しやすくなるような仕掛けが必要ではないか。

→意義ある研究には、患者さんたちは参加してくれます。要は開発案件、プロトコル次第。医師、研究者、行政はその理をよくわかまえるべきである。

○ 製薬企業等が難病医薬品開発に積極的に参加しやすくなるための環境整備としてどのようなものが必要か。

→まず希少と難病を区別するべきである。希少疾患は薬事法上 5 万人とされ、オーファン指定はすでにある。Rare Diseases に対する創薬は、メーカーも収益につながる可能性があれば参入する。もうからなくても損をしなければ開発を手掛けるという姿勢の企業もある。企業の臨床開発が低コストで可能となる仕組みの構築は、現在文科省が進める橋渡し研究加速ネットワークプログラムがその一つの回答である。

1. アカデミアの開発力を徹底的に強化すること。
2. 開発を促進しようとする対象難病についての優先的治験相談、優先審査、とくに pivotal 治験については Phase II で承認し、Phase III を承認条件とする。有効性が限られる場合は適応をしぼればよい。但しこの点については一律に

適用すべきではない。例えば致死性の特に重篤な疾患には、適用可能である。

3. 開発を促進しようとする対象難病に対する診断、治療薬、医学機器についての特許の優遇策、例えば特許期間の延長、治験に入った場合に5年延長を認める。先発医薬品の優遇策。
4. 税制面での優遇。難病に対する診断、治療薬研究、開発、販売すべてについて、厳格な審査によって減免措置を講ずる。

他にも考えればいくらでも出てきますが、本日は3時 a.m.を過ぎたのでこれまで。

4. 研究成果等の還元について

- 研究の進捗状況、成果を、患者、国民にわかりやすく伝えることが必要ではないか。

→ (例) Journal of Rare Disease を創刊する。厚労科研費、文科科研費、経産研究助成費等を使って行った研究成果の発表は、同誌に出版することを義務化し、同誌を国際トップジャーナルに育てる。日本語ダイジェストを作成し、わかりやすく解説する。例えば、希少・難治性疾患ジャーナルを発刊する。

- 患者にとって、研究成果が還元されていることを実感できるような仕組みはどのようなものか。

→ 米国議会はがん対策における目標を議論し、国民の要望に応え、1980年代中ごろの議会決議によって、NCIはPDQ®(世界最大のがん研究成果情報データベースを開発し、全世界に公開した(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/>)。 (公財) 先端医療振興財団 臨床研究情報センターでは、米国政府 NCI と契約し、完全日本語版を Web 配信している (がん情報サイト: <http://cancerinfo.tri-kobe.org/>)。これにならって、データベースを開発し公開することを強く勧める。すなわち、希少・難病情報サイトの開設である。

PDQ® (Physician Data Query)

National Cancer Institute

Physician Resources

NCI Highlights

- 世界最大のがん情報データベース PDQ®
- 米国政府/米国立がん研究所(NCI)による国家プロジェクト
- 1991 Cancer InformationおよびPDQ®が完成
- 全世界の医師・患者に向けたサービス
- Cancer Information Service
- 最新がん専門情報を24時間配信 (インターネット、電話、FAX)

5. 難病研究の国際連携の在り方について

- EUオーファネット、米国CDCとの連携が必要ではないか。

→上述の①トップジャーナル創刊

② 患者用ジャーナル（英語版）創刊

③ 専門ウェブサイト（英語版）解説 が日本側の条件となる。

希少・難病について関連各学会同士が連携を促進する。そのために、学会、研究者間の交流に対して、学会からの交流プログラムを公募し、計画申請を厳格に審査して、補助金を出す。

海外機関・団体との交流は、日本側のカウンターパート・団体が重要で、その能力を持っていなければならない。必要条件をきちっと見極めなければ何の益も生まない。

資料6 小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患のトランジションの在り方

1. 難病対策の対象とすることについて

- 小児慢性特定疾患（514疾患）のうち、難病対策の対象ともすべき疾患の考え方はどのようなものか。

→難病の定義：成人も含めた統一的・全般的なものにしておくべきである。

- 治癒的な治療法のないもの、あるいはあっても効果が限定的であり、発達障害が残るかまたは致死的であるものすべて。
- 適切な治療法がないものおよび治療法があっても限定的であり、発達障害が残るものはすべて。
- 治療法があるが治療を続けねばならないものすべて。

注記：適切な治療法があり、効果が治癒的であるものは指定しない。

- 成人期には患者数が多い疾患等について、どのように考えるか。

→当然小障害は固定していると考えられる。

5万人以下であれば希少疾患にカテゴライズされる。よって障害者対策に組み込むことになる。

2. 20歳未満の難病患者に関する課題について

- 小慢対象疾患（514疾患）のうち、新たな難病対策の中で対象となる疾患の20歳未満の患者に対しての医療費助成等のサービスは、どちらの制度で提供することとすべきか。

→小児慢性特定疾患治療研究事業による助成サービスが受けられるようにすべきである。理由：法律的な成人の定義による。

3. 対応する医療機関の課題について

- 成人になっても、小児期からのかかりつけの医療機関が診療することについて、どのような課題があり、どのような対応が必要となるのか。

→小児期のかかりつけ医が治療できる場合は継続、できない場合は他院へ紹介す

ればよい。専門医との連携の仕組みはすでに論じた。

4. 治療研究データの連続性の課題について

- 現行の小慢事業の収集データと特定事業のデータの連続性・整合性を取る必要があると考えるが、考慮すべき事項はどのようなものがあるのか。

→小児がん分野に限らず、すべてをナショナルセンターである成育医療センターに集中すべきである。千葉県がんセンターがすべきではない。千葉県がんセンターにデータベースがあることには、疾病対策上の正当性はない。

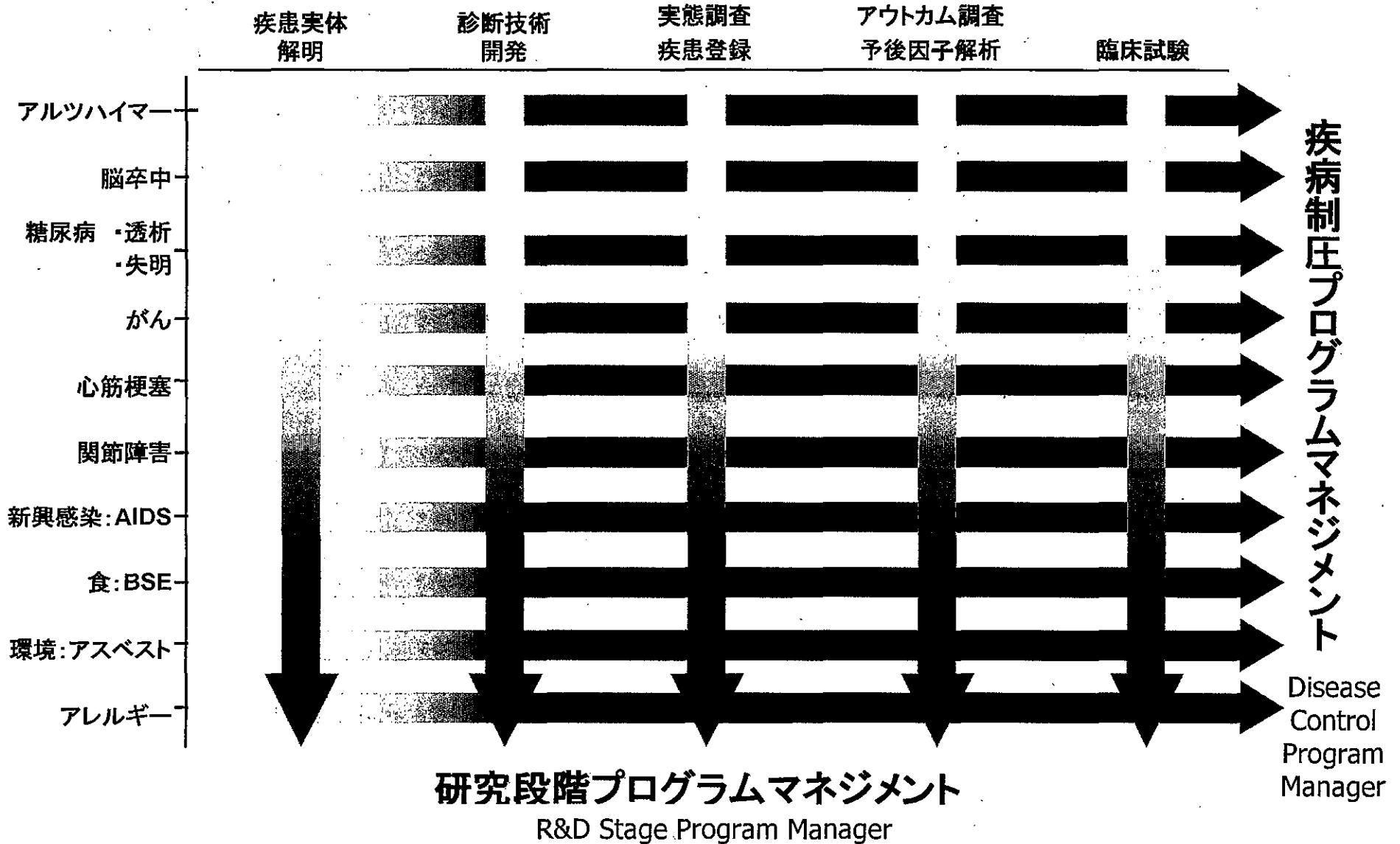
5. 総合的な難病施策実施にあたっての課題について

- 総合的な難病施策の実施を検討する際に、特に、小慢事業トランジション患者に対して配慮すべき事項はあるのか。

→プロトコルを作成し、トランジション患者を疾病登録し、実態調査を行うべきである。問題点を洗い出すための調査を行うことを提案する。トランジション患者、むしろ適格規準としてトランジション期を定義して疾患ごとに登録して、実態調査を行う。同時に担当医にアンケート調査を行う。

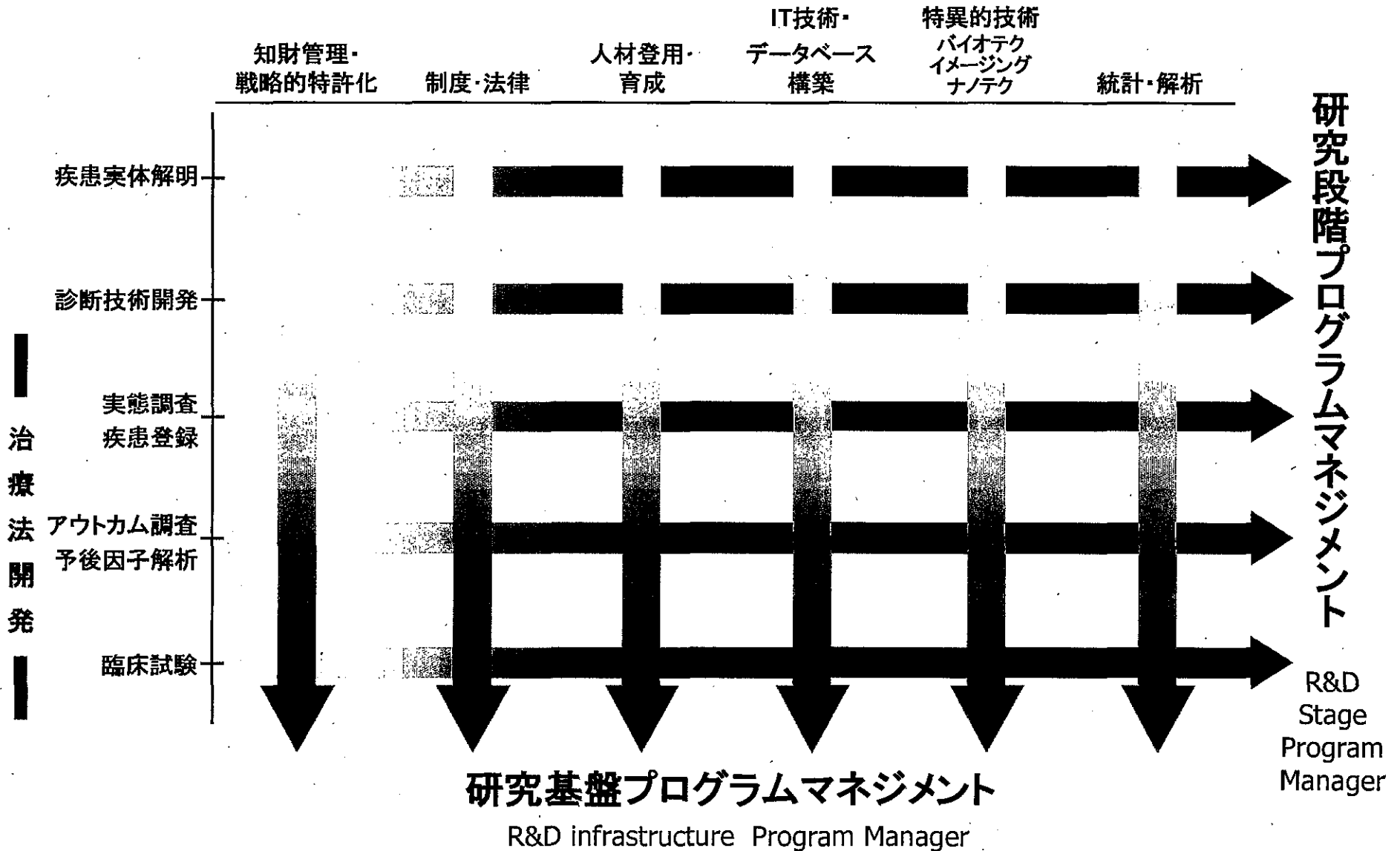
臨床開発への戦略的投資マトリクスとマネジメント-1

治療法開発



臨床開発への戦略的投資マトリクスとマネジメント-2

各対象疾患それぞれについて



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、パーチェット病、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、パーチェット病、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へでは、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)	・稀少性* ¹ (患者数が概ね5万人未満 ²) ・原因不明 ・効果的な治療法が未確立 ・生活面への長期にわたる支障(長期療養を必要とする)	・稀少性 ¹ (患者数が20万人未満) ・有効な治療法が未確立	・稀少性 ¹ (患者数が1万人に5人以下) ・有効な治療法が未確立 ・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プロトコル作成支援料の免除	認可前審査の金額免除 販売承認審査手数料の50%免除 販売承認後の薬材にかかる手数料の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 NORD(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、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。

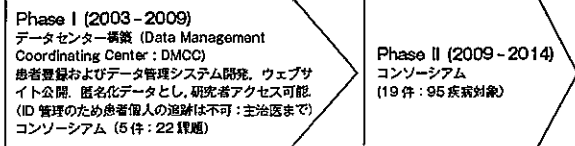


図1 米国における希少疾患対策の概要

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) 低脳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	○ ○ ○
神経学的チャネルオパシー臨床研究(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) 囊胞性線維症(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 ²	原発性高シュウ酸尿酸症 システン尿症 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)	● ● ● ● ● ● ●
唾液腺がんの分子および疫学的特徴	IV型ムコリビドーシス ヘキサミンニダーゼ欠損症 ファブリー病ニューロパシー バッチャー・ターナー筋ジストロフィー 粘液腺がん(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	臍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/尿管管疾患 ● 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) ● ウイスコット・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・ラッソン症候群 ● 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) ● シトステロール血症 ●
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(CPS1)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(EC)No.1411/2000 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(リファレンスセンター)、質管理、ベストラ
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。
 - EURODIS(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
ア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験プログラムに対する助成金の支給やオーフ
ア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験のリスト、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。

* (LO)n° 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、その後希少疾患医薬品開発・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)に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：希少疾患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づらい医薬品とされる。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EMA(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ないといえない。

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)、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>

難治性疾患の定義について

I 難病対策要綱（昭和47年10月）〈抜粋〉

いわゆる難病については、従来これを統一的な施策の対策としてとりあげていなかったが、難病患者のおかれている状況にかんがみ、総合的な難病対策を実施するものとする。

難病対策として取り上げるべき疾病の範囲についてはいろいろな考え方があるが、次のように整理する。

- (1) 原因不明、治療方法未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病
(例：ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス)
- (2) 経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家庭の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病（例：小児がん、小児慢性腎炎、ネフローゼ、小児ぜんそく、進行性筋ジストロフィー、腎不全（人工透析対象者）、小児異常行動、重症心身障害児）

対策の進め方としては、次の三点を柱として考え、このほか福祉サービスの面にも配慮していくこととする。

- 1) 調査研究の推進
- 2) 医療施設の整備
- 3) 医療費の自己負担の解消

なお、ねたきり老人、がんなど、すでに別個の対策の体系が存するものについては、この対策から、除外する。

(※) 昭和47年 ○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、難治性肝炎 からスタート
(○は医療費助成の対象) ※昭和49年の受給者数(対象10疾患)は17,595人

II 公衆衛生審議会成人病難病対策部会難病対策専門委員会最終報告

(平成7年12月27日) 〈抜粋〉

2 今後の特定疾患対策の基本的方向

- (1) 特定疾患対策の重点的かつ効果的な施策の充実と推進を図るため、①希少性、②原因不明、③効果的な治療方法未確立、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要素に基づき対象疾患として取り上げる範囲を明確にすることが必要である。

Ⅲ 特定疾患対策懇談会・特定疾患治療研究事業に関する対象疾患検討部会 報告（平成9年3月19日）〈抜粋〉

調査研究事業対策疾患の選定基準

① 希少性

患者数が有病率から見て概ね5万人未満の疾患とする。

② 原因不明

原因又は発症機序（メカニズム）が未解明の疾患とする。

③ 効果的な治療方法未確立

完治に至らないまでも進行を阻止し、又は発症を予防し得る手法が確立されていない疾患とする。

④ 生活面への長期にわたる支障（長期療養を必要とする）

日常生活に支障があり、いずれは予後不良となる疾患或いは生涯にわたり療養を必要とする疾患とする。

⑤ その他

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、精神疾患などのように別に組織的な研究が行われているものについては、効率的な研究投資の観点から従来のとおり本調査研究事業から除くべきである。

IV 厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・今後の難病対策の在り方について（中間報告）（平成14年8月23日）〈抜粋〉

4. 今後の特定疾患の定義と治療研究事業対象疾患の選定の考え方

(1) 特定疾患の定義について

現在、特定疾患については、①症例が比較的少ないために全国的な規模で研究が行わなければならない、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）の4要素を満たす疾患の中から、原因究明の困難性、難治度、重症度及び患者数等を総合的に勘案し、健康局長の私的諮問機関である特定疾患対策懇談会における専門的な意見を踏まえて決定されており～（中略）～

平成14年7月現在、特定疾患としては、厚生労働科学研究の一分野である対策研究事業において118の対象疾患が選定され、約60の研究班において病態の解明や治療法の開発に関する研究が行われている。さらに、これらの特定疾患の中で、診断基準が一応確立している疾患の中から原因究明の困難性、難治度、重症度及び患者数等を総合的に勘案し、特定疾患対策懇談会の意見を踏まえて、45疾患が順次選定され、研究とともに患者の医療費の負担軽減を行っている。

なお、がん、脳卒中、虚血性心疾患、進行性筋ジストロフィー、重症心身障害、精神心疾患などのように既に組織的な研究が行われているものについては、研究への効率的な投資の観点から本事業の対象から除外されている。

これまで、患者数が少ないために研究体制の構築が困難な難治性疾患に重点化した特定疾患対策が、疾患の原因究明や治療法開発に貢献してきたことは評価に値するものであり、今後の難病対策を考える上でも、難治性疾患の原因解明や治療法の開発に関する施策に関しては、上記①～④の要件を基本とすることが適当である。（中略）

また、「希少性」の要件については、平成9年3月に出された「特定疾患対策懇談会特定疾患治療研究事業に関する対象疾患検討部会報告」において、国内の患者数が概ね5万人未満を目安とすることが適当という考え方が示されているが、重点的・効率的な研究への投資の観点から引き続きこれを基本として対象疾患の選定を行うことが適当である。

なお、対象となった後で患者数が5万人を上回った疾患や、特定疾患に指定された当時と比較して治療成績等の面で大きく状況が変化したと考えられる疾患については、当該疾患に対する治療成績をはじめ患者の療養環境の改善等総合的な観点から、引き続き特定疾患として取り扱うことが適当かどうか定期的に評価を行うことについて検討する必要がある。

難病対策として取り上げるべき疾病の範囲

難病対策要綱(昭和47年10月厚生省)

- (1)原因不明、治療方法未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病
- (2)経過が慢性にわたり、単に経済的問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家庭の負担が重く、また精神的にも負担が大きい疾病

特定疾患

「今後の難病対策の在り方について」(中間報告)(平成14年8月23日厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会)

- ①症例が比較的少ないために全国的な規模で研究を行わなければ対策が進まない
- 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)

希少疾病

(参考)

薬事法における「希少疾病用医薬品」及び「希少疾病用医療機器」の指定の要件として、以下の2点を規定。

- ①その用途に係る対象者の数が本邦において5万人(※)に達しないこと。
※人数については厚生労働省令で規定。
- ②製造販売の承認が与えられる場合、特に優れた使用価値を有すること。

地域社会における共生の実現に向けて新たな障害保健福祉施策を講ずるための関係法律の整備に関する法律案
 新旧対照条文

○ 障害者自立支援法（平成十七年法律第百二十三号）新旧対照表（抄）（平成二十五年四月一日施行）

（傍線部分は改正部分）

<p>改正案</p>	<p>障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律</p> <p>（定義）</p> <p>第四条 この法律において「障害者」とは、身体障害者福祉法第四条に規定する身体障害者、知的障害者福祉法にいう知的障害者のうち十八歳以上である者及び精神保健及び精神障害者福祉に関する法律第五条に規定する精神障害者（発達障害者支援法（平成十六年法律第百六十七号）第二条第二項に規定する発達障害者を含み、知的障害者福祉法にいう知的障害者を除く。以下「精神障害者」という。）のうち十八歳以上である者並びに治療方法が確立していない疾病その他の特殊の疾病であつて政令で定めるものによる障害の程度が厚生労働大臣が定める程度である者であつて十八歳以上であるものをいう。</p> <p>254 (略)</p>
<p>現行（平成二十四年四月一日）</p>	<p>障害者自立支援法</p> <p>（定義）</p> <p>第四条 この法律において「障害者」とは、身体障害者福祉法第四条に規定する身体障害者、知的障害者福祉法にいう知的障害者のうち十八歳以上である者及び精神保健及び精神障害者福祉に関する法律第五条に規定する精神障害者（発達障害者支援法（平成十六年法律第百六十七号）第二条第二項に規定する発達障害者を含み、知的障害者福祉法にいう知的障害者を除く。以下「精神障害者」という。）のうち十八歳以上である者をいう。</p> <p>254 (略)</p>

障害福祉サービスの体系

参考資料2-4

<旧サービス>

(支援費制度等)

居宅サービス

ホームヘルプ(身・知・児・精)

デイサービス(身・知・児・精)

ショートステイ(身・知・児・精)

グループホーム(知・精)

施設サービス

重症心身障害児施設(児)

療護施設(身)

更生施設(身・知)

授産施設(身・知・精)

福祉工場(身・知・精)

通勤寮(知)

福祉ホーム(身・知・精)

生活訓練施設(精)

新体系へ完全移行(24年4月)

<新サービス>

(障害者自立支援法)

訪問系

【介護給付】

- ホームヘルプ(居宅介護)
- 重度訪問介護
- 同行援護
- 行動援護
- 重度障害者等包括支援
- ショートステイ(短期入所)

日中活動系(昼間)

以下から一又は複数の事業を選択

【介護給付】

- 療養介護(医療型)
※ 医療施設で実施
- 生活介護(福祉型)

【訓練等給付】

- 自立訓練(機能訓練・生活訓練)
- 就労移行支援
- 就労継続支援(A型、B型)

【地域生活支援事業】

- 地域活動支援センター

居住系(夜間)

【介護給付】

- 共同生活介護
- 施設入所支援

【訓練等給付】

- 共同生活援助

【地域生活支援事業】

- 福祉ホーム

※この他、地域生活支援事業として移動支援等を制度化