

のが現状であり、それらを促進することは研究班の重要な役割である)

- ・研究成果を診断・治療ガイドラインに反映させるなど、臨床現場に迅速に還元する体制が整備されていること

(注：研究奨励分野の研究班の中には基礎研究に偏ったものもあり、研究成果が臨床現場に還元されないという問題が発生した。今後の研究奨励分野は、基礎研究、臨床研究、社会医学研究（疫学、公衆衛生など）を幅広く、かつ適切なバランスで実施する必要がある)

- ・遺伝子解析拠点等との連携（情報交換、共同研究等）のもとで効率的に遺伝子解析を進めることが可能な体制が整備されていること

(注：ほとんどの研究班で遺伝子解析が実施されているが、平成23年度より遺伝子解析の研究班（拠点、一般）において遺伝子解析が集約的に実施できる体制が整備されていることから、これらの研究班と連携することによって研究内容や研究費の重複を回避するとともに、遺伝子情報の包括的な管理と活用を促進する必要がある)

(6) 研究奨励分野の公募要項（案）の作成以上の検討にしたがって、別添1に示すとおり、研究奨励分野の公募要項（案）を作成した。

(7) 臨床調査研究分野の公募要項（案）の作成

臨床調査研究分野に関しても、研究奨励分野の採択条件に加えて、以下の条件を設定した。そして、別添2に示すとおり、臨床調査研究分野の公募要項（案）を作成した。

- ・疫学データや臨床データを継続的に収集し、患者の実態把握、疾患のリスク・予

後因子の解明などの疫学研究を実施できること

(注：臨床調査研究分野は難病対策と密接に関係しており、行政に必要な疾患の基本情報（患者数、臨床像、診断・治療の現状等）を継続的に収集・提供する必要がある)

- ・治験を含めた臨床研究に積極的に対応できる体制が整備されていること

(注：臨床調査研究分野はこれまでの長期的・継続的な研究で得られた多くの研究成果を「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」に迅速につなげることが求められる)

- ・国際展開を視野に入れた研究開発を遂行できること

(注：臨床調査研究分野のような長期的・継続的な研究推進体制は国際的にもまれであり、わが国の強みとして積極的に国際展開する必要がある)

2. 画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進

(1) 「重点研究分野」の公募の基本方針の設定

「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」に関しては、これまでも「重点研究分野」において革新的診断・治療法を開発を目指した研究が行われてきたが、必ずしも十分な成果が得られているわけではない。その理由として、①研究の目標が明確に設定されていないこと、②医薬品等医療技術の開発プロセスにそった形で公募がなされてこなかったこと、などが挙げられる。

①に関しては、医療技術は安全性と効果が保証された上で、国内だけでなく世界の患者に広く普及されることが最終的な到達点であり、そのためには薬事法に基づく「薬事承認」を最終目標とした研究（非臨床試験、臨床試験（治験）等）が必要である。

②に関しては、医薬品開発には、創薬（標的分子等の探索、物質のスクリーニング・最適化、開発候補物の決定）、非臨床試験（薬効薬理試験、薬物動態試験、安全性薬理試験（GLP）、毒性試験（GLP）など）、臨床試験（治験届、第Ⅰ相試験（安全性の面から次の相に移行できるかを検討する）、第Ⅱ相試験（次の相に移行する価値のある臨床効果があり、かつ安全性が担保されることを確認する）、第Ⅲ相試験（既存の標準治療と比較して有効性、安全性において優れているかどうかを検証する）、第Ⅳ相試験（経済性、有用性が優れているかを検証する））、製剤・製品開発（原薬・製剤または製品の規格、安定性試験等、治験薬のGMP製造または治験対象製品のQMS製造、GMP・QMS製造など）の段階があり¹⁾、薬事承認に向けてそれらを着実に遂行していく必要がある。またこのプロセスでは、薬事承認を最終目標とした上で中間的な目標を達成するための以下のステップを設定することができる^{1,2)}。

- ・ステップ1…非臨床試験におけるPOCの取得（薬効薬理試験、予備的薬物動態試験等）、製剤または製品の規格の決定（原薬・製剤・製品の規格、安定性試験等）
- ・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）（安全性薬理試験、毒性試験、薬物動態試験等）、製剤または製品の確保（治験薬のGMP製造、製品のQMS製造等）
- ・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）
（注：医師主導治験は第Ⅱ相試験までとし、その後は最終的な薬事申請者となりうる製薬企業が引き受けることを想定している）

これらのステップは連続的に展開されるべきものである。特定の開発候補物に関する個々の研究（プロジェクト）はそれぞれ特定の段階に位置づけられるが、医療技術全体としては様々な段階に点在している状態であることから、研究事業（プログラム）として継続的な技術開発を推進するためには、特定のステップに限定するよりも全てのステップについて幅広く公募の方が効果的であると考えられる。

いろいろな段階の研究課題を公募することによって、あるステップの研究が完了したら次のステップへ、というように「シームレス」に研究課題（プロジェクト）を展開することが可能になる。また各ステップの研究で得られた様々な経験（成功例、失敗例を含めて）は、将来そのステップでの研究を進める上で大いに参考になる。

各ステップで公募を行うにあたって、申請者は、開発候補物が現在どのステップに位置づけられているかを明確にすること、現在のステップを完了し次のステップを開始することを目標とすること、目標を達成するために真に必要な研究期間と研究予算を設定すること、などが求められる。

（2）重点研究分野の成果物に関する検討

医療技術開発の各ステップにおいては中間目標（成果物）を明確に設定することが可能であり、その成果物を基準とした研究評価や研究支援が可能である。例えばステップ1の成果物は「非臨床試験総括報告書(non-GLP)」、「開発候補物の製剤規格及び製造工程記録一式（機器の場合は製品規格及び仕様）」であるが、それらはステップ2に進む上で必要条件となる。つまりこれらの成果物は、ステップ1における中間・事後評価の対象であると同時に、ステップ2における事前評価の対象でもある。

同様に、ステップ2の成果物である「非臨床試験総括報告書（GLP）」、「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」などはステップ3に進むための必要条件であり、これにステップ3の研究計画書（医師主導治験実施計画書）を加えることによって事前評価が可能になる。このように、各ステップにおける成果物を中心として、事前評価、中間評価、事後評価、そして次のステップの事前評価、と継続した研究評価が可能になる。

（3）重点研究分野の公募の申請書類の検討
研究評価に必要な申請書類は前ステップの成果物と次ステップの研究計画書が中心となるが、それ以外に全てのステップにおいて、以下のような申請書類が必要となる。

・ 予算計画書

医薬品等医療技術の開発に必要な試験や業務はある程度決まっていることから、非臨床試験、試験物の調達等の一般的な単価を提示することによって詳細な費目を計上することが可能となる。予算計画の合理性も重要な評価基準であり、申請者は研究予算に見合った研究計画(value for money)であることを明示することが求められる。

・ 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）の出願・取得
技術開発の過程で様々な特許の出願・取得を行うことが想定されるが、その状況によっては、法律に違反する、開発する権利を取得できないなど、開発を進められない場合もあるため、重要な評価基準となる。

・ 企業の協力の見込み

今回の重点研究分野の範囲は医師主導治験の第Ⅱ相試験までであるが、最終目標である薬事承認を達成する上で将来的な薬

事申請者となりうる製薬企業が引き受ける可能性があるかどうかも重要である。必ずしも明確に決まっている必要はないが、少なくともステップ3においてはある程度の見込みが求められる。またその場合、当該企業との利益相反についても開示する必要がある。

（4）重点研究分野の公募の採択条件の検討
各ステップで実施される試験や業務を円滑に遂行し、求められる成果物を産出できる研究班体制が構築されていることを条件として設定した。主な採択条件を以下に示す。

・ 最終目標（薬事承認）までのロードマップが明示されていること

（注：紆余曲折があるにしても、薬事承認を目指して研究を推進する体制や意識が確立していることが重要である。非臨床試験、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験の開始・完了時期はある程度計画されている必要がある）

・ 対象の製剤・製品の入手方法（企業等から供与、購入、自施設で製造、委託製造）、薬事承認状況（国内外未承認、国外既承認かつ国内未承認、国内既承認かつ適応外）が明記されていること

（注：これらの状況によって研究予算、研究計画、あるいは開発の進展の見込みが大きく異なる）

・ 知的財産権の確保・管理・活用できる体制が整備されていること

（注：上述したとおり、特許等の知的財産権の状況は技術開発の進展に大きな影響を及ぼすため、その管理体制が整備されていることが重要である）

・ 開発候補物が標的とする疾患（複数の疾患の場合はその適応内容）が特定され、その疾患の現状（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

またステップ3の場合、これらに加えて、以下の条件が必要となる。

- ・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

(注:医師主導治験実施計画書の記載事項として、概要、目的、背景と根拠、治験薬・治験機器情報、診断基準と病期・病型・病態分類、適格規準、説明と同意、症例登録及び割付、治療計画、有害事象の評価・報告、観察・検査・調査項目とスケジュール、目標登録症例数と治験実施予定期間、評価項目及び評価方法、統計学的考察、治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更並びに改訂、治験の終了又は中止、症例報告書、治験の品質管理及び品質保証、記録の保存、治験実施体制及び各種委員会、治験実施上の倫理的配慮、治験の費用負担及び補償、試験の登録、成果の帰属と公表、文献、付録などが求められる)

- ・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

(注:難病は一般的な疾患と比較して患者数が極めて少ないため、被験者のリクルートを組織的に円滑に行うことが治験の遂行に不可欠である)

- ・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

(5) 重点研究分野の評価手順の検討

重点研究分野は、薬事承認までの長い道のりを成果物を蓄積しながら段階的に進んでい

くプロセスをたどることから、開発プロセスの節目における研究評価と継続的な研究支援(進捗管理)が不可欠となる。また段階的な研究評価と継続的な研究支援のもとで研究を推進することに関して、申請者とFAの間で共通認識をもつことが重要であると考えられたため、公募要項において研究評価・研究支援の具体的な手順を明示する必要がある。

事前評価においては、研究計画書と関連資料(前ステップの成果物等)を用いた書面評価を行うとともに、研究内容をより詳細に把握するためにヒヤリングを行う必要がある。ただし、全ての申請課題に対してヒヤリングを行うことは申請者、評価者の双方の負担が大きいことから、書面評価の得点の高い申請課題を「トリアージ」する必要がある。

研究支援の一環としての進捗管理として、研究期間の各年度の間時点における「サイトビジット」を実施し、研究の進捗状況と今後の研究計画(当初計画の修正等)に関する報告と質疑応答、研究に関連する施設・設備の視察等を行うこととした。

中間評価は各年度末に実施し、当該年度までの提出が計画されていた成果物、サイトビジットによる進捗状況報告、次年度以降の研究計画書(計画の変更点など)を用いた書面評価を行うこととした。その結果、研究計画の達成度が十分でないと判断された場合、研究費の適正かつ効率的な執行の観点から、研究の継続は不可とすべきである。

事後評価は、研究期間の最終年度末に実施し、研究計画の達成度、及び作成された全ての成果物を用いた書面評価を行うこととした。また事後評価の結果は次期の事前評価に反映されるべきである。

(6) 重点研究分野の公募要項(案)の作成

以上の検討にしたがって、別添3に示すとおり、重点研究分野の公募要項(案)を作成した。

3. 医薬品等医療技術の開発・実用化の推進における課題

(1) 医療技術開発の不確実性

公募要項（案）は薬事承認に向けた開発プロセスに必要な各種試験、書類、手続き、推進体制などを規定しているが、それらは必要条件であって十分条件ではない。つまりそれらのプロセスを着実に遂行すれば必ず成功するわけではなく、実際には様々な不確実な阻害要因が存在する。それらは研究者やFAがコントロールできない部分も多いが、ある程度改善することが可能な部分もある。

①被験者のリクルート

スーパー特区の研究課題で、治験実施前(昨年度)には円滑なリクルートが想定されていたが、治験開始後(今年度)には十分に被験者数を確保できていなかった。その原因として、対象疾患の患者数は十分であったが、被験者の適格基準(発症時期、重症度など)が厳密であったため、基準に適合する患者が極めて少なかったことが挙げられる。また治験薬の投与における患者への侵襲が比較的大きいため、適格であっても治験への参加の同意が得られなかった場合もあった。

適格基準に関しては、重症度別患者数や疾患の自然史が明らかになればより正確に被験者数を予測できた可能性がある。また患者の意識調査などを通じて治験への参加意志や侵襲に対する態度などを把握していれば、治験への参加の拒否率を推定できた可能性がある。したがって医薬品等医療技術開発を進めるためには、疫学や医療社会学などの社会医学的研究によって、患者数や患者の意識等の基礎的なデータを把握しておく必要がある。また疾患登録によって疾患の自然史を把握することも重要である。

②研究機関の支援体制

医療技術の開発を進めるためには研究課題(研究代表者)の所属する研究機関の支援が不可欠である。開発プロセスにおいては、動物実験等の施設や設備、データ管理、統計解析、プロトコル管理などの部門やスタッフなどが必要であり、公募要項(案)においてもそれらが採択条件となっている。つまり、研究の可変的生産要素である研究費を効果的かつ効率的に運用するためには、固定的生産要素である研究機関の施設・設備、システムが確立していることが前提条件となる。

スーパー特区のほとんどの研究代表者の所属研究機関では文部科学省の「橋渡し研究拠点」が設置されているが、その他の大学(私立大学、地方の公立大学等)や厚生労働省の機関(国立病院、国立センター等)は必ずしも十分な支援体制があるとはいえない。そのため、公募要項の採択条件を満たす研究課題が特定の研究機関に限定される可能性がある。大学の体制整備は文部科学省の所管であるため厚生労働省やFAがコントロールできない部分であるが、厚生労働省の所管である国立病院や国立センターの体制整備を推進することは可能である。したがって文部科学省の支援の届かない部分を補完することによって、支援体制が充実したより多くの研究機関の研究者からの応募が促進され、より質の高い研究課題が採択されると考えられる。

スーパー特区のほとんどの研究課題では研究機関側の支援の意向を伺うことができたが、技術開発の長期的なプロセスにおいて機関長の交代などによって研究機関の方針が変更される可能性があるため、長期的、継続的に支援が得られるかどうか不確実な部分がある。これは研究者やFAがコントロールできない部分であるが、サイトビジット等を通じて研究機関の方針(の変更)の状況を把握し、それが研究課題の長期的な目標と合致している

かどうかを検証した上で、研究費配分の継続を検討することは可能である。

③医師主導治験後の製薬企業の引き受け

公募要項（案）では公募の範囲を医師主導の第Ⅱ相試験までに限定しており、その後は将来的な薬事申請者となりうる製薬企業が引き受けることを想定しているが、実際に引き受けがなされるかどうか不確実な部分が多い。スーパー特区でも引き受け先の企業が決まっていない課題が多い状況である。

希少疾患用医薬品の開発に関しては外国（グローバル）の製薬企業が積極的に取り組んでおり、いくつかのスーパー特区の研究代表者にも照会があったことが確認された。重点研究分野の最終的な目的は医薬品等医療技術を世界の患者に広く普及することであり、それを可能にする製薬企業が引き受けるのであれば問題はない。しかし開発候補物が「日本発」の技術であり、そこにわが国の多額の税金が投資されていることを考慮すると、特許等に関してわが国が不利になるような契約は回避すべきである。

④研究者（医師）の治験に対する態度

研究班会議において『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』という意見がみられた。確かに、トランスレーショナル・スタディの各種試験や治験は学術的な新規性は小さく、学術論文として採用されにくいという側面はある。また特にわが国では、基礎研究が世界トップクラスであるのに対して臨床研究は低い水準にあるという実態が示すように、臨床研究よりも基礎研究が重視される傾向がある。これはわが国の医学研究界の文化的な側面であり、研究者、研究機関、FAがコントロールすることは困難で、むしろそれにコントロールされているのが現状である。しかしこのような側面はわが国の医療技術開発にとって最も重大な障壁であり、

少しでもそれを取り除く取り組みを進める必要がある。

関連する問題として、「医師」の行動原理と「研究者」の行動原理が必ずしも一致しないという点が挙げられる。医師の行動原理は「患者を救うこと」であり、それに直接結びつく治験を推進するインセンティブは存在するはずである。しかし現在進行している治験が患者の治療に反映されるまでの期間が長いため、「現前」の患者を救うことは艱難である。これを解決するためには、薬事審査において治験から承認までの期間を短縮する仕組みを構築するとともに、患者や医療従事者を含めた国民全体の治験のプロセスに対する理解を促進するための広報や教育を実施する必要がある。

一方、研究者の行動原理は「インパクトの大きい研究成果を上げること」であり、上述したように基礎研究が重視されるわが国においては治験を推進するインセンティブは小さいと考えられる。これを解決するためには、臨床研究に基礎研究と同等あるいはそれ以上の価値（インパクト）を与えるような研究評価システム（学術雑誌における採用基準、研究費の申請課題の評価基準など）と医学教育システム（臨床を重視した大学院のカリキュラムなど）を構築する必要がある。

（2）医薬品、医療機器以外の技術開発

公募要項（案）は薬事承認を最終目的とした開発プロセスを想定しているが、薬事法が医薬品、医療機器を主な対象としているため、それ以外の様々な技術の開発プロセスにはなじまない部分も多い。技術の進展に対して規制や許認可の行政が追いついていないのが現状であり、法律の改正を迅速に行い、様々な医療技術を世界に発信していくための法的体制を整備する必要がある。

① 遺伝子治療、再生医療

遺伝子治療や再生医療が医薬品・医療機器と最も異なる点は製剤・製品開発のプロセス、つまり開発候補物の規格の決定と標準化された大量生産（GMP・QMS 製造）のプロセスである。再生医療に関しては、iPS 細胞などの幹細胞は患者によって規格が異なる場合が多く、医薬品（物質）のように全ての患者に共通する標準化された生産を行うことは困難である。また遺伝子治療に関しては、遺伝子を導入するためのウィルスベクター自体は GMP 製造が可能であるが、患者に投与されるのは標的となる遺伝子を導入したベクターや体外でベクターによって遺伝子が導入された細胞（ex vivo）であり、それらは幹細胞と同様に患者によって規格が異なる。

医療技術に求められるのは標準化された安全性と治療効果であり、医薬品の場合は製剤の規格によってそれが保証される。しかし遺伝子治療や再生医療の場合は規格での保証は困難であるため、別の方法で標準化を保証する必要がある。例えば、ベクターや幹細胞それ自体ではなく、それらを作製する方法・手順の規格によって標準化を保証することが考えられる。現状では、標準化された作製方法も、それが安全性と治療効果に明らかに結びつくという根拠も確立していないが、今後の研究開発の進展を踏まえて規制行政の体制を整備しておく必要があると考えられる。

これまでの製剤・製品開発プロセスは 20 世紀の大量生産・大量消費の社会体制に合致していた。しかし 21 世紀は個別化社会であり、医療においても「個別化医療（personalized medicine）」、つまり患者の個人差にあわせた最適な治療法の開発が求められていることから、少なくともその流れを阻害しないような医療行政、薬事行政の体制整備が必要であると考えられる。

② ケア、人材育成、保健医療福祉システム

医薬品、医療機器、遺伝子治療、再生医療以外にも、保健医療福祉に関連する様々な技術が存在し、それらの開発と世界に向けた発信も必要である。例えば、患者の QOL の向上に貢献する看護・介護などの「ケア技術」、保健医療福祉サービスを提供する専門職（医師、看護師、ヘルパー、相談員など）の量を確保し、質を向上させる「人材育成技術」（教育研修体系、資格認定など）、保健医療福祉サービスを患者に円滑に提供する「システム技術」などが挙げられる。

難病は、治療法だけでなく、ケアの方法やサービスの提供方法も未確立である場合が多い。これは患者が希少であるために、医療機関や専門職の参入が少なく、医薬品・医療機器、診断・治療法、ケアそれ自体だけでなく、診断・治療・ケアを行う専門職やそれらを提供するシステムも希少になってしまうためと考えられる。したがって難病に関わるあらゆる技術に対する政府の介入が不可欠となる。

人材育成に関しては、研究代表者から若手の研究者の確保・育成に苦労しているという意見が得られ、難病に従事する医師の確保は深刻な問題であることが伺われた。また難病に精通する医師が少ないために、医学教育において難病が占める割合も小さくなると考えられる。このような状況が続けば難病に従事する医師はますます減少していく恐れがあるため、学会、医師会などと連携した対策を講じる必要がある。

保健医療福祉システムに関しては、難病患者は診断が確定するまで多くの医療機関を受診していることが報告されている³⁾が、これは、一般の疾患を想定して構築されているシステムでは難病に対応することが困難であり、難病患者への円滑なサービス提供を可能にする特有のシステム技術の開発が必要であることを示唆している。具体的には、どの医療機関が診断するか、どの医療機関が治療するか、

それらの連携・紹介のシステムをどのように構築するか、などについて検討する必要がある。必ずしも全ての医療機関で確定診断や治療を可能にする必要はなく、プライマリ・ケアのレベルでスクリーニングして、確定診断や治療が可能な医療機関に迅速につなぐ仕組みを構築することが重要であると考えられる。

ケア技術、人材育成技術、システム技術も、遺伝子治療、再生医療と同様に規格の標準化が困難であり、また薬事の範疇にはないため、別の開発プロセスを検討する必要がある。しかしわが国のケアやシステムには優れた部分も多く、世界に発信する価値は十分にあると考えられる。例えば、交番のシステム、技術だけでなくそれを管理・運用する仕組みを含めたシステム（例えば、鉄道、水道）など、世界各国で採用されている技術も多い。近年のわが国の医療技術開発は、医薬品、医療機器、再生医療などの「技術それ自体」に重点を置いているが、今後はそれらの技術の周辺にあり、それを円滑に運用する技術であるシステム技術にも着目する必要があると考えられる。

4. 研究班の運営上の課題

(1) 研究班の「構造」

難治性疾患克服研究事業の研究班の規模（研究分担者、研究協力者の人数）は非常に大きく、研究班会議は大会場で実施される学会のようであった。特に臨床調査研究分野の研究班は複数の疾患を対象とすること、関連する幅広い専門分野に従事する全国の研究者が参加すること、基礎研究、臨床研究、社会医学研究（疫学、公衆衛生など）を幅広く実施することが求められているため、必然的に研究班が大規模にならざるをえない。しかし規模が大きくなるにしたがってチームとしてのまとまりは弱くなる可能性があるため、研究班全体としての明確な到達目標の設定と研

究代表者の強力なリーダーシップが不可欠である。

臨床調査研究分野の多くの研究班は疾患を単位とする「分科会」で構成されていた。また対象疾患の範囲に関しては、公募要項で指定された疾患（130疾患）の中でも一部の疾患に重点を置いて他の疾患をほとんど研究していない班、指定疾患以外も対象としている班など、様々であった。対象疾患の優先順位を設定する基準としては、古くから指定されている疾患、研究代表者が専門とする疾患といった場合が多いが、研究の独創性、発展性の観点からは、例えば、医薬品等医療技術の開発・実用化の見込みが大きい疾患、他の疾患にも応用できる知見が得られる見込みが大きい疾患など、より明確な基準の設定が必要である。

疾患を単位とする分科会による班構成に関連して、分科会間の意見交換や質疑応答が活発でない班がみられた。これは、自分が関与している分科会（疾患）以外に対する関心が低いことを示唆しているが、このような体制で研究を発展させることは困難であり、臨床調査研究分野の対象疾患に対する班構成を再検討する必要がある。また研究奨励分野に関しても、疾患区分によっては統合がうまくいかない可能性もあることから、各班の研究の進捗状況や運営状況を継続的にモニタリングし、必要に応じて対象疾患の再構成を検討する必要がある。

(2) 研究班の「機能」

①研究班機能の基本体系

多くの研究班では、研究項目として、基盤的研究項目（疫学調査、症例登録、中央診断、診断基準の改訂など）、プロジェクト的研究項目（医薬品開発など）、分担研究項目（研究分担者による独自の基礎・臨床研究）を設定していた。

基盤的研究項目は研究代表者の責任で実施される場合が多く、研究班会議では研究代表者が研究分担者に協力を依頼していた。特に疫学調査、症例登録は全国各地に所在する研究分担者の協力が不可欠であるが、班員の共通の関心や興味で緩やかに統合されている現在の研究班体制において強制は困難であり、あくまで班員の自発的な協力を依存せざるを得ない状況である。したがって基盤的研究項目を推進するためには、研究分担者に対して協力の負担以上の便益（例えば、データの共同利用など）を提供できる仕組みを構築する必要がある。

②データ管理（症例登録、中央診断など）の機能

症例登録や中央診断のシステムを構築している研究班もいくつかみられたが、その促進要因として「学会との連携」と「疾患特異的な診断・治療法の存在」が抽出された。前者に関しては、比較的小規模な学会の場合、研究班員と学会員が重複する部分が大きく、連携が容易となる場合がある。これによって短期間（3年間）で班員が変動する研究班のシステムの運営を長期的に継続する学会が支援・補完することが可能になると考えられる。

後者に関しては、例えばシャント手術、腎生検などが挙げられるが、これらは、実施できる医療機関が比較的限定されていること、継続的な経過観察が必要であることなどによって、症例の登録・管理を集約的に実施することが可能あるいは必要であると考えられる。また、例えば内視鏡やカプセル内視鏡など、器官に特異的な技術に関しても、検査後の症例登録とモニタリングが可能であり、前方視的研究や自然史研究に活用できると考えられる。さらにこれらの技術の普及や人材育成を目的とした学会も設立されており、学会との連携によって症例登録・中央診断システムが

促進されるとともに、当該の研究領域を担う人材の育成・確保にもつながると考えられる。

一方、症例登録・中央診断の機能を阻害する要因として「症例に対する権利意識」が抽出された。多くの研究班で『〇〇先生は××の疾患の症例をもっている』という発言がみられた。これは、研究者自身が患者（症例）の治療に対して責任をもっていると同時に、症例（患者）のデータ等の活用に対して権利をもっている、という意識を反映していることを示唆している。したがって症例登録を推進するためには、データに対する個々の研究者の権利意識を越えた、データ共有による具体的なメリットを設定する必要がある。

多くの研究班では、研究分担者による臨床研究が自施設の患者のみを対象としているため症例数が少ないという問題がある。各研究分担者が関心をもっているデータが異なる

（あるいはデータに独創性がある）場合、症例登録のメリットは小さいが、何らかの介入（診断、治療、予防、ケアなど）に関心がある（独創性がある）場合は症例数の増加は不可欠であり、症例登録のメリットは大きい。したがって症例登録のデメリットを最小化し、メリットを最大化するためには、全ての班員の研究テーマに共通するデータのみを登録することによって各班員の独創性を確保するとともにデータ入力負担を軽減すること、データ共有の際に使用するデータの種類（追加的に必要となる項目など）に関するルールを設定するなどの方策が必要である。

③研究内容の企画調整機能

多くの研究班は基礎研究、臨床研究、社会医学研究（疫学、公衆衛生など）を幅広く実施しているが、分担研究項目間の関係や位置づけが明確でないこと、基礎研究と臨床研究の間の隔たりが大きいこと（基礎研究の知見が臨床にどのように応用できるかが明確でないこと）、研究分担項目の内容が重複して

いること、などの問題もみられた。また分担研究項目は研究分担者の関心に基づいて自由に進められているため、研究班全体の目的や目標に必ずしも合致していない項目もいくつかみられた。

研究班全体として円滑に研究を遂行するためには研究目的に対する認識の共有と研究目的に基づく研究内容の調整が不可欠である。したがって研究代表者は研究分担者に対して、研究班全体の目的と目標を明確に提示して、各分担研究項目の位置づけを十分に認識してもらう必要がある。また場合によっては、研究代表者の強力なリーダーシップのもとで分担研究項目の内容に介入するなど、研究分担者の自由度をある程度制限することも検討する必要がある。

④人材育成の機能

多くの研究班の会議では、研究分担者の教室・部門のスタッフである若手の研究者（助教、大学院生、研究員など）が研究成果を発表していた。また彼らの発表に対する質問も厳しいものが多く、指導教官（研究分担者）とは異なる視点での批判を受けていたと考えられる。このように研究班会議での発表は若手の研究者の育成に大いに貢献していると考えられる。

若手の研究者の多くは基礎研究を実施していたが、『ある程度基礎もやらないと若手が逃げてしまう』という意見もみられ、研究代表者や研究分担者が若手の研究者の確保・育成に苦勞している様子が伺えた。難病研究は病態解明から医療技術開発まで網羅的に実施される必要があり、そのためには基礎研究にも臨床研究にも精通している研究者が必要である。そのような研究者を育成する上で、若手の研究者には基礎研究に従事しながらも、常に臨床研究の感覚を保持し続けてもらうことが重要である。その意味では、基礎研究、臨床研究、社会医学研究を幅広く実施する難

病の研究班の班会議に若いうちから参加する意義は非常に大きいと考えられる。

D. 考察

1. 公募要項（案）の活用

本研究で作成した公募要項（案）を厚生労働省健康局疾病対策課に提案した結果、いくつかの変更が加えられたが、公募課題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。

大きな変更点としては、「重点研究分野」のステップ1（非臨床試験におけるPOCの取得（薬効薬理試験、予備的薬物動態試験等）、製剤または製品の規格の決定（原薬・製剤・製品の規格、安定性試験等））の公募が行われなかった点が挙げられる。公募要項（案）では、医療技術開発の全てのステップを網羅した継続的かつ段階的な研究課題（群）の進展を想定していたが、ステップ1は「創薬」の研究として他の分野、研究事業、研究費で実施可能であること、薬事承認までの道のりが長いためリスクが大きいこと、などの理由によって採用されなかったと考えられる。しかしこのステップは医療技術開発の第一歩として不可欠であるため、臨床調査研究分野や研究奨励分野において推進できる体制を整備する必要がある。

2. 研究開発の投入と産出の関係

「研究奨励分野」の公募要項（案）の基本方針である「研究班の統合」と「対象疾患の選定」は研究費の効率的な運用を目指したものであるが、ここでは研究費と研究成果（投入と産出）の関係に関して、以下のような仮定が設定されている。

○研究費に関する仮定

- ・研究費総額＝疾患当たり研究費×対象疾患数

- ・疾患当たり研究費＝固定的な費用＋可變的な費用
 - －固定的な費用…データ・資源管理システム、ホームページ、疫学調査（一部）、遺伝子解析（一部）、事務管理など
 - －可變的な費用…患者数・症例数、研究内容（研究密度）などに比例

○研究成果に関する仮定

- ・研究成果総量＝各疾患で得られた（得られる）研究成果×対象疾患数
- ・各疾患の研究成果…疾患の性質（患者数・症例数、原因・機序、治療・ケアの可能性、患者の予後・QOLなど）、研究内容（研究密度）などに比例

「研究班の統合」は研究費に関する仮定に対応する。つまり、現状の1班単一疾患から1班複数疾患に統合することによって固定的な費用を削減することができる。また、各疾患に必要な可變的な費用を確保することによって、患者数・症例数、研究内容（研究密度）を維持し、それらに比例する各疾患の研究成果も維持することができる。しかし固定的な費用の削減によって「費用最小化」を達成できるが、研究成果総量が不変であるという問題がある。今後は複数の疾患を同じ研究班体制で研究することによる「相乗効果」を得られるかを検証する必要がある。

またここでは、各疾患の可變的な費用と研究成果に共通する変数（患者数・症例数、研究内容（研究密度））から両者の比例関係を仮定しているが、研究成果にはそれ以外の変数（疾患の原因・機序、治療・ケアの可能性、患者の予後・QOLなど）も影響していると考えられる。したがって今後は、研究成果にのみ関連するこれらの変数が研究班の統合によってどのような影響を受けるかを検証する必要がある。

「対象疾患の選定」は研究成果に関する仮定に対応する。つまり、研究費総額を不変として、研究成果の大きい疾患（研究班）に研究費（可變的な費用）を集中的に投資することによって研究成果を最大化することができる。ここでも各疾患の可變的な費用と研究成果の比例関係が仮定されているが、現在以上の投資でさらなる成果を上げられるか、つまり2倍の研究費で2倍の研究成果が得られるかを検証する必要がある。

3. 研究分野の脱構築と再構築

本研究では、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」に適合する公募要項（案）を、臨床調査研究分野、研究奨励分野、重点研究分野の分野別に作成したが、今後は各分野間の関係性を考慮した研究事業体制を検討する必要がある。

（1）「疾患群別基盤研究分野」の創設（臨床調査研究分野と研究奨励分野の統合）

両分野は対象疾患が異なるものの、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、研究班に求められる機能は同じであることから、両分野を統合した「疾患群別基盤研究分野」を構築することが可能である。統合のレベルに関しては、研究奨励分野の公募要項（案）で示したように、13の疾患区分を基礎として、複数の疾患区分に該当する特定の疾患群と単独の疾患で補完する、という体制がモデルになると考えられる。

疾患群別基盤研究分野の班体制は、研究開発の動向、国民や行政のニーズなどに応じて常に見直しを行う必要がある。一つには対象疾患の見直しが挙げられる。これまでの臨床調査研究分野の130疾患は今後も継続していくと考えられるが、それ以外の希少難治性疾患は「研究対象疾患の網羅的な拡大」の方向性にしたがって、統合された研究班において、診断未確定の症例の集積、新しい疾患概念の確立、診断基準・治療指針の作成を推進する必要がある。そのためには、各疾患区分に関連する学会との連携のもとで、全国の専門家を動員した組織的、系統的な推進体制が不可欠である。

もう一つには、各研究班の対象疾患の範囲の見直しが挙げられる。現在の班体制で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、単独の疾患の疾患区分への統合、あるいは疾患区分から区分横断的な疾患群や単独の疾患への独立を検討する必要がある。そのためには研究班会議への参加やサイトビジットなどを通じて、統合された研究班での対象疾患の優先順位や研究内容の偏りの状況、統合による研究班運営の支障の程度などをモニタリングする必要がある。

また本研究事業の対象疾患は他の研究事業の対象疾患と関連するものも多い（例えば、血液系と白血病、免疫系とリウマチ・膠原病、内分泌・代謝系と糖尿病、消化器系とがん、循環器系と心疾患など）。したがって、他の研究事業の研究班との連携を促進し、rare disease と common disease の研究成果を有機的に融合する必要がある。

(2) 「技術別開発研究分野」の明確化（疾患群別基盤研究分野との連携）

疾患群別基盤研究分野は「研究対象疾患の網羅的な拡大」だけでなく「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。そして研究成果をトランスレーショナル・リサーチ、治験などの開発プロセスに迅速につなげるために、これまでの重点研究分野を「技術別開発研究分野」に改称し、その位置づけを明確にする必要がある。

技術別開発研究分野の研究課題は疾患群別基盤研究分野の研究成果から派生するが、開発プロセスを経て確立された技術は他の疾患への適応の可能性もあり、疾患群別基盤研究分野の別の研究班においてそれが検討されることもありうる。このように基盤研究分野と開発研究分野の間のフィードバックによって互いの研究成果を高めあうことが可能になると考えられる。

これまでの臨床調査研究分野や研究奨励分野では、疫学（患者数の推計など）、病因・病態の解明、診断基準・治療指針の確立・改定など、基礎研究・臨床研究・社会医学研究を網羅的に実施することが求められていたため、限られた研究費の範囲で医療技術開発を手がけることは困難であったと考えられる。したがって疾患群別基盤研究分野の研究の範囲を医療技術のシーズ探索までに明確に限定して、その後は技術別開発研究分野で遂行する、という枠組みによって、より効率的な研究費の運用が可能になると考えられる。

疾患群別基盤研究分野から技術別開発研究分野への移行を基礎とした枠組みの問題点として、複数の疾患への適用可能性が期待されているが、現時点ではどの疾患に対しても特異的な効果が現れていないような技術を抽出することが困難である点が挙げられる。例えば iPS 細胞は、現時点では特定の疾患での成果は十分には得られていないが、多くの疾患の診断・治療に役立つことが期待されている。同様に、DDS、イメージング、ロボットなど、多くの疾患への応用可能性が期待される技術は多数存在するため、疾患群別基盤研究分野からの移行とは別のプロセスで開発を推進できる枠組みを設定する必要がある。

(3) 「横断的システム研究分野」の確立（個別研究の円滑な推進の支援）

難治性疾患克服研究事業では、難治性疾患全体に共通する研究テーマに取り組む「横断的基盤研究分野」が設定されているが、必ずしも十分な研究成果が得られているわけではない。その原因として、各研究課題に求められる研究成果が明確に設定されていないことが挙げられる。したがってこれまでの横断的基盤研究分野を「横断的システム研究分野」に改称し、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研究課題（群）を遂行する必要がある。

具体的な研究課題として、個別の研究で得られる研究資源（疫学・臨床データ、遺伝子、生体試料など）の管理と活用を促進するための方策の検討（データベースの構築、遺伝子解析の集約化、iPS細胞やモデル動物の作製など）、研究に協力していただいている患者やその家族への医療・ケア・生活支援の提供体制の検討、研究を実施している研究者・研究機関への支援方策の検討、そして研究事業全体を効果的に推進するための基本方針の検討などが挙げられる。

(4) 厚生労働科学研究費補助金全体への適用可能性

疾患群別の「基盤研究（基礎研究、臨床・応用研究）」、技術別の「開発研究」、疾患・技術横断的な「システム研究」で構成される研究事業の枠組みは他の研究事業にも応用できると考えられる。がん、生活習慣病、感染症など、疾病対策を推進するための研究事業はこれらの要素を全て網羅しており、研究課題や研究班をこの枠組みに再編することによって研究目的・目標や求められる研究成果の明確化、研究費配分の重複の回避などが可能になると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金の研究事業は厚生労働省の所掌事務である（疾病）対策別に実施されているが、各研究事業の研究課題を基盤研究、開発研究、システム研究に再構築することによって、図に示すような「厚生労働科学研究体系」を確立することができる。この枠組みによって、これまで縦方向の対策（疾患）別にのみに蓄積されてきた研究成果を、技術別開発研究分野と横断的システム研究分野の横方向を通じて、研究事業を越えて流通させることが可能になり、さらにそれを縦方向にも流通させることが可能になる。このように様々な方向へ互いの研究成果が交流することによって、厚生労働科学研究全体を活性化させることができると考えられる。

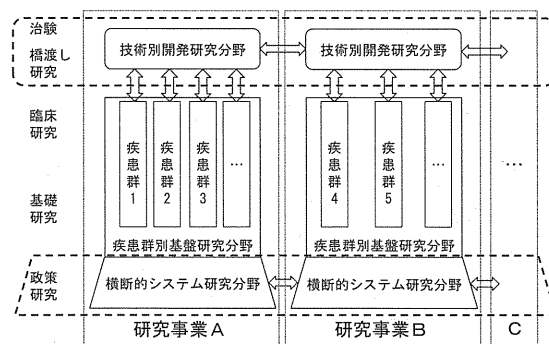


図. 厚生労働科学研究体系

4. 日本発の技術の国際展開

難治性疾患克服研究事業の研究成果は国内だけでなく世界に向けて広く発信していく必要がある。そのために重点研究分野に関しては、「日本発」の技術を国内外に普及できるように「薬事承認（薬事法）」を最終目標とした公募要項（案）を作成した。国内のみであれば高度医療評価制度（先進医療）に基づく保険適用承認でも可能であり、医薬品、医療機器以外の技術（遺伝子治療等）に関してはその方が開発も容易であると考えられた。しかし保険適用承認は中間的あるいは派生的な目標であり、あくまで薬事承認を目指して

薬事法に準拠した実験・治験を遂行できる研究を応募することとした。

グローバル化の流れは今後もさらに進展することが予想されるため、国際的に通用する研究成果を産出していくことが重要である。昨年度の研究において、「日本発」の研究成果を創出するためには、日本の「強み」の推進・強化（例えば、世界でも有数の「ものづくり」の技術を活用した、工学との連携のもとでのイノベーション）とともに、日本の「弱み」の克服・活用（例えば、心臓移植が十分に普及していないことに対する再生医療の心疾患への応用、遺伝子研究が十分に進んでいないことに対する環境やライフスタイルなどの遺伝子以外の要因に着目した個別化医療など）が必要であることが示唆された。しかし実際にそのような技術を創出、普及するためには様々な国際関係上の課題を解決する必要がある。

一つ目に、日本発の研究成果を普及するための「ツール」を諸外国、特にアメリカやヨーロッパが保有している点が挙げられる。研究代表者との面接調査において、ある疾患に関して、日本で疾患概念が確立され、その後アメリカ等でもその疾患の研究が活発になったが、ある国際雑誌でその疾患に関する特集が企画された際に日本の研究者の論文が掲載されなかった、という事例が報告された。日本の研究者が意図的に排除されたかどうかは定かではないが、一流の国際雑誌の多くはアメリカとイギリスで発行されているため、自国の研究者が有利になるような編集が行われる可能性は否定できない。学術雑誌は研究成果を広く普及するための「ツール」の一つであり、それが特定の国に独占あるいは寡占されている状況は公平・公正の観点から望ましくない。したがって少なくともわが国の研究成果が迅速に公表されることを妨げないような日本発の国際雑誌を発行する必要があると考えられる。

二つ目に、日本発の研究成果を創出・普及するために必要な「資源」に対して諸外国が大きな関心をもっている点が挙げられる。グローバルな製薬企業は希少疾患用医薬品の開発に積極的に取り組んでおり、今回の重点研究分野の対象となる開発候補物とそれに付随する知的財産権（物質特許、用途特許、製法・製剤特許等）にも大きな関心をもつと考えられる。薬事申請者がどの製薬企業になるかは技術を普及する上で大きな問題となるわけではないが、その技術が「日本発」であることを十分に考慮して、わが国が不利になるような企業との契約は回避すべきである。

日本発の研究成果を創出するために不可欠な「資源」として研究資金が挙げられる。現在のところ、厚生労働科学研究費補助金の応募資格者は国内の試験研究機関等に所属する研究者に限定されているが、最近交渉への参加が表明された TPP (Trans-Pacific Partnership、Trans-Pacific Strategic Economic Partnership Agreement) では公共事業も交渉の対象となるため、研究費に関しても外国の研究者の参加が認められる可能性がある。わが国の公的な研究資金全体の規模はアメリカやヨーロッパと比較して小さいが、希少難治性疾患 (rare disease) の研究費の規模は大きく、諸外国の研究機関にとっては魅力的な研究資金であると考えられる。

諸外国の研究機関が研究事業に参入することの問題として知的財産権等の研究成果の所有権が挙げられる。研究成果は研究費の交付を受けた研究者または研究機関に帰属することになっているが、現在のところ、研究費の申請者が日本の研究者（研究機関）に限定されているため研究成果は日本国内で保有される。しかし諸外国の研究機関の参入が認められた場合、日本国民の税金を財源とする研究費による研究成果が諸外国に流出し、諸外国の発展のためにのみ使用される恐れがある。それを回避するためには、公的な研究資金に

よって実施された研究とそれによる成果の所有権に関して、少なくともわが国が不利にならないような規定を設定する必要がある。

TPPによって公共事業である研究事業への諸外国の参入は避けられないものになると考えられる。少なくとも参入の障壁となりうる申請書は英語での記載が求められると予想される。

三つ目に、日本発の研究成果を創出・普及するために必要な「研究環境」が諸外国と比較して充実していない点が挙げられる。わが国は諸外国（アメリカ、中国、韓国など）と比較して大学等の研究機関や医療機関の規模が小さく、研究資金や研究対象（患者、症例）が分散する傾向がある。特に臨床研究や治験を実施するにあたって、わが国は中小病院が多いため、単一の施設では必要な症例数を確保できない状況にある。それに対して諸外国では大規模な病院が設立されているため患者のリクルートが比較的容易である。わが国で臨床研究や治験が推進されない要因の一つはこのためであり、それゆえに症例数が求められない、あるいは必要としない基礎研究に重点が置かれている可能性がある。わが国においても、独創的な臨床研究のアイデア（シーズ）や臨床研究を遂行する能力のある研究者は多く存在すると考えられるため、それを推進する研究環境を整備する必要がある。具体的には、病院の大規模化（M&A）や、アメリカのNIH（National Institutes of Health）のような臨床研究の専門病院の設立などが考えられるが、現状の医療環境を所与とすれば、多施設共同研究の推進と疾患登録の整備が不可欠であると考えられる。

5. 研究及び研究成果の所有権

上述したように、厚生労働科学研究費補助金の研究成果は研究費の交付を受けた研究者または研究機関に帰属することになっているが、明確な規定や規則（あるいは罰則）は定

められていない。研究によって産出される便益の公平・公正な配分の観点から、公的研究資金による研究及び研究成果の所有権に関して議論する必要がある。

公的研究資金による研究の関係者（ステークホルダー）として、アイデアの創出と研究の遂行を行う「研究者」、研究者の研究遂行を施設・設備面で支援する「研究機関」、研究者（研究分担者）の研究遂行を経済面で支援するとともに研究内容の調整・管理を行う「研究班（研究代表者）」、研究者あるいは研究班に対して研究費を配分する「FA」、研究費配分の方針を決定する「政府（厚生労働省等）」、研究費の財源である税金を拠出するとともにその便益を享受すべき「国民」が挙げられる。

また公的研究資金による研究によって産出あるいは派生する生産物（アウトプット）として、研究対象（実験動物、患者、国民等）から直接得られる「生体試料」（細胞、組織等）や「データ」（実験データ、臨床データ、調査票データ、遺伝子データ等）、生体試料等から作製された「幹細胞」（iPS細胞等）や「モデル動物」、データを分析して得られた「研究結果」、研究結果をとりまとめた「研究報告書」、研究結果とそれに対して研究者が解釈した考察で構成される「論文」、研究結果から派生する特許等の「知的財産」などが挙げられる。

これらの関係者（ステークホルダー）と生産物（アウトプット）の間の所有関係に関しては、様々な慣習（既得権）や規則が存在すると同時に、それらに対する様々な議論も存在する。例えば「研究報告書」自体は、公募要項に規定されているとおり、研究費の配分を受けた申請者に提出義務があることから、最終的にはFAあるいは政府が所有することになる。また「論文」は助成を受けた研究事業を明記することが求められるが、業績としては研究者が所有する。さらに「知的財産」は、取得に関して研究報告書への記載が求め

られるが、それ自体は研究者または研究機関が所有する。

研究による中間的な生産物（生体試料、データ、幹細胞、モデル動物等）の所有関係は複雑である。生体試料やデータ、あるいは生体試料から作製される幹細胞等に関しては、インフォームドコンセントの手続きを経て、国民や患者から研究者に所有権が移行する。またモデル動物はその作製自体が研究に含まれるため研究者が所有することとなる。わが国ではこれらの所有に関する明確な規定はないが、アメリカのNIHやイギリスのMRC

(Medical Research Council) などのFAは、研究で得られたデータや試料の二次的利用を可能にする「データ共有 (Data Sharing)」に関する方策を策定することを研究者に対して義務づけている。これは、特定の研究で得られたデータ等を他の研究でも有効に活用して研究の発展を推進することを主な目的としているが、研究費を配分するFAにも所有権（共有権）があることをある程度規定していることにもなる。このことは、NIHやMRCが、自身が研究を実施する (intramural research) とともに大学等の外部の研究機関の研究を支援する (extramural research) ことによって研究プログラム (研究事業) を遂行する、という立場にあることに関係している。つまり研究プログラムの遂行は全てFAの責任であるが、FAが実施できない、あるいは他で実施する方が効果的である研究プロジェクトは外部の研究機関に「委託」する形で遂行される枠組みであり、その委託契約において生産物（データ、生体試料、研究成果）の所有権に関する規定を行うことが可能であると考えられる。

それに対してわが国のFAは研究費配分の機能のみを保有しているため、NIHやMRCのような枠組みを設定することは困難である。また上述したように、「症例に対する権利意識」（『〇〇先生は××の疾患の症例をもつ

ている』）が強いため、研究班内の症例登録や中央診断などのデータ共有の仕組みすら進展していない状況にある。このような状況ではデータ等の二次的利用の仕組み（遺伝子情報や生体試料等の研究資源バンク）もうまく機能しない可能性がある。したがってわが国においても「データ共有」に関してある程度公募要項に規定する必要があると考えられる。

研究及び研究成果の所有権に関しては、関係者と生産物の間の所有関係を個別に検討するとともに、全体としての基本的な考え方を明確にする必要がある。その際に、厚生労働科学研究費補助金は、国民の税金を財源として、国民の健康と福祉に寄与する研究を推進することを目的としていることを十分に認識して、直接的であれ間接的であれ、国民全体が研究及び研究成果の便益を所有・享受できるような枠組みを構築することが不可欠であると考えられる。

6. 希少難治性疾患への公的研究資金の投資の公平性

希少難治性疾患に公的研究資金を投資することを可能にする、あるいは許容する経済学的な根拠として「民間ではできないこと」が挙げられる。つまり、希少難治性疾患に対する医療技術 (orphan drug 等) を求める経済主体 (患者等) が少ないためにそれを開発・供給しようとする経済主体 (製薬企業等) も少なくなり、その結果患者が不利益を被るため政府が関与する必要がある、という論理である。一方で、感染症を除く医療は、それを受けた特定の個人 (患者及びその家族) のみが便益を享受できるため、公共財ではなく「私的財」に位置づけられる。希少難治性疾患に対する医療も同様に私的財ではあるが、その中でも市場機構に依存すると供給が不足する「価値財 (merit goods)」に位置づけることができる。

しかし価値財を規定する明確な根拠はなく、価値財に位置づけられるかどうかは社会情勢や価値観に依存する。価値財に関する論点の一つとして、費用の負担と便益の享受の「公平性」が挙げられる。希少難治性疾患に関しては、国民全体から徴収された税金を財源とする研究の便益を享受するのは患者、しかも希少な患者に限定されるため、公平性の観点からそのあり方が議論されることは必然である。

費用の負担の公平性に関しては、患者自身が研究費を拠出することは困難であるが、患者団体や患者支援団体による研究費の助成が考えられる。実際、アメリカやヨーロッパでは、患者団体や患者支援団体が希少疾患に関する研究費を助成しており、公的資金のみでは不足する研究費を補完する役割を担っている。これらの団体の運営資金は個人や企業からの「寄付」による部分が大きく、民間による「共助」が研究の推進に貢献していると考えられる。わが国では寄付の文化が定着していないため困難な部分が多いが、今後は患者団体や患者支援団体自らが研究を推進できるような基盤を構築する必要がある。また患者団体や患者支援団体が、関心のある特定の疾患や医療技術に集中的に投資することによって、患者への研究成果の迅速な還元が可能になると考えられる。

便益の享受の公平性に関しては、希少難治性疾患だけでなく、他の一般的な疾患にも応用可能な研究成果、経済学的に言えば「外部経済性」の大きい研究成果を産出することが必要である。つまり、希少難治性疾患の研究で得られた知見が他の多くの疾患の解明に貢献すること、希少難治性疾患のために開発された医療技術が他の多くの疾患にも適用できることが求められる。これによって、特定の希少の患者にのみ享受されていた便益が他の多くの患者にも波及することになり、私的財ではなく「公共財」としての価値が付与され

ることになる。アメリカのNIHのrare diseaseの研究目的として、「得られた知見が一般的な疾患（common disease）に対しても重要な情報を提供すること」が明示されており、rare diseaseの研究の便益の公平な享受を目指していることを示唆している。

7. 患者と研究者の関係

いくつかの研究班では、患者個人や患者団体が班会議に参加していた。また患者団体等との連携のもとで、研究の遂行（患者のリクルート等）や研究成果の普及（ホームページの開設等）を実施している研究班もみられた。患者のニーズに適合した研究を遂行すること、研究成果を患者に還元することは研究班の使命であり、そのためには患者団体等との連携は不可欠である。それを踏まえて、今回の公募要項（案）においても患者団体等との連携を採択条件として明確に位置づけている。

しかし一方で、患者・患者団体と研究者（研究班）の間の関係において検討すべき課題も抽出された。研究奨励分野の研究代表者を対象としたアンケート調査や面接調査において、研究班の統合に反対する理由として『患者会ができたばかりである』、『研究班（の存在）に対する患者の要望が大きい』などの意見がみられた。確かに患者は病態の解明と治療法の確立のための研究の推進を強く願っているが、個別の疾患名を冠した研究班でなければ研究が進展しないというわけではない。事実、臨床調査研究分野でも複数の疾患を対象とした研究班体制で個別の疾患の研究が遂行されている。どのような研究班体制であっても、患者のために研究成果を上げることが研究者の使命であることを十分に認識する必要がある。

患者は調査研究の推進だけでなく、例えば医療費の補助や就労支援などの生活支援も必要としているが、それら全てを研究班が担うことは不可能である。研究班の役割は調査研

究の推進のみであり、生活支援は行政の役割である。しかし患者にとって診療を受けている臨床医（研究者）は身近な存在であるため診療以外の相談をすることも多く、また臨床医（研究者）も「全て」の期待に応えようと努力しているのが現状であると考えられる。したがって患者のニーズに的確に対応するために、そして研究者の負担を軽減するために、研究に対するニーズと生活支援に対するニーズを明確に分離する必要がある。具体的には、研究者は日常の診療における個別の生活支援に対するニーズを難病相談支援センターや保健所などの地域の行政につなげることで、研究班はそれらのニーズをとりまとめて行政や国民に広く周知することによって、患者のニーズの明確化と国民の認知の向上が可能になると考えられる。

8. 疾患研究の諸相

(1) 治療と予防

研究班が重点を置く研究内容にはいくつかのパターンがみられた。治療法が確立していない疾患では病態解明のための基礎・臨床研究が中心であるが、対症療法を含めて治療法がある程度確立している疾患では早期診断法やスクリーニング法の開発が中心であった。つまり難病に関しても、他の一般的な疾患と同様に、研究の進展にしたがって治療から予防（早期発見・早期治療）に重点が移行していくと考えられる。早期診断に関してはそれによる予後の向上が前提となるが、予防に重点が移行する場合、診断・スクリーニング法の信頼性・妥当性の評価、リスクファクターの同定などの臨床疫学的な分析がますます重要になると考えられる。

(2) 診断と治療

いくつかの疾患では「治療法への反応」、つまりある治療法に反応する、あるいはしないことを診断基準としている場合がみられた。

これは、診断してから治療するのではなく、治療してから確定診断を行っていることになり、治療が診断に先行していることを示している。多くの難病は一般的な疾患や他の難病との鑑別が困難であるため、一般的な疾患の治療法に反応しないこと、あるいは特定の治療法に反応する特異的な病態であることが重要な情報になると考えられる。しかしこのような診断基準では、確定診断があらゆる治療法を行ってあらゆる疾患から鑑別された最終的な結果に陥ってしまうため、治療法の開発に当たっては、革新的なアイデアとより一層の強い意志が必要になると考えられる。

治療法への反応に関連して、ノンレスポンドナーの病態解明など、治療法への反応を基準として疾患を細分化して研究を進めている研究班がみられた。難病研究は希少な疾患や病態に着目して詳細に分析していくことが本質であるが、あまりに細部に焦点を当てると疾患概念やその診断基準を無限に増加させるのみにとどまってしまう恐れがある。

(3) 過剰と不足

疾患は「過剰」と「不足」で構成される部分が多い。例えば、多くの難治性疾患に関与していると考えられる自己免疫は（自己）抗原に対する過剰な抗体反応である。また遺伝子の欠損（不足）によるタンパク産生の不足、タンパク産生の不足に対する過剰な生体反応など、過剰と不足の連鎖によって病態が構築されていく。

このような過剰と不足の連鎖に対する治療法は、根治療法であれ対症療法であれ、抑制あるいは補充によってバランスを確保することである。その場合、抑制あるいは補充するもの（過剰あるいは不足のもの）をどこ（遺伝子、タンパク質、細胞、組織、臓器等）に設定するかが重要となる。現在、次世代シーケンサーの普及によってより病因に近い遺伝子に焦点が当てられているが、責任遺伝子

の同定や遺伝子治療の開発が順調に進展するかどうか不確実な部分もある。一方、細胞、組織、あるいは臓器レベルに焦点を当てた再生医療に関しては、研究は進展しているものの臨床への応用には時間を要する。研究開発が未来志向で推進されるのは当然であるが、現在の患者を救うためにも近未来的な視点での治療法の開発や改良も必要であると考えられる。

9. 「研究哲学」の進展

昨年度の研究において、研究哲学の仮説として、①研究は要素（研究者、研究班（研究者の集合体）、研究機関（研究者を直接取り巻く環境））に分解することができること、②研究は人間の領域における実践であること、③研究は人間の基本的な活動力であること、④研究者には品格があること、が設定された。今年度は②に関して追加的な考察を行う。

現存する学問、つまり「知」には神の領域に属するものと人間の領域に属するものがある。前者は「予言」が可能で、理論的（演繹的）に真理に到達できる学問であり、例えば数学、（理論）物理学などが相当する。これらの学問では実践は必要条件ではなく、古典的な哲学に近い「観照」が優位に立つ。一方後者は「予言」が不可能で、試行錯誤を繰り返しながら実践的（帰納的）に真理を探求する（ただし到達はできない）学問である。この領域に属するのが医学と工学であり、それゆえに両者は互いに親和性をもつ。

「美」に関しても、神の領域に属するものと人間の領域に属するものがある。前者は芸術（art）であり、後者は工芸（craft）である。西欧（キリスト教）諸国においては、美は神に近づくためのものであるため芸術の方が工芸よりも尊重される。そして芸術においては効率と直感が優位に立つ。それに対して日本では、陶芸などの工芸に対しても芸術と同様に美としての価値を見出す。工芸は人間

として生きていくための美であり、そこでは非効率、努力、鍛練、磨き上げ、つまり「匠」、「工」、「巧」が優位に立つ。

フーコーによれば、臨床医学（認識としての人間）は18世紀末に誕生した。またニーチェによれば「神は死んだ、今求められているのは超人」であり、人間の領域においては超人の到来を待つと同時に、超人を探し、育てる必要がある。これらの記述から、西欧諸国において人間の領域が発見されたのは比較的最近であることが示唆される。それに対して日本では、少なくとも美においてはそれ以前から人間の領域が存在していたと考えられる。つまり日本では、古くから「美」において非効率、努力、鍛練、磨き上げの技術（工芸）を有しており、それゆえに試行錯誤を繰り返しながら実践的に真理を探求する「知」、つまり医学や工学を推進する潜在能力は高いと考えられる。

E. 結論

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」の案を作成することを目的として、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。その結果、以下のことが明らかとなった。

- ・「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