

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 %)」の分母をお示してください。

【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%]