

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))  
総合研究報告書

難病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究

研究代表者 秋丸 裕司(国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 研究調整専門員)  
(平成30年度研究代表者)  
松山 晃文(国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 センター長)  
(平成28～29年度研究代表者)

研究要旨

わが国の難病対策は、昭和47年に策定された「難病対策要綱」を踏まえ、調査研究の推進、医療機関の整備、医療費の自己負担の軽減、地域における保健医療福祉の充実・連携、QOLの向上を目指した福祉施策の推進が行われ、一定の成果を上げてきた。しかし、難病の疾患間での不公平感、難病に対する国民の理解の不足、難病患者の長期にわたる療養と社会生活を支える総合的な対策の不足などの問題が指摘されてきた。これら問題を解決するため難病法に基づき「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針」が示され、そこに提示された難病対策のあり方を社会実現するため、同基本方針を実現するための検討を行った。

さらに、小児期発症の慢性疾患について、小児慢性特定疾病対策の対象疾患を中心に、小児期から成人期への切れ目のない支援の観点から希少・難治性疾患の類型化等の方法の検討を行なった。研究課題を検討するために、日本小児科学会小児慢性疾患委員会の協力を得て、疾病毎に必要な協議を重ねた。指定難病対策と小児慢性特定疾病対策という、要件の異なる二つの施策において、各々の対象疾患における疾患概念を検証し、小児から成人へのトランジションする立場から、小児慢性特定疾病と指定難病との対応状況を明らかにした。

研究分担者

羽鳥 裕 (公益社団法人日本医師会 常任理事)  
王子野 麻代(日本医師会総合政策研究機構 主任研究員)  
五十嵐 隆 (国立研究開発法人国立成育医療研究センター 総長)  
掛江 直子 (国立研究開発法人国立成育医療研究センター 室長)  
盛一 享徳 (国立研究開発法人国立成育医療研究センター 室長)  
大倉 華雪 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 研究調整専門員)

協力研究者

金谷 泰宏 (国立保健医療科学院健康危機管理研究部 部長)  
澤 倫太郎 (日本医師会総合政策研究機構 研究部長)  
吉田 澄人 (日本医師会総合政策研究機構 主任研究員)  
橋本 孝治 (野口整形外科内科医院)  
森本 康子 (国立成育医療研究センター研究所 小児慢性特定疾病情報室 研究員)  
柏崎ゆたか(国立成育医療研究センター研究所 小児慢性特定疾病情報室 研究員)

## A．研究目的

わが国の難病対策は、昭和 47 年に策定された「難病対策要綱」を踏まえ、調査研究の推進、医療機関の整備、医療費の自己負担の軽減、地域における保健医療福祉の充実・連携、QOL の向上を目指した福祉施策の推進が行われ、一定の成果を上げてきた。しかし難病の疾患間での不公平感、難病に対する国民の理解の不足、難病患者の長期にわたる療養と社会生活を支える総合的な対策の不足などの問題が指摘されてきた。

これら問題意識を踏まえ、平成 23 年 9 月より難病対策委員会において難病対策の抜本的な改革について検討が重ねられ、厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会において平成 25 年 1 月 25 日にとりまとめられた「難病対策の改革について(提言)」が示され、これをもとにして平成 26 年通常国会に「難病の患者に対する医療等に関する法律」案が提出され、可決成立の上、平成 27 年 1 月から施行されている。これらの提言や法の趣旨に則った対策を行っていく上で、解決しなければならない課題も多く、適切かつ十分な情報が集められているとは言えず、それ故に、提言で示された難病対策の推進に寄与する資料および難病対策基盤が開発・提供される必要性がある。また、指定難病のうち小児期発症が想定される疾病について、小児慢性特定疾病対策の対象疾病を中心に、小児期から成人期への切れ目のない支援の観点から難病対策における医療提供体制のあり方を検討するとともに、希少・難治性疾患の類型化等の方法を検討する

本研究では、「提言」に示された難病対策のあり方を社会実現するため、対策推進に寄与する資料およびその実践的基盤を提供することを目的とした。

## B．研究方法

本研究では、分担研究項目として以下を実施した。

- 1) 難病指定医研修プログラムの作成に関する研究
- 2) 難病データ登録システムの開発
- 3) 難病患者データの活用方策の検討
- 4) 難病に関する国際連携方策の検討
- 5) 難病患者等の実態把握
- 6) 臨床調査個人票の登録に関する指定医の意向調査
- 7) 難病データベース利活用に関する企業意向調査
- 8) オンラインによるデータ登録システムの検討
- 9) 希少・難治性疾患の類型化等の方法の検討

これらの分担研究項目の結果を総括し、難病法施行 4 年の間に見えてきた難病対策の課題とその解決推進に関する基礎資料を取り纏めた。

研究実施にあたっては、厚生労働省健康局難病対策課、難治性疾患政策研究事業の他の研究班、自治体及び保健所の行政機関、IT システム業者との密接な連携を行った。

(倫理面への配慮)

個人情報の取り扱い等、倫理規定に関連する事項はない。

## C．研究結果

- 1) 難病指定医研修プログラムの作成に関する研究

日医総研ワーキングペーパー(第 2 版一部修正版)以降の新たな制度動向及び地域のニーズを踏まえ、(1)指定医の特例措置の終了、(2)第三次指定難病の追加、(3)難病の医療提供体制の構築に係る手引の策定に関する改訂内容を明確化した。

日医総研ワーキングペーパー（第2版一部修正版）を基礎にして、平成28年度に検討した改訂すべき主要点を明示した「難病対策の概説 第3版」を公表した。また、指定医の臨個票作成力の向上の観点からテキストの充実化を図るため、都道府県の職員および指定難病審査会委員を対象として、「臨個票の誤記入事例」「指定医の人材育成への意見・要望」の質問票を配布・後日回収し、回答内容の整理・分析を行い、疾病毎の誤記入事例、改善案、人材育成への具体的な項目が明らかになった。

## 2) 難病データ登録システムの開発

第1・2次306疾病の難病政策研究班121班に連絡を行い、診断基準・重症度分類（局長通知）の改正19疾病と診断基準等の変更には及ばない軽微修正186疾病を取り纏め、局長通知の修正を行い、同時に該当疾病の臨個票に修正内容を反映した。平成27～28年度までの306疾病387臨個票は手書き/活字用の様式であったが、OCRによるデータ登録方式に変更となったため、387臨個票のOCR化の支援を行った。

さらに、第3次指定難病の新規24疾病35臨個票と既存疾病への追加2疾病2臨個票のOCR化を行い、330疾病424臨個票がOCR読取システムに正常に読み込まれることを確認する読取試験をOCRベンダーとを行い、全OCR臨個票が完了した。

平成30年4月から医療費助成対象となる第4次指定難病1疾病追加と既存疾病への追加と診断基準等の適正化が行われた14疾病の計15疾病20臨個票の新規OCR臨個票を作成し、医療費支給申請開始前にOCR読取テストを行って、正常にOCR読取システムで処理が出来ることを検証した。

331疾病444臨個票の難病データ登録システムを開発するため、難病データベースの設計図である「データ整理表」を444OCR臨個

票ごとに作成した。これらのデータ整理表を平成28年度と平成29年度の難病データ登録システム改修業者に提示し、331疾病444臨床調査個人票のOCR読取システムと難病データ登録システムを完成させた。

2019年7月に医療費助成開始予定の第5次指定難病2疾病の新規OCR臨個票を作成し、OCR読取テストを委託して、助成開始を支援した。

指定難病検討委員会から局長通知の表記統一を指摘されたため、公用文表記に準じて333疾病（第1～5次指定難病）の局長通知の表記修正を行うと共に、臨個票への表記内容も適正化した。

## 3) 難病患者データベースの活用方策の検討

難病データベースの活用方策では、以下のように多角的な検討を行った。

- ・ 自治体における医療費支給認定作業を効率化するため、難病データベースの活用機能のひとつである一次判定機能が稼働できるように330疾病424臨個票のそれぞれの診断基準及び重症度分類の基準に照らし合わせて認定・不認定の一次判定診断ロジックを構築した。
- ・ 難病データベース単体の活用以外に、小児特定慢性疾病データベースやClinical Innovation Network(CIN)などの連携及び利活用における個人情報保護法改正に伴う同意取得のあり方や倫理審査の必要性を議論した。
- ・ 難病データベースの利用者が企業であり、且つ疾病研究以外の創薬研究に利活用する場合の課題を挙げた。
- ・ 現行の同意文で可能なデータ利活用の範囲を定義及び難病法に則したデータ利活用を可能にする同意文改訂案を提示した。
- ・ 難病データベースの活用方策と課題整理を行い、データ利活用のあり方を議論す

る疾病対策部会難病対策委員会(平成30年2月)にて報告した。

#### 4) 難病に関する国際連携方策の検討

IRDIRCのConsortium assemblyおよびTherapeutic Scientific Committeeに参加し、その体制強化の流れと2020年度への目標について情報収集を行った。また、米国が2106年12月に成立させた21st century cure actについて情報収集を行い、両者のsynergy効果を取り纏めた。諸外国の難病創薬に関する情報を収集し、日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所との共同研究にて論文化した。

さらに、指定難病の臨床試験に用いられる医薬品の様相分析をテーマに製薬協政策研と共同研究を行い、調査内容を論文に纏めた。IRDIRCは、2020年までに希少難病に対する新規治療法(薬剤)を200以上創出することを目標とし、2017年現在すでに達成、次なる目標の策定を行っていることが明らかになった。グローバルな情報共有や国際共同臨床研究の必要性を前提に難病データベースの価値について整理を行った。

#### 5) 難病患者等の実態把握

指定難病306疾病の推定患者数は150万前後とされていたが、医療費助成制度開始の平成27年度の受給者証の発行人数は94.3万人であった。平成28年度は98.6万人、続く平成29年度は89.2万人であった。平成29年度の減少は56特定疾患の認定患者(約90万人)の経過措置(平成27年1月1日から平成29年12月31日までの3年間は指定難病の診断基準を満たさなくとも認定とする措置)が平成30年1月から適応された影響が考えられた。今後、指定難病の普及に向けて、患者及び患者会、難病指定医、医療機関へのそれぞれへの働き掛けを議論する必要がある。

都道府県への調査によると不認定者数は申請の約2~3割であり、不認定の主な原因(軽

症で臨床所見、検査所見等が認定基準を満たさない場合は除く)は、以下の3つに要約された。

- ・ 診断基準の項目が増えて、臨床調査個人票の検査項目等の記載不備
- ・ 難病指定医毎に臨床調査個人票への記入の仕方が異なる
- ・ 軽症が除外されていない

認定審査を行う自治体からは、指定難病になって審査項目が増えたことに伴う審査の複雑さを解消するため、下記の要望があった。

- ・ 診断基準を疾患群毎に整理・統一の検討
- ・ 疾病によって重症度分類の取り扱いに差が見られるため是正検討
- ・ 指定医のための診断マニュアルや都道府県のための審査マニュアルの必要性

疾病、傷害及び死因の統計把握を指定難病でも実施できるように、各疾病に付与すべき固有のICDコードの適正調査を72政策研究班に行い、割付コードを一覧化した。

#### 6) 臨床調査個人票の登録に関する指定医の意向調査

オンライン化を視野に入れた臨個票データ登録のあり方を検討するため、臨個票作成の現状把握および今後のデータ登録のあり方に関する指定医の意向調査(紙媒体及びWeb調査)を実施した。全国3市県(岐阜県・佐賀県・川崎市)の全指定医4,243人に対してアンケート調査を行い、1,881人から回答を得た。回答データを分析し、現状の課題を取り纏めて、難病対策課に提言した。

特に、今回の調査の要ともいえる「臨個票のオンラインシステム」に関しては、「利用したい」とする指定医は約4割で、それと同程度の割合で「わからない」という慎重な回答があった。セキュリティ対策への懸念と導入に係る手間暇への負担が主な理由であった。一方で、オンラインシステムに対して利便性向上と指定医の負担軽減になることを期待す

る意見や要望も寄せられた。本調査で寄せられた指定医の懸念やニーズを踏まえた更なる具体的な検討が必要である旨の提言を行った。

#### 7) 難病データベース利活用に関する企業意向調査

難病・希少疾患創薬や医療機器の研究開発を行う企業団体に対して、難病データベースのデータ利活用に関する意向調査を実施した。業界団体（日本製薬工業協会、日本医療機器産業連合会、再生医療イノベーションフォーラムに所属する会員企業・賛助企業）を通じてアンケート調査を行ったところ 90 社から回答を得ることができた。その中で難病・希少疾患に取り組んでいる、準備・検討中の企業は 7 割あった。

難病・希少疾患の研究開発で困難な点は、臨床試験に際しての患者リクルートに時間がかかるという意見が多かったが、難病 DB の登録データは十分利用できると考えられた。

難病 DB などのデータベース登録事業を知っていた企業は多かったが、一方 DB 事業をしない企業も約 3 割存在した。データベース事業の啓発には業界団体を通じた説明用パンフレットの配布や HP 掲載が有効であると考えた。

データベースの利活用を促すには、データ利用の申請・承認、データ配布までの時間、データの信頼性やコストを考慮する必要があり、これらは配布するデータ形式とあわせ今後さらに検討する必要があると思われる。

#### 8) オンラインによるデータ登録システムの検討

臨個票を記載する医療現場の難病指定医、記載された臨個票を基に医療費支給認定審査を行う自治体、そして難病データベースへのデータ登録を行う疾病登録センターが抱える様々な課題を解決できるオンライン登録による次期難病データ登録システムのプロトタイ

プとそれを構築する仕様要件（ハード・ソフト・ミドルウェアの仕様と数量）、構築・運用ならびに新旧データベース間のデータ移行に係る総合的なコストを提示した。提案したプロトタイプを導入することで、現状のデータ登録システムの課題を以下のように大きく改善できる可能性を示した。

- ・ 難病指定医の臨個票記載の負担軽減
- ・ 難病指定医が記載する臨個票データの精度向上
- ・ 認定審査を行う自治体の審査作業の迅速化/効率化と臨個票送付の負担軽減
- ・ 難病データベースに登録されるデータの正確性向上

#### 9) 希少・難治性疾患の類型化等の方法の検討

平成 29 年 4 月から新たに追加された疾病を含む指定難病 330 疾病に対し、小児慢性特定疾病（包括的病名を含む 778 疾病）から見た場合、指定難病と対応する小児慢性特定疾病は、包括的病名を含め 381 疾病（52.8%）であった。

平成 30 年 4 月から新たに追加された疾病を含む指定難病 331 疾病に対し、小児慢性特定疾病（包括病名を含む 827 疾病）と比較した場合、何らかの形で指定難病と対応する小児慢性特定疾病は、包括病名を含め 404 疾病（48.6%）であった。

令和元年 7 月から新たに追加される疾病を含む指定難病 333 疾病に対し、小児慢性特定疾病（包括病名を含む 833 疾病）と比較した場合、何らかの形で指定難病と対応する小児慢性特定疾病は、包括病名を含め 465 疾病（55.8%）であった。

小児期患者からみた場合、指定難病や小児慢性特定疾病の対象範囲の拡充に伴い、以前よりも多くの疾患についてトランジションの可能性が広がったと言えた。

## D . 考察

本研究によって、厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会にとりまとめられた「難病対策の改革について（提言）」及び「難病の患者に対する医療等に関する法律」に示された難病対策のあり方の社会実現するために必要な科学的根拠の提供、科学的根拠に基づく難病対策の具体的な推進方策の提案、難病政策にかかる実践的基盤が提供された。具体的には、難病指定医の育成体制の構築、基礎的データの収集による難病対策の基盤となる診断基準、判定システムおよび臨床調査票を含む難病データ登録システムの構築、公平かつ公正な医療費助成の範囲と水準の設定に必要な基礎的データおよびその活用方策の提示、難病 stake holder のニーズを反映した効果的かつ効率的な支援方策の提示などの成果を提示することができた。

小児期に小児慢性特定疾病の対象であった症例が、成人後にも支援が必要である場合には、指定難病への移行が非常に重要となる。それぞれ法的根拠の異なる施策である指定難病と小児慢性特定疾病の対象疾病を比較し、スムーズにトランジションが可能であるかの検討を行ってきた。

全く同一の対象基準、対象範囲であったとしても、施策上、医療費助成の自己負担額上限が小児慢性特定疾病の方が難病の半分まで圧縮されることや日常用具給付事業や自立支援事業と言った付帯事業が存在することから、患児にとっては小児慢性特定疾病を受給した方が望ましい場合が多い。このため小児慢性特定疾病が指定難病に呼応する形で拡充整備されてきたことは、慢性疾病を抱える子ども達にとっては非常に有益であったと考えられる。

一方で小児慢性特定疾病であるが、指定難病とはなっていない疾病も約半数残っており、その中には成人以後も医療的介入が必要とされる疾病も多いことから、成人以後の支援に

ついては完全に課題は解決したわけではない。また小児慢性特定疾病と指定難病では、施策の目指すところが必ずしも同一ではないことから、対象基準や対象者の範囲が異なっており、例え小児慢性特定疾病と指定難病とに連携が取れていたとしても、小児慢性特定疾病受給者の全てが指定難病受給者となるわけではない。

今後は、小児期から疾病を抱えた者達がその後どのような支援を必要としているのかを明らかにするとともに、彼らの社会参加を促進するための支援の拡充が求められる。

## E . 結論

わが国の難病対策は 1972 年の「難病対策要綱」を黎明とし、難病の調査研究、研究謝金による医療費負担の軽減、福祉の充実や難病患者の生活の質の向上を目指した総合的施策として、世界に先駆けて推進されてきた。

特に、年間 100 万人に迫る難病患者の臨床調査個人票から得られるデータに関する議論は重要である。今後、目的性を有するデータ収集のための臨床調査個人票項目の選定を進めることを前提とし、どのように活用するか、難病法の枠組みと個人情報保護法ならびに医学系研究に関する指針との整合性の観点からどのようにデータベースを活用するかは、幅広い議論は必要であり、データ提供が予定されている 2019 年度以降の研究で更なる検証が必要と考える。

小児慢性特定疾病から指定難病への移行の可能性は、以前より改善してきているが、成人以降の支援がない慢性疾病を抱える者達への支援の在り方について、引き続き検討する必要がある。

本研究成果として、今後一層の効果的かつ効率的な難病対策の推進、新規治療法の開発とその普遍化にむけた難病患者データ活用方策とその体制の提示、難病患者の長期にわたる療養と社会生活を支える総合的な対策の確

立、患者及びその家族の QOL の向上へむけた、データ収集の枠組みが提示しえた。

以上の成果によって、効果的かつ効率的な難病対策の推進、新規治療法の開発とその普遍化にむけた難病患者データ活用方策とその体制の提示、難病患者の長期にわたる療養と社会生活を支える総合的な対策へ基礎資料の提供に貢献でき、世界に誇るわが国の難病対策の発展と国際展開へと波及することが期待される。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- ・「医薬品モダリティから探る指定難病の臨床試験の傾向」政策研ニュース、No.53. p59-65、2018年3月、戸邊雅則、赤羽宏友、坂手龍一、深川明子（監修：松山晃文）
- ・The Rare Disease Bank of Japan: establishment, current status and future challenges. Human Cell, 2018, 10.1007/s13577-018-0204-3, Tada M, Hirata M, Sasaki M, Sakate R, Kohara A, Takahashi I, Kameoka Y, Masui T, Matsuyama A.
- ・「指定難病の臨床試験に用いられる医薬品のモダリティ分析」政策研ニュース、No. 52. p37-42、2017年11月、戸邊雅則、赤羽宏友、坂手龍一、深川明子（監修：松山晃文）
- ・「難病対策の概説第3版」、2017年8月、日医総研ワーキングペーパーNo.387、王子野麻代（日医総研ワーキングペーパーの著作権は日本医師会に帰属）
- ・「指定難病はどのように選考されたのか-難病対策の検討委員会における検討過程の要点整理-[後篇]」、月刊 難病と在宅ケア Vol.22 No.12 : pp.44-47、2017年3月、日本プランニングセンター、樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文
- ・「指定難病はどのように選考されたのか-難病対策の検討委員会における検討過程の要点整理-[前篇]」、月刊 難病と在宅ケア

Vol.22 No.11、pp36-39、2017年2月、日本プランニングセンター、樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文

- ・Adipose tissue derived multilineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction in a porcine model of ischemic cardiomyopathy. Journal of Heart and Lung Transplantation. 36(2):237-239. 2017 Feb. Shudo Y, Matsuyama A, Sawa Y.
  - ・Trends of intractable disease research using biosamples. 3(6):1-5, Journal of Translational Science. 2017, Tada M, Hirata M, Okura H, Yoshida S, Matsuyama A
  - ・History of Development and Regulations for Regenerative Medicines in Japan. J Stem Cell Res Ther. 7:1. 2017. \_Okura H and Matsuyama A
  - ・日本経済新聞 で一たクリップ「難病研究、疾患で大差」 2016年9月30日、日本経済新聞社、松山晃文
  - ・日経バイオテク「岐路に立つバイオバンク」 2016年9月12日、日経BP社、松山晃文
- ### 2 . 学会発表
- ・川原信夫、保富康宏、小原有弘、鈴木治、古江-楠田美保、松山晃文 「厚生労働省創薬・疾患研究用生物資源:薬用植物、医学実験用霊長類、培養細胞、実験動物、幹細胞、ヒト組織、難病資源」(ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP))「実物つきパネル展示「バイオリソース勢ぞろい」」 ConBio 2017年度生命科学系学会合同年次大会 神戸ポートアイランド 2017年12月6-9日
  - ・畠田まや子、佐々木光穂、平田誠、坂手龍一、松山晃文 「ウェブサイトを用いた難病における試料のトレンド探索」 ConBio 2017年度生命科学系学会合同年次大会 神戸ポートアイランド 2017年12月6-9日
  - ・坂手龍一、深川明子、鈴木雅、松山晃文 「臨床試験情報から探る難病創薬のトレンド」 トーゴの日シンポジウム 2017 東京大

学弥生講堂 一条ホール 2017年10月4-5日

- Sakate R., Fukagawa A. Suzuki M., Matsuyama A. Target Genes and Pathways in Drug Development for Rare Diseases in Clinical Trials. CBI学会2017年大会タワーホール船堀(東京都江戸川区) 2017年10月3-5日
- Mayako Tada, Mitsuho Sasaki, Yoshihisa Yamano, Tomoo Sato, Makoto Hirata, Akiko Hinomura, Ryuichi Sakate, Hidenori Tanaka, Hiroto Kojima, Arihiro Kohara, Akifumi Matsuyama : Investigation of Human Leukocyte Antigen on Human T-Lymphotropic Virus Type-1 Associated Myelopathy (HAM) by the Rare Disease Bank 東京, 第18回 HTLV-1 国際会議 2017年3月7-8日
- Okura H, Soeda M. Morita M, Naba K, Ichinose A, Matsuyama A. In situ differentiated adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells could be remedy for rare diseases with liver dysfunction. IRDiRC 2017.
- 樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文、小崎健次郎 「テキストマイニングによる新たな難病対策の要点整理と課題抽出」第39回日本小児遺伝学会学術集会 東京 2016年12月9-10日
- 坂手龍一、深川明子、鈴木雅、松山晃文「創薬・疾患研究のための情報体系構築 ～基礎研究から臨床試験まで～」トーゴの日シンポジウム2016、東京大学弥生講堂一条ホール、2016年10月5-6日
- 杉原望、小阪拓男、佐藤元信、大西礼、吉田東歩、小原有弘、絵野沢伸、松山晃文「多指(趾)症の形成外科手術において摘出される余剰組織の研究資源化及び分譲」日本組織培養学会第89回大会 千里中央 2016年5月25-26日

• The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016) ブース展示 京都国際会館 2016年4月3-6日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし