



国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

AMED 難治性疾患 実用化研究事業の紹介

日本医療研究開発機構

難病研究課 木村 円

難病克服プロジェクト プログラムディレクター 葛原 茂樹

- 事業の概要と成果
- 重点的な取り組み

未診断疾患イニシアチブ（IRUD） / 遺伝子治療製品の開発 / 難病プラットフォーム

- 患者・市民参画（PPI）
- 軽症患者さんの登録が重要な理由

- 事業の概要と成果

- 重点的な取り組み

未診断疾患イニシアチブ（IRUD） / 遺伝子治療製品の開発 / 難病プラットフォーム

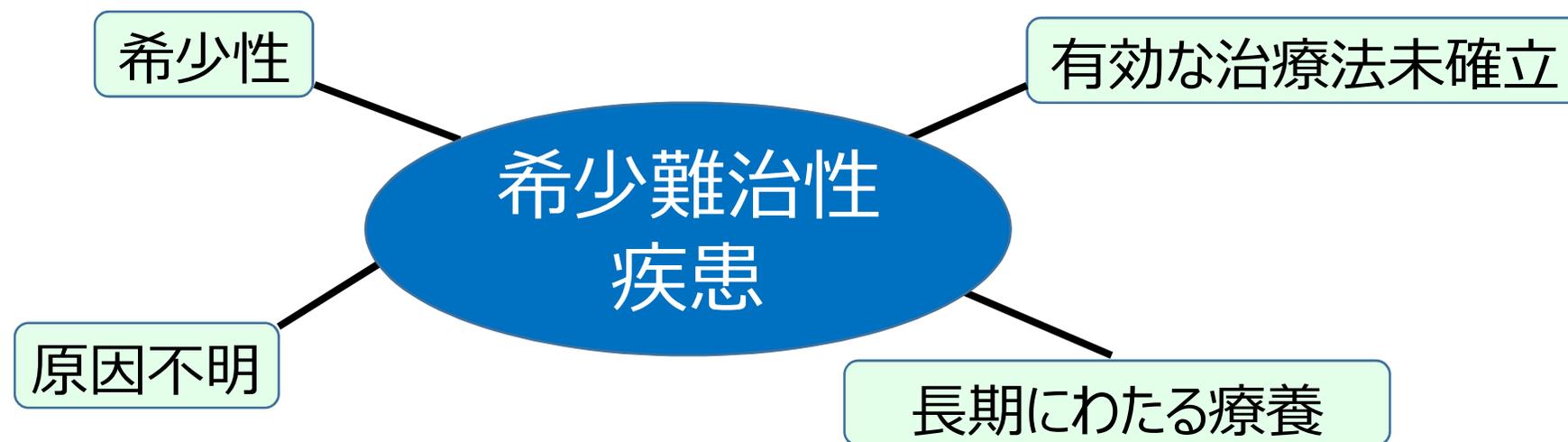
- 患者・市民参画（PPI）

- 軽症患者さんの登録が重要な理由

AMEDが扱う連携分野



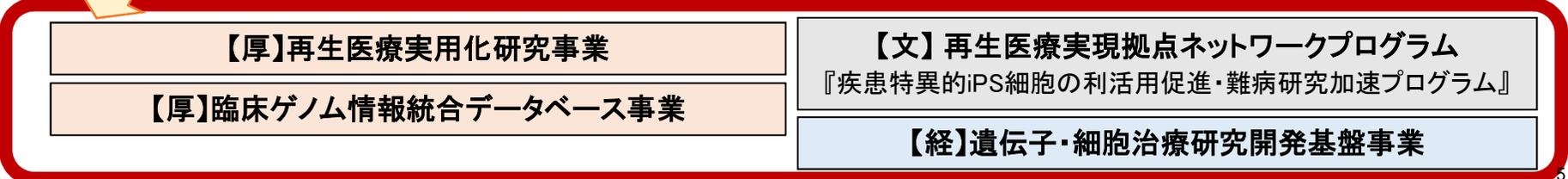
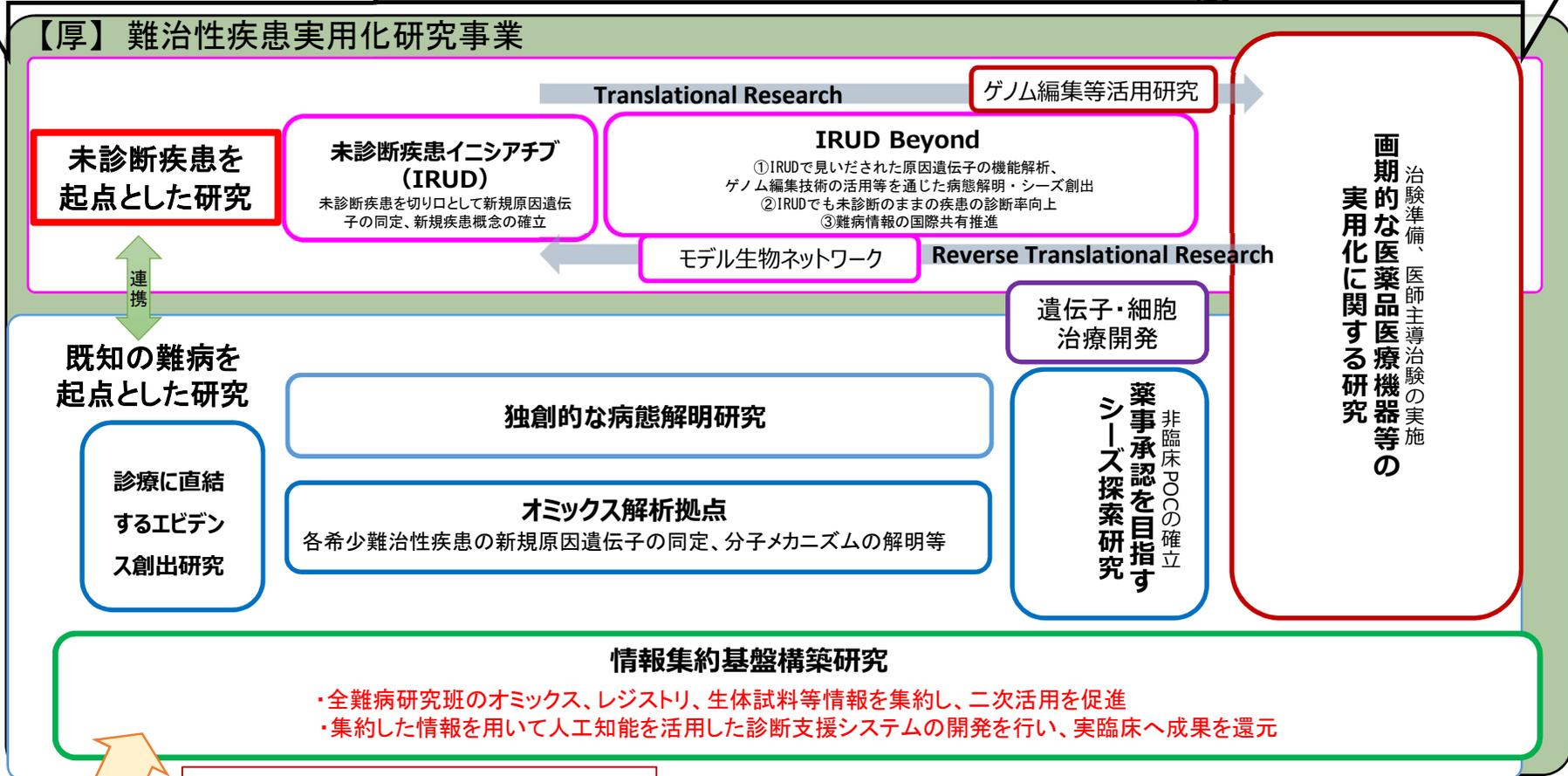
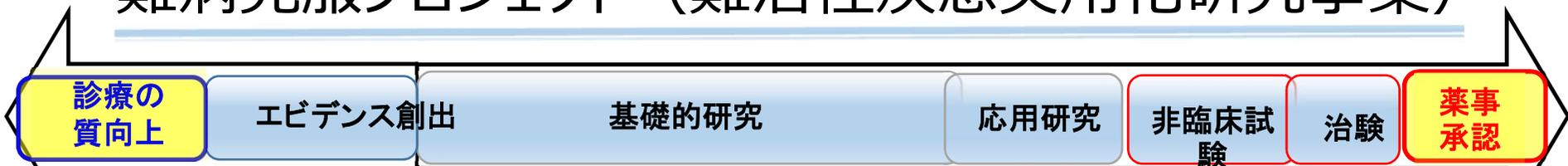
	連携分野（事項）	主な事業内容
1	オールジャパンでの医薬品創出	新薬創出に向けた支援機能の強化を図るとともに、革新的医薬品等の開発を推進する。
2	オールジャパンでの医療機器開発	医療ニーズに応える医療機器開発とその支援体制を整備する。
3	革新的医療技術創出拠点プロジェクト	シーズへの支援を基礎研究段階から実用化までシームレスに実施できる拠点を医療法の成立も踏まえ強化・充実を図るとともに、革新的医療技術の実用化を促進する。
4	再生医療の実現化ハイウェイ構想	平成27年度末までに更なる研究課題の臨床研究段階への移行を目指すとともに、再生医療等製品開発を促進する。
5	疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト	臨床応用に向けたバイオバンク・ジャパンと国立高度専門医療研究センター等との共同研究を推進する。
6	ジャパン・カンサーリサーチ・プロジェクト	がん医療の実用化を「がん研究 10か年戦略」に基づき加速する。
7	脳とこころの健康大国実現プロジェクト	認知症・精神疾患等の克服に向けた取組を加速する。
8	新興・再興感染症制御プロジェクト	病原体全ゲノム情報等の集積・解析等を一層推進し、薬剤ターゲット部位の特定に繋げる。
9	難病克服プロジェクト	「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成26年5月成立、27年1月施行）を踏まえ、研究開発を一層推進する。



本事業の目的

希少・難治性疾患（難病）の克服を目指すため、治療法の開発に結びつくような**病因・病態の解明**、医薬品・医療機器等の実用化を視野に入れた**画期的な診断法や治療法及び予防法の開発**をめざす研究を推進する。

難病克服プロジェクト（難治性疾患実用化研究事業）



難治性疾患実用化研究事業

令和元年6月現在

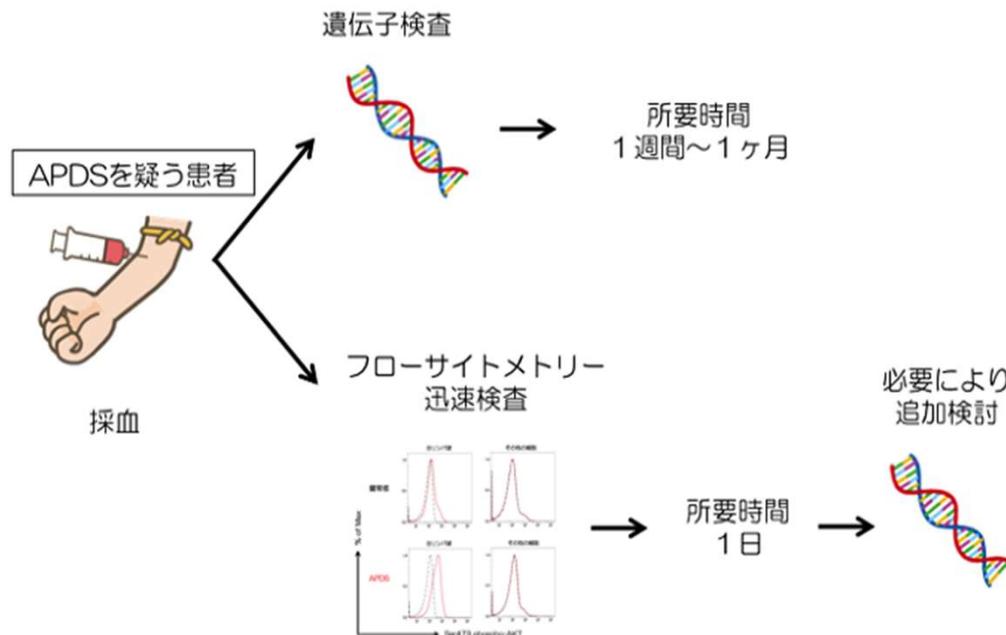
課題枠	課題数
病態解明研究	37 (+11)
薬事承認を目指すシーズ探索研究（ステップ0）	73
治験準備（ステップ1）	9 (+1)
治験実施（ステップ2）	23
診療に直結するエビデンス創出研究	52 (+3)
オミックス解析拠点	9
未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究 （IRUD: Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases）	1
IRUD Beyond (beyond genotyping, beyond borders)	2
情報集約基盤構築研究（難病プラットフォーム）	1

**121
課題**

成果事例 (AMED共同プレス)

病態解明

稀な免疫不全症、活性化PI3K-delta症候群 (APDS) の迅速診断法を開発
—APDS患者の効果的な治療法の提供に貢献—



広島大学の岡田賢教授らの研究グループは、フローサイトメトリーを用いた活性化 PI3K-delta症候群

(APDS) の迅速診断法の確立に成功しました。

APDS患者では、血液中のBリンパ球でAKTのリン酸化状態が変化していることを発見しました。APDS患者では、分子標的薬 (PI3K阻害薬など) が有効な場合があるため、迅速かつ正確な診断のニーズが高まっています。今回開発した迅速診断法が、APDS患者の診断に役立つことが期待されます。

成果事例 (AMED共同プレス)

ステップ0



- 革新的医療技術 創出拠点プロジェクト
- 橋渡し研究戦略的 推進プログラム

iPS創薬で難聴治療薬を治験へ —Pendred症候群の難聴・めまいに対するシロリムス少量療法—



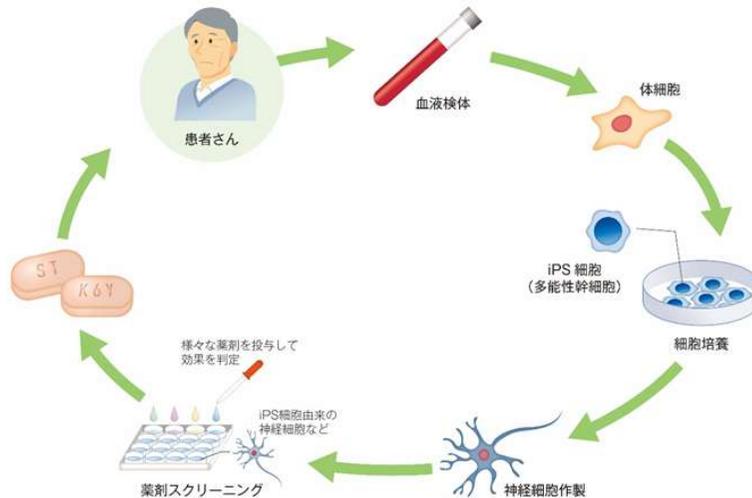
慶應義塾小川郁教授らは、岡野栄之教授との共同研究で行った研究にて、**iPS技術を用いて患者さんの内耳細胞をつくり**、難聴ではない健常者の内耳細胞と比較して、細胞脆弱性を明らかにしました。さらに、細胞ストレスに対する細胞脆弱性を改善する薬剤として、シロリムスが、通常、用いる量のわずか1/10でこの脆弱性を改善できることを発見しました。

この知見をもとに、Pendred症候群の難聴・めまいに対する**低用量シロリムス療法**の**医師主導治験**を行います。

成果事例（AMED共同プレス）

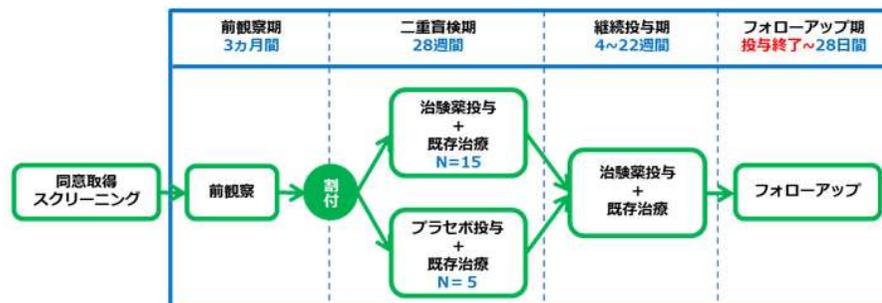
ステップ2

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対するiPS細胞創薬に基づいた 医師主導治験を開始



慶應義塾大学の中原仁教授らは、岡野栄之教授らとともに**疾患特異的iPS細胞を用いた創薬技術を応用し**新たに見出したALS治療薬の候補、ロピニロール塩酸塩（本治験薬）の安全性・有効性を評価するための第I/IIa相医師主導治験を開始しました。本治験は、有効な治療法に乏しいALS患者さんを対象に慶應義塾大学病院にて実施する予定です。

岡野教授のグループは、患者さん由来のiPS細胞モデルを駆使した革新的なドラッグスクリーニングの手法を開発し、有望なALS治療薬の候補を同定しました。



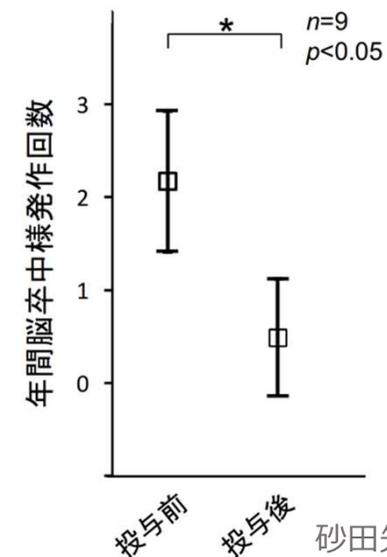
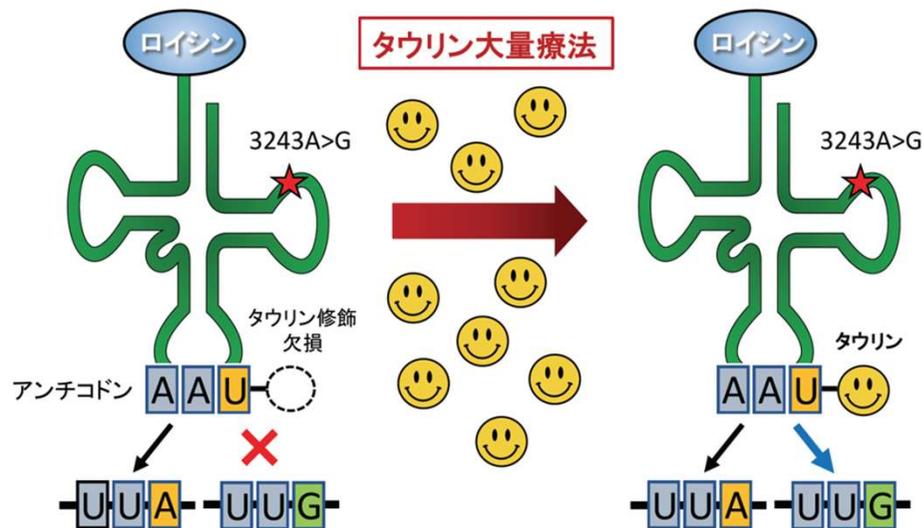
成果事例 (2019年1月31日 医薬品第一部会)

ステップ2

医師主導治験を経て、既存薬タウリンのドラッグ・リポジショニング ミトコンドリア病の世界初の薬事承認

～「タウリン散98%の「MELASにおける脳卒中様発作の抑制」の効能・効果および用法・用量追加に係る一部変更承認取得」～

川崎医科大学の砂田芳秀教授らの研究グループは、**ミトコンドリア病 MELAS** (ミオパチー・脳症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作) の基本病態である転写後 tRNAタウリン修飾欠損を是正する**タウリン大量療法**の医師主導治験を実施。2017年治験が終了し、本年2月に**承認**されました。



砂田先生より提供

難治性疾患実用化研究事業の薬事承認実績：計6シーズ

	開発担当者	所属機関	パイプライン	承認 取得年
1	中田 光	新潟大学	リンパ脈管筋腫症 (LAM)： シロリムス	2015
2	中島 孝	国立病院機構新潟病院	神経筋難病： ロボットスーツ (HAL)	2016
3	外園 千恵	京都府立医科大学	重症多形滲出性眼障害 (スティーブンスジョンソン症候群)： 新型コンタクトレンズ	2016
4	讃岐 徹治	名古屋市立大学	けいれん性発声障害： チタンブリッジ (先駆け指定制度薬事承認第一号)	2017
5	仲 哲治	高知大学	炎症性腸疾患： ロイシンリッチα2グリコプロテイン (LRG, バイオマーカー)	2018
6	砂田 芳秀	川崎医科大学	ミトコンドリア病： タウリン	2019

難病克服プロジェクトのKPI: Key Performance Indicator 達成状況

達成目標	最新の数値	進捗
【2020年までの達成目標】		
・新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大を11件以上達成(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、遠位型ミオパチーなど)	6件	A (A)
・欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の開始	1件	A (A)
・未診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見を5件以上達成	16件	A (A)

※ 「最新の数値」は、2019年3月31日時点の計数、進捗: A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難、()は昨年度

国際共同臨床研究及び治験、新規原因遺伝子又は新規疾患の発見については、いずれも2020年までの目標を達成した。薬事承認については2020年に向け、順調に進捗している。

- 事業の概要と成果

- 重点的な取り組み

未診断疾患イニシアチブ（IRUD） / 遺伝子治療製品の開発 / 難病プラットフォーム

- 患者・市民参画（PPI）

- 軽症患者さんの登録が重要な理由

未診断疾患イニシアチブ (IRUD)

IRUD (未診断疾患イニシアチブ) : 希少・未診断疾患患者の診断確定を目指す社会還元型研究開発プロジェクト. 3本柱「包括的診断体制の全国整備」、「次世代シーケンサーを含めた革新的検査の活用」、「海外とも共有可能な臨床情報データベースの確立」



IRUD

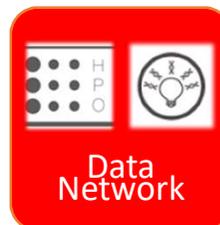
全国37の拠点病院を含む
417の連携病院による未診断患者
の包括的診断体制



5解析センターにおいて3年で
2,700家系を超えるWES, WGS
解析
→ 30-40%の診断成功に寄与
世界初の疾患を複数同定



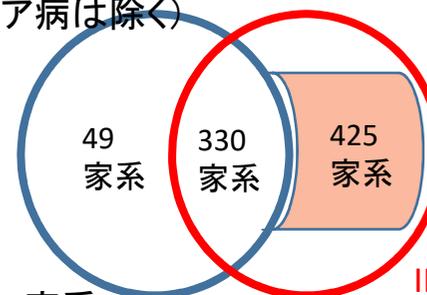
世界共通のHPO形式の臨床症状と
ゲノム情報を国内外で共有
→ 未診断患者の診断確定に
大きく貢献



3年間の実績 : 1,027家系の診断に寄与

遺伝性指定難病
(全 196疾患・823遺伝子)
(ミトコンドリア病は除く)

オーファネット
(全 3733疾患・3867遺伝子)



IRUD診断 379家系

IRUD診断 755家系

- ・新規疾患: 18疾患 (うち 8疾患はオーファネットのみに登録済み)
- ・何れにも未収載の疾患 (新規+既知): 223家系

中央倫理審査委員会による審査体制、データシェアリングの推進、リソースセンターの整備

IRUD Beyond



IRUD Beyond : IRUDの成果発展を目的とした新たな研究分野
3本柱 : 「診断から治療等への橋渡し」、「診断率のさらなる向上」、
「さらなるデータシェアリング等による国際連携」

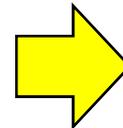


IRUD

全国37の拠点病院を含む
417の連携病院による未診断患者
の包括的診断体制



Diagnosis

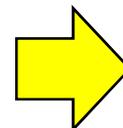


Treatment

4解析センターにおいて3年で
2,700家系を超えるWES, WGS
解析
→ 30-40%の診断成功に寄与
世界初の疾患を複数同定

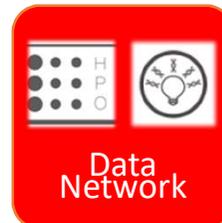


Analysis

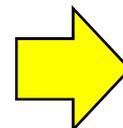


Improved
Diagnosis

世界共通のHPO形式の臨床症状と
ゲノム情報を国内外で共有
→ 未診断患者の診断確定に
大きく貢献



Data
Network



Global
Data-Sharing



IRUD Beyond

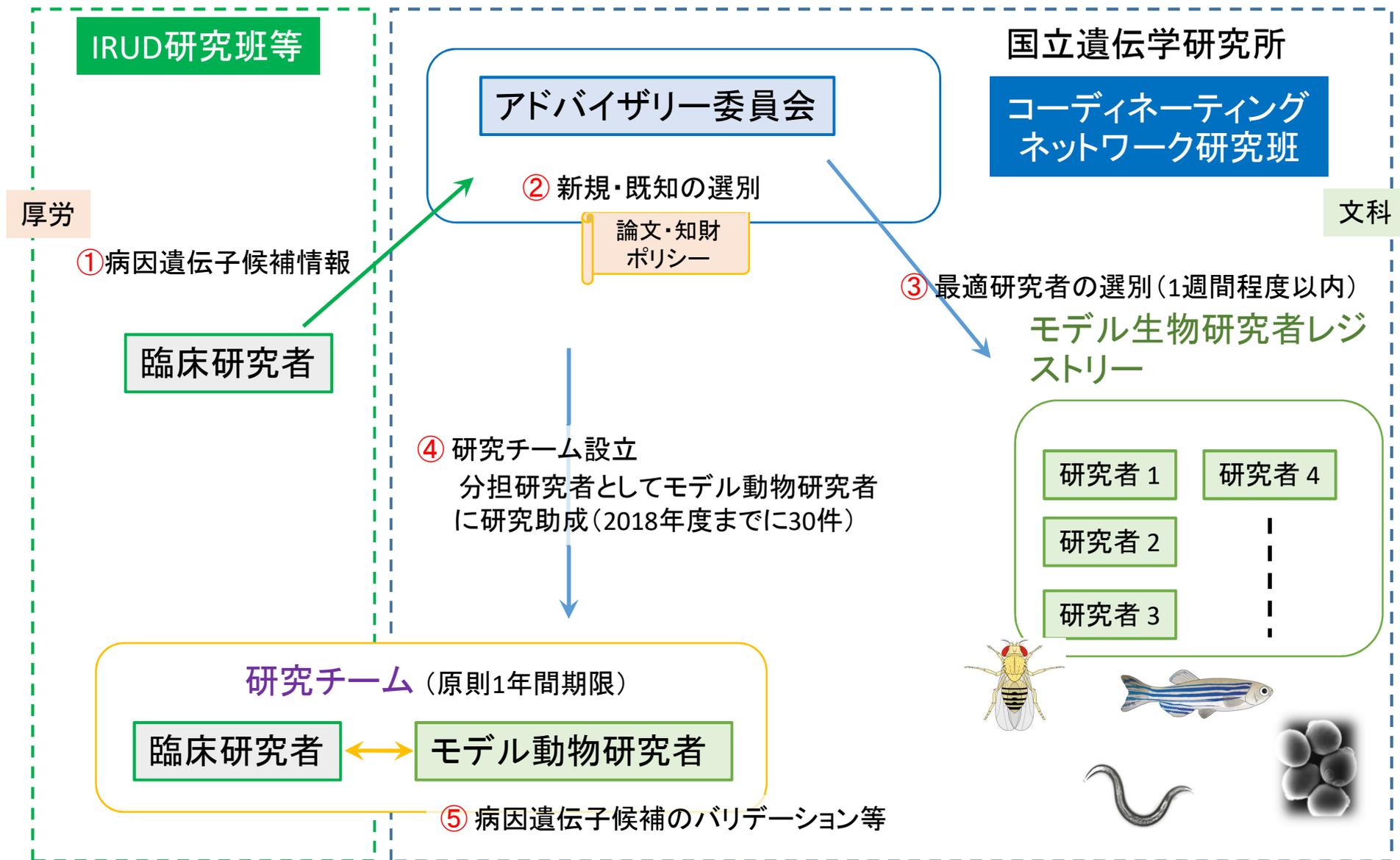
① IRUD等で同定された病因遺伝子
変異等からゲノム編集技術等を活用
してシーズを探索

② IRUD等で絞り込まれた病因遺伝
子変異候補を確定診断に結びつける
ため、モデル生物コーディネーテイングセ
ンターによる研究を推進し、更なる診
断率向上を目指す

③ 国際希少疾患研究コンソーシアム
(IRDIRC) 10カ年計画に資する、
更なるデータシェアリングによる国際連
携を推進する

Beyond Diagnosis : 5課題, **Beyond Genotyping : 1課題**, Beyond Borders : 1課題が進行中

Beyond Genotyping : モデル生物ネットワークの構築



すでに、100ペア以上のIRUDの研究者とモデル生物の研究者がマッチングされ、研究を遂行中

難治性疾患に対する遺伝子治療製品の研究開発の推進

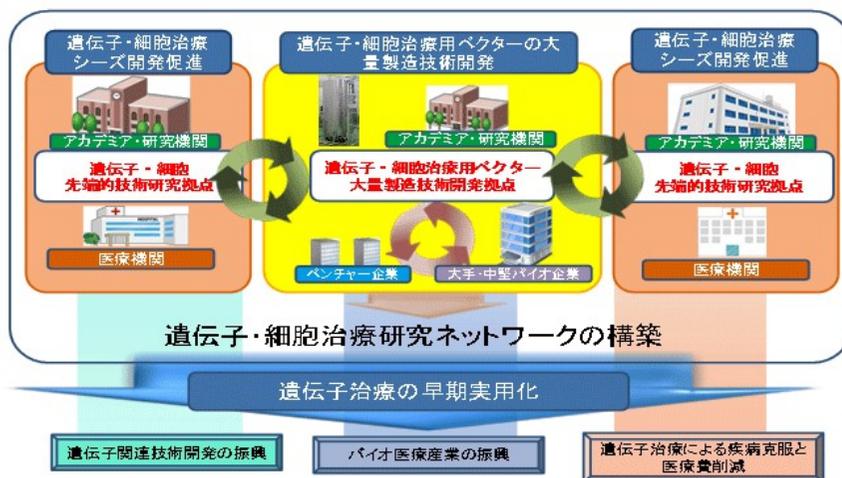


背景

- 遺伝子・細胞治療は、明確な原因遺伝子介入により、様々な疾患で**根本治療**となり、**高い奏効率が期待される新しいモダリティ**の一つ。
- 最近、欧米では相次いで遺伝子治療薬が**実用化**されている。
- 内閣官房健康・医療戦略室のケガレ「医療実現推進に関するアドバイザリーボードで取りまとめられた「**遺伝子治療の研究開発の推進について**」においても、難病・希少疾患、がんについて、**遺伝子治療の研究開発の重点的な支援**が必要とされている。
- AMEDでは、「**遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業**」に係る公募を通じて、ベクター製造技術の開発・技術基盤の整備を行うと共に、これら技術を活用することを視野に入れた難病・希少疾患の治療法開発に関する研究を推進することとなった。

経産

遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業

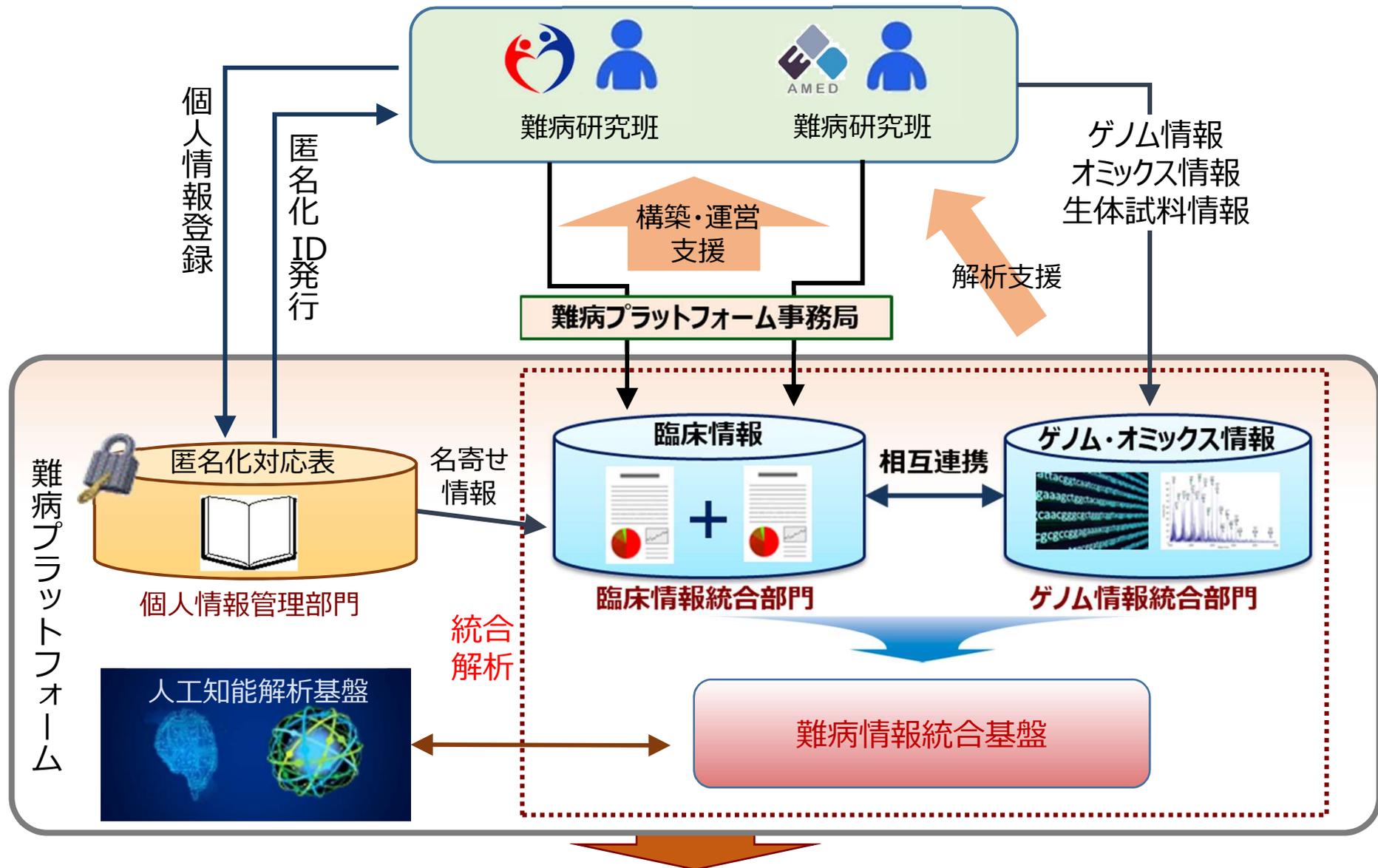


厚労

1. 希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究 難治性疾患に対する遺伝子治療製品の研究開発の推進（ステップ0）

研究開発課題名	代表機関	研究開発代表者
ファブリー病および拡張型心筋症に対する心臓標的AAVベクターによる遺伝子治療法の開発	大阪大学	朝野 仁裕
STAT3変異高IgE症候群に対する新規遺伝子治療法の開発	国立成育医療研究センター	小野寺 雅史
内耳遺伝子治療法による遺伝性難聴の根本的治療法の開発	順天堂大学	神谷 和作
重症劣性栄養障害型表皮水疱症に対する非侵襲性かつ高効率な間葉系幹細胞遺伝子治療法の開発	大阪大学	玉井 克人
新規AAVベクターによる肝臓をターゲットにした先天代謝異常症の遺伝子治療開発	自治医科大学	村松 一洋

情報集約基盤構築研究（難病プラットフォーム）



疾患横断的解析・データの二次利用・新規治療法開発・創薬

難病プラットフォームの現状



レジストリ構築・運営支援の状況

内容	研究班数
個別相談申込み 2018/6/15~	60
個別相談実施 2018/7/30~	50
支援開始	
標準文書提供	36
文書作成支援希望	1
研究実施計画書・同意説明文書内容確認依頼	13
研究実施計画書・同意説明文書内容確認	13
標準データ入力システム利用希望	30
システム構築作成開始	22
中央倫理委員会の利用希望	30
承認取得	1

2019/5/30現在

ゲノム情報の共有を促進

共有されたゲノム情報

全ゲノムシーケンス：約3000検体分 (gVCF)
全エクソームシーケンス：約3000検体分 (gVCF)
→難病プラットフォームで構築しているゲノムデータベースへ登録中

オミックス研究班との連携

7つのオミックス研究班との連携を開始
→難病患者のゲノムデータの集約と難病プラットフォームによる解析支援の強化が期待できる

他事業との連携

臨床ゲノム情報統合データベース事業の公開データベースへ共有された変異情報を約700検体分提供
→難病領域の変異データベース構築の促進



各難病班が構築しているレジストリカタログを公開 レジストリ構築支援を開始 情報基盤も稼働

- 事業の概要と成果
- 重点的な取り組み

未診断疾患イニシアチブ（IRUD） / 遺伝子治療製品の開発 / 難病プラットフォーム

- **患者・市民参画（PPI）**
- 軽症患者さんの登録が重要な理由



AMEDにおける患者・市民参画（PPI）の取組

AMEDでは、医療研究開発分野のファンディング機関の立場から、臨床研究等における患者・市民参画に関する国内外（主に米国・英国）の実態把握を行うとともに、AMEDにおける患者・市民参画に関する基本的考え方を整理し、PPIに関する研修を試行することを目的とした委託調査「臨床研究等における患者・市民参画に関する動向調査」（平成29～30年度）を実施するなど、PPIの取組を推進しています。

AMEDの「研究への患者・市民参画（PPI）」の基本的考え方

定義

<https://www.amed.go.jp/ppi/teiginado.html>

AMEDでいう「医学研究・臨床試験における患者・市民参画」とは、医学研究・臨床試験プロセスの一環として、研究者が患者・市民の知見を参考にすること、とする

※患者・市民：患者、家族、元患者（サバイバー）、未来の患者を想定

※医学研究・臨床試験のうち、当面、特に医師主導治験、介入研究、観察研究（非介入研究）等が対象となるものと想定

理念

医学研究・臨床試験における患者・市民参画を進めることにより実現されること

- ▶ 患者等にとってより役に立つ研究成果を創出する
- ▶ 医学研究・臨床試験の円滑な実施を実現する
- ▶ 被験者保護に資する（リスクを低減する）

意義

- 研究者にとって
 - ▶ 研究者が研究開発を進める上での新たな視点と価値を獲得することができる
 - ▶ 患者の不安・疑問点を解消し、医学研究・臨床試験の理解を促進することができる
- 患者・市民にとって
 - ▶ 医学研究・臨床試験の参加者にとっての利便性を向上、理解を促進させることができる
 - ▶ 患者・市民にとって医学研究・臨床試験が身近になり、医療に対する関心を高めることができる

AMEDにおけるPPIの取組の推進

- ◆ 2019年度新規公募から、
 - ・公募要領に「医学研究・臨床試験における患者・市民参画（PPI）の推進」を掲載
 - ・研究開発提案書及び成果報告書に、PPIの取組に関する任意記載欄を設置
 ※ただし評価対象外

「患者・市民参画（PPI）ガイドブック」 ～患者と研究者の協働を目指す第一歩として～

<https://www.amed.go.jp/ppi/guidebook.html>

「臨床研究等における患者・市民参画に関する動向調査」委員会監修のもと、PPIに関するガイドブックを作成。2019年4月にAMED公式ウェブサイトより一般公開。



見開き（A3）版、タブレット端末向けA4版を掲載。また、視覚障害のある方にもガイドブックを読んでいたけように、現在テキスト版を準備中。

Q1 医学研究・臨床試験における患者・市民参画（PPI）ってなに？

A

AMEDでは、患者・市民として、患者・家族・元患者（サバイバー）・未来の患者といった方々を想定しています。そして、患者・市民参画（PPI）を、研究者が研究を進める上で、患者・市民の知見を参考にすること、と定義しています。

（AMEDがPPIを通じて目指していることは、以下の3つです）

1
患者・市民に
より役に立つ
研究成果を創出する

2
研究の
円滑な実施を
実現する

3
研究参加者保護に
資する

人を対象とした、
医師主導治験・
介入研究・観察研究
（非介入研究）などが
対象です。

特定の人に研究に参加してもらうことや、社会へ研究成果を発信することはPPIには含まれません。

PPIは、研究者が患者・市民の意見を聞きながら、

参考になる意見を研究計画に反映して、ともに研究をデザインしていく手法です。

意外と簡単な
ところから
始められるんだなあ



Q3 PPI活動って、何をすればいいの？

A

自分の研究にPPIを取り入れてみたい！と思われた方は、ちょっと判断に迷うことについて、患者・市民の意見を聞いてみましょう。以下のような具体例を参考に、PPIを実践してみてください。

- | | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 例 1 | 患者・市民との意見交換会を実施し、そこで得た意見をもとに、自分の研究テーマの優先順位を検討する。 |
| 例 2 | 研究計画を練る際に、患者・市民の意見を聞いて、研究対象者に負担を減らすような参加方法（通院スケジュール、検査方法など）を決める。 |
| 例 3 | 説明同意書を作成する際に、患者・市民に難解な箇所を、わかりにくい箇所がないか確認したり、詳しく説明してほしい箇所／詳しく説明しなくてもよい箇所を聞いたりする。参考になる意見は、説明同意書に反映する。 |
| 例 4 | 研究成果を発信する前に、患者・市民に発信内容に目を通してもらい、わかりやすい表現になっているか、聴衆として知りたい情報が載っているか意見をもらう。参考になる意見をもとに、発信内容を改善する。 |

Q2 PPIのメリットは？

A

PPIの実施には、研究者、患者・市民の双方に以下のようなメリットがあるとAMEDは考えています。

メリット

- 研究開発を進める上での新たな視点と価値を発見することができる
- 患者の不安・疑問点を解消し、臨床研究の理解を促進することができる



メリット

- 研究参加者にとって負担の少ない実施体制になる
- 患者・市民にとって研究が身近になり、関心を高めることができる



Q4 PPI活動の注意事項は？

A

研究者からよく寄せられる相談をもとに、注意事項をまとめました。PPI活動を検討・実践する際、ぜひ意識してみてください。

PPIに替えて、文献調査を通じて間接的に患者・市民の意見を推測するなどの代替活動から始めてもかまいません	PPIは、研究参加者を募集する場ではありません
PPIの目的（どんな意見がほしいのか）を、患者・市民に伝えましょう	患者・市民の意見をすべて受け入れる必要はなく、どの意見を採用するかは研究者が決めます

PPI活動を終わったら、研究計画にどのように反映したのか／しなかったのか、患者・市民に結果を伝えましょう。



- 事業の概要と成果
- 重点的な取り組み

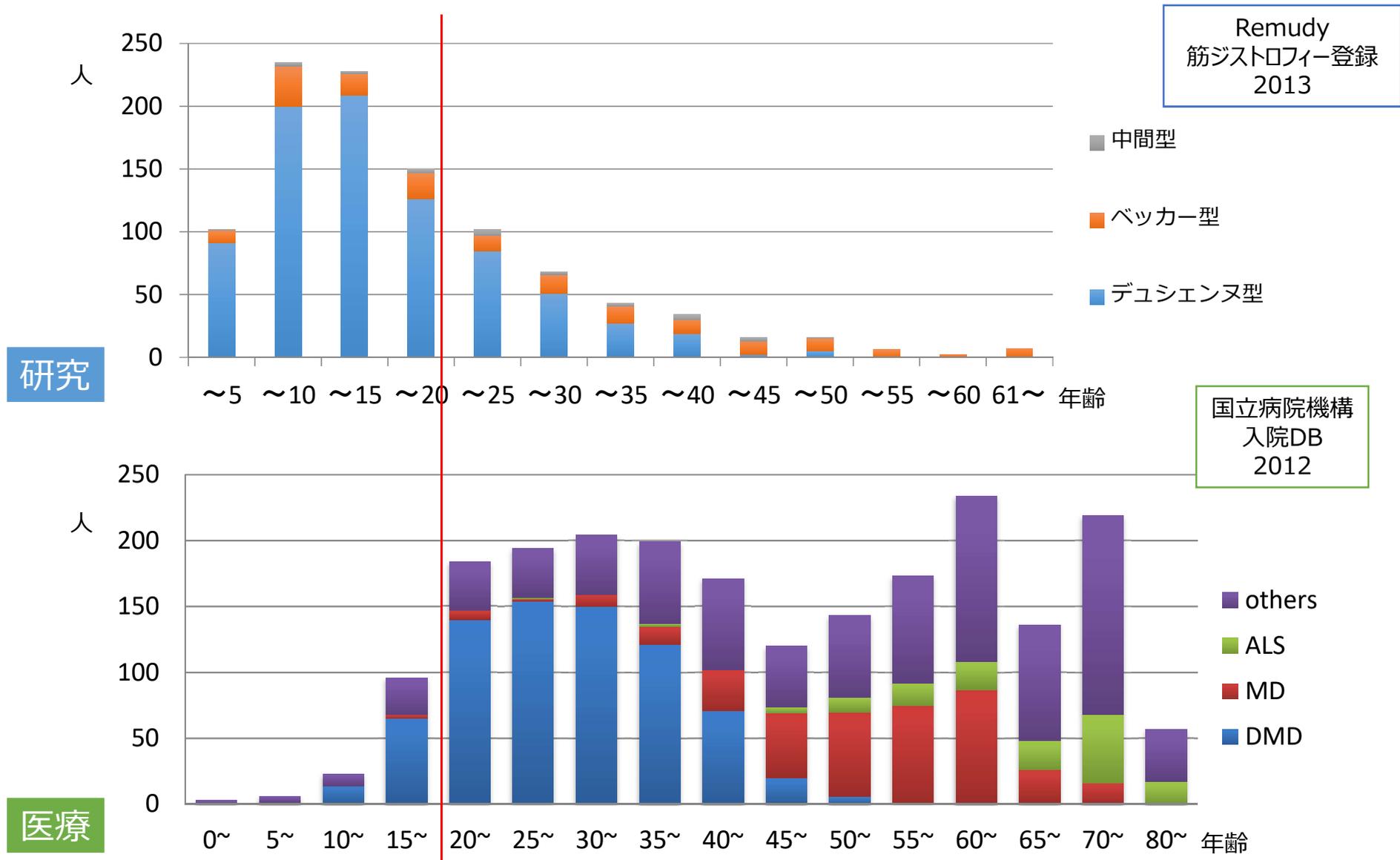
未診断疾患イニシアチブ（IRUD） / 遺伝子治療製品の開発 / 難病プラットフォーム

- 患者・市民参画（PPI）
- 軽症患者さんの登録が重要な理由

指定難病で軽症患者さんの登録が重要な理由

1. 疾患の全容（患者数、症状、重症度、病気の進行など）を把握する上で、軽症から重症までの全病期の疾患理解が重要である。これがすべての出発点になる。
2. 特に、疾患の**病態解明**、**予防や早期治療**介入を検討するには進行期、重症の患者情報のみでは研究はできない。進行性の難病の治療法開発では、現実的に、治験対象者のリクルート、実施可能性調査、研究計画の策定など、**軽症例を対象とした治験・臨床研究**が実施される。この意味でも**軽症患者さんの登録が大切**である。
3. 治験を実施する企業にとって、疾患の疫学（患者数、地理的な分布など）を知ることができ、治験の登録などがスムーズに進む。
4. 疾患によっては、早期診断が困難な場合があり（例：多系統萎縮症）、早期に、感度・特異度の高い診断基準を確立することが喫緊の課題である。そのために国際共同臨床研究として、早期診断のためのエビデンスを構築することが必要である。

臨床研究DBと医療DBの違い：年齢の分布



原 著

国内筋ジストロフィー専門入院施設における Duchenne 型筋ジストロフィーの病状と死因の経年変化（1999 年～2012 年）

齊藤 利雄^{1)*} 冨田羅勝義²⁾ 川井 充³⁾

要旨：1999～2012 年の毎年 10 月 1 日時点で国内 27 筋ジストロフィー専門入院施設に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー患者の病状と死因の経年変化を解析した。1999 年は入院総数 873 例，平均年齢 23.6 歳，人工呼吸器装着率 58.6%，経口摂取率は 95.1%であったが，2012 年には各々 733 例，30.1 歳，86.1%，66.8%となった。胃瘻栄養例は経年的に増加した。死亡報告総数は 521 例で，死因の半数は心臓関連死であったが，死亡時平均年齢は 2000 年の 26.7 歳から 2012 年に 32.4 歳になった。集学的医療の効果により Duchenne 型筋ジストロフィーの寿命は延長している。

(臨床神経 2014;54:783-790)

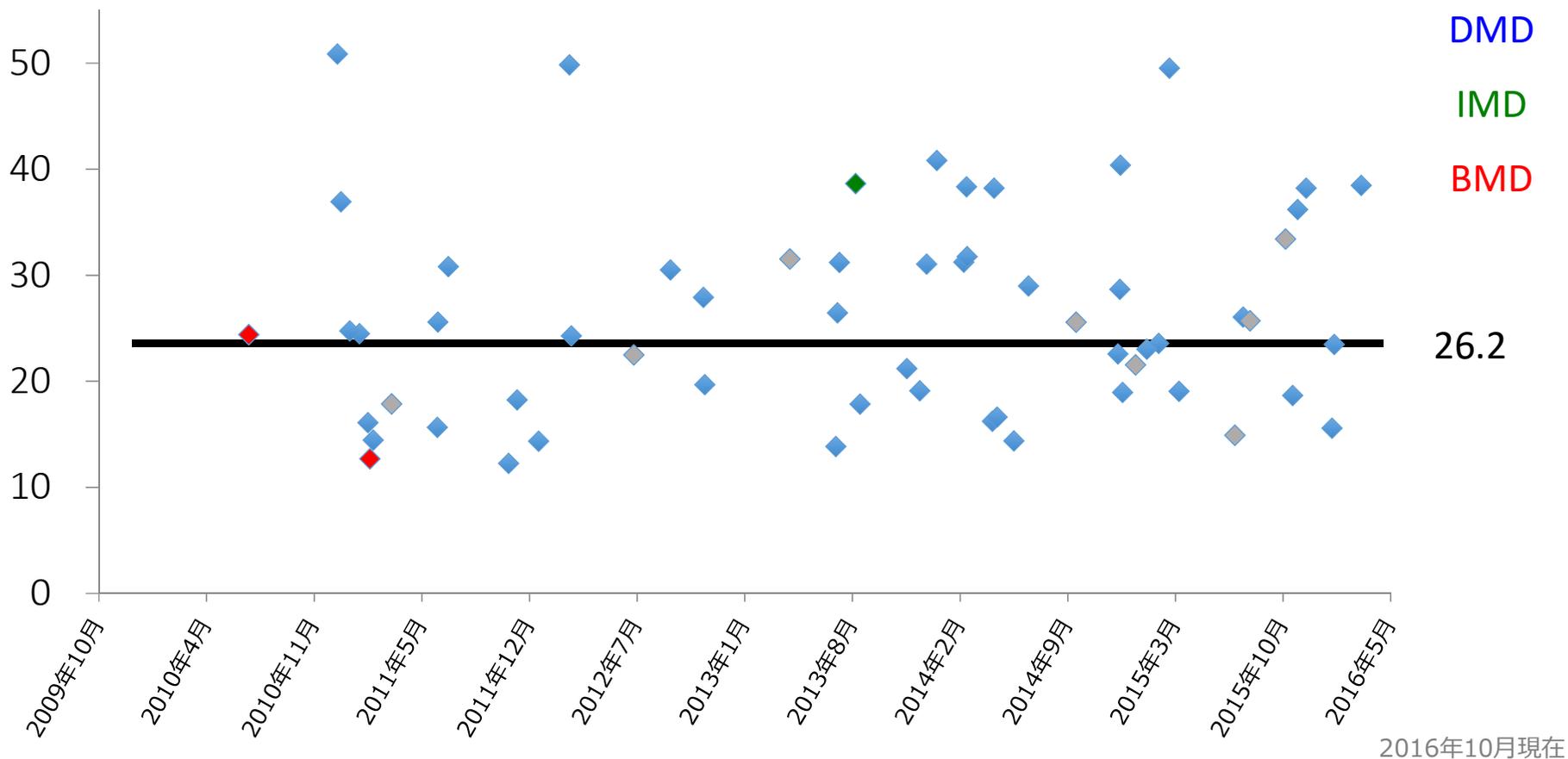
Key words：筋ジストロフィー専門入院施設，Duchenne 型筋ジストロフィー，人工呼吸器，集学的医療

死亡時の平均年齢は2000年の**26.7**歳から2012年に**32.4**歳になった

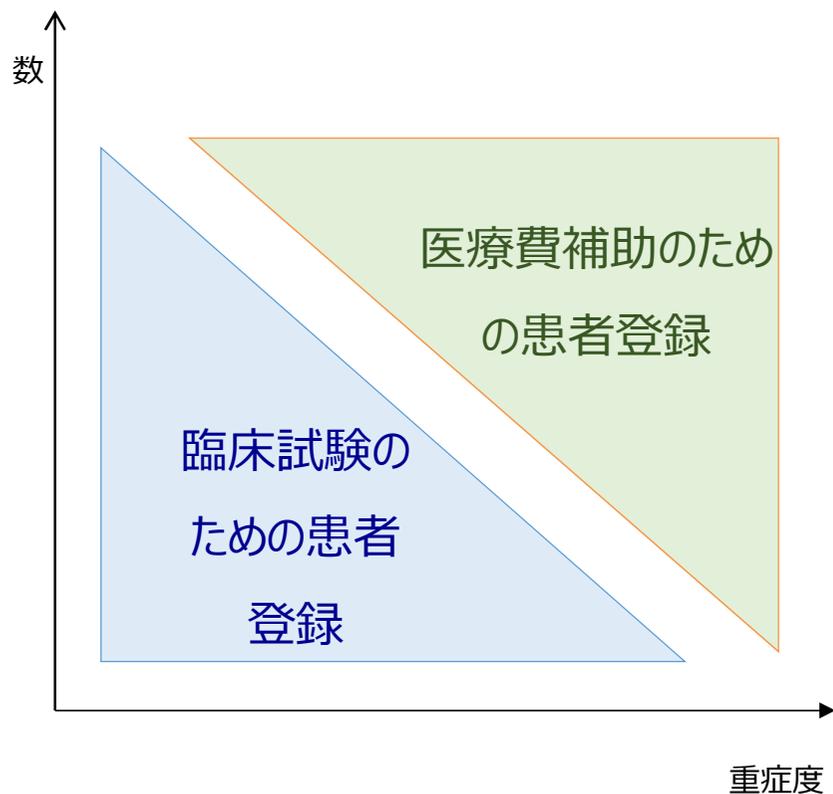
齊藤利雄ら，臨床神経 2014

逝去時の年齢 平均 26.2 (12.3-50.9) 歳, n=59

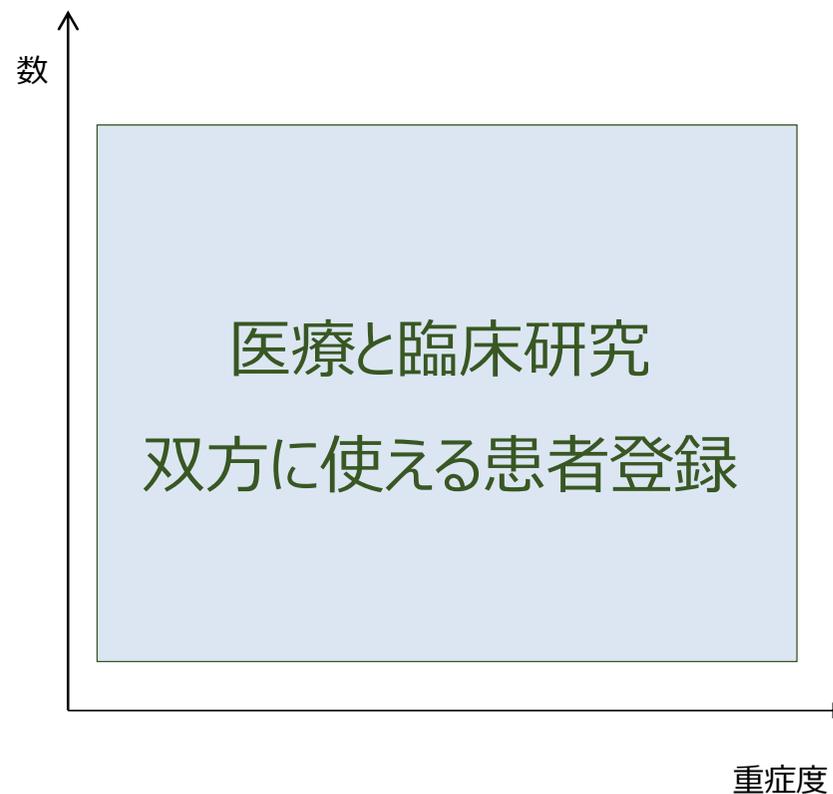
歳



我が国の登録システムの現状
(研究と医療が別々)



あり得べき将来像
(医療・研究双方に活用)



1. 正確な情報を悉皆的に登録し、医療（政策）と臨床研究・開発に活用する
2. 国際共同治験に対応できるデータセットを収集する（国際協調）

まとめ

- 事業の概要と成果
- 重点的な取り組み

未診断疾患イニシアチブ（IRUD） / 遺伝子治療製品の開発 / 難病プラットフォーム

- 患者・市民参画（PPI）の取り組み
- 軽症患者さんの登録が重要な理由

以上、4つのポイントについてお話ししました

今後も難病克服にむけて、
希少難治性疾患の研究をサポートしていきます。
皆様のご理解とご協力をお願いします。

ご清聴ありがとうございました。