

博士論文（要約）

希少疾患の研究開発指標の網羅的解析

溝口 裕邦

目次

略語一覧.....	v
第1章 序論	
1. 希少疾患の背景.....	1
1.1. 緒言.....	1
1.2. 希少疾患の特徴の概観.....	1
1.3. 希少疾患の原因.....	2
2. オープン薬開発の推進のための取り組み.....	3
2.1. 世界のオープン薬指定制度.....	3
2.2. 日本のオープン薬制度の歴史と現在の状況.....	7
2.2.1. 日本の難病対策の状況.....	7
2.2.2. 日本のオープン薬制度.....	8
2.3. 米国のオープン薬制度.....	9
2.4. 欧州のオープン薬制度.....	9
2.5. 薬事上の特別措置.....	9
2.5.1. 日本における最近の薬事上の特別措置の運用状況.....	12
2.5.2. 米国における最近の薬事上の特別措置の運用状況.....	14
2.5.3. 欧州における最近の薬事上の特別措置の運用状況.....	17
2.6. オープン薬開発の推進策.....	17
2.6.1. ドラッグリポジショニング.....	17
2.6.2. 臨床開発デザインの簡略化や工夫.....	17
2.6.3. ポータルサイト.....	20
2.6.4. 国際協調.....	22
2.6.5. 希少疾患研究ネットワーク.....	22
2.6.6. 患者団体.....	22
3. オープン薬の開発状況.....	23
3.1. オープン薬開発状況の推移.....	23
3.2. 医薬品開発戦略におけるブロックバスターからオープン薬への転換.....	25
4. 各ステークホルダーの立場（企業、政府、アカデミア）.....	25
第2章 先行研究の分析	
1. 希少疾患の分類.....	27
1.1. 世界における分類の状況.....	27

1.2.	日本における分類の状況	28
2.	オーファン薬開発の疾患・ステークホルダー別対応策	28
2.1.	疾患・ステークホルダー別対応策の意義	29
2.2.	希少疾患の研究開発の促進要因の研究	29
3.	医薬品開発において考慮すべき地域性、民族差	30
4.	オーファン薬開発の国際共同研究	32
4.1.	希少疾患研究における国際連携の必要性	32
4.2.	世界における国際共同研究の状況	32
4.2.1.	世界の中の日本の研究状況	37
4.2.2.	国際共同研究の促進因子としての人の移動	37
4.2.3.	国際共同研究の動機・目的	37
4.2.4.	バイオメディカル分野の共同研究の動機・目的	38
4.2.5.	国際共同研究のリスク	39
4.2.6.	国際共同研究についての先行研究の分析の概括	39
5.	オーファン薬開発の産学連携	39
5.1.	オーファン薬開発の各ステークホルダーの関与の形態	39
5.2.	希少疾患における産学連携の分析	45
5.3.	企業のオープンイノベーション戦略	46
5.4.	産学連携についての先行研究の分析の概括	46
6.	本研究の目的	47
6.1.	背景	47
6.2.	目的	48
第3章 希少疾患の研究開発指標の全体構造解析		49
第4章 希少疾患の研究開発指標に基づく分類		
1.	背景及び目的	50
2.	方法	50
2.1.	データソース	50
2.2.	データ分析	51
3.	結果	51
3.1.	日欧で有病率が希少疾患の研究開発指標に及ぼす影響	51
3.2.	クラスター分析による地域差の検出	54
3.3.	その他の変数のクラスター分析	58
4.	考察	59
4.1.	希少疾患研究を促進する要因	59

4.2.	地域差の影響を考慮したオーファン薬開発	62
4.3.	研究開発指標の分類の有用性	63
5.	研究の限界	63
6.	結論	64
第5章 希少疾患研究の国際共同研究に関する分析		65
第6章 日本創出の希少疾患治療薬の産学連携の手法の分析		66
第7章 結論		
1.	研究開発指標の全体構造解析	67
2.	希少疾患の研究開発指標に基づく分類	68
3.	希少疾患研究の国際共同研究に関する分析	69
4.	日本創出の希少疾患治療薬の産学連携の手法の分析	70
5.	希少疾患の研究開発指標の一覧と分析の総括	70
6.	第4章から第6章の研究結果の全体構造解析への統合	71
第8章 企業戦略及び政策の提言		
1.	オーファン薬指定の早期化	74
1.1.	本研究の結果	74
1.2.	政策提言	74
1.3.	企業戦略	75
2.	地域差を考慮した研究開発	75
2.1.	本研究の結果	75
2.2.	企業戦略	75
2.3.	政策提言	75
2.4.	企業と政府への共通提言	75
3.	国際ネットワークの構築・活用	76
3.1.	本研究の結果	76
3.2.	政策提言	76
3.3.	企業戦略	77
3.4.	企業と政府への共通提言	77
第9章 結語		78
謝辞		79

論文及び学会発表一覧.....	80
添付資料.....	81
参考文献.....	82

略語一覧

略語	英語名	日本語名
ADPKD	Autosomal dominant polycystic kidney disease	常染色体優性多発性嚢胞腎
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	日本医療研究開発機構
ARPKD	Autosomal recessive polycystic kidney disease	常染色体劣性多発性嚢胞腎
BRN	Biospecimen Research Network program	—
BTD	Breakthrough therapy designation	—
CDER	The Center for Drug Evaluation and Research	医薬品評価研究センター
CF	Cystic fibrosis	嚢胞性線維症
CFF	Cystic Fibrosis Foundation	—
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	—
CL	Cluster	クラスター
CT	Clinical trial	臨床試験
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
EURODIS	the European Organization for Rare Diseases	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GARD	Genetic and Rare Diseases Information Center	—
GSK	GlaxoSmithKline	—
HHT	Hereditary hemorrhagic telangiectasia	オスラー病
HTA	Health technology assessment	医療技術評価
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	疾病及び関連保健問題の国際統計分類
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio	増分費用対効果比

ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICT	Information and communications technology	情報通信技術
iPS	Induced pluripotent stem	—
IQR	Interquartile range	四分位範囲
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium	国際希少疾患研究コンソーシアム
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEJR-P	Median Europe-Japan ratio of number of publications	—
MeSH	Medical Subject Headings	—
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
NCATS	National Center for Advancing Translational Sciences	—
NCI	National Cancer Institute	—
NDA	New Drug Application	新薬申請
NGO	Non-governmental organization	非政府組織
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NME	New Molecular Entity	新有効成分含有医薬品
NORD	National Organization for Rare Disorders	—
n.s.	Not significant	非有意
ODA	Orphan drug approval	オーファン薬承認
ODD	Orphan drug designation	オーファン薬指定
OMIN	Online Mendelian Inheritance in Man	—
PKD	Polycystic kidney disease	多発性嚢胞腎
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PR	Prevalence	有病率

Pubs.	Publications	文献
R&D	Research and development	研究開発
PRIME	PRiority Medicine	—
RDCRN	Rare Diseases Clinical Research Network	希少疾患臨床研究ネットワーク
SD	Standard deviation	標準偏差
SMON	Subacute Myelo-Optico Neuropathy	スモン
SNOMED-CT	Systematized Nomenclature of. Medicine-Clinical Terms	—
SNP	Single nucleotide polymorphism	一塩基多型
SPIDIA	Standardization and Improvement of Genetic Pre-Analytical Tools and Procedures for in vitro Diagnostics	
UMLS	Unified Medical Language System	統合医学用語システム
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WoS	Web of Science	—

第1章 序論

1. 希少疾患の背景

1.1. 緒言

世界にはどれくらいヒトの病気が存在するのだろうか。世界保健機関（World Health Organization: WHO）が承認した「疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第10回目改訂版（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10: ICD-10）」の診断コード数は約14,000個もある¹。この数は急性疾患、慢性疾患、有病率の高いよく知られたものから有病率の低い認知度の低い非常に稀な疾患などあらゆる疾患を含んだものである。これらの病気に罹った時、人は皆治療をして健康にいつまでも生きたいと願う。この健康な人生への願望は古来より人類共通しているものであろう。これまで医学、薬学などの生命医科学の発展により多くの疾患の治療法が開発され、治療薬が生み出されてきた。しかし、治療薬のないアンメット・メディカル・ニーズの存在する疾患は数多く残されていることが知られている²。これには様々な理由があるだろうが、一つの理由としてこれまで製薬会社が高血圧や糖尿病といった患者数の多い疾患から治療薬開発を進めてきたからであり、人的・財政的資源をそのような疾患の薬剤開発に重点的に配分をしてきたことが挙げられる³。その結果、高血圧のような患者数の多い慢性疾患であっても患者数の少ない遺伝性希少疾患であっても、一つの疾患という区分は変わらないが、治療薬開発進展度には差異が生じていた⁴。そうした差異は長年、治療法開発が進まない希少疾患患者の不利益となってきた。

様々な疾患に対する治療法開発には基礎から臨床応用に至るまでの生命医科学の進展が不可欠であり⁵、生命医科学の進展のためには、対象疾患分野への研究費用の配分、科学者による研究実施が必要となる。しかしながら、製薬会社が1新薬を上市するまでの開発コストとして国内開発が484億円、海外開発が1764億円という試算がある上に⁶、これにアカデミアの各疾患の基礎研究の研究費も考慮する必要がある、非常に数の多いヒトの疾患の全てに、世界で限りのある研究費用を十分に配分し、各専門の科学者が集まり治療法開発に従事するという事は現実的に困難であると考えられる。本研究を開始するにあたり、世界で限りのある人的・財政的資源をどのように配分し運用することが、今まで見過ごされてきた疾患の患者に治療薬を早く開発し届けるための解決策になるのかという問いを根元的な核として本研究を計画し展開した。

1.2. 希少疾患の特徴の概観

まず患者数が少なく治療薬開発の進展が遅いと言われている希少疾患がどのような特徴

を持つのか概観する。希少疾患は 6000~8000 個もあると言われており、それらの 80%は遺伝的な原因を持ち、75%は小児の患者であり、多くが慢性的な経過、致死のいった特徴を持ち、患者やその家族に身体的、精神的、経済的に多大な負担を負わせるものである^{2,7}。

希少疾患はその患者数の希少性から薬剤の市場規模が小さいため、製薬産業は期待される売り上げでは開発投資の回収が困難であると考え、オーファン医薬品開発の投資に躊躇をしてしまう^a。そのため、多くの当局（例：日本、米国、欧州）は企業のオーファン薬の開発を促進するためオーファン薬指定制度を導入しており、ゲノミクスや生命医科学による分子レベルでの疾患理解の進展もあり^{8,9}、大きな成果を上げている^{4,10,11}。世界のオーファン薬指定制度については第 1 章 2.1 項で詳細について述べる。

しかしながら、非常に多数存在すると言われている希少疾患の総数から比べると、開発の進んでいる或いは有効な治療法を持つ疾患はまだ少ないことや、対象患者数の少ないことによる高額薬価の問題が指摘されており、さらに有用で且つ持続可能な希少疾患薬開発・費用負担の社会システムをいかに構築するかについて継続的に議論されているのが現状である¹²⁻¹⁴。オーファン薬開発状況の推移は第 1 章 3.1 項で、オーファン薬への医薬品開発の戦略転換については第 1 章 3.2 項で詳細を記述する。

日本でも希少疾患の問題は早くから認識されており、米国でオーファン薬指定制度が開始する 1983 年よりも先駆けて、1972 年に当時の厚生省より難病対策要綱が発出された^{15,16}。日本ではこの「難病（英語名：intractable disease）」という用語が「希少疾患（英語名：rare disease）」と近似した取り扱いをされている。日本におけるオーファン薬指定制度である希少疾病用医薬品指定制度は、米国におけるオーファン薬指定制度制定よりも後の 1993 年に当時の薬事法を改訂する形で導入された^{4,17}。その他のオーファン薬開発の推進策として未承認薬開発募集・要請¹⁸、日本医療研究開発機構（AMED）の設立¹⁹、iPS 細胞の医薬品開発への応用²⁰等が進められている。しかし、いまだに治療満足度の低い希少疾患が多数存在しているのが現状である。一方で平成 26 年に難病法が成立し、発病機構が不明、治療法が未確立、希少で長期の療養を必要とする等の基準により指定された指定難病 306 疾患について医療費助成、研究推進がされることとなった^b。但し、がん領域は対象外とされており、指定難病に患者数の少ない希少がんは含まれていない²¹。

1.3. 希少疾患の原因

前項で述べたように希少疾患の原因の 80%は遺伝子変異によるものである。遺伝子変異は単一遺伝子変異の疾患（例： α_1 -アンチトリプシン欠乏症）もあれば、複数遺伝子変異が

^a 希少疾患薬は世界的にオーファン薬（Orphan drug）と呼称されている。オーファンは孤児の意味を持つ。

^b 平成 29 年 4 月に更に 24 疾患が追加となり、指定難病は計 330 疾患となった。

原因のもの（例：ウィリアムズ症候群）もある。遺伝子変異が関わる希少疾患は多くが遺伝性であるが、孤発性や突然変異で遺伝子変異が起り発症する場合（例：マルファン症候群）もある。希少疾患は感染が原因のものもある。バラムチア・マンドリルリスのように世界的に希少な疾患もあれば、結核のように先進国では希少だが、発展途上国では一般疾患となっているものもある。その他、毒性物質が原因の希少疾患もある²。

2. オーフアン薬開発の推進のための取り組み

2.1. 世界のオーファン薬指定制度

第1章 1.2 項で前述したように、患者数が少ない希少疾患の小さい市場規模は、医薬品開発の推進には抑制的に働き、製薬会社が希少疾患薬に乗り出す意欲を削いでしまう。そのため、世界各国政府は開発者にオーファン薬開発を実施することによるインセンティブを与えるオーファン薬指定制度を導入してきた。このオーファン薬指定制度はこれまでオーファン薬開発推進の各国の政策の中心的役割を担ってきている。

以下に各国のオーファン薬指定制度の特徴とインセンティブを示す（表 1-1、表 1-2）⁴。オーファン薬指定制度は初めに米国で 1983 年に制定された後に、主要国・地域としては日本で 1993 年に、EU で 2000 年にオーファン薬指定制度が開始している。表 1 より、希少疾患の定義は国・地域により様々であることが分かる。これは疾患の希少性の定義として、その国の疾患患者数を基準とするものや有病率^cを基準とするものなど国毎の相違があるからである。例えば、米国では患者数 20 万人以下が希少性の基準となっており、日本は患者数 5 万人以下が基準である。米国の総人口である約 3 億 1 千 2 百万人、及び日本の総人口である約 1 億 2 千 8 百万人の相違を考慮すると、有病率は各々 6.4/10,000 と 3.9/10,000 となり米国の方が有病率の高い疾患を含む。一方で EU は希少性の定義を元々有病率で示しており、5/10,000 である。希少疾患の定義は各国・地域で様々であるが、非常に限られた患者集団の疾患を対象としているということに変わりはない。表 1-1 には日米欧の他にオーストラリア、カナダ、シンガポール、台湾でも同様のオーファン薬制度が導入されていることが示されている。アジアでは上記国の他に韓国でもオーファン薬指定制度があるが、中国、インドでは制定されていない^{22,23}。世界の医薬品市場の大きな割合を占める中国でもオーファン薬指定制度導入の検討がされており、日米欧の制度比較からの中国での導入の可能性や希少性の定義について研究が進められている²⁴⁻²⁶。

本研究では、日米欧が医薬品産業で主要な位置を占めることから、これらの国・地域のオーファン薬指定制度を主な研究の検討対象とした。

次に各国のオーファン薬指定制度のインセンティブについての比較を示す。表 1-2 よりオ

^c 有病率はある一定人口母集団当たりの患者数である。

オーファン指定されることによるインセンティブとしては、独占販売権の付与、承認審査の加速化の可能性、助成金の拠出、減税などが挙げられる。オーファン薬承認時の独占販売権は米国では7年間、日本及び欧州では10年間で付与される。承認審査の加速化については、米国、欧州では優先審査への申請が認められ、日本ではオーファン薬指定されることで優先審査が自動的に適用される。欧州は一部のEU加盟国だけであるが、各極で研究費助成、臨床試験費用に対する減税措置等も行われている。さらに審査手数料の優遇措置や審査当局による科学的助言の提供も行われ、薬事審査当局からの支援も得られる⁴。

次に各国・地域のオーファン薬指定制度の詳細及び具体的状況について示す。

表 1-1：各国のオーファン指定薬制度の概要（Franco, P より一部引用 4）

Country, region or organisation	Relevant orphan drug legislation	Definition	Population per country or region	Low prevalence of the disease	Number of patients necessary for being accepted as an orphan disease	Refs
WHO	-	A disease or a condition affecting 0.65-1 in 1000 inhabitants	-	6.5-10/10,000	N/A	[5,7]
EU	Regulation EC No. 141/2000	A life-threatening or chronically debilitating condition affecting no more than 5 in 10,000 persons in the community; or life-threatening, seriously debilitating or serious chronic condition in EU and without incentives the Sponsor would develop the medicine; and there are no other satisfactory method of diagnostic, prevention or treatment of the condition	502,500,000	5/10,000	Fewer than 251,250	Demographics of the European Union Eurostat: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/ [8]
US	Orphan Drug Act of January 1983 and amendments	A disease or a condition, which affects fewer than 200,000 patients in US	311,864,524	6.4/10,000	Fewer than 200,000 or more 200,000 patients if the cost of development will not be recovered	US Census Bureau: http://www.census.gov/population/www/popclockus.html [9-11]
Japan	Law 145 - 10 August 1960 (revised in 1993)	A disease that affects fewer than 50,000 patients in Japan	127,950,000	3.9/10,000	Fewer than 50,000	Portal site of official Statistics of Japan: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/ListE.do?bid=000001032402&cycode=0 [12]
Australia	Therapeutic Goods Act in 1989 (revised in 1997)	A disease that affects fewer than 2000 patients per year	22,663,156	≈1/10,000	Fewer than 2000	Australian Bureau of Statistics: http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/0/1647509ef7e25faaca2568a900154b63?opendocument [13]
Canada	No specific legislation	Canada accepts the WHO definition	34,531,000	≈1/10,000	Fewer than 3300	Statistics Canada: http://www.statcan.gc.ca/g-gi/pop-ca-eng.htm [14]
Singapore	Medicines Act Chapter 176, section 9)	A life-threatening and severely debilitating illness affecting fewer than 20,000 patients	5,100,000	≈39.4/10,000	Fewer than 20,000	National Population and Talent Division: http://www.nptd.gov.sg/content/NPTD/home.html [15]
Taiwan	Rare disease and orphan drug act	Diseases with prevalence lower than formulated and publicity announced by the central competent authority, and recognised by the orphan drug committee	23,188,078	No specific number of patients is mentioned in the legislation	No specific number of patients is mentioned in the legislation	National Statistics Republic of China (Taiwan): http://eng.stat.gov.tw/mp.asp?mp=5 , rare disease and orphan drug act (Twain): http://www.tfrd.org.tw/english/laws/upload/20080328098114_01.html

表 1-2 : 各国のオーファン薬指定制度のインセンティブの一覧 (Franco, P より一部引用 4)

	<i>Incentives to promote the development of orphan drugs in different countries or regions [Refs]</i>					
	US-FDA [9-11]	EU-EMA [8]	Japan [12]	Australia [13]	Taiwan [Rare disease and orphan drug act (Ttwain): http://www.tfrd.org.tw/english/laws/upload/20080328098114_01.html]	Canada [14]
Orphan drug legislation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (policy)
Market exclusivity of an orphan drug	Seven years	Ten years (might be reduced to six years), plus two additional years for medicines that complying with the agreed paediatric investigate plan (PIP)	Ten years – extension of re-examination period	N/A (under discussion)	Ten years + two years	N/A
How to break the market exclusivity for similar medicinal product	Clinical superiority and no 'sameness' Or the first MAH are unable to provide sufficient quantities; Or consent of the first MAH	Clinical superiority and no similarity Or the first MAH are unable to provide sufficient quantities; Or consent of the first MAH	N/A	N/A	Clinical superiority and not 'the same kind' Or the first MAH are unable to provide sufficient quantities; Or consent of the first MAH. Or if the price of the first orphan is unreasonable	N/A
Marketing authorisation review process (assessment of a medicine) (not only for orphan drugs)	Allows sponsor to apply for accelerate review	Allows sponsor to apply for accelerate review	Fast track review	Allows sponsor to apply for accelerate review	N/A	Fast track review can be considered
Grants from regulatory competent authorities	Yes	Some incentives by Member States and EC –Community research program - 7th framework program grant	Yes	No	Yes - Determined by the central competent authority	N/A (support research)
Financial incentives	50% federal Tax credit for clinical research	Members states incentives	Tax Exemption Law 12% of expenses(Law no. 26 1957)	No	Determined by the central competent authority	Tax incentives
Fee reduction for MAA	Yes	Fee reduction for an application 100% fee reduction for inspections	Tax reduction (16%)	Yes	Yes	Yes
Scientific advice (protocol assistance and/or consultation for development)	Yes	Yes – 100% fee reduction	Yes	No	Yes	Yes
Special incentives for SME (small and medium sized enterprises) sponsors	N/A	Waiver of market authorisation application fees and for post authorisation activities (50% reduction)	N/A	N/A	N/A	N/A
Regulatory assistance	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

2.2. 日本のオーファン薬制度の歴史と現在の状況

2.2.1. 日本の難病対策の状況

第1章 1.2 項で既に述べたが、日本ではオーファン薬指定制度による希少疾患対策が開始する前に、希少疾患と類似した日本特有の概念である難病に対する政策的対策が 1972 年より難病対策要綱として開始した。このため日本の希少疾患対策を概観する上で、まずは難病対策の歴史を紹介する。日本において現在の難病が行政に認識されたのは昭和 30 年代から全国に広まっていったスモン (Subacute Myelo-Optico Neuropathy: SMON) であった。下肢のしびれ、脱力などを伴う神経障害である。昭和 40 年代から厚生省と科学技術省は別々の研究費を支給していたが、昭和 44 年にこれらを厚生省に一本化して「スモン調査研究協議会」というスモン原因究明のための新しい組織を発足させた。この研究班の発足直後にスモンは整腸剤のキノホルム中毒が原因であることが明らかになった。このスモン問題は、薬害という医療行政の課題となった一方で研究者が研究班を構成し、問題解決にあたる枠組みの有効性を示した^{22,27}。

このような経緯があり、厚生省が世界に先駆けて昭和 47 年に「難病対策要綱」を作成した。難病対策要綱に示されている難病を以下に示す。

- (1) 原因不明、治療法未確立であり、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族の負担が重く、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)¹⁵

なお、寝たきり老人、がんなど既に別個の対策の体系があるものはこの対策から除外された²²。また、調査研究の対象疾患は、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、多発性硬化症及び難治性の肝炎の 8 疾患とされ、うち 4 疾患 (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) は医療費自己負担軽減が図られた¹⁶。対象疾患は年々増加していき、平成 21 年には臨床調査研究分野が 130 疾患、その内、医療費の自己負担の軽減もされる特定疾患が 56 疾患となった²²。その後、本章 1.2 項で述べたように平成 26 年に難病法が成立し、発病機構が不明、治療法が未確立、希少で長期の療養を必要とする等の基準により指定された指定難病 306 疾患 (現在は 330 疾患に拡大) について医療費助成、研究推進がされることとなった²¹。

2.2.2. 日本のオーファン薬制度

日本における希少疾病に対する優先審査制度としては、希少疾病用医薬品の指定^dがある。希少疾病用医薬品は、医薬品医療機器法 第 77 条の 2 に基づいて、対象患者数が我が国で 5 万人未満であり、その他の条件に合致したものが、薬事・食品衛生審議会の審議の後、厚生労働大臣により指定される。

希少疾病用医薬品の指定基準と指定における状況を以下に示す。

- (1) 対象患者数：本邦において 5 万人未満或いは指定難病の場合、難病法に規定する人数。厚生労働科学研究事業や学会の調査結果等を利用して患者数を推定する。複数の統計データをもって推定結果が提出されることが望ましい。
以下については、指定申請時点での用途に見込まれるものが 5 万人未満であれば希少疾病用医薬品指定を受けることは可能である。
 - ・国内では発生が稀なまたは海外でのみ発生している感染症の疾病であって、特定の集団に限定されている予防用途のワクチン
 - ・遺伝子の突然変異などにより発生する感染症の疾病であって、発生時期、流行規模が不明であり、申請時点では発生していない予防の用途に用いるワクチン
- (2) 医療上の必要性：代替する治療法がなく、既存の医薬品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待される。
- (3) 開発の可能性：当該医薬品を使用する理論的根拠があると共に、開発計画の妥当性を示す必要がある。臨床試験第 I 相の後半または第 II 相の前半の段階で非臨床・臨床試験データを基に開発の可能性を説明する。指定基準の開発の可能性について、実際は、概ね第 II 相臨床試験終了時点でないと希少疾病用医薬品として指定されにくい現状がある^{17,22,28}。

希少疾病用医薬品指定による支援措置は以下である。

- (1) 助成金の交付：医薬品開発の経費負担を軽減するために、医薬基盤・健康・栄養研究所を通じて助成金の交付が受けられる。
- (2) 指導・助言：希少疾病用医薬品の開発について、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構及び医薬基盤・健康・栄養研究所による指導・助言が受けられる。医薬品医療機器総合機構では優先対面助言制度がある。また、治験相談の手数料は通常よりも減額される。
- (3) 税制措置：医薬基盤・健康・栄養研究所からの助成金の交付対象期間の研究費総額（助成金を除く）の 20%を税額控除額として算定できる。
- (4) 優先審査：通常審査より承認審査期間が短縮される。通常の標準審査期間 12 カ月の審

^d 医薬品以外に医療機器、再生医療等製品についても希少疾病対策の対象であり同様の施策が取られているが、本項では医薬品について説明する。

査が9カ月に短縮される。

(5) 再審査期間の延長：再審査期間は最長10年となる^{17,29}。

2.3. 米国のオーファン薬制度

米国で患者数が原則20万人に満たない疾患がオーファン薬指定される。なお、患者数が20万人を超える場合であっても、開発・販売経費が回収できる見込みがない疾患も指定される。指定を受けると税制優遇、助成金、申請手数料免除、プロトコール相談などの支援策があるが、自動的に優先審査扱いとなる日本とは異なり、優先審査は別途指定を受ける必要がある²⁹。

米国のオーファン薬開発の定量解析は Braun *et al.*によってなされている。1983年のUSオーファン薬法の制定後、2008年8月まで1892個のオーファン指定がされ、326個の承認がされているが、これらのオーファン薬について定量解析を行った。オーファン薬承認数の傾向はあまり変わらないが、New Molecular Entity (NME)の承認数が減る中でNME中のオーファン薬の割合は30%程度と高まっていた。また、25年間でオーファン指定された薬剤の24%が承認を得ていた。USの有病率とオーファン指定数 ($r = -0.81$)、承認数 ($r = -0.70$) には逆相関が認められた。1万人以下で解析した場合も同様の結果が得られた¹¹。

2.4. 欧州のオーファン薬制度

有病率がEUにおいて1万人中5人以下であり、重篤或いは慢性的であり、承認された治療薬がない場合、または既存治療より著しく有用性が認められる場合にオーファン薬指定される。指定によるインセンティブとしては、減額された手数料によるプロトコールへの助言、European Medicines Agency (EMA)への中央審査による承認申請の適用、10年間の独占販売権（小児開発計画を実施した場合2年間延長される）、各種手数料の減額、研究開発費の補助（European Commissionによる拠出）等がある^{29,30}。

2.5. 薬事上の特別措置

オーファン薬指定制度は本章2.1項で述べたようにオーファン薬開発において中心的な役割を担っているが、オーファン薬に限らず重篤な疾患であり、既存治療が存在せずアンメット・メディカル・ニーズのある薬剤には各国は薬事上の特別措置を設定している^{29,31,32e}。当然のことながら希少疾患は多くが上記のような薬事上の特別措置の対象として挙がってくる。

^e 米国では薬事上の特別措置は Expedited programs と呼ばれている。

日米欧における希少疾病用医薬品以外の主な薬事上の特別措置を表 1-3 に示す。

表 1-3：日米欧における希少疾病用医薬品以外の薬事上の特別措置

国／地域	希少疾病用医薬品以外の薬事上の特別措置
日本	<ul style="list-style-type: none"> • 優先審査 • 事前評価済公知申請 • 迅速審査 • 先駆け審査指定制度 • 条件期限付き承認（再生医療等製品のみ）
米国	<ul style="list-style-type: none"> • Fast track • Breakthrough therapy • Accelerated approval • Priority review
欧州	<ul style="list-style-type: none"> • Conditional approval • Exceptional circumstances • Accelerated assessment • PRIME (PRiority MEdicines)

まず承認申請時の審査期間短縮の措置として、日本では優先審査、米国では **Priority review**、欧州では **Accelerated assessment** が導入されている。日本では総審査期間の目標が通常審査の 12 カ月から 9 カ月と 3 カ月間短縮される。なお、日本では希少疾病用医薬品として指定されると自動的に優先審査が付与されることになる。米国の **Priority review** も **Standard review** の審査期間 10 カ月から 6 か月となり、4 か月の短縮がなされる。欧州の **Accelerated assessment** では、通常のタイムクロック 210 日から 150 日に 60 日間の期間短縮がなされる。米国と欧州ではオーファン指定が得られることで優先審査の権利が得られることはなく、別途申請する必要がある。優先審査の適用基準としては、日米欧共に重篤な疾患であり、大きな有用性をもたらす薬剤が対象となっている^{29,33}。

次に通常の医薬品開発で求められる検証試験である **Phase 3** の無作為化比較対照試験を実施する前段階での承認が得られる制度として日本では再生医療等製品のみを設定されている条件期限付き承認、米国では **Accelerated approval**、欧州では **Conditional approval** という制度がある。これらは重篤な疾患の患者に画期的な治療を早く届けられるという点及び企業としては通常より早く市場に製品を上市できることにより開発費用を早期に回収できるという利点がある。企業はこれらの制度により承認を得た後も、製品を市販しながら、よりエビデンスレベルの高い試験の実施を課せられ、規制当局に試験結果を提出し、承認が妥当であるか審査を受けなければならない。欧州の **Exceptional circumstances** は **Conditional approval** と同様の制度であるが、必要となるデータ取得が不可能な場合に適用

される^{29,34}。

また、アンメットメディカルニーズのある疾患の画期的医薬品に対して、医薬品開発の早期から規制当局が指定を行い、早期承認が得られるよう開発の支援を行う制度もある。日本では先駆け審査指定制度、米国は Breakthrough therapy、Fast track、欧州は PRIME が該当する。日本の先駆け審査指定制度は、日本で早期開発・申請すると申請者が計画する重篤な疾患への極めて有効性の高い画期的な医薬品に対して指定し、優先相談、事前評価の充実、優先審査、コンシェルジュによる支援、再審査期間延長と言った優遇策が得られるものである³⁵。米国においては、Fast track に指定されると開発中は FDA との相談を持つ機会が増え、臨床試験の結果、期待通りの結果が得られれば、Accelerated approval や Priority review の適用となる可能性がある。さらに、新薬申請 (New Drug Application: NDA) の前に一部の審査資料について、部分的に事前提出・事前審査が可能となることもある。同じく米国の Breakthrough therapy は 2012 年に新しく設定された優遇制度であり、臨床的に重要な意義をもたらす可能性のある画期的な医薬品が対象となる。指定されると Fast track の措置に加え、上級マネージャーや経験豊かな審査担当が担当するなどの優遇策を受けられる^{29,31}。2015 年 6 月時点で FDA は既に 309 個の申請を受けており、その内 29% が指定を受けている。指定された品目の中には全身性強皮症やニーマンピック病等の希少疾患も含まれる³⁶。PRIME (PRIority MEDicines) は 2016 年 3 月より開始した EMA による医薬品開発支援策である。対象となる薬剤は、既存治療を上回り薬剤が公衆衛生上大きな有益性を与えると考えられる画期的なものである。PRIME 指定により優遇される点としては、承認申請前の当局審査官の任命、当局審査官や専門家と共にキックオフ会議を開催し、開発計画全体や薬事戦略について指導、EMA 窓口担当者の任命、HTA 機関などと共に主要な開発マイルストーンで科学的助言の提供、承認申請の際に Accelerated assessment の可能性の確認がある³⁷。オーファン指定同様、日本では先駆け審査指定により、優先審査が付与されるが、米国の Priority review、欧州の Accelerated assessment は別途申請する必要がある。

なお、日本では未承認薬・適応外薬検討会議で、十分な科学的根拠を既に有しているため臨床試験を新たに行わなくても承認申請を可能とする公知申請の妥当性が評価されることがある。この場合の公知申請は事前評価済公知申請と呼ばれ、患者数が少なく企業が開発を行わない希少疾患薬について新規の臨床試験を行わなくても承認が得られるようになっている。また、日本には迅速審査という審査区分もあり、通常品目とは区別して迅速に審査する必要があると当局より判断された品目が対象となるが、外部に向けての透明性にやや欠ける制度としている報告もある²⁹。

上述したように、各国は医薬品開発早期から承認申請に至るまで、重篤な疾患に対する画期的な医薬品の開発を促進するための様々な施策を打ち出している。これは規制当局が医薬品を迅速且つ効率的に開発を進めるために政策的支援を行うことが、患者の新薬への

アクセスを早めるために有効であると認識しているからと推察される。最近では Breakthrough therapy、先駆け審査制度に代表されるように、規制当局と開発者のコミュニケーションを密にし共に開発を促進しようとする傾向が見られる³⁸。また、米国 FDA が Breakthrough therapy の制度を 2012 年に設立した後に、厚労省が先駆け指定審査制度の設立を 2014 年に発表し、2015 年に欧州 EMA が PRIME の発表を行い、類似した優遇制度が各国で次々に制定された。このように各国で互いを意識しつつ協調しながら優遇制度が充実することで、製薬会社がオーファン薬を含むアンメットメディカルニーズのある重篤な疾患への治療薬の開発を促進し、結果的に患者に新薬が迅速に届くようになることが期待される。

上記のような薬事上の特別措置がオーファン薬を含む重篤でアンメットメディカルニーズのある疾患への治療薬開発に実際どのように貢献しているのかを調査した米国の報告がある。米国で 1987 年から 2014 年までに承認された 774 個の新医薬品を分析した報告では、Priority review を使用した薬剤が 43%あり最も多く、次がオーファン薬指定であり 25%、その後に Fast track が 19%、Accelerated approval が 9%と続いた。新薬の 1/4 はオーファン薬であり、一定の割合を占めている。また、米国で 1987 年から 2014 年までに承認された新医薬品の薬事上の特別措置の適用数は年率 2.6%増加しており、1 つ以上薬事上の特別措置を使用した薬剤の割合は年率 2.4%増加していた³⁹。このことから米国では年々薬事上の特別措置を利用して、重篤でアンメットメディカルニーズのある疾患への治療薬開発が促進されていることが分かる。

次に各国における最近の新薬承認事例においてオーファン薬指定制度を含む薬事上の特別措置がどのように運用されアンメットメディカルニーズのある疾患への治療薬開発が促進されているかを概観する。

2.5.1. 日本における最近の薬事上の特別措置の運用状況

表 1-4 に 2013 年度から 2015 年度の 3 年間の日本の新医薬品承認品目における薬事上の特別措置の適用数を示した⁴⁰。新医薬品承認全体と比較し、優先審査品目は 2013 年度から 2015 年度の 3 年間の平均で 33%と 1/3 の品目が適用されていた。オーファン薬指定制度の適用率は 3 年間の平均で 20%、2015 年度は 25%と 1/4 の品目が適用されていた。迅速審査、事前評価公知申請は各々 3 年間平均で 10%未満の割合であった。なお、優先審査品目としては優先審査として指定されたものに加え、オーファン薬指定された品目も合計されていると考えられる。優先審査指定品目とオーファン指定品目を足しても PMDA が公表している優先審査品目を下回るのので何か他の優先制度も優先審査品目として取り扱っている可能性もある。3 年平均で優先審査品目の 61%をオーファン指定品目が占めることから、オーファン指定品目に国が優先的に審査リソースを割り当てていることが分かる。

なお、先駆け指定品目はまだ制度ができて間もないため現時点で承認された品目はない。

表 1-4 : 2013 年度から 2015 年度の 3 年間の日本の新医薬品承認品目における薬事上の特別措置の適用数の集計表 (データソース : PMDA 業務実績⁴⁰⁾)

	オーファン (%)	優先審査 (優先審査のみ) (%)	迅速審査 (%)	事前評価 (%)	先駆け (%)	新医薬品承認数
FY2015	29 (25)	37 (4) (32)	2 (2)	4 (3)	0 (0)	116
FY2014	28 (24)	44 (9) (37)	7 (6)	7 (6)	0 (0)	118
FY2013	17 (12)	42 (14) (30)	7 (5)	12 (9)	0 (0)	138
平均	25 (20)	41 (9) (33)	5 (4)	8 (6)	0 (0)	124
計	74	123 (27)	16	23	0	372

2.5.2. 米国における最近の薬事上の特別措置の運用状況

表 1-5 に 2013 年から 2015 年の 3 年間の米国の新薬承認品目の薬事上の特別措置の適用数を示した⁴¹。2013 年から 2015 年の 3 年平均で米国の優先審査制度の中で、新有効成分については **Priority review** が最も適用率が高く 53%であった。また、オーファン指定は 3 年間平均で 42%であり、かなり多くの新有効成分が患者数の少ない疾患に対して開発されていた。直近の 2015 年はオーファン指定薬剤が 47%であり、もはや希少疾患薬の開発が特別なものではなくなっていることを示している。**Fast track**、**Breakthrough therapy** 指定も各々 3 年間平均で 37%、18%と一定の割合の開発品が開発段階から FDA と企業のコミュニケーションが活発に行われていることを示唆している。**Accelerated approval** は最も活用率が低く 3 年平均で 13%に留まるものの **Unmet medical needs** の高い製品にはエビデンスが不十分であっても早い段階で承認を与えており、製品の性質により柔軟に承認制度を運用していると考えられる。

何らかの優先審査を取得した新有効成分開発品は 3 年平均で 63%にも上っており、優先審査を取得することは特別な申請品目に限られたものではなく、標準的な企業戦略となっていることが示唆される。

表 1-5 : 2013 年から 2015 年の 3 年間の米国の新薬承認品目の薬事上の特別措置の適用数の集計表 (データソース : New Drugs at FDA⁴¹)

	Orphan (%)	Fast track (%)	Breakthrough (%)	Priority (%)	Accelerated approval (%)	優先審査適用率	新薬承認数*
2015	21 (47)	14 (31)	10 (22)	24 (53)	6 (13)	30 (67)	45
2014	17 (41)	17 (41)	9 (22)	25 (61)	8 (20)	27 (66)	41
2013	9 (33)	10 (37)	3 (11)	10 (37)	2 (7)	15 (56)	27
平均	16 (42)	14 (37)	7 (18)	20 (53)	5 (13)	24 (63)	38
計	47	41	22	59	16	72	113

*CDER (The Center for Drug Evaluation and Research) が承認した新有効成分 (NME)

表 1-6 に米国で 2015 年に新有効成分承認品目の薬事上の特別措置を多く取得している製品を示す⁴¹。Darzalex、Tagrisso の 2 品目は Orphan、Fast track、Breakthrough therapy designation (BTD)、Priority review、Accelerated approval の 5 つの薬事上の特別措置を全て取得し承認されていた。共にオンコロジー領域の製品であり FDA が Unmet medical needs が高いと判断していたと考えられる。また、4 種類の薬事上の特別措置を取得していた製品は Alecensa、Kanuma、Orkambi、Praxbind、Strensiq の 5 製品である。新有効成分のオーファン薬の承認申請は企業は複数の薬事上の特別措置の組み合わせを念頭に効率的に開発を進めていく必要があることが示唆される。

表 1-6 : 米国で 2015 年に新有効成分承認品目の薬事上の特別措置を多く取得している製品
(データソース : New Drugs at FDA⁴¹)

製品名 (一般名)	適応症	会社名	取得した薬事上の特別措置
Darzalex (daratumumab)	Multiple myeloma who have received at least three prior treatments	Janssen	Orphan, Fast track, BTD, Priority review, Accelerated approval
Tagrisso (osimertinib)	Metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC),	AstraZeneca	Orphan, Fast track, BTD, Priority review, Accelerated approval
Alecensa (alectinib)	Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib.	Roche (中外)	Orphan, BTD, Priority review, Accelerated approval
Kanuma (sebelipase alfa)	Lysosomal Acid Lipase (LAL) deficiency	Alexion	Orphan, Fast track, BTD, Priority review
Orkambi (lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg)	Cystic fibrosis (CF) in patients age 12 years and older who are homozygous for the <i>F508del</i> mutation in the <i>CFTR</i> gene	Vertex	Orphan, Fast track, BTD, Priority review

mg)			
Praxbind (idaruciz umab)	Treated with Pradaxa when reversal of the anticoagulant effects of dabigatran is needed	Boehringer Ingelheim	Orphan, BTD, Priority review, Accelerated approval
Strengiq (asfotase alfa)	Perinatal/infantile-and juvenile-onset hypophosphatasia (HPP)	Alexion	Orphan, Fast track, BTD, Priority review

2.5.3. 欧州における最近の薬事上の特別措置の運用状況

表 1-7 に 2013 年から 2015 年の 3 年間の欧州の新薬承認品目の薬事上の特別措置の適用数を示した⁴²。2013 年から 2015 年の 3 年平均で米国の優先審査制度の中で、新薬についてはオーファン薬指定が最も適用率が高く 26%であった。Conditional approval、Exceptional circumstances の適用率はあまり高くなく各々3年平均で 10%以下であった。

表 1-8 に欧州で 2015 年に新薬承認品目の Conditional marketing authorization、Exceptional circumstances を取得している製品を示したが、Blincyto (blinatumomab)はオーファン薬指定と Conditional approval を、Strengiq (asfotase alfa)はオーファン薬指定と Exceptional circumstances を取得していた。

2.6. オーファン薬開発の推進策

これまでオーファン薬開発に対する政策的支援として、オーファン薬指定制度や薬事上の特別措置を見てきたが、オーファン薬開発を促進するために、臨床開発の方法、情報集約、研究者の連携などの薬事制度以外の取り組みを以下に示す。

2.6.1. ドラッグリポジショニング

ドラッグリポジショニングは既承認品や臨床開発段階で中断した薬剤を新規効能として再度開発を行う手法であるが、希少疾患薬開発にこの手法を適用することで、通常の開発スキームに比べて、短期間且つ低コストでの開発を可能にし、高薬価とならなくても収益を上げられる可能性がある⁴³。

2.6.2. 臨床開発デザインの簡略化や工夫

希少疾患は患者数が少ないため、臨床開発デザインの簡略化や工夫も行われている。FDA に承認された抗がん剤でオーファン薬は非オーファン薬と比べて、試験規模が小さく、非ランダム化、非対照、代替エンドポイントによる評価であったという報告⁴⁴や、

ClinicalTrials.gov を網羅的に調査し、希少疾患試験は少ない患者数、単群、非ランダム化、非盲検試験が多いという報告⁴⁵がある。バイオマーカーを主要評価項目として設定するなど、臨床試験デザインを構築するにあたりバイオマーカーの活用を論じている報告も多い⁴⁶⁻⁴⁸。

表 1-7 : 2013 年から 2015 年の 3 年間の欧州の新薬承認品目の薬事上の特別措置の適用数の集計表 (データソース : EMA annual report⁴²)

	Orphan (%)	Conditional approval (%)	Exceptional circumstances (%)	Accelerated assessment approval (accepted) (%)	PRIME	新薬承認数*
2015	18 (31)	3 (5)	1 (2)	5 (17) (9)	0	58
2014	17 (30)	5 (9)	1 (2)	7 (12) (12)	0	57
2013	11 (19)	5 (9)	4 (7)	5 (8) (9)	0	57
平均	15 (26)	4 (7)	2 (4)	6 (12) (11)	0	57
計	46	13	6	17 (37)	0	172

* New medicinal products (non-orphan)と Orphan medicinal products を合わせた数値

表 1-8：欧州で 2015 年に新薬承認品目の薬事上の Conditional marketing authorization、Exceptional circumstances を取得している製品（データソース：EMA annual report⁴²⁾）

製品名 (一般名)	適応症	会社名	取得した薬事上の特別措置
Blinicyto (blinatumomab)	Treatment of Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia	Amgen	Orphan, Conditional marketing authorization
Strengiq (asfotase alfa)	Treatment of hypophosphatasia that started in childhood	Alexion	Orphan, Exceptional circumstances
Tagrisso (osimertinib)	Treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with a specific mutation (T790M) of the epidermal growth factor receptor (EGFR)	AstraZeneca	Accelerated assessment, Conditional marketing Authorization
Zykadia (ceritinib)	Treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive non-small cell lung cancer (NSCLC)	Novartis	Conditional marketing Authorization

2.6.3. ポータルサイト

希少疾患は非常に数が多く情報の集約、抽出を効果的に行うことは希少疾患の研究、情報交換に役立つ。欧州では 1996 年に仏保険省、仏国立衛生医学研究所によって開設されたオーファネットという希少疾患及びオーファン薬のポータルサイトがあり、約 6000 疾患、専門センター約 5000 機関、検査機関・研究所約 5400、専門家約 1 万 5 千名をネットワーク化している¹⁶⁾。日本では難病情報センターが日本の難病に関連する情報を集約しており、疾患の解説、患者会情報、指定難病の一覧を確認することができる²⁷⁾。米国においては、National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)において Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)が提供されているが独自の情報は少ないという報告もあり、オーファネットが世界的標準とみなされている^{49,50)}。各希少疾患について難病情報センターとオーファネットに含まれる情報を比較し表 1-9 に示した。項目としては難病情報センターもオーファネットも同様であるが、カバーする疾患数はオーファネットが圧倒的に多く、情報

の検索性も優れている。また、オーファネットは英語で記載されているので、国際社会への発信もされており国際標準とみなされているが、難病情報センターは全て日本語で記載されているので、国際発信、共有はされない。

表 1-9：各希少疾患について難病情報センターとオーファネットに含まれる情報の比較（データソース：難病情報センター²⁷、オーファネット⁵¹）

項目	難病情報センター	オーファネット
疾患名	<ul style="list-style-type: none"> 日本語名で記載 英語名や同義語が示される場合もある 現在、指定難病 330 疾患の情報提供 	<ul style="list-style-type: none"> 英語名で記載 標準フォーマットに同義語の記載がある 固有の Orpha number が付与される 遺伝子、オーファ番号でも疾患を検索できる 約 6000 疾患の情報提供
患者数	<ul style="list-style-type: none"> 日本の患者数 	<ul style="list-style-type: none"> 現在、世界またはヨーロッパの有病率の一覧を入手可能
疾患情報	<ul style="list-style-type: none"> 概要、原因、症状、治療法、予後、診断基準、重症度分類が記載 	<ul style="list-style-type: none"> 疫学、原因、症状、診断、治療法、遺伝性、発症時期、他のデータベースとのリンク（OMIN、ICD-10 等）
専門家	<ul style="list-style-type: none"> 難病研究班、学会の情報 一部、研究班のホームページのリンク付けあり 	<ul style="list-style-type: none"> 専門家、専門病院の検索システム
臨床試験等	<ul style="list-style-type: none"> 臨床研究（試験）情報検索サイトへのリンク 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験、レジストリー、バイオバンクの検索システム
患者団体	<ul style="list-style-type: none"> 患者団体一覧、ホームページのリンク 	<ul style="list-style-type: none"> 患者団体の検索システム
オーファン薬	<ul style="list-style-type: none"> オーファン薬とのリンク付けはされていない 	<ul style="list-style-type: none"> オーファン薬の指定、承認薬の検索システム
その他	<ul style="list-style-type: none"> 厚生労働科学研究成果データベースへのリンク 難病患者への医療助成制度についての説明 	<ul style="list-style-type: none"> 月 2 回 OrphaNews を科学、政策的観点で情報発信 欧州を中心に国際的なネットワーク

2.6.4. 国際協調

希少疾患に関する困難に対する認知が高まり、国際的に協調する機運が生まれた。2005年にスウェーデンで the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs が開催され、米国と欧州のオーファン薬制度の調和等が議論されている⁵²。また、2012年に EU と NIH が主導して国際希少疾患研究コンソーシアム (International Rare Diseases Research Consortium: IRDiRC) が設立された⁵⁰。日本は2015年に AMED が加盟している。IRDiRC は国際協力により、2020年までに200の医薬品及び6,000の希少疾患の診断方法を提供することを目標にしている⁵³。

2.6.5. 希少疾患研究ネットワーク

国による希少疾患への研究費助成としては、日本では難治性疾患政策研究事業と難治性疾患実用化研究事業があり疫学調査や新規治療法の難病克服プロジェクトが行われており、米国では希少疾患臨床研究ネットワーク (Rare Diseases Clinical Research Network: RDCRN) が構築されており、22のコンソーシアムを結成し臨床研究を実施している^{27,54}。

2.6.6. 患者団体

患者団体の活動としても各国でそれぞれ多様な活動が行われている。EURODIS (the European Organization for Rare Diseases) は欧州における希少疾患の患者団体である。希少疾患の啓発を目的に様々な活動を行っている。Rare Disease Day は EURODIS が2008年に開始した希少疾患の啓発のための年次イベントであり、現在は80か国以上が参加するものとなっている。その他にも EURODIS の活動は多岐に渡っており、欧州議会、欧州委員会、EMA とのオーファン薬イニシアティブの活動にも加わっている⁵⁵。米国には患者団体が多く、患者団体の連合体として National Organization for Rare Disorders (NORD) があり、患者アドボカシー、教育、政策への提言等を行っている^{16,50}。

米国の患者団体の活動として特に注目される事例として Cystic Fibrosis Foundation (CFF) による嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis: CF) の医薬品開発の支援が挙げられる。CF は原因遺伝子の発見の後、10年に渡って科学的知見が集積されていたにもかかわらず、治療法は確立されていなかった。CFF は1999年に Therapeutic Development Program を立ち上げ、CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) modulator のハイスループットスクリーニングの支援を自ら行うこととした。こうした患者団体と業界との協働により、Vertex 社の CFTR modulator、ivacaftor (Kalydeco) が開発された⁵⁶。

日本はピアサポート活動、アドボカシー活動を主軸に活動をしているが、欧米よりも医薬品開発への参画は少ないという指摘がなされている⁵⁷。

3. オーフアン薬の開発状況

3.1. オーフアン薬開発状況の推移

第1章2項でオーファン薬開発を促進するために、政府によるオーファン薬指定制度、優先審査など薬事的特別措置、製薬産業によるドラッグリポジショニングの試み、アカデミアによるコンソーシアムや難病克服プロジェクトによる希少疾患研究の推進、また患者団体による疾患啓蒙など様々な取り組みが行われていることを示したが、これらの促進策はどのようにオーファン薬の開発に結実しているのかについて日米欧のオーファン薬開発の実際の状況を以下に概観する。

表1-10は日米欧の各極でのオーファン薬指定制度の制定以降、2015年2月までのオーファン薬指定数及び承認数を示している⁵⁸。米国はオーファン薬指定数が最も多く3345個あり、オーファン薬承認数も496個と日欧よりも多い。欧州は2000年にオーファン薬指定制度が制定され比較的遅い制度の開始であったが、オーファン薬指定数は1146個となっており、日本の指定数359個よりも多い。しかし、オーファン薬承認数は87個と日本（236個）及び米国（496個）よりも少なくなっている。オーファン薬指定数に対する承認数の割合をしてみると、米国は14.8%（496/3345）、欧州は7.6%（87/1146）、日本は65.7%（236/359）となっている。

このように日本は最もオーファン指定数が少ない一方でオーファン薬指定数に対する承認の割合が高いのが特徴であるが、これは厚労省がオーファン指定要件として高い承認の可能性を持つ開発計画を求めているためとされている^{4,58}。図1-1のオーファン薬指定数の時系列推移を見るとこの傾向が顕著に明らかとなっており、米国、欧州は各年の指定数が継続的に上昇している一方で日本は1993年に制度開始後2000年代までオーファン薬指定数が若干下降しており、2010年代に再び上昇に転じているが、全体として横ばいの傾向となっている⁵⁸。この日本の傾向に対しては、国内では第II相臨床試験の終了時点でなければオーファン薬指定が得られにくい状況となり開発早期段階でもオーファン薬指定が得られるよう制度見直しを求める声もある²⁸。開発早期段階の政策的支援の必要性は国も認識しており、2015年より希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業が開始し、オーファン薬指定が早期化するという支援策ではないが、ヒト初回投与試験実施前及びヒト初回投与試験以降の開発の推進のため研究費助成が行われている⁵⁹。欧米の状況を考察すると、オーファン指定数が年々上昇しているため、オーファン薬開発推進に制度が寄与しており、オーファン薬開発が活発化していることが伺えるが、まだ承認割合は低い状況に留まっている。特に欧州は今後いかにオーファン指定薬を承認に繋げることができるか更なる政策的努力が必要とも考えられる。

表 1-10：日米欧のオーファン薬指定・承認数（Murakami and Narukawa より一部引用 58）

	USA	EU	Japan
Original data from agencies			
Data collection period	1983–February 28, 2015	2000–February 28, 2015	1993–February 28, 2015
Number of orphan drug designations	3345	1146	359
Number of marketing approvals of designated orphan drugs	496	87	236

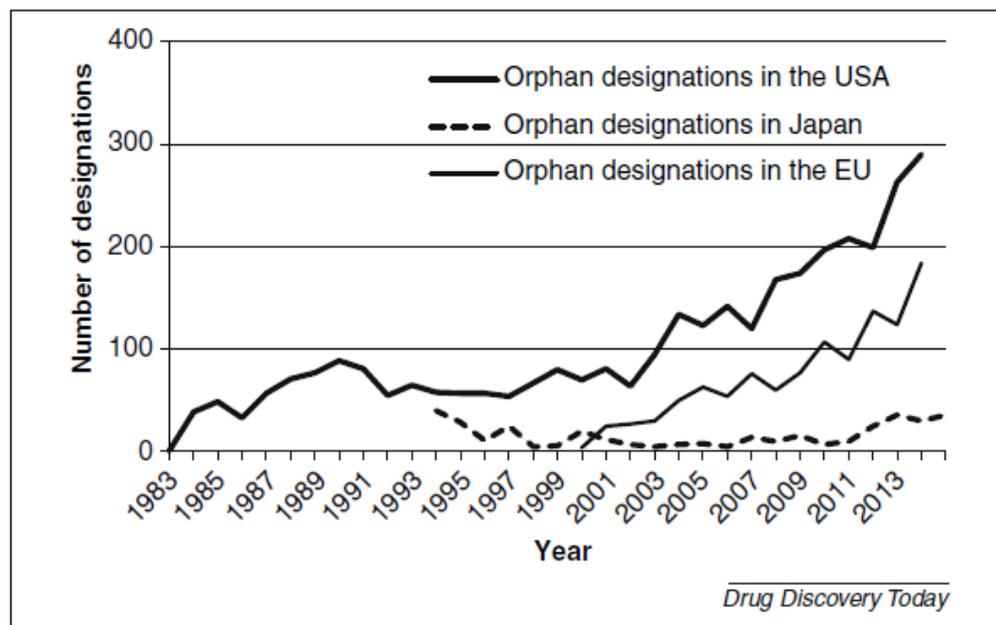


図 1-1：日米欧のオーファン薬指定数の時系列推移（Murakami and Narukawa より一部引用 58）

3.2. 医薬品開発戦略におけるブロックバスターからオーファン薬への転換

製薬企業の R&D 効率は年々減少していることが指摘されており、「低い木の果実」は取り尽されてしまい、「難易度の高い果実」が残されているとされ製薬企業は事業の継続性において困難な状況に置かれている³。このような状況において、希少疾患は製薬会社にとりこれまでのブロックバスターモデルに代替する新たな開発戦略オプションとして注目されており、ビッグファーマは希少疾患分野を手掛ける企業の買収や提携を試みている¹⁸。

米国では 2012 年に非オーファン薬パイプラインのペテントクリフが開始したと報告されている。また、米国では、FDA より 1996 年には 57 個の新薬が承認されたが、2010 年には 19 個しか新薬が承認されず、ブロックバスターの数も少なかった⁶⁰。

オーファン薬の価格設定と商業的利益については以下の事例の報告がある。Genzyme 社は最初にウルトラオーファン薬（患者数 1 万人以下）の開発を行い、オーファン薬において最初に利益の出る価格を設定した。ゴーシェ病に対する酵素置換療法のセラザイムは 1 患者当たりの年間コストがおよそ 30 万 US ドルという非常に高額な設定がされた。これまで保険会社、メディケイド、非営利患者支援組織が支払いを支援したり、幾つかの会社は患者支援プログラムにおいて無料で医薬品を提供することで高額オーファン薬の支払いがなされている⁶⁰。

上記のようにオーファン疾患は、高いアンメットメディカルニーズと価格のため、製薬企業にとって商業的に魅力的と考えられる。しかし、これまでこの推測はデータによる実証はされてこなかった。Meekings は、オーファン薬の開発、商業化に関して綿密な経済性、投資解析を行った。1990 年から 2030 年の平均年間経済価値はオーファン薬と非オーファン薬で同等であり、オーファン薬に大きな収益機会あることが明らかとなった。また、平均現在価値は 2000 年から 2010 年までにオーファン薬は 2 倍程度になり、非オーファン薬と同等になったが、非オーファン薬は変化がなかった。従って、少ない患者数は高薬価、長期独占期間で相殺されると報告されている⁶¹。

4. 各ステークホルダーの立場（企業、政府、アカデミア）

製薬企業各社、政府、アカデミアは希少疾患の研究開発をどのように位置付け取り組んでいるのかを以下に示す。英国企業のグラクソ・スミスクライン（GSK）は 2010 年に希少疾患に特化した事業ユニット、GSK Rare Diseases を設立し、希少疾患の研究開発の重点化を明確にした⁶²。米国企業のファイザーも希少疾患研究ユニットを設立しており、希少疾患研究を重要視している。スイス企業のノバルティスも希少疾患治療薬の開発を積極的に進めており、小さなヒットとなった医薬品を社内ではミニバスターと呼んでいる⁶³。2011

年にフランス企業のサノフィはオーファン薬開発に特化したジェンザイムを買収した⁶⁴。日本の武田薬品も2017年にHarrington Discovery Instituteと希少疾患研究に関する提携を行っている⁶⁵。このように製薬大手は近年次々と希少疾患領域への参入を表明している⁶⁶。

一方で、これまで希少疾患分野はジェンザイム(前述のようにサノフィが2011年に買収)、セルジーン、アクテリオン、シャイア、バイオマリン、オーファン・ヨーロッパ等の希少疾患領域特化企業の扱う分野であった。日本では、ノーベルファーマ、JCRファーマ等の中堅企業が希少疾患に特化した医薬品開発を行っている^{66,67}。

本章2.6.5項で述べたように日本ではAMEDの9つのプロジェクトの1つに難病克服プロジェクトが含まれており、国として難病の研究開発に力を入れている。平成32年頃までに難病の医薬品・医療機器の薬事承認や適応拡大を11件以上達成することを目標として掲げている²⁷。米国ではNIHが希少疾患の基礎生物医学研究の大きな資金源となっており²、NIHの希少疾患研究への配分として2008年は34億ドルにであり、他の研究の221億ドル(2008年)と比べて一定の割合が希少疾患研究に投資されていることが分かる⁶⁸。また、FDAのOffice of Orphan Products Developmentもオーファン薬の臨床試験の開発資金を提供している。EUでは20年以上に渡ってフレームワークプログラムにより希少疾患国際研究に資金が提供されている。1998年より270個の希少疾患プロジェクトに対して10億ユーロ以上が投資されている。現在はHorizon 2020の助成プログラムにおいて希少疾患の国際連携が行われている。また、E-rareという各国の希少疾患助成をつなげ協働して研究をする取り組みも行われている⁶⁹。上記より各地域政府は希少疾患研究による希少疾患の克服を目指し積極的な支援を行っていることが分かる。

第2章 先行研究の分析

1. 希少疾患の分類

第1章 1.2 項で述べたように希少疾患は非常に多数存在するが、多数の希少疾患がどのように分類されてきたのかを本項で示す。まず希少疾患の分類が疾患情報システムの中でどのように行われてきているのかを概観する。

1.1. 世界における分類の状況

ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) は疾病及び関連保健問題の国際統計分類であり、死亡や疾病のデータの体系的な記録、分析、解釈及び比較を行うため、世界保健機関憲章に基づき、世界保健機関 (WHO) が作成した分類である。最新の分類は、ICD の第 10 回目の改訂版として、1990 年の第 43 回世界保健総会において採択されたものであり、ICD-10 (1990 年版) と呼ばれている¹⁾。

多くの国の病院情報システムは ICD-10 或いは前バージョンの ICD-9 を利用している。しかし、ICD-10 は 500 個程度の希少疾患だけしか収録されておらず、また、その中で半分程度のみ独自のコードが付与されている。これは 6,000~8,000 個もあると言われている希少疾患の総数から比べると非常に少ない。こうした ICD における希少疾患のコードの不足は、次世代シーケンサーのデータ、複数のソースから得られる遺伝子、タンパク質の情報を統合することを困難にしている⁷⁰⁾。

Orphanet は収録している約 6,000 個の希少疾患に対して独自のコーディングを行い、ORPHA numbers を付与している。コーディングは階層構造となっており、高次レベルには ICD 等の臨床的希少疾患名がリストされるが、低位レベルには OMIN 等の遺伝子データベースの情報が付与される。例えば、Silver–Russell syndrome は以下のようなサブタイプに分類される。

Silver–Russell syndrome

Silver–Russell syndrome due to 11p15 microduplication

Silver–Russell syndrome due to 7p11.2p13 microduplication

Silver–Russell syndrome due to imprinting defect of 11p15

Silver–Russell syndrome due to maternal uniparental disomy of chromosome 11

Silver–Russell syndrome due to maternal uniparental disomy of chromosome 7

Orphanet は既に ICD や OMIN とのマッピングを行っているが、更に UMLS、SNOMED

CT、MeSH、MedDRA^fといった他の疾患データベースとのマッピングも検討している⁷⁰⁻⁷²。2017年にアップデートが予定されているICD-11には、WHO Rare Diseases Topic Advisory GroupによりOrpha numbersとのマッピングについて検討が進められている^{70,73}。

1.2. 日本における分類の状況

日本における難病或いは希少疾患の分類がどのように行われてきたのかを本項で示す。日本では難病、希少疾患は未知なものが多く、新しい知見が見つかることで病名が変わり、細分化されたり統合されたりすることも頻繁にあり、標準的なものがないのが現状である。国立保健医療科学院の水島らは疾患名を標準化するため各種難病関連事業の疾患名を整理しており、これらの難病病名について、病名交換コード、レセプト病名等の和名とOrphanet ID、ICD-10、SNOMED等も含めた対応表を作成中である。現在1000以上の疾患名について整理されており、さらにOrphanetの約7000疾患とも対応関係を整理しているが、これらの作業にはそれぞれの分野の専門知識を必要とする⁵⁰。鈴木らは指定難病306疾患についてOrphanet、KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)、ICD-10との情報連結を行ったが、希少疾患はグループ疾患やサブタイプが存在するといった分類上の困難さを挙げており、疾患研究の国内外の経緯の差異等から、国内病名と海外病名の対応の検討は容易ではない⁷⁴。

2. オーフアン薬開発の疾患・ステークホルダー別対応策

前項で述べたように希少疾患はOrphanetを中心として、臨床的疾患分類や遺伝情報に基づく分類が精力的に行われているが⁵¹、多数ある希少疾患の中でどのような希少疾患において研究の着手がなされ、それに続くオーファン薬開発が行われているのかを認識することは、効率的に多数ある希少疾患の克服を目指す上で意義があることと考えられる。しかし、このような希少疾患の研究開発の疾患・ステークホルダー別対応策の現状及び手法に関する分析研究はこれまであまり行われていない⁷⁵。

^f UMLS (Unified Medical Language System) は米国国立医学図書館が1986年より開発に着手した統合医学用語システム知識ソースである。UMLS知識ソースの中核はメタシソーラス、語義ネットワーク、SPEACIALIST辞書、情報源マップである。1997年メタシソーラスは30以上の語彙集と分類からの33万以上の概念と739,439の異なる概念名称を含む⁷¹。SNOMED CTは30万8,000概念、77万7,000用語からなる医療分野において最も大きな用語集の1つである⁷²。MeSHは米国国立医学図書館の医学用語集で医学文献の索引を作成するためのものである⁷⁰。MedDRAは医薬品規制調和国際会議(ICH)の専門家ワーキンググループで開発され、ICHとして合意された医学用語集である。

2.1. 疾患・ステークホルダー別対応策の意義

希少疾患の研究開発において疾患・ステークホルダー別対応策を検討する意義はどういった点になるのかを以下に示す。まず第一に、希少疾患研究開発のコストを考慮しなければならない。一般的に医薬品開発の研究開発コストは非常に高額であり、開発成功確率も低いことが知られている⁶。一方でオーファン薬開発は小規模で短期間の臨床試験、オーファン薬指定制度等により通常の医薬品よりも比較的低コストで開発ができる⁶¹。しかしながら、非盲検非対照臨床試験で早期の承認が得られたとしても、当局より高額な市販後臨床試験を課される可能性もある^{12,76}。

第二にオーファン薬が上市された後の医療システムにおける費用負担がある。オーファン薬は有病率が低くなる程患者一人当たりの年間治療コストが高くなるというデータが示されている^{76,77}。また、希少疾患は個々の疾患当たりの患者数は少なくても、希少疾患全体で見るとヨーロッパで 3,000 万人にも上るとされている⁷⁶。医療技術評価（Health Technology Assessment : HTA）の重要な指標である増分費用対効果比（Incremental cost-effectiveness ratio: ICER）の点から考慮しても、オーファン薬開発は患者数の少なから十分な売り上げを見込めることができず、また、通常は無作為化比較試験を実施することが困難であり幅広く質の高いデータを得ることができず結果的にオーファン薬開発は費用対効果が良いということにはならない⁷⁷。日本でも 2016 年度より薬価再算定時に費用対効果評価が試行的に導入されたが、指定難病などの希少な疾患は対象外とされている⁷⁸。

上記のような希少疾患研究やオーファン薬開発の研究開発から販売までのコストを考慮すると、国家や企業の有限の予算の中で希少疾患の研究開発を効率的に行いながら、疾患・ステークホルダー別対応策を設定する必要性が生じる可能性もある。

2.2. 希少疾患の研究開発の促進要因の研究

希少疾患の研究開発の促進要因を検討した研究は数少ないが、Heemstra *et al.*は 2008 年 5 月に発行された Orphanet 希少疾患有病率報告書に掲載された 1,500 以上の希少疾患から有病率 0.1/100,000 以上の疾患 588 個を抽出し、希少疾患の疾患特異的要因（疾患分類、有病率、文献数）の影響を解析し、1 つ以上のオーファン薬指定を取得する可能性について検討した。その結果、疾患分類ではオンコロジー領域が最もオーファン薬指定を取得する可能性が高く、有病率及び文献数はこれらの値が多いほどオーファン薬指定の可能性が高くなり、これらがオーファン薬開発の促進要因となっていることが明らかとなった。これらの結果より Heemstra *et al.*は政策提言として、低有病率の希少疾患にはオーファン薬指定制度以外の政策的支援策を設けることや国際共同研究、患者団体との連携を解決策として提案している⁷⁵。また、EU で 2006 年 10 月 1 日までに承認された全てのオーファン薬と未承認のオーファン薬指定薬の比較においては、既にオーファン薬承認の経験のある企業及び既存

の化合物による開発がオーファン薬の承認の予測因子として挙げられている⁷⁹。さらに欧州各国の生物医学の論文引用と製薬開発イノベーション（製薬研究開発費用、特許数及びバイオベンチャー企業数）を比較し、各国のオーファン薬指定と関連付けたところ、基礎研究である生物医学の論文引用よりも製薬開発イノベーションの高い国の方がオーファン薬指定の取得数が多いという結果となった⁸⁰。Boat *et al.*は32個の希少疾患を選択し、各疾患の有病率（オーファネット 2009年時点より取得）とNIHの助成金の取得数を比較した。有病率40-50/100,000のファロー四徴症は助成金取得数0、0-10/100,000の嚢胞性線維症は800程度と様々な分布を示していた。Boat *et al.*多くの助成を獲得するには様々な要因が関与するだろうが一般的に以下の要因が想定されるとしている。1) 特定の遺伝子変異が明らかになっていること、2) 高質の患者疾患啓発団体が設立されていること、3) 超希少疾患は非常に少ない研究者が助成を受けていることがあり、助成が終了すると研究が止まってしまい助成が得られなくなる、といった点が示されている²。上記研究の多くの助成金を得る要因は研究開発の大きな進展と類似しており同様に当てはめることができるのではないかと考えられる。

以上の先行研究の分析より、これまでオーファン薬開発についての促進要因の研究は一定の数になされているが、希少疾患の研究開発の疾患・ステークホルダー別対応策という観点の分析に取り組んだ研究は少ない。Heemstra *et al.*の報告より、オンコロジー領域の希少疾患の研究及びオーファン薬開発が優先され、有病率の高い或いは文献数の多い疾患のオーファン薬開発が推進されていることが明らかにされており、これらが直接的な検討がされたのではないが疾患グループ別対応策の設定要因と考えられる⁷⁵。また、Boat *et al.*の報告より、遺伝子変異の解明、高質の患者団体の存在などが希少疾患研究の促進要因となり得るが、本報告は定量的分析に基づいたものではない²。なお、これまでステークホルダー別に希少疾患の研究開発の対応策設定を検討した報告も少ない¹⁸。

3. 医薬品開発において考慮すべき地域性、民族差

これまで世界における民族間の遺伝的親和性の研究において、多型遺伝子座に対する対立遺伝子を用いて民族間の遺伝子距離を測定したところ、日本人はEast Eurasian Groupに区分され、漢中国人、アイヌ人、朝鮮人と遺伝的に近く、英国人の含まれるWestern clusterとは異なることが明らかになっている^{81,82}。また、日本人（日本在住、海外在住第1世代、第3世代）、Caucasian、中国人、韓国人で、標準薬物パネルに対する、6種類のCytochrome P450酵素の代謝活性を調べたところ、日本人、中国人、韓国人では同等の血清中薬物濃度、薬物代謝プロファイルを期待できることが明らかになった^{82,83}。別の研究でも、日本人（東京在住）と漢中国人（北京在住）の対立遺伝子頻度とSNP (Single nucleotide polymorphism)の関係には類似性があるが、欧米人とは異なるということが判明している（図2-1）^{82,84}。

希少疾患の有病率は集団によって多様であることが知られている。遺伝性疾患や感染症

ではある地域では高い有病率のものが他の地域では希少疾患であるという事例がある⁸⁵。例えば嚢胞性線維症は、北ヨーロッパを祖先に持つ集団の有病率が高く、アジアやアフリカでは稀であることが分かっている⁸⁶。これらから東アジア人と欧米人では約80%が遺伝子変異と関わっている希少疾患の有病率に差が生じるものと推測される。

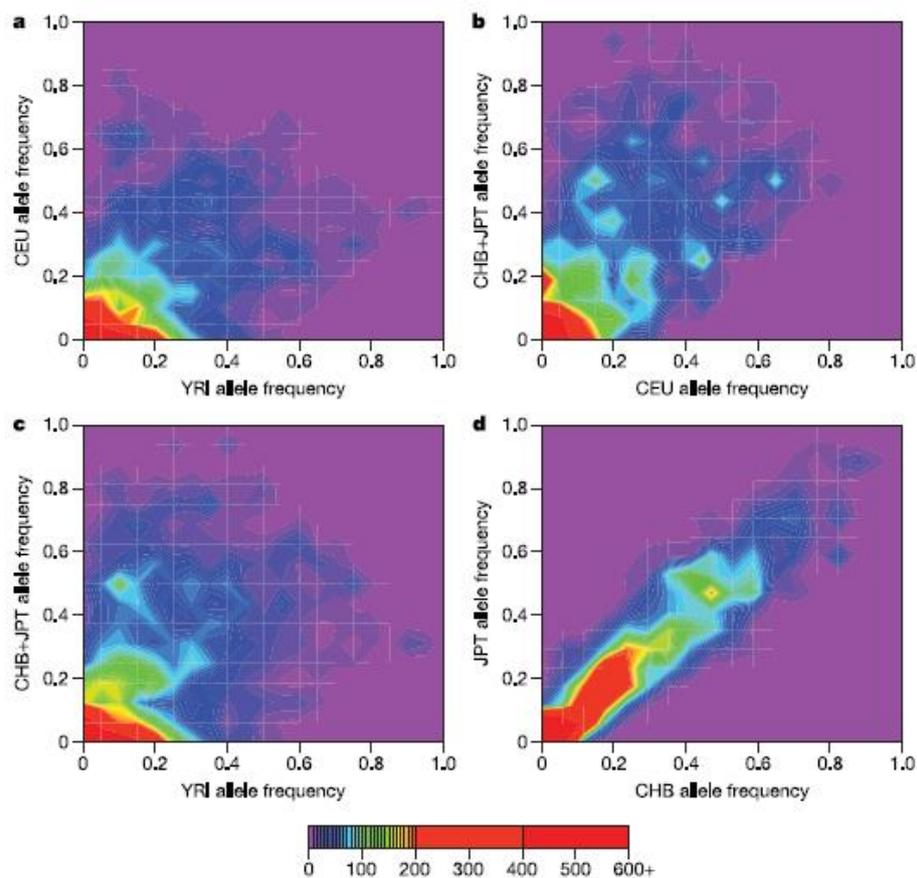


図 2-1：日本人と中国人の対立遺伝子頻度、SNP の類似性 (Altshuler *et al.*より引用⁸⁴)

4. オープン薬開発の国際共同研究

4.1. 希少疾患研究における国際連携の必要性

希少疾患の研究を促進するにあたり、研究者間の連携や情報共有を強化することは重要な点であると考えられる。何故なら希少疾患患者は有病率が低い上に、世界に散在しており、研究者の研究は少ない事例に基づいた散発的な研究に留まってしまうことも多いだろうと推測されるからである。Ayme は希少疾患研究の欧州内の連携を進めるべきだとしその理由として以下を挙げている。超希少疾患に対する研究者の限られた経験、欧州の患者の集中したインフラや知識へのアクセスを増加すること、患者に専門知識やリソースの共有により治療成功の機会を提供すること、リソースを集中することによる費用効率性の最大化、医療従事者に知識を提供しトレーニングすること、不十分なリソースしか持たない欧州小国に高度な専門的なサービスを高質で提供することである。また、希少疾患は新規遺伝子を特定し、遺伝子発現や遺伝子変異を研究するといった点で一般的な疾患の病理生理学を理解するうえで役に立つと考えられるが、特定の希少疾患の臨床データや研究チームは不足していることを指摘している。そのため、各希少疾患の少ない患者数のため、研究は断片的となっており、欧州各国間の研究者、研究インフラ、患者コホート、マテリアルの再編成するように連携することが有益であると述べている。欧州各国が希少疾患の連携研究のために予算を策定するというも行われている⁸⁷。

4.2. 世界における国際共同研究の状況

次に、近年、世界において各研究分野で科学文献の国際共同研究率がどのように推移しているかを示す。まず国際共同研究の指標としては国際的な共著が通常用いられる。つまり出版物に記載された著者の所属に複数の国があれば国際共同研究としてみなされる⁸⁸。National Science Board によると、研究分野により国際共同研究率は異なり、2013年に天文学が50%程度と突出している。医学生物学分野としては、2013年時点で Biological sciences が20%強、Medical sciences が20%弱となっている。示されているいずれの研究分野も国際共同研究率を伸ばしている(図2-2)⁸⁹。2000年と2013年の国際共同研究率を国別にみると欧州の英国、フランス、ドイツは元々国際共同研究率が高かったが、2013年には2000年と比べて20%程度伸長している。また、米国も10%強伸ばしている、日本は10%弱国際共同研究率を伸ばしているが、欧米と比べると割合は低い。中国、インドは元々国際共同研究率が低く、2013年もあまり伸びていない(図2-3)⁸⁹。米国は欧州と比較して国際共同研究率は高くないが、米国は世界で最大の出版数であるため、世界における米国が関与する国際共同研究率は約4割と高い。また、中国は国際共著率が高くないものの、韓国、中国の国際共著のそれぞれ50%、46%は米国が含まれており。これらアジア2か国と米国との深い関係性がみられる。なお、日本の国際共著論文の33%は米国が含まれてい

た。米国の国際共著論文については、中国が 19%と最も高く、英国が 13%、ドイツが 12%と続き、日本は 7 番目の 6%であった。米国は多くの国のパートナーと国際共著を行っていることが分かる（表 2-1）⁸⁹。

欧州の英国、フランス、ドイツといった国々は国際共同研究率が特に高いが、これには 1983 年より国際共同研究を促進するために行われている欧州研究開発フレームワーク計画による研究資金提供が貢献していると考えられる^{88,90}。米国は英国、フランス、ドイツより国際共同研究率は低い、そもそも米国が受け入れている留学生数は 74 万人と世界で最も多く、国内で国際的な環境が作られており、国際共同研究を進めようと熱心に努めているとは言えないかもしれないとする考え方もある^{88,91}。日本政府も国際共同研究の重要性は認識しており、科研費改革の方向性の一つとして国際ネットワーク形成が掲げられている。そのため 2015 年度より国際共同研究加速基金（109 億円）が新設された。その内、国政共同研究強化分（64 億円）として、科研費に採択された研究者が、半年から 1 年程度海外の大学や研究機関で行う国際共同研究において、研究費等（1200 万円以下）を支援することとなった。しかしながら、欧米、中国等が国際連携を国を挙げて強化拡充していることに対して、日本の科学技術国際関連予算が近年漸減していることが懸念されている⁹²。日本が国際共同研究を行う際の課題として、欧米との物理的距離が大きく、欧米との国際共同研究を行うにあたり、フェイス・ツー・フェイスでのコミュニケーションが困難であるという点が挙げられる。しかし、フェイス・ツー・フェイスでの議論は暗黙知の知識・ノウハウの移転に有用であることは認識されるものの、必ずしも長期に渡って物理的近接が保たれる必要はなく、現代の ICT（Information and communications technology）の発展（例：E メール、ビデオ会議）が寄与し、必要な時に一時的にフェイス・ツー・フェイスの会議を持てばよいとする報告もある^{88,93}。

また、別の研究において、1981 年から 2012 年に出版された Web of Science の 2500 万の論文を分析したところ、西ヨーロッパや米国では国内共同研究の伸びを上回る程、国際共同研究の論文数が増加していた。一方で中国、韓国、ブラジルといった新興国の国々は国内、国際共同研究が共に急激に増加しており、依然として国内研究の割合が高い状況となっている。また、米国やイギリスについての調査において、国際共同研究の引用インパクトは国内研究よりも高かった⁹⁴。共同研究による引用への影響という観点では、生命科学、自然科学、工業及び材料科学、学際分野の各研究分野それぞれにおいて分析した結果でも、国内共同研究よりも国際共同研究のほうが引用インパクトは大きく、また、著者や所属機関が多くなる程引用インパクトが大きくなるという結果が認められている⁹⁵。

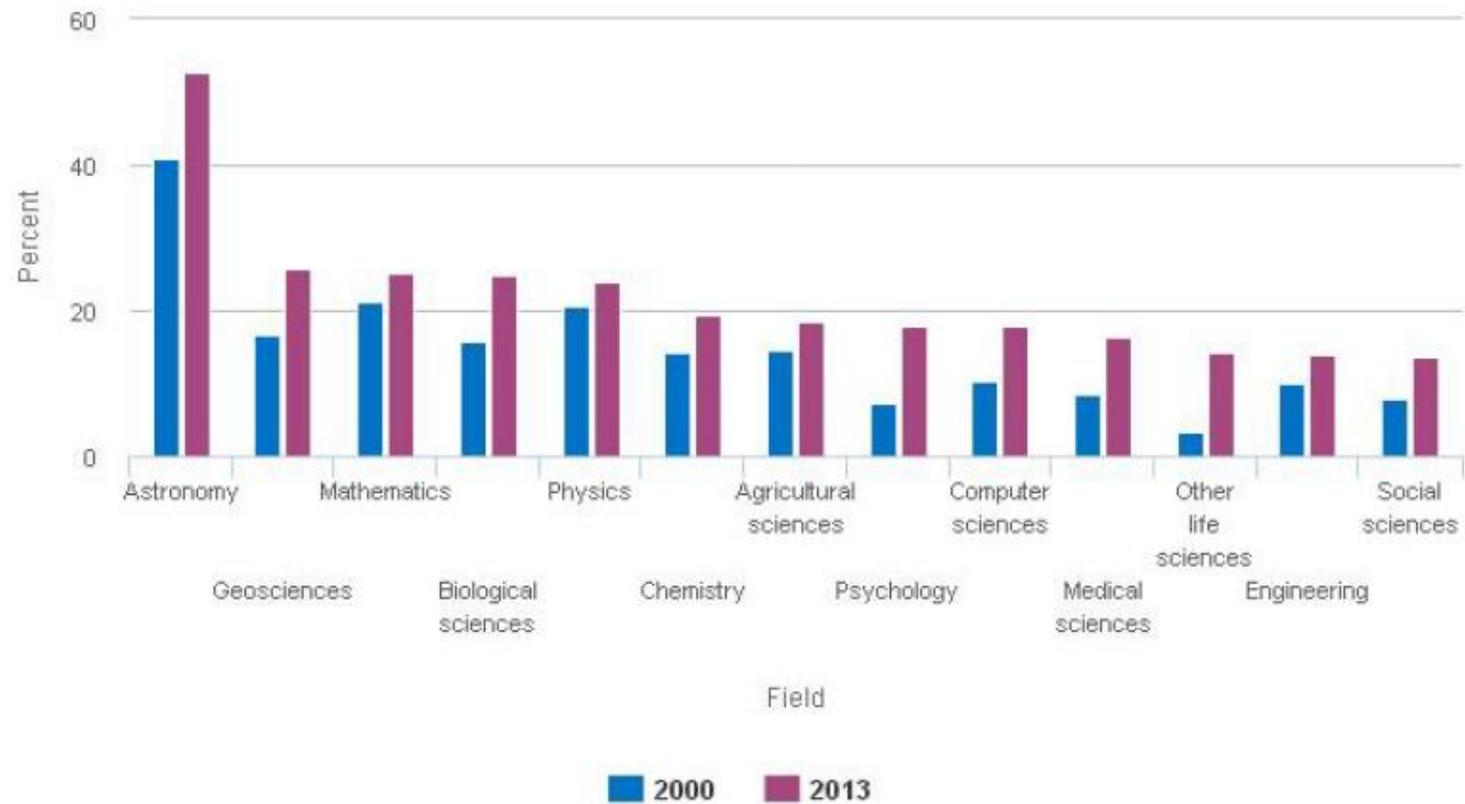


図 2-2 : 2000 年と 2013 年における世界の各研究分野別科学文献の国際共同研究の割合 (National Science Board より引用 ⁸⁹⁾)

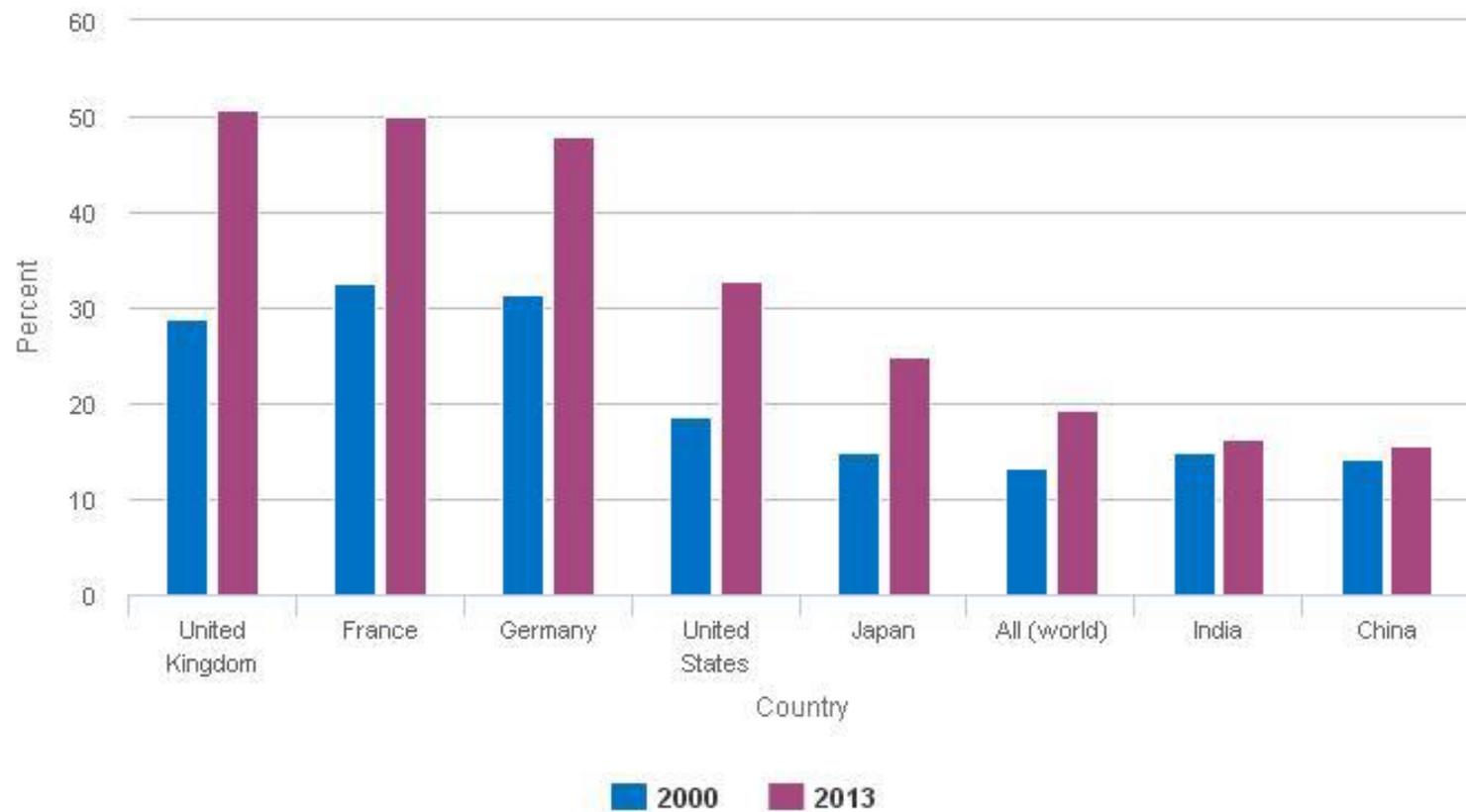


図 2-3 : 2000 年と 2013 年における選択された国の科学文献の国際共同研究の割合 (National Science Board より引用 ⁸⁹⁾)

表 2-1：選択された国の科学文献の国際共同研究の米国との関係性（National Science Board より引用⁸⁹⁾）

Country/economy	U.S. share of country's/economy's international articles	Country's/economy's share of U.S. international articles
World	39.5	na
China	45.6	18.7
United Kingdom	29.0	12.7
Germany	28.8	11.8
Canada	44.4	10.4
France	25.1	7.8
Italy	29.9	6.7
Japan	32.9	5.9
Australia	29.3	5.8
South Korea	50.0	5.4
Spain	25.2	4.9
Netherlands	29.4	4.6
Switzerland	30.4	4.3
India	33.2	3.4
Brazil	35.5	3.2
Sweden	26.9	2.9

4.2.1. 世界の中の日本の研究状況

日本の研究状況がビブリオメトリック手法でみると世界の中でどのような位置付けとなっているのかを本項で示す。Igami and Saka はトップ 1%の高被引用論文を対象にビブリオメトリック分析を行った。その結果、Core paper のシェアが日本は Science Map 2002 から Science Map 2012 までに 6.1%から 4.1%まで落ちている一方、ドイツは 6.5%から 7.2%への上昇、UK は 7.4%から 6.9%への微減、中国は 0.7%から 9.2%へ大幅上昇しており、米国の 40.6%に次ぐ第 2 位となっている。また Core paper のある研究分野のカバー率は日本は Science Map 2002 の 38%から Science Map 2012 の 33%へと減少し多様性が小さくなっている一方で、UK は 56%から 61%へ上昇し、ドイツは 51%から 55%へと上昇した。研究分野について他の分野との関連性を示す Continent type (他の分野との強い関連性を示す)、Small island type (他の分野との弱い関連性を示す) というタイプ分類については、日本は他国や世界全体と比較して Continent type が多く、Small island type が少なく、研究の多様性が低い傾向が見られた⁹⁶。

4.2.2. 国際経研究の促進因子としての人の移動

Murakami は国際共同研究を促進する可能性として人の移動に注目した報告を行った。日本からマサチューセッツ工科大学或いはスタンフォード大学に移動した研究が日本に戻り研究活動を行うにあたり、どのような要因が国際共同研究の促進に有効であるのかを調査した。その結果、米国機関に在籍する日本人と連携を行った場合は米国人と連携した場合よりも帰国後のネットワークが持続すること、米国機関在籍時により活動が頻繁であった研究者は帰国後もよりネットワークを持続すること、日米間の研究レベルに差があるほどネットワークが持続しないことを明らかにした。日米はヨーロッパの国々や日亜の国の間より物理的距離が大きい、米国の日本人との連携を行うことや米国内でより多くの活動を行うことで、日本に帰国後も国際共同研究が持続的に行われる可能性が示された⁹⁷。

4.2.3. 国際共同研究の動機・目的

前述したとおり近年国際共同研究が増加しているが、その背景として一般的にどのような動機や目的があるのかを検討した報告を示す。共同研究の動機・目的として、Wagner はデータ、リソース (例：土壌サンプル)、設備 (例：望遠鏡)、アイディアの 4 つの要因を挙げている。また、各科学分野の区分の違いにより、共同研究の動機は異なるとしている。データが動機となる分野としては、生物医科学、遺伝学、疫学、ウイルス学、リソースが動機となる分野としては、動物学、土壌科学、設備が動機となる分野としては、高エネルギー物理学、宇宙学、アイディアが動機となる分野としては、数学、経済学等が挙げられている (表 2-2)⁹⁸。

表 2-2：国際共同研究における動機別の科学の分類（Wagner より引用⁹⁸）

Data-driven collaboration	Resource-driven collaboration	Equipment-driven collaboration	Idea, theory-driven collaboration
biomedical	oceanography	high energy physics	mathematics
genetics	geology	astronomy	economics
demography	seismology	energy	sociology
computer	zoology	avionics	anthropology
epidemiology	soil science	polymers	science studies
virology	anthropology	manufacturing	philosophy

希少疾患研究は医科学となるので、少ない患者数が原因となるデータ不足が動機の理由となるという点で先行研究の分類を支持する。さらに、国際共同研究が増加している理由としては、国や地域の政策により、研究資金の提供等の国際共同研究の支援策が実施されていること、研究課題が複雑化し研究実施にあたり多様な知識と能力が必要となっていることと同時に組織や研究者において専門分化が進んでいること、インターネットの普及、交通手段の発達等の技術の進化、新興国、途上国の研究の質の向上、国際移動の活発化等があるとされている⁸⁸。米国のバイオメディカル分野の事例での共同研究の意義として、研究者が持っていない実験系を用いることができること、共同研究者との議論の中で自分の研究室だけでは思い付かない見方や仮説を得ること等が挙げられている⁹¹。

希少疾患研究については、リソースの観点からも国際共同研究の必要性が求められている。生物検体はヒト組織や体液であるが希少疾患の疾患理解を深めるために大変重要である。しかし、希少疾患患者数は各国で少ないために、研究のための生物検体を集めるためには国際連携が必要となる。希少疾患研究では十分な生物検体の確保といった点からも国際共同研究を行う動機となりえる。なお、生物検体を収集する取り組みとして米国では US National Cancer Institute (NCI) による Biospecimen Research Network program (BRN)、欧州では Standardization and Improvement of Genetic Pre-Analytical Tools and Procedures for *in vitro* Diagnostics (SPIDIA) Consortium が存在する⁹⁹。前述の Ayme の報告では、研究者の専門知識も集約すべきだとしており、アイディアといった観点からも国際共同研究の動機となりうることもあり、多様な要因があり希少疾患の国際共同研究の推進が求められていると考えられる⁸⁷。

4.2.4. バイオメディカル分野の共同研究の動機・目的

米国のバイオメディカル分野における事例で共同研究が始まるきっかけとしては、以前同じ施設で研究していたなど元々知り合いであった場合、他の研究者の論文を読み自分の

研究テーマや興味と一致していたため連絡を取り共同研究に発展する場合、学会での研究発表、質疑応答を通じて興味を持ち知り合いになる場合、セミナーに招待され共同研究が始まる場合などがある。論文を読んで連絡を取る場合、著者のグループが作成した抗体、改変した遺伝子を組み込んだベクター、遺伝子改変マウスの提供を依頼する際に、これらを提供する条件として共同研究にしてほしいと言われることもある。共同研究に発展した場合、一部のアッセイや実験を分担することもある⁹¹。

4.2.5. 国際共同研究のリスク

国際共同研究におけるリスクとしては、手続きや物理的距離を縮めるためのコスト、研究者間の衝突、技術的知識の流出等がある^{88,100}。さらに国際共同研究ネットワークが広範に形成された場合、逆に多様性が損なわれる可能性も指摘されている。科学研究において多様性は重要である。日本で「ガラパゴス化」というと通常はネガティブな意味で捉えられているが、独自性が独創性に繋がる可能性があるため、ガラパゴス化が長所であると考えられる視点も重要である⁹¹。

4.2.6. 国際共同研究についての先行研究の分析の概括

これまで国際共同研究についての分析としては、各研究分野において科学文献の国際共同研究率の定量分析がなされており、各国の科学的影響力を高めるために国際共同研究の重要性が認識されている^{89,94}。また、希少疾患研究については、患者数が少なく研究が断片的になり国際連携の有益性が報告されているが⁸⁷、希少疾患研究の国際ネットワーク形成や国際共同研究率について定量分析を行い希少疾患研究の進展との関係性を論じた研究は著者の知る限りない。

5. オーフアン薬開発の産学連携

5.1. オーフアン薬開発の各ステークホルダーの関与の形態

医薬品開発の低い開発成功率や高コストのため、製薬会社やバイオベンチャー企業は良好な利益が得られる可能性のある薬剤に集中して投資を行ってきた。従って、オーファン医薬品は製薬会社の初期の開発パイプラインから外れることが多い。また、従来の医薬品開発の手法は、小規模な市場サイズに加え、臨床試験を実施するには少ない患者数からオーファン薬開発には実現可能性が低い²。それでは、オーファン薬開発はこれまでどのような形態を取って開発が進められてきたのだろうか。Kneller は 1998 年から 2007 年に US FDA が承認した新規化合物或いは生物製剤の 252 個の新薬について起源を調査した。その結果、オーファン薬の起源は大学が 48%と最も多く、製薬企業が 29%、バイオベンチャーが 22%と続いた (表 2-3)。しかし、大学から最初に開発が移転された先は 48%のうち、バ

イベンチャーが 36%、製薬企業が 12%とバイオベンチャーの方が高かった。製薬企業或いはバイオベンチャーが起源の薬剤の割合に、大学からの最初の移転先の割合を加えると、バイオベンチャーが 59%、製薬企業が 41%とバイオベンチャーの方が高かった。このことよりオーファン薬開発ではアカデミアの貢献が大きく、大学からは製薬企業よりもバイオベンチャーにより多く移転されていることが明らかにされた¹⁰¹。なお、米国のバイオテクノロジー産業の特許は大部分 (71.6%) が公的機関の文献を引用しており、バイオベンチャーとアカデミアの密接な関係が報告されている¹⁰²。

全ての医薬品で見ると大学の起源の薬剤は 24%であり、オーファン薬の割合の 1/2 である。また、製薬会社が起源の医薬品の割合は 58%であり、オーファン薬の起源の 2 倍程度と、製薬会社の研究所は非オーファン薬の創薬に力を入れていることが分かる。全ての医薬品とオーファン薬の比較においても、オーファン薬におけるアカデミア及びバイオベンチャーの役割の大きさが認められる (表 2-3)。一方で、図 2-4 を見るとアカデミアやバイオベンチャーの貢献が高いのは米国のみで、その他の国の日本や英国、ドイツ、スイスといったヨーロッパの国々は大規模製薬企業の貢献が大半を占める。しかし、Kneller の研究は US FDA による米国のみの承認医薬品を対象にしているため、日本及び欧州の承認情報は反映されていないことに留意しなければならない¹⁰¹。例えばオーファン指定医薬品を例にとると、Murakami and Narukawa によると、41%の日本のオーファン承認薬、49%の欧州のオーファン承認薬が米国でも承認されているが、残りの薬剤は米国での承認はなく、各国/地域でオーファン承認品目が全て重なってはいない⁵⁸。第 4 章における研究で詳しく述べるが、本研究において日欧比較の解析対象とした 149 の希少疾患について日本、欧州、米国の起源のオーファン薬の割合はそれぞれ 22.0%、43.9%、34.1%であり、一定の割合の日本起源の薬剤がある (表 4-5)。これらの報告を総合的に勘案すると、少なくとも米国ではオーファン薬開発にアカデミアとの産学連携が大きく貢献しており、特に製薬企業よりもバイオベンチャー企業が開発進展に寄与していると考えられる。また、医薬品産業の産学連携としては、知的財産を持つアカデミアが政府からの資金的後押しを得て研究成果を医薬品開発に繋げること、或いは製薬企業がアカデミアに直接投資をして初期段階の研究成果を開発まで導くことの重要性も報告されている。このようなアプローチは患者数が少なく、市場規模の小さいオーファン薬開発に有効である¹⁰³。

政府からの資金的後押しとしては米国の NIH が希少疾患の基礎生物医学研究の大きな資金源となっている²。NIH の希少疾患研究への配分は 1998 年の 19.5 億ドルから 2008 年の 34 億ドルに増加しており、他の研究の 145 億ドル (1998 年)、221 億ドル (2008 年) と比べても一定の割合が希少疾患研究に投資されていることが分かる⁶⁸。また、FDA の Office of Orphan Products Development もオーファン薬の臨床試験の開発資金を提供している。開発資金を提供し、承認に至った薬剤としてはクローン病に対する infliximab、CFTR 遺伝

子の G551D の変異を持つ嚢胞性線維症に対する ivacaftor⁷がある¹⁰⁴。製薬企業からアカデミアへの直接投資としては、最近の日本の事例としては、武田薬品工業が京都大学 iPS 細胞研究所に 10 年間に渡り 200 億円を提携費用として提供し、iPS 細胞の研究と臨床応用を行う共同研究がある。この共同研究の提携において、iPS 細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症や筋ジストロフィーといった希少疾患の治療法開発が含まれる¹⁰⁵。

Kneller は 1998 年から 2005 年に CDER により承認された 214 個の医薬品のピーク年売り上げ中央値の解析も行った。その結果、オーファン薬のピーク年売り上げ中央値は 4 億 7000 万ドルと全医薬品の 8 億 2300 万ドルと比べて 6 割程度と低かった。また、大学から製薬企業に移転されたオーファン薬のピーク年売り上げ中央値は 4 億 1200 万ドルであったが、大学からバイオベンチャー企業に移転された医薬品のピーク年売り上げ中央値は 1 億 3200 万ドルと製薬企業への移転と比較して低い金額であった。これらの報告より、製薬企業はある一定の売り上げが見込めるオーファン薬候補を大学より移転しており、売り上げ見込みの低いオーファン薬はバイオベンチャー企業が主に開発を担っていることが分かる (表 2-4)¹⁰¹。

⁷ 第 1 章 2.6.6 項でも述べたが、ivacaftor (製品名: Kalydeco) は患者団体の Cystic Fibrosis Foundation から開発支援を受けていた。

表 2-3 : 承認タイプや発見組織別 1998 年から 2007 年に FDA CDER から承認された新薬 (Kneller より引用¹⁰¹)

Drug classification	Pharmaceutical company [†]	Biotechnology company	University; first transfer to a pharmaceutical company [‡]	University; first transfer to a biotechnology company [§]	Total
<i>Original CDER classification</i>					
sNMEs	87.7 (75%, 60%)	8.8 (7%, 20%)	9.2 (8%, 43%)	11.4 (10%, 29%)	117 (46%)
pNMEs [¶]	55.4 (57%, 38%)	15.4 (16%, 35%)	9.1 (9%, 43%)	18.0 (18%, 46%)	98 (39%)
NTBs	4.0 (11%, 3%)	19.9 (54%, 45%)	3.1 (8%, 14%)	10.0 (27%, 25%)	37 (15%)
<i>After reclassifying 21 polypeptide and two polynucleotide NMEs as NTBs</i>					
sNMEs	83.7 (79%, 57%)	6.4 (6%, 14%)	7.2 (7%, 34%)	8.7 (8%, 22%)	106 (42%)
pNMEs [¶]	52.2 (61%, 35%)	9.3 (11%, 21%)	8.6 (10%, 40%)	15.9 (18%, 40%)	86 (34%)
NTBs (expanded)	11.2 (19%, 8%)	28.4 (47%, 64%)	5.6 (9%, 26%)	14.7 (25%, 37%)	60 (24%)
<i>All drugs (including NTBs) classified according to review priority[¶]</i>					
Standard	90.5 (70%, 62%)	15.2 (12%, 35%)	10.2 (8%, 48%)	13.0 (10%, 33%)	129 (51%)
Priority [¶]	56.6 (46%, 38%)	29.0 (23%, 65%)	11.2 (9%, 52%)	26.3 (21%, 67%)	123 (49%)
<i>All drugs classified according to scientific novelty</i>					
Follow-ons	95.6 (71%, 65%)	14.2 (11%, 32%)	12.0 (9%, 56%)	12.2 (9%, 31%)	134 (53%)
Scientifically novel	51.5 (44%, 35%)	29.9 (25%, 68%)	9.4 (8%, 44%)	27.2 (23%, 69%)	118 (47%)
<i>Overall</i>					
Orphan drugs	15.6 (29%, 11%)	12.0 (22%, 27%)	6.7 (12%, 33%)	19.6 (36%, 49%)	54 (21%)
Total	147.2 (58%)	44.1 (18%)	20.4 (8%)	40.3 (16%)	252

CDER, Center for Drug Evaluation and Research; FDA, Food and Drug Administration; NME, new molecular entity; NTB, new therapeutic biologic; p, priority review; s, standard review. See BOX 1 for an explanation of the definitions. *Numbers represent whole drug equivalents (WDEs). Percentages in brackets indicate, first, the proportion of the type of drug indicated by the row label that are discovered by the type of discovering organization indicated by the column heading and, second, the proportion of the drugs discovered by the type of organization indicated by the column heading that are the type of drug indicated by the row label. [†]Includes 6.4 WDEs discovered by small pharmaceutical companies. [‡]Includes 1.5 WDEs discovered by universities and transferred to small pharmaceutical companies. [§]Rasburicase (Elitek) and omalizumab (Xolair) are assumed to have received standard review. [¶]Priority review by the FDA implies substantial benefit over currently marketed drugs.

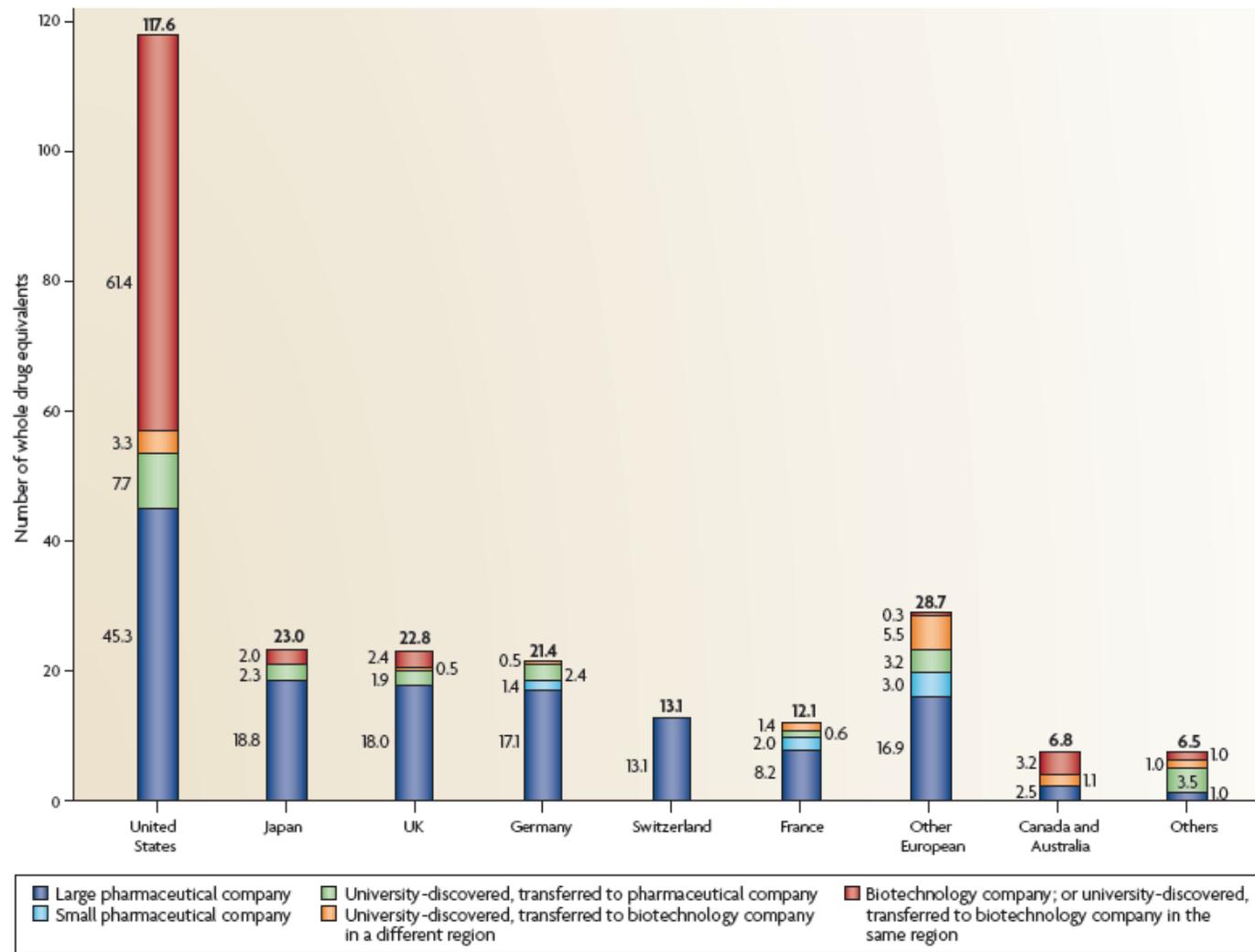


図 2-4 : 1998 年から 2007 年に US FDA に承認された 252 個の医薬品の各国承認数 (Kneller より引用¹⁰¹)

表 2-4 : 1998 年から 2005 年に FDA CDER より承認された 214 個の医薬品のピーク年売り上げ中央値 (Kneller より引用¹⁰¹)

Type of drug (number of drugs)	Mean values by discovering organization				Total mean values	Value < \$100 million/ value > \$1,000 million (%)
	P+P _s (125.4)*	B (36.94)*	U→(P+P _s) (18.75)*	U→B (32.91)*		
<i>Original CDER classification by pNME, sNME or NTB</i>						
sNME (98)	915	263	325	220	772	27/24
pNME (85)	737	438	958	211	605	36/22
NTB (31)	949	2,228	1,218*	644	1,587	26/39
<i>As above, with NTBs expanded to include all polypeptide and polynucleotide drugs</i>						
sNME (88)	881	246	371	153	772	26/25
pNME (73)	780	693	1,020	215	682	33/26
NTB expanded (53)	927	1,530	828	509	1,105	34/26
<i>Classification by scientific novelty</i>						
Follow-on (116)	865	1,208	859	319	852	26/29
Novel (98)	821	1,226	589	320	790	36/21
<i>Classification by scientific novelty, NMEs only*</i>						
Follow-on NME (108)	843	398	788	230	764	27/27
Novel NME (75)	858	380	486	206	598	37/19
<i>Overall</i>						
Orphan drugs (44)	561	876	412	132	470	52/17
Total (214)*	850	1,220	746	319	823	30/26

B, biotechnology company; CDER, Center for Drug Evaluation and Research; FDA, Food and Drug Administration; NME, new molecular entity; NTB, new therapeutic biologic; P, large pharmaceutical company; P_s, small pharmaceutical company; p, priority review; s, standard review; U, university. See BOX 1 for an explanation of the definitions. *These totals do not apply to the classification by scientific novelty of NMEs alone (the fourth section of the table). For these sections only, the total numbers in each category are P: 122.3, B: 20.2, U→P: 15.65, U→B: 24.85, all categories: 183. †Only 3.1 drugs are in these fields. The values mainly reflect sales of alemtuzumab (Campath, approved in 2001), interferon-β1a (Rebif, approved in 2002) and cetuximab (Erbix, approved in 2004).

5.2. 希少疾患における産学連携の分析

産学連携の分析については一般的に様々な手法があり、定性的或いは定量的のいずれの分析手法も用いられるが、産学の相互作用を定量的に解析するには、① 特許引用解析、② 産業における出版活動、③ 大学における特許出願が用いられる。しかしながら、それぞれの定量方法に利点と欠点があることが指摘されている¹⁰⁶。例えば、企業は公表論文をあまり出版しないので、ビブリオメトリック手法には適さないのではないかというものである。しかし、産業の論文出版を追跡することで企業の知識基盤の開発について示唆を得ることができることも述べており一定の解釈は可能と考えられる¹⁰⁶。生物医学科学研究のセクター間の連携の分析を行った研究として、Lander はカナダ・バンクーバーにおける感染症・免疫の研究ネットワークを共著者関係により解析し、各セクターがどのような繋がりを持っているかを明らかにした。共著者関係や引用は技術移転を代表するものと考えられている。その結果、大学がネットワークに最も大きく影響を及ぼしており、病院、政府機関と続いていた。私的組織（企業、NGO: Non-governmental organization）の影響は他と比較して小さかった。従来から言われているように大学—企業間の連携は特に企業にとって重要だが、調査したネットワークの中では限定した役割しかなかった¹⁰⁷。但し、Meyer と同様、大学は企業より多くの論文出版を志向する傾向があるのに対し、企業は特許出願を重視するのでこの点はバイアスが掛かっていると思われるとしている^{106,107}。

日本における共著者関係については、Sun and Negishi が各セクター間の繋がりについて調査した。その結果、日本においては 1981 年から 2005 年まで大学と企業の共著は減り続けており、逆に外国セクターとの共著が増加していることが明らかとなった。また、1981 年は大学、企業、政府機関の間の共著関係が強く大学が中心にあったが、2000 年には外国セクターが共著関係の中心にあることが示された¹⁰⁸。一方で、製薬産業において 1980 年代は業界と大学との共著が増加していたとしている報告もある¹⁰⁹。Saito and Sumikura は日本の製薬企業の大学・公的研究機関の特許共同出願について分析を行い、大学・公的研究機関の研究成果を取り込むことが特許出願や特許出願効率性でみた企業のパフォーマンスに寄与していることを示した¹¹⁰。

また、国際的な産学連携の比較については Owen-Smith et al.が行っており、米国が欧州と比較してより多く、特許を指標に技術を公的機関から産業に移転している事を明らかにし、また国際的な技術移転も米国が中心であることをネットワーク分析を用いて分析した¹¹¹。

希少疾患研究における産学連携を、上記に示したように特許や文献を用いて定量解析を行った研究は著者の知る限りない。また、希少疾患研究は本章 4.1 項で述べたように患者数の少なさから断片的になるため国際連携の重要性が報告されている⁸⁷。従って、希少疾患研

究においては、どのように産学連携を行うかと同時に、専門知識やインフラが世界的に限られている中、どの相手とパートナーリングをするかも一般的な産学連携以上に重要な点となってくると考えられる。

5.3. 企業のオープンイノベーション戦略

アカデミアとのパートナーリングに限らず、企業における外部リソースとの連携については、従来の企業の中央研究所におけるクローズド・イノベーションが崩壊し、オープンイノベーションモデルが出現しているとする報告もある。オープンイノベーションモデルでは、社外の有望なアイデアを社内に取り込んだり、社内のアイデアを社外にライセンスアウトする可能性もある。オープンイノベーションモデルでは、企業の研究員は単に知識創造をするのみではなく、知識結合も担当する必要がある、外部知識に接触する機会を増やす人事ローテーションも必要となる¹¹²。また、企業の外部との連携における重要な要素として、新しい外部の知識を吸収し同化する **Absorptive capability** という概念が提唱されている。**Absorptive capacity** を高めるための方策として、関連する知識を事前に持っていること、知識の多様性が組織に存在することが示唆されている。企業が基礎研究を行うことは **Absorptive capacity** を高めることにも繋がる¹¹³。アカデミアから企業に技術が移転されるには、企業側のこのような受容能力も高めていく必要がある。また、R&D 提携を結ぶことにより、バイオテクノロジーのネットワークの中心に移動し、成長に必要な重要な情報に触れる機会が増すことになる¹¹⁴。希少疾患の研究開発のオープンイノベーションについては、前項でも述べたように外部知識が世界に分散しているため、企業のイノベーションに対する需要能力を高めると共に、どのように企業が必要な外部知識を探索するかという観点も求められると考えられる。

5.4. 産学連携についての先行研究の分析の概括

これまでオーファン薬開発の産学連携についての分析としては、Kneller がオーファン薬開発の各ステークホルダーの関与の形態について報告しており、米国では大学からバイオベンチャーへオーファン薬開発が移転される割合が製薬企業への移転よりも高いことを明らかにした¹⁰¹。また、一般的に産学連携は特許や文献を用いて定量解析による分析が行われるが、希少疾患研究について特許や文献を用いて産学連携の定量解析が行われた研究は著者の知る限りない。希少疾患研究については、患者数が少なく研究が断片的になり国際連携が重要であると報告されており⁸⁷、どのように産学連携を行うかと同時に、どの相手とパートナーリングをするかも一般的な産学連携以上に重要な点となってくると考えられるが、このような研究も著者の知る限りこれまで行われていない。

6. 本研究の目的

本章では、希少疾患の分類、研究開発の疾患・ステークホルダー別対応策、医薬品開発において考慮すべき人種差、地域差、促進要因として考えられる希少疾患の研究開発における国際共同研究及び産学連携について先行研究の分析を行った。

先行研究の分析において、希少疾患毎に基礎及び応用研究や疫学研究が多数実施されており、有病率を含む希少疾患情報についてはオーファネット⁵¹により網羅的な情報集約が行われていることを示した。しかし、既存の希少疾患関連情報の各種パラメータを分析し、抽出された特徴のあるパラメータを網羅的に比較分析した先行研究は少ない⁷⁵。

そこで本研究では、希少疾患を研究開発指標により網羅的に分類し、疾患グループ別或いは政府や企業等のステークホルダー別に対応策を設定することを目的に、既存情報に加えてビブリオメトリックな情報を新たに追加することにより全体構造解析を行い、その後、希少疾患の各種パラメータに基づき希少疾患のマッピングと分類を行った。更に分類に基づき、各群から抽出された代表的な希少疾患について事例研究を実施した。以下に各章における詳細な研究の背景と目的について記述する。

6.1. 背景

先行研究の分析を行い希少疾患の研究開発の既存研究の存在する或いは存在しない分野を比較し検討した。まず希少疾患の研究開発指標を用いてオーファン薬開発を定量的に検証した研究としては、Heemstra *et al.*の希少疾患の疾患特異的要因（疾患分類、有病率、文献数）が、1つ以上のオーファン薬指定取得に対して影響を与えていることを報告した研究⁷⁵があるが、研究開発指標を上流（研究）から下流（オーファン薬の承認）まで網羅して、希少疾患の研究開発指標の全体構造の比較を実施した研究は実施されていない。また、希少疾患の有病率は地域によって多様であり⁸⁵、日本人（東京在住）と漢中国人（北京在住）の対立遺伝子頻度と SNP の関係には類似性があるが欧米人とは異なることも明らかになっており⁸⁴、東アジア人と欧米人では希少疾患の有病率に差が生じるものと推測される一方で、これまで希少疾患の薬剤開発について地域差を考慮した開発の動向・特徴について、網羅的な観点から調査した研究はない。

多くの先行研究より希少疾患は患者数の少なさより各国の研究は断片的になるため国際共同研究の必要性が提唱されているが^{18,87}、日本は一般的に欧米よりも国際共同研究率が低いことが知られている⁸⁹。国際共同研究の増加は希少疾患研究を促進し、結果的にオーファン薬開発推進に繋がると考えられる。しかしながら、これまで実際に希少疾患研究でどのような国際研究ネットワークを構築されているのか、また地域差がどのように国際共同研究と関連性があるかを疾患毎に網羅的に検討した研究はない。

先行研究でオーファン薬開発における産学連携の重要性が述べられているが、日本は米国よりオーファン薬開発においてアカデミアの貢献は小さいとの報告がなされている¹⁰¹。一方で、日本でも米国と同様にオーファン薬開発に産学連携が重要だとする意見も示されている¹⁸。しかしながら、個々の日本創出のオーファン薬の産学連携成功事例の報告はあるものの、日本の疾患の研究活動量の観点から産学連携手法を分析した研究はない。

6.2. 目的

第3章において本研究の第一の目的として、「公表されている各種統計と独自に集計したビブリオメトリックデータを組合せることにより、日米欧間の国際比較も含めて、希少疾患の研究開発指標間の関係を把握すること」を設定し研究を行った。

次に第4章では本研究の第二の目的として、日本と欧州を検討地域として選択し、「日欧の各地域で有病率と希少疾患の研究開発の各段階との関連性の検討、有病率の地域差が認められる疾患群を抽出するため、有病率によるクラスター分析を行い、疾患群毎の特徴抽出すること」を設定し研究を行った。

更に第5章では本研究の第三の目的として、「第3章のクラスタリングの結果を活用し、代表的希少疾患を事例選択し、国際共同研究ネットワークを網羅的に調査し、有病率の地域差が国際共同研究とどのような関連性があるか、また、その結果より日本はどのように希少疾患の国際共同研究を推進すべきかを考察すること」を設定し研究を行った。

最後に第6章では本研究の第四の目的として、「第3章の日本の有病率—文献数のマッピングの研究が進展している群及び進展していない群から日本創出のオーファン承認薬を持つ疾患を抽出し、日本における研究活動量の違いにより産学連携を含む社外の外部リソースの活用手法・選択が異なるのかを比較すること」を設定し研究を行った。

第3章 希少疾患の研究開発指標の全体構造解析

本博士論文中、第3章の部分は、今後、雑誌掲載等の形で出版される可能性があるため、学位授与日から5年間インターネットでの公表をすることができません。

第4章 希少疾患の研究開発指標に基づく分類

1. 背景及び目的

第2章6項で述べたように日欧の各々の地域で有病率が希少疾患の研究開発の各段階に及ぼす影響について網羅的に調査した報告はなく、またこれまで希少疾患の研究開発について地域差を考慮して調査した研究はない。また、第3章の研究で文献数の日欧相関は0.91 ($P < 0.01$)、欧米相関は0.97 ($P < 0.01$)、日米相関は0.89 ($P < 0.01$)と日欧の有病率の相関0.60 ($P < 0.01$)よりも高いことが分かった(図3-4)。先行研究より希少疾患の有病率は地域により差異が存在することが示されており⁸⁵、有病率は各地域のヒトに依存する値であるため、日欧の有病率の相関が文献数の相関よりも低いと推測されるが、有病率の地域差が認められるのか、また地域差がある場合、研究開発指標に差異はあるのかを探索することが課題と考えられた。そこで本章では第3章の研究で取得した希少疾患の研究開発パラメータを使用し、日欧の各々の地域で有病率が希少疾患の研究開発の各段階に及ぼす影響を検討した。また、図3-4の希少疾患研究開発のパラメータの全体構造において、日欧の有病率の相関係数が0.6と中程度の相関を示しているが、日欧有病率の地域差が認められる疾患群を抽出するため、有病率によるクラスター分析を行い、疾患群毎の特徴抽出を目的とし研究を行った。

2. 方法

2.1. データソース

希少疾患の研究開発指標として取得した有病率、WoS 文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数・承認数は第3章で取得したパラメータを本章の研究でも使用した。

日欧比較の149疾患について、以下の詳細解析のデータを2015年12月に取得した。各疾患の遺伝子変異の関連性は、厚労省の難病情報またはオーファネット¹³⁰で遺伝子変異の可能性が示唆されている疾患を遺伝子変異ありとした。さらにオーファネットより、小児発症、ICD10分類による疾患分類、患者会・レジストリー/バイオバンクの数を取得した(添付資料2に数値添付)。

日本で指定されたオーファン薬指定の更なる解析も行った。新有効成分含有医薬品の区別、創出地域はPMDAのWebsite¹³⁰に掲載されているインタビューフォームの開発経緯や各社のWebsite等の公表データより取得した。創出地域は創製した会社・機関・人物が分かればその会社の本社・機関・人物の所在する地域、創製した会社・機関が不明の場合、より早期の非臨床/臨床開発を行った会社・機関の所在する地域とした。

2.2. データ分析

日欧の希少疾患有病率を散布図にしてクラスター分析（ウォード法）を行い、希少疾患を4つのカテゴリーに分類した¹³¹。また、日欧の研究進展を比較するためMEJR-P (Median Europe-Japan Ratio for number of Publications)を定義し値を算出した。MEJR-Pはスチールの多重比較検定により検討した¹³²。

$MEJR-P = Median$ (各疾患の欧州の WoS 文献数 / 各疾患の日本の WoS 文献数)

3. 結果

3.1. 日欧で有病率が希少疾患の研究開発指標に及ぼす影響

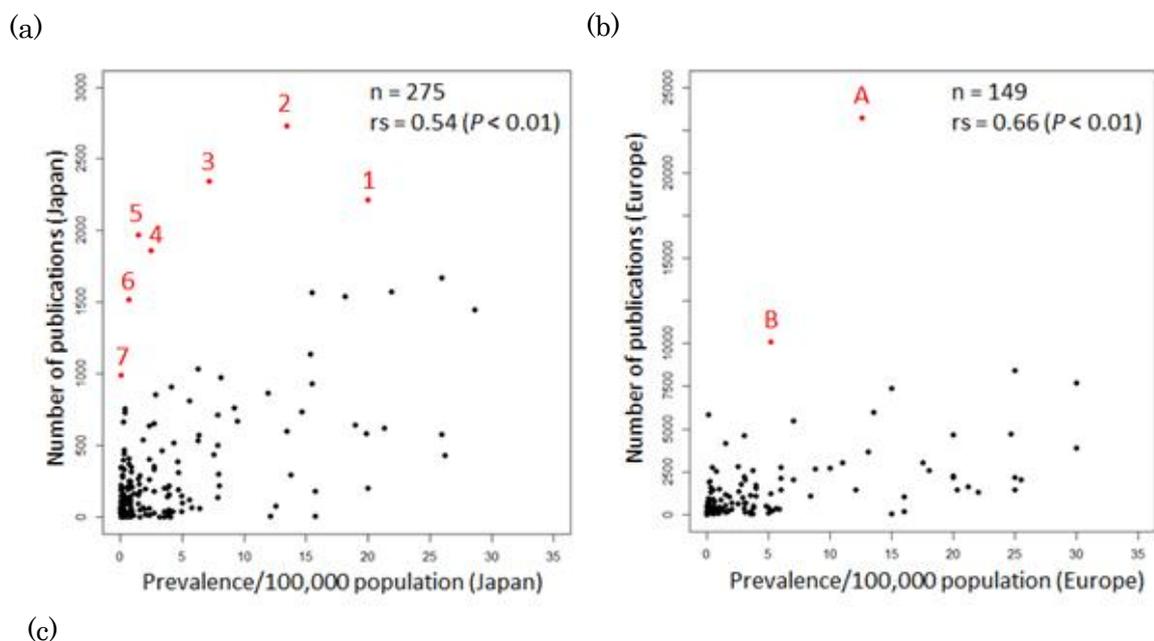
日本の希少疾患データセットについて、有病率と文献数の間の相関係数は $rs = 0.54$ ($P < 0.01$)であり正の相関が認められた^h (図 4-1 a)。欧州のデータセットについては、有病率と文献数の間の相関係数は $rs = 0.66$ ($P < 0.01$)であり日本と同様に正の相関が認められた (図 4-1 b)。この結果は Heemstra *et al.*が示した有病率または文献数が1つ以上のオーファン指定取得と関連するという結果と一致すると考えられる⁷⁵。なお、日本は筋ジストロフィー、多発性硬化症／視神経脊髄炎、筋委縮性側索硬化症、全身性アミロイドーシス、肥大型心筋症、ライソゾーム病、嚢胞性線維症は有病率と比較して文献数が他より多く上振れしており、また、欧州では嚢胞性線維症、筋委縮性側索硬化症の文献数が上振れしており研究進展度が高かった (図 4-1 a-c)。さらに日欧共に文献数が上振れしていた嚢胞性線維症と筋委縮性側索硬化症についてオーファネットにおける患者会、レジストリーの数を調べてみると、それぞれ 76, 48 (CF)、68, 35 (ALS)と中央値の 36, 16 を大きく上回っていた。

日本のデータセット 275 疾患のうち、179 疾患 (65.1%) が有病率 $< 1/100,000$ であり多数が極めて有病率の低いグループに含まれていた。そのため、次に先行研究を参照し日欧の希少疾患データセットについて、有病率 $< 1/100,000$ 、 $1-10/100,000$ 、 $\geq 10/100,000$ の3群に分け、WoS 文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数、承認数について各々グループ毎に中央値、平均値を求めた⁷⁵。

その結果、日欧のデータセットの全ての変数において、平均値、中央値について $< 1/100,000$ から $\geq 10/100,000$ へと増加する傾向が認められ、日本、欧州の地域において有病率の増加によって文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数、承認数が増加する傾向が認められた (表 4-1)。但し、臨床試験、オーファン薬指定・承認については特に有病率の低

^h 第3章では欧米との比較のため、149疾患のデータセットを用いたが、本解析は日本単独の解析のため、日本のデータセット 275疾患を使用した。そのため、相関係数が両データセットで異なっている。

い疾患において値が0という疾患が半数以上を占めている変数も多く、その場合中央値が0となっている。なお欧州は第3章3.1項で述べたように日本の約5.8倍の人口である。



疾患名	有病率 (/100,000)	文献数	疾患名	有病率 (/100,000)	文献数
有病率と比較して文献数が上振れした疾患（日本）					
1 筋ジストロフィー	20.0	2215	5 全身性アミロイドーシス	1.4	1970
2 多発性硬化症／視神経脊髄炎	13.4	2733	6 ライソゾーム病	0.7	1520
3 筋委縮性側索硬化症	7.2	2342	7 嚢胞性線維症	0.1	987
4 肥大型心筋症	2.5	1859			
有病率と比較して文献数が上振れした疾患（欧州）					
A 嚢胞性線維症	12.6	23209	B 筋委縮性側索硬化症	5.2	10118

図 4-1：日欧各々の有病率と文献数の分析（Mizoguchi *et al.*より改変引用¹¹⁷）

(a) 日本の各希少疾患の有病率と文献数の散布図、(b) 欧州の各希少疾患の有病率と文献数の散布図、(c) 日欧の有病率と比較して文献数が他より多く上振れした疾患一覧

表 4-1 : 日欧において 3 つの有病率区分における文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数・承認数の分析 (Mizoguchi *et al.*より改変引用 117)

		Japan (N = 275)			Europe (N = 149)		
		< 1/100,000 n = 179	1-10/100,000 n = 73	≥ 10/100,000 n = 23	< 1/100,000 n = 69	1-10/100,000 n = 55	≥ 10/100,000 n = 25
No. of pubs.	Median (IQR)	40.0 (105.0)	181.0 (414.0)	640.0 (1131.5)	191.0 (343.0)	681.0 (1348.0)	2572.0 (3182.0)
	Mean (SD)	102.5 (180.0)	337.6 (448.4)	895.7 (729.4)	479.8 (875.9)	1279.9 (1696.8)	3926.0 (4606.8)
No. of CSs	Median (IQR)	0.0 (0.0)	2.0 (5.0)	10.0 (12.0)	0.0 (3.0)	4.0 (11.5)	17.0 (28.0)
	Mean (SD)	0.7 (2.2)	4.2 (7.2)	15.0 (22.4)	2.0 (4.1)	11.4 (21.8)	32.6 (50.4)
No. of ODDs	Median (IQR)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	1.00 (2.50)	0.00 (0.00)	0.00 (1.50)	2.00 (4.00)
	Mean (SD)	0.20 (1.11)	0.37 (1.26)	1.43 (1.97)	0.28 (0.59)	1.51 (3.23)	4.80 (8.54)
No. of ODAs	Median (IQR)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (1.50)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
	Mean (SD)	0.14 (0.75)	0.25 (0.81)	0.78 (1.17)	0.03 (0.17)	0.16 (0.69)	0.20 (0.82)

Abbreviations: pubs., publications; CSs, clinical studies; ODDs, orphan drug designations; ODAs, orphan drug approvals; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

3.2. クラスタ分析による地域差の検出

日欧の文献数の相関分析を行ったところ、 $r_s = 0.91$ ($P < 0.01$)と高い相関を示し日欧で研究が進んでいる疾患は共通していることが明らかとなった (図 3-4)。本項ではさらさらに詳細に日欧の比較を行うため、日欧の希少疾患有病率をクラスタ分析し 4 つのクラスタに分類した (図 4-2)。

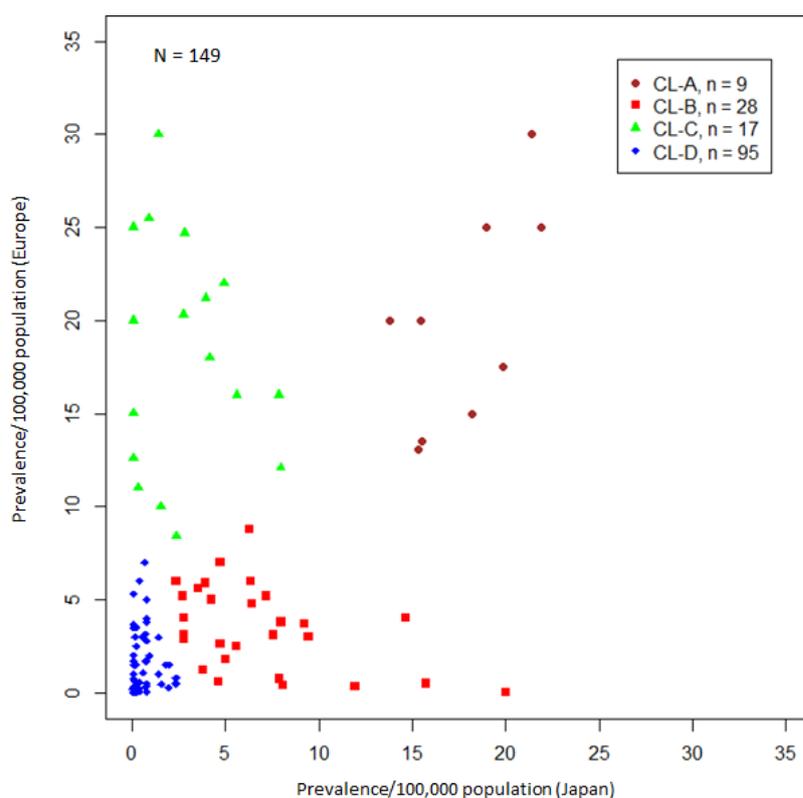


図 4-2 : 日欧の有病率によるクラスタ分析 (Mizoguchi *et al.*より改変引用¹¹⁷⁾)

Abbreviations: CL, cluster

クラスタA (CL-A: $n = 9$) は日欧共に高有病率 (中央値 日 : 18.2/100,000, 欧 : 20.0/100,000)、クラスタB (CL-B: $n = 28$) は日本で高有病率且つ欧州で低有病率の疾患及び日欧同程度の有病率の疾患を含み (中央値 日 : 5.9/100,000, 欧 : 3.4/100,000)、クラスタC (CL-C: $n = 17$) は欧州において高有病率 (中央値 日 : 2.4/100,000, 欧 : 18.0/100,000)、クラスタD (CL-D: $n = 95$) は日欧共に低有病率 (中央値: 日 : 0.2/100,000, 欧 : 0.3/100,000) であった (表 4-2)。CL-B 及び CL-C には日欧いずれかで有病率が高く、他方で低くなる疾患が含まれており、日欧の有病率に地域差が認められた。

表 4-2 : 日欧の有病率によるクラスター分析 (有病率の分析) (Mizoguchi *et al.*より改変引用¹¹⁷⁾)

		CL-A (n = 9)	CL-B (n = 28)	CL-C (n = 17)	CL-D (n = 95)	Total (N = 149)
Prevalence						
Japan	Median (IQR)	18.2 (4.4)	5.9 (4.1)	2.4 (3.8)	0.2 (0.3)	0.4 (3.5)
	Mean (SD)	17.8 (2.9)	6.9 (4.3)	2.8 (2.6)	0.4 (0.5)	2.9 (5.0)
Europe	Median (IQR)	20.0 (10.0)	3.4 (3.5)	18.0 (9.4)	0.3 (1.5)	1.0 (4.9)
	Mean (SD)	19.9 (5.8)	3.5 (2.3)	18.1 (6.2)	1.0 (1.5)	4.6 (7.2)

Abbreviations: CL, cluster; IQR, interquartile range; SD, standard deviation

表 4-3：日欧の有病率によるクラスター分析（文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数の分析）（Mizoguchi *et al.*より改変引用¹¹⁷）

		CL-A (n = 9)	CL-B (n = 28)	CL-C (n = 17)	CL-D (n = 95)	Total (N = 149)
Research, clinical study and orphan drug development						
No. of pubs.	Median (IQR)	928.0 (922.0)	356.0 (504.0)	262.0 (330.0)	45.0 (115.0)	104.0 (281.0)
(Japan)	Mean (SD)	985.8 (488.6)	464.0 (466.1)	439.3 (494.9)	100.6 (143.7)	261.0 (389.9)
No. of pubs.	Median (IQR)	3873.0 (2911.0)	1276.5 (2090.5)	1643.0 (1398.0)	213.0 (439.5)	422.0 (1448.0)
(Europe)	Mean (SD)	4605.9 (2223.6)	1734.2 (1978.6)	3398.4 (5414.3)	567.1 (989.4)	1353.4 (2514.0)
No. of pubs.	MEJR-P (IQR)	5.0 (1.6)	3.6 (3.8)	5.9 (4.8)	5.4 (4.7)	4.9 (4.5)
(Europe- Japan)						
No. of CSs	Median (IQR)	11.0 (6.0)	4.0 (8.3)	1.0 (4.0)	0.0 (0.0)	0.0 (2.0)
(Japan)	Mean (SD)	10.8 (5.1)	6.0 (6.3)	2.9 (4.0)	1.1 (5.1)	2.8 (5.9)
No. of CSs	Median (IQR)	37.0 (23.0)	5.0 (18.3)	13.0 (15.0)	1.0 (3.0)	2.0 (10.0)
(Europe)	Mean (SD)	34.7 (23.9)	12.0 (16.7)	29.7 (59.8)	4.5 (14.9)	10.6 (26.7)
No. of ODDs	Median (IQR)	1.00 (2.00)	0.00 (0.25)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
(Japan)	Mean (SD)	1.11 (1.27)	0.86 (1.92)	0.12 (0.33)	0.18 (0.62)	0.36 (1.06)
No. of ODDs	Median (IQR)	2.00 (2.00)	0.00 (1.25)	2.00 (4.00)	0.00 (0.50)	0.00 (1.00)
(Europe)	Mean (SD)	4.67 (5.57)	1.11 (2.54)	4.59 (9.77)	0.75 (2.20)	1.49 (4.28)

Abbreviations: CL, cluster; pubs., publications; CSs, clinical studies; ODDs, orphan drug designations; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; MEJR-P, median Europe-Japan ratio of number of publications

各クラスターの WoS 文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数についても分析を行った (表 4-3)。各変数の中央値、平均値は有病率と同様、CL-A が最も大きく、CL-D が最も小さかった。CL-A、CL-D が日欧の有病率をコントロールしていると考え、CL-A、CL-D の MEJR-P はそれぞれ 5.0、5.4 であり、日欧の各地域で有病率は同様に研究活動量に影響を与えていると考えられる。欧州は CL-A 及び CL-D で絶対値として日本よりも数値が高いが、これは第 3 章 3.1 項で述べたように日欧の人口の違い (欧州は日本の 5.8 倍) によるものと考えられる。また、日欧の有病率の地域差のある CL-B、CL-C で比較すると日本は CL-B で各変数の値が大きく、CL-C で値が小さい傾向であり、欧州はその逆であった。WoS 文献数については、各疾患の欧州の文献数を日本のもので除した日欧比率の中央値 (MEJR-P) を算出した。各クラスターの MEJR-P について Steel 検定による多重比較を行った。CL-C (5.9) を対照群としたところ、CL-B (3.6) と有意差が認められた ($P < 0.05$)。また、CL-B (3.6) を対照群としたところ、CL-C (5.9) と CL-D (5.4) と有意差が認められた ($P < 0.05$)。特に CL-B (3.6)、CL-C (5.9) の間に差が認められ、日本で有病率が高く、欧州で低い CL-B については CL-C と比較し、相対的に日本において研究が進展することが示唆された。CL-A (5.0)、CL-D (5.4) の MEJR-P は CL-B (3.6)、CL-C (5.9) の間の数値であった。なお、臨床試験数、オーファン薬指定数については、0 の値を含む疾患があるため MEJR は算出しなかった。

各クラスターの事例検討:

CL-A~D の特徴的な事例について以下に示す。

- CL-A: 全身性強皮症 (有病率 日: 21.9/100,000, 欧: 25.0/100,000) は日欧共に WoS 文献数が多かった (日: 1572, 欧: 8444)。日本は臨床試験数が 14 個と中央値付近であるが欧州は試験数が 89 個と多かった。一方でマルファン症候群 (有病率 日: 13.8/100,000, 欧: 20.0/100,000) は日欧共に文献数は少なく (日: 294, 欧: 2246) 臨床試験数も少かった (日: 0, 欧: 10)。オーファン薬指定・承認はなかった。
- CL-B: もやもや病は日本で高有病率であるが (日: 11.9/100,000, 欧: 0.3/100,000)、文献数は日本が欧州を上回っており (日: 864, 欧: 369)、臨床試験数も同様 (日: 9, 欧: 1) であった。また、ベーチェット病も日本で高有病率であるが (日: 14.7/100,000, 欧: 4.0/100,000)、文献数は日本が中央値の 2.1 倍 (735) であるのに対し、欧州は 1.3 倍 (1695) となっていた。臨床試験数は、日本が上回っていた (日: 12, 欧: 6)。筋委縮性硬化症 (ALS) は、日欧で有病率は同程度でクラスター A 程多くないが (日: 7.2, 欧: 5.2)、文献数 (日: 2342, 欧: 10118)、臨床試験数 (日: 25, 欧: 83) でクラスター A の中央値を上回るほどであった。また、オーファン薬指定も多かった (日: 5, 欧: 13)。
- CL-C: このクラスターで特筆すべきは嚢胞性線維症である。欧州で有病率が高くなっているが (日: 0.1/100,000, 欧: 12.6/100,000)、文献数は欧州において非常に多かった (23209)。また、欧州や他の地域に影響されたためか日本でも有病率が低いにもか

かわらず中央値を大幅に上回る文献数となっていた（987）。また臨床試験数が欧州で非常に多く（254）、オーファン薬指定も41個あり、4薬剤の承認が得られていた。研究の進展が治療薬につながっている典型事例である。その他、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）は欧州の有病率が高く（日：1.5, 欧：10.0）、文献数は日本が中央値より低く（229）、欧州は中央値より高くなっていた（2697）。臨床試験数は欧州の方が多かった（日：4, 欧：32）。また日本は0だが欧州では2件のオーファン薬指定がなされていた。

- **CL-D**：多くの疾患は非常に研究量が少ないが、肺動脈性肺高血圧症は中でも比較的多くの研究開発がされていた。有病率は日：1.8/100,000、欧：1.5/100,000と小さいが、文献数 日：539、欧：4184であり、臨床試験数 日：47、欧：131となっており、オーファン薬指定は日：5、欧：13、オーファン薬承認は各々4つずつあった。

3.3. その他の変数のクラスター分析

さらに各クラスターにおける各疾患の遺伝変異の有無、発症時期、疾患分類、日本のオーファン薬データセットにおいて新有効成分の区別、薬剤創出地域（日本、欧州又は米国）について検討を行った。

先行研究と同様、遺伝子変異の有無については、全体では 86.6%と希少疾患と遺伝子変異との高い関連性が認められた²⁷（表 4-4）。クラスター別の解析では、日欧共に有病率の低い **CL-D** が最も遺伝子変異との関連性が高く 93.7%、**CL-B**、**CL-C** は割合が若干下がり各々75.0%、76.5%、**CL-A** は最も関連性が低く 66.7%であった。発症時期については、全体では 49.7%と半数程度が小児以下のみであり、遺伝子変異の有無の結果と同様に、**CL-D** が最も高く 58.9%が小児以下のみであり、**CL-B**、**CL-C** は若干比率が下がり各々42.9%、35.3%であり、**CL-A** は 0%であった（表 4-4）。この結果により遺伝子変異の有無、発症時期については特に地域差は認められなかったが、希少疾患の中でも特に有病率の低い **CL-D** は遺伝子変異の関連の関連するものが大部分を占め、より小児の発症が多く、希少疾患群内でも有病率と遺伝子変異及び発症時期の関連性が示唆された。

疾患分類は全体では先天奇形（29.2%）、神経系（19.5%）、内分泌・栄養・代謝疾患（17.1%）が多かった（表 4-4）。本研究ではがん領域が対象ではないため先行研究と同様の結果であった⁷⁵。**CL-A** は血液系、筋骨格系が若干多かったが、クラスター毎の全体的な傾向に差異はなかった。

日本のオーファン薬データセットにおいて、全体では 63.4%が既存有効成分であり、日本における全ての薬剤の承認割合 52.2%（NME 263 個, Non-NME 287 個）よりも高かった¹³³（表 4-5）。**CL-A** は non-NME の比率が最も高く 75.0%であり、**CL-B** 66.7%、**CL-D** 62.5%と続いた。**CL-C** は日本での医薬品開発の意欲が高まらないためか日本においてオー

ファン指定数自体が少なく 2 個しかなく、どちらも新有効成分であった。これらより、日本のオーファン指定では希少疾患の中でも有病率の高い疾患で効能追加等のライフサイクルマネジメントに関するオーファン薬指定が多く行われており、有病率の低い CL-D では開発が困難であるはずの新有効成分のオーファン薬指定が他のグループより多く行われていることが明らかになった。

薬剤創出地域は全体的に日本より欧米の方が多かったが、全体の割合と比較して CL-A は日本の方が多く、CL-D は欧米の方が多かった。また、日本は CL-D より CL-A の方が割合が高かった。このことより、日本の製薬メーカーでは有病率の高い疾患について既存の治療薬のドラッグリポジショニングを行っており、欧米企業は開発が困難な有病率の低い疾患の医薬品開発に挑戦していることが示唆された。CL-B は日本で比較的研究開発が進んでいるものの、日本から創出された医薬品のオーファン指定が特別に多いということはなかった。

4. 考察

4.1. 希少疾患研究を促進する要因

筋委縮性硬化症、嚢胞性線維症といった一部の疾患は有病率—文献数の相関関連から外れて研究開発が非常に活発に進んでおり、それらの疾患には研究進展について有病率とは別の要因を持っていることが示唆された。日本では 1972 年に厚生省が「難病対策要綱」を作成し¹⁵、この要綱には難病の調査研究及び特定疾患の患者への医療費補助が具体的な施策として含まれていた^{118,134}。本研究において日本のデータセットで有病率と比較して研究が進んでいた多発性硬化症／視神経脊髄炎、筋委縮性硬化症、全身性アミロイドーシス、肥大型心筋症、ライソゾーム病、嚢胞性線維症は難病の調査研究対象疾患の 130 疾患に含まれる。一方で筋ジストロフィーはさらに早く 1964 年から独立した政策的支援がされている¹³⁵。275 疾患から上記 7 疾患を除いた 268 疾患には調査研究対象疾患の 130 疾患に含まれるものもあるが全てではない。さらに多発性硬化症／視神経脊髄炎、筋委縮性硬化症、全身性アミロイドーシス、肥大型心筋症、ライソゾーム病は調査研究疾患から選択される特定疾患に指定されており、そのうちライソゾーム病を除く疾患は 1970 年代から指定されており、およそ 40 年間に及ぶ長期間の研究の蓄積がある。このことから希少疾患の研究において政府からの経済的支援、長期的な研究継続が研究の進展につながる傾向が示唆されたが更なる検証が必要である。2015 年 7 月より医療費助成のされる難病が 56 疾患から 306 疾患に拡大された²⁷。このことにより、より多くの難病患者へ福祉的支援が拡大するとともに、さらに多くの疾患の治療研究が推進されることが望まれる。

表 4-4：日欧の有病率のクラスター分析（遺伝子変異、小児発症、疾患分類）（Mizoguchi *et al.*より改変引用¹¹⁷）

		CL-A (n = 9)	CL-B (n = 28)	CL-C (n = 17)	CL-D (n = 95)	Total (N = 149)
Disease characteristics						
Genetic origin	No. of diseases (%)	6 (66.7)	21 (75.0)	13 (76.5)	89 (93.7)	129 (86.6)
Pre-adolescent onset	No. of diseases (%)	0 (0.0)	12 (42.9)	6 (35.3)	56 (58.9)	74 (49.7)
ICD10	High-frequency disease areas (%)	D50-89 (22.2); M00-99 (22.2); G00-99 (11.1); H00-59 (11.1); I00-99 (11.1); K00-93 (11.1); Q00-99 (11.1)	Q00-99 (25.0); G00-99 (25.0); M00-99 (21.4)	Q00-99 (32.4); E00-90 (17.6); G00-99 (14.7)	Q00-99 (31.6); E00-90 (21.6); G00-99 (19.5)	Q00-99 (29.2); G00-99 (19.5); E00-90 (17.1)

D50-89: Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism; E00-90: Endocrine, nutritional and metabolic diseases; G00-99: Diseases of the nervous system; H00-59: Diseases of the eye and adnexa; I00-99: Diseases of the circulatory system; K00-93: Diseases of the digestive system; M00-99: Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue; Q00-99: Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities.
Abbreviations: CL, cluster; ICD, international classification of disease

表 4-5 : 日欧の有病率のクラスター分析 (NME、創出地域) (Mizoguchi *et al.*より改変引用¹¹⁷⁾)

		CL-A (n = 9)	CL-B (n = 28)	CL-C (n = 17)	CL-D (n = 95)	Total (N = 149)
Classification of Japanese orphan drug designation						
	Total	8	15	2	16	41
NME	No. of NMEs (%)	2 (25.0)	5 (33.3)	2 (100.0)	6 (37.5)	15 (36.6)
<i>Region of origins</i>						
Japan	No. of origins (%)	5 (62.5)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	9 (22.0)
Europe	No. of origins (%)	1 (12.5)	9 (60.0)	0 (0.0)	8 (50.0)	18 (43.9)
US	No. of origins (%)	2 (25.0)	4 (26.7)	2 (100.0)	6 (37.5)	14 (34.1)

Abbreviations: CL, cluster; pubs., publications; CSs, clinical studies; ODDs, orphan drug designations; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; MEJR-P, median Europe-Japan ratio of number of publications; ICD, international classification of disease; NME, new molecular entity.

欧州のデータセットでは嚢胞性線維症、筋委縮性硬化症が有病率と比較して特に研究が進行していた。これらの2疾患は日本でも研究が特に進行していたものである。本研究では日欧の文献数の相関が非常に高いことを示した ($rs = 0.91, P < 0.01$) (図 3-4)。これら2疾患についても国際的な情報共有が進んでおり、特に嚢胞性線維症は有病率が高く研究が進んでいる欧米の研究を日本が参照していることが推察される。Boat *et al.*は希少疾患の有病率と比較してNIHの助成金の取得数が様々な分布を示すのは以下の要因が想定されとしている。1) 特定の遺伝子変異が明らかになっていること、2) 高度のprofileの患者団体が設立されていること、3) 超希少疾患は非常に少ない研究者が助成を受けていることがあり、助成が終了すると研究が止まってしまい助成が得られなくなるという点である²。助成金は研究活動に使用されるので、多くの助成金を得る要因は研究開発の大きな進展と類似しており、有病率に対して助成金取得数が様々な分布を示す要因は研究活動量にも同様に当てはめることができるのではないかと考えられる。嚢胞性線維症は1989年¹³⁶に、筋委縮性硬化症は1993年¹³⁷にそれぞれ早い段階で初めて原因遺伝子が見出されており、その後25年程度の研究が重ねられている。また、嚢胞性線維症はNIHから多くの助成金を獲得している上に、患者団体が拠出している研究費も他団体と比べて数十倍と非常に多い(CFFは2008年時点で7160万USドル、他の事例では120万~390万USドル)²。また、オーファネットに登録されている患者団体数は嚢胞性線維症が76個、筋委縮性硬化症が68個と全体の中央値36よりも約2倍多くなっている。さらに最近の報告では患者団体は経済的支援だけでなく、患者組み入れといった直接的に開発に関与するような幅広い研究活動への貢献をしている^{138,139}。

上記より長期の研究や高質の患者団体といった追加的な要因はオーファン薬開発モデル(図 3-1)のいくつかの構成因子を刺激し、連続的に医薬品開発を促進することになると考えられ、今後さらに検討を進める必要がある。

4.2. 地域差の影響を考慮したオーファン薬開発

日欧比較において、全体では日欧の研究進展度は高い相関がみられ、国際的な情報共有により各疾患の研究が進められている状況が伺えたが、日欧有病率によりクラスターに分類し分析をしたところ、研究活動量・臨床試験活動量・オーファン薬開発進展度に地域差が認められ、特にCL-Bの疾患群は他のクラスターに比べ、相対的に日本で研究が進んでいる傾向が見られた。CL-Bのもやもや病、ベーチェット病といった疾患は日本で高有病率であり、文献数、臨床試験数も欧州と比較し上回るものもあるが、ベーチェット病はオーファン薬指定・承認がある一方でもやもや病ではなかった。医薬品治療の対象ではない疾患もあると考えられるが¹⁸、半数以上の疾患でオーファン薬指定が0であり、研究の進展が同等に医薬品に結びつくにはなおそれぞれ固有の困難を伴うものと推測される。

4つの希少疾患クラスターにおいて認められた特徴から、各クラスターについて以下の希少疾患研究・医薬品開発の進め方を考慮すべきと考えられる。

- CL-Aは希少疾患の中でも比較的日欧で有病率が高く研究が進んでおり、企業の開発意欲は比較的高い。そのため、日欧の企業あるいはその拠点が協働で医薬品開発にあたる。(例：国際共同治験)
- CL-Bは比較的日本で研究が進んでいるため、日本の研究機関、企業が積極的に関与・主導していく可能性のあるカテゴリーである。欧州に薬剤のシーズがある場合、アジアの研究機関、企業と連携し開発を進めていく或いはライセンスを考慮するとよいと考えられる。東アジアで有病率が高い疾患は、いくつかの報告があるように遺伝子多型の類似している東アジアの国々で協働して研究・薬剤開発を進めたり^{82,140}、地域レジストリーを設立する¹⁴¹とよいと考えられる。
- CL-CはCL-Bの日欧の役割を逆にした考え方であり、欧州が主導する可能性があるカテゴリーである。
- CL-Dは有病率が低く医薬品の開発が困難で企業の開発意欲が高まりにくいカテゴリーである。このグループの医薬品開発は容易ではないが政府、アカデミア、企業間の産学連携を推し進めることで研究開発の進展を可能にする¹⁰³。さらに、特にこのカテゴリーではオーファン薬開発において一般的に提案されている代替エンドポイントとしてのバイオマーカーの活用のような柔軟で最適化された臨床試験デザイン¹⁴²や既存の薬剤のデータを活用し開発時間・コストを削減したドラッグリポジショニング^{11,143}が奨励されるべきである。

4.3. 研究開発指標の分類の有用性

本章の研究では、日欧の有病率に基づいてクラスター分析による分類を行った。この分類を行うことにより、地域差の有無によりグループ分けされ、日欧の研究開発指標の地域差を抽出することができた。希少疾患をマクロ的にグループ分けをすることで、各グループに対する対応策を導き出すことが可能となり有用な分析手法と考える。

5. 研究の限界

本研究では、日本では指定難病にがん領域が含まれておらず、最も研究開発が進んでいるがん領域を研究対象に含めていないが⁹、がんを含めた先行研究結果は我々の結果と同様であるため、本研究への影響は小さいものと考えている⁷⁵。本研究でクラスター分析により分析した日本のオーファン指定薬はがん領域や日欧で適合しない疾患を除外しているためサンプル数が小さかった。本研究では医薬品開発進展度をオーファン薬申請・承認を代理変数として用いて検証しているが、オーファン薬指定制度を使用せず通常審査で承認されている医薬品もある。日欧のオーファン指定制度の導入時期の相違(日：1993年、欧：2000

年) 及び日本の高い確率のオーファン薬指定後の承認により、欧州より多い日本の承認数や欧州の上流の高い研究活動量の減じられた下流への効果につながっている可能性がある。

6. 結論

本研究では、オーファン薬開発モデル（図 3-1）について有病率が研究、臨床試験、オーファン薬開発の進行に影響を与えることが検証され、これらは連続的な関係性を持つことが示唆された。この検証が日欧の有病率により希少疾患をマッピングすることを可能にした。結論として、有病率から医薬品開発まで連続的な関係があるという点で、地域の有病率を用いたクラスター毎の個別の対応が適用され、効果的な研究開発を目指すために価値があるということを本研究は明らかにした。

現在、各希少疾患のコーディングは十分に確立されているものではなく、個々の疾患の有病率の正確性にはバラツキがあり本研究はあくまでも予備的な結果であると考えている。今後、国際的または各国レベルで疾患コーディングがより正確に確立される努力がなされ^{50,73}、ビッグデータ情報として集積されていくことで、希少疾患を網羅的に様々な観点（科学的、社会的、地域的等）から特徴付ける更なる研究が必要である。

第5章 希少疾患研究の国際共同研究に関する分析

本博士論文中、第5章の部分は、今後、雑誌掲載等の形で出版される可能性があるため、学位授与日から5年間インターネットでの公表をすることができません。

第 6 章 日本創出の希少疾患治療薬の産学連携の手法の分析

本博士論文中、第 6 章の部分は、今後、雑誌掲載等の形で出版される可能性があるため、学位授与日から 5 年間インターネットでの公表をすることができません。

第7章 結論

本研究では、希少疾患を研究開発指標により網羅的に分類し、疾患グループ別或いは各ステークホルダー別に対応策を設定することを目的として、第3章から第6章まで4つの研究を実施した。以下に本研究の結果及び考察の概要を述べる。

1. 研究開発指標の全体構造解析

- 希少疾患 149 疾患の臨床試験数について、日本は中央値が 0.0 となっており、半数以上の疾患で臨床試験が行われていなかった (表 3-1)。
- オーフアン薬指定は日本、欧州の中央値が 0.0 で半数以上の疾患でオーファン薬指定で指定がなされておらず、米国も 1.0 と低い値となっている (表 3-1~表 3-3)。
- オーフアン薬承認数でみると日米欧の各地域全てで中央値が 0.0 であり、半数以上の疾患で治療薬が承認されていない (表 3-1~表 3-3)。
- このように希少疾患の研究開発状況を網羅的に確認したところ治療薬開発はまだ不足していることが明らかになった。
- この結果は非常に数が多い希少疾患において多くの治療法がまだ提供されていないとする先行研究を裏付ける結果となり¹³、日米欧の各地域で現在の政策支援でもまだオーファン薬承認に到達するには多くの疾患において不十分であり、世界的に更なる取り組みを要していることが示唆された。
- 一定規模の希少疾患母集団について、日米欧において各希少疾患の有病率 (米国は取得していない)、文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数、オーファン薬承認数の研究開発指標の変数を網羅的に定量分析した研究は筆者の知る限りこれまでなく、本研究で初めてこれらの変数の分析を行った。
- 希少疾患の研究開発指標の全体構造の相関図について、日米欧で有病率からオーファン薬承認まで隣接する指標間で一定の相関が認められた (図 3-4)。
- 文献数の日米欧における相関は高く (日欧 : $r_s = 0.91$ ($P < 0.01$), 欧米 : $r_s = 0.97$ ($P < 0.01$), 日米 : $r_s = 0.89$ ($P < 0.01$))、日米欧で研究される疾患は特定の疾患に集中する傾向が認められた。
- 日米欧共に有病率、文献数、臨床試験数までは類似の比較的高い相関であるのに対して、日本では臨床試験数とオーファン指定との関係が弱いのに対し ($r_s = 0.43$: $P < 0.01$)、欧米では臨床試験の実施とオーファン薬指定の相関が強かった (欧 : $r_s = 0.63$: $P < 0.01$, 米 : $r_s = 0.72$: $P < 0.01$)。
- これには 3 つの要因の可能性があると考えられ、第 3 章 4.2.2 項で述べたように第一に日本は欧州と比べ開発段階におけるオーファン薬指定時期が遅いこと²⁸、第二に日本は欧米よりもアカデミアにおける研究後期段階から産業化へのブリッジングが弱いこと¹⁰¹、第三にアカデミアで臨床研究が行われた後に企業へのブリッジングは

行われるが欧米と比べて日本では臨床研究数の絶対量が少なく、増加率が低いことが原因として推測された。

- 日本ではオーファン指定とオーファン承認の相関が強い ($r_s = 0.88$: $P < 0.01$) が欧米では弱かった (欧: $r_s = 0.33$: $P < 0.01$ 、米: $r_s = 0.51$: $P < 0.01$)。これは日本では承認が見込める高い開発可能性のある薬剤がオーファン指定されていることによるものと考えられる⁴。
- これらの結果より、各地域の希少疾患の研究開発指標を網羅的に分析することにより、日米欧の地域の政策の相違による影響や産学連携の状況について示唆が得られた。日本についてはオーファン薬指定からオーファン薬承認までの最終出口については政策的強みがあるが、開発早期段階の候補薬剤を開発後期段階に移行するという点に課題があると考えられた。
- 日本は他国と比較して研究の多様性が低いという報告がなされているが⁹⁶、確度の高いオーファン薬開発の支援に限定することで既存の枠にはまらない新規性の高い候補薬の支援が見逃されている可能性もある。
- これまで希少疾患の研究早期の指標である文献数から最終出口であるオーファン薬承認までの一連の研究開発段階について網羅的に地域比較を行った研究は筆者の知る限りなく、本研究で各地域の特徴と課題を見出した事は学術的な意義があると考える。

2. 希少疾患の研究開発指標に基づく分類

- 日欧のデータセットの全ての研究開発指標の変数において、平均値、中央値について $< 1/100,000$ から $\geq 10/100,000$ へと増加する傾向が認められ、日本、欧州の地域において有病率の増加によって文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数、承認数が増加する傾向が認められた (表 4-1)。
- 日欧の有病率の相関係数が 0.6 ($P < 0.01$) と中程度の相関を示しているものの (図 3-4)、クラスター分析を行ったところ、4つのクラスターに分類され日欧の有病率に地域差が認められ (表 4-2)、CL-B については CL-C と MEJR-P を比較し、相対的に日本において研究が進展しており ($P < 0.05$)、研究活動の進展にも地域差があることが明らかになった (表 4-3)。
- CL-B は日本で有病率が高く、比較的研究が進んでいる日本の研究機関、企業が積極的に関与・主導していく可能性のあるカテゴリーであるという考察を行った。
- 第 6 章 3.1 項で示されたように CL-B の疾患であり日本で有病率の高い ALS の薬剤であるエダラボンについての事例研究では、日本で研究が進んでおり (図 5-4、図 5-5)、日本の研究機関、日本の製薬メーカーの産学連携によりリルゾールに続く世界で 2 番目の ALS 治療薬が承認されたことを示し、1 事例ではあるが CL-B の希少疾患薬の研究開発に対する日本の研究機関、製薬メーカーの優位性を示唆した。

- 日欧共に ALS、CF といった疾患は有病率—文献数の相関関係と比べ上振れし研究が非常に進んでおり、有病率とは別の政府の支援、変異遺伝子の早期の特定、患者団体の関与などの進展要因が示唆された。
- 第1章 2.6.6項で示したようにCFは米国にCFFという非常に自主性があり資金力を含む影響力の高い患者団体が存在し、CFの医薬品開発を強力にバックアップしていた⁵⁶。また、第6章 3.1.1項の事例研究で示したようにALSに対するエダラボンの開発においても、患者団体が保険適用を求め署名活動を行い、厚労省への承認の要望を行った¹⁷⁷。このようにオーファン薬の開発においては従来医薬品よりも患者団体の影響力は大きな促進要因となると推測される。
- これまで希少疾患治療の研究開発の各段階の分析、地域差による分類を行った網羅的研究は筆者の知る限りなく、本研究で初めてこれらの分析を行った。

3. 希少疾患研究の国際共同研究に関する分析

- 学術俯瞰システムによる論文の引用によるネットワーク解析では、CFのCL1において日本の文献数の順位は19位であったが、CL2においては7位であった。CFは欧米において有病率が高く日本で低いが、実臨床のクラスターであるCL1では研究は進展していないが、CFの原因であるCFTR遺伝子の研究は実臨床よりは比較的世界の中で進展しているということが判明し、研究クラスター毎の国の研究活動量を把握できた。
- ALS、CF及びHHTのネットワーク図を比較すると、共通する点として米国がネットワーク図の中心に位置し最大の影響力を持つ国であり、米国と繋がりを強めることでネットワークの中心に移動すること可能になるものと考えられる(図5-20～図5-31)。
- 欧州各国は地理的な近接性もあり、互いに共同研究を多く行っており、また米国とも共同研究を多数行うことでネットワークの中心付近に位置している(図5-20～図5-31)。
- 日本が希少疾患の研究力を高め、より多くの新しい知見に深く接するようになるためには、これらの米国、欧州との共同研究が有効な手段となり得ることが示された。
- 特にALSについては、日本は元々有病率が比較的高く研究量が多いため(図5-4、図5-5)、欧米との共同研究を増加させることで、研究ネットワークの中心に移動し影響力を高めることが可能である。
- 日本と距離の近い中国も一定の位置にいるため、アジアの中で共同研究を推進することはネットワークの強化手段になり得る。
- ALS研究において日本は媒介中心性が比較的高く(図5-23)、アジアのハブ機能を担うことで世界において中心性を高めていける可能性もあると考える。
- ALS、CF、HHTにおいて各国の文献数、臨床試験数と国際ネットワークの中心性指標である次数中心性、媒介中心性、近接中心性の相関を調べたところ概ね有意な相関を示し(表5-4～表5-6)、国際研究ネットワークの強さと各国における研究量に関連性があることが示唆された。

- 国際共同研究率については、欧米は多くの国が ALS、CF、HHT の国際共同研究率を 2007 年～2011 年と比べ 2012 年～2016 年の 5 年間に伸ばしていたが、日本は横ばい 或いは減少していた（図 5-39～図 5-41）。
- 表 5-7 より日欧で有病率に差があり有病率－文献数の相関関係より上振れし研究が共に進んでいる ALS と CF を比較すると、ALS は CF と比べ日本で国際共同研究率が低く（ALS: 22.0%, CF: 41.5%）、欧米は CF の方が ALS よりも国際共同研究率が低かった（ALS: 45.8%, CF: 38.1%）。これは希少疾患有病率が高い場合、第 4 章で示されたように地域における研究開発が促進されるため地域内での研究に留まりやすいが、有病率が低い場合は、国際共同研究を促進し、少ない患者数を国際的共同で大きい母集団とし、また互いの知見も共有する利点が大きいからと推測される。
- 一方で、2007 年－2011 年と 2012 年－2016 年の各 5 年間の国際共同研究増加率と論文増加率は有病率－文献数の相関関係より上振れし研究が共に進んでいる ALS ($r = 0.77: P < 0.05$) と CF ($r = 0.62: P < 0.05$) で相関を示し、国際研究ネットワークの強さと各国における研究量に関連性があることが示唆された。
- 本研究で行った抽出された疾患についての国際研究ネットワークの網羅的な研究は初めて行われたものであり、今後の日本を含む各国の国際共同研究の推進の施策策定に貢献するものとする。

4. 日本創出の希少疾患治療薬の産学連携の手法の分析

- 有病率と比較して研究が進展している疾患については、国内の研究が進んでおり、国内の企業とアカデミアの連携が深まるオープンイノベーションが成功する可能性が高いのではないかと考察した。
- 一方で、有病率と比較して研究の進展が少ない疾患については、研究が進んでいる海外の研究機関と連携して、研究成果を取り込むオープンイノベーションにより薬剤開発が進展させることも考慮に入れるべきと考えられる。
- トリバプタンの事例で示されたように海外研究機関に在籍する日本人研究者と連携することで、スムーズに海外研究者、海外機関との産学連携が進み日本発の創薬の推進に繋がると考えられる。
- これまで筆者の知る限りでは日本創薬のオープン薬開発において日本の研究の進展度合いを比較対照させて分析を行った研究はなく、初めて日本の研究進展度による分析を行い、今後の日本創薬のオープン薬開発の進展に寄与するものとする。

5. 希少疾患の研究開発指標の一覧と分析の総括

表 7-1 に本研究で取得した希少疾患の研究開発指標の一覧を示す。これらの研究開発指標は使用される研究数が多く確立された一般的な指標ということではないが、既に先行研究

で用いられているものである。本研究でこれらの研究開発指標を用いるにあたっての新規性としては、① 有病率、基礎研究からオーファン薬承認までの研究開発指標の全体構造解析、② 日欧の有病率でプロットした地域差によるグループ分け、③ グループ分けに基づいた代表的疾患の抽出による事例研究、による分類及び分析から導き出される特徴抽出にあると考える。3つの分析手法を希少疾患全体から、事例研究レベルまで一連の解析を行うことで、疾患グループ別或いは各地域の各ステークホルダーに対する希少疾患研究開発の対応策の設定につながったと考える。このような希少疾患を研究開発指標により分類し、グループ分けを行った上で、各グループ毎の対応策を検討する手法は、今後別の視点によるグループ分けによる対応策の策定手段として活用できると考えられる。

表 7-1：本研究で取得した希少疾患の研究開発指標一覧（出典：溝口）

該当章	研究開発指標
第 3 章	有病率
	WoS 文献数
	臨床試験数
	オーファン薬指定数
	オーファン薬承認数
第 4 章	遺伝子変異の有無
	小児発症
	疾患分類
	患者会／レジストリー数
	新規医薬品の別
	創出地域
	政策支援の有無
第 5 章	ネットワーク中心性指標
	国際共同研究率
	研究量変化率
第 6 章	産学共同研究
	特許共同出願

6. 第 4 章から第 6 章の研究結果の全体構造解析への統合

本項では、第 3 章の研究開発指標の全体構造解析の研究で抽出された 3 つの課題に基づき実施された第 4 章から第 6 章の研究結果について、第 3 章の全体構造解析への統合をすすめる（図 7-1）。また、本項における全体構造解析への統合に基づき次章で企業戦略及び政策

の提言を行う。

第一の課題として第 3 章の研究開発指標の全体構造解析の研究で、文献数の日欧相関は 0.91 ($P < 0.01$)、欧米相関は 0.97 ($P < 0.01$)、日米相関は 0.89 ($P < 0.01$)と日欧の有病率の相関 0.60 ($P < 0.01$)よりも高く、有病率の地域差が認められるのか、また地域差がある場合、研究開発指標に差異はあるのかといった研究上の課題が考えられたが、第 4 章の研究開発指標の分類の研究で、有病率及び研究活動の進展 (Web of Science 文献数) に日欧の地域差があり、日本で有病率の高い疾患群 (CL-B) は相対的に日本で研究が進展していることが明らかとなった。これは地域差のある希少疾患の研究開発については、他地域と比較して有病率の高い疾患を持つ地域が当該疾患に関する研究及び開発を主導する役割を持つとも考えることができる。CL-B は日本で有病率が高く、比較的研究が進んでいる日本の研究機関、企業が積極的に関与・主導していく可能性のあるカテゴリーであるという考察を行ったが、このように CL-B の希少疾患については日本が地域としての役割を認識し、研究開発に取り組む可能性が示唆された。

第二の課題として第 3 章の研究開発指標の全体構造解析の研究で、日米欧の文献数の相関は同様に高く、互いの研究論文を相互に国際的に参照し利用していると推測し得るが、共著等の国際共同連携がどの程度なされているのか、日米欧等の国際共同研究の地域性差異があるのかという点は明らかでなく研究上の課題と考えられた。第 5 章の国際共同研究の分析において、総合的に考えると、希少疾患研究において国際共同研究の強化と研究量増加には関連性が認められると結論付けられた。また、希少疾患研究の研究クラスターにおいて、日本で有病率が低くても基礎研究分野は比較的に進んでいる事例も認められた。これらより、上述したように有病率の高い疾患を持つ地域が研究開発を主導する役割を認識すべきと考えられるものの、同時に地域性を考慮した希少疾患研究開発の国際協調の重要性も示唆された。

第三の課題として第 3 章の研究開発指標の全体構造解析の研究で、日本は臨床試験数とオーファン薬指定数の相関は欧米よりも低い、オーファン薬指定数とオーファン薬承認数の間の相関は欧米よりも高いという事実が明らかとなり、3つの原因の可能性の1つとして日本は欧米よりもアカデミアにおける研究後期段階から産業化へのブリッジングが弱い可能性が示された。第 6 章の産学連携手法の分析の研究において、国内の研究が進んでいる疾患については、国内の企業とアカデミアの連携が深まる可能性が高く、国内の研究の進展が少ない疾患については、研究が進んでいる海外の研究機関と連携して、研究成果を取り込む有用性について考察した。これより、第 4 章で考察されたように企業は地域内の研究進展を把握し、地域内のパートナーリングを根幹としつつ、地域内で不足する専門知識やノウハウは第 6 章で示されたように国をまたいだパートナーリングを探索することが有効であると示唆された。

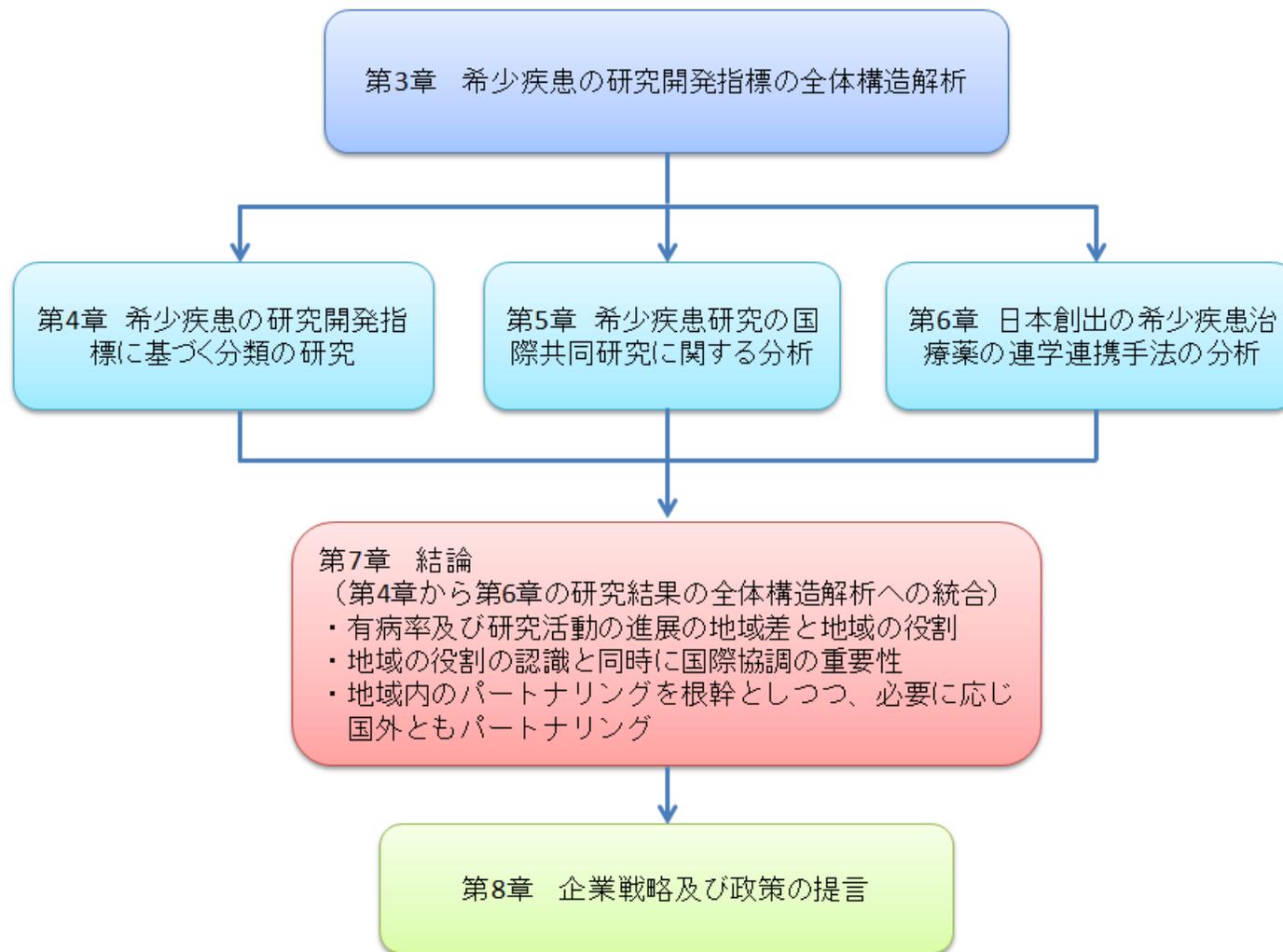


図 7-1：第 4 章から第 6 章の研究結果の全体構造解析への統合（出典：溝口）

第 8 章 企業戦略及び政策の提言

最後に本研究結果から導き出される企業戦略及び政策の提言を述べたい。第 3 章から第 6 章の 4 つの研究を通じて、日本における希少疾患治療法の開発促進の対策として、「オーファン薬指定の早期化」、「地域差を考慮した研究開発」、「国際ネットワークの構築・活用」の 3 点を挙げたい。

1. オーファン薬指定の早期化

1.1. 本研究の結果

第 3 章の研究より日米欧共に有病率、文献数、臨床試験数までは類似の比較的高い相関であるのに対して、日本では臨床試験数とオーファン指定との関係が弱い ($rs = 0.43: P < 0.01$) のに対し、欧米では臨床試験の実施とオーファン薬指定の相関が強かった (欧 : $rs = 0.63: P < 0.01$ 、米 : $rs = 0.72: P < 0.01$)。この要因として一つには、第 1 章 3.1 項のオーファン薬制度の運用状況の日米欧国際比較で示したように、日本は欧米と比べ開発段階におけるオーファン薬指定時期が遅いことが原因である制度上の問題が原因の可能性がある⁴。表 1-10、図 1-1 を見れば明らかのように、日本は欧米と比べて年間のオーファン薬指定数は少ない。また、図 3-8 に示されるように日本ではオーファン薬承認品目において海外発のシーズが大きな割合 (68%) を占めている。これらの理由から、アカデミアにより早期の臨床試験が行われても、途中で失敗して開発中止する等の理由により、日本でオーファン薬指定の行われる第 II 相試験終了まで到達していない可能性が推測される。

1.2. 政策提言

オーファン薬指定の申請は通常、アカデミア機関ではなく企業によって行われるので、「オーファン薬指定の早期化」を実施し、欧米のようにオーファン薬指定を非臨床段階や P1 段階に早めることにより、アカデミアから企業への橋渡しが増加することが期待される。一方で、指定時期を早めるとなると、現在のオーファン薬指定制度は開発費用の支援も含んでいるので、このような負担を継続するのか制度設計を変更する必要も想定される。オーファン薬指定時期を早くし、開発費用支援を行わない制度の創設が可能性として考えられる。第 1 章 2.2.2 項で述べたようにオーファン薬指定を受けると助成金の交付以外では当局による指導・助言、税制措置、優先審査、再審査期間の延長の支援措置が得られる。

なお、本研究のようにオーファン薬指定のない疾患を含む希少疾患の臨床試験数とオーファン薬指定数との相関の分析に基づくアカデミアから企業への橋渡しの強化の観点ではないが、これまでにもオーファン薬指定の早期化を求める提言が示されている^{18,28}。

1.3. 企業戦略

政府により「オーファン薬指定の早期化」が将来行われた場合、企業としては日本のアカデミアのシーズの探索、共同研究開発等を進め、開発早期段階でオーファン薬指定を行うことで、日本発のオーファン薬開発が促進すると考えられる。

2. 地域差を考慮した研究開発

2.1. 本研究の結果

第4章の希少疾患の研究開発指標の地域差の結果より、希少疾患は日欧の有病率により4つのクラスターに分類され日欧の有病率に地域差が認められ（表4-2）、日本で有病率の高い希少疾患が含まれる CL-B については CL-C と比較し、相対的に日本において研究が進展しており（ $P < 0.05$ ）、研究活動の進展にも地域差があることが明らかになった（表4-3）。

2.2. 企業戦略

日本企業は他地域と比べ日本で有病率が高く研究が進展している希少疾患の開発の優先順位を高くすることが合理的であると考えられる。第5章の事例研究で示されたように、日本で有病率が高く、有病率－文献数の相関関係から上振れしていたALSは、世界の中で日本で研究が進んでおり（図5-4、図5-5）、第6章の事例研究より、日本の臨床研究を基に世界で2番目のALS治療薬が承認されている。

一方で日本で創出されたシーズの対象疾患の日本の有病率が低く研究が進展していない場合は、日本国内の開発に固執せず有病率が高く研究が進展している国／地域の研究者との連携を図ることも一案である。

2.3. 政策提言

現在、日本で有病率が高い希少疾患や、日本で研究が進展している希少疾患を網羅的に確認する仕組みは構築されていない。他地域と比べ日本で有病率が高く日本で研究が進んでいる希少疾患群については、疾患のリストを作成し、日本のアカデミアの研究者の情報、文献一覧、有病率や研究の国際比較の情報等を紐付け、製薬企業がアクセスできるように既存データベース或いは新たに創設するデータベースに集約することで日本創出の薬剤について日本の研究の進展を製薬企業は活用することができると考えられる。

2.4. 企業と政府への共通提言

日本で有病率が高く欧州で低い希少疾患群について、欧州に薬剤のシーズがある場合、

アジアの研究機関、企業と連携し開発を進めていくことや、先行研究で指摘されているように東アジアで有病率が高い疾患は、遺伝子多型の類似している東アジアの国々で協働して研究・薬剤開発を進めたり¹⁴⁰、地域レジストリーを設立することを考慮することが推奨される¹⁴¹。

3. 国際ネットワークの構築・活用

3.1. 本研究の結果

第 5 章のネットワーク分析の結果より米国、欧州といった国が研究ネットワークの中心に位置することが示された。また、中国もネットワーク上、中程度の場所に位置していた。さらに ALS 研究において、日本は次数中心性と比べて媒介中心性が比較的高かった。

各国の文献数、臨床試験数と国際ネットワークの中心性指標である次数中心性、媒介中心性、近接中心性の相関を調べたところ概ね有意な相関を示し、国際研究ネットワークの強さと各国における研究活動量、臨床試験活動量に相関関係があることが示唆された。

一方で、2007 年–2011 年と 2012 年–2016 年の各 5 年間の各国の国際共同研究増加率と論文増加率は有病率–文献数の相関関係より上振れし研究が共に進んでいる ALS と CF に限定されるが相関を示し、国際研究ネットワークの強さと各国における研究量に相関関係があることが示唆された。上記の様々な分析より総合的に日本における国際共同研究の強化は希少疾患研究開発の促進に関連があると考えられる。

CF 論文の引用によるネットワーク解析では、CF の最大クラスターであるクラスター1 (CL1) において日本の文献数の順位は 19 位であったが、クラスター2 (CL2) においては 7 位であった。CF は欧米において有病率が高く日本で低いが、実臨床のクラスターである CL1 では研究は進展していないが、CF の原因である CFTR 遺伝子の研究は実臨床よりは比較的世界の中で進展しているということが判明し、研究クラスター毎の国の研究活動量を把握できた。

また第 6 章でのトルバプタンの事例検討で示されたように日本で研究の進展が少ない希少疾患は、研究が進んでいる国に国内研究者を派遣し、先端的な知識や技術にアクセスできるようネットワークを構築することも有用と考えられる。

3.2. 政策提言

欧米、中国等が国際連携を国を挙げて強化拡充していることに対して、日本の科学技術国際関連予算が近年漸減していることが懸念されているが⁹²、日本政府による研究ネットワークの中心の米国や地理的に近接しているアジアとの国際連携費用の拡充の必要性が示唆

された。

また、論文の引用ネットワーク解析の結果より、日本で有病率が低い希少疾患であっても実臨床でなく原因遺伝子の基礎研究でより貢献できる可能性が示唆され、研究費の配分の際に考慮することが推奨される。

3.3. 企業戦略

第 4 章で考察されたように企業は地域内の研究進展を把握し、地域内のアカデミア企業間のパートナーリングを根幹としつつ、地域内で不足する専門知識やノウハウは第 6 章で示されたように国をまたいだアカデミア企業間（或いは国内及び海外企業間）のパートナーリングを探索することが有効であると示唆された。第 6 章でのトルバプタンの事例検討で示されたように日本での研究進展が少ない希少疾患は、特に海外著名機関に在籍する日本人研究者が媒介する研究者ネットワークを活用することや、フィンゴリモドの事例検討で示されたように、海外で有病率が高く研究が進んでおり知識が集積している場合、海外製薬企業との連携が有用であると考えられる。

3.4. 企業と政府への共通提言

米国、欧州といった研究ネットワークの中心に位置する国の研究者との共同研究を行うことでネットワークの中心に移動することが可能であり、結果的により多くの新しい知見に深く接することができるようになると考えられる。そのためアカデミア機関及び企業により日本における国際共同研究の強化を行うことで、希少疾患研究開発が促進されると推測される。

ALS 研究において、日本は媒介中心性が比較的高く、地理的に距離が近い中国やその他のアジアの国と国際共同研究を行うことでアジアのハブ機能を担うことで国際的に影響力を持つことができると考えられる。

第9章 結語

本研究の結果示されたように疾患グループ別或いは各ステークホルダー毎に取り組む疾患の対応策を実行していくことで、多くの希少疾患に対して医薬品開発が進展することが望まれる。しかしながら、従来の医薬品開発手法ではいかに効率的な開発となるよう対応策を実行しても、非常に多数の希少疾患に治療法を提供することはなお人的・財政的資源、開発時間の観点から困難である可能性もある。今後、製薬業界においても IT 技術や人工知能を活用したデジタルイノベーションや iPS 細胞等の再生医療により根本的なパラダイム変化が起こり、多くの希少疾患に対して治療方法が提供されることが期待される^{20,204}。

本研究では現時点において各ステークホルダーが取れる対応策を示したが、今後、日本において強化すべきである自国研究が進展した疾患のオーファン薬開発への確実な橋渡しがなされ、より効率的で最適な希少疾患研究開発の実現の一助になると期待する。

謝辞

博士研究及び本論文の作成においてご指導いただきました東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻バイオイノベーション政策分野 准教授 加納信吾先生に深く感謝いたします。

また、博士研究において貴重なご助言をいただきました東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻バイオイノベーション政策分野 准教授 山中隆幸先生に深く感謝いたします。

学術俯瞰システムをデータ解析に使用させていただきました東京大学工学系研究科 技術経営戦略学専攻 教授 坂田一郎先生、東京大学政策ビジョン研究センター 助教 山野泰子先生に深く感謝いたします。

本博士論文及び学位を審査いただきました聖マリアンナ医科大学大学院 先端医療開発学／難病治療研究センター 教授 山野嘉久先生、東京大学医学系大学院社会医学専攻 教授 小林廉毅先生、新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 教授 菅野純夫先生、新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 教授 内丸薫先生には本論文を改善するための貴重なご助言を多数いただきましたことに心より御礼を申し上げます。

バイオイノベーション政策分野の学生の皆様には議論の中から多数の貴重な示唆をいただき深く感謝いたします。

データ取得、データ解析においては、尾形章厚先生にご指導いただき大変感謝いたします。

本研究の機会を与えていただいたアステラス製薬株式会社 薬事部長 野澤英輔氏、開発薬事グループリーダー 八辻憲明氏、アジア薬事グループリーダー 安永一路氏に謹んで御礼申し上げます。

最後に本研究に取り組んだ3年間、平日帰宅後、週末の時間を研究に割くことを受け入れ、私を励まし支えてくれた妻 真紀、娘 芙実我心から感謝いたします。

論文及び学会発表一覧

- 1 溝口裕邦, 山中隆幸, 加納信吾, 希少疾患の研究及び医薬品開発動向の日欧比較, 2015 研究・技術計画学会要旨集 30: 393-397, 2015 年 10 月 11 日
- 2 Mizoguchi, H., Yamanaka, T. & Kano, S. Research and drug development activities in rare diseases: differences between Japan and Europe regarding influence of prevalence. *Drug Discovery Today* 21, 1681-1689, doi:10.1016/j.drudis.2016.06.014 (2016).
- 3 溝口裕邦, 山野泰子, 坂田一郎, 加納信吾, 「医療ビッグデータ解析のための探索的研究ー希少疾患のビブリオメトリック解析ー」, 日本 MOT 学会 2016 年度年次研究発表会要旨集 2017 年 3 月 25 日

添付資料

本博士論文中、添付資料の部分は、今後、雑誌掲載等の形で出版される可能性があるため、学位授与日から5年間インターネットでの公表をすることができません。

参考文献

- 1 厚生労働省. 「疾病、傷害及び死因の統計分類」, <<http://www.mhlw.go.jp/toukei/sippeii/>>
- 2 Field, M. J. & Boat, T. F. *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*. (Institute of Medicine, The National Academies Press, 2010).
- 3 Scannell, J. W., Blanckley, A., Boldon, H. & Warrington, B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery* **11**, 191-200, doi:10.1038/nrd3681 (2012).
- 4 Franco, P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discovery Today* **18**, 163-172, doi:10.1016/j.drudis.2012.08.009 (2013).
- 5 Cote, T. R., Xu, K. & Pariser, A. R. Accelerating orphan drug development. *Nature Reviews Drug Discovery* **9**, 901-902, doi:10.1038/nrd3340 (2010).
- 6 八木崇, 大久保昌美, 小野俊介. 医薬品開発の期間と費用 —アンケートによる実態調査—. *政策研ニュース* **29**, 1-9 (2010).
- 7 EURODIS. *What is a rare disease?*, <<http://www.eurordis.org/content/what-rare-disease>>
- 8 Haffner, M. E. Focus on research - Adopting orphan drugs - Two dozen years of treating rare diseases. *New England Journal of Medicine* **354**, 445-447, doi:10.1056/NEJMp058317 (2006).
- 9 Stephens, J. & Blazynski, C. Rare disease landscape: will the blockbuster model be replaced? *Expert Opinion on Orphan Drugs* **2**, 797-806, doi:10.1517/21678707.2014.924850 (2014).
- 10 United States Public Law (1983) Orphan Drug Act. No. 97-414.
- 11 Braun, M. M., Farag-El-Massah, S., Xu, K. & Cote, T. R. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. *Nature Reviews Drug Discovery* **9**, 519-522, doi:10.1038/nrd3160 (2010).
- 12 Tambuyzer, E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nature Reviews Drug Discovery* **9**, 921-929, doi:10.1038/nrd3275 (2010).
- 13 Joppi, R., Bertele, V. & Garattini, S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *European Journal of Clinical Pharmacology* **69**, 1009-1024, doi:10.1007/s00228-012-1423-2 (2013).
- 14 Luzzatto, L. *et al.* Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet* **385**, 750-752 (2015).
- 15 厚生省. 難病対策要綱. (1972). <http://www.nanbyou.or.jp/pdf/nan_youkou.pdf>

- 16 児玉知子, 富田奈穂子. 難病・希少疾患対策の国際的な動向. *保健医療科学* **60**, 105-111 (2011).
- 17 厚生労働省. 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品の指定制度の概要. <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html>.
- 18 辰巳邦彦. 日米欧における希少疾病用医薬品の開発動向と日本の希少疾病イノベーションの課題. *政策研ニュース* **32**, 8-23 (2011).
- 19 日本医療研究開発機構. 戦略推進部の事業一覧 難病研究課, <<http://www.amed.go.jp/program/list/01/>>
- 20 元野誠, 高橋淳. iPS 細胞治療: 細胞移植治療から新薬開発まで. *Pharma Medica* **33**, 53-56 (2015).
- 21 厚生労働省. 指定難病, <<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>>
- 22 安保公介, 矢内雅人, 水野朝子. 希少疾患/難病の診断・治療と製品開発. (技術情報協会, 2012).
- 23 Gammie, T., Lu, C. Y. & Babar, Z. U. D. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *Plos One* **10**, 24, doi:10.1371/journal.pone.0140002 (2015).
- 24 Liu, B. C., He, L., He, G. A. & He, Y. A cross-national comparative study of orphan drug policies in the United States, the European Union, and Japan: Towards a made-in-China orphan drug policy. *Journal of Public Health Policy* **31**, 407-420, doi:10.1057/jphp.2010.30 (2010).
- 25 Cui, Y. Z. & Han, J. X. A proposed definition of rare diseases for China: from the perspective of return on investment in new orphan drugs. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **10**, 3, doi:10.1186/s13023-015-0241-x (2015).
- 26 日本製薬工業協会. 製薬協 産業ビジョン 2025, <http://www.jpma.or.jp/about/jpma_info/industry_vision2025.html> (2016).
- 27 難病医学研究財団/難病情報センター. 難病情報センター, <<http://www.nanbyou.or.jp/>>
- 28 金子薫ら. 【希少疾病用医薬品・医療機器の開発促進】希少疾病用医薬品の開発促進に関する企業側からの提言. *レギュラトリーサイエンス学会誌* **4**, 41-48 (2014).
- 29 小林和道. 新薬承認にみる薬事上の特別措置. *政策研ニュース* **42**, 16-24 (2014).
- 30 European Medicines Agency. *Orphan designation*, <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a41>
- 31 US FDA CDER and CBER. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics. (2014).
- 32 *EMA website*, <<http://www.ema.europa.eu/ema/>>

- 33 厚生労働省. 優先審査等の取扱いについて (2016).
<<https://www.pmda.go.jp/files/000211344.pdf>>
- 34 嶽北和宏. 再生医療等製品：条件及び期限付承認等の新たな制度的枠組みについて (2015), <<https://www.pmda.go.jp/files/000205439.pdf>>
- 35 厚生労働省. 先駆け審査指定制度について.
<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp150514-01.html>
- 36 Chizkov, R. R. & Million, R. P. Trends in breakthrough therapy designation. *Nature Reviews Drug Discovery* **14**, 597-598, doi:10.1038/nrd4717 (2015).
- 37 EMA. PRIME: priority medicines.
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439>
- 38 Pariser, A. R., Robb, M. & Sherman, R. E. Expedited programs for drug development and approval. *Expert Opinion on Orphan Drugs* **1**, 507-510, doi:10.1517/21678707.2013.805124 (2013).
- 39 Kesselheim, A. S., Wang, B., Franklin, J. M. & Darrow, J. J. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. *Bmj-British Medical Journal* **351**, 7, doi:10.1136/bmj.h4633 (2015).
- 40 医薬品医療機器総合機構. 業務実績,
<<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/annual-reports/0001.html>>
- 41 FDA. *New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products*,
<<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm20025676.htm>>
- 42 EMA. *Annual reports and work programmes*,
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000208.jsp&mid=WC0b01ac058002933a>
- 43 辰巳邦彦. ドラッグ・リポジショニングと希少疾患イノベーション. *政策研ニュース* **35**, 1-9 (2012).
- 44 Kesselheim, A. S., Myers, J. A. & Avorn, J. Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan vs Nonorphan Drugs for Cancer. *Jama-Journal of the American Medical Association* **305**, 2320-2326, doi:10.1001/jama.2011.769 (2011).
- 45 Bell, S. A. & Smith, C. T. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **9**, 11, doi:10.1186/s13023-014-0170-0 (2014).
- 46 Hall, A. K. & Ludington, E. Considerations for successful clinical development for

- orphan indications. *Expert Opinion on Orphan Drugs* **1**, 847-850, doi:10.1517/21678707.2013.847786 (2013).
- 47 Kakkis, E. D. *et al.* Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **10**, 16, doi:10.1186/s13023-014-0195-4 (2015).
- 48 Nony, P. *et al.* A methodological framework for drug development in rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **9**, 164, doi:10.1186/s13023-014-0164-y (2014).
- 49 National Center for Advancing Translational Sciences. *Genetic and Rare Diseases Information Center*, <<https://rarediseases.info.nih.gov/>>
- 50 水島洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏. 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発. *YAKUGAKU ZASSHI* **134**, 599-605 (2014).
- 51 Orphanet. <<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>>
- 52 Schieppati, A., Henter, J. I., Daina, E. & Aperia, A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* **371**, 2039-2041, doi:10.1016/s0140-6736(08)60872-7 (2008).
- 53 日本医療研究開発機構. 日本の機関として初めて国際希少疾患研究コンソーシアム (IRDiRC) に加盟, <<http://www.amed.go.jp/news/other/010520150826.html>> (2015).
- 54 National Center for Advancing Translational Sciences. *Rare diseases Clinical Research Network*, <<https://www.rarediseasesnetwork.org/>>
- 55 Le Cam, Y. A hidden priority: the paradox of rarity (EURODIS perspective). *Expert Opinion on Orphan Drugs* **2**, 1123-1125, doi:10.1517/21678707.2014.970170 (2014).
- 56 Ramsey, B. W., Nepom, G. T. & Lonial, S. Academic, Foundation, and Industry Collaboration in Finding New Therapies. *New England Journal of Medicine* **376**, 1762-1769, doi:10.1056/NEJMra1612575 (2017).
- 57 岩崎甫, 海老原恵子, 北岡知子, 遠藤永子, 杉山洋子. 平成 22 年度「レギュラトリーサイエンス推進調査研究事業」研究報告 医薬品開発における患者団体との協働について : 欧米における患者団体の活動調査報告. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* **42**, 1036-1052 (2011).
- 58 Murakami, M. & Narukawa, M. Matched analysis on orphan drug designations and approvals: cross regional analysis in the United States, the European Union, and Japan. *Drug Discovery Today* **21**, 544-549, doi:10.1016/j.drudis.2016.02.016 (2016).
- 59 日本医療研究開発機構. 希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業, <<http://www.amed.go.jp/program/list/06/03/07.html>>
- 60 Phillips, M. I. Big Pharma's new model in orphan drugs and rare diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs* **1**, 1-3, doi:10.1517/21678707.2013.752128 (2013).

- 61 Meekings, K. N., Williams, C. S. M. & Arrowsmith, J. E. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discovery Today* **17**, 660-664, doi:10.1016/j.drudis.2012.02.005 (2012).
- 62 早田悟. 稀少疾病の克服と医薬品開発への取り組みー基盤整備の重要性ー. *レギュラトリーサイエンス学会誌* **4**, 33-40 (2014).
- 63 辰巳邦彦. 日米欧における稀少疾病用医薬品の現状. *政策研ニュース* **31**, 5-21 (2010).
- 64 Sanofi Genzyme. *Sanofi Genzyme website*, <<https://www.sanofigenzyme.com/Company/About-Genzyme.aspx>>
- 65 武田薬品工業株式会社. *武田薬品と Harrington Discovery Institute による希少疾患研究に関する提携について*, <http://www.takeda.co.jp/news/2017/20170428_7750.html> (2017).
- 66 井上良一. 米国でのオーファンドラッグの開発状況とわが国の課題. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* **43**, 1086-1096.
- 67 毛利善一. オーファンドラッグの関連法規則と国内外の開発動向〜当社開発事例の視点から〜. *PHARM STAGE* **12**, 8-13 (2012).
- 68 Hegde, D. & Sampat, B. Can Private Money Buy Public Science? Disease Group Lobbying and Federal Funding for Biomedical Research. *Management Science* **61**, 2281-2298, doi:10.1287/mnsc.2014.2107 (2015).
- 69 Julkowska, D. *et al.* The importance of international collaboration for rare diseases research-a European perspective. *Gene Therapy*, doi:10.1038/gt.2017.29 (2017).
- 70 Rath, A. *et al.* Representation of Rare Diseases in Health Information Systems: The Orphanet Approach to Serve a Wide Range of End Users. *Human Mutation* **33**, 803-808, doi:10.1002/humu.22078 (2012).
- 71 川野惟二. 統合医学用語システム (UMLS) 知識ソースの概要. *情報管理* **41**, 15-23 (1998).
- 72 柏木公一. 国際医療用語集 SNOMED-CT の成立と概要, 日本への影響. *情報管理* **51**, 243-250 (2008).
- 73 Ayme, S., Bellet, B. & Rath, A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **10**, 35, doi:10.1186/s13023-015-0251-8 (2015).
- 74 鈴木雅, 坂手龍一, 深川明子. 指定難病情報のデータベースとの連結. *政策研ニュース* **49**, 35-46 (2016).
- 75 Heemstra, H. E., van Weely, S., Buller, H. A., Leufkens, H. G. M. & de Vrieh, R. L. A. Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters. *Drug Discovery Today* **14**, 1166-1173, doi:10.1016/j.drudis.2009.09.008 (2009).
- 76 Simoons, S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more

- transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **6**, 42, doi:10.1186/1750-1172-6-42 (2011).
- 77 Drummond, M. F., Wilson, D. A., Kanavos, P., Ubel, P. & Rovira, J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* **23**, 36-42 (2007).
- 78 鎌江伊三夫. 医療技術評価ワークブック 医療・政策・ビジネスへの応用. (じほう, 2016).
- 79 Heemstra, H. E., de Vrueth, R. L., van Weely, S., Buller, H. A. & Leufkens, H. G. M. Predictors of orphan drug approval in the European Union. *European Journal of Clinical Pharmacology* **64**, 545-552, doi:10.1007/s00228-007-0454-6 (2008).
- 80 Heemstra, H. E., de Vrueth, R. L. A., van Weely, S., Buller, H. A. & Leufkens, H. G. M. Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities. *Drug Discovery Today* **13**, 670-676, doi:10.1016/j.drudis.2008.05.001 (2008).
- 81 Saitou, N. A genetic affinity analysis of human populations. *Human Evolution* **10**, 17-33 (1995).
- 82 Nakajima, K. From Ethnic Difference to Ethnic Similarity. *Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* **129**, 223-229 (2009).
- 83 Myrand, S. P. *et al.* Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: Comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **84**, 347-361, doi:10.1038/sj.clpt.6100482 (2008).
- 84 Altshuler, D. *et al.* A haplotype map of the human genome. *Nature* **437**, 1299-1320, doi:10.1038/nature04226 (2005).
- 85 Hernberg-Ståhl, E. & Reljanović, M. *Orphan Drugs: Understanding the Rare Disease Market and its Dynamics*. (Woodhead Publishing, 2013).
- 86 O'Sullivan, B. P. & Freedman, S. D. Cystic fibrosis. *Lancet* **373**, 1891-1904, doi:10.1016/s0140-6736(09)60327-5 (2009).
- 87 Ayme, S. & Schmidtke, J. Networking for rare diseases: a necessity for Europe. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* **50**, 1477-1483, doi:10.1007/s00103-007-0381-9 (2007).
- 88 村上由紀子. 国際共同研究に関する研究の成果と日本の政策への示唆. *研究 技術 計画* **31**, 130-144 (2016).
- 89 National Science Board. Science and Engineering Indicators 2016. (2016).
- 90 Defazio, D., Lockett, A. & Wright, M. Funding incentives, collaborative dynamics and scientific productivity: Evidence from the EU framework program. *Research Policy* **38**, 293-305, doi:10.1016/j.respol.2008.11.008 (2009).

- 91 金木正夫. バイオメディカル分野における日米の国際共同研究：現場の一研究者の視点.
研究 技術 計画 **31**, 174-190 (2016).
- 92 伊藤宗太郎. 我が国の科学技術国際共同研究の概観. *研究 技術 計画* **31**, 202-218
(2016).
- 93 Torre, A. On the role played by temporary geographical proximity in knowledge
transmission. *Regional Studies* **42**, 869-889, doi:10.1080/00343400801922814 (2008).
- 94 Adams, J. The fourth age of research. *Nature* **497**, 557-560 (2013).
- 95 Katz, J. S. & Hicks, D. How much is a collaboration worth? A calibrated bibliometric
model. *Scientometrics* **40**, 541-554, doi:10.1007/bf02459299 (1997).
- 96 Igami, M. & Saka, A. Decreasing diversity in Japanese science, evidence from
in-depth analyses of science maps. *Scientometrics* **106**, 383-403,
doi:10.1007/s11192-015-1648-9 (2016).
- 97 Murakami, Y. Influences of return migration on international collaborative research
networks: cases of Japanese scientists returning from the US. *Journal of Technology
Transfer* **39**, 616-634, doi:10.1007/s10961-013-9316-9 (2014).
- 98 Wagner, C. S. Six case studies of international collaboration in science.
Scientometrics **62**, 3-26, doi:10.1007/s11192-005-0001-0 (2005).
- 99 Horn, E. J. & Moore, H. M. Overcoming challenges in the acquisition of
biospecimens for rare diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs* **2**, 1, 1-4,
doi:10.1517/21678707.2014.859072 (2014).
- 100 Hoekman, J., Frenken, K. & Tijssen, R. J. W. Research collaboration at a distance:
Changing spatial patterns of scientific collaboration within Europe. *Research Policy*
39, 662-673, doi:10.1016/j.respol.2010.01.012 (2010).
- 101 Kneller, R. The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade
of new drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* **9**, 867-882, doi:10.1038/nrd3251
(2010).
- 102 McMillan, G. S., Narin, F. & Deeds, D. L. An analysis of the critical role of public
science in innovation: the case of biotechnology. *Research Policy* **29**, 1-8,
doi:10.1016/s0048-7333(99)00030-x (2000).
- 103 Tralau-Stewart, C. J., Wyatt, C. A., Kleyn, D. E. & Ayad, A. Drug discovery: new
models for industry-academic partnerships. *Drug Discovery Today* **14**, 95-101,
doi:10.1016/j.drudis.2008.10.003 (2009).
- 104 Patel, S. & Needleman, K. I. M. Funding Grants for Rare Diseases at the Food and
Drug Administration. *Expert Opinion on Orphan Drugs* **1**, 99-102,
doi:10.1517/21678707.2013.749181 (2013).
- 105 京都大学 iPS 細胞研究所, 武田薬品工業株式会社. 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) と

- 武田薬品の*iPS*細胞研究に関する共同研究 (*T-CiRA*) の開始について,
 <https://www.takeda.co.jp/news/2015/20151215_7249.html> (2015).
- 106 Meyer, M. Tracing knowledge flows in innovation systems. *Scientometrics* **54**, 193-212, doi:10.1023/a:1016057727209 (2002).
- 107 Lander, B. Sectoral collaboration in biomedical research and development. *Scientometrics* **94**, 343-357, doi:10.1007/s11192-012-0776-8 (2013).
- 108 Sun, Y. & Negishi, M. Measuring the relationships among university, industry and other sectors in Japan's national innovation system: a comparison of new approaches with mutual information indicators. *Scientometrics* **82**, 677-685, doi:10.1007/s11192-010-0179-7 (2010).
- 109 Hicks, D. M., Isard, P. A. & Martin, B. R. A morphology of Japanese and European corporate research networks. *Research Policy* **25**, 359-378, doi:10.1016/0048-7333(95)00830-6 (1996).
- 110 Saito, H. & Sumikura, K. An empirical analysis on absorptive capacity based on linkage with academia. *International Journal of Innovation Management* **14**, 491-509 (2010).
- 111 Owen-Smith, J., Riccaboni, M., Pammolli, F. & Powell, W. W. A comparison of US and European university-industry relations in the life sciences. *Management Science* **48**, 24-43, doi:10.1287/mnsc.48.1.24.14275 (2002).
- 112 Chesbrough, H. *Open Innovation ハーバード流 イノベーション戦略のすべて*. (産業能率大学出版部, 2004).
- 113 Cohen, W. M. & Levinthal, D. A. ABSORPTIVE-CAPACITY - A NEW PERSPECTIVE ON LEARNING AND INNOVATION. *Administrative Science Quarterly* **35**, 128-152, doi:10.2307/2393553 (1990).
- 114 Powell, W. W., Koput, K. W. & SmithDoerr, L. Interorganizational collaboration and the locus of innovation: Networks of learning in biotechnology. *Administrative Science Quarterly* **41**, 116-145, doi:10.2307/2393988 (1996).
- 115 大村舞, 建石由佳, 奥村貴史. 簡易疾患知識ベースを基にした疾患間の類似度計算. *人工知能学会研究会資料 SIG-KBS-B402-09*, 42-47.
- 116 児玉知子, 武村真治. 未分類疾患情報システムおよび希少疾患対策の国際比較. *保健医療科学* **59**, 245-255 (2010).
- 117 Mizoguchi, H., Yamanaka, T. & Kano, S. Research and drug development activities in rare diseases: differences between Japan and Europe regarding influence of prevalence. *Drug Discovery Today* **21**, 1681-1689, doi:10.1016/j.drudis.2016.06.014 (2016).
- 118 Song, P. P., Tang, W. & Kokudo, N. Rare diseases and orphan drugs in Japan:

- developing multiple strategies of regulation and research. *Expert Opinion on Orphan Drugs* **1**, 681-683, doi:10.1517/21678707.2013.832201 (2013).
- 119 厚生労働省. 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品の指定制度及び再審査期間延長制度について,
<http://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/H27_orphan_meeting_slide_2.pdf> (2015).
- 120 Orphanet. *Orphanet Reports Series / Procedures*,
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN#REPORT_RARE_DISEASES>
- 121 臨床研究情報ポータルサイト, <<http://rctportal.niph.go.jp/s/>>
- 122 *ClinicalTrials.gov*, <<https://www.clinicaltrials.gov/>>
- 123 希少疾病用医薬品指定品目一覧表,
<<https://www.nibiohn.go.jp/shinko/orphan/kisyoiyaku-hyo1.html>>
- 124 European Commission. *Register of designated Orphan Medicinal Products (alphabetical)*,
<<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>>
- 125 US FDA. *Search Orphan Drug Designations and Approvals*,
<<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/>>
- 126 森實敏夫. 入門 医療統計学. (東京図書, 2004).
- 127 永田靖. 入門 統計解析法. (日科技連, 1992).
- 128 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品 情報検索,
<<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>>
- 129 林亜紀子. 希少疾病用医薬品指定前における開発支援について,
<<http://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/eded2e490df29101b3484bacb9f2b82bd695035a.pdf>> (2016).
- 130 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品の添付文書情報,
<http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html>
- 131 新納浩幸. *R で学ぶクラスター解析*. (オーム社, 2007).
- 132 清水信博. *論文が書ける統計*. (オーエムエス出版, 2004).
- 133 Hashitera, Y., Saotome, C. & Yamamoto, H. Analysis of 10 years drug lifecycle management (LCM) activities in the Japanese market. *Drug Discovery Today* **18**, 1109-1116, doi:10.1016/j.drudis.2013.07.004 (2013).
- 134 Hayashi, S. & Umeda, T. 35 years of Japanese policy on rare diseases. *Lancet* **372**, 889-890, doi:10.1016/s0140-6736(08)61393-8 (2008).
- 135 菊地麻由美. 筋ジストロフィー病棟の歴史的変遷—筋ジストロフィー病棟での療養をめぐる研究の方向を探る—. *東京慈恵会医科大学雑誌* **125**, 143-152 (2010).

- 136 Riordan, J. R. *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* **245**, 1066-1073 (1989).
- 137 Rosen, D. R. *et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* **362**, 59-62, doi:10.1038/362059a0 (1993).
- 138 Landy, D. C. *et al.* How disease advocacy organizations participate in clinical research: a survey of genetic organizations. *Genetics in Medicine* **14**, 223-228, doi:10.1038/GIM.0b013e3182310ba0 (2012).
- 139 Polich, G. R. Rare disease patient groups as clinical researchers. *Drug Discovery Today* **17**, 167-172, doi:10.1016/j.drudis.2011.09.020 (2012).
- 140 Song, P. P., Gao, J. J., Inagaki, Y., Kokudo, N. & Tang, W. Intractable and rare diseases research in Asia. *Bioscience Trends* **6**, 48-51, doi:10.5582/bst.2012.v6.2.48 (2012).
- 141 Soon, S. S. *et al.* A call for action to improve access to care and treatment for patients with rare diseases in the Asia-Pacific region. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **9**, 137, doi:10.1186/s13023-014-0137-1 (2014).
- 142 Heemstra, H. E. *et al.* Characteristics of orphan drug applications that fail to achieve marketing approval in the USA. *Drug Discovery Today* **16**, 73-80, doi:10.1016/j.drudis.2010.11.006 (2011).
- 143 Muthyala, R. Orphan/rare drug discovery through drug repositioning. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* **8**, 71-76 (2011).
- 144 医薬基盤・健康・栄養研究所. 希少疾病用医薬品指定品目一覧表, <<http://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/5de5de6be66b1f3e81f89a0a194d53d7823d7894.pdf>>
- 145 青木正志. 筋萎縮性側索硬化症に対する治療法の開発. *保健医療科学* **60**, 125-129 (2011).
- 146 田辺三菱製薬. 日本発の ALS 治療薬(エダラボン)を米国 FDA へ承認申請 (2016年6月20日発表), <http://www.mt-pharma.co.jp/shared/show.php?url=../release/nr/2016/MTPC160620_RC.html> (2016).
- 147 日本神経学会. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. (2013).
- 148 Chio, A. *et al.* Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology* **41**, 118-130, doi:10.1159/000351153 (2013).
- 149 Lai, C. H. & Tseng, H. F. Epidemiology and Medical Expenses of Motor Neuron Diseases in Taiwan. *Neuroepidemiology* **31**, 159-166, doi:10.1159/000154928 (2008).

- 150 Fong, G. C. Y. *et al.* An epidemiological study of motor neuron disease in Hong Kong. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* **6**, 164-168, doi:10.1080/14660820510028412 (2005).
- 151 Logroscino, G. *et al.* Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* **81**, 385-390, doi:10.1136/jnnp.2009.183525 (2010).
- 152 Doi, Y. *et al.* Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan. *Journal of Epidemiology* **24**, 494-499, doi:10.2188/jea.JE20140059 (2014).
- 153 Arthur, K. C. *et al.* Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nature Communications* **7**, 6, doi:10.1038/ncomms12408 (2016).
- 154 Cronin, S., Hardiman, O. & Traynor, B. J. Ethnic variation in the incidence of ALS - A systematic review. *Neurology* **68**, 1002-1007, doi:10.1212/01.wnl.0000258551.96893.6f (2007).
- 155 McGuire, V., Longstreth, W. T., Koepsell, T. D. & vanBelle, G. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology* **47**, 571-573 (1996).
- 156 Andersen, P. M. & Al-Chalabi, A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nature Reviews Neurology* **7**, 603-615, doi:10.1038/nrneurol.2011.150 (2011).
- 157 荻野美恵子. ALSにおける新薬承認：治験の現状と今後の展望. *難病と在宅ケア* **21**, 50-51 (2015).
- 158 石黒ら. コラム(5)：嚢胞性線維症に伴う膝障害. *胆と膝* **35**, 1235-1238 (2014).
- 159 Brodlić, M., Haq, I. J., Roberts, K. & Elborn, J. S. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. *Genome Medicine* **7**, 101, doi:10.1186/s13073-015-0223-6 (2015).
- 160 堀江稔. 嚢胞性線維症. *医学のあゆみ* **245**, 727-731 (2013).
- 161 市村恵一. オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）の鼻出血. *耳鼻咽喉科展望* **52**, 138-152 (2009).
- 162 市村恵一, 菊地恒, 今吉正一郎. オスラー病の口腔病変にどう対処するか?. *口腔・咽頭科* **26**, 85-88 (2013).
- 163 市村恵一. オスラー病の診断と鼻出血への対応. *日本耳鼻咽喉科学会会報* **117**, 704-705 (2014).
- 164 東京大学工学系研究科総合研究機構イノベーション政策研究センター. 学術俯瞰システム <<http://academic-landscape.com/>>
- 165 Shibata, N., Kajikawa, Y., Takeda, Y., Sakata, I. & Matsushima, K. Detecting emerging research fronts in regenerative medicine by the citation network analysis of science publications. *Technological Forecasting and Social Change* **78**, 274-282

- (2011).
- 166 鈴木努. *R で学ぶデータサイエンス ネットワーク分析*. (共立出版, 2009).
- 167 *Networks / Pajek Program for Large Network Analysis*,
<<http://vlado.fmf.uni-lj.si/pub/networks/pajek/>>
- 168 安田雪. *実践ネットワーク分析 関係を解く理論と技法*. (新曜社, 2001).
- 169 医薬品医療機器総合機構/田辺三菱製薬株式会社. ラジカット注 30mg 審査報告書及び申請資料概要, <<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>>
- 170 永井真貴子 & 西山和利. 筋萎縮性側索硬化症の病態解明と治療戦略. *北里医学* **42**, 85-93 (2012).
- 171 木村達洋, 山崎清之. 最近の Brain-Computer-Interface(BCI) 研究の動向. *東海大学紀要 開発工学部* **20**, 7-12 (2010).
- 172 富山弘幸. わが国の ALS における C9ORF72. *臨床神経学* **53**, 1074-1076 (2013).
- 173 Nixon, R. A. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nature Medicine* **19**, 983-997, doi:10.1038/nm.3232 (2013).
- 174 Katz, J. S. & Martin, B. R. What is research collaboration? *Research Policy* **26**, 1-18, doi:10.1016/s0048-7333(96)00917-1 (1997).
- 175 日刊薬業. エダラボン (商品名 ラジカット®) に関する特許権について,
<<https://nk.jiho.jp/servlet/nk/oshirase/ads/1226553131211.html?pageKind=outline>> (2010).
- 176 吉野英, 木村暁夫. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する edaravone を用いた臨床試験. *神経治療* **20**, 557-564 (2003).
- 177 日本 ALS 協会島根県支部. ラジカット (一般名エダラボン) の ALS 治療薬認可について, <<http://als-shimane.com/730.html>> (2015).
- 178 田辺三菱製薬株式会社. 日本発の ALS 治療薬 (エダラボン) を米国 FDA へ承認申請, <http://www.mt-pharma.co.jp/release/nr/2016/pdf/MTPC160620_RC.pdf> (2016).
- 179 田辺三菱製薬株式会社. ALS 治療薬「ラジカヴァ」の米国 FDA による承認について, <<http://www.mt-pharma.co.jp/release/nr/2017/pdf/MTPC170508.pdf>> (2017).
- 180 Ikeda, K., Iwasaki, Y. & Kinoshita, M. Treatment of wobbler mice with free radical scavenger in *Molecular Mechanism and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis* Vol. 1221 *International Congress Series* (ed K. Abe) 335-340 (Elsevier Science Bv, 2001).
- 181 Ishigaki, S. *et al.* Differentially expressed genes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis spinal cords - screening by molecular indexing and subsequent cDNA microarray analysis. *Febs Letters* **531**, 354-358, doi:10.1016/s0014-5793(02)03546-9 (2002).
- 182 Abe, K. *et al.* Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of

- efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* **15**, 610-617, doi:10.3109/21678421.2014.959024 (2014).
- 183 Nagai, M. *et al.* Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: Associated mutations develop motor neuron disease. *Journal of Neuroscience* **21**, 9246-9254 (2001).
- 184 Yoshino, H. & Kimura, A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotrophic Lateral Sclerosis* **7**, 241-245, doi:10.1080/17482960600881870 (2006).
- 185 Aoki, M. *et al.* Feasibility study for functional test battery of SOD transgenic rat (H46R) and evaluation of edaravone, a free radical scavenger. *Brain Research* **1382**, 321-325, doi:10.1016/j.brainres.2011.01.058 (2011).
- 186 越智博文. 多発性硬化症の病因と病態. *神経医療* **33**, 466-469 (2016).
- 187 山村隆. 多発性硬化症の病態研究と治療の進歩. *日本内科学会雑誌* **104**, 508-512 (2015).
- 188 医薬品医療機器総合機構/田辺三菱製薬株式会社/ノバルティスファーマ株式会社. イムセラカプセル 0.5mg/ジレニアカプセル 0.5mg 審査報告書及び申請資料概要, <<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>>
- 189 藤多哲朗, 河野武幸. フィンゴリモド (FTY720) の開発と将来展望. *医学のあゆみ* **251**, 191-196 (2014).
- 190 田辺三菱製薬. 田辺三菱製薬 コーポレートレポート 2014, <http://www.mt-pharma.co.jp/ir/annual/pdf/annual_2014_jp.pdf> (2014).
- 191 難病医学研究財団/難病情報センター. 多発性硬化症/視神経脊髄炎 (指定難病 13), <<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3806>>
- 192 厚生労働省. 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病 (新規・更新) 多発性嚢胞腎, <<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>> (2015).
- 193 望月俊雄. 多発性嚢胞腎 (ADPKD) 診療の進歩と課題 疫学, 原因遺伝子, 発症機序. 腎・高血圧の最新治療 **4**, 169-174 (2015).
- 194 望月俊雄. 進行性腎障害: 診断と治療の進歩 II. 病態と治療 8. 常染色体優性多発性嚢胞腎. *日本内科学会雑誌* **102**, 1159-1165 (2013).
- 195 医薬品医療機器総合機構/大塚製薬株式会社. サムスカ錠 7.5mg、サムスカ錠 15mg、サムスカ錠 30mg 審査報告書, 申請資料概要, <<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>>
- 196 Yamamura, Y. *et al.* OPC-41061, a highly potent human vasopressin V-2-receptor antagonist: Pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **287**,

- 860-867 (1998).
- 197 Gattone, V. H., Wang, X. F., Harris, P. C. & Torres, V. E. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nature Medicine* **9**, 1323-1326, doi:10.1038/nm935 (2003).
- 198 Takahashi, H. *et al.* A hereditary model of slowly progressive polycystic kidney disease in the mouse. *Journal of the American Society of Nephrology* **1**, 980-989 (1991).
- 199 Reif, G. A. *et al.* Tolvaptan inhibits ERK-dependent cell proliferation, Cl⁻ secretion, and in vitro cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* **301**, F1005-F1013, doi:10.1152/ajprenal.00243.2011 (2011).
- 200 Hanaoka, K. & Guggino, W. B. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *Journal of the American Society of Nephrology* **11**, 1179-1187 (2000).
- 201 Yamaguchi, T. *et al.* Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. *Journal of Biological Chemistry* **279**, 40419-40430, doi:10.1074/jbc.M405079200 (2004).
- 202 Yamaguchi, T., Hempson, S. J., Reif, G. A., Hedge, A. M. & Wallace, D. P. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology* **17**, 178-187, doi:10.1681/asn.2005060645 (2006).
- 203 Yamaguchi, T. *et al.* cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney International* **57**, 1460-1471, doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00991.x (2000).
- 204 Hird, N., Ghosh, S. & Kitano, H. Digital health revolution perfect storm or perfect opportunity for pharmaceutical R&D? *Drug Discovery Today* **21**, 900-911, doi:10.1016/j.drudis.2016.01.010 (2016).