

先進医療 B 総括報告書に関する評価表（告示旧 55）

評価委員 主担当： 松山
副担当： 伊藤 技術専門委員： 外園

先進医療 の名称	遺伝子パネル検査による遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断
申請医療 機関	神戸市立神戸アイセンター病院
医療技術 の概要	<p>遺伝性網膜ジストロフィーの中でも代表的な網膜色素変性は、夜盲、視野狭窄、視力の著しい低下をきたす遺伝性進行性の疾患であり、本邦には約3万人の患者がいるとされている。網膜色素変性は単一遺伝子疾患であり、原因遺伝子として既に約60種類が報告され、類縁疾患を含めると250以上の遺伝子が報告されている。遺伝性網膜ジストロフィーは同じ網膜色素変性と診断される場合においても、原因遺伝子により臨床症状に違いがみられる。原因遺伝子が同定されることにより、疾患予後や治療に関する情報、より正確な遺伝カウンセリングを提供することが可能となる。</p> <p>本研究では、IRDパネル検査システム（仮称）の保険収載を目指し、臨床現場での有効性（シーケンス成功割合、原因遺伝子同定率、遺伝形式確定による遺伝カウンセリングへの有用情報還元割合、合併症精査提案割合等）の調査を実施した。</p> <p>主要評価項目： 安全性評価基準：有害事象の頻度と重症度 有効性評価基準：原因遺伝子同定割合</p> <p>副次評価項目： 有効性評価基準：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）アクションラブル率、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</p> <p>予定症例数：100例（登録症例数：100例） 試験期間：2021年10月～2022年12月</p>

<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>有効性の評価結果</p> <p>遺伝子パネル解析ではこれまでの研究での解析から原因遺伝子同定率を 30-40%と予想しており、今回の結果 41%はおおよそ予想値であり、IRD パネル検査システム（仮称）が診断に有用であることが示された。</p> <p>ロービジョンケアに関する有効性の検討を行い、遺伝子検査の結果開示時に、担当医から患者へエキスパートパネルからのロービジョンケアに関する提案をもとに情報提供をおこなった。情報提供によって支援につながったと診療録に記載があった患者は 25 名（31.3%）であった。</p> <p>安全性の評価結果</p> <p>有害事象の発生はなかった。</p> <p>結論</p> <p>IRD パネル検査システム（仮称）実施フローの臨床的適切性と安全性が明らかとなった。</p>
<p>臨床研究 登録 I D</p>	<p>jRCT1052210112</p>

主担当： 松山構成員

有効性	A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E．その他
コメント欄： 従来の遺伝子検査 panel では 50 遺伝子の検査にとどまっていたが、本 panel では 82 遺伝子の検査が行われている。遺伝子同定可能性も向上しており、先行医療技術よりも、やや有効と考えられる。	

安全性	A．問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B．あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C．問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D．その他
コメント欄： 被検者への直接的な危害の視点からは、問題なしと判断できる。遺伝子カウンセリングも丁寧に行われており、倫理的な面でも問題はないと考えられる。	

技術的成熟度	A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D．その他
コメント欄： 遺伝子 panel のシーケンス確度は著しく高い。本質は、見出された variant が疾患の視点から意義があるのか、現在の治療法で適応となるものがあるのか、である。治療法が未だない場合、どのように被検者(患者さん)に向き合うのか、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であればこそ実施されるべきものである。	

総合的なコメント欄	研究計画 title が「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」とあるように、遺伝子の同定のみならず、患者さん（被験者）・ご家族への遺伝カウンセリングの重要性を認識し、実際に遺伝カウンセリングを行っている。検査は目的があってなされるものであり、「遺伝子診断と遺伝カウンセリング」を coupling させた医療技術として、高く評価したい。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	（令和5年5月、「PrismGuide™ IRD パネル システム」が製造販売承認を取得。）
--	--

副担当： 伊藤構成員

有効性	<p>A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E．その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>過去の報告における原因遺伝子の同定割合(30%～40%)と同程度の同定割合 41.0% [95%CI: 31.9%-50.8%]を有していることが示された。検査システムとして確立すれば、診療において有用と考えられ、やや有効と判断した。</p>	

安全性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A．問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C．問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>侵襲は採血のみであり、安全性に問題ないと思われる。</p>	

技術的成熟度	<p>A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>遺伝子診断に伴う倫理的配慮に対応できる診療チームのもとで実施するべきであると思われる。</p>	

技術専門委員： 外園委員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E．その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>網膜色素変性症を代表とする遺伝性網膜ジストロフィーについて、パネル搭載 82 遺伝子を含む IRD パネルシステムを用いて 100 例を対象に遺伝子配列を解析し、患者臨床情報と照合して 41%で原因遺伝子を検出した。特段の有害事象はなかったという報告である。</p> <p>網膜色素変性症は遺伝形式が多様、進行速度、予後も多様であり、遺伝性網膜ジストロフィーおよび関連疾患の原因遺伝子が同定されることは、予後の予測、診断後の患者支援の面からもメリットが大きいと考えられる。発表した論文からも、世界的にみても高いレベルで遺伝子診断が実施されたことが伺われる。</p> <p>一方で、遺伝性網膜ジストロフィーに対する遺伝子治療は現時点では実施できない。子への遺伝、親族への影響に悩んだり、失明宣告と捉える可能性があり、本人の「知らない権利」も十分考慮する必要がある。変えられない事実直面する（直面した）患者のフォローアップという課題が存在する。</p>	

今回、100例における遺伝子解析を実施するにあたり、全例で遺伝カウンセリングが行われ、手厚い患者支援がなされている。ロービジョンケアについては長期的な判断が必要なことから今回の報告にないものと推測されるが、遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断が実医療に導入される場合には、遺伝カウンセリング、ロービジョンケア、新規治療(遺伝子治療)の情報提供といったサポート体制が不可欠と考えられ、先進医療で実施した施設でのノウハウが模範となることが望まれる。

安全性	<p>A . 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B . あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C . 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D . その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>人体への侵襲は採血のみであり、健康被害が生じていないことは当然ともいえる。検出した遺伝子と臨床情報との照合において、見解が割れることはないのか、ヒューマンエラーをどう避けるかという、「診断」における物的、人的エラーの回避が今後の課題ではないかと考えられた。</p>	

技術的成熟度	<p>A . 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B . 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C . 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D . その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>遺伝子診断において医師が行うことは、1) 遺伝子診断を患者に提案、2) 臨床情報と結果の照合、3) 患者への説明、である。いずれも十分な経験を持った医師であるかどうかで、患者の心理的な負担が異なることが予測される。遺伝カウンセラー等の支援体制を含むチーム医療が求められる分野である。</p> <p>現在、眼科領域では「角膜ジストロフィー」に対する遺伝子診断が保険診療で実施されている。「角膜ジストロフィー」はレーザー表層角膜切除あるいは表層角膜移植などの治療が可能であり、予後も比較的良好である。原因遺伝子が確定診断に</p>	

有用であり、治療方針の決定に遺伝子診断が役立っている。

遺伝性網膜ジストロフィーは、遺伝子治療が可能になりつつあるとはいえ、失明を回避するための治療はまだ実用化されたとは言えない。遺伝子診断を実施するにあたり、遺伝カウンセリング、ロービジョンケア等の手厚い患者支援が必要である。先進医療を実施した 2 施設での遺伝子診断のありようが、今後の模範となる可能性は高い。

今回の結果から、例えば遺伝子診断を行うにあたって配置すべき遺伝カウンセラーの人数を推定することは難しく、患者の受け入れが良好であったことは、すでに疾患を受容していた可能性がある。また、遺伝子治療がいつ臨床現場に導入されるかも未定である。本医療についての今後のさらなる検討と考察が望まれる。

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：遺伝子パネル検査による遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断

2023年7月31日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院 前田 亜希子

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. 遺伝カウンセリングについて

「遺伝カウンセリングが患者が遺伝子検査を受けるかどうかの決定に役立った」と記載されていますが、

- ・ カウンセリングを受けた患者のうち、遺伝子検査を行うに至った割合はどの程度だったのでしょうか。
- ・ 遺伝子検査を受けない場合、その理由は何でしょうか。
- ・ 遺伝カウンセリングは一人1回でしょうか。

遺伝カウンセリングの必要性と有用性について、もう少し詳しい結果と考察の記載をお願いします。

【回答】

- ・ **カウンセリングを受けた患者のうち、遺伝子検査を行うに至った割合はどの程度だったのでしょうか。**
今回の先進医療において、カウンセリングを受けた患者のうち、遺伝子検査を行うに至った割合は99.0%である。(遺伝子検査を行うに至った者100名/カウンセリングを受けた患者101名) 遺伝子検査保留となったケースは1例であった。実施に至った100例中6名は遺伝カウンセリング前に行った質問紙調査にて、検査受検について明確には決めていないと回答していたが、遺伝カウンセリングで実施を決断した。
- ・ **遺伝子検査を受けない場合、その理由は何でしょうか。**
本研究において遺伝子検査保留とした1名は、結婚予定の血縁者への影響を考え、すぐの遺伝学的検査を希望しなかった。
- ・ **遺伝カウンセリングは一人1回でしょうか。**
本研究においては、すべての対象者が初回遺伝カウンセリング(1回)を実施し、遺伝子検査を受けた場合は結果開示後の遺伝カウンセリング(1回)に至った。しかし、実際には検査前に複数回、結果開示後も必要に応じて複数回行われることがある。
- ・ **遺伝カウンセリングの必要性と有用性について、もう少し詳しい結果と考察の記載をお願いします。**
初回の遺伝カウンセリングにおいて、遺伝について相談したいと回答した参加者は61名(61.0% 欠損値除く n=100)であったが、この61名のうち、51名はこれまで医療機関での相談経験がなく、遺伝の相談のニーズはあるものの、相談に結び付いていない可能性が示唆された。これに加えて、

遺伝カウンセリングにおいて相談したい事項(自由記載)として、治療の可能性についてのほか、PC 作業・就労・歩行・障害者年金や保険についてといったロービジョンケアについての相談もあげられていた。

初回遺伝カウンセリング後に遺伝カウンセリング内容で役に立った事項をたずねると、特に病気と遺伝のしくみ(n=78)や家族発症の可能性の評価(n=80)について、役立ったとする対象者が多かった。また、遺伝子検査を実施するかどうかについては、検査保留 1 名も含め、全員が納得して決断ができたと回答した。初回遺伝カウンセリングの満足度は、満足(90名)とやや満足(8名)を合わせ、97.0%(n=101)を占めていた。満足度の理由の自由記載には、68名から回答があり、詳細・分かりやすい説明への満足や、丁寧・親切な対応への満足が多かった。一方、満足度と遺伝についての相談ニーズの有無との有意な関連は見られなかった。当初のニーズの有無だけでなく、十分な時間をかけて個々の患者家族に合う情報提供および心理社会的支援の場として遺伝カウンセリングが役立っている可能性が考えられた。

結果開示後の遺伝カウンセリングでは、全体の 95%が結果開示時の遺伝についての相談ができたとしており、病的バリエーションの同定の有無において、差はなかった。結果開示後の遺伝カウンセリング内容で役に立った事項をたずねると、家族発症の可能性の評価(n=82)や治療の可能性(n=60)についての相談が役立ったとする対象者が多かった。遺伝カウンセリングの満足度も、満足(80名)とやや満足(16名)を合わせて 96.0%(n=100)を占め、病的バリエーション同定群と、同定なし(VUS を含む)群で比較しても満足度に有意な差はなかった。満足度の理由やその他コメントのテーマ分析において、同定有無に関わらず、丁寧で分かりやすい説明が満足につながっていることがあげられていた。同定群では、同定された原因遺伝子に基づく情報提供に満足したという意見がある一方で、同定なし/VUS(Variant of Uncertain Significance)であっても、相談の機会があったことで不安や心配の軽減につながった、将来のことを考えるきっかけになった、自身として納得が得られたとの記載があった。過去に行った当院における患者認識調査研究(4.)においても、病的バリエーション同定なし・VUS(Variant of Uncertain Significance)となった患者であっても、情報面や心理面でのベネフィットと感じると回答しており、病的バリエーションの有無に関わらず、参加者にとって遺伝カウンセリングが有用な支援となっていることが示された。

2. 遺伝子検査結果の開示について

「情報提供によって支援に繋がったと診療録に記録があった患者は 25 名 31.3%であった」と記載されています。

- ・ ロービジョンケアによる支援のほかに、実診療でどのように役立ったでしょうか。
- ・ 情報提供がマイナスに働いた事例はなかったでしょうか。
- ・ 原因遺伝子が明らかになったことによる、臨床でのメリット、患者にとってのメリットとデメリットを今回の症例からもう少し詳しく提示いただければ幸いです。
- ・ 検査を受けて、原因遺伝子が明らかにならなかった患者において、検査を受けたメリット、デメリットはあったでしょうか。

【回答】

- ・ **ロービジョンケアによる支援のほかに、実診療でどのように役立ったでしょうか。**

治療や将来の治療可能性についての情報提供が可能になった。家系内リスク者の正確な判定が可能となった。さらに、ライフイベントに関する相談に遺伝学的根拠があることからコミュニケーションが円滑化した。合併症の精査に繋がることもあった。
- ・ **情報提供がマイナスに働いた事例はなかったでしょうか。**

なかったと考えます。そのために検査前遺伝カウンセリングにて十分な情報提供と参加者の自律決定のサポートを実施しています。
- ・ **原因遺伝子が明らかになったことによる、臨床でのメリット、患者にとってのメリットとデメリットを今回の症例からもう少し詳しく提示いただければ幸いです。**

臨床でのメリットは、現在治療があるものとして、RPE65 が原因遺伝子として同定された患者は遺伝子治療を受けるための準備を始めることができている。

治験や臨床研究を行っている遺伝子が同定された場合には、治験などの情報提供と、治療が近いのでより詳細なデータ集積のため受診頻度を増やすなどの経過観察や検査に変化がでている。

進路相談やロービジョンケアの導入において、原因遺伝子の同定により予後予測が可能となることから、患者や家族の受け入れが容易になっている。

遺伝形式の決定が可能となり、結婚や育児について考える重要な情報になっている。

自身が考えていたよりも予後が良好であったり、遺伝リスクが少ないことに驚かれる場合も多い。前者の場合には、就労継続に自信を持てたり、後者では結婚などに前向きになったりしている。

就労継続が可能となることによって、患者の不安やうつ病発症(1, 2, 3)に抑制的に作用することが期待される。治療法がなく、情報も少ない遺伝性網膜ジストロフィー患者はうつ病の高リスク者となっていて、就労がうつ病リスクを軽減させることが報告されている。

患者にとってのメリットは臨床のメリットと同じと考える。

患者にとってのデメリットは、今回はなかったが、原因遺伝子を知りたくない場合にはデメリットとなる。家族との情報共有の困難さに悩んだり、遺伝病という事実が確定することによる精神的負担の増加が考えられる。
- ・ **検査を受けて、原因遺伝子が明らかにならなかった患者において、検査を受けたメリット、デメリットはあったでしょうか。**

検査を受けたメリットは検査前後の遺伝カウンセリングにおいて遺伝についての正しい理解がすすんだり、家族や関係者との相談ができたなど、心理的負担の軽減に繋がっていることが予想される。デメリットについては特記すべきことはなく、少なくとも、検査をうけたこと自体を後悔している患者はいなかったと考える。これらの記載は当院における患者認識調査研究(4)の結果を参考に回答している。

- (1) Quantitative analyses of factors related to anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. Sainohara M, et al. PLOS ONE 2018, PMID 35106875
- (2) Anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. Le PBS, et al. J. Vitreoretinal diseases 2021 PMID 37009075
- (3) Providing comprehensive genetic-based ophthalmic care. Branham K, et al. Clin Genet 2013 PMID 23662791
- (4) Perception of genetic testing among patients with inherited retinal disease: Benefits and challenges in a Japanese population. Inaba A, et al. J of Genetic Counseling 2022, PMID 35106875

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：遺伝子パネル検査による遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断

2023年7月27日

所属・氏名：神戸アイセンター病院 前田 亜希子

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. 総括報告書「9.5.2 有効性の項目」について

「9.5.2 有効性の項目」において、%表示がされていますが、分子と分母の症例数をお示しく下さい。

また、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

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。

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。とあります。患者単位のクロス集計をご提示ください。

【回答】

「9.5.2 有効性の項目」において、%表示がされていますが、分子と分母の症例数をお示しください。

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：100 症例中 41 症例 (41%)

副次評価項目

1) シーケンス成功割合：100 症例中 100 症例 (100%)

2) 候補原因遺伝子(バリエーション)同定割合：100 症例中 56 症例 (56%)

3) アクシヨナブル率

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：100 症例中 41 症例 (41%)

合併症精査を提案できた割合：100 症例中 4 症例 (4%)

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。

解析前の遺伝カウンセリングでは、すべての対象者(候補者を含む)のうち遺伝カウンセリングが実施できた割合：100 症例中 100 症例 (100%)

解析後の遺伝カウンセリングで、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：100 症例中 100 症例 (100%)

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

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。

遺伝についての相談希望について

解析前の遺伝カウンセリングに先立って行われた質問紙において「遺伝について相談したいことがある」とした対象者は61名(61%)であったが、そのうち、これまでに実際に相談経験がある対象者は10名であった(欠損値除く n=100)。すなわち、相談希望のあったうちの51名(51%)は、これまで心配や疑問がありながら、相談の機会がなかったことが示唆された。遺伝子検査についてはもちろんのこと、疾患の遺伝についての相談の場として遺伝カウンセリングの役割が求められる。

実際の遺伝についての相談について

初回遺伝カウンセリング後の質問紙において、遺伝について相談できたと回答した対象者は95名(95%)、残りの5名(5%)はもともと遺伝の心配がなかったと回答した(欠損値除く n=100)。34名は遺伝カウンセリング前には遺伝の心配や疑問はないとしていたが、遺伝カウンセリング後には相談できたと回答していた。遺伝カウンセリングにおいて、当初のニーズだけではなく、家族歴に応じたアセスメントやその説明により、より対象者の理解を促し、相談につながったと考えられる。

初回遺伝カウンセリングの満足度と遺伝についての相談希望について

初回遺伝カウンセリングの満足度は、満足(90名)とやや満足(8名)を合わせ、97.0%を占めていた(総数 n=101)。満足およびやや満足と回答した割合と、初回遺伝カウンセリング実施前の遺伝についての相談ニーズの有無との有意な関連は見られなかった。

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。とあります。患者単位のクロス集計をご提示ください。

遺伝子検査結果と遺伝についての相談の実施について

結果開示後の遺伝カウンセリングののちに行われた質問紙調査において、全体の95%で、遺伝についての相談ができたとしていた(n=100)。病的バリエーション同定と同定なし(VUS: Variant of Uncertain Significance を含む)で比較するも、有意な差は見られなかった。同定の有無に関わらず、現段階での患者家族の遺伝学的リスク評価、および患者の思いの傾聴が行われたことで、相談の機会となりえたと考えられる。

遺伝子検査結果と遺伝についての相談の実施について

結果開示後の遺伝カウンセリングの満足度も、満足(80名)とやや満足(16名)を合わせて96.0%を占めた(n=100)。実際の各症例での病的バリエーション同定群と、同定なし(VUS を含む)群で比較しても満足度に有意な差はなく、病的バリエーションの有無に関わらず、参加者にとって遺伝カウンセリングが満足の高い相談の機会になっていることが示された。

2. 総括報告書「13. 考察と全般的結論」について

ロービジョンケアに関する有効性の検討を行い、遺伝子検査の結果開示時に、担当医から患者へエキスパートパネルからのロービジョンケアに関する提案をもとに情報提供をおこなった。情報提供によって支援につながったと診療録に記載があった患者は25名(31.3%)であった。とあります。

「ロービジョンケアに関する提案をもとに情報提供をおこなった」症例数と「診療録に記載があった患者は 25 名(31.3 %)」の分母をお示ください。

【回答】

「ロービジョンケアに関する提案をもとに情報提供をおこなった」症例数と「診療録に記載があった患者」の分母は神戸市立神戸アイセンター病院で遺伝子検査の結果開示を行った 80 症例となります。

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： 遺伝子パネル検査による遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断

2023年8月1日

所属・氏名： 神戸アイセンター病院 前田 亜希子

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. 登録された症例における
 - 1) 疾患の内訳
 - 2) 年齢、性別
 - 3) 視覚障害の重症度の分布(あるいは視力、視野障害の重症度)
 - 4) 遺伝形式の内訳
- をお示しください。

【回答】

別紙「エキスパートパネルで総合判定された原因遺伝子とそのバリエーション一覧」にて回答いたします。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：遺伝子パネル検査による遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断

2023年 8月 1日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院 前田 亜希子

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. 照会事項回答書2の問2回答にて、「ロービジョンケアに関する提案をもとに情報提供をおこなった」症例数と「診療録に記載があった患者の分母は神戸市立神戸アイセンター病院で遺伝子検査の結果開示を行った80症例となります。」とあります。

協力医療機関で実施された20例についてはいかがでしょうか。ロービジョンケアに関する提案をもとに情報提供を行っていなかったのでしょうか。

【回答】

「ロービジョンケアに関する提案をもとに情報提供をおこなった」症例数については、もともとの研究計画になかったため、協力医療機関で実施された20症例については、集計を行っておりません。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：遺伝子パネル検査による遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断

2023年8月1日

所属・氏名：神戸アイセンター病院 前田亜希子

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. 臨床研究の対象外である疾患が含まれている可能性があります。遺伝子検査を行ったすべての疾患について、先進医療臨床研究の選択基準、除外基準を満たしていることを示してください。

【回答】

臨床研究の対象疾患は、先進医療実施届出書において、5. 被験者の適格基準及び選定方法を定めております。

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*、黄斑ジストロフィー、アッシャー症候群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。

* 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。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究網膜色素変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ作成「網膜色素変性診療ガイドライン」では、

網膜色素変性(retinitis pigmentosa: RP)は、視細胞および網膜色素上皮細胞を原発とした進行性の広範な変性がみられる遺伝性の疾患群である。多くは病初期に杆体の変性が現れる。杆体の変性が先行し、徐々に錐体の変性が生じるものを杆体錐体ジストロフィーと称するが、RP は一般にこれと同義的に理解されている。これらとともに、生後早期に網膜変性を発症する Leber 先天盲、感音難聴を合併する Usher 症候群や全身疾患に合併するもの、脈絡膜の変性を主体とするものなども含めて「網膜色素変性とその類縁疾患」と一括りにして記載されることもある。と定義されています。

また、黄斑ジストロフィーについては、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班黄斑ジストロフィーの診断ガイドライン作成ワーキンググループ作成の「黄斑ジストロフィーの診断ガイドライン」において定義されており、被験者の疾患については、各ガイドラインの定義に合致した疾患の方を対象とし実施しております。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名： 遺伝子パネル検査による遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子診断

2023年8月3日

所属・氏名： 神戸市立神戸アイセンター病院 前田 亜希子

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. 9.5 安全性及び有効性の項目の記載方法について

症例数の設定根拠が 95%信頼区間幅に基づいているので、推定された割合に対して、95%信頼区間を付けるべきだと思われます。割合の95%信頼区間の構成方法には様々な種類があるので、症例数の設定の根拠を記載する際に用いた方法で、割合の95%信頼区間を示してください。

安全性についても、有害事象が1例も起こっていないのであれば、有害事象発現割合について、0% (0% - %)のように、95%信頼区間を付記して、数値で記載してください。

実施計画書に記載の、二項確率の信頼区間に基づく症例数の設定においては、Wilson score interval を用いています。

つきましては、有効性(主要評価項目:原因遺伝子同定割合)、及び安全性(有害事象発現割合)の点推定値、ならびに本方法で推定した95%信頼区間を以下のとおり示します。

原因遺伝子同定割合： 41.0% [95%CI: 31.9%-50.8%]

有害事象発現割合： 0.0% [95%CI: 0.0%- 3.7%]

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。

