

- ・対象疾患の拡大、研究項目の重点化、他の研究班や研究事業との連携など、患者・国民・行政等のニーズに適合した研究内容を企画・調整する体制が整備されていること（運営委員会の設置等）。
- ・若手研究者等の人材育成・人材確保を実施する体制が整備されていること。
- ・症例データの登録・管理に関して、①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する体制が整備されていること（疫学者が配置されていること）、②データ管理の体制が整備されていること。
- ・生体試料の収集・管理に関して、①関連法規やガイドライン等の遵守、インフォームドコンセントなどに係る書式や実務に関するマニュアル等が整備されていること、②研究期間終了時の研究資源の取り扱いに関する方策が定められていること、③技術進歩に伴って新たに生じてくる社会的・倫理的課題を迅速に把握し、患者、関係機関、国民に適切に提供する体制が整備されていること。
- ・患者・家族への支援に関して、①患者会・家族会等の設立の支援を行う体制が整備されていること、②対象疾患に関する情報や研究成果を患者に広く普及する体制（講演会、勉強会等の開催、ホームページの開設など）が整備されていること、③患者・家族との双方向のコミュニケーション体制（ウェブ等の活用）が整備されていること。
- ・研究成果（診断基準、治療指針等）の普及に関して、①当該疾患や関連する学会等の専門家だけでなく、一般医やその他の医療従事者に普及する体制（シンポジウム、講演会等の開催）が整備されていること、②疾患、診断、治療、ケアに関する情報を、患者だけでなく一般国民にも広く普及する体制が整備されていること。
- ・遺伝子解析を実施するにあたって、「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）」の拠点及び一般研究班との連携（情報交換、共同研究等）のもとで効率的に解析を進めることが可能な体制が整備されていること。
- ・iPS細胞の作製を行う場合、文部科学省と厚生労働省が協働で行う「疾患特異的 iPS細胞を活用した難病研究」の中核機関と連携すること。具体的には中核機関と本研究事業の研究班で共通のインフォームドコンセント書式を作成し、これを用いた患者体細胞や疾患情報の提供などにより疾患研究や創薬をチームとして実施すること。文部科学省の事業については、以下を参考にすること。
http://www.mext.go.jp/b_menu/boshu/detail/1331202.htm
- ・以上の条件を満たした上で、独創的かつ新規性の高い研究テーマが設定されていること。

<研究計画書を作成する際の留意点>

- ・「7. 研究の概要」に対象とする疾患の名称を明記すること。
- ・「9. 期待される成果」に、研究期間終了時に期待される成果と研究全体で長期的に期待される成果を別々に明記すること。
- ・「10. 研究計画・方法」に、年度ごとの計画及び達成目標を記載するとともに、研究全体の目標を達成するための中長期的な（5～10年間の）ロードマップを添付すること。また研究項目は、上述した成果物を最終目標とした「リサーチ・クエスチョン」として、構造化された形で記述すること。
- ・「12. 申請者の研究歴等」についてより詳細に把握するために、申請課題に関連して出版した論文のリスト及び論文一式（直接関連したものに限ること）の写しを添付すること。
- ・研究班組織（別添様式1）を添付すること。
- ・対象疾患に関して、これまでの研究で明らかにされた推定患者数、疾患概念、原因とその解明状況、主な症状、主な合併症、主な治療等を「疾患概要」（別添様式2）に記載し、添付すること。また国際展開も視野に入れた研究開発体制を推進するために同内容の英語版（別添様式3）を記載し、添付すること。さらに、各対象疾患の診断基準・重

症度分類・治療指針等の現状（策定・改訂された年月日、学会で承認された年月日及び承認した学会名、各種データベース（Minds等）に登録された年月日等）を明記したリスト（様式任意）を添付するとともに、診断基準、重症度分類、治療指針の本文（改訂された場合は、新旧対応表もあわせて添付すること）、及びそれらが学会で承認されたことを証明する文書を添付すること。

- ・関連する学会から支援が得られることを証明する文書（学会から研究代表者への研究協力等の承諾書、等）を添付すること（様式任意）。
- ・「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）」の拠点及び一般研究班、「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の中核機関との連携体制を証明する文書（各機関との共同研究の契約書等）を添付すること（様式任意）。
- ・予算計画書を添付すること（研究計画、研究項目と関連づけて詳細な費目を計上すること。またその予算に見合った研究計画であることを明示すること）。
- ・その他、上述の採択条件を満たしていることを証明できる書類を添付すること。

なお、これらの添付文書に関して事務局で確認し、添付されていない場合は評価の対象としない場合があることに留意すること。

（イ）疾患別基盤研究分野

希少・難治性疾患（rare disease）は数千存在すると言われているが、そのほとんどは十分に研究が進められていないのが現状である。本研究分野では、それらの疾患に対する医療水準の向上のための第一段階として、診断基準の確立を最終目標とした、遺伝子探索、病態解明、疾患概念の確立等の調査研究を推進することを目的とする。

本研究分野では「（ア）領域別基盤研究分野」の対象疾患以外の、診断基準が確立していない疾患を対象とする。なお対象疾患は、単独の疾患ではなく、複数の類縁する「疾患群」とすることが望ましく、研究費の配分にあたっては対象とする疾患数が考慮される。

研究課題に求められる成果物は対象疾患の「診断基準」であり、成果物を得られる体制が整備されていることが採択の条件になる。成果物が得られた時点で速やかに研究費配分機関に提出するとともに、難病情報センターにおいて無料公開すること。

本研究分野の研究課題は、成果物（診断基準）が得られた時点で、「（ア）領域別基盤研究分野」に移行することが求められる。したがって（ア）のステップに円滑に移行できるように、学会との連携体制、（ア）の研究課題との連携・調整を行うこと。

<採択条件>

- ・診断基準の確立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。研究期間内（3年間）で目標を達成できるような研究計画を策定すること。また研究期間以降に「（ア）領域別基盤研究分野」に移行する計画（学会や（ア）の研究課題との連携等）が明示されていること。
- ・関連する幅広い専門分野に従事する全国の研究者で構成される研究班であること（全国の患者の臨床情報の系統的な収集、全国の患者への適切かつ迅速な情報提供を行う体制であること）。
- ・患者・家族への支援に関して、①患者会・家族会等の設立の支援を行う体制が整備されていること、②対象疾患に関する情報や研究成果を患者に広く普及する体制（講演会、勉強会等の開催、ホームページの開設など）が整備されていること、③患者・家族との双方向のコミュニケーション体制（ウェブ等の活用）が整備されていること。
- ・遺伝子解析を実施するにあたって、「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）」の拠点及び一般研究班との連携（情報交換、共同研究等）のもとで効率的に解析を進めることが可能な体制が整備されていること。

- ・ iPS 細胞の作製を行う場合、文部科学省と厚生労働省が協働で行う「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の中核機関と連携すること。具体的には中核機関と本研究事業の研究班で共通のインフォームドコンセント書式を作成し、これを用いた患者体細胞や疾患情報の提供などにより疾患研究や創薬をチームとして実施すること。文部科学省の事業については、以下を参考にすること。

http://www.mext.go.jp/b_menu/boshu/detail/1331202.htm

- ・以上の条件を満たした上で、独創的かつ新規性の高い研究テーマが設定されていること。

＜研究計画書を作成する際の留意点＞

- ・「7. 研究の概要」に対象とする疾患の名称を明記すること。
- ・「9. 期待される成果」に、研究期間終了時に期待される成果と研究全体で長期的に期待される成果を別々に明記すること。
- ・「10. 研究計画・方法」に、年度ごとの計画及び達成目標を記載するとともに、研究全体の目標を達成するための中長期的な(5～10年間の)ロードマップを添付すること。また研究項目は、診断基準の確立を最終目標とした「リサーチ・クエスチョン」として、構造化された形で記述すること。
- ・「12. 申請者の研究歴等」についてより詳細に把握するために、申請課題に関連して出版した論文のリスト及び論文一式(直接関連したものに限ること)の写しを添付すること。
- ・研究班組織(別添様式1)を添付すること。
- ・対象疾患に関して、これまでの研究で明らかにされた推定患者数、疾患概念、原因とその解明状況、主な症状、主な合併症、主な治療等を「疾患概要」(別添様式2)に記載し、添付すること。また国際展開も視野に入れた研究開発体制を推進するために同内容の英語版(別添様式3)を記載し、添付すること。
- ・「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(難病関係研究分野)」の拠点及び一般研究班、「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の中核機関との連携体制を証明する文書(各機関との共同研究の契約書等)を添付すること(様式任意)。
- ・予算計画書を添付すること(研究計画、研究項目と関連づけて詳細な費目を計上すること。またその予算に見合った研究計画であることを明示すること)。
- ・その他、上述の採択条件を満たしていることを証明できる書類を添付すること。

なお、これらの添付文書に関して事務局で確認し、添付されていない場合は評価の対象としない場合があることに留意すること。

(ウ) 実用化研究分野

医薬品等医療技術の開発の促進は厚生労働行政において最も重要な課題の一つであり、特に希少・難治性疾患に関しては、臨床現場で使用できる医薬品や医療機器の国内における実用化が強く求められている。そこで本分野では、希少・難治性疾患の治療・ケアのための医療技術(医薬品、医療機器等)に関して、国内での薬事承認(薬事法)を最終目標とした非臨床試験、医師主導治験等を実施し、患者の予後の向上に資する医療技術の迅速な確立を目指す。

本分野の研究対象は、開発候補物の非臨床試験、医師主導治験、及びそれらに伴う製剤または製品開発を対象とする。ただし医師主導治験は第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験までとする。

臨床開発の段階に応じて、以下のステップごとに公募を行う。申請にあたっては、現状がどのステップのどの過程にあるかを明確にした上で、該当するステップに応募すること。

- ①ステップ1…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）、治験プロトコルの作成
- ②ステップ2…医師主導治験の実施（治験届、第I相試験、第II相試験、POC（proof of concept）の取得、GMP・QMS製造等）

いずれについても、研究期間内に現在のステップを完了すること、かつ次のステップを開始することが求められる。

また各ステップが完了した時点で、以下に相当する成果物を提出しなければならない。なお、成果物に含まれる秘密情報が公開等されることで今後の開発に影響を与えることが予想される場合、事業担当者の了承を得た上で、該当する部分をマスキングするか、あるいはこれらの情報を除いた要約を成果物の代替として提出してもよい。この場合、採択後の中間評価や事後評価、あるいは進捗管理において、成果物の存在を確認する。

- ・ステップ1…非臨床試験総括報告書（安全性試験についてはGLP）、治験薬GMP製造した製剤の確保・提供を証明・保証する書類及び製造工程記録一式、治験薬概要書（機器の場合はそれぞれに準ずる書類）
- ・ステップ2…医師主導治験総括報告書、GMP製造した製剤の確保・提供を証明・保証する書類及び製造工程記録一式、治験薬概要書最終版（機器の場合はそれぞれに準ずる書類）
- ・全てのステップについて…開発候補物に係る新規特許出願をした場合には、それを示す書類

<採択条件>

- ・最終目標である薬事承認までのロードマップが明示されていること。また、非臨床試験、第I相試験、第II相試験をそれぞれいつまでに開始、完了するか、研究期間内（1年後、3年後）と研究期間外（5年後、10年後）の具体的な年次で示されていること。
- ・対象とする製剤または製品（またはそのプロトタイプ）の入手方法（企業等から供与、購入、自施設で製造、委託製造）、及び薬事承認状況（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。
- ・戦略的に知的財産権を確保し、それを適切に管理・活用できる体制が整備されている、またはそれを支援する専門家（弁護士、弁理士等）と契約して実施できること。
- ・開発候補物が標的とする疾患が特定されていること（複数の疾患を対象とする場合は、それらの疾患とその適応内容を具体的に明示すること）。またその疾患の現状（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。
- ・医師主導治験を実施できる体制（手順書、スタッフ、モニタリング・監査・データマネジメント等）が整備されていること、または整備された機関等と契約して実施できること（ステップ2の場合）。
- ・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、または初年度中に整備して実施できること（ステップ2の場合）。
- ・バイオマーカー測定等、検体の分析・保管が必要な場合には、サンプルセンター等を含めた体制が整備されている、または整備された機関等と契約して実施できること（ステップ2の場合）。
- ・治験を実施する場合、以下の3つのうちいずれかのデータベースに登録するとともに、事業実績報告書の提出時に、登録したことを証明する文書（様式自由）を提出すること。

- 大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
- （財）日本医薬情報センター（JAPIC）「臨床試験情報」
http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp
- （社）日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」
<https://dbcentre2.jmacct.med.or.jp/ctrtrialr/>
- ・ヒト幹細胞を用いる場合、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 22 年厚生労働省告示 380 号。以下「ヒト幹指針」という。）に従って研究が開始されている、もしくは「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」で審査中又は審査が終了していること。
- ・以上の条件を満たした上で、希少難治性疾患患者の予後の向上に貢献する医療技術の開発に向けた実行可能な研究計画が策定されていること。

<研究計画書添付書類>

- ・基本情報票（別添様式 1）（現在の進捗段階について記入すること）
- ・研究組織及び研究者名簿（分担研究項目・業務とそれぞれのスケジュールを明示すること）
- ・予算計画書（研究計画、研究項目と関連づけて詳細な費目を計上すること。またその予算に見合った研究計画であることを明示すること）
- ・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・取得状況を示す資料（出願準備中の場合は出願予定の技術等の要旨、既出願未公開の場合は明細書要旨、既公開の場合は出願公開公報・特許公報）
- ・開発候補物概要書（non-GLP 非臨床試験総括報告書、開発候補物の製剤規格及び工程記録一式（機器の場合は製品規格及び仕様）を含む）（ステップ 1 の場合）
- ・非臨床試験（GLP）計画書（安全性薬理試験、毒性試験、薬物動態試験等）（ステップ 1 の場合）
- ・治験薬概要書（非臨床試験総括報告書、治験薬 GMP 製造した製剤の確保・提供を証明・保証する書類及び製造工程記録一式（機器の場合はそれぞれに準ずる書類）を含む）（ステップ 2 の場合）
- ・治験薬または治験機器の確保状況（例えば、被験者〇名について△年間投与ないし使用が可能か、など）を示す書類（ステップ 2 の場合）
- ・1 年以内にリクルート可能な被験者数を示す資料（症例登録計画、予定登録数の事前調査など、根拠となるデータを明示すること）（ステップ 2 の場合）
- ・医師主導治験実施計画書（ステップ 2 の場合）
- ・当該研究に関連して出版した論文のリスト及び論文一式（直接関連したものに限ること）
- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が実施する相談事業（薬事戦略相談など）の結果や経過を示す書類（相談の実施または実施予定の年月日、相談事項、PMDA からの指摘事項等、対面助言記録（対面助言を実施した場合のみ））。なお、出口戦略を見据えた効率的な研究とするために、試験実施前、中間評価前などの適切な時点で、改めて PMDA が実施する薬事戦略相談の対面助言において、研究方法や結果の解釈等を相談して確認することが望ましく、相談結果については次年度以降の計画に適切に反映すること。
- ・民間企業の協力が得られる場合には、それを具体的に示す資料（契約書等）。また研究の実施における当該民間企業の役割を具体的に明記するとともに、将来的な薬事申請者としての可能性についても記すこと。なお当該民間企業との利益相反がある場合にはそれを開示すること。
- ・その他、上述の採択条件が満たされていることを証明する書類、体制整備にあたって契約の候補先となる機関等に関する資料等。

なお、これらの添付文書に関して事務局で確認し、添付されていない場合は評価の対象としない場合があることに留意すること。

<医師主導治験実施計画書を作成する際の留意点>

医師主導治験実施計画書には以下に相当する事項が記載されていることが望ましい。作成に当たっては、例えば先端医療振興財団臨床研究情報センターや日本医師会治験促進センターなどで公開されているの「医師主導治験実施計画書作成要領」などを参考にすること。

- ・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

<研究課題の事前・中間・事後評価及び進捗管理の実施要領>

- ・応募課題の事前評価は「二段階」で実施される。一次評価として、研究計画書及び「採択条件及び研究計画書添付書類」に記載した添付書類を用いて書面評価を行い、評価得点の高い申請課題をヒアリング評価対象として選定する（ヒアリング対象課題のみメールにて連絡する）。そして二次評価としてヒアリング評価を実施し、採択の可否を決定する。研究代表者はヒアリングに出席し、研究計画等について発表を行うこと。原則として代理は認めない。
- ・課題の採択にあたっては、本研究分野が国内の希少性疾患に対する医薬品等の開発を目的としていることから、開発候補物が「希少疾病用医薬品」や「希少疾病用医療機器」として指定を受けている、もしくは指定申請を前提としていること、開発候補物に関連する知的財産権が国内で保有されていること、を優先する。

- ・進捗管理は、研究期間の各年度の間時点におけるヒアリング及びサイトビジットによって行う。サイトビジットでは、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を行うとともに、研究に関連する施設・設備の視察等を行う。
- ・中間評価は、各年度末に実施し、上述した成果物のうち当該年度までに提出を計画していたもの、サイトビジットで確認された進捗状況、次年度以降の研究計画書（当初計画の変更点など）を評価する。中間評価の結果、研究計画の達成度が十分でないと判断された場合、研究費の大幅な減額や研究継続が不可となる場合もあり得るので、留意すること。
- ・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、及び上述した成果物の提出状況の評価する。
- ・採択された研究課題に対しては、研究を確実に成果に結びつけるために、研究開発等のマネジメントを担うプログラム・ディレクター（PD）及びプログラム・オフィサー（PO）による、研究の進捗管理、研究計画や遂行の指導・助言等を行う予定であるので、PD及びPOの指示に従うこと。

<研究費の算定>

研究費の算定にあたっては、以下の目安を参考にして、研究期間全体及び各年度に必要な費用を積算すること。

- ・非臨床試験の費用に関しては、non-GLP/non-GMPで10,000～50,000千円、GLP/GMPで30,000～100,000千円が目安となる（上限値はミニブタやサルを用いた場合を想定している）。
- ・試験物の調達費用に関しては、a)国内外で未承認の場合、購入で1,000～10,000千円、自施設での製造で10,000～40,000千円、委託での製造で40,000～200,000千円、b)国外で既承認かつ国内で未承認の場合、購入で1,000～10,000千円、委託での製造で40,000～200,000千円、c)国内で既承認かつ適応外の場合、購入で1,000～5,000千円、が目安となる。またいずれの場合も、企業等から供与を受ける場合は費用を積算しないこと。なお研究費の効率的な執行の観点から、候補物に関しては可能な限り企業からの供与を求めること。
- ・医師主導治験費用に関しては、治験に必要な検査費用、入院費用等とともに、治験の規模に応じて、CRC、データマネジメント、統計解析、モニタリング等に要する費用を積算すること。
- ・これらの目安を参考にして、各ステップで必要な試験の費用、試験物の調達費用を積算して、適正な研究費を算定すること。

<申請書類等を作成する際の参考>

申請書類等の作成にあたっては、以下を参考にすること。

- 1) 薬事法：<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35H0145.html>
- 2) 医療法：<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23H0205.html>
- 3) 健康保険法：<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/T11/T11H0070.html>
- 4) 医薬品GCP省令：<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html>
- 5) 医薬品GCP運用通知：
<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2008/file/1001001.pdf>
- 6) 医療機器GCP省令：<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H17/H17F19001000036.html>
- 7) 医療機器GCP運用通知：
<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2009/file/20091224-4.pdf>
- 8) 総括報告書作成ガイドライン：http://www.pmda.go.jp/ich/e/e3_96_5_1.pdf
- 9) 治験薬GMP：<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T090707I0020.pdf>

- 10) 医薬品 GLP : <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000021.html>
- 11) 医療機器 GLP : <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H17/H17F19001000037.html>
- 12) 非臨床安全性試験のガイダンス :
http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf
- 13) 先端医療振興財団臨床研究情報センター「医師主導治験実施計画書作成要領」 :
<http://www.tri-kobe.org/references/tool.html>
- 14) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）「薬事戦略相談」 :
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujisenryaku.html>

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、及び
小児期から成人期への切れ目のない支援のあり方に関する検討

研究分担者 五十嵐 隆(国立成育医療研究センター 総長)

研究要旨

本分担研究では、小児期発症の慢性疾患について、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した。

具体的には、小児期発症の治療に難渋する慢性疾患の類型化等を検討するために、小児慢性特定疾患の見直し素案(平成24年度研究班作成)における「大分類病名」および「細分類病名」を対象疾患として、日本小児科学会小児慢性特定疾患委員会に協力している各専門学会および研究会から推薦された各疾患の専門家に、自記式情報調査票を電子メールにて送信し、回答を得た。この回答結果を基に、さらに各種関連文献等も調査し、現行の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録情報等も踏まえ、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。

本研究結果が、長期にわたり治療に難渋する小児期発症の慢性疾患のうち、小児期から成人期にかけて切れ目のない医療費支援の対象となる疾患を選定するに当たっての判断材料となることから、研究成果の持つ意義は非常に大きいと考えられる。

A. 研究目的

本分担研究では、小児期発症の慢性疾患について、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した。

B. 研究方法

小児期発症の治療に難渋する慢性疾患の類型化等を検討するために、小児慢性特定疾患の見直し素案(平成24年度研究班作成)における「大分類病名」および「細分類病名」を対象疾患として、日本小児科学会小児慢性特定疾患委員会に協力している各専門学会および研究会から推薦された各疾患の専門家に、自記式情報調査票を電子メールにて送信し、回答を得た。

この回答結果を基に、さらに各種関連文献等も調査し、現行の小児慢性特定疾患治

療研究事業での登録情報等も踏まえ、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。

(倫理面への配慮)

個人情報の取扱いがなかったため、倫理面への特段の配慮の必要性はないと考える。

C. 研究結果

本分担研究では、以下のような結果を得ることができた。

1) 疾患の類型化

日本小児科学会小児慢性特定疾患委員会に協力している各専門学会および研究会から推薦された各疾患の専門家に対する調査結果を踏まえ、疾患の類型化を行った。

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も、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、類型化を行った。一部の疾患については今後も引き続き精査が必要であった。

D. 考察

疾患の類型化、重症度分類等については、臨床的観点からの考察を行ったが、一部の内容については今後も引き続き精査が必要であった。

E. 結論

本研究結果が、長期にわたり治療に難渋する小児期発症の慢性疾患のうち、小児期から成人期にかけて切れ間のない医療費支援の対象となる疾患を選定するに当たっての判断材料となることから、研究成果の持つ意義は非常に大きいと考えられる。

引き続き、精査が必要な小児期発症の慢性疾患については研究を進めていきたいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

難病医療支援ネットワークのあり方に関する検討

研究分担者 糸山 泰人
研究協力者 村田 美穂、高橋 祐二
(国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科)

研究要旨

稀少な疾患の高度専門的な対応について「難病支援ネットワーク」を構築するというビジョンが示されている。本研究では、国立高度専門医療研究センターが「縁の下の力持ち」としての役割を担って、難病の診断精度の向上、難病の病因解明を目指すネットワークのあり方を提言する。神経難病における遺伝子診断の重要性から、遺伝子診断ネットワークを構築する必要がある。①学会・班会議と協力して、遺伝子診断の現状を調査し、拠点病院からのコンサルテーションに対応可能な態勢を構築する。②遺伝子診断のアルゴリズムを作成し運用することで、遺伝子診断の効率化およびコストの最適化を図る。③遺伝子診断に関して集約した情報を一元的に閲覧可能なHPを作成し、遺伝子診断の円滑化をサポートする。④遺臨床情報とDNA/cell lineを継続的に蓄積する枠組みを作り、難病の解明に向けた多施設共同研究の基盤を整備する。

本ネットワークを構築することにより、必要な遺伝子診断が円滑になされるようになり、難病の診療の質の向上に寄与する。加えて、All Japanでの臨床情報とリソースの蓄積により、難病の解明が飛躍的に進むことが予想される。ただし、これらを持続可能なシステムにしていくためには事業化が必要である。学会・班会議・国立高度専門医療研究センターが一体となって、難病の遺伝子診断ネットワークを構築することで、難病診療の質の向上と研究の推進がもたらされると考えられる。

A.研究目的

難病に関する制度の改正に伴い、難病の診断精度の向上、原因究明、治療法の開発が、政策医療の中できわめて重要と考えられる。特に、稀少な疾患の高度専門的な対応については、国立高度専門医療研究センターや難病研究班が各々の分野の学会と連携して、「難病支援ネットワーク」を構築するというビジョンが示されている。本研究では、特に神経難病を対象に難病支援ネットワークを具体化するために国立高度専門医療研究センターである国立精神・神経医療研究センター (NCNP) が「縁の下の力持ち」として担う役割を検討し、難病の診断精度の向上、難病の病因解明を目指したネットワークのあり方を提言する。

B.研究方法

難病支援ネットワークの具体化に向けて、以下のよう
なプロセスで検討を進める。

1. 難病支援ネットワークのプロトタイプとして神経難病を取り上げ、診断精度の向上のために何が
必要なかを分析する。
2. 上記であげた問題点を解決するための、NCNP・
班会議・学会が一体となったネットワークのあり方
を検討する。
3. ネットワークを活用することによる、稀少疾患
の病因解明に向けた研究面での展望を考察する。

(倫理面への配慮)

本研究は特に倫理面への配慮は必要としない。

C.研究結果

近年の分子遺伝学の発展により神経難病の病因遺

伝子の同定が飛躍的に進んでおり、確定診断のために遺伝子診断が必要な疾患の数も年々増加している。その結果、神経難病の診療において遺伝子解析は不可欠の状況となってきている。

ところが、一般の診療においては診断のために遺伝子解析が必要である場合でも、どの施設でその解析を行っているのかがわかりにくく、また提出方法も個々に異なり煩雑なため確定診断のために必要な解析が十分に行われていない現状がある。

一方、解析施設においては、遺伝子が同定された当初は研究のメリットがあることから遺伝子解析を精力的に行うが、研究成果が得られた後にサービスとして解析を持続していくのは、費用と労力の両面において負担が大きい。結果として、解析を依頼しても、診断結果がなかなか戻ってこないという問題も生じている。

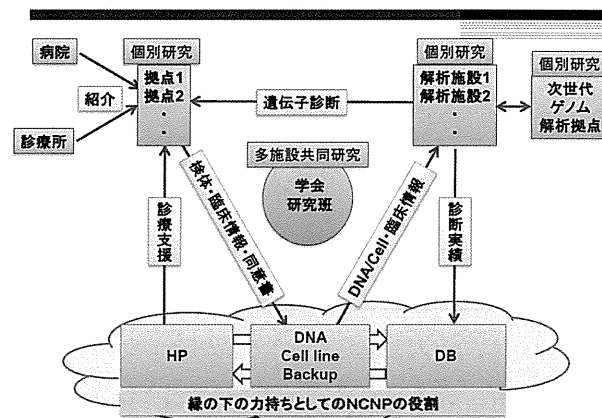
さらに、それらの遺伝子診断のほとんどが、プロジェクト指向型の研究予算によってサポートされているため、研究予算の終了あるいは主任研究者の異動に伴い、診断システムそのものが維持できなくなる。場合によって収集したリソースが死蔵・散逸されてしまうという問題点も生じうる。

これらの問題点を解決するために、「神経難病の遺伝子診断ネットワーク」の構築を難病支援ネットワークの具体化の第一歩として提案したい。その具体化に向けたロードマップは以下の通りである。

- ①NCNP・学会・班会議が協力して、現在行われている遺伝子診断の現状を調査し、拠点病院からのコンサルテーションに対応可能な態勢を構築する。
- ②遺伝疫学情報や臨床情報を考慮して遺伝子診断のアルゴリズムを作成する。班会議および各解析施設と連携してアルゴリズムを運用することで、遺伝子診断の効率化およびコストの最適化を図る。
- ③遺伝子診断に関して集約した情報を一元的に閲覧可能なHPを作成し、遺伝子診断の円滑化をサポートする。学会等で広報活動を行う。
- ④遺伝子診断を依頼された症例については、臨床情報とDNA/cell lineをNCNPなどに継続的に蓄積する枠組みを作り、難病の解明に向けた多施設共同研

究の基盤を整備する。

遺伝子診断ネットワーク(概念図)



D. 考察

神経難病の遺伝子診断ネットワークを整備することで必要な遺伝子診断が円滑になされるようになり、難病の診療の質の向上に寄与すると同時に All Japan での臨床情報とリソースの蓄積により、神経難病の新規病因遺伝子同定が可能になり、難病の解明が飛躍的に進むことが予想される。

ただし、これらを持続可能なシステムにしていくためには事業化が必要であり、診療の一環としての遺伝子診断に対して、必要なコストを確保する枠組みを作るべきである。そのためには、一定の予算を配分することによって国立高度専門医療研究センターが遺伝子診断ネットワークのハブとして機能することが、究極的には望ましいと考えられる。

E. 結論

学会・班会議・NCNP が一体となって、神経難病の遺伝子診断ネットワークを構築することで、難病診療の質の向上と研究の推進がもたらされると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. Takahashi Y, Fukuda Y, Yoshimura J, et al. ERBB4 mutations that disrupt the

neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19. Am J Hum Genet 2013;93:900-905.

2.学会発表

無し

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

無し

2.実用新案登録

無し

3.その他

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・難治性疾患の現状把握に関する検討

研究分担者 富田 奈穂子(国立保健医療科学院国際協力研究部主任研究官)
金谷 泰宏(国立保健医療科学院健康危機管理研究部部长)

研究要旨

今後の希少・難治性疾患の医療費助成のあり方を検討することを目的として、希少・難治性疾患(130疾患群(約500疾患))の医療資源消費の実態を把握し、医療費構造を分析した。さらに、フランスの希少疾患に対する助成制度やガイドライン等について既存資料を収集・分析すると共に、フランス保健省、フランス希少疾患患者登録システムなどの関係者に対し、ヒアリング調査を行った。

希少・難治性疾患の医療費は疾患群によってばらつきが大きいことが示された。また同じ疾患群においても患者によって医療資源の消費量にばらつきがみられ、特に高額な医療費を消費している患者が少なからず存在していることが示唆された。今後は性、年齢などの属性、疾患の重症度などのデータを把握し、より詳細な医療費構造の分析を行う必要がある。

フランスでは医療費助成制度の運用にレファレンス・センターやガイドラインが活用されており、ガイドラインに基づいて患者個々人の治療プロトコルを作成し、それに従った治療を行うことで、提供される医療の質の向上と国内における医療の質の均てん化を図るとともに、制度の効率性や持続可能性の向上にも配慮していた。わが国においても、提供される医療の質の向上と国内における医療の質の均てん化を図る観点から、また、費用対効果の高い医療技術を適切に使用するという観点からも、希少・難治性疾患毎にガイドラインを定め、それに沿った治療を提供することについて検討・議論していく必要があると考えられる。

A. 研究目的

「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」のうち、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある疾患を対象に、特定疾患治療研究事業による医療費助成を行い、症例の確保とデータの蓄積によってこれら疾患の発症、診断、治療についての研究促進が図られている。1972年に4疾患を対象に開始されたこの特定疾患治療研究事業は、現在までに56疾患に拡大され、疾患の重症度や対象患者の生計中心者の所得に応じて保険診療の自己負担分の一部または全てを

国と都道府県が折半する形で公費負担として助成している。同事業は、比較的若い時期から長期に渡り高額な医療費を必要とすることの多い難病患者にとって、経済的な負担を軽減するために重要な制度であるが、その反面、対象疾患の拡大や対象患者の増加に伴い年々助成額が増加し、都道府県の超過負担が発生するなど、制度の持続性に関する問題を露呈している。また、56疾患と同様に「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」のうち、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ない疾患であっても、現在のところ特定疾患治療研究事業の対象に含まれて

いない疾患もあり、疾患間での不公平性についても指摘されている。

2014年3月上旬現在、衆議院で審議が進められている難病の患者に対する医療等に関する法律案（いわゆる難病法案）が成立した場合、医療費助成の対象疾患数が300程度に拡大されることが予想されるが、医療費助成制度を安定的かつ持続可能な形で運用する上で、わが国及び諸外国における現行の制度を分析し、その問題点を把握しておくことが重要である。そこで本研究は、現状の希少・難治性疾患（130疾患群（約500疾患））の医療資源消費の実態を把握し、医療費構造を分析するとともに、フランスの希少疾患に対する助成制度について調査を行い、それらを踏まえて医療費助成の今後のあり方を検討することを目的とした。

B. 研究方法

ナショナルレセプトデータベース（2011年10月～2012年9月診療分）および社会保険診療報酬支払基金レセプトデータ（2009年12月～2010年2月、2011年2月～4月審査分）を用いて、特定疾患治療研究事業の対象の56疾患群（約100疾患）の医療費を分析するとともに、特定疾患治療研究事業の対象以外の74疾患群（約400疾患）の医療費を分析し、現行の希少・難治性疾患全体（130疾患群（約500疾患））の医療費構造を把握した。

さらに、今後の希少・難治性疾患のあり方を検討する上での示唆を得るため、特定疾患治療研究事業および難治性疾患克服研究事業に類似したフランスの特定重症慢性疾患および希少疾患に関する医療費助成制度について、関連制度や診療ガイドラインについて既存資料を収集・分析すると共に、フランス保健省、フランス希少疾患患者登録システムなどの関係者に対しヒアリング調査を行った。

C. 研究結果

1.1 希少・難治性疾患の医療費構造

130疾患群について、各疾患群の1ヶ月当たり医療費の平均値を算出した。図1に入院医療費、図2に外来医療費について、医療費の低い順に疾患群を並べたグラフを示した。入院医療費の最小値は44,850円、最大値は1,231,505円で、疾患群によるばらつきがみられた。また130疾患群の約6割は30万円未満、約9割は40万円未満であった。

外来医療費の最小値は10,059円、最大値は1,370,110円で、入院と同様に疾患群によるばらつきがみられた。また130疾患群の約7割は5万円未満、約9割は10万円未満であった。

各疾患群の1ヶ月当たり医療費の平均値と中央値の差（平均値－中央値）を算出した。図3に入院医療費、図4に外来医療費について、平均値と中央値の差の低い順に疾患群を並べたグラフを示した。入院、外来ともに、130疾患群のうちの95%以上が中央値よりも平均値の方が高かった。また、平均値と中央値の差が顕著に大きい疾患群もあり、疾患群によっては高額の医療費を消費している患者が少なからず存在していることが示された。

特定疾患治療研究事業の対象の56疾患群について、年齢階級別の医療費の平均値を算出した。図5に、56疾患群全体での年齢階級別1人当たり3カ月医療費を示した。0～4歳の医療費が最も高く、年齢が高くなるにつれて減少し、55～59歳から再び増加し、75～79歳まで増加していた。しかし各疾患群でみると、年齢階級による医療費のパターンは様々であり、56疾患群全体でみられたような傾向をもつ疾患群は少なかった（図6-1～図6-4）。

1.2 フランスの医療費助成制度

1.2.1 特定重症慢性疾患

現在、特定疾患治療研究事業の対象となっている疾患のうち、薬事法第77条の2の規定に定められた、対象患者数が日本において5万人未満という希少疾病用医薬品の要件にあてはまらない疾患に対する医療費助成を含む制度

として、フランスでは社会保障法典D-322-1、L 322-3、L 324-1の規定により、治療が長期に渡り、多額の費用がかかる特定重症慢性疾患 (Affections de Longue Durée: ALD) についての医療費助成が存在する。この制度は日本の高額療養費制度に近いもので、1945年の社会保険制度創設時から開始されており、ALDとして指定された疾患に、医療費助成前に継続して少なくとも6カ月以上罹患している患者を対象に、医療費の全額または一部助成を行っている¹。

フランス高等保健機構 (Haute Autorité de Santé: HAS) によると、慢性疾患は経済、財政上の影響という観点から大きな負担となるため、公的保険制度における重大な懸念事項である。2010年12月31日現在、フランスでは1,500万人を超える人々が慢性疾患に罹患しており、そのうちの900万人がALDと認定され、疾病保険の自己負担分の支払い減免を受けている。これらのALD対象者は、全体として社会保険加入者の15%を占め、疾病保険費用の約3分の2を使用している²。

ALDの対象疾患としては現在、表1に示す30疾患群が指定されており、これらの疾患のうち、どのような状態にある患者が、治療のためにどのような手技やサービスを受けることが可能で、重症度に応じたどのような要件を満たしていればALDの医療費助成の対象となるのかについて示したガイドラインが作成されている (表2)。ガイドラインの作成は現在、HASが監督しており、HASの定めたガイドライン作成のための方法論³、様式に従って、関係する全てのステークホルダーが関与する形で作成されている。

表1 ALD対象疾患群リスト

ALD番号	疾患名
1	障害を残すような脳卒中
2	骨髄不全、その他の慢性血球減少症
3	虚血性イベントを伴う慢性動脈疾患
4	合併症のあるビルハルツ住血吸虫症
5	重度の心不全、重篤な不整脈、重度の心臓弁膜症、

	重度の先天性心疾患
6	慢性活動性肝炎、肝硬変
7	長期治療を必要とする重篤な原発性免疫不全、ヒト免疫不全
8	1型糖尿病、2型糖尿病
9	重度の神経疾患、重度の筋疾患 (ミオパチーを含む)、重篤なてんかん
10	慢性的な重度の先天性または後天性の異常ヘモグロビン症、溶血性貧血症、悪性貧血
11	血友病、重篤な先天性の止血障害
12	重症高血圧
13	冠動脈疾患
14	重度の慢性呼吸不全
15	アルツハイマー病、その他の認知症
16	パーキンソン病
17	長期に渡る専門医の治療を必要とする遺伝性の代謝性疾患
18	嚢胞性線維症
19	重症慢性腎症、原発性ネフローゼ症候群、リポイドネフローゼ
20	対麻痺
21	血管炎、ループスエリテマトーデス、全身性強皮症
22	関節リウマチ
23	長期的な精神疾患
24	潰瘍性大腸炎、クローン病
25	多発性硬化症
26	突発性構造性進行性脊柱側弯症
27	重度の脊椎炎、強直性脊椎炎
28	臓器移植後
29	活動性結核、ハンセン病
30	悪性腫瘍、悪性リンパ腫、造血器悪性腫瘍

出所: Code de la sécurité sociale - Article D322-1⁴

表2. ALD対象疾患のガイドラインのリスト

該当するALD番号	疾患名
1	脳血管障害
2	骨髄異形成症候群
3	下肢末梢血管疾患
4	複合住血吸虫症
5	収縮性心不全
	心室性不整脈
	成人の重度先天性心臓弁膜症
	心房細動
6	収縮機能保持型心不全
	硬変
	B型慢性肝炎
7	C型慢性肝炎
	HIV
8	1型、2型糖尿病
9	重症てんかん
13	冠動脈疾患
14	慢性閉塞性肺疾患に伴う重症慢性呼吸不全
	重症慢性喘息に伴う呼吸不全
15	アルツハイマー、その他の認知症
16	パーキンソン病
17	ヘモクロマトーシス
19	重症慢性腎臓病
20	対麻痺

22	重症リウマチ性関節炎
23	双極性障害
	持続性、反復性うつ病
	統合失調症
24	重症不安障害
	潰瘍性大腸炎
25	クローン病
	多発性硬化症
26	脊柱成熟前の特発性の構築性側湾症（25度未満の湾曲）
27	重症性脊椎炎
28	腎移植後
29	結核
30	成人の非ホジキンリンパ腫
	前立腺がん
	皮膚悪性黒色腫
	大腸癌
	急性白血病
	胃がん
	食道がん
	慢性リンパ性白血病
	精巣腫瘍
	多発性骨髄腫
	子宮内がん
	成人の中樞神経系の原発がん
	膵臓がん
	原発性肝がん
	成人の腎臓がん
	膀胱がん
	甲状腺がん
	卵巣癌
	乳がん
	浸潤性子宮頸がん
上気道消化管がん	
肺がん、悪性胸膜中皮腫	
成人の古典的ホジキンリンパ腫	

出所: HAS⁵

治療にあたっては、ガイドラインを基に患者、治療を担当する医師、そして医療保険金庫の医療アドバイザーが治療プロトコルを作成し、全員がそれに合意する必要がある、そのプロトコルに沿った当該疾患についての治療やケアだけが医療費助成の対象となる。

1.2.2 希少疾患

欧州連合(EU)において、1万人に5人未満の発症率かつ効果的な治療法がなく、生活に重大な困難を及ぼす非常に重症な疾患として定義されている希少疾患については、以前はALDのリストに含める形で医療費助成が行われていたが、現在はALDからは分離さ

れ、全ての希少疾患が医療費助成の対象疾患となっている。

ALDと同様に、HASの定めたガイドライン作成のための方法論⁶、様式⁷に従って疾患ごとに表3に示すようなガイドラインが順次作成されてきており、ガイドラインが存在する場合には、それに従う必要がある。参考として、本分担研究報告の末尾にゴーシェ病のガイドライン⁸の翻訳を添付する（参考資料1）。

表3. 希少疾患ガイドラインのリスト

ガイドライン番号	疾患名
1	嚢胞性線維症
2	血友病および重症体質性止血障害
3	ゴーシェ病
4	筋萎縮性側索硬化症(ALS)
5	色素性乾皮症
6	ムコ多糖症I
7	全身性壊死性血管炎
8	肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
9	ターナー症候群
10	ウィルソン病
11	成人の特発性ネフローゼ症候群
12	小児の特発性ネフローゼ症候群
13	マルファン症候群と関連疾患
14	重症または中程度のサラセミア症候群
15	複雑な先天性心疾患：ファロー四徴症、肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症
16	複雑な先天性心疾患：総動脈幹症
17	複雑な先天性心疾患：単一の大血管転位症
18	食道閉鎖症
19	強皮症、進行性全身性硬化症
20	クッシング症候群
21	再生不良性貧血
22	若年性特発性関節炎
23	ランデュ・オスラー
24	自己免疫性溶血性貧血
25	小児および成人における免疫性血小板減少性紫斑病
26	全身性エリテマトーデス
27	小児および青年における重症鎌状赤血球症候群
28	成人における重症鎌状赤血球症候群
29	フェニルケトン尿症
30	ファブリー病
31	自己免疫性水疱性疾患：天疱瘡
32	スティーブンス・ジョンソン症候群と中毒性表皮剥離症
33	自己免疫性水疱性疾患：疱疹状皮膚炎
34	自己免疫性水疱症：後天性表皮水疱症
35	自己免疫性水疱性疾患：妊娠性類天疱瘡
36	自己免疫性水疱性疾患：リニア型IgA皮膚症
37	自己免疫性水疱性疾患：瘢痕性類天疱瘡

38	成人の症候性線維筋性異形成
39	自己免疫性水疱性疾患：水疱性類天疱瘡
40	先天性副腎過形成
41	CADASIL（皮質下梗塞および白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症）
42	肥大型心筋症
43	バルデー・ビードル症候群
44	ブラダー・ウィリー
45	リンパ脈管筋腫症
46	コステロ症候群
47	線維性骨異形成症
48	先天性横隔膜ヘルニア
49	子宮膈形成不全
50	グランツマン血小板無力症
51	家族性地中海熱
52	クリオピリン関連周期性症候群
53	ウィリアムズ症候群

出所：HAS⁹

ガイドラインの作成にあたってはレファレンス・センターが中心的役割を果たすことが期待されており、作成の意思表示を行ったレファレンス・センターのメンバーがコーディネーターとなってガイドラインの作成を行う。

患者が医療費助成を受けるためには、レファレンス・センターにおいて当該疾患に罹患しているという診断を受けた上で、医療保険金庫により認定を受ける必要がある。認定期間は最長5年で、認定期間終了時に必要な場合には新たに認定が行われる。医療費助成の対象となるのは、ALDと同様に、プロトコールに沿った当該疾患についての治療やケアであり、患者、患者を治療する医師、そして医療保険金庫の医療アドバイザーが、当該疾患のガイドラインが存在する場合にはそれに基づく形で、治療手技や医薬品について定める治療プロトコールを作成し、合意しなければならない。そのプロトコールに定められた治療やケアが公的医療機関において行われる場合、患者自己負担は0となる。治療やケアはレファレンス・センター以外でも受療可能であるが、レファレンス・センターと連携が取れた医療機関でなければならず、患者、治療を担当する医師、そして医療保険金庫の医療アドバイザーの間で合意が必要とされている。医療保険金庫の承認がある場合には、医療機関まで

の交通費についても助成が行われるが、その場合、交通手段や頻度などについても合意を得る必要がある。

1.3 レファレンス・センター

希少疾患に関する第1次国家計画において、治療のためのネットワークを確立するために計画されたレファレンス・センターは、上述のように、医療費助成を受ける際に必要な希少疾患の確定診断を行っている。レファレンス・センターは指定制で、心臓の希少疾患、肺の希少疾患など、臓器別に分類された18群のいずれかのレファレンス・センターとして指定されている。ただし、各群に関係する希少疾患のいずれを対象とするかについては規定がないため、同一群のレファレンス・センターであってもカバーする疾患は異なっている。このため、病理学分類に従った23組織への再編が計画されている。

現在、131のレファレンス・センターが保健省により指定されており、指定を受けてから5年後に更新が必要となる。2009年に新たに設けられたコンピテンス・センターの指名も行っており、現在、501のコンピテンス・センターが指定されている。

レファレンス・センターには、コンピテンス・センター等と協力して、HASが規定する方法論に従ったクリニカルガイドラインを作成すること、国内外のレファレンス・センターまたは同様のセンターとのネットワークを構築することなどが期待されている。

D. 考察

フランスでは医療費助成制度の運用にレファレンス・センターやガイドラインを活用しており、ガイドラインに基づいて患者個人の治療プロトコールを作成し、それに従った治療を行うことにより、提供される医療の質の向上と国内における医療の質の均てん化を図っている。治療プロトコールの作成は、患者、患者を治療する医師、そして医療保険金

庫の医療アドバイザーの合意により作成されるため、患者も自らの治療に主体的に関わることができ、満足度を高めることにも繋がっている。こうした方法はまた、必要のない医療技術や処方薬の使用を防ぐという観点や、費用対効果の高い医療技術を適切に使用するという観点から、医療費助成制度の効率性や持続可能性の向上にも貢献するものである。

我が国における希少・難治性疾患の治療においてはこれまでのところ、フランスが策定しているようなガイドラインは存在しておらず、提供される医療の質が十分に担保されているかどうか、国内における質の均てん化が図れているかどうか、疑問の余地がある。今後は、フランスのように統一された作成方式に従って希少・難治性疾患毎にガイドラインを定め、それに沿った治療を提供していく取組についても中長期的に検討していくことが考えられる。

わが国の医療費助成の対象疾患数は今後、300程度に拡大される予定であるが、表4に示すように、難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野の対象130疾患のうちフランスでガイドラインの存在する疾患が29あり、また、平成21-23年度の研究奨励分野対象疾患では20存在している(表5)。これらのガイドラインや、ガイドライン作成のための統一された手法は、我が国におけるガイドライン作成においても、大いに参考になるであろう。

表4. 難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野の対象130疾患とフランスのALDおよび希少疾患のガイドラインとの対応表

疾患名	希少疾患ガイドライン	ALDガイドライン
脊髄小脳変性症		○ (対麻痺)
多発性硬化症		○
筋萎縮性側索硬化症	○	
パーキンソン病		○
ライソゾーム病	○ (ファブリー病、ムコ多糖症I、ゴーシェ病)	

副腎酵素欠損症	△	
再生不良性貧血	○	
溶血性貧血(自己免疫性溶血性貧血・発作性夜間血色素尿症)	△	
不応性貧血(骨髄異形成症候群)		△
特発性血小板減少性紫斑病	○	
難治性ネフローゼ症候群	○	
肥大型心筋症	○	
潰瘍性大腸炎	○ (若年性特発性関節炎)	○
クローン病	○ (若年性特発性関節炎)	○
原発性胆汁性肝硬変		○ (硬変)
脾嚢胞線維症	○ (嚢胞性線維症)	
アミロイドーシス	○ (家族性地中海熱)	
全身性エリテマトーデス	○	
結節性多発動脈炎	○ (全身性壊死性血管炎)	
悪性関節リウマチ		○
強皮症	○	
若年性肺気腫		○ (慢性閉塞性肺疾患に伴う重症慢性呼吸不全)
肺動脈性肺高血圧症	○	
表皮水疱症	○ (後天性表皮水疱症)	
天疱瘡	○	
重症多形滲出性紅斑(急性期)	○	
リンパ脈管筋腫症(LAM)	○	
色素性乾皮症(XP)	△	
クッシング病	○	

注) △は一部のみ合致

表5. 研究奨励分野(平成21-23年度)の対象疾患とフランスのALDおよび希少疾患のガイドラインとの対応表

疾患名	希少疾患ガイドライン
クリオピリン関連周期性症候群	○

家族性地中海熱	○
先天性横隔膜ヘルニア	○
コステロ症候群	○
ブラダー・ウィリー	○
バルデー・ビードル症候群	○
CADASIL (皮質下梗塞および白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症)	○
自己免疫性水疱性疾患：水疱性類天疱瘡	○
自己免疫性水疱性疾患：癩痕性類天疱瘡	○
自己免疫性水疱性疾患：リニア型 IgA 皮膚症	○
自己免疫性水疱性疾患：妊娠性類天疱瘡	○
自己免疫性水疱症：後天性表皮水疱症	○
自己免疫性水疱性疾患：疱疹状皮膚炎	○
フェニルケトン尿症	○
ランデュ・オスラー	○
若年性特発性関節炎	○
モワット・ウィルソン症候群	○ (ファロー四徴症、肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症)
重症または中程度のサラセミア症候群	○
マルファン症候群と関連疾患	○
ターナー症候群	○

レファレンス・センターにおいて当該疾患に罹患しているという診断を受けた上で、医療保険金庫により認定を受ける。治療やケアは患者、治療を担当する医師、そして医療保険金庫の医療アドバイザーの合意により決定された、レファレンス・センターと連携が取れた医療機関で受ける、というフランスの仕組みもまた、我が国における今後の希少・難治性疾患のあり方を検討する上で示唆に富む。

特定疾患治療研究事業の医療費助成を申請する際には、医師が記入した臨床調査個人票の提出が必要であるが、平成 25 年 12 月に難病対策委員会において取り纏められた「難病対策の改革に向けた取組について」¹⁰では、『「難病指定医（仮称）」は正確に診断し、適切な治療方針を立てることを主な役割とし、「新・臨床調査個人票〔新規〕（仮称）」を発行し、これを患者が新たに医療費助成を申請する際の添付書類とする』、『患者が「医療受給者証（仮称）」の更新を申請する際に添付する「新・床調査個人票〔更新〕（仮称）」

については、「難病指定医（仮称）」等が発行する』ことが予定されている。新しく導入される難病指定医（仮称）の要件のあり方や、患者へ治療を提供する際の新・難病医療拠点病院（総合型）（仮称）、難病医療地域基幹病院（仮称）、指定難病医療機関（仮称）間の連携のあり方は、提供される医療の質に関わるものであり、今後、フランスのレファレンス・センターの指定要件や役割などを参考にしながら、十分に検討することが期待される。

E. 結論

希少・難治性疾患（130 疾患群（約 500 疾患））の医療費は疾患群によってばらつきが大きいことが示された。また同じ疾患群においても患者によって医療資源の消費量にばらつきがみられ、特に高額な医療費を消費している患者が少なからず存在していることが示唆された。今後は性、年齢などの属性、疾患の重症度などのデータを把握し、より詳細な医療費構造の分析を行う必要がある。

フランスでは医療費助成制度の運用にレファレンス・センターやガイドラインが活用されており、ガイドラインに基づいて患者個人の治療プロトコルを作成し、それに従った治療を行うことで、提供される医療の質の向上と国内における医療の質の均てん化を図るとともに、医療費助成制度の効率性や持続可能性の向上にも配慮していた。

我が国においても、提供される医療の質の向上と国内における医療の質の均てん化を図る観点から、今後、希少・難治性疾患毎にガイドラインを定める取組について、中長期的に検討・議論していくことが考えられる。

参考文献

1. HAS newsletter. 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_-newsletter_en_-to.pdf
(2014 年 3 月 1 日アクセス)