

## B. 研究方法

### B.1. 調査票の系統的分類と登録項目の整理

現行の特定疾患調査解析システムは、1つの疾病に対して1つの登録フォームが対応する構造となっていることから、拡張性に乏しく、疾患概念の変更に弾力的に対応することが困難である。そこで、特定疾患治療研究事業の対象疾患について、平成23年度の検討において示された①神経・筋、②血液、③免疫、④内分泌、⑤皮膚、⑥眼、⑦耳・鼻、⑧整形、⑨消化器、⑩循環器、⑪呼吸器、⑫腎・泌尿器、⑬奇形、⑭代謝の14分野も参考にしながら、現行の特定疾患調査解析システムの要件定義表（エクセル形式）を用いて疾患別データ項目の整理を行い、分野毎に、「1. 基本情報」、「2. 発症と経過」、「3. 臨床所見」、「4. 重症度・障害度（該当する場合）」、「5. 検査所見」、「6. 鑑別診断」、「7. 治療」、「8. 予後」の区分に沿って定義表の項目をグループ化した。

– 各区分の中で、全ての疾患に共通する項目（分野共通）、複数の疾患に共通する項目（疾患群別）、疾患個別の項目（疾患個別）の3種類のカテゴリーに従い項目の整理を行った。なお、各項目については、ISO13606（日本語標記と英語標記）に従い、用語を統一した。

– 各疾患で使用する入力項目については、疾患毎の必要となる入力項目に○印を記載し、このうち必須入力項目については●印を記載する。必須入力項目は、「難病患者認定適正化事業」で使用されている項目を使用した。

– 各入力項目については、データ型、桁数、入力内容（入力内容が特定出来る場合は選択肢型

式を記載）、データ範囲チェック（入力値が数字入力の場合の入力可能範囲チェック仕様を記載）を行った。

### B.2. 対象とする疾患

56疾患のうち、血液分野として、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、原発性免疫不全症候群の3疾患を、神経分野として、プリオン病、脊髄小脳変性症、パーキンソン病関連疾患、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症、多発性硬化症、重症筋無力症、ハンチントン病、モヤモヤ病、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、慢性炎症性脱髄性多発神経炎の12疾患を対象とした。

### B.3. プロトタイプシステム

以下の機能を実装できるプロトタイプシステムの設計については、（株）エヌアイエヌプラスに委託を行った。

#### B.3.1. 登録フォーム

##### B.3.1.1. 画面基本構成

– アクセス認証、機能選択、機能（システム共通）、機能（分野共通）、機能（疾患個別）の順に表示できること。

– 上記カテゴリーをタブ画面で各々表示できること（各タブ画面での入力を保存し、入力完了タブは表示色を変更する。）。

##### B.3.1.2. 付属機能

– 仮登録：データ入力用（途中保存可）、新規登録：申請（データ入力完了後）、更新：更新、検索：分野、疾患（部分一致候

補検索)、受給者番号からの検索を可能とする、削除:削除に関する機能を保持すること。

### B.3.2. プロトタイプシステムの利用権限

認証、機能選択(症例登録、症例更新、認定結果、検索)、登録(基本情報、分野共通、疾患個別、認定結果)、更新(基本情報、分野共通、疾患個別、認定結果)、検索(基本情報、分野共通、疾患個別、認定結果)を設ける。

### B.3.3. 登録データベース(括弧内は医療機関登録フォーム)

ログイン処理(ログイン)、メニュー処理(医療機関メニュー)、基本情報チェック・登録(基本情報入力)、分野共通チェック・登録(分野共通項入力)、疾患個別チェック・登録(疾患個別入力)の処理能力を保持できること。

#### (倫理面への配慮)

本研究では、個人の情報を扱う予定はない。

## C. 研究結果

### C.1. 調査票の系統的分類

神経分野[疾患番号]として多発性硬化症[2]、重症筋無力症[3]、筋萎縮性側索硬化症[8]、脊髄小脳変性症[16]、パーキンソン病関連疾患[20]、ハンチントン病[23]、モヤモヤ病[24]、多系統萎縮症[27]、プリオン病[38]、脊髄性筋萎縮症[47]、球脊髄性筋萎縮症[48]、慢性炎症性脱髄性多発神経炎[49]の12疾患について、以下のとおり整理した。これら12の疾患の調査票について

は、免疫性神経疾患(3, 8, 49)、神経変性疾患(8, 20, 23, 47, 48)、運動失調症(16, 27)の3群に分類できるものと、もやもや病(24)、プリオン病(38)のようにそれ自体で独立したものに大別された。

血液分野[疾患番号]については、再生不良性貧血[6]、特発性血小板減少性紫斑病[10]、原発性免疫不全症候群[35]の3疾患が該当し、特発性造血障害(6)、血液凝固障害(10)、原発性免疫不全症候群(35)の3群に整理した。

### C.2. 登録項目の整理

#### C.2.1. 神経分野

登録項目については、大きく、「①患者個人基本情報」、「②診断」、「③発症と経過」、「④臨床所見」、「⑤重症度・障害度」、「⑥検査所見」、「⑦鑑別診断」、「⑧治療」、「⑨予後」という9つの階層に区分できる(図2)。

「①患者個人基本情報」は、さらに基本情報、発病時の状況、社会保障、生活状況、医療機関という5つの項目を含むが、これらは、神経分野に限らず、全ての疾患に共通した構造となっている。

「②診断」については、2、20、24、27、38の5疾患は、診断の中に、個人票の表題に示した疾患名に加え、病型分類が含まれる形式が取られている。

「③発症と経過」は、家族歴、既往歴、職業歴、食品の嗜好歴、接触歴(38のみ)、初発症状、発病様式、経過に整理される。

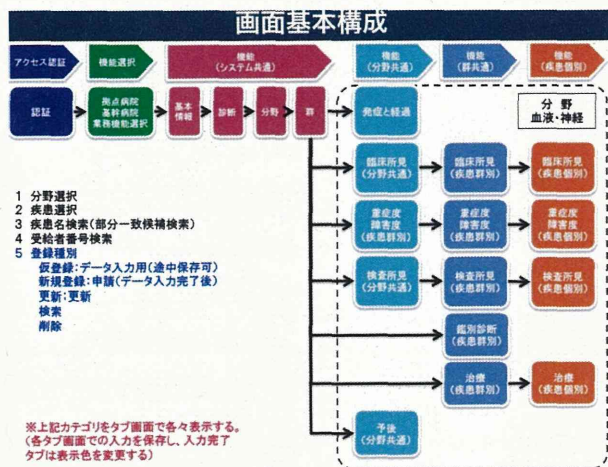
「④臨床症状」に関しては、8では、「現症」と「栄養と呼吸」の2つの項目が含まれており、

20では、「A 発症年齢と経過」、「B 自律神経症状」、「C 臨床所見」、「D パーキンソン病の重症度・障害度」、「E その他の神経症状」及び「F 画像所見」の6項目が含まれ、23では、「臨床症状及び検査所見」として、経過、発症年齢、遺伝歴、初発症状、神経症状、画像、遺伝子が含まれている。27においては、神経症状、自律神経症状、その他の神経所見・症状及び生活状況が含まれていた。

と⑥に該当するE,Fの項目が追加されている。

35については、④と⑥の項目立てとなっており、⑥については、血液検査、免疫血清学的検査、リンパ球サブセット、細胞性免疫検査、顆粒球機能検査、酵素活性、合併症、胸部X線、遺伝子検査が含まれており、このうち、血液検査については、6及び10の「症状及び所見」のB末梢血症症状に相当する。

図2 画面基本構成のイメージ(案)



### C.3. 広域的医療情報ネットワークの構築

指定医から登録されたデータについて、ネットワークを通じて安全に送受信するため、利用者側のアクセス権限範囲のデータからXMLファイルを作成し、情報セキュリティを考慮して利用者側の公開暗号キーで暗号化して利用者側に閲覧可能できる方法を用いたネットワークの構築を行った。具体的には、②から⑨の情報が、指定医により登録され、①については、都道府県において登録される。

#### C.2.2. 血液分野

登録項目は、神経分野と同様に①～⑨の9つの階層に区分でき、これは分野全体に共通である。「②診断」について、病型区分があるのは、6と10で、35については、自由記載となっている。「④臨床所見」及び「⑥検査所見」については、10では、「症状及び所見」の中に、A出血症状、B末梢血症症状、C骨髄所見、D骨髄染色体分析、Eその他参考になる所見というように④に該当するAと⑥に該当するB～Dの項目が混在している。この構造は、6と類似しており、6では、E PNH 関連検査、F 血液生化学

### D. 考察

既存の個人票は、平成13年度から開始された難病患者認定適正化事業に合わせて、見直されたものであり、いずれも1つの疾患に対して1つの登録フォームが対応する形で作られており、当時の方針として、全ての疾患に対して、

「①患者個人基本情報」、「②診断」、「③発症と経過」、「④臨床所見」、「⑤重症度・障害度」、「⑥検査所見」、「⑦鑑別診断」、「⑧治療」、「⑨予後」の見出しに沿って研究班毎に作成された。しかしながら、「③発症と経過」、「④臨床所見」

及び「⑥検査所見」については、それぞれの細項目の配置、用語について統一がないことが示された。これは、複数の分野にまたがる疾患あるいは、診断技術の進歩に伴い、疾患概念が変更された場合等を考慮した場合、分野内あるいは分野間での疾患情報の比較を困難とする。

このため、少なくとも、分野内における登録項目及び用語については、統一性を保持させる必要がある。

そこで、本研究においては、前出の9つの見出しを「タブ」と定義して、各分野において「タブ」の内容を、分野共通のもの、群共通のもの、さらに疾患個別のものという構造で整理を行った。また、登録の際の手順を簡素するため、

疾患登録の時点で、分野、群、診断名を選択した時点で、③以降の項目が自動的に分野、群、個別疾患に応じた形で「タブ」が自動的に選択される構造とした。これにより、新たな疾患が登録の対象とされた場合においても、タブの選択と個別項目の追加で、拡張性の高い登録システムが提供できる。

また、難病対策委員会における提言を実現するためには、広域に存在する指定医とデータベースを結ぶネットワークシステムの構築が不可欠であるが、利用者側のアクセス権限範囲のデータからXMLファイルを作成し、情報セキュリティを考慮して利用者側の公開暗号キーで暗号化して利用者側に閲覧可能できる方法の採用で、セキュリティを一定レベルに担保することが可能となる。

一方で、本研究においては、56疾患の分野区分について、難治性疾患克服研究事業

による疾患区分に準じて区分したところであるが、国際的な疾病情報の比較を考慮した場合、区分に際してICD10等の国際分類に従うことが望ましい。このため、12神経疾患と3血液疾患を検討の対象としたが、神経以外の臓器に影響を与えるライソゾーム病及び副腎白質ジストロフィーについては、神経分野から除くこととした。

## E. 結語

希少・難治性疾患の登録に際して、既存の個人票を、「①患者個人基本情報」、「②診断」、「③発症と経過」、「④臨床所見」、「⑤重症度・障害度」、「⑥検査所見」、「⑦鑑別診断」、「⑧治療」、「⑨予後」の見出しに沿って、分野別、群別、個別に、登録事項を整理し、用語については、標準コードに沿ってタブ内部の統一性を図ることとした。これにより、登録システムの拡張性が向上した。なお、分野の構成について、いかなる基準に基づいて整理統合を図るかは今後の課題である。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表 (2012/4/1～2013/3/3 発表)

### 1. 論文、報告書、発表抄録等

(1) 金谷泰宏、武村真治、富田奈穂子 わが国におけるオーファンドラッグ開発の促進に向けて 医薬品医療機器レギュレーターサイエンス 44(2): p123-, 2013

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))  
分担研究報告書

希少・難治性疾患の類型化に関する検討

研究分担者 千葉 勉(京都大学医学研究科消化器内科学消化器内科教授)  
眞野 訓(順天堂大学臨床研究センター講師)  
金谷泰宏(国立保健医療科学院健康危機管理研究部部長)  
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)

研究要旨

わが国においては、1972年に難病対策要綱が策定され、この中で調査研究の推進、医療施設の整備、医療費の自己負担の解消が難病対策の3本柱とされた。調査研究の推進として、スモン、ベーチェット病など8疾病を対象とした特定疾患調査研究事業が開始され、以後、事業の拡充が図られてきた。とりわけ、事業の対象とする疾病については、希少性のほか、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という4要素を満たすことを基本にあらゆる領域が網羅されてきた。しかしながら、制度発足以来、医療技術の進歩、医療制度の改正など「難病」をとりまく環境は一変し、平成24年8月16日に発表された厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会「今後の難病対策の在り方(中間報告)」において、「特定疾患治療研究事業」の対象疾患を含めて、難病の定義と範囲の在り方を検討していくことが示された。そこで、本研究では、希少・難治性疾患の類型化等の基本的な考え方を検討し、臨床的観点からの問題を考察することとした。まだ調査票の回収が十分でないなど、さらなる研究を継続・推進する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

平成24年8月16日に発表された厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会「今後の難病対策の在り方(中間報告)」において、「特定疾患治療研究事業」の対象疾患を含めて、難病の定義と範囲の在り方を検討していくことが示された。

そこで本研究では、希少・難治性疾患の類型化等の基本的な考え方を検討するとともに、臨床的観点からの問題を考察することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 疾患の類型化の考え方の整理

医療費助成の対象疾患については、「今後の難病対策の在り方について(中間報告)」(平成14年8月23日厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会)において、①症例が比較的少ないために全国的な規模で研究を行わなければ対策が進まない、②原因不明、③効果的な治療方法未確立、④生活面への長期にわたる支障(長期療養を必要とする)の4要素が挙げられている。本研究ではさらに、⑤疾患概念の明確さ(診断基準の有無等を含

む)の要素を加えて、それぞれについて類型化の基準を検討した。

## (2) 希少・難治性疾患の診断・治療等に関する実態調査

現在研究が進められている希少・難治性疾患の診断・治療の最新の研究成果、及び患者の実態(患者数、日常生活における支障等)を把握した。

対象疾患は、難治性疾患克服研究事業の「臨床調査研究分野」と「研究奨励分野」で、対象疾患の重複や細分化があったため、それを調整し合計482疾患であった。研究奨励分野は平成22年度の214疾患、平成23年度の234疾患、平成24年度の234疾患を対象とした。平成24年5~9月、各疾患の研究を担当した研究代表者を対象に、自記式情報調査票を電子メールにて送信・回収した。調査項目は、推計患者数、診断基準の有無、重症度分類の有無、治療指針の有無、生活面への長期にわたる支障を及ぼす障害(心臓機能障害、腎臓機能障害、呼吸器機能障害、ぼうこう・直腸機能障害、小腸機能障害、免疫機能障害、肝機能障害)の可能性の有無などであった。なお、診断基準や文献などについては、そのコピー等の提出も求めた。

この回答結果を基に、難病情報センターに掲載されている疾患概要や提出された各種文献も調査し、疾患に罹患した場合の罹患期間、転帰、治療方法等について整理した。

## C. 研究結果

### (1) 疾患の類型化の考え方の整理

難治性疾患克服研究事業研究班に対する調査結果を踏まえ、以下のとおり疾患の類型化の考え方について整理を行った。(図1)

#### ①希少性

患者数に関しては、「ライフ・イノベーションの一体的な推進」における極めて患者数が少ない希少疾病(ウルトラオーファン)の基準(1000人以下)、薬事法77条の2に基づく希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の指定基準(5万人以下)、および欧米での希少疾患の定義も参考に、患者数を「1,000人(100万人に1人)以下」、「1,000人を上回り5万人以下」、「5万人を上回り人口の0.1%程度以下」、「人口の0.1%程度を上回る」の4区分に分類することができる。

#### ②原因不明

病態が未解明なものと、生活習慣、加齢現象、外傷、薬剤、感染症、その他疾患を引き起こす原因が明確なものとを区分した。また、悪性腫瘍についても区分した。

#### ③効果的な治療方法未確立

治療方法がないもの、進行を遅らせ一時的に症状を緩和できるもの、あるいは一定の治療方法があるが軽快と増悪を繰り返すものと、手術など一定程度の治療方法が確立し効果的に施行することが可能な疾患とに区分した。

#### ④生活面への長期にわたる支障

罹患期間に着目し、発症してから生涯にわたって罹患している場合と、生涯の一期間のみ罹患するものとを分けた。

#### ⑤疾患概念の明確さ(診断基準の有無等を含む)

診断基準についてはa)診断基準あり、b)研究班による診断基準あり、c)生体検体を用いた指標や画像診断、遺伝子診断などの客観的診断指標がある、d)診断基準なし、

の4つに分類した。b)、c)について診断基準に準ずるものありとした。また、疾患概念が大きい等によりさらなる細分化が必要なものを区分した。

ここまでの類型化の考え方を基に、たとえば患者数と診断基準に従い類型化を行うと図2のとおりとなる。

なお、以下の疾患(群)の取扱いについては、表とは別に整理が必要と思われる。

- 希少性、原因不明の観点から、生活習慣(喫煙、飲酒等)、薬剤、感染症、加齢現象等、誘因が明らかである疾患、悪性腫瘍
- 効果的な治療方法未確立の観点から、手術など一定程度の治療方法が確立し効果的に施行することが可能な疾患
- 生活面への長期にわたる支障の観点から、周産期疾患、急性疾患
- 疾患概念が大きいまたは病態名であるもの
- その他として、
  - 他制度において対策が講じられているもの
  - 歯科疾患
  - 外表奇形を有する疾患のうち、固定化した外表奇形のみを有する疾患、成長障害のみを来す疾患

## (2) 希少・難治性疾患の重症度分類等の類型化

重症度分類等については、未だ整理途中であるが以下のような整理が可能と考えられる。

### ①疾患独自のものがある場合

例 パーキンソン病 Hoen&Yahr 分類

### ②疾患独自のものが無い場合

- 1) 疾患領域で広く用いられている基準がある。

### 例 循環器疾患 NYHA 分類

2) 類縁疾患で用いられている基準がある。

例1 遅発性内リンパ水腫はめまいを起こす耳鼻科疾患であり重症度基準がないが、同様の病態を呈するメニエール病の重症度基準がある。

例2 運動失調班が作成した重症度基準は、小脳失調を引き起こす運動失調症に使用することを目的としている。

なお、全例が重症であるため重症度分類が作成されていない疾患もある。

## D. 考察・結論

今回の研究においては、難治性疾患克服研究事業の研究班より情報調査票を回収し、また、難病情報センターの疾患概要等も参考にしながら、整理作業を進めた。すべての研究班より情報調査票が回収できていないため、引き続き、疾患情報調査票の回収を行う必要がある。

また、重症度分類等については、疾患領域で広く用いられているものについて、引き続き精査が必要である。さらに、現在用いられている軽快者基準についても、今後検討が必要である。

個別疾患の検討については、先天奇形を有する疾患、酵素・ホルモン等補充療法を主に必要とする代謝・内分泌疾患について、効果的な治療方法に関するさらなる議論・検討が必要である。また、治療ガイドラインの整備がされている疾患と未整備の疾患について、引き続き精査が必要であると思われる。

## E. 研究発表 なし

## F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図1 調査結果

## 調査結果(中間報告)

調査対象とした482疾患について、4要素及び疾患概念の明確さ(診断基準の有無等を含む)について以下のような類型化を試みた。

患者数	原因	効果的な治療方法	生活面への支障	診断基準
a. 1000人(※1)以下	a. 病態が未解明	a. 治療方法なし	a. 発症してから生涯	a. 診断基準あり
b. 1000人から5万人(※2)以下	b. 生活習慣、加齢現象、外傷、薬剤、感染症、その他疾患を引き起こす原因が明確なもの	b. 進行を遅らせ、一時的に症状を緩和できる	b. 生涯の一期間のみ (急性疾患、周産期疾患)	b. 研究班による診断基準あり
c. 5万人から人口の0.1%(1000人あたり1人)程度以下	c. 悪性腫瘍	c. 一定の治療方法があるが、軽快と増悪を繰り返す		c. 客観的診断指標あり
d. 人口の0.1%程度を上回る		d. 手術など一定程度の治療方法が確立し効果的に施行することが可能な疾患		d. 診断基準なし
				e. 疾患概念が大きい等により更なる細分化が必要

(※1) 「ライフ・イノベーションの一体的な推進」における、極めて患者数が少ない希少疾病の基準(ウルトラオーファン)

(※2) 薬事法第77条の2に基づく希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の指定基準(オーファンドラッグ・デバイス)

図2 患者数と診断基準の視点からの分析

## 患者数と診断基準の視点からの分析

患者数と診断基準に従い、対象疾患を分類した場合、以下のように分類される。

	患者数 (注)一部整理中のものあり			
	(a)1000人以下 (不明含む)	(b)1000人を上回り 5万人以下	(c)5万人を上回り 人口の0.1%程度以下	(d)人口の0.1%程度を上回る
診断基準あり(a)	約70疾患	約80疾患	10疾患以下	10疾患以下(*)
診断基準に準ずるものあり(b+c)	約100疾患	約60疾患	10疾患以下	10疾患以下(*)
診断基準なし(d)	約40疾患			

(\*) これらの疾患の患者数は実質20万人を上回る。

4要素の類型化を基に、以下の疾患・病態は上記の対象疾患と区分して検討を行う必要がある。

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>●希少性、原因不明等の観点から<br/>生活習慣(喫煙、飲酒等)、薬剤、感染症、加齢現象等、誘因が明らかである疾患、悪性腫瘍</li> <li>●効果的な治療方法未確立の観点から<br/>手術など一定程度の治療方法が確立し効果的に施行することが可能な疾患</li> <li>●生活面への長期にわたる支障の観点から<br/>周産期疾患、急性疾患</li> <li>●疾患概念が大きいまたは病態名であるもの</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>●その他                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・他制度の対象となる疾患</li> <li>・歯科疾患</li> <li>・外表奇形を有する疾患のうち、固定化した外表奇形のみを有する疾患、成長障害のみを来す疾患</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|



厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))  
分担研究報告書

難病対策からみた小児慢性特定疾患の類型化に関する検討

分担研究者

五十嵐 隆 国立成育医療研究センター

研究協力者

松井 陽 国立成育医療研究センター

掛江直子 国立成育医療研究センター研究所

森 臨太郎 国立成育医療研究センター研究所

慢性疾患を抱える子どもとその家族は少なくないが、これら子どもや家族への公的な支援策として、子どもの慢性疾患の研究を推進し、その医療の確立と普及を図り、併せて慢性疾患を抱える子どもの家族の医療費負担軽減にも資することを目的として、医療費の自己負担部分を補助する小児慢性特定疾患治療研究事業が昭和49年度に開始され、40年近くが経過した。

今般、難病患者に対する医療費助成等を行っている特定疾患治療研究事業について、「今後の難病対策の在り方(中間報告)」(平成24年8月16日厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会)が取りまとめられ、その中で、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象者等小児期から難病に罹患している者が成人移行(トランジション)する場合の支援の在り方について、患者は小児から成人にかけて継続して治療が必要となる場合もあることから、切れ目のない支援の在り方を検討すべきであることが示された。

そこで、本研究では、難病対策からみた小児慢性特定疾患の類型化に関する検討を行い、臨床的観点からの問題を考察し、さらなる研究を継続・推進する必要があることが示唆された。

A. 研究の背景および目的

慢性疾患を抱える子どもとその家族は少なくないが、これら子どもや家族への公的な支援策として、子どもの慢性疾患の研究を推進し、その医療の確立と普及を図り、併せて慢性疾患を抱える子どもの家族の医療費負担軽減にも資することを目的として、医療費の自己負担部分を補助する小児慢性特定疾患治療研究事業が昭和49年度に開始され、40年近くが経過した。

慢性疾患を抱える子どもの健全育成を一層推進するため、医療費助成の仕組みをより公平で安定的なものとするとともに、小児慢性特定疾患対策の研究の充実及び医療の質の向上を図り、その成果を、慢性疾患を抱える子どもとその家族及び国民に還元し、併せて療養生活を支える総合的な支援の充実を図ることが、慢

性疾患を抱える子どもとその家族や医療関係者等から強く求められている。

今般、難病患者に対する医療費助成等を行っている特定疾患治療研究事業について、「今後の難病対策の在り方(中間報告)」(平成24年8月16日厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会)が取りまとめられたことに伴い、今日的視点で、改めて小児慢性特定疾患児への支援の在り方を検討するため、社会保障審議会児童部会に「小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会」が設置され、小児慢性特定疾患治療研究事業の今後のあり方についても検討を進めている。

平成24年8月16日に発表された厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会「今後の難病対策の在り方

（中間報告）」において、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象者等小児期から難病に罹患している者が成人移行（トランジション）する場合の支援の在り方について、患者は小児から成人にかけて継続して治療が必要となる場合もあることから、切れ目のない支援の在り方を検討すべきであることが示された。

そこで本研究では、難病対策からみた小児慢性特定疾患の類型化に関する検討を行い、臨床的観点からの問題を考察することを目的とする。

## B. 研究方法

### 1) 対象

本研究では、小児慢性特定疾患治療研究事業における対象疾患（告示疾患）である514疾患を調査の対象とした。

### 2) 調査項目

本調査では、主に以下の項目について情報提供を求めた。

- ① 希少性（患者数・罹患率等）
- ② 効果的な治療方法未確立（治療法・治療ガイドラインの有無等）
- ③ 生活面への長期にわたる支障（重症度分類の有無等）
- ④ 疾患概念の明確さ（診断ガイドラインの有無等）

### 3) 調査方法

本調査は、日本小児科学会及び日本小児科学会からの依頼を受けた各疾患群の関連分科会に対して調査協力を求める形で実施した。

調査票には、診断ガイドラインの有無、疾患概念及び診断方法の記載の有無、患者数、治療ガイドラインの有無、小児期及び成人期における治療法、重症度分類、長期間にわたり療養を必要とする患者の割合等を記入してもらった。なお、診断基準や文献などについては、コピー等の提出も求めた。

## C. 研究成果

今回の研究において、日本小児科学会及び日本小児科学会からの依頼を受けた各疾患群の関連分科会より情報調査票及び資料を回収し、また、教科書や文献等も参考にしながら、整理作業を進めた。

## D. 結論

現行の小児慢性特定疾患は、疾患概念の変化などにより医療現場で使用されなくなった疾患名や重複または類似した複数の疾患名等が含まれていることから、近年の医学的知見の蓄積等を踏まえて、「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」班（主任研究者 松井 陽 国立成育医療研究センター病院長）にて、整理が進められている。この松井班の報告を待って、得られた回答および資料等をもとに、さらなる精査を行うこととしている。

また、本研究班の「希少・難治性疾患の類型化に関する検討」（分担研究者 千葉 勉 京都大学医学研究科消化器内科学）の結果を参考に、類型化について更なる議論・検討が必要と考える。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、以下に挙げる関連学会の先生方に多大なご協力を賜った。心から感謝申し上げたい。

日本小児科学会  
日本小児血液・がん学会  
日本小児腎臓病学会  
日本小児呼吸器学会  
日本小児循環器学会  
日本小児内分泌学会  
日本小児リウマチ学会  
日本先天代謝異常学会  
日本免疫不全症研究会  
日本小児神経学会  
日本小児栄養消化器肝臓学会

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) )  
分担研究報告書

希少・難治性疾患研究の活性化の方策の検討

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)

研究要旨

難治性疾患克服研究事業の方向性にしたがって、各研究課題が最大の研究成果を産出するために必要な「研究評価」と「研究支援(進捗管理)」の具体的な方策を開発・実施・評価することを目的として、研究班会議の観察調査、評価委員・研究代表者・研究分担者を対象とした面接調査等を通じた「研究対象疾患の網羅的な拡大」を推進するための研究班体制の検討、「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」に必要な進捗管理の枠組み(目的、実施体制、実施方法等)と具体的な手順(ヒアリング、サイトビジット等)の開発・実施・評価を行った。

「研究対象疾患の網羅的な拡大」を推進するための研究班体制に関しては、希少・難治性疾患研究の「発達段階」として、症例の発見、症例の集積、病態解明、疾患概念の確立、診断基準の策定・承認・普及・改訂、症例の登録・管理、生体試料の収集・管理、治療法の探索(創薬)、開発研究(非臨床試験、(医師主導)治験等)、治療指針の策定・承認・普及・改訂、治療法の評価(多施設共同臨床研究等)が抽出された。また発達段階に対応する研究班の「機能」のそれぞれに「構造」(研究者(新規的、独創的研究)、疾患(組織的、計画的研究)、疾患系(学会等による網羅的研究)、難病全体(国等による制度的研究))、及び具体的な成果物及び評価指標(アウトカム関連(新しく確立した疾患概念の数、診断基準が策定(改訂)された疾患数など)、プロセス関連(疾患登録システムが構築された疾患数、疾患登録システムに登録された症例数など)、創薬関連(開発候補物の数など)、開発関連(非臨床試験、医師主導治験を開始・完了した疾患(開発候補物)の数など)、評価関連(多施設共同臨床研究を開始・完了した疾患(試験)の数など)を適合できることが示唆された。

「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」のための進捗管理の具体的な方法を開発・実施・評価した結果、進捗管理の方法として、①開発の進捗状況を随時入力でき、進捗管理や研究評価の際に出力できる「情報管理システム」の活用、②ヒアリング(発表内容の標準化、サイトビジットの「アジェンダ」の作成)、③サイトビジット(少数の訪問者による実施体制、アジェンダに沿った議論と改善方策の提案、機関の責任者(学長、病院長等)を含めた、全ての関係者の参加)、④進捗管理報告書の作成(研究代表者へのフィードバック、評価委員会での参考資料としての活用)が有効であることが示唆された。

A. 研究目的

効果的な難病対策を確立するためには、関連する研究開発を積極的に推進し、対策に直接貢献する研究成果を産出し、研究成果の現場での普及・活用を促進する必要がある。難

病研究に関しては、①研究対象疾患の網羅的な拡大(診断基準が確立されていない疾患を含めた研究の推進、現行の130疾患を指定し研究対象とする「臨床調査研究分野」とそれ以外の希少難治性疾患を研究対象とする「研

究奨励分野」の区分けの見直しなど)、②画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進(治療法開発、創薬への研究の重点化、医師主導治験を行う創薬実用化研究の推進、製薬企業等の積極的な参加を促進する環境整備など)の方向性が示されており、今後はこれにしたがって希少・難治性疾患研究の推進体制を構築していく必要がある。

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「難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)」に係る研究費配分機能(Funding Agency:FA)を担っており、研究事業の方向性にしたがって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」、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(進捗管理)」を行う必要がある、そのための具体的な方法論を開発・実施・評価する必要がある。

本研究は、難治性疾患克服研究事業の方向性(研究対象疾患の網羅的な拡大、画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進)にしたがって、各研究課題が最大の研究成果を産出するために必要な「研究評価」と「研究支援(進捗管理)」の具体的な方策を開発・実施・評価することを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 「研究対象疾患の網羅的な拡大」に向けた研究班体制の検討

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)の研究班32班を対象とした研究会議の観察調査(24班は各1回、6班は各2回)、評価委員1名、研究代表者4名、研究分担者1名を対象とした面接調査、事前評価委員会及び中間・事後評価委員会における委員の意見の集約を行い、現状の研究班体制の問題点、研究班に求められる機能の整理を行った。

### 2. 「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」のための研究支援(進捗管理)の方策の開発・実施・評価

#### (1) 進捗管理の概要

対象は、重点研究分野(医薬品等医療技術の実用化に関する研究)の一次公募で採択された9課題(ステップ1(治験に向けた非臨床試験、製剤・製品確保、治験プロトコルの作成)の4課題、ステップ2(医師主導治験の実施)の5課題)とした。なお二次公募の採択課題(ステップ1の3課題、ステップ2の3課題)は12月14日に交付決定されたため、スケジュール上実施できなかった。

事前評価委員会に「進捗管理ワーキンググループ」を設置し、進捗管理を行った。また研究事業推進官は進捗管理の運営、とりまとめを行った。進捗管理にあたっては、情報管理システムを活用して、研究代表者に開発の進捗状況(各種試験の実施・完了、特許の出願・登録等)を随時入力してもらい、進捗管理や研究評価の際に出力し、研究評価・研究支援(進捗管理)の資料として活用した。

進捗管理の方法として「ヒアリング」、「サイトビジット」を実施した。ヒアリングは平成24年9月21日、国立保健医療科学院にて実施した。またサイトビジットは、平成24年10月～平成25年1月の各半日、研究代表者の所属研究機関にて実施した。

#### (2) 進捗管理の具体的手順

##### ① ヒアリング

研究代表者にヒアリングの内容(開発候補物の概要、開発目標、開発スケジュール(ロードマップ)、知財権の確保状況、非臨床試験成績、臨床試験の概要、企業との連携・利益相反状況、医療行政・規制当局対応状況、製品化(標準医療化)イメージ、研究費の執行など)を事前に通知し、それに沿った形で資料作成と発表を行うように依頼した。

「進捗管理ワーキンググループ」には、研究計画の進捗度、目標達成の見込み、修正の必要性等についてコメントを記載してもらった。研究事業推進官はワーキンググループのコメントをとりまとめ、問題点を整理し、「サイトビジットにおけるアジェンダ」を作成し、研究代表者に通知した。

## ② サイトビジット

「進捗管理ワーキンググループ」のリーダー、研究事業推進官の計2名が各研究代表者の所属研究機関を訪問した。

サイトビジットの内容は、進捗状況と今後の研究計画の報告、公募要項で示された成果物及び採択条件に関連する書類（開発候補物概要書、非臨床試験（GLP）計画書、治験薬概要書、医師主導治験実施計画書、特許の出願・取得状況を示す資料など）の閲覧、研究機関の支援状況に関する意見聴取、関連する施設・設備の稼働状況、試験・治験等の実施状況の視察、などであった。

サイトビジットでは、研究代表者、研究分担者、研究協力者の他に、機関の責任者（学長、総長、センター長、研究科長、病院長等）、TR部門、治験管理部門、企業等の担当者、知財権管理、データ・サンプル管理、IRB等の担当者、経理事務担当者等に同席してもらい、全ての関係者に対して、研究の円滑な推進に向けた共通認識をもってもらったようにした。

サイトビジット終了後、研究事業推進官が円滑な推進を阻害する要因とその改善方策をとりまとめた「進捗管理報告書」を作成した。報告書は研究代表者に通知して、今後の研究の推進のために活用してもらった。また中間・事後評価委員会（平成25年2月20日開催）、事前評価委員会（平成25年2月27日開催）に提出して、評価の参考資料として活用してもらった。

（倫理面への配慮）

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。

## C. 研究結果

### 1. 「研究対象疾患の網羅的な拡大」に向けた研究班体制の検討

難治性疾患克服研究事業における研究班体制を検討するにあたっては、研究班に求められる「機能」と、研究班がそれらを遂行するために必要な「構造」を整理する必要がある。本研究事業の最終的な目標である希少・難治性疾患の克服に至るまでには、様々な研究開発の「発達段階」を経ると考えられ、各段階において必要となる研究班の機能と構造を明確にする必要がある。

#### （1）研究開発の発達段階に対応する機能

希少・難治性疾患研究は、これまでに確立された疾患体系では説明できない特徴をもつ、つまり希少・難治性疾患の可能性のある「症例」の発見から始まる。そしてそれと同様の症例の存在を確認するために「症例の集積」を行う必要がある。それは診断未確定の症例の収集、あるいは既存の疾患体系に分類され

た症例の再検討などによって行われ、その結果、患者の概数や臨床像等が把握される。

集積された症例の生体試料や臨床データを収集することによって、遺伝子探索、発症機序の解明等の「病態解明」を推進し、「疾患概念を確立」する必要がある。そして当該疾患が他の疾患から鑑別され、新しい疾患であることを定義づける「診断基準」を策定する必要がある。また診断基準は専門医あるいは一般医に広く普及されると同時に、最新の科学的根拠に基づいて改訂される必要がある。

診断基準が確立された後は、さらなる病態の解明と治療法の確立に向けたデータ収集が必要となる。そのためには診断基準に基づいて「症例の登録・管理」を行うとともに、その症例の「生体試料の収集・管理」を行う必要がある。

症例の登録・管理を継続的に行うことによって、患者数、臨床像、診断治療の現状、QOL等の「実態調査」が可能になるとともに、「疫学研究」によってリスク因子や予後因子の解明が可能になる。また収集・管理された生体試料を集約的に解析することによって、責任遺伝子の同定、発症機序のさらなる解明等が可能になる。

責任遺伝子の同定や発症機序の解明等が推進されれば、「治療法の探索（創薬）」が可能になり、そのための研究（標的分子等の探索、モデル（動物、iPS細胞からの分化細胞、組織等）の作製、スクリーニング・最適化、開発候補物の決定）が必要となる。また開発候補物が確定した後は、治療法（医薬品、医療機器、再生医療、遺伝子治療等）を確立するために、薬事承認や保険適用を目標とした「開発研究（非臨床試験、（医師主導）治験等）」が必要となる。

このように確立された複数の治療法を体系的に整理することによって「治療指針」を策定することが可能になる。そして治療指針が全国の専門医あるいは一般医に広く普及され

ることによって、全ての希少・難治性疾患患者が適正な医療・ケアを受けることができる。

また治療指針は最新の科学的根拠に基づいて改訂される必要がある。つまり、開発された新規の治療法を追加すると同時に、既存の治療法の効果を実態に即して再評価する必要がある。特に後者に関しては、全国の臨床現場の実態を反映するために「多施設共同臨床研究」を実施する必要がある。

## （2）研究開発の発達を促進する機能

希少・難治性疾患研究の発達段階に直接対応する機能ではないが、発達を促進する間接的な機能がある。具体的には、①患者・家族への支援（患者会・家族会の設立への支援、疾患、診断、治療、ケアに関する情報提供（講演会、勉強会等の開催、ホームページの開設等）など、患者・家族との双方向のコミュニケーション体制の整備）、②研究成果の普及（一般医やその他の医療従事者への普及（シンポジウム、講演会等）、一般国民への幅広い普及）、③医療システムの構築（専門家に迅速につなげるための地域における紹介・連携システムの検討等）、④研究の企画・調整（研究班内の調整（重点研究項目の設定、研究分担項目間の調整等）、研究班間の連携（関連する研究班、他の研究事業の研究班との連携等）、⑤人材育成（若手の研究者への支援等）などが挙げられる。

## （3）研究班の構造

研究班は単数または複数の研究者によって構成される組織であり、目的とする研究項目を効果的に推進するために組織化される必要がある。希少・難治性疾患研究においては、①研究者、②疾患、③疾患系、④難病全体、のレベルでの組織に類型化することができる。

「研究者」は研究を実施する最小の研究単位であり、そこでは自由な発想に基づいて新規的、独創的に研究が実施される。「疾患」

は治療法の確立などの疾患の克服に直接貢献する研究成果を産出する研究単位で、そこでは診断基準に基づいて収集された多数の症例を対象に、組織的・計画的に研究が実施される。「疾患系」は診断基準、治療指針などの研究成果を集約・普及する研究単位で、学会またはそれに準ずる組織によって、複数の疾患を対象に網羅的に研究が実施される。「難病全体」は希少・難治性疾患全体の研究成果を体系化する研究単位で、国またはそれに準ずる組織によって、全ての希少・難治性疾患を対象に制度的に研究が実施される。

#### (4) 希少・難治性疾患研究の機能と構造の対応関係

表に、希少・難治性疾患研究の機能（発達段階に対応する機能、発達を促進する機能）と構造（組織化の単位）との関係を示した。

発達段階に直接対応する機能に関しては、まず、希少・難治性疾患の可能性のある、診断未確定の「症例の発見」は新規的であり、「研究者」のレベルで実施される場合が多いと考えられる。しかし、患者の概数や臨床像等を把握するための「症例の集積」は研究者個人では不可能であり、類縁する症例を扱う可能性の高い「疾患系」のレベルで実施される必要がある。一方、「病態解明」に関しては、「研究者」のレベルで実施することが可能であるが、「疾患系」で集積された症例の生体試料や臨床データを活用する必要がある。

「疾患概念の確立」から「診断基準の策定」までは、「疾患系」から「疾患」へのレベルに移行する段階であり、疾患概念が確立されていく過程で「疾患」レベルでの組織化が可能になる。一方で、診断基準の「普及」に関しては、当該疾患の研究者だけでは十分でなく、当該疾患に関与する可能性のある全国の研究者を網羅する「疾患系」において承認された上で実施される必要がある。そして「疾患系」において診断基準の信頼性や妥当性に

関するデータが収集され、そのデータが「疾患」レベルで検証されることによって診断基準が「改訂」される。

「症例の登録・管理」、「生体試料の収集・管理」に関しては、策定された診断基準に基づいて「疾患」レベルで「管理」される必要があるが、管理「システム」の構築は「疾患系」のレベルでも「難病全体」のレベルでも可能である。効率性の観点からは、システムは可能な限り統一される方が望ましいが、あらゆる疾患のあらゆるデータを管理することによってむしろ効率性が低下する恐れもある。したがってシステムを構築するにあたっては、登録されたデータや収集された生体試料のどの部分をどのレベルで管理するかを検討する必要がある。例えば、疾患に特異的なデータを「疾患」で、複数の疾患に共通するバイオマーカーを「疾患系」で、全ての疾患に共通する患者情報（性、年齢等）を「難病全体」で、それぞれ管理する、といった役割分担も可能であるが、それらのシステム間の接続に必要な費用や手続き（倫理審査等）を考慮して、最も効率的なシステムネットワークを構築する必要がある。

また症例の「登録」、生体試料の「収集」に関しては、「疾患」のレベルで明確な基準のもとで厳密に実施される必要があるが、当該疾患が希少であることを考慮すると、当該疾患の研究者だけでは十分でなく、「疾患系」で網羅される研究者、「難病全体」で包括される研究者の協力が不可欠である。

「症例の登録・管理」、「生体試料の収集・管理」を活用した「実態調査」（患者数、臨床像、診断治療の現状、QOL等の把握）、疫学研究（リスク・予後因子の抽出）、病態解明（責任遺伝子の同定、発症機序のさらなる解明等）は「疾患」のレベルの責任のもとで実施される必要があるが、「研究者」にデータや試料を提供することによって、より独創的な知見を得ることも可能である。

「治療法の探索（創薬）」は新規的、独創的な研究成果が求められるため、「研究者」のレベルで自由な発想のもとで実施される方が生産的であると考えられる。一方で、開発候補物が確定した後の「開発研究（非臨床試験、（医師主導）治験等）」は、非臨床 GLP 試験、治験薬 GMP 製造、治験プロトコル作成、患者のリクルート、多施設での治験実施など、組織的、計画的に推進する必要があるため、「研究者」の責任のもとで「疾患」レベルの協力のもとで実施される必要がある。

治療指針に関しては、診断基準と同様に、「疾患」レベルで策定され、「疾患系」レベルで承認・普及され、「疾患系」からのフィードバックによって「疾患」レベルで改訂される、という流れになると考えられる。また治療指針に示された現行の治療法を評価するための「多施設共同臨床研究」は「疾患」レベルで実施されるが、治療法の普及の範囲によって、例えば、当該疾患の専門家以外でもその治療法が実施されている場合は「疾患系」の協力が不可欠である。

#### （5）研究班に求められる成果物

研究開発の発達段階に対して、具体的な「成果物」を設定することが可能であり、研究班が対象とする疾患（概念）とそれぞれの現時点での発達段階をベースラインとして、どの段階まで発達したかを成果物とすることによって、研究評価、研究支援（進捗管理）を客観的、かつ円滑に推進することが可能になると考えられる。

具体的には、アウトカム関連の指標（新しく確立した疾患概念の数、診断基準が策定（改訂）された疾患の数、重症度分類が策定された疾患の数、診断基準や重症度分類が学会承認された疾患の数、治療指針が策定（改訂）された疾患の数など）、プロセス関連の指標（疾患登録システムが構築された疾患の数、疾患登録システムに登録された症例数、疾患

登録システムに接続する医療施設数及びその分布（全国の網羅など）、収集・管理された検体数など）、創薬関連の指標（責任遺伝子が同定された疾患の数、標的分子等が確定した疾患の数、創薬スクリーニングが完了した疾患の数、開発候補物の数など）、開発関連の指標（非臨床試験、医師主導治験を開始・完了した疾患（または開発候補物）の数など）、評価関連の指標（多施設共同臨床研究を開始・完了した疾患（または試験）の数など）が挙げられる。今後はこれらの成果物の妥当性、測定可能性などを検討し、研究班の評価指標としての適切性を検証する必要がある。

#### 2. 「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」のための研究支援（進捗管理）の方策の開発・実施・評価

今年度から開始された重点研究分野の9課題のうち、3課題で治験届の提出、フェーズ I の治験の開始を達成した。また3課題は来年度中に治験届の提出、治験開始を達成できる見込みであった。さらに2課題は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の薬事戦略相談を受けており、治験に向けた準備が着実に進行していた。

企業との連携に関しては、7課題は将来的な薬事申請者となる企業がほぼ予定され、1課題はライセンスに関して特定の企業との交渉が開始されており、薬事承認と市場化を加速できる状況にあった。

#### D. 考察

本研究の結果、希少・難治性疾患研究の「発達段階」に対応する研究班の「機能」のそれぞれに「構造」（研究者、疾患、疾患系、難病全体）、及び具体的な成果物及び評価指標（アウトカム関連、プロセス関連、創薬関連、開発関連、評価関連）を適合させることが可能であることが示唆された。したがって研究班体制を検討するにあたっては、各疾患の研



究の発達段階を評価した上で、関連する複数の疾患を網羅的に研究するか、単独の疾患で組織的に研究するか、といった研究班の構造を検討する必要がある。

今後は研究班の機能と構造（研究課題）を具現化する「公募要項（案）」を作成・提案する必要がある。公募要項は研究事業の方向性に沿った研究課題を募集、採択、管理するための「ツール」であり、明確に示された研究開発の方向性にしたがって、研究者が研究計画を提案し、評価者が申請課題を評価し、行政（所管課室、Funding Agency等）が採択課題を管理し、国民がその研究成果を享受する、という一連のプロセスを効果的に推進する上で非常に重要な役割を果たすと考えられる。公募要項の記載事項は研究課題の目標と採択条件であるが、それらはそれぞれ「成果物」と「研究班の構造と機能」に相当すると考えられる。したがって本研究で得られた成果をさらに精緻化することによって、公募要項を作成することが可能であると考えられる。

## E. 結論

難治性疾患克服研究事業の方向性にしたがって、各研究課題が最大の研究成果を産出するために必要な「研究評価」と「研究支援（進捗管理）」の具体的な方策を開発・実施・評価することを目的として、研究班会議の観察調査、評価委員・研究代表者・研究分担者を対象とした面接調査等を通じた「研究対象疾患の網羅的な拡大」を推進するための研究班体制の検討、「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」に必要な進捗管理の枠組み（目的、実施体制、実施方法等）と具体的な手順（ヒアリング、サイトビジット等）の開発・実施・評価を行った。

「研究対象疾患の網羅的な拡大」を推進するための研究班体制に関しては、希少・難治性疾患研究の「発達段階」として、症例の発見、症例の集積、病態解明、疾患概念の確立、

診断基準の策定・承認・普及・改訂、症例の登録・管理、生体試料の収集・管理、治療法の探索（創薬）、開発研究（非臨床試験、（医師主導）治験等）、治療指針の策定・承認・普及・改訂、治療法の評価（多施設共同臨床研究等）が抽出され、発達段階に対応する研究班の「機能」のそれぞれに「構造」（研究者、疾患、疾患系、難病全体）、及び具体的な成果物及び評価指標（アウトカム関連、プロセス関連、創薬関連、開発関連、評価関連）を適合できることが示唆された。

「画期的な医薬品等医療技術の開発・実用化の推進」のための進捗管理の具体的な方法を開発・実施・評価した結果、進捗管理の方法として、①開発の進捗状況を随時入力でき、進捗管理や研究評価の際に出力できる「情報管理システム」の活用、②ヒアリング（発表内容の標準化、サイトビジットの「アジェンダ」の作成）、③サイトビジット（少数の訪問者による実施体制、アジェンダに沿った議論と改善方策の提案、機関の責任者（学長、病院長等）を含めた、全ての関係者の参加）、④進捗管理報告書の作成（研究代表者へのフィードバック、評価委員会での参考資料としての活用）が有効であることが示唆された。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

金谷泰宏，武村真治，富田奈穂子．わが国におけるオーファンドラッグ開発の促進に向けて．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2013；44(2)：123-126.

### 2. 学会発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表. 希少・難治性疾患研究の機能と構造との関係

研究班の機能		研究班の構造（組織）				
		研究者 (新規的・ 独創的)	疾患 (組織的・ 計画的)	疾患系 (学会等) (網羅的)	難病全体 (国等) (制度的)	
研究開発の 発達段階に 対応する 機能	希少・難治性疾患の可能性のある 「症例」の発見	◎				
	症例の集積 →患者の概数、臨床像等の把握			◎		
	病態解明 →遺伝子探索、発症機序の解明等	◎				
	疾患概念の確立			◎		
	診断基準の策定		◎			
	承認・普及			◎		
	改訂		◎			
	症例の登録・管理		◎	◎	◎	
	→実態調査（患者数、臨床像、 診断治療の現状、QOL等） →疫学研究（リスク因子や 予後因子の解明）	◎	◎			
	生体試料の収集・管理		◎	◎	◎	
	→病態解明（責任遺伝子の同定、 発症機序のさらなる解明等）	◎	◎			
	治療法の探索（創薬） →標的分子等の探索、モデルの作製、 スクリーニング・最適化、 開発候補物の決定	◎				
	開発研究（非臨床試験、 （医師主導）治験等）	◎	◎			
	治療指針の策定		◎			
	承認・普及			◎		
	改訂		◎			
	多施設共同臨床研究 （現行の診断治療の評価）		◎	◎		
	発達を 促進する 機能	患者・家族への支援（情報提供等）		◎	◎	
		研究成果の普及・情報提供 →一般医、その他の医療従事者へ →患者、一般国民へ		◎	◎	◎
医療システムの構築 （専門医への迅速な紹介・連携等）				◎	◎	
研究の企画・調整 （研究班内の調整、研究班間の連携等）			◎	◎		
人材育成（若手の研究者への支援等）				◎	◎	

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

国際共同研究・国際連携の推進方策の検討

研究分担者 水島 洋（国立保健医療科学院研究情報支援研究センター上席主任研究官）

研究要旨

希少疾患・難病は、症例数が少ないがゆえに、その対策や薬の開発などにおいてひとつの国では限度があり、共同研究や連携が重要である。欧州や米国における希少疾患・難病対策に関する調査を行い、それぞれの特徴を比較した。

また、国際的なコンソーシアムとして国際希少疾患研究コンソーシアムが立ち上がり、全世界レベルでの研究連携が行われようとしている。

一方、我が国で現在進んでいる難病患者のレジストリーに関しても、国際的な連携をめざすために、その項目などに関する調査を行った。

A. 研究目的

希少疾患・難病は、症例数が少ないがゆえに、その対策や薬の開発などにおいてひとつの国では限度があり、共同研究や連携が重要である。欧州や米国における希少疾患・難病対策に関する調査を行い、それぞれの特徴を比較した。

一方、我が国で現在すすんでいる難病患者のレジストリーに関しても、国際的な連携をめざすために、その項目などに関する調査を行った。

B. 研究方法

欧州に関しては欧州委員会希少疾患専門家委員会、オーファネット、患者登録プロジェクト（EPIRARE）、患者団体連合（EURODIS）等を訪問して情報収集するとともに、インターネット上にある情報を集めた。米国に関しては、国立保健研究所（NIH）にある希少疾患研究事務局（ORDR）や医薬食品局（FDA）等を訪問し、情報収集するとともに、インターネット上にある情報を集めた。その他関連する学会等に出席した情報収集を行った。

疾患名に関する国際比較に関しては、インターネット上の各種リストを収集し、比較を行った。

（倫理面への配慮）

この研究においては、医療行為や個人の医療情報に関する取扱いは行っていないため、倫理面に関する手続きは行っていない。

C. 研究結果

1. 欧州における希少疾患対策

欧州における希少疾患の定義は、患者数が1万人に5人以下で、有効な治療法が未確立であり、生活に重大な困難を及ぼす非常に重傷な状態であることとされている。

欧州においては、希少疾患対策が1990年代から各国で始まり、EU全体としての国際連携に発展している。

1.1. 欧州委員会希少疾患専門家委員会  
(European Union Committee of Experts on Rare Diseases: EUCERD)

2009年の欧州委員会（EU）の決定に基づいてEU内に立ち上がった委員会では、ここにおいて様々な国際協調政策が行われている。この委員会は、EU加盟国の代表、EUの希少疾患研

究プロジェクト代表、患者会、製薬会社など、100名ほどの参加で毎年3回程度、ルクセンブルクにおいて開催されている(図1)。会合においては、EUとして行っている各種の希少疾患プロジェクトの進捗や、加盟各国が2013年末までに定めることになっている希少疾患に関する大綱の進捗、EUCERDとしてのガイドラインの策定、各種報告書の作成、EU主催の各種イベント、希少疾患に関連する各種の取り組みの話題など、2日間にわたって白熱した議論が行われる。



図1 EUCERDの様子

### 1.2. オーフアネット

1997年に始まった情報提供サイト「オーファネット」(Orphanet)は、現在約6000の疾患に関する情報や、約5000の専門機関、約5400の検査センター、15000人の専門医などの情報を提供している。当初フランスで始まったプロジェクトであるが、EUのプロジェクトとなり、欧州を中心に36カ国が加盟しており、それぞれの国ごとの情報提供も行える上に、疾患情報などの内容は6ヶ国語に翻訳されて提供されている。欧州以外でもカナダがすでに参加し、現在オーストラリア、中国、チリなども参加表明をしている。

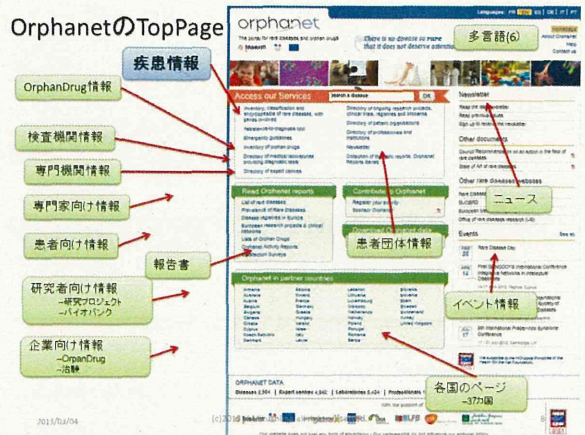


図2 Orphanetのトップページ

### 1.3. 患者登録プロジェクト (EPIRARE)

EUCERDのプロジェクトの一つとして、希少疾患患者の登録に関しての実態調査を行い、その範囲やデータ項目などの整理を行ったうえで、最終的には統一した登録システムの構築を目指すというプロジェクトである。欧州には約500の登録プロジェクトがあると言われており、同じ疾患でも各国、各地域で構築されている場合もある。これらを整理することで、共通登録項目や、その体系などの標準化を行うことは重要である。2012年10月にはローマでWorkshopが開催され(図3)、現在の調査の進捗や共通項目に関する議論などが行われた。しかし、現状の登録を把握することにとどまっており、共通登録システムを提言するには至っていない。



図3 EPIRAREのWorkshopの様子