

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山口 俊晴 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	☐ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 本技術の有用性が確認された場合、本疾患の診断・治療の発展につながる可能性がある。

「遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング（整理番号 B116）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

神戸市立神戸アイセンター病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング
適応症：遺伝性網膜ジストロフィー（網膜色素変性および類縁疾患）
内容： （概要・先進性） 遺伝性網膜ジストロフィーは遺伝性の疾患であり、これまでに疾患原因遺伝子の検索が研究として行われてきており、300 近い遺伝子が同定されている。原因遺伝子に基づく臨床情報も増えつつあり、遺伝子特異的な治療開発も進んでいる。これまで研究として行われていた遺伝子解析を遺伝子検査として整備し、遺伝子検査結果に基づく医療提供が行われる。 本研究では、遺伝カウンセリングを行い遺伝子検査の同意を得た後、採血を行う。血液検体から DNA を抽出し、疾患原因遺伝子 82 遺伝子の異常（塩基置換、挿入／欠失変異、コピー数変異）解析を行う。遺伝子異常解析結果は患者臨床情報とともにエキスパートパネルにて検討され、病的変異の同定とロービジョンケア計画を含む治療計画を策定する。実施者（主治医）を通して患者に遺伝子検査結果とエキスパートパネルからのレポートが返却される。遺伝情報に基づくより正確な遺伝カウンセリングや治療計画が実行される。 ・ 主要評価項目：原因遺伝子同定割合 ・ 副次評価項目：1）シーケンス成功割合、2）候補原因遺伝子（バリエント）同定割合、3）アクションアブル率、4）遺伝カウンセリングが実施できた患者の割合、5）遺伝カウンセリングのニーズ把握 予定試験期間：承認後～2022 年 12 月 （登録期間：12 か月、遺伝子解析期間：6 か月程度） 予定症例数：100 例

(効果)

遺伝性網膜ジストロフィー患者の原因遺伝子同定に基づく治療計画策定、ロービジョンケア計画策定、ゲノム遺伝形式ベースの遺伝カウンセリング実施のためのゲノム情報の取得。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は、413,640 円である、先進医療に係る費用は 382,660 円でこのうち研究者負担（研究費等）は 376,060 円（実施施設負担は 33,706 円／企業負担は 342,354 円）となり、患者負担は 6,600 円となる。

なお、保険外併用療養費については、3 割負担の場合、保険者負担 21,686 円、患者負担 9,294 円となり、患者負担合計は 15,894 円となる。

申請医療機関	神戸市立神戸アイセンター病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和 3 年 7 月 15 日（木） 16:00～

（第 119 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

神戸市立神戸アイセンター病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 119 回先進医療技術審査部会資料 1－2, 1－3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 第 119 回先進医療技術審査部会からの指摘事項回答参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

神戸市立神戸アイセンター病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B116）

評価委員 主担当： 真田
副担当： 田島 副担当： 伊藤（陽） 技術専門委員： 平形

先進医療の名称	遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング
申請医療機関の名称	神戸市立神戸アイセンター病院
医療技術の概要	遺伝性網膜ジストロフィーは遺伝性の疾患であり、これまでに疾患原因遺伝子の検索が研究として行われてきており、300 近い遺伝子が同定されている。原因遺伝子に基づく臨床情報も増えつつあり、遺伝子特異的な治療開発も進んでいる。これまで研究として行われていた遺伝子解析を遺伝子検査として整備し、遺伝子検査結果に基づく医療提供が行われる。 本研究では、遺伝カウンセリングを行い遺伝子検査の同意を得た後、採血を行う。血液検体から DNA を抽出し、疾患原因遺伝子 82 遺伝子の異常（塩基置換、挿入／欠失変異、コピー数変異）解析を行う。遺伝子異常解析結果は患者臨床情報とともにエキスパートパネルにて検討され、病的変異の同定とロービジョンケア計画を含む治療計画を策定する。実施者（主治医）を通して患者に遺伝子検査結果とエキスパートパネルからのレポートが返却される。遺伝情報に基づくより正確な遺伝カウンセリングや治療計画が実行される。 ○主要評価項目：原因遺伝子同定割合 ○副次評価項目：1）シーケンス成功割合、2）候補原因遺伝子（バリエーション）同定割合、3）アクションナブル率、4）遺伝カウンセリングが実施できた患者の割合、5）遺伝カウンセリングのニーズ把握 ○予定試験期間：承認後～2022 年 12 月 （登録期間：12 か月、遺伝子解析期間：6 か月程度） ○目標症例数：100 例

【実施体制の評価】 評価者： 真田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 症候性に分類されていた一定の疾患群に対し、原因遺伝子に基づいた確定診断を与える性能の確保を目的とした技術であり、治療効果等については今後展開される遺伝子治療等への橋渡しとなる可能性を含んだ基盤技術と考える。 照会事項が解決された為、適と判断した。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【実施体制の評価】 評価者： 平形

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 指摘させていただいた対象疾患を修正していただいたので適といたしました。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 事前の照会及び指摘に対し総て適切に対応されたので、適と評価しました。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 伊藤（陽）

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適

14. 患者負担の内容	☒ 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 適切に計画されていると思われます。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	100 例	予定試験期間	承認日～2022 年 12 月 （登録期間：12 か月、 遺伝子解析期間：6 か月 程度）	
実施条件：				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名： 遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング

2021 年7月2日

所属・氏名： 神戸アイセンター病院 平見恭彦

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明文書 2 頁の「目的」の項目について、全体的に記載内容が分かり易い言葉で説明されておらず、その上簡略過ぎて、何を言いたいのか分かりにくくなっています。遺伝性網膜ジストロフィーの説明、これまでの研究内容とその結果、今回の研究で目指すところについて、全体の構成を練り直し、読む人の立場に立って、より具体的に丁寧で分かり易い説明をして下さい。なお、「ロービジョンケア」に関する説明は、出来るだけその初出に近いところで行うようにして下さい。

【回答】

「目的」の項目について、「背景と目的」に修正しました。

また、構成を以下のように変更し、平易で具体的な文書に修正いたしました。

- ・遺伝性網膜ジストロフィーについて
- ・遺伝性網膜ジストロフィーの原因
- ・遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子解析(これまでの研究)
- ・今回の研究で目指すところ

また、「ロービジョンケア」に関する説明をその初出(日本眼科医会)に近いところで説明しました。

2. 説明文書 2 頁の先進医療の説明が国民健康保険適応に限定したものになっていますが、正しいでしょうか。また、混合診療の説明がされていると読み取ることも出来ません。先進医療に関する説明が不正確なので、分かり易く正しい説明に直して下さい。

【回答】

先進医療の説明が国民健康保険適応に限定したものになっていたため、修正しました。

また、先進医療に関する説明が不正確であったため、正確でわかりやすい説明に修正しました。

3. 説明文書 4 頁の「対象となる方々」の項目について、対象者を原則として 20 歳以上としつつ、医師が必要と判断した場合は 20 歳未満も可と説明していますが、例外的に 20 歳未満を対象とする場合の説明が、「遺伝的予後の情報提供やロービジョンケアへ生かすため」のみでは分かりにくいので、より丁寧に説明して下さい。なお、研究計画書では被験者の適格基準として未成年の下限年齢を 4 歳と定めています。説明文書には下限の記載がありませんので、これを補充して下さい。

また、この欄で対象者を列挙する際、「● ……」とされている患者」「● 原則で同意取得時に 20 歳以上」「● ……同意を得た方」と表記が区々になっています。揃えて下さい。

【回答】

説明文書 4 頁「対象となる方々」の項目について、下限年齢である「4歳以上から」を追記し、20 歳未満を対象とする場合の説明を追記しました。

また、対象者の表記を「～方」と揃えました。

4. 説明文書 4 頁の「遺伝カウンセリングの実施」において、「どのような影響があるかをご相談させていただく場です。」と記載されていますが、「相談」でなく「説明」が正しいのではないのでしょうか。

また、5 頁で遺伝カウンセリングの前後に実施する質問紙調査に関し、前の回答は遺伝カウンセリング担当者が見るのに対し、後の回答は担当者が直接見ることが無いとしている理由は、後者の内容に満足度や有用性の質問が含まれるからでしょうか。取扱いを変える理由を付記して下さい。

【回答】

ご指摘に基づき、「どのような影響があるかをご説明し、今後についてご相談させていただく場」に修正しました。

質問紙調査については、ご認識のとおり、遺伝カウンセリング後の質問紙調査内容に、満足度や有用性の質問が含まれているためです。説明文書に「内容に満足度や有用性の質問が含まれるので」を追記しました。

5. 説明文書 5 頁の「遺伝子検査の方法」の項目には、採血を行うことと、これによって健康被害が生じた場合の対応が記載されていますが、肝心の検査の方法に関する記述がありません。この項目では採取した血液を用いた遺伝子検査の方法を具体的に記載し、健康被害と補償に関する記述は分離して別項目を立てて説明して下さい。なお、臨床研究法は特定臨床研究に関し、その実施により生

じた健康被害について補償措置を講じることを義務付けており、それは採血についても適用され、臨床研究保険も準備されていますので、全く補償しないというのではなく、少なくとも医療費や医療手当の補償を行うことは検討すべきものと考えます。

【回答】

採取した血液を用いた遺伝子検査の方法を具体的に記載し、健康被害と補償について別項目で記載しました。また、医療費・医療費手当の補償を行うことを説明文書に追加しました。

6. 説明文書 6 頁「予想される利益と不利益について」の項目の冒頭一文「本研究における原因遺伝子の同定割合は 30－40%と予想されます。」について、患者さんに分かり易い丁寧な説明に変えて下さい。

また、その下の不利益を説明している記載部分の冒頭 3 行も分かりにくいので、患者さんが理解し易い平易な言葉を用いた説明に変えて下さい。

【回答】

患者さんにわかりやすい説明に変更するため、説明文書を下記の通り修正しました（下線部修正）。

「これまでに当院で行ってきた遺伝子解析研究や国内他施設で行われた同様の研究の研究論文から発表されている研究論文を参考にとすると、本研究で、患者さんの原因遺伝子が同定される可能性は 30－40%と予想されます。」と修正しました。

「同定された原因遺伝子により、遺伝の仕方（遺伝形式）が確定するので、血縁者への遺伝リスクが明確になります。が、一方で血縁者との情報共有に困難を感じることがあるかもしれません。」と修正しました。

7. 説明文書 7 頁の「参加しなかったときに予想される利益について」で説明されている、「定期検診によるフォローアップ、ロービジョンケア、視覚補助具などによる残存視力の有効な活用、患者会の活動に参加するなどの対応」は、「他の治療方法に関する事項」として別項目を立てて説明すべきものと考えます。ご検討下さい。

【回答】

「他の対応に関する事項」として別項目を立てて説明いたします。

8. 説明文書 8 頁の「費用について」の項目に、患者さんの負担額のほか、シスメックス株式会社と実施施設の負担額も記載して下さい。

【回答】

説明文書を下記の通り修正し、シスメックス株式会社と実施施設の負担額を追記しました（下線部修正）。

「本研究（先進医療）にかかる費用は 382,660 円（税込）ですが、研究協力機関のシスメックス株式会社が遺伝子検査の費用 342,354 円（税込）、医療機関が人件費 33,706 円（税込）を負担するため、患者さんの先進医療に係る費用負担額は 6,600 円（税込）となります。初回遺伝カウンセリング後に 3,300 円（税込）、2 回目の遺伝カウンセリング後に 3,300 円（税込）をそれぞれ請求させていただきます。

あわせて、通常の診療と共通する部分の費用について、保険診療分として 3 割負担の方で概ね 9,300 円を請求させていただきます。」

9. 説明文書 9 頁記載のデータ保管期限延長について、長期の追跡や二次的研究利用等の可能性がどのような場合に有り得るのか、想定される具体例と延長期間を付記して下さい。

【回答】

想定される具体例、延長期間を付記し、説明文書を下記の通り修正しました（下線部修正）。

「なお、保管期限を過ぎた後も、データベース構築などの新たな研究に発展するなど、長期の追跡や二次的研究利用等の可能性がある場合は、保管期限を延長いたします。延長の場合には、保管期限も含めた情報をホームページもしくは院内掲示にてお知らせしますので、延長を希望しない場合は問い合わせ先へご連絡ください。」

10. 説明文書 9 頁の個人情報の管理に関する記載部分に、個人情報匿名化の手順と管理責任者の地位等、個人情報保護の具体的方法を付記した上、データと臨床情報を協力機関に提供する場合について、シスメックス株式会社が検査機器の製造販売承認申請に利用するためであることを明記して下さい。

【回答】

個人情報匿名化の手順と管理責任者の地位等、個人情報保護の具体的方法を付記し、説明文書を

下記の通り修正しました（下線部修正）。

「参加者の方々の遺伝子の変化や症状はもちろん、名前、住所など、個人情報の保護には十分配慮いたします。研究参加の同意取得後に主治医により個人情報は番号化されます。

番号の対応表や同意書などの研究に関わる書類やデータを個人情報管理者が院内の規定に従って厳重に保管します。」

シスメックス株式会社が検査機器の製造販売承認申請に利用するためであることを明記し、説明文書
を下記の通り修正しました（下線部修正）。

「また、本研究で収集した患者さんのデータと臨床情報は、シスメックス株式会社が検査機器の製造販売承認の取得に利用するため、研究協力機関であるシスメックスグループへ提供いたします。」

11. 説明文書 12 頁の 11 項で「参加を決めて採血を行った後も、いつでもやめることができます。」と記載されていますが、採血前にはやめられないようにも読めるため、誤解を生まないような記載に改めた方が良いと思います。

【回答】

誤解を生まないよう、説明文書を下記の通り修正しました。

「参加を決めて採血を行った後も」から「参加を決めた後でも」へ修正しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： 遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング

2021 年7月5日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院

平見恭彦

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本技術は、薬事未承認の IRD パネル検査システムの分析性能試験とは別個に、そこからエキスパートパネルによる病的バリエーションの特定による確定診断及び、遺伝子カウンセリングを含む治療計画の策定までを評価するものと認識されます。

そこで、今回確定の対象となる 10 の遺伝子網膜ジストロフィー診断群について、「4. 予測される安全性情報」に、「治療選択に役立つ可能性がある原因遺伝子が同定されたとしても、未承認や適応外の場合があるため、実際にその治療法が選択できない可能性がある。」との記載があることから、

○今回の 10 の診断群各々に診断された場合の薬剤を含む現時点で想定される治療法、及び想定される予後について、その相違も含め、10 の診断名ごとにそれぞれご説明下さい。

○上記のうち、「未承認や適応外の場合がある」というのは具体的にどの治療を指しているのでしょうか。

【回答】

○ 今回の 10 の診断群各々に診断された場合の薬剤を含む現時点で想定される治療法、及び想定される予後について、その相違も含め、10 の診断名ごとにそれぞれご説明下さい。

10 の診断群は症状や臨床所見からの分類であり、各診断においては複数の原因遺伝子が存在します。遺伝性網膜ジストロフィー全体では約 300 の原因遺伝子が報告されています。原因遺伝子ごとに症状や重症度に違いがみられたり、また各原因遺伝子における変異の種類(ミスセンス変異やフレームシフト変異など)や遺伝子内での変異位置によっても、違いがみられることが知られています。さらに、これら 10 の診断群には症状のオーバーラップがみられます。確実な診断が困難なことがあり、同一患者であっても、経過中に診断が変更されることもあります。そのため、診断群各々に予後や相違を適切にまとめ、網羅的に説明することは困難です。(遺伝子検査が普及することにより、症状や臨床所見からの診断から原因遺伝子による診断へ移行していくものと考えます。)

また、遺伝性網膜ジストロフィーには、現状では有効な治療法はないため、症状を緩和するための薬や、低下した視機能を補うためロービジョンケアが提供されています。症状を緩和するための薬には、夜盲を改善する効

果が期待できるヘレニエン、網膜血流循環改善を期待できるカリジノゲナーゼ、視覚に必須なビタミン A、抗酸化作用が期待できるビタミン E などがあります。視力障害では視力をサポートする拡大読書器や音声ガイド機器の処方、視野障害では白杖処方や歩行訓練などの提供が行われています。将来の盲学校進学や職業訓練の相談には、より正確な予後情報が患者や家族の決断への大きな助けとなります。遺伝子情報により、視覚障害の種類や重症度などの予後予測が可能になることで、早期に適切なサポートを提供できるようになり、患者の QOL 向上につながる事が予測されます。

このように、遺伝性網膜ジストロフィーの病態は複雑なことから、シーケンス結果の解釈や、レポート作成に専門家会議による合議が必要と考えています。

以上を踏まえ、各診断を代表する内容を記述します。

- ① Retinitis pigmentosa: 70 以上の原因遺伝子が知られている。欧米で特に多く、本邦でも疾患頻度の高い RHO 変異による網膜色素変性では RHO 遺伝子における変異の場所により重症(C 末端側のアミノ酸変異)または軽症(N 末端側のアミノ酸変異)になることが知られている。RHO 変異による網膜色素変性では初期には夜盲を呈し、視野障害が進行し、晩期には視力障害が進行する。海外では RHO 遺伝子治療や薬物治療の治験が行われている。X 連鎖性遺伝を示す RPGR 変異による網膜色素変性では、小児期から夜盲、早期から視野・視力障害を呈することが知られている。海外では RPGR 遺伝子治療治験が進んでおり、本邦においても治験に向けた準備が進んでいる。
- ② Choroidal dystrophy: PRPH2 変異による脈絡膜変性では変性が黄斑部に限局している中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィーがみられるが、PRPH2 以外の原因遺伝子(RGR など)の場合には、網膜全体に変性が拡大することがある。
- ③ Cone or cone-rod dystrophy: 変性が網膜全体に広がることはなく、周辺視野が保たれるので重度の移動困難になることは少ない。一方で、著しい視力低下をきたすことが多く、視力サポート(拡大読書器や音声ガイド機器)のロービジョンケアが必要である。
- ④ Congenital stationary night blindness: 先天性夜盲を呈するが、症状は固定性で悪化はない。ただし、RDH5 変異が原因の場合には 40 代以降に黄斑変性を合併することがある。レチノイド薬が黄斑変性予防や、夜盲の軽減に役立つ可能性がある。
- ⑤ Macular dystrophy: ABCA4 変異による黄斑変性の場合には、小児期発症で壮年期までに重度の視力障害に至ることがある。海外では ABCA4 遺伝子特異的な薬物治療、ABCA4 遺伝子治療や網膜色素上皮移植の治験が進行中である。
- ⑥ Syndromic/systemic diseases with retinopathy: 進行性の網膜変性に腎臓病、肝臓病、神経疾患など様々な全身疾患を合併する。網膜変性に対する治療はないが、診断により、全身合併症のスクリーニングが可能となり、合併症への早期介入が可能となる。原因遺伝子により、合併臓器の

推測が可能である。

- ⑦ Usher syndrome: 進行性の網膜変性に難聴を伴う。網膜変性の進行は速いことが多く、重症化することもある。MYO7A が原因遺伝子の場合には視覚と聴覚の両方が重度障害になることが予測され、なるべく早期に耳鼻科との連携が必要である。MYO7A、USH2A 遺伝子治療治験が海外で進行中である。
- ⑧ Bardet-Biedl syndrome: 進行性の網膜変性に神経発達遅延、心疾患、糖尿病など多様な全身疾患を合併する。網膜変性に対する治療はないが、診断により、全身合併症のスクリーニングが可能となり、合併症への早期介入が可能となる。網膜変性は幼少期発症で早期に重度の視野・視力障害に至ることがある。
- ⑨ Leber congenital amaurosis: 生後6ヶ月までに発症し、良好な視機能獲得と維持は困難である。RPE65 遺伝子治療治験が国内で進行中である。CEP290 が原因遺伝子の場合には、様々な全身疾患を合併することがあり、全身合併症のスクリーニングを早期に行なう必要がある。
- ⑩ Other retinopathy: CHM が原因遺伝子の場合にはコロイデレミアを発症し、幼少期からの夜盲、進行性の視野障害を呈し、50 代で重度の視野・視力障害に至ることが多い。海外では CHM 遺伝子治療治験が進んでおり、本邦においても治験に向けた準備が進んでいる。CYP4V2 が原因遺伝子のクリスタリン網膜症では網膜色素上皮細胞の機能不全が病因であるため、国内で進行中の臨床研究における網膜色素上皮移植の対象疾患に該当する。

参考として、IRD パネル検査システムに搭載される遺伝子(82 遺伝子)と 10 の診断群の関係を以下の表に示します。

表:IRD パネル検査システムに搭載される遺伝子(82 遺伝子)と 10 の診断群の関係

対象疾患 (RetNet の分類)	対象遺伝子
Bardet-Biedl syndrome	C8orf37, CEP290, TTC8
Choroidal dystrophy	PRPH2, RGR
Cone or cone-rod dystrophy	ABCA4, AIPL1, C8orf37, CACNA1F, CDHR1, CERKL, CFAP410, CHGA3, CHGB3, CRX, GNAT2, GUCA1A, GUCY2D, KCNV2, PDE6B, PDE6C, POC1B, PROM1, PRPH2, RDH5, RLBP1, RPGR, RPGRIP1, SEMA4A
Congenital stationary night blindness	CACNA1F, GRK1, NYX, PDE6B, RDH5, RHO, SAG

Leber congenital amaurosis	AIPL1, CEP290, CRB1, CRX, GUCY2D, IMPDH1, IQCB1, LRAT, NMNAT1, PRPH2, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1
Macular dystrophy	ABCA4, BEST1, DRAM2, FSCN2, PROM1, PRPH2, RP1L1, RPGR
Retinitis pigmentosa	ABCA4, BEST1, C8orf37, CA4, CERKL, CLRN1, CNGB1, CNGB1, CRB1, CRX, CYP4V2, DHDDS, EYS, FAM161A, FSCN2, IDH3B, IMPDH1, IMPG2, KLHL7, LRAT, MAK, MERTK, NR2E3, NRL, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6G, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF6, PRPF8, PRPH2, RBP3, RDH12, RGR, RGS9BP, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP1L1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, SAG, SEMA4A, SNRNP200, SPATA7, TOPORS, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF513
Syndromic/systemic diseases with retinopathy	CEP290, IQCB1, POC1B, RGPRIP1
Usher syndrome	ADGRV1, CDH23, CLRN1, MYO7A, USH2A
Other retinopathy	BEST1, CACNA1F, CHM, CNGA3, CHGB3, CRB1, CYP4V2, NR2E3, PROM1, RGS9BP, RLBP1, RPE65, RS1

○「未承認や適応外の場合がある」というのは具体的にどの治療を指しているのでしょうか。

現在、国内において RPE65 変異によるレーバー先天盲・網膜色素変性に対して RPE65 遺伝子治療治験が進行中です（欧米ではすでに認可済み）。

また、海外では遺伝子治療（CHM, RPGR など）や遺伝子特異的な薬物治療（ABCA4 変異に対するレチノイド関連薬など）の治験が進行中です。

2. 症例登録等の際、施設患者 ID 等を含む情報を一般の電子メールを通じて交換することとされていますが、その際の情報保護セキュリティについての考え方をお示し下さい。

【回答】

医療機関において、患者の同意取得後、施設患者 ID を発行し、この施設患者 ID を、神戸アイセンタ一病院に設置する本研究の研究事務局に伝え、研究事務局において新たに患者登録番号を発行します。

この患者登録番号を用いて、情報の交換を行い、メールで送信するときはパスワードをかけて、そのパスワードを別送します。または各施設で許可済みのクラウドサービス、安全対策済みのハードディスクなどを用いて情報を送付いたします。そのため、個人が特定できる情報が外部の機関に提供されることなく、個人情報漏えいする危険性は最小限に抑えられていると考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名： 遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング

2021 年7月5日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院 平見 恭彦

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 対象となる 10 の診断名のうち、②chorioretinal atrophy or degeneration, ⑤Macular degeneration, ⑩other retinopathy は非常に広い病態を含んでいます。
これは米国 NIH の RetNet を参考のまま分類したためかと思います。②を Choroidal dystrophy , ⑤を macular dystrophy とした方がいいのではないのでしょうか。⑩は入れますか。

【回答】

ご指摘の通り、②を Choroidal dystrophy , ⑤を macular dystrophy に修正しました。

RetNet での分類を用いると、⑩には本研究での解析対象遺伝子 CYP4V2 (クリスタリン網膜症)、CHM (コロイデレミア)、RS1 (X 染色体連鎖性網膜分離症) などが含まれるので、⑩other retinopathy はこのまま残す必要があると考えます。

届出書の対応箇所を修正しました。

以上

第 119 回先進医療技術審査部会からの指摘事項

先進医療技術名：遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング

2021 年 7 月 20 日

所属・氏名：神戸アイセンター病院・平見恭彦

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先進医療実施届出書の様式第9号の「II.医療機関の要件」において「遺伝カウンセリング実施体制及びエキスパートパネル実施体制(または参加体制)が必要」とあるが、それぞれ具体的にどのような体制が必要であるのか明記いただきたい。

【回答】

ご指摘をいただき、下記の内容で実施届出書を変更し、遺伝カウンセリング実施体制・エキスパートパネル実施体制・エキスパートパネル参加体制について記載いたしました。

○遺伝カウンセリング実施体制

遺伝学的検査における遺伝カウンセリング加算の施設基準に準拠する。

1. 遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を3年以上有する常勤の医師が1名以上配置されていること。
2. 遺伝カウンセリングを年間合計 20 例以上実施していること。

○エキスパートパネル実施体制^{*1}

1. 遺伝子パネル検査の結果を医学的に解釈するため多職種による検討会(エキスパートパネル)の定期開催(2ヶ月毎程度^{*2})が可能であること。
2. パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有していること(エキスパートパネルの構成員については研究計画書に記載あり)。

^{*1} エキスパートパネル実施体制：がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針(令和元年7月19日一部改正)を参考とする。

^{*2} 2ヶ月毎程度：がんゲノムエキスパートパネルでは月1回の開催となっているが、遺伝性網膜ジストロフィーは希少疾患であるため、開催はがんゲノムエキスパートパネルよりも低頻度でよいこと、また、がんに比べ進行が遅く、緊急性が低いと判断している。

○エキスパートパネル参加体制(他施設のエキスパートパネルを利用する場合)：

依頼した患者についてのエキスパートパネルが開催される際には、主治医又は当該主治医に代わる医師が参加し、示された内容について、患者に説明出来る体制(遺伝カウンセリング実施体制)が整備されていること。

2. 事前評価時の照会回答1-5に沿って、補償金・医療費・医療手当について「有」に修正いただいたが、補償金については届出書類に記載がないように見受けられる。それぞれを区別のうえ、適切に修正いただきたい。

【回答】

ご指摘をいただき、実施届出書を変更し、補償金について無としました。

また、医療費・医療手当に関して、具体的に記載いたしました。

3. 説明文書について

○「遺伝カウンセリングの実施」の項目について、研究参加者の意思決定に従うものと理解しているが、血縁者に対する説明の予定についても可能であれば補記いただきたい。

○「研究参加における予想される不利益について」の項目における記載は、参加者が過大にリスクを感じる可能性がある。こういったことに備えて遺伝カウンセリングを実施するのだということについて補記をお願いしたい。

○「データなどの二次利用について」の項目において、データが二次利用される可能性について記載されているが、企業や海外の機関と共有する可能性について補記をお願いしたい。

【回答】

○「遺伝カウンセリングの実施」の項目に、血縁者への説明について下記の文章を追記いたしました。

「また、病気の原因となる遺伝子が受け継がれる可能性について、血縁者への説明をご希望される場合は、遺伝カウンセリングをご案内することができます。」

○「研究参加における予想される不利益について」の項目において、懸念される各個人の不利益を遺伝カウンセリングで相談できることを追記いたしました。

「これらの点について、個々の患者さんの状況を踏まえたうえで、ともに考える機会として遺伝カウンセリングを実施しています。気がかりなことがございましたら、担当者へお伝えください。」

○「データなどの二次利用について」の項目において、企業や海外の機関と共有する可能性について下線部を追記いたしました。

「利用目的などの妥当性(だとうせい)を倫理委員会で審査したうえで、収集データや研究結果について、企業や海外を含む他の機関や他の研究と共有する可能性があります(二次利用)。」

4. 届出書類において、本検査システムを用いた網羅的遺伝子パネル検査は、解析結果の信頼性を確保できる外部認証を受けた臨床検査室にて行うことが求められるという旨の記載があるが、本検査に求められる認証は、たとえば欧米などで設定されている、遺伝子検査に特化したより高水準なものであるべきと思われる。具体名も追記のうえで修正いただきたい。

【回答】

株式会社理研ジェネシスの検査室は、衛生検査所登録、ISO15189 認定および CAP(College of American Pathologists: 米国病理学会)/CLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments: 米国臨床検査室改善修正法)を取得しております。このことから、試験実施計画書の該当箇所を以下のとおり修正いたします(下線部追記)。

1) 検査の実施場所

検査は株式会社理研ジェネシス(外部検査機関)の検査室で行う。株式会社理研ジェネシスの検査室は、衛生検査所登録、ISO15189 認定および CAP(College of American Pathologists: 米国病理学会)/CLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments: 米国臨床検査室改善修正法)を取得しており、遺伝子検査の品質と精度を保証できる。また、本研究における検査は、各医療機関と株式会社理研ジェネシスとが委受託契約を締結し、契約内容(主として、「先進医療検査仕様書(株式会社理研ジェネシス)」および研究計画書に従う旨を含む)を基に株式会社理研ジェネシスが実施する。

なお、本先進医療 B では国内施設で得られる検体を扱う観点から衛生検査所の検査として取り扱います。以下に検査の取り扱い要旨を記載いたします。

- 衛生検査所の検査(遺伝子関連・染色体検査(生殖細胞系遺伝子検査/体細胞遺伝子検査))として扱い、衛生検査所登録施設である川崎検査所で実施いたします。
- 「精度管理責任者」及び「遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者」の精度管理体制の下で遺伝子解析検査を実施いたします。
- 第三者認証の種類として臨床検査室の国際品質マネジメント規格(日米欧州規格)である ISO15189 を採用し、既に本規格認定施設である川崎検査所で実施いたします。なお、米国の法律に基づいた CLIA 認定は、米国人検体を扱う際の検査マネジメントシステムと位置付けております。
- 認定機関である日本適合性協会(JAB)への ISO15189 検査項目の登録は、検査室での妥当性試験や検証試験等の準備ができ次第、行います。

5. 本試験は4歳以上から登録の対象とすることができるのだが、未成年(子ども)に対する同意の取得方法や考え方についての説明を追記いただきたい。未成年者の「知らないでいる権利」の説明も必要ではないか。また、10歳から16歳未満に向けたアセント文書が年齢相応の内容でないのではないか。

【回答】

未成年(子ども)に対する同意の取得方法や考え方について、先進医療実施届出書(6. 治療計画)および試験実施計画書(研究方法の①説明・同意の取得、遺伝カウンセリング・質問紙調査の実施)に下記の説明を追記いたしました。

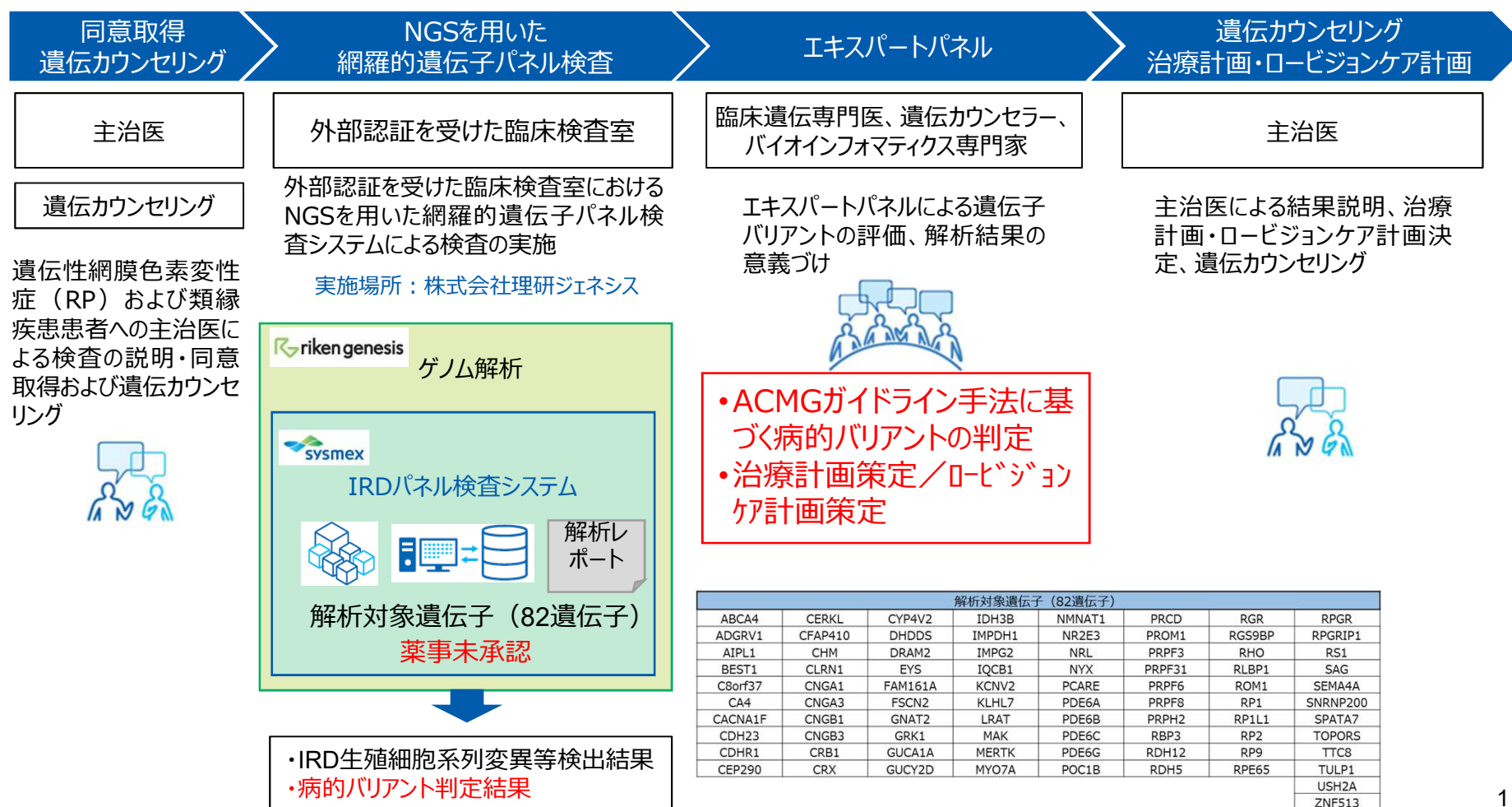
「患者本人が20歳未満の場合の研究参加においては、本人の理解度に応じて、適宜アセント文書を用いた説明を行い、その意思を尊重する。20歳未満の場合は、成人後に自らの意思で遺伝子検査を実施するかどうか決断する機会や、成人後に「知らないでいる権利」を行使する機会を逸することについても、親権者(又は未成年後見人)へ十分説明を行う。さらに、20歳未満で遺伝子検査を実施する利益・不利益について、親権者(又は未成年後見人)と主治医および遺伝カウンセリング担当者が十分に協議する。」

また、10歳から16歳未満のアセント文書については、内容を鑑み、10歳から13歳未満と13歳から16歳未満に分割し、それぞれ年齢に適応した文書といたしました(添付文書をご参照ください)。

以上

技術の概要（遺伝性網膜ジストロフィー（IRD）における遺伝子診断と遺伝カウンセリング）

本技術は、単一遺伝性疾患である遺伝性網膜色素変性症（Retinitis pigmentosa, RP）および類縁疾患を対象とする。NGSを用いた網羅的遺伝子パネル検査および眼科専門医等からなるエキスパートパネルにより、原因遺伝子を同定し、その情報を用い“治療計画／ロービジョンケア計画の策定”および“遺伝カウンセリングの実施”を含む技術である。



薬事承認・保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング

適応疾患：遺伝性網膜色素変性症（Retinitis pigmentosa, RP）および類縁疾患患者

先行臨床研究

試験名：網膜変性疾患の遺伝子診断と自己免疫の検出

結果(※1)：病的変異検出率：47.9%

※1 39遺伝子、類似技術

当該先進医療における主な選択基準

- ・ 遺伝性網膜色素及び類縁疾患と診断または疑診されている患者
- ・ 同意取得時年齢が原則20歳以上。ただし医師が必要と判断した場合には国外での遺伝子治療は4歳以上で参加が報告されていることから4歳以上での参加も可とする

予想される有害事象：

- ・ なし（採血（5mL）による軽微な侵襲）

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）
ガイドライン記載：（無）
進行中の臨床試験（無）

先進医療

試験名：遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング

試験デザイン及び被験者数：複数施設単群試験 100例

主要評価項目：全適格解析例における原因遺伝子の同定割合

有効性の評価：1) シークエンス成功割合

2) 候補原因遺伝子（バリエント）同定割合

3) アクショナブル率※2等

4) すべての対象者（候補者を含む）の遺伝カウンセリングが実施できた患者の割合。

5) 遺伝カウンセリングのニーズ把握および適切な情報提供ができた割合。

試験期間：18か月（症例登録期間：12か月、遺伝子解析期間：6か月）

先進医療による眼科領域アクショナブル率
(臨床成績として添付)

※2遺伝形式が確定し（臨床遺伝形式⇒ゲノム遺伝形式）、その情報に基づく遺伝カウンセリングができるようになった割合、合併症精査を提案できた割合

分析性能試験

試験名：IRDパネル検査システムにおけるバリエント検出
妥当性確認試験

- ・ SNV, InDel, CNA-Lossを有する、日本人血液より抽出・断片化されたDNAを対象とした別法との検出性能比較試験、等（開発システムvs別法）

薬事承認・保険収載

【別添 1】「遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・神戸市立神戸アイセンター病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・名古屋大学医学部附属病院

【別添 2】「遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

遺伝性網膜ジストロフィー（Inherited Retinal Dystrophy, IRD）：網膜色素変性（Retinitis pigmentosa, RP）および類縁疾患*

* 疾患名は、遺伝性網膜ジストロフィーの診療や多くの研究において引用されている RetNet（Retinal Information Network、<https://sph.uth.edu/retnet/>）に基づく表記を用いる。解析対象遺伝子等に照らし、RetNet13 分類の内、以下の 10 疾患とする。

[3 疾患を対象外とする根拠]

・Ocular-retinal developmental disease、及び、Optic atrophy：視神経を発症部位とする疾患であり、網膜を発症部位とする遺伝性網膜ジストロフィーの対象に含まない。

・Deafness alone or syndromic：遺伝子に基づき分類された RetNet では、Deafness alone or syndromic と Usher syndrome は別に分類されているが、Deafness alone or syndromic の臨床所見は Usher syndrome と同じであるため、Usher syndrome に含める。

- ① Retinitis pigmentosa
- ② Choroidal dystrophy
- ③ Cone or cone-rod dystrophy
- ④ Congenital stationary night blindness
- ⑤ Macular dystrophy
- ⑥ Syndromic/systemic diseases with retinopathy
- ⑦ Usher syndrome
- ⑧ Bardet-Biedl syndrome
- ⑨ Leber congenital amaurosis
- ⑩ Other retinopathy

効能・効果：

使用目的：遺伝性網膜ジストロフィー患者の原因遺伝子の同定

有用性：遺伝性網膜ジストロフィー確定診断の補助、患者の原因遺伝子に基づく治療計画策定、予後情報の提供、合併症精査の提案、ロービジョンケア計画策定、ゲノム遺伝形式ベースの遺伝カウンセリング実施のためのゲノム情報の取得。

原因遺伝子の同定により、眼科治療の質向上に寄与する。また科学的根拠に基づく遺伝カウンセリングが可能となり、子をもうけるなど家族計画や、発症リスクが明確になった場合には、就学や就職などへの準備情報として役立つ。

【別添 3】「遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の適格基準を満たす患者を登録適格例とする。

適格基準

- 1) 遺伝性網膜ジストロフィー（網膜色素変性および類縁疾患*）と診断または自己免疫性網膜症などとの鑑別困難で遺伝性網膜ジストロフィーと疑診されている患者。
- 2) 同意書取得時が原則 20 歳以上である。ただし医師が必要と判断した場合には、国外での遺伝子治療は 4 歳以上で参加が報告されていることから 4 歳以上での参加も可とする。
- 3) 検査に必要な末梢血試料（5mL）が提出できる。
- 4) 本研究の参加について患者本人から同意（informed consent）が得られている（20 歳未満の場合は、親権者（又は未成年後見人）からも同意を得る）。
- 5) 各機関での研究参加により原因遺伝子が同定された患者は、解析に関する基準が施設ごとに一定でないことから、本研究に参加することができる。

*（例）網膜色素変性の場合

網膜色素変性診療ガイドライン（平成 28 年 12 月 10 日）より抜粋

自覚症状

- ① 夜盲
- ② 視野狭窄
- ③ 視力低下
- ④ 羞明（または昼盲）

臨床検査所見

(1) 眼底所見

網膜血管狭小・粗造な網膜色調・骨小体様色素沈着・多発する白点・視神経萎縮・黄斑

変性

- (2) 網膜電図の異常（減弱型，陰性型，消失型）
- (3) 眼底自発蛍光所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光
- (4) 光干渉断層計で中心窩におけるエリプソイドゾーン（IS/OS）の異常（不連続または消失）

診断の判定

- ① 進行性の病変である
- ② 自覚症状で，上記のいずれか 1 つ以上がみられる
- ③ 眼底所見で，上記のいずれか 2 つ以上がみられる
- ④ 網膜電図で，上記の所見がみられる
- ⑤ 炎症性または続発性でない

上記，①～⑤のすべてを満たすものを，指定難病としての網膜色素変性と診断する

類縁疾患も網膜色素変性診療ガイドラインに記載されている。

【別添 4】「遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

1. 本研究で収集する臨床情報（データの許容期間は同意取得時から 10 年とする）

1) 臨床情報（必須）

- ① 病名（同意取得時）
- ② 年齢（同意取得時）
- ③ 生年月日
- ④ 性別
- ⑤ 発症年齢
- ⑥ 両眼視力検査（最近）
- ⑦ 両眼視野検査（最近）
- ⑧ 両眼光干渉断層（OCT）撮影画像（最近）
- ⑨ 両眼網膜電図（ERG）（最近）
- ⑩ 両眼蛍光眼底検査撮影画像（最近）
- ⑪ 家族歴（3 親等以内）
- ⑫ 難聴の有無（問診での自己申告を含む）

2) 臨床情報（任意）

- ① 自覚症状
- ② 主訴、経過
- ③ 既往歴
- ④ 検眼鏡的検査
- ⑤ 屈折（眼内手術既往ありの場合など）
- ⑥ 色覚
- ⑦ 眼底写真
- ⑧ 眼球電図（EOG）
- ⑨ 血液検査（梅毒など感染症や炎症マーカー）
- ⑩ 難病認定の有無（指定難病 90、301、303）
- ⑪ その他類縁疾患関連の検査

2. 安全性の評価

採血時に有害事象が発生した場合は、実施者（主治医）は症例報告書へ記録し、研究事務局へ報告する。

3. 有効性の評価

主要評価項目

1) 原因遺伝子同定割合

エキスパートパネルによる原因遺伝子同定割合を算出する。

副次評価項目

- 1) シーケンス成功割合
- 2) 候補原因遺伝子（バリエント）同定割合
IRD パネル検査システム（仮称）を用いた検査による候補原因遺伝子（バリエント）同定割合を算出する。
- 3) アクショナブル率*
*遺伝形式が確定し（臨床遺伝形式⇒ゲノム遺伝形式）、その情報に基づく遺伝カウンセリングができるようになった割合。合併症精査を提案できた割合。
- 4) すべての対象者（候補者を含む）の遺伝カウンセリングが実施できた患者の割合。
- 5) 遺伝カウンセリングのニーズ把握および適切な情報提供ができた割合。

4. 統計解析事項

4.1 解析対象集団

本研究での主たる解析対象集団は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：以下 FAS）及び研究計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set：以下、PPS）のうち PPS とする。

FAS は、患者登録の手順に従って登録された患者のうち重複登録や誤登録を除いた集団（全登録例）とし、PPS は、FAS から以下の基準を満たす患者を除いた集団とする。

- ・ 遺伝カウンセリング（1 回目）の結果により、本研究で定めた有効性を評価するために必要な情報が得られない患者
- ・ 実施責任医師／主治医／エキスパートパネルの検討結果で、被験者の適格基準を満たさないことが判明した等の理由により研究計画書から逸脱する患者

なお、本研究において、その他集団の定義を以下のとおり定める。

1) 全登録例（FAS:最大解析集団）

患者登録の手順に従い登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

2) 全適格例

全登録例から、実施責任医師／主治医／エキスパートパネルの検討により不適格例を除いた全症例を「全適格例」とする。

3) 全解析例

全登録例のうち、実際に IRD パネル検査システム（仮称）による検査が施行された全症例を「全解析例」とする。

4) 全適格解析例（PPS:解析対象集団）

全適格例のうち、実際に IRD パネル検査システム（仮称）による検査が施行され、シーケンスが成功した全症例を「全適格解析例」とする。

4.2 主要評価項目

1) 原因遺伝子同定割合

全適格解析例における原因遺伝子（原因遺伝子：米国臨床遺伝学会ガイドラインで病的変異が疑われ、エキスパートパネルで患者臨床症状などと照らし合わせ、患者の症状を説明できる遺伝子変異を有

する遺伝子)の同定割合とする。PPSを主解析とする。

主要評価項目の目的は、本研究が臨床的に意義のある情報を得るために有用であるかどうかを判断することである。検定に基づく意思決定は行わないが、原因遺伝子の同定割合は先行する臨床研究と同程度の30~40%であることを見込んでいる。この値から大きく乖離した結果が得られた場合でも、本先進医療技術の有用性が否定されるわけではないものの、乖離が生じた場合にはその理由を考察する。

4.3 副次評価項目

1) シーケンス成功割合

全解析例を分母とし、シーケンスが成功した患者数を分子とする割合。

2) 候補原因遺伝子(バリエント)同定割合

IRDパネル検査システム(仮称)を用いた検査による候補原因遺伝子(バリエント)同定割合を算出する。

3) アクシオナブル率

①全適格解析例を分母とし、ゲノム遺伝形式情報に基づく遺伝カウンセリングができるようになった割合。

②合併症精査を提案できた割合。

4) 遺伝カウンセリングが実施できた患者の割合

①解析前の遺伝カウンセリングでは、全適格例のうち遺伝カウンセリングが実施できた割合。

②解析後の遺伝カウンセリングでは、全適格解析例のうち遺伝カウンセリングが実施できた割合。

5) 遺伝カウンセリングのニーズ把握

①解析前の遺伝カウンセリングでは、全適格例のうち遺伝カウンセリングにおけるニーズの内訳を集計、患者単位のクロス集計を行う。

②解析後の遺伝カウンセリングでは、全適格解析例のうち遺伝カウンセリングにおけるニーズの内訳を集計、患者単位のクロス集計を行う。

【中間解析】

本研究では、中間解析を実施しないため、研究の中止判断のための統計解析は実施しない。

【最終解析】

全登録例のデータを確定した後に全ての評価項目に対する解析を実施する。

解析は研究事務局が実施し、解析結果の最終化は研究責任者が行う。本研究は、患者臨床症状と遺伝子検査の結果から遺伝性網膜ジストロフィーや臨床遺伝学などの専門的な知識を有する医師主導のもと疾患原因遺伝子を同定し、確定診断、治療方針の提案、予後情報の提供、遺伝カウンセリングを行うことから、医師主導の臨床試験として先進医療制度下で実施される。

【別添 5】「遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：総試験期間：2021 年 6 月～2022 年 12 月

症例登録期間：12 か月、遺伝子解析期間：6 か月程度

予定症例数：100 例

既に実績のある症例数：21 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間の設定根拠：

過去の臨床研究、神戸アイセンター病院及び協力医療機関における診療実績に基づき、18 か月と設定した。

予定症例数の設定根拠：

過去の報告から原因遺伝子の同定割合は 30%～40%程度であると見込まれる。本研究では、適格基準を満たす集団における原因遺伝子の同定割合を一定の精度で得られるよう、以下の条件に基づき必要被験者数を設定した。

表. 原因遺伝子の同定割合の 95%信頼区間幅と必要被験者数

	95%信頼区間幅			
原因遺伝子の同定割合	10%（±5%）	15%（±7.5%）	20%（±10%）	30%（±15%）
5%	73	33	19	9
10%	139	62	35	16
20%	246	110	62	28
30%	323	144	81	36
40%	369	164	93	41
50%	385	171	97	43

原因遺伝子の同定割合の 95%信頼区間幅を 20%（±10%）とするために必要となる被験者数は 81～93 例である。解析不能例を考慮して、予定登録数を 100 例とする。

【別添 6】「遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画（図 1）

① 説明・同意の取得、遺伝カウンセリング・質問紙調査の実施

神戸アイセンター病院または協力医療機関（追加予定）の実施者（主治医）は、本研究参加に関する事項（疾患の頻度、自然歴、再発率（遺伝的予後）、検査の目的、方法、予想される検査結果、内容（想定される被検者の利益・不利益を含む）、精度（特に不可避な診断限界）、患者のとり得る選択肢、実施にあたっての医療上の危険性などについての正確な情報）について、遺漏なく、かつ被検者が十分に理解できるように、口頭に加えて、文書を用いてわかりやすく説明する。説明後に文書による同意を取得する。

患者本人が 20 歳未満の場合の研究参加においては、本人の理解度に応じて、適宜アセント文書を用いた説明を行い、その意思を尊重する。20 歳未満の場合は、成人後に自らの意思で遺伝子検査を実施するかどうか決断する機会や、成人後に「知らないでいる権利」を行使する機会を逸することについても、親権者（又は未成年後見人）へ十分説明を行う。さらに、20 歳未満で遺伝子検査を実施する利益・不利益について、親権者（又は未成年後見人）と主治医および遺伝カウンセリング担当者が十分に協議する。

実施者（主治医）または認定遺伝カウンセラーは、検査を受けることによる医学的影響、心理学的影響および家族への影響を患者が理解し適応していくことを助ける目的で遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングの前後で対象者のニーズ把握および遺伝カウンセリングの満足度や有用性を検討するための質問紙調査（質問紙 A・B）を実施する（未成年の場合は代諾者に実施）。

遺伝カウンセリング後、遺伝子検査実施に同意した場合、②以降の手順に進む。

② 対応表管理（各医療施設）および③患者登録（患者登録番号の取得）依頼

実施者（主治医）は、患者の同意取得後、施設患者 ID を発行する。神戸アイセンター病院に設置する本研究の研究事務局に、施設患者 ID を電子メールを用いて伝えることにより患者登録を依頼する。研究事務局にて、患者登録番号が発行され電子メールにて実施者（主治医）へ通知される。迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話を利用する。電話を利用した場合その都度、研究事務局に記録を残す。

各医療施設の個人情報管理者は、患者氏名と施設患者 ID と患者登録番号の対応表を院内の規定に従って厳重に管理する。

なお、本患者登録番号は、IRD パネル検査システム（仮称）による遺伝子変異検出、エキスパートパネルへの登録、質問紙、及び、症例報告書に用いる。

③④ 患者登録（患者登録番号の発行）、対応表管理（神戸アイセンター病院）

研究事務局は、適格基準の確認後に患者登録し、患者登録番号を実施者（主治医）へ電子メールにて連絡する。神戸アイセンター病院に設置する研究事務局は、施設患者 ID と患者登録番号の対応表を神戸アイセンター病院の規定に従って厳重に管理する。

予定登録数に達したと判明した時点で、研究事務局は関係者に周知する。なお、予定登録数に達したと判明した時点で、本研究に係る説明及び同意取得済みの患者がいた場合は、対象患者が適格基準をすべて満たすことを確認し、速やかに登録を行う。万が一予定登録数を超過した場合は、総括報告書に当該事由を記載する。

⑤ 検体

実施者（主治医）は、各医療機関にて、採血管（EDTA-2K）を用いて末梢血 5 mL を採取する。患者登録番号を採血管に記載し、検体は 4℃ で保管し、2 週毎に株式会社理研ジェネシスへ検査申込書と共に検体を送付する。緊急時には株式会社理研ジェネシスへ連絡し対応を相談する。

⑥ 臨床情報（症例報告書）の提出

実施者（主治医）は、研究事務局へ、患者登録番号毎の検査依頼情報、エキスパートパネルに必要な臨床情報を送付する。症例報告書は電子メールにて送付し、画像などについては個人情報の削除を行い、電子メール、各施設で許可済みのクラウドサービス、安全対策済みのハードディスクなどを用いて送付する。

⑦ 検査の実施場所及び検査結果報告

1) 検査の実施場所

検査は株式会社理研ジェネシス（外部検査機関）の検査室で行う。株式会社理研ジェネシスの検査室は、衛生検査所登録、ISO15189 認定および CAP (College of American Pathologists: 米国病理学会)/CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments: 米国臨床検査室改善修正法) を取得しており、遺伝子検査の品質と精度を保証できる。また、本研究における検査は、各医療機関と株式会社理研ジェネシスとが委受託契約を締結し、契約内容（主として、「先進医療検査仕様書（株式会社理研ジェネシス）」および研究計画書に従う旨を含む）を基に株式会社理研ジェネシスが実施する。

データの保証のため、株式会社理研ジェネシスは一定期間（数年程度）データと残余 DNA を保管する。保管期間及び保管期間終了後の処理については業務委託契約書に記載する。

2) 検査方法

主治医より検査申込書と検体が株式会社理研ジェネシスに送付され、株式会社理研ジェネシスは、「先進医療検査仕様書（株式会社理研ジェネシス）」に従い、各医療機関から送付された検体から抽出した DNA を用いて IRD パネル検査システム（仮称）により遺伝子変異を検出する。

検査対象検体 : 末梢血

検査対象遺伝子数 : 82

解析ターゲット領域長合計 : 約 240 kb

抽出試薬 : QIAamp DNA Blood Mini Kit (株式会社キアゲン)

シーケンサー : MiSeqDx システム (イルミナ株式会社)

3) 検査結果報告

株式会社理研ジェネシスは、検出した遺伝的変異にアノテーション情報を付与し、レポート原案を作成する。各医療機関および研究事務局へ以下の検査結果を返却する。

- ・レポート原案 (PDF 等)
- ・シーケンシングレポート (PDF)
- ・VCF file 等の生データ

⑧ 臨床情報、検査結果の管理

研究事務局は、実施者（主治医）から受領した臨床情報、及び、株式会社理研ジェネシスから受領した検査結果を患者登録番号毎にまとめ、神戸アイセンター病院にて開催するエキスパートパネルに提出する。

⑨ 病的変異解析レポートの作成

神戸アイセンター病院のエキスパートパネルでは、個々の患者の遺伝子の変異結果に関して臨床的意義付けを行う。レポート原案に記載された遺伝子の変異結果、病的変異最終判定結果、実施者（主治医）から研究事務局経由で入手した臨床情報と合わせて議論し、原因遺伝子を同定し、眼科的治療及びロービジョンケアの方針を提案する。原因遺伝子を同定できた場合は、確定診断の補助として用いられる他、遺伝子情報に基づく遺伝カウンセリングや予後情報の提供、合併症精査の提案に役立てる。同定した原因遺伝子に対する遺伝子治療、細胞療法等の適応可否、対症療法の有無などを議論し、病的変異解析レポートを研究事務局へ提出する。

エキスパートパネルの構成と議論の内容は先行する『次世代シーケンサー等を用いた遺伝子検査に基づくがん診療ガイドライン』（日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会）を参考に以下の通りとする。

1) エキスパートパネルの構成

- （１）遺伝性網膜ジストロフィーに関する専門的な知識と技能を有する医師（複数名以上）
- （２）遺伝医学に関する専門的な知識と技能を有する医師（１名以上）
- （３）遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技能を有する者（１名以上）
- （４）分子遺伝学やゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家（１名以上）
- （５）シーケンスの実施について、自施設内で行う場合は、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析等に必要な知識をもつ者（１名以上）
- （６）主治医とする。

2) 議論の内容

検査全体に関しては、A) 検体およびデータの品質について、各遺伝子変化に関してはB) 遺伝子変化に対する生物学的意義付けC) 遺伝子変化に対応する候補治療薬の有無 D) 診断や予後に関するエビデンスの解釈とし、これらの議論を基に眼科的治療、及び、ロービジョンケアの方針を提案する。

⑩ 実施者（主治医）への病的変異解析レポートの返却

研究事務局より、実施者（主治医）へ病的変異解析レポートを返却する。

⑪ 遺伝カウンセリング、治療計画・ロービジョンケア計画の患者への説明、質問紙調査

特に家族歴がなく、孤発例として常染色体劣性遺伝形式が最も高い可能性との説明を受けていた患者が検査をした場合に、X連鎖性遺伝の遺伝子や、その患者に初めて起こった優性遺伝の遺伝子に変異が検出される場合がある。また、見かけ上、常染色体優性遺伝の遺伝形式を示す家系から２代にわたり劣性遺伝の遺伝子に変異が重複して検出されることがあり、上記のような場合には、検査後に遺伝カウンセ

リングにおいて、正しい遺伝形式が患者に伝えられる。

実施者（主治医）は、病的変異解析レポートに基づき該当患者に推奨される治療計画、ロービジョンケア計画を検討し、患者へ説明する。また、必要な場合には、病的変異解析レポートの内容を臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが実施者（主治医）に代わり患者へ説明する。

遺伝カウンセリングの前後において、対象者のニーズ把握および遺伝カウンセリングの満足度や有用性を検討するための質問紙調査（質問紙C・D）を実施する（未成年の場合は代諾者に実施）。

⑫ 質問紙の提出

遺伝子検査を実施しないとした対象者は①が終了した段階で、遺伝子検査を実施した対象者は⑫までの全てのプロセスが終了した段階で質問紙を事務局へ提出する。なお、主治医の意向によっては都度提出することも認める。

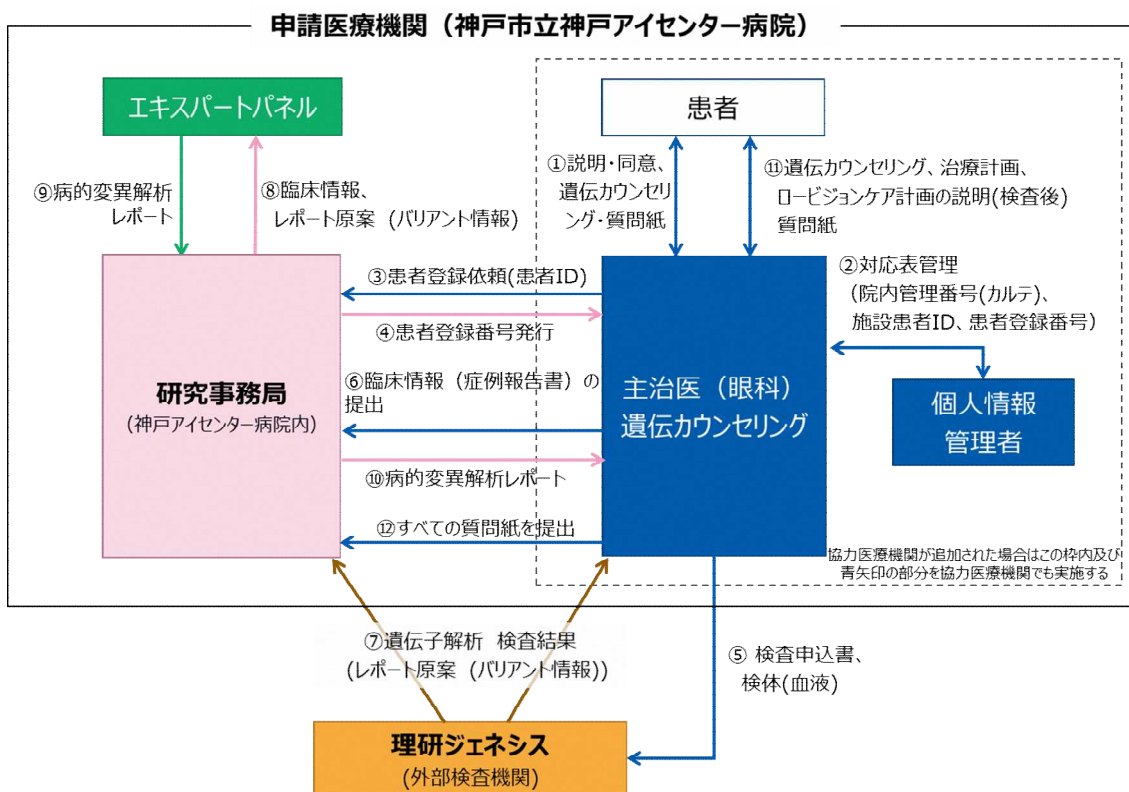


図1：遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリングの流れ

【別添7】「遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング 遺伝性網膜ジストロフィー（Inherited Retinal Dystrophy, IRD）：網膜色素変性（Retinitis pigmentosa, RP）および類縁疾患	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☐ （眼科）・不要
資格	☐ （日本眼科学会認定眼科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☐ （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	☐ （3）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☐ [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ （眼科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・ ☐ 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	☐ ・不要 具体的内容：日本人類遺伝学会認定臨床遺伝専門医（他病院からの参加でも可）
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ ☐
病床数	要（ ）床以上・ ☐
看護配置	要（対1看護以上）・ ☐
当直体制	要（ ）・ ☐
緊急手術の実施体制	要・ ☐
院内検査（24時間実施体制）	要・ ☐
他の医療機関との連携体制（患者容態急変時等）	要・ ☐ 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ ☐
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： 開催頻度：必要時に随時開催（年間3回程度開催）
医療安全管理委員会の設置	要・ ☐
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ ☐
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	○遺伝カウンセリング実施体制 遺伝学的検査における遺伝カウンセリング加算の施設基準に準

	拠する。 1. 遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を3年以上有する常勤の医師が1名以上配置されていること。 2. 遺伝カウンセリングを年間合計20例以上実施していること。 ○エキスパートパネル実施体制 1. 遺伝子パネル検査の結果を医学的に解釈するため多職種による検討会（エキスパートパネル）の定期開催（2ヶ月毎程度）が可能であること。 2. パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有していること。 ○エキスパートパネル参加体制（他施設のエキスパートパネルを利用する場合） 依頼した患者についてのエキスパートパネルが開催される際には、主治医又は当該主治医に代わる医師が参加し、示された内容について、患者に説明出来る体制（遺伝カウンセリング実施体制）が整備されていること。
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイダンス」（平成29年4月）及び関係学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（平成23年2月）を遵守する。

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。