

令和 2 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 2 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 難波 栄二

令和 3 (2 0 2 1) 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	-----	1
難波 栄二		
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	-----	49
小原 収		
2. 登録衛生検査所等の検討	-----	52
堤 正好		
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	-----	54
宮地 勇人		
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	-----	56
中山 智祥		
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	-----	58
古庄 知己		
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	-----	61
要 匡		
7. 研究から臨床検査への移行が難しい疾患領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究	---	68
原田 直樹		
8. 指定難病の遺伝学的検査と保険収載の調査研究ならびにNGS遺伝子パネルの検討	-----	74
足立 香織		
9. 難病領域における検体検査の精度確保に関するアンケート調査	-----	88
佐藤 万仁		
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	-----	92
奥山 虎之		
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	-----	93
後藤 雄一		
12. 難病の保険収載遺伝学的検査の実態と課題	-----	95
黒澤 健司		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	98

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

最終年度となる本年度は、難病の遺伝学的検査実施の具体的方針が定めた「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」（指針）を策定した。また、活動の総括としてWebシンポジウム「難病医療における遺伝学的検査の現状と課題」を実施し、研究成果を発表するとともに、今後重要となる保険収載の促進、難病遺伝子パネル検査の開発などについてパネルディスカッションを行った。2021年3月に実施したWebアンケート等からは、改正医療法への理解が促進され、保険収載の遺伝学的検査の体制が充実し、難病診療に役立っていることが明らかになった。現状では、研究室での遺伝学的検査の実施も多いが、これらを集約し、遺伝学的検査の充実に貢献する「指定難病遺伝子パネル検査」（案）を策定し、具体的な開発について検討した。また、指定難病のみならず小児慢性特定疾病の遺伝学的検査の保険収載が強く望まれており、そのためには自家開発検査法（LDT）での遺伝学的検査を保険収載できる仕組みが必要と考えられた。今後、国で実施されている全ゲノム解析実行計画などの研究結果においても、本研究班で策定した指針に従った扱いにより診療へ還元することが必要である。今後、本研究で策定した指定難病パネル検査が診療に導入され、さらに小児慢性特定疾病なども含めた難病の遺伝学的検査の充実が図られることが期待される。

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 部長
堤 正好 一般社団法人日本衛生検査所協会・事務局・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・研究所ゲノム医療研究部・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・病院臨床検査部・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
黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター・内科系専門医療部門遺伝科・部長

A. 研究目的

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、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ている。特に難病領域の遺伝学的検査は、遺伝子解析技術をもちいることが多く、遺伝子関連検査・染色体検査の1つであり、他の検査よりも高いレベルの品質・精度確保が求められる。また、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。そこで、この課題を解決するために本研究班が活動を開始した。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。

本研究班では、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）。

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、「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。

研究3年目(最終年度)は、総括として指針のとりまとめや検査の提言などを行い、難病領域の遺伝学的検査体制の今後の具体的な方向性を示すことができた。

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。さらに現在国で行われている全ゲノム解析実行計画にも貢献し、難病ゲノム医療が推進されることにより、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. 「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針(指針)の策定

今までの検討内容を総括し分担研究者全員、さらに研究協力者である福嶋義光、涌井敬子も加わって検討し策定した。

2. 「指定難病パネル検査」(案)

全ゲノム解析実行計画にも役立てるために、2年目に構想した難病ゲノム医療拠点病院(案)も参考に、かずさDNA研究所、DNAチップ研究所などの協力を得て、保険収載を目指した「指定難病パネル検査」(案)を策定した。

3. 遺伝子の特許に関する知財のパイロット調査

「指定難病パネル検査」の開発に関する知財のパイロット調査を実施した。指定難病のうち治療法があるなど診断に遺伝学的検査が必要と考えられる疾患の遺伝子から49疾患55遺伝子を抽出し、疾患遺伝子パネル検査を作成する場合に、関連する可能性がある国内での出願情報をポリテクノロジー有限会社に依頼し調査した。

以下が調査した疾患(遺伝子)である。脊髄性筋萎縮症(*SMN*)、ハンチントン病(*HTT*)、神経有棘赤血球症(*VISPA*)、先天性筋無力症(*CHRNA1*)、脊髄小脳変性症(*ATXN3*)、脊髄小脳変性症(*ATN1*)、ライソゾーム病(*GLA1*、*GBA*、*NPC1*、*IDS*)、副腎白質ジストロフィー(*ABCD1*)、全身性アミロイドーシス(*TTR*)、甲状腺ホルモン不応症(*THRB*)、CFC症候群(*KRAS*)、チャージ症候群(*CHD7*)、非典型型溶血性尿毒症症候群(*CFH*)、筋ジストロフィー症(*DMD*、*FKTN*、*DMPK*)、遺伝性ジストニア(*GCH1*)、ペリー症候群(*DCTN1*)、先天性大脳白質形成不全症(*PLP1*)、ドラベ症候群(*SCN1A*)、色素性乾皮症(*XPA*)、マルファン症候群(*FBNI*)、エーラス・ダンロス症候群(*COL5A1*、*COL3A1*)、メンケス病(*ATP*

7A)、ウィルソン病(*ATP7B*)、低フォスファターゼ症(*ALPL1*)、モワット・ウィルソン症候群(*ZEB2*)、クルーゼン症候群(*FGFR2*)、ソトス症候群(*NSD1*)、ヌーナン症候群(*PTPNI*)、アンジェルマン症候群(*UBE3A*)、脆弱X症候群(*FMR1*)、アルポート症候群(*COL4A5*)、オスラー病(*ENG*)、フェニルケトン尿症(*PAH*)、プロピオン酸血症(*PCCA*)、メチルマロン酸血症(*MMUT*)、グルコーストランスポーター1欠損症(*SLC2A1*)、グルタル酸血症1型(*GCDH*)、グルタル酸血症2型(*ETFA*)、尿素サイクル異常症(*OTC*)、リジン尿性蛋白不耐症(*SLC7A7*)、複合カルボキシラーゼ欠損症(*HLCS*)、筋型糖原病(*GAA*)、肝型糖原病(*G6PC1*)、家族性地中海熱(*MEFV*)、骨形成不全症(*COL1A1*)、軟骨無形成症(*FGFR3*)、ファンコニ貧血(*FANCA*)、カルニチン回路異常症(*CPT1A*)、シトリン欠損症(*SLC25A13*)

調査方法：下記1)から5)の工程により調査を実施した。

- 1) 各遺伝子配列を DGENE (STN 収録、配列特許データベース)で BLAST 検索し出力した。
- 2) 1) の出力結果に疾患名で作成したキーワード集合で AND 検索を実施した。
- 3) 2) の結果を出力し、さらに出力データから JP 出願及び過去3年分の WO 出願を抽出した。
- 4) 3) の出願を SRPARTNER (日立情報データベース)で照会、生死情報に基づき、係属中の出願についてクレーム内容を目視で判別。
- 5) 4) の判別結果に基づき、抽出出願リストを作成した。

4. Webシンポジウムの開催

本研究班の成果発表ならびに課題の検討のため、2021年2月27日に、ZOOMを用いたWebシンポジウム「難病領域の医療における遺伝学的検査の現状と課題」を開催した(資料2)。

5. Webアンケート調査の実施

Webシンポジウムの後、2021年3月4日~3月26日にWebシンポジウム参加者、難病班、難波領域の診療に関わる方々にアンケートに協力していただいた。SurveyMonkey社(San Mateo, CA, USA)が提供している標準月額プランを利用した。質問内容は資料3に示す。小児慢性特定疾患の遺伝学的検査が保険収載されない背景については資料4で提示した。改正医療法が施行された後およそ5か月間を経た段階(2019年4月26日~5月31日)での、難病班を対象としたWebアンケート(前回アンケート)の結果を参考とした(Adachi K, Satou K, Nanba E. J Hum Genet (in press))。

6. 米国の遺伝学的検査の調査(バーチャル視察)

2020年11月25日にZOOMを用い、米国マウ

ントサイナイ病院のバーチャル視察を行い、米国の遺伝学的検査の体制の情報を収集した。

7. Web 班会議、打合会議等

新型コロナ対策のため、Skype、WebEx、ZOOMなどによる Web での会議を行った。厚労省健康局難病対策課（5回）、厚生省医政局（1回）、班会議（9回）、班員打合会議（13回）、保険収載された遺伝学的検査の実施体制の検討・衛生検査所等（8回）、バーチャル視察の打合（3回）、指定難病パネル検査一開発企業（6回）など。

8. 分担研究者の研究成果

分担研究報告書（別添4）を参照。

（倫理面への配慮）

倫理面での特記事項はなし。

C. 研究結果

1. 「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」の策定（資料5）

本指針には、研究と診療をきちんと切り分けることを基本方針とし、診療における遺伝学的検査の実施、改正医療法等に適合した遺伝学的検査を研究室で提供するための対策、研究の結果を診療の用に供するための対応、検査に費用負担などの内容が盛り込まれている。今後、本指針を関連学会や難病研究班等に普及させ、難病領域の遺伝学的検査の充実に役立てる。

2. 指定難病パネル検査の構想（資料6）

がんプロファイリング検査は、体外診断薬・医療機器（IVD・MD）で開発されている。しかし、費用負担が大きく世界的にも難病の遺伝学的検査については、検査室自家開発検査（LDT）での実施となっている。本構想では実績のあるエキソーム解析用試薬を利用し、次世代シークエンサーで解析する部分はLDTとし、解析プログラムはIVD・MDとし、全体をIVD・MDで開発するよりも経費負担を軽減し、日本の企業においても開発可能と考えられる構想とした。

3. 遺伝子の特許に関する知財のパイロット調査の結果

各出願の概要は以下であった。CFC症候群（*KRAS*）参考2件、Drave症候群（*SCN1A*）関連5件、エーラス・ダンロス症候群（*COL3A1*）参考1件、低フォスファターゼ症（*ALPL1*）参考2件、ソトス症候群（*NSD1*）参考1件、アンジェルマン症候群（*UBE3A*）関連1件、オスラー病（*ENG*）関連1件、尿素サイクル異常症（*OTC*）参考1件、複合カルボキシラーゼ欠損症（*HLCS*）関連1件、骨形成不全症（*COL1A1*）関連1件、軟骨無形成症（*FGFR3*）参考2件、合計18件の参考/関連情報が見つ

った。

また、「遺伝子パネル」に関連するキーワードを用いた、SRPARTNER 収録の生存中日本国内での出願の検索結果から、ターゲットとなる核酸を限定しない「遺伝子パネル検査を用いた診断方法」そのものにフォーカスした出願が国内の会社から複数見いだされた。いずれも新しい出願で権利化されたものではないが、今後の審査動向に注意すべきものと考えられた。

その詳細については差し控えるが、55遺伝子を調べただけでも、これだけの数が見つかった。指定難病パネル検査において700~1,000程度の遺伝子が必要となり、数百件の知財が関連する可能性があり、知財対策の方向性を考える上での資料とすることができた。

4. Webシンポジウム「難病領域の医療における遺伝学的検査の現状と課題」

事前登録者462名、参加者は347名であった。我々の活動の成果を、事前収録した5つの講演として午前中に配信した。午後からは、厚生労働省健康局難病対策課ならびに日本人類遺伝学会理事長の小崎健次郎先生の挨拶を最初にいただき、遺伝学的検査の体制と精度管理、難病遺伝子パネル検査と保険収載の2つの重要なテーマを取り上げ、ライブでのパネルディスカッションを行った。パネルディスカッションでは参加投票も取り入れた。

5. Webアンケート調査の実施（資料7）

検査依頼の際の費用としては保険診療として支払う回答が60.4%（前回は9.4%）と大幅に増加した。これは、2020年度診療報酬改定で保険収載された遺伝学的検査が増加したことが関係している。施設内での遺伝学的検査の実施は45.7%で、そのうち研究として実施している回答が35.7%、研究および診療のための検査が48.2%であり、研究として実施している割合は多い。また、方法としては次世代シークエンサーを用いた網羅的解析が58.9%と普及してきていることが推測される。

改正医療法を理解し対応しているとの回答は、今回は37.4%（前回アンケート28.7%）であり、以前よりも増加した。しかし、理解しているがさらに検討が必要との回答は今回54.2%（前回アンケート55.3%）であった。具体的に困った内容として人材不足（42.2%）設備の不足（22.9%）があり、さらに内部精度管理（31.3%）、外部精度管理（24.1%）などがあり、人材を確保する経済的な余裕がないことも推察できた。

「指定難病遺伝子パネル検査(案)」については、90.5%が賛成の回答であり、エクソームや全ゲノム解析のデータから必要な遺伝子のバリエーションを抽出するバーチャルパネルの要望もあり、十分な保険点数が付き持続可能な体制が必要との意見もあ

った。

小児慢性特定疾病の遺伝学的検査が保険収載されないことは、背景を理解する方が 62.9%と多かった。しかし、背景を理解しても不合理と考える回答も多く、保険収載が強く望まれている。

6. 米国の遺伝学的検査の調査（資料 8）

米国マウントサイナイ病院のバーチャル視察では分担研究者も参加でき、以下の情報を得ることができた。米国では診療と研究が非常に明確に区別されており、検査はすべて自家調整検査法（LDT）であること。比較的安価であり結果解釈が容易なために、エクソーム解析よりは領域別の遺伝子パネル検査を用いることが比較的多いこと。診断がつくことにより、全体の医療費の効率化が見込まれることから民間保険でカバーされている遺伝学的検査も多いこと。これらを通して、診療と研究を明確に区別し、診療における遺伝学的検査の品質・精度を確保し、その体制を充実させることの重要性が改めて認識された。

また、米国疾病管理センター（CDC）の GeT-RM（Genetic Testing Reference Materials Coordination Program）（米国ジョージア州アトランタ市）を設立、運営している責任者の Lisa Kalman 博士（インフォマティクスとデータ科学部門）にメールで聞き取り調査を行った（宮地）。

7. 分担研究者ならびにその他の研究成果

1) 遺伝学的検査実施体制の充実

かずさ DNA 研究所においては、2020 年に新たに保険収載された遺伝学的検査のほとんどの項目に対応した。さらに、保険収載以外の項目に対しての対応も行っている（小原）。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は、寄附講座を設置し遺伝学的検査体制の充実を図った（古庄）。鳥取大学医学部附属病院では、遺伝カウンセリング体制の元に、保険収載の項目に加えて多くの難病の遺伝学的検査が実施できる体制が整った。

2) 保険収載の遺伝学的検査の充実

かずさ DNA 研究所、信州大学でも対応が困難である 2020 年度保険収載の項目（ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、角膜ジストロフィー症）に対して、遺伝学的検査の提供体制を構築するため、専門家と登録衛生検査所（SRL）とのマッチングを行った（足立）。脊髄小脳変性症（指定難病 18）の遺伝学的検査体制の充実に関して、専門家と登録衛生検査所とのマッチングを行った。

3) 特殊検査への対応

36 項目の特殊検査の項目をピックアップした。この中で、先天代謝異常症（糖原病等）や Beckwith-Wiedemann 症候群に対しては、以下の対応を行った。先天代謝異常症については、医療

機関や衛生検査所での実施へ移行している状況が確認された（奥山）。インプリンティング病の遺伝学的検査は、研究室での実施内容を臨床検査へ移行するのは技術的にも経済的にも困難と判断された（原田）。殊検査の実施機関の充実として、ナショナル・センターの研究所を衛生検査所として登録し、遺伝学的検査を提供する体制を進めた。国立成育医療研究センターは 2019 年 3 月に登録を行い、インプリンティング疾患の対応も含め指定難病、小児慢性特定疾病などの検体へ対応できる体制を整えた（要）。国立精神・神経医療研究センターはメディカル・ゲノムセンターが中心となり衛生検査所機能を整備する方針となっている。（後藤）。

4) 本研究班で構築した検索機能付きの遺伝学的検査情報サイト (<http://www.kentaikensa.jp/>) について

研究終了後は国立成育医療研究センター（要、佐藤）において継続する方針である。

D. 考察

本年度は研究の最終年度となり、Web シンポジウムで成果を発表し、指針の策定などを行い難病領域の遺伝学的検査の体制についての方向性を示すことができた。

難病領域の遺伝学的検査は、新たな研究成果が診断に直結しており、研究とは切り離せない側面があるが、米国へのバーチャル視察においても診療と研究を切り分けることの重要性が改めて認識された。診療と研究を切り分け、診療の体制を充実させることは診療のみならず、研究の負担を軽減し研究の推進にもつながる。この方針で策定した「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」を今後、関係学会、関係者に普及させ難病診療の充実を図ってゆくことが大切である。現在、国で実施されている全ゲノム解析実行計画においても、研究結果を診療にもちいるためには本指針に従うことが必要である。

令和 2 年度診療報酬改定に伴い、指定難病 64 項目（エに 7 項目、オに 5 7 項目）が新たに保険収載され、現在 D006-4 遺伝学的検査には、140 項目（11 1 疾患）が保険収載されている。これらの遺伝学的検査の提供に関しては、かずさ DNA 研究所などの衛生検査所において多くの検査項目の対応が可能となった。しかし、検査法が特殊な一部の項目（ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病）については別途検査体制の構築が必要となる。さらに検査体制を充実させるためには、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析技術の導入が必要となる。本研究班では保険収載を目指した「指定難病遺伝子パネル検査」（案）を提示し、その具体的な開発について提言した。本提案は、Web アンケート調査でも多くの賛成の意見が得られ、今後具体的な開発を行う必要があ

る。

今回のWebアンケート調査からは、改正医療法への理解は進んでいるが、研究室においては人材や設備の不足などから、その体制の構築は十分ではない。現在、指定難病の遺伝学的検査の保険収載が進められ、衛生検査所での検査体制が充実してきている。さらに、「指定難病パネル検査」(案)が保険収載され衛生検査所での実施が可能となった場合には、診療に用いる遺伝学的検査を研究室で実施する負担は大きく軽減する。診療に用いる遺伝学的検査の集約化を進め、研究室での負担を軽減し、遺伝学的検査の充実を図ってゆくことが必要と考える。しかし、この「指定難病遺伝子パネル検査」(案)には小児慢性特定疾病の遺伝学的検査は含まれない。小児慢性特定疾病の疾患は指定難病よりも多く、アンケート調査からも、その遺伝学的検査については保険収載の強い要望がある。

日本では、「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成26年5月30日)(難病法)が制定されている。この難病法により指定難病が定義され、その診断基準が定められ、患者さんの実態が明らかされ、そして患者さんの申し出によって医療費助成などの支援が行われている。そして、この医療費助成の根拠となる診断に支障が出ないように、たとえIVD・MDで開発されていない検査でも、診断に必要な検査は保険収載されてきたようである。従って、指定難病ではない難病(小児慢性特定疾病)の検査は、保険収載されないのが実情である(資料4)。

これに対しては、保険収載の検査として認められるLDTの条件を設定し保険収載の仕組みをつくる、という方法が考えられる。これに関しては、日本に適したLDTの基準を設定する必要がある、本研究班においてもではLDTによるNGSパネルの開発・運用に関する品質課題の検討を行った(令和元年度 原田)。また、これに関しては本研究班の検討では限界があり、令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)「検体検査の精度の確保等に関する研究」(研究代表者 矢富裕)の活動なども期待しながら、LDTによる遺伝学的検査の保険収載を検討してゆくことも必要であろう。

E. 結論

1. 「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」を作成した。国で実施されている全ゲノム解析実行計画においても、研究結果を診療にもちいるためには本指針に従うことが必要であり、今後関連学会や難病診療に関係している方々へ周知してゆく。
2. 保険収載を目指した「指定難病パネル検査」(案)の構想を立案した。本構想は、アンケート調査においても多くの関係者から支持されており、今

後の開発が重要である。

3. 2021年2月27日のWebシンポジウム「難病領域の医療における遺伝学的検査の現状と課題」を実施し、347名の参加者を集め、本研究班の成果を公表した。
4. 2021年3月のWebアンケートからは、改正医療法への理解が促進され、保険収載の遺伝学的検査の体制が充実し、難病診療に役立っていることが明らかになった。現状では、研究室での遺伝学的検査の実施も多いが、今後「指定難病パネル検査」が開発され、保険収載されることにより遺伝学的検査が集約化され、研究も効率化することが望まれる。
5. 小児慢性特定疾病の遺伝学的検査に対応するためには、検体検査の品質・精度確保を検討し、LDT検査を保険収載できる体制を構築することが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Adachi K, Satou K, Nanba E. Online questionnaire on genetic testing for intractable diseases in Japan: response to and issues associated with the revised medical care act. *J Hum Genet* (in press) 査読有
- 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の充実に向けて *Precision Medicine* 3(7):79-84, 2020 査読無
- 3) 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関する活動. 検体検査の品質・精度確保の手引き. 医歯薬出版株式会社. 東京 2020. P. 171-177 査読無

2. 学会発表

- 1) 難波 栄二, 足立香織, 佐藤万仁, 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: P13-2 指定難病の検査体制に関するアンケート調査. 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、Web開催、2020.7.3-12
- 2) 原田直樹, 小原 収, 要 匡, 堤 正好, 足立香織, 難波 栄二: 次世代シーケンサーを使用する遺伝学的検査の品質課題への対応策. 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2020.7.3-12. Web開催
- 3) 原田直樹, 小原 収, 要 匡, 堤 正好, 足立香織, 難波 栄二: 自家開発のNGSパネル遺伝学的検査の品質要件. 第27回日本遺伝子診療学会大会. 2020.9.10-19. Web開催
- 4) 難波 栄二 「遺伝医療に基づく遺伝子検査の進め方」第5回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会パネルディスカッション4 Web開催 2020.9.26-27

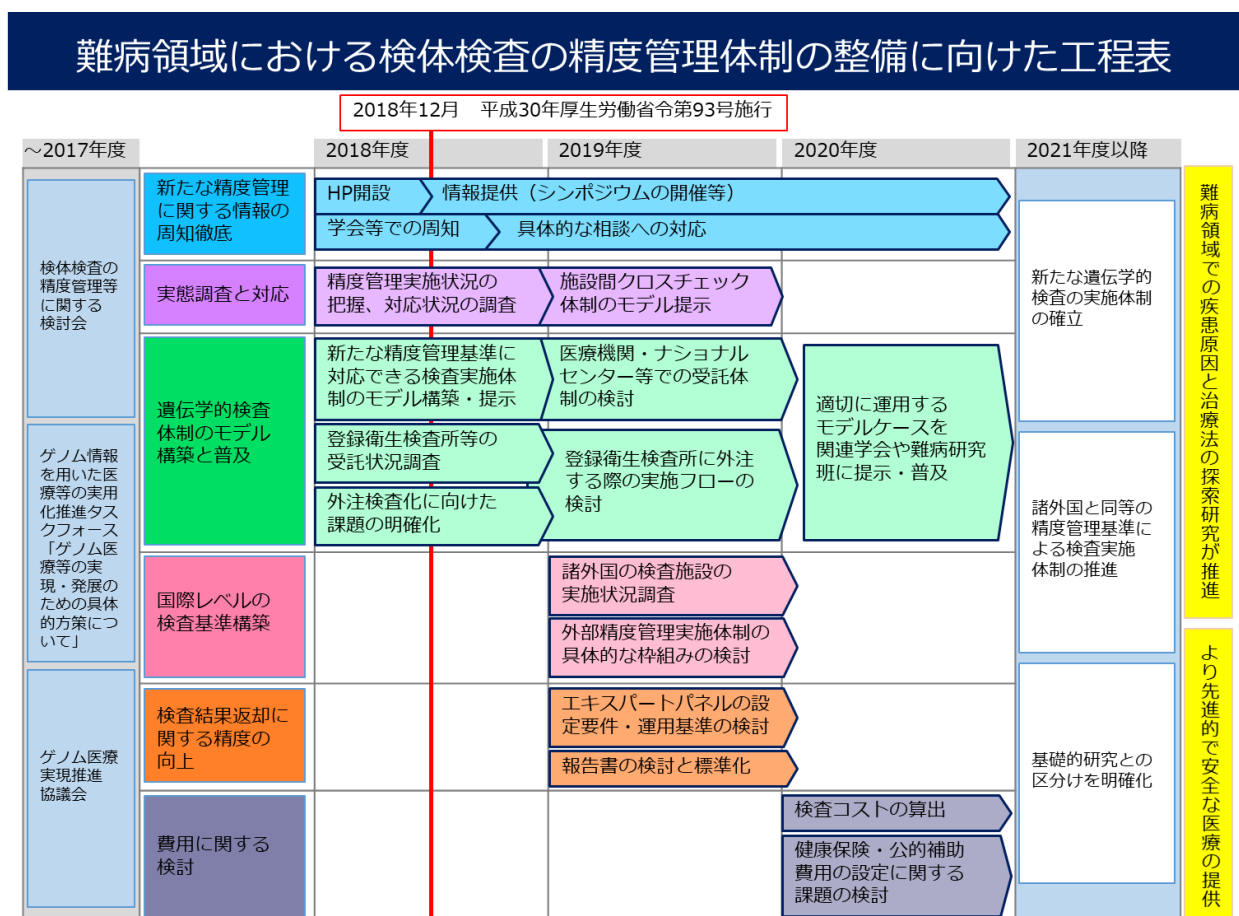
5) Harada N, Ohara O, Kaname T, Tsutsumi M, Adachi K, Nanba E : A Practical Guidance for the Development and Operation of Laboratory Developed NGS-based Gene Panel Genetic Testing . 日本人類遺伝学会第 65 回大会 2020.11.18-12.2. Web 開催

6) 足立香織、佐藤万仁、小原収、堤正好、宮地勇人、中山智祥、古庄知己、要匡、原田直樹、奥山虎之、後藤雄一、黒澤健司、難波栄二. 難病領域の遺伝学的検査体制に関するアンケート調査. 第 43 回日本小児遺伝学会学術集会. Web オンライン開催. 2021.1.8 -9.

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

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



令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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班
シンポジウム

難病医療における 遺伝学的検査の 現状と課題

ZOOM
ウェビナー開催
参加費無料

2021年2月27日(土)
12:20-17:00

お申し込み

2021年2月27日(土)12時まで
参加登録を受け付けております。
事前申込 <http://www.kentaikensa.jp/>



オンデマンド配信 (講演のみ)

2021年2月27日(土)10時~3月13日(土)17時

12:20~14:50 講演 (録画配信)

12:20~12:50

講演1 難波班の活動報告と
難病遺伝子パネル検査の提案

難波 栄二 (鳥取大学 研究推進機構 研究戦略室 教授)
座長: 松原 洋一 (国立成育医療研究センター 研究所長)

12:50~13:20

講演2 難病の遺伝学的検査実績と
NGS検査の精度管理について

小原 収 (かずさDNA研究所 ゲノム事業推進部 副所長 兼 部長)
座長: 原田 直樹 (京都大学 iPS細胞研究所 准教授)

13:20~13:50

講演3 希少・難病のゲノム医療と大型研究
(IRUD 等): 研究と診療の切り分け

要 匡 (国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長)
座長: 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)

13:50~14:20

講演4 拡大した難病の保険収載遺伝学的検査と
マイクロアレイ染色体検査の臨床実装

黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター・内科系専門医療
部門遺伝科 部長)
座長: 古庄 知己 (信州大学 医学部遺伝医学教室 教授・医学部
附属病院 遺伝子医療研究センター センター長)

14:20~14:50

講演5 難病遺伝学的検査の精度の確保について

宮地 勇人 (東海大学 医学部基盤診療学系臨床検査学 教授)
座長: 堤 正好 (一般社団法人 日本衛生検査所協会 理事・顧問)

15:00~17:00 パネルディスカッション(LIVE)

挨拶 小崎 健次郎 日本人類遺伝学会 理事長

パネルディスカッション

課題達成に向けて

遺伝学的検査の体制と精度管理
難病遺伝子パネル検査と保険収載

ファシリテーター 難波 栄二

パネリスト(順不同) 松原 洋一、小崎 健次郎、小原 収、堤 正
好、宮地 勇人、中山 智祥、古庄 知己、要 匡、原田 直樹、足立 香
織、佐藤 万仁、奥山 虎之、後藤 雄一、黒澤 健司

お問い合わせ

厚生労働科学研究費補助金 (難治疾患政策研究事業)

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班 (研究代表者 難波栄二)

TEL: 0859-38-6471 E-mail: kentaikensa@ml.med.tottori-u.ac.jp <http://www.kentaikensa.jp/>

「難病領域における遺伝学的検査」に関するアンケート

(A : 実施施設 B : 依頼施設 C : シンポジウム参加者 が対象) ★ 回答が必須

[P1] (対象 : A, B, C)

- Q1. ★ 本アンケートは、回答者個人や施設の情報を取り除いた集計結果を報告書や学会等で公表する場合があります。このことについてご承諾頂けますでしょうか。
- 承諾する (→ [P2] Q2 へ進む)
 - 承諾しない (→ [P7] へスキップ)

[P2] (対象 : A, B, C)

- Q2. ★ Web シンポジウム「難病医療における遺伝学的検査の現状と課題」(2021年2月27日(土))への参加について
- 2月27日に参加した
 - 参加できなかったが、オンデマンドで講演は視聴した
 - 参加できなかった
 - Web シンポジウムの開催を知らなかった

- Q3. ★ あなたは、病院の外来や病棟で難病に関する診療(遺伝カウンセリングを含む)を行っていらっしゃいますか?(複数選択可)
- 所属する診療科で難病診療を行っている
 - 遺伝子診療部(科)で難病診療を行っている
 - 難病の遺伝カウンセリングを行っている
 - 難病の診療には従事していない

- Q4. ★ あなたは、難病の研究を実施(または参加)しておられますか?(複数選択可)
- IRUD等(網羅的遺伝子解析研究)に参加している
 - AMEDの難病関連の研究に参加している
 - (厚労省)難治性疾患政策研究事業に参加している
 - その他の難病研究を行っている
 - 過去に難病研究を行っていた
 - 難病研究は行っていない

- Q5. ★ あなたは(あなたの施設では)難病の遺伝学的検査を施設内で実施していらっしゃいますか?
- 施設内で実施している(外部委託の有無は問わない) (→ [P3] Q8 へ進む)
 - 外部委託している(施設内では実施していない) (→ [P4] Q15 へスキップ)
 - 実施も外部委託もしていない(検査は実施していない) (→ [P6] Q34 へスキップ)

[P3] (対象 : A)

- Q6. ★ あなたは（あなたの施設では）難病の遺伝学的検査を
- 研究として実施している
 - 診療のための検査を実施している
 - 研究、および診療のための検査の両方を実施している
- Q7. ★ 自施設で実施している、難病の遺伝学的検査数または疾患数を選択して下さい。
- 1 疾患（または 1 検査項目）
 - 2 疾患（または 2 検査項目）
 - 3 疾患（または 3 検査項目）
 - 4 疾患（または 4 検査項目）
 - 5 疾患（または 5 検査項目）
 - 6 疾患（または 6 検査項目）
 - 7 疾患（または 7 検査項目）
 - 8 疾患（または 8 の検査項目）
 - 9 疾患（または 9 の検査項目）
 - 10 疾患以上（または 10 検査項目以上）
- Q8. ★ 自施設で実施している、難病の遺伝学的検査の方法を選択して下さい。（複数選択可）
- 遺伝子解析
 - 染色体検査
 - 生化学検査
 - 病理学的検査
 - その他（具体的に： ）
- Q9. Q8. で「遺伝子解析」を選択された方への質問です。実施している解析方法を選択して下さい。（複数選択可）
- 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析（複数遺伝子を同時に解析）
 - サンガー法（遺伝子あるいはバリエント単位のシーケンス解析）
 - PCR 法
 - リアルタイム PCR 法
 - MLPA 法
 - RFLP 法
 - その他（具体的に： ）
- Q10. ★ 施設内での検査の実施場所を選択して下さい。（複数選択可：酵素診断は医療機関内、遺伝子解析は研究室内 など）
- 医療機関内
 - 研究室内

その他（具体的に： ）

Q11. ★ 自施設での検査実施に係る費用はどのように確保していらっしゃいますか？（複数選択可）

- 保険診療として確保
- 患者・ご家族から徴収
- 機関（病院等）からの支援
- 研究費（AMED）
- 研究費（厚労科研費）
- 研究費（文科科研費）
- 研究費（その他）
- その他（具体的に： ）

Q12. ★ 実施している検査の精度確保はどのような形でしょうか？（複数選択可）

- 研究としての水準で実施し、精度確保を行っている
- 改正医療法の基準に従って実施し、精度確保を行っている
- その他（具体的に： ）

Q13. ★ 自施設での検査のほか、他施設への遺伝学的検査の依頼も行っていらっしゃいますか？

- 依頼している （→ [P4] Q15 へ進む）
- 依頼していない （→ [P5] Q20 へスキップ）

[P4]（対象：A, B）

Q14. ★ 保険収載されている遺伝学的検査の依頼先を選択して下さい。（複数選択可）

- かずさ DNA 研究所
- 登録衛生検査所（かずさ以外）
- 医療機関
- 研究室
- 海外の施設
- 保険収載の遺伝学的検査は依頼していない
- その他（具体的に： ）

Q15. ★ 保険収載されていない遺伝学的検査（診療）の依頼先を選択して下さい。（複数選択可）

- かずさ DNA 研究所
- 登録衛生検査所（かずさ以外）
- 医療機関
- 研究室
- 海外の施設
- 上記以外の依頼先

依頼していない

Q16. ★ 他施設へ依頼している難病の遺伝学的検査数または疾患数を選択して下さい。

- 1 疾患（または1 検査項目）
- 2 疾患（または2 検査項目）
- 3 疾患（または3 検査項目）
- 4 疾患（または4 検査項目）
- 5 疾患（または5 検査項目）
- 6 疾患（または6 検査項目）
- 7 疾患（または7 検査項目）
- 8 疾患（または8 の検査項目）
- 9 疾患（または9 の検査項目）
- 10 疾患以上（または10 検査項目以上）

Q17. ★ 他施設へ依頼している難病の遺伝学的検査の方法を選択して下さい。（複数選択可）

- 遺伝子解析
- 染色体検査
- 生化学検査
- 病理学的検査
- その他（具体的に： ）

Q18. ★ 検査依頼の際の費用はどのように負担していらっしゃいますか？（複数選択可）

- 保険診療として支払い
- 患者・ご家族からの支払い（自費診療、寄附等）
- 機関（病院等）からの支援経費による支払い
- 研究費（AMED）
- 研究費（厚労科研費）
- 研究費（文科科研費）
- 研究費（その他）
- 研究参加のため、費用負担がない
- その他（具体的に： ）

[P5]（対象：A,B）

Q19. ★ 検査結果に関する検討はどのようにしていらっしゃいますか？（複数選択可）

- 検査担当者が報告書を作成し、そのまま報告している
- 責任者または専門医が報告書の確認を行っている
- 複数人数による検討会を行っている
- その他（具体的に： ）

Q20. ★ 検査結果の解釈についての考えをお聞かせ下さい。(複数選択可)

- 検査結果の解釈について悩むケースがあった
- 検査結果の解釈について悩んだことはない
- 検査結果の解釈について相談したことがある
- 検査結果の解釈について相談を受けたことがある
- 検査結果の解釈について、専門家として対応が可能である
- 検査結果の解釈についての相談先がわからない
- その他(具体的に：)

Q21. 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析(IRUD等を含む)による結果の検討および報告書作成について(複数選択可)

- 複数の専門家による検討会(IRUD診断委員会等)で結果を検討し、報告書を作成している
- 遺伝子診療部など遺伝子診療の専門診療科で報告書を作成している
- 提出した主治医だけで報告書を作成している
- 外部の専門家に相談して報告書を作成している
- 特別な報告書は作成していない(衛生検査所等から発行された報告書をそのまま用いる)
- その他(具体的に：)

Q22. 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析(IRUD等)による結果の説明について(複数選択可)

- 主治医が患者(クライアント)に結果説明をしている
- 遺伝子診療部など遺伝子診療の専門診療科で患者(クライアント)に結果説明をしている
- その他(具体的に：)

Q23. ★ 検査の内容や結果の解釈について、これまでに利用/連携したことがある事業や組織をお教え下さい。(複数選択可)

- 各分野の学会
- 当該疾患を取り扱うAMED研究班
- IRUD事業
- ナショナルセンター
- 利用/連携したことはない
- その他(具体的に：)

Q24. ★ 研究で行われた遺伝学的検査結果を診療に用いる場合、

- カルテに記載している
- カルテに記載していない
- 記載する場合と、しない場合がある
- わからない

Q25. ★ 研究で行われた遺伝学的検査結果を診療に用いる場合、

- 登録衛生検査所等で確認検査を実施している
- 特に確認検査は実施していない
- 確認検査を行う場合と行わない場合がある
- わからない

Q26. ★ 患者情報の収集や登録についての状況をお聞かせ下さい。(複数選択可)

- 自施設や研究班で収集や登録を行っている
- 難病プラットフォームへ登録したことがある
- MGeND へ登録したことがある
- 上記以外の施設や研究班へ患者登録を行ったことがある
- 収集や登録を行いたいが、準備が整っていない
- 患者登録をどこで行っているのかわからない
- 特に必要性は感じていない
- C-CAT のような統一の登録体制を難病でも作ってほしい
- その他(具体的に:)

Q27. ★ 2018 年 12 月に検体検査の精度管理に関する医療法等が改正されました。これに関して、ご自身または自施設の状況に一番近いものを選択して下さい。

- 医療法等の改正内容について理解し、対応している
- 改正内容は理解しているが、対応についてさらに検討が必要である
- 改正内容について教えてほしい
- その他(具体的に:)

Q28. ★ 改正医療法等の施行後、困ったことがありましたらお聞かせ下さい。(複数選択可)

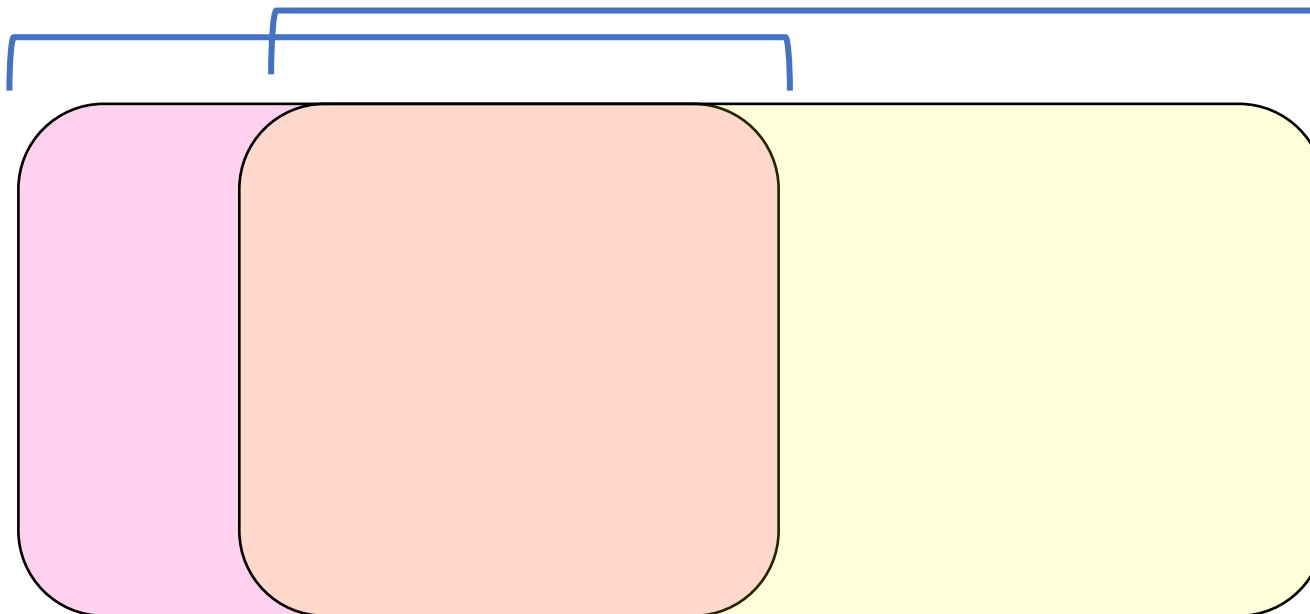
- 困ったことは特にない
- 必要な人材が不足している
- 必要な設備が不足している
- 必要な書類の対応が難しい
- 内部精度管理の対応が難しい
- 外部精度管理の対応が難しい
- 報告書の作成に苦勞した
- その他(具体的に:)

[P6] (対象: A, B, C)

Q29. シンポジウムについての感想・ご意見があればお聞かせ下さい。(自由記載)

- Q30. ★ 本研究班のホームページ（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）へ（当日アンケート Q. 16 から転記）
- アクセスしたことがある
 - アクセスしたことはない
- Q31. アクセスしたことがある方へお伺いします。どのページを利用（閲覧）されましたか？
- 検体検査の精度管理とは
 - 保険収載されている遺伝学的検査（D006-4）
 - 遺伝学的検査 検索システム
 - 上記以外のページ
- Q32. ★ 本研究班では、難病の遺伝学的検査の保険収載の拡大を目指した「指定難病遺伝子パネル検査（案）」（左記リンク先をご覧ください）を提案しています。この案について、
- 指定難病遺伝子パネル検査（案）に賛成である
 - 指定難病遺伝子パネル検査（案）に反対である
 - 本案が理解できない
- Q33. 「指定難病遺伝子パネル検査（案）」についてご意見・コメントがあればお聞かせください。（自由記載）
- Q34. ★ 指定難病以外の小児慢性特定疾病などでは、遺伝学的検査の保険収載が困難な状況であることについて（資料参照）
- その背景について理解できる
 - その背景について納得できない
 - よくわからない
- Q35. 指定難病以外の小児慢性特定疾病などで遺伝学的検査の保険収載が困難な状況であることについて、ご意見・コメントがあればお聞かせください。（自由記載）
- Q36. 検体検査の精度確保に関するご意見があればお聞かせ下さい。（自由記載）
- Q37. 検査結果の解釈や報告に関するご意見があればお聞かせ下さい。（自由記載）
- Q38. 患者情報の収集や登録に関するご意見があればお聞かせ下さい。（自由記載）
- Q39. 保険収載されていない検体検査について、ご意見があればお聞かせ下さい。（自由記載）
- Q40. 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聞かせください。（自由記載）

指定難病
333疾患



小児慢性
特定疾病
762疾患

小児慢性特定疾病の一部は指定難病

神奈川県立こども医療センター
黒澤健司先生より

- ①発病の機構が明らかでない
- ②治療方法が確立していない
- ③希少な疾病である
- ④長期の療養を必要とする
- ⑤患者数が本邦において一定の人数に達しない
- ⑥客観的な**診断基準**が確立している

厚生科学審議会

- ①慢性に経過する疾病であること
- ②生命を長期に脅かす疾病であること
- ③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること
- ④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること

社会保障審議会

難病領域の診療における遺伝学的検査の指針

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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班

2021年3月31日

目次

はじめに	2
1. 本指針の基本方針	2
2. 診療における遺伝学的検査の実施について	3
1) 保険収載されている遺伝学的検査とその実施に関して	3
2) 自由診療における遺伝学的検査の実施に関して	3
3. 改正医療法等に適合した遺伝学的検査を研究室で提供するには	3
1) 研究室を病院の組織の一部として位置づける	4
2) 衛生検査所として登録し、臨床検査として実施する	4
4. 研究の結果を診療の用に供するための対応について	4
1) 研究における遺伝子解析	4
2) 研究結果を被検者に開示する場合の留意点	4
3) 診療の対象とする遺伝子	5
4) 診療の対象とするバリエント	5
5) 診療のための確認検査の実施	5
6) 確認検査の結果報告	6
5. 検査の費用負担について	6
おわりに	6
[注] 欧米と日本の検査の品質・精度確保の体制	7
資料	8
関連するガイドライン等	9
図	11
表	12
本指針策定に関する名簿ならびに利益相反 (COI) の開示	13

はじめに

近年、世界的にゲノム医療の推進が図られ、難病の原因遺伝子の解明が進み、酵素補充療法や遺伝子治療など画期的な治療法の開発と実用化が進んでいる。日本でも指定難病の遺伝学的検査の保険収載が拡大され、遺伝子治療用医薬品が保険収載されるなど、難病の医療の充実が図られている。さらに、全ゲノム解析等実行計画が進められており、今後すべての難病領域の疾患に対する遺伝子パネル検査等の保険収載が期待される（資料 1）。

従来、希少難病の遺伝学的検査の多くは、大学等の研究室や研究所などで研究の一環として実施されてきたが、2016年にゲノム医療実現推進協議会ならび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において議論が行われ（資料 2、3）、諸外国と同様の水準を満たす遺伝子関連検査の品質・精度を確保することが必要とされた。この精度確保に対応するために、検体検査の精度管理等に関する検討会が開催された（資料 4）。この検討会のとりまとめに従って、検体検査の品質・精度に係る医療法等が一部改正（改正医療法等）され、2018年12月1日に施行となった（資料 5）。

難病の遺伝学的検査は、検体検査の分類上、遺伝子関連・染色体検査に含まれ、改正医療法等で新たに設けられた基準の品質・精度の確保が求められる。しかし、研究として実施されてきた難病領域の遺伝学的検査は、そのままの体制では新たな基準の品質・精度を確保することが困難であり、ゲノム医療実現推進協議会においても今後の課題として取りあげられた（資料 6）。

そこで、「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」（研究班）（2018年10月～2021年3月）（資料 7）では、係る課題の解決と難病領域の診療の充実を図ることを目的として本指針を策定した。

1. 本指針の基本方針

本指針は、欧米の体制〔注〕を参考に診療に用いる遺伝学的検査と研究室で実施される遺伝子解析を明確に分け、診療に用いる遺伝学的検査についての具体的な対応を示すことを基本方針とした（図 1）。

一方、研究として行われる遺伝子解析等は本指針の対象外であり、研究の指針に従って実施する必要がある（資料 8）。前述のように、研究として実施する遺伝子解析と、改正医療法等が対象とする診療に用いる遺伝学的検査とでは、その結果の利用目的、必要とされる検査の品質・精度の確保の要件が異なり、明確に分けて実施すべきである。但

し、研究で得られた結果が、その被検者である患者の診断に結びつき、診療に役立つ場合が少なからずある。この場合には診療にできるだけ役立つように対応することが必要であり、その手順についても本指針に含めた。

なお、DTC (Direct-to-consumer) 遺伝子検査ビジネスなど商業的遺伝子分析で得られた結果については、診療に用いるには科学的根拠に乏しく、本指針の対象としない。

2. 診療における遺伝学的検査の実施について

1) 保険収載されている遺伝学的検査とその実施に関して

ゲノム医療の推進により、がんや難病領域の遺伝学的検査の保険収載が進められている。難病領域においては、令和2年度診療報酬改定時に、指定難病64項目（エに7項目、オに57項目）が新たに保険収載され、現在D006-4 遺伝学的検査は、140検査項目（111疾患）が保険収載されている。この検査区分はア～オに分かれており、このうちエとオの検査では保険償還するための施設要件が定められており、地方厚生（支）局長への届け出が必要である。また、遺伝学的検査を2回以上実施する場合や、オの項目検査を実施する場合には診療報酬明細書の摘要欄への記載が必要になる。さらにこれらの実施に関しては、遺伝カウンセリング加算の算定が可能となっている。

診療の用に供する検体検査は、改正医療法等に従い医療機関の検査部門や衛生検査所で実施することが求められる。現在、遺伝学的検査の多くは衛生検査所において受託検査として実施されている。本研究班では、遺伝学的検査の具体的な情報が個別に検索可能な情報提供サイトを構築し公開している（資料9）

2) 自由診療における遺伝学的検査の実施に関して

保険未収載の遺伝学的検査を自由診療として実施する場合にも、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性を事前に確認し、必要に応じて倫理的対応を行い、改正医療法等に従って医療機関の検査部門または衛生検査所に委託して検査を実施する。

3. 改正医療法等に適合した遺伝学的検査を研究室で提供するには

診療に用いる検体検査を提供できる施設は、医療機関内、医療機関内ブランチラボ、衛生検査所に限られ、病院に属さない研究室や研究所がこれらを実施する場合には、以下1) または2) のいずれかの対応が求められることが医療法に定められている。この対応には行政や自治体への登録申請などの手続きのみならず、検査の精度確保のための人員や予算の確保が必要になる。こうした対応が困難な場合には、医療機関の検査部門

や衛生検査所へ検査の移管を検討することが望ましい。

1) 研究室を病院の組織の一部として位置づける

「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)」(厚生労働省医政局) では、「病院等の業務として実施する場合は、当該研究施設のうち検体検査を行う区域が、都道府県等に申請する当該病院等の建物の構造の中に含まれていること及び当該検体検査について病院等の管理者及び検体検査の精度の確保に係る責任者の権限が及ぶこと等により、病院の組織の一部として位置付けられている必要がある。」と示されている。病院内の研究施設であっても、検体検査を実施する部門として病院組織内の位置づけを行う必要がある。

医療機関での検体検査の実施に関する対応については表に示す(表)。

2) 衛生検査所として登録し、臨床検査として実施する

病院区域から離れた研究室など、1)の対応が困難な場合には、衛生検査所として登録を行い、臨床検査として、検体検査の精度の確保のもとで実施する必要がある。

4. 研究の結果を診療の用に供するための対応について

1) 研究における遺伝子解析

研究として実施する遺伝子解析は科学としての新規性や再現性を重視し、診療で行う臨床検査は臨床的有用性、検査手法の普遍性や標準性・汎用性、正確な手順の遂行が重視され、その実施の基盤とする考え方が異なる。本来の趣旨・目的が異なることから、諸外国と同様に研究と診療は明確に区別されるべきである。研究そのものに改正医療法に従った検体検査の精度の確保等の要件を求めることは、研究とは別の労力・資金の負担を課すこととなり、また自由度を狭め、研究を阻害する可能性がある。

2) 研究結果を被検者に開示する場合の留意点

研究の倫理指針では、被検者が希望した場合には原則としてその結果を開示することが定められている(資料8)。被検者には、検査実施前に研究と診療の違いを説明し、結果の開示において、研究として実施された結果であることを説明し理解を求める。研究結果を診療の参考情報として扱うことはできるが、この結果を治療などの診療の用に供する場合には、以下の3)から6)を参考に対応する。

網羅的遺伝子解析研究においては、臨床的意義がある結果の開示の希望の有無を研究参加同意の際に確認することが必要であり、そこで同意を得た場合に病因性が明らかにされたバリエーションのみを対象とする。しかし、それぞれの結果は多岐にわたるため、複

数領域の専門家の合議による検討体制を実施施設で構築しておくことが望ましい。各診療科に加えて、臨床遺伝学や遺伝学的検査の実績がある診療部門（遺伝診療部等）を加えて討議し、疾患関連遺伝子・バリエント情報を適切に解釈して正確に臨床的意義について判定し、遺伝カウンセリングにも対応できることが求められる。また、遺伝子関連検査の精度の確保に係る知識と経験を有する者が加わることが望ましい。この診療体制としては IRUD 診断拠点病院が参考になる。

3) 診療の対象とする遺伝子

指定難病、小児慢性特定疾病、さらに研究によって疾患概念が確立した疾患において、病因性が明らかにされた遺伝子を対象とする。既知の疾患においては、ClinGen Gene-Disease Validity で疾患関連性が **Definitive** と **Strong** にクラス分類されている遺伝子が対象となる（資料 10）。新規の疾患において、特定の遺伝子が疾患の原因となることが確定するためには、複数の症例においての十分な検証が必要となる。しかし、その時点で報告症例数が少なく、遺伝子-疾患関連性が不十分と考えられる場合であっても、当該遺伝子に病因性が確認されるバリエント（後述）が見つかった報告が、査読付き学術雑誌に掲載されていること等を前提に、ClinGen Gene Clinical Validity Curation Process SOP（資料 11）の判定基準等を参考とし、当該疾患領域の専門家にも相談して、診療の対象とすべきかどうかの評価を行うことが望ましい。

4) 診療の対象とするバリエント

基本的には病因性が確認されるバリエントを対象とする。バリエントの病因性を判断する基準として ACMG/AMP の標準ガイドラインと ClinVar の **Clinical Significance Value** があげられ、基本的に **pathogenic**、**likely pathogenic** と評価されたバリエントを一次候補として検討する（資料 12、13）。これらの他、新規のバリエントの病因性について、すでに機能解析やモデル細胞・モデル動物などを用いた明確な証拠があり、専門家間の検討などで一定のコンセンサスが得られている場合も確認検査（次項）の対象となりうる。

5) 診療のための確認検査の実施

確認検査は、当該バリエントの確認を目的とする。網羅的遺伝子解析研究の結果を含め、確認検査においては、改めて診療の中で採血等の検体採取がなされることを基本とし、主治医が所属する医療機関内で行う。検査は当該バリエントの確認が可能な、精度保証された医療機関の検査部門等または衛生検査所において実施する。遺伝学的検査結果が他の血縁者などへ影響することも考慮し、遺伝カウンセリングや関連する診療科と

の連携体制を整えておく。必要に応じて、当該疾患の専門家が所属する他施設とも連携することが望ましい。

難病領域において薬事承認された体外診断用医薬品（IVD）・製造販売届出された医療機器（MD）による遺伝学的検査が現時点で存在しないことから、測定に用いる機種・試薬等は問わない。しかし、DNA シークエンス法等、汎用性が確保され、複数の施設で行われている標準的な検査手法、機器にて行われることを原則とする。

6) 確認検査の結果報告

検査実施施設側の報告は、基本的には、当該バリエーションのみに関する情報として「当該バリエーション（遺伝子名、バリエーションを明記）を認める」あるいは、「当該バリエーション（遺伝子名、バリエーションを明記）を認めない」という結果とする。被検者への結果告知は、依頼施設において検討を行い最終的な診断名や診療の情報を含め主治医が伝える。血縁者に対しては、遺伝診療部等での遺伝カウンセリングで対応する。

5. 検査の費用負担について

保険収載済みの D006-4 遺伝学的検査などについては、保険診療として費用を徴収することが可能である。特に、指定難病の申請や、特定の難病に対する遺伝子治療・酵素補充療法などの治療を実施する場合には、保険診療として遺伝学的検査を実施する事が求められる。

しかし、小児慢性特定疾病などの指定難病以外の疾患では、保険収載された遺伝学的検査は非常に少なく、また、リスクがあっても症状のない血縁者に対しては、その遺伝学的検査は保険診療の適応にはならない。これらに対しては、今後さらなる保険収載の拡充が望まれるが、個々の病院で費用規定を策定し、患者・クライアントから自由診療として費用徴収することも一つの選択肢になる。なお、混合診療とならない仕組みで対応する必要がある。

研究結果を診療に用いる際の確認検査は、研究ではなく通常の診療（保険診療または自由診療）の一環として行われ、研究とは別に検査費用を確保することを基本とする。

おわりに

現在、次世代シーケンサー等を用いた網羅的な遺伝子解析技術によるゲノム医療が世界的に推進されている。わが国の難病領域においても、未診断疾患イニシアチブ（IRUD）、オミックス解析、さらに全ゲノム解析等実行計画等が推進され、既知疾患や

新規疾患の原因遺伝子が次々に解明されている。さらに、次世代シーケンサーによる網羅的シーケンシングのコストが今後も低減していくことが予想され、今後、臨床検査においても全エクソームや全ゲノムシーケンスが基盤技術として導入されていくことが予想される。

難病領域の疾患においては、症状や一般検査などでは鑑別する疾患を特定することが困難な場合が多く、その診断の確定には網羅的な遺伝学的検査が必要になる患者も多い。そのために、諸外国ではすでに臨床検査として実施されている次世代シーケンシングによる包括的な遺伝学的検査を我が国でも開発し、保険収載を進めることが強く望まれる。そして、網羅的な遺伝学的検査を実施する施設として、IRUD 診断拠点病院などを参考に難病エキスパートパネルを備えた難病ゲノム医療拠点病院（仮称）の体制を構築することが必要と考えられる（図2）。なお、二次的所見に関しては、ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言が出されており、その取り扱いは本指針には含めない（資料14）。

最後に、本指針がわが国の難病診療に活用され、患者によりよい医療が提供されることを期待する。

【注】 欧米と日本の検査の品質・精度確保の体制

米国では、診療に用いる検査の実施において CLIA 法（臨床検査室改善法）による認証制度のもと、米国病理学会（CAP）の認定によって客観的に保証された検査の品質・精度確保が行われている臨床検査室において、多くの遺伝学的検査が診療に用いられている。研究室で実施された研究結果は診療に用いる検査結果として利用することはできず、診療と研究が明確に分けられている。また、英国においても、国際規格 ISO 15189 による遺伝子関連検査のための認定プログラムが実施されており、客観的な検査の品質・精度確保の体制が整っている（資料15）。

これに対し、日本でも臨床検査室の国際規格 ISO 15189（臨床検査室—品質と能力に関する要求事項）に基づく施設認定プログラムが薬事承認取得済の体外診断薬による検体検査項目を対象として運用されてきた。ゲノム医療実現推進のために、諸外国と同様の水準を満たす遺伝子関連検査の品質・精度の確保を求める議論を踏まえて遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス文書の策定に続き（資料16）、遺伝子関連検査を対象とする認定プログラムの運用が2020年から開始された。このような環境体制整備のもと、今後は国レベルで適切な予算措置がなされ、難病の遺伝学的検査においても検査室の第三者認定のもと、客観的な品質・精度の確保が求められてゆくと考えられる。

資料

資料 1 難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会

[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_07012.html]

資料 2 ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめ. 平成 27 年 7 月

[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707_torimatome.pdf]

資料 3 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 ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について (意見とりまとめ)

[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000140440.pdf>]

資料 4 検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ. 2018 年 3 月 30 日

[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000200534.pdf>] (検体検査の精度管理等に関する検討会
[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_487624.html])

資料 5 医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行について〔医療法〕 (平成30 年 8 月 10 日付け医政発 0810 第 1 号厚生労働省医政局長通知)

[https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3585&dataType=1&pageNo=1]

資料 6 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

[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/r0108_torimatome.pdf]

資料 7 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「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班」ホームページ

[<http://www.kentaikensa.jp/>] (2021 年 3 月 28 日現在)

資料 8 文部科学省、厚生労働省、経済産業省. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. 令和 3 年 3 月 23 日

[https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/Seimeirinnri/seimei_igakukie_sisin_honbun.pdf]

資料 9 遺伝学的検査 検索システム [<http://www.kentaikensa.jp/search/>] (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「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班」ホームページ) (2021年3月28日現在)

資料 10 ClinGen Gene-Disease Validity

[<https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity?page=1&size=All&order=asc&sort=symbol&search=>] (2021年3月28日現在)

資料 11 ClinGen Gene Clinical Validity Curation Process Standard Operating Procedure

[https://www.clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/gene_curation_sop_pdf-1.pdf]

資料 12 Richards S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 17:405-24, 2015

資料 13 Clinical significance on ClinVar submitted records (SCV)

[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/clinsig/>] (2021年3月28日現在)

資料 14 国立研究開発法人日本医療研究開発機構「AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業 ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究 (ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究) 班. ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その2 : 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【改訂版】 20191212).

[<https://www.amed.go.jp/content/000056786.pdf>]

資料 15 宮地勇人. 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) pp.19-22 令和2年 (2020) 年5月

資料 16 日本臨床検査標準協議会. 遺伝子関連検査のための ISO15189 ガイダンス文書 (2019年11月)

関連するガイドライン等

(遺伝学的検査に関するガイドライン)

資料 17 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. [<https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>]

(ゲノム医療に関するガイドライン等)

資料 18 日本血液学会. 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン (2020 年度版)

[<http://www.jshem.or.jp/genomgl/home.html>]

資料 19 臨床検査振興協議会. 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 2.0 版) (2019 年 5 月 31 日)

[https://www.jamt.or.jp/data/asset/docs/20190531_ver2.0.pdf]

資料 20 日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会. 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン (2020 年 5 月 15 日 第 2.1 版) [<https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf>] (難病領域)

資料 21 日本小児遺伝学会、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会. 診療において実施するマイクロアレイ染色体検査ガイダンス (2019 年 3 月 31 日)

[https://plaza.umin.ac.jp/p-genet/downloads/20200330_microarray_guidance.pdf]

(検体検査の品質・精度の確保に関するガイドライン等)

資料 22 日本臨床検査標準協議会. 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン (承認文書 2012 年 3 月、解説版用 2016 年 3 月)

資料 23 日本臨床検査標準協議会. 遺伝子関連検査検体マニュアル Approved Guideline (承認文書) (2011 年 12 月)

資料 24 日本臨床検査標準協議会. 遺伝子関連検査検体マニュアル (パート 2) 新規測定技術・解析試料の品質管理 (2017 年 10 月)

資料 25 日本衛生検査所協会. 遺伝子関連検査の質保証体制についての見解 (平成 25 年 5 月 23 日策定) [<http://www.jrcla.or.jp/info/info/030401.pdf>]

資料 26 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Page list reviewed: December 28, 2010. The ACCE model's list of targeted questions aimed at a comprehensive review of genetic testing

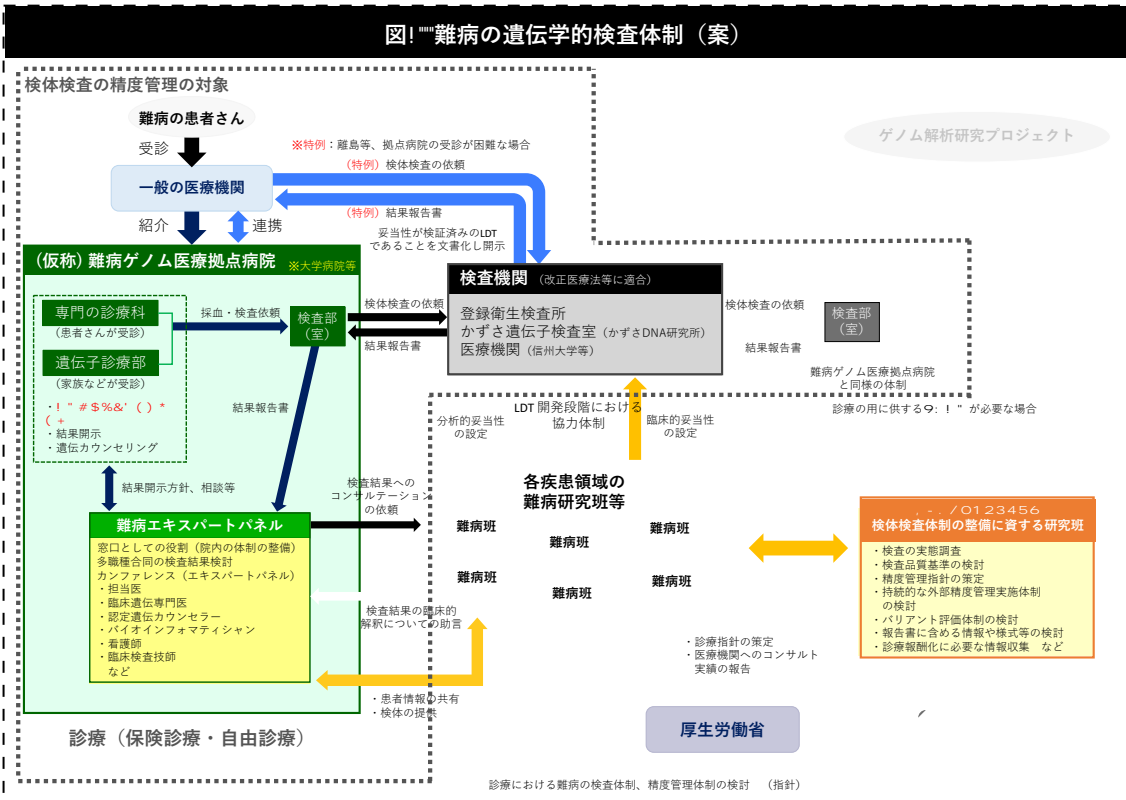
[https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/acce_proj.htm] (白岩健、津谷喜一郎訳 2007 : 『ACCE によるモデルクエスションリスト : 遺伝子検査の包括的なレビューのために Ver.1.0』. [<http://pgsi.umin.jp/list.pdf>] 参照)



図1 改正医療法等施行における遺伝学的検査体制の違い

施行前	研究	ゲノム・遺伝子解析研究、遺伝学的検査	診療
改正医療法等施行(2018年12月)			
施行後	ゲノム・遺伝子解析研究	診療の用に供する 遺伝学的検査	
明確に分けることが必要			
実施主体	研究機関、研究協力機関、 試料・情報の提供を行う機関の 研究者等		医療機関の各診療科、遺伝子 診療部門の主治医等
実施場所	研究所、大学研究室、医療機関 など		医療機関内検査部門、ブラン ラボ、衛生検査所
規制	人を対象とする生命科学・医学 系研究に関する倫理指針		改正医療法等

図1 難病の遺伝学的検査体制 (案)



表

医療機関での検体検査の実施に関する対応

1. 検査の実施場所
 - 1) 病院の検査部門（医療機関内）
 - 2) 研究施設（病院の組織の一部として位置づけられている）*
2. 構造設備と責任者
 - 1) 構造設備の基準は求めないが、バイオセーフティに配慮 #&
 - 2) 検査全般の精度の確保に係る責任者の配置 #
 - 3) 遺伝子関連・染色体検査に係る精度の確保に係る責任者の配置 &
3. 各種標準作業書、作業日誌、台帳関連
 - 1) 標準作業手順書**：「検査機器保守管理標準作業手順書」、「測定標準作業書」の作成 #&
 - 2) 作業日誌：「検査機器保守管理作業日誌」、「測定作業日誌」の作成 #&
 - 3) 台帳：「試薬管理台帳」、「統計学的精度管理台帳」（内部精度管理台帳）、「外部精度管理台帳」の作成 #&
4. 内部精度管理、外部精度管理調査の受検、適切な研修
 - 1) 内部精度管理の実施 ##&
 - 2) 適切な研修の実施 ##&
 - 3) 外部精度管理調査の受検 ##
 - 4) 外部精度管理調査の受検およびその代替方法 &&
 - 5) 第三者認定（ISO15189 等） &&&

* ! " # \$ % & ' () * + * , - . (/ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 : ; < ! " = > 7 ' ? @ ' A B ' C 8 D E F G H < I
J K L ! " * + * , 8 M H G = > 7 ' N O P K L * + * , ' Q R ' S T 8 U < V W P ' X Y 1 K Z I J 7 8 [\ 2
=>'] ^ ' _ ` J a G b c d e f F G H < g h 1 i < j
** k l ' m n o p q 7 ' r s 1 t u
v w
x y v w | } ~ • € • , f + * , , ... ' * ,
& v w
&& x y v w | } ~ • € • , f + * ,
&&& z {

本指針策定に関する名簿ならびに利益相反（COI）の開示

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「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班」

研究代表者

難波 栄二 鳥取大学 研究推進機構

分担研究者

小原 収 かずさ DNA 研究所 ゲノム事業推進部

堤 正好 一般社団法人 日本衛生検査所協会

宮地 勇人 東海大学 医学部基盤診療学系 臨床検査学

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

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）

要 匡 国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部

原田 直樹 京都大学 iPS 細胞研究所

足立 香織 鳥取大学 研究推進機構

佐藤 万仁 国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部

奥山 虎之 国立成育医療研究センター 臨床検査部

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

黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター 遺伝科

研究協力者

福嶋義光 信州大学 医学部 遺伝医学教室

（医学部附属病院/遺伝子医療研究センター）

涌井 敬子 信州大学 医学部 遺伝医学教室

利益相反（COI）の開示

小原 収 寄付講座特任教授（信州大学、クリニカルシークエンス学講座）（株式会社ビー・エム・エル、サーモフィッシャーサイエンティフィック・ライフテクノロジーズジャパン株式会社）

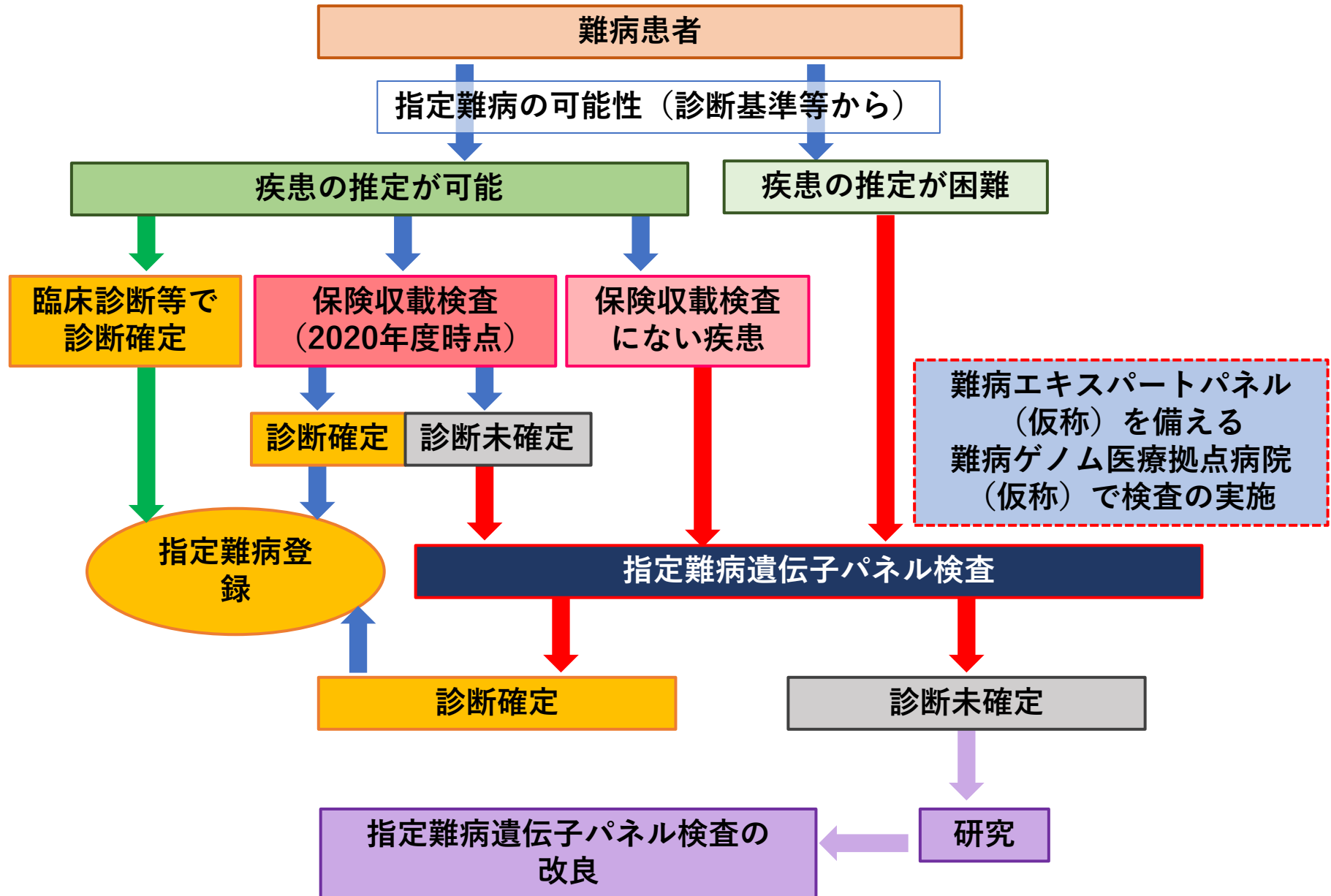
宮地 勇人 顧問報酬（株式会社ビー・エム・エル）、原稿料（株式会社エスアールエル）

古庄 知己 寄付講座責任教員（教授）（信州大学、クリニカルシークエンス学講座）
（株式会社ビー・エム・エル、サーモフィッシャーサイエンティフィック・
ライフテクノロジーズジャパン株式会社）

以下の者については申告事項はなし

難波 栄二、堤 正好、中山 智祥、要 匡、原田 直樹、足立 香織、佐藤 万仁、奥
山 虎之、後藤 雄一、黒澤 健司、福嶋義光、涌井 敬子

指定難病遺伝子パネル検査の流れ（案）



指定難病遺伝子パネル検査（案）

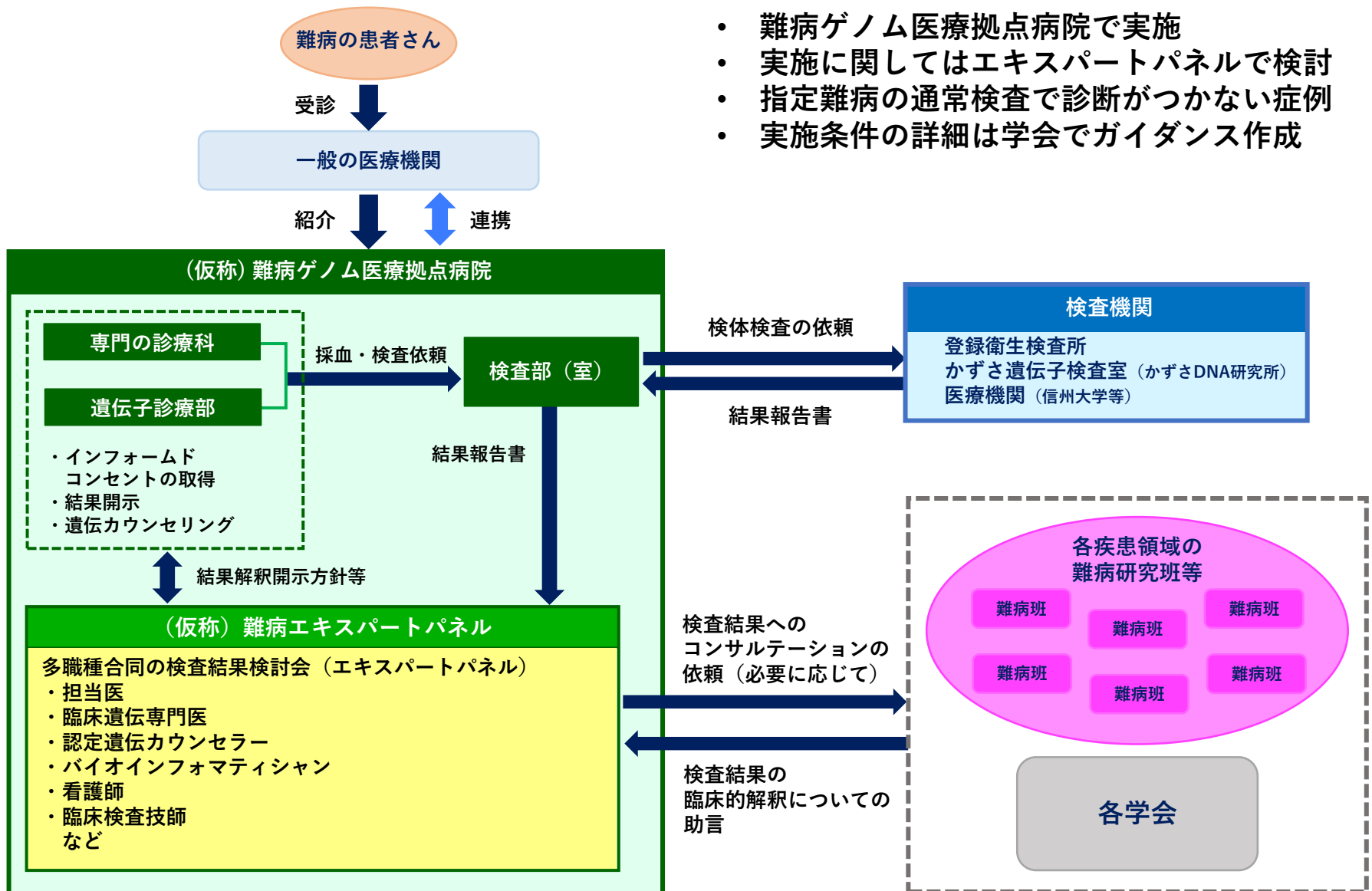
使用目的

1. 指定難病の診断補助を行うことを目的とする。
2. 血液から抽出されたゲノムDNAを用いてNGSパネル検査に基づき生殖細胞系列の遺伝子異常を検出し、その情報を診断の補助に用いる。

開発方針

1. 指定難病の原因となる遺伝子（800～900程度）を解析対象とする（遺伝子リスト作成中）。
2. 解析プログラムと反応キットからなるコンビネーション医療機器として開発する。
3. IRUD研究やかずさDNA研究所での実績を元に開発する。
4. 既存の実績のある**エクソーム解析用試薬**を利用し**NGSで解析するが、この解析はLDT**として実施し解析データを出力する。
5. その出力された解析データを解析プログラムで処理し病原性の可能性のあるバリエーションを出力する。
6. **解析プログラムはIVD・MDとして開発**する。
7. 検査の依頼は難病エキスパートパネル（仮称）を設置する難病ゲノム医療拠点病院（仮称）で実施する。
8. 難病エキスパートパネルで疾患のバリエーションの評価、診断の妥当性を検討し報告書を策定する。
9. 検査の実施基準や報告の基準に関しては、学会等で検討し指針等を作成する。
10. エキスパートパネルでの評価を保険点数に加える。

指定難病遺伝子パネル検査の実施体制（案）



- ・ 難病ゲノム医療拠点病院で実施
- ・ 実施に関してはエキスパートパネルで検討
- ・ 指定難病の通常検査で診断がつかない症例
- ・ 実施条件の詳細は学会でガイダンス作成

難病エキスパートパネルの役割（案）

1. 体制の構築

- 定期的なエキスパートパネルの開催
- 研修会の開催

2. 検査に関する相談

- 検査依頼の妥当性についての相談（病院内の各科、一般医療機関）
- 検査に関する情報の提供

3. 結果報告書の検討

- 遺伝子バリエーションの病原性の評価
各種データベース、in silico解析（Mutation tester他）、論文などの情報を収集し、ACMGガイドラインを参考に判断する
- 臨床情報を照合し診断に関する検討を行う
- 必要に応じて難病研究班や各学会へのコンサルテーションを実施
- 上記を踏まえた最終結果報告書の作成
- 必要に応じて指定難病や治療の情報提供、結果開示や遺伝カウンセリングへの助言

4. データの登録と研究への支援

- データ登録に関する支援を行う
- 研究への対応の助言（倫理対応を含む）

Web アンケートの結果のまとめ

Web シンポジウム「難病医療における遺伝学的検査の現状と課題」（2021年2月27日（土））への参加について		
Answer Choices	Responses	
2月27日に参加した	75.9%	123
参加できなかったが、オンデマンドで講演は視聴した	9.9%	16
参加できなかった	14.2%	23
Web シンポジウムの開催を知らなかった	0.0%	0
	Answered	162

あなたは、病院の外来や病棟で難病に関する診療（遺伝カウンセリングを含む）を行っていらっしゃいますか？（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
所属する診療科で難病診療を行っている	40.1%	65
遺伝子診療部（科）で難病診療を行っている	22.2%	36
難病の遺伝カウンセリングを行っている	32.7%	53
難病の診療には従事していない	37.0%	60
	Answered	162

あなたは、難病の研究を実施（または参加）しておられますか？（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
IRUD等（網羅的遺伝子解析研究）に参加している	29.6%	48
AMEDの難病関連の研究に参加している	22.8%	37
（厚労省）難治性疾患政策研究事業に参加している	29.0%	47
その他の難病研究を行っている	22.8%	37
過去に難病研究を行っていた	6.2%	10
難病研究は行っていない	38.3%	62
	Answered	162

あなたは（あなたの施設では）難病の遺伝学的検査を施設内で実施していらっしゃいますか？		
Answer Choices	Responses	
施設内で実施している（外部委託の有無は問わない）	45.7%	74
外部委託している（施設内では実施していない）	36.4%	59
実施も外部委託もしていない（検査は実施していない）	17.9%	29
	Answered	162

あなたは（あなたの施設では）難病の遺伝学的検査を		
Answer Choices	Responses	
研究として実施している	35.7%	20
診療のための検査を実施している	16.1%	9
研究、および診療のための検査の両方を実施している	48.2%	27
	Answered	56

自施設で実施している、難病の遺伝学的検査数または疾患数を選択して下さい。		
Answer Choices	Responses	
1疾患（または1検査項目）	17.9%	10
2疾患（または2検査項目）	5.4%	3
3疾患（または3検査項目）	12.5%	7

4 疾患（または 4 検査項目）	3.6%	2
5 疾患（または 5 検査項目）	8.9%	5
6 疾患（または 6 検査項目）	0.0%	0
7 疾患（または 7 検査項目）	0.0%	0
8 疾患（または 8 検査項目）	0.0%	0
9 疾患（または 9 検査項目）	0.0%	0
10 疾患以上（または 10 検査項目以上）	51.8%	29
	Answered	56

自施設で実施している、難病の遺伝学的検査の方法を選択して下さい。（複数選択可）

Answer Choices	Responses	
遺伝子解析	100.0%	56
染色体検査	30.4%	17
染色体検査（FISH 法）	0.0%	0
染色体検査（マイクロアレイ法）	0.0%	0
生化学検査	23.2%	13
病理学的検査	19.6%	11
その他（具体的に）	1.8%	1
	Answered	56

Q8 で「遺伝子解析」を選択された方への質問です。実施している解析方法を選択して下さい。（複数選択可）

Answer Choices	Responses	
次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析（複数遺伝子を同時に解析）	58.9%	33
サンガー法（遺伝子あるいはパリアント単位のシーケンス解析）	87.5%	49
PCR 法	50.0%	28
リアルタイム PCR 法	32.1%	18
MLPA 法	39.3%	22
RFLP 法	10.7%	6
その他（具体的に）	5.4%	3
	Answered	56

施設内での検査の実施場所を選択して下さい。（複数選択可：酵素診断は医療機関内、遺伝子解析は研究室内 など）

Answer Choices	Responses	
医療機関内	30.4%	17
研究室内	89.3%	50
その他（具体的に）	3.6%	2
	Answered	56

自施設での検査実施に係る費用はどのように確保していらっしゃいますか？（複数選択可）

Answer Choices	Responses	
保険診療として確保	28.6%	16
患者・ご家族から徴収	10.7%	6
機関（病院等）からの支援	17.9%	10
研究費（AMED）	44.6%	25
研究費（厚労科研費）	48.2%	27
研究費（文科科研費）	41.1%	23
研究費（その他）	37.5%	21
その他（具体的に）	3.6%	2
	Answered	56

実施している検査の精度確保はどのような形でしょうか？（複数選択可）

Answer Choices	Responses
----------------	-----------

研究として実施しているが、精度確保を行う余裕（人・費用）がない	0.0%	0
研究としての水準で実施し、精度確保を行っている	82.1%	46
改正医療法の基準に従って実施し、精度確保を行っている	26.8%	15
その他（具体的に）	1.8%	1
	Answered	56

自施設での検査のほか、他施設への遺伝学的検査の依頼も行っていますか？		
Answer Choices	Responses	
依頼している	80.4%	45
依頼していない	19.6%	11
	Answered	56

保険収載されている遺伝学的検査の依頼先を選択して下さい。（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
かずさ DNA 研究所	89.0%	81
登録衛生検査所（かずさ以外）	48.4%	44
医療機関	26.4%	24
研究室	23.1%	21
海外の施設	3.3%	3
保険収載の遺伝学的検査は依頼していない	4.4%	4
その他（具体的に）	1.1%	1
	Answered	91

保険収載されていない遺伝学的検査（診療）の依頼先を選択して下さい。（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
かずさ DNA 研究所	63.7%	58
登録衛生検査所（かずさ以外）	28.6%	26
医療機関	40.7%	37
研究室	69.2%	63
海外の施設	13.2%	12
上記以外の依頼先	1.1%	1
依頼していない	3.3%	3
その他（具体的に）	1.1%	1
	Answered	91

他施設へ依頼している難病の遺伝学的検査数または疾患数を選択して下さい。		
Answer Choices	Responses	
1 疾患（または 1 検査項目）	9.9%	9
2 疾患（または 2 検査項目）	5.5%	5
3 疾患（または 3 検査項目）	9.9%	9
4 疾患（または 4 検査項目）	5.5%	5
5 疾患（または 5 の検査項目）	11.0%	10
6 疾患（または 6 検査項目）	2.2%	2
7 疾患（または 7 検査項目）	0.0%	0
8 疾患（または 8 検査項目）	2.2%	2
9 疾患（または 9 検査項目）	0.0%	0
10 疾患以上（または 10 検査項目以上）	53.9%	49
	Answered	91

他施設へ依頼している難病の遺伝学的検査の方法を選択して下さい。（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
遺伝子解析	98.9%	90
染色体検査	39.6%	36
生化学検査	22.0%	20
病理学的検査	11.0%	10

その他（具体的に）	0.0%	0
	Answered	91

検査依頼の際の費用はどのように負担していらっしゃいますか？（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
保険診療として支払い	60.4%	55
患者・ご家族からの支払い（自費診療、寄附等）	38.5%	35
機関（病院等）からの支援経費による支払い	17.6%	16
研究費（AMED）	26.4%	24
研究費（厚労科研費）	23.1%	21
研究費（文科科研費）	12.1%	11
研究費（その他）	30.8%	28
研究参加のため、費用は負担していない	28.6%	26
その他（具体的に）	0.0%	0
	Answered	91

検査結果に関する検討はどのようにしていらっしゃいますか？（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
検査担当者が報告書を作成し、そのまま報告している	30.1%	25
責任者または専門医が報告書の確認を行っている	73.5%	61
複数人数による検討会を行っている	44.6%	37
その他（具体的に）	2.4%	2
	Answered	83

検査結果の解釈についての考えをお聞かせ下さい。（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
検査結果の解釈について悩むケースがあった	89.2%	74
検査結果の解釈について悩んだことはない	2.4%	2
検査結果の解釈について相談したことがある	41.0%	34
検査結果の解釈について相談を受けたことがある	33.7%	28
検査結果の解釈について、専門家として対応が可能である	33.7%	28
検査結果の解釈についての相談先がわからない	1.2%	1
その他（具体的に）	0.0%	0
	Answered	83

次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析（IRUD等を含む）による結果の検討および報告書作成について（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
複数の専門家による検討会（IRUD診断委員会等）で結果を検討し、報告書を作成している	34.9%	29
遺伝子診療部など遺伝子診療の専門診療科で報告書を作成している	27.7%	23
提出した主治医だけで報告書を作成している	10.8%	9
外部の専門家に相談して報告書を作成している	16.9%	14
特別な報告書は作成していない（衛生検査所等から発行された報告書をそのまま用いる）	32.5%	27
その他（具体的に）	10.8%	9
	Answered	83

次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析（IRUD等）による結果の説明について（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
主治医が患者（クライアント）に結果説明をしている	62.7%	52
遺伝子診療部など遺伝子診療の専門診療科で患者（クライアント）に結果説明をしている	60.2%	50
その他（具体的に）	6.0%	5
	Answered	83

検査の内容や結果の解釈について、これまでに利用／連携したことがある事業や組織をお教え下さい。（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
各分野の学会	41.0%	34

当該疾患を取り扱う AMED 研究班	21.7%	18
IRUD 事業	43.4%	36
ナショナルセンター	16.9%	14
利用／連携したことはない	26.5%	22
その他（具体的に）	4.8%	4
	Answered	83

研究で行われた遺伝学的検査結果を診療に用いる場合、		
Answer Choices	Responses	
カルテに記載している	63.9%	53
カルテに記載していない	1.2%	1
記載する場合と、しない場合がある	22.9%	19
わからない	12.1%	10
	Answered	83

研究で行われた遺伝学的検査結果を診療に用いる場合、		
Answer Choices	Responses	
登録衛生検査所等で確認検査を実施している	16.9%	14
特に確認検査は実施していない	45.8%	38
確認検査を行う場合と行わない場合がある	28.9%	24
わからない	8.4%	7
	Answered	83

患者情報の収集や登録についての状況をお聞かせ下さい。（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
自施設や研究班で収集や登録を行っている	60.2%	50
難病プラットフォームへ登録したことがある	14.5%	12
MGeND へ登録したことがある	10.8%	9
上記以外の施設や研究班へ患者登録を行ったことがある	32.5%	27
収集や登録を行いたい、準備が整っていない	6.0%	5
患者登録をどこで行っているのかわからない	9.6%	8
特に必要性は感じていない	1.2%	1
G-CAT のような統一の登録体制を難病でも作ってほしい	27.7%	23
その他（具体的に）	1.2%	1
	Answered	83

2018 年 12 月に検体検査の精度管理に関する医療法等が改正されました。これに関して、ご自身または自施設の状況に一番近いものを選択して下さい。		
Answer Choices	Responses	
医療法等の改正内容について理解し、対応している	37.4%	31
改正内容は理解しているが、対応についてさらに検討が必要である	54.2%	45
改正内容について教えてほしい	7.2%	6
その他（具体的に）	1.2%	1
	Answered	83

改正医療法等の施行後、困ったことがありましたらお聞かせ下さい。（複数選択可）		
Answer Choices	Responses	
困ったことは特にない	31.3%	26
必要な人材が不足している	42.2%	35
必要な設備が不足している	22.9%	19
必要な書類の対応が難しい	31.3%	26
内部精度管理の対応が難しい	31.3%	26
外部精度管理の対応が難しい	24.1%	20
報告書の作成に苦勞した	14.5%	12
その他（具体的に）	3.6%	3
	Answered	83

シンポジウムについての感想・ご意見があればお聞かせ下さい。（自由記載）
 Answered 31

本研究班のホームページ（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）へ

Answer Choices	Responses	
アクセスしたことがある	56.2%	59
アクセスしたことはない	43.8%	46
	Answered	105

アクセスしたことがある方へお伺いします。どのページを利用（閲覧）されましたか？

Answer Choices	Responses	
検体検査の精度管理とは	35.5%	22
保険収載されている遺伝学的検査（D006-4）	72.6%	45
遺伝学的検査 検索システム	59.7%	37
上記以外のページ	9.7%	6
	Answered	62

本研究班では、難病の遺伝学的検査の保険収載の拡大を目指した「指定難病遺伝子パネル検査（案）」（左記リンク先をご覧ください）を提案しています。この案について、

Answer Choices	Responses	
指定難病遺伝子パネル検査（案）に賛成である	90.5%	95
指定難病遺伝子パネル検査（案）に反対である	1.9%	2
本案が理解できない	7.6%	8
	Answered	105

「指定難病遺伝子パネル検査（案）」についてご意見・コメントがあればお聞かせください。（自由記載）
 Answered 31

指定難病以外の小児慢性特定疾病などでは、遺伝学的検査の保険収載が困難な状況であることについて（資料参照、左記リンク先をご覧ください）

Answer Choices	Responses	
その背景について理解できる	62.9%	66
その背景について納得できない	23.8%	25
よくわからない	13.3%	14
	Answered	105

「難病領域における遺伝学的検査」に関するアンケート
 指定難病以外の小児慢性特定疾病などで遺伝学的検査の保険収載が困難な状況であることについて、ご意見・コメントがあればお聞かせください。（自由記載）
 Answered 29

検体検査の精度確保に関するご意見があればお聞かせ下さい。（自由記載）
 Answered 17

検査結果の解釈や報告に関するご意見があればお聞かせ下さい。（自由記載）
 Answered 20

患者情報の収集や登録に関するご意見があればお聞かせ下さい。（自由記載）
 Answered 17

保険収載されていない検体検査について、ご意見があればお聞かせ下さい。（自由記載）
 Answered 21

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聞かせください。（自由記載）
 Answered 17

自由記載の内容

「指定難病遺伝子パネル検査（案）」についてご意見・コメントがあればお聞かせください。

- 指定難病パネルで原因遺伝子が見つからなかったときは全エクソンデータを開示すべきだと思います。
- ドイツのように、エクソーム解析を1回保険収載して、その都度必要部分を読んでいく方式の方が、費用が安い。
- 実験としては全ゲノム解析を実施して、解析のみ特定遺伝子領域に絞る方が費用対効果および社会ニーズへの即応性の点で遥かに望ましいと思います。
- エクソームを基本としたバーチャルパネルが現実的かと思います。
- IVD を利用した方法ですばらしい。保険収載の検査方法の定義が変更するには時間がかかると思われるため。
- がんも含め、パネル検査を保険適用にさせていただきたいです。搭載すべき遺伝子が増えるため、一律に WES でゲノムデータを取得し、解析対象遺伝子をパネルごとで変えるという内容での保険収載が望ましいのではないかと思います。検出されたバリエーションの解釈をアップデートし、出検元に報告するしくみ（労力）も含めて保険収載の対象として頂けると嬉しいです。
- 新規遺伝子が増えることを考慮して、バーチャルパネルが望ましい。日本人標準ゲノム配列を使えばなお良いが、国際的なゲノム塩基番号との対応付けが容易にできることが必須。
- 評価は難病拠点病院クラスでは困難と思われる。C-CAT のようにナショナルセンターで一括して評価してほしい。
- コスト的に困難でないか。
- 企業の立場から保険点数が十分確保できるか、非常に不安です。
- 重要な検査になると思いますのでよろしくお願いたします。可能であれば判断する専門家や難病エキスパートパネルにしっかりと保険点数がついて遺伝の専門家の仕事が院内外で評価されるとありがたいです。（がんゲノムでは保険点数は高いが検査の費用も高いため、ふたを開けてみると労力のわりに病院の収益に結び付いていないと感じることがあるため）
- 公的補助が運営には必要である
- エキスパートパネルは必要と考えますが、パネル検査に関わる企業の利益が確保できることが重要だと考えています。
- 医師にとって一つ一つの経験が少ない疾患の患者さんは、診断に至るまでにかなりの時間と労力を要し、お互いに負担になることも少なくないです。ある程度の遺伝子がわかっている疾患については、パネル検査を保険適応でしていただく方が、医療費的にも無駄なく、家族にとっても、医療者にとってもメリットだと考えます。ただし、遺伝情報を含むため、きちんと遺伝カウンセリングのできる施設で行うべきであることに異論はありません。
- 診療に関わる臨床医が、遺伝カウンセリングを行えるような研修プログラム、認定制度があると人材が増やせる。
- 本パネル検査に指定されるための手順、手続きなどが、もう少し分かりやすくして頂ければ有難いです
- 定量解析までをセットにして欲しい。
- 診療報酬あるいは承認品目だけではなく、国内で実施している治験情報にも円滑にアクセスできる情報提供体制が求められると感じました
- 現代において特定の遺伝子に絞る必要性があるかと思います。
- あくまでも患者家族が理解し、熟慮し、決断した上での検査であり、そのデータがまたその先の治療に役立つことを期待する。
- 対象疾患の選択が重要なので、ぜひ多くの意見を集めていただきたい。
- 一度の検査では確定しないこともあり、診断の迅速化、効率化を考え、パネル検査をお願いしたい。

- 是非進めてください。
- 期待しています。
- 期待しています。

指定難病以外の小児慢性特定疾病などで遺伝学的検査の保険収載が困難な状況であることについて、ご意見・コメントがあればお聞かせください。

- 診断基準の決め方が各学会によって異なり、あいまいであることが一因だと思います。各学会ではなく、統括した難病センターが基準を作るべきだと思います。
- 診断名が付けられる疾患は、二次検査や治療（治験）に繋がられる可能性があるため、出来る限り保険収載が望ましいと考えます。一方で、医療側の混乱や不要な検査実施数を減らすことを考えると、検査対象患者の適格性の基準を明確にする必要があると思いますが、この適格性基準の決定が難しいことが、障壁の一つになると思いました。
- 小慢対象疾患には遺伝性疾患が多いため、是非、保険収載していただきたい。
- エクソーム解析の保険収載を目指した方が、個別のサンガーの保険適応を目指すよりよいと思います。
- 指定難病は、たまたま当該疾患を研究している研究者が存在する疾患に偏っており、ニーズを反映していない。
- 治療方法が確立していなくとも遺伝学的に疾病との関係が明らかになっている疾病については遺伝学的検査を保険収載すべきだと思います。
- 診断名が付けられる疾患は、二次検査や治療（治験）に繋がられる可能性があるため、出来る限り保険収載が望ましいと考えます。一方で、医療側の混乱や不要な検査実施数を減らすことを考えると、検査対象患者の適格性の基準を明確にする必要があると思いますが、この適格性基準の決定が難しいことが、障壁の一つになると思いました。
- 小児の方が遺伝性疾患が多いにもかかわらず、行政の都合で、低い水準の医療を提供せざるを得ないのは理不尽。
- 免疫不全などは難病なので遺伝学的検査が保険収載されているものが多いが、遺伝性腫瘍などの小児がんは保険収載がほとんどされていない。
- 特定疾患として認知されているのであれば、特定診断に要する遺伝学的検査等については保険収載されて然るべきと考える。
- 広く保険収載で検査できるべきである。
- 厚生労働省は解決することを考えていないのではないかと？
- シンポジウムで指定難病と小児慢性特定疾病の違いは明確になったが、指定難病については政治的な要素も含まれているため、小児のみならず、生涯にわたって管理が必要な疾患については認定してもらえよう、働きかけていってほしいと思う。
- 遺伝子検査が不可欠でないならば、収載されないのもやむを得ないと考えます。
- 行政側が納得するような方法を調整するしかないのでは。
- 指定難病の枠組みで保険収載を決定されることには疑問を感じる。いずれ、遺伝学的検査がさらに精度を増し、エビデンスが構築されたときには、広く、診断・治療に結びつく検査となる。それらのデータを積み上げた先には疾患群を超えた新たな知見が生まれるかもしれない。臨床研究を深めるためにも、遺伝学的検査の保険収載は広くあるべきと考える。
- 確立した治療法がなくても、患者や家族にとって遺伝学的検査によって診断が確定することが重要であったり、合併症の予測、早期治療など健康管理に役立つこともあるとして遺伝の先生がたは診療をされてきていると思うので、そこが国に理解してもらえるといいと思う。

- 指定難病に一体化していただきたい。小児では症状がでないにもかかわらず成人の診断基準が小慢の診断基準にされている疾患もあり、しかも指定難病にはなっていない、という矛盾もある。
- 是非、改善が必要です。ALL JAPAN で活動ができないでしょうか？
- 小児慢性特定疾病で必要な遺伝学的検査は全て保険収載が必要であるため困難な状況をさっゆうに改善するべきである。
- もし性分化疾患などの遺伝学的検査が保険収載されれば、乳児のホルモン負荷テストや性腺生検など侵襲性のある検査の必要性が減らせます。ぜひ保険検査にしていきたいです。
- 指定難病の診断や治療法の選択に、遺伝子検査が極めて有用であることを難病班や学会から厚生労働省にお伝えしているが、保険収載には至っていないです。
- 制度上（法的体系の違い）で難しいことは理解しておりますが、小児慢性特定疾病においても指定難病と同様な遺伝学的検査による診断が必要な希少疾患があります。制度上の改革が難しければ、大変ですが指定難病にもする必要があるかもしれません。
- 私どもの厚労省難病研究班でもそのような疾患が多く、本当に困っています。是非保険収載項目の増加に向けた作業を進めてください。

検体検査の精度確保に関するご意見があればお聞かせ下さい。

- 精度確保は重要ですが、迅速性とゲノムデータの解読の自由も必要だと思います。
- 希少疾患を対象とした治験も多く、今後は治験データとして使用できるくらいの検査精度の確保が望まれると思いました。
- 曖昧な検査結果が出てしまうことは否めないで、そこには注意が必要だと思います。その理解のためにも、やはり一定の水準を満たした施設での検査が望ましいと思います。
- 病院検査部門の関与が必要だと思います。
- 疾患の確定診断に使用されることを考慮すると、体外診断薬ほどではないにしても、ある程度の精度は当然必要かと思っています。
- 検査法による偽陽性、偽陰性の情報は必要である。
- 病院内で実施している遺伝子解析について、かずさ研究所と同等の内部精度管理は難しいと思いました。
- 自施設で実施していないのでわかりません。
- 次世代シーケンサーなら精度確保の方法は確立していると思う。検体取り違いやコンタミ防止対策も万全なかずさ遺伝子検査室が完璧なモデルだと思う。
- これまでに、変異無として結果報告をいただいたものの中に、見落とされているもの、多型とされて報告がなかったもの、また、カバーされる遺伝子数が増えたために今依頼したら見つかる症例が含まれる可能性がある。そのような場合には、定期的にフォローアップとして検査をすることが必要となるのかどうか。2回目以降も保険診療内の検査になるのか、などを教えていただきたい。
- 臨床検査専門医をもっと前面に出させて活用すべき。
- 検体検査において、結果の解釈に係るウェイトが重くなってきており、こちらの精度確保を担保することが重要だと思います。エキスパートパネルで判断することとして、バッファー？を設けてもよいと思いますが、ある程度の基準は求められると考えています。
- この件が法律化した過程が分かりません。急に言われて困っています。従来の方で進めてはいけなないのでしょ

か？

検査結果の解釈や報告に関するご意見があればお聞かせ下さい。

(結果解釈等の体制について)

- 各分野の相談センターを作るべき (IRUD の分野別委員会がひな形になるでしょうか)。
- 解釈が難しい場合に、容易に問い合わせできるシステムがあるとよい。
- はじめのうちは、エキスパートパネル等でカンファレンスする必要があると思います。
- 病院検査部門の体制整備と関与が必要と思います。
- 検査結果の解釈について、施設間で異なった結論にならないようにすり合わせが必要だと感じました。
- 希少疾患については情報が少なく、どうしても施設内のデータを使用することが多く、MGEND 等で詳細な臨床情報を共有できる体制を取ってほしい。
- バリエーションの解釈は、各疾患の遺伝学的研究に関わってきた経験があり、できれば現在も持続している研究者・研究グループでなければ難しい。データベースは完璧ではなく、現在研究進行中のグループの見解が最も信頼できると考えている。各疾患ごとのエキスパートの確保が重要である。(疾患によっては、海外の研究者になるかもしれない)
- 特に NGS においてはリファレンス DB や解釈の仕方によって結果が変わる可能性があり、検査においては一定のルールが必要に感じます。
- 希少疾患が多いので、その特異分野(私共の場合は皮膚科あるいはそれ関連の国内外の施設の研究者に相談していません。それ以外の方法があればお教え下さい。

(その他)

- 結果解釈が曖昧となる部分について理解および周知していくしかない。
- 検査実施施設が限定されるため、外部精度管理が困難。
- 遺伝子解析データは患者に返す、所有権は患者にあることを前提に制度設計されていけばよいと思います。
- 遺伝カウンセラー。臨床遺伝専門医は不足しており、まず、医師の遺伝学卒業後教育の研修システムの構築が必要である。研修終了していないと、検査がだせないとか、診療報酬に影響させるとかの工夫も必要である。
- 報告内容に関して見たことはありませんが、結果に関してのご説明ができる医師がどれだけいらっしゃるのか経験のある技師が少ないと思われるますので、結果に関してのフォローが大変ではないかと感じています。
- 同じ遺伝子変異でも登録データベースや海外の検査会社により病的か VUS かと解釈が異なります。説明が難しいことがあります。
- 今後はデータベース上に日本人のデータの蓄積を増やしていける施策を構築していただきたいと思います。

患者情報の収集や登録に関するご意見があればお聞かせ下さい。

- 匿名化を担保した上で情報を蓄積するシステムを作るべき。
- 難病レジストリ (松田班) におけるゲノムデータの登録とうまくコラボレーションできるといいのではないかと思います。
- 同意書は各施設で必要になると思いますが、その雛形なども提供して欲しい。
- 講演でもあったが、保険での検査が広がった時には C-CAT のように一律で管理され研究に利用できるような体制を望みます。
- 患者情報の収集や登録は家族会などにリンクできるとより良いかなと思いますが、そのメリットデメリットまではよ

くわかりません。

- 還元が不十分。
- 個人情報としての保護は必ず必要と考えます。
- 保険収載される疾患が増え、難病申請、しいてはレジストリ登録数が増えることにより、同じ難病のかたの医療水準が底上げされることを期待します。
- 登録事業ならば、オプトアウト程度で倫理委員会はかけなくてよいと、倫理指針を拡大解釈している団体が多い。「裏技」を使わせないようなきちんとした、指針の整備が必要である。
- 保険収載されているものについてはがんゲノムプロファイリング検査のように匿名化してデータ収集やレジストリ登録を自動的にしても良いと思います。
- 予算が継続しないと「収集作業」が水泡に帰すので、持続する仕組み作りが重要。
- 今後の診断や治療のためには必要になると考えられます。維持負担、情報の利活用には費用がかかるため、企業が参画できる形が望ましいと考えています。
- たくさんの患者さんの紹介があり、今後も検査の拡充を進めたいと思います。

保険収載されていない検体検査について、ご意見があればお聞かせ下さい。

- 指定難病を増やすこと。
- 全エクソンデータ、全ゲノムデータを保険診療として実施し、精度管理や情報管理などの一定の基準を満たした施設が自由に利用することができれば疾患による保険収載の有無は解決されると思います。ゲノム情報を扱う医療機関の地域拠点化が必要だと思います。
- WES/WGS が保険収載されるべきでは
- 現状の特定の疾患を想定した指定難病検査というのは、専門家でも難しいため、マルチプレックスで検査をする枠組みは必要と考えています。
- 保険収載時に点数はそれなりの数字にしないと、登録衛生検査所が手を挙げない。
- 保険収載されていない検体検査は、診療で用いる場合は精度管理が必要になるとと思いますが、検査系の立ち上げや精度管理に必要な予算の確保が課題と思います。診療に用いられる検査系は一元的に実施し、さらなる最先端の解析系は研究ベースで実施するなどして、診療目的と研究目的の検査目的を分け、診療目的の検査は一元的に実施しコスト低減策を検討することも一案と思いました。（ただ、患者情報の独占的な取得については留意すべきと思われるので、運用方法の透明性等の対応が望まれると思います。
- 特定疾患（特に遺伝病）の検査に関しましては、体外診断薬の有無に関係なく、保険収載されるべきと考えます。
- 自費診療とせざるを得ない。
- 一定の間隔で要望、申請がだせる仕組みがあるとリニューアルされやすいと思います。
- 精度が担保されていないので、あればやむをえない。ただ、臨床症状で事前確率が高い場合は、その精度も理解した上での検査は行いたい。
- 欧米では明らかにエビデンスがあるとされている遺伝子検査について、自費で実施すべきなのか、研究費で実施しつつも研究費が途切れた場合には中止してしまうのか、悩ましいところである。
- 今後は価格も大幅に低下してくると思います。保険収載されていなくても実施可能な料金になると思います。
- 最近の遺伝学的検査の保険収載拡張には驚いている。研究に遺伝子検査を頼っていると、結果がでるまで非常に時間がかかる、研究費がなくなったり、研究者が異動になればストップする、などリスクが高いので、確定診断になるも

のは保険収載化を進めていくべきだと思う。そして、そのためにはどうすれば良いのか（たとえば、診断基準に遺伝学的検査という文言をいれれば良いのか、など）、各研究班に対策を伝授していただけたら、と思う。

- 早く保険収載できるようになればいいなと思います。
- 小児慢性特定疾病の診断に必須の検査は全て保険収載されるようにするべきである。
- なるべく多くの疾患の遺伝子検査が保険収載されること願っています。
- 遺伝子検査以外でも数多い。

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聞かせください。

- 染色体検査（G 分染法）の保険点数を引き上げる必要がある。多くの登録衛生検査所が撤退している。
- 診断の早い段階で遺伝学検査の結果を得られるようにアクセス権を担保すべきと思います。
- 保険収載となるかならないかは、重要な部分と思います。
- 検体数の総数が限られているため、検査受託企業などにとっての事業採算性に対する魅力を、少しでも促進するために、ある程度の高水準の保険点数が付与されるべきかと考えます。
- 検索システムがあるのはとても有難いです。
- 今後も難病の病態解明・治療に向けての研究をよろしくお願いします。
- 保険収載されていて、登録衛生検査所にだせないものが、まだ残っているのならば対策が必要と思います。
- 国内では、海外の遺伝子検査体制と比べてマンパワーも財源も大変厳しいというお話でした。かずさ遺伝子検査室でもぎりぎりの採算とお聞きし、危機感を覚えます。十分な人材を確保して、精度の高い検査を持続できるよう、財源を考えることが非常に重要だと思いました。なにか良い方法は無いのでしょうか・・・。
- 希少性から製薬会社も取り組みにくいので、公的支援が必要。患者会などで、当事者ニーズを集約し、陳情などのアクションに繋げる活動も必要。
- 難病領域の検体検査が保険収載されていないことが原因で十分な検査が進まず診断されずに難病となっている疾病が有り、まず診断に必要な検体検査を保険収載することで正確に診断されることが難病の解決に必須と考えられる。
- 難病領域の検体検査が保険収載されていないことが原因で十分な検査が進まず診断されずに難病となっている疾病が有り、まず診断に必要な検体検査を保険収載することで正確に診断されることが難病の解決に必須と考えられる。
- 一応、皮膚科の遺伝子疾患に関しては、何とか、皮膚科研究施設内で対応はできていると思います。

マウントサイナイ病院 バーチャル視察 アジェンダ

日時：11月25日 日本 22時～0時30分 米国 8時～10時30分

方法：ZOOM を利用 事前に録画してある情報を見て、質疑応答を行う予定

ZOOM 情報

トピック: Virtual Visit

時間: 2020年11月25日 10:00 PM 大阪、札幌、東京

Zoom ミーティングに参加する

<https://zoom.us/j/95681288007?pwd=TnMxclhPYjRodlBjNERjME55ZzE3UT09>

ミーティング ID: 956 8128 8007

パスコード: 457798

内容

米国時間（日本時間）

8:00-8:30（22:00-22:30）：概要説明(大石先生)

8:30-9:30（22:30-23:30）：検査ラボと検査体制の紹介、検査の流れ、品質・精度管理などについて(三戸先生)

9:30-10:30:ラボの紹介と体制の説明、研究部門と臨床部門の区分けなど(大石先生)、検査の選定、検査結果の解釈、検査コスト等について（Emalyn さん）

参加者：

マウントサイナイ病院から

Kimihiko Oishi, MD (Assistant Professor, Departments of Pediatrics, and Genetics & Genomic Sciences, Program Director of Pediatrics and Medical Genetics Residency/Fellowship Program, Icahn School of Medicine at Mount Sinai.)

Emalyn Cork, MS, CGC (Genetic Counselor, Program for Inherited Metabolic Diseases Department of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai)

Yoshiko Mito (Clinical Director of Cytogenomics and Molecular Genetics, Mount Sinai Genomics, Inc (Sema4), Assistant Professor, Department of Genetics & Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ABMGG board-certified Director)

難波班から

難波 栄二（国立大学法人鳥取大学・研究推進機構・教授/医学部附属病院遺伝子診療科）

足立 香織（国立大学法人鳥取大学・研究推進機構・助教）

宮地 勇人（東海大学・医学部基盤診療学系臨床検査学・教授）

要 匡（国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部・部長）
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）
黒澤 健司（神奈川県立こども医療センター・遺伝科・部長）
原田 直樹（京都大学・iPS細胞研究所・准教授）
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）
福嶋 義光（信州大学・名誉教授）
涌井 敬子（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）

まとめ（米国での難病領域に関する遺伝学的検査について）

- 診療と研究の検査は明確に区別され、診療の検査は CLIA 法を順守することが必要
- 20 以上の民間の会社が参入、検査はすべて自家調整検査法（LDT）である
- 領域別の遺伝子パネル検査を用いることが比較的多い（比較的安価、結果解釈容易）
- 鑑別が難しい場合にはエクソーム解析による検査になる
- 診断がつくことにより、全体の医療費の効率化が図れるため民間保険でカバーされる検査も多い（パネル 20 万円程度、エクソーム 50 万円程度）

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 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、希少難病に関係する学会、難病研究班との連携の上に、大幅に拡大された保険収載検査を安定的に提供する体制を実運用した。更に、国際的に進められているデータ標準化の流れに沿って、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技術的課題を解決し、新しい遺伝子解析の分析的妥当性の指標となるべきスコアを創出した。最後に、遺伝学的検査の臨床的妥当性と有用性を高めるために、具体的な疾患に対する難病班と連携し、継続的に遺伝学的検査による診断基準をアップデートしていく枠組みを構築した。

A. 研究目的

DNA構造解析の技術開発と大量シーケンシングの経験を基礎として、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子解析を10年以上に亘り実施してきた。近年、そうした臨床研究で進めてきた遺伝学的検査の多くが保険収載されたことを受けて、今後は臨床研究としてではなく、診療の用に供される情報として遺伝学的検査の結果を報告できるように、平成29年に衛生検査所登録を行った。更に平成30年の医療法改正の施行をうけ、これまで基準の明確な規定がなかった次世代DNAシーケンシング(NGS)による検査の精度管理をどうしていくかが大きな問題として浮上してきた。こうした問題に技術的に対応するため、これまでのDNAシーケンシング技術開発や大量シーケンシングプロジェクトでの経験を踏まえて、我が国の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に提供していく体制のモデルを提案する。

B. 研究方法

(ア) 希少難病の遺伝学的検査体制の実稼働における課題の抽出

令和1年に準備した新たに保険収載された検査の検体受け入れを開始し、それらの検査が円滑に実施されるために必要な課題を抽出し、その解決策を探る。

(イ) NGS遺伝学的検査の精度管理の技術的な検討と情報科学的な難読領域の全ゲノム領域からの抽出

国際的なデータシェアリングの流れから、NGSデータの精度管理方法が提唱されていることを受け、その方法を実際に利用した精度管理方法について検討する。更に、公的に利用できるヒト遺伝子のNGSデータから、それぞれの遺伝子のNGSによる分析的妥当性を評価するための指標を創出する。

(ウ) 希少難病の専門医の難病研究班と連携し、遺伝子学的検査の全体としての有用性を向上させるために、診断基準における遺伝学的検査の記述内容を合同で精査する。

(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

(ア) 令和2年度に新しく保険適用になった検査の中で、NGSで解析可能な検査60種類を新しく追加して登録衛生検査所で実施する体制を構築した。これまでの保険収載検査と合わせて、合計100種類の疾患の検査提供が実現できた。また、この際に、検査対象疾患を研究対象とする学会・難病研究班との連携関係を本研究班の仲介を得ながら構築し、必要に応じて検査依頼をした主治医がその疾患の専門医に相談できる体制も構築した。これらの新規検査については、検査依頼元の病院との契約を進め、現在までのところ順調に検査提供が進捗している。検査依頼数も、検査所設立時の想定であった5000件の目標に近づくことができた。

(イ) これまで、サンガー法などでの少数の遺伝子の検査においては、検査系の精度管理は既存の臨床検体を用いて実施されることが主流であった (Analyte-specific testing)。しかし、NGS 解析を用いた系の精度確認には、方法論に依拠した形で精度管理することが適切であると考えられている (J Mol Diagn. 2014 May;16(3):283-7.)。更に、全長配列解析を終えたヒトゲノム標準 DNA を用いて、バリエントコールのベンチマークを行う方法も報告されている (Nat Biotechnol. 2019 May;37(5):555-560.)。ので、外部から入手可能な国際標準物質として広く利用されている DNA を用いての NGS バリエントコールの精度管理が可能となった。バリエントコールに供するための NGS リードデータについてはシーケンサー毎にリードの品質評価スコアが算出されているので、このバリエントコールの部分の精度管理が実現できれば、NGS を用いた 1 塩基置換と短い挿入欠失変異の検出については、全行程を評価することが可能となった。こうした精度管理の技術的な方法を考える間に、現在汎用されている短鎖リード型 NGS シーケンサーでヒトゲノムを解析したデータが数万件公的データベースに登録されていることに着目し、ゲノムワイドに NGS でのそれぞれの塩基の解析精度の指標を機械学習を使って算出した。現在、その指標を共同研究者に評価依頼しており、それが済み次第、論文として報告する予定である。この指標の実利用に向けて、精度管理に用いている標準ヒトゲノムリファレンス DNA を用いた Exome 解析を実施し、得られた自家データと開発した NGS 精度管理指標との整合性を確認した。

(ウ) 平成30年度末に、The European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) と国際自己炎症性疾患会議のサテライトミーティングで議論された NGS での自己炎症性疾患の遺伝学的検査のベストプラクティスガイドラインを報告した (論文発表 No.8)。しかし、その会議に同席していた我が国の自己炎症性疾患の研究班の研究者らから、日本人の遺伝的な特徴を踏まえたガイドラインの作成が必要であるとの提案があり、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」班と連携して、アップデートされた遺伝子解析による診断基準作成作業を行った。今年度は、まず NLRP3 遺伝子と MEFV 遺伝子などを取り上げ、この遺伝子解析の臨床的妥当性、有用性、分析的妥当性について、当研究班の分担研究者の原田直樹氏が報告されているスキームに沿って検討を進め、解析対象となる病的バリエントリストなどを作成した。

D. 考察

(ア) 指定難病の確定診断のための遺伝学的検査の需要は想像以上に大きく、本研究班の仲介によって、遺伝学的検査から診断に至るプロセスを支援する難病研究班などとの連携関係が構築できたことは大変に重要であった。また、NGS による研究が活発化した結果、希少難病の原因となる新規遺伝子、新規病的バリエントが次々と明らかにされており、指定難病の遺伝学的検査による確定診断のために必要な遺伝子情報のアップデートが必要とされるケースが多く見られている点は問題であった、

(イ) 標準物質として広く国際的に利用されているゲノム DNA を用いることで、NGS によってリード取得するステップからバリエント検出するステップまでを定量的に精度検証することが可能となった点は大きな進歩であった。また、それぞれの塩基位置が短鎖リード型の NGS で難読かどうかの定量的な指標と組合わせて評価することで、遺伝学的検査の分析的妥当性の評価の効率化が実現されることが期待される。

(ウ) 臨床専門医であっても、これまでの遺伝学的検査が研究の延長線上で行われてしまっていたために、検査としての検査の位置づけについての理解が必ずしも十分でない場合があり、遺伝学的検査を用いた診断基準の策定に当たっては、検査側の視点を取り入れた検討が重要であると考えられた。

E. 結論

(ア) 新たに保険収載された遺伝学的検査も含めて、検査を安定的に提供していくための体制が構築でき、順調に進捗することができた。

(イ) 国際的に使われているヒトゲノム標準 DNA とベストプラクティスガイドラインとして公開されているプログラムを使うことで、検査対象のヒトゲノム領域の解析精度を定量的に評価可能となった。また、ヒトゲノムのどの領域が現在汎用されている短鎖リード型 NGS での難読領域になるかを示す定量的な指標を機械学習を用いて創出した。

(ウ) 「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」班と連携して、アップデートした遺伝学的検査による診断基準のための情報整備を実現した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, Boursier G, Gattorno M, Hayrapetyan H, Ida H, Kanazawa N, Lachmann HJ, Mensa-Vilaro A, Nishikomori R, Oberkanins C, Obici L, Ohara O, Ozen S, Sarkisian T, Sheils K, Wolstenholme N, Zonneveld-Huijssoon E, van Gijn ME, Touitou I. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for

the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. Clin Chem. 2020 Apr 1;66(4):525-536. doi: 10.1093/clinchem/hvaa024.

2. 小原 収、【遺伝情報と遺伝カウンセリング】遺伝学的検査の保険制度下での実施にかかわる取り組み. 小児内科 52(8) 1128-1130 2020年
3. 小原 収、【ビッグデータ時代のゲノム医学】ゲノム医学の進歩 ゲノム医学におけるオミックス解析. 生体の科学 71(2) 114-118 2020年

2. 学会発表

1. 小原 収、希少難病の遺伝学的検査の提供体制：研究と検査の間で、第62回日本小児神経学会学術集会、東京、国内 招待講演
2. 小原 収、保険収載された希少難病の遺伝子検査の現状、第27回日本遺伝子診療学会、オンライン、招待講演
3. 小原 収、先端ゲノミクス計測の臨床検査への応用可能性と課題、第32回日本臨床検査医学会関東信越支部総会 特別講演1、千葉、招待講演
4. 小原収、堤正好、希少難病のクリニカルシーケンシングによる遺伝学的検査の現状と課題、第40回医療情報学連合大会、オンライン、招待講演
5. 小原 収、短鎖リード型NGSデータを補完するための臨床オミックス解析の遺伝学的検査への応用、第43回日本小児遺伝学会 オンデマンド企業セミナー、オンライン、国内 招待講演
6. 小原 収、希少難病の遺伝学的検査の現状と課題、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2020、オンライン、招待講演
7. 小原 収、小児科診療における遺伝子診断の実際、第34回近畿小児科学会 教育講演、オンライン、招待講演
8. 小原 収、難病の遺伝学的検査実績とNGS検査の精度管理について、難波班シンポジウム：難病医療における遺伝学的検査の現状と課題、オンライン、招待講演
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

登録衛生検査所等の検討

研究分担者 堤 正好
一般社団法人 日本衛生検査所協会 事務局 顧問

研究要旨

本年度は、以下の1～3の対応を行った。

1. 令和2年4月1日の診療報酬改訂により拡大したD006-4遺伝学的検査の受託に関する枠組みを検討し、「令和2年度診療報酬改定に伴うD006-4遺伝学的検査の受託に関して」としてまとめを行い、令和2年7月1日に日本衛生検査所協会（日衛協）加盟登録衛生検査所に通知した。
2. 「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日改定）の再見直しを行った。
3. 令和3年1月27日に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2020「ゲノム医療の現状と新たな感染症への取組み」を開催し、難波班の活動等についての講演を設定し周知した。

A. 研究目的

難波班の研究活動が、検査を受託する場で生かされるような枠組みの検討を行うとともに、学会活動を通じて課題解決に向けた取組を進め、学会シンポジウム等での企画を行い情報の発信を行う。

B. 研究方法

1. 令和2年4月1日の診療報酬改訂により拡大したD006-4遺伝学的検査の受託に関する枠組みを検討する。

日衛協内に数名の検討ワーキンググループを設置し、関係者で関連情報の収集と整理を行い、「令和2年度診療報酬改定に伴うD006-4遺伝学的検査の受託に関して」として取りまとめを行い、日衛協遺伝子関連検査受託倫理審査委員会での内容確認及び日衛協内の諸手続きを経たうえで日衛協会員向けに通知を行う。

2. 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」改定版（日衛協 2019年3月15日）の再度見直しを行う。

日衛協内に、各種遺伝子関連検査を受託している6社の関係者による検討ワーキンググループを設置し前記見解の改定の検討を行い、日衛協遺伝子関連検査受託倫理審査委員会での内容確認及び日衛協内の諸手続きを経たうえで日衛協会員向けに通知を行う。

3. 難波班の活動を広報する。

令和3年1月27日開催する、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主催の公開シンポジウム2020「ゲノム医療の現状と新たな感染症への取組み」で難波班の活動に関わる話題を取り上げる。

（倫理面への配慮）

特記事項無し

C. 研究結果

1. 令和2年4月1日の診療報酬改訂により拡大したD006-4遺伝学的検査の受託に関する枠組みの検討
令和2年4月1日の診療報酬改訂により、既存の保険収載項目75疾患に加えて、難病を中心に新たに65疾患が保険適用（合計140疾患）となったため、日衛協加盟の衛生検査所が、D006-4遺伝学的検査の受託に際して注意すべき要件を「令和2年度診療報酬改定に伴うD006-4遺伝学的検査の受託に関して」としてまとめ、令和2年7月1日に公表した。

2. 「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」の再見直し

2019年3月15日に改定した「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」（日衛協）について、関連学会・団体等の最近の動向を踏まえて、再度見直しを行い、日衛協のホームページに令和3年4月1日付けで公表した。

3. 難波班の活動を周知した。
令和3年1月27日に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2020「ゲノム医療の現状と新たな感染症への取組み」を開催し、第3部 「難病のゲノム医療の現状と今後の展開」において、難波班の活動等についての講演を設定した。（以下がプログラム）

第10回記念企画 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2020 「ゲノム医療の現状と新たな感染症への取組み」
企画と座長

2021年1月27日（木曜日） WEB開催
第3部 難病のゲノム医療の現状と今後の展開
座長：横田 浩充（慶應義塾大学病院 臨床検査技術室 室長）

堤 正好（一般社団法人 日本衛生検査所協会 理事 顧問）

* 「希少難病の遺伝学的検査の現状と課題」
小原 収（かずさ DNA 研究所 ゲノム事業推進 部長）

* 「IRUD の現状とその成果」 小崎健次郎（慶應

義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授/日本人
類遺伝学会理事長)

*「難病のゲノム医療等に関わる現在の施策」
南川 一夫 (厚生労働省健康局難病対策課)

D. 考察

本年度は、令和2年4月1日の診療報酬改訂により、既存の保険収載項目75疾患に加えて新たに65疾患が保険適用（合計140疾患）となり、対象がいつきに拡大したが、かずさDNA研究所がこれらの受託体制を構築されたこと大きな前進があった。また、これら遺伝学的検査の受託に関わる枠組みを「令和2年度診療報酬改定に伴うD006-4 遺伝学的検査の受託に関して」として公表することができたことは大きな成果であった。

また、令和3年1月27日に開催した、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2020「ゲノム医療の現状と新たな感染症への取組み」において、難波班の活動に関わる、遺伝学的検査の受託に関してはかずさDNA研究所の活動を、研究領域に関してはIRUDの成果を、難病分野に関わる施策については難病対策課からの講演を設定することができ、情報の発信に関しても成果を残すことができた。

E. 結論

本年度当初の計画であった、難波班の研究活動が、検査を受託する場で生かされるような枠組みの検討を行うことに関しては、令和2年4月1日の診療報酬改訂により、保険適用拡大（合計140疾患）となった、D006-4 遺伝学的検査の受託に際して注意すべき要件を「令和2年度診療報酬改定に伴うD006-4 遺伝学的検査の受託に関して」としてまとめ、令和2年7月1日に公表することができた。

また、学会活動を通じて課題解決に向けた取組が進められるようシンポジウムの企画を行い情報の発信を行うことに関しては、令和3年1月27日に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2020「ゲノム医療の現状と新たな感染症への取組み」を開催し、第3部「難病のゲノム医療の現状と今後の展開」において、難波班の活動等についての講演を設定し、シンポジウム参加者（458名）に広く関連動向を周知することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

特記事項無し

2. 学会発表

特記事項無し

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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、2020年度は、①医療機関の検査部における遺伝学的検査・外部精度管理調査のモデルの検討、②国際化への対応の2項目を中心に研究実施した。外部精度管理調査のモデルの検討は、遺伝子関連検査における取り組み状況とともに、海外の先進事例を参考とした。検査の測定項目別（CAPサーベイ、GenQAなど）、測定方法別（汎用的なPCR、NGS）、代替法（クロスチェック、過去検体、外部精度管理試料など）の3つのカテゴリーに分けて、遺伝子関連検査（遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査、病原体核酸検査）の3つの分類における開発・実施状況をマップ化した。その結果、難病においてヒトゲノム参照試料を用いて、汎用的なNGSの外部精度管理調査の設置の必要性が明らかとなった。これに基づき、パイロット的に3施設を対象に、統一試料配布によるNGSの外部精度管理調査を実施した。内部プロセスの評価とそれに基づく改善において有用性が示された。諸外国と同等の精度管理基準による検査実施するには、遺伝子関連検査の全体をカバーするスキームを提供し、さらに参加施設の結果と改善活動のモニタリングを行う恒常的な組織体制の整備が必要と考えられた。

A. 研究目的

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、2020年度は、①医療機関の検査部における遺伝学的検査・外部精度管理調査のモデルの検討、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外部精度管理調査のモデルの検討は、遺伝子関連検査における取り組み状況とともに、海外の先進事例を参考とした。検査の測定項目別（CAPサーベイ、GenQAなど）、測定方法別（汎用的なPCR、NGS）、代替法（クロスチェック、過去検体、外部精度管理試料など）の3つのカテゴリーに分けて、遺伝子関連検査（遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査、病原体核酸検査）の3つの分類における開発・実施状況をマップ化した。その結果に基づき、パイロット的に3施設を対象に、統一試料配布によるNGSの外部精度管理調査を実施した。測定前プロセスとして、ケースシナリオ（主たる症状）から対象遺伝子の絞り込み、測定プロセスとして、アレルドロップアウトやバリエーション頻度の測定、測定後プロセスとして、検出バリエーションの解釈を評価対象とした。②外部精度管理長に関して、海外の先進事例を学ぶために、海外実態調査を行った。米国疾病管理センター（CDC）のGeT-RM（Genetic Testing Reference Materials Coordination Program）（米国ジョージア州アトランタ市）を設立、運営している責任者のLisa Kalman博士（インフォマティクスとデータ科学部門）に、メールで聞き取り調査を行っ

た。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

難病においてヒトゲノム参照試料を用いて、汎用的なNGSの外部精度管理調査のあり方を検討した。

検査の測定項目別（CAPサーベイ、GenQAなど）、測定方法別（汎用的なPCR、NGS）、代替法（クロスチェック、過去検体、外部精度管理試料など）の3つのカテゴリーに分けて、遺伝子関連検査（遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査、病原体核酸検査）の3つの分類における開発・実施状況をマップ化した。その結果、難病においてヒトゲノム参照試料を用いて、汎用的なNGSの外部精度管理調査の設置の必要性が明らかとなった。

想定ケースシナリオを設定のもと、統一したゲノムベース試料として、Genome in a Bottle (GIAB)由来の試料に合成DNAをスパイクしたものを用いた。異なるプラットフォームを用いた測定システムの施設において、測定前、測定、測定後プロセスを評価し、それに基づく内部プロセスの評価と改善に有用性が示された。

米国疾病管理センター（CDC）のGeT-RMでは、米国での遺伝学的検査を中心として、精度管理、技能試験（外部精度管理）、検査の開発等に使用するため、遺伝学的疾患用に細胞株由来のゲノムDNAの提供を行なっている。また、参照試料プロバイダーと利用者との間の情報交換を促進する役割を有する。

D. 考察

医療機関の検査部に求められる能力として、体外診断薬IVDでは、IVD製造企業が妥当性確認した検査性能の検証、LDTの場合は自ら妥当性確認・検証を行う。導入時の測定性能評価と結果に基づく管理限界設定に基づく内部精度管理が必要である。内部精度管理は主に施設内での測定の再現性（精度）をモニターするために行う。一方、測定の精確性は外部施設との比較が必要である。しかしながら、難病遺伝学的検査は、非常に多数の疾患を対象として、責任遺伝子とバリエーションは非常に多い。多数の遺伝子とバリエーションを測定対象とする高度複雑なNGSを用いた検査が拡大し、その複雑な検査プロセスを評価するための外部精度管理調査は、従来の単項目を対象とする方法では対応が困難である。このため、広域の外部精度管理調査は利用出来る状況にない。そこで、想定ケースシナリオを設定のもと、統一したゲノムベース試料として、Genome in a Bottle (GIAB)由来の試料に合成DNAをスパイクしたものをを用いた。異なるプラットフォームを用いた測定システムの施設において、測定前、測定、測定後プロセスを評価し、それに基づく内部プロセスの評価と改善に有用性が示された。

高度複雑なNGSを用いた難病遺伝学的検査を実施する検査室には、相応の能力を有することがISO 15189など第三者で評価され施設認定されることが望まれる。医療機関の検査部において精度確保された遺伝学的検査を実施するには、保険診療報酬上のインセンティブが必要で、検査実施の個別点数に加えて、認定取得施設に対する管理加算の新設が望まれる。

米国疾病管理センター（CDC）のGeT-RMでは、米国での遺伝学的検査を中心として、精度管理、技能試験（外部精度管理）、検査の開発等に使用するため、遺伝学的疾患用に細胞株由来のゲノムDNAの提供を行なっている。また、参照試料プロバイダーと利用者との情報交換を促進する役割を有する。我が国での遺伝学的検査の外部精度管理調査の体制整備において、その参考モデルとして、また連携先として重要な部門と考えられた。

諸外国と同等の精度管理基準による検査実施するには、遺伝子関連検査の全体をカバーするスキームを提供し、さらに参加施設の結果と改善活動のモニタリングを行う体制整備が必要と考えられた。

E. 結論

我が国での難病の遺伝学的検査の精度の確保の一貫として、外部精度管理調査・技能試験の体制整備が必要である。

想定ケースシナリオを設定のもと、統一したゲノムベース試料として、Genome in a Bottle (GIAB)由来の試料に合成DNAをスパイクしたものをを用いたパイロット的な外部精度管理調査・技能試験を実施した結果、異なるプラットフォームを用いた測定システムの施設において、測定前、測定、測定後プロセスを評価し、それに基づく内部プロセスの評価と改善に有用性が示された。

外部精度管理・技能試験として、遺伝学的検査を対象にしたISO 15189施設認定審査時の現地実技試験の構築に利用可能である。

諸外国と同等の精度管理基準による検査実施するには、遺伝子関連検査の全体をカバーするスキームを提供し、さらに参加施設の結果と改善活動のモニタリングを行う体制整備のもと、恒常的な組織活

動が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮地 勇人, 遺伝子関連検査における国際規格ISO 15189. 検査と技術2020, 48: 488-491
2. 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 2 1: 54-59.
3. 宮地 勇人, ゲノム時代における病理技師への期待—日本臨床検査同学院から— 病理技術2020, 83: 18-21.
4. 宮地 勇人, 検体検査の品質・精度確保に関する法整備の経緯と意義. 検体検査の品質・精度確保の手引き. 医歯薬出版株式会社, 東京2020. P. 2-6
5. 宮地 勇人, 遺伝子関連・染色体検査の品質・精度確保. 検体検査の品質・精度確保の手引き. 医歯薬出版株式会社, 東京2020. P. 26-31
6. 宮地 勇人, 検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の補足解説. 検体検査の品質・精度確保の手引き. 医歯薬出版株式会社, 東京2020. P.238-243.

2. 学会発表

1. 宮地 勇人, 遺伝子関連検査のISO 15189施設認定の現状と課題. 第27回日本遺伝子診療学会学術集会 2020/9/12 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、同委員会で実施可能な施設同士で外部精度評価（クロスチェック体制）を開始した。また、これとは別に日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野で独自にクロスチェック体制を構築した。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 を抽出し用いた。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。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。このように学会と大学というそれぞれの組織でクロスチェック体制による外部精度評価を確立した。

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）を実施し、永続的に運営できるシステム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致率を算出する。このシステムを永続的に運営するために、ホームページを作成する。

（倫理面への配慮）

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の討議と理事会承認

- ・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での承認を得た

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副委員長であり、白血病の *BCR-ABL1* 遺伝子の解析において複数の施設間クロスチェック体制構築をしてきた実績がある。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領域を解析した。しかし、これら市販のサンプルは複数人のゲノムDNAが混在していることが判明したので、趣旨に賛同・同意を得たボランティア43名からゲノムDNAを抽出しサンプルとした。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。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。

永続できるシステムとしてホームページを作成し、クロスチェック体制による外部精度評価を募っている (<https://www.med.nihon-u.ac.jp/department/seidogentes/>)。

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 (<http://www.jscla.com/archives/6016>) 案内を掲載した。また永続できるシステムとしてホームページを作成し、クロスチェック体制による外部精度評価を募っている (<https://www.med.nihon-u.ac.jp/department/seidogentes/>)。

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永続的に実施する体制を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 中山智祥：コードの標準化1.3 遺伝子関連検査におけるコードの標準化。医療検査と自動化Vo 1.45 Supple.2; 16-21, 2020.8
2. 中山智祥：IV. より良い遺伝子検査の実現を目指して。4. バイオインフォマティクスと遺伝子関連検査。臨床病理レビュー ゲノム医療、臨床検査への応用。株式会社宇宙堂八木書店/臨床病理刊行会。149-156. 2020.7.31
3. 中山智祥：遺伝情報と遺伝カウンセリング I. 総論、4. 遺伝学的検査実施のポイント。小児内

科。52(8): 1025-1031. 2020

2. 学会発表

1. 難波栄二、足立香織、佐藤万仁、小原收、宮地 勇人、中山智祥、古庄知己、原田直樹、奥山虎之、後藤雄一: P13-2指定難病の検査体制に関するアンケート調査。第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、Web開催、2020.7.2-7.12 (Web Poster 7.2-7.12)
2. 中山智祥、梅村啓史、土田祥央: がんゲノム医療における臨床検査医師の役割。日本医療検査科学会第52回大会、Web開催、2020.10.1-10.31 (Web Poster 10.1-10.31)
3. 中山智祥、梅村啓史、高橋宏通、吉川真弘: がんゲノム医療における臨床検査医師の役割。第60回日本臨床化学会年次学術集会、Web開催、2020.10.30-11.1 (Web Oral 10.30)
4. 中山智祥、梅村啓史、高橋宏通、吉川真弘: がんゲノム医療におけるチーム医療としての臨床遺伝医師の役割。日本人類遺伝学会第65回大会、Web開催、2020.11.18-12.1 (Web Oral 11.18-12.1)
5. 中山智祥、梅村啓史、高橋宏通、吉川真弘、土田祥央: がんゲノム医療における臨床検査に携わる医師の役割。第67回日本臨床検査医学会学術集会(アイーナ・盛岡市)、現地とWeb配信の両方あり、2020.11.19-11.22 (Web Oral 11.19-11.22)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

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）体制を維持・発展させてきた。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いる。2020（令和2）年度、外部受託を含め、遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）の体制を維持・発展させてきた。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、企業への導出を視野に入れた人材育成に取り組んだ。

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に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、外部受託を含めた遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制を整備してきた。また、企業への導出を視野に入れた遺伝子解析担当者の養成にも取り組んできた。本研究は、その実践である。

（倫理面への配慮）

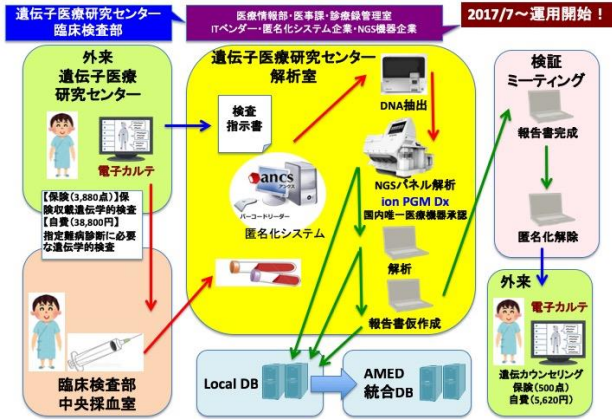
本プロジェクトは、「遺伝性・先天性疾患に対するクリニカルシーケンス」（代表者：古庄知己）（受付番号583）として、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 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）体制の維持・発展

病院内システムにおいて、電子カルテからの検査オーダーに始まり、次世代シーケンスを軸とした遺伝子解析、データの検証、結果報告書の作成、遺伝カウンセリングを通じた結果説明まで、一連の体制で行われている。

信大病院クリニカルシーケンス体制

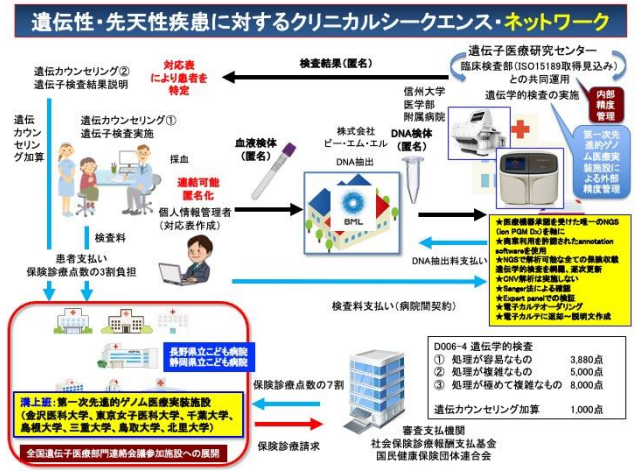


現在使用しているのは以下の12つのカスタムパネルである。

- 遺伝性結合組織疾患 (HCTDv4)
- 代謝・免疫パネル (Metabolic_immune)
- 神経・循環器 (MND_CVS)
- 奇形症候群 (CMS)
- 循環器 (SUCVDv4)
- 遺伝性免疫異常 (SUGIAv1)
- 原発性免疫不全症 (SUPIDv1)
- てんかん (Epi)
- 知的障害 (IDv2)
- 過成長・知的障害 (OGID)
- 奇形ミニ (CCMS)
- 遺伝性腫瘍症候群 (HOPEFUL) (SUHCSv2)

2. 外部受託体制の維持・発展

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からの受託を継続している。株式会社BMLの搬送システムを利用し、DNA抽出までを依頼している。



3. 人材育成

2020年4月、株式会社ビー・エム・エルおよびサーモフィッシュャーサイエンティフィック・ライフテクノロジーズジャパン株式会社から寄附金の支援を得て、信州大学医学部に寄附講座「クリニカル・シーケンス学講座」(<https://clinical-seq.jp>)を開設した。企業への導出を目標に、遺伝子解析担当者の人材育成と遺伝学的検査（クリニカルシーケンス）体制整備に着手した。

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。精度管理、研究ではない診療としての実施、電子カルテとの連動、安定した外部受託体制、そして、企業への導出を視野に入れた動きを含め、着実な進展を遂げられたと考えられる。

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、外部受託を含めて、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(臨床シークエンス)体制を維持・発展させてきた。さらに、寄附講座「臨床シークエンス学講座」の開設を通じて、遺伝子解析担当者の養成に貢献した。

F. 研究発表

1. 論文発表

花房宏昭, 古庄知己. ゲノム医療の提供体制構築と人材育成. 公衆衛生. 84 (4) :226-231. 2020年4月号. ISSN : 03685187.

Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. Nat Rev Dis Primers. 2020 Jul 30;6(1):64. doi: 10.1038/s41572-020-0194-9.

古庄知己. 特集 難病研究の進歩 エーラス・ダンロス症候群. 生体の科学 71(5) : 488-489. 2020年10月号(増大号). ISSN : 0370-9531.

古庄知己. 特集・臨床研究のための指針・法令を知る ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針. Precision Medicine 3(7):19-22. 2020.

ISSN : 24343625.

Ogawa A, Watanabe T, Natsume T, Okura E, Saito S, Kato S, Nakayama Y, Furukawa S, Yamaguchi T, Kosho T, Uehara T, Kobayashi N, Agematsu K, Nakazawa Y, Shigemura T. Early-onset Inflammatory Bowel Disease Caused by Mutations in the X-linked Gene IL2RG. J Invest Allergol Clin Immunol 2020 Jun 3:31(1):69-71. doi: 10.18176/jiaci.0523. Online ahead of print.

Lautrup CK#, Teik KW#, Unzaki A#, Mizumoto S, Syx D, Sin HH, Nielsen IK, Markholt S, Yamada S, Malfait F, Matsumoto N, Miyake N, Kosho T(corresponding). Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. Medical Genetics & Genomic Medicine 2020 May 8(5):e1197. DOI: 10.1002/mgg3.1197.

Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffini S, Brady AF, Giovannucci Uzielli ML, Giunta C, Johnson DS, Kosho T, Neas K, Pope FM, Rutsch F, Scarselli G, Sobey G, Vandersteen A, van Dijk FS. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet A. 2020 May 182(5):994-1007. doi: 10.1002/ajmg.a.61523. [Epub ahead of print] PMID: 32091183.

2. 学会発表

1. 筋拘縮型(古庄)型エーラス・ダンロス症候群の発見・病態解明, 講演, 古庄知己, 第52回日本結合組織学会学術集会, 2020/9/20, オンライン
2. 13トリソミーを持つ児、18トリソミーを持つ児への外科的介入を含めたマネジメント, 講演, 古庄知己, 第56回日本周産期新生児医学会学術集会, 2020/11/28-30, オンライン
3. Management of Genetic Syndromes: 遺伝性・先天性疾患を持つ子どもたちが生き生きと暮らせる社会を目指して!, 講演, 古庄知己, 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 2021/1/8-9, オンライン
4. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング, 講演, 古庄知己, 第12回日本小児循環器学会教育セミナー-Advanced Course, 2021/2/6-7, オンライン

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

本研究は、希少・難病の遺伝学的検査（解析）のあり方、特に、大型プロジェクト研究から診療への受け渡しに関して、現状を調査、把握、課題を確認し、わが国の難病ゲノム医療の実装に向けた今後の対応について提言することを目的とした。

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、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、研究とは明確に区別された希少・難病等の臨床検査体制・検査精度を整え、わが国で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。

本研究では、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）」等の大型プロジェクト研究は診療へ還元できる情報等を豊富に有しており、わが国の実情にあった遺伝学的検査体制の整備に重要な事項を含んでいると思われるため、大型研究プロジェクト（IRUD）と医療（診療）との接点、切り分けについて検討した。

結果、研究解析結果が得られた後に、それら結果について、診療としての評価が可能な集団（希少・難病ゲノム診断委員会、エキスパートパネル等）により、診療への受け渡しについて検討することで切り分けが可能となると思われた。そこで、該当する結果を検討後、新たに臨床検査として「確認検査」を行うことで診療を開始するといった、大型研究の結果を診療に活用できる具体的な難病ゲノム医療体制案を作成した。

わが国におけるゲノム医療の実現には、大型プロジェクト研究等から医療実装へ繋げられる体制の構築、人材等の育成、各課題への対応を行うことが、現状、今後の希少・難病の臨床検査拡充の観点からも重要であり、切り分けを明確にしたゲノム診療体制の早急な実現が望まれる。

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、わが国の難病ゲノム医療の実装に向けた今後の対応について提言することを目的とする。

ゲノム医療は、プレジジョンメディシンの実現を目指し、世界的には、研究、診療ともに大きく推進されている。国内においては、ゲノム医療の実装に向け、情報や制度、精度管理に関するさまざまな法整備（平成27年9月：個人情報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））等がなされてきた。

これらを受け、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て、

検査（解析）を、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、といったことを明確に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保険収載される項目（疾患）は、近年、指定難病を中心に充実しつつあるものの、現段階では海外と比べると、依然臨床検査としての拡充が必要とされている。しかし、実施を担う民間の施設等が少ないことから、大学等の教育医療研究機関において、研究の一部として実施されている部分も未だ非常に多い。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という状況であり、また、研究から診療への具体的な移行体制が明確でない、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、以上のような状況は、今回の法改正にともない、速やかに解消されていくべき重要な課題と思われる。ゲノム医療の社会実装においては、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、また安定に実施可能とするためには、実施施設等の存在、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、現時点で存在する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していくことが必要である。

これらの体制整備等には、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例を参考に、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、今後のあり方について提言することは重要である。

近年のゲノム解析の特徴としては、従来のSanger型シーケンス法（キャピラリーシーケンス等）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点があげられる。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、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とは大きく異なるため、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）法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受け渡し体制（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2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をもとに、その切り分け、移行における課題について検討を行った。また、最終年度として、具体的な受け渡し体制を提案することとした。

B. 研究方法

令和2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い、切り分け可能となる部分、受け渡し可能な疾患等について検討した。加えて、研究から医療への移行を行う際の具体的な体制について、検討を加えた。

令和2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. 診断到達率と（疾患原因としての）病的バリエーション
7. 医療、保険診療等との接点
8. 研究で得られた結果を診療で活用するための具体的な体制

（倫理面への配慮）

疫学的統計値、全体の体制等を対象としており、個人情報には調査対象としていない。

C. 研究結果

IRUDは研究として解析が行われているが、その結果の一部は、共同研究者あるいは研究協力者としての担当医へ開示されることとなっており、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、研究として、患者家族への研究参加の同意を得た後、行われていた。また、企画書にも示されているが、まず患者家族が解析を希望していることを前提としていた。また、診療ではなく研究であるのでインフォームドコンセントを得ることが必須であった。

IRUD拠点病院は、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等の医療施設であり、共同研究機関として第2期IRUDは固定されていた。ただし、拠点病院の協力施設であるIRUD協力病院は、研究途中でも一定の手続きを経て、随時参画可能であった。採血等は医療施設にて行われ、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こととなっていた。一部は、IRUD拠点病院より直接IRUD解析センターへDNA等が送られることもあった。IRUD解析センターでは、研究として解析が行われていた。また、臨床検査と異なり、IRUD拠点病院（協力病院）とIRUD解析センターとの協議で研究登録および解析を行うか、他の検査を行うか決定されていた。

解析は、NGSを用いた網羅的ゲノム解析が主に
行われ、解析センターでシーケンス後の一次、二次
解析、絞り込み等が行われ、有力な原因バリエ
ントが結果として拠点病院（担当医）へ共有され、その
結果について、臨床的な妥当性等について診断委
員会で検討が行われ、最終的な診断を行う体制と
なっていた。

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
ており、第1期を含め研究期間に変更はなかつた。また、未診断疾患を対象としているため、特定の遺伝子異常が疑われる場合は、事前に該当遺伝子について検査等を行い、病的バリエントが見つからないことを確認することを原則としていた。

3. 解析法、解析の特異性：

解析方法は、遺伝子全体を対象とした、全エク
ソーム解析、または、全ゲノム解析が主であつた。本
解析は、2. の通り、特定の遺伝子、あるいは特定
の病的バリエント、既知のバリエントのみを対象
としていることはなかつた。よつて、未知の（未報
告の）遺伝子、未知の（未報告の）バリエントも対
象として解析が行われていた。加えて、解析結果に
よつて、他の新規解析（新規手法を含む）を追加す
る場合もあつた。

4. 解析数：

IRUDによる解析数は、第1期IRUD実績におい
ては約9,000検体／3年であつた。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
してほぼ同様の検体解析数で推移していた（論文
1）。症例の検討数は、実際の解析数よりも多く、
検討症例が100%解析されるわけではないので、未
診断疾患患者は、解析数を超えると推定される。
AMEDが行なつた解析要望の全国的アンケート結
果からは、対象となつた施設だけでも潜在的に数
万の要望が確認されている（Adachi *et al.*,
Orphanet J Rare Dis 13:208, 2018）。

5. データの流れ：

IRUD拠点病院、IRUD解析センターの事前打ち
合わせの後、臨床情報は、IRUD拠点病院より匿名
化された状態で、性別、年齢とともに、IRUD解析
センターへ伝達される。絞り込み、場合により機能
確認等を行なつた後のゲノムデータ解析結果につ
いては、確実に臨床情報と関係が深いと考えられ
る病的バリエントの情報が、IRUD解析センターか
ら共同研究の結果としてIRUD拠点病院へ伝達さ
れる。そして、研究結果のデータは、IRUD拠点病
院にて、担当医らとともに構成される診断委員会

により臨床症状等との妥当性、整合性について確
認されることになっていた。

6. 診断到達率と（疾患原因としての）病的バリエ ント：

IRUDの診断到達率は、当初35%前後であつたが、
年々上昇し、現在約40%となつており、上昇傾向に
あつた（論文1）。

解析後、患者の原因とされた遺伝子バリエント
および疾患名の内訳調査から、昨年度累積では、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
つたが、今年度も大きな変化はなかつた。また、確
定した原因となる病的バリエントは、論文での報
告がある既知の病的バリエントは、約30%と大きな
変化はなかつた。この既知バリエントに関しては、
一報（一例）のみ報告など、臨床的妥当性の観点か
らは、原因としてのコンセンサスを有するかとい
う点での確認を要するバリエントも多く認められ
た。

7. 医療、保険診療等との接点：

新規疾患は、疾患として確立していない。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、米国など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、IRUD等で解析が行われた患者
について、例えば、臨床的に診断基準等を満たさず
診断不明（未診断あるいは未確定）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、遺伝学的解析に関して、
研究での解析が行われており、解析精度、正確性は
保たれているが、臨床検査としての改正医療法等
が要求する精度管理の方法による遺伝学的検査は
行われていない。また、これら患者は、事前に指定
難病や特定の疾患を想定して解析されるわけでは
ないので、IRUD等の研究においては、一定の解析
が行われるとは限らず、原因の解明（患者の原因の
有無）を主たる目的として、状況に応じて様々な解
析法（場合によっては新規の解析法）が使用され
るのが通常であり、研究の本質である。よつて、結果
が得られるまでの部分に医療との接点はほぼない。

しかしながら、大型研究において得られた結果が
指定難病等を示唆する場合は、その後は、それら結
果を十分に活用して診療を行うことが可能となる。
即ち、ターゲットを絞つた形での診療としての遺
伝学的検査（確認を行う検査）が実施できる。この
結果を引き継ぐ部分に大型研究と医療との接点が

存在する（文献14）。

8. 研究で得られた結果を診療で活用するための具体的な体制

上記、1～7を鑑み、網羅的ゲノム解析を行う大型研究にて得られた結果をもとに、指定難病等の診療へ繋ぐことは可能であり、7の接点を踏まえ、解析結果が出たあとに、切り分けを行い、新たに臨床検査として結果の「確認検査」を行うことで診療部分を開始し、結果を診療へ引き継ぐといった体制は実現可能と思われた。そこで、解析結果の共有後の診療部分を中心に、臨床検査および診療におけるバリエーション評価の観点から具体的な難病ゲノム医療体制案を作成した（体制図）。

D. 考察

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新規の疾患の発見、原因遺伝子の特定、新規疾患概念の確立（即ち、臨床的妥当性等全く不明）を目的とするが、研究段階の希少疾患に加え、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も一定数含まれ、その割合は多少の変動はあるものの、それらが毎年全て含まれることが分かった。即ち、IRUDにおいては、常に結果を踏まえた診療への移行が重要で、診療を実施する際に、研究結果の確認検査が有効な例が見出されるということが分かった。

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、最終的に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。現在、指定難病の一部の遺伝学的検査は、保険収載されており、これら検査を診療として実施することは可能と思われる。しかしながら、事前に指定難病の診療として遺伝学的検査を実施することは、次の理由等により困難である。1) 鑑別に上がらない、2) 臨床症状のみでは基準を満たさず、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。

しかしながら、結果7,8のように、研究により得られた結果が、例えば指定難病等の重要な情報となる場合、この部分を切り分け可能な部分として、診療へ引き継ぐことは可能であると思われる。ただし、研究で得られた結果は、新規原因等も含まれるため、全て診療として引き継ぐのは適当ではなく、「診療として検査を行うことが妥当か否か判断」をする必要がある。また、研究結果は、特定の疾患、特定の分野に限らず多岐に渡るため、複数の診療科の専門医および臨床遺伝専門医、ゲノムバリエーションの意味づけやその時点でのコンセンサス等を

熟知した者などにより構成される委員会を設置し、当該バリエーションについて診療としての妥当性を適切に判断し、ゲノム医療を行うといった体制が想定される。これらを的確に判断でき、スムーズに運用できる施設、体制として、例えばIRUD拠点病院および診断委員会に研究と診療の違いを明確に判断できる機能（名称例：希少・難病ゲノム診断委員会、エキスパートパネル等）が加わったような体制（名称例：難病ゲノム医療拠点施設）が想定される（体制図）。IRUD等の大型研究で得られる結果は、わが国のゲノム医療、特に難病ゲノム医療に重要な情報であり、前述の体制により、研究から診療への橋渡しができる患者にとっても非常に有益となると考えられる。よって、本体制の構築は、わが国のゲノム医療の社会実装を大きく推し進めることになるとと思われる。

一方、IRUD等では、全ての患者を解析しているわけではない（結果4）。少なくともIRUDにおいて、近年の解析数は、AMEDのアンケートによる予想される未診断患者の数に比較して増加することなく、年間約3,000検体（1,000症例）で一定していたが、これは、主に研究予算等の規模に依存しているためと思われる。ただ、潜在的にまだ多くの患者が想定されること、IRUDにおいては、事前に様々な検討が行われること、また、近年、指定難病等の遺伝学的検査の保険適応が拡大される傾向にあることなどを踏まえると、今後は、海外で行われているように、IRUD等の前段階としての事前検討、難病が強く疑われる患者、等の臨床検査として遺伝子パネル検査といったNGS機器を用いた遺伝学的検査も想定されうる。このNGSを活用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ため注意が必要である。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、従来と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、量、種類等が異なる状況下で、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る。従来の臨床検査的観点に加え、実際に次世代シーケンス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とと思われる。

また、遺伝子パネルによる遺伝学的検査が行われる場合、現時点では、絞り込み等の解析部分をどの程度行うか決まっていないため、どのようなバ

リアントが結果として提示されるか不明であるが、返却された検査結果については、前述の切り分けの際の診断委員会（希少・難病ゲノム診断委員会、エキスパートパネル等）のような多種の専門家集団による判断が必要になると思われる。

よって、わが国における難病ゲノム医療の実現においては、現在進行中の大型プロジェクト研究から得られる結果を診療へ繋ぐことを可能にする体制（難病ゲノム医療拠点施設等）を早急に構築し、関連人材の育成も行うなど、今後想定される遺伝子パネル検査結果の判断などの難病ゲノム解析にも対応できる体制を整えておくことが必須となると考えられる。

以上、繰り返しとなるが、わが国におけるゲノム医療の実現には、大型プロジェクト研究等から医療実装へ繋げる体制の構築、人材等の育成、各課題への対応を行うことが重要であり、引き続き検討を加え、今後の進展にも対応していくことが求められると考えられる。わが国の実情を踏まえ、現状を十分生かしながら難病ゲノム医療の実現、普及に向かうため、まず第一に、切り分けを明確にしたゲノム診療体制の早急な実現が望まれる。

E. 結論

以下、結論を項目として記載する。

- IRUDにおける網羅的ゲノム解析によって、約40%は診断に到達し、その中に指定難病など診療への受け渡しに有用な疾患が含まれていた。
- IRUDなど大型研究で得られた結果は研究結果であるが、その研究結果を検討し、診療に有用な場合、確認検査を診療の枠内で行うことで診療への受け渡し（切り分け）が可能になると思われる。
- 研究から診療への切り分けには、上記結果の検討を行える診断委員会（希少・難病ゲノム診断委員会、エキスパートパネル等）をもつ体制（難病ゲノム医療拠点施設）が必要となる。
- 一方、現在、指定難病等、希少・難病の遺伝学的検査は、保険収載を含め診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・難病等の診療に関しては、遺伝子パネル解析などの網羅的な検査が必要になると思われる。
- NGSを用いた遺伝子パネルなどの検査結果は、従来の臨床検査の結果と性質が異なるため、NGS機器、データ解析を熟知した者の参画によ

る、新しい精度管理のガイドライン作成が必要である。

- わが国におけるゲノム医療の実現には、今後想定される遺伝子パネル検査結果の判断なども含め難病ゲノム解析にも対応できる体制を整えておくことが必須となると考えられる。
- まず、大型プロジェクト研究等から医療実装へ繋げるために、切り分けを明確にしたゲノム診療体制の早急な実現が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 要 匡：2020年、IRUD(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)による希少疾患の遺伝学的解析の成果. 小児科臨床、73 (5) 551-554.

2. Nagara S, Fukaya S, Muramatsu Y, Kaname T, Tanaka T. A case report of ZC4H2-associated rare disorders associated with three large hernias. (2020). *Pediatr Int*, 62:985-986. doi: 10.1111/ped.14211.

3. Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S, Nakayama N, Kamiya M, Nakayashiro M, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A novel homozygous missense SLC25A20 mutation in three CACT-deficient patients, and autoptic data. (2020). *Hum Genome Var*, 7:11. doi: 10.1038/s41439-020-0098-y.

4. Azuma N, Uchida T, Kikuchi S, Sadahiro M, Shintani T, Yanagi K, Higashita R, Yamashita A, Makita Y, Kaname T. NT5E gene mutation is a rare but important cause of intermittent claudication and chronic limb-threatening ischemia. (2020). *Circ J*, 84(7):1183-1188. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0153.

5. Tanaka R, Takahashi S, Kuroda M, Takeguchi R, Suzuki N, Makita Y, Kishimoto Y, Kaname T. Biallelic SZT2 variants in a child with developmental and epileptic encephalopathy. (2020). *Epileptic Disord*, 22(4):501-505. doi: 10.1684/epd.2020.1187.

6. Okano S, Miyamoto A, Makita Y, Taketazu G, Kimura K, Fukuda I, Tanaka H, Yanagi K, Kaname T. Severe gastrointestinal symptoms caused by a novel DDX3X variant. (2020). *Eur J Med Genet*, 63(12):104058. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104058.

7. Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene fo

r iduronate-2-sulfatase. (2020). *Mol Genet Metab Rep*, 2020 Dec 10;25:100692. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100692.

8. Ueda Y, Suganuma T, Narumi-Kishimoto Y, Kaname T, Sato T. A case of severe autosomal dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance caused by a de novo BICD2 mutation. (2021). *Brain Dev*, 43(1):135-139. doi: 10.1016/j.braindev.2020.08.006.

9. Kawano-Matsuda F, Maeda T, Kaname T, Yanagi K, Ihara K. X-linked mental retardation and severe short stature with a novel mutation of the KDM5C gene. (2021). *Clin Pediatric Endocrinol*, 30(1):61-64. doi.org/10.1297/cpe.30.61.

10. 平井 宏子、仲岡 英幸、伊吹圭二郎、小澤 綾佳、本間 崇浩、橋本 郁夫、岡部 敬、市田 露子、要 匡、廣野 恵一：2021年、*RASA1* 遺伝子の新規変異が見いだされた遺伝性出血性毛細血管拡張症。日本小児科学会雑誌、125(1): 37-41.

11. Nomura S, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Ashida A. Rapid-onset dystonia-parkinsonism with AT P1A3 mutation and left lower limb paroxysmal dystonia. (2021). *Brain Dev*, 43(4):566-570. doi: 10.1016/j.braindev.2020.12.009.

12. Nishida T, Nakano K, Inoue Y, Narumi-Kishimoto Y, Kaname T, Akashi K, Tanaka Y. A Case of Stimulator of Interferon Genes associated Vasculopathy with an Onset in Infancy Diagnosed after the Development of Atypical Pulmonary Lesions During Treatment as Juvenile Idiopathic Arthritis. (2021). *Intern Med*, 60(7):1109-1114. doi: 10.2169/internalmedicine.5305-20.

13. Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawai T, Ishiguro A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome. (2021). *Pediatr Int*, in press.

14. 要 匡、後藤雄一：2021年、希少疾患のゲノム医療の社会実装；社会実装の問題点とナショナルセンターにおける取組み。臨床病理レビュー、第165号 2-7.

15. 要 匡：2021年、小児希少疾患における網羅的遺伝子解析法の活用。周産期医学、51(5) 715-718.

2. 学会発表

1. Yanagi K, Toguchi S, Satou K, Inoue M, Naritomi K, Matsubara Y, Kaname T: Japanese girl with a novel variant of *PIK3R1* showed deterioration of insulin resistance to biguanide treatment. ESHG2020. Virtual Conference. 6-9 June 2020.

2. Kaname T, Yanagi K, Takeshita M, Omata M, Kobayashi N, Abe Y, Naritomi K, Matsubara Y: A novel deletion in *ZEB2* and biallelic frameshift variants in *CNKSR1* identified in a patient dysmorphologically diagnosed with Mowat-Wilson syndrome. ESHG2020. Virtual Conference. 6-9 June 2020.

3. 要 匡：希少・未診断疾患イニシアチブの進展と課題（シンポジウム）第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（web）2020年7月3日-5日

4. 要 匡：小児未診断患者における網羅的な遺伝学的検査〈全エクソーム解析〉（遺伝カウンセリング・ジレンマセッション、コメンテーター）第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（web）2020年7月3日-5日

5. Yanagi K, Morimoto N, Kobayashi M, Abe Y, Matsubara Y, Kaname T: A novel variant within the G4 box of *GNAI3*, one of the catalytic domains of guanine nucleotide-binding, in a Japanese patient with Auriculocondylar syndrome 1. ASHG2020 (web) 2020.10

6. 要 匡：小児遺伝が拓くゲノム医療（シンポジウム）第43回日本小児遺伝学会学術集会（web）2021年1月8日-9日

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

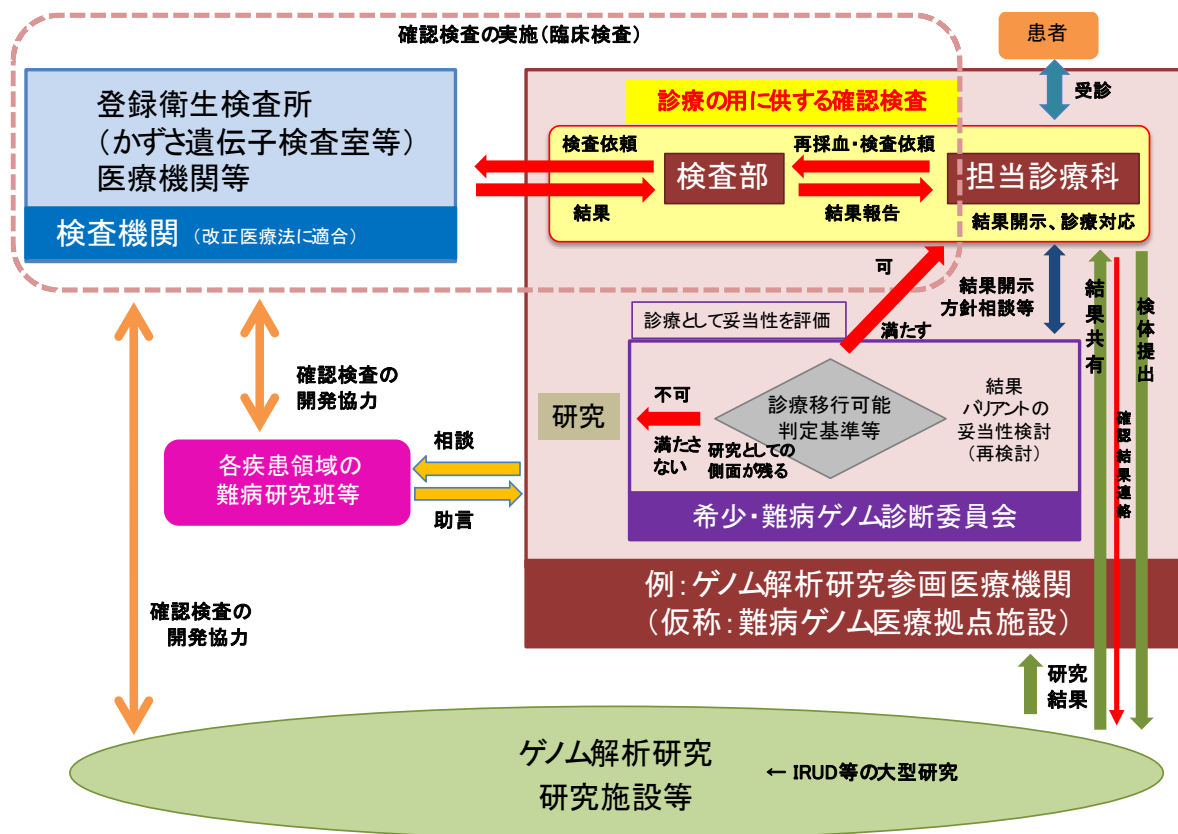
1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

※健康危険情報

なし



体制図
(研究結果を診療情報に活用する際の確認検査体制案)

診療活用可能判定基準	
<p>確認検査基本方針</p> <ul style="list-style-type: none"> 対象は、研究で得られた、診療の用に供することが妥当な遺伝子バリエーション 確認検査は、研究で明らかとなったバリエーションの有無のみを確認 確認検査適合の判断(確認)は難病等のゲノムデータ解釈が可能な体制を有する医療施設にて行う 	
<p>1. 施設要件</p> <p>A. 難病ゲノム解析を行っている医療施設</p> <p>B. 遺伝学的解析に関して、難病ゲノムデータの解釈等の実績または体制を有する医療施設</p>	<p>5. 対象疾患と遺伝子</p> <p>A: 保険収載されている項目(遺伝子)</p> <p>B: 保険未収載の指定難病の原因遺伝子</p> <p>C: 保険未収載、指定難病以外の既報告疾患原因遺伝子(→個別判定)</p>
<p>2. 検査を行う場所</p> <ul style="list-style-type: none"> 衛生検査所 医療機関の検査室 	<p>6. 対象遺伝子バリエーション</p> <p>臨床的に妥当性を評価(基準例) 研究的に妥当とは異なる</p> <p>(例) ClinGen, ACMG-AMPガイドライン等を参考に総合評価原因遺伝子</p> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも論文等で複数報以上報告され疾患および原因遺伝子として確立バリエーション 既報告の遺伝子バリエーションであり、評価が妥当 バリエーションが臨床的に病的であることが明確
<p>3. 検査の方法</p> <ul style="list-style-type: none"> キャピラリーシーケンス その他(NGS、活性測定など) 	
<p>4. 精度管理</p> <ul style="list-style-type: none"> 改正医療法の要求に応じた内部精度管理等 	

判定等の参考(案)

研究から臨床検査への移行が難しい疾患領域の遺伝学的検査の実態を調査する研究

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る。本研究班の関連学会や難治性疾患等政策研究に向けた啓蒙活動により、新規制に適う検査体制への移行が徐々に進められているものの、一部の疾患においては研究機関における解析で診断検査が継続されている現状がある。このような事例における課題を明らかにする目的で、Beckwith-Wiedemann 症候群と Silver-Russell 症候群の診断を研究として実施している研究室の調査研究を行った。

難病を含む遺伝性疾患のうち、単一遺伝子疾患の多くが DNA シークエンスで疾患原因バリエーションを特定することで診断が可能である。しかしながら、エピゲノム変異を含む多様な発症機構をもつような疾患においては、複雑な解析を階層的に実施することで疾患原因バリエーションが特定され、技術的にも経済的にも臨床検査への移行が困難である。難病等の医療策として、DNA sequencing を集約して合理的に実医療に実装することと同時に、特殊検査を集約して実施する機関の設置が必要であり早期に実現されるべきである。

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（検査室自家開発検査）を開発して参入する登録衛生検査所等の事業者は大変少なく、国内の遺伝学的検査実施機関は極僅かしか存在しない状況である。そこで、多数の難病等の疾患責任遺伝子を標的化したパネルシーケンシングを LDT として実用化すること、およびその開発段階で実施すべき妥当性確認項目と運用段階で行うべき内部精度管理策を含めた品質管理項目をガイダンス案として昨年度に提案した。一方で DNA シークエンス法のみで疾患原因を特定できない疾患が存在しており、これらの一部で診断検査が研究機関の解析に依存している状況がある。その代表的な例として、Beckwith-Wiedemann 症候群（BWS）（小児慢性特定疾病）と Silver-Russell 症候群（SRS）の診断を研究として実施している佐賀大学医学部分子生命学講座分子遺伝学・エピジェネティクス分野の副島英伸教授に協力を依頼し、分子遺伝学的解析の内容詳細を調査し、係る課題の明確化を試みた。

B. 研究方法

佐賀大学の副島研究室を訪問しての現地調査、文書による情報照会、および副島教授と複数回のオンライン面談を行い、以下の項目について情報を収集し、さらに課題解決に向けた方向性についてディスカッションを行った。

- 1) 検体の受け入れ実績
- 2) 検体受け入れ手順
- 3) 検査工程
- 4) 精度管理策
- 5) 労務と担当者
- 6) 解析コストと実費徴収策
- 7) 報告書作成方法
- 8) 現状と将来の課題

（倫理面への配慮）

特記事項無し

C. 研究結果

- 1) 検体の受け入れ実績

BWS については 2000 年より臨床検体の受け入れを開始し、現時点で年間 20 症例（家系）程度を、これまでに約 300 症例（家系）の解析を実施済み。SRS については、分子遺伝学的発症機序が BWS の逆の機構であることが明らかになった後、2010 年より検体の受け入れを開始しており、現在は年間 1 例程度、これまでに 15 症例（家系）の解析を実施済みとのことであった。これまでの解析で、BWS の分子遺伝学診断の確定率（即ち、疾患原因となる変異の同定率）は 73%、SRS は 43% である。

同定した異常の種類（エピゲノム異常、片親性ダイソミー、塩基置換、コピー数バリエーション、染色体異常等）とその割合は GeneReviews（BWS: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/>; SRS: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>）等、既報との差異はないとのことであった。即ち、BWSの発症原因バリエーションは高頻度なものから順に、ICR2 (KvDMR1) の loss of methylation (LOM)、11p15 の部分父性片親性ダイソミー (pat UPD)、ICR1 (H19-DMR) の gain of methylation (GOM)、*CDKN1* の病的バリエーション、11p15 の父性染色体重複、ゲノムワイド pat UPD であり、メチル化異常や pat UPD においては、体細胞モザイク率を考慮した解析が必須となるとのことであった。

SRS については、ICR1 (H19-DMR) の LOM、7 番染色体の母性片親性ダイソミー (mat UPD)、11 番染色体のモザイク mat UPD、その他に *CDKN1* や *IGF2* の遺伝子欠失等である。

2) 検体受け入れ手順

検体提出元は全件医療機関であり、患者の担当医がインターネットで BWS, SRS の遺伝学的検査の受け入れ先を検索するなかでマッチングができている状況であった。検体提出要領、臨床症状確認票、研究参画への患者と家族の同意書、検査実費の徴収方法について説明資料一式を送付し、事前の日程調整がなされた後、宅配便を利用して検体の受け渡しが行われている。

3) 検査工程 別図に記載

4) 精度管理策

全検体の全工程について、独立した解析を2回実施していた。エピゲノム解析 (bisulfite pyrosequencing) では、既知の高メチル化試料の希釈系列 (0, 25, 75, 100%) を内部コントロールとして同時測定し、検量線を作成して対応していた。

5) 労務と担当者

ウェット解析は時間雇用の技術員1名が専任で担当し、週18時間の労務で対応していた。個別解析の結果は教員1名が確認し、追加解析の要否を判断する仕組みとなっていた。

6) 解析コストと実費徴収策

解析に係る費用を実費で徴収しており (1 家系、原則トリオ解析で 50,000 円)、研究費または寄付として大学事務で受け付ける仕組みが構築されていた。66%が佐賀大学への寄付として、患者家族が支払いを行っているとのことである。なお、5万円という金額は患者家族会と相談し、家族で自己負担が可能な金額を探る中で設定されたものである。スクリーニング検査 (別図参照) で疾患バリエーションが同定できた場合の解析コストは、ルーチン解析

(トリオ STR 解析と ICR1, ICR2 のエピゲノム解析) の部分の試薬・消耗品コストのみで、BWS が 56 千円、SRS が 45 千円、追加解析に進んだ場合には、1 件数万円単位で研究費の持ち出しとなり、解析を担当する技術員の雇用経費や解析機器の費用 (減価償却費等) も徴収額には含まれていないとのことであった。

7) 報告書作成方法

必要な全ての解析が終了した後副島教授が結果を確認し、報告書を作成していた。報告書にはすべての解析結果が記載されており、陽性の場合、遺伝型-表現型相関の分析を踏まえて疾患原因タイプが特定され、明確に記載されていた。陰性であった場合には、既知の異常は認めないと記載されていた。なお、改正医療法の施行に伴い、報告書には次の一文が付記されていた。「これは研究の結果であり、診療の用に供する検査ではありません。このため、必ずしも診断のための質の担保がなされているものではありません」。

8) 現状と将来の課題

BWS は小児慢性特定疾病に指定されており、医療費助成を申請する際の医療意見書には、遺伝学的検査結果の記載欄が存在し (染色体検査・FISH・マイクロアレイ染色体検査・遺伝子検査 (*CDKN1C* 遺伝子異常) インプリンティング異常、その他)、現実に遺伝学的検査の結果が診断の根拠になっている状況である。

BWS と SRS の疾患関係性については分子遺伝学的発症機序のうち、主要な疾患病理が表裏の関係になっており、同様のフローで解析を進めるのが合理的でもある。両疾患の多様な原因を追求するためには、DNA 多型、bisulfite sequencing、DNA sequencing、MLPA 等、異なる技術を織り交ぜ、階層的に解析を実施する必要がある、技術的且つコスト的に臨床検査化が容易ではないことが推測される。また、BWS、SRS ともに異常をもつ細胞の体細胞モザイクによって発症するものが多く、モザイク率が低い患者の解析がポイントで、経験に基づき結果を見立てるスキルが解析者には求められる。この点も臨床検査への移行が難しい原因になると思われる。

副島教授が在任中は前期の診断検査を研究として実施していく考えであるものの、追加解析や技術支援員の人件費等に回して手当している研究費がなくなれば、患者家族が支払う寄付金や研究費の価格を上げざるを得ず、厳しい状況となることが予測される。また、研究室を主催する立場としては、BWS、SRS の解析を担当する技術支援員が経年的に雇用できないことも問題と指摘されていた (3 年雇用ルールに依る)。また、地域的に技術員の候補者が少ないことから、その確保も課題である。さらに、この種の検査は研究者の成果にならない可能性が高いため、教員に過度に解析の担当を

させることができない。これらを鑑みると、ご自身の研究室がこの種の検査を長期に請け負うことは難しくなると推測されていた。

D. 考察

BWS, SRS は遺伝性疾患の診断、診療方法、遺伝カウンセリングに関する情報等が記載された国際標準データベースである GeneReviews に記載されており、分子遺伝学的発症機序、臨床診断、確定診断方法、診療指針が確立された疾患である。両方も超希少疾患ではあるものの、特に BWS については出生数が非常に少ないわけではなく (BWS 1:14,000 出生; SRS 1:30,000-100,000 出生)、遺伝学的検査として医療機関において臨床検査化が望まれる疾患のひとつとなっている。

海外においては、MS-MLPA 法が BWS と SRS の第 1 選択診断検査法として頻用されはじめている状況がある。これは市販される MRC-Holland 社製 SALSA ME030-C3 BWS/SRS キットとキャピラリーシークエンサーを使用したフラグメント解析によるものであり、複数種類の疾患原因バリエーションを比較的簡便な手法で検出することが理論的に可能で、スクリーニング検査としての有効性が期待される。この MS-MLPA 検査の有用性についての副島教授の見解は、当該キットを使用した解析で、既知低メチル化検体の検出感度が低いことを確認しており、当該法で陰性であっても、BWS、SRS 罹患を否定することができず、第 1 検査として採用するのは難しいとのことであった。この見解を踏まえたうえで、研究による複雑な解析で陽性結果が得られた後、その確認検査を MS-MLPA 法にて医療機関で実施することで臨床検査としての運用が期待できるものと考え、主要な臨床検査センター 2 社に受託の可否を照会してみた。しかしながら、2 社ともに受託数僅少のため受け入れ不能との正式回答であった。以上より、国内では一次検査、そして研究としての解析後の確認 (臨床) 検査の受け入れ先も存在しない状況である。

近年 BWS の臨床診断と分子遺伝学的診断、スクリーニングと診療のための国際指針 (Brioude et al., Nat Rev Endocrin 2018) が公表されている (古典的臨床所見を呈しながら分子遺伝学的検査が陰性、および BWS 関連表現型を呈し分子遺伝学的検査が陽性のものを、Beckwith-Wiedemann spectrum, BWS_p として取り扱い)。これを参考に臨床所見をスコア化し、一定基準以上のものを臨床診断することとし、分子遺伝学的検査 (研究) の結果は参考とすることで小児慢性特定疾病の医療意見書の様式を改訂し、運用することは検討できるかもしれない。しかしながら、その場合であっても、臨床診断が難しい例に対しては、分子遺伝学的検査が必要となる訳であり、該当する患者への対応が難しいことには変わりはない。

近年、遺伝学的検査の保険収載が拡大傾向にあり、本年春には指定難病 52 疾患の検査が保険適応となった。難病法の下、難病医療の充実を目的として、指定難病の診断検査の保険診療化が順次適う状況である。一方で、児童福祉法の下、多数の疾患が小児慢性特定疾病に指定されるものの、その診断を目的とした検査については、保険適応とはならない状況が継続している。改正医療法の施行により、研究による診断から診療の用に供する (臨床) 検査化が進められている中で、どうしても移行が困難であり、医療費助成の根拠となる診断検査を研究に依存している代表的な例として、小児慢性特定疾病である BWS の状況を報告した。

BWS が難病の指定を受けないことについては、国内で成人の患者についての報告やデータが存在せず、現実的に慢性的に医療を受けている大人の患者が少ないことが推測され、小児慢性特定疾病の認定を受けながらも難病指定とならないものと思われる。SRS については SGA 低身長として新生児期から捕捉され、そのまま保険診療として成長ホルモン治療の適応になっていることが推測される。遺伝学的検査を実施せずとも、医療支援が進められる状況があるのかもしれない。

E. 結論

BWS は小児慢性特定疾病に指定され、遺伝学的検査の結果が医療費助成の根拠となるものの、その多様な発症機序により、DNA 解析とエピゲノム解析を複数組み合わせ合わせた研究としての特殊な検査で診断がなされている。SRS も含め、本来は臨床検査によって診断がなされ、医療が提供されるべきであるが、検査を担う医療機関が存在せず、現状では解決に向けた方策はない。特定の研究機関が、自ら獲得した競争的資金で検査を担う体制を長期に維持することは難しく、インプリンティング疾患等に対する特殊な臨床診断検査を請け負う国立センター的な検査拠点の整備が必要である。

<謝辞>

本調査研究を実施するにあたって、佐賀大学の副島英伸教授と研究室員の皆様には長期に渡り多大なご協力をいただきましたことを感謝申し上げます。

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, 堤 正好, 足立香織, 難波栄二: 次世代シークエンサーを使用する遺伝学的検査の品質課題への対応策. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2020.7.3-12. Web 開催

原田直樹, 小原 収, 要 匡, 堤 正好, 足立香織,

難波栄二：自家開発の NGS パネル遺伝学的検査の品質要件. 第 27 回日本遺伝子診療学会大会. 2020.9.10-19. Web 開催

Harada N, Ohara O, Kaname T, Tsutsumi M, Adachi K, Nanba E : A Practical Guidance for the Development and Operation of Laboratory Developed NGS-based Gene Panel Genetic Testing. 日本人類遺伝学会第 65 回大会 2020.11.18-12.2. Web 開催

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

別図. BWS と SRS の研究としての診断検査の流れ

I. BWS 解析フロー

ルーチン解析

下記①と②は同時に実施し、陰性出会った場合に *CDKN1C* の変異解析を実施

- ① 11p15 BWS 責任領域 トリオ STR 解析 (4 塩基重複マーカー, 3 座)
父性 UPD と父性染色体重複のスクリーニング
- ② ICR2 (*KvDMR1*) と ICR1 (*H19-DMR*) 領域の bisulfite pyrosequencing
ICR2 の LOM と ICR1 の GOM のスクリーニング
- ③ *CDKN1C* の sanger sequencing

追加解析

(1) ②の解析の結果、*H19-DMR* が GOM であった時は以下を実施

- a) MLPA 法によるコピー数解析
父性 UPD と父性染色体重複の鑑別
- b) 上記で 2 コピーを確認した場合には *H19-DMR* の変異解析
母由来の可能性、次子の再発リスクを考慮し、点変異と indel の有無を確認する
(トリオで 6kb の領域全長をサンガーシークエンスし、親由来も確定)

(2) ①の解析で父性 UPD を疑う場合には以下を実施

- a) ゲノムワイド父性 UPD の合併の有無を確認するために、11 番 (3 座)、14 番、15 番、16 番 (各 2 座) の STR 解析 (全て 4 塩基重複マーカー)
- b) モザイク率 20-50%の時 (*H19-DMR* のメチル化が 60-75%、または *Kv-DMR1* のメチル化が 25-40%と同義) には、MLPA 法によるコピー数解析
父性染色体重複の鑑別

(3) ① ② ③のすべてで陰性であったときは、6 番、7 番、14 番の UPD である可能性を考慮して以下の解析を実施

- a) 6 番、7 番 (各 4 座)、14 番 (2 座) のトリオ STR 解析 (全て 4 塩基重複マーカー)
- b) 6 番 (*ZAC*)、7 番 (*GRB10*, *PEG10*, *PEG1 MEST*)、14 番 (*MEG3*) の DMR の bisulfite pyro-sequencing

II. SRS 解析フロー

ルーチン解析

下記①と②は同時に実施

- ① 11p15 BWS-CR (3 座) と 7 番染色体 DMRs (6 座) のトリオ STR 解析 (全て 4 塩基重複マーカー)
母性 UPD と母性染色体重複のスクリーニング
- ② 11 p 15 の ICR2 (KvDMR1) と ICR1 (H19-DMR) 領域、および 7 番の DMRs (*GRB10*, *PEG10*, *PEG1* *MEST*) の bisulfite pyrosequencing
11p15 ICR1 (H19-DMR) LOM, 母性 UPD7 のスクリーニング

追加解析

- ① ② で陰性であったときは以下の解析を実施
 - a) *CDKN1C* 変異解析
 - b) *IGF2* 変異解析
 - c) 14 番 (2 loci)、16 番、20 番 (各 4 座) のトリオ STR 解析 (全て 4 塩基重複マーカー)
類縁症状がみられる upd(14)pat, upd(16)mat, upd(20)mat との鑑別
 - d) 14 番 (*MEG3*) DMR の bisulfite pyro-sequencing

指定難病の遺伝学的検査と保険収載の調査研究ならびにNGS遺伝子パネルの検討

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

今後の遺伝学的検査体制を検討するための基礎資料とすることを目的として、指定難病で必要とされる遺伝学的検査と保険収載の状況について調査を行った。指定難病の「診断基準」に遺伝学的検査が記載されていたのは168疾患、参考として遺伝学的検査が記載されていたのは23疾患であった。確定診断のために遺伝学的検査が必須とされているものの、保険未収載となっているのが49疾患であった。これらに記載の遺伝学的検査について、疾患の原因遺伝子としてのべ915遺伝子が挙がり、次世代シーケンサー（NGS）による遺伝子パネルを構築する場合には、のべ888遺伝子が候補遺伝子となることが確認された。指定難病における遺伝学的検査の保険収載にあたっては、網羅的な検査への移行や、解析手法に見合った保険点数の見直しも必要と考えられた。また、遺伝学的検査の実施においては研究者と検査実施施設との連携が必要であり、両者を繋ぐ人材や組織体が必要と考えられる。

A. 研究目的

令和2年度診療報酬改定では、確定診断に必要な遺伝学的検査として新たに52疾患（72項目）が追加された。指定難病の診断基準において遺伝学的検査が必須と記載されている疾患は、令和2年度までにはほぼ保険収載されたと推測される。しかし、診断基準に遺伝学的検査の必要性が明示されていなかったために保険収載から外れた指定難病や、実際には遺伝学的検査が可能な指定難病が埋もれている可能性がある。本研究ではこれらを調査し、今後の遺伝学的検査体制を検討するための基礎資料とすることを目的とした。

また、保険収載がなされた後には、検査を実施する場所（施設）が医療機関や研究室から衛生検査所等へ移る場合がある。研究として確立した検査技術やノウハウを移管する際の手順や課題について調査し、検討を行う。

B. 研究方法

1. 指定難病の遺伝学的検査に関する調査

指定難病333疾患に関して、難病情報センター (<https://www.nanbyou.or.jp>) から情報を収集・分析した。疾患及び遺伝子に関しては、GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>)、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 及び OMIM (<https://www.omim.org/>) の情報も参考とした。

2. 令和2年度に保険収載された遺伝学的検査の検査体制構築に関する調査

令和2年度に保険収載された指定難病の遺伝学的検査のうち、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病 (U

nverricht-Lundborg病、以下ULD) (指定難病309 進行性ミオクローヌステんかん) 及び角膜ジストロフィー (指定難病332 膠様滴状角膜ジストロフィー) の検査体制構築に関して、研究室と衛生検査所の双方から情報を収集した。

(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・遺伝子解析研究に関する倫理指針、その他関連する倫理指針には該当しない。

C. 研究結果

1. 指定難病の遺伝学的検査に関する調査

1) 各指定難病の「診断・治療指針(医療従事者向け)」ページにある「診断基準」に遺伝学的検査が記載されていたのは168疾患であった。このうち、確定診断に必須とされていたのは160疾患、必須ではないのが8疾患であった。診断基準には記載されていないが、概要や参考情報として遺伝学的検査が記載されていたのは23疾患であった。

これらの疾患について、遺伝学的検査の保険収載状況 (令和2年度まで) は以下の通りであった。

表 指定難病における遺伝学的検査の保険収載状況 (疾患数)

	収載済み	未収載
診断基準に遺伝学的検査の記載があり、		
- 確定診断に必須	111	49
- 必須ではない	0	8
概要や参考情報として遺伝学的検査が記載	1	22

2) 1) で記載のあった遺伝学的検査について、難病情報センターならびにGeneReviewsの情報から、疾患の原因遺伝子を列挙した。令和2年3月時点の情報から、のべ915遺伝子が挙げられた。

これらの遺伝学的検査を次世代シーケンサー(NGS)を用いて行う(遺伝子パネルを構築する)と仮定して、GeneReviews, ClinVar, OMIMの情報を参考に検討を行った。現在最も使用されているショートリード型のNGSでは解析が難しい「リピート伸長」や「Copy Number Variation (CNV)」、解析には多くのカバレッジを必要とする「体細胞変異」、診断基準に記載されているがOMIMやClinVarで病原性が確認できなかった遺伝子等を除外すると、のべ888遺伝子が遺伝子パネルの候補に挙げられた。詳細については別表を参照。

2. 令和2年度に保険収載された遺伝学的検査の検査体制構築に関する調査

1) 指定難病309 進行性ミオクローヌスてんかんにはULD、ラフォラ病及び良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんが含まれる。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんは現時点では原因遺伝子は不明であるが、ULDでは*CSTB*遺伝子、ラフォラ病では*EPM2A*遺伝子及び*NHLRC1*遺伝子にバリエーションが見出される。ラフォラ病のバリエーションはSNV (Single Nucleotide Variation) 及びShort Insertion/Deletion (InDel) が85%以上を占める(GeneReviewsの情報による)ことから、サンガー法やNGSを用いた、塩基配列の解析による検査が可能である。一方、ULDのバリエーションは、*CSTB*遺伝子のドデカマーリピート(CCC-CGC-CCC-GCG)の延長が90%を占める。従来より、リピート延長の検出はPCR法(フラグメント解析)やサザンブロット法で行われており、特にショートリード型のNGSでは解析することが出来ない。

ULDの検査体制について検討するため、本疾患の遺伝子解析を研究として実施してきたK大学の研究者及び衛生検査所の関係者と3回のオンライン会議を行い、以下の点について情報収集ならびに情報共有を行った。

- ・ 解析手法
- ・ 想定される検査依頼数
- ・ 結果の判定について
- ・ 精度管理の方法について
- ・ 倫理審査について(陽性コントロール検体の提供に関して)
- ・ TAT (Turn Around Time, 結果報告までの所要日数) について

2) 角膜ジストロフィーの遺伝子解析は、2008年に先

進医療として承認され、4つの医療機関で実施されてきた。令和2年度にD006-20 角膜ジストロフィー遺伝子検査として保険収載されたことにより、先進医療は終了した。衛生検査所での検査実施体制を検討するため、本疾患の遺伝子解析を研究として実施してきたO大学の研究者及び衛生検査所の関係者とオンライン会議を行い、以下の点について情報収集ならびに情報共有を行った。

- ・ 解析手法
- ・ 陽性コントロール検体の提供に関して
- ・ 結果の解釈への協力について

D. 考察

【指定難病における遺伝学的検査の保険収載】

指定難病の診断基準において遺伝学的検査が必須と記載されている疾患は、令和2年度までにはほぼ保険収載されたと推測されていたが、49疾患の遺伝学的検査が未収載であったことが判明した。診断基準の見直し等によるもののほか、関係学会等からの保険収載要望から漏れていることも推測され、多方面からの検討が必要と考えられる。

ヒトゲノムプロジェクトの成果によりヒトゲノム配列が公開され、さらにNGS技術の発展により、特定の研究者の技術でしか解析ができない時代から、NGSを用いて多くの遺伝子を一度に解析する時代へ移行した。保険収載項目についても、疾患単位から網羅的な検査への移行を検討すべき時期が来ているように考えられる。

NGSでは一度に多くの遺伝子が解析できる点において、患者さんあたりの検査実施回数を減らし、診断率が上がる等の利点が考えられる。その一方で、NGS1回あたりの解析コストは従来の手法に比べるとかなり高額で、サンガー法を基準に策定されると推測されるD006-4 遺伝学的検査の保険点数(3,880点、5,000点、8,000点)での実施は困難である。仮に今後、NGS解析を中心とした検査が拡大されるのであれば、持続可能な検査体制を維持するためにも、NGS解析に係るコストに見合った保険点数への見直しが必要と考えられる。

【NGSを用いた遺伝子パネルの構築と課題】

NGSによる網羅的遺伝子解析は技術的には可能であり、指定難病についても原因遺伝子(今回の調査ではのべ888遺伝子)を一度に解析することによって、前述の通り、患者さんが得られる利点は大きいと推測される。

東北メディカルメガバンクの資料(<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/activity/result/8kjpn>、下図)によると、NGSで全エクソーム解析を行った場合、患者さん一人につき、疾患原因のバリエーション候補が

10万以上検出される。そこから病的意義のあるバリエントに絞り込んだ後、さらにデータベース等の利用により、100~200程度まで絞り込むことは可能であるが、最終的に原因を1つに特定するには、患者さんの臨床情報と既報論文等との比較、ならびに臨床遺伝専門医などの専門家による評価が不可欠である。IRUDプロジェクト等の研究では、患者さんの検体と共に臨床情報の提供を受け、評価の際に利用することが可能であるが、衛生検査所では基本的に臨床情報の提出を受けないため、最後の特定の手順は主治医（検査依頼元）へ委ねざるを得ない。これを解決する一案として、本研究班では「難病エキスパートパネルを備えた難病ゲノム医療拠点病院（仮称）」の検討を行った。詳細については総合研究報告書を参照されたい。

2019年から保険診療として実施されているがん遺伝子パネル検査でも、がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院にエキスパートパネルが設置されている。がんのエキスパートパネルでは、検出されたバリエントの意義の検討に加え、そのバリエントに対応する治療薬や治験にアクセスできるかどうかを主な検討事項となる。一方、難病では治療薬や治験が存在する疾患は限られており、エキスパートパネルの役割としては、検出されたバリエントの意義の検討及び疾患原因の特定に重点が置かれることが予想される。さらに、NGSの技術的な検出限界を理解し、臨床的に当該疾患が疑われる場合には、NGSだけではなく他の解析手法を検討することも必要と考えられる。同じ「エキスパートパネル」でもその役割は若干異なり、求められるスキルが異なる可能性を考慮する必要がある。また、難病の場合にはその検討過程において、研究班や当該疾患の専門家へのアクセスや連携が必要となる場合があり、こういった役割もエキスパートパネルが担うことが期待される。



図 8.3KJPNを利用したバリエントの絞り込み例（東北メディカルメガバンクより引用）

【保険収載後の対応と課題】

研究として研究室で実施されていた検査は、保険

収載された後、診療の用に供するためには医療機関あるいは衛生検査所での実施が求められる。研究室から衛生検査所等への技術移管は、これまで個人を頼って行ってきたものと推定される。また、遺伝学的検査においては、検査結果の解釈に難渋する例も決して少なくなく、検査実施施設と研究者とが連携し、研究として蓄積された知見を活用する体制が必要である。検査実施施設と研究者を繋ぐ役割を担う、人材や組織体の設置が必要と考えられる。

E. 結論

指定難病の診断基準において必要とされる遺伝学的検査と、これらの保険収載の状況を調査した。NGSによる遺伝子パネルを構築する場合には、のべ888遺伝子が候補遺伝子となることを確認した。将来、難病において網羅的遺伝子解析を診療として行う場合には、エキスパートパネルの設置と役割について検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Adachi K, Satou K, Nanba E. Online Questionnaire on Genetic Testing for Intractable Diseases in Japan: Response to and Issues Associated with the Revised Medical Care Act. *J Hum Genet.* (in press)

2. 学会発表

足立香織、佐藤万仁、小原收、堤正好、宮地勇人、中山智祥、古庄知己、要匡、原田直樹、奥山虎之、後藤雄一、黒澤健司、難波栄二. 難病領域の遺伝学的検査体制に関するアンケート調査. 第43回日本小児遺伝学会学術集会. 2021年1月、Webオンライン開催

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

別表 指定難病のNGS（遺伝子パネル）候補遺伝子一覧

「診断状況への記載状況」の記号

○：記載あり/必須

*：記載あり/必須ではない

#：記載なし、概要・参考情報などに記載

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS（遺伝子パネル）候 補遺伝子	NGS（遺伝子パネル）の 対象外とする遺伝子
1	球脊髄性筋萎縮症	○	○		AR（リピート解析）
2	筋萎縮性側索硬化症	#	未	SOD1	
3	脊髄性筋萎縮症	○	○	SMN1,IGHMBP2	
4	原発性側索硬化症				
5	進行性核上性麻痺				
6	パーキンソン病				
7	大脳皮質基底核変性症				
8	ハンチントン病	○	○		HTT（リピート解析）
9	神経有棘赤血球症	○	○	VPS13A, XK	
10	シャルコー・マリー・トゥース病	○	未	PMP22,MPZ,GJB1,EGR2, ARHGEF10,PRX,LITAF,N EFL,GDAP1,MTMR2,SH3 TC2,SBF2,NDRG1,MFN2, RAB7,GARS,HSPB1,HSP B8,LMNA,DNM2,YARS,A ARS,KARS,APTX,SETX,T DP1,DHH,GAN1,KCC3	
11	重症筋無力症				
12	先天性筋無力症候群	○	○	CHRNA1,CHRNA1,CHRNA1, D,CHRNE,COLQ,AGRN,L RP4,MUSK,LABM2,RAPS N,DOK7,CHAT,SCN4A,GF PT1,DPAGT1,ALG2,ALG1 4,PLEC,PREP	
13	多発性硬化症／視神経脊髄炎				
14	慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー				
15	封入体筋炎				
16	クロウ・深瀬症候群				
17	多系統萎縮症				
18	脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く。)	○	○	SPTBN2,PRKCG,ITPR1	ATXN1,ATXN2,ATXN3, CACNA1A,ATXN7,ATXN 8,ATXN10,TBP,BEAN,N OP56,ATN1（リピート 解析）
19	ライソゾーム病	○	○	GBA,SPD1,NPC1,NPC2,G LB1,HEXA,GALC,ARSA,S UMF1,ASAH1,IDUA,IDS, GNS,HGSNAT,NAGLU,S GSH,GALNS,ARSB,GUSB ,HYAL1,NEU1,PPCA,GNP TAB,MAN2B1,MANBA,FU CA1,AGA,NAGA,GAA,LIP A,LAMP2,SLC17A5,CLN1 ,CLN2,CLN3,CLN5,CLN6, CLN7,CLN8,CLN10,GLA, CTNS	
20	副腎白質ジストロフィー	○	○	ABCD1	
21	ミトコンドリア病	○	未		ミトコンドリアDNA
22	もやもや病				
23	プリオン病	○	○	PRNP	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
24	亜急性硬化性全脳炎				
25	進行性多巣性白質脳症				
26	HTLV-1関連脊髄症				
27	特発性基底核石灰化症	○	未	<i>SLC20A2, PDGFRB, PDGF B</i>	
28	全身性アミロイドーシス	○	○	<i>TTR, GSN</i>	
29	ウルリッヒ病	○	未	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A 3</i>	
30	遠位型ミオパチー	○	未	<i>DYSF, GNE, ANO5, TIA1, M YH7, CAV3, MATR3, VCP, N EB, TTN, MYOT, LDB3, CR YAB, DES, FLNC</i>	
31	ベスレムミオパチー	○	未	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A 3</i>	
32	自己食空胞性ミオパチー	○	未	<i>LAMP2, VMA21</i>	
33	シュワルツ・ヤンベル症候群	○	未	<i>HSPG2, LIFR</i>	
34	神経線維腫症	#	未	<i>NF1, NF2</i>	
35	天疱瘡				
36	表皮水疱症	○	○	<i>KRT5, KRT14, PLEC, LAM C2, LAMB3, LAMA3, COL1 7A1, ITGA6, ITGB4, COL7A 1, FERMT1</i>	
37	膿疱性乾癬 (汎発型)	#	未	<i>IL36RN</i>	
38	スティーヴンス・ジョンソン症候群				
39	中毒性表皮壊死症				
40	高安動脈炎				
41	巨細胞性動脈炎				
42	結節性多発動脈炎				
43	顕微鏡的多発血管炎				
44	多発血管炎性肉芽腫症				
45	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症				
46	悪性関節リウマチ				
47	パージャヤー病				
48	原発性抗リン脂質抗体症候群				
49	全身性エリテマトーデス				
50	皮膚筋炎/多発性筋炎				
51	全身性強皮症				
52	混合性結合組織病				
53	シェーグレン症候群				
54	成人スチル病				
55	再発性多発軟骨炎				
56	ペーチェット病				
57	特発性拡張型心筋症				
58	肥大型心筋症	○	未	<i>MYBPC3, MYH7, TNNT3, T NNT2, ACTC1, MYL2, MYL 3, TPM1, PLN, ALPK3, ACT N2, CSRP3, TNNC1, JPH2</i>	
59	拘束型心筋症				
60	再生不良性貧血				
61	自己免疫性溶血性貧血				
62	発作性夜間へモグロビン尿症				
63	特発性血小板減少性紫斑病				
64	血栓性血小板減少性紫斑病				

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
65	原発性免疫不全症候群	○	○	<i>IL2RG,AK2,ADA,RAG1,RA G2,PNP,CD8A,ZAP70,TA P1,TAP2,TAPBP,RFKANK ,CIITA,RFX5,RFKAP,WAS, WIP,ATM,NBN,BLM,DN MT3B,PMS2,RNF168,SM ARCAL1,SPINK5,TBX1,S TAT3,TYK2,SP110,DKC1, TERC,TERT,NHP2,NOPI 0,TINF2,BTK,IGHM,CD79 A,CD79B,IGLL1,BLNK,TN FRSF13B,ICOS,TNFRSF1 3C,CD19,CD81,KRT20,CR 2,CD40LG,AICDA,UNG,L YST,SH2D1A,XIAP,FAS</i>	
66	IgA 腎症				
67	多発性嚢胞腎	#	未	<i>PKD1,PKD2,PKHD1</i>	
68	黄色靭帯骨化症				
69	後縦靭帯骨化症				
70	広範脊柱管狭窄症				
71	特発性大腿骨頭壊死症				
72	下垂体性ADH分泌異常症				
73	下垂体性TSH分泌亢進症				
74	下垂体性PRL分泌亢進症				
75	クッシング病				
76	下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症				
77	下垂体性成長ホルモン分泌亢進症				
78	下垂体前葉機能低下症				
79	家族性高コレステロール血症 (ホモ接合 体)	○	未	<i>LDLR,APOB,PCSK9</i>	
80	甲状腺ホルモン不応症	○	○	<i>THRB</i>	
81	先天性副腎皮質酵素欠損症 (先天性リポ イド過形成症、3β-水酸化ステロイド脱 水素酵素欠乏症、21水酸化酵素欠損症、 11β-水酸化酵素欠損症、17α-水酸化 酵素欠損症、アルドステロン合成酵素欠 損症、POR欠損症)	#	未	<i>STAR,CYP11A,HSD3B2,C YP21A2,CYP11B1,CYP17 A1,POR</i>	
82	先天性副腎低形成症	○	○	<i>NR0B1,NR5A1</i>	
83	アジソン病				
84	サルコイドーシス				
85	特発性間質性肺炎				
86	肺動脈性肺高血圧症	#	未	<i>BMPR2,ACVRL1</i>	
87	肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症				
88	慢性血栓性肺高血圧症				
89	リンパ脈管筋腫症	#	未	<i>TSC1,TSC2</i>	
90	網膜色素変性症	#	未	<i>CRX,GUCA1B,IMPDH1,K LHL7,NR2E3,PRPF3,PRP F8,PRPF31,PRPH2,RHO, RP1,SEMA4A,SNRNP200, TOPORS,ABCA4,CERKL, CNGA1,CRB1,EYS,PDE6 A,PDE6B,RPE65,SAG,US H2A,RP2,RPGR</i>	
91	バッド・キアリ症候群				
92	特発性門脈圧亢進症				

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS（遺伝子パネル）候 補遺伝子	NGS（遺伝子パネル）の 対象外とする遺伝子
93	原発性胆汁性肝硬変				
94	原発性硬化性胆管炎				
95	自己免疫性肝炎				
96	クローン病				
97	潰瘍性大腸炎				
98	好酸球性消化管疾患				
99	慢性特発性偽性腸閉塞症				
100	巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症				
101	腸管神経節細胞減少症				
102	ルビンシュタイン・テイビ症候群	○	○	CREBBP,EP300	
103	CFC症候群	○	○	KRAS,BRAF,MAP2K1,MAP2K2	
104	コストロ症候群	○	○	HRAS	
105	チャージ症候群	○	○	CHD7	
106	クリオピリン関連周期熱症候群	○	○	NLRP3	
107	若年性特発性関節炎				
108	TNF受容体関連周期性症候群	○	○	TNFRSF1A	
109	非典型型溶血性尿毒症症候群	○	○	CFH,CFI,CD46,C3,CFB,THBD,DGKE	
110	ブラウ症候群	○	○	NOD2	
111	先天性ミオパチー	○	未	ACTA1,NEB,KLHL40,KLHL41,TPM3,TPM2,TNNT1,CFL2,KBTBD13,LMOD3,RYR1,SEPN1,MTM1,DNMT2,BIN1,RYR1,CCDC78,MYF6,SPEDG,TPM3,RYR1,ACTA1	
112	マリネスコ・シェーグレン症候群	○	未	SIL1	
113	筋ジストロフィー	○	○	DMD,MYOT,LMNA,CAV3,DNAJB6,DES,TNPO3,HNRNPDL,CAPN3,DYSF,SGCG,SGCA,SGCB,SGCD,TCAP,TRIM32,FKRP,TTN,POMT1,ANO5,FKTN,POMT2,POMGNT1,DAG1,PLCE,DES,TRAPPC11,GMP,CRPPA,POMGNT2,B4GAT1,LARGE1,DPM1,DPMT2,B3GALNT2,RXYLT1,POMK,ALG13,ITGA7,LAMA2,COL6A1,COL6A2,COL6A3,SELENON,FHL1,DNMT2,CHKB,DUX4,SMCHD1,DMPK,CNBP,EMD,SYNE1,SYNE2,TMEM43,PABPN1	
114	非ジストロフィー性ミオトニー症候群	○	未	CLCN1,SCN4A	
115	遺伝性周期性四肢麻痺	○	未	CACNA1S,SCN4A,KCNJ2,KCNJ5	
116	アトピー性脊髄炎				
117	脊髄空洞症				
118	脊髄髄膜瘤				
119	アイザックス症候群				

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
120	遺伝性ジストニア	○	○	<i>DYT1,GCH1,THAP1,PNK D,SGCE,ATP1A3,SLC2A1, PANK2,PLA2G6,CP,FA2H</i>	
121	神経フェリチン症	○	○	<i>FTL</i>	
122	脳表ヘモジデリン沈着症				
123	禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性 白質脳症	○	未	<i>HTRA1</i>	
124	皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優 性脳動脈症	○	未	<i>NOTCH3</i>	
125	神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性 びまん性白質脳症	○	未	<i>CSF1R</i>	
126	ペリー症候群	○	○	<i>DCTN1</i>	
127	前頭側頭葉変性症	#	未	<i>MAPT,TARDBP,PGRN</i>	
128	ピッカースタッフ脳幹脳炎				
129	痙攣重積型 (二相性) 急性脳症				
130	先天性無痛無汗症	○	未	<i>NTRK1,NGF,SCN9A</i>	
131	アレキサンダー病	○	未	<i>GFAP</i>	
132	先天性核上性球麻痺				
133	メビウス症候群				
134	中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候 群	#	未	<i>HESX1,SOX2</i>	
135	アイカルディ症候群				
136	片側巨脳症				
137	限局性皮質異形成				
138	神経細胞移動異常症	*	未	<i>PAFAH1B1,DCX,TUBA1A ,COL4A1</i>	
139	先天性大脳白質形成不全症 (ペリツェウ ス・メルツバッハ病、ペリツェウス・メ ルツバッハ様病1、基底核及び小脳萎縮 を伴う髄鞘形成不全症、18q欠失症候群、 アラン・ハーンドン・ダドリー症候群、 HSP60 シャペロン (chaperon) 病、サラ 病、小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性 大脳白質形成不全症、先天性白内障を伴 う髄鞘形成不全症、失調、歯牙低形成を 伴う髄鞘形成不全症、脱髄型末梢神経障 害、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデン バーグ症候群、ヒルシュスプルング病)	○	○	<i>PLP1,GJC2,TUBB4A,SLC 16A2,HSPD1,SLC17A5,P OLR3A,POLR3B,POLR1C, FAM126A,SOX10</i>	
140	ドラベ症候群	○	○	<i>SCN1A,SCN1B,SCN2A,G ABRG2</i>	
141	海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん				
142	ミオクロニー欠神てんかん				
143	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん				
144	レノックス・ガストー症候群				
145	ウエスト症候群				
146	大田原症候群	*	未	<i>STXBP1,ARX</i>	
147	早期ミオクロニー脳症				
148	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	*	未	<i>KCNT1,SCN1A,PLCB1,S CN8A,TBC1D24,SLC25A2 2</i>	
149	片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群	*	未	<i>SCN1A,CACNA1A</i>	
150	環状20番染色体症候群	○	○		
151	ラスムッセン脳炎	#	未	<i>CTLA4,PDCD1</i>	
152	P C D H19関連症候群	○	○	<i>PCDH19</i>	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS（遺伝子パネル）候 補遺伝子	NGS（遺伝子パネル）の 対象外とする遺伝子
153	難治頻回部分発作重積型急性脳炎				
154	徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん 性脳症	#	未	SRPX2,ELP4,GRIN2A	
155	ランドウ・クレフナー症候群				
156	レット症候群	#	未	MECP2,CDKL5,FOXP1	
157	スタージ・ウェーバー症候群	○	未		GNAQ（体細胞変異）
158	結節性硬化症	#	未	TSC1,TSC2	
159	色素性乾皮症	○	○	XPA,ERCC3,XPC,ERCC2, DDB2,ERCC4,ERCC5,PO LH	
160	先天性魚鱗癬	○	未	ABCA12,TGM1,ALOX12B, ALOXE3,CYP4F22,NIPAL 4,PNPLA1,CERS3,KRT1, KRT10,KRT2,ALDH3A2,A BHD5,SUMF1,SPINK5,ER CC2,ERCC3,GJB2,STS,M BTPS2,EBP,NSDHL,SLC 27A4	
161	家族性良性慢性天疱瘡	○	未	ATP2C1	
162	類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む。）				
163	特発性後天性全身性無汗症				
164	眼皮膚白皮症	○	未	TYR,OCA2,TYRP1,SLC45 A2,SLC24A5,LRMDA,HP S1,AP3B1,HPS3,HPS4,H PS5,HPS6,DTNBP1,BLO C1S3,BLOC1S6,LYST,MY O5A,RAB27A,MLPH	
165	肥厚性皮膚骨膜炎	*	未	HPGD,SLCO2A1	
166	弾性線維性仮性黄色腫	○	未	ABCC6	
167	マルファン症候群	○	○	FBN1,TGFBR1,TGFBR2,S MAD3,TGFB2,TGFB3	
168	エーラス・ダンロス症候群	○	○	COL5A1,COL5A2,TNXB,C OL3A1,PLOD1,COL1A1,C OL1A2,ADAMTS2,CHST1 4	
169	メンケス病	○	○	ATP7A	
170	オクシピタル・ホーン症候群	○	○	ATP7A	
171	ウィルソン病	○	○	ATP7B	
172	低ホスファターゼ症	○	○	ALPL	
173	V A T E R 症候群				
174	那須・ハコラ病	○	未	TYROBP,TREM2	
175	ウィーバー症候群	○	○	EZH2	
176	コフィン・ローリー症候群	○	○	RPS6KA3	
177	ジュベール症候群関連疾患	*	未	AHI1,ARL13B,B9D1,B9D2 ,C2CD3,CPLANE1,CC2D2 A,CEP41,CEP104,CEP120 ,CEP290,CSPP1,IFT172,I NPP5E,KATNIP,KIAA058 6,KIF7,MKS1,NPH1,NP HP4,IQCB1,OFD1,PDE6D ,POC1B,RPGRIP1L,TCTN 1,TCTN2,TCTN3,TMEM6 7,TMEM107,TMEM138,T MEM216,TMEM231,TME M237,TTC21B,ZNF423	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
178	モワット・ウィルソン症候群	○	○	ZEB2	
179	ウィリアムズ症候群	○	○		
180	ATR-X症候群	○	○	ATRX	
181	クルーゾン症候群	○	○	FGFR2,FGFR3	
182	アペール症候群	○	○	FGFR2	
183	ファイファー症候群	○	○	FGFR1,FGFR2	
184	アントレー・ビクスラー症候群	○	○	POR,FGFR2	
185	コフィン・シリス症候群	○	○	SMARCB1,SMARCA4,SMARCE1,ARID1A,ARID1B,PHF6,SOX11	
186	ロスムンド・トムソン症候群	○	○	RECQL4,ANAPC1	
187	歌舞伎症候群	○	○	KMT2D,KDM6A	
188	多脾症候群				
189	無脾症候群				
190	鰓耳腎症候群	○	○	EYA1,SIX1,SALL1,SIX5	
191	ウェルナー症候群	○	未	WRN	
192	コケイン症候群	○	未	ERCC8,ERCC6,ERCC3,ERCC2,ERCC5	
193	ブラダー・ウィリ症候群	○	○		
194	ソトス症候群	○	○	NSD1	
195	ヌーナン症候群	○	○	PTPN11,SOS1,RAF1,RIT1,KRAS,BRAF,NRAS,SHOC2,CBL	
196	ヤング・シンプソン症候群	○	○	KAT6B	
197	1 p 36欠失症候群	○	○		
198	4 p 欠失症候群	○	○		
199	5 p 欠失症候群	○	○		
200	第14番染色体父親性ダイソミー症候群	○	○		
201	アンジェルマン症候群	○	○	UBE3A	
202	スミス・マギニス症候群	○	○	RAI1	
203	22 q 11.2欠失症候群	○	○		
204	エマヌエル症候群	○	○		
205	脆弱X症候群関連疾患	○	○		
206	脆弱X症候群	○	○		
207	総動脈幹遺残症				
208	修正大血管転位症				
209	完全大血管転位症				
210	単心室症				
211	左心低形成症候群				
212	三尖弁閉鎖症				
213	心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症				
214	心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症				
215	ファロー四徴症				
216	両大血管右室起始症				
217	エプスタイン病				
218	アルポート症候群	○	○	COL4A5,COL4A3,COL4A4	
219	ギャロウェイ・モワト症候群				
220	急速進行性糸球体腎炎				
221	抗糸球体基底膜腎炎				
222	一次性ネフローゼ症候群				
223	一次性膜性増殖性糸球体腎炎				
224	紫斑病性腎炎				
225	先天性腎性尿崩症	○	○	AVPR2,AQP2	
226	間質性膀胱炎 (ハンナ型)				
227	オスラー病	○	○	ENG,ACVRL1,SMAD4	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
228	閉塞性細気管支炎				
229	肺胞蛋白症 (自己免疫性又は先天性)	#	○	<i>SFTPB,SFTPC,ABCA3,CSF2RA,CSF2RB</i>	
230	肺胞低換気症候群	○	未		<i>PHOX2B</i> (リピート解析)
231	α 1-アンチトリプシン欠乏症	*	未	<i>SERPINA1</i>	
232	カーニー複合	○	未	<i>PRKAR1A</i>	
233	ウォルフラム症候群	○	○	<i>WFS1,CISD2</i>	
234	ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを除く。)	○	未	<i>PEX1,PEX2,PEX3,PEX5,PEX6,PEX10,PEX12,PEX13,PEX14,PEX16,PEX19,PEX26,PEX7,ACOX1,HSD17B4,SCP2,AMACR,GNPAT,AGPS,PHYH,AGXT,CAT</i>	
235	副甲状腺機能低下症				
236	偽性副甲状腺機能低下症	○	未	<i>GNAS</i>	
237	副腎皮質刺激ホルモン不応症	○	○	<i>MC2R,MRAP,NNT,TXNRD2,AAAS</i>	
238	ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症				
239	ビタミンD依存性くる病/骨軟化症	○	○	<i>CYP27B1,VDR</i>	
240	フェニルケトン尿症	○	○	<i>PAH</i>	
241	高チロシン血症1型	#	未	<i>FAH</i>	
242	高チロシン血症2型	#	未	<i>TAT</i>	
243	高チロシン血症3型	#	未	<i>HPD</i>	
244	メープルシロップ尿症	○	○	<i>BCKDHA,BCKDHB,DBT</i>	
245	プロピオン酸血症	○	○	<i>PCCA,PCCB</i>	
246	メチルマロン酸血症	○	○	<i>MMUT,MMAA,MMAB,MADHC</i>	
247	イソ吉草酸血症	○	○	<i>IVD</i>	
248	グルコーストランスポーター1欠損症	○	○	<i>SLC2A1</i>	
249	グルタル酸血症1型	○	○	<i>GCDH</i>	
250	グルタル酸血症2型	○	○	<i>ETFA,ETFB,ETFDH</i>	
251	尿素サイクル異常症	○	○	<i>CPS1,OTC,ASS1,ASL,ARG1,NAGS</i>	
252	リジン尿性蛋白不耐症	○	○	<i>SLC7A7</i>	
253	先天性葉酸吸収不全	#	未	<i>SLC46A1</i>	
254	ポルフィリン症	○	未	<i>HMBS,CPOX,PPOX,FECH,UROD,UROS,ALAS2</i>	
255	複合カルボキシラーゼ欠損症	○	○	<i>HLCS,BTD</i>	
256	筋型糖原病	○	○	<i>GYS1,GAA,AGL,GBE1,PYGM,PFKM,PHKB,PGK1,PGLY3,GAM2,LDHA,ALDOA,ENO3,PGM1,GYG1</i>	
257	肝型糖原病	○	○	<i>G6PC1,SLC37A4,AGL,PYGL,PHKA2,PHKG2,PHKB,GBE1</i>	
258	ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症	#	未	<i>GALT</i>	
259	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症	○	未	<i>LCAT</i>	
260	シトステロール血症	○	未	<i>ABCG5,ABCG8</i>	
261	タンジール病	○	○	<i>ABCA1</i>	
262	原発性高カイロミクロン血症	○	未	<i>LPL,APOC2,GPIHBP1,LMF1,APOA5</i>	
263	脳腱黄色腫症	○	未	<i>CYP27A1</i>	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
264	無βリポタンパク血症	○	未	MTTP	
265	脂肪萎縮症	○	未	AGPAT2,BSCL2,CAV1,CAVIN1,LMNA,PPARG,AKT2,ZMPSTE24,CIDEC,PLI1,PSMB8	
266	家族性地中海熱	○	○	MEFV	
267	高IgD症候群	○	○	MVK	
268	中條・西村症候群	○	○	PSMB8	
269	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	○	○	PSTPIP1	
270	慢性再発性多発性骨髄炎				
271	強直性脊椎炎				
272	進行性骨化性線維異形成症	○	未	ACVR1	
273	肋骨異常を伴う先天性側弯症				
274	骨形成不全症	○	○	COL1A1,COL1A2,COL1A2,IFITM5,SERPINF1,CRTAP,P3H1,PPIB,SERPINH1,FKBP10,SP7,BMP1,TMEM38B,WNT1	
275	タナトフォリック骨異形成症	○	未	FGFR3	
276	軟骨無形成症	○	○	FGFR3	
277	リンパ管腫症/ゴーハム病				
278	巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)				
279	巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)				
280	巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)				
281	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	#	未	RASA1	
282	先天性赤血球形成異常性貧血	○	○	CDAN1,SEC23B,KLF1,GATA1	KIF23 (OMIMで確認できないため)
283	後天性赤芽球癆				
284	ダイヤモンド・ブラックファン貧血	*	未	RPS7,RPS10,RPS17,RPS19,RPS24,RPS26,RPS27,RPS29,RPL5,RPL11,RPL26,RPL27,RPL35A,GATA1	
285	ファンconi貧血	○	○	FANCA,FANCB,FANCC,BRCA2,FANCD2,FANCE,FANCF,FANCG,FANCI,BRIP1,FANCL,FANCM,PALB2,RAD51C,SLX4,ERCC4,RAD51,BRCA1,UBE2T	
286	遺伝性鉄芽球性貧血	○	○	ALAS2,SLC25A38,PUS1,ABCB7,GLRX5,SLC19A2	ミトコンドリアDNA
287	エプスタイン症候群	○	○	MYH9	
288	自己免疫性出血病XIII				
289	クロンカイト・カナダ症候群				
290	非特異性多発性小腸潰瘍症	#	未		SLCO2A1 (OMIMで確認できないため)
291	ヒルシュスブルグ病(全結腸型又は小腸型)				
292	総排泄腔外反症				
293	総排泄腔遺残				
294	先天性横隔膜ヘルニア				
295	乳幼児肝巨大血管腫				

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
296	胆道閉鎖症				
297	アラジール症候群	○	○	<i>JAG1,NOTCH2</i>	
298	遺伝性膵炎	○	未	<i>PRSS1,SPINK1,CLDN2,C FTR,CPA1</i>	
299	嚢胞性線維症	○	未	<i>CFTR</i>	
300	IgG 4 関連疾患				
301	黄斑ジストロフィー				
302	レーベル遺伝性視神経症	○	未		ミトコンドリアDNA
303	アッシャー症候群	○	未	<i>MYO7A,USH1C,CDH23,P CDH15,USH1G,CIB2,USH 2A,ADGRV1,WHRN,CLRN 1</i>	
304	若年発症型両側性感音難聴	○	○	<i>ACTG1,CDH23,COCH,KC NQ4,TECTA,TMPRSS3,W FS1</i>	
305	遅発性内リンパ水腫				
306	好酸球性副鼻腔炎				
307	カナバン病	○	未	<i>ASPA</i>	
308	進行性白質脳症	○	未	<i>MLC1,HEPACAM,EIF2B1, EIF2B2,EIF2B3,EIF2B4,EI F2B5,AARS2</i>	
309	進行性ミオクローヌズてんかん	○	○	<i>EPM2A,NHLRC1</i>	<i>CSTB</i> (レポート解析)
310	先天異常症候群	○	○	<i>NIPBL,SMC1A,RAD21,S MC3,HDAC8,DHCR7</i>	<i>EHMT1</i> (マイクロアレ イ推奨)
311	先天性三尖弁狭窄症				
312	先天性僧帽弁狭窄症				
313	先天性肺静脈狭窄症				
314	左肺動脈右肺動脈起始症				
315	ネイルパテラ症候群	○	○	<i>LMX1B</i>	
316	カルニチン回路異常症	○	○	<i>CPT1A,CPT2,SLC25A20, SLC22A5</i>	
317	三頭酵素欠損症	○	○	<i>HADHA,HADHB</i>	
318	シトリン欠損症	○	○	<i>SLC25A13</i>	
319	セピアプテリン還元酵素(SR) 欠損症	○	○	<i>SPR</i>	
320	先天性グリコシルホスファチジルイノシ トール(GPI)欠損症	○	未	<i>PIGA,PIGY,PIGQ,PIGH,PI GC,PIGP,PIGL,PIGW,PIG M,PIGX,PIGV,PIGN,PIGB, PIGO,PIGG,PIGK,PIGT,PI GS,GPAA1,PIGU,PGAP1, PGAP2,PGAP3</i>	<i>PIGF,PIGZ,MMPE1,PGA P6</i> (OMIMに登録なし、 ClinVarではCNVでの報 告)
321	非ケトーシス型高グリシン血症	○	○	<i>GLDC,AMT</i>	<i>GCSH</i> (GeneReviewsで は病原性未確認との記 載)
322	β-ケトチオラーゼ欠損症	○	○	<i>ACAT1</i>	
323	芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症	○	○	<i>DDC</i>	
324	メチルグルコタン酸尿症	○	○	<i>AUH,TAFAZZIN,OPA3</i>	
325	遺伝性自己炎症疾患	○	○	<i>NLRC4,CECR1,TREX1,RN ASEH2A,RNASEH2B,RNA SEH2C,SAMHD1,ADAR,I FIH1,TNFAIP3</i>	
326	大理石骨病	○	未	<i>TCIRG1,CLCN7,OSTM1,T NFSF11,TNFRSF11A,PLE KHM1,CA2,LRP5,IKBKG, FERMT3,RASGRP2</i>	
327	特発性血栓症	○	○	<i>SERPINC1,PROC,PROS1</i>	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS（遺伝子パネル）候 補遺伝子	NGS（遺伝子パネル）の 対象外とする遺伝子
328	前眼部形成異常	#	未	<i>PAX6, PITX2, CYP1B1, FOXC1</i>	
329	無虹彩症	○	未	<i>PAX6</i>	
330	先天性気管狭窄症/先天性声門下狭窄症				
331	特発性多中心性キャスルマン病				
332	膠様滴状角膜ジストロフィー	○	○	<i>TACSTD2</i>	
333	ハッチンソン・ギルフォード症候群	○	○	<i>LMNA</i>	

○ 160疾患 ○ 112疾患 のへ888遺伝子
 * 8疾患 未 79疾患
 # 23疾患

難病領域における検体検査の精度確保に関するアンケート調査

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

平成30年12月1日に第8次改正医療法が施行され、ゲノム医療の実用化に向けた遺伝子関連検査の精度確保等に対する取り組みの一つとして、検体検査における精度管理の基準の明確化がなされた。難病の多くは遺伝性疾患であり、研究や医療の現場において今回の法改正が及ぼす影響は大きい。現在の問題と今後の課題とを明らかにするため、難病領域の研究機関や医療機関、検査機関を対象としたアンケート調査を実施した。分析の結果、同法の施行から約1年4か月が経過したが、依然として検体検査の多くは大学研究室等により研究の一環として実施されていた。このままでは検査の持続的な実施は困難となることが予想され、結果的に患者の不利益となる可能性が考えられた。解決のためには遺伝学的検査等の保険収載の拡大が急務であるが、国内の検査の実情を考慮すると、改正医療法等の内容や運用についてもさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

難病の多くは遺伝性疾患であり、その診断には遺伝学的検査が必要となる。しかし遺伝性疾患は対象疾患数で7,000ほど、原因遺伝子数で4,000以上と極めて多く、かつ疾患当たりの患者数がん等に比べて非常に少ないことから、総合的な検査を実施することは困難である。

さらに本邦においては医療費助成制度の対象となる指定難病は現時点で333疾患（令和元年7月1日にそれまでの331疾患に2疾患が追加）と限定的であり、これらを診断するための遺伝学的検査のうち公的保険が適用される保険収載されたものは139疾患（令和2年3月5日にそれまでの75疾患に64疾患が追加）に留まっている。このため医療機関や検査業者の参入は少なく、多くの検査は大学等の研究機関が独自に研究費を調達し、研究の一環として実施されてきた。

一方欧米においては近年のゲノム医療の潮流にいち早く対応し、既に関係する法律の整備や公的支援の提供、検査機関の認定、情報の共有等が進められており、必要な検査が医療機関や検査業者、研究機関等で幅広く行われている。

このような状況の中、平成30年12月1日に第8次改正医療法が施行され、遺伝子関連検査等の検体検査の精度確保に関する基準が明確化された。同改正においては検査の実施主体（および実施場所）は、医療機関（医療機関内）、委託業者（医療機関内のブランチラボ）、および委託業者（衛生検査所）と定められ、また、責任者の設置、各種標準作業書・日誌等の作成等の要件が設けられる等、これまでの実情から大きな変更が見られた。

本研究においては、難病領域における検体検査に携わる医療機関、検査業者、研究機関等の関係者に対してアンケート調査を実施することにより、改正医療法施行後の状況を把握し、ゲノム医療の実現に向けた今後の課題を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

オンラインアンケート調査を実施し、その集計結果を分析した。アンケートに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/>) を利用した。

アンケート調査は、第8次改正医療法が施行された平成30年12月1日から約1年4か月後の令和3年3月26日から、約1か月間にわたって実施した。今回のアンケート調査は昨年度（同法施行後約5か月後の平成31年4月26日からの約1か月間にわたって）実施したアンケート調査に次ぐ2回目のものであり、同法の施行直後からの状況の変化を見るものである。

アンケートの実施にあたっては、前回同様、本研究班のウェブサイト (<http://www.kentaikensa.jp/>) で案内するとともに、厚生労働省難治性疾患政策研究事業、同難治性疾患克服研究事業、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業等の難病研究班、および関連学会に広く周知した。また、令和3年2月27日に開催したオンラインシンポジウムの参加者にも声掛けした。

（倫理面への配慮）

本研究の研究対象や研究方法等は「人を対象とする生命科学・医学系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

アンケート調査への参加者数は188名であった。うち162名からは参加者の属性に関する以下の設問への回答を得た。

先立って開催したオンラインシンポジウムへの参加の有無については、回答者の85.81%は当日に参加（75.93%）するか後日に視聴（9.88%）していた。不参加者は14.20%で、シンポジウムの開催自体を知らない者はいなかった。

難病の診療を行っているかについては回答者の62.96%は何らかの形で携わっていた。内訳として40.1

2%は所属する診療科で診療を行っており、22.22%は遺伝子診療科で診療を行っており、32.72%は遺伝カウンセリングを行っていた（複数選択可）。

難病の研究への参加については回答者の61.72%は現在あるいは過去に何らかの研究に参加していた。その内訳は29.63%がIRUD、22.84%がAMED、29.01%が厚労省事業、22.84%がその他であった（複数選択可）。

検査の実施状況については回答者の45.68%は外部施設への委託も含め自施設内で検査を実施しており、一方で36.42%は外部施設への委託のみで実施していた。残り17.90%は自施設での実施も外部への委託もしていなかった。

外部施設への委託も含め自施設内で検査を実施していると回答したうちの56名（以下、実施施設）から、自施設での検査について以降の設問への回答を得た。

検査の環境としては回答者の35.71%は検査を研究として実施しており、16.07%は診療として実施していた。残り48.21%は研究と診療の両方で検査を実施していた。

検査の対象とする疾患数（あるいは検査項目数）については、51.79%以上は10疾患（あるいは10検査項目）以上の検査を行っており、一方で次いで17.86%は1疾患（あるいは1検査項目）のみを対象としていた。

遺伝学的検査の方法としては回答者の100%が遺伝子解析を実施しており、次いで30.36%が染色体検査（ただしFISH法、マイクロアレイ法によるものはなし）、23.21%が生化学的検査、19.64%が病理学的検査を実施していた（複数選択可）。遺伝子解析の内訳としては、サンガー法による遺伝子あるいはバリエーション単位のシーケンス解析が87.50%と最も多く、次いで次世代シーケンサーによる網羅的解析が58.93%、PCR法（リアルタイムPCR法は除く）が50.00%等となっていた（複数選択可）。

検査の実施場所としては回答者の89.29%は研究室内で検査を行っており、30.36%は医療機関内で行っていた（複数選択可）。

検査費用の確保の手段については回答者の37.50%から48.21%は何らかの研究費から検査費用を確保しており、一方で28.57%は保険診療から、17.86%は機関からの支援を受けて、10.71%は患者・家族から徴収する等していた（複数選択可）。研究費の内訳は厚労省研究費が48.21%、AMEDが44.64%、文科省研究費が41.07%、その他が37.50%となっていた（複数選択可）。

検査の精度確保については回答者の82.14%が研究としての水準で実施していると答え、一方で26.79%が改正医療法の水準で実施していると答えた（複数選択可）。

回答者の80.36%は自施設での検査の他に外部への委託もしており、19.64%は自施設でのみ行っていた。

外部への検査の委託のみを行っていると回答した91名（以下、委託施設）から、外部へ委託している検査に関する以下の設問への回答を得た。

保険収載されている遺伝学的検査の委託先として、89.01%はかざさDNA研究所、48.35%はそれ以外の登録衛生検査所、26.37%は医療機関、23.08%は大学研究室へ委託するなどしていた（複数選択可）。また3.30%は海外施設への委託を行っていた（複数選択可）。

保険収載されていない遺伝学的検査の委託先として、69.23%が大学研究室、63.74%がかざさDNA研

究所、40.66%が医療機関、28.57%がかざさDNA研究所以外の登録衛生検査所へ委託するなどしていた（複数選択可）。また13.19%は海外施設への委託を行っていた（複数選択可）。

検査の対象とする疾患数（あるいは検査項目数）については、53.85%が10疾患（あるいは10検査項目）以上の検査を委託しており、一方で次いで10.99%は5疾患（あるいは5検査項目）を対象としていた。

遺伝学的検査の方法としては回答者の98.90%が遺伝子解析を実施しており、次いで39.56%が染色体検査、21.98%が生化学的検査、10.99%が病理学的検査を実施していた（複数選択可）。

検査費用の確保の手段については回答者の12.09%から30.77%は何らかの研究費から検査費用を確保しており、一方で60.44%は保険診療から、17.58%は機関からの支援を受けて、38.46%は患者・家族から徴収する等していた（複数選択可）。研究費の内訳は厚労省研究費が23.08%、AMEDが26.37%、文科省研究費が12.09%、その他が30.77%となっていた。また、研究参加のため費用の負担がないとの回答が28.57%あった（複数選択可）。

実施施設か委託施設かに関わらず、検査結果に関する以下の質問について83名からの回答があった。

検査結果に関する検討については73.49%が責任者または専門医が報告書の確認を行っていると回答し、44.58%は複数人数による検討会を行っており、30.12%では検査担当者がそのまま報告書を作成していた（複数選択可）。

検査結果の解釈について89.16%は悩むケースがあった、40.96%は相談したことがある等と回答した（複数選択可）。一方で2.41%は悩んだことがない、33.73%は相談を受けたことがある等と回答した（複数選択可）。

次世代シーケンサーを用いた検査の検討については34.94%が複数の専門家による検討会を実施し報告書を作成している一方で、32.53%は特別な報告書は作成せず委託先からの報告書をそのまま利用していると回答した（複数選択可）。

次世代シーケンサーを用いた検査の説明については62.65%では主治医が、60.24%では遺伝子診療科等の専門診療科が患者に説明を行っていた（複数選択可）。

検査の内容や結果の解釈についての連携先については、43.37%はIRUD事業、40.96%は関係学会、21.69%はAMED研究班、16.87%はナショナルセンター等と回答した（複数選択可）。また26.51%は連携したことがないと回答した（複数選択可）。

研究として行われた検査を診療に用いる場合、63.86%では必ずカルテに記載する、22.89%では場合によって記載すると回答した。一方で、1.20%はカルテには記載せず、12.05%では分からないと回答した。またこの場合、16.87%では必ず、28.92%では場合によっては登録衛生検査所で確認検査を実施していると回答した。一方で、45.78%は確認検査を実施しておらず、8.43%は分からないと回答した。

患者情報の収集や登録について60.24%は自施設や研究班で実施しており、14.46%は難病プラットフォームへ、10.84%はMGeNDへ、32.53%はその他の施設や研究班への登録を行ったことがあると回答した（複数選択可）。また、6.02%は登録を行いたい準備が整っていない、9.64%は登録先が分からない等の回答があった（複数選択可）。

改正医療法については37.35%では内容を理解し対

応が出来ていると回答し、54.22%では内容は理解しているがまだ対応ができていないと回答した。7.23%では改正内容を教えてほしいとの回答であった。

改正医療法の施行後に困ったこととしては、42.17%は人材の不足、31.33%では書類の対応が困難、同率で内部精度管理の対応が困難、24.10%では外部精度管理の対応が困難、22.89%では設備の不足、14.46%では報告書の作成に苦労した等との回答があった（複数選択可）。一方で31.33%困ったことは特にないと回答した（複数選択可）。

また、本研究班が作成した、難病領域における検体検査の精度管理に関する情報を発信するウェブサイトへのアクセスに関する設問については、回答者の56.19%がアクセスしたことがあると回答した。

ウェブサイト訪問者が閲覧したことのあるコンテンツでは、72.58%では保険収載されている遺伝学的検査のページ、59.68%では遺伝学的検査対象疾患・実施機関検索のページ、35.48%では検体検査の精度管理の説明のページ等と回答した（複数選択可）。

難病の遺伝学的検査の保険収載の拡大を目指して本研究班で草案を作成している「指定難病遺伝子パネル検査」の提案については、回答者のうち90.48%が本案に賛成である一方、7.62%は本案が理解できない、1.90%は本案に反対であると回答した。

また、指定難病以外の小児慢性特定疾病などでは、遺伝学的検査の保険収載が困難な状況にあることについて、回答者のうち62.86%ではその背景について理解できるとあった一方、13.33%では分からない、23.81%ではその背景について納得できないとの回答があった。

D. 考察

本アンケート調査の回答者の85.81%は先立って開催されたシンポジウムにも参加しており、難病領域における検体検査の精度確保における課題についての関心が高いことが示された。

回答者の62.96%は何らかの診療に携わっており、同様に61.72%は何らかの研究に参加していた。また、外部委託も含め自施設で検査を実施している機関（実施施設）の35.71%は研究のため、16.07%は診療のため、残りの48.21%は研究と診療との両方の目的で検査を実施していた。今回の医療法の改正により、検査の実施主体たりえるのは、医療機関、または医療機関内にブランチラボを持つか衛生検査所として登録された委託業者であることがあらためて明確化されたが、実際には研究機関が研究の一環あるいはその延長として検査を実施していることが依然として多いことが明らかとなった。この点に関しては、保険収載されている疾患数が少ないことが大いに関係していると思われる。

対象となる疾患数（あるいは検査項目数）は実施施設、委託施設ともに半数以上（それぞれ51.79%、53.85%）が10疾患以上を扱っている一方、実施施設では次いで1疾患が多く（17.86%）、委託施設では5疾患が多かった（10.99%）。いずれの場合でも、実際に検査を行っている施設は、多数の疾患を扱えるところと、少数の疾患を扱えるところとに二極化されていることが分かった。疾患や検査項目の種類や特殊性、研究費獲得の有無などがその要因となっていると考えられる。

遺伝学的検査の方法としては実施施設、委託施設ともに、そのほとんどで遺伝子解析を実施していた

（それぞれ100%、98.90%）。実施施設で行われている遺伝子解析では、サンガー法による遺伝子あるいはバリエーション単位のシーケンス解析が87.50%と最も多く、次いで次世代シーケンサーによる網羅的な解析が58.93%、PCR法が50.00%となっていた（複数選択可）。既知の原因遺伝子・バリエーションの検出にはサンガー法やPCR法が使用される一方、日々同定される新規遺伝子・バリエーションへの対応やその新規探索を目的として次世代シーケンサーによる網羅的解析が行われていると推察される。

検査費用の確保の手段については、実施施設では何らかの研究費によるところが大きい（AMEDが44.64%、厚労科研費が48.21%、文科科研費が41.07%、その他が37.50%）一方で、少なからず（28.57%）保険診療からも確保されていた（複数選択可）。対して委託施設では大半（60.44%）が保険診療から確保しつつも、多く（AMEDが26.37%、厚労科研費が23.08%、文科科研費が12.09%、その他が30.77%）では研究費も利用していた（複数選択可）。現状では公的な研究費にも深く依存しており、さらに多くの疾患が保険収載されることが期待される。さらに直接的あるいは間接的な、検査自体への支援も必要であると思われる。

実施施設では、検査の精度確保について82.14%が研究としての水準で対応していると回答しており、改正医療法で規定された水準で実施していると回答した26.79%を大きく上回った（複数選択可）。精度の確保に必要な水準は明確化されたが、大半の実施施設では様々な理由により依然としてこれを満たすことが出来ない状況にあることが浮き彫りとなった。

また実施施設の大半を占める80.36%では外部の施設への検査の委託も行っていた。

委託施設では、保険収載されている遺伝学的検査の委託先としてはかずさDNA研究所（89.01%）が最も多く、次いでその他の衛生検査所（48.35%）、医療機関（26.37%）、大学研究室（23.08）となっていた（複数選択可）。一方で保険収載されていない検査については大学研究室（69.23%）が最も多く、次いで同程度でかずさDNA研究所（63.74%）、医療機関（40.66%）、その他の衛生検査所（28.57%）となっていた（複数選択可）。保険収載されておらず営業ベースでの検査が困難なものについては大学研究室が底支えしているのが実情である。またかずさDNA研究所は保険収載の有無に関係なく多くの検査を請け負っているが、一極集中した形となっており、持続的な検査の提供という点では代替機関がないことに不安が残る。さらに、保険収載のある検査では3.30%、保険収載のない検査では実に13.19%の施設で海外施設への委託を行っていた。今後の状況によってはさらに多数の検体や検査が海外へ流出する可能性も十分に考えられ、国内の研究や医療、産業の影響が懸念される。この点からも、より多くの疾患や検査が早急に保険収載されることが望まれる。

以降では実施施設か委託施設かには無関係な項目について考察する。

検査結果の内容については大半（73.49%）が責任者や専門医が報告書の確認を行っており、さらに半数（44.58%）では複数人数による検討会も行っているなど、検査結果の品質が大きく問われていた（複数選択可）。一方で検査担当者がそのまま報告書を作成している場合も少なくなかった（30.12%）。また、次世代シーケンサーを用いた検査の結果については

多くの場合(34.94%)で複数の専門家による検討を行っている一方で、同程度の割合(32.53%)で委託先からの報告書をそのまま利用していた(複数選択可)。またその結果の説明については主治医が対応するとの回答と遺伝子診療科等の専門診療科が対応するとの回答が同程度(それぞれ62.65%、60.24%)であった。さらに検査結果の解釈については回答者のほとんど(89.16%)が悩むことがあったと回答している。今回の改正医療法により、遺伝子関連検査の責任者の配置、内部精度管理や適切な研修の実施義務、外部精度管理受検(あるいは代替方法として施設間における検査結果の相互確認)の努力義務等の基準が設けられたが、現状ではまだ十分に対応できているとは言えない。

検査結果の検討や解釈における連携先としては順にIRUD事業(43.37%)、関係学会(40.96%)、AMED研究班(21.69%)、ナショナルセンター(16.87%)等が挙げられた(複数選択可)。ナショナルセンターの果たすべき役割は決して少なくはないと言える。

研究として実施された検査を医療に用いる場合、多くの施設(63.86%)ではカルテに明記しているが、一方で少なくない施設ではカルテに記載しないこともあり(22.89%)、さらにカルテには明記しないこともあった(1.20%)。研究機関はそれだけでは検査主体にはならないことを考えればカルテへの記載は必須であるが、これも研究と医療との境界が曖昧になっている現状を反映した結果であると思われる。

またこのような場合に衛生検査所等で確認検査を実施している施設は少なく(16.87%)、ほとんどの場合では確認検査は行われぬか(45.78%)、あるいは場合によって行われている(28.92%)。決して大学研究室等における検査の精度確保の水準が衛生検査所等における水準より低いということではないが、前述のような内部精度管理や外部精度管理の徹底が図られるべきだと考える。

患者情報の収集や登録については大半(60.24%)が自施設や研究班での実施に留まっている(複数選択可)。研究成果が医療現場へ反映されることを考えれば、難病領域全体における情報共有が望ましく、実際ががん領域におけるC-CATのような統一の登録先が難病領域にも必要であるとの意見も多かった(27.71%)。

今回の改正医療法の内容についてはほとんど(91.57%)の回答者が理解していると答えたが、うち半数以上(59.21%)では、まだ十分に対応できていないと回答した。また同法の施行後の課題としては、人材の不足が最も多く(42.17%)、次いで事務手続きへの対応(31.33%)、内部精度管理への対応(31.33%)、外部精度管理への対応(24.10%)の他、設備の不足(22.89%)等が挙げられた(複数選択可)。同法の施行から約1年4か月が経過したが、何らかの技術的支援や経済的支援が必要であると思われる。

指定難病との関連性が高い小児慢性特定疾病についても、遺伝学的検査の保険収載が困難な状況であることについて、回答者の多く(62.86%)が理解を示した。

本研究班では難病領域における遺伝学的検査の保険収載の拡大を目指して、「指定難病遺伝子パネル検査」の素案を作成している。同パネルの提案について回答者のほとんど(90.48%)は賛成していた。

また本研究班では、難病領域における検体検査の精度管理に関する情報を発信するウェブサイト

に構築している。アンケート回答者のうち56.19%は同サイトにアクセスしたことがあり、閲覧数の多かったコンテンツは順に、保険収載されている遺伝学的検査のページ(72.58%)、遺伝学的検査の対象疾患・実施施設検索のページ(59.68%)、検体検査の精度管理の説明のページ(35.48%)等であった(複数選択可)。閲覧者の多くが検査の保険収載の有無や検査の実施施設の詳細について興味を持っていることが示された結果となった。

E. 結論

改正医療法の施行から約1年4か月が経過したが、依然として検体検査の多くは大学研究室等において研究の一環として実施されている。

本来臨床検査は医療機関や登録衛生検査所において行われるものであるが、特に難病領域においては、見込まれる検体数、保険収載の有無や保険点数によっては採算が合わず、実施対象とならない疾患も少なくない。大学研究室等ではこのような疾患の検査を支えてきた経緯がある。現在、改正医療法に準拠するために様々な負担が増す一方、検査に充当してきた研究費には限りがある。このままでは検査の持続的な実施は困難となることが予想され、結果的に患者の不利益となる可能性が考えられる。

解決策の一つは遺伝学的検査等の保険収載の拡大であるが、現況を踏まえると過渡的な対策や支援も必要であると思われる。

ゲノム医療の実現へ向けて検体検査の精度管理の確保は最重要事項ではあるが、国内の検査の実情を考慮すると、改正医療法等の内容や運用についてもさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Adachi K, Satou K, Nanba E. Online Questionnaire on Genetic Testing for Intractable Diseases in Japan: Response to and Issues Associated with the Revised Medical Care Act. J Hum Genet. in print.

2. 学会発表

難波 英二, 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, 指定難病の検査体制に関するアンケート調査, 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(2020年7月, オンライン)。

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 病院 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、昨年度は、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病における検査の供給体制を調査した。本年度は、アミノ酸代謝異常症、脂質代謝異常症、有機酸代謝異常症などの先天代謝異常症の特殊生化学検査の提供体制を調査した。その結果、依然として、多くの検査は研究室で実施されているが、特殊検査を提供できる衛生検査所や医療機関が増加していることが示された。

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。本年度は、アミノ酸代謝異常症、脂質代謝異常症、有機酸代謝異常症などの先天代謝異常症の特殊生化学検査の提供体制を調査した。

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、アミノ酸代謝異常症、脂質代謝異常症、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症を調査対象とした。

（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

アミノ酸代謝異常症、脂質代謝異常症、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症のそれぞれの検査を提供している施設の数、医療機関、衛生検査所、研究機関に分けて下表に記載した。

	医療機関	衛生検査所	研究機関
アミノ酸代謝異常症	0	2	1
脂肪酸代謝異常症	2	2	4
有機酸代謝異常症	2	3	2
尿素サイクル異常症	0	3	0

D. 考察

今回の調査で、アミノ酸代謝異常症、脂質代謝異常症、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症については、複数の衛生検査所が特殊検査を供給する体制が確立していることが示された。この背景には、日本先天代謝異常学会をはじめとする関連学会や難治性疾患政策研究事業における啓発がある程度行き届いたものと思われる。また、検査報告書の中に、検査結果だけでなく、専門医による判定、コメントを付すことを衛生検査所が積極的に行うことにより、検査の信頼性が向上したことが大きな要因であると考えられる。一方で、衛生検査所ではカバーしきれない特殊検査もあり、研究機関で実施されている検査を医療機関や衛生検査所に移行し、永続的な提供を可能とすることが重要と考える。

E. 結論

先天代謝異常症の診断に必須な生化学的検査が、従来研究機関により実施されてきたが、改正医療法の周知により、医療機関や衛生検査所でも対応可能となってきた。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関連する研究発表はない

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

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の関与が必須である。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して活動を継続した。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り、全国遺伝子医療部門連絡会議等との協働作業を継続した。

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. エクスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

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. エク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-②：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、AMED小杉班）の後継として令和2年度から開始された、厚生労働科学研究費補助金（倫理的法的社会的課題研究事業「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」班（以下、厚労小杉班）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。

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、疾患専門家がいる高度専門施設として、衛生検査所登録の部門と研究的な検査を行う部門をメディカル・ゲノムセンター（以下、MGC）内に整備する準備を進めてきた。令和2年度中の確立はできていないが、令和3年度の秋

の衛生検査所部門の活動開始を目指して準備を進めた。

2. エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

AMED小杉班及び厚労小杉班での議論を踏まえて、さらに全国遺伝子医療部門連絡会議でのワークショップ開催などとして、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検討した。具体的には、個々の難病拠点病院では網羅できない難病の専門家のネットワークは必須であり、その具体的な構築を急ぐべきであることは関係者の一致する意見であった。

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は、すべての問題が解決するわけではない。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てい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は班全体で検討を加えており、診療費用を含めた検査体制モデルを提唱した。また、研究的に行われた結果を診療の場で利用するためには、改正医療法という院内ラボや衛生検査所での確認検査が必要である。その意味でもナショナルセンターが衛生検査所として活動する部門を用意することの意味は大きい。また、疾患の専門家を有するナショナルセンターが、曖昧な病因性のバリエーション(VUS)を機能解析等で証拠を付加する任務を担うなど、ゲノム医療の科学性を担保する任務も担うべきである。

2. エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

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。

AMED小杉班の活動報告書において記載されているこれらの点を踏まえて、令和2年度から開始された厚労小杉班でも同様な活動を継続しており、難病ゲノム医のオールジャパン相談体制の構築を目指し、その有り様や経済的な基盤等の議論を重ねてきた。具体的には、全国遺伝子医療部門連絡会議を基盤とするネットワークや難病情報センターを中核とするものなどが案として挙げられた。

今後もこの難病専門医ネットワークの確立に向けた活動を継続し、早期に実現させることが必要である。

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、網羅的なゲノム解析が主体になる前に整備することが急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

要匡, 後藤雄一. 社会実装の問題点とナショナルセンターの取り組み. 「どうなる?! ゲノム医療 2020-2021」臨床病理レビュー特集第165号, 2-7, 2021

後藤雄一. ワークショップ2) 二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク. pp. 71-74, pp. 128-135, 第18回全国遺伝子医療部門連絡会議令和元年(2020年)報告書

<http://www.idenshiiryoubumon.org/img/top/18thConference.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

難病の保険収載遺伝学的検査の実態と課題

研究分担者 黒澤 健司
神奈川県立こども医療センター 内科系専門医療部門遺伝科 部長

研究要旨

遺伝学的検査の保険適用は令和2年度診療報酬改定により140疾患となった。対象は、客観的な診断基準が確立している指定難病が中心となっている。適用要件に、1) 分析的妥当性、2) 臨床的妥当性、2) 臨床的有用性、の3点が重視されている。それでもなお、指定難病333疾患のうちの約2/3を占める遺伝性疾患のうち、1/3で遺伝学的検査が保険適用となっていない。学会も含めた体制として診断基準における遺伝学的検査の位置づけの再検討、遺伝子パネル解析の導入などが重要で、さらに各医療施設単位としては、パネルから網羅的解析にも対応可能な施設内体制の整備が課題と考えられる。

A. 研究目的

保険収載となった遺伝学的検査の歴史は浅く、十数年が経過したばかりである。最初に保険収載となったのは、平成18年の進行性筋ジストロフィー症のDNA検査で、その後、2年ごとに改定がなされ、令和2年度診療報酬改定で140疾患（群）の遺伝学的検査が医療としての保険収載となった。この間に、遺伝カウンセリング加算も設定された。遺伝カウンセリングがあって、初めて遺伝学的検査の結果が意義あるものになるともいえる。

しかし、依然として多くの遺伝性疾患の遺伝学的検査は保険適用となっていない。原因遺伝子と症状が明らかにされている遺伝病は Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ウェブサイトによると、約5700ある。日本で保険適用となっているのはこの中の一部なので、今進められているゲノム医療の実現までにはかなりの道のりがある。この140疾患の多くは国が定める指定難病である。難病は、1) 発病の機構が明らかでなく、2) 治療方法が確立していない、3) 希少な疾患であって、4) 長期の療養を必要とするもの、という4つの条件を必要としているが、指定難病にはさらに、5) 患者数が本邦において一定の人数（人口の約0.1%程度）に達しないこと、6) 客観的な診断基準（またはそれに準ずるもの）が成立していること、という2条件が加わる。指定難病333疾患のうち遺伝性疾患、遺伝的背景を原因とする疾患は約180ある。また、遺伝病の多くは、先天性の疾患でもあり、結果として小児慢性特定疾病として挙げられているものが少なくない。小児慢性特定疾病は762疾患あり、そのうち遺伝的要因が発症に関連する疾患は約半数に及ぶ。つまり、遺伝学的検査が保険適用となった疾患は、遺伝性疾患の極めてごく一部で、さらに指定難病のなかの遺伝性疾患の約2/3、小児慢性特定疾病全体から見

と一部にとどまっている。その希少性や診断の難しさから、多くの疾患では、大学研究室での研究として遺伝子解析がなされてきた。しかしこの状態では、遺伝学的検査で得られる客観的に正しい診断のもとで始まる医療の恩恵をうけることができるのは、遺伝性疾患患者の一部にとどまる。保険収載遺伝学的検査の現状と課題についてまとめた。

B. 研究方法

遺伝学的検査の保険収載の実態を、指定難病333疾患および、小児慢性特定疾病762疾患から検討した。疾患の概要および診断基準は、難病情報センターウェブサイト (<https://www.nanbyou.or.jp/>)、小児慢性特定疾病情報センターウェブサイト (<https://www.shouman.jp/>) を参考とした。遺伝性疾患の有無、具体的な原因遺伝子の記載の有無、遺伝学的検査の診断基準における位置づけ、などを確認した。さらに、公開されている中央社会保険医療協議会総会資料を参照した。また、各学会からの遺伝学的検査の適応拡大に関する提案については、内科系学会社会保険連合ウェブサイト (<https://www.naihoren.jp/>) での公開情報を参照した。

（倫理面への配慮）

個人情報取得はなく、利益相反のない状況で調査を行った。

C. 研究結果

1) 遺伝性疾患の割合
指定難病333疾患中、遺伝性疾患は約180（6割）におよび、小児慢性特定疾病も762疾患中400以上（6割）に及んだ。このうち、遺伝学的検査が2020年度現在、既に保険収載となった指定難病は、上述の180疾患中2/3に相当する約110疾患以上に及んだ。依然として遺伝学的検査が保険収載となっていない指定難病は約60疾患に及んだ。

2) 遺伝学的検査が適用とならない理由
本来遺伝性疾患であり、遺伝学的検査が必要であるにも関わらず、遺伝学的検査は保険適用となっていない理由を各疾患の概要ならびに診断基準の記述内容から検討した。その結果、明らかに遺伝学的検査が診断確定に重要であるにも関わらず、診断基準に遺伝学的検査が必須と明記されていない疾患が目立った。遺伝学的検査が、あくまでも診断確定において参考としての位置づけであり、診断確定の必須条件になっていないものが少なくなかった。また、遺伝学的異質性が高い(原因遺伝子が多く列挙しきれない)疾患では、原因遺伝子の明示がなされておらず、結果として遺伝学的検査の適用が査定できない疾患もあった。

3) 小児慢性特定疾病の場合
小児慢性特定疾病では、診断基準の体裁をとらず、「診断の手引き」としての体裁となっていた。これは、小児慢性特定疾病が、児童福祉法(平成27年1月改正)を背景とし、①慢性に経過する疾病であること、②生命を長期に脅かす疾病であること、③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること、という4つの条件を満たし、社会保障審議会が疾患認定を行っている状況に由来する。令和2年度診療報酬改定での、遺伝学的検査適用3要件の「臨床的妥当性」は中医協総会資料では「厚生労働科学研究班による調査研究を踏まえ、厚生科学審議会疾病対策部会で決定された客観的な診断基準において、当該疾患の診断のために必須の検査として位置づけられており、臨床的妥当性は確認されている」こととされている。法的背景が異なる小児慢性特定疾病は、「診断のてびき」であり、上記の「臨床的妥当性」を満たさないという理由が成立してしまう。

4) その他
小児慢性特定疾病では、遺伝学的検査が診断に必須との記述は限られていた。また、指定難病と疾患が重なるものの、疾患名としては異なり、結果として対象遺伝子が同一でありながら、指定難病とは異なる疾患名であることもあった。疾患分類が指定難病と小児慢性特定疾病で異なると、その検査適用で解釈が異なる可能性も生じ、適用が難しくなる可能性があった。

D. 考察

遺伝学的検査の保険適用は、難病医療を行う上で極めて重要であり、医療の出発点であるにも関わらず、その適用疾患は依然として限定的である。今回その現と課題をまとめた。対策としては以下の内容があげられる。

1) 指定難病での診断基準の見直し
診断基準における遺伝学的検査の位置づけを明確

にする必要がある。診断確定に不可欠な場合には、「参考」ではなく、診断基準に明確に記載する必要がある。

2) 指定難病と小児慢性特定疾病の疾患分類の整理
指定難病と小児慢性特定疾病の病名の一致がなく同一でありながら、含まれる小項目が異なっているものがあり、遺伝学的検査の適用を検討するうえで極めて混乱をきたす。指定難病と小児慢性特定疾病の病名分類の統一が理想である。

3) 保険適用を疾患名で行うことの限界
平成18年に進行性筋ジストロフィー症のDNA診断から現在まで、その保険適用は「疾患名」で行われてきた。上述の指定難病と小児慢性特定疾病との混乱、同一遺伝子が別疾患責任遺伝子として登録される現実など、遺伝性疾患では十分起こり得る事態に、病名単位での適用認定の限界が来ていることは明らかである。

4) 遺伝子パネル検査の導入
上記を考慮すると、疾患単位ではなく疾病領域ごとの遺伝子パネル検査の導入が医療として導入しやすいことが見えてくる。パネルは、拡張性があり、鑑別疾患も含めて解析ができ、臨床では有用性が高い。コストや労力の面でも有意な理由があげられる。これまで、上げてきた課題の解決方法として有力と考えられる。ただし、ここで想定する遺伝子パネル検査は、数百遺伝子を対象とすることから、その結果解釈では、極めて専門的な知識と経験を必要とする。したがって、このパネル検査の導入では施設の体制も含めた施設認定の問題も念頭に置く必要がある。

E. 結論

遺伝学的検査の保険適用は令和2年度診療報酬改定により140疾患となった。しかし、指定難病333疾患のうちの約2/3を占める遺伝性疾患のうち、1/3で遺伝学的検査が保険適用となっていない。学会も含めた体制として診断基準における遺伝学的検査の位置づけの再検討、遺伝子パネル解析の導入などが重要で、さらに各医療施設単位としては、パネルから網羅的解析にも対応可能な施設内体制の整備が課題と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 黒澤健司、熊木達郎 遺伝情報を小児科診療に役立てよう 小児内科 2020;52:1004-1009.

2) 黒澤健司 社会保険診療報酬改定(2020年度)における遺伝学的検査の適用拡大(算定要件の拡大)について 臨床病理レビュー 2020;165:8-13.

3) Nishimura N, Murakami H, Hayashi T, Sato H, Kurosawa K. Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 9 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;10.1111/cga.12371. doi:10.1111/cga.12371

4) Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Tsuji M, Tsuyusaki Y, Goto T, Aida N, Kurosawa K. Expanding the phenotype of COL4A1-related disorders-Four novel variants. Brain Dev. 2020 Jun 18:S0387-7604(20)30150-9.

2. 学会発表

1) 黒澤健司 難病の遺伝学的検査の体制 第27回日本遺伝子診療学会大会 2020.9.10-12

2) 黒澤健司 拡大した難病の保険収載遺伝学的検査とマイクロアレイ染色体検査の臨床実装 難病医療における遺伝学的検査の現状と課題 2021.2.27 ウェビナー

3) 黒澤健司 先天異常の診かたと考え方 第29回日本形成外科学会基礎学術集会 2020.10.8-9. 横浜

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

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
宮地勇人	検体検査の品質・精度確保に関する法整備の経緯と意義	宮地 勇人	検体検査の品質・精度確保の手引き	医歯薬出版株式会社	東京	2020	2-6
宮地勇人	遺伝子関連・染色体検査の品質・精度確保	宮地 勇人	検体検査の品質・精度確保の手引き	医歯薬出版株式会社	東京	2020	26-31
宮地勇人	検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の補足解説	宮地 勇人	検体検査の品質・精度確保の手引き	医歯薬出版株式会社	東京	2020	238-243

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
Adachi K, Sato U K, Nanba E	Online Questionnaire on Genetic Testing for Intractable Diseases in Japan: Response to and Issues Associated with the Revised Medical Care Act	J Hum Genet			in press
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の充実に向けて	Precision Medicine	3(7)	79-84	2020
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関する活動	検体検査の品質・精度確保の手引き		171-177	2020
Shinar Y, Ceccherini I, Rowczewski D et al. (員数24、小原17番目)	ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era	Clin Chem.	66(4)	525-536	2020
小原收	【遺伝情報と遺伝カウンセリング】遺伝学的検査の保険制度下での実施にかかわる取り組み	小児内科	52(8)	1128-1130	2020
小原收	【ビッグデータ時代のゲノム医学】ゲノム医学の進歩 ゲノム医学におけるオミックス解析	生体の科学	71(2)	114-118	2020

宮地 勇人	遺伝子関連検査における国際規格ISO 15189	検査と技術	48	488-491	2020
宮地 勇人	ゲノム時代における病理技師への期待—日本臨床検査同学院から—	病理技術	83	18-21	2020
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
Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, <u>Kosho T</u> , Byers PH	The Ehlers-Danlos syndromes	Nat Rev Dis Primers	6(1)	64	2020
古庄 知己	エーラス・ダンロス症候群	生体の科学	71(5)	488-489	2020
古庄 知己	ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針	Precision Medicine	3(7)	19-22	2020
Ogawa A, Watanabe T, Natsume T, Okura E, Saito S, Kato S, Nakayama Y, Furukawa S, Yamaguchi T, <u>Kosho T</u> , Uehara T, Kobayashi N, Agematsu K, Nakazawa Y, Shigemura T	Early-onset Inflammatory Bowel Disease Caused by Mutations in the X-linked Gene IL2RG	J Investig Allergol Clin Immunol	31(1)	69-71	2020
Lautrup CK#, Teik KW#, Unzaki A#, Mizumoto S, Syx D, Sinn HH, Nielsen IK, Markholt S, Yamada S, Malfait F, Matsumoto N, Miyake N, <u>Kosho T</u> (corresponding)	Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency	Medical Genetics & Genomic Medicine	8(5)	e1197	2020
Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffin S, Brady AF, Giovannucci Uzzielli ML, Giunta C, Johnson DS, <u>Kosho T</u> , Neas K, Pope FM, Rutsch F, Scarselli G, Sobey G, Vandersteen A, van Dijk FS	Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome	Am J Med Genet A	182(5)	994-1007	2020

花房宏昭, 古庄知己	ゲノム医療の提供体制構築と人材育成	公衆衛生	84(4)	226-231	2020
要旨	IRUD(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)による希少疾患の遺伝学的解析の成果	小児科臨床	73(5)	551-554	2020年
Nagara S, Fukaya S, Muramatsu Y, Kaname T, Tanaka T	A case report of ZC4H2-associated rare disorders associated with three large hernias	Pediatr Int	62	985-986	2020
Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S, Nakayama N, Kamiya M, Nakayashiro M, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K	A novel homozygous missense <i>SLC25A20</i> mutation in three CACT-deficient patients, and autoptic data	Hum Genome Var	7:11		2020
Azuma N, Uchida T, Kikuchi S, Sadahiro M, Shintani T, Yanagi K, Higashitani R, Yamashita A, Makita Y, Kaname T	<i>NT5E</i> gene mutation is a rare but important cause of intermittent claudication and chronic limb-threatening ischemia	Circ J	84(7)	1183-1188	2020
Tanaka R, Takahashi S, Kuroda M, Takeguchi R, Suzuki N, Makita Y, Kishimoto Y, Kaname T	Biallelic <i>SZT2</i> variants in a child with developmental and epileptic encephalopathy	Epileptic Disord	22(4)	501-505	2020
Okano S, Miyamoto A, Makita Y, Taketazu G, Kimura K, Fukuda I, Tanaka H, Yanagi K, Kaname T	Severe gastrointestinal symptoms caused by a novel <i>DDX3X</i> variant	Eur J Med Genet	63(12)	104058	2020
Fukuhara Y, Makiura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Saito H, Kuraba H, Okuyama T	A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase	Mol Genet Metab Rep	25	100692	2020
Ueda Y, Suganuma T, Narumiya-Kishimoto Y, Kaname T, Sato T	A case of severe autosomal dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance caused by a <i>de novo</i> <i>BLCD2</i> mutation	Brain Dev	43(1)	135-139	2021

Kawano-Matsuda F, Maeda T, Kaname T, Yanagi K, Ihara K	X-linked mental retardation and severe short stature with a novel mutation of the <i>KDM5C</i> gene	Clin Pediatr Endocrinol	30(1)	61-64	2021
平井宏子、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、本間崇浩、橋本郁夫、岡部敬、市田露子、要匡、廣野恵一	<i>RASAI</i> 遺伝子の新規変異が見いだされた遺伝性出血性毛細血管拡張症	日本小児科学会雑誌	125(1)	37-41	2021年
Nomura S, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Ashida A	Rapid-onset dystonia-parkinsonism with <i>ATPIA3</i> mutation and left lower limb paroxysmal dystonia	Brain Dev	43(4)	566-570	2021
Nishida T, Nakano K, Inoue Y, Narumi-Kishimoto Y, Kaname T, Akashi K, Tanaka Y	A Case of Stimulator of Interferon Genes associated Vasculopathy with an Onset in Infancy Diagnosed after the Development of Atypical Pulmonary Lesions During Treatment as Juvenile Idiopathic Arthritis	Intern Med	60(7)	1109-1114	2021
Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawai T, Ishiguro A	Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome	Pediatr Int	in press		2021
要匡・後藤雄一	希少疾患のゲノム医療の社会実装；社会実装の問題点とナショナルセンターにおける取り組み	臨床病理レビュー	第165号	2-7	2021年1月
要匡	小児希少疾患における網羅的遺伝子解析法の活用	周産期医学	51(5)	715-718	2021年
後藤雄一	ミトコンドリア病 [指定難病21]	日本医師会雑誌	148・特別号1	S260-S261	2020年6月
黒澤健司、熊木達郎	遺伝情報を小児科診療に役立てよう	小児内科	52	1004-1009	2020
黒澤健司	社会保険診療報酬改定（2020年度）における遺伝学的検査の適用拡大（算定要件の拡大）について	臨床病理レビュー	165	8-13	2020
Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Tsuji M, Tsuyusaki Y, Goto T, Aida N, Kurowsawa K	Expanding the phenotype of COL4A1-related disorders-Four novel variants	Brain Dev	42	639-645	2020

令和 3年 4月 6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2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・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3年3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 印

次の職員の令和2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) ゲノム事業推進部・副所長 兼 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 3年3月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 一般社団法人 日本衛生検査所協会

所属研究機関長 職名 会長

氏名 久川 芳三

印

次の職員の令和2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) 事務局・顧問

(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。

機関名 東海大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 山田 清志



次の職員の令和2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) 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) ・該当する口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 3年 3月 31日

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 後藤田 卓志

印

次の職員の令和2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) ・該当する口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3年3月25日

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2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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究成果報告書や発表を行う際には、関係企業からの寄附金の提供等について情報開示を行うこと。)

- (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 2 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) 研究所 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3年 3月16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 湊 長博 印

次の職員の令和2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) 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) ・該当する口を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 3年 4月 6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2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・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 3 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 2 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) 研究所 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。

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2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 トリュキ)

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 3年 3月 12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2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3年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人神奈川県立病院機構
機関名 神奈川県立こども医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 町田 治郎

次の職員の令和2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) 遺伝科 部長

(氏名・フリガナ) 黒澤 健司・クロサワ ケンジ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神奈川県立こども医療センター	<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。