

難病のゲノム医療推進に関する実行計画策定に向けた数値目標に関する検討について

厚生労働省健康局難病対策課

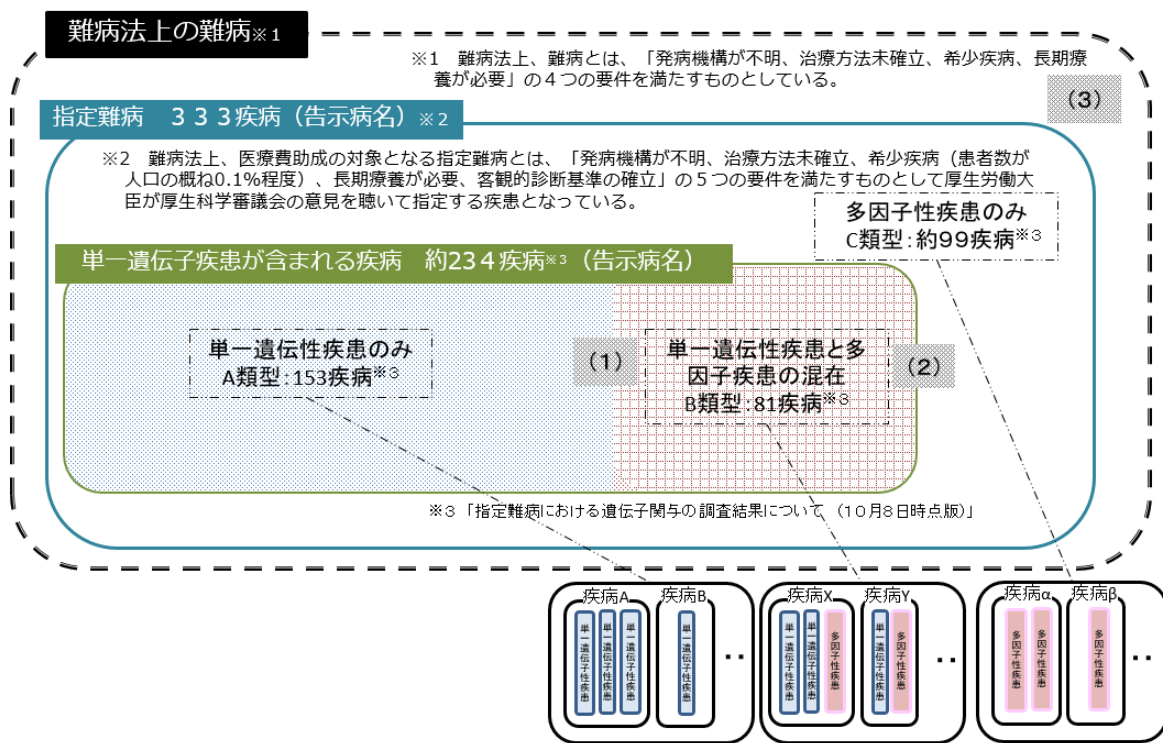
2019年11月19日

難病領域における数値目標について（案）

○ 第1回検討会においては、以下の(1)~(3)の3つの類型ごとに、それぞれの疾患類型の専門家からヒアリングを行った後、各類型の中における対象疾患の優先順位や疾患毎の必要症例数等について、これまでの研究実績や統計学的な観点も踏まえてご議論いただき、各類型の特性を踏まえた有用な御意見が示された（概要は資料1参照）。

- (1) 単一遺伝子性疾患（単一の遺伝子の変異により起こる遺伝性疾患）
- (2) 多因子性疾患（複数の遺伝因子に加え、環境・生活習慣や老化が関わって発症する疾患）
- (3) 現時点で疾患概念が確立していない新規疾患

難病の全ゲノム解析等の対象疾患の考え方について（イメージ）



○ 上記を踏まえ、数値目標の考え方を整理していくに当たっては、それぞれの類型ごとに、ゲノム医療の現状を踏まえた将来の方向性も見据えつつ、実現性や研究実績、統計学的観点も踏まえ、**数値目標を定めてはどうか。**

難病領域における全ゲノム解析の進め方に関する考え方の整理①

(1) 単一遺伝子性疾患（単一の遺伝子の変異により起こる遺伝性疾患）

ゲノム医療の現状と課題	<ul style="list-style-type: none"> ○ 単一遺伝子性疾患を含む指定難病約230疾病のうち、診断基準に遺伝学的検査を含むものが100疾病※1をこえるが、現在、保険診療として遺伝学的検査が行われているものは60疾病※2。 ※1 単一遺伝子性疾患であっても、遺伝学的背景（家系に同様の症状の者がいるか等）、臨床症状、他の検査所見等で診断がつき、遺伝的検査を必ずしも要しない場合がある。 ※2 遺伝学的検査の保険収載は、平成28年38疾病、平成30年3疾病と順次拡大してきている。 ○ 全ゲノム解析等を用いた研究開発を推進するためには、通常の診療の中で、単一遺伝性疾患を的確に診断できる遺伝子診断体制を構築することが課題。 	
将来の方向性	<ul style="list-style-type: none"> ○ 単一遺伝子性疾患については、遺伝学的検査の分析的妥当性・臨床的妥当性・臨床的有用性を確保しつつ、通常の診療の中で必要な遺伝子検査が適切に行われるよう、保険診療の対象となる疾病を検討しながら、既存の難病患者をより早期に診断できる体制の構築を目指してはどうか。 ○ 全ゲノム解析等については、上記取組を進めつつ、遺伝学的背景や臨床症状等から指定難病又はその類縁疾患であることが示唆されるものの、既知の原因遺伝子を認めない症例等を対象とし、単一遺伝子性疾患患者のさらなる病態解明、診断、治療等につながる新たな知見を得ることを目的としてはどうか。 	
数値目標の考え方 全ゲノム解析等の	対象症例	○臨床上、指定難病であることが示唆されるものの、既知の原因遺伝子を認めない症例等。
	収集検体	○患者本人の他、ゲノムデータの比較対象としての家族検体（1症例当たり3検体）。
	数値目標の考え方（案）	<ul style="list-style-type: none"> ○「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究」（以下「オミックス解析拠点」という。）において、全ゲノム解析等のために収集した検体の実績を参考にしてはどうか。 （参考） 参考資料1 オミックス解析拠点及びIRUD解析センターにおける全ゲノム解析等の実施体制に関する調査について 参考資料3 難病のゲノム医療推進に関する実行計画の策定等について（19P）

難病領域における全ゲノム解析の進め方に関する考え方の整理②

(2) 多因子性疾患（複数の遺伝因子に加え、環境・生活習慣や老化が関わって発症する疾患）

ゲノム医療の現状と課題	<ul style="list-style-type: none"> ○ 多因子性疾患については、単一遺伝子性疾患と異なり、原因が多岐に渡るため、診断するに当たって遺伝学的検査を用いることが少ない。 ○ 他方、一つの疾患の中に、「単一遺伝子性疾患と多因子性疾患が混在している」疾患については、全ゲノム情報の活用により、画期的な治療法の開発につながる可能性が示唆されている（※）。 ※「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）では、「遺伝学的検査の実施体制の整備や遺伝子治療を含む全ゲノム情報等を活用した治療法の開発を推進」することを目的として、「がんと並んで優先的に行うべき」とされている。
将来の方向性	<ul style="list-style-type: none"> ○ 「多因子性疾患のみ」の疾患に対する治療法の開発等については、遺伝要因・環境要因の双方の観点からのアプローチが重要であるため、当面は、全ゲノム解析等の数値目標には含めず、様々な視点での研究開発を進めてはどうか。 ○ 他方、「単一遺伝子性疾患と多因子性疾患が混在している」疾患は、「遺伝子治療を含む全ゲノム情報等を活用した治療法の開発を推進」につながる可能性が高いため、まずはこれらの疾患から全ゲノム解析等を行うことにより、「難病に対する我が国発の革新的な医薬品等の創出につながる研究開発基盤の構築を目指してはどうか。」
全ゲノム解析等数値目標の考え方	対象症例 ○ 「単一遺伝子性疾患と多因子性疾患が混在」している疾患のうち、実現性の観点から必要な一定数の検体収集が可能な疾病
	検体収集 ○ 患者本人のみ（1症例あたり1検体） ※別途比較対象として、健常人のゲノムデータが必要。
	数値目標 ○ 「単一遺伝子性疾患と多因子性疾患が混在」している疾患のうち、既存の診療体制などから統計解析等の実施にあたって目安となる1000症例の質の高い臨床データを収集可能な疾病※からまずは初めてはどうか。 ※ 多因子性疾患のゲノム解析は、統計学的には、疾患特性に応じて必要な検体数が異なり、25000検体程度あれば、「疾患に関連性の深い遺伝子」を概ね同定できるとの文献がある。他方、同文献で示されている統計学的な考え方に基づいても、疾患に応じては、1000検体、5000検体でも、「疾患に関連性の深い遺伝子」を確認できる場合があることから、対象疾病の検体の全ゲノム解析は段階的に行っていくこととしてはどうか。

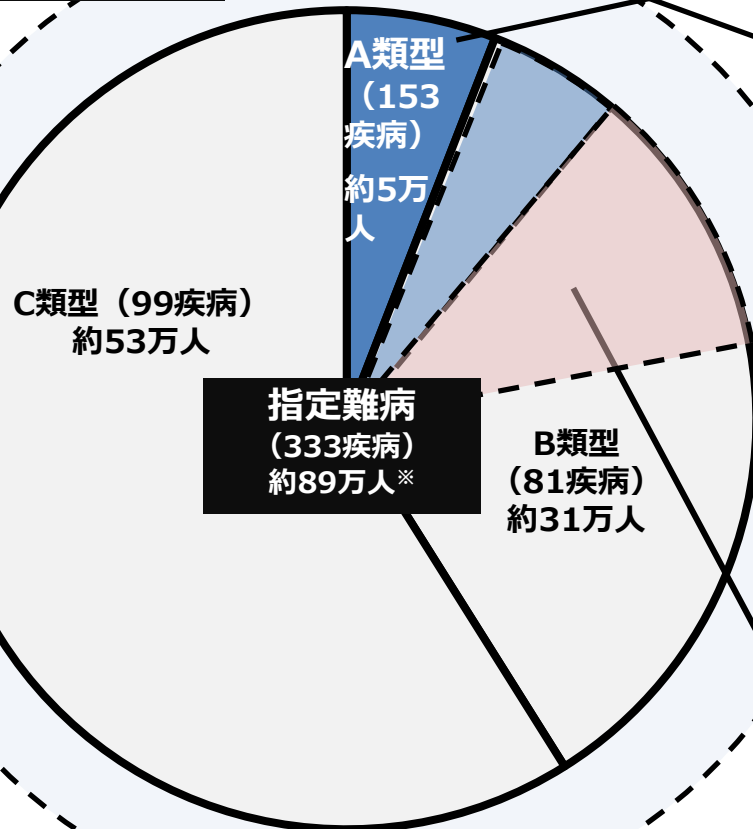
難病領域における全ゲノム解析の進め方に関する考え方の整理③

(3) 現時点で疾患概念が確立していない新規疾患

ゲノム医療の現状と課題	<ul style="list-style-type: none"> ○ 難病の中には、 <ul style="list-style-type: none"> ①世界的にも疾患概念が確立していない場合（※）、 ②世界的には疾患概念が確立されてるが、日本では患者の有無さえ不明な場合（※）があり、通常の難病等診療では、診断困難な患者が存在する。 ○ これまで、これらの診断が困難な患者に対し、研究の一環で全エキソーム解析を行い、新規原因遺伝子・新規疾患の発見、日本では疾患概念が十分に確立していない疾患の実態等の知見が得られてきた。 ○ 難病ゲノム医療の推進に当たっては、これらの研究成果を、通常の難病等の診療に速やかに還元していくことが課題。 <p>※ IRUDでは、遺伝子異常が疑われる未診断の症例に対し、全エキソーム解析を実施し、過去3年間で、2756症例のうち、18症例が世界的にも未知の疾患の新規発見につながり、また425症例は日本で指定難病となっていないがEUで希少疾病データベースに登録されている疾患であることが確認されている。また、疾患に対する定義が異なるため単純に比較することは困難であるが、米国における遺伝性疾患のデータベースでは、約9000疾患（2019年11月現在）が登録されている。</p> 	
	将来の方向性	<ul style="list-style-type: none"> ○ 遺伝子異常が疑われる診断困難な患者に対し全ゲノム解析等を行うことにより、世界初の新規原因遺伝子の発見や我が国で十分に認識されていない単一遺伝子性疾患の実態把握を引き続き目指していったらどうか。 ○ その上で、これらの極めて希少な疾患に対し継続的に疫学研究、病態解明等の研究を継続しつつ、通常の難病等診療の中で早期に診断できる遺伝子診断体制の構築を目指していくこととしてはどうか。
数値目標の考え方	対象症例	○ 遺伝子異常が疑われる未診断の症例
	収集検体	○ 患者本人の他、ゲノムデータの比較対象として、家族の検体も必要（1症例当たり3検体）。
	数値目標の考え方（案）	<ul style="list-style-type: none"> ○ 「未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Disease(IRUD))：希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」における解析センター（以下「IRUD解析センター」という。）において、全ゲノム解析等のために収集した検体の実績を参考にしたいらどうか。 <p>(参考) 参考資料1 オミックス解析拠点及びIRUD解析センターにおける全ゲノム解析等の実施体制に関する調査について 参考資料3 難病のゲノム医療推進に関する実行計画の策定等について (17,18 P)</p>

難病ゲノム医療に関する当面の方向性について（イメージ）

遺伝子異常が疑われる
診断困難な患者



<指定難病中の、単一遺伝子性疾患>

○全ゲノム解析等は、解析対象を戦略的に絞りつつ、臨床上、指定難病が疑われるが既知の遺伝子異常を認めない症例等を実施し、さらなる病態解明、診断、治療等につながる研究を推進。

<現時点で疾患概念が確立していない疾患>

○遺伝子異常が疑われ診断困難な患者に対し全ゲノム解析等を行うことにより、世界初の新規原因遺伝子の発見及び我が国で十分に認識されていない単一遺伝子性疾患の実態把握を行う。

<多因子性疾患>

○相対的に、全ゲノム解析の成果が期待しやすいB類型の疾病のうち、多数の検体を集めることが可能なものに絞って、戦略的に全ゲノム解析を実施し、将来的な創薬につなげていく

※ 平成29年度衛生行政報告例より

(参考：数値目標) 各類型に関する基本的な考え方 (案)

	対象症例	数値目標の算定にあたっての観点		
		設定の考え方	先行解析	本格解析
単一遺伝子性疾患	<ul style="list-style-type: none"> ○臨床上、指定難病であることが示唆されるものの、既知の原因遺伝子を認めない症例等。 ※先行解析を通じて対象を絞ることを想定 	<ul style="list-style-type: none"> ○既存の研究事業において、全ゲノム解析等のために収集した検体の実績から算出。 ※年間平均約1000検体 	<ul style="list-style-type: none"> ○令和2年度以降の実施を想定している新たな研究事業のなかで、遺伝学的診断体制の充実にむけて必要な検体について全ゲノム解析を行い、その成果を確認した上で対象を絞りこんではどうか。 →年間1000検体程度のうち○検体と想定 	<ul style="list-style-type: none"> ○先行解析の結果によって応じて、絞りこまれた対象について、全ゲノム解析を行なっていくことも検討してはどうか。
現時点で疾患概念が確立していない新規疾患	<ul style="list-style-type: none"> ○遺伝子異常が疑われる未診断の症例 ※先行解析を通じて対象を絞ることを想定 	<ul style="list-style-type: none"> ○既存の研究事業において、全ゲノム解析等のために収集した検体の実績から算出。 ※年間平均約3000検体 	<ul style="list-style-type: none"> ○既存の研究事業のなか、一部の検体に対し全ゲノム解析を行い、その成果を確認した上で戦略的に対象を絞りこんではどうか。 →年間3000検体程度のうち○検体と想定。 	<ul style="list-style-type: none"> ○先行解析の結果によって応じて、絞りこまれた対象について、全ゲノム解析を行なっていくことも検討してはどうか。
多因子性疾患	<ul style="list-style-type: none"> ○「単一遺伝子性疾患と多因子性疾患が混在」している疾病のうち、実現性の観点から必要な一定数の検体収集が可能な疾病の症例 	<ul style="list-style-type: none"> ○1疾患あたり統計解析等の実施に当たって目安となる1000症例を、難病医療提供体制から現実的に収集できる疾病からまずは実施してはどうか。 	<ul style="list-style-type: none"> ○本格解析の体制が整備されるまでの間、既存の研究事業で集められた対象疾病の既存検体を解析し、本格解析にあたって必要な症例数を一部確保してはどうか。 →既存検体のうち約○検体程度と想定 	<ul style="list-style-type: none"> ○既存検体に加え新規検体を収集することで、統計解析等の実施に当たっての目安となる1疾患毎に1000症例の検体を収集することとしてはどうか。

難病領域における体制整備・人材育成に 関する論点等について

厚生労働省健康局難病対策課

2019年11月19日

1. 体制整備について

全ゲノム解析等の体制構築について

○全ゲノム解析等の体制整備を検討するにあたっては、英国を参考に、以下の3ステップに分け、英国等を参考に、これまでの取組と課題を整理した上で、それぞれのステップを担う主体及び役割のあり方等を検討してはどうか。

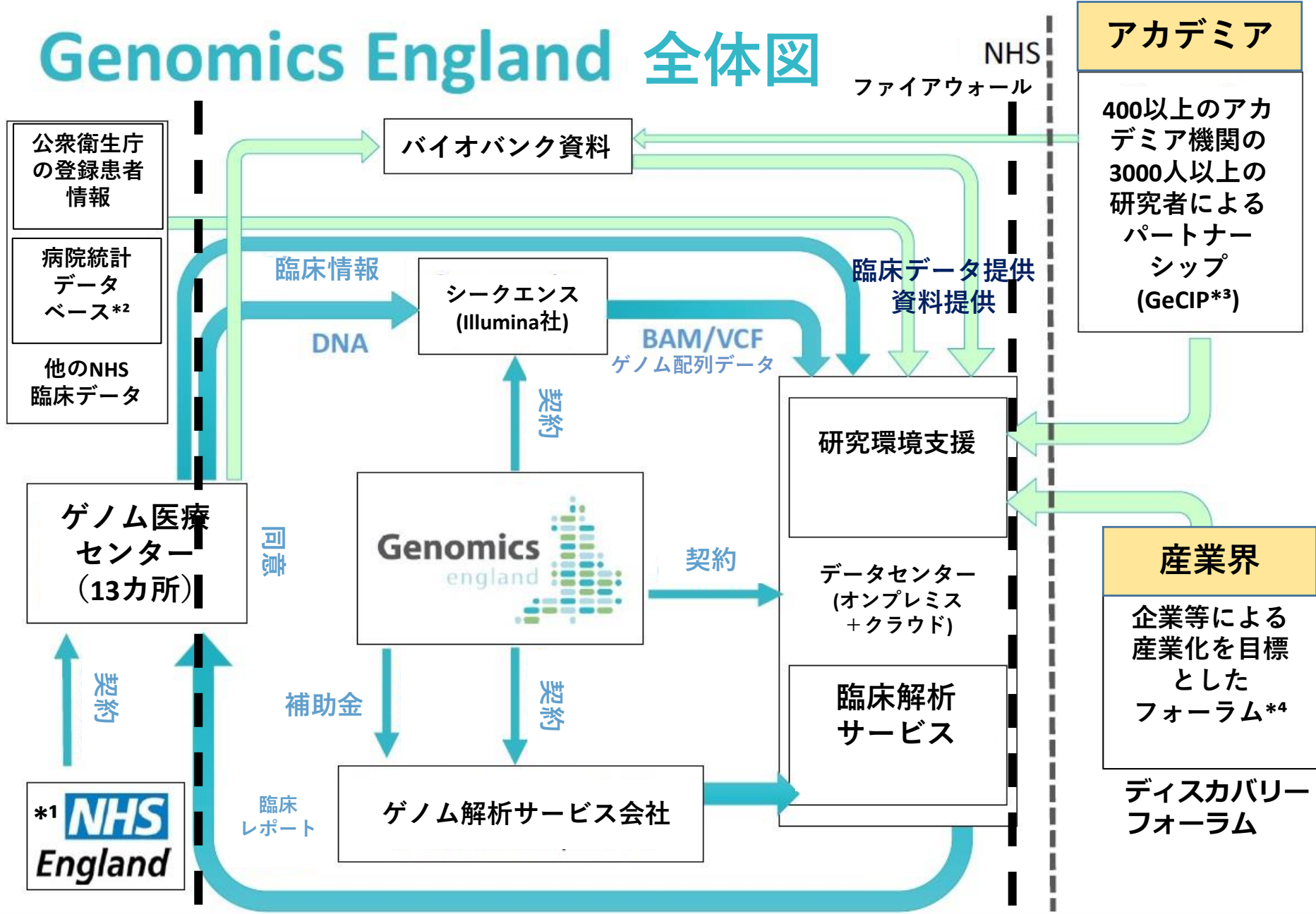
- ①「データ等の収集」
- ②「データ等の保存、加工、解析」
- ③「データの利活用」

ステップ1 データ等の 収集	主体	主な役割
	協力医療機関	○解析対象となる難病患者に全ゲノム解析に関する同意を得る。 ○臨床情報及び臨床検体を収集し、シーケンスセンター(検体)・データセンター(臨床情報)に送付

ステップ2 データ等の 管理・運営 (保存、加工、 解析)	主体	主な役割
	運営主体 ・シーケンスセンター ・データセンター ・バイオバンク 等	○臨床検体をシーケンスし、得られたゲノム情報をデータセンタに送付。必要に応じて臨床検体は別途保管する。 ○データセンタにおいて、臨床情報及びゲノム情報を紐付ける。 ○データ利活用のプラットフォームを提供する。

ステップ3 データの利 活用	主体	主な役割
	研究機関(研究者) 製薬企業	○蓄積されたデータを、難病の原因究明、診断・治療法開発等につなげる。

Genomics England 全体図



STEP 1

STEP 2

STEP 3

* 1 : National Health Service. 国民保健サービス.
* 2 : Hospital Episode Statistics(HES)

* 3 : Genomics England Clinical Interpretation Partnership
* 4 : Discovery Forum

難病のゲノム医療推進に関する実施計画策定に当たり検討すべき事項について

(3) 体制整備について

- 難病領域における全ゲノム解析等に関する現在の取組としては、AMEDが実施する研究事業において研究機関・研究者が主体となった取組として行われてきており、一定の研究成果を得ている。
- 他方、英国の取組と比較すると、①臨床データ・ゲノムデータの質、②全ゲノム解析等に必要なコスト・症例集積の規模、③民間企業・研究機関における幅広いデータの利活用等に課題があるのではないか。
- このような課題を踏まえ、体制整備の検討を行うに当たっては、以下の3つのステップに分けて、大きな方向性について議論することとしてはどうか。

(ステップ1) データ等の収集 (主体：協力医療機関)

- データ等の収集に協力する医療機関（以下「協力医療機関」という。）は全国で何拠点程度必要か。また、難病診療連携拠点病院との関係はどのように考えるか。
- 収集する検体について、ゲノムデータの品質を確保するために、協力医療機関にはどのような体制が必要か。
- 附随する臨床データの質を確保するために、協力医療機関にはどのような体制が必要か。
- 難病患者から適切なインフォームドコンセントを得るにあたって協力医療機関にはどのような体制が必要か。また、難病患者に積極的に協力してもらうために取り組むべきことはあるか。

(ステップ2) データ等の管理・運営 (主体：運営主体)

- 全ゲノム解析等のデータ等の管理・運営を主体的に推進する主体（以下「運営主体」という。）の役割及びあり方・位置づけをどう考えるか。
- 運営主体は、第1回検討会での議論やこれまでの課題（①臨床データ・ゲノムデータの質 ②コスト・症例集積の規模 ③民間企業・研究機関のデータの利活用等）を踏まえ、英国と日本でのこれまでの取組を比較してどう考えるか。
- 運営主体の費用負担についてどのように考えるか。

(ステップ3) データの利活用 (主体：研究機関、民間企業等)

- 難病のゲノム医療推進のためには、研究機関・民間企業が、幅広く、蓄積されたゲノムデータ・臨床データにアクセスできるようにすることが重要であるが、研究機関・民間企業等の研究者に対し、データの提供を円滑かつ適切に行うためのルール作りや体制整備について、どのように考えるか。

2. 人材育成について

難病領域における全ゲノム解析等に必要の人材育成について

- ゲノム医療の推進には、難病患者に適切な医療を提供するための人材のみならず、臨床検体を用いる遺伝子解析研究を行うために必要な研究人材、膨大なゲノムデータの管理・運営に必要な情報系人材等多岐にわたる専門的な人材が必要なる。
- これまでは、難病診療連携拠点病院における遺伝子カウンセリング体制の整備を進めるとともに、AMED等の研究事業において全ゲノム解析等を用いた研究を行うなど、専門性が要求される機会を提供してきたところ。

1. 難病ゲノム医療の推進に必要な人材

段階	必要とされる主な専門的な人材
ステップ1「データ等の収集」	難病領域に専門的な知見をもつ医師、看護師等
	遺伝医学に専門的な知見を持つ医師(臨床遺伝専門医等)
	遺伝カウンセラー
	研究支援をする者(同意説明補助者(CRC)、データマネージャー等)
ステップ2「データ等の管理運営」	バイオインフォマティクス等の情報系人材
	生物統計・遺伝統計の専門家
	倫理の専門家・知的財産の専門家等
ステップ3「データの利活用」	難病領域の研究者(研究機関及び製薬企業)

1. 難病ゲノム医療における活躍の場について

難病診療連携拠点病院	○拠点病院の要件として、遺伝カウンセリングの実施可能な体制を求めている。 ※難病診療連携拠点病院の整備状況(令和元年7月時点):35都府県、68ヶ所 ※現在、「難病ゲノム医療に対応した遺伝カウンセリングの実態調査と教育システムの構築」に関する研究を公募している。
難治性疾患実用化研究事業	○IRUD拠点病院、IRUD解析センター、オミックス拠点の解析センター等において、難病のゲノム研究に必要な専門的な人材が活躍している。

難病のゲノム医療推進に関する実施計画策定に当たり検討すべき事項について

(4) 人材育成について

- 全ゲノム解析等を推進するに当たっては、①データ等の収集、②データ等の管理・運営、③データの利活用のそれぞれの段階において、複数の専門的人材の協同による取組が必要不可欠である。
- これまで、難病の医療提供体制整備の観点から、難病診療連携拠点病院における遺伝子カウンセリング体制の整備を進めるとともに、AMED等の研究事業において全ゲノム解析等を用いた研究を行うなど、専門性が要求される機会を提供することにより、専門的人材の育成にも寄与してきたところ。
- 他方、数値目標を設定してゲノム医療を推進するに当たり、必要な専門的人材の量及び質を確保する観点から、体制整備と併せて、より計画的に人材育成に取り組んでいくことが必要ではないか。
- 人材育成に取り組む際、データ等の「収集」「管理・運営」「利活用」の3段階において、それぞれ求められる能力や、その人数が異なってくると考えられるが、それぞれの段階において必要とされる人材のあり方について、どのように考えるか。またこのような人材を育成するために、どのような取組が必要か。