

厚生労働科学研究費（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

小児慢性特定疾病児童等および指定難病患者データベースと
疾病データベースとの連携による利活用推進研究

研究代表者 秋丸裕司(医薬基盤・健康・栄養研究所・難治性疾患研究開発・支援センター・研究調整専門員)

(研究要旨)

平成 27 年 1 月に施行された難病法及び児童福祉法改正法の 5 年後見直しが議論され、①指定難病患者データベースと小児慢性特定疾病児童等データベースは共通プラットフォームのオンライン登録システムで運用するため（令和 5 年稼働予定）、難病データベース構築の要である臨床調査個人票（臨個票）を指定医や自治体の負担軽減を目的とした一次判定機能導入のためのレイアウト修正及び疾病研究の最新の研究成果を反映した診断基準や重症度分類のアップデート（改定）修正を施すこと、②難病 DB を他の公的 DB（小慢 DB、NDB など）や公的研究費で構築された疾患レジストリと連結して疾病研究に活用すること、諸外国の公的 DB の実態や活用方法を調査し、実際に我が国の各種 DB に係るデータリンケージを行った上で、データ項目・連結キー・データ提供を将来的に行える方法等に関する課題を検証し、難病 DB・小慢性 DB のさらなる活用方法の改善に資することが求められている。このような背景を基に、本研究では以下の課題を研究した。

(研究課題と結果)

1. オンライン登録に向けた小慢 DB/難病 DB のデータ登録・提供の課題とあり方
 - (1) 臨個票のレイアウト修正（186 疾病 221 臨個票を修正）
 - (2) 臨個票のアップデート修正（146 疾病 161 臨個を修正）
 - (3) 小慢 DB・難病 DB の新たな患者基本情報のあり方を提案
2. 難病 DB と公的 DB/疾患レジストリ（小慢 DB、難病プラットフォーム、CIN レジストリ）との連携
 - (1) 連携可能疾病（小慢 DB:232 疾病、難プラ：136 疾病、CIN:50 疾病）及びデータ項目対比の調査
 - (2) 連携効果及び技術的・倫理的課題の提案
 - (3) 疾患レジストリとのデータ連携の実例（HAM、ミトコンドリア病（Leigh 脳症及び MELAS））
 - (4) 海外の公的 DB の実態や活用方法（指定難病は米国 44 難病、フランス 53 難病と連携可能）

研究分担者

盛一享徳(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・室長)

木村友則(医薬基盤・健康・栄養研究所・難治性疾
患研究開発・支援センター・センター長)

坂手龍一(医薬基盤・健康・栄養研究所・難治性疾
患研究開発・支援センター・プロジェクト
リーダー)

松田文彦(京都大学・大学院医学研究科附属ゲノ

ム医学センター・教授)

泉 和生(国立国際医療研究センター・臨床研究センター研究資源部・部長)

北川 明(国立国際医療研究センター・臨床研究センター・研究資源部 CIN 推進室長)

山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・医学部・主任教授)

八木下尚子(聖マリアンナ医科大学・医学研究科・講師)

村山 圭(千葉県こども病院・代謝科・部長)

大竹 明(埼玉医科大学・ゲノム医療科・特任教授)

研究協力者

古澤嘉彦(武田薬品工業株式会社・ジャパンメディカルオフィスメディカルリサーチエクゼクティブ・ヘッド)

村井英継(医薬基盤・健康・栄養研究所・難治性疾患研究開発・支援センター・研究調整専門員)

山口 泉(京都大学・大学院医学研究科附属ゲノム医学センター・特定講師)

岡崎敦子(順天堂大学・難病の診断と治療研究センター・准教授)

仲村朋香(国立国際医療研究センター・臨床研究センターレギュラトリーサイエンス部・上級研究員)

伏見拓矢(千葉県こども病院・代謝科・医員)

松永綾子(千葉県こども病院・代謝科・主任医長)

荒尾正人(学校法人埼玉医科大学・小児科・助教)

味原さや香(学校法人埼玉医科大学・小児科・助教)

武者育麻(学校法人埼玉医科大学・小児科・助教)

A. 研究目的

小慢 DB/難病 DB の共通プラットフォームであ

るオンライン登録データベースシステム構築に向けて(小慢 DB は令和 5 年 1 月、難病 DB は令和 5 年 11 月より運用開始予定)、以下の研究テーマに取り組むことを目的とする。本研究は、小慢 DB (分担者・盛一) 及び難病 DB (代表者・秋丸、分担者・木村、坂手) のデータ登録・提供を実施している研究機関が主体となって、公的 DB や他の研究レジストリとのデータ連携のあり方を各 DB や疾患レジストを管理している研究分担者のみならず、指定難病普及の包括班(和田班)ならびに厚生労働省難病対策課と密接に連携し、難病 DB と他の DB/疾患レジストリとの連携推進資料を作成提示するものである。

<具体的な目的>

1. オンライン登録に向けた小慢 DB/難病 DB のデータ登録・提供の課題とあり方
 - (1) 臨個票レイアウト修正
 - (2) 臨個票アップデート修正
 - (3) 小慢 DB・難病 DB の共通な基本情報の提案
2. 難病 DB と公的 DB/疾患レジストリとの連携
 - (1) 連携可能疾病の調査とデータ項目の対比
 - (2) 連携効果及び技術的・倫理的課題の提案
 - (3) 疾患レジストリとのデータ連携の実例
 - (4) 海外の公的 DB の実態や活用方法の調査

B. 研究方法

分担研究項目として下記の方法で研究を行った。

1. オンライン登録に向けた小慢 DB/難病 DB のデータ登録・提供の課題とあり方
 - (1) 臨個票レイアウト修正:
6 月から難病対策課及び三菱総研より機械判定ロジックの項目とレイアウト変更の基本資料を 17 回に亘り提供を受けて、臨個票のレイアウト修正案、さらに修正内容の質問や機械判定ロジックの疑義などを纏めた質問リス

トを共有して複数回の協議を行い、レイアウト修正最終版を完成させた。

(2) 臨個票アップデート修正：

9月から診断基準等のアップデートに該当する改定局長通知を難病対策課より6回に分けて提供を受け、それらの修正内容を臨個票に反映させたアップデート案を作成すると共に修正提案や修正ミス等を質問リストに纏めて複数回検討を行って、最終的なアップデート版を完成させた。

(3) 小慢DB・難病DBの共通な基本情報のあり方：

難病対策課/小慢DB側（分担者・盛一）と難病DB側（当所）で連携を踏まえた共通な基本情報を指定医や自治体、そしてデータ登録時の課題を考慮して協議を行い、提案した。

2. 難病DBと公的DB/疾患レジストリとの連携

(1) 連携可能疾病の調査：

指定難病333疾病（別名疾病を含む1256疾病）のリストを3分担研究者（小慢DB、難病プラットフォーム（分担者・松田、山野、八木下）、CIN患者レジストリ（分担者・泉、北川）の管理者）に提供し、それぞれの公的DB/疾患レジストリと指定難病と連携可能疾病を調べた。

(2) 連携効果及び技術的・倫理的課題：

各分担者から連携効果、技術的・倫理的課題のヒアリングと協議を行って、取り纏めを行った。

(3) 疾患レジストリとのデータ連携の実例：

連携予定の2疾病のうち、HAMは難病DBのデータ精度検証のため疾患レジストリ「HAMねっ」との連携結果を論文化している（包括班（和田班）の研究課題）（分担者・山野、八木下）。もう一つのミトコンドリア病は、難病DB/小慢DBの利活用ガイドラインに準じて、正規のデータ提供申し出申請が必要との難病対策課の判断

により、その利活用申請を行うことになった（実際の申請は包括班（和田班）にて実施中）（分担者・村山、大竹）。

(4) 海外の公的DBの実態や活用方法：

指定難病の病名を学術的論文で使用されている英名で標記した。さらに、米国やEU等の難病・希少疾患の公開情報をネット上で検索して、各国の難病との連携可能疾病、疾患群分類、患者基本情報の実態を調査した。

（倫理面への配慮）

公知情報の収集解析であり、特に倫理的問題はない。

C. 研究結果

1. オンライン登録に向けた小慢DB/難病DBのデータ登録・提供の課題とあり方

診断基準等のアップデートには指定難病検討委員会の審議が必要なため、それらが不要なレイアウト修正及び局長通知の軽微修正から先行して修正作業を行った。

(1) 臨個票レイアウト修正

診断基準等のアップデートがない186疾病221臨個票のレイアウト修正を行った。作業途中で一部の疾病がアップデート修正に変わったため、最終的に180臨個票の修正が完了した。

(2) 臨個票アップデート修正

局長通知の用語の適正化や概要説明の更新といった軽微修正を85疾病95臨個票に施した。

一方、3回の指定難病検討委員会の審議が終了し、新たな病型追加や複数臨個票の統合などもあり、アップデート修正の対象疾病が増えたが、61疾病66臨個票の大幅な改定を完了した。軽微修正とアップデート修正を合わせて146疾病161臨個票の更新を行った。

(3) 小慢DBと難病DBの基本情報のあり方

小慢 DB と難病 DB の連携を見据えて小慢意見書と難病臨個票の患者基本情報（医療等 ID や行政記入欄も含む）のあり方について、難病対策課と議論を重ねて、現状の指定医の記載の仕方、自治体の臨個票送付の実態、データ登録の課題等を踏まえて提案に対して、適切な改善案を提案した。

2. 難病 DB と公的 DB/疾患レジストリとの連携

(1) 連携可能疾病とデータ項目対比

難病 DB と小慢 DB、難病プラットフォームレジストリ、CIN 登録レジストリと連携可能な疾病を調査し、以下の結果となった。

○小慢 DB：232 疾病

上記は難病 DB に対する連携疾病数である。

小慢 DB の疾病に対しては 410 疾病が連携可能であった。

○難病プラットフォーム：136 疾病

1 レジストリに複数の指定難病のデータが登録できる仕様のため、レジストリ数としては 54 レジストリが連携可能であった。

○CIN 登録レジストリ：50 疾病

900 以上の登録レジストリの中の連携疾病数である。

小慢 DB 及び CIN 登録レジストリで連携可能疾病の一部において、データ項目及び選択肢を比較した。

(2) 連携効果及び技術的・倫理的課題

公的 DB 同士の連携は医療等 ID の利用で患者名寄せが効率的に行える可能性がある一方、既に行われている NDB - 介護 DB の連結にはそれぞれの根拠法の改正が必要であったことから、難病 DB や小慢 DB の連結には同様な法改正と患者の同意取得ができる同意文改変が必要である。

一方、小慢 DB・難病 DB と疾患レジストリの

連携には、患者名寄せのため疾患レジストリ側で付与している患者 ID で DB のデータをハッシュ化する方法を用いることで技術的に可能であるが、患者 ID を介して小慢 DB・難病 DB のデータの個人情報が二次的に申出者に開示されることになり、公的 DB のデータ提供のガイドラインである個人情報を申出者に開示しないという規定から逸脱する可能性がある。

(3) 疾患レジストリとのデータ連携の実例

前述(2)のガイドライン上の課題がある中、現在、小慢 DB・難病 DB との連携研究としてミトコンドリア病の疾患レジストリを予定しているが、既に 2 年前から小慢 DB・難病 DB のデータ精度検証研究に取り組んでいる包括班（和田班）にて分担者村山と大竹が提供依頼申請書等を 6 月に予定されている申出審査会に提出予定である。初めての提供事例となるこの 3 者間のデータ提供依頼の申出審査会で疾患レジストリ固有の患者 ID のハッシュ化で公的 DB データを返す提供方法にどのような見解が出されるか注目したい。

(4) 海外の公的 DB の実態や活用方法

昨年 11 月から医療費助成が開始された第 6 次指定難病を含む 338 疾病 434 臨個票の疾病名を国際的な科学文献を基に英名標記にした。米国とフランスの医療費助成対象の疾病との連携を調べた結果、それぞれ 44 疾病と 53 疾病が連携可能であった。

小慢疾病 788 疾病（包括的病名を除く）、指定難病 338 疾病（類縁疾病を含めると 1259 疾病）、米国 4322 疾病、Orphanet6100 以上の疾患群分類と各疾患群に属する疾病数を調査した。本邦と海外の疾患群分類区分が異なること、各疾患群の属する疾病数も患者の実態や医療費助成制度によって比率が異なることが分かった。

米国の難病患者の基本情報 71 項目と臨個票 28 項目の基本情報を比較した。米国は疾病横断的な EQ-5D を 2 項目だけしか有していないが、小児と成人の両方をカバーする項目となっており、意見書と臨個票の共通基本情報の策定の参考になると考えられた。

D. 考察

各分担研究報告書にて、以下の論点について考察を行った。

分担 1: オンライン登録に向けた小慢 DB/難病 DB のデータ登録・提供の課題とあり方

1. 臨個票レイアウト修正

- ・レイアウト修正
- ・一次判定機能
- ・入力方法の普及啓発

2. オンライン難病 DB システム構築のための臨個票修正の今後の課題

- ・臨個票完成版までの今後の作業工程
- ・治療法
- ・データの連続性

3. 小慢 DB と難病 DB の基本情報

- ・共通基本情報のあり方
- ・公費負担者番号の活用
- ・医療等 ID ハッシュ化のタイミング
- ・被保険者番号の初期値へのハッシュ化

分担 2: 難病 DB と公的 DB/疾患レジストリとの連携

1. 難病 DB との連携可能疾病、データ項目対比

- ・連携可能疾病の整理
- ・データ項目対比リストの拡充

2. 難病 DB と研究用レジストリとの連携課題

- ・公的 DB と研究用レジストリ連結の技術的課題
- ・根拠法、患者同意文の改正

3. 米国の希少疾患 DB の基本情報

- ・小児と成人の共通の基本情報
- ・死亡に関する取扱
- ・疾患群の疾病比率

E. 結論

1. オンライン登録に向けた小慢 DB/難病 DB のデータ登録・提供の課題とあり方

(1) オンライン難病 DB システム構築運用の要となる臨個票修正を実施した。

- ・レイアウト修正: 186 疾病 221 臨個票
- ・アップデート修正: 146 疾病 161 臨個票

(2) 次期小慢 DB と難病 DB の共通プラットフォームにおいて、意見書と臨個票という異なる帳票間で患者情報の連携が可能な「新たな患者情報及び基本情報」のあり方を提案した。

2. 難病 DB と公的 DB/疾患レジストリとの連携

(1) 連携可能疾病の調査

3 つの公的 DB /疾患レジストリに対して、指定難病 333 疾病と連携が可能な疾病リストをそれぞれ作成し、以下のような連携可能な疾病があることが分かった。

- ・小慢 DB: 232 疾病 (小児慢性特定疾病に対しては 410 疾病 が連携可能)

- ・難病プラットフォーム: 136 疾病

- ・CIN レジストリ: 50 疾病

(2) 連携効果及び技術的・倫理的課題

データ連携により得られる具体的な連携効果を整理した。技術的および倫理的な課題について検討した。

(3) 疾患レジストリとのデータ連携の実例

- ・包括班 (和田班) と連携し、難病 DB と HAM ねっとの登録データで 138 患者 307 レコードの検証結果を論文作成中である。

- ・小慢 DB/難病 DB との検証疾病ミトコンドリア

病 (疾患レジストリがある病型 Leigh 脳症と MELAS が対象) は、難病 DB のデータ提供を受けるにあたり提供依頼申出申請を行う必要があり、その準備中である。

(4) 海外の公的 DB の実態や活用方法

- ・ 指定難病 338 疾病 434 臨床調査個人票の英名リストを作成した。
- ・ EU や米国でレジストリ対象の難病/希少疾病と指定難病との間で連携可能な疾病 (米国 44 疾病、フランス 53 疾病)、疾患群分類を小慢 DB/難病 DB のものと比較した。
- ・ 難病 DB と米国の患者基本情報を比較した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakate R, Kimura T. Drug target gene - based analyses of drug repositionability in rare and intractable diseases. Sci Rep 11(1):12338, 2021.
- 2) Sakate R, Kimura T. Discovery of repositionable drugs for rare and intractable diseases. Drug Discov Today S1359-6446(22) 00035-36, 2022.
- 3) Ebihara T, Nagatomo T, Sugiyama Y, Tsuruoka T, Osone Y, Shimura M, Tajika M, Matsuhashi T, Ichimoto K, Matsunaga A, Akiyama N, Ogawa-Tominaga M, Yatsuka Y, Nitta KR, Kishita Y, Fushimi T, Imai-Okazaki A, Ohtake A, Okazaki Y, Murayama K. Neonatal-onset mitochondrial disease: clinical features, molecular diagnosis and prognosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 107(3), 329-334, 2022.

2. 書籍

- 1) 新関寛徳, 盛一享徳. 活かそう!小慢の医療費助成, 日本小児皮膚科学会雑誌, 日本小児皮膚科学会 13-20, 2022.
- 2) 盛一享徳. 指定難病と今後の展開 小児慢性特定疾病と指定難病, 腎と透析, 東京医学社 39-43, 2021.
- 3) 盛一享徳. 小児慢性特定疾病児童等データベースの現状と活用, 小児科臨床, 日本小児医事出版社 621-627, 2021.
- 4) 坂手龍一, 木村友則. 世界のオーファンドラッグ開発動向 2021~ 創薬の疾患ターゲットの中心はオーファン疾患に ~書籍+データ編【調査協力】, 株式会社シード・プランニング 2021.

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし