

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 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 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>
-----	--

コメント欄：

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。

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>
--------	---

コメント欄：

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。

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

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。