

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 難波 栄二

令和2(2020)年 5月

目 次

I . 総括研究報告		
難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究 難波栄二	-----	1
II . 分担研究報告		
1 . 難病領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究 小原 収	-----	13
2 . 登録衛生検査所等の検討 堤 正好	-----	15
3 . 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究 宮地 勇人	-----	19
4 . 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究 中山 智祥	-----	23
5 . 精度が確保された検査体制の充実：医療機関での受託体制のモデルとして 古庄 知己	-----	24
6 . 大型プロジェクト研究における遺伝学的解析（検査）のあり方に関する研究 要 匡	-----	29
7 . 自家開発のNGS遺伝子パネル遺伝学的検査の品質要件の設定に関する研究 原田 直樹	-----	33
8 . 難病研究班における遺伝学的検査の現状ならびに保険収載に関する調査研究 足立 香織	-----	40
9 . 難病領域における検体検査に関するオンラインアンケート調査 佐藤 万仁	-----	49
10 . わが国における先天代謝異常症の特殊検査の提供状況について 奥山 虎之	-----	53
11 . 医療機関・ナショナルセンター等での受託体制の検討 エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討 後藤 雄一	-----	55
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	57

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

研究代表者 難波 栄二
鳥取大学 研究推進機構 研究戦略室・教授

研究要旨

本研究班は難病領域の遺伝学的検査に関する品質・精度確保を検討し、その検査体制の充実を図りゲノム医療の推進に貢献することを目的としている。研究2年目となる本年度は次の活動を行った。難病班等へのWebアンケートや施設の個別調査などを実施し、登録衛生検査所、医療機関、研究などにおける遺伝学的検査の現状を把握し、今後の体制についても検討した。検査の品質・精度確保の向上のために、英国や米国の充実した体制の調査を行い、日本の体制について検討した。また、指定難病の診断基準に掲載されている遺伝学的検査について検討し、保険収載の拡充その妥当性を検討した。令和2年度診療報酬改定で保険収載された難病領域の遺伝学的検査の体制の拡充を行い、この情報をホームページに掲載した。難病領域の遺伝学的検査の実施施設の情報を提供する検索サイトの構築を行った。しかし、難病領域の遺伝学的検査を診療に役立てる体制を充実させるためには、次世代シーケンサー(NGS)による遺伝学的検査の実装化が必要になる。本年度はそのための構想を検討し、NGSによる検査体制の開発に必要な要件や結果解釈の体制などについても検討した。難病領域の遺伝学的検査のさらなる充実のために、研究3年目(最終年度)にはさらに実態調査を進め、NGSによる検査体制の充実とその品質・精度確保の検討を進め、難病領域の遺伝学的検査に対する提言をまとめる予定である。

研究分担者

小原 収 かずさ DNA 研究所・ゲノム事業推進部・副所長 兼 ゲノム事業推進部長
堤 正好 株式会社エスアールエル・営業本部マーケティング部・顧問
宮地 勇人 東海大学・医学部基盤診療学系臨床検査学・教授
中山 智祥 日本大学・医学部病態病理学系臨床検査医学分野・教授
古庄 知己 信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院/遺伝子医療研究センター)・教授・センター長
要 匡 国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部・部長
原田 直樹 京都大学・iPS 細胞研究所・准教授
足立 香織 国立大学法人鳥取大学・研究推進機構・助教
佐藤 万仁 国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部・室長
奥山 虎之 国立成育医療研究センター・臨床検査部・統括部長
後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター・メディカル・ゲノムセンター・センター長

A. 研究目的

ゲノム医療の推進は我が国の健康・医療戦略にとって重要であり、ゲノム医療実現推進協議会において方針が議論され、平成28年10月にゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォースが「ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について」を公表した。この中では、「遺伝子関連検査の品質・精度の確保について、諸外国と同様の水準を満たすことが必要である」と指摘されている。この指摘に基づき、「検体検査の精度管理等に関する検討会」が開催され、平成30年3月に検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ(とりまとめ)、さらにそれに基づいた厚生労働省令第93号が平成30年7月27日に公布された。そして、検体検査の品質・精度確保の新たな基準が平成30年12月から施行された。この中で医療機関における検査実施体制の具体的基準が設定され、今後は難病領域の検体検査においても欧米諸国と同等の精度管理が求められる。

今回の改正医療法等では、1) 検体検査の分類の見直し、2) 医療機関(歯科医療機関、助産所を含む)で実施する検体検査の精度管理の確保の方法、3) 衛生検査所、ブランチラボにおける検体検査の精度の確保の方法、4) 遺伝子関連検査・染色体検査の精度確保の方法などが示された。特に、遺伝子関連検査・染色体検査においては、業務経験を有する医師あるいは専門知識・経験を有する責任者の配置や内部精度管理の実施・適切な研修の実施などが必須となった。外部精度管理調査の受験に関しては現状では実施体制が十分ではないことから、代替法が例示されており、施設の第三者認定に関して

も勸奨とされた。しかし、今後は欧米と同様の水準として、施設認定なども必要と考えられる。

難病領域で用いられる遺伝学的検査(以下「検査」と略す)には、遺伝子変異等に関連する生化学的検査なども含まれており、検体検査の分類の中の遺伝子関連検査・染色体検査とは、その内容がすべて一致するわけではない。しかし、現在はDNAマイクロアレイや次世代シーケンサー(NGS)などの技術が「検査」の主流になってきており、これらの技術による「検査」では、遺伝子関連検査・染色体検査の品質・精度管理が求められている。

欧米諸国では3,000種類以上の多くの疾患の「検査」が診療に提供されている。しかし、日本ではこれらの「検査」の多くが研究として実施されてきた。今回の医療法等の改正の中に医療機関での検体検査の品質・精度確保の方法が明示されたことから、医療機関ではない研究室が行う「検査」を、診療でいかに扱うかが大きな課題となった。暫定的には、研究室の「検査」結果は診療での品質・精度確保がなされたものではない旨を、検査結果の報告書に明示する対応が示された。しかし、これはあくまでも暫定的な対応であり、難病領域の「検査」の現状を把握し、今後の「検査」の方針や体制を検討するために本研究班が立ち上がった。ゲノム医療実現推進協議会の「中間とりまとめに対する最終報告書」(令和元年8月1日)においても、ゲノム医療の推進に向けた「検査」の品質・精度確保の問題については、本研究班で解決することが期待されている。

2018年10月31日に本研究班が発足し、初年度はホームページを設置し(<http://www.kentaikensa.jp>)相談窓口を設けた。さらにシンポジウムを開催し、新たな検体検査の品質・精度確保の情報を提供した。シンポジウムでは、難病研究者からの個別の相談にも応じた。本研究班の工程表を別紙資料に示す(資料1)。

本年度(研究2年目)は難病班等へのWebアンケートをはじめ、国内外の施設を訪問し「検査」の実態を詳細に調査した。また、令和2年度診療報酬改定への調査や新たな「検査」への対応も行った。さらに、現在の難病領域の「検査」の多くの課題を解決できる可能性のある「難病領域の遺伝学的検査の新たな体制の整備(案)」のたたき台を作成した。

本研究は、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、全国遺伝子医療部門連絡会議、AMEDゲノム創薬基盤推進研究推進事業(A- :検査品質・精度確保課題 増井徹先生、A- :ゲノム情報患者還元課題 小杉真司教授)などとの連携を図っている。

本研究により「検査」の品質・精度確保の方針が明確となり、国際レベルの精度管理基準による「検査」体制が構築され、NGSを用いた難病ゲノム医療の推進が期待される。この難病ゲノム医療の推進により、より先進的で安全な国民への医療が提供される。

B. 研究方法

1. 施設訪問、企業訪問、班会議、打ち合わせ会議、について

関係医療機関(5機関)、企業(11社)などを個別に訪問し、詳細な情報を収集した。それらの情報をもとに、班会議(2回)、打ち合わせ会議・Web会議(12回)などで研究分担者・協力者などとの議

論を行った。

2. 難病班等へのWebアンケート

2019年4月26日~5月17日を回答期間として、SurveyMonkeyを用い難病班等へのWebアンケートを実施した(分担研究報告書(佐藤)pp.49-52)

3. NGSによる「検査」体制の構築に関する開発会社の調査

NGSを用いた「検査」を診療に提供できる可能性のある日本国内の開発会社(3社)を訪問し情報を収集した。

4. 指定難病の診断基準と「検査」に関する調査

指定難病333疾患に関して、難病情報センター(<https://www.nanbyou.or.jp/>)の情報をもとに、診断基準に掲載されている「検査」について調査を行った。さらに、これらの「検査」の提供体制についても調査した(分担研究報告書(足立)(p.40 B.1.)。)

5. 「検査」の保険収載への対応

- 1) 関連学会により「検査」の保険収載拡大が検討され、その要望を盛り込んだ内保連提案書が作成された(分担研究報告書(堤)p.16 C.3.)
- 2) 令和2年度診療報酬改定に向けて関連学会で取りまとめられた対象疾患(123疾患)に関して、その実施状況や妥当性に関する調査を難病研究班等の関係者を対象に実施した(分担研究報告書(足立)p.40 B.2.)。
- 3) 令和2年度の新規保険収載の「検査」の実施体制をかずさDNA研究所等で構築した。その情報を検査実施施設検索サイト(研究結果9.)ならびに研究班ホームページへ掲載した。(http://www.kentaikensa.jp/1391/15921.html)(分担研究報告書(小原)p.13 B.1. 分担研究報告書(足立)pp.42-43 C.4.)

6. 米国、英国における品質・精度確保体制の調査

1) 米国の診療における「検査」

2019年6月3日東京八重洲ホールにて、「米国の臨床現場での遺伝学的検査を用いた難病症例の診断へのアプローチ」(講師:大石公彦先生)の題名で、研究分担者ならびに研究協力者を対象に講演会を開催した。大石公彦先生は、米国ニューヨーク州Mount Sinai病院で、遺伝病や先天代謝異常症の診療を専門としている医師である。本内容はDVDに収録した。

2) 英国GenQA、UK NEQAS、ならびに米国ミネソタ大学の現地調査(分担研究報告書(宮地)(pp.19-20 C.2.)

2019年8月12日-16日、難波と宮地が英国UK NEQASコンソーシアム GenQA事務局(エジンバラ)、ならびに英国NEQAS事務局(シェフィールド)を訪問した。また同年8月21日-25日には、米国ミネソタ州立大学の検査室を訪問し情報を収集するとともに議論を行った。

7. 遺伝子解析以外の方法による特殊検査への対応

指定難病の診断基準に掲載されている特殊検査、インプリンティングによる疾患(足立)、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病(奥山)などの「検査」の状況を調査した。

8. 「検査」提供施設に関する検索サイトの構築

インターネット上にある日本ならびに欧米の「検査」提供施設に関する情報提供サイトを調査した。その上で、米国のGenetic Testing Registry (GTR) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>)、欧州のEuroGentest (<http://www.eurogentest.org/index.php?id=139>)をモデルに、検査項目、疾患、遺伝子、実施施設などのキーワードで検査提供施設の情報が検索できるインターネットのサイトを構築した。

(倫理面への配慮)

Webアンケートは倫理審査が不要であることを鳥取大学医学部倫理審査委員会に確認し実施した。その他に倫理面での特記事項はなし。

C. 研究結果

1. 本研究班の活動状況について

本年度(研究2年目)は難病班等へのWebアンケートをはじめ、衛生検査所、医療機関、研究室、さらに米国、英国における検査の品質・精度確保に関する実地調査を行った。さらに、保険収載拡大のための「検査」の妥当性の検討、令和2年度に保険収載された難病領域52疾患(72項目)の「検査」の提供体制を整備し、「検査」実施施設の検索サイトの構築も行った。現状の「検査」における品質・精度確保の多くの課題は、NGSによる集約化された新たな「検査」体制を構築することにより解決できる可能性がある。そのためのたたき台として、「難病領域の遺伝学的検査の新たな体制の整備(案)」を作成し、そのNGS検査の品質・精度確保に関しても検討を開始した。

2. 体外診断薬・医療機器(IVD・MD)と検査室自家調整検査(LDT)について

診療における「検査」の試薬や機器は、企業が開発し国による薬事承認を受けた、体外診断薬・医療機器(In Vitro Diagnostics(IVD))が一般的である。しかし、対象疾患数が膨大で症例数が希少な難病領域の「検査」では、IVDでは一つの検査項目に対して多くの検体数が見込めないために開発経費の負担が大きく、企業としての開発が困難とされている。そのため難病領域の「検査」は、世界的にも検査室自家調整検査(Laboratory Developed Test(LDT))として実施されることがほとんどである。IVDとLDTの特徴を資料に示す(資料2)。

我々は日本にある開発企業3社を訪問し、難病のためのIVD開発の可能性について意見を求めた。いずれの企業からも、難病は患者数が少なく市場規模の予測が難しく、さらに現在の保険点数(8,000点)ではIVDを開発するには採算の見通しがたらず、開発は困難であるとのコメントであった。これらの企業では、保険点数が高く検体数も見込める、がんゲノム医療のパネル検査などを開発の中心に考えていた。

一方、これらの企業はLDTにも利用できるResearch use only(RUO)試薬を市場に提供している。このRUO試薬の製造管理に関しては、IVDで用いる試薬とほぼ同等に適正に管理されているとのことであった。RUOを用いたLDTにより、IVDと同

等の品質・精度確保のもとに「検査」を実施できることになるが、診療への「検査」の提供にあたってはIVDよりも検査の妥当性に関する評価を「検査」の提供前に厳しく行うことが求められる。そのため、米国ではCAP認定やCLIA認証の検査室がLDTを実施しているとのことであった。現状では難病の「検査」に対するIVDを開発するのは困難と考えられ、LDTによる「検査」体制の構築が必要との結論になった。

薬機法に係る承認が不要なLDTは、IVDよりも開発経費も少なく短期間で開発できるメリットがある。日本においても、保険収載されている難病領域の「検査」(D-006)のすべてがLDTである。実際の検査では、IVDでもLDTでも品質・精度が確保された検査であれば問題はない。しかし、LDTは前述の通り、実施施設でのバリデーションが必要で、実施前の負担はIVDよりも大きい。

現在、エクソーム解析のみならず、全ゲノム解析などゲノム全体を網羅的に解析する技術が「検査」に導入されつつある。これらの技術による「検査」では、多くの難病の診断を一つの「検査」キットで診断できる可能性がある。検査実施施設が同じIVDキットを使うことができれば、実施前の負担がLDTよりも少なく効率的な難病の「診断」につながる可能性はある。

3. 難病「検査」の現状

1) 衛生検査所について

衛生検査所の実態については分担研究報告書(堤)(p16 C.2. D2.)を参照のこと。登録衛生検査所での遺伝子関連検査・染色体検査の受託は2018年度では11,419件であり、前回の10,299件より増加した。特に保険適応の検査受託が増加しており、かずさDNA研究所の検査数が追加されたことが要因となっている。

このかずさDNA研究所では、令和2年度診療報酬改定で増加した検査項目の大部分(61疾患)の検査受託体制を構築した(分担研究報告書(小原)p.13 C.1. p.14 D.1.)。かずさDNA研究所以外の衛生検査所では、3疾患のみの対応となっている。

2) 医療機関について

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、改正医療法やISO15189に対応した難病「検査」の提供体制を整備し、院内ならびに他の病院からの受託を行っている。2019年度は200件を超える「検査」を実施した(分担研究報告書(古庄)pp.24-26)。外部からの委託は全国遺伝子医療部門連絡会議に属する8施設および2小児病院であった。

関西にある一つの公立基幹病院では、改正医療法等に適合した品質・精度確保のもと、難病領域を含めた「検査」を実施しており、病院内において2018年度では27疾患、589件の検査が実施されていた。

しかし、医療機関内で難病の「検査」体制を新たに構築するのは人員や費用の面で容易ではない。機関での「検査」を充実させるために、信州大学では寄付講座による新たな体制を進めており、注目される。

3) 研究室について

難病班等へのWebアンケートによると、改正医療法等に対応した「検査」を医療機関内に構築した

機関もあるが、研究室での「検査」の継続が多く、新たな品質・精度確保に対応できたのは2割の施設であり、7割以上の施設では対応が困難との回答であった。(分担研究報告書(佐藤)p.51 C.11.)。

その対応のために、衛生検査所等へ検査の集約化を望む声がある。しかし一方では、研究のための検体や臨床情報の確保のために、自施設での検査の維持が必要との意見も根強い。これを解決していくには、衛生検査所へ「検査」の集約化を進めつつ、そこで検査された検体や臨床情報を研究へ活かす仕組みづくりが必要になる。我々は脆弱X症候群とその関連疾患において、衛生検査所で「検査」体制を構築し、その情報をもとに患者レジストリーの構築を行っており、一つのモデルになると考えている(資料3)。

4. 研究目的での「検査」について

未診断疾患イニシアチブ(IRUD)では、現在約40%の検体においてその原因が明らかになっているが、そのうちの半数が結果的に指定難病であった(分担研究報告書(要)p.30 7.)。これは、今までの「検査」体制が十分でなかったことも原因の一つであるが、最初から鑑別に上がらない非典型例などもあり、難病においては研究の結果を診療に活かす仕組みも必要になる。

研究結果を診療に用いるには、研究結果だけでなく、治療などの診療を開始するのではなく、研究結果を参考に、診療の「検査」を実施することが求められる。米国においては従来からこの方針が厳密に守られている(資料5)。NGSなどの高度な解析技術を用いた研究結果であっても、最終的な診断につながる遺伝子バリエーションは1~2箇所程度のことが多く、このような場合の「検査」は、かずさDNA研究所などで実施しているシングルサイトなど、技術的に簡単な方法をとることができる。シングルサイトで対応できない「検査」などの課題が残るが、この対応はゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめに対する最終報告書(令和元年8月1日)の課題解決にもつながると考えている(資料4)。

5. 米国、英国の検体検査の品質・精度確保の体制についての調査

1) 米国での診療における「検査」(大石公彦先生からの情報収集)

米国の病院の「検査」実施の具体例や、その品質・精度確保などの情報を得た。米国では診療と研究の「検査」が明確に分かれており、診療のための「検査」には、臨床検査成績評価プログラムCAP認定やCLIA認証が要求される(資料5)。

2) 英国GenQA、UK NEQAS、ならびに米国ミネソタ大学の現地調査

英国GenQAや米国CAPなどの組織はそれぞれ40年、50年の活動実績があり、外部精度管理の中心的な役割を担い、充実した体制となっていた(分担研究報告書(宮地)C.2)。

6. 日本での外部精度管理体制についての検討

ゲノム医療に対するISO15189の検討が行われており、そのガイダンス文書などが作成されている(分担研究報告書(堤)pp.15-16 C.1.)。さらに、施設認定のパイロット審査も開始されている(分担研究報告書(宮地)p.20 C.1)。また、本年

度、代替法の一つであるクロスチェック体制のモデルを日本臨床検査自動化学会の遺伝子・プロテオミクス技術委員会が構築した(分担研究報告書(中山)p.23)。しかし、その実績は2019年12月末で実施1件、問い合わせ2件であった。日本では遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理を担う体制や機関が充実しておらず、現状として衛生検査所などでは前述の英国のGenQAや米国のCAPなどを利用している。GenQA、CAPが費用面や依頼先(GenQAは日本に代理店がない)の問題で利用できない場合には、クロスチェックなどの代替法がISO15189ガイダンス文章2019などで示されているが、具体的な例示を含め、その周知がさらに必要と考えられる。

今後、ISO15189の認定などの整備状況を踏まえながら「検査」におけるGenQA、CAP利用などの情報をさらに収集し、そのメリット・デメリット、代替法との比較を行い、難病領域の「検査」における外部精度管理を検討する必要がある。

7. 遺伝子解析以外の方法による特殊検査への対応

1) 指定難病の診断基準に掲載されている特殊検査の検討

指定難病の診断基準に記載されている「検査」のうち、遺伝子解析以外の方法で実施される「検査」は27項目あり、保険収載されているのは9項目のみであった(分担研究報告書(足立)p.41 C.1)。

2) ライソゾーム病・ペルオキシソーム病に関して

研究機関等が診療を主たる目的として実施しているライソゾーム病・ペルオキシソーム病の検査の実態を調査した(分担研究報告書(奥山)p.53)。医療機関として検査を提供している施設1、研究施設での実施9であり、その内訳は酵素活性9施設、遺伝子解析5施設、代謝産物測定3施設との調査であったが、さらに詳細な調査が必要である。

3) 衛生検査所での検査が困難なインプリンティングによる疾患への対応

研究室で実施しているが、技術的な問題から衛生検査所での実施が困難な「検査」として、インプリンティングによる疾患の「検査」がある。特殊な検査法により、研究として診断がなされる「検査」の実態について、一つの施設の現状を把握した(分担研究報告書(足立)p.48 3))。さらに、別の施設の詳細についても分担研究者の原田が調査を進めている。

8. 保険収載への取り組みと令和2年度診療報酬改定

1) 学会からの保険収載の要望とその妥当性についての検討

指定難病の「検査」に関する保険適応拡大について関連6学会の保険委員会の合同会議で検討され、内保連提案書として国に提出された(分担研究報告書(堤)p.16 C.3.)。「検査」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」(日本医学会 2011年2月)などにも示されているように、その実施に関しては「分析的妥当性」「臨床的妥当性」「臨床的有用性」の確認が必要になる。そこで、学会からの要望について、その実施状況や「検査」体制などを疾患ごとに個別に調査し、これらの妥当性を検討した。(分担研究報告書(足立)p.42 C.2.)。

令和2年度の診療報酬改定では、難病関連の「検査」（指定難病52疾患、72項目）がD006-4に収載され保険適用となった。

2) 指定難病の診断基準に掲載されている「検査」の調査

指定難病の診断基準に「検査」が記載されていたのは165疾患であった。平成31年3月時点では、この165疾患のうち「検査」が保険収載されていたのは59疾患であり、残りの106疾患は保険未収載であった。一方、1)で述べた内保連提案書からは、123疾患の「検査」の保険収載要望があった。この123疾患のうち、指定難病の診断基準に掲載されていたのは52疾患であった。残りの71疾患には、指定難病だけではなく、小児慢性特定疾病も多く含まれていた（分担研究報告書（足立）p.43 D.）。

9. 「検査」の提供施設検索サイトの構築

難病領域の「検査」は多く、すべての「検査」に関する情報のデータベースが望まれる。米国や欧州にはGTR、EuroGentestのホームページサイトに開設されており、数千の難病に関する「検査」の情報を検索することが可能となっている。その内容は充実しており、依頼可能な検査施設に関しては、CAP認定など「検査」の品質・精度確保の詳細な情報まで掲載されている。また、これらのサイトでは、疾患や遺伝子などの情報をインプットすると、必要な「検査」情報を簡単に検索することができる。

一方、日本では「検査」の情報提供として、日本先天代謝異常学会（<http://jsimd.net/iof.html>）、全国遺伝子医療連絡会議（<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>）のサイトに一部の情報が掲載されているに過ぎない。日本においては難病の「検査」情報は、個別に専門家へアクセスすることにより得ている場合が多い。

そこで、GTR、EuroGentestをモデルに、研究班ホームページ上に「遺伝学的検査 検索システム」（<http://www.kentaikensa.jp/search/>）を構築した。この検索システムでは、検査項目、疾患、遺伝子、実施施設のいずれのキーワードでも検索が可能である。現在、保険収載の検査を中心に、検査項目85、疾患58、遺伝子103、実施施設6を掲載している。今後、難病班などの協力を得てさらに充実を図り、難病プラットフォームなどと連携することにより本研究班の研究期間終了後も継続する予定である。

D. 考察

1. 品質・精度確保の実態と課題

研究結果「3. 難病領域の「検査」の状況」（p.3）にも記載したように、診療に用いる「検査」を通常の研究室で継続するには、品質・精度確保などの対応に限界があり、今後は医療機関や衛生検査所などでの検査を充実させる必要がある。最初に実施施設の現状について考察した。

1) 医療機関の対応

医療機関内に検査体制を構築することができれば、診療科と密接に連携した体制が取りやすく、新しい「検査」にも柔軟に対応できると考えられる。米国ミネソタ大学では、臨床検査部内に検査の技術者のみならず、品質・精度確保、結果解釈など多くの専門家を擁して、多くの「検査」に対応できる体

制を構築していた（分担研究報告書（宮地）p.20 C.2.イ））。

日本でも信州大学のような「検査」の提供体制を整備している病院もあるが、「検査」を提供できる可能性のある大学病院にあっても研究が優先され、厳しい経営状態も多いために、難病の「検査」のための品質・精度確保に必要な人員や費用を捻出することは容易なことではない。実際に「検査」が可能な大学病院は、難病の専門家が病院の検査部などの中央施設に所属している場合が多く、病院内に新たに難病の「検査」体制を構築するのはハードルが高い。

このような状況の中で、信州大学では民間の衛生検査所と大学の専門家が連携し、「検査」のための新たな寄付講座の設置を進めていることが注目される。難病の「検査」体制が拡大しない理由として、衛生検査所で「検査」の体制を構築する場合に、検査技術の導入や結果解釈などに必要な専門家との連携がとりにくいことが挙げられている。寄付講座の設置は、この問題の解決策の一つと考えられる。この体制を充実させることができれば、通常の衛生検査所ではハードルの高い、より高度な「検査」や特殊検査を全国の病院に提供できる体制が構築できるかもしれない。

2) 衛生検査所での対応

前述のように医療機関では限界があることから、日本の現状では、衛生検査所で「検査」の体制を充実させることが現実的な対応と考えられる。しかし、令和2年度診療報酬改定で収載された新たな「検査」に対し、かずさDNA研究所以外の衛生検査所の対応は限られている。これは、かずさDNA研究所ではその実績に裏打ちされた高い技術力により、NGSによる集約的な「検査」システムを柔軟に開発できていることが一つの要因と考えられる。具体的には、NGSパネルに頻度の比較的多い疾患と少ない疾患を組み合わせるなど検査の効率化を図り、継続的な検査体制を維持している。今後は、かずさDNA研究所などで開発された「検査」体制を他の衛生検査所にも移行するなど、衛生検査所全体でバランスのとれた実施体制の検討も必要と考えられる。

また、前述のように、検査技術の導入や結果解釈などに必要な専門家との連携も課題である。かずさDNA研究所においても専門家との連携は課題であり、令和2年度に新たに収載された「検査」にあたっては、当研究班が専門家との連携を調整した例もある。研究の推進を図るためにも、難病の専門家と「検査」との組織的な連携体制を充実させることが必要である。

さらに検査費用の確保も大きな課題である。近年、難病領域の遺伝学的検査（D-006）の保険点数は増額されており、3,880点、5,000点、8,000点の3段階となった。しかし、NGS技術による集約的システムで効率的に「検査」を実施しても、この保険点数で品質・精度確保が担保された「検査」を維持するのは厳しい。現実にはがんゲノム医療の保険点数は50,000点を超えており、難病領域の「検査」においても、これを参考に点数の見直しが必要である。

3) 衛生検査所に対応できない特殊検査について 衛生検査所ではどうしても対応できない特殊検査

査の体制は別途検討する必要がある。特殊検査は酵素活性、質量分析、蛋白分析、細胞分析などその方法は多岐にわたる(分担研究報告書(足立)p.42 C.2.3))。さらに、遺伝子解析による方法においても、インプリンティングなどの特殊な「検査」は衛生検査所での対応が困難である。これに対しては、研究室を衛生検査所として登録することが方法の一つであり、これを進めている研究室もある(分担研究報告書(足立)p.48)。様々な研究を進めている研究室ではハードルが高いが、病院とは連携できない施設で診療のための検査体制を構築するには、この衛生検査所の登録も検討することが必要であろう。

4) ナショナルセンターでの検査体制の検討

衛生検査所や大学病院等の医療機関でも対応できない「検査」に対しては、最終的に国立成育医療研究センターや国立精神・神経医療研究センターなどのナショナルセンターで実施することも一つの方策と考えられる。これらのセンターでは衛生検査所の登録の検討が行われており、今後の対応に期待したい(分担研究報告書(後藤)pp.55-56)。

2. 「検査」の品質・精度確保

現在、ISO15189などの認定審査に向けた準備も進められているが、現状では外部精度管理の体制などは諸外国ほど充実しておらず、衛生検査所などではCAPサーベイなどを利用しているところも多い(分担研究報告書(堤)pp.15-16、分担研究報告書(宮地)pp.19-20)。また、難病領域の検査の種類は非常に多く、代表的なCAPサーベイですら、そのすべての検査項目をカバーしているわけではない。難病の外部精度管理を充実させるためには、それぞれの疾患に適した外部精度管理のための標準品の提供または汎用性のある方法などが課題となる。

また、日本では遺伝子関連検査・染色体検査に対する外部精度管理を客観的に評価する組織や体制が十分とは言えず、クロスチェックなどの代替法が取り入れられている。今後、評価組織としての米国疾病予防管理センター(CDC)や、外部精度管理サーベイ提供組織としての欧米のGenQA、CAPを参考に、日本での外部精度管理の評価および提供体制についても検討する必要がある。難病の研究や診療の拠点となっているナショナルセンターに、この組織を構築することも一つの方法かもしれない。

3. 「難病領域の遺伝学的検査体制の整備(案)(医療実装に向けて)」の構想(資料6,7)

日本では難病領域の「検査」は研究として実施されてきた経緯があり、欧米と同様の「検査」の品質・精度確保の体制を、従来の延長線上で作り上げるのは容易なことではない。しかしNGSによるエクソーム解析、全ゲノム解析などの方法により、難病の原因となるすべての遺伝子を網羅的に解析することができる「検査」を確立し、この「検査」を保険収載することができれば、これまでに述べた多くの課題が解決し、欧米に負けない「検査」体制を構築できるであろう。本年度、その体制のたたき台とポンチ絵を作成した(資料6,7)。さらに、この「検査」に必要なNGSの品質要件の設定についても検討した(分担研究報告書(原田)pp.33-39)。

今回は前述のように、IVD開発が見込めないことからLDTでの開発を要件とした。しかし、IVDの方が実施施設の負担を軽減できるメリットがあり、IVD開発の検討も必要になる。

NGSによるゲノム医療は世界的に推進されており、日本においても「全ゲノム解析等実行計画」が策定されている。今後はこれらの進捗をみながら難病の「検査」を検討していくことが必要であろう。

4. 「検査」の保険収載に関して

令和2年度診療報酬改定で収載された52疾患(72項目)の「検査」は指定難病の確定診断に必要な内容であり、従来からの項目と合わせて141疾患の「検査」が保険診療として実施できるようになった。これにより、指定難病の確定診断に必須の「検査」は、そのすべてが保険収載されたようである。今回、診断基準に「検査」の記述があっても、確定診断するために必ずしも必要と判断されなかった「検査」は、内保点からの要望があっても保険収載されなかった。

もちろん指定難病の確定診断に必須でなくても「検査」は診療に有用であり、少なくとも診断基準に取り上げられている遺伝学的検査は、すべて保険診療として実施できるよう検討すべきである。しかし、この「検査」を難病の確定診断の必須項目とした場合には、「検査」が陰性になった場合に指定難病の認定が受けられない可能性が出てくる。そのために、臨床症状などから診断が可能な疾患で、必ずしも「検査」が陽性にはならない疾患では、確定診断における「検査」の取り扱いには慎重に判断する必要がある。この指定難病の診断基準は、疾患の特徴や日本の現状を踏まえ、難病研究班が作成している。疾患ごとに記載方法に違いがあるのは当然だが、臨床診断で確定診断が可能な疾患であっても、非典型例まで確実に診断するために「検査」を確定診断の必須項目としている班もあれば、「検査」はあくまでも参考としてとり扱う班もあるようである。この診断基準については、難病対策委員会などで研究班を超えて検討することが必要であろう。

今回の内保連の要望に関して、小児慢性特定疾病の「検査」はいずれも保険収載されなかった。これは、指定難病と小児慢性特定疾病の根本的な仕組みの違いによるもので、この仕組みの問題に関しても厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会などに検討を委ねたい。

E. 結論

1. 難病の「検査」は現状では研究室での実施が多いが、品質・精度確保に限界があり、診療目的の「検査」では医療機関、衛生検査所での実施体制の充実を図ることが必要である。
2. 研究と診療の「検査」は切り分ける必要があるが、未診断疾患イニシアチブ(IRUD)のように診断とも密接に関係する研究では、研究結果を診療に活かすための体制(確認検査など)が必要である。
3. 衛生検査所での難病の「検査」は、NGS技術の実績をもつ、かずさDNA研究所で拡充が図られているが、他の衛生検査所とも連携したバランスのとれた体制が望まれる。
4. 衛生検査所での「検査」を拡充するためには、検査結果の対応などで専門家との連携、ならび

に検査コストの実情に即した保険点数の増額が必要になる。

5. 大学病院などの医療機関は難病の専門家との連携がとりやすく、柔軟に「検査」の体制を構築できるメリットがあるが、日本ではこの体制を拡充するには限界がある。
6. 信州大学の例のように、機関内に衛生検査所の寄付講座を設定するなどの新たな取り組みが注目される。
7. できるだけ多くの「検査」を衛生検査所に集約したとしても、対応できない特殊検査への対応は別途必要になる。
8. 特殊検査への対応の一つとして、品質・精度確保のための要員や費用の面でハードルは高いが、研究室が衛生検査所登録する方法がある。
9. ナショナルセンターが衛生検査所登録を行い、特殊検査などに対応することも検討することが必要である。
10. ゲノム医療に対するISO15189の検討が行われているが、日本では難病「検査」の品質・精度確保のための外部精度管理サーベイを提供・評価できる組織が脆弱であり、欧米のGenQA、CAP、CDCなどの充実した組織を参考に検討を進める必要がある。
11. 外部精度管理サーベイを提供し、その結果を評価する組織を設置する候補として、難病の研究や診療の拠点となっているナショナルセンターがある。
12. 疾患の種類が非常に多いために、「難病」の外部精度管理についてはCAPサーベイでもそのすべてはカバーできず、「検査」ごとの標準品または汎用性ある方法についての検討が必要である。
13. 指定難病の診断基準にある「検査」の妥当性について検討し、令和2年度診療報酬改定では診断基準に必須の52疾患(72項目)が新たに保険収載され、その「検査」実施体制を整備した。
14. それぞれの難病班で作成された診断基準において、その「検査」の扱いが保険収載に影響しており、また小児慢性特定疾病の「検査」は制度上保険収載のハードルが高く、これらの課題は厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会などで検討が必要と考えられる。
15. 難病「検査」の情報に関するWeb検索システムを構築し、ホームページ上に公開した(<http://www.kentaikensa.jp/search/>)。
16. 今後の方向性として、難病の「検査」の多くの課題を解決できる可能性がある「難病領域の遺伝学的検査体制の整備(案)(医療実装に向けて)」の構想(案)を作成し、その検査の品質要件の設定について検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 難波栄二：ライソゾーム病の遺伝子診断の実際。特集ライソゾーム病—最新情報と将来展望—日本臨床77;1289-1294,2019(改正医療法の精度管理が含まれる)
- 2) 難波栄二：改正医療法に対応した稀少難病の遺伝学的検査体制について Precision Medicine 13:44-49,2019

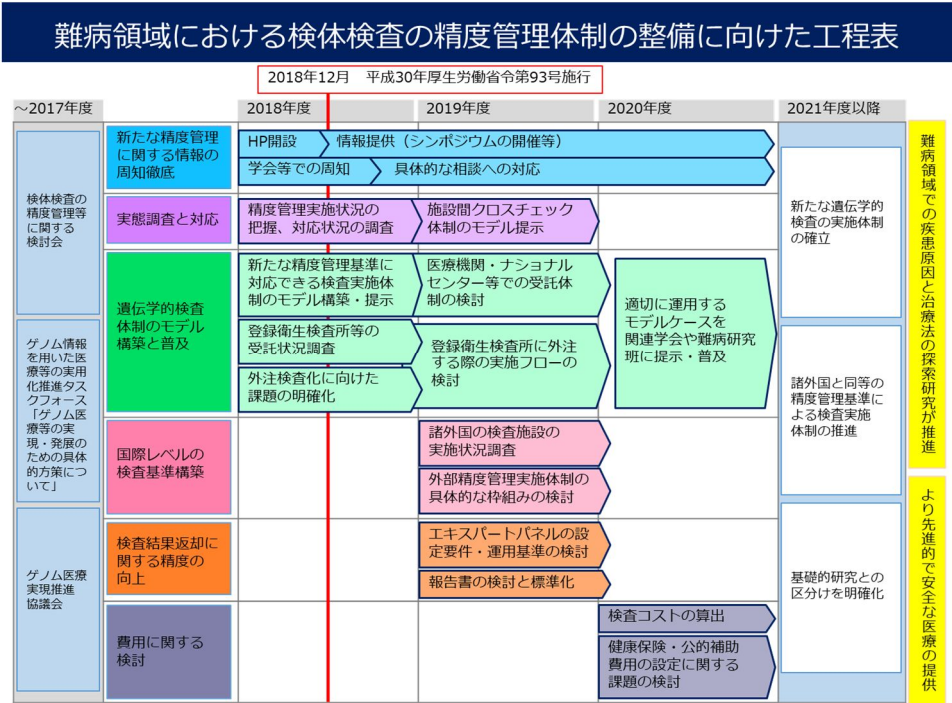
2. 学会発表

- 1) 難波栄二「難病領域における検体検査の精度管理について」アミカス・セラピューティクス・東京 社内勉強会(東京)2019年6月7日
- 2) 難波栄二「難病の遺伝学的検査体制について」臨床遺伝2019 in Sapporo(第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、第26回日本遺伝子診療学会大会(札幌)2019年8月2日-4日
- 3) 難波栄二「難病領域の遺伝学的検査について」米子セミナー(米子)2019年9月14日
- 4) 難波栄二「人を対象とした研究の倫理とゲノム医療」沖縄科学技術大学院大学(OIST)研究倫理教育訓練
- 5) 難波栄二「改正医療法と遺伝学的検査精度管理について」第53回日本小児内分泌学会学術集会(京都)2019年9月26日-28日
- 6) 難波栄二「改正医療法に対応した難病領域の検体検査の体制」第26回出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム(福岡)2019年10月27日
- 7) 難波栄二「日本における難病領域の遺伝学的検査の体制」第64回日本人類遺伝学会大会(長崎)2019年11月19日
- 8) 難波栄二「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」第9回日本遺伝子診療学会 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム(東京)2019年12月5日
- 9) 足立 香織,佐藤 万仁,要 匡,小原 収,宮地 勇人,中山 智祥,古庄 知己,原田 直樹,奥山 虎之,後藤 雄一,難波 栄二 「難病領域の検査体制に関するアンケート調査」第42回日本小児遺伝学会学術集会(那覇)2020年2月
- 10) 原田直樹,小原収,要匡,古庄知己,涌井敬子,足立香織,難波栄二 「希少遺伝性疾患の遺伝学的検査の現状」臨床遺伝2019 in Sapporo 第26回日本遺伝子診療学会大会 第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 合同学術集会(札幌)2019年8月3日
- 11) 原田直樹,小原収,要匡,古庄知己,涌井敬子,足立香織,難波栄二 「希少難病等の遺伝学的検査の現状と課題」日本人類遺伝学会第26回大会(長崎)2019年11月8日
- 12) 原田直樹,小原収,要匡,堤正好,足立香織,難波栄二 「遺伝学的検査の品質課題と解決策について」第50回臨床細胞分子遺伝研究会(大阪)2020年3月7日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

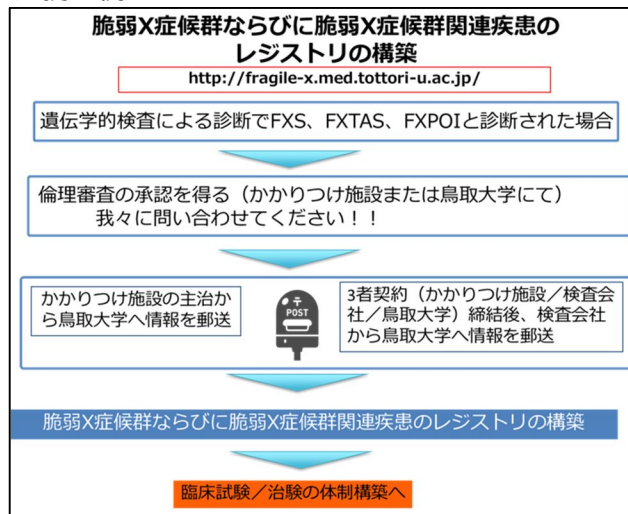
資料1 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に向けた工程表



資料2 IVDとLDTの比較

		IVD・MD (体外診断薬・医療機器)	LDT (検査室自家開発検査)
法規制	根拠法	薬機法	医療法
	設計・開発事業者	診断薬・医療機器メーカー (製造販売許可事業者)	臨床検査室・衛生検査所
	製品開発手順	PMDAにRS相談、対面助言	なし
	製造販売承認申請事前審査(品質・有効性・安全性)	PMDA	なし
	製造販売承認	厚労省薬事審議会 医療機器・体外診断薬部会	なし
	生産と管理	都道府県知事の製造業登録 PMDAによるQMS適合性調査	なし
	保険適用	中医協の査定後に厚労省が決定	中医協の査定後に厚労省が決定
	性能表記	添付文書	なし
実施基準	開発段階規制	薬機法(PMDA審査)	なし
	設計(臨床的有用性と臨床的妥当性の設定)	PMDAにRS相談、対面助言	自由、カスタマイズ可能、多様性
	最適化(臨床的妥当性の確保)	臨床データの取得	なし
	分析的妥当性の検証	性能・安定性を検証	自由方式、ISO15189ガイダンスの参照等
コスト	開発期間	長期(5年~)	短期(検査室・衛生検査所次第)
	開発コスト	大(薬事承認に係るコスト)	小(開発・妥当性の検証に係るコスト)
	固定費を除く運用コスト	製品価格に依存	開発・妥当性検証コストに依存
運用品質管理	品質管理規制	なし	なし
	ベリフィケーション・品質モニタリング	ユーザー(医療機関・衛生検査所)が実施	臨床検査室・衛生検査所が実施
	品質保証	第3者機関(米国CAP、ISO15189)による検査室の認定(勸奨)	第3者機関(米国CAP、ISO15189)による検査室の認定(勸奨)

資料3 衛生検査所と大学との連携の例



資料4 ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめに対する最終報告書への対応

ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめに対する最終報告書
(令和元年8月1日)

(イ)今後の課題

- 診療の用に供しない研究目的で検体検査を実施する場合の品質・精度管理については、上記の法制度を遵守する必要はないものの、**厚労科研「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究」**等で検討を行い、早急に対応を行うこと。

(イ)今後の課題

- 多くの難治性疾患で遺伝学的検査が保険未収載のため、実質、診断のための検査が研究という枠として実施されており、その検査の質をどう担保するか。

診療の用に供する目的ではなく研究目的で検体検査を実施する場合においては、診療の用に供する検査ではない旨を明確にした上で実施することとなる。診療の用に供する検査については、医療法等の基準を満たす施設で実施することが求められる。

診療の用に供する目的ではなく**研究目的で実施する検査の質については、厚労科研難治性疾患政策研究事業の「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究」(平成30年度~)**の中で、遺伝学的検査の精度の確保等についての研究を開始しており、**その成果を反映することで、質の担保**を行っていくこととしている。

1

難波班での対応方針

- ・ 研究結果を診療の用に供する場合の仕組みが必要
- ・ 確認検査の実施を基本とする
- ・ かずさDNA研究所での対応が可能
- ・ さらに国立成育医療研究センターや登録衛生検査所での実施を検討
- ・ 確認検査のガイダンスを作成する（3年目）
- ・ 確認検査が不可能な検査の洗い出しと方針の決定（3年目）

2

資料5 米国での遺伝学的検査の取扱い状況

- 臨床と研究での取り扱いが明確に分かれている
- 患者の診断（臨床）には、CLIA（Clinical laboratory Improvement Amendments）認証検査室の検査が必要
- CAP認定があればCLIA認証が簡単にとれる
- いくつかの州（ニューヨーク州など）では、CLIA認証に加え州独自の認定（定期的な査察あり）が必要
- 研究で見つかった結果は患者伝達、カルテ記載はできない
- 研究結果を患者伝達するには、CLIA認証検査室での確認検査を実施
- 新規バリエーションをCLIA認証の検査室で診断結果として認めるには、論文化やデータベース掲載が必要
- 臨床の遺伝学的検査の費用は医療保険（個人保険が大半、一部はメディカケア等）で支払われる

資料6

難病領域の遺伝学的検査の新たな体制の整備(案) (医療実装に向けて)

2019年12月28日版

1. 基本的な方針

- 1) 次世代シーケンサー(NGS)による遺伝学的検査の診療体制の構築
 - 疾患数が多く、個々の疾患の頻度が低い難病領域では個別の遺伝子解析(サンガー法)での遺伝学的検査は物理的・コスト的に非効率である
 - NGSによる遺伝学検査の体制とその精度管理(手法・体制)が現実的な対応である
 - 以下の2)と3)の検討により難病領域のNGS遺伝学的検査の方法を提示する
- 2) 自家開発検査(LDT)によるNGSパネル遺伝学的検査の検討
 - 個別の遺伝学的検査を体外診断用医薬品(IVD)または医療機器(MD)として開発し、薬事承認を取得するのが困難なためLDTが現実的である
 - 個別の疾患の検査項目を追加することにより遺伝学的検査の拡大を実施することが可能
 - 現行の保険収載(D-006)の拡大で対応できる可能性がある
 - 検査実施における精度管理(内部精度管理や外部精度管理)の要件設定が必要である
- 3) IVD/MDによるNGSエクソーム(全ゲノム)遺伝学的検査の検討
 - エクソーム(または全ゲノム)シーケンスによる遺伝学的検査の薬事承認の取得を検討
 - 薬事承認取得により保険診療として認められる可能性がある
 - 新たな根拠での保険点数の設定ができる可能性がある
 - 新たな保険点数の設定を目指すことにより開発企業が期待できる
 - NGSパネルを含む個別の遺伝学的検査では診断困難な難病患者さんに適応できる
- 4) 適正な保険点数による保険収載の項目を拡大する
 - 適切な精度管理を持続的に実施するために必要な保険点数の設定が必須になる
 - 事業者が高品質な検査サービスを持続的に提供できる保険点数を設定する
- 5) 難病エキスパートパネル(仮称)を備えた難病ゲノム医療拠点病院(仮称)を整備
 - NGSによる情報を適切に診療に用いるには難病ゲノム医療拠点病院の体制が必要である
 - 多職種により難病エキスパートが難病の遺伝学的検査の体制整備や窓口を担う
 - 難病エキスパートパネルが検査結果の解釈・報告の中心を担う
 - 一般の病院は拠点病院と連携することにより難病ゲノム診療を実施する
- 6) 難病ゲノム医療拠点病院(仮称)は難病ゲノム解析研究の支援を担う
 - 難病ゲノム医療拠点病院(仮称)は診療とともにゲノム解析研究の支援も担う
 - 臨床検体の採取と管理 インフォームド・コンセント、解析先に臨床情報と試料の提供などを行う
 - 研究の結果を診療に用いるための確認検査などの体制を構築し実施する

- 検体保存・情報収集などの研究の支援を行う

2. 実施に関して検討が必要な事項

- 1) NGSパネルシーケンス検査の開発や運用におけるガイドンスの策定
- 2) LDT でのNGSパネルシーケンス検査の内部精度管理基準の設定
- 3) NGSパネルシーケンスを含む難病領域遺伝学的検査の外部精度管理実施体制の構築
- 4) エクソーム(全ゲノム)シーケンスを検査として実装するための課題の抽出
- 5) 難病の遺伝学的検査の保険収載の要件(分析的妥当性、臨床的有用性、臨床的妥当性基準と記載様式)の検討と適正な費用の算定(指定難病+小児慢性特定疾病等)
- 6) 難病ゲノム医療拠点病院(仮称)と難病エキスパートパネル(仮称)の要件の設定
- 7) 難病ゲノム医療拠点病院(仮称)のゲノム解析研究への貢献
- 8) ゲノム解析研究の結果を診療の用に供する場合の確認検査の実施手順の策定

3. 2. の具体的な内容

- 1) NGSパネルシーケンス検査の開発や運用におけるガイドンスの作成
 - かずさDNA研究所と難病政策研究班の取り組みや実績を参考にガイドンスを策定する
- 2) LDT でのNGSパネルシーケンス検査の内部精度管理基準の設定
 - 改正医療法の遵守項目に加え、「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」、「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方(第2版)」なども参考に、難病検査の基準案を策定する
 - 特に、開発段階におけるプロセスごとの妥当性評価項目の設定、運用開始後の基準精度管理物質などを用いた内部精度管理の実施ガイドンスを策定する
- 3) NGSパネルシーケンスを含む難病領域遺伝学的検査の外部精度管理実施体制の構築
 - 英国、米国の制度を参考に、持続的な精度管理実施体制を日本でも構築するため、外部精度管理サーベイを実施し、結果をレビューする機関に必要とされる基本的な要件(設備、人的資源、資金)を調査する
- 4) エクソーム(全ゲノム)シーケンスを検査として実装するための課題の抽出
 - 主要な診断薬メーカーやNGS解析受託企業に協力を要請し、開発段階や先進医療に進める際の基本的な課題を検討する
 - PMDAの担当者への相談やRS相談を経て課題と開発手順を明確化し、事業者の開発検討に繋げる
- 5) 難病を対象とした遺伝学的検査の保険収載要件(分析的妥当性、臨床的有用性、臨床的妥当性)の検討と適正な費用の算定(指定難病+小児慢性特定疾病等)
 - 難病研究班(難病)、学会(小児慢性特定疾病)を通じて遺伝学的検査の品質要件(分析的妥当性、臨床的有用性、臨床的妥当性)の検討や診断基準としての遺伝学的検査の妥当性に関する検討
 - 実施に必要な費用、削減できる医療費(医療経済波及効果)の検討
- 6) 難病ゲノム医療拠点病院(仮称)と難病エキスパートパネル(仮称)の要件の策定
 - 診療でのNGSパネル検査等を提出・結果解釈等ができる病院(難病ゲノム医療拠点病院(仮称(拠点病院)))を設定する
 - 検査施設・機関では、コンピュータプログラムなどによるフィルタリングなどにより、疾患原因候補となるバリエーションを抽出することができても、その生物学的、医学的意義を検討し、診断に繋がる結果であるかどうか、臨床的な解釈は行っていないため、その機能を果たすためのエキスパートパネルが必要である
 - 検査結果の臨床的解釈については、当該疾患の専門家と遺伝カウンセリング体制の整った病院(「難病ゲノム医療拠点病院」(仮称(拠点病院)))に「難病エキスパートパネル(仮称)」を設置して対応する
 - エクスパートパネルが院外の難病研究班などに検査結果の臨床的解釈についてのコンサルテーションを依頼し、その協力を元に臨床的な解釈を行い、患者への結果返却方針を検討した結果を当該診療科に返却する体制を構築する
 - 検査結果の臨床的解釈の支援やレジストリー構築に関して、アンケート調査結果から、難病研究班の協力を得ることは可能と推測される
 - 検査結果の解釈や患者への返却方針に関しては、「医療現場でのゲノム医療の適切な開示のための体制整備に関する研究」(代表:小杉眞司)などを参考にガイドンスを策定する。

- これらの体制を構築済み病院のみが実施できる要件を設定し、エキスパートパネルの結果解釈を含めた保険収載を提案する

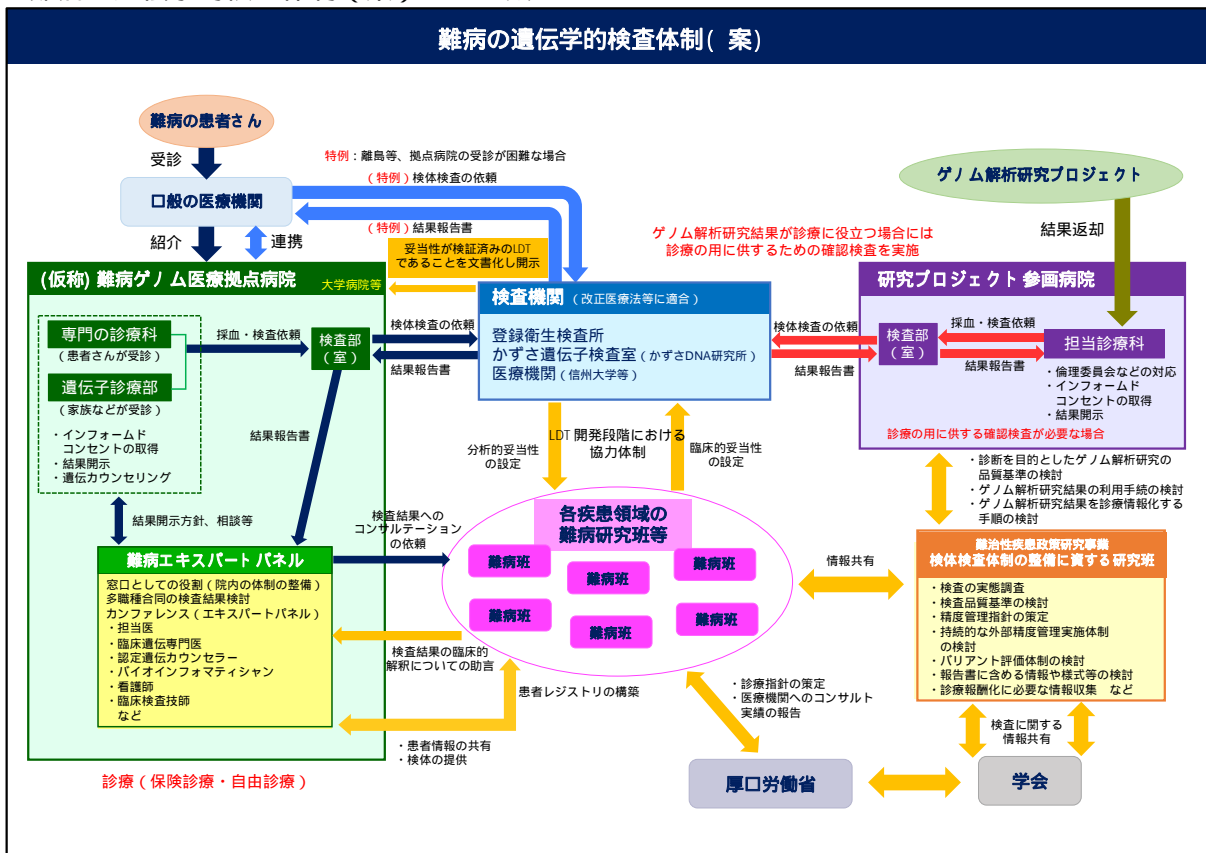
7) 難病ゲノム医療拠点病院(仮称)のゲノム解析研究への貢献

- ゲノム解析研究における患者への説明とインフォームド・コンセントの取得する
- 検体の採取、核酸抽出を含む試料調製(検査室や登録衛生検査所等への外注を含む)と保管する
- 解析研究拠点への臨床情報とDNAなどの試料を提供する
- ゲノム解析研究結果の臨床的評価を支援する
- 拠点病院のエキスパートパネルが患者情報(症状、経過、疾患関連バリエーションを含む検査結果など)を管理し、難病研究班の要請に応じて患者レジストリーの構築を支援する
- 難病研究班へのコンサルテーションの依頼をコーディネートする
- VUSデータの集積と定期的な見直し手順を立案する

8) ゲノム解析研究の結果を診療の用に供する場合の確認検査の実施手順の策定

- 基本的にはゲノム研究の結果を診療の用に供する場合には、精度が確保された確認検査を実施する方針とする
- ゲノム研究結果を診療に用いるための確認検査の実施施設ならびにその体制を構築する
- 確認検査結果の患者への返却方針の立案する

資料7 難病の遺伝学的検査体制(案) ポンチ絵



難病領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究

研究分担者 小原 収

かずさDNA研究所 ゲノム事業推進部 副所長 兼 ゲノム事業推進部長

研究要旨

かずさDNA研究所は、これまでの10年以上に亘る複数の難病研究班との共同臨床研究において遺伝子解析を担当してきた。その対象症候群のいくつかの遺伝学的検査が保険収載されたことを契機に、衛生検査所登録を取得し、希少難病に特化して遺伝学的検査を社会に提供する活動を2017年から続けてきた。今年度は、登録衛生検査所として提供する難病領域の遺伝学的検査数を令和2年度の保険診療報酬改定に対応すべく大幅に拡充した。更に、国際的な連携の中で、次世代シーケンシングによる遺伝学的検査の精度管理の技術的課題を解決し、遺伝学的検査の安定的提供のために必要なコストの定量的な検討を実施した。

A. 研究目的

本分担者のグループは、DNA構造解析の技術開発と大量シーケンシングプロジェクトの基礎研究での経験を基にして、これまで臨床研究として厚生労働省難治性疾患克服研究事業下の難病研究班等が実施される遺伝学的検査に10年以上に亘り参画してきた。近年、そうした臨床研究で進めてきた遺伝学的検査が保険収載されたことを受けて、臨床研究としてではなく、診療の用に供される検査として遺伝子解析が実施できる体制を登録衛生検査所として整えてきた。その結果、現在の保険点数で継続的に遺伝学的検査を提供するためには次世代シーケンシングに依拠した検査にする以外にはその実現が困難であり、そのためにこの検査分野としては新しい技術である次世代シーケンシングによる遺伝学的検査の精度管理をどのように実施するかなどの課題が顕在化してきた。

こうした課題を一つずつ解決するために我が国並びに国際的な希少難病の遺伝学的検査の現状を調査しながら、より多くの希少難病の遺伝学的検査をより高精度で提供していくための体制のモデルを提案することを目的とする。

B. 研究方法

1. 希少難病の遺伝学的検査を登録衛生検査所で受託する体制を構築し、その実稼働経験を基にして安定的な実施に向けた問題点を抽出し、それらの可能な解決策を検討する。
2. 海外動向も把握しながら、難病研究班との連携の中で、遺伝学的検査の高精度化に向けた課題抽出とその解決策を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究では、検査体制構築と遺伝子検査精度管理についてのみを検討するため、個人情報等の倫理的に配慮を必要とする研究は実施しない。

C. 研究結果

1. 研究分担者のグループでは、検体検査の精度保証と臨床的な妥当性・有用性を考えて、以下のような条件が満足されることを条件として検査実施を進めてきた。1) 難病指定疾患の検査依頼を優先し

て対応する、2) 解析対象遺伝子のほとんどの領域が短鎖リード型の次世代シーケンシングで高精度に解析可能であること、3) 遺伝子構造解析の結果について、遺伝子解析結果が独り歩きしないように、検査依頼の主治医をサポートするためのコメント記載を依頼できる臨床遺伝専門医の協力が得られること、の3点を条件として、昨年度からの延長で自費検査として検査項目数を拡大してきた。その結果、これまでに実施してきた当グループでの自費検査実績も分析妥当性の判断の際に考慮されて、令和2年度診療報酬改定が計画され、結果的に指定難病52疾患の遺伝学的検査が令和2年度から新しく保険収載されることになった。こうした新たな保険収載検査が我が国で適切に提供されるように、次世代シーケンサーで解析ができない疾患と他の既存の検査会社が実施希望の3疾患を外して、それら以外の症候群の検査をすべてかずさDNA研究所で実施する体制を整えた。特に、前述の条件の3番目の臨床専門医（難病班、学会、あるいは個別専門医）の協力を得るにあたっては、本研究班からの多大なご支援をいただいた。その結果、令和2年度から、保険収載検査としては100疾患、非保険収載検査としては48疾患の検査を実施する体制を今年度内にかずさ遺伝子検査室に整えることができた。

2. 国際標準の次世代シーケンシングを含めた遺伝学的検査のベストプラクティスの検討に、昨年度末にイタリアで開催された国際自己炎症性疾患会議のサテライト会議としてEMQN(The European Molecular Genetics Quality Network)との共催で開催されたミーティングに日本の自己炎症性疾患の難病研究班のメンバーとともに参加した。今年度は、それを論文化したものが採択された(S hinar et al., Clinical Chemistry, In press)。このミーティングでは各国での自己炎症性疾患の遺伝学的検査のコンセンサス部分のみが議論されたため、この日本版を作ることが必要であると厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」班は判断され、今年度末にこの研究班担当者として本分担者が、

今後の日本版ベストプラクティスの作成スケジュールとその内容についての打ち合わせを実施した。今年度早期でのベストプラクティス版の作成に向けての準備が整った。

技術的な課題として、次世代シーケンシングによる遺伝学的検査の精度管理の目的に購入されたリファレンスゲノムDNAを用いて検査と同じ解析パイプラインでの解析を実施し、その結果をNature Biotechnologyで報告されたベストプラクティスガイドラインに沿って解析するデータ解析パイプラインを立ち上げた(Nature Biotech., 37:555-560, 2019)。この国際標準の解析パイプラインを活用することで、次世代シーケンシングに適しているとされている方法に依拠した第三者的な外部精度管理データの取得が可能であることを実験的に確認した。

また、公益財団法人の立場で、これらの遺伝学的検査の提供のために必要な全コストの積算を試み、遺伝学的検査の継続的な提供のために必要な損益分岐点を明らかとした。

D. 考察

1. 遺伝学的検査の安定供給に向けては、技術的な課題はほぼ解決された。しかし、現実的な最も大きな障害は、2. でも検討されたように「業」として検査を実施する際の採算性にある。現在、希少難病の多くを集中的に実施する形をある程度実現できているが、この検体集積後でも検査件数は限定されており、現在の保険点数で安定的な検査維持を経済的に実現することは未だ実現できていない。次世代シーケンシング技術の進歩によるランニングコストのさらなる低下は見込まれるものの、検査の全体としてのコストバランスをどのように取るか、我が国でのこうした検査提供体制が単一の施設に依存する状態が続いてしまうことへの懸念など、継続して検討すべき新たな課題も明確化されてきた。

2. 本分担研究で特に焦点を当てている次世代シーケンシングによる希少疾患の遺伝学的検査の提供に関しては、同じく次世代シーケンシングによっているがんパネル解析とは異なる質の課題があることが明確化された。それは、DNAシーケンシング技術だけではなく、希少疾患であるが故に蓄積情報が限られた中で遺伝学的検査の結果を診断に用いなければならないというポストシーケンシング段階での課題である。次世代DNAシーケンシング自体の精度管理は国際的にも“Methods based proficiency test”に向かっていると考えられるので、その技術評価はそのトレンドに準ずるのが妥当だと考えられるが、今後はその結果をどう診断に活用してもらうかという臨床グループとの連携が更に重要になっていくと思われる。そのためのモデルケースとして、自己炎症性疾患の難病研究班と連携して、遺伝学的検査の全体としてのベストプラクティス版作成を今後検討したい。

E. 研究発表

1. 論文発表

・Fujiki R, Ikeda M, Ohara O. Short DNA Probes Developed for Sample Tracking and Quality Assurance in Gene Panel Testing. J Mol Diagn. 2019 21(6):1079-1094. doi: 10.1016/j.moldx.2019.07.003.

・小原 收. 次世代シーケンサー(NGS)による難病等の遺伝学的検査の提供体制. 臨床病理レビュー. 2019年7月. 162号. Page 8-14.

・小原 收【変わりつつある免疫不全症】免疫不全症の診断 免疫不全症の遺伝子解析の現状と今後 小児科診療 83(3) 315-320 2020年3月

・原田 直樹,小原 收,要 匡,古庄 知己,涌井 敬子,足立 香織,難波 栄二、希少遺伝性疾患の遺伝学的検査の現状、日本遺伝カウンセリング学会誌 40(2) 176-176 2019年7月

2. 学会発表

・小原 收、ゲノムファーストからオミックスファーストへ：ゲノム科学はこれからどこに向かうのか？ 質量分析フォーラム2019 2019/7/19 国内、口頭

・小原 收、ゲノム科学を医科学研究・臨床に活用していただくために：クリニカルシーケンシングから臨床オミックス研究まで 第1回富山大学がんゲノム研究会 2019/8/6国内、口頭

・小原 收、ゲノム科学からの免疫不全症研究への挑戦：「検査」と「研究」の間で 第10回Q-PID九州地区免疫不全症研究会 2019/11/2 国内、口頭

・小原 收、オミックス検査学の潮流：ゲノムファーストからオミックスファーストへ 第66回日本臨床検査医学会学術集会 2019/11/22 国内、口頭

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

登録衛生検査所等の検討

研究分担者 堤 正好
株式会社エスアールエル 営業本部マーケティング部 顧問

研究要旨

分担項目を「登録衛生検査所等の検討」とし、以下の1～4について検討を行った。

1. 医療法等の改正により、「遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保のために設けるべき基準」において、勸奨とされた第三者認定の取得（ISO15189）に関連して、「遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス文書」の検討を継続し、策定した文書を冊子として公表（出版）した。
2. 一社）日本衛生検査協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会において、1999年以降隔年で継続実施している「遺伝子関連検査・染色体検査の受託実績に関するアンケート調査（2018年度対象）」を実施し、遺伝学的検査の実施状況を明らかにした。
3. 関連学会とともに、指定難病の遺伝学的検査の保険適用拡大に関する内保連提案書の検討を行い、難病関係の遺伝学的検査（指定難病52疾患、72項目）がD006-4遺伝学的検査の保険適用となった。
4. 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」改訂版（日衛協 2019年3月15日）について、関連の学会のシンポジウム等において講演を行った。

A. 研究目的

登録衛生検査所が実施（受託）する遺伝子関連検査・染色体検査に求められる精度管理の要件について、医療法の改正により求められる要件（ISO15189）を明らかにし公表するとともに、遺伝子関連検査・染色体検査の受託状況について実態調査を行う。

B. 研究方法

1. 「ISO 15189ガイダンス文書」の策定に関しては、JCCLS遺伝子関連検査標準化専門委員会WG2（委員長；宮地勇人先生、副委員長；堤正好：（両名共に難波班班員））において、隔月で検討会を開催しガイダンス文書の検討を行った。

2. 日本衛生検査協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会で、1999年以降隔年で継続して実施している「遺伝子関連検査・染色体検査の受託実績に関するアンケート調査（2018年年度）」を実施した。なお、アンケート調査の実施に際しては、以下を対象とした。

・調査対象：令和元年10月17日に日衛協に加盟する117社を対象とした。

・調査方法：郵送方式により、アンケート調査票を令和元年10月17日に発送し、令和元年11月25日に返却回収というスケジュールで実施した。

・調査期間：2019年度（平成30年4月1日から平成31年3月31日までの1ヶ年とした。）

・調査項目：

1) 遺伝子関連検査・染色体検査全般の実施状況について

2) 「日衛協倫理指針」の対象となる遺伝学的検査（ヒト生殖細胞系列の遺伝子検査）の実施状況について

3) 「日衛協倫理指針」の対象外の遺伝子関連検査・染色体検査の実施状況について

4) 遺伝子関連検査・染色体検査全般に関わる検

査方法について

5) 遺伝子関連検査・染色体検査の受託先について

6) 遺伝子関連検査・染色体検査全般の専用区域について

7) 遺伝子関連検査・染色体検査全般の検体保管・廃棄等の取扱規程について

8) 倫理審査委員会の設置について

9) 遺伝子関連検査・染色体検査の受託等に関わる自社倫理指針（ガイドライン）について

3. 関連学会の保険委員会委員とともに、指定難病の遺伝学的検査の保険適用拡大に関する内保連提案書の検討を行った。

4. 2019年3月15日に日衛協より公表した「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」改訂版について、関連の学会のシンポジウム等において講演を行った。

（倫理面への配慮）

特記事項無し

C. 研究結果

1. 遺伝子関連検査のためのISO 15189ガイダンス文書の作成と公表（出版）

医療法及び臨床検査技師法の改正（平成29年6月14日施行）に伴い、新たに検体検査の分類の一次分類に設けられた遺伝子関連・染色体検査の精度管理の確保のために設けるべき基準（1. 遺伝子関連・染色体検査の責任者の配置、2. 内部精度管理の実施、適切な研修の実施義務、3. 外部精度管理の受検（代替法（施設間における検査結果の相互確認）に係る努力義務）、その他、検査施設の第三者認定を取得すること（ISO15189）を当面、勸奨とする。）に示されたISO 15189に認定に関連しては、これまでは遺伝子関連検査に関わる認定基準が示

されていなかったことから、JCCLS遺伝子関連検査標準化専門委員会WG2(委員長;宮地勇人先生、副委員長;堤正好:(兩名共に難波班班員))において、認定基準の基点を明らかにするためのガイダンス文書の検討を継続して行い、11月に公表(冊子として出版;学術広告社)した。これにより、日本適合性認定協会(JAB)により認定基準が策定され、その後、テスト審査が実施され、2020年の本審査に進むことができた。本活動により、医療法等の改正により求められる検体検査の精度管理要件に含まれる遺伝子関連検査を提供する施設に求められる施設認定基準に関するガイダンス文書を示すことができた。

2. 遺伝子関連検査・染色体検査の受託実績に関するアンケート調査(対象期間:2018年度)

一社)日本衛生検査所協会では、遺伝子関連検査が適切に実施(受託)されているかを調査するために、日衛協加盟の検査センターへの「遺伝子関連検査・染色体検査実施アンケート調査」を、1999年実績から2018年度実績までの計10回のアンケート調査を実施し、状況の把握に努めてきた。調査の中心は、「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」(日衛協 平成13年4月策定 平成28年11月24日一部改正)の対象となる遺伝学的検査(ヒト生殖細胞系列遺伝子検査)の実施状況を把握することであり、前回の調査(2016年)結果との比較を行った。

第10回アンケート調査は、117社を対象とし、回収アンケート数;83社中63社が遺伝子関連検査・染色体検査を受託しており、2018年度の「単一遺伝子疾患の診断に関わる遺伝子検査(遺伝学的検査)」年間受託検体数は、11,419件《保険適用:8,388件(前回:5,186件)、保険適用外:3,031件(前回:5,113件)》(前回:10,299件)であった。特に保険適用の遺伝学的検査が増大したが、今回のアンケート調査より新たに日衛協会員となったかずさ遺伝子検査室(かずさDNA研究所)の受託数が加算されたためである。

3. 指定難病の遺伝学的検査の保険適用拡大に関する内保連提案書の検討

1) 検討委員会の開催遺伝学的検査拡大へ向けた内保連提案書準備会議3月15日(金)18:00

以下の関連6学会の保険委員会の合同会議として開催された。

- ・日本人類遺伝学会保険委員会委員長 青木正志先生 保険委員会委員 黒澤健司先生 堤正好
 - ・日本遺伝子診療学会保険委員長 中山智祥先生
 - ・日本遺伝カウンセリング学会保険委員長 高田史男先生
 - ・日本小児神経学会社会保険・薬事委員会社会保険小委員会委員長 田沼直之先生
 - ・日本先天代謝異常学会保険委員長 窪田満先生
- 本委員会における議論及び関連学会へのヒアリング結果等は、日本人類遺伝学会保険委員である黒澤健司先生が取りまとめを行い6関連学会の

2) 内保連ヒアリング(小児関連委員会)

・日時:2019年5月15日(水)
13:00~14:30(12:50集合)

*中医協総-4 元11.27 *中医協 総-1 2.2.7

【遺伝学的検査】以下の分類に従い、今回難病の診

断に関わる遺伝学的検査(52疾患 72項目)が保険適用となった。

- 1 処理が容易なもの 3,880点
- 2 処理が複雑なもの 5,000点
- 3 処理が極めて複雑なもの8,000点

4. 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(日衛協 2019年3月15日)改訂版について、関連の学会のシンポジウム等において講演を行った。

F.研究発表 2.学会発表 の項を参照。

D. 考察

1. 遺伝子関連検査のためのISO 15189ガイダンス文書の作成と公表(出版)

医療法及び臨床検査技師法の改正(平成29年6月14日施行)に伴い、新たに検体検査の分類の一次分類に設けられた遺伝子関連・染色体検査の精度管理の確保のために設けるべき基準に示されたISO 15189の認定に関連しては、これまでは遺伝子関連検査に関わる認定基準が示されていなかったが、今回、遺伝子関連検査のためのISO 15189ガイダンス文書の作成と公表(出版)できたことは大変大きな成果であった。なお、今後は、現在勸奨とされたISO15189の認定をどの範囲まで、どのレベルまでを要求するのかについての検討が必要である。

2. 遺伝子関連検査・染色体検査の受託実績に関するアンケート調査(対象期間:2018年度)

本報告の対象範囲は「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」(日衛協 平成13年4月策定 平成28年11月24日一部改正)の対象となる遺伝学的検査(ヒト生殖細胞系列遺伝子検査)の実施状況を把握することであるが、日衛協のアンケート調査では、感染症核酸検査(ウイルス、細菌)(約682万検体)、白血病・リンパ腫関連の遺伝子検査(キメラmRNA検査等)(約33万件)と固形腫瘍関係の遺伝子検査(がん遺伝子パネル検査等)(約19万件)及び染色体検査(白血病等血液腫瘍(Gバンド分染法;約16.5万件、FISH法;約13万件)と先天異常関連の染色体検査(Gバンド分染法;約2.7万件、FISH法;約4300件)について、保険適用のあり、なしに分けて集計している。

なお、今回の調査により、2016年度から2018年度にかけての遺伝子関連検査を取巻く環境の変化、すなわちゲノム医療を進めるとの大きな方針の下に、がん遺伝子パネル検査やコンパニオン診断としてのPGx検査の普及が確認できたことは、難病等の遺伝学的検査の実施(受託)に関しては、先天異常の染色体分析の分野においては、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)の主導により進められている未診断疾患イニシアチブ IRUD(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)の進展による病因解明が進んだために、検体検査としてのGバンド分染法やFISH法の受託が減少したことが確認された。

本アンケート調査は、今回で第10回となり、我が国の遺伝子関連検査・染色体検査の実施状況を最も正確に反映しているものであり、その重要性は今後益々高まるものと考えられる。

3. 指定難病の遺伝学的検査の保険適用拡大に関する内保連提案書の検討

今回、難病の診断に関わる遺伝学的検査(52疾患

72項目)がD006-4遺伝学的検査の適用拡大となった。この保険適用拡大により難病患者の診断のための遺伝学的検査がより広く活用されるものと考えられるが、多くの項目が非常にまれな疾患を対象としているため項目ごとの検査数は非常に少ない中で、これら遺伝学的検査をどのように受託していくのか、どのように精度を管理していくのか、検査受託施設を増やすにはどのような取り組みが必要か、など、まさに難波班の検討課題の多くが含まれているものと考えている。

E. 結論

1. 医療法等の改正により、「遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保のために設けるべき基準」において、勧奨とされた第三者認定の取得 (ISO15189) に関連して、「遺伝子関連検査のためのISO15189ガイダンス文書」の検討を継続し、策定した文書を冊子として公表 (出版: 学術広告社) することができた。
2. 一社) 日本衛生検査協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会において、「遺伝子関連検査・染色体検査の受託実績に関するアンケート調査 (2018年度対象)」を実施し、遺伝学的検査の実施状況を明らかにした。
3. 難病関係の遺伝学的検査 (指定難病52疾患、72項目)がD006-4遺伝学的検査の保険適用となった。
4. 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」改訂版 (日衛協 2019年3月15日) を関連学会等において広く紹介することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団が出版する「レギュラトリーサイエンス誌」(Vol.50 No.10 p580~p595 2019年)に、座談会「がんゲノム医療の進展と今後の展望」として、がん遺伝子パネル検査に関わる各種課題や今後の課題について取りまとめるとともに検体検査としてのがん遺伝子パネル検査に求められる精度管理の要件についても触れた。

座談会出席者 (座長; 堤正好)

九州大学大学院 中西洋一 先生
近畿大学医学部 西尾和人 先生
京都大学大学院 武藤 学 先生

2. 学会発表

* 関連学会における講演等

1) 第68回日本医学検査学会in 下関シンポジウム テーマ「がんゲノム医療に向かい合う」
日時: 2019年5月19日(日) 13:20~14:50
演題3: がんゲノム医療における遺伝子パネル検査実施の問題点 - 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」の見直しについて -
日衛協で策定した、「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成30年12月1日改定)概要を共同演者として紹介した。

2) 第5回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム5 「バイオバンクにおける精度管理と検体種の多様化にどのように対応するか」

2019年7月7日(日)9:00~10:50

以下の演題で構成され、バイオバンクに求められる精度管理の要件と各種検体の多様化への対応について議論するシンポジウムの座長を務めた。

SY5-1 バイオバンク検体の質保証 SY5-2 クリニカルバイオバンク分野におけるISOの役割

SY5-3 検体管理・臨床情報・ゲノム情報の精度管理と標準化について: 千葉大学や関連学会の取り組み

SY5-4 遺伝子パネル検査の精度確保 SY5-5 リキッドバイオプシーにおける検体保管とパネル検査

3) 臨床遺伝2019 in Sapporo (第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会和第26回日本遺伝子診療学会の合同学術集會)

シンポジウム3 「遺伝性疾患をいかに検査するか?」

日時 2019年8月3日(土)10:30~12:00

の企画を提案し、座長を務めると共に日衛協で策定した、「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成30年12月1日改定)概要を共同演者として紹介した。

4) 第8回生命情報学会連合大会

日本バイオフィーマティクス学会・日本オミックス医学会 合同シンポジウム

「ゲノム医療に向けた病院情報システム等におけるゲノムデータの標準化とICTシステム」

日時: 2019年9月10日(火)16時00分 - 17時30分

「ゲノム医療における検体検査の品質管理について」の演題で、医療法の改正と検体検査、遺伝子関連検査に求められる精度管理の要件と日衛協で策定した、「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」(平成30年12月1日改定)の概要を紹介した。

5) 第9回日本遺伝子診療学会

遺伝子診断・検査技術推進フォーラム 公開シンポジウム2019 「どうなる?! ゲノム医療」

日時 2019年12月5日(木)10:05-12:00 第1部 希少疾患のゲノム医療の社会実装

難波班が関係する以下の話題について、
座長: 渡邊 淳 (金沢大学附属病院 遺伝診療部 部長/教授)

松下 一之 (千葉大学医学部附属病院 検査部 部長/遺伝子診療部 診療教授)

* 「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」

難波 栄二 (鳥取大学 研究推進機構研究戦略室 同 医学部附属病院遺伝子診療科 教授)

* 「ナショナルセンターにおける取組み」

要 匡 (国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長)

* 社会保険診療報酬改定 (2020年度)における遺伝学的検査適応疾患の拡大 (算定要件の拡大)について

黒澤 健司 (地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター)

遺伝科 部長 (日本人類遺伝学会保険委員会)

* 難病対策委員会における検討状況 (難病法の改正も踏まえて)

千葉 勉 (厚生労働省難病対策委員会 会長 (関西

電力病院長/ 京都大学名誉教授
神戸大学名誉教授/ 日本医療開発機構プログラム
オフィサー)

6) 日本生命倫理学会第31回年次大会公募シン
ポジウム

「走り始めたがんゲノム医療～理解は共有されて
いるか」

12月7日(土)東北大学川内キャンパスA会場
(法学部第1講義室) 9:30～11:00

「ゲノム医療～遺伝子関連検査の立場から」
の演題で、医療法の改正により求められる遺伝子
関連検査としてのがん遺伝子パネル検査の精度管
理の要件等について講演を行った。

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
特記事項無し
2. 実用新案登録
特記事項無し
3. その他
特記事項無し

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

研究分担者 宮地 勇人
東海大学 医学部基盤診療学系臨床検査学 教授

研究要旨

難病領域における課題として、本研究班では医療法等改正に対応した診療における検査体制の充実を行い、研究目的の検査との関係を明確にし、国際的対応を図り、保険医療を目指す提言を行うことなどを目的とする。研究分担者として、2019年度は、1. 新たな外部精度管理調査への対応、2. 国際化への対応の2項目を中心に研究実施した。すなわち、外部精度管理調査のモデルの検討、海外の先進事例を学ぶため海外現地調査を行った。遺伝学的検査を対象にした外部精度管理のあり方として、薬事未承認試薬を用いた検査室独自開発検査法（Laboratory developed tests: LDT）を適用範囲とした遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定審査時の現地実技試験について、パイロット審査実施における情報収集に基づき、課題整理を行った。外国訪問調査を実施し、先駆的な事例として、施設認定、外部精度管理、報告書の作成について有用な情報を収集できた。難病検査の外部精度管理体制、国際化対応の方針を構築する上で貴重な情報、資料となった。これらの成果は、関連する諸課題に対する今後の調査研究の展開の基盤として期待される。

A. 研究目的

ゲノム医療を実現するための取組みを関係府省・関係機関が連携して推進するため、「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース（ゲノム医療 TF）」会議が2015年11月に設置された。そこでの議論を踏まえて、法整備の準備が進められ、検体検査の精度の確保に係る医療法等の一部改正（改正法）の公布に続き、具体的な基準は厚生労働省令（改正省令）による施行規則として公布され、これらは2018年12月1日に施行された。

難病領域における今後の課題として、省令に定める遺伝子関連検査等を実施する場合の基準を周知するとともに、基準を満たす環境・体制を整備すること、さらに欧米諸国と同等の水準が求められる。本研究班では医療法等改正に対応した診療における検査体制の充実を行い、研究との関係を明確にし、国際的対応を図り、保険医療を目指す提言を行うことなどを目的とする。

研究分担者として、1. 新たな外部精度管理調査への対応、2. 国際化への対応の2項目を中心に研究実施した。

B. 研究方法

1. 新たな外部精度管理調査への対応

外部精度調査が利用できない場合、施行規則では医療機関や衛生検査所等の間で施設間クロスチェックが求められる。一方、難病領域では対象遺伝子数が膨大で希少な症例数と限られた検査実施施設数のため、施設間クロスチェックは実施困難な場合が多い。このため、外部精度調査または技能試験として、施設間クロスチェック以外の方法の検討が必要となる。2019年度は、スキーム・

モデルを提示するための調査、情報整理を行った。具体的には、遺伝子関連検査のための ISO 15189 第三者認定における現地実技試験の情報収集に基づき、あり方を検討した。また、新たな外部精度管理調査への対応として、海外先進事例における外部精度評価、技能試験の仕組みと実態を知るために海外調査を行った。

2. 国際化への対応

品質確保された検査実施と報告書作成について、欧米での先進的な事例を学ぶとともに、我が国と欧米の保険制度（コスト負担）の違いを踏まえて、あり方の検討が必要となる。2019年度は、諸外国での情報収集のため、欧米の指導者との意見交換および現地調査実施を行った。

Dr. Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director)の誘導のもと、英国 UK NEQAS コンソーシアム GenQA (genomic quality assessment ゲノミクス品質評価) 事務局 (エジンバラ) 英国 NEQAS 事務局 (シェフィールド) を訪問した。

米国視察では、ミネソタ州立大学病院の臨床検査部長 Anthony Killeen (CAP 検査精確度調査委員長) の誘導のもと、遺伝子検査室の現状調査を行った。

国際化への対応の研究課題として、以下を目的とした。ア) 海外先進事例における外部精度評価 (External Quality Assessment: EQA)、技能試験 (Proficiency Testing: PT) の仕組みと実態を知る。イ) 海外先進事例における品質確保された検査実施と報告書作成の実態を知る。ウ) 訪問調査の結果を参考に、スキームの内容、我が国と欧米の保険制度の違いを踏まえて、我が国における EQA 構築

のあり方、国際連携の可能性、品質確保された検査と報告書作成のあり方を提言するための資料とする。

(倫理面への配慮)

該当なし。患者試料や患者情報を対象とした研究内容は含まれない。ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の対象となる研究内容は含まれない。

C. 研究結果

1. 新たな外部精度管理調査への対応

国際規格 ISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する要求事項」の認定審査対象について、薬事承認試薬を用いた検査室独自開発検査法(Laboratory developed tests: LDT)で行われる遺伝子関連検査に拡大する目的で、遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス文書の作成(日本臨床検査標準協議会)と認定基準の改定(日本適合性認定協会)が行われた。適用範囲には next generation sequencing: NGS を含む。それに基づき、施設認定のパイロット審査が行われ、その際の現地実技試験の実施における情報に基づき課題整理を行った。その結果、遺伝学的検査を実施する臨床検査室の現地実技試験において、限られた遺伝子パネルでの評価の限界が明らかとなるとともに、過去の外部精度管理調査の試料や過去検体(盲試料)を用いた代替法での審査の有用性が明らかとなった。

さらに、海外先進事例における外部精度評価、技能試験の仕組みと実態を知るための海外調査を行った。欧州 GenQA の実施状況について訪問調査を実施し、その具体的な実施体制についての情報を得た。国際的規模の外部精度管理調査として、米国 CAP に加えて、欧州 GenQA が活用可能なことが判明した。

2. 国際レベルの検査基準の構築

7) Dr. Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director) の誘導のもと、英国 UK NEQAS コンソーシアム GenQA (genomic quality assessment ゲノミクス品質評価) 事務局(エジンバラ) 英国 NEQAS 事務局(シェフィールド) を訪問した調査結果のまとめは以下のとおり。

1) 英国 UK NEQAS は、GenQA (genomic quality assessment) とともにコンソーシアム方式をとっており、運営において広く関連企業(製薬を含めて)も連携している。

2) 国際標準規格 ISO 17043 認定を受けており、試料の均一性、安定化、配布、結果回収など外部精

度管理調査の品質管理を行っている。NPO として利益追及でなく、臨床検査の品質の継続的向上のための外部精度評価、さらに検査室の教育のためのセミナー開催を行なっている。

3) 外部精度管理調査の対象は、検体採取、検体処理、検査実施、解釈報告まで全プロセスである。さらに、遺伝カウンセリング、病理組織の腫瘍細胞比率など測定前プロセスの外部精度評価を行なっている。

4) ヨーロッパを中心に、中東、アジア、アフリカまで広域の外部精度評価を行なっている。このため、遺伝学的検査で課題となる人種差のモニタリングにも対応している。

5) GenQA の遺伝学的検査の外部精度管理調査は、参加の選択肢となりうると考えられる。ただし、日本には、代理事務所(申込、試料配送、結果受取、試料・結果問合せ等の対応)が無い点は課題である。

4) 米国視察では、ミネソタ州立大学病院の臨床検査部長 Anthony Killeen (CAP 検査精確度調査委員長) の誘導のもと、遺伝子検査室の現状調査を行った調整結果のまとめは以下のとおり。

1) 人口約400万人のミネソタ州の中核病院として、大学病院の遺伝子検査室の規模は、要員・機器など極めて大きく、通常の臨床検査室(血液、生化学、免疫検査等)を凌ぐ。

2) 検査室には、測定実施や報告書作成の要員に加えて、専任の品質マネージャー、NGS 解析やシステム構築の要員が所属している。

3) 情報解析センター(supercomputer)など大学全体で有機的に連携している。

4) NGS を用いた遺伝学的検査、多数のがん遺伝子パネルが、CAP 施設認定の元、LDT にて行われている。

5) 報告書作成の要員など検査室内での要員にて、精度確保された検査実施から検査報告書作成まで全てのプロセスを完結している。

6) 報告書作成は、臨床検査医(臨床病理医)と遺伝カウンセラーが協調して行なっている。遺伝カウンセラーは、臨床遺伝学と臨床検査(精度管理)に精通している。

7) 外部精度評価は、CAP PT 参加を基本とし、CAP PT にない項目は全て、代替法として、クロスチェック、標準物質、EQA サンプル、過去検体のブラインドチェックが行われている。

8) NGS/LDT に基づく遺伝学的検査を始め遺伝子関連検査に係るリソースの検査室への中央化は、精度確保された検査の全フローを確保する上でのモデルとなりうる。

D. 考察

2019年度は、遺伝学的検査を対象にした外部精

度管理のあり方として、ISO 15189 施設認定審査時の現地実技試験について、パイロット審査実施の調査結果の情報収集に基づき、課題整理を行った。外部精度管理調査のあり方の整理、品質確保された検査実施と報告書作成について、海外の先進事例を学ぶため海外現地調査が計画に沿って進めることが出来た。

遺伝学的検査に広く利用され始めた NGS を実施する検査室の外部精度管理調査で確立したものがない。遺伝子関連検査の外部精度評価・施設技能試験 (IFCC, 2017) は、検査室の検査結果と外部ソースとの比較のプロセスで、4 つの手法がある。すなわち、レファレンスラボで検査された試料の再チェック・再検査、オンサイト評価、検査室間クロスチェック (少数検査室) 施設技能検査である。オンサイト評価では、1. 検査室の実践、能力を評価するため定期的なサイトビジットを行う。2. 検査室での検査の運用をモニタリングし、検査の品質を確保する。3. 内部プロセスの改善のための情報提供を行う。これらのメリットを生かすべく、遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定プログラムに基づき、遺伝学的検査を実施する検査室のパイロット認定審査時の現地実技試験の実施における有効性と課題の整理を行った。その結果、多様な検査項目、プラットフォームの検査を実施する検査室の審査において精確性評価は同一試料、遺伝子群で比較が必要であるものの、限界があることが明らかとなった。一方、多様な検査項目、プラットフォームに対して、個別の試料による評価は費用・作業負担が大きく、現実的に実施困難である。遺伝学的検査を実施する検査室の ISO 15189 施設認定パイロット審査時の現地実技試験では、検査室の自らの実施計画に基づき、過去の外部精度管理調査の試料や過去検体 (盲試料) を用いた代替法の有効性が明らかとなった。これに伴い、日本適合性認定協会による ISO 15189 認定基準 RM300 改定においては、「現地実技試験に統一試料の利用に加えて、代替法を認める。」と明記された。

英国出張では、Dr. Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director) を訪問し、検体検査の精度に係る医療法等法改正で求められる遺伝子関連検査の精度確保の方法として、外部精度評価の先駆的事例の仕組みを学んだ。その結果、GenQA の遺伝学的検査の外部精度管理調査は、参加の選択肢となりうると考えられた。

米国出張では、ミネソタ州立大学病院の臨床検査部長 Anthony Killeen (CAP 検査精確度調査委員長) を訪問し、医療法等法改正で求められる精度確保の方法、特に精度確保された検査室の全フロー (検査依頼～検査実施～報告書作成) について学んだ。米国では、NGS を用いた遺伝学的検査、

多数のがん遺伝子パネルが、CAP 施設認定の元、LDT にて行われている。また、報告書作成の要員など検査室内での要員にて、精度確保された検査実施から検査報告書作成まで全てのプロセスを完結している。これらは、質が確保された体制のもとでの効果的な報告書作成のあり方として今後の参考となる。

E . 結論

遺伝学的検査を対象にした外部精度管理のあり方として、ISO 15189 施設認定審査時の現地実技試験について、パイロット審査実施の調査結果の情報収集に基づき、課題整理を行った。外国訪問調査を実施し、先駆的な事例として、施設認定、外部精度管理、報告書の作成について有用な情報を収集できた。

外部精度管理体制に関して、国際的規模の外部精度管理調査として、欧州 GenQA の実施状況について訪問調査を実施し、その具体的な実施体制についての情報を得た。米国 CAP に加えて、欧州 GenQA が活用可能なことが判明した。外部精度管理のスキームの構築には、国内では ISO 15189 施設認定における現地実技試験、欧州 GenQA、米国 CAP の海外のシステムの活用、クロスチェックおよびその他代替法などの組合せにおいて、検査室で実施の検査項目、アクセス、価格などを加味した適切な方法を選択することが望ましい。

米国では、NGS を用いた遺伝学的検査が、CAP 施設認定の元、LDT にて行われている。NGS/LDT に基づく遺伝学的検査を始め遺伝子関連検査に係るリソースの検査室への中央化は、精度確保された検査の全フローを確保する上でのモデルとなりうる。

これらの成果は、難病検査の精度確保の体制、国際化対応の方針を構築する上で貴重な情報、資料となった。これらの成果に基づき、2 年間で検討した課題を整理し、欧米諸国と同等の精度管理モデルを提示するよう研究活動の展開が期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 宮地 勇人. 検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正と専門資格. 臨床病理 2019 67: 261-65.
2. 宮地 勇人. 医療法・臨検法改正への具体的対応と今後の課題 遺伝子関連・染色体検査に求められる具体的対応と今後の展望. 臨床病理 2019: 67: 694-97.
3. 宮地 勇人. 遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理. 日本検査血液学会雑誌 2020 21: 54-59.

2. 学会発表

1. 宮地 勇人. 検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の改正 遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理.第 20 回日本検査血液学会学術集会 20 巻学術集会 2019/7/6 国内.
2. 宮地 勇人. 遺伝子関連検査で究めるゲノム医療の展望 2019/7/28 国内.
3. 宮地 勇人. ゲノム医療新時代に向けて、病理部と臨床検査部の協調体制のあり方 遺伝子関連検査のための ISO 15189 施設認定のプログラム構築と展開.臨床検査と病理の協働 2019/11/23 国内.

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

研究分担者 中山智祥
日本大学 医学部病態病理学系臨床検査医学分野 教授

研究要旨

研究分担者である中山智祥は日本医療検査科学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会副委員長であり、同委員会を実施可能な施設同士で外部精度評価を実施開始した。各施設の倫理委員会へ研究計画を提出し、承認後、同意書がとれた人からヒトゲノム DNA を抽出し用いる。同じサンプルを各施設に配布し同じヒトゲノム DNA 領域を解析することにした。Genotype 決定法についてはダイレクトシーケンシング法や次世代シーケンシング法など方法論は問わないことにした。個人差であるバリエーションについて施設間での Genotype の一致率を割り出し評価した上で外部精度評価を実施したとする証明書を各施設あて発行した。また委員会委員以外からの依頼について全国のお互いの施設の倫理委員会を通しスタートした。

A . 研究目的

医療機関の検査室における検体検査の精度管理体制のうち外部精度評価が求められているが、遺伝学的検査についてはあまり整備・提供されているとは言えない。実施したい施設があったとしても、日本にどのような外部精度評価体制が存在し、利用可能なのか知られていないと思われる。本研究班員でも現実的に利用可能な体制はないに等しいとする意見があり、新たに体制作りの必要性の声があった。そこで、研究班員が所属する学会の学会員同士で相互確認(クロスチェック)体制を構築することを本研究の目的とした。

B . 研究方法

医療機関の検査室における検討等において特に外部精度評価体制の確立を実施する。同じサンプルの遺伝型決定を2施設間で実施し、バリエーションの遺伝型の一一致率を算出する。

(倫理面への配慮)

日本臨床検査自動化学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会での討議。理事会承認
上記委員会委員の所属施設の倫理委員会申請と承認
日本大学医学部倫理委員会に承認を得ている。

C . 研究結果

研究分担者である中山智祥は日本医療検査科学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員であり、同委員会では白血病のBCR-ABL1遺伝子の解析において複数の施設間でのクロスチェック体制構築をしてきた実績がある。これは体細胞遺伝子検査に相当し遺伝子発現に関わるものであるが、今回研究の目標となる難病領域における検体検査は子孫に引き継がれる遺伝学的検査に相当する。そのためいくつかの倫理的問題点を解決しなければならない。日本医療検査科学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会で討議した後、同学会理事会へ上申書を提出し承認を待った。その後日本医療検査科学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員で実施可能な施設同士で進めることにした。各施設の倫理委員会へ研究計画を提出し、承認後、個人が特

定できず研究用として市販されているヒトゲノム DNA を購入し、同じサンプルを各施設に配布し同じヒトゲノム DNA 領域を解析することにした。Genotype 決定法についてはダイレクトシーケンシング法や次世代シーケンシング法など方法論は問わないことにした。今後、実施する段になると個人差であるバリエーションについて施設間での Genotype の一致率を割り出し評価する。外部精度評価を実施したとする証明書を各施設あて発行する。

D . 考察

本研究計画は日本医療検査科学会理事会で承認された。同学会ホームページに(<https://jcls.or.jp/>)案内を掲載した。日本医療検査科学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員の複数施設の倫理委員会で承認を得た。現在、共通サンプルを購入し、各施設に配布準備している段階である。今後、委員会委員以外からの依頼について受託するか、理事会で討議する予定である。

E . 結論

外部精度評価について施設間においてクロスチェックをする実施体制を確立した。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

精度が確保された検査体制の充実：医療機関での受託体制のモデルとして

研究分担者 古庄 知己

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院 / 遺伝子医療研究センター） 教授・センター長

研究要旨

本分担研究の目的は、世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することである。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、次世代シーケンサーを活用した遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を整備してきた。医療法改正、ISO15189を踏まえ、本邦における医療機関が受託する遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）のモデルを目指しての取り組みを続けてきた。2019（令和元）年度、200件をこえる遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）を実施するとともに、全国遺伝子医療部門連絡会議に属する8施設および2つの小児病院からの受託を軌道に乗せた。企業への導出を視野に入れた人材育成と遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制整備を加速させるために信州大学医学部に寄附講座「クリニカルシーケンス講座」を開設した（2020年4月開講）。

研究協力者

氏名：福嶋義光
所属・職名：信州大学・医学部 特任教授

氏名：涌井敬子
所属・職名：信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院 / 遺伝子医療研究センター）講師

A. 研究目的

本分担研究の目的は、世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することである。信州大学医学部附属病院「遺伝子医療研究センター」は、「遺伝子診療部」として1996年5月に院内措置で設立され、2000年4月に文部科学省の認可を得た我が国における遺伝子医療部門の草分け的存在である。2016年10月、それまで運営してきた、遺伝カウンセリングを軸とした「先端医療部門」に加え、保険診療または自費でも指定難病診断など臨床的に有用な遺伝学的検査を、次世代シーケンサーを活用して実施する「先端解析部門」を立ち上げ、「遺伝子医療研究センター」として組織改編した。

2008年度の診療報酬改定で、13疾患（群）の遺伝学的検査が保険収載された（2,000点）。また、結果説明時の遺伝カウンセリングに対して、遺伝カウンセリング加算（500点）が取れるようになった。2年毎の診療報酬改定で、改定が行われ、2016年度には72疾患（群）（3,880点）に大幅増加したものの、そのほとんどの疾患において検査の受託先がないという問題があった。

当センターでは、2013年より取り組んできた学内の次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析研究を、遺伝学的検査として臨床現場に還元するべく、病院各部門（臨床検査部、医療情報部、医事課、診療録管理室）、外部（電子カルテ担当のITベンダー、匿名化システム企業、次世代シーケンサー企業、検査企業）との話し合いを続けた。2017年

7月より、遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）としての運用を開始した。2018年度の診療報酬改定では、対象疾患が77疾患（群）に増えるとともに、保険点数が容易（3,880点）複雑（5,000点）極複雑（8,000点）に設定され、遺伝カウンセリング加算も1,000点と、解析コストや遺伝カウンセリングのかかる人件費等に見合う適正な保険点数に変更された。

2018年度より難病領域における検体検査の制度管理体制を構築すべく「難波班」が始動した。本分担の目的は、医療法改正、ISO15189を踏まえ、医療機関が受託する世界基準の精度管理基準の遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を整備することである。2019（令和元）年度の取り組み状況を報告する。

B. 研究方法

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を整備してきた。外部受託体制の構築においては、金沢医科大学病院、東京女子医科大学病院、千葉大学医学部附属病院、島根大学医学部附属病院、三重大学医学部附属病院、鳥取大学医学部附属病院、北里大学病院、長野県立こども病院、静岡県立こども病院および株式会社BMLと連携した。

（倫理面への配慮）

本プロジェクトは、「遺伝性・先天性疾患に対するクリニカルシーケンス」（代表者：古庄知己）（受付番号583）として、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

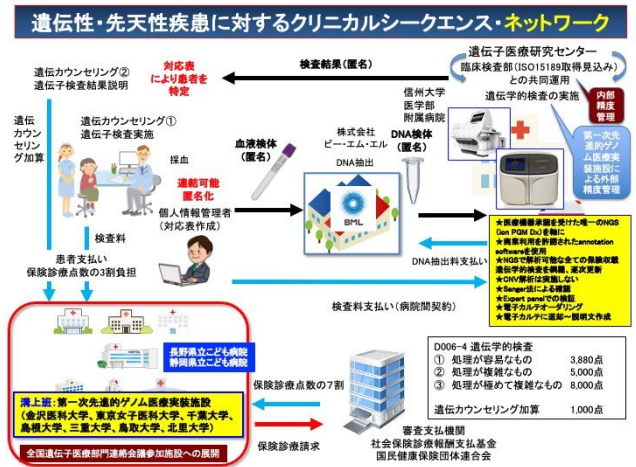
信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）

ス) 体制は現時点で以下の通りである。

1. 検査オーダー

検査オーダーは、各診療科または他院からの紹介を受け、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの先端診療部門から行われる。この際、電子カルテからオーダーし、指示書は外来より、紙媒体で同センター解析室に送られる。また、採血オーダーは臨床検査部中央採血室に送られ、採血され、検査部での受付を経て、遺伝子医療研究センターに届けられる。

他施設からの検体は、株式会社 BML の搬送網を利用して回収、同社で DNA が抽出され、同センターに送付される。



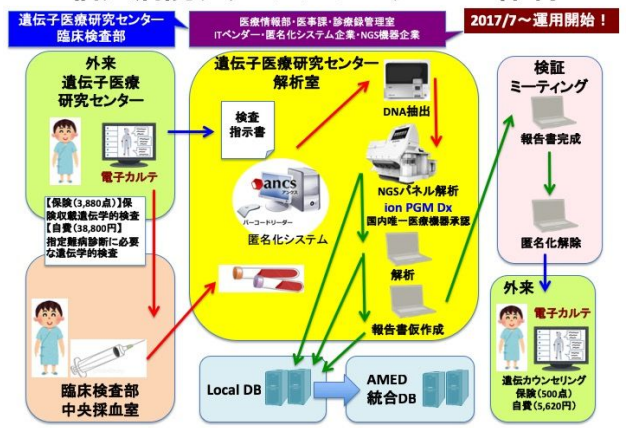
2. 遺伝子解析

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでの受付において匿名化処理が行われ、以後の工程は匿名化番号で実施される。院内検体は、自動抽出機器で DNA を抽出、医療機器承認を受けている次世代シーケンサー (ion PGM Dx) により遺伝子解析が行われる。解析する遺伝子パネルは独自に開発したカスタムパネルであり、保険収載遺伝学的検査 (次世代シーケンサーで解析可能なバリエーション、先天性難聴など企業で遺伝学的検査系が確立しているものは除く) それ以外にも指定難病診断等で臨床的に必要な遺伝学的検査 (自費) を含む。

使用しているカスタムパネル

遺伝性結合組織疾患パネル (51遺伝子)	保険パネル1 代謝・免疫系 (56遺伝子)	保険パネル2 循環器・神経系 (45遺伝子)	保険パネル3 症候群系 (38遺伝子)
<ul style="list-style-type: none"> エラス・タンパク質欠損症 マルファン症候群 ロイス・ディーツ症候群 大動脈結核症候群 家族性胸大動脈瘤及び大動脈解離 心房動脈・僧帽弁逸脱・動脈硬化 双動脈・解離及び動脈硬化 二尖尖動脈弁 シュプリンゲン・ゴールドバーク症候群 FNIA関連遺伝子異常 心臓病・口蓋・嚥下検査 車輪の水晶体高位 カニウチン・エンゲルマン病 骨形成不全症 	<ul style="list-style-type: none"> フェニルケトン尿症 メーブルシロップ尿症 ホモシステチン尿症 シトルリン血症Ⅰ型 アルギニンコウハク血症 メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 イソ吉草酸血症 HMG-CoA グルタル酸尿症Ⅰ型 複合型カルボキシルシラゼ欠損症 メチルクロニドリン尿症 MICAD欠損症 VLCAD欠損症 三環酵素欠損症 CPT1欠損症 先天性免疫不全症候群 TRAP 家族性地中海熱 CAPS CPS1欠損症 GITC欠損症 アルギナーゼ欠損症 N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 	<ul style="list-style-type: none"> DMD/BMD 先天性QT症候群 痙攣性脳症 神経性疼痛症 先天性筋力低下症候群 プリオン病 神経フェリチン症 ペリ-心臓病 ボツ病 先天性大動脈弓形成不全症 PCDH19関連症候群 先天性赤血球形成異常性貧血 	<ul style="list-style-type: none"> 炭水化物代謝異常症 ウィルソン病 マンゲス病, Occipital horn症候群 色素性皮膚症 ムコ多糖症Ⅰ,Ⅱ型 ゴースト病 フブリー病 ボツ病 低フォスファターゼ症 顕著な早期発症 ロスマンド・トロンブレン症候群 アウエルマン症候群 スミス・マガニス症候群 ウルフラム症候群 タンジール病 高IgE症候群 七遺伝子関連性難病系、遺伝性難病、アノキ症候群 レット症候群 ソフト症候群 電脳化症候群 CHARGE症候群 アラジラ症候群 NF1 オスター病

信大病院臨床シーケンス体制



解析データは、独自に開発した絞り込みアルゴリズム (最新の健康人データベース、疾患データベース、複数の機能予測プログラムが含まれる) で処理し、候補バリエーションは解析担当者が文献情報をふまえて検討する。この結果は定期開催されている検証ミーティングで遺伝子医療研究センター、遺伝医学教室の専門家の承認を得て、結論付けられる。さらに、報告すべき全バリエーションに対して、臨床検査部と共同して、サンガー法による確認作業を行なっている。

3. 結果報告

上記最終結果を記載した報告書は、解析責任者 (信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター・センター長) が署名して仕上がる。このファイルは、電子カルテにアップロードされ、検査を提出した場所に戻る。診療に際して、この報告書を確認し、電子カルテ上の「説明と同意文書」に、患者・家族への説明文を記載する。そこには、採血日、解析方法、結果 (参照配列、正式バリエーション記載) 解釈が記載される。さらに、全例において、電子カルテおよび診療情報提供書を通じて医療者が共有することへの同意が文書でとられている。

こうした遺伝学的検査 (臨床シーケンス)

ス)に基づく精密遺伝医療 (precision genetic medicine) を全国民の届けるためには、企業への導出を視野に入れた人材育成と遺伝学的検査 (クリニカルシーケンス) 体制整備が急務である。2008 (令和元) 年度から、株式会社BMLの遺伝学的検査担当者を受け入れ、on the job trainingを開始した。さらに、株式会社BMLおよび株式会社ライフテクノロジーズジャパンの理解を得て、信州大学医学部に寄附講座「クリニカルシーケンス講座」を開設した (2020年4月開講)。

D. 考察

世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することを目指して、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査 (クリニカルシーケンス) 体制を構築してきた。以下の点を留意しながら行なった。

精度管理

- ・工程の管理 (SOP の作成)。
- ・医療機器承認を得た次世代シーケンサー (ion PGMDx) を使用 (機器メーカーの推奨する定期的なメンテナンスを実行)。
- ・臨床検査部も参加して直接シーケンスによる最終検証 (サンガーミーティング)。
- ・定期的 (バリエーション) 検証ミーティング (遺伝子医療研究センター、遺伝医学教室の教員、学生等が参加するエキスパートパネル) 開催
- ・外部チェック (標準サンプル) の多施設解析。
- ・外部監査 (AMED 研究班、厚労省科研費)。

研究ではない診療としての実施

- ・解析機器は原則、病院が購入し、病院に設置。研究には使用しない。
- ・臨床検査部 (ISO 18189 を認定取得) との共同運用 (医療法改正に対応)。
- ・解析に必要な消耗品、解析機器の保守費用は病院支出。
- ・特許・著作権に抵触しない Annotation ソフトウェア等の選択。
- ・解析者に依存しない (半) 自動化バイオインフォティクス～報告書作成プロセス。
- ・Turn-around-time の設定 (3~4 か月)。

電子カルテとの連動

- ・検査オーダー (臨床検査 診療科採血 クリニカルシーケンス [保険・自費])。
- ・依頼書作成 (文書作成ツール)。
- ・報告書アップロード (検査番号に紐づけて返却、閲覧には現時点でパスワードをかけているが、今後は外していく計画)。
- ・説明文作成 (文書作成ツール、患者・家族の同意を得て、電子カルテおよび診療情報提供を通じて共有)。
- ・遺伝カウンセリング加算 (外来処置 検査)。

安定した外部受託体制

- ・検体搬送には株式会社BMLの営業網を利用。
- ・株式会社BMLによるDNA抽出。
- ・依頼書の内容を確認し、必要に応じて提出医とdiscussionできる。
- ・病院間連携によるスムーズな検査料金徴収。

企業への導出に向けた動き

- ・株式会社BMLの遺伝学的検査担当者を受け入れ、on the job trainingを開始した。
- ・日本における遺伝学的検査体制構築に対する課題と展望を共有する株式会社BMLおよび株式会社ライフテクノロジーズジャパンと協議を重ね、信州大学医学部に寄附講座「クリニカルシーケンス講座」を開設した (2020年4月開講)。

E. 結論

世界基準の精度管理基準に対応した検査体制の充実を、医療機関において実現することを目指して、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝学的検査 (クリニカルシーケンス) 体制を構築し、一部施設からの外部受託も可能となった。全国展開を視野に、検査企業・解析機器企業との本格的協働を進めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kosho T, Mizumoto S, Watanabe T, Yoshizawa T, Miyake N, Yamada S, Recent advances in the pathophysiology of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. **Genes** 11(1): pii: E 43, 2020; doi:10.3390/genes11010043

Uehara M, **Kosho T**, **Takano K**, Inaba Y, Kurashiki S, Ikegami S, Oba H, Takaizawa T, Munakata R, Hatakenaka T, Takahashi J. Proximal Junctional Kyphosis After Posterior Spinal Fusion for Severe Kyphoscoliosis in a Patient With PIEZO2-deficient Arthrogyrosis Syndrome. **Spine** (Phila Pa 1976). 2019 Nov 22. doi: 10.1097/BRS.0000000000003347. [Epub ahead of print]

佐野幸恵, 小坂橋紀通, 渋谷圭, 宮崎将也, **山口智美**, 中野考英, 長坂崇司, 佐藤万基人, 梅山敦, 船田竜一, **古庄知己**, 倉林正彦. 腎動脈破裂で発症し、次世代シーケンサーを用いて診断に至った血管型エーラス・ダンロス症候群の1例. **心臓** 51(9): 949-955, 2019.

鹿島大靖, 岡賢二, 品川真奈花, 山中桜, 小野元紀, 竹内穂高, 井田耕一, 樋口正太郎, 山田靖, 小原久典, 菊地範彦, 宮本強, 橋涼太, **福嶋義光**, **古庄知己**, 家里明日美, 伊藤研一, 浅香志穂, 上原剛, 塩沢丹里: 腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術により両側卵管采に漿液性卵管上皮内病変が発見された遺伝性乳癌卵巣癌症候群の1例. **信州医学雑誌** 67(3): 209-215, 2019

Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N, Teik KW, Mizuno S, Suzumura H, Isidor B, Ong

WP, Haniffa M, White SM, Matsuo M, Saito K, Phadke S, **Kosho T**, Yap P, Goyal M, Clarke LA, Sachdev R, McGillivray G, Leventer RJ, Patel C, Yamagata T, Osaka H, Hisaeda Y, Ohashi H, Shimizu K, Nagasaki K, Hamada J, Dateki S, Sato T, Chinen Y, Awaya T, Kato T, Iwanaga K, Kawai M, Matsuoka T, Shimoji Y, Tan TY, Kapoor S, Gregersen N, Rossi M, Marie-Laure M, McGregor L, Oishi K, Mehta L, Gillies G, Lockhart PJ, Pope K, Shukla A, Girisha KM, Abdel-Salam GMH, Mowat D, Coman D, Kim OH, Cordier MP, Gibson K, Milunsky J, Liebelt J, Cox H, El Chehadeh S, Toutain A, Saida K, Aoi H, Minase G, Tsuchida N, Iwama K, Uchiyama Y, Suzuki T, Hamanaka K, Azuma Y, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Takata A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet* 64(12): 1173-1186, 2019. doi: 10.1038/s10038-019-0667-4.

Sugiyama K, Moteki H, Kitajiri SI, Kitano T, Nishio SY, **Yamaguchi T**, **Wakui K**, Abe S, Ozaki A, Motegi R, Matsui H, Teraoka M, Kobayashi Y, **Kosho T**, Usami SI. Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss. *Genes (Basel)* 10(9): pii: E715. doi: 10.3390/genes10090715.

Kawano-Matsuda F, Shimada Y, Omotobara-Yabe T, Itonaga T, Maeda M, Maeda T, **Yamaguchi T**, **Kosho T**, Ihara K. A case of septo-optic dysplasia with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a previously unrecognized combination of malformations. *Clin Dysmorphol* 29(1): 49-52, 2019. doi: 10.1097/MCD.0000000000000278.

Yamaguchi T#, **Takano K**# (corresponding), Inaba Y#, Morikawa M, Motobayashi M, Kawamura R, **Wakui K**, Nishi E, Hirabayashi S, **Fukushima Y**, Kato H, Takahashi J, **Kosho T** (corresponding). PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogryposis syndrome: a new case and literature review. *Am J Med Genet A* 179(6): 948-957, 2019. doi: 10.1002/ajmg.a.61142.

Sado T, Nakayama Y, Kato S, Homma H, Kusakari M, Hidaka N, Gomi S, Takamizawa S, **Kosho T**, Saito S, Sugano K. Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with nonsense mutation of STK11. *Clin J Gastroenterol* 12(5):429-433, 2019. doi: 10.1007/s12328-019-00964-0.

Yamasaki M, Abe K, **Kosho T**, Yamaguchi T. Familial Aortic Dissection in a Young Adult Caused by MYH11 Gene Mutation. *Ann Thorac Surg* 108(1):e49, 2019. doi: 10.1016/j.athor

acsur.2019.02.015.

Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, Suzuki T, Iijima M, Arakawa Y, Ida K, **Kosho T**, Kato H. Efficacy of denosumab therapy for a 21-year-old woman with Prader-Willi syndrome, osteoporosis and history of fractures: a case report. *Ther Clin Risk Manag* 15: 303-307, 2019. doi: 10.2147/TCRM.S186855. eCollection.

Yokota Y, Moteki H, Nishio SY, **Yamaguchi T**, **Wakui K**, Kobayashi Y, Ohyama K, Miyazaki H, Matsuoka R, Abe S, Kumakawa K, Takahashi M, Sakaguchi H, Uehara N, Ishino T, **Kosho T**, **Fukushima Y**, Usami SI. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. *Sci Rep* 9(1):4408, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-40586-7.

Ogawa Y, **Nakamura K** (corresponding), Eza wa N, **Yamaguchi T**, Yoshinaga T, Miyazaki D, **Kosho T**, Sekijima T. A novel CACNA1A nonsense variant in a patient presenting with paroxysmal exertion-induced dyskinesia. *J Neurol Sci* 399: 214-216, 2019. doi: 10.1016/j.jns.2019.02.040.

降旗めぐみ, **古庄知己**. 難治性疾患(難病)を学ぶ Ehlers-Danlos症候群. *遺伝子医学* 29 9(4): 81-89, 2019, メディカルドゥ社, 大阪

2. 学会発表

1. 全国遺伝子医療部門連絡会議が推進する日本の遺伝医療, 講演, 古庄知己, 第4回遺伝カウンセリングコース, 2019/5/11, 東京
2. エーラスダンロス症候群をめぐる世界の動向, 講演, 古庄知己, 2019年度JEFA会合(医療講演会・交流会), 2019/5/25, 大阪
3. 遺伝性乳がん患者さんの医療連携, 講演, 古庄知己, Brest Cancer Seminar 2019 in Nagano, 2019/9/27, 長野
4. 筋ジストロフィーの遺伝医療「筋ジストロフィー診療における遺伝科の役割」, 講演, 古庄知己, 第1回長野県筋ジストロフィー市民公開講座, 2019/9/28, 安曇野
5. 遺伝子診療の現場から(クリニカルシーケンスからのMGeND登録), 講演, 古庄知己, 2019年度AMED溝上班「ヒトバリエーションデータ研究倫理勉強会」, 2019/10/9, 大阪
6. Otological features in patients with muscular contractural Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations in CHST14 (mcEDS-CHST14), Tomoki Kosho et al. ASHG2019, 2019/10/15-19, ヒューストン(米国)
7. ゲノム医療の最前線, 講演, 古庄知己, 長野赤十字病院, 第181回がん診療研修会, 2019/10/30,

長野

8. 遺伝性・先天性疾患オーバービュー，講演，古庄知己，長野県特別支援学校保健委員会研修会，2019/12/19，諏訪

9. 遺伝子、ゲノム、生殖細胞・体細胞の変化とは？，講演，古庄知己，がんゲノム看護セミナーin信州2019，2019/12/21，松本

10. 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の発見、病態解明、そして治療法開発に向けた挑戦，講演，古庄知己，名城大学総合研究所難治性疾患発症メカニズム研究センター・第1回セミナー，2020/2/15 名古屋

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

大型プロジェクト研究における遺伝学的解析（検査）のあり方に関する研究

研究分担者 要 匡
国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長

研究要旨

平成 27 年 9 月の個人情報の保護に関する法律の改正等に引き続き、平成 30 年 12 月に医療法等の一部を改正する法律（改正医療法）が施行され、わが国のゲノム医療実現のため、ゲノム情報等の個人情報の管理法の対応に加え、改正医療法に適合した医療としての遺伝学的検査等の管理や精度確保の基準、方向性への対応が必要となっている。しかしながら、特に希少・難病等を対象とした解析（検査）において、わが国においては、保険診療（臨床検査）としての実施が困難であったため、研究等により研究解析が多く行われてきた実情がある。ゲノム医療の実装において、研究とは区別された、希少疾患等の臨床検査体制・検査精度を整え、医療として実施できる体制を構築するため、課題を明らかにし、それらを解決する必要性が生じている。

希少疾患等に関して、遺伝学的解析等を多く実施している「希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」および「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究（オミックス解析拠点）」等の大型プロジェクト研究においては、医療へ還元できる情報等が豊富で、新しい遺伝学的検査体制の整備に重要と思われるため、大型研究プロジェクトと医療との接点について検討した。

結果、いくつかの重要な点が見出された。今後、IRUD 等での研究結果を医療へ活用できる体制の整備、指定難病等の希少疾患の臨床検査を行える体制の充実、次世代シーケンサを使用した検査の精度管理の整備が重要であると考えられた。

A．研究目的

本研究は、遺伝学的検査（解析）のあり方、特に、大型プロジェクト研究における遺伝学的検査のあり方に関して、研究の現状を調査、把握、課題を確認し、わが国での今後の対応について提言することを目的とする。

世界的に大きく進んでいるゲノム医療であるが、国内でのゲノム医療の実践、実現に向け、情報や制度に関するさまざまな法整備（平成 27 年 9 月：個人情報の保護に関する法律の改正、平成 28 年 5 月：行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、平成 29 年 2 月：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の改正、平成 30 年 12 月：医療法等の一部を改正する法律（以下、改正医療法））等がなされてきている。

これらを受けて、わが国においては、情報管理の在り方に加え、検査体制・検査精度のあり方に関し、検査（解析）に関して、医療法に則って行うか、研究倫理指針に則って行うか、即ち、医療として行うか、研究として行うか、といったことを区別する必要が生じてきている。しかしながら、さまざまな検査（解析）において、わが国では、保険診療として実施される臨床検査と研究等により行われる研究解析が同一の施設等で行われ、違いが必ずしも明確でない状況となっている場合も存在している。

特に、希少・難病等を対象とした遺伝学的検査や解析においては、保険収載される項目（疾患）が改正にともない充実しつつあるものの、現段階では海外と比べると少数であること（参考文献 1）や、実施を担う民間の施設が少ないことから、大学等の

教育医療研究機関などにおいて、研究の一部（一環）として実施されている部分も非常に多い。これらが希少・難病等における遺伝学的解析を担っていることは、即ち、わが国においては、研究の継続の有無等により解析が左右される状況でもあり、また、研究から医療への移行が明確でない、移行のための受け皿がない、といった非常に不安定な状況をも生み出している。

わが国におけるゲノム医療の実現のため、以上のような不安定な状況は、今回の法改正にともない、解消されていくべき重要な課題と思われる。

ゲノム医療の実装においては、遺伝学的検査部分を可能なかぎり医療として実施できる体制にしていくことは必須であり、また、医療として長期に安定に実施可能とするためには、実施施設等の選定、精度管理を行うために必要なコストの算出、検査を実施するためのコストの算出、保険収載（患者負担分の算定）、人材育成など、現時点でのさまざまな課題について現状を把握、整理し、解決できる体制を整備することが必要である。

これら体制整備等には、先行している海外各国における遺伝学的検査等の現状ならびに実際を参考に、わが国に適した解析のあり方を検討し、その方向性、体制について提言する必要がある。特に、わが国においては、遺伝学的解析等を多く実施している IRUD、オミックス解析拠点等の大型プロジェクト研究において、情報提供を含め、どのような体制で行われることがふさわしいか検討することは、わが国のゲノム医療にも大きく影響すると考えられるため、それらの現状ならびに課題を把握し、そのあり方について提言することは重要な項

目となる。加えて、近年のゲノム解析の特徴は、従来のSanger法に代わり次世代シーケンサ(NGS)を用いた網羅的解析が大きな流れとなっている。IRUDなどの大型研究においては、NGSによる解析が基本である。本機器は、従来のシーケンス解読機器とは原理も出力データの性質、データの解析法も全く異なり、概念的にも今までの臨床検査機器の精度管理から大きく異なるため、医療としてNGSを活用する場合は、新たに精度管理(内部精度管理、外部精度管理)を確立する必要がある。

以上を鑑み、最もゲノム医療に近いIRUD等の大型研究プロジェクトにおける遺伝学的解析と医療への接点および研究から医療への体制(受け皿など)、ゲノム医療実現へ向けた精度管理のあり方等について検討を行うこととした。

昨年度に引き続き、令和元年度においては、未診断疾患(臨床的診断困難症例)を対象とするIRUD研究を中心として、わが国における医療、保険診療等との接点と移行における課題について検討を行った。

B. 研究方法

令和元年度は、ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ(IRUD)」について、実施状況、解析実績および解析結果における、指定難病等の原因遺伝子の病的バリエーションが見出された割合など、医療との接点について調査を行った。

また、研究から医療への移行を行う際の体制について、検討を加えた。

別の大型プロジェクトである「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究(オミックス解析拠点)」については、臨床的に診断される疾患を対象の中心となっており(公募要領等の研究の目的も同様)、研究から医療への立付けが異なるため、今回除外した。

今年度は、昨年度からの継続を含み、以下について調査した。

1. IRUDの体制
2. 対象疾患、対象遺伝子
3. 解析法、解析の特異性
4. 解析数
5. データの流れと体制
6. 診断到達率
7. 判明した病的バリエーションの内訳
8. 医療、保険診療等との接点

(倫理面への配慮)

特記事項なし

C. 研究結果

IRUDは研究として解析が行われているが、研究計画の上からも、その結果の一部は、担当医(共同研究者)へ開示、担当医を通じて患者へ伝達されることが可能となっていた。

1. IRUDの体制:

IRUDは、患者家族への研究参加の同意を得た後、研究として行われていた。IRUD解析拠点は、主に全国の大学病院、ナショナルセンター、または地方自治体医療センターの医療施設であり、採血等は医療施設にて行われる。検体は、原則、衛生検査所を通じて解析センターへ輸送される。解析センターは、研究施設であり、研究として解析が行われて

いた。

2. 対象疾患、対象遺伝子:

IRUDにおいては、未診断の状態、即ち疾患名が不明なものを対象としており、原因遺伝子が不明な状態で行われるため、全遺伝子が対象となっていた。また、特定の遺伝子異常が疑われる場合は、事前に検討を行い、病的バリエーションが無いことを確認するため、依頼時に特定の遺伝子異常が疑われるということはない。

3. 解析法、解析の特異性:

解析方法は、主に遺伝子全体を対象とした、全エクソーム解析、および、全ゲノム解析が主となっていた。本解析は、2.の通り、特定の遺伝子、あるいは特定の病的バリエーションを対象としていなかった。よって、未知の(未報告の)遺伝子も対象となり、未知の(未報告の)バリエーションも対象として解析が行われていた。

4. 解析数:

IRUDによる解析数は、第1期IRUD実績からは約9,000検体/3年であった。第2期においても、解析施設ごとのばらつきはあるものの、全体として、大きく減少することも無く、第一期とほぼ同様の検体解析数であった。解析依頼数は、依頼を100%受けることはなく、未診断疾患患者は、これらを超えると推定される。解析要望のアンケート結果からは、全国で数万の要望が確認されている。

5. データの流れ:

臨床情報は、拠点病院より匿名化された状態で、性別、年齢とともに、解析センターへ伝達される。ゲノムデータ解析については、臨床情報と関係があると考えられる病的バリエーションの情報が、解析センターから、共同研究の結果として拠点病院へ伝達される。研究結果のデータは、拠点病院にて使用され、担当医らとともに、症状との妥当性、整合性について確認される。

6. 診断到達率:

IRUDの診断到達率は、当初35%前後であったが、年々上昇し、現在約40%となっている(図)。

7. 判明した病的バリエーションの内訳:

解析後、患者の原因とされた遺伝子バリエーションおよび疾患名からの内訳調査から、全くの新規疾患は数%、論文報告された希少疾患(疾患が確立されていないものを含む)が約40%、わが国における指定難病に該当するものは、約50%であった(図)。また、病的バリエーションに関して、論文での報告がある、既知病的バリエーションは約30%であった(表示無)。既知バリエーションに関しても、一報のみ報告など、病的としてのコンセンサスが必ずしも得られているとは限らないバリエーションも多く認められた。

8. 医療、保険診療等との接点:

新規疾患は、疾患としても確立していない状況である。しかしながら、各症状に対する検査、治療等については、診断以前より医療として継続して行われている。

その他の希少疾患(指定難病を除く)に関しても、患者に対する診療は行われている。海外においては、これら希少疾患の遺伝学的解析(検査)が保険診療として実施されているところもある。

指定難病に関して、IRUD等で解析が行われる患者について、診断不明(未診断)疾患として、診療が行われている。しかし、指定難病として診断されるのであれば、指定難病としての治療等が医療と

して可能となる。ただし、遺伝学的解析に関しては、研究での解析が行われており、臨床検査としての精度管理のもと遺伝学的検査は行われていない。一方、これら患者への遺伝学的検査について、多くの場合、事前に医療として行うことは、以下のいずれかの理由等から困難な状況となっている。1)鑑別に上がらない、2)該当する遺伝学的検査が保険収載されていない、3)保険収載されているが実施している検査機関が国内にない、4)候補となる疾患、遺伝子が多すぎて全てを検査で行えない。

上記、事前の検討が行えない、行われずとも、大型研究において判明した結果が指定難病等を示唆するものであれば、ターゲットを絞った医療としての遺伝学的検査は可能となる。

D. 考察、対策と今後

今回の調査で、ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ(第2期IRUD)」においては、疾患として確立していない全く新規の疾患の発見、原因遺伝子の特定、概念の確立(即ち、臨床的妥当性等全く不明)や、研究段階の新規希少疾患に加え、指定難病等の原因遺伝子の病的バリエーションが見つかる例が一定数含まれることが分かった。

具体的には、IRUDにおける網羅的ゲノム解析により、約40%は診断に到達し、うち、約半数(50%)は、指定難病の診断に至っていた。これら指定難病のうち既報告バリエーションも一定割合(約30%)含まれていた。

指定難病の一部の遺伝学的検査は、保険収載されており、医療として実施することは可能と思われる。しかしながら、事前に遺伝学的検査を実施することは、結果8.に記載の理由等により困難なことが多いと思われる。

うち、現段階として、衛生検査所等の臨床検査の精度管理の保たれた施設での実施はまだ不十分なため、これらを受け入れる体制の整備は必要とおもわれる。また、IRUD研究において判明する指定難病は、非典型例など臨床的に鑑別困難なため、実際の臨床現場から特定の遺伝子のみを検査を依頼することは困難であり、鑑別として多くの遺伝子を対象とした検査が必要となる場合も考えられる。よって、難病、希少疾患等の遺伝学的検査の保険診療においては、パネル解析など新たな検査体制も必要となると考えられる。

ただし、パネル解析(検査)など、NGSを必要とする検査の精度管理に関しては、機器が従来の臨床検査機器と全く異なる。

現在、海外において使用されつつあるNGS機器を用いたパネルを用いた遺伝学的検査においては、全く異なる性質のデータが産出されるため、その精度管理も新たに設計する必要があるといわれている。NGSを用いた検査については、データの性質等が従来と異なる状況下で、従来の検査機器、検査精度管理をそのまま当てはめると、不十分な検査および不十分な結果提供が行われる危険性があり、結果、臨床検査や医療の場での混乱が引き起こされ、患者へ不利益が生じる可能性がある。

このため、次世代シーケンサ等を使用した臨床検査の精度管理、設計、解析データ産出、呈示方法の決定等においては、従来にはないさまざまな課題を解決する必要があり、従来の臨床検査的観点に加え、実際に次世代シーケンサ解析及びデータの

性質等を熟知している者の視点からの検討が必要となる。

よって、体制整備(教育も含めた体制整備)には、次世代シーケンサ解析を熟知している者の参画は必須であり、それらの参画のもと、NGS機器に適合した新しい精度管理システム(内部精度管理、外部精度管理)の設計が必要であると思われる。

一方、IRUDなど大型研究プロジェクトでは、研究解析により、指定難病などの確立された疾患の、病的バリエーションの検出が実際に行われ、貴重な情報となっている。研究プロジェクトは、その目的と性質上、研究として解析が行われなければならない。本結果は、研究により生じる結果となる。しかしながら、わが国のゲノム医療に重要な情報であり、研究から医療への橋渡しができる患者にとって非常に有益であると考えられる。

よって、IRUD等の大型プロジェクトから生じる結果で、確立された疾患等の診断に有効なデータに関しては、医療として検査が行える体制(例えば、臨床検査としてのバリデーション遺伝学的検査(確認検査))を構築することは、わが国のゲノム医療の社会実装にとって大きな課題の一つと思われる。

以上、大型プロジェクト研究から医療実装を繋ぐ体制、実務、人材等の精査、課題への対応を行うことが求められており、引き続き研究を行うことが必要と考えられる。

参考文献：

1. 要 匡、松原洋一： わが国と欧米における遺伝学的検査の現状 血液フロンティア 26:937-943. 2016.

E. 結論

- ・ IRUDにおける網羅的ゲノム解析により、約40%は診断に到達し、その中に指定難病も含まれていた。

- ・ 指定難病、保険収載されている疾患遺伝子など、一部は、医療として行える部分がある。

- ・ 現在、指定難病等、希少疾患の遺伝学的検査は、医療として行える体制が不足しており、体制づくり、受け入れ体制の整備は必要である。

- ・ 今後、希少疾患等に関しては、パネル解析などの網羅的検査が必要と思われる。

- ・ NGS機器、データを熟知したものの参画によるNGSを使用した臨床検査のための新しい精度管理のガイドライン作成が必要である。

- ・ IRUD等研究解析の結果の一部は、医療へ活かすための体制構築、体制整備が重要となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

要 匡： 未診断疾患イニシアチブ(IRUD)におけるゲノム解析 Medical Science Digest 45(14):846-849, 2019.

Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S, Kamiya M, Nakayashiro M, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A novel homozygous missense SLC25A20 mutation in three CACT-deficient patients, and autaptic data. Hum Genome Var, 7:11, 2020.

要 匡： 小児希少・未診断疾患イニシアチブの実施状況と課題 日本新生児産科医学雑誌 32(1):

31-35, 2020.

2. 学会発表

要 旨 . IRUDの現状と将来の展望(基調講演).
第26回 ゲノム医療フォーラム, 福岡, 2019年10月27日.

要 旨 . ナショナルセンターにおける取組み(シンポジウム) 第9回 日本遺伝子診療学会 遺伝子診断・検査技術フォーラム 公開シンポジウム2019 どうなる?!ゲノム医療 東京, 2019年12月5日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

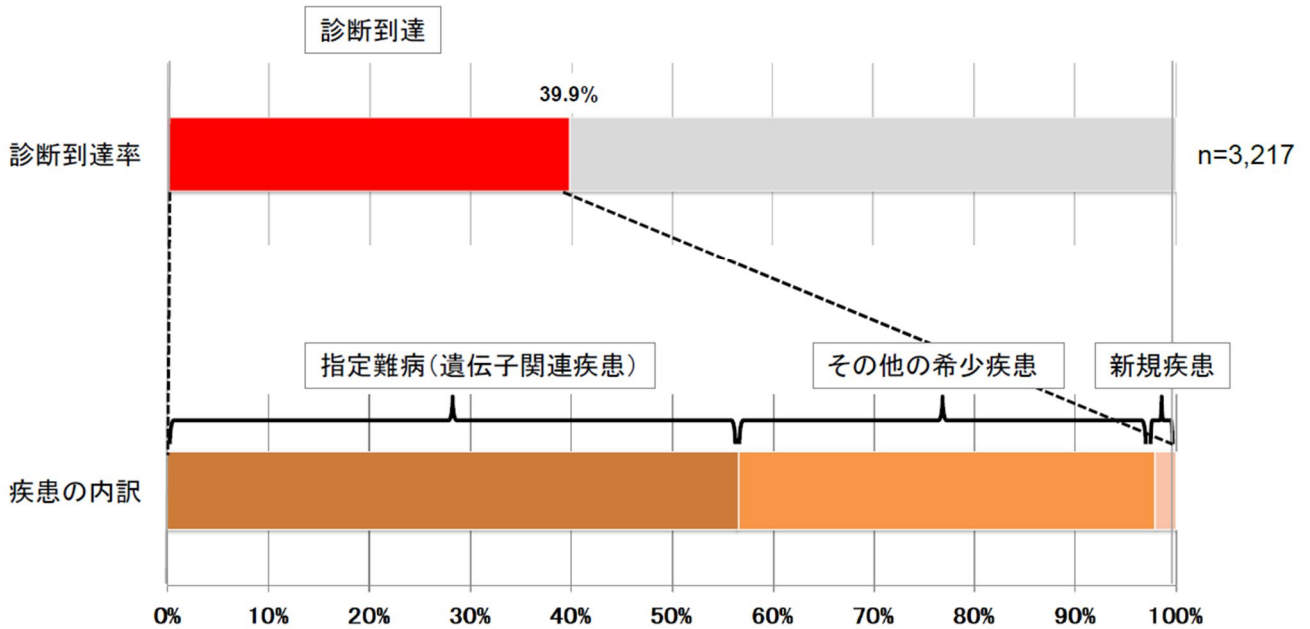
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図：IRUDにより診断に至った希少疾患の内訳



図：IRUDにより診断に至った希少疾患の内訳
(小児科臨床 vol73(5), 2020 印刷中より)

自家開発の NGS 遺伝子パネル遺伝学的検査の品質要件の設定に関する研究

研究分担者 原田 直樹
京都大学 iPS 細胞研究所 准教授

研究要旨

国策ゲノム医療の実装を目的として、医療法と臨床検査技師法に関する法律が改正され、2018年12月から施行された。新規制では検体検査分類が一部変更され、遺伝子関連検査と染色体検査において新たな検査室の管理と精度確保の基準が設定されている。ゲノム医療の対象のひとつに難病・希少疾患が設定されているが、診断を目的とした遺伝学的検査では、専門医の関わりのもと、長らく診療と研究が区別されずに実施されてきた経緯があり、新規制に合う検査体制への移行は容易ではない。

現時点の課題として、診療の用に供する検査と研究を区別し、多数の疾患責任遺伝子を標的化した NGS 遺伝子パネルの検査室による自家開発検査 (Laboratory Developed Test, LDT) としての実用化が必要と考えられるものの、その具体的品質を特定する法令や学会指針等がないことが挙げられる。この課題への具体的解決策として、海外で公表済みの標準化ガイドラインや論文を参考に、LDT 開発時点で臨床的妥当性と分析的妥当性を確認する項目と手順の検討を行った。

難病・希少疾患を対象とした体外診断薬や医療機器の開発を行う事業者が今後現れる見込みは低く、前記の妥当性確認後に個別 LDT の安全性を含めた品質性能を検査事業者が文書化し、利用者に開示して検査が運用されるべきである。

A. 研究目的

希少遺伝性疾患が多数含まれる難病等を対象とした遺伝学的検査では、項目毎の検体数が少なく、開発経費の回収が見込めないために体外診断薬や医療機器の開発を行う事業者が存在しない。また、現状の個別遺伝学的検査の保険点数が現実的な検査稼働コストに見合わず、事業性が見込めないために、LDT を開発して参入する登録衛生検査所が大変少なく、国内の遺伝学的検査実施機関は極少数しか存在しない状況である。同時に、我が国に LDT に対する規制は存在せず、実用化される LDT 遺伝学的検査の品質を特定し、医療機関が利用の適否を確認することが容易ではない状況でもある。希少難病の診断検査を合理的に医療実装するためには、多数の疾患関連遺伝子を標的化した次世代シーケンサー (NGS) によるパネル遺伝学的検査の LDT としての開発が現実的な解決策と思われるが、その具体的品質基準を早急に明らかにすることが必要と思われる。

LDT においては、外部機関による技能試験を前提にチェックリストが作成され、その準拠の度合いが確認されることで品質保証がなされる。米国病理学会 (College of America Pathologist, CAP) が提供する技能試験が最もよく知られており、外部精度管理の枠組みとして世界中で利用されている。臨床検査室認定プログラム (Laboratory Accreditation Program, LAP) の要件として技能試験を設定しており、検査室の認定取得を以って品

質保証の根拠とするものである。同様の考え方により、日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) が ISO15189 による認定取得を前提に遺伝子関連検査のためのガイダンス文書を 2019 年に公表している。CAP-LAP, JCCLS-ISO15189 のいずれも、チェックリストや要求事項に基づき検査室に対して技能試験、あるいは査察を行い、検査室・機関が認定を受けることによって間接的に検査室自体の品質保証を行うものである (図 1)。個別 LDT 検査項目の開発時点で行うべき具体的な検証項目や手順がこれらのチェックリスト・要求事項ではカバーされてはならず、この点が個別の LDT の品質を特定することが難しい主な要因と思われる。

そこで、欧米諸国の遺伝医学関連学会、病理医学会、専門職能団体等が公表済みの標準化ガイドライン、専門誌で公表された論文を参考に、開発時点における臨床的妥当性の確認と検査の設計、分析的妥当性の検証手順の検討を行った。さらに稼働後に実施すべき品質管理の内容についても検討を行った。

B. 研究方法

遺伝学的検査の有用性を客観的に評価する基盤として米国疾病予防管理センター (CDC) が提案する ACCE モデル (<https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/index.htm>) がよく知られる。LDT の開発段階においては、臨床的妥当性と分析的妥当性を評価し、当該項目の品質を特定すること、およびその後の検体検査の稼働後においても、定常的にベリフィケーションを行うことで品

質管理を行うことが求められる。そこで、NGSパネル遺伝学的検査を項目開発段階と検査の運用段階に分け、具体的な妥当性検証項目や対応すべき事項の検討を行った(参照元とした資料・論文を文末にリストして示す)。なお、検査工程のうち、バイオインフォマティクスとITインフラに関する妥当性評価については、現時点で特定のツールを対象として要件を定義することが困難と思われる、本研究の対象に含めていない。またウェットおよびインフォマティクスプロセスを経て出力され、検出・報告されるバリエーションの病原性を解釈する過程について、国内では検査に含める工程であるのか、医療行為なのか、その職能要件を含めて現時点で明確化するのには困難であり、本研究の対象からは除外している。

(倫理面への配慮)

特記事項無し

C. 研究結果

個別LDTの開発段階を設計、最適化、妥当性検証の3つに分けた。検査の運用段階では品質管理について対応すべき事項を整理した(図1)。Santaniらが各段階の確認事項を具体的にリストアップしており、大変参考になる(Santani et al., 2019)。以下はSantaniらが公表した情報を基本として、他の情報と合わせ、筆者の解釈を加えて記載するものである。

開発段階

1. 設計

診断検査の対象とする疾患、標的として取り込むべき遺伝子、重要なバリエーションを特定し、詳細を開発文書に記載しなければならない。特定の疾患と関連する遺伝子、疾患と関連する遺伝子に報告されているバリエーションの変異スペクトラム、1つの遺伝子が複数の疾患原因となる場合に報告対象とする疾患をあらかじめ決めておくことである。疾患と遺伝子の関連を確認する際には、ClinGenのGene-Disease Clinical Validity Results (<https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity>)が最も確実な根拠となるはずである。

(ア) 遺伝子/疾患/バリエーション

<確認して記載すべき情報>

- ・ 遺伝子シンボル (HGNC), 遺伝子別名
- ・ 遺伝子ID (Entrez, Ensemble, 等)
- ・ 遺伝子-疾患ペア
疾患名, 疾患コード (Monarch, OMIM, Disease Ontology, etc.)
遺伝子-疾患関連性の強さ (ClinGen Gene-Disease Clinical Validity)
- ・ 疾患の特徴
遺伝子型式 (AD, AR, XL, ミトコンドリア, 不明)
有病率
遺伝子の寄与度 (検出率)
分子機序 (GOF, LOF, DN)
- ・ SNVs/Small indels
Missense (すべての臨床的に重要なバリエーションにおける検出%)
Nonsense, frameshift, splicing (すべての臨床的に重要なバリエーションにおける検出%)
- ・ CNVsとSVs

遺伝子全体または遺伝子内のCNVs

(有/無) (すべての臨床的に重要なバリエーションにおける割合)

他のSVs (Y/N) (すべての臨床的に重要なバリエーションにおける検出%)

・ その他

他の特徴的なバリエーションの種類

(例: repeat expansion)

・ 再発/一般的なバリエーション

既知のバリエーション (有/無)

(リスト化する)

・ 非翻訳領域のバリエーション

臨床的に重要な典型的検査領域の外部にバリエーションが存在するかどうか

(イ) 遺伝子についての技術的留意点

<確認して記載すべき情報>

- ・ 遺伝子シンボル (HGNC)
 - ・ 染色体座位
 - ・ ゲノム座標 (GRCh37/GRCh38)
 - ・ 転写産物数
 - ・ 主要な転写産物のID
 - ・ コードエクソン数
 - ・ 追加で含めるべき転写産物
 - ・ 追加で含めるべきエクソン
 - ・ バッファーとして含めるイントロンの塩基数初期値 (ex +/-15bp)
 - ・ バッファー初期値からの変更
スプライス領域の変更の有無
例1) homopolymer stretches (ex)による
バッファーの短縮
例2) 既知の疾患原因バリエーションの存在による
バッファーの延長
 - ・ 臨床的に重要な非翻訳領域の追加
例1) イントロン内部のバリエーション
例2) 非翻訳エクソン/プロモーター
 - ・ 検査に追加で含めるべき領域の数
GC含有量の高低によるハイブリダイゼーションキャプチャーやPCRに影響を受ける領域の抽出
 - ・ 検査領域全体の平均GC含量
 - ・ 高GC含量のエクソンの全体比 (%)
 - ・ 低GC含量のエクソンの全体比 (%)
 - ・ 問題となる疾患原因バリエーションを含むエクソンのリスト
100%の相同性によりNGS不可能な領域の抽出
 - ・ 問題となる翻訳領域の全体比 (%)
 - ・ 問題となるエクソンの全体比 (%)
 - ・ 問題となる疾患原因バリエーションを含むエクソンのリスト
 - ・ 特記事項
例) 遺伝子内、またはその他の領域内の相同配列領域
Segmental Duplicationの存在によりNGS不可能な領域
 - ・ 問題となる翻訳領域の全体比 (%)
 - ・ 問題となるエクソンの全体比 (%)
 - ・ 問題となる疾患原因バリエーションを含むエクソンのリスト
 - ・ 特記事項
- (ウ) 検査対象領域のリストアップ
(ア)と(イ)の情報をもとに検査対象領域を選

定し、補足的に追加する検査の要否を決定する。

< 確認して記載すべき情報 >

- ・ 遺伝子
- ・ 転写産物
- ・ エクソン / 領域
- ・ 疾患原因となるエクソンのリスト
- ・ バッファ
- ・ cDNA開始点、終止点
- ・ 染色体 (GRCh37/GRCh38)
開始点、終止点
- ・ 最重要なバリエーション (有/無)
(ア)を参照
- ・ GC 含量の問題 (有/無)
(イ)を参照
- ・ 配列相同性の問題 (有/無)
(イ)を参照
- ・ 検査に含めるか否か (有/無)
- ・ 最重要なバリエーションを含む領域でありながら検査に含めない場合に、追加検査を開発する ()
検査の限界として明記する ()

2. 検査の要求事項と最適化

1の設計過程で収集した情報をもとに検査要件を設定する。ここでは臨床的妥当性と臨床的有用性を確保するために、当該検査項目に遺伝子・バリエーションが必要かどうかを明確にして確定する必要がある。検出したバリエーションを評価する過程で病原性が不明なもの (Valiant of Uncertain Significance: VUS) の割合を高めることなく、診断の目的に合うようにするため、検査に絶対に含めるべきものをメンデル遺伝病と関連する遺伝子 (Gene associated with Mendelian disorder, GADs; GADはClinGenがその疾患との関連をdefinitive, strongまたはmoderateのカテゴリーに含めているものと定義) とし、その他は関連が不明な遺伝子 (Gene of uncertain significance, GUSs; GUSはClinGenがその疾患との関連がlimitedまたはdisputed evidenceのカテゴリーに含めているものと定義) として、含めることが考慮されるべきものとして区別する。次いで、所要日数、検証する検体材料 (血液、唾液等)、検査項目パッケージとする際のコスト、将来の処理数拡大の必要性などの要件を設定する。検査要件を設定する協議はすべての利害関係者によって慎重に議論され、文書化され、承認される必要がある。

(エ) 検査要件

< 確認して記載すべき情報 >

- ・ 選定した遺伝子領域のそれぞれについて
必要あり (GAD) ()
考慮すべき (GUS) ()
決定した理由:
- ・ 週/月あたりに必要な検体処理量
必須 ()
考慮すべき ()
決定した理由:
- ・ 総物品コスト
必須 ()
考慮すべき ()
決定した理由:
- ・ 各領域の正確なバリエーションコールに必要な read depth

必須 ()

考慮すべき ()

決定した理由:

- ・ 検体とする材料のそれぞれについて
必須 ()
考慮すべき ()
決定理由:
 - ・ 追加検査が必要とされる問題領域
必須 ()
考慮すべき ()
決定した理由:
 - ・ 期待される検査所要日数
必須 ()
考慮すべき ()
決定した理由:
 - ・ シークエンズランで異なる検査項目を含めるかどうか
必要 ()
考慮すべき ()
決定した理由:
- 他の要件を必要に応じて追加
(例)

- ・ 需要が見込まれるマーケットの期待
- ・ 既存の機器による制限
- ・ 規模拡大への期待
- ・ 情報インフラによる制限

(オ) 初期の検査設計

ここでは要件を初期の検査設計に展開する。まず、対象となる全体のゲノム領域のサイズを試算し、特定のシークエンズ機器とキットの組み合わせを検討する。1回のランでシークエンズできる検体数、および1週間で効率的に処理できるおおよその検体数が推定できる。データの出力、コスト、ラン時間から、適当な機器、キット、フローセルサイズを決定する。

別の重要な留意点は、検査技術法でPCRアンプリコンとハイブリダイゼーションキャプチャベースに大別される。一般に、キャプチャベースの検査がより多くの遺伝子を同時に調査できるのに対し、アンプリコン技術ではPCR最適化による柔軟性が技術的に困難な領域への対処に役立つ可能性がある (GC含有量が高い領域への対処等)。

検体の取り違えを検出するには、検体の同一性を追跡する必要がある。報告すべきバリエーションの確認検査が有用であるが、陰性の検査結果には適用されないことを留意しておく必要がある。

< 確認して記載すべき情報 >

シークエンズ機器記載表

機器

試薬キット

出力データ量

所要時間

機器コスト

保守契約コスト

試薬キットコスト

制限事項:

標的領域のサイズ

- ・ 遺伝子1
エクソン数
コード領域のサイズ
- ・ 遺伝子2
エクソン数

- コード領域のサイズ
- ・エクソン総数
標的サイズの総和
- ・エクソンの外側のバッファゾーン
(50塩基を推奨)
1ランの適切な検体数を試算
- ・1ランの出力(塩基数)
- ・望ましい平均カバレッジ(X)
- ・理論上の検体数 /ラン
出力 /平均カバレッジ
- ・期待される検体数 /ラン
- ・期待される月間の検体処理量
結果確認
- ・報告の前にバリエーションの確認を行うか?
(有/無)
- ・全ての検体の検体IDを追跡するか?
(有/無)
検体毎の初期コストを試算
- ・ランコストを予想検体数で割った値
- ・DNA抽出コスト
- ・ライブラリー調整コスト
- ・他の消耗品
- ・確認または追加検査のコスト
- ・労務見積もり
- ・間接経費見積もり(機器の減価償却を含む)
- ・1検体あたりの総コスト(前記の合計)
- ・総コストに10%の再検率を含める

(カ) 検査要件の再確認
初期の検査設計が理論的にすべての「必要/必須」の要件を満たすことを確認する。

- (キ) 検査の詳細
検査が要件を完全に満たしていることを確認することを目的として、最初の検査実行時の分析性能を評価するために使用するデザインと試料をリストアップする。検体を処理する前にSOPドラフトを準備し、検査実行中にワークフローの観察と以降の最適化の可能性について記録しておく。
< 確認して記載すべき情報 >
- 一般情報
 - ・プライマー、またはキャプチャープローブの詳細を記載
プローブ/プライマーシーケンス、転写産物、情報源、物理位置
 - 追加検査の詳細
 - ・予想されるシーケンス困難領域をリストし、対応する追加検査の詳細情報を収集して記載する。
例)GC含有率の高・低、相同性の高い領域、コピー数バリエーション、リピート伸長
 - サンガー法による確認
 - ・サンガーフィルシーケンスでカバーされる領域をリストし、詳細を記載する。
 - ・バリエーションの確認検査を行う場合は、ポリシーを定義し、事前に設計されたサンガープライマーをリストする。
最初のテストランの検体
 - ・最初のテストランを実行する試料をリストする。
2回目以降も独立した検証に利用できるものとする。
 - ・既知の陽性検体と陰性検体の両方を含め、全種類の検体をセットする。
 - ・大きなパネルの場合には、NIST標準試料等、利

用可能な公的データセットが入手できる試料を含めることを検討する。
・検証のために前記の試料のほとんどの使用を考慮する。
検体受入と受入拒絶基準を定義
検証中および本番環境で使用される検体受入可否の指標をリストし記載する。

(ク) 必要に応じて反復
最初の検査を実行した後、(エ)の検査要件に対する指標を慎重に評価する。要件が満たされていない場合には、検査を改善する方法を検討する。検査がすべての必要な要件を満たすと、(カ)とSOPに関する情報が完成し、検査の妥当性を検証する準備が整うことになる。

(ケ) 結果受入と拒絶基準を定義
検査合格あるいは不合格の指標
ウェット検査フローで生成された結果の受入と拒絶基準であり、検査の最適化中に確立され、検証中に利用される測定基準と品質管理パラメーターに基づく必要がある。これを(キ)に記載する。

3.検査の妥当性確認

妥当性確認は、検査に含まれるすべてのステップに対して実行する必要がある。

(コ) 妥当性検証試験の設計
検査の基準となる性能評価
検査で検出する必要があるバリエーションのタイプ(SNV, Indel, CNV等)について、検査で対応する必要がある全ての検体種類(全血、唾液、羊水など)毎に、ゲノムの広汎な領域について分析性能を確立する。Genome in a Bottle Consortiumで利用されたNISTリファレンス試料のように、高精度に特徴付けられた材料(<https://www.coriell.org/1/NIGMS/Collections/NIST-Reference-Materials>)の利用が考慮される。

追加すべき性能評価
疾患原因として重要な遺伝子でありながら、バリエーションの種類により基準性能の確立に十分な信頼性が得られない場合があり(Duchenne型筋ジストロフィーにおけるDMD遺伝子のCNV等)、追加の評価が必要となることがある。

(サ) 性能指標
検査の一般性能を評価する指標は以下である。

a)バリエーション検出性能

- ・分析感度
真陽性 / 真陽性 + 偽陽性
ゴールドスタンダードによって存在することが既知であり、新しい検査によって正しく識別されたバリエーションの割合
- ・分析特異性
真陰性 / 真陰性 + 偽陰性
参照法によって取得された陰性結果に一致して、新しい検査で陰性結果を取得する機能。
- ・陽性適中率
真陽性 / 真陽性 + 偽陰性
バリエーションコールが真の陽性である可能性

以上の指標のいずれも、検査された疾患に関連するすべてのタイプのバリエーションについて個別に計

算し、信頼区間を設定する必要がある。NIST試料や、他の確立した検査法で検査済みの臨床検体を利用する。

b)条件や機器の変更にわたる性能指標

・**精度**

規定された条件下で得られた独立した検査結果における一致の近さ(ランダムエラーの尺度)通常は次の同時再現性(同じランにおいて)、または再現性(異なる条件下で)に表現される。

・**同時再現性(シーケンス実行精度)**

同じ条件下で参照試料を複数回シーケンスするときと同じシーケンスが派生する度合い

・**再現性(変更された状態)**

変更された条件(機器、実験室、オペレーター、サンプル濃度、サンプルソース、試薬ロット、ラン、日、時刻)での同じサンプルの繰り返し検査間の一致の近さ

・**堅牢性**

テスト条件の小さな意図的な変更(保管条件の変動など)が与えられた場合の検査の精度

c)他の指標

・**検出限界**

所定の信頼度で有益な結果をもたらす分析物の最低量または濃度

・**報告範囲**

・**基準幅**

基準範囲は検査が検出するように設計されている母集団内の配列の通常の変動を指す。

検査の性能指標を満たすための主要原則は以下である。

- ・検査は実在する既知のバリエーションをどの程度検出するか?
- ・実在しないバリエーションを検出する可能性はどれくらい高いか(偽陽性結果)?
- ・特定の条件が変更された場合(たとえば、別のシーケンシング機器が使用された場合)にその検査はどの程度「堅牢」か?

分析性能を計算

リファレンス試料を用いて、新しい検査で次の値を算出する。

・**分析感度**

真陽性 / 真陽性 + 偽陽性

・**分析特異性**

真陰性 / 真陰性 + 偽陰性

・**偽陰性率**

1 - 分析感度

・**偽陽性率**

1 - 分析特異性

・**信頼区間の計算**

<http://www.pedro.org.au/english/downloads/confidence-interval-calculator/>

検証の実行結果を分析し、分析性能指標を計算した後、達成されたパフォーマンスを確認してそれが意図された用途の要件を満たしていることを確認する。これらの要件が満たされていない場合は、2検査の要求事項と最適化の段階に戻らねばならない。それ以外の場合に検査開始に進めることが可能となる。

検査の運用段階

4. 品質管理

品質管理の手法は、検査の最適化中に定義され、検査の妥当性検証中に具体化される。検査の妥当性検証が終了し、実検体検査にリリースされたら、検査実行中に監視すべき重要な品質管理パラメータを特定しておく。品質管理データの監視は、検査が期待どおりに機能することを確認するために重要である。

検査品質チェックリスト

検査ごとに、監視するすべての項目のチェックリストを作成する。パラメータは検査の最適化と妥当性検証の実行によって事前に特定される。一部の指標は、定義済みのしきい値や仕様(受入および拒否基準)を持つ「直接的な品質管理指標」であり、他の指標は、時間の経過とともに検査性能を監視して、さらに最適化が必要な傾向を検出できるように収集される。

分析前品質管理項目

検査実行前の個々の検体に対する項目が含まれる。一般的な項目として、検体の種類、量、状態(凝血、ラベル記載の不備、採取後経過時間、採血管の種類等)が含まれる。他にはDNAの吸光度(260/280)比、分子量、収量等が該当する。不適合であれば、文書化されたポリシーに従って受付が拒否されることになる。すべての検体のデータは「検体品質管理ログ」に記録される。

分析時品質管理項目

事前定義される品質管理指標は、工程全体、即ち、ライブラリーの調整中(フラグメントサイズと分布、ライブラリー濃度)、シーケンスラン完了後のバイオインフォマティクス処理後に監視される(サンプルの逆多重化; readアライメント率、標的の平均カバレッジ、カバレッジ分布; バリエーションコールとアノテーション、検体の同一性、データ転送状態)。一部の指標は、機器ごとにラン単位で調べられる(クラスター密度、Qスコア、パスフィルター-read総数、由来不明read率、ネガティブコントロールのread数、陽性コントロールのバリエーション検出力)。これらは通常、検査の最適化の結果から導出され、妥当性検証中に確認されるものである。

各指標について、以下の点が明確でなければならない。

- ・特定の要件
- ・要件について検体を評価する方法を説明するプロトコル
- ・担当者が記入する関連ログ
- ・検体が要件を満たさない場合に取りべき措置
- ・要件が満たされていない場合、誰が検体の処理を許可できるか

検査品質管理モニタリング

定期的に検査品質チェックリストに記載されているログからすべての情報を収集し、項目毎に品質管理レビューを行わなければならない。これには、検査所要日数(TAT)、陽性、陰性で判定不能な結果の割合、修正報告の数、検査キャンセル数、例外ログとして記録された不適検体の結果分析等が含まれる。さらに、これらすべての検査関連文書のレビューが行われなければならない。この品質管理

レビューはディレクターによって承認され、結果はすべての担当者に配布される（マネージメントレビュー）。

内部精度管理

検査項目毎にラン単位、週次、月次で実施する既知試料と検体との同時測定を計画する。ラン単位であればスパイクイン製品に設定されている基準値を検査の合格指標とすればよく、分析時管理項目としてチェックリストに含めるべきである。陽性患者の臨床検体が十分量入手できれば計画的に利用すべきであるが、妥当性確認段階で利用するNISTリファレンス試料複数を定期的に測定するのが合理的である。ベンチマークデータセットを入手し参照比較することにより、複数項目のパイプラインについて、バリエーションのアノテーションとフィルタリングに使用される自動化プロセスの定期観測に利用できる。

検査施設内の品質管理部門が検査部門に通知することなく既知の検体を検査ラインに流し、検査工程全般のログや結果を確認するブラインドチェックは内部監査の一部であるが、内部精度管理と捉えることもできる。

文書管理

検査項目ごとに、関連するすべての文書のリストをまとめて文書管理台帳とする。これには、検査のすべての検証記録、ログ、SOP、確認検査、品質管理文書が含まれる。各文書の改定日を一覧化し、最新版であることをレビューする頻度も明記する。

D. 考察

ゲノム医療の実装に向けて、種々の研究がなされているが、難病領域については、研究と診療を区別し、研究成果を医療に還元していくフローが明確ではないように思われる。まず研究について、AMED事業である未診断疾患イニシアチブ(IRUD)は研究プロジェクトではあるものの、患者の診断を目的としており、個々の患者データの取扱いと診療情報とする手続きを明確にし、医療と直接的に繋がる研究として、維持継続することが求められる。網羅的シーケンス検査の医療実装について、米国ではClinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 認定検査室が臨床検査としてエクソーム、ゲノムシーケンスを行っているが、バリエーションの解釈まで検査側で請け負う体制ができていない。また英国では、政策としてNHSの管理のもと、ISO15189の認定を受けた施設が研究として網羅的シーケンスを行い、別の機関が個人情報を含まず類型化した患者・家系員の臨床情報とシーケンス結果情報を合わせて、疾患原因バリエーションを特定し、さらにNHSの検査機関で確認検査後に診療情報化する仕組みができていない。特に英国の取り組みを参考に、国内でも研究と医療側が相互に患者情報をやり取りするフロー、そしてバリエーションの臨床的な解釈を担う医療インフラ等の段階的な整備が望まれるところである。

他方、難病の医療においては医療費助成のため、確定診断を目的として検査が行われる。即ち、臨床診断後に行われる個別遺伝学的検査が保険償還されることになるが、現実には希少疾患の検査を実施する施設は大変少ない。そのため、特定の検査施設において、複数疾患、あるいは複数の疾患領域の責

任遺伝子を標的化したNGSパネル検査をLDTとして開発し、実装することが合理的な解決策となる。本研究ではLDTの開発段階と検査の運用段階における品質管理策について具体的なポイントを挙げた。検査項目の開発段階で十分な妥当性確認を行うと、相応のコストがかかってしまうが、検査施設だけではなく、当該疾患領域の専門家の集まりである厚生労働省難治性疾患政策研究事業下の難病研究班、あるいは臨床系の学会有識者が検査設計の段階I-(ア)、(イ)、(ウ)に関与し、共同開発者として参画することで、臨床的妥当性が確実に担保できるようになると思われる。さらに同じ個別疾患領域の臨床専門家が検査結果の解釈にもコメンテーターとして関与し、医療者に協力することができれば、患者レジストリーや疾患バリエーションデータベースの構築が容易となり、診療基準や治療法開発が加速することも期待できると思われる。

希少難病の診断を目的とする遺伝学的検査は保険診療の中で実施されるべきであり、事実、本年4月には指定難病52疾患の検査が診療報酬化され、拡大傾向にあることは間違いないようである。これらの大半がDNAシーケンスによる検査であり、今回の診療報酬改定でも従来と同じ考え方により保険点数化がなされた。即ち、処理が容易なもの(3,880点)、処理が複雑なもの(5,000点)、処理が極めて複雑なもの(8,000点)である。この処理の複雑さとは対象とする遺伝子数、エクソン数に基づくようであり、NGSによるキャプチャー、またはアンプリコン法で検査を実施する場合には直接的な労務・コストの指標とはなり得ない。遺伝学的検査の事業性を確保し、登録衛生検査所の参入を即して、一定数の検査施設を確保するためにも、今後は検査設計段階(オ)で挙げた現実のコスト、さらに第三者認証等の品質保証策まで含めたコストスケールで保険点数の算定がなされることに期待したい。

以上

<本研究で参照した資料・文献>

Gargis AS, Kalman MWB, Bick DP, et al. Assuring the quality of next-generation sequencing in clinical laboratory practice. *Nat Biotechnol* 30:1033-1036, 2012.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2017. *An Evidence Framework for Genetic Testing*. Washington, DC: The National Academies Press.
<https://doi.org/10.17226/24632>.

Santani A, Murrell J, Funke B, et al. Development and Validation of Targeted Next-Generation Sequencing Panels for Detection of Germline Variants in Inherited Diseases. *Arch Pathol Lab Med* 141:787-797, 2017.

Santani A, Simen BB, Briggs M, et al. Designing and Implementing NGS Tests for Inherited Disorders: A Practical Framework with Step-by-Step Guidance for Clinical Laboratories. *J Mol Diagn* 21:369-374, 2019.

Bean LJH, Funke B, Carlston CM, et al. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report-a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 22:453-461, 2020.

第26回遺伝子診療学会大会 合同学術集会
 原田直樹,小原 収,要 匡,古庄知己,涌井敬子,
 足立香織,難波栄二:希少難病等の遺伝学的検査の現状と課題. 日本人類遺伝

E. 結論

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

原田直樹,小原 収,要 匡,古庄知己,涌井敬子,足立香織,難波栄二:希少遺伝性疾患の遺伝学的検査の現状. 臨床遺伝 2019 in Sapporo 第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

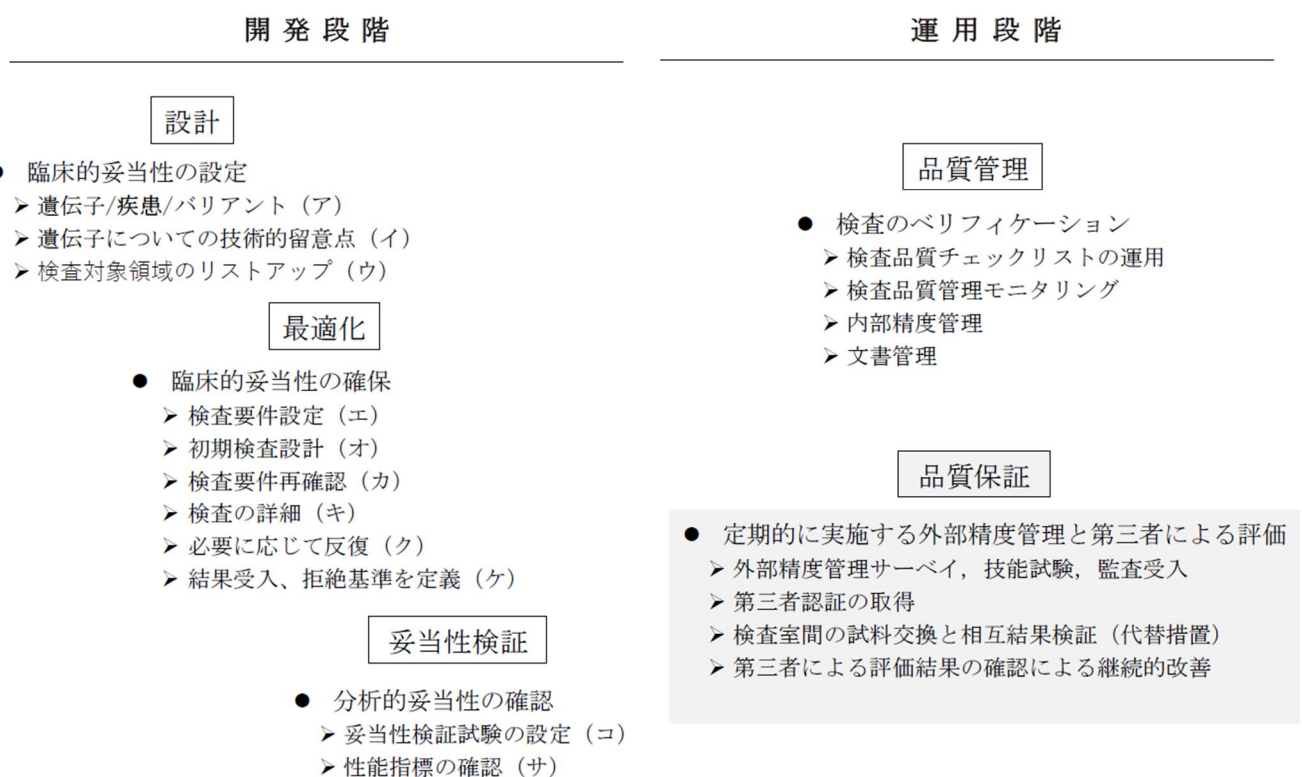
なし

3. その他

なし

図 1

図1. NGSパネル遺伝学的検査の開発と運用段階において対応すべき事項



難病研究班における遺伝学的検査の現状ならびに保険収載に関する調査研究

研究分担者 足立 香織
鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター・助教

研究要旨

難病の遺伝学的検査を診療の場に拡大するための情報収集として、難病対策委員会、医療機関、研究室、難病研究班、ナショナルセンターなどの状況調査ならびに保険収載に関する調査を行った。難病研究班の診断基準に遺伝学的検査が記載されていたのは165疾患（保険収載済59疾患、未収載106疾患）（平成31年3月時点）衛生検査所等で遺伝学的検査の対応が可能な疾患は80疾患（令和元年7月時点）であった。難病研究班では148項目（129疾患）の遺伝学的検査が実施されており、そのうち72疾患は研究室内でのみ実施されていた（令和元年5月時点）。個別調査を行った109疾患の遺伝学的検査では、年間検査数は3,000～4,000件（3年間で11,000件程度）陽性数は3年間で2,000件程度（陽性率18%）であった。令和2年度診療報酬改定では関係学会等からの要望を元に検討を行い、確定診断に必須の遺伝学的検査として新たに52疾患（72項目）が追加された。

A. 研究目的

研究の一環として実施されてきた難病の遺伝学的検査を診療の場に拡大するためには、現場での状況を詳細に調査することが必要であり、さらに保険収載の拡大を行うことが求められている。

本研究では、厚生労働省健康局難病対策課とも連携して難病研究班から情報を収集し、遺伝学的検査の保険収載への妥当性についての検討を行う。医療機関、研究室、難病研究班、ナショナルセンター、難病対策委員会などの状況調査を行い、難病の遺伝学的検査体制を充実させることを目的とした。

B. 研究方法

1. 指定難病の診断基準と遺伝学的検査に関する調査

指定難病となっている333疾患に関して、難病情報センター（<https://www.nanbyou.or.jp/>）に記載されている診断基準に必要な遺伝学的検査について調査を行った。さらに、これらの遺伝学的検査を診療における検査として実施可能かどうか検討した。具体的には、衛生検査所6社（エスアールエル、LSIメディエンス、かずさ遺伝子検査室、ビー・エム・エル、ファルコバイオシステムズ、保健科学研究所）および信州大学医学部附属病院での実施を検討した。これには、本班で実施したWebアンケートのデータも参考にした。

2. 保険収載拡大に向けた難病研究班等からの情報収集

令和2年度診療報酬改定に向けて関係学会等取りまとめられた対象疾患（123疾患）（分担研究報告書（堤）参照）に関する妥当性や実施状況を

把握するために、難病研究班等の関係者から情報収集を行った。

[調査内容]

(1) 検体検査（確定診断につながる検査）の実施数（陰性も含めた数）および診断につながった（陽性）数（検査実施数、陽性の数）をお教えください（過去3年分）（検査が複数ある場合には、種類ごとにご回答下さい）

(2) 検体検査により診断された患者の実数（過去3年分）

(3) 検体検査を実施することなく診断が確定した患者数（過去3年分）（診断根拠ごとにご回答下さい。例：臨床症状、画像診断など）

(4) 診断基準に記載されている検査のうち、染色体・遺伝子の解析「以外」の方法を用いた検査（画像診断、酵素活性、病理検査、ELISA、質量分析等）があればお教えください。また、その検査は、保険収載されていますでしょうか？

1（PCR直接シーケンス法、NGS、FISH、MLPA等）

3. 保険収載のための訪問調査等

検査の保険収載に関して、以下の2施設を訪問した。

1) 遺伝性神経変性疾患の検査に関する情報を得るため、国立病院機構S病院を訪問した。（2019年9月10日）また、当該疾患関連の研究者とWeb会議を行い、情報を収集した。（2020年3月24日）

2) 腎・泌尿器の稀少難治性疾患群に関して、国立

K大学を訪問し、検査についての情報を得た。(2019年11月1日)

4. 令和2年度診療報酬改定に関する情報提供

令和2年度診療報酬改定に関して、遺伝学的検査が実施可能な施設を調査し、その内容を研究班ホームページに掲載した。

5. 登録衛生検査所等の検査体制拡充に関する検討

衛生検査所登録を持つT社(2019年12月24日)ならびに衛生検査所4社(2020年1月21日)から情報を収集し、検査体制拡充に関する検討を行った。

6. 難病対策委員会の情報収集

難病対策委員会委員長との面談を行った。(2019年7月26日)

7. 医療機関ならびに研究室等の現状調査

1) 医療機関の現状調査

公立基幹病院であるOセンターを訪問し、調査を行った。(2019年7月26日)

2) 研究室の現状調査

先天代謝異常症の遺伝学的検査を実施している私立J大学を訪問し、現状調査を行った。(2019年9月9日)

3) ナショナルセンターの現状調査

Sセンターを訪問し、センターならびに研究室の現状調査を行った。(2020年3月5日)

(倫理面への配慮)

本研究は検体検査の体制整備に関する研究であり、特定の研究対象者に対する研究は実施しない。そのため、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、その他関連する倫理指針には該当しない。

C. 研究結果

1. 指定難病の診断基準と遺伝学的検査に関する調査

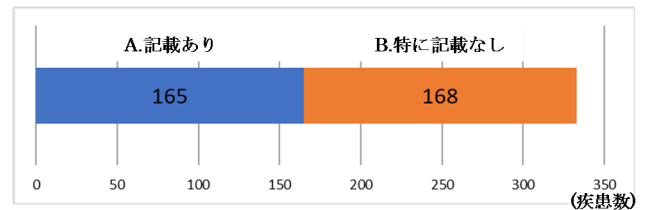
1) 診断基準に遺伝学的検査(遺伝子関連検査(遺伝子・染色体の検査))の必要性が記載されていたのは165疾患であった(図1 a)。このうち、平成31年3月時点で遺伝学的検査が保険収載されていたのは59疾患、未収載が106疾患であった(図1 b)。

保険未収載 106疾患のうち、関係学会等から保険収載要望として挙がっていた123疾患と合致したのは52疾患で、71疾患については診断基準に遺伝学的検査の必要性が記載されていない、あるいは指定難病となっていない小児慢性特定疾病等であった。

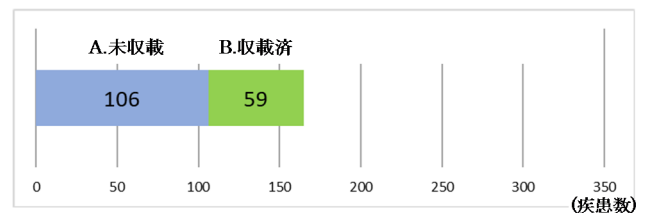
遺伝子関連検査以外の検査項目として、抗体検査、生化学検査、病理学的検査、質量分析等が挙げられていた。

図1 診断基準に記載されている遺伝学的検査および保険収載について

a) 診断のための遺伝学的検査(遺伝子・染色体の検査)



b) 遺伝学的検査の保険収載状況(平成31年3月時点)



2) 衛生検査所6社および信州大学医学部附属病院において遺伝学的検査の対応が可能な疾患は、令和元年7月時点で80疾患であった。

疾患単位で比較すると、1あるいは2施設で検査対応可能なものが多く、5施設において対応可能なものは1疾患のみであった。

検査対応可能な施設数	対象疾患数
1施設のみ	32
2施設	36
3施設	9
4施設	2
5施設	1

1施設あたりの検査対応可能な疾患数は0~51疾患と幅があった。

施設	検査対応可能な疾患数
A施設	51
B施設	45
C施設	20
D施設	14
E施設	11
F施設	3
G施設	0

実施している検査項目は遺伝子検査が最も多く116件、次いで染色体検査が24件、その他(質量分析、酵素活性測定、生化学検査)が4件であった。

3) 本班で実施したWebアンケート(2019年4月26日~5月31日に実施)のデータから、難病研究班で遺伝学的検査を実施する場合の実施場所について分析を行った。

総回答数（対象疾患）129疾患

実施場所	対象疾患数
医療機関内で実施	57
研究室内で実施	104
医療機関・研究室の両方で実施	32

このことから、研究室内でのみ遺伝学的検査を実施しているのは72疾患であった。

また、研究室で実施している検査項目として回答があったのは148件であった。

研究室で実施している検査項目（回答数 148件）

検査項目	件数
遺伝子検査	88
その他 (内訳)	60
生化学検査	28
病理検査	12
フローサイトメトリー	9
抗体検査	6
上記以外	5

2. 保険収載拡大に向けた難病研究班等からの情報収集

遺伝学的検査の保険収載が要望されている123疾患について調査を行い、84名から計109疾患に関して回答があった。

1) 検査方法としては、特定の遺伝子に対する遺伝子検査が最も多く、52疾患であった。手法としてPCR直接シーケンス法、MLPA法、メチル化解析、リピート数解析が挙げられた。

次いで、次世代シーケンサー（NGS）が46疾患であった。（内訳はパネル解析：30疾患、記載なし：12疾患、エクソーム解析：3疾患、全ゲノム/エクソーム解析/パネル解析/RNA-Seq：1疾患）

研究班として把握していない・調査したことがないとの回答が11疾患あった。

2) 過去3年の検査実施数は年度により増減はあるものの、年間検査数として3,000～4,000件、3年間の合計は11,000件程度と推定される（「過去数年～数十年の合計検査数」との報告を除外したことによる推定）。疾患により、年間検査数0件～400件程度と幅が大きい。

陽性数は3年間合計で2,000件程度（陽性率18%）と推定される。

また、検体検査を実施することなく診断が確定した患者数は年間20～30名程度で、診断根拠は「臨床症状」との回答が大半であった。

3) 診断基準に記載されている検査のうち、染色体・遺伝子の解析「以外」の方法を用いた検体検査として以下が挙げられた。保険収載されているのは9項目（ ）であった。

- ・ GCMSを用いた脂肪酸分析（ ）
 - ・ メチル化解析（ ）
 - ・ 血中・尿中アミノ酸分析（ ）
 - ・ ECLIA（遊離サイロキシン、TSH）（ ）
 - ・ プロテインC活性（ ）
 - ・ プロテインS活性（ ）
 - ・ 髄液/血漿グリシン濃度（ ）
 - ・ 先天性代謝異常症検査（ ）
 - ・ HVAと5HIAAの両方の測定（ ）
 - ・ 質量分析
 - ・ フローサイトメトリー
 - ・ 血中サイトカイン測定
 - ・ 血中AADC活性の測定
 - ・ 血清テネイシン分析
 - ・ 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）と赤血球還元型グルタチオン（GSH）の同時測定
 - ・ PIP 25-phosphatase活性
 - ・ 染色体脆弱試験
 - ・ 酵素活性
 - ・ 肝組織を用いたグリシン開裂酵素活性測定
 - ・ 抗CFH抗体（ELISA）検査
 - ・ 抗GM-CSF自己抗体
 - ・ GM-CSSによるSTAT-5リン酸化解析
 - ・ STAT3リン酸化アッセイ
 - ・ 尿検査（クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸の測定）
 - ・ 尿中リジルピリジノリン/ヒドロキシピリジノリン分析
 - ・ 尿中デルマトン硫酸分析
- 培養皮膚線維芽細胞中の 型プロコラーゲン、型プロコラーゲン生化学分析

3. 保険収載のための訪問調査等

別添資料 3.1) 遺伝性神経変性疾患、3.2) 腎・泌尿器の稀少難治性疾患群

4. 令和2年度診療報酬改定に関する情報提供
研究班ホームページに情報を掲載した。

保険収載されている遺伝学的検査 (D006-4)
<http://www.kentaikensa.jp/1391/15921.html>

保険収載されている遺伝学的検査 (D006-4)

(黄色背景は令和2年度診療報酬改定分)

ア	PCR法、DNAシーケンス法、FISH法又はサザンブロット法による場合に算定できるもの
イ	PCR法による場合に算定できるもの
ウ	ア、イ及びエ以外のもの
エ	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(支)局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できるもの
オ	臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合に、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(支)局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できるもの

① 処理が容易なもの 3,880点
 ② 処理が複雑なもの 5,000点
 ③ 処理が極めて複雑なもの 8,000点

実施施設
 KZ かずさ遺伝子検査室 Hk 保健科学研究所 Bm BML Eo FALCO Is LSIメディアエンス Sr SRL

① 処理が容易なもの 3,880点

算定区分	疾患名	実施施設
ア	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	KZ Bm Is Sr
	ベッカー型筋ジストロフィー	KZ Bm Is Sr
	家族性アミロイドーシス	Bm Is
イ	球脊髄性筋萎縮症	Bm Is Sr
ウ	筋性ジストロフィー	Bm Is
	先天性聴覚	Bm
エ	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。)	KZ Is
	胎児X症候群	Bm Is Is Sr
オ	TNF受容体関連周期性発熱群	KZ
	中核-西村症候群	KZ
	家族性地中海熱	KZ

遺伝学的検査 検索システム
<http://www.kentaikensa.jp/search/>

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班

研究代表者挨拶 本研究班について 検体検査の精度管理 遺伝学的検査実施施設 お問い合わせ リンク

トップ > 遺伝学的検査 検索システム

遺伝学的検査 検索システム

検索して絞り込んだ結果を表示します

キーワードから難病の各疾患に関する情報を検索できます。

すべて 検査項目 疾患 遺伝子 実施施設

すべて 検索

5. 登録衛生検査所等の検査体制拡充に関する検討
 別添資料 5. 登録衛生検査所等の検査体制拡充に関する検討

6. 難病対策委員会の状況
 別添資料 6. 難病対策委員会の状況の調査

7. 医療機関ならびに研究室等の現状調査

1) 医療機関

別添資料 7.1) 公立基幹病院Oセンターの現状と意見交換

2) 研究室

別添資料 7.2) 私立J大学での意見交換

3) ナショナルセンター

別添資料 7.3) ナショナルセンターの現状調査

D. 考察

【診断基準について】

令和2年度診療報酬改定では52疾患の遺伝学的検査が追加された。関係学会等から保険収載要望として挙がっていた52疾患のうち、先天性副腎皮質酵素欠損症(指定難病81)ならびにダイヤモンド・ブラックファン貧血(指定難病284)は保険収載とならなかった。これらの疾患の診断基準では、確定診断のために遺伝学的検査が必須とはなっていない。遺伝学的検査を必須とすると診断される患者が限定される可能性があることから、すべての遺伝学的検査を確定診断のための必須項目とすることは難しいが、遺伝学的診断を今後拡充するためには、診断基準の記述形式や均てん化についても検討する必要があるかもしれない。

また、令和2年度診療報酬改定で遺伝学的検査が保険収載されたのは指定難病に限られており、小児慢性特定疾病の遺伝学的検査はいずれも保険収載とならなかった。小児慢性特定疾病については児童福祉法が根拠法であることから、福祉としての要件が大きく、遺伝学的検査の必要性を明記することは難しい面がある。「福祉・医療支援」と「遺伝学的検査の保険収載」の優先度や指定難病との関係について、関係学会等での継続した検討が必要と思われる。

【遺伝学的検査の実施場所について】

研究結果1.1)「診断基準に遺伝学的検査の必要性が記載されており」、1.2)「衛生検査所等で検査の受託を行っておらず(令和元年7月時点)」、1.3)「研究室内でのみ遺伝学的検査を実施している」、つまり「診断基準で遺伝学的検査が必要となっているものの、研究室でしか遺伝学的検査を実施していない」のが15疾患あった。令和2年度診療報酬改定において、この15疾患すべて遺伝学的検査が保険収載されたことから、検査結果を診療の用に供するためには今後、衛生検査所等で遺伝学的検査を行う必要がある。

「医療機関、衛生検査所等における検体検査に関する疑義解釈資料(Q&A)」(平成30年11月29日付け厚生労働省医政局総務課・地域医療計画課事務連絡)Q4-2にも明記されている通り、研究室で保険診療の検体検査を実施することは難しい。その一方で、研究として確立した検査技術やノウハウを衛生検査所等へ移管するには、個人的なつてに頼るしかないのが実情である。そういった橋渡しを担うシステムの構築や手順の策定が必要と思われる。

1990年~2000年代はサンガー法による塩基配列解析が主流であり、1疾患につき1~数遺伝子を解

析していたところ、次世代シーケンサーの登場により、一度に多数の遺伝子を解析した後、データ解析によって特定の遺伝子やバリエーションを絞り込むことが可能となった。つまり、検査が「疾患」単位でなく「検査手法」単位で集約することが可能となっており、サンガー法または次世代シーケンサーを検査手法とする疾患については、衛生検査所等への技術移管は比較的容易と推測される。ただし、検査技術の移管・集約化は容易であるものの、検査結果の評価や解釈については研究で得られた知見やノウハウが引き続き必要であり、その移管は難しいことを留意しておくべきである。

一方、研究結果2.3)で示した「染色体・遺伝子の解析「以外」の方法」については、それぞれの検査手法が異なることから集約化は難しいと推測される。これらの検査方法が診断における唯一の方法なのか、あるいは代替法により診断が可能なのかといった、さらなる精査が必要と考える。仮に、診断における唯一の方法とすれば、衛生検査所等への技術移管の検討と共に、研究結果7.3) Sセンターでの取り組みに示されるような「研究室の衛生検査所登録」、あるいは病院施設への組み込み等を検討して頂く必要もあるかもしれない。

難病研究班への訪問調査では、遺伝学的検査を行うことが患者・検体を集めることと直結しており、それが絶たれると研究が進まなくなるのでは、という懸念が多く寄せられた。また、検査結果の解釈を難病研究班や専門家などが担った方が良いという意見もあった。難病研究班では研究により、臨床症状や検査結果解釈に関する知見を蓄積している。一方、衛生検査所では検査受託の際に臨床症状を集めることはなく、特に遺伝子・染色体の検査に関しては検査結果の解釈（遺伝子やバリエーションの絞り込み）には限界がある。遺伝学的検査の実施場所はしかるべき施設へ移管しつつ、結果解釈については難病研究班と連携して行い、それぞれの特長を生かすことが最善と考えられる。

【臨床的妥当性について】

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011年2月）では「すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査」として、「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、臨床的および遺伝医学的に有用と考えられる場合に実施する」とされている。さらに、「臨床的妥当性とは、検査結果の意味付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」

とある。

臨床的妥当性を検討するためには、「検査実施総数」「陽性数」の把握が必須であり、今回の調査（研究結果2.2）により、計109疾患での概数が判明した。客観的な指標となり得る数値であり、定期的にこれらのデータを収集する仕組みや体制を構築することが望まれる。

E . 結論

遺伝学的検査の保険収載に向けた調査を実施した。また、令和2年度に保険収載された52疾患（72項目）の検査体制の情報を提供した。遺伝学的診断を今後拡充するためには、難病の診断基準の検討も必要である。また、衛生検査所における実施体制の充実を図ることにより、研究室の負担を軽減することも必要と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

3. 保険収載のための訪問調査等

1) 遺伝性神経変性疾患

2019年9月10日、国立病院機構S病院

医師1名、技術職員1名、当研究班から2名が参加し、情報交換を行った。

- ・ S病院では当該疾患の検査は行っていない。検査を依頼するユーザーとしての立場。
- ・ リpeat病の検査では、検査法が違つるとリpeat数がずれるため、標準化しにくいのではないか。
- ・ 海外の検査会社に依頼すると確実に結果が返ってくるので、そちらを選ぶ先生も多いようだ。
- ・ 国内では対応していないが、リpeat病の患者さんが台湾で出生前診断を受けた例がある。
- ・ 神経変性疾患の領域では次々と新しい遺伝子が見つかるため、検体が集まらなかつたと研究にならない。外注検査に出しても良いが、検査会社がデポジットを研究用に渡してくれると良い。
- ・ 難病プラットフォームでは、理研がサンプルを保管することになっている。それを難病研究班へ再配分してもらえると良いのだが。
- ・ 特定の病型では1家系1変異で、サンプルを集めないと研究にならない。
- ・ 神経変性疾患の診断基準では、遺伝子変異の確定をdefiniteとしている(そうしないと、有象無象の疾患が入り込んでしまうため)。それなのに、遺伝子検査が保険診療で出来ないとは何事か、との患者さんからの声がある。
- ・ 研究者を説得するには、海外の実情を説明するのが良いかもしれない。検査がきちんとして行われることが患者さんを守り、主治医を守ることになる。

2020年3月24日、Web会議(遺伝性神経変性疾患関連)

国立大学の研究者4名、当研究班から3名が参加し、情報交換および検討を行った。

- ・ 令和2年度診療報酬改定において、遺伝性神経変性疾患の遺伝学的検査が保険収載された。その体制をどうするか、研究とどう繋げるか議論したい。
- ・ T大学では家族性神経変性疾患、K大学では神経変性疾患の代謝酵素、H大学では特定の病型の遺伝子解析を行ってきた。
- ・ いずれの大学も実施場所が研究室であることから、保険診療としての検査提供は難しいとの考え。研究としては継続していきたい意向。検査会社が受託して頂けるのであれば、それで良い。
- ・ T大学では疾患コンソーシアムを運用しており、遺伝子診断実施の有無に関わらず相談が来る状況。臨床症状に応じて遺伝子解析を行い、一部、エクソーム解析も実施してきた。当該疾患群の陽性率は3%程度と考えられる。特定の病型においては診断確定は治療に非常に役立つが、それ以外のものは治療にはそれほど役立たず、陽性率も低い。
- ・ 現在は疫学研究として情報を保管しており、今後は陽性例のレジストリも行いたい。
- ・ かずさ遺伝子検査室で検査対応が可能であることから、レジストリ登録や研究での解析に関して、報告書へ記載を行うこととする。

2) 腎・泌尿器の稀少難治性疾患群

2019年11月1日、国立K大学

医師2名、当研究班から2名が参加し、情報交換を行った。

- ・ 研究費で検査を実施している。
- ・ 腎疾患について、全国から検体を受け付けている。検体を大学へ直送してもらい、NGS解析、マイクロアレイ、MLPA等の検査を実施している。
- ・ 遺伝性腎疾患(400~500件/年)の検査は診断目的+研究(治療法の開発)として行っている。衛生検査所で保険診療による検査ができるようになれば有り難いが、その一方、検体が収集できないことにより研究要素が無くなるのは困る。
- ・ 衛生検査所で検体検査(検体輸送・検体分離も含む)を行い、データと検体は研究用として大学へ送ってもらうというやり方もあるのではないか。

- ・ 米国では、研究の結果を患者さんへ返すためには論文を書いて認められた上で、CLIA ラボで確認してから結果を返している。
- ・ 外部精度管理について：国立I大学とクロスチェックを行うことができるかもしれない。ただし、先方では検査項目が限られている。
- ・ エキスパートパネルについて：検査結果（バリエーション表記）がわかる人が少ない。エキスパートパネルの中にそういったことがわかる人が1人しかいないと、その人の意見に流されてしまう。診療科ごとの専門委員会がもっと充実すると良い。
- ・ シングルサイトの検査が保険収載されると良い。
- ・ 疾患単位ではなく、横断的に保険収載してほしい。

5. 登録衛生検査所等の検査体制拡充に関する検討

2019年12月24日、T社

T社3名、当研究班から6名が参加し、情報交換を行った。

- ・ 検体検査の受託対応はかずさ遺伝子検査室へ一極集中している。他の衛生検査所にも割り振れないか。
- ・ 解析結果の解釈をどうするか。
- ・ 難病の検査により診断はできるが、治療法が無いのでは？ 家族への影響がある。治療薬も開発されつつある。
- ・ がんではC-CATを研究に役立てる仕組みだが、難病でも保険収載に加えて研究に役立てることを考えているのか？ そこまで決まっていない。また、難病の場合はバリエーションの評価が難しい。データを集めることが難病研究班のアイデンティティとなっていた面があり、データを手放したくない。
- ・ 研究としての検体輸送では、一般の宅配業者を利用し、温度帯（冷蔵・冷凍）を確認している。臨床検査になるとしたら、業者指定になる。

2020年1月21日

衛生検査所4社10名、当研究班から5名が参加し、情報交換を行った。

- ・ 来年度に保険収載項目が増える見込みだが、改正医療法に叶う受け皿がない。かずさ遺伝子検査室で実施している検査を他の衛生検査所へ広げられないか。
- ・ 商業ベースで実施するには知財をクリアする必要がある、その分のコストが上乘せになる。
- ・ 精度管理をどうやっていくか。 開発段階では難病研究班から陽性検体を提出してもらうことになるが、市販細胞株や標準物質等で良いと思う。外部精度管理については、現時点では何もない。
- ・ 解析パイプライン（Hotspotのみを検出するのか、低頻度バリエーションまで報告するのか）を明確にする必要がある。
- ・ 使用するパネルは各社共通となるのか？ 頻繁に依頼が出る検査と、稀な検査のTATは同じ。そのため、かずさ遺伝子検査室では頻繁に依頼が出る検査に稀な検査を混ぜ込んで実施している。ターゲットとなる遺伝子以外は見ないようなパイプラインも必要。CNV (Copy number variation) については精度管理ができないため、現在は報告していない。
- ・ ただでさえ少ない件数を5社で分けるとさらに少なくなってしまい、やっていけない。5社が連携しつつ、かずさ遺伝子検査室への窓口となる（二次委託）ことではどうか。ロジスティクスの問題もある。 運送業として新たに許可を取る必要がある。容器が各社で異なる。トラッキングシステムも異なる。ただ、そこさえクリアすればOK。
- ・ 特許に関して、どの程度確認すべきか？ LDTであっても特許の確認は必要。IVDとLDTでは全く異なる。体制を作ることが先であれば、検査項目ごとに検討することになる。現在の保険点数では、知財のことは考慮されていない。
- ・ まずは53疾患の検査稼働体制の検討を、連携してやってみた方が良い。
- ・ 二次委託する場合、かずさ遺伝子検査室で精度管理をどのようにやっているか、各社が知る必要がある。学ぶべきところは参考にする。

6. 難病対策委員会の情報収集

2019年7月26日

厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会委員長、当研究班から3名が参加し、意見交換を行った。

- ・ 診断基準に遺伝学的検査が入っている疾患については、保険診療あるいは難病の枠組みで検体検査を実施するのが理想。
- ・ 遺伝子検査が必要な疾患が増えたが、日本国内では実施できない検査も多い。そのため、診断基準の必須項目から遺伝子検査を外し、現在はAまたはBという形になっている。
- ・ 診断基準、重症度分類が疾患ごとにバラバラであり、簡素化、均てん化することが望ましい。そのためには、大学の専門家等からの意見としてエビデンスがあると良い。個別に例外規定を設けるなどして、最大公約数を見つけることが重要。
- ・ 診断基準の簡素化・均てん化のためには、ひな形を提示できると良い。ただし、ダブルスタンダードとなることを避けるため、国際基準とかけ離れているのは困る。
- ・ 指定難病のデータベース構築と活用について：医療費助成がないために、軽症患者が登録しないという課題がある。厚生労働省の臨床調査個人票や、各コホートが保有するデータベースを活用できると良い。

7. 医療機関ならびに研究室等の現状調査

1) 公立基幹病院 O センターの現状と意見交換

2019年7月26日、O センター

医師3名、臨床検査技師1名、当研究班から2名が参加し、情報交換を行った。

- ・ O センターでは2018年度に27疾患の遺伝子検査、網羅的遺伝子解析（CGH アレイ）、染色体検査（FISH 法）DNA 保存等、計589件の検査を実施した。
- ・ 保有機器は次世代シーケンサー、マイクロアレイスキャナ、キャピラリーシーケンサー等。
- ・ 院外からの検査依頼も受けているが、基本的には来院する大阪市民へ検査を提供するという立場。
- ・ 専属の臨床検査技師3名で対応している。
- ・ 保険収載済みの検査項目については費用を徴収している。
- ・ 精度管理については、今年度からCAPに参加している。
- ・ 検査実施場所についてはISOのエリア管理に準拠して行っているが、エリアを分けることは困難なため、クリーンベンチを活用している。

2) 私立 J 大学での意見交換

2019年9月9日、J 大学

医師6名、当研究班から2名が参加し、情報交換を行った。

- ・ J 大学では、先天代謝異常症の酵素活性測定を研究として行ってきた。医療法の改正を受け、検査実施場所を中央検査部へ移せないか検討中であった。今回の意見交換により、まずは数例、衛生検査所へ検査を出してみる事となった。
- ・ 検査項目によっては、衛生検査所を出た検査結果をそのまま返却してしまうと、主治医には結果解釈が難しいのではないか。結果解釈（エキスパートパネル）が必要ではないか。
- ・ 保険診療ではどの医師でも検査が出せる体制となっており、問題とならないか。検査を出す際に臨床遺伝専門医番号を必須としている衛生検査所もある。こういった体制をユニバーサルな形に出来ると良い。
- ・ これまで「診断（検査を行うこと）」と「患者さんを集めること」が紐付いていたため、診断（検査）を行わなくなると患者さん（患者情報）が集まらなくなるのでは、との不安がある。検査ができるからその病院に行く、ではない。相談できる先生がいる病院であることが重要。
- ・ 早期診断が求められる疾患があり、外注検査では間に合わない可能性がある。特別に急ぐ検査は、衛生検査所と別途契約を行うやり方もあるかもしれない。費用はかかるが、診断が確定すると、その治療により病院の収益を上げる、という考え方も出来る。

3) ナショナルセンターの現状調査

2020年3月5日、Sセンター・研究所

研究者2名、事務職員1名、当研究班から3名が参加し、情報交換を行った。

【「衛生検査センター」の設置について】

- ・ 従来より小児血液・腫瘍研究部において、他の医療機関および院内からの受託として白血病の確定診断を行うための腫瘍マーカー検査などを行っていたことから、当該場所（研究所6階の一部）を「衛生検査センター」として衛生検査所登録を行った。登録にあたっては、場所と機器の位置を申請した。
- ・ 同じ機器を使うことに関して、研究と診療の切り分けはどのように行うのか？ 保健所に対して、切り分けが難しいと説明し了解を得た。
- ・ まずは腫瘍マーカー検査の部分で登録を行った。その他の場所については追加登録で対応する予定。説明会を開き、追加登録対象について研究所内で調査を行った。
- ・ 場所ごとに登録料がかかる。研究所全体を登録するのは、それ以外の業務も行っているために現実的ではない。ただし、登録する場所が各階に渡っているため、ワンフロアに集約できないかという要望もある。
- ・ 「検査案内書」「測定標準作業書」「検査機器保守管理標準作業書」「精度管理標準作業書」「検体処理標準作業書」等は事務から依頼し、担当の先生方が作成することとした。
- ・ 内部精度管理について、標準物質をどうするかで困っていた。かずさ遺伝子検査室より、プラスミドを使ったらよいとアドバイスを頂いた。
- ・ 外部精度管理はクロスチェックとした。
- ・ 登録にかかった期間は（担当者が集中して業務を行った上で）約1ヶ月。ブランチラボが既に病院内にあるので、それを参考にした。全く何もない状態だと、もっと時間がかかるかもしれない。
- ・ 登録は理事長名で行った。個別の担当者ではなく、機関として登録している。
- ・ 監査については、東京都は件数が多いことから、2年に1回程度の見込み。
- ・ 登録衛生検査所としては、保険収載項目のみ扱う予定。研究項目は除外する。研究的な検査は先進医療として申請する予定。

【研究室の視察（保険収載された疾患の検査）】

- ・ 現在は研究ベースで全国から検体を受け付けている。
- ・ 検体到着後、専用の台帳に記録。匿名化番号を割り付け、検体のほか、依頼書、関係資料、宅急便の送付状等に同一の匿名化番号を記録して保管。DNA抽出を行った後、それぞれの疾患別に担当グループへ検体を引き渡す。
- ・ 本検査は、メチル化を測定する特殊な技術を用いている。
- ・ メチル化比率が確定している標準物質を定期的に流し、精度管理を行っている。
- ・ 現在はFISH解析はほとんど行っておらず、メチル化解析とCGHアレイのみを実施。
- ・ 特殊な技術はなく、衛生検査所でも対応が可能。衛生検査所で行う場合はMS-MLPAで実施することになると思う。ただ、依頼検体は多くなく、他の類似疾患を合わせても総件数が少ないことから、引き受けないのではないかと。

難病領域における検体検査に関するオンラインアンケート調査

研究分担者 佐藤万仁
国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 室長

研究要旨

難病診療に必要な検査の実情を調査し保険診療化に向けた課題を明確化するため、難病領域における検体検査に関するオンラインアンケート調査を実施し、その結果を分析した。検体検査を自ら実施している施設、および他に依頼している施設を対象としたオンラインアンケート調査の結果、本邦における検体検査に関して（実施施設および依頼施設それぞれについて）対象としている疾患や遺伝子、検査方法、検査場所、財源、検査結果の利用法等の現状が明らかとなった。今後の検体検査の品質・精度管理体制に大きな影響を及ぼす第8次医療法改正についての理解度、ならびに同法において求められる水準での品質・精度管理の実施度は高いものではなかった。重要であるとの認識では一致しているものの、検査の大半が研究室レベルで実施されており、人材不足や必要な財源の確保が困難な状況が浮かび上がった。保険収載等による経済的担保や専門人材の育成が急務である。

A．研究目的

第8次医療法改正においては、検体検査の品質・精度管理に関する規定が新たに創設された。特に遺伝子関連検査の精度管理については、諸外国と同等の水準を満たした日本版ベストプラクティス・ガイドラインの策定が求められている。本課題においては、難病診療に必要な検査の実情を調査し、保険診療化に向けた課題を明確化することを目的とする。

B．研究方法

本研究班ウェブサイト（<http://www.kentaikensa.jp/>）において、難病領域における検体検査に関するオンラインアンケート調査を実施した。アンケートは、オンラインアンケートプラットフォームとして定評のあるSurveyMonkey（<https://www.surveymonkey.com/>）上に作成し、本研究班ウェブサイトから当該アンケートへのリンクを張った。アンケートは平成31年4月26日から令和元年5月31日までの、およそ1か月間にわたり実施した。アンケートの実施については、事前に本研究班ウェブサイトにおいて告知するとともに、関連する研究班や学会等にも周知した。

アンケート調査は、以下の2区分についてそれぞれに質問項目を設定し実施した：

1. 検体検査を自ら実施している施設に対しての調査

Q1. 検体検査を実施していますか。実施していない場合は、Q16以下へお進みください。

Q2. 実施している検体検査は10以上ですか。実施検査が10を超える場合には、代表的な検査を10選んでご回答ください。10以下の場合には、すべて記載をお願いします。

Q3. 検査名とその対象疾患名（あるいは領域名）を記載してください。以下、Q4～Q8までの設問には、それぞれの検査名、対象疾患名（領域名）ごとにお答えください。（記載例：FMR1遺

伝子診断、脆弱X症候群）

Q4. 上記の疾患名で指定難病の場合は告示番号を記載してください。

Q5. 検査方法を選択してください。（複数回答可）

Q6. 検査の実施場所、保険収載の有無を選択してください。（複数回答可）

Q7. 検査実施の費用をどのように確保しているのでしょうか（複数回答可）

Q8. 検体検査の結果を利用する診療内容について教えてください。（複数回答可）

Q9. 保険収載されていない検体検査について保険収載についてのお考えや学会等への働きかけなどの活動があればお教えてください。

Q10. 検体検査の精度管理に関して質問させていただきます。昨年12月より検体検査の精度管理に関しての医療法等が改正されました。この医療法等の改正の内容について、以下からお選びください。

Q11. 貴施設で実施されている検査の精度確保についてお伺いします。検体検査の精度に関して、下記から選んでください（複数回答可）

Q12. 検体検査の精度の確保に関するご意見があればお願いします。

Q13. 検査結果の検討の体制についてのご意見をお伺いします。検査結果の検討の体制はどのようにしていらっしゃいますか。下記から選んでください。（複数回答可）

Q14. 当該疾患の専門家集団として、検査結果の解釈についての相談を受ける可能性に関して以下から選んでください（複数回答可）

Q15. 検査結果の解釈や報告に関してのご意見があればお願いします。

Q16. 厚労省が構想している難病医療ネットワークの利用や事業・組織連携についてお伺いします。検体検査の実施や解釈において、これらの利用や連携を行っていますか、または行うことを想定していますか。

Q17. Q16で「はい」の場合には、具体的な利用や連携を行っている（想定している）事業や組織について下記から選んでください。（複数回答可）

Q18. 患者情報の収集や登録についてお伺いします。患者情報の収集や登録について以下から選んでください。

Q19. 患者登録についてのご意見があればお願いします。

Q20. 難病領域の検体検査に関するその他のご意見があればお願いします。

Q21. 本調査の内容について、さらに情報をお伺いする場合があります。本内容についての担当者名などを教えていただければと思います。ぜひ、ご協力をよろしくお願いします。

Q22. このアンケート内容を厚生労働省ならびにAMEDと情報共有することに関して、承諾いただけますか。

Q23. 施設が明らかとなる情報を取り除いた全体のまとめを、報告書や学会等で公表することに関して、承諾いただけますか。

2. 検体検査を他に依頼している施設に対しての調査

Q1. 検体検査を依頼していますか。依頼していない場合は、Q15以下へお進みください。

Q2. 依頼している検体検査は10以上ですか。依頼検査が10を超える場合には、代表的な検査を10選んでご回答ください。10以下の場合には、すべて記載をお願いします。

Q3. 検査名とその対象疾患名（あるいは領域名）を記載してください。以下、Q4～Q8までの設問には、それぞれの検査名、対象疾患名（領域名）ごとにお答えください。（記載例：FMR1遺伝子診断、脆弱X症候群）

Q4. 上記の疾患名で指定難病の場合は告示番号を記載してください。

Q5. 検査方法を選択してください。（複数回答可）

Q6. 検査の依頼場所、保険収載の有無を選択してください。（複数回答可）

Q7. 検査依頼の費用をどのように確保しているでしょうか（複数回答可）

Q8. 検体検査の結果を利用する診療内容について教えてください。（複数回答可）

Q9. 保険収載されていない検体検査について保険収載についてのお考えや学会等への働きかけなどの活動があればお教えてください。

Q10. 検体検査の精度管理に関して質問させていただきます。昨年12月より検体検査の精度管理に関しての医療法等が改正されました。この医療法等の改正の内容について、以下からお選びください。

Q11. 検体検査の精度の確保に関するご意見があればお願いします。

Q12. 検査結果の検討の体制についてのご意見をお伺いします。検査結果の検討の体制はどのようにしていらっしゃいますか。下記から選んでください。（複数回答可）

Q13. 当該疾患の専門家集団として、検査結果の解釈についての相談を受ける可能性に関して以下から選んでください（複数回答可）

Q14. 当該疾患の専門家集団として、検査結果の解釈についての相談を受ける可能性に関して以下から選んでください（複数回答可）

Q15. 厚労省が構想している難病医療ネットワークの利用や事業・組織連携についてお伺いします。検体検査の実施や解釈において、これらの利用や連携を行っていますか、または行うことを想定していますか。

Q16. Q15で「はい」の場合には、具体的な利用や連携を行っている（想定している）事業や組織について下記から選んでください。（複数回答可）

Q17. 患者情報の収集や登録についてお伺いします。患者情報の収集や登録について以下から選んでください。

Q18. 患者登録についてのご意見があればお願いします。

Q19. 難病領域の検体検査に関するその他のご意見があればお願いします。

Q20. 本調査の内容について、さらに情報をお伺いする場合があります。本内容についての担当者名などを教えていただければと思います。ぜひ、ご協力をよろしくお願いします。

Q21. このアンケート内容を厚生労働省ならびにAMEDと情報共有することに関して、承諾い

ただけますか。

Q22. 施設が明らかとなる情報を取り除いた全体のまとめを、報告書や学会等で公表することに関して、承諾いただけますか。

アンケートの回答は、上記AおよびBそれぞれについて集計し、共通あるいは同様の設問については対応項目を比較する等して分析した。

(倫理面への配慮)

本研究の研究対象や研究方法等は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を始めとした一連の倫理指針のいずれにも該当せず、倫理面への特段の配慮は必要としない。

C. 研究結果

以下では、特に断りのない限り、自らが検査を実施している施設(調査対象のA区分)を「実施施設」、他に検査を依頼している移設(調査対象のB区分)を「依頼施設」と称する。

1. 実施施設を対象にしたアンケートの回答数は110であったが、実際に実施している施設は95であった。同様に、依頼施設を対象にしたアンケートの回答数は87であったが、実際に依頼している施設は66であった。
2. 実施施設、依頼施設とも1/3程度は10種類以上の検体検査を対象としていた。
3. 検査対象疾患数の内訳を見た場合、実施施設では1疾患を対象としている割合は36.84%で、10疾患以上を対象としている割合は12.63%となっていた。一方で依頼施設ではそれぞれ30.30%と21.21%となっており、1疾患での割合は減少し、10疾患での割合は増加していた。これは、実施施設では特定の疾患についてよく研究しており知見が豊富である、かつまたはスケールが大きくない、ためと推察される。これは、AQ6・BQ6で、実施施設には研究室が多いことから推察される。一方で、依頼施設では、他施設に依頼のみしているため、対象疾患数が多くても問題ないことも考えられる。
4. 今回のアンケートの回答のうち、検査の対象となっていた指定難病は(本稿執筆時現在333あるうち)のべ172疾患あった。
5. 検査方法の割合は、実施施設でも依頼施設でも変わりなかった。いずれも遺伝子解析が60%以上と最も多く、続いて生化学的検査が20%程度となっていた。多くの疾患で原因遺伝子が明らかになっており、それを評価するNGSやPCRが低コストで行えるようになってきたためと考えられる。
6. 検査の場所は、実施施設では、研究室が71.89%で医療施設が22.70%となっていた。一方で依頼施設では、研究室が43.39%に減った分、衛生検査所の31.86%に相当する数になっていた。保険収載については、依頼施設では43.81%と

実施施設の12.43%の4倍近くになっていた。実施施設の大半は研究室で検査を行っており、保険収載されていない疾患を多く扱っていた。検査の依頼先で多いのは、かずさDNA研究所、SRL、LSIメディエンス等の民間企業であった。ラボコープジャパンを介して米国CTGTへ依頼している施設もあった。

7. 実施施設では83.77%が何らかの研究費で賄っており、依頼施設ではその半分の44.72%となっていた。その分、依頼施設では32.50%が保険診療から確保しており(実施施設では9.44%)、また18.89%が施設からの支援を受けていた(実施施設では5.13%)。
8. 検査結果の利用方法については両施設では変わりなく、治療法の選択(対症療法以外)合併症の予見、予後の推定、遺伝カウンセリングがそれぞれ1/4ずつであった。
9. 実施施設でも依頼施設でも、積極的に学会や内保連、厚労省等へ働きかけや啓蒙活動を行っており、早期の保険収載を希望していた。また実施施設では検査方法の開発や検査会社への技術移転も行っていた。
10. 改正医療法については、内容を理解している割合は実施施設では28.72%、依頼施設では28.57%と変わらない。一方で、内容を理解しつつさらなる検討が必要であるとの割合は実施施設の55.32%に対して依頼施設では41.27%となっていた。実施施設においては検査結果には直接的な責任が伴うため、積極的に内容を把握する必要があるとの思いがあるためと推察される。また、内容について教えて欲しいとの回答も、実施施設では14.89%、依頼施設では30.16%と決して少なくなく、改正医療法の周知や啓蒙、教育が必要であるように思われた。
11. 精度管理の水準については、実施場所が研究室の割合が多いため、人員やコストの面から71.43%が研究としての水準で実施していた。しかし残りの20.95%は改正医療法の基準に従って実施しており、どの施設も重要性は理解した。一方で以下の質問の回答にもあるように、精度管理の基準や運用方法については理想と現実の中庸が求められていた。
12. 実施施設でも依頼施設でも、精度管理は重要と考えていた。また、永続的、明確な基準が求められていた。特に実施施設においては、実情に合わせた、また運用可能な精度管理でないとは各種コストが増大し、実施が困難になるとの意見が多かった。
13. 検査結果の検討体制については、実施施設でも依頼施設でも複数人による検討会で協議している割合が最も多く、それぞれ35.25%、40.32%となっていた。一方で実施施設では担

当者が報告書を作成している割合が半分以上の56.56%、依頼施設では35.48%となっていた。研究室で確保できる人員や費用が限られているためと考えられる。

14. 検査結果の解釈についての相談の可能性については、実施施設では研究班として受けることができるの割合が47.14%（依頼施設では26.92%）と多く、依頼施設では解釈可能な他施設を紹介できるの割合が37.18%（実施施設では19.29%）と多くなっていた。一方でこの結果からは、実施施設であっても結果の解釈まで行うことのできる施設は半数に満たないことを意味しており、専門的人材の教育や確保が必要であると考えられる。
15. 専門家集団による解釈や報告が必須であり、情報共有や明確なルール・フォーマットが必要との意見が多かった。また、人材育成も重要視されていた。逆に、特に意見がない、との回答も少なくなかった。
16. 「難病医療支援ネットワーク」の利用の割合については、依頼施設では62.07%と実施施設の52.73%よりも多くなっていた。これは、自前で検査ができない(していない)施設では積極的に連携を図っていることの表れだと思われる。一方で、いずれの施設でも半数弱はネットワークとの連携を行っておらず、検体検査側とネットワーク側で相互の連携が十分に取れていないとの見方も出来る。
17. 利用している「難病医療支援ネットワーク」の内訳については、IRUDの利用が依頼施設では25.00%と実施施設の18.35%よりも高くなっていた。これは、自前で検査ができない(していない)施設では積極的にIRUDを利用していることを意味しており、IRUDの存在意義にも合致している。
18. 患者情報の収集や登録については、実施施設では71.82%と依頼施設の54.02%の1.5倍ほどが収集・登録を行っていた。またいずれも90%以上は収集や登録の必要性、重要性を認めていた。一方で、依頼施設では1%ほど(回答数1)ではあるが、必要はないとの回答もあった。
19. 患者情報の登録については、現状の、班ごとやデータベースごとではなく、全国規模で統一管理された永続的な登録先が必要であるとの意見が大半であった。また、登録(に至るまで)にかかる金銭的・時間的コストの支援が望まれていた。
20. 実施施設では、保険収載や補助金・助成金等支援の強化を求める意見が多かった。保険収載については、特定遺伝子の診断だけではなく、全エクソーム解析や全ゲノム解析等の網羅的な解析も対象にしてほしいとの意見もあ

った。これらはコスト的にも現実的なレベルになりつつあることが背景にあると思われる。また、(特に患者数の少ない疾患において)拠点化や情報共有が重要であるとの意見があった。依頼施設でも第一に保険収載が望まれている。また、検査の永続性や、検査方法や精度管理の標準化が必要との意見もあった。一方で、特になし、との意見が半数を占めていた。

D. 考察

C. 研究結果を参照のこと。

E. 結論

検体検査を自ら実施している施設、および他に依頼している施設を対象としたオンラインアンケート調査を実施し、本邦における検体検査に関して(実施施設および依頼施設それぞれについて)、対象としている疾患や遺伝子、検査方法、検査場所、財源、検査結果の利用法等の現状を明らかにした。

今後の検体検査の品質・精度管理体制に大きな影響を及ぼす第8次医療法改正についての理解度、ならびに同法において求められる水準での品質・精度管理の実施度は高いものではなかった。重要であるとの認識では一致しているものの、検査の大半が研究室レベルで実施されており、人材不足や必要な財源の確保が困難な状況が明らかとなった。保険収載等による経済的担保や専門人材の育成が急務である。

本アンケート結果を基に、研究班ウェブサイトにて遺伝学的検査の検索システムを構築した(難波、足立)。検査項目や疾患、遺伝子、実施施設等をクエリーとした検索が可能となっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

佐藤 万仁, 柳 久美子, 竹下 芽衣子, 阿部 幸美, 小林 奈々, 松原 洋一, 要 匡, 希少・未診断疾患を対象とした大規模全エクソーム解析の俯瞰的分析, 日本人類遺伝学会第64回大会(2019年11月、長崎)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

わが国における先天代謝異常症の特殊検査の提供状況について

研究分担者 奥山 虎之
国立成育医療研究センター 臨床検査部 統括部長

研究要旨

先天代謝異常症は疾患の種類は多いが個々の疾患の罹患者は極端に少ない超希少疾患の集合体である。わが国では、当該疾患の診断に必要な検査は、当該疾患を専門に研究する研究施設によって維持されてきた。この方法は、当該疾患患者の臨床情報の集約化や治療方法の標準化にはメリットがある反面、特殊検査の実施体制や精度管理方法が医療法の定める基準と一致しない場合が少なくないという問題がある。この問題を解決するために、我が国における当該検査の実施状況、提供状況を調査した。

ライソゾーム病の特殊検査を提供している施設は、研究機関9施設、医療機関1施設、衛生検査所2施設であった。また、ペルオキシゾーム病の検査を提供している研究機関が2施設、衛生検査所が、1施設であった。今回の調査で、先天代謝異常症の診断に必須の検査が、おもに研究機関により実施されている実態が明らかとなった。

A．研究目的

先天代謝異常症は疾患の種類は多いが個々の疾患の罹患者は極端に少ない超希少疾患の集合体である。わが国では、当該疾患の診断の多くは、当該疾患を専門に研究する研究施設によって維持されている。この方法は、臨床情報の集約化や治療方法の標準化にはメリットがある反面、疾患に特有な検体検査の実施体制や精度管理方法が改正医療法の定める基準と一致しないという問題を生じている。本研究では、改正医療法と先天代謝異常症の特殊検査の提供体制の整合性を図ることを目的とする。研究初年度である今年度は、我が国における当該検査の実施状況、提供状況を調査した。

B．研究方法

研究機関、医療機関、衛生検査所における先天代謝異常症の特殊検査の提供状況をそれぞれの機関や日本先天代謝異常学会が発信している情報をホームページなどから入手した。また、より詳細な情報を得るために、必要に応じて、直接当該機関に問い合わせを行った。本年度は、先天代謝異常症の中でも比較的頻度が高いライソゾーム病、ペルオキシゾーム病を対象に調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理的な問題を伴わない。

C．研究結果

ライソゾーム病の特殊検査を提供している施設は、研究機関9施設、医療機関1施設、衛生検査所2施設であった。また、ペルオキシゾーム病の検査を提供している研究機関が2施設、衛生検査所が、1施設であったが、研究機関の1施設は、付属の大学病院臨床検査部門と連携して、医療機関としての受託を行う体制に2019年中に変更している。ライソゾーム病の検査を提供している研究機関9施設のうち5施設が大学医学部小児科学教室の研究室であった。また、医療機関として検査の提供を

行っている1施設は、国立高度専門医療センター（ナショナルセンター）の臨床検査部門であった。検査の内容は、酵素活性、代謝産物などの生化学的検査を提供している研究機関が8施設、遺伝子解析を提供している施設が5施設であった。医療機関として提供している1施設では、生化学的検査と遺伝子関連検査を共に提供していた。また、衛生検査所として検査を提供していた2施設のうち、1施設は、生化学的検査のみ、他の施設は、遺伝子関連検査のみを提供していた。ペルオキシゾーム病については、大学の研究施設が、同じ大学の大学病院の臨床検査部門と連携して、医療機関として検査を提供する体制を2019年に確立していた。

D．考察

今回の調査で、先天代謝異常症の診断に必須の検査が、おもに研究機関により実施されている実態が明らかとなった。医療法およびそれに関連した法案では、診療の用に供する検体検査は、医療機関または衛生検査所で実施することとされている。今後は、大学の研究施設が、同じ大学の大学病院の臨床検査部門と連携する、あるいは、研究機関が衛生検査所の登録をするなどの方策を取り、両者の整合性を図る必要がある。次年度からは、当該疾患の難病班と連携し、この体制構築を進める必要がある。

E．結論

先天代謝異常症の診断に必須の検査が、おもに研究機関により実施されている。

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

医療機関・ナショナルセンター等での受託体制の検討
エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

研究分担者 後藤 雄一

国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター センター長

研究要旨

難病の遺伝学的検査体制モデルの提唱を目指して、医療機関、特にナショナルセンターの役割を検討した。ナショナルセンターの疾患専門性や臨床検査としての遺伝学的検査の基盤となる科学性を支える活動と疾患専門家としての関与が望ましい。具体的には、衛生検査所登録の必要性があることから設備と人員の確保を目指すべきである。また、難病には網羅的遺伝学的検査は必須であり、そのための医療体制としてエキスパートパネルの性格付けとゲノムをよく知る各診療領域の臨床医ネットワークの構築を急ぐべきである。

A. 研究目的

本研究班の目的は、新たな精度管理基準に対応できる検査実施体制のモデル構築とその提示である。検査を担う機関は、登録衛生検査所としての検査会社であることが基本である。しかしながらこれまでの難病の診断には、その疾患の専門医や専門家が所属する医療機関や研究機関が重要な任務を担ってきた。そのために、さらに難病の診断には遺伝学的検査ばかりでなく、特殊な診断手段が必要なこともあり、直ちに検査会社が全面的に担うことの出来ない専門性も存在する。

したがって、精度管理基準を満たしながら、難病医療の専門性を生かした遺伝学的検査体制を構築するには、工夫が必要になる。

1. ナショナルセンター等での受託体制の検討

そのために、従来から我が国における中核として先天代謝異常症や免疫不全症等の診断・治療を行ってきた国立成育医療研究センター、遺伝性筋疾患等の診断・医療を行ってきた国立精神・神経医療研究センターにおいては、遺伝学的検査体制にどう関わることができるかを検討する必要がある。これが第一の目的である。

2. エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

また、多種多様な難病診断において網羅的ゲノム検査の汎用性・有用性が欧米で明確になっており、我が国においても至急体制を整備することが喫緊の課題である。その検査で生じる数多くのバリエーションの臨床的妥当性を判断する「エキスパートパネル」の仕組みを早急に具体化させる必要がある。これが第二の目的である。

B. 研究方法

1. ナショナルセンター等での受託体制の検討

専門性を生かしながら、精度管理基準を満たす方法を検討する。

2. エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

2019年度から開始されたがんゲノム医療におけるエキスパートパネルの条件や運用方法について検討する。このテーマは、AMEDゲノム創薬基盤研

究事業「ゲノム情報研究の医療への実応用を促進する研究」A- :ゲノム情報患者還元課題「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：小杉眞司）（以下、小杉班）と連携して進める。

（倫理面への配慮）

倫理委員会への申請を要する研究内容はない。

C. 研究結果

1. ナショナルセンター等での受託体制の検討

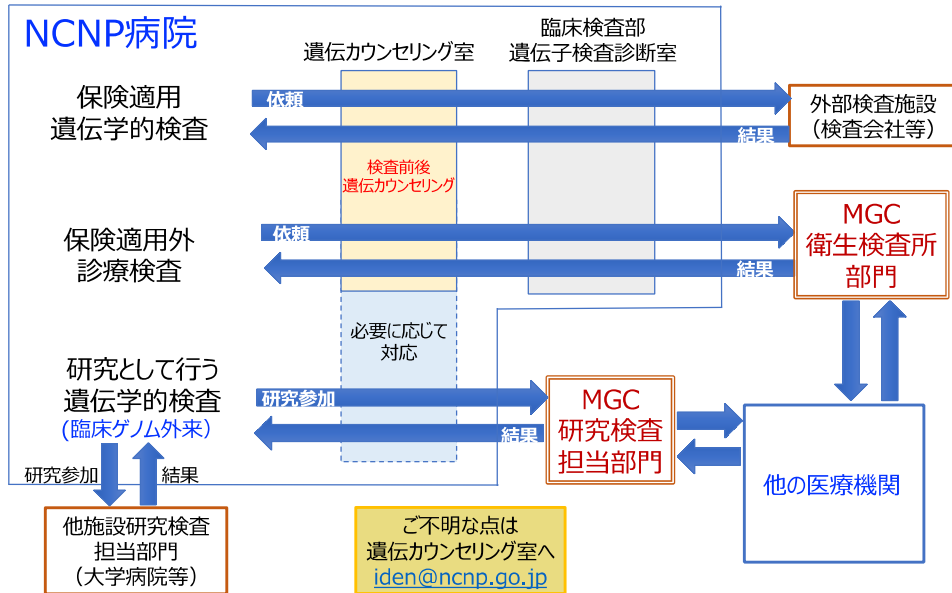
改正医療法への適応を考えると、他施設から多くの検査を受託するには、自施設内で完結する院内ラボとして遺伝学的検査を行うことは無理であり（患者が検査施設を受診する必要がある）、衛生検査所登録を目指す必要がある。

国立精神・神経医療研究センター（以下、NCNP）では、病院内に「遺伝子検査・診断室」を作り、ジストロフィン検査を保険適用以前から研究的に行っており、一部の方法（MLPA法）が保険適用になった後も、全塩基配列検査などの研究的検査も適宜行いながら診断を行ってきた。また、ミトコンドリアDNAの検査は、30年ほど前から筋病理検査と連動させて研究的に行っており、必要に応じて生化学検査などを加えて正確な診断を目指して行ってきた。

衛生検査所として行う検査は臨床検査であり、精度管理を行うための施設や人員を確保して行う必要があり、研究とは一線を画する。また、これまで行ってきた研究的な検査は、十分な研究費と人員を確保して行ってきたとは言いがたく、衛生検査所登録に必要な費用と人員確保のハードルは存外に高い。さらに、難病の遺伝学的検査は、がんゲノム医療と異なり、数多くの疾患があってもそれぞれの頻度は低く、臨床検査として医療経済的に維持させることが困難な側面もある。

したがって、NCNPでは、すでに臨床検査として確立して他の検査会社等での検査が可能な検査を原則外注することとし、疾患の専門家がいる高度専門施設として、研究的な検査を行うことができる体制をメディカル・ゲノムセンター（以下、MGC）内に整備することとした。

NCNPにおける遺伝学的検査



2. エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

小杉班での議論に参加し、難病医療におけるエキスパートパネルの構成員や二次的所見における難病専門医ネットワークの構築の重要性を考察した。

D. 考察

1. ナショナルセンター等での受託体制の検討
2020年4月に、難病の遺伝学的検査の保険収載項目が大幅に増加した。しかし、単に保険収載項目を増やすのみで、すべて問題が解決できるわけではない。疾患によっては、数個の遺伝子の検査が臨床的に意味を持つ場合もあるが、ミトコンドリア病などのように200近くの原因遺伝子が見つかったりする場合などはパネル検査やエクソーム検査が必要になる疾患もある。費用についても、使用する検査法によってかなりの幅があることや、結果の解釈を担うところの費用についても、十分考慮されている訳ではない。

難波班ではこれらの論点についても引き続き検討を行い、診療費用を含めた検査体制モデルを提唱できるように今後も努力したい。

2. エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

難病の遺伝学的検査におけるエキスパートパネルにおいては、疾患領域や発生頻度を考慮したきめ細かい体制作りが必要である。頻度の少ない疾患には、拠点の設定や小さい診療ネットワークの活用が理に適っており、専門性の高い領域では、ナショナルセンターなどを中核として運用することが推奨される。いずれにしても、情報の共有化やネットワークが不可欠である。

小杉班の活動報告書においても、それらの点が考察され、その上で、難病ゲノム医のオールジャパン相談体制の構築を旨として、今後も活動を行うこととしている。

E. 結論

ナショナルセンター等の役割の明確化とその体制整備を早急に行うことが必要である。
また、ゲノムをよく分かる人材の養成を行い、難病専門医ネットワークの早期実現を図ることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(参考)

1. 後藤雄一. 稀少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究. pp. 125-137, 小杉班報告書 令和2年3月
http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/a08_hokokusho.pdf
2. 後藤雄一. ワークショップ6) 二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク. pp. 113-117, pp. 188-195, 第17回全国遺伝子医療部門連絡会議令和元年(2019年)報告書
<http://www.idenshiiryoubumon.org/img/top/17thConference.pdf>

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
難波栄二	ライソゾーム病の遺伝子診断の実際. 特集ライソゾーム病—最新情報と将来展望—	日本臨床	77	1289-1294	2019
難波栄二	改正医療法に対応した稀少難病の遺伝学的検査体制について	Precision Medicine	13	44-49	2019
Fujiki R, Ikeda M, Ohara O	Short DNA Probes Developed for Sample Tracking and Quality Assurance in Gene Panel Testing	J Mol Diagn	21(6)	1079-1094	2019
小原收	次世代シーケンサー(NGS)による難病等の遺伝学的検査の提供体制	臨床病理レビュー	162	8-14	2019
小原收	免疫不全症の遺伝子解析の現状と今後	小児科診療	83(3)	315-320	2019
堤正好	座談会「がんゲノム医療の進展と今後の展望」	レギュラトリサイエンス	Vol.50, No.10	580-595	2019
宮地勇人	検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正と専門資格	臨床病理	67	261-65	2019
宮地勇人	医療法・臨検法改正への具体的対応と今後の課題 遺伝子関連・染色体検査に求められる具体的対応と今後の展望	臨床病理	67	694-97	2019
宮地勇人	遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理	日本検査血液学会雑誌	21	54-59	2020

Kawano-Matsuda F, Shimada Y, Omotobara-Yabe T, Itonaga T, Maeda M, Maeda T, Yamaguchi T, <u>Kosho T</u> , Ihara K	A case of septo-optic dysplasia with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a previously unrecognized combination of malformations	Clin Dysmorphol	29(1)	49-52	2019
Yamaguchi T#, Takano K# (corresponding), Inaba Y#, Morikawa M, Motobayashi M, Kawamura R, <u>Wakui K</u> , Nishi E, Hirabayashi S, Fukushima Y, Kato H, Takahashi J, <u>Kosho T</u> (corresponding)	PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogryposis syndrome: a new case and literature review	Am J Med Genet A	179(6)	948-957	2019
Yamasaki M, Abe K, <u>Kosho T</u> , Yamaguchi T	Familial Aortic Dissection in a Young Adult Caused by MYH11 Gene Mutation	Ann Thorac Surg	108(1)	e49	2019
Ogawa Y, Nakamura K (corresponding), Ezawa N, Yamaguchi T, Yoshinaga T, Miyazaki D, <u>Kosho T</u> , Sekijima T	A novel CACNA1A nonsense variant in a patient presenting with paroxysmal exertion-induced dyskinesia	J Neurol Sci	399	214-216	2019
降籟めぐみ, 古庄知己	Ehlers-Danlos症候群	遺伝子医学	30(Vol.9, No.4)	81-89	2019
佐野幸恵, 小坂紀通, 渋谷圭, 宮崎将也, 山口智美, 中野考英, 長坂崇司, 佐藤万基人, 梅山敦, 船田竜一, 古庄知己, 倉林正彦	腎動脈破裂で発症し、次世代シーケンサーを用いて診断に至った血管型エーラス・ダンロス症候群の1例	心臓	51(9)	949-955	2019
Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S, Nakayama N, Kamiya M, Nakayashiro M, <u>Kaname T</u> , Naritomi K, Nakinishi K	A novel homozygous missense <i>SLC25A20</i> mutation in three CACT-deficient patients, and autaptic data.	Hum Genom	7	11	2020

要旨	未診断疾患イニシアチブ(IRUD)におけるゲノム解析	Medical Science Digest	45(14)	846-849	2019
要旨	小児希少・未診断疾患イニシアチブの実施状況と課題	日本新生児成育医学会雑誌	32	31-35	2020
原田直樹, 小原收, 要旨, 古庄知己, 涌井敬子, 足立香織, 難波栄二	希少遺伝性疾患の遺伝学的検査の現状	日本遺伝カウンセリング学会誌	40(2)	176	2019
足立香織	単一遺伝子病の情報検索と解析結果の表記法について	遺伝子医学	28(Vol.9, No.2)	103-108	2019

令和2年 2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中島 廣光

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 研究推進機構・教授
(氏名・フリガナ) 難波 栄二・ナンバ エイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益財団法人かずさDNA研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 大石 道夫

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 副所長 兼 ゲノム事業推進部長

(氏名・フリガナ) 小原 収 ・ オハラ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	かずさ DNA 研究所倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 3月 23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 株式会社エスアールエル

所属研究機関長 職名 代表取締役

氏名 東 俊 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 顧問 (営業本部 マーケティング部)
(氏名・フリガナ) 堤 正好 (ツツミ マサヨシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 2 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 山田 清志

印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 宮地 勇人 (ミヤチ ハヤト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本大学医学部

所属研究機関長 職名 医学部長

氏名 高山忠利

印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部病態病理学系臨床検査医学分野・教授

(氏名・フリガナ) 中山智祥・ナカヤマトモヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 濱田 州博

印

次の職員の令和 元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 学術研究院医学系 (医学部附属病院/遺伝子医療研究センター)
教授・センター長
(氏名・フリガナ) 古庄 知己・コショウ トモキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	信州大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) ゲノム医療研究部 部長
(氏名・フリガナ) 要 匡 カナメ タダシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 4月 24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人京都大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 山極 壽

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) iPS細胞研究所 准教授
(氏名・フリガナ) 原田 直樹 ハラダ ナオキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中島 廣光

印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究推進機構・助教

(氏名・フリガナ) 足立 香織・アダチ カオリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) ゲノム医療研究部 室長
(氏名・フリガナ) 佐藤 万仁 サトウ カズヒト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年4月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床検査部 統括部長
(氏名・フリガナ) 奥山 虎之 (オクヤマ トラクキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年4月2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋

印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) メディカル・ゲノムセンター センター長
(氏名・フリガナ) 後藤 雄一 (ゴトウ ユウイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。