

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「検体検査の外部精度管理調査における組織構築に向けた研究」
分担研究報告書

「難病領域の遺伝学的検査の精度管理と保険収載」

研究協力者 難波栄二 鳥取大学研究推進機構 教授

研究要旨

本研究は、指定難病のみならず小児慢性特定疾病を含む多くの難病の網羅的遺伝学的検査を保険収載するために必要な難病遺伝子パネル検査（案）ならびにその検査の品質・精度の確保について検討を行った。この検査として、自家調整検査法（LDT）によるエクソームまたは全ゲノム解析のデータを、体外診断用医薬品・医療機器（IVD・MD）で開発した解析プログラムにより処理し、病原性のあるバリエーションの候補を出力する案を考えた（難病遺伝子パネル検査（案））。LDTでの検査を診療に用いるには、検査を実施する施設での検査の品質・精度の確保が重要で、外部精度管理調査の体制が重要となる。宮地が行った3施設での網羅的遺伝学的検査のパイロット研究では、それぞれの施設で評価が異なる項目も多く、それぞれの施設での状況の検査の品質・精度の状況把握のために必須と考えられた。また、2021年度に保険収載されたマイクロアレイ染色体検査において、その検査適応の疾患が限られており、その拡大にはLDTの検査の保険収載も必要であると考えられた。また、得られたデータを正しく解釈し、診断を患者・家族に適切に説明してゆくためには、難病エキスパートパネルをそなえた（仮称）難病拠点病院が必要である。今後、難病の網羅的遺伝学的検査に対応できる外部精度管理調査の体制を構築し、その検査の保険収載を行い、さらに（仮称）難病拠点病院を設置することにより難病のゲノム医療を推進することが求められる。

A. 目的

ゲノム医療の推進のため、2018年12月に改正医療法が施行され、難病領域の遺伝学的検査においても新たな品質・精度確保が求められるようになった。難病領域には多くの遺伝病が存在し、その遺伝学的検査は研究の一貫として進歩し研究室で実施されることが多かったが、この改正医療法をきっかけに研究と診療を明確に区別し、診療の遺伝学的検査の新たな体制が必要になった。この対応のために、「難波班」が2018年10月31日から2021年3月31日まで活動し、最終的に「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」（2021年3月31日）（以下、「指針」）を作成し公表した（参考資料1）。また、多くの難病に対応できるNGS（Next Generation Sequencing）パネル検査の開発プラン（案）を提案した。現在、国において全ゲノム解析実行計画が行われており、NGSを用いた網羅的解析技術による遺伝学的検査を保険収載し、全国で実施できる体制を構築することが重要な課題となっている。

一方、難病領域の遺伝学的検査における保険収載においては、以下のような特有の課題がある。難病領域は、それぞれの疾患の患者数は非常に少ないが、疾患の数は数千と非常に多い。そのため、一つの疾患の検査に対して、薬機法の承認を受けた体外診断用医薬品・医療機器（IVD・MD）を開発することは極めて困難であり、世界的には自家調整検査法（LDT）による遺伝学的検査が普及している。日本では、2021年10月に保険収載された「マイクロアレイ染色体検査」を除いては、保険収載されている難病領域の遺伝学的検査の中にはIVD・MDにより開発された検査項目はない。

このような状況の中、難病領域の遺伝学的検査の保険収載は拡大しており、令和4年度診療報酬改定において新たに51の検査項目が保険収載された（D006-4 遺伝学的検査）。この背景には「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）（平成26年5月30日）がある。「難病法」では、指定難病が定義されており、その診断基準が定められ、患者さんの実態調査が行われ、患者さんの申し出による医療費助成などの支援が進められている。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で開発された検査でなくても、必要な遺伝学的検査は保険収載されてきた。従って、小児慢性特定疾病など指定難病になっていない疾患の遺伝学的検査は保険収載されてこなかったのが実情である。

一方、欧米の体制については、「指針」の中に以下のように記載されている。「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」（参考資料 1 p7 [注] 欧米と日本の検査の品質・精度確保の体制）。

日本において、小児慢性特定疾病などの指定難病以外の疾患の遺伝学的検査についても、欧米のように LDT による検査を保険収載できる仕組みが必要と考える。そのためには、日本における遺伝学的検査の品質・精度を欧米と同等の水準にすることが必要となる。そこで、本研究では難病領域の遺伝学的検査の保険収載を目指して、その体制の提案ならびに日本の現状について検討を行った。

B. 方法

1. 参考資料 2 を参考として、小児慢性特定疾病などにも対応できる難病遺伝子パネル検査（案）を検討した。
2. 参考資料 3 を参考として、NGS パネル検査の外部精度管理について検討した。

C. 結果

1. 難病遺伝子パネル検査（案）（表、図）

難病遺伝子パネル（案）を表に示した。また、その適応については図に示した。本検査は、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の開発を目指す。検体の解析は、未診断疾患イニシアチブ（IRID）で実績のあるエクソーム解析を考えるが、現在行われている全ゲノム解析実行計画の実績を踏まえて、全ゲノム解析も候補となる。そして、その解析の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。

難病では、現在においても新たな難病が次々に見つかっており、まだ評価の定まらない新規の難病も数多くある。その中から、実際の診療に必要な遺伝子を選定しておくことが必要である。エクソーム解析あるいは全ゲノム解析をそのまま遺伝学的検査として実施して欲しいとの意見もあるが、臨床検査として TAT（Turn Around Time）を 3ヶ月以内に設定し、データの品質・精度を確保し、診療に役立つ検査として開発するには、その目的での解析プログラムの開発が必要になる。エクソーム解析や全ゲノム解析などにおいては多くの解析プログラムが開発され、研究者ごとに解析手法が異なり、診断結果にも影響する可能性がある。そのために、診療のためには全国で共通化させたことが望ましい。そのために、解析プログラムは IVD・MD として開発し、検査提供施設は均一なものを使うことが望ましいと考える。

2. 外部精度管理について

NGS を用いた難病遺伝学的検査の品質・精度を確保するためには、外部精度管理の体制が重要になる。これに関して、難病の NGS 解析を積極的に実施している 3 施設におけるパイロット研究が宮地により行われている（参考資料 3）。このパイロット研究では、ケースシナリオから考えられる 4 つの標的遺伝子を設定し、それらの 27 の病的バリエーションが混在する検体を各施設で解析し、対象遺伝子の選定、ライブラリー、シーケンス（バリエーションコールまで）などの評価が行われた。この 3 施設では、解析プラットフォーム（解析装置等）がすべて異なっていた。3 施設で評価が異なる項目も多く、最終的に標的遺伝子の病的バリエーションを検出できない場合もあった。

外部精度管理調査は、客観的に精度管理状況を評価することが目的であり、本ケースシナリオは、4 つの標的遺伝子の 27 病的バリエーションが混在するサンプルを対象にしており、複雑な設定となっていた。通常の難病の遺伝学的検査の実施において問題がない場合でも、このような外部精度管理調査を行うことにより、精度管理状況を把握し改善することが必要と考えられた。外部精度管理調査の実施体制の構築については、本研究において宮地、田澤が報告しており、難病も含めた体制の構築が望まれる。

D. 考察

現在、国では全ゲノム解析実行計画が進められており、その計画の中では臨床実装が重要視され、現在実証実験が行われている。これらの実績を元に、遺伝学的検査の保険収載が進められることが期待されている。保険収載においては、原則として IVD・MD で開発された検査であることが必要とされている。指定難病において

は難病法を担保するために、IVD・MDで開発された検査でなくても保険収載されているが、それ以外の疾患の遺伝学的検査の保険収載への対応を考えておく必要がある。

今回、提案した難病遺伝子パネル（案）は、LDTでの検査を保険収載させるための方向として、その品質・精度の確保、特に外部精度管理の体制を充実させることを提案した。宮地による3施設でのパイロット研究では、解析プラットフォームの差があり、施設間で評価が異なる項目も多かったようである。外部精度管理調査の受験は、施設の状況を把握し改善するために重要であり、日本における体制を早急に構築し普及させることが網羅的遺伝学的検査の保険収載には必要と考えられた。

一方、マイクロアレイ染色体検査は、染色体の微細な変化やヘテロ接合性の喪失などを網羅的に検出する方法であり、先天異常では15-20%の異常が見いだされ診断に非常に有用な検査である。欧米では、その利用や解釈、検査の品質・精度の管理に関する各ガイドラインが出されており、本検査法はすでに臨床検査として定着している。一方、日本においては「診療において実施するマイクロアレイ染色体検査のガイダンス」（ガイダンス）（参考資料4）が2020年3月に発出され、2021年10月に「マイクロアレイ染色体検査」が59の先天異常ならびにその類縁疾患を対象に保険収載された。本検査はIVD・MDで開発されており指定難病以外の先天異常も対象疾患に含まれている。

本検査においても日本では外部精度管理の体制の充実が重要な課題である。マイクロアレイ染色体検査は今回保険収載された59疾患とその類縁疾患にとどまらず、多くの先天異常の診断に有用である。マイクロアレイ染色体検査の保険収載の対象疾患をさらに拡大してゆくためには、その遺伝子パネル検査と同様にLDTでの検査法を保険収載することも必要と考える。

さらに、本検査から得られたデータを正しく解釈し、診断を患者・家族に適切に説明してゆくためには、専門的なデータベース検索の技能や臨床遺伝の知識や経験が必要となり総合的な遺伝医療の体制が必要となるために、ガイダンスには「臨床遺伝専門医と連携するなど総合的な遺伝医療の体制が敷かれている施設で行うことが望ましい」と記載されている。マイクロアレイ染色体検査を十分に利用できる遺伝医療の体制構築は遺伝子診療部（科）を設置している医療機関などを中心に行われている。今後、マイクロアレイ染色体検査、難病パネル検査などの網羅的遺伝学的検査に対応するためには、我々が提案している難病エキスパートパネルをもつ（仮称）難病ゲノム医療拠点病院を設置することが必要である（参考資料5）。

D. 参考資料

1. 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」 [<http://www.kentaikensa.jp/>]
2. 難波栄二 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）総括研究報告書「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究」資料6
3. 宮地勇人 日本医療研究開発機構「アジアがん臨床試験ネットワーク構築に関する事業（国際規格ISO15189取得・維持支援）」報告書
4. 診療において実施するマイクロアレイ染色体検査のガイダンス（2020年3月30日）日本小児遺伝学会、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究」研究班・「染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築」研究班 [https://plaza.umin.ac.jp/p-genet/downloads/20200330_microarray_guidance.pdf]
5. 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）

表 難病遺伝子パネル検査（案）

使用目的

1. 原因の推定が困難な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、NGSにより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. 保険収載での遺伝学的検査・IRUD研究・全ゲノム解析実行計画の実績を元に指定難病・小児慢性特定疾病の原因となる遺伝子を含む解析対象遺伝子を選定する。
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. 既存の実績のあるエクソーム（または全ゲノム）解析用試薬を利用しNGSで解析するが、この解析はLD Tとして実施し解析データを出力する。
4. 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ントを出力する。
5. 解析プログラムはIVD・MDとして開発する。
6. 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。
7. 難病エキスパートパネルで疾患のバリエントの評価、診断の妥当性を検討し報告書を策定する。
8. 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。
9. エキスパートパネルでの評価を保険点数に加える。

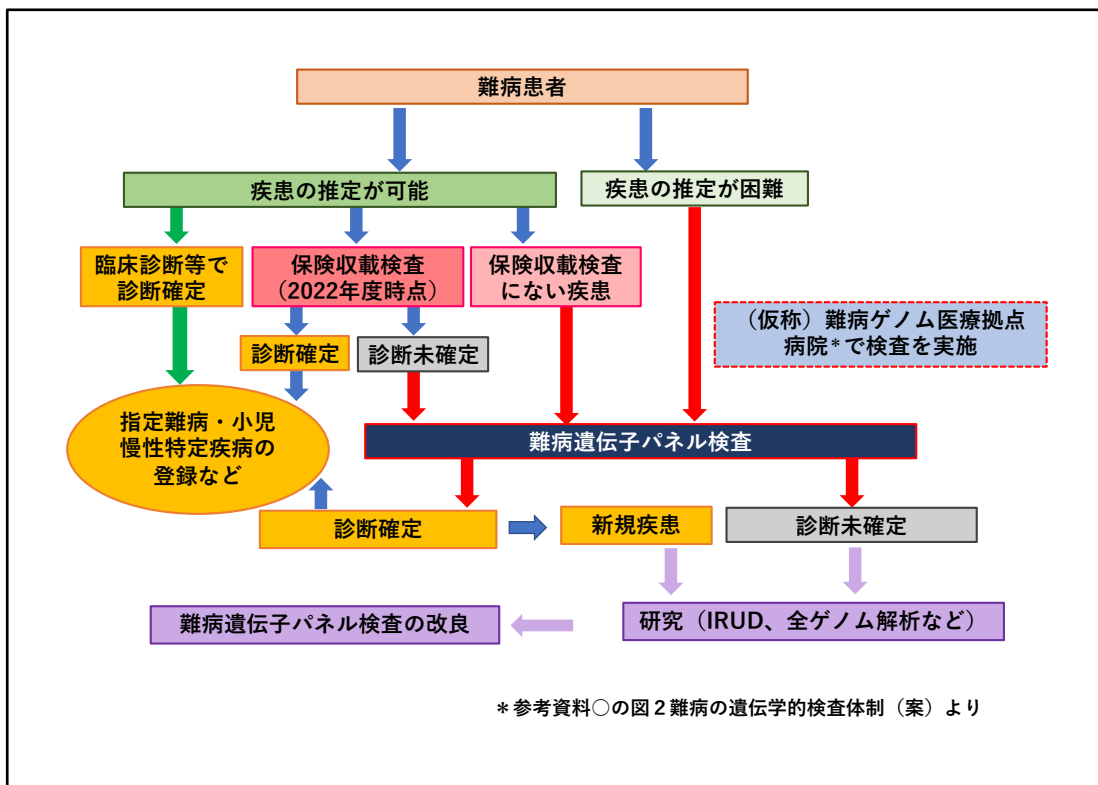


図 難病遺伝子パネル検査の適応について（案）