

Title	希少性疾病分野研究に関する支援状況の国際比較
Author(s)	西村, 由希子
Citation	年次学術大会講演要旨集, 23: 243-246
Issue Date	2008-10-12
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/7545
Rights	本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨

希少性疾病分野研究に関する支援状況の国際比較

○西村由希子（東京大学 先端科学技術研究センター）

国内外の医薬品業界を取り巻く様々な環境が劇的変化を遂げている中、その市場構造も大きく変化している。特に市場の牽引役が、いわゆるブロックバスター型薬剤から、患者数は少なくとも高い未充足ニーズ(Unmet Medical Needs)の存在する疾患の治療薬へ移り始めており、一部ではそれにより新たな市場が形成され始めている。なかでも、一疾患あたりの日本国内患者数が50,000人以下と定められている希少疾病用医薬品 (Orphan Drug (以下ODと示す)) については、その概念がうまれた1970年代には、経済的インセンティブが働かないと企業から敬遠されてきたが、その後米国をはじめとした各国の優遇政策により、諸外国では経済的にも成功している例が数多く生まれ、企業が相次いで参入する市場となっている。

日本でも、米国の法律及び施策を基盤として、1993年にOD等の研究開発の促進およびそれらについての優先審査に係る改正が実施され、2007年度末には120を超える新薬がODとして承認販売されている。また、ここ数年は、複数のベンチャー企業がOD市場に着目し、研究開発に取り組んでいる。

厚生労働省をはじめとした府省も、未承認薬問題検討会や早期承認の試みを積極的に開始しており、OD開発の重要性と社会的意義、及び経済波及効果については、国内においても認知されつつある。従って、OD市場は国内において創出されつつあるといえるが、一方で、過渡期であるが故の課題はまだ多い。これらの課題は、社会実装レベルにおける議論へと移行しているといえよう。

一方、OD関連研究についての支援状況についても、現在世界各国で積極的になされている。特に、アメリカ並びに欧州では、助成金支給にとどまらない支援や連携がおこなわれており、今後ますますオープン・イノベーションが進むことが予想される。

本研究では、大学等における希少性疾病関連分野の研究を発展させ、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の新規市場を創出することを目的としている。本報告では、オーファンドラッグ関連研究の支援状況について、アメリカならびに欧州における研究助成施策の特色について報告すると同時に、日本におけるOD助成状況との比較を行い、今後の課題について検討する。

・アメリカにおける研究支援状況

アメリカでは、OD開発支援のため、1983年にOrphan Drug Actが制定され、主に、FDA内のOffice of Orphan Products Development (OPD)がOD関連研究助成プログラム (Orphan Product Grant Program) を実施しているⁱⁱ。本事業は、臨床研究に対する助成であり、すべての研究はInvestigational New Drug (IND) もしくはInvestigational Device Exemption (IDE) 下にて実施されていることが前提条件となる。2008年度9月現在、40製品が本事業助成を受けている。2009年度助成金額は\$14.2M（約15億5千万円）を予定しており、うち\$10Mが継続課題に、\$4.2Mが新規課題（10~12課題）にあてられる。

上述した臨床研究に対する助成のほか、アメリカでは同時にアカデミア研究に対する助成も実施している。アカデミア研究に対するその大きな特徴として、上述したような金銭的助成だけでなく、臨床研究に向けた支援事業が挙げられる。例えば、保健福祉省 (Department of Health and Human Services) の管轄下にある国立衛生試験所 (National Institute of Health) では、大学等におけるアカデミア研究シーズと製品に向けた開発とのギャップを埋め、トランスレーショナルリサーチ (TR) の促進を図るためのRAID (Rapid Access to Intervention Development) という事業が存在する。これは、バイオメディカル領域の研究を促進させながら、その課題を特定することを目的としているRoadmapプログラムであり、NIH下に属しているNCI (National Cancer Institute) が、がん治療のために実施していたRAIDプログラムをNIH全体に発展させた事業である。現在ではNIHに属している18研究機関のうち14機関にて本事業に参画している。

米国においても、大学等で創薬を目指した研究が実施された場合、臨床試験の実施については、金銭

的、人的な困難がつきまといっている。このような TR を実施する上での様々な課題に対して、RAID は臨床試験をよりの確、かつ迅速に実施するための支援事業である。RAID は、研究者が創りだした創薬候補を含む研究成果を、臨床現場に届けるための TR 促進を目的としており、助成金といった金銭的支援にとどまらず、TR 関連業務の支援も実施していることが大きな特徴であるⁱⁱⁱ。支援内容には、*in vivo* 試験における薬剤投与スケジュールの設定や探索研究、製剤製造や品質検査・毒性試験、臨床試験計画立案、治験に関する FDA との交渉業務、なども含まれ、これらの業務に対して豊富な経験値を持つスタッフらによる手厚い支援を受けることができる^{iv}。なお、知財管理やプロジェクト進捗状況管理については、元の研究機関が実施する。さらに、RAID の前段階である、助成の可否は、NIH 下に属する独立した審査機関である科学評価センター (Center for Scientific Review) がピアレビューを担当し、NIH に属する研究機関とは独立した純粋な審査機関である。

本事業への申請は、大学等研究機関、もしくは非営利組織における研究を実施していることが条件であり、これらの手厚いサポートはあくまでも「非営利もしくはアカデミア研究目的」であることが強く打ち出されている。また、日本人研究者も本プログラムへの申請が可能であるが、その場合、研究者は OHRP (Office for Human Research Protections) の承認番号を習得しなければならない、この点からも、研究者として適格だと判断された者のみに対するプログラムであることがわかる。2008 年 9 月現在、10 件が本事業に採択されている。

そのほかにも、創薬の基盤となる基礎研究支援については、たとえば OD の多くを占める抗がん剤をターゲットとしたプログラムとして、NCI における RAND (Rapid Access to NCI Discovery Resources) による支援を実施している。これらは基本的には大学等公的機関、ならびにベンチャー企業で実施される研究を対象としており、大企業はターゲットではない。

米国であっても、多くのアカデミア研究者、特に基礎研究分野の研究者は、いわゆる“Science”のプロフェッショナルであっても、上述したような治験に向けた経験が豊富である場合は少ない。しかし、本事業に採択された際には、これらの業務を研究者の代わりに実施してくれる人材によるサポートが得られるため、研究者は、プロと自認するステージにてその能力を発揮し続けることが可能である。このような、それぞれが得意とするフィールドに位置しながら、バトンを受け渡していくための支援事業は、今後ますます必要となると考える。

・欧州における研究支援状況

欧州では、1999年にいわゆるOD法であるRegulation (EC) No 141/2000 が制定されている。現在では、Rare Diseaseに関する研究はEU Public Health Programme 2003-2008の中での重要研究の一つとされており、積極的に助成および支援が実施されている^v。また、EC Enterprise IndustryにおけるGrants' work program2008によると、2008年度は、EMA (European Medical Agency) の管轄において、Orphan Drug関連助成事業には直接経費として6M Euro (9億3000万円) を計上している^{vi}。

特徴あるプログラムとして、E-Rare が実施している OD 関連研究の助成金提供にとどまらない共同研究マネジメントプログラムがあげられる。E-Rare (ERA-Net for research programs on rare diseases)^{vii}は、ORPHANET^{viii} (EU34 カ国が出資し、世界最大の OD リストを有する政府機関) の下部組織であり、2006 年に EU 出資にて設立され、現在 8 カ国 (フランス・ドイツ・フランス・ベルギー・イタリア・イスラエル・オランダ・トルコ) が省庁レベルにて加盟している。E-Rare で実施している Networking Research Program の予算は約 9M Euro (約 14 億円) である。研究資金の供出元は国によって異なる^{ix}が、どの国でも政府レベルでの支援事業が実施されており、また評価手法も同一となっている。

本プログラムの特徴は、EU 内における法施策提言などを念頭に置きつつ、各種共同研究や臨床研究に対する助成を実施している点である。プログラムの構造を次頁に示した。2007 年度には、アカデミア研究者ならびに臨床研究者らを集めた Consultation がイタリアにて開催され、EU における当該研究の重要性及び方向性について方向の統一を行った。また、2008 年 4 月にはスペインにてワークショップが開催され、臨床研究および本分野における共同研究に関する法的・倫理的問題点について情報共有がなされた。

E-rare では、共同研究については、EU 圏内各国だけでなく、北米・アジア諸国も対象としている。2007 年度には 18 テーマから 123 件の応募があり (うち日本からの応募は 1 件であった)、最低でも 2 カ国の研究者から構成された研究チームの平均参加研究者数は 5 名であった。その中で 7 テーマ・13 件 (76 チーム) について助成が実施されている。



E-RARE: NETWORKING RESEARCH PROGRAM

・日本における研究支援状況

日本では、1979年に「難病に対する新薬研究開発事業」が開始され、1985年以降、「特定疾患治療研究事業」及び「新薬開発推進事業」としてOD開発の促進並びに承認審査の簡素化を図った。その後、1993年に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・研究振興基金法の改正が実施された（1993年4月21日制定、1993年10月1日より施行）。

OD関連研究に対する主な支援としては、一般の学術機関を対象とした助成事業に加え、1) 厚生労働省科学研究費補助金をはじめとしたOD承認を受ける前の難病研究に対する研究支援策、2) OD承認を受ける前後の支援策、と、研究進捗段階によって異なっている。

難病対策として取り上げるべき疾病の範囲は、現在（1）医学的視点から、医学的に治りにくく、必ずしも原因が解明されていないなど、患者の立場からは治りにくく経済的に非常に負担となるような病気、（2）上記に加えて、社会的視点から、治療がはっきりしているものであっても、治療の時期を誤るなどやその他の理由から病気が慢性化し、障害を残して社会復帰が極度に困難もしくは不可能である病気、の2つの視点から判断されている^x。

厚生労働省健康局と（財）難病研究医学財団が運用している難病情報センター^{xi}では、1998年度からは、画期的な治療方法の開発や難病患者の生活の質(QOL)の改善を目指した公募制による重点研究を創設した。さらに、1999年度からは本事業を厚生科学研究（先端的厚生科学研究分野）に、2003年度から難治性疾患克服研究にそれぞれ改編し、ヒトゲノム研究や脳科学研究等、他の先端的厚生科学研究との一体的な推進により研究の更なる進展を図っている。

難治性疾患克服研究事業（特定疾患調査研究分野）は、症例数が少なく、原因不明で治療方法も未確立であり、かつ、生活面で長期にわたる支障がある特定疾患を対象とし、研究班を設置し、原因の究明、治療方法の確立に向けた研究を実施している。2008年度には24億4000万円の予算が計上されており、現在123疾患を対象にした研究が実施されている^{xii}。また、横断的基盤研究として、特定疾患の微生物学的原因究明や新たな診断・治療法開発のための免疫学的手法の開発に関する研究、疫学関連研究や地域医療体制構築に関する研究、さらには評価・報告制に関する研究も実施されており、幅広い視点を抱合した事業となっている。

2) は、日本版SBIR制度^{xiii}の一貫である希少疾病用医薬品(OD)等試験研究助成金^{xiv}が主たる支援事業となっている。本助成金の目的は、OD等として厚生労働省が指定した医薬品等の試験研究のために必要な資金の支援及び当該試験研究に係る指導・助言を行うことであり、独立行政法人医薬基盤研究所（基盤研）^{xv}が実施機関となっている。助成金の交付対象となるのは、試験研究を行うための直接経費で、助成額はこの経費の2分の1が限度である。交付金額は約6億7000万円（2007年度）であり、2006年度は15品目が採択を受けている。対象者は薬事法第77条の2第1項の規定により、オーファンドラッグとして指定を受けた医薬品等を開発する企業である。つまり、1) は主としてアカデミア研究者等が助成対象であるのに対し、2) は主として企業が助成対象となっている。

また、基盤研では、OD開発企業等に対して、ODに指定された品目に関する指導・助言事業を、厚生労働省ならびに承認審査機関である（独）医薬品医療機器総合機構と連携しながら実施している。また、試験研究費の認定事業も同時に実施している^{xvi}。

・日本における検討課題

アメリカ・欧州と比べると、日本では金銭的助成事業は積極的に実施されているといえる。一方で、アメリカで実施されているような「アカデミア研究に対する人的支援事業」や、欧州で実施されている「国際的共同研究事業」といった、基礎研究枠を超えたスタイルの事業はほとんど実施されていないといってよい。イノベーションは、起こすべくして起こせるものではないが、起こしやすい環境、及び優れた成果が創出した際のサポート環境の構築は、今後大いに議論し、実装していくべきである。そのため、既存の枠にとらわれない助成事業の在り方を検討する必要がある。

特に、市場側での研究開発が、一般薬と比較して活発ではない OD 分野では、アカデミア研究を中心とした OD 創薬につながる研究成果物の創出こそが、患者を助ける一筋の道である。また、患者は必ずしも日本国内だけでなく、世界中に広がっており、日本の研究成果が海外の特定地域の患者を救う可能性も少なくはない。今回報告した海外の助成事業との協調・連携は、研究者の成果を存分に発揮し、OD 創出確率の母数を上げ、それらを支える基礎研究の活性化には必須であろう。また、OD 事業は、また、日本の例として 2) に記載した OD 承認前後の助成については、臨床段階における人的サポート事業や、一律支給となっている金銭的支援に関しても、OD 審査制度・優先制度とともに、今後さらに検討する。

ⁱ <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>

ⁱⁱ <http://www.fda.gov/orphan/grants/index.htm>

ⁱⁱⁱ <http://nihroadmap.nih.gov/raid/>

(NCI RAID Program : http://dtp.nci.nih.gov/docs/raid/raid_index.html)

^{iv} NIH RAID で実施されるおもなサービスは以下のとおりである。Synthesis in bulk of small molecules/Synthesis of oligonucleotides /Chemical synthesis of peptides /Scale-up production /Development of analytical methods /Isolation and purification of naturally occurring substances /Pharmacokinetic/ADME studies including bioanalytical method development /Development of suitable formulations /Manufacture of drug supplies /Range-finding initial toxicology /IND-directed toxicology /Product development planning and advice in IND preparation /Later-stage preclinical development of monoclonal antibodies, recombinant proteins, and gene therapy agents (Source)

^v Public Consultation; Rare Diseases: Europe's Challenges, EUROPEAN COMMISSION HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_draft.pdf

^{vi} http://ec.europa.eu/enterprise/funding/files/themes_2008/grants_pgm.htm

^{vii} <http://www.e-rare.eu/cgi-bin/index.php>

^{viii} <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>

^{ix} フランスでは Specific R&D National Plan 内にて本事業を実施しており、ドイツでは Global Health Research Program の優先事項として実施している。また、イタリア・スペインでは Health National Plan の優先事項として実施しており、その他の国ではヘルスケア関連施策内で実施されている。

^x 1972 年 難病対策要綱 http://www.nanbyou.or.jp/pdf/nan_youkou.pdf

^{xi} <http://www.nanbyou.or.jp/top.html>

^{xii} <http://www.city.okazaki.aichi.jp/YaKUSHO/ka3400/nannbyou/tokuteityousa.htm>

^{xiii} 中小企業技術革新制度(日本版 S B I R)とは、政府が中小企業の技術開発からその事業化までを一貫して支援する制度であり、①関係 6 省庁が新事業の創出につながる新技術開発のための補助金・委託費などについて、中小企業者に対する支出の機会の増大を図り、②その事業化を支援するため、債務保証枠の拡大や担保・第三者保証人が不要な特別枠などの各種支援措置が受けられる仕組みとなっている。

(SBIR 推進協議会事務局 Website より抜粋 : <http://www.jcci.or.jp/sbir/SBIR.html>)

^{xiv} <http://www.chusho.meti.go.jp/keiei/gijut/sbir/19fy/tokuteihojokin/0801iryoku.htm>

^{xv} <http://www.nibio.go.jp/index.shtml>

^{xvi} 平成 18 年度税制改正により、租税特別措置法という特別試験研究費の範囲に、オーファンドラッグに関する試験研究費が追加され、医薬基盤研究所は、助成金交付期間に行われたオーファンドラッグの試験研究に要した費用について、開発企業からの申請に基づき額の認定を実施している。この認定を受けると、オーファンドラッグ試験研究費総額(医薬基盤研究所の助成金を除く)の 12%が控除額の対象となる。なお、上記認定による控除額その他、一定の条件の下、試験研究費の増加額の 5%が控除額として加算される(平成 18 年度より 2 年間の措置)。