

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究

研究代表者 難波 栄二
鳥取大学 研究推進機構 研究戦略室・教授

研究要旨

本研究班は難病領域の遺伝学的検査に関する品質・精度確保を検討し、その検査体制の充実を図りゲノム医療の推進に貢献することを目的とした。難病班等への Web アンケート、登録衛生検査所等の調査により遺伝学的検査の現状を把握し、今後の体制を検討した。英国や米国の充実した検査の品質・精度確保の体制の調査を行い、日本の体制について検討した。指定難病の診断基準を検討し、保険収載の拡充及びその妥当性を検討した。診療報酬改定で保険収載された遺伝学的検査の体制の整備を行い、この情報の検索サイトの構築も行った。最終年度には、難病の遺伝学的検査実施の具体的方針である「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」（指針）ならびに保険収載を目指した「指定難病遺伝子パネル検査」（案）を策定した。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）の遺伝学的検査の保険収載が必要と考えられた。活動の総括として2021年2月に Web シンポジウムを実施し、研究成果を発表するとともに、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。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り、「指定難病遺伝子パネル検査」（案）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望まれる。

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

ゲノム医療推進を図るために、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（医療法等の改正）。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るようになった。難病領域の遺伝学的検査（以下「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・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（資料1）。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。

本研究は、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、全国遺伝子医療部門連絡会議、AMEDゲノム創薬基盤推進研究推進事業などとの連携を図った。

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。この難病ゲノム医療の推進により、より先進的で安全な国民への医療が提供される。

B. 研究方法

1. 「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(令和2年度)

IRUD研究などの情報も参考にして、今までの検討内容を総括し、指針(2021年3月31日)を研究分担者全員、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. LDTによる網羅的遺伝学的検査体制の検討

1) 体外診断薬・医療機器(IVD・MD)と検査室自家調整検査(LDT)の特徴と遺伝子パネル検査開発の調査

IVD・MDとLDTの特徴を整理するとともに、日本にある開発企業3社を訪問し、難病のためのIVD・MD開発の可能性について意見を求めた。

2) LDTによる網羅的「検査」の精度管理

指定難病のみならず多くの小児慢性特定疾病などの「検査」を保険収載するための対応として、LDTによる網羅的「検査」の品質・精度確保について検討を行った。

3) NGS「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(小原)

文献調査により、国際的なNGS検査の精度管理の動向を調査し、それを踏まえて我が国における現実的な管理方法を検討した。特に、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を検討した。

3. 保険収載を目指した「指定難病遺伝子パネル検査」(案)の立案

1) 「指定難病遺伝子パネル検査」(案)

全ゲノム解析実行計画にも役立てるために、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案を策定した。

2) 遺伝子の特許に関する知財のパイロット調査(令和2年度)

「指定難病遺伝子パネル検査」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「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。調査方法は以下である。まず、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。そして以下の工程により調査を実施した。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、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、その出願を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、判別結果に基づき、抽出出願リストを作成した。

4. 米国、英国における品質・精度確保体制の調査(令和元年度、令和2年度)

1) 米国の診療における「検査」について

● 講演会

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

● Web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「検査」の体制の情報を収集した。

2) 英国GenQA、UK NEQAS、ならびに米国ミネソタ大学の現地調査

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

5. 外部精度管理受験の検討

1) 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検討(中山)

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した。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貫性を算出した。

2) 外部精度管理調査のモデルの検討

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。

6. 「検査」実施体制について

1) 衛生検査所

日本衛生検査協会 遺伝子関連検査受託倫理審査委員会で、1999年以降隔年で継続して実施している「遺伝子関連検査・染色体検査の受託実績に関するアンケート調査（2018年度）」を実施した。なお、アンケート調査の実施に際しては、以下を対象とした。調査対象：令和元年10月17日に日衛協に加盟する117社を対象とした。調査方法：郵送方式により、アンケート調査票を令和元年10月17日に発送し、令和元年11月25日に返却回収というスケジュールで実施した。調査期間：2019年度（平成30年4月1日から平成31年3月31日までの1ヶ年とした。）調査項目：遺伝子関連検査・染色体検査全般の実施状況について、「日衛協倫理指針」の対象となる遺伝学的検査（ヒト生殖細胞系列の遺伝子検査）の実施状況について、「日衛協倫理指針」の対象外の遺伝子関連・染色体検査の実施状況について、遺伝子関連・染色体検査全般に関わる検査方法について、遺伝子関連検査・染色体検査の受託先について、遺伝子関連・染色体検査全般の専用区域について、遺伝子関連・染色体検査全般の検体保管・廃棄等の取扱規程について、倫理審査委員会の設置について、遺伝子関連・染色体検査の受託等に関わる自社倫理指針（ガイドライン）について。

2) かずさDNA研究所

保険収載された「検査」を継続的に社会にサービスを提供するために、「検査」のコストの問題を精査し、もっとも経済的に運用できる形を検討した。さらに、令和2年度の大幅な保険収載検査数の増加に対応すべく、検査所内の検査パイプラインの効率化に向けた課題を抽出し、その解決を図った。

3) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター

外部受託を含めた「検査」（クリニカル・シーケンス）体制を検討した。外部受託体制の構築においては、金沢医科大学病院、東京女子医科大学病院、千葉大学医学部附属病院、島根大学医学部附属病院、三重大学医学部附属病院、鳥取大学医学部附属病院、北里大学病院、長野県立こども病院、静岡県

立こども病院および株式会社ビー・エム・エルと連携した。人材育成として、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の寄附金の支援を得て、寄附講座「クリニカル・シーケンス学講座」を開設した。

7. 指定難病の診断基準と「検査」に関する調査

令和元年度は、指定難病333疾患の診断基準で必要とされる「検査」について、衛生検査所及び医療機関の検査実施状況を調査した。令和2年度は、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。

8. 保険収載への対応

1) 学会からの保険収載の要望とその妥当性についての検討

令和2年度診療報酬改定に向けて関連学会で取りまとめられた対象疾患（123疾患）に関して、その実施状況や妥当性に関する調査を難病研究班等の関係者を対象に実施した。

2) 指定難病の診断基準に掲載されている「検査」の調査

診断基準において、「検査」がどのように取り扱われているか検討した。

9. 「検査」提供施設に関する検索サイトの構築

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

10. 特殊検査への対応

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

11. Webシンポジウムの開催（平成31年度、令和2年度）

2019年2月11日に本班主催のシンポジウムを東京で開催した。2021年2月27日には、本研究班の成果発表ならびに課題の検討のため ZOOM を用いた Web シンポジウム「難病領域の医療に

における遺伝学的検査の現状と課題」を開催した。

1 2. Webアンケート調査の実施（令和元年度、令和2年度）

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Survey Monkey (<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5か月後の平成31年4月26日および約1年4か月後の令和3年3月26日から、それぞれ約1か月間にわたって実施した。アンケートの実施にあたっては、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、2回目のアンケートについては、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）

日本医療検査科学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員の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（中山）。「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。Webアンケートは倫理審査が不要であることを鳥取大学医学部倫理審査委員会に確認し実施した。

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2）

未診断疾患イニシアチブ（IRUD）では、現在約40%の検体においてその原因が明らかになっているが、そのうちの半数が結果的に指定難病であった。これは、今までの「検査」体制が十分でなかったことも原因の一つであるが、最初から鑑別に上がらない非典型例などもあり、難病においては研究の結果を診療に活かす仕組みも必要になる。研究結果を診療に用いるには、研究結果だけでなく治療などの診療を開始するのではなく、研究結果を参考に、診療の「検査」を実施することが求められる。研究は様々な新規を含む手法を用いることが本質であり、診療とはなり得ないが、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（エキスパートパネル等）により、該当する結果を検討後、新たに臨床検査として「確認検査」を行うことで診療に用いることが必要である。

そこで、本指針 (<http://www.kentaikensa.jp/14>

78/17041.html) 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「検査」の実施、改正医療法等に適合した「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、検査の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「検査」の充実に役立てる。

本指針は、ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめに対する最終報告書（令和元年8月1日）の課題解決にもなり、全ゲノム解析実行計画にも貢献できる。

2. LDTによる網羅的「検査」体制の検討（令和元年、令和2年度）

1) 体外診断薬・医療機器（IVD・MD）と検査室自家調整検査（LDT）の特徴と遺伝子パネル検査開発の調査

診療における「検査」の試薬や機器は、企業が開発し国による薬事承認を受けた、体外診断薬・医療機器（In Vitro Diagnostics(IVD)・Medical Device (MD)）が一般的である。しかし、対象疾患数が膨大で症例数が希少な難病領域の「検査」では、IVD・MDでは一つの検査項目に対して多くの検体数が見込めないために開発経費の負担が大きく、企業としての開発が困難とされている。そのため難病領域の「検査」は、世界的にも検査室自家調整検査（Laboratory Developed Test(LDT)）として実施されることがほとんどである。IVD・MDとLDTの特徴を資料に示す（資料3）。開発企業3社からは、難病は患者数が少なく市場規模の予測が難しく、さらに現在の保険点数（8,000点）ではIVD・MDを開発するには採算の見通しがたたず、開発は困難であるとのコメントであった。これらの企業では、保険点数が高く検体数も見込める、がんゲノム医療のパネル検査などを開発の中心に考えていた。

一方、これらの企業はLDTにも利用できるResearch use only(RUO) 試薬を市場に提供している。このRUO試薬の製造管理に関しては、IVD・MDで用いる試薬とほぼ同等に適正に管理されているとのことであった。RUOを用いたLDTにより、IVD・MDと同等の品質・精度確保のもとに「検査」を実施できることになるが、診療への「検査」の提供にあたってはIVD・MDよりも検査の妥当性に関する評価を「検査」の提供前に厳しく行うことが求められる。そのために、米国ではCAP認定やCLIA認証の検査室がLDTを実施しているとのことであった。現状では難病の「検査」に対するIVDを開発するのは困難と考えられ、LDTによる「検査」体制の構築が必要との結論になった。薬機法に係る承認が不要なLDTは、IVD・MDよりも開発経費も少なく短期間で開発できるメリットがある。日本において

も、保険収載されている難病領域の「検査」(D006-4)のすべてがLDTである。実際の検査では、IVD・MDでもLDTでも品質・精度が確保された検査であれば問題はない。しかし、LDTは前述の通り、実施施設でのバリデーションが必要で、実施前の負担はIVD・MDよりも大きい。

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

2) LDTによる保険収載のための網羅的「検査」の品質・精度確保について

LDTの開発では、臨床的妥当性と分析的妥当性を評価し、当該項目の品質を特定することが必要で、米国疾病予防管理センター(CDC)が提案するACCEモデル(<https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/index.htm>)がよく知られる。また、検体検査の稼働後においても、定常的にベリフィケーションを行うことで品質管理を行うことが求められる。そこで、NGSパネル「検査」を項目開発段階と検査の運用段階に分け、具体的な妥当性検証項目や対応すべき事項の検討を行った(資料4)。なお、検査工程のうち、バイオインフォマティクスとITインフラに関する妥当性評価については、現時点で特定のツールを対象として要件を定義することが困難と思われ、本研究の対象に含めていない。またウェットおよびインフォマティクスプロセスを経て出力され、検出・報告されるバリエーションの病原性を解釈する過程についての体制は除外している。設計段階での疾患と遺伝子の関連は、ClinGenのGene-Disease Clinical Validity Results(<https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity>)が確実な根拠となる。

3) NGS「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(小原)

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、バリエーションコールのベンチマークを行う方法も報告されており(Nat Biotechnol. 2019 May;37(5):555-560.)、広く共通の標準物質として利用されて

いるDNAを用いてのNGSバリエーションコールの精度管理が可能となっている。このバリエーションコールの部分の精度管理により、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全行程を評価することが可能となった。一方、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での塩基の解析精度の指標を、機械学習を使って算出する方法を策定した。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。

3. 保険収載を目指した「指定難病遺伝子パネル検査」(案)の立案

1) 「指定難病遺伝子パネル検査」(案)(資料5)

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、費用負担が大きいことから、世界的にも難病の「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クソーム解析用試薬を利用し、次世代シーケンサーで解析する部分はLDT、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。また、その結果の対応については、IRUDなどの体制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が必要となり、その体制について提案した。

2) 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/関連情報が見つかった。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。指定難病遺伝子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. 米国、英国における品質・精度確保体制の調査 (令和元年度、令和2年度)

1) 米国の診療における「検査」について

大石公彦先生(米国マウントサイナイ病院)から、米国の病院の「検査」実施の具体例や、その品質・精度確保などの情報を得た(資料6)。米国では診療と研究の「検査」が明確に分かれており、診療のための「検査」には、臨床検査成績評価プログラムCAP認定やCLIA認証が要求される。米国マウントサイナイ病院のバーチャル視察では研究分担者・研究協力者も参加し、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「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「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。

2) 英国GenQA、UK NEQAS、ならびに米国ミネソタ大学の現地調査ならびにCDCの調査(宮地)

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

- 英国UK NEQASコンソーシアムGenQA (genomic quality assessment ゲノミクス品質評価)事務局(エジンバラ)、英国NEQAS事務局(シェフィールド)の訪問

Dr. Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director)の誘導のもとに調査し、以下の調査結果を得た。①英国UK NEQASは、GenQA (genomic quality assessment とともにコンソーシアム方式をとっており、運営において広く関連企業(製薬を含めて)も連携している。②国際標準規格ISO 17043認定を受けており、試料の均一性、安定化、配布、結果回収など外部精度管理調査の品質管理を行っている。NPOとして利益追求でなく、臨床検査の品質の継続的向上のための外部精度評価、さらに検査室の教育のためのセミナー開催を行なっている。③外部精度管理調査の対象は、検体採取、検体処理、検査実施、解釈報告まで全プロセスである。さらに、遺伝カウンセリング、病理組織の腫瘍細胞比率など測定前プロセスの外部精度評価を行なっている。④ヨーロッパを中心に、中東、アジア、アフリカまで広域の外部精度評価を行なっている。このため、「検査」で課題

となる人種差のモニタリングにも対応している。⑤GenQAの「検査」の外部精度管理調査は、参加の選択肢となりうると考えられる。ただし、日本には、代理事務所(申込、試料配送、結果受取、試料・結果問合せ等の対応)が無い点は課題である。

- 米国ミネソタ州立大学病院の視察と情報収集
臨床検査部長 Anthony Killeen (CAP 検査精度調査委員長)の誘導のもと、遺伝子検査室の現状調査を行った調査結果は以下である。①人口約400万人のミネソタ州の中核病院として、大学病院の遺伝子検査室の規模は、要員・機器など極めて大きく、通常の臨床検査室(血液、生化学、免疫検査等)を凌ぐ。②検査室には、測定実施や報告書作成の要員に加えて、専任の品質マネージャー、NGS解析やシステム構築の要員が所属している。③情報解析センター(supercomputer)など大学全体で有機的に連携している。④NGSを用いた「検査」、多数のがん遺伝子パネルが、CAP施設認定の元、LDTにて行われている。⑤報告書作成の要員など検査室内での要員にて、精度確保された検査実施から検査報告書作成まで全てのプロセスを完結している。⑥報告書作成は、臨床検査医(臨床病理医)と遺伝カウンセラーが協調して行なっている。遺伝カウンセラーは、臨床遺伝学と臨床検査(精度管理)に精通している。⑦外部精度評価は、CAPPT参加を基本とし、CAPPTにない項目は全て、代替法として、クロスチェック、標準物質、EQAサンプル、過去検体のブラインドチェックが行われている。⑧NGS/LDTに基づく「検査」を始め遺伝子関連検査に係るリソースの検査室への中央化は、精度確保された検査の全フローを確保する上でのモデルとなりうる。

- 米国疾病管理センター(CDC)のGeT-RMの調査

米国での「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間の情報交換を促進する役割を有する。我が国での「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。

5. 外部精度管理受験体制の検討(中山、宮地)

ゲノム医療に対するISO15189の検討が行われており、そのガイダンス文書などが作成されている。さらに、施設認定のパイロット審査も開始されている。

- 1) 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検討(中山)

日本臨床検査自動化学会の遺伝子・プロテオミクス技術委員会の2施設間の外部精度評価の実績は、2019年12月末で実施1件、問い合わせ2件であった。

2) 外部精度管理調査のモデルの検討(宮地)

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 (GIA B)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。

日本では遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理を担う体制や機関が充実しておらず、現状として衛生検査所などでは前述の英国のGenQAや米国のCAPなどを利用している。GenQA、CAPが費用面や依頼先(GenQAは日本に代理店がない)の問題で利用できない場合には、クロスチェックなどの代替法がISO15189ガイダンス文章2019などで示されているが、具体的な例示を含め、その周知がさらに必要と考えられる。

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

6. 「検査」実施体制について

A. 令和元年時点の状況

1) 衛生検査所

登録衛生検査所での遺伝子関連検査・染色体検査の受託は2018年度では11,419件であり、前回の10,299件より増加した。特に保険適応の検査受託が増加しており、かずさDNA研究所の検査数が追加されたことが要因となっている。

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

2) かずさDNA研究所

平成30年と令和1年にかけて、NGS「検査」に必要な経費を洗い出し、NGSを用いることで削減できるコストをできるだけ削減すると同時に、多検体処理を可能とする解析パイプラインを構築した。その基盤を活用して、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、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、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。

3) 医療機関

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

関西にある一つの公立基幹病院では、改正医療法等に適合した品質・精度確保のもと、難病領域を含めた「検査」を実施しており、病院内において2018年度では27疾患、589件の検査が実施されていた。しかし、医療機関内で難病の「検査」体制を新たに構築するのは人員や費用の面で容易ではない。機関での「検査」を充実させるために、信州大学では寄付講座による新たな体制を進めており、注目される。

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「検査」が実施できる体制が整った。

7. 指定難病の診断基準と「検査」に関する調査

診断基準に「検査」の必要性が記載されていたのは、令和元年度の調査では165疾患、令和2年度の調査では168疾患であった。これらのうち、保険収載されていたのは平成31年3月時点で59疾患、令和3年3月時点で112疾患であった。衛生検査所6社および信州大学医学部附属病院において「検査」が可能な疾患は、令和元年7月時点で80疾患であった。本班から難病研究班に対して実施したWebアンケート(2019年4月26日～5月31日)の結果によると、研究室で実施している検査項目として回答があったのは148件で、その内訳は遺伝子検査88件、その他60件(生化学検査、病理検査、フローサイトメトリー、抗体検査等)であった。診断基準に記載のあ

る「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すると、令和2年3月時点でのべ915遺伝子が挙げられた。これらの「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）と仮定し検討したところ、のべ888遺伝子が遺伝子パネルの候補に挙げられた。

8. 保険収載への対応

1) 学会からの保険収載の要望とその妥当性についての検討

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

2) 指定難病の診断基準に掲載されている「検査」の調査

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

9. 「検査」提供施設に関する検索サイト (<http://www.kentaikensa.jp/search/>) の構築

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

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

そこで、GTR、EuroGentestをモデルに、研究班ホームページ上に「「検査」 検索システム」 (<http://www.kentaikensa.jp/search/>) を構築した。この検索システムでは、検査項目、疾患、遺伝子、実施施設のいずれのキーワードでも検索が可能で

ある。現在、保険収載の検査を中心に、検査項目85、疾患58、遺伝子103、実施施設6を掲載している。本「検査」情報サイト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。

10. 特殊検査への対応

1) 指定難病の診断基準に掲載されている特殊検査の検討

指定難病の診断基準に記載されている「検査」のうち、遺伝子解析以外の方法で実施される「検査」は27項目あり、保険収載されているのは9項目のみであった。

2) ライソゾーム病・ペルオキシソーム病に関して

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

3) 衛生検査所での検査が困難なインプリンティングによる疾患への対応

研究室で実施しているが、技術的な問題から衛生検査所での実施が困難な「検査」として、インプリンティングによる疾患の「検査」がある。特殊な検査法により、研究として診断がなされる「検査」の実態について、施設の現状を調査した。

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。インプリンティング病の「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。特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、「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。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。

11. Webシンポジウムの開催（平成31年度、令和2年度）

1) 2019年2月11日に本班主催のシンポジウム（資料7）

厚生労働省医政局から検体検査の精度管理についての講演に引き続き、本班の活動の内容、「検査」実施に関して準備すべき書類、「検査」の提供体制、などについての講演に引き続き、活発な討論が行

われた。さらに、個別相談（2件）にも対応した。参加者は66組織から101名であった。個別相談では、非常に実施回数の少ない酵素活性による検査、質量分析の検体の取り扱いと輸送などの難病領域独自の課題が挙げられた。

2) 2021年2月27日のWebシンポジウム（資料8）

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、「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者投票も取り入れた。

12. Webアンケート調査の実施

1) 2019年4月26日～5月17日実施

検体検査を自ら実施している施設（「実施施設」）、他施設へ検体検査の依頼を行っている施設（「依頼施設」）に分けて調査を行った。実施施設では95名、依頼施設では66名が「検査」の実施や依頼を行っていた。検査方法としては遺伝子解析が60%以上と最も多く、次世代シーケンサーを用いた実施施設では検査の対象疾患が多いことが推測された。検査実施場所については、実施施設では研究室が70%以上であったが、依頼施設では研究室のみならず登録衛生検査所への依頼も多かった。依頼施設では実施施設に比べて、保険収載されている検査項目の割合が4倍近く多かった。精度管理の重要性については全体として十分に認識されていたが、精度管理の確保のために経費や人員の負担が増加することが懸念され、診療のための検査が困難との意見が多かった。難病班では検査結果の検討や解釈への対応が可能であり、多くの班が患者情報の収集や登録などを実施していた。難病医療支援ネットワークの中では、AMED研究やIRUD事業などとの連携が比較的多かった。検査の保険収載を希望する意見が多くあり、今後は精度が確保された衛生検査所等で次世代シーケンサーによる検査を実施し、加えて、難病班などと連携した体制を構築していくことが必要と考えられた。本内容は、論文として採択されている

(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) 2021年3月4日～3月26日実施（資料9）

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「検査」が増加したことが関係している。施設内での

「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ケ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、十分な保険点数がつ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「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。

D. 考察

本研究では、指針や「指定難病遺伝子パネル検査（案）」を示し、Webシンポジウムを開催しその成果を発表し、今後の難病診療の方向性を示すことができた。

難病領域の「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、欧米での視察や情報収集から、「検査」の品質・精度確保を向上させ、診療と研究を切り分けることの重要性が認識された。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。また、今後の網羅的遺伝学的診断への対応にもつながる「検査」の結果の解釈や対応の体制も必要となる。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。

「検査」の品質・精度確保については、ISO15189などの認定審査に向けた準備（パイロット受験）も進められているが、現状では外部精度管理の体制などは諸外国ほど充実しておらず、衛生検査所などではCAPサーベイなどを利用しているところも多い。また、難病領域の検査の種類は非常に多く、代表的なCAPサーベイですら、そのすべての検査項目をカバーしているわけではない。難病の外部精度管理を充実させるためには、それぞれの疾患

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

また、インプリンティング遺伝子、酵素活性、質量分析、蛋白解析、細胞解析などの特殊検査の対応についても検討した。特殊検査は集約が困難で、衛生検査所での対応は限界がある。これに対して、病院との連携ができない研究室では衛生検査所として登録することが方法の一つであり、これを進めている研究室もある。通常の実験室ではハードルが高いが、国立成育医療研究センターでは、衛生検査所の登録が進められており、ナショナルセンターなどで対応することも一つの方法と考えられる。

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57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（111疾患）が保険収載されている。これに対して、医療機関内に検査体制を構築することができれば、診療科と密接に連携した体制が取りやすく、新しい「検査」にも柔軟に対応できると考えられる。実際に、米国ミネソタ大学では、臨床検査部内に検査の技術者のみならず、品質・精度確保、結果解釈など多くの専門家を擁して、多くの「検査」に対応できる体制を構築していた。日本でも信州大学のような「検査」の提供体制を整備している病院もあるが、「検査」を提供できる可能性のある大学病院にあっても研究が優先され、厳しい経営状態も多いため、難病の「検査」のための品質・精度確保に必要な人員や費用を捻出することは容易なことではない。実際に「検査」が可能な大学病院は、難病の専門家が病院の検査部などの中央施設に所属している場合が多く、病院内に新たに難病の「検査」体制を構築するのはハードルが高い。このような状況の中で、信州大学では民間の衛生検査所と大学の専門家が連携し、「検査」のための新たな寄付講座の設置を進めていることが注目される。難病の「検査」体制が拡大しない理由として、衛生検査所で「検査」の体制を構築する場合に、検査技術の導入や結果解釈などに必要な専門家との連携がとりにくいことが挙げられている。寄付講座の設置は、この問題の解決策の一つと考えられる。この体制を充実させることができれば、通常の衛生検査所ではハードルの高い、より高度な「検査」や特殊検査を全国の病院に提供できる体制が構築できるか

もしれない。

日本の現状としては、かずさDNA研究所での検査体制の充実により保険収載された多くの「検査」の提供が可能となっている。これは、かずさDNA研究所ではその実績に裏打ちされた高い技術力により、品質・精度の確保が図られたNGSによる集約的な検査システムを柔軟に開発できていることが一つの要因と考えられた。具体的には、NGSパネルに頻度の比較的多い疾患と少ない疾患を組み合わせるなど検査の効率化を図り、継続的な検査体制を維持している。今後は、かずさDNA研究所などで開発された「検査」体制を他の衛生検査所にも移行するなど、衛生検査所全体でバランスのとれた実施体制の検討も必要と考えられる。

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

保険収載を進めるにあたり、検査費用の確保も大きな課題である。近年、難病領域の「検査」（D006-4）の保険点数は増額されており、3,880点、5,000点、8,000点の3段階となった。しかし、NGS技術による集約的システムで効率的に「検査」を実施しても、この保険点数で品質・精度確保が担保された「検査」を維持するのは厳しい。現実にはがんゲノム医療の保険点数は50,000点を超えており、難病領域の「検査」においても、これを参考に点数の見直しが必要である。

指定難病の「検査」においては保険収載が進められているが、まだ保険収載されない項目も少なくない。令和2年度診療報酬改定では、診断基準に「検査」の記述があっても、確定診断するために必ずしも必要と判断されなかった「検査」は、内保連からの要望があっても保険収載されなかった。もちろん指定難病の確定診断に必須でなくても「検査」は診療に有用であり、少なくとも診断基準に取り上げられている「検査」は、すべて保険診療として実施できるよう検討すべきである。しかし、この「検査」を難病の確定診断の必須項目とした場合には、「検査」が陰性になった場合に指定難病の認定が受けられない可能性が出てくる。そのために、臨床症状などから診断が可能な疾患で、必ずしも「検査」が陽性にはならない疾患では、確定診断における「検査」の取り扱いには慎重に判断する必要がある。この指定難病の診断基準は、疾患の特徴や日本の現状を踏まえ、難病研究班が作成している。疾患ごとに記載方法に違いがあるのは当然だが、臨床診断で確定診断が可能な疾患であっても、非典型例まで確実に診断するために「検査」を確定診断の必

須項目としている班もあれば、「検査」はあくまでも参考として取り扱う班もあるようである。この診断基準については、難病対策委員会などで研究班を超えて検討することが必要であろう。

令和2年度診療報酬改定では、内保連の要望に関して、小児慢性特定疾病の「検査」はいずれも保険収載されなかった。これは、指定難病と小児慢性特定疾病の根本的な仕組みの違いによるもので、この仕組みの問題に関しても厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会などに検討を委ねたい。

一方、IRUDにおいて原因が明らかになったうちの半数が指定難病であるとの結果が示すように、1つ1つの原因遺伝子をターゲットにした検査では限界がある。さらに検査体制を充実させるためには、今回提示した「指定難病遺伝子パネル検査」(案)のようにNGSパネル検査を保険収載することが必要になる。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、指定難病に限った遺伝子パネル検査を提案したのは、以下の背景がある。保険収載される検査は、通常IVD・MDでの開発が必要になる。しかし、難病の「検査」はIVD・MDではなく、基本的にはLDTでも保険収載されている。これは、「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)により指定難病が定義されており、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ことが背景にある。そして、この指定難病の診断に支障が出ないように、たとえIVD・MDでなくても必要な検査が保険収載されてきたようである。

一方、小児慢性特定疾病は、児童福祉法(平成27年1月改正)を背景としており、「診断の手引き」によって診断が行われており、難病法のような明確な診断基準とはなっていない。そのため、小児慢性特定疾病には「検査」が必要な多くの遺伝性疾患が含まれているにもかかわらず、そのほとんどが保険収載されていないのが実情である。

この問題を解決し、小児慢性特定疾病を含めた多くの難病の遺伝子パネル検査を開発するためには、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構築する方法が考えられる。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。しかし、LDT検査を保険収載するために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)などの検討を踏まえ、新たな検討体制を作ることが必要と考えられた。

研究の最後に行った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ことが判明した。現在、指定難病の「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、「指定難病遺伝子パネル検査」(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「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「検査」の集約化を進め、研究室での負担を軽減し、「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「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「検査」については保険収載の強い要望がある。

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「指定難病遺伝子パネル検査」(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. 衛生検査所での難病の「検査」は、NGS技術の実績をもつ、かずさDNA研究所で拡充が図られているが、他の衛生検査所とも連携したバランスのとれた体制が望まれる。
4. 衛生検査所での「検査」を拡充するためには、検査結果の対応などで専門家との連携、ならびに検査コストの実情に即した保険点数の増額が必要になる。
5. 大学病院などの医療機関は難病の専門家との連携がとりやすく、柔軟に「検査」の体制を構築できるメリットがあるが、日本ではこの体制を拡充するには限界があり、機関内に衛生検査所の寄付講座を設定するなどの新たな取り組みが注目される。
6. 特殊検査への対応の一つとして、品質・精度確保のための要員や費用の面でハードルは高いが、研究室やナショナルセンターが衛生検査所登録を行い、特殊検査などに対応することの検討が必要である。
7. ゲノム医療に対するISO15189の検討が行われているが、日本では難病「検査」の品質・精度確保のための外部精度管理サーベイを提供・評価できる組織が脆弱であり、欧米のGenQA、CAP、CDCなどの充実した組織を参考に検討を進める必要がある。

8. 外部精度管理サーベイを提供し、その結果を評価する組織を設置する候補として、難病の研究や診療の拠点となっているナショナルセンターがある。
 9. 難病「検査」の情報に関するWeb検索システムを構築し、ホームページ上に公開した (<http://www.kentaikensa.jp/search/>)。
 10. 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「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「検査」の実施も多いが、今後「指定難病遺伝子パネル検査」が開発され、保険収載されることにより「検査」が集約化され、研究も効率化することが望まれる。
 11. 小児慢性特定疾病の「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、LD T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. 研究発表**
- 1. 論文発表**
 1. 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;79-84,2020
 2. 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
 3. 難波栄二.ライソゾーム病の遺伝子診断の実際. 特集ライソゾーム病—最新情報と将来展望—. 日本臨床77;1289-1294,2019 (改正医療法の精度管理が含まれる)
 4. 難波栄二. 改正医療法に対応した稀少難病の遺伝学的検査体制について. Precision Medicine13:44-49,2019
 5. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio 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. 2020 Apr 1;66(4):525-536.
 6. 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年
 7. 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年
 8. 小原收、【変わりつつある免疫不全症】免疫不全症の診断 免疫不全症の遺伝子解析の現状と今後. 小児科診療 83(3), 315-320, 2020年
 9. Fujiki R, Ikeda M, Ohara O. Short DNA Probes Developed for Sample Tracking and Quality Assurance in Gene Panel Testing. J Mol Diagn. 2019 21(6):1079-1094.
 10. 小原收. 次世代シーケンサー(NGS)による難病等の遺伝学的検査の提供体制. 臨床病理レビュー. 2019年. 162号. Page 8-14.
 11. 小原收、「研究」から「検査」へ：次世代シーケンシングに依る遺伝子検査の課題、遺伝子医学MOOK 34, 2018年 99-105.
 12. 小原收、自己炎症性疾患の遺伝子検査体制、医学のあゆみ、2018年267(9):659-664.
 13. 小原收、稀少難病の遺伝学的検査を活用していただくために：DNA シーケンシングによる遺伝学的検査の現状と今後の可能性、臨床小児医学、2018年 66(1-6):3-16.
 14. 堤正好、座談会「がんゲノム医療の進展と今後の展望」. レギュラトリーサイエンス誌 Vol. 50 No.10, p 580~p 595、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団、2019年
 15. 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.
 16. 宮地勇人. 遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理. 日本検査血液学会雑誌 2020 21: 54-59.
 17. 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.
 18. 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
 19. 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
 20. 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. 238-24
 21. 宮地勇人. 検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正と専門資格. 臨床病理2019 67: 261-65.
 22. 宮地勇人. 医療法・臨検法改正への具体的対応と今後の課題 遺伝子関連・染色体検査に求められる具体的対応と今後の展望. 臨床病理2019: 67: 694-97.
 23. 宮地勇人. 遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理. 日本検査血液学会雑誌 2020 21: 54-59.
 24. 宮地勇人. 病理技術81、遺伝子関連検査の標準化と品質保証：法改正を踏まえて、2018年11月(9-13)
 25. 宮地勇人. Medical Technology 46. 遺伝子関連・染色体検査の品質・精度確保. 2018年12月 (1272-1277)
 26. 宮地勇人. 遺伝医学MOOK 34. 次世代シーケンシング検査の品質保証. 2018年11月(197-204)
 27. 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Vol.45 Supple.2; 16-21, 2020.8
 28. 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
 29. 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
30. 中山智祥、遺伝子診療よくわかるガイドマップ 初診から検査そして結果報告まで。2018年11月28日発行。メディカル・サイエンス・インターナショナル社。単著
 31. 中山智祥、遺伝子診療よくわかるガイドマップ 初診から検査そして結果報告まで。2018年11月28日発行。メディカル・サイエンス・インターナショナル社。単著
 32. 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.
 33. Ogawa A, Watanabe T, Natsume T et al. (員数15、古庄10番目) Early-onset Inflammatory Bowel Disease Caused by Mutations in the X-linked Gene IL2RG. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020 Jun 3:31(1):69-71.
 34. Lautrup CK, Teik KW, Unzaki A et al. (員数13、古庄13番目) Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Medical Genetics & Genomic Medicine* 2020 May 8(5):e1197.
 35. Ayoub S, Ghali N, Angwin C et al. (員数17、古庄10番目) 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.
 36. Uehara M, Kosho T, Takano K et al. Proximal Junctional Kyphosis After Posterior Spinal Fusion for Severe Kyphoscoliosis in a Patient With PIEZO2-deficient Arthrogyrosis Syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020 May 15;45(10):E600-E604.
 37. 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)
 38. 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.
 39. 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
 40. Kosho T, Mizumoto S, Watanabe T, Yoshizawa T, Miyake N, Yamada S. Recent advances in the pathophysiology of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. *Genes (Basel)*. 2019 Dec 29;11(1):43.
 41. Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N et al. (員数70、古庄14番目) Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet* 64(12): 1173-1186, 2019.
 42. Sugiyama K, Moteki H, Kitajiri SI et al. (員数15、古庄14番目) Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss. *Genes (Basel)*. 2019; 10(9): 715.
 43. Kawano-Matsuda F, Shimada Y, Omotoba Yabe T, Itonaga T, Maeda M, Maeda T, Yamaguchi T, Kosho T, Ihara K. A case of septo-optic dysplasia with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a previously unrecognized combination of malformations. *Clin Dysmorphol* 29(1): 49-52, 2019.
 44. Yamaguchi T, Takano K, Inaba Y et al. (員数13、古庄13番目) PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogyrosis syndrome: a new case and literature review. *Am J Med Genet A* 179(6): 948-957, 2019.
 45. Sado T, Nakayama Y, Kato S et al. (員数11、古庄9番目) Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with nonsense mutation of STK11. *Clin J Gastroenterol* 12(5):429-433, 2019.
 46. Yamasaki M, Abe K, Kosho T, Yamaguchi T. Familial Aortic Dissection in a Young Adult Caused by MYH11 Gene Mutation. *Ann Thorac Surg* 108(1):e49, 2019.
 47. Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, Suzuki T, Iijima M, Arakawa Y, Ida K, Kosho T, Kato H. Efficacy of denosumab therapy for a 21-year-old woman with Prader-Willi syndrome, osteoporosis and history of fractures: a case report. *Ther Clin Risk Manag* 15: 303-307, 2019.
 48. Yokota Y, Moteki H, Nishio SY et al. (員数18、古庄16番目) Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. *Sci Rep* 9(1):4408, 2019.
 49. Ogawa Y, Nakamura K, Ezawa N, Yamaguchi T, Yoshinaga T, Miyazaki D, Kosho T, Sekijima T. A novel CACNA1A nonsense variant in a patient presenting with paroxysmal exertion-induced dyskinesia. *J Neurol Sci* 399: 214-216, 2019.
 50. Hirose T, Takahashi N, Tangkawattana P et al. (員数16、古庄15番目) Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mCDSD-CHST14. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863: 623-631, 2019
 51. 佐野幸恵, 小坂橋紀通, 渋谷圭 他 (員数12、古庄11番目). 腎動脈破裂で発症し、次世代シーケンサーを用いて診断に至った血管型エーラス・ダンロス症候群の1例. *心臓* 51(9): 949-955, 2019.
 52. 鹿島大靖, 岡賢二, 品川真奈花 他 (員数20、古庄15番目): 腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術により両側卵管采に漿液性卵管上皮内病変が発見された遺伝性乳癌卵巣癌症候群の1例. *信州医学雑誌* 67(3): 209-215, 2019
 53. 降籟めぐみ, 古庄知己. 難治性疾患(難病)を学ぶ Ehlers-Danlos症候群. *遺伝子医学* 29(4): 81-89, 2019, メディカルドゥ社, 大阪
 54. Uehara M, Kosho T, Yamamoto N et al. Spinal manifestations in 12 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency

- (mcEDS-CHST14). *Am J Med Genet A*. 2018; 218(11):2331-2341.
55. van der Sluijs EPJ, Jansen S, Vergano SA et al. (員数106、古庄99番目) The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*. 2018; 21(6): 1295-1307.
 56. Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawai T, Ishiguro A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome. (2021). *Pediatr Int*, in press.
 57. 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.
 58. 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 Pediatr Endocrinol*, 30(1):61-64.
 59. 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.
 60. Nomura S, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Ashida A. Rapid-onset dystonia-parkinsonism with ATP1A3 mutation and left lower limb paroxysmal dystonia. (2021). *Brain Dev*, 43(4):566-570.
 61. 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組み. *臨床病理レビュー*、第165号 2-7. 2021年
 62. 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
 63. 平井宏子、仲岡英幸、伊吹圭二郎 他 (員数10、要9番目) 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. 2021年
 64. 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.
 65. Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S et al. (員数9、要7番目) A novel homozygous missense SLC25A20 mutation in three CACT-deficient patients, and autoptical data. (2020). *Hum Genome Var*, 7:11.
 66. Azuma N, Uchida T, Kikuchi S et al. (員数10、要10番目) NT5E gene mutation is a rare but important cause of intermittent claudication and chronic limb-threatening ischemia. (2020). *Circ J*, 84(7):1183-1188.
 67. Tanaka R, Takahashi S, Kuroda M et al. (員数8、要8番目) Biallelic SZT2 variants in a child with developmental and epileptic encephalopathy. (2020). *Epileptic Disord*, 22(4):501-505.
 68. Okano S, Miyamoto A, Makita Y et al. (員数9、要9番目) Severe gastrointestinal symptoms caused by a novel DDX3X variant. (2020). *Eur J Med Genet*, 63(12):104058.
 69. Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N et al. (員数10、要7番目、奥山10番目) 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. (2020). *Mol Genet Metab Rep*, 2020 Dec 10;25:100692.
 70. 要匡、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
 71. 要匡、未診断疾患イニシアチブ (IRUD) におけるゲノム解析 *Medical Science Digest* 45(14):846-849, 2019.
 72. 要匡、小児希少・未診断疾患イニシアチブの実施状況と課題 *日本新生児成育医学会雑誌* 32(1):31-35, 2020.
 73. 要匡、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 *臨床免疫・アレルギー科* 70(6):549-554, 2018.
 74. 原田直樹, 小原收, 要匡, 古庄知己, 涌井敬子, 足立香織, 難波栄二、希少遺伝性疾患の遺伝学的検査の現状、日本遺伝カウンセリング学会誌 40 (2) 176-176、2019年7月
 75. 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)
 76. Iso M, Suzuki M, Yanagi K et al. (員数9、佐藤7番目、要9番目). The CFTR gene variants in Japanese children with idiopathic pancreatitis. *Hum Genome Var*. 6:17,2019.
 77. 佐藤万仁, 養王田正文, DNA 解析装置 (シーケンサー), *日経バイオ年鑑2019—研究開発と市場・産業動向* (日経バイオテック編集) (2018年12月, 日経BP社)
 78. 後藤雄一. 希少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究. pp. 125-137, *小杉班報告書* 令和2年3月 [http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/a08_hokokusho.pdf]
 79. 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]
 80. 後藤雄一. ワークショップ6) 二次的所見と遺

伝子医療部門ネットワーク. pp. 113-117, pp. 188-195, 第17回全国遺伝子医療部門連絡会議令和元年(2019年)報告書 [http://www.idenshiiryoubumon.org/img/top/17thConference.pdf]

81. 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. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020 Sep;60(5):153-155.
82. Nishimura N, Kumaki T, Murakami H et al. (員数10、黒澤10番目) Expanding the phenotype of COL4A1-related disorders-Four novel variants. *Brain Dev*. 2020 Jun 18;S0387-7604(20)30150-9.
83. 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.
84. 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.

2. 学会発表

1. 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(2020年9月オンライン)
2. 難波栄二, 足立香織, 佐藤万仁, 要匡, 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, 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)
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資する研究班」第9回日本遺伝子診療学会 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム(東京)2019年12月5日
4. 難波栄二「日本における難病領域の遺伝学的検査の体制」第64回日本人類遺伝学会大会(長崎)2019年11月19日
5. 難波栄二「改正医療法に対応した難病領域の検体検査の体制」第26回出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム(福岡)2019年10月27日
6. 難波栄二「改正医療法と遺伝学的検査精度管理について」第53回日本小児内分泌学会学術集会(京都)2019年9月26日-28日
7. 難波栄二「人を対象とした研究の倫理とゲノム医療」沖縄科学技術大学院大学(OIST)研究倫理教育訓練
8. 難波栄二「難病領域の遺伝学的検査について」米子セミナー(米子)2019年9月14日
9. 難波栄二「難病の遺伝学的検査体制について」臨床遺伝2019 in Sapporo(第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、第26回日本遺伝子診療学会大会(札幌)2019年8月2日-4日
10. 難波栄二「難病領域における検体検査の精度管理について」アミカス・セラピューティクス・東京 社内勉強会(東京)2019年6月7日
11. 難波栄二. 検体検査の精度管理・医療法改正について. 東海・北陸地区ゲノム研修会.2019年2

月 名古屋

12. 難波栄二. 難病等の希少疾患の遺伝学的検査の継続的実施体制の構築について. 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム2018. 2018年12月 東京
13. 小原收、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、2021年
14. 小原收、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、2021年
15. 小原收、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、2021年
16. 小原收、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、2020年
17. 小原收、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、2020年
18. 小原收、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、2020年
19. 小原收、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、2020年
20. 小原收、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、2020年
21. 小原收、ゲノムファーストからオミックスファーストへ：ゲノム科学はこれからどこに向かうのか？ 質量分析フォーラム2019 2019/7/19 国内、口頭
22. 小原收、ゲノム科学を医科学研究・臨床に活用していただくために：クリニカルシーケンシングから臨床オミックス研究まで 第1回富山大学がんゲノム研究会 2019/8/6国内、口頭
23. 小原收、ゲノム科学からの免疫不全症研究への挑戦：「検査」と「研究」の間で 第10回Q-PID九州地区免疫不全症研究会 2019/11/2 国内、口頭
24. 小原收、オミックス検査学の潮流：ゲノムファーストからオミックスファーストへ 第66回日本臨床検査医学会学術集会 2019/11/22 国内、口頭
25. 小原收、免疫不全症・自己炎症疾患の遺伝学的検査が直面する課題、第二回日本免疫不全・自己炎症学会 2019年2月 東京
26. 小原收、遺伝子検査の限界と可能性、第41回日本小児遺伝学会 学術集会、2019年1月
27. 小原收、次世代シーケンサー(NGS)による難病等の遺伝学的検査の提供体制について、日本遺伝子学会遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム2018、2018年12月 東京
28. 小原收、遺伝子検査から診断へ：現在の課題、第2回千葉県リンチ症候群対策協議会、2018

- 年12月 千葉
29. 堤正好, ゲノム医療における検体検査の品質管理について、第8回生命情報学会連合大会 日本バイオフィオマティクス学会・日本オミックス医学会 合同シンポジウム、2019年9月10日
 30. 堤正好, ゲノム医療～遺伝子関連検査の立場から、日本生命倫理学会第31回年次大会、2019年12月7日
 31. 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.
 32. 宮地 勇人. ゲノム医療新時代に向けて、病理部と臨床検査部の協体制のあり方 遺伝子関連検査のためのISO 15189施設認定のプログラム構築と展開.臨床検査と病理の協働 2019/11/23 国内.
 33. 宮地 勇人. 遺伝子関連検査で究めるゲノム医療の展望 2019/7/28国内.
 34. 宮地 勇人. 検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の改正 遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理.第20回日本検査血液学会学術集会 20巻学術集会 2019/7/6 国内.
 35. 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)
 36. 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回日本臨床化学学会年次学術集会、Web開催、2020.10.30-11.1 (Web Oral 10.30)
 37. 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)
 38. 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)
 39. 古庄知己, 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング, 講演, 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
 40. 古庄知己, 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, 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 2021/1/8-9, オンライン
 41. 古庄知己, 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, 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
 42. 古庄知己, 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, 第52回日本結合組織学会学術集会, 2020/9/20, オンライン
 43. 古庄知己, 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の発見、病態解明、そして治療法開発に向けた挑戦, 講演, 名城大学総合研究所難治性疾患発症メカニズム研究センター・第1回セミナー, 2020/2/15 名古屋
 44. 古庄知己, 遺伝子、ゲノム、生殖細胞・体細胞の変化とは?, 講演, がんゲノム看護セミナー in信州2019, 2019/12/21, 松本
 45. 古庄知己, 遺伝性・先天性疾患オーバービュー, 講演, 長野県特別支援学校保健委員会研修会, 2019/12/19, 諏訪
 46. 古庄知己, ゲノム医療の最前線, 講演, 長野赤十字病院, 第181回がん診療研修会, 2019/10/30, 長野
 47. Tomoki Kosho et al. Otological features in patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations in CHST14 (mcEDS-CHST14), ASHG2019, 2019/10/15-19, ヒューストン (米国)
 48. 古庄知己, 遺伝子診療の現場から(クリニカルシーケンスからのMGeND登録), 講演, 2019年度AMED溝上班「ヒトバリアントデータ研究倫理勉強会」, 2019/10/9, 大阪
 49. 古庄知己, 筋ジストロフィーの遺伝医療「筋ジストロフィー診療における遺伝科の役割」, 講演, 第1回長野県筋ジストロフィー市民公開講座, 2019/9/28, 安曇野
 50. 古庄知己, 遺伝性乳がん患者さんの医療連携, 講演, Breast Cancer Seminar 2019 in Nagano, 2019/9/27, 長野
 51. 古庄知己, エーラスダンロス症候群をめぐる世界の動向, 講演, 2019年度JEFA会合(医療講演会・交流会), 2019/5/25, 大阪
 52. 古庄知己, 全国遺伝子医療部門連絡会議が推進する日本の遺伝医療, 講演, 第4回遺伝カウンセリングコース, 2019/5/11, 東京
 53. 古庄知己, クリニカルシーケンスの全国展開: がんとは非がん両輪での発展を目指して, 中央西日本がんゲノム医療連携フォーラム, 2019/3/16, 岡山
 54. 古庄知己, 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの取り組み～過去・現在・そして未来へ～, 遺伝診療セミナー in あべの, 2019/1/17, 大阪
 55. 古庄知己, 筋拘縮型(古庄型)エーラス・ダンロス症候群: オーバービュー, 第39回インフォーマルセミナー in 信州, 2019/1/10, 長野
 56. 古庄知己, 13トリソミー、18トリソミーを持つ子どもへのよりよい医療をめざして, 沖縄新生児特別講演会, 2018/12/7, 沖縄
 57. 古庄知己, Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14D/D4ST1 deficiency, ポスター, ASHG2018, 2018/10/16-20, サンディエゴ
 58. 古庄知己, がんからgermline の遺伝子診療について, 中央西日本がんゲノム医療フォーラム, 2018/10/6, 岡山
 59. 古庄知己, CHST14 変異に基づく筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群 (mcEDS-CHST14) の発見と疾患概念の確立/Discovery and delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by CHST14 mutations (mcEDS-CHST14), 慶應医学会例会, 2018/7/17, 東京
 60. 古庄知己, 次世代シーケンスの臨床応用, 第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会,

- 2018/6/29, 宮城
61. 古庄知己, がんクリニカルシーケンスの現状と課題, 第10回長野臨床腫瘍懇話会, 2018/6/23, 長野
 62. 古庄知己, エーラス・ダンロス症候群、世界の動向, 2018年度JEFA会合(医療講演会・交流会), 2018/6/9, 埼玉
 63. 古庄知己, がんゲノム医療について, がん寺子屋勉強会@長野市民病院, 2018/6/7, 長野
 64. 古庄知己, ゲノム医療の組織構築と人材育成, 第153回日本医学会シンポジウム, 2018/6/2, 東京
 65. 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
 66. 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 A uriculocondylar syndrome 1. ASHG2020 (web) 2020.10
 67. 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
 68. 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
 69. 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.
 70. Kaname T, Yanagi K, Takeshita M, Omatsuma 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.
 71. 要匡. ナショナルセンターにおける取組み(シンポジウム) 第9回日本遺伝子診療学会遺伝子診断・検査技術フォーラム 公開シンポジウム2019 どうなる?!ゲノム医療 東京, 2019年12月5日.
 72. 要匡. IRUDの現状と将来の展望(基調講演). 第26回ゲノム医療フォーラム, 福岡, 2019年10月27日.
 73. 要匡, 柳久美子, 磯まなみ, 小林奈々, 阿部幸美, 竹下芽衣子, 黒木陽子, 林恵子, 岡村浩司, 緒方(川田)広子, 河合智子, 中林一彦, 秦健一郎, 小崎健次郎, 佐藤万仁, 松原洋一, IRUD-P コンソーシアム, 第一期IRUD(希少・未診断疾患イニシアチブ)統計と今後, 第41回日本分子生物学会年会(2018年11月, 横浜)
 74. Kaname T, Matsubara Y. Comprehensive approach to rare and undiagnosed disease s in Japan. 10th Annual Next Generation Sequencing and Clinical Diagnostics Congress 2018., London, UK, 2018.11.9.
 75. 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
 76. 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
 77. 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
 78. 原田直樹, 小原収, 要匡, 堤正好, 足立香織, 難波栄二 「遺伝学的検査の品質課題と解決策について」 第50回臨床細胞分子遺伝研究会(大阪) 2020年3月7日
 79. 原田直樹, 小原収, 要匡, 古庄知己, 涌井敬子, 足立香織, 難波栄二 「希少難病等の遺伝学的検査の現状と課題」 日本人類遺伝学会第64回大会(長崎) 2019年11月8日
 80. 原田直樹, 小原収, 要匡, 古庄知己, 涌井敬子, 足立香織, 難波栄二 「希少遺伝性疾患の遺伝学的検査の現状」 臨床遺伝2019 in Sapporo 第26回日本遺伝子診療学会大会 第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 合同学術集会(札幌) 2019年8月3日
 81. 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. 2021年1月, Webオンライン開催
 82. 佐藤万仁, 柳久美子, 竹下芽衣子, 阿部幸美, 小林奈々, 松原洋一, 要匡, 希少・未診断疾患を対象とした大規模全エクソーム解析の俯瞰的分析, 日本人類遺伝学会第64回大会(2019年11月, 長崎)
 83. 中村勇治, 浅田英之, 久保田哲夫, 奥野友介, 村松秀城, 河合智子, 佐藤万仁, 高橋義行, 小島勢二, 齋藤伸治, UPD(15)pat に伴うHERC2、DUOX2 のヘテロ接合性喪失による blended phenotypes の1例, 第41回日本小児遺伝学会学術集会(2019年1月, 名古屋)
 84. 佐藤万仁, 柳久美子, 要匡, 希少・未診断疾患を対象とした大規模全エクソーム解析における次世代シーケンサーの評価, 第41回日本分子生物学会年会(2018年11月, 横浜)
 85. 柳久美子, 磯まなみ, 竹下芽衣子, 佐藤万仁, 要匡, レット様症状を呈する女兒患者における MECP2 遺伝子欠失の同定と遺伝子発現解析, 第41回日本分子生物学会年会(2018年11月, 横浜)
 86. 佐藤万仁, 柳久美子, 要匡, 希少・未診断疾患を対象とした大規模全エクソーム解析の俯瞰的分析, 日本人類遺伝学会第63回大会(2018年10月, 横浜)
 87. 柳久美子, 湊川真理, 磯まなみ, 佐藤万仁, 松原洋一, 岡本伸彦, 要匡, 重度レット症候群に

認められたMECP2 遺伝子欠失について, 日本人類遺伝学会第63回大会 (2018 年10 月, 横浜)

88. 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
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
89. 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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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向けた工程表

2018年12月 平成30年厚生労働省令第93号施行

～2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度以降
検体検査の精度管理に関する検討会	新たな精度管理に関する情報の周知徹底	HP開設 学会等での周知	情報提供 具体的な相談への対応	新たな遺伝学的検査の実施体制の確立
	実態調査と対応	精度管理実施状況の把握、対応状況の調査	施設間クロスチェック体制のモデル提示	
	遺伝学的検査体制のモデル構築と普及	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・提示	医療機関・ナショナルセンター等での受託体制の検討	
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」	登録衛生検査所等の受託状況調査	登録衛生検査所に外注する際の実施フローの検討	諸外国と同等の精度管理基準による検査実施体制の推進	
	外注検査化に向けた課題の明確化			
ゲノム医療実現推進協議会	国際レベルの検査基準構築	諸外国の検査施設の実施状況調査	外部精度管理実施体制の具体的な枠組みの検討	基礎的研究との区分けを明確化
	検査結果返却に関する精度の向上	エキスパートパネルの設定要件・運用基準の検討	報告書の検討と標準化	
	費用に関する検討		検査コストの算出 健康保険・公的補助費用の設定に関する課題の検討	

難病領域での疾患原因と治療法の探索研究が推進

より先進的で安全な医療の提供

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

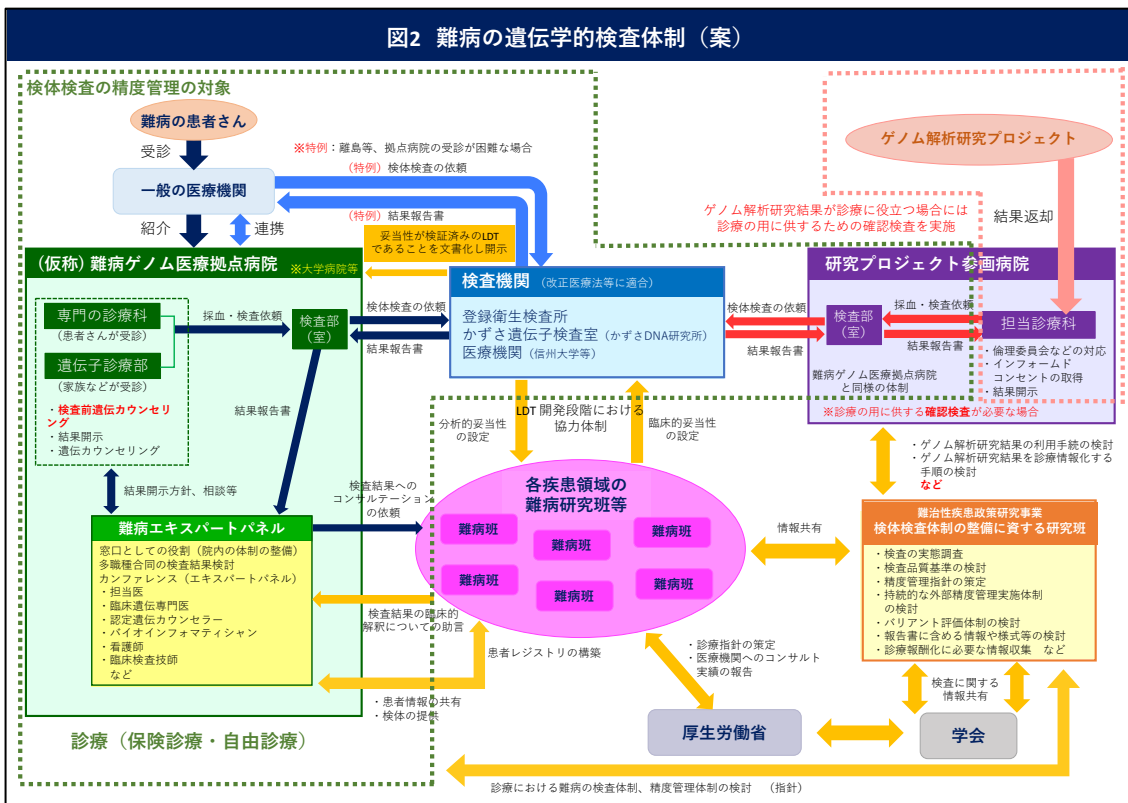
[https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/acce_proj.htm] (白岩健、津谷喜一郎訳 2007 : 『ACCE によるモデルクエスションリスト : 遺伝子検査の包括的なレビューのために Ver.1.0』. [<http://pgsi.umin.jp/list.pdf>] 参照)



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2 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） &&&

* 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。

** 既存のマニュアル等の活用が可能

義務
遺伝子関連・染色体検査以外の検査

努力義務
遺伝子関連・染色体検査

& 義務
遺伝子関連・染色体検査

&& 努力義務
遺伝子関連・染色体検査

&&& 勧奨

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

IVD と LDT の比較		IVD・MD (体外診断薬・医療機器)	LDT (検査室自家開発検査)
法規制	根拠法	薬機法	医療法
	設計・開発事業者	診断薬・医療機器メーカー (製造販売許可事業者)	臨床検査室・衛生検査所
	製品開発手順	PMDAにRS相談、対面助言	なし
	製造販売承認申請事前審査(品質・有効性・安全性)	PMDA	なし
	製造販売承認	厚労省薬事審議会 医療機器・体外診断薬部会	なし
	生産と管理	都道府県知事の製造業登録 PMDAによるQMS適合性調査	なし
	保険適用	中医協の査定後に厚労省が決定	中医協の査定後に厚労省が決定
	性能表記	添付文書	なし
実施基準	開発段階規制	薬機法(PMDA審査)	なし
	設計(臨床的有用性と臨床的妥当性の設定)	PMDAにRS相談、対面助言	自由、カスタマイズ可能、多様性
	最適化(臨床的妥当性の確保)	臨床データの取得	なし
	分析的妥当性の検証	性能・安定性を検証	自由方式、ISO15189ガイダンスの参照等
	開発期間	長期(5年~)	短期(検査室・衛生検査所次第)
コスト	開発コスト	大(薬事承認に係るコスト)	小(開発・妥当性の検証に係るコスト)
	固定費を除く運用コスト	製品価格に依存	開発・妥当性検証コストに依存
運用品質管理	品質管理規制	なし	なし
	バリフィケーション・品質モニタリング	ユーザー(医療機関・衛生検査所)が実施	臨床検査室・衛生検査所が実施
	品質保証	第三者機関(米国CAP, ISO15189)による検査室の認定(勸奨)	第三者機関(米国CAP, ISO15189)による検査室の認定(勸奨)

図1. NGSパネル遺伝学的検査の開発と運用段階において対応すべき事項

開発段階

設計

- 臨床的妥当性の設定
 - 遺伝子/疾患/バリエント (ア)
 - 遺伝子についての技術的留意点 (イ)
 - 検査対象領域のリストアップ (ウ)

最適化

- 臨床的妥当性の確保
 - 検査要件設定 (エ)
 - 初期検査設計 (オ)
 - 検査要件再確認 (カ)
 - 検査の詳細 (キ)
 - 必要に応じて反復 (ク)
 - 結果受入、拒絶基準を定義 (ケ)

妥当性検証

- 分析的妥当性の確認
 - 妥当性検証試験の設定 (コ)
 - 性能指標の確認 (サ)

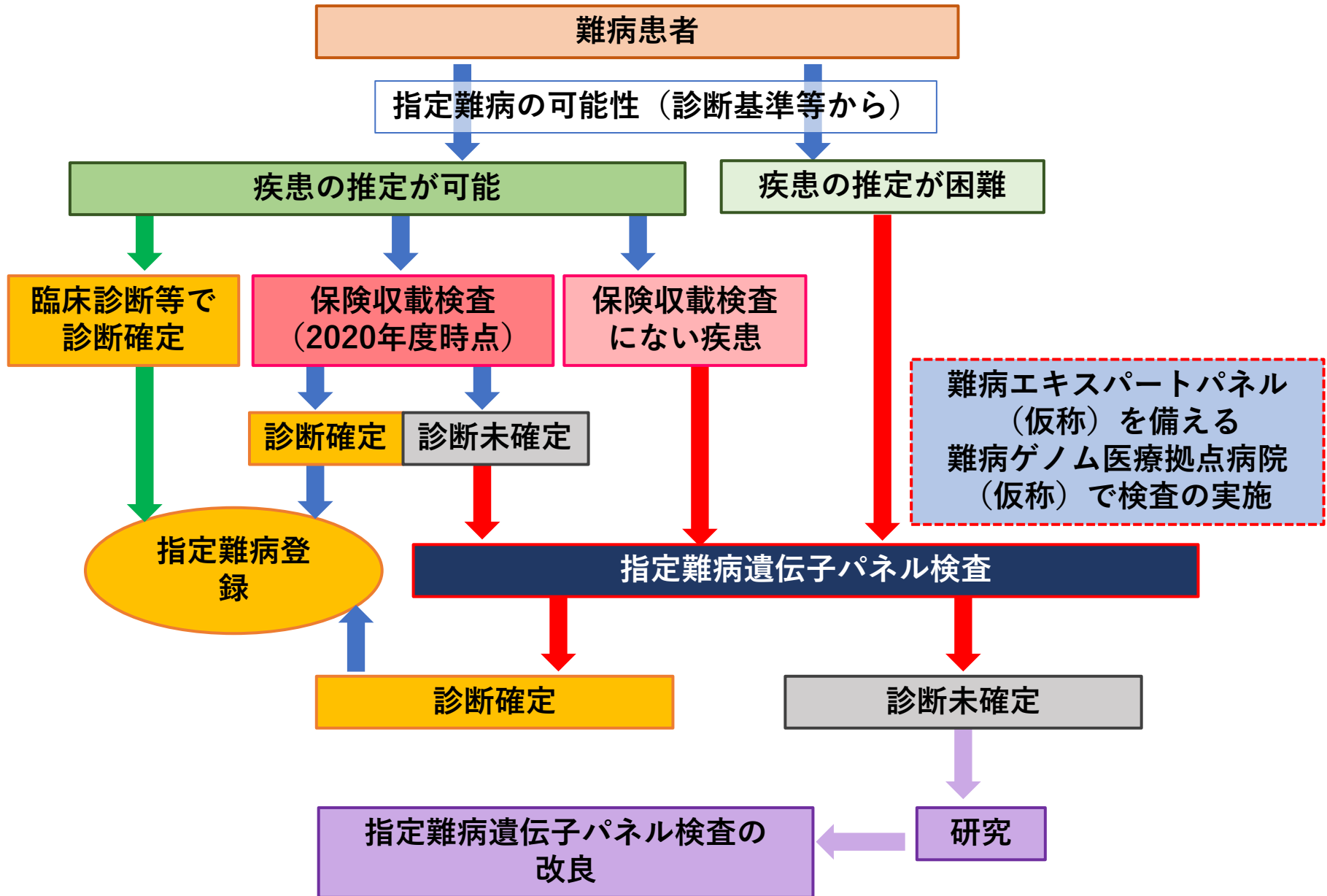
運用段階

品質管理

- 検査のベリフィケーション
 - 検査品質チェックリストの運用
 - 検査品質管理モニタリング
 - 内部精度管理
 - 文書管理

品質保証

- 定期的実施する外部精度管理と第三者による評価
 - 外部精度管理サーベイ, 技能試験, 監査受入
 - 第三者認証の取得
 - 検査室間の試料交換と相互結果検証 (代替措置)
 - 第三者による評価結果の確認による継続的改善



指定難病遺伝子パネル検査（案）

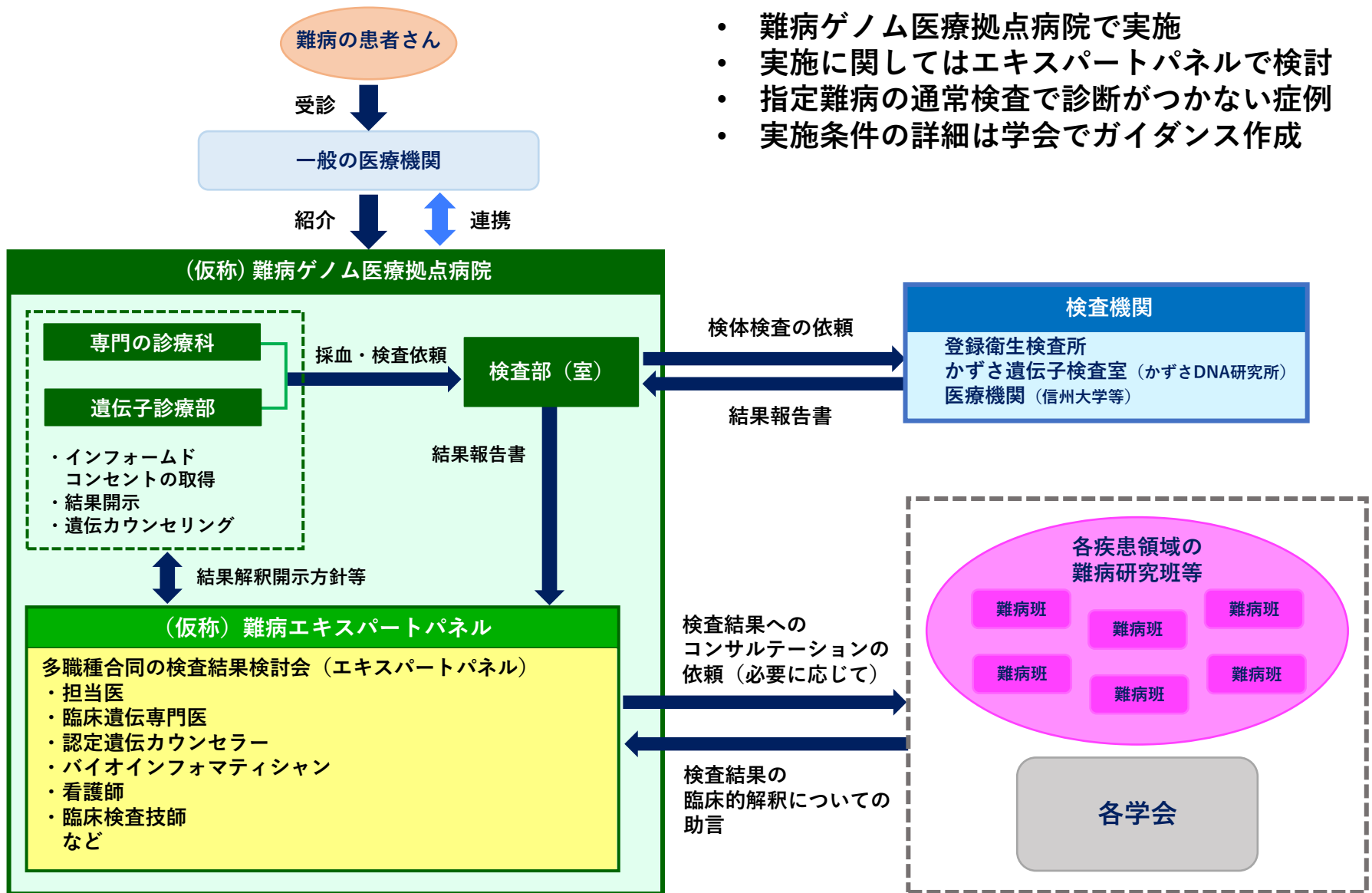
使用目的

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）

米国での遺伝学的検査の取り扱い状況

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

平成30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

難病領域の検体検査の精度管理 情報提供と相談会

日時

2019年 2月11日(月・祝) 13:00~16:30

会場

コングレスクエア日本橋 2階 ホールA・B
東京メトロ「日本橋」駅B9出口 直結、東京建物日本橋ビル
<http://congres-square.jp/access/>

プログラム
事前申込

<http://www.kentaikensa.jp/1389/14599.html>

13:00 - 13:40

検体検査の精度の確保について

前島 基志 (厚生労働省 医政局 地域医療計画課 医療関連サービス室長補佐)

13:40 - 14:10

「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」の活動内容について
難波 栄二 (鳥取大学 研究推進機構・研究戦略室/医学部附属病院・遺伝子診療科 教授)

14:10 - 14:30

遺伝学的検査実施に関して準備すべき書類

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)

14:30 - 15:15

遺伝学的検査の提供体制に関して

1)古庄 知己 (信州大学医学部附属病院・遺伝子医療研究センター センター長・教授)

2)小原 收 (かずさDNA研究所 副所長)

3)田所 健一 (株式会社ビー・エム・エル ゲノム検査課 主任)

15:15 - 15:30

総合討論

15:30 - 16:30

個別相談会

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
TEL 0859-38-6471 URL <http://www.kentaikensa.jp/>

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/>

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と思います。
- 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も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だと思います。
- 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 や解釈の仕方で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かと思います。
- 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。
- 報告内容に関してみ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 かとか解釈が異なります。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。