

この「研究奨励分野」の対象疾患の多くは、患者数が少ない、所謂「希少性疾患」に含まれる。

上記の様に、「希少性疾患」と「難治性疾患」は必ずしも同一とは言いがたい。また「難治性疾患」の多くは時代とともに、その概念、患者数、重要性、難治度などが変化して来ている。以上より今後、「希少性疾患」「難治性疾患」研究が有効に行われて、「希少性疾患」「難治性疾患」に苦しむ患者さんの医療や福祉の向上に役立てるためには、まず「希少性疾患」「難治性疾患」についての、概念、定義の整理を行う必要がある。そして2) これら疾患の病因解明についての現状や、診断、治療法の最近の進歩を十分に認識するとともに、わが国の「希少性疾患（難病）」研究の現状について、十分に調査する必要がある。その結果、今後の「希少性疾患」「難治性疾患」研究のあり方について、考察することが重要である。

B. 研究方法

1. 厚生労働省「難治性疾患克服研究事業」の「臨床調査研究分野」及び「研究奨励分野」にて研究中の「難治性疾患」「希少性疾患」を基本に、「難治性」「希少性」の定義について検討した。
2. 上記の「難治性疾患」「希少性疾患」について、患者数、病因、病態、重症度、治療法、難治度などについての検討をおこない、さらに既存の研究班の重複、重要性、「臨床調査研究分野」と「研究奨励分野」との関わり、などについて検討をおこなった。
3. 上記の検討結果をもとに、特に「疾患研究班」の、今後の研究のあり方について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、現行の難治性疾患研究のシステムを検討するとともに、各班の現状を評価し、そしてさらに今後のあり方を検討したもので

ある。したがって、特に倫理面で問題になる研究方法は用いていない。

C. 研究結果

1. 「難治性疾患」とは本来、「治療法が確立されていないか、もしくは現行の治療法では治療効果が十分でなく、慢性の経過をとり、QOLが長期にわたって障害される疾患」をさすと考えられる。一方、「希少性疾患」とは、「患者数の少ない疾患」、と理解される。しかしながら、本邦における「難治性」「希少性」疾患の概念は、これらに加えて、「病因が十分明らかでない疾患」という概念も含まれている。また「希少性疾患」と「難治性疾患」がしばしば混同されて、あいまいな形で呼ばれる場合も少なくない。しかしながら、これらは常にオーバーラップするものではない。例えば、「希少性疾患」であっても、すでに病因の解明もなされ、治療法が確立しており、継続的な治療は必要であるものの、十分な治療効果が得られて、QOLも障害されない疾患も出現してきている。一方、近年の遺伝子解析によって、ここ20年間で、新たに3000近くの単一遺伝子疾患の遺伝子、すなわち病因が解明されたが、これらの多くは今まで、「希少性疾患」、あるいは「難治性疾患」と呼ばれて来たものである。しかしながら、このように病因は明らかとなったものの、その結果が治療法に活用されて、実際に患者に福音がもたらされた例は3000疾患のうち、1%にみたない状況である(Ginsburg D. Genetics and genomics to the clinic: A long road ahead. Cell 2011)。すなわち、「希少性」と「難治性」、さらに病因の解明と治療法の確立、は必ずしも連動していないのが現状である。こうした現状をふまえると、今後の「難治性疾患」「希少性疾患」研究においては、こ

れら「希少性」と「難治性」をはっきりと分けて議論する必要があると考えられる。さらに、病因の解明が必ずしも治療法の確立につながっていない現状を考慮すると、「病因の解明」と「治療法の開発」についても、お互いに連動するものの、別の目的、として捉える必要があると思われる。また上述のように、すでに多くの「希少性疾患」の原因遺伝子を含めた病因が明らかになってきている現状から、「難病の定義」からは、「病因あるいは原因が不明」という項目は除外すべきと考えられた。

2. 現行の「疾患研究班」について、特に「研究奨励分野」の研究班の妥当性を中心に検討した。その結果、1) 同一疾患に対して複数の研究班が存在する、2) 従来の「臨床調査研究班」が担当する疾患との重複が見られる、3) 最近になって、同一遺伝子の異常による疾患であることが判明した複数の疾患、あるいは、病因病態が非常に近似した疾患に対して複数の班が存在する、などの事実が明らかとなった。さらに4) 「希少性疾患」ではあるが、必ずしも「難治性」ではない疾患、あるいは逆に、治療法の進歩が望めず、研究の成果が期待しにくい疾患の存在、が認められた。また、研究班の中には、5) 班員が基礎研究者ばかりでしめられており、臨床家が班員におらず、研究の成果が疑問視される班も見受けられた。以上の結果に加えて、6) 現在「研究奨励班」の数が非常に多くなり、各班が別々に研究を行っているために難病研究全体としての統一性に問題が生じていると考えられた。

上記の点を勘案して、今後の研究班の構成については、

- (1) 各類似疾患群で研究班を大きく統合する必要性、さらに各研究班相互、特

に従来の「臨床調査研究班」との連携を強化する必要性が考えられた。

- (2) 研究班の質の問題、研究対象疾患の重要性の程度、研究の社会的学問的必要性を考慮して、単なる公募方式よりも、重点課題（重要な疾患）を先に決定して、それに対して公募する方式を考慮すべきと考えられた。さらにその際、研究メンバーの吟味も重要と思われた。
- (3) また、上述したように、病因の解明、治療法の開発に重点的に取り組むために、遺伝子解析拠点、治療法開発班、と強く連携することも重要と考えられた。

D. 考察

今回、「難治性疾患克服研究事業」の大きな流れとして、「各疾患研究」としての「臨床調査研究分野」「研究奨励分野」と平行して、「稀少難治性疾患に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に対する研究」及び「病態の解明を目的とした、遺伝子解析拠点」がもうけられた。この点については、「病因の解明」と「治療法の開発」、を「稀少、難治性疾患研究」の中心課題においたものとして、高く評価される。これまでの研究班では、患者数などの実態把握、さらに、現行の診断法や薬剤をベースとした、診療、診断、治療のガイドラインの作成、などに重点がおかれていた。もちろんガイドラインなどについては、今後も改変は必要であるものの、これらの点については、各班とも今までそれなりに成果を上げてきた。しかしながら一方、病因の解明については、その多くは海外でなされており、特に遺伝子解析などについては、わが国は欧米と比較してかなり遅れを取っていると言わざるを得ない。この原因として、各研究班がありながら、班全体でまとまった研究がおこなわれておらず、遺伝子解析、プロテオーム解析などについては、各班員が単発でお

こなっている現状が第一に考えられる。遺伝子解析で疾患関連遺伝子を見いだすためには、かなりの症例数が必要であることから、今後は班が主導して、班全体として多数の症例を集積する努力が是非とも必要である。その際、それぞれの疾患研究班内で、解析そのものも行うことは、設備的にも能力的にも、また予算的にも困難が想定されるため、今回選定された遺伝子解析拠点と連携することが極めて重要である。

さらに、治療法の開発についても、班が全体として取り組んでいる例は非常に少ない。このため、本邦で考案され、またその有用性が予想されている薬剤についても、海外で大規模臨床研究が先行する例が多い。したがって今後は、薬剤開発のための臨床試験、臨床治験についても、「医療技術の実用化に対する研究班」を立ち上げるか、協調することによって、班全体として取り組むことが強く求められる。

一方、本難治性疾患研究においては以前から、様々な基礎的研究がなされて来た。しかしながら、今までの研究班から、国際的にも質の高い基礎研究の成果が多く発信できた、とは必ずしも言えない状況にある。この点については、本難治性疾患研究班の任務として、ガイドラインの作成など、もっと実際的な点を重視すべきである、との意見もあるが、炎症性腸疾患などにみられる、近年の治療法の大きな進歩は、やはり基礎研究の成果に根ざしている点が多い。したがって本研究事業において、基礎研究をさらに推進することは極めて重要である。

例えば、IgG4 関連疾患は、その発見から疾患概念の確立にいたるまで、わが国が中心的役割を果たして来た。したがって、本疾患の病因解明のための遺伝子解析、さらに標準的治療法の確立、については、まさにわが国の難治性疾患研究事業においてなされるべきであり、こうしたミッションに班全体で取り組むことが強く求められる。その際、疾患研究

班と、遺伝子解析拠点、薬剤開発研究班との連携が極めて重要である。

現在、「稀少でかつ難治性の疾患」は欧米を中心とする研究グループであるオーファネットによると、5000-7000 疾患ぐらいあると想定されているが、わが国では「臨床調査研究班」が 130、「研究奨励分野」が H22 年度で 214 疾患を扱っているにすぎない。またこれらの中には、希少性、あるいは難治性から逸脱している疾患も見られる。以上より今後は、真に、「稀少性で、かつ難治性」の疾患を研究対象として絞り込む努力が必要と考えられる。しかしながら一方で、炎症性腸疾患やパーキンソン病などのように、患者数が多く、すでに希少性疾患ではなくなったものの、まだ病因病態が完全には解明されておらず、治療法も完全には確立されていない難治性疾患も存在する。こうした疾患については、「希少性」の枠をはずした形で、重点的に研究を継続できる環境を提供することも必要である。

E. 結論

1. 今後も「難病」の定義の見直しが必要であるが、当面の「難治性疾患研究」の対象疾患について、「満足できる治療法が未だに十分に確立されておらず、その結果、慢性に経過して、様々な障害が生じて QOL が損なわれる疾患」とすべきと考えられた。
2. また「希少性疾患」については、「難治性疾患」とは一部重複はするものの、異なる疾患群であるため、別に定義するか、あるいは「希少性、及び難治性疾患」とすべきと考えられた。
3. 「希少性疾患」「難治性疾患」研究の大きな柱として、「病因病態の解明」と「治療法も含めた新しい医療の確立」を掲げることは、重要と考えられた。
4. 今後、「疾患研究班」と「遺伝子解析拠点」「新しい治療法開発研究班」とがよ

り強固に連携して研究を推進すべきと考えられた。

5. 病因解明のための遺伝子解析、治療法開発のための臨床研究については、班全体で取り組む姿勢が非常に乏しい。今後は、これらについて、上記の 4. の研究班と協力して、班全体が大規模研究に取り組むことが重要である。
6. 今後、「難病研究」を無駄なく、より効果的に推進させるために、1) 班の重複を避け、各類似疾患群で研究班を大きく統合する必要性が考えられた。さらに、研究班の質の問題、研究対象疾患の重要性の程度、研究の社会的学問的必要性を考慮して、2) 単なる公募方式よりも、重点課題(重要な疾患)を先に決定して、それに対して公募する方式を考慮すべきと考えられた。
7. 患者数が増加し、「希少性」とは言いがたい疾患についても、その重要性に応じて、「難病研究」として継続できるシステムを構築することが必要と考えられた。

F. 研究発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(※予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

難病に関連する技術・政策評価の方法論の開発

研究分担者 佐藤 元（国立保健医療科学院政策技術評価研究部長）

研究要旨

難病に関連する技術・政策評価の方法に関する課題として、診断・治療ガイドラインの評価、特に他国と本邦のガイドラインの比較・評価を開始した。本年度は、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の診断・治療ガイドライン、ガイドラインの策定・運用、さらに疾病登録制度に関する国際比較に着手した。ガイドライン全体の比較に続き、特に(1)重症 UC の外科手術適応、(2)発癌サーベイランス方法、(3)小児 UC の管理・治療についてのガイドライン内容に着目して具体的な比較を行った。その結果、いくつかの重要な項目において推奨内容の違いが認められた。ガイドライン作成に際して引用しているエビデンス論文にも差が認められた。現在、ガイドラインの策定・運営方法に関するものを含めた情報収集を継続している。ガイドライン調和を視野に入れつつ、推奨（内容）の差が何に由来するかを検討中である。

A. 研究目的

本年度は、難病に関連する技術・政策評価の方法に関する課題として、診断・治療ガイドライン、ガイドラインの策定・運用、さらに疾病登録制度に関する国際比較に着手した。本課題は、今後、各国の臨床研究知見の共有、さらに国際共同研究の実施に際しての基盤的な情報を成すものであり、難病・希少疾患の医療・対策を推進する上での国際共同研究・医療にとって肝要である。

既存のガイドラインの記載内容の比較と共に、ガイドラインでの推奨事項の根拠となっている引用論文の比較、さらに推奨判断において考慮された諸項目の相違についても明らかにする計画である。

B. 研究方法

本邦における難病の疾病登録数において最多である潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis, UC) 並びに類縁疾患であるクローン病 (Crohn's disease, CD) の2疾患を対象とした。欧州各国（英、仏、独、伊、蘭ならび

に ECCO、European Crohn's and Colitis Organization）、米国消化器病学会（ACG、American College of Gastroenterology）、日本消化器学会ならびに炎症性腸疾患研究班等の診療ガイドラインの収集を開始すると共に、ガイドラインの作成、運用プログラムに関して、関連学会、ガイドライン事務局、専門家を対象としてアンケート、インタビュー（ヒアリング）調査を実施中である。現在、初段の情報収集における不明点について、内外の事務局・専門家に補完的情報提供を依頼し調査の完了を目指している。またこれと並行して、消化器専門医のグループ（研究協力者）と共に、疾患概念、診断基準、推奨される検査や治療等についてガイドライン記載の範囲・内容についての比較検討を一部開始した。

まず、(1)重症 UC の外科手術適応、(2)発癌サーベイランス方法、(3)小児 UC の管理・治療についてのガイドライン内容に着目して具体的な比較を行った。

C. 研究結果

(1) 重症 UC の外科手術適応について

どのガイドラインでもエビデンスレベルが低いものの重症 UC が手術適応であることは述べられている。ACG では「最大限の内科治療に反応しない」ことを手術適応としているのに対し、日本では「通常の内科治療に反応しない」ことが条件となっていて実質的な意

味は変わらないかもしれないが、表現は異なっている。ECCO では治療期間(7-10 日まで)と治療手段(セカンドラインまで)を限定し、より具体的になっている。

表 1 に外科手術適応に関するガイドライン比較の概要を示す。

ECCO	ACG	Japan
<p>Surgical options should be considered and discussed on the 3rd day of intravenous steroids or earlier.</p> <p>If there is clinical deterioration (during second line therapy) colectomy is recommended. If there is no improvement within a further 4-7 days, colectomy should usually be recommended [EL5, RG D].</p>	<p>Absolute indications for surgery are exsanguinating hemorrhage, perforation (Evidence C). Other indications for surgery are severe colitis with or without toxic megacolon unresponsive to conventional maximal medical therapy (Evidence C)</p>	<p>大出血、穿孔、大腸がん合併が絶対適応となる: 推奨グレード(V-9)</p> <p>通常の内科治療に反応しない重症例などで手術を考慮する: 推奨グレード(V-9)</p>

表 1 重症潰瘍性大腸炎の外科手術適応にかんするガイドライン

欧州クローン病・大腸炎会議 (ECCO) 2008	米国消化器病学会議 (AGA) 2010	難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 2006
<p>At least 33 biopsies should be obtained from the various segments of the colon to achieve 90-95% sensitivity for the detection of dysplasia. A reasonable approach would therefore to perform 4 random biopsies every 10 cm around the colon. Extra biopsies should be obtained from strictured or raised areas and from other abnormal areas in the colon.</p>	<p>I. The technique of surveillance colonoscopy in patients with IBD should include extensive biopsies of all anatomic segments of colorectal mucosa.</p> <p>II. Although there are inadequate data available to recommend optimal surveillance intervals, intervals of 1 to 3 years are suggested.</p> <p>III. Careful inspection of the mucosa along with a sufficient number of biopsy specimens should be obtained from all anatomic segments of the colon.</p>	<p>The rating of experts was not adequate for random biopsy (conducted at intervals of 10 cm) often practiced in Western countries. At present, a study evaluating the validity of surveillance by detailed observation and targeted biopsy rather than random biopsy is under way.</p>

表 2 潰瘍性大腸炎の発癌スクリーニングに関するガイドライン

(2) 発癌サーベイランス方法について

炎症性腸疾患は特に潰瘍性大腸炎において罹患歴が長くなるにつれ大腸発癌リスクが高まることが報告されており、下部消化管内視鏡検査による発癌サーベイランスが必要とされているが、その具体的な方法については学会間に若干の乖離が認められる。上記は炎症性腸疾患に関し国際的に認知度の高い学会からの報告を抜粋したものであるが、ECCO や ASGE では大腸 10cm につき 4 か所の生検および少なくとも合計 30 か所以上のランダム生検が必要であるとされている。日本では狙撃生検を組み合わせることが推奨されている。表 2 に発癌サーベイランス方法に関するガイドライン比較の概要を示す。

(3) 小児 UC の管理・治療について

どのガイドラインでも使用薬剤のラインナップは変わらない。5-ASA 製剤や免疫抑制剤はガイドライン間で若干の容量の差異を認める。また成長障害をきたすステロイドの長期投与にはどのガイドラインも共通して否定的な見解であるが、特に ECCO は「禁忌」と表現しているのに対し、Japan や BSPGHAN は「緩解維持には用いない」との表現にとどまっている。生物学的製剤 (Infliximab) は Japan のみ記載がない。全体として NASPGHAN は薬剤のリストアップこそあるものの、用法容量に関する具体的な記載がない。一方で副作用や患者モニタリングなどの記載は他のものよりも充実している。表 3 に小児 UC の管理・治療に関するガイドラインの比較概要を示す。

ECCO	BSPGHAN	NASPGHAN	Japan
1 Aminosalicylates (mesalazine, sulfasalazine)	1 Aminosalicylates (mesalazine, sulfasalazine)	1 Aminosalicylates (Basalazine, Mesalazine, Olsalazine, Sulfasalazine)	1 5-ASA製剤 (①ペンタサ錠、②サラゾピリン錠)
2 Corticosteroids	2 Corticosteroids (hydrocortisone, methyl prednisolone)	2 Corticosteroids (Budesonide, Prednisolone, Prednisone)	2 局所製剤 (①ペンタサ注腸、②プレドネマ注腸、③ステロネマ注腸、④サラゾピリン坐剤、⑤リンデロン坐剤)
3 Ciclosporin	3 Ciclosporin	3 Immunosuppressants (Cyclosporine, Tacrolimus)	3 経口・静注プレドニゾン
4 Infliximab	4 Infliximab	4 Biologics (Adalimumab, Cetrolizumab, Infliximab, Natalizumab)	4 免疫調節薬 (①アザチオプリン、⑥-MP、②シクロスポリン静注)
5 Thiopurines (azathioprine, mercaptopurine)	5 Thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine)	5 Immunomodulators (6-MMP, Azathioprine, Methotrexate)	

表 3 小児潰瘍性大腸炎の管理・治療に関するガイドライン

D. 考察

重症 UC の手術適応に関して、重症 UC では高サイトカイン血症、血液や組織液の漏出による貧血や低栄養、強力な免疫抑制による感染、等により短時間で全身状況の悪化が生じうるため、大規模 RCT などの質の高いエビデ

ンスが出せる研究が症例数と倫理的な視点から難しいことが実情である。このため専門医の経験等によりステートメントを構築せざるを得ず、ガイドライン間での差異が生じやすい。

発癌サーベイランスの標準化（ガイドライン作成）は、限られた少数のエビデンスに依拠している印象である。

小児 UC における主要薬剤での用量の若干の差異は、各ガイドラインの引用論文が異なる影響が最も大きいと思われるが、人種の差異による影響も少なからずあるのではないかと推測される。容量の差異の原因（人種間で治療法に差があるのか）、また各国における薬剤の認可年月日の違いが、ガイドラインの差に与える影響など（特に生物学的製剤など）を明らかにすることで、今後適切なガイドライン比較が可能となると考える。

各ガイドラインで共通してみられる特質としては、根拠となる（直接的な）臨床的効果に関するエビデンスは列挙されていることが多いが、各推奨項目（間）の比較衡量についてはほとんど記載がない事が挙げられる。例えば、各検査・治療に伴うリスク、費用、適用・管理に必要な技術的水準（スキル）など多様なものに関する項目、医療者、患者、支払（保険）者の各々にとっての各項目、さらにそれらの総合的判断が想定される。

米国の IOM (Institute of Medicine) および NIH (National Institute of Health) は、2011 年、既存の Clinical Guidelines 策定方法に関するレビューを基にして、臨床的効果についてのエビデンスに加えて考慮すべき項目と、これらを考慮に入れて推奨項目を決定する場合のロジックの可視化（GRADE システム）などを纏めている。英国においても York 大学や NHS (National Health Service) を始めとした機関が類似のガイドライン（ガイドライン策定に関するガイドライン）を公開している。しかし、これらを参照しつつ公開されている UC ガイドラインの分析・評価を試みても、各推奨内容の決定ロジックは必ずしも明示的でなく、外部から客観的に（再）評価を加えることが困難な現状である。

上述の項目を始めとして、欧州、米国、日本の UC に関するガイドライン間の差異がど

のように生じてきているかをそのエビデンスから明らかにし、適切なガイドラインの作成・評価を行うことが重要と考えられる。

ガイドラインの作成・運用は、臨床研究の成果をエビデンスとして医療の質を向上させる手段であるが、他方、これによってエビデンスの生成（臨床研究）や医療の質に関する議論を推進する大きな力となり得る。ガイドラインと臨床研究（疾病登録・疫学調査）との連携の実態や可能性の検討などについても調査を進めている。

E. 結論

今年度は、欧州、米国、日本の UC 治療に関するガイドラインの比較を開始した。本稿で記載したものを含めいくつかの重要な項目において推奨内容の差異が認められた。ガイドラインの記載方法についても大きな違いがあり、現在不明点を含め欧米のガイドライン作成機関・専門家に詳細を問い合わせつつ厳密な比較を進めている。

今後（次年度以後）は、上記の調査を完了して内容の精査を進め、難病ガイドラインと疾病登録制度に関する技術的評価、国際比較を行うに際してのひな形を提示する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

Comparison among guidelines worldwide in special reference to surgical indication of ulcerative colitis. 2012 ASCRS Annual Meeting in San Antonio, TX, June 2-6, 2012 (Accepted). 発表予定。

G. 知的財産権の出願・登録状況

（※予定を含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

研究協力者

中島敦（横浜市立大学医学部附属病院・消化器内科・教授）

篠崎大（東京大学医科学研究所附属病院・外科・科長/准教授）

高橋宏和（横浜市立大学附属病院・消化器内科・助教）

大久保秀則（横浜市立大学附属病院・消化器内科・助教）

日吉雅也（東京大学大学院医学系研究科・腫瘍外科学専攻博士課程）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先進国における難病制度の分析と比較
—難病対策に資する研究開発の推進方策の検討—

研究分担者 武村 真治（国立保健医療科学院健康危機管理研究部 上席主任研究官）
金谷 泰宏（国立保健医療科学院健康危機管理研究部 部長）
千葉 勉（京都大学大学院医学研究科消化器内科学 教授）

研究要旨

目的：難病研究に関して、過去の「研究成果」の評価、将来の発展に向けた「研究シーズ・ニーズ」の探査及び把握、現在の研究開発システムを改善する「研究評価・研究支援」の手法の開発を行うことによって、今後推進すべき研究領域と研究テーマを同定し、難治性疾患克服研究事業の効果的・効率的な推進方策を検討する。今年度は、難治性疾患克服研究事業の方向性である「研究対象疾患の網羅的な拡大」と「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」に必要な環境条件や促進・阻害要因を抽出し、方向性に適合した研究課題を募集するための「公募要項」の案を作成した。

方法：本研究事業の「研究奨励分野」の研究代表者 179 名を対象としたアンケート調査、「重点研究分野」の研究代表者 6 名を対象としたフォーカスグループインタビュー、「スーパー特区（先端医療開発特区）」の研究課題 5 課題を対象としたサイトビジット、研究課題 17 課題を対象とした研究班会議の観察調査、研究代表者 6 名を対象とした面接調査を実施した。

結果：「研究奨励分野」に関しては、これまでの 1 研究班 1 疾患の体制で研究対象疾患を網羅的に拡大した場合、研究班の増加による研究の質の低下（疫学調査等の重複）と研究費の非効率的な運用（データベース構築、ホームページ開設などの固定的な費用の重複）を招く恐れがあるため、「研究班の統合」と「対象疾患の選定」を基本方針として、①疾患区分（血液・凝固、免疫、内分泌・代謝、神経・筋等）ごとに、一定の研究成果が得られている（推定患者数、診断基準等が確立している）複数の疾患を対象とする課題、②複数の疾患区分に該当する疾患群（IgG4 関連症候群、特発性好酸球増加症候群）を対象とする課題、③単独の疾患（①、②に該当しない疾患、新たな疾患（概念）など）を対象とする課題、の 3 種類での公募要項（案）を作成した。

「研究奨励分野」と「臨床調査研究分野」を効果的に推進するために、①治療法開発を最終目標とした研究全体のロードマップを明示すること、②国際展開を視野に入れた研究開発を遂行すること、③疫学データや臨床データを継続的に収集すること（症例登録システムの構築など）、④疾患情報や研究成果の普及、患者との双方向のコミュニケーションを実施すること、⑤研究成果を臨床現場（診断・治療ガイドライン等）に迅速に還元すること、⑥他の研究班や学会と連携すること、などを採択条件として設定した。

「重点研究分野」において画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化を推進するためには、薬事法に基づく「薬事承認」を最終目標とすること、技術開発のプロセスの様々な段階の研究を網羅的・連続的に推進することが必要である。そこで技術開発のプロセ

スにしたがって、①ステップ1（非臨床試験における POC の取得、製剤または製品の規格の決定）、②ステップ2（医師主導治験への移行を目的とした非臨床試験（GLP）、製剤または製品の確保）、③ステップ3（医師主導治験の実施（治験届、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、GMP・QMS 製造等））の3段階での公募要項（案）を作成した。

「重点研究分野」を効果的に推進するためには、①各ステップの成果物（非臨床試験総括報告書、開発候補物の規格及び製造工程記録一式、治験薬 GMP 製造した製剤・製品の製造工程記録一式、治験薬概要書など）を明確に設定するとともにそれが次ステップの採択条件となることを明示すること、②申請書類として、前ステップの成果物、次ステップの研究計画書（医師主導治験実施計画書など）、予算計画書（「value for money」の証明）、開発候補物に係る特許の出願・取得、企業の協力の見込みを示す資料が必要であること、③薬事承認までのロードマップが明示されていること、製剤・製品の入手方法や薬事承認状況が明記されていること、知的財産権を確保・管理・活用できる体制が整備されていること、開発候補物が標的とする疾患とその診断基準、患者数、現在の治療内容及び治療成績などが明示されていること、医師主導治験の実施体制（手順書、スタッフ、IT システム等）が整備されていること、疾患登録や医療機関のネットワークを活用して短期間（1年以内）に予定被験者数をリクルートできる体制が整備されていること、バイオマーカー測定等、検体の分析・保管が必要な場合、サンプルセンター等を含めた体制が整備されていること、などを採択条件とすること、④開発プロセスの各段階における研究評価（書面評価、ヒヤリングに基づく事前・中間・事後評価）と継続的な進捗管理（サイトビジット等）を実施すること、が必要である。

医薬品等医療技術の開発・実用化を阻害する要因として、技術開発の不確実性（被験者のリクルート、研究機関の支援体制、医師主導治験後の製薬企業の引き受け、研究者（医師）の治験に対する態度（『治験は研究者（医師）にとって負担が大きくメリットが小さい』など））が抽出されたが、被験者のリクルートに関しては重症度別患者数、疾患の自然史、患者の治験への参加意志等を把握することによって改善できると考えられる。また遺伝子治療、再生医療などの先端技術、ケア、人材育成、保健医療福祉システムなどの医療技術の周辺にある技術に関しては、薬事法で求められる規格の標準化が困難であるため、これらの技術の開発に適合した行政体制を整備する必要がある。

研究班の機能として、①データ管理（症例登録、中央診断など）、②研究内容の企画調整、③人材育成（若手の研究者による研究成果の発表と質疑応答など）、が抽出された。データ管理機能の促進要因として「学会との連携」、「疾患特異的な診断・治療法の存在」、阻害要因として「症例に対する権利意識」（『〇〇先生は××の疾患の症例をもっている』など）が抽出されたことから、データ共有（Data Sharing）による具体的なメリットを提示する必要がある。企画調整機能に関しては、分担研究項目間の関係や位置づけが明確でないこと、分担研究項目の内容が重複していることなどの問題がみられたことから、研究代表者の強力なリーダーシップのもとで研究班全体の目的と目標に対する共通認識を促進する必要がある。

結論：本研究で提案された公募要項（案）は、重点研究分野のステップ1が採用されなかったが、公募の基本方針や採択条件はおおむね採用され、平成23年11月に公募要項として公布された。

難治性疾患克服研究事業の公募の枠組みとして、①疾患区分などの関連する複数の疾患を対象とした、基礎研究・臨床研究・社会医学研究の網羅的な実施、疾患の基礎データの収集と管理（疫学調査、症例登録、中央診断等）、臨床現場への研究成果の還元（診

断・治療のガイドラインの作成と普及)、国内外の患者や一般市民への研究成果と疾患情報の普及、関連する研究班や学会等との連携と調整、人材育成などを目的とする「疾患群別基盤研究分野」、②疾患群別基盤研究分野における研究成果(シーズ)を画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化に結びつけるトランスレーショナル・リサーチ、治験などを段階的・継続的に実施する「技術別開発研究分野」、③個別の疾患研究や技術研究を円滑に推進するシステム、方法論、行政施策などの開発を目的とする「横断的システム研究分野」、の3分野を設定し、分野間の連携や研究成果の交流を促進することによって、研究事業全体としての研究成果の向上と研究活動の活性化が可能になることが示唆された。

A. 研究目的

国立保健医療科学院は、平成22年度より、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」に係る研究費配分機能(Funding Agency: FA)を担っている。FAの使命は限られた研究費の効率的かつ適正な配分と、研究成果及び政策、健康、経済、社会へのインパクトの最大化である。これを達成するためには、①過去の「研究成果」と将来の「研究シーズ・ニーズ」に基づく、重点的に推進すべき研究課題の設定、②設定された研究課題に対して研究遂行能力の高い研究者が適切に評価される「研究評価」、③研究者が研究課題を円滑に遂行し、最大の研究成果を産出するための「研究支援」、④研究遂行能力の高い研究者の発掘と応募の促進を行う必要がある。そしてそのための具体的な方法論を開発・実施・評価する研究が必要不可欠である。

国立保健医療科学院は、平成18年度から「健康安全・危機管理対策総合研究事業」のFAを実施しており、上述した①～④の機能の強化を図ってきた。しかし難治性疾患克服研究事業のFAを推進するに当たって、難病研究に特有の以下の問題点を解決する必要がある。

・難治性疾患克服研究事業は、平成21年度に予算の大幅な増額、研究奨励分野の創設等の拡充が図られたが、わが国や諸外国における難病研究の動向と成果を十分に評価した上での具体的な研究開発戦略(重点的に

推進すべき研究領域、実施すべき研究課題等)が策定されていないのが現状である。

- ・これまでの難病研究は、疾患単位の研究班体制で行われていること、研究課題や研究組織(研究者、研究機関)が固定化されていること、などの特徴がある。このような体制は特定の研究課題を長期的、継続的に遂行できるという利点がある反面、新しい視点やアプローチによる「技術革新」を創出することが困難であるという問題もある。また研究班の間の連携や調整が十分ではなく、研究内容の重複などの問題もある。しかし難病研究の技術革新を促進するための研究班体制のあり方、研究遂行能力の高い研究者や研究機関の参入を促進するための方法論、そして研究班の間の連携を促進するための研究支援の方法は確立していない。
- ・このような状況においては、研究評価(事前評価、中間評価、事後評価)が形骸化する可能性がある。また「研究奨励分野」への応募課題は約300にも及んでいるが、評価委員、研究事業推進官(Program Officer: PO)、交付事務組織等のマンパワーの制約上充実した研究評価が困難であるという問題がある。しかし研究成果を適正に評価し、将来の研究成果に結びつけるような効果的な研究評価の方法論は確立されていない。

これらの問題点を解決し、FA 機能の強化を図ることを目指して、本研究は難病研究に関して、過去の「研究成果」の評価、将来の発展に向けた「研究シーズ・ニーズ」の探査及び把握、現在の研究開発システムを改善する「研究評価・研究支援」の手法の開発を行うことによって、今後推進すべき研究領域と研究テーマを同定し、難治性疾患克服研究事業の効果的・効率的な推進方策を検討することを目的とする。

今年度は、難治性疾患克服研究事業の当面の方向性である「研究対象疾患の網羅的な拡大」と「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」に必要な環境条件、及びその促進・阻害要因を抽出し、研究事業の方向性に適合した研究課題を募集するための「公募要項」の案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究奨励分野の今後のあり方に関するアンケート調査

平成 23 年 7 月 11 日、国立保健医療科学院講堂にて開催された難治性疾患克服研究事業の説明会（研究奨励分野向け）に出席した「研究奨励分野」の研究代表者またはその代理の 179 名を対象として、研究奨励分野の今後のあり方に関するアンケート調査を実施した。

調査項目として、現在の研究班を統合した場合（同一の（重複している）疾患を対象とする研究班の統合、類縁疾患を対象とする研究班の統合、疾患区分（血液・凝固、免疫、内分泌、代謝、神経・筋、視覚、聴覚・平衡機能、循環器、呼吸器、消化器、皮膚・結合組織、骨・関節、腎・泌尿器、奇形症候群、血管奇形、その他）での研究班の統合）のメリットとデメリット、対象疾患の優先順位を設定する基準について、自由回答で回答してもらった。

2. 医薬品等医療技術の開発・実用化の推進に関するフォーカスグループインタビュー

平成 23 年 6 月 27 日、国立保健医療科学院講堂にて開催された難治性疾患克服研究事業の説明会（臨床調査研究分野、重点研究分野、横断的基盤研究分野向け）に出席した「重点研究分野」の研究代表者またはその代理のうち、調査の同意の得られた 6 名を対象としたフォーカスグループインタビューを実施した。

調査項目は、医薬品等医療技術の開発・実用化の研究課題を公募する場合の必要条件（研究費、研究評価のための資料（研究計画、臨床試験プロトコル、予算計画等）、研究評価の内容等）、研究を推進するにあたっての問題点等であった。

3. 研究課題の現地訪問調査（サイトビジット）

平成 23 年 11～12 月、難治性疾患克服研究事業の交付を受けた研究課題のうち、重点研究分野「スーパー特区（先端医療開発特区）」の研究課題 5 課題を対象に、現地訪問調査を実施した。

難治性疾患克服研究事業の中間・事後評価委員及び PO の各 1 名を訪問者（調査者）として、研究代表者が所属する研究機関を訪問し、調査を実施した。

調査当日のスケジュールとしては、研究代表者からの研究全体の進捗状況や研究目標の達成度（研究成果）等の発表、研究分担者からの各分担研究項目の進捗状況及び研究成果等の発表、関連する施設・設備の稼働状況や実際の実験の様子等の視察を行い、最後に研究代表者、研究分担者を交えて、質疑応答、意見交換を行った。調査時間は約 3 時間であった。

調査項目は以下のとおりであった。

①研究目標の達成度（研究成果）

- ・臨床開発のどの段階まで達成したか？
 - 非臨床の POC の取得（薬効薬理試験、予備的薬物動態試験等）
 - 製剤・製品の規格の決定（原薬・製剤・製品の規格、安定性試験等）
 - 非臨床試験（GLP）（安全性薬理試験、毒性試験、薬物動態試験等）
 - 製剤・製品の確保（治験薬の GMP 製造等）
 - 医師主導治験（治験届、第 I 相試験、第 II 相試験、GMP 製造等）
- ・当初、または変更後の目標はどこだったか？ またその目標を達成できなかった場合は、どこに問題があったか？
- ・研究の成果物は何か？
 - 開発候補物に係る特許（物質特許、用途特許、製法・製剤特許等）
 - 開発候補物概要書（*in vitro* 及び *in vivo* データ、non-GLP の非臨床 POC データを含む）
 - 非臨床試験総括報告書（GLP データを含む）
 - 開発候補物の製剤・製品の規格、及び製造工程記録一式
 - 治験薬 GMP 製造した製剤・製品、及び製造工程記録一式
 - 治験薬概要書
 - 医師主導治験実施計画書

②研究成果のインパクト

- ・研究成果が健康（患者の QOL 等）、経済（医療費等）、社会に及ぼす便益は何か？ またそれはどの程度の大きさか？
- ・本研究の成果と類似した他の成果や技術はあるか？ またそれらとの差別化は図られたか？
- ・研究成果は他の疾患や他の研究分野に応用できるか？ またそれはどの程度の範囲か？

- ・研究成果によってもたらされるリスクはあるか？ またそのリスクを回避するための方法はあるか？

③研究成果の普及

- ・論文発表、学会発表、講演等（研究に関連する分野、それ以外の分野）は適切に行われたか？ またそれらは今後も適切に行われる予定であるか？
- ・上記以外の方法で、研究成果を患者、行政、関係機関、一般国民に説明、普及するためにどのような取り組みをしてきたか？

④今後の研究の発展性

- ・今後の目標（治験の開始・終了、薬事承認、上市等）は特定されているか？ またそれらを含む長期的なロードマップは策定されているか？
- ・今後の臨床開発の推進体制（製剤・製品の調達・確保、知的財産権の確保・管理・活用、医師主導治験の実施体制（手順書、スタッフ、被験者のリクルート、データ管理、サンプル管理、IT システム等）など）は整備されているか？
- ・企業から協力を得られる見込みはあるか（将来的な薬事申請者として、あるいはそれ以外の役割に関して）？
- ・研究費に関して、厚生労働科学研究費補助金以外の研究費（文部科学省の科学研究費補助金、所属研究機関の研究費、民間・企業等の研究費など）を確保できる見込みはあるか？
- ・今後の研究とそれによって産出される研究成果に対して、厚生労働科学研究費補助金を引き続き投入する価値はあるか？

⑤研究組織

- ・研究代表者はリーダーシップを発揮して研究を推進したか？

- ・研究代表者、研究分担者、研究協力者、その他スタッフは、それぞれの役割を適切に遂行したか？
- ・研究代表者、研究分担者、研究協力者、その他スタッフの間で、適切な連携とコミュニケーションが図られてきたか？
- ・スタッフの指導、研修等、人材育成は適切に実施されたか（学位取得率・ドロップアウト率などの実績）？

⑥研究資源

- ・スタッフは十分に確保できたか？
- ・施設、設備、動物実験施設、研究に必要な特殊設備は十分に確保され、かつ適切に使用できたか（稼働率等）？
- ・研究資材の購入・使用、実験動物の手配等は適切に実施されたか？
- ・委託業務（委託先、委託内容、委託費、終了期限等）は適切に実施されたか？
- ・研究費は効果的・効率的に使用されたか（冗費がなかったか）？

⑦スーパー特区の活用

- ・研究資金の統合的かつ効率的な運用はなされたか？
- ・薬事相談等、高度医療制度、先進医療制度、特許申請手続き等を活用したか？
- ・企業との共同研究は実施されたか？

⑧その他の支援体制

- ・厚生労働省、国立保健医療科学院（FA）とのコミュニケーションは十分になされたか？
- ・所属する研究機関、他の研究機関や関係機関（企業、患者団体等）から支援を受けたか？ それほどのような支援か？

昨年度同じ研究課題を対象に実施したサイトビジットの調査結果と今回の調査結果を比較分析し、医薬品等医療技術開発・実用化の

ための研究を推進する上での障壁や問題点、研究遂行に必要な環境条件などを抽出した。

4. 研究班会議の観察調査

平成23年6月27日及び7月11日、国立保健医療科学院講堂にて開催された難治性疾患克服研究事業の説明会において、研究代表者またはその代理に対して、研究班会議（研究代表者、研究分担者全員が集まる会議）の開催をP0に通知するように依頼し、P0が可能な限り出席する旨を通知した。班会議の開催通知は電子メール等を通じて行われ、日程上可能な場合は出席し、班会議の様子を観察するとともに、必要に応じて発言を行った。調査項目は、研究班全体及び分担研究項目の進捗状況、班員の連携・コミュニケーションの状況（人間関係）などであった。

会議に出席した研究班数は、臨床調査研究分野10班、重点研究分野3班、横断的基盤研究分野1班、研究奨励分野3班、合計17班であった。

5. 難病研究の方向性等に関する面接調査

難治性疾患克服研究事業の研究代表者6名を対象として面接調査を実施し、医療技術（医薬品、再生医療、遺伝子治療等）の開発を進める上での課題、研究班の運営上の課題、研究機関の支援体制の実態などを調査した。

6. 分析

上述の調査で得られたデータを総合的に分析し、「研究対象疾患の網羅的な拡大」と「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」に必要な環境条件、及びその促進・阻害要因を抽出し、研究事業の方向性に適合した研究課題を募集するための「公募要項」の案を作成した。

(倫理面への配慮)

アンケート調査に関しては、回答した内容がそのまま公表されないこと、個人が特定されない形で公表すること、を説明し、同意を得た上で、個人識別情報を取得しないように無記名で回収した。

フォーカスグループインタビュー、面接調査に関しては、調査を実施する前に、発言した内容がそのまま公表されないこと、個人が特定されない形で公表すること、を説明し、同意を得た上で調査を実施した。個人識別情報を有する元データは、パスワードを設定し、施錠される保管庫で厳重に管理した。分析用データは、パスワードを設定し、個人識別情報を個人識別コード (ID) に変換したものを使用し、分析結果は個人情報特定されない様式で示した。元データは USB メモリに保存し、研究代表者の居室内のキャビネット A に保管し、施錠した。バックアップデータは、別の USB メモリに保存し、同室内のキャビネット B に保管し、施錠した。分析用データはパスワードを設定したコンピュータに保存し、データを他のコンピュータに移動する場合は、ネットワークを介さず、特定の USB メモリを使用した。

研究班会議の観察調査、現地訪問調査に関しては、対象が「研究課題」で特定の個人ではないため、倫理的な問題は少ないと考えられた。

C. 研究結果

1. 研究対象疾患の網羅的な拡大

(1) 「研究奨励分野」の経緯と現状

難治性疾患克服研究事業の「臨床調査研究分野」において、「希少性 (おおむね 5 万人未満)」、「原因不明」、「効果的な治療方法未確立」、「生活面への長期にわたる支障」の 4 要素を満たす 130 疾患を対象として、単数または複数の関連する疾患群を単位とした研究班体制で継続的な研究が進められてきた。

その後、平成 21 年度からの研究予算の大幅な増額を受けて「研究奨励分野」が創設され、130 疾患以外で 4 要素を満たす希少難治性疾患にも研究対象を拡大することとなった。

「研究奨励分野」では疾患を単位として公募が行われたため、1 つの研究課題が単一の疾患を対象とする研究班体制が構築された。また研究期間に関しては、フィージビリティ・スタディを 1 年間実施して、一定の成果が認められた場合に更なる研究として 2 年間継続する、という形で最長 3 年間の研究が実施された。

平成 23 年度の研究課題数は、フィージビリティ・スタディが 31 課題、更なる研究の 1 年目が 45 課題、更なる研究の 2 年目が 133 課題、合計 209 課題であった。このうちフィージビリティ・スタディと更なる研究の 2 年目の 164 課題 (研究奨励分野の研究課題の 78%) が今年度で終了することになる。

表. 研究課題数 (疾患区分別)

疾患区分	課題数	今年度終了する課題数 (割合)
血液・凝固	11	9 (82%)
免疫	16	11 (69%)
内分泌	10	9 (90%)
代謝	17	14 (82%)
神経・筋	43	35 (81%)
視覚	10	6 (60%)
聴覚・平衡機能	9	5 (56%)
循環器	12	9 (75%)
呼吸器	4	4 (100%)
消化器	12	11 (92%)
皮膚・結合組織	15	10 (67%)
骨・関節	7	5 (71%)
腎・泌尿器	1	0 (0%)
奇形症候群	23	19 (83%)
血管奇形	6	6 (100%)
その他	13	11 (85%)

表に疾患区分別にみた研究課題数を示した。課題数は、神経・筋が最も多く、次いで奇形

症候群、代謝、免疫の順であった。また今年度で終了する課題の割合は、呼吸器が最も多く、次いで消化器、内分泌の順であった。

また以下に示すように、対象疾患が重複、類似する研究課題もみられた。

- ・好酸球性疾患（肺炎、副鼻腔炎、食道炎・胃腸炎、膿疱性毛包炎）…5 課題
- ・ゲノムインプリント異常症
（Beckwith-Wiedemann 症候群、Angelman 症候群、Prader-Willi 症候群、Silver-Russell 症候群、新生児一過性糖尿病、偽性副甲状腺機能低下症タイプ Ib、クロム親和性パラガングリオーマ、網膜芽細胞腫）…4 課題
- ・IgG4 関連疾患…3 課題
- ・リンパ浮腫…3 課題
- ・貧血（Diamond Blackfan 貧血、遺伝性鉄芽球性貧血）…2 課題
- ・劇症 1 型糖尿病…2 課題
- ・プロピオン酸血症…2 課題
- ・ミオパチー（ベスレム、自己貪食空胞性）…2 課題
- ・ジストニア…2 課題
- ・脳炎（ピッカースタッフ型脳幹脳炎、難治頻回部分発作重積型急性脳炎）…2 課題
- ・角膜内皮変性症（Fuchs、偽落屑）…2 課題
- ・遺伝性難聴（優性遺伝、劣性遺伝）…2 課題
- ・大動脈症候群（大動脈瘤・解離）…2 課題
- ・内臓錯位症候群…2 課題
- ・血管腫…2 課題

（2）研究奨励分野の問題点

「研究対象疾患の網羅的な拡大」を推進するに当たっての問題点として、①研究課題数（研究班）が多いこと、②対象疾患の拡大にも限界があること、が挙げられる。

①に関しては、現状では 1 研究課題が 1 疾患を対象としているため対象疾患を拡大すれ

ばそれに比例して研究班が増加してしまうことになる。その弊害として、多数の研究班によって疫学調査等の実態調査が実施されるため、調査対象の医療機関の負担が大きくなることが挙げられる。つまり、同じ医療機関に複数の研究班からの調査票が送付されるが、記入の負担が大きいため回答しない医療機関が多くなり、その結果回収率が低下し、患者数の推計の誤差が大きくなるなど、研究成果の質の低下を招く恐れがある。

また遺伝子解析、生体試料の収集・管理、データベース（症例登録など）の構築、ホームページの開設などは多くの研究班で共通して実施される研究項目であるが、これらは固定費用の割合が大きいため、小規模の研究班で実施するとスケールメリットを活用できないという問題もある。

これらの問題を解決するために、1つの研究班が複数の疾患を対象とする形に「統合」して、スケールメリットを活用した効率的な研究推進体制を構築する必要がある。

②に関しては、対象疾患を拡大するとしても、現在約 7,000 存在するとされる希少疾患（rare disease）の全てを対象とすることは困難であり、何らかの基準で対象疾患を限定せざるをえない。しかしどの疾患を研究対象とするかの明確な基準がないため、対象疾患の選定方法あるいは優先順位の設定方法を検討する必要がある。

（3）研究奨励分野の方向性に関する研究代表者の意見

「研究奨励分野」の研究代表者から得られた主な意見は以下のとおりであった。

①研究班の統合のメリット

○統合全般のメリット

- ・予算の効率的な執行が可能になる。
- ・研究内容の重複（疫学調査、試料収集など）を回避できる。

- ・調査対象（病院等）の負担が軽減される。
- ・多面的・多角的な研究が可能になる。
- ・統一的・包括的な研究が可能になる（ガイドライン、対策等）。
- ・知見、情報、方法論、試料・データを共有・集約できる。
- ・研究者の重複（複数の研究班への所属）を回避できる。
- ・継続的、安定的な研究遂行が可能になる。

- 同一の（重複している）疾患を対象とする研究班の統合のメリット
 - ・症例数の確保、増加が可能になる。

- 類縁疾患を対象とする研究班の統合のメリット
 - ・疾患群の全体像の把握、関連性の検討が可能になる。
 - ・研究の応用範囲の拡大が可能になる。
 - ・対象疾患の範囲、数の拡大が可能になる。

- 疾患区分（血液・凝固、免疫、内分泌等）での研究班の統合のメリット
 - ・対象疾患の範囲、数の拡大が可能になる。
 - ・専門の異なる研究者との連携によって研究が発展する。
 - ・国民にとってわかりやすい。
 - ・学会のネットワークを活用できる。

②研究班の統合のデメリット

- 統合全般のデメリット
 - ・研究代表者の意向によって研究内容、研究費が偏る。
 - ・異なる視点の多様な研究、独自の自由な研究が困難になる。
 - ・まとまらない（目的、方向性、方法論、内容が異なる、考え方や意見が異なる、リーダーシップの問題、など）。
 - ・小回りがきかず、スピードや機動力が落ちる。

- ・多くの研究者の参加が困難になる。
- ・研究成果のオーサiershipの問題が発生する。

- 同一の（重複している）疾患を対象とする研究班の統合のデメリット
 - ・競争がなくなる（新規参入が困難になる）。

- 類縁疾患を対象とする研究班の統合のデメリット
 - ・個々の疾患に特化した詳細な研究が困難になる。
 - ・より稀少な疾患、研究者が少ない疾患の研究が困難になる。

- 疾患区分（血液・凝固、免疫、内分泌等）での研究班の統合のデメリット
 - ・機序や臨床像が異なりすぎる。
 - ・疾患間の関連が少ない。
 - ・範囲が広すぎてまとまらない。
 - ・専門外の疾患も扱わなければならない。
 - ・学会と変わるところがない。
 - ・疾患区分に該当しない疾患、横断する疾患に対応できない。

③対象疾患の選定基準

- ・患者数が多い。
- ・希少である。
- ・重症度、重篤性（致死性）、QOL上の問題が大きい。
- ・治療の可能性が高い。
- ・新しい医薬品、診断・治療法の開発の可能性が高い。
- ・治療法が確立していない。
- ・メカニズムが解明されていない。
- ・臨床的なニーズが高い。
- ・患者、家族の利益が大きい。
- ・患者、家族、患者会のニーズ、要望が大きい。
- ・患者の経済的負担が大きい。

- ・社会的ニーズが大きい。
- ・公衆衛生上必要である。
- ・日本に特有、諸外国と比較して日本で多い。
- ・小児、小児期から続く。
- ・急性である
- ・研究者が必要（有意義）と考える。
- ・専門の研究者がいる。
- ・研究遂行が可能な施設がある。
- ・世界的に注目されている、国際的な評価が大きい。
- ・3年間の研究期間を終了し、十分な成果が得られている。
- ・研究成果が他の複数の疾患に適用可能である。
- ・国際共同研究が可能、必要である。

④研究奨励分野の方向性に関するその他の意見

- ・研究代表者の資質（リーダーシップ等）が高ければ、研究班の統合はメリットとなる。
- ・研究者当たり、疾患当たりの研究費が減少すれば、研究班の統合はデメリットになる。
- ・類縁の設定方法（原因、遺伝子、頻度、病態、機序、予後、診断・治療法など）によって、研究班の統合はメリットにもデメリットにもなる。
- ・疾患区分によっては細かい分類が必要である。
- ・診断基準によっていくらかでも希少疾患を増やすことができってしまう（遺伝子の欠失など）。
- ・各疾患の研究の進捗状況等を踏まえて個別に検討する必要がある。
- ・統合よりもネットワークの構築の方がよい。
- ・統合する場合は研究者同士で事前に調整する必要がある。

- ・小規模の研究班も残すべきである。
- ・難病を対象とする研究者は競争的資金を得る機会が少ない。
- ・対策や研究に関して臨床調査研究分野と研究奨励分野で大きな差がある。

（4）研究奨励分野の公募の枠組みの検討

「研究班の統合」に関しては、同一の（重複している）疾患を対象とする研究班については統合すべきであること、類縁疾患での統合、疾患区分での統合については条件によってはメリットにもデメリットにもなりうること、統合するレベルとしては類縁疾患と疾患区分で大きな差はないこと、が示唆された。また「対象疾患の選定基準」に関しては、少なくともこれまでの3年間で一定の研究成果が得られていることが基準になることが示唆された。これらの結果を踏まえて、現在研究が実施されている209疾患を以下のa~cに分類し、それぞれで公募を行うこととした。

a. 疾患区分

血液・凝固、免疫、内分泌・代謝、神経・筋、視覚、聴覚・平衡機能、循環器、呼吸器、消化器、皮膚・結合組織、骨・関節、腎・泌尿器、奇形・先天性異常の13の疾患区分について、それぞれに該当する複数の疾患を対象とする研究課題を公募する。

原則として1疾患区分につき1課題を募集するが、疾患区分によっては、例えば、小児と成人で細分類する方が効果的である場合、対象疾患が多すぎてまとまるのが困難な場合などが考えられたため、1疾患区分で最大2課題程度まで採択できることとした。

また各疾患区分で「対象疾患例」を提示し、それらを研究対象として網羅することを採択条件とするが、それ以外の疾患を対象することを妨げないこととして、研究者としての独創性を発揮できるようにした。

さらに対象疾患に対する一定の研究成果が得られていることを示す条件として、推定患者数、診断基準が確立していることを設定した。

b. 特定の疾患群

複数の疾患区分に該当する疾患で、aの区分とは独立して実施する方が効果的かつ効率的であると考えられる疾患（群）を対象とする研究課題を公募する。具体的には「IgG4 関連症候群」、「特発性好酸球増加症候群」の2つの疾患（群）を設定した。

c. 単独の疾患

aの疾患区分やbの疾患群に該当しない疾患、それらから独立した方が成果が期待できる疾患（例えば、日本に特有である、国際的に高い評価が得られている、など）、これまで研究が実施されてこなかった新しい疾患などを対象とする研究課題を公募する。

この分類ではこれまでのと同様に1研究課題で1疾患を対象とすることとした。この分類に該当する疾患は今後も常に存在・発生すると考えられるため、それらに対する研究が遅れをとらないように公募を継続する必要があると考えられる。ただし、一定の研究期間が経過し、臨床像や病態が解明された時点で、上述の疾患区分や疾患群への統合の可能性を検討する必要がある。

(5) 研究奨励分野の公募の採択条件の検討

厚生労働科学研究費補助金では全ての研究事業に共通する評価基準が設定されているが、研究事業や研究課題の目的によってはそれらに加えて独自の基準を設定した方がより詳細な評価が可能になると考えられる。

研究奨励分野に関しては、これまでは疾患単位で小規模な研究が実施されてきたが、今後はそれらの研究で得られた成果をさらに発展させるために、組織的・体系的に研究を推

進する研究班体制が構築されていることを採択条件として設定した。主な採択条件とその根拠を以下に示す。

- ・提示された対象疾患例を研究対象として網羅していること。

- ・対象疾患の推定患者数、診断基準が確立していること

(注：これまでの3年間の研究によって達成されるべき最低限の研究成果が得られていることを示す条件である)

- ・臨床調査研究班と連携できること

(注：研究奨励分野の対象疾患の中には臨床調査研究分野の130疾患と類縁するものも多いため、連携して効果的に研究を推進する必要がある)

- ・治療法開発を最終目標とした研究全体のロードマップが明示されていること

(注：研究奨励分野は「研究対象疾患の網羅的な拡大」だけでなく、もう一つの方向性である「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」につながる研究成果を産出するための基盤となることが求められる)

- ・対象疾患の症例登録のデータ管理の体制が整備されていること

(注：希少難治性疾患の研究においては症例の集積は不可欠であり、それを組織的・体系的に実施できることが条件となる)

- ・患者会等と連携して、対象疾患に関する情報や研究成果を患者及び国民に広く普及する体制、及び患者との双方向のコミュニケーションを可能にする体制が整備されていること

(注：研究奨励分野の対象疾患は、臨床調査研究分野の130疾患と比較して、研究だけでなく、患者とその家族への支援、医療従事者や国民の認知が十分でない