

第5回 ゲノム医療等実用化推進TF	資料1
平成28年2月18日	

ゲノム医療の推進に係る検討の進め方

ゲノム医療の推進に係る検討の進め方に関する委員からの主なご意見

○全体

- ・ ゲノム医療実用化のグランドデザインについて議論すべきではないか。

○遺伝子関連検査の品質・精度に関する事項

- ・ 遺伝子関連検査の品質・精度を確保する上では、分析的妥当性/臨床的妥当性両方の観点で検討が必要ではないか。

○遺伝子関連検査の薬事承認に関する事項

- ・ 次世代シーケンサー(NGS)を用いたゲノム解析結果等の薬事規制上の取扱いを明確にすべきではないか。

○保険適用に関する事項

- ・ ゲノム医療を保険診療としてどのように位置づけるか等についても検討すべきではないか。
- ・ 発症前のゲノム診断や診療に対する保険適用についても検討が必要ではないか。

○遺伝子関連検査の結果の伝え方に関する事項

- ・ 偶発的所見への対応や血縁者に対する遺伝カウンセリングの体制を整備すべきではないか。

○ゲノム医療の拠点化及びそのための人材育成に関する事項

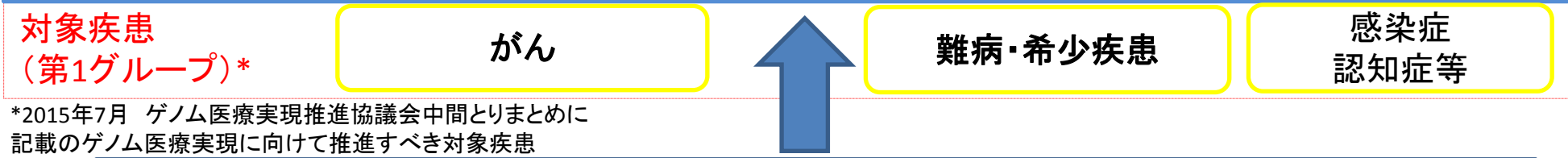
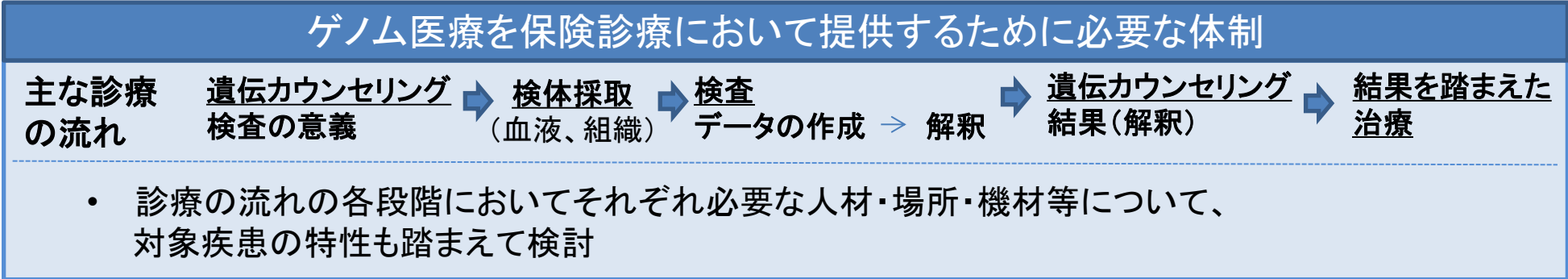
- ・ 各職種の確保のために、キャリアパスを明示する必要があるのではないか。

○国民への啓発普及に関する事項

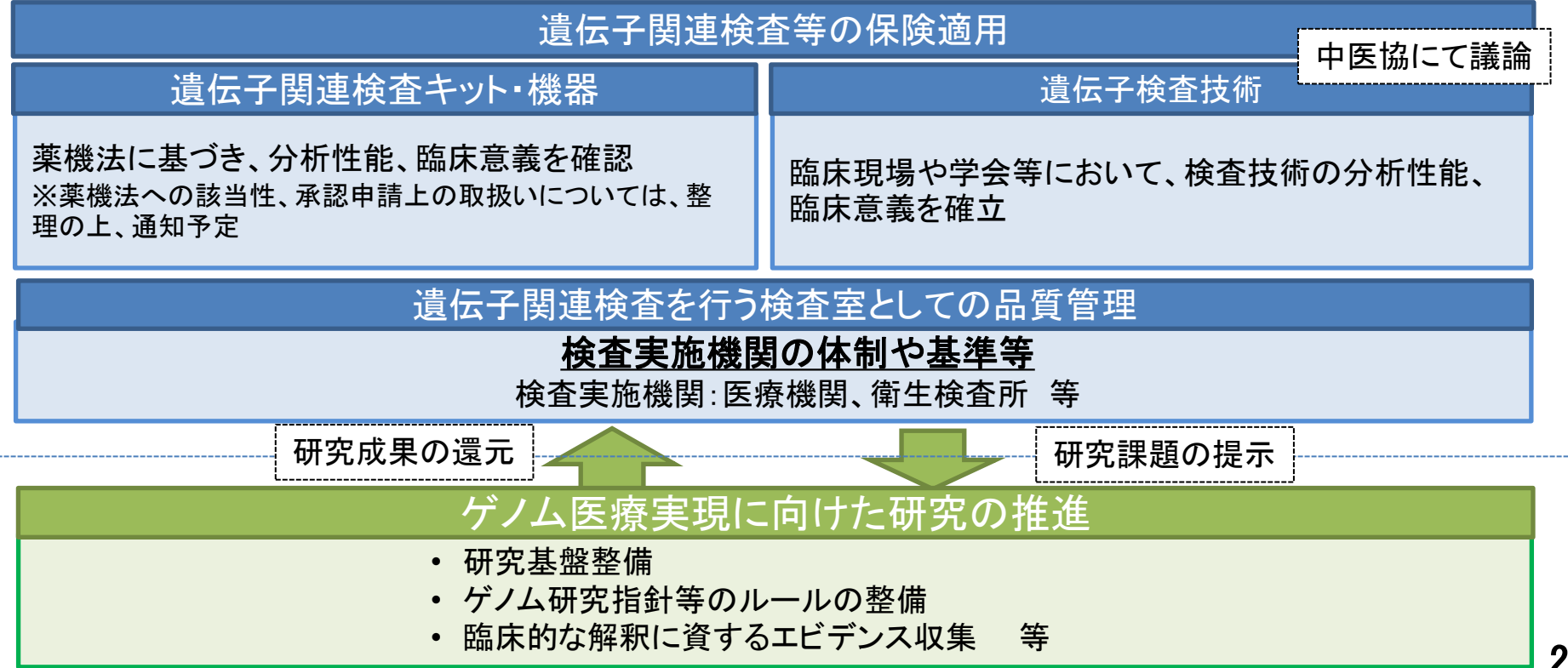
- ・ 国民のゲノムに関するリテラシーを高めることが重要ではないか。

次世代シーケンサー(NGS)を念頭においたゲノム情報を用いた医療実用化の検討の流れ(イメージ)

実用段階(医療)

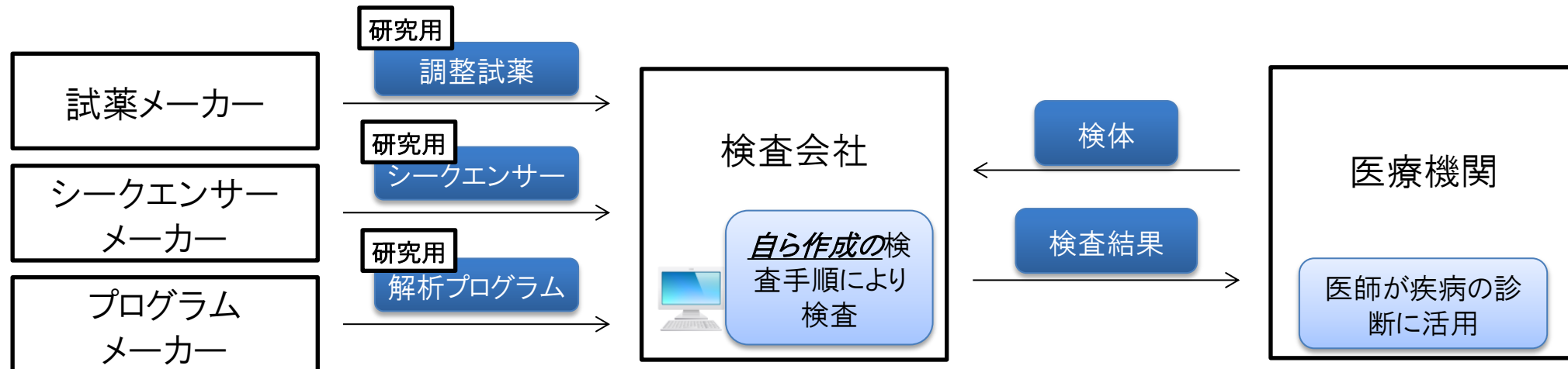


研究段階

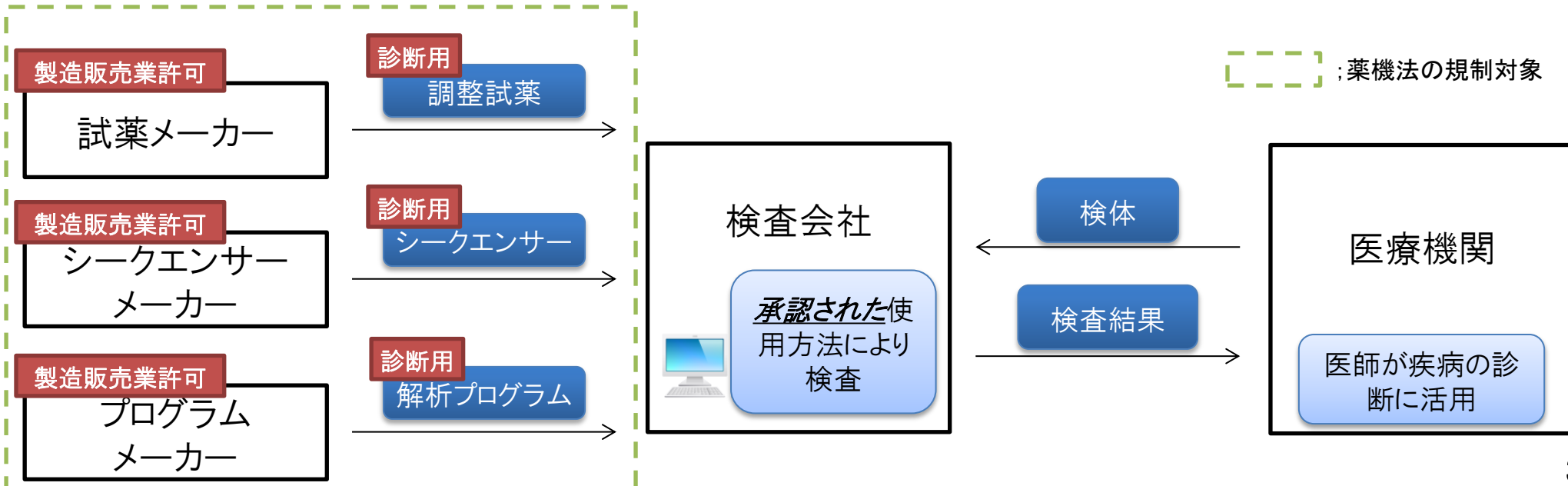


NGSによる遺伝子検査のパターン例と薬機法の規制対象 (参考)

①現在実施されている検査(Laboratory Developed Tests: LDT)



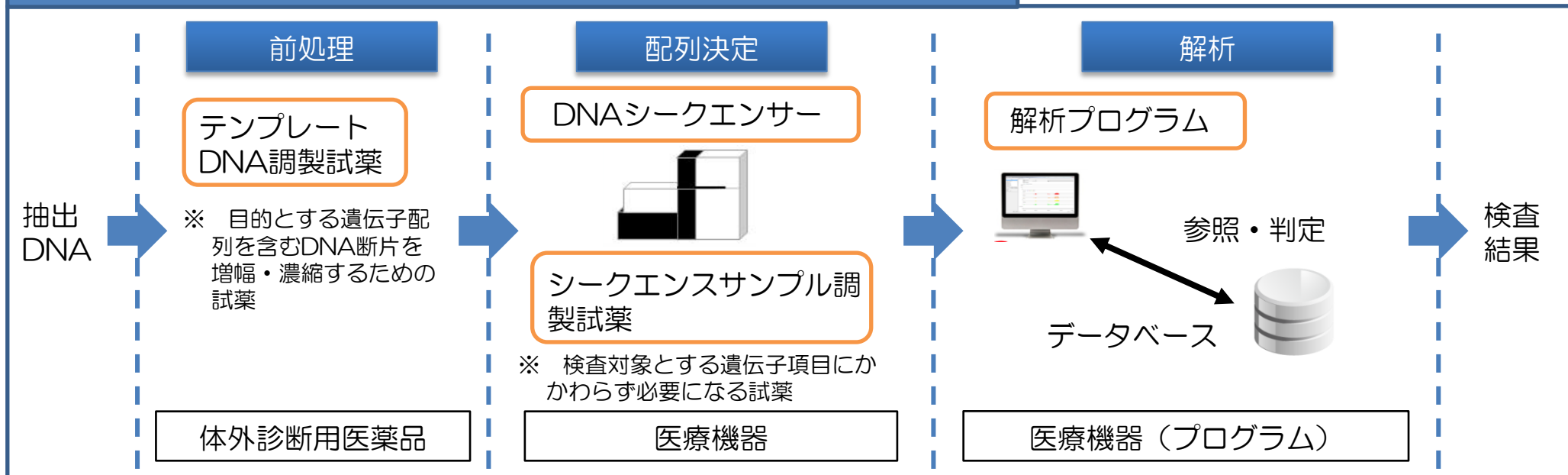
②今後想定される検査(薬機法に基づく承認を受けた機器・キットを活用)



遺伝子検査システムで用いられるDNAシークエンサー等を製造販売する際の薬機法上の取扱い

(参考)

DNAシークエンサーを用いた遺伝子検査システムの例



- このような検査システムで用いられる製品は、疾病の診断等に用いることを目的として製造販売される場合は、薬機法上の医療機器又は体外診断用医薬品に該当すると考えられる。
(開発が考えられる該当例) 医薬品の投与可否の判定を目的とするもの
疾病の罹患リスクの判定を目的とするもの
- このため、薬機法に基づく承認申請の枠組みとして、これらの製品を体外診断用医薬品又は医療機器として整理する予定。
- また、承認審査に当たっては以下のポイントが考えられる。
 - ・ 対象とする遺伝子変異等を適切に検出できるか（感度、特異度など分析性能）
 - ・ 対象とする遺伝子変異等に臨床意義が認められるかどうか

指定難病の診断に必要な遺伝学的検査の医療保険における評価 (参考)

中医協 総-1(改)
27. 12. 11

診断に当たって遺伝学的検査が必須とされる指定難病

疾患名※	遺伝子名
神経有棘赤血球症	<i>VPS13A</i> 遺伝子
先天性筋無力症候群	<i>CHRNA1</i> 遺伝子他
ライソゾーム病	<i>GNPTAB</i> 遺伝子他
プリオン病	<i>PRNP</i> 遺伝子
原発性免疫不全症候群	<i>AK2</i> 遺伝子他
クリオピリン関連周期熱症候群	<i>NLRP3</i> 遺伝子
神経フェリチン症	<i>FTL</i> 遺伝子
ペリー症候群	<i>DCTN1</i> 遺伝子
先天性大脳白質形成不全症	<i>PLP1</i> 遺伝子他
環状20番染色体症候群	染色体
PCDH19関連症候群	<i>PCDH19</i> 遺伝子
低ホスファターゼ症	<i>ALPL</i> 遺伝子
ウィリアムズ症候群	染色体
クルーゾン症候群	<i>FGFR3</i> 遺伝子他
アペール症候群	<i>FGFR2</i> 遺伝子
ファイファー症候群	<i>FGFR1</i> 遺伝子
アントレー・ビクスラー症候群	<i>POR</i> 遺伝子
ロスムンド・トムソン症候群	<i>RecQL4</i> 遺伝子
プラダー・ウィリ症候群	染色体

疾患名※	遺伝子名
1 p 36欠失症候群	染色体
4 p 欠失症候群	染色体
5 p 欠失症候群	染色体
第14番染色体父親性ダイソミー症候群	IG-DMR、MEG3-DMRの高メチル化
アンジェルマン症候群	<i>UBE3A</i> 遺伝子
スミス・マギニス症候群	<i>RAI1</i> 遺伝子
22 q 11.2欠失症候群	染色体
エマヌエル症候群	染色体
脆弱X症候群関連疾患	<i>FMR1</i> 遺伝子
脆弱X症候群	<i>FMR1</i> 遺伝子
ウォルフラム症候群	<i>WFS1</i> 遺伝子
タンジール病	<i>ABCA1</i> 遺伝子
高 I g D 症候群	<i>MVK</i> 遺伝子
化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	<i>PSTPIP1</i> 遺伝子
先天性赤血球形成異常性貧血	<i>CDAN1</i> 遺伝子他
若年発症型両側性感音難聴	<i>ACTG</i> 遺伝子他

診断に当たって遺伝学的検査が必須とされる指定難病の例

中医協 総-1(改)
27. 12. 11

＜例1＞脆弱X症候群関連疾患

1. 症状

- ・小脳失調
- ・運動時振戦
- ・パーキンソンニズム
- ・認知症
- ・知的障害

のうち1項目以上を満たし、

2. MRI 検査にてMCP(middle cerebellar peduncles)兆候を認め、
3. 鑑別すべき疾患を除外し、
4. **FMR1遺伝子の変異を証明すること**

＜例2＞PCDH19関連症候群

A 症状(下記の特徴、特に1～5を満たす場合、本症を疑う)

1. 女児
2. 乳児期から幼児期前半にてんかん発作を発症。
3. 繰り返す発作群発
4. しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる。
5. 発作型は焦点性発作、全身けいれんが主体。
6. 家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、健常男性を介した女性間の遺伝は特徴的。
7. 知的障害、種々の精神神経症状(自閉、多動など)

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見に特異的なものはない。
2. 頭部CT/MRI は基本的に正常(軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある。)

3. 生理学的所見:発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める。

C 鑑別診断

PCDH19 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的にはSCN1A 遺伝子異常に伴うDravet 症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

D 遺伝学的検査

PCDH19 遺伝子解析で変異を同定

＜診断のカテゴリー＞

Definite: Aの症状およびB の3 から本症を疑い、D の**遺伝子異常を認めれば診断確定**となる。

遺伝学的検査の実施に当たって確認が必要な事項

- 関係学会によるガイドラインにおいては、遺伝学的検査の実施に当たって、①分析的妥当性、②臨床的妥当性、③臨床的有用性の3点の確認が必要とされている。

＜「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（日本医学会、2011年2月）＞

遺伝学的検査は、その分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを確認した上で、臨床的および遺伝学的に有用と考えられる場合に実施する。

① 分析的妥当性

検査法が確立しており、再現性の高い結果が得られるなど精度管理が適切に行われていることを意味しており、変異があるときの陽性率、変異がないときの陰性率、品質管理プログラムの有無、確認検査の方法などの情報に基づいて評価される。

② 臨床的妥当性

検査結果の意味づけが十分になされていることを意味しており、感度(疾患があるときの陽性率)、特異度(疾患がないときの陰性率)、疾患の罹患率、陽性的中率、陰性的中率、遺伝型と表現型の関係などの情報に基づいて評価される。

③ 臨床的有用性

検査の対象となっている疾患の診断がつけられることにより、今後の見通しについての情報が得られたり、適切な予防法や治療法にむすびつけることができるなど臨床上のメリットがあることを意味しており、検査結果が被件者に与える影響や効果的な対応方法の有無などの情報に基づいて評価される。

指定難病の場合の考え方

- 第三者による施設認証や、標準化された手順の遵守等による分析的妥当性の確認が必要
- 厚生労働科学研究班による調査研究を踏まえ、厚生科学審議会疾病対策部会で決定された客観的な診断基準において、当該疾患の診断のために必須の検査として位置づけられており、臨床的妥当性は確認されている
- 厚生労働大臣が指定する指定難病の診断が可能であり、臨床的有用性は確認されている

検査の質の保証に関する要件

中医協 総-1(改)
27. 12. 11

(参考)

- 指定難病の診断に必要な遺伝学的検査について、検査を実施するに当たって遵守すべき事項を関係学会等が整理した上で、検査を実施する際にこの事項を遵守することにより、分析的妥当性の担保が可能になるのではないか。

＜遺伝学的検査を実施するに当たって遵守すべき事項の例＞

検査実施施設について	(A) 保険医療機関に求められる要件	①かつ② ①判定を行う責任者として ・難病指定医または小児慢性特定疾病指定医であり、指定難病及び小児慢性特定疾病のうち単一遺伝子疾患の検査を当該医療機関で過去5年に10件以上実施した者 ②当該保険医療機関内の臨床検査部門等常勤の臨床検査技師が配置されている部門と①に定める責任者が適切な連携の下で検査を実施できる体制であること。 ただし、業務の一部について、(A)または(B)を満たす施設にのみ委託してもよい。
	(B) 衛生検査所に求められる要件	・遺伝子関連検査の質保証に関する要件に準ずる (日本衛生検査所協会 遺伝子検査受託倫理審査委員会作成)
検査の質保証について	検査導入時に求められる検証項目	・解析方法毎に盲検化サンプルの解析を1年に1回施すること。解析システムの一部を変更した場合等にはその都度実施すること。
	検査実施時の精度管理に求められる要件	・自施設において様式1に規定する項目を含む標準検査手順書(SOP)を作成していること。 ・検査を依頼する医療機関は、検査を実施する施設に当該検査の結果報告予定日を確認し、診療録に記載すること
	検体の品質管理・保証に求められる要件	・当該検査に合わせた検体を適正な保存条件を守り、保管すること。 ・検査の実施、検査結果の取扱等に関する同意の取得については、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を参照すること。 ・当該検査の質保証と検査の対象となっている疾患の研究の促進のため、難治性疾患克服研究事業等の主任兼研究者と連携を図ること。
検査従事者の水準・資格について	実務担当者に求められる要件	・医師 または ・臨床検査技師 または ・(A)－①の要件を満たす者のもとで3年以上の経験のある者

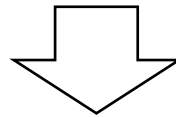
※ 関連学会等(日本小児科学会、日本神経学会、日本人類遺伝学会及び日本衛生検査所協会)が平成28年2月中のとりまとめに向けて検討を進めている。

指定難病の診断に用いる遺伝学的検査

中医協 総-1(改)
27. 12. 11

指定難病の診断に用いる遺伝学的検査について

- 平成27年1月、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、306疾患が指定難病として医療費助成の対象となった。
- 難病法に基づく指定難病については、客観的な指標による診断基準が定められており、一部の疾患の診断には遺伝学的検査が必要とされている。
- 遺伝学的検査の実施に当たっては、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを確認することが重要である。
- 分析的妥当性は、「遺伝学的検査を実施するに当たっての指針(仮称)」を遵守することにより、臨床的妥当性及び臨床的有用性は指定難病の診断基準に位置づけられていることにより、それぞれ確認が可能と考えられる。



【論点】

- 難病法に基づく指定難病の診断に必要とされる遺伝学的検査について、関係学会が作成する指針に基づき実施される場合に限り、評価を行うこととしてはどうか。

難病法の施行を踏まえた難病患者への適切な医療の評価

指定難病の診断に必要な遺伝学的検査の評価

- 指定難病の診断に必須とされている遺伝学的検査について、新たに関係学会が作成する指針に基づき実施される場合に評価を行う。

(改) 遺伝学的検査 3,880点

【現行】36疾患が対象

[算定要件]

- (1) 遺伝学的検査は以下の遺伝子疾患が疑われる場合に行うものとし、患者1人につき1回算定できる。
 ア デュシェンヌ型筋ジストロフィー、イ ベッカー型筋ジストロフィー、ウ 福山型先天性筋ジストロフィー、エ 栄養障害型表皮水疱症、オ 家族性アミロイドーシス、カ 先天性QT延長症候群、キ 脊髄性筋萎縮症、ク 中枢神経白質形成異常症
 ケ ムコ多糖症Ⅰ型、コムコ多糖症Ⅱ型、サ ゴーシェ病、シ ファブリ病、ス ポンペ病
 セ ハンチントン舞踏病、ソ 球脊髄性筋萎縮症
 タ フェニルケトン尿症、チ メーブルシロップ尿症、ツ ホモシスチン尿症、テ シトルリン血症(Ⅰ型)、ト アルギノコハク酸血症、ナ メチルマロン酸血症、ニ プロピオン酸血症、ヌ イソ吉草酸血症、ネ メチルクロトニルグリシン尿症、ノ HMG血症、ハ 複合カルボキシラーゼ欠損症、ヒ グルタル酸血症Ⅰ型、フ MCAD欠損症、ヘ VLCAD欠損症、ホ MTP(LCHAD)欠損症、マ CPT1欠損症、ミ 筋強直性ジストロフィー、ム 隆起性皮膚線維肉腫、メ 先天性銅代謝異常症、モ 色素性乾皮症、ヤ 先天性難聴
- (2) (1)のアからクまでに掲げる遺伝子疾患の検査は、PCR法、DNAシーケンス法、FISH法又はサザンブロット法による。(1)のケからスまでに掲げる遺伝子疾患の検査は、酵素活性測定法、DNAシーケンス法又は培養法による。(1)のセ及びソに掲げる遺伝子疾患の検査は、PCR法による。
- (3) 検査の実施に当たっては、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扱いのためのガイドライン」(平成16年12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)を遵守すること。



指定難病の診断に必要な遺伝学的検査の評価(続き)

【改定後】 今回の改定により新たに42疾患が追加され、疾患名を整理し、72疾患が対象となる。

[算定要件]

- (1) 遺伝学的検査は以下の遺伝子疾患が疑われる場合に行うものとし、原則として患者1人につき1回算定できる。ただし、2回以上実施する場合は、その医療上の必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載する。
 - ア デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、家族性アミロイドーシス、先天性QT延長症候群及び脊髄性筋萎縮症
 - イ ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症、網膜芽細胞腫及び甲状腺髄様癌
 - ウ フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、シトルリン血症(1型)、アルギノコハク酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症1型、MCAD欠損症、VLCAD欠損症、MTP(LCHAD)欠損症、CPT1欠損症、筋強直性ジストロフィー、隆起性皮膚線維肉腫、先天性銅代謝異常症、色素性乾皮症、先天性難聴、ロイスディーツ症候群及び家族性大動脈瘤・解離
 - エ 神経有棘赤血球症、先天性筋無力症候群、ライソゾーム病(ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、ゴーシェ病、ファブリ病及びポンペ病を含む。)、プリオン病、原発性免疫不全症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、神経フェリチン症、ペリー症候群、先天性大脳白質形成不全症(中枢神経白質形成異常症を含む。)、環状20番染色体症候群、PCDH19関連症候群、低ホスファターゼ症、ウィリアムズ症候群、クルーゾン症候群、アペール症候群、ファイファー症候群、アントレー・ピクスラー症候群、ロスムンド・トムソン症候群、プラダー・ウィリ症候群、1p36欠失症候群、4p欠失症候群、5p欠失症候群、第14番染色体父親性ダイソミー症候群、アンジェルマン症候群、スミス・マギニス症候群、22q11.2欠失症候群、エマヌエル症候群、脆弱X症候群関連疾患、脆弱X症候群、ウォルフラム症候群、タンジール病、高IgD症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群、先天性赤血球形成異常性貧血、若年発症型両側性感音難聴、尿素サイクル異常症、マルファン症候群及びエーラスダンロス症候群(血管型)
- (2) (1)のアに掲げる遺伝子疾患の検査は、PCR法、DNAシーケンス法、FISH法又はサザンブロット法による。(1)のイに掲げる遺伝子疾患の検査は、PCR法による。
- (3) 検査の実施に当たっては、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扱いのためのガイドライン」(平成16年12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)を遵守すること。
- (4) (1)のエに掲げる遺伝子疾患に対する検査については、(3)に掲げるガイドラインに加え、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において行われる場合に限り算定する。

[施設基準]

関係学会の作成する遺伝学的検査の実施に関する指針を遵守すること。