

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業
事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立
(英語) Study on establishing criteria to recommend additional target diseases for
newborn screening in Japan

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 但馬 剛
(英語) Tajima Go

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・研究所マススクリーニング研究室・室長
(英語) Chief, Division of Neonatal Screening, Research Institute,
National Center for Child Health and Development

II. 研究開発の概要

(和文) 2ページ以上

1. 研究開発の概要

新生児マススクリーニングは 1963 年、フェニルケトン尿症による精神発達遅滞の予防を目的として米国で開始された。対象疾患はその後、食事療法が有効なアミノ酸・有機酸・脂肪酸・ガラクトースなど低分子物質の先天代謝異常症と、安価な薬物療法が有効な内分泌疾患(先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎過形成)などへ徐々に拡大され、近年はより高度な治療技術の開発を背景として、新生児マススクリーニングの対象も新たな領域の疾患へ急速に拡大している。対象疾患の選定に関して、米国では連邦レベルの委員会(Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children; ACHDNC)が統一パネル(Recommended Uniform Screening Panel; RUSP)を提示し、各州はこれに則って対象疾患を順次拡大する仕組みが作られている。欧州でも EU レベルの組織(European Union Committee of Experts on Rare Diseases; EUCERD, European Union Network of Experts on Newborn Screening; EUNENBS)によって対象疾患選定の検討が行われている。

欧米で新生児マススクリーニングの導入が先行している新たな対象疾患については、我が国でも研究的取り組みがなされてきた。これらの新規疾患はいずれも稀少な単一遺伝子疾患であることから、大規模な検討が望まれるところであるが、実際には個々の研究者に依拠した小規模な取り組みにとどまっている。また、多様な候補疾患群の全体を俯瞰して、我が国での公的事業化への適合性等を評価する仕組みは用意されていない。

公的事業化への道筋が見えない中で近年、自費検査等の方式で新規疾患の新生児スクリーニングを開始する地域が急速に拡大している。このような状況に対して、令和元年度 AMED 成育疾患克服等総合研究事業に「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から評価・選定するためのエビデンスに関する調査研究」が採択された。この研究開発課題では、新規対象候補疾患の専門家を集め、米国で RUSP 選定用に開発された評価項目・スコアリング法を援用して、以下の各疾患について採点を試みた：ライソゾーム病(ムコ多糖症, ポンペ病, ファブリー病, ゴーシェ病), X連鎖性副腎白質ジストロフィー, 原発性免疫不全症(重症複合免疫不全症, B細胞欠損症), 脊髄性筋萎縮症, 先天性サイトメガロウイルス感染症, 胆道閉鎖症, 先天性胆汁酸代謝異常症。採点結果の比較検討に基づいて、我が国での公的事業化に対する適合性について提言を取りまとめた。

その後継となる本研究開発の課題は、我が国の実情に適した「新規スクリーニング対象疾患選定基準」の策定である。疾患頻度や臨床病型、発症前スクリーニングがもたらす心理社会的影響など、我が国の特徴が反映されるよう、各候補疾患のスクリーニングを推進する立場だけでなく、産科・人類遺伝学・遺伝カウンセリング・医療経済学などの専門家も加えた班員構成とした。最初の作業として、population-based screening 決定のための基準に関する英語文献の体系的レビューを行った。1968～2015 年の文献については先行論文で検討されており(Dobrow MJ et al. CMJA 2018)、2016～2021 年の文献に追加すべきものはなかった。Dobrow 論文では、Wilson and Jungner による古典的な基準(WHO Public Health Papers, 1968)が欠いている、スクリーニングのプログラムやシステムに関する基準を追加した「現代版の基準」が提案されており、その評価項目リストを基に、Wilson and Jungner, 米国版, 英国版も比較参照しながら、大項目 5, 中項目 14 の下に個々の小項目 48 を置く原案を作成した。

大項目 1. 疾患の疫学・自然歴が明らかである > 中項目 × 3 > 小項目 12

大項目 2. 検査方法が確立している > 中項目 × 6 > 小項目 18

大項目 3. 治療方法が確立している > 中項目 × 3 > 小項目 9

大項目 4. 継続的な診療体制が整っている>中項目×2 >小項目>6

大項目 5. 診断や治療にかかる費用に対して見合った治療効果が得られる>中項目なし>小項目 3

この原案について、階層分析法の手法である、同一階層内各項目同士の「一対比較」を班員で試行(n=19)したところ、「早期治療の有効性」や「費用対効果」に関する項目の評価が高くなっていった一方、「自然歴が明らかなこと」や「診療ガイドラインが整っていること」など、低評価に過ぎると思われる項目も見受けられた。これは、そのような条件が整う以前から、新生児マススクリーニングの実現を目指してきた専門家集団による評価ゆえの偏りと考えられ、一対比較への参加者の属性を多様化することで解消されることが期待された。一部の評価項目に修正を加えて「大項目 5>中項目 15>小項目 50」という構成に確定させた後、各班員を介して、医療系学会・団体、患者家族会、医療系学生、自治体母子保健所管部門等に「一対比較」への協力を依頼し、ウェブアンケート方式で回答を収集した。大・中項目の一対比較まで完遂した 143 名分の回答を分析し、上記のような偏りが緩和された結果が得られた。これに基づいて各評価項目を重み付けし、班員による議論を経て以下のように配点を決定し、本研究開発課題の最終成果物とした。

大項目 1. 配点 74~16 : 疾患の疫学・自然歴が明らかである

中項目 1. (小項目数 5, 配点 10~2) : 疾病の発生頻度が大きい

中項目 2. (小項目数 4, 配点 9~3) : 生後 96 時間以内の重篤な症状の発症がない

中項目 3. (小項目数 2, 配点 18~5) : 疾患の自然歴が明らかである

中項目 4. (小項目数 3, 配点 37~6) : 無治療の場合の疾病負荷が大きい

大項目 2. 配点 122~28 : 検査方法が確立している

中項目 1. (小項目数 3, 配点 32~5) : 高感度で特異的な検査法がある

中項目 2. (小項目数 2, 配点 29~8) : 血液濾紙での検体採取が可能である

中項目 3. (小項目数 3, 配点 16~4) : 一度に大量の検体を検査することができる

中項目 4. (小項目数 3, 配点 17~5) : 検査の結果を得られるまでの時間が短い

中項目 5. (小項目数 4, 配点 12~2) : 検査の分析単価が安い

中項目 6. (小項目数 3, 配点 16~4) : 一度の検査で取り扱える疾患の数が多い

大項目 3. 配点 184~32 : 治療方法が確立している

中項目 1. (小項目数 3, 配点 39~8) : 診療ガイドラインが整備されている

中項目 2. (小項目数 3, 配点 41~8) : 対象疾患について保険診療が受けられる

中項目 3. (小項目数 3, 配点 104~16) : 早期治療の利益がある

大項目 4. 配点 126~20 : 継続的な診療体制が整っている

中項目 1. (小項目数 3, 配点 66~11) : 診断後の継続的な診療体制が整っている

中項目 2. (小項目数 3, 配点 60~9) :

検査陽性となった家族および患者家族に対して、十分な説明を行う体制が整っている

大項目 5. 配点 114～18：診断や治療にかかる費用に対して見合った治療効果が得られる

中項目なし

小項目 1. (配点 114)：診断や治療にかかる費用に対して見合った治療効果が得られる

明確な科学的エビデンスがある

小項目 2. (配点 46)： 幾らかの科学的エビデンスがある

小項目 3. (配点 18)： 科学的なエビデンスがない あるいは費用と効果のバランスが不明である

最高得点 620 ～ 最低得点 114

なお、新規対象疾患としての推奨得点ラインは、本研究班では提示しないこととした。

2. 顕著な成果

(1) 新生児マススクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の明確化

概要：新規疾患スクリーニングの公的事業化を目指す上で、求められる知見・体制などを評価項目として明示した。類似の評価基準は、米国・英国・EU 等では政府主導で運用されており、我が国にも遜色ない基準が備わることになる。国内の主要な専門家の総意で作成した評価基準各項目は、多様な背景を有する立場の考えを反映させて点数化させており、個々の疾患の非専門家を含む評価者（委員会等）が運用する上で、判断の補助に資するものと期待される。

(2) 生後最早期からの適用が不可欠な新規治療法の実用化に伴う社会的要望への対応の迅速化

概要：初感染前の造血幹細胞移植によって根治可能な重症複合免疫不全症の新生児マススクリーニングは、先進的な諸外国では 10 年以上前から実施されているが、我が国では未だ公的事業化されていない。このようなタイムラグは、脊髄性筋萎縮症に対するアンチセンス核酸薬や遺伝子治療の実用化に伴って、より広く認識されることとなった。新規対象疾患選定基準の明確化は、生後最早期の診断・治療を求める社会的要望に遅滞なく対応するための基礎となるものである。

The nationwide newborn screening (NBS) was started in 1977 in Japan targeting phenylketonuria and 3 other amino acid disorders (of which 1 was removed in 1992) and galactosemia. Congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia were added in 1979 and 1988, respectively. In 1997, the pilot study on tandem mass spectrometry (MS/MS)-based screening was started in Fukui area, which gradually spread into other area and screened 1.95 million newborns by the end of 2012. As a result, official MS/MS-NBS was started in 2013 targeting 3 amino acid disorders, 2 urea cycle disorders, 7 organic acid disorders and 4 fatty acid disorders. In 2018, another fatty acid disorder was added, which has been the latest target up to now. However, the number of candidate target diseases of many other fields for NBS has been increasing owing to progresses in analytical technologies and medical therapeutics in recent years, such as several lysosomal storage diseases (Pompe, mucopolysaccharidoses, Fabry, Gaucher), X-linked adrenoleukodystrophy, primary immunodeficiency, spinal muscular atrophy, etc.

In 2019, under the support of Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), we applied a scoring method that was used for the first selection of Recommended Uniform Screening Panel (RUSP), the target diseases of neonatal screening in USA, to several candidate diseases, in order to propose which should be given priority in Japan. In 2020, we started preparing a draft of criteria to evaluate the applicability of NBS to each candidate disease by modifying the RUSP scoring system based on a systematic review of previous literature on population-based screening. As the next step, we planned to weight each criterion by using Analytic Hierarchy Process, for which purpose we collected data of pairwise comparisons from academic societies of the candidate diseases and other various social groups. Based on the results, we decided scores for each criterion as follows.

Category 1. Disease/conditions > 4 Subcategories > 14 Criteria: Score 74~16

Category 2. Screening test > 6 Subcategories > 18 Criteria: Score 122~28

Category 3. Intervention > 3 Subcategories > 9 Criteria: Score 184~32

Category 4. Follow-up setting > 2 Subcategories > 6 Criteria: Score 126~20

Category 5. Economic evaluation > 0 Subcategories > 3 Criteria: Score 114~18

Total score 620~114

In the near future, we expect that the Committee for Newborn Screening in Japan Pediatric Society will evaluate candidate diseases using our criteria and make recommendations to the government.