

第12回厚生科学審議会臨床研究部会 資料

# AMED 難治性疾患実用化研究事業

AMED 難病克服プロジェクト  
プログラムディレクター/スーパーバイザー  
葛原 茂樹

2019.05.08 厚労省

## 本日の発表内容

### <AMED紹介>

- AMED難治性疾患実用化研究事業の概要
- 平成30年度の主な成果（研究者とAMEDの共同プレス）

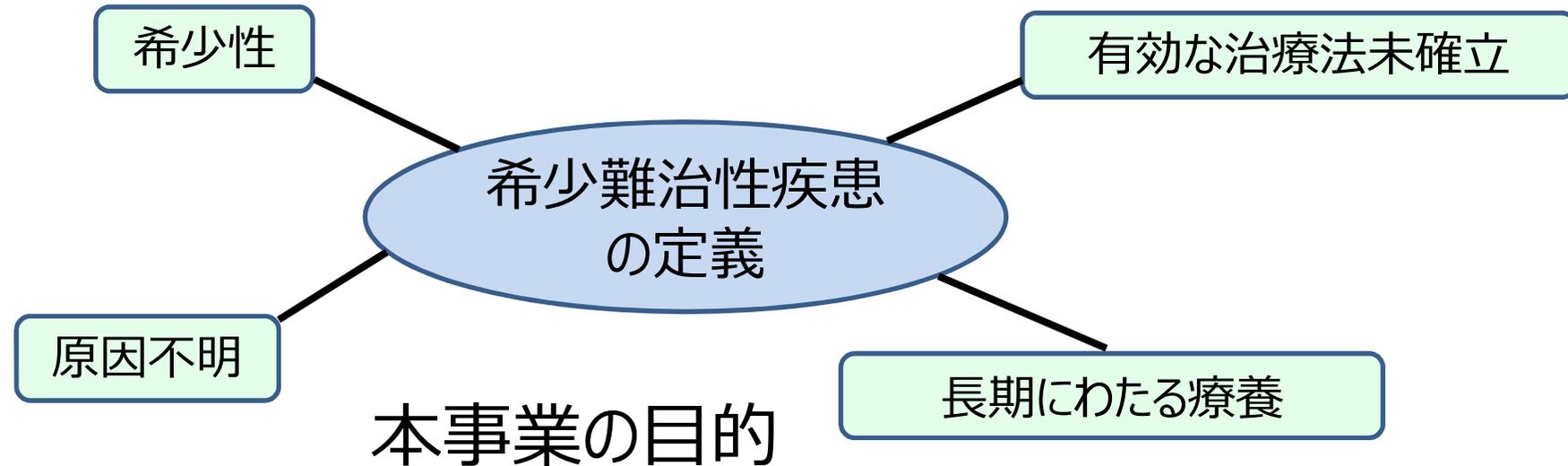
### <意見・提言>

- 希少難病の研究開発に係る問題・困難な点
  - AMED難病PJに携わってきた視点から
- 難病の高額医療費の持続可能化の課題
- 希少疾病や難病の臨床研究における拠点の役割への期待

# AMEDが扱う連携分野と**難病克服プロジェクト**



	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・キャンサーリサーチ・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	<b>難病克服プロジェクト</b>	「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。



- ◆ 対象：定義該当の全ての難病、指定難病限定ではない
- ◆ 希少・難治性疾患（難病）の克服を目指し、研究を推進
  - 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

# 難治性疾患実用化研究事業

平成30年度予算規模：81.9億円

課題枠	課題数
病態解明研究	41
薬事承認を目指すシーズ探索研究（ステップ0）	63
治験準備（ステップ1）	12
治験実施（ステップ2）	27
難治性疾患に対する遺伝子治療製品の研究開発（ステップ0）	5
オミックス解析拠点	9
診療に直結するエビデンス創出研究	65
情報集約基盤構築研究（難病プラットフォーム）	1
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 Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD	1
未診断疾患イニシアチブの成果を発展させる研究 IRUD Beyond	7
医と食をつなげる新規メカニズムの解明と病態制御法の開発	3

# 未診断疾患イニシアチブ (Initiative of Rare Undiagnosed Disease)



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利活用」、「海外とも共有可能な臨床情報データベースの確立」

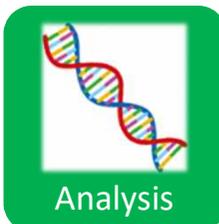


## IRUD

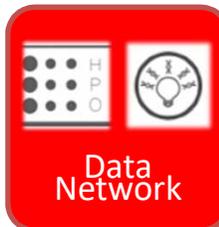
全国37の拠点病院を含む  
417の連携病院による未診断患者  
の包括的診断体制



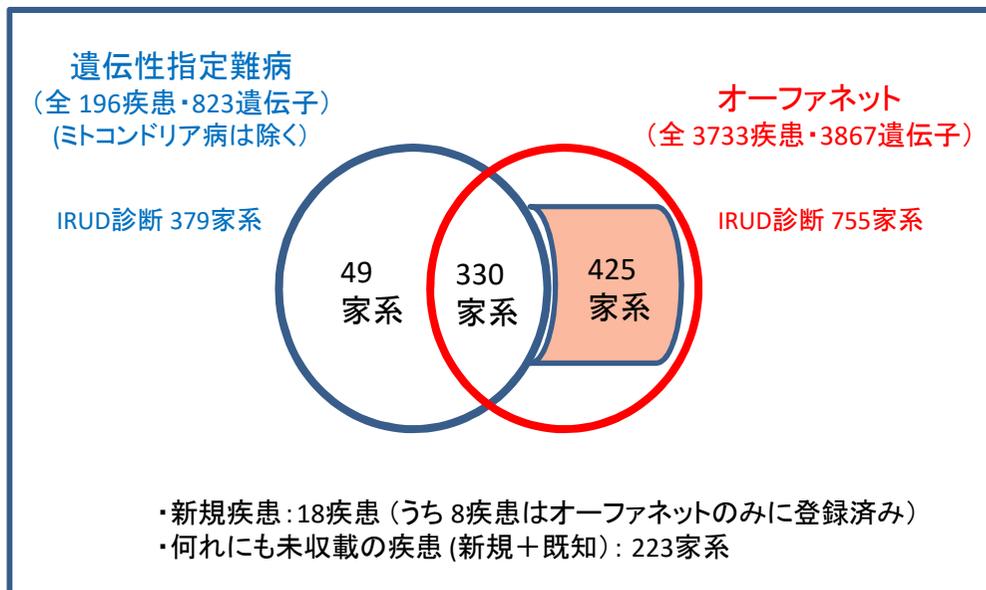
5解析センターにおいて3年で  
2,700家系を超えるWES, WGS  
解析  
→ 30-40%の診断成功に寄与  
世界初の疾患を複数同定



世界共通のHPO(Human  
Phenotype Ontology)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



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

# 未診断疾患イニシアチブ (IRUD) とIRUD Beyond



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利活用」、「海外とも共有可能な臨床情報データベースの確立」

IRUD 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」

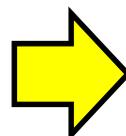


IRUD

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

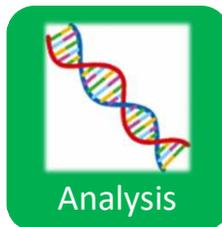


Diagnosis

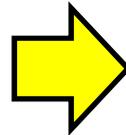


Treatment

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

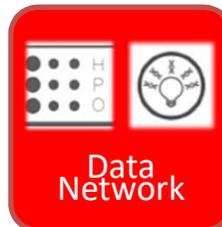


Analysis

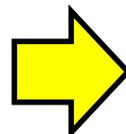


Improved  
Diagnosis

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

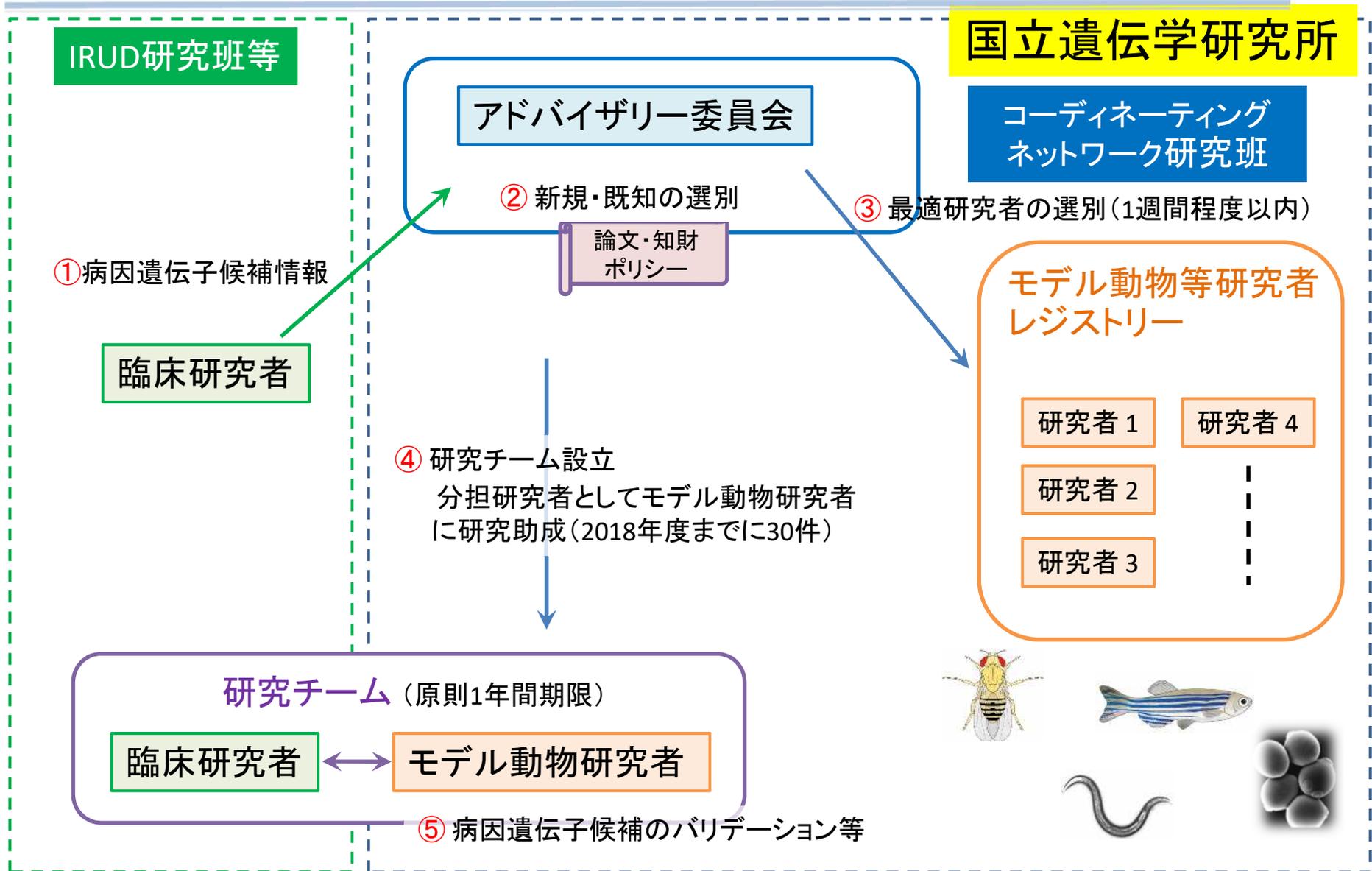
① IRUD等で同定された病因遺伝子  
変異等からゲノム編集技術等を活用  
してシーズを探索

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、60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

# 情報集約基盤構築研究（難病プラットフォーム）



AMED 難治性疾患実用化研究事業  
研究班

厚労省 難治性疾患政策研究事業  
研究班

情報共有・提供

レジストリ構築支援

情報共有・提供

## 難病プラットフォーム

ゲノム情報統合センター

連携

臨床情報統合センター

- ・情報の集約と統合、名寄せ、共通言語化
- ・再解析による付加価値の創出
- ・難病情報ニーズの集約
- ・カタログの公開

難病プラットフォームと情報提供元の研究による提供の承認

二次利用の依頼



情報の提供



第三者機関



情報共有による  
AMED他事業との連携

臨床ゲノム情報統合データベース事業  
クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業

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

# 難治性疾患実用化研究事業 ステップ2

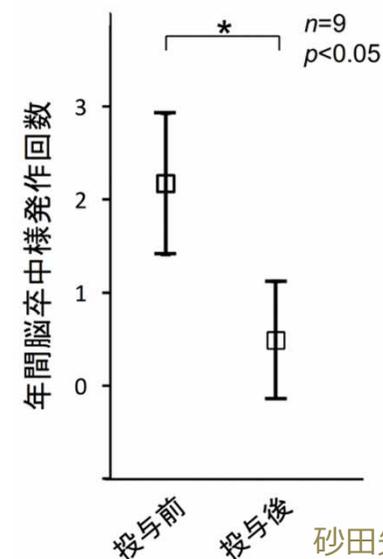
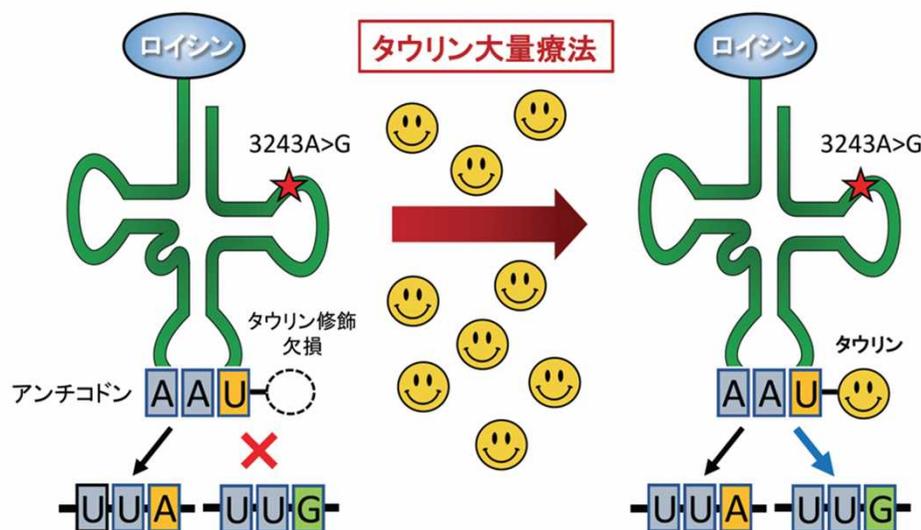


H30年度成果事例 (2019年1月31日 医薬品第一部会)

## 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、企業による薬事申請が行われ、本年1月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で**承認が了承**されました。



砂田先生より提供 10

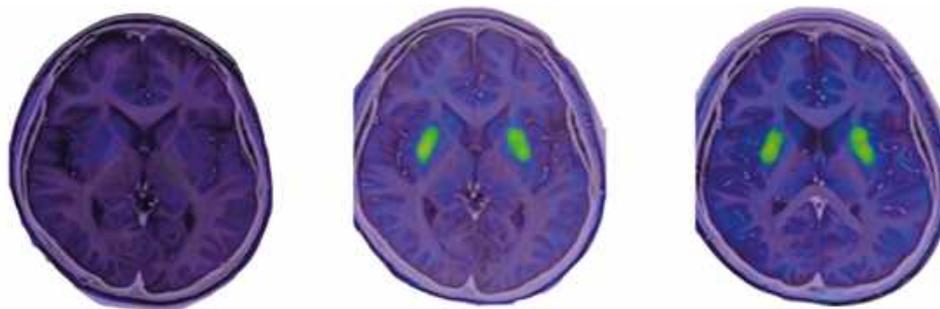
# 難治性疾患実用化研究事業 ステップ2



## H30年度成果事例 (AMED共同プレス)

小児神経難病AADC欠損症に対する遺伝子治療で全例運動機能が改善、さらに認知機能の改善・治療の安全性も確認

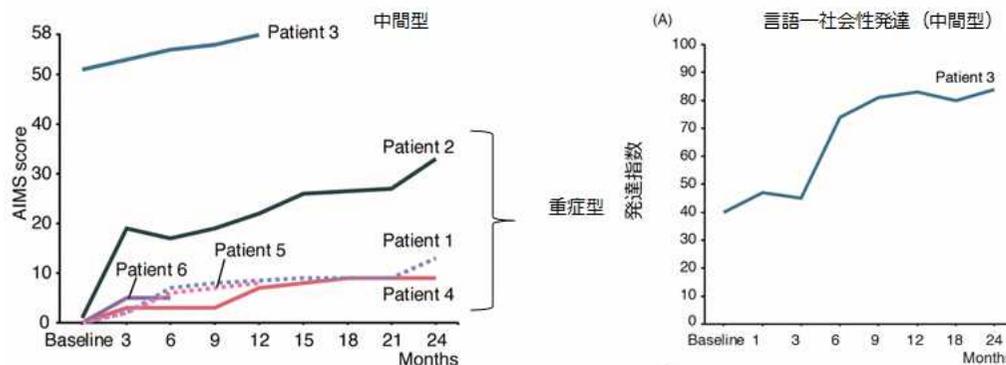
基底核ドパミン輸送蛋白画像PET



治療前

6か月後

2年後



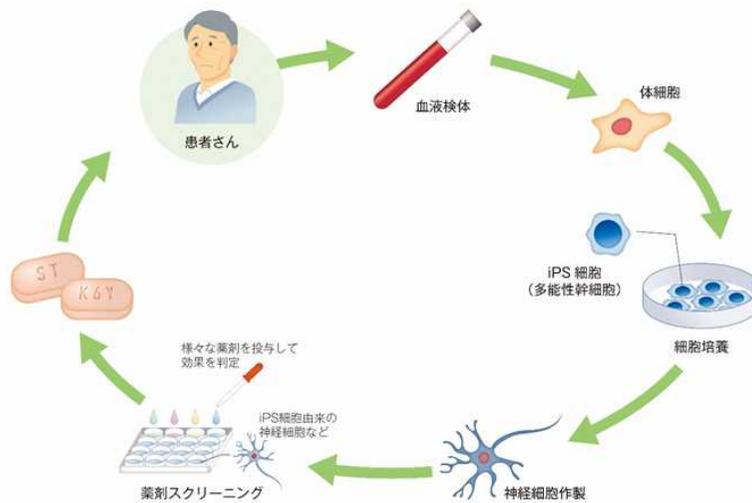
自治医科大学の山形崇倫教授らは、難治性小児神経疾病であるAADC欠損症患者にアデノ随伴ウイルス (AAV)ベクターを用いた遺伝子治療を2015年より実施しています。

これまでに治療を実施した国内外の6例の患者（重症型5例、中間型1例）では、**全例で運動機能が改善し、認知機能の改善も**得られています。

また、治療前は頻繁に見られた全身が強直するつらいジストニア発作が治療後数か月で消えました。

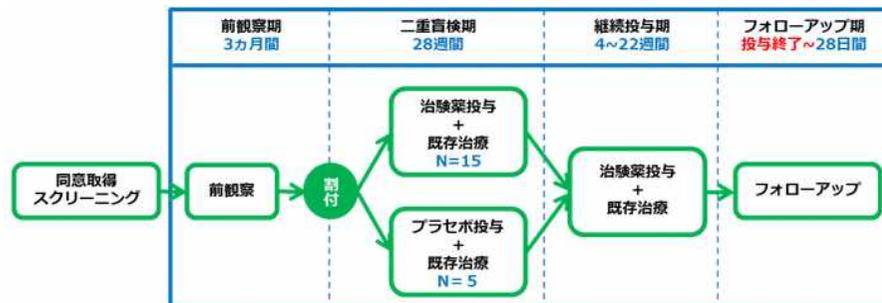
## H30年度成果事例（AMED共同プレス）

### 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



慶應義塾大学の岡野栄之教授らは、中原仁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。

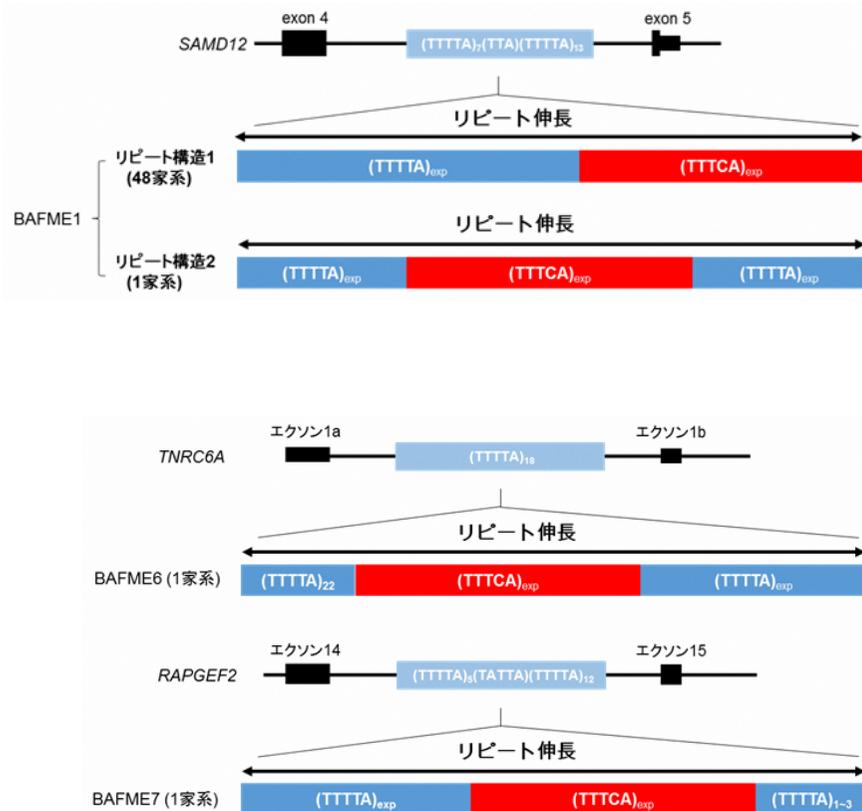
岡野教授のグループは、患者さん由来のiPS細胞モデルを駆使した革新的なドラッグスクリーニングの手法を開発し、有望なALS治療薬の候補を同定しました。



## H30年度成果事例（AMED共同プレス）

### てんかんの新しい発症機構の解明

— 繰り返し配列の異常伸長によっててんかんが生じることを発見 —



東京大学の辻省次教授らの研究グループは、本邦に多く見られる、家族性のてんかんについて、次世代シーケンサーを駆使したゲノム解析によりその原因遺伝子として3遺伝子を発見しました。

発見した3つの遺伝子（SAMD12遺伝子、TNRC6A遺伝子、RAPGEF2遺伝子）は、いずれの場合も、イントロン領域に存在するTTTCAという繰り返し配列の異常伸長が発症原因となっていることを解明しました。

神経細胞核内にTTTCA繰り返し配列を有するRNAの凝集体が観察され神経細胞の傷害に関与していると考えられます。

# 意見・提言

- ◆希少難病の研究開発に係る問題・困難な点—  
AMED難病PJに携わってきた視点から
- ◆難病の高額医療費の持続可能化の課題
- ◆希少疾病や難病の臨床研究における拠点の役割  
への期待

## 1. 希少疾病としての特殊性

- ① 疾患の種類が極めて多い。1つの表現型であっても遺伝子や原因が異なる。
- ② 自然歴や機能／生命予後が明らかでない。免疫・炎症性疾患は変動性
- ③ 個々の疾患の症例数が極めて少ない。治験該当例は数例～数十例のものあり
- ④ 研究者数も少ない→ レジストリーはオールジャパン体制で→ 超希少疾患は国際共同治験

## 2. 治療研究開発の難点

- ① 希少疾病や難病は病態解明が治療法開発に不可欠→ 基礎研究が重要
- ② 数年以上～数十年間に慢性進行性疾患→ 治療効果の検証に時間を要する→「条件及び期限付き承認」の形で効果判定（科学的評価の市販後調査の研究開発計画への組み入れが必須）
- ③ 中長期的な視野で研究を進めていく必要がある→ しかし研究費は3－5年間

### 3. 製薬企業の研究開発参加の消極性

- ① 病態が複雑で開発に時間と金がかかる
- ② 対象患者が少ないので、候補薬が決まってもPMDA基準の企業治験は実施できない
- ③ アカデミアで開発まで漕ぎつけても、市販後の市場が小さいので製品化に消極的
- ④ 引き受けた場合には会社の成果とし、アカデミアやAMEDの貢献に配慮なし（薬価も含めて）

### 4. PMDA基準の医薬品開発以外の方策は？

- ① 全国で数例の患者に通常の治験実施は不可能
- ② 適切な管理実施可能な施設での、エビデンスに依拠した個別臨床研究（患者申出療養など）適用疾患（特殊な遺伝子治療など）
- ③ モデル動物がない疾患（パーキンソン病やALS）では動物実験をスキップしたヒト対象の治験
- ④ （iPS細胞活用、リポジショニング薬）

## 5. 行政で行っている様々な取り組みとのギャップと課題

### ① 指定難病の臨床調査個人票に代わる難病登録制度確立

- ① 補助金申請書類に科学性は期待できない→ 患者レジストリーや疾患調査には不向き
- ② 医療費請求のための保険病名が、最も重要な疾患名を反映していないと同じ
- ③ 軽症例と補助金不要例（生活保護、高齢者医療など）は除外
- ④ 死亡や改善などの経過追跡できない
- ⑤ 膨大な労力を要するデータ入力が、医学的には徒労になっている
- ⑥ 科学的医学的データとしての質が担保された難病登録制度確立を早急に！

### ② 患者の疾患情報と生体試料の保存・活用を担う拠点づくり

- ① 長期的視点に立って、早急に国として整備が必要な課題
- ② 研究費で作製された疾患レジストリー、収集された臨床情報、生体試料（遺伝子、iPS細胞、脳や組織）を保管・管理し、利活用に供することが必要（研究費の終了により散逸、廃棄される）

# 疾病毎に研究の状況は大きく異なる－拠点のあり方

○大学病院での継続的な取組が行われにくい疾病－慢性疾患、長期療養が必要な疾患

例)慢性進行性神経系疾患・筋疾患、自己免疫疾患 など

○患者の状況等により、特別な体制整備が求められる疾病もある

- ・ 小児疾患、出生前診断される難病(将来の遺伝子治療や子宮内治療の可能性)
- ・ 人工呼吸器(ALS, SMA)などが必要な疾患

○研究の状況が疾病毎に異なる

- ・ 疾患概念の確立→ 厚労科研の政策研究費の対象
- ・ 病態メカニズム、診断方法、治療薬の研究開発→ AMEDの大型実用化研究費
- ・ 現行の治療法の評価、新規治療の導入による効果など、診療ガイドラインに活かせるような研究→エビデンス創出、(診療の質向上)研究

○昨今の新薬の登場等、治療の進歩も疾病ごとに異なる

- ・ 自己免疫疾患における抗体医薬、補体医薬の登場
- ・ 遺伝子異常による蛋白・酵素欠損病の遺伝子導入治療、核酸治療、酵素補充療法の登場



<特定領域型の拠点が取り組むべき領域>

- ・ 大学病院での継続的な取組が行われにくい領域 かつ
- ・ 新薬等の治療法の実用化や、実用化以前の研究開発等が進んでいない領域

例)小児疾患、神経系疾患 など

<特定領域型の拠点到求められる役割>

難病患者は数が少なく、研究者も全国に点在するため、それらを安定的に繋ぐ役割が求められる。

- ・ 基本はオールジャパン体制の研究班とレジストリー作成、症例不足なら国際共同治験といったネットワークを支える機能
- ・ 全国に点在する研究者を支える研究支援や分野横断型の拠点との連携

# 難病の高額医療費の持続可能化の課題

最近、保険承認された高額新薬（葛原茂樹 作成）神経治療学会ニューズレター 2018.12月号

対象疾患(薬価収載年月)	薬剤名(製品名®)	単価	使用法(原則18歳以上として)	年間必要薬剤費(50kg成人)
全身型重症筋無力症(2017年12月)	エクリズマブ(遺伝子組換え)(ソリリス点滴静注300mg®)	593,721円/瓶	1回900mgを週1回で計4回 初回投与4週間後から1回 1200mgを2週に1回	6,000万円
脊髄性筋萎縮症(2017年8月)	ヌシネルセンナトリウム(スピラザ髄注12mg®)	9,320,424円/瓶	(2歳児以上) 12mLを髄注。初回投与後、4週及び12週に投与し以降6カ月の間隔で投与	小児使用量 10カ月まで 3,728万円、 以後毎年、1,864万円
ファブリー病(2018年5月)	ミガーラスタット塩酸塩(ガラフォルドカプセル123mg®)	142,662円/カプセル	1回123mgを隔日経口投与	2,600万円
トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(TTR-FAP)(2013年6月)	タファミジスメグルミン(ビンダケルカプセル20mg®)	58,065円/カプセル	1日1回経口投与	2,120万円
パーキンソン病(2016年8月)	デュオドーパ配合経腸用液®(カセット100mL)(レボドパ 2000mg、カルビドパ水和物 500mg)	15,004円/カセット	経胃瘻空腸内投与。1日総投与量は100mL(レボドパ/カルビドパ水和物として2000/500mg)を超えない	548万円 (胃瘻増設・管理費は別)

# 希少疾病や難病の臨床研究中核病院の役割への期待

1. 希少疾病や難病は、疾患の幅が広くて疾患ごとの患者数と専門家が少なく、患者も研究者も全国に散らばっている。従って、研究代表者を中心にオールジャパンのレジストリーを作り、共通のプロトコルで全国的、更には国際協力（筋ジスや一部の遺伝子異常疾患では既に実施）で研究開発に取り組むのが实际的。
2. 一方で、既存の臨床研究中核病院の取り組みにおいても、臨床研究が進みにくい分野では、限定した機関にリソースを集約させて特殊疾患拠点化として、重点的な支援を行うことにより効率化が期待できる。
3. 特殊疾患拠点には、制度的な担保を含め、長期的な視点を持って研究を進められる環境整備が必要。また、十分な研究実施能力や、希少な疾患の研究開発に特化した研究人材・支援人材を整えることも重要。研究期間も、現行の3-5年では短すぎる。
4. 拠点には2種類
  1. 慢性型の難病や希少疾病などの領域特化型の拠点 → ナショナルセンター（多くは領域特化病院であり、総合病院機能を欠く）
  2. 分野横断的に高度専門医療及び研究開発を行う拠点 → 臨床研究中核病院指定の大学病院
5. 臨床研究中核病院に期待される役割
  1. 臨床研究開発に必要な分野横断型、領域特化型それぞれのあらゆるノウハウの提供と啓発、研究者教育
  2. AMEDの難病研究開発費申請には、特許申請の有無、全国を網羅したレジストリー作成、関連学会と患者会との連携、ステップ1と2ではPMDA相談の有無、研究開発協力と成果導出の企業の記載を求めている。
  3. 難病の研究開発研究機関は全国に散らばっていて、経験とノウハウのない施設の研究者も多い。  
このような施設と研究者への啓発と援助が、難病の研究開発の質的向上、期間短縮、計画完遂を加速化する。