

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名： 遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング

2021年7月2日

所属・氏名： 神戸アイセンター病院 平見恭彦

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明文書 2 頁の「目的」の項目について、全体的に記載内容が分かり易い言葉で説明されておらず、その上簡略過ぎて、何を言いたいのか分かりにくくなっています。遺伝性網膜ジストロフィーの説明、これまでの研究内容とその結果、今回の研究で目指すところについて、全体の構成を練り直し、読む人の立場に立って、より具体的に丁寧で分かり易い説明をして下さい。なお、「ロービジョンケア」に関する説明は、出来るだけその初出に近いところで行うようにして下さい。

【回答】

「目的」の項目について、「背景と目的」に修正しました。

また、構成を以下のように変更し、平易で具体的な文書に修正いたしました。

- ・遺伝性網膜ジストロフィーについて
- ・遺伝性網膜ジストロフィーの原因
- ・遺伝性網膜ジストロフィーの遺伝子解析(これまでの研究)
- ・今回の研究で目指すところ

また、「ロービジョンケア」に関する説明をその初出(日本眼科医会)に近いところで説明しました。

2. 説明文書 2 頁の先進医療の説明が国民健康保険適応に限定したものになっていますが、正しいでしょうか。また、混合診療の説明がされていると読み取ることも出来ません。先進医療に関する説明が不正確なので、分かり易く正しい説明に直して下さい。

【回答】

先進医療の説明が国民健康保険適応に限定したものになっていたため、修正しました。

また、先進医療に関する説明が不正確であったため、正確でわかりやすい説明に修正しました。

3. 説明文書 4 頁の「対象となる方々」の項目について、対象者を原則として 20 歳以上としつつ、医師が必要と判断した場合は 20 歳未満も可と説明していますが、例外的に 20 歳未満を対象とする場合の説明が、「遺伝的予後の情報提供やロービジョンケアへ生かすため」のみでは分かりにくいので、より丁寧に説明して下さい。なお、研究計画書では被験者の適格基準として未成年の下限年齢を 4 歳と定めています。説明文書には下限の記載がありませんので、これを補充して下さい。

また、この欄で対象者を列挙する際、「● ……」とされている患者」「● 原則で同意取得時に 20 歳以上」「● ……同意を得た方」と表記が区々になっています。揃えて下さい。

【回答】

説明文書 4 頁「対象となる方々」の項目について、下限年齢である「4歳以上から」を追記し、20 歳未満を対象とする場合の説明を追記しました。

また、対象者の表記を「～方」と揃えました。

4. 説明文書 4 頁の「遺伝カウンセリングの実施」において、「どのような影響があるかをご相談させていただく場です。」と記載されていますが、「相談」でなく「説明」が正しいのではないのでしょうか。

また、5 頁で遺伝カウンセリングの前後に実施する質問紙調査に関し、前の回答は遺伝カウンセリング担当が見るのに対し、後の回答は担当者が直接見ることが無いとしている理由は、後者の内容に満足度や有用性の質問が含まれるからでしょうか。取扱いを変える理由を付記して下さい。

【回答】

ご指摘に基づき、「どのような影響があるかをご説明し、今後についてご相談させていただく場」に修正しました。

質問紙調査については、ご認識のとおり、遺伝カウンセリング後の質問紙調査内容に、満足度や有用性の質問が含まれているためです。説明文書に「内容に満足度や有用性の質問が含まれるので」を追記しました。

5. 説明文書 5 頁の「遺伝子検査の方法」の項目には、採血を行うことと、これによって健康被害が生じた場合の対応が記載されていますが、肝心の検査の方法に関する記述がありません。この項目では採取した血液を用いた遺伝子検査の方法を具体的に記載し、健康被害と補償に関する記述は分離して別項目を立てて説明して下さい。なお、臨床研究法は特定臨床研究に関し、その実施により生

じた健康被害について補償措置を講じることを義務付けており、それは採血についても適用され、臨床研究保険も準備されていますので、全く補償しないというのではなく、少なくとも医療費や医療手当の補償を行うことは検討すべきものと考えます。

【回答】

採取した血液を用いた遺伝子検査の方法を具体的に記載し、健康被害と補償について別項目で記載しました。また、医療費・医療費手当の補償を行うことを説明文書に追加しました。

6. 説明文書 6 頁「予想される利益と不利益について」の項目の冒頭一文「本研究における原因遺伝子の同定割合は 30－40%と予想されます。」について、患者さんに分かり易い丁寧な説明に変えて下さい。

また、その下の不利益を説明している記載部分の冒頭 3 行も分かりにくいので、患者さんが理解し易い平易な言葉を用いた説明に変えて下さい。

【回答】

患者さんにわかりやすい説明に変更するため、説明文書を下記の通り修正しました（下線部修正）。

「これまでに当院で行ってきた遺伝子解析研究や国内他施設で行われた同様の研究の研究論文から発表されている研究論文を参考にすると、本研究で、患者さんの原因遺伝子が同定される可能性は 30-40%と予想されます。」と修正しました。

「同定された原因遺伝子により、遺伝の仕方（遺伝形式）が確定するので、血縁者への遺伝リスクが明確になりますが、一方で血縁者との情報共有に困難を感じることもあるかもしれません。」と修正しました。

7. 説明文書 7 頁の「参加しなかったときに予想される利益について」で説明されている、「定期検診によるフォローアップ、ロービジョンケア、視覚補助具などによる残存視力の有効な活用、患者会の活動に参加するなどの対応」は、「他の治療方法に関する事項」として別項目を立てて説明すべきものと考えます。ご検討下さい。

【回答】

「他の対応に関する事項」として別項目を立てて説明いたします。

8. 説明文書 8 頁の「費用について」の項目に、患者さんの負担額のほか、シスメックス株式会社と実施施設の負担額も記載して下さい。

【回答】

説明文書を下記の通り修正し、シスメックス株式会社と実施施設の負担額を追記しました（下線部修正）。

「本研究（先進医療）にかかる費用は 382,660 円（税込）ですが、研究協力機関のシスメックス株式会社が遺伝子検査の費用 342,354 円（税込）、医療機関が人件費 33,706 円（税込）を負担するため、患者さんの先進医療に係る費用負担額は 6,600 円（税込）となります。初回遺伝カウンセリング後に 3,300 円（税込）、2 回目の遺伝カウンセリング後に 3,300 円（税込）をそれぞれ請求させていただきます。

あわせて、通常の診療と共通する部分の費用について、保険診療分として 3 割負担の方で概ね 9,300 円を請求させていただきます。」

9. 説明文書 9 頁記載のデータ保管期限延長について、長期の追跡や二次的研究利用等の可能性がどのような場合に有り得るのか、想定される具体例と延長期間を付記して下さい。

【回答】

想定される具体例、延長期間を付記し、説明文書を下記の通り修正しました（下線部修正）。

「なお、保管期限を過ぎた後も、データベース構築などの新たな研究に発展するなど、長期の追跡や二次的研究利用等の可能性がある場合は、保管期限を延長いたします。延長の場合には、保管期限も含めた情報をホームページもしくは院内掲示にてお知らせしますので、延長を希望しない場合は問い合わせ先へご連絡ください。」

10. 説明文書 9 頁の個人情報の管理に関する記載部分に、個人情報匿名化の手順と管理責任者の地位等、個人情報保護の具体的方法を付記した上、データと臨床情報を協力機関に提供する場合について、シスメックス株式会社が検査機器の製造販売承認申請に利用するためであることを明記して下さい。

【回答】

個人情報匿名化の手順と管理責任者の地位等、個人情報保護の具体的方法を付記し、説明文書を

下記の通り修正しました（下線部修正）。

「参加者の方々の遺伝子の変化や症状はもちろん、名前、住所など、個人情報の保護には十分配慮いたします。研究参加の同意取得後に主治医により個人情報は番号化されます。

番号の対応表や同意書などの研究に関わる書類やデータを個人情報管理者が院内の規定に従って厳重に保管します。」

シスメックス株式会社が検査機器の製造販売承認申請に利用するためであることを明記し、説明文書を下記の通り修正しました（下線部修正）。

「また、本研究で収集した患者さんのデータと臨床情報は、シスメックス株式会社が検査機器の製造販売承認の取得に利用するため、研究協力機関であるシスメックスグループへ提供いたします。」

11. 説明文書 12 頁の 11 項で「参加を決めて採血を行った後も、いつでもやめることができます。」と記載されていますが、採血前にはやめられないようにも読めるため、誤解を生まないような記載に改めた方が良いと思います。

【回答】

誤解を生まないよう、説明文書を下記の通り修正しました。

「参加を決めて採血を行った後も」から「参加を決めた後でも」へ修正しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： 遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング

2021年7月5日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院

平見恭彦

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本技術は、薬事未承認のIRDパネル検査システムの分析性能試験とは別個に、そこからエキスパートパネルによる病的バリエーションの特定による確定診断及び、遺伝子カウンセリングを含む治療計画の策定までを評価するものと認識されます。

そこで、今回確定の対象となる10の遺伝子網膜ジストロフィー診断群について、「4. 予測される安全性情報」に、「治療選択に役立つ可能性がある原因遺伝子が同定されたとしても、未承認や適応外の場合があるため、実際にその治療法が選択できない可能性がある。」との記載があることから、

○今回の10の診断群各々に診断された場合の薬剤を含む現時点で想定される治療法、及び想定される予後について、その相違も含め、10の診断名ごとにそれぞれご説明下さい。

○上記のうち、「未承認や適応外の場合がある」というのは具体的にどの治療を指しているのでしょうか。

【回答】

○ 今回の10の診断群各々に診断された場合の薬剤を含む現時点で想定される治療法、及び想定される予後について、その相違も含め、10の診断名ごとにそれぞれご説明下さい。

10の診断群は症状や臨床所見からの分類であり、各診断においては複数の原因遺伝子が存在します。遺伝性網膜ジストロフィー全体では約300の原因遺伝子が報告されています。原因遺伝子ごとに症状や重症度に違いがみられたり、また各原因遺伝子における変異の種類(ミスセンス変異やフレームシフト変異など)や遺伝子内での変異位置によっても、違いがみられることが知られています。さらに、これら10の診断群には症状のオーバーラップがみられます。確実な診断が困難なことがあり、同一患者であっても、経過中に診断が変更されることもあります。そのため、診断群各々に予後や相違を適切にまとめ、網羅的に説明することは困難です。(遺伝子検査が普及することにより、症状や臨床所見からの診断から原因遺伝子による診断へ移行していくものと考えます。)

また、遺伝性網膜ジストロフィーには、現状では有効な治療法はないため、症状を緩和するための薬や、低下した視機能を補うためロービジョンケアが提供されています。症状を緩和するための薬には、夜盲を改善する効

果が期待できるヘレニエン、網膜血流循環改善を期待できるカリジノゲナーゼ、視覚に必須なビタミン A、抗酸化作用が期待できるビタミン E などがあります。視力障害では視力をサポートする拡大読書器や音声ガイド機器の処方、視野障害では白杖処方や歩行訓練などの提供が行われています。将来の盲学校進学や職業訓練の相談には、より正確な予後情報が患者や家族の決断への大きな助けとなります。遺伝子情報により、視覚障害の種類や重症度などの予後予測が可能になることで、早期に適切なサポートを提供できるようになり、患者の QOL 向上につながる事が予測されます。

このように、遺伝性網膜ジストロフィーの病態は複雑なことから、シーケンス結果の解釈や、レポート作成に専門家会議による合議が必要と考えています。

以上を踏まえ、各診断を代表する内容を記述します。

- ① Retinitis pigmentosa: 70 以上の原因遺伝子が知られている。欧米で特に多く、本邦でも疾患頻度の高い RHO 変異による網膜色素変性では RHO 遺伝子における変異の場所により重症(C 末端側のアミノ酸変異)または軽症(N 末端側のアミノ酸変異)になることが知られている。RHO 変異による網膜色素変性では初期には夜盲を呈し、視野障害が進行し、晩期には視力障害が進行する。海外では RHO 遺伝子治療や薬物治療の治験が行われている。X 連鎖性遺伝を示す RPGR 変異による網膜色素変性では、小児期から夜盲、早期から視野・視力障害を呈することが知られている。海外では RPGR 遺伝子治療治験が進んでおり、本邦においても治験に向けた準備が進んでいる。
- ② Choroidal dystrophy: PRPH2 変異による脈絡膜変性では変性が黄斑部に限局している中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィーがみられるが、PRPH2 以外の原因遺伝子(RGR など)の場合には、網膜全体に変性が拡大することがある。
- ③ Cone or cone-rod dystrophy: 変性が網膜全体に広がることはなく、周辺視野が保たれるので重度の移動困難になることは少ない。一方で、著しい視力低下をきたすことが多く、視力サポート(拡大読書器や音声ガイド機器)のロービジョンケアが必要である。
- ④ Congenital stationary night blindness: 先天性夜盲を呈するが、症状は固定性で悪化はない。ただし、RDH5 変異が原因の場合には 40 代以降に黄斑変性を合併することがある。レチノイド薬が黄斑変性予防や、夜盲の軽減に役立つ可能性がある。
- ⑤ Macular dystrophy: ABCA4 変異による黄斑変性の場合には、小児期発症で壮年期までに重度の視力障害に至ることがある。海外では ABCA4 遺伝子特異的な薬物治療、ABCA4 遺伝子治療や網膜色素上皮移植の治験が進行中である。
- ⑥ Syndromic/systemic diseases with retinopathy: 進行性の網膜変性に腎臓病、肝臓病、神経疾患など様々な全身疾患を合併する。網膜変性に対する治療はないが、診断により、全身合併症のスクリーニングが可能となり、合併症への早期介入が可能となる。原因遺伝子により、合併臓器の

推測が可能である。

- ⑦ Usher syndrome: 進行性の網膜変性に難聴を伴う。網膜変性の進行は速いことが多く、重症化することもある。MYO7A が原因遺伝子の場合には視覚と聴覚の両方が重度障害になることが予測され、なるべく早期に耳鼻科との連携が必要である。MYO7A、USH2A 遺伝子治療治験が海外で進行中である。
- ⑧ Bardet-Biedl syndrome: 進行性の網膜変性に神経発達遅延、心疾患、糖尿病など多様な全身疾患を合併する。網膜変性に対する治療はないが、診断により、全身合併症のスクリーニングが可能となり、合併症への早期介入が可能となる。網膜変性は幼少期発症で早期に重度の視野・視力障害に至ることがある。
- ⑨ Leber congenital amaurosis: 生後6ヶ月までに発症し、良好な視機能獲得と維持は困難である。RPE65 遺伝子治療治験が国内で進行中である。CEP290 が原因遺伝子の場合には、様々な全身疾患を合併することがあり、全身合併症のスクリーニングを早期に行なう必要がある。
- ⑩ Other retinopathy: CHM が原因遺伝子の場合にはコロイデレミアを発症し、幼少期からの夜盲、進行性の視野障害を呈し、50代で重度の視野・視力障害に至ることが多い。海外では CHM 遺伝子治療治験が進んでおり、本邦においても治験に向けた準備が進んでいる。CYP4V2 が原因遺伝子のクリスタリン網膜症では網膜色素上皮細胞の機能不全が病因であるため、国内で進行中の臨床研究における網膜色素上皮移植の対象疾患に該当する。

参考として、IRD パネル検査システムに搭載される遺伝子(82 遺伝子)と 10 の診断群の関係を以下の表に示します。

表:IRD パネル検査システムに搭載される遺伝子(82 遺伝子)と 10 の診断群の関係

対象疾患 (RetNet の分類)	対象遺伝子
Bardet-Biedl syndrome	C8orf37, CEP290, TTC8
Choroidal dystrophy	PRPH2, RGR
Cone or cone-rod dystrophy	ABCA4, AIPL1, C8orf37, CACNA1F, CDHR1, CERKL, CFAP410, CHGA3, CHGB3, CRX, GNAT2, GUCA1A, GUCY2D, KCNV2, PDE6B, PDE6C, POC1B, PROM1, PRPH2, RDH5, RLBP1, RPGR, RPGRIP1, SEMA4A
Congenital stationary night blindness	CACNA1F, GRK1, NYX, PDE6B, RDH5, RHO, SAG

Leber congenital amaurosis	AIPL1, CEP290, CRB1, CRX, GUCY2D, IMPDH1, IQCB1, LRAT, NMNAT1, PRPH2, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1
Macular dystrophy	ABCA4, BEST1, DRAM2, FSCN2, PROM1, PRPH2, RP1L1, RPGR
Retinitis pigmentosa	ABCA4, BEST1, C8orf37, CA4, CERKL, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, CRX, CYP4V2, DHDDS, EYS, FAM161A, FSCN2, IDH3B, IMPDH1, IMPG2, KLHL7, LRAT, MAK, MERTK, NR2E3, NRL, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6G, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF6, PRPF8, PRPH2, RBP3, RDH12, RGR, RGS9BP, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP1L1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, SAG, SEMA4A, SNRNP200, SPATA7, TOPORS, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF513
Syndromic/systemic diseases with retinopathy	CEP290, IQCB1, POC1B, RGPRIP1
Usher syndrome	ADGRV1, CDH23, CLRN1, MYO7A, USH2A
Other retinopathy	BEST1, CACNA1F, CHM, CNGA3, CHGB3, CRB1, CYP4V2, NR2E3, PROM1, RGS9BP, RLBP1, RPE65, RS1

○ 「未承認や適応外の場合がある」というのは具体的にどの治療を指しているのでしょうか。

現在、国内において RPE65 変異によるレーバー先天盲・網膜色素変性に対して RPE65 遺伝子治療治験が進行中です(欧米ではすでに認可済み)。

また、海外では遺伝子治療(CHM, RPGR など)や遺伝子特異的な薬物治療(ABCA4 変異に対するレンチノイド関連薬など)の治験が進行中です。

2. 症例登録等の際、施設患者 ID 等を含む情報を一般の電子メールを通じて交換することとされていますが、その際の情報保護セキュリティについての考え方をお示し下さい。

【回答】

医療機関において、患者の同意取得後、施設患者 ID を発行し、この施設患者 ID を、神戸アイセンター一病院に設置する本研究の研究事務局に伝え、研究事務局において新たに患者登録番号を発行します。

この患者登録番号を用いて、情報の交換を行い、メールで送信するときはパスワードをかけて、そのパスワードを別送します。または各施設で許可済みのクラウドサービス、安全対策済みのハードディスクなどを用いて情報を送付いたします。そのため、個人が特定できる情報が外部の機関に提供されることなく、個人情報が増えすぎる危険性は最小限に抑えられていると考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名： 遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子診断と遺伝カウンセリング

2021 年7月5日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院 平見 恭彦

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 対象となる 10 の診断名のうち、②chorioretinal atrophy or degeneration, ⑤Macular degeneration, ⑩other retinopathy は非常に広い病態を含んでいます。
これは米国 NIH の RetNet を参考のまま分類したためかと思います。②を Choroidal dystrophy , ⑤を macular dystrophy とした方がいいのではないのでしょうか。⑩は入れますか。

【回答】

ご指摘の通り、②を Choroidal dystrophy , ⑤を macular dystrophy に修正しました。

RetNet での分類を用いると、⑩には本研究での解析対象遺伝子 CYP4V2 (クリスタリン網膜症)、CHM (コロイデレミア)、RS1 (X 染色体連鎖性網膜分離症) などが含まれるので、⑩other retinopathy はこのまま残す必要があると考えます。

届出書の対応箇所を修正しました。

以上