

第2回「全ゲノム解析等実行計画」の推進に向けた検討会議	資料 2
令和3年2月16日	

## 全ゲノム解析等のさらなる推進に向けた体制整備（案）

### 1. 事業目的

○経済財政運営と改革の基本方針 2020（令和2年7月17日閣議決定）において、「全ゲノム解析等実行計画を着実に推進し、治療法のない患者に新たな個別化医療を提供するべく、産官学の関係者が幅広く分析・活用できる体制整備を進める。」とされていることや、これまでの関係検討会における協議を踏まえ、全ゲノム解析等の事業目的を改めて以下の通り明確化する。

- ①全ゲノム解析等の成果を患者に還元する<sup>(※1)</sup>。
- ②新たな個別化医療等を実現し、日常診療への導入を目指す。
- ③全ゲノム解析等の結果を研究・創薬などに活用する。

(※1)全ゲノム解析等の成果のうち科学的に妥当で実臨床、臨床試験等の形で診療に役立つデータを速やかに可能な限り当該患者に還元する

### 2. 患者還元の実現に向けた検討

#### (1) 対象患者について

- 患者還元は、事業に参加した患者のみならず、将来的には広く、がん患者、難病患者に還元することを目指すものである。また、事業に参加した患者には直接的に解析結果を還元できる方策を立案し、個々の患者の診療に活かすことを原則とする。そのため、診療に役立つデータについては、速やかに医療機関に結果を報告する。
- 患者由来の組織やゲノム情報は、患者からの信頼の上で提供を受けたものであり、患者への十分な説明と同意の上で検体を採取した医療機関がそれらの管理について責任を負うものであり、患者の求めに応じて一定のルールの基に提供できるものである。この視点で、診療に役立つゲノム情報はわかりやすい情報の形で医療機関に返却され、科学的妥当性を担保した上で患者に還元しなければならない。

#### ○がん分野について

- ・以下の条件（①～③）の全てを満たす症例を基本とする。
  - ①手術、生検、採血（血液腫瘍）等により十分量の検体が確保出来る（すでに腫瘍検体

が保管されている症例のうち、現在生存中であって再発し、あるいは再発の可能性が高く、解析結果が診療に活かせる症例も対象)

②手術等において根治の可能性が低い難治がん（切除不能進行や、再発の可能性が高いがん）

③生存中で、治療が可能な状態

- ・ただし、希少がん（小児がん含む）、AYA世代のがん、治療抵抗性の難治がんなどは、症例が集めづらい状態などの状況があることから、将来的な創薬開発の標的を探索する目的も考慮し、上記にこだわらず解析対象とする。

### ○難病分野について

- ・難病については、現状においても生存している患者が主たる対象となっているため、単一遺伝子性疾患、多因子性疾患、診断困難な疾患に分類し、それぞれの疾患の特性に応じて成果が期待できやすい症例を対象とする。具体的には以下のとおり。
  - ・単一遺伝子性疾患は、遺伝性疾患の診断がしたが、全エクソーム解析を行っても既知の原因遺伝子等が見つからない疾患
  - ・多因子性疾患は、全ゲノム情報等を用いた治療法開発が期待でき、かつ一定の症例数を確保できる疾患
  - ・診断困難な疾患は、全エクソーム解析を行っても診断困難な症例

## (2) 患者還元体制の構築について

○全ゲノム解析等の臨床的意義や解析精度の点については、世界的に見ても情報が十分ではない場合も多いため、患者の診療に当たっては、検査精度が担保された遺伝学的な臨床検査を行う等、必要な体制を確保すること。

○得られた検体につきシーケンス、臨床解析<sup>(※2)</sup>(解析および臨床的意味づけ(アノテーション))を行い、診療に活かすためのシステムを構築する。

○システムの構築にあたってはシーケンスを担うシーケンスセンター及び、解析等を担う解析・データセンターなどを活用。これらセンターの機能等については後述。

○シーケンス結果のうち FASTQ データは、同時に、解析・データセンターに送付する。また、医療機関からは、当該症例の臨床情報が解析・データセンターに送付される。

○新規の治療法開発に向けた臨床研究グループとの連携も重要であり、イノベーティブな治療法開発に向けた体制構築も急務である。

○患者還元体制の構築としては、以下の2つの体制(①及び②)が考え得る。

がんについては、①が患者還元を実施する際に考えられる現実的な対応のイメージである。将来的には、解析・データセンターの機能が実現した後に②に準ずるゲノム診療体制の構築が期待される。難病については、疾病が多岐にわたりかつ希少性があるため、個々の医療機関での臨床的意義づけが難しいため、現在でも②に準ずる体制が整備されている。このため、難病においては、②に準ずる体制を想定している。

### ① 医療機関で臨床解析を行う場合

シーケンスセンターでシーケンスされた FASTQ データ等を医療機関が解析して、臨床的意味づけを行い、レポートを作成し、エキスパートパネルで協議し、個別化医療に役立つ情報を提供する。なお、当該医療機関とシーケンスセンターとの間でセキュリティを確保したネットワークの整備の構築も含まれる。

#### **【留意点】**

- ・適切な臨床的意味づけが可能な医療機関に限られるため、複数の医療機関で協力する可能性もある。
- ・医療機関において、情報システムや情報セキュリティ対策を個別に行う必要がある。

### ② 解析・データセンターで臨床解析を行う場合

シーケンスセンターでシーケンスされた FASTQ データを解析・データセンターで解析して、臨床的意味づけを行い、レポートを作成し、医療機関に報告し、医療機関においてエキスパートパネルで協議し個別化医療に活かすためのシステムを構築す

る。なお、当該医療機関と解析・データセンターとの間でセキュリティを確保したネットワークの整備の構築も含まれる。

【留意点】

- ・ 解析・データセンターの構築に一定の時間がかかる。
- ・ 情報が集約できることにより、解析作業の効率化が図れる。
- ・ 情報管理状況に関して統一的に監視が可能である。

- ①、②いずれの場合においても、シーケンスセンターでシーケンスされた FASTQ データは、同時に解析・データセンターに送付される。また、医療機関からは、当該症例の臨床情報が解析・データセンターに送付される。
- 患者還元に係る全ゲノム解析等の実施に当たっては、検体処理、DNA 等の抽出、検体搬送、解析結果の返却などについて、その品質管理、進捗管理体制の構築も必要となる。
- 医療機関に返却された患者還元における解析結果は、エキスパートパネル等の専門家による会議で評価することを原則とする。
- がん分野においては、技術的課題として、主たる解析対象となるがんの新鮮凍結検体中のがん細胞の割合は様々であり、低いカバレッジで読む全ゲノム解析等で得られる結果の分析的妥当性は現段階では未知数である。まずは、分析的妥当性・臨床的有用性が既に確認されているがん遺伝子パネル検査等と比較検討を行い、偽陽性・偽陰性の割合等を科学的に検証することによって、患者に不利益の生じない制度構築を行う。
- 日常診療への導入は、全ゲノム解析等の結果が、あるがん種や難病の日常診療に有用なエビデンスが得られてきた場合に順次検討する。
- 患者還元の方法については、進捗状況を踏まえ、見直すこととする。

(※2) シーケンスセンターでシーケンスされた FASTQ データを用いる解析（マッピング、バリエントコール）および臨床的意味づけ（アノテーション）をさす。

### (3) 患者還元を行う医療機関について

- 全ゲノム解析等の結果を患者に還元するにあたっては、当該医療機関等において、倫理的・法的・社会的課題（ELSI）に配慮した上で、患者登録、検体採取、臨床解析の実施、診療への活用等を実施するための必要な体制が整備されていることが求められる。
- がん分野において、患者還元を行う医療機関に求められる主な条件・役割は以下の通り
  - ・患者の不利益を避けるため、全ゲノム解析等の臨床的意義、分析的妥当性を確認する段階では、そのための十分な体制を確保出来る医療機関に限ることとする。
  - ・臨床解析を実施する医療機関では、全ゲノム解析等の科学的妥当性を判断でき、各種エラーが発生する可能性を踏まえた検証ができるゲノム研究に習熟した複数のゲノム研究者が当該業務に従事していることとする。
  - ・患者還元実施にあたっては、十分な患者への結果説明と相談支援等が必要となるため、がんゲノム医療中核拠点、拠点病院など、エキスパートパネルや相談機能が整備されている実施医療機関が適切である。
  - ・定められた手順で、患者に説明し、同意を得て、血液、新鮮凍結腫瘍組織、新鮮凍結正常組織を採取し、病理組織学的な評価を行い、精度管理されたシステムのもとで匿名化し、照合追跡可能な体制でシーケンスセンターに搬送する機能を整備する。
  - ・定められた手順で、解析対象となる症例の臨床情報を Case report form（CRF）として整理し、自施設に保管するとともに、解析・データセンターに送付するシステムを構築する。
  - ・シーケンスセンターから送付される FASTQ データ等に基づき、臨床解析を実施する。エキスパートパネルは、そのうち、診療に有用なデータを評価し、診療への活用等を検討する。
  - ・患者還元の実施状況や個々の医療機関での研究成果は、全ゲノム解析結果等の患者還元を全国的に展開するための体制整備に役立てる。
  - ・がん全ゲノム解析等をより広く行うために、臨床解析を実施する医療機関では、他の医療機関と連携した患者還元の実施、他の医療機関に所属する職員を含む人材育成を積極的に実施する。
- 難病分野については、がんの取り組みを参考に、難病のゲノムの中核となる拠点病院の新たな整備を検討する。その上で、難病診療連携拠点病院、難病分野別拠点病院、難病協力病院といった既存の難病医療を提供していた医療機関と有機的な連携ができる体制を整備する。
- 医療機関、シーケンスセンター、解析・データセンターとの間には、各種情報の送信、受信のために必要な設備の配置を行うとともに、医療安全性ガイドライン等本事業における情報セキュリティに関する取り決め事項に従った、セキュリティに配慮したシステムやネットワーク接続環境を整備する。

#### (4) シークエンスセンターについて

- 主要なシークエンス業務（全ゲノム解析、RNAseq など）を民間のシークエンスセンターに委託する。
- シークエンスセンターは、臨床検査と同等の品質を担保するため、ISO15189 認定（公益財団法人日本適合性認定協会）、CAP-LAP 認定（米国臨床病理医協会、臨床検査プログラム）、GLIA 認定（GLIA 認証検査室改善法）のいずれかを取得していることを最低条件とする。
- シークエンスセンターの業務は、基本的には、検体保管、DNA・RNA 抽出（医療機関の求めに応じて）、患者還元における FASTQ データ作成、使用済み検体、抽出物の保管（医療機関の求めに応じて）、FASTQ データ等を医療機関、解析・データセンターに提供、などである。
- 提供された検体および残余検体の収集・保管、分譲については、別途必要に応じて既存の保管施設の有効利用を含め検討する。
- シークエンスセンターでの情報管理に関しては、政府統一基準群や医療安全性ガイドライン、本事業における情報セキュリティに関する取り決め事項に従った、情報管理を行う必要がある。また、その遵守状況について、定期的に監査を受ける必要がある。

#### (5) 解析・データセンターについて

- 解析・データセンターは、研究・創薬等の拠点であって、高度なゲノム解析等による新たながん・難病治療法の開発、得られたデータの安全かつ効率の良い利活用体制の構築、診療に有用なゲノム情報を当該患者に還元するためのデータを提供すること、及び日本人がん・難病全ゲノムデータベースの構築を主要な役割とし、その利活用についてのシステム、ルールを確立する。
- データ利活用に際しては、アカデミアにおける研究利用および新たな医薬品の速やかな開発等を目的とした産業利用それぞれについてのルールを策定し、迅速なデータ利用を実現する。当該ルールについては、国際的動向をも踏まえて、適宜更新する。
- 幅広いデータ利活用を可能とするために、当該センターのデータシェアリングポリシーに従い、得られたデータをできるだけ速やかに一定期間後に制限公開する。
- 医療機関からの臨床情報、シークエンスセンターからのシークエンス情報は解析・データセンターで詳細に検討され、データベース化される。
- その他、主要な機能として、高度な横断的解析・アノテーション（統一解析パイプライン

による解析を含む)、データ保存(臨床情報及びゲノムデータ)、利活用促進(利活用システム・ルールの構築、運営)、研究支援、人材育成などを含む。

- 全ゲノム解析等のうち、生殖細胞系列データの解析には、日本人の生殖細胞系列データ及び遺伝性がん及び難病のデータが必要であるため、日本人健常人、がん分野、難病分野を合わせた統一パイプラインでのjoint calling実施体制を検討することが必要である。
- 今後、当該計画で得られた情報を含めてゲノム情報を集約して活用できることが必要である。従って、まずはがんと難病のデータがまとめて取り扱える体制を確保しつつ、将来的には、ゲノム情報活用の窓口の集約化が求められる。
- 解析・データセンターでの情報管理に関しては、政府統一基準群や医療安全性ガイドライン、本事業における情報セキュリティに関する取り決め事項に従った、情報管理を行う必要がある。また、その遵守状況について、定期的に監査を受ける必要がある。
- 解析や情報共有に用いる情報システムやネットワーク等インフラについては、常に新たな技術を取り入れられるように、情報システムの在り方を特定の技術に依存しないように、拡張性が高い方式で整備すること。

## (6) 倫理的・法的・社会的課題 ( Ethical, Legal and Social Issues, ELSI) について

- 全ゲノム解析等の結果を患者に還元するにあたっては、ELSI への適切な対応が求められる。
- 統一的な同意説明文書 (Informed Consent Form、ICF) をもとに、研究計画に沿った範囲内で各医療機関が必要な改訂を行う。
- 情報通信技術 (Information and Communication Technology、ICT) や人工知能技術 (Artificial Intelligence、AI) などを用いた e-コンセントなどで現場の負担軽減等を確立する。
- 患者への説明にあたっては、厚生労働省研究班において作成されたガイダンス等を活用し、できる限り分かりやすく丁寧に説明し、十分な理解のうえで同意を求める。積極的に遺伝カウンセリングなどを併用する。
- 主目的となる所見以外の所見が得られた場合は、倫理指針や今後作成されるガイダンスを参考に対応する。
- 患者還元に関わる医療機関の相談機能の充実を図る。

### 3. 事業実施体制について

- 実行計画の実施を担う事業実施組織（以下、実施組織）を検討する。
- 実施組織は後述する「全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会（仮称）」における検討に基づき、臨床情報収集、検体の採取・処理・保存、シーケンス、臨床解析、データ保存、データ共有・利活用等の調整を担うことを想定。
- 実施組織の構成は、Genomics England等を参考としつつ、以下についてさらに詳細を検討する。
  - ・責任者を含むボードメンバーをおく。
  - ・①総務、財務に係る部門、②事業管理に係る部門（シーケンスセンター、検体センター、解析・データセンター等の管理（ELSI含む））、③学術研究支援に係る部門（アカデミア支援等）、④商務、利活用に係る部門（産業界支援等）等を検討する。
  - ・ボードメンバーに対して専門的な助言を行う各種諮問委員会を検討する。

### 4. 令和3年度以降の厚生労働省における検討体制の見直しについて

- 全ゲノム解析等実行計画（以下、実行計画）の着実な推進に向け、厚生労働省厚生科学審議会の科学技術部会のもとに新たに「全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会（仮称）（以下、専門委員会）」を設置する。
- 専門委員会は実行計画の着実な推進に向けた検討を行うとともに、実行計画に基づく取り組みが確実になされているか等について確認し、必要な意思決定を行う。また必要に応じて実行計画の見直し等につき検討を行う。これにより、責任体制をより明確化し、実効性の高い検討体制とする。
- 患者還元、解析・データセンター、ELSI等について、厚生労働科学研究等を活用して専門的、技術的な検討を行い、専門委員会における検討に供する。
- 専門委員会及び研究班の設置に伴い、現在の検討体制については見直しを行う。