

# 平成 27 年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書

---

2016 年 3 月 31 日

 株式会社三菱総合研究所



## はじめに

わが国では、平成 26 年 7 月に閣議決定された健康・医療戦略において、「環境や遺伝的背景といったエビデンスに基づく医療を実現するため、その基盤整備や情報技術の発展に向けた検討を進める」、「ゲノム医療の実現に向けた取組を推進する」といった方針が掲げられている。平成 27 年 1 月には、健康・医療戦略推進本部による健康・医療戦略推進会議の下に「ゲノム医療実現推進協議会」が設置され、関係府省・関係機関が連携してその取組を推し進めるための議論がなされており、その議論は同年 7 月に「中間とりまとめ」として公表されている。

平成 27 年 4 月に立ち上がった国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、「AMED」という。）においても、上述の議論と並行しながら、ゲノム医療の実現に向けた取組を進めている。AMED における 9 つの連携分野の一つである「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」は、ゲノム医療実現に向けた研究の推進やバイオバンクの構築に向けた支援等に取り組んでいる。

本調査は「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」において、ゲノム研究・医療の実施に伴う課題や対応を検討するために、必要となる情報の収集・整理及び考察、手法開発を行うためのものである。以下は、本調査の具体的な内容である。

- (ア) ゲノム研究の進捗管理に向けた手法開発
- (イ) 遺伝子検査等の品質・精度管理の基準設定等の必要性に関する検討や LDT (Laboratory Developed Test) に関する検討及び各種オミックス検査に関する実態調査
- (ウ) 研究・医療面において有用なデータシェアリング基盤の検討
- (エ) ゲノム医療の実現化における経済的な影響度調査
- (オ) 既存血液の利活用に関する調査
- (カ) ゲノム医療分野に関心のある企業へのニーズ調査
- (キ) 医療現場におけるゲノム医療の実施状況
- (ク) 海外訪問調査
- (ケ) 今後のゲノム医療に対する課題・展望・要望

本調査の実施においては、厚生労働省をはじめ経済産業省、文部科学省の方々からのご指導及びご協力のほか、報告書中に示した方々を含め国内外で計 100 名以上に及ぶ有識者からの貴重なご意見を頂いた。この場を借りて深く感謝の意を表す。

平成 28 年 3 月  
株式会社三菱総合研究所

# 目 次

<b>1. 本調査の概要</b> .....	<b>1</b>
1.1 調査の背景・目的.....	1
1.2 調査の実施概要.....	1
1.2.1 アドバイザリー.....	2
1.2.2 調査期間.....	2
1.2.3 調査項目.....	3
1.3 調査結果の概要.....	5
1.3.1 ゲノム研究の進捗管理に向けた手法開発.....	5
1.3.2 遺伝子検査等の品質・精度管理の基準設定等の必要性に関する検討や LDT (Laboratory Developed Test) に関する検討及び各種オミックス検査に関する実態調査.....	7
1.3.3 研究・医療面において有用なデータシェアリング基盤の検討.....	9
1.3.4 ゲノム医療の実現化における経済的な影響度調査.....	10
1.3.5 既存血液の利活用に関する調査.....	11
1.3.6 ゲノム医療分野に関心のある企業へのニーズ調査.....	12
1.3.7 医療現場におけるゲノム医療の実施状況.....	14
1.3.8 海外訪問調査.....	15
1.3.9 ゲノム医療に対する課題・展望・要望.....	17
<b>2. ゲノム研究の進捗管理に向けた手法開発</b> .....	<b>20</b>
2.1 目的.....	20
2.2 調査の方法.....	22
2.2.1 調査のフロー.....	22
2.2.2 有識者インタビュー.....	23
2.3 調査結果.....	25
2.3.1 要件整理.....	25
2.3.2 進捗把握に向けたフェーズの設定.....	26
2.3.3 各フェーズにおける指標の設計.....	27
2.3.4 指標計測のためのリソースの選定.....	28
2.3.5 各リソースを用いた指標計測.....	34
2.3.6 指標計測に基づく進捗判定ロジックの構築.....	52
2.3.7 疾患別の進捗判定結果.....	55
2.3.8 進捗把握手法の評価及び課題.....	86
2.3.9 進捗把握システムの概念設計とプロトタイプシステムによる検証.....	91
2.4 まとめ.....	93
<b>3. 遺伝子検査等の品質・精度管理の基準設定等の必要性に関する検討や LDT (Laboratory Developed Test) に関する検討及び各種オミックス検査に関する実態調査</b> .....	<b>95</b>
3.1 目的.....	95
3.2 調査の方法.....	95

3.2.1	調査のフロー	95
3.2.2	調査の方法等	96
3.3	調査結果	98
3.3.1	わが国の主要な論点・課題等の整理	98
3.3.2	諸外国・地域における法令等の概要	108
3.3.3	国内アンケート調査結果	155
3.4	まとめ	197
3.4.1	医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等	197
3.4.2	遺伝子関連検査の品質・精度管理体制	197
3.4.3	遺伝子関連検査の提供に係る法令等	198
3.4.4	偶発的所見（二次的所見）への対応	199
<b>4.</b>	<b>研究・医療面において有用なデータシェアリング基盤の検討</b>	<b>203</b>
4.1	目的	203
4.2	概要	204
4.3	調査の方法	205
4.3.1	調査のフロー	205
4.3.2	調査対象	206
4.4	データシェアリング基盤に関する調査	208
4.4.1	既存データシェアリング基盤の整理	208
4.4.2	研究のための既存データシェアリング基盤	211
4.4.3	医療のための既存データシェアリング基盤（ClinVar）	225
4.4.4	ClinVarに関連する研究プロジェクト（ClinGen）	257
4.5	データシェアリング基盤に関する検討	274
4.5.1	国内有識者から得られた情報・意見	274
4.5.2	研究のためのデータシェアリング基盤	277
4.5.3	医療のためのデータシェアリング基盤	280
4.6	まとめ	283
<b>5.</b>	<b>ゲノム医療の実現化における経済的な影響度調査</b>	<b>287</b>
5.1	目的	287
5.1.1	全体方針と留意点	287
5.1.2	共通シナリオ	288
5.2	主要情報源	294
5.3	調査結果	295
5.3.1	糖尿病（2型糖尿病）	296
5.3.2	認知症（アルツハイマー病）	303
5.3.3	肺がん、大腸がん	311
5.4	まとめ	322
5.4.1	推計結果からわかること	322
5.4.2	モデルの今後の展開	322

5.5 参考資料 .....	323
5.5.1 補足説明 .....	323
5.5.2 有識者インタビュー .....	324
5.5.3 主要参考文献 .....	324
5.5.4 既存事例・手法の調査 .....	325
<b>6. 既存血液の利活用に関する調査 .....</b>	<b>330</b>
6.1 目的 .....	330
6.2 調査の方法 .....	330
6.3 調査結果 .....	330
<b>7. ゲノム医療分野に関心のある企業へのニーズ調査 .....</b>	<b>334</b>
7.1 目的 .....	334
7.2 調査の方法 .....	334
7.3 対象企業 .....	335
7.4 調査結果 .....	335
7.4.1 技術・製品開発に向けたアカデミアとのコネクション形成 .....	337
7.4.2 実用化に向けた課題 .....	341
7.4.3 製品化後の課題 .....	346
7.4.4 その他 .....	346
7.5 まとめ .....	348
<b>8. 医療現場におけるゲノム医療の実施状況 .....</b>	<b>350</b>
8.1 目的 .....	350
8.2 調査の方法 .....	350
8.2.1 調査のフロー .....	350
8.2.2 インタビュー調査で収集する事項 .....	350
8.2.3 調査対象医療機関 .....	351
8.3 遺伝子診療を実施している医療機関の調査結果 .....	351
8.3.1 遺伝子検査の実施目的 .....	351
8.3.2 遺伝子検査の実施状況 .....	351
8.3.3 遺伝子検査実施の流れと同意取得体制 .....	352
8.3.4 遺伝子診療時の研究のための IC .....	353
8.3.5 遺伝子診療実施時の費用負担 .....	354
8.3.6 家族のケア .....	355
8.3.7 遺伝子検査、遺伝カウンセリングの体制について .....	355
8.3.8 偶発的所見（二次的所見）への対応 .....	355
8.4 まとめ .....	356
8.4.1 課題 .....	356
8.4.2 今後の方向性 .....	356
最近の動向：クリニカルシーケンスの試験的運用を実施している施設に対する調査結果 .....	358

<b>9. 海外訪問調査</b> .....	<b>363</b>
9.1 背景・目的 .....	363
9.2 調査結果の概略 .....	363
9.3 調査方法 .....	364
9.3.1 訪問期間 .....	364
9.3.2 協力頂いた国内有識者 .....	364
9.3.3 訪問先 .....	365
9.3.4 インタビュー対象者 .....	369
9.4 米国 .....	374
9.4.1 Precision Medicine Initiative (PMI) .....	374
9.4.2 Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium .....	379
9.4.3 Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network .....	392
9.4.4 Coordinating Center (CSER、eMERGE) .....	401
9.4.5 NCI projects (TCGA 及び GDC) .....	404
9.4.6 ゲノム解析基盤 (LSAC、データの蓄積・転送) .....	407
9.4.7 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点 .....	410
9.5 欧州の動向 .....	456
9.5.1 英国 .....	456
9.5.2 フランス .....	475
9.5.3 フィンランド .....	480
9.5.4 エストニア .....	486
9.6 まとめ .....	494
9.6.1 各国の状況 .....	494
9.6.2 各国の状況を踏まえて .....	495
<b>10. 今後のゲノム医療に対する課題・展望・要望</b> .....	<b>497</b>
10.1 出口に向けた研究・取組 .....	497
10.2 基礎研究を促進する基盤整備 .....	500
10.3 ゲノム医療の実現 .....	501
<b>別紙 1. 海外におけるゲノム情報の取扱</b>	
<b>別紙 2. 遺伝子関連検査等の実施状況に関するアンケート調査 (調査票)</b>	
<b>別紙 3. 研究や診療における遺伝情報に関する市民意識調査</b>	
<b>別紙 4. 研究倫理規制に関する国際動向、国内におけるインフォームドコンセント</b>	

## 1. 本調査の概要

### 1.1 調査の背景・目的

日本医療研究開発機構（以下、「AMED」という。）は、事業の一環としてオーダーメイド・ゲノム医療の実現に向けた研究開発を進めている。AMED は中長期目標に、「急速に進むゲノムレベルの解析技術の進展を踏まえ、疾患と遺伝的要因や環境要因等の関連性の解明の成果を迅速に国民に還元するため、解析基盤の強化を図るとともに、特定の疾患の解明及びこれに対する臨床応用の推進を図る。」と掲げており、この目標達成に向けての必要な措置や対応を検討・考案していくことが急務になっている。

その検討・考案のためには、わが国におけるオーダーメイド・ゲノム医療の現状を把握し、さらに様々な角度から分析することによって、わが国における問題点や、わが国ならではの強みを浮き彫りにすることがまず必要となる。本調査では、その現状把握・分析を主な目的とし、そのための情報収集、分析手法開発、収集された情報の整理・分析を行った。

### 1.2 調査の実施概要

本調査の範囲は、ゲノム研究・医療を対象に、研究の進捗管理や、検査の品質・精度管理、ゲノム情報に関する共有のあり方、企業ニーズ、経済影響度の評価等、多岐にわたる。このため、本調査は、調査の方向性や実施内容に関して、AMED の「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」に関わるプログラムディレクター（PD）・プログラムスーパーバイザー（PS）・プログラムオフィサー（PO）からアドバイスを受けて、また、AMED の担当者とも調査内容を調整し、調査を進めた。



### 1.2.1 アドバイザリー

以下に、本調査の実施にあたってアドバイスを頂いた方々（アドバイザリー）及び実施内容の確認や各種調整にあたって頂いた AMED の担当者を示す。

【アドバイザリー】（敬称略、PD・PS・PO の順、五十音順）

春日 雅人	疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト PD 国立国際医療研究センター 理事長
高坂 新一	オーダーメイド医療の実現プログラム PS 国立精神・神経医療研究センター 名誉所長
榊 佳之	東北メディカル・メガバンク計画 PS 静岡雙葉学園 理事長
石川 俊平	オーダーメイド医療の実現プログラム PO 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授
小崎 健次郎	東北メディカル・メガバンク計画 PO 慶應義塾大学 医学部臨床遺伝学センター 教授
田中 英夫	東北メディカル・メガバンク計画 PO 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部長
中川 英刀	オーダーメイド医療の実現プログラム PO 理化学研究所 統合生命医科学研究センター ゲノムシーケンス解析研究チーム チームリーダー

【担当者】（敬称略、役職順、五十音順）

三成 寿作	AMED バイオバンク事業部	基盤研究課	課長代理
櫻井 美佳	AMED バイオバンク事業部	基盤研究課	主幹
長井 裕之	AMED バイオバンク事業部	基盤研究課	主幹

### 1.2.2 調査期間

2015（平成 27）年 10 月 1 日から 2016（平成 28）年 3 月 31 日

### 1.2.3 調査項目

表 1-1 は、本調査における具体的な調査項目である。

表 1-1 調査項目

調査項目名	調査内容	調査方法
(ア) ゲノム研究の進捗管理に向けた手法開発	ゲノム研究の進捗度を明確化するための情報技術基盤の概念設計 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 進捗把握のために利用できる外部リソースに関する調査</li> <li>● 概念設計・手法開発（進捗を計測するための指標の設計、ゲノム医療実現化プロセスを構成するフェーズの設定、進捗度を判定するロジックの構築）</li> <li>● 疾患分野毎の特徴に関する分析</li> </ul>	手法開発 データ解析 インタビュー調査
(イ) 遺伝子検査等の品質・精度管理の基準設定等の必要性に関する検討や LDT (Laboratory Developed Test) に関する検討及び各種オミックス検査に関する実態調査	国内外における品質・精度管理体制の現状及び外部認証制度、各種オミックス検査の現状把握 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 諸外国における遺伝子関連検査の提供に係る法令等の整理</li> <li>● 国内外における遺伝子関連検査等の品質・精度管理体制に関する実態調査</li> <li>● 外部認定・認証制度の概要・取得状況に関する実態調査</li> <li>● わが国の遺伝カウンセリングに関する実態調査</li> </ul>	文献調査 アンケート調査 インタビュー調査
(ウ) 研究・医療面において有用なデータシェアリング基盤の検討	既存のデータシェアリング基盤に関する実態調査・検討・ポリシー策定支援 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 欧米のデータシェアリング基盤・ポリシーに関する調査</li> <li>● わが国に求められるデータシェアリング基盤の検討</li> <li>● データシェアリングポリシー策定の支援</li> </ul>	文献調査 インタビュー調査
(エ) ゲノム医療の実現化における経済的な影響度調査	ゲノム医療の実現に際しての医療費削減や産業拡大における経済的効果の予測・評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>● リスク予測によって予防等が実現された場合の経済的効果</li> <li>● 遺伝子検査により、より効果的な治療が選択された場合の経済的効果</li> </ul>	文献調査 経済影響度の試算 インタビュー調査

調査項目名	調査内容	調査方法
(オ) 既存血液の利活用に関する調査	<p>既存血液試料に関する利活用の検討</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 有効的な活用方法や試料の長期保存における技術的問題に関する検討</li> <li>● 倫理的諸課題に関する検討</li> </ul>	<p>文献調査 インタビュー調査</p>
(カ) ゲノム医療分野に関心のある企業へのニーズ調査	<p>ゲノム医療に関連するマーケットへの進出を考えている企業等からのニーズ抽出</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ゲノム医療に関するニーズの抽出</li> <li>● 今後のゲノム研究・医療の基盤構築にあたって留意すべきポイントの整理</li> </ul>	<p>文献調査 インタビュー調査</p>
(キ) 医療現場におけるゲノム医療の実施状況	<p>ゲノム医療の推進にとつての医療現場における課題等の整理</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● インフォームドコンセントの取得方法や検査後の治療決定プロセスについての調査</li> <li>● 遺伝カウンセリングの実施状況等の具体的な運営状況の整理</li> </ul>	<p>文献調査 インタビュー調査</p>
(ク) 海外訪問調査	<p>ゲノム研究・医療に関する諸外国における先行事例の調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● クリニカルシーケンスや電子カルテの利用等の実証研究に関する調査</li> <li>● 次世代情報基盤に関する調査</li> <li>● ゲノム医療の実践に関する調査</li> </ul>	<p>文献調査 インタビュー調査</p>
(ケ) 今後のゲノム医療に対する課題・展望・要望	<p>(ア) ～ (ク) 調査結果に基づいた課題・展望・要望を整理する。</p>	<p>検討・提言</p>

### 1.3 調査結果の概要

以下に、調査項目毎に得られた調査結果・検討結果の概要を示す（これらの詳細については、2. 章～10. 章を参照）。

#### 1.3.1 ゲノム研究の進捗管理に向けた手法開発

AMED が行うゲノム医療実現化に向けた基礎・臨床研究の基盤整備に当たり、研究開発状況の把握、ファンディングすべき疾患分野の特定等が求められている。そこで、本調査では、ゲノム研究の進捗状況を把握するための指標を設計し、文献データベース等の情報を活用した指標計測のための情報技術基盤の概念設計とプロトタイプシステムによる検証を実施した。以下に、調査・開発の実施内容、また得られた知見について整理する。

##### (1) ゲノム研究の進捗度を把握するための手法に関する調査・開発

- ✓ 本調査・開発では、先天性難聴、C型肝炎、大腸がん、痛風、2型糖尿病、アルツハイマー型認知症を対象事例として、基礎研究からゲノム医療が実現されるまでのプロセスについて仮説構築を行った。さらに、プロセスを構成するフェーズや各フェーズにおける指標を設定し、指標計測のための外部リソース（データベース等）を選定した。
- ✓ 外部リソースを活用した指標計測の結果から、進捗度を判定するロジックを構築し、疾患別に進捗度を把握するための手法を開発した（図 1-1）。

##### (2) 有識者に対するインタビュー調査と開発手法に対する評価

- ✓ 各検証用疾患について、合計 10 名の有識者へインタビュー調査を実施し、ゲノム医療実現化のプロセスに対する仮説や、開発した手法を用いた進捗度の判定結果について評価を受けた。インタビュー結果に基づき、進捗度を把握するための手法に改善を加えた。
- ✓ 今回開発した進捗管理手法を単体で用いるのではなく、手法を用いて得られた結果と有識者インタビューとを組み合わせることにより、さらに有益な分析ができることが分かった。
- ✓ 手法開発の副産物として、ゲノム研究の成果に基づきゲノム医療実現化に繋がった事例を発見した（例として、PGx、先天性難聴が挙げられる）。

##### (3) システムの概念設計及びプロトタイプシステムによる検証

- ✓ 外部リソース（データベース等）から自動的にデータを収集・分析し、進捗度を把握するためのシステムの概念設計を行い、プロトタイプシステムにより検証した（図 1-2）。
- ✓ 本システムは、データ収集システムと進捗表示システムから構成される。
  - データ収集システム  
文献や特許等に自動的にデータ収集・分析することとした。ただし、診療ガイドライン等の情報や、疾患横断的な進捗状況の比較表に表示するフェーズごとの進捗解説文や進捗度の判定結果は手動で登録する必要がある。
  - 進捗表示システム  
エンドユーザがウェブブラウザ経由で、進捗把握結果を参照することとした。

- ✓ 進捗度の判定結果を棒グラフで表現することとし、到達しているフェーズ（棒の長さ）と実現化割合（棒の太さ）を同時に可視化することとした。実現化割合は、これまでに発見され、検査が可能となった遺伝子により、説明が可能となった遺伝要因の割合として定義し、指標計測の結果や有識者インタビュー等をもとに個別に判定することとした。

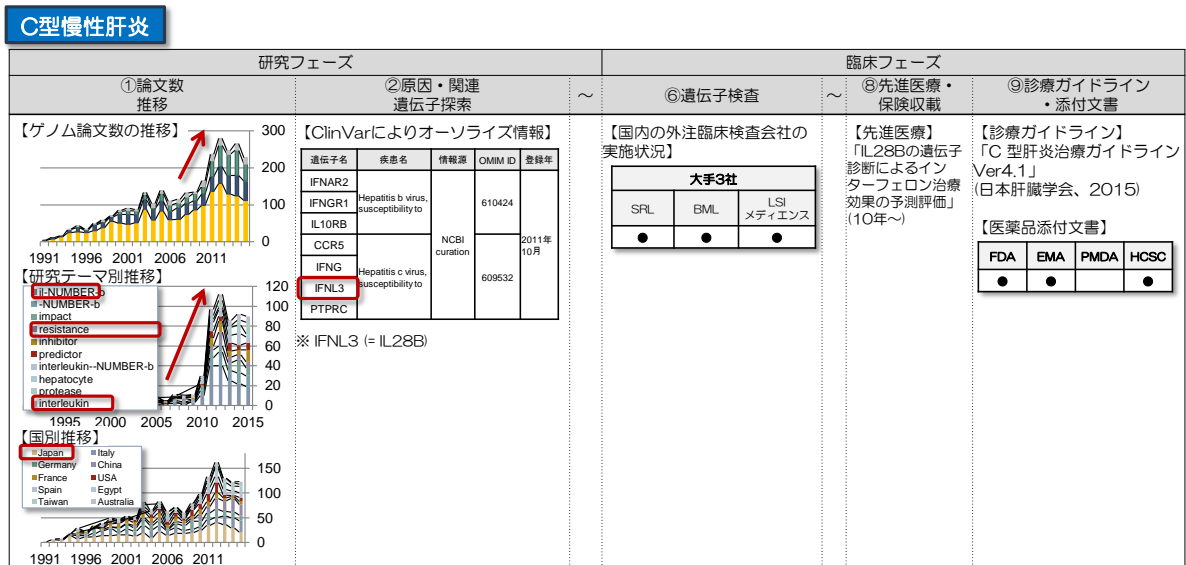


図 1-1 ゲノム医療実現化プロセスにおける各フェーズの進捗収集結果 (C型慢性肝炎の場合)

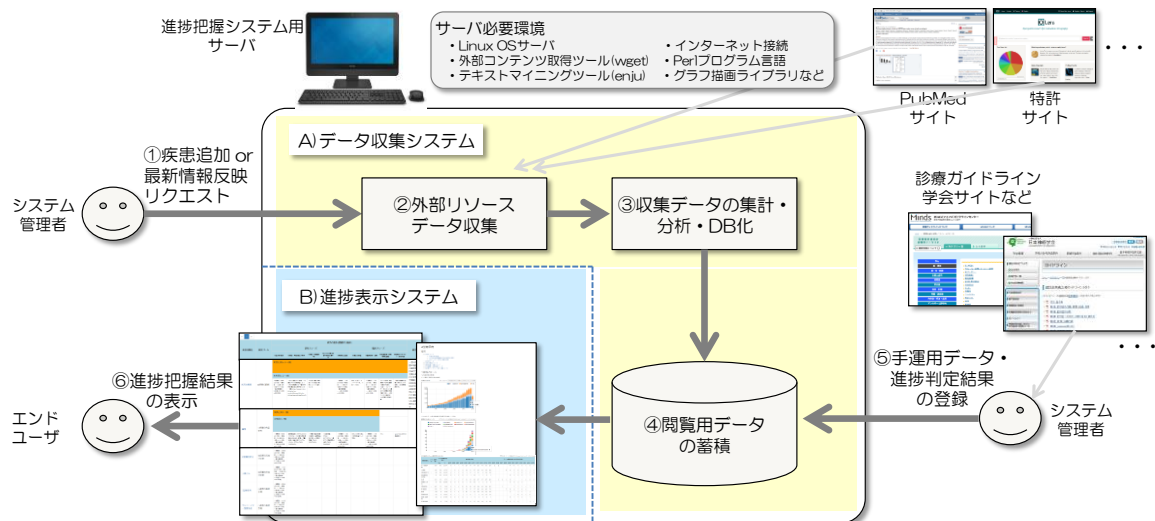


図 1-2 進捗把握のためのプロトタイプシステム全体像

### 1.3.2 遺伝子検査等の品質・精度管理の基準設定等の必要性に関する検討や LDT (Laboratory Developed Test) に関する検討及び各種オミックス検査に関する実態調査

わが国における遺伝子関連検査に関する課題の抽出を行い、今後の対応や必要な措置について検討を行うため、以下の各項目について主に文献調査・アンケート調査を実施した(一部機関に対して電話によるインタビュー調査を実施した)。

- 遺伝子関連検査の実施状況
- 医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令・規制等
- 国内外における遺伝子関連検査の品質・精度管理体制の現状及び外部認証制度の概要・取得状況
- 遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要及び遺伝カウンセリングの現状

本調査により得られた結果のポイントを以下に示す。

#### (1) 医療機関・衛生検査所における ISO 15189 等の外部認定取得状況

- ✓ 遺伝子関連検査の品質・精度を確保するための取組について現状を把握するために、全国の特設機能病院(84施設)、がん診療連携拠点病院(特設機能病院を除く151施設)、地域医療支援病院(がん診療連携拠点病院を除く129施設から無作為抽出)、衛生検査所(174施設)、診療所(200施設)に対して、アンケート調査を実施した。
- ✓ アンケート調査によると、2015年度に、遺伝子関連検査を実施していると回答した施設は医療機関140施設、衛生検査所65施設であった。このうち、医療機関でISO 15189認定を取得している施設は、遺伝学的検査を実施する11施設、体細胞遺伝子・病原体遺伝子検査を実施する30施設であった。衛生検査所については、15施設がISO 15189の外部認定を取得していた。外部認定取得施設における取得時の問題として「認定基準が厳格／煩雑である」であることが挙げられた(図1-3)。
- ✓ 一方、外部認定の取得を行っていない理由として「実務上の必要性を感じていない」という一定数の回答が存在し、それ以外の主な理由として「認証取得／維持の費用・時間」が挙げられた。

#### (2) 遺伝子関連検査の外部認定取得

- ✓ (1)の調査結果から、ISO 15189等の外部認定取得の妨げとなっている費用・時間の軽減と認定を取得する労力の抑制のため、共通する検査手順(Standard Operating Procedure : SOP)等について、医療機関の検査室間、異なる医療機関間の情報共有等を行うことが必要と考えられる。

#### (3) 薬事未承認検査(Laboratory Developed Test : LDT)の品質・精度管理

- ✓ わが国では、LDTについて、検査の性能や品質を評価し適正な運用を担保する制度が存在しない。そのため、LDTを用いることにより、同一検査項目であっても検査機関間で品質・精度にばらつきが生じる可能性があることから、検査の品質・精度が必ずしも保証されない状況にあるといえる。
- ✓ 本調査のなかで、一部の衛生検査所からは、わが国で最先端のLDTを医療目的で使用することは難しい状況にあるとの指摘があった。また、体外診断用医薬品(In-Vitro Diagnostics : IVD)として薬事承認を得ようとするれば、体外診断薬として

の開発に際して改めて治験が必要となり、LDT の臨床使用を認めている米国のよ  
うなスピードで製品開発を実施することは難しい状況であることが明らかとなっ  
た。

(4) 遺伝カウンセリング体制

- ✓ 遺伝学的検査時における遺伝カウンセリングの現状を把握することを目的として、  
全国の特定機能病院（84 施設）、がん診療連携拠点病院（特定機能病院を除く 151  
施設）、地域医療支援病院（がん診療連携拠点病院を除く 129 施設から無作為抽出）  
に対して、アンケート調査を実施した。
- ✓ 本調査によって、認定遺伝カウンセラーの配属状況は平均で 1 病院あたり 1 名を下  
回っていることが分かった。
- ✓ 本調査によって、1 患者あたりの遺伝カウンセリング所要時間は、病院規模や対象  
疾患等に関係なく一定時間を確保していることが分かった。
- ✓ この結果から、特定機能病院等の大規模な施設以外の病院では、十分な職員を確保  
できず、医師に過度な負担がかかっている可能性があることが分かった。

(5) 遺伝子関連検査を実施しない場合における遺伝カウンセリングの費用負担

- ✓ アンケート調査の結果から、検査を受けなかった者に対する遺伝カウンセリングの  
費用については出所がなく病院側の経営負担になっていることが分かった。
- ✓ このため、わが国においては、特定の遺伝子関連検査の実施施設において遺伝カウ  
ンセラーの育成を行う等、遺伝カウンセリングの体制整備を支援することが必要と  
考えられる。また、遺伝カウンセラー配置への動機付けとして、検査不実施の場合  
における遺伝カウンセリングに対する保険収載措置など、遺伝カウンセリング実施  
に関する病院コストを補填する政策の検討が必要であることが示唆された。

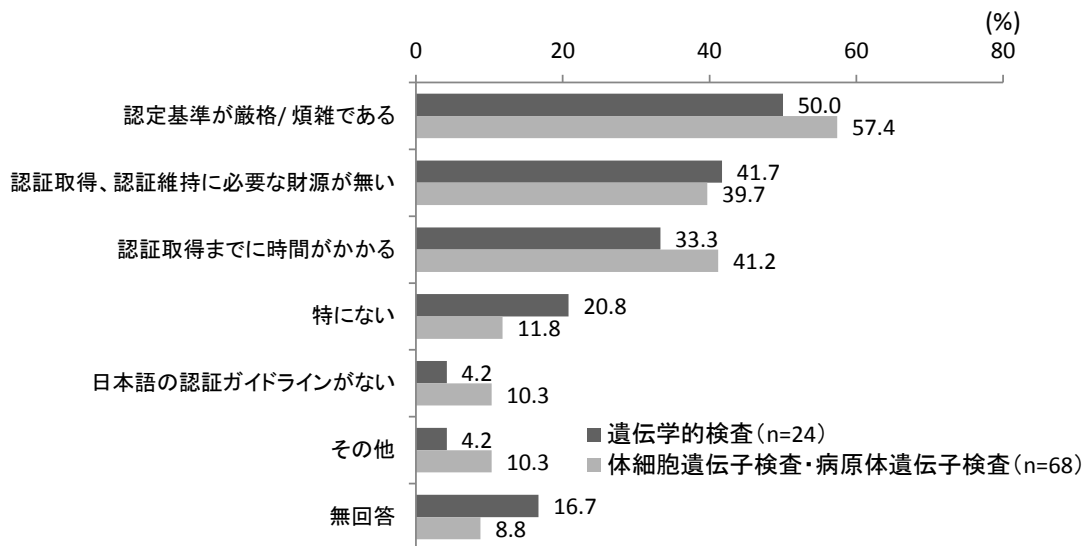


図 1-3 遺伝子関連検査の品質・精度管理調査例（外部認証取得に際しての問題点）

### 1.3.3 研究・医療面において有用なデータシェアリング基盤の検討

ゲノム研究の周辺領域では、研究によって得られたデータを共有することによって、データの生産者以外にもデータを活用できるようにし、データの価値を最大限に引き出そうとする取組が進んでいる。このような取組は「データシェアリング」と呼ばれ、欧米を中心として世界規模で進展している。そのようななかで、今後、わが国におけるゲノム研究・医療を推進するためには、データシェアリング基盤の構築とデータシェアリングポリシーの策定を行う必要がある。本調査では、欧米の先進事例に対する文献調査や、国内有識者に対するインタビュー調査によって、それらに関する情報や意見の収集を行い、わが国に求められるデータシェアリング基盤に関しての検討と、データシェアリングポリシー策定の支援を実施した。以下に、調査結果のポイントと、検討・支援の実施概要を示す。

#### (1) 主要データセンターによるゲノム医療のためのデータシェアリング基盤

- ✓ 米国ではNCBI(National Center for Biotechnology Information)によるdbGaP(Database of Genotypes and Phenotypes)、欧州ではEBI(European Bioinformatics Institute)によるEGA(European Genome-phenome Archive)が、研究のためのデータシェアリング基盤として中心的な役割を担っている。これらは非制限公開・制限公開というメカニズムに基づいてデータシェアリングを実現させている。本調査では、これらに対するデータ登録の手順や、制限公開データに対するアクセス方法を整理した。
- ✓ 米国では、医療的に価値のあるバリエーションを取り扱う基盤であるClinVarを構築し、実際に医療現場でも用いている(図 1-4)。本調査では、このClinVarの仕様、運用方法、登録者のインセンティブを確保する方策、その価値を拡大・拡張するための取組であるClinGenとClinVarとの関係性を確認した。

#### (2) 研究のためのデータシェアリングにおけるさまざまな取組の整理

- ✓ 海外では、研究グループ内で研究成果を確保しつつデータシェアリングを進める取組がある。本調査では、その事例としてDECIPHER、Matchmaker Exchange、GeCIPを取り上げた。これらのデータシェアリング基盤は、同じ研究目的を有する研究者がお互いの同意に基づき限られたメンバー間でデータを共有するメカニズム(制限共有)を採用している。Genomics Englandの一環として実施されているGeCIPは、英国の国内における研究コミュニティを保護するメカニズムを取っている。

#### (3) わが国におけるデータシェアリング基盤の機能・インセンティブの整理

- ✓ 研究のためのデータシェアリング基盤に求められる機能として、ワンストップサービス、データ解析支援、制限共有、ツール開発・人材育成について検討した。医療のためのデータシェアリング基盤に求められる機能として、キュレーションやQC等、病院・診療所・臨床検査会社が保有する既存データの取り込み、ユーザインタフェースについて検討した。
- ✓ それぞれのデータシェアリング基盤について、課題採択者や外部委託先等のインセンティブを整理した(後者に関しては、データ登録したものに対してのファンディングにおける加点や、貢献に対する世間からの認知がインセンティブになると考えられる)。



#### (4) データシェアリングポリシー策定の支援

- ✓ データシェアリングポリシー素案の作成支援として、欧米の主要な機関（NIH や Wellcome Trust 等）の欧米のデータシェアリングポリシーに関する調査を行った。主要な機関によるデータシェアリングポリシーから、AMED のデータシェアリングポリシーに関連する部分を抽出・整理した。
- ✓ データシェアリングポリシーにおける個々の条文に対して、その背景や策定経緯、運用に関わる注意点、FAQ をまとめたデータブックを作成した。

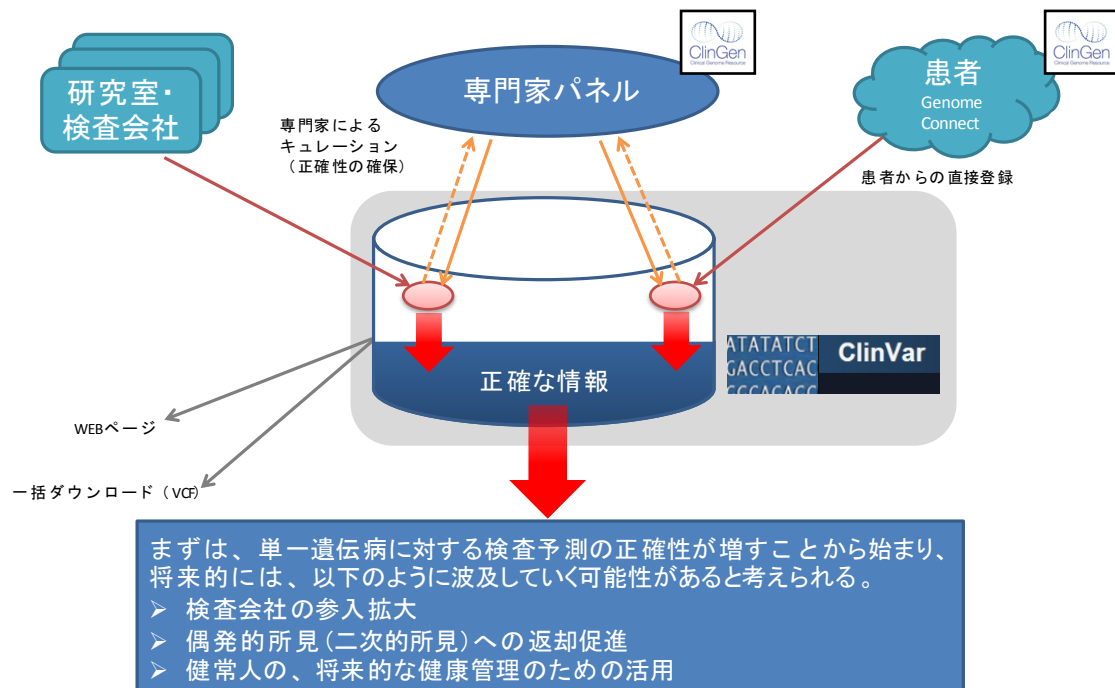


図 1-4 ClinVar の概要  
(ロゴの出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)

#### 1.3.4 ゲノム医療の実現化における経済的な影響度調査

本調査では、研究開発の成果としてゲノム医療が実現することによって生じる医療費削減や社会参加拡大を含めた経済的影響の評価を行った。今後優先すべき研究開発施策の検討に資することを目的として、多因子疾患に分類される糖尿病、認知症、大腸がん・肺がんを対象疾患として選定し推計を実施した。

##### (1) リスク予測を活用した個別化予防の実現による経済的影響度の推計

- ✓ 遺伝子関連検査により、予め発症リスクが高い者のみを対象として個別化予防が実現した場合において、新規検査市場、及び発症を回避することによる医療・介護費の削減や労働供給の推計方法を検討した（図 1-5）。
- ✓ 推計結果から、特に、糖尿病や認知症において、ゲノム医療による予防を実現できれば、医療・介護費の削減に大きな効果があることが分かった。

(2) 個別化医療実現による経済的影響度の推計

- ✓ 分子標的薬等の適用に関わる遺伝子関連検査を用いて個別化医療を実現することにより、変化する医療費について推計方法を検討した。
- ✓ 大腸がん・肺がんについて、分子標的薬等の利用が拡大すると、薬価が高額であるため医療費は増大することが推計により示された。ただし、遺伝子関連検査によって薬剤の効果が低い患者への投与を避けることにより、一定程度、医療費の抑制が期待できる。

(3) 労働供給拡大による経済的影響度の推計

- ✓ 個別化予防、個別化医療が実現することにより、労働供給の拡大が期待できる。本調査では、労働供給の拡大に伴う GDP 増加の推計方法を検討した。
- ✓ 推計結果より、大腸がん・肺がん、認知症については、いずれも高齢者に多い病気であるため、高齢者の就業率を考慮すると労働供給拡大の効果は限定的であることが示された。ただし、認知症については、介護者が不要となることによる労働供給の拡大効果が期待できることが分かった。

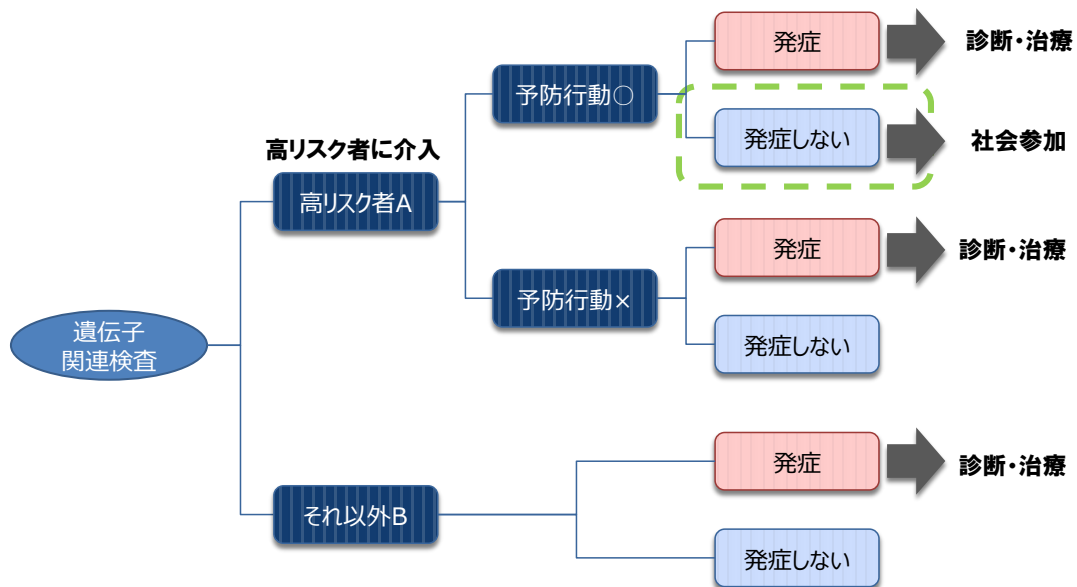


図 1-5 経済的影響度調査で利用したモデル例

1.3.5 既存血液の利活用に関する調査

本調査は、日本赤十字社が保存する血液試料の利活用に関して、有効的な活用方法や試料の長期保存における技術的問題、また倫理的諸課題への対応等を調査・検討することを目的として、日本赤十字社管理部門及び日本赤十字社九州ブロック血液センターにインタビュー調査を実施した。さらに、倫理的諸課題を検討するために国内有識者にインタビュー調査を実施した。本調査により得られた結果のポイントを以下に示す。

(1) 利活用実施に際して運営上検討すべき事項

- ✓ 血液試料は、原則として大規模保管庫に入庫されることになっている。本調査によ

って、研究利用のための血液試料の提供作業には、日本赤十字社側に多大な人的労力がかかることが分かった。

- ✓ 将来、研究用として大量の血液試料が必要となる場合は、日本赤十字社側の体制整備と強化が必要であると考えられる。
- ✓ 既存血液を利活用するための事業（保管や提供等）を継続的に行うためには、そのための経費等を補助する仕組みが必要である。献血で収集した試料・情報を公衆衛生上の観点から有効活用するためには、その提供者を保護する必要がある。原則として、血液試料・情報は「連結不可能匿名化」で取り扱うものであり「倫理審査委員会での承認」が得られた場合には問題はないと判断しているが、今後、改正個人情報保護法に対応した検討が必要である。本調査によって、今後、公衆衛生に資することについて国民を啓発していくために、日本赤十字社で取り上げる研究課題や倫理審査委員会の議事録等を公開することも検討していく価値があることが浮かび上がった。
- ✓ 血液試料の提供については以下に示す課題・検討事項が明確となった。
  - 現時点での各施設の状況（保管施設、システム化等）の把握
  - 今後予想される研究テーマに応じて必要な試料・情報を提供する日本赤十字社側の運営体制（組織体制のほか実費請求等の手続等）の検討

#### (2) 血液試料の利活用に際して検討すべき事項

- ✓ 研究用に提供される血液試料は、生化学検査、感染症検査、遺伝子検査等に利用可能であるが、プロテオーム、トランスクリプトーム等、一部のオミックス検査については試料の品質を検証する必要があることが浮かび上がった。
- ✓ 感染症等の他、肝炎、糖尿病等の **Common Disease** について、数万人規模のケースコホートを必要とする研究では血液試料の利活用を行う意義があることが示された。

### 1.3.6 ゲノム医療分野に関心のある企業へのニーズ調査

本調査では、企業がゲノム研究・医療に対して持っている期待や、ゲノム研究に関するシーズを民間企業に橋渡しするための要件、ゲノム医療に企業が参入するための課題等を整理するために、ゲノム医療分野における基礎研究から診療までの範囲においてサービスを提供している企業（29社）に対するインタビュー調査を実施した。本調査に際しては、1) 技術・製品開発に向けたアカデミアとのコネクション形成、2) 実用化に向けた課題、3) 製品化後の課題の3点について情報収集を行った。本調査によって得られた結果のポイントを以下に示す（図 1-6）。

#### (1) 積極的なゲノム医療分野への投資

- ✓ 本調査によって、各企業はゲノム医療実現に向けて積極的に投資を行っていることが分かった。

#### (2) アカデミアとのコネクション形成

- ✓ 本調査によって、ゲノム情報解析会社や暗号化技術会社は、医療分野のアカデミアに対してのコネクションが乏しく、実証事業等の参画、製品提案等に時間を要して

いることが分かった。

- ✓ ゲノム情報解析会社、暗号化技術会社はアカデミアとのコネクション形成を希望していることが分かった。
- ✓ 暗号化匿名化技術やゲノム情報解析技術は、ゲノム研究を促進するうえで基礎的な技術基盤である。これらの分野の製品化が活性化しなければ、ゲノム研究全体が遅延することが懸念されることから、企業とアカデミアとの連携を促進するための支援が必要である。

### (3) 企業がゲノム医療に参画するための足場作り

- ✓ 本調査により、企業は、事業の継続性や知的財産の確実な確保のためにコンソーシアム等の共同研究体（技術研究組合、有限責任組合等も検討要）の構築支援を希望していることが分かった。
  - 共同研究体で得られた知的財産等を企業が適切に利活用できる仕組み作りが必要である。
  - 単にコンソーシアムを形成しても、企業の目的・意欲に応じてプロジェクトへの関与の大きさや貢献度が異なるため、プロジェクトを円滑に遂行できない可能性がある。
  - 研究成果を参加企業が適切に利活用できるように、技術研究組合、有限責任組合等企业側の出資も見据えた共同研究体の構築をプロジェクト開始当初より検討していく必要がある。
- ✓ 本調査により、ゲノム医療に関わる公的情報（例えば、将来的な実現までのシナリオ、経済影響度、市場規模、ゲノム検査や診療に対する市民意識、各種統計情報）が現在は不足しており、企業側での事業計画の作成が難しく、経営判断が難しい状況となっていることが分かった。公的機関がゲノム医療に関する動向について定期的に情報を提供することが、その解消のための一手になると考えられる。

### (4) 公的バイオバンクの利活用

- ✓ 今回、インタビュー対象とした企業においては、公的バイオバンクを認知しているものの、利活用に至っていない状況が分かった。今後、以下の対策が必要であると考えられる。
  - 公的バイオバンクの利活用促進に向けた広報・渉外活動の強化
  - 公的バイオバンクが保有する試料や情報等を、IT を用いて簡便に把握できるサービス
  - 利活用手順の説明など利活用促進に向けた活動

### (5) 遺伝子関連検査の外部認定取得

- ✓ 本調査により、国内では民間企業の2社が CLIA 認定を取得していることが分かった。しかしながら、CLIA 認定の取得にはラボディレクタに米国の医師免許や病理専門認定医相当の資格が必要であることにより、国内医療機関に CLIA 認定を普及することには課題がある等の現状から、企業での遺伝子関連検査の品質精度管理の認証として、日本版 CLIA や CAP の創設についてニーズが挙げられた。

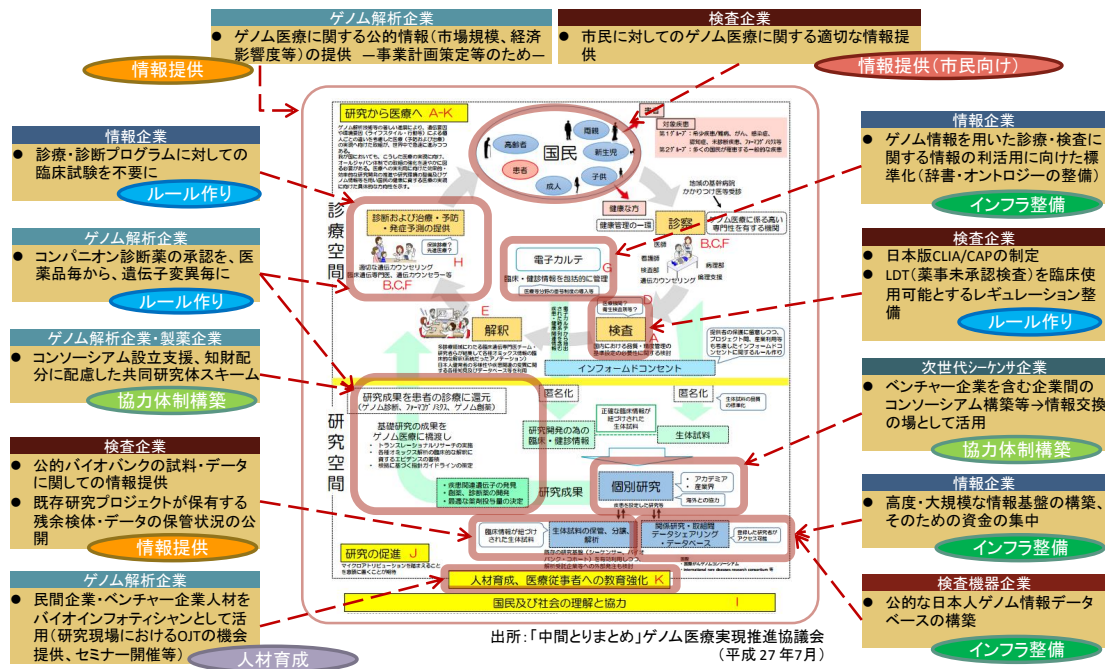


図 1-6 関係企業におけるニーズの概要

### 1.3.7 医療現場におけるゲノム医療の実施状況

本調査では、検査実施場所、インフォームドコンセント（IC）の取得方法、遺伝子検査を実施した後の治療決定プロセス、遺伝カウンセリングの実施状況等、具体的な運営状況を把握し、ゲノム医療を推進するための課題などを整理することを目的として、遺伝子診療を実施している医療機関（7施設）に対してインタビュー調査を実施した。本調査によって得られた一般的な診療プロセスは図 1-7の通りである。具体的な結果のポイントを以下に示す。

#### (1) 遺伝子検査に関する人員及び体制

- ✓ 本調査によって、遺伝子検査に関する人員及び体制は、医療機関等によって異なるが、主に医師が遺伝子検査の説明、同意取得の対応をしていることが分かった。
- ✓ 医療現場では、遺伝子診療に関する知見を有する臨床医が少ない状況であり、特定の医師に負担が集中する傾向にあった。
- ✓ 総じて、医療現場において活躍している遺伝子カウンセラーの人員が少ない状況にあった。また、患者に対し、個別の疾病状況等を配慮したうえで診断結果を伝えられる遺伝子カウンセラーも少ない状況である。

#### (2) 同意書の内容

- ✓ 説明同意文書は、医療機関や診療科ごとに作成している例が一般的で、個別の医療機関や医師が個々に作成している状況にあることが分かった。同意書の確認内容は、簡易なものから、将来的な研究への活用等のオプションを含むものまで多様であった。

(3) 遺伝子検査の費用負担

- ✓ 現在では、遺伝子検査は保険収載されていないものが多い。本調査によって、遺伝子検査の費用を、研究費や患者の自費負担で賄っている例が多く確認された。
- ✓ 研究費を用いて遺伝子検査を行う場合には、ゲノム研究に関与しない臨床医が遺伝子診療から遠ざかる要因となりうることが指摘された。
- ✓ また、保険収載されている遺伝子検査についても、保険点数が低く、実質的に医療機関の負担となる場合もあることが確認された。研究条件に該当しない場合、自費診療となり患者の負担が大きくなることも確認された。

(4) 偶発的所見（二次的所見）への対応

- ✓ 偶発的所見（二次的所見）については、現時点では事例が少ないこともあり、方針が定まっていない医療機関も多く、事例ごとに対応を検討している状況であった。

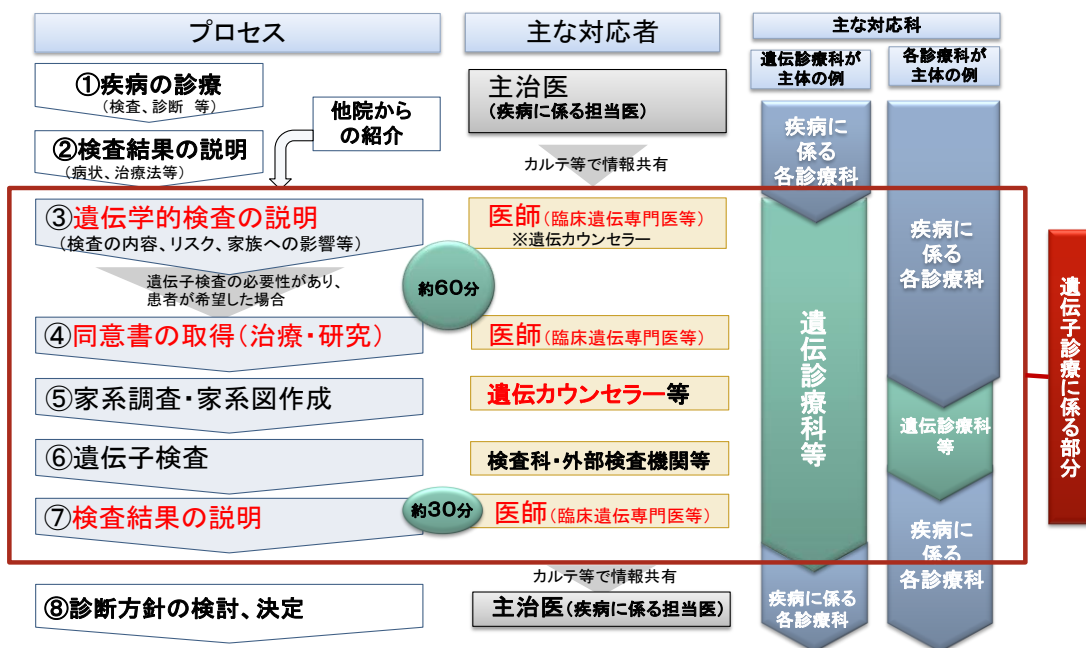


図 1-7 遺伝子診療のプロセスと体制（一例）

1.3.8 海外訪問調査

海外訪問調査では、日本におけるゲノム医療の出口を見据えた研究の方向性・施策を検討するため、諸外国における先行事例の実施状況と今後の方向性を調査した。米国では、NHGRI（米国国立ヒトゲノム研究所）が実施する国家プログラムである CSER、eMERGE 等に注目し、研究拠点である University of Washington、Vanderbilt University 等の 8 機関を、欧州では、英国 Genomics England が主導する 100,000 Genomes Project のリクルート拠点である Oxford University Hospital 等の 4 機関及びフランス、フィンランド、エストニアを訪問し、延べ 50 名以上の有識者にインタビューを実施した。そのインタビューによって得られた結果のポイントを以下に示す（【】内に情報の出所を示す）。

### (1) CSER

- ✓ Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) プログラムでは、クリニカルシーケンシングを実施し、結果の解釈を臨床医や患者に伝えるプロセスの実証的な研究を行っている。そのために複数の研究拠点を設けており、各研究拠点では、臨床医、検査室、ELSI に携わる研究者からなるチームで研究を進めている。

【文献調査で得られた情報】

- ✓ この実証研究では、臨床的に有用な遺伝子を意欲的に選定し、クリニカルシーケンスの適用範囲を広げるように試みている。患者・医師とのコミュニケーションを重視していることが特徴であり、ELSI (Ethical, Legal and Social Issues : 研究の進行に伴って生じる生命・身体 の取扱 についての倫理的、法的、社会的議論を検討する活動) に特化した研究も行われている。

【University of Washington への訪問によって得られた情報】

- ✓ プログラムの参加機関毎に、研究対象とする疾患・解析手法等を定めることで役割を明確化し、研究によって得えられた知見を共有しながらプログラム全体を推進している。【University of Washington への訪問によって得られた情報】

### (2) eMERGE

- ✓ Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network は、電子カルテやバイオバンクの活用を探索的に研究するための複数機関からなるプログラムである。

【文献調査で得られた情報】

- ✓ 電子カルテを介し、投薬の際の判断材料としてのファーマコゲノミクス (PGx) 情報等を医療現場に返却するための研究を行っている。【文献調査で得られた情報】
- ✓ 病院等の各機関においてバイオバンクと電子カルテ情報を活用し、フェノタイプング・ジェノタイプングの方法論を研究している。得られたアルゴリズム等を機関間で共有しバリデーションする。

【Vanderbilt University への訪問によって得られた情報】

- ✓ 一部の PGx 情報については、電子カルテを介した検査結果の返却を開始している。

【Vanderbilt University への訪問によって得られた情報】

### (3) 研究プログラムにおける Coordinating Center

- ✓ NIH の大規模プログラム (CSER、eMERGE 等) では、プログラムの参加機関を統括し、それらの連携を図るための“Coordinating Center”を設けている。

【文献調査で得られた情報】

- ✓ プログラムの Coordinating Center は、実際にプログラムの課題に取り組んでいる研究拠点が担っている。今回の調査において訪問した University of Washington は、CSER の、Vanderbilt University は eMERGE の Coordinating Center である。

【文献調査で得られた情報】

- ✓ プログラムの Coordinating Center は、全機関に横断的な課題を抽出し、研究拠点を連携させる役割を担っている。定例ミーティングの開催、複数機関による共同での研究・論文発表等、プログラム全体の円滑な推進に貢献している。

【University of Washington 及び Vanderbilt University への訪問によって得られた情報】

### (4) 大規模ゲノムシーケンシング・解析センター

- ✓ 米国では、大規模ゲノムシーケンシング・解析センター (Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers : LSAC) が、幅広い研究コミュニティにゲノム配列

決定・解析機能を供給し、コミュニティ全体でのシーケンシングコスト低減、品質安定を図っている。NIH のプログラム等においても、LSAC がその機能を担っている。【Washington University への訪問によって得られた情報】

- ✓ National Cancer Institute は、がん領域を起点として、研究者がデータ共有・解析等で活用できる情報基盤をクラウド上に構築する試みが進められている。これまでもパイロット的なクラウドを構築してきており、今後、Genomic Data Commons (GDC) による本格的なサービスが始まる予定である。

【NCI への訪問によって得られた情報】

#### (5) ゲノム医療に対する理解度向上を目指した取組

- ✓ 米国 HudsonAlpha では、中高生・医学生・地域住民等を対象として、遺伝学やその医療応用への理解を深めることを目的とした教育支援活動を行っている。

【HudsonAlpha への訪問によって得られた情報】

- ✓ 中高生を対象とした教育プログラムや短期体験学習プログラムの提供、教育オンラインゲームの開発等を行っている。HudsonAlpha の研究所には、学生が遺伝子を取り扱う実験を体験するためのラボが設置されている。

【HudsonAlpha への訪問によって得られた情報】

- ✓ 医学生向けの遺伝学の適用事例を取り上げる連続講座や、地域住民向けの遺伝学の基礎に関する無料講座も提供している。

【HudsonAlpha への訪問によって得られた情報】

### 1.3.9 ゲノム医療に対する課題・展望・要望

現在、一部の疾患においてゲノム研究の成果に基づく診療が実用化されており、基礎研究の成果を医療に結びつけるための「出口に向けた研究・取組」を強化すべき段階にきている。最後に、「出口にむけた研究・取組」、「基礎研究を促進する基盤整備」、「ゲノム医療の実用化」という3つの論点について課題・展望・要望をそれぞれ整理・考察する。以下に、その整理・考察におけるポイントを示す。

#### (1) 出口に向けた研究・取組

ゲノム医療の実現化を推進するためには、基礎的な研究の成果を医療に結びつけるための実証研究の拡充、また医療実装におけるインパクトの評価、さらにはアカデミアと企業との連携強化などが必要となる。

- ✓ これまでのゲノム研究は基礎研究が中心であり、基礎研究を臨床研究に繋げるための研究や、臨床での利活用を目指した研究には十分な研究支援がなされていないという有識者からの意見があった。米国を中心に欧米では、クリニカルシーケンスの大規模な実証研究や、電子カルテとバイオバンクを用いたゲノム医療の実践が始まっている。今後、わが国でも、ゲノム医療の進展に向けて臨床への出口を重視した研究を拡充していく必要がある。
- ✓ 米国の CSER プロジェクト（クリニカルシーケンスの実証研究）では、クリニカルシーケンスに関する科学的なエビデンスの蓄積にとどまらず、インフォームドコンセントの取得、偶発的所見（二次的所見）への対応といった ELSI 関連への検討



も実施している。また、同プロジェクトでは結果を返却された患者及び医師の行動変容等を含む社会学的研究も実施している。後続のプロジェクトである CSER2 では、これまでの研究をさらに拡充する方向へと進めようとしている。わが国でも同様の研究が必要であると考えられる。

- ✓ ファンドを提供した研究を継続的に分析することによって、投資した政策コストに対する成果を把握し、費用対効果を測定できるように検討する必要がある。
- ✓ ゲノム研究の進捗管理や経済影響度の推計のために、それらに必要なリソースの整備（既存データベースのリスト化、新規データベースの構築）を行う必要がある。
- ✓ アカデミア・企業の共創環境を構築し、研究によって得られた成果を適切に民間企業が利活用できることが望ましい。
- ✓ 遺伝情報の厳密な管理体制構築に向けた ICT 基盤の構築を進める必要がある。そのためにも、ゲノム情報の暗号化・匿名化技術を開発している企業とアカデミアとのコネクション形成を支援する必要がある。

## (2) 基礎研究を促進する基盤整備

ゲノム医療の実現化を推進するためには、基礎的な研究の成果を医療に結びつけるための実証研究の拡充、また医療実装におけるインパクトの評価、さらにはアカデミアと企業との連携強化などが必要となる。

- ✓ 米国では、ゲノム研究のために必要なデータベース・解析パイプライン等を利用できるクラウド（GDC 等）の整備が進みつつある。わが国でも、関連する研究機関・医療機関が利用可能な次世代の共通情報基盤の検討を国主導で進める必要がある。情報基盤の整備を分散するのではなく、クラウド等を活用した共有基盤を用いることで、コストの大幅な削減を実現できる可能性がある。
- ✓ わが国の研究コミュニティが競争力を獲得するうえでは、「制限共有」の範囲でデータ共有を行うことが重要である。制限共有を実施するにあたっては、情報基盤の構築、その運用、ポリシーの整備をはじめ、ガイドラインの実効性を高めるための取組等、民間を含めたデータシェアリング体制作りを推進する必要がある。データシェアリング等により研究者の協働を促し、オールジャパンの研究体制を整えることが、研究の躍進において重要である。
- ✓ 世界的に研究開発が進められている主要課題（解析パイプラインの研究開発等）に関して、日本としても技術力向上を目指し研究開発を行うなかで、バイオインフォマティクス等の人材育成を図る必要がある。

## (3) ゲノム医療の実用化

医療現場における実装を確実なものとするために、施設内・施設間における組織的な体制作りに加え、試料や検査の品質確保、標準プロトコルの作成、専門医や遺伝カウンセラーなどの専門的人材の育成・定着、国民によるゲノム医療への理解の増進などが必要となる。

- ✓ 遺伝子診療部門が施設全体を統括したり、施設内に専門部門を作ったりするという組織的な運営体制について検討していく必要がある。
- ✓ 医療現場では、臨床に関する知識・経験と遺伝学の知識の双方を有する専門医や遺伝カウンセラー等の専門職が不足している。今後、ゲノム医療に必要な人員体制や求められるスキル等について育成計画を検討すべきである。
- ✓ 品質精度管理に関わる外部認定取得の共通手順や運営体制を構築するにあたり、医

療機関に情報を提供・共有する環境を整備し、医療機関側の外部認定取得の負担を軽減する方策を検討する必要がある。

- ✓ 遺伝子検査の品質精度管理等に関する全国規模の実態については、十分なエビデンスが集まっていない状況である。今後、ゲノム医療の推進に則した方策を打つために、様々な側面から定期的な全国調査を進めていく必要がある。
- ✓ 遺伝カウンセリング拠点の構築を進めるとともに、遺伝カウンセリングに関する標準的な手順の整備を進めていくほか、少ない要員でも対応できるようにテレカウンセリング等の導入を検討する必要がある。
- ✓ ゲノム研究・医療に関わる意識調査を定期的実施し、市民の理解・認識を確認していく必要がある。加えて、このような調査に基づき、ゲノム研究・医療に関する適切な情報提供を図っていく必要がある。

## 2. ゲノム研究の進捗管理に向けた手法開発

### 2.1 目的

本調査では、ゲノム医療の出口や疾患別にマクロに進捗状況を把握することを目的として、文献やその他の関連するデータベースから、検索やテキストマイニングの技術を用いて網羅的かつ客観的に進捗を可視化する手法を開発する（図 2-1）。同時に、各疾患に関連する論文の頻出著者を集計することで、より詳細な進捗状況を伺うためのキーパーソンを特定する方法についても検討する（図 2-2、図 2-3）。

- ① 検索やテキストマイニングの技術を活用して文献やその他の関連するデータベースから網羅的かつ客観的に進捗を可視化

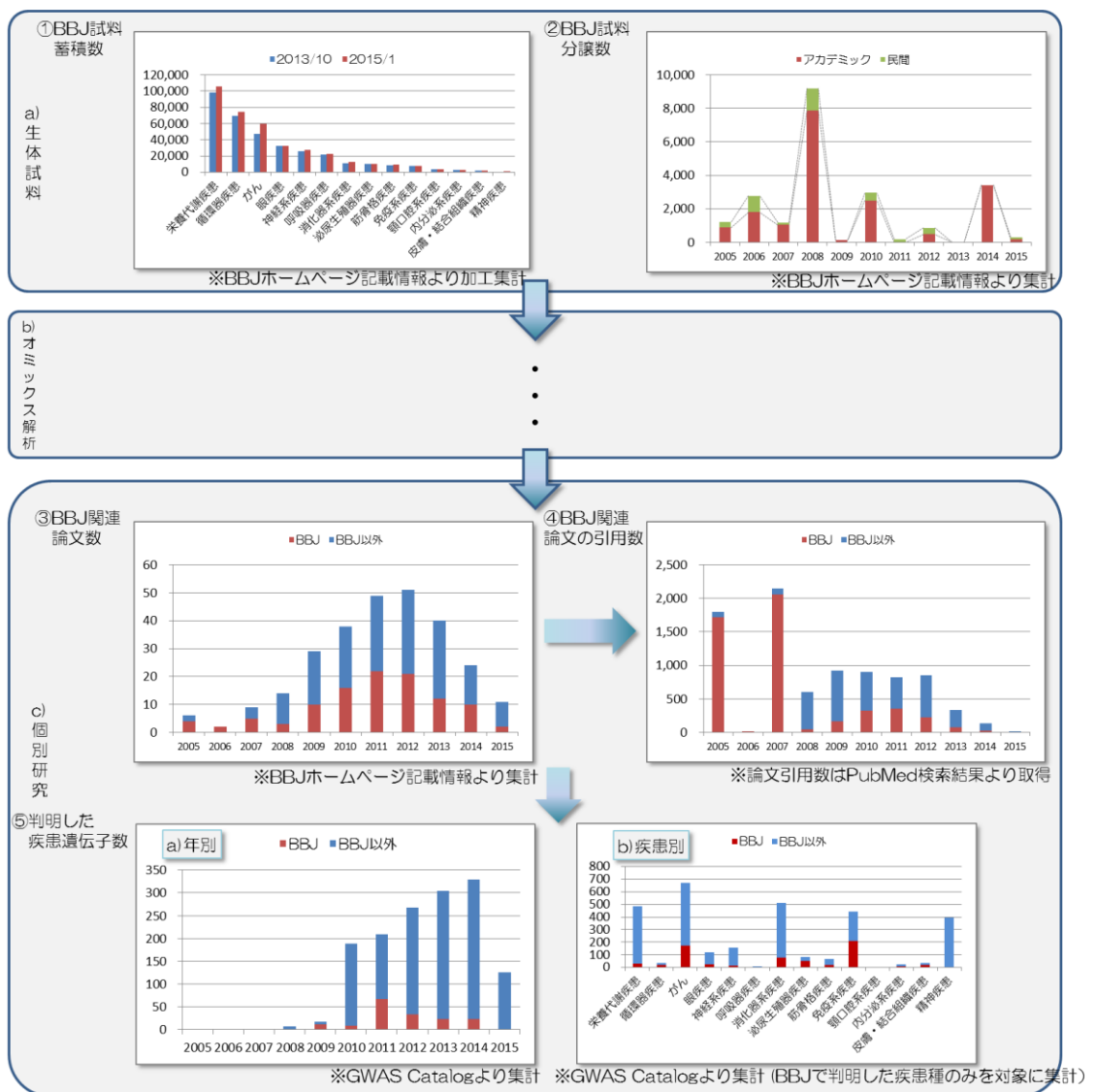


図 2-1 検索技術等を用いたゲノム研究・医療の進捗可視化のイメージ

② 疾患別にゲノム研究・医療の進捗状況を網羅的かつ客観的に可視化し動向を把握

項目	対象者／アプローチ	実施過程	疾患例／薬剤例	実施内容	対応	遺伝子同定・本態解明	立派な診療	周知・体制
ゲノム診断	一般住民 (健常者)	発症予測 (健診)	例① 痛風	発症リスクの返却 (浸透率:低~中)	生活指導による予防	■		
			例② 家族性乳がん 卵巣がん症候群	発症リスクの返却 (浸透率:中~高)	健診の受診勧奨、予防的切除手術	■		
			例③ 糖尿病 1	(リスク遺伝子未解明)	-	■		
	患者	診療 (生殖細胞系列)	例① デュシェンヌ型筋ジストロフィー	確定診断	対症療法	■		※
			例② シトリン欠損症	確定診断が可能だがほぼ見逃されている	食事療法	■		
			例③ 未診断疾患 2	(原因・リスク遺伝子未解明)	-	■		
患者	診療 (体細胞変異)	例① 肺がんなど	変異の有無を判定 (EGFR, KRASなど)	分子標的薬の適応判断 (EGFR阻害剤など)	■		※	
		例② その他大部分の変異またはがん 3	(標的変異未解明)	-	■			
ファーマコゲノミクス	患者	診療	例① 抗凝固薬 (ワルファリン)	作用・副作用の予測	投薬量の決定	■		
			例② 抗てんかん薬 (カルバマゼピン)	副作用の予測	投薬の回避	■		
			例③ 抗がん剤 (5-FU) 4	(副作用予測の標的多型未解明)	-	■		
ゲノム創薬	患者	診療	例① 一部の肺がん	融合遺伝子の同定 (EML4-ALK)	融合遺伝子を標的とした創薬 (クリゾチニブ)	■		※
			例② その他大部分の変異またはがん	(標的変異未解明)	-	■		

図 2-2 疾患別のゲノム研究・医療の進捗度の可視化・比較のイメージ (出所:「出口別ゲノム医療の現状」(ゲノム医療実現推進協議会資料「ゲノム医療実現化に向けた研究推進の方向性(案)」平成27年6月))

③ 疾患別に論文の頻出著者を集計しキーパーソンを特定

順位	姓	名(イニシャル)	名	国名	所属	合計件数	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	
1	not identified					65	2	1			1	2	2	3	3	7	12	16	9	2	4	
2	Berg	T				46			1	3	1		3	4	8	4	4	5	5	2	3	
3	Tanaka	Y	Yasuhiro	Japan	Department of Virology and Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya.	41			2		1	1		1	2	5	11	2	6	4	5	
4	Zeuzem	S				40	1		1	1	1	1	4	1	2	3	6	3	4	2	3	
5	Kato	N	Nobuyuki	Japan	Department of Tumor Virology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and	38		1	1	3	3	4	3	3	2	3	1	4	2	2	2	
6	McHutchison	JG				37		2			2	1	1	1	1	6	9				3	
6	Sarrazin	C				37	1		2	2	1	1	3	2	4	4	6	4	2	2	3	
6	Mizokami	M	Masashi	Japan	The Research Center for Hepatitis & Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Ichikawa.	37	2	1	2	1	1	1		1	2	5	8	3	4	1	1	
9	Chayama	K	Kazuaki	Japan	Department of Gastroenterology and Metabolism, Applied Life Sciences, Institute of Biomedical and Health Sciences.	34	1					2			1	2	9	4	5	3	2	
9	Enomoto	N	Nobuyuki	Japan	First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Chuo, Yamanashi, Japan.	34	2		1	1	2			1	1	3	3	2	2	2	1	
11	Spengler	U				32		2		2			2		3	3	3	4	4	2	2	
12	Honda	M	Masao	Japan	Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan.	31	1	1			3	1	2	1	1	4	4	1	4	2	2	
13	Koike	K	Kazuhiro	Japan	Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo.	30	4		1	2	2		2	2	2	1	1	1	2	5		
13	Kaneko	S	Shuichi	Japan	Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan.	30	2				4	1	2	1		3	4	1	4	2	2	
13	Heim	MH				30	1		1	1	1		1	2		3	2	6	4	6	2	
16	Kurosaki	M				28	2				1		1	1	1		4	1	1	1	3	
17	Izumi	N	Namiki	Japan	Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan.	26	2		1	1	1	1	1	1	1	1		4	1	2	2	3
18	Thompson	AJ				25								1		1	4	5	11	1	2	
18	Kobayashi	M	Mariko	Japan	Research Institute for Hepatology, Toranomon Hospital, 1-3-1, Kaishya, Takatsu-ku, Kawasaki, 213-8587.	25	2			2						2	4	5	2	1	1	
20	Abe	H	Hiroki	Japan	Department of Gastroenterology and Metabolism, Applied Life Sciences, Institute of Biomedical and Health Sciences.	24									1	1	8	3	5	1	5	
20	Kumada	H	Hirohito	Japan	Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.	24	1			1		1			1	1	5	4	5		1	

図 2-3 疾患別のキーパーソンの特定のイメージ

## 2.2 調査の方法

ゲノム医療実現化のプロセスにおけるゲノム研究の進捗状況を把握するための手法を検討・開発するために、本調査では手法の調査・検討だけに留まらず、実際に手法を開発し、導出された進捗把握結果について有識者インタビュー等を通じた手法の評価・修正を行い、最終的にはプロトタイプシステムにより検証した。

次章において調査のフローを説明し、次々章において開発した手法の評価過程において実施した有識者インタビュー先の一覧を記載する（表 2-1）。

### 2.2.1 調査のフロー

進捗把握手法についての検討・開発の流れを図 2-4 に示す。大きな流れとしては、1)手法の調査・設計、2)手法の開発、3)手法の評価、4)システム化の順に進めたが、実際には、1)及び2)で得られた手法を3)で評価して、その評価結果を受けて1)及び2)に戻るというサイクルを回した。その具体的な手順を以下に示す（図 2-4 の「調査の手順」）。

#### ① 要件整理

まず、あらためて進捗把握の目的と要件の整理を行った。

#### ② 進捗把握に向けたフェーズの設定

次に、ゲノム医療の出口（以下、「ゴール」という。）、ゴールに至るプロセスの構成（以下、「構成要素をフェーズ」という。）とその順序について仮説構築を行った。なお、ここで作成したゲノム医療実現化プロセスはあくまで仮説であって、実際に分析や有識者インタビューを行うなかで現実と異なる部分があれば適宜修正するものとして位置付けた。

#### ③ 各フェーズにおける指標の設計

仮説構築を行ったゲノム医療実現化プロセスのフェーズごとに進捗状況を追跡するための指標を設定した。

#### ④ 指標計測のためのリソースの選定

それらの指標を計測するためのデータベース等のリソースを調査した。

#### ⑤ 各リソースを用いた指標計測

検証用の6疾患を選定し、リソースから指標化に使うデータを収集し、分析を行った。進捗把握は今後できるだけ効率的に実施することが求められるため、データ収集や分析はプログラミングにより自動化した。

#### ⑥ 指標計測に基づく進捗判定ロジックの構築

各フェーズで収集、分析した結果をもとに、疾患別に進捗度を判定するためのロジックの検討・構築を行った。

#### ⑦ 患別の進捗判定結果

上記の手法により、検証用の疾患に対する進捗把握を行い疾患別の進捗判定結果にまとめた。同時に、診療ガイドラインを用いた進捗把握も行うことにより、結果の内部検証も試みた（既に診療ガイドラインが作成されている疾患に限る）。

#### ⑧ 進捗把握手法の評価及び課題

開発した手法をもとに収集、分析した進捗把握結果について、各疾患の有識者に対して評価インタビューを実施した。インタビューの結果、ゲノム医療実現化プロセスの

仮説構築や検索キーワード設定等の手法に課題があれば、可能な限り仮説や手法の改善を行った（②～⑥を再度実施）。一方、技術的にすぐに改善が難しいものについては今後の課題として整理した。

⑨ 進捗把握システムの概念設計

最終的に、開発した手法を使って進捗把握を実施することを想定し、各種リソースからのデータ収集及び分析を自動化するシステムの概念設計とプロトタイプシステムによる検証を行った。

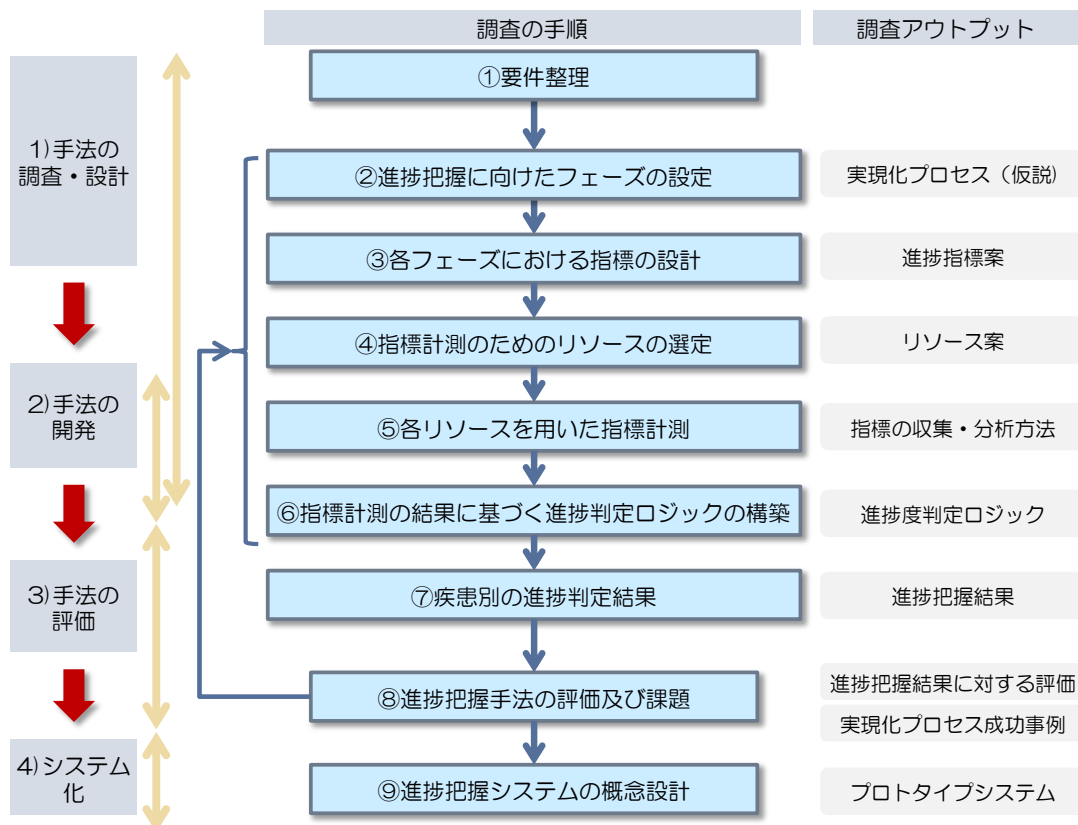


図 2-4 進捗把握手法開発・検証のフロー

### 2.2.2 有識者インタビュー

前章で述べた進捗把握結果の妥当性を検証するために、検証用に選定した 6 疾患について、各疾患の有識者にインタビューを実施した（表 2-1）。

進捗把握手法は、分析結果の妥当性に加えて、技術的な観点からも評価を行って、技術的な観点については、研究申請や科学技術政策評価等を実施している科学技術振興機構（JST）及び科学技術・学術政策研究所（NISTEP）にインタビューすることにより評価した。

表 2-1 進捗把握手法の検討・開発における有識者インタビュー先一覧

ゲノム研究の ゴールの種類	該当疾患	有識者インタビュー		
		1) 技術的 な観点	2) 結果妥当性 の観点	
①疾患の診断 (主に単一遺伝子 疾患)	先天性難聴	1) 科学技術振興機構 情報企画部 黒沢 努 氏	信州大学医学部 耳鼻咽喉科学教室 宇佐美 真一 教授	
	②投薬のための 診断 (PGx、CoDx)	C 型肝炎 ( <i>IL28B</i> → <i>INF</i> ・ <i>Rb</i> 併用)	2) 科学技術・学術政策 研究所	国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長 溝上 雅史 先生
		大腸がん ( <i>KRAS</i> → <i>EGFR</i> 阻害剤)	科学技術・学術基盤調 査研究室	埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 赤木 究 先生
				国立がん研究センター東病院 消化管内科長、先端医療開発セ ンター TR 分野医長 吉野 孝之 先生
③疾患の発症予測 (主に多因子疾患)	痛風		防衛医科大学校 分子生体制御学講座 松尾 洋孝 講師	
	2 型糖尿病		国立国際医療研究センター 春日 雅人 理事長	
			東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 門脇 孝 教授	
			琉球大学・理化学研究所ゲノム 医科学研究センター 前田 士郎 先生	
	アルツハイマー 型認知症		社会福祉法人旭川荘 (新潟大名誉教授) 桑野 良三 先生	
			東京大学大学院医学系研究科 神経内科学 辻 省次 教授	

## 2.3 調査結果

### 2.3.1 要件整理

AMED の経営評議会資料等をもとに AMED に求められている機能を整理し、進捗把握手法の活用が考えられる業務や場面を想定し、手法の要件整理を行った。

AMED が担うべき機能には、医療に関する研究開発や臨床研究等の基盤整備等がある(図 2-5)。その機能のなかで進捗管理手法による支援が想定される業務としては、①現状説明(研究進捗の可視化)、②ファンディング(重点分野の特定)、③PDCA サイクルの実施(研究成果の評価)の3点が挙げられる(表 2-2)。

これらの AMED の業務を支援するために、進捗の自動指標化によるマクロな動向把握機能とともに、キーパーソンの特定等、個別の事例把握のための機能を開発することとした。

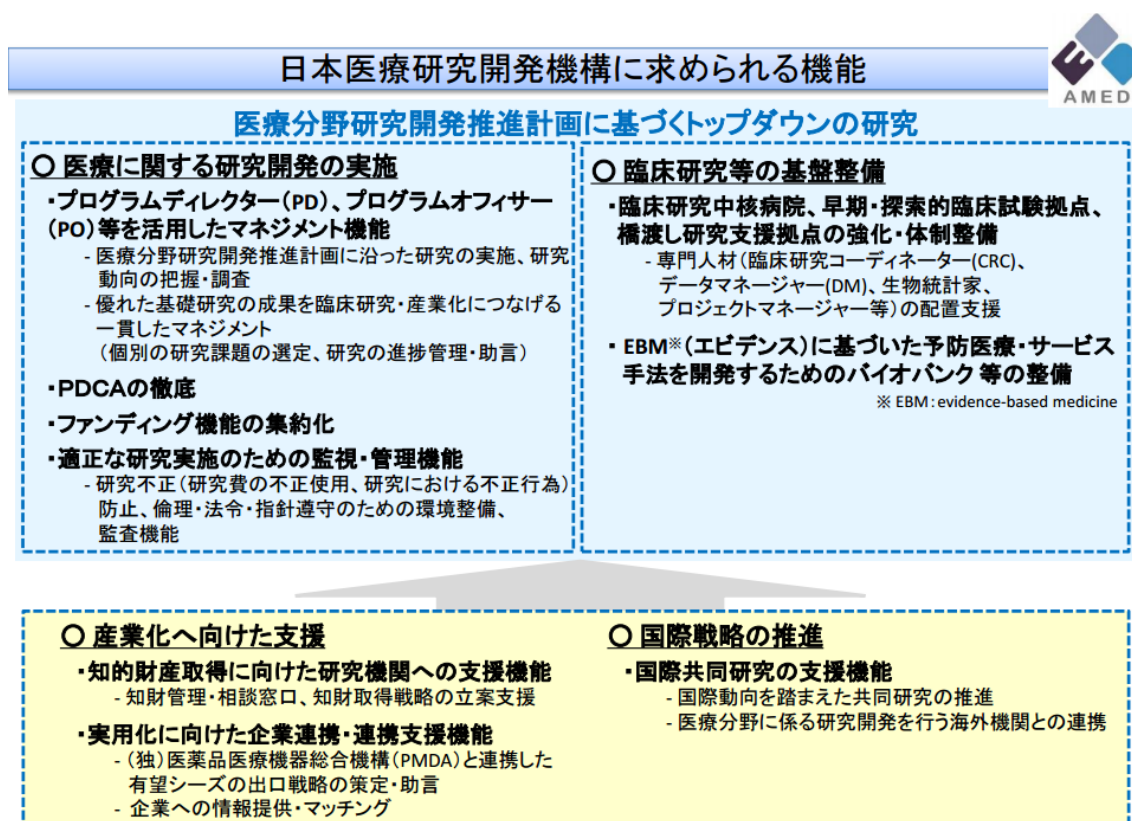


図 2-5 AMED に求められる機能  
(出所:「国立研究開発法人日本医療研究開発機構のこれまでの取組と課題」  
(平成 27 年 9 月 16 日研究・経営評議会資料))



表 2-2 進捗把握手法の活用が想定される AMED 業務

手法開発対象となる AMED 業務		望まれる業務支援機能
① 現状説明 (研究進捗の可視化)	基礎研究～実用化の各フェーズを指標化し、プロセス全体のなかでの到達フェーズ、進捗速度を判定。結果は予算化等の際に現状説明に利用	<b>マクロな動向把握</b> a)各フェーズの自動指標化 b)各フェーズの進捗判定 c)プロセス全体の進捗判定 d)進捗速度の判定
② ファンディング (重点分野の特定)	研究の進捗状況等をもとに重点分野を特定し、ファンディング先を選定	<b>ミクロな把握 (個別事例抽出)</b> e)研究分野別の進捗評価 f)国内外の比較評価 g)キーパーソンの特定 h)ファンディング先の選定
③ PDCA (研究成果の評価)	ファンディング先の研究成果がその研究分野の進捗にどの程度影響したかを評価し、改善点等があれば検討	i)研究成果の進捗影響評価

### 2.3.2 進捗把握に向けたフェーズの設定

ゲノム医療実現化のプロセスに沿って進捗把握手法を検討、開発するために、まずプロセスにおける段階（以下、「フェーズ」という。）の仮説を構築した。

具体的には、ゲノム医療のゴールの種類や、ゲノム医療実現化プロセスを構成する研究・臨床フェーズの種類と順序の仮説を立てた。なお、ここで構築したゲノム医療実現化プロセスはあくまで仮説であって、実際に分析や有識者インタビューを行うなかで現実と異なる部分があれば適宜修正するものとして位置付けた。

ゲノム医療実現化プロセスの仮説を図 2-6 に示す。

ゲノム研究のゴールの種類としては、①疾患の診断、②投薬のための診断、③疾患の発症予測、の3種類に分類した。①の疾患の診断は主に単一遺伝子疾患の場合であり、該当する疾患はデュシェンヌ型筋ジストロフィーや先天性難聴等である。②はファーマコゲノミクス (PGx) 及びコンパニオン診断 (CoDx) 薬をゴールとするもので、C 型慢性肝炎のインターフェロン (IFN)・リバビリン (Rb) 併用治療における副作用発生リスクのための遺伝子診断や、大腸がんにおける抗 EGFR 抗体薬の適用を調べる遺伝子診断 (K-RAS に対する遺伝子検査) 等が該当する。③は主に多因子疾患の場合で、2 型糖尿病やアルツハイマー型認知症等が該当する。

ゲノム医療実現化のプロセスを構成するフェーズは、3 種類のゲノム研究のゴールのうち③の多因子疾患の発症予測の場合のみリスク予測のフェーズを経る点異なるが、それ以外は全体として同一のフェーズから構成されるものと仮定した。まず、研究フェーズは、A.原因・関連遺伝子探索、B.遺伝子機能解明、C.リスク予測 (③のゴールの場合のみ)、D.研究成果のオーソライズ化 (正しい知識として認知されること)、E.特許出願、から構成され

るとした。なお、有識者インタビュー等の結果、E.特許出願は臨床フェーズにつなぐためには必須ではないことから最終的には任意とした。

研究フェーズの後に続く臨床フェーズは、F.臨床検査の開始、G.臨床研究・治験、H.検査の普及、I.診療ガイドライン化から構成されると仮定した。なお、H.検査の普及と、I.診療ガイドライン化は、必ずしもこの順とは限らず逆転することも想定した。H.検査の普及のフェーズは、検査が通常診療のなかで行われることを表し、普及のための施策である先進医療や保険収載を想定した。

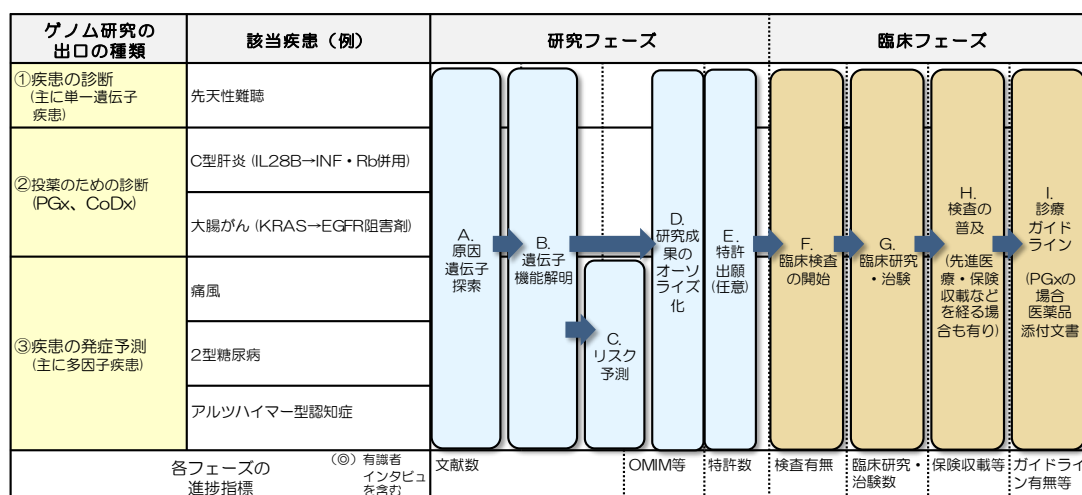


図 2-6 ゲノム医療実現化プロセスの仮説構築

### 2.3.3 各フェーズにおける指標の設計

前章で設定したゲノム医療実現化プロセスの各フェーズに対して進捗状況を把握するための指標を設定した（表 2-3）。以下に、各フェーズで用いた指標について説明する。

#### 1) 個別研究フェーズ

前章のゲノム医療実現化プロセスのフェーズのうち、A.原因・関連遺伝子探索からC.リスク予測に該当するフェーズである。本フェーズでは、文献数の推移を指標とした。文献数は、疾患別の総文献数だけでなく、各疾患のなかで基礎と臨床研究に区分した文献数や、研究テーマ別、著者別、著者の国別論文数についても指標とした。

#### 2) 研究成果のオーソライズ化フェーズ

本フェーズでは、個別研究の成果が蓄積された結果、OMIM、ClinVar等のデータベースのなかでオーソライズされた（正しい知識として認知された）疾患原因・関連遺伝子の件数を指標とした。

#### 3) 研究成果のオーソライズ化フェーズ

本フェーズでは、ゲノム医療の実現化に繋がる可能性が考えられる特許件数を指標とした。ただし遺伝子検査等のゲノム研究に関わる特許をキーワードや分野コード（IPCコード等）で網羅的に特定するためには時間をかけた精査が必要であること、また本調査では設定したゴールに向かうゲノム研究を把握することを目的としていることから、1)個別研究フェーズで収集した論文が直接引用されている特許に限定して、特許件数を把握することとした。

- 4) 研究成果のオーソライズ化フェーズ  
本フェーズでは、疾患の原因・関連遺伝子に対する遺伝子検査の実施状況を指標とした。なお、医療機関内における検査の実施数ではなく、主な民間の臨床検査会社における実施の有無を把握することとした。さらに、海外における実施状況も指標とした。
- 5) 臨床研究・治験フェーズ  
本フェーズでは、国内外で行われている臨床研究・治験の実施件数を指標とした。
- 6) 先進医療フェーズ  
本フェーズでは、厚生労働省の先進医療施策に採用された医療技術の有無、及び先進医療として検証後、保険収載された遺伝子検査の有無を指標とした。
- 7) 保険収載フェーズ  
6)先進医療フェーズと同じ指標とした。
- 8) 診療ガイドライン化フェーズ  
本フェーズでは、診療ガイドラインにおいて該当する遺伝子検査が必須・推奨として記載されていることを指標とした。
- 9) 医薬品添付文書化フェーズ  
8)診療ガイドライン化フェーズと同様に、本フェーズでは、医薬品添付文書中に、ファーマコゲノミクス (PGx) のための遺伝子検査が必須・推奨として記載されていること、あるいは医薬品の効果や副作用に関連する遺伝子についての記載があることを指標とした。

表 2-3 ゲノム医療実現化プロセスの各フェーズの指標設定とデータ収集リソース

大区分	小区分	指標	対象国	指標計測方法	データ収集リソース	収録数	自動化
研究フェーズ	1) 個別研究フェーズ	文献数推移 (基礎・臨床別、研究テーマ別、国・著者別)	国内・外	対象疾患のゲノム研究文献を網羅的に収集。研究フェーズ別の論文数推移、著者一覧を集計	PubMed	2.6千万	○
	2) 研究成果のオーソライズ化フェーズ	疾患原因・関連遺伝子数		オーソライズされた疾患-遺伝子関係情報(疾患の原因・関連遺伝子情報)を収集	OMIM ClinVar GeneReviews GWAS Catalog	2.3万 17万 - 1.7万	○ ○ × ○
	3) 特許フェーズ	文献引用特許数推移		研究成果が特許につながった事例を抽出し、年推移等を集計	特許DB (Lens.org)	-	○
臨床フェーズ	4) 臨床検査フェーズ	実施の有無・機関数	国内	データベースや統計データ、本事業及びその後も継続的にアンケートを実施し臨床検査の実施数を集計	Genetic Testing Registry 大手受託検査会社の実施検査	3.3万 -	○ ×
	5) 臨床研究・治験フェーズ	臨床研究・治験数		ゲノム情報を加味した国内の臨床研究を疾患別に収集・集計	ICTRP (WHO) ClinicalTrials.gov (NIH)	36万 21万	○ ○
	6) 先進医療フェーズ	先進医療有無		厚労省の先進医療施策に採用された医療技術を疾患(・遺伝子)別に収集・整理	先進医療HP(厚労省)	-	×
	7) 保険収載フェーズ	保険収載有無	保険収載されている遺伝子検査を疾患・遺伝子別に整理	保険収載HP(厚労省)	-	×	
	8) 診療ガイドライン化フェーズ	ガイドライン有無	遺伝子検査が診療ガイドラインに掲載されている疾患・遺伝子を収集・整理	診療ガイドラインHP(各学会等)	-	×	
	9) 医薬品添付文書化フェーズ	添付文書記載有無	国内・外	PGx・CoDxが推奨されている医薬品の添付文書を収集・整理	添付文書 (PMDA) Drug Labels (PharmGKB)	1.3万 200	○ ○

### 2.3.4 指標計測のためのリソースの選定

前章で設定したゲノム医療実現化フェーズの各フェーズの指標を計測するためのリソース調査を実施し、具体的な取得方法や件数規模、データ構造等を調査し、本業務の目的に適したリソースを確定した(表 2-3、表 2-4)。以下に、各フェーズで用いることとしたリソースについて述べる。

### 1) 個別研究フェーズ

文献数推移の指標化については、無償でデータの参照、取得が可能な医学・生物学文献データベース PubMed を利用することとした。なお、有償の文献データベースとしてはトムソン・ロイター社が提供する Web of Science や、JST が収集しジーサーチからサービスされている JDreamIII 等もあるが、データの最新性や付加情報の有無等も考慮し、導入については今後の検討課題とした。PubMed は大規模な文献検索や、検索の結果ヒットした文献のタイトル、著者、要約等の情報を取得するための仕組みを提供している。この仕組みを用いて、ウェブブラウザ上で 1 件ずつ検索、参照、ダウンロードするのではなく、プログラミングによるそれらの自動化を行うこととした。また、自動収集した文献データを使った研究テーマ別や著者別等の集計も自動化した。

### 2) 研究成果オーソライズ化フェーズ

疾患原因・関連遺伝子数の指標化については、それらが登録されている OMIM や ClinVar、GeneReviews、GWAS Catalog を調査対象リソースとした。

- ✓ OMIM は主に単一遺伝子疾患について疾患情報と原因遺伝子がレビュー形式で記載されているが、多因子遺伝子疾患も一部含まれている。なお、ウェブページ上での参照は無償であるが、データのダウンロードはライセンス契約が必要であるため、本調査においては ClinVar 等のデータベースで引用されている OMIM の ID のみを利用した。
- ✓ ClinVar は疾患に関連するバリエーションの情報が登録されたデータベースである。ダウンロード可能なデータには疾患名を識別するための ID として MedGen (ゲノム医療に関連する用語のデータベース) の ID 以外に、OMIM の ID や、OMIM と同様に世界的に広く利用されている疾患用語データベース SNOMED-CT の ID も付与されており、今後、疾患関連の様々なデータベース間のリンクを辿るために活用できると考えられる。遺伝子の ID については、NCBI の統一 ID とともに、HUGO (ヒトゲノム国際機構) で制定されている世界的に広く用いられている遺伝子 ID・シンボルが付与されている。
- ✓ GeneReviews は疾患別に原因・関連遺伝子や発症割合、症状、診断方法、遺伝子カウンセリング等の情報が整理された総説である。各々のウェブページにタイトルとして疾患名が記載されているので、疾患名の入力により対象とする疾患の総説を特定する。
- ✓ GWAS Catalog は GWAS 研究の論文と論文から抽出された原因・関連遺伝子名、一塩基多型 (SNP)、多型がどの程度疾患に関与しているかを評価するための様々な指標 (リスクアレル頻度、p 値、オッズ比等) がデータベース化されたものである。データをダウンロードすることも可能である。

### 3) 特許フェーズ

文献引用特許数の指標化には、無償公開されており、PubMed 文献との紐付けが容易な特許データベース Lens.org を利用した。特許中に引用されている別特許や論文が一覧化されている。また、各特許に引用されている論文の PubMed の ID も付与されているため (PubMed に収録されている論文に限る)、1)個別研究フェーズで特定した論文を引用している特許を調べることが容易である。ただし、データのダウンロード機能・サービスは提供されていないことから、引用特許を大規模に調査するためにプログラミングによる自動化を行った。

- 4) 臨床検査フェーズ  
本フェーズにおける実施状況の指標化については、民間の臨床検査会社での実施の有無を把握することとしたため、国内大手8社のホームページを個別に参照し、調査した。また、海外における実施状況についても、米国が中心となるが、GTRを対象リソースとして調査した。GTRについてはデータの一括ダウンロードを行った。
- 5) 臨床研究・治験フェーズ  
本フェーズにおける実施状況の指標化については、世界的な臨床研究・治験データベースである、WHOのICTRP、及びNIHのClinicalTrialsの2つのデータベースを対象リソースとした。また、ICTRPの国内登録サイトの1つであるUMIN-CTRについては、国内の全登録分に占める割合が高いこと、また、「ゲノム情報の取扱」の有無が記載されており、ゲノム研究に関わる臨床研究・治験かどうかの判断に使えることから、調査の対象とした。ICTRP及びClinicalTrialsについては、検索によりヒットしたデータの一括ダウンロードが可能のため、疾患名を特定することによりデータの一括収集を行った。UMIN-CTRについては、ダウンロード機能がないため、プログラミングによって収集した。
- 6) 先進医療フェーズ  
先進医療としての採用の有無については、厚生労働省の先進医療施策のホームページにおいて、先進医療会議や先進医療技術審査部会の過去の議事録や会議資料等を参照することにより、これまでに採用された先進医療の件名を整理した。
- 7) 保険収載フェーズ  
保険収載の有無については、厚生労働省や社会保険診療報酬支払基金等のホームページにおいて、診療報酬項目を精査し遺伝子検査に関わる検査項目を整理した。遺伝学的検査(D006-4)以外に、悪性腫瘍組織検査(D004-2)におけるEGFRについての遺伝子検査やK-RASについての遺伝子検査を対象とした。
- 8) 診療ガイドライン化フェーズ  
診療ガイドライン中の遺伝子診断の記載については、その制定、公開を行う学会ホームページを中心に探索し、内容を精査の上、遺伝子診断の記載の有無を判断した。なお、各学会で診療ガイドラインが公開されているかどうかを効率的に探索するために、ウェブ検索とともに、UMIN学会情報やMindsの診療ガイドライン一覧を活用した。
- 9) 医薬品添付文書化フェーズ  
遺伝子検査についての添付文書記載については、効率的な調査のために、スタンフォード大学で運営されているウェブサイトであるPharmGKBの情報を活用した。PharmGKBでは米国(Food and Drug Administration : FDA)、欧州(European Medicines Agency : EMA)、日本(医薬品医療機器総合機構 : PMDA)、カナダ(Health Canada Santé Canada : HCSC)における遺伝子検査の必須・推奨等の記載(Drug Label)が一覧表として整理されている。さらに各国の添付文書へのリンクや遺伝子検査の記載箇所のハイライト、参考文献のPubMedへのリンク等もあり、本調査においてフェーズ間の関係付けにおいても活用した。

表 2-4 各フェーズの指標計測のためのデータ収集リソース及び収集方法

区分	データ収集 リソース (提供先)	リソース公開 URL	データ収集方法
1) 個別研究 フェーズ	PubMed (NCBI)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	キーワード検索や文献情報の一括取得のための仕組みが提供されている。詳細は以下を参照のこと。 <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25500/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25500/</a>
2) オーソライズ化フェーズ	OMIM (Johns Hopkins 及び NCBI)	<a href="http://www.omim.org/">http://www.omim.org/</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a>	OMIM のデータダウンロードにはライセンス契約が必要である。 <a href="http://www.omim.org/downloads">http://www.omim.org/downloads</a> (本調査では OMIM は直接使わず、ClinVar 等の他データベースで引用されている OMIM ID のみを利用。)
	ClinVar (NCBI)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/</a>	ウェブページ上で参照可能なデータを一括で以下からダウンロード可能である。 <a href="ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/clinvar/">ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/clinvar/</a> OMIM や SNOMED、HUGO 等の他データベースの ID も付与されているため、データベース間の連携も可能である。
	GeneReviews (NCBI)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/</a> <a href="http://grj.umin.jp/">http://grj.umin.jp/</a> (日本語版)	GeneReviews は、各ウェブページが疾患ごとの総説となっている。対象とする疾患名を入力し、ヒットした情報を 1 件ずつ確認する必要がある。
	GWAS Catalog	<a href="https://www.ebi.ac.uk/gwas/">https://www.ebi.ac.uk/gwas/</a>	以下より、ウェブページ上で参照可能なデータを一括ダウンロードすることが可能である。 <a href="https://www.ebi.ac.uk/gwas/docs/downloads">https://www.ebi.ac.uk/gwas/docs/downloads</a>
3) 特許フェーズ	Lens.org	<a href="https://www.lens.org/lens/">https://www.lens.org/lens/</a>	特許のなかで引用している別特許や論文の情報を参照することが可能である。PubMed に収録された引用論文であれば、PubMed ID が付与されているため、特定のゲノム論文を引用している特許を調査することも容易である。データの一括ダウンロード機能はないため、大規模な調査においてはプログラミングが必要。
4) 臨床検査フェーズ	Genetic Testing Registry (NCBI)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/</a>	以下のサイトからダウンロード可能である。 <a href="ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/GTR/README.html">ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/GTR/ README.html</a>

区分	データ収集 リソース (提供先)	リソース公開 URL	データ収集方法
	国内民間臨床検査会社 大手 8 社 (株式会社エスアールエル、株式会社ビー・エム・エル、株式会社 LSI メディエンス、株式会社ファルコバイオシステムズ、(株式会社江東微生物研究所、株式会社昭和メディカルサイエンス、株式会社保健科学研究所、株式会社メディック)	<p>(株式会社エスアールエル)  <a href="http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/index.htm">http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/index.htm</a>  (株式会社ビー・エム・エル)  <a href="http://uwb01.bml.co.jp/kenasa/">http://uwb01.bml.co.jp/kenasa/</a>  (株式会社 LSI メディエンス)  <a href="http://www.medience.co.jp/rinsho.html">http://www.medience.co.jp/rinsho.html</a>  (株式会社ファルコバイオシステムズ)  <a href="http://www.falco-genetics.com/brca/medical/brca12/index.html?cid=p02">http://www.falco-genetics.com/brca/medical/brca12/index.html?cid=p02</a>  (株式会社江東微生物研究所)  <a href="http://www.koutou-biken.co.jp/clinical/clinical01-1.htm">http://www.koutou-biken.co.jp/clinical/clinical01-1.htm</a>  (株式会社昭和メディカルサイエンス)  <a href="http://www.sms.co.jp/clinical/index.html">http://www.sms.co.jp/clinical/index.html</a>  (株式会社保健科学研究所)  <a href="http://www.hkk.co.jp/business_guidance/gene-related_check/">http://www.hkk.co.jp/business_guidance/gene-related_check/</a>  (株式会社メディック)  <a href="http://www.medic-grp.co.jp/kensa_top.html">http://www.medic-grp.co.jp/kensa_top.html</a></p>	国内検査会社については、ホームページに一覧か検索機能が用意されているが、ダウンロード機能はない。

区分	データ収集 リソース (提供先)	リソース公開 URL	データ収集方法
5) 臨床研究・治験フェーズ	WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	<a href="http://apps.who.int/trialsarch/">http://apps.who.int/trialsarch/</a>	一般利用者向けにキーワード検索を行いヒットした一覧をダウンロードする機能が提供されている。またプログラミング実行可能な仕組みも提供されている。 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/download">https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/download</a>
	NIH ClinicalTrials	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	キーワード検索を行いヒットした一覧をダウンロードする機能が提供されている。
	UMIN-CTR (臨床 試験登録 システム)	<a href="http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm">http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm</a>	一括ダウンロード機能はないため、プログラミング等により収集が必要である。
6) 先進医療フェーズ	先進医療 (厚生 労働省)	<a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuhoken/sensiniryu/">http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuhoken/sensiniryu/</a> (先進医療会議) <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-hoken.html?tid=129195">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-hoken.html?tid=129195</a> (先進医療技術審査部 会) <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei.html?tid=127310">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei.html?tid=127310</a>	厚生労働省の先進医療ホームページの先進医療会議や先進医療技術審査部会の過去の議事録や会議資料等を参照することができる。
7) 保険収載フェーズ	保険収載 (厚生 労働省)	(厚生労働省、社会保険診療報酬支払基金等のホームページ)	遺伝子検査に関わる検査項目については精査が必要なため、診療報酬点数表等を参照し判断する。今回は、遺伝学的検査 (D006-4) 以外に、悪性腫瘍組織検査 (D004-2) の <i>EGFR</i> についての遺伝子検査や <i>K-RAS</i> についての遺伝子検査を対象とする。
8) 診療ガイドライン化フェーズ	診療ガイド ライン	(UMIN 学会情報) <a href="https://center6.umin.ac.jp/gakkai-bin/gakkai/gakkai_list">https://center6.umin.ac.jp/gakkai-bin/gakkai/gakkai_list</a> (Minds ガイドライン センター) <a href="http://minds.jcqhc.or.jp/n/medical_user_main.php?main_tab=1&amp;menu_id=9">http://minds.jcqhc.or.jp/n/medical_user_main.php?main_tab=1&amp;menu_id=9</a>	疾患ごとに診療ガイドラインが学会等によって制定されホームページから公開されている。ウェブ検索を使って診療ガイドラインを探すとともに、UMIN 学会情報に記載されている各学会の診療ガイドライン情報や Minds のガイドライン一覧をもとに効率的に探すことが可能である。ただし、診療ガイドラインのなかで遺伝子診断の必須・推奨が記載されているかは精査が必要である。



区分	データ収集 リソース (提供先)	リソース公開 URL	データ収集方法
9) 医薬品添 付文書化フ ェーズ	医薬品 添付文書	(PharmGKB Drug Labels) <a href="https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do">https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do</a>  (PMDA 添付文書 検索) <a href="http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenu_base.html">http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenu_base.html</a>	NIH/NIGMS からの資金を受けてスタンフォード大学が運営する PharmGKB というサイトでは米国 (FDA)、欧州 (EMA)、日本 (PMDA)、カナダ (HCSC) における遺伝子検査の必須・推奨等の記載 (Drug Label) が一覧表として整理されている。さらに各国の添付文書へのリンクや遺伝子の記載箇所のハイライト、参考文献の PubMed リンク等もあり。データも以下からダウンロード可能である。  ( <a href="https://www.pharmgkb.org/downloads/">https://www.pharmgkb.org/downloads/</a> ) PMDA からの国内で発売されている医薬品の添付文書を参照可能。PDF 形式とともに XML 形式でも参照可能なため、参考文献の整理等もプログラミング処理等により自動化することも可能である。

### 2.3.5 各リソースを用いた指標計測

本章では、前章で調査した各フェーズの進捗状況を把握するための指標について実際のデータを収集・分析した結果を示す。

#### (1) 個別研究フェーズ

個別研究フェーズでは、医学・生物学分野の文献を収録し公開されている PubMed を用いて各疾患のゲノム研究論文を収集した。収集した文献から研究の進捗フェーズを把握するために、a) 基礎・臨床区分別、b) 研究テーマ別、c) 国別、d) 著者別に集計・分析した。

各疾患別にゲノム研究に関連する論文 (以下、「ゲノム研究論文」という。) を収集するために、検索キーワードとして、疾患名に加えて、「ゲノムあるいは遺伝子 (genome OR gene)」を用いることとした。また、疾患名の検索キーワードとしては、に記載したキーワードを用いた。なお、PubMed では、MeSH タームと呼ばれるシソーラス (専門用語体系) のなかで、同義語として定義されているキーワードについても同時に検索を行う機能が備わっている。今回の調査を通じて、疾患名については、さらなる検討の余地が残った。具体的には、先天性難聴に対する有識者インタビューのなかで「hearing loss もキーワードとして追加すべき」との助言を頂いたが、本調査においては時間の関係上反映することができなかった。今後、より多くの疾患について進捗把握を行うためには、都度疾患名に対して複数のキーワードを設定することは効率的でないことから、SNOMED-CT や OMIM、MeSH ターム等で使われている疾患名による検索を試行し、ヒット件数等を確認し、必要に応じて個別にキーワード

を追加することが適切であると考えられた。

次に、設定した検索キーワードを使って PubMed による検索を行った結果、ヒットした論文数を同じ表内に示す (表 2-5)。大腸がんや 2 型糖尿病、アルツハイマー型認知症については、疾患全体の論文数が 10 万件を超えるかそれに近い件数があった。

表 2-5 個別研究フェーズにおける PubMed ゲノム研究論文の検索用疾患名キーワード

疾患名	検索用キーワード	論文件数		
		疾患全体	ゲノム研究のみ	ゲノム研究割合
先天性難聴	congenital deafness	4,136	1,015	24.5%
C 型慢性肝炎	chronic hepatitis c	24,557	2,892	11.8%
大腸がん	colon cancer	113,327	20,509	18.1%
痛風 (あるいは高尿酸血症)	gout OR hyperuricemia	13,233	729	5.5%
2 型糖尿病	diabetes mellitus type 2	103,426	11,372	11.0%
アルツハイマー型認知症	alzheimer disease	80,804	11,736	14.5%

なお、今後、様々な疾患について、同様の検索・分析を行うことを想定し、論文の収集は PubMed で提供されている仕組みを利用し、ウェブページ上で検索を行うことや論文情報を一括ダウンロードすることなく、自動で行えるようにプログラミング技術を用いた。

収集した論文情報を利用して、図 2-7 のように a)基礎・臨床区分別、b)研究テーマ別、c) 国別、d)著者別に集計・分析した結果を示す。

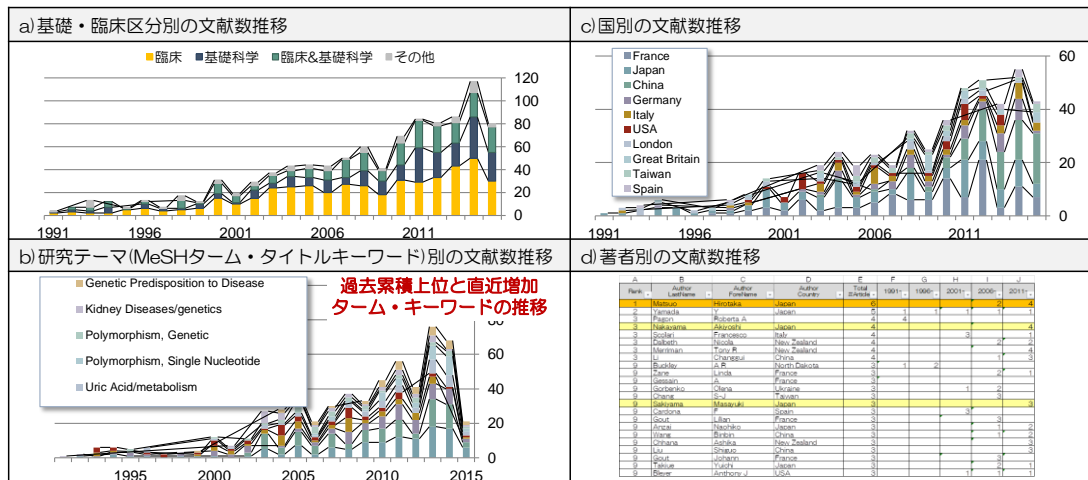


図 2-7 個別研究フェーズの進捗状況を把握するための論文の集計・分析方法

a)基礎・臨床区分別の論文数推移

文献を基礎研究と臨床研究に区分する手法を開発し、疾患別のゲノム研究論文を基礎・臨床に区分して推移を分析した。

PubMed では文献ごとに MeSH ターム (医学・生物分野の専門用語体系) が付与されているが、文献が収録されている雑誌 (以下、「ジャーナル」という。) にも MeSH タームが付

与されている。このジャーナル単位の MeSH タームに基づき、ジャーナルを基礎・臨床に区別し、そのジャーナルに収録されている文献にも同じ区分を付与することとした。

MeSH タームは階層的な分類構造が定義されたシソーラスであり、最上位階層は A から Z に分類されている。このうち H 分類 (Disciplines and Occupations) は学術分野を定義しており、H01 分類は Natural Science Disciplines、また H02 分類は Health Occupations を表すことから、各々基礎あるいは臨床科学と区分することとした。一方、H 分類以外については、例えば A 分類 (Anatomy)、B 分類 (Organisms) のようになっており、個別に基礎か臨床科学のいずれかを判定した (表 2-6)。次に、ジャーナルに付与された MeSH タームのうち、頻出ターム上位 20 件について、基礎・臨床への分類を行った (表 2-7)。最も多いターム 1,474 件のジャーナルに付与されている Medicine である。Medicine は MeSH 階層の H02.403 に区分されていることから、最上位階層の H02 分類により前述のように臨床科学に区分する。同様に、ジャーナルに付与されている MeSH タームの区分に基づき、各ジャーナルを基礎・臨床に区分した。ただし、H01.158.703 (基礎科学に該当) と H02.628 (臨床科学に該当) の両方に分類されている Pharmacology のようなタームについては、基礎&臨床の境界分野とすることとした。

表 2-6 MeSH ターム最上位階層をもとにした基礎・臨床区分方法

MeSH 最上位階層	MeSH 最上位階層タイトル	ジャーナル 区分	ジャーナル 件数
A	Anatomy	臨床	865
B	Organisms	基礎科学	313
C	Diseases	臨床	4,336
D	Chemicals and Drugs	基礎科学	1,134
E	Analytical, Diagnostic and Therapeutic	臨床	
F	Psychiatry and Psychology	臨床	2,479
G	Phenomena and Processes	基礎科学	1,716
H	Disciplines and Occupations		10,429
H01	Natural Science Disciplines	基礎科学	3,982
H02	Health Occupations	臨床	6,447
I	Anthropology, Education, Sociology and Social	臨床	
J	Technology, Industry, Agriculture	基礎科学	
K	Humanities	臨床	512
L	Information Science	基礎科学	382
M	Named Groups	区分無し	754
N	Health Care	臨床	2,292
Z	Geographicals	区分無し	1,082
MeSH ターム の付与無し		区分無し	69

表 2-7 MeSH タームをもとにしたジャーナルの基礎・臨床区分結果

ジャーナル 区分	MeSH タイトル	MeSH ID	MeSH 階層	ジャーナル 件数
臨床	Medicine	D008511	H02.403	1,474
臨床	Dentistry	D003813	E06 H02.163	534
臨床	Nursing	D009729	H02.478 N04.452.758.377	354
臨床	Public Health	D011634	H02.403.720 N01.400.550 N06.850	326
臨床	Neoplasms	D009369	C04	326
区分無し	United States	D014481	Z01.107.567.875	302
基礎科学	Biology	D001695	H01.158.273	282
基礎科学	Research	D012106	H01.770.644	260
基礎科学	Biochemistry	D001671	H01.158.201 H01.181.122	241
臨床	General Surgery	D013502	H02.403.810.300	227
基礎科学	Molecular Biology	D008967	H01.158.201.636 H01.158.273.343.59 H01.181.122.650	223
臨床	Pediatrics	D010372	H02.403.670	206
基礎科学	Science	D012586	H01.770	203
臨床	Psychiatry	D011570	F04.096.544 H02.403.690	203
臨床	Mental Disorders	D001523	F03	192
基礎科学	Microbiology	D008829	H01.158.273.540	186
臨床&基礎	Pharmacology	D010600	H01.158.703 H02.628	186
臨床	Delivery of Health Care	D003695	N04.590.374 N05.300	182
臨床	Neurology	D009462	H02.403.600	181
臨床	Pathology	D010336	H02.403.650	177

検証用疾患のゲノム研究論文について、論文総数の推移や論文を基礎・臨床に区分した結果を比較すると（図 2-8）、以下のように 2 群に大別されることが分かった。1 つは、2 型糖尿病や大腸がんのように論文数が多く、比較的単調に増加している疾患であり、もう一方は先天性難聴や C 型慢性肝炎のように比較的論文数は少ないが、ある時点で論文数が急増している疾患である。基礎と臨床の割合の推移に関しては、全体的には基礎が増加する疾患が多いものの、先天性難聴のように初期には基礎が占める割合が高いが、近年では臨床の割合が増加している疾患も見られた。なお、論文数の急増は疾患関連遺伝子が発見された時期に一致することから、論文数の推移分析は進捗把握の指標として一定の価値があると判断できる。

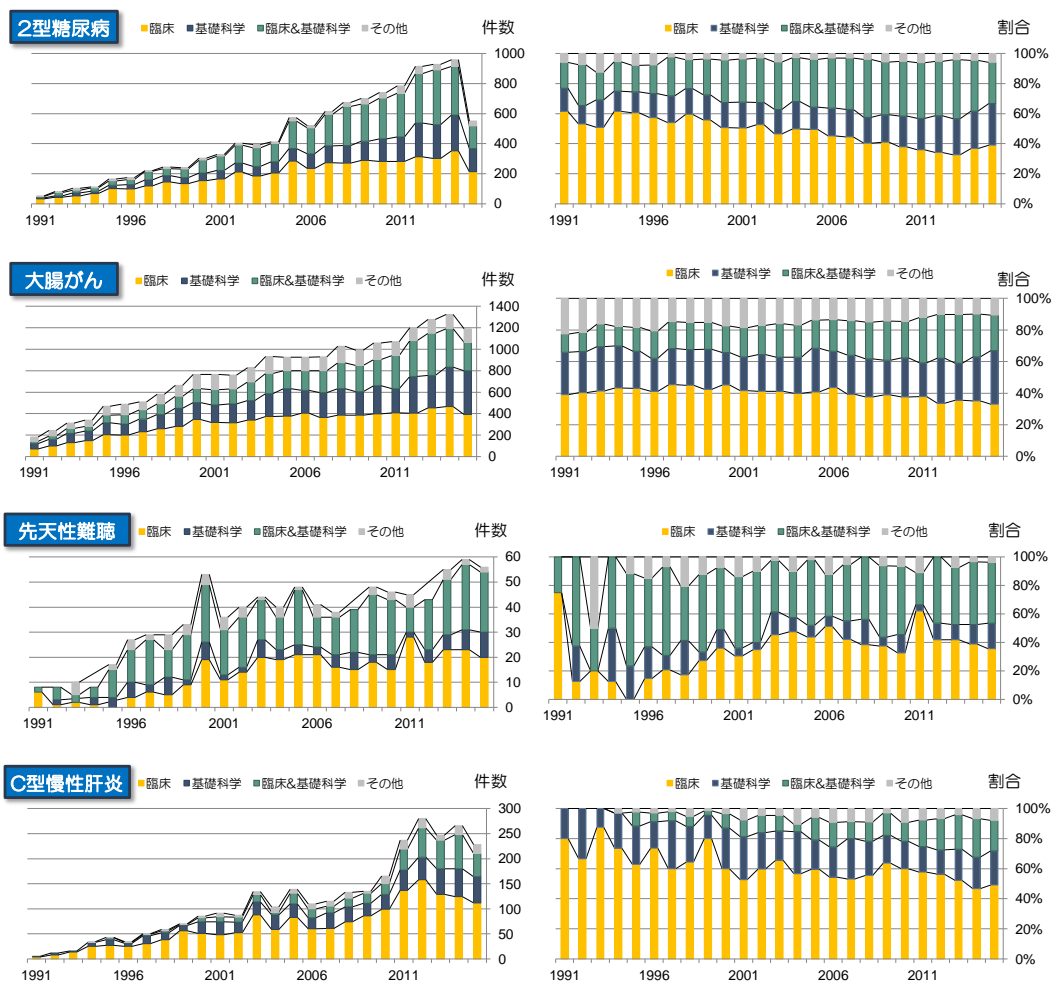


図 2-8 基礎・臨床区分別のゲノム研究論文数の推移

## b) 研究テーマ別の論文数推移

疾患別のゲノム研究論文を、研究テーマ別に分類し年次推移を把握する手法を検討した。論文に付与されている MeSH タームごとに論文数を集計することにより、研究テーマの推移の把握を行うこととした。ただし、MeSH タームにはこの数年で出現した最新タームは含まれていないこと、また MeSH タームの付与は PubMed 運営機関において手作業で行われているため、論文が発表されてから付与までに数か月～数年のタイムラグがあることが考えられる。そのため、論文ごとに研究テーマを区分する方法として、①論文に付与されている MeSH タームを用いる方法及び②テキストマイニングツールによって論文のタイトルから抽出したキーワードを用いる方法の2通りについて検証を行った。

①MeSH タームによる区分では、プログラミング処理により、各疾患のゲノム研究論文の MeSH ターム情報を PubMed から網羅的にダウンロードし集計した。②のタイトル中のキーワードによる区分では、同様に PubMed から網羅的にダウンロードした論文のタイトルを、テキストマイニングツールにより単語に分割し、特徴的な単語（以下、「キーワード」という。）の年次推移を調べた。なお、テキストマイニングツールは、東京大学の辻井研究室が開発した構文解析ツールである enju-2.4.2 を用いた ([www.nactem.ac.uk/enju/](http://www.nactem.ac.uk/enju/))。

MeSH ターム、あるいはキーワード区分のいずれの場合も、疾患ごとに非常に多種のターム・キーワードが収集される。そのため、①累積出現度数が大きいターム・キーワード、及び②直近5年間の急増ターム・キーワードの2種の絞込みを実施した。①累積出現度数が大きいターム・キーワードの絞込みでは、例えば疾患原因・関連遺伝子の発見や、疾患名の詳細区分が途中から定義されたもの（デュシェンヌ型筋ジストロフィー等）が、ターム・キーワードの増加として「見える化」できたことから、一定の利用価値があることが分かった。一方、②直近5年間の急増ターム・キーワードの絞込みについては、直近5年間とその前の5年間でターム・キーワードが含まれる論文数、及びゲノム研究に関する総論文数を比較し、ターム・キーワードが含まれる論文数の増加率の方が2~3倍以上であるものを抽出した。その結果、特に最近盛んに行われている研究テーマ等について、より鮮明に見える化ができることが示された（有識者インタビューでも確認済）。以上のことから、本調査では、①累積出現度数が大きいターム・キーワード、及び②直近5年間の急増ターム・キーワードの両方を研究テーマ把握の指標として採用することとした。

上記の手法により、検証用疾患のゲノム研究論文について、研究テーマの推移を分析した。直近急増ターム・キーワードを見ると、例えばアルツハイマー型認知症の場合、2006~2010年の5年間には *ApoE* やリスク評価等のテーマが急増していることが分かる（図 2-9）。一方、2011~2015年の直近5年間には、GWAS やマイクロRNA、エピジェネシス等のテーマが増加することが分かり、年代別に注目される研究テーマを明らかにすることができた。なお、上述のように MeSH タームのみで最新の研究テーマを把握することは困難なことから、最新情報や将来動向の把握を国際学会の要旨や有識者インタビュー等により補完することも重要であると考えられる。

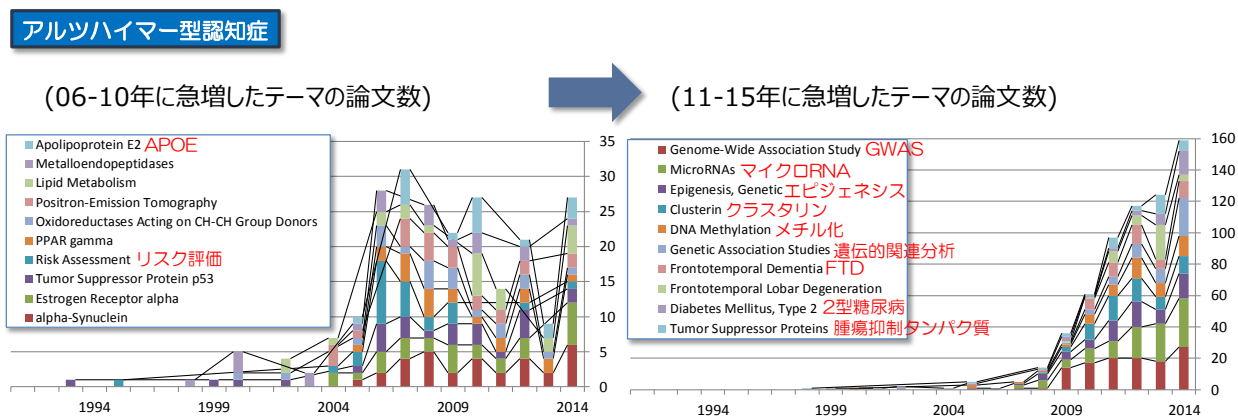


図 2-9 期間ごとの急増研究テーマの推移

### c) 国別の論文数推移

疾患別ゲノム研究論文の著者の国名を特定し、国別論文数の推移を指標化した。

論文は共著の場合も多いが、筆頭著者を代表者として扱い、筆頭著者の国名から論文が投稿された国を特定した。なお、PubMed の収録情報では、第2著者以降について所属機関が省略されていることが多く、また責任著者の情報も含まれていない。有識者インタビューのなかでも、流動性の高い筆頭著者ではなく責任著者を用いるべきとの意見を頂いたため、今

後、有償データベースを利用した責任著者の抽出についても検討が必要であると考えられた。

筆頭著者の所属機関情報から国名を特定するために、国名の記載がある場合は国名を抽出し、特に米国のように州名の記載しかない場合等、国名の記載がない場合については州名や都市名を抽出した。州名や都市名から国名を特定するために MeSH タームの Z01 分類 (Geographic Locations) を用いた (図 2-10)。MeSH タームの Z01 分類に含まれる州・都市名等の地名が所属機関に含まれていた場合は、その該当地名の上位層の国名を探索し国名を自動的に特定するロジックを開発した。

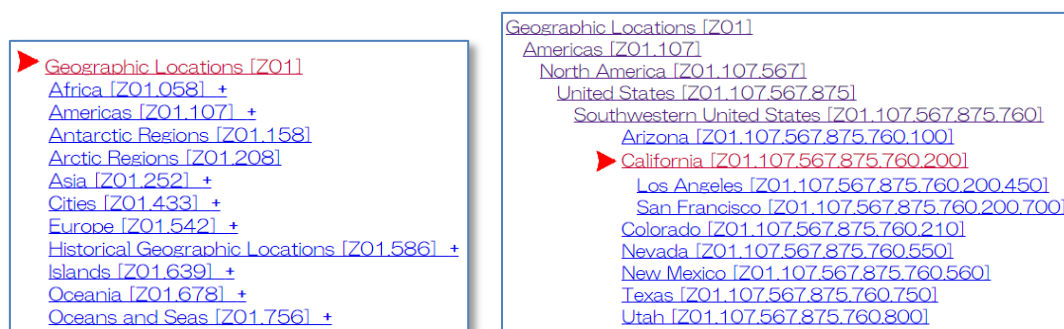


図 2-10 州・都市名等から国名を特定するために利用した MeSH ターム (Z01 分類)

次に、検証用疾患のゲノム研究論文について筆頭著者の国名を特定し、国別の論文数推移を分析した。その結果、従来からその疾患のゲノム研究が盛んな国、最近になって顕著に盛んになっている国等の判別が可能となることが分かった。例えば、C 型慢性肝炎の場合、日本に C 型肝炎ウイルスが侵入・拡散した歴史的な経緯から国内におけるゲノム研究が進められてきたことが、論文数の推移にも表れている (図 2-11)。他の疾患の場合、最近の傾向として中国の論文数の増加が顕著で、直近では世界で第 1 位の論文産出国となっている。しかし、インパクトファクター (IF) 上位のジャーナルだけに限定するとその傾向は変わることから、目的に応じてジャーナルの絞込みが必要であると考えられる。ただし、疾患による研究規模の違いから疾患特異的なジャーナルの IF 値が異なることから、分野ごとに閾値とする IF 値を変える等、絞込みの工夫が求められる (図 2-12)。

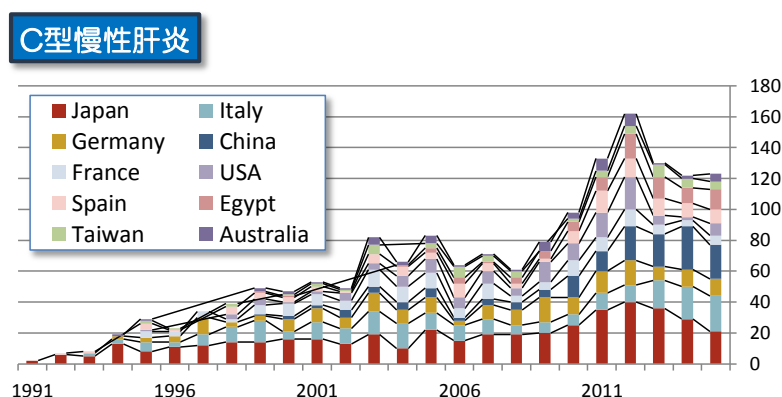


図 2-11 国別論文数の推移 (C 型慢性肝炎の場合)

## 2型糖尿病

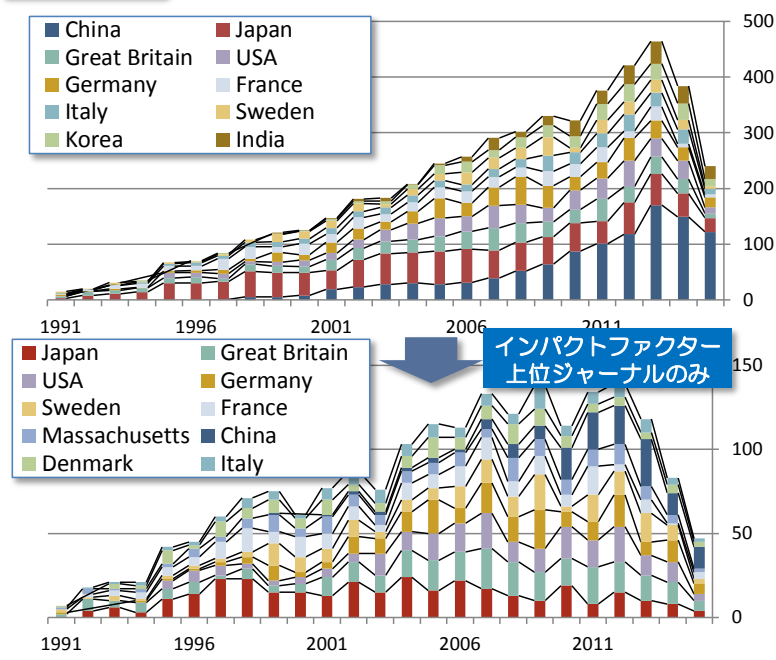


図 2-12 インパクトファクターを用いた主要ジャーナル絞込みによる国別論文数

### d) 著者別の論文数推移

疾患別のゲノム研究論文の著者別論文数を指標化し、キーパーソンを特定した。

収集した論文の全著者に対して、表記の異なる氏名を統一（名寄せ）した上で集計し、頻出著者を分析した。PubMed の収録情報では、著者名の名がイニシャル表記のみの場合も多いことから、名寄せにおいては、姓と、名のイニシャルの両方が一致する著者を同一人物であると判断した。ただし、この方法では、同姓同名の場合を区別できないことや、名が異なっても名のイニシャルが一致する場合には同一人物としてみなされる等の課題がある。最近では、ResearcherID（トムソン・ロイター社による研究者の ID）や、ORCID（著者名を一意的に識別できるようにすることを目的とする非営利組織である ORCID による研究者の ID）が整備されつつある。有償の文献データベースではこれらを利用すること、あるいは独自の名寄せロジックを開発することにより名寄せが行われている場合も多いため、今後これらの活用も含めた精度向上について、検討する必要がある。

検証用疾患のゲノム研究論文について著者別集計を行った結果、名寄せや責任著者の問題はあっても、対象疾患の国内外のキーパーソンを特定することにより、有識者インタビュー先の選定等に有用であることが分かった。C 型慢性肝炎の場合、国別集計と同様に、頻出著者に日本の研究者が非常に多い（表 2-8）。



表 2-8 論文数上位先集計による国内外キーパーソンの特定 (C型慢性肝炎の場合)

**C型慢性肝炎**

順位	姓	名(イニシヤル)	名	国名	所属	合計件数	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15
1	(not identified)					65	2	1			1	2	2	3	3	7	12	16	9	2	4
2	Berg	T				46			1	3	1		3	4	8	4	4	5	5	2	3
3	Tanaka	Y	Yasuhiro	Japan	Department of Virology and Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya.	41			2		1	1		1	2	5	11	2	6	4	5
4	Zeuzem	S				40	1		1	1	1	1	4	1	2	3	6	3	4	2	3
5	Kato	N	Nobuyuki	Japan	Department of Tumor Virology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and	38		1	1	3	3	3	4	3	3	2	3	1	4	2	2
6	McHutchison	JG				37		2		2			2	1	1	1	6	9			3
6	Sarrazin	C				37	1		2	2	1	1	3	2	4	4	6	4	2	2	3
6	Mizokami	M	Masashi	Japan	The Research Center for Hepatitis & Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Ichikawa.	37	2	1	2	1	1	1		1	2	5	8	3	4	1	1
9	Chayama	K	Kazuaki	Japan	Department of Gastroenterology and Metabolism, Applied Life Sciences, Institute of Biomedical and Health Sciences,	34	1						2		1	2	9	4	5	3	2
9	Enomoto	N	Nobuyuki	Japan	First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Chuo, Yamanashi, Japan.	34	2		1	1	2			1	1	3	3	2	2	2	1
11	Spengler	U				32		2		2			2		3	3	3	4	4	2	2
12	Honda	M	Masao	Japan	Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan.	31	1	1			3	1	2	1	1	4	4	1	4	2	2
13	Koike	K	Kazuhiro	Japan	Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo.	30	4		1	2	2		2	2	2	1	1	1	2	5	
13	Kaneko	S	Shuichi	Japan	Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan.	30	2				4	1	2	1		3	4	1	4	2	2
13	Heim	MH				30	1		1	1	1		1	2		3	2	6	4	6	2
16	Kurosaki	M				28	2				1		1	1	1		4	1	1	1	3
17	Izumi	N	Namiki	Japan	Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan.	26	2		1	1	1	1	1	1	1		4	1	2	2	3
18	Thompson	AJ				25							1		1	4	5	11	1		2
18	Kobayashi	M	Mariko	Japan	Research Institute for Hepatology, Toranomon Hospital, 1-3-1, Kajigaya, Takatsu-ku, Kawasaki, 213-8587.	25	2			2						2	4	5	2	1	1
20	Abe	H	Hiromi	Japan	Department of Gastroenterology and Metabolism, Applied Life Sciences, Institute of Biomedical and Health Sciences,	24									1	1	8	3	5	1	5
20	Kumada	H	Hirimitsu	Japan	Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.	24	1			1		1				1	1	5	4	5	1

(2) 研究成果のオーソライズ化フェーズ

研究成果オーソライズ化フェーズでは、個別研究において発見、蓄積された知見をもとにオーソライズされた疾患原因・関連遺伝子の件数を指標化した。

疾患原因・関連遺伝子等がオーソライズされ収録されているデータベースとして OMIM、ClinVar、GeneReviews、GWAS Catalog をリソースとして選定したが、上記データベースの情報は疾患別に適宜使い分ける必要がある。多因子疾患のゲノム研究の場合、個別遺伝子探索で発見された遺伝子のほとんどが GWAS で検証されていると考えてよいという意見を有識者より頂いたことから、GWAS Catalog による進捗把握が有用であると考えられる。一方、先天性難聴のように、頻度が 5% 以下のレアバリエントに起因する単一遺伝子疾患の場合は、そもそも GWAS を用いない。

以下にアルツハイマー型認知症を事例として、データベース間における収録内容の違いや関連性について記載する。

アルツハイマー型認知症の場合、GWAS Catalog では、ApoE 等が関連遺伝子と判定された論文数が多い (表 2-9)。一方、ClinVar でオーソライズされた関連遺伝子として、ApoE 以外にも早期発症型家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として知られている APP や PSEN1、PSEN2 等も含まれる (表 2-10)。また、ClinVar では、疾患関連遺伝子に関連する OMIM ID の情報も得ることができる。

表 2-9 GWAS Catalog に収録されている疾患関連遺伝子とその論文数推移

アルツハイマー型認知症										
GWAS研究で判明した疾患関連遺伝子										
遺伝子名	論文数	08	09	10	11	12	13	14	15	
-	289	9	19	7	49	38	72	44	51	
intergenic	26	2		1		16	4	3		
APOE	21	4	4	2	2	3	4	2		
TOMM40	14	1	3	1	2	1	4	2		
CLU	9		4		2			1	2	
BIN1	9				5	1		1	2	
PICALM	9		1		2	1		1	4	
CR1	6		2		2			1	1	
PVRL2	6	1		1		1	2	1		
ABCA7	4				2		1	1		
APOC1	4	1				1	1	1		
MS4A6A	3				1			1	1	
SORL1	3						1	1	1	
CD33	3	1			1			1		
FRMD4A	3					3				
EPHA1	3				1			1	1	
BCL3	2						1	1		
FNIP1	2								2	
PTK2B	2							1	1	
GLIS3	2						2			
SLC24A4	2							1	1	
ACSL6	2								2	

表 2-10 ClinVar に収録されている疾患関連遺伝子と疾患名、他データベースリンク ID

ClinVarにてオーソライズされた疾患関連遺伝子				
遺伝子名	疾患名	情報源	OMIM ID	最終更新日
A2M	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
ACE	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
ADAM10	Alzheimer disease 18	NCBI curation	615590	2014/12/4
APBB2	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
APOE	Alzheimer disease, type 4	NCBI curation	606889	2011/9/2
APOE	Alzheimer disease, type 2	NCBI curation	104310	2011/9/2
APP	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
BLMH	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
HFE	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
MPO	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
NOS3	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
PAXIP1	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
PLAU	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
PLD3	Alzheimer disease 19	NCBI curation	615711	2014/12/4
PSEN1	Alzheimer disease, type 3	NCBI curation	607822	2011/9/2
PSEN2	Alzheimer disease, type 4	NCBI curation	606889	2011/9/2
SORL1	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16

### (3) 特許化フェーズ

特許のなかで引用されているゲノム研究論文（被引用文献）と、ゲノム研究論文を引用している特許（引用特許）の年次推移を分析した。なお、複数の有識者より、希少疾患の場合には適用範囲が限定されるため、費用対効果の観点から特許化は、あまり研究の進捗とは関連しないという意見があった。このことから、特許化フェーズは必須フェーズとはしないこととした。

本調査では基礎研究が臨床に応用されることを仮説としていることから、特許と文献の引

用関係をもとにゲノム研究に関連する特許を抽出することを第1目標とした。そのため、無償で公開されている特許サイト Lens.org を用いて特定の論文を引用している特許を特定する方法のフィジビリティを検証することにした。Lens.org では特許 ID やキーワードをもとに特許検索が可能である。検索で見つかった特許の Citation 情報を見れば引用文献の一覧を参照することが可能である。また、各文献から PubMed へ移動することや、その文献を引用している他の特許の一覧を PubMed ID を用いて検索することが可能である (図 2-13)。(1) 個別研究フェーズにおいて収集したゲノム関連論文の PubMed ID リストを用いて、Lens.org の検索機能により引用特許の一覧を取得した。なお、特許は同一内容で複数の国に出願することがある。以下、そのような複数の特許を「特許ファミリー」という。そこで、単純に引用特許を集計すると同一内容が存在するため、同一ファミリーの特許は1件としてカウントするようにした。特許ファミリーの情報も本サイトから取得が可能である。論文と特許の引用関係分析は、引用特許と被引用文献の各々の ID を紐付けることが一番の課題であるが、有償データベースのうち、トムソン・ロイター社が提供する文献データベース Web of Science と特許データベース Thomson Innovation とは内部で引用関係情報を保有しており、引用特許の抽出を行うことが可能である。これらを用いた特許の引用関係分析、及び今回の Lens.org を用いた分析との比較検証は今後の検討課題である。

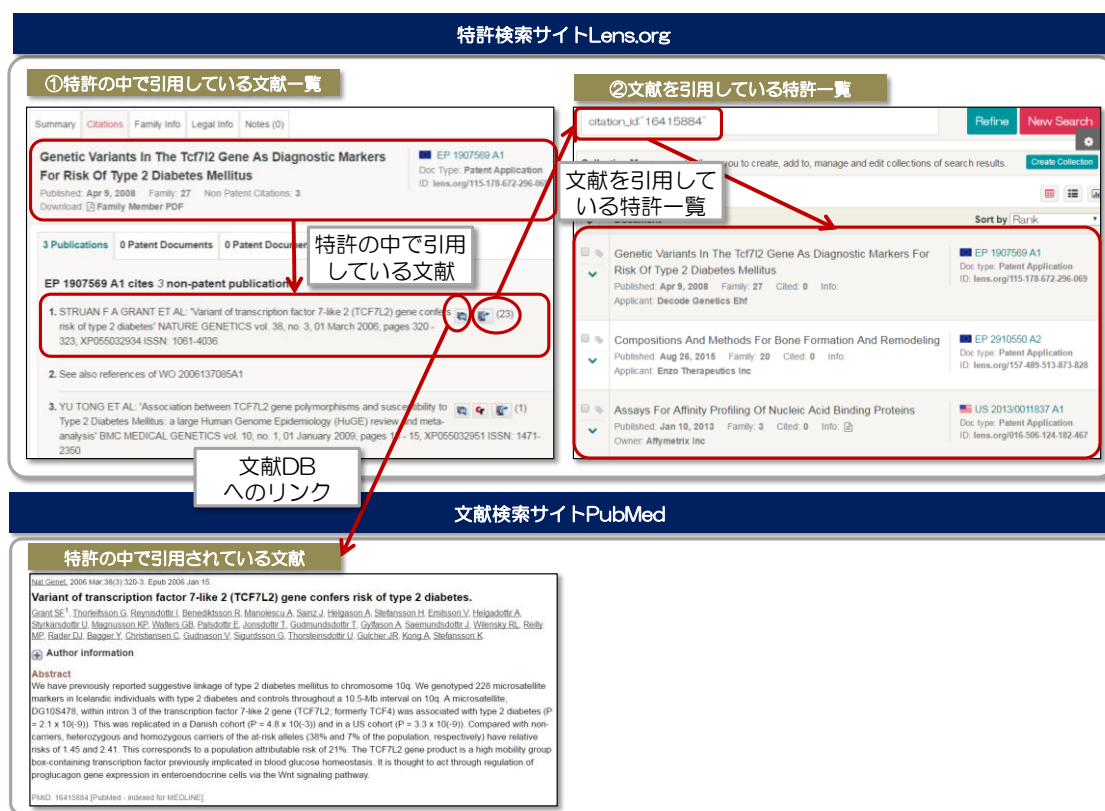


図 2-13 特許検索サイト Lens.org の機能概要

引用特許を収集・整理し、文献数は発表年、特許数は出願年と公開年に分け、年次推移を指標化した。また、ゲノム研究論文を引用している特許の内容を把握するために、2型糖尿病を例として、引用数の多い論文を抽出し、それらの引用特許を、タイトル、概要、クレームの内容をもとに整理した。

2型糖尿病の場合、1990年代のゲノム論文の増加とともに被引用文献数、引用特許数も増加している（図 2-14）。引用特許の内容は、診断手法と医薬品開発関連が多い（図 2-15）。ゲノム論文の増加とともに引用特許が増加する傾向や、診断手法や医薬品開発に関連する引用特許が多い傾向は、他の疾患と同様である。なお、2型糖尿病の場合、上記の内容に加えて疾患モデル動物関連の特許も見られた。

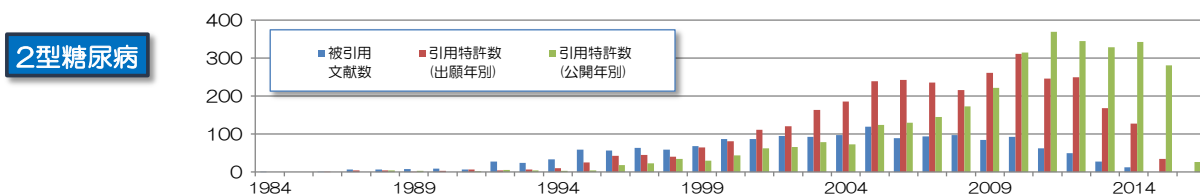


図 2-14 ゲノム研究論文を引用している特許数の推移（2型糖尿病の場合）

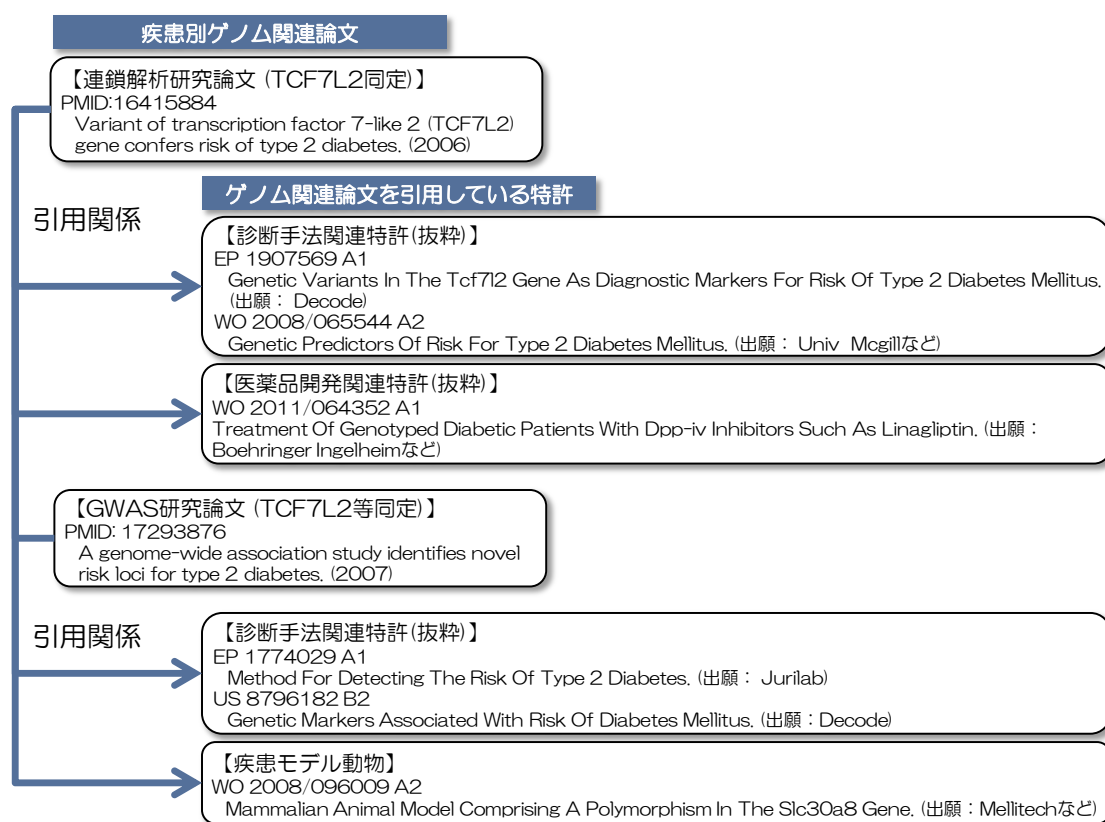


図 2-15 ゲノム研究論文を引用している特許事例（2型糖尿病の場合）

#### (4) 臨床検査フェーズ

世界における臨床検査の実施状況については、米国のデータを中心とした GTR の登録情報により、ある程度把握が可能である（図 2-16）。ただしデータは登録制のため網羅性はないと考えられる。

一方、国内については、検査の普及を想定して民間の臨床検査会社における実施状況を調査することとした。大手3社と準大手5社の合計8社のホームページにて、実施の有無を確

認した（表 2-11）。調査対象とした検証用疾患の遺伝子検査について、保険収載されているのは3疾患のみである。そのうち、大腸がんにおける *RAS* についての遺伝子検査が最も多く、大手3社及び準大手のうち2社において実施している。また、保険収載はされていないが、C型慢性肝炎における *IL28B* に対する遺伝子検査についても大手3社で実施している。これらの結果から、投薬のための診断（コンパニオン診断）検査は比較的民間会社も参入しやすいことが推測される。

また、調査対象疾患に限られるが、大手3社のうち、**BML** が最も積極的に新しい遺伝子検査に取り組んでいることがうかがわれた。特に、先天性難聴については、有識者インタビューより、**BML** と信州大学とが検査の立ち上げ時から連携し唯一実施しており、2015年からはPCR法をもとにしたインバーダー法に加えて、次世代シーケンサー（NGS）を用いた検査を受託しているとのことである。なお、これが保険収載された遺伝子検査として、国内で初めてNGSを用いた事例となっている。

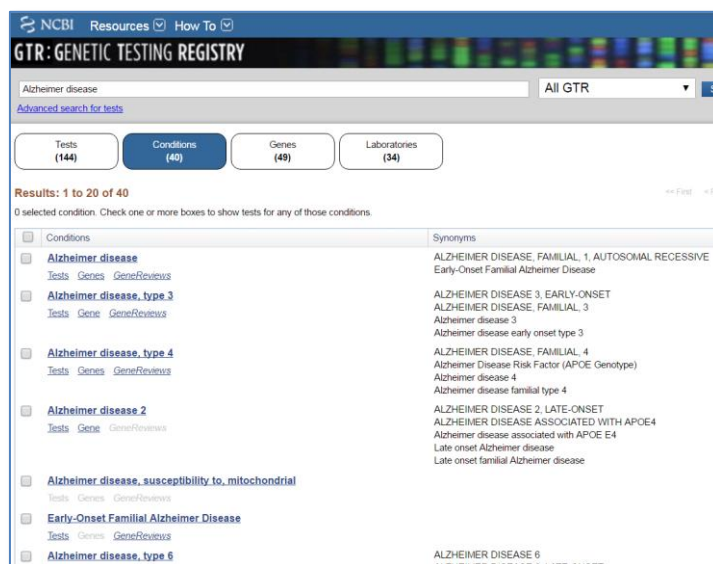


図 2-16 GTR の検索結果事例（Alzheimer Disease の場合）

表 2-11 国内民間大手臨床検査会社8社の遺伝子検査実施状況

ゲノム研究の 出口の種類	該当疾患（例）	検査対象	保険 収載年	大手3社			準大手5社
				SRL	BML	LSI メディエンス	
①疾患の診断 (主に単一遺伝子 疾患)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD(79領域)	2006	●		●	
	家族性乳がん・卵巣がん症候群	BRCA1/2(48領域)					ファルコバイオシステムズ
	先天性難聴	19遺伝子・154変異 (15年～NGS)	2012		●		
②投薬のための診断 (PGx, CoDx)	C型肝炎 (IL28B→INF・Rb併用)	IL28B		●	●	●	
	大腸がん (KRAS→EGFR阻害剤)	RAS	2010	●	●	●	保健科学研究所 メディック
③疾患の発症予測 (主に多因子疾患)	痛風	ABCG2			●		
	2型糖尿病	—					
	アルツハイマー型認知症	APOE			●		

※準大手5社:ファルコバイオシステムズ、江東微生物研究所、昭和メディカルサイエンス、保健科学研究所、メディック

## (5) 臨床研究・治験フェーズ

世界的な臨床研究・治験データベースである ICTRP と ClinicalTrials、また国内登録サイトである UMIN-CTR を用いた調査を実施した。

UMIN-CTR に登録されている国内約 2 万件の研究を対象疾患別に集計した (表 2-12)。登録件数が最も多いのは 2 型糖尿病で、その他にはがんや関節リウマチ、C 型慢性肝炎等が多い。このうち、ゲノム情報を取り扱っている研究の割合は疾患ごとに異なるが、総件数が比較的多く、且つゲノム情報を取り扱う割合が最も大きいのは C 型慢性肝炎である。その他にゲノム情報を取り扱う割合が高い疾患としては、非小細胞肺癌、大腸がん等が挙げられる。

表 2-12 国内臨床研究・治験 DB の疾患別登録数とゲノム情報取扱率 (UMIN 登録分)

対象疾患名	総件数	ゲノム情報の取扱		総件数(年別)												ゲノム情報取り扱っている件数(年別)												
		はい	%	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015			
1 2型糖尿病	457	11	2.4%	0	3	6	10	15	49	54	59	90	89	82					2	1	1	4	1	1				
2 非小細胞肺癌	289	65	22.5%	8	4	8	14	29	47	47	25	49	35	23	2	2	1			11	15	11	6	5	8	5		
3 乳癌	219	19	8.7%	4	1	5	7	13	25	28	37	37	29	29			1	2	1	3	1		4	2	3	2		
4	209	0	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
5 胃癌	195	7	3.6%	2	2	1	5	19	27	30	16	35	24	34						1		1	1	2		2		
6 大腸癌	192	32	16.7%	1	0	0	9	10	21	37	35	29	30	20				2	4	5	6	6	4	1	4	4		
7 健康者	167	6	3.6%	0	0	0	0	8	6	8	14	21	32	78							1		1	1	1	3		
8 関節リウマチ	162	6	3.7%	0	2	4	5	11	18	12	30	27	29	24				1	1			1		1	2	1		
9 肝臓癌	156	11	7.1%	2	2	1	5	15	27	17	28	22	25	12				1	1	2	2	1	2	2	1	1		
10 食道癌	144	5	3.5%	1	1	4	1	10	15	17	28	21	33				1									1		
11 健康人	118	4	3.4%	0	0	0	2	5	6	10	9	7	19	69									3			4	4	
12 前立腺癌	115	4	3.5%	3	2	0	3	9	13	9	12	20	22	22									1		1	3		
13 気管支喘息	111	8	7.2%	0	1	4	7	11	13	17	16	14	9	19				1	2	2	1			1	1	1		
14 潰瘍性大腸炎	105	3	2.9%	1	0	1	0	1	7	17	13	23	20	22											2	1		
15 慢性腎臓病	102	2	2.0%	0	0	1	7	6	8	10	17	17	17	19										2		1		
16 肺癌	99	9	9.1%	0	1	0	3	14	6	20	12	14	13	16				2			3	1	1	1	2			
17 高血圧	96	1	1.0%	1	3	2	5	15	10	16	10	9	14	11														
18 糖尿病	92	1	1.1%	4	0	2	0	9	14	9	11	14	12	17						1								
19 C型慢性肝炎	89	32	36.4%	2	1	0	8	6	17	5	11	9	19	10							3	4	6	4	7	8	8	
20 緑内障	87	1	1.1%	0	1	0	6	11	4	13	14	13	6	19														
21 健康成人	84	7	8.3%	0	0	0	1	0	3	13	6	13	18	30								1	3	1	1	1	1	
22 脳動脈疾患	83	9	10.8%	0	1	3	1	2	11	7	8	18	16	16								1	2	2	2	2	2	
23 2型糖尿病	76	0	0.0%	0	0	2	2	9	7	7	7	19	9	14														
24 多発性骨髄腫	76	1	1.3%	1	2	0	3	9	4	5	18	17	11	6					1									
25 乳がん	71	7	9.9%	1	0	1	5	4	5	4	18	8	6	19					1	2	1	1	1	1	1	1	1	
26 統合失調症	70	5	7.1%	0	1	0	1	6	8	11	12	10	12	9						1	1	1	1	1	1	1	1	
27 肺癌	65	4	6.2%	0	1	2	4	5	5	5	8	14	9	12													3	
28 脳卒中	65	1	1.5%	0	0	1	1	4	2	5	11	6	15	20						1								
29 ハーモンソン病	63	2	3.2%	0	0	1	1	2	2	6	10	14	7	20							1	1	1	1	1	1	1	
30 変形性膝関節症	59	1	1.7%	2	0	0	2	1	2	4	8	9	9	22								1						

## (6) 先進医療・保険収載フェーズ

厚生労働省の先進医療に採用された先進医療技術について厚生労働省資料等をもとに調査した。タイトルや概要から遺伝子検査が含まれる技術と判断されるものを選定し、実施期間をもとに年表化した。また先進医療は保険収載の可否を判定する目的もあることから、保険収載された年も年表に記載した (表 2-13)。

例えば、「進行性筋ジストロフィーの DNA 診断」は、1994 年に開始され 2005 年に終了し、翌 2006 年から保険収載された。本調査の検証用疾患では、他に家族性アルツハイマー病 (2004 年開始)、先天性難聴 (2008 年開始、2012 年保険収載)、大腸がんの抗 EGFR 抗体医薬投与における RAS 遺伝子検査 (2009 年開始、2010 年保険収載)、C 型慢性肝炎における IL28B 遺伝子検査 (2010 年開始) が含まれる。

表 2-13 遺伝子診断に関連する先進医療の一覧

No.	技術名	適応症	先進医療 適用年月日	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	13	15	保険収載 年月日
1	溶血性貧血症の病因解析及び遺伝子解析診断法	先天性溶血性貧血	1991/04/01	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	悪性腫瘍の遺伝子診断	胃がん、大腸がん、膵臓がん、肺がん、膀胱がん、乳がん及び子宮がんその他の固形腫瘍	1994?	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	★?	-	-	-	-	-	-	-	-	2006?
3	進行性筋ジストロフィーのDNA診断	デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー又は福山型先天性筋ジストロフィー	1994?	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	★	-	-	-	-	-	-	-	-	2006/04
4	先天性血液凝固異常症の遺伝子診断	アンチトロンピン欠乏症、第Ⅵ因子欠乏症、先天性アンチトロンピンⅢ欠乏症、先天性ヘパリンコファクター欠乏症又は先天性フラスミンゲン欠乏症	1998/10/01	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
5	筋強直性ジストロフィーの遺伝子診断		1999/06/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2012/04
6	栄養障害型表皮水疱症のDNA診断		1999/07/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
7	家族性アミロイドーシスのDNA診断		1999/07/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
8	子宮頸部前がん病変のHPV-DNA診断	子宮頸部軽度異形成	2000/03/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
9	不整脈疾患における遺伝子診断	先天性QT延長症候群	2000/03/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
10	成長障害の遺伝子診断	特発性低身長症	2001/03/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
11	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の遺伝子診断		2003/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
12	神経変性疾患の遺伝子診断	ハンチントン舞蹈病、脊髄小脳変性症、球脊髄性筋萎縮症、家族性筋萎縮性側索硬化症、家族性低カリウム血症性周期性四肢麻痺又はマックリッド症候群その他の神経変性疾患 脊髄小脳変性症、家族性筋萎縮性側索硬化症、家族性低カリウム血症性周期性四肢麻痺又はマックリッド症候群	2003/09/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2010/04
13	ミトコンドリア病の遺伝子診断		2003/09/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
14	脊髄性筋萎縮症のDNA診断		2003/11/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
15	重症BCG副反応症例における遺伝子診断	BCG副反応又は非定型抗酸菌感染（重症のもの、回復しているもの又は難治であるものに限る。）	2004/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
16	神経芽腫の遺伝子検査		2004/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
17	特発性男性不妊症又は性腺機能不全症の遺伝子診断		2004/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
18	遺伝性コプロボルフィン症のDNA診断		2004/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
19	マンデル細胞リンパ腫の遺伝子検査	マンデル細胞リンパ腫	2004/11/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
20	抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査	悪性脳腫瘍	2004/11/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
21	高発がん性遺伝性皮膚疾患のDNA診断	基底細胞母斑症候群又はカウデン病	2004/11/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
22	家族性アルツハイマー病の遺伝子診断	家族性アルツハイマー病	2004/12/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
23	中枢神経白質形成異常症の遺伝子診		2004/12/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
24	ケラチン病の遺伝子診断	水疱型角棘層様紅皮症又は単純型表皮水疱症その他の遺伝子異常	2005/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
25	隆起性皮膚線維肉腫の遺伝子検査		2005/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2012/04

## (7) 診療ガイドライン化フェーズ

診療ガイドラインの一覧が UMIN 学会一覧及び日本医療機能評価機構が運営する Minds のサイトにて公開されている。主にこれらの一覧を活用し、ウェブ検索で補完しながら疾患別の診療ガイドラインを調査した。さらに、遺伝子診断がガイドライン化されているかどうかについては、実際にガイドライン中の記載内容を精査した。

本業務の検証用疾患のうち、①疾患の診断及び②投薬のための診断に該当する疾患については、具体的な遺伝子診断の推奨記載があるが、主に多因子疾患に対する③疾患の発症予測については、ガイドライン化の途上であると考えられる（表 2-14）。

表 2-14 検証用疾患における診療ガイドライン一覧

ゲノム研究のゴールの種類	該当疾患名	診療ガイドライン (遺伝子検査の記載を含む)
①疾患の診断 (主に単一遺伝子疾患)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン (日本神経学会、2014)
	家族性乳がん・卵巣がん症候群	乳癌診療ガイドライン (日本乳癌学会、2015)
	先天性難聴	優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン (試案) (厚生労働科学研究費、2012) 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 年版 (日本聴覚医学会、2016)
②投薬のための診断 (PGx、CoDx)	C 型肝炎 ( <i>IL28B</i> → <i>INF</i> ・ <i>Rb</i> 併用)	C 型肝炎治療ガイドライン Ver4.1 (日本肝臓学会、2015)
	大腸がん ( <i>KRAS</i> → <i>EGFR</i> 阻害剤)	大腸がん患者における <i>RAS</i> 遺伝子 ( <i>KRAS/NRAS</i> 遺伝子) 変異の測定に関するガイダンス第 2 版 (日本臨床腫瘍学会、2014) 遺伝性大腸癌診療ガイドライン (大腸癌研究会、2012)



ゲノム研究の ゴールの種類	該当疾患名	診療ガイドライン (遺伝子検査の記載を含む)
③疾患の発症予測 (主に多因子疾患)	痛風	(なし)
	2型糖尿病	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン（日本糖尿病学会、2013） ※特定の遺伝子検査の推奨等の記載はない
	アルツハイマー型 認知症	認知症疾患治療ガイドライン（日本神経学会、2010） ※家族性発症である <i>APP</i> 、 <i>PSEN1</i> 、 <i>PSEN2</i> 遺伝子のみ推奨。 <i>ApoE</i> 遺伝子多型のルーチン検索は現時点では差し控えるべきとの記載有り。

#### (8) 医薬品添付文書化フェーズ

医薬品添付文書化については、PharmGKB における、米国 (FDA)、ヨーロッパ (EMA)、日本 (PMDA)、カナダ (HCSC) における、ファーマコゲノミクス (PGx) 関連情報が記載された医薬品ラベル一覧を参照し、調査した (表 2-15)。ラベル中の遺伝子検査に関する記載は、必須、推奨、行動可、言及有りの 4 段階に分類されている。日本では、28 種類の医薬品にいずれかのラベルが付与されている。そのうち遺伝子検査必須は 11 種、行動可は 10 種、言及有りが 7 種であり、いずれも他国に比べて非常に少ない。


また、国内で PGx に関連する医薬品ラベルが付与されている 28 種の医薬品のうち、ゲノム研究の成果が添付文書に反映されている事例について調査した (表 2-16)。テグレトールの添付文書には、日本人を対象とした GWAS 研究により *HLA-A\*3101* の保有者は特定の症状が出やすいことが記載されている。この GWAS 研究は、バイオバンク・ジャパンの研究グループが文部科学省のがん薬物療法の個別適正化プログラムの研究として実施しており、その研究成果の論文が添付文書中でも引用されている事例である。

表 2-15 PGx に関連する医薬品ラベルが付与されている医薬品の国別比較 (米国、欧州、日本、カナダ)

Drug	FDA	EMA	PMDA	HCSC
abacavir	Genetic testing recommended	Genetic testing required	Informative PGx	Genetic testing recommended
abiraterone	Informative PGx			
acetaminophen	Actionable PGx			Actionable PGx
afatinib	Genetic testing required	Genetic testing required		Genetic testing required
afuzumab	Informative PGx			
aliskiren		Informative PGx		
amitriptyline	Actionable PGx			
anastrozole	Genetic testing required			Genetic testing required
arformoterol	Informative PGx			
aripiprazole	Actionable PGx	Actionable PGx		Actionable PGx
arsenic trioxide	Genetic testing required	Genetic testing required	Genetic testing required	Genetic testing required
atazanavir		Genetic testing recommended		
atomoxetine	Actionable PGx		Actionable PGx	Actionable PGx
atorvastatin	Actionable PGx		Actionable PGx	Actionable PGx
axitinib		Informative PGx		
azathioprine	Genetic testing recommended		Actionable PGx	Actionable PGx
belimumab	Informative PGx	Informative PGx		
belinostat	Actionable PGx			
boceprevir	Informative PGx	Informative PGx		Informative PGx
bosutinib	Genetic testing required	Genetic testing required		Genetic testing required
brentuximab vedotin	Informative PGx	Genetic testing required		
busulfan	Actionable PGx			
cabazitaxel		Informative PGx		
capecitabine	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx
carbamazepine	Genetic testing required		Informative PGx	Genetic testing recommended
carlumic acid	Genetic testing required	Genetic testing required		Genetic testing required

(出所: PharmGKB: Drug Labels (<https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do>))

**副作用のエビデンスとして研究論文が引用されている添付文書 (テグレート)**



テグレート錠 100mg  
テグレート錠 200mg  
テグレート錠 50mg

副作用 (副作用として知られているもの):

- 皮膚病変: 発疹、重症皮膚病変 (Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死融解症候群)。
- 血液系異常: 白血球減少症、血小板減少症、貧血、骨髄抑制。
- 中枢神経系異常: 頭痛、めまい、眩暈、脱力感、倦怠感、不安、抑うつ、自殺念慮、自殺行為、せん妄、意識障害、けいこ、てんかん発作、認知機能障害、記憶障害、学習障害、行動異常、興奮状態、過剰反応、過剰興奮、過剰活動、過剰運動、過剰反応、過剰興奮、過剰活動、過剰運動。
- 肝臓異常: 肝機能障害、黄疸、肝臓炎、肝臓機能障害。
- 腎臓異常: 腎機能障害、腎臓炎、腎臓機能障害。
- 呼吸器異常: 気管支炎、気管炎、呼吸器障害。
- 循環器異常: 心臓病変、心臓機能障害、心不全、心臓炎、心臓機能障害。
- 免疫系異常: 免疫系障害、免疫系機能障害。
- 内分泌異常: 内分泌障害、内分泌機能障害。
- 代謝異常: 代謝障害、代謝機能障害。
- 栄養異常: 栄養障害、栄養機能障害。
- 泌尿器異常: 泌尿器障害、泌尿器機能障害。
- 生殖器異常: 生殖器障害、生殖器機能障害。
- 眼耳鼻異常: 眼障害、眼機能障害、耳障害、耳機能障害、鼻障害、鼻機能障害。
- 皮膚異常: 皮膚障害、皮膚機能障害。
- その他: 不明原因の発熱、不明原因の発汗、不明原因の体重減少、不明原因の体重増加、不明原因の体重変動、不明原因の体重変動。

**プロジェクトの成果として発表された論文**

Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population (PMID: 21149285)

Takahashi Chika\*, Tamaki Masahiro\*, Amara Yousang\*, Atsushi Takahashi\*, Michiko Kubo\*, Yuji Shirakata\*, Zeno Nozawa\*, Masafumi Iijima\*, Tetsuo Shiohara\*, Koji Hashimoto\*, Naoyuki Kametani\* and Yusuke Nakamura\*

Research Group for Pharmacogenomics, Research Group for Medical Informatics and Research Group for Genotyping, OHSU Center for Genomic Medicine, Yokohama 220-0245, Japan, Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime 791-0265, Japan, Department of Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama 220-0292, Japan, Department of Dermatology, Showa University School of Medicine, Tokyo 142-8502, Japan, Department of Dermatology, Kyoto University School of Medicine, Kyoto 605-0851, Japan and\*, University of Niigata Medical Hospital Graduate Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8502, Japan

Received September 12, 2010; Revised November 26, 2010; Accepted December 6, 2010

An anticonvulsant, carbamazepine (CBZ), is known to show incidences of cutaneous adverse drug reactions (cADRs) including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). To identify a genetic susceptible to CBZ-induced cADRs, we conducted a genome-wide association study (GWAS) in 133 subjects with the CBZ-induced cADRs, including SJS, TEN and DIHS, and 868 subjects of a general population in Japan. Among the drug-reaction phenotypes (SNPs) analyzed in the GWAS, 12 SNPs showed significant association with CBZ-induced cADRs, and rs122207 identified the strongest predictor for association with CBZ-induced cADRs ( $P = 1.8 \times 10^{-10}$ ). These SNPs were located within a 435 kb linkage disequilibrium block on chromosome 6p21.33, including the HLA-A locus. Thus, we genotyped the individual HLA-A alleles in 61 cases and 276 controls who showed no cADRs by administration of CBZ (CBZ-stimulated controls) and found that HLA-A\*3101 was present in 60.7% (23/61) of the patients with CBZ-induced cADRs, but in only 10.2% (47/459) of the CBZ-stimulated controls (odds ratio = 10.8, 95% confidence interval 3.0–39.3,  $P = 3.84 \times 10^{-6}$ ), implying that this allele has the 80.7% penetrance and 97.5% specificity when we apply HLA-A\*3101 as a risk predictor for CBZ-induced cADRs. Although GWAS is clinically distinguished from SJS and TEN, our data presented here have indicated that they share a common genetic factor as well as a common pathophysiological mechanism. Findings provide useful information for making a decision of individualized medication for patients.

**ゲノム研究の成果が  
医薬品添付文書に  
反映されている事例**

文科省 次世代がん研究戦略推進プロジェクト  
がん薬物療法の個別適正化プログラム

(<https://biobankjpo.org/pgx/outline/cbz.html>)

図 2-17 ゲノム研究の成果が医薬品添付文書の遺伝子検査記載に反映されている事例

### 2.3.6 指標計測に基づく進捗判定ロジックの構築

ゲノム医療実現化プロセスの各フェーズにおいて、収集・分析した進捗情報を整理し、プロセス全体の進捗度を疾患別に判定するロジックを検討・構築した。

例えば、C型慢性肝炎の場合、各プロセスで収集した進捗情報をつなぎ合わせて疾患における全体の進捗状況を整理すると以下のようなになる（図 2-18）。

「2011年当たりから論文数が急増している。それに伴い *IL28B* やインターロイキンに関する研究テーマが急増している。また日本の研究者の貢献度が高い。これらの研究成果が同時期にC型肝炎の感受性遺伝子として認知され、現在、国内では大手民間臨床検査会社でも検査を実施、診療ガイドラインにも記載されている。ただし、日本においてのみ医薬品添付文書に遺伝子検査についての記載がない状況である。」

このような結果をもとにゲノム医療実現化プロセス全体の進捗度を判定することを考えると、まず論文数の増加に明確な判定基準を設けることは困難である。そのため ClinVar や OMIM への登録や、遺伝子検査の実施、先進医療・保険収載、診療ガイドライン・添付文書の有無で判断し、最も臨床寄りのフェーズにあるものを「進捗到達フェーズ」と定義することとした（図 2-19）。進捗度は、最もゴール寄りの到達フェーズで表すこととした。

しかし、これまでに発見され、検査が可能となった遺伝子により、全ての遺伝的要因を説明できるようになったとは限らない。実際、有識者インタビューのなかで、遺伝子探索フェーズは一回きりのものではなく何度も行うことにより、複数の原因遺伝子を探索すること、また関連遺伝子群によるカバー率や予測精度を上げることが分かった。そのため、進捗度は、①進捗の到達フェーズに加えて、②実現化割合の組合せで表現することとした。これまでに発見され、検査が可能となった遺伝子を用いて説明が可能となった割合を「実現化済み率」として表すこととした。遺伝的要因に対するゲノム医療の「実現化済み率」と「未実現」、さらに「その他要因」（多因子疾患における環境要因等を含む）とを全て合わせて 100%となるように表す。妥当と考えられるゲノム医療の実現化割合の値は、文献や有識者インタビュー等をもとに判定することとした。なお、研究フェーズと臨床フェーズとの間にギャップが存在し連結が困難な事例があること、また研究から臨床フェーズだけでなく、臨床から研究フェーズへのリバーストランスレーショナルリサーチも重要であること等について、有識者インタビューのなかで意見があった。これらを加味した進捗度の評価は今後の課題とした。

# C型慢性肝炎

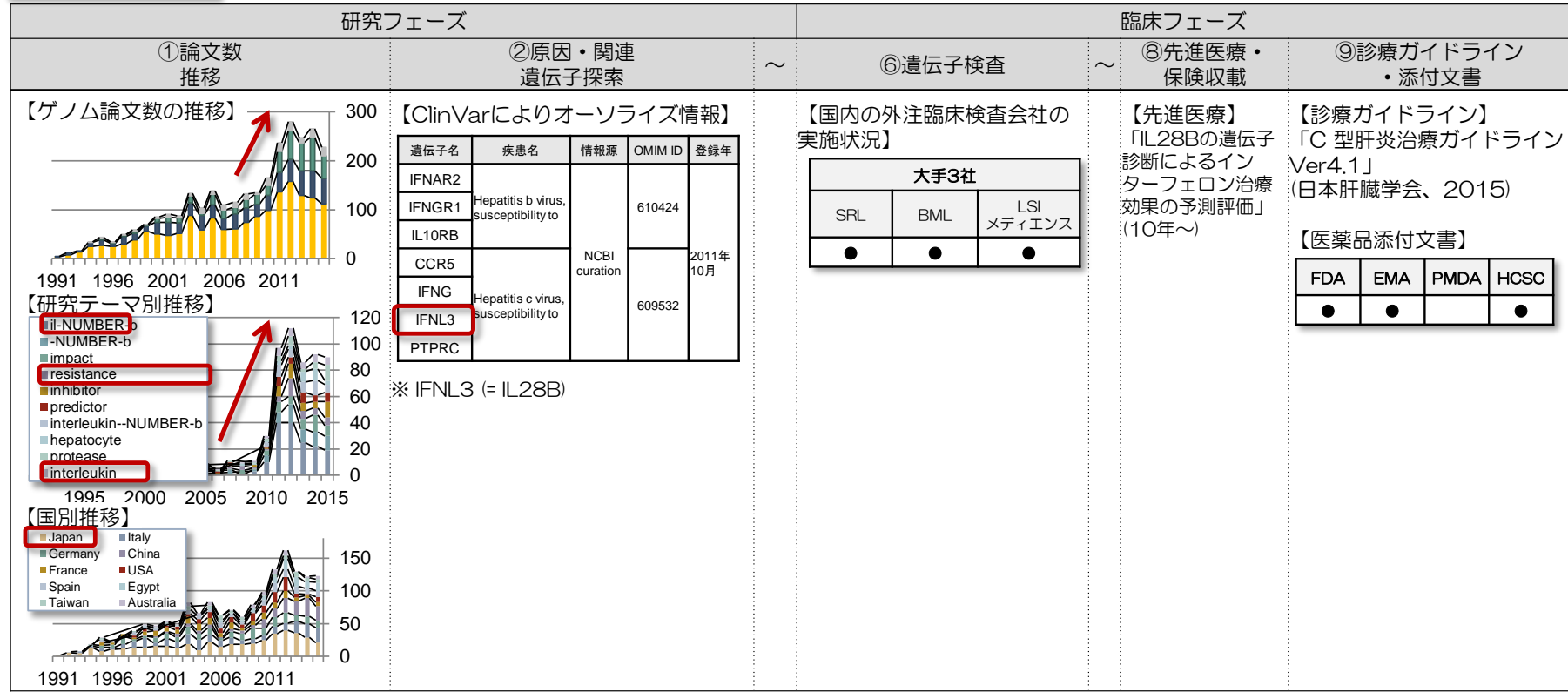


図 2-18 各フェーズの進捗収集結果 (C型慢性肝炎の場合)

疾患分野名	研究ゴール	研究フェーズ					臨床フェーズ			
		①論文数 推移	②原因・関連 遺伝子探索	③遺伝子 機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測の み)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究 ・治験	⑧先進医療・ 保険収載 (任意)	⑨診療ガイドライ ン・添付文書
先天性難聴	a) 疾患の診断	<b>実現化済み： 60~80%</b> <b>未実現化： 20~40%</b>								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数： <b>56件</b> (2015年)</li> <li>増加率： <b>1.22倍</b> (11~15年)</li> <li>過去急増年： <b>3.35倍</b> (96-00年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>約100遺伝子が判明</li> <li>19遺伝子154変異検査によって先天性難聴の<b>3~4割</b>を特定可(遺伝性)に限定する<b>6~8割</b> <a href="http://www.shinshu-u.ac.jp/med/department/themes/shinshu-u/ib/imag/specialty/kaifit.pdf">http://www.shinshu-u.ac.jp/med/department/themes/shinshu-u/ib/imag/specialty/kaifit.pdf</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>内耳の遺伝子発現とその機能の解明についても進んでいる</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>被引用論文数： <b>84件</b></li> <li>引用特許数： <b>20,059件</b></li> <li>被引用論文率： <b>8.3%</b></li> <li>引用特許数/被引用論文数： <b>238.8件</b> (いずれも91年以降累積)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>【BML】先天性難聴の遺伝子解析 12年~ インベーター法 15年~ NGS(19遺伝子・154変異)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実施数： <b>729件</b> (11~15年ICTRP登録分)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>08~11年: 先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」</li> <li>12年~: インベーター法による13遺伝子46変異が保険収載</li> <li>15年~: NGSによる19遺伝子154変異が保険収載</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>「遺伝性難聴の診療の手引き 2016年版」(日本聴覚医学会)</li> </ul>
2型糖尿病	c) 疾患の発症予測	<b>実現化済み： 3~4%</b> <b>未実現化： 27~36%</b> <b>遺伝以外の要因： 60~70%</b>								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数： <b>550件</b> (2015年)</li> <li>増加率： <b>1.27倍</b> (11~15年)</li> <li>過去急増年： <b>2.30倍</b> (96-00年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>糖尿病の原因の6~7割が環境因子、<b>3~4割</b>が遺伝要因。糖尿病の<b>9割以上</b>が2型。</li> <li>現在までに約90種類の関連遺伝子が同定されているが、遺伝要因の<b>10%</b>に相当</li> </ul>	<div style="border: 2px solid red; padding: 5px; display: inline-block;">①達成フェーズ</div>		<ul style="list-style-type: none"> <li>被引用論文数： <b>1,582件</b></li> <li>引用特許数： <b>3,239件</b></li> <li>被引用論文率： <b>13.9%</b></li> <li>引用特許数/被引用論文数： <b>2.0件</b> (いずれも91年以降累積)</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実施数： <b>3,110件</b> (11~15年ICTRP登録分)</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン (2013)」(日本糖尿病学会)</li> </ul>
痛風	c) 疾患の発症予測	<b>実現化済み： 30%?</b> <b>未実現化： α%</b> <b>遺伝以外の要因： 70-α%</b>								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数： <b>69件</b> (2015年)</li> <li>増加率： <b>1.91倍</b> (11~15年)</li> <li>過去急増年： <b>2.37倍</b> (01-05年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高尿酸血症に対するABCG2のPAR% (人口寄与危険度割合)は<b>29.2%</b> (肥満、多量飲酒、加齢は各々18.7%、15.4%、6.7%)</li> <li>痛風遺伝子 ABCG2の機能低下は、痛風の患者の<b>8割</b>に見られる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿酸の輸送機構の解明</li> <li>高尿酸血症の新しい病型の提唱 (PMID: 22473008)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症年齢 (PMID: 23774753)</li> <li>遺伝子と環境要因の比較 (PMID: 24909660)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>被引用論文数： <b>95件</b></li> <li>引用特許数： <b>212件</b></li> <li>被引用論文率： <b>13.0%</b></li> <li>引用特許数/被引用論文数： <b>2.2件</b> (いずれも91年以降累積)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>【BML】 ABCG2遺伝子多型解析 (12年12月より研究検査として変形)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実施数： <b>1,455件</b> (11~15年ICTRP登録分)</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>year note 2014に記載有り</li> </ul>

②実現化済み率

図 2-19 ゲノム医療実現化の進捗度判定結果例

### 2.3.7 疾患別の進捗判定結果

本章では、進捗把握結果の妥当性を検証するために設定した6疾患について、本進捗把握手法を使って把握した結果の概要をまとめる。また、進捗把握結果の妥当性を検証するために実施した診療ガイドラインを用いた内部検証結果についても記載する。

#### (1) 先天性難聴

##### 【進捗把握手法の結果】

先天性難聴の論文（過去累積）は、疾患全体で4,136件、ゲノム研究だけで1,015件が発表されている。なお、今回の結果は疾患名キーワードを“congenital deafness”のみとした結果であり、有識者インタビューにおいて助言のあった“hearing loss”は追加していない。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、1990年代後半から増加しそれ以降は年間発表数を維持している（図 2-20）。臨床研究の割合についても同時期から増加・維持され、臨床寄りのゲノム研究が盛んに行われていることが推察される。また、キーワード数の年次推移を見ると、2006～2010年に急増しているキーワードのなかに、先天性難聴の原因遺伝子のなかでも2番目に多い *SLC26A4* が現れている（図 2-21）。著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると、過去累積では、フランス、ドイツ、イタリアの欧州の次に日本が多く、特に直近の2015年は日本が最も多い（図 2-22）。なお、他疾患と同様に近年中国の論文数が非常に多い。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子数は140件以上もある（表 2-16）。

先天性難聴は多くの種類に分類されておりその種類ごとに原因・関連遺伝子が特定されている。また、GeneReviews には20件近くが登録されている（表 2-17）。

臨床検査の実施状況については、GTR 集計によると、主に米国では、合計100件弱の検査機関で1,300件近くの検査が登録されている（表 2-18）。一方、国内では民間大手8社のうち、BMLのみが、後述する2012年の保険収載後に受託検査サービスを開始している（表 2-19）。また、オーファンネット・ジャパンにて、10種類の難聴に関わる遺伝子検査を受け付けている（表 2-20）。

臨床検査の内容に関しては、先進医療が2008年から実施され、2012年にインベダー法による検査が保険収載され（表 2-21）、2015年には次世代シーケンサーによる遺伝子検査が保険収載されている。

診療ガイドラインは、2012年の厚生労働科学研究費補助金における各研究事業での試案を経て、現在、診療の手引きとして公開されている（表 2-22）。

このように、先天性難聴のゲノム医療実現化プロセスの各フェーズの情報を収集・分析し、プロセス全体を俯瞰し、進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を判定し表 2-23 に示した。達成フェーズについては、診療ガイドラインまで策定されていることから最終の診療ガイドライン・添付文書フェーズと判定した。一方、実現化済み率は、有識者インタビュー等の結果、60～80%と判定した。

なお、有識者インタビューの結果、クリニカルシーケンスにより、さらなる原因遺伝子の

探索、オーソライズ化、遺伝子検査の対象に導入する仕組みが整備され、その精力的な実施が伺えたことから、今後も実現化済み率の増加が期待できる。

【診療ガイドラインによる内部検証結果】

先天性難聴の診療ガイドラインには、難聴の分類ごとに、非常に多くの原因・関連遺伝子が参考文献とともに記載されている。そのため、原因・関連遺伝子の一覧表に記載されている文献のみを年表化した（表 2-24）。さらに、遺伝子スクリーニング技術、先進医療・保険収載、及び診療ガイドライン化の情報を追加した。

先天性難聴の場合、その分類、原因・関連遺伝子、その症状・進行、治療方法等が非常によく分かっている。また、2008年に先進医療として承認され、2012年に遺伝子検査が保険収載されている。さらに、2015年には次世代シーケンサーによる検査も保険適用された。これらは進捗把握手法により得た情報と一致しており、手法は概ね妥当と評価できる。

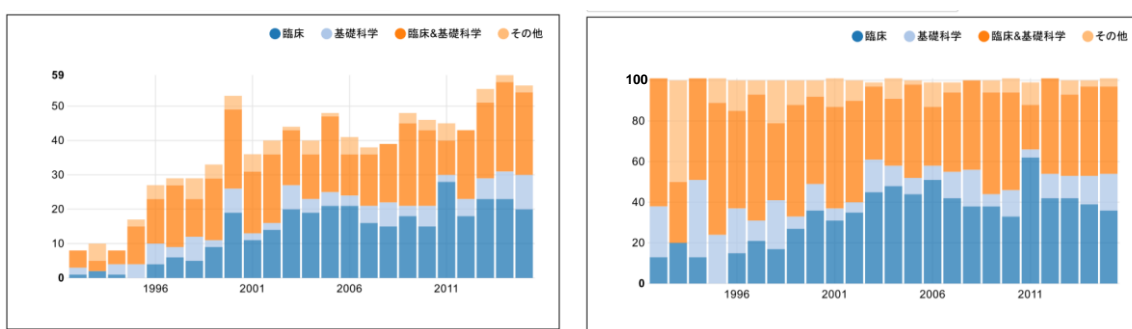


図 2-20 基礎・臨床別のゲノム論文数（左）・割合（右）の推移【先天性難聴】

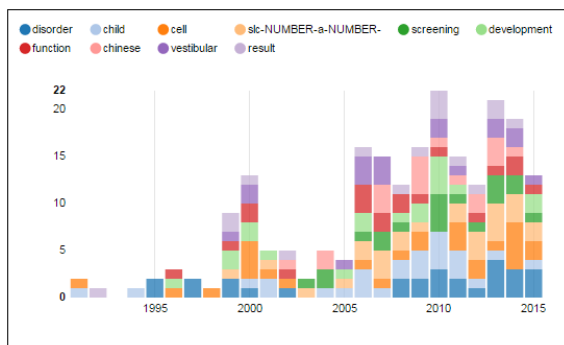


図 2-21 急増したキーワード別の論文数推移【先天性難聴】

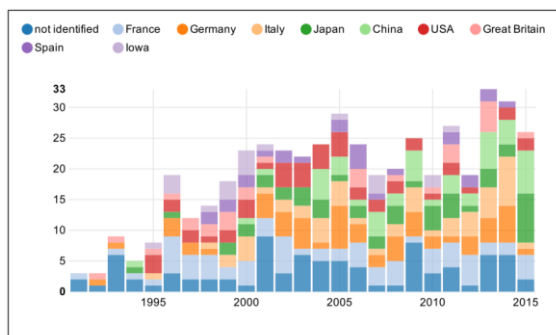


図 2-22 筆頭著者の国別論文数推移【先天性難聴】

表 2-16 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【先天性難聴】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMM	LastUpdated
26090	ABHD12	C2675204	Polyneuropathy, hearing loss, ataxia, retinitis pigmentosa, and cataract	NCBI curation		612674	2011/10/26
71	ACTG1	C1858172	Deafness, autosomal dominant 20	NCBI curation		604717	2011/10/26
107	ADCY1	C1857809	Deafness, autosomal recessive 44	NCBI curation		610154	2011/10/26
478	ATP1A3	C1832466	Cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy and sensorineural hearing loss	Office of Rare Diseases	1188	601338	2010/9/28
491	ATP2B2	C1832394	Deafness, autosomal recessive 12	NCBI curation		601386	2011/5/16
525	ATP6V1B1	C0403554	Renal tubular acidosis with progressive nerve deafness	SNOMED CT	236532003	267300	2011/5/16
617	BCS1L	C0266006	Pili torti-deafness syndrome	SNOMED CT	67817003	262000	2011/5/16
51475	CABP2	CN159249	Deafness, autosomal recessive 93	NCBI curation		614899	2013/3/15
776	CACNA1D	C3554018	Sinoatrial node dysfunction and deafness	NCBI curation		614896	2013/3/15
117155	CATSPER2	C1970187	Deafness, sensorineural, and male infertility	NCBI curation		611102	2011/10/26

表 2-17 GeneReviews に登録されているレビュー【先天性難聴】

Disease	Author	Date	URL
Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy	Clifford E Kashtan, MD.	Initial Posting: August 28, 2001; Last Update: November 25, 2015.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/alport/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/alport/</a>
Congenital Deafness with Labyrinthine Aplasia, Microtia, and Microdontia	Jessica Ordonez and Mustafa Tekin.	Initial Posting: September 20, 2012.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/df-lamm/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/df-lamm/</a>
DFNA2 Nonsyndromic Hearing Loss	Richard JH Smith, MD and Michael Hildebrand, PhD.	Initial Posting: April 4, 2008; Last Update: August 20, 2015.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfna2/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfna2/</a>
DFNX1 Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness	Huijun Yuan and Xue Z Liu.	Initial Posting: August 4, 2011.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfnx1/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfnx1/</a>
DNMT1-Related Dementia, Deafness, and Sensory Neuropathy	Christopher J Klein, MD.	Initial Posting: February 16, 2012; Last Revision: May 17, 2012.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dnmt1-ddsn/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dnmt1-ddsn/</a>
Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview	Richard JH Smith, MD, A Eliot Shearer, Michael S Hildebrand, PhD, and Guy Van Camp, PhD.	Initial Posting: February 14, 1999; Last Revision: January 9, 2014.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/deafness-overview/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/deafness-overview/</a>
Deafness and Myopia Syndrome	Jessica Ordonez, MS, CGC and Mustafa Tekin, MD.	Initial Posting: January 15, 2015.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfn-myop/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfn-myop/</a>
Deafness-Dystonia-Optic Neuropathy Syndrome	Lisbeth Tranebj&#x000e6;rg.	Initial Posting: February 6, 2003; Last Update: January 31, 2013.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/ddon/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/ddon/</a>
Jervell and Lange-Nielsen Syndrome	Lisbeth Tranebj&#x000e6;rg, Ricardo A Samson, and Glenn Edward Green.	Initial Posting: July 29, 2002; Last Update: November 20, 2014.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/jln/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/jln/</a>
Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNA3	Richard JH Smith, MD, Paul T Ranum, BA, and Guy Van Camp, PhD.	Initial Posting: September 28, 1998; Last Update: June 12, 2014.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfna3/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfna3/</a>

表 2-18 海外（米国等）の臨床検査実施状況（GTRを集計）【先天性難聴】

GTR_identifier	object_name	MIM_number	SNOMED_CT_ID	GTR登録数
C2673759	Deafness, autosomal recessive 1A	220290		139
C3151897	Deafness, nonsyndromic sensorineural, mitochondrial	500008		73
C2675750	Deafness, autosomal dominant 3a	601544		58
C1844678	Deafness, X-linked 2	304400		55
C0043207	Diabetes mellitus AND insipidus with optic atrophy AND deafness	222300	70694009	44
C1865870	Deafness, autosomal recessive 18	602092		39
C1836027	Deafness, autosomal recessive 23	609533		39
C1832394	Deafness, autosomal recessive 12	601386		39
C1846839	Deafness, autosomal recessive 31	607084		38
C1835678	Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome, autosomal dominant	148210		35

表 2-19 国内の臨床検査実施状況（民間大手8社）【先天性難聴】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
BML	先天性難聴の遺伝子解析	19遺伝子、154変異	次世代シーケンシング(NGS)法、Invader法	○	<a href="http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/1604338">http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/1604338</a>	2012年よりインベード法により19遺伝子、46変異の検査を実施。2015年よりNGS法により19遺伝子、154変異を検査



表 2-20 オーフアンネット・ジャパンの受付臨床検査名

疾患名	遺伝子名
NOG 遺伝子変異による難聴	NOG
TECTA 遺伝子変異による難聴	TECTA
WFS1 遺伝子変異による難聴	WFS1
CDH23 遺伝子変異による難聴	CDH23
COL9A1 遺伝子変異による難聴	COL9A1
COCH 遺伝子変異による難聴	COCH
COL9A3 遺伝子変異による難聴	COL9A3
CRYM 遺伝子変異による難聴	CRYM
KCNQ4 遺伝子変異による難聴	KCNQ4
BOR 症候群	EYA1

表 2-21 先進医療の実施状況【先天性難聴】

技術名	適応症 適用年月日	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005/5/31	2006/6/30	2007/6/30	2008/6/30	2009/6/30	2010/6/30	2011/6/30	2012/6/30	2013/6/30	2014/6/30	2015/10/1	2015/10/1	保険収 載年月 日	
		実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	現在適用		保険収載
先天性難聴の遺伝子診断 (1 自らその全部を実施する保険医療機関)	2008/07/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2012/04
先天性難聴の遺伝子診断 (2 他の保険医療機関に対して特殊の採取以外の業務を委託して実施する保険医療機関)	2010/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2012/04
先天性難聴の遺伝子診断 (3 に規定する保険医療機関から特殊の採取以外の業務を委託する保険医療機関)	2010/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2012/04

表 2-22 診療ガイドラインの策定状況【先天性難聴】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載箇所	ガイドライン概要	URL
優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン (試案)	2012	厚生労働科学研究費	-	厚生科研の研究成果をもとにガイドライン試案を作成。先天性難聴の原因の50%以上は遺伝子が関与、遺伝性難聴のうち約80%は劣性遺伝形式。優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の原因遺伝子と疾患分類、診断のためのフローチャートなどについて記載	厚生労働科学研究費補助金成果データベースからダウンロード可
遺伝性難聴の診療の手引き2016年版	2016	日本聴覚医学会	-	遺伝性難聴の原因遺伝子と疾患分類ごとの症状、人工内耳等の治療法などについて解説	<a href="http://www.kanehara-shuppan.co.jp/books/detail.html?isbn=9784307371131">http://www.kanehara-shuppan.co.jp/books/detail.html?isbn=9784307371131</a>

表 2-23 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【先天性難聴】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)								備考
		研究フェーズ				臨床フェーズ				
		①論文数推移	②原因・関連遺伝子探索	③遺伝子機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)	
先天性難聴	a)疾患の診断	実現化済み: 60~80%								<ul style="list-style-type: none"> <li>・唐津次に全国80施設から難聴患者のDNAサンプルを集め難聴遺伝子変異DBを構築。現在8000例(うちNGS分は4000例)</li> <li>&lt;br&gt;・研究にて検証された遺伝子は順次保険診療分に追加し精度向上を目指す</li> </ul>
		未実現化: 20~40%								
		フェーズ情報を隠す								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・年間数: 56件 (2015年)</li> <li>・増加率: 1.22倍 (11-15年)</li> <li>・過去急増年: 3.35倍 (96-00年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・約100遺伝子が判明</li> <li>・19遺伝子154変異検査によって先天性難聴の3~4割を特定可(遺伝性に限定すると6~8割)</li> <li>(<a href="http://www.shinshu-jibi.jp/wp/wp-content/themes/shinshu-jibi/img/specialty/leaflet.pdf">http://www.shinshu-jibi.jp/wp/wp-content/themes/shinshu-jibi/img/specialty/leaflet.pdf</a>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・内耳の遺伝子局在とその機能の解明についても進んでいる</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>【BML】先天性難聴の遺伝子解析</li> <li>12年~ インベーター法</li> <li>15年~ NGS(19遺伝子・154変異)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過去5年実施数: 729件 (11~15年 ICTRP登録分)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>08~11年: 先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」</li> <li>12年~ インベーター法による13遺伝子46変異が保険収載</li> <li>15年~ NGSによる19遺伝子154変異が保険収載</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>「遺伝性難聴の診療の手引き 2016年版」(日本聴覚医学会)</li> </ul>

表 2-24 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【先天性難聴】

プロセス区分		1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016					
a) 原因遺伝子の探索 (個別探索)	非症候群性難聴	常染色体優性遺伝形式							DFNB1 (Lynch et al.) GJB2 (Rohlfing et al.) MYO7A (Liu et al.)	GJB2 (Wu et al.) DFNB1 (Van Lier et al.) TECTA (Nishimura et al.) COCH (Ebermann et al.) POU4F2 (Nishimura et al.)	PCDH19 (Kobayashi et al.) GJB9 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) COL11A2 (Lynch et al.)	MYO15 (Lichtenhan et al.) SOX1 (Salem et al.)	MTF1 (Eshkolov et al.) YOUNG1 (Young et al.) PURA (Yoshida et al.) MYO6 (Matsunaga et al.) GDF9 (Sato et al.)	GPR126 (Yoshida et al.) TACT1 (Kobayashi et al.) SPRNG (Ebermann et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)	CFH (Yoshida et al.) JAZF1 (Zhu et al.) JAZF2 (Zhu et al.) MYO14 (Eshkolov et al.)
		常染色体劣性遺伝形式								GJB2 (Rohlfing et al.) MYO7A (Liu et al.) MYO15 (Lichtenhan et al.)	MYO15A (Wu et al.) TECTA (Nishimura et al.) MYO15B (Wu et al.)	OTOF (Yoshida et al.) TECTA (Nishimura et al.) MYO15B (Wu et al.)	TMEM231 (Sato et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.) SLC3A3 (Erdem et al.)	
		X連鎖性								POU3F4 (Eh-Nishimura et al.)																							
	症候群性難聴	Alport症候群	COL4A5 (Ebermann et al.)				COL4A5 (Ebermann et al.)																										
		Branchio-oto-renal (BOR) 症候群								EYF1 (Kobayashi et al.)		unknown (Kobayashi et al.)			SLK1 (Eh-Nishimura et al.)	SLK1 (Eh-Nishimura et al.)																	
		CHARGE症候群																															
		Jervell&Lange-Nielsen症候群								POU3F4 (Eh-Nishimura et al.)																							
		Norrie症候群								NDP (Ebermann et al.)																							
		Pendred症候群																															
		Stickler症候群									COL11A2 (Eh-Nishimura et al.)		COL11A1 (Eh-Nishimura et al.)																				
		Treacher Collins症候群									TCOF1 (Ebermann et al.)																						
	b) 遺伝子機能解明	Usher症候群	USH1A (Kobayashi et al.)		USH1B (Kobayashi et al.)		USH1C (Kobayashi et al.)		USH1D (Kobayashi et al.)	USH1E (Kobayashi et al.)	USH1F (Kobayashi et al.)	USH1G (Kobayashi et al.)	USH1H (Kobayashi et al.)	USH1I (Kobayashi et al.)	USH1J (Kobayashi et al.)	USH1K (Kobayashi et al.)	USH1L (Kobayashi et al.)	USH1M (Kobayashi et al.)	USH1N (Kobayashi et al.)	USH1O (Kobayashi et al.)	USH1P (Kobayashi et al.)	USH1Q (Kobayashi et al.)	USH1R (Kobayashi et al.)	USH1S (Kobayashi et al.)	USH1T (Kobayashi et al.)	USH1U (Kobayashi et al.)	USH1V (Kobayashi et al.)	USH1W (Kobayashi et al.)	USH1X (Kobayashi et al.)	USH1Y (Kobayashi et al.)			
		Waardenburg症候群																															
		Perrault症候群																															
	c) 変異スクリーニング	d) 先進医療・保険収載	e) 診療ガイドライン																														

**個別遺伝子探索**

**遺伝子スクリーニング技術**

**先進医療・保険収載**

**診療ガイドライン化**

【参考資料】

- 「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン(試案)」(2012)
- 「遺伝性難聴の診療の手引き2016年版」(日本聴覚医学会編)
- 「きこえと遺伝子(改訂第2版) 難聴の遺伝子診断とその社会的貢献」(宇佐美真一著、金原出版、2015)
- 「きこえと遺伝子2—難聴の遺伝子診断ケーススタディ集」(宇佐美真一著、金原出版、2012)

## (2) C型慢性肝炎

### 【進捗把握手法の結果】

C型慢性肝炎の論文（過去累積）は、疾患全体で24,557件、ゲノム研究だけで2,892件が発表されている。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、2011年に急増が見られる（図2-23）。「基礎」及び「臨床&基礎」研究に分類される論文の割合は徐々に増加している。2011～2015年に急増しているMeSHターム・タイトルキーワードのなかに*IL28B*等のインターロイキンや、副作用の原因遺伝子である*ITPA*のピロホスファターゼ、多変量解析やロジスティックモデル等が出現している（図2-24）。著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると、1990年代から現在まで日本の件数が常に多い（図2-25）。これは世界のなかでも日本のC型肝炎の広がり非常に早かったことが一因と考えられる（有識者インタビューより）。GWAS研究については、薬剤効果に関連する*IL28B*と副作用に関連する*ITPA*の研究論文が2010年前後に発表され、最も件数が多い（表2-25）。

ゲノム研究の成果がオーソライズされてClinVarに登録された原因・関連遺伝子は7件あり、このなかに*IL28B* (= *IFNL3*) が含まれている（表2-26）。

臨床検査の実施状況については、GTR集計によると、米国を中心に9件登録されている（表2-27）。一方、国内では民間大手8社のうち、大手3社のSRL、BML、LSIメディエンスがいずれも*IL28B*の遺伝子検査を実施している（表2-28）。SRLとBMLについては、*IL28B*に加えて*ITPA*の検査も実施している。

臨床研究・治験については、国内のUMIN登録分だけでも100件以上あり、またゲノム情報の取扱率が他疾患よりも非常に高い（表2-29）。

先進医療は、2010年から実施されているが、まだ保険収載はされていない（表2-30）。診療ガイドラインは、2015年時点でVer4.1が策定されている（表2-31）、また、医薬品添付文書に遺伝子検査についての記載も見られる（表2-32）。

以上の結果から、C型慢性肝炎のゲノム医療の達成フェーズと実現化済み率を表2-33にまとめた。診療ガイドラインまで策定されているので、達成フェーズは最後の診療ガイドライン・添付文書フェーズである。一方、実現化済み率は今回の調査のなかでは判定できなかったため保留とした。なお、抗ウイルス薬レジパスビル及びソホスブビルの出現により、*IL28B*に対する遺伝子検査が推奨される薬剤の使用は現在減少しているとのことであり、使用薬の変遷とともにPGxにおける実現化済み率は増減することを理解する必要がある。

### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

C型慢性肝炎の診療ガイドラインをもとにした進捗年表を表2-34に記載する。

1990年代後半から個別探索が行われ、GWASは2009～2010年に実施されている。*IL28B*の変異によるペグインターフェロン・リバビリン併用の治療効果への影響や、*ITPA*における遺伝子変異の副作用との関係等の研究が2010～2011年に集中的に実施されている。その結果を受けて2012年以降に診療ガイドラインが策定された。これらは進捗把握手法により得た情報と一致しており、手法は概ね妥当と評価できる。特に2010年前後の研究進展と論文数の急増が一致しており、急激な研究進展は論文数等の定量的指標を使って把握可能と言える。

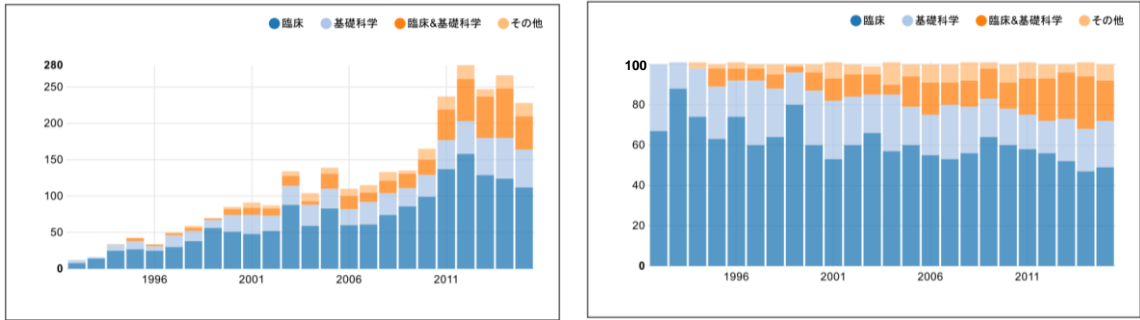


図 2-23 基礎・臨床別のゲノム論文数 (左)・割合 (右) の推移【C型肝炎】

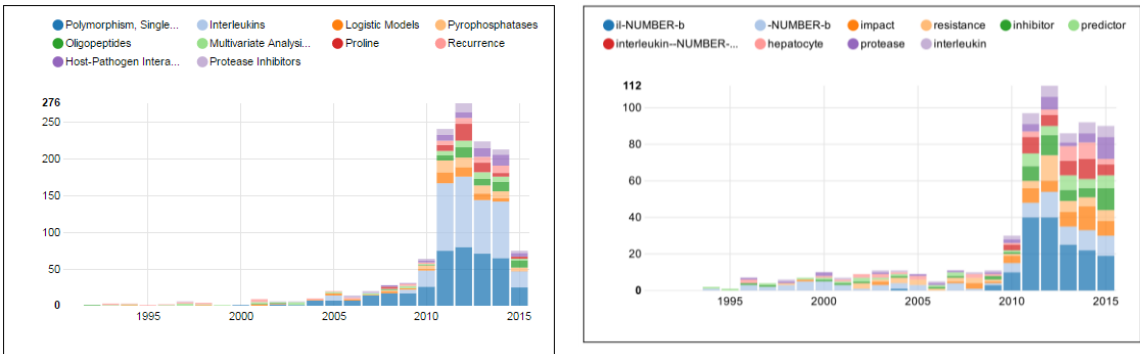


図 2-24 急増したキーワード別の論文数推移 (左: MeSH ターム、右: キーワード)【C型肝炎】

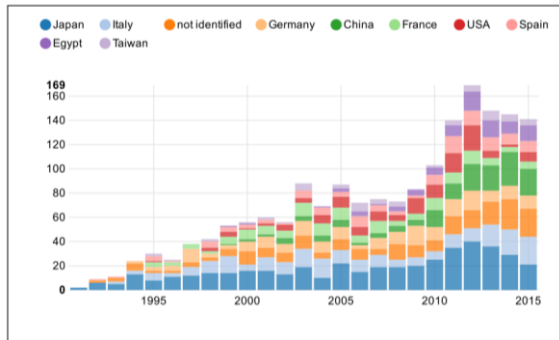


図 2-25 筆頭著者の国別論文数推移【C型肝炎】

表 2-25 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数【C型肝炎】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
chronic hepatitis C infection	-	27		1	2	2	16	1	5	
chronic hepatitis C infection	ITPA	5				2	3			
chronic hepatitis C infection	IL28B	5					1	1	3	
chronic hepatitis C infection	DDRGK1	2					2			
chronic hepatitis C infection	IL28A	2						1	1	
chronic hepatitis C infection	HLA-DQA1	1		1						
chronic hepatitis C infection	EPHA7	1					1			
chronic hepatitis C infection	HLA-DQB1	1		1						
chronic hepatitis C infection	AKD2	1							1	
chronic hepatitis C infection	HLA	1			1					
chronic hepatitis C infection	IL-28B	1			1					
chronic hepatitis C infection	ARHGEF10L	1					1			
chronic hepatitis C infection	IL29	1						1		
chronic hepatitis C infection	intergenic	1							1	
chronic hepatitis C infection	CWH43	1					1			
chronic hepatitis C infection	OLFM1	1					1			
chronic hepatitis C infection	DNASE2B	1					1			

表 2-26 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【C型肝炎】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMIM	LastUpdated
1234	CCR5	C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	NCBI curation		609532	2011/10/26
3455	IFNAR2	C1864880	Hepatitis b virus, susceptibility to	NCBI curation		610424	2011/10/26
3458	IFNG	C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	NCBI curation		609532	2011/10/26
3459	IFNGR1	C1864880	Hepatitis b virus, susceptibility to	NCBI curation		610424	2011/10/26
282617	IFNL3	C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	NCBI curation		609532	2011/10/26
3588	IL10RB	C1864880	Hepatitis b virus, susceptibility to	NCBI curation		610424	2011/10/26
5788	PTPRC	C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	NCBI curation		609532	2011/10/26

表 2-27 海外（米国等）の臨床検査実施状況（GTR を集計）【C型肝炎】

GTR_identifier	object_name	MIM_number	SNOMED_CT_ID	GTR登録数
C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	609532		9

表 2-28 国内の臨床検査実施状況（民間大手 8 社）【C型肝炎】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
SRL	IL28B SNPs 解析	IL28B	インバーダー ープラス法		<a href="http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6362.htm">http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6362.htm</a>	IL28B遺伝子の3箇所のSNPs (rs8099917, rs11881222, rs8103142) を解析
BML	IL28B遺伝子多型解析	IL28B	PCR- Invader法		<a href="http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103662">http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103662</a>	rs8099917に加え、それに強く連鎖することが報告されている2種類のSNP (rs8103142とrs11881222) も同時に測定して精度の向上を図る
LSIメディ エンス	IL28B遺伝子多型解析	IL28B	インバーダー ープラス法		<a href="http://www.medience.co.jp/research/07_08.html">http://www.medience.co.jp/research/07_08.html</a> <a href="http://www.medience.co.jp/topics/release120528.pdf">http://www.medience.co.jp/topics/release120528.pdf</a>	IL28B遺伝子多型解析に関する特許出願 (WO 2010/135649 A1) の実施許諾契約をLABORATORY CORPORATION OF AMERICA HOLDINGと締結
SRL	ITPA遺伝子多型解析	ITPA	インバーダー ープラス法		<a href="http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6414.htm">http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6414.htm</a>	ITPA SNPであるrs1127354を解析
BML	ITPA遺伝子多型解析	ITPA	インバーダー ープラス法		<a href="http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103905">http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103905</a>	

表 2-29 国内 UMIN 登録の臨床研究・治験実施数【C型肝炎】

対象疾患名	総件数	ゲノム情報の取扱い		総件数(年別)												ゲノム情報取扱い有り件数(年別)									
		はい	%	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
C型肝炎	88	32	36.4%	2	1	0	8	6	17	5	11	9	19	10						3	4	6	4	7	8
慢性C型肝炎	12	5	41.7%	0	0	0	0	1	2	1	1	2	2	3						1		1	1	1	1
肝移植後C型肝炎	4	3	75.0%	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1								1	1	1	
C型肝炎	3		0.0%	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0											
C型肝炎・肝硬変	2		0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2											
C型肝炎またはC型代償性肝硬変	2		0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1											
慢性C型肝炎、C型代償性肝硬変	1	1	100.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1											1
慢性C型肝炎、肝硬変	1		0.0%	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0											
ゲノタイプ2型C型肝炎患者	1		0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1											
透析中のC型肝炎	1		0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0											

表 2-30 先進医療の実施状況【C型肝炎】

技術名	適応 先進医療適用年月日	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005/5/31	2006/6/30	2007/6/30	2008/6/30	2009/6/30	2010/6/30	2011/6/30	2012/6/30	2013/6/30	2014/6/30	2015/10/1	2015/10/1	
		保険収載年月日																											
IL28Bの遺伝子多型によるインターフェロン治療効果の予測値(1)当該技術も自施設のみで実施する(保険収載後)	C型肝炎(インターフェロン+ソラシド)併用療法による効果が現れ始めるものに限る。	2010/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2-31 診療ガイドラインの策定状況【C型肝炎】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載範囲	ガイドライン概要	URL
C型肝炎治療ガイドライン Ver4.1	2015	日本肝臓学会	5-1-2. 初回治療における抗ウイルス療法の選択	ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例の初回治療には、シメグレビルまたはパニアプレビル+Peg-IFN+リビリン3併用療法が選択肢となり、いずれもIL28B遺伝子多型のmajor alleleを有する症例に対して推奨される	<a href="https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c">https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c</a>

表 2-32 診療ガイドラインの策定状況【C型肝炎】

Disease(JP)	DiseaseCode	Disease	PharmGKB ID	Drug Label Source	DrugID	DrugName	DrugTradeName	GeneID	GeneEntrezID	GeneSymbol	GeneName	TestingLevel
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166104801	FDA	PA164784024	peginterferon alfa-2b	PEG-Intron Unitron PEG	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Actionable PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166104855	FDA	PA165948902	boceprevir	Victrelis	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166104867	FDA	PA165958354	telaprevir	Incivek Incivo	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Actionable PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166104872	EMA	PA165948902	boceprevir	Victrelis	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166114378	EMA	PA165958354	telaprevir	Incivek Incivo	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Actionable PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166122592	FDA	PA166122590	simeprevir	Olysio	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166122594	FDA	PA166122593	sofosbuvir	SO'VALDI	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166127640	HCSC	PA165948902	boceprevir	Victrelis	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166127710	HCSC	PA166122590	simeprevir	Olysio	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx

表 2-33 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【C型肝炎】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)							
		研究フェーズ				臨床フェーズ			
		①論文数 推移	②原因・関連遺伝子探索	③遺伝子 機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)
C型肝炎	b)投薬のための診断	実現化済み: ○% ?							
		未実現化: ○% ?							
		その他要因: ○% ?							
		[フェーズ情報を隠す]							
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・年間数: 228件 (2015年)</li> <li>・増加率: 1.91倍 (11-15年)</li> <li>・過去急増年: 2.71倍 (06-00年)</li> </ul>	C型肝炎の治療効果は、宿主の年齢・性別、IL28B変異やウイルスジェノタイプ、薬剤投与量などの影響を受ける				<ul style="list-style-type: none"> <li>【SRL】 IL28B SNPs解析</li> <li>【BML】 IL28B遺伝子多型解析 (上記2社はIL28B遺伝子の3箇所のSNPs (rs8099917, rs11881222, rs8103142) を解析)</li> <li>【LSI×テイエンス】 IL28B遺伝子多型解析 (特許出願 (WO 2010/135649 A1) の実施許諾契約を LABORATORY CORPORATION OF AMERICA HOLDINGと締結)</li> <li>【SRL】 ITPA遺伝子多型解析</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過去5年実施数: 517件 (11～15年ICTRP登録分)</li> </ul>	10年～: 先進医療「IL28Bの遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」



表 2-34 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【C型肝炎】

プロセス区分	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
a) 原因遺伝子の探索	個別探索				+ウイルス遺伝子 IFN治療効果 HCV-SDR後 発 (PMID: 8531962)									*ウイルス遺伝子 IFN治療効果 HCV RNAコア アミノ酸変 異 (PMID: 16024941)				IL28BとC型慢性肝炎 (PMID: 19684573, 19759533) 慢性C型肝炎のインターフェロン α・リビリン療法に対する応答 (PMID: 19749758)	IL28B (PMID: 20399780)				IL28B (PMID: 22168813)		
	GWAS/メタアナ リシス																		PEG3bインターフェロン・リビ リン併用療法と IL28B (GWAS) (PMID: 19749757)	IL28B (GWAS) (PMID: 20060832) 吉生園子IL28B (肝臓 51巻7号327-347)					
b) 遺伝子機能解明																			IL28B (PMID: 20635099) IL28B SNPのメジャーアリル群、γGTP 値 (PMID: 20576307)	IL28B (PMID: 20635099) IL28B SNPのメジャーアリル群、γGTP 値 (PMID: 20576307)					
c) リスク予測																									
d) 治療効果																									
f) 副作用																									
e) 新薬抗HCV薬の治療効果予測																									
h) 再燃の予測																									
i) ガイドライン作成等																									

個別探索

GWAS

遺伝子機能解明

治療効果予測

副作用予測

ガイドライン化

【参考資料】

- 1) C型肝炎治療ガイドラインVer4.1 (2015/12 日本肝臓学会編)
- 2) 「C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリビリンの治療効果を規定するIL28Bの一塩基多型」(幹細胞研究会HP)
- 3) C型肝炎に対するインターフェロン治療の効果予測、日本消化器病学会雑誌 Vol.108 No.7 1170-78 (2011)

### (3) 大腸がん

#### 【進捗把握手法の結果】

大腸がんの論文数（過去累積）は、疾患全体で 113,327 件、ゲノム研究だけで 20,509 件で他疾患よりも相対的に多い。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると（図 2-26）、1990 年代に増加し現在も他疾患よりも多い。「基礎」及び「臨床&基礎」研究の割合は直近では「基礎&臨床」の割合が若干増加している。2011～2015 年の急増キーワードのなかには、*K-RAS* やバイオマーカー、マイクロ RNA 等が含まれる（図 2-27）。2006～2010 年の急増キーワードにはエピジェネティクやリンチ等が含まれる。一方、著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると（図 2-28）、過去累積では日本がトップであるが、最近ではむしろ減少気味である。他疾患と同様であるが、直近は中国の論文数増加が顕著である。GWAS 研究については、延べ 100 件以上の論文が発表され、2013～2014 年に集中している（表 2-35）。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子数は 19 件あり、このなかに *N-RAS* が含まれている（表 2-36）。

臨床検査の実施状況については、国内では民間大手 8 社のうち、大手 3 の SRL、BML、LSI メディエンスがいずれも検査を実施している（表 2-37）。準大手では保険科学研究所やメディックも実施している。

臨床研究・治験については、国内の UMIN 登録分だけでも非常に多く、またゲノム情報の取扱率が他疾患よりも非常に高い（表 2-38）。

先進医療は、抗 *EGFR* 抗体医薬投与前における *K-RAS* に対する遺伝子検査が 2009 年から実施され翌 2010 年には保険収載されている（表 2-39）。診療ガイドラインは、2014 年時点で第 2 版が策定されており（表 2-40）、また、医薬品添付文書に遺伝子検査についての記載も見られる（表 2-41）。

このようにゲノム医療実現化プロセスの各フェーズの情報を収集・分析し、プロセス全体を俯瞰し、2.3.6 章の進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を確定したものが表 2-42 である。診療ガイドラインまで策定されているので、達成フェーズは最後の診療ガイドライン・添付文書フェーズである。一方実現化済み率は今回の調査のなかでは判定できなかったため保留とした。今後も新規の分子標的薬の開発に応じ、コンパニオン診断として遺伝子検査が適用されることが想定され、実現化済み率は上昇していくと考えられる。なお、有識者インタビューにおいて、研究の進捗は一方向ではなく、臨床からの逆方向もある PDCA サイクルであること、国内だけに閉じず国際的に進んでいくとの意見を頂いており、これらの観点を加味した進捗把握方法の再検討が必要である。

#### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

大腸がんの診療ガイドラインをもとにした進捗年表を表 2-43 に記載する。

*RAS* や *EGFR* 等の基礎研究は 1990 年代には行われており、抗 *EGFR* 抗体薬であるセツキシマブが 2008 年、パニツムマブが 2010 年に国内承認されている。*RAS* における変異の抗 *EGFR* 抗体薬効果に対する影響の臨床試験は 2008 年以降に実施され、その結果を受けて *K-RAS* に対する遺伝子検査は 2009 年先進医療、2010 年に保険収載、添付文書に記載されている。2011 年に体外診断薬が保険収載される。2014 年の診療ガイドラインには *K-RAS* エク

ソン2 (*K-RAS* を構成する 2 番目のエクソン) 以外の変異についても加味すべきことが記載されている。これらの情報は進捗把握手法によっても把握できており、手法は概ね妥当と評価できる。

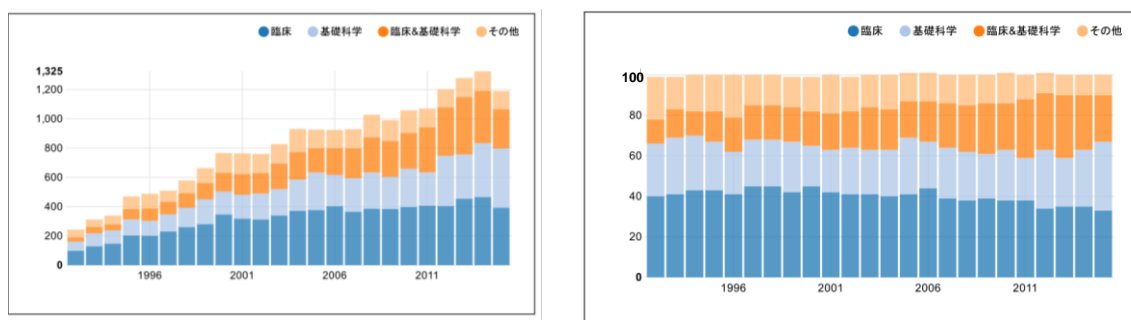


図 2-26 基礎・臨床別のゲノム論文数 (左)・割合 (右) の推移【大腸がん】

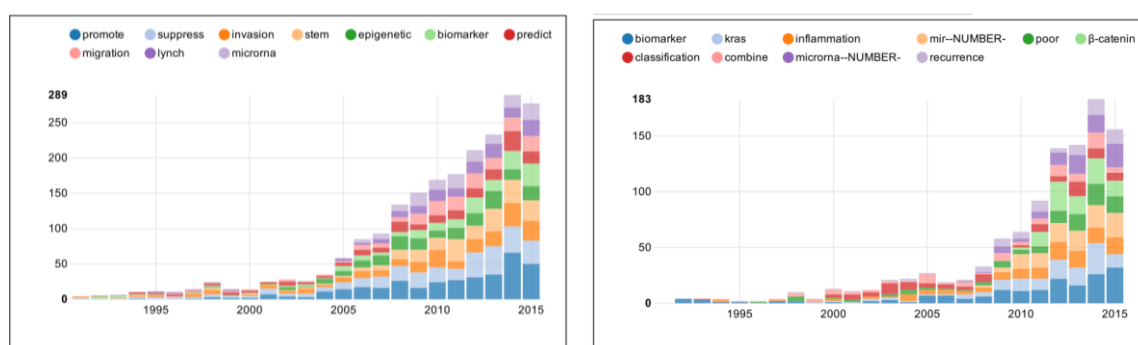


図 2-27 急増したキーワード別の論文数推移 (左: 2006~2010 年、右: 2011~2015 年)【大腸がん】

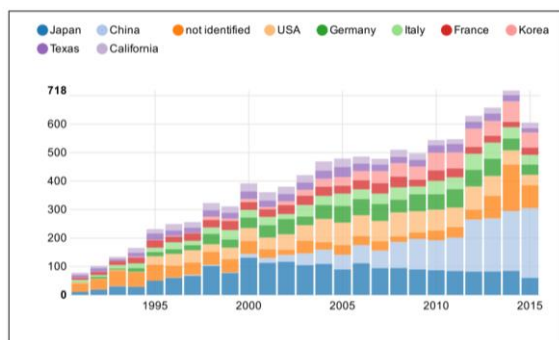


図 2-28 筆頭著者の国別論文数推移【大腸がん】

表 2-35 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数【大腸がん】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
colorectal cancer	-	114	2	44	33	3	8	6	1	15
colorectal cancer	intergenic	20		3	10		1			6
colorectal cancer	NR	8		5	3					
colorectal cancer	SMAD7	7		2	1		1			3
colorectal cancer	CCND2	5		1	4					
colorectal cancer	GREM1	3		1	1		1			
colorectal cancer	RHPN2	3		2						1
colorectal cancer	EIF3H	3		1			1			1
colorectal cancer	PITX1	3		1	2					
colorectal cancer	HAO1	3		1	2					

表 2-36 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【大腸がん】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMM	LastUpdated
324	APC	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
1499	CTNNB1	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
1630	DCC	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
10395	DLC1	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
2033	EP300	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
4072	EPCAM	C2750471	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 8	NCBI curation		613244	2011/8/14
2261	FGFR3	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
201163	FLCN	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
79695	GALNT12	C1837315	Colorectal cancer 1	NCBI curation		608812	2011/10/26
27030	MLH3	C1858380	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 7	NCBI curation		614385	2011/8/14
2956	MSH6	C1833477	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 5	NCBI curation		614350	2011/8/14
4893	NRAS	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
5290	PIK3CA	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
5395	PMS2	C1838333	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 4	NCBI curation		614337	2011/8/14
5424	POLD1	C2675481	Colorectal cancer 10	NCBI curation		612591	2011/10/26
5426	POLE	C3554460	Colorectal cancer, susceptibility to, 12	NCBI curation		615083	2013/3/15
4092	SMAD7	C2677123	Colorectal cancer 3	NCBI curation		612229	2011/10/26
7048	TGFBR2	C1850896	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 6	NCBI curation		614331	2014/7/25
7157	TP53	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28

表 2-37 国内の臨床検査実施状況（民間大手 8 社）【大腸がん】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
SRL	RAS遺伝子 変異解析	RAS	PCR- rSSO法	○	http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6513.htm	RAS遺伝子(KRAS遺伝子、NRAS遺伝子ともにexon 2 codon 12,13、exon 3 codon 59,61、exon 4 codon 117,146)の変異解析
BML	RAS遺伝子 変異解析	RAS	PCR- rSSO法	○	http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/1404111	KRAS、NRAS共にコドン12、13、59、61、117および146の「変異陰性」あるいは検出された変異を報告
LSIメディエ ンス	RAS遺伝子 変異解析	RAS	PCR- rSSO法	○	http://www.medicence.co.jp/information/pdf/15-18.pdf	KRAS遺伝子とNRAS遺伝子のcodon12、13、59、61、117および146のアミノ酸置換を伴う遺伝子変異を検出
保健科学研 究所	RAS遺伝子 変異解析	RAS	PCR- rSSO法	○	http://www.hkk.co.jp/cms/wp- content/uploads/2016/03/s2015_15-1.pdf	RAS遺伝子(KRAS遺伝子、NRAS遺伝子)のそれぞれのexon 2領域(codon 12、13)、exon 3領域(codon 59、61)およびexon 4領域(codon 117,146)の変異を解析し
メディック	RAS遺伝子 変異解析	RAS	PCR- rSSO法	○	http://www.medic-grp.co.jp/cgi-bin/db/database.cgi? keys5=RAS&IDv001=&IDn001=AND&word=2&print=10	RAS遺伝子(KRAS遺伝子、NRAS遺伝子ともにexon2codon12,13、exon3codon59,61、exon4codon117,146)の変異解析

表 2-38 国内 UMIN 登録の臨床研究・治験実施数【大腸がん】

対象疾患名	総件数	ゲノム情報の取扱い		総件数(年別)															ゲノム情報取扱い有り件数(年別)														
		はい	%	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015								
大腸癌	192	32	16.7%	1	0	0	9	10	21	37	35	29	30	20					2	4	5	6	6	4	1	4							
直腸癌	46	2	4.3%	0	1	0	2	4	8	4	7	7	4	9																			
結腸・直腸癌	29	9	31.0%	0	0	0	0	3	5	5	8	5	2	1						3	1	1	2	1	1								
進行・再発大腸癌	25	4	16.0%	0	0	4	1	2	1	7	7	2	1	0										1	1	1							
切除不能進行・再発大腸癌	18	2	11.1%	0	1	0	0	0	4	2	5	6	0	0																			
大腸がん	17	2	11.8%	0	1	0	0	1	2	2	7	2	0	2										2									
結腸直腸癌	16	3	18.8%	0	0	1	1	2	5	3	1	2	1	0						1						1							
結腸癌	15	1	6.7%	0	0	0	0	0	3	5	4	1	0	2												1							
切除不能大腸癌	12	5	41.7%	0	0	5	0	1	1	0	1	3	0	1						5													
大腸癌肝転移	11		0.0%	0	0	0	0	2	0	3	3	1	1	1																			

表 2-39 先進医療の実施状況【大腸がん】

技術名	先進医療 適用年月日	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005/5/31 実績報告	2006/6/30 実績報告	2007/6/30 実績報告	2008/6/30 実績報告	2009/6/30 実績報告	2010/6/30 実績報告	2011/6/30 実績報告	2012/6/30 実績報告	2013/6/30 実績報告	2014/6/30 実績報告	2015/10/1 現在適用	2015/10/1 保険収載	保険収 載年月 日
腸がん患者におけるRAS遺伝子(KRAS/NRAS遺伝子)変異の測定に関するガイドライン第2版	2009/03/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2010/04

表 2-40 診療ガイドラインの策定状況【大腸がん】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載箇所	ガイドライン概要	URL
大腸がん患者におけるRAS遺伝子(KRAS/NRAS遺伝子)変異の測定に関するガイドライン第2版	2014	日本臨床腫瘍学会	-	RAS遺伝子(KRAS/NRAS遺伝子)変異を有する患者は、抗EGFR抗体薬投与により利益(延命効果、腫瘍縮小)が得られない可能性が高い。そのため現行でKRASエクソン2(コドン12、コドン13)遺伝子変異の測定のみが行われ野生型と判断されている症例に対しても、それ以外のKRAS/NRAS遺伝子変異の有無を追加測定することが望ましい。	https://www.jsmo.or.jp/about/doc/RAS_guidance_coi.pdf
遺伝性大腸癌診療ガイドライン(案)	2012	大腸癌研究会	-	家族性大腸腺腫症(FAP)は、APC遺伝子の生体細胞系列変異を原因とし、大腸の多発性腺腫を主徴とする常染色体優性遺伝性の症候群である。リンチ症候群は、ミスマッチ修復遺伝子の生体細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。(いずれの疾患の診断フローチャートの中にも遺伝子変異検査有り)	http://www.jscrr.jp/pdf/201201_guideline.pdf

表 2-41 医薬品添付文書の遺伝子検査記載状況【大腸がん】

Disease(JP)	Drug Label Source	DrugName	GeneSymbol	TestingLevel
大腸がん	FDA	panitumumab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	FDA	cetuximab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	EMA	cetuximab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	EMA	panitumumab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	FDA	regorafenib	KRAS	Informative PGx
大腸がん	EMA	regorafenib	KRAS	Informative PGx
大腸がん	PMDA	cetuximab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	PMDA	panitumumab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	HCSC	cetuximab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	HCSC	panitumumab	KRAS	Genetic testing required

表 2-42 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【大腸がん】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)								
		研究フェーズ					臨床フェーズ			
		①論文数 推移	②原因・関連遺伝子探索	③遺伝子機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)	⑨診療ガイドライン・添付文書
大腸がん	b)投薬のための診断	実現化済み: 〇% ?								
		未実現化: 〇% ?								
		その他要因: 〇% ?								
		<input type="button" value="フェーズ情報を開く"/>								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数: 1,191件 (2015年)</li> <li>増加率: 1.23倍 (11-15年)</li> <li>過去急増年: 1.84倍 (09-00年)</li> </ul>	RAS遺伝子 (KRAS/NRAS遺伝子) の変異は抗EGFR抗体薬の投与効果に影響				【SR】 【BML】 【LSI】 【メディエンス】 【厚労省研究費】 【メディック】 RAS遺伝子変異解析 (RAS遺伝子 (KRAS遺伝子、NRAS遺伝子ともにexon 2 codon 12,13, exon 3 codon 59,61, exon 4 codon 117,146) の変異解析)	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実施数: 2,554件 (11~15年ICTR登録分)</li> </ul>	09年: 先進医療 「抗EGFR抗体薬投与前におけるKRAS遺伝子変異検査」 10年4月: 保険収載	「大腸がん患者におけるRAS遺伝子 (KRAS/NRAS遺伝子) の変異の測定に関するガイドライン第2版 (2014)」 (日本臨床腫瘍学会) 「遺伝性大腸癌診療ガイドライン(第) (2012)」 (大腸癌研究会)

表 2-43 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【大腸がん】

プロセス区分	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
a) 基礎研究 (EGFR経路、RASアイソフォーム等)				3) EGFR経路		7) RASアイソフォーム		2) EGFR高発現 4) EGFR機能亢進					35) RAS遺伝子のcodon146変異とEGFR 38) KRAS exon4と腫瘍	8) RASアイソフォーム 42) 大腸がん発症率と転移率でのRAS遺伝子変異一致率	43) 大腸がん腫瘍転移および遠隔部でのRAS遺伝子変異一致率 44)、45) 二次的なRAS遺伝子変異	37) NRAS変異と腫瘍縮小への影響 41) 日本人の大腸がん罹患率におけるKRAS遺伝子変異率(37.6%)				
b) 変異検査法 (RAS遺伝子変異検査)								47) RAS遺伝子変異検査における測定感度 48)、49) RAS遺伝子変異検査における測定感度					46) RAS遺伝子変異検査を行う際の腫瘍組織採取法(マニュアルダイセクション)					53)、54) RAS遺伝子変異検査の結果報告書への記載事項		
c) 医薬品開発							5) セツキシマブ (臨床試験開始)													
セツキシマブ												(製造販売承認)								
パニツムマブ													6) パニツムマブ (臨床試験開始)							
臨床試験① (KRAS exon2遺伝子変異症例に対する抗EGFR抗体薬の治療成績)											22) EPIC試験(第III相試験) 25)、26) CO.17試験、 20020408試験(第III相試験)		21) PRIME試験(ランダム化比較試験) 23) 20050181試験(第III相試験)	17)~19) OPUS試験、CRYSTAL試験、COIN試験(ランダム化比較試験) 28) KRAS exon2/codon12,13) 効果予測因子・臨床試験の後解析	20) NORDIC-VII試験(ランダム化比較試験) 27) KRAS exon2/codon12,13) 効果予測因子・後ろ向きコホート研究 29) CRYSTAL試験、OPUS試験後解析(セツキシマブランダム化比較試験)	24) PICCOLO試験(第III相試験) 30) PRIME試験、20050181試験、20020408試験後解析(第III相試験)				
臨床試験② (KRAS exon2遺伝子以外の変異症例に対する抗EGFR抗体薬の治療成績)													39) KRAS変異型大腸がんにおける抗EGFRイリニチカン併用療法による奏功	31) ランダム化比較試験のサンプルを用いた prospective-retrospective analysis		11) パニツムマブ第III相試験(PRIME試験) 13) パニツムマブ第III相試験(20020408試験) 15) ヘパシマブ併用療法と抗EGFR抗体薬併用療法を比較したランダム化比較試験(FIRE-3試験)	14) セツキシマブのランダム化比較試験(KRAS/NRAS) 12) パニツムマブ第III相試験(20050181試験) 16) ヘパシマブ併用療法と抗EGFR抗体薬併用療法を比較したランダム化比較試験(PEAK試験)			
e) 先進医療・保険													先進医療「抗EGFR抗体薬投与におけるKRAS遺伝子変異検査」 セツキシマブ、パニツムマブ添付文書にKRAS変異検査の記載追加	KRAS遺伝子変異測定が保険収載 KRAS遺伝子変異体外診断薬が保険収載						
f) 診療ガイドライン作成																		52) European QA program 「大腸がん患者におけるKRAS遺伝子変異の測定に関するガイドライン第1版」2008年11月(日本臨床腫瘍学会)		
																			「大腸がん患者におけるRAS遺伝子(KRAS/NRAS 遺伝子)変異の測定に関するガイドライン 第2版」2014年4月(日本臨床腫瘍学会) 「大腸癌治療ガイドライン2014年度版(大腸癌研究会編)」	
																			「大腸がん患者におけるRAS 遺伝子(KRAS/NRAS 遺伝子)変異の測定に関するガイドライン 第2版」2014年4月(日本臨床腫瘍学会) KRAS exon2/codon 12,13) 遺伝子変異測定のみで野生型と判断されている症例に対してはそれ以外のKRAS/NRAS遺伝子変異の有無を追加測定することが望ましい。 10) 「大腸癌治療ガイドライン2014年度版(大腸癌研究会編)」	32) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(Colon Cancer) 2015年第2版

#### (4) 痛風

##### 【進捗把握手法の結果】

痛風の論文（過去累積）は、疾患全体で 13,233 件、ゲノム研究だけで 729 件が発表されている。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、2000 年以降に増加し、2011 年以降にさらに増加している（図 2-29）。「基礎」及び「臨床&基礎」研究の割合は 2000 年頃から「基礎」科学の割合が増加している。2011～2015 年の急増キーワードのなかには、*population* や痛風の関連遺伝子である *ABCG2*、SNP 番号等が含まれる（図 2-30）。一方、2006～2010 年の急増キーワードには *association* や関連遺伝子である *SLC2A9* 等が含まれる。著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると、過去累積では日本がトップとなっている（図 2-31）。他疾患と同様であるが、直近では中国の論文数増加が顕著である。GWAS 研究については、件数は非常に少ないが、2013～2015 年にいくつかの論文が発表されている（表 2-44）。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子には *ABCG2* と *SLC17A3* の 2 件がある（表 2-45）。

臨床検査の実施状況については、国内では民間大手 8 社のうち、BML が研究検査として遺伝子検査を実施している（表 2-46）。

先進医療や保険収載は未実施である。診断や治療の最新知見がまとめられており、医療従事者が実務において参照することが多い“year note”には *ABCG2* の記載があるものの、現在のところ正式な診療ガイドラインには記載がない。

このようにゲノム医療実現化プロセスの各フェーズの情報を収集・分析し、プロセス全体を俯瞰し、2.3.6 章の進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を確定したものが表 2-47 である。先進医療や保険収載、診療ガイドラインはないため、達成フェーズは臨床研究・治験フェーズである。一方実現化済み率は有識者インタビュー等の結果から 30%を採用した。有識者インタビューより、今後も、遺伝子探索が続けられ関連遺伝子が発見されること、また、その成果が臨床検査に組込まれることが期待される。さらに、遺伝子検査の有用性が示されることにより診療ガイドラインにも記載されることを期待したい。

##### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

痛風の場合は診療ガイドラインが未策定のため、代表的なレビュー論文等をもとに進捗年表を作成した（表 2-48）。

2000 年代に入って個別の原因遺伝子探索が行われ、2004 年から GWAS が実施されている（痛風ではなく尿酸値関連の GWAS が多い）。2008 年に GWAS により *ABCG2* が同定されている。その後、数年空白があるが、2013～2014 年にリスク予測が行われ、2014 年には“year note”に *ABCG2* の遺伝子検査について記載がされた。2015 年から痛風に特化した GWAS が中国で開始されている。原因遺伝子である *ABCG2* の同定や研究数の伸びなどの大まかな傾向については進捗把握手法によっても把握できており、手法は概ね妥当と評価できる。

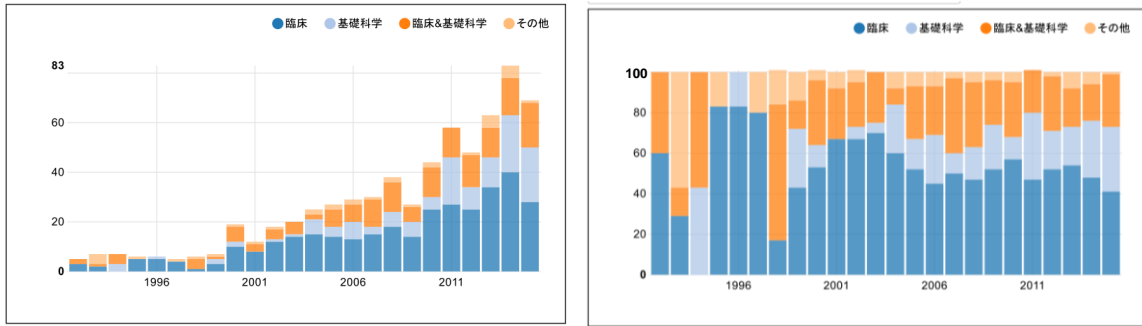


図 2-29 基礎・臨床別のゲノム論文数（左）・割合（右）の推移【痛風】

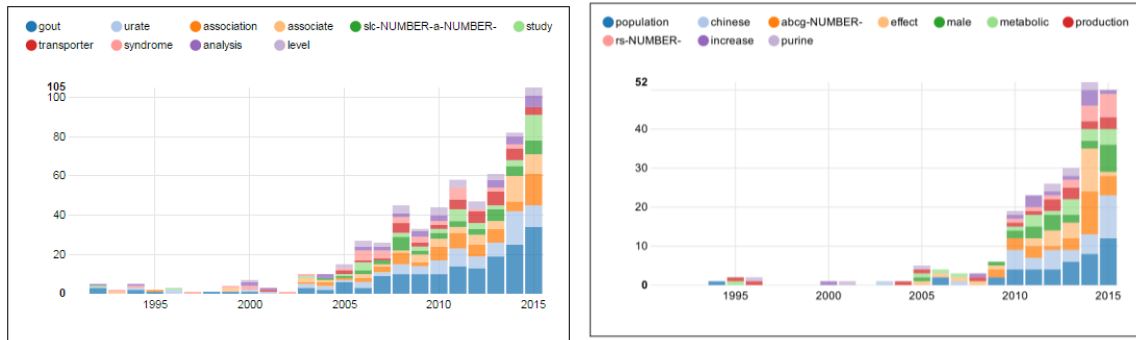


図 2-30 急増したキーワード別の論文数推移（左：2006～2010年、右：2011～2015年）【痛風】

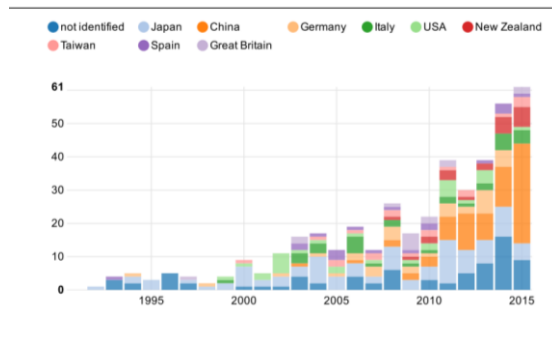


図 2-31 筆頭著者の国別論文数推移【痛風】

表 2-44 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数【痛風】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
gout	-	16	6	3	6	1				
gout	NR	4		3	4					
gout	SLC2A9	3	1	1	1					
gout	ABCG2	3	1	1	1					
gout	CNIH-2	1	1							
gout	MYL2	1	1							
gout	ALDH16A1	1		1						
gout	MAP3K11	1	1							
gout	CUX2	1	1							
gout	GCKR	1	1							

表 2-45 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【痛風】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMIM	LastUpdated
9429	ABCG2	C1841837	Uric acid concentration, serum, quantitative trait locus 1	NCBI curation		138900	2011/10/26
10786	SLC17A3	C2675207	Uric acid concentration, serum, quantitative trait locus 4	NCBI curation		612671	2011/10/26



表 2-46 国内の臨床検査実施状況（民間大手 8 社）【痛風】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
BML	ABCG2遺伝子多型解析	ABCG2	PCR-Invader法		http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/104117	報告形式Q126X(376C>T)について「C/C」「T/C」「T/T」、Q141K(421C>A)について「C/C」「A/C」「A/A」で塩基配列を表し、その組み合わせから推定尿酸排泄機能を%で報告

表 2-47 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【痛風】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗（基礎から臨床）								
		研究フェーズ				臨床フェーズ				
		①論文数 推移	②原因・関連遺伝子探索	③遺伝子機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)	⑨診療ガイドライン・添付文書
痛風	c)疾患の発症予測	実現化済み: 30%								
		未実現化: 〇%?								
		その他要因: 〇%?								
		フェーズ情報を得ず								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数: 69件 (2015年)</li> <li>増加率: 1.91倍 (11-15年)</li> <li>過去急増年: 2.37倍 (01-05年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高尿酸血症に対するABCG2のPAR% (人口寄与危険度割合)は29.2% (肥満、多量飲酒、加齢は各々19.7%、15.4%、5.7%) (PMID: 24909960)</li> <li>痛風遺伝子ABCG2の機能低下は、痛風の患者の8割に見られる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿酸の輸送機構の解明</li> <li>高尿酸血症の新しい病型の提唱 (PMID: 22473008)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症年齢 (PMID: 23774753)</li> <li>遺伝子と環境要因の比較 (PMID: 24909960)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>被引用論文数: 95件</li> <li>引用特許数: 212件</li> <li>被引用論文率: 13.0%</li> <li>引用特許数/被引用論文数: 2.2件 (いずれも91年以降発表)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>【BML】ABCG2遺伝子多型解析 (12年12月より研究検査として受託)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実施数: 1,455件 (11~15年ICTRP登録分)</li> </ul>	なし	year note 2014に記載有り

表 2-48 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【痛風】

プロセス区分		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
1	個別探索								GLUT9/SLC2A9同定 (Matsuo et al., Am J Hum Genet)	日本人サンプルによるGWAS (Matsuo et al., Sci Transl Med)							
	a) 原因遺伝子の探索																
2	GWAS・GW連鎖解析・メタアナリシス				GW連鎖解析 (Taiwan)によりChr.4特定 (Cheng et al., Am J Hum Genet)												
	a) 原因遺伝子の探索															痛風に特化したGWAS (Masuo et al., Ann Rheum Dis) GWAS-China (Li et al., Nat Commun)	
3	a) 原因遺伝子の探索																
4	c) リスク予測	<p>【参考資料】</p> <p>1) 痛風ハイリスク群の早期発見と発症予防 -ABCG2遺伝子が教えてくれる血清尿酸値が高くなりやすい体質 (BML 季刊学術情報誌 Vita 2014/1・2・3 Vol.31 No.1 (通巻No.126))</p> <p>2) 痛風の主要な病因遺伝子ABCG2の同定 (実験医学 Vol.28 No.8 1285-89)</p>															
													リスク予測 (発症年齢) (Matsuo et al., Sci Rep)	リスク予測 (環境要因との比較) (Nakayama et al., Sci Rep)			
5	d) ガイドライン作成等																
6	e) その他関連研究など (尿酸値関連など)		URAT1/SLC22A12同定 (Enomoto et al., Nature)														
									GWASによりABCG2同定 (Dehghan et al., Lancet)	GWAS (Kolz et al., PLOS Genet)	高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第2版) ※遺伝子診断記載無し					year note 2014	

## (5) 2 型糖尿病

### 【進捗把握手法の結果】

2 型糖尿病の論文数（過去累積）は、疾患全体で 103,426 件、ゲノム研究だけで 11,372 件で他疾患よりも相対的に多い。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、他疾患と比べて論文数規模が大きく 1990 年代から一定割合で増加している（図 2-32）。「基礎」及び「臨床」の割合は徐々に「基礎」及び「基礎&臨床」の割合が増加している。2011～2015 年の急増キーワードのなかには、マイクロ RNA や転写因子である *7L2*、エピジェネシス、メチル化、遺伝子座、遺伝的関連分析等が含まれる（図 2-33）。一方、2006～2010 年の急増キーワードには若年性糖尿病（*MODY*）の原因遺伝子である肝細胞核因子や、レジスチン、*CRP*、*FABP* 等の糖尿病マーカーが含まれる。著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると、過去累積では近年急増している中国がトップであり、次に日本が多い（図 2-34）。*GWAS* については、欧米人のなかで最も強い関連遺伝子と言われている *TCF7L2* に関する論文数が最多であり、日本人で最も強いと言われている *KCNQ1* の論文数は 4 番目である（表 2-49）。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子のなかには *TCF7L2* が含まれている（表 2-50、ただしこの図はアルファベット順の抜粋であるため *TCF7L2* は含まれていない）。一方、日本人で最も強いと言われている *KCNQ1* は、ClinVar への登録はないが、OMIM の文章中に記載されている。

特許については、ゲノム論文を引用している特許のみの把握であるが、2000 年代に入ってから 200 件程度の出願がなされている（図 2-35）。

臨床検査については、国内大手 8 社のなかで検査を実施している機関はない。海外についても多くはないが、一部の機関での実施が *GTR* に登録されている（表 2-51）。

先進医療や保険収載も見られず、診療ガイドラインについては、糖尿病の診療ガイドライン自体は存在するものの、特定の遺伝子検査の推奨等の記載はない（表 2-52）。

上記の結果をもとに、進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を確定したものが表 2-53 である。先進医療や保険収載、診療ガイドラインにおける特定の遺伝子検査の推奨等の記載がないため、達成フェーズは臨床研究・治験フェーズである。一方実現化済み率は有識者インタビューや各種資料から 3～4%を採用した。

なお、有識者インタビュー等から、現在までに 100 程度の関連遺伝子が発見されているが、このうち比較的関連が強い少数の遺伝子を用いたリスク予測が現時点では効率的であるとのことである。今後は、次世代シーケンサーによる全ゲノムシーケンスによる関連遺伝子探索、環境要因や遺伝子間相互作用を加味した研究により、リスク予測精度の向上が図られるであろう。

### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

2 型糖尿病の診療ガイドラインをもとにした進捗年表を表 2-54 に記載する。

2000 年代前半までは個別探索が行われ、2007～2012 年に *GWAS* 研究が盛んに実施されている。それとほぼ同時にリスク予測の研究も活発化している。診療ガイドラインによる進捗把握では非常に大雑把な傾向しか把握できておらず、むしろ本手法を用いた分析の方がより詳細な把握が可能と言える。

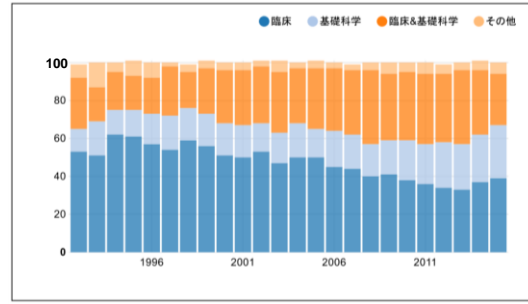
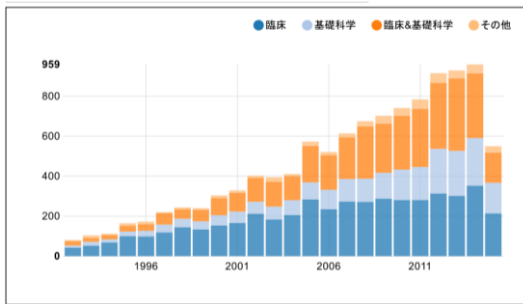


図 2-32 基礎・臨床別のゲノム論文数 (左)・割合 (右) の推移【2型糖尿病】

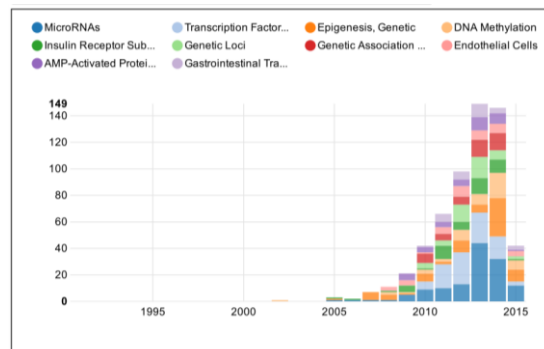
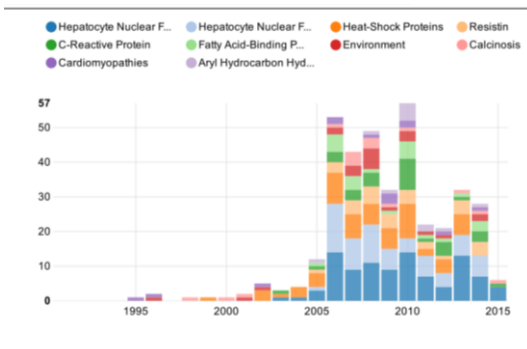


図 2-33 急増した MeSH ターム別の論文数推移 (左: 2006~2010 年、右: 2011~2015 年)【2型糖尿病】

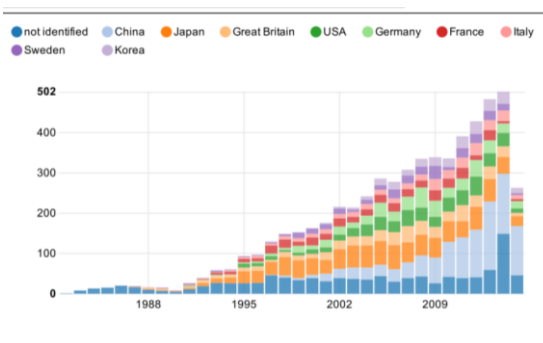


図 2-34 筆頭著者の国別論文数推移【2型糖尿病】

表 2-49 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数【2型糖尿病】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
type ii diabetes mellitus	-	360	19	87	39	41	32	35	19	62
type ii diabetes mellitus	TCF7L2	28	1	3	6	2	1	1	3	8
type ii diabetes mellitus	CDKAL1	17		2	1	3	1	1	2	6
type ii diabetes mellitus	IGF2BP2	16	1	2	5		1	1	2	4
type ii diabetes mellitus	KCNQ1	15		4		1	2	2	3	
type ii diabetes mellitus	CDKN2B	13		2		2	1	1	2	5
type ii diabetes mellitus	HHEX	11		2		1		2	1	5
type ii diabetes mellitus	CDKN2A	11		2	1		1	1	1	5
type ii diabetes mellitus	SLC30A8	11		2		1		1	2	5
type ii diabetes mellitus	intergenic	9	2		2		2			2

表 2-50 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【2型糖尿病】

#GeneID	Gene Symbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMIM	LastUpdated
6833	ABCC8	C1835887	Transient neonatal diabetes mellitus 2	NCBI curation		610374	2011/8/17
6833	ABCC8	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
208	AKT2	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
54901	CDKAL1	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
5167	ENPP1	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
2056	EPO	C2675471	Microvascular complications of diabetes 2	NCBI curation		612623	2011/10/26
2642	GCGR	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
2645	GCK	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
2645	GCK	C1841962	Maturity-onset diabetes of the young, type 2	Office of Rare Diseases	10657	125851	2011/5/12
2820	GPD2	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18

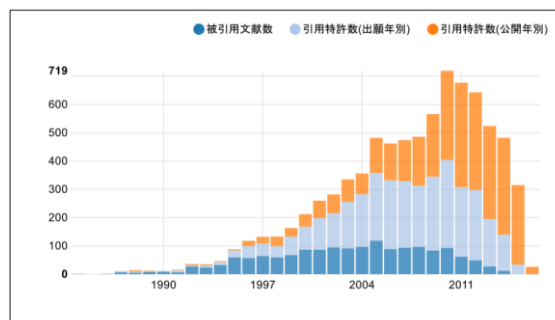


図 2-35 ゲノム論文を引用している特許数の推移【2型糖尿病】

表 2-51 海外（米国等）の臨床検査実施状況（GTR を集計）【2型糖尿病】

GTR_identifier	object_name	MIM_number	SNOMED_CT_ID	GTR登録数
C0011860	Diabetes mellitus type 2	125853	44054006	71
C1563706	Nephrogenic diabetes insipidus, autosomal	125800		18
CN069127	Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent, with Acanthosis Nigricans and Hypertension			3
C1832387	Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, 2	601407		2
C1832544	Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, 1	601283		2

表 2-52 診療ガイドラインの策定状況【2型糖尿病】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載箇所	ガイドライン概要	URL
科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン	2013	日本糖尿病学会	1.糖尿病診断の指針	特定の遺伝子検査の推奨等の記載は無し。糖尿病と糖代謝異常の成因分類の中に「遺伝子として遺伝子異常が同定されたもの」の記載有り。また「合併症をきたしやすいかどうかには遺伝子異常がかわつていると考えられている」の記載有り	<a href="http://www.jds.or.jp/modules/publication/?content_id=4">http://www.jds.or.jp/modules/publication/?content_id=4</a>

表 2-53 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【2型糖尿病】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)							
		研究フェーズ				臨床フェーズ			
		①論文数 推移	②病因・関連遺伝子探索	③遺伝子機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)
2型糖尿病	c)疾患の発症予測	実現化済み: 3~4%							
		未実現化: 27~36%							
		その他要因: 60~70%							
		フェーズ情報を隠す							
		・年間数: 550件 (2015年)	糖尿病の原因の6~7割が環境因子、3~4割が遺伝子探索。糖尿病の9割以上が2型。現在までに約80種類の関連遺伝子が同定されているが、遺伝子探索の10%に相当			・被引用論文数: 1,582件 ・引用特許数: 3,239件 ・被引用論文率: 13.9% ・引用特許数/被引用論文数: 2.0件 (いずれも91年以降累積)	なし	・過去6年実施数: 3,110件 (11~15年ICTRP登録分)	なし

表 2-54 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【2型糖尿病】

プロセス区分		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015			
1	個別探索	amylin (PMID:8772735)			NEUROD1 (PMID:10545951)					Kir6.2 (PMID:15115830) WNT5B (PMID:15386214)	Krüppel-like factor 7 (PMID:15937668) TFAP2B (PMID:15940393)	ABCC8 (PMID:16885549)	疾患別代表的文献による研究テーマ推移の把握 (2型糖尿病の場合)											
2	a) 原因遺伝子の探索  GWAS/メタアナリシス	個別探索										SLC30A8 (PMID:17293876) CDKAL1 (PMID:17460697)	メタアナリシス (PMID:18372903)	メタアナリシス (PMID:20081858)	メタアナリシス (PMID:20581827)	メタアナリシス (PMID:21778616)	メタアナリシス (PMID:21874001)	メタアナリシス (PMID:22158537)	メタアナリシス (PMID:22456796)	メタアナリシス (PMID:22885922)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 現在までに100程度発見</li> <li>▶ 最も強い遺伝子はKCNQ1 (日本人)、TCF7L2(欧米人)</li> <li>▶ 今後は次世代シーケンサーによるWGSや環境要因との関係性、遺伝子間の相互作用などの研究が重要</li> </ul>			
3	b) 遺伝子機能解明											GWAS												
4	c) リスク予測											(PMID:19020323) (PMID:19020324)	(PMID:18972257) (PMID:19247372)	(PMID:20075150)	(PMID:20889853) (PMID:21550079)	(PMID:21909839)	(PMID:21947855) (PMID:22046406) (PMID:22364391)	(PMID:22688542) (PMID:22693455)	(PMID:22885924) (PMID:23029454)	(PMID:23956346)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 多くの関連遺伝子を用いても予測精度はあまり変わらず、比較的強い10程度の遺伝子を用いたリスク予測が現時点では効率的</li> </ul>			
5	d) ガイドライン作成等	【参考資料】 1) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(2012) 2) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013 (日本糖尿病学会) 3) Assessing the clinical utility of a genetic risk score constructed using 49 susceptibility alleles for type 2 diabetes in a Japanese population. (2013) PMID:23956346										リスク予測										ガイドライン化		
												糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告		科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013 (日本糖尿病学会)										

## (6) アルツハイマー型認知症

### 【進捗把握手法の結果】

アルツハイマー病の論文数(過去累積)は、疾患全体で 80,804 件、ゲノム研究だけで 11,736 件で他疾患よりも相対的に多い。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、他疾患と比べて論文数の規模が大きく 1990 年代から一定割合で増加している(図 2-36)。「基礎」及び「臨床」の割合は 1990 年代からあまり変わらず「基礎」及び「基礎&臨床」が占める割合が高い。2011~2015 年の急増キーワードのなかには、GWAS やマイクロ RNA、エピジェネシス・メチル化等が含まれる(図 2-37)。一方、2006~2010 年の急増キーワードには  $\alpha$  シヌクレインや関連遺伝子としていられる *ApoE*、リスクアセスメント等が含まれる。著者(筆頭著者のみ)の国別年次推移を見ると、過去累積では米国が最も多く、次に近年顕著に増加している中国が多い(図 2-38)。日本はその次に続く。GWAS 研究については、*ApoE* に関する論文が最も多く、次に晩期発症性アルツハイマー型認知症への関連が知られている *TOMM40* が多い(表 2-55)。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子のなかには、主要な *APP*、*PSEN1*、*PSEN2*、*ApoE* 以外にも 10 個程度の遺伝子について 50 ヲ所以上の変異が登録されている。アルツハイマー病に特化した原因遺伝子 DB である AlzGene 等を見ると、現在までに 700 近い関連遺伝子が見つかった(表 2-56)。

特許については、ゲノム論文を引用している特許のみの把握であるが、2000 年代に入って年 400 件以上の出願がなされている(図 2-39)。

臨床検査については、国内大手 8 社のなかで唯一 BML において、*ApoE* の遺伝子検査を実施している(表 2-57)。

先進医療は 2004 年から実施しているが、現在のところ保険収載には至っていない(表 2-58)。診療ガイドラインについては「常染色体遺伝形式の家族歴を有する認知症者や軽度認知障害者では *APP*、*PSEN1*、*PSEN2* の遺伝子解析による診断が可能である。*ApoE* 遺伝子多型のルーチン検索は現時点では控えるべきである」との記述があり、*ApoE* については診療ガイドラインが策定済みとはいえない(表 2-59)。

このように各フェーズの情報を収集・分析し、進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を確定したものが表 2-60 である。若年性の関連遺伝子である *APP*、*PSEN1*、*PSEN2* については診療ガイドラインへの記載があるが、*ApoE* については「ルーチン検索は現時点では差し控えるべき」とのことから診療ガイドラインまでは未到達と判断した。一方実現化済み率については信頼性の高いエビデンスが揃わなかったので保留とした。全ゲノムシーケンス等を使った研究により、低頻度であるが影響度の強いバリエーションが発見されること、また、核内のゲノム高次構造や iPS 細胞を用いた研究による関連遺伝子の機能解析等が進むことが期待される(有識者インタビューより)。また、遺伝子検査によるリスク予測が実装されるためには、検査結果に基づき適切な予防・治療法があることが必要であるため、そのための研究開発にも期待したい。

### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

アルツハイマー型認知症の診療ガイドラインをもとにした進捗年表を表 2-61 に記載する。診療ガイドラインの情報以外に、AlzGene 等のアルツハイマー病の原因・関連遺伝子 DB を



使って発表論文の記載年も参考情報として追加した。

1990年代後半から現在も個別探索が行われ、GWASは1990年代後半から2000年代に実施されている。リスク予測は1990年代後半にあるが、それ以降は行われていない。現在までに700近くの関連遺伝子が見つかったが、*ApoE*以外に強い遺伝子は見つかっていない。これらの情報は進捗把握手法によってもある程度把握できており、手法は概ね妥当と評価できる。

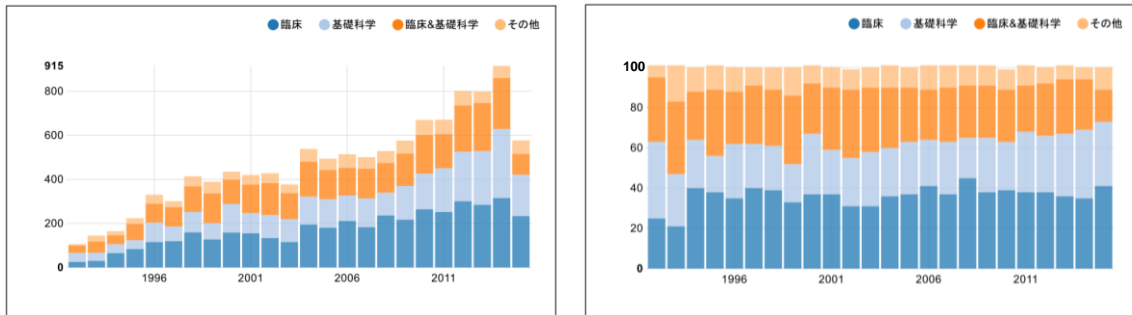


図 2-36 基礎・臨床別のゲノム論文数 (左)・割合 (右) の推移【アルツハイマー病】

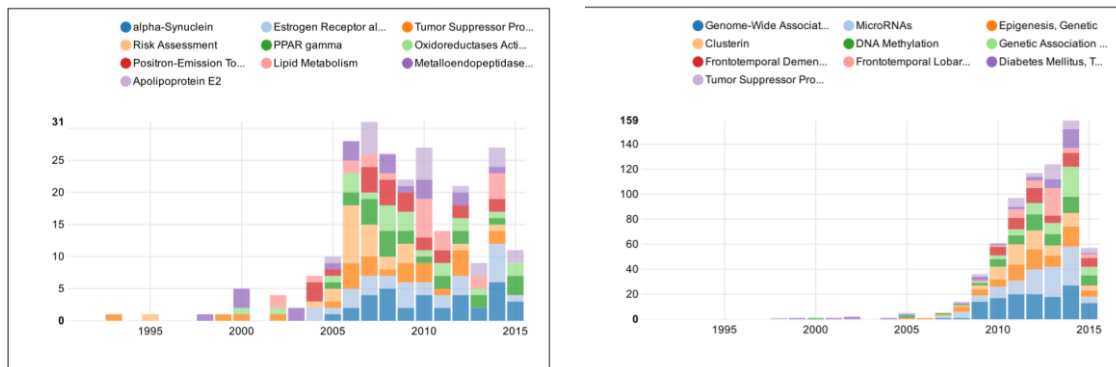


図 2-37 急増した MeSH ターム別論文数推移 (左: 2006~2010 年、右: 2011~2015 年) 【アルツハイマー病】

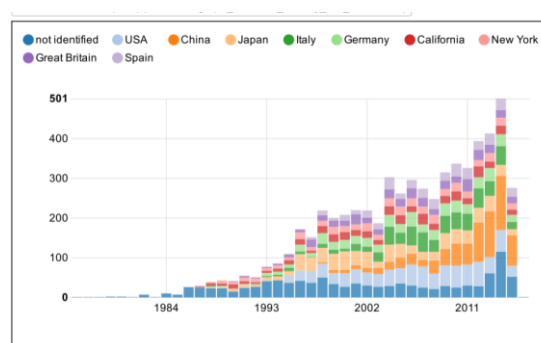


図 2-38 筆頭著者の国別論文数推移【アルツハイマー病】

表 2-55 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数  
【アルツハイマー病】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
Alzheimers disease	-	289	51	44	72	38	49	7	19	9
Alzheimers disease	intergenic	26		3	4	16		1		2
Alzheimers disease	APOE	21		2	4	3	2	2	4	4
Alzheimers disease	TOMM40	14		2	4	1	2	1	3	1
Alzheimers disease	CLU	9	2	1			2		4	
Alzheimers disease	BIN1	9	2	1		1	5			
Alzheimers disease	PICALM	9	4	1		1	2		1	
Alzheimers disease	CR1	6	1	1			2		2	
Alzheimers disease	PVRL2	6		1	2	1		1		1
Alzheimers disease	ABCA7	4		1	1		2			

表 2-56 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【アルツハイマー病】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMM	LastUpdated
2	A2M	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
1636	ACE	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
102	ADAM10	C3810041	Alzheimer disease 18	NCBI curation		615590	2014/12/4
323	APBB2	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
348	APOE	C1847200	Alzheimer disease, type 4	NCBI curation		606889	2011/9/2
348	APOE	C1863051	Alzheimer disease, type 2	NCBI curation		104310	2011/9/2
351	APP	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
642	BLMH	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
3077	HFE	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
4353	MPO	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16

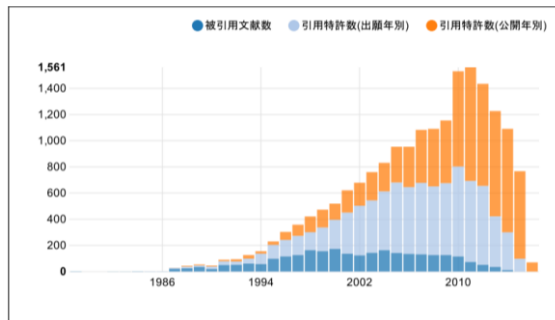


図 2-39 ゲノム論文を引用している特許数の推移【アルツハイマー病】

表 2-57 国内の臨床検査実施状況（民間大手 8 社）【アルツハイマー病】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
BML	アポリポ蛋白白遺伝子型	APOE	Invader法		<a href="http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103626">http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103626</a>	報告形式:E2/2,E3/2,E4/2,E3/3,E4/3,E4/4

表 2-58 先進医療の実施状況【アルツハイマー病】

技術名	適応症	先進医療適用年月日	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005/5/31	2006/5/30	2007/5/30	2008/5/30	2009/5/30	2010/5/30	2011/5/30	2012/5/30	2013/5/30	2014/5/30	2015/10/1	2015/10/1	保険収載年月日
			実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	実施	
家族性アルツハイマー病の遺伝子診断	家族性アルツハイマー病	2004/12/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

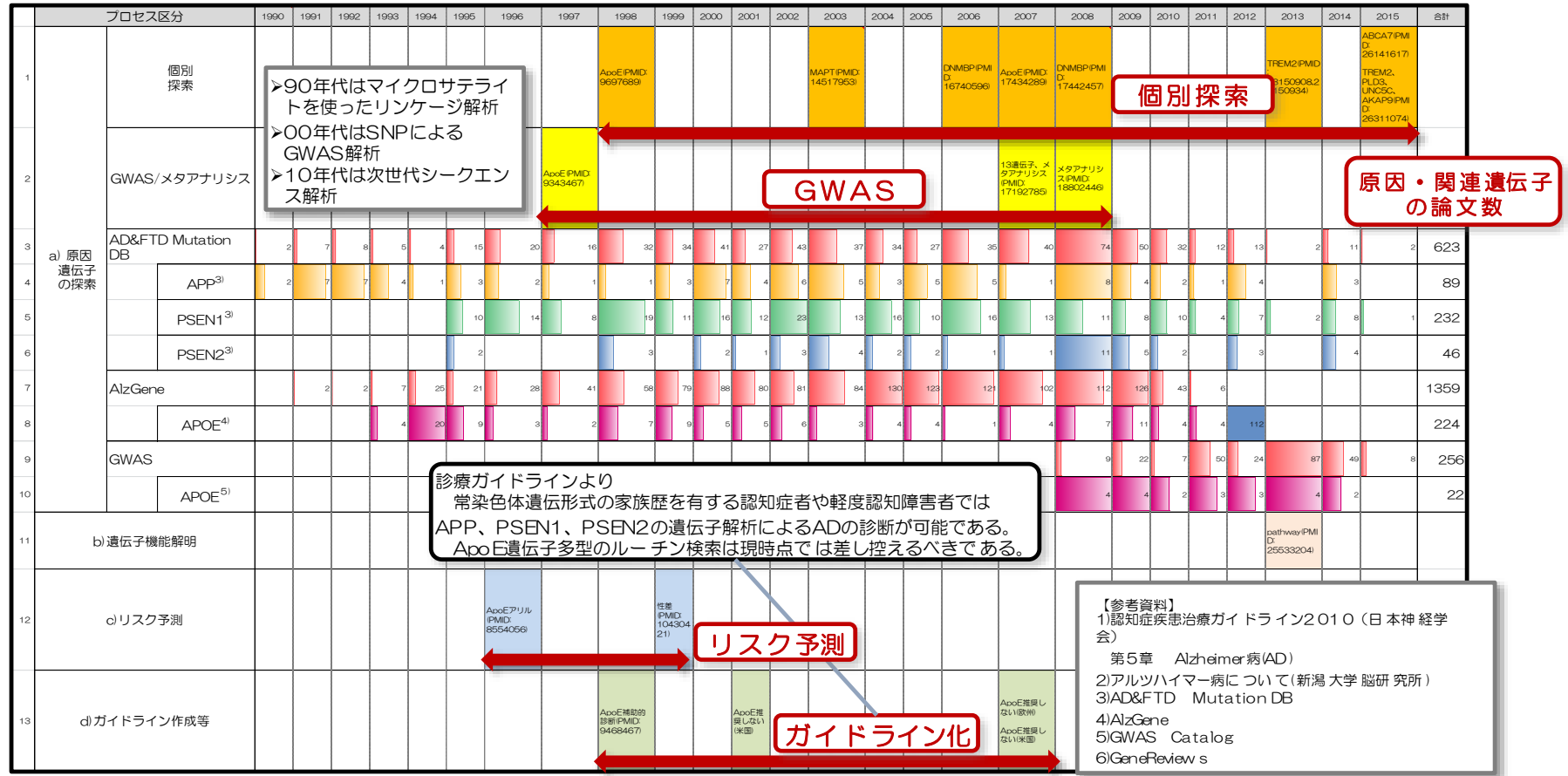
表 2-59 診療ガイドラインの策定状況【アルツハイマー病】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載箇所	ガイドライン概要	URL
認知症疾患治療ガイドライン	2010	日本神経学会	第5章 Alzheimer病 (AD)	常染色体遺伝形式の家系歴を有する認知症患者や軽度認知障害者ではAPP、PSEN1、PSEN2の遺伝子解析によるADの診断が可能である。ApoE遺伝子多型のルーチン検査は現時点では差し控えるべきである	<a href="https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html">https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html</a>

表 2-60 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【アルツハイマー病】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)							
		研究フェーズ					臨床フェーズ		
		①論文数 推移	②原因・関連遺伝子探索	③遺伝子機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)
アルツハイマー型認知症	c) 疾患の発症予測	実現化済み: 〇%?							
		未実現化: 〇%?							
		その他要因: 75%							
		フェーズ情報を得ず							
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・年間数: 577件 (2015年)</li> <li>・増加率: 1.35倍 (11-15年)</li> <li>・過去急増年: 2.51倍 (08-00年)</li> </ul>	染色体性1%未満、常染色体の早期2%未満、晩期15~25%、残りの75%近くは遺伝と環境の相互作用などと考えられる。常染色体早期の強力な遺伝子はAPPとPSEN1、PSEN2が関与。晩期はAPOEが強く関与。現在までに700近くの関連遺伝子が見つかっているが、APOEほど強いもの無し				【BML】アポリipoproteinE遺伝子型 (報告形式: E2/2, E3/2, E4/2, E3/3, E4/3, E4/4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過去5年実施数: 850件 (11~15年ICTRP登録分)</li> </ul>	04年~: 先進医療「家族性アルツハイマー病の遺伝子診断」

表 2-61 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【アルツハイマー病】



### 2.3.8 進捗把握手法の評価及び課題

検証用の疾患ごとに実際に指標の収集・分析を実施し、その結果を1)技術的観点、2)実際の研究状況との整合性の観点、3)手法活用者の観点、から評価した。評価の結果、改善の余地があり本業務のなかで技術的かつ時間的に対応が可能な課題については、手法の修正を実施した。一方、対応不可なものは今後の課題として整理した。以下に、それらについてまとめる。

#### 1) 技術的な観点による評価

本評価のために、研究申請や科学技術政策評価等を実施している JST 及び NISTEP にインタビューを実施した。文献データベースの検索高度化等の課題について意見を頂き、今後の課題とした。

#### 2) 結果妥当性の観点による評価

本評価のために、各疾患について研究者にインタビューを実施した。その結果、手法による分析結果は概ね妥当との意見を頂いた。手法による分析だけでは、より詳細な研究内容や研究成果を理解することはできないが、分析でおおよその状況を把握した上で有識者インタビューを行うことにより、手法の開発側ではインタビューのポイントを絞ることができること、また有識者側にとっても客観的に研究分野を見る機会となり、有用であった。なお、有識者インタビューのなかで頂いた進捗把握手法の課題についてはその解決案を検討し表 2-62、表 2-63 のように整理した。本調査のなかで解決可能な課題については、手法の修正を実施し、進捗把握結果に反映させた。

分析結果の妥当性の評価以外に、ゲノム医療実現化プロセスの仮説に対する意見が多くあった。具体的には、「基礎と臨床に壁がある」、「議論の場には基礎と臨床の両者の参加が必要である」、「基礎研究の成果を臨床につなぐ場合においても、臨床における実現化を意識し、臨床にバトンをつなぐ相手や方法を想定する必要がある（民間企業との連携もその1つ）」、「基礎から臨床への一方向ではなく、臨床で分かったことが基礎にフィードバックされ研究が進むことも多い(リバーストランスレーショナルリサーチ)」、等である(図 2-40)。これらを踏まえた、新たな仮説構築は今後の課題である。

以上の結果を踏まえると、本調査で開発した進捗把握手法は単独で活用するより、有識者インタビューと組み合わせた業務フローを理想とすることが分かった(図 2-41)。結果妥当性の観点からの有識者インタビューの結果の概要については表 2-63 に整理した。

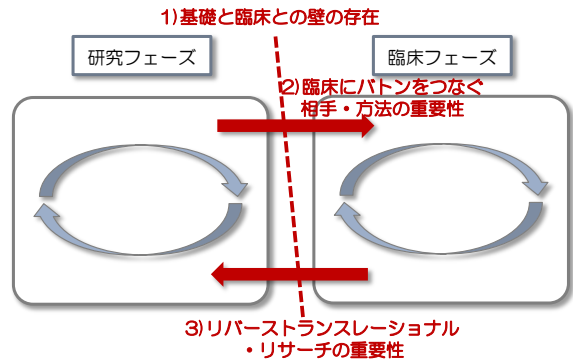


図 2-40 ゲノム医療実現化プロセスの実態と課題

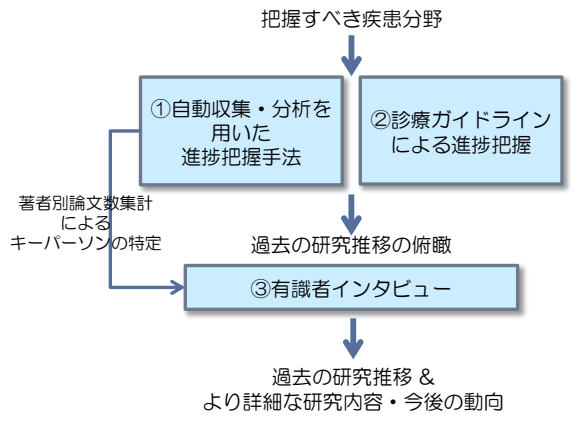


図 2-41 ゲノム研究の進捗把握手法の理想的な活用方法

表 2-62 有識者インタビューから得られた進捗把握手法の課題と解決案 (①ゲノム医療実現化プロセスについて)

区分	現状や課題	改善案の検討
個別研究フェーズ	日本・アジア人と欧米人の糖尿病の原因は異なるため、今後は日本・アジア人に特化した疾患関連遺伝子の探索が重要	人種別に疾患関連遺伝子の同定率を指標化
	発症だけでなく重症化の関連遺伝子の探索により、重症化のリスク予測を実現することにも期待	研究の進展状況により今後指標化を検討
	論文だけでなく海外学会の抄録、プレスリリース等も重要	最新の研究開発に関する情報の効率的な取得・分析方法を検討
	論文数を評価指標とするだけでなく、研究者数や予算を分母にした生産性の指標も意味があるかもしれない	研究者数や予算情報の効率的な取得方法、研究成果（論文数）との紐付け方法の検討
特許化フェーズ	特許化については All Japan で活用可能な仕組みを作るべき	特許活用度の指標化を検討

区分	現状や課題	改善案の検討
臨床研究・ 治験 フェーズ	症例が集まる仕組みを構築することでエビデンスの蓄積に応じて保険収載された遺伝子検査に含まれる対象遺伝子数を徐々に増やすことが可能	ゲノム医療実現化プロセスの進捗度判定の指標として症例数の追加を検討。また保険収載された遺伝子検査に含まれる対象遺伝子数を指標化
	がん治療研究は最終的にはFDA承認が必要なことから国内に限らず国際共同研究の実施状況を把握すべき	国際的な臨床研究・治験データベースをもとにした研究実施数を指標化（共同研究機関や目的・アウトプット等の詳細な指標化が必要）
	国内でPGxが少ない理由は、海外の方が検体を集めやすく、さらにキット化や製造の仕組みが整備されているため	検体収集数や開発基盤構築の進展度合いの指標化を検討
	世界の最先端で何をやっているかを知らなければ国際的なイニシアチブをとることはできない（PI やステアリングコミッティへの参加）	研究のアウトカム（論文数や遺伝子の特定数等）だけでなく、キーパーソンの研究開発活動も指標化すべきかを検討
	AMED 内での議論は基礎研究が中心。臨床家を交えて臨床現場をイメージした議論が必要。臨床から基礎への流れも加味すべき	一方向の実現化プロセスだけでなく、新たな仮説構築を検討
その他 フェーズ	ゲノム医療実現化プロセスのなかにコホート・介入研究のフェーズを入れるべき	コホート・介入研究の効率的な調査方法を検討

表 2-63 有識者インタビューから得られた進捗把握手法の課題と解決案  
(②分析手法について)

区分	現状や課題	改善案の検討
文献検索	難聴の検索用キーワードに <b>hearing loss</b> も追加すべき	疾患名の検索用キーワードに抜けないように工夫 (疾患キーワード辞書の構築等)
	遺伝子領域名でヒットする論文の件数を見るのもよいかもしれない	遺伝子辞書を整備し (辞書は整備済み)、文献検索に活用
ジャーナル分類	オープンジャーナルも多いため、対象とすべきジャーナルの評価は重要	インパクトファクターやそれ以外の評価指標の活用方法の検討 (ゲノム医療実現化プロセスへの貢献度をもとにしたジャーナル評価方法等)
	基礎と臨床の区別が付かなくなっている。基礎寄りの研究が進み、基礎と臨床の中間的な研究が増えているのではないか	基礎・臨床というシンプルな区分ではなく、よりゲノム医療実現化プロセスに沿った区分を検討
	<b>Anatomy</b> は本来基礎科学と考えられるが、最近臨床が多いため、臨床に分類した結果のままでよい	時代とともに変化する定義を加味した区分になっているかを精査
	<b>Nature</b> は基礎科学、 <b>Journal of Clinical Investigation</b> は臨床に区分されるのは違和感がある	ジャーナル単位ではなく文献単位での基礎・臨床区分を検討
研究者分析	頻出著者のなかには、臨床応用可能な研究をしている研究者と、遺伝子探索を主目的としたいわゆるジーンハンターが混在	ゲノム医療実現化プロセスにおける個々の研究者の貢献フェーズの自動判定 (テキストマイニングにより論文等を貢献フェーズに自動分類)
	著者別集計は筆頭著者ではなく、責任著者で集計する方がよい	<b>PubMed</b> には責任著者情報が付与されていない。責任著者情報が付与されている有償データベースの利用を検討
	著者名の名寄せはすべき	ファーストネームのイニシャルで名寄せ (実装済み)。既存の研究者 ID データベースの利用等を検討
	著者集計に抜けている著名な国内研究者がいる	文献検索キーワードの見直し等



区分	現状や課題	改善案の検討
研究者分析	臨床研究はグループ規模が大きい。基礎研究と同等に見るのは無理がある	研究者当たりの論文数を同等に扱うのか、共著者数で割ること等を検討。同時に論文数以外の指標値についても要検討
	日本人が留学すると英文論文が自然と増えるが、国内でずっと頑張っている研究者も評価すべき	日本語ジャーナルや学会予稿集を含めるべきかどうかを検討
国別分析	日本の研究が減っている印象はない。米国が多い印象。国際共同治験は、日本、米国、欧州で実施。中国は参加していない。インパクトファクターで絞ると異なる傾向になるのではないか	インパクトファクターによる主要ジャーナルの絞込みの検討（検討済み、であるが、今回は未実装）
重要度評価	論文数の年次推移において所々急増している期間があるのは、ある発見に対してその後を検証用論文が多く出されたためではないか。全ての論文を平等に扱うのではなく、最初にその研究結果を出した論文が重要なのではないか	論文の引用関係等も考慮
その他	機械的な分析では進捗の把握は困難。科学的に内容を精査できる者による評価が必要	科学研究費助成事業（科研費）で用いられている審査やその体制構築等を参照（専門分野の近い研究者を審査委員に選定する方法や、ピアレビューの二段審査の手順・審査基準など）
	診療ガイドラインをもとにした進捗把握では、参考文献等の選択にバイアスがかかることに注意が必要	診療ガイドラインの参考文献だけでなくその類似文献も含めた進捗把握（テキストマイニングを活用した文献の自動分類等）

### 2.3.9 進捗把握システムの概念設計とプロトタイプシステムによる検証

本調査において開発した進捗把握手法を実際に次年度以降のファンディング等の業務で活用していくことを想定し、進捗把握システムの概念設計を行い、プロトタイプシステムにより検証した（図 2-42）。

システムは、A)データ収集システムと B)進捗表示システムから構成される。A)のデータ収集システムでは、PubMed や特許等は自動的にデータ収集・分析が可能となっており、システム管理者は疾患名の追加やデータ更新コマンドの実行を行うだけでよい。ただし、診療ガイドライン等の情報や、進捗比較表に最終的に表示する文章、進捗バーの判定結果は手動で登録する。B)の進捗表示システムでは、エンドユーザがウェブブラウザ経由で進捗把握結果を参照することができる。

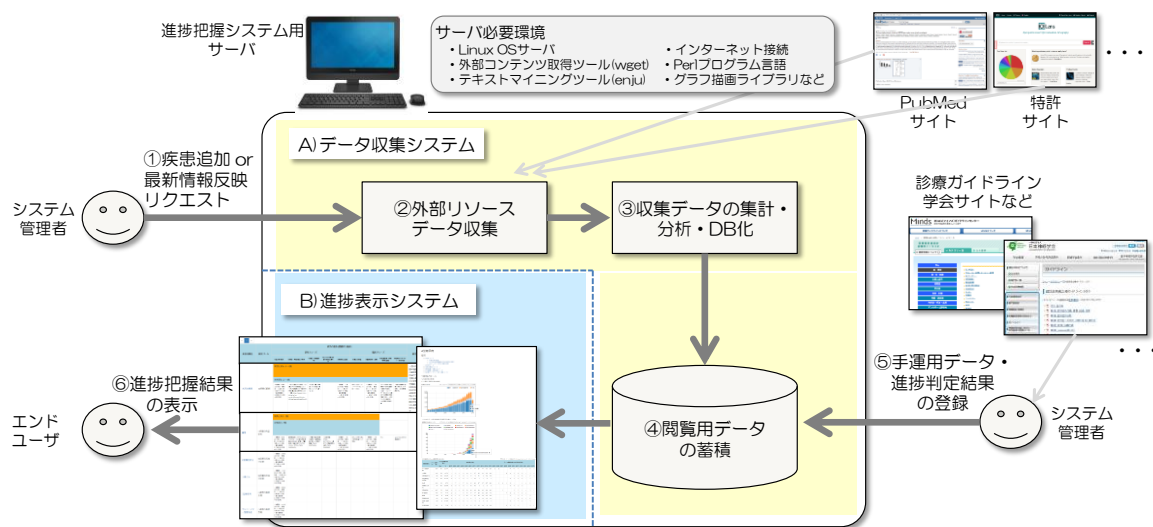


図 2-42 進捗把握のためのシステム全体像（概念設計）

B)の進捗表示システムでは、疾患名（英語もしくは日本語）か遺伝子名（PGx の場合はさらに薬剤名）をキーワードとして進捗状況を参照したい疾患の検索が可能である（図 2-43～図 2-45）。「進捗度比較ページ」では、検索でヒットした複数の疾患の進捗に対する二次元の棒グラフ（以下、「バー」という。）と各フェーズの注釈文を参照することができる。管理者は、進捗バー及び注釈文を手動で事前に登録する必要がある。進捗バーは、進捗判定ロジックに基づき、到達フェーズ（横方向）と実現度割合（縦方向）の2つを管理者が設定する。

さらに、比較表のなかから1疾患を選択すると、「疾患別の進捗詳細」ページを参照することができる。この詳細ページでは、指定した疾患について、論文数推移や特許数、遺伝子検査実施状況等の各フェーズの進捗状況をグラフか表で参照することが可能である。また、参照したグラフや表は、テキスト（タブ区切り）あるいはExcel形式でダウンロードすることができる。

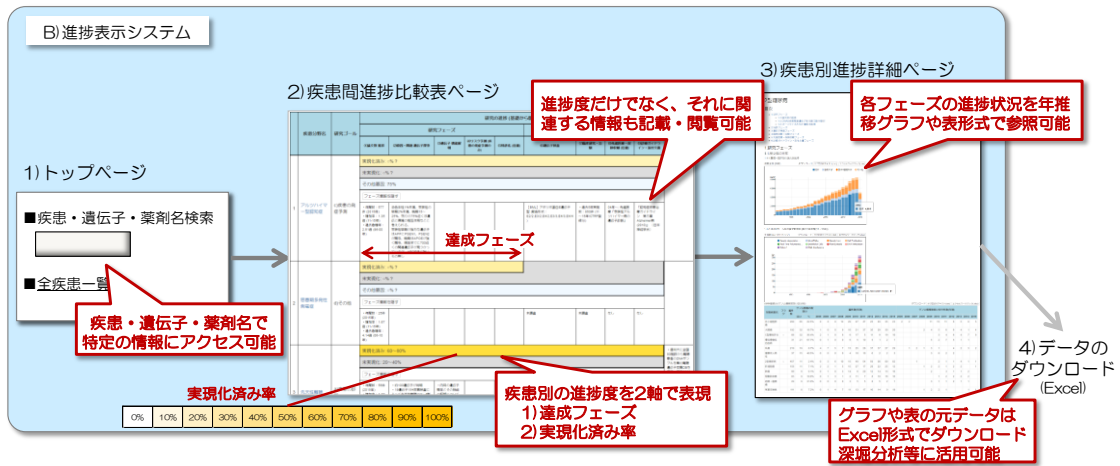


図 2-43 進捗表示システムのユーザインタフェース構成

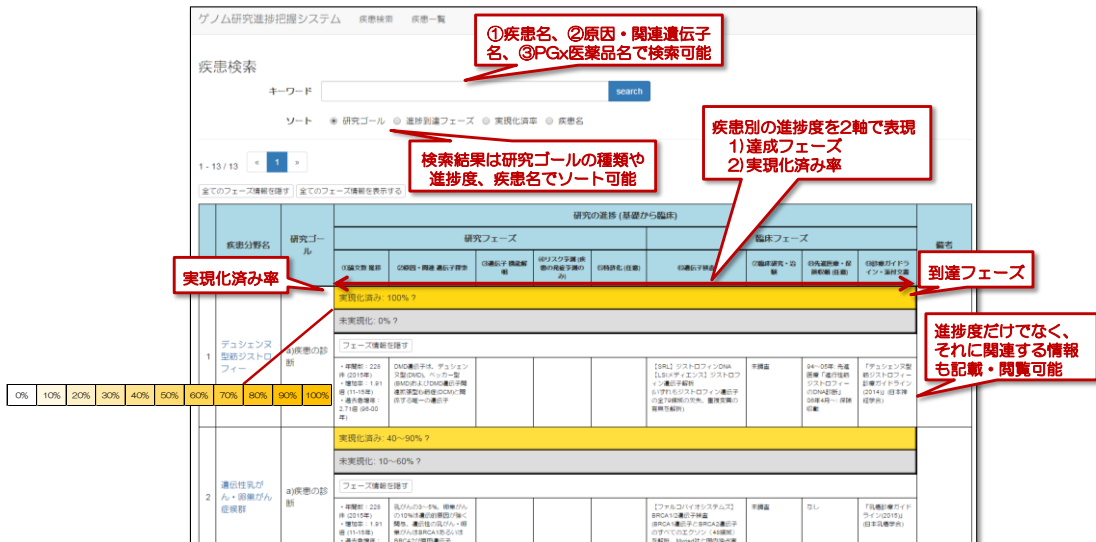


図 2-44 疾患別の進捗度比較ページ

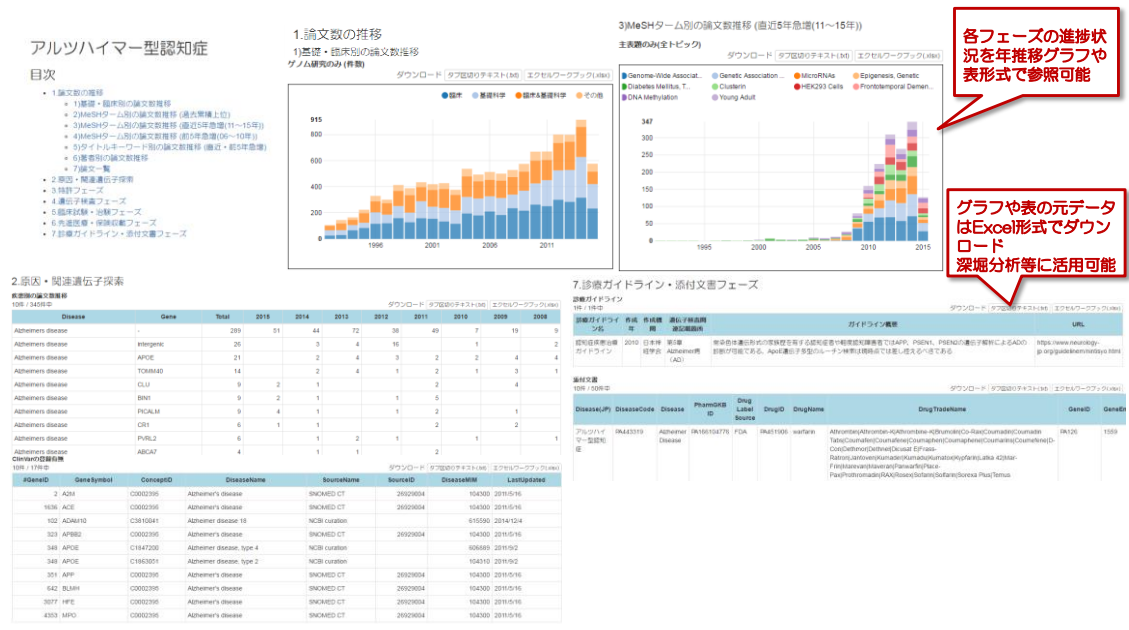


図 2-45 疾患別の進捗詳細ページ

## 2.4 まとめ

### (1) 実施内容

本調査では、ゲノム医療実現化に向けたゲノム研究・実用化の疾患別の進捗状況を把握することを目的として、文献やその他の関連するデータベースから、検索やテキストマイニングの技術を用いて網羅的かつ客観的に進捗を可視化する手法を開発した。開発した進捗把握手法は技術的な観点だけでなく、疾患についての専門的妥当性の観点及び活用可能性の観点から評価し、評価結果を加味した進捗把握のためのプロトタイプシステムを開発した。

進捗把握手法を検討・開発するために、まず、ゲノム医療実現化のプロセスにおけるフェーズを定義し、フェーズごとの進捗度を表す指標を設計し、指標計測に必要なリソースを調査し、選定した。次に、検証用疾患を設定し、実際にデータ収集・分析により指標計測を行った。なお、文献や特許等の研究フェーズにおける指標については、データを収集・分析する処理を自動化した。また、遺伝子検査の実施状況等の臨床フェーズにおける指標は、手作業で収集・分析するための手順を整理した。さらに、疾患別の各フェーズにおける指標値をもとに進捗度を判定するためのロジックを開発した。進捗度は、進捗の到達フェーズとともに、これまでに発見され・検査が可能となった遺伝子で説明ができる遺伝的要因中の割合を実現化済み率として表現することとした。

本手法を使って把握した結果の妥当性は各疾患における研究者にインタビューを行い確認した。インタビューの結果、概ね妥当とのご意見を頂くとともに、本手法により得られた進捗把握結果は、詳細な進捗状況や今後の方向性を伺うための基礎資料としても有効であることが分かった。

また、本手法の検討・開発及び有識者インタビューを通じて、ゲノム研究の成果がゲノム医療実現化に繋がっている事例(基礎研究の成果が医薬品添付文書に反映されている事例等)

を発見することができた。さらにゲノム医療実現化プロセスのあり方についても有識者インタビューのなかで当初の仮説とは異なる実情(基礎・臨床の連携チームによる研究開発推進、臨床から基礎へのフィードバック等)を引き出すことができた。

## (2) 今後の課題

本調査においてはゲノム医療実現化プロセスに向けたゲノム研究の進捗状況を把握する手法を検討・開発した。有識者インタビュー等を通じて手法の有効性をある程度検証できたが、今後の課題も明らかとなった。以下に主な内容を整理する。

- 研究進捗を評価する上で論文数等の量的な評価だけでなく、質的評価も実施すべきである(解決方法として、被引用数や関連遺伝子の寄与度等の分析により質的評価を行うための定量値の活用とともに、有識者インタビューや人的判断を併用した評価等が考えられる)。
- 論文精査等による詳細な研究状況把握のための効率的な手順や体制の整備が必要である。
- 過去の把握・評価だけでなく、将来の研究方向性や投資効果を見極める手法の開発も必要である(検索精度、情報の最新性、経済影響度評価等)。
- ゲノム医療実現化プロセスにおける基礎と臨床の連携を加味した進捗把握手法の開発も必要である(同時に、AMED においては、上記の連携を加味した効率的な研究開発プロジェクトの企画が求められる)。
- 研究公募時、採択課題の進捗管理等において、実際に本手法を用いた研究評価を試行し、手法の妥当性検証が必要である。
- 研究評価のために、本手法等を継続的に活用していくためのシステム基盤整備が求められる。

### 3. 遺伝子検査等の品質・精度管理の基準設定等の必要性に関する検討やLDT（Laboratory Developed Test）に関する検討及び各種オミックス検査に関する実態調査

#### 3.1 目的

わが国における遺伝子関連検査に関する課題の抽出を行い、今後の対応や必要な措置について検討を行うため、以下の各項目について調査を実施する。

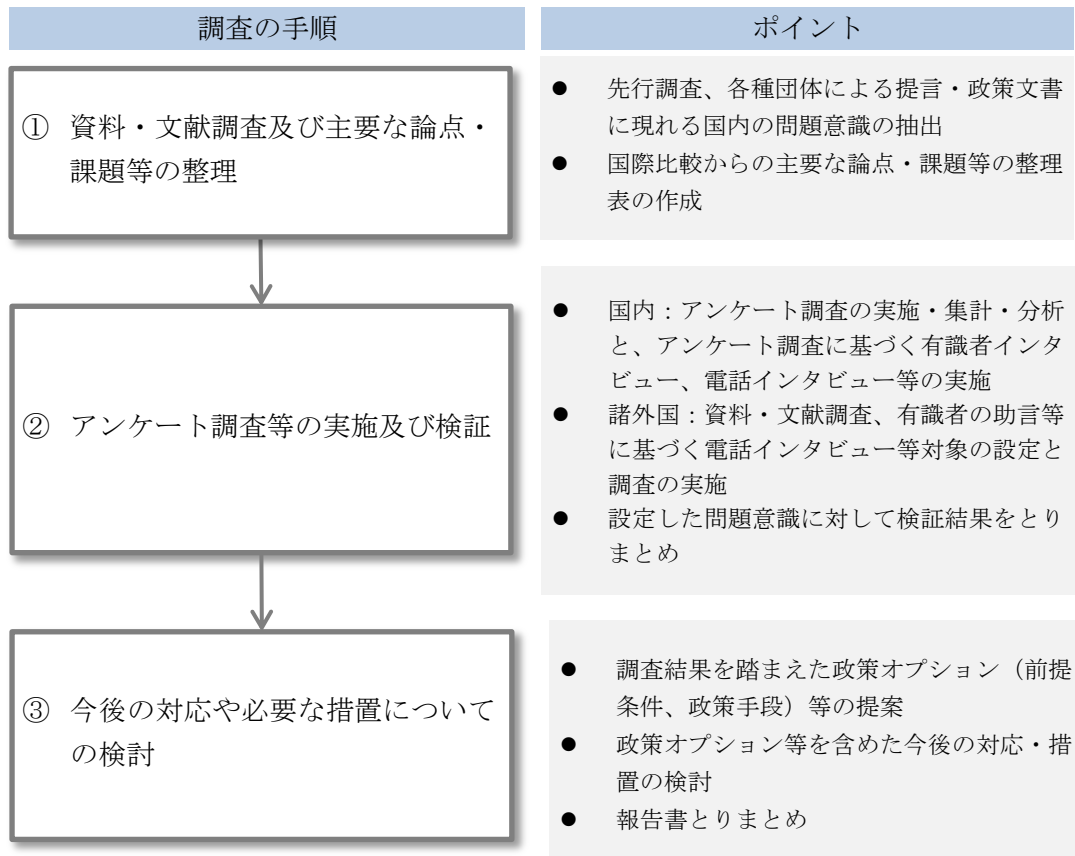
- 遺伝子関連検査の実施状況
- 医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等
- 国内外における遺伝子関連検査の品質・精度管理体制の現状及び外部認証制度の概要・取得状況
- 遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要及び遺伝カウンセリングの現状

#### 3.2 調査の方法

##### 3.2.1 調査のフロー

本調査の手順及び方法の概要を以下に示す。

図 3-1 調査のフロー



### 3.2.2 調査の方法等

国内調査については、資料・文献等の公開情報を対象とした整理に基づき、国内機関に対するアンケート調査を実施し、うち一部の調査対象機関に対してはメールまたは電話により補足調査を行った。

海外調査については、資料・文献等の公開情報に基づき、個々の調査項目について現状整理を行った。また、調査項目の一部については諸外国の有識者へのインタビュー調査を行った。各調査の方法及び調査対象等は次章に示した。

#### (1) 国内調査

##### ① 先行調査等による国内の問題意識の抽出

わが国における遺伝子関連検査の現状について、以下の項目について調査を行うこととした。

- 医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等
- 国内外における遺伝子関連検査の品質・精度管理体制の現状及び外部認証制度の概要・取得状況
- 遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要及びわが国の遺伝カウンセリングの現状

関連する既存の先行調査研究事例を適切に活用し、各種団体による提言・政策文書に現れる問題意識の整理を行った。対象とする先行文献は以下の通りとした（表 3-1）。

表 3-1 調査対象文献の一覧（関連ガイドライン）

タイトル	作成主体	出版年	URL 等
個人遺伝情報を取り扱う企業が遵守すべき自主基準	NPO 法人個人遺伝情報取扱協議会	2014 年	<a href="http://www.cpigi.or.jp/jisyu/">http://www.cpigi.or.jp/jisyu/</a>
遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン	Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards (日本臨床検査標準協議会)	2014 年	<a href="http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/090918_b10_idenshikensabest.pdf">http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/090918_b10_idenshikensabest.pdf</a>
稀少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン	日本人類遺伝学会	2010 年	<a href="http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/2010_2.pdf">http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/2010_2.pdf</a>
医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン	日本医学会	2011 年	<a href="http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf">http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf</a>
遺伝学的検査受託に関する倫理指針	一般社団法人日本衛生検査所協会 遺伝子検査受託倫理審査委員会	2014 年改正	<a href="http://www.jrcla.or.jp/info/info/dna261127.pdf">http://www.jrcla.or.jp/info/info/dna261127.pdf</a>

表 3-2 調査対象文献の一覧（先行調査研究）

タイトル	作成主体	出版年	URL 等
厚労科学特別研究事業「遺伝情報・検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究」	厚生労働省	2015 年	<a href="http://www.idenigak.jp/research/h26.html">http://www.idenigak.jp/research/h26.html</a>
平成 25 年度中小企業支援調査（遺伝子検査ビジネスに関する調査）報告書	経済産業省	2014 年	<a href="http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/pdf/140428idenshikensa-houkokusyo2.pdf">http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/pdf/140428idenshikensa-houkokusyo2.pdf</a>
平成 24 年度中小企業支援調査（遺伝子検査ビジネスに関する調査）報告書	経済産業省	2013 年	<a href="http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24idenshibizinesu.pdf">http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24idenshibizinesu.pdf</a>
コンパニオン診断薬を用いた個別化医療-その開発と規制の動向-	財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	2013 年	<a href="http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_no79.pdf">http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_no79.pdf</a>
認定遺伝カウンセラー制度委員会 HP	認定遺伝カウンセラー制度委員会	-	<a href="http://plaza.umin.ac.jp/~GC/">http://plaza.umin.ac.jp/~GC/</a>

## ② アンケート調査の実施・電話／メールでの補足調査

抽出された問題意識に基づき、アンケート調査項目を設計した。アンケートの調査設計に際しては、調査対象期間等について、可能な限り、他の既存調査を参考にした。アンケートの調査対象・調査項目検討にあたっては、厚生労働省及び有識者からの協力を得た。アンケート調査は 2015 年 12 月末～2016 年 2 月上旬まで実施し、アンケート調査結果に基づき、一部の機関に対して電話・メールでの補足調査を行った。

アンケートの設計にあたっては、慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 小崎 健次郎 センター長・教授、東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 齋藤 加代子 所長・教授、北里大学遺伝診療部長臨床遺伝医学 高田 史男 教授、株式会社エスアールエル 法務部 堤 正好 氏、信州大学医学部付属病院遺伝子診療部 福嶋 義光 教授、国立がん研究センター 藤原 康弘 企画戦略局長、同研究所 遺伝医学研究分野 吉田 輝彦 分野長（以上五十音順）に助言いただいた。

調査実施にあたっては、全国遺伝子医療部門連絡会議、全国医学部長病院長会議、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本衛生検査所協会の協力をいただいた。

## (2) 海外調査

### ① 資料・文献等調査

国内の先行調査等により抽出された問題意識に基づき、諸外国・地域での取組状況や事例について、資料・文献等の公開情報に基づき調査を行った。一部調査結果について、有識者への訪問調査等を実施した。調査項目は調査の目的に照らして、以下の通りとした。

- 医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等
- 遺伝子関連検査の品質・精度管理体制



- 遺伝子関連検査の外部認証制度の概要
- 遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要・遺伝カウンセリングの現状

### 3.3 調査結果

#### 3.3.1 わが国の主要な論点・課題等の整理

本章では、以下の調査項目について、先行調査や各種団体による提言・政策文書に現れる日本国内の指摘事項や問題意識を抽出した。指摘事項や問題意識の抽出にあたっては、用語の定義や関連するガイドライン等の基礎情報について整理を行った。

- 遺伝子関連検査の実施状況(医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等を含む)
- 国内外における遺伝子関連検査の品質・精度管理体制の現状及び外部認証制度の概要・取得状況
- 遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要及び遺伝カウンセリングの現状

#### (1) 遺伝子関連検査の実施状況(医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等を含む)

##### 1) 遺伝子関連検査の定義・分類

本章では、医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査について、先行研究や関連ガイドライン等に基づき遺伝子関連検査の定義・分類を整理した。

日本臨床検査標準協議会が策定した「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン(暫定文書)」<sup>1</sup>では、遺伝子関連検査を実施する検査施設の質保証の内容と方法を包括的に示している。病院検査室、登録衛生検査所や遺伝情報を取り扱う事業者等の検査機関の指導監督者や測定実施者、その他遺伝子解析を実施している施設等の幅広い利用者層を想定している。当該ガイドラインでは、遺伝子関連検査を「病原体遺伝子検査(病原体核酸検査)」「ヒト体細胞遺伝子検査」「ヒト遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)」と定義している。

さらに、「平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業遺伝情報・検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究総括研究報告書」(主任研究者：高田史男 北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学教授)<sup>2</sup>では、前述のガイドラインで示した「ヒト遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)」について、「単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査」「薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査」「網羅的遺伝学的検査」「疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査」「体質に関する遺伝学的検査」「潜在能力に関する遺伝学的検査」「長寿遺伝子に関する遺伝学的検査」「DNA 鑑定」に分類している。

<sup>1</sup> [http://www.jccls.org/techreport/bestpractice\\_guideline.pdf](http://www.jccls.org/techreport/bestpractice_guideline.pdf)

<sup>2</sup> [http://www.idenigak.jp/research/h26\\_11.pdf](http://www.idenigak.jp/research/h26_11.pdf)

本調査における遺伝子関連検査の定義については、当該資料（「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン（暫定文書）」及び「平成26年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業遺伝情報・検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究総括研究報告書」）に基づくこととした。次項にある表の通り整理した（表 3-3）。

表 3-3 遺伝子関連検査の分類

検査名称	定義	検査内容例	実施者
(A) 病原体遺伝子検査 (病原体核酸検査)	ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体 (ウイルス・細菌等微生物) の核酸 (DNA あるいは RNA) を検出・解析する検査	B 型肝炎ウイルス検査	医療機関、(委託を受けた) 衛生検査所、検査サービス提供者
(B) ヒト体細胞遺伝子検査	がん細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査及び遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に限局し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査	白血病の発症に伴い生じる遺伝子や染色体の異常を調べる検査	
ヒト遺伝学的検査 (生殖細胞系列遺伝子検査)	単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物等の効果・副作用・代謝、個人識別に関わる遺伝学的検査等、ゲノム及びミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝学的情報 (生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報) を明らかにする検査	-	
(C) 単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査	単一遺伝子の変異により発症する疾患及び染色体の数的異常や構造異常により発症する疾患の診断を目的とした検査	ハンチントン病検査、フェニルケトン尿症検査	
(D) 薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査	特定の遺伝子変異を有する患者にのみ効果が期待できる治療薬を用いる際に標的となる遺伝子変異の有無を確認する検査や、薬剤代謝酵素の遺伝子多型によって薬剤の代謝効率等が異なる場合に、適切な薬剤投与量を調節するため当該遺伝子多型を確認する検査	コンパニオン診断薬、LDT 検査	
(E) 網羅的遺伝学的検査	発症の原因となる遺伝子や染色体異常が特定できないような場合に、網羅的な解析手法 (エクソームシーケンス、全ゲノムシーケンス、全ゲノムマイクロアレイ染色体検査等) を用いて診断を行う検査	エクソームシーケンス、全ゲノムシーケンス、マイクロアレイ染色体検査	研究機関等、検査サービス提供者
(F) 疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査	遺伝子多型が存在する遺伝子について、統計学的分析により遺伝子多型間で疾患の罹患率に差があったとする研究結果等を根拠に、疾患の易罹患性リスクを数値あるいは高低で提示する検査	糖尿病、がん、アルツハイマー	医療機関、検査サービス提供者
(G) 体質に関する遺伝学的検査	代謝にかかわる酵素等の遺伝子多型に関する基礎研究の結果を、体質と関連させて提示する検査	肥満、アルコール代謝、美肌	医療機関、検査サービス提供者
(H) 潜在能力に関する遺伝学的検査	体質の決定にかかわる遺伝子多型等を潜在能力に関連させて提示する検査	音楽、絵画、性格、知能	
(I) 長寿遺伝子に関する遺伝学的検査	基礎研究的な遺伝子多型を長寿に関連させて提示する検査	寿命	
(J) DNA 鑑定	DNA 多型の相同性を根拠に親子関係や血縁関係を調べたり、体液等がその個人由来のものであるか否かを調べたりする検査	親子鑑定、血縁鑑定、個人鑑定	医療機関

## 2) 遺伝子関連検査の実施主体・目的等

遺伝子関連検査は、主に医療機関や研究機関、医療機関等から委託を受けた衛生検査所の他、遺伝子関連検査を提供する事業者が実施している（表 3-3）。

(A)病原体遺伝子検査（病原体核酸検査）、(B)ヒト体細胞遺伝子検査、(C)単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査、(D)薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査は、主に医療の目的において実施される<sup>3</sup>。主な実施機関は医療機関であり、遺伝子解析の依頼先（委託先）として衛生検査所等が検査を行っている。国内の衛生検査所でカバーされない検査の一部は、海外研究機関あるいは海外検査受託解析企業において実施される。また、(E)網羅的遺伝学的検査は主に研究機関が実施する検査である。

(F)疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査、(G)体質に関する遺伝学的検査については、サービス事業者だけでなく医療機関が遺伝学的検査として行っているとの指摘がある。

いずれの検査も、受付から試料の採取、解析、結果報告といった検査の過程において様々な主体が関与している。

## 3) 遺伝学的検査の提供形態による分類

表 1-4 に示した遺伝子関連検査のうち遺伝学的検査、特に(C)単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査、(D)薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査、(E)網羅的遺伝学的検査、(F)疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査、(G)体質に関する遺伝学的検査では、従来は主に医療機関において、医行為によって採取された検体を検査してきた。昨今では、これらの検査を検査サービス提供事業者またはその取次・代理店が直接消費者に提供する「DTC 検査（Direct-to-Consumer Genetic Testing）」と呼ばれる検査が普及してきている。

## 4) 関連ガイドライン

わが国における遺伝子関連検査のガイドラインには主に以下のものがある。

### 【医療目的の遺伝子関連検査】

- 遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル  
（特定非営利活動法人 日本臨床検査標準協議会、2011 年 12 月）<sup>4</sup>
- 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（日本医師会、2011 年 2 月）<sup>5</sup>
- 衛生検査所における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（(社) 日本衛生検査所協会、2008 年 10 月改正）<sup>6</sup>

<sup>3</sup> 先行文献によれば、(C)(D)(E)の検査が医療として行われている根拠として①分析的妥当性、②臨床的妥当性、③臨床的有用性が証明されている点にあることを指摘している。

<sup>4</sup> <http://www.jccls.org/active/MM5-A1.pdf>

<sup>5</sup> <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>

<sup>6</sup> <http://www.jrcla.or.jp/info/info/privacy2.pdf>

- 遺伝学的検査受託に関する倫理指針（(社)日本衛生検査所協会、2014年11月改正）<sup>7</sup>
- 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（厚生労働省、2010年9月改正）<sup>8</sup>
- 個人遺伝情報を取扱う企業が遵守すべき自主基準（特定非営利活動法人 個人遺伝情報取扱協議会、2014年5月改正）<sup>9</sup>
- 経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン（2004年、経済産業省告示第435号）<sup>10</sup>

#### 【臨床研究目的の遺伝子関連検査】

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省、2014年11月一部改正）<sup>11</sup>
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、2014年12月）
- 衛生検査所における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（(社)日本衛生検査所協会、2008年10月改正）
- 遺伝学的検査受託に関する倫理指針（(社)日本衛生検査所協会、2014年11月）
- 個人遺伝情報を取扱う企業が遵守すべき自主基準（NPO 法人個人遺伝情報取扱協議会、2014年5月）

### 5) 公表資料における指摘事項

公表資料に基づき、各施設における遺伝子関連検査の検査項目と状況に関する指摘事項を整理した（表 3-4）。また、遺伝子関連検査の外部委託の状況についても整理を行った（表 3-5）。

<sup>7</sup> <http://www.jrcla.or.jp/info/info/dna.pdf>

<sup>8</sup> <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>

<sup>9</sup> [http://www.cpig.or.jp/jisyu/img/sin\\_jisyu.pdf](http://www.cpig.or.jp/jisyu/img/sin_jisyu.pdf)

<sup>10</sup> [http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/Seimeirinnri/H19guideline.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/Seimeirinnri/H19guideline.pdf)

<sup>11</sup> [http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1432\\_01\\_01.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1432_01_01.pdf)

表 3-4 各施設における遺伝子関連検査の検査項目と状況に関する指摘事項

検査項目	指摘事項
(F)疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査 (G)体質に関する遺伝学的検査 (H)潜在能力に関する遺伝学的検査 (I)長寿遺伝子に関する遺伝学的検査 (J) DNA 鑑定	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝子検査ビジネス提供企業の検査項目に関しては実態が十分に把握されていない。</li> <li>医療機関で実施しているヒト遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）の項目としては、易罹患性に関する検査が多く、次いで体質に関する検査、DNA 鑑定が多い。（*1）</li> </ul>
(C)単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>「単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査」について、国内の研究機関や民間検査機関によって検査提供が可能な遺伝学的検査項目数は144項目であり、国内で検査提供できない項目については、海外の研究機関あるいは民間検査機関に検査を委託している。（*2）</li> <li>国内で提供されている遺伝学的検査のなかで、現在保険収載されているものは36疾患あり、それ以外の遺伝学的検査はLDTによる実施や企業への委託により実施されている。（*2）</li> </ul>

表 3-5 遺伝子関連検査の外部委託の状況に関する指摘事項

検査項目	指摘事項
(F)疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査 (G)体質に関する遺伝学的検査 (H)潜在能力に関する遺伝学的検査 (I)長寿遺伝子に関する遺伝学的検査 (J) DNA 鑑定	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝子検査ビジネス提供企業は医療機関と医療機関以外の両方から遺伝子検査の受託をしている。（*1）</li> <li>未登録の検査機関が外部から遺伝子検査を受託している例もある。（*1）</li> <li>医療機関については自機関内で遺伝子解析を実施しているケースはわずかであり、外部委託していることが多い。（*1）</li> </ul>
(C)単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査 (D)薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査 (F)疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査 (G)体質に関する遺伝学的検査 (H)潜在能力に関する遺伝学的検査 (I)長寿遺伝子に関する遺伝学的検査 (J) DNA 鑑定	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内で受け入れた検体の遺伝子解析を海外事業者に委託している例がある。（ゲノム情報の流出の可能性）（*1）</li> <li>海外の遺伝子解析事業者の代理店も国内に複数存在する。（*1）</li> </ul>

(注) それぞれ以下の出所に基づき作成。

(\*1) 平成 24 年度中小企業支援調査（遺伝子検査ビジネスに関する調査）報告書 平成 25 年 2 月

(\*2) 平成 26 年度厚労科学特別研究事業「遺伝情報・検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究」（平成 27 年 3 月）

(2) 国内外における遺伝子関連検査の品質・精度管理体制の現状及び外部認証制度の概要・取得状況

1) 法規制に基づく遺伝子関連検査の分類

遺伝子関連検査のうち疾病の診断に用いられる検査は、法規制に基づき、主に体外診断用医薬品 (In-Vitro Diagnostics : IVD) または試薬として分類される薬事未承認検査 (Laboratory Developed Test(s) : LDT) を用いた 2 種の検査に分類される。前者は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (医薬品医療機器等法) に基づき承認され、市場に流通しているが、近年、LDT も機関外に流通し始めていることなどから境界が曖昧になりつつあり、新たな規制体制が検討されている。

IVD や LDT 以外に、米国等では、IVD としての承認を得ず、研究または臨床研究目的で用いられる RUO (Research Use Only) や IUO (Investigational Use Only) の製品も存在する (表 3-6)。

表 3-6 法規制に基づく疾病の診断に用いられる検査の分類

分類	IVD (In-Vitro Diagnostics)	LDT (Laboratory Developed Test)	RUO (Research Use Only) IUO (Investigational Use Only)
品目	体外診断用医薬品	試薬	
目的	診断		研究
国内規制	医薬品医療機器等法 (体外診断用医薬品として 医薬品としての厚生労働省 の承認を得る必要がある)	※検査の性能や品質を評価 し適正な運用を担保する法 制度はない。	規制なし
利用場所	医療機関・衛生検査所		規制なし
保険償還	体外診断用医薬品として承認後、薬価収載	基本的に保険適用外だが、 例外として2つのルートから 保険収載される ● 内科系学会社会保険 連合からの要望 ● 先進医療専門家会議 からの保険収載への 提案	-

2) 関連ガイドライン

わが国における遺伝子関連検査 (うち遺伝子関連検査の品質・精度管理) に関連するガイドラインには主に以下のものがある。

- 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン (承認文書)  
(特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会、2012年3月)
- 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (日本医学会、2011年2月)
- ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン (日本臨床検査医学会)
- ファーマコゲノミクス検査の運用指針  
(日本臨床検査医学会、日本人類遺伝学会、日本臨床検査標準協議会)

- 稀少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン（日本人類遺伝学会 遺伝学的検査標準化準備委員会、2010年9月）
- 遺伝学的検査に関するガイドライン  
（日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産婦人科学会、日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天異常学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会、2003年8月）

### 3) 公表資料における指摘事項

公表資料に基づき、遺伝子関連検査の品質・精度管理のうち、以下の事項に関する指摘事項を整理した。

- 外部認証（CLIA、CAP、ISO 15189）の取得状況
- 外部認証取得の理由、取得による効果・検査管理の実施状況等
- 分析の質の確保
- 科学的根拠

表 3-7 外部認証（CLIA、CAP、ISO 15189）の取得状況に関する指摘事項

検査項目	指摘事項
(A)病原体遺伝子検査（病原体核酸検査） (B)ヒト体細胞遺伝子検査 (C)単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査 (D)薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 日本では多くの場合、医療機関・衛生検査所は独自に検査法を開発し、検査を実施しており、施設認証をとっていない。</li> <li>● 一部の機関は任意で米国 CLIA、ISO 等の認証を取得している。</li> <li>● 施設認定を取得している国内施設は ISO 15189 が 85 施設（平成 27 年 10 月時点、日本適合性認定協会）、CAP が 103 施設（平成 23 年時点）程度。なお、衛生検査所（医療機関内の臨床検査施設を除く）は 890 施設（平成 25 年 1 月時点、日本衛生検査所協会）存在している。（HP 等）</li> </ul>
(F)疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査 (G)体質に関する遺伝学的検査 (H)潜在能力に関する遺伝学的検査 (I)長寿遺伝子に関する遺伝学的検査 (J)DNA 鑑定	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DTC 遺伝子検査の実施機関については、将来的にグローバルスタンダードを導入する方向であっても、橋渡しとして CPIGI 自主基準をベースとした認証マーク制度の運用状況をみて、ISO 15189 や CAP の導入の可否を検討すべきではないかという案が出された。しかし現状では CPIGI 加盟事業者は少ない。（*2）</li> <li>● 強制力のないガイドライン等は実効性がない可能性がある。（*2）</li> </ul>



表 3-8 外部認証取得の理由、取得による効果・検査管理の実施状況等に関する指摘事項

検査項目	指摘事項
(A)病原体遺伝子検査（病原体核酸検査） (B)ヒト体細胞遺伝子検査 (C)単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査 (D)薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>認定の取得は経済的な負担が重い。（*1）</li> <li>ISO 15189 の認定取得にはコストや事務負担がかかり、医療機関等ですら認定取得が難しい。（*2）</li> </ul>

表 3-9 分析の質の確保に関する指摘事項

検査項目	指摘事項
(D)薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>LDT に関しては国内に質を保証する規制等がない。（*3）</li> </ul>
(F)疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査 (G)体質に関する遺伝学的検査 (H)潜在能力に関する遺伝学的検査 (I)長寿遺伝子に関する遺伝学的検査 (J)DNA 鑑定	<ul style="list-style-type: none"> <li>DTC 遺伝子検査の実施機関については、CPIGI 自主基準等に最低限行うべき事項が示されているが、業務の実態、遵守の状況が外形的に分かりにくい。（*1*2）</li> </ul>
全分類	<ul style="list-style-type: none"> <li>「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」等は医療・非医療に関わらず共通のガイドラインとして質保証を推奨している。（*3）</li> </ul>

表 3-10 科学的根拠に関する指摘事項

検査項目	指摘事項
(C)単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査 (D)薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療として医師の指示で受ける遺伝学的検査の場合は①分析的妥当性、②臨床的妥当性、③臨床的有用性が証明されている。（*3）</li> </ul>
(F)疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査 (G)体質に関する遺伝学的検査 (H)潜在能力に関する遺伝学的検査 (I)長寿遺伝子に関する遺伝学的検査 (J)DNA 鑑定	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝子検査ビジネス提供企業の検査の妥当性を担保するために、根拠となる論文自体を評価し、格付けすることの是非については、委員の見解の幅が広く、議論を重ねる必要がある。エビデンスの要求レベルについても見解に開きがある。（*2）</li> <li>遺伝子検査ビジネス提供企業の検査は論文の解釈に論理の飛躍がある例が多い。（*2）</li> </ul>

(注) それぞれ以下の出所に基づき作成。

(\*1) 経済産業省講演資料

(\*2) 平成 25 年度中小企業支援調査（遺伝子検査ビジネスに関する調査）報告書 平成 26 年 2 月

(\*3) 平成 26 年度厚労科学特別研究事業「遺伝情報・検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究」（平成 27 年 3 月）

### (3) 遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要及びわが国の遺伝カウンセリングの現状

#### 1) 遺伝カウンセリングの状況

遺伝カウンセリングとは、先行文献によると「遺伝情報が医学的・心理学的・家族的にどういう意味を持つかを人々が理解し、それに適応するのを支援するプロセス全体」とされている。医療機関が実施する検査は主に医師が、または一部を遺伝カウンセラーが担う。事業者が実施する場合には、主に医療機関を介して遺伝子関連検査サービスを提供する場合と、検査結果の資料送付のみとする企業が見られる。

#### 2) 関連ガイドライン

わが国における遺伝カウンセリングに関連するガイドラインには主に以下のものがある。

- 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（日本医学会、2011年2月）
- 出生前遺伝カウンセリングに関する提言および解説（日本遺伝カウンセリング学会、2016年（予定））

#### 3) 公表資料における指摘事項

公表資料に基づき、遺伝子関連検査実施時の遺伝カウンセリング体制等について、以下の指摘事項を整理した。

- 遺伝カウンセリングの実施状況（検査前後、実施者の要件、内容等）
- 遺伝子関連検査を実施する医療機関におけるカウンセリングの実施体制の現状

表 3-11 遺伝カウンセリングの実施状況  
(検査前後、実施者の要件、内容等)に関する指摘事項

検査項目	課題・指摘事項
(F)疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査 (G)体質に関する遺伝学的検査 (H)潜在能力に関する遺伝学的検査 (I)長寿遺伝子に関する遺伝学的検査 (J)DNA 鑑定	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関について、インフォームドコンセントを文書で取得している機関が多いが、口頭のみ機関もある。(*1)</li> <li>医療機関での遺伝子検査の結果の通知については、医療機関で説明することが多いが、検査項目によっては事業者に任せている例もある。(*1)</li> <li>医療機関での検査前、検査結果のカウンセリングは医師が担当することが圧倒的に多い。検査に付帯して提供するサービスとしては、治療や予防行為、生活指導・栄養指導、運動プログラムが多い。(*1)</li> </ul>
(C)単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査 (D)薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査	<p>保険収載されている遺伝カウンセリングに関しては、厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、保険収載されている遺伝学的検査を実施し、その結果について患者又はその家族に対し行われた場合には、患者1人につき月1回に限り、500点(5,000円)の遺伝カウンセリング加算が認められている。しかし、施設基準を満たし遺伝カウンセリング加算を算定している医療機関は限られている。(*2)</p>

(注) それぞれ以下の出所に基づき作成。

(\*1) 平成24年度中小企業支援調査(遺伝子検査ビジネスに関する調査)報告書 平成25年2月

(\*2) 平成26年度厚生科学特別研究事業「遺伝情報・検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究」(平成27年3月)

### 3.3.2 諸外国・地域における法令等の概要

本章では、国内の課題に照らして諸外国・地域における現状を調べるため、以下の項目について調査を行った。

- 医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等
- 遺伝子関連検査の品質・精度管理体制
- 遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要

(なお、関連事項としては遺伝情報の取扱に関する規制があるが、これについては別紙1として整理した。)

次章以降では、各調査の結果概要の要旨及び各国の調査結果について示す。

#### (1) 医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等

本章では、関連法令に加え、行為の内容として対象検査をどのように定義しているか、さらに検査を行う主体や製造・販売にあたっての条件として何が規定されているかについて整理した。調査項目は以下の通りとした。

- 主な法令等(制定時期)

- 対象検査の定義（行為の内容等）
- 遺伝子関連検査に関わる主な法令等
- 関係機関・規制当局

### 1) 調査結果の要旨

国や地域により、法令により遺伝子関連検査は医療の目的のみ実施が許可されている国（ドイツ、フランス）と、医療の目的以外に、行動規範の存在下で DTC 検査の実施を許可している国（英国、日本）がある。米国は州法により DTC 検査の実施の可否が異なる。

また、IVD 及び LDT の法規制の有無についてみると、わが国の場合は、IVD に関しては医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）の承認の対象となっている一方で、LDT として実施される遺伝子関連検査は、英国と同様、行動規範として各種のガイドラインが定められている状況にあり、法的な拘束力はない。

表 3-12 遺伝子関連検査に関わる主な規制の概要

	EU	英国	フランス	ドイツ	米国	日本
DTC 検査の実施可否	加盟国による	可	禁止 ※医療目的または科学研究目的においてのみ実施を許可	禁止 ※疾患や健康状態の確定的遺伝子関連検査は医師によってのみ実施 詳細規定あり	州による	可
IVD に関する法規制	あり (EU 指令)	あり (EU 指令)	あり (EU 指令)	あり (EU 指令)	あり (FFDCA)	あり (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律)
LDT に関する法規制	なし (ただし IVD 規則案の検討中)	ガイドラインに基づく (ただし検査室に対して ISO 15189 の取得を義務付け)	ガイドラインに基づく (ただし検査室に対して ISO 15189 の取得を義務付け)	ガイドラインに基づく (ただし検査室に対して連邦医師会の指令遵守を義務付け)	CLIA 法 (後述) の他、FDA が発出する各種ガイドライン	ガイドラインに基づく (ただし臨床研究中核病院においては、ISO 15189 等の取得が必要)

(注) IVD (In-Vitro Diagnostics)、LDT (Laboratory Developed Test) の略称。EU 指令：EC Directive 98/79/EC (Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices) (1998 年発効)。FFDCA：Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (連邦食品・医薬品・化粧品法, Code of Federal Regulations Title 21) (1938 年制定)。CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments)。

(注) 米国は 2009 年時点、ニューヨークを含む 13 州では、消費者が直接遺伝子関連検査をオーダーすることを禁止している。他の州でも、消費者が直接オーダーできる遺伝子関連検査を数種類に限定している州がある。

## 2) 参考文献

調査にあたっては、関連する既存の先行調査研究事例や諸外国の規制関連機関のウェブサイト等を参照した。本章で対象とする先行文献は以下の通りとした。

表 3-13 調査対象文献の一覧  
(医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等)

対象国・地域	タイトル	作成主体	出版年	URL 等
欧州連 合・ヨー ロッパ	EC DIRECTIVE 98/79/EC (体外診断薬指令)	欧州委員会等	2009 年	<a href="http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31998L0079">http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31998L0079</a> , <a href="http://www.sgsgroup.jp/~media/Local/Japan/Documents/White%20Papers/SGS_SC_MD%20IVD_White_Paper-JP-10.pdf">http://www.sgsgroup.jp/~media/Local/Japan/Documents/White%20Papers/SGS_SC_MD%20IVD_White_Paper-JP-10.pdf</a>
	Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes	欧州評議会	2008 年	<a href="https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680084824">https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680084824</a>
	Regulating DTC genetics:an overview of global trends	Dr Stuart Hogarth, King's College London	2011 年	<a href="http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MolecularandClinicalGeneticsPanel/UCM248629.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MolecularandClinicalGeneticsPanel/UCM248629.pdf</a>
	The Committee of Ministers' Recommendation	欧州評議会等		<a href="https://wcd.coe.int/com.instranet.InstraServlet?command=com.instranet.CmdBlobGet&amp;InstranetImage=564487&amp;SecMode=1&amp;DocId=560582&amp;Usage=2">https://wcd.coe.int/com.instranet.InstraServlet?command=com.instranet.CmdBlobGet&amp;InstranetImage=564487&amp;SecMode=1&amp;DocId=560582&amp;Usage=2</a>
英国	Human Tissue Act 2004	Human Tissue Authority	2006 年	<a href="http://www2.uwe.ac.uk/services/Marketing/research/doc/ethicsandprocedures/HumanTissueResearchatUWEoperatingprocedures.doc">http://www2.uwe.ac.uk/services/Marketing/research/doc/ethicsandprocedures/HumanTissueResearchatUWEoperatingprocedures.doc</a> (作成主体の HTA へのリンクがきれており、同様の内容が掲載されているウェブサイトを表示)
	Quality Issues in Clinical Genetic Services.	Kristoffersson U, et al.	2010 年	Springer Science + Business Media B.V. 2010
	A Common Framework of Principles for direct-to-consumer genetic testing services	Human Genetics Commission	2010 年	<a href="http://www.sashg.org/documents/HGC-UK-Policy-on-DTC-testing.pdf">http://www.sashg.org/documents/HGC-UK-Policy-on-DTC-testing.pdf</a>
	NHS STANDARD CONTRACT	NHS		<a href="https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2014/04/e01-med-gen.pdf">https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2014/04/e01-med-gen.pdf</a>
フランス	CIVIL CODE (民法典)		2006 年	<a href="http://www.legifrance.gouv.fr/content/download/1950/13681/version/3/file/Code_2">http://www.legifrance.gouv.fr/content/download/1950/13681/version/3/file/Code_2</a>

対象国・地域	タイトル	作成主体	出版年	URL 等
				<a href="#">2.pdf</a>
	Public Health Code (公衆衛生法)		2004 年	<a href="https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665">https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665</a>
	Bioethics Law (生命倫理法)	国務院		<a href="http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/france-new-bioethics-law/">http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/france-new-bioethics-law/</a> , <a href="http://www.ndl.go.jp/jp/diet/publication/legis/pdf/02490105.pdf">http://www.ndl.go.jp/jp/diet/publication/legis/pdf/02490105.pdf</a> , <a href="http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&amp;dateTexte=&amp;categorieLien=id">http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&amp;dateTexte=&amp;categorieLien=id</a>
ドイツ	Human Genetic Diagnosis Act, 2009	連邦議会	2009 年	<a href="https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany_GenDG_Law_German_English.pdf">https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany_GenDG_Law_German_English.pdf</a> <a href="http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MolecularandClinicalGeneticsPanel/UCM248629.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MolecularandClinicalGeneticsPanel/UCM248629.pdf</a>
	Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries		2012 年	Eur J Hum Genet. 2012 Jul; 20(7):715–721. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376265/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376265/</a>
米国	New York Public Health Law			<a href="http://codes.findlaw.com/ny/public-health-law/">http://codes.findlaw.com/ny/public-health-law/</a>
	Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories, FDA Notification and Medical Device Reporting for Laboratory Developed Tests (LDTs)	FDA	2014 年	<a href="http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm416685.pdf">http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm416685.pdf</a>
	Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories, Framework for Regulatory Oversight of 8 Laboratory Developed Tests (LDTs)	FDA	2014 年	<a href="http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm416684.pdf">http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm416684.pdf</a>
全般	「平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 遺伝情報検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療	厚生労働省 (代表者：高田史男北里大学教授)	2015 年	<a href="http://www.idenigak.jp/research/h26.html">http://www.idenigak.jp/research/h26.html</a>

対象国・地域	タイトル	作成主体	出版年	URL 等
	政策研究」うち「諸外国での遺伝子関連検査の法規制及び『遺伝子検査ビジネス』への適用」			
	「平成24年度中小企業支援調査（個人遺伝情報保護の環境整備に関する調査）報告書（遺伝子検査ビジネスに関する調査）」報告書	経済産業省	2013年	<a href="http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24idenshibizinesu.pdf">http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24idenshibizinesu.pdf</a>

### 3) 欧州連合（EU：European Union）

#### a. 主な法令等

EUにおける遺伝子関連検査に関する法令は、主に以下の3つである。

- ① 「体外診断用医療機器指令」
  - ✓ 正式名称は“Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices”、略称は“EC Directive 98/79/EC”（1998年発効）
  - ✓ 遺伝子関連検査のうち IVD について規定する法令である。
  - ✓ 本指令は、現在、規則（Regulation）策定に向け法改正の検討が行われている。
- ② 「人権と生物医学に関する条約」における「遺伝子検査に関する追加議定書」
  - ✓ 正式名称は“Convention on Human Rights and Biomedicine”における“Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes”（2008年制定）
  - ✓ 欧州評議会が策定した遺伝子関連検査に関する議定書である。
- ③ 「欧州評議会閣僚委員会の勧告」における No. R (97) 5
  - ✓ 正式名称は“The Committee of Ministers’ Recommendation”（1997年採択）
  - ✓ 欧州評議会が策定した医療データに関する勧告である。

#### b. 対象検査の定義（行為の内容等）

体外診断用医療機器指令（①）の該当箇所では、遺伝子関連検査を「体外診断用医療機器」の観点から以下の通り定義している。また、現在の IVD 指令が対象とする医療分野に限っている。以下、法令等における一部分を出所とする記述については、【】でその部分の名称（章や付録の名称）を示す。

- 人体の血液及び組織を含む検体の体外検査に用いられることを目的とした、単独または複数の組み合わせで使用される試薬、試薬製品、キャリブレーター、コントロール物質、制御物質、キット、器具、機器、装置またはシステム【Article 1 Scope, definitions(b)】

- 特定の製品タイプを、高リスク (List A) または中リスク (List B) として分類【Annex II】

人権と生物医学に関する条約 (②) の該当箇所では、以下の通り医療目的に対象検査を絞っている。

- 医療目的の遺伝子関連検査 (ヒト生体試料を用いて分析を行い、遺伝的特徴を識別することを目的としているものを含む)【Article 2.1】

欧州評議会閣僚委員会の勧告 (③) の該当箇所では以下の通り定義されている。

- ゲノムデータを含む医療データの収集と自動処理【2.1 Scope】

#### c. 遺伝子関連検査に関わる主な規制等

体外診断用医療機器指令 (①) の該当箇所では、IVD としての上市等に関する要求事項が以下の通り示されている。

- 対象製品は EC 適合性評価手続を通して、欧州整合規格の要求事項を満たしている必要がある【Article 3 及び Article 5】
- 製造業者は新製品を上市する際に、その製品に使用される技術と分析対象物質、その他の特徴を管轄当局に通知することが必要 (特に遺伝子関連検査で DNA マイクロチップを使用する場合に当てはまる)【体外診断用医療機器指令の前文における(30)】

現在検討中の体外診断用医療機器規則案では、現在の体外診断用医療機器指令が対象とする医療分野だけでなく、非医療分野を対象とするかどうかについても議論が行われている。

人権と生物医学に関する条約 (②) の該当箇所では、遺伝子関連検査を原則医学的管理下で実施することが示されている。

- 医療目的の遺伝子関連検査は医学的管理下においてのみ実施する【Article 7】
- 適切な評価が提供される場合は例外が認められる場合があるが、クライアントやその家族にとって重要な医学的示唆を与える場合や生殖に関する選択に重要な影響を与える場合、例外はない【Article 7】

欧州評議会閣僚委員会の勧告 (③) では、遺伝子解析の範囲について以下の通り定義されている。

- 遺伝子解析は同意を得た医療相談、診断、治療の範囲でのみ実施【6.2 Consent】

#### d. 関係機関・規制当局

関係機関・規制当局としては、加盟国の当局、Notified Body (中リスク以上の体外診断用医療機器の市販前認証審査機関)、The Committee of Ministers' Recommendation (欧州委員会)、Convention on Human Rights and Biomedicine, Council of Europe (欧州評議会に設けられた会議体) がある。



## 4) 英国

### a. 主な法令等

英国における遺伝子関連検査に関する法令は、主に以下の3つのである。

- ① 「人体組織法」
  - ✓ 正式名称は“Human Tissue Act”（2004年制定）
  - ✓ 人体組織の扱いについて定めた法令である。
- ② 「臨床遺伝に関する標準契約」
  - ✓ 正式名称は“NHS England STANDARD CONTRACT FOR MEDICAL GENETICS (ALL AGES)”（2013年制定）
  - ✓ NHSの傘下にいる機関（契約を締結している機関）に対して適用される臨床遺伝に関する標準契約である。
- ③ 「DTC検査に関するガイドライン」
  - ✓ 正式名称は“A Common Framework of Principles for direct-to-consumer genetic testing services”（Human Genetics Commission等、2010年制定）
  - ✓ 人類遺伝学委員会が策定したDTC検査に関するガイドラインである。
  - ✓ 英国ではビジネス領域における遺伝子関連検査サービスは禁止されていない。

### b. 対象検査の定義（行為の内容等）

人体組織法（①）の該当箇所では、対象検査の定義ではなく、ヒト組織そのものに対して以下の通り定義づけがなされている。

- ヒト組織の除去・保管・使用・廃棄に係る行為

臨床遺伝に関する標準契約（②）の該当箇所では、医療目的としての遺伝子関連検査として以下の通り定義されている。

- 遺伝子疾患や先天性異常を罹患している、またはそのリスクのある患者に、臨床での処置やQOL向上を目的として予測、診断、助言をするための医学遺伝サービス  
【2.1 Aims and objectives of service】

DTC検査に関するガイドライン（③）の該当箇所では、対象の遺伝子関連検査として、DTC検査全般であると定めている。

- 有資格の医療専門職の指示なしで市民が購入することができる遺伝子関連検査全般  
【1. Purpose and scope 1.2】

### c. 遺伝子関連検査に関わる主な規制等

人体組織法（①）の該当箇所では、対象検査の実施にあたり、当人の組織を用いる際の同意の必要性について以下の通り定めている。

- 同意なしの個人のゲノム・遺伝子解析を目的として当人の組織を用いることはDNA窃盗にあたり、違反者に対しては、3年以下の懲役又は罰金、あるいはその両方が科せられる【45 Non-consensual analysis of DNA】

臨床遺伝に関する標準契約（②）の該当箇所では、遺伝子関連検査を実施する者について以下の通り定めている。

- NHS で提供される遺伝子関連検査は、臨床遺伝専門医及び遺伝カウンセラーによるのみ実施【2.2 Service description/care pathway】

DTC 検査に関するガイドライン（③）の該当箇所では、DTC 検査のエビデンスの扱い、顧客への同意、結果の解釈、検査の結果の説明等まで広範に記載されている。

- 検査提供者は提供している検査と疾患等の関係のエビデンスを利用可能にすること【3. Regulatory Information 3.1】
- 顧客が検査に関する十分な情報を得て、同意が得られた場合のみ実施【6. Consent 6.2】
- 結果の解釈は公認の訓練を受け資格を保有している専門家の責任の下で、適切な専門機関が定め、管理している基準のなかで実施【10. Interpretation of test results 10.1】
- 遺伝子関連検査の結果は容易に理解のできる様式で顧客に説明すること【11. Provision of results 11.1】

#### d. 関係機関・規制当局

関係機関・規制当局としては、NHS（国民保健サービス）、UK Genetic Testing Network：NHS の遺伝子関連検査に関するアドバイザー機関、Human Genetics Commission（人類遺伝学委員会）がある。

### 5) フランス

#### a. 主な法令等

フランスにおける遺伝子関連検査に関する法令は、主に以下の3つである。

- ① 「民法」
  - ✓ 正式名称は“Civil Code”（2015年改正）
  - ✓ 民法のなかにおいて遺伝子関連検査の定義、目的や検査を実施する者の要件について定義している。
- ② 「公衆衛生法」
  - ✓ 正式名称は“Public Health Code”（該当箇所は2004年改正）
  - ✓ 公衆衛生法では、医療目的または科学研究目的に限って遺伝子検査を行うことを認めている。
- ③ 「生命倫理法」
  - ✓ 正式名称は“Bioethics Law”（2011年制定）
  - ✓ 生命倫理法のなかで、個人または第三者に対して遺伝子検査に関する規定を置いており、公衆衛生法（②）をさらに改正した内容となっている。

## b. 対象検査の定義（行為の内容等）

公衆衛生法（②）の該当箇所では、遺伝子関連検査の定義として以下の通り定めている。

- 個人の遺伝性疾患の診断、疾患の原因遺伝子の特徴の検出、個人の遺伝学的特徴を医療に応用する場合の遺伝子関連検査【Article L1131】

## c. 遺伝子関連検査に関わる主な規制等

民法（①）の該当箇所では、医療目的または科学研究目的に限って遺伝子検査を行うことを認めている。さらに、患者に対する検査前の同意の前提となる情報提供や同意の有効期間についても示されている。

- 遺伝子関連検査は、医療目的または科学研究目的においてのみ実施を許可する【Article 16-10】
- 検査前に、専門家による医学的指導・監督の下で検査の内容及び目的に関する情報が提供され、書面による同意を得ることが必要である【Article 16-10】
- 得られた同意は個人の生存中は保管することが必要である【Article 16-11】

公衆衛生法（②）の該当箇所では、以下の規定がある。

- 臨床遺伝専門医や解析担当者は、遺伝子関連検査を実施するには、ゲノム・遺伝子解析の結果を検証するための特別な研修等を受けることが必要【Article L1132-1 及び 2】
- 医学または科学的研究以外の目的での遺伝子関連検査、または同意のない医学または科学的研究を行った場合の罰則規定がある【Article L1133】

生命倫理法（③）の該当箇所では、個人または第三者に対して、遺伝子関連検査の実施目的について以下の通り規制している。

- 個人または第三者が DNA のプロファイリングの目的で遺伝子関連検査を実施することを禁止

## d. 関係機関・規制当局

関係機関・規制当局は、Agence de la Biomédecine（先端医療庁）、Ministère des Affaires sociales, de la Santé（厚生省）である。

## 6) ドイツ

### a. 主な法令等

ドイツにおける遺伝子関連検査に関する法規制は、主に「ヒト遺伝学的診断に関する法律」（正式名称は“Human Genetic Diagnosis Act”（2009年制定））による。当該法律では、医師のみによって実施することを定めている。

### b. 対象検査の定義（行為の内容等）

当該法律では、遺伝子関連検査の定義を以下の通り定めている。研究目的で行う遺伝子関

連検査は法の対象外となる。

- ヒト（胚及び胎児を含む）の遺伝子関連検査及び遺伝子関連検査のフレームワークで実施される遺伝子解析【§ 2 Scope of Application】
- 研究目的の検査や、刑事訴訟関連法または感染予防法が適用される検査は法対象外【§ 2 Scope of Application】

#### c. 遺伝子関連検査に関わる主な規制等

当該法律では、遺伝子関連検査が医療の現場において用いられること、医師によってのみ実施されることを定めている。予測的遺伝子関連検査を行う場合は、医師のなかでも行える者の条件について定めている。

- 疾患や健康状態の確定的遺伝子関連検査は医師によってのみ実施
- 予測的遺伝子関連検査は人類遺伝学専門医または、専門領域を持ち、かつ遺伝子関連検査を実施することができる認定、専門性、資格を保有している医師によってのみ実施【§ 7 Medical doctor Reservations】
- 遺伝子解析は、検査責任医師または当該検査責任医師から委託を受けている者によってのみ実施【§ 7 Medical doctor Reservations】
- 責任者である医療従事者が書面による患者の同意を得ることが必要【§ 8 Consent】

#### d. 関係機関・規制当局

関係機関・規制当局は、連邦保健省（BMG）、各州の当局である。

### 7) 米国

#### a. 主な法令等

米国における遺伝子関連検査に関する法令は、以下がある。

- ① 「FFDCA」
  - ✓ 正式名称は“Federal Food, Drug, and Cosmetic Act”、和名別称として「連邦食品・医薬品・化粧品法」（1976年制改定）。本報告書では、略称として FFDCA とする。
  - ✓ 連邦政府においては、遺伝子関連検査に関わる主な法令として FFDCA がある。
- ② 「各州法」
  - ✓ 本調査では、ニューヨーク州の例として「ニューヨーク州公衆衛生法」（正式名称は“New York Public Health Law”）を取り上げる。

#### b. 対象検査の定義（行為の内容等）

FFDCA（①）の該当箇所では、遺伝子検査を IVD の要件として定義している。

- 疾患、または疾患やその続発症の治癒、軽減、治療、または予防のための健康状態の測定を含めた状況において診断に使用することを目的とする試薬、装置及びシステム
- 安全性と使用目的により Class I、II、III として分類

②は各州法に準ずる。ニューヨーク州公衆衛生法の該当箇所では、HIV や C 型肝炎の検査等を除く DTC 遺伝子検査は許可されていない。

### c. 遺伝子関連検査に関わる主な規制等

FFDCA (①) の該当箇所では、IVD の上市の条件について示されている。

- 体外診断用医療機器 (IVD) の上市のためには Class 分類により FDA の届出または審査が必要

また、遺伝子関連検査に関しては、Laboratory Developed Tests (LDTs) をリスクに応じて 3 段階に分類し、FDA が規制をすることについて検討がされている。

ニューヨーク州の例では、遺伝子関連検査に関する該当箇所 (②) で、以下の通り示されている。

- 遺伝子関連検査は通常医師または法で規定されている資格がある者によってのみ実施
- 書面上の同意を得ることが必要

2009 年時点、ニューヨーク州を含む 13 州において、消費者が直接遺伝子関連検査をオーダーすることを禁止している。

また、他の州でも、消費者が直接オーダーできる遺伝子関連検査を数種類に限定している、または禁止している州がある。以下にその例を示す。

#### <DTC 検査が一部制限されている州の例>

アリゾナ州では、州法において、消費者が直接オーダーする特定の検査リストが示されており、それ以外は、法律により許可された医療の専門家 (Health professionals) だけがオーダーすることが許されている。アリゾナ州健康サービス局の職員により、DTC 検査は 2、3 の特定の検査に限られていることが確認されている (根拠は、Ariz. Rev. Stat. § 36-470、Ariz. Admin. Code R9-14-102)。その他、コロラド、フロリダ、カリフォルニア州等も同じカテゴリに分類されている。

#### <DTC 検査が禁止されている州の例>

ジョージア州では、検査及び検査結果の報告はライセンスを持つ医者、歯医者、その他一部の者 (Person authorized by law to use the findings of laboratory examinations) により行われることが記載されている。州保健サービス局の職員により、DTC 検査は禁止である (Not permitted) ことが確認されている (根拠は、Ga. Code Ann. § 31-22-4 (a)及び(c))。

他に DTC 検査を禁止している州としてハワイ州、アイダホ州、ケンタッキー州等がある。

一方、DTC 検査を禁止していない州は、バージニア州、ワシントン州、ウィスコンシン州等 25 州である。

#### d. 関係機関・規制当局

関係機関・規制当局は、遺伝子関連検査を医療機器等の面から許認可を行う Food and Drug Administration (FDA) の他、各州の当局、Center of Medicare and Medicaid Services (CMS) である。

#### (2) 国際的な外部認定制度の概要

本章では、国際的な外部認定制度の概要と、そのなかで遺伝子関連検査がどのように定義されているか、さらに認定取得にあたっての要求事項について整理した。調査項目は以下の通りとした。

- 制度の目的・設立の経緯
- 認定機関
- 査察機関・内容
- 認定対象
- 対象となる遺伝子関連検査の範囲
- 要求事項（人材、検体、品質マネジメント）
- 国内外認定数
- 認定有効期間
- 認定取得金額

#### 1) 調査結果の要旨

臨床検査施設の外部認定制度には国際的な標準規格である ISO 15189、米国の国内法である CLIA 法、米国内の学会により運営されるプログラムである CAP サーベイ及び LAP の 3 種類の代表的な制度がある。

それぞれの制度によって、遺伝子関連検査の扱い、臨床検査施設への要求の程度等に違いがあり、ISO 15189 は臨床検査施設の運営に関わるマネジメント、CLIA 法は人材の配置、CAP サーベイは検査手順や文書管理等に重点が置かれている点に特徴がある。また、CAP サーベイでは次世代シーケンサーを利用した検査にも対応しており、検査内容の技術向上に合わせてプログラムが迅速に更新されている。

各制度とも、認定の取得や維持にかかるコストが臨床検査施設の負担となっており、直接費用のみでなく、取得のためのコンサルティング料や、要求事項を順守するための人材の確保等もコストとして大きな割合を占めていると考えられる。

また、臨床検査施設の品質・精度管理方法は大きく 3 タイプに分類され、国ごとに採用しているタイプが異なっている。日本では統一の基準が示されておらず、遺伝子関連検査を含む臨床検査の実施機関（一部）が独自に外部認定を取得している。

表 3-14 国際的な外部認定制度の概要

	ISO 15189	CLIA 法	CAP サーベイ・LAP
根拠基準の種類	標準規格	法律	自主規格
作成主体	ISO/CASCO (適合性評価委員会)	米国議会	米国病理学会 (CAP)
認定の対象	全世界の臨床検査施設	米国内の臨床検査施設 (他国は International CLIA を任意取得可能)	全世界の臨床検査施設
認定の取得義務	国内法令による (EU 各国は義務化の方向)	米国では認定 (義務)	認定
概要	日本では、この国際規格に基づき、日本適合性認定協会が臨床検査施設の審査・認定を行っている。 欧州や豪州では国の政策として ISO 15189 の取得を推進している。	診断、予防、治療を目的とした人体由来の全ての検体検査 (一部の検査を除く) を用いた検査を対象としており、1988 年に米国連邦政府が法律として制定。 米国内の全ての臨床検査施設は法に基づき CLIA 認定を受けなければならないとされており、構造設備、人的要件や精度管理等の基準に適合しているものを認定している。	CAP は臨床検査成績評価プログラム (以下、「CAP サーベイ」という。) 及び臨床検査施設認定プログラム (以下、「LAP」という。) を実施している。 CAP サーベイ: CAP により毎年実施されている世界最大規模の国際的な精度管理、つまり臨床検査施設間比較プログラム。 LAP: CAP サーベイを実施していることを条件とし、臨床検査施設の設備等のハード面と臨床検査施設を運営するソフト面の査察プログラム。
国外認定数	米国: 数十施設 英国: 約 900 施設 (2015 年時点) ドイツ: 約 500 施設 (2011 年時点) フランス: 約 200 施設 (2011 年時点) 全世界: 5,000 施設以上	(認定数) 米国: 臨床検査施設 16,441 施設、診療所 5,767 施設が登録 (2016 年 1 月時点)	CAP サーベイへの参加: 世界で約 21,500 施設 (2015 年時点) LAP 認定: 世界で約 7,600 施設 (2015 年時点)
国内認定数	87 施設 (2015 年 12 月 21 日現在) (病院 53 施設、衛生検査所 34 施設)	(International CLIA 認定施設) 衛生検査所 2 施設	衛生検査所等 19 施設以上 病院 2 施設 (2015 年度実績)

(注) CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment)

CAP (College of American Pathologists)

表 3-15 臨床検査施設の品質・精度管理方法

	法令に基づく検査施設の認証	ガイドラインでの外部認証取得の推奨	統一の基準なし
概要 主要国	米国	欧州 (英国、フランス、ドイツ等)	日本 ※臨床中核病院については認定要件として外部評価を受けることを義務付け
メリット	国内の遺伝子関連検査の品質・精度の統一を図ることが可能	品質・精度評価や査察プログラムを新規に作成する必要がない	主に大学等で実施される研究としての遺伝子関連検査（希少疾病の遺伝学的検査等）の実施が可能
デメリット	新規に品質・精度の評価指標や査察プログラムを作成する必要がある 各検査施設のコスト負担の増加 研究としての遺伝子関連検査（希少疾病の遺伝学的検査等）の実施が困難	ガイドラインの作成を担える適切な業界団体、学会等の存在が必要 認証取得が義務ではないため、完全な品質・精度の統一が困難 各検査施設のコスト負担の増加	国として遺伝子関連検査の品質・精度管理、環境整備が困難 LDT による検査法の評価及び品質・精度保証を担保できない

## 2) 参考文献

調査にあたっては、関連する既存の先行調査研究事例や諸外国の規制関連機関のウェブサイト等を参照した。本章で対象とする先行文献は以下の通りとした。

表 3-16 調査対象文献の一覧（国際的な外部認定制度の概要）

対象国・地域	タイトル	作成主体	出版年	URL 等
世界	INTERNATIONAL STANDARD ISO 15189	International Organization for Standardization (ISO: 国際標準化機構)	2014 年	<a href="https://www.iso.org/">https://www.iso.org/</a>
	認定に関する料金規定	日本適合性認定協会 (Japan Accreditation Board : JAB)	2015 年	<a href="http://www.jab.or.jp/files/items/common/File/N4012015V21_2.pdf">http://www.jab.or.jp/files/items/common/File/N4012015V21_2.pdf</a>
米国	CLIA 法	米国連邦政府	1988 年	<a href="http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/IVDRegulatoryAssistance/ucm124105.htm">http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/IVDRegulatoryAssistance/ucm124105.htm</a> <a href="http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=1248e3189da5e5f936e55315402bc38b&amp;node=pt42.5.493&amp;rgn=div5#se42.5.493_147">http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=1248e3189da5e5f936e55315402bc38b&amp;node=pt42.5.493&amp;rgn=div5#se42.5.493_147</a>



対象国・地域	タイトル	作成主体	出版年	URL 等
	COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS Laboratory Accreditation Program Introduction to CAP Lab Accreditation Program	International Academy of Pathology	2012 年	<a href="http://www.cap.org/apps/docs/statline/pdf/genetics_testing_laboratories.pdf">http://www.cap.org/apps/docs/statline/pdf/genetics_testing_laboratories.pdf</a>
	CAP Accreditation of Genetics Testing Laboratories	Gail Vance, MD, FCAP College of American Pathologists	2007 年	<a href="http://www.cap.org/apps/docs/statline/pdf/genetics_testing_laboratories.pdf">http://www.cap.org/apps/docs/statline/pdf/genetics_testing_laboratories.pdf</a>
	CAP Accreditation Checklists—2015 Edition	CAP	2015 年	<a href="http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/accreditation-checklists-full-listing.pdf">http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/accreditation-checklists-full-listing.pdf</a>
	About the College of American Pathologists	CAP	-	<a href="http://www.cap.org/web/submenu/about?_adf.ctrl-state=vla63px3b_4&amp;_afLoop=25748552044035#!%40%40%3F_afrLoop%3D25748552044035%26_afr.ctrl-state%3Dofqmn36ca_4">http://www.cap.org/web/submenu/about?_adf.ctrl-state=vla63px3b_4&amp;_afLoop=25748552044035#!%40%40%3F_afrLoop%3D25748552044035%26_afr.ctrl-state%3Dofqmn36ca_4</a>
	CLIA Law & Regulations	CDC	-	<a href="http://wwwn.cdc.gov/clia/Regulatory/default.aspx">http://wwwn.cdc.gov/clia/Regulatory/default.aspx</a>
	CLIA & Genetic Testing Oversight	CDC	-	<a href="http://wwwn.cdc.gov/cliac/pdf/Addenda/cliac0207/AddendumC.pdf">http://wwwn.cdc.gov/cliac/pdf/Addenda/cliac0207/AddendumC.pdf</a>
	List of Approved Accreditation Organizations under the Clinical Laboratory Improvement Amendments	CMS	-	<a href="https://www.cms.gov/regulations-and-guidance/legislation/clia/downloads/aolist.pdf">https://www.cms.gov/regulations-and-guidance/legislation/clia/downloads/aolist.pdf</a>
	Specialty/subspecialty information for approved accreditation organizations under CLIA	CMS		<a href="https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/AOSpecialtiesSubs.pdf">https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/AOSpecialtiesSubs.pdf</a>
	CLIA Certificate Fee Schedule	CMS		<a href="https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/CLIA_certificate_fee_schedule.pdf">https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/CLIA_certificate_fee_schedule.pdf</a>
	アメリカ合衆国における検査室の精度管理について	オハイオ州立大学 医学部病理学教室 玉真 健一	2008	<a href="http://www.jaclap.org/newspaper-publication/LabCP/LabCP26_02/04tamama.pdf">http://www.jaclap.org/newspaper-publication/LabCP/LabCP26_02/04tamama.pdf</a>

### 3) ISO 15189

#### a. 制度の目的・設立の経緯

ISO 15189は臨床検査施設の品質マネジメントシステムの向上、検査に関する能力の評価、及び検査施設の顧客、規制当局、認定機関に対する臨床検査施設の能力の裏付けを目的して、

国際標準化機構（International Organization for Standardization : ISO）が作成した国際規格である。

臨床検査施設の品質と能力に関する特定要求事項を提供するものとして、「JIS Q17025（ISO/IEC17025）試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」及び「JIS Q9001（ISO9001）品質マネジメントシステム—要求事項」をベースとし、2003年にISOの技術専門委員ISO/TC212が作成した。2012年改正の第3版が最新である。

欧州や豪州では政策としてISO 15189の取得を推進している。

#### b. 認定機関

国際試験所認定協力機構（ILAC）加盟機関が各国の臨床検査施設を認定している。日本においては、この国際規格に基づき、日本適合性認定協会（JAB）が臨床検査施設の審査・認定を実施している。

#### c. 査察機関・内容

要求事項として、以下が規定されている。

- 外部機関のレビューが行われた場合は、ISOの規定範囲内で、同外部機関の指摘に対応すること【4.14.8】

4年間の認定期間のうち、2回の査察を受ける必要がある。

#### d. 認定対象

認定対象として以下が定義されている。

- 臨床検査（一般検査、血液学的検査、生化学的検査、免疫学的検査、微生物学的検査、病理学的検査など）を実施する臨床検査施設

日本においては、検査施設認定は保険診療報酬上の算定対象外となっている。

#### e. 対象となる遺伝子関連検査の範囲

ISO 15189の対象は分子遺伝学的検査施設に限定するものではない。ただし、記録管理【4.13】、患者・利用者への情報提供【5.4.2】、検体保存・滞留・破棄【5.7.2】、結果報告【5.9.1】に関する条項には、遺伝子検査に際しては特別の注意が必要であると言及されている。

#### f. 要求事項（人材、検体、品質マネジメント）

人材に関する要求事項としては以下の項目が規定されている。

- 5.1 職員
- 5.1.2 職員資格
- 5.1.3 職務説明
- 5.1.4 職員に対する組織環境の説明
- 5.1.5 研修

- 5.1.6 適性検査
- 5.1.7 職員の成果レビュー
- 5.1.8 継続的な教育及び専門性の育成
- 5.1.9 人事記録

検体に関する要求事項としては以下の項目が規定されている。

- 5.4.4 一次試料の収集及び取扱
  - 5.4.4.1 概要
  - 5.4.4.2 収集前の活動についての説明
  - 5.4.4.3 収集活動についての説明
- 5.4.5 試料の移管
- 5.4.6 試料の受け取り
- 5.4.7 分析前の取扱、準備及び保管

品質マネジメントに関する要求事項としては、品質マネジメントシステムの方針及び目標を検査部長が表明し、品質マニュアルに文書化することが求められており、以下の事項が含まれることが必要と規定されている。

- 検査施設のサービスの範囲を明確にする
- 検査施設管理主体がサービスの水準を定める
- 品質マネジメントシステムの目的
- 品質文書を活用させ、方針と定めた手順を常に実施することを検査施設の要員に要求すること
- 良好な業務習慣の維持の公約
- この国際規格への適合性を守ること

#### g. 国内外認定数

ISO 15189 の認定数について、国外の認定数は以下の状況である。

- 米国：数十施設
- 英国：約 900 施設（2015 年時点）
- ドイツ：約 500 施設（2011 年時点）
- フランス：約 200 施設（2011 年時点）
- 全世界：5,000 施設以上

国内の認定数は以下の状況である。

- 87 施設（病院 53 施設、衛生検査所 34 施設）（2015 年 12 月 21 日現在）

#### h. 認定有効期間

ISO 15189 の認定有効期間は 4 年間である。

#### i. 認定取得金額

ISO 15189 の取得金額については施設の規模、認定審査を受ける検査項目数などにより異なるが、日本国内の検査施設の場合、初回で約 600～800 万円（コンサルティング料含む）程度必要となる。

海外出張を伴う現地審査時の審査付帯費用や日本語以外の言語を使用する場合の費用は別途追加で徴収されることになる。

### 4) CLIA 法

#### a. 制度の目的・設立の経緯

CLIA 法は臨床検査施設の臨床検査の質を保証することを目的として、1988 年に米国連邦政府が法律として制定した。法令内で、メディケア及びメディケイド制度での公費医療費支払いを請求する検査施設の必要条件として、CLIA 認定を取得することが規定されている【§ 493.1 及び § 493.1773】。

#### b. 認定機関

CLIA 法による検査施設認定は下記の機関により行われる。

- Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)
  - ✓ 米国保健福祉省 (U.S. Department of Health and Human Services : HHS) に属する組織である。
- CMS が認定した非営利機関
  - ✓ AABB (かつては“American Association of Blood Banks”、現在は AABB が正式名称) や AOA (American Osteopathic Association) 等が該当する。
  - ✓ 非営利機関によっては認定を行うことができない医療分野がある。

#### c. 査察機関・内容

CLIA 法による認定取得機関は CMS の査察者（多くの場合、その州の査察者）による査察を受けるか、CMS の認定した非営利団体より認定を取得する必要がある。これらの非営利団体としては College of American Pathologists (CAP)、Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO)、Commission of Office Laboratory Accreditation (COLA)、American Association of Blood Banks (輸血部について) などがある。

また、査察に関して以下が規定されている。

- 査察者は検査施設に以下の実施を要求する可能性がある【§ 493.1773】
  - ✓ 熟練度試験を含む模擬検査や検査手技の実施
  - ✓ 検査施設のコンプライアンス関係に携わる全ての従業員へのインタビュー
  - ✓ 全ての検査手順の実施状況の見学（分析前、分析時、分析後）
  - ✓ 認定に関わる全ての区域へのアクセス（検体の調達・処理の実施区域、検体・試薬・消耗品・記録・報告書の貯蔵区域、検査や報告の実施区域）

- ✓ 要求された全ての記録やデータのコピーや写しの査察者への提供
- 査察者は検査施設が正確で信頼できる検査結果を提供する能力があることを評価するためいつでも検査施設を再査察する可能性がある【§ 493.1773】
- 査察者は CLIA 認定を取得している検査施設のバリデーションに関する査察を営業時間内の何時でも実施する可能性がある【§ 493.1780】
- バリデーション査察、コンプライアンス査察の結果、コンプライアンス違反が発見された場合は【サブパート E】と【§ 488.11】に従い、CMS からの全てのレビューを受ける【§ 493.1780】

#### d. 認定対象

診断、予防、治療を目的とした人体由来の全ての検体検査（一部の検査を除く）を用いた検査が対象となる。

米国内の全ての臨床検査施設は法に基づき CLIA 認定を取得しなければならないとされており、構造設備、人的要件や精度管理等の基準に適合しているものを認定している。

#### e. 対象となる遺伝子関連検査の範囲

遺伝子関連検査に固有の規定は限定的であり、細胞遺伝子学（Cytogenetics）の範疇となる。検査の種類は複雑度に応じて 3 段階に分類されている（Waived、Moderate complexity、High complexity）。遺伝子関連検査のほとんどが High complexity に分類されている。

High complexity の認定要件として以下の項目が規定されている。

- 知識
- 訓練及び経験
- 試薬及び材料準備
- 各業務段階の性質
- 検定、品質管理、適性検査の構成要素
- 検査システムのトラブルシューティング及び設備メンテナンス
- 解釈及び判断【§ 493.17】

#### f. 要求事項（人材、検体、品質マネジメント）

人材に関する要求事項としては以下の項目が規定されている。

- 【Subpart M - Non-Waived Testing】における職員資格【§ 493.1351 - § 493.1495】  
以下に示す全ての役職を一人以上配置すること（各役職は、【】内の文章に示されている要求事項を満たす必要がある）
  - ✓ 検査施設統括責任者（Laboratory director）【42 CFR 493.1443】
  - ✓ 技術管理者（Technical supervisor）【42 CFR 493.1449】
  - ✓ 臨床コンサルタント（Clinical consultant）【42 CFR 493.1455】
  - ✓ 全体監督者（General supervisor）【42 CFR 493.1461】

検体に関する要求事項として、検査施設は、検体の収集や受取から結果を報告するまでの期間、患者の検体の確実な識別及び最適な状態を保証するための方針や手続きの規定が義務付けられている【§ 493.1232 及び § 493.1242】。

品質マネジメントに関する要求事項については、以下の項目について、他の認証（Waived、Moderate complexity）に比べて High complexity の項目は詳細に記載されている。

- 人材
- 品質管理
- 適正検査（PT）
- 記録の保管

#### g. 国内外認定数

米国の認証数については以下の状況である。

- 臨床検査施設 16,441 施設、診療所 5,767 施設が登録（2016年1月時点）

米国以外の国の臨床検査施設が CLIA 法による認証を取得する際は、International CLIA の要求事項を満たす必要がある。国内の International CLIA の認証数は以下の状況である。

- 衛生検査所 2 施設

#### h. 認定有効期間

CLIA 法による認証の有効期間は2年間である。

#### i. 認定取得金額

CLIA 法による認証の取得金額は検査施設の規模や種類によって 150 ドルから 7,940 ドルまで異なる。日本国内の検査施設の場合、初回で数百万円程度（米国のコンサルタントと契約した場合）必要となる。

### 5) CAP サーベイ・LAP

#### a. 制度の目的・設立の経緯

CAP は、1946 年に設立され、品質マネジメントシステムツールの提供、検査施設認証及び教育等を主な業務としている。CAP は臨床検査成績評価プログラム（以下、「CAP サーベイ」という。）及び臨床検査施設認定プログラム（以下、「LAP」という。）を実施している。

CAP サーベイは、CAP により毎年実施されている世界最大規模の国際的な精度管理、つまり臨床検査施設間比較プログラムである LAP は CAP サーベイを実施していることを条件とし、臨床検査施設の設備等のハード面と臨床検査施設を運営するソフト面の査察プログラ

ムのことをいう。

CAP サーベイ及び LAP は教育、基準の策定と臨床検査施設の規制要求事項順守に対する保証を通じて臨床検査のサービスの質を向上させることで、検査の安全性の向上をすることを目的としている。

#### b. 認定機関

LAP は CAP が実施している。

#### c. 査察機関・内容

認定機関の査察は視察項目を詳細に規定したチェックリストに基づいて 1 日間かけて実施する。査察のない年には検査施設内部で査察することが求められる。査察日程が直前まで知らされない。

査察は、医療機関の資格者がボランティア（ただし、査察に伴う旅費等実費は拠出）として実施する。査察官は Director 及び Personnel、Physical facilities 及び Safety、QC & performance improvement、Inspection requirement についてチェックリストに沿って視察する。

チェックリストは検査総合（各検査施設共通）と 17 の検査各論（血液凝固、臨床化学、尿検査、Toxicology、特殊化学、微生物、輸血、免疫、解剖病理、細胞診病理。染色体診断、組織適合、フローサイトメトリー、分子病理、血液ガス、Limited service、POC）の 2 部構成となっている。

#### d. 認定対象

CAP サーベイ及び LAP は、ルーチン検査、生化学的検査、血液検査、免疫学的検査、微生物検査、尿検査、特殊検査、遺伝子検査、フローサイト検査、病理・細胞診検査など多様な検査（次世代シーケンサーを用いた検査を含む）を実施している検査施設に対応している。

#### e. 対象となる遺伝子関連検査の範囲

遺伝子関連検査は分子病理学に分類されており、遺伝子関連検査の対象としては以下を含んでいる。

- 腫瘍学、血液学、遺伝性疾患、薬理ゲノム学、HLA 遺伝子型タイピング検査
- 法医学、親子鑑定を含む診療分子遺伝学的検査
- 分子アッセイ、電気泳動法、PCR、配列、FISH 及び ISH、シーケンシング等を用いた遺伝子関連検査
- 胎児の異数性を検知するための母体血漿に対する非侵襲性スクリーニング検査を含む、次世代シーケンサー（NGS）を用いた遺伝子関連検査

遺伝子関連検査の認証要件として、下記の項目が規定されている。

- 分析妥当性・臨床妥当性
- 国際的な技術水準\*
- 臨床情報やその他の研究との相関関係\*

- 遺伝カウンセリング及び追加検査の推奨\*
  - 応答時間要件\*
- (\*CLIA には含まれていない項目)

#### f. 要求事項（人材、検体、品質マネジメント）

人材に関する要求事項としては以下の項目が規定されている。

- GEN.53400 部門責任者・技術監督者の資格・要件
- GEN.53600 監督者・全体監督者の資格・要件
- GEN.54000 組織表
- GEN.54200 継続的な教育
- GEN.54750 検査職員の資格
- GEN.55400 色彩識別
- GEN.55450 初期研修
- GEN.55500 適性検査
- GEN.57000 適正修正行動

検体に関する要求事項としては以下の項目が規定されている。

- GEN.40016-GEN.41042：検体収集、データの取扱、及び報告
  - ✓ 収集マニュアル及び他の文書
  - ✓ 検体収集
  - ✓ 移管サービス
  - ✓ 要求書及び検体の受け取り・取扱・分析
  - ✓ 結果報告

品質マネジメントに関する要求事項としては、検査分野ごとに項目を設けている。全部で700以上の要求項目を網羅しており、約200のプログラムを提供している。

全検査施設共通ルールには、設備や品質管理体制に関する基準が重点的に書かれており、検査手順などの詳細は検査別の個別ルールに規定されている。

#### g. 国内外認定数

国外のCAPサーベイへの参加、LAPの取得数については以下の状況である。

- CAPサーベイへの参加：世界で約21,500施設（2015年時点）
- LAP：世界で約7,600施設（2015年時点）

国内のCAPサーベイへの参加、LAPの取得数については以下の状況である。

- 衛生検査所等19施設以上



## h. 認定有効期間

LAP の認証期間は 2 年間である。

## i. 認定取得金額

価格は公表情報からは確認できない。検査内容により 3 段階に分類され、要求事項が異なる（遺伝子関連検査は最も高度）。検査施設の規模によっても価格が変動する。

日本国内の検査施設の場合、株式会社 CGI が一括してコンサルティングを実施している。

### (3) 諸外国における遺伝子関連検査の質保証に係る法令等の概要

本章では、諸外国における遺伝子関連検査の質保証として、解析施設の品質管理方法をどのように定義しているか、さらに検査実施にあたっての要求事項として何が規定されているかについて整理した。調査項目は以下の通りとした。

- 国内法令等
- 規制関連機関
- 対象となる関連検査の範囲
- 解析施設の品質管理方法
- 要求事項（人材・検体・品質マネジメント）
- ISO 15189 準拠義務

#### 1) 調査結果の要旨

臨床検査施設で行われる遺伝子関連検査の質保証の方法は国や地域によって異なっており、①国内法令により一括して臨床検査施設の質を担保する国（米国）、②業界団体や国の諮問機関等により作成された指針を推奨することにより各検査施設に外部認証の取得を求め、質を担保する国（英国、フランス、ドイツ）、③統一の基準は持たず各検査施設の自主的な外部認証取得の活動により質を担保する国（日本）の 3 つに大きく分類される。

欧州では各国とも ISO 15189 への準拠を推奨する動きが加速しており、法令がないなかでも検査施設の認可の基準として ISO 15189 取得を課し始めている。

- 英国
  - ✓ 23 箇所の地域遺伝センターが中心となり、国の医療サービスの一環として遺伝学的検査が提供されている。
  - ✓ 検査施設に対し、英国保健省は ISO 15189 認定を求めており、認証された検査施設のほとんどは NHS の管轄下にある。
  - ✓ 英国は遺伝子関連検査について法律の規定がなく、国の指針があるのみである。
  - ✓ 現在、ISO 15189 の認定取得に向けた移行期間中であり、2020 年までに全ての臨床検査施設での認定が求められている。
- フランス
  - ✓ 公衆衛生法（Public Health Code）に基づき個人の遺伝性疾患の診断、疾患の原因

遺伝子の特徴の検出、個人の遺伝学的特徴を医療に応用する場合の遺伝子関連検査を対象とした臨床検査施設の品質管理を行っている。

- ✓ 遺伝子関連検査の実施機関は公的認定機関（COFRAC）の認定を受けなければならないとされており、高等保健機関（HAS）の勧告に基づいた厚生省ならびに経済・産業・デジタル省の省令が規定するレファレンス（ISO 15189 基準に基づく生物医学検査機関の認証のための要求事項 2012 年版）の基準を満たすものを認定している。
  - ✓ レファレンスには ISO 15189 基準に基づいた要求事項の指定があり、実質的に臨床検査施設の ISO 15189 への準拠が求められている。
  - ✓ 現在、ISO 15189 の認定取得に向けた移行期間中であり、2018 年までに全ての臨床検査施設での認定が求められている。
- ドイツ
    - ✓ ヒト遺伝学的診断に関する法律（Human Genetic Diagnosis Act）に基づき、ヒト（胚及び胎児を含む）の遺伝子関連検査及び遺伝子関連検査の枠内で実施される遺伝子解析を対象に臨床検査施設の品質管理を行っている。
    - ✓ ISO 15189 に基づきドイツ連邦医師会により作成された、医療分野における医学の臨床検査全般の品質評価ガイドラインは実質的に準拠が求められている。
  - 米国
    - ✓ CLIA 法に基づき診断、予防、治療を目的とした人体由来の全ての検体検査（一部の検査を除く）を用いた検査を対象とした臨床検査施設の品質管理を行っている。
    - ✓ 米国内の全ての臨床検査施設は法に基づき CLIA 認定を受けなければならないとされており、構造設備、人的要件や精度管理等の基準に適合しているものを認証している。
    - ✓ 検査の準拠要件は複雑度に応じて 3 段階に分類されており、遺伝子関連検査は基本的に最高ランクの“High complexity”に属している。

## 2) 参考文献

調査にあたっては、関連する既存の先行調査研究事例や諸外国の規制関連機関のウェブサイト等を参照した。本章で対象とする先行文献は以下の通りとした（表 3-17）。

表 3-17 調査対象文献の一覧（遺伝子関連検査の外部認証制度の概要）

対象国・地域	タイトル	作成主体	出版年	URL 等
英国	NHS England. 2013/14 NHS STANDARD CONTRACT FOR MEDICAL GENETICS (ALL AGES)	国民保健サービス (National Health Service : NHS)	2013 年	<a href="https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2014/04/e01-med-gen.pdf">https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2014/04/e01-med-gen.pdf</a>

対象国・地域	タイトル	作成主体	出版年	URL 等
	CPA Transition to UKAS ISO 15189: 2012 Frequently Asked Questions	UKAS (UK Accreditation Service)	2012 年	<a href="https://www.ukas.com/download/CPA/Transition%20to%20ISO%2015189_FAQs-Sept14.pdf">https://www.ukas.com/download/CPA/Transition%20to%20ISO%2015189_FAQs-Sept14.pdf</a>
フランス	Public Health Code (公衆衛生法)		2004 年	<a href="https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGI TEXT000006072665">https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGI TEXT000006072665</a>
ドイツ	Human Genetic Diagnosis Act, 2009	連邦議会	2009 年	<a href="https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany_GenDG_Law_German_English.pdf">https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany_GenDG_Law_German_English.pdf</a> (EN) <a href="https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf">https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf</a> (DE)
	Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations (RiliBÄK)	German Medical Association	2104 年	<a href="http://www.qcnet.com/Portals/0/engl-ril.pdf">http://www.qcnet.com/Portals/0/engl-ril.pdf</a> (EN) <a href="http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Rili-BAEK-Laboratoriumsmedizin.pdf">http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Rili-BAEK-Laboratoriumsmedizin.pdf</a> (DE)
米国	CLIA 法	米国連邦政府	1988 年	<a href="http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/IVDRegulatoryAssistance/ucm124105.htm">http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/IVDRegulatoryAssistance/ucm124105.htm</a>
全般	「平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 遺伝情報検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究」うち「諸外国での遺伝子関連検査の法規制及び『遺伝子検査ビジネス』への適用」	厚生労働省 (代表者: 高田史男北里大学教授)	2015 年	<a href="http://www.idenigak.jp/research/h26.html">http://www.idenigak.jp/research/h26.html</a>
	「平成 24 年度中小企業支援調査 (個人遺伝情報保護の環境整備に関する調査) 報告書 (遺伝子検査ビジネスに関する調査)」報告書	経済産業省	2013 年	<a href="http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24jenshibizinesu.pdf">http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24jenshibizinesu.pdf</a>

### 3) 英国

#### a. 国内法令等

遺伝子関連検査の質保証に係る法令は存在せず、国の指針があるのみである。指針としては以下の2つがある。

##### ① 「臨床検査施設の認定基準」

正式名称は“CPA Standards”（2004年制定）

- ✓ 2012年まで英国内の臨床検査施設の認定基準として用いられていたが、認定機関であるCPAがISO 15189の認定機関であるUKAS（UK Accreditation Service）の傘下となり、2013年10月よりISO 15189の認定に統一された。

##### ② 「臨床遺伝に関する標準契約」

- ✓ 正式名称は“NHS England STANDARD CONTRACT FOR MEDICAL GENETICS (ALL AGES)”（2013年制定）
- ✓ NHSの傘下にいる機関（契約を締結している機関）に対して適用される臨床遺伝に関する標準契約である。

#### b. 規制関連機関

規制関連機関としては、2013年まで英国内の臨床検査施設の認定機関であったCPA（Clinical Pathology Accreditation (UK) Ltd）や、ISO 15189の認定機関であるUKAS（UK Accreditation Service）がある。

#### c. 対象となる遺伝子関連検査の範囲

臨床遺伝に関する標準契約（②）の該当箇所では、対象となる遺伝子関連検査の範囲を以下の通り規定されている。

- NHSとして全国23ヶ所のRegional Genetic Centres（地域遺伝センター）を中心として提供されている遺伝子関連検査【2.2 Service description/care pathway】
- 分子細胞遺伝学的検査や、特定の施設で実施される特殊な生化学的検査やその他の専門的検査で構成される臨床及び検査施設での遺伝医学サービス【1 Population Needs】
- 遺伝子疾患や先天性異常を罹患している、またはそのリスクのある患者に、臨床での処置やQOL向上を目的として予測、診断、助言をするための医学遺伝サービス【2.1 Aims and objectives of service 及び 2.2 Service description/care pathway】

#### d. 解析施設の品質管理方法

臨床遺伝に関する標準契約（②）の該当箇所では、解析施設の品質管理方法として、全ての検査施設がUKGTN（UK Genetic Testing Network）の監査に参加することを規定している。

【2.2 Service description/care pathway】

英国保健省（Department of Health）はCPA（Clinical Pathology Accreditation (UK) Ltd）又は

同等な認証を求めていたが【2.2 Service description/care pathway】、2013年よりISO 15189による認定に統一された。

#### e. 要求事項（人材、検体、品質マネジメント）

臨床遺伝に関する標準契約（②）の該当箇所では人材に関する要求事項として以下の通り規定されている。

- NHS England で提供される遺伝子関連検査は、臨床遺伝専門医及び遺伝カウンセラーによってのみ実施【2.2 Service description/care pathway】
- 臨床遺伝専門医及び遺伝カウンセラー、その他ヘルスケア専門家へのトレーニングプログラムや専門能力開発が必要【2.1 Aims and objectives of service】
- 全国規模の臨床ネットワークへの参加による知識の共有をすること【2.1 Aims and objectives of service】
- （がん遺伝調査サービス）がん遺伝学に精通したコンサルタントによってなされること【2.2 Service description/care pathway】
- 検査施設と他機関との連携をすること【2.5 Interdependencies with other services】

同じく、検体に関する要求事項としては以下の通り規定されている。

- 遺伝子検査とDNAサンプルの保持についての同意はDepartment of HealthのガイドラインとMental Capacity Act 2005と齟齬のないように行うこと【2.2 Service description/care pathway】

また、品質マネジメントに関する要求事項としては以下の通り規定されている。

- 検査施設で開発された新技術を用いた試料が臨床で用いられるために有効化すること【2.2 Service description/care pathway】
- （家族間がん遺伝検査サービス）Clinical Genetics Centreがマネジメントポリシーやガイドライン、教育プログラムを調整、進展させること【2.2 Service description/care pathway】
- （家族間がん遺伝検査サービス）家族を単位とした記録システムを構築すること【2.2 Service description/care pathway】

#### f. ISO 15189 準拠義務

ISO 15189への準拠義務がある。検査施設の認証を行っていたCPAが2009年からUKASの傘下となったため、2013年10月より検査施設はUKASのISO 15189認定を受けることとなった。

現在認定取得の移行期間中であり、2018年までに全ての検査施設でISO 15189の認定を取得する必要がある。

#### 4) フランス

##### a. 国内法令等

遺伝子関連検査の質保証に係る規制としては「公衆衛生法」（正式名称は“Public Health Code”（該当箇所は 2004 年改正））がある。

##### b. 規制関連機関

規制関連機関としては以下の機関がある。

- Comité français d'accréditation (COFRAC) : ISO 15189 の認定機関
- Agence régional de la santé (ARS : 地域保健局) : 遺伝子関連検査を行う臨床（検体）検査機関の認可機関
- Agence de la biomédecine (生物医学庁) : 医師や生物学者に遺伝子関連検査の実施を許可、ARS の認可に対して勧告

##### c. 対象となる遺伝子関連検査の範囲

当該法律では、遺伝子関連検査の範囲について以下の通り規定されている。

- 個人の遺伝性疾患の診断、疾患の原因遺伝子の特徴の検出、個人の遺伝学的特徴を医療に応用する場合の遺伝子関連検査【R1131-1】
- 医療目的での遺伝子関連検査には以下が含まれている
  - ✓ 個人の遺伝子疾患の診断
  - ✓ 遺伝子疾患の発症前診断
  - ✓ 個人の健康やその治療に影響を与える遺伝学的リスクの要因検出
  - ✓ 遺伝リスクの助言において患者でない個人における遺伝子変異の検出

##### d. 解析施設の品質管理方法

当該法律では、解析施設の品質管理方法として以下の通り規定されている。

- 医療目的による個人の遺伝子関連検査は認可を受けた検体検査機関でのみ行われること【L1131-2-1】
- 検体検査機関は COFRAC による ISO 15189 認定を取得することが必要【R1131-14】
- 第 1 サイクルとして 4 年間有効（毎年現場評価の監査をあり）、その後は 5 年ごとに更新（18 ヶ月ごとの査察あり）【R1131-14】
- ISO 15189 の認定に加えて、遺伝子関連検査機関は地域保健局による 5 年ごとの許可が必要【R1131-14】
- 遺伝子関連検査機関は生物医学庁の勧告に基づいて厚生省が定める内容と形式において年次活動レポートを生物医学庁ならびに ARS に提出する義務がある【R1131-18】

#### e. 要求事項（人材、検体、品質マネジメント）

当該法律では、人材に関する要求事項として以下の通り規定されている。

- 遺伝子関連検査の解析担当者は生物医学の学業修了証を持つ医師または薬学者（あるいは例外的に遺伝子分析の能力を持つ科学者）でバイオ医療庁の認可を得た人物であること
- 生物医学庁の認可は5年間有効
- 生物医学庁の定める基準に従って十分な職業経験の証明が必要
- 検査が検査機関で行われる場合は、上記人物は検査機関の長または長補佐であること
- 更新の際は、①遺伝子関連検査分野での研修参加、②5年間の認可期間における論文、研究発表、称号取得、という2つの基準に基づいて評価すること【R1131-1】

品質マネジメントに関しては省令等に詳細な要求事項が規定されている。

#### 【臨床検査全般として】

「ISO 15189 基準に基づく生物医学検査機関の認証のための要求事項レファレンス」（COFRAC、2012年度）では以下のように示されている。

- 分析実施、検査機関で働く人と患者の安全に適した場所・環境
- 検査機関の設備・機材・資材とそのメンテナンス
- 分析プロセス（検査の確認、CEマーク試薬の使用奨励、新たな分析方法の場合は承認を受ける、結果の不確実性の検証など）
- 検査結果の品質保証（内部品質管理、他の検査機関の結果との比較による外部評価、結果不明の場合は外部品質評価を受ける義務）
- 検査結果の表記法、伝達方法
- 検査機関の情報処理システム

#### 【遺伝子関連検査として】

「公衆衛生法」（正式名称は“Public Health Code”（該当箇所は2004年改正）では以下のように示されている。

- 遺伝子関連検査を行う検査機関は、先端医療庁の勧告に基づいて厚生省の定める設備を持つこと【R1131-13】

“Règles de bonnes pratique en génétique constitutionnelle à des fins médicales”（先端医療庁、2013年）では以下のように示されている。

- 内部品質マネジメントについては現在適用されている基準（Norme）に照らし合わせて行うこと
- 外部品質マネジメントについては国内外の組織の提案に沿って実施されること
- 外部品質マネジメントシステムがない場合は、複数の検査機関がネットワークを組み、テスト用試料を提供して過去・将来の品質管理を行う（その場合、試料は匿名化すること

## f. ISO 15189 準拠義務

ISO 15189 への準拠義務がある。検体検査機関は公的認定機関（COFRAC）によって ISO 15189 の認定がされる。

当該法律では、認定は高等保健機関（HAS）の勧告に基づいた厚生省ならびに経済・産業・デジタル省の省令が規定するレファレンスの基準を満たす場合になされると規定されている【L6221-1】。レファレンスには現在 COFRAC 作成の「ISO 15189 基準に基づく生物医学検査機関の認証のための要求事項レファレンス 2012 年度」が規定されており、COFRAC は検体検査機関の認定には ISO 15189 を適用している。

全ての検体検査機関は 2020 年 10 月 31 日までに COFRAC から ISO 15189 の認定を受けなければならない。2016 年 10 月末までに検査の 50% 以上に対しての認証、2018 年 10 月末までに 70% の認証、と段階的に導入する予定となっている。

## 5) ドイツ

### a. 国内法令等

遺伝子関連検査の質保証に係る規制としては、ガイドラインと法令の 2 つがある。

#### ① 「医師会ガイドライン」

- ✓ 正式名称は“Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations”（German Medical Association、2014 年改正）
- ✓ ドイツ連邦医師会により作成されたガイドラインであり、比較的強い拘束力を持つ。

#### ② 「ヒト遺伝学的診断に関する法律」

- ✓ 正式名称は“Human Genetic Diagnosis Act”（2009 年制定）

### b. 規制関連機関

規制関連機関としては、ISO 15189 の認定機関である DAkkS (Deutsche Akkreditierungsstelle) がある。

### c. 対象となる遺伝子関連検査の範囲

医師会ガイドライン（①）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 医療分野における医学の臨床検査全般【§ A-1 Geltungsbereich】
- 遺伝学については特に分子遺伝子学的検査と細胞遺伝学的検査【§ B5】

ヒト遺伝学的診断に関する法律（②）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- ヒト（胚及び胎児を含む）の遺伝子関連検査及び遺伝子関連検査のフレームワークで実施される遺伝子解析【§ 2】
- 医療目的以外の出自解明や保険分野、雇用分野の規制を含むが、研究目的の検査や、刑事訴訟関連法または感染予防法が適用される検査は法対象外【§ 2 Scope of Application】



#### d. 解析施設の品質管理方法

医師会ガイドライン (①) の該当箇所では以下の通り規定されている。

- (遺伝学各則) 外部評価 (ラボ間相互評価: 英 Round Robin Test) を受けることが必要【§ B5-2.2 (1)】
- (遺伝学各則) 保証を受けられなかった場合、原因を究明、是正しなければならない
- 全体経過は文章化すること【§ B5-2.2 (3), 不備の是正につき 7.5】
- (遺伝学各則) ラボ間相互評価の参加証明と相互評価による保証は原則 5 年間管理すること【§ B5-2.2 (4)】
- (遺伝学各則) 検査側にも要求事項あり【§ E5】

ヒト遺伝学的診断に関する法律 (②) の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 遺伝子関連検査のなかで実施される出自解明を目的とした遺伝子解析施設は、遺伝子関連検査を実施するための公的認証を受けること【§ 5】
- 解析施設認証の条件として、相当な外部による品質保証措置を組み込むこと【§ 5(1)-4】

#### e. 要求事項 (人材、検体、品質マネジメント)

医師会ガイドライン (①) の該当箇所では人材に関する要求事項として以下の通り規定されている。

- (総則) 検査施設における医学的検査は法令に定められた人物のみ実施
- 共同作業者の受けた教習と継続訓練は文書化すること
- 共同作業者が誰によって採用され、どのように調査に参画することになるか規制・文書化すること【§ A-5.2】

同じく、検体に関する要求事項として以下の通り規定されている。

- 調査前に検体の獲得について文書を作成すること
- 検体の使用につき文面上の規定が作成されていること【§ A6. laboratoriumsmedizinische Untersuchungen 1 Präanalytik】
- 調査後検体は実験機関で決定された一定期間内に再度の実験や追加調査が行えるように管理すること【§ A6.3.6】

また、品質マネジメントに関する要求事項として以下の通り規定されている。内容は ISO 15189 がベースとなっている。

- 品質アセスメントとして、検査施設は 3 ヶ月に 1 回以上熟練度試験に参加すること
- (総則) マネジメントシステムと実験施設で用いられた文書をまとめたマネジメントハンドブックを作成、定められた項目を記載すること【§ 7.1 Qualitätsmanagementhandbuch】
- 医学実験施設は品質保証にかかわる文書や情報の取扱方法を決定すること【§ 7.2 Dokumentenlenkung】
- 苦情や声明への対応を決定すること【§ 7.3 Klärung von Beschwerde】
- (遺伝学各則) 内部品質保証検査の結果は文書化すること

- 内部検査に関する文書は評価書・プロトコルとともに5年間保管すること  
【 § B5-2.1.4 Dukumentation】

ヒト遺伝学的診断に関する法律(②)の該当箇所では人材に関する要求事項として以下の通り規定されている。

- 検査には有資格者を雇用することを解析施設認証条件とする【 § 5】
- 診断のための検査は医師のみ、予測的検査は各科専門医も条件を満たせば実施可能【 § 7-(1)】
- 解析はその任にある医学的見地をもった人物、あるいはその委託を受けた人物、施設が実施すること【 § 7-(2)】

同じく、検体に関する要求事項として以下の通り規定されている。

- 遺伝子関連検査の結果と遺伝子関連試料の保管と破棄についての要件を定めること、その際の予防策と評価を実施すること【 § 5 Quality Assurance of Genetic Examinations】
- 試料は原則、目的外使用されてはならない
- その用を満たし、または当該人物が承諾を取り消したらすぐに廃棄されなければならない【 § 13 Usage and Destruction of Genetic Samples (1)及び(2)】
- 試料使用者は試料が目的外使用されないよう、技術・組織的な措置をとること【 § 13 Usage and Destruction of Genetic Samples ( § )】

また、品質マネジメントに関する要求事項として以下の通り規定されている。

- 公的認証を受けるにあたり、科学的・技術的に確立した検査を提供することを保証するための品質保証手順を確立すること
- これらの関与が想定通りとなることを外部の品質保証プログラムで実証すること【 § 5 Quality Assurance of Genetic Examinations】
- 調査結果ならびに解析は、その任にある医学的見地を持つ人物が、検体に関する文書を10年間保管すること
- 10年が過ぎ、あるいは検体の人物が決定した場合は即座に破棄されること【 § 12 Retention and Destruction of Results of Genetic examinations and Analyses】

#### f. ISO 15189 準拠義務

準拠義務に関する明確な記載はないが、医師会ガイドライン(①)の内容はISO 15189に倣った構造となっている。

### 6) 米国

#### a. 国内法令等

遺伝子関連検査の質保証に係る法令はCLIA法(和名別称は「臨床検査施設改善法」)(1988年制定)がある。CLIA法における遺伝子関連検査に固有の規定は限定的であり、臨床検査施設としての質保証について規定されている。

## b. 規制関連機関

規制関連機関としては、CLIA 法による検査施設認証を行う機関として以下の機関がある。

- Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)
  - ✓ 米国保健福祉省 (U.S. Department of Health and Human Services : HHS) に属する組織である。
- CMS が認定した非営利機関
  - ✓ AABB (かつては“American Association of Blood Banks”、現在は AABB が正式名称) や AOA (American Osteopathic Association) 等が該当する。
  - ✓ 非営利機関によっては認定が行えない医療分野がある。

## c. 対象となる遺伝子関連検査の範囲

当該法律内での遺伝子関連検査に固有の規定は限定的であり、細胞遺伝子学 (Cytogenetics) の範疇となる。検査の種類は複雑度に応じて 3 段階に分類されている (Waived、Moderate complexity、High complexity)。遺伝子関連検査のほとんどが High complexity に分類されている。

## d. 解析施設の品質管理方法

当該法律では、米国内の全ての臨床検査施設は法に基づき CLIA 認定を取得しなければならないとされており、構造設備、人的要件や精度管理等の基準に適合しているものに認証を与えている。High complexity の認定要件として以下の項目が規定されている。

- 知識
- 訓練及び経験
- 試薬及び材料準備
- 各業務段階の性質
- 検定、品質管理、適性検査の構成要素
- 検査システムのトラブルシューティング及び設備メンテナンス
- 解釈及び判断【§ 493.17】

## e. 要求事項 (人材、検体、品質マネジメント)

当該法律では、人材に関する要求事項として以下の項目が規定されている。

- Subpart M - Non-Waived Testing における職員資格【§ 493.1351- § 493.1495】
  - 以下に示す全ての役職を一人以上配置すること (各役職は、【】内の文章に示されている要求事項を満たす必要がある)
  - ✓ 検査施設統括責任者 (Laboratory director)【42 CFR 493.1443】
  - ✓ 技術管理者 (Technical supervisor)【42 CFR 493.1449】
  - ✓ 臨床コンサルタント (Clinical consultant)【42 CFR 493.1455】
  - ✓ 全体監督者 (General supervisor)【42 CFR 493.1461】

同じく、検体に関する要求事項として以下の通り規定されている。

- 検査施設は、検体の収集や受取から結果を報告するまでの期間、患者の検体の確実な識別及び最適な状態を保証するための方針や手続きを規定すること【 § 493.1232 及び § 493.1242】
- 検査施設は下記の指針と手順書を策定し、従う必要がある
  - ✓ 患者の準備
  - ✓ 検体の収集
  - ✓ 検体のラベリング（患者の氏名または識別子）
  - ✓ 検体の保存
  - ✓ 検体の輸送条件
  - ✓ 検体の処理
  - ✓ 検体の受容または棄却
  - ✓ 検体の委託
- 検査施設は検体の受け入れ日時を記録すること
- 検査施設は CLIA 認定を取得している検査施設または CMS で定義された要求事項を満たした検査施設にのみ検体を委託できる【 § 493.1242】

また、品質マネジメントに関する要求事項として以下の通り規定されている。

- 品質マネジメント
  - ✓ 従業員、検査、検査施設の環境の監視
  - ✓ 日々の品質管理規制に規定されていない手順を使用する検査施設の要求事項として、1日あたり1回以上の検体の検査の実施、2段階の品質管理等がある
  - ✓ 検査方法の（分析的）妥当性
  - ✓ 検定及び検定チェック
  - ✓ 計器、検体、補給品
  - ✓ メンテナンス、手続きのマニュアル
  - ✓ 検査結果比較
  - ✓ 修正行動、専門分野
- 適性検査（PT）
  - ✓ 法規制に規定されている検査（PTプログラムへの登録）
  - ✓ 規定されていない検査：年に2回の検査精度チェック
  - ✓ 監査証跡、秘密保護、検体の完全性と識別、苦情
  - ✓ 検体の収集、分析、検査外注、検査手順、結果報告
- 品質保証
  - ✓ 検査システム及び品質に対する計画概要
  - ✓ 問題や苦情への効率的な対応
  - ✓ 職員及び患者とのコミュニケーション
  - ✓ 2年に1度の検査結果に対する調査
  - ✓ 不履行に対する実行活動の一覧

#### f. ISO 15189 準拠義務

ISO 15189 への準拠義務はない。

#### (4) 遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要及び遺伝カウンセリングの現状

本章では、諸外国における遺伝子関連検査の提供体制として、検査実施前の説明、インフォームドコンセント（IC）の取得、結果の解釈、伝え方をどのように定義しているか、さらに遺伝カウンセリングを行う専門職種として何が規定されているかについて整理した。調査項目は以下の通りとした。

- 主な法令等（制定時期）
- 規制関連機関
- 検査実施前の説明、IC 取得
- 結果の解釈
- 検査結果の伝え方（体制・家族への情報提供等）
- 遺伝カウンセリング専門職種名
- 遺伝カウンセリング専門職種（位置付け、認定制度等）
- 関係団体によるガイドライン等

#### 1) 調査結果の要旨

遺伝子関連検査の提供方法についての法令内での規定は各国とも限定的である。規定があるものとしては、遺伝カウンセリングや書面による事前同意の取得等についての記載が多い（表 3-18）。遺伝カウンセラーについては、各国とも法令内に資格に関して言及されている国が多い。

表 3-18 遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要及び遺伝カウンセリングの現状

	EU	英国	フランス	ドイツ	米国
検査実施前の説明・IC取得	書面による事前同意取得、非示唆的カウンセリングの実施、同意撤回の自由等を規定	同意なしの個人のゲノム・遺伝子解析を目的として当人の組織を用いることは DNA 窃盗にあたる	書面による事前同意、患者及び家族への十分な検査情報の提供を規定	書面による同意取得、同意前の十分な時間の設定、包括的かつ非指示的遺伝カウンセリングの実施を規定	州による ※ニューヨーク州、テキサス州、デラウェア州の例：書面による同意取得、事前同意の取得を規定
結果の伝え方	検査結果は理解能力を有する者にのみ伝えること、検査結果が家族にも影響がある場合はその旨を受検者に通知することを規定		遺伝形質の検査により重篤な遺伝子異常が発見され、その異常が検査を受けた本人の血縁者にも危険をもたらす可能性があり、その予防手段や治療法がある場合にのみ、検査を受けた本人が通知し、本人が通知できない場合には、医師が通知することを規定。(LOI n° 2011-814, Article 2) ※厚生省令にて、遺伝子検査の結果は検査を処方した医師から患者に伝えられることを規定	遺伝学的検査を実施した医師又は遺伝カウンセリングを行った医師から、当事者等に知られることを規定	州による ※ニューヨーク州の例：医師又は法で規定されている資格保有者によってしか、直接患者に結果を返却できない
遺伝カウンセリングの資格等	遺伝的サービスの提供者が、専門家の責任と水準に従ってその役割を果たすために適切な資格を有していること、遺伝カウンセリングの修士号レベルであること、2年以上の実務経験など等を規定	国の方針として人口 100 万人に対して 4 名の遺伝カウンセラー配置（遺伝の専門医は 2 名）が求められている Association of Genetic Nurse and Counsellor が非医師の遺伝カウンセラー認定資格を授与	遺伝カウンセラーの国家資格は、遺伝カウンセラーの学業修了証を取得した者、あるいは遺伝カウンセラー資格に必要な職業経験の取得が有効とされた者に、地域圏知事によって授与される	(例) 遺伝カウンセラーの資格は Heidelberg 大学で Genetic Counseling-postgraduate for M.Ds を修了することで得られる	ABGC Accredited Program で認定された 35 の大学院修士課程で遺伝カウンセラーが養成され、遺伝カウンセリングの修士号の取得の後、認定試験に合格合格すれば認定遺伝カウンセラー (Certified Genetic Counselor : CGC) 資格を取得できる

## 2) 参考文献

調査にあたっては、関連する既存の先行調査研究事例や諸外国の規制関連機関のウェブサイト等を参照した。本章で対象とする先行文献は以下の通りとした（表 3-19）。

表 3-19 調査対象文献の一覧  
(遺伝子関連検査の提供に係る法令等の概要及び遺伝カウンセリングの現状)

対象国・地域	タイトル	作成主体	出版年	URL 等
欧州連 合・ヨー ロッパ	Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes	欧州評議会	2008 年	<a href="https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680084824">https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680084824</a>
	The Committee of Ministers' Recommendation	欧州評議会等	1997 年	<a href="https://wcd.coe.int/com.instranet.InstraServlet?command=com.instranet.CmdBlobGet&amp;InstranetImage=564487&amp;SecMode=1&amp;DocId=560582&amp;Usage=2">https://wcd.coe.int/com.instranet.InstraServlet?command=com.instranet.CmdBlobGet&amp;InstranetImage=564487&amp;SecMode=1&amp;DocId=560582&amp;Usage=2</a>
英国	Human Tissue Act 2004	Human Tissue Authority	2006 年	<a href="http://www2.uwe.ac.uk/services/Marketing/research/doc/ethicsandprocedures/Human_Tissue_Research_at_UWE-operating-procedures.doc">http://www2.uwe.ac.uk/services/Marketing/research/doc/ethicsandprocedures/Human_Tissue_Research_at_UWE-operating-procedures.doc</a> (作成主体の HTA へのリンクがきれており、同様の内容が掲載されているウェブサイトを表示)
フランス	CIVIL CODE (民法典)		2006 年	<a href="http://www.legifrance.gouv.fr/content/download/1950/13681/version/3/file/Code_22.pdf">http://www.legifrance.gouv.fr/content/download/1950/13681/version/3/file/Code_22.pdf</a>
	Public Health Code (公衆衛生法)		2004 年	<a href="https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGI TEXT000006072665">https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGI TEXT000006072665</a>
	Bioethics Law (生命倫理法)	国務院	2011 年	<a href="http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/france-new-bioethics-law/">http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/france-new-bioethics-law/</a> , <a href="http://www.ndl.go.jp/jp/diet/publication/legis/pdf/02490105.pdf">http://www.ndl.go.jp/jp/diet/publication/legis/pdf/02490105.pdf</a> , <a href="http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&amp;dateTexte=&amp;categorieLien=id">http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&amp;dateTexte=&amp;categorieLien=id</a>

対象国・地域	タイトル	作成主体	出版年	URL 等
ドイツ	Human Genetic Diagnosis Act, 2009	連邦議会	2009 年	<a href="https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany_GenDG_Law_German_English.pdf">https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany_GenDG_Law_German_English.pdf</a> <a href="http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MolecularandClinicalGeneticsPanel/UCM248629.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MolecularandClinicalGeneticsPanel/UCM248629.pdf</a>
米国	New York Public Health Law			<a href="http://codes.findlaw.com/ny/public-health-law/">http://codes.findlaw.com/ny/public-health-law/</a>
	New York Civil Rights Law			<a href="http://ypdcrime.com/civil_rights/section79.htm#r79l">http://ypdcrime.com/civil_rights/section79.htm#r79l</a>
OECD	OECD Guidelines for Quality Assurance in Genetic Testing			<a href="http://www.oecd.org/sti/biotech/38839788.pdf">http://www.oecd.org/sti/biotech/38839788.pdf</a>
全般	「平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 遺伝情報検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究」うち「諸外国での遺伝子関連検査の法規制及び『遺伝子検査ビジネス』への適用」	厚生労働省（代表者：高田史男北里大学教授）	2015 年 3 月	<a href="http://www.idenigak.jp/research/h26.html">http://www.idenigak.jp/research/h26.html</a>
	「平成 24 年度中小企業支援調査（個人遺伝情報保護の環境整備に関する調査）報告書（遺伝子検査ビジネスに関する調査）」報告書	経済産業省	2013 年 3 月	<a href="http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24jenshibizinesu.pdf">http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24jenshibizinesu.pdf</a>

### 3) 欧州連合（EU）

#### a. 主な法令等（制定時期）

遺伝子関連検査の提供に係る法令は主に以下の 2 つがある。①は欧州評議会が策定した遺伝子検査に関する議定書であり、批准国は準拠の義務がある。②は欧州評議会が策定した医療データに関する勧告である。



- ① 「人権と生物学に関する条約」における「遺伝子検査に関する追加議定書」
- ✓ 正式名称は“Convention on Human Rights and Biomedicine”における“Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes”（2008年制定）
  - ✓ 欧州評議会が策定した遺伝子関連検査に関する議定書である。
- ② 「欧州評議会閣僚委員会の勧告」における No. R (97) 5
- ✓ 正式名称は“The Committee of Ministers’ Recommendation”（1997年採択）
  - ✓ 欧州評議会が策定した医療データに関する勧告である。

#### b. 規制関連機関

規制関連機関としては以下の機関がある。

- Convention on Human Rights and Biomedicine：欧州評議会
- The Committee of Ministers’ Recommendation：欧州評議会閣僚委員会
- European Board of Medical Genetics（EBMG）：遺伝カウンセラーの認定

#### c. 検査実施前の説明、IC取得

人権と生物学に関する条約（①）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 単一遺伝子疾患の検査、遺伝性素因や疾患に対する感受性の検査、及び疾患と関連している健康な保因者の検査を行う際の遺伝カウンセリングについて適切な遺伝カウンセリングを提供すること
- 遺伝カウンセリングのフォームや範囲は検査の結果から示唆されること、本人やその家族にとっての結果の重要性を踏まえて決められること
- カウンセリングは本人やその家族に非指示的方法で行うこと【§8】
- 検査の目的、性質、示唆される結果について、事前同意を得ること
- 同意の取得は文書にて行うこと
- 同意はいかなる時も撤回することができる【§9】

#### d. 結果の解釈

人権と生物学に関する条約（①）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 科学的妥当性、臨床的妥当性に関する妥当な基準に合った遺伝子検査であること【§5】
- 検査施設が定期的なモニタリングを含むQAプログラムを備えていること【§5】

#### e. 検査結果の伝え方（体制・家族への情報提供等）

人権と生物学に関する条約（①）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 検査結果は理解能力を有する者にのみ伝えること【§ 11】
- 検査結果が家族にも影響がある場合はその旨を受検者に通知すること【§ 18】

#### f. 遺伝カウンセリングの資格等

Genetic counsellor が European Board of Medical Genetics (EBMG) により認定される資格となっている。

#### g. 遺伝カウンセリングの資格等（位置付け、認定制度等）

人権と生物医学に関する条約（①）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 遺伝的サービスの提供者が、専門家の責任と水準に従ってその役割を果たすために適切な資格を有していること【§ 5】

また、EBMG Guidelines for Applicants には遺伝カウンセリングの修士号レベルであること、2年以上の実務経験などが要件として規定されている。

#### h. 関係団体によるガイドライン等

関係団体によるガイドラインとしては Recommendations for genetic counselling related to genetic testing (EnroGenTest) 等がある。

### 4) 英国

#### a. 主な法令等（制定時期）

遺伝子関連検査の提供に係る法令としては「人体組織法」（正式名称は“Human Tissue Act”（2004年制定））がある。

#### b. 規制関連機関

規制関連機関としては以下の機関がある。

- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency：医薬品・医療製品規制庁
- UK Genetic Testing Network：NHS の遺伝子検査に関するアドバイザー機関
- Genetic Counsellor registration Board (GCRB)：遺伝カウンセラーの認定

#### c. 検査実施前の説明、IC 取得

当該法律では、同意なく個人のゲノム・遺伝子解析を目的として当人の組織を用いることは DNA 窃盗にあたりと規定している【§ 5】。

#### d. 結果の解釈

当該法律では特に規定はない。

#### e. 検査結果の伝え方（体制・家族への情報提供等）

当該法律では特に規定はない。

#### f. 遺伝カウンセリングの資格等

Genetic Counsellor が Genetic Counsellor registration Board (GCRB) により認定される資格となっている。

#### g. 遺伝カウンセリングの資格等（位置付け、認定制度等）

現在遺伝カウンセリングの Master of Science として GCRB が認定している大学は Plymouth, Manchester, Cardiff, Glasgow の 4 つである【GCRB Applicant Guidelines Set A 及び Set B】。

国の方針として人口 100 万人に対して 4 名の遺伝カウンセラー配置（遺伝の専門医は 2 名）が求められている。

Association of Genetic Nurse and Counsellor が非医師の遺伝カウンセラー認定資格を授与している。

#### h. 関係団体によるガイドライン等

- NHS England STANDARD CONTRACT FOR MEDICAL GENETICS (ALL AGES)  
(2013 年作成)
- Code of Practice and Guidance on Human Genetic Testing Services Supplied Direct to the Public (1997 年作成)
- Code of practice and guidance with respect to genetic paternity testing services (2001 年作成)

### 5) フランス

#### a. 主な法令等（制定時期）

遺伝子関連検査の提供に係る法令としては以下の 3 つの法令がある。

- ① 「民法」
  - ✓ 正式名称は“Civil Code”（2015 年改正）
- ② 「公衆衛生法」
  - ✓ 正式名称は“Public Health Code”（該当箇所は 2004 年改正）
- ③ 「生命倫理法」
  - ✓ 正式名称は“Bioethics Law”（2011 年制定）

## b. 規制関連機関

規制関連機関としては Agence de la biomédecine（生物医学庁）がある。生物医学庁は医師や生物学者に遺伝子関連検査の実施を許可している。

## c. 検査実施前の説明、IC 取得

民法（①）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 専門家による医学的指導・監督の下で適切な情報が提供され、同意が得られた場合のみ実施すること
- 検査の内容及び目的に関する情報の提供後に書面による同意を取得すること
- 同意書には検査目的が明記されること
- 同意はいかなる時でも手続きなしに撤回することができること【Article 16-10】

公衆衛生法（②）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 事前同意書によって、検査される人は、確定すべき疾患の性質、検査方法、分析の信頼性の程度及び予防と治療の可能性について情報を伝えられること
- 疾病の遺伝の仕方や家族への影響についても情報を伝えられること
- これらの情報は家族や身近な人のなかで信頼できる人にも知らされること
- 検査される人が未成年者、あるいは後見人の下にある成人の場合は、同意は親権者あるいは法的後見人によってなされること【R1131-4】

## d. 結果の解釈

公衆衛生法（②）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 臨床遺伝専門医や解析担当者は、遺伝子関連検査を実施するには、ゲノム・遺伝子解析の結果を検証するための特別な研修等を受けること【L1132-1 及び 2】
- 遺伝子関連検査の解析担当者は生物医学の学業修了証を持つ医師または薬学者（あるいは例外的に遺伝子分析の能力を持つ科学者）でバイオ医療庁の認可を得た人物であること
- 生物医学庁の定める基準に従って十分な職業経験の証明が必要であること
- 検査が検査機関で行われる場合は、上記人物は検査機関の長または長補佐でなければならないこと
- バイオ医療庁の認可は 5 年間有効で、更新の際は、①遺伝子検査分野での研修参加、②5年間の認可期間における論文、研究発表、称号取得、という2つの基準に基づいて評価されること【R1131-1】

## e. 検査結果の伝え方（体制・家族への情報提供等）

生命倫理法（③）では、遺伝形質の検査により重篤な遺伝子異常が発見され、その異常が検査を受けた本人の血縁者にも危険をもたらす可能性があり、その予防手段や治療法がある場合にのみ、検査を受けた本人が通知することを規定している。本人が通知できない場合に

は、医師が通知することを規定している【LOI n° 2011-814, Article 2】<sup>12</sup>

検査結果の伝え方に関しては、省令内に遺伝子検査の結果は検査を処方した医師から患者に伝えられることという規定がされている（“Règles de bonnes pratique en génétique constitutionnelle à des fins médicales”（先端医療庁、2013年））。

#### f. 遺伝カウンセリングの資格等

公衆衛生法（②）では Genetic counselor（Conseiller en Génétique）が専門職種として規定されている【R1132-1】。

#### g. 遺伝カウンセリングの資格等（位置付け、認定制度等）

公衆衛生法（③）の該当箇所では以下の通り規定されている。

- 遺伝カウンセラーは、医療目的による遺伝学的性質の検査の対象となる人やその家族へ情報と助言を与え、遺伝子検査を受ける人の医療学、社会的、精神的なフォローを担当する
- 遺伝カウンセラーの養成はエクス＝マルセイユ第二大学医学部の人間病理学講座内で 2004 年から行われており、養成の法的規定は公衆衛生法に制定されている【L-1132-1】
- 遺伝カウンセラーの国家資格は、遺伝カウンセラーの学業修了証を取得した者、あるいは遺伝カウンセラー資格に必要な職業経験の取得が有効とされた者に、地域圏知事によって与えられる【R1132-1】

#### h. 関係団体によるガイドライン等

関係団体によるガイドラインとしては Agencede la Biomédecine 等がある。

### 6) ドイツ

#### a. 主な法令等（制定時期）

遺伝子関連検査の提供に係る法令としては Human Genetic Diagnosis Act（人の遺伝子の調査に関する法律）（2009年制定）がある。

#### b. 規制関連機関

規制関連機関としては Gendiagnostikkommission（German Gene Diagnostics Commission : GEKO）がある。GEKO は医療機関や医師の遺伝検査実施資格の基準を策定している。

---

<sup>12</sup>

[https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/conferences/2016/downloads/ESHG\\_2016 - Provisional Abstracts.pdf](https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/conferences/2016/downloads/ESHG_2016_-_Provisional_Abstracts.pdf) や <http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/france-new-bioethics-law/> 及び <http://www.ndl.go.jp/jp/diet/publication/legis/pdf/02490105.pdf> にも書かれている。

c. 検査実施前の説明、IC 取得

当該法律では、以下の通り規定されている。

- 書面による同意が必要であること【§8】
- 同意を得る前に十分に検討する時間を設けなければならないこと【§9】
- 包括的かつ非指示的な遺伝カウンセリングを、個別に、十分に時間をかけて行うこと【§10】

d. 結果の解釈

当該法律では、以下の通り規定されている。

- 科学的、技術的に確立した検査を提供し、解析には有資格者を雇用すること【§5】

e. 検査結果の伝え方（体制・家族への情報提供等）

当該法律では、以下の通り規定されている。

- 遺伝学的検査を実施した医師又は遺伝カウンセリングを行った医師から、当事者等に知らされること【§11】

f. 遺伝カウンセリング専門職種名

当該法律では Genetic counselor として規定されている。

#### g. 遺伝カウンセリング専門職種（位置付け、認定制度等）

当該法律では以下の通り規定されている。

- 医療目的での遺伝子検査は医師によってのみ行われること【§7】
- 人及び胎児の健康に関する遺伝子調査の前後に医師によるカウンセリングを行うこと【§10】

また、遺伝カウンセラーの資格は一例として、Heidelberg 大学で Genetic Counseling-postgraduate for M.D.s を修了することで得られる。

#### h. 関係団体によるガイドライン等

関係団体によるガイドラインとしては Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations（German Medical Association、2014 年改正）等がある。

### 7) 米国

#### a. 主な法令等（制定時期）

遺伝子関連検査の提供については各州法において体制が定められている。ここでは、ニューヨーク州公衆衛生法（正式名称は“New York Public Health Law”）等の例をとりあげる。

#### b. 規制関連機関

規制機関としては The American Board of Genetic Counseling（ABGC）がある。ABGC は認定遺伝カウンセラー資格試験や修士課程の教育カリキュラムの認定を行っている。

#### c. 検査実施前の説明、IC 取得

ニューヨーク州（New York Civil Rights Law § 79-L.）、テキサス州（TEX IN. CODE ANN. § 546.051:Texas Statutes - Section 546.051）、デラウェア州（DEL CODE§1221:Delaware Code - Section 1221:INFORMED CONSENT REQUIRED TO OBTAIN GENETIC INFORMATION）等では書面による事前同意の必要性について規定されている。

#### d. 結果の解釈

ニューヨーク州では特に規定はない。

#### e. 検査結果の伝え方（体制・家族への情報提供等）

ニューヨーク州では以下の通り規定されている。

- 医師又は法で規定されている資格保有者によってのみ、直接患者に結果を返却できる【New York Public Health Law § 573】

f. 遺伝カウンセリング専門職種名

Certified Genetic Counselor が American Board of Genetic Counseling (ABCG) により認定される資格となっている。

g. 遺伝カウンセリング専門職種（位置付け、認定制度等）

ABGC Accredited Program で認定された 35 の大学院修士課程で遺伝カウンセラーが養成される。遺伝カウンセリングの修士号の取得の後、認定試験に合格すれば認定遺伝カウンセラー（Certified Genetic Counselor : CGC）の資格を取得できる。

h. 関係団体によるガイドライン等

- ASHG Statement of Support for Licensure of Genetic Counselors (American Society of Human Genetics (米国人類遺伝学会)、2015 年作成)
- Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age など (American College of Medical Genetics (米国 臨床遺伝学会)、2008 年作成)
- American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility (American Society of Clinical Oncology (米国臨床腫瘍学会)、2015 年作成)

8) OECD (経済協力開発機構 : Organisation for Economic Co-operation and Development)

a. 主な法令等（制定時期）

OECD については、遺伝子関連検査の提供に係るガイドラインとして OECD Guidelines for Quality Assurance in Genetic Testing (2007 年作成) がある。

b. 規制関連機関

特に規定はない。

c. 検査実施前の説明、IC 取得

当該ガイドラインでは、法、倫理、専門的基準に沿って同意を取得することや、検査前後に適切なカウンセリングが行われることが規定されている【A.4-5】。

d. 結果の解釈

当該ガイドラインでは、結果の解釈は個々の患者とその臨床状況に適したものであるべきで、客観的な証拠に基づくものであるべきと規定されている【D. 4】。



e. 検査結果の伝え方（体制・家族への情報提供等）

当該ガイドラインでは、ヘルスケア専門家が患者へ結果を伝え、その意味の理解を助けることを規定している【D.2】。

f. 遺伝カウンセリング専門職種名

当該ガイドラインにはヘルスケア専門家と規定されている。

g. 遺伝カウンセリング専門職種（位置付け、認定制度等）

関連ガイドラインには以下の通り規定されている。

- 遺伝学的検査の提供に合わせて、ヘルスケア専門家による検査前と検査後の遺伝カウンセリングの必要性を考慮すること  
【OECD General principles and practices for molecular genetic testing No.18】
- ヘルスケア専門家とは、現地や国の機関により、遺伝学的検査を患者のカウンセリングや管理に使用することを許可された者のことをいう  
【Ensuring quality in molecular genetic test result reporting No.45】

### 3.3.3 国内アンケート調査結果

「遺伝子関連検査の品質・精度の確保」「ゲノム情報等を用いた医療の実用化に向けた体制等の構築の検討」のための基礎情報収集を目的として、国内における遺伝子関連検査等の実態や課題についてのアンケート調査を実施した。

#### (1) 調査対象

調査対象は全国の特設機能病院、がん診療連携拠点病院、地域医療支援病院（一部）等を対象とした。その内訳は下表の通りである。

病院に対しては、計 364 施設に対して医療機関単位で郵送し、書面により回答を得た。診療所に対しては、計 200 施設になるまで Web により調査を実施した。衛生検査所に対しては 174 施設を対象に調査を実施した（表 3-20）。

表 3-20 調査対象機関数の内訳

機関種	対象施設数
病院	計 364 施設
特定機能病院	84 施設（全機関）
がん診療連携拠点病院	151 施設（特定機能病院を除く）
地域医療支援病院	129 施設（がん診療連携拠点病院を除く。無作為抽出）
診療所	計 200 施設（当該施設数になるまでパネル調査を実施）
衛生検査所	174 施設（「臨床検査技師等に関する法律」で定められた施設基準や検査体制を満たし、各都道府県知事に衛生検査所としての登録を認められた検査施設。該当施設のうち、2014 年末までに、遺伝子関連検査を登録している施設）

(注) 調査対象には、過去に特定機能病院として承認されていた医療機関も含む。

#### (2) 調査項目

3.3.1 章で整理した課題整理に基づき、以下の A～E の各調査項目を設定し、調査を行った。

各調査項目に基づく調査対象は以下の通りである（表 3-21）。病院に対しては、以下で注記がない限り部署・診療科単位での回答を依頼した。

また本調査では、遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査及び病原体遺伝子検査を「遺伝子関連検査」と定義した。

表 3-21 アンケート調査の対象及び調査項目の概要

調査対象	病院	診療所	衛生検査所
A. 遺伝学的検査の実施状況について	○	○	○
A'. 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の実施状況について	○ (臨床検査部門、 中央検査室等)	○	○
B. 遺伝学的検査の環境整備の状況について	○	○	○
B'. 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の環境整備の状況について	○ (臨床検査部門、 中央検査室等)	○ (一部省略項目 あり)	○
C. 遺伝学的検査時の遺伝カウンセリングの実施状況について	○	○	-
D. オミックス検査の実施状況について	○	○	○
E. 次世代シーケンサーの利用状況等について	○	(Bに含まれる)	○

各調査項目の詳細は下表の通りである（表 3-23、調査票については別紙 2 を参照）。

表 3-22 病院向けアンケート調査項目一覧

調査項目		複数(MA)・単数選択(SA) ／自由回答(FA)
A. 遺伝学的検査の実施状況		
A-1	部署・診療科での遺伝学的検査の実施（または実施予定）の有無	SA
A-2	遺伝学的検査の実施件数（種別）	FA
A-3	診断を企図した疾患名及びその検査対象遺伝子名	FA
A-4	外部機関への委託の有無、委託先機関、委託の目的	SA、FA
A-5	検査総数に占める、研究費を利用した検査件数、部署・診療科内で解析を実施した検査件数のおおよその割合	SA
A-6	特に気になる点や課題等	FA
B. 遺伝学的検査の環境整備の状況		
B-1	品質を向上させるために取り組んでいる内容	MA、FA
B-2	遺伝子解析の担当者が有する資格、その職名と参加人数	MA、FA
B-3	検査の結果解釈を行う医師の人数	FA
B-4	臨床検査機関の外部認証制度（ISO 15189 等）取得状況	SA、FA
B-5	代表的な臨床検査機関の外部認証の取得目的	MA、FA
B-6	臨床検査機関の外部認証の取得に際して、部署・診療科で問題になったこと、または現在問題になっていること	MA、FA
B-7	遺伝子検査の実施の際の品質管理体制	MA、FA
B-8	代表的な臨床検査機関の外部認証（ISO 15189 等）を取得しない理由	MA、FA
B-9	特に気になる点や課題等	FA
C. 遺伝カウンセリングの実施状況		
C-1	部署・診療科での遺伝学的検査の実施体制	MA、FA
C-2	クライアントに直接対応する人員数（職名別）	FA
C-3	遺伝カウンセリングに直接参加している職種	MA、FA
C-4	遺伝カウンセリング実施延べ件数、検査前遺伝カウンセリング実施クライアント数等	FA
C-5	1クライアントあたりの遺伝カウンセリング総所要時間	FA

	調査項目	複数(MA)・単数選択(SA) ／自由回答(FA)
C-6	検査のインフォームドコンセントの取得をしたクライアント数、同意後に撤回をしたクライアント数	FA
C-7	偶発的所見等が発見された事例の件数	FA
C-8	偶発的所見の告知例	FA
C-9	特に気になる点や課題等	FA
D.オミックス検査の定義		
D-1	オミックス検査の実施状況	FA
D-2	オミックス検査の実施の有無	SA
D-3	オミックス検査の具体的な実施内容	FA
E. 次世代シーケンサーの保有状況		
E-1	遺伝子関連検査で使用頻度の高い次世代シーケンサーの製品名・遺伝子関連検査実施例・製品保有機関・使用頻度	FA、SA
E-2	部署・診療科で次世代シーケンサーを用いた遺伝子関連検査を行う上での具体的な課題	FA

### (3) 回答機関のプロフィール

病院で実施される遺伝学的検査については、各部署・診療科単位での回答を、体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査については臨床検査部門、中央検査室もしくは、当該医療機関全体の検査状況を把握し得る部門に回答を依頼した。

回答状況は、病院から 171 施設 (364 施設中、回答率 47.0%)、衛生検査所から 100 施設 (174 施設中、回答率 57.5%) である。病院 (171/364 施設) と衛生検査所 (100/174 施設) の合計回答率 (271/538 施設) は 50.4% である (表 3-23)。診療所は合計 200 施設から回答を得られるまでパネル調査を実施した。

回答を得た病院の内訳は、特定機能病院 (64/84 施設)、がん診療連携拠点病院 (特定機能病院を除く) (71/151 施設)、一部の地域医療支援病院等の病院 (36/129 施設) である。

表 3-23 アンケート調査への回答状況

調査対象	調査対象数	回答機関数
病院	計 364 施設	171 施設
特定機能病院	84 施設	64 施設
がん診療連携拠点病院 (うち特定機能病院を除く)	151 施設	71 施設
地域医療支援病院	129 施設	36 施設
診療所	-	200 施設
衛生検査所	174 施設	100 施設

### (4) 病院・診療所

病院の集計結果は、原則、調査対象機関 (171 施設) のうち問 A-1 により遺伝子関連検査を実施していると回答している 140 施設が対象となるが、一部項目については各設問に該当

する施設に限定して集計を行っている。

また病院全体の回答と、うち特定機能病院における回答の差に傾向が見られると考えられた設問については、両方の調査結果を掲載している。それ以外の回答は、回答のあった病院全体の回答としている。また診療所については、遺伝子関連検査をほとんど実施していないことから、報告書には一部のみ回答を掲載している。

## 1) 遺伝子関連検査の実施状況

本章では、課題の抽出の前提となる基礎情報の収集を目的として、病院・診療所に対して遺伝子関連検査の実施の有無及び実績等について調査を実施した結果を述べる。

### a. 遺伝子関連検査の実施の有無

病院及び診療所における遺伝子関連検査の実施施設数及び割合について整理する。

まず、遺伝学的検査を実施している病院は、全回答施設中 140 施設（全回答に占める割合は 81.9%）となっている（図 3-2）。「遺伝学的検査を実施したことはなく、今後も実施する予定はない」病院は 15 施設（8.8%）である。

続いて、体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査を実施している病院は、全回答施設中 74 施設（全回答に占める割合は 74.2%）となっている（図 3-3）。「体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査を実施したことはなく、今後も実施する予定はない」病院は 14 施設（8.2%）である。

診療所では、遺伝学的検査または体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査を実施しているとの回答は 25 施設（12.5%）に留まっており、「遺伝子関連検査を実施したことはなく、今後も実施する予定はない」との回答は 86 施設（43.0%）となっている（図 3-4）。一方で、「過去に実施したことはないが、2～3 年先の具体的な実施計画を策定している」との回答は 11 施設（5.5%）、「具体的な実施計画はないが、将来実施したいと考えている」との回答は 70 施設（35.0%）となっており、遺伝子関連検査への一定の関心の高さがうかがえる。

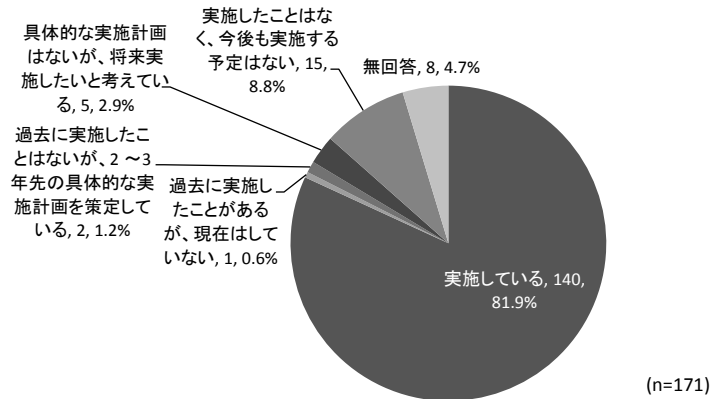


図 3-2 遺伝学的検査の実施の有無【病院】

(注) 外部委託による実施を含む。

(注) 「遺伝学的検査」は生殖細胞系列遺伝子検査ともいう。単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物等の効果・副作用・代謝、個人識別に関わる遺伝学的検査等、ゲノム及びミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝学的情報（生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報）を明らかにする検査。（出所：日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」）

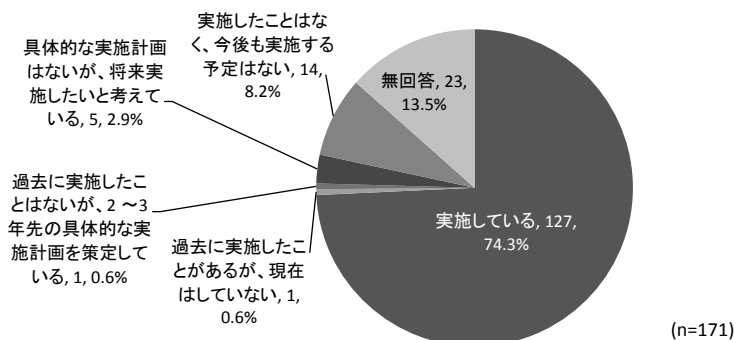


図 3-3 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の実施の有無【病院】

(注) 外部委託による実施を含む。

(注) 「体細胞遺伝子検査」はがん細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査及び遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に局限し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査。「病原体遺伝子検査」は、ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体（ウイルス、細菌等微生物）の核酸（DNA あるいは RNA）を検出・解析する検査。（出所：日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」）

(注) 無回答の施設が 23（13.5%）あるため、遺伝学的検査の実施割合との単純な比較ができないことに注意が必要である。

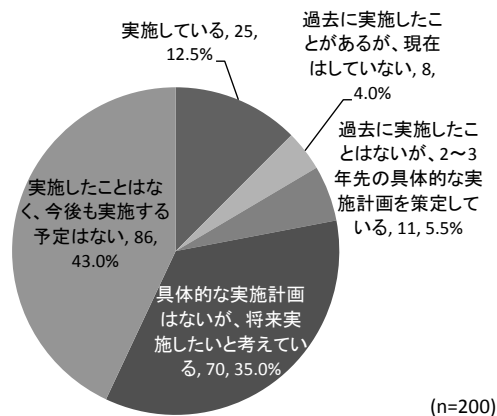


図 3-4 遺伝子関連検査の実施の有無【診療所】

(注) 外部委託による実施を含む。

(注) 「体細胞遺伝子検査」はがん細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査及び遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に局限し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査。「病原体遺伝子検査」は、ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体（ウイルス、細菌等微生物）の核酸（DNA あるいは RNA）を検出・解析する検査。（出所：日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」）

#### b. 「遺伝学的検査」または「体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査」の実施設数及び件数

病院及び診療所で実施する「遺伝学的検査」または「体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査」の実施設数及び件数について整理する。検査の実績は 2014 年度（2014 年 4 月 1 日～2015 年 3 月 31 日）を対象としている。複数の診療科がある場合には、1 つ以上の診療科が遺伝子関連検査を行っている場合に当該検査を実施しているとカウントした。

病院における遺伝子関連検査の実施状況についてみると、「遺伝学的検査」、「体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査」のいずれの検査についても、実施している病院が一定数認められる。

病院における遺伝学的検査では、「単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」の実施設数が最も多く、95 施設となっている（表 3-24）。

病院における体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査については、「病原体遺伝子検査」が最も多く 101 施設で実施されている。次いで「白血病／リンパ腫及び固形腫瘍等の診断に関する疾患の診断に関する染色体検査」が 95 施設、「白血病／リンパ腫及び固形腫瘍等の診断に関する体細胞遺伝子検査」が 94 施設で実施されている（表 3-25）。

表 3-24 遺伝学的検査の実施施設数及び総実施件数（種別）【病院】

	総回答 病院数 (n=140)	機関内		外部委託	
		保険 適用	保険 適用外	保険 適用	保険 適用外
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査	95	713	5,916	3,853	2,709
うち、家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査	55	0	322	273	632
うち、出生前診断に関する遺伝学的検査	19	0	56	0	37
2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査	79	1,007	545	3,783	5,104
うち、出生前診断に関する染色体検査（無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)含む)	42	15	182	780	5,042
3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	36	29	853	556	553
うち、出生前診断に関する遺伝学的検査	2	0	0	0	41
4. 薬剤に対する応答性や副作用予測に関する遺伝型(SNP等)を調べる遺伝学的検査	82	617	1,503	5,855	1,140
5. 生活習慣病等の疾患感受性(易罹患性)診断に関する遺伝学的検査(糖尿病、高血圧等、生活習慣病のリスク診断に用いられる遺伝型を調べる遺伝学的検査)	7	0	167	0	158
6. .5以外の個人の体質診断に関する遺伝学的検査等(肥満のリスクや、飲酒等に関連する遺伝型を調べる遺伝学的検査)	6	0	2,800	20	319
7. 骨髄移植等における適合性やドナー/レシipientを識別する遺伝学的検査	69	1,756	4,535	1,138	1,774
8. 薬事法に従い実施される遺伝学的検査(治験や市販後臨床試験における遺伝学的検査)	15	362	3	390	206
9. 親子鑑定(DNA鑑定)に関する遺伝学的検査	-	-	-	-	-
10. その他	33	84	3,389	5,166	1,090

(注) 検査の実績は2014年度(2014年4月1日～2015年3月31日)を対象としている。本設問には可能な範囲での回答を依頼しているため、件数は推定値となっている可能性があることに留意する必要がある。

(注) 結果を患者・クライアントに返さずに研究利用した検査については、件数に含めていない。

表 3-25 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の実施施設数及び総実施件数【病院】

	総回答 病院数 (n=140)	機関内		外部委託	
		保険 適用	保険 適用外	保険 適用	保険 適用外
1. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する体細胞遺伝子検査	94	15,782	4,328	29,034	1,602
2. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍等の診断に関する. 疾患の診断に関する染色体検査	95	8,746	718	36,527	1,136
3. 体細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査	10	738	166	836	873
4. 薬剤応答性診断に関する腫瘍組織等を用いる体細胞遺伝子検査	71	3,647	375	11,756	851
5. 病原体遺伝子検査	101	288,618	21,126	162,189	8,837

(注) 検査の実績は2014年度(2014年4月1日～2015年3月31日)を対象としている。本設問には可能な範囲での回答を依頼しているため、件数は推定値となっている可能性があることに留意する必要がある。

(注) 結果を患者・クライアントに返さずに研究利用した検査については、件数に含めていない。

一方、診療所では、機関内及び外部委託により遺伝子関連検査が実施されているものの、実施施設数及び実施件数は総じて少ない。遺伝学的検査については、「単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」を実施する診療所は8施設である(表3-26)。体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査については、「病原体遺伝子検査」を実施する診療所は6施設である(表3-27)。



表 3-26 遺伝学的検査の実施施設数及び総実施件数（種別）【診療所】

	総回答 病院数 (n=140)	機関内		外部委託	
		保険 適用	保険 適用外	保険 適用	保険 適用外
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査	8	14	3	7	8
うち、家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査	4	4	2	2	2
うち、出生前診断に関する遺伝学的検査	3	2	0	0	3
2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査	5	0	0	0	27
うち、出生前診断に関する染色体検査(無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)含む)	2	0	0	0	2
3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	3	0	0	0	28
うち、出生前診断に関する遺伝学的検査	2	0	0	0	3
4. 薬剤に対する応答性や副作用予測に関する遺伝型(SNP等)を調べる遺伝学的検査	2	0	0	4	2
5. 生活習慣病等の疾患感受性(易罹患性)診断に関する遺伝学的検査(糖尿病、高血圧等、生活習慣病のリスク診断に用いられる遺伝型を調べる遺伝学的検査)	1	0	0	0	3
6. 5以外の個人の体質診断に関する遺伝学的検査等(肥満のリスクや、飲酒等に関連する遺伝型を調べる遺伝学的検査)	2	0	0	0	13
7. 骨髄移植等における適合性やドナー/レシピエントを識別する遺伝学的検査	0	0	0	0	0
8. 薬事法に従い実施される遺伝学的検査(治験や市販後臨床試験における遺伝学的検査)	0	0	0	0	0
9. 親子鑑定(DNA鑑定)に関する遺伝学的検査	1	0	0	0	3
10. その他	1	0	0	0	1

(注) 検査の実績は2014年度(2014年4月1日～2015年3月31日)を対象としている。本設問には可能な範囲での回答を依頼しているため、件数は推定値となっている可能性があることに留意する必要がある。

(注) 結果を患者・クライアントに返さずに研究利用した検査については、件数に含めていない。

表 3-27 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の実施施設数及び総実施件数【診療所】

	総回答 病院数 (n=140)	機関内		外部委託	
		保険 適用	保険 適用外	保険 適用	保険 適用外
1. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する体細胞遺伝子検査	0	0	0	0	0
2. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍等の診断に関する. 疾患の診断に関する染色体検査	0	0	0	0	0
3. 体細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査	0	0	0	0	0
4. 薬剤応答性診断に関する腫瘍組織等を用いる体細胞遺伝子検査	0	0	0	0	0
5. 病原体遺伝子検査	6	2	0	162	1

(注) 検査の実績は2014年度(2014年4月1日～2015年3月31日)を対象としている。本設問には可能な範囲での回答を依頼しているため、件数は推定値となっている可能性があることに留意する必要がある。

(注) 結果を患者・クライアントに返さずに研究利用した検査については、件数に含めていない。

### c. 外部機関への委託の有無

病院及び診療所で実施した遺伝子関連検査の外部機関への委託の状況について、それぞれ検査種別に整理する。委託の実績は2014年度（2014年4月1日～2015年3月31日）を対象としている。

病院から外部機関への遺伝学的検査の委託状況についてみると、少なくとも15施設への衛生検査所への委託が確認された。また、衛生検査所以外（その他の国内機関）へは少なくとも54施設への委託が確認された（表3-28）。委託の主な理由として、「機関内で遺伝学的検査の環境が未整備であるため」（71.3%）を挙げる病院が多く、次いで「高品質な検査結果が得られるため」（36.9%）となっている（図3-5）。一方、「費用が抑えられるため」との回答は19.3%に留まっている。

また、病院から外部機関への体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の委託状況についてみると、少なくとも13施設への衛生検査所への委託が確認された。また、衛生検査所以外（その他の国内機関）へは少なくとも7施設への委託が、衛生検査所以外（海外機関）へは少なくとも1施設への委託が確認された（表3-29）。委託の主な理由として、「機関内で遺伝学的検査の環境が未整備であるため」（71.6%）を挙げる病院が多く、次いで「高品質な検査結果が得られるため」及び「費用が抑えられるため」との回答は共に26.1%である（図3-6）。

表 3-28 外部機関への委託先及び主な委託検査名（遺伝学的検査）【病院】

委託施設数	主な委託検査名
国内衛生検査所：15	先天性難聴遺伝子変異解析、UGT1A1 遺伝子多型解析、羊水染色体検査（G-band、FISH）、ジストロフィン遺伝子、CYP2C19 遺伝子多型、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ活性、染色体検査、BRCA1/2、NIPT、家族性腫瘍遺伝子検査、PMP22 遺伝子重複（CMT）、DMPK 遺伝子リピート数
その他国内機関：54	MEN1、MEN2、ALS、SDHB 遺伝子、FSHD、Fabry 病の原因遺伝子解析、先天奇形症候群、Pnmpe 病の原因遺伝子解析、ミトコンドリア病、CMT（シャルコー・マリー・トゥース病）遺伝子、先天性難聴の遺伝子診断、家族性アミロイドーシス遺伝子診断、家族性パーキンソン病、プリオン遺伝子、ヌーナン症候群、リンチ症候群関連遺伝子、てんかん遺伝子、遺伝性神経疾患

（注）検査の実績は2014年度（2014年4月1日～2015年3月31日）を対象としている。その他国内機関とは大学が36機関、NPO2機関、コンソーシアム2機関、その他（大学病院以外の医療機関、国立研究開発法人、製薬企業）14機関である。

（注）本調査は遺伝子関連検査の外部委託をした各施設に対し、診断を企図した疾患名及びその検査対象遺伝子名の件数の多いものから3つまで、委託先機関名及び委託検査名の記入の依頼をした。そのため、全ての委託先について網羅されていないことに注意が必要である。

（注）上記以外に海外企業の回答があったが、同社への委託ではなく、日本国内での実施権または独占実施権に関する契約を結んでいる国内の衛生検査所で実施されている可能性がある。

（注）回答には、上記以外に海外企業の回答が2社あるが、国内実施権に関する契約または独占契約を結んでいる国内の衛生検査所があり、当該施設で行われている可能性がある。

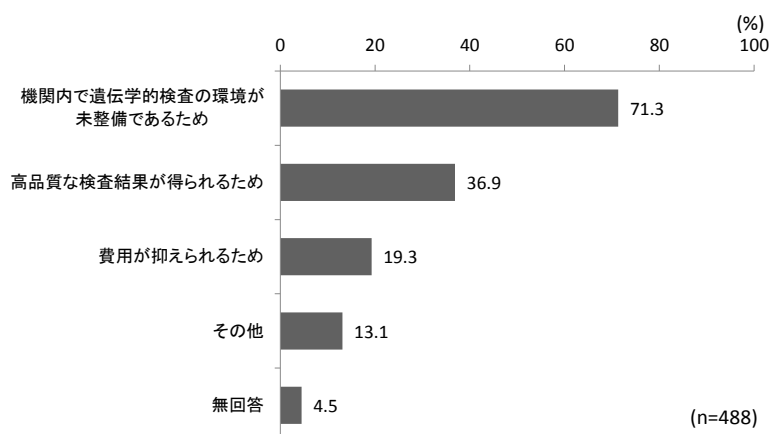


図 3-5 遺伝学的検査の委託目的【病院】

(注) 委託先機関（自由回答）の回答総数（n）の内訳として示している。

表 3-29 外部機関への委託先及び主な委託検査名  
（体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査）【病院】

委託施設数	主な委託検査名
国内衛生検査所：13	EGFR、ALK、KRAS、HER2、HBV ジェノタイプ、結核菌 PCR、抗酸菌遺伝子検査、白血病キメラ遺伝子定量、M-bcr、WT1mRNA、クラミジア
その他国内機関：7	HER2、EGFR、MGMT、C-myc、HBV リアルタイム PCR、HCV リアルタイム PCR、サイトメガロウイルス DNA、骨軟部腫瘍融合遺伝子解析
海外機関（企業）：1	OCP（Oncomine Cancer research Panel）遺伝子解析

(注) 検査の実績は 2014 年度（2014 年 4 月 1 日～2015 年 3 月 31 日）を対象としている。その他国内機関とは、大学 6 機関、医療機関（大学以外）1 施設である。

(注) 本調査は遺伝子関連検査の外部委託をした各施設に対し、診断を企図した疾患名及びその検査対象遺伝子名の件数の多いものから 3 つまで、委託先機関名及び委託検査名の記入の依頼をした。そのため、全ての委託先について網羅されていないことに注意が必要である。

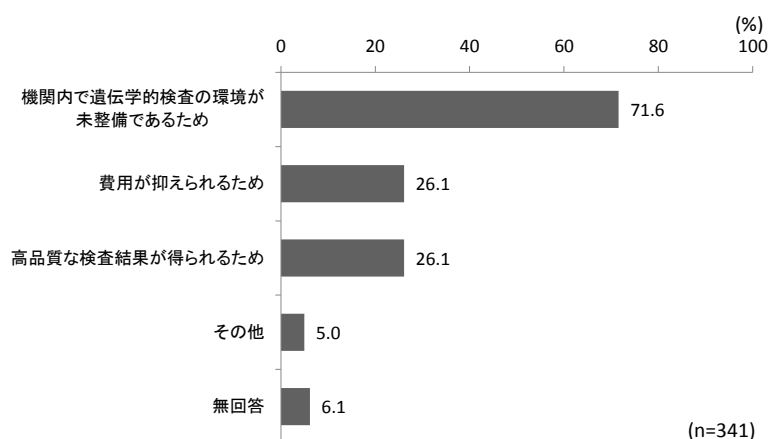


図 3-6 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の委託目的【病院】

(注) 委託先機関（自由回答）の回答総数（n）の内訳として示している。

## 2) 遺伝子関連検査の環境整備の状況

健康・医療戦略推進本部は、健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画を踏まえ、ゲノム医療を実現するための取組を関係府省・関係機関が連携して推進するため、「ゲノム医療実現推進協議会」及び「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」を設け検討を進めている。

同協議会が2015年7月にとりまとめた「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」及び「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」では、「ゲノム医療」等の質の確保として遺伝子関連検査の品質・精度の確保が当面の検討課題として示されている。

この検討に資する基礎情報提供のため、病院における遺伝学的検査機関の質保証の状況に関して質問した結果について整理する。

### a. 品質向上のための取組

病院において遺伝子関連検査を実施する際の、検査施設における品質向上のための取組について整理する。

わが国において、遺伝子関連検査を実施する施設の品質を保証するための内容と方法については、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会により「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」<sup>13</sup>が策定されている。本調査項目の選択肢は、本ガイドラインに掲載されている内容を参考に作成した。

遺伝学的検査及び体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査のいずれの場合も、病院における品質向上のための取組として「報告に関連する全ての情報を記録・保存している」、次いで「実施する検査の分析的妥当性等についての情報を文書で用意している」を挙げる施設が多くなっている（図 3-7）。

---

<sup>13</sup> [http://www.jcccls.org/techreport/bestpractice\\_guideline.pdf](http://www.jcccls.org/techreport/bestpractice_guideline.pdf)

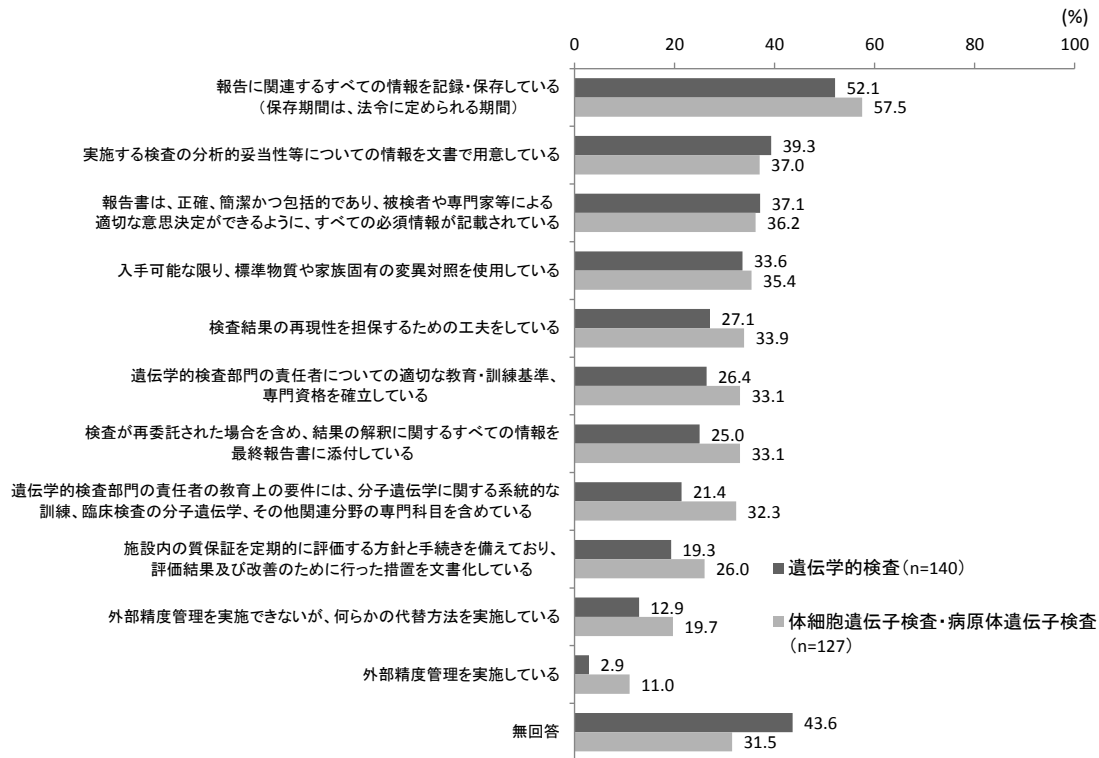


図 3-7 品質向上のための取組

(遺伝学的検査／体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査)【病院】

(注) 遺伝学的検査を実施する検査施設の品質を保証するための内容と方法については、日本臨床検査標準協議会により、「分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン」の原則を尊重、遵守しつつ、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」が策定されている。本調査項目の選択肢は、本ガイドラインに掲載されている内容を参考に作成した。

(注) 複数の部署・診療科をもつ病院の場合、1つ以上の部署・診療科において取組が行われている場合にカウントした。

#### b. 遺伝子解析の担当者が有する資格

病院において、遺伝子解析の担当者がどのような資格を有しているか、その状況について検査種別に整理した (図 3-8)。

病院における遺伝学的検査の実施にあたり、無回答以外では、遺伝子解析の担当者が有する資格として「その他」(21.4%) を挙げる施設が最も多い。「その他」の自由回答としては、臨床検査技師を挙げる病院が多くなっている。「その他」以外では「遺伝子分析科学認定士(初級)」(8.6%) 等の資格が挙げられている。

一方、体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の実施にあたり、遺伝子解析の担当者が有する資格として「遺伝子分析科学認定士(初級)」(22.0%) を挙げる施設が最も多く、次いで「その他」となっている。「その他」の自由回答として、臨床検査技師を挙げる病院が多い。

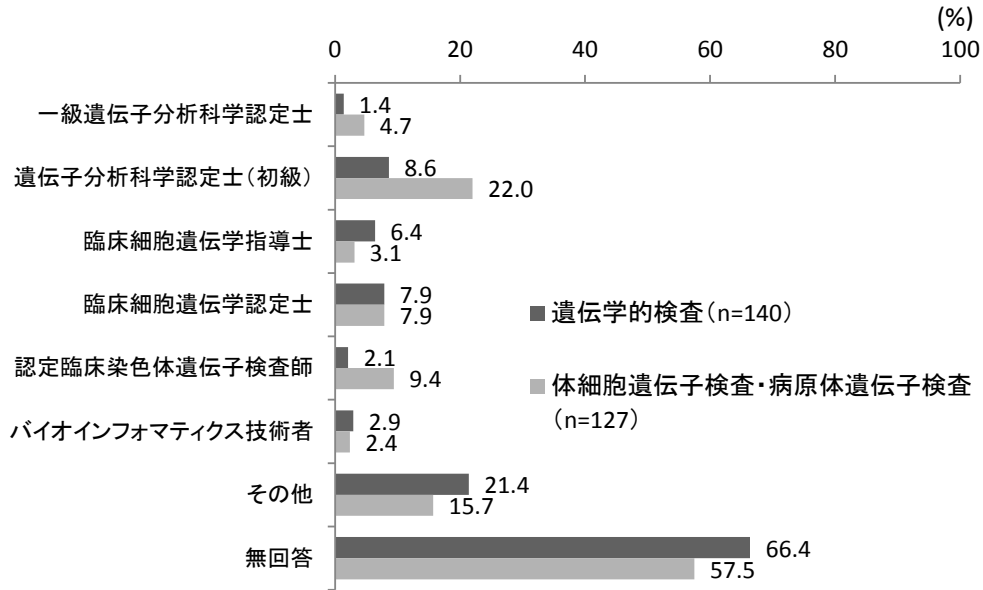


図 3-8 遺伝子解析の担当者が有する資格  
(遺伝学的検査/細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査)【病院】

c. 検査の結果解釈を行う医師の人数 (病院)

病院における検査の結果解釈を行う臨床遺伝専門医の人数について整理した (図 3-9)。

遺伝学的検査及び体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の結果解釈を行う臨床遺伝専門医についてみると、施設あたりの人数 (平均値) は前者が 1.68 人、後者が 0.75 人となっている。

検査種別にみると、遺伝学的検査の場合は臨床遺伝専門医が 1 名との回答が最も多い。一方で、体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の場合、過半数の施設では臨床遺伝専門医を置いていない。

< 遺伝学的検査 >

< 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査 >

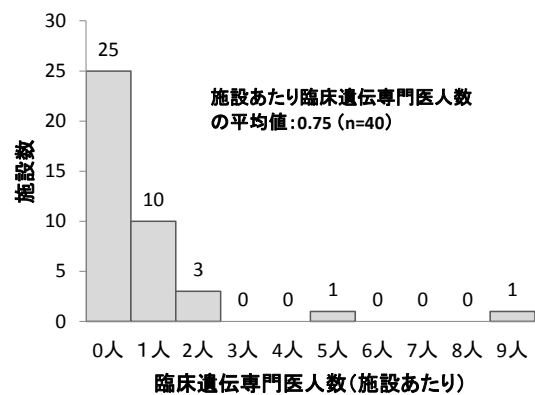
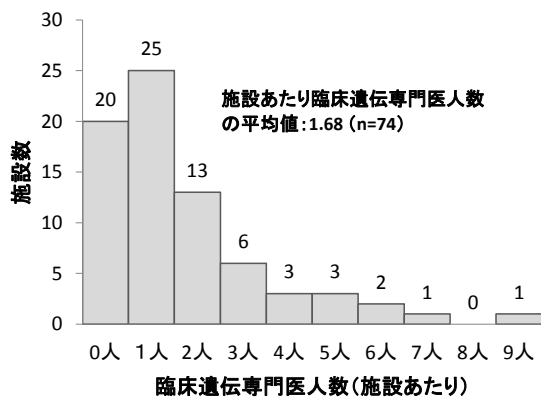


図 3-9 検査の結果解釈を行う臨床遺伝専門医の人数  
(遺伝学的検査/体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査)【病院】

#### d. 外部認証制度の取得状況

病院における ISO 15189 等の臨床検査部門の外部認証制度の取得状況について整理した (図 3-10)。さらに、そのうち特定機能病院における外部認証制度の取得状況についても示した (図 3-11)。

まず、遺伝学的検査を実施し、ISO 15189 認定を取得している検査部門を持つ病院は一部 (11 施設、7.9%) である。この 11 施設のうち、7 施設は特定機能病院である。ISO 15189 の外部認定以外には、1 施設が CAP 認定を取得済み、他 1 施設は CAP 認定を検討中と回答している (これらの数は、自由記述の回答に基づく)。

また、「取得済みである」以外に回答した病院 (n=129) のうち 44 の施設において、「診療科内の担当医師所属の研究室で解析を行うため、上記体制の確保は実施していない」と回答している。これは、病院において 1 つ以上の診療科が「診療科内の担当医師所属の研究室で解析を行うため、上記体制の確保は実施していない」と回答した場合の数である。同じ病院のなかに、ISO 15189 等の外部認定を取得している診療科がある場合もある。

体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査を実施し、ISO 15189 認定を取得している検査部門を持つ病院は遺伝学的検査の場合より多く、30 施設 (23.6%) である。この 30 施設のうち、23 施設は特定機能病院である。

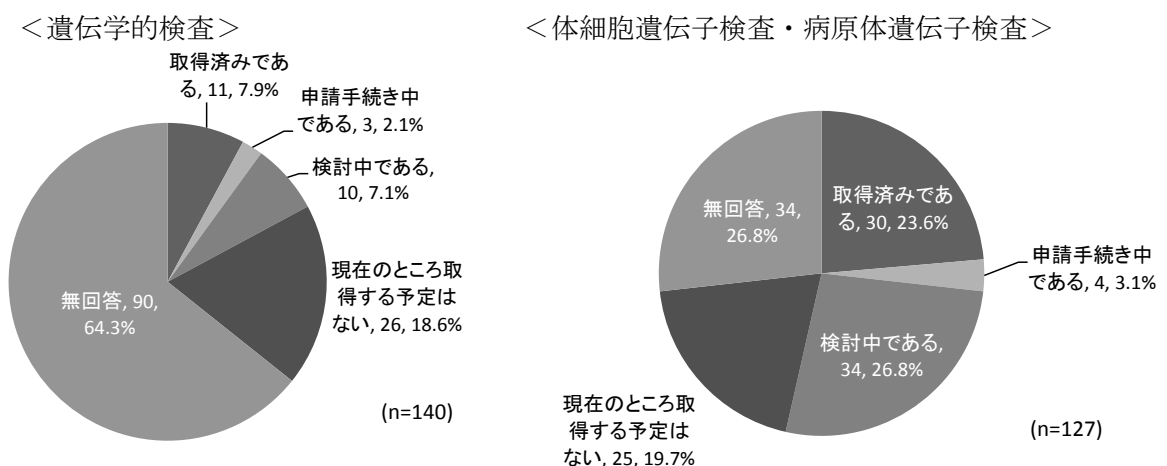


図 3-10 外部認証制度 (ISO 15189) の取得状況【病院】

(注) 「ISO 15189」：2003 年 2 月に発行、2007 年改定された臨床検査室の品質と能力に関する特定要求事項に関する国際規格のことであり、臨床検査室がマネジメントシステムを運営し、技術的に適格であり、技術的に妥当な結果を出す能力があることを要件としている。「品質マネジメントシステムの要求事項」及び「技術的要求事項」の 2 つから構成される。

(注) 複数の部署・診療科をもつ病院の場合、1 つ以上の部署・診療科において取組が行われている場合にカウントした。

(注) 公益財団法人日本適合性認定協会のホームページ

(<http://www.jab.or.jp/system/service/medicallaboratories/accreditation/>) によると、調査対象機関のうち「取得済みである」以外と回答した病院 2 施設において、遺伝子関連検査が実施されている。

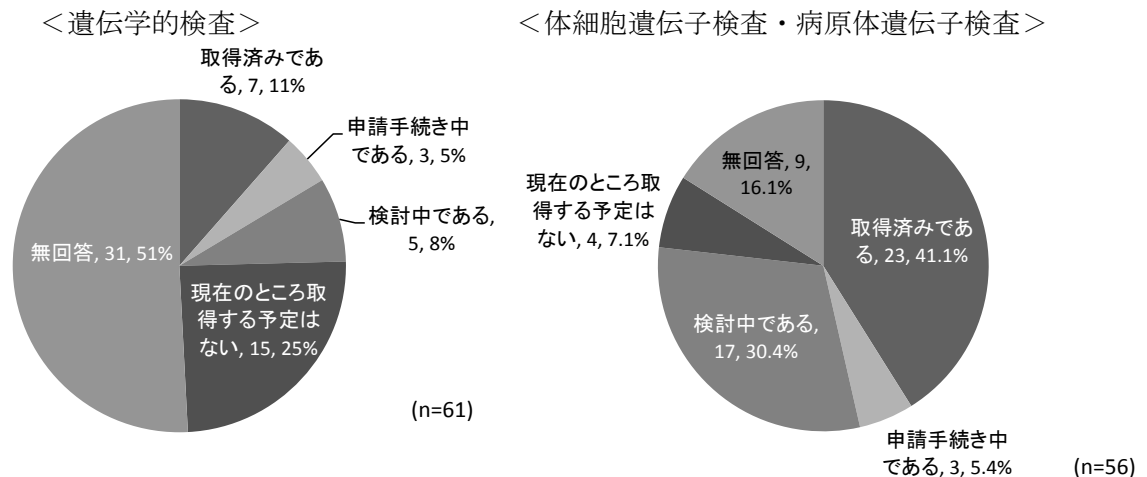


図 3-11 外部認証制度（ISO 15189）の取得状況【うち特定機能病院】

(注)「ISO 15189」：2003年2月に発行、2007年改定された臨床検査室の品質と能力に関する特定要求事項に関する国際規格のことであり、臨床検査室がマネジメントシステムを運営し、技術的に適格であり、技術的に妥当な結果を出す能力があることを要件としている。「品質マネジメントシステムの要求事項」及び「技術的要求事項」の2つから構成される。

(注)複数の部署・診療科をもつ病院の場合、1つ以上の部署・診療科において取組が行われている場合にカウントした。

#### e. 外部認証の取得目的

ここでは、病院における ISO 15189 等の臨床検査部門の外部認証制度の取得目的について整理した（図 3-12）。

臨床検査部門において遺伝学的検査を実施し、ISO 15189 認定を取得している（または申請手続き中である、検討中である）と回答した病院についてみると、ISO 15189 取得の主目的として「貴機関の品質保証、信用性・ステータスを向上させる」（87.5%）を挙げる施設が最も多く、次いで「運営体制の標準化を行うことで検査業務の効率化をはかることができる」（75.0%）「治験実施時、製薬企業からの要望がある」（58.3%）となっている。

臨床検査部門において体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査を実施し、ISO 15189 認定を取得している（または申請手続き中である、検討中である）と回答した病院においても同様の傾向が見られる。



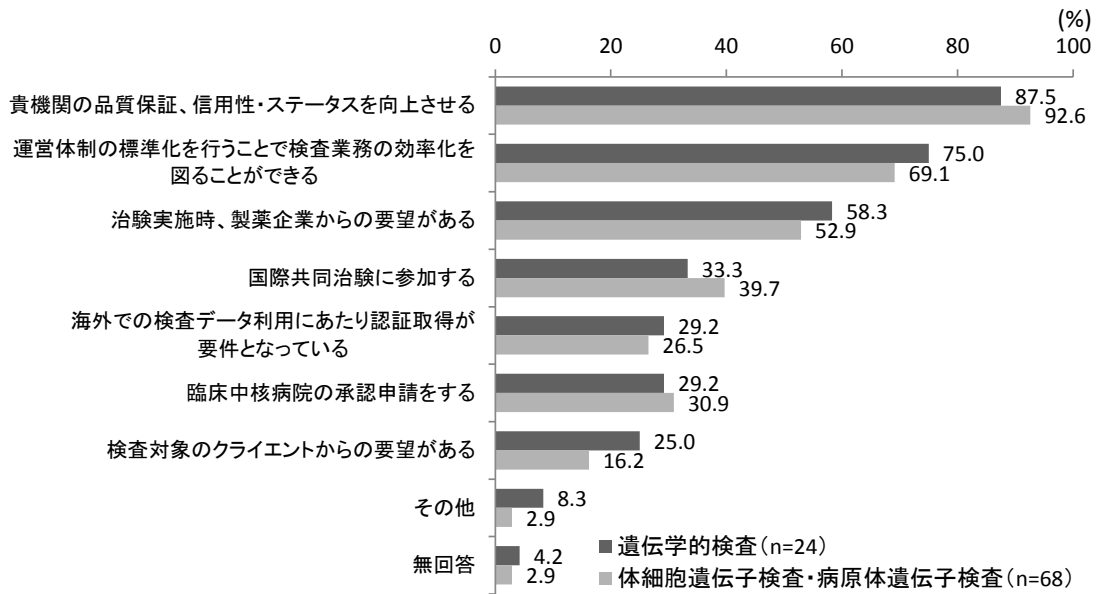


図 3-12 外部認証の取得目的  
(遺伝学的検査／体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査)【病院】

f. 外部認証の取得に際して、部署・診療科で問題になったこと、または現在問題になっていること

臨床検査部門において遺伝子関連検査を実施し、ISO 15189 等の外部認証を取得している（または申請手続き中である、検討中である）病院に対して、部署・診療科で問題になったこと、または現在問題になっていることについて整理した（図 3-13）。

臨床検査部門において ISO 15189 等の外部認証を取得している病院では、検査の種類によらず「認定基準が厳格／煩雑である」を挙げる施設が最も多く、過半数を占めている。

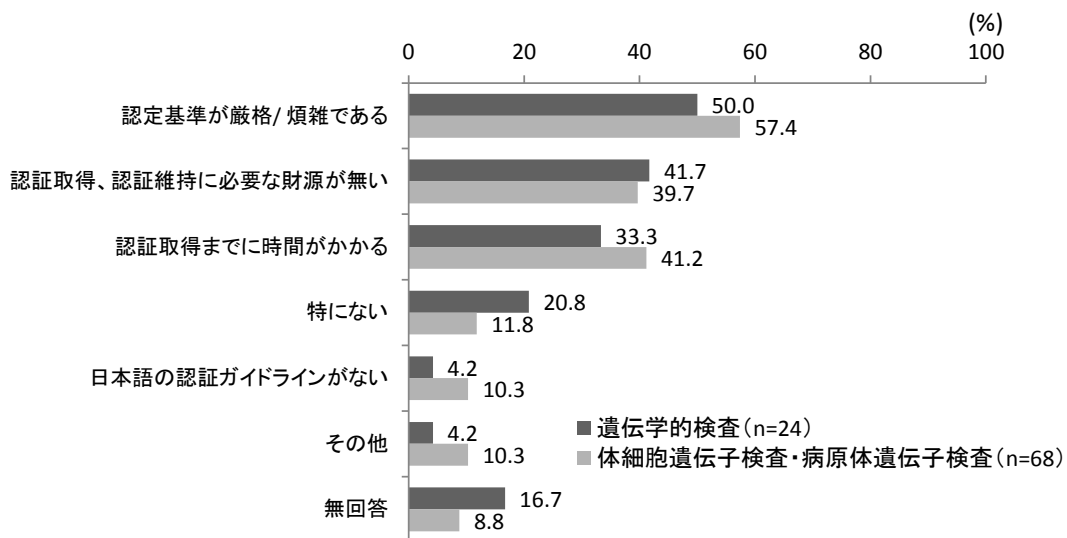


図 3-13 外部認証の取得に際して、部署・診療科で問題になったこと、または現在問題になっていること（遺伝学的検査／体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査）【病院】

### g. 実施している品質管理体制

病院の臨床検査部門において実施している品質管理体制について整理した（図 3-14、図 3-15）。

遺伝学的検査を実施する施設における品質管理体制として最も多いのは「一次サンプル採取マニュアル」（31.6%）であり、次いで「標準作業手順書」（28.9%）、「検体搬送・受け取り手順書」（26.3%）となっている。

同様の回答を体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査についてみると、選択肢に挙げる品質管理体制を実施している施設の割合は、遺伝学的検査の場合より高い傾向にある。特に「標準作業手順書」（63.3%）を挙げる施設は過半数を占め、「機器・試薬管理手順書」を挙げる施設も 46.7%となっている。

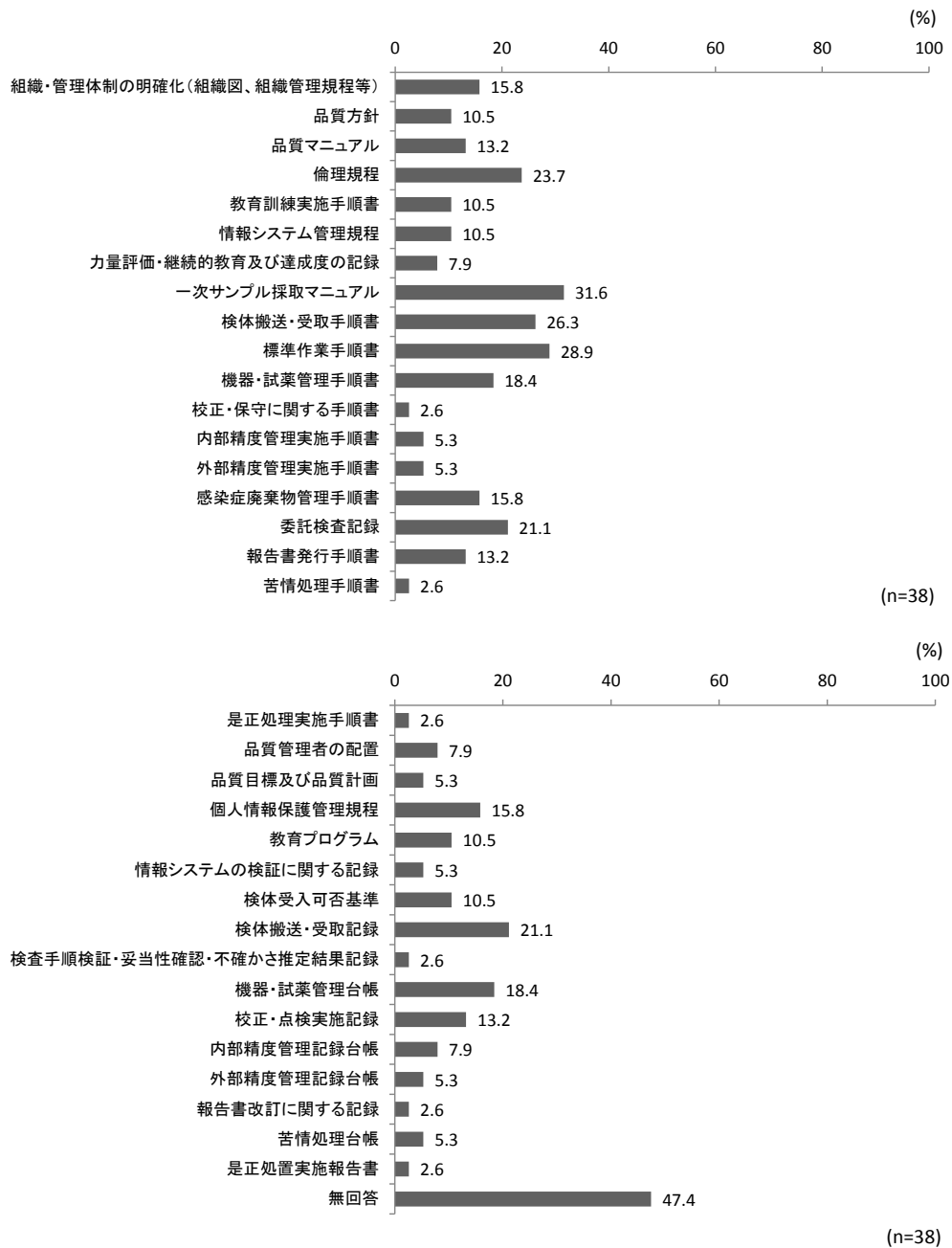


図 3-14 実施している品質管理体制（遺伝学的検査）【病院】

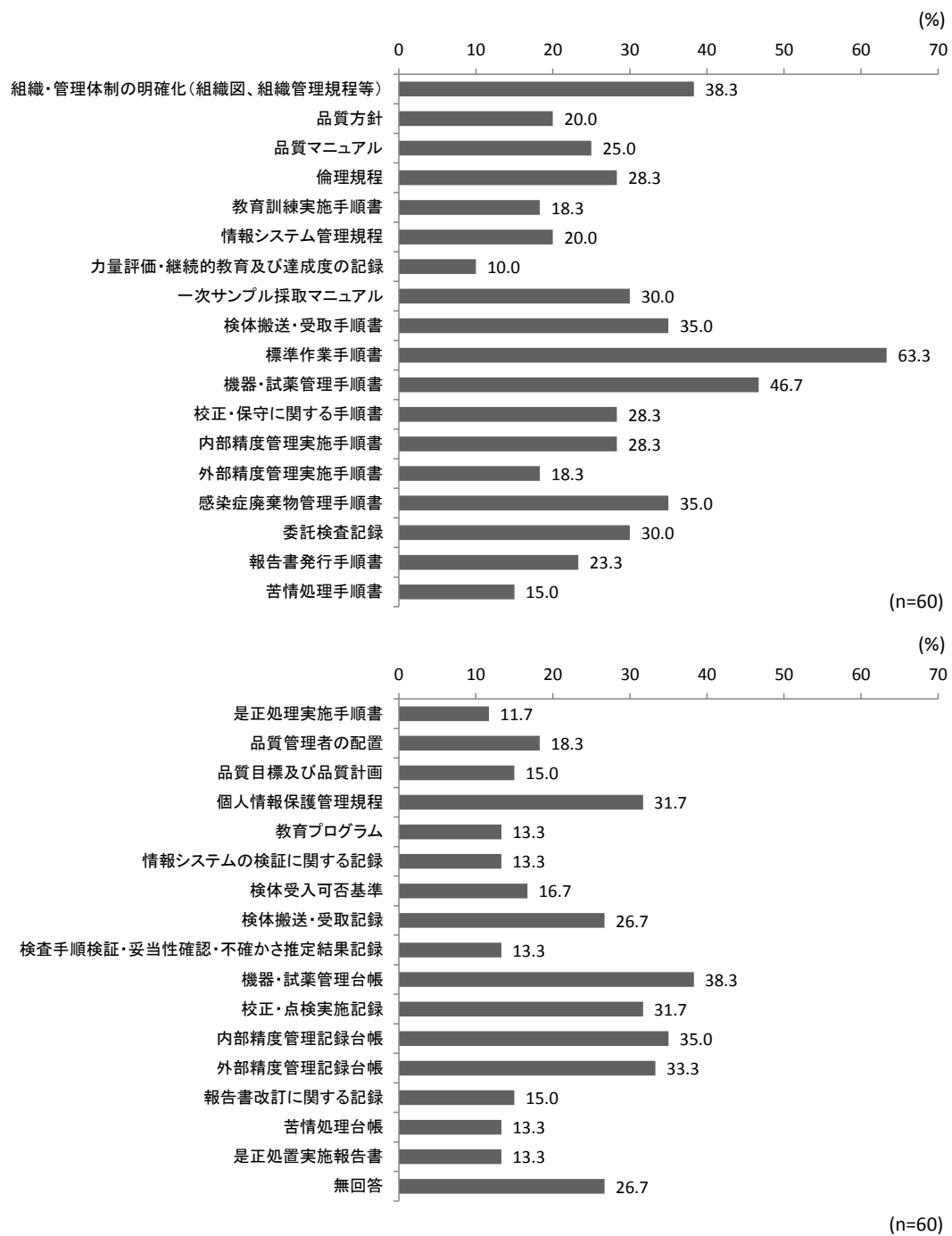


図 3-15 実施している品質管理体制（体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査）【病院】

#### h. 外部認証を取得しない理由

臨床検査部門において外部認証を「現在のところ取得する必要はない」と回答した病院に対して、外部認証を取得しない理由について整理した。

遺伝学的検査を実施する施設において外部認証を取得しない理由として、無回答を除くと、「実務上の必要性を感じないため」(36.8%)、「取得方法が不明であるため」(31.6%)を挙げる施設が多い(図 3-16)。

一方、体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査を実施する施設においては、「認証取得に多大なコスト(費用・時間)がかかるため」(48.3%)、「認証維持に多大なコスト(費用・時間)がかかるため」(35.0%)を挙げる施設が多い。「取得方法が不明であるため」を挙げる施設の割合は、遺伝学的検査の場合より少なく 13.3%である。

体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査を実施する施設では、遺伝学的検査を実施する施設よりも、認証取得時のコスト(費用・時間)といった具体的な理由を挙げている施設が多い。

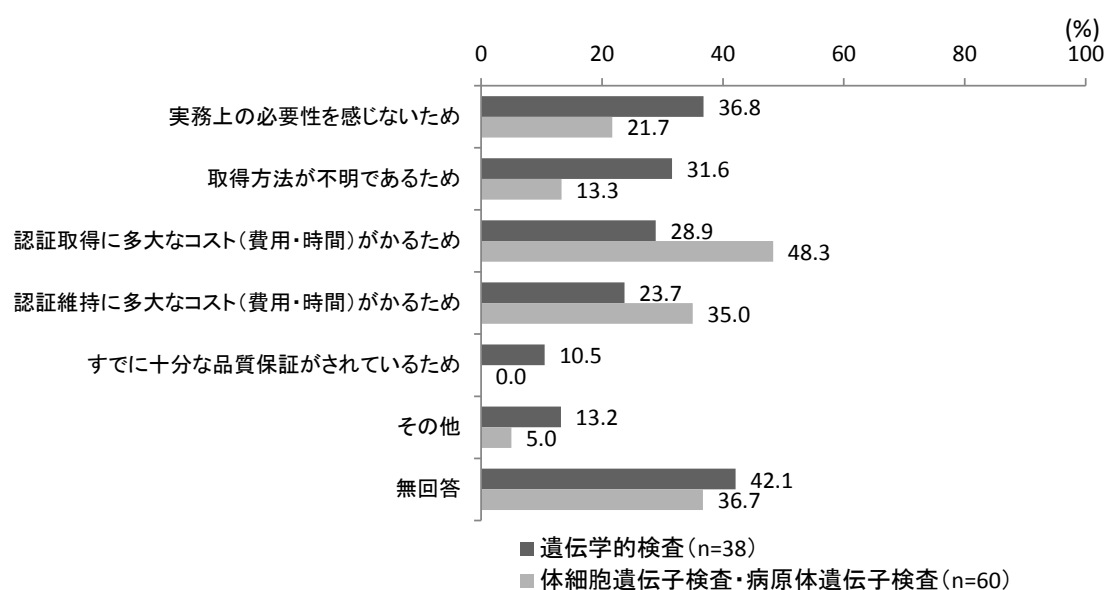


図 3-16 外部認証を取得しない理由  
(遺伝学的検査／体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査)【病院】

### 3) わが国の遺伝カウンセリングの現状

「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」（平成27年7月）では「遺伝学的検査等の実施に際しては、その検査結果が示す意味を正確に理解することが困難であること、疾病の将来予測性に対してどのように対処すればよいかなど、本人及び家族等が大きな不安を持つことも考えられること、また、このため、遺伝カウンセリング体制の整備が求められていること」が指摘されている。また、わが国の取組として、遺伝カウンセリング体制の整備と偶発的所見（二次的所見）への対応に関する検討が求められている。

本章では、遺伝学的検査時の遺伝カウンセリングの実施体制の現状や遺伝カウンセリングの実施手順等について尋ねた結果について整理する。

また病院全体の回答と、特定機能病院のみにおける回答の違いが見られると考えられた設問については、両方の調査結果を掲載している。それ以外の回答は病院のみの回答としている。

#### a. 遺伝学的検査の実施体制

「病院」及び「うち特定機能病院」における遺伝学的検査の実施体制について整理する（図3-17）。本調査の「うち特定機能病院」は「病院」の内数である。

遺伝学的検査の実施体制を病院についてみると、「全ての診療領域の遺伝子診療を実施する専門の部署がある」「複数の診療科のメンバーで構成された遺伝子診療を実施する専門チームがある」「診療科で遺伝子診療の担当医師を決めている」または「機関として遺伝子診療に関する専門の窓口を設置している」を挙げる施設は4割前後となっている。

一方、同じ回答を特定機能病院についてみると、病院全体より相対的に多くなっており6割前後となっている。

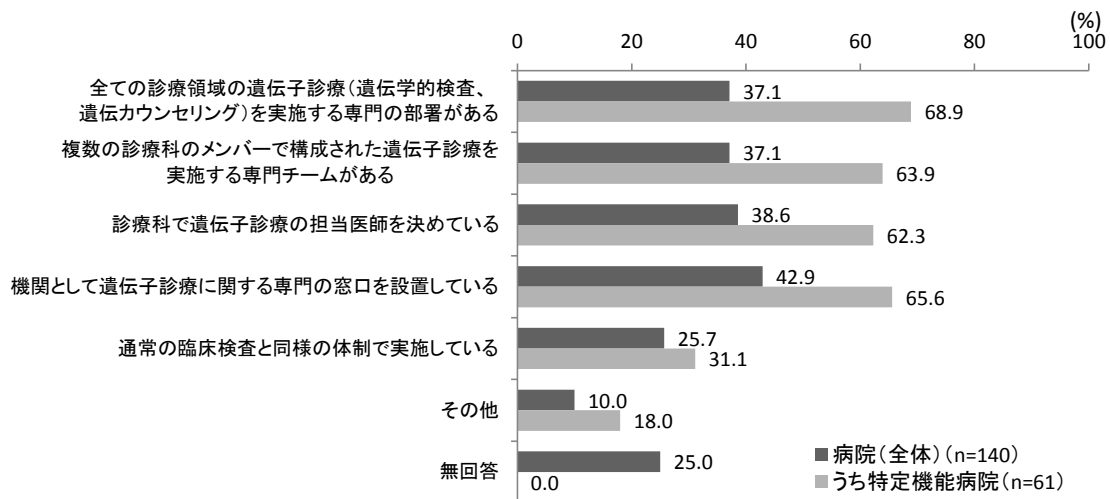


図 3-17 遺伝学的検査の実施体制【うち特定機能病院】

(注) 遺伝学的検査のうち「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。

## b. クライアントに直接対応する人員数（職名別）

「病院」及び「うち特定機能病院」における、クライアントに直接対応する職名別人員数は下表の通りである（表 3-30、表 3-31）。本調査の「うち特定機能病院」は「病院」の内数である。

病院全体における1施設あたりのクライアントに直接対応する人員（いずれも1施設あたりの平均値、以降同様）は医師（専従）5.0人、うち臨床遺伝専門医（専従）は1.3人となっている。認定遺伝カウンセラー（専従）は0.92人となっており、平均して1病院あたり1名に満たない状況である。

同じ回答を特定機能病院についてみると、医師（専任）は6.5人、うち臨床遺伝専門医（専任）は1.7人、認定遺伝カウンセラーは1.0人となっており、いずれも病院全体の平均値より高い。

表 3-30 クライアントに直接対応する人員数（職名別）【病院】

職名	専従	兼任	非常勤
医師	5.0人	8.3人	1.8人
うち、臨床遺伝専門医	1.3人	3.3人	1.3人
認定遺伝カウンセラー	0.92人	0.58人	0.50人
看護師	0.66人	1.8人	0.14人
薬剤師	0人	0.15人	0人
臨床検査技師	0.11人	0.62人	0人
臨床心理士	0.08人	0.62人	0.16人
胚培養士	0.16人	0.08人	0人
技術補佐員	0.41人	0.18人	0人
研究員	0.28人	0.04人	0.09人
バイオインフォマティシャン	0.16人	0人	0.09人
生物統計家	0.04人	0人	0人
事務職	0.30人	0.70人	0.13人
その他	0人	0.06人	0人

(注) 遺伝学的検査のうち「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。いずれも1施設あたりの平均値である。

(注) 「認定遺伝カウンセラー」：日本遺伝カウンセリング学会と日本人類遺伝学会の2学会による認定資格であり、質の高い臨床遺伝医療を提供するために臨床遺伝専門医と連携し、遺伝に関する問題に悩むクライアントを援助するとともに、その権利を守る専門家。（出所：日本認定遺伝カウンセラー協会 HP）

表 3-31 クライアントに直接対応する人員数（職名別）【うち特定機能病院】

職名	専従	兼任	非常勤
医師	6.5 人	9.8 人	2.3 人
うち、臨床遺伝専門医	1.7 人	4.4 人	1.6 人
認定遺伝カウンセラー	1.0 人	0.69 人	0.29 人
看護師	0.90 人	1.41 人	0.13 人
薬剤師	0 人	0.07 人	0 人
臨床検査技師	0.13 人	0.24 人	0 人
臨床心理士	0.13 人	0.67 人	0.21 人
胚培養士	0.25 人	0 人	0 人
技術補佐員	0.65 人	0.24 人	0 人
研究員	0.33 人	0.07 人	0.15 人
バイオインフォマティシャン	0.25 人	0 人	0.14 人
生物統計家	0.07 人	0 人	0 人
事務職	0.35 人	0.63 人	0.21 人
その他	0 人	0.10 人	0 人

(注) 遺伝学的検査のうち「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。いずれも1施設あたりの平均値である。

(注) 「認定遺伝カウンセラー」：日本遺伝カウンセリング学会と日本人類遺伝学会の2学会による認定資格であり、質の高い臨床遺伝医療を提供するために臨床遺伝専門医と連携し、遺伝に関する問題に悩むクライアントを援助するとともに、その権利を守る専門家。（出所：日本認定遺伝カウンセラー協会 HP）

### c. 遺伝カウンセリングに直接参加している職種

「病院」及び「うち特定機能病院」における、遺伝カウンセリングに直接参加している職種について整理する。本調査の「うち特定機能病院」は「病院」の内数である。

「病院」及び「うち特定機能病院」において遺伝カウンセリングに直接参加している職種は、いずれも医師（うち臨床遺伝専門医）が最も多い（図 3-18）。「病院」では 70.7%、「うち特定機能病院」では 98.4%となっている。それ以外の職種として認定遺伝カウンセラー（「病院」32.1%、「うち特定機能病院」52.5%）、看護師（「病院」28.6%、「うち特定機能病院」44.3%）、臨床心理士（「病院」10.7%、「うち特定機能病院」21.3%）が挙がっており、いずれも特定機能病院の回答が病院より相対的に高くなっている。

検査の種類ごとの体制が異なる場合があるかどうかについては、体制が異なる場合が「有る」との回答の割合は、病院全体（37.1%）に対し、特定機能病院（59.0%）では高くなっている（図 3-19）。

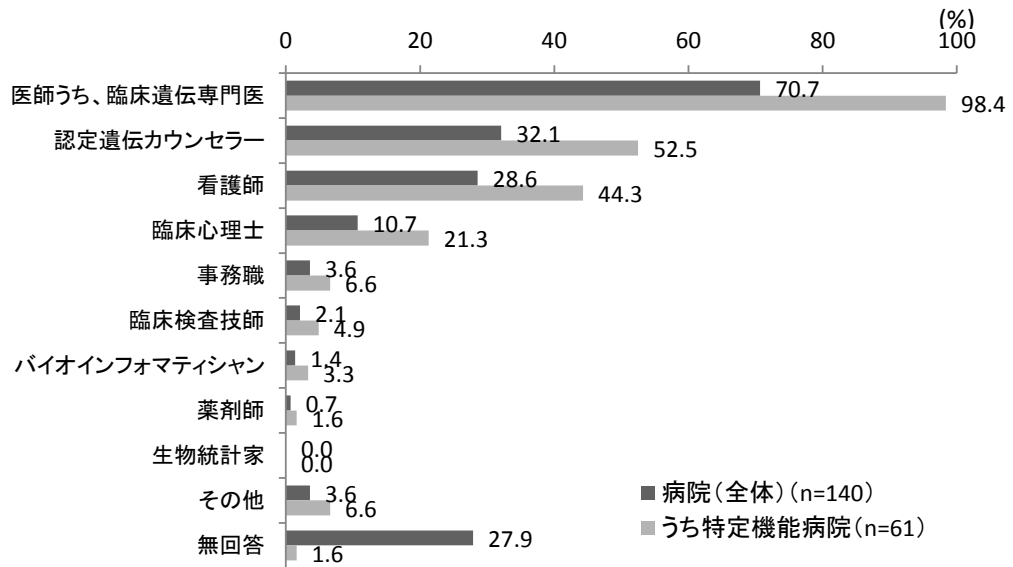


図 3-18 遺伝カウンセリングに直接参加している職種 (職名) 【うち特定機能病院】

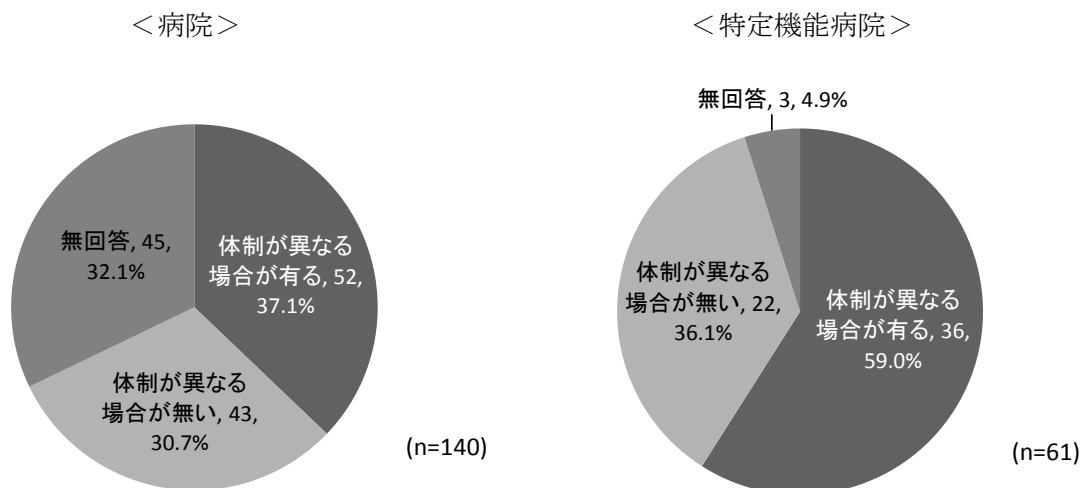


図 3-19 検査の種類ごとの体制 【うち特定機能病院】

(注) 遺伝学的検査のうち「1.単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2.先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3.生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。

(注) 「遺伝カウンセリング」：疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響及び家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセス。このプロセスには1)疾患の発生及び再発の可能性を評価するための家族歴及び病歴の解釈、2) 遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源及び研究についての教育、3) インフォームド・チョイス (十分な情報を得た上での自律的選択)、及びリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリングなどが含まれる。(出所：日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」)



d. 遺伝カウンセリング実施延べ件数、検査前遺伝カウンセリング実施クライアント数等

「病院」及び「うち特定機能病院」における、遺伝カウンセリング実施延べ件数、検査前遺伝カウンセリング実施クライアント数等について整理する。本調査の「うち特定機能病院」は「病院」の内数である。

「病院」「うち特定機能病院」のいずれも場合も、遺伝カウンセリング実施件数として最も多い検査は「出生前診断に関する染色体検査」、次いで「単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査（家族性腫瘍を除く）」「先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査（出生前診断を除く）」「家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査」である（表 3-32、表 3-33）。

また、検査を辞退したクライアント数を1施設あたりの平均値でみると、「生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」を除く遺伝学的検査では、検査を辞退するクライアントが一定数いることがわかる。

表 3-32 遺伝カウンセリング実施延べ件数、検査前遺伝カウンセリング実施クライアント数等【病院】

	遺伝カウンセリング実施延べ件数	検査前遺伝カウンセリング実施クライアント数		検査辞退のクライアント数	
		総数	1施設あたりの平均値	総数	1施設あたりの平均値
単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査（家族性腫瘍を除く）	3,307 件 (n=85)	2,124 組 (n=63)	33.7 組	146 組 (n=63)	2.3 組
家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査	2,443 件 (n=84)	1,050 組 (n=54)	19.4 組	363 組 (n=54)	6.7 組
先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査（出生前診断を除く）	2,507 件 (n=79)	1,287 組 (n=55)	23.4 組	131 組 (n=55)	2.4 組
出生前診断に関する染色体検査	12,911 件 (n=73)	8,236 組 (n=49)	168.1 組	1,184 組 (n=49)	24.2 組
生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	892 件 (n=63)	719 組 (n=38)	18.9 組	1 組 (n=38)	0.0 組

(注) 遺伝学的検査のうち「1.単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2.先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3.生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。

(注) クライアント数は、複数回来談した場合も1組とカウントしている。また、遺伝カウンセリングには保険で遺伝カウンセリング加算として実施したもの、自費診療として実施したもの、通常診療の一環として別料金を請求せずに行ったものの全てを含む。

表 3-33 遺伝カウンセリング実施延べ件数、検査前遺伝カウンセリング実施クライアント数等【うち特定機能病院】

	遺伝カウンセリング実施延べ件数	検査前遺伝カウンセリング実施クライアント数		検査辞退のクライアント数	
		総数	1施設あたりの平均値	総数	1施設あたりの平均値
単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査（家族性腫瘍を除く）	2,583 件 (n=58)	1,883 組 (n=48)	39.2 組	143 組 (n=48)	3.0 組
家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査	1,351 件 (n=55)	820 組 (n=40)	20.5 組	296 組 (n=40)	7.4 組
先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査（出生前診断を除く）	1,470 件 (n=55)	1,012 組 (n=43)	23.5 組	130 組 (n=43)	3.0 組
出生前診断に関する染色体検査	11,574 件 (n=51)	7,513 組 (n=37)	203.1 組	1,022 組 (n=37)	27.6 組
生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	462 件 (n=46)	433 組 (n=32)	13.5 組	1 組 (n=32)	0.0 組

(注) 遺伝学的検査のうち「1.単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2.先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3.生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。

(注) クライアント数は、複数回来談した場合も1組とカウントしている。また、遺伝カウンセリングには保険で遺伝カウンセリング加算として実施したもの、自費診療として実施したもの、通常診療の一環として別料金を請求せずに行ったものの全てを含む。

e. 1 クライアントあたりの平均の遺伝カウンセリング総所要時間

「病院」及び「うち特定機能病院」における、1クライアントあたりの平均の遺伝カウンセリング総所要時間について整理する。本調査の「うち特定機能病院」は「病院」の内数である。

「病院」及び「うち特定機能病院」における1クライアントあたりの平均の遺伝カウンセリング総所要時間（中央値）は、どの種類の検査においても、検査前の方が検査後よりも長くなっている（表 3-34、表 3-35）。

また、1クライアントあたりの遺伝カウンセリング総所要時間（中央値）についてみると、「病院」と「うち特定機能病院」との間ではほとんど違いが見られない。

なお、検査前の遺伝カウンセリング時間の最小値が小さい理由として、別の診療科で説明を受けてから検査を受けるケースがあることが考えられる。

表 3-34 クライアントあたりの平均の遺伝カウンセリング総所要時間【病院】

検査前 (単位:分)			
	最小値	最大値	中央値
単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く)(n=74)	5.0	180.0	60.7
家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査(n=65)	0.0	240.0	67.6
先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査(出生前診断を除く)(n=61)	0.0	120.0	49.0
出生前診断に関する染色体検査(n=56)	0.0	150.0	52.7
生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査(n=34)	0.0	90.0	46.8

検査後 (単位:分)			
	最小値	最大値	中央値
単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く)(n=75)	10.0	120.0	44.8
家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査(n=65)	0.0	90.0	41.1
先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査(出生前診断を除く)(n=60)	0.0	90.0	39.6
出生前診断に関する染色体検査(n=53)	0.0	90.0	34.3
生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査(n=32)	0.0	130.0	40.6

(注) 遺伝学的検査のうち「1.単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2.先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3.生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。

(注) クライアント数は、複数回来談した場合も1組とカウントしている。また、遺伝カウンセリングには保険で遺伝カウンセリング加算として実施したもの、自費診療として実施したもの、通常診療の一環として別料金を請求せずに行ったものの全てを含む。

(注) 表中の値は、病院単位（複数の診療科等がある場合はその平均値）で最大値、最小値、中央値を計算した結果である。

表 3-35 クライアントあたりの平均の遺伝カウンセリング総所要時間  
【うち特定機能病院】

検査前	(単位:分)		
	最小値	最大値	中央値
単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く)(n=53)	20.0	180.0	61.5
家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査(n=46)	0.0	240.0	65.5
先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査(出生前診断を除く)(n=47)	0.0	120.0	51.9
出生前診断に関する染色体検査(n=42)	0.0	150.0	55.7
生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査(n=28)	0.0	90.0	45.6

検査後	(単位:分)		
	最小値	最大値	中央値
単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く)(n=55)	15.0	120.0	44.0
家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査(n=46)	0.0	90.0	39.7
先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査(出生前診断を除く)(n=47)	0.0	90.0	39.3
出生前診断に関する染色体検査(n=41)	0.0	90.0	34.7
生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査(n=27)	0.0	130.0	38.9

(注) 遺伝学的検査のうち「1.単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2.先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3.生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。

(注) クライアント数は、複数回来談した場合も1組とカウントしている。また、遺伝カウンセリングには保険で遺伝カウンセリング加算として実施したもの、自費診療として実施したもの、通常診療の一環として別料金を請求せずに行ったものの全てを含む。

(注) 表中の値は、病院単位(複数の診療科等がある場合はその平均値)で最大値、最小値、中央値を計算した結果である。

#### f. 検査のインフォームドコンセントの取得をしたクライアント数、同意後に撤回をしたクライアント数

「病院」及び「うち特定機能病院」における、検査のインフォームドコンセントの取得をしたクライアント数、同意後に撤回をしたクライアント数等について整理する。本調査の「うち特定機能病院」は「病院」の内数である。

「病院」「うち特定機能病院」のいずれも場合も、検査のインフォームドコンセントの取得をしたクライアント数は「出生前診断に関する染色体検査」が最も多く、次いで「単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く)」「先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査(出生前診断を除く)」となっている(表 3-36、表 3-37)。

また、「生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」を除く遺伝学的検査では、同意後に撤回をしたクライアントが一定数いることがわかる。

表 3-36 インフォームドコンセントの取得／撤回クライアント数【病院】

	インフォームドコンセントの取得クライアント数 (組数)	1施設あたりの 平均値 (組数)	インフォームドコンセントの撤回クライアント数(組数)	1施設あたりの 平均値 (組数)
単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査 (家族性腫瘍を除く)	3,854 (n=72)	53.53	56 (n=72)	0.78
家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査	702 (n=63)	11.14	8 (n=63)	0.13
先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査 (出生前診断を除く)	2,524 (n=64)	39.44	5 (n=64)	0.08
出生前診断に関する染色体検査	6,263 (n=56)	111.84	29 (n=56)	0.52
生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	1,393 (n=50)	27.86	0 (n=50)	0.00

(注) 遺伝学的検査のうち「1.単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2.先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3.生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。

(注) クライアント数は、複数回来談した場合も1組とカウントしている。また、遺伝カウンセリングには保険で遺伝カウンセリング加算として実施したもの、自費診療として実施したもの、通常診療の一環として別料金を請求せずに行ったものの全てを含む。

表 3-37 インフォームドコンセントの取得／撤回クライアント数  
【うち特定機能病院】

	インフォームドコンセントの取得クライアント数 (組数)	1施設あたりの 平均値 (組数)	インフォームドコンセントの撤回クライアント数(組数)	1施設あたりの 平均値 (組数)
単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査 (家族性腫瘍を除く)	3,252 (n=51)	63.76	23 (n=51)	0.45
家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査	500 (n=43)	11.63	2 (n=43)	0.05
先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査 (出生前診断を除く)	1,236 (n=42)	29.43	5 (n=42)	0.12
出生前診断に関する染色体検査	6,067 (n=40)	151.68	9 (n=40)	0.23
生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	829 (n=38)	21.82	0 (n=38)	0.00

(注) 遺伝学的検査のうち「1.単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2.先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3.生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。

(注) クライアント数は、複数回来談した場合も1組とカウントしている。また、遺伝カウンセリングには保険で遺伝カウンセリング加算として実施したもの、自費診療として実施したもの、通常診療の一環として別料金を請求せずに行ったものの全てを含む。

#### g. 偶発的所見（二次的所見）等が発見された事例

回答のあった病院のうち約 95%の病院において偶発的所見（二次的所見）を経験していない（図 3-20）。アンケート調査の自由記述からは、経験した機関からは、偶発的所見（二次的所見）が見出されれば、解析スタッフ、臨床スタッフとで協議し、告知すべきか、その方法などを定例カンファレンス等で検討するケース等が確認された（表 3-38）。

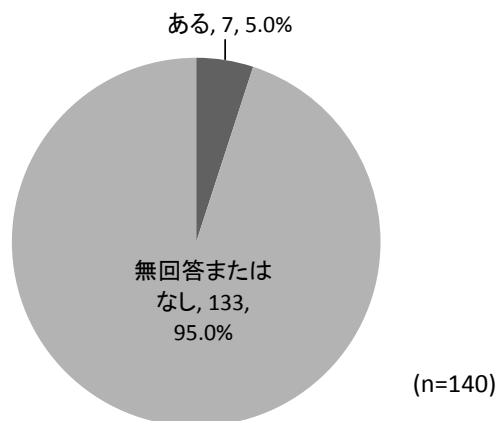


図 3-20 偶発的所見（二次的所見）等が発見された事例の件数及び告知例【病院】

(注) 遺伝学的検査のうち「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」及び「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」の実施体制について尋ねた設問である。

(注) クライアント数は、複数回来談した場合も1組とカウントしている。また、遺伝カウンセリングには保険で遺伝カウンセリング加算として実施したもの、自費診療として実施したもの、通常診療の一環として別料金を請求せずに行ったものの全てを含む。

表 3-38 偶発的所見（二次的所見）等が発見された場合の告知例【病院】

告知事例がない機関も含め、偶発的所見の取扱方針を定めているという回答例は以下の通りである。

- エクソーム、パネル解析など網羅的な次世代シーケンスに際して、検査前のカウンセリング及びICにおいて、偶発的所見の可能性を必ず示し、知りたいかどうかの希望を聞いている。偶発的所見が見出されれば、解析スタッフ、臨床スタッフとで協議し、告知すべきか、その方法などを定例カンファレンス等で検討する。
- 偶発的所見が見出されれば、解析スタッフ、臨床スタッフとで協議し、告知すべきか、その方法などを検討する（定例カンファレンス等で）
- 遺伝医療専門部門での総合的検討、必要に応じて、院内倫理委員会に結果開示をはかる
- 検査前の説明・同意文書において、偶発的所見の開示の希望の有無についての意思確認を行っている。非開示希望の場合は、研究実施計画書において、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の第3の8の(4)の細則に準じた対応をとる

#### 4) 国内におけるオミックス検査の現状

##### a. オミックス検査の定義

オミックス検査については、定義がない、わからない等の回答が少なからず寄せられた他、(エピ)ゲノム情報、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの個人の生体情報の網羅的な解析(または検査)であるとの回答が数機関から寄せられた(表 3-39、表 3-40)。オミックス検査の定義には、施設によって様々な見解があることがうかがえる。

表 3-39 オミックス検査の定義の例【病院】

- 当施設で実施可能性のある「オミックス検査」としては、主に次世代シーケンサーを用いたゲノム及びトランスクリプトーム(mRNA)の網羅的な遺伝子解析
  - ゲノムやタンパク質などの生物データの全てを集約し、解析する検査・遺伝子(ゲノム)解析で得られる検査データ
  - 遺伝子多型などのゲノム情報、DNAメチル化などのエピゲノム情報、Non-coding RNAを含めたトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの個人の生体情報を網羅的に測定し、それらを相互に関連づけることによって個人の疾患発症、重症化リスクを評価し治療効果をモニタリングすることに供するもの
  - ゲノム、トランスクリプトームは、費用的な問題の解決(保険適応など)及びインフォマティクスのプラットフォームが整備されれば実施すべき検査と考える。実施は外注で可能であるが、実施前の遺伝カウンセリング、実施後のデータ処理、及び遺伝カウンセリング能力がある施設に限定するべきである。
1. 全エクソーム検索は、今後一般検査として必要となる。特に、一次的なパネル検査で責任となる遺伝子変異が見つけれられない場合には、次の方策として最も施行がしやすいのがこの検査であると考えている。
  2. 1でも疾患の原因と判明する変異が見つからない場合には、全ゲノム検索となろう。しかし多数のバリエーション(レアバリエーションを含めて)を検出した場合に、その意味を総合的に評価するための有効な手段が現在はない。これが将来整備された場合は、使用すべきである。(ただし、このデータベースを整備するためには、多くの患者さんと「正常」な方の協力が必要となり、国家プロジェクトとして推進すべきであり、DTCとして行っている私企業の整備に任せることは適任ではない。)
  3. トランスクリプトームは望ましいが、サンプリングの侵襲性から考えて末梢血や毛包等で発現していない遺伝子については困難である。もしくは、Biopsyや手術切除標本が使用できるときに限られる。神経・筋生検、皮膚生検の際には、有効な手段となる。腫瘍に関しては、体細胞変異との関連の考察をしながらの検討となる。
  4. ただし、上記を出生前検査として行うのは、適正ではない。
  5. プロテオーム、メタボロームについては、疾患ごとの対応が必要なため、遺伝診療部として一般化して整備する方策にはなりにくい。

表 3-40 オミックス検査の定義の例【衛生検査所】

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 一方的な物の見方ではなく、多方面からの物の見方が可能な検査である。当機関では明確な定義付けは行っていない。</li> <li>● 疫学をより科学的に分析したデータをもとに診断に導くような検査と考える。即ち疾患の表現系に対し、ゲノム、タンパク質、代謝物などの全てのデータを分子的ネットワーク化し、診断に導く検査</li> <li>● 病態・疾患は個々で異なるため、患者に合った検査・治療を目指した検査</li> <li>● 「オミックス検査」の定義としては、一つの試料を元に、中間取りまとめて以下のように定義された各種解析を同時に行い得られたデータを多面的に解析するものと考えており、このような解析はいまだ研究段階にあり実臨床に応用されているものとは言い難いと考えている。なお、既存の臨床検査及び遺伝子関連検査とゲノム検査及びオミックス検査が正確に定義されることなく混同されて使われていることから非常に理解できにくいものとなっている。(中間取りまとめにおける定義: オミックス解析: 生体中に存在する DNA、RNA、タンパク質、代謝分子全体の網羅的な解析。)</li> <li>● ゲノム、プロテオーム、メタボロームの様々な分子情報を用いて、疾患の予防、診断治療、予後の質を求めるための検査機関において正式に定義はしていないが、ゲノムだけでなく、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームの情報(網羅的解析を含む)を臨床検査として診療や健診などに活用すること</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

b. オミックス検査の具体的な実施内容

オミックス検査の具体的な実施内容として、衛生検査所からの回答は数件であった。一方、病院においては 20 件以上の回答があり、診療ではなく研究として行われているとの回答も少なくない(表 3-41)。

表 3-41 オミックス検査の実施内容の例【病院】

<ul style="list-style-type: none"> <li>● イルミナ社の次世代シーケンサーHiSeq2000を使用した DNA の網羅的解析によって、原因遺伝子変異や表現型を修飾する遺伝子変異の同定について実施。</li> <li>● ゲノムコホートをを用いた全ゲノム関連解析を行い、関連する遺伝子変異・多型を同定し、遺伝的リスクスコア等を用いて臨床応用に取り組む。費用は日本医療研究開発機構からの研究費や科研費等を用いている。</li> <li>● がん細胞のメタボローム解析(グルコース、糖代謝などの解析を企業に外注。費用の出所は科研費)。</li> <li>● 脳脊髄液を用いたメタボロミクスを製薬企業との共同研究として実施。</li> <li>● 疾患グライコミクスを Sweet blot を用いて分析。費用の出所は科研費等。</li> <li>● がん組織の遺伝子発現プロファイル解析(商品名 CUREbest)を臨床研究として実施した(検査会社が実施)。</li> <li>● イルミナ HighSeq2000 によるエクソーム解析を、ゲノム支援(文部科学省科学研究費新学術領域研究)を用いて実施。</li> <li>● 患者血清により抽出したエクソソーム中のマイクロ RNA 解析。Total RNA 抽出後の</li> </ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

解析は外部の研究所（企業）に依頼。科研費・学内の助成金を使用。

- 血清糖タンパク糖鎖を網羅的に質量解析するグライコミクスを、移植各種悪性腫瘍を対象に実施している。スイートスポット法で前処理し MALDI-TOF-MS で質量を解析している。
- がん診断を目的として患者血清、摘出がん組織の解析、代謝物の発現パターン分析を実施。使用機器は学内の機器により研究費で行った。
- 大学医学部のガスクロマトグラフィー／質量分析器を用いて、脳腫瘍の組織、髄液でメタボローム解析を、研究レベルで実施。方法は、質量分析センターのプロトコルに従い実施。費用は研究費による。

## 5) 次世代シーケンサー（NGS）の利用状況等

次世代シーケンサーの保有状況について自由記述式で回答を求めたところ、37 の病院が次世代シーケンサーを保有していること、また、研究室、大学、外部機関（共同研究先、外部委託先等）における使用が確認された（表 3-42）。次世代シーケンサーの機種については、Illumina 社、LifeTechnologies 社、ロシュ・ダイアグノスティクス社の製品が使用されている。下表の通り、各機種を用いた遺伝子関連検査が実施されている（表 3-43）。

表 3-42 次世代シーケンサーの保有機関・台数及び使用頻度【病院】

機種名	保有機関数	台数	製品の保有機関（単位：該当施設数）					1台あたりの使用頻度（単位：該当施設数） （カッコ内はうち、研究室保有の使用頻度）					
			研究室	大学（共有）	外部機関	その他	無回答	週2-3回以上	週に1回	月に2-3回	月に1回	数ヶ月に1回以下	無回答
MiSeq(Illumina社)	25	26	9	11	2	3	1	1 (1)	3 (0)	5 (2)	5 (3)	8 (2)	0
HiSeq(1500,2000,2500等) (Illumina社)	13	16	5	1	9	0	0	1 (0)	0	4 (3)	3 (0)	6 (2)	1 (0)
Ion PGM(LifeTechnologies社 (サーモフィッシャーサイエンティ フィック社))	10	12	2	7	2	1	0	2 (1)	1 (0)	2 (0)	3 (0)	3 (0)	1 (1)
Ion Proton(LifeTechnologies社 (サーモフィッシャーサイエンティ フィック社))	6	6	4	2	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)	2 (0)	0
GS junior(ロシュ・ダイアグノ スティクス(株))	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(注)各施設に対し、使用頻度の高い次世代シーケンサー3台までを自由記述式により尋ねた結果である。



表 3-43 次世代シーケンサーを用いた遺伝子関連検査の具体的な実施例【病院】

機種名	保有 機関数	台数	遺伝子関連検査の具体的な実施例
MiSeq(Illumina社)	25	26	癌ゲノムシーケンス、血友病病因遺伝子の同定、病原体遺伝子、ミトコンドリア病の遺伝子診断、原因不明の精神遅滞／多発形態異常、先天性難聴、肺癌EGFR、KRAS、ALK、RETなど MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、先天性角化不全症、性分化疾患に関する網羅的遺伝子解析、サンガー代用
HiSeq(1500,2000,2500等) (Illumina社)	13	16	ターゲットリシーケンス(既知難聴原因遺伝子113遺伝子、既知遺伝子変異陰性の内分泌疾患等)、エクソーム解析(既知遺伝子変異陰性の内分泌疾患、原因不明の精神遅滞／多発形態異常)、インフルエンザ脳症、チャネル病
Ion PGM(LifeTechnologies社 (サーモフィッシャーサイエンティフィック社))	10	12	既知の遺伝性結合組織疾患17遺伝子・知的障害49遺伝子・脊髄小脳変性症46遺伝子のターゲットリシーケンス解析、がん関連遺伝子変異・増幅・融合検索、既知難聴原因遺伝子63遺伝子のターゲットリシーケンス解析、血友病病因遺伝子の同定、チャネル病、難事性心疾患の遺伝子検査
Ion Proton(LifeTechnologies社 (サーモフィッシャーサイエンティフィック社))	6	6	既知難聴原因遺伝子63遺伝子のターゲットリシーケンス解析、シャルコーマリトウス病の遺伝子診断、既知の疾患関連遺伝子の変異の有無、診断困難例の原因遺伝子検索
GS junior(ロシュ・ダイアグノスティックス(株))	1	1	HLA解析

(注)各施設に対し、使用頻度の高い次世代シーケンサー3台までを自由記述式により尋ねた結果である。

また、利用にあたっての主な課題として、以下が挙げられている(表 3-44)。

表 3-44 次世代シーケンサーの利用にあたっての課題【病院】

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 検体不足、検査コスト(研究費が途絶えた時点で臨床的遺伝子解析も頓挫する)、機器の保守契約費用</li> <li>● データの保存管理・標準的な手法の確立、データの解析方法、結果報告の仕方、偶発的所見への対応</li> <li>● マンパワー不足(エフォートを割けるバイオインフォマティションがない、テクニシャンの技術面の問題等)</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(注)各施設に対し、自由記述式により尋ねた結果を同様の回答カテゴリに整理した。

## (5) 衛生検査所

### 1) 遺伝子関連検査の実施状況

#### a. 遺伝子関連検査の実施の有無

衛生検査所における遺伝子関連検査の実施施設数及び件数について整理する。

現在、遺伝子関連検査を実施している衛生検査所は、全回答施設中73施設(全回答に占める割合は73.0%)となっている(図 3-21)。「遺伝子関連検査を実施したことはなく、今後も実施する予定はない」衛生検査所は19施設(19.0%)である。なお、「過去に実施したことがあるが、現在はしていない」の2施設については、2014年度には実施しているが、現在は行っていない。

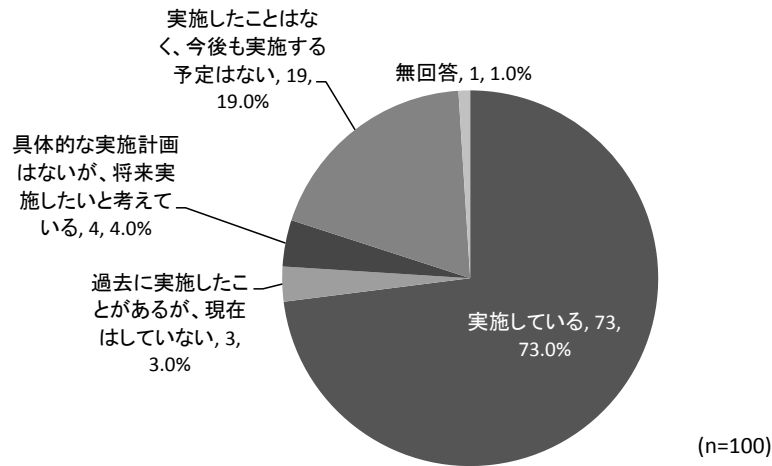


図 3-21 遺伝子関連検査の実施の有無【衛生検査所】

(注) 外部委託による実施を含む。

(注) 「遺伝子関連検査」は「遺伝学的検査」及び「体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査」を指す。

b. 「遺伝学的検査」または「体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査」の実施施設数及び件数（種別）

衛生検査所で実施する「遺伝学的検査」または「体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査」の実施施設数及び件数について整理する。検査の実績は2014年度（2014年4月1日～2015年3月31日）を対象としている。

衛生検査所における遺伝子関連検査の実施状況についてみると、実施されている検査の大半は体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査である（表 3-45、表 3-46）。その他の検査についても、実施している衛生検査所が一定数認められる。

表 3-45 遺伝学的検査の実施設数及び総実施件数（種別）【衛生検査所】

	総回答 施設数 (n=75)	機関内		外部委託	
		保険 適用	保険 適用外	保険 適用	保険 適用外
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査	8	1,523	3,252	1	90
うち、家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査	4	0	270	0	2
うち、出生前診断に関する遺伝学的検査	2	0	0	0	6
2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査	22	32,915	13,077	530	7,857
うち、出生前診断に関する染色体検査(無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)含む)	9	0	12,194	0	8,362
3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	3	0	155	0	0
うち、出生前診断に関する遺伝学的検査	-	0	0	0	0
4. 薬剤に対する応答性や副作用予測に関する遺伝型(SNP等)を調べる遺伝学的検査	11	20,800	7,126	366	30
5. 生活習慣病等の疾患感受性(易罹患性)診断に関する遺伝学的検査(糖尿病、高血圧等、生活習慣病のリスク診断に用いられる遺伝型を調べる遺伝学的検査)	7	0	4,421	0	1
6. 5以外の個人の体質診断に関する遺伝学的検査等(肥満のリスクや、飲酒等に関連する遺伝型を調べる遺伝学的検査)	9	0	12,993	0	46
7. 骨髄移植等における適合性やドナー/レシピエントを識別する遺伝学的検査	9	36	46,930	8	97
8. 薬事法に従い実施される遺伝学的検査(治験や市販後臨床試験における遺伝学的検査)	1	2,000	7,800	0	0
9. 親子鑑定(DNA鑑定)に関する遺伝学的検査	2	0	455	0	0
10. その他	5	0	2,091	0	2

(注) 検査の実績は2014年度(2014年4月1日～2015年3月31日)を対象としている。本設問には可能な範囲での回答を依頼しているため、件数は推定値となっている可能性があることに留意する必要がある。

表 3-46 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の実施設数及び総実施件数（種別）【衛生検査所】

	総回答 施設数 (n=140)	機関内		外部委託	
		保険 適用	保険 適用外	保険 適用	保険 適用外
1. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する体細胞遺伝子検査	17	284,394	14,293	3,059	58
2. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍等の診断に関する. 疾患の診断に関する染色体検査	18	281,773	1,329	2,039	0
3. 体細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査	4	314	790	76	0
4. 薬剤応答性診断に関する腫瘍組織等を用いる体細胞遺伝子検査	12	105,881	12,150	4,811	0
5. 病原体遺伝子検査	56	5,351,500	※ 65316	60,289	2,162

(注) 検査の実績は2014年度(2014年4月1日～2015年3月31日)を対象としている。本設問には可能な範囲での回答を依頼しているため、件数は推定値となっている可能性があることに留意する必要がある。

### c. 外部機関への委託の有無

衛生検査所で実施した遺伝子関連検査の外部機関への再委託の状況について、それぞれ検査種別に整理する。委託の実績は2014年度（2014年4月1日～2015年3月31日）を対象としている。

衛生検査所から外部機関への遺伝子関連検査の再委託状況についてみると、少なくとも15施設への衛生検査所への委託が確認された（表 3-47）。また、海外機関へは少なくとも2施設へ再委託が確認された。それぞれの主な委託検査名については下表の通りである。

委託の主な理由として、「機関内で遺伝子関連検査の環境が未整備であるため」（79.3%）を挙げる病院が多く、次いで「費用が抑えられるため」（25.9%）、「高品質な検査結果が得られるため」（24.1%）となっている（図 3-22）。

表 3-47 外部機関への委託先及び主な委託検査名（遺伝子関連検査）【衛生検査所】

委託施設数	主な委託検査名
国内衛生検査所：15	羊水染色体検査、HER2、EGFR 遺伝子、UGT1A1、KRAS、ALK、WT-1、C-myc、CMV、マイコプラズマ、ノロウイルス、HIV ジェノタイプ薬剤耐性検査、HCV、HBV、結核菌、白血病関連遺伝子検査、クラミジア淋菌同時検出（TMA）、先天異常症 G 分染法
海外企業：2	NIPT

（注）検査の実績は2014年度（2014年4月1日～2015年3月31日）を対象としている。

（注）再委託先機関（うち海外機関）のうち1機関の主な委託検査名は不明である。

（注）本調査は遺伝子関連検査の外部委託をした各施設に対し、診断を企図した疾患名及びその検査対象遺伝子名の件数の多いものから3つまで、委託先機関名及び委託検査名の記入の依頼をした。そのため、全ての委託先について網羅されていないことに注意が必要である。

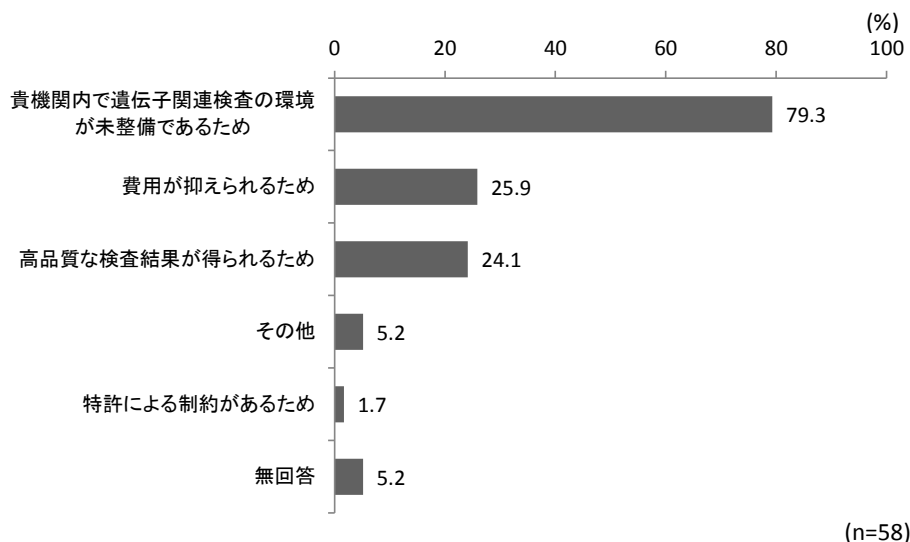


図 3-22 外部機関への委託理由【衛生検査所】

## 2) 遺伝子関連検査の実施状況

### a. 品質向上のための取組

衛生検査所において遺伝子関連検査を実施する際の、検査施設における品質向上のための取組について整理する。

わが国において、遺伝子関連検査を実施する施設の品質を保証するための内容と方法については、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会により「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」<sup>14</sup>が策定されている。本調査項目の選択肢は、本ガイドラインに掲載されている内容を参考に作成した。

衛生検査所についてみると、いずれの場合も遺伝子関連検査を実施する際に「報告に関連する全ての情報を記録・保存している」を挙げる施設が最も多い（図 3-23）。

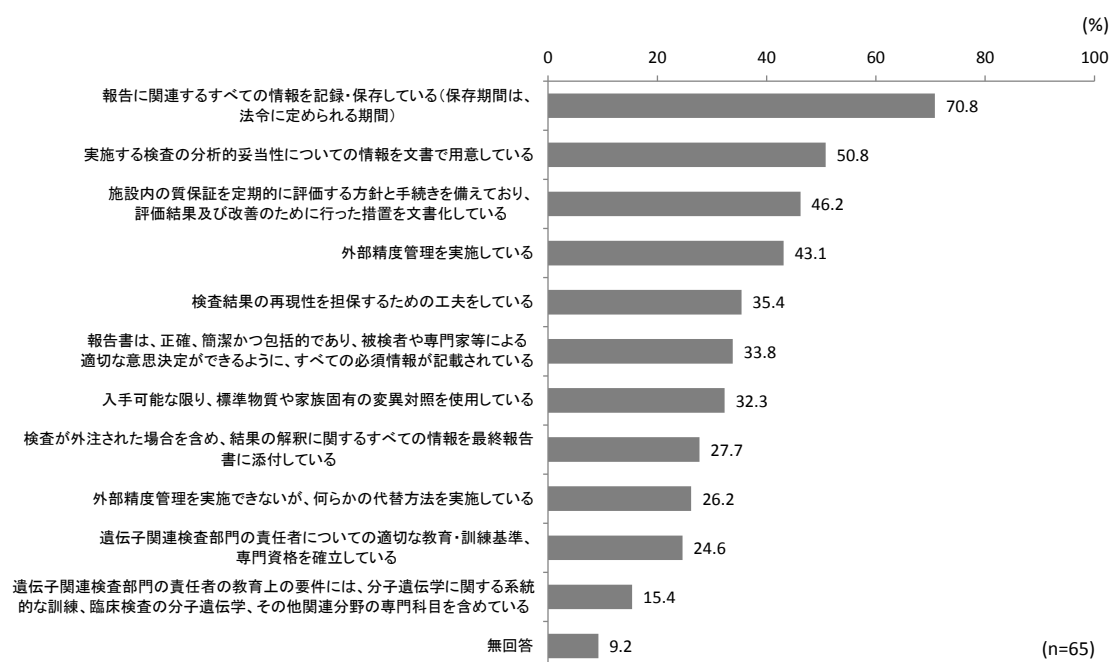


図 3-23 品質向上のための取組【衛生検査所】

(注) 遺伝子関連検査を実施する検査施設の品質を保証するための内容と方法については、日本臨床検査標準協議会により「分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン」の原則を尊重、遵守しつつ、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」が策定されている。本調査項目の選択肢は、本ガイドラインに掲載されている内容を参考に作成した。

### b. 遺伝子解析の担当者が有する資格

衛生検査所において、遺伝子解析の担当者がどのような資格を有しているか、その状況について検査種別に整理した。

衛生検査所における遺伝子関連検査の実施にあたり、遺伝子解析の担当者が有する資格として、無回答以外では「その他」(35.1%)を挙げる施設が最も多い(図 3-24)。「その他」

<sup>14</sup> [http://www.jccls.org/techreport/bestpractice\\_guideline.pdf](http://www.jccls.org/techreport/bestpractice_guideline.pdf)

の自由回答としては、臨床検査技師を挙げる病院が多い。「その他」以外では「臨床細胞遺伝学認定士」(10.5%)等の資格が挙げられている。

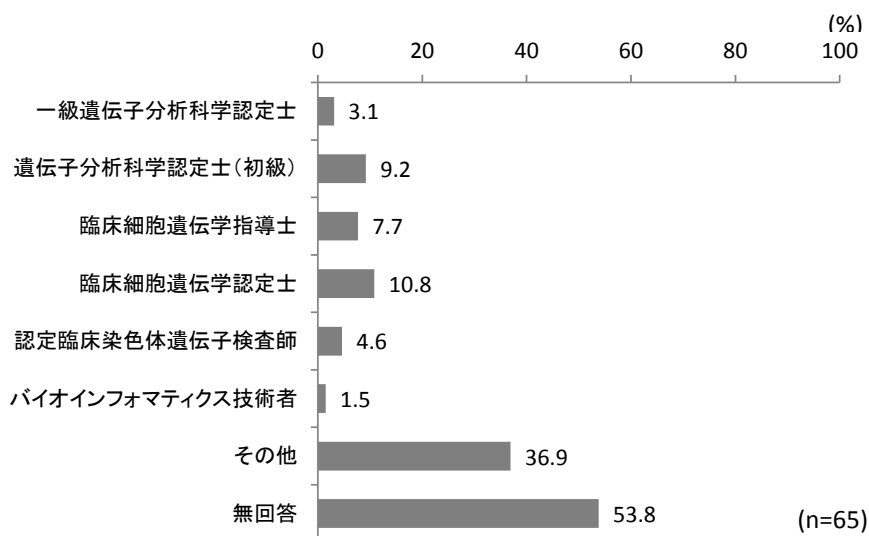


図 3-24 遺伝子解析の担当者が有する資格【衛生検査所】

### c. 外部認証制度の取得状況

衛生検査所における ISO 15189 認定の取得状況について整理した。

遺伝子関連検査を実施し、ISO 15189 認定を取得している衛生検査所は一部 (15 施設、23.1%) である (図 3-25)。

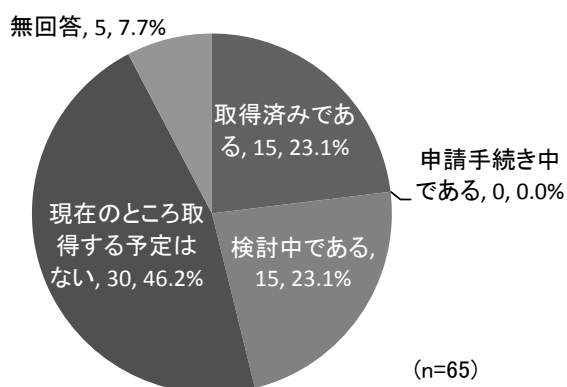


図 3-25 外部認証制度 (ISO 15189) の取得状況【衛生検査所】

(注)「ISO 15189」：2003年2月に発行、2007年改定された臨床検査施設の品質と能力に関する特定要求事項に関する国際規格のことであり、臨床検査施設がマネジメントシステムを運営し、技術的に適格であり、技術的に妥当な結果を出す能力があることを要件としている。「品質マネジメントシステムの要求事項」及び「技術的要求事項」の2つから構成される。

#### d. 外部認証の取得目的

ここでは、衛生検査所における ISO 15189 認定の取得目的について整理した。

遺伝子関連検査を実施し、ISO 15189 認定を取得している（または申請手続き中である、検討中である）と回答した衛生検査所についてみると、ISO 15189 取得の主目的として「貴機関の品質保証、信用性・ステータスを向上させる」（90.0%）を挙げる施設が最も多く、次いで「運営体制の標準化を行うことで検査業務の効率化をはかることができる」（70.0%）、「治験実施時、製薬企業からの要望がある」（40.0%）となっている（図 3-26）。

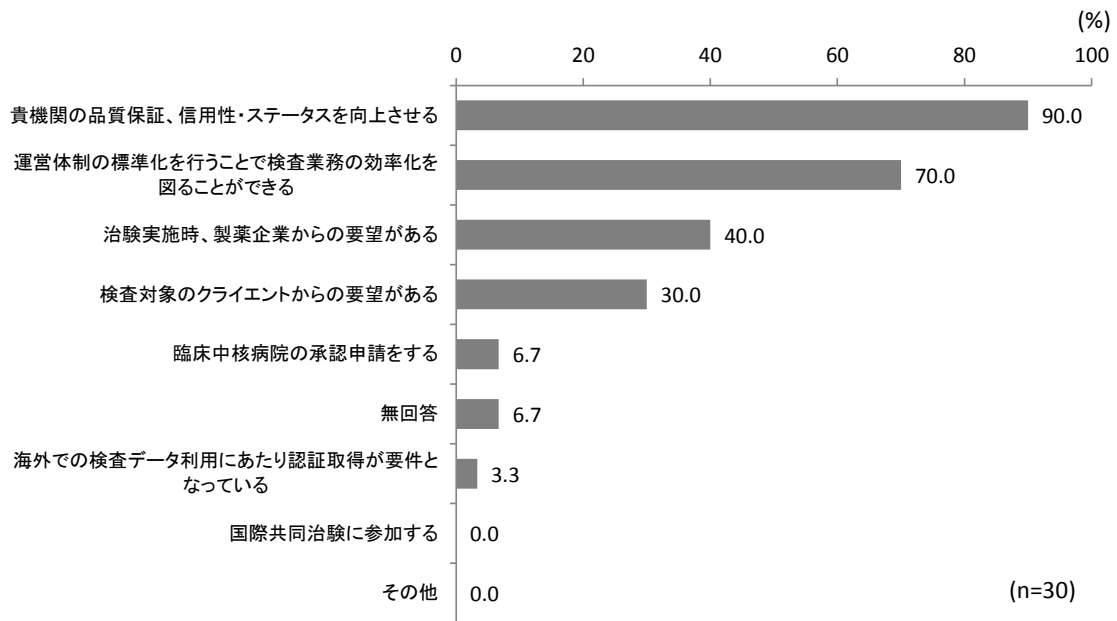


図 3-26 外部認証の取得目的【衛生検査所】

#### e. 外部認証の取得に際して、部署・診療科で問題になったこと、または現在問題になっていること

遺伝子関連検査を実施し、ISO 15189 等の外部認証を取得している（または申請手続き中である、検討中である）衛生検査所に対して、部署・診療科で問題になったこと、または現在問題になっていることについて整理した。

ISO 15189 等の外部認証を取得している衛生検査所では、「特になし」（36.7%）との回答が最も多く、次いで「認定基準が厳格／煩雑である」（26.7%）を挙げる施設が多い（図 3-27）。

なお、その他、一部の衛生検査所からは、LDT についての統一基準が示されていないわが国において、最先端の LDT を医療目的で使用することは難しい状況にあるとの指摘がある。また、IVD として薬事承認を得ようとするれば、体外診断薬としての開発に際して改めて治験が必要となり、LDT の臨床使用を認めている米国のようなスピードで製品開発を実施するのは難しい状況であるとの指摘もある（この指摘は、電話による衛生検査所への補足調査によるものである）。

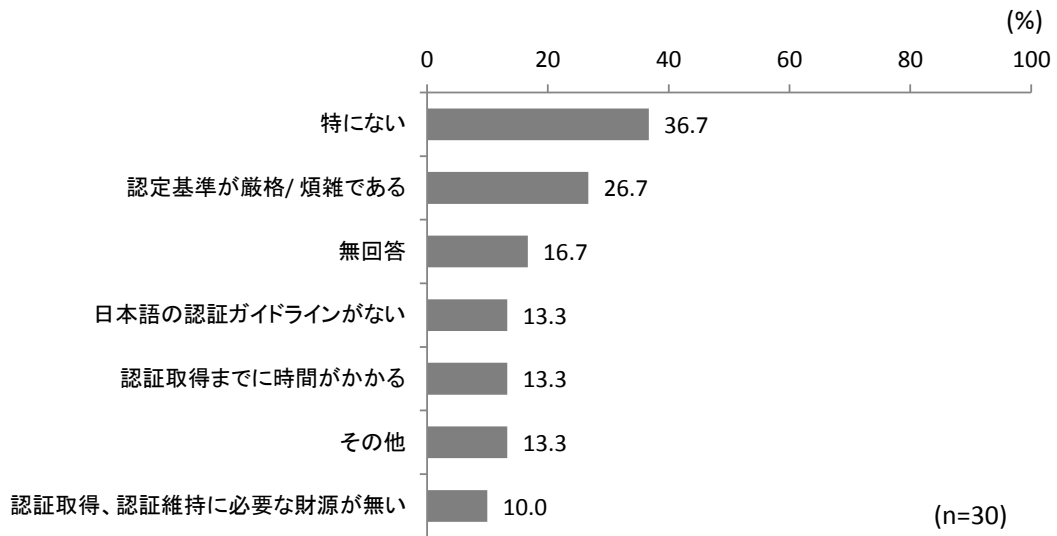


図 3-27 外部認証の取得に際して、部署・診療科で問題になったこと、または現在問題になっていること【衛生検査所】

f. 外部認証を取得しない理由

「現在のところ取得する必要はない」と回答した衛生検査所に対して、外部認証を取得しない理由について整理した。

遺伝子関連検査を実施する施設においては、「実務上の必要性を感じないため」「認証取得に多大なコスト（費用・時間）がかかるため」（いずれも 51.3%）を挙げる施設が多くなっている（図 3-28）。

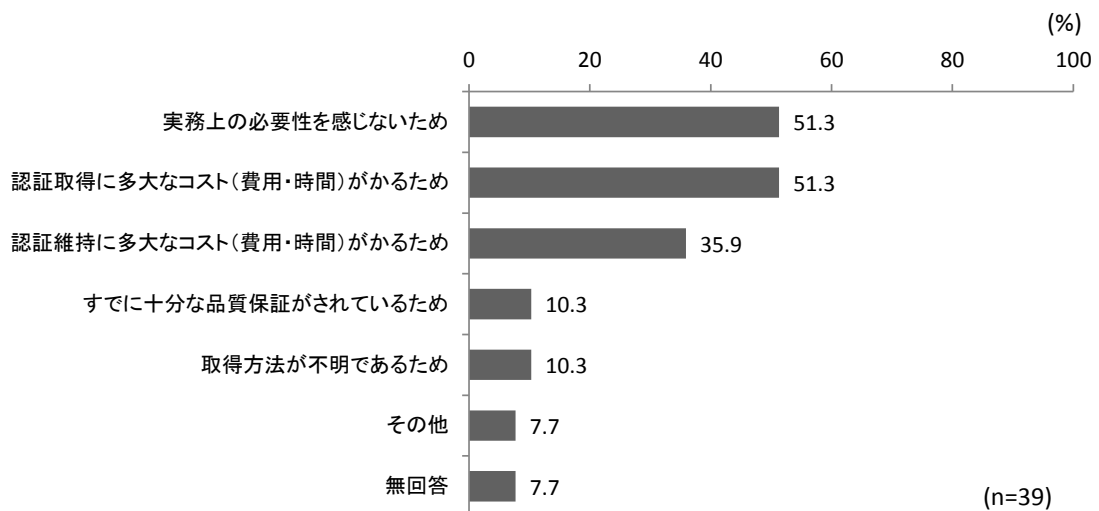


図 3-28 外部認証を取得しない理由【衛生検査所】



### g. 実施している品質管理体制

衛生検査所の臨床検査施設において実施している品質管理体制について整理した。

遺伝子関連検査を実施する衛生検査所における品質管理体制として最も多いのは「標準作業手順書」(92.3%)である(図 3-29)。

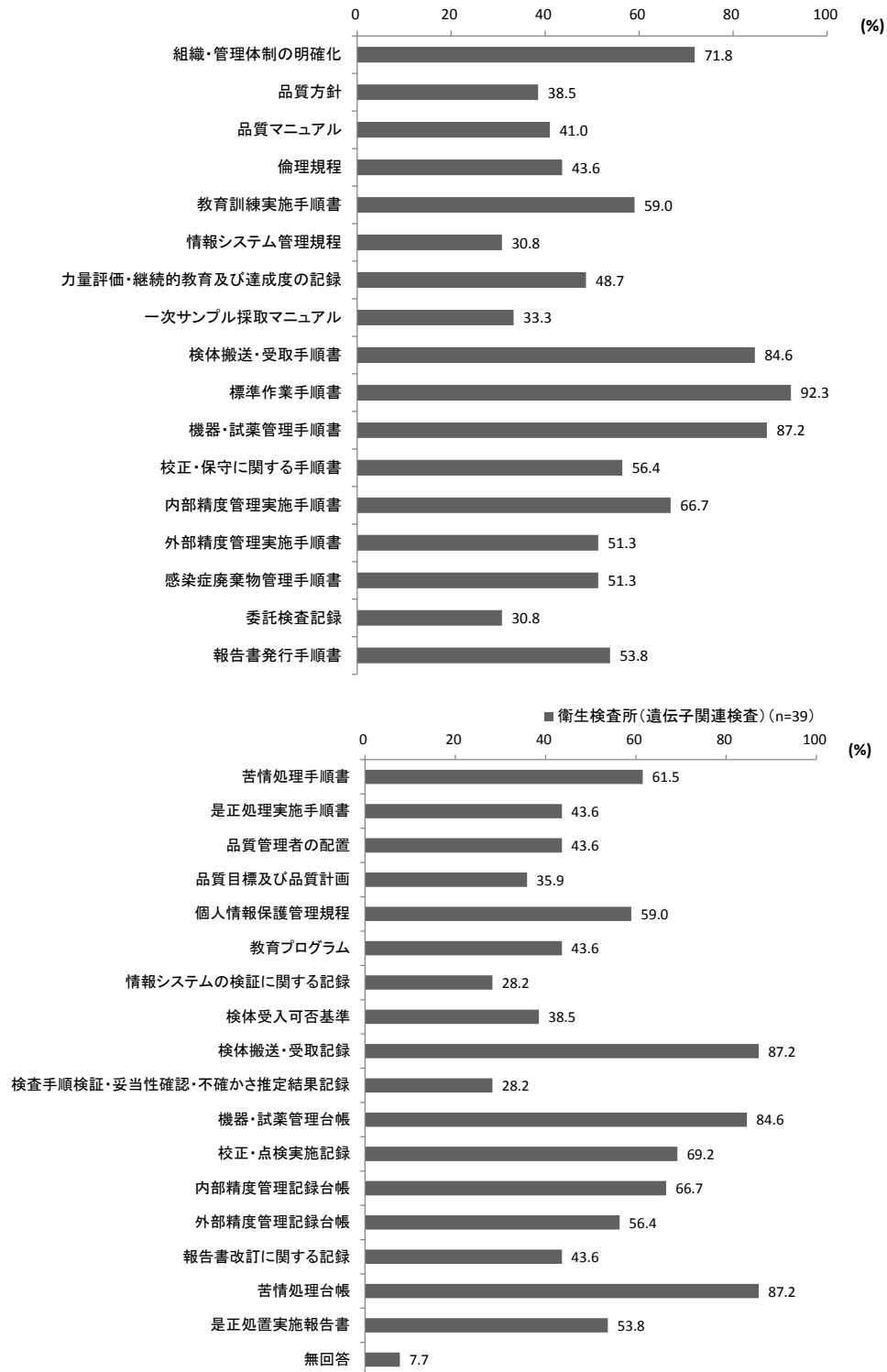


図 3-29 実施している品質管理体制【衛生検査所】

### 3) 国内におけるオミックス検査の現状

#### a. オミックス検査の定義

オミックス検査については、定義がない、わからない等の回答が少なからず寄せられた他、(エピ)ゲノム情報、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの個人の生体情報の網羅的な解析(または検査)であるとの回答が数機関から寄せられている(表 3-48)。オミックス検査の定義は、施設によって様々な見解があることがうかがえる。

表 3-48 オミックス検査の定義の例【衛生検査所】

- 一方的な物の見方ではなく、多方面からの物の見方が可能な検査である。当機関では明確な定義付けは行っていない
- 疫学をより科学的に分析したデータをもとに診断に導くような検査と考える。即ち疾患の表現系に対し、ゲノム、タンパク質、代謝物などの全てのデータを分子的ネットワーク化し、診断に導く検査
- 病態・疾患は個々で異なるため、患者に合った検査・治療を目指した検査
- 「オミックス検査」の定義としては、一つの試料を元に、中間取りまとめで以下のように定義された各種解析を同時に行い得られたデータを多面的に解析するものと考えており、このような解析はいまだ研究段階にあり実臨床に応用されているものとは言い難いと考えている。なお、既存の臨床検査及び遺伝子関連検査とゲノム検査及びオミックス検査が正確に定義されることなく混同されて使われていることから非常に理解できにくいものとなっている。(中間取りまとめにおける定義：オミックス解析：生体中に存在する DNA、RNA、タンパク質、代謝分子全体の網羅的な解析。)
- ゲノム、プロテオーム、メタボロームの様々な分子情報を用いて、疾患の予防、診断治療、予後の質を求めるための検査機関において正式に定義はしていないが、ゲノムだけでなく、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームの情報(網羅的解析を含む)を臨床検査として診療や健診などに活用すること

#### 4) 次世代シーケンサー(NGS)の利用状況等

次世代シーケンサーの保有状況について自由記述式で回答を求めたところ、7施設が次世代シーケンサーを保有していることが確認された(表 3-49)。次世代シーケンサーの機種については、Illumina 社、LifeTechnologies 社、アジレント・テクノロジー社の NGS が使用されている(表 3-50)。

表 3-49 次世代シーケンサーの保有機関・台数、  
使用頻度及び遺伝子関連検査の具体的な実施例【衛生検査所】

機種名	保有施設数	台数	遺伝子関連検査の具体的な実施例	1台あたりの使用頻度(単位: 該当施設数)					
				週2-3回以上	週に1回	月に2-3回	月に1回	数ヶ月に1回以下	無回答
MiSeq(Illumina社)	4	4	BRCA1/2	1	0	0	0	1	0
Ion PGM(LifeTechnologies社 (サーモフィッシュャーサイエンティフィック社))	2	2	癌関連検査、先天性難聴の遺伝子解析	2	0	0	0	0	0
Ion Cancer Hotspot Panel (LifeTechnologies社(サーモフィッシュャーサイエンティフィック社))	1	1	肺がんにおけるドライバー遺伝子変異検出	0	1	0	0	0	0
Human All Exon V5 kit(アジレント・テクノロジー株式会社)	1	1	希少疾患における遺伝子変異探索	0	1	0	0	0	0

(注)各施設に対し、使用頻度の高い次世代シーケンサー3台までを自由記述式により尋ねた結果である。

また、利用にあたっての主な課題として、以下が挙げられている(表 3-50)。

表 3-50 次世代シーケンサーの利用にあたっての主な課題【衛生検査所】

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全て海外メーカーであり、試薬コストが高くより安価な料金でサービスできないこと</li> <li>● NGS 機器のバージョンアップに対応するための設備コスト</li> <li>● 検査の質保証</li> <li>● 結果報告の形式(臨床的意義)</li> <li>● 情報の管理とセキュリティ</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(注) 各施設に対し、自由記述式により尋ねた結果を同様の回答カテゴリに整理した。

### 3.4 まとめ

#### 3.4.1 医療及びビジネス分野における遺伝子関連検査に係る法令等

遺伝子関連検査については、法令により医療の目的にのみ遺伝子関連検査の実施を許可している国（ドイツ、フランス）と、医療の目的以外に、行動規範の存在下で DTC 検査の実施を許可している国（英国、日本）がある。

IVD (In-Vitro Diagnostics) 及び LDT の法規制の国内外の状況についてみると、IVD に関しては、日本では「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）」が、調査対象国（米国、ドイツ、フランス、英国）では医薬品医療機器等法に相当する法規制が存在する。LDT に関しては、米国では CLIA 法により検査施設の質保証（遺伝子検査を含む）を担保する仕組みがある一方で、わが国では、LDT に関する検査法の品質、性能等の保証に対する国としての統一基準は示されていない。

#### 3.4.2 遺伝子関連検査の品質・精度管理体制

遺伝子関連検査の品質・精度については、臨床検査施設の品質管理をすることにより質保証が担保されている。

臨床検査施設の品質管理のための主な外部認定制度には、国際的な標準規格である ISO 15189 認定、米国の国内法である CLIA 法に基づく CLIA 認定、米国により運営されるプログラムである CAP サーベイ及び LAP の 3 種類の代表的な制度がある。

臨床検査施設の質保証に関する国内の現状と課題について以下の通り整理した。

##### (1) 医療機関

アンケート調査によると、2015 年度に、遺伝子関連検査を実施していると回答があった病院は 364 施設中 140 施設である。病院のうち、ISO 15189 認定を取得している施設は、遺伝学的検査を実施する 11 施設、体細胞遺伝子または病原体遺伝子検査を実施する 30 施設である。外部認証の取得理由として、外部認定取得の主目的は「機関の品質保証、信用性・ステータスを向上させる」を挙げる施設が多くなっている。また、ISO 15189 の外部認定以外には、1 施設が CAP 認定を取得済み、他 1 施設は CAP 認定を検討中である。

一方、外部認定の取得を行っていない理由として「実務上の必要性を感じていない」との回答が一定数あり、それ以外の主な理由として「認証取得／維持の費用・時間」が挙がっている。認定を取得する際の問題として「認定基準が厳格／煩雑である」ことが挙がっている。

ISO 15189 等の外部認定取得の妨げとなっている費用・時間の軽減と認定を取得する労力の抑制のため、医療機関の検査室間、異なる医療機関間の情報共有等を行うことが必要と考えられる。

## (2) 衛生検査所

2015年度に、遺伝子関連検査を実施していると回答があった衛生検査所は65施設である。このうち15の衛生検査所はISO 15189の外部認定を取得している。衛生検査所は、他検査所との競争激化や、海外からの委託によるサンプル解析の際の検査施設認証の必要性が指摘されており、今後外部認証取得が進む可能性が高いと考えられる。

一方、外部認定を取得しない主な理由として「認証取得／維持の費用・時間」が、認定を取得する際の問題として、「特になし」以外の回答では「認定基準が厳格／煩雑である」ことが挙げられている。

ISO 15189等の外部認定取得の妨げとなっている費用・時間の軽減と認定を取得する労力の抑制のため、衛生検査所に対しても、医療機関の場合と同様に、共通する検査手順(SOP)等について、異なる施設間の情報共有等を行うことが必要と考えられる。

また一部の衛生検査所からは、LDTについての統一基準が示されていないわが国において、最先端のLDTを医療目的で使用することは難しい状況にあるとの指摘がある。また、IVDとして薬事承認を得ようとするれば、体外診断薬としての開発に際して改めて治験が必要となり、LDTの臨床使用を認めている米国のようなスピードで製品開発を実施するのは難しい状況であるとの指摘もある。

### 3.4.3 遺伝子関連検査の提供に係る法令等

遺伝カウンセリングの法規制に関する国内外の状況は以下の通りである。

#### (1) 検査実施前の遺伝カウンセリング及び遺伝カウンセリングに係る法令等

遺伝子関連検査の提供方法について、法令内での規定は各国とも限定的である。ただし、検査実施前の遺伝カウンセリングについては、英国以外では、書面同意の必要性等、同意取得に関する基本的な内容を規定している。わが国では法令としての規定はなく、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（日本医学会、2011年2月）や出生前遺伝カウンセリングに関する提言及び解説（日本遺伝カウンセリング学会）等のガイドラインにおいて示されている。

また、遺伝カウンセラーについては、調査対象国（EU、英国、フランス、ドイツ、米国）では法令に専門資格としての規定がある。一方、わが国では規定されていない。

#### (2) わが国の遺伝カウンセリング体制

アンケート調査結果によると、わが国の半数近くの医療機関が、遺伝子診療の専門の部署、専門チーム、担当医師、または専門の窓口を設置していると回答している。一方で、遺伝カウンセリングに参加するのは医師（兼務職）が中心であり、専門資格（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー）を持っている者はその一部に限られる。認定遺伝カウンセラーの配置については、1病院あたり平均で1名を下回っている。

また、わが国においては、検査体制や人員数は病院全体と特定機能病院で傾向の違いが見られたものの、1クライアントあたりの遺伝カウンセリング総所要時間（中央値）には違いが見られない。この結果から、特定機能病院等大規模な施設以外の病院医師には、過度な負担がかかっている可能性がある。

加えて、診療報酬上、遺伝学的検査を受けなかった者（検査辞退者やIC同意後撤回をした者等）の費用の出所がないことから、クライアント側だけでなく、病院側にも経営負担になっていることが考えられる。

このため、わが国においては、遺伝子関連検査実施施設の集中化と平行して、遺伝カウンセリング体制整備の支援を行うことが必要と考えられる。また、病院への遺伝カウンセラー配置への動機付けとして、検査を受けなかった場合の遺伝カウンセリングに対する保険収載措置など、病院における遺伝カウンセリング実施に係るコストを補填する政策の検討が必要である。

#### 3.4.4 偶発的所見（二次的所見）への対応

偶発的所見（二次的所見）については、調査対象国（EU、英国、フランス、ドイツ、米国）において、法令内での規定は見られない。ただし米国では2013年に公表した偶発的・二次的所見に関する大統領報告書において、実施された検査や処置から起こりうる、あるいは探索すべき偶発的・二次的所見について被験者に説明すべきとしている。

アンケート調査では、回答のあった医療機関の9割以上の施設において偶発的・二次的所見を経験していない。偶発的所見（二次的所見）を経験した機関からは、「偶発的所見が見出されれば、解析スタッフ、臨床スタッフとで協議し、告知すべきか、その方法などを定例カンファレンス等で検討するケース」等の事例が確認された。

## 参考文献

- (1) 「平成 24 年度中小企業支援調査（個人遺伝情報保護の環境整備に関する調査）報告書（遺伝子検査ビジネスに関する調査）」報告書、経済産業省、  
[http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/24idenshibizinesu.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24idenshibizinesu.pdf)、(2013)
- (2) 「平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 遺伝情報検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究」うち「諸外国での遺伝子関連検査の法規制及び『遺伝子検査ビジネス』への適用」、厚生労働省（代表者：高田史男北里大学教授）、  
<http://www.idenigak.jp/research/h26.html>、(2015)
- (3) Human Genetics Commission:A Common Framework of Principles for direct-to-consumer genetic testing services、  
<http://www.sashg.org/documents/HGC-UK-Policy-on-DTC-testing.pdf>、(2010)
- (4) 欧州評議会：Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes、  
<https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680084824>、(2008)
- (5) 国務院:Bioethics Law（生命倫理）、  
<http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/france-new-bioethics-law/>、  
<http://www.ndl.go.jp/jp/diet/publication/legis/pdf/02490105.pdf>、  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&dateTexte=&categorieLien=id>、(2011)
- (6) CIVIL CODE（民法典）、  
[http://www.legifrance.gouv.fr/content/download/1950/13681/version/3/file/Code\\_22.pdf](http://www.legifrance.gouv.fr/content/download/1950/13681/version/3/file/Code_22.pdf)、(2006)
- (7) 米国連政府、CLIA 法、  
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/IVDRegulatoryAssistance/ucm124105.htm>
- (8) UKAS（UK Accreditation Service）:CPA Transition to UKAS ISO 15189:2012 Frequently Asked Questions、  
[https://www.ukas.com/download/CPA/Transition%20to%20ISO%2015189\\_FAQs-Sept14.pdf](https://www.ukas.com/download/CPA/Transition%20to%20ISO%2015189_FAQs-Sept14.pdf)、(2012)
- (9) FDA:Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories, FDA Notification and Medical Device Reporting for Laboratory Developed Tests (LDTs)、FDA、  
<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm416685.pdf>、(2014)
- (10) FDA:Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories, Framework for Regulatory Oversight of 8 Laboratory Developed Tests (LDTs)、FDA、  
<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm416684.pdf>、(2014)
- (11) 欧州委員会等、EC DIRECTIVE 98/79/EC（体外診断薬指令）、

- <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31998L0079>、[http://www.sgsgroup.jp/~media/Local/Japan/Documents/White%20Papers/SGS\\_SSC\\_MD%20IVD\\_White\\_Paper-JP-10.pdf](http://www.sgsgroup.jp/~media/Local/Japan/Documents/White%20Papers/SGS_SSC_MD%20IVD_White_Paper-JP-10.pdf)、(2009)
- (12) German Medical Association: Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations (RiliBÄK)、  
<http://www.qcnet.com/Portals/0/engl-ril.pdf> (EN)、  
[http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/Rili-BAEK-Laboratoriumsmedizin.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Rili-BAEK-Laboratoriumsmedizin.pdf) (DE)、(2014)
- (13) 連邦議会: Human Genetic Diagnosis Act, 2009、  
[https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany\\_GenDG\\_Law\\_German\\_English.pdf](https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany_GenDG_Law_German_English.pdf)、  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MolecularandClinicalGeneticsPanel/UCM248629.pdf>
- (14) 連邦議会: Human Genetic Diagnosis Act, 2009、  
[https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany\\_GenDG\\_Law\\_German\\_English.pdf](https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany_GenDG_Law_German_English.pdf) (EN)、  
<https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf> (DE)、(2009)
- (15) Human Tissue Authority: Human Tissue Act 2004、  
[http://www2.uwe.ac.uk/services/Marketing/research/doc/ethicsandprocedures/Human\\_Tissue\\_Research\\_at\\_UWE-operating-procedures.doc](http://www2.uwe.ac.uk/services/Marketing/research/doc/ethicsandprocedures/Human_Tissue_Research_at_UWE-operating-procedures.doc)、(2006)  
(作成主体の HTA へのリンクがきれており、同様の内容が掲載されているウェブサイトを表示)
- (16) Eur J Hum Genet: Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries、  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376265/>、(2012)
- (17) New York Civil Rights Law、[http://ypdcrime.com/civil\\_rights/section79.htm#:791](http://ypdcrime.com/civil_rights/section79.htm#:791)
- (18) New York Public Health Law、<http://codes.findlaw.com/ny/public-health-law/>
- (19) NHS: NHS England. 2013/14 NHS STANDARD CONTRACT FOR MEDICAL GENETICS (ALL AGES)、  
<https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2014/04/e01-med-gen.pdf>、(2013)
- (20) NHS: STANDARD CONTRACT、  
<https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2014/04/e01-med-gen.pdf>
- (21) OECD Guidelines for Quality Assurance in Genetic Testing (分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン)  
<http://www.oecd.org/sti/biotech/38839788.pdf>
- (22) Public Health Code (公衆衛生法)、  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>、(2004)
- (23) Quality Issues in Clinical Genetic Services., Kristofferson U, et al, Springer Science + Business Media B.V. 2010、(2010)
- (24) Dr Stuart Hogarth, King's College London: Regulating DTC genetics: an overview of global trends、



<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MolecularandClinicalGeneticsPanel/UCM248629.pdf>、(2011)

(25) 欧州評議会 : The Committee of Ministers' Recommendation、

<https://wcd.coe.int/com.instranet.InstraServlet?command=com.instranet.CmdBlobGet&InstranetImage=564487&SecMode=1&DocId=560582&Usage=2>

## 4. 研究・医療面において有用なデータシェアリング基盤の検討

### 4.1 目的

#### 【データシェアリングに関する国際動向】

ゲノム研究の周辺領域では、研究によって得られたデータの共有（以降、「データシェアリング」という。）を行っている。データシェアリングは、研究コミュニティの目標を効率的に達成するとともに、研究によって得られたデータの検証や利用を促進することによって、共有されたデータを健康医療分野の研究に役立てることを目指している。この考え方は、ヒトゲノム計画実施中に採用された配列データの共有方針を始まりとして、米国の NIH や英国の Wellcome Trust が先導役となって推進している。

#### 【わが国での取組】

わが国では、健康・医療戦略推進本部が、「平成 28 年度 医療分野の研究開発関連予算の概算要求のポイント」<sup>(1)</sup>において、「3. 世界最先端の医療の実現に向けた取組」の「⑤ 疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」として、以下のようなデータシェアリングを含めた取組を進めることとしている。

##### (ア) ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業

- ✓ 既存のバンク等をプラットフォームとして構築するとともに、その研究基盤を利活用し、以下の研究開発を推進
  - 糖尿病、循環器疾患等、多くの国民が罹患する一般的な疾患を対象とした研究開発
  - 疾患予防や治療の最適化に向けた発症予測法の確立 等

##### (イ) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

- ✓ 患者リクルートと全ゲノム解析等の実施
- ✓ 臨床ゲノム情報統合データベースの管理運営

##### (ウ) AMED によるマッチング・データシェアリングポリシー策定

- ✓ 患者リクルートと全ゲノム解析等の実施
- ✓ ワンストップサービス（基盤活用の仲介等）
- ✓ ポリシー策定（データ集約・IC フォーマット等） 等

#### 【目的】

これらの実現のためには、(ア) と (イ) ではデータシェアリング基盤の構築、(ウ) では研究プロジェクト実施に対しての支援機能の確立と、データシェアリングポリシーの策定が求められている。本調査の目的は、それらの基盤及び支援機能の要件整理及び AMED によるデータシェアリングポリシーの策定を支援することである。

## 4.2 概要

本調査では、有識者に対するインタビュー調査や先行事例に対する文献調査を行い、さらに、それらに基づいて、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業及び臨床ゲノム情報統合データベース整備事業で構築されることとなるデータシェアリング基盤の要件整理、AMEDによるデータシェアリングポリシーの策定支援を実施した。

研究に用いられるデータシェアリング基盤の先行事例に関する調査としては、米国のNCBI及び欧州のEMBL-EBIが構築・運営するものを中心に、取り扱われるデータや、データの登録方法、研究者に対する公開方法についての調査を行った。その整理結果を「4.4.1章 既存データシェアリング基盤の整理」に整理する。

ゲノム医療に係るデータシェアリング基盤のうち、NCBIのdbGaPとEMBL-EBIのEGAは、誰でもデータを閲覧可能な「非制限公開」と、閲覧許可を与えられた者のみがデータを閲覧可能な「制限公開」というメカニズムをになっている（わが国では、科学技術振興機構のバイオサイエンスデータベースセンターによるJGA等が、それらに対応するデータシェアリング基盤としてサービスを提供している）。これらに加えて、AMEDのデータシェアリングポリシーには「制限共有」というメカニズムが検討されている。これは、「データマネジメントプランに基づいてデータベースに登録することにより、データマネジメントプランに記載された研究者及びデータアクセス申請を承認された研究者間で共有する」ということであり、研究実施者が、自らが作成したデータを用いて研究成果を出すためのメカニズムとして位置づけられる。本調査では、そのような共有方法の事例として、英国のDECIPHER等を取り上げた。これらの調査結果については「4.4.1章 研究のための既存データシェアリング基盤」に示す。

さらに、本調査では、遺伝子検査等の医療を支えるデータシェアリング基盤として注目を集めているClinVarと、ClinVarに係る研究プロジェクトであるClinGenを対象に、目的や実施内容、予算、体制、取り扱われるデータについて調査を実施した。これらの調査結果については「4.4.3章 医療のための既存データシェアリング基盤」に示す。

これらの調査結果を踏まえ、「⑤ 疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」に示されているデータシェアリング基盤及び支援機能の要件検討を行った結果を「4.5章 データシェアリング基盤に関する検討」に示す。この章には、国内有識者から得られた情報・意見も整理する。

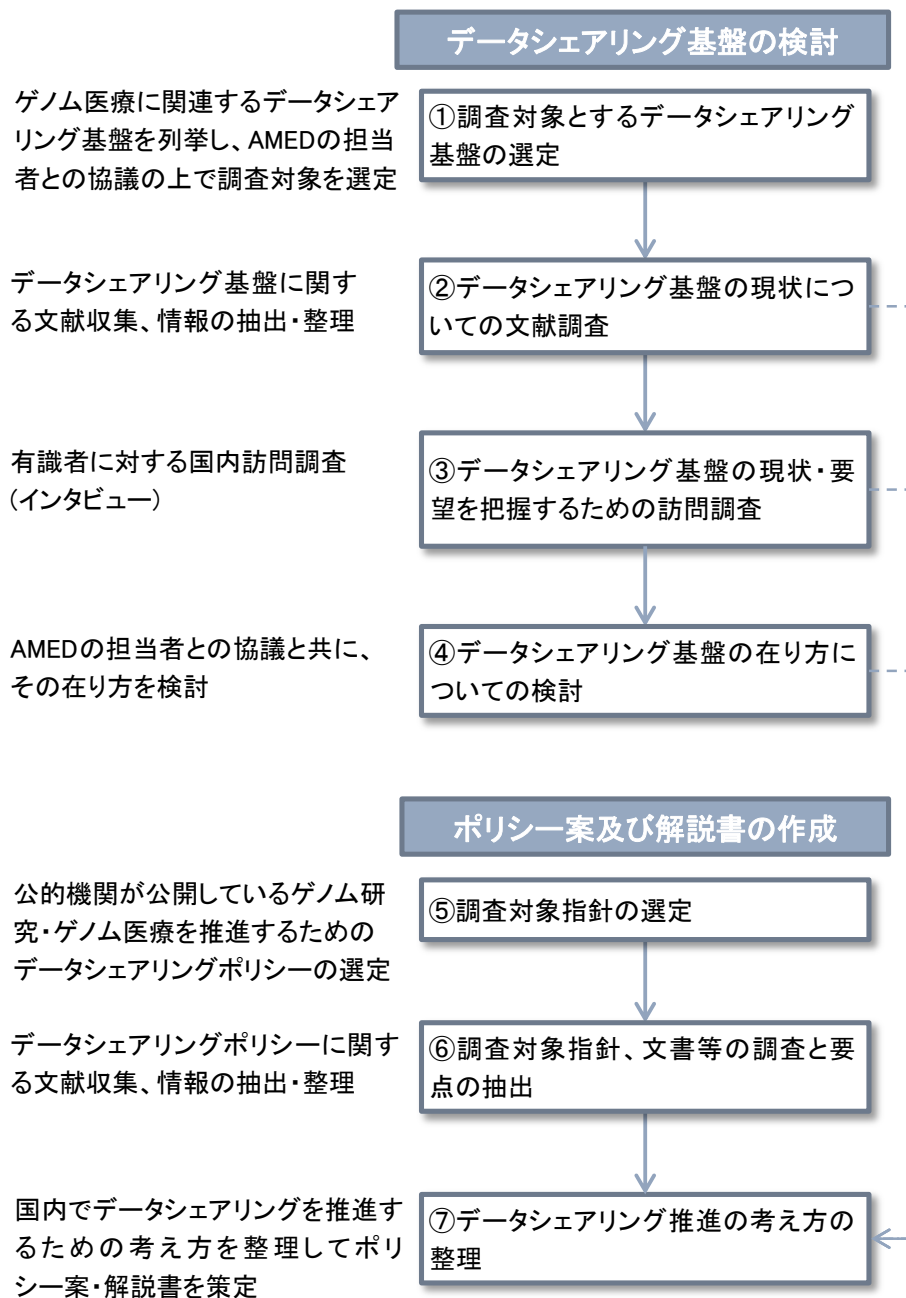
そして、本調査では、AMEDによるデータシェアリングポリシーの作成に対しての支援を行った。上述の調査に加え、NIHやWellcome Trustといった欧米の主要なファンディングエージェンシー等のポリシーやガイドライン等に関する調査を行い、AMEDにおける検討の材料を用意した。

## 4.3 調査の方法

### 4.3.1 調査のフロー

本調査の手順を以下に示す（図 4-1）。①～④と⑤～⑦は同時並行的に進行した。欧米のデータシェアリング基盤に関する調査結果と国内有識者に対するインタビュー結果をもとに、AMED が今後整備していくデータシェアリング基盤について検討し、そのデータシェアリング基盤を念頭に置きつつ AMED によるデータシェアリングポリシー策定の支援を行った。

図 4-1 調査のフロー



### 4.3.2 調査対象

#### (1) データシェアリング基盤に関するインタビュー調査

表 4-1 に、本調査においてインタビュー対象者とした国内有識者を示す。本インタビューでは、わが国のデータシェアリング基盤・データシェアリングポリシーに対する意見、海外のデータシェアリング基盤・データシェアリングポリシーに関する情報を収集した。これらの調査結果を踏まえて、AMED が整備する予定であるデータシェアリング基盤についての検討（「4.4 章 データシェアリング基盤に関する調査」、「4.5 章 データシェアリング基盤に関する検討」）及び AMED によるデータシェアリングポリシー策定に対しての支援を行った。

表 4-1 インタビュー対象者（五十音順）

研究機関	所属・役職	名前 (敬称略)
国立国際医療研究センター	研究所 遺伝子診断治療開発研究部 部長	加藤 規弘
慶應義塾大学	医学部 臨床遺伝学センター 教授	小崎 健次郎
東京大学医科学研究所	ヒトゲノム解析センター ゲノム医科学分野 教授	柴田 龍弘
国立循環器病研究センター	創薬オミックス解析センター 室長	高橋 篤
東京大学	大学院医学系研究科 小児科学分野 准教授	滝田 順子
国立国際医療研究センター	研究所 遺伝子診断治療開発研究部 室長	竹内 史比古
東京大学	大学院医学研究系研究科 人類遺伝学教室 教授	徳永 勝士
理化学研究所	統合生命医科学研究センター ゲノムシーケンス解析研究チーム チームリーダー	中川 英刀

## (2) データシェアリング基盤に関する文献調査

以下に示すデータシェアリング基盤を調査対象として、それらに係る WEB ページや論文を参照した（括弧付き番号は参考文献に対する参照番号）。

- 米国 NCBI が構築・運用するデータシェアリング基盤
  - ✓ dbGaP、ClinVar、SRA、Trace Archive、BioSample、BioProject、dbSNP、dbVar、GEO（これらの位置づけに関しては 4.4.1 章で整理、dbGaP と ClinVar<sup>(43)(44)</sup>については 4.4.1 に概説）
- 欧州 EMBL-EBI が構築・運用するデータシェアリング基盤
  - ✓ EGA、ENA、EVA、DGVa、ArrayExpress（これらの位置づけに関しては 4.4.1 章で整理、EGA については 4.4.1 章に概説）
- 欧州 Sanger Institute が構築・運用する DECIPHER（4.4.1 章に概説）<sup>(39)(40)</sup>
- 国際的なアライアンスである GA4GH による MatchMaker Exchange（4.4.1 章に概説）<sup>(41)</sup>
- 英国 Genomics England による GeCIP（4.4.1 章に概説）<sup>(42)</sup>

## (3) データシェアリングポリシーに関する文献調査

主として以下の機関が公開しているデータシェアリングポリシーを調査対象として、それらに係る WEB ページや公開されている文書を参照した。

- NIH<sup>(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)</sup>
- National Cancer Institute<sup>(8)(9)(10)</sup>
- Wellcom Trust<sup>(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)</sup>
- Wellcome Trust Sanger Institute<sup>(20)</sup>
- International Cancer Genome Consortium (ICGC)<sup>(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)</sup>

以上に加え、以下に示す文書を調査対象に加えた。

- 第 5 期科学技術基本計画<sup>(28)</sup>
- ゲノム医療実現推進協議会「中間とりまとめ」<sup>(29)</sup>
- OSTP の指針<sup>(30)(31)(32)</sup>
- RCUK Common Principles in Data Policy<sup>(33)</sup>
- P-DIRECT データ共有ガイドライン<sup>(34)</sup>
- NBDC ヒトデータ共有ガイドライン ver. 2.0<sup>(35)</sup>
- インフォームドコンセント参考事例<sup>(36)(37)</sup>

## 4.4 データシェアリング基盤に関する調査

本章では、米国及び欧州の主要なデータシェアリング基盤に関して、登録の対象となるデータの種別と各データシェアリング基盤の役割を整理する(4.4.1章)。次に、研究に用いられることを主眼においたデータシェアリング基盤を対象としてデータの共有方法について説明する(4.4.2章)。加えて、上述の通り、比較的新しい取組である制限共有に関しても、DECIPHER や MatchMaker Exchange、GeCIP の事例について取り上げる。さらに、GDC といった新規情報基盤の構築に関する新しい取組も取り上げる。最後に、遺伝子検査等の医療を支えるためのデータシェアリング基盤である ClinVar とそれに係る研究プロジェクトである ClinGen について説明する(4.4.3章)。

### 4.4.1 既存データシェアリング基盤の整理

本章では、米国及び欧州におけるゲノム医療関連の主要なデータシェアリング基盤群の役割分担を整理する。ここでは、米国の National Center for Biotechnology Information (NCBI) と欧州の European Bioinformatics Institute (EBI) が構築・運営するデータシェアリング基盤を整理の対象とする。NCBI は、National Institutes of Health (NIH) の下にある United States National Library of Medicine (NLM) の一部門であり、分子生物学に係るデータシェアリング基盤群を構築・運用している。EBI は、European Molecular Biology Laboratory (EMBL) の一部門であり、欧州の研究コミュニティに対して NCBI と同様の役割を果たす存在である。

表 4-2 は、それらのデータシェアリング基盤群を整理したものである。この表の列は、まず、NCBI と EBI とで分かれており、さらに、非制限公開と制限公開との区別で分かれている。行はデータの種別によって分かれている。以下は、ゲノム研究に係るデータとして、ここで取り上げられたものである。

- 次世代シーケンサーにより生成されるデータ (図中の「NGS データ」)
- サンガー法に基づくシーケンサーにより生成されるデータ (図中の「キャピラリーリード」)
- 計測対象に関するデータ (図中の「サンプル」)、研究に関するデータ (図中の「スタディ」)
- 集団中のバリエーションに関するデータ (図中の「バリエーション」)
- 集団中の構造多型に関するデータ (図中の「構造多型」)
- 遺伝子発現やエピジェネティクス等に関するデータ (図中の「遺伝子発現・エピジェネティクス」)
- GWAS 等の個人を特定し得る情報を含むデータ (図中の「GWAS や WES/WGS 等の大規模研究データ、分子診断アッセイの結果、等」)
- 遺伝子診断等の医療に有益な情報を含むバリエーションのデータ (図中の「病的意義のあるバリエーション」)

NCBI のデータシェアリング基盤は、取り扱うデータの種別で分けることができる。GWAS 等のデータを取り扱うものとしては dbGaP が存在しており、非制限公開と制限公開のメカニズムを有している。SRA や GEO は個人を特定し得る情報を含むデータを取り扱うが、それらは dbGaP の機能を用いて制限公開を実現させている。NCBI には、遺伝子診断等の医療

に有益なバリエント情報を取り扱うデータシェアリング基盤として ClinVar が存在している。EBI のデータシェアリング基盤群は、制限公開のメカニズムを有する EGA と、非制限公開のメカニズムを有するデータシェアリング基盤群 (ENA、EVA、DGVa、ArrayExpress) に分けることができる。EGA は、GWAS や網羅的なゲノム解析等で得られる個人識別可能性が生じ得るデータを制限公開するためのデータシェアリング基盤として位置づけられる。EBI では、EVA がそのデータを受け付けているが、EVA から公開することはせず、登録者からの許可を得た上で、ClinVar の登録形式に変換し、ClinVar に登録している。

表 4-2 ゲノム医療に係る既存データシェアリング基盤

	米国, NCBI		欧州 (EU), EMBL-EBI	
	非制限公開	制限公開	非制限公開	制限公開
NGSリード	SRA		ENA	EGA
キャピラリーリード	Trace Archive			
アノテートされた配列	GenBank			
サンプル	BioSample			
スタディ	BioProject			
多型・バリエント	dbSNP			
構造多型	dbVar	EVA		
遺伝子発現・エピジェネティクス	GEO	DGVa		
GWASや WES/WGS等の大規模研究データ、分子診断アッセイの結果、等	dbGaP	ArrayExpress		
病的意義のあるバリエント	ClinVar			

表 4-3 は、上述のデータシェアリング基盤群のうち、バリエントに係るものを整理したものである。この表の列は、まず、バリエントのデータを取り扱うものか、次世代シーケンサー (NGS) により生成されるデータを扱うものかで分かれており、前者は、さらに、集団中のバリエントに関するデータを取り扱うものと個人別のバリエントに関するデータ (遺伝子型や表現型) を扱うものに分かれている。この表の列は、病的意義があり遺伝子検査等に用いられるものと、そうでないものに分かれている。以下に、この表に含まれているデータシェアリング基盤が取り扱うデータのフォーマットや、特徴を整理する (以下の番号は、図中の番号と対応)。

- ① 個人を特定し得る情報を含む NGS データを取り扱うデータシェアリング基盤  
FASTQ 形式のリードデータ (配列パターンと計測のクオリティ情報を含むデータ) や、リファレンスゲノム配列に対してアライメントされた結果をバイナリに圧縮した BAM 形式のデータを取り扱うデータシェアリング基盤である。dbGaP にも①の印が付けられているが、上述の通り、dbGaP がそれらの格納先というわけではなく、SRA<sup>15</sup> がデータの格納先となっており、dbGaP の制限公開システムが用いられる仕組みとなっている。

<sup>15</sup> 予算的制約のため、SRA は 2011 年に、一旦、運用を終了している。現在は運営されており dbGaP のメカニズムの下に制限公開を行っている。SRA からのデータダウンロードには専用ツール (SRA toolkit) が用いられる。



- ② 個人を特定し得る情報を含むバリエントを取り扱うデータシェアリング基盤  
バリエントや表現型のデータを取り扱うデータシェアリング基盤である。データの登録や配布のために様々なフォーマットをサポートしており、そのなかでも VCF 形式（リファレンス配列に対するバリエントの位置や遺伝子型、その他のアノテーションを含むデータ）を主なサポート対象としている。
- ③ 疾患に関わる情報付きのバリエントデータを取り扱うデータシェアリング基盤  
遺伝子検査等の医療に寄与する情報が付与されたバリエントのデータを取り扱うデータシェアリング基盤（具体的には“ClinVar”）である。登録される個々の多型には、個人を容易に識別し得るような情報は含まれない。データの登録にはエクセルファイル等の形式を、配布には VCF 等の形式をサポートしている。

表 4-3 バリエントに係る既存データシェアリング基盤

バリエント		NGSデータ
<p>集団中に認められたバリエントを列挙 (個人別には集積せず)</p>	<p>個人の持つ バリエント(複数)を 表現型とともに 個人別に集積</p>	
<p>バリエントを集積 (病的意義は不問)</p>	<p>① ②</p> <p>dbSNP NCBI Short Genotypes dbVar NCBI dbVar is NCBI EMBL-EBI EVA DGVar archive 多型・バリエントのアレル・ゲノム配列上位置</p>	<p>①</p> <p>dbGaP NCBI GENOTYPES and PHENOTYPES サンプル毎の遺伝子型とそのサンプルの表現型、統計解析結果等 (GWAS等の入力・解析結果を含む)</p> <p>① ②</p> <p>SRA NCBI Sequence Reads NGSによって生成されたDNA配列データ (リード、マッピング結果)</p> <p>EMBL-EBI European genome-phenome archive</p>
<p>病的意義のあるバリエントのみを集積</p>	<p>③</p> <p>ATATATCT GACCTCAC CCCACAGC ClinVar NCBI 病気に係るバリエント (主に単一遺伝子病)、その表現型・エビデンスの集約結果 (現状、GWASによって得られたレビューを受けていないバリエントは含まれない)</p>	<p>①</p> <p>EMBL-EBI European Nucleotide Archive 各種DNA配列データ (キャピラリーシーケンサー・NGSによって生成されたDNA配列データ、アセンブル結果)</p>

制限公開の区分あり

#### 4.4.2 研究のための既存データシェアリング基盤

本章では、米国と欧州における「研究のために用いられるデータシェアリング基盤」のうち、制限公開のメカニズムを有するものと、制限共有に類似するメカニズムを有するものについて説明する。制限公開に関しては、NCBIによるdbGaPとEBIによるEGAに着目し、データ登録手順と制限公開データの提供に際して求められる手続きについて説明する。制限共有に関しては、Sanger InstituteによるDECIPHER、GA4GHによるMatchMaker Exchange、Genomics EnglandによるGeCIPに着目し、その共有の手続きについて説明する。また、データシェアリングに関連して、米国のNational Cancer Institute (NCI)では、最近、大量のデータを蓄積・解析する環境としてクラウドを構築し、研究者に対して提供する試みを進めている。本章の最後に、その試みの一つであるGenomic Data Commons (GDC)について説明する。

##### (1) dbGaP (NCBI) 及び EGA (EBI)

dbGaPとEGAは、閲覧許可が与えられた者のみがデータを閲覧することができる「制限公開」という仕組みを持っている。データシェアリング基盤に格納されているデータへの利用要請を、データシェアリング基盤に紐づくData Access Committee (DAC)が審査し、利用要請に対する審査に通った者がデータを使用できる、という流れがこのメカニズムの骨格である。

本章では、まず、これらのデータシェアリング基盤に対するデータ登録について説明し、次に、制限公開データ提供の手続きについて説明する。

##### 1) データ登録

図4-1は、dbGaPのデータ登録手順を説明した図である。以下に、その手順を説明する。

###### ① NIHへのコンタクト

NIHのファンディングを受けた研究か否かで、登録に関わる条件が異なる。NIHのファンディングを受けていない研究からの登録に関しては、その科学的価値と、登録されるデータを利用可能とするために必要な計算資源をもとに、その登録を判断する。以下にその判断基準を示す。

- ✓ 科学的価値: NIH傘下研究機関にとっての研究テーマの重要性、論文発表計画、品質、量
- ✓ 登録されるデータのサイズ: 登録されるデータ (NGSリード) が1テラバイトより大きい場合、データ登録者とNLMとの間で、そのコストをカバーするための調整が必要となる (データ登録者が、NLMへの贈与として、そのコストを提供可能としている—つまり、データ登録者がコストを賄えば、そのデータ登録が許されることとなっている)

###### ② 研究情報の登録

データ登録者が、研究に関する情報を登録する。

③ データの登録

データ登録者は、メタデータ (Study、Samples 等) や表現型データ、表現型と同意に関するデータ<sup>16</sup>を作成する必要がある。データ登録者は、それらのデータに加え、アライメントデータ (BAM) やバリエーションデータ (VCF) 等を、dbGaP のデータ登録ポータル<sup>17</sup>を用いてそれらのデータを登録する<sup>18</sup>。

④ 提供開始

dbGaP がアクセス番号の付与とプレビューサイトの構築を行い、データ登録者がプレビューサイトをチェックして問題がなければ提供開始となる。データ提供にあたっては、データ登録から提供開始までに少なくとも 8 週間を要する (データに問題が見つかった場合には、さらに時間を要する)<sup>18</sup>。

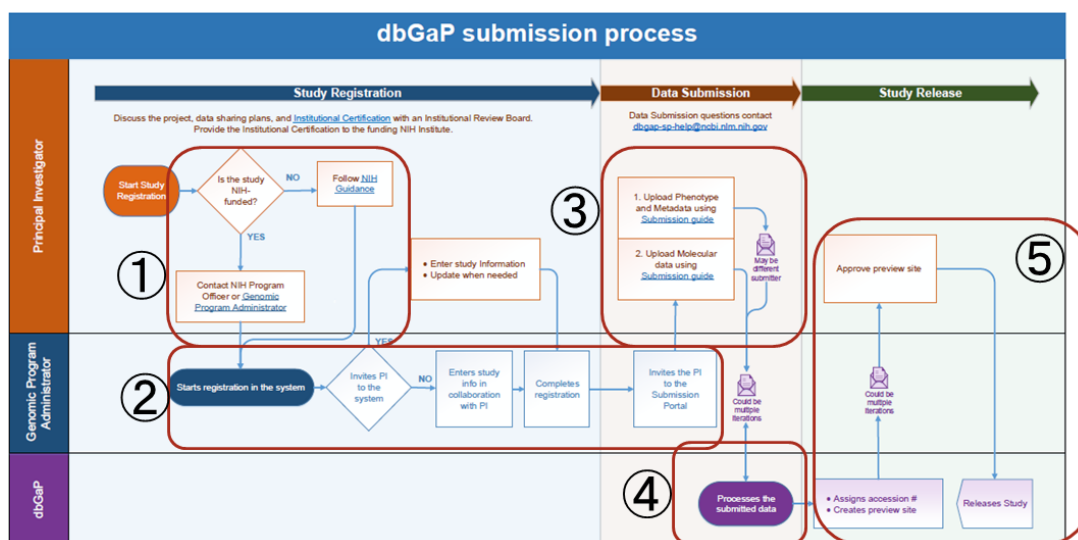


図 4-2 dbGaP のデータ登録手順

(出所：[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetPdf.cgi?document\\_name=HowToSubmit.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetPdf.cgi?document_name=HowToSubmit.pdf))

EGA のデータ登録手順は以下の通りである。

① EGA の仕様に準拠したファイルの作成

配列データ、アレイデータ、表現型データを作成し、EGA が提供するツールである EgaCryptor によって暗号化する。配列データに関しては、CRAM や BAM、FASTQ といった標準フォーマットのほか、SFF 等のシーケンサーが出力するフォーマットを受け付ける仕様となっており、登録に推奨されるフォーマットも指定されている<sup>19</sup>。表現型データに関しては、特にフォーマットが指定されていないが、Experimental Factor

<sup>16</sup> 研究参加者ごとに、参加した研究とは別の研究でのデータ利用に関する同意が得られているか否かの情報を含むデータ。

<sup>17</sup> データ登録ポータルの URL は、データ登録に先立って、dbGaP 側からデータ登録者に送付される。

<sup>18</sup> データ登録手順の詳細や、登録を受け付けるデータフォーマット、それらに関するよく見受けられる間違い等に関しては、以下のファイル群に示されている。

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetZip.cgi?zip\\_name=dbGaP\\_SubmissionPackage.zip](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetZip.cgi?zip_name=dbGaP_SubmissionPackage.zip))

<sup>19</sup> <https://www.ebi.ac.uk/ega/submission/sequence> を参照

Ontologies<sup>20</sup>を用いることが推奨されている<sup>21</sup>。さらに、データが破損していないことや改ざんされていないことを確認するために、上述の圧縮されたデータ及び非圧縮のデータに対しての MD5 チェックサム<sup>22</sup>を作成する。

② EGA のデータアップロード

FTP もしくは Aspera<sup>23</sup>を用いて、EGA にデータをアップロードする。

③ メタデータの登録

Study、Samples、Data Access Committee (DAC)、Data Access Agreement (DAA) や登録されるデータセットに関するメタデータを登録する。登録されるデータの種類によっては、Analysis (BAM や VCF の作成といった解析に関するメタデータ) や Experiments (計測機器やライブラリに関するメタデータ) の記載内容が異なる。後述する通り、EGA では、データ登録者に紐づく形で DAC を形成することとなる。その DAC に関する情報をこの時点で登録する。これらの登録には、WEB ページをユーザインタフェースとする EGA Webin を用いた方法と、ユーザーが作成したプログラム等による方法<sup>24</sup>が用意されている。

## 2) 制限公開データ提供の手続き

図 4-3 は、制限公開データを利用するに際しての基本的な手順を示したものである。利用者は、利用したいデータがどのデータであるかを調べ、必要なデータが見つかった場合には、利用目的を明示した利用申請を DAC に申請し、申請が承認された後にデータを利用することが可能となる。

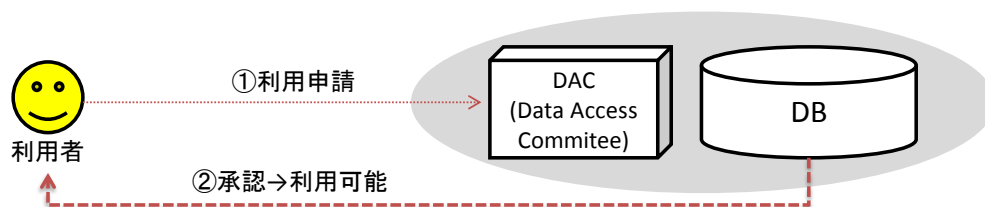


図 4-3 制限公開データを利用するための基本手順

dbGaP と EGA が用いている制限公開メカニズムは、上述の通り、基本骨格は同じであるが、DAC の形態や運用方法が異なっている (図 4-4)。

dbGaP の形態や構築方法、運用方法は以下の通りである。

### 【DAC の形態】

- 上級連邦職員 (Senior federal employees) で構成される
- 各メンバーは、科学的専門知識、倫理的専門知識、ヒトを研究対象とする研究におけ

<sup>20</sup> <https://www.ebi.ac.uk/efo/>

<sup>21</sup> <https://www.ebi.ac.uk/ega/submission/phenotypes>

<sup>22</sup> 入力データに対して作成された 128 ビットのハッシュ値。

<sup>23</sup> IBM 傘下の Aspera 社が提供する高速ファイル転送ツール。

<sup>24</sup> HTTP プロトコルを用いて XML データをサーバと受信する方法。

る専門知識を有している者である

#### 【DAC の構築方法】

- メンバーの任期は、NIH 内の招集した機関（つまり、DAC が設置される機関<sup>25</sup>）によって決定することができる
- 特定の専門性を持つコンサルタントを、DAC に関わるミーティングに参加させたり、DAC の顧問として招集したりすることが可能である（コンサルタントは連邦職員である必要はないが、DAC のメンバー選定に関与してはならない）

#### 【DAC の運用】

- DAC は、GDS Policy に示されている仕様及び研究プログラムからの独自要請に基づいて、dbGaP に格納されているデータへのアクセスを審査し、承認・否認する
- 利用申請には、データ登録機関によって禁止されている利用方法を含めてはいけない
- 利用申請は、公開されているウェブページで閲覧可能でなければならない
- 利用者は、DAC に利用申請を提出し（図中の①）、承認された場合にデータが利用可能となる（図中の②）
- 審査を担当する DAC は、データの登録に関わった組織の DAC である
- dbGaP へのアクセス申請に対しての応答時間には幅があり得るが、全ての DAC はできるだけタイムリーに応答をするように務めるべきとされている

EGA の形態や構築方法、運用方法は以下の通りである。

#### 【DAC の形態】

- 一般的に、DAC は、同じ組織に属する 1 人以上から構成される
- DAC の構成メンバーは、利用者がデータへアクセスする事に係る決定に責任を有する者である
- 複数のデータが、1 つの DAC の配下に存在し得る

#### 【DAC の構築方法】

- DAC を構築するためには、EGA へのデータ登録過程において、詳細を登録する必要がある（DAC 名、構成員名、データセットについて情報）
- DAC 構築の際には、以下に示す書類の提出が必要である
  - ✓ データ利用申請の入力フォーム（Data Access Application Form）：利用者が、利用を希望するデータセット、利用目的、実行可能性等を示すためのフォーム
  - ✓ データ利用同意書（Data Access Agreement : DAA）：データセットをどのように保管するかや、そのデータセットと用いた研究成果をいつから論文化していいか（Embargo）といったデータ利用に係る諸条件
  - ✓ アクセスポリシー関連書類（EGA DAC Access Policy Document）：管理者ツール（EGA DAC admin tools）を用いて、アカウント作成や権限設定をする方法を示したドキュメント

<sup>25</sup> DAC の一覧が示されている。複数の DAC が存在する。（[https://gds.nih.gov/pdf/NIH\\_DACs\\_Chairs.pdf](https://gds.nih.gov/pdf/NIH_DACs_Chairs.pdf)）

【DAC の運用方法】

- EGA DAC admin tools を用いて、EGA における新しいアカウントの作成やアクセス権限の設定が可能である
- 利用者は、まず、データ生産者が所属する組織（コンソーシアム等を含む）が保有する DAC に利用申請を提出し（図中の①）、承認された場合に利用可能となる（図中の②）

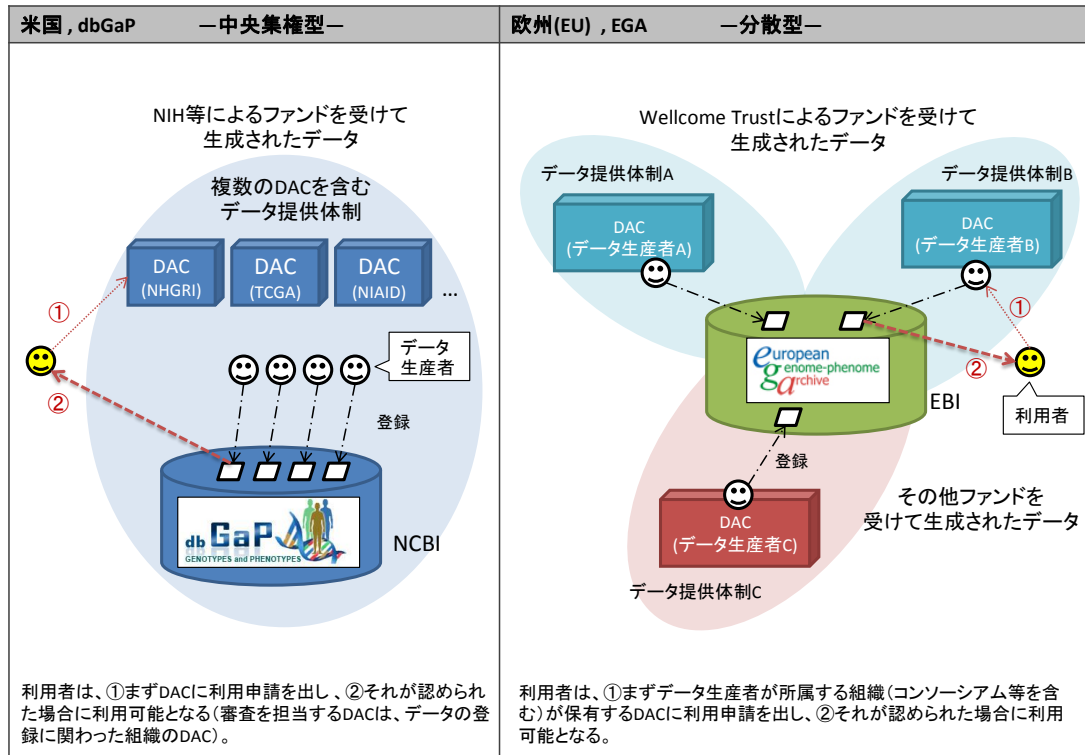


図 4-4 dbGaP と EGA のデータ公開手順の比較

(2) DECIPHER (Sanger Institute)

DECIPHER<sup>26</sup>は、研究参加者（患者等）が持っているバリエーションの遺伝子型と表現型を蓄積し、解析結果の可視化や、類似する遺伝子型・表現型を有する他者の同定、疾患に影響をおよぼす可能性がある遺伝子の探索といった機能を提供するデータシェアリング基盤である<sup>(40)</sup>。DECIPHER に登録されている研究参加者のデータは、51,500 人分に及んでいる（40 か国の臨床遺伝学施設からの登録を受けている）<sup>27(39)</sup>。そのうち、17,000 人以上のデータを同意に基づいて匿名で一般公開しており、その他の 18,000 人分のデータを DECIPHER の研究共同体において共有（非公開）している。

DECIPHER におけるデータシェアリングのメカニズムは図 4-5 の通りである。そのルールを以下に示す。

- 研究協力者が公開を明記した同意書に同意した場合に、匿名化されたデータは一般公

<sup>26</sup> <https://decipher.sanger.ac.uk/>

<sup>27</sup> これらは、Chatzimichali EA et al. Hum Mutat. 2015 Oct;36(10):941-9.執筆時の数である。

- 開される可能性がある
- データ提供者は、研究協力者の一つあるいは複数のバリエーションについて共有状態を設定可能である

Private : 公開・共有されない（データ提供者のみが閲覧可能）  
 Managed : 一つあるいは複数の研究共同体での共有（データ登録者同士で共有を契約；メンバー以外は閲覧不可）  
 Public : 非制限公開

上述の通り、DECIPHER は、遺伝子型・表現型が類似する研究参加者を同定する機能を用意していることや、データを登録した研究者同士で適宜その共有を行えることから、研究目的が合致する限られた範囲でのデータ共有を促進するインフラとして捉えられることができる。

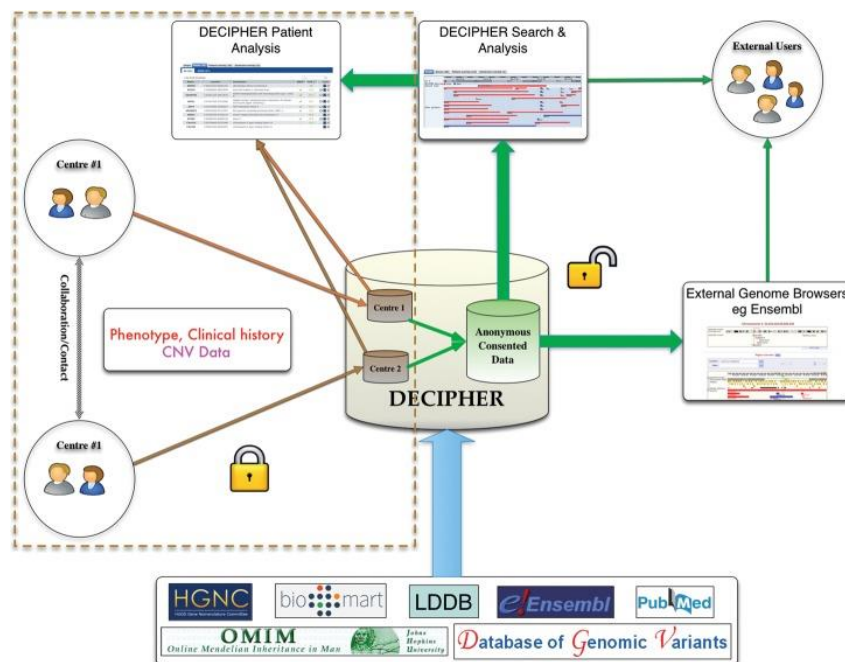


図 4-5 DECIPHER におけるデータシェアリングのメカニズム  
 (出所：Swaminathan GJ et al. Hum Mol Genet. 2012 Oct 15;21(R1):R37-44. Epub 2012 Sep 8.)

### (3) MatchMaker Exchange (GA4GH)

Matchmaker Exchange<sup>28</sup>は、それぞれのデータシェアリング基盤を超えて、研究者同士がデータを共有する仕組みであり、現状、12 のデータシェアリング基盤が参加している（図 4-6：上述の DECIPHER も含まれる）<sup>29</sup>。その共有のメカニズムは、最終的には研究者間で連絡を取り合った上で共有が成立するというものであり、研究目的が合致するコミュニティ内で

<sup>28</sup> <http://www.matchmakereexchange.org/>

<sup>29</sup> 現状、12 のデータシェアリング基盤が参加しているが、その中でこの共有の仕組みで結ばれているのは、DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>)、GeneMatcher (<https://genematcher.org/>)、PhenomeCentral (<https://phenomecentral.org/>) の 3 者間のみである。

のデータ共有という点で DECIPHER と類似する考え方となっている。このメカニズムにおける手続きの流れは以下の通りである（図 4-7）<sup>(41)</sup>。

- (1) ある研究者がデータシェアリング基盤に研究協力者のデータを登録する（図中の 1 及び 2）
- (2) 別のデータシェアリング基盤に登録されているデータに対して検索をかける（図中の 3a）
- (3) 類似するものがあつた場合に双方のデータ登録者に通知する（図中の 3b、4）
- (4) 双方が連絡を取り合う

この 3a と 3b の通信を標準化しプログラムで自動的に処理を行うために API（Application Programming Interface）の開発や、研究参加者同士の類似性を計算するためにアルゴリズムの開発が進められている<sup>30</sup>。

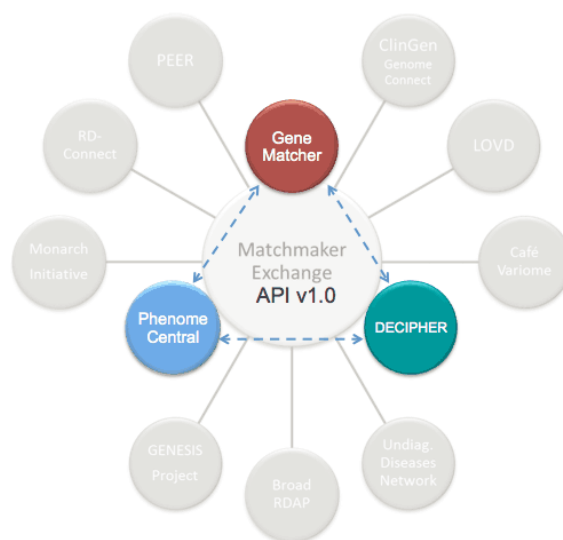


図 4-6 MatchMaker Exchange に参加するデータシェアリング基盤  
 (出所：[http://www.matchmakerexchange.org/i\\_am\\_a\\_clinician\\_laboratory.html](http://www.matchmakerexchange.org/i_am_a_clinician_laboratory.html))

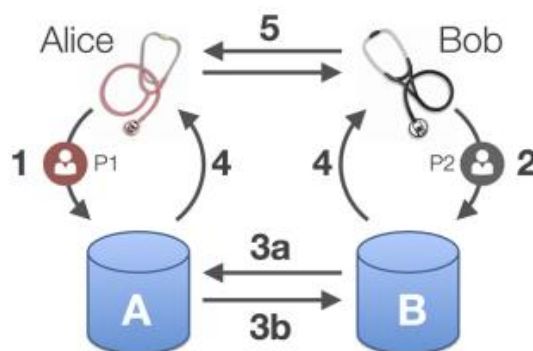


図 4-7 MatchMaker Exchange における共有までの手順  
 (出所：Buske OJ et al. Hum Mutat. 2015 Oct;36(10):922-7. doi:10.1002/humu.22850.)

<sup>30</sup> 遺伝子型もしくは表現型、あるいはそれらの両方を入力データとして研究参加者の類似度を評価する。表現型や遺伝子型のマッチングには、OMIM、Orphanet、HPO、HGNC の識別子や用語、オントロジーが利用される。



#### (4) GeCIP (Genomics England)

Genomics England では、100,000 Genomes Project で得られたデータを解釈し、医療に活用するための活動として、Genomics England Clinical Interpretation Partnership (GeCIP) を進めている<sup>(42)</sup>。GeCIP では、研究者、医療従事者、研修者を構成員として、研究テーマごとにドメインを形成し、そのメンバー内で優先的にデータを共有している<sup>31</sup> (図 4-8)。現時点において、10 種類のがんに関するドメイン群、13 種類の希少疾患に関するドメイン群、教育・トレーニング、電子的な記録、希少疾患に関わる国際協力、倫理学・社会学、医療経済学、機械学習等、疾患の種類に関わらないドメイン群が存在している<sup>32</sup>。

##### 【GeCIP の目的】

- 研究・医療におけるフローの最適化
  - ✓ 臨床データ及びサンプルの収集
  - ✓ 臨床医や患者へ返却するためのレポートやデータの解釈
- 臨床現場におけるゲノム医療の改善や理解に繋がる研究
- トレーニング環境の充実

##### 【研究ドメインの構築方法】

- 研究者、医療従事者、研修者が研究ドメインを構成する（研究者、医療従事者はサンプル、データ、スキル等を提供する）
- その構成メンバーが、特定の疾患あるいは特定の課題を取り扱う「ドメイン」を Genomics England に提案する（希少疾患、がん、感染症、バリエーションの解釈等についてのドメインが存在する）
- 研究ドメインは、リーダー（UK を拠点とする者）を推薦し、そのリーダーが NHS と契約を交わす
- 英国の組織だけでなく、海外の組織からの参加を認めている（ただし「重要な研究を行う組織」というただし書きが付いている）
- 民間からの参加を認めていないが、後述の通り、GeCIP とのコンソーシアム形成は推奨している

##### 【ドメイン内における優先的なデータ共有】

- あるドメインは、そのドメイン内における 100,000 Genomes Project のデータに対して、6ヶ月間は優先的にアクセスすることができる
- ドメイン内のデータ利用に係る研究実施・成果出版については費用を支払う必要はない
- UK 外の研究者及びドメインのメンバーではない研究者は、データのアクセス申請を出すことはできるが、6ヶ月間はデータ利用を待つ必要があり、さらに使用料を支払う必要がある

<sup>31</sup> <http://www.genomicsengland.co.uk/about-gecip/gecip-domains/>

<sup>32</sup> 2016年3月の状況 (<http://www.genomicsengland.co.uk/about-gecip/gecip-domains/>)

【優先的データ共有以外の活動内容】<sup>33</sup>

- 研究テーマとして取り扱われるべき希少疾患を提案できる
- 希少疾患として認定される基準の変更を提案できる
- 研究テーマの登録を行うことができる(希少疾患に関するドメインと研究テーマ横断的ドメインのメンバーのみ)
- ドメインが申請しているグラントの共有する
- WEB アプリケーションである PanelApp<sup>34</sup>を用いた、希少疾患を診断するための遺伝子パネルのキュレーションと共有を行うことができる

【民間とのパートナーシップ】

- GeCIP の目的に合致した場合、前競争的 (Pre-competitive) な状況において民間とのコンソーシアムを形成できる
- 民間も知財のライセンスを受けることができる

---

<sup>33</sup> <http://www.genomicsengland.co.uk/about-gecip/for-gecip-members/>

<sup>34</sup> Randboud University Medical Center, Illumina Trugenome Predisposition Screen、 Emory Genetics Laboratory、 UKGTN のリソースからパネルに含まれる遺伝子の候補を列挙し、それらに対してキュレーションを行う。 GeCIP は、ドメイン外部の専門家にもこの活動に参加することを希望している。

(<http://www.genomicsengland.co.uk/panelapps-new-look/>)

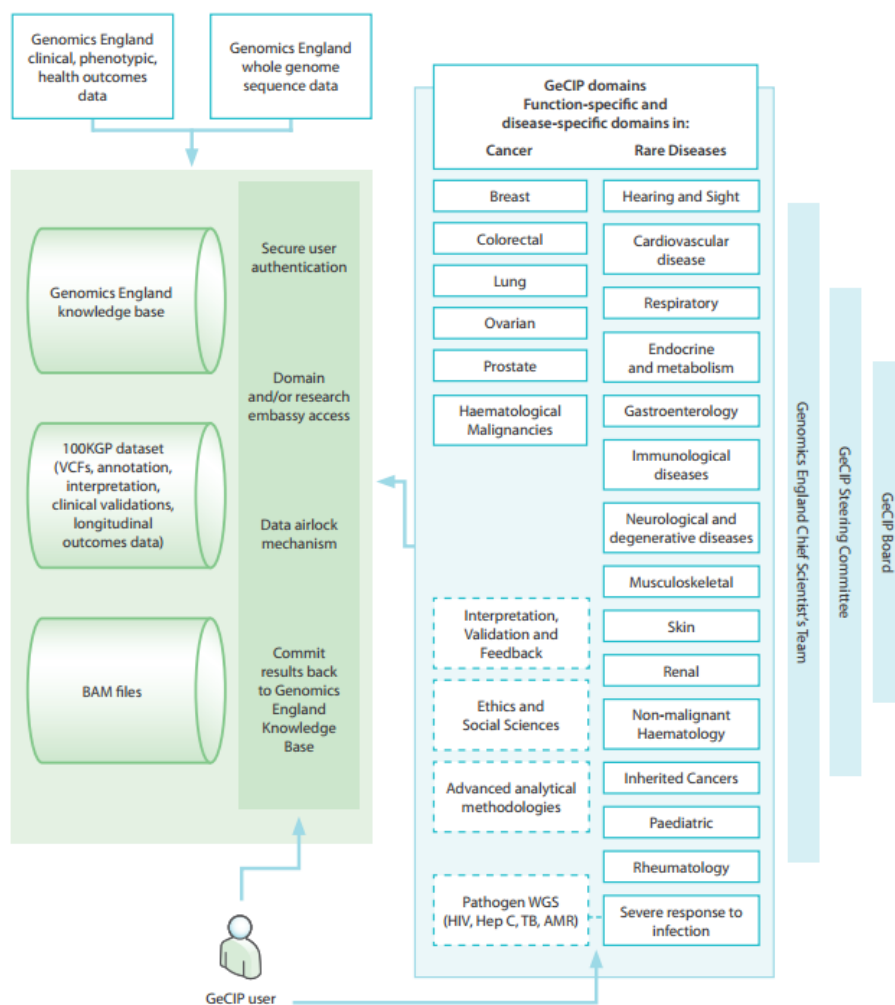


図 4-8 GeCIP のドメインと共有されるデータ

(出所 : [http://www.genomicsengland.co.uk/wp-content/uploads/2014/11/GeCIP-Guidance\\_FINAL.pdf](http://www.genomicsengland.co.uk/wp-content/uploads/2014/11/GeCIP-Guidance_FINAL.pdf))

### (5) GDC (NCI)

米国の National Cancer Institute (NCI) は、米国におけるがん研究を主導する NIH の下部組織であり、同じく NIH の下部組織である National Human Genome Research Institute (NHGRI) と共同で、ゲノム解析技術によって、がんに対する包括的な理解を促進する大規模プロジェクトである The Cancer Genome Atlas (TCGA) 等、大規模なゲノム解析プロジェクトを進めている。プロジェクトで生成されるデータが大規模化するに伴い、個々の研究者がデータ解析のための計算資源を自前で確保することが困難になってきたことや、データ転送にも大きな時間がかかることから、それらを克服するための方策としてクラウドコンピューティング（以下、「クラウド」という。）の活用を検討している。そもそも、TCGA の開始後、すぐに、dbGaP では大規模なデータを取り扱うことが困難であることが判明し<sup>35</sup>、University of California, Santa Cruz が TCGA のためのデータシェアリング基盤である Cancer Genomics Hub (CGHuB) を構築し、そこにデータが移されてデータ共有が進められてきたという経緯が

<sup>35</sup> プロジェクト完了の 2016 年までに 2.5PB のデータが生成される予定。

ある。このような経緯から、NCI が検討を進めているクラウドでは、TCGA のデータのような大規模なデータを取り扱えるものとなっている。NCI は、クラウドに関する取組として Cancer Genomics Cloud Pilot (CGC) と Genomics Data Commons (GDC) を打ち出している<sup>36</sup>。前者にはパイロット的な側面もあり、計算能力やデータ蓄積量に対する高い要求に対する評価等が主目的となっている<sup>37</sup>。後者は、がん研究コミュニティに対して、TCGA 等の大規模データを活用することや、自らが保有するデータを解析することができる環境を提供するものである<sup>38</sup>。本章では GDC について概説する。

GDC は、University of Chicago を中心に開発中のクラウドであり、2016 年 7～9 月に本サービス開始する予定となっている。GDC は、TCGA をはじめとする NCI のプロジェクトによって生成されたデータやユーザーが保有するデータを利活用する環境を提供する (図 4-9)。以下は、GDC が提供する機能である。

- TCGA 等、大規模データの蓄積 (標準化された形式で蓄積)
- ユーザーがデータにアクセスする機能の提供
- API の提供 (データへのアクセスをプログラムで自動化するため)
- データ登録機能の提供
- 登録されているデータや解析結果を整理・可視化する機能の提供
- ID 管理の機能
- セキュリティの確保
- 外部のデータシェアリング基盤 (dbGaP 等) からのデータ取り込み機能
- 基本的なデータ解析機能 (バリエーションの同定や遺伝子発現の定量)

---

<sup>36</sup> <https://cbiit.nci.nih.gov/ncip/nci-cancer-genomics-cloud-pilots>

<sup>37</sup> クラウドの活用を検討するためのパイロットプロジェクトであり、以下の 3 機関が別個にクラウドを構築し、それぞれが解析ツールの開発や API の開発、データ規模増大 (10～100 倍) に伴う設備投資・運用コストの評価、セキュリティ検討等を実施する。CGC の構想は 2013 年発表され、2014 年に以下に示す機関において、その構築・運用が決定、2016 年から外部の研究者にサービスを開始する予定である。

- Broad Institute (Google Cloud Platform を活用)
- Institute for Systems Biology (Google Cloud Platform を活用)
- Seven Bridges Genomics (Amazon Web Services を活用)

CGC はパイロット的な位置づけに終わらず、GDC と連携して、がん研究コミュニティに更なる高い計算能力を提供するために、サービスを一般公開する予定となっている。

<sup>38</sup> 将来的には、がん以外の研究に対して利用範囲を広げる予定となっている。

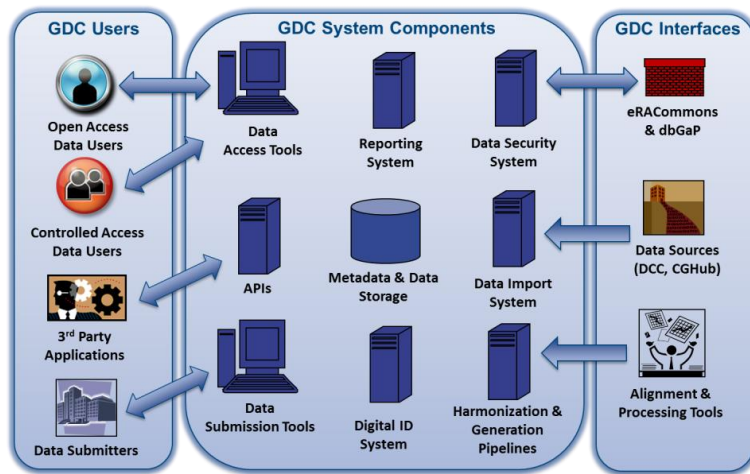


図 4-9 GDC が提供するサービス  
(出所：GDC 開発グループからの提供資料)

ユーザーは、WEB ページ上のポータルサイト (図 4-10) からデータの検索やダウンロード、アップロードが可能である。ユーザーが GDC にアップロードしたデータの統計情報 (臨床データ、サンプルに関するデータ、配列等の分子生物学関連データや、解析の進捗状況) は、そのポータルサイトから確認できるようになっている。

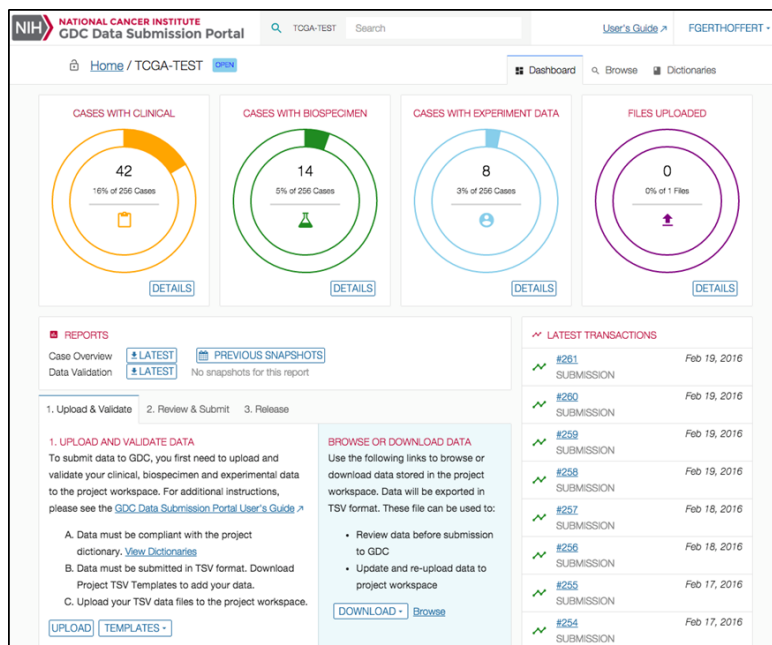


図 4-10 GDC のデータ登録ポータルサイト  
(出所：GDC 開発グループからの提供資料)

また、UNIX 系の計算機リテラシを有するユーザーのために、コマンドラインインターフェース<sup>39</sup>も用意されている。上述のポータルサイトと同様に、データのアップロードやダウ

<sup>39</sup> UNIX 系 OS で一般的に用いられているターミナルプログラムを用いたユーザインタフェースである。コマンドを入力することで OS や OS 上で稼働するプログラムを操作するものである。

ダウンロードを行うことができる。

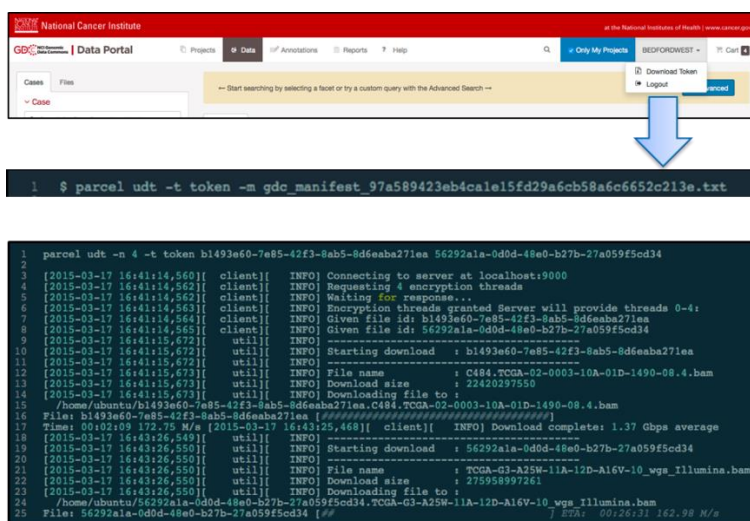


図 4-11 GDC におけるデータ転送のコマンドラインインターフェース  
(出所：GDC 開発グループからの提供資料)

上述の通り、GDC は、バリエーションの同定や遺伝子発現の定量といった基本的な解析機能をユーザーに対して提供する。この機能は、一連の解析手順をパイプライン化したものとなっており、BAM からのリードの抽出、リファレンスゲノムへの再マッピングといった機能も含まれている（図 4-11）。バリエーションの同定に関しては、GATK による生殖細胞系列向けの解析パイプラインに加え、Baylor College of Medicine、University of Washington が開発する体細胞向けの解析パイプラインを提供する（図 4-12 に示したパイプラインは、Baylor College of Medicine による 1 本と University of Washington による 2 本の合計 3 本）。

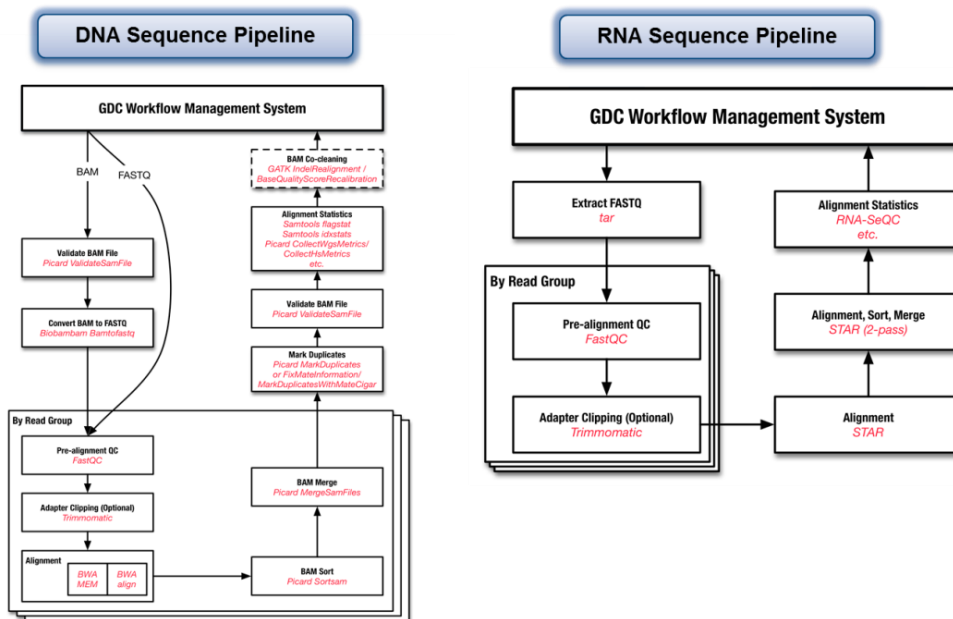


図 4-12 バリアント同定パイプライン及び遺伝子発現量同定パイプライン  
(出所：GDC 開発グループからの提供資料)

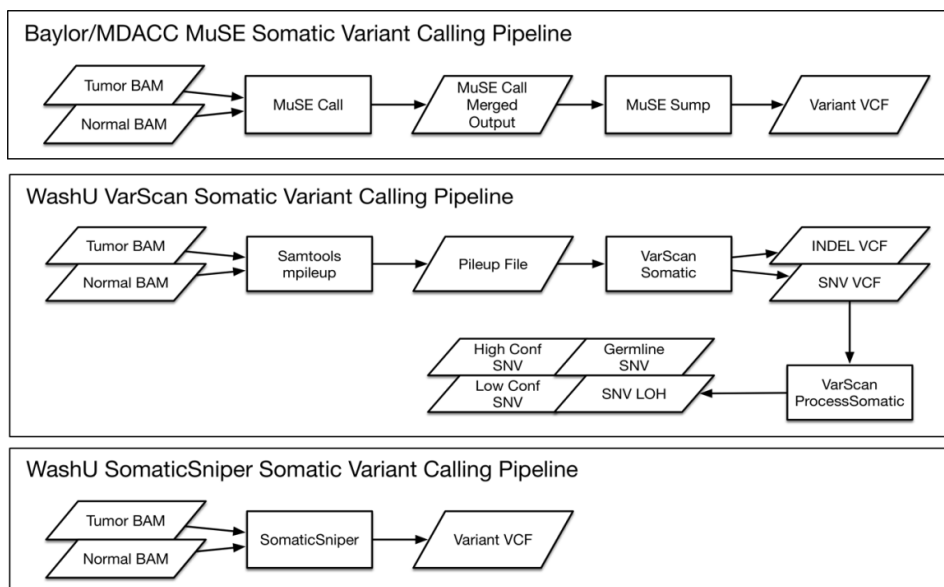


図 4-13 体細胞向けのバリアント同定パイプライン  
(出所：GDC 開発グループからの提供資料)

#### 4.4.3 医療のための既存データシェアリング基盤 (ClinVar)

本章では、遺伝子検査等の医療応用を目的としたデータシェアリング基盤である ClinVar について説明する (ClinVar に係る研究プロジェクトである ClinGen については 4.4.4 章で説明する)。本章の内容は以下の通りである。

- ClinVar の目的と実施内容の概要 (「(1) 目的・概要」)
- ClinVar の運用開始年次と現在の運用体制 (「(2) ClinVar の運用」)
- WEB ページ及び FTP サイトからのデータ提供方法 (「(3) データ提供方法」)
- 登録されたデータの臨床的な重要性 (「(4) 臨床的な重要性」)
- 登録されたデータの信憑性 (「(5) レビューステータス」)
- 登録されたデータ数と大きさ (「(6) データ登録数・サイズ」)
- データの登録を許されている機関及び実際に登録した具体的な機関名 (「(7) データ登録者」)
- データの登録方法 (「(8) データの登録方法」)

##### (1) 目的・概要

ClinVar は、医療において重要なバリエーションと表現型との関係性を取り扱うデータシェアリング基盤である。ClinVar が取り扱うデータ、データシェアリングの仕組み、その仕組みの狙いを以下に整理する。

- ClinVar が取り扱うバリエーションは、具体的には、遺伝子バリエーションがほぼ症状を決定する遺伝子に関するバリエーションである。
- ClinVar は、他のデータベースから抽出されたデータや、研究室や検査会社から登録されたデータを蓄積し、それらを非制限的に公開することで、医療等の場面で広く活用できるようにしている<sup>(43)</sup> (図 4-14)。
- より多くの情報源から情報を集積・統合することにより、バリエーションと表現型に関する解釈の一致・不一致を把握できるようにし、さらに、その一致・不一致やエキスパートパネル等によるキュレーションによってバリエーションと表現型との関係性に信頼度を付与できるようにしている。
- バリエーションには、診断等に有用である必要最小限の情報が付与されているのみである。付与される情報は、表現型、表現型の機能的・医学的な重要性に対する解釈、解釈に対する評価方法・基準、バリエーションの同定手法、これらに関するエビデンス等となっている。
- 利用者は、WEB ページや FTP サイトから簡単にデータにアクセスすることができる。
- データシェアリングの観点から、データ登録者と利用者との間のコミュニケーションを促進し、データ登録者の貢献をしっかりと評価するために、データ登録者毎のデータ登録数・コンタクト先を WEB ページから公開している。



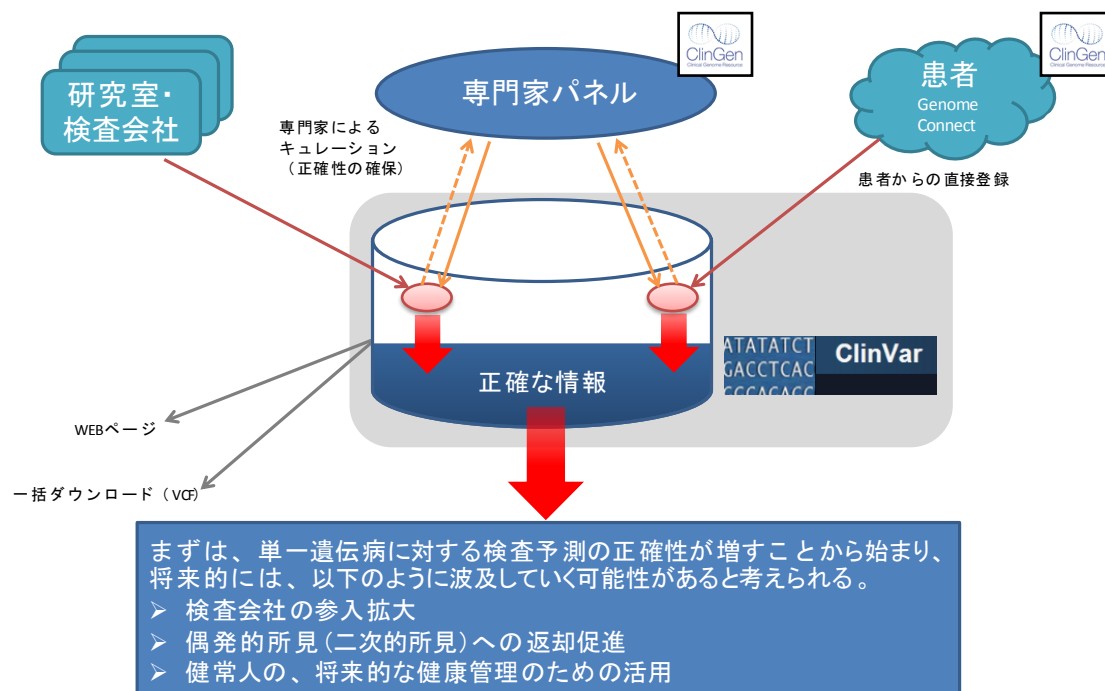


図 4-14 ClinVar の概要

(ロゴの出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)

上述の通り、ClinVar は、医療・研究コミュニティにおけるデータシェアリング基盤であり、インターネットを介してデータ登録者とデータ利用者がデータを共有する仕組みとなっている。表 4-4 に、データの利用・登録に関して要点を整理する。

表 4-4 ClinVar におけるデータ利用・登録の要点

対象者・使い方・工夫・狙い	
データ利用	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 利用者は、遺伝子検査を行っている医療関係者や、ゲノミクス・遺伝学に関わっている研究者</li> <li>● 利用者は、ClinVar を遺伝子検査等におけるワークフローやアプリケーションに組み込むことが可能</li> <li>● ClinVar が大量のデータを蓄え、データの正確性が向上することによって、将来的には以下のような道が開ける可能性がある(図 4-14) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 検査会社が遺伝子検査市場に参入する可能性の拡大</li> <li>✓ 偶発的所見(二次的所見)への対応可能性の向上</li> <li>✓ 健常人の健康管理(将来的に罹る可能性がある病気に備えた健康管理等)</li> </ul> </li> </ul> <p>(これらの詳細については、「(4) 臨床的な重要性」、「(5) レビューステータス」を参照)</p>

	対象者・使い方・工夫・狙い
データ登録	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ClinVar 外部からのデータ登録者は研究室や臨床検査会社（表 4-15）</li> <li>● 大規模にデータ登録を行うために、エクセルやフラットファイルにデータを記載してアップロードすることによってデータを登録する仕組みと、小規模にデータ登録を行うために、ポータルサイトにデータ登録用のページを提供 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ データ登録用のページでは、データ登録者がウィザードを用いながら簡単にデータを登録</li> <li>✓ エクセルやフラットファイルでのデータ登録にはデータを格納するためのテンプレートファイル提供（表 4-17）</li> </ul> </li> <li>● テンプレートファイルには、詳細な情報を格納するための完全版と、最小限の情報だけを登録するためのライト版が存在 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 完全版には個人毎のデータを含めることが可能</li> <li>✓ 最小版には個人を区別できない集約されたデータ（頻度情報等）を含めることが可能</li> <li>✓ どちらのテンプレートファイルを用いるかはデータ登録者次第であり、個人毎のデータまでを登録したくない場合にはライト版を用いればよい</li> </ul> </li> <li>● ClinVar 内部（NCBI 内に設置された ClinVar チームのメンバー）からも、OMIM 等のデータベースから抽出したデータを蓄積（これらの詳細については「(6) データ登録数・サイズ」、「(7) データ登録者」を参照）</li> </ul>

## (2) ClinVar の運用

ClinVar のプロトタイプは 2012 年 11 月に運用を開始し、2013 年 4 月に正式運用が始まっている。その開発・運用の資金は、NLM の所内研究プログラム (Intramural Research Program) からのものであり、NCBI 内に設置された ClinVar チームにより担われている。研究室や検査会社から登録されるデータに対してのキュレーションに ClinVar チームは関わっているものの、データ登録者による解釈の部分に対しては関与しないという線引きがなされている（この点に関しては、「(8) データの登録方法」において再述する）。現時点、このキュレーションには 4 名が関与しているとのことである<sup>40</sup>。

<sup>40</sup> Melissa J. Landrum 博士からの情報 (Melissa J. Landrum 博士は、ClinVar に関する論文の執筆者<sup>(50)</sup>)。この他に 13 名のソフトウェア開発者が関わっているとのこと。ただし、ClinVar に何名が関わっているかということに関しては正確な数を明言するのは難しいとのこと (関係者は、dbSNP、dbVar、dbGaP の開発・運営を掛け持ちしているため)。

### (3) データ提供方法

ClinVar は、以下に示す 2 通りの方法で利用者にデータを提供する。

- 『WEB ページからの提供』  
利用者は、利用者にとって興味があるレコードを検索し、レコードの内容を提供するページにアクセスして内容を閲覧する。
- 『FTP サイトからの提供』  
利用者は ClinVar に蓄積されている大量のデータを一括でダウンロードする。

以下に、まず『WEB ページからの提供』について説明し、次に『FTP サイトからの提供』について説明する。『WEB ページからの提供』では、「WEB ページから利用者に提供されるデータ構成の骨格」、「WEB ページの構成」について説明する。『FTP サイトからの提供』では、FTP から提供されるデータの種類と形式、データサイズについて説明する。

#### 『WEB ページからの提供』

利用者は、NCBI の WEB ページに備え付けられている検索機能を用いて、ClinVar に格納されているデータレコードのなかから利用者が必要な情報を検索することができる（図 4-15）。

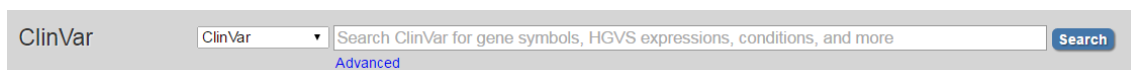


図 4-15 ClinVar の WEB ページに有る検索機能

(出所 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)

最も単純な検索方法は、遺伝子シンボル、配列中のバリエント<sup>41</sup>、dbSNP におけるバリエントの ID (rs number)、疾患名、登録者名をキーワードとして検索することである<sup>42</sup>。この検索機能は、NCBI における他の検索機能と同様にブール検索 (AND や OR を組み合わせた検索) や、フィールドを指定しての検索をサポートしている<sup>43</sup>。図 4-16 は、その検索結果を表示した WEB ページである。このページには、ヒトゲノムのリファレンス配列である GRCh37<sup>44</sup>において、17 番染色体の 43000000 番目の塩基から 44000000 番目の塩基に存在するバリエントを検索した結果が一覧表示されている。図中の A がその一覧であり、各行が検索にヒットした個々のレコードである。レコードは、染色体における個々のバリエント毎にデータをまとめたものであり、一覧の各列は、バリエントの位置、ゲノム配列上の位置においてそのバリエントとオーバーラップする遺伝子、症状、頻度、臨床的な重要性 (後述)、

<sup>41</sup> Human Genome Variation Society (HGVS)に定められたバリエントの表現方法である。ゲノムや RNA、遺伝子をコードした DNA、タンパク質の配列にけるバリエントの位置と、アレルの配列パターンを表現する。その表現は、リファレンス配列のアクセッション番号と、側鎖の向き、その側鎖上での位置、リファレンス配列におけるアレルと、もう一方のアレルから構成される (例 : CCDS4702.1:c.123C>T)。

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/hgvs/>)

<sup>42</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/help/>

<sup>43</sup> データを構成する要素の最小単位。ClinVar の場合、例えば、研究名、データ登録者名、バリエントの ID、アレルの ID、データ登録日等がフィールドとなっている。

<sup>44</sup> Genome Reference Consortium (GRC)によって 37 番目に構築されたヒトゲノムのリファレンス配列。

レビューステータス（後述）を示している。図中の B は、検索結果に対するフィルターであり、フィルターを選択することで（リンクをクリックすること）で、該当結果のみに絞り込むことができる。フィルターとしては、遺伝子の種類、臨床的な重要性、レビューステータス、バリエントの複雑度（単一、ハプロタイプ等）、アレルが同定された細胞の種類（生殖細胞系列、体細胞）等を用いることができる。

この列のリンクをクリックすることで、該当のバリエントに関するデータがまとめられたページへ移動

Variation Location	Gene(s)	Condition(s)	Frequency	Clinical significance (Last reviewed)	Review status
1. <a href="#">NM_014798.2(PLEKHM1):c.296+1G&gt;A</a> GRCh37: Chr17:43555265 GRCh38: Chr17:45477899	PLEKHM1	Osteopetrosis autosomal recessive 6		Pathogenic (Apr 1, 2007)	no assertion criteria provided
2. <a href="#">GRCh38/hg38_17q21.31(chr17:456295-20-46111134)x1</a> GRCh37: Chr17:43706886-44176717 GRCh38: Chr17:45629520-46111134	CRHR1, MAPT, CRHR1-IT1, SPPL2C, STH, KANS1, MAPT-AS1, MAPT-IT1, MGC57346, CRHR1	See cases		Pathogenic (Aug 12, 2011)	criteria provided, single submitter
3. <a href="#">GRCh38/hg38_17q21.31(chr17:455783-81-46273786)x1</a> GRCh37: Chr17:43655747-44351152 GRCh38: Chr17:45578381-46273786	CRHR1, MAPT, LRRC37A, CRHR1-IT1, SPPL2C, STH, KANS1, KANS1-AS1, MAPT-AS1, MAPT-IT1	See cases		Pathogenic (Aug 12, 2011)	criteria provided, multiple submitters, no conflicts
4. <a href="#">GRCh38/hg38_17q21.31(chr17:456264-35-46110126)x1</a> GRCh37: Chr17:43703801-44187492 GRCh38: Chr17:45626435-46110126	CRHR1, MAPT, CRHR1-IT1, SPPL2C, STH, KANS1, MAPT-AS1, MAPT-IT1, MGC57346, CRHR1	See cases		Pathogenic (Mar 24, 2014)	no assertion criteria provided

図 4-16 ClinVar における検索結果のページ

(出所：[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=17\[chr\]+AND+43000000%3A44000000\[chrpos37\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=17[chr]+AND+43000000%3A44000000[chrpos37]))

ヒットの一覧における「バリエントの位置」の列にあるリンクをクリックすることで、バリエントに関するデータがまとめられたページに移動する。上述の通り、レコードは、染色体における個々のバリエント毎にデータがまとめられたものであり、登録されたデータを統合したものである（図 4-17 の“Variant”）。ClinVar に登録されるデータは、バリエントと表現型に関する情報を含んだものであり、登録者によってその内容に差異が存在し得るものである（図中の“Variant Phenotype Submitter”）。レコード群のなかから、バリエント（染色体上の同じ位置に存在し、さらに同じアレルから構成されるバリエント）と表現型の組合せが同じであるものを抽出して作られたレコードが、図中の中段にある“Variant Phenotype”である。このなかから、さらに、同じバリエントだけを抽出して統合したものが、上述の“Variant”（図の最上段にあるレコード）である。“Variant Phenotype Submitter”のレコードは“SCV”の文字列から始まるアクセッション番号（例：SCV000000010）を、“Variant Phenotype”のレコ

ードは“RCV”の文字列から始まるアクセッション番号(例: RCV000000050)を持っている。“Variant”のレコードは、それらのようなアクセッション番号を持っておらず、HGVS で定められた表記を持っており、その表記によって区別できるようになっている<sup>45</sup>。以下、“Variant Phenotype Submitter”のレコードを SCV レコード、“Variant Phenotype”のレコードを RCV レコードという。

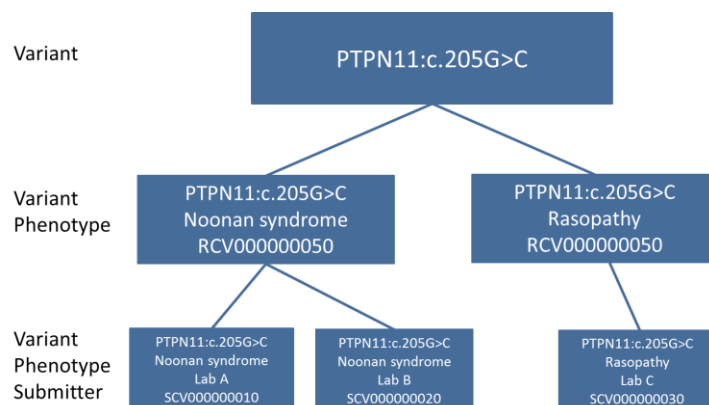


図 4-17 ClinVar において WEB ページから利用者に提供されるデータ構成の骨格  
(出所 : ClinVar:A Central Repository for Interpretations of Clinically Relevant Variants、Human Variome Project、Melissa J Landrum) <sup>(44)</sup>

ClinVar は、レコードの内容を利用者に提供するために、以下に示す 2 種類のページを用意している(図 4-18)。これらのページは、ほぼ同様の内容を利用者に提供するが、一部異なっている。その相違を表 4-1 にまとめる。

- **Variation report**  
 上述の“Variant”に関するレコードを提供するためのページ(同じバリエントに関して“Variant Phenotype”を統合したレコード、つまり、“Variant Phenotype Submitter”のデータも含まれる)
- **Record report**  
 RCV レコードを提供するためのページ(同じバリエントに関して SCV レコードを統合したページ)

<sup>45</sup>つまり、“Variant”のレコードの場合、HGVS で定められた表記がアクセッション番号の役割を果たす。

Variation report

Variation report のページ  
上にある” See  
supporting ClinVar  
records”から Record  
report のページへ遷移

Record report

Record report

図 4-18 ClinVar の主要な WEB ページ (Variation/Record report)

(出所 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/40498/>、

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000037633/>、

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000033469/>)

RCV レコードはバージョンの概念を持っている。ClinVar には古いバージョンのレコードも保存されている（例えば、上述の RCV000000050 には、2つのバージョン（RCV000000050.1 と RCV000000050.2 が存在している<sup>46</sup>）。Record report のページは、それらのバージョンに対して（つまり、これらの2つレコードのそれぞれについて）存在する。

表 4-5 Variation report と Record report とにおける内容の相違  
 (出所：[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/compare\\_displays/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/compare_displays/))

両者で相違がある箇所	Record report のページ	Variation report のページ
ヘテロ接合体の組み合わせやハプロタイプが ClinVar に登録されており、それらを構成する単一のバリエーションも ClinVar に登録されている場合	無し	単一のバリエーションも ClinVar に登録されている場合、臨床的な重要性 (Clinical significance) を、WEB ページ上の“ <i>Assertions for related alleles.</i> ”というタグが付与された場所に表示する
登録された RCV レコード群における、疾患を引き起こす性質 (Pathogenicity) の比較方法	ACMG で定義されている5つのレベルとの厳格な比較に基づき、あらゆる差違を不一致 (Conflict) として報告する	Record report の場合よりもゆるい比較を行う： “Pathogenic”と “Likely pathogenic”や、 “Benign”と“Likely benign”は不一致とはしない
症状 (Condition) に関する記載の詳細さ	WEB ページ上の“Condition(s)”という領域に情報を表示するが、それ以上の明確な記載はない	臨床的な正しさについての提示 (Clinical assertions) の場所に、各登録者により入力された症状を記載する
Record report へのリンクの有無	無し	“See supporting ClinVar Record”と表記された場所に、RCV レコード群へのリンクを提供する

上述の通り、Record report のページと Variation report のページとでは表示内容が似通っているため、これ以降には、Variation report のページ内容について説明する (Record report のページについては省略する)。図 4-19 及び表 4-6 はページの上部、図 4-21～図 4-23 及び表 4-7 はページの下部に関する画面キャプチャーとその説明である。

<sup>46</sup> “.”を区切り文字としてアクセス番号の末尾にバージョンを付与したものが、バージョン付きのアクセス番号として取り扱われる。

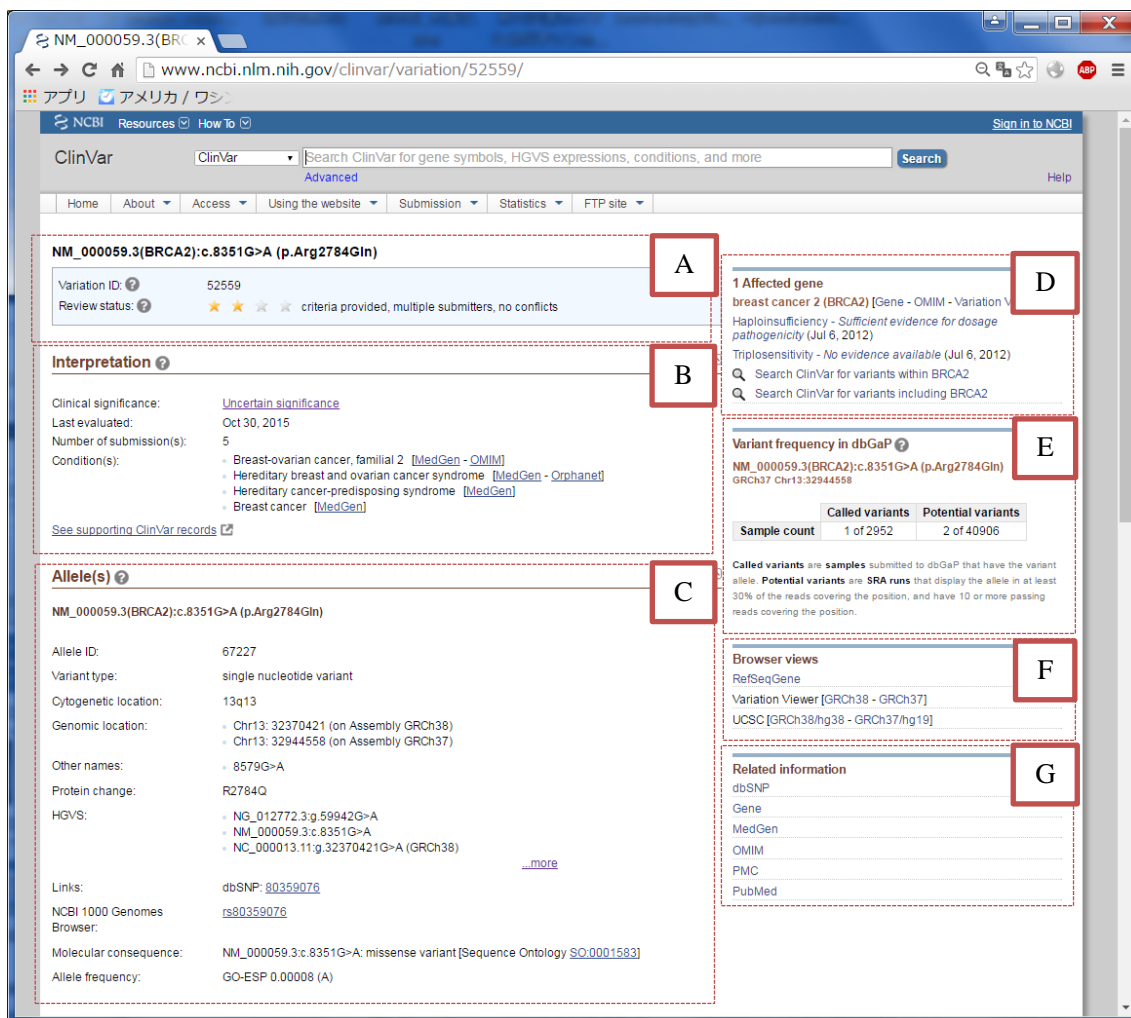


図 4-19 Variation report のページ (上部)

(出所 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/52559/>)

表 4-6 Variation report のページ (上部) の表示内容

(出所 : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/variation\\_report/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/variation_report/))

領域	表示内容
A	バリエントの HGVS 表記やレビューステータス等
B	解釈 (Interpretation) に関わるデータとして、臨床的な重要性、臨床的な重要性が更新された日付、登録数、登録された症状群、Record report へのリンク
C	ゲノム配列におけるバリエントの位置、dbSNP での ID、アレル頻度等
D	ゲノム配列上でバリエントとオーバーラップする遺伝子に対してのリンク (NCBI における Gene のページや OMIM のページ、Haploinsufficiency や Triplosensitivity といった遺伝子の性質に対しての現状の解釈に関する ClinGen のページ (Dosage Sensitivity Map) 等)
E	dbGaP におけるバリエントの頻度 (図 4-20)
F	NCBI の Variation Viewer や、UCSC Genome Browser といった可視化ツールへのリンク
G	dbGaP や MedGen といったデータシェアリング基盤に対してのリンク



図 4-20 は、図 4-19 における E の部分である (図 4-19 は“NM\_000059.3(BRCA2):c.8351G>A (p.Arg2784Gln)”のページから、図 4-20 は“NM\_000041.2(APOE):c.[137T>C;388T>C] – Haplotype”から取られた画面キャプチャーである)。この部分は、dbGaP に格納されているデータに基づき計算されたバリエーションの頻度を表示する<sup>47</sup>。この計算に使用された研究 (Study) の一覧は、ClinVar の FTP サイトから入手可能である (後述)。

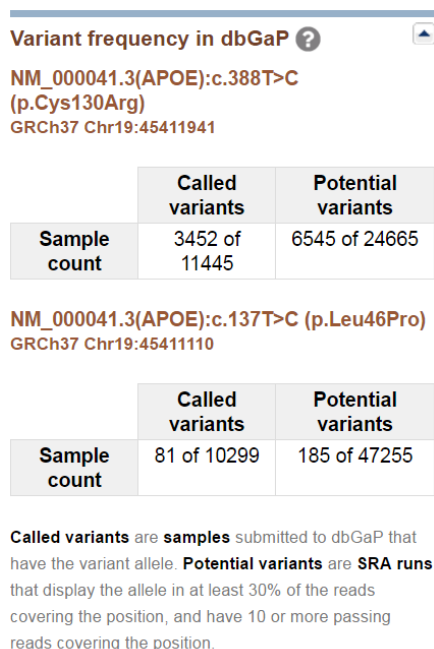


図 4-20 dbGaP におけるバリエーションの頻度  
(出所 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/17870/>)

<sup>47</sup> この頻度は、dbGaP のデータから計算されたものであり、特定の集団 (人種等) で計算された頻度ではないため。計算方法は以下の通りである。

- VCF の場合は、少なくとも 1 つのバリエーションがあれば集計対象とする
- リードデータの場合は、リードの 30% もしくは 10 本以上が、そのバリエーションを含む場合に集計対象とする

Assertion and evidence details

Clinical assertions | Summary evidence | Supporting observations

Germline

Clinical significance (Last evaluated)	Review status (Assertion method)	Collection method	Condition(s) (Mode of inheritance)	Origin	Citations	Submitter - Study name (Last submitted)	Submission accession
Uncertain significance (Oct 30, 2015)	criteria provided, single submitter (Invitae Variant Classification Sherlock (09022015))	clinical testing	Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (MedGen   Orphanet)	germline	PubMed (1) (See all records that cite this PMID)	Invitae (Jan 6, 2016)	SCV000073501.4
Uncertain significance (Jan 20, 2015)	criteria provided, single submitter (Ambrv Autosomal Dominant and X-Linked criteria (9/4/14))	clinical testing	Hereditary cancer-predisposing syndrome (MedGen)	germline		Ambrv Genetics (Feb 13, 2015)	SCV000184238.2
Uncertain significance (Jun 1, 2014)	no assertion criteria provided	research	Breast cancer (Autosomal dominant inheritance) (MedGen)	germline		CSER, CC, NCGL, University of Washington Medical Center - ESP 6500 variant annotation (Aug 28, 2014) Study description	SCV000190140.1
Uncertain significance (Aug 21, 2012)	no assertion criteria provided	clinical testing	Breast-ovarian cancer, familial 2 (MedGen   OMIM)	germline		Sharing Clinical Reports Project (SCRCP) (Aug 8, 2013)	SCV000109233.2
Uncertain significance (May 29, 2002)	no assertion criteria provided	clinical testing	Breast-ovarian cancer, familial 2 (MedGen   OMIM)	germline		Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA2) (Mar 28, 2014)	SCV000147330.1

図 4-21 Variation report のページ (下部：“Clinical assertions”のタブ)  
 (出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/52559/>)

Assertion and evidence details

Clinical assertions | Summary evidence | Supporting observations

Submitter	Families	Individuals	Allele origin	Ethnicity	Geographic origin	Citations and Databases	Description
Total for all submitters	not provided	5	germline	Central/Eastern European; Western European; Western European, Central/Eastern European, German, Hungarian	not provided		
Ambrv Genetics	not provided	not provided	germline	not provided	not provided	Other citation	not provided
Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA2)	not provided	4	germline	Central/Eastern European; Western European; Western European, Central/Eastern European, German, Hungarian	not provided	not provided	not provided
CSER, CC, NCGL, University of Washington Medical Center	not provided	not provided	germline	not provided	not provided	not provided	not provided
Invitae	not provided	not provided	germline	not provided	not provided	PubMed Other citation	This sequence change replaces ... Full description
Sharing Clinical Reports Project (SCRCP)	not provided	1	germline	not provided	not provided	not provided	not provided

Last Updated: Apr 21, 2016

図 4-22 Variation report のページ (下部：“Summary evidence”のタブ)  
 (出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/52559/>)

Submitter	Allele origin	Individuals	Phenotypes (Affected status)	Ethnicity	Geographic origin	Citations	Description
<a href="#">Ambry Genetics</a>	germline	not provided	Hereditary cancer-predisposing syndrome (unknown)	not provided	not provided	Other citation	not provided
<a href="#">Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA2)</a>	germline	1	Breast-ovarian cancer, familial 2 (yes)	not provided	not provided	not provided	not provided
<a href="#">Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA2)</a>	germline	1	Breast-ovarian cancer, familial 2 (yes)	Central/Eastern European	not provided	not provided	not provided
<a href="#">Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA2)</a>	germline	1	Breast-ovarian cancer, familial 2 (yes)	Western European	not provided	not provided	not provided
<a href="#">Breast Cancer Information Core (BIC) (BRCA2)</a>	germline	1	Breast-ovarian cancer, familial 2 (yes)	Western European, Central/Eastern European, German, Hungarian	not provided	not provided	not provided
<a href="#">CSER, CC, NCGI, University of Washington Medical Center</a>	germline	not provided	Breast cancer (unknown)	not provided	not provided	not provided	not provided
<a href="#">Invitae</a>	germline	not provided	Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (unknown)	not provided	not provided	PubMed, Other citation	not provided
<a href="#">Sharing Clinical Reports Project (SCRP)</a>	germline	1	Breast-ovarian cancer, familial 2 (not provided)	not provided	not provided	not provided	not provided

図 4-23 Variation report のページ（下部：“Supporting observations”のタブ）  
 （出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/52559/>）

表 4-7 Variation report のページ（下部）の表示内容  
 （出所：[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/variation\\_report/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/variation_report/)）

タブ名	表示内容
Clinical assertions	登録されたレコード毎に、臨床的な重要性、最終更新日、レビューステータス、検査の方法、症状（登録者によって提示される臨床的な重要性に遺伝様式が関与する場合には、その遺伝様式も記載）、MedGen や Orphanet、OMIM 等へのリンク、検査対象となった細胞の種類（生殖細胞系列あるいは体細胞といった細胞の種類）、引用、登録者、研究プロジェクト名、最終登録日を表示する。後述する通り、データの登録者は、臨床的な重要性を提示する方法についてのドキュメントを添付する必要がある。タブにおける「臨床的な重要性」には、そのドキュメントに対するリンクが添えられる（図 4-24）。登録者に関しては、登録者の氏名や住所、登録数、その遺伝子毎・症状毎の統計や、遺伝子検査毎の統計を表示するページへのリンクが添えられる（図 4-25）。
Summary evidence	登録者毎に、登録者名、登録した家族数、登録した個人数、検査対象となった細胞の種類（同上）、登録された人種とその地域（Geographic origin）、引用文献及びデータベースへのリンク、登録者についての説明を表示する。
Supporting observations	登録者、個体数、表現型、人種、その地域、検査対象となった細胞の種類を組み合わせたものを観察結果として、観察結果毎にその内容を表示する。図 4-23 にある通り、ある登録者から、複数の観察結果が登録されていることが分かる。

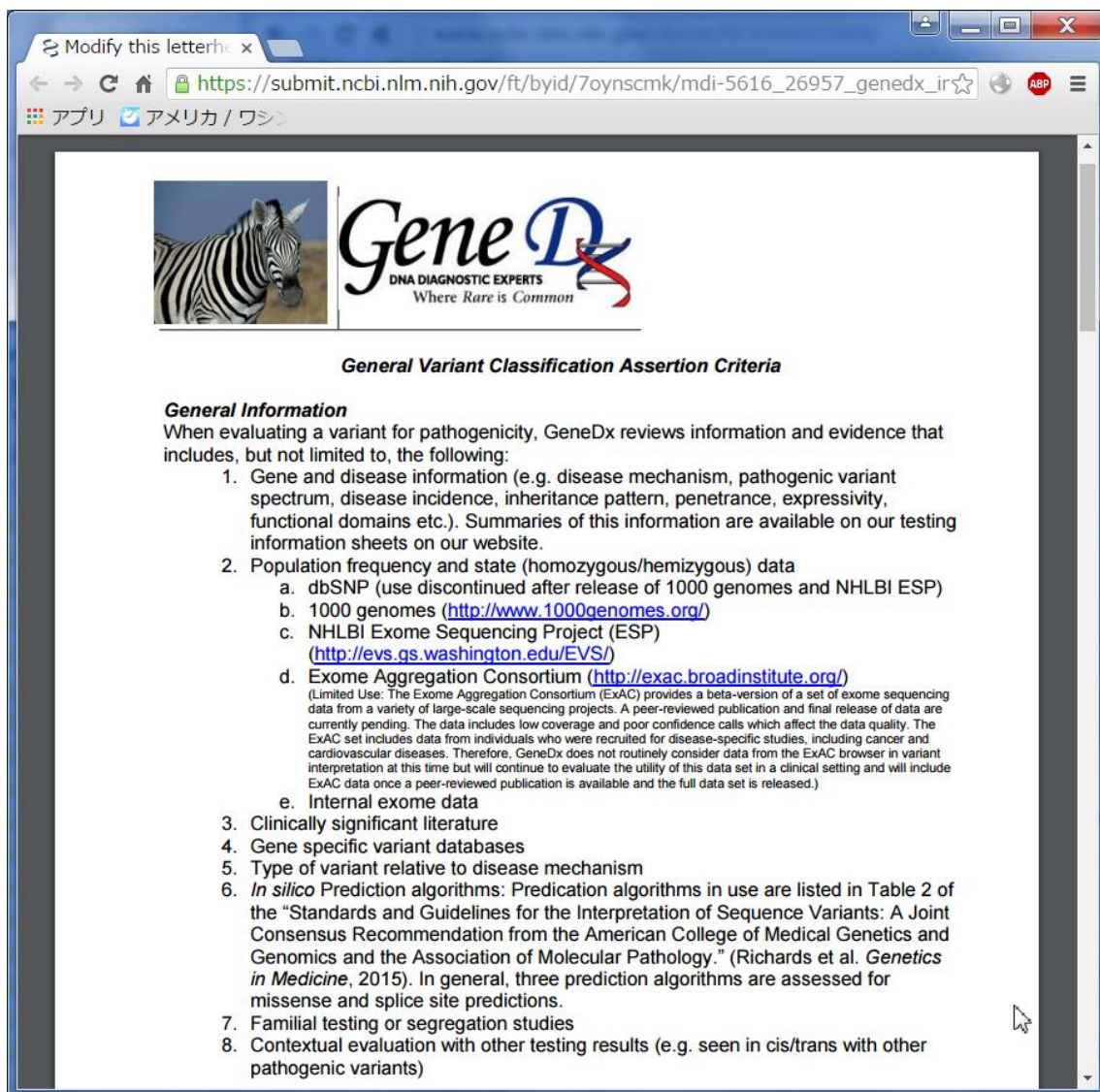


図 4-24 臨床的な重要性を提示する方法に関するドキュメントのページ  
(Variation report のページからのリンク)

(出所 : [https://submit.ncbi.nlm.nih.gov/ft/byid/7oynscmk/mdi-5616\\_26957\\_genedx\\_interprules\\_final\\_061215.pdf](https://submit.ncbi.nlm.nih.gov/ft/byid/7oynscmk/mdi-5616_26957_genedx_interprules_final_061215.pdf))

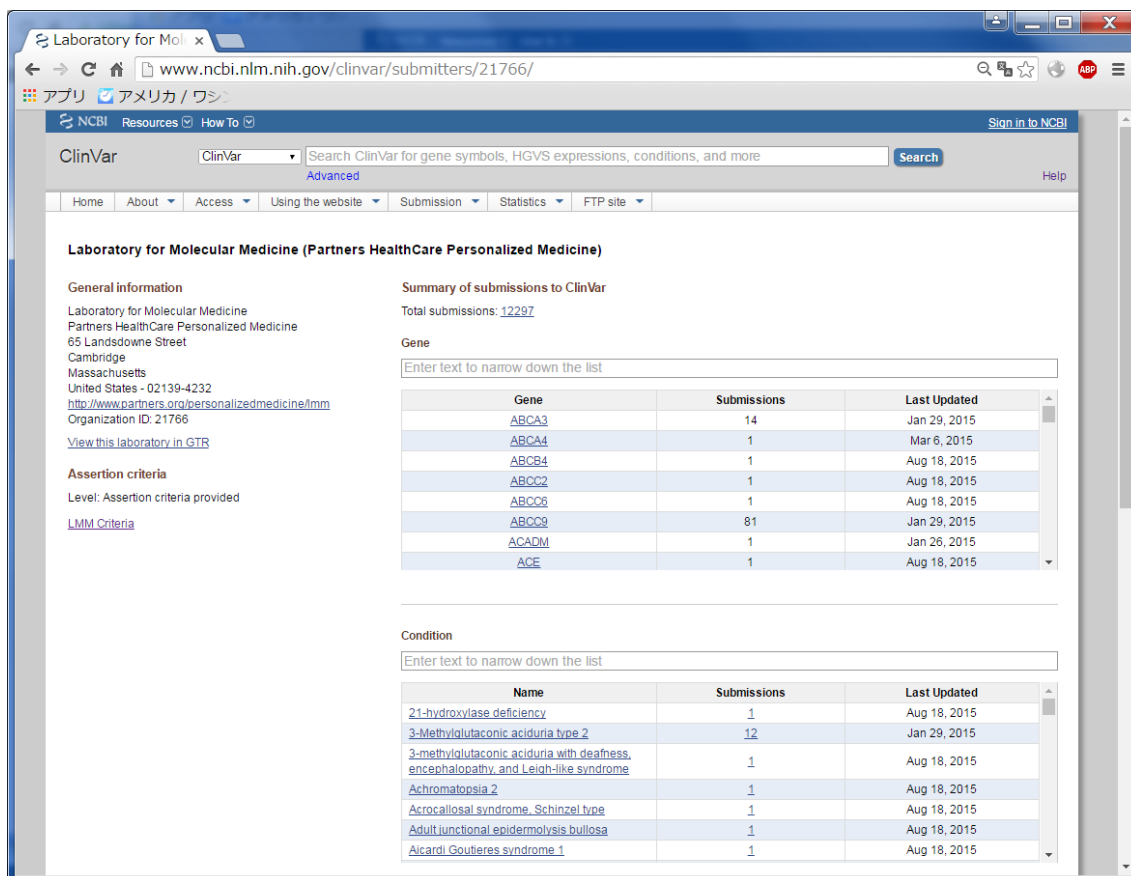


図 4-25 登録者に関する統計のページ (Variation report のページからのリンク)  
 (出所: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/submitters/21766/>)

### 『FTP サイトからの提供』

ClinVar の FTP サイトからは、ClinVar に格納されているデータ、データ構造の定義が示されているファイル、データ登録のテンプレートとなるファイル、ClinVar に関する各種ドキュメント (開発の構想やプレゼンの資料)、エキスパートパネルに関する資料を提供する (図 4-26)。データやデータ構造の定義を格納したファイルには、ダウンロードした者が、データが破損していないかを確認するために、MD5 チェックサムを格納したファイルが付随している。

以下に、FTP サイトから提供されるファイルをまとめる。

- バリエントに関するデータ (VCF、タブ区切り、XML の 3 種類)

- ✓ VCF のファイル

ヒトゲノムのリファレンス配列毎に作成されている (現状、GRCh37 と GRCh38 についてフォーマットのファイルが作成されている)。GRCh37 についてのデータは、vcf\_GRCh37 という名前のディレクトリ配下に置かれている (表 4-8 に示されるファイル群が置かれている)。このなかの clinvar.vcf には、臨床的な重要性や疾患名、

提示に関する基準 (Assertion criteria) の有無等に関するデータが含まれる (common\_and\_clinical.vcf<sup>48</sup>等のファイルには含まれていない)。

- ✓ タブ区切りフォーマットのファイル  
ClinVar に登録されたデータを統合・整理したものであり、WEB ページから閲覧できる大部分のデータを含んでいる (表 4-9)。これらのファイル群は、tab\_delimited という名前のディレクトリ配下に置かれている。
- ✓ XML フォーマットのファイル  
RCV レコードの全データを格納している。これらのファイル群は、xml という名前のディレクトリ配下に置かれており、毎月、更新されている。このデータ構造に関しての定義は clinvar\_public.xsd に示されている<sup>49,50</sup>。
- 疾患名や、遺伝子と疾患との関係性に関するファイル
  - ✓ 疾患名に関するファイル (disease\_names)  
Genetic Testing Registry (GTR) と ClinVar で使用される疾患名に関するデータが格納されている。そのデータは、疾患名毎に、その疾患名が用いられている情報ソース (Human Phenotype Ontology 等)、コンセプト ID<sup>51</sup>、MIM<sup>52</sup>の ID 等が関連付けられている。ファイルは毎日更新される。
  - ✓ 遺伝子と疾患との関係性に関するファイル (gene\_condition\_source\_id)  
遺伝子と疾患との関係性を収めたファイルであり、その関係性が、NCBI が提供する遺伝子関連のデータベース (ClinVar、Gene、GTR、MedGen) に含まれることになる。この関係性は、OMIM や GeneReviews、NCBI のスタッフによるキュレーションによって得られたものである。データは、遺伝子の ID 毎に、遺伝子のシンボル、疾患名、コンセプト ID、MIM の ID 等が関連付けられている。ファイルは毎日更新される。
  - ✓ コンセプト ID の履歴が格納されたファイル (ConceptID\_history.txt)  
コンセプト ID の履歴が可能されたファイルである。
- データ登録の際に使用されるテンプレートファイル  
submission\_templates という名前のディレクトリ配下に置かれている (後述)。
- バリエントの頻度を計算するために用いられた研究の一覧を格納したファイル  
ClinVar における Variation report のページには、dbGaP に格納されているデータに基づくバリエントの頻度が表示されている。その頻度の計算に用いられた研究 (Study)

---

<sup>48</sup> 臨床的な意味に関してのエビデンスが付与された生殖細胞系列のバリエントを格納するファイル (表 4-8)。

<sup>49</sup> XSD は、XML のスキーマ (データの構造: データに含まれる値とその型、それらの関係性) を定義するフォーマット。

<sup>50</sup> XSD の履歴は、xsd\_public というディレクトリの配下に置かれている。xsd\_public の配下にある variation\_report というディレクトリには、“Variant”のレコードについての XSD も置かれている (これは利用者に対しての新しいデータ提供方法として 2015 年 7 月に追加された)。登録されたレコード (アクセス番号が SCV で始まるレコード) の XSD は、clinvar\_submission.xsd であり、その履歴は xsd\_submission という名前のディレクトリに置かれている。

<sup>51</sup> 疾患名を管理するための ID。

<sup>52</sup> ヒト遺伝子とそれらが関わる表現型に関する情報をソースである Mendelian Inheritance in Man (MIM) における ID。OMIM は MIM のオンライン版。

の一覧が、dbGaP\_frequency\_study\_list.html と dbGaP\_frequency\_study\_list.txt に格納されている。

- ClinVar に関するドキュメント類

ClinVar の構想に関するドキュメントや、プレゼンテーションが document\_archives というディレクトリ及び presentations というディレクトリに格納されている。

- エキスパートパネルを形成するためのドキュメント類

ClinVar では、後述する通り、3 つ星のレビューレベルを得るためには、エキスパートパネルによって、データのキュレーションが行われる必要がある。エキスパートパネルは、データ登録者が提案する専門家によって形成されるものであり、ClinGen によって認められる必要がある。ClinGen というディレクトリには、その申請書<sup>53</sup> (エキスパートパネルのメンバー等を記入するためのドキュメント) と、ClinGen によって認められたエキスパートパネル<sup>54</sup>が提出した申請書及びキュレーション方法に関するドキュメントが置かれている。

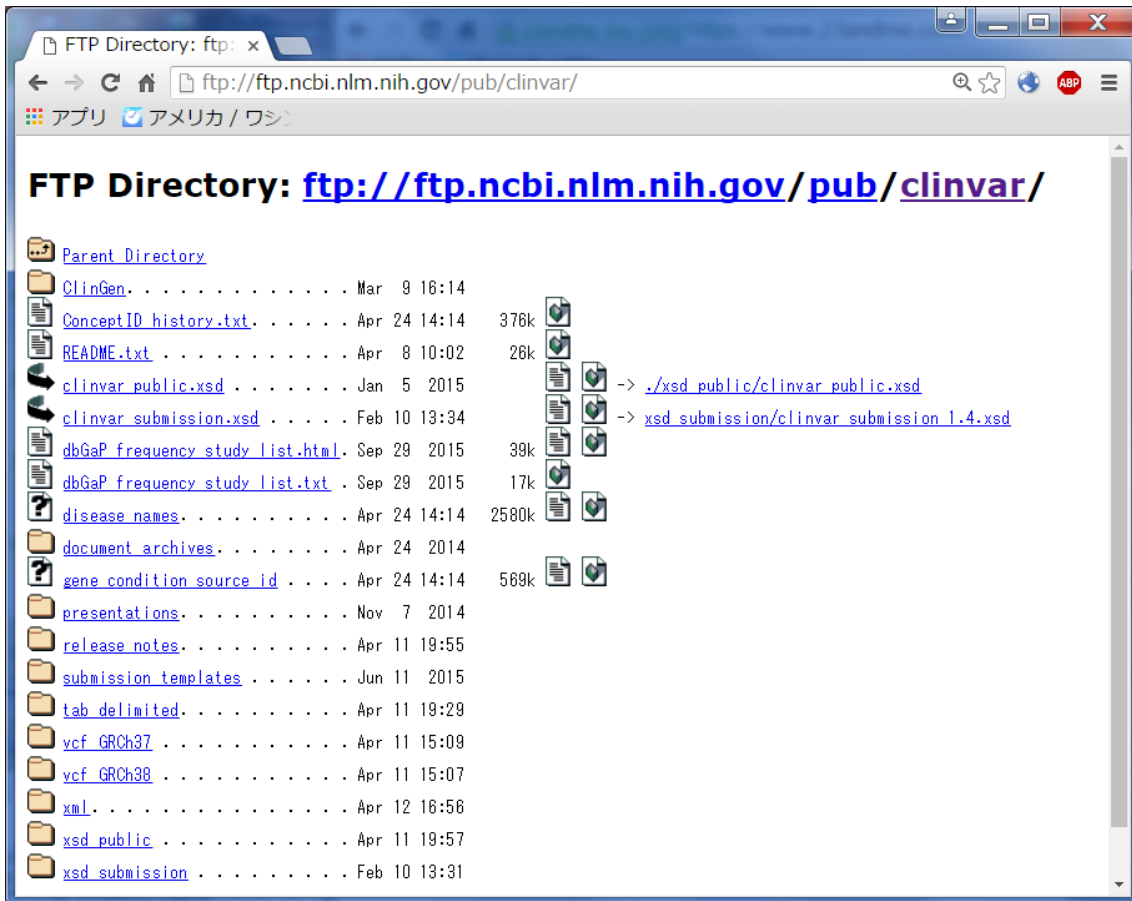


図 4-26 ClinVar の FTP サイト

(出所 : <ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/clinvar/>)

<sup>53</sup> Request\_for\_Expert\_Panel\_or\_Practice\_Guideline\_Review\_Level\_Designation .docx

<sup>54</sup> 現在、CFTR2、ENIGMA、InSiGHT、PharmGKB から提出されているエキスパートパネルに関するドキュメントがこのディレクトリに置かれている。

表 4-8 ClinVar の FTP サイトから提供される VCF ファイル  
 (出所 : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/docs/human\\_variation\\_vcf/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/docs/human_variation_vcf/))

ファイル名の接頭辞	更新頻度	内容
common_and_clinical.vcf	毎週	臨床的な意味に関してのエビデンスが付与された生殖細胞系列のバリエントを格納するファイル
common_and_clinical_papu.vcf		X 染色体・Y 染色体上に存在する擬似的な常染色体領域等 (Pseudoautosomal region (PAR), Alternate loci, patch sequences and unlocalized or Unplaced contigs (papu)) に含まれるバリエントを格納したファイル (“common_and_clinical” に含まれないものを格納)
common_no_known_medical_impact.vcf		遺伝性疾患への影響度 (Pathogenicity rating) が分かっていないものを格納
clinvar.vcf		Locus-Specific Databases (LSDB)、遺伝子検査室 (Genetic testing laboratories)、OMIM 等からのチャンネルから少なくとも 1 つのバリエントが登録されている rs (dbSNP にいてリファレンスとして取り扱われている多型 <sup>55</sup> ) を格納したファイル

表 4-9 ClinVar の FTP サイトから提供されるタブ区切り形式のファイル  
 (出所 : <ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/clinvar/README.txt>)

ファイル名の接頭辞	更新頻度	内容
gene_specific_summary.txt	毎月	遺伝子に関するデータを整理した結果を格納するファイルであり、遺伝子毎に、該当する遺伝子とゲノム配列上で重なるバリエント数や、バリエントに関しての登録数等を格納する
variant_summary.txt	毎月	バリエントに関するデータを整理した結果を格納するファイルであり、該当するバリエントとゲノム配列上で重なる遺伝子や、臨床的な重要性、該当するバリエントに対する遺伝子検査が存在するか (Genetic Testing Registry (GTR) に登録されているもの) 等を格納する (ClinVar におけるアレルの ID 毎にデータを格納する)
cross_references.txt	毎月	バリエントからの ClinVar 以外のデータベースへのリンクを格納する (リンクは、ClinVar におけるアレルの ID 毎に設定されたものである)
var_citationsvar.txt	毎週	バリエントからの文献への引用を格納する (ClinVar におけるアレルの ID 毎にリンクを設定する)

<sup>55</sup> [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/get\\_html.cgi?whichHtml=how\\_to\\_submit#REFSNP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/get_html.cgi?whichHtml=how_to_submit#REFSNP)



ファイル名の接頭辞	更新頻度	内容
summary_of_conflicting_interpretations.txt	2016年1月から提供	登録者間（2者間）における登録内容の相違を格納する（「臨床的な重要性（Clinical significance）」や「レビューステータス」等に差異があったバリエーションについて差異の内容を列挙する）
special_requests (ディレクトリ)	現在は更新停止	登録者に関するデータを格納したファイル等が置かれているディレクトリ

#### (4) 臨床的な重要性

ClinVar は、登録されるバリエーションの臨床的な重要性（Clinical significance）として表 4-10 に示す値を選択可能としている<sup>56</sup>。

表 4-10 ClinVar に登録される臨床的な重要性  
(出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/clinsig/>)

値	説明
Benign	ACMG/AMP <sup>57</sup> 推奨による、メンデル遺伝病（Mendelian disorders）に関わるバリエーションを分類するための用語 <sup>(45)</sup> 疾患を引き起こすわけではないバリエーションであることを意味する
Likely benign	ACMG/AMP <sup>57</sup> 推奨による、メンデル遺伝病（Mendelian disorders）に関わるバリエーションを分類するための用語 <sup>(45)</sup> Benign である可能性が高いバリエーションであることを意味する（ <sup>(45)</sup> では、90%以上の確かさにあるバリエーションをこれに分類するとしている）
Uncertain significance	ACMG/AMP <sup>57</sup> 推奨による、メンデル遺伝病（Mendelian disorders）に関わるバリエーションを分類するための用語 <sup>(45)</sup> Benign、Likely benign、Likely pathogenic、Pathogenic に分類されないものに、Uncertain significance を与える。
Likely pathogenic	ACMG/AMP <sup>57</sup> 推奨による、メンデル遺伝病（Mendelian disorders）に関わるバリエーションを分類するための用語 <sup>(45)</sup> Pathogenic である可能性が高いバリエーションであることを意味する（ <sup>(45)</sup> では、90%以上の確かさにあるバリエーションをこれに分類するとしている）
Pathogenic	ACMG/AMP <sup>57</sup> 推奨による、メンデル遺伝病（Mendelian disorders）に関わるバリエーションを分類するための用語 <sup>(45)</sup> 疾患を引き起こすバリエーションに対する表現

<sup>56</sup> 登録者によって「臨床的な重要度」に対して特定の遺伝様式が指定された場合、“Clinical assertions”のタブには、その遺伝様式が表示される（図 4-21）。

<sup>57</sup> American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (<https://www.acmg.net/>)、Association for Molecular Pathology (AMP) (<http://www.amp.org/>)

値	説明
Drug response	疾患には影響を及ぼさないが、薬に対する反応に影響を及ぼすバリエント（今後、薬の反応に対してより詳細な値（CPIC <sup>58</sup> 推奨の用語）を追加する予定）
Association	GWAS によって同定されたバリエントに対して、さらに臨床的な重要性が加えられたもの
Risk factor	疾患を引き起こすわけではないがそのリスクを高めるバリエント
Protective	疾患（感染を含む）のリスクを下げるバリエント
Affects	乳糖不耐性（Lactose intolerance）のような、疾患以外の表現形にかかわるバリエント
Conflicting data from submitters	コンソーシアムから登録されるバリエントに対して付与される表現：コンソーシアム内で解釈に不一致がある場合、この表現を用いる
Other	この表現は、ClinVar が提示するオプションに、適切な表現がない場合に用いられる。この場合、ClinVar のスタッフが、データ登録者に対して、ClinVar のオプションに加えるべき表現があるかを問い合わせることになる。
not provided	臨床的な重要性に対しての解釈を含まない場合に用いられる表現 <sup>59</sup>

SCV レコード群を統合して RCV レコードを作成する際に、SCV レコード群の臨床的な重要性に相違が見受けられる場合がある。それらの中で、ACMG 及び AMP が推奨する表現（Benign、Likely benign、Uncertain significance、Likely pathogenic、Pathogenic）だけが用いられており、それらに差異があった場合、RCV レコードでは、“Conflicting interpretations of pathogenicity”（臨床的な重要性に関しての解釈に不一致がある）という表現を用いる。“Pathogenic”と“Likely pathogenic”、“Benign”と“Likely benign”、といった差異には、“Conflicting”という言葉を用いない（表 4-11）。

表 4-11 登録者間において相違があった場合の臨床的な重要性の表現例

（出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/clinsig/>）

SCV に含まれる表現（例）	RCV における表現
Pathogenic と Likely pathogenic を含む表現	Pathogenic/LikelyPathogenic
（Pathogenic もしくは Likely pathogenic もしくは Benign もしくは Likely benign）と Uncertain significance を含む表現	Conflicting interpretations of pathogenicity

<sup>58</sup> <https://cpicpgx.org/>

<sup>59</sup> この表現の使用は、以下のような場合に用いられる（いずれの場合も、疾患に関する重要度が不明であることが前提）。

- バリエントに関する論文発表のために、そのバリエントを ClinVar に登録する際
- 機能的な重要度を登録する際（例えば、タンパク質レベルではその差異が見いだせないような場合）
- クリニックや臨床医によって表現型等に関する付加的な情報（バリエントを持っている個人に関する情報）が登録される場合

SCV に含まれる表現 (例)	RCV における表現
(Pathogenic もしくは Likely pathogenic) と (Benign もしくは Likely benign) を含む表現	Conflicting interpretations of pathogenicity
Benign と Likely benign を含む表現	Benign/Likely benign
ACMG/AMP 推奨表現のどれかと、それ以外の表現を含む表現 (例えば、Uncertain significance と Risk factor を含む表現)	Uncertain significance, Risk factor
ACMG/AMP 推奨表現が一致しておらず、さらに ACMG/AMP 推奨以外の用語を含む表現 (例えば、Pathogenic と Uncertain significance と Risk factor を含む表現)	Conflicting interpretations of pathogenicity, Risk factor
ACMG/AMP 推奨表現が含まれておらず、ACMG 及び AMP が推奨していない複数個の用語を含む表現 (例えば、Drug response と Risk factor)	Drug response, Risk factor
データ登録者であるコンソーシアム内において、どの ACMG/AMP 推奨表現が適切であるかの共通認識が固まっていない	Conflicting data from submitters

#### (5) レビューステータス

Variation report 及び Record report のページには、登録者によって提示された臨床的な重要性の信頼度を示すために、レビューステータスが表示されている。このレビューステータスは、個々の登録 (SCV レコード) に与えられるものであり、デフォルトでは“single submitter - criteria not provided”となっている。レビューステータスは、星なしから、星4個 (4 stars) の5段階に分かれる。星なし、星1つ、星3つ、星4つは、個々の SCV レコードに対して定めることができる。星2つは、複数の SCV レコードを比較することによって定めることができる。表 4-12 に、これらの定め方をまとめる。

表 4-12 レビューステータスの決定方法

(出所：[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/review\\_guidelines/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/review_guidelines/))

レビューレベル	概要及び要件	ClinGen の関わり
—	なし	なし
★ (1 star)	<p>臨床的な重要性を判定するために用いられた基準（その基準を示した文章）が、ある 1 人の登録者から登録された場合にこのレビューステータスを与える（登録者は以下の要件を満たす必要がある）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● アレルもしくは遺伝子型の分類方法に関するドキュメントを作成すること（この分類方法は、エビデンスに対する広範なレビュー（現在のガイドライン（Practice guidelines）もしくはさらに厳しい基準と一致するレビュー）に基づくこと）</li> <li>● 単一遺伝子疾患（メンデル遺伝病）に対して、少なくとも 3 段階の意義付け（Pathogenic、Uncertain significance、Benign）がなされていること、または他の適切な臨床的な重要性が提示されていること</li> <li>● バリエントに関する提示（Pathogenic 等の臨床的な重要性）とその基準が示された文献に対する引用や、その電子媒体を登録すること（ClinVar のホームページから、それらに対するリンクが貼られる）</li> <li>● バリエントの分類に関するエビデンスや論理的な根拠（引用、ケース数、エビデンスを要約した文章等）、またはコンタクト先を登録すること</li> </ul> <p>ClinVar では、登録される基準に対して詳細な審査は行わない</p>	なし
★★ (2 stars)	<p>複数の登録者によって臨床的な重要性が提示されており、さらにそれらに一致しない場合にこのレビューステータスを与える（不一致がある場合には、1 star となる）</p>	なし

レビューレベル	概要及び要件	ClinGen の関わり
<p>★★★ (3 stars)</p>	<p>エキスパートパネルによってレビュー・承認された場合にこのステータスを与える</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 登録者は、エキスパートパネルのメンバーに関する情報を申請書 (ClinVar Expert Panel request form) に記入し、<a href="mailto:clinvar@ncbi.nlm.nih.gov">clinvar@ncbi.nlm.nih.gov</a>宛に送付し、それが認められなければならない</li> <li>● エキスパートパネルには医療の専門家 (疾患に関わる遺伝子を保有する患者に思いやりを持つ者)、医学に携わる遺伝学者 (Medical geneticists)、臨床検査施設の診断医・分子病理医 (Molecular pathologists)、対象となる疾患や遺伝子、機能分析 (Functional assay)、統計解析の専門家が含まれることが推奨される</li> <li>● エキスパートパネルのメンバーは、複数の学術機関・民間研究機関から構成されること</li> <li>● エキスパートパネルのメンバーは国際的に活躍する人物であり、発表論文や、研究コミュニティに対する長年の貢献によって認められている人物であること</li> <li>● ClinGen は、一つの遺伝子に対して一つのエキスパートパネルが形成されることを望む (その領域のエキスパートがそこに含まれることも望まれる)</li> <li>● ある遺伝子に対して既存のエキスパートパネルが存在すれば、それらと一緒にエキスパートパネルを構築することを検討する必要がある、そうするのでなければ、もう一つのエキスパートパネルを構築する正当性を示す必要がある</li> <li>● 1star の要件を満たしていること</li> <li>● エキスパートパネル間に存在するあらゆる金銭的な利益相反の存在と、その管理方法を通知すること</li> </ul> <p>ClinGen はエキスパートパネルの構築を推奨しており、その構築に関して、早い段階から相談に応じること</p>	<p>登録者から申請されたエキスパートパネルは、Clinical Genome Resource (ClinGen) program によってレビュー・承認される必要がある<sup>(46)</sup></p>

レビューレベル	概要及び要件	ClinGen の関わり
<p>★★★★ (4 stars)</p>	<p>ガイドラインに合致する場合にこのレビューステータスを与える</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 登録者は、申請書 (ClinVar Practice Guideline request form) に必要事項を記入し、 <a href="mailto:clinvar@ncbi.nlm.nih.gov">clinvar@ncbi.nlm.nih.gov</a> に送付し、申請し、ClinGen のレビューにより判断される</li> <li>● 1 star 及び 3 star の要件を満たしていること</li> <li>● エビデンスの確からしさを評価するシステムについて説明すること</li> <li>● 公表に先立って、バリエントが疾患に関わることを決定することに対してどのような外部のレビュープロセスを用いたかを説明すること</li> <li>● バリエントに対する解釈を、どのようにして常に更新し続けるかを説明すること</li> </ul>	<p>登録されたバリエントは、ClinGen Steering Committee によってレビュー・承認される必要がある</p>

## (6) データ登録数・サイズ

表 4-13 に、2016 年 1 月 25 日時点での、ClinVar に登録されたデータに関する統計を示す。登録数（つまり SCV レコードの数）は約 17 万 3 千件であり、その内、臨床的な重要性を判定するための基準（Assertion criteria）が付与されている数は約 8 万 5 千件（全登録件数の約半数）となっている。

表 4-13 登録されているデータ数に関する統計（2016/1/25 の統計）

（出所：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/submitters/>）

分類		件数
登録数（SCV レコード数）		173,252
臨床的な重要性を判定するための基準（Assertion criteria）が付与されている登録数		85,663
ユニークなバリエーション数	ユニークなバリエーション数	135,430
	解釈が付与されているバリエーション数	121,834
	提示のための基準が付与されているバリエーション数	70,816
	★★★★ ガイドライン（Practice guideline）に合致するバリエーション数（ClinGen Steering Committee によってレビューされたバリエーション）	23
	★★★ エキスパートパネルによってレビューされたバリエーション数	3,620
	★★ 複数の登録者によって、提示のための基準が付与されており、それらの内容が一致しないバリエーション数	7,359
	★ 提示のための基準が付与されているバリエーション数	56,879
ゲノム配列上でオーバーラップする遺伝子群と関連付けられるバリエーション数※ （※ゲノム配列上で 2 つ以上の遺伝子領域がオーバーラップしている場合に、この部分に存在するバリエーション数）		8,749
遺伝子数	バリエーションと関連付けられる遺伝子数	26,613
	1 つの遺伝子に特異的であるバリエーション※を持つ遺伝子数 （※ゲノム配列上で、ある一つの遺伝子の領域中のみ存在するバリエーションの数）	4,492
	1 つのタンパク質をコードする遺伝子に特異的であるバリエーション※を持つ遺伝子数 （※ゲノム配列上で、タンパク質をコードするある一つの遺伝子の領域中のみ存在するバリエーションの数）	4,406
	1 つ以上のバリエーションと関連付けられる遺伝子数※ （※複数のバリエーションと染色体上でオーバーラップする遺伝子の数）	26,498
登録者数		440

ClinVar の FTP サイトに置かれているファイルの内、登録されたデータを蓄積したファイル、つまり ClinVar の主要かつサイズが大きいデータは以下の通りである。

表 4-14 ClinVar の FTP サイトに置かれている主要なファイルのデータサイズ

(出所：<ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/clinvar/>)

ファイルの種類	サイズ
XML フォーマットのファイル※	143Mbyte
タブ区切りフォーマットのファイル※※	15Mbyte
VCF のファイル※※※	1,914Mbyte

※ RCV レコードの全データを格納しているファイル。ClinVarFullRelease\_2016-03.xml.gz のファイルサイズをサイズとした。

※※ ClinVar に登録されたデータを統合・整理したものであり、WEB ページから閲覧できる大部分のデータを含んでいるファイル (RCV レコードの一部)。以下のファイルの合計値をこのサイズとした。

gene\_specific\_summary\_2016-03.txt.gz

summary\_of\_conflicting\_data\_2016-03.txt.gz

summary\_of\_conflicting\_interpretations\_2016-03.txt.gz、variant\_summary\_2016-03.txt.gz

※※※ ヒトゲノムのリファレンス配列毎に作成されているファイル (RCV レコードの一部)。GRCh37 と GRCh38 について作成されているファイルの合計値をこのサイズとした。対象となったファイルは以下の通り (GRCh37 について作成された物と GRCh38 について作成されたものの両方)。

clinvar\_20160302.vcf.gz

clinvar\_20160302\_papu.vcf.gz

common\_and\_clinical\_20160302.vcf.gz

common\_and\_clinical\_20160302\_papu.vcf.gz

common\_no\_known\_medical\_impact\_20160302.vcf.gz

common\_no\_known\_medical\_impact\_20160302\_papu.vcf.gz

## (7) データ登録者

ClinVar にデータを登録することができるものは、以下に示す通りとなっている<sup>60</sup>。

- 臨床検査施設 (Clinical testing labs)
- 研究者 (Researchers)
- 遺伝子検査を提供するクリニック (Genetics clinics)
- ゲノム上のバリエーションの位置を取り扱うデータシェアリング基盤 (Locus-specific databases)
- エキスパートパネル (Expert panels)
- ガイドラインを策定するグループ (Groups establishing practice guidelines)

現在、ClinVar にデータを登録するために、バリエーションに対する臨床的な重要性を判定するための手段として認められている手法は表 4-15 に示される 3 通りとなっている。

<sup>60</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/submit/#who>



表 4-15 ClinVar にデータを登録するために  
バリエーションに対する臨床的な重要性を判定するための手段  
(出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/intro/>)

手段	説明	ClinVar からの利用者に情報を提供する際に用いられる用語
臨床検査 (Clinical testing)	CLIA もしくは ISO 15189 を取得した検査室における臨床検査の結果の一部として報告される臨床的な重要性 (Clinical significance)	clinical testing
研究 (Research)	ヒトを対象とする研究プロジェクトの一部として、バリエーションに対して付与される情報	research
文献からの抽出 (Extraction from the literature)	表現型に影響を及ぼすバリエーションに関して、論文中に含まれている報告 (著者による記述には修飾を加えずに抽出される)	literature only

表 4-16 は、ClinVar に対するデータ登録者の一部を示したものである。2016/3/31 における全登録者数は 482 である。この表には、登録数が多い上位の 20 者のみを示す。以下は、この上位の 20 者を分類する。

- 他のデータシェアリング基盤  
OMIM<sup>61</sup>、GeneReviews<sup>62</sup>、Sharing Clinical Reports Project<sup>63</sup>、Breast Cancer Information Core (BIC)<sup>64</sup>、Retina International<sup>65</sup>
- 検査会社  
GeneDx<sup>66</sup>、Invitae<sup>67</sup>、Laboratory for Molecular Medicine; Partners HealthCare Personalized Medicine<sup>68</sup>、Ambry Genetics<sup>69</sup>
- 研究室  
Emory Genetics Laboratory; Emory University School of Medicine<sup>70</sup>、Genetic Services Laboratory; University of Chicago、Cardiovascular Biomedical Research Unit; Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust<sup>71</sup>
- コンソーシアム、研究プロジェクト、研究共同体

<sup>61</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

<sup>62</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/>

<sup>63</sup> <https://www.clinicalgenome.org/data-sharing/sharing-clinical-reports-project-scrp/>

<sup>64</sup> <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>

<sup>65</sup> <http://www.retina-international.org/>

<sup>66</sup> <http://www.genedx.com/>

<sup>67</sup> <https://www.invitae.com/en/>

<sup>68</sup> <http://personalizedmedicine.partners.org/laboratory-for-molecular-medicine/>

<sup>69</sup> <http://www.ambrygen.com/>

<sup>70</sup> <http://geneticslab.emory.edu/>

<sup>71</sup> <http://www.rbht.nhs.uk/about/our-work/publications/08-09/research/cardiovascular-biomedical-research/>

ISCA site 1/6/4<sup>72</sup>、International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours<sup>73</sup>、Biesecker Laboratory - ClinSeq Project<sup>74</sup> (ClinSeq は米国の複数大学による研究プロジェクトである CSER の一部であるため、このカテゴリに分類)

※ 34 位にも CSER からの登録がランキングされている (CSER\_CC\_NCGL; University of Washington)

※ 141 位には、American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) からの登録がランキングされている。ClinVar に登録されている Practice guideline レベルの登録 (23 件) は、今のところ、全て ACMG からの登録となっている。

● 非営利の研究機関

Inova Translational Medicine Institute; Inova Health System<sup>75</sup>

※ 76 位にも非営利の研究機関である HudsonAlpha Institute からの登録がランキングされている。

---

<sup>72</sup> [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/study.cgi?study\\_id=phs000205.v2.p1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/study.cgi?study_id=phs000205.v2.p1)

<sup>73</sup> <http://insight-group.org/>

<sup>74</sup> <https://www.genome.gov/10000356/biesecker--group/>

<sup>75</sup> <http://www.inova.org/itmi/home>

表 4-16 ClinVar に対するデータ登録者 (2016/3/31 付の統計における登録数上位の 20 者)

(出所 : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/submitter\\_list/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/submitter_list/))

登録者	最も高いレビューステータス	登録数	解釈が付与された登録数	遺伝子数	最終更新日
<a href="#">OMIM; Johns Hopkins University</a>	-	26518	26517	3951	Mar 18, 2016
<a href="#">GeneDx</a>	Assertion criteria	23735	22377	650	Oct 23, 2015
<a href="#">Emory Genetics Laboratory; Emory University School of Medicine</a>	Assertion criteria	16047	15982	1297	Jun 09, 2015
<a href="#">Invitae</a>	Assertion criteria	13115	8425	334	Jan 27, 2016
<a href="#">Laboratory for Molecular Medicine; Partners HealthCare Personalized Medicine</a>	Assertion criteria	12297	12207	405	Aug 18, 2015
<a href="#">Genetic Services Laboratory; University of Chicago</a>	Assertion criteria	10413	10413	818	Sep 15, 2015
<a href="#">Ambry Genetics</a>	Assertion criteria	9995	9995	204	Nov 25, 2015
<a href="#">ISCA site 1</a>	Assertion criteria	5563	5563	24927	Jun 21, 2014
<a href="#">GeneReviews</a>	-	5165	5149	614	Mar 03, 2016
<a href="#">ISCA site 6</a>	Assertion criteria	3690	3690	21110	Jun 21, 2014
<a href="#">ISCA site 4</a>	Assertion criteria	2983	2983	21035	Jun 21, 2014
<a href="#">Inova Translational Medicine Institute; Inova Health System</a>	Assertion criteria	2692	4	171	Dec 01, 2015
<a href="#">International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours</a>	Expert panel	2368	2368	9	Jan 28, 2016
<a href="#">Biesecker Laboratory - ClinSeq Project</a>	Assertion criteria	2215	2215	107	Mar 01, 2016
<a href="#">Sharing Clinical Reports Project</a>	-	2145	2144	2	Jul 28, 2014
<a href="#">Breast Cancer Information Core (BIC)</a>	-	2001	1976	1	Mar 28, 2014
<a href="#">Breast Cancer Information Core (BIC)</a>	-	1792	1758	1	Mar 28, 2014
<a href="#">Tuberous sclerosis database - Tuberous sclerosis 2 (TSC2)</a>	-	1671	0	2	Aug 09, 2013
<a href="#">Retina International</a>	-	1549	0	21	Dec 20, 2012
<a href="#">Cardiovascular Biomedical Research Unit</a>	Assertion criteria	1509	1508	14	Oct 08, 2014

## (8) データの登録方法

以下に、ClinVar に対してデータを登録するために必要な要件と手順を示す。

- 登録者  
上述の通り、臨床検査施設、研究者、遺伝子検査を提供するクリニック、ゲノム上のバリエーションの位置を取り扱うデータシェアリング基盤、エキスパートパネル、ガイドラインを策定するグループが、ClinVar に対するデータ登録を行えることになっている。
- 登録できるデータ（解釈に関して）  
ClinVar が登録を受け付けるデータ（バリエーションについての解釈）は、個人を容易に識別できるレベルのものではない（ある症状を持つ個人毎のものではない）。登録者は、症状を持つ集団と、症状を持たない集団との違いのような集約された形（Aggregate data）か、NIH のガイドラインにそって個人を特定できないようにした上で症状・バリエーションを持つ個人のデータをエビデンスとして登録することが可能とされている。
- 登録できるデータ（バリエーションに関して）  
単一のバリエーション、複数のバリエーションで構成されるハプロタイプやヘテロ接合体の組み合わせ（Compound heterozygote）を 1 レコードとして登録可能である。後述する通り、登録はエクセルファイル等を用いて行われるが、1 ファイルに複数のバリエーションを記載することが可能である。ClinVar は、個体レベルのバリエーション群、例えば、ある個体が持つ全バリエーションの登録は受け付けていない<sup>77</sup>。
- 登録されるデータに含まれる必要がある要素  
ClinVar は、ある症状に関連するバリエーションについて、その臨床的あるいは機能的な重要性に関する解釈を登録する必要があるとしている。
- 登録できないデータ  
その一方で、GWAS で得られた結果<sup>76</sup>や、臨床的な重要性が不明であるもの<sup>77</sup>、プログラムによる臨床的な重要性の判定結果が付与されたバリエーションのデータは受け付けないとしている（ただし、アレル頻度に基づいて Benign と分類されたバリエーションの登録は受け付けている）。
- 登録方法  
データ登録のためのポータルサイト<sup>78</sup>を用いる。まず、データの登録者が所属する組織をそのポータルサイトに登録し、その登録が認められた後に、ポータルサイトが利用可能となる。一つのバリエーションに関するデータを登録するだけであれば、ポータルサイトにあるウィザード<sup>79</sup>を用いることができる。複数のバリエーションに関するデータを登録する場合、ClinVar が用意するテンプレートファイル（エクセルファイル）に必要事項を記入してアップロードする。
- 登録に用いるファイル  
エクセルファイル、タブ区切りもしくはコンマ区切りフォーマットで作成されたファ

<sup>76</sup> dbGaP に登録することになっている。

<sup>77</sup> dbSNP、dbVar に登録することになっている。

<sup>78</sup> <https://submit.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

<sup>79</sup> WEB ページ上で、インタラクティブに値の入力を行える仕組み。

イル、XML フォーマットのファイルでデータ登録が可能である。エクセルファイルに関しては、表 4-17 に示す 2 種類が用意されている。このエクセルファイルは、複数のタブから構成されている。図 4-27 は、ライト版の画面キャプチャーである。ライト版に含まれているタブは、そのファイルに関する説明 (READ\_ME)、登録者に関するデータ入力用 (SubmissionInfo)、バリエーションに関するデータ入力用 (Variant)、エビデンスに関するデータ入力用 (ExpEvidence)、以前の登録されたデータの削除用 (Deletes) となっている。図 4-28 は、Variant タブの画面キャプチャーである。各列は、記載項目 (フィールド) となっており、最初の 2 行には、入力値の名称と、それに関する詳細な説明、記載例が示されている。登録者は、3 行目から自身のデータを記載していく (バリエーションについて解釈を、1 行につき 1 つずつ記載していく)。詳細版には、ExpEvidence のタブは含まれていない。その代わりに含まれているタブは、個人毎のデータ入力用 (CaseData)、表現型に関する詳細の入力用 (PhenotypicDetails)、動物実験や In vitro の実験結果の入力用 (FunctionalEvidence) となっている。タブ区切りもしくはコンマ区切りフォーマット及び XML フォーマットでデータを作成する方法は、データ登録に関する説明のページ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/submit/>) に示されている通りであり、XML フォーマットに関しては、そのデータ構造の定義ファイルである XSD も提供されている ([ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/clinvar/clinvar\\_submission.xsd](ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/clinvar/clinvar_submission.xsd))。これらのファイルが含む必要がある値、含むことが推奨される値を表 4-18 に示す。

- レビューステータスの獲得方法

登録者は、1 star、3 star、4 star を獲得することができる。その具体的な基準は上述の通りである (表 4-12)。

- 論文発表に先立つアクセス番号の取得

アクセス番号は、バリエーションについての個々の解釈に対して付与される。一度に登録された全てのデータを一まとめにして、それらに一つのアクセス番号を与える仕組みは持っていない (つまり、「登録」という行為に対しては、アクセス番号が与えられるわけではない)。アクセス番号を事前に入手するためには、バリエーションに関するデータを記載するためのタブ (Variant) にある“Private comment”という名前の列に、「公表のためにアクセス番号が必要である」ことを記載する必要がある。“Submission name”という名前の列に、その登録名を記載しておけば、ClinVar のホームページにおいて、その登録名をキーワードに用いて検索することによって、その登録名が与えられたデータ群をヒットさせることが可能となる。また、“Release status”という名前の列に、“Hold until published”と記載しておけば、論文発表までその解釈は公開されない。登録者もしくは論文誌が ClinVar にその論文発表がなされたことを通知するか、ClinVar がその論文発表に気が付く或いはデータ登録の 6 ヶ月後に、そのデータは ClinVar から公開されることになる (ClinVar は、その公開に先立って、データ登録者に事前にその旨を通知する)。

- 登録されたデータの取扱

登録されたデータは、他のデータと統合された形で FTP サイトから公開される (図 4-26 : 上述の通り、RCV レコードとして XML ファイルに格納されて提供される)。登録された個人の年齢や人種の地域 (Geographic origin) は、詳細な情報が特定できないように、曖昧な表現に変換されて公開されることになる。このデータの一部が、VCF やタブ区切りフォーマットのファイルに格納されて FTP サイトからも公開され

る。新規のバリエーションは、dbSNP もしくは dbVar に登録される。ClinVar に登録されるデータは、NIH's Genomic Data Sharing policy を遵守して取り扱われる。

表 4-17 データ登録に使用されるエクセルファイルのテンプレートの種類

(出所 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/submit/>)

テンプレートファイル名	使用方法
ライト版 (Lite) SubmissionTemplateLite.xlsx	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 最小限の登録 (Minimal submissions)</li> <li>● 集約されたデータのみ (Aggregate data only)</li> <li>● HGVS 表記によってバリエーションを記載 (Variants described only with HGVS expressions)</li> </ul>
完全版 (Full) SubmissionTemplate.xlsx	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 最小限もしくは詳細な登録 (Minimal or detailed submissions)</li> <li>● 集約されたデータもしくは個人毎のデータの登録 (Aggregate or case data)</li> <li>● HGVS 表記以外に、染色体上の位置やバンドによってバリエーションを記載 (Variants described with HGVS expressions, chromosome coordinates, or cytogenetic descriptions)</li> </ul>

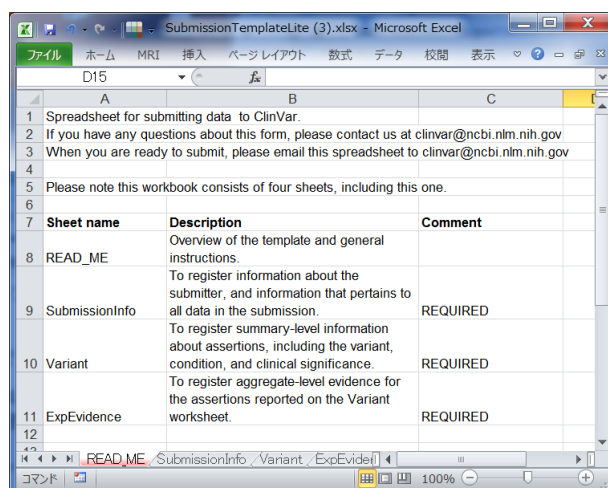


図 4-27 データ登録に使用されるエクセルファイルのテンプレートの構造 (ライト版の場合)

(出所 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/submit/>)

Variant	Condition			Clinical significance	
<b>HGVS name</b> Required. The full HGVS nucleotide expression for the variant. (http://www.hgvs.org/mutnomen/examplesDNA.html, http://www.hgvs.org/mutnomen/standards.html). Can also be used for a compound heterozygote or a haplotype, e.g. c.[76A>C;105G>A] or c.[76A>C][105G>A]. For variation represented cytogenetically, enter "cytogenetic" in this column and the description (e.g. 11q14.3 deletion) in the Location column.	<b>Condition ID type</b> Required if "Preferred condition name" is not supplied. Please specify the database for the ID in the Condition ID value column. Allowed values are: OMM, MeSH, MedGen, UMLS, Orphanet, HPO. If you use a different source, please check with us first.	<b>Condition ID value</b> Required if "Preferred condition name" is not supplied. Please specify the identifier from the database referenced in the Condition ID type column. If there are multiple values, they all need to be from the same source, and separated by a semicolon. See http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/faq_submitters/#examples for examples of identifiers. Values may include both diseases and phenotypes (but not genes).	<b>Preferred condition name</b> Required if "Condition ID Type", "Condition ID Value" are not supplied. We strongly encourage describing condition by specific database identifiers. If there is no database identifier for the reported condition, please provide your own term in this column. If you do not wish to make an assertion about condition, please enter "not provided". In cases where the Clinical significance is "benign" and no condition is associated with the variant, please submit "not specified".	<b>Clinical significance</b> Required. Click cell for drop-down list, allowed values include Pathogenic, Likely pathogenic, Uncertain significance, Likely benign, Benign, association, drug response, confers sensitivity, protective, risk factor, other, not provided. If "other" or "drug response", please provide more information in the next column.	<b>Date last evaluated</b> Required, if available: date the clinical significance of the variant was last evaluated by the submitter (not the date the patient was evaluated in the clinic). If not available, leave blank. If only month/year is provided we will convert it to the first day of the month. If only year is provided it will be converted to the first day of the first month of the year. Please use the format yyyy-mm-dd.
#Examples are in lines 6-9. Please start your submission in line 10.					
EXAMPLE: NC_000007.13:g.117119262_117119264delCTC			CFTR-related disorders	Uncertain significance	2013/2/1
EXAMPLE: NM_000218.2:c.775C>T			Long QT syndrome, LQT1 subtype	Pathogenic	2013/2/1
EXAMPLE: NM_007294.3:c.2596C>T MedGen		C0346153		Benign	2013/2/1
EXAMPLE: NM_000059.3:c.6238delT MedGen		C0346153		Pathogenic	2013/2/1

図 4-28 データ登録に使用されるエクセルファイルのテンプレートの内容  
(ライト版の Variant タブ)

(出所: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/submit/>)

表 4-18 登録されるデータを構成する値の概要

(出所: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/submit/>)

	入力値の概要
登録すべき	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 登録者 (組織名、人名、この登録に関して公的に貢献を受けるべき者の人名)</li> <li>● バリアントの位置 (HGVS 表記、染色体上の位置による表記、バンドによる表記)</li> <li>● 症状</li> <li>● 臨床的あるいは機能的な重要度</li> <li>● データを収集した手法 (臨床検査、研究、等)</li> <li>● バリアントが同定された細胞の種類 (生殖細胞系列か体細胞か)</li> <li>● 疾患発症の有無</li> </ul>
登録が推奨される	<ul style="list-style-type: none"> <li>● バリアントが観察された数</li> <li>● バリアント・症状の遺伝様式</li> <li>● 個体レベルの接合性 (遺伝子型がヘテロかホモか)</li> <li>● 家族歴の有無</li> <li>● 民族、地域</li> </ul>

#### 4.4.4 ClinVarに関連する研究プロジェクト (ClinGen)

本章では、ClinVarに関連するプロジェクトである ClinGen について説明する。本章の内容は以下の通りである。

- ClinGen の目的 (「(1) 目的」)
- ファンドと実施体制 (「(2) ファンド・体制の概要」)
- 各ワーキンググループの目的・実施内容の概要 (「(3) ワーキンググループ」)
- ClinVar と ClinGen におけるデータのやり取り・ClinGen におけるデータ生成 (「(4) ClinVar との連携」)
- 患者 (研究参加者) による直接的なデータ登録 (「(5) GenomeConnect」)

##### (1) 目的

ClinGen は、臨床医、研究者及び患者が情報を共有し、その知識を体系化することによって患者に提供される医療を向上させることを大きな目的としている<sup>80</sup>。

ClinGen の重要なテーマとして、ClinVar を中心として (図 4-29)、それを中心に流通するデータフォーマットの標準化や、バリエーションと疾患との関係性に関する理解の深化、それらを取り扱うためのソフトウェア (ツールやデータベース) の開発と ClinGen によって整備される情報の普及が挙げられている<sup>82</sup>。具体的なゴールを、以下に示す<sup>81</sup>。

- 臨床及び研究利用のために、臨床医、研究者及び患者が提供するゲノムデータと表現型データを、集中化されたデータベース (Centralized database) によって共有する
- バリエーションに対しての臨床的なアノテーション・解釈を標準化する
- 遺伝子及びバリエーションのキュレーションのために、エビデンスに基づいた専門家による合意形成手段を実装する
- 様々な人々のバリエーションについての理解を深めることによって、世界規模で遺伝子検査に対する理解を深める
- バリエーションを解釈するスループットを上げるために機械学習アルゴリズムを開発する
- 遺伝子及びバリエーションに関する情報が医学的な対処法の判断にどれだけ使えるか (この英語表記は“Medical actionability”である。以下、「アクションナビリティ」という。) を評価する
- 電子医療記録を中心とするエコシステム (EHR ecosystem) においてゲノムに関する知識を活用できるようにするために、その体系化とアクセス手段を提供する
- 上述のコミュニティが、これらの集合知とリソースを制約なく利用できるようにするために普及活動を行う

<sup>80</sup> <https://clinicalgenome.org/genomeconnect/about-clingen/>

<sup>81</sup> <https://clinicalgenome.org/about/>



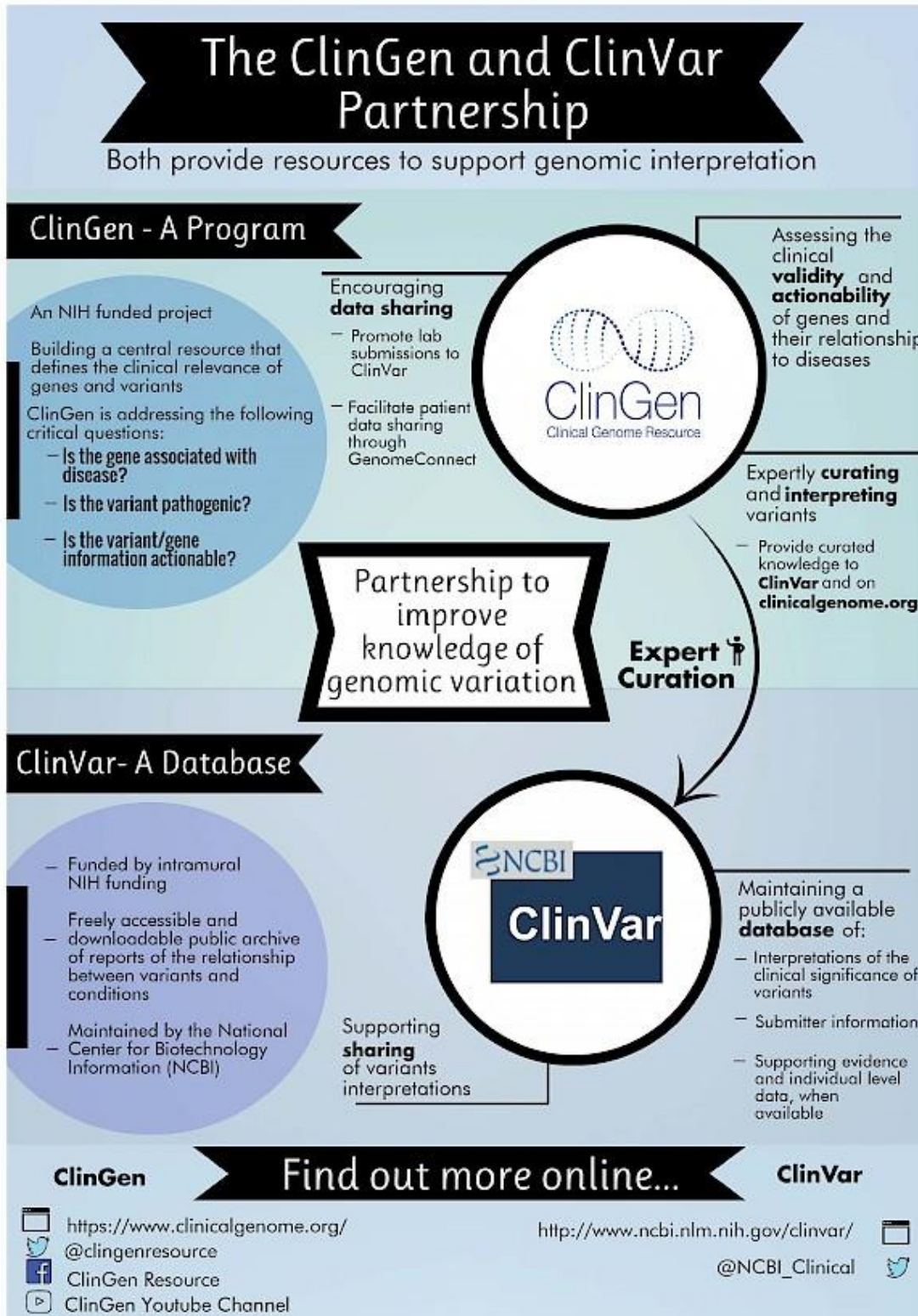


図 4-29 ClinVar と ClinGen との関係性  
(出所 : <https://www.clinicalgenome.org/about/about-the-clingen-and-clinvar-partnership/>)

## (2) ファンド・体制の概要

ClinGen は、NHGRI と National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) の下にある Eunice Kennedy Shriver National Institute からのファンドにより、2013年9月に活動を開始した<sup>82</sup>。現在は、NCIからのファンドも得ている。活動期間は4年間となっており、上述の3機関からの資金は合計して年間あたり2千5百万ドルとなっている。ClinGenの下には、複数のワーキンググループ（適宜、再構成されている）、運営委員会、外部パネルが形成されている（総勢で約200名の体制となっている）。ClinVarの活動は、上述のClinVarと密接な関係にあるため、NCBIのメンバーもClinGenの活動に参加している。

## (3) ワーキンググループ

現状では、ワーキンググループは、キュレーション、教育、情報技術、アドバイザリー、ポリシーの5つに分類されている<sup>83</sup>。この分類とワーキンググループの関係を以下に示す。

- キュレーション
  - ✓ Actionability
  - ✓ Clinical Domain
  - ✓ Gene Curation
  - ✓ Genomic Variant
  - ✓ Phenotyping
- 教育
  - ✓ Education, Engagement & Counseling
  - ✓ EHR
  - ✓ CADRe (Consent & Disclosure Recommendations)
- 情報技術
  - ✓ IT Standards & Data Submission
  - ✓ Data Model
  - ✓ EHR
  - ✓ Informatics & Analysis
  - ✓ Software Alignment
- アドバイザリー
  - ✓ External Scientific Panel
  - ✓ Steering Committee
- ポリシー
  - ✓ EHR
  - ✓ CADRe (Consent & Disclosure Recommendations)

---

<sup>82</sup>

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/new-nih-funded-resource-focuses-use-genomic-variants-medical-care>

<sup>e</sup>

<sup>83</sup> <https://clinicalgenome.org/working-groups/>

ここに示されている通り、複数の分類に跨るワーキンググループが存在する。以下に、これらのワーキンググループについて説明する（図 4-30）。External Scientific Panel と Steering Committee は、特別なテーマを持ったグループではないため、ここでは説明を省く。

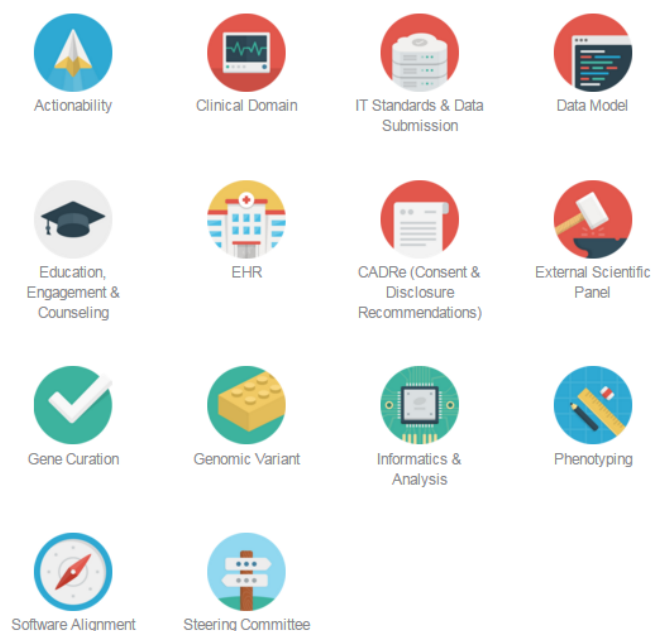


図 4-30 ClinGen のワーキンググループ  
(出所：<https://clinicalgenome.org/working-groups/>)

ワーキンググループ名	Actionability
分類	キュレーション
委員長	James P. Evans, MD, PhD Katrina Goddard, PhD
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重篤な疾患を引き起こす遺伝子であり、さらにその危険性が分かっている場合にその回避あるいは緩和ができる遺伝子を特定することを目的とする。</li> <li>● “Clinical actionability”というカテゴリを定義するための厳格かつ標準化された手順を開発し、それに該当する遺伝子と疾患を指定する。さらに、それらのために準定量的な指標を開発する。この活動の結果は ClinGen のホームページから公開されている<sup>84</sup>。</li> </ul>

<sup>84</sup> 遺伝子毎に Actionability や遺伝子と疾患との関係性、Dosage Sensitivity を列挙した一覧が提供されている。( <https://www.clinicalgenome.org/clingen-tools-and-work-products/clingen-curated/> )

ワーキンググループ名	Clinical Domain
分類	キュレーション
委員長	Jonathan Berg, MD, PhD Sharon E. Plon, MD, PhD
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ClinGen の具体的な目標の一つとして、様々な臨床分野で専門家チームを形成・発展させ、遺伝子と疾患の関係や、バリエーションが疾患に対して及ぼす影響に対する臨床的な妥当性を評価することである。</li> <li>● 特定の疾患に対するエキスパートである臨床医、検査室の診断医、研究者から構成されるサブワーキンググループを構成し、その疾患に関わるバリエーションを対象としてアノテーションプロトコルの標準化を行う。サブワーキンググループのメンバーは、コミュニティに含まれている組織の代表者から構成される。以下のサブワーキンググループが存在する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 遺伝性がん (Hereditary Cancer)</li> <li>✓ 循環器系 (Cardiovascular Domain)</li> <li>✓ ファーマコゲノミクス (Pharmacogenomics)</li> <li>✓ 先天性の代謝異常 (Inborn Errors of Metabolism)</li> <li>✓ 体細胞がん (Somatic Cancer)</li> </ul> </li> </ul>

ワーキンググループ名	Gene Curation
分類	キュレーション
委員長	Jonathan Berg, MD, PhD Christa Lese Martin, PhD, FACMG
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● エビデンスに基づいて、遺伝子と疾患との関係性を評価する手法を開発することを目的としている。</li> <li>● ある遺伝子によって特定の疾患を引き起こされることを決定づけるために、そのエビデンスを評価するフレームワークを打ち立て、キュレーションの標準化と必要なエビデンスのタイプと量を定める。</li> <li>● ClinGen のアプリケーション開発チームに、キュレーションのために用いられるユーザインタフェースの仕様とガイダンスを提供する。</li> <li>● さらに、ClinGen におけるキュレーションを監督し、Clinical Domain ワーキンググループの活動を支援する。</li> </ul>

ワーキンググループ名	Genomic Variant
分類	キュレーション
委員長	Christa Lese Martin, PhD, FACMG Sharon E. Plon, MD, PhD Heidi Rehm, PhD
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 委員長と、構造多型を含むバリエントに関する研究コミュニティの代表者とが、バリエントに対する解釈とキュレーション方法についてコンセンサスを打ち立てるための活動を行う。特に重要性の高い疾患については、タスクチームを形成して望む（以下のような疾患が対象となっている：Congenital Muscular Dystrophy、Developmental Delay、Rett syndrome、Angelman syndrome、Early infantile epileptic encephalopathy、Mowat-Wilson Syndrome、The RASopathies）。</li> <li>● また、ACMG Interpreting Sequence Variant Guidelines<sup>(48)</sup>を定量的な方法によって補完する事も目標としている。</li> <li>● 遺伝性疾患に対するバリエントの影響（Pathogenicity）の度合いを、ガイドラインに沿って人手で導き出すことは労力がかかる作業であるため、その作業を支援するためにPATHOGENICITY CALCULATOR 等<sup>85</sup>のWEB アプリケーションを開発している。</li> <li>● また、Dosage Sensitivity<sup>86</sup>に関わるバリエントや染色体領域をシステムティックに評価し、評価結果をマイクロアレイの設計や臨床の意思決定に用いることができるように整備する活動を行っている。この活動による情報を、ClinGen Dosage Sensitivity Map から公開している<sup>87</sup>。</li> </ul>

ワーキンググループ名	Phenotyping
分類	キュレーション
委員長	David Miller, MD, PhD
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ClinGen 関連のリソースに対して、表現型データの収集及び登録を支援する。</li> <li>● ClinVar に対する疾患及び表現型の登録（標準化された登録）や、Clinical Domain ワーキンググループの各サブドメインに対してオントロジーの選択を支援する。</li> </ul>

<sup>85</sup> PATHOGENICITY CALCULATOR (<http://calculator.clinicalgenome.org/site/cg-calculator>,  
<http://calculator.clinicalgenome.org/redmine/attachments/download/252/ASHGUseCaseGLA-2.pdf>)、  
ALLELE REGISTRY (<http://reg.clinicalgenome.org/site/cg-registry>)

<sup>86</sup> 2 倍体生物において遺伝子の一方のコピーが機能を損失した場合に表現型に与える影響 (Haploinsufficiency) と、遺伝子のコピーが追加されて2つ以上になることによって表現型に与える影響 (Triplosensitivity) (11)

<sup>87</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/>

ワーキンググループ名	Education, Engagement & Counseling
分類	教育
委員長	W. Andrew Faucett, MS, LGC Erin Rooney Riggs, MS, CGC
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ClinGen プロジェクトのあらゆる側面において、教育、アウトリーチ、リソース開発を通じ、コミュニティとの繋がりを育むことを目的として、以下のような活動を行う。 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NCBIやClinGenリソースへのデータ登録に関心を持っている検査室、研究者、臨床医のために、倫理審査委員会に対して申請するためのツールキットの作成・管理</li> <li>✓ ゲノム研究コミュニティや世間に対して、ClinGenのイニシアチブや、データシェアリング、その活用、キュレーション方法等をまとめた教育資料の作成</li> <li>✓ 患者主導型のデータ登録レジストリであるGenomeConnect（後述）の継続的なサポート</li> <li>✓ ClinGenのホームページや、TwitterやFacebookといったソーシャルメディアを活用したオンライン上のプレゼンス向上</li> </ul> </li> </ul>

ワーキンググループ名	EHR
分類	教育 情報技術 ポリシー
委員長	Marc S Williams, MD
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Electronic Health Record (EHR) 及びその関連システムの提供者や患者が、ClinGen のリソースに確実にアクセスできるようにするために、ClinGen のリソースを設計する。以下のような活動を行う。 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ EHR の有意な利用 (Meaningful use) のステージ 3<sup>88</sup>で提案されている E-resource/Infobutton standards を用いて、EHR から ClinGen のリソースにアクセスする戦略の設計</li> <li>✓ 臨床における主要なステークホルダー (その組織化・設計に携わる関係者) を結びつけることによる、ClinGen のリソースが持つ利便性の最適化</li> <li>✓ 少なくとも 1 つの EHR システムについては、ClinGen リソース (ClinGen が関わっているデータベース等<sup>89</sup>) へのアクセス戦略を実装</li> <li>✓ その実装に関して、他のシステムに対する汎用性の調査</li> <li>✓ その戦略で示されている内容を維持するために必要なリソースと、それを実行するために必要な手順についての計画の調整</li> </ul> </li> </ul>

<sup>88</sup> The American Reinvestment & Recovery Act (ARRA)による“Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH) Act”において、アメリカ国内において相互運用可能 HER の有効利用方法が提案されている。この提案は Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)と、the Office of the National Coordinator for Health IT (ONC)が先導役となっており、EHR の適用のためや、イノベーションのためや、特定のヘルスケアプロバイダーに負荷がかかり過ぎないようにするために、CMS はその専門家や病院に対してインセンティブとして資金提供を行っている。この取組内容は、3つのステージに分けられている (stage1~3)。

(<http://www.cdc.gov/ehrmeaningfuluse/introduction.html>)

<sup>89</sup> <https://clinicalgenome.org/tools/web-resources/>

ワーキンググループ名	CADRe (Consent & Disclosure Recommendations)
分類	教育 ポリシー
委員長	W. Andrew Faucett, MS, LGC Kelly Ormond, MS, CGC, LGC
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ある遺伝子・バリエントによって引き起こされる疾患の回避法や緩和法等 (Actionability) を患者に報告する場合に関わる倫理的・法的・社会的な問題 (Ethical, Legal, and Social Issues : ELSI) を取り扱う。</li> <li>✓ 臨床実装に際しての遺伝子やバリエントを対象とした評価 (評価対象はキュレーション済みの遺伝子やバリエント、臨床実装に際しての ELSI を踏まえた評価を行う)</li> <li>✓ 評価規定の策定</li> <li>✓ 遺伝子やバリエントの種類に応じた最善な方法 (患者に対して検査の前後に行われる教育・遺伝カウンセリングの方法) の模索、</li> <li>✓ それらの提案に対する関係者の反応を調べるための調査 (遺伝カウンセリング等の従事者を対象とした調査) を行う。</li> </ul>

ワーキンググループ名	IT Standards & Data Submission
分類	情報技術
委員長	Karen Eilbeck, MSc, PhD Melissa Landrum, PhD
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ClinVar のような公共レポジトリへのデータ登録を容易にすることを目的とする。</li> <li>● データ登録メカニズムやデータモデルの要件や標準化に対する要求及び利用に関して、Clinical Domain ワーキンググループとのオープンかつ継続的なコミュニケーションを行い、そこからデータのインプットやサンプルに基づいて分析を行い、問題を特定して Data Model ワーキンググループ (後述) 及び ClinVar にフィードバックする (Data Model ワーキンググループとのやり取りは毎月)。</li> <li>● さらに、研究機関や Clinical Domain ワーキンググループと、登録プロセスや、データの表現方法の標準化や新規データ項目について議論する。</li> <li>● また、研究機関やデータ利用者による多大な要望に答えられるように、NCBI との効率的にコミュニケーションを図れる仕組みを提供する。</li> </ul>



ワーキンググループ名	Data Model
分類	情報技術
委員長	Larry Babb Chris Bizon, PhD
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● データの構造・内容に関わる ClinGen のワーキンググループ（データを取り扱う全てのワーキンググループ）に対して関連情報を提供するため、概念モデルのコア部分とデータディクショナリを開発する。</li> <li>● データ構造の中心的概念や属性、用語が ClinGen の活動において一貫性が取れるように定義し、さらに、GlinGen から公開される情報の一貫性を担保することを目的する。</li> </ul>

ワーキンググループ名	Informatics & Analysis
分類	情報技術
委員長	Carlos Bustamante, PhD
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ClinGen におけるデータの取得・解析・普及のための活動を行う。</li> <li>● ClinGen におけるインフォマティクス関連活動のマップ(どのような活動が行われているかを整理したもの<sup>90</sup>)の確定、ClinGenDB（遺伝子・バリエーションに対するキュレーションを行うためのデータベース）及びその関連データソースにアクセスするためのツール（User-facing tool）の設計・開発、ClinVar からのデータ抽出手順やツールの確立、ClinGenDB に対しての同意に基づくデータアクセスレベルの実装、データ解析のための新手法の開発、ケースレベルのデータや個人データを取り扱うためのデータベースの開発、臨床的エビデンスや実験的エビデンスが限られている場合にバリエーションの臨床的な重要性を予測する機械学習手法の開発を行っている。</li> <li>● 機械学習に関しては、Gene-Level Modeling として、特定の遺伝子を対象として非同義置換の効果を予測する手法の開発、Genome-Wide Modeling として、ノンコーディング領域やイントロン領域にあるバリエーションや、稀なバリエーション、同義置換を含む効果を予測する手法の開発を行っている。</li> <li>● また、Experimental Validation として、CRISPR/Cas9 ベースのゲノム編集技術等の実験的手法によってバリエーションの機能的な影響を予測する手法の開発も行っている。</li> </ul>

<sup>90</sup> <http://interactive.clinicalgenome.org/clingen-resource-system-map/>

ワーキンググループ名	Software Alignment
分類	情報技術
委員長	Selina Dwight, PhD
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ClinGen のミッションに関わる活動の効果・効率を最大化することを目的として、各ワーキンググループの目的・ニーズ・ソフトウェア面での挑戦の足並みをそろえるための ClinGen 内におけるコミュニケーションを担う。</li> </ul>

#### (4) ClinVar との連携

ClinVar は、ClinGen の内部的なデータベースである ClinGenDB（遺伝子・バリエントをキュレーションするためのデータベース）とは独立した存在ではあるが、それらの間では頻繁にデータが交換されている。ClinVar は、ClinGen にとって、バリエントに関する 1 次的なデータソースの役割を果たしている（図 4-31）。ClinVar からは、ClinVar に対するデータの登録者や、様々なリンクが付与されたデータを ClinGen に渡している。ClinGenDB からは、キュレーションを受けたバリエントのデータを ClinVar に渡している。

### ClinVar/ClinGen System Interactions

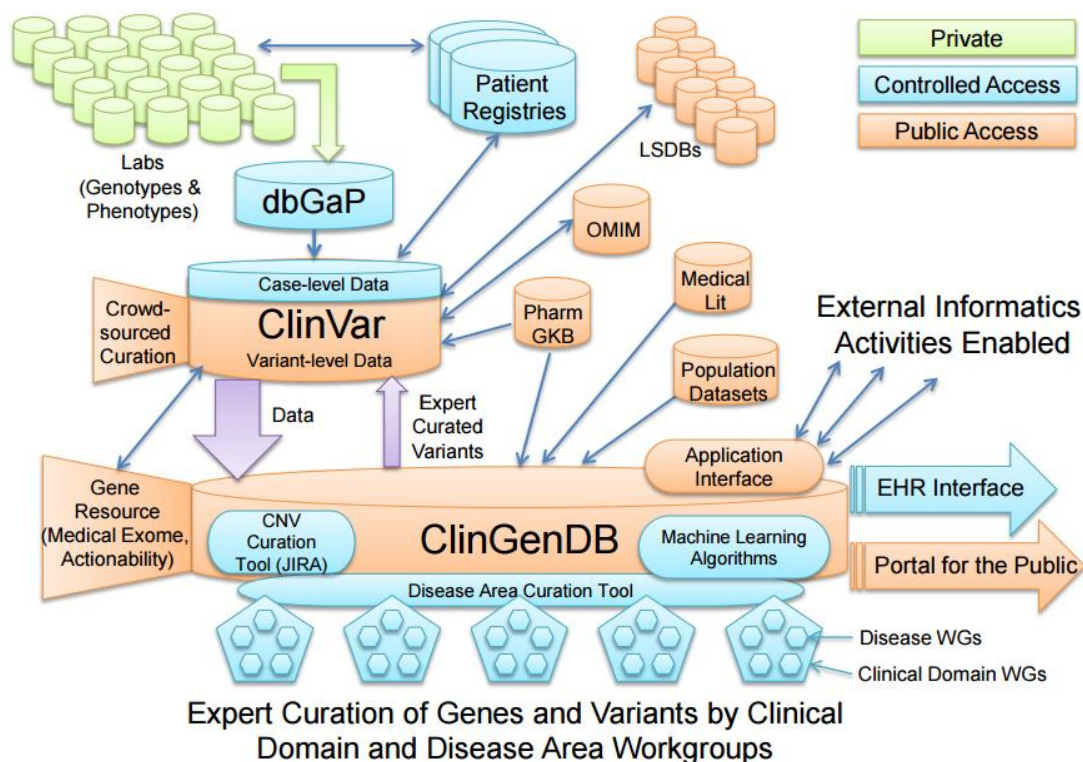


図 4-31 ClinVar と ClinGenDB との間におけるデータの流れ

(出所 : [https://www.clinicalgenome.org/site/assets/files/2750/heidi\\_rehm\\_clingen\\_overview.pdf](https://www.clinicalgenome.org/site/assets/files/2750/heidi_rehm_clingen_overview.pdf))

ClinVar から ClinGenDB にデータが渡されると、そのデータに係る複数の作業が発生する。遺伝子と疾患との関係性に関しては、キュレーション用のプリケーション<sup>91</sup>を介して、Clinical Domain ワーキンググループと専門家がデータにアクセスして臨床的な妥当性を評価する<sup>92</sup>。その一連の流れを以下に示す。

1. キュレーターがエビデンス（文章化・公開されているもの）を検索して評価する
2. キュレーターが仮の分類（Preliminary classification）を割り当てる
3. ClinGen によって選ばれた専門家によって形成されるグループがこの分類を審査する
4. 審査に基づいて ClinGen としての分類を決定する

この一連の流れにおいて、キュレーターと専門家のグループは、バリエーションに関する情報を得るために様々な情報源を活用する。情報源は、論文検索サイトである PubMed や Google Scholar、バリエーションのデータベースである ClinVar、LOVD<sup>93</sup>、ExAC<sup>94</sup>等、エビデンスとして認められるものである。仮の分類については、キュレーターが以下の 5 つを主要項目として簡潔にまとめる。

Probands	:	遺伝性疾患を有する個体が含まれる家系を見出すきっかけとなった個人（遺伝性疾患を有する個人）の数
Independent Publication Times	:	着目している遺伝子と疾患との関係性についての論文の数 着目している遺伝子と疾患との関係性が最初に見出されてからの時間（何年が経っているか）
Experimental evidence points	:	実験的なエビデンス
Contradictory Evidence	:	確認しようとしている遺伝子と疾患との関係性に対して一致しない有力なエビデンスが存在していないか；存在しているのであればその概要

これらの各項目に基づいて、遺伝子と疾患との関係性を採点する。採点には、図 4-32 の表が用いられる。上述した主要項目に基づいてスコアを求め、スコアに基づいて仮の分類（Limited、Moderate、Strong、Definitive）を決定する。

---

<sup>91</sup> Pathogenicity Calculator (<http://calculator.clinicalgenome.org/site/cg-calculator>) や Allele Registry (<http://reg.clinicalgenome.org/site/cg-registry>) が含まれる。それらは、Baylor College of Medicine のチームによって開発が進められている Genboree をベースとしたツールである (<http://www.genboree.org/site/>)。現状、開発版が公開されており ([http://genboree.org/genboreeKB/genboree\\_kbs?project\\_id=acmg-apitest](http://genboree.org/genboreeKB/genboree_kbs?project_id=acmg-apitest))、ログインせずとも閲覧は可能となっている（編集のためにはアカウントを取得する必要がある）。

<sup>92</sup> <https://www.youtube.com/watch?v=Q8CB1kKlwF8>

<sup>93</sup> <http://www.lovd.nl/3.0/home>

<sup>94</sup> <http://exac.broadinstitute.org/>

Summary Matrix									
Assertion criteria	Description	Number of Points							
		0	1	2	3	4	5	6	7
# Probands	Total # of <i>unrelated</i> probands with variants that provide convincing evidence for disease causality across all curated literature	N/A	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19+
Experimental evidence points	Points given based on the <b>gene-level</b> functional evidence supporting a role for this gene in disease	0	1	2	3	4	5	6+	
# Independent Publications	# of independent publications identifying <b>human</b> variants in the gene in association with disease	N/A	1	2	3	4	5+		
Time (yrs)	# of years since first publication reporting a disease association (if ≤2 publications --> then 1 is max score for time)	this yr	1-3 yr	≥3 yr					
Is there valid contradictory evidence?		Y/N?	Classification		Total Score		Assertion:		
Description of Contradictory Evidence:			<b>Limited:</b> <b>Moderate:</b> <b>Strong:</b> <b>Definitive:</b>		<b>0-8</b> <b>9-12</b> <b>13-16</b> <b>17-20</b>				

図 4-32 遺伝子と疾患との関係性を採点するための採点表  
(出所：<https://www.youtube.com/watch?v=Q8CB1kKlwF8>)

上述した一連の流れを経て得られた仮の分類に対しては、さらに専門家が審査し、必要であれば修正を加えて、最終的な分類を決定する。その結果は、ClinGen のホームページから閲覧可能となっている (図 4-33、図 4-34)。

Clinical Validity Classification Summaries				
Classifications current as of January 2015				
HGNC Gene Symbol	Disease curated	Orphanet ID	OMIM ID	Clinical Validity Classification
<a href="#">AGTR2</a>	X-linked non-syndromic intellectual disability	<a href="#">ORPHA777</a>	N/A	<input checked="" type="checkbox"/> Contradictory (refuted)
<a href="#">AKAP9</a>	Romano-Ward syndrome	<a href="#">ORPHA101016</a>	<a href="#">611820</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Limited
<a href="#">ARSD</a>	Chondrodysplasia punctata	N/A	N/A	No Reported Evidence
<a href="#">C1QB</a>	Immunodeficiency due to an early component of complement deficiency	<a href="#">ORPHA169147</a>	<a href="#">613652</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input checked="" type="checkbox"/> Strong
<a href="#">CD3E</a>	Severe combined immunodeficiency	<a href="#">ORPHA183660</a>	<a href="#">615615</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Strong*
<a href="#">CHD1L</a>	Renal or urinary tract malformation (CAKUT)	<a href="#">ORPHA93545</a>	N/A	<input checked="" type="checkbox"/> Limited
<a href="#">DICER1</a>	Pleuropulmonary blastoma	<a href="#">ORPHA64742</a>	<a href="#">601200</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Definitive
<a href="#">FGFR3</a>	Achondroplasia	<a href="#">ORPHA15</a>	<a href="#">100800</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Definitive
<a href="#">NGLY1</a>	Alacrima-choreoathetosis-liver dysfunction syndrome	<a href="#">ORPHA404454</a>	<a href="#">615273</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Strong <input checked="" type="checkbox"/> Moderate
<a href="#">NHP2</a>	Dyskeratosis Congenita	<a href="#">ORPHA1775</a>	<a href="#">613987</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Limited
<a href="#">PALB2</a>	Hereditary breast cancer	<a href="#">ORPHA227535</a>	<a href="#">114480</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Definitive
<a href="#">PMS2</a>	Pancreatic cancer	N/A	N/A	No Reported Evidence
<a href="#">RAD51C</a>	Fanconi anemia	<a href="#">ORPHA84</a>	<a href="#">613390</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input checked="" type="checkbox"/> Limited
<a href="#">RAD51D</a>	Hereditary breast cancer	<a href="#">ORPHA227535</a>	<a href="#">614291</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Contradictory (disputed)
<a href="#">RPS10</a>	Diamond-Blackfan anemia	<a href="#">ORPHA124</a>	<a href="#">613308</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Limited
<a href="#">RPS24</a>	Diamond-Blackfan anemia	<a href="#">ORPHA124</a>	<a href="#">610629</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Moderate
<a href="#">SCN4B</a>	Long QT Syndrome	<a href="#">ORPHA768</a>	<a href="#">611819</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Limited
<a href="#">SMAD3</a>	Aneurysm-osteoarthritis syndrome	<a href="#">ORPHA284984</a>	<a href="#">613795</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Definitive
<a href="#">TMPO</a>	Familial or idiopathic dilated cardiomyopathy	<a href="#">ORPHA154</a>	<a href="#">613740</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Contradictory (disputed)
<a href="#">WRAP53</a>	Dyskeratosis Congenita	<a href="#">ORPHA1775</a>	<a href="#">613988</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Limited

図 4-33 ClinGen から提供されている遺伝子と疾患との関係性  
(出所：<https://www.youtube.com/watch?v=Q8CB1kKlwF8>)

## Gene/Disease Pair: SMAD3/Aneurysm-Osteoarthritis Syndrome

Curator 6

Assertion Criteria	Criteria Description	Number of Points							
		0	1	2	3	4	5	6	7
# Probands	Total # of curated <i>unrelated</i> probands with variants that provide convincing evidence for disease causality	N/A						6	
Experimental Evidence Points	# of points assigned for gene-level experimental evidence supporting a role for this gene in disease							6	
# Publications	# of curated independent publications reporting human variants in the gene under consideration	N/A					5		
Time (yrs)	# of years since initial report defining a gene-disease association (If ≤ 2 pubs, then max score for time = 1)			2					
Is there valid contradictory evidence?		No	Classification		Total Score		Calculated Classification		
Description of Contradictory Evidence			Limited	2-8		19			
			Moderate	9-12					
		Strong	13-16		Curator Classification				
		Definitive	17-20					Definitive	

Clinical PMIDs:

21217753  
22167769  
23272854  
22803640  
23554019  
21778426

Experimental PMIDs:

20506210  
21217753  
11285272  
19478656  
23585475  
23782924

Experimental PMIDs:

24257415  
15623506

図 4-34 遺伝子と疾患との関係性に対する採点結果  
(SMAD3 (遺伝子) と Aneurysm-Osteoarthritis Syndrome (疾患))  
(出所: <https://www.youtube.com/watch?v=Q8CB1kKlwF8>)

## (5) GenomeConnect

ClinGen は、患者が直接的に ClinGen の活動に参画する手段として GenomeConnect と呼ばれる患者向けのポータルサイトを支援している<sup>(47)</sup>(図 4-35)。このポータルサイトを通じて、患者（以降、研究参加者）は自らの病歴・遺伝子検査結果を ClinGenDB 登録することが可能であり、研究者と自らのデータを安全に共有することが可能となる。ClinGenDB は文献や ClinVar 等からのデータを受け入れているが、GenomeConnect はそれらと並ぶデータソースとして位置づけられる。GenomeConnect の狙いは、他のプロジェクトやレジストリに取って代わるということではなく、既存の枠組みを支援し、発展に導くことにある。

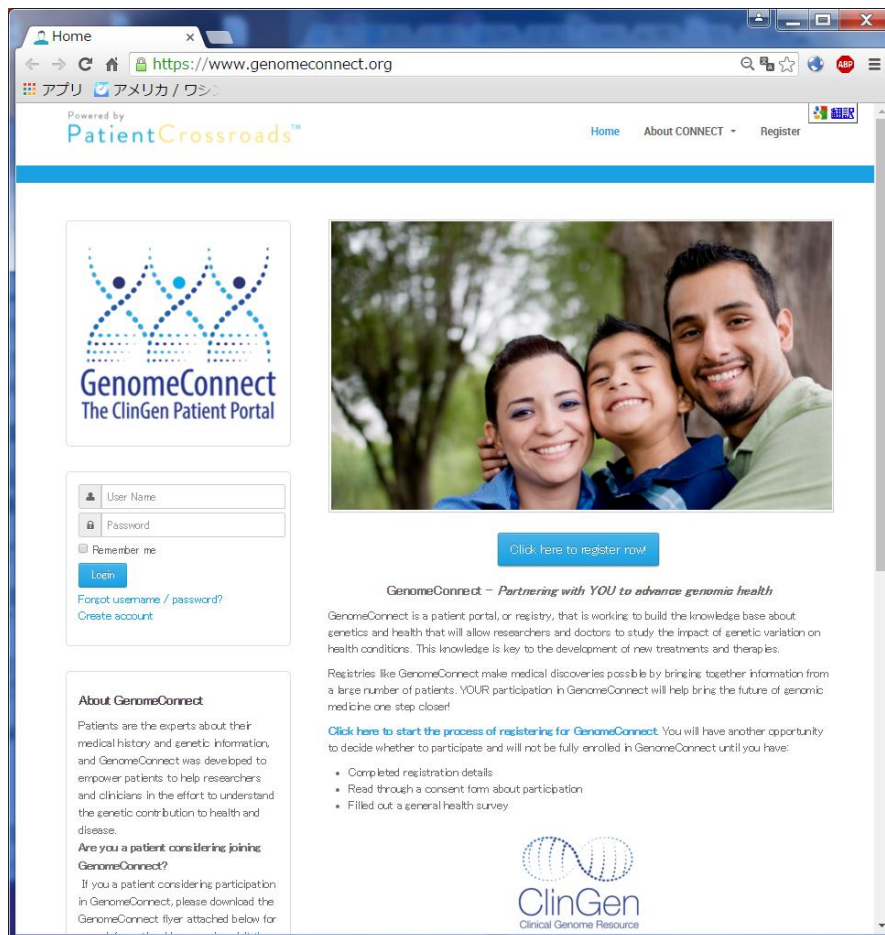


図 4-35 GenomeConnect のトップページ  
(出所 : <https://www.genomeconnect.org/>)

GenomeConnect は、2014 年 10 月に発足し、Geisinger Health System<sup>95</sup>が保有する倫理審査委員会からの監督を経て、存続・発展している。GenomeConnect は、遺伝子型や表現型のデータを研究参加者から収集し、それらを ClinVar 等のオープンなデータベースの構築に結び付けている。研究参加者は、パソコンやタブレット、スマートフォンを通じて、オンラインでアカウントを作成し、オンライン上でインフォームドコンセントに同意する（10～17 歳の未成年者には親の同意が必要となる）（図 4-36、図 4-37）。同意が成立した後、研究参加者は自らの健康に関しての一般的な質問を受け、自身の遺伝子検査結果が示された PDF を GenomeConnect のポータルにアップロードする。2016 年 1 月の時点で、360 名がその研究参加に同意している。

<sup>95</sup> 米国の非営利医療研究機関 (<https://www.geisinger.org/>)

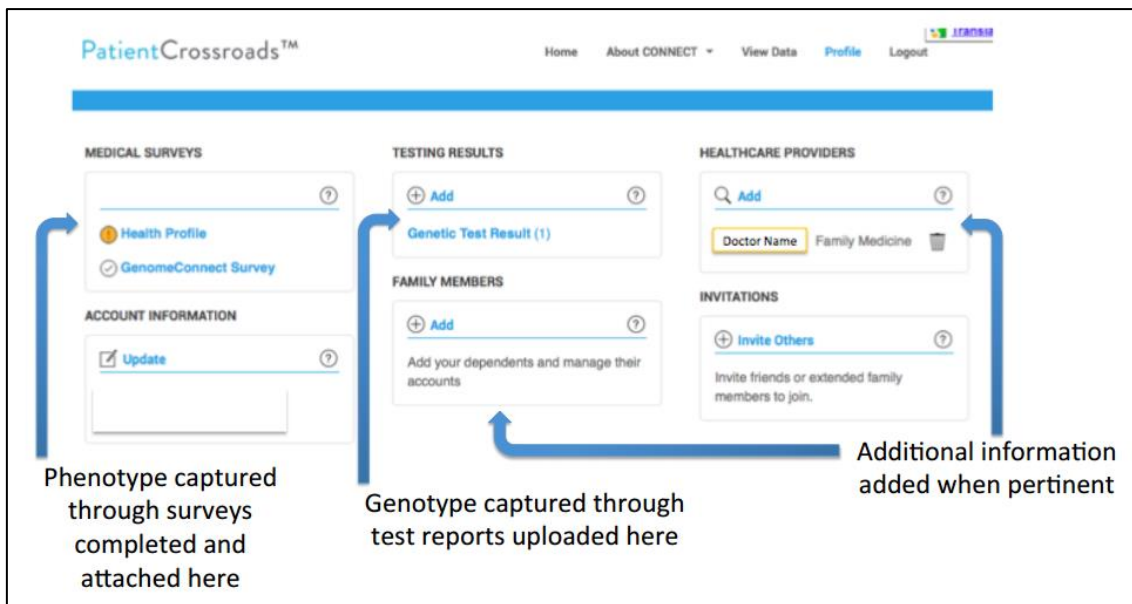


図 4-36 GenomeConnect におけるデータ登録ページ

(出所 : [https://www.clinicalgenome.org/site/assets/files/2296/acmg\\_2015\\_poster\\_3\\_16\\_15.pdf](https://www.clinicalgenome.org/site/assets/files/2296/acmg_2015_poster_3_16_15.pdf))

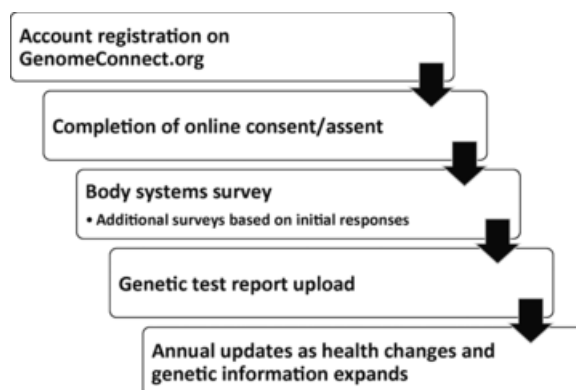


図 4-37 GenomeConnect における研究への参加のフロー

(出所 : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.22838/full>)

GenomeConnect に登録される表現型は、Human Phenotype Ontology (HPO)<sup>96</sup>に基づいて記述されたものである。これにより、研究参加者がその内容を理解しやすいようにし、さらに医師や研究者がそのデータを活用しやすいように均一な表現でのデータ蓄積が可能となっている。また、ClinGen は、GenomeConnect のために、研究参加者が自らの健康記録を登録するためのシステムを開発している。入力を完了させるまでの時間を短縮するために、回答により質問を変更する仕組み (Branching logic) を組み込むことで回答率の向上を図っている。

研究参加者は、GenomeConnect に対して、遺伝型を PDF の形でアップロードし、GenomeConnect の担当者が審査して 1 つのレポートから最大で 10 個のバリエーションを抽出する。認証を受けた遺伝子カウンセラー等の専門家がこうしたキュレーションを行うことで、適切・均一的にデータが共有されることになる。GenomeConnect は、研究参加者のプライバシー保護を重要な優先事項としており、保護すべき情報は研究者と共有せず、

<sup>96</sup> 症状等を標準化された用語を用いて分類するためのシステム (<http://human-phenotype-ontology.github.io/>)

PatientCrossroads 社<sup>97</sup>がセキュリティに配慮して保管しておくことになっている。

GenomeConnect によって収集された遺伝子型及び表現型は、匿名化された形で、公的なデータシェアリング基盤で共有される。ClinVar にデータを登録している機関は、ClinVar の WEB ページに列挙されている<sup>98</sup>。研究参加者に対して遺伝子検査を行った機関がそのリストに含まれていれば、GenomeConnect から ClinVar へのデータの登録は行われない。より詳細な遺伝子型・表現型のデータは dbGaP に転送されることになる<sup>99</sup>。将来的には、研究参加者によるゲノムデータの直接的なアップロードや、セキュアなクラウド型サーバが利用できるようになる予定である。さらに、研究参加者に対する検査の解釈や、後向きの分析 (Retrospective analysis) のために、必要であれば、GenomeConnect に登録されていることや、追加的な情報の提供に応じる意志があることが、研究参加者に対する検査を行った機関に通知される。

---

<sup>97</sup> 研究参加者を対象としたレジストリを専門とする企業。同企業は、米国における医療情報の相互運用性と説明責任に関する法律 (Health Information Portability and Accountability Act : HIPAA) が定める最新のルール (Security Rule) を遵守している。また、NIH に対して、連邦政府による情報セキュリティの管理に関する法律 (Federal Information Security Management Act : FISMA) に準拠したプログラムを提供している。  
(<https://www.patientcrossroads.com/>)

<sup>98</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/submitters/>

<sup>99</sup> 研究参加者のデータが GenomeConnect の外部に転送される場合には、その個人の特定に繋がる情報が除去され、再特定可能な ID が割り振られることになる。また、研究参加者が全ゲノム解析やエクソーム解析の結果を保有している場合には、研究者や研究機関が研究参加者に対して利用を申請できるか (つまり、データ利用について同意を提示しているか) が、データの特記事項として加えられる。



## 4.5 データシェアリング基盤に関する検討

上述の通り、今後、「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」と「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」が推し進められることとなっている。本調査では、「4.4 章 データシェアリング基盤に関する調査」の調査結果と国内有識者に対するインタビュー結果をもとに、これらの事業に求められるデータシェアリング基盤の機能要件(概念レベルでの要件)と、想定されるデータの流れ、課題採択者・外部委託先のインセンティブ、研究コミュニティ・医療従事者が受ける恩恵について検討・整理した。

本章では、まず、「4.5.1 章 国内有識者から得られた情報・意見」において、国内有識者から得られた情報と意見をまとめる。次に、「4.5.2 章 研究のためのデータシェアリング基盤」と「4.5.3 章 医療のためのデータシェアリング基盤」において、それらの基盤に対しての検討結果をまとめる。

### 4.5.1 国内有識者から得られた情報・意見

以下に、国内有識者に対するインタビュー結果をテーマ毎にまとめる。

#### 【データシェアリングの重要性に関して】

- データシェアリングを単なる理念や目標として捉えず、データシェアリングの目的をデータの提供者や利用者の互いが医療上・研究上の実益を受けるような「互恵的利他」という観点から捉えることが重要である。
- 研究資源としての価値や、改正個人情報保護法を含め個人の識別可能性に鑑みて、データの登録・利用に関してのルール作りが大切である。公的資金で収集されたデータの公共性と、データを集積した研究者のエフォートのバランスを勘案することや、アクセス権限のコントロールや、データの不正使用防止策の組み込むことが重要となる。全てのデータを国際的な範囲でデータを無制限に共有する必要はない。発表前のデータであれば、データの共有に先立って、生成者・利用者間での合意が大切である。
- データシェアリングの場が、研究者同士で意見交換する場となる。アイデアがあれば仲間を見つけることができ、さらに、指導も受けられるコミュニティであれば、そこに参加することが、データシェアリングに参加するインセンティブとなる。また、それが次の世代を教育する場にもなる。
- サンプル数が小規模なデータでゲノム研究を行っても得られる成果は限られるため、データシェアリングをしてより大きなデータで研究をできる方が、研究コミュニティとして得られる成果は大きくなる。
- 難病や小児がん、家族性の疾患に関しては、データをできるだけシェアリングして、ある程度の大きいデータを形成しなければ、なかなか成果が得られない。
- 特に大型のファンドによって実施される研究プロジェクトの場合には、データシェアリングが義務化されるべきである。その研究期間が数年間あれば、その間はファンドを提供した側もその研究に寄り添って（モニタリング・チェック・支援）、データシェアリングを促すべきである。

#### 【海外の状況に関して】

- 諸外国においては、遺伝子型と表現型の関連性を整理・検証したデータベースを構築し、臨床応用や、研究の発展のために、医療者・研究者が相互に活用するための仕組み作りが進められている。一方、日本ではそのような仕組み作りがほとんど行われておらず、グランドデザインが求められている。
- がんに係る体細胞変異を収集したデータベース (COSMIC) は存在するが、そこには ClinVar レベルの記述は格納されていない。
- その DB はクリニカルシーケンスの参考になるが、バリエーションの意味付け等、よりクリティカルな情報については Foundation Medicine のような企業が商用データベースとして整備している。
- EGA に制限公開データのアクセス要求を出してもレスポンスが悪いことがある (そのアクセス要求は、DAC (「4.4.2 章 研究のための既存データシェアリング基盤」を参照) の担当者に対してのメールに依存するため、その担当者がメールを見逃す等によって対応が遅れる可能性がある)。
- 現状、(インタビュー対象者は) EGA にデータを登録しているが、それがスタンダードだからということだけが、その理由である。他のデータシェアリング基盤との比較の上で EGA を選択したわけではない。
- Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) では、3つの Mutation caller を 6,000 (~3000 症例) 近い全ゲノムデータに対して適用し、それらの評価を行っている。それぞれの Mutation caller について WG が存在し、その検討を行っている。6つ以上のデータセンターが仮想マシン (Virtual Machine : VM) を作り、6,000 近い全ゲノムを共有し、データ解析を行っている。各データセンターが 1PB のディスクスペースを用意したが、それでは十分でなく、Amazon のクラウドも利用している。現状、それでも容量が不足している状況である。

#### 【日本の研究力を確保・向上させるための取組に関して】

- 仮に、日本国内のファンドでデータ生産を実施し、それを ICGC に登録することになったとして、その日本国内のファンドに係るポリシーと、ICGC のポリシーに相違があった場合、日本国内のポリシーを優先させることは可能である。その旨を ICGC に伝え、理解してもらえばよい。実際、ドイツは、自国で得られたデータを海外に出せない事になっており、ICGC においてもそれが尊重されているはずである。
- ゲノム研究の成果を上げるためには、どれだけ大きなグループを作れるか、あるいはグループに加わるかが重要である。そのための国内外のネットワーク作りが必要である。その意味では日本は全般的に遅れを取っている。
- 日本だけでデータシェアリングをしても限界がある。アジアの国々を巻き込むことも一つの方法として考えられる。
- 全てのデータを国際的な範囲でデータを無制限に共有する必要はない。発表前のデータであれば、データの共有に先立って、生成者・利用者間での合意が必要である。
- ゲノムサイエンスが発展途上の分野であることから、全ゲノム情報等 DB の維持・管理には第一線の研究者が関わるのが望ましい。同時に、これらの研究者が一定のエフォートを使って、研究活動が続けることを認め、さらに推奨すべきである。DB 事業を担当する研究者の研究活動は、DB システムの中長期的な継続的な発展と改良の

ために有益であり、また担当者のインセンティブを保つことに繋がる。

- **Mutation calling** の研究開発もアカデミックな研究成果の一部となり得るが、その部分を AMED が行うのであれば、ある程度覚悟を決め、常にアルゴリズムを更新しながら、スピード感を持って研究開発を進めるべきである。それ相応の資金・人員が必要となる。複数の **Mutation caller** 研究開発グループを設け、それらを複数同時に走らせてもよいのではないだろうか。**Mutation caller** の開発は、大きなコンピュータを動かすノウハウや、シーケンス解析の経験、技術的問題点等の知識を有した企業が行ってもよいのではないだろうか。

#### 【データシェアリングのインセンティブに関して】

- ICGC においては、データの登録やそのモラトリアム（猶予期間）に関する取り決めを守っているかをチェックする機構が、論文誌側に実装されている。Nature、Cell、Science といった主要誌においては、その取り決めを守っていない研究成果がリジェクトされる事になっている。
- ICGC は、8~10 ヶ月程度に 1 回ワークショップを開催しているが、ICGC データベースにデータを登録していない研究者は、そのワークショップで発表することができない。このワークショップの聴衆には、エディターやレビュアーがいるため、研究コミュニティに自身の研究成果をいち早く公表できプレゼンスを示すことができる。
- データ登録には手間がかかるため、その手間にもしっかりと対応したことを研究の評価に加える事はよいと考えられる。
- 研究公募の提案時に、データシェアリングを行う意志が盛り込まれていない場合や、それに掛かる費用を積んでいない場合、それを減点してもよいのではないか。

#### 【データシェアリング基盤に備わっているとよい具体的な機能に関して】

- 新たな研究テーマを想起するために、どのようなゲノムデータが存在するかの探索的検討を行うべきである。その探索的検討のための機能は、国全体の研究活動を加速すると期待される。誰が、どのような研究テーマで、どのようなサンプルから、どのようなゲノムデータを生成して、それを登録したかが分かるようにしておくもよい。また潜在的に有用と考えられるゲノムデータについてどのようなインフォームドコンセントが得られているかが確認できるとよい。
- 情報の専門家以外の研究者にとっても使いやすいデータベースである方がありがたい（1つの入り口から様々なデータにアクセスでき、ダウンロードできた方がよい。つまり、情報の専門家以外でも使えるポータルサイトになっている方がよい）。
- 情報の専門家以外には、データ登録は大変な作業である。手続きも大変であり、登録作業が遅れる。
- 大量のデータを登録するにはプログラムを書く必要があり敷居が高い。
- JGA と EGA に互換性があり、JGA にデータを登録すれば論文文化に必要なアクセッション番号を取得できるのであれば便利である。
- EGA のアクセッション番号を JGA で検索できると便利である。
- データ登録を代行してくれるサービスがあればありがたい。
- データ登録を容易にすることを目的とした研究開発のために、データを共有してもよい。

#### 【その他】

- がん研究のコミュニティにおいては、データ登録は当たり前になっている。
- 成人のがんと小児がんとでは事情が異なるため、異なる研究領域として分けて考える必要がある（成人のがんは比較的病態がはっきりしているが、小児がんはそうではないことが多い）。
- 特に、症例が少ない疾患においては、データシェアリングの必要性が高い。
- 体細胞変異は、Mutation callerによって得られる結果が異なる傾向が高い。つまり、体細胞変異に着目するがん研究の場合、生殖細胞系列バリエーションに着目する研究に比べて、解析に用いる Mutation callerによって得られる結果に差異が出てくる。がん以外の多くの疾患に対しては、生殖細胞系列バリエーション用のパイプラインを用いることができると考えられる。

#### 4.5.2 研究のためのデータシェアリング基盤

本章には、「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」に求められるデータシェアリング基盤に関しての検討結果を示す。

図 4-38 は、その検討結果をまとめた図である。この図にある通り、この基盤の目的は、公募の課題採択者が「迅速なデータシェアリングを実施することにより研究開発を促進すること」であり、課題採択者に対しては「解析後すぐに全ゲノム情報等を AMED 支援機能に登録」することを期待するものである。そのために、課題採択者を支援する様々な機能や、課題採択者がデータを登録するための様々なインセンティブが必要であると考えられる。以下に、その機能やインセンティブについての検討結果を整理する。ここでは、このためのデータシェアリング基盤を「全ゲノム情報等 DB」ということにする。

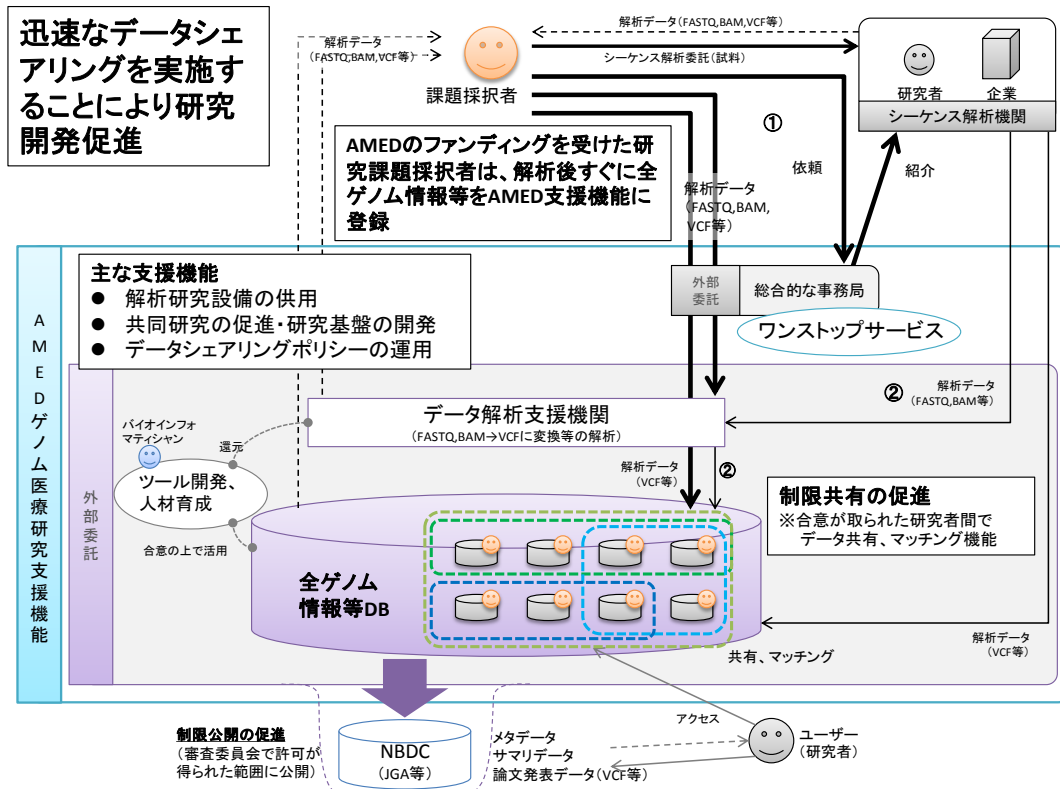


図 4-38 「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」に関する検討

## (1) 全ゲノム情報等 DB に求められる機能

以下に、全ゲノム情報等 DB に求められる機能を整理する。

### ● 総合的な事務局（ワンストップサービス）

バリエーションと疾患との関係性を明らかにするといったゲノム研究の主目的に取り組むためには、ゲノム配列決定や、バリエーションの同定といった基本的な解析を行う必要があり、そのためにはシーケンサーや大規模な計算機が必要である。あらゆる研究者にとってそれらを十分に確保することが困難であるという現状がある。そこで、全ゲノム情報等 DB がその不足分を補うことができれば、多くの課題採択者にとって、全ゲノム情報等 DB に対してデータを登録するインセンティブになると考えられる。図中の①は、課題採択者からのデータ、試料あるいは依頼を表している。この「依頼」は、課題採択者が「総合的な事務局」に対して、シーケンス解析機関の紹介あるいはデータ解析支援機関への解析を依頼する流れである。このような課題採択者からの依頼を、総合的な事務局が一元的に捌くことによって、つまりワンストップサービスを実現させることによって、全体的なコストの削減とスムーズなサービスが提供できると考えられる。この総合的な事務局の運営は、AMED からの外部委託を受けた機関が行う。以下に、課代採択者のタイプと、タイプ別に求められるサービスを整理する。図 4-38 の②はシーケンス解析機関及びデータ解析支援機関からのデータの流れであり、データの登録先が全ゲノム情報等 DB となっている。

表 4-19 課代採択者のタイプとタイプ別に求められるサービス

課題採択者のタイプ	求められるサービス
十分な配列決定能力を有していない課題採択者	十分な配列決定能力を有している機関（図中の「シーケンス解析機関」）の紹介
十分なデータ解析決定能力を有していない課題採択者	データ解析支援機能によるデータ解析（FASTQ や BAM から VCF への変換、等）
十分な配列決定能力・データ解析決定能力を有している課題採択者	全ゲノム情報等 DB への直接的なデータ登録

- データ解析支援機能  
 課題採択者が保有しているデータを、共有に適した形に変換する作業を代行する機能である。全ゲノム情報等 DB では、バリエントのデータが中心的な共有対象となるため、リードやアライメント結果からバリエントを同定する解析（つまり、FASTQ や BAM から VCF への変換）は、多くの課題採択者にとって有用であると考えられる。課題採択者からのニーズに応じて解析パイプラインを用意し、それを用いた作業支援を行う。
- 制限共有機能  
 全ゲノム情報等 DB にデータを登録した課題採択者を中心に、全ゲノム情報等 DB に登録したデータを共有する機能である。課題採択者以外であっても、AMED 及びデータ登録者の承認が得られれば、データの共有が認められる（そのためには、データの提供など、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業に対する価値提供が求められる）。この機能を有効化するためには、全ゲノム情報等 DB 内において、ある課題採択者によって登録されたデータが、別の課題登録者によって登録されたデータと関係していることが分かるようにする必要がある。また、AMED が、データを登録した課題採択者同士、新たな共同研究を育めるように支援するマッチング機能（検索機能や、登録されているデータの概要一覧等）を持つことも、その有効化に繋がると考えられる。
- ツール開発・人材育成  
 全ゲノム情報等 DB の構築・運営を行う機関（AMED からの外部委託を受けた機関）や課題採択者、日本の研究コミュニティにおいてそれらのテーマに関する第一人者が、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業の下にワーキンググループを形成し、研究開発に関する方向性や実施内容を議論し、議論に従ってその整備を進める。この研究開発には、全ゲノム情報等 DB に登録されたデータを活用できることとする（データの活用に関しては、データの登録者にその了解を得ることとする）。例えば、生殖細胞系列から得られた配列データに対するバリエントの同手法は世界的にも標準化されつつあるが、体細胞から得られた配列データに対するバリエントの同手法はまだ研究の途上であるため、この後者に対するツール開発が、最初のテーマ候補になると考えられる。ただし、HudsonAlpha のように解析速度面において GATK を凌駕するシステムを開発する動きもある。このツール開発や、データ解析支援機能の体制に、若手のバイオインフォマティシャンを加える事でそれらの人材育成にも繋がると考えられる。

## (2) 全ゲノム情報等 DB に求められるインセンティブ

以下に、課題採択者、外部委託先（全ゲノム情報等 DB の構築・運営を行う機関、総合的な事務局）のインセンティブと、研究コミュニティが受けるベネフィットをまとめる。

- 課題採択者のインセンティブ
  - ✓ 電算資源（スパコン等）が利用可能
  - ✓ 情報解析サービスが利用可能（標準化パイプライン（FASTQ あるいは BAM→VCF）の提供を検討）
  - ✓ 共同研究の促進・拡大（データ提供者と利用者との合意形成支援、マッチング機能）  
※データ利用における裁量の保証（課題採択者にある）
  - ✓ 日本人標準ゲノム参照配列・頻度情報が利用可能（公募採択時に協力推奨）
  - ✓ アクセションナンバーの取得に当たっての負担軽減（論文化支援）
- 外部委託先のインセンティブ
  - ✓ 研究開発の実施（登録データを用いたツール開発）
  - ✓ 電算資源（スパコン等）の拡充
  - ✓ バイオインフォマティクス等の人材の定着
- 研究コミュニティとしてのベネフィット
  - ✓ オープン・制限公開データ等を介した研究の促進（NBDC（JGA 等）を介して）
  - ✓ インフォマティクス等によって得られる成果のナレッジシェアリング

### 4.5.3 医療のためのデータシェアリング基盤

本章には、「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」に求められるデータシェアリング基盤に関しての検討結果を示す。図 4-39 は、その検討結果をまとめた図である。この図にある通り、この基盤の目的は、クリニカルシーケンスによって得られたバリエーション情報及び臨床情報を医療で活用するために、医療・研究コミュニティでそれらの情報を含むデータを共有することである。これに登録されるデータは、最終的には、公開して問題のないと考えられるデータが非制限公開されることとなる。この基盤に登録されるデータは、研究的な価値よりも医学的な価値（遺伝子検査で参照できるという価値）が高いものであり、研究者にとっては、登録のためのデータセットを作成する事に、必ずしも強い動機があるとは考えにくい。そのために、「全ゲノム情報等 DB」の場合と同様に、課題採択者を支援する様々な機能や、課題採択者がそのような登録をするための様々なインセンティブが必要であると考えられる。以下に、その機能やインセンティブについての検討結果を整理する。ここでは、このためのデータシェアリング基盤を「臨床ゲノム情報統合 DB」ということにする。

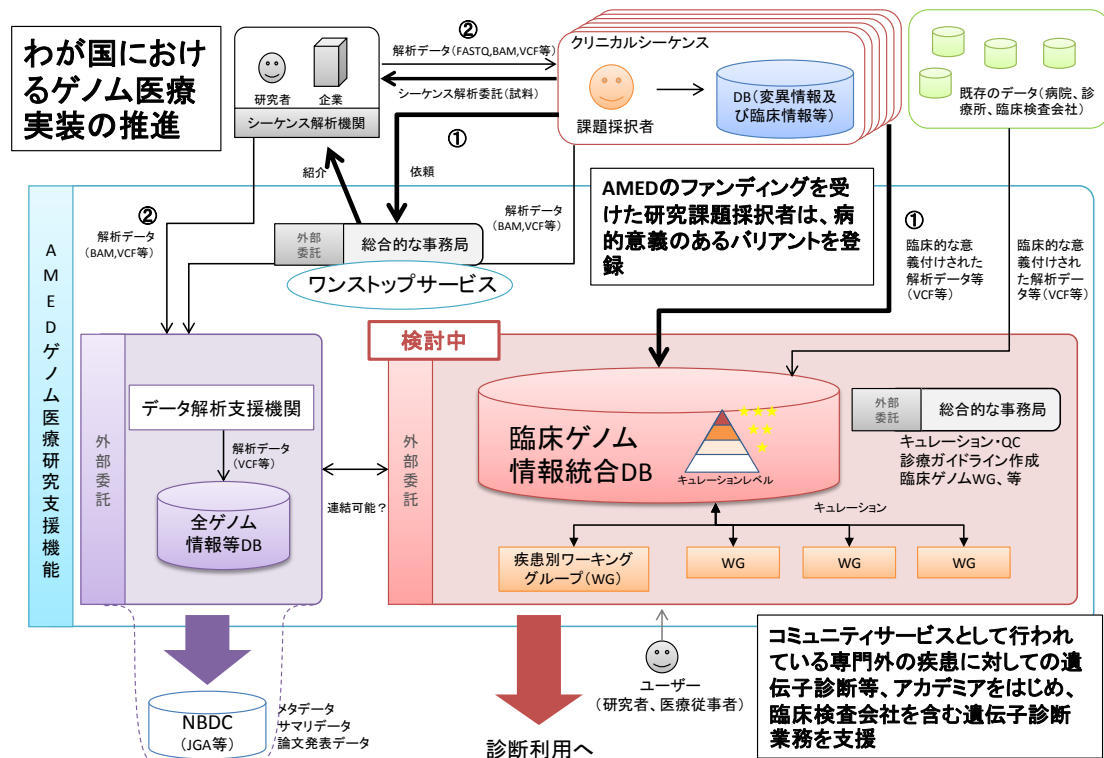


図 4-39 「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」に関する検討

### (1) 臨床ゲノム情報統合 DB の機能

以下に、臨床ゲノム情報統合 DB に求められる機能を整理する（総合的な事務局の機能に関しては、「全ゲノム情報等 DB」についての項で説明したため、ここでは省略する）。

- 総合的な事務局（キュレーションや QC 等）  
 キュレーションレベル（ClinVar におけるレビューレベル（表 4-12））の決定方法、バリエーションや臨床情報をアノテーションする方法やそのクオリティを一定に保つ方法（Quality Control : QC）に関する議論・決定、遺伝子検査に関する診療ガイドラインの作成、ワーキンググループの構築、等を実施する。ワーキンググループは、疾患の種類別や、アノテーション方法や標準化といったテーマ別に構築される。
- 既存のデータ（病院、診療所、臨床検査会社が保有するデータ）の取り込み  
 データベースの価値を高めるためには、データの量を確保することが必要であり、そのために、病院、診療所、臨床検査会社が既に保有しているデータを取り込んでいくことも必要であると考えられる。それらの機関が保有しているデータが、データ登録に適した形にアノテーション・整形されているとも限らず、それらの機関にその作業を実施する義務やデータを提出する義務はないため、作業や環境整備にかかるコストを補填する方法も検討する必要がある。
- 登録されたデータを非制限公開するためのユーザインタフェース  
 登録されたデータを利用者が分かりやすいように WEB ページ上に整理してインターネットに公開する必要がある。ClinVar と同様に（ClinVar については「4.4.3 章 医療のための既存データシェアリング基盤（ClinVar）」を参照）、登録されたデータをバ



リアント毎やバリエント-表現型の関係性毎に整理する機能 (図 4-17) や、キュレーションレベルを計算する機能 (表 4-12)、登録者の一覧を外部公開する機能 (表 4-16) が求められる。

## (2) 臨床ゲノム情報統合 DB に求められるインセンティブ

以下に、課題採択者、外部委託先 (臨床ゲノム情報統合 DB の構築・運営を行う機関) のインセンティブと、研究コミュニティが受ける恩恵をまとめる。

- 課題採択者のインセンティブ
  - ✓ データ登録をした研究者は次の公募採択時に加点される等の優遇処置
  - ✓ 登録者・登録関係者ごとの登録数の公表 (貢献度の公表)
  - ✓ 比較的簡便な登録方法の提供
- 外部委託先のインセンティブ
  - ✓ エキスパートパネルや WG のメンバーを公表
    - メンバーは世の中に専門家として認知される
    - 外部委託先は、エキスパートパネルや WG のハブとなり、情報流通の中心となる
- 医療従事者のインセンティブ
  - ✓ わが国におけるゲノム医療実装のための基盤
    - 自らが専門とする疾患以外を対象にコミュニティーサービスとして遺伝子検査を行っている医師に対して、その専門外の検査に関する情報を提供することで、その労力を削減する利点がある
    - 病的バリエントのデータベースの充実は、アカデミアに加えて、臨床検査会社による遺伝子診断業務を支援する基盤になると考えられる

## 4.6 まとめ

今後、AMED は「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」及び「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」といった事業をはじめとして、データシェアリングのための基盤及びポリシーの整備・施行を行うこととなっている。本調査（「研究・医療面において有用なデータシェアリング基盤の検討」）では、その整備・施行を支援することを目的として、欧米におけるデータシェアリング基盤及びポリシーについての調査を行った。

本調査では、欧米におけるゲノム医療に関わるデータシェアリング基盤及びポリシーを対象として、それらで取り扱われるデータの種類やフォーマット、公開メカニズム（制限公開／非制限公開）、データの登録手順や、登録までの期間、制限公開データに対する利用申請手順について整理した。NIH や Wellcome Trust による制限公開（dbGaP や EGA をその基盤とする制限公開）では、データが生成されてから短い期間の内にそれらが公開されることとなっており、さらに、世界中のあらゆる研究者・機関が利用を申請可能であるため、研究のためのインフラと人材を揃えている研究グループ（欧米に存在する一部のグループ）にとっては有利に働く場合があることが国内外の有識者から指摘されている。その一方で、DECIPHER では、研究者同士の同意に基づいて、それらの間でのみデータを共有できる基盤が構築・運用されている。MatchMaker Exchange は、その取組を複数の基盤を横断する形に拡張したものであり、合意形成の方法だけでなく、類似する研究参加者を検索する手法（研究参加者が保有しているバリエーション群や表現型で類似度を計算する手法）や、インターネット越しにその検索・合意形成を行うための API の開発も行っている。また、GeCIP では、研究対象とする疾患の種類（がんや希少疾患の種類毎）や、研究テーマ（バリエーションの解釈と研究参加者へのフィードバックや ELSI 等）毎にドメインが形成され、そこに所属する目的を同じくする研究者（主に英国の研究者）の間で、データ生成後の一定期間は 100K Genome Project のデータを共有できることとしている。DECIPHER や MatchMaker Exchange、GeCIP に実装されているデータを共有するためのメカニズムは、研究目的を同じくする研究者・研究グループの間で、自らの意思に基づいてデータを共有する相手を決め、その相手との間でデータの価値を確保するためのものである。GeCIP では、さらに、国内の研究者を保護する仕組みがそこに組み込まれている。これらのような制限的にデータを共有する方法（制限共有）は、日本の研究コミュニティにとっての重要なオプションであると考えられる。

この調査結果を受け、「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」及び「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」で整備されることになる基盤の要件、課題採択者及び外部委託先のインセンティブ、研究コミュニティや医療従事者が受ける恩恵について、洗い出して整理し、AMED によるデータシェアリングポリシーの作成に対して支援を行った。NIH や Wellcome Trust といった欧米の主要なファンディングエージェンシーや NBDC のガイドライン等、AMED によるポリシーに関連する情報を収集し、それらから AMED によるポリシーの関連箇所を抽出した。それらの材料等を踏まえた検討の経緯や、それらの材料に対するインデックス（どの資料の何ページ目に、AMED によるポリシーの関連箇所があるか）や運用のための注意点を整理することで、AMED によるデータシェアリングポリシーの作成に寄与できた。

## 参考文献

- (1) National Institutes of Health Genomic Data Sharing Policy、NIH、(2014)
- (2) Supplemental Information to the National Institutes of Health Genomic Data Sharing Policy、NIH、(2014)
- (3) データシェアリング関係ポリシー一覧、NIH、  
[https://www.nlm.nih.gov/NIHbmic/nih\\_data\\_sharing\\_policies.html](https://www.nlm.nih.gov/NIHbmic/nih_data_sharing_policies.html)
- (4) Final NIH Genomic Data Sharing Policy、NIH、(2014)
- (5) Example Plan addressing Key Elements for a Data Sharing Plan under NIH Extramural Support、NIH、[http://grants.nih.gov/grants/sharing\\_example\\_data\\_sharing\\_plan.doc](http://grants.nih.gov/grants/sharing_example_data_sharing_plan.doc)
- (6) NIH's genomic data sharing policy: timing and tradeoffs、Trends in Genetics、Jorge L. Contreras、(2014)
- (7) Prepublication data release, latency, and genome commons、Science、Jorge L. Contreras、(2010)
- (8) NCI Grant Policies、NCI、  
<http://www.cancer.gov/grants-training/grants-management/nci-policies>
- (9) Genomic Data Sharing (GDS) Policy、NCI、  
<http://www.cancer.gov/grants-training/grants-management/nci-policies/genomic-data>
- (10) The National Cancer Institute Policy Ensuring Public Availability of Results from NCI-supported Clinical Trials、NCI、  
<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-CA-15-011.html>
- (11) Data management and sharing、Wellcome Trust、  
<http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Spotlight-issues/Data-sharing/Data-management-and-sharing/index.htm>、(2010)
- (12) Policy on data management and sharing、Wellcome Trust、  
<http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Policy-and-position-statements/WTX035043.htm>、(2010)
- (13) Q&A: Wellcome Trust policy on data management and sharing、Wellcome Trust、  
<http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Spotlight-issues/Data-sharing/Data-management-and-sharing/WTX035045.htm>
- (14) Guidance for researchers: Developing a data management and sharing plan、Wellcome Trust、  
<http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Policy-and-position-statements/WTD002753.htm>、(2012)
- (15) Policy on intellectual property and patenting、Wellcome Trust、  
<http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Policy-and-position-statements/WTD002762.htm>
- (16) Sharing Data from Large-scale Biological Research Projects: A System of Tripartite Responsibility (the Fort Lauderdale Principles)、Wellcome Trust、(2003)
- (17) Prepublication data sharing (the Toronto statement)、Nature、Toronto International Data Release Workshop Authors、(2009)
- (18) Large-scale genetics research、Wellcome Trust、  
<http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Spotlight-issues/Data-sharing/Large-scale-genetics-research/index.htm>
- (19) Statement on genome data release (the Bermuda principles)、Wellcome Trust、

- <http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Policy-and-position-statements/WTD002751.htm>
- (20) DATA SHARING POLICY、 Wellcome Trust Sanger Institute、 (2015)
- (21) Goals, Structure, Policies and Guidelines、 ICGC、  
<https://icgc.org/icgc/goals-structure-policies-guidelines>
- (22) E. Consortium Policies and Guidelines、 ICGC、  
<https://icgc.org/icgc/goals-structure-policies-guidelines/e-consortium-policies-and-guidelines>
- (23) E.1 Informed Consent, Access and Ethical Oversight、 ICGC、  
<https://icgc.org/icgc/goals-structure-policies-guidelines/e1-informed-consent-access-and-ethical-oversight>、 (2012)
- (24) E.2 Data Release Policies、 ICGC、  
<https://icgc.org/icgc/goals-structure-policies-guidelines/e2-data-release-policies>
- (25) E.3 Publication Policy、 ICGC、  
<https://icgc.org/icgc/goals-structure-policies-guidelines/e3-publication-policy>、 (2011)
- (26) E.4 Intellectual Property Policy、 ICGC、  
<https://icgc.org/icgc/goals-structure-policies-guidelines/e4-intellectual-property-policy>
- (27) E.9 Data Management、 ICGC、  
<https://icgc.org/icgc/goals-structure-policies-guidelines/e9-data-management>
- (28) 第 5 期科学技術基本計画、首相官邸 閣議決定、(2016)
- (29) 中間とりまとめ、首相官邸健康・医療戦略推進本部 ゲノム医療実現推進協議会、(2015)
- (30) 研究データ共有ポリシーに関する調査、科学技術振興機構 情報企画部、(2015)
- (31) Office of Science and Technology Policy ホームページ、 White House、  
<https://www.whitehouse.gov/administration/eop/ostp>
- (32) OSTP Increasing Access to the Results of Federally Funded Scientific Research、 White House、 (2013)
- (33) RCUK Common Principles on Data Policy、 Research Councils UK、 (2015)
- (34) P-DIRECT データ共有ガイドライン、文部科学省、(2015)
- (35) NBDC ヒトデータ共有ガイドライン ver. 2.0、科学技術振興機構 バイオサイエンスデータベースセンター、(2015)
- (36) バイオバンク・ジャパン説明同意文書、東京大学医科学研究所 バイオバンク・ジャパン、  
[https://biobankjp.org/public/pdf/panf\\_v4.pdf](https://biobankjp.org/public/pdf/panf_v4.pdf)
- (37) 東北メディカル・メガバンク機構地域住民コホートの同意文書、東北大学東北メディカル・メガバンク機構、  
[http://www.megabank.tohoku.ac.jp/chco/rinrimen/pdf/doi\\_setsumei\\_20150929.pdf](http://www.megabank.tohoku.ac.jp/chco/rinrimen/pdf/doi_setsumei_20150929.pdf)
- (38) 平成 28 年度 医療分野の研究開発関連予算の概算要求のポイント、首相官邸 健康・医療戦略推進本部、(2015)
- (39) Facilitating collaboration in rare genetic disorders through effective matchmaking in DECIPHER、 Human Mutation、 Chatzimichali EA et al.、 (2015)
- (40) DECIPHER: database for the interpretation of phenotype-linked plausibly pathogenic sequence and copy-number variation、 Nucleic Acids Res.、 Bragin E et al、 (2014)
- (41) The Matchmaker Exchange API: automating patient matching through the exchange of structured phenotypic and genotypic profiles.、 Hum Mutat.、 Buske OJ et al、 (2015)
- (42) Genomics England Clinical Interpretation Partnership (GeCIP)、 Genomics England、 (2014)

- (43) ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype, Nucleic Acids Res., Landrum MJ et al., (2014)
- (44) ClinVar: A Central Repository for Interpretations of Clinically Relevant Variants, Human Variome Project, Melissa J Landrum, (2014)
- (45) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, Genetics in Medicine, Richards S et al., (2010)
- (46) ClinGen: The Clinical Genome Resource - Heidi Rehm, Human Variome Project, Heidi Rehm, (2014)
- (47) GenomeConnect: Matchmaking Between Patients, Clinical Laboratories, and Researchers to Improve Genomic Knowledge, Human Mutation, Kirkpatrick BE et al., (2015)
- (48) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, Genetics in Medicine, Richards S et al., (2015)
- (49) Cumulative Haploinsufficiency and Triplosensitivity Drive Aneuploidy Patterns to Shape the Cancer Genome, Cell, Teresa Davoli, (2014)
- (50) ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants, Nucleic Acids Research, Landrum MJ et al., (2016)

## 5. ゲノム医療の実現化における経済的な影響度調査

### 5.1 目的

今後の研究開発の進展によってゲノム医療実現で生じる、医療費削減や社会参加拡大を含めた経済的影響の予測・評価を行う。これにより、今後優先すべき研究開発関連施策の検討に資する。

#### 5.1.1 全体方針と留意点

- 研究開発の進展によって実現する将来のゲノム医療の潜在的な可能性を金額換算で示すことによって、ゲノム医療の研究開発の効果を適切に示す分析とする。
- 代表的・典型的な疾患を選んで推計する。経済的影響が大きいと期待されるものを選び、経済的評価になじまない疾患（希少疾患など）は対象外とする。
- ゲノム医療の実現、研究開発の方向性には不確定要素が大きいため、必要であれば仮定や想定を置き、規模感を適切に捉えられているかを検証する。  
ゲノム医療の「研究開発」のアウトカムを評価するものであり、「医療技術」の導入や選択を判断するための分析<sup>100</sup>ではない。例えば、代替技術との比較は行わない。
- 今後必要な情報収集を行えば、他のゲノム医療に展開できるような、シンプルな手法・フレームを開発する。（アカデミックな分析、保険収載の可否判断を行うものではない。）
- 現在の社会構造（人口構成、患者数、医療費等）のまま、ゲノム医療が実現し、普及した場合の経済的影響を推計するものとする。また、その状態までの遷移は考慮しない。これは研究成果の創出時点の設定が困難であること、社会構造の影響が混在することを避けることが理由である。

経済的影響評価はどの分野でも一般的に実施されているが、特に医療分野においては、「医療経済評価」として、中協の費用対効果評価専門部会で検討されるなど、近年政策的な位置づけが議論され、かつ手法に関するガイドラインも研究者によって作成されている。

ただし、こうした「医療経済評価」は、あくまでも「医療技術」の経済評価であり、今回実施しようとする「医療技術の研究開発投資」の経済評価ではない。そのため、こうした「医療経済評価」の既存手法を参考にしつつも、今回の目的にかなった手法を選択する必要がある。

「医療経済評価」の分類を表 5-1 に示す。今回の経済的影響の評価は、上記の違いがあるが、費用便益分析（Cost-Benefit Analysis : CBA）に相当する。

---

<sup>100</sup> 例えば、「医療技術」の経済評価の分析手法としては、『医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン・厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）「医療経済評価を応用した医療給付制度のあり方に関する研究」（研究代表者：福田敬）平成 24 年度総合研究報告書.2013」がまとめられている。

表 5-1 医療経済評価の分類

分類	評価手法	内容
費用効果分析	費用最小化分析 (Cost-Minimization Analysis : CMA)	効果は同じとして、費用の最小化を評価する。
	費用効果分析 (Cost-Effectiveness Analysis : CEA)	生存年など、同じ臨床指標を使って費用対効果を比較する。指標を共有する疾患を比較できる。
	費用効用分析 (Cost-Utility Analysis : CUA)	質調整生存年 (Quality-Adjusted Life Year : QALY) を効果として比較する。異なる疾患も比較できる。
費用便益分析	費用便益分析 (Cost-benefit Analysis : CBA)	様々な効果を金銭価値に換算して比較する。

一般に新しい医療技術は、全体として医療費の削減につながるとは限らない。しかし、代替技術が存在しない、あるいは存在していても質調整生存年 (QALY) で表されるような効果がより大きければ、その医療技術の導入意義が見いだされることになる。それでもメリットが見いだせない希少疾患のような場合でも、総合的な判断から導入される場合もある。

また、費用便益分析は効果を金銭価値に変換して比較することができるが、その変換方法に結果が依存することは排除できない。したがって、今回の分析においても経済的影響の大小「のみ」で研究開発すべき疾患を選定することは適切ではない。経済的影響が大きい疾患は研究開発投資の価値が大きいということはできるが、経済的影響が小さいことが直ちに研究開発投資の価値が小さいこととはならないと考えるべきである。

### 5.1.2 共通シナリオ

#### (1) 経済的影響予測・評価のスコープ設定

既存の経済的影響評価の事例・手法、「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」の経済的影響を考慮し、経済的影響のスコープは表 5-2 のように想定する。

表 5-2 スコープ設定

項目	設定例	考え方
地理的範囲	日本国内を想定する。	
時期・期間	ゲノム医療が実現した時期	ゲノム医療の実現には不確定要素が強く、特定時点を指定することは現実的ではないため、「仮に現在ゲノム医療が実現していたら」どの程度の経済的影響があるかを推計する。 (将来の人口構成等を仮定すれば推計は可能である。)
シナリオ	オミックス検査の普及による予防・発症予測、診断と治療の高度化、ファーマコゲノミクス等	「中間とりまとめ」の範囲を原則とし、重点や推計技術上の困難があれば考慮する。
対象疾患	2 型糖尿病、肺がん、大腸がん、認知症	「中間とりまとめ」の範囲を原則とし、重点や推計技術上の困難があれば考慮する。 経済的影響の評価になじまない希少疾患／難病等は除く。

(2) 想定される経済的影響のシナリオ（共通シナリオ）

医療による経済的影響のシナリオは表 5-3 のように分類できる<sup>101</sup>。ゲノム医療の経済的影響として、医療費削減を最優先とし、間接効果、新規市場の創出も視野に入れる。

表 5-3 想定される経済的影響のシナリオ

シナリオ	内容	対象
医療費削減	これまで治らなかった病気が治ったり、早期に発見して予防・治療できたり、発症を遅らせることによって、医療費・社会保障費（政府支出）が削減される。	○
間接効果	労働力率向上による付加価値増	○
新規市場の創出	新たな市場が生み出され、GDP が拡大する。 (検討対象とする市場はゲノム医療との関連、想定・情報収集の可能性を考慮して決定)	○

表 5-3 に示した経済的影響について、ゲノム医療に具体的にあてはめると表 5-4 のようになる。予防、診断及び治療、社会参加の段階が考えられるが、どの影響が大きいかは疾患別に異なる。

<sup>101</sup> 今回は経済的影響を評価することを目的としており、QOL 等を評価するものではない。



表 5-4 ゲノム医療の経済的影響の共通シナリオ

※下線を評価する。

段階	シナリオ	医療費等削減	間接効果	新規市場	備考
予防	健康な人が遺伝子関連検査を受けることにより、自分が将来発症しやすい病気を把握する。	(検査費増大)		<u>検査市場</u>	民間サービスを利用すれば新規市場となり、保険を利用すれば医療費増加となる。
	生活に留意することによって病気を発症しにくくなる。	<u>治療費削減</u>	<u>労働供給拡大</u> 罹病費用 (逸失所得) 死亡費用 (将来所得)		生活などの環境要因によって発症を低減できる場合のみ。 労働供給の GDP への貢献は対象者の年齢層にも影響される。
診断及び治療	病気の人がゲノム医療技術を活用した診断により、適切な治療方法、薬剤が適切か明らかになる。	検査費増大		<u>検査市場</u>	効果的な治療方法がある場合のみ。
	適切な治療方法、薬剤が開発されることにより、治療効果が高まり、治療期間が短くなり、治癒率が高まる／進行が遅くなる。	<u>治療費増加</u> <u>薬剤費増加</u>		(製薬市場増大)	新たな医療技術・薬剤の導入は医療費の増加を招くことがある。
	適切な治療方法、薬剤を選択することによって、効果が低い治療方法の選択がなくなる。	<u>治療費削減</u> <u>薬剤費削減</u>		(製薬市場減少)	効果が高いと期待される場合のみに治療を限定すれば医療費の増加の緩和が期待される。
社会参加	予防、診断、治療によって、社会参加が拡大する。		<u>労働供給拡大</u> 逸失所得 (罹病費用) 将来所得 (死亡費用)		

## 1) 予防

予防のロジックを図 5-1 に示す。遺伝子関連検査によって発症予測を行い、高リスク者と判断された者 (A) のうち、予防行動をとった者の発症率が、それ以外 (B) と同等まで低減される。

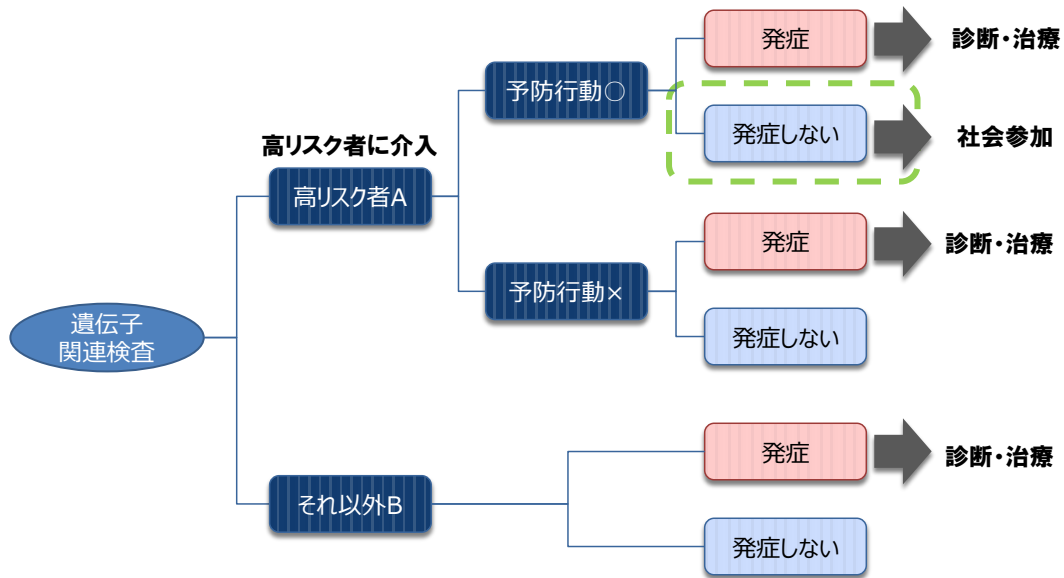


図 5-1 予防ロジック

予防の経済的影響の大きさに関わる要素としては以下がある。

- 遺伝子関連検査を受診する割合
- 遺伝子関連検査のコスト
- 遺伝子関連検査によって識別される高リスク者のかかりやすさ (リスク比<sup>102</sup>)
- 高リスク者のうち、生活改善等の予防行動を試みる割合

<sup>102</sup> かかりやすさは「リスク比」で表現されるが、発生頻度が低い場合は「リスク比」≒「オッズ比」と近似できるため、今回の推計では「リスク比」の数値として、「オッズ比」を用いている。

遺伝情報を知りたいと思う割合については、別途実施した「研究や診療における遺伝情報に関する市民意識調査報告」（別紙 3）による表 5-5 の結果を参考とすることができる。疾病によって異なるが、「知りたい」と「どちらかといえば知りたい」を合計すると、60%前後である。

表 5-5 遺伝情報を知りたいと思う割合  
 (出所：研究や診療における遺伝情報に関する市民意識調査報告)

	知りたい	どちらかといえば知りたい	どちらかといえば知りたくない	知りたくない	どちらともいえない
高血圧症や糖尿病等の生活習慣病のかかりやすさ	21.8%	41.0%	11.1%	10.2%	15.8%
成人になって発症する乳がん、卵巣がん、大腸がん等の一部治療法のある病気へのかかりやすさ	26.3%	38.5%	10.5%	10.0%	14.7%
抗がん剤等の薬の効きやすさや副作用の起こりやすさ	23.5%	39.2%	12.4%	9.5%	15.4%
アルツハイマー症等の予防や治療の難しい病気へのかかりやすさ	28.5%	37.3%	11.2%	9.4%	13.6%
現時点では治療法のない難病等の病気へのかかりやすさ	22.9%	34.7%	14.7%	12.0%	15.7%

遺伝子関連検査のコストについては、米国を中心とした「1000 ドルゲノムプロジェクト」が実施されてきたが、さらなるコストダウンが期待される。

介入によって予防行動を試みる割合については政策変数であり想定が難しいが、第 2 期全国医療費適正化計画（2013～2017 年度）では、2017 年度に特定健診実施率 70%、特定保健指導実施率 45%、メタボリックシンドローム該当者・予備群を 2008 年度比で 25%以上減を目標としていることを一つの参考とすることができる。

## 2) 診断及び治療

診断及び治療ロジックを図 5-2 に示す。発症者に対して遺伝子関連検査で診断を行い、分子標的薬等を使用して治療効果を高める。さらに、分子標的薬等の効果がある者のみに限定して治療することによって、不必要な治療費（薬剤費）を削減する<sup>103</sup>。

経済的影響の大きさに関わる要素としては以下がある。

- 治療において薬物治療が選択される割合
- 診断において遺伝子関連検査を実施する割合
- 遺伝子関連検査によって識別される分子標的薬の対象割合
- 分子標的薬による治療費及び生存率の変化

<sup>103</sup> 効果が出る者 1 人あたり、何人の治療が必要となるかを表す NNT (Number needed to treat) を小さくする効果である。

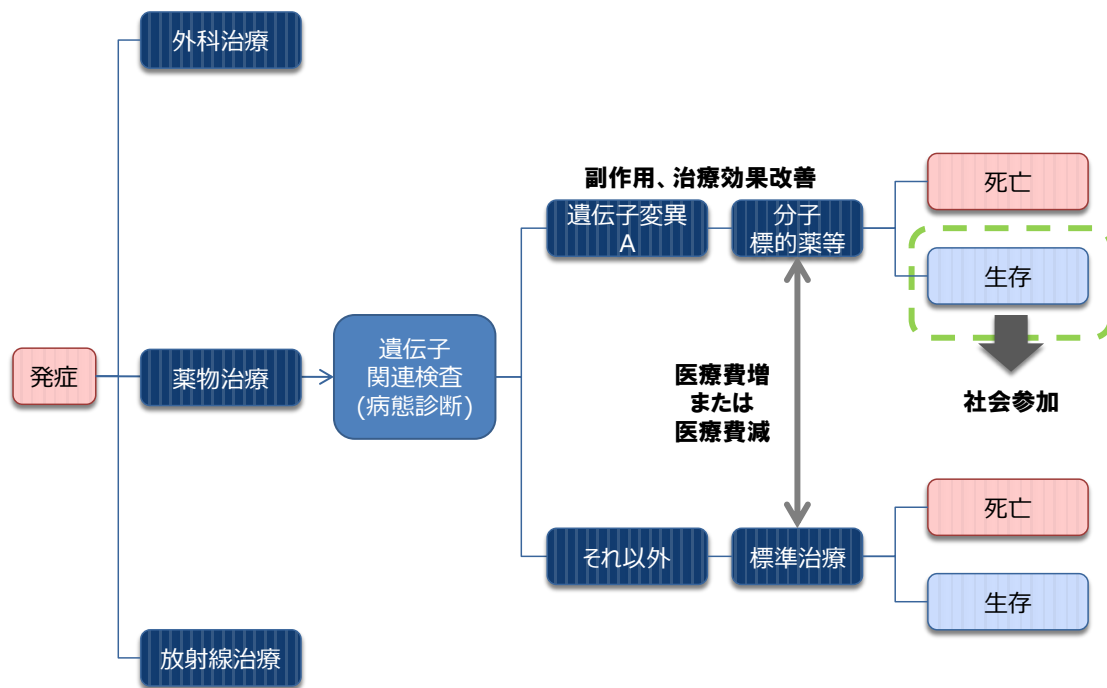


図 5-2 診断及び治療ロジック

### 3) 社会参加

予防によって発症を避けられた者、診断及び治療によって生存（延命）した者は、社会参加が可能となる。本人以外にもその介護者も対象となる。

経済的影響の大きさに関わる要素としては以下がある。

- 社会参加が妨げられる患者・介護者の割合
- 患者・介護者の性年齢構成（就業率に影響する）

性年齢構成については、性別に加えて生産年齢人口（労働力の中核をになう 15 歳～65 歳）とそれよりも高齢の世代の人口に分け、各々の就業率の違いを考慮する。就業率は表 5-6 のように想定する。

表 5-6 性年齢別就業率

（出所：総務省「平成 26 年労働力調査年報」から株式会社三菱総合研究所作成）

項目	男女計	男性	女性
就業率（15～64）	73%	82%	64%
就業率（65～）	21%	29%	14%

社会参加拡大による GDP の増加については、性年齢別に加えて産業別、職業別、地域別に異なることが考えられるが、計算において新たな社会参加者の属性区分に限界があるため、表 5-7 に示す一律に就業者あたり GDP を設定して適用する。財サービスの需給や労働の需

給は考慮せず、就業人口の拡大に比例して GDP、すなわち国の経済が一律に拡大するものとする。

表 5-7 就業者あたり GDP の想定  
(出所：内閣府「国民経済計算」及び総務省「労働力調査年報」から  
株式会社三菱総合研究所作成)

就業者数	万人	6,311	H25
名目 GDP	10 億円	483,110	H25
就業者あたり GDP	円	7,655,047	

なお、今回は GDP の算出を目的としているため、表 5-7 の数値を用いているが、疾病費用 (Cost of illness) の間接費用として、入院や通院により失われる機会費用である罹病費用や、人的資本の喪失として期待された将来所得を推計する死亡費用を算出する場合がある。これらは今回の対象としていない。また、GDP には計上されない無償労働の価値も対象としていない。

罹病費用や死亡費用の算出する場合には、労働の時間価値として、厚生労働省「賃金構造基本統計調査」等が用いられる。GDP には雇用者所得以外に営業余剰、固定資本減耗、間接税等が含まれているため、単価のみに着目すれば、「就業者あたり GDP」は、平均年収より大きい。

## 5.2 主要情報源

推計に利用可能な主要情報源を表 5-8 に示す。

表 5-8 主要情報源

名称	利用可能データ項目	説明
総務省「人口推計」	性年齢別人口	性年齢別の人口推計が示されている。
総務省 「労働力調査年報」	人口、就業者数	性年齢別の人口、就業者数が示されており、性年齢別の就業率を算出することができる。
厚生労働省 「人口動態調査」	出生数、死亡数	傷病分類別の死亡数が示されている。
厚生労働省 「国民医療費」	医療費	性年齢別、傷病分類別の医療費が示されている。
厚生労働省 「患者調査」	患者数	性年齢別、傷病分類別の推計患者数が示されている。 ただし、患者調査は「医療機関に入院・通院している患者」を見ており、かつ「主傷病」で集計していることに注意が必要である。

名称	利用可能データ項目	説明
厚生労働省「介護保険事業状況報告」	要介護（要支援）認定者数	要介護（要支援）度別（要支援1～要介護5）認定者数が示されている。
厚生労働省「社会医療診療行為別調査」	診療行為の内容、傷病の状況、調剤行為の内容及び薬剤の使用状況等	診療行為別にみた明細書（レセプト）1件当たりの点数が示されている。
厚生労働省「医療給付実態調査」	疾病分類別の件数、日数（回数）、点数（金額）	疾病分類別の1日（回）あたり点数が示されている。
日本透析医学会「慢性透析患者に関する基礎集計」	慢性透析患者数	主要原疾患別の慢性透析患者数が示されている。
国立がん研究センター「がん情報サービス」	部位毎の死亡、罹患、生存率	部位毎の死亡、罹患、生存率を集計・解析、予測している。

（参考）厚生労働統計一覧 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/itiran/index.html>

### 5.3 調査結果

患者数や医療費の規模、ゲノム医療の適用可能性を考慮し、2型糖尿病、アルツハイマー型認知症（以下、「アルツハイマー病」という。）、肺がん、大腸がんについて、ゲノム医療が実現した場合の経済的影響の推計を行った。ただし、これらの疾患のゲノム医療の実現に向けた研究の段階は異なっており、シナリオの蓋然性や実現までの期間は大きく異なってくる。そのため、5.1.2章に示した共通シナリオを基本としつつも、疾患毎の研究の状況に応じてシナリオの詳細度を設定して、計算を行っている。

まず、これらの疾患の概況を表 5-9 に示す。

表 5-9 対象疾患の概況

（出所：厚生労働省「患者調査の概況」及び「人口動態調査」及び「国民医療費の概況」から株式会社三菱総合研究所作成）

		糖尿病	認知症	大腸がん	肺がん
患者数	人	3,166,000	678,000	261,000	146,000
（参考）患者数内訳	人	2,186,000	534,000		
死亡者数	人	13,669	9,453	48,485	73,396
医療費	億円	8,348	2,684	5,577	4,255
介護費	億円		85,121		

注)「(参考)患者数内訳」は、それぞれ2型糖尿病、アルツハイマー病のみの患者数。患者数以外の数値は内訳が得られない。

### 5.3.1 糖尿病（2型糖尿病）

#### (1) 疾患別シナリオ

##### 1) 疾患の概要

糖尿病とは、インスリンの作用が不足することにより高血糖が継続している状態であり、発症機序の違いから1型糖尿病と2型糖尿病とに大別される。糖尿病は遺伝的要因と環境要因により発症するが、特に2型糖尿病では遺伝的要因のもとで、過食、運動不足、肥満、ストレス等の生活習慣に関連する環境要因が大きな影響を及ぼす。

糖尿病は進行すると網膜症、腎症、神経障害等の合併症を引き起こすほか、脳卒中や虚血性心疾患等の心血管疾患の発症を促進することが知られている。網膜症、腎症、神経障害は古くから糖尿病の三大合併症と呼ばれており、それぞれ糖尿病患者の23%、14%、37%を占めるとの調査結果も示されている<sup>104</sup>。また、例えば、血液透析が必要となる原因の1位は糖尿病が原因の腎疾患によるものであり、透析導入患者の43.5%を占めている<sup>105</sup>。

わが国の糖尿病患者は生活習慣の変化から増加傾向にあり、現在では約950万人、予備群を含めると2050万人と国民の5人に1人が該当すると推計されている<sup>106</sup>。また、年間医療費は約1兆2000億円に上る<sup>107</sup>。

糖尿病患者の増加を受け、国は2000年に「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」<sup>108</sup>の対象分野の1つに糖尿病を掲げ、目標値を設定すると共に、その後現在に至るまで糖尿病の発症予防や重症化予防のための様々な対策を行っている。目標値の例として、合併症（糖尿病腎症による年間新規透析導入患者数）は16,247人（2010年）を15,000人（2022年度）に減少させ、糖尿病有病者は890万人（2007年）から（1997年・2002年・2007年のデータから推計された2022年の予測値が1,410万人であるのに対し）1,000万人（2022年度）に増加を抑制しようとしている。2008年には糖尿病を含む生活習慣病予防のための特定健康診査・特定保健指導制度が導入され、ハイリスク者に対する生活習慣の改善に向けた保健指導が提供されている。

##### 2) ゲノム医療の適用可能性

前述のように糖尿病は成因によって、1型、2型、その他の特定の機序・疾患によるもの、妊娠糖尿病に分類される。1型は発症機構として膵β細胞破壊を特徴とする。2型はインスリン分泌低下とインスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）の両者が発症にかかわる。本調査では糖尿病患者の大部分が属する2型糖尿病を対象とする。

2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に、過食・運動不足などの生活習慣、及びその結果としての肥満が環境因子として加わりインスリ

<sup>104</sup> 日本臨床内科医会「日臨内研究2000」

<sup>105</sup> 一般社団法人日本透析医学会「2014年末の慢性透析患者に関する基礎集計」

<sup>106</sup> 厚生労働省「2012年国民健康・栄養調査」

<sup>107</sup> 厚生労働省「平成25年度国民医療費」

<sup>108</sup> 第1次期間として2000年～2012年、第2次期間として2013年～実施されている。

(<http://www.kenkouinippon21.gr.jp/>)

ン作用不足を生じて発症する。遺伝因子としては、大部分の症例では多因子遺伝が想定されているが、一部が解明されたに留まっている。インスリン分泌低下とインスリン感受性低下の両者が発病にかかわっており、この両因子の関与の割合は症例によって異なる<sup>109</sup>。

これまでに、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) により、2 型糖尿病の遺伝因子に関連するゲノム領域の探索が行われてきた。オッズ比は比較的低いが高頻度の高い遺伝因子として、欧米では *TCF7L2* 領域、日本人では *KCNQ1* 領域 (オッズ比 1.4 程度) が同定されている<sup>110,111</sup>。日本人においては *UBE2E2*、*C2CD4A/B* 領域も関連領域として知られている<sup>112</sup>。また、グリーンランドイヌイット人等の特殊な環境下で隔離された民族では、エクソームシーケンスにより、強力な関連遺伝子が同定されている例もある (オッズ比 10.3、アレル頻度 17%)<sup>113</sup>。

このような背景から、よりオッズ比の高い多型の探索、及び複数の関連遺伝子多型を組合せてリスク予測精度を向上させる研究も進められている。今村らの報告では、49 個の関連遺伝子を組合せることにより、ハイリスク群上位約 5% の抽出が可能とされており、この場合、最もリスクが低い群とはリスクスコアに約 10 倍の差があることが示されている<sup>114</sup>。

遺伝的要因と生活習慣介入効果の関連性については、米国 Diabetes Prevention Program の研究成果が知られている。生活習慣の改善により、*TCF7L2* 領域のリスクアレルを持つ群と持たない群とで、2 型糖尿病発症リスクが抑制されて同程度にまでなっている<sup>115</sup>。このことから、遺伝的リスク要因が有る場合であっても、生活習慣改善による糖尿病の予防が効果的である可能性が示唆されている。

なお、2 型糖尿病の治療における遺伝因子の関連として、*TCF7L2* (rs1225372) のリスクアレルを持つ群では、スルホニル尿素 (SU) 薬による治療目標達成率が有意に低下することが示されている<sup>116</sup>。また、日本人の GWAS により同定された関連遺伝子群のなかにも、既存の 2 型糖尿病治療薬の標的分子経路に関係していると考えられるものがあり、それらの治療薬の薬効に関連する可能性もあるとされている<sup>117</sup>。このように、遺伝情報が 2 型糖尿病の発症予測のみならず、治療薬の薬効予測、個別化治療に役立てられる可能性もある。

日本糖尿病学会では、2015 年に「第 3 次対糖尿病 5 カ年計画」<sup>118</sup>で、5 年後に遺伝情報に基づく新規治療薬開発、副作用回避、糖尿病治療薬選択、個別化予防を実現することを掲げている。

---

<sup>109</sup> 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告

([https://www.istage.jst.go.jp/article/tonyobyoy/53/6/53\\_6\\_450/\\_pdf](https://www.istage.jst.go.jp/article/tonyobyoy/53/6/53_6_450/_pdf))

<sup>110</sup> Yasuda et al., *Nat. Genet.* 2008 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711367>)

<sup>111</sup> Unoki et al., *Nat. Genet.* 2008 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711366>)

<sup>112</sup> Yamauchi et al., *Nat. Genet.* 2010 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818381>)

<sup>113</sup> Moltke et al., *Nature* 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043022>)

<sup>114</sup> Imamura et al., *J. Clin. Endocrinol Metab* 2013 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23956346>)

<sup>115</sup> Florez et al., *N. Engl. J. Med.* 2006 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855264>)

<sup>116</sup> Pearson et al., *Diabetes* 2007 (<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/56/8/2178.long>)

<sup>117</sup> Imamura et al., *Nat. Commun.* 2016 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26818947>)

<sup>118</sup> 日本糖尿病学会「第 3 次 対糖尿病 5 カ年計画」

([http://www.jds.or.jp/modules/education/index.php?content\\_id=23](http://www.jds.or.jp/modules/education/index.php?content_id=23))



## 糖尿病研究の更なる推進 ②

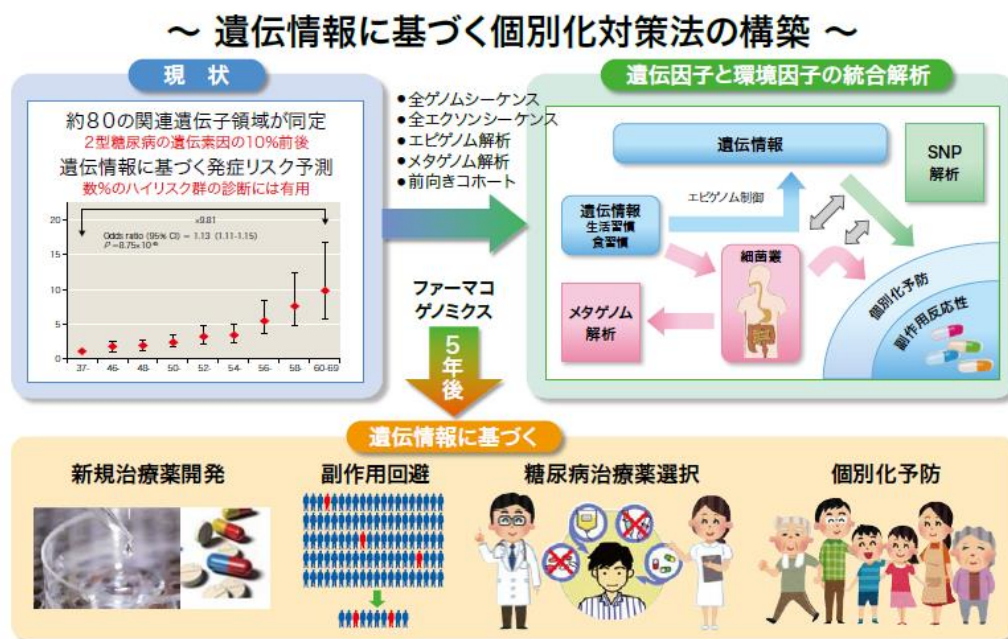


図 5-3 第3次対糖尿病5カ年計画  
(出所：日本糖尿病学会「第3次対糖尿病5カ年計画」)

### 3) 研究開発の展開方向性を踏まえた計算シナリオ

有識者インタビューや文献調査から、以下を想定してシナリオを作成した。

- 同一世代の60%が遺伝子関連検査を実施する(表5-5の結果を踏まえて想定)。
- 遺伝子関連検査の費用は30,000円となる。
- 日本人の2型糖尿病感受性遺伝子の発見が進み、血糖値測定等の既存手法を上回る効率的な高リスク者の発見が遺伝子関連検査により可能となる。  
現状の研究成果で発見された日本人の感受性遺伝子はオッズ比が比較的低い。しかし、インピュテーション法を組合せた高密度型GWAS、全エクソーム解析(WES)や全ゲノム解析(WGS)が発展することでアレル頻度が低いが、オッズ比が比較的高い遺伝因子が発見される可能性がある。さらに、ゲノムコホート研究、オミックス解析、遺伝統計学的解析等により複数の遺伝要因と環境要因の組み合わせを考慮したリスク予測研究が進展する。これらにより、リスクスコアとして(リスク比2.0、頻度10%)、あるいは(リスク比3.0、頻度15%)の差までを予測できるようになる(2パターン想定)。
- テーラーメイド予防が実現することにより、予防効果が高まる。  
環境因子と感受性遺伝子の関係がさらに明らかとなれば、必要な予防行動を個々人にあわせて絞り込むことができるため、結果として高リスク者の予防行動割合は高くなる。ここでは第2期全国医療費適正化計画の2017年度目標である特定保健指導実施率45%相当となるものとした。

表 5-10 糖尿病のゲノム医療シナリオ

段階	シナリオ	補足
予防	出生後の早い段階で遺伝子関連検査が行われ、将来糖尿病のリスクが高いことが把握される。高リスク者は、生活習慣に留意することで、糖尿病の発症率を低下させ、医療費が削減される。	糖尿病の発症は高齢に多いが、生活習慣を変えるためには、なるべく早期に検査をすることが望ましい。
診断及び治療	/	発症後も適切な治療により、重症化や合併症を避けることができるが、遺伝子関連検査を実施することによって、より効率的な実施が可能となるが、必要なデータは少ない。
社会参加		糖尿病を発症しない結果、重度の合併症も発症しない。そのため、糖尿腎症による透析患者が働けるようになり、GDPが拡大する。

## (2) モデル

### 1) 予防

出生後の早い段階で遺伝子関連検査が実施されることによって新規市場が生まれる。保険収載を想定しなければ医療費は増大しない。

項目	単位	男女計	出所		時点
出生数	人	1,003,539	統計	厚生労働省「人口動態統計（確定数）」	H26
検査実施割合	%	60%	(想定)	「研究や診療における遺伝情報に関する市民意識調査報告」をもとに設定（表 5-5）	
検査数	回	602,123	計算	出生数×検査実施割合	
検査単価	円	30,000	(想定)	DTC（MyCode等）と同水準	
検査市場	億円	181	計算	検査数×検査単価	

この検査結果に基づき、リスク比が高い者が明らかとなる。これらの高リスク者に対して予防行動を促し、その結果として高リスク者の発症が避けられれば、糖尿病の発症者が減少し、その分の医療費が削減される（図 5-1 参照）。

※リスク比（ $r_1/r_0$ ）については、2通りのシナリオで計算している。

項目	単位	男女計	男性	女性	出所		時点
患者数（2型糖尿病）	人	2,186,000	1,246,000	944,000	統計	厚生労働省「患者調査の概況」	H26
医療費（糖尿病）	億円	12,076	6,832	5,244	統計	厚生労働省「国民医療費の概況」	H25

項目	単位	男女計	男性	女性	出所		時点
医療費 (2型糖尿病)	億円	8,348	4,815	3,533	計算	医療費 (糖尿病) × 患者数 (インスリン非依存性糖尿病) / 患者数 (糖尿病)	
高リスク者割合 R	%	10% / 15%			(想定)		
リスク比 (r <sub>1</sub> /r <sub>0</sub> )	-	2.0 / 3.0			(想定)		
検査実施割合 (再掲)	%	60%			(想定)	「研究や診療における遺伝情報に関する市民意識調査報告」をもとに設定	
発見される高リスク者	%	6% / 9%			計算	R × (検査実施割合)	
予防行動割合	%	45%			(想定)	特定保健指導実施率の目標と同等	
発見される高リスク者 × 予防行動	%	3% / 4%			計算	(発見される高リスク者) × (予防行動割合)	
削減患者数 (2型糖尿病)	人	53,755 / 136,454	30,584 / 77,635	23,171 / 58,818	計算	(発見される高リスク者 × 予防行動) × { (r <sub>1</sub> /r <sub>0</sub> ) - 1 } ÷ { (R(r <sub>1</sub> /r <sub>0</sub> ) + (1-R)) } × 患者数 (2型糖尿病)	
医療費削減 (2型糖尿病)	億円	205 / 520	118 / 300	87 / 220	計算	(発見される高リスク者 × 予防行動) × { (r <sub>1</sub> /r <sub>0</sub> ) - 1 } ÷ { (R(r <sub>1</sub> /r <sub>0</sub> ) + (1-R)) } × 年間医療費 (2型糖尿病)	

さらに、糖尿病の発症が避けられれば、それに対応した合併症である糖尿病腎症の患者も減少する。

項目	単位	男女計	出所		時点
患者数（糖尿病）	人	3,166,000	統計	厚生労働省「患者調査の概況」	H26
糖尿病腎症による透析人口	人	118,081	統計	わが国の慢性透析療法の現況（日本透析医学会）	2014年
糖尿病患者に占める透析人口割合	%	4%	計算	糖尿病腎症による透析人口÷患者数（糖尿病）	
削減患者数（透析）	人	2,005 / 5,089	計算	削減患者数（2型糖尿病）×糖尿病腎症に占める透析人口割合	
一人当たり透析医療費	円	5,500,000	統計	550万/人・年（出所：厚生労働省 安心・信頼の医療の確保と予防の重視 <sup>119</sup> ）	2002年
医療費削減（透析）	億円	110 / 280	計算	一人当たり透析医療費×削減患者数（透析）	

## 2) 診断及び治療

データが不足しているために推計対象としていないが、1) で示したような予防ができずに発症した糖尿病患者に対しても、個別化医療を行うことによって、効果が低い薬剤投与の抑制、合併症の発生確率の抑制による医療費の削減が期待できる。

<sup>119</sup> <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshoh/iryouseido01/taikou03.html>

### 3) 社会参加

糖尿病患者のうち、病気を理由に休業している割合は、糖尿病患者に占める透析患者数の割合と同等程度として4%と想定する。

これら休業者の割合は糖尿病患者と年齢構成が同じと仮定し、就業率を用いて、糖尿病を発症しないことによる労働供給増とする。

就業者あたり GDP を乗じて、名目 GDP の増分を算出することができる。

項目	単位	男女計	男性	女性	出所		時点
患者に占める休業者割合	%	4%			(想定)	透析患者数の割合程度	
労働供給増	人	2,005 /5,089	1,141 /2,896	864 /2,194	計算	削減患者数×患者に占める休業者割合	
患者数(インスリン非依存性糖尿病)うち15歳未満	人	1,000	0	0	統計	厚生労働省「患者調査の概況」	H26
患者数(インスリン非依存性糖尿病)うち15-64歳	人	743,000	477,000	265,000			
患者数(インスリン非依存性糖尿病)うち65歳以上	人	1,446,000	769,000	678,000			
労働供給増うち15歳未満	人	1 / 2	0 / 0	0 / 0	計算	患者数(インスリン非依存性糖尿病)の性年齢別構成で案分	
労働供給増うち15-64歳	人	680 /1,727	437 /1,108	243 /616			
労働供給増うち65歳以上	人	1,324 /3,360	704 /1,787	621 /1,577			
就業率(15~)	%	57%	68%	48%	統計	平成26年労働力調査年報(表5-6)	H26
就業率(15~64)	%	73%	82%	64%			
就業率(65~)	%	21%	29%	14%			
就業者数増	人	770 /1,954	562 /1,428	243 /618	計算	労働供給増×就業率	
就業者あたりGDP	円	7,655,047			(想定)	内閣府「国民経済計算」、総務省「労働力調査年報」から設定(表5-7)	
名目GDP増分	億円	59 / 150	43 / 109	19 / 47	計算	就業者数増×就業者あたりGDP	

### (3) 結果と留意点

- 遺伝子関連検査によって予め発症リスクが高い者を対象とし、個別化予防を実現して発症を避けることが出来れば、医療費の削減に大きくつながる。ただし、予防、予防行動率の向上を図るための費用は推計していないため、これらの費用が大きくなれば、削減効果は相殺される可能性がある。

- 予防による医療費の削減効果は、予防行動をとる者の割合に直接影響される。ゲノム医療によって、画一的ではなく個別に効果的な予防方法が明らかとなれば、この割合をさらに高めることが期待される。
- ゲノム医療によって予防が可能となれば労働供給が増加し、GDP の拡大が期待できるが、糖尿病は高齢者に多いため、就業率を考慮すると本人による労働供給の効果は限定される。

その他、必要なデータの不足等から今回の推計では考慮していないが、次の点が考えられる。

- 食生活の変化や高齢化によって糖尿病の患者は今後ますます増加することが予想されており、それによって、効果はさらに大きくなる。
- 糖尿病は糖尿病腎症以外にも網膜症による視力障害、心筋梗塞、脳梗塞、高齢者の認知症発症や骨折、下肢切断、歯周病等の多様な合併症を引き起こすため、予防が進めば、それらの削減による効果も期待できる。
- 遺伝子関連検査によって適切な治療方法や副作用の可能性が明らかになり、個別化医療が実現すれば、さらに医療費の削減や、労働供給の拡大が期待できる。

### 5.3.2 認知症（アルツハイマー病）

#### (1) 疾患別シナリオ

##### 1) 疾患の概要

認知症とは、脳の神経細胞の活動が障害されて起こる記憶障害や見当識障害等の高次脳機能障害を呈する症状であり、主にアルツハイマー病等の変性疾患や脳梗塞等の脳血管疾患によって引き起こされる。記憶障害等の症状は中核症状と呼ばれるが、そこに本人の性格や環境等の様々な要因が影響し、うつ状態や幻覚・妄想、徘徊等の行動・心理症状が起こると考えられている。

脳血管性の認知症の場合、原因疾患の重症度によりその後の経過は異なるが、アルツハイマー病の場合は比較的ゆるやかに、かつ時間ともに確実に症状が進行する。アルツハイマー病の病因はいまだ解明されていないが、アミロイドβと呼ばれるタンパク質が集積することで脳の神経原線維変化が生じ、神経細胞死に至るとい説が有力視されている。

認知症の最大の危険因子は加齢であり、わが国の 65 歳以上高齢者の認知症有病率は 8～10%と推定されている。厚生労働省によると、2012 年の認知症高齢者の数は約 462 万人であり、2025 年までには 700 万人を超えると推計されている<sup>120</sup>。認知症高齢者の増加は医療だけでなく介護費用も増大させる。慶應義塾大学の研究班による推計によると、認知症の社会的費用は年間約 14.5 兆円（医療費：1.9 兆円、介護費：6.4 兆円、インフォーマルケアコスト：6.2 兆円）に上るとの結果が示されている<sup>121</sup>。

<sup>120</sup> 認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）

([http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/nop1-2\\_3.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/nop1-2_3.pdf))

<sup>121</sup> プレスリリース ([http://www.keio.ac.jp/ja/press\\_release/2015/osa3qr000000wfwb-att/20150529\\_02.pdf](http://www.keio.ac.jp/ja/press_release/2015/osa3qr000000wfwb-att/20150529_02.pdf))

こうした状況を受け、国は厚生労働省を中心として「認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）」を策定し、認知症の予防法や治療法の研究開発等を含めた総合的な対策を行っている<sup>122</sup>。

## 2) ゲノム医療の適用可能性

アルツハイマー病は、家族歴のある家族性アルツハイマー病と家族歴のない孤発性アルツハイマー病とが知られており、またこれらはそれぞれ発症年齢で早発型と遅発型とに大別されている<sup>123</sup>。

常染色体遺伝形式を示す家族性アルツハイマー病では *APP*、*PSEN1*、*PSEN2* 等の遺伝子変異が発症の原因として明らかにされているが、アルツハイマー病の約 1%に限られる。また、アルツハイマー病のリスク因子としては、*ApoE* 遺伝子多型が最も強力な関連遺伝子として知られている。このほか、GWAS 研究やメタ解析から、オッズ比は比較的低いものの複数の関連遺伝子が解明されている。*ApoE* には、 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$  の 3 つの対立遺伝子が存在し、日本人における各々の対立遺伝子頻度は、健常者では $\epsilon 2$  が 5%、 $\epsilon 3$  が 85%、 $\epsilon 4$  が 10%前後だが、アルツハイマー病患者では、 $\epsilon 4$  の頻度が 30~40%であることが知られている。 $\epsilon 4$  アリルを 1 個有した場合、2 個有した場合のアルツハイマー病発症リスクはそれぞれ、2-4 倍、5-30 倍に上昇するとされ、発症年齢も早まる。日本人を含む複数の人種を対象に、遅発型アルツハイマー病と *ApoE* 領域との関連性について GWAS 解析を行った研究では、*ApoE* の  $\epsilon 4$  アリルと関連する SNP である rs429358 のオッズ比は 5.5 であると報告されている<sup>124</sup>。逆に、 $\epsilon 2$  対立遺伝子は防御因子として働き、発症年齢を遅延する。しかし、 $\epsilon 4$  を持たないアルツハイマー病患者が存在すること、また、 $\epsilon 4$  を持っても発症しない場合があることから、 $\epsilon 4$  対立遺伝子を持つことはアルツハイマー病発症の直接的な原因ではなく、強力な遺伝的危険因子として理解されている。*ApoE* の  $\epsilon 4$  対立遺伝子がアルツハイマー病発症のリスクとなるメカニズムの詳細は不明であるが、防御的な遺伝要因、個人の生活習慣や環境要因の影響も考えられている。また、アルツハイマー病の発症時期は高齢になってからであることから、エピジェネティックな因子が働いていることも考えられている。認知症疾患治療ガイドラインでは、今後、根本的な予防・治療法が開発され治療適用の重要な因子となるまで、*ApoE* 遺伝子多型のルーチン検索は控えるべきであるとされている<sup>125</sup>。

疾患の遺伝的要因の解明において、これまで進められてきた GWAS 解析は Common SNP（頻度 5%以上の SNP）を用いた遺伝子探索であるため、頻度は低いが発症に強い遺伝子を発見できていない可能性が指摘されている（Missing heritability）。全ゲノム解析（WGS）を用いることで、そのような遺伝子を発見できる可能性がある。また、疾患関連遺伝子の解明

<sup>122</sup> 認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）

（[http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/nop1-2\\_3.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/nop1-2_3.pdf)）、

認知症への取組（<http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/dementia/>）

<sup>123</sup> アルツハイマー病危険因子としてのアポリポ蛋白質 E とその受容体の分子遺伝学

（[http://lifesciencedb.jp/dbsearch/Literature/get\\_pne\\_cgpdf.php?year=1996&number=4110&file=9Qet7dZJIvgk9PLUSr2uSDRNA==](http://lifesciencedb.jp/dbsearch/Literature/get_pne_cgpdf.php?year=1996&number=4110&file=9Qet7dZJIvgk9PLUSr2uSDRNA==)）

<sup>124</sup> Miyashita et al., *PLoS One* 2013（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23565137>）

<sup>125</sup> 日本神経学会「認知症疾患治療ガイドライン 2010」（<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html>）、医療の俯瞰報告書～認知症（特にアルツハイマー型認知症）について～

（<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2009/WR/CRDS-FY2009-WR-09.pdf>）

には、サンプル数の確保も重要な課題であるが、個々の疾患を重点的に扱う 1 万～10 万規模のコホートが必要であると考えられている。

現在、アルツハイマー病の根本治療薬として承認された薬剤は存在していないが、アルツハイマー病の病理学的所見（アミロイドβの蓄積等）は認知症症状が現れるよりも 10 年以上前から不可逆的に始まると考えられており<sup>126</sup>、早期段階における介入をめざした治療薬の開発が世界的に進められている。APP、PSEN1、PSEN2 等の家族性アルツハイマー病の遺伝因子保因者等を対象に、アミロイド仮説に基づいた候補薬（抗アミロイドβ抗体等）を用いた大規模な治験が実施されている<sup>127</sup>。また、アルツハイマー病の危険因子として確立している ApoE ε4 アリルのホモ保因者等、一部の高リスク者を対象とした治験も開始されている<sup>128</sup>。

現時点で解明されている遺伝子は、家族性アルツハイマー病を中心としたものであり、候補薬を用いた治験の多くは、家族性アルツハイマー病のリスク保因者や MCI（軽度認知障害）患者、軽度の認知症患者を対象に行われている。今後、根本的な予防・治療法が開発が進展し、遺伝的要因の解明が進むことで、遺伝情報が孤発性を含めたアルツハイマー病のリスク予測と治療に役立てられる可能性がある。

### 3) 研究開発の展開方向性を踏まえた計算シナリオ

有識者インタビューや文献調査から、以下を想定してシナリオを作成した。アルツハイマー病の予防や根本的な治療については、研究が積み重ねられて進展しているものの、現時点の達成状況から実現を想定した推計を行うことは現実的ではない。そこで、次のように 2 つのパターンの数値を算出する。このことで、今後の研究の進展による定量的な効果の「幅」を見ることができる。

- アルツハイマー病患者の現時点の医療費、介護費を算出する。また、患者及び介護者の社会参加（労働供給）が妨げられていることによる効果を算出する。これは、アルツハイマー病による社会的な負担を表しており、アルツハイマー病の予防や治療が可能となった場合の効果の上限であるとみることできる。
- 研究の進展により、アルツハイマー病のうち、常染色体遺伝形式の家族性アルツハイマー病（アルツハイマー病の 1%と想定）について、予防または治療によって社会参加が可能となった場合について推計する。現時点で予防、診断、治療の手段が不明であり、これらのコストは算出しない。
- 参考値として、アルツハイマー病患者の医療費、介護費のうち、ApoE のε4 アリル保因者（リスク比 5.5、頻度 10%と想定）による分を計算する。

<sup>126</sup> Bateman et al., *N. Engl. J. Med.* 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784036>)

<sup>127</sup> DIAN TU

(<https://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/dominantly-inherited-alzheimer-network-trial-opportunity-prevent-dementia>)

<sup>128</sup> API APOE4 Trial

(<http://banneralz.org/research-clinical-trials/types-of-research-studies/alzheimer%E2%80%99s-prevention-initiative.aspx>)



## (2) モデル

### 1) 医療費、介護費

アルツハイマー病による医療費、介護費を計算する。

まず、医療費について示す。

項目	単位	男女計	男性	女性	出所		時点
患者数（アルツハイマー病）	人	534,000	142,000	392,000	統計	厚生労働省「患者調査の概況」	H26
医療費（アルツハイマー病）	億円	2,684	861	1,824	統計	厚生労働省「国民医療費の概況」	H25

介護費についても同様に、アルツハイマー病による要介護者が予防によって減少するとして計算することが可能である。

項目	単位	男女計	出所		時点
要介護者（65歳以上）	人	5,840,000	統計	厚生労働省「介護保険事業状況報告（年報）」	H25
介護保険給付費（利用者負担を除いた額）	億円	85,121			
一人当たり介護保険給付費	円	1,457,551	計算	介護保険給付費÷要介護者	
65歳以上の要介護者等について、介護が必要になった主な原因が「認知症」	%	16%	統計	厚生労働省「国民生活基礎調査」	H25
認知症全体に占めるアルツハイマー病の割合	%	64%	計算	Wada-Isoe et al.による海士町の値 <sup>129</sup>	2008
65歳以上の要介護者等について、介護が必要になった主な原因が「アルツハイマー病」	%	10%	計算	(認知症/要介護者) × (アルツハイマー病/認知症)	
アルツハイマー病による要介護者（65歳以上）	人	610,254	計算	要介護者数×アルツハイマー病が原因割合	
介護費	億円	8,895	計算	一人当たり介護保険給付費×要介護者数	

<sup>129</sup> Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, et al: Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 2009; 32:101–106. (<http://www.karger.com/Article/Pdf/353444>)

## 2) 社会参加型（労働供給）

アルツハイマー病では本人のみならず、介護で仕事を休まざるを得なかった人の分のGDPが失われている。

まず、本人について考える。アルツハイマー病については、「患者調査の概況」で捕捉されている患者数よりも要介護者が多いため、要介護者の数値が調査されている65歳以上についての患者数と要介護者数の比率を使って、要介護者数を算出し、これを失われた労働供給増とする。

### 【本人】

項目	単位	男女計	男性	女性	出所	時点	
アルツハイマー病による要介護者（65歳以上）	人	610,254	158,387	451,868	計算	要介護者数×アルツハイマー病が原因割合	
労働供給（65～）	人	610,254	158,387	451,868	計算		
就業率（15～64）	%	73%	82%	64%	統計	平成26年労働力調査年報	H26
就業率（65～）	%	21%	29%	14%			H26
就業者数	人	111,095	46,439	64,656	計算	労働供給×就業率	
就業者あたりGDP	円	7,655,047			計算	0	0
名目GDP当該分	億円	8,504	3,555	4,949	計算	就業者数×就業者あたりGDP	

次に介護者については、国民生活基礎調査において、要介護者あたりの介護者数が年齢別に調査されているため、これを用いて計算する。

【介護者】

項目	単位	男女計	男性	女性	出所	時点
要介護者あたり介護者数（～64）	人	0.305	0.093	0.212	統計	H25 国民生活基礎調査
要介護者あたり介護者数（65～）	人	0.311	0.100	0.211		
労働供給（～64）	人	186,024	56,717	129,307	計算	要介護者数×要介護者あたり介護者数
労働供給（65～）	人	189,740	60,885	128,855		
就業率（15～64）	%	73%	82%	64%	統計	平成26年 労働力調査年報
就業率（65～）	%	21%	29%	14%		
就業者数	人	164,823	64,090	100,733	計算	労働供給×就業率
就業者あたりGDP	円	7,655,047			計算	内閣府「国民経済計算」、総務省「労働力調査年報」から設定（表 5-7）
名目GDP当該分	億円	12,617	4,906	7,711	計算	就業者数×就業者あたりGDP

3) 常染色体遺伝形式の家族性アルツハイマー病が克服された場合

常染色体遺伝形式の家族性アルツハイマー病がアルツハイマー病全体の1%と想定すれば、1) と 2) における負担の1%が軽減されることになる。

#### 4) (参考) ApoE の ε4 アリル保因者による分

1) と 2) のうち、ApoE のε4 アリル保因者 (高リスク者) による分を以下のように計算することができる。

##### 【医療介護費】

項目	単位	男女計	男性	女性	出所	時点
患者数 (アルツハイマー病)	人	534,000	142,000	392,000	統計 厚生労働省「患者調査の概況」	H26
医療費 (アルツハイマー病)	億円	2,684	861	1,824	統計 厚生労働省「国民医療費の概況」	H25
高リスク者割合 R	%	10%			(想定)	
リスク比 (r1/r0)	-	5.5			(想定)	
高リスク者患者数 (アルツハイマー病)	人	202,552	53,862	148,690	計算 高リスク者割合 R × (r1/r0) ÷ {(R(r1/r0)+(1-R))} × 患者数	
高リスク者医療費 (アルツハイマー病)	億円	1,018	327	692	計算 (発見される高リスク者 × 予防行動) × (r1/r0) ÷ {(R(r1/r0)+(1-R))} × 医療費	
要介護者 (65 歳以上)	人	5,840,000			統計 厚生労働省「介護保険事業状況報告 (年報)」	H25 年度末
介護保険給付費 (利用者負担を除いた額)	億円	85,121			統計 厚生労働省「介護保険事業状況報告 (年報)」	H25
一人当たり介護保険給付費	円	1,457,551			計算 介護保険給付費 ÷ 要介護者	
65 歳以上の要介護者等について、介護が必要になった主な原因が「認知症」	%	16%			統計 厚生労働省「国民生活基礎調査」	H25
認知症全体に占めるアルツハイマー病の割合	%	64%			計算 Wada-Isoe et al.による海士町の値	2008
65 歳以上の要介護者等について、介護が必要になった主な原因が「アルツハイマー病」	%	10%			計算 (認知症/要介護者) × (アルツハイマー病/認知症)	
アルツハイマー病による要介護者 (65 歳以上)	人	610,254	158,387	451,868	計算 要介護者数 × アルツハイマー病が原因割合	

項目	単位	男女計	男性	女性	出所	時点	
アルツハイマー病のうち高リスク者割合	%	38%			計算	高リスク者患者数÷患者数	
高リスク者要介護者数(アルツハイマー病)	人	231,476	60,078	171,398	計算	アルツハイマー病による要介護者×アルツハイマー病のうち高リスク者割合	
高リスク者介護費(アルツハイマー病)	億円	3,374			計算	一人当たり介護保険給付費×要介護者数	
高リスク者医療介護費(合計)	億円	4,392			計算		

### 【労働供給(本人)】

項目	単位	男女計	男性	女性	出所	時点	
アルツハイマー病による要介護者(65歳以上)	人	610,254	158,387	451,868	計算	要介護者数×アルツハイマー病が原因割合	
労働供給(65～)	人	217,948	56,567	161,381	計算		
就業率(15～64)	%	73%	82%	64%	統計	平成26年 労働力調査年報	H26
就業率(65～)	%	21%	29%	14%			H26
就業者数	人	42,140	17,615	24,525	計算	労働供給増×就業率	
就業者あたりGDP	円	7,655,047	7,655,047	7,655,047	計算		
名目GDP当該分	億円	3,226	1,348	1,877	計算	就業者数×就業者あたりGDP	

### 【労働供給(介護者)】

項目	単位	男女計	男性	女性	出所	時点	
要介護者あたり介護者数(～64)	人	0.305	0.093	0.212	統計	H25 国民生活基礎調査	H25
要介護者あたり介護者数(65～)	人	0.311	0.100	0.211			
労働供給(～64)	人	70,561	21,513	49,047	計算	要介護者数×要介護者あたり介護者数	
労働供給(65～)	人	71,970	23,094	48,876			
就業率(15～64)	%	73%	82%	64%	統計	平成26年 労働力調査年報	H26
就業率(65～)	%	21%	29%	14%			
就業者数	人	62,519	24,310	38,209	計算	労働供給×就業率	

就業者あたり GDP	円	7,655,047			計算	内閣府「国民経済計算」、総務省「労働力調査年報」から設定。
名目 GDP 当該分	億円	4,786	1,861	2,925	計算	就業者数×就業者あたり GDP

### (3) 結果と留意点

- アルツハイマー病による医療費、介護費、本人や介護者の社会参加が妨げられる影響は極めて大きい。アルツハイマー病の克服が重要な課題であることを示している。
- アルツハイマー病の予防や治療は研究の途上であり、現時点で予防や治療が期待できる規模は小さい。ゲノム医療の研究開発による今後の進展が期待される。

その他、必要なデータの不足等から今回の推計では考慮していないが、次の点が考えられる。

- 高齢化によってアルツハイマー病の患者は今後ますます増加することが予想されており、それによって、効果はさらに大きくなる。

## 5.3.3 肺がん、大腸がん

### (1) 疾患別シナリオ

#### 1) 疾患の概要

がん（悪性新生物）は昭和 56 年以降日本人の死亡順位の第 1 位であり、その死亡率は現在に至るまで一貫して上昇を続けている<sup>130</sup>。2013 年時点の統計によると、死亡数が多いがんの部位として、男性では肺がんが第 1 位、大腸がんは第 3 位となっており、また女性では大腸がんが第 1 位、肺がんは第 2 位となっている。

国は 2006 年のがん対策基本法を制定し、同法律に基づくがん対策基本計画を策定してわが国におけるがん対策を推進してきた。2011 年には同計画の見直しが行われ、2012 年から 2017 年までの 5 年間を対象としたがん対策推進計画が策定された。同計画では、平成 34 年度までに成人喫煙率を 12%、未成年者の喫煙率を 0%にすることや、がん検診（胃・肺・大腸・乳・子宮頸）の受診率を 5 年以内に 50%に向上させることなどを政策目標として掲げている<sup>131</sup>。

<sup>130</sup> 厚生労働省「人口動態統計調査」

<sup>131</sup> がん・感染症センター都立駒込病院 遺伝性大腸がんカウンセリング外来  
([http://www.cick.jp/visits/idensei\\_daichogan\\_counseling.html](http://www.cick.jp/visits/idensei_daichogan_counseling.html))

## a. 大腸がん

大腸がんは早期に治療すればほぼ治癒が可能であるため、5年生存率は男女とも7割程度となっているが、罹患率が高いために死亡者数は多い<sup>132</sup>。

大腸がんは高齢化の進展や食の欧米化の影響などにより増加傾向にあり、今後もさらに増加することが予測されている。また、5～10%の大腸がんは遺伝的要因によって引き起こされることが明らかとなっている<sup>133</sup>。

## b. 肺がん

肺がんはリンパ節等へ転移するケースが多いため、他のがんに比べ予後が悪く、5年生存率は男性で25%、女性で41%となっている。

肺がんについては喫煙習慣が最大のリスク要因であると考えられている。日本人を対象とした研究（2008年）では、喫煙者の肺がんリスクは男性で4.8倍、女性で3.9倍との結果が示されている。また、喫煙者における発がんリスクが遺伝的な要因で変わる可能性についても示唆されている。

## 2) ゲノム医療の適用可能性

### a. 大腸がん

大部分の大腸がんは非遺伝性で環境因子への暴露が主な成因とされる散発性大腸がんである。大腸粘膜細胞の遺伝子に変異が蓄積し、加齢とともに罹患率が高まる。一方、大腸がんのなかには遺伝するものがあり、これらは若年発症多発傾向にある。遺伝性大腸がんのなかで頻度が高い疾患として、リンチ症候群（遺伝性非ポリポシス大腸がん：Hereditary Non-Polyposis Colorectal cancer：HNPCC）や家族性大腸腺腫症（Familial Adenomatous Polyposis：FAP）が知られており、常染色体優性遺伝形式をとる<sup>134</sup>。リンチ症候群の補助診断としては、マイクロサテライト不安定性（MSI）検査が行われている。

大腸がんの治療方法について図5-4に示す。薬物治療には、術後再発抑制を目的とした補助薬物治療と切除不能な進行再発大腸がんを対象とした全身薬物治療がある。術後補助薬物治療については、分子標的薬は用いられないが、切除不能進行再発大腸がんに対する薬物治療として、特に一次・二次治療において抗VEGF（血管内皮細胞増殖因子）抗体や抗EGFR（上皮成長因子受容体）抗体などの分子標的治療薬が適応となる症例には薬物治療との併用が推奨される。一方、分子標的治療薬の適応とならない場合は、薬物治療単独が推奨される。

<sup>135</sup>

大腸がんの約80%にEGFRの高発現が認められる。このEGFRを標的とした分子標的薬の効果予測因子として、RAS（KRAS/NRAS）が明らかになっており、RAS遺伝子変異を有する患者は、抗EGFR抗体薬投与による利益（延命効果、腫瘍縮小）が得られない可能性が

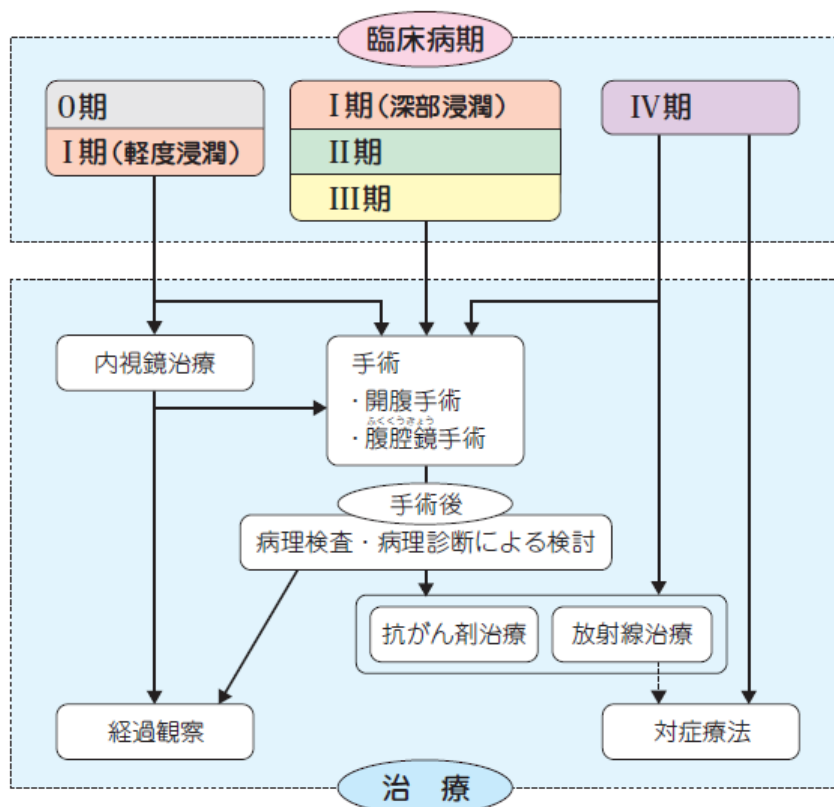
<sup>132</sup> がん情報サービス「最新がん統計」（[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)）

<sup>133</sup> がん情報サービス「それぞれのがんの解説」（<http://ganjoho.jp/public/cancer/index.html>）

<sup>134</sup> 遺伝性大腸癌診療ガイドライン（案）（[http://www.jscrc.jp/pdf/201201\\_guideline.pdf](http://www.jscrc.jp/pdf/201201_guideline.pdf)）

<sup>135</sup> 大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版（<http://www.jscrc.jp/guideline/2014/particular.html#no5>）

高いことが知られている。現在、「大腸がん患者における RAS (KRAS/NRAS) 変異の測定に関するガイドンス」でも RAS 遺伝子変異型に対する抗 EGFR 抗体薬の使用は推奨されおらず、抗 EGFR 抗体薬投与前の RAS 遺伝子変異の測定は広く普及している。大腸がんでの RAS 遺伝子変異の頻度は、50%程度と報告されている<sup>136</sup>。



大腸癌研究会編「大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版」(金原出版)より作成

図 5-4 大腸がんの治療方法

(出所：国立がん研究センターがん対策情報センター「大腸がん」)

## b. 肺がん

肺がんの最大のリスク因子は喫煙である。しかし、欧米の肺がん罹患者がほぼ喫煙者であるのに対し、日本（アジア）の肺がん罹患者には、非喫煙者がかなり多く見られる。非喫煙者の肺がんに関連する知見として、EGFR 遺伝子変異や ALK 遺伝子転座があるが、その成因は不明であるため現状では有効な予防手段はないとされている。

肺がんは非小細胞肺がん(主に、大細胞がん、扁平上皮がん、腺がん)と小細胞肺がんに分類される。肺がんの治療方法について図 5-5 に示す。肺がんの治療は、臨床病期、臓器機能、全身状態に応じて決定され、特に臨床病期が重要である。切除可能なケースでは外科療法が、切除不能でも病変が放射線照射領域に局限していれば放射線療法が、遠隔転移がある場合は薬物療法が選択される。ただし、ごく早期の小型肺がんを除けば、外科療法の場合も放射線

<sup>136</sup> 大腸がん患者における RAS 遺伝子 (KRAS/NRAS 遺伝子) 変異の測定に関するガイドンス ([https://www.jsmo.or.jp/about/doc/RAS\\_guidance\\_coi.pdf](https://www.jsmo.or.jp/about/doc/RAS_guidance_coi.pdf))



療法の場合も、薬物療法を併用することで治療成績が向上することが明らかになっている<sup>137</sup>。

IV 期非小細胞肺がんの治療においては、分子標的による治療の効果予測のために、遺伝子検査が行われる。*EGFR* 遺伝子検査は、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の効果予測に用いられる。*EGFR*-TKI の臨床効果は女性、非喫煙者、腺がん、東洋人に高いということが知られており、*EGFR* 遺伝子変異頻度もこれらの集団において高い (例えば、東洋人における *EGFR* 遺伝子変異頻度が 30%程度であるのに対し、非東洋人では 7%)<sup>138</sup>。一方で、*EGFR*-TKI による薬剤性肺障害、間質性肺炎等の副作用の発生頻度は欧米人と比較して日本人で多いことも知られている。複数の大規模な調査により、わが国の肺がん患者では *EGFR*-TKI を処方された者のうち 4~5%程度に重症の肺障害が発生している<sup>139</sup>。また、*ALK* 融合遺伝子陽性の患者において、*ALK* チロシンキナーゼ阻害剤が著効する例が知られている。しかし、*ALK* 陽性肺がんは、肺がん全体の数%を占めるにすぎず、迅速で効率のよいスクリーニングが臨床的に求められている。<sup>140</sup>

遺伝子多型と薬物の副作用との関連性として、*UGT1A1* 遺伝子が挙げられる。イリノテカン (トポイソメラーゼ I 阻害薬) に対する副作用予測として遺伝子関連検査が実施されている。この遺伝子多型を有する頻度には人種差があり、欧米人では頻度が高く、日本人では低い<sup>141</sup>。

---

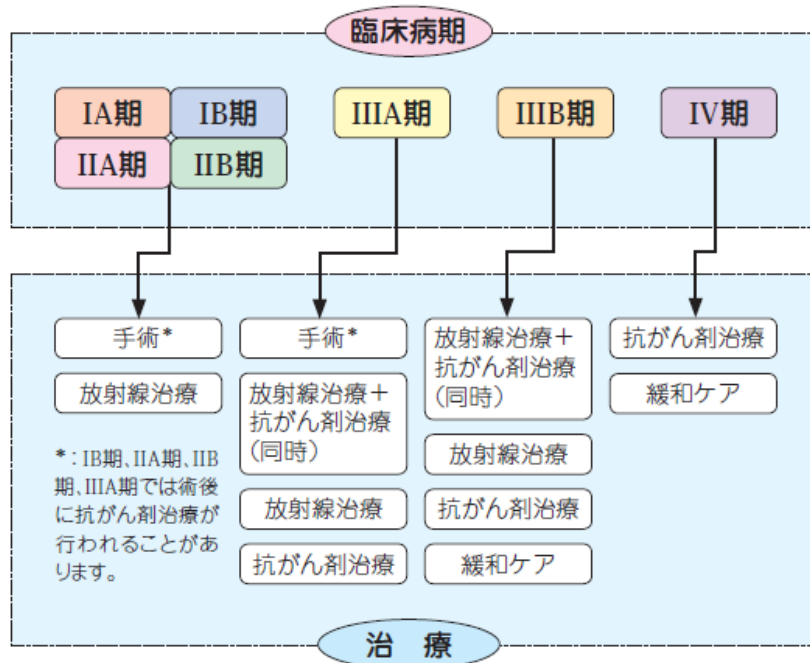
<sup>137</sup> 科学技術振興機構「医療の俯瞰報告書〜がん (主に乳がん、肺がん、胃がん、膵がん) について〜」  
(<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2009/WR/CRDS-FY2009-WR-10.pdf>)

<sup>138</sup> 肺癌患者における *EGFR* 遺伝子変異検査の手引き (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/810.pdf>)

<sup>139</sup> 医療の俯瞰報告書〜がん (主に乳がん、肺がん、胃がん、膵がん) について〜  
(<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2009/WR/CRDS-FY2009-WR-10.pdf>)

<sup>140</sup> 肺癌患者における *ALK* 融合遺伝子検査の手引き (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/1039.pdf>)

<sup>141</sup> 医療の俯瞰報告書〜がん (主に乳がん、肺がん、胃がん、膵がん) について〜  
(<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2009/WR/CRDS-FY2009-WR-10.pdf>)



日本肺癌学会編「EBMの手法による 肺癌診療ガイドライン 2005年版」(金原出版)より一部改変

図 5-5 肺がんの治療方法  
(出所：国立がん研究センターがん対策情報センター「肺がん」)

### c. がんのゲノム医療

がんゲノム解析の臨床応用に向けた取組が行われている。国立がん研究センターの SCRUM-Japan は、2年間で肺がん、消化器がんの検体を全国約 200 ヶ所の医療機関から集積し、143 種のがん関連遺伝子異常のプロファイルを取得し、その結果を担当医に報告するとともに、臨床及びゲノム解析情報を研究事務局でデータベース化するプロジェクトである<sup>142</sup>。大規模な遺伝子異常のスクリーニングにより、希少頻度の遺伝子異常を検出し、遺伝子解析の結果に基づいた有効な治療法を提供していく<sup>143</sup>。また、京都大学医学部付属病院の OncoPrime では、原発不明がん・希少がん・標準治療によって症状の改善が見られないがん患者を対象に、200 を超えるがん関連遺伝子を一度に解析し、治療や治療情報の提供を行っている<sup>144</sup>。一方、埼玉県立がんセンターでは、次世代シーケンサー (NGS) を用いて、現在国内で利用可能な分子標的治療薬の効果判定に必要な配列領域のみに限定することで、一回のランで 15 検体程度を解析することが可能となり、ランニングコストを抑え、毎週 1 回の NGS 解析を 1 年間継続して実施可能であることを実証している。現状では、患者一人に対して一回の遺伝子関連検査しか保険適用 (2,100 点) できないため、そのなかで、なるべく多種の遺伝子を同時に解析できるような工夫をしている。

<sup>142</sup> SCRUM-Japan の現状と課題 ([http://atdd-frm.umin.jp/20151113/abstract/2-1ab\\_tsuchihara.pdf](http://atdd-frm.umin.jp/20151113/abstract/2-1ab_tsuchihara.pdf))

<sup>143</sup> SCRUM-Japan について (<http://epoc.ncc.go.jp/scrum/>)

<sup>144</sup> OncoPrime オンコプライムとは (<http://oncoprime.cancer.kuhp.kyoto-u.ac.jp/about/index.html>)

### 3) 研究開発の展開方向性を踏まえた計算シナリオ

有識者インタビューや文献調査から、以下を想定してシナリオを作成した。

- がんの予防的介入効果については、有効なエビデンスが不足しており、想定しない。
- 肺がん・大腸がんの抗がん剤治療においては、遺伝子関連検査を行うことが標準医療となる。悪性腫瘍遺伝子検査は現在と同じ 21,000 円とする。
- 大腸がんにおいて、薬物治療が選択される割合は 40%、分子標的薬の検討対象となるのはその 80%とする。さらに、遺伝子関連検査を実施することによって、そのうち効果が期待できる 50%（大腸がんの RAS の変異型がない場合<sup>145</sup>）のみを対象とできるようにするものとする。分子標的薬を使用しない場合は 1 人あたり 288 万円、した場合は 720 万円の治療費がかかるものとする<sup>146</sup>。
- 大腸がんにおいて、分子標的薬を使用した場合 8 ヶ月の延命が期待でき、同等期間の社会参加が追加的に可能となるものとする<sup>147</sup>。
- 肺がんにおいて、薬物治療が選択される割合は 60%、分子標的薬の検討対象となるのはその 80%とする。さらに、遺伝子関連検査を実施することによって、そのうち効果が期待できる 80%のみを対象とできるようにするものとする<sup>148</sup>。分子標的薬を使用しない場合は 1 人あたり 360 万円、した場合は 840 万円の治療費がかかるものとする<sup>149</sup>。
- 肺がんにおいて、分子標的薬を使用した場合 16 ヶ月の延命が期待でき、同等期間の社会参加が追加的に可能となるものとする<sup>150</sup>。

<sup>145</sup> 白岩 健「抗がん剤における薬剤経済学的分析」薬事（2011）

<sup>146</sup> 金井 雅史「ここまで進んだ大腸がん分子標的治療」第 17 回日本がん分子標的治療学会学術集会 市民公開講座 講演資料を参考に、分子標的薬を使用した場合は FOLFOX6+アービタックス（セツキシマブ）を参考とし、90 万円/月×8 か月で 720 万円とした。使用しない場合は、FORFOX6 を参考とし、36 万円/月×8 か月で 288 万円とした。

<sup>147</sup> 金井 雅史「ここまで進んだ大腸がん分子標的治療」第 17 回日本がん分子標的治療学会学術集会 市民公開講座 講演資料においては、FOLFOX6+アービタックス（セツキシマブ）で、5FU のみより 17 か月の予後の延長、FORFOX6 で、5FU のみより 11 か月の予後の延長としている。

<sup>148</sup> 矢野 聖二「肺がんの予防と治療はこんなに進んでいる！」第 23 回日本癌学会市民公開講座 ([https://www.jca.gr.jp/public/seminar/023/003\\_yano.html](https://www.jca.gr.jp/public/seminar/023/003_yano.html))

<sup>149</sup> 矢野 聖二「肺がんの予防と治療はこんなに進んでいる！」第 23 回日本癌学会市民公開講座を参考に、分子標的薬を使用した場合は月 70 万円、使用しない場合は月 30 万円とし、これに 12 か月を乗じて、840 万円、360 万円とした。

<sup>150</sup> 矢野 聖二「肺がんの予防と治療はこんなに進んでいる！」第 23 回日本癌学会市民公開講座を参考に、生存期間を、分子標的薬を使用した場合は EGFR 変異のある人にゲフィニチブ（イレッサ）やエルロチニブ（タルセバ）で治療した場合と同等の 30 か月、使用しない場合は抗がん剤 2 種類（第 3 世代の抗がん剤を含む）で治療した場合と同等の 14 か月とした。その差は 16 か月となる。

表 5-11 がんのゲノム医療シナリオ

段階	シナリオ	補足
予防		
診断及び治療	がん患者のうち、薬物治療を選択する際に遺伝子関連検査を行い、適切な医療方法を選択することによって、効果が高く副作用が少ない薬剤が投与され、効果が低い薬剤の投与が抑制され、生存期間が延長される。	医療費は削減と増加の両方の可能性がある。
社会参加	生存期間が延長された結果、労働供給が増加する。	

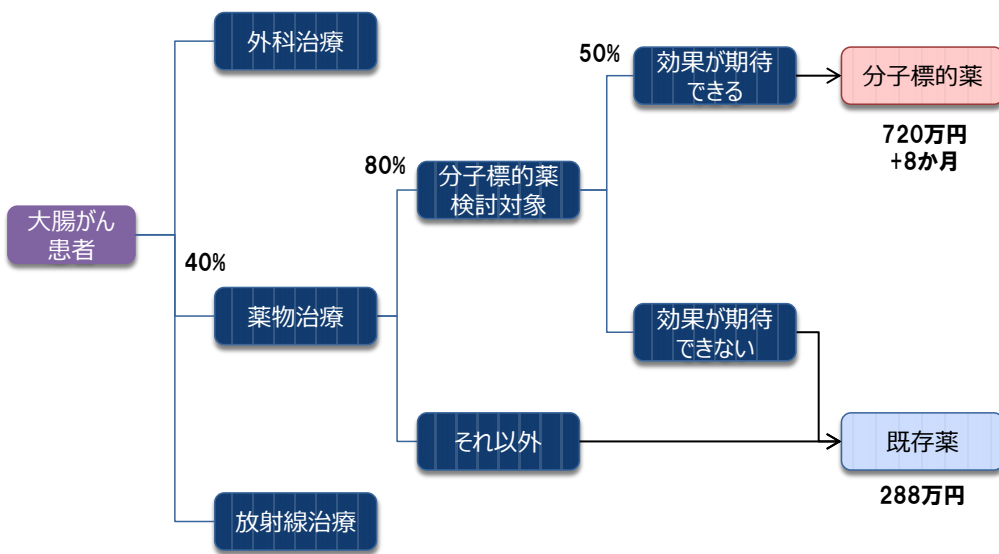


図 5-6 大腸がんのシナリオ

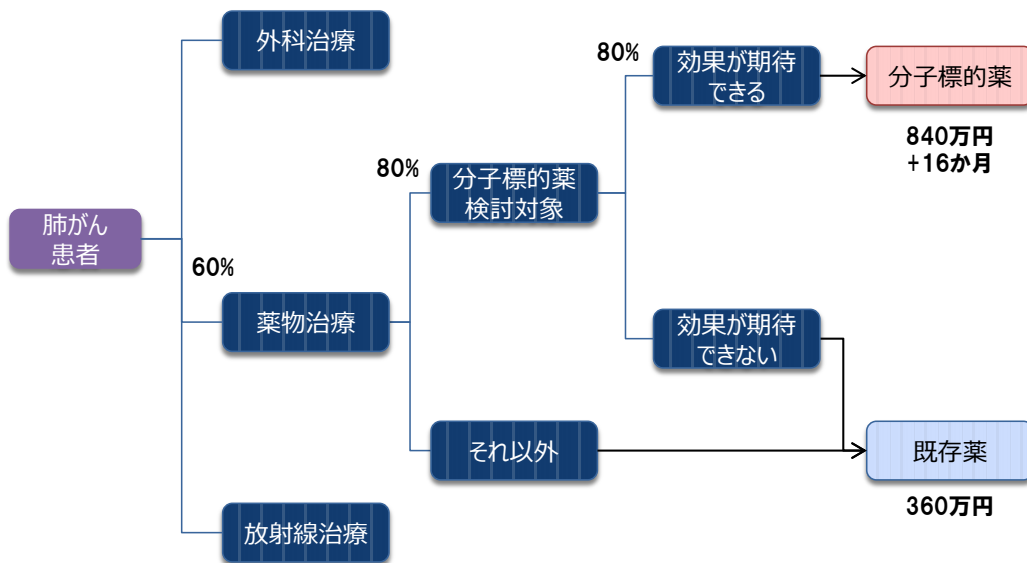


図 5-7 肺がんのシナリオ

## (2) モデル

### 1) 予防

がんについては、予防は想定しない。

### 2) 診断及び治療

罹患者のうち、薬物治療を選択した場合、遺伝子関連検査を行い、分子標的薬を投与する。ただし、遺伝子関連検査の結果でスクリーニングし、分子標的薬の効果が期待できない場合は既存治療を行う。

まず、既存治療とした場合と比較して、遺伝子関連検査を実施し、（効果が期待できない変異のスクリーニングをせず）分子標的薬を投与した場合に医療費の増分を見る。続いて、これに加えて変異のスクリーニングを行って効果ができない場合に投与を行わないことによる医療費の削減分を見る。最後に、それらをあわせた医療費の増分（ネット）を算出する。

#### a. 大腸がん

項目	単位	男女計	男性	女性	出所		時点
罹患者数	人	135,800	77,900	57,900	統計	国立がんセンター	2015
薬物治療選択割合	%	40%			(想定)	薬物治療が選定される割合	
薬物治療対象人数	人	54,320	31,160	23,160	計算	罹患者数×薬物治療選択割合	
一人当たり医療費（既存薬物治療）	円	2,880,000			(想定)	FOLFOX6	
医療費（既存治療）A	億円	1,564	897	667	計算		
検査単価	円	21,000			(想定)	悪性腫瘍遺伝子検査点数	
検査費用 B	億円	11	7	5	計算		
分子標的薬検討対象割合	%	80%			(想定)	EGFR の発現割合と同等	
分子標的薬検討対象人数	人	43,456	24,928	18,528	計算		
一人当たり分子標的薬医療費	円	7,200,000			(想定)	FOLFOX6 + アービタックス	
医療費（分子標的薬導入時最大）C	億円	3,442	1,974	1,467	計算		
効果がある対象割合	%	50%			(想定)		
効果がある対象	人	21,728	12,464	9,264			
医療費（分子標的薬+スクリーニング導入時）D	億円	2,503	1,436	1,067	計算		
医療費増分 E	億円	1,889	1,083	805	計算	(B+C)-A	
医療費削減 F	億円	939	538	400	計算	C-D	
医療費増分（ネット）G	億円	950	545	405	計算	E-F	

## b. 肺がん

項目	単位	男女計	男性	女性	出所		時点
罹患数	人	133,500	90,700	42,800	統計	国立がんセンター	2015
薬物治療選択割合	%	60%			(想定)	薬物治療が選定される割合	
薬物治療対象人数	人	80,100	54,420	25,680	計算	罹患数×薬物治療選択割合	
一人当たり医療費 (既存薬物治療)	円	3,600,000			(想定)		
医療費(既存治療) A	億円	2,884	1,959	924	計算		
検査単価	円	21,000			(想定)	悪性腫瘍遺伝子検査点数	
検査費用 B	億円	17	11	5	計算		
分子標的薬検討対象割合	%	80%			(想定)	EGFR の発現割合と同等	
分子標的薬検討対象人数	人	64,080	43,536	20,544	計算		
一人当たり分子標的薬医療費	円	8,400,000			(想定)		
医療費(分子標的薬導入時最大) C	億円	5,959	4,049	1,911	計算		
効果がある対象割合	%	80%			(想定)		
効果がある対象	人	51,264	34,829	16,435			
医療費(分子標的薬+スクリーニング導入時) D	億円	5,344	3,631	1,713	計算		
医療費増分 E	億円	3,093	2,101	992	計算	(B+C)-A	
医療費削減 F	億円	615	418	197	計算	C-D	
医療費増分(ネット) G	億円	2,477	1,683	794	計算	E-F	

### 3) 社会参加(労働供給)

分子標的薬によって、これまでの死亡者が延命することにより、その分働ける期間が拡大する。

これら延命者の割合はがん患者と年齢構成が同じと仮定し、就業率を用いて、延命による労働供給増とする。

就業者あたり GDP を乗じて、名目 GDP の増分を算出することができる。

a. 大腸がん

項目	単位	男女計	男性	女性	出所		時点
死亡数	人	50,600	27,200	23,400	統計	国立がんセンター	2015
死亡者における分子標的薬割合	%	16%			計算	薬物治療選択割合 × 分子標的薬検討 対象割合 × 効果がある 対象割合	
薬物治療死亡者数	人	8,096	4,352	3,744	計算		
延命	月	8					
労働供給増	人	5,397	2,901	2,496	計算	薬物治療死亡者数 × 延命 (年)	
患者数 (結腸及び直腸の悪性新生物) うち 15 歳未満	人	0	0	0	統計	厚生労働省「患者調査の概況」	H26
患者数 (結腸及び直腸の悪性新生物) うち 15-64 歳	人	1,427	769	658			
患者数 (結腸及び直腸の悪性新生物) 打ち 65 歳以上	人	3,971	2,133	1,838			
労働供給増うち 15 歳未満	人	57%	68%	48%	計算	患者数の性年齢別 構成で案分	
労働供給増うち 15-64 歳	人	73%	82%	64%			
労働供給増うち 65 歳以上	人	21%	29%	14%			
就業率 (15~)	%	1,934	1,252	682	統計	平成 26 年 労働力 調査年報	H26
就業率 (15~64)	%	5,397	2,901	2,496			
就業率 (65~)	%	0	0	0			
就業者数	人	1,427	769	658	計算	労働供給増 × 就業率	
就業者あたり GDP	円	7,655,047			計算	内閣府「国民経済計算」、総務省「労働力調査年報」から設定 (表 5-7)	
名目 GDP 増分	億円	148	96	52	計算	就業者数 × 就業者あたり GDP	

## b. 肺がん

項目	単位	男女計	男性	女性	出所	時点	
死亡者数	人	77,200	55,300	21,900	統計	国立がんセンター	2015
死亡者における分子標的薬割合	%	38%			計算	薬物治療選択割合× 分子標的薬検討対象 割合×効果がある対 象割合	
薬物治療死亡者数	人	29,645	21,235	8,410	計算		
延命	月	16			(想定)	EGFR 変異がある人 にゲフィチニブやエ ルロチニブで治療し た場合と同等	
労働供給増	人	39,526	28,314	11,213	計算	薬物治療死亡者数× 延命 (年)	
患者数 (気管、気管支及び肺 の悪性新生物) うち 15 歳未満	人	0	0	0	統計	厚生労働省「患者調 査の概況」	H26
患者数 (気管、気管支及び肺 の悪性新生物) うち 15-64 歳	人	31,000	18,000	13,000			
患者数 (気管、気管支及び肺 の悪性新生物) 65 歳以上	人	115,000	71,000	44,000			
労働供給増うち 15 歳未満	人	0	0	0	計算	患者数の性年齢別構 成で案分	
労働供給増うち 15-64 歳	人	8,393	3,491	998			
労働供給増うち 65 歳以上	人	31,134	13,769	3,379			
就業率 (15～)	%	57%	68%	48%	統計	平成 26 年 労働力 調査年報	H26
就業率 (15～64)	%	73%	82%	64%			
就業率 (65～)	%	21%	29%	14%			
就業者数増	人	12,568	6,883	1,119	計算	労働供給増×就業率	
就業者あたり GDP	円	7,655,047			統計	内閣府「国民経済計 算」、総務省「労働力 調査年報」から設定 (表 5-7)	
名目 GDP 増分	億円	962	527	86	計算	就業者数増×就業者 あたり GDP	

### (3) 結果と留意点

- 分子標的薬を利用すると、高額であるため医療費は増大する。ただし、遺伝子関連検査によって効果が低い患者への投与を避けることができれば、一定程度増大を抑制することが期待できる。
- ゲノム医療によって延命が可能となれば労働供給が増加し、GDP の拡大が期待できるが、大腸がん、肺がんの発症はいずれも高齢者に多いため、就業率を考慮すると本人による労働供給の効果は限定される。より多くの患者に適用できる薬剤の開発、延



命期間の拡大が労働供給に影響を与える。

## 5.4 まとめ

### 5.4.1 推計結果からわかること

5.3 で計算した推計結果を一覧として表 5-12 に示す。

表 5-12 推計結果

			2 型糖尿病	アルツハイマー病	大腸がん	肺がん
予防	新規市場	億円	180	--	--	--
予防	医療介護費	億円	-320/-800	-120~-12,000	--	--
診断と治療	医療介護費	億円	--	【-4,400】	950	2,500
	医療費増分		--		1,900	3,100
	医療費削減分		--		-940	-620
労働供給	GDP 増	億円	59/150	210~21,000 【8,000】	150	960

(注) 四捨五入により有効数字桁数を調整している。また、糖尿病は2つのケースについて示し、アルツハイマー病は現在の負担（≡効果の最大値）とそのうち1%が実現された場合を範囲で示し、ApoEのε4保因者相当分を【】で示している。

### 5.4.2 モデルの今後の展開

今回の手法は2型糖尿病、アルツハイマー病、大腸がん、肺がんを対象として作成されているが、他の疾病に関しても同様の考え方で展開することが可能である。

また、今回はいわば狭義の経済的影響を対象として推計を行っているが、経済的影響としては、疾病費用（COI）の間接経費に相当する罹病費用、死亡費用も算出して比較することが考えられる。さらに、医療費等の費用の削減だけではなく、研究開発投資による創薬産業の競争力強化・成長、知的財産収入の拡大といった多角的な社会的影響を分析することが考えられる。

今回は研究開発という不確実性が高い投資の効果を対象としたために将来の時点は特定せずに、現在の社会構造（年齢構成等）を用いて推計を行っているが、例えば10年後といった具体的なターゲットを設定する場合は、その時点の社会構造を設定して計算することも考えられる。

研究開発投資の妥当性という観点からは、ゲノム医療の競合となる医療技術についても今回と同様の経済的影響を評価して比較することも考えられる。

## 5.5 参考資料

### 5.5.1 補足説明

遺伝子の変異を持つ者（高リスク集団）の割合が  $R$  であるとし、それぞれの発症リスクが以下であるとする。

- $r_1$  高リスク者  $R$  の人の発症リスク
- $r_0$  低リスク者  $(1-R)$  の人の発症リスク
- $r_1/r_0$  リスク比
- $N$  患者全体

患者のうち、高リスク者:低リスク者の比率は、以下となる。

高リスク者:低リスク者= $Rr_1:(1-R)r_0$

つまり、患者全体に占める高リスク者の割合  $H$  は、以下となる。

$$H = \frac{Rr_1}{Rr_1 + (1-R)r_0} = \frac{R\left(\frac{r_1}{r_0}\right)}{R\left(\frac{r_1}{r_0}\right) + (1-R)}$$

低リスク者の割合  $L$  は以下となる。

$$L = \frac{(1-R)r_0}{Rr_1 + (1-R)r_0} = \frac{1-R}{R\left(\frac{r_1}{r_0}\right) + (1-R)}$$

ここで、高リスク者のリスクを介入によって低リスク者のリスクまで低減させることが出来れば、高リスク者の患者数は  $NH$  から  $NH'$  になるとすると、

$$H' = \frac{Rr_0}{Rr_1 + (1-R)r_0} = \frac{R}{R\left(\frac{r_1}{r_0}\right) + (1-R)}$$

患者数は  $NH+NL=N$  から  $NH'+NL$  となるので、低減前後の患者数の比は、

$$\frac{NH' + NL}{NH + NL} = H' + L = \frac{Rr_0 + (1-R)r_0}{Rr_1 + (1-R)r_0} = \frac{1}{R\left(\frac{r_1}{r_0}\right) + (1-R)}$$

削減患者数の絶対値は、

$$NH - NH' = N \frac{Rr_1 - Rr_0}{Rr_1 + (1-R)r_0} = NR \frac{\left(\frac{r_1}{r_0}\right) - 1}{R\left(\frac{r_1}{r_0}\right) + (1-R)}$$

ここで、削減患者数の割合を示す

$$R \frac{\left(\frac{r_1}{r_0}\right) - 1}{R\left(\frac{r_1}{r_0}\right) + (1-R)}$$

は、高リスク者の割合  $R$ 、リスク比  $(r_1/r_0)$  によって、次のような数値をとる。リスク比が 1 の場合、高リスク者もそれ以外も発症リスクは変わらないため、高リスク者のリスクをそれ以外のリスクまで低減したことによる効果は 0 である。高リスク者の割合  $R$  が 20%、リスク比  $(r_1/r_0)$  が 2.0 の場合、患者は 16.7% 減少することになる。

表 5-13 高リスク者の割合 R、リスク比( $r_1/r_0$ )による削減割合

$r_1/r_0 \backslash R$	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%
1.0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
2.0	0.091	0.167	0.231	0.286	0.333	0.375	0.412	0.444
3.0	0.167	0.286	0.375	0.444	0.500	0.545	0.583	0.615
4.0	0.231	0.375	0.474	0.545	0.600	0.643	0.677	0.706
5.0	0.286	0.444	0.545	0.615	0.667	0.706	0.737	0.762
6.0	0.333	0.500	0.600	0.667	0.714	0.750	0.778	0.800
7.0	0.375	0.545	0.643	0.706	0.750	0.783	0.808	0.828
8.0	0.412	0.583	0.677	0.737	0.778	0.808	0.831	0.848
9.0	0.444	0.615	0.706	0.762	0.800	0.828	0.848	0.865
10.0	0.474	0.643	0.730	0.783	0.818	0.844	0.863	0.878

なお、リスク比とオッズ比は異なる数値だが、 $1 \gg r_1 > r_0$  のとき、リスク比とオッズ比はほぼ同等の値となるため、近似が可能である。

### 5.5.2 有識者インタビュー

シナリオについて、医療関係者へのインタビュー調査を実施した。ここでは、手法そのものに限らず、応用分野（対象疾患）に関する知識を持つ専門家を対象とし、シナリオや計算に必要な情報源を収集した。

表 5-14 有識者インタビュー（順不同）

氏名（敬称略）	所属	対象
赤木 究	埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 部長	がん
春日 雅人	国立国際医療研究センター 理事長・総長	糖尿病
門脇 孝	東京大学 大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授	糖尿病
桑野 良三	旭川荘 顧問、旭川荘総合研究所 特別研究員、 新潟大学 名誉教授	認知症
辻 省次	東京大学 医学系研究科 脳神経医学専攻神経内科学 ゲノム医学センター長・ゲノム医科学研究機構長	認知症
福田 敬	国立保健医療科学院 医療・福祉サービス研究部 部長	医療経済 評価
前田 士郎	琉球大学 大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座 教授	糖尿病
吉野 孝之	国立がん研究センター 東病院 消化管内科 科長	大腸がん

### 5.5.3 主要参考文献

鎌江伊三夫、林良造、城山英明「医療技術の経済評価と公共政策 海外の事例と日本の進路」じほう

一般財団法人医薬品医療機器、レギュラトリーサイエンス財団編「基礎から学ぶ医療経済評価 費用対効果を正しく理解するために」じほう

医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン.厚生労働科学研究費補助金(政策科学総合研究事業)「医療経済評価を応用した医療給付制度のあり方に関する研究」(研究代表者:福田敬)平成24年度総合研究報告書.2013.

東 美恵「日本における費用対効果評価の政策利用と評価方法に関する示唆」国際医療福祉大学審査学位論文(博士)

#### 5.5.4 既存事例・手法の調査

経済的影響評価の参考となる既存の事例・手法について調査を行った結果を表 5-15 に示す。

表 5-15 既存の事例・手法

No.	名称	実施者	年月	概要	備考
1	わが国における認知症の経済的影響に関する研究	佐渡充洋	2014年	認知症の社会的費用を推計し、年間約 14.5 兆円(医療費:1.9 兆円、介護費:6.4 兆円、インフォーマルケアコスト:6.2 兆円)に上る可能性があるとしている。	
2	【戦略プロポーザル】予測医療による健康リスク低減のためのシステム科学技術	科学技術振興機構 研究開発戦略センター		経済効果として、「生活改善のための産業の活性化(スポーツ、食品等)」、「健康寿命の延伸(所得増加・消費拡大)」、「社会保障・医療費の削減」を挙げている。	参考として糖尿病について言及している。
3	2 型糖尿病の医療経済 ～医療費と QOL～	九州大学大学院医学研究院 稲田扇	2010年	糖尿病の医療費について、種類別に分析している。	医療費削減の原単位の参考となる調査である。
4	自殺・うつ対策の経済的便益(自殺・うつによる社会的損失)の推計	国立社会保障・人口問題研究所 社会保障基礎理論研究部 金子能浩・佐藤格	2010年	2009 年の自殺・うつによる経済的損失を約 2 兆 6782 億円と推計している。国立社会保障・人口問題研究所の「社会保障計量分析モデル開発事業(平成 21～23 年度)」によるマクロ経済モデルを使って算出。	
5	科学技術イノベーション政策における『政策のための科学』推進事業における政策オプション作成に資する社会的・経済的影響分析手法の試行	株式会社三菱総合研究所	2014年	政策の最善策をとれば、政策を実施しない場合より、2030 年時点で重度の糖尿病患者を約 10 万人抑制でき、年間で約 1590 億円の医療費を抑制できる。	2 万人以上のレセプトデータを用い、糖尿病患者の症状が重症化する確率(遷移確率)を推計している。

No.	名称	実施者	年月	概要	備考
6	医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン	国立保健医療科学院 福田敬ほか	2013年	経済評価の標準的な手法についてガイドラインとして整理したもの。	厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）「医療経済評価を応用した医療給付制度のあり方に関する研究」（研究代表者：福田敬）平成24年度総合研究報告書
7	がん対策の医療経済的評価に関する研究	国立保健医療科学院公衆衛生政策部 部長 曾根 智史	2010年	がん検診（子宮頸がん、胃がん、大腸がん、乳がん）の受診率の向上が国民全体の社会的費用と健康状態に及ぼす「短期的」及び「長期的」影響を検討した。短期的には、検診受診率が10%増加することによって、例えば、胃がん検診に関しては、生存者数は約12,000人増加し、費用は約800億円増加すると推計された。	医療費を増やすと、生存者数が増えるという試算である。
8	日本における費用対効果評価の政策利用と評価方法に関する示唆	国際医療福祉大学東美恵	2015年	博士論文。日本で実施された費用対効果分析(CUA)について公表論文収集し、41事例をレビューしている。	
9	医療技術の経済評価と公共政策	鎌江伊三夫、林良造、城山英明 監修	2013年	医療技術の経済評価について、わが国と海外の現状について整理している。	
10	基礎から学ぶ医療経済評価	一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団	2014年	医療経済評価研究用ガイドラインも含めて、現状、手法を整理している。	

No.	名称	実施者	年月	概要	備考
11	再生医療の実用化・産業に関する報告書	再生医療の実用化・産業化に関する研究会	2013年	2012年、2020年、2030年、潜在市場（2050年）の再生医療の市場規模（国内）を算出している。それぞれ、「患者数×患者一人当たりにかかる費用」で算出しており、「患者一人当たりにかかる費用」＝「再生医療製品・加工品の単価」＋「再生医療に係る医療費（手技料等）」としている。また、主要国を特定して世界市場も算出している。その他、薬事法における製造販売業の製造販売・治験関係費用、細胞加工機関における加工費用も算出している。	
12	平成24年度中小企業支援調査（再生医療の実用化・産業化に係る調査事務等）	株式会社シード・プランニング	2013年	(No.11の元資料と思われる。)	
13	平成24年度中小企業支援調査（再生医療の周辺産業に関する調査）	株式会社シード・プランニング	2013年	(No.11の元資料と思われる。)	
14	Jain PharmaBiotech	Jain PharmaBiotech	2010年	個別化医療について、2012年、2019年の世界市場規模を算出している。	
15	薬物治療における個別化医療の現状と展望－基礎研究の進展が医薬品開発に与えるインパクト－	南雲 明	2013年	個別化医療の現状と展望を整理。No.14を引用している。個別化医療を適用した薬品の経済学的評価も引用している。	
16	Economic Impact of the Human Genome Project	Battelle	2011年	Human Genome Project (HGP) の包括的分析として、HGPの実費と続く主要なゲノム科学プログラムにおける連邦政府の出費や産業に由来する、米国における直接的、間接的な経済的影響の定量的測定を行っている。	研究成果の応用というよりも、研究開発自体の経済的影響の評価が中心である。
17	The Impact of Genomics on the U.S. Economy	Battelle	2013年	No.16の更新。	研究成果の応用というよりも、研究開発自体の経済的影響の評価が中心である。

No.	名称	実施者	年月	概要	備考
18	ライフサイエンスのフロンティア研究開発の動向と生命倫理—(平成27年度科学技術に関する調査プロジェクト)	国立国会図書館	2016年		
18	大腸がんの疾病費用(Cost of Illness)の推計	合地 俊治 , 松本 邦愛 , 芳賀 香代子ほか	2015年	大腸がんの社会的負担を Cost of Illness (COI)法で評価している。	
19	医療経済評価手法の概要	福田 敬	2013年	保健医療の経済評価の考え方及び費用対効果の評価手法についての総説。	
20	がん医療経済 これからのがん医療費を、マクロ的視点から考える ベストな医療を受けるため、限られた財源を有効に使うには	柄川 昭彦	2013年	経済的 disease 費用(医療費、死亡費用、罹病費用)の考え方、医療経済評価における効果の考え方について説明。	
21	部位別がんの疾病費用	松本 邦愛 , 芳賀 香代子 , 花岡 晋平ほか	2012年	主要な9部位のがんの社会的負担を Cost of illness 法を用いて推計し、1996年、2002年、2008年の変化を明らかにしている。	
22	がんの医療費 大腸癌化学療法と患者負担	濃沼 信夫	2011年	ステージ別、治療法別にみたがん患者の自己負担額を把握するための大規模調査(2004年~2011年)の結果等を示している。	
23	がん診療の医療経済学(がん薬物療法学—基礎・臨床研究のアップデート)	濃沼 信夫	2009年	患者の経済的負担、がん医療の経済的意義に関する社会の合意形成、がん診療方法の選択に関する概説。	
24	2型糖尿病の医療経済 ~医療費とQOL	稲田 扇	2010年	合併症の有無別2型糖尿病患者の1人あたり年間外来医療費及び1回あたり外来医療費、透析患者一人あたりの医療費を算出するとともに、QOLの総合評価を実施。	
25	腎症を合併する2型糖尿病に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の医療経済評価	池田 俊也 , 小林 慎 , 横野 博史	2007年	腎症を合併した2型糖尿病患者に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の海外におけるエビデンスを、医療経済の側面から総括している。	
26	生活習慣病の医療経済 糖尿病を中心に(上)(下)	柿原 浩明	2005年	糖尿病医療費の経済分析結果を示している(合併症の有無、種別)。	

No.	名称	実施者	年月	概要	備考
27	ガラントミンと介護 および医療経済に関する話題	中村 祐	2011 年	海外の報告からダラントミンの 効果を医療経済的観点から検証 し、考察を加えている。	
28	The effects of galantamine treatment on caregiver time in Alzheimer's disease	Sano M, Wilcock GK, van Baelen B, Kavanagh S.	2003 年	軽度～中等度の AD 患者 825 例に ガラントミンまたはプラセボを 6 ヶ月間投与し、患者の ADL 介護 に費やす時間及び患者から目を 離すことができる時間を評価。	No27 の引用文 献
29	認知症の実態と予防 の重要性	下方浩史、安藤 富士子	2012	65 歳以上の全人口に対し て、実際の年齢よりも 2 歳若い 年齢の有病率を使って患者数を 計算すると期待患者減少数は 33 万人、医療費削減効果は 2,000 億 円、介護費用削減効果は 7,700 億 円となる	
30	わが国における認知 症の経済的影響に関 する研究	佐渡充洋	2014	認知症の社会的費用を推計し、年 間約 14.5 兆円 (医療費: 1.9 兆円、 介護費: 6.4 兆円、インフォーマ ルケアコスト: 6.2 兆円) に上る 可能性があるとしている。	



## 6. 既存血液の利活用に関する調査

### 6.1 目的

本調査は、既存血液製剤の利活用に関して、有効的な活用方法や製剤の長期保存における技術的問題、倫理的諸課題への対応等を検討することを目的とする。

### 6.2 調査の方法

本調査では、技術的問題については、既存血液製剤を保管する日本赤十字社管理部門及び血液を保管する日本赤十字社九州ブロック血液センターに、倫理的諸課題については、国内有識者にインタビューを実施した。

### 6.3 調査結果

#### (1) 既存血液の利活用対象について

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」について、厚生労働省医薬食品局長は以下のように通知している。

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」について

国民の善意の献血によって得られる血液を主たる原料とする血液製剤は有限で貴重なものであり、研究開発等の使用に当たっても、倫理的な観点からの慎重な配慮が必要である。血液製剤の適応外使用により、本来の効能及び効果を目的として供給される血液製剤が不足したり、医療に支障を生じたりすることがあってはならない。

しかしながら、研究開発等に当たり、人の血液を使用せざるを得ない場合もあるため、研究開発等が本来の効能及び効果を目的とした血液製剤の供給に支障を生じないように、今般、「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」を策定した。

(平成 24 年 8 月 1 日薬食発 0801 第 1 号医薬食品局長通知；

<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5-120801.html> からの抜粋)

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」は、以下の 3 つを「研究開発等に使用される可能性がある献血血液」として示している。

- ① 血液製剤の規格に適合しない血液  
具体例：検査等により不適合となった血液、有効期限切れの血液
- ② 血液製剤の製造に伴って副次的に得られるもの  
具体例：検査用検体の残余血液、保管年限（11 年）を超えた調査用の血液、  
血漿分画製剤の製造過程で得られた廃棄画分
- ③ 血液製剤としての規格に適合する血液

本調査では、日本赤十字社が保管・管理している②のうち、採血から 11 年間の保管期間が終了した検体の取扱を調査・検討対象とした。

## (2) 研究開発等で使用するための血液試料の提供について

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」では、「第2 献血血液を用いることができる研究開発等」において、その利用範囲を示している。

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」

### 第2 献血血液を用いることができる研究開発等

#### (ア) 血液製剤の有効性・安全性及び献血の安全性の向上を目的とした使用

##### ① 研究開発

具体例：人工赤血球の開発、血小板製剤の有効期限に関する研究、検査機器の開発

##### ② 品質管理試験

具体例：血液製剤の製造に必要な検査機器の精度管理用コントロール血清

##### ③ 検査試薬

具体例：血液型判定試薬、抗血小板抗体試薬、教育目的の検査実習での使用

##### ④ 疫学調査・研究

具体例：血液を通じて感染するおそれがある病原体の疫学研究

##### ⑤ その他

具体例：血液フィルターの性能評価、採血基準に関する評価

#### (イ) 広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用

##### ① 研究開発

具体例：新たな診断薬の開発

##### ② 品質管理試験

具体例：新生児スクリーニング検査の精度管理用コントロール血清

##### ③ 検査試薬

具体例：体外診断薬の試薬

##### ④ 医薬品製造

具体例：培地への血漿の使用、安定化剤としてのアルブミンの使用

##### ⑤ 疫学調査・研究

具体例：過去の感染症の流行状況調査

##### ⑥ その他

(平成 24 年 8 月 1 日薬食発 0801 第 1 号医薬食品局長通知 別添；

<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/dl/5-120801.pdf> からの抜粋)

以下に、研究開発等で使用するための血液試料の提供について、本調査で得られた情報と検討結果の要点を示す。

- 血液試料は、原則として大規模保管庫に入庫しているため、日本赤十字社側は、研究

への提供時の作業には多大な人的労力がかかる。

- 将来、研究用として必要な試料数が多い場合は、日本赤十字社側の体制整備と強化が必要であると考えられる。
- 全国ブロック血液センター等の詳細な保管状況やシステム化についても確認する必要がある。
- 血液試料の提供については以下に示す課題・検討事項がある。
  - ✓ 現時点における各施設の状況（保管施設、システム化等）の把握
  - ✓ 今後予想される研究テーマに応じて必要な試料・情報を提供する日本赤十字社側の運営体制（組織体制のほか実費請求等の手続等）の検討
- 生化学検査、感染症検査、遺伝子検査等、いずれの要望に対しても対応可能と考えられる。プロテオーム、トランスクリプトーム等、一部オミックス検査等については品質を検証する必要がある。

### (3) 改正個人情報保護法に関して

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」では、「第3 献血者への対応」において、個人情報の保護について以下のように示している。

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」

#### 第3 献血者への対応

##### 2 個人情報の保護について

採血事業者及び血液製剤製造販売業者は、個人情報を取り扱う場合において、「個人情報の保護に関する法律」（平成15年法律第57号）を遵守し、研究開発等の利用のために献血血液を使用する又は第三者に提供する場合は、匿名化（連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合をいう。）を行い、献血血液から献血者を特定できなくするための措置を講じなければならない。ただし、血液製剤の有効性・安全性の向上及び公衆衛生の向上等の目的のため、個人情報の利用が不可欠である場合であって、インフォームド・コンセントの受領も含め、「個人情報の保護に関する法律」及び当該研究開発等に係る関連指針の規定に基づき実施される場合においては、この限りでない。

<注>

連結不可能匿名化とは、個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。連結可能匿名化とは、必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。

（平成24年8月1日薬食発0801第1号医薬食品局長通知 別添；

<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/dl/5-120801.pdf> からの抜粋）

平成 15 年に成立した「個人情報の保護に関する法律」は、「個人情報の保護に関する法律及び行政手続における特定の個人を識別するための番号の利用等に関する法律の一部を改正する法律」（平成 27 年法律第 65 号）の制定に伴い、個人情報の定義の明確化やその取扱における規定の追加が図られることになった。その結果、行政指針の改正等が必要になっており、厚生労働省が事務局を務めるゲノム医療等実用化推進タスクフォースでは、研究領域の対応に関しては、今後、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の 3 省による合同委員会において検討するという方向性が示されている。その検討事項は以下の通りである。

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等の見直しに関して

【検討事項】

○ 個人情報保護法等の改正に伴う「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等の見直しの必要性

(1) 個人情報保護に関するルール

- ・ 法律と指針の関係の整理（提供元基準、個人識別符号、要配慮個人情報、匿名加工情報などを含む。）

(2) インフォームド・コンセントや第三者提供に関するルール

- ・ 新たに取得する試料・情報の取扱い（IC 文書の記載事項。個人情報としての利用・提供。利用目的の範囲や第三者提供の範囲等）
- ・ 既存の匿名化された試料・情報の取扱い

(3) ゲノム指針と医学系指針との整理

- ・ ゲノムデータを取り扱う指針の整理

など

（ゲノム医療等実用化推進タスクフォース、平成 28 年 1 月 22 日、「改正個人情報保護法におけるゲノムデータ等の取扱いについて（意見とりまとめ）」；

[http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/160122\\_torimatome.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/160122_torimatome.pdf) からの抜粋)

本調査では、以上の背景を受けて有識者に対するインタビューを実施した。以下に、インタビューで得られた有識者からの主な指摘を示す。

- 献血で収集した試料・情報の使用は、原則として「連結不可能匿名化」で取り扱うものであり「倫理審査委員会での承認」が得られた場合には問題はないと判断しているが、今後、改正個人情報保護法に対応した検討が必要である。今後、より国民の公衆衛生に資することを啓蒙していくために、日本赤十字社で取り上げる研究課題や倫理審査委員会の議事要録等を公開することも検討していく価値がある。
- 血液試料を利活用するために必要な経費等を補助する仕組みは、事業の継続性から必要である。
- 感染症等の他、肝炎、糖尿病等の **Common Disease** 等、数万人規模のケースコホートを必要とする研究では利活用を行う意義がある。

## 7. ゲノム医療分野に関心のある企業へのニーズ調査

### 7.1 目的

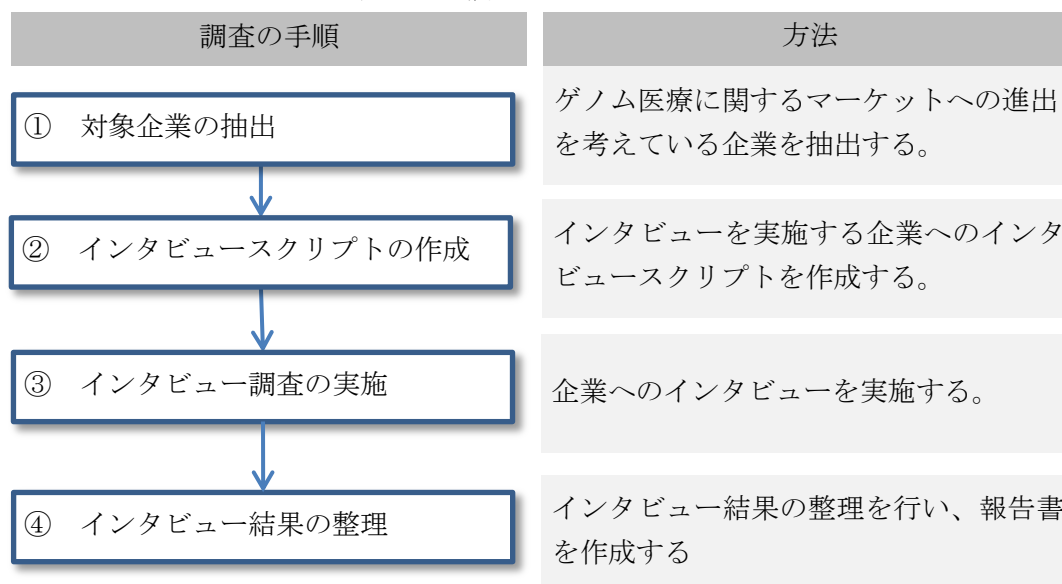
本調査は、企業がゲノム研究・医療に対して持っている期待や、ゲノム研究に関するシーズを民間企業に橋渡しするための要件、ゲノム医療に企業が参入するための課題等を整理することを目的とする。

### 7.2 調査の方法

#### (1) 調査のフロー

本調査の手順及び方法の概要を以下に示す（図 7-1）。

図 7-1 調査のフロー



#### (2) インタビュー調査で収集する事項

ゲノム医療分野の基礎研究から診療までの範囲で、サービスを提供している企業への訪問によるインタビュー調査を実施した。インタビュー調査に際しては、以下の3点について情報収集を行った。

- 技術・製品開発に向けたアカデミアとのコネクション形成
- 実用化に向けた課題
- 製品化後の課題

### 7.3 対象企業

本調査は、34 企業・団体にインタビュー調査を依頼し、29 企業・団体の承諾を得て調査を実施した（実施率 85%）。

表 7-1 企業へのニーズ調査を実施した対象企業

分野	企業が取り組むテーマ	調査対象数
研究	暗号化・匿名化技術開発	4 社
	ゲノム解析システム構築、統計解析支援	1 社
	ゲノム解析プラットフォーム開発	3 社
	DNA シーケンサー開発、受託解析	2 社
		1 社
創薬	1 社	
診療	データシェアリング	1 社
	ゲノムカルテ	1 社
検査・解釈	遺伝子検査、研究・検査受託	7 社
	遺伝子検査機器開発	1 社
	検査機関（大学から独立したものを含む）	2 機関
	商社	1 社
診断治療・予防・予測	検診	1 社
	セルフメディケーション	3 社
	人工知能開発	1 社
その他	CAP 認定プログラム構築運用支援	1 社
	共同研究・分譲実施事例	1 社
	民間ビジネスへの展開	1 大学

はインタビューを実施できなかった企業

### 7.4 調査結果

7.4.1 章～7.4.4 章に、本調査によって得られた結果をまとめる。図 7-2 は、調査結果を概説した図である。この図には、ゲノム医療実現推進委員会による「中間とりまとめ」（平成 27 年 7 月）の「ゲノム医療実現に向けた診療・研究体制（概念図）」に対して、本調査でインタビューを実施した企業から得られた要望をマップした。この図では、本調査でインタビュー対象とした企業を「情報企業」「ゲノム解析企業」「次世代シーケンサー企業」「製薬企業」「検査機企業」「検査機器企業」に分類し、それらから得られたニーズを「インフラ整備」「ルール作り」「協力体制構築」「情報提供」「人材育成」に分類した。

7.4.1 章には「技術・製品開発に向けたアカデミアとのコネクション形成」について、7.4.2 章には「実用化に向けた課題」について、7.4.3 章には「製品化後の課題」について、7.4.4 章にはその他の事項についてまとめる。

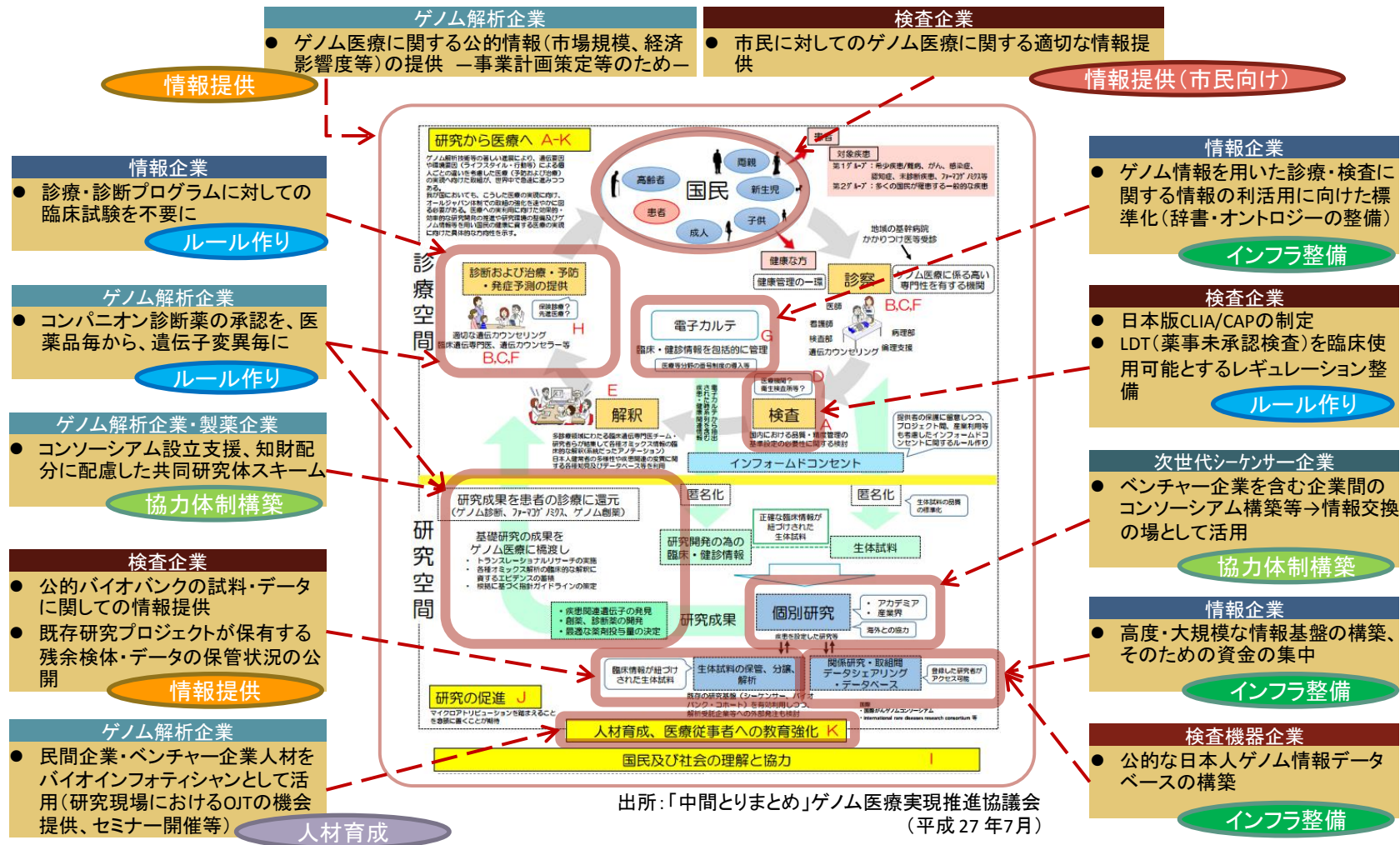


図 7-2 関係企業におけるニーズの概要

## 7.4.1 技術・製品開発に向けたアカデミアとのコネクション形成

### (1) コンソーシアム等の設立支援

#### 【調査結果のポイント】

- 単独のアカデミアや企業だけでは研究成果は期待できず、コンソーシアムの設立等アカデミア及び企業（ベンチャー含む）共創環境の創成を求める声が寄せられた。
- しかし、コンソーシアム運営でも、企業間の協力関係の構築が難しい等の問題点も指摘された。技術研究組合等、企業が研究成果を利用しやすい事業スキームを検討することが必要であるとの指摘を受けた。

各企業はゲノム医療実現に向けて積極的に投資を行っているが、単独のアカデミアや企業だけでは研究成果が期待できないことへの懸念が挙げられた。

「各企業ともに、構築したデータベースを自社で『囲い込み』をし、利益を獲得することを考えている。しかし、個別企業が蓄積する小規模なデータベースでは価値を生まない。アカデミア・企業が一体化して大規模データベースを構築すること、また、作成したデータベースは『囲い込み』せず、各社が自由に使えるようなスキームを検討する必要がある(大学)」、「今後、新たな製品開発をするときにはアカデミアとの協力が必要になってくると考えている。これまでであれば、社内の人的ネットワークを活用してきた。それだけではコネクション形成には限界がある(健診事業会社)」「臨床現場や製薬企業等のニーズを収集するコンソーシアムの設立をはじめ、大規模コホート等の実施、既存バイオバンクの利活用等を進めるようにすべきだろう(検査会社)」等アカデミア及び企業の共創環境を創ることへの要望を聞くことができた。

その一方で、コンソーシアムを運営する場合の問題点も指摘された。

「SCRUM-Japan プロジェクトのように複数の製薬企業がコンソーシアムを組成する動きがあるのは評価している。しかし、その一方で『企業』間のデータシェア等の協力関係は未だに築きにくい状況にある。特に、希少疾患等は一企業で収集する情報には限界がある。複数の製薬企業の協力体制を築くような支援があることが望ましい(創薬企業)」、「複数企業においてコンソーシアムを形成し共同研究を実施するが、企業により積極性が異なり、歩調が合わず、効率的な研究がやりにくいケースもある。自然発生的に発生したアカデミア、企業の連合体のほうが事業を推進しやすいようだ。無理やりコンソーシアムをまとめる手法は問題が発生しやすいと思う(ゲノム解析プラットフォーム企業)」、「公的資金で蓄積した残余検体等であるにも関わらず、一部のアカデミアが『囲い込み』をし、有効活用しないのは資源の損失である。一定期間を経過した検体や情報は、公的に管理し広く利活用できる仕組みを作るべきである。企業からの問い合わせに対して、『どこにどのような残余検体、データがある』といった回答が迅速にできるようなサービスがあるとありがたい(検査会社)」等、コンソーシアムを設立しても企業により目的・意欲に応じてプロジェクトへの関与の大きさや貢献度が異なり、協働を阻害するリスクや、アカデミア側が試料等を囲い込むリスクがあることが指摘された。

アカデミア及び企業の共創環境を構築していくうえで、コンソーシアム設立がまず考えられるが、その際、技術研究組合、有限責任事業組合等、企業側が得られた知見を利活用しや



すい事業形態を考える必要がある。なお、有限責任事業組合においては、「有限責任事業組合という形態は、他のアカデミア、企業等とのコネクションを結ぶハブ機能として利用できる」と考えている。ただし、有限責任事業組合は中間的な位置付けの法人のため、外部研究資金獲得の際の申請主体になることができない。今後、申請主体となるようなことができれば、より一層のハブ機能の強化が期待できる（検査会社）」という意見を聞くことができた。

そのほか、企業側がアカデミアを評価する指標として、「アカデミアと産学連携をする際の評価項目としては、アカデミアが開発した技術・製品等の利用者数等が分かると、共同研究の際の評価指標として利用できる。また、製品市場を拡大していくために、アカデミア側でも、研究成果、実証事例等を公開していくことが望ましいと思う（ゲノム解析プラットフォーム企業）」のように、アカデミア側の情報公開の必要性も聞くことができた。

## (2) 外資系企業の参画促進

### 【調査結果のポイント】

- 外資系企業からは、国内アカデミアの共同研究参画を促進してほしいというニーズを聞くことができた。また、適切な検体管理やトラッキング等を行う管理手順等があれば、臓器ブロック等をはじめとした試料を海外に搬出することを許諾するよう要望があった。

外資系製薬企業からは、国内アカデミアへの共同研究参画を促進してほしいというニーズがあった。

「アカデミアより共同研究の申し入れを頂いているが、当社のような外資系企業で試料を国外に出すようなケースでは、医療機関側の承認に時間がかかる場合もある。あるアカデミアでは、そのために3~4ヶ月程度共同研究の開始が遅延したケースもある（創薬企業）」。

そのほか、外資系製薬企業へは、ブロック単位での試料提供がなされておらず、今後の研究促進のためにも、「適切な検体管理やトラッキング等を行う管理手順書等を整備していることで、海外への試料搬出を許諾するような契約条項もしくはルール等を検討してほしい（同）」との声が挙げられた。

外資系遺伝子検査機器開発企業からは、「市場の小さい日本を対象とした日本人での臨床開発のための研究への投資は期待できない（外資系検査機器開発企業）」との声がある一方で、「海外の検査技術や NGS などの検査装置を日本に導入することが避けられない現状を踏まえると、さらに外資系企業に門戸を開放する必要性は高い（同）」との声を聞くことができた。

### (3) 暗号化匿名化技術のコネクション形成の支援

#### 【調査結果のポイント】

- 現在、暗号化匿名化技術を開発している企業には、医療関係のアカデミアとのコネクションが乏しく、アカデミアとのネットワーク構築支援に対するニーズがあった。また、ゲノム情報を厳格に管理保管するために暗号化匿名化技術の導入を促し、ベストプラクティスとして情報公開していくことが求められた。

暗号化匿名化技術を開発している研究所や電機会社からは、一様に、「匿名化、秘密計算とともに、その品質や適用の妥当性等を保証する制度や学会団体がないので、導入する側も保証がないままに導入をするのは難しいのではないかと思う。品質保証等を学会団体等で行うことも考えられるが、時間がかかると思われる。それよりも、国の機関や医療系のコンソーシアム等で適用した事例等を『ベストプラクティス』として公開し、適用事例をもとに技術の安全性等を周知していきながら、製品を導入していくアプローチがよいのではないかと思う（電機会社各社）」、「研究価値の高さと匿名性の高さは相反する関係性にある。また、完璧な秘匿性・匿名性を保証することは現実的ではない。それらをリスクとして考え、この程度のリスクであれば、このような運用をするといった方法を取らないと研究は困難になる（電機会社）」のように、ベストプラクティスの構築と適切な情報開示による製品導入を望む声を聞くことができた。

現在、さまざまな暗号化匿名化技術があるが、導入時の品質を保証する体制はできていない。そのため、暗号化アルゴリズムを米国国立標準技術研究所 NIST の「高度暗号化標準（Advanced Encryption Standard : AES）」のように統一し導入を促進していく、もしくは技術要件のコンセンサス形成を促すアプローチが考えられる。しかし、その一方で、「暗号化アルゴリズムを一本化することにより、暗号化製品の品質保証が可能になるとともに、個々の企業の製品間のデータ互換性が保証される。しかし、個々の会社における暗号化技術に対する研究活動が阻害されるリスクもあり、米国のような方策がよいかは難しい判断である（電機会社）」といった声も聞かれた。

現時点では、個々の会社の技術に拘泥することなく、製品導入を行い、ベストプラクティスとして広めていく方法がよいと思われる。そのためには、現在の開発各社では、医療分野のアカデミア等へのコネクションが形成されていない状況が伺えた。今後、暗号化匿名化開発会社のアカデミアとのコネクション形成を支援する必要がある。

### (4) ベンチャー企業の育成

#### 【調査結果のポイント】

- ベンチャー企業を適切に支援していくためには、シーズ段階での資金調達状況等を評価指標とするなどの提案があった。また、ベンチャー企業を含む企業間の情報交換を行うことでベンチャー企業が開発する製品の位置づけや拡張性の検討ができることから、ベンチャー企業を含む企業間のコンソーシアムの必要性が指摘された。

大企業が、ベンチャー的な研究開発に挑戦しない理由として以下の点が挙げられた。「1. トップを含む事業部門リーダーの任期中に研究成果が出て、その投資を回収できるとは確約

できない。2. 特に、NGS 検査装置の場合、様々な技術をうまくまとめ上げる必要がある。大企業では、横串を通すようにして、それらに関わるチームをまとめ上げることに大きなコストがかかる。そのためのリーダーシップを取れる人材が必要である。3. 先進的な物事の市場規模は、最初は大きくないため、大企業にとっては取り組むべきではないと判断される。おそらく、シーケンサーの重要性がまだ分かっていないのではないだろうか（シーケンサー開発企業）」のように、市場性が不明瞭な場合、企業側の経営判断が難しい状況を把握することができた。

一方、米国では、「競合する企業同士でディスカッションが持たれている。当社は、大手 DNA シーケンシング企業、医療機器関連企業、IT 関連企業等、さまざまな企業とディスカッションしている。次世代シーケンサーを開発する大手企業のなかには、半導体によるシーケンシングを検討しているチームがあり、当社はそことも意見交換をしている。シーケンシングの市場はこれから大きくなるであろうし、その時にどのような生態系を作ろうと考えるのが重要である（同）」のように、ベンチャー企業を含む企業間の情報交換の重要性が訴えられた。

ベンチャー企業の育成に際しては、早期の研究開発段階からサポートする仕組みを構築すべきであるが、その一方で、「日本の企業は製品の熟度が上がらないと具体的な話にならない傾向にある（同）」のように企業側の判断が困難で育成に至らない状況が伺えた。

「ファンディングエージェンシーが、全てのベンチャー企業をデューデリジェンスにかけることは不可能であるため、シーズ段階において VC や大学から最初の資金調達ができているか等を参考評価項目にしてもよいのではないか。そのような資金調達ができているベンチャーは見込みがあるので、ファンディングの対象としてもよいかもしれない（同）」「出口を見据えた研究に対するファンディングの場合は、一部に、事業化のためのインセンティブを組み込んでよいかもしれない。研究者は、自身の研究成果をアピールするためのチャンピオンデータを作ることを頑張っており、それができてしまうとさらなる事業化に必要な研究・確認を継続するインセンティブが少ない。一方で、事業化のためには、データの再現性・確度・安定性が必要であるため、それらに対する活動が実施できるような予算を組み込むことが可能であれば、より効率的な技術移転が可能になる。研究者の役割は必ずしも事業ではなく、あくまで研究活動の推進であるが、上記のような枠組みがあれば、研究者が事業化を意識したうえで必要な研究を行う効果があるかもしれない（同）」といった意見を聞くことができた。

ベンチャー企業をより活性化していくためには、「いろいろな大学で、産学連携に関わる取組が行われているが、どれも小規模である。調査にしても、投資にしても、規模が大きくなければ薄まってしまい、結局は非効率な取組になってしまう。別々にやるのではなく、日本で一つにまとめてしまって、大規模に取り組むという思い切ったアイデアもあるのではないか（同）」といった提案もあった。

## 7.4.2 実用化に向けた課題

### (1) 遺伝子検査結果を共有するための国家的データベースの構築

#### 【調査結果のポイント】

- 遺伝子検査結果を共有するための国家的データベース（以下、「遺伝子検査結果の国家的DB」という。）を構築し、企業に公開することにより、NGS検査の臨床的妥当性等を検証する仕組みの重要性が指摘された。
- 遺伝子検査結果の国家的DB構築に際しては、診療情報やゲノム情報のある程度解析できるよう、辞書やオントロジーの整備が必要であることが指摘された。
- また、民間企業で構築したデータベースを公的バイオバンクと共同利用することへの期待を聞くことができた。

国内では、個人情報収集する研究の「入口」に「死の谷」があるとの指摘を受けた。

このため、「米国のようにスピード感を持って、情報を収集できない環境にある。『研究の入り口』の問題と、LDTを臨床使用可能とする『出口』も塞がっており、ビジネスモデルを策定することができない状況になっている（外資系検査機器開発企業）」との強い危機感を聞くことができた。

個人情報を適切に収集する仕組みとして、「遺伝子検査結果の国家的DB」の構築が考えられる。遺伝子検査を行う機関を登録制にし、当該機関からの遺伝子検査情報を収集し、公的な臨床情報、遺伝子パネルを構築することにより、幅広く情報を収集・蓄積し、臨床的妥当性・有用性を検証可能な仕組みを作ることが必要だろう（同）」という遺伝子検査結果の国家的DB構築に対する要望があった。

このような遺伝子検査結果の国家的DBを用いることにより、「日本で医療（患者申出療養制度や先進医療制度を利用した医療）及び臨床研究などで患者に対して実施される全ての遺伝子検査法をAMEDなどの公的機関に登録し、使用するデータベースも可能な限り遺伝子検査結果の国家的DBとして開発する仕組みが必要であると思う。このような公的なデータベースを用いて、NGS検査の診断アルゴリズムを評価・審査することも考えられる（同）」といった利活用方法に対する提案があった。

遺伝子検査結果の国家的DBの構築に際しては、「診療情報やアノテーションの蓄積はバイオバンクが中心となって進展していくと考えているが、その際、電子カルテデータとゲノム検査結果データを連動させるときに、非定型データを高い精度で解読する必要が出てくる。AI的な処理で対処することも可能であるが、診療情報やゲノム検査情報のある程度統制できる辞書やオントロジーの整備も必要と考えている。これは、医療ビッグデータ活用の進展にも不可欠と考えている（電機会社）」といった広く利活用を進めていくための辞書やオントロジーの整備等標準化に向けた対策の必要性のほか、「データベース等で情報を共有するのは賛成である。ただし、データベースに登録する情報は、『著作権を留保しているもの』であることが前提であり、勝手気ままに利活用することを許容するものではないという相互理解が重要である（検査会社）」といったデータシェアに関する取り決めに関する意見を聞くことができた。

そのほか、「当事業の実施に伴い蓄積する情報は、当社で『囲い込む』ことは考えていない。他機関の情報と広く共有することで新たな知見を確保することができると考えている。

このため、バイオバンク・ジャパン（BBJ）、東北メディカル・メガバンク等公的なバイオバンクへの情報提供は積極的に実施したいと考えている（ゲノム解析プラットフォーム企業）」のように、民間企業で収集した情報を利活用できる可能性が示唆された。

## (2) LDT の臨床使用へ

### 【調査結果のポイント】

- LDT を臨床使用可能とするレギュラトリー整備の必要性が挙げられた。

「米国では、薬事未承認検査（Laboratory Developed Test : LDT）を CLIA 法令下で臨床使用しながら臨床開発を進めていける環境がある。一方、日本ではこのような検査の枠組みがない。このため、臨床試験から薬事承認を経て約2年後にならないと臨床現場では使用できない（外資系検査機器開発企業）」、「過去にドラッグラグ、デバイスラグが社会問題となっていたが、これらはあくまで製品の審査承認手続きの問題であったため、医薬品医療機器総合機構（PMDA）やメーカーが対応すれば改善できた。しかし、現在の検査ラグは、製品の審査承認だけでなく、新たな概念である検査情報サービスというものをいかにレギュレートするかという根本的な課題を抱えている特殊な事情がある。要は、臨床検査のレギュラトリーの整備の問題を解決しないと、ビジネス上の出口がなく、企業はビジネスモデルを構築できない（同）」等、LDT が臨床使用できない現状を危惧する声を聞くことができた。

LDT の臨床使用を認可する方向性を検討するほか、「現行の薬規法では、ゲノム検査は一定の規格・デザインで製品を開発し薬事承認等がされても、新たな遺伝子情報や関連する疾病情報の追加／削除／変更に応じて、製品の改良や新たな臨床試験の実施、薬事再申請などを適宜行う必要がある。このような一連のプロセスに必要な時間やコスト等を踏まえると、検査機器の開発・販売を行う製販企業は、積極的に取り組むことは不可能な状況にある（同）」等、検査機器の薬事承認の簡素化に関する要望を聞くことができた。

## (3) 遺伝子検査に関わる公的情報の提供及び共同研究プロジェクト等での情報収集

### 【調査結果のポイント】

- 企業がヘルスケア分野の事業計画を策定するうえで、現在は、市場における将来性等に関する公的情報が乏しく、事業計画が策定しにくいという課題が挙げられた。ゲノム分野の市場性に関する公的情報等を提供することにより、企業における経営判断を促すよう情報公開が求められた。

「会社が事業計画を策定するうえで、市場マーケット予測や国民の遺伝子検査や遺伝子診療に対する理解度等に関する公的情報があると事業計画を策定しやすい。現在は、公的な統計情報等がなく、会社上層部の理解は得にくい状況にある（ゲノム解析プラットフォーム企業）」等、会社が事業計画を策定するための事業判断に資する公的情報が乏しく、積極的な情報提供が求められる声が寄せられた。このため、本業務で実施した経済的影響度調査や、市民意識調査の結果には強い関心が示された。

また、認知症に関わる創薬企業からは、「認知症研究の場合、どの程度市場があるのか正

確に分からないことに苦慮している（創薬企業）」等、一部の疾病では特に大きなシナリオを提示する必要性が示された。

公的情報のほか、「実用化に向けては、まず、国内市場の推計を適切に実施したい。これまでは、米国での市場事例等を参考していたが、国内ではプレマーケティング調査を実施している。しかし、正確な市場推計は困難なケースが多い。クリニカルシーケンス事業等を考えると、例えば、患者向けのアンケート調査を実施し、遺伝子検査サービスやコスト等に関わる利用者ニーズ等を把握できるとありがたい。当社でそのようなアンケート調査を実施すると、共同研究のなかで、一企業向けの便宜を図ることになりかねず、実施は難しい。第三者的な立場から検証し、市場性を評価できる手段があるとありがたい（ゲノム解析プラットフォーム企業）」等、共同研究プロジェクトのなかでも、企業の事業計画に資する情報を収集する必要性が聞かれた。

そのほか、「現状のままでは、遺伝子検査の結果に対して役に立つ情報を適切に提供していない。適切なエビデンスを提供し、市民の行動変容を促す適切な情報提供が必要だろう。そのためには、『遺伝』『ゲノム』という言葉自体が誤解を生む可能性を秘めている。検査結果の品質、精度、多様性等さまざまな要素が混在している。適切な遺伝教育を、医療従事者をはじめ、市民にも提供していく必要があると思う（検査会社）」のように、医療従事者、市民に対する適切な遺伝教育の実施を求める意見があった。また、国が行う健康増進の啓発に関わる事例として、カナダの「Make Health Last. What will your last 10 years look like?」の事例の紹介を受けた（セルフメディケーション企業）。

#### (4) 診療診断プログラムのPMDAでの審議の促進

##### 【調査結果のポイント】

- 人工知能等で用いる診療診断プログラムの薬事上の取扱を審議するよう希望があった。米国では現在、診療診断プログラムは臨床試験不要の方向で審議されている旨情報提供があった。

「米国では、『21世紀の治療（21st Century Cures）』法により、6種類の健康関連ソフトウェアプログラム（診療診断支援等）は、臨床試験を不要とすることが検討されている（現在、上院でMedTech Actでローリスクソフトウェアを対象に審議中）。日本でも同様の考え方がPMDAでなされるとありがたい（電機会社）」といった、人工知能等の技術を用いた診療診断プログラムの臨床試験の必要性等を明確にしてほしい旨意見があった。今後、PMDAにおいても診療診断プログラムに関する審議を促進する必要がある。

人工知能については、ゲノムデータの利用支援といったほかに、「例えばUMIN-CTRのような臨床試験登録システムのデータを分析し、患者が適切な治験に参加できるような効率よいスクリーニングやマッチングを実施するシステムの構築も考えられる（同）」等、治験業務の省力化や利便性向上が期待できる技術適用に関わる提案があった。

## (5) 日本版 CLIA/CAP の創設

### 【調査結果のポイント】

- 大学病院や研究機関等では ISO の準拠、民間企業では日本版 CLIA/CAP を整備し、準拠していくことが提案された。

国内では民間企業の2社が CLIA 認定を取得しているという状況であった。CLIA/CAP に関しては、「CLIA 法は米国法によるものであり、国内医療機関が準拠する必然性はない。また、CLIA 認定には難しい条件がある。例えば、CLIA では、ラボディレクタ、テクニカルスーパーバイザ、クリニカルコンサルタント等の役職が規定されている。ラボディレクタの場合、米国の医師免許や病理専門認定医相当の資格が必要となる。そのような人材を国内で調達・確保すること自体が難しい。日本版 CLIA/CAP が必要である（検査会社）」、「LDT 検査に関する明確な規定がないのが問題。日本版 CLIA 等の規格基準の設定が必要だろう。ただし、規格の整備に時間がかかるようであれば、一部 LDT 検査では保険収載を認めてもよいのではないか。技術は日進月歩であり、まずは実態を見ながら保険収載を進め、規格整備を平行して進めるべきと思う（外資系検査機器開発企業）」、「国内には CLIA 法がないので LDT 開発ができず、臨床検査としての開発には、PMDA の審査承認が必要となる。ゲノム検査を推進していくためにも、国内でも CAP、CLIA に相当する制度等を早急に整備してほしい（ゲノム解析プラットフォーム企業）」といった国内独自の遺伝子検査に関わる品質精度管理の仕組みを検討することに対する意見があった。

企業側が CLIA や CAP 等に準ずる品質精度管理の認証を受ける一方で、医療機関やアカデミアに対する意見としては、「ISO や CAP 等ではラボ内の運営マネジメントの確立が求められる。品質管理体制等組織的な対応が必要である。また、当社は、早期に CAP を取得したため、品質管理に長い経験があり、QMS（品質管理システム）に対して理解する組織的な土壌がある。このような歴史・土壌がない大学等の医療機関では、検査技師長等、個人への負担が大きくなる一方で、実効性が出ないことが懸念される。このため、いかに組織をあげた対応にできるかが重要となる（検査会社）」、「ISO、CAP、CLIA 等品質・精度管理のための基準はある。このような基準を大学病院等の機関で準拠していくことは、非常に難しいと考えている。大学病院等では、検査は多様性で標準化を保証していく仕組みの構築は難しい。そのため、NGS 等の検査は中央化・外注化する等の方策を取る方がよいと思う（同）」といったものがあり、品質管理に関わる「文化」「土壌」を大学等の医療機関に根付かすことに対する懸念や課題があることがわかった。

このため、大学等の医療機関等に対しては、「ISO 15189 の取得は大学病院等も可能と思う。ISO 15189 は認定対象検査を限定できる（例えば生化学検査のみを ISO 対象とするなど）。病院内で規格化が可能な分野の ISO 取得を進めることは可能ではないかと思う。今後、ISO の取得等を国が進めていくのであれば、検査管理加算等診療報酬上のインセンティブを持たせることが必要なのではないか？（大学からの独立機関）」のように、ISO の取得を推進する意見を聞くことができた。

そのほか、「ISO 等の品質管理基準については、議論を進めている最中である。実験機器に対する基準と、データ解析に対する基準を分けて議論している。欧米で用いられている試薬（プローブ）は、アジア人に最適ではないことや、評価のための DB が、欧米人とアジア人で異なることも含めて議論している（シーケンサー検査受託企業）」等、アジア人を対象

とした検査の品質精度管理を視野に入れた基準を検討している企業もあった。

#### (6) クリニカルイノベーションネットワーク推進協議会との連携

##### 【調査結果のポイント】

- オプトアウト等個人情報の取扱については、クリニカルイノベーションネットワーク推進協議会でも同様の検討を行っており、プロジェクト連携の必要性が指摘された。

個人情報保護法の改正に伴い、個人情報やゲノム情報の取扱が今後策定されるなかで、企業からは、「個人情報の取扱、特に匿名加工情報の定義を早期に明確にしてほしい。インフォームドコンセントの取得に関するガイドラインを整備してほしい。例えば、同意取得に際して、e-ラーニング等を活用するケース等も出てきている。どこまで運用すればよいのか、ガイドラインがほしい（電機会社）」といった声が挙げられた。

一方、厚生労働科学特別研究事業「国立高度専門医療研究センター等において構築する疾患登録システム（患者レジストリ）を基盤とした、新たな治験・臨床研究の推進方策に関する研究」（平成27年）では、クリニカルイノベーションネットワーク推進協議会を設立し、患者レジストリの倫理面での論点として、患者レジストリの類型化とオプトアウト等の必要性等の整理を行っている。この研究で扱っているのは臨床研究であり、基礎研究においても倫理面での取扱については同様の議論が必要と思われる。今後、クリニカルイノベーションネットワーク推進協議会との連携が重要である。

同時に、「昨今の状況を見ると、サイバーセキュリティに関する関心は高まりつつある。しかし、暗号化匿名化技術のようなセキュリティ製品を導入する必要があるのか？ということになると顧客側の認識は低いようだ。今までにない技術・製品を導入することで、コストが余分にかかることから、安価で費用対効果の高い製品を求めている（電機会社）」というように、適切に暗号化匿名化技術を適用し導入していくことも求められている。

#### (7) リサーチユース・リサーチツール特許の取扱の周知

##### 【調査結果のポイント】

- リサーチユース特許等、特許に関する理解をアカデミアや研究者に求める意見が挙げられた。

「大学等が保有する特許の実施権を基礎研究に対して無償開放することが前提の『リサーチユース』であっても、商業利用の場合には別途、ライセンス許諾を受ける必要がある場合があり、そのときには個々に権利者と交渉をしなければならない（検査会社）」等、企業におけるリサーチユースに関する手続きが煩雑であることが現状として挙げられた。本手続きは必要であるため、やむを得ないものの、一方で、「アカデミア側に特許に対する理解が乏しいという問題がある。例えば、ライフサイエンス分野において研究を行うための道具やツール等は『リサーチツール特許』として特許化される。そもそもアカデミア側にて『リサーチツール』自体を特許として認知していないケースや、改良した特許を他の特許として別に取



得し、ライバル企業にライセンス供与するケース等もある。アカデミア側の特許に対する理解も重要だが、企業側の事情も勘案した特許取得を、学内の技術移転機関（TLO）でも留意すべきと考える。適切な特許の取得とその公開が、健全なビジネス育成に繋がると考える（検査会社）」のように、特許に対するアカデミア及び TLO 側の理解を強く求める意見があった。

### 7.4.3 製品化後の課題

#### (1) One-Drug One-Test Rule から One-Drug One-Mutation へ

##### 【調査結果のポイント】

- 医薬品とコンパニオン診断薬のセット申請から、遺伝子変異毎にコンパニオン診断薬を申請し、医薬品使用を促進するため、コンパニオン診断薬審査承認の簡素化及び迅速化に関する要望が挙げられた。

「現在、『One-Drug One-Test Rule』のため、医薬品とコンパニオン診断薬はセットで承認されている。今後、数多くの遺伝子検査に対応する際に、本ルールを適用したままでは、製薬会社等の申請主体の負担が大きくなることが予想される。『One-Drug One-Mutation』へのルール変更が必要ではないか（ゲノム解析プラットフォーム企業）」、「国内は、コンパニオン診断薬と体外診断用医薬品（In-Vitro Diagnostics : IVD）しか存在しない。加えて、現時点で厚生労働省は IVD とコンパニオン診断薬の区別をしておらず、この 2 つは求められるデータに大きな違いがあることから、製薬業界の混乱を引き起こしている原因となっている。診断薬は、医療にとって『脇役』であり、薬剤の承認を妨げるものであってはならないというのが、診断薬会社も製薬会社も共通の認識である（創薬企業）」のように、コンパニオン診断薬承認の簡素化及び迅速化に関する意見を聞くことができた。

### 7.4.4 その他

#### (1) 公的バイオバンク利活用促進に向けた渉外活動の推進

##### 【調査結果のポイント】

- 企業は公的バイオバンクを認知しているものの、利活用に至っていない状況が伺えた。公的バイオバンクの利活用促進に向けた渉外活動の推進の必要性が指摘された。

「BBJ、東北メディカル・メガバンク等の公的バイオバンクの存在は知っているが、分譲や共同研究に関わる詳細は認知していない。企業から見た場合、研究開発時に検体が必要になった時にすぐに調達できることが望ましい。すでの実績（品質や調達しやすさ）のある民間企業があるので、企業から調達することについて特に問題はない（検査会社）」、「稀少疾患等で検体の確保が難しいケース及び疾患の陽性検体が必要な場合は、公的バイオバンクを考慮することもあるかもしれない。ただし、稀少疾患のケースでは市場が小さいので製品化のインセンティブがない（同）」等、公的バイオバンクについては、認知はしているものの

積極的な利用には至っていない状況が伺えた。

公的バイオバンクの利活用を促進すべく、渉外活動を実施する体制が必要と思われる。その際、アカデミアの研究者では、渉外活動に関するインセンティブが発生しにくい。渉外活動を積極的に推進する体制を検討する必要がある。

## (2) バイオインフォマティクスの育成・民間企業等の人材のOJTによる活用等

### 【調査結果のポイント】

- 現在不足しているバイオインフォマティクスの育成のために、民間企業等の人材OJTによる活用の重要性が指摘された。
- 数学的な素養のある人材に対して勉強会等を開催し、臨床現場での必要性等を説明することにより、企業人材の利活用が期待できるとの意見があった。

「アノテーションまでできる人材が日本にはいない。バックグラウンドとしては医師である必要はなく臨床で経験を積んだ博士研究員でいいと考えている。(検査会社)」のように、臨床経験を有するバイオインフォマティクスの育成の必要性が挙げられた。必ずしも医師資格である必要はなく、数学的な素養がある人材をプロジェクト等に派遣し、OJTを実施しているという事例も挙げられた。その際、民間企業やベンチャー企業の人材も積極的に活用できるよう、勉強会等の開催等の提案があった。

また、「バイオインフォマティクスと一口に呼称しても、さまざまな役割がある。システム全体構成を検討するSIer的な技術者、アルゴリズム構築を行う技術者、シミュレーション、統計解析、LIMS等データ管理技術者等が挙げられる。これらのなかで、生物統計や医療統計に関わるエキスパートは少なく、今後の人材育成が求められる。そのほか、HPC分野(システム全体のパフォーマンスのチューニング)に明るい技術者も必須である(ゲノム解析プラットフォーム企業)」のように、複数の特性を有する技術者養成の必要性が挙げられた。

## (3) リバーストランスレーショナルリサーチ(R-TR)の必要性

「認知症の場合、ドライバージェンいわゆるドライバー遺伝子が明確ではない。このため、患者個別のプロファイル(ゲノム情報、免疫細胞の状況等)を収集しつつ、臨床での投薬を行い、認知症を引き起こしている要因を探索していく『リバーストランスレーショナルリサーチ(R-TR)』が重要だろう(創薬企業)」、「今後は、クリニカルシーケンス事業の実施より、生存率や治療効果等のアウトカムを評価する前向きスタディが必要と思う。その際は、できるかぎり網羅的に検査を行い、総括的に研究・評価するR-TRが必要だと思う(大学)」等、R-TRの必要性が挙げられた。

## (4) HPC(High Performance Computing)情報基盤の検討と導入推進

「ゲノム研究には、HPC等の研究リソースが必要不可欠である。それが機能するために

は、1)その仕組みに関する研究と、2)その導入・運用 が求められる。現状、それらは混同されてしまっており、そのようなリソースの高度化がうまく進展していない。AMED のような機関には、1)と 2)に関わる活動を、うまくコーディネートしてもらいたい(電機会社)のように、スーパーコンピューターやグリッドコンピューティング等の技術を適用した高度な情報基盤の検討と導入に向けたコーディネートが求める意見が合った。

その際、「ゲノム研究、特にインフラ整備には、大きな資金が必要である。研究拠点が複数あるため、資金が分散してしまっている。インフラ整備には、資金を集中させる仕組みがあってもよいのではないか(同)」といった開発資源の集約化を求める声が聞かれた。

## 7.5 まとめ

本調査では、各企業はゲノム医療実現に向けて積極的に投資を行っており、企業等のニーズとして、アカデミアと企業の共創環境の構築が強く求められていることがわかった。さらに、コンソーシアム設立のほか、技術研究組合等、企業が協働しやすく成果を活用しやすい事業形態を検討するよう要望があり、また外資系企業へも門戸を開放してほしい旨外資系企業から声を聞くことができた。

今後、改正個人情報保護法の施行により、個人情報やゲノム情報の管理は一層の厳密化が期待される。それを担保する一技術として、暗号化匿名化技術が挙げられるが、開発各社の状況を見ると、暗号化アルゴリズムは各社さまざまであり、品質保証を行う仕組みがないこと、医療分野のアカデミアとのコネクションも乏しいことが伺えた。米国 NIST 国立標準記述研究所の事例のように、暗号化アルゴリズムを標準化することで導入を促進するアプローチも考えられるが、多様な暗号化技術の発展を阻害するリスクもあり、まずはベストプラクティスを構築し、その成果を公開することによって、導入を促進することに対する期待が寄せられた。

実用化に向けては、遺伝子検査結果の国家的 DB 構築に対する期待が寄せられた。

個人情報の収集が難しい国内において、個人情報を適切に収集する仕組みとして、遺伝子検査結果の国家的 DB を構築し、公的な臨床情報、遺伝子パネルを構築・公開することにより、臨床的妥当性・有用性を検証可能にすることが可能となるという意見を得た。この構築に際しては、診療情報やゲノム検査情報を、ある程度統制できる辞書やオントロジーの整備が必要との指摘を受けた。そのほか、現在の LDT が臨床使用できないことが、バイオマーカー検査ラグの大きな要因となっており、臨床検査のレギュラトリー整備の必要性が訴えられた。

また、企業側が適切に事業計画を策定し、継続的に事業を実施するうえで、国内市場等を試算するうえでの公的情報の提供も強く求められた。

昨今では、人工知能を用いた診療診断プログラムが脚光を浴びているが、米国では、『21世紀の治療(21st Century Cures)』法より6種類の健康関連ソフトウェアプログラム(診療診断支援等)が、臨床試験を不要とする方針が打ち出されており、PMDAでの診療診断プログラムの薬事上の取扱いを審議するよう意見があった。

遺伝子検査の品質精度管理については、日本版 CLIA や CAP の設立が強く求められた。ただし、CLIA や CAP に準ずる品質精度管理に関わる認証は、主に民間企業が取得すべきであり、大学等の医療機関では取得とその維持が難しく、ISO 等で一部検査認定を取得すべ

きではないかという意見があった。

製品化後の課題としては、現在の医薬品とコンパニオン診断薬をセットで承認する『One-Drug One-Test Rule』を、遺伝子変異毎に承認する『One-Drug One-Mutation』への手続変更に対する意見を聞くことができた。診断薬は医療にとって『脇役』であり、薬剤の承認を妨げるものであってはならないというのが、診断薬会社と製薬会社の共通認識であった。

さらに、バイオインフォマティクスの育成も強く求められた。アノテーションができる自在が乏しく、現在は企業側が研究機関にOJTとして社員を出向させている事例があった。バイオインフォマティクスは、必ずしも臨床医の資格は必須ではなく、数学的な素養のある人材をOJTで育成していく場を創ることが必要であること、その際には、民間会社やベンチャー企業等の人材に広く研修やセミナーの場を公開していくことを求める声が寄せられた。

## 8. 医療現場におけるゲノム医療の実施状況

### 8.1 目的

本調査は、以下の項目に関する実態を明らかにするために、医療現場における遺伝子検査の導入・実施状況に関する情報収集を行った。

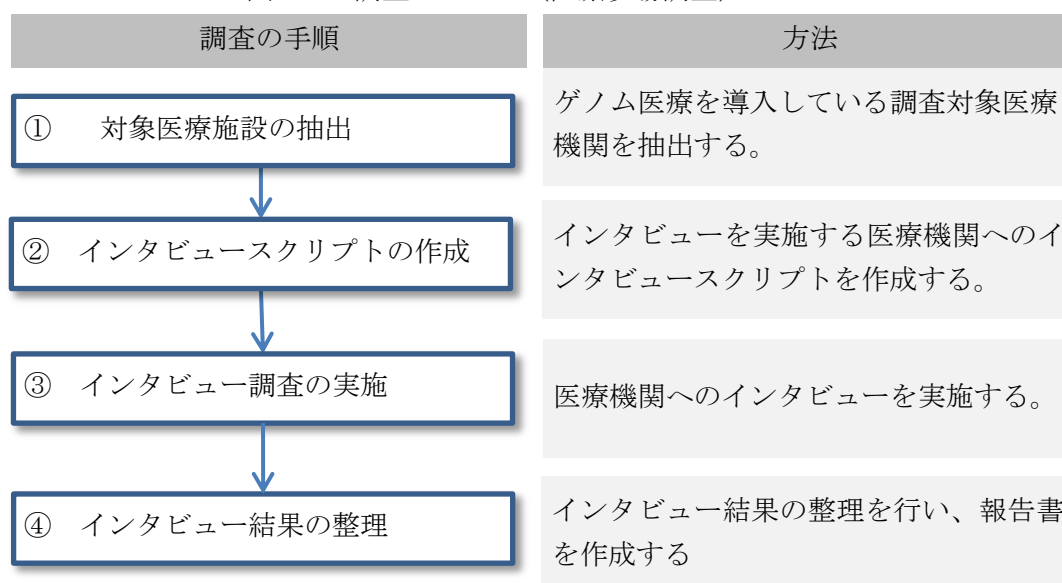
- 遺伝子検査を導入済みの領域（がん、希少疾患等）
- 検査実施場所（自施設、外注等）
- インフォームドコンセント（以下、「IC」という。）の取得方法
- 検査後の治療決定プロセス
- 遺伝カウンセリング実施状況
- 個人情報保護法の影響

### 8.2 調査の方法

#### 8.2.1 調査のフロー

本調査の手順及び方法の概要を以下に示す（図 8-1）。具体的な状況や課題を抽出するため、インタビューによる情報収集を行った。

図 8-1 調査のフロー（医療現場調査）



#### 8.2.2 インタビュー調査で収集する事項

以下の3項目を対象としてインタビュー調査を実施した。

- 遺伝子検査の実施状況
- 医療現場における IC の実施状況（実施体制・方法等）

- 遺伝子診療促進のための課題

### 8.2.3 調査対象医療機関

本調査では以下の7つの組織にインタビュー調査を実施した（表 8-1）。対象は、遺伝子診療の実施機関として関係者から推薦のあった医療機関とした。

表 8-1 調査対象医療機関

主な対象	組織
がん	A
	B
	C
	D
がん、希少疾患	E
希少疾患	F
	G

## 8.3 遺伝子診療を実施している医療機関の調査結果

### 8.3.1 遺伝子検査の実施目的

医療現場における遺伝子検査は、患者が受診している診療科から遺伝子診療部等を紹介され、疾患の要因を特定するために受診する「確定診断」が一般的であり、実施数が多い。現時点では、遺伝子検査は他の検査による診断を補完するために実施されている場合が多く、遺伝子検査実施後に診断に大きく影響する例は1割程度であるという医療機関もあった。出生前診断については、当該医療機関の産科を受診している患者の他、診断希望により、初診で診断を受ける例もある。

### 8.3.2 遺伝子検査の実施状況

調査対象とした医療機関は、少ないケースで年間100件、多いケースで年間1,500件程度の遺伝子検査を実施している（図 8-2）。単一遺伝子疾患の検査は全ての調査対象機関で一般的に実施しているが、生殖細胞系列に関する検査は調査対象のうち3機関が実施するにとどまり限定的となっている。

生殖細胞系列の検査を実施している医療機関では、以下に示す前提のもとに検査を実施していることが確認できた。

- 単一遺伝子疾患の検査は、通常の検査と同様の取扱で実施している。
- 生殖細胞系列の検査は、究極の個人情報と判断されるため、ICの取得を行って実施している。

(単位:件/年間)

組織	単一遺伝子疾患		先天異常等		生殖細胞系列 (網羅的解析)		薬剤応答性診断
	自施設	外部委託	自施設	外部委託	自施設	外部委託	外部委託
A	53	79			6		
B	570				880		
C	617				44	104	260
D		202			(出生前診断) 461		主に遺伝診療部等でIC対応
E	547				30		
F	700 ~800						主に診療科でIC対応
G	100				(出生前診断) 1200		遺伝カウンセラーがIC対応

図 8-2 遺伝子検査の実施状況

### 8.3.3 遺伝子検査実施の流れと同意取得体制

遺伝子診療の実施の流れとしては、一般的には以下のプロセスとなる（図 8-3）。③から⑦のプロセスが遺伝子検査に係る部分である。

- ① 診療（検査）、診断
- ② 対象疾患に関する検査結果の説明
- ③ 遺伝学的検査の説明
- ④ 同意書の取得（遺伝子検査の必要性があり、患者が希望した場合）
- ⑤ 家系調査、家系図作成⇒家族への影響の検討及び対応
- ⑥ 遺伝学的検査
- ⑦ 検査結果の説明
- ⑧ 診断方針の検討、決定

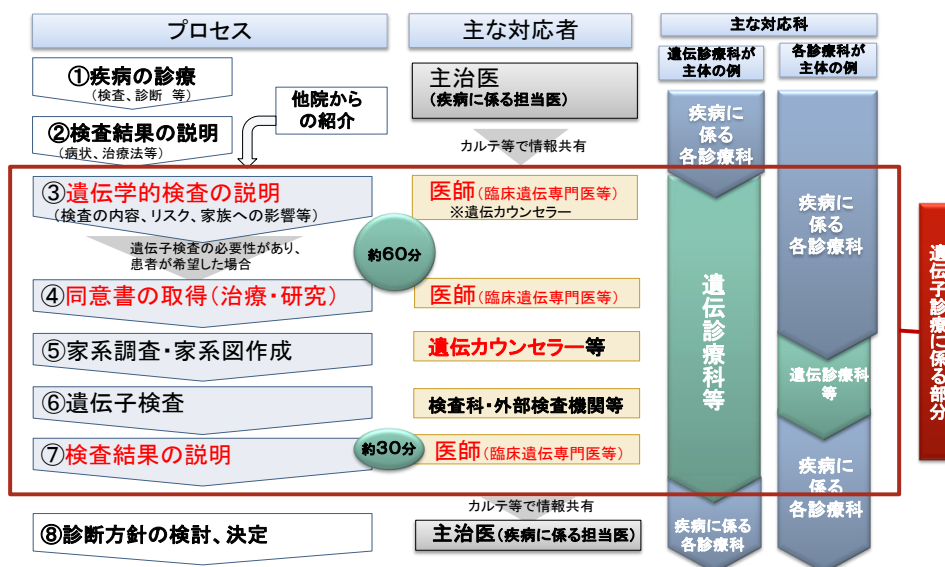


図 8-3 遺伝子診療のプロセスと体制（一例）

以下に、遺伝子検査実施の入口となる説明、同意取得の体制に関する調査結果を整理する。遺伝子検査前・検査後における IC 取得の体制は、詳細に見れば医療機関ごとに異なっているが、整理すると以下の3つのパターンに分けることができる。

① 遺伝子診療部等で医師（臨床遺伝専門医等）が説明、同意取得する例

- ✓ 診療科に遺伝子診療の専門性を持つ医師がいない場合、各診療科が担当する疾患でも遺伝子診療部で対応を行う。
- ✓ 疾患の診療に関わる部分の説明は診療科で行い、遺伝子診療に関わる部分の事前の説明、同意書の取得、検査、検査結果の説明については遺伝子診療部等で実施する。その場合、患者に直接対応するのは医師である例が多く、遺伝カウンセラーは家系図作成など補助的な役割を担う。

② 各診療科で医師（臨床遺伝専門医等）が説明、同意取得する例

- ✓ 診療科に遺伝子診療の専門性の高い医師がいる場合、診療科での対応が可能となる。各診療科に臨床遺伝専門医等が配置されている必要があるため、遺伝に起因する希少疾患や特定のがん等で実施されている。
- ✓ また、同意書等も病院で統一的なものではなく、診療科ごと、又は医師ごとに作成されている。研究の場合は、同意書等も倫理委員会の審査対象になるため、病院統一になるが、診療に使用する同意書は統一されていない例が多い。

③ 診療科の説明に遺伝子診療部の遺伝カウンセラー等が立ち会う例（同意取得は医師）

- ✓ 遺伝子診療の専門家である遺伝カウンセラーが立ち会いのもと、診療科が主体的に説明する。
- ✓ 遺伝カウンセラーが活躍する診療科としては、産科や小児科が挙げられる。診療科の医師が説明する場合でも遺伝カウンセラーが同席する例がある。産科の場合、出生前診断等は、遺伝カウンセラー等から遺伝子検査の内容を説明される例が多い。また小児科の場合は、より丁寧な IC が必要とされるため、最終的に医師が同意書を取得する場合でも、遺伝カウンセラーによるケアを行う例がある。

遺伝子検査に関する人員及び体制は、医療機関等によって異なるが、主に医師が遺伝子検査の説明、同意取得の対応をしている状況にある（医師は主治医ではなく臨床遺伝専門医等、遺伝子診療に熟知した医師があたるのが一般的である）。医療機関及び診療科ごとに体制は様々であり、医師の専門性に依存した属人的な体制であると考えられる。

総じて、医療現場において活躍している遺伝子カウンセラーの人員が少ない状況にあった。また、患者に対し、個別の疾病状況等を配慮したうえで診断結果を伝えられる遺伝子カウンセラーも少ない状況である。

### 8.3.4 遺伝子診療時の研究のための IC

臨床現場では遺伝子検査の具体的な目的・内容が示された上で同意が取得されるが、採取される血液や組織の他、ゲノム解析結果のデータが二次利用される場合は、さらに「将来的な研究利用」や「第三者提供（民間企業や海外への提供）」に関する同意が必要となる（図 8-4）。その際、自身の検査に関する同意と将来的な研究利用に関する同意が段階的に取得される場合もある。第三者提供する場合は、民間企業や海外利用など、具体的に明示したうえで同意を取得する例も見られる。研究の IC に関しては、改正個人情報保護法の制定に伴い、海外の研究に係る規制及び国内の大型研究事業の IC 等について一部整理した（別紙 4）。



〇〇〇の遺伝子検査と、「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する研究」について、担当の医師から十分な説明を受け、理解しました。その上で、以下のように意思を表示します。

<b>(検査)</b>	● 遺伝子検査実施とその結果報告について:	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない
	● 他院の主治医・紹介医等への遺伝子結果の通知:	<input type="checkbox"/> 希望する	<input type="checkbox"/> 希望しない
<b>(研究)</b>	● 遺伝子検査後に残った試料を保存し、今回説明を受けた「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する研究」、及びそれと同じ目的で行われる将来の研究に利用することについて実施とその結果報告について:	<input type="checkbox"/> 同意する	<input type="checkbox"/> 同意しない
	● 研究としてのゲノム・遺伝子解析により、現在想定されている遺伝性腫瘍の遺伝に関して、私の診療に意味のある情報がわかった場合は:	<input type="checkbox"/> 知らせて欲しい	<input type="checkbox"/> 知らせないで欲しい
	● 研究として、ゲノム・遺伝子全体を調べることにより他の遺伝性腫瘍の遺伝に関する重要な情報が、たまたま見つけた(偶発的所見)場合は:	<input type="checkbox"/> 知らせて欲しい	<input type="checkbox"/> 知らせないで欲しい

図 8-4 遺伝子検査の際の IC の例 (医療機関 A の例)

なお、希少疾患の場合、部分的な遺伝子解析結果のみで個人が特定される可能性が相対的に高いが、「個人情報保護法によって研究が停滞することは患者自身の本意ではない」という意見も得られた。希少疾患のうち先天性代謝疾患などで、実名登録の上で研究活用に同意している例もあり、自身の遺伝情報等を希少資源であると認識している患者も存在する。

説明同意文書は、医療機関や診療科ごとに作成している例が一般的で、個別の医療機関や医師が個々に作成している状況にあることが分かった。同意書の確認内容は、簡易なものから、将来的な研究への活用等のオプションを含むものまで多様であった。

### 8.3.5 遺伝子診療実施時の費用負担

遺伝子検査の費用は、現時点では、保険収載されていないことも多い。場合によっては研究費による対応となるが、研究対象に該当しない場合は自費負担となる。また、保険収載されている遺伝子検査についても、保険点数が低く、実質的に医療機関の負担となる場合もあることが確認された。研究条件に該当しない場合、自費診療となり患者の負担が大きくなることも確認された。

事前のカウンセリングも病院負担や自由診療である例が多い(表 8-2)。2015年4月以降、希少疾患に関して、保険収載される遺伝子診療が36疾患から71疾患に増大され、今後は自費負担の割合が減少することとなる。

また、血縁者が遺伝性の疾患であることが判明し、不安を覚えた家族が遺伝子検査を受け例もある。疾患が確認された場合は患者となり保険診療の対象となる場合でも、未病の場合は自由診療で自己負担となる例も多い。

研究費で実施される場合は、患者の費用負担はないが、患者が研究に同意することが前提となる点、また、研究に携わっていない臨床医が遺伝子診療から遠ざかる要因となる点などの問題点も指摘された。

表 8-2 遺伝子診療にかかる費用

<p>【遺伝カウンセリング費用】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝カウンセリング費用は請求できないため病院負担（E 病院、F 病院）</li> <li>・ 遺伝カウンセリング費用は自由診療で患者負担（C 病院）</li> <li>・ 遺伝カウンセラーを研究費で雇用（A 病院）</li> </ul> <p>【遺伝子検査、診断費用】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発端者の費用は研究費、家族は自由診療（C 病院）</li> <li>・ 保険収載されている検査は保険診療。保険適用外の検査は研究費（E 病院）</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 8.3.6 家族のケア

発端となる患者の疾患が遺伝的な要因であると診断された場合、家族や血縁者等の検査を行う「保因者診断や発症前診断」を実施する例もある。発端となる患者が遺伝子診断を受けることにより、未発症の家族や血縁者の疾患リスクが明らかになる可能性もある。このため、IC で遺伝子による疾患リスクに関する説明がある例も多い。費用面でも、発端者は保険診療又は研究費で診断を受けることが可能であっても、家族が未発症である場合は自己負担になる例も多い。

### 8.3.7 遺伝子検査、遺伝カウンセリングの体制について

遺伝子検査を実施する際、疾患や診療科ごとに対応が異なる上、遺伝カウンセリングが保険収載されていないため、カウンセラー等が患者や家族に対して十分に時間を割くことが難しいという意見があった。今回インタビューした7機関のうち5機関は、遺伝カウンセラーは補助的な役割であり、家系図の作成等を行っている状況であった。遺伝カウンセリングの所要時間は、今回のインタビュー対象機関においては、事前の説明に約60分、事後の説明に約30分程度であった。

診療科によっては、数回にわたる説明が必要とされる場合もあり、その際は、遺伝カウンセラー等が対応するという例もある（小児科や産科などにそのような例が見受けられる）。

今後、遺伝子検査の事例が増加するに従い、遺伝カウンセラーを含む専門職の活用が不可欠になると考えられる。現状では、上記のように疾患や診療科ごとに対応が異なること、遺伝カウンセリングが保険収載されていないこと等により、遺伝カウンセラーの位置づけが不安定であると考えられる。

また、医師が同意取得に関与している場合、時間を要することから、1施設あたりの遺伝子診療の検査数が増えない、という懸念を示す医療機関もあった。一方、遺伝子診療にあたる医師は、主治医ではなく臨床遺伝専門医が集約して実施することで、役割分担ができていく機関もある。

### 8.3.8 偶発的所見（二次的所見）への対応

医療現場の遺伝子診療における偶発的所見（二次的所見、本章では **Incidental Findings** の略称である **IF** を用いる）への対応は病院ごとに様々であるが、基本的には IC 取得の際に IF

に関する意思が確認されている。(なお、本調査では、IFについては「遺伝子解析の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見」と定義した。) IFについては、現時点では事例が少ないこともあり、方針が定まっていない医療機関も多く、事例ごとに対応を検討している状況であった。

また、一部、IF の対応についてガイドラインを定め、結果を返却している例もある。以下に各医療機関における対応状況の例を示す。

#### <IF への対応状況>

- 診療では目的と部位を限定して解析するため、偶発的所見は確認されない。詳細な解析を行う場合は、研究として連結不可能匿名化するため、フィードバックできない。
- 疾患ごと、患者ごとに異なる対応が必要であり、ガイドライン等は作成していない。主治医の総合的な判断となる。伝え方等も含めたゲノム医療の専門家の育成が重要。

## 8.4 まとめ

### 8.4.1 課題

現在の遺伝子診療に関しては、保険収載が限定的であることにも起因し、医療機関及び診療科ごとに対応が異なっている。基本的には、保険収載されている遺伝子検査は保険診療として実施され、それ以外は、患者の負担を削減する目的で、研究として実施される例が多い。ただし、未病の家族等は自費診療となり、負担が大きいことも課題となっている。

同意取得に関しては、患者に対する説明者は医師が担う例が多く、一部の医師に負担が集中し、専門職(遺伝カウンセラー等)が十分に活用されていない状況にあることも示された。(医師は主治医ではなく臨床遺伝専門医等、遺伝子診療に熟知した医師があたるのが一般的である。) また、遺伝カウンセリングの大部分が保険収載されておらず、医師が研究費等で対応する等の状況が負担の集中や遺伝カウンセラーの活躍を阻害する要因になっている可能性があり、遺伝カウンセラーを含む専門職を雇用する体制の構築や、臨床遺伝専門医を育成すること等への障壁となる可能性がある。医療機関が組織的な体制を構築しなければ、さらなるニーズの拡大を阻害する要因ともなるため、対策を講じる必要があると考えられる。

### 8.4.2 今後の方向性

遺伝子検査を行う状況としては、分析機器の性能向上や検査の機能向上等から、一回の検査あたりの費用や時間が軽減される傾向にあるが、遺伝子診療が普及するためにはそれだけでは不十分であり、遺伝子診療を提供する体制の整備が必要であると考えられる。一部の医師に過度の負担が集中する体制から、専門職を含めて役割を分担できる体制を構築することが求められる。この体制構築には、以下のような方向性が考えられる。

#### (1) 遺伝子検査及び遺伝カウンセリングの保険収載

遺伝子検査及び遺伝カウンセリングが保険収載されることによって、遺伝カウンセラー等の専門職を雇用する財源を確保し、それによって安定的な雇用を実現する。ただし、保険収載を進めすぎると、必要性の低い検査が増加することも懸念される

ことから、患者数や検査後の治療技術の動向等を踏まえ、慎重に議論する必要がある。

(2) 特定施設における遺伝子診療

複数の機関がばらばらに遺伝子診療を提供することを避け、特定の施設に集中することによって、限られた人材で、質の高い遺伝子診療を効率的に提供することができると考えられる。しかし、初期段階では有効な策であると考えられるが、一定期間を過ぎると、特定の施設のみの対応では裾野が広がらないことも懸念される。

(3) 電子的同意等の活用

ICT (Information and Communications Technology) を活用することによって、限られた人材で複数施設にまたがるカウンセリング体制を共同構築する。現在、英米等で進められており、技術的にも確立されつつある。ただし、個人情報保護の観点から、情報漏えいやなりすまし等の可能性もあることから、その対策について動向を把握する必要がある。

## 最近の動向：クリニカルシーケンスの試験的運用を実施している施設に対する調査結果

本調査では、クリニカルシーケンスを実施する国内の5施設に対してインタビューを行い、クリニカルシーケンスを提供するにあたっての運営体制や実施内容、課題を得ることができた。

本章では、インタビューによって得られた知見をまとめる。本章の構成を以下に示す。

### ● 運営体制

各施設におけるクリニカルシーケンスの運営体制をまとめる。

### ● クリニカルシーケンスの実施内容

本章では、クリニカルシーケンスの実施内容を以下の工程に分けてまとめる。

- ✓ 事前説明（ゲノム解析結果の見方や、患者からの情報収集等）
- ✓ ゲノム解析（配列決定や、データ解析、品質・精度管理）
- ✓ 解析結果の返却（患者に対するゲノム解析結果の説明）

### ● クリニカルシーケンスの課題

事前説明、ゲノム解析、解析結果の返却に関して課題をまとめる。

## (1) 運営体制

### 【体制の構成・規模】

- 研究や医療を実施する施設の規模（人材や業務の内容等）によって、クリニカルシーケンスの運営体制は大きく異なる結果となった。
  - ✓ クリニカルシーケンスを提供するチームは、基本的には、対象疾患に関わる診療科の医師、コーディネーター、遺伝カウンセラーから構成されており、施設によっては、バイオインフォマティシャンや基礎研究者が参加している事例があった。
  - ✓ コーディネーターの役割は、採血補助、再来予約、他診療科との連携や、遺伝カウンセリング等であった。
- クリニカルシーケンスに取り組む体制としては、施設が全体的に関与する大規模なものから、一部のメンバーで構成されるチームによるものがあった。その体制には、外部リソースが含まれている場合もあった。

## (2) クリニカルシーケンスの実施内容

### 1) 事前説明

#### 【説明内容】

- クリニカルシーケンスにおける事前説明の事項は、ゲノム解析に関する基礎的情報、ゲノム解析結果の見方（期待の範囲や対応の限界）に加えて、インフォームドコンセントの内容であった。
  - ✓ 説明時に、家族歴等の情報を患者から得る事例があった。
  - ✓ 家族歴等の情報に基づく家系図の作成は、遺伝カウンセラーが担っている場合もあ

った。

#### 【説明の体制】

- 担当医、コーディネーター、遺伝カウンセラーがチームを組んで事前説明を行っている場合と、担当医が事前説明を行っている場合があった。

#### 【説明にかかる時間】

- 0.5～1 時間程度を要する場合と、1～2 時間程度を要する場合があった。

### 2) ゲノム解析

#### 【配列決定】

- 施設が保有するシーケンサーを用いて配列決定を行っている場合と、外部業者を利用している場合があった。
  - ✓ 前者の場合、解析対象とするバリエーションのタイプによって次世代シーケンサーとキャピラリーシーケンサーを使い分けているとのことであった。
  - ✓ 後者の場合では、外部業者による品質保証のレベルをしっかりと検証して利用先を決定しているとのことであった。

#### 【データ解析】

- 配列決定によって得られたデータの解析を施設内のチームで行っている場合と、外部業者を利用して行っている場合があった。
- データに対するアノテーションのために、医師、遺伝カウンセラー、ゲノム解析に関わった技師等でカンファレンスを定期的を開催している施設があった。ゲノム解析結果の解釈が困難な場合には、基礎研究者の参加が必要になる場合もあるとの意見もあった。

#### 【品質・精度管理】

- いずれの施設も、厳密な品質・精度管理のもとでゲノム解析を行っていた。また、国際標準規格のみでは十分な対応を図れない可能性があるため、米国の CAP レベルの管理も必要ではないかとの意見もあった（品質・精度管理に関する課題について(3)章に述べる）。

### 3) 解析結果の返却

#### 【返却の内容】

- 解析結果の返却、特に、偶発的所見（二次的所見）への対応方法等を含めた方針については、複数の施設が米国人類遺伝学会等のガイドラインを参考にしているとのことであった。
- 結果の返却のために標準作業手順書（Standard Operating Procedure : SOP）を作成している施設もあった。

- 個々のケースによって得られる解析結果は多様であり、個別に対応する必要があるとの意見が多かった。
- ある施設では、1～2%程度で偶発的所見（二次的所見）が発生しているとの報告を受けた。

#### 【結果返却の体制】

- 解析結果の返却にあたっては、その体制に遺伝カウンセラーのような人材を含むことが望ましいが、現状では人材が不足しているため、遺伝カウンセラーを十分に雇用できる施設は限られてしまうとの意見もあった。

### (3) クリニカルシーケンスの実装に伴う課題

#### 1) 事前説明

##### 【体制】

- 事前説明に関しては、遺伝カウンセラー人材が不足しているという指摘と、その対応を求める声が多かった。
  - ✓ 遺伝カウンセリングに関わる認定資格には、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、家族性腫瘍カウンセラー、家族性腫瘍コーディネーター等があり、現段階では、臨床遺伝専門医が1,200名程度、認定遺伝カウンセラーは180名程度、家族性腫瘍カウンセラー・コーディネーターは70名程度とのことであった。
  - ✓ わが国では遺伝カウンセラーのポジションが不安定であるため、国家資格化や財源確保等を検討すべきとの声もあった。
- 疾病の種類に応じたゲノム医療の認定資格が存在しないため、その検討が必要との意見があった。また各診療科が対象の疾患領域ごとにゲノム医療の知見を蓄積・活用するとともに、遺伝子診療部門が全体を統括していくのがよいのでは、という意見もあった。

#### 2) ゲノム解析

##### 【バイオインフォマティクスの育成】

- ゲノム解析に関しては、特に、データ解析に携わるバイオインフォマティクスが不足している状況への対応を求める声が強かった。特に、クリニカルシーケンスに関わる専任のバイオインフォマティクスを望む声もあった。
- 人材像としては、遺伝統計学や配列解析、プログラミング、パイプライン構築などといったクリニカルシーケンスに関わるスキルを持ち、さらには、医師の視点・アプローチを理解できる者、という意見があった。
- バイオインフォマティクスを育成するために、公的なデータベースセンター等において研修・教育を推進しつつ、クリニカルシーケンスの現場で経験を積ませる、とい

うような OJT (On the Job Training) がよいのではないかとの意見があった。

#### 【品質・精度管理に関わるルール・ガイドライン】

- いずれの施設からも、クリニカルシーケンスの品質・精度保証への対応が急務であるとの意見があった。
  - ✓ 米国の CAP や CLIA に相当する品質・精度管理基準の整備が必要との声があった。
  - ✓ ただし、国内の全ての医療機関に同様の品質・精度管理基準を適用するかどうかについては検討の余地があるとの意見もあった。
- 試料の品質を担保するための SOP が必要であるとの指摘もあった。
  - ✓ 個々の施設が独自の SOP を作り上げるのではなく、複数の施設が協力し合うことにより、質の高い SOP を効率的に作り上げるべきとの意見があった。また、そのような SOP は、ベストプラクティスとして、できるだけ早く公開していくべきとの主張もあった。

#### 【民間企業の活用】

- (自施設でゲノム解析を実施している施設においては)民間企業が品質や精度を保証できるのであれば、クリニカルシーケンスを外注化することも可能だという意見があった。
- 民間企業において、受注件数が増えればコストの削減が図れるため、ゲノム医療の推進を期待できるとの声があった。

#### 【情報基盤の整備】

- 解析結果の精度や品質を高めるためには、日本人のデータを蓄積したデータベースの構築が必要であるが、既存の海外のデータベースを用いるにあたっては、利用の促進を図る上で、アノテーションの部分が日本語化されるとよい、という意見があった。
- 同様の意見として、クリニカルシーケンスで用いることのできる共通のデータベースを国主導で構築すべきとの声があった。このようなデータベースが整備されることによってクリニカルシーケンスの均てん化が期待できる、とのことであった。

### 3) 解析結果の返却

#### 【体制】

- 解析結果の返却には、十分に時間をかけて対応する必要があるため、専門部門の設置が必要である、という指摘があった。
- 解析結果に含まれる疾患が結果を返却する者の専門領域とは大きく異なる場合、その者が説明を行うべきかどうか、という点もクリアにすべきとの指摘があった。
  - ✓ ある施設では、特定の家族性疾患に関する偶発的所見(二次的所見)についてのみ返却しており、専門外の疾患に関する結果の返却は対応が難しい状況にあるとの意見があった。



#### (4) まとめ

本調査では、クリニカルシーケンスを実施する国内の施設に対してインタビューを実施し、実施状況や課題の整理を行った。

今回の調査では、施設が当該業務のために有している人材とその業務の内容によって運営体制は大きく異なっていた。内部のリソースでゲノム解析を行っている施設があれば、外部のリソースを活用している施設もあった。また今後の運営体制に関しては、各施設が組織的な取組を進めるなかで、遺伝子診療部門が全体を統括したり、施設内に専門部門を作ったりするという施策も必要ではないかとの指摘があった。

いずれの場合も解析結果の品質や精度に関しては細心の注意を払っており、コストとの兼ね合いによって体制を検討している状況にあった。今回の調査において、特に目立った指摘は、事前説明や解析結果の返却に関わる遺伝カウンセラーが不足していることと、その人材育成を求める声であった。解析結果の返却に関しては、ガイドラインや SOP の整備を求める声もあった。また、ゲノム解析に関わるバイオインフォマティクスが不足していることについても複数の施設から指摘を受けた。クリニカルシーケンスに関わるバイオインフォマティクスには、医師がどのような視点・アプローチで考えているかを理解できることが重要であり、そのために、技術的な専門性の習得だけでなく、OJT を含めた人材育成が有効なのではないかとする具体的な意見もあった。

いずれの施設においても、クリニカルシーケンスという先進的な取組に対して、組織的に対応すべく、必要な人員の確保やプロセス・基盤の整備を進めており、ゲノム医療の実現にむけて積極的に取り組んでいることが明らかとなった。

## 9. 海外訪問調査

### 9.1 背景・目的

ゲノム医療実現推進協議会による中間とりまとめ（平成27年7月）は、ゲノム医療の国際的な状況について以下のように指摘している。

- 「ゲノム解析は、基礎科学中心の段階を経て、発症予測、予防、診断、最適な薬剤投与量の決定、新たな薬剤の開発等、一部の疾患・領域に関しては、医療において、遺伝情報を利用した実利用に向けた段階に突入しつつある。」
- 「医療現場での実利用に向けた環境整備に関しても、世界的にも未だ取り組むべき課題が多い現状はあるが、先行している米国、イギリスと比較するとわが国は不十分な点が多い。」

欧米における最近の動きとしては、米国における Precision Medicine Initiative（以下、「PMI」という。）<sup>151</sup>や英国における Genomics England 及び 100,000 Genomes Project が着目に値する。PMI は、がんや生活習慣病の予防や治療法確立を目的として、全米規模に及ぶ大規模コホートの構築や、遺伝子・環境・ライフスタイルに関する個人ごとの違いを考慮した様々な研究プロジェクトから成る取組である。Genomics England は英国の保健省 (Department of Health) が立ち上げた国営企業であり、希少疾患とがんを対象として、患者及びその家族の利益、倫理的配慮、科学的発見、医学的洞察、英国産業のスムーズな起動を目的として、英国国民を対象としたゲノム医療・研究である 100,000 Genomes Project を実施するものである。これらに代表されるように、米国や英国をはじめとする欧米諸国はゲノム医療の出口を見据えた研究開発を進めている。

本調査では、わが国におけるゲノム研究の出口戦略を検討するために、欧米諸国を調査対象として、ゲノム研究・医療に関する主要プロジェクトの進捗と今後の方向性を調査した。

### 9.2 調査結果の概略

米国は、CSER Consortium や eMERGE Network 等の大規模な実証研究プログラムにおいてクリニカルシーケンスや電子カルテ・バイオバンクを活用した PGx 等を実施しつつ、技術的な研究開発やインフラ整備はもちろん、研究参加者と医師との関係性や、医療経済についての研究も行っている。これらのプログラムは PMI の礎にもなっており、今後も継続されていく予定である。これらのような大規模プログラムを円滑に進め、さらに成果を最大化するために Coordinating Center という仕組みを設けている。また、ゲノム解析拠点やクラウド環境を整備することで、研究コミュニティとしてのコスト削減と品質の向上・均一化を図っている。HudsonAlpha のような非営利組織が強力なゲノム解析能力を保持し、市民に対する啓蒙・教育まで行っていることも米国の特色といえる。

欧州では、各国がそれぞれの状況・戦略に応じたゲノム研究・医療を進めている。英国は、国民を対象とした医療保険制度や既存の検査施設を活用したゲノム医療体制の実証研究を

<sup>151</sup>

<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>

進めている。フランスは、がんに対する遺伝子検査の全国的な普及を進めている。フィンランドとエストニアは個人 ID を活用したシステム構築を進めており、今後、ゲノム研究・医療を加速させようとしている。

### 9.3 調査方法

本調査では、海外有識者を訪問しゲノム医療に関するインタビューを実施した。この実施にあたっては、訪問前に文献や WEB ページを参照することで訪問先について調査しており、訪問後にも同様の方法によってインタビューで得た情報の確認や周辺状況の調査を行った。本報告書には、インタビューで得た結果に加え、それらの事前・事後調査の結果も含めることとする。

以下に、訪問機関 (9.3.1 章)、海外有識者とのコンタクトやインタビューへの同行に協力頂いた国内有識者 (9.3.2 章)、訪問先 (9.3.3 章)、インタビュー対象者 (9.3.4 章) についてまとめる。

#### 9.3.1 訪問期間

2016年3月1日～18日

#### 9.3.2 協力頂いた国内有識者

海外訪問先の選定とインタビューの実施にあたって、表 9-1 に示す国内有識者に協力を頂いた。

表 9-1 協力頂いた国内有識者

氏名(敬称略)	所属・役職	協力頂いた内容
中川 英刀	理化学研究所 統合生命医科学研究センター ゲノムシーケンス解析研究チーム チームリーダー	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 米国においてがんゲノム研究を牽引する研究者の紹介、インタビューへの同行</li> <li>● ゲノム研究・医療を行う非営利組織である HudsonAlpha の紹介とインタビューへの同行</li> <li>● フランスにおける国家的ながんゲノム研究機関の紹介</li> </ul>
桑野 良三	社会福祉法人旭川荘 旭川荘総合研究所 特別研究員	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 米国におけるクリニカルシーケンス関連研究を牽引する研究者の紹介、インタビューへの同行</li> </ul>
平沢 晃	慶應義塾大学医学部産婦人科 診療科長	<ul style="list-style-type: none"> <li>● フィンランド・エストニアの動向に関する事前の情報提供</li> <li>● フィンランド訪問先 (BC Platforms、Auria Biobank) の紹介</li> </ul>

氏名(敬称略)	所属・役職	協力頂いた内容
鈴木 吉也	国立研究開発法人 日本医療研究開発 機構 バイオバンク 事業部 基盤研究課 主幹	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 米国におけるゲノム研究拠点の一つである <b>Vanderbilt University</b> (電子カルテ・バイオバンク活用の実証研究である <b>eMERGE Network</b><sup>152</sup> (以下、「eMERGE」という。)の研究拠点)における主要研究者の紹介、インタビューへの同行</li> <li>● 米国訪問先への同行</li> </ul>
三成 寿作	国立研究開発法人 日本医療研究開発 機構 バイオバンク 事業部 基盤研究課 課長 代理	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 米国におけるクリニカルシーケンス関連実証研究である <b>CSER Consortium</b><sup>153</sup> (以下、「CSER」という。)の研究拠点における代表的な研究者の紹介、インタビューへの同行</li> <li>● 英国における <b>Genomics England</b> 関連の研究拠点、欧州におけるデータシェアリング拠点における代表的な研究者などの紹介、インタビューへの同行</li> <li>● その他の訪問先(米国、英国、フランス、フィンランド、エストニアの訪問先)への同行</li> </ul>

### 9.3.3 訪問先

訪問先を表 9-2 に示す。

表 9-2 訪問先

国名	都市名・機関	期間	概要
米国	Seattle University of Washington	2016/3/2	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CSER の Coordinating Center</li> <li>● 全米のゲノム研究・医療においても中心的な役割を果たしている研究拠点の一つ</li> </ul>
	Nashville Vanderbilt University	2016/3/4 ～ 2016/3/5	<ul style="list-style-type: none"> <li>● eMERGE の Coordinating Center</li> <li>● BioVU<sup>154</sup>といったバイオバンクの運営</li> <li>● ゲノム医療に関連するバイオインフォマティクス研究を推進</li> </ul>

<sup>152</sup> <https://www.genome.gov/27540473/electronic-medical-records-and-genomics-emerge-network/>

<sup>153</sup> <https://www.genome.gov/27546194/clinical-sequencing-exploratory-research/>

<sup>154</sup> <https://victr.vanderbilt.edu/pub/biovu/>

国名	都市名・機関	期間	概要
	Huntsville HudsonAlpha <sup>155</sup>	2016/3/7	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ゲノム研究・医療を推進する非営利組織</li> <li>● 豊富な寄付金による運営</li> <li>● 研究機関に対する各種サービスを提供</li> <li>● 公的な研究にも参加（Undiagnosed Diseases Network（UDN）やCSER）</li> <li>● HiSeq X を保有</li> <li>● 全ゲノム解析に基づく診断を実施</li> </ul>
	St. Louis Washington University	2016/3/8	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全米で3つある大規模ゲノムシーケンシング・解析センター（Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers（LSAC）<sup>156</sup>のうちのひとつ</li> <li>● バリエント同定パイプラインの開発等、バイオインフォマティクスにおいても研究コミュニティに貢献</li> </ul>
	Bethesda National Cancer Institute（NCI）	2016/3/9	<ul style="list-style-type: none"> <li>● がんに対する取組を所轄するNational Institutes of Health（NIH）傘下の機関</li> <li>● がんを対象とする様々な研究の一環として、The Cancer Genome Atlas（TCGA）といった大規模なゲノム関連プロジェクトを実施</li> <li>● Genomic Data Commons（GDC）等のゲノム研究のための情報基盤構築を実施</li> </ul>

<sup>155</sup> <http://hudsonalpha.org/>

<sup>156</sup> <https://www.genome.gov/27546191/>

国名	都市名・機関	期間	概要
	Bethesda National Center for Biotechnology Information (NCBI)	2016/3/9	<ul style="list-style-type: none"> <li>● バイオインフォマティクスを所轄する National Library of Medicine (NLM) 傘下の機関 (NLM は医学関連の書籍や学術雑誌等を取り扱う図書館であり、NIH 傘下の機関である)</li> <li>● バイオインフォマティクスのツール (配列アライメントツールである BLAST 等) を提供</li> <li>● DNA 配列、アミノ酸配列、タンパク質立体構造等に関するデータベースを運営</li> <li>● ゲノム研究におけるデータシェアリング基盤である dbGaP や、ゲノム医療に資する ClinVar 等を運営</li> </ul>
	Tampa 学会開催地でのインタビュー	2016/3/10	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tampa で開催された ACMG Meeting に参加中の Dr. Robert Green にインタビューを実施 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Brigham and Women's Hospital に所属</li> <li>✓ 遺伝子検査結果返却の 56 遺伝子リスト (ACMG recommendation)<sup>157</sup>の筆頭著者</li> <li>✓ CSER Consortium 代表者の 1 人</li> </ul> </li> </ul>
英国	Oxford University, HeLEX <sup>158</sup> (Old Road Campus)	2016/3/14	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ヘルスケア関連の ELSI 研究 (倫理、方、社会的課題に関する研究; ELSI は、Ethical, Legal and Social Issues の頭字語) を実施</li> <li>● ゲノム研究やゲノム医療の推進にもなって顕在化する問題を取り扱う</li> </ul>
	Hedington Oxford University Hospital <sup>159</sup>	2016/3/14	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Genomics England が主導する 100,000 Genomes Project<sup>160</sup>のリクルート拠点 (複数ある内の 1 つ)</li> </ul>

<sup>157</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788249>

<sup>158</sup> <http://www.ndph.ox.ac.uk/research/centre-for-health-law-and-emerging-technologies-helex>

<sup>159</sup> <http://www.ouh.nhs.uk/>

<sup>160</sup> <https://genome10k.soe.ucsc.edu/>

国名	都市名・機関	期間	概要
	Hinxton European Molecular Biology Laboratory, The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) <sup>161</sup>	2016/3/15	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 欧州におけるバイオインフォマティクス研究拠点</li> <li>● 米国の NCBI に相当</li> <li>● 欧州をはじめ、世界的にデータシェアリングを推進（国際プロジェクトが EMBL-EBI のデータシェアリング基盤を活用）</li> </ul>
	Hinxton Wellcome Trust Sanger Institute <sup>162</sup>	2016/3/15	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ヒト及び病原体のゲノム解析を実施する Wellcome Trust 傘下の研究機関</li> <li>● Sanger Institute Sequencing Center のビル内には Genomics England、Sanger Institute、Illumina 社のシーケンシング機能が集約</li> </ul>
フランス	Paris Institut National du Cancer <sup>163</sup>	2016/3/16	<ul style="list-style-type: none"> <li>● フランス全土のがん研究・医療を統括する国家機関</li> </ul>
フィンランド	Turku Auria Biobank <sup>164</sup>	2016/3/17	<ul style="list-style-type: none"> <li>● フィンランドにおける最初のバイオバンク</li> <li>● バイオバンクと電子カルテの情報を生かした個別化医療の実現に向けた研究を実施</li> </ul>
	Helsinki BC Platforms <sup>165</sup>	2016/3/17	<ul style="list-style-type: none"> <li>● フィンランド発のバイオインフォマティクス関連ソフトウェア開発会社</li> <li>● フィンランドをはじめ米国等の他国においてもバイオバンクにシステムを導入（AURIA Biobank や Helsinki University Hospital 等に導入実績あり）</li> <li>● 個人 ID の利活用</li> </ul>
エストニア	Tallinn e-Estonia Showroom <sup>166</sup>	2016/3/18	<ul style="list-style-type: none"> <li>● エストニアの国家を挙げてのデジタル社会への取組を紹介するショールーム</li> <li>● 個人 ID の利活用</li> </ul>

<sup>161</sup> <http://www.ebi.ac.uk/>

<sup>162</sup> <http://www.sanger.ac.uk/about/campus>

<sup>163</sup> <http://www.e-cancer.fr/>

<sup>164</sup> <https://www.auriabiopankki.fi/>

<sup>165</sup> <http://bcplatforms.com/>

<sup>166</sup> <https://e-estonia.com/e-estonia-showroom/>

国名	都市名・機関	期間	概要
	Tartu University of Tartu <sup>167</sup>	2016/3/18	● エストニアで唯一のバイオバンク (Estonian Biobank) を運営

#### 9.3.4 インタビュー対象者

インタビュー対象者（有識者）を表 9-3 に示す。

表 9-3 インタビュー対象者（有識者）

役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
2016/3/2 University of Washington, Seattle (クリニカルシーケンスの実証研究である CSER の Coordinating Center)		
Professor of Pediatrics, Adjunct Professor of Genome Sciences	Michael Bamshad	CSER、データシェアリング、ゲノム解析・検査結果の返却
Acting Instructor, Pediatrics	Jessica Chong	CSER、データシェアリング、ゲノム解析・検査結果の返却
Professor of Genome Sciences, Adjunct Professor of Bioengineering	Debbie Nickerson	CSER、シーケンシング、データ蓄積、電子カルテ
Director of Bioinformatics	Joshua Smith	CSER、シーケンシング、データ蓄積、電子カルテ
Manager, Research Computing Team	Brian McNally	データの保管 (データセンター見学)
Senior Fellow, Pediatrics	Joon-Ho Yu	CSER、ELSI、Coordinating Center
2016/3/4 Vanderbilt University (電子カルテ・バイオバンク活用の実証研究である eMERGE の Coordinating Center)		
Assistant Vice Chancellor for Personalized Medicine, Professor of Medicine, Professor of Pharmacology, Professor of Biomedical Informatics, William Stokes Chair in Experimental Therapeutics	Dan Roden	PMI、CSER、電子カルテ・バイオバンク活用の実証研究である eMERGE (以下、「eMERGE」という。)
Senior IT Project Manager	Jacqueline Kirby	eMERGE、Coordinating Center
Project Manager	Sarah Stallings	eMERGE、Coordinating Center

<sup>167</sup> <http://www.geenivaramu.ee/en>



役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
Associate Professor of Biomedical Informatics & Vice Chair for Research, Associate Professor of Computer Science, Affiliated Faculty of the Center for Biomedical Ethics & Society	Bradley Malin	eMERGE、PMI、インフォマティクス
Director, Vanderbilt Genetics Institute, Director, Division of Genetic Medicine, Mary Phillips Edmonds Gray Professor of Genetics	Nancy Cox	ゲノム解析・検査結果の返却、電子カルテ
2016/3/5 Vanderbilt University		
Craig-Weaver Professor of Pediatrics, Professor of Law	Ellen Clayton	遺伝情報に関する法規制、ゲノム解析・検査結果の返却
2016/3/7 HudsonAlpha (ゲノム研究・医療を推進する非営利組織であり、全ゲノム解析に基づく診断を実施)		
President and Director	Richard Myers	HudsonAlpha の組織設計
Executive Vice President for Genomic Medicine, Chief Medical Genomics Officer	Howard Jacob	HudsonAlpha の組織設計、シーケンシング (ラボ見学)
Executive Director	Shawn Levy	シーケンシング、CSER
Vice President for Educational Outreach	Neil Lamb	教育支援活動
Faculty Investigator	Greg Cooper	CSER、インフォマティクス、dbGaP、UDN
Biotechnology-Software Developer	Brandon Wilk	インフォマティクス、データの蓄積
Technology Director	Peyton McNully	インフォマティクス、情報ネットワーク
Chief Medical Officer & Faculty Investigator	David Bick	遺伝カウンセリング、クリニック (見学)
2016/3/8 Washington University (全米で3つある大規模ゲノムシーケンシング・解析センターのうちの一つであり、ゲノム医療に関わるバイオインフォマティクスでも中心的な役割を果たす)		
Assistant Professor Department of Medicine, Assistant Director, Clinical Genomics	Bradley Ozenberger	CSER、TCGA、データシェアリング、LSAC
Assistant Director, Assistant Professor of Genetics	Malachi Griffith	CSER、TCGA、データシェアリング、LSAC
Assistant Director, Assistant Professor of Medicine	Obi Griffith	CSER、TCGA、データシェアリング、LSAC

役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
Senior IT Staff	Robert Fulton	CSER、TCGA、データシェアリング、シーケンシングセンター（見学）
2016/3/9 National Cancer Institute（NCI） （がんに対する取組を所轄する NIH 傘下の機関であり、TCGA のような大規模なゲノム関連プロジェクトや、GDC のような情報基盤構築を実施）		
Director, Division of Cancer Epidemiology and Genetics	Stephen Chanock	NCI、CSER、TCGA、データシェアリング、ゲノム解析・検査結果の返却
Staff	Peggy Tucker	制限公開に関わる取組（Data Access Committees (DAC) 運営）
Staff	Jeffrey Tobias	制限公開に関わる取組（Data Access Committees (DAC) 運営）
2016/3/9 NCI における GDC（ゲノム解析・データシェアリングのためのクラウド環境）開発チーム		
GDC Technical Project Manager	Sharon Gaheen	GDC の開発
GDC Scientific Director	Mark Jensen	GDC の開発
GDC Technical Leader	Himanshu Sahni	GDC の開発
2016/3/9 NCBI における dbGaP（ゲノム研究のためのデータシェアリング基盤）開発・運用チーム		
Director, Genetics, Health & Society Program	Dina Paltoo	dbGaP の開発・運用
Staff Scientist dbGaP Team	Michael Feolo	dbGaP の開発・運用
Staff Scientist, NCBI	Masato Kimura	dbGaP の開発・運用
2016/3/10 Brigham and Women's Hospital （Harvard Medical School と関連する全米でも屈指の病院）		
Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Geneticist, Brigham and Women's Hospital, Director, Genomes2People Research Program	Robert Green	CSER、ゲノム研究の成果を個別化医療・臨床に実装するための研究プロジェクトである Genomes to People（遺伝的リスクの評価、ゲノム解析・検査結果の返却や消費者への直接的な検査提供の影響、全ゲノム解析の活用等についての研究）
2016/3/14 Oxford University HeLEX （ヘルスケア関連の ELSI 研究を実施する研究センター）		

役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
Professor of Health, Law and Policy & Director, HeLEX	Jane Kaye	ELSI、個人データ保護、インフォームドコンセント（以下、「IC」という。）
Direct Project Officer, HeLEX	Harriet Teare	ELSI、個人データ保護、IC
2016/3/14 Oxford Medical Genetics Laboratories (Genomics England が主導する 100,000 Genomes Project のリクルート拠点 (複数ある内の 1 つ))		
Consultant Clinical Scientist, Director of Genetics Laboratories	Anneke Seller	100,000 Genomes Project、ゲノム解析・検査結果の返却、IC
Laboratory Director	Penny Clouster	100,000 Genomes Project、ゲノム解析・検査結果の返却、IC
2016/3/15 EMBL-EBI (欧州におけるバイオインフォマティクス研究拠点)		
Director	Ewan Birney	EMBL-EBI
Group Leader: Computational Cancer Biology	Moritz Gerstung	バイオインフォマティクス、がん研究
Director of ELIXIR - ELIXIR Directorate	Niklas Blomberg	欧州におけるバイオインフォマティクス関連のインフラ統合プロジェクトである ELIXIR (以下、単に「ELIXIR」という。)
Head of Technical Services - Technology and Science Integration	Steven Newhouse	ELIXIR
Data Integration & Development Officer - Hersey Team: ChEMBL	George Papadatos	化学・遺伝学・創薬のためのデータベースである ChEMBL
Senior Scientist and Team Leader, Vertebrate Genomics	Paul Flicek	ゲノム研究に関する国際的な取組である GA4GH、ゲノム研究に関するデータシェアリング基盤である EGA、バリエーションのデータベースである EVA
Scientific Director, Open Targets	Ian Dunham	公的機関や民間機関とのパートナーシップによる新薬発見プロジェクトである CTTV
Data Centre Engineer - Systems Infrastructure	Dawn Johnson	データセンター (見学)
Head of External Relations	Lindsey Crosswell	EMBL-EBI、データセンター (見学)

役職	氏名 (敬称略)	インタビューのテーマ
2016/3/15 Wellcom Trust Sanger Institute (ヒト及び病原体のゲノム解析を実施する Wellcome Trust 傘下の研究機関)		
Business Development Manager	Emanuel Astoul	産官学を結ぶビジネスモデル
Group Leader	Kosuke Yusa	ゲノム編集研究・企業との共同研究
2016/3/16 Institut National du Cancer (INCa) (がんに対する研究・医療提供のための公的機関)		
Head of the Department of Biology, Transfer and Innovations at the Research and Innovation Directorate	Frédérique Nowak	INCa、がん検査
2016/3/17 Auria Biobank (フィンランドにおける最初のバイオバンク)		
Project Manager	Lila Kallio	バイオバンク、IC
Quality Manager	Aulikki Santavuori	バイオバンク、IC
2016/3/17 BC Platforms (フィンランド発のバイオインフォマティクス関連ソフトウェア開発会社)		
Chief Architect Co-founder	Timo Kanninen	情報インフラ
Chief Operating Officer	Ania Eliasson	情報インフラ
2016/3/18 e-Estonia (エストニア政府による情報インフラ (個人 ID を活用した様々なサービス))		
Project Manager	Karli Suvisild	電子政府、情報インフラ
Staff	Margus Simson	電子政府
2016/3/18 University of Tartu (エストニアで唯一のバイオバンク (Estonian Biobank) を運営)		
Professor and Director	Andres Metspalu	バイオバンク、IC、ゲノム医療
Head of Communications	Annely Allik	バイオバンク、IC、ゲノム医療

## 9.4 米国

本調査では、CSER Consortium や eMERGE Network といったゲノム医療の実証研究に関わる研究機関をはじめ、ゲノム研究のインフラを担う研究機関、研究コミュニティに対してゲノム解析サービスを行う非営利の研究機関を訪問し、ゲノム医療の実現に向けての課題や今後の方向性に関する情報を得た。ここでは、まず、「9.4.1 章 Precision Medicine Initiative (PMI)」として米国における大きな動きについて述べたのち、「9.4.2 章 Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER)」「9.4.3 章 Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network」においてゲノム医療の実証研究に係る取組について、「9.4.4 章 Coordinating Center (CSER、eMERGE)」において大規模プログラムを組織横断的に実施する工夫について、「9.4.5 章 NCI projects (TCGA 及び GDC)」「9.4.6 章 ゲノム解析基盤 (LSAC、データの蓄積・転送)」においてゲノム研究における情報基盤整備について、「9.4.7 章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」において各訪問先で得られた情報を整理する。

### 9.4.1 Precision Medicine Initiative (PMI)

2015年1月20日、米国オバマ大統領は Precision Medicine Initiative (以下、「PMI」という。) に\$215 million (240億円)<sup>168</sup>の資金を投じることを発表した。Precision Medicine は、遺伝子・環境・ライフスタイルに関する個人毎の違いを考慮した予防や治療を指す言葉である。上述した予算の内訳は、2015年の公表時点では、表 9-4 の通りとなっている。NIH における研究プログラムの他、データの取扱等の周辺環境整備のために予算を割り当てている<sup>169</sup>。

表 9-4 Precision Medicine Initiative 開始時の主な投資  
(出所：<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>)

投資対象	額 (米ドル)	額 (日本円)
NIH cohort program	\$130 million	140 億円
FDA (米国食品医薬品局)	\$70 million	77 億円
NCI	\$10 million	11 億円
ONC (国家医療 IT 調整室)	\$5 million	6 億円

本章の内容は以下の通りである。

- (1) NIH による PMI 関連の研究プログラム
- (2) その他の機関による PMI 関連の研究プログラム
- (3) NIH 傘下にある NHGRI の概要と NIHGRI による PMI 関連の取組

<sup>168</sup> \$1=110円 で換算 (以降同様)

<sup>169</sup>

<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>

## (1) NIH プログラム

NIH は、PMI の一環で、以下に代表されるプログラム群を実施することになっている。

- PMI Cohort Study<sup>170</sup>として、全米を対象に 100 万人規模のコホート構築を進めている。Vanderbilt University を中心として、Verily (旧 Google Life Sciences) と University of Michigan 及び Broad Institute を含めた体制で、2016 年にパイロット研究を開始する予定である<sup>171</sup>。PMI Cohort Study は、NIH の所長である Francis Collins<sup>172</sup>が執筆した 2004 年論文<sup>173</sup>に示されているアイデアに基づいている。
- National Cancer Moonshot として、新規がん探索・治療研究のための NCI 主導のイニシアチブが 2016 年から始まる予定である<sup>174</sup>。3 年間で \$1 billion (1,100 億円) の予算が付いている。
- NIH と Office of the National Coordinator for Health IT (ONC) が共同で、Sync for Science<sup>175</sup>と呼ばれるシステム (研究参加者が自身の健康データを研究利用のために提供するシステム) を構築する。

## (2) その他の機関による PMI 関連プログラム<sup>176</sup>

NIH 以外の機関も PMI に関与しており、ゲノム医療推進のための環境整備に予算を投じている。

- White House では、PMI におけるデータセキュリティ基準を作成している<sup>177</sup>。
- NIST (米国国立標準技術研究所) においても、PMI に特化した NIST サイバーセキュリティフレームワークを作成する予定である。
- Department of Veteran Affairs (米国退役軍人省) は、45 万人の米国退役軍人コホート (Million Veteran Program)<sup>178</sup>を構築するため、Department of Defense (米国国防総省) と提携する。
- FDA (米国食品医薬品局) は、次世代シーケンサーから得られたデータに対する解

<sup>170</sup> <https://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program>

<sup>171</sup> <http://news.vanderbilt.edu/2016/02/vumc-to-lead-pilot-program-for-precision-medicine-initiative-cohort-program/>

<sup>172</sup> 現在、NIH 所長である Francis Collins<sup>172</sup>は、PMI の中心的人物である。Collins は 2009 年の就任以前、NHGRI 所長 (1993-2009 年) であり、ヒトゲノム計画、国際 HapMap 計画をはじめとする数多くのプロジェクトを先導してきた経歴を持つ。

(<https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/biographical-sketch-francis-s-collins-md-phd>)

<sup>173</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164074>

<sup>174</sup> <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/02/01/fact-sheet-investing-national-cancer-moonshot>

<sup>175</sup> <https://www.healthit.gov/buzz-blog/health-innovation/nih-and-onc-launch-the-sync-for-science-pilot/>、  
<http://www.healthcareitnews.com/news/nih-and-onc-announce-sync-science-pilot-enable-patients-donate-data-precision-medicine>

<sup>176</sup>

<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/02/25/fact-sheet-obama-administration-announces-key-actions-accelerate>

<sup>177</sup>

[https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/documents/PMI\\_Security\\_Principles\\_and\\_Framework\\_FINAL\\_022516.pdf](https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/documents/PMI_Security_Principles_and_Framework_FINAL_022516.pdf)

<sup>178</sup> <http://www.research.va.gov/mvp/veterans.cfm>

析結果の評価基準構築と、そのレギュラトリーサイエンスの推進を目的として、クラウドプラットフォーム（precisionFDA）<sup>179</sup>の開発を行っている。

- Office of Civil Rights（米国公民権局）は、HIPAA<sup>180</sup>の下で、自分自身の健康情報にアクセスする権利に関するガイダンスを公表する予定である。

### (3) NHGRI プログラムの位置づけ

以下に、NIH 傘下においてゲノム研究を所轄する National Human Genome Research Institute (NHGRI) の概要（予算）と、NHGRI によるゲノム医療関連プログラムについて述べる。

#### 1) NIH 2016 年度予算<sup>181</sup>

2016 年度における NIH 下部組織の予算は表 9-5 及び図 9-1 の通りとなっている。

- NHGRI は米国におけるゲノム研究を主導する機関である。予算額は 570 億円程度である。
- NCI は米国におけるがん研究を主導しており、がんゲノムに関する研究も実施している。5,700 億円程度と最も予算額が大きい。

表 9-5 NIH 2016 年度予算の内訳

（出所：<https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY17/FY%202016%20Appropriations%20Language.pdf> をもとに三菱総合研究所作成）

	組織	FY 2016 成立した 予算額 (Million)
1	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI)	\$5,214.7
2	NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE (NHGRI)	\$519.0
3	NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM:NCBI の上位組織)	\$394.7
4	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES	\$4,629.9
5	NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE	\$3,115.5
6	NATIONAL INSTITUTE OF GENERAL MEDICAL SCIENCES	\$2,512.1
7	etc. (OFFICE OF THE DIRECTOR, BUILDINGS AND FACILITIES, etc.)	\$1,850.1
8	NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES	\$1,818.4
9	NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE	\$1,696.1
10	NATIONAL INSTITUTE ON AGING	\$1,600.2
11	NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH	\$1,548.4
12	EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT	\$1,339.8
13	NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE	\$1,077.5

<sup>179</sup> <https://precision.fda.gov/>

<sup>180</sup> <http://www.hhs.gov/hipaa/index.html>

<sup>181</sup> <https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY17/FY%202016%20Appropriations%20Language.pdf>

	組織	FY 2016 成立した 予算額 (Million)
14	NATIONAL EYE INSTITUTE	\$715.9
15	NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES	\$693.7
16	NATIONAL CENTER FOR ADVANCING TRANSLATIONAL SCIENCES	\$685.4
17	NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL AND SKIN DISEASES	\$542.1
18	NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM	\$467.7
19	NATIONAL INSTITUTE ON DEAFNESS AND OTHER COMMUNICATION DISORDERS	\$423.0
20	NATIONAL INSTITUTE OF DENTAL AND CRANIOFACIAL RESEARCH	\$415.6
21	NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING	\$346.8
23	NATIONAL INSTITUTE ON MINORITY HEALTH AND HEALTH DISPARITIES	\$279.7
24	NATIONAL INSTITUTE OF NURSING RESEARCH	\$146.5
25	NATIONAL CENTER FOR COMPLEMENTARY AND INTEGRATIVE HEALTH	\$130.8
26	NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES SUPERFUND	\$77.3
27	JOHN E. FOGARTY INTERNATIONAL CENTER	\$70.4
	Total	\$32,311.3

※1～3 は本調査においてインタビューを実施した機関、4 以降は予算額の降順に並ぶ。

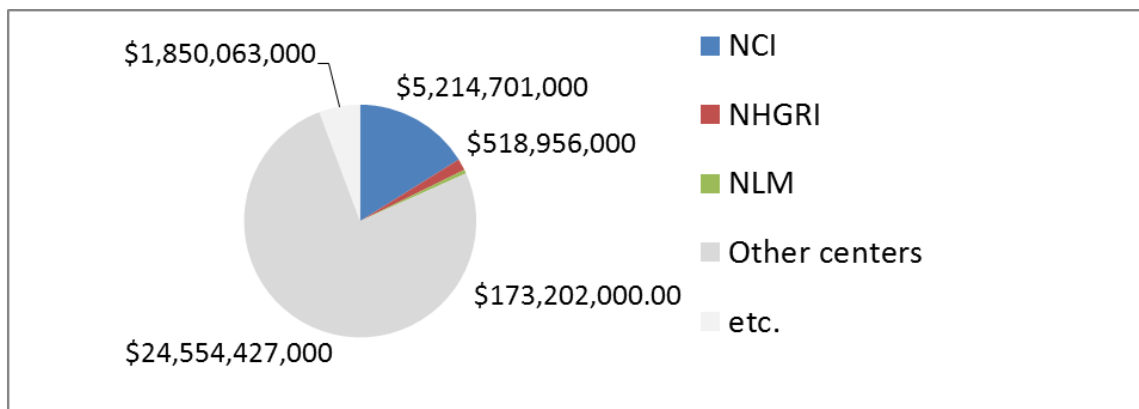


図 9-1 NIH 2016 年度予算の内訳

(出所 : <https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY17/FY%202016%20Appropriations%20Language.pdf>  
をもとに三菱総合研究所作成)



## 2) NHGRI ゲノム医療関連プログラムの位置づけ

NHGRI のゲノム医療部門 (Division of Genomic Medicine) による代表的なゲノム医療関連プログラム<sup>182</sup>の目的・予算・概要を図 9-2 及び図 9-3 に示す。本調査では、特にゲノム研究の医療実装を目的としたプログラムである CSER と eMERGE に着目した (後述の 9.4.2 章及び 9.4.3 章)。これらのプログラムは、「様々な場合 (疾患の種類や配列決定の方法等) におけるゲノム解析結果の解釈」・「複雑な表現型に関連するバリエーションの特定」・「臨床的に有用な可能性のあるバリエーションの浸透率評価」・「ゲノム情報利用における ELSI」等、幅広いテーマを取り扱っている。

- CSER は、ゲノム研究を医療現場に実装するプロセスの確立と、実現する上での課題に対する研究を行っている。プログラム実施期間である 5 年間 (FY2012~2016) における予算規模は \$65 million である。
- eMERGE は、電子カルテを介して臨床的に有用なバリエーションを医療現場へ返却することを目的として、バイオバンクと電子カルテ (Electronic Medical Records : EMRs) との連携、フェノタイピング・ジェノタイピング手法を開発している。eMERGE は、第 3 期に入っている。プログラム実施期間である 3 年間 (FY2015~2018) における予算規模は \$56 million である。
- PMI は CSER や eMERGE 等のゲノム医療に関するプログラムを統合するものである。PMI では、CSER や eMERGE 等の基盤の上に更なる研究のための基盤を構築する。今回のインタビューにおいて、CSER と eMERGE の成功なくして Precision Medicine の成功もない、という言葉が複数の研究者から得ており、NHGRI が先行しているゲノム情報を用いた個別化医療研究が Precision Medicine の成功において重要な役割を担っていると考えられている。

---

<sup>182</sup> <https://www.genome.gov/27551170/division-of-genomic-medicine-current-research-programs/>

NHGRI's Genomic Medicine Research Program			
Program	Goal	Σ \$M	Years
UDN	Diagnose rare and new diseases by expanding NIH's Undiagnosed Diseases Program	67.9	FY13-17
NSIGHT	Explore possible uses of genomic sequence information in the newborn period	10.0	FY13-16
CSER	Explore infrastructure, methods, and issues for integrating genomic sequence into clinical care	65.0	FY12-16
RoR	Investigate whether/when/how to return individual research results to ppts in genomic research studies	5.7	FY11-13
eMERGE III	Use biorepositories with EMRs to assess penetrance of 100 clinically relevant genes 25,000 individuals, develop e-phenotypes, CDS	56.0	FY15-18
IGNITE	Develop and disseminate methods for incorporating patients' genomic findings into their clinical care	32.3	FY13-16
ClinGen	Develop and disseminate consensus information on variants relevant for clinical care	25.0	FY13-16

図 9-2 NHGRI ゲノム医療プログラムの目的と予算

(出所 : [https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/CSER\\_Beyond\\_2015/02\\_Manolio.pdf](https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/CSER_Beyond_2015/02_Manolio.pdf))

Specific Goals of Genomic Medicine Programs						
	UDN	NSIGHT	CSER	eMERGE	IGNITE	ClinGen
Facilitate research in undiagnosed/Mendelian diseases	++	+	+			
Study ELSI in genomic seq		+	+	+		
Interpret sequencing data in variety of contexts		++	+	+		
Investigate use of genomic data in newborn care		++				
Develop electronic phenotypes				+		
Identify variants related to complex traits	+		+	+		
Characterize Pgx variants, use in care				+	+	
Assess penetrance of potentially actionable variants			+	+		
Standardize clinical annotation and interpretation			+			++
Create genomics-enabled learning healthcare systems			+	+	+	

図 9-3 NHGRI ゲノム医療プログラムのスコープ

(出所 : [https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/CSER\\_Beyond\\_2015/02\\_Manolio.pdf](https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/CSER_Beyond_2015/02_Manolio.pdf))

#### 9.4.2 Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium

本章では、Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium (以下、「CSER」という。)について述べる(本章の他に、「9.4.4 章 Coordinating Center (CSER、eMERGE)」及び「9.4.7

章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」でも CSER について触れる)。本章の内容は以下の通りである。

- (1) CSER の概要
- (2) コンソーシアムの構造
- (3) 参加機関
- (4) 複数の研究機関が協力的に実施する大規模なグラントである U-Award を受けている研究プロジェクト
- (5) 様々なタイプの研究プロジェクトに対してのグラントである R-Award を受けている研究プロジェクト
- (6) CSER の次期構想 (CSER2)

### (1) 概要

CSER<sup>183</sup>は、実際にクリニカルシーケンスを行うなかで、結果の解釈を臨床医や患者に伝えるプロセスを実証的に研究している。

- CSER が他の NIH プログラムと異なるのは、患者や医師とのコミュニケーションを重視した点にある。例えば、患者との関係性や同意取得の方法、患者への検査結果の返却や患者・医師の反応が研究対象となっている。
- ゲノム情報を受け取った患者や医師の行動変容に関する多数の研究を実施している（データを受け取った医師がどのように反応し、どのように患者に結果を伝えるかに関するケースコントロール研究等を実施している）。
- 各研究拠点は、臨床医・ゲノム解析研究者・ELSI 専門家からなるチームにより構成されている。CSER は、これらの専門家が一つのグラントのもとで一堂に会する最初のプログラムである。
- CSER を構成する研究プロジェクトのなかには、ELSI 研究に特化したものも存在する。

---

<sup>183</sup> <https://www.genome.gov/27546194/clinical-sequencing-exploratory-research/>

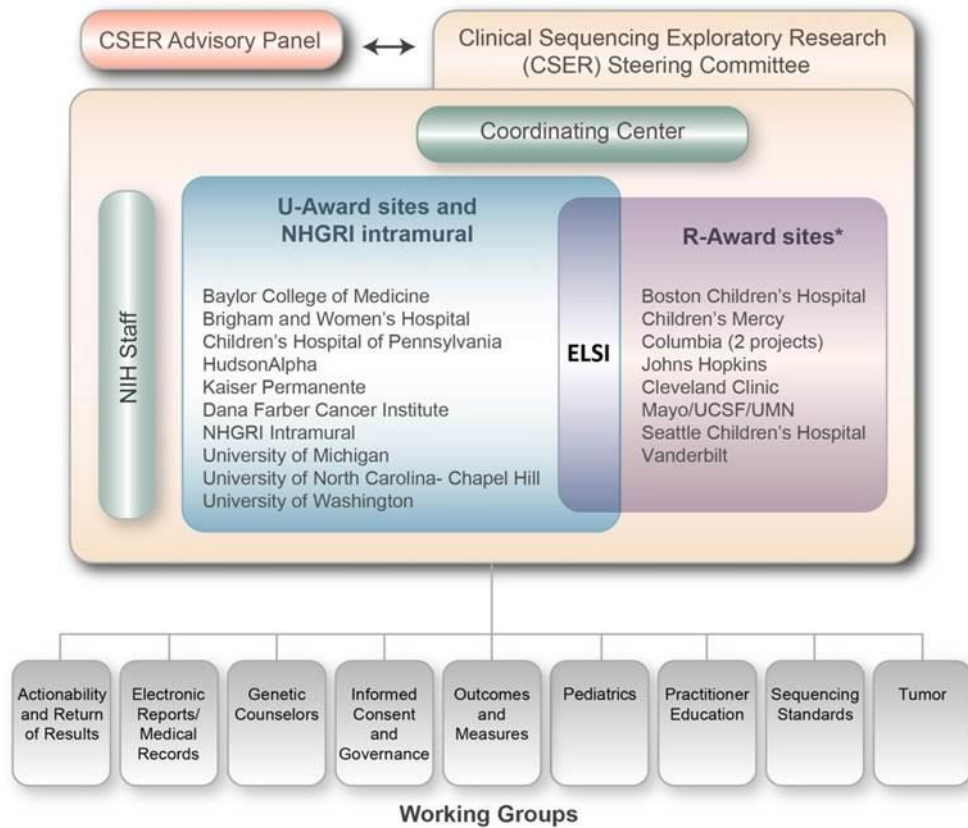


図 9-4 CSER 参加研究機関  
 (出所：<https://cser-consortium.org/>)

## (2) コンソーシアムの構造

CSER におけるコンソーシアムの構造を (図 9-5) に示す。

- ステアリングコミッティのもと、一つの研究拠点が **Coordinating Center** としてプログラム全体の統括的機能を果たしている (「9.4.4 章 Coordinating Center」を参照)。
- 機関横断的なワーキンググループが「臨床的有用性と結果の返却」「遺伝カウンセラー」「小児を対象としたクリニカルシーケンス」「医師の教育」といったテーマ別に研究を行っている。
- NIH スタッフもコンソーシアム内で共同作業を行っている。



\* Grants funded under RFA-HG-11-003 and RFA-HG-11-004 have ended but the investigators on those grants continue to participate in Consortium activities. Along with ELSI investigators on the U-grants, they meet regularly to discuss ELSI issues relevant to CSER.

図 9-5 CSER Consortium の組織  
(出所：<https://cser-consortium.org/resources>)

### (3) 参加機関

CSER の参加機関とテーマの一覧を下表に示す。

- CSER は、U-Award を受けた 9 つのプロジェクト、R-Award を受けた 9 つのプロジェクトを含んでいる (U-Award と R-Award に関しては後述する)。
- University of Washington が Coordinating Center としてグラントを得ている。
- 研究テーマ (疾患の種類や集団のタイプ、解析対象とする細胞の種類と解析手法の違い等が主な研究テーマとなる。以下、それらを「臨床的コンテキスト」という。) を下図に示す。参加機関によって、がん・希少疾患、成人・小児、WGS・WES 等、臨床的コンテキストは多岐にわたる (図 9-6)。

表 9-6 CSER 参加機関と研究課題

(出所 : <https://www.genome.gov/27546194/clinical-sequencing-exploratory-research/>)

	Institution	Clinical focus
U-grants (2011)	Baylor College of Medicine*	Childhood cancer patients
	Brigham and Women's Hospital	Primary care patients, cardiomyopathy patients
	Children's Hospital of Philadelphia	Pediatric patients with one of four conditions: intellectual disability; sudden cardiac arrest; hearing loss; mitochondrial disorders
	Dana-Farber Cancer Institute / Broad Institute	Patients with advanced lung and colorectal cancer
	University of North Carolina	Patients from one of five clinical domains: cancer; cardiology; dysmorphology; neurodevelopmental; ophthalmology
	University of Washington*	Patients undergoing colorectal cancer genetic testing
U-grants (2013)	Hudson-Alpha Institute for Biotechnology	Children with intellectual disability and/or developmental delay
	Kaiser Foundation Research Institute	Women and their partners seeking pre-conception carrier testing
	University of Michigan*	Patients with advanced sarcoma or other rare cancers
	University of Washington (CC)	Facilitates the scientific work of the CSER consortium
NIH	NHGRI ClinSeq	Healthy adults and adults with heart disease
	Institution	Study Title
R01 and R21 Grants (Return of Results)	Mayo Clinic	Presenting diagnostic results from large-scale clinical mutation testing
	Columbia University (Appelbaum)	Challenges of informed consent in return of data from genomic research
	Columbia University (Chung)	Impact of return of incidental genetic test results to research participants in the genomic era
	Children's Hospital Boston	Returning research results in children: Parental Preferences and Expert Oversight
	Children's Mercy Bioethics Center	The presumptive case against returning individual results in biobanking research
	Johns Hopkins University	Return of research results from samples obtained for newborn screening
	University of California, San Francisco*	Disclosing genomic incidental findings in a cancer biobank: An ELSI experiment
	Seattle Children's Hospital	Innovative Approaches to Returning Results in Exome and Genome Sequencing Studies
Vanderbilt University	Returning research results of pediatric genomic research to participants	

- \* Co-funded by National Cancer Institute
- "U-grants" are described in RFAs HG-10-017, HG-12-010, and HG-12-015 and implement three integrated projects: 1) recruitment of patients and physicians in a clinical setting; 2) generation and interpretation of genomic sequence data in a clinically useful format; 3) ethical, legal, and psychosocial research
- "R-grants" are described in HG-11-003 and HG-11-004 and explore a broad range of ethical, legal, and psychosocial issues related to return of genomic results (originally funded as ELSI Return of Results Consortium)

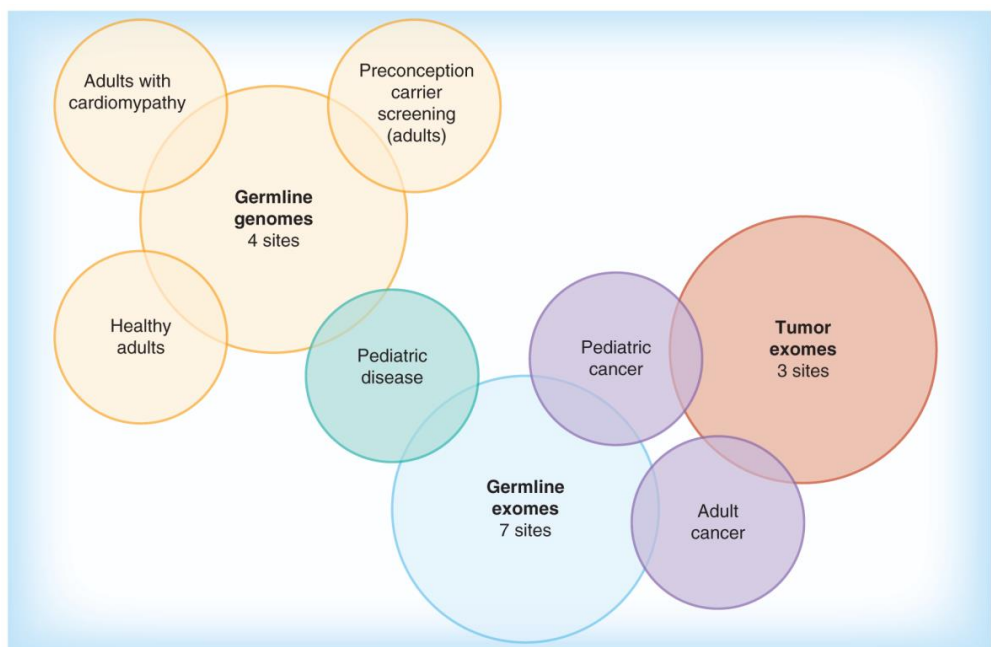


図 9-6 CSER の臨床的コンテキスト

(出所 : Amendola LM, et al. (2015)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26478737/>)

#### (4) U-Award プロジェクト

NIH によるグラントのうち、複数の研究機関が協力的に実施する大規模なグラントが U-Award である (NIH の研究助成プログラムにおける Activity code U01)<sup>184</sup>。以下に、U-Award を受けて CSER 内で実施されているプロジェクト (以下、「U-Award プロジェクト」という。) について述べる。

- クリニカルシーケンスの結果を患者・医師に返却するプロセスを主な研究テーマとしている。
- 各機関におけるチーム構成は、臨床医・ゲノム関連研究者・ELSI 関連研究者となっている (図 9-7)。
- 臨床遺伝医や遺伝カウンセラーからなる専門家委員会を組織し、臨床的に有用な遺伝子を選定する。
- 遺伝子リストを作成し、その遺伝子リストに基づいて実際に研究参加者に対してゲノム解析を行い、さらに Pathogenicity を評価している<sup>185</sup>。
- 遺伝子リストはプロジェクトの開始から 1~2 年で作成し、継続的に更新している。
- 一例として、University of Washington の New EXome Technology in Medicine (NEXT Medicine) プロジェクトでは、大腸がん・ポリープ症の患者に対し、通常のケア群と、クソーム解析を加えたケア群によるランダム化比較試験を行っている<sup>186</sup>。
- NEXT Medicine の開始は 2011 年である。専門家委員会が 114 の臨床的に有用なバリエーションを選定し、1,000 人に対して Whole Exome Sequencing (WES) を実施し pathogenicity を評価している。その結果をまとめた論文を 2013 年に公開している<sup>187</sup>。
- 2015 年には遺伝子リストの費用対効果分析に関する研究論文を発表している<sup>188</sup>。また、多数の ELSI 関連研究も行っている<sup>189</sup>。
- CSER の構成メンバーは、American College of Medical Genetics (以下、「ACMG」という。) と比較して研究者の占める割合が大幅に多い。遺伝子検査の対象となる遺伝子数に関しては、ACMG が推奨する 56 遺伝子が検査結果の返却において含まれるべきミニマムスタンダードであるのに対して、CSER ではより多くの遺伝子をリストに含めることを検討している。常により先進的なアイデアに取り組んでおり、検査実施の境界を広げている。
- ゲノム解析技術及び関連する知見の急速な進展を考慮すると、試料の再解析が重要となる。例えば、ある患者試料から過去に特定されたバリエーションで、VUS (Variants of Uncertain Significance) と評価されていたものが、後に Pathogenic であることが明らかになるというようなことが起こりうる。そのため、CSER プログラムにおいてシーケンシング対象となった試料は、およそ 6 ヶ月に 1 回の頻度で再解析されている。その大部分は、各種アノテーションツールに既存の VCF ファイルを再度読み込ませることで、アノテーションを行っている。

<sup>184</sup> [http://grants.nih.gov/grants/funding/funding\\_program.htm](http://grants.nih.gov/grants/funding/funding_program.htm)

<sup>185</sup> [https://www.genome.gov/multimedia/slides/cser\\_beyond\\_2015/04\\_goddard.pdf](https://www.genome.gov/multimedia/slides/cser_beyond_2015/04_goddard.pdf)

<sup>186</sup> <https://cser-consortium.org/projects/32>

<sup>187</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055113>

<sup>188</sup> 研究例 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394171>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940718>)

<sup>189</sup> 研究例 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24616381>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014592>)

- 複数機関により知見を共有している。
  - ✓ 年数回の全体ミーティングやワーキンググループを通して、CSER の機関・プロジェクト間で知見を共有している。例えば、“Actionability and Return of Results Working Group”において複数プロジェクトが共同執筆した論文<sup>190</sup>では、プロジェクト群における偶発的所見（二次的所見）への対応を比較している。
  - ✓ 全ての機関が、偶発的所見（二次的所見）を決定するプロセスに、遺伝専門医、遺伝カウンセラー、遺伝専門でない臨床医、生命倫理学者、CLIA 認証検査室の責任者、PhD を取得した分子遺伝学者を含んでいる（表 9-9）。
  - ✓ 偶発的所見（二次的所見）の返却内容や方法については、臨床的に有用な所見（小児への対応やオプトアウト方式等）、臨床的有用性の不明な所見（キャリア状態やファーマコゲノミクス情報等）への対応を比較しているが、これらは機関ごとに判断が異なる結果となっている（表 9-10）。
  - ✓ 上述のように、最終的な判断は各機関が独自に行っており、試行段階ではあるが、偶発的所見（二次的所見）の決定プロセスに対する理解をより深めるために機関横断的に知見を共有している。

## CSER U-Award Project Structure

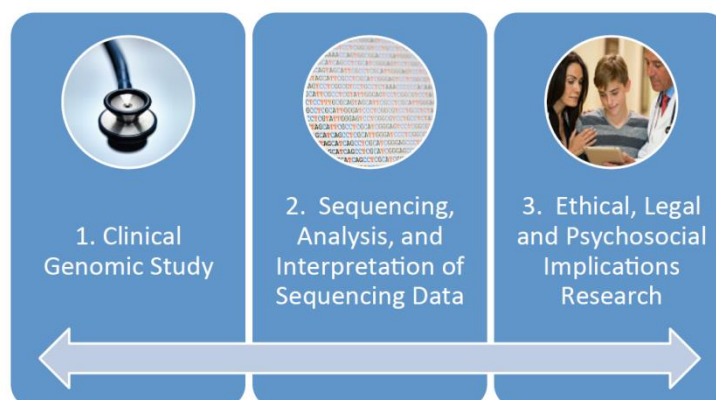


図 9-7 U-Award プロジェクト各機関内での体制

(出所 : [https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/CSER\\_Beyond\\_2015/05\\_Hindorff.pdf](https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/CSER_Beyond_2015/05_Hindorff.pdf))

<sup>190</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195999>



表 9-7 Next Medicine で選定された臨床的有用性のある遺伝子のリスト  
(出所 : Dorschner MO, et al. (2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055113>)

<b>Table 1. Genes with Actionable Variants</b>					
<b>Dominant</b>	<b>Dominant (cont.)</b>	<b>Dominant (cont.)</b>	<b>Dominant (cont.)</b>	<b>X-Linked</b>	<b>Recessive</b>
<b>ACTA2</b> <sup>a</sup> (102620)	<i>FLCN</i> (607273)	<b>MYH11</b> (160745)	<b>SCN5A</b> (600163)	<i>DMD</i> (300377)	<i>ATP7B</i> (606882)
<b>ACTC1</b> (102540)	<i>GCH1</i> (600225)	<b>MYH7</b> (160760)	<b>SDHAF2</b> (613019)	<i>EMD</i> (300384)	<i>BCHE</i> (177400)
<i>ACVRL1</i> (601284)	<i>GPD1L</i> (611778)	<b>MYL2</b> (160781)	<b>SDHB</b> (185470)	<b>GLA</b> (300644)	<i>BLM</i> (604610)
<b>APC</b> (611731)	<i>HCN4</i> (605206)	<b>MYL3</b> (160790)	<b>SDHC</b> (602413)	<i>OTC</i> (300461)	<i>CASQ2</i> (114251)
<i>BMPRIA</i> (601299)	<i>HMBS</i> (609806)	<b>MYLK</b> (600922)	<b>SDHD</b> (602690)	-	<i>COQ2</i> (609825)
<b>BRCA1</b> (113705)	<i>KCNE1</i> (176261)	<b>NF2</b> (607379)	<i>SERPINC1</i> (107300)	-	<i>COQ9</i> (612837)
<b>BRCA2</b> (600185)	<i>KCNE2</i> (603796)	<i>PDGFRA</i> (173490)	<i>SGCD</i> (601411)	-	<i>CPT2</i> (600650)
<i>CACNA1C</i> (114205)	<i>KCNE3</i> (604433)	<b>PKP2</b> (602861)	<b>SMAD3</b> (603109)	-	<i>FS</i> <sup>b</sup> (612309)
<b>CACNA1S</b> (114208)	<b>KCNH2</b> (152427)	<i>PLN</i> (172405)	<i>SMAD4</i> (600993)	-	<i>GAA</i> (606800)
<i>CACNB2</i> (600003)	<i>KCNJ2</i> (600681)	<b>PMS2</b> (600259)	<i>SMARCB1</i> (601607)	-	<i>HAMP</i> (606464)
<i>CDC73</i> (607393)	<b>KCNQ1</b> (607542)	<b>PRKAG2</b> (602743)	<b>STK11</b> (602216)	-	<i>HFE</i> <sup>c</sup> (613609)
<i>CDHI</i> (192090)	<i>KIT</i> (164920)	<i>PRKARIA</i> (188830)	<i>TGFB3</i> (190230)	-	<i>HFE2</i> (602390)
<i>CNBP</i> (116955)	<b>LDLR</b> (606945)	<i>PROC</i> (176860)	<b>TGFBR1</b> (190181)	-	<i>IDUA</i> (252800)
<b>COL3A1</b> (120180)	<b>LMNA</b> (150330)	<i>PROS1</i> (176880)	<b>TGFBR2</b> (190182)	-	<i>LDLRAP1</i> (605747)
<i>DMPK</i> (605377)	<b>MEN1</b> (613733)	<i>PTCH1</i> (601309)	<b>TMEM43</b> (612048)	-	<i>PAH</i> (612349)
<b>DSC2</b> (125645)	<i>MET</i> (164860)	<b>PTEN</b> (601728)	<b>TNNI3</b> (191044)	-	<i>PCBD1</i> (126090)
<b>DSG2</b> (125671)	<b>MLHI</b> (120436)	<i>RBM20</i> (613171)	<b>TNNT2</b> (191045)	-	<i>PTS</i> (612719)
<b>DSP</b> (125647)	<i>MLH3</i> (604395)	<b>RET</b> (164761)	<b>TP53</b> (191170)	-	<i>QDPR</i> (612676)
<i>ENG</i> (131195)	<b>MSH2</b> (609309)	<b>RYR1</b> (180901)	<b>TPM1</b> (191010)	-	<i>SERPINA1</i> (107400)
<i>EPCAM</i> (185535)	<b>MSH6</b> (600678)	<b>RYR2</b> (180902)	<b>TSC1</b> (605284)	-	<i>SLC25A13</i> (603859)
<b>FBNI</b> (134797)	<b>MUTYH</b> (604933)	<i>SCN1B</i> (600235)	<b>TSC2</b> (191092)	-	<i>SLC37A4</i> (604194)
<i>FH</i> (136850)	<b>MYBPC3</b> (600958)	<i>SCN3B</i> (608214)	<b>VHL</b> (608537)	-	<i>SLC7A9</i> (604144)

MIM numbers are shown in parentheses next to each gene.  
<sup>a</sup>Bolded genes are recommended for return by the ACMG guidelines.<sup>1</sup>  
<sup>b</sup>Only homozygotes for the *FS* c.1601 G>A (p.Arg534Gln) Factor V Leiden mutation are deemed actionable.<sup>3</sup>  
<sup>c</sup>Only homozygotes for the *HFE* c.845G>A (p.Cys282Tyr) mutation are deemed actionable.<sup>3</sup>

表 9-8 Next Medicine における pathogenicity の評価基準  
 (出所 : Dorschner MO, et al. (2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055113>)

<b>Table 2. Variant Classification Criteria</b>	
<b>Variant Type</b>	<b>Classification Criteria</b>
Pathogenic	allele frequency of variant below cutoff <sup>a</sup> AND segregation in at least two unrelated families <sup>b</sup> OR segregation in one family and identified in at least three unrelated affected individuals <sup>c</sup> OR segregation in one family and at least one de novo event in trio <sup>d</sup> OR protein truncation where this event is known to cause disease
Likely pathogenic VUS	allele frequency of variant below cutoff AND identified in at least three unrelated individuals OR segregation in one family OR at least one de novo event in trio
VUS	allele frequency of variant below cutoff AND identified in fewer than three unrelated affected individuals OR no segregation studies OR no de novo events in a trio
Likely benign VUS	allele frequency of variant well above cutoff AND/OR seen in combination with a known pathogenic mutation

<sup>a</sup>Based on disease frequency and inheritance pattern (see "Criteria for Classification of Variants").  
<sup>b</sup>Defined as probability of consistent sharing in the family of  $\leq 1/16$ .  
<sup>c</sup>Dependent on allele frequency.  
<sup>d</sup>Mutation identified as de novo dominant in an affected offspring of unaffected individuals.

表 9-9 CSER 参加機関毎の返却される偶発的所見（二次的所見）の決定体制  
（出所：Berg JS, et al. (2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195999>

Table 1 Process for determining incidental findings by CSER site

	BCM BASIC3	BWH/HMS MedSeq	CHOP PediSeq	DFCI/Broad CanSeq	UNC NCGENES	UW NEXT Medicine
Return of results committee	No <sup>a</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes <sup>b</sup>	Yes
Participants						
Medical geneticists	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Genetic counselors	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Physicians (nongeneticists)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Bioethicists	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CLIA-certified laboratory representatives	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
PhD-holding molecular geneticists	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Others	Bioinformatics specialists, other specialties on consultation	Bioinformatics specialists, other scientists	Bioinformatics specialists, other scientists	Bioinformatics specialists, other scientists	Pharmacists, institutional review board chair	Other scientists
A priori list	No	No	Yes	Yes <sup>c</sup>	Yes	Yes

BASIC3, Baylor Advancing Sequencing into Childhood Cancer Care; BCM, Baylor College of Medicine; BWH/HMS, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School; CHOP, Children's Hospital of Philadelphia; CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments; CSER, Clinical Sequencing Exploratory Research network; DFCI/Broad, Dana-Farber Cancer Institute and Broad Institute; NCGENES, North Carolina clinical Genomic Evaluation by Next-generation Exome Sequencing; NEXT Medicine, New Exome Technology in Medicine; UNC, University of North Carolina at Chapel Hill; UW, University of Washington.

<sup>a</sup>No formal committee meetings held, but a laboratory-wide policy regarding threshold for reporting exists. If further discussion is needed, a subgroup or exome sign-out conference is convened. <sup>b</sup>Separate committees exist for determining a priori "binning" of genes and for reviewing individual variant-level results. <sup>c</sup>ACMG-recommended list is used as the filter for genes. Filtered variants are reviewed by a committee.

表 9-10 CSER 参加機関毎の返却される偶発的所見（二次的所見）の種類  
（出所：Berg JS, et al. (2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195999>

Table 2 Types of incidental findings returned by CSER site

	BCM BASIC3	BWH/HMS MedSeq	CHOP PediSeq	DFCI/Broad CanSeq	UNC NCGENES	UW NEXT Medicine
Medically actionable findings						
Returned to adults?	Yes <sup>a</sup>	Yes	N/A	Yes	Yes <sup>b</sup>	Yes <sup>c</sup>
Returned to children?	Yes	N/A	Yes <sup>d</sup>	N/A	Yes <sup>e</sup>	N/A
Opt out?	No	No	Yes/No <sup>e</sup>	Yes/No <sup>f</sup>	No	Yes
Non-medically actionable findings						
Carrier status?	Yes (opt in)	Yes <sup>a</sup>	Yes (opt in)	Yes (opt in)	Yes (opt in <sup>b</sup> )	No
Pharmacogenetic associations?	Yes (opt in)	Yes <sup>a</sup>	No	Yes <sup>i</sup> (opt in)	Yes (opt in <sup>b</sup> )	Yes (opt in)
Other clinically relevant variants?	No	Yes <sup>a</sup>	No	Yes <sup>j</sup>	Yes (opt in <sup>b</sup> )	No
Who returns results to participant?	Participating oncologist and genetic counselor	Participating physician	Ordering physician and genetic counselor	Ordering physician	Genetic counselor and medical geneticist	Genetic counselor and medical geneticist

BASIC3, Baylor Advancing Sequencing into Childhood Cancer Care; BCM, Baylor College of Medicine; BWH/HMS, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School; CHOP, Children's Hospital of Philadelphia; CSER, Clinical Sequencing Exploratory Research network; DFCI/Broad, Dana-Farber Cancer Institute and Broad Institute; N/A, not applicable; NCGENES, North Carolina clinical Genomic Evaluation by Next-generation Exome Sequencing; NEXT Medicine, New Exome Technology in Medicine; UNC, University of North Carolina at Chapel Hill; UW, University of Washington.

<sup>a</sup>Parents of pediatric participants can request incidental findings. <sup>b</sup>Includes pediatric-onset and adult-onset conditions. <sup>c</sup>Separated into "low-penetrance variants" and "high-penetrance variants"; pediatric-onset conditions excluded. <sup>d</sup>Separated into "medically actionable" vs. "immediately medically actionable" (defined as having expected presentation of symptoms within the current age category of the participant and an immediate change in medical care, including screening or intervention, that may have a significant and permanent impact on morbidity or mortality). <sup>e</sup>Ifs deemed to be "immediately medically actionable" are not subject to preferences, but parents can decline "medically actionable" incidental findings. <sup>f</sup>Participant preferences are elicited, but the committee can override preferences if the findings are immediately medically actionable. <sup>g</sup>The "general genome report" includes several categories of information, including low-penetrance cardiac variants and blood groups. <sup>h</sup>Non-medically actionable findings are subdivided into six categories stratified by potential for psychosocial harm. Adult subjects are randomized to either a "control" group that does not receive non-medically actionable findings or an "experimental" group that chooses among the six categories. <sup>i</sup>Includes pharmacogenomic alterations related to cancer therapeutics and other pharmacogenomic alterations. <sup>j</sup>Cancer susceptibility-related variants.

## (5) R-Award プロジェクト

CSER は、NIH の研究助成プログラムのうち Activity code R01 と R21 を得た研究プロジェクトを含んでいる。NIH によるグラントのうち、R01 は目的やスコープが明確な研究を対象としたものであり<sup>191</sup>、R21 は新しいテーマに対しての探索・開発を対象としたものである。

以下、CSER におけるこれらのプロジェクトを R-Award プロジェクトとよぶ。CSER では、R-Award プロジェクトにおいて ELSI に特化した研究を行っている。

- 以下に、R-Award プロジェクトの研究内容を示す。
  - ✓ ゲノム研究におけるデータ返却に際してのインフォームドコンセントにおける課題<sup>192</sup>
  - ✓ 偶発的所見（二次的所見）を研究参加者に返却するインパクト<sup>193</sup>
  - ✓ 小児に対する遺伝子検査結果の返却<sup>194</sup>
- Seattle Children's Hospital は、R-Award を受けて、患者自身が遺伝子検査の返却内容を選択可能なオンラインポータルである My46<sup>195</sup>を試験的に開発している。
  - ✓ 患者は、オンライン上で遺伝子検査結果における返却範囲を個別に選択可能である。
  - ✓ 遺伝子検査結果をオンラインで返却する。
  - ✓ 患者の選択を助けるため、患者が自分自身でゲノムや疾患の特徴や遺伝的特性、遺伝子検査結果を知ることのメリット・デメリット等を学習可能なコンテンツを提供している。
  - ✓ 検査結果に関するレポートには、疾患の情報や家族への影響、遺伝子検査の限界等についての情報を含んでおり、専門家でない患者が理解できるような配慮がなされている。
  - ✓ 以上のような研究デザインから、オンラインポータルを利用した場合と医師・遺伝カウンセラーを介した場合とで、治療における意思決定等についての患者の選択を比較し、医師・遺伝カウンセラーの役割と患者との関係性について研究している。

---

<sup>191</sup> [http://grants.nih.gov/grants/funding/funding\\_program.htm](http://grants.nih.gov/grants/funding/funding_program.htm)

<sup>192</sup> <https://cser-consortium.org/projects/49>

<sup>193</sup> <https://cser-consortium.org/projects/50>

<sup>194</sup> <https://cser-consortium.org/projects/51>

<sup>195</sup> <https://www.my46.org/>、

<http://blogs.nature.com/news/2012/11/ethicists-debate-how-to-tell-patients-secrets-in-their-genome.html>

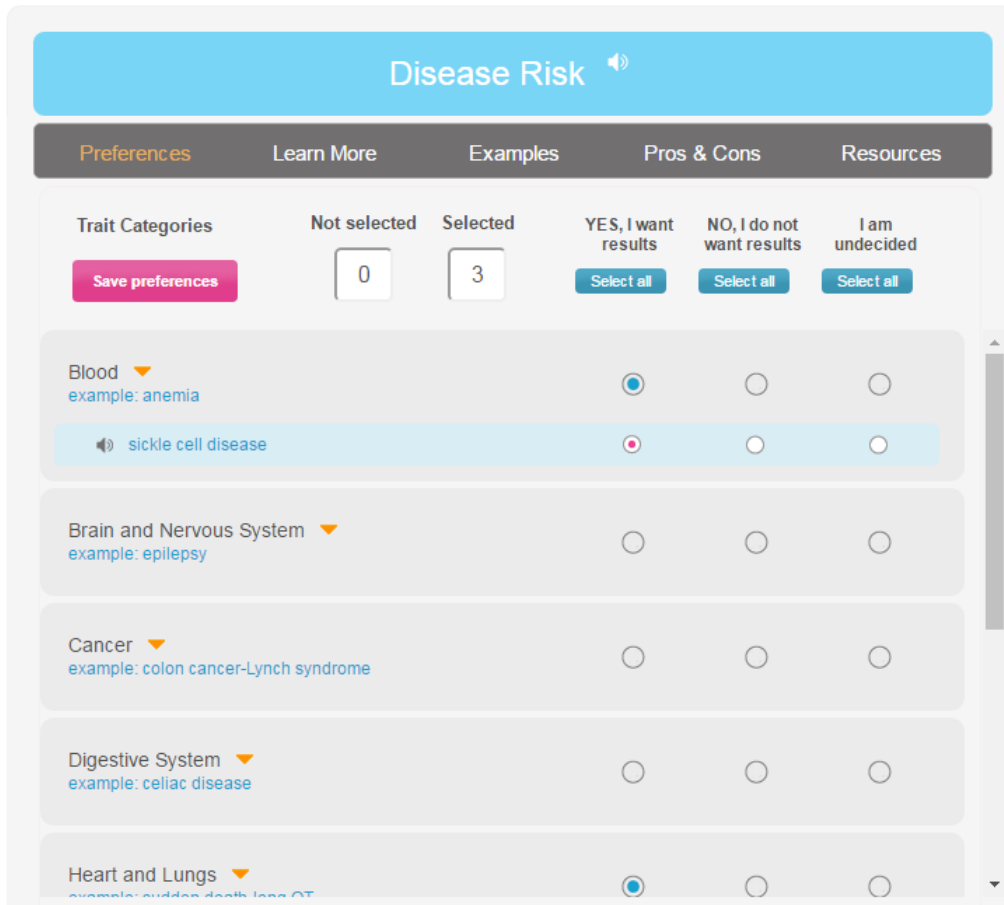


図 9-8 My46：返却を希望する遺伝子の選択画面イメージ  
(出所：<https://www.my46.org/>)

## (6) CSER2

2017 年から CSER2 として CSER の後継プログラムが始まる予定である。2016 年 3 月時点では公募の準備段階であり、CSER の研究拠点に対するインタビューから今後の方向性が固まりつつあることが読み取れた。

- CSER2 では、研究対象となる集団や臨床的コンテキスト（図 9-6）を拡充することが主要なテーマの一部となっている。ある研究拠点では、多因子疾患に力を入れる。多因子疾患に関する研究は、短期間で成果が得られにくい、より多くのポピュレーションにとって価値がある。
- 別の研究拠点では人種や民族の多様性に注目し、人種的マイノリティのデータ収集等にも取り組む予定である。
- 遺伝情報を医療で活用するにあたって、患者のアウトカム改善に関しての費用対効果分析や、患者や医師とのコミュニケーションに関する研究にさらに重点を置くことになる。これは、例えば遺伝情報を受けとった患者・医師の反応や、患者・家族・臨床医・検査室の関係性に関する研究等を含む。MedSeq 等の先行するプロジェクトで行われている社会科学的研究がより本格化する方向である。
- 2015 年 9 月に開催された CSER 全体の会合（Integrating Genomic Sequencing into

Clinical Care : CSER and Beyond) では、図 9-9 のような方向性（未解明の症例に対する診断、ゲノム解析・エクソーム解析の適切な利用方法、生物心理学、ELSI、クリニカルシーケンスの適用対象の拡大、ゲノム医療の影響、医療経済等）が挙げられている。

## Future Directions

Today's Agenda Topic	CSER Consortium Recommended Priority Areas
Interpreting Variants/Actionability	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical diagnosis of unsolved cases</li> </ul>
Assessing Clinical Utility	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determination of appropriate use of genome &amp; exome sequencing</li> </ul>
Patient-Centered Research	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conduct biopsychosocial research</li> <li>• Continue ELSI investigations</li> </ul>
Increasing Diversity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigate the use of clinical sequencing in larger, more diverse populations</li> </ul>
Healthcare utilization, economics & value	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation of downstream health and economic outcomes</li> </ul>
Other	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimization of the delivery system</li> <li>• Iterative phenotyping</li> </ul>

図 9-9 将来的な CSER の方向性(2015 年 9 月会合)

(出所:[https://www.genome.gov/multimedia/slides/cser\\_beyond\\_2015/04\\_goddard.pdf](https://www.genome.gov/multimedia/slides/cser_beyond_2015/04_goddard.pdf))

### 9.4.3 Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network

本章では、Electronic Medical Records and Genomics Network (以下、「eMERGE」という。)について述べる(本章の他に、「9.4.4 章 Coordinating Center (CSER、eMERGE)」及び「9.4.7 章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」でも eMERGE について触れる)。本章の内容は以下の通りである。

- (1) eMERGE の概要
- (2) eMERGE Phase II に参加する機関のバイオバンクと電子カルテ
- (3) eMERGE Phase II の組織構成
- (4) eMERGE Phase I 及び II のプロジェクト事例
- (5) MERGE Phase III の動向

#### (1) eMERGE の概要

eMERGE<sup>196</sup>は、バイオバンクや電子カルテ (Electronic Medical Record : EMR) を用いたゲノム情報活用 (ファーマコゲノミクス等や医療における活用) を研究している。

- 各参加機関 (病院等) が保有するバイオバンクと、電子カルテ情報を連携させ、電子カルテ情報を用いたフェノタイピング手法の開発、GWAS やその他の手法によるバイオバンク試料の解析、医療現場に返却するバリエーションの検証を行っている。臨床的有用性を持つバリエーションに関しては電子カルテに組み入れ、その検査結果を臨床医や患者に返却する方法を研究している (図 9-11)。
- Phase I (2007~2011 年) では、5 つの医療機関、1 つの Coordinating Center がグラントを得ている。フェノタイピング・ジェノタイピングを探索的に行うことで DNA 試料と電子カルテ情報の有用性を検討した。
- Phase II (2011~2015 年) では、実施体制を 9 つの医療機関 (2 つの小児医療機関を含む) と 1 つの Coordinating Center に拡大した。各機関のプロジェクト、または機関横断的なイニシアチブとして、臨床的有用性があると判断されたバリエーションを対象として電子カルテへの実装を開始した。例えば、eMERGE-PGx プロジェクトでは、ファーマコゲノミクス (PGx) に関連する幾つかのバリエーションについての情報を実際に患者に返却している。
- 電子カルテに蓄積される豊富な情報はゲノム医療にとって必要不可欠であり、電子カルテ情報を用いたバイオインフォマティクス、PGx 研究は、Precision Medicine において重要な要素となっている (Precision Medicine の代表者であり、Vanderbilt University の Principal Investigator (PI) でもある Dr. Dan Roden へのインタビューからの情報)。

---

<sup>196</sup> <https://www.genome.gov/27540473/electronic-medical-records-and-genomics-emerge-network/>、  
<https://emerge.mc.vanderbilt.edu/>



図 9-10 eMERGE Phase I・II の参加研究機関

(出所 : [https://emerge.mc.vanderbilt.edu/wp-content/uploads/2016/01/SPHINX\\_PSB\\_201312.pdf](https://emerge.mc.vanderbilt.edu/wp-content/uploads/2016/01/SPHINX_PSB_201312.pdf))

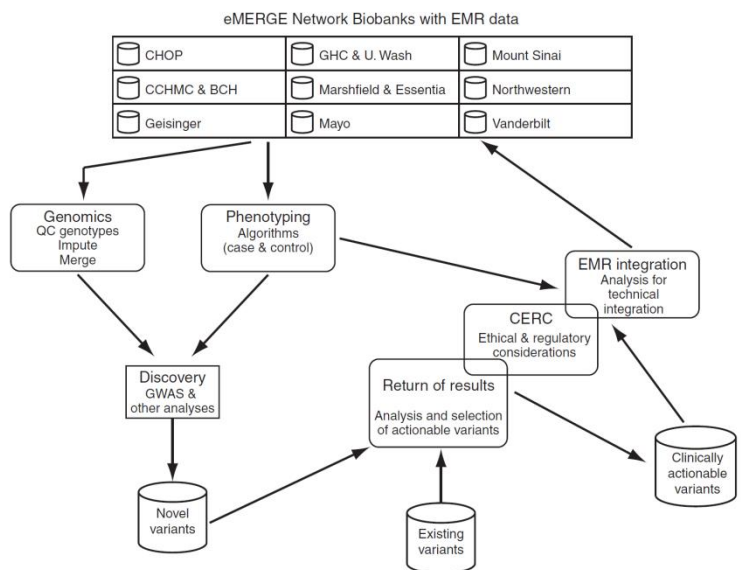


Figure 2 Outline of the activities in the eMERGE Network. The main activities of the network and how they are integrated together are summarized. See text for details. eMERGE, Electronic Medical Records and Genomics; EMR, electronic medical record; GWAS, genome-wide association studies.

図 9-11 eMERGE の活動

(出所 : Gottesman O, et al. (2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743551>)



## (2) eMERGE Phase II 参加機関のバイオバンクと電子カルテ

eMERGE の参加機関は、各々がバイオバンクと電子カルテシステムを保有している (図 9-12)。

- Vanderbilt University が約 20 万の DNA 試料を保有している (eMERGE 中でも最大規模である)。
- Vanderbilt University は、eMERGE Phase II において Coordinating Center を担っている (eMERGE Phase III でも Vanderbilt University が Coordinating Center を担う)。
- 電子カルテのシステムは機関ごとに異なるが、Epic Systems 社製のシステムを導入している機関が多い。同社によれば、2014 年時点において全米患者の 54% を Epic Systems 社製の EMR システムが管理している<sup>197</sup>。
- Vanderbilt University は独自の EMR システムを用いてきたが、PMI Cohort Study のパイロットプログラムである Direct Volunteers Pilot Studies の研究参加者リクルート拠点に選出された<sup>198</sup>ことに伴い、Epic Systems 社の EMR システムに切り替える予定である。
- 多くの医療機関が Epic Systems 社の EMR を用いているが、それぞれのニーズに合わせたシステムにカスタマイズされているため、すぐに他の医療機関とデータの互換性が成立するわけではない。
- Vanderbilt University は、研究に有用な情報が得られるように機関間のデータシェアリングに主眼を置いたシステムを Epic Systems 社と共同で開発する予定である。

---

<sup>197</sup> 米国では、患者一人ひとつの電子カルテではなく、複数の電子カルテで管理されているのが現状であるため、この数値は排他的な市場シェアではない。

([http://www-304.ibm.com/shop/americas/content/home/en\\_US/pdf/Epic\\_Interoperability\\_Fact\\_Sheet\\_10.pdf](http://www-304.ibm.com/shop/americas/content/home/en_US/pdf/Epic_Interoperability_Fact_Sheet_10.pdf))

<sup>198</sup> <http://news.vanderbilt.edu/2016/02/vumc-to-lead-pilot-program-for-precision-medicine-initiative-cohort-program/>

### eMERGE Overview: Brief Site Biosketches

Institution	Repository size; Ancestry	# of genotyped eMERGE subjects	EMR description
<b>CHOP</b>	80,000; 38% AA	7,418 (47.5% female)	Epic EMR since 2001
<b>CCHMC</b>	57,979 14.8% AA, 2.4% HL	6,103 (43.3% female)	Epic EMR since 2007
<b>Columbia University</b>	26,000 40% EA, 10% AA, 40% Hispanic, 10% other	3,087 (49.7% female)	a combination of home-grown system called iNYP and vender systems provided by Allscripts.
<b>Geisinger</b>	57000; 99.4% EA	17,548 (60% female)	Epic EMR since 1996
<b>GHC/UW</b>	8,073; 77% EA	3,606 (57% female)	EpicCare EMR since 2004
<b>Harvard</b>	25,000 4.2% Hispanic 88.1% EA 5.4% AA 2% Asian	4,930 (58% female)	Internally developed EMR since 1997 Epic EMR since 2015
<b>*Mayo Clinic</b>	60,000; 93.5% EA	6,934 (38% female)	GE Centricity and Cerner
<b>Northwestern University</b>	11,667; 77.4% EA, 12.0% AA, 4.4% Asian, 9.6% Hispanic	5,930 (80% female)	Epic outpatient and Cerner inpatient EMRs
<b>Vanderbilt University</b>	211,931; 76.5% EA, 9.5% AA	27,173 (56% female)	Internally developed EMR (StarChart) since late 1990s
<i>*Note: This site's information is current as of Phase II.</i>			

図 9-12 eMERGE Phase II 参加機関のバイオバンクと電子カルテ  
(出所：<https://emerge.mc.vanderbilt.edu/tools/cohort-discovery-using-ehr-data/>)

※表中の頭字語

- CHOP : Children's Hospital of Philadelphia
- CCHMC : Cincinnati Children's Hospital Medical Center
- BCH : Boston Children's Hospital
- GHC : Group Health Cooperative
- UW : University of Washington

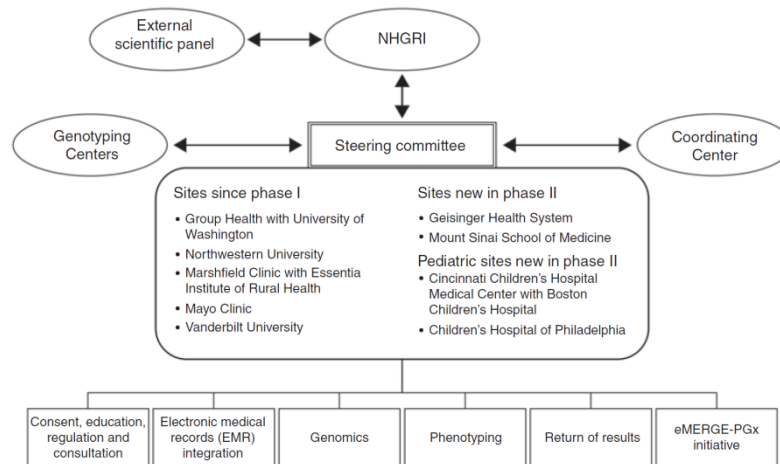
### (3) eMERGE Phase II の組織構成

eMERGE Phase II における組織の特徴を以下に示す。

- 研究拠点の一つである Vanderbilt University は、Coordinating Center としてプログラム全体の統括機能を有する。
- 機関横断的なワーキンググループを組織し様々なテーマに取り組む。テーマは、フェノタイピング、遺伝子検査結果の返却、ファーマコゲノミクスと多岐にわたる。いずれも Coordinating Center が中心となり、各機関共通のテーマをコーディネートし、複

数機関が協力できるようにする。

- eMERGE の特徴は、NHGRI の職員が研究者と共同作業を行う点である。毎週のペースで密接に関与し続ける。eMERGE は、NHGRI の延長として効果的に機能している。
- eMERGE では、各研究機関がそれぞれのデータを保存している。各研究機関にはそれぞれ異なるデータ管理実務とポリシー、ならびにそのデータに関するさまざまな同意モデルがある。同意モデルに違いがあっても、ネットワーク内の研究機関間でデータアクセスが確実にできるようにするため、eMERGE Phase I において共通のデータ共有協定が作られた。すなわち、eMERGE Network は組織によって異なる情報システムを持つ分散型ネットワークである。情報システムが多様であるため、データディクショナリなどのツールによって表現型データのマッピングや検証が可能になっている。
- フェノタイピングやジェノタイピングに関する手法の開発を各研究機関で実施し、得られたエビデンスやアルゴリズムを機関間で共有する。このプロセスにおいて、各機関が生成したアルゴリズムのバリデーション（妥当性の検証）を行う<sup>199</sup>。



**Figure 3 Structure of eMERGE Network.** The Steering Committee, composed of the principal investigators from each institution and the NIH Project Scientist, is the governing body for the consortium. The External Scientific Panel provides input to the NHGRI director about the progress and direction of the network. The Coordinating Center provides centralized support and infrastructure. Genotyping Centers provide genotyping under CLIA certification for clinically actionable genetic variants. For details on the activities by the workgroups listed at the bottom of the figure, please see the main text. CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments; eMERGE, Electronic Medical Records and Genomics; NHGRI, National Human Genome Research Institute; NIH, National Institutes of Health.

図 9-13 eMERGE Phase II の組織構造  
(出所：Gottesman O, et al. (2013)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743551>)

#### (4) eMERGE Phase I 及び II のプロジェクト事例

eMERGE の各参加機関は、着眼点異なる研究プロジェクトを実施している。

- 主な研究テーマとして、遺伝的リスクを評価するためのスコア体系の開発や臨床的イ

<sup>199</sup> [https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/05\\_dan\\_roden\\_emerge.pdf](https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/05_dan_roden_emerge.pdf)

ンパクトの評価、特定のバリエーションに対するジェノタイプング結果を返却した場合の臨床医と患者へのインパクトに対する評価、全ゲノム解析、PGx 研究等<sup>200</sup>が挙げられている。

- ワーキンググループを通じた機関横断的な研究も実施している。フェノタイプングツールの開発 (PheKB)<sup>201</sup>、特定のジェノタイプをターゲットとした様々なフェノタイプとの関連解析研究 (PheWAS)<sup>202</sup>等の他、PGx に関する研究を行っている。以下に、PGx に関する事例を示す。
  - ✓ PREDICT<sup>203</sup> (Vanderbilt University による研究プロジェクト)  
Vanderbilt University では、eMERGE における PGx プロジェクト (後述する eMERGE-PGx) に先立ち、PGx の対象となる遺伝子の検査と患者への返却を行っていた。2012 年には 34 の遺伝子、184 の SNP からなる遺伝子検査リストを作成しており、そのうち Vanderbilt Pharmacy & Therapeutics によって臨床的に有用性があるものとして同定した 5 種類のバリエーションについては、電子カルテを介して患者に返却を行っている。患者自身がウェブ上のポータル (My Health)<sup>204</sup>からアクセスすることで、自身のバリエーション情報について知ることが可能である。
  - ✓ eMERGE-PGx<sup>205</sup> (eMERGE による研究プロジェクト)  
医療現場における投薬の判断材料として PGx 関連情報を電子カルテに実装することを目的としたプロジェクトである。eMERGE 参加機関による共同のプロジェクトである。臨床的に重要と認められた 84 遺伝子からなる PGx パネル (PGRNseq)<sup>206</sup>を構築している。また、各機関が得た知見を、共通のウェブ上のディクショナリー (SPHINX)<sup>207</sup>に蓄積して共有している (図 9-15)。最終的に電子カルテで取り扱うバリエーションは各参加機関の判断に委ねられており機関毎に異なる (図 9-16)。

---

<sup>200</sup> [https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/05\\_dan\\_roden\\_emerge.pdf](https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/05_dan_roden_emerge.pdf)

<sup>201</sup> <https://phekb.org/>

<sup>202</sup> <https://phewas.mc.vanderbilt.edu/>

<sup>203</sup>

<http://www.mc.vanderbilt.edu/documents/predictpdx/files/PREDICT%20Fact%20Sheet%20for%20Providers%202-15-12.pdf>、

[http://www.criticalcarecanada.com/presentations/2015/novel\\_methods\\_to\\_test\\_precision\\_personalized\\_medicine.pdf](http://www.criticalcarecanada.com/presentations/2015/novel_methods_to_test_precision_personalized_medicine.pdf)、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24253661>

<sup>204</sup> <https://www.myhealthatvanderbilt.com/myhealth-portal/index.html>

<sup>205</sup> <https://emerge.mc.vanderbilt.edu/projects/emerge-pgx/>

<sup>206</sup> <http://www.pgrn.org/>

<sup>207</sup> <https://www.emergesphinx.org/>



MY HEALTH HOME  
HELP

GUIDE  
For Patients  
and Visitors

- 🕒  
Appointments
- ✉️  
Messages
- 🧪  
My Record**
- 📁  
My Forms
- 👤  
Health Management
- 🔒  
My Accounts

Go to:

### Personalized Medicine

Each person responds differently to medicines. Your genes play a role in how you respond to medicines. Based on your history, your provider has ordered a test to learn more about which drugs are right for you. Having this information can help predict and prevent bad drug side effects.

Medication	Does your genetic test result affect your response to medicines?
Clopidogrel/Plavix®	Yes
Simvastatin/Zocor®	Yes
Tacrolimus®	Yes
Thiopurine Therapy®	Yes
Warfarin/Coumadin®	Yes

#### The Clopidogrel Test

Clonidogrel (sounds like "kloh-PID-oh-grel") is a blood thinner used to prevent clots that can cause a heart attack or stroke. Your genes can affect how well the drug works. This genetic test identifies how well you may respond to clonidogrel.

#### Your Risk

Sometimes clonidogrel does not prevent harmful strokes or clots as well as it should because of your genes. Your provider, often with the results of a lab test, can determine if clonidogrel is the right medicine for you.

**The results of your test show that you have two versions of the gene that may put you at increased risk for this negative outcome.**

[More About Clopidogrel](#)  
Show more >

[More About Your Risk](#)  
Show more >

図 9-14 My Health (Vanderbilt University) のウェブポータル画面の例  
(出所 : [http://www.criticalcarecanada.com/presentations/2015/novel\\_methods\\_to\\_test\\_precision\\_personalized\\_medicine.pdf](http://www.criticalcarecanada.com/presentations/2015/novel_methods_to_test_precision_personalized_medicine.pdf))

# eMERGE-PGx project

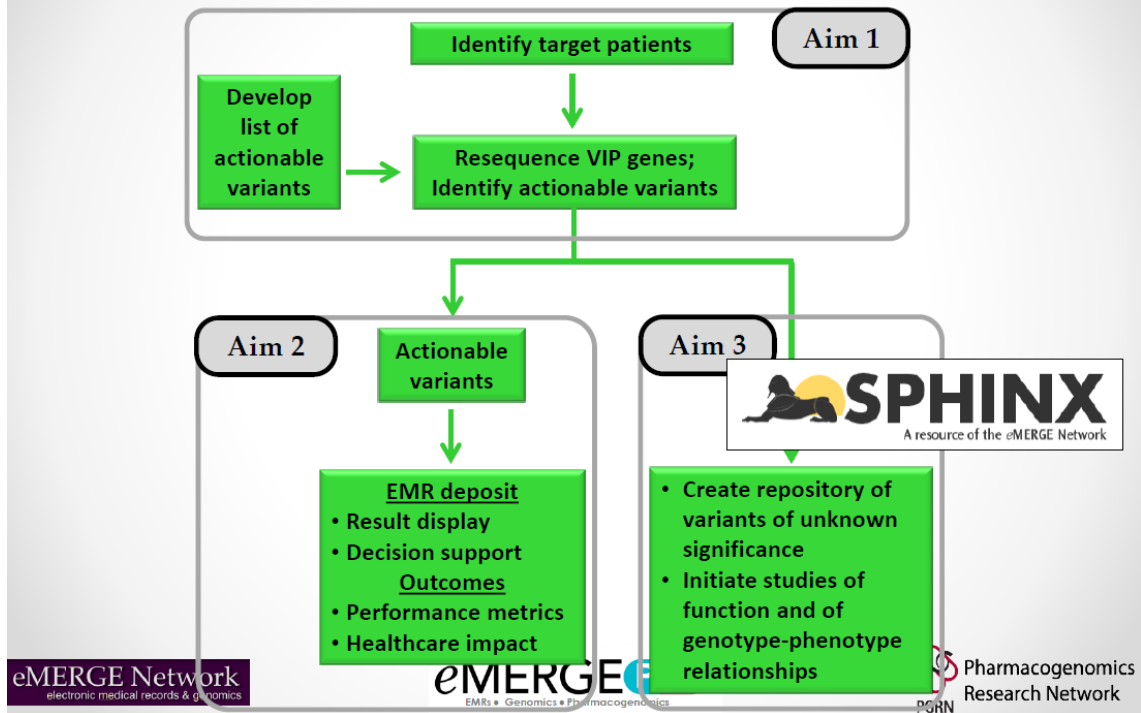


図 9-15 eMERGE-PGx プロジェクトの概要

(出所 : [https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/05\\_dan\\_roden\\_emerge.pdf](https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/05_dan_roden_emerge.pdf))

	BCH	CHOP	CCHMC	Geisinger	GH/UW	Marshfield	Mayo	Mt Sinai	NU	VU
TPMT/thiopurines	●	●	●							●
CYP2C9/warfarin	●		●	●		●	●	●	●	●
VKORC1/warfarin			●	●		●	●	●	●	●
CYP2D6/codeine		●	●				●			
HLAB1502/carbamazepine		●			●					
CYP2D6/tricyclic antidepressants			●							
CYP2C19/tricyclic antidepressants			●							
CYP2D6/SSRIs			●							
CYP2C19/clopidogrel				●		●	●	●	●	●
SLCO1B1/simvastatin				●		●	●	●	●	
IL28B/interferon response				●						
CYP2D6/tramadol							●			
CYP2D6/tamoxifen							●			

図 9-16 eMERGE 各参加機関が取り扱う PGx バリエーション

(出所 : <https://emerge.mc.vanderbilt.edu/projects/emerge-pgx/>)

(5) eMERGE Phase III (September 2015 - May 2019)

2015年9月から eMERGE Phase III が始まっている<sup>208</sup>。

- 予算規模は\$56 million (FY2015～2019) である。
- これまでの体制 (9つの研究拠点、1つの Coordinating Center) に加え、シーケンシング・ジェノタイピング機能を2つの拠点に集約した。以下がその拠点である。
  - ✓ Brigham and Women's Hospital 及び Broad Institute
  - ✓ Baylor College of Medicine
- eMERGE Phase II からの変化の一つは、PGRNseq とは異なる新たな遺伝子リスト (eMERGEseq) の構築である。臨床的に有用性があるとされる 110 の遺伝子リストを構築し、25,000 人に対するシーケンシングを行う (eMERGEseq)。この 110 の遺伝子は、ACMG が遺伝子検査結果の返却内容に含めることを推奨する 56 の遺伝子に加え、9つの参加研究機関が推奨した遺伝子 (各機関が6つずつ推奨した合計して54の遺伝子) を含んでいる。
- 電子的フェノタイピング (電子カルテに含まれている情報を入力データとした計算機による自動的な表現型の判定) の対象を41の表現型から60～80の表現型に拡充する。
- 医療現場への遺伝子検査結果の返却が本格化することに伴い、健康へのインパクト、費用対効果、バリエントを患者・臨床医・施設に報告する際の ELSI 研究にも重点を置く。
- CSER プログラムとの連携を強化する。

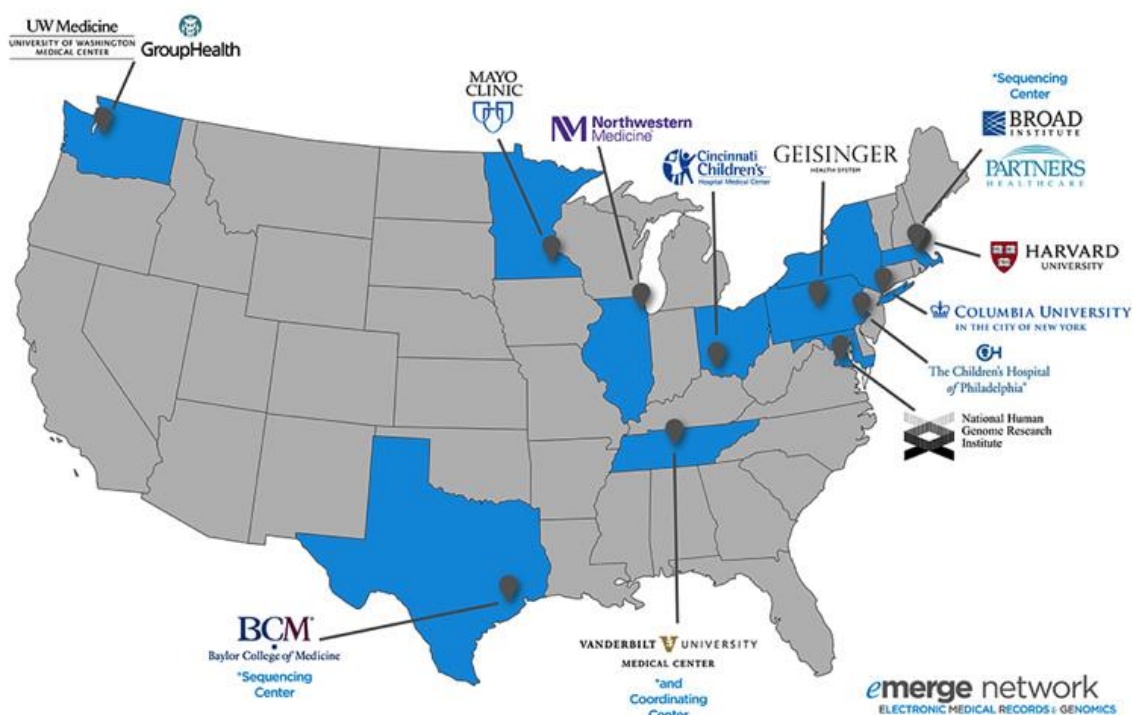


図 9-17 eMERGE Phase III 参加機関

(出所 : <https://www.genome.gov/27540473/electronic-medical-records-and-genomics-emerge-network/>)

<sup>208</sup> <https://www.genome.gov/27540473/electronic-medical-records-and-genomics-emerge-network/>

#### 9.4.4 Coordinating Center (CSER、eMERGE)

本章では、CSER や eMERGE 等で設置されている Coordinating Center について述べる。本章の内容は以下の通りである。

- (1) Coordinating Center の役割
- (2) CSER における役割と特徴
- (3) eMERGE における役割と特徴
- (4) CSER と eMERGE のコラボレーション

##### (1) Coordinating Center の役割

CSER や eMERGE 等、NIH による国家的なプログラムの実施にあたっては、Coordinating Center が中心的な役割を果たしている。

- 研究プログラムにおけるステアリングコミッティの下に Coordinating Center が設置される。
- NIH が、プログラム参加機関の一つに対して Coordinating Center のためのグラントを付与する。
- 全体会議の運営や研究プログラムにおける課題解決の統括等が Coordinating Center の役割である。
- Coordinating Center は研究プログラムで実際に課題に取り組んでいる一研究拠点である。プログラムを実施するにあたっての課題を深く理解していることが重要である。単なる事務的サービスにとどまらない機能を果たしている。

##### (2) CSER における役割と特徴

CSER の Coordinating Center は University of Washington であり、Principal Investigator (PI) は Gail Jarvik<sup>209</sup>らの4名が務めている。

- Coordinating Center には、CSER における研究者間の協力を促進し、コミュニティに知見や取組を公開する役割がある。
- 研究機関にとって、Coordinating Center を運営するメリットの一つは、各機関で起きているあらゆる情報をいち早く把握可能なことである。
- ある研究拠点では、ゲノム解析により発見したバリエーション等の研究結果に関して、年に4回のレポートを Coordinating Center に送っている。
- Coordinating Center には、全てのワーキンググループを組織し、運営する役割がある。
- CSER 全体の対面ミーティングを年に2回行う。このミーティングは、2～2.5日かけたイベントである。目下において話題となっているテーマを取り上げる。過去には医療格差や医療経済、バイオインフォマティクス等、多岐にわたる話題を取り上げている。2015年9月のテーマは、“Diverse and Underserved Populations”及び“Communicating Sequencing Results to Clinicians”であった<sup>210</sup>。

<sup>209</sup> Head and Professor of Division of Medical Genetics (<http://www.gs.washington.edu/faculty/jarvik.htm>)

<sup>210</sup> <https://cser-consortium.org/stories/fall-2015-cser-in-person-meeting>



- University of Washington が Coordinating Center として行った実績の一つに“Bake-off” (バリエーション解釈コンテスト) がある。その実施内容・成果を以下に示す。
  - ✓ Actionability & Return of Results ワーキンググループ内で行われたもので、100 のバリエーションをプールし、その部分セットを CSER の各機関に配布し、各機関の pathogenicity の判断を Coordinating Center が回収し比較した。バリエーションによっては異なるチームが異なるスコアを付けることがあった。
  - ✓ 各チームの決定プロセスを詳しく検討することが可能になり、より統一された診断基準に向かうことができた。
  - ✓ グループ間の差異は、多くのケースにおいて、正しいか間違いかといったことが問題になるわけではない。複数の実施可能な戦略のうち、ゲノムを解析する最も効果的な方法がどれかということについての意見の違いにすぎない。例えば、CSER と UDN でも、バリエーションの解釈へのアプローチが異なることもある。
  - ✓ Bake-off では、データを分析する絶対的な方法は存在しないという見解に至った。複数のアプローチで、より正確に近い解釈を検証することが大切である。
- 全機関が共通で抱えている課題への対処において、Coordinating Center が各ワーキンググループのなか及びコンソーシアム全体で中心的役割を果たしている。その成果として、複数の機関が共同執筆した多数の論文が発表されている<sup>211</sup>。

### (3) eMERGE における役割と特徴

eMERGE の Coordinating Center は Vanderbilt University であり、PI は Paul Harris<sup>212</sup>である。

- Vanderbilt University では、eMERGE が形成される前に、BioVU 等のプロジェクトでバイオインフォマティクス研究を進めてきた経験がある。その経験が Coordinating Center に採択されるにあたって大きく影響している。
- NIH がプログラムの実施に対して密接に関与しており、eMERGE は NIH の延長として効果的に機能している。NIH の職員は研究者と密接に共同作業を行っている（両者は毎週の頻度で連絡を取り合っている）。
- 参加機関共同でのツール開発等、eMERGE が取り組む課題は、単なる科学的興味の追求にとどまらない。eMERGE として本当に何が必要であるかを考慮し、何度もリバイスを加える。
- これまでに、Coordinating Center が主体となって、フェノタイピングに関する手法開発や PGx 等で得られた知見を共有するためのデータベース（前者に関しては PheKB<sup>213</sup>、後者に関しては SPHINX<sup>214</sup>と呼ばれるデータベース）を開発してきた。
- ワーキンググループのミーティングは、ウェビナー（オンライン上のミーティング）形式で月に一度の開催頻度となっている。また、全研究拠点の代表者を集めた対面ミーティングは四半期に一度の開催となっている。

<sup>211</sup> [https://www.genome.gov/multimedia/slides/cser\\_beyond\\_2015/04\\_goddard.pdf](https://www.genome.gov/multimedia/slides/cser_beyond_2015/04_goddard.pdf)

<sup>212</sup> Director of the Vanderbilt Office of Research Informatics  
(<https://medschool.vanderbilt.edu/dbmi/person/paul-harris-phd>)

<sup>213</sup> <https://phekb.org/>

<sup>214</sup> <https://www.emergesphinx.org/>

- 四半期ごとのミーティングでは生産的な議論を展開してきた。その場で結果を示すことが研究者のモチベーションを高めている。
- Vanderbilt University は、以上のようなバイオイフォマティクス基盤や Coordinating Center の実績が認められたこともあり、2016年2月に発表された PMI コホートパイロット研究のリクルート拠点に採択されている<sup>215</sup>。

#### (4) CSER・eMERGE のコラボレーション

CSER 内、eMERGE 内だけでなく CSER と eMERGE や、その他のプログラムを含めたコラボレーションから多数の成果が生まれている。

- CSER や eMERGE のワーキンググループ等が多数の論文を発表している<sup>216, 217</sup>。
- 異なるプログラム間においても共同して多数の論文が発表している。
  - ✓ CSER と eMERGE では多数のコラボレーションが存在する。例えば、遺伝子検査結果の返却に関する両者のワーキンググループ (Return of Results Working Group) が協力し、遺伝子検査結果の返却に関する論文を共同執筆している<sup>218</sup>。
  - ✓ 電子カルテへの情報の載せ方<sup>219</sup>、小児への対応<sup>220</sup>等、コラボレーションの領域は多岐にわたる。
- CSER、eMERGE、ClinGen 及びその他のプログラムに参加する研究者は一部重複しており、長期的な視点から大きな成果を達成できるように調整を進めている。

---

<sup>215</sup> <http://news.vanderbilt.edu/2016/02/vumc-to-lead-pilot-program-for-precision-medicine-initiative-cohort-program/>

<sup>216</sup> 研究例 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195999>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625446>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637381> 等)

<sup>217</sup> 研究例 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361898>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723935> 等)

<sup>218</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24814192>

<sup>219</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142422>

<sup>220</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26477867>

#### 9.4.5 NCI projects (TCGA 及び GDC)

National Cancer Institute (NCI) は、National Institutes of Health (NIH) 傘下にある、がんに対する取組の所轄機関である。様々な研究開発の一環として、The Cancer Genome Atlas (TCGA) といった大規模なゲノム関連プロジェクトや、研究コミュニティ全体としてのコスト削減と解析結果の品質向上・均一化を目的としたクラウド構築を進めている。

PMI 関連のプロジェクトとして、NCI-MATCH<sup>221,222</sup>、NCI-MPACT<sup>223</sup>、ALCHEMIST<sup>224</sup>、LUNG-MAP<sup>225</sup>、Exceptional Responders Initiative<sup>226</sup>等のがんゲノム研究を実施している。NCI の予算は NIH 傘下では最大規模であり、日本円にして約 5 千 7 百億円にのぼる (2016 会計年度の成立額に対して 1 ドル 110 円として換算)。

本章では、NCI の活動の内、特に大規模なゲノム研究である TCGA とクラウドに関する取組 (CGC と GDC) について述べる (本章の他に、「9.4.7 章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」でも NCI に対する訪問調査で得られた情報をまとめる)。本章の内容は以下の通りである。

- (1) The Cancer Genome Atlas (TCGA)
- (2) クラウド活用 (CGC、GDC)

##### (1) The Cancer Genome Atlas (TCGA)

TCGA<sup>227</sup>は、大規模なゲノム解析によってがんに対する包括的な理解を促進することを目的とした、NCI と NHGRI による共同プロジェクトである。

- TCGA 等による解析技術の進歩・ワークフローの最適化により、ゲノム解析コストの低下に成功している。
  - ✓ プロジェクト開始 (2006 年) 後すぐに、TCGA のデータを NCBI が運営する dbGaP 及び SRA では扱いきれないことが判明し、幾つかの検討を経て、最終的には University of California, Santa Cruz が構築・運営する Cancer Genomics HuB (CGHuB)<sup>228</sup>に格納することになった。
  - ✓ 現在、CGHuB は、TCGA の分だけで約 1.2 ペタバイト (9.1 万ファイル) のデータを蓄積している (TARGET<sup>229</sup>等のデータも含めると約 2.4 ペタバイト (11.6 万ファイル) に及ぶ)。
  - ✓ 制限公開の手続き等、運用方法は dbGaP に準じている。
  - ✓ 今後、NCI は、TCGA によって得られた成果に基づいて臨床研究を展開する計画を持っている。

<sup>221</sup> <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>

<sup>222</sup> <http://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/nci-match-update>

<sup>223</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01827384>

<sup>224</sup> <http://www.cancer.gov/types/lung/research/alchemy>

<sup>225</sup> <http://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2014/LungMAPlaunch>

<sup>226</sup> <http://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2015/exceptional-responders-initiative>

<sup>227</sup> <https://wiki.nci.nih.gov/display/TCGA/Introduction+to+TCGA>

<sup>228</sup> <https://cghub.ucsc.edu/index.html>

<sup>229</sup> <https://ocg.cancer.gov/programs/target>

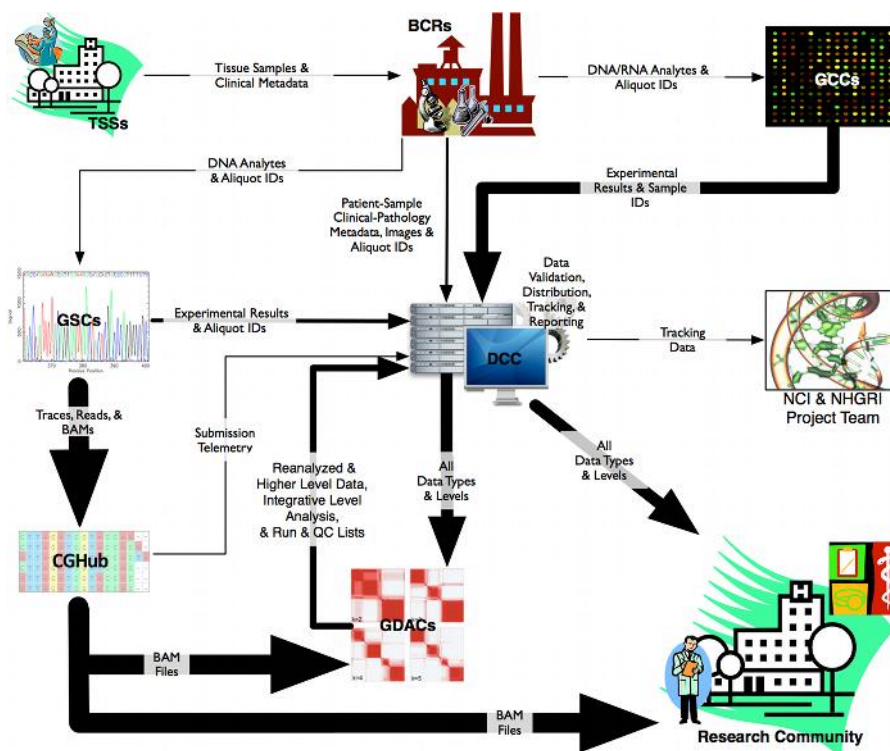


図 9-18 TCGA におけるデータと試料の流れ  
 (出所 : <https://wiki.nci.nih.gov/display/TCGA/Introduction+to+TCGA>)

## (2) クラウド活用 (CGC、GDC)

NCI は、情報基盤にかかるコストを研究コミュニティ全体として削減し、さらにデータ解析の品質向上と均一化を目的として、研究コミュニティのメンバーが利用できるクラウドの構築・検証を進めている。以前から、The Cancer Genomics Cloud Pilots (CGC) においてクラウド構築の課題と検証してきており、2016年6月からは Genomic Data Commons (GDC) において本格サービスを開始する予定である (図 9-19)。今後は、大きな計算パワーを必要とするデータ解析には CGC、データ共有やバリエーションの同定といった基本的な解析には GDC といった役割分担の上でサービスを行う予定である (図 9-20)。

- クラウド活用の目的は、計算パワー、ディスク容量、転送速度等におけるボトルネックを解消するためである。クラウドによる柔軟性・拡張性の確保が期待できる。
- The Cancer Genomics Cloud Pilots (CGC) では、3つのパイロットプロジェクト<sup>230</sup>を実施し、パイロット的に、がん研究コミュニティに対するクラウド環境を提供し、課題の洗い出しを行ってきた。
  - ✓ Broad Institute (Google のクラウド基盤を活用)<sup>231</sup>
  - ✓ Institute for Systems Biology (Google のクラウド基盤を活用)<sup>232</sup>
  - ✓ Seven Bridges Genomics (Amazon のクラウド基盤を活用)<sup>233</sup>

<sup>230</sup> <https://cbiit.nci.nih.gov/ncip/nci-cancer-genomics-cloud-pilots>

<sup>231</sup> <https://software.broadinstitute.org/firecloud/>

<sup>232</sup> <http://cgc.systemsbiology.net/>

- Genomic Data Commons (GDC) は、データシェアリング基盤とデータ解析環境等を提供するクラウドである。
  - ✓ University of Chicago が GDC のデータセンターを運営する。
  - ✓ データシェアリング基盤としては TCGA 等の研究プロジェクトから得られたデータの共有を、データ解析環境としてはユーザーがアップロードしたデータの解析も含めたサービスを、それぞれ行うことになっている。
  - ✓ 利用者は、NIH の eRA コモンズシステムを利用して GDC にログインする。GDC は、非制限公開と制限公開のメカニズムを有している。制限公開されているデータに対するアクセス管理には、dbGaP で開発されたモデルを採用している（このメカニズムに関しては、「4.4.2 章 (1) dbGaP (NCBI) 及び EGA (EBI)」を参照）。
  - ✓ サービス対象としては、まずは、がんの研究コミュニティを対象とし、その他の疾患に適用範囲を拡大する予定である。バリエーションの解析に関しては、生殖細胞系列・体細胞に対する解析の両方をカバーする（GDC が提供する解析サービスに関しては、「4.4.2 章 (5) GDC (NCI)」を参照）。
  - ✓ 2016 年春～夏にサービスを開始する予定である。

## GDC Infrastructure

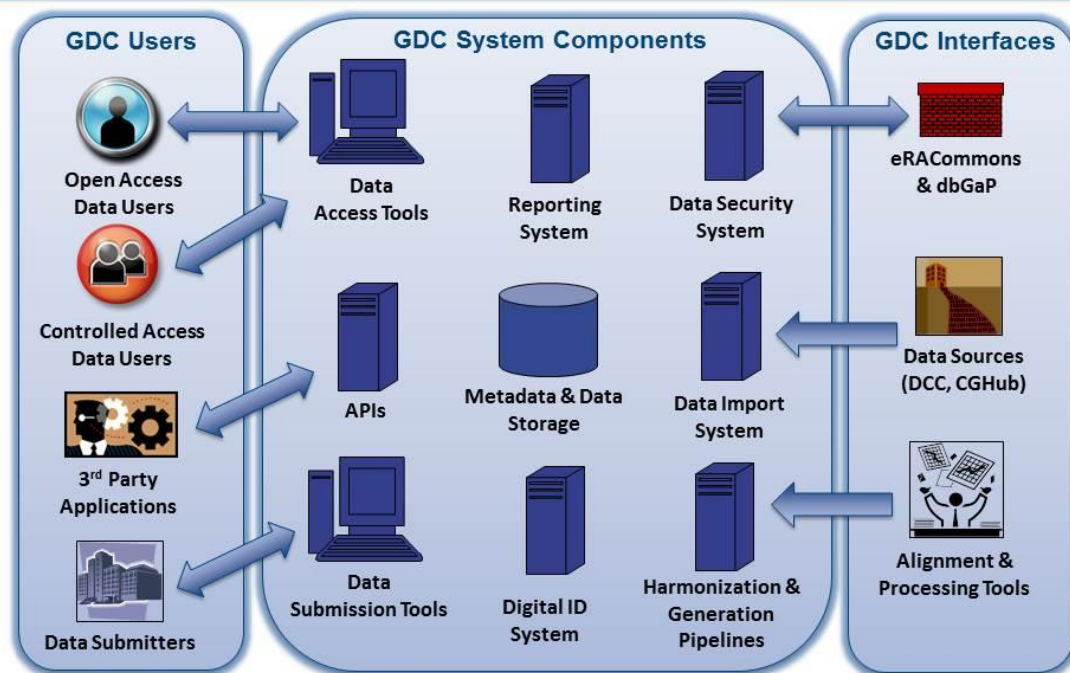


図 9-19 GDC が提供する機能  
(出所：GDC 開発グループ提供資料)

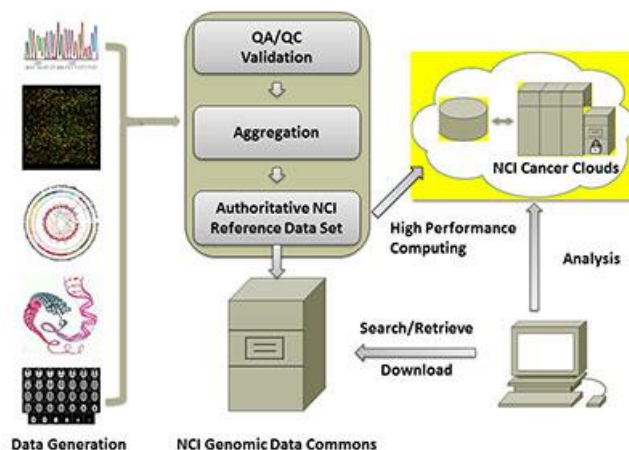


図 9-20 CGC と GDC の連携

(出所 : <https://cbiit.nci.nih.gov/ncip/nci-cancer-genomics-cloud-pilots>)

#### 9.4.6 ゲノム解析基盤 (LSAC、データの蓄積・転送)

諸外国では、ゲノム配列決定や基本的な解析のためのインフラ (シーケンサー等の装置や計算リソース、人材) を研究拠点に集中させて、ゲノム解析にかかるコストの削減だけでなく解析結果の品質向上・均一化を図っている。そのような拠点は Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers (LSAC)<sup>234</sup> と呼ばれ、大規模研究プロジェクトや研究コミュニティのニーズを受けたゲノム解析を実施している。米国では NHGRI から資金提供を受けた 3 機関が、その他の国々においても大規模な拠点が存在している (表 9-11)。

表 9-11 大規模ゲノムシーケンシング・解析センター (LSAC)

米国	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Broad Institute<sup>235</sup></li> <li>● Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center<sup>236</sup></li> <li>● Washington University Genome Institute Sequencing Center<sup>237</sup></li> </ul>
その他の国々 (参考として 記載)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● National Institutes of Health Intramural Sequencing Center<sup>238</sup> (米国)</li> <li>● Wellcome Trust Sanger Institute<sup>239</sup> (英国)</li> <li>● Michael Smith Genome Sciences Centre<sup>240</sup> (カナダ)</li> <li>● BGI<sup>241</sup> (中国)</li> </ul>

また、取り扱われるデータが大規模化するに伴い、データを蓄積するためのコストを削減するために、データの利用時期に応じたストレージの選択や、高速なデータ転送が用いられるようになっている。

<sup>234</sup> <https://www.genome.gov/27546191/>

<sup>235</sup> <http://www.broadinstitute.org/>

<sup>236</sup> <http://www.hgsc.bcm.tmc.edu/>

<sup>237</sup> <http://genome.wustl.edu/>

<sup>238</sup> <http://www.nisc.nih.gov/>

<sup>239</sup> <http://www.sanger.ac.uk/>

<sup>240</sup> <http://www.bcgsc.ca/>

<sup>241</sup> <http://www.genomics.cn/index>

本章では、LSAC とデータの蓄積・転送について述べる（本章の他に、「9.4.7 章 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点」でも LSAC の一つである University of Washington の取組について述べる）。データの蓄積・転送に関しては、NCI を中心に、クラウド活用といったさらに先進的な取組を進めている。そのクラウド活用については、9.4.5 章の(2) で述べる。本章の内容は以下の通りである。

(1) Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers (LSAC)

(2) 情報基盤（データの蓄積・転送）

(1) Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers (LSAC)

LSAC に関して得られた情報を以下に列挙する。

- LSAC は、大規模研究を効率化するための研究デザインや技術開発の方向付け、解析ツールの研究開発等において重要な役割を發揮する。eMERGE においても Phase III でシーケンシングセンター（Broad Institute 及び Baylor College of Medicine の 2 拠点）を体制内に取り入れている。
- HudsonAlpha<sup>242</sup>のような独立研究機関も研究コミュニティに対してゲノム解析機能を供給している。公・民を顧客とする高い品質のサービスを展開し、UDN や CSER といった国家プログラムに参加している。UDN では、Baylor College of Medicine が全エクソーム解析（以下、「WES」という。）、HudsonAlpha が全ゲノム解析（以下、「WGS」という。）といった役割分担をしており、HudsonAlpha は、WES に比べて WGS が診断率を 25% 上昇させるとの仮説を持って研究に参加している。
- 一方で、将来的には、あらゆる病院が MiSeq のような簡易なシーケンサーを保有する可能性もある。

(2) 情報基盤（データの蓄積・転送）

以下に、1) データ蓄積と 2) データ転送について述べる。

1) データ蓄積方法

ゲノム解析データ（主に、BAM 形式に変換された配列データ）の蓄積方法は、研究機関ごとに特色がみられる。

- University of Washington では、ハードディスクに加え、テープストレージアレイを併用することで、データ蓄積コストを削減している（図 9-21）。データセンターが保有するハードディスク容量は 3 ペタバイト程度である（これは、センター全体の能力の半分程度に及ぶ）。テープストレージでは、1 本のテープにつき、4~5 テラバイトを保存可能であり、1 日当たり 50~60 テラバイトをバックアップしている。テープは Dell 社、Hewlett Packard 社、富士フイルム社、ソニー社等のものを用いている（図 9-22）。テープストレージには、差し迫って計算に用いられる可能性が低いデータ（一旦、計

---

<sup>242</sup> <http://hudsonalpha.org/>

算に用いられた後の BAM ファイル等) を保管している。

- **Vanderbilt University** では、2 種類の用途に特化したデータ蓄積基盤を用いている。一つは、病院で臨床データを管理するために用いられているセキュリティを重視したサーバである。もう一つは、研究用にデータ解析能を重視したスーパーコンピューターである。ゲノムデータや臨床データの保存にはハードディスクを用いており、画像データの保存にはテープストレージを用いている。



図 9-21 University of Washington の  
テープストレージ  
(出所：訪問時に撮影)



図 9-22 University of Washington の  
テープストレージに用いられる  
メディア  
(出所：訪問時に撮影)

## 2) データ転送方法

ゲノム解析データを共有するために、BAM や VCF といった形式のデータをインターネット経由で転送する手段を取ることがある。しかしながら、単独の BAM ファイルでも数十～数百ギガバイトとなり、FTP 等の従来ツールでは転送が困難となっている。その克服のため、ここ最近では Aspera 社<sup>243</sup>による高速転送ツール（以下、「Aspera」という。）が用いられるようになっている。

- Aspera は、dbGaP、University of Washington、Johns Hopkins University、Baylor College of Medicine 等で利用されている。
- Broad Institute では、Google 社と連携し、独自のオンラインファイル転送ソリューションを開発中である。

<sup>243</sup> 現在、Aspera 社は IBM 傘下にある。(http://asperasoft.com/)



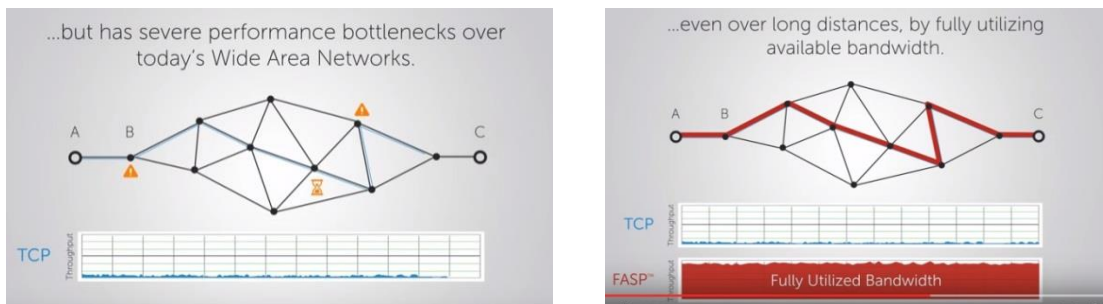


図 9-23 高速転送技術 Aspera  
 (出所：[www.youtube.com/watch?v=vnh5trNmQfk](http://www.youtube.com/watch?v=vnh5trNmQfk))

#### 9. 4. 7 訪問先で得られたゲノム医療の実現に関する要点

本章では、各訪問先で得られ個別の情報を取り上げる。特に、ゲノム医療に関する論点や、各研究機関が実施している特徴的な施策について焦点を当てる。以下に、本章の構成を示す。

- (1) University of Washington
- (2) Vanderbilt University
- (3) HudsonAlpha
- (4) Washington University
- (5) National Cancer Institute (NCI)
- (7) NIH dbGaP 開発・メンテナンスチーム

コラム：Robert Green (Brigham and Women’s Hospital) に対するインタビュー

#### (1) University of Washington

University of Washington におけるインタビューでは、1) ゲノム医療研究に関わる法規制、2) CSER、3) データシェアリング、4) 患者主体のデータシェアリング、5) インフォームドコンセント、6) 遺伝子検査結果返却、7) ゲノム配列決定、8) 電子カルテ・IT の利用、9) 遺伝カウンセラーに関して情報を得た。

##### 1) ゲノム医療研究に関わる法規制

- ゲノム医療研究に関連する法的規制としては連邦法によるガイドラインがあるが、多様な解釈を許す表現になっており、それぞれの機関で解釈が異なっている。ガイドラインを策定した側に尋ねてみたとしても、曖昧な点が多くあるし、意図的に曖昧にしている箇所もある。直接的に関わってくるのは、各医療研究機関の Institutional Review Board (IRB) による方針である。IRB の最も重要な目的は、研究参加者の保護と、法規制に則った研究の目的、方針、プロトコルなどの遵守である。CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments)<sup>244</sup> 認定機関以外の機関による遺伝子検査結果の

<sup>244</sup> The Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) regulations include federal standards applicable to all U.S. facilities or sites that test human specimens for health assessment or to diagnose, prevent, or treat disease. CDC, in partnership with CMS and FDA, supports the CLIA program and clinical laboratory quality.

返却は認めないという連邦規定があるが、その連邦規定に対する解釈が異なっている場合がある。また、ケースバイケースで解釈が変わる場合もある。IRB と法律専門家等で、見解が違うこともある。ただし、ほとんどのラボが、CLIA か、CLIA と CAP を併せた認定を受けている。商業ラボが CAP 認定を受けていることが多く、リサーチラボが CLIA 認定を受けていることが多い。

## 2) CSER

- 当研究所は、CSER の下で、希少疾患の配列決定を行い、短期間に多くのバリエーションを同定するという成果を上げている。そのため、第二期（2016 年から 4 年間）も、同様の方針で研究活動を継続する計画である。多因子疾患（Common Disease）に対する研究は、短期間での成果が出にくい。何かしらの発見（Discovery）を成果として出していくことが、プログラムの継続（継続的なファンドの獲得）のために大切である。ただし、CSER の第二期では、より多くの人々に影響のある多因子疾患にも力を入れる方向にある。

## 3) データシェアリング

- HIPAA<sup>245</sup>のガイドラインを遵守してデータシェアリングを進めることには、大きなコストがかかる。プライバシーを保護するためのインフラにかかるコストが高くつく。違反に対する罰金も非常に高い。具体的な事例として、希少疾患患者の診療記録を他の希少疾患の専門家と共有すれば、診断を促進することができるのに実際には共有できない。米国の規制環境が共有を困難にしている。

## 4) 患者主体のデータシェアリング

- 研究利用目的でのゲノムデータ・臨床データの共有には、プライバシーの観点等から制約がある。
- 一方、例えば未診断の患者等、自分と類似の表現型の患者を見つけることが重要となるケースが存在する。
- そのようななか、患者や家族を対象に患者自らがデータをアップロードし、研究者や他の患者と共有する取組が存在する。MyGene2<sup>246</sup>は、University of Washington が開発中のウェブポータルで、先天性の希少疾患の患者と家族が自身の症状やバリエーション情報をウェブ上のプラットフォームにアップロードすることが可能となっている。このポータルでは、BAM ファイルまでもがアップロード可能になることも想定している。データを誰とどの範囲まで共有するかはアップロードした本人が決めることができる。データを閲覧するには、自身のデータも共有のために提供する必要がある。

---

(<https://wwwn.cdc.gov/clia/>)

<sup>245</sup> HIPAA (the Health Insurance Portability and Accountability Act、米国医療保険の携行性と責任に関する法律) は、センシティブな患者データを扱う上での規定を定めた法律。

<sup>246</sup> <https://mygene2.org/MyGene2/>

- 患者とその家族は、自分らが共有したい人々とデータや情報を共有できる。この 6 ヶ月間、当研究室は遺伝性疾患情報を共有するウェブサイトとして MyGene2 の構築を進めており、共有を望む家族が独自に情報公開することや、研究者と情報共有することが可能となった。MyGene2 は、Facebook のように、公開情報の範囲と公開する対象を決めることができる。
- MyGene2 によるマッチングは、遺伝性疾患を持つ子供の親からのアイデアに基づいている。MyGene2 は発展したソーシャルメディアともいえる。サイトの著作権は、University of Washington Center for Mendelian Genomics が所有し、管理を行っている（しかし、管理といってもサイトを運営するだけで、アップロードされる内容の審査などはしていない）。世界中の遺伝性疾患患者とその家族を結び付け、遺伝子検査の結果や治療法などを検索・共有できるようにすることで、類似する症状に対する治療法を模索している者同士をマッチングさせ、それらの助けになることを目指している。新たな治療法や有効な治療法、原因遺伝子の発見につながることも期待できる。メンデル遺伝病の Quick solution とも言える役割を果たす（Gene Discovery by Social Networking）。

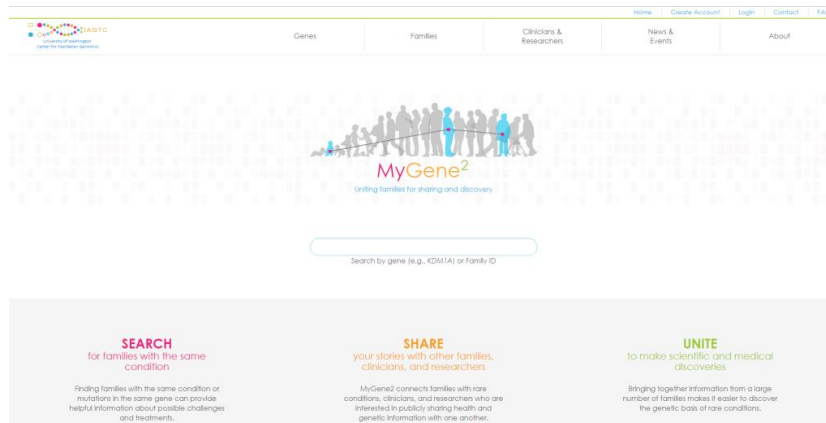


図 9-24 MyGene2 のウェブポータル (1)  
(出所：<https://mygene2.org/MyGene2/>)

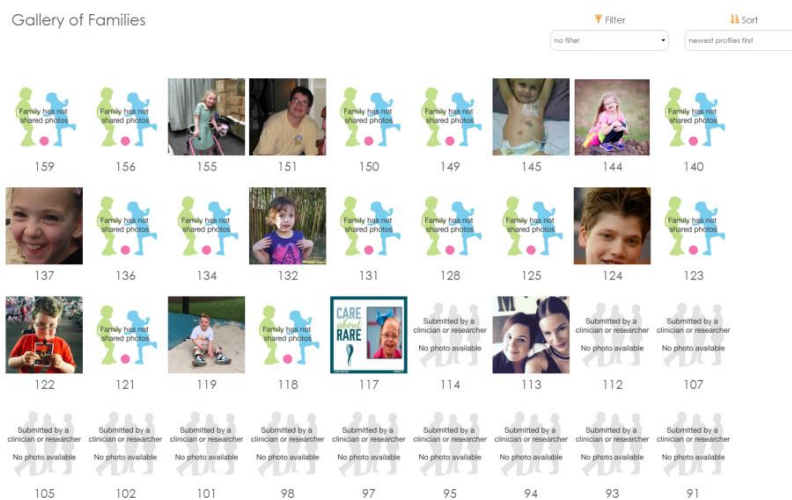


図 9-25 MyGene2 のウェブポータル (2)  
(出所：<https://mygene2.org/MyGene2/>)

## 5) インフォームドコンセント

- CSER で得られた経験に基づくと、患者は配列決定に関する全てのリスク及び有益性について、詳細な記述内容を知りたいと望んでおらず、より短くシンプルにまとめられたものが好ましいと考えている。
- 臨床における同意は、研究における同意とは異なる。臨床においては、患者が期待できる有益性が研究における研究参加者での場合よりもはっきりしている。研究参加者とは異なり、臨床の場面において、患者は長期間の治療を受ける場合には、治療の初期ではなく、より遅い段階で意思決定を下すことも可能である。

## 6) 遺伝子検査結果返却

- University of Washington では、My46<sup>247</sup>と名づけられた遺伝子検査結果の返却にフォーカスしたポータルサイトを構築中である。これは、全ゲノム解析と全エクソーム解析によって得られたデータを患者に返却するツールである。このツールは、遺伝情報の Return-Educate-Manage を目的としている。
- My46 の検討にあたり複数の返却シナリオを設定・検討している。それらのシナリオ間の大きな違いは、遺伝子検査結果の返却に関しての My46 の果たす役割の大きさ、遺伝子検査結果の返却・説明と治療に対しての患者による意思決定に医師が介入するか否かという点である。
- 遺伝子検査結果の返却を含む検査・研究にとって非常に重要なことは、遺伝カウンセラー (Genetic counselor) の役割である。遺伝カウンセラーは、遺伝学の知識だけでなく、サイコセラピーなど、患者の心理面をケアするトレーニングを積んでいる。現在、米国では、多くの大学が、遺伝カウンセラー養成コースを設けているが、需要に供給が追いついていない状況である (遺伝カウンセラーは、全米で約 3,000 人いるとみられる)。一日当たり 100 件の全エクソーム解析を実施している University of Washington Hospital では、その需要が多すぎて、遺伝カウンセラーと面会するのに、2、3 ヶ月を待たなくてはならないという場合がある。急を要する検査結果であるにも関わらず、結果の返却と遺伝カウンセリングが迅速に行えず、患者にタイムリーな治療を施せなかった例もある。
- ACMG が公表している遺伝子検査の偶発的所見 (二次的所見) に関するガイドライン<sup>248</sup>では、遺伝子検査にあたり、患者や家族への返却を推奨する 56 遺伝子を選定している。しかし、これだけでなく、患者と家族は、有用性の高い全てのゲノム解析結果が提供される権利を有していると考えている。My46 では、約 300 の遺伝子に対する検査結果について、患者一人一人に返却することが可能となっている。したがって、この意味では ACMG が行っていることに部分的に賛同している。しかし、ACMG ガイドラインが提示したように、遺伝子検査結果の返却を強制的に行うことには問題があると考えている。これは、患者の自主性を制限する以上に、患者の意思決定から自主性を排除してしまっている。

<sup>247</sup> インタビュー時点では、My46 のシナリオは、未完成であり、結果を書面で患者に返却していた。

<sup>248</sup> ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. R. Green et al., Genet. Med. 2013 Jul; 15(7):565-74 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788249>)

- 当初の ACMG ガイドラインは、56 遺伝子の全てについての遺伝子検査結果返却に同意しなければ、エクソーム解析を受けることを許容していなかった。しかし、そこまでの必要があるとは考えられない。My46 をはじめとする University of Washington の取組の目的は、オープンマインドに、患者と家族に権利を与えることである。患者と家族を教育し、情報を提供し、自分自身で意思決定を行ってもらうということである。
- 遺伝子検査の結果返却に伴う患者の反応を調査した結果では、検査結果と関連したうつ病や不安感などの心理・社会的な悪影響は生じていなかった。これに関連して、現在では患者に対して遺伝子検査の結果を通知することがもたらす恩恵（Perceived benefit）に焦点をあてた研究が進行している。遺伝学的な証拠は、その種類によっては、検査結果が臨床または治療上明らかに有意義である場合もある。しかし、検査結果を患者に返却することの心理・社会的な有益性について、研究者は現在のところ、それを判定する方法論を確立できていない。研究者は、その検査結果返却の有益性を患者中心の視点から理解するために一層の努力が必要である。

## 7) ゲノム配列決定

- University of Washington では、近年、自機関では配列決定を行わず、外部委託を活用している。全ゲノム配列決定などは、外部委託のほうがコストを低く抑えられる。年々新しくなる機器を購入する必要がなくなる。配列決定のためには、進歩が速く高額な先端技術が必要である。配列決定そのものと、それによって得られたデータの分析や更なる研究は別物であるといえる。

## 8) 電子カルテ・IT の利用

- 米国には、電子カルテ（Electronic Health Records : EHR）に遺伝情報を含め、それを広域で利用することも可能であるとの仮説がある。日本は、まだ EHR が米国ほど普及しておらず、また病歴などの医療記録はそれぞれのクリニックなどが所有しており、フォーマットも異なるなど、データが共有できる状態ではないかもしれない。しかし、米国では、全米のほとんどの病院がウィスコンシン州を拠点とするソフトウェア企業である Epic Systems 社の EHR システムを使っている<sup>249</sup>。つまり、その Epic Systems 社のシステムによって、全米における大多数の患者のデータが得られる可能性もあるが、そのシステムを使用していなければ情報共有に乗り遅れてしまうことに繋がる<sup>250</sup>。
- 米国では、ウェアラブル端末で患者をモニタリングするシステムや、身につけて心拍数を測るシステム（FitBit 関連商品）等、一般の人々が健康管理のために使うウェアラブル端末もあり、データの集め方は多岐にわたる。日本では、ウェアラブル端末で患者のモニタリングをすることはあまり普及していない。

<sup>249</sup> Epic Systems 社によると、全米の患者の 54%、世界の患者の 2% が、このシステムで、EHR を管理されているという。（<http://www.epic.com/>）

<sup>250</sup> Epic Systems 社が互換性のある単一のソフトウェアを全医療機関に提供しているわけではない。現在のところ、Epic Systems 社製のソフトウェアによる EHR とはいえ、それぞれの医療機関にあわせた規格を提供している。

- 配列決定に基づく検査結果の返却に関しては、上述の小児がんが研究の対象に向いている。病状のモニタリングと、早期治療の成果などを含め、患者の親、家族、主治医など、多くの関係者が研究に参加していくことが重要である。米国では、医学上対処可能 (Actionable) な偶発的所見 (Incidental finding) または二次的所見 (Secondary finding) が見つかる可能性は全検査件数の約 2% である。
- ゲノム医療の大きな課題の一つは、どのようにデータを共有するかという点にある。若い世代は、ソーシャルメディアの普及にみられるように、自分の情報を共有することについての心理的障壁が高齢の世代より低い。遺伝情報もオープンに共有する時代が来る可能性はある。

## 9) 遺伝カウンセラー

- 米国でも遺伝カウンセラーが不足している。なかには、遺伝カウンセラーとの面会のために数ヶ月間を待つという話もある。遺伝カウンセラーの資格を取得するには、大学院修士課程で、遺伝学、心理学、臨床診療等のコースを学ぶ必要がある。

### (2) Vanderbilt University

Vanderbilt University におけるインタビューでは、1) ゲノム研究・医療の全般的な動向、2) ゲノム研究の医療実装、3) Vanderbilt University におけるインフォマティクス関連業務、4) 同意モデル、5) Precision Medicine Initiative Cohort Program と関連規制、6) ゲノム情報保護、7) 検査結果の返却、8) 遺伝情報保護法に関して情報を得た。

#### 1) ゲノム研究・医療の全般的な動向

- 現在、米国のゲノム医療は 2 つの大きな進歩を遂げている。一つはゲノムのバリエーションに関連する研究であり、もう一つはゲノム研究によって得られた成果の医療実装である。実装は研究の成果に基づいて (研究で得られた豊富なデータの上に) 構築されなければならないため、自ずと医療実装のフェーズは後になる。
- ゲノム情報は比較的簡単に得られるが、表現型を分類する事が難しい。様々な観点による表現型の分類がありえることも、その分類を難しくなる原因である。
- バリエーションと表現型を結びつける Phenome-wide association studies (PheWas) <sup>251</sup> を推進している。表現型と遺伝子型との関連を調べる研究が盛んであり、ファーマコゲノミクスについても研究を進めている。

<sup>251</sup> Phenome-wide association studies (PheWAS) analyze many phenotypes compared to a single genetic variant (or other attribute). This method was originally described using electronic medical record (EMR) data from EMR-linked in the Vanderbilt DNA biobank, BioVU, but can also be applied to other richly phenotyped sets. The PheWAS catalog contains the PheWAS results for 3,144 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) present in the NHGRI GWAS Catalog as of 4/17/2012 in 13,835 European-ancestry individuals from five sites of the Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) network.

([https://phewas.mc.vanderbilt.edu/?utm\\_expid=78812154-0.OPTI6GaDSOKm6ETrmQQPZA.0&utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F](https://phewas.mc.vanderbilt.edu/?utm_expid=78812154-0.OPTI6GaDSOKm6ETrmQQPZA.0&utm_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F), <https://phewas.mc.vanderbilt.edu/>)

- メンデル遺伝病に対する研究と多因子疾患に対する研究とでは、得られる知見に重なり合っている部分がある。より多くの表現型に対する研究を実施することで、有効な治療法の発見につながる可能性がある。BioVU は多因子疾患研究のために、18,000 人分の遺伝子発現データに対するパターン分析を行い、発現量が下がっている遺伝子を見出す予定である。
  - EHR に含まれている全情報を使うことで、希少メンデル遺伝病と、他の多くの疾患との関連性も明らかになってくると考えられる。メンデル遺伝病は、遺伝子の発現が変化したために発症する疾患であると考えられ、別の疾患にも影響を与えている可能性があるためである。その一例として、*PCSK9* が疾患に及ぼす影響が挙げられる。*PCSK9* にコードされている酵素には、LDL コレステロール受容体を分解する働きがある。*PCSK9* にバリエントがあると、血液のコレステロールは正常より低い値になり、心疾患の罹患率が低下する事例が確認されている。一方では、コレステロール値が下がるため、認知症に繋がる可能性も指摘されている。
- 偶発的所見（二次的所見）の返却に関しても、倫理学者及び一般の考えが変わってきている。Do No Harm（アクションを起こすことによって危害を与えてはいけない）という考え方から一転して、情報は返却すべきだとの方向性が強くなっている。しかし、全情報を受け取りたいと希望する研究参加者・家族に対して、医療専門家が3～5分の短い時間を割いて情報の大部分は役に立たない可能性がある」と説明するだけで、それらが態度を変えることは多い。このような説明は、偶発的所見（二次的所見）の返却に当たって必須であるといえる。

## 2) ゲノム研究の医療実装

- 医療実装については、研究成果をどのようにして健康増進や治療につなげるかが難しい。Dr. Roden の研究室は、コストと治療効率を考え患者に適合する薬剤を投与するために、ファーマコゲノミクス情報を EHR に含めることを進めている。投薬前に、医師が EHR を閲覧し、最良の判断を下す材料にしなければならない。10～20 年先には、このようなゲノム情報が EHR に記載されるようになるだろう。また、ファーマコゲノミクスの知見を向上させるには、より多くの表現型・遺伝子型データが必要であり、研究成果を医療実装へとつなげるには、このようなデータが非常に重要である。
- 医療実装において、もう一つ重要なことは、遺伝的に疾患に罹りやすい傾向（がんや貧血、糖尿病、眼科疾患などの Susceptibility）にある人達を医師や医療関係者達が見つけ出せるようにすることである。経済的あるいは社会的に高度医療へのアクセスの機会が得られていない人達も、重要なバリエントを持っている可能性があるが、その可能性に気づかずに生活している人達も多数存在している。
- Vanderbilt University は、独自の EHR システムを保持してきたが、PMI Cohort Study という国家的なプロジェクトに際し、普及している Epic Systems 社<sup>252</sup>の EHR システムに切り替えることにした。しかし、現在の Epic Systems 社のシステムを取り入れても、すぐに Epic Systems 社のシステムを使っている他の医療機関とデータの互換性が成立するわけではない。それぞれの医療機関では、それぞれのニーズに合わせて調整

<sup>252</sup> <http://www.epic.com/>

されたシステムになっているためである。Epic Systems 社も、多くの医療機関を結ぶ互換性のあるシステム構築を念頭において開発を進めているわけではない。このような状況もあり、そのまま同社のシステムを取り入れるのではなく、研究に有用な情報が得られるようなシステムを構築するため、Epic Systems 社と連携してデータシェアリングができるようにする計画を持っている。

- 日本も EHR の普及から始めなければ、ゲノム医療を推進していくことは困難である。難点は、放射線、眼科など、それぞれの医療分野で異なるシステムが使われており互換性がないことである。米国では、EHR で全ての健康情報を統合的に得ることができる。しかし、スキャンデータなどの画像データは、容量が大きいので、通常のデータとは異なる場所に格納している。

### 3) Vanderbilt University におけるインフォマティクス関連業務

- Vanderbilt University には世界最大規模のバイオメディカル・インフォマティクス学部が設置されており、本専攻所属教員（ファカルティ職）45 名、他専攻所属教員（ファカルティ職）45 名が在籍している。上記に加え、学術的なインフォマティクス学部とは独立して、約 200 名の職員（主にソフトウェアエンジニア、ネットワークマネージャー、及び開発者）がメディカルセンターでインフォマティクス関連業務を行っている。新プロジェクトの実施にあたり、アカデミックな教員（ファカルティ職）も頻繁にメディカルセンターの職員と共同で作業している。
- Vanderbilt University では、キャンパス内の 2 ヶ所にバイオメディカルリサーチ専門のデータセンターを所有している。一方は臨床データのみを扱い、他方は研究データのみを扱っている。臨床データは FIPS<sup>253</sup>基準を満たすサーバに保管されなければならないが、これは HIPAA 規制<sup>254</sup>の要請によるものである。
- Vanderbilt University は、大学として、学内にある全てのデータファイルを管理している。この対象には学内で開発された Electronic Health Record : EHR（電子カルテ）システムも含まれる。先月の段階で、本校は Epic EHR システムへの移行に合意したが、これは Epic Systems 社が本校キャンパス内に研究開発目的のリサーチセンターを設立するという条件に基づいている。この施設は同種の施設として世界初のものとなる予定である。
- バイオメディカル・インフォマティクスのインフラ管理には年間で数百万ドルの費用がかかるが、Vanderbilt University は積極的にこれを援助している。なぜなら、インフォマティクスによる成果は、コスト削減効果が非常に大きいためである。

---

<sup>253</sup> 「連邦情報処理標準（FIPS）」。FIPS は、セキュリティ及び暗号化を含む政府情報システムに対する様々な設計標準を定めたものである。HHS では、HIPAA データを取り扱うすべてのコンピュータシステムに対し、FIPS140-2 暗号化標準を満たす認証を得ることを推奨している。FIPS 140-2 に関する情報については以下のリンクを参照（<http://csrc.nist.gov/groups/STM/cmvp/standards.html>）

<sup>254</sup> HIPAA 対応コンピュータシステムに対するセキュリティ要件の詳細情報については、以下のウェブサイトを参照（<http://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/security/guidance/index.html>）



#### 4) 同意モデル

- BioVU では当初、オプトアウトの同意モデルを採用していた。これは、地元コミュニティのアドバイザリーボードからの意見に基づいて開発されたモデルである。そのアドバイザリーボードには、オプトインモデルでは研究参加者の視点にバイアスがかかるとの考えを持っていた。
- ところが、プログラムの開始当初、Vanderbilt University はオプトアウトポリシーを採用したことに対して厳しい批判を受けた。この批判に対応するため、同コミュニティが前面に出て同校の同意ポリシーの妥当性を擁護する必要に迫られたほどである。
- 2015年1月から、BioVU はオプトインの同意モデルを採用しているが、これは2014年にNIHによるゲノムデータシェアリングポリシー（GDS Policy）が成立したことを受けたものである。これによれば、研究者には、実験参加者が提供するデータの使用につき、広汎かつ積極的な同意を得ることが求められている。

#### 5) Precision Medicine Initiative（PMI）と関連規制

- 米国では、現在、インフォームドコンセント等の要件を規定する Common Rule と呼ばれる連邦法である Code of Federal Regulations 45 CFR § 46.116 の改定案を検討している。この改定案では、臨床データと比べても、ゲノムデータをさらに保護する方向に動いている。また、提案・ディスカッション段階であるが、ゲノムデータの利用に際して、研究参加者のリスク、研究参加者とその他の人のメリット、遺伝子検査結果の研究参加者への返却等、複数の要素からなる詳細な同意取得をする必要があるという内容になっている。そして、これらの同意取得を避けることはほとんど不可能となっている。
- これに比べ、臨床データについては、必ずしも同意を取得しなくてもよい規定があり、データ利用に際しての要件も少ない。しかし、あるゲノム情報の分析結果が臨床データなのか、研究データなのか、判断が曖昧な例も多々想定できる。
- 新しい規制下での同意書は非常に複雑なものになると考えられる。人々がそれを理解できるのか、想像しがたい部分もある。
- 匿名化（De-identification）にも重点が置かれている。臨床データはゲノムデータよりも識別可能性が低いと考えられており、ゲノムデータと同様の基準が適用されるわけではない。一方で、研究目的で、ヒト試料由来のゲノム情報を取り扱う場合には、非常に複雑な対応が必要になる可能性がある。

#### 6) 個人のゲノム情報の保護

- Precision Medicine の推進において、個人のゲノムデータを保護することは非常に重要である。現在、個人の遺伝情報保護に関わる主な法規制には、4種類（HIPAA、Americans with Disability Act、GINA、Affordable Care Act）があるが、このような現行の法律は、必ずしも十分な状態であるとは言えない。
- ゲノム情報保護の主な法規制の一つは HIPAA（Health Insurance Portability and Accountability Act）である。しかし、Private Right of Action とは異なるため、例えばゲノム情報をハッキングされたことで健康情報が漏洩したとしても訴えることはで

きない（個人ではなく、Office of Civil Rights がクラスアクションとして訴えるという手段はある。例えば、Office of Civil Rights が、ゲノム情報を流出させた機関や、データをハッキングした者を訴えることはできるが、個人での訴訟はできない）。

- 2つ目は、ブッシュ政権下の Americans with Disability Act 2008 である。しかし、かなり重度の身体障害認定がないと適用にならない。Lafata case のように、マイルドな障害でも、この法の適用を受けるかどうかという訴訟ケースがある。
- 3つ目は、Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA) である。ゲノム情報による個人の差別を防ぐための法律であるが、上述の2つの方が重要である。なぜなら、GINA が適用されるケースは限定的であり現実に即していないためである。例えば、血縁関係者に遺伝疾患があったり、遺伝子検査を受けた場合、また、本人が遺伝カウンセリングを受けたり、遺伝子検査を受けた場合でも、それによって差別されないというものである。しかし、GINA が適用されるには、本人が無症状である必要がある。一旦、症状が出ると、Americans with Disability Act が適用になり、GINA が適用できない例がある（Alpha-1 antitrypsin deficiency による遺伝性肺疾患が兄弟と本人に認められたが、症状として明確に出たのは喘息であり、それを理由に解雇された Terri Seargent の訴訟<sup>255</sup>）。
- 4つ目は、Patient Protection and Affordable Care Act である。この法律は、人々に遺伝子診断を行う上で非常に重要である。この法律には既往症を除外しないという規定があるため、大きな変革をもたらしている。例えば、以前の法律では、民間の保険市場で健康保険に加入する場合、乳がんや Alpha-1 antitrypsin deficiency や肝炎等の既往症がある場合、保険会社は、それらの既往症を除いた保険契約をすることが可能であった。しかし、Affordable Care Act のもとでは、そのように既往症を除くことができなくなった。
- Americans with Disability Act 2008 と Patient Protection and Affordable Care Act は大きな変革をもたらしていると言える。GINA は一定の保護をもたらしている。HIPAA は、以前よりもデータセキュリティが注目される契機となった。

## 7) 遺伝子検査結果返却

- ゲノムデータを含む検査結果の返却は、PMI で中心的な問題であり、eMERGE でも中心的な問題となっているが、多くの困難な ELSI が挙げられている。研究プロジェクトの主な役割は、一般化できる新たな知見を生み出すことにあるが、これは難しい問題である。
- 例えば静脈血栓塞栓症の傾向を増大させる第V因子ライデン異常症を挙げると、関係するバリエントを持つ人は静脈血栓塞栓症のリスクが増加することが知られているが、そのリスク因子を有しているということを知ることは、抗凝固剤の服用や妊娠中の対処等、その後の行動決定に影響を与える可能性がある。しかし、リスクバリエントを有しているにも関わらず、家族や本人に関連する既往歴がない場合、このバリエントがどのような意味を持つかはわからなくなる。ハイリスクファミリーにとって重要な意味を持つと考えられたバリエントでも、一般人口ではそれほど意味を持たな

<sup>255</sup> <https://www.theguardian.com/science/2000/sep/19/genetics.internationalnews1>

いことがよくある。

- JAMA 誌に Dr. Roden により 2016 年 1 月に提出された論文<sup>256</sup>に掲載された例では、心臓不整脈 (Arrhythmic) 因子に関連すると予想される 2 種類の遺伝子を、配列決定を実施できる 3 つのラボに送付したところ、バリエーションに関する所見が 3 者で一致することはほとんどなかった。この論文の例からも明らかなように、研究データベースからバリエーションを探し出しても、関連する家族の既往歴の情報がなければ、そのバリエーションがどのような意味を持つかはわからない。
- 3 年前、ACMG は、臨床医療において遺伝子検査を実施した際、56 種類の遺伝子についての検査結果を返却する必要がある、という方針を打ち出した。これは、例えば、未診断疾患の小児に対して全ゲノム解析を行う場合でも 56 遺伝子に対する検査結果の返却を義務付けるものであったが、これには反対の声も多く、ACMG はその方針を撤回するという結果になった（これには、知らないでいる権利が関係している）。
- University of Houston の Barbara Evans は、患者が全ゲノム解析を受けた場合、どのような臨床的理由であれ、患者はその結果やその際に生成された BAM ファイル等を含め、全てを知る権利がある、という点を指摘している。
- 一方、Vanderbilt の PREDICT (Pharmacogenomics Resource for Enhanced Decisions in Care & Treatment) では、検査対象である 29 のバリエーションのうち 5 つしか返却しない。残りの 24 バリエーションの結果は臨床医も患者も閲覧できない場所に別に保管しているが、それでよいのかという議論はある。また、検査で調べる範囲を 29 遺伝子にすべきか全ゲノムにすべきか、それらの情報は全て電子カルテに統合すべきかについても議論がある。
- 必ずしも全ての遺伝子をみる必要がないという考えもある。例えば、新生児への検査方法として、タンデム質量分析法がある。血中の代謝産物から、51 の疾患 (Disorder) をみるものである。分析器は何百もの代謝産物を検出できるが、全ての情報をみているわけではない。例えば、ヘマトクリット検査を依頼した場合でも、検査機器は全血球計算 (CBC) を行うが、返却されるのはヘマトクリット値のみである。このように、全ゲノムをみる手段があるからと言って、必ずしも全ての遺伝子をみなければならぬわけではない。
- 偶発的所見 (Incidental finding) という言葉よりも、二次的所見 (Secondary finding) という言葉を使う方が適切である。遺伝子検査を実施する時点でその遺伝子を見ることを決めている。“偶発的に” 発見されたという意味にとれる言葉は適切でない。
- 患者が遺伝子検査の結果を知りたくない場合、最初の同意書においてその旨を示す。しかし、臨床医・研究者が、研究参加者に伝えないことに耐えられないような結果を知り得ることがある。そこで、実際の同意書には「もし非常に重要な何かが見つかった場合、研究参加者に連絡をとる可能性がある」という条項を設けている。
- 米国では、倫理的に、患者に何かを発見した際には家族に伝える義務があると考えている。法的には、家族に伝える際には患者の許可を必要とする。患者をどのようにみるか、家族に報告する義務はあるのか等の考え方は、文化によって異なるものである。

---

<sup>256</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746457>

## 8) 遺伝子検査に対する人々の関心

- 13,000 人を対象とした調査では、約 70%がゲノム研究に参加することに前向きであると回答しているが、実際の参加率はもっと低いと考えられる。ただ、BioVU では、研究参加の声がかかった人の約 60%が参加に同意しているという結果もあり、数値としては近いものがある。
- 人々はゲノム医療を熱心に取り入れようとする側面がある一方、何か悪いことが起こるのではないかと恐れている側面もある。恐れている理由は、一つには、ゲノム情報がとても強力なものであると伝えられているからであり、もう一つには、個人を識別可能であると伝えられているからである（ただし、実際には個人の識別は難しい）。
- 例えば、犯罪捜査データベースにおいて、逮捕されたアフリカ系米国人の DNA 情報が利用されていることや、養育費の支払責任追及のため父子鑑定を行う場合がある。このような経験をもっている人々は、遺伝子検査に対してネガティブな感情を持っている可能性がある。

### (3) HudsonAlpha

HudsonAlpha は、ゲノム研究・医療を実施する非営利機関であり、目覚ましい活動を行っている。HudsonAlpha におけるインタビューでは、1) 活動概要、2) シーケンシングインフラと研究開発、3) 全ゲノム診断による診断の推進、4) 臨床検査環境における規制、5) 教育・啓蒙活動に関する情報を得た。以下に、その情報をまとめる。

#### 1) 活動概要

HudsonAlpha は、アラバマ州ハンツビル<sup>257</sup>に所在する非営利の研究機関である。HudsonAlpha はゲノミクス及び遺伝学という大きなテーマに特化した組織であり、その調査研究は全ゲノム解析の技術的側面及び学術的側面の解明に焦点を当てている。

- HudsonAlpha のキャンパス内には、大規模ゲノム解析ラボ、ゲノム医療のためのクリニック、ゲノム医療に関する教育施設が所在している。HudsonAlpha は、政治や大学のキャリアに左右されない、世界規模の研究機関を目指している。
- キャンパス内に非営利の設備と民間企業の設備が同居している。非営利部分には 210 人の研究者が所属し、50 の常任ファカルティ職がある。32 の民間企業からの 460 人の研究者も同施設内で働いている。
- 公・民・慈善の資金に基づき運営されている。
- 事業の 75～80%は生物医学研究であり、残りの 20～25%は農業を中心とした、ヒト以外の生物を取り扱っている。
- HudsonAlpha がゲノム医療分野において主要なプレイヤーであるためには、このゲノム解析の専門家集団であることが必須である。同研究所が保有する知的資本の大部分が、配列決定及び解析技術に対する専門知識である。

<sup>257</sup> Huntsville は航空宇宙産業が盛んであり、NASA の中枢である George C. Marshall Space Flight Center があることで知られている。

- HudsonAlpha の在籍研究員が経営している企業から得た収益でラボを運営しているケースが、少なくとも1件はある。その研究員の給与は同研究所から支払われるが、その研究員による調査研究費用はその企業による収益から捻出される。大学では、このような業務モデルを成立させることはできない。
- HudsonAlpha の特筆すべき業務モデルとしては、学術組織・研究所及び営利企業の両方に対して手数料ベースのサービスを提供する“Genomic Services Laboratory”及び“Clinical Services Laboratory”が挙げられる。Stanford University やその他の大学では、このような手数料ベースのサービスを提供するという柔軟なビジネスモデルの実現が不可能だった。
- 同研究所は、ジョージア州アトランタにある Emory University 医学部人類遺伝学専攻の Dr. Neil Lamb をスタッフに招き、教育支援活動及び一般住民に対してゲノム科学の認知度を深める活動を依頼している。
- 運営費は知的財産権による収益、献金、及び個人財団からの寄付などを含む種々の調達源からのものである。それに加え、アラバマ州政府からも出資を受けている。長期的な持続可能性を確保するためには、臨床サービスからの収入が重要である。各種ラボ業務においても同様である。ラボ業務においては、その収入により装置導入費用及びラボ設立費用を賄っている。
- マディソン郡に居住する全ての30歳の女性(ちょうど30歳になった女性)に対して、無料で、乳がん及び子宮がんに対する遺伝子検査を提供するプログラムを実施している。



図 9-26 HudsonAlpha のウェブサイト  
(出所：<http://hudsonalpha.org/about>)



図 9-27 HudsonAlpha の施設  
(出所：訪問時に撮影)

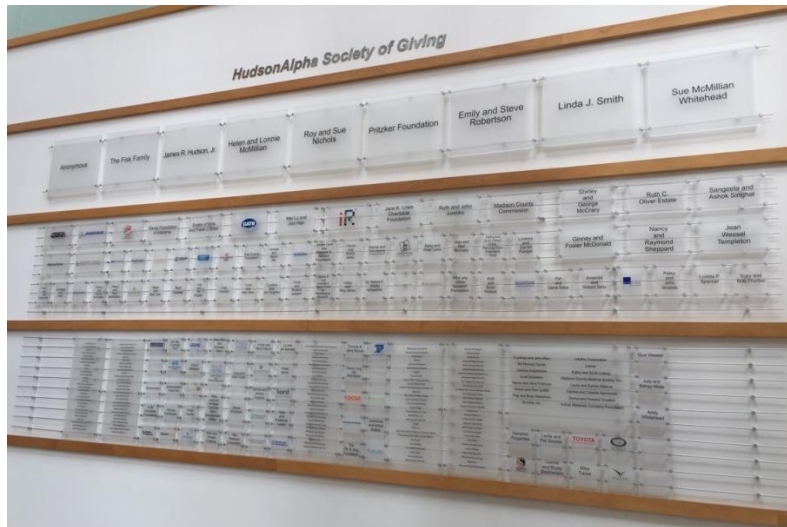


図 9-28 HudsonAlpha 資金提供者の一覧パネル  
(出所：訪問時に撮影)

## 2) シーケンシングインフラと研究開発

- HudsonAlpha では発売開始時に HiSeq X Ten を導入する等、全ゲノム配列決定(WGS)を積極的に推進している。
- 施設には、HiSeqX Ten のほかに、HiSeq 2,500 を 5 台、HiSeq 2,000 を 3 台、MySeq を 2 台、NextSeq 500 を 1 台、PacBio も保有している。バリエーション同定パイプライン等を自分達で研究・開発する等、自らのニーズに基づく手法開発を行っている。計算インフラの整備にも努めている。
- 2,000 人以上の顧客とサービス契約をしており、施設の発展と技術獲得、将来的な資金の安定的確保に貢献している。
- CSER や UDN といったアカデミアのプログラムに参加している。UDN では、WGS 解析の拠点となっている。
- 病院や大学に対し配列決定サービスを提供している。
- HudsonAlpha では、Edico Genome 社の DRAGEN (NGS 解析用ロジックが実装されたプロセッサチップ)<sup>258</sup>を組み込んだ解析パイプラインを独自開発している。1つの DRAGEN で、HudsonAlpha が生成する年間 15,000 人分の WGS データを処理可能と

<sup>258</sup> <http://www.edicogenome.com/>

なっている。DRAGEN を組み込んだ解析パイプラインは、GATK に対して約 40 倍程度の高速化が実現されているとのベンチマーク結果がある。



図 9-29 HudsonAlpha のシーケンサー  
手前が HiSeq X Ten  
(出所：訪問時に撮影)

### 3) 全ゲノム解析による診断の推進

- HudsonAlpha 内の Smith Family Clinic<sup>259</sup>では、WGS による診断を提供するという、米国でも先進的な取組を行っている。
- 1 人の臨床医、3 人のカウンセラーによる体制を取っている。クリニックは、週に 2 日、オープンしている。2015 年 11 月の開始以来、約 40 人の患者が診察を受けた。テレメディスン（遠隔医療）のための設備も整っている。
- 患者とその家族が、Patient Portal でゲノムに関する基礎的な知識を予習可能である。遺伝カウンセリングを提供しているが、オープンクエスチョン形式であり、特定の治療法を勧めたり、患者に代わって意思決定をしたりすることはない。
- 遺伝子検査結果の返却までに 90 日を要するとしているが、実際は 30 日程度である。WGS 解析は 1 人当たり約 \$6,500 を要する。これは保険収載の範囲外で行われている。
- HudsonAlpha は、診断情報を高めることを優先し WGS によるサービスを提供しているが、CSER でも WES から WGS に移行し、ディープイントロン（イントロンにおけるスプライスサイトから離れた中域）、スプライシングバリエント、制御領域からバリエントを発見することで 25% 程度の精度向上を見込んでいる。

<sup>259</sup> <http://hudsonalpha.org/smith-family-clinic-for-genomic-medicine-opens>



図 9-30 Smith Family Clinic  
(出所：訪問時に撮影)

#### 4) 臨床検査環境における規制

- 臨床検査の質に関するにおける規制としては、CLIA より CAP の方が効果的である。CLIA は、最低限守らなければならない点を規制しているが、CAP はより高い要件と厳格なアプローチを求めている。また、CAP は、ソフトウェアのテスト等も含んでいるため、認定を受ける価値はあるといえる。
- 他にも同様の規制（認定・認証制度）として ISO がある。
- HudsonAlpha は、全米でも早い段階で CAP 認定を受けた機関である。
- CLIA は、ウェットラボ（生物実験を行う研究室）の環境整備や、その環境内で研究作業に当たる人々の教育訓練などに焦点を当てている。一方で、ソフトウェアの検証等には不十分な規制である。

#### 5) 教育・啓蒙活動

HudsonAlpha では、中高生・医学生・地域住民等を対象とした教育支援活動を行っている。教員・臨床医・教育技術専門家のチームで各種ツール・プログラムの開発にあたっている。

- 同研究所の教育支援プログラムでは、学生及び一般住民の多くがデジタルメディアを利用して学習を行っている。
  - ✓ プログラムの活動内容のひとつである“iCell”では、デジタルフォーマットを利用することで細胞の構造を3次元的に学習できる。
  - ✓ 学生は、通常、細胞を紙媒体の教科書で学ぶため、細胞が立体構造を持つことを理解できない。



- 中高生向けの教育支援では、学校での教育プログラムを提供している。当初、HudsonAlpha が所在するアラバマ州への提供を目的としていたが、全米各州でも導入するようになった。
- また、複数の短期体験学習プログラムを用意している。中高生を対象としたサマープログラム専用のラボが施設内にあり、学生が実際にシーケンサーに触れる機会を提供している。
- 中高生向けの教育オンラインゲーム (TOUCHING TRITON<sup>260</sup>) も開発されており、学生が疾病リスク評価のため、病歴や遺伝情報を分析する能力を養う。これは、NIH の教育助成金を得て開発したものである。全米の教育的テレビゲーム大会で最終選考に残っている。
- 米国では、医師・看護師・薬剤師等の遺伝子検査に携わるであろう専門職の多くが、ゲノム医療に対する認識が低く、大学の遺伝学の授業でも十分な時間が設けられていない現状がある。
- また、医師のなかには、未だに遺伝学が主に新生児や乳幼児を対象とする先天的な疾病についてのみ取り扱う分野であるという固定観念を持っている人もいる。
- HudsonAlpha では、メディカルスクール学生向けに、遺伝学のカリキュラム作成を支援している。例えば、遺伝学の基礎及び臨床現場における適用事例を取り上げる連続講座を提供している (Genomics & Your Practice<sup>261</sup>)。
- HudsonAlpha の教育支援プログラムにおいて重要なもうひとつの要素は、一般住民に対して未来の医学に対する知識を与えることである。科学者たちが遺伝学の重要性を誇張する傾向を持っており、それが数十年間も続いたために、現在では“Geno-Hype” (ゲノムに対する過大な期待) という表現すら登場している。
- 一般住民は、全てが遺伝子により決定され、あらゆる問題が遺伝学によって解決可能だと考えるか、遺伝学はプライバシーを侵害するとしてそれを拒絶するかのどちらかである。同研究所の教育支援プログラムでは、実施されるコミュニティの住民たちが遺伝学及びゲノミクスについてよりバランスの取れた見方を持てるように、遺伝学によって解決できる可能性がある問題は何か、さらには遺伝学の欠点や限界はどのようなものかを伝えられるような公衆教育プログラムを作成しようと努力している。
- 地域住民に対しては、遺伝学の基礎に関する講座 (Biotech101<sup>262</sup>等) を提供している。研究所の業務内容について周辺住民の理解を深めてもらうことを目的としている。
- また、ゲノム医療の知識を提供し、受講者がゲノムに関するニュースやネット記事を批判的に読み理解できるようになることを目指している。
- HudsonAlpha は、アラバマ州の中学校及び高校において教育プログラムの提供を開始した。同研究所の研究員がアラバマ州での教育プログラムを作成している際に、同プログラムの内容が中学生以上の理系学生にも適当であると考えたことによるもので、その他の州においても各種教育プログラムの導入を開始している。
  - ✓ 現在、米国の全ての州において同研究所が作成した授業計画を実施している学校が存在している。また、米国以外の各国においても、同研究所の教育プログラム

<sup>260</sup> <http://triton.hudsonalpha.org/>

<sup>261</sup> <http://hudsonalpha.org/genomics-and-your-practice>

<sup>262</sup> <http://hudsonalpha.org/biotech-101>

をライセンス供与するための協議を行っている。

- 現在、教育支援部門の各種ツール及びプログラムの開発には、教員、臨床医、教育テクノロジー専門家の計 15 名で構成されるチームが携わっている。このプログラムは、アラバマ州の教育及びカリキュラム開発部門と連携していると同時に、医師及び医学教育プログラムに携わる研究者からの意見も考慮している。
- 腫瘍内科医及び小児科医は常にゲノミクスに関心を持ってきた。つまり、専門分野が遺伝学に関わる場合には、ゲノミクスに対して高い関心を持っている。決定的に重要なのは、ゲノミクスが適切な方法で提示されることである。ゲノム医療に関する教育プログラムを適切な形で実施することが重要である。それが、患者や医師のゲノム医療に対する関心を高めることに繋がる。
  - ✓ 遺伝子組み換え技術は、一般市民に対する導入説明の方法を間違えたために、最終的には技術が 50 年前の水準に後戻りする結果となった。このようなケースにおいて、教育は決定的に重要な要因である。ゲノミクス関連企業は、懐疑的な医師に対して積極的に働きかける必要がある。というのも、医師へ営業を行うどんな業者でも、自らの製品を「革命的な新製品」と言って売り込むために、医師が懐疑的であるのは当然であるからである。
  - ✓ ゲノミクス関連企業は、製品の使用可能性を示す必要がある。つまり、腫瘍内科医に対して小児科の試料を持参してもよい結果は期待できない。一人一人の医師に対してゲノミクスの可能性を理解してもらう事が最も難しい作業である。治療における使用可能性については医師に正直に伝えなければならない。
- HudsonAlpha の教育支援部門は、中学校、高校の教諭を対象とした授業支援に注力している。従来から、多くの理科教諭は遺伝学に対する知識水準が十分でない。現在、アラバマ州では生物科目の学習内容の半分が遺伝学になっているにもかかわらず、教師側に十分な準備ができていない状況である。同研究所の各種教育プログラムに参加した教師は、学生がこれまでよりも熱心に取り組むようになったと報告している。
- HudsonAlpha の教育支援部門は、定期的に複数の保険会社と連絡を取っている。過去には、各社は同研究所に対して連携して業務を行う意思はないとしていた。しかし、最近は関心を集めるようになっており、同研究所の教育関連セミナーに保険会社の担当者が出席する場合も増えている。
- HudsonAlpha は消費者に直接的に遺伝子検査サービスを販売するような DTC のマーケティングを実施せず、医師及びその他の専門的医療サービス提供業者をそのターゲットとしている。米国は、消費者に直接的に医薬品を販売することを法律で認めている。DTC の認知度向上は、HudsonAlpha の目的に合致しているが、HudsonAlpha のターゲットは患者ケアを行う医師である。



図 9-31 HudsonAlpha の作成した教育ツールの普及  
 (出所：訪問時に撮影)



図 9-32 Touching Triton (中高生向けのゲノム教育オンラインゲーム)  
 (出所：<http://triton.hudsonalpha.org/>)



図 9-33 学生向けサマープログラム専用のラボ  
 (出所：訪問時に撮影)

#### (4) Washington University

Washington University におけるインタビューでは、1) ゲノムセンターとしての取組、2) 財源確保に対する戦略、3) データシェアリング、4) 保険会社による知識ベースの構築についての情報を得た。

##### 1) ゲノムセンターとしての取組

- Washington University School of Medicine、McDonnell Genome Institute (MGI) は大規模な配列決定に注力した研究機関であり、NIH の TCGA に対して大量のゲノムデータを提供するとともに、その解析にも関与している。同研究所の研究員である Dr. Obi Griffith と Dr. Malachi Griffith のラボは、がん研究分野の重要性を認識し、現在もその研究に取り組んでいる。
- NHGRI が、MGI を大規模な多因子（一般）疾患を対象としたゲノム研究の拠点 (The Centers for Common Disease Genomics) に指定したため、ファンディングの対象となる研究も、がん研究から多因子疾患に移ってきており、そのための配列決定も行われるようになってきている
- MGI では患者ケアをより重視するという業務内容のシフトに従い、最近、Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) <sup>263</sup>から CLIA 認定を取得した<sup>264</sup>。
- TCGA といった大規模のデータ収集プロジェクトにより、ゲノム研究の低コスト化が実現しつつあり、臨床への応用の可能性が高まっている。
- Dr. Ozenberger と NHGRI に在籍する他の研究者は、医療倫理 (ELSI) の専門家と共同で CSER を立ち上げた。
- MGI は現在、CSER2 のための作業を進めている。CSER2 は、CSER の後継プログラムであり、CSER の成果をさらに深化させることを目的としている。

##### 2) 財源確保に対する戦略

- 大規模なゲノム解析センターにとって、臨床のための配列決定にかかるコストをどのようにしてカバーするかは悩みの種である。保険会社が臨床用配列決定コストをカバーする償還システム (Reimbursement) を確立するまでは、ゲノム研究を医療に活かす試みは成功しない可能性がある。
  - ✓ 一例を挙げると、ある病理 (Pathology) の研究室で実施されるクリニカルシーケンスは保険でカバーされている。しかし、その検査が保険でカバーされることにより、検査内容が大幅に規制される。たとえ全ゲノム解析を実施したとしても、がんに関連する 40 の遺伝子しか分析することを許可されていない。現実として全ゲノム解析が実施されることになるが、40 の遺伝子に対する検査についてしか保険ではカバーされないため、全ゲノム解析をする度に赤字になっている。この病理チームは、Pediatric undiagnosed disease program のための配列決定も行っている。その費用は、全て保険でカバーされている。

<sup>263</sup> <https://www.cms.gov/>

<sup>264</sup> <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/index.html>

- ✓ 研究との関わりがある遺伝子検査が保険適用となる仕組みは存在しない。同実験室が取り組んでいる研究は、ゲノム解析を臨床にどう活かすかという研究である（臨床にとって重要であるが保険対象となるような治療そのものではない）。そのため、そのコストは研究調査のための助成金か、慈善事業からの寄付金に頼るしかない。
- 現時点において、MGI は臨床検査業務に対しての保険給付を受け付ける仕組みを持っていない。MGI は、ゲノミクスを効果的な治療方法として活用するために、患者ケアを重視した調査研究に注力している。MGI は、費用負担者に対してより費用対効果を高めるための、より効果的なアッセイ及び解析法の開発も行っている。

### 3) データシェアリング

- Precision Medicine の重要な要素として知識ベースの概念がある。知識ベースを中心として、医療専門家はゲノムデータを含む臨床情報を得ることができるようになり、研究者は臨床で得られた知識を利用可能できるようになることで、研究から臨床現場へ、そして臨床現場から研究へというデータ・情報・知識の循環を作り出す。
- Precision Medicine では、このような知識ベースをどのように実現するか、つまりプライバシー保護とデータシェアリングをいかに両立するかについての研究が注目の的となっている。
  - ✓ 米国はプライバシーに関して非常に慎重である。しかし、匿名化された研究に有用なデータを、患者のプライバシーを侵害することなく共有することが可能な状況になりつつある。
  - ✓ 知識ベースの質を向上させるためには（例えば、医薬品の開発に使えるようにするためには）、さらに大規模なデータが必要である。研究者達は、データシェアリングのための環境を改善する必要がある。
  - ✓ 研究者達が改善したいと考えている問題点は、各バリエントに対する既知情報が何であるかを如何にして把握するかという点である。CIViC と呼ばれるプログラムは、既に公開されている研究などで使用されたバリエント及びそれらの臨床上の意義について、カテゴリ化及びカタログ化を実施しようとする試みである。
- 研究参加者のデータを共有するに当たって、そのプライバシー保護が難しい問題となっている。研究者たちは、研究参加者のデータを共有するために、複数の異なるシステムを試している段階である。
- データを共有することに合意した病院群でネットワークを構築しつつある。
  - ✓ このネットワークに参加している全ての病院から、バリエントに関する情報を得ることができる。
  - ✓ 研究者達は、それぞれが保有する全てのデータを共有する必要はない。ある特定のバリエントを有する研究参加者が現れた際には、その情報をもとにデータベースを検索し（ネットワーク上のデータベースを検索し）、そのバリエントに関連する情報や、同様のバリエントを有する別の研究参加者を見つけることができる。
  - ✓ 研究参加者のプライバシーを保護した上でデータを共有する。
- データシェアリングにおけるもう一つの課題として、データベース上のゲノムデータに対する信頼性の確保がある。研究者は、一般に、ある患者の既往歴全体やチャート、

表現型の詳細情報に対してはアクセスできない。アクセスできるデータは診断結果のみである。そこに表現型に関する情報がほとんど含まれていなければ、研究者が遺伝子型と表現型の関連性についての追加的な詳細情報を得ることが困難になる。

- **MGI** は良きグローバル市民として振る舞わなければならないと考えている。そのため、ゲノムデータについては可能な限り迅速な公開を心がけている。一方で、研究参加者(臨床における協力者)から得られた表現型のデータは公開が非常に困難である。この困難さは、研究参加者の意志によって大きく度合が異なる。
- **dbGaP** は、ゲノムデータに関するデータシェアリング及びメタ解析をサポートすることになっているが、研究者側から、このイニシアチブに対しての資金不足が指摘されている。
  - ✓ **Washington University** を含む各医院及び調査研究コンソーシアムでは、データシェアリングを容易にするために **Epic** と呼ばれるヘルスケア用ソフトウェア (**Epic Systems** 社<sup>265</sup>の EHR システム) を利用している。
  - ✓ 病院間連携の構築及びデータシェアリングの実現は、それが治療の向上に繋がるからである。**Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK)** では、現在、複数のがんセンターとパートナー関係を構築し、各病院で可能な限り多くの表現型データ、時系列データ及びゲノムデータを取得し、この情報量に富んだデータを同センターのポータルサイト (**cBioPortal**<sup>266</sup>) 上でアクセスできるようにしている。
- **The Cancer Genome Atlas (TCGA)** における最終的なデータシェアリングの目標は、データを全ての研究者・研究機関と共有することである。得られた全ての一次データファイル (**Primary data file**) 及び患者のプライバシー保護という制限はあるが、可能な限り多くの臨床データが公開されることが望ましい。制限なしで一般に公開されているデータも存在しているが、一次的な配列データは含まれていない。**TCGA** のデータベースには、バリエーションや表現型も含まれている。ただし、アクセス制限がかかっている部分に対しては使用許可を求める必要があり、参照できるのはそれが認められた研究者のみである。
- **NIH** の運営担当者たちは、組織全体に適用される、統一されたデータシェアリングポリシーを作成したいと考えていた。**NIH** の傘下にある各組織は、**NIH** からある程度の独立性を保ちながら活動している。特にデータシェアリングの運用にあたっては、基本的には、各部署がデータアクセスに関する委員会を設置して対応にあたっている。

#### 4) 保険会社による知識ベースの構築

- 保険会社は、年金予算の算定等を目的として、各種医療を研究する組織を有している。
- 大手ヘルスケア企業である **Keiser**、**Intermountain**、**Geisinger**<sup>267</sup>を含む多くの企業がゲノム医療分野に参入しつつある。
- 上記のような企業は、**CSER** に参加して、出生前診断やその他の検査を実施するにあたり助成金を得ている。

---

<sup>265</sup> <http://www.epic.com/>

<sup>266</sup> <http://www.cbioportal.org/>

<sup>267</sup> <https://www.geisinger.org/>

- 保険会社はゲノム情報を含む各種データにアクセス可能である<sup>268</sup>。

#### (5) National Cancer Institute (NCI)

NCIにおけるインタビューでは、1) がん治療のための取組、2) データシェアリングの文化、3) 偶発的所見（二次的所見）・遺伝カウンセリングに関する情報を得た。

##### 1) がん治療のための取組

- 国立ヒトゲノム研究所 (National Human Genome Research Institute : NHGRI) は、今後、多因子疾患にも力を入れるため、がん研究には、注力しなくなる予定である。CSERプログラムの下で、生殖細胞系列の感受性 (Germline susceptibility) についてがん研究を行う可能性がある。
- もうすぐ開始される CSER2 プログラムが非常に興味深く、重要であり、また注視していく必要があると感じている。CSER2 には、NIH が意識している以上に、本分野の研究者を一つにまとめるという社会学的な重要性がある。
  - ✓ 優先される研究分野は、その時々、社会的優先事項を反映している。ゲノム医療において、NHGRI が、がん研究から応用研究へ注力分野を移したこともその考えに基づいている。
  - ✓ CSER2 についての十分な情報がない状況ではあるが、NHGRI は CSER2 で多くの対応可能なゲノムマーカー (Actionable genomic markers) を発見したいと考えているようである。しかし、臨床的知見を確実に得ることは難しい。NHGRI の方向性は正しいが、遺伝マーカーの実用的利用にはまだまだ距離がある。特に、意思決定をするための十分な統計的根拠が十分ではない。統計的根拠に基づく決定を行うことが必要であり、十分な情報を獲得することが課題である。
  - ✓ がん研究の一端として、生殖細胞系列の感受性 (Germline susceptibility) を研究することには意義があり、Dr. Chanock の研究室はその研究を継続する予定である。
- Dr. Chanock の研究室は、乳がんを対象とした大規模全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS) を実施している。国際的な共同研究により、120,000 人を解析対象とでき、素晴らしい検出力が得られた。これが、情報を共有化することのメリットである。
  - ✓ 腫瘍細胞を対象とする配列決定に関して、ゲノム・臨床データを共有するためのクラウド環境である Genomic Data Commons (GDC) が非常に有用になると考えられる。GDC では、クラウド上でデータ解析も可能である。ただし、体細胞系列を対象とする配列解析の場合には、大量のデータを解析するに伴い、解釈が難

<sup>268</sup> For example, insurance company Kaiser has its own biobank: Based on the over six million-member Kaiser Permanente Medical Care Plan of Northern California (KPNC) and Southern California (KPSC), the completed resource will link together comprehensive electronic medical records, data on relevant behavioral and environmental factors, and biobank data (genetic information from saliva and blood) from 500,000 consenting health plan members. (<https://www.dor.kaiser.org/external/DORExternal/rpgeh/index.aspx>)

しくなるという別の問題が発生する。研究者がそれぞれ異なるアルゴリズムを用いた場合には異なる結論に達してしまうが、GDC は多大の情報を集約した情報解析の中核的な拠点となるため、適切に解析を行えば非常に効果的であると考えている。

- ✓ 全ての情報を集中化した上で保存・解析を行うことは極めてメリットが多い。現在、オハイオ州、ネブラスカ州、フロリダ州に 10~12 のセンターやコロラド州のデンバー市及びオーロラ市エリアを中心にするオーロラ (Aurora)<sup>269</sup> という名称のがんネットワークが存在し情報の集中化を行っている。これらのグループは、既に内部で情報を共有しているが、外部との情報共有の可能性や、共有する場合の条件などについては定かではない。
- ✓ 日本でも研究プログラムを立ち上げるのであれば、データの集中化を基本的な原則とすべきである。
- ✓ 得られる所見または発見の大部分は患者に対する治療方法によって左右される。調査結果を確実なものとするには、その治療方法を含めたデータシェアリングが極めて重要である。

## 2) データシェアリングの文化

- 最も困難な課題は、データシェアリングの価値を認める新たな文化を根付かせることである。がんに対するゲノム解析の課題としては、個別事象 (診断、変異、処方等) の出現頻度が低いことがある。その頻度は 1~5% であるが、それらの有意性を判断するには十分なサンプル数がなければ難しい。その解決のためにもデータシェアリングの方法論が必須となる。
- 日本固有の社会常識を踏まえて、データシェアリングを実現させるプロセスに投資すべきである。研究コミュニティのリーダーがその実現に貢献できる可能性がある。
- 治療においてもデータシェアリングは必須である。
- データ集中化の施策は、配列解析にどのような予算を投じるかという問題よりも難しく、科学者のグループ (ライブラリの製作、品質の管理、実験、解析、情報伝達に関わる 19~20 人) を拠点ごとに形成していく必要がある。
  - ✓ 研究者グループを構築するプロセスは比較的簡単であり、各機器・品質管理工程につき何人の科学者を担当させるかを計算し、機器の導入を検討すればよい。難しいのは、効率的なデータ解析パイプラインを構築することである。ゲノム研究関連の膨大なデータが生成されているが、それをを用いて何をすべきなのか、また何ができるのかについて理解が及んでいないところも多い。
  - ✓ データ解析パイプラインの構築に関して長期的な課題が 2 点ある。まずデータシェアリングに関する文化、政治、思想からくる障壁である。そしてもう一つはバイオインフォマティクスを研究する研究者が不足していることである。現状では、ゲノム医療と IT に精通する専門家が不足している。米国においてバイオインフ

---

<sup>269</sup> The Medical Center of Aurora (“TMCA”) serves Aurora, Colorado and the eastern Denver-Aurora Metropolitan Area (metro area) with three separate campuses providing a wide range of health care services. It was founded in 1974; it now employs more than 1,200 people and is part of HealthONE, the largest health care system in the metro area. Currently, there are more than 450 doctors on staff and 346 beds. (<http://auroramed.com/>)



オマティクスに携わる人々は、コンピュータ・プログラミングに関しては非常に優秀だが、生物学の知見を必ずしも持ち合わせていない場合がある。

- ✓ コンピュータ科学を得意とする大学の研究者は外来診療所との交流がなく、生物学を十分に理解しておらず、また同学問の論文をあまり読まない。バイオインフォマティクスに携わる人々の多くが 35 歳未満であり、彼らを指導する者は 45 歳以上となっている。
- 日本でデータ解析パイプラインを構築する場合、研究機関はバイオインフォマティクスの専門家と遺伝学の専門家の関係構築を促進するために、十分な訓練を受けたバイオインフォマティクス系の研究者のみならず 5~6 名の遺伝学の専門家からなるアドバイザグループを形成し、国際的にもアドバイスを求めるような、長期的な視野をもつ詳細な計画も必要である。
- 研究者の利害がデータシェアリングの鍵を握る。往々にして患者や倫理、そして社会が全体的に重視されるなかにおいて、研究者の利害関係にはあまり目が向けられない。研究者のニーズを満たし、コミュニティをまとめることが重要である。
- マイクロアトリビューション (Micro attribution)<sup>270</sup> という概念の下に、研究に貢献した人々を正当に評価することの重要性が指摘されている。具体的な取組としては、人々が論文を引用する際に論文と著者を記載することで、控えめではあるが、学術的な成果に敬意を示すことがある。マイクロアトリビューションは、研究結果の共有を促す効果がある。例えば、学術誌がマイクロアトリビューションを導入したことで、バリエーションの報告例が増えたという実例もある。ゲノム研究の場合、研究結果を公表する際に研究者は研究参加者にコンタクトして、研究の重要性を説くことが重要である。
- 米国では疫学研究によって生成されたデータは特に共有が困難であるが、データへのアクセスを制限することには反対である。患者の生存率を高めるためには、特定の疾患に関するデータは多い方がよい。医療においても政治的・社会的に複雑な問題があるが、それらと治療のためのデータシェアリングとは別々に考える必要がある。
- 集団ゲノミクス (Population genomics) にとって、データシェアリングを目的とした国際的な協力は重要である。日本、マレーシア、オーストラリア、ブラジル等から異なる症例に関するバリエーションのデータが共有され、異なる症例から同じバリエーションを持つ人々が発見されることも考えられる。そのような発見から今まで解決できなかった問題に新たな知見が加わる可能性がある。国際的なデータシェアリングは、現在では、まだ最初のごくわずかな一歩を踏み出しているにすぎない。その意味から、国際協力による BRCA Challenge プロジェクトは、文化的そして科学的に意義がある。

---

<sup>270</sup> Micro attribution ascribes a small scholarly contribution to a particular author. A very good example for where micro attribution can be valuable is the description of genetic variation. A March 2011 Nature Genetics paper (Systematic documentation and analysis of human genetic variation in hemoglobinopathies using the micro attribution approach) concluded that micro attribution demonstrably increased the reporting of human variants, leading to a comprehensive online resource for systematically describing human genetic variation. ([http://www.nature.com/ng/journal/v43/n4/abs/ng.785\\_ja.html?lang=ja](http://www.nature.com/ng/journal/v43/n4/abs/ng.785_ja.html?lang=ja))

### 3) 偶発的所見（二次的所見）・遺伝カウンセリング

- 研究参加者への偶発的所見（二次的所見）の返却を難しくしているのは、56 遺伝子についての検査結果の返却なのか、126 のがん遺伝子についても返却すべきなのかという問題に、米国臨床遺伝学会（American College of Medical Genomics）が直面していることである。
- 遺伝子検査を行う施設は、人々が遠方から遺伝カウンセリングを訪れる必要のない方法を考案しなくてはならない。インターネット上での遺伝カウンセリングなど、効率の高い方法が考えられる。
- 今後の 10～20 年は、患者との持続的協力関係が重要になる。インフォームドコンセントは動的（Dynamic）になり、情報は更新されなくてはならない。データベースの集約化ならびに標準的解釈が鍵を握る。

## (6) NCI GDC 開発チーム

NCI の GDC 開発チームに対するインタビューでは、1) サービスの概要、2) 開発・公開スケジュール、3) システムの主要要素、4) データ登録、5) 解析パイプラインに関する情報を得た（GDC の概要については、「9.4.5 章(2) クラウド活用（CGC、GDC）」を参照；本章には、9.4.5 章(2) に記載しなかった情報をまとめる）。

### 1) サービスの概要

- GDC は、バリエーションコール関連サービスを無料で提供する予定である。このサービスは、研究者にとって、データの処理と保存のために直接データを GDC にアップロードするためのインセンティブとなる。
  - ✓ データをアップロードした後、各研究者は GDC 上（クラウド上）で使用できる、バリエーション同定のためのパイプラインを使用することができる。
  - ✓ 解析に GDC を活用することで所属機関の計算インフラを用いる必要がなくなり、所属機関の負担を最小限に軽減できる。
- GDC では、TCGA のようなプロジェクトにおけるデータ解析パイプラインと、一般ユーザーに公開される解析パイプラインは同一のものである。そのため、GDC 上のデータには一貫性が確保される。
- GDC は、大規模なデータの検索・登録等のために API（Application Program Interface）を用意している。API を用いてプログラムを開発すれば、データに対する操作や解析が可能になる。つまり、サードパーティーも GDC と連携するツールを開発することが可能となる。

### 2) 開発・公開スケジュール

- 第 1 段階：検索機能、検索機能の関連ツール、一部の既存データをインポートする機能の開発に注力する。

- 第2段階：データを登録するための機能の開発に注力する（現在、GDCの開発は、第2段階にある。データ登録用の各種ツール及びユーザインタフェースのテストを行っており、徐々に第3段階の作業に入り始めている）。
- 第3段階：解析パイプラインの調整に注力する。
- 2016年春～夏にサービスを開始する予定である。

### 3) システムの主な要素

- データベース
  - ✓ 2016年3月9日現在、ファイル数60万1,781件、症例数1万4,052件を格納している。総データ容量は、1.6テラバイトとなっている。
  - ✓ システムの総データ容量として、3～5ペタバイトが使用可能となる予定である。
  - ✓ 現在実行中の新規研究により、今後2年以内にデータ容量が3PBを突破すると予測される。さらに、民間セクターからのデータの増加も予想される。
    - 今後の数年間に、NCIだけでも1万人の新しい患者・研究参加者からデータを収集する予定である。
    - 今後の数年間において、小児のデータも増加することが予想される。
- GDCのデータモデル
  - ✓ GDCのデータモデル（図9-39）は、メタデータの要素群と、メタデータが説明対象とするデータとの関係をグラフ化したものである（例：試料→ポーション→検体→アリコート（検体の一部））。
  - ✓ TCGAは、従来型のデータモデル（リレーショナルモデル）で、データ同士の関連性を扱っている。リレーショナルモデルでは複雑なデータ構造を組み立てることにコストがかかり、取り扱われるデータが日々変化する状況においては構造を変化させていく必要があることから、さらにコストがかかる。その点、グラフモデルは構造の変更が簡単であり、改修のコストが小さくて済む。

- The GDC Data Model provides a graph representation of GDC data and metadata elements (e.g. *sample* → *portion* → *analyte* → *aliquot*) and their relationships

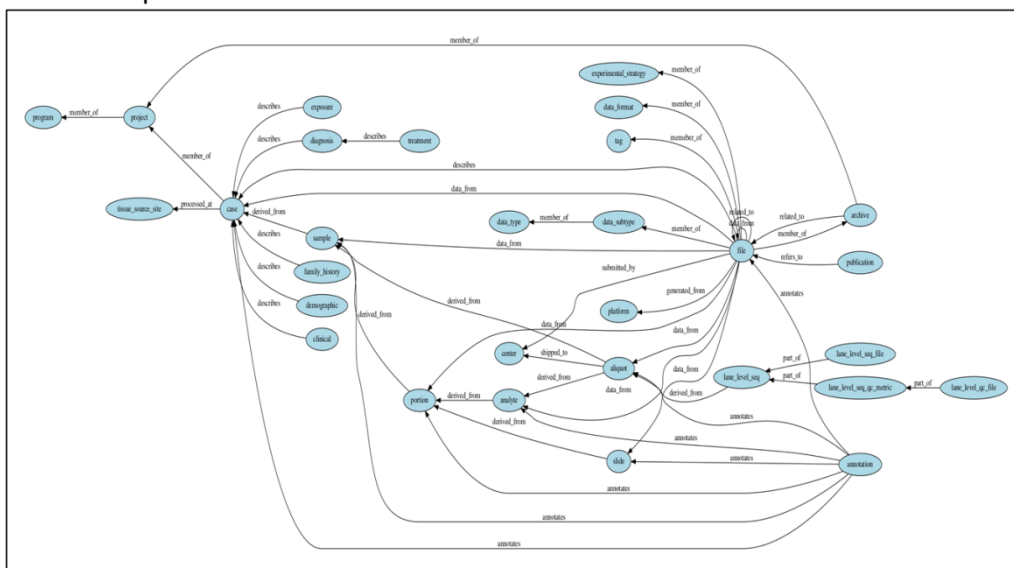


図 9-34 GDC で用いられているデータモデル  
(出所：インタビュー先提供資料)

#### 4) データ登録

- GDC は、2 種類の登録者を想定している。
  - ✓ タイプ 1：大規模な組織  
通常、API の使用に関して NCI と契約を結ぶ。API を用いて、大規模データを登録する（そのメタデータの形式は、JSON 及び類似のデータ形式）。
  - ✓ タイプ 2：通常のラボ及び独立系研究者  
データ登録用の各種ツールを用いて、小規模データを登録する。
    - GDC の検索・ダウンロードポータルは、生体試料に関するデータ、臨床データ、分子データ、メタデータを検索・ダウンロードすることが可能である。
    - GDC へのデータ登録ポータル（GDC Data Submission Portal）も、ユーザーフレンドリーなウェブベースのツールで、臨床、生体試料、小規模な分子データ（Small volumes of molecular data）などのデータを登録することが可能である。ウェブページ上で、登録されるデータに対する検証（Validation）も可能である。

#### 5) 解析パイプライン

- GDC の解析パイプラインは、DNA/RNA 配列データの解析に、最新のヒトゲノムリファレンス配列（GRCh38）<sup>271</sup>を用いる設定になっている。このパイプラインを用いることによって、ヒトゲノムリファレンス配列上におけるバリエーションの同定といった解析が可能である（図 9-35）。

<sup>271</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/assembly/grc/human/#GRCh38>

- GDC は、以下のような解析のために解析パイプラインを用意している。
  - ✓ DNA-seq derived germline variants and somatic mutations (配列データに基づくバリエーションの同定、図 9-36)
  - ✓ RNA-seq and miRNA-seq derived gene and miRNA quantifications (RNA-Seq による発現解析、図 9-37)
  - ✓ SNP Array based copy number segmentations (アレイによるコピー数多型に対するコピー数の同定)
- GDC は、Baylor、Broad、Washington University の各パイプライン等、体細胞におけるバリエーションを同定するための様々なパイプラインを提供している。目標は、GDC が、バリエーションの同定についてオープンで再現可能なパイプラインを提供することである (図 9-38)。

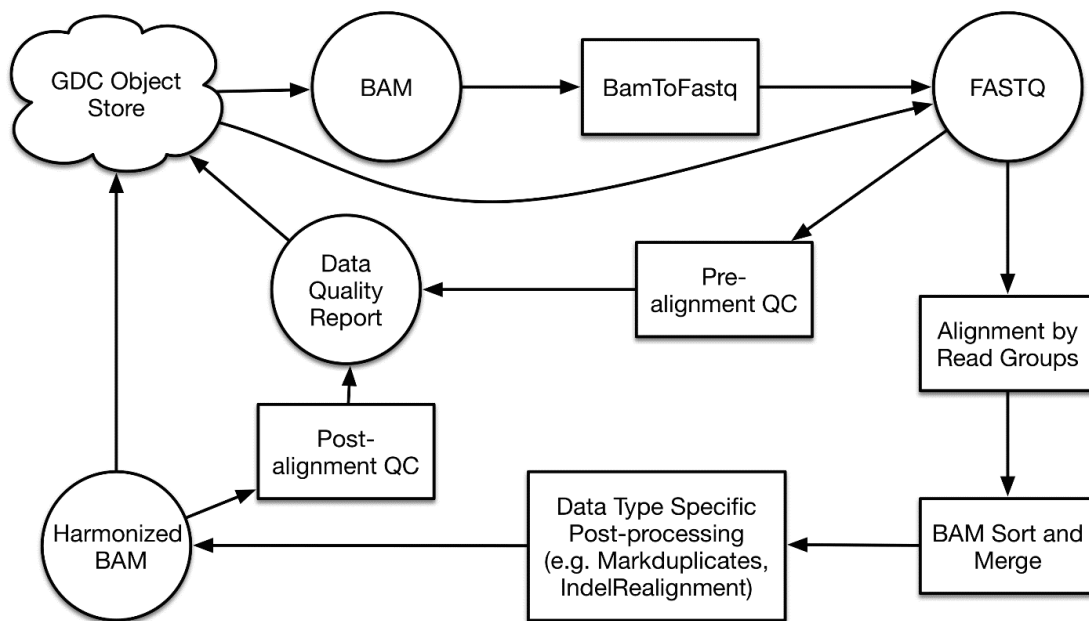


図 9-35 GDC のデータ処理ワークフローのダイアグラム  
(出所：インタビュー先提供資料)

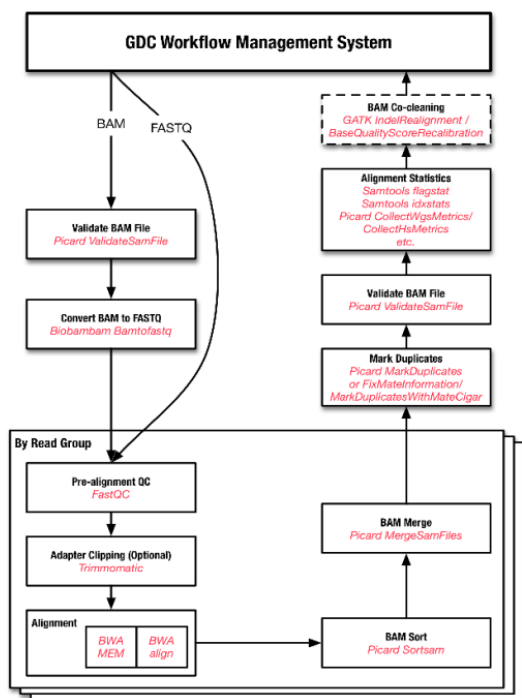


図 9-36 DNA 配列決定・アライメントのパイプライン  
(出所：インタビュー先提供資料)

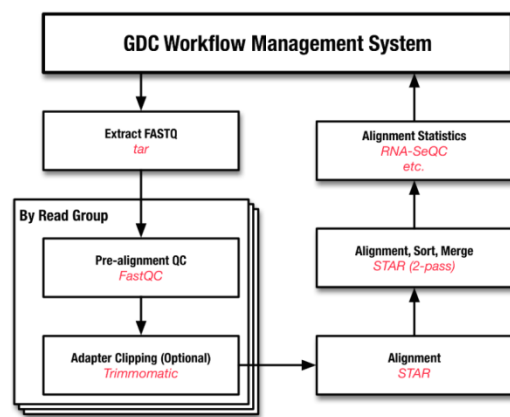
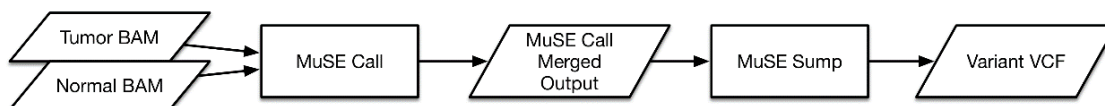
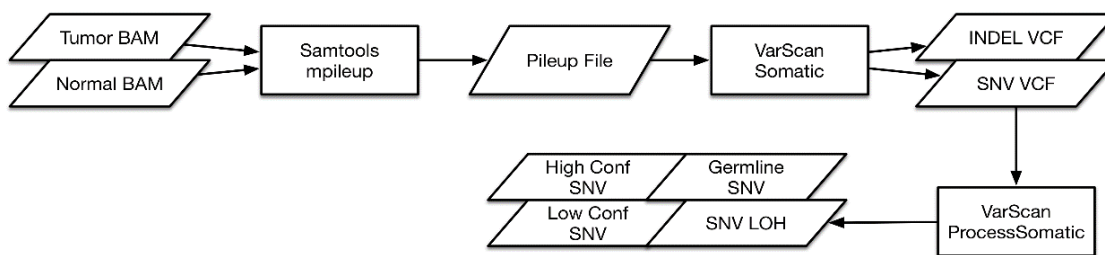


図 9-37 RNA 配列決定・アライメントのパイプライン  
(出所：インタビュー先提供資料)

Baylor/MDACC MuSE Somatic Variant Calling Pipeline



WashU VarScan Somatic Variant Calling Pipeline



WashU SomaticSniper Somatic Variant Calling Pipeline



図 9-38 体細胞バリエーションコーリングパイプライン  
(出所：インタビュー先提供資料)

## (7) NIH dbGaP 開発・メンテナンスチーム

NIH の dbGaP 開発・メンテナンスチームに対するインタビューでは、1) NCBI のデータシェアリング基盤、2) dbGaP の主な目的、3) dbGaP に蓄積されるデータの種類、4) dbGaP に対するデータ登録、5) データアクセス申請、6) データベース管理スタッフ、7) データへのアクセス権限の管理、8) データシェアリングポリシー、9) 表現型のデータシェアリングに関する情報を得た。

### 1) NCBI のデータシェアリング基盤

- ClinVar は独立したデータベースであり、ClinGen はその高度化のためのプログラムである<sup>272</sup>。ClinVar が取り扱うデータは、登録者により Clinical assertions が付与されたバリエーション情報である。新規に登録されたバリエーション情報が表現型と因果関係を持つか否かを判断するため、より多くの臨床医が追加的にそのバリエーションに関するデータを登録する。これこそ ClinVar の主要目的である。
- ClinVar は臨床利用を目的とするのに対し、dbGaP は学術研究を目的とするものである。
- PubMed 及び PubMed Central は、ゲノムから医療までの全段階を対象範囲としている。
- 分子生物学的データを取り扱うデータベースには数種類が存在している。
  - ✓ GenBank は INSDC (国際塩基配列データベース) コンソーシアムの一部であり、塩基配列を取り扱うデータベースである。
  - ✓ GEO は、遺伝子発現を取り扱うデータベースである。
  - ✓ Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) は Johns Hopkins University が運営するメンデル遺伝疾患に関するデータベースである。OMIM は、ヒト遺伝子と遺伝性疾患に関するカタログであり、常に更新されている。OMIM は、特に遺伝子多型と表現型における分子レベルでの関連性にフォーカスしており、Johns Hopkins University 医学部にある McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine 遺伝医学研究所においてキュレーションされている。OMIM の大部分はテキストベースのデータである。
  - ✓ dbVar は構造多型に関するデータベースである。
  - ✓ SRA<sup>273</sup> は次世代シーケンサーを用いて得られたリードデータのデータベースである。
  - ✓ MedGen<sup>274</sup> は、2012 年に始まった遺伝性疾患に関するポータルである。NCBI の表現型データを標準化し、この標準化に基づく他のデータベース (例えば、GTR、ClinVar、dbGaP、PheGenI など) との連絡調整を行っている。
  - ✓ GTR (The Genetic Testing Registry)<sup>275</sup> は、検査提供者 (サービサー) が自主的に提供する情報である。遺伝子検査の目的、方法論、妥当性、有用性の証拠、及び検査

<sup>272</sup> dbGaP と ClinVar の違いについては以下のサイトを参照。( <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/clingen/> )

<sup>273</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra>

<sup>274</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/>

<sup>275</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/docs/submit/>、 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>

施設の連絡先や資格といった基本的な情報を収めている。

- ✓ MedGen 及び GTR は他のデータベースよりも医療目的の傾向が強い。

## 2) dbGaP の主な目的

- 遺伝子型及び表現型を大規模に収集した研究を対象とした永続的なアーカイブである。
- 一般にアクセスを解放している。
- 登録されるデータはバージョン管理されている。
- 2種類のアクセス権限がある。
  - ✓ Public Web Pages : サマリーレベルのデータが含まれる
  - ✓ Controlled Access : 個体レベルのデータが含まれる

## 3) dbGaP に蓄積されるデータの種類

- 表現型（臨床関連データ、バイオマーカーに関連するデータ、暴露データ、MRI 画像、CT 画像、眼画像、等）
- 研究参加者に対する質問票及び研究プロトコル
- 遺伝子型（アレイを用いた SNP 及び CNV、インピュテーション技術により得られた遺伝子型、配列決定結果から得られた遺伝子型）

## 4) dbGaP に対するデータ登録

- データ登録のフローチャートは図 9-39 の通りである。
  - ✓ dbGaP にデータを提出プロセスは、Study Registration, Data Submission, Study Release の3つのステージで成り立っている（下図は、各ステージの①Principal Investigator (PI)、②Genomic Program Administrator、③dbGaP の役割を示している）。
  - ✓ 第1ステージ（Study Registration）では、申請された研究が NIH の資金による研究かどうかを確認され、NIH が資金提供した研究の場合、①は②に連絡し、その研究が登録される。
  - ✓ 第2ステージ（Data Submission）では、②は①を「Submission Portal」に Invite し、そのポータルに Phenotype、Metadata 及び Molecular data を提出する。③はデータを受領し、処理を行う。
  - ✓ 第3ステージ（Study Release）では、③は Accession 番号を発行し、仮閲覧サイト（Preview）を作成。①は、Preview 内容を承認し、研究データの公開に至る<sup>276</sup>。

---

<sup>276</sup> [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetPdf.cgi?document\\_name=HowToSubmit.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetPdf.cgi?document_name=HowToSubmit.pdf)



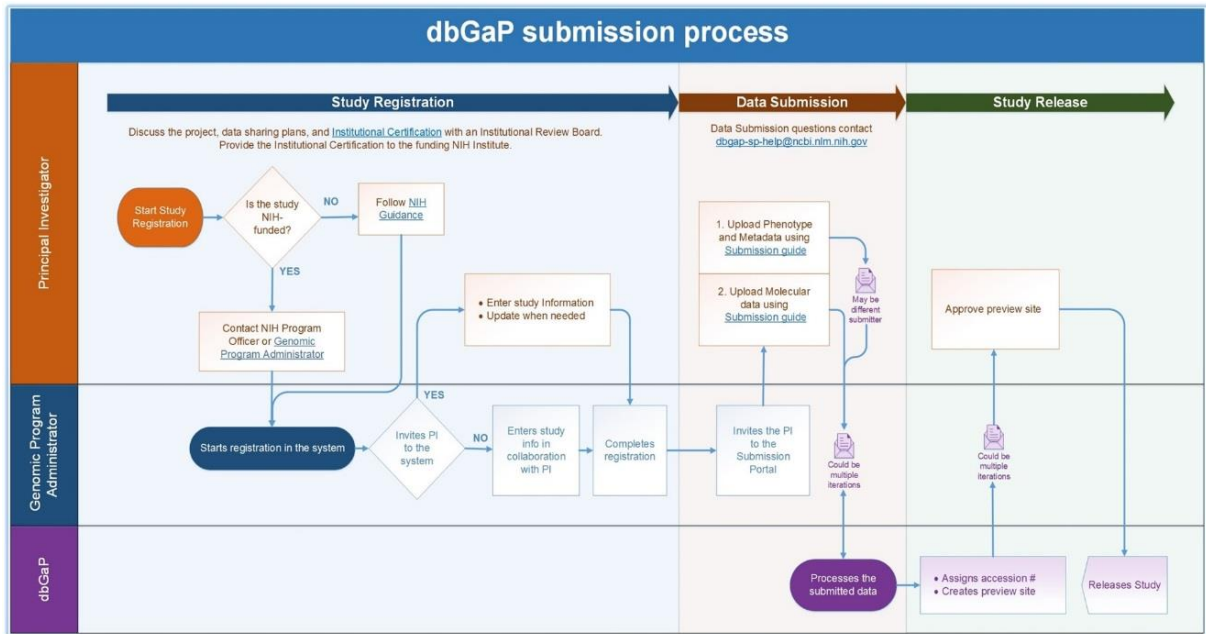


図 9-39 dbGaP の登録プロセス  
(出所：インタビュー先提供資料)

- 表現型データの登録手順は以下の通りである。
  - ✓ 研究の仕様、各種書類、研究参加者に関する情報を含むデータファイル、表現型を格納したファイル及び Data Dictionary（表現型を説明するための変数や、その変数の範囲などを定義したファイル）を記載したファイルを揃える。
  - ✓ “Submission Portal”というセキュリティが確保されたポータルを用いてファイルを転送する。
  - ✓ データファイルの品質をチェックするために、“Submission Portal”を通して提出されたデータは、一旦、“Preview Site”にアップロードされそこで PI がアップロードされた結果を閲覧できるようになる。
  - ✓ PI の承認を得てから公開される。
- dbGaP に対して登録された研究件数は右肩上がりである。2015 年末までに 601 件の研究 (図 9-40) が登録されている。登録された研究参加者の数も右肩上がりであり、2015 年には 1,238,033 件 (図 9-41) となっている。

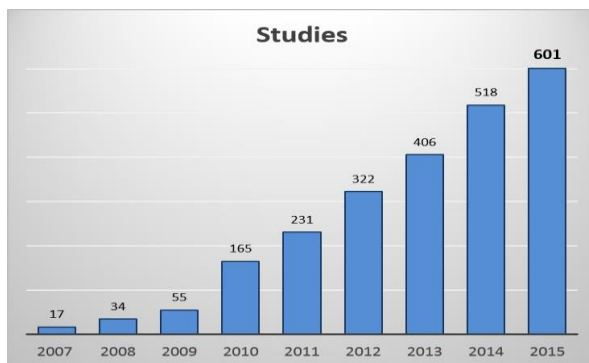


図 9-40 研究件数  
(出所：インタビュー先提供資料)

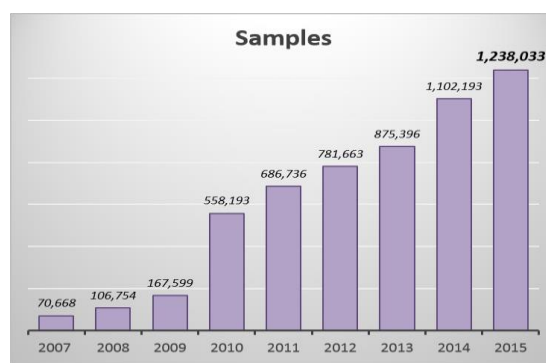


図 9-41 研究参加者数  
(出所：インタビュー先提供資料)

### 5) データアクセス申請

- アクセス申請が承認されないのは、対象データセットが申請内容にある研究範囲に含まれないか、使用目的・内容が不適切な場合である。ある種の研究によって得られたデータは、特定の研究に対してのみ利用が認められる。申請内容が使用可能なデータと一致していない場合には使用が却下される。
  - ✓ 申請の承認率はおよそ 70%~75%の水準で一定している。
  - ✓ 申請総数は約 3 万 7,000 件である。
  - ✓ 承認件数は合計でおよそ 2 万 7,000 件である。
  - ✓ 海外からの申請件数は 4,600 件である。
- 海外からの申請は増加中である。NCBI はマーケティング活動をほとんど行っていないが、認知度が高まっている。申請は主に米国及び西欧諸国からのものである。

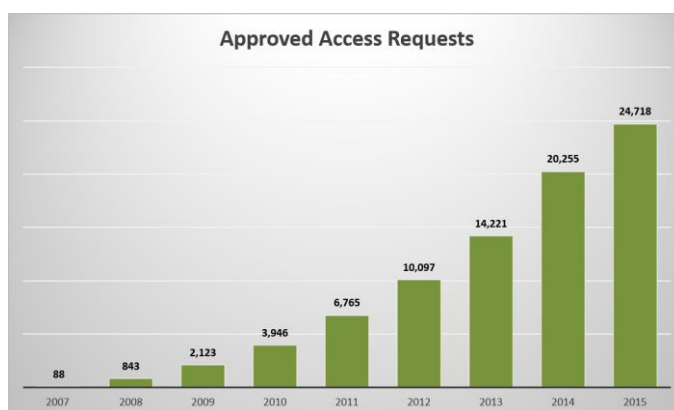


図 9-42 Approves Access Requests：承認されたアクセス申請件数  
(出所：インタビュー先提供資料)

## 6) データベース管理スタッフ

- スタッフの人数
  - ✓ 表現型担当キュレーター：4名
  - ✓ 遺伝子型担当キュレーター：4名
  - ✓ 登録されたデータの整合性をチェックするソフトウェアの開発者：5名
  - ✓ 登録システムの開発者：2名
  - ✓ ウェブインターフェイスの開発者：3名
  - ✓ データベースのセットアップ担当者：複数名
  - ✓ アクセス承認が必要な部分の担当者（作業・開発）：3、4名

## 7) データへのアクセス権限の管理

- 平均で2週間以内に、データへのアクセスを希望している研究者や研究グループに対し、dbGaPへのアクセス許可が下りる。
- dbGaPにアクセス申請を出している研究者や研究グループは、3つのプロセスを経てアクセスへの許可を得る必要がある。
  - ✓ 研究グループの Principal Investigator (PI) がアクセス申請を出すことに同意し、申請書に署名
  - ✓ 研究機関に設置してある「データアクセス申請許可」委員会あるいは責任者 (Signing Official of the Requesting Institution) から、データアクセス申請の許可 (署名) を得る
  - ✓ dbGaPのデータアクセスコミティー (DAC) からデータアクセスの許可を得る
- このようなプロセスのため、アクセスできるようになるまでに非常に長くかかってしまうケースもある。

## 8) データシェアリングポリシー

- Scientific Data Sharing Division は、データにアクセスしようとする全てのユーザーを対象とするポリシー及び彼らの守るべき行動についてのポリシーを定めている。同部門では、データシェアリングに関して以下の活動を行っている。
  - ✓ データシェアリングポリシーの監視(それが一貫性を持って実行されていることの確認)
  - ✓ 本ポリシーが NIH の全職員に対して周知されていることの確認
  - ✓ データに対するアクセスのモニタリング (年次レポートの作成)
- データ利用者は、年1回、データの使用方法及びデータ公開における問題点などを記載した報告書を提出しなければならない。
- 本ポリシーを違反した者は、dbGaPからダウンロードしたデータを破棄する必要がある。当組織による監督は、当該データの破棄を確認するために非常に重要である。
  - ✓ 違反者の一部は、論文を撤回し、問題点を修正しなければならない。
  - ✓ 今までのところ、セキュリティが破られるような事故は発生していない。
  - ✓ 罰金制度は導入しておらず、3カ月の監視期間が設定されている。

## 9) 表現型データのシェアリング

- 米国政府の科学技術政策室（Office of Science and Technology Policy : OSTP）は、2013年に「政府助成による科学研究結果へのアクセス強化」を発表した<sup>277</sup>。連邦政府によるファンディングで実施された科学領域の研究によって得られたデータは、一般、企業、科学研究機関(及び研究者)に有効活用されるように共有されなければならない、という指令であり、遺伝子型及び表現型に関連するデータもその対象になった。
- データシェアリングのために、セキュリティ対策とデータの品質を保つための対策が行われている。
  - ✓ 承認は上級幹部による署名が必要である。
  - ✓ データ使用契約及びゲノムデータシェアリングポリシー（GDS）に合意しなければならない。
  - ✓ データの使用に関しては、研究者の属する機関に承認させるなど高いハードルを設定することで、データが悪用されないような仕組みを取り入れている。
- 治験で得られるデータを対象とするデータシェアリングの試みが始まっている。これについてのポリシーはまだ定められていない。

---

<sup>277</sup> [https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/ostp\\_public\\_access\\_memo\\_2013.pdf](https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/ostp_public_access_memo_2013.pdf)

## コラム : Robert Green (Brigham and Women's Hospital) に対するインタビュー

本調査では、Brigham and Women's Hospital の Dr. Robert Green (以下、Dr. Green) が ACMG 年次会議へ参加する機会に、ゲノム医療に関係する課題等についてインタビューを実施した。Dr. Green は、ゲノム医療に関する様々なテーマを対象として研究を行っており、偶発的所見 (二次的所見) の返却に関しては、ACMG が推奨する返却すべき 24 疾患・56 遺伝子を示した論文である“ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing”の筆頭執筆者にもなっている。

このインタビューでは、クリニカルシーケンスによって発見された偶発的所見 (二次的所見) の研究参加者への返却や、全ゲノム配列決定に基づいた治療の効果や影響、Dr. Green が取り組んでいる研究プロジェクトの現状等が中心的な話題となった。本コラムでは、各話題の要点に焦点を絞って紹介する。本章の内容は以下の通りである。

- 1) ゲノム医療の概観
- 2) メンデル遺伝病 vs. リスクバリエント
- 3) 消費者直販ビジネス (DTC) vs. 研究
- 4) ビジネス vs. 政府
- 5) 遺伝子検査結果の返却
- 6) Dr. Green が主導する研究プロジェクト
- 7) eMERGE

補足 : MedSeq

### 1) ゲノム医療の概観

- これまでの長い間、遺伝学が応用される臨床分野は、小児の希少疾患、特にメンデル遺伝病、ハンチントン病、*BRCA* に関連する疾患 (乳がん、子宮がん)、がんの保因や心筋症などに限られていた。劣性遺伝も、嚢胞性線維症やフェニルケトン尿症が中心だった。しかし、ヒトゲノムプロジェクトの波及効果と、技術の発達に伴い、遺伝学が応用される疾患は急速に増えてきた。
- 特に Genome-Wide Association Study (GWAS) の成果により、ありふれた多因子疾患 (Common complex diseases) に関連する一塩基多型 (SNP) の同定も可能になった。最初は 10、次は 100、そして 1000 というように、次々とリスクバリエントが発見されてきた。

### 2) メンデル遺伝病 vs. リスクバリエント

- ゲノム医療では、メンデル遺伝病とリスクバリエント (Dr. Green はリスクバリエントという用語を多因子疾患という観点で用いている) は対比して捉えられる傾向があるが、それは見せかけである。優性遺伝の場合でも、浸透率は 100% とは限らないからである。以下はその例である。
  - ✓ ハンチントン病は 100% の浸透率 (発症率) である。
  - ✓ *BRCA1* の浸透率は 60% から 70% である。

- ✓ 心筋症は、肥大型心筋症遺伝子 (Hypertrophic cardiomyopathy genes) を持っていれば、発症率は上がると考えられているが、集団ベースの研究が実施されていないため、その数値を定めることは難しい。約 40%から 50%だと見られている。
- ✓ *PCSK9* などは、心疾患発症率を高める、あるいは低くするという説もあり、オッズ比は 1.2 とも言われている。そうであれば、非常に低いリスク率である。
- ✓ アルツハイマー病に関連する *ApoE* は  $\epsilon 4$  の 1 コピーならば、オッズ比は 3~5 と言われている。もし  $\epsilon 4$  のコピーを 2 つもっていると、オッズ比は 15~30 にまで上がると考えられる。
- 現状ではメンデル遺伝病とリスクバリエントの間に境界線を引いているが、将来的に境界線は曖昧になる。Dr. Teri Manolio の論文<sup>278</sup>にある有名な図 (規模 (Effect size) を縦軸、アレル頻度を横軸として、バリエントのタイプをマッピングした図) が示すように、多くの場合、多因子疾患に関係するアレルと希少疾患に関係するアレルは明確に分類されるものではなく、中間的な位置づけのアレルも存在している。
- ハンチントン病や乳がんのように強い影響力を持つバリエントが存在するものもあれば、GWAS 研究で一般的に使われる SNP で容易に検出されても、影響力がそれほど大きくないバリエントもある。
- 少しの例外を除いて、スペクトラムの間に位置するバリエントが多数存在する (上述の「中間的な位置づけにあるアレル」)。つまり、メンデル遺伝病のバリエント (Mendelian variants) と多因子疾患のバリエント (Common complex variants) を別のものとするのではなく、影響力の違いによることを認識する必要がある。

### 3) 消費者直販ビジネス (DTC) vs. 研究

- 2007 年に消費者直販 (Direct-to-consumer : DTC) の遺伝子検査サービスが米国やその他の国々で始まっている。当初の 3 社である 23andMe、Navigenics、DeCODEMe のうち、23andMe 以外は残っていない。23andMe は、家系図 (先祖に関する情報) や劣性保因形質 (Recessive carrier traits) や多因子疾患 (Common-complex) に関しての遺伝子検査サービス等を展開した<sup>279</sup>。これらのビジネスは「伝統的な」遺伝学者達に衝撃を与えた。
- 時を同じくして、配列決定のテクノロジーも、どんどん安価になっていった。こうした世の中の動きは、“DNA First”と形容できる、遺伝情報優先の世の中に変容していく前触れかもしれない。DNA First というのは、病気になるまで待たず、誰もが予め自分の DNA 検査を行うような世の中である。
- まずは SNP を対象とする検査から始まっていくと考えられる。しかし、DTC 関係者なら誰も、配列決定のコストが急速に低下し、全ゲノム配列決定が世の中に浸透することに依存はないはずである。
- DTC 遺伝子検査が台頭した時、遺伝学者達からは非常に大きな反発があった。ゲノ

<sup>278</sup> Manolio TA et al., Finding the missing heritability of complex diseases., Nature. 2009 Oct 8;461(7265):747-53. doi:10.1038/nature08494.

<sup>279</sup> その検査は、GWAS の結果に基づいた部分もある。

心臓病罹患の危険性をみるため 50~60 個の SNP を調べ、それらを変数とする評価関数でリスクを計算している項目もある。

ム情報は、誤った使われ方・認識のされ方をすると大変に危険であり、庇護すべきものだとの認識があった。しかし、世界的に、社会は「仲介業を入れず直販」を求める方向に動いている。これは、オンラインコンシューマリズム (Online consumerism) とも呼べるだろう。ゲノム解析結果が低価格で得られるようになり、普及すると、専門家に頼らず自分で解析結果の意味を知ろうとする風潮が生まれる。

- 医療分野でも、配列決定は有用であるとの認識が広がってきた。
  - ✓ 医療分野における配列決定は、最初は一万ドル単位であったのが、どんどん価格が下がり、2,000 から 3,000 ドルで実施できるようになった。
  - ✓ 医療においては、未診断疾患 (Undiagnosed Disease) の領域で配列決定が最も受け入れられている。例えば、子供が遺伝性であると思われる症状を持っている場合、配列決定結果から 25~60%の割合で症状に関する分子的な情報を得ることができる。
  - ✓ それだけではなく、配列決定結果から劣性保因形質 (Recessive carrier traits) の情報を得たり、ファーマコゲノミクスに関わる情報を得たり、非侵襲的出生前診断 (Non-invasive prenatal screening) など、様々な生殖関連の検査を行うこともできる。これらは全て、配列決定のコストが低下したことにより成長が促された分野である。
- ファーマコゲノミクスの成功例として *PCSK9* に関する研究等が挙げられる。
  - ✓ 効果的な薬剤の開発につながったため、この研究に関する研究費も大きくなった。そして、バイオバンクが試料を収集するモデルケースにもなった。
  - ✓ 消費者への直販的アプローチと配列決定の普及により、人々は遺伝情報を有用なものとして欲しているものの、知りたい情報を選択することが難しく、一方で全情報を知るにはあまりにも膨大な量であるため、このままでは「対応できない」というような状況に置かれてしまった。遺伝情報は複雑だが、人々はそれを欲しているために混乱が生じている。
  - ✓ 多くのアンケートが、この問題に対して実施されている。その問いは、「どれくらいの情報が欲しいのか?」、「理解できるだけの情報量でいいのか?」というものである。米国特有かもしれないが、返ってくる答えは「全て欲しい」というものだ。欧州の人々とも話した限りでは、彼らも同様に「全て欲しい」と考えているようである。
- 例えば、研究目的のバイオバンクで 10 万人の配列決定を実施したとする。これは、研究のためであって、被験者の治療や健康に直接役に立つわけではない。このため、彼らに何を返却すべきなのかという問題が発生する。また心臓に問題のある子供や、*BRCA* の疾患に関わるバリエーションを持つ人が発見されれば、偶発的所見や二次的所見など、研究結果の返却に関する問題が生じる。
- ビジネス分野では、研究分野とは対照的な動きがある。
  - ✓ 「あなたの健康の役に立つように、我々は配列決定結果の全てをお渡しします」「全ての人が配列決定を受けるべきだ」というアプローチをとっている。これは健常者も含め全人口を対象とした活動となっている。
  - ✓ 世の中には、「次世代薬を開発するために全ゲノム配列決定を実施すべきだ」との機運も高まっている。そう考える者達は、Leroy Hood が提唱する P4 medicine : Medicine of the future that is predictive (予測)、Preventative (予防)、Personalized (個別化)、Participatory (参加) の実現を目指している。

- ✓ この潮流はビジネスや学術研究にも浸透してきているが、伝統的な倫理 (ELSI) 分野において慎重に考えられている。

#### 4) ビジネス vs. 政府

- ビジネス (産業界) と政府という対立軸が存在する。ここでは、主に NIH による研究助成の状況を政府という言葉で表している。
- DTC 業界には、以下のような勢力がある。これらは、ゲノム情報を個人が有効活用するためのアプリを次々に開発している。これら以外にも、幾つかの大手 IT 企業が、配列データを医療の一部に活用するというアイデアを推し進めている。
  - ✓ 23andMe
  - ✓ Google のために巨大な遺伝子産業情報の基盤を築きつつある Verily
  - ✓ Dr. Lee Hood の Arivale 社<sup>280</sup>
  - ✓ Helix (DTC がビジネスとして成り立つ環境を構築することを目指している)
- NIH はこの分野の研究を推進しようと試みている。しかし、急速に発展するゲノム関連産業や技術に対応することが困難にもなっている。NIH には様々な機関がある (そのなかには多くのゲノム研究機関もある)。そのなかでも最も大きな額の研究助成を受けているのは、Dr. Eric Green がディレクターを務める National Human Genome Research Institute (NHGRI) である。NHGRI は、個人の研究者にグラントを与えることを好まず、ゲノム研究のための幾つかのリサーチネットワークを構築して、そこに大規模な資金を投入した。それらの代表的なネットワークは以下の通りである
  - ✓ 9 サイトで構成される The Clinical Sequencing Exploratory Network Research (CSER)
  - ✓ 7 サイトで構成される Implementing Genomics in Practice (IGNITE)
  - ✓ 4 サイトで構成される Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health (NSIGHT)<sup>281</sup>
  - ✓ 7 サイトで構成される Undiagnosed Disease Network (UDN)<sup>282</sup>
  - ✓ 8 サイトで構成される Electronic Medical Records in Genetics (eMERGE)
- ClinGen も重要である。ClinGen は、特にバリエーションの分類に関して、様々なセンターで働く研究者の連携を試みている。
- これらのネットワークの間において対話がないわけではないが、一つ一つのネットワークはそれぞれ違った切り口からゲノム医療にアプローチし、それぞれがお互いを補い合いながらゲノム医療の向上と推進に寄与することを目指している。
- NIH は、Centers for Mendelian Genetics や Centers for Common Complex Genetics といったゲノム研究に研究助成している。これらのセンターは、研究者のために、大規模な

<sup>280</sup> ウェルネス (健康) に遺伝情報を生かすというコンセプトをもとに、トライアスロン選手であった Mr. Clayton Lewis が、Molecular immunology, Biotechnology, Genomics の専門家である Dr. Lee Hood と設立した会社。個人の遺伝情報をもとに、健康アドバイスやコーチングサービスを提供する。他にも、唾液や尿、腸内細菌、血液の定期検査とモニタリングも提供する。これらの検査とアドバイスを提供する Arivale 社の Scientific Wellness プログラムへの、一個人の年間参加費用は約\$2,000 (2016 年現在)。(https://www.arivale.com)

<sup>281</sup> NSIGHT は、Child Institute からのファンディングも受けている。

<sup>282</sup> Dr. Green は 6 サイトあると述べたが、正しくは、次の 7 サイト : Stanford Medicine, UCLS, Baylor College of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, NIH, Harvard Teaching Hospitals, Harvard Medical School and Duke University. (https://www.nbstrn.org/sites/default/files/holm\_nbstrn\_2014-09-22.pdf)



配列決定を実施しているところが多い。

- 産業界及び政府を含む研究助成の構図のなかで、慈善団体や企業からの研究助成も大きな役割を持っている。マサチューセッツ州にあるバイオメディカル・ゲノム研究センターである **Broad Institute**<sup>283</sup>は民間の研究助成を得ることに長けている。
- 擁護団体 (**Institutional funding from advocacy groups**) からの研究助成は、あまり額が大きくない。例えば、**Cystic Fibrosis Society** は、**Vertex** 社と組んで、治療法開発の比較的大きなファンディング枠を確保したが、それは例外的である。**Society for Hypertrophic Cardiomyopathy** などは、研究を支える資金源を持っていない。

## 5) 遺伝子検査結果の返却

- オバマ大統領は、PMI を推進するための予算を計上した。
  - ✓ **Genomics England** やエストニアなど、先進的な配列決定を実施している国々でも参考とされている。
  - ✓ 米国の 7 つのバイオバンク拠点で大規模な被験者リクルートを実施する計画がある。
  - ✓ 大統領は、研究参加者に対して遺伝子検査結果の返却を約束している。
  - ✓ しかし、バイオバンクは、遺伝子検査結果の返却に際して、研究参加者一人一人の同意をそれぞれの **Institutional Review Board (IRB)** の見解と照らし合わせて検討しなければならず、膨大な研究参加者に対応できるかが疑問視されている。
- **Dr. Green** が関与しているバイオバンクには、既に 25,000 人分の試料が登録されている。これらの試料に対しての配列決定を開始したが、研究参加者に対して何も返却しないのか、あるいは全ての情報をディスクに入れて渡すのかということが論議されている。これは、米国内でも結論の出ていない大きな問題である。もともとは「配列情報は人々に返却せず、研究者の間に留めて大事にしまっておく」という態度が主流であったが、時代の流れのなかで「人々に返却し研究者と情報をシェアしよう」という方向に変わってきている。世界は、今、混乱状態にあるとっていいかもしれない。

## 6) Dr. Green が主導するプロジェクト

- **MedSeq** プロジェクトは、100 名の健常者を配列決定するプロジェクトであり、1,000 万ドルの研究助成で実施されている。また **Dr. Green** が率いる研究者チームには、配列決定結果の返却に伴う影響を調査する専門家が含まれている。**ACMG** 年次会議の **Presidential Session** において、**Mark Williams** がスピーチで触れていたように、結果の返却とその経済効果についての研究が必要である。
- ゲノム研究の世界では、ビッグデータ解析が騒がれているが、**Dr. Green** は「スモールデータ」の活用に興味を持っている。つまり、興味のは中心は、膨大なデータのなかに含まれている個々の情報を患者のためにどのように役立たせるか? ということである。この理念が、**Dr. Green** が中心になって進めている「**Genomes to People (G2P)**」プロジェクトである。このプロジェクトでは、医療、行動、経済への配列決定結果の

<sup>283</sup> 正式名は、The Eli and Edythe L. Broad Institute of MIT and Harvard。Massachusetts 州 Cambridge にあるバイオメディカル・ゲノムリサーチセンター。(https://www.broadinstitute.org/)

波及効果を調査している。遺伝子探索 (Gene discovery) や薬剤開発は実施していない。

- 一般的に、遺伝情報はとても恐ろしいものだという概念が作り上げられてしまっている。事実、遺伝病の危険性を知り、妊娠中絶の決断を考えている場合などは、とても感情的で人生に大きな影響を伴う情報となる。一方で、遺伝情報の大部分は、多くの人にとって大した意味を持たないことが多い。ほとんどの遺伝的特徴はリスク因子であり、他の医療分野でもリスク因子は常に扱っている題材である。Dr. Green は、遺伝的特徴に対する世間からの「特別視」を解消するべく力を入れている。
- Dr. Green は、アルツハイマー病に関心を持っており、2000年から REVEAL Study を開始した。
  - ✓ リスクのあるバリエーションを持つと知ると不安を引き起こす要因になると考えられる。ところが、保因者であることを知った人々は、運動量を増やす、ビタミンを摂取する、治療法の研究に対して投資する、保険額を上げる、などというアクションを取ることを選んでいる。つまり、「あなたのコレステロール値は、この通りです」と提示した時の人々の反応と、「あなたの ApoE はこうです」と伝えた時の反応で大差はない、ということである。そして、多くの人々は、このような情報を得ることを選ぶ。より多くの情報を欲している。これが、現在の状況である。
  - ✓ REVEAL Study からは 34 本の論文が発表されている。リスクをどうやって予測するか、どのように効果的なプロトコルを作成するかといったテーマも含まれている。
- 現状、多くの ELSI 関連の論議が伴う。
  - ✓ ACCE フレームワークが、遺伝子検査分析の有効性(どの程度の精度があるのか等)を論議しているが、疾患とバリエーションの関連性の強さなどが不明確であることにより、臨床への有効性はまだ不確実である。
  - ✓ 疾患との関連性があまり強くなくても、その情報は重要なのか？人々が対価を支払って得るだけの価値がある情報なのか？という問いも浮上してくる。コストは自分で支払うのか、保険がカバーするのか？という付随した問いも生じる。
  - ✓ 例えば、一万ドルをかけて、未診断症例 (Diagnostic odyssey) の子供に様々な検査を受けさせるより、遺伝子検査によって未診断状態を終わらせることができるのであれば、その方が有益である (社会的にも意義がある)。
- 遺伝子検査結果の返却に関して言えるのは、「医療に役に立つかどうかは分からないが、検査結果の返却によって、人々が (それを望んでいる場合には) 大いに傷つくということはなさそうだ」ということである。小規模な調査で分かったことは、人々がゲノム情報を得た場合、約 30%が食事や運動を改善するということである。
- 米国のゲノム医療において、保険でかなりカバーされている疾患 (償還制度が確立されている疾患) は、希少疾患である。
  - ✓ ウィスコンシン州の Nick Volker 少年のケースは、未診断症例であったが、エクソーム解析によって治療法が見つかった例として有名である。
  - ✓ しかし、ほとんどの場合、分子レベルの診断が出ても、多くの人々の生活に大きなインパクトはない。
- 発表されたばかりの Dr. Green の論文では、検査結果の返却に対する医師の態度が調べられている。積極的な支持をする医師がいる一方で、とても否定的な医師がいるという結果が出たところである。

- 患者に対する調査も行っている。薬理に関するバリエーションの情報を得た患者が、医師を介さず自分自身で投薬を変えるか? というものである。結果は No であった。自分で投薬を変えると答えたのは、アンケート対象の 1% 未満であった。
- 2013 年まで、米国には偶発的所見（二次的所見）についてのコンセンサスが存在していなかった ACMG を中心に、偶発的所見（二次的所見）として返却すべき症状・遺伝子に関しての提言をまとめた。
  - ✓ 提言には、返却されるべき 24 の症状と、それに関連する 56 の代表的遺伝子が示されている。これらの遺伝子は、主に遺伝に起因するがんと、遺伝疾患に関連している。
  - ✓ これらの情報は人々の命を救うかもしれず、情報を公開しないのは道義上正しくない。
  - ✓ この指針は、ゲノム情報の返却に関する混沌とした状況に楔を打った。
- Genomes to People (G2P) プロジェクト<sup>284</sup>は、研究参加者のゲノム情報に対する反応や、遺伝子検査結果の医療面・行動面・経済面等への影響を調査している。
  - ✓ その一環として、Michigan Economic Development Corporation (MEDC)<sup>285</sup>プロジェクトを実施した。プロジェクトは、遺伝子検査の結果が医師にとって誤解を招くものかどうかを検証するためのものである。そのために Randomized trial が実施された。
  - ✓ CSER プログラム及び国立衛生研究所の一部として資金提供を受けている。
  - ✓ 調査の結果において重要な点は、患者が保険の加入に関して差別を受けることに強い恐れを感じていることである。
- ゲノム情報の臨床上的有用性は、検査によって判明した有害性ではなく、予防または発見に関するものである。
  - ✓ DNA First（遺伝子検査で先に疾患の潜在性を調べ予防医療に役立てるような世の中）になると、医療費が大きくなる可能性がある。コストに対してゲノム情報の臨床上的有用性を評価することが必要である。
  - ✓ 現時点では、このような評価を実施するにあたり、十分なエビデンスが得られていないため、Dr. Green の率いるチームは、この対応にあたっている。
  - ✓ ゲノム情報を医療に適用する場合の費用対効果について研究しており、Dr. Green のウェブサイトから一般公開している。

## 7) eMERGE

- ACMG による偶発的所見（二次的所見）に関する提言で示されている遺伝子セットには、将来的に新たな遺伝子が追加される予定である。
  - ✓ eMERGE プログラムは、100 の遺伝子についてゲノム解析を実施することに合意し

<sup>284</sup> The Genomes to People (G2P) Research Program is focused on the judicious integration of genomic research into personalized medicine and clinical practice. A number of NIH-funded clinical trials in translational genomics and health outcomes are currently underway in G2P, particularly in the areas of genetic risk assessment and disclosure, outcomes of direct-to-consumer personalized genetic testing, and the use of whole genome sequencing in clinical medicine. (<http://www.genomes2people.org/g2p/>)

<sup>285</sup> ミシガン州のファンディング機関であるミシガン経済開発コーポレーションが出資。

た。解析した配列のうち、患者に解析結果を返却する際に使用するサブセットは、各個別サイトに委ねられている。全て（それらの 100 遺伝子）の可能性もあればゼロの可能性もあり、一部である可能性もある。

- ✓ ある eMERGE のサイトでは、最近、ACMG-56（ACMG により臨床的意義が高いとされた 56 遺伝子）についての解析結果を返却することを決定した。
  - 最初にこの 56 遺伝子を決めた際には、1) 遺伝子検査を受けるということは患者及び医師はバリエントを探しているわけであり、バリエントを偶然発見するわけではない（つまり、意識的に探している）、2) 検査結果の返却には選択の余地はない、3) 検査結果の返却に当たり、研究参加者が乳児であるか子供であるか大人であるかは関係なく検査結果は返却される、とした。この 3 点については、多くの人から異論が挙がった。
  - 生殖系列を扱う多くの研究機関がこの手順を踏んでいるが、がんを扱う研究機関は、必ずしもこれに従っているわけではない。
  - 医療行為において、ゲノム医療以外の医療分野との一貫性を保つのであれば、検査ごとに検査結果を返却することになる。この場合、結果の返却内容に関して、選択の余地がない。しかしながら、このプロセスをゲノム医療の領域に持ち込むことには、患者の自己決定が十分に担保されないという理由で、ELSI 分野の人々から強烈的な反発を受けている。たしかに最も重きを置くべき価値は患者の自律性であり、選択する権利である。ACMG では、現在では「結果を受け取らない」というオプションを設けている。

## 補足 : MedSeq

- MedSeq<sup>286</sup>は、医療現場における WGS 結果等のゲノム情報の導入が患者の健康や医療現場における意思決定に及ぼす影響を研究している。
- 心筋症患者、健常者を対象に WGS を実施する群とそうでない群とで、患者・医師の反応等、さまざまなアウトカムの違いを比較している。
- WGS 結果のレポート方法の構築<sup>287</sup>にはじまり、配列決定の費用対効果分析<sup>288</sup>・患者や臨床医の心理的影響や行動変容<sup>289</sup>等を研究している。

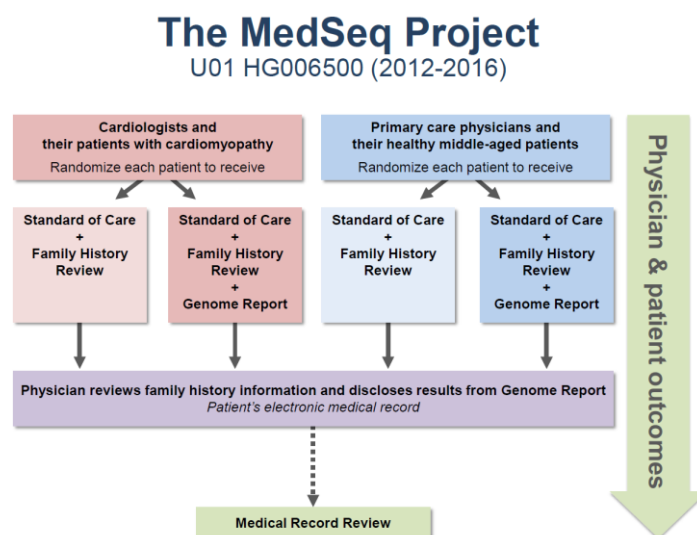


図 9-43 MedSeq における研究デザイン  
(出所 : Robert Green 提供資料)

<sup>286</sup> <http://www.genomes2people.org/the-medseq-project/>、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24645908/>

<sup>287</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714468/>

<sup>288</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690481/>

<sup>289</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27019659/>

Name: John Doe

DOB: 01/23/45

Sex: Male

Race: Caucasian

Accession ID: 0123456789

Specimen: Blood, Peripheral

Received: 01/23/45

Family #: F12345

Referring physician: John Smith, M.D.

Referring facility: Double Helix Hospital

## SAMPLE GENERAL GENOME REPORT SAMPLE

Sequencing of this individual's genome was performed and covered 98.2% of all positions at 8X or higher, resulting in over 3.6 million variants compared to a reference genome. These data were analyzed to identify previously reported variants of potential clinical relevance as well as novel variants that could reasonably be assumed to cause disease (see methodology below). All results are summarized on page 1 with further details provided on subsequent pages.

### RESULT SUMMARY

#### A. MONOGENIC DISEASE RISK: 1 VARIANT IDENTIFIED

This test identified 1 genetic variant that may be responsible for existing disease or the development of disease in this individual's lifetime.

Disease (Inheritance)	Phenotype	Gene Variant	Classification
A1. Episodic ataxia type II (Autosomal Dominant)	Poor coordination and balance	CACNA1A p.Arg2156GlyfsX32	Pathogenic

#### B. CARRIER RISK: 3 VARIANTS IDENTIFIED

This test identified carrier status for 3 autosomal recessive disorders.

Disease	Phenotype	Gene Variant	Classification	Carrier Phenotype*
B1. Cystic fibrosis	Chronic lung and digestive disease	CFTR c.1585-1G>A	Pathogenic	Infertility (moderate evidence)
B2. Myotonia congenita	Muscle disease	CLCN1 p.Arg894X	Pathogenic	Latent myotonia (case report only)
B3. Usher syndrome type II	Hearing loss and retinitis pigmentosa	USH2A p.Gly204ArgfsX12	Pathogenic	None reported

As a carrier for recessive genetic variants, this individual is at higher risk for having a child with one or more of these highly penetrant disorders. To determine the risk for this individual's children to be affected, the partner of this individual would also need to be tested for these variants. Other biologically related family members may also be carriers of these variants.\*Carriers for some recessive disorders may be at risk for certain mild phenotypes. Please see variant descriptions for more information.

#### C. PHARMACOGENOMIC ASSOCIATIONS

This test identified the following variants associated with drug use and dosing. Additional pharmacogenomic results may be requested, but will require additional molecular confirmation prior to disclosure.

Drug	Risk and Dosing Information
C1. Warfarin	Decreased dose requirement.
C2. Clopidogrel	Typical risk of bleeding and cardiovascular events.
C3. Digoxin	Increased serum concentration of digoxin.
C4. Metformin	Typical glycemic response to metformin.
C5. Simvastatin	Lower risk of simvastatin-related myopathy.

#### D. BLOOD GROUPS

This test identified the ABO Rh blood type as O positive. Additional blood group information is available at the end of the report.

It should be noted that the disease risk section of this report is limited only to variants with evidence for causing highly penetrant disease, or contributing to highly penetrant disease in a recessive manner. Not all variants identified have been analyzed, and not all regions of the genome have been adequately sequenced. These results should be interpreted in the context of the patient's medical evaluation, family history, and racial/ethnic background. Please note that variant classification and/or interpretation may change over time if more information becomes available. For questions about this report, please contact the Genome Resource Center at [GRC@partners.org](mailto:GRC@partners.org).

図 9-44 MedSeq で用いられている WGS 結果のレポート  
(出所: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714468/>)

## 9.5 欧州の動向

### 9.5.1 英国

英国では、国民を対象とした医療保険制度や既存の検査施設を活用したゲノム医療の実現に向けた実証研究(100,000 Genomes Project 及び Genomics England)、英国におけるゲノム医療関連の倫理・法規制、欧州におけるデータシェアリングについて述べる。本章の内容は以下の通りである。

- (1) 100,000 Genomes Project 及び Genomics England
- (2) Oxford University Hospital における研究参加者のリクルート
- (3) 英国におけるゲノム医療関連の倫理・法規制
- (4) EMBL-EBI

#### (1) 100,000 Genomes Project 及び Genomics England

英国では、2013年に保健省 (Department of Health) が立ち上げた国営企業である Genomics England の主導により、がんと希少疾患を対象として 10 万人のゲノム情報を解析する 100,000 Genomes Project が開始された。本調査では、Oxford University への訪問調査を行い、100,000 Genomes Project の状況と Oxford University の取組を整理した。

以下に、1) 100,000 Genomes Project の概要、2) 民間を含めた配列決定体制の構築、3) 民間を含めたデータ解析体制の構築について述べる。

#### 1) 概要

100,000 Genomes Project は、大規模に英国住民の健康を研究するプロジェクトである。

- 英国では、通常、臨床と研究の間に強力なファイアウォールがあり効果的な情報共有が妨げられている。Genomics England は NHS と研究者の間で有意義な情報共有を進める一時的な機会を創出している。
- NHS により、イングランド各地に 13 カ所の Genomic Medicine Centre (GMC) が設置されている (図 9-45)。新たな協定に基づき、まもなくスコットランドも参加する可能性がある。GMC は希少疾患やがん患者の (可能であれば家族も含め) 参加を募り、100,000 Genomes Project に試料を提出する (図 9-46)。GMC は各地域における Regional genetic center の役割を果たしている。
- GMC の記録は、患者を識別できない形式にした上で、試料と関連付けて Genomics England の Data Centre に保管される。
- 提供された試料は、Illumina 社が配列決定を行い、BAM や VCF の形式で Data Centre に保管される。
- GeCIP (Genomics England Clinical Interpretation Partnership) は、Data Centre に保管されたゲノム情報と臨床情報に基づいて、ゲノム情報と疾患との関連付けを行っている。

CeCIP では、研究者と臨床医が協働して研究を進めている。

- 5つの民間企業と配列決定結果のアノテーションに関する契約を結んでいる（後述）。
- 遺伝子検査結果の研究参加者への返却は疾患により異なっている。臨床遺伝医を経て遺伝カウンセラーに遺伝子検査結果を返却し、様々なフォローアップを行う。多くの疾病については、検査前に遺伝カウンセリングを実施し、患者と十分に話し合う時間を設ける。栄養士や神経内科医もこのプロセスに参加することがある。遺伝カウンセリングの際には、多くの場合に遺伝カウンセラーが直接患者と面会し、診断結果を提供した上で、家族へのフォローアップ等を目的として臨床遺伝医を紹介することになる。このプロセスは、診療科によって異なる。

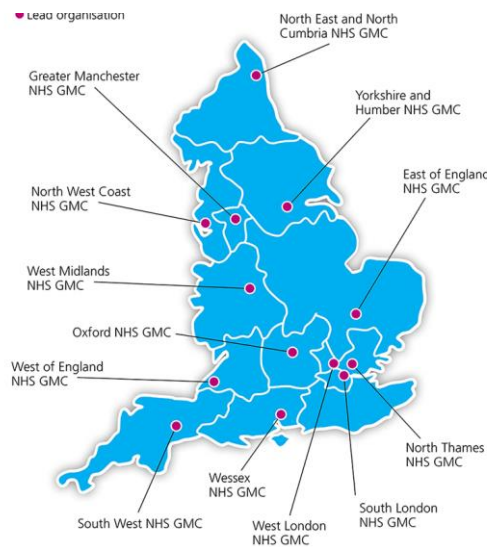


図 9-45 GMC 指定の医療機関

(出所：<https://www.genomicsengland.co.uk/taking-part/genomic-medicine-centres>)

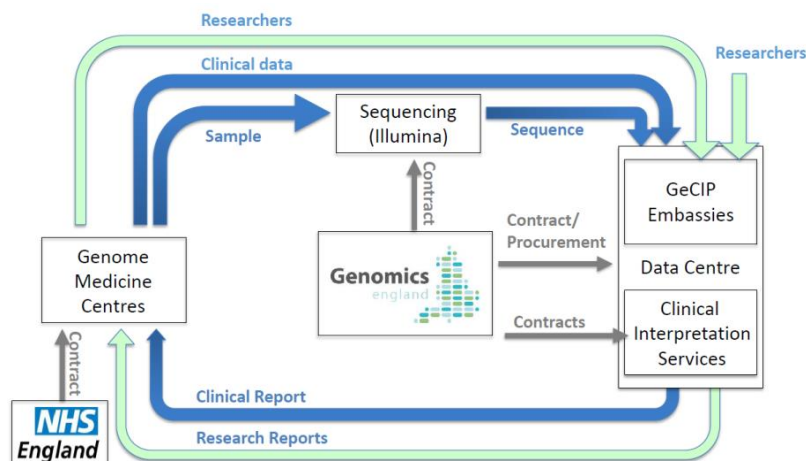


図 9-46 Genomics England のゲノムデータの流れ

(出所：<http://www.ukbioscienceforum.org/>)

[The power of big data in public health - Professor Tim Hubbard Genomics England.pdf](#)



## 2) 民間を含めた配列決定体制の構築

100,000 Genomes Project には、配列決定やアノテーションに民間企業が参加している。以下、これらについて概要を示す。

- Illumina 社が Genomics England の配列決定機能を担う契約を締結している。
- Genomics England、Sanger Institute、Illumina のシーケンシングラボは、Wellcome Trust の Genome Campus 内に所在するビルに同居している (図 9-47)。
- 三者の合計で 70 台のシーケンサーを保有しており (HiSeq X、HiSeq 3000、MySeq 等)、一週間に 2,200 人分の配列決定が可能である。
- ビジネスインキュベーションのために、200 人を収容できるドライラボスペースを設置予定である。



右ウイング:シーケンシングセンター  
地下一階:100,000 Genomes Project  
1階:Sanger  
2階:Illumina  
(100,000 Genomes Project と Sanger が、それぞれ 30 台程度のシーケンサーを保有)



左ウイング (工事中): Sanger Institute のドライラボ等、産業界への技術移転のための事務所



渡り廊下: Sanger の職員や、Illumina の社員が自由に使えるカフェ

図 9-47 Wellcome Trust の施設  
(出所: 訪問時に撮影)

### 3) 民間を含めたデータ解析体制の構築

Genomics England では、ゲノムデータに対する解析を民間企業とアカデミアが役割分担をして取り組んでいる。

- 配列決定結果に対するアノテーションを以下に示す 5 つの民間企業と契約している。各企業は、異なる NHS の拠点において、ゲノム情報にアノテーションを付加してレポートを作成する業務を実施している。
  - ✓ Congenica
  - ✓ Omicia
  - ✓ Nanthealth
  - ✓ WuxiNextCode
  - ✓ Illumina
- GeCIP (Genomics England Clinical Interpretation Partnership) は、疾患の種類や研究テーマで設定されたドメイン毎の専門家チームによる研究・育成活動を進めている。専門家チームは、臨床結果の解釈を支援するだけでなく、医学、インフォマティクス、社会科学研究など、ゲノム医療に関係する研究も実施している。
  - ✓ ドメインは研究者、臨床医、研修生により構成されている。
  - ✓ 採択された GeCIP メンバーは、ゲノムデータと臨床データを共有する。
  - ✓ NHS の臨床医に対して、臨床的な意義付けのされていないバリエーションの解釈を支援する。
  - ✓ 教育、経済、社会科学等を研究テーマとするドメインが存在する。
- NHS の臨床医は、研究参加者に対してゲノム解析結果を説明する。GeCIP は、研究コミュニティがその臨床医を支援する仕組みを提供する。また、特定の表現型や一般的なゲノム医療の論点を研究するために、研究コミュニティが臨床記録にアクセスできるようにしている。
- GeCIP は、Genomics England が研究対象としている疾患に対しての遺伝子リストを構築している (図 9-48)。Genomics England PanelApp と呼ばれる WEB アプリケーションに列挙される遺伝子リストは、Radboud University Medical Center、Illumina TruGenome Predisposition Screen、Emory Genetics Laboratory、UKGTN のリソースに基づき、それぞれのパネルに含まれる遺伝子の候補を整理したものである。PanelApp は、GeCIP、Genomic Medicine Centres (GMCs) や、研究コミュニティに対するキュレーションサイトと位置づけることができる。

## Panels

Panel ↓	Evaluated genes	Reviewers
Filter panels		
<b>A- or hypo-gammaglobulinaemia</b> Level 3: Primary immunodeficiency disorders Level 2: Haematological disorders Version 1.0	20 of 20 100%	9 reviewers
<b>Agranulocytosis</b> Level 3: Primary immunodeficiency disorders Level 2: Haematological disorders Version 1.1	2 of 2 100%	7 reviewers
<b>Amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease</b> Level 3: Neurodegenerative disorders Level 2: Neurology and neurodevelopmental disorders Version 0.45	6 of 21 28%	4 reviewers
<b>Anophthalmia/microphthalmia</b> Level 3: Ocular malformations Level 2: Ophthalmological disorders Version 1.0	53 of 53 100%	3 reviewers
<b>Aplastic anaemia with or without paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</b> Level 3: Anaemias and red cell disorders Level 2: Haematological and immunological disorders Version 0.13	2 of 57 3%	1 reviewer

A) 遺伝子パネル: 170 のパネル (2016/01/18 現在、レビューされていないものも含む数)

## 20 genes

20 of 20 reviewed

List ↑	Gene	Reviews	Mode of inheritance	Source of Evidence	Phenotypes
Filter genes					
Green	<b>BLNK</b>	4 reviews 3 green	BIALLELIC, autosomal or pseudoautosomal	Radboud University Medical Center, Nijmegen Expert Review Green	Agammaglobulinemia 4, 613502; agammaglobulinaemia with absent B cells
Green	<b>BTK</b>	6 reviews 5 green	X-LINKED: hemizygous mutation in males, monoallelic mutations in females may cause disease (may be less severe, later onset than males)	Illumina TruGenome Clinical Sequencing Services UKGTN Radboud University Medical Center, Nijmegen Expert Review Green	Agammaglobulinemia, X-linked; Agammaglobulinemia, X-linked 1, 300755; Agammaglobulinemia and isolated hormone deficiency, 307200
Green	<b>CD19</b>	3 reviews 2 green	BIALLELIC, autosomal or pseudoautosomal	Literature Expert Review Green	Immunodeficiency, common variable, 3 613493; hypogammaglobulinemia
Green	<b>CTLA4</b>	2 reviews	MONOALLELIC, autosomal or pseudoautosomal, NOT imprinted	Literature Expert Review Green	CVID; hypogammaglobulinaemia; lymphadenopathy; T cell lymphopenia; enteropathy; interstitial lung disease; autoimmunity, Autoimmune lymphoproliferative syndrome, type V 616100
Green	<b>DNMT3B</b>	3 reviews 2 green	BIALLELIC, autosomal or pseudoautosomal	Literature Expert Review Green	IMMUNODEFICIENCY-CENTROMERIC INSTABILITY-FACIAL ANOMALIES SYNDROME 1 242860
Green	<b>IGHM</b>	3 reviews 2 green	BIALLELIC, autosomal or pseudoautosomal	Literature Expert Review Green	Agammaglobulinemia 1 601495

B) 特定疾患の遺伝子パネル

図 9-48 Genomics England の遺伝子パネル

(出所: <https://bioinfo.extge.co.uk/crowdsourcing/PanelApp/PanelBrowser>)

## (2) Oxford University Hospital における研究参加者のリクルート

Oxford Medical Genetics Laboratories は、NHS Genomics Medicine Centre (GMC) に指定されており、NHS England を通して 100,000 Genomes Project に一定数の試料を提供する契約をしている。通常の日常診療として Oxford University Hospital に来院する患者が試料を提供する。

- 拠点ごとに設置された多分野の専門家からなるチーム (Multi-disciplinary team) が、研究参加者を選定している。単独の研究参加者及びトリオ (研究参加者及び両親) の試料収集が試みられる。
- Oxford University Hospital からは、プロジェクトを通して (2017 年までに) 3,000 程度の試料を提供する予定である。
- 割り当てられた試料数を確保するには、以下のような課題がある。
  - ✓ 診断済み (UKGTN 承認検査の実施を含む) の患者が対象である。
  - ✓ 患者がキャンセルする場合もある。
- Oxford University Hospital で収集した試料は、Milton Keynes のバイオバンクに輸送・保管する。そして、試料の一定量を Wellcome Trust Genomics Campus に所在する Genomics England のシーケンシングセンターに輸送する。



図 9-49 Oxford University Hospital の入口  
(出所：訪問時に撮影)



図 9-50 National Biosample Centre in Milton Keynes  
(出所：<http://www.ukbiocentre.com/about-us/>)

### (3) 英国における倫理・法規制

以下に、Oxford University の HeLEX - Centre for Health, Law and Emerging Technologies におけるインタビュー結果に基づいて、英国におけるゲノム医療の動向、遺伝情報に関わる倫理・法規制、インフォームドコンセントの取得方法についての状況等を整理する。以下の項目について整理する。

- 1) 研究関連規制
- 2) イングランドとスコットランドのパートナー関係
- 3) 欧州における規制
- 4) ダイナミックコンセント
- 5) The Genetic Clinic of the Future (GCOF)
- 6) NHS の取組
- 7) Duty of Care (注意義務)
- 8) 医療倫理研究への資金提供元

#### 1) 研究関連規制

英国における研究に対しての規制の枠組みは米国とは異なっており、研究を対象とする一元的な法律は存在しない。研究分野は、「意思決定能力法 (Mental Capacity Act)」、「データ保護法 (Data Protection Act)」、「人体組織法 (Human Tissue Act)」など、様々な一般法で規制対象となる。

- これらの法律の下に、資金提供機関によって定められた各種ガイドラインが存在する。英国では資金提供者が研究の方法を規定している。
- 英国医事委員会 (General Medical Council) のような組織は、臨床医 (Clinician) や医師 (Doctor)、内科医 (Physician) になるための資格を定める権限を持つため、非常に重要である。
- 特定の専門職ごとに職能団体が存在し、その組織が当該職務についてのガイドラインを定める。この職業に特化した団体の Honor system (信頼や道義に基づく職業実践) が、倫理上の慣習を規定している場合も多い。ただし、これらの Honor system に法的規制能力はない。
- 加えて、NHS によるケアの提供に関連して各種ガイドラインが存在する。
- 研究分野に関しては Human Research Authority<sup>290</sup>がガイドラインを決める役割を担っている。
  - ✓ 各医療研究機関などに設置されている研究倫理委員会 (Research Ethics Committee : REC)<sup>291</sup>がそのガイドラインに従う。
  - ✓ REC は、担当地域の研究機関から提出された申請書を審査する。
  - ✓ 英国では、REC の委員長を除く全ての職員が無償のボランティアである。ゲノム

<sup>290</sup> <http://www.hra.nhs.uk/>

<sup>291</sup> <http://www.hra.nhs.uk/about-the-hra/our-committees/research-ethics-committees-recs/>

医療の普及により、職員の負担は多くなると予想される。

- 英国では、ケンブリッジ大学の **Public Health Genomics Organization** など、配列決定を推進する複数の研究機関が存在する。
- **Genomics England** は、実質的にゲノム医療における規制官庁のような役割を果たしている。
- ✓ 一般住民との大規模な議論を経ていないこともあり、現時点では比較的保守的なアプローチとなっている。

## 2) イングランドとスコットランドのパートナー関係

英国では、スコットランド、ウェールズ、北部アイルランドでは医療サービスが別体系となっている。現時点において **100,000 Genomes Project** の対象地域はイングランドのみである。

- スコットランドとイングランドは、スコットランドにおいてイングランドと同様の研究を行うために協議をしているが、まだ実施には至っていない。結果的に、**100,000 Genomes Project** はイングランドに重心を置いたプロジェクトとなっている。しかし、規制関連の議論や法制度の差違においては必ずしもイングランド中心とは限らない。
- スコットランドは、イングランドがどのようにゲノムを扱うかを確認してから、より適切に研究を実施することができると考えられる。
- スコットランドは、国民的な医療制度の構築においてイングランドよりも成功している。また、スコットランドは、医療記録情報の研究への利用方法を十分に認識している。

## 3) 欧州における規制

EU では、現行の EU データ保護指令 (**Data Protection Directive**) をデータ保護規則 (**Data Protection Regulation**) へ改正することが検討されている。2015 年 12 月には、大筋で合意に至っている<sup>292</sup>。

- 指令は各国の国内法に置き換えられて効力をもたらすものであり、EU 加盟国に一定の裁量を与えている。一方、規則は指令よりも効力が強く各国の国内法より優先度が高い。ただし、調整事項が残されており、正式に施行されるには2年以上かかると予想される。したがって、現在は従来のデータ保護指令が効力を持っている。
- ✓ 新しい規則は各国の基準を調和させ、欧州全体で同じ水準の規制を目指すものである。しかしながら、規則が草案のままという状況は欧州システム内で様々な相違点が残されていることを示すものであり、今後も各国が異なる基準を用いる可能性がある。
- ✓ 新規則は2015年までに劇的な変化をもたらすと予測されていた。そのため、**HeLEX** は新規則の動向に非常に関心を寄せていた。新規則は、特に個人のデータが含まれる特定の研究に関して、研究参加者の同意を要求する可能性が高かったためである。

<sup>292</sup> [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-15-6321\\_en.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-15-6321_en.htm)

しかし、最終的な合意の方向性は妥協的な内容となっており、個人情報保護の基準は概ね妥協できるレベルまで下がった。したがって、HeLEXはUKにおける現状の法体系に大幅な変更はないと考えている。そして、ブロードコンセント（Broad consent）<sup>293</sup>の正当性は引き続き担保されると予測している。

- ✓ 新規則では、遺伝情報は「個人情報」として明確に規制対象とされている。これまでの「指令」では、遺伝情報を個人識別可能な情報であると規定するのかどうかは不明瞭であった。規則では個人が識別可能なデータを規制しようとしており、もし情報が十分に匿名化されれば規則の対象外となり得る。
- 新規則の下では、ヒト関連情報のうち、個人が識別可能な部分をデータから分離して情報を保護するための手段を講じて、利用可能な情報量に制限をかけることが意図されている。このような個人情報保護対策をみたしていれば、情報を合法的に利用することが認められる。したがって、今後も英国における研究規制の枠組みには、重大な変化はないものと考えている。
- 前述のように、欧州の各国間で個人に関するデータ保護制度に差異があると予測されるが、各国議会で関連規制を可決するための時間を確保するのは非常に困難であることから、欧州データ保護当局（European Data Protection Authority）が統一的な基準を策定することが望ましい。
- ✓ 規則は加盟各国において直接の効力をもつため、国内法を必要としない。
- ✓ 指令は各国が法律の一部に組み込まなければならなかったが、各国が指令について異なる解釈をして国内法に適用していることもあり、EU内で差異があった。
- ✓ 規制により、各国における法律間の関係がどうなるのか、それらが欧州、特に医療関連の研究に対してどのような影響をもたらすかは不確かで、EUにとって未知の領域であるため、今後のトレンドを注意深く見守る必要がある。
- ✓ 一方、欧州においては、人体組織の研究に関しては比較できる法体系が存在せず、EU全体における指令も存在しない。英国のHuman Tissue Actは、そのSection 45にあるように、細胞等の試料から得られる情報には適用されないためDNAも、規制の適用外となる。
- ✓ 研究倫理委員会からHuman Tissue Actの穴を埋めるようなガイダンスが出ている。これは、Human Tissue Actが、組織の採取については重点的に規定している一方で、組織の取扱についてはあまり言及していないためである。

#### 4) ダイナミックコンセント

HeLEXでは、同意取得の形態としてダイナミックコンセント（Dynamic consent）<sup>294</sup>を検討している。

---

<sup>293</sup> Broad consentとは、個人データの研究利用にあたり、特定のデータ・研究に限定せず、将来にわたる広い範囲での研究利用に関する同意を取得する方法。

<sup>294</sup> Dynamic consentとは、患者が「自ら」個人の情報を提供し研究に参加するオンラインベースの同意手法のこと。

- ダイナミックコンセントに関しては、人々が自主性を発揮し、プライバシーに関する選好をコントロールしながら研究に参加する方法について検討している。
- HeLEX は、バイオバンクにおける同意取得についても着目している。現行のバイオバンクへの試料提供は、試料提供者が研究範囲を明確に把握することなく、試料をバイオバンクに提供している状況である。この場合、提供者は、研究に対する同意の決定権をバイオバンクに譲り渡してしまっていることになるため、ブロードコンセントの有効性が問われることになる。HeLEX は、ゲノム研究におけるダイナミックコンセントの適用可能性を検討している。これは、環境の変化やアクセスできる情報、経験等によって、参加者・患者の同意に対する考え方が将来的に変化する可能性があるためである。

## 5) The Genetic Clinic of the Future (GCOF)

The Genetic Clinic of the Future (GCOF)<sup>295</sup>は、EU による Horizon 2020 プログラムからの助成を受けたプロジェクトであり、先行研究で得られた知見や成果を共有し交換することに焦点を当てたものである。

- GCOF は 30 か月間という短期のプロジェクトで、プロジェクトが開始されてから既に 15 か月が経過している。
  - ✓ GCOF の組織は、ネットワーク全体で 12 のパートナー（プロジェクトサイト）から成るものである。臨床医、臨床遺伝学者、HeLEX を含めた倫理的及び法的な専門家、各種の政策グループや患者グループが参加している。
  - ✓ プロジェクトのコーディネーターは、オランダのユトレヒトに所在するチームが担当している。このユトレヒトのコーディネーションセンターは、情報共有に関して非常に重要な役割を果たしている。また、プロジェクトチーム間で、実際に会って話し合う機会も多い。
  - ✓ GCOF は日本にとってもよいモデルとなる可能性がある。このようなネットワークによって、クリニカルシーケンスを導入する際に生じ得る問題について、様々な意見を集約しながら検討することができる。
  - ✓ GCOF は、EU が資金提供する多くのプロジェクトと同様に、明確に定められた 6 つのテーマを取り扱うワークパッケージを設定している。
    - ワークパッケージ 1 は、プロジェクトのコーディネーションを行う。
    - ワークパッケージ 2 は、具体的に共有・交換されるデータを俯瞰・整理し、データベースや基盤のような役割を行う。
    - ワークパッケージ 3 は、同意の取得やガバナンスの機能に関わる作業を担当する。
    - ワークパッケージ 4 は、患者から意見抽出を目的として、異なる複数の患者グループに対して一連の調査を行う。特に、バイオバンク関連の事柄に重点

<sup>295</sup> <http://www.eurordis.org/news/genetics-clinic-future>、<http://dnadigest.org/category/gcof/>、[http://bbmri-eric.eu/news-archive/-/asset\\_publisher/V6WfCYI8I5M/content/genetics-clinic-of-the-future-survey](http://bbmri-eric.eu/news-archive/-/asset_publisher/V6WfCYI8I5M/content/genetics-clinic-of-the-future-survey)



を置いている。

- ワークパッケージ5は、患者組織が運営しており、各ワークパッケージから指摘される問題点について、多くのフォーカスグループを設けながら検討する。
  - ワークパッケージ6は、政策について検討し、政治家に対して働きかける必要がある部分はどこかを議論する。ワークパッケージ6（政策）には、医療経済学者（Dr. Geert Frederix<sup>296</sup>）も参加している。
- ✓ Dr. Geert Frederix は、遺伝子診断を受けた患者と、遺伝子診断とは異なる診断を受けた患者の治療プロセスにおける相違を経済学の観点から研究している。HeLEXでは、Dr. Sarah Wordsworth が類似の研究を行っている。
  - ✓ 最終的な成果物は、報告書、出版物、プレゼンテーション、及び最終報告の形式を取る予定である。さらに、診療所及び情報検索ネットワークにおける実践的な運用も視野に入れている。
  - ✓ 実施期間後にも GCOF が存続するかどうかは資金次第だが、GCOF で構築されたネットワークを存続させることは検討されている。
  - ✓ 臨床と研究は明確に区別されたプロセスではあるが、研究へ参加したことにより研究参加者自身の診断に繋がる場合や、逆に診断目的の検査結果が新しい研究成果に繋がる場合もある。ゲノム分野では臨床と研究の境界が曖昧化している点について、研究参加者に助言することが非常に重要となってきた。
  - ✓ GCOF は、未来の診療所で実施されると予想される技術をいくつか試験的に運用する方法を模索している。診断プロセスの重要な段階において、ゲノム配列を利用した場合に実際にどのように機能するかを確認することを目的としている。

## 6) NHS の取組

英国における国営の医療保険制度（National Health Service : NHS）においても、医療におけるゲノム情報の活用方法を検討し始めている。

- 英国では NICE（英国国立医療技術評価機構）<sup>297</sup>が医療手段に対しての承認を行っている。また、NICE は医療技術の費用対効果を評価している。
- 英国では、NHS の役割が大きいため、健康保険会社は主要なプレイヤーではない。したがって、遺伝子差別の可能性について議論する場合、米国では遺伝子検査の結果によっては健康保険加入を拒否されるという懸念があったが、英国では生命保険の方が問題となる。
- 保険業界は、遺伝情報をリスク評価の一部として使用しない・要求しないことに合意している。Association of British Insurers の覚書<sup>298</sup>に示されている。
- 現状、実際には遺伝子リストに対しての特定の検査が行われている。ゲノム解析は、希少疾患やがんを除いて、一般に必要な検査とはなっていない。Genomics England

<sup>296</sup> <http://www.uu.nl/staff/GWJFrederix/0>

<sup>297</sup> <https://www.nice.org.uk/>

<sup>298</sup> <https://www.abi.org.uk/Insurance-and-savings/Topics-and-issues/Genetics>

や Cancer Research UK（現在は Stratified Medicine）は、実際にゲノム解析を臨床現場に導入するプロセスを進めている。

- 遺伝子検査は、あらゆる診断過程の最後のオプションとなっており、未だにニッチな分野であると考えられる。全ゲノム解析（WGS）や全エクソーム解析（WES）による予測・診断は、主流にはならない可能性もある。WGS や WES を推進するプロジェクトの成果が待たれる。

## 7) Duty of Care（注意義務）

HeLEX は、ゲノム解析に対しての Duty of Care（注意義務）についても研究を行っている。

- 英国独特ではなく米国とも共通している規制として、イングランド及びウェールズにおいて発展してきたコモンローに含まれる Duty of Care<sup>299</sup>がある。専門家がヒトを対象にした医療行為や実験、調査などを実施する際、行為の妥当性を規定する法的用語であり、職業上の能力や過失の基準に関するものである。
- HeLEX が Duty of Care の適用範囲として研究している分野の一つに、臨床現場における全ゲノム解析または全エクソーム解析に対する法的対応が挙げられる。曖昧な情報の取扱、専門家の行動における限りない可能性、様々な実務への対応等を解決する必要がある。Duty of Care に関する問題は、民事訴訟の範疇であり、患者が不当な行為を受けたと感じた場合には訴えを起こすことは可能であるが、事後対応とならざるを得ない。したがって、遡及的な規制であるために、どのような場合にどのような法的判断が下されるのかについて事前に予測できることが望ましい。
- 臨床医は業務がガイドラインに沿っていることを確認する必要がある、この件について真剣に検討する必要性が高い。妥当な基準が裁判所の判断によって固まるまでは非常に重要である。
- St. Georges Healthcare NHS Trust<sup>300</sup>のケースも注目になる。このケースにおいて、法廷は Huntington 病に関する検査を受けた子供においては、本人の同意なしに遺伝子検査情報を開示する義務はないと明確に判断した。秘密保持の義務は非常に重要であり、非常に限定的にしかそれを破ることはできず、このケースはそれに該当しないとされた。HeLEX は、これは必ずしも優れた判断ではなく、現代のゲノム医療に関する技術や、家族全体としての治療に向けた取組等が十分に考慮していないと考えている。

## 8) 医療倫理研究への資金提供元

Wellcome Trust Foundation、MRC（医学研究会議）、Catapult<sup>301</sup>等が ELSI 研究への主な資金

<sup>299</sup> [http://www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@msh\\_peda/documents/web\\_document/wtx058032.pdf](http://www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@msh_peda/documents/web_document/wtx058032.pdf)

<sup>300</sup> <http://swarb.co.uk/st-georges-healthcare-national-health-service-trust-v-s-regina-v-collins-and-others-ex-parte-s-ca-8-may-1998/>

<sup>301</sup> <https://www.catapult.org.uk/>

提供元となっている。

- 英国政府は、Economic Social Science and Research Council（経済社会研究委員会）を通じて ELSI（倫理的、法的、社会的含意に対する研究プロジェクト）に対し 10 年間の資金提供を 4 つのセンターに対して行っていた。ヒト関連科学研究プロジェクトを立ち上げる際には、ELSI に関する予算を数パーセントでも取り付けることが重要である。米国では Human Genome Project にあてられた年次予算の 5% 程度が ELSI 関連であり<sup>302</sup>、このような施策は大変重要である。
- 米国では、科学研究のプログラムに ELSI が統合され、ELSI に関する調査研究を申請する際には、プログラムに科学者または臨床医を含める施策が見受けられる。科学者や臨床医が共同する点が非常に重要となっている。また、大規模な科学的プログラムを実施する場合には、そのなかに ELSI 関連の研究を含む必要がある。

#### (4) EMBL-EBI

Cambridge の Hinxton にある European Bioinformatics Institute (EBI) は、欧州分子生物学研究所 (European Molecular Biology Laboratory : EMBL) の一部を構成する非営利の国際研究機関である。以下に、1) EMBL-EBI の概要、2) データシェアリングポリシー、3) 欧州におけるバイオインフォマティクス関連インフラを統一する活動である ELIXIR の概要、4) データシェアリングに関連する国際的な取組である GA4GH について述べる。

##### 1) EMBL-EBI の概要

EMBL-EBI は、CERN（欧州原子核研究機構：EU、スイス、イスラエルが加盟する）と同様の国際条約に基づく組織である。CERN の加盟国には、英国・フランス・ドイツ・スイスのもとより、イスラエル等の国々も含まれている。

- ヒトゲノム配列決定の費用は、2003 年には約 2,600 万ドルだった。これは、当時のロンドンで最も高額な邸宅と同額であった。それが、2013 年に約 5 千ポンドとなり、現在では千ポンド以下になった。千ポンドとは、英国のサッカーチームアーセナルのシーズンチケットと同額である。この変化は、現在、ライフサイエンス分野で、めざましい革命が起きている状態であることを示している。技術に関して、このような劇的なコストの変化は、史上かつてないほどである。
- 上記のような技術改革の一端を担う企業がゲノム研究と関連技術分野に投資するのは、それがヒトの健康に関する市場につながるからである。さらに、全ての生き物は DNA を持つので、ヒトの遺伝子研究から得た知見や技術は、植物や動物、特に農業やエコロジー分野などにも応用できる可能性がある。ゲノム研究のライフサイエンス分野への波及効果は多大である。
- 2000 年以前は、ライフサイエンス分野の研究は、実験をして得られた結果を観察す

<sup>302</sup> <https://www.genome.gov/10001727/erpeg-final-report/#appendA>

るという方法が定番であった。それが、**Human Genome Project** からヒトのドラフト配列が発表された 2000 年以來、データ解析を重視する方向に大きく転換した。現在では、ほとんどの（ライフサイエンス関連）研究機関が、研究のエフォートの約半分をコンピュータによるデータ解析に費やし、残りの半分を実験に費やしている状況である。一方、バイオインフォマティクスに注力したセンターである **EMBL-EBI** では、エフォートの全てをコンピュータによるデータ解析に費やしている。実験の方に重点を置く研究所も存在するが、データ解析に半分、実験に半分という配分が大多数である。資金面からみると、多くの研究機関は、以前は一割程度しかデータ解析にリソースを割り当てられなかった状態から出発して、現在の状態に至っている。

- **EMBL-EBI** は、生物学で取り扱われるデータの利活用における欧州のハブとなっており、600 名のスタッフがメンバーとして活動している。メンバーの出身国は 53 ヶ国に及ぶ。
- **EMBL-EBI** は、60 ペタバイトのデータストレージと 2 万個の CPU コアを運用し、毎秒 20 ギガビットの通信速度を持ったネットワークを備えている。
- **EMBL-EBI** における全業務のうち、データベース・解析ツール・Embassy Cloud（ユーザーが自らのデータセットに直接アクセスできるサービス）といった各種サービスの提供業務が 4 分の 3 を占める。つまり、**EMBL-EBI** の職員である 600 名のうち、4 分の 3 が、これらのエンジニアリングやデータの提供サービスに従事している。
- **EMBL-EBI** は、ビッグデータという言葉が一般化する以前からビッグデータに取り組んでいる。データシェアリングポリシーについても、実際にデータを扱ってきた経験を反映して取り組んできた。**EMBL-EBI** は世界中からデータを集めており、NCBI や DDBJ（DNA Data Bank of Japan）ともデータを共有している。
- 日本においては、DDBJ、PDBj、KEGG 等といった各種データサービスを強化、統合することは、日本にとって有益である。
- **EMBL-EBI** は研究も行っている。雇用するスタッフ数の 4 分の 1 は、公開されているデータセットに対して解析を行っている。また多くの研究は、研究者が興味のある分野を自由に探索し、新たな発見につなげるという試みであり、これは、研究分野において変化が常に起きているために重要である。

## 2) データシェアリングポリシー

**EMBL-EBI** は、日・米・欧による体制で、ゲノムに関連するデータの共有に取り組んでいる。

- 1970 年代に、タンパク質構造の研究を手始めに、論文の掲載とともにデータを共有するという研究者の姿勢により、分子生物学分野は重要な転機を迎えた。
- 1980 年代に入ると DNA が共有の対象となり、日本の DDBJ も大いに貢献した。研究者が論文を掲載するとともにデータを共有するという発想は、現在でも、重要視されている。欧州の多くの研究助成機関は、（グラント申請書などに）研究者が自らのデータマネジメントプランを記載するように求めている。データマネジメントプランには、研究終了時（グラント期間終了時）におけるデータの取扱いを記載しなければなら

ない。納税者の貢献によって得られる公的研究費を使用したデータは、研究終了後の所在を明らかにしておく必要がある。Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)<sup>303</sup>、Medical Research Council (MRC)<sup>304</sup>や Wellcome Trust などの研究助成機関は、このようなデータマネジメントプランに基づくデータシェアリングを推進している。

- ヒト由来のデータは、マウスやメダカといった生物のデータと同じように共有するわけにはいかない。1990年代を振り返ると、個々の研究者に対して、データの利用許可を求めるにあたっては、場当たり的な状況が生じていた。長期間データを保存する研究者がいれば、すぐに破棄する研究者もあり、利用許可に対する対応は、まちまちであった。
- このような状況を解消するため、2005年に設立された Wellcome Trust Case Control Consortium は、「疾患研究のため大規模なヒト遺伝子型の調査に助成金を出す、データはアクセス可能な状態にしなければならない。データを全ての人々に公開することはできないが、データ生成元の研究者に接触しなくても、そのデータにアクセスできるようにしなければならない」との方針を打ち出している<sup>305</sup>。EMBL-EBIが有する European Genome-phenome Archive (EGA)<sup>306</sup>はその受け皿となった。このようなアクセス制限の対象となるのは、ヒトに関するデータのみである。
- EMBL-EBIは、データを管理する側の立場だが、データの閲覧者を選定することはできない。つまり、EMBL-EBIでは、データアクセス委員会が下した決定に基づいて運営を行っているのみで、誰がデータを閲覧でき、誰ができないかを定めることはしない。
- EMBL-EBIは、データアクセスについて、米国とは少々異なった運営となっている。EGAは、米国のdbGaPに相当するが、米国内は一つの法制(One legal system)のなか、誰もが英語を話す環境であるため、dbGaPでは、組織内部のデータアクセス委員会が個別の倫理的側面に配慮しながらデータアクセス許可について判断できる。一方、欧州を基盤にするEMBL-EBIで同様のことを進めた場合には、例えば、フィンランド人がフィンランド語で書いた同意書なども提出される状況が生じる。この場合、一つのデータアクセス委員会が異なる言語で記述された同意協定(Consent agreements)を解釈し、データ使用を申請している研究が患者の同意に沿ったものかどうかを判断することになる。このような対応は、容易ではない。このため、EMBL-EBIは、米国とは異なり、外部のデータアクセス委員会の判断に基づく運営手法を採用している。EMBL-EBIは同意協定の運営管理のみを担当しているのが現状である。

---

<sup>303</sup> UKで最大の公的ファンディングにより支えられているバイオサイエンス研究機関。

(<https://www.google.com/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=bbsrc>)

<sup>304</sup> 公的ファンディングにより、知的障害に関わる遺伝子変異研究などをすすめているUKベースの研究機関。( <https://www.hgu.mrc.ac.uk/> )

<sup>305</sup> [https://www.ebi.ac.uk/ega/sites/ebi.ac.uk/ega/files/documents/wtccc\\_data\\_access\\_agreement\\_v18.pdf](https://www.ebi.ac.uk/ega/sites/ebi.ac.uk/ega/files/documents/wtccc_data_access_agreement_v18.pdf)

<sup>306</sup> EBIが提供する情報サービスで、様々なデータプロバイダーから、遺伝子関連研究にアクセスできる。アクセスには、データアクセス委員会の承認が必要。( <https://www.ebi.ac.uk/ega/home> )

### 3) ELIXIR の概要

ELIXIR は、組織化されたネットワーク内で、欧州のライフサイエンス関連のデータを共有、保管する枠組みである。データシェアリングや今後増大するゲノムデータへの対応方法を検討する上で重要な取組であるため、本調査の対象とした。ELIXIR 設立の背景は以下の通りである。

- European Life-sciences Infrastructure for Biological Information (ELIXIR) は、EMBL-EBI 傘下の独立組織である。
- ELIXIR は、欧州におけるバイオインフォマティクスのインフラへの投資と、欧州内のそれぞれの国における投資を一体化するために 2013 年に創設された。ELIXIR は、国際的な政府間組織 (Intergovernmental organization) であるため、創設までに年月を要したが、構想は 10 年前からあった。創設には、大別して 4 つの要因がある。
  - ✓ 生命科学関連データの生成量は年々増加している。近年、特に、大規模な研究機関が大規模なデータ (ビッグデータ) を生成し、研究者コミュニティが利用できるように公開しているが、そのインフラが必要になっている。配列決定を実施した乳がん患者のゲノムやエピゲノムを他と比較したい場合、ICGC<sup>307</sup> や Pan-Cancer Initiative<sup>308</sup>等のデータセットなどにアクセスすることが考えられる。これらのデータベースは、多くの研究者がコアアーカイブにデータを登録しており、アーカイブは様々な計算インフラへ配信されている。その実現は、欧州における連携を重視した仕組みを作る原動力となった。
  - ✓ データ量が増加するにつれ、ディスクストレージが必要となり、大規模なデータの管理能力を拡大することが必要になった。また、データは欧州のみならず、世界中のいろいろな場所で生成・保管されているため、データソースを連携するシステムが必要になった。欧州において、そのようなシステムを実現するのに十分なディスク容量や大規模な保存データへのアクセスが可能な施設は、EMBL-EBI 以外ほとんど存在していなかったことが EMBL-EBI 傘下に ELIXIR を創設した要因である。
  - ✓ 個人情報が含まれるようなヒト関連データへのアクセスとガバナンスに目を向ける必要がある。欧州では、ヒト関連データへのアクセスに関する法規制が各国で異なるため、データ共有には国際的な協定が必要となる。EMBL-EBI は、各国の研究者が必要とする全てのリファレンスデータにアクセスできるような手法を、ELIXIR に参加している国々と協同で検討中である。
  - ✓ 現在、多くの研究助成機関は、それが国内であろうと国際的な研究助成機関であろうと、研究データの共有を義務付けている (これらのデータ共有を義務付ける研究助成機関には、Wellcome Trust も含まれている)。データ共有を義務付けられても、それらのデータを共有するのに十分な機能を果たすインフラが無かったことも、

<sup>307</sup> 国際がんゲノムコンソーシアム (The International Cancer Genome Consortium、ICGC)

(<https://icgc.org/>)

<sup>308</sup> NIH 米国立がん研究所 (NCI) 及び米国立ヒトゲノム研究所 (NHGRI) が率いる Cancer Genome Atlas (TCGA) の一環として 2012 年 10 月に始まった、多様ながん細胞の異常を分子レベルで分析する試みである。

ELIXIR を創設することになった理由の一つである。またデータをレポジトリにただ投げ入れるだけで、データ共有義務を果たしたというわけではない。バイオインフォマティクスの見地からは、研究者コミュニティへの価値を高めるために、データをリファレンスデータベースに提出し注釈を付けることまで対応することが重要である。

- ELIXIR の目的には、①国際的な基準でデータ共有を行うための技術的サービスを提供すること、②データ共有に関する合意を形成するための議論の場(フレームワーク)を提供すること、そして最も重要な目的の一つとして③欧州全域に存在するデータリソース(データを保有する医療・研究機関など)と協働することによって、データ共有を長期にわたり維持する枠組みを整備することを挙げることができる。バイオインフォマティクス関連のデータに対して、国境を越えて研究者がアクセスできるようにするだけでなく、タンパク質や遺伝子配列、一塩基多型(SNPs)の同定という目的でデータベースを長期にわたり利用できるようにすべきである。つまり、世界的規模の知識管理インフラの役割を果たす仕組みを作ることが必要なわけである。
- ELIXIR が対象とする分野は生命医学(Biomedicine)に限らず、海洋生物学や、近年注目されている環境サンプルから採取された微生物叢の解析を行うメタゲノミクス、植物学などといったように広範である。DNAを持つことは、全ての生物に共通しているため、分子生物学関連のデータベースの充実を図るには、生命医学分野を超えてより広範な分野を対象にする必要がある。
- ELIXIR の理念と取組が認められ、昨年、欧州連合(EU)により ELIXIR は欧州において早急に実現すべき3つの優先的インフラのうちの一つに選ばれた<sup>309</sup>。この(優先的インフラ)実現は、大型プロジェクトの一部であり、ELIXIR はメンバー国の情報ノードを統合する役割を担っている。
- ELIXIR は、EMBL-EBIにおいてプロジェクトのコーディネート業務を行っている。ELIXIR が提供する情報共有の枠組みは各国の情報ノードを構成要素にするため、スイスが保有するインフラの容量を拡大する試みなど、各国のインフラを中心にプロジェクトを実施している。
- ELIXIR では、中核的なデータベース群の持続可能性について、政策立案者や資金配分機関などと長期的に話し合いを続けていくことが大切だと考えている。個別のデータベースではなく多数のデータベースの集合であり、データベースごとに資金調達の水準が異なっている。このため、EMBL-EBI と Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) は、中核的なデータベースの資金提供期間の設定に役立つような、データインフラのライフサイクルマネジメント研究を実施している。この研究には、インパクト評価(Impact indicators)や投資効果(Return on investment)を測定することも含まれている。

---

<sup>309</sup> European Strategy Forum for Research Infrastructures (ESFRI、EU 研究施設戦略フォーラム) が策定した ESFRI ロードマップの中で、ELIXIR は、欧州に3つある重点研究基盤の一つに認定されている。

#### 4) Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)

Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)<sup>310</sup>の概要は以下の通りである。

- GA4GH は 2013 年に活動を始めた。目標は、国際的な協力活動により、データや手法の相互運用を確実とし、倫理と規制への取組を調和させ、参加者の自主性を育むことである。
- GA4GH が設立された背景としては、利用可能なヒトゲノムデータが飛躍的に増大する時代に突入し、このデータセットに含まれる情報を理解し、医療の改善のために最もうまく応用するためにどうすればよいか、という差し迫った問題意識がある。
  - ✓ 大規模なゲノムデータセットが医療の効率化や向上に通じるという考えは、現段階では仮説に過ぎない。だからこそ、仮説を試してみることが重要であり、GA4GH の根本的な動機となっている。ゲノムデータを有効活用するためには、データを共有することが必要である。目的は、医療や治療をより効率的に提供することである。
  - ✓ 現状の課題は、多くの疾患を理解するためには、数百万ものサンプルが必要ということである。サンプルが足りなければ、それらの発症パターンが明確に把握できない。これを実現するためには、配列決定の処理能力を高めるのではなく、既存の組織構造を再構築することが重要である。この理由には、多くのデータが外部とは隔絶されたところに保存されており有効利用されていないことに加え、各施設で採用されている解析方法が国際的に標準化されていないことから、大規模な解析に適した品質を持っているとは限らないことが挙がる。
  - ✓ 国際的なデータシェアリングの難しさの原因には、各国の規制法が違うということが挙げられる。電子医療記録は、様々な国において、医療組織や機関ごとに互換性のない形式が用いられている場合があり、データの共有を大変難しくしている。
  - ✓ GA4GH の役割は、データシェアリングが広く行われるように各ステークホルダーに説明を施し、ベストプラクティスを共有し、相互運用性を実現し、データシェアリングの度合を高めることである。また、新しいアプローチの開発に貢献し、そのなかでもっとも効果的なものを世界中に発信するなど、GA4GH は新しく優れたアイデアのクリアリングハウス（交換場所）のような存在になることを目標にしている。
- GA4GH はいくつもの役割を持っているが、能動的に何らかの機能を果たすわけではない。GA4GH は、データの産出や保存、患者ケア、データ解析などは行っていない。
- GA4GH は、責任あるデータシェアリングという理念を掲げており、倫理的に高い基準を遵守するとともに、個々の利用者が適切なデータシェアリング方法を選ぶことを可能にすることを目指している。GA4GH のメンバーは、研究や患者のケア等に携わっているかもしれないが、GA4GH 自体はコーディネーターの役割に徹している。
- 現在 GA4GH には、40 カ国以上、およそ 400 団体の組織がメンバーとして参加している。メンバーのほとんどは大学や研究・医療機関などの学術団体である、その他に、幾つかの疾患支援団体及び患者権利擁護団体、専門職の職能団体、財団及び生命科学

---

<sup>310</sup> <https://genomicsandhealth.org/>



及び情報関連企業が含まれている。最も著名な参加企業は Google Genomics と Amazon である。Google Genomics の創立者である David Glazer が、GA4GH との重要な架け橋となっている。

#### 【GA4GH におけるデータシェアリングの枠組み】

- ゲノム及び医療関連データの責任ある共有についてフレームワークとなる文書も作成している。このデータシェアリングポリシーに関する文書は、Regulatory and Ethics Working Group が作成した。この文書は、データの共有を人権の一つであると捉えることで、個人データの共有に対して新しい視点を提供している。例えば Security Infrastructure の章では、GA4GH に参加しているステークホルダーが、どのように（データシェアリングにおける）データセキュリティポリシーを策定したらよいかなどについて記載している。
- GA4GH では、コンセンサス（同意）をどのように作り上げていくか、そのポリシーやツールについての調査も進んでいる。その一つに Machine readable consent（機械による読み取り可能な同意）への取組がある。これは、同意文書の内容をコンピュータが理解できるようにすることで、データアクセスに関する意思決定をサポートすることを目的としている。
- GA4GH のデータシェアリングプロセスで中心となるのは、EMBL-EBI 及び Google を含むその他のデータセンターに保存されている DNA データへのアクセスと共有を可能にする API（Application Program Interface）である。API は GA4GH におけるインフラの基幹であり、GA4GH における作業の大半が API に関連している。
- Security Working Groups は、リスクを効率的に管理する技術的環境を創出することを目的とする。データ共有による有益性と、プライバシー侵害によるリスクを軽減する必要性との間で適切なバランスを取る必要がある。このワーキンググループは、検証可能で、透明性が高く、監査可能な手続きの策定を目指している。同グループは、インターネットにおいてデータの安全性を保証するために既に確立された技術及び基準を積極的に活用している。

#### 【GA4GH の枠組みで実施されている具体的なデータシェアリングプロジェクト】

- Matchmaker Exchange は、同じ（あるいは類似の）希少疾患の患者情報を世界各国のデータベースから見つけ出す試みである。希少疾患においては、特定のバリエーションを持つ人間が一つの国に一人しか存在しない場合もある。その場合、遺伝的要因の特定が困難になる。同じ疾患の患者が他に数人でも発見されれば、患者が共有する遺伝的要因の発見が大幅に容易になるため、一つの国に限定せず、国際的な規模でのデータベース検索をできるようにすることが重要となる。
- Beacon Project（ビーコン（信号灯）・プロジェクト）は、バリエーションに関する質問に回答するオープンなウェブサービスである。このプロジェクトは、様々な研究機関に対して、特定のバリエーションを含むデータコレクションを保有しているかを問い合わせ、Yes か No だけの回答を得るだけの単純な技術的アプローチから始まった。現在、全世界で約 30 のビーコン（つまり 30 のウェブサービスソフトウェア）が様々な規模

のデータセットを含むデータサイトに設定されている。各ビーコンは、10万～15万人分のデータに対する質問・回答を受け持っている。質問・回答の形式は、プライバシーを侵害しないように設計されている。参加人数が小規模である場合、多くの質問項目を設定することで、特定個人とそのゲノムデータをマッチングすることが可能となるため、対象データベースを大規模なものになるように設定することは各利用者のプライバシー保護につながる。

- **BRCA Challenge** は、各医療研究機関が集めた **BRCA** に関するデータをできるだけ大量にパブリックドメイン上に収集するという活動であり、**BRCA** の研究を再活性化するものである。これにより、従来は解析が難しかったデータの解析が可能となった。
- 米国の **NCBI** による **ClinVar** やオランダの **LOVD**<sup>311</sup>、フランスの **UMD**<sup>312</sup> は、**BRCA1** と **BRCA2** に関するバリエントを蓄積する大規模なデータベースである。**ClinVar** は、**LOVD** や **UMD** と比較して約2倍のバリエントをデータベースに蓄積しているが、これらのデータベース間でバリエント情報を重ね合わせると、重複しているバリエントが少ないことに驚く。このことから言えるように、国際的なデータベースを共有することで、より広いデータと知見が得られる。

## 9.5.2 フランス

フランスにおけるゲノム医療の取組として、**INCa** (**Institut National Du Cancer**) について調査した。本章の内容は以下の通りである。

- (1) **INCa** の概要
- (2) **INCa** による遺伝子検査の内容
- (3) **INCa** による遺伝子検査の実施状況

### (1) **INCa** の概要

**INCa** は、がんを対象とする研究・医療に焦点を当てた国家機関として、2009年8月9日“**Public Health Act**” (公衆医療法) に基づいて設立された。当時のジャック・シラク大統領が **National Cancer Initiative** を唱え、がん研究の取組に拍車がかかり、同組織の発足となった。予算の大半は、フランスの厚生省と文部科学省にあたる省庁が出処となっている。予算額は、2005年には年間で約7千ユーロ、それ以降の年は約1億ユーロである。

**INCa** の主な役割は以下の通りである。

- 公衆衛生 (観察、予防、検診)
- 医療ケア (全てのがん患者のケアの質)
- 研究 (国際的にも競争できる研究レベルを持つためのがん関連研究政策)
- 情報 (個々の患者ががんと戦うための情報提供)

---

<sup>311</sup> <http://www.lovd.nl/3.0/home>

<sup>312</sup> <http://www.umd.be/>

フランスでは、国家がん5ヵ年計画を実施中である（2009～2013年、2014～2019年の二期にわたる計画となっている）。それらの計画の一環として、遺伝子検査をフランス全土に広めていく（病院や他の医療施設で受けられるインフラを整備し、検査を実施できる領域を拡大していく）ことを2009年から実施している。

また、病気の種類を問わないゲノム医療に特化したイニシアチブ（Precision Medicine、Genomics Englandのフランス版）を現在検討中であり、これに向けた新たな動きが始まろうとしている。Institut national de la santé et de la recherche médicale（Inserm：フランス国立保健医学研究所）が中心となり、2016年2月に首相に提案書を提出している。現在は審議中であり、関係者の間では注目されている。

## (2) 遺伝子検査の内容

INCaは複数の遺伝子検査プログラムを実施している。

- がんの遺伝子検査は、以下の二つの方法により提供されている（図 9-52）。
  - ✓ 生殖細胞系列のバリエーションを対象とする検査（Germline genetics）  
2003年から始まり、フランス全土に点在する25のOncongenetics organization（検査施設）で実施されている。  
フランス全土に25のラボがあり、BRCAに関連する疾患（乳がん、子宮がん）及びリンチ症候群を中心にして遺伝子変異を発見することを目的としている。2003年から2014年に亘って、約15万人の個人及び約6万人の親族が検査を受けている。
  - ✓ 体細胞変異を対象とする検査（Somatic genetics）  
2006年から始まり、フランス全土に点在する28のMolecular genetics center（大学病院やがんセンター等）で実施されている。診断、予後予測、治療を提供する。白血病や固形腫瘍に対する高品質のテストを実施する。病理学者と生物学者の協力のもとに実施されている。2006年からはINCaと厚生省が共同で運営している。
- 2016年現在、9つの対象において遺伝子検査を実施している（表 9-12）。
- 遺伝カウンセリングを提供するセンター及び受診者の数が着実に増えてきている。遺伝カウンセリングを提供するセンターは、現在、フランス全土の90の都市で130箇所にあつた。2003年には12,696人であったが、毎年その数は着実に増え続け、2014年には56,897人が遺伝カウンセリングを受けている。

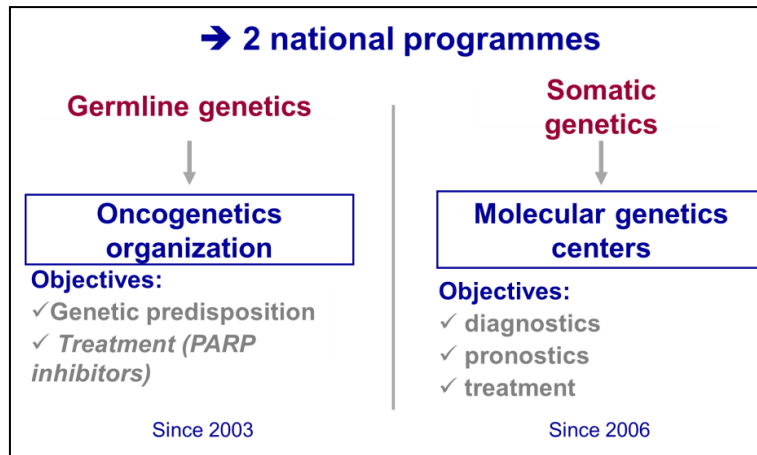


図 9-51 全国規模で実施されているがん遺伝子検査  
(出所：インタビュー先提供資料)

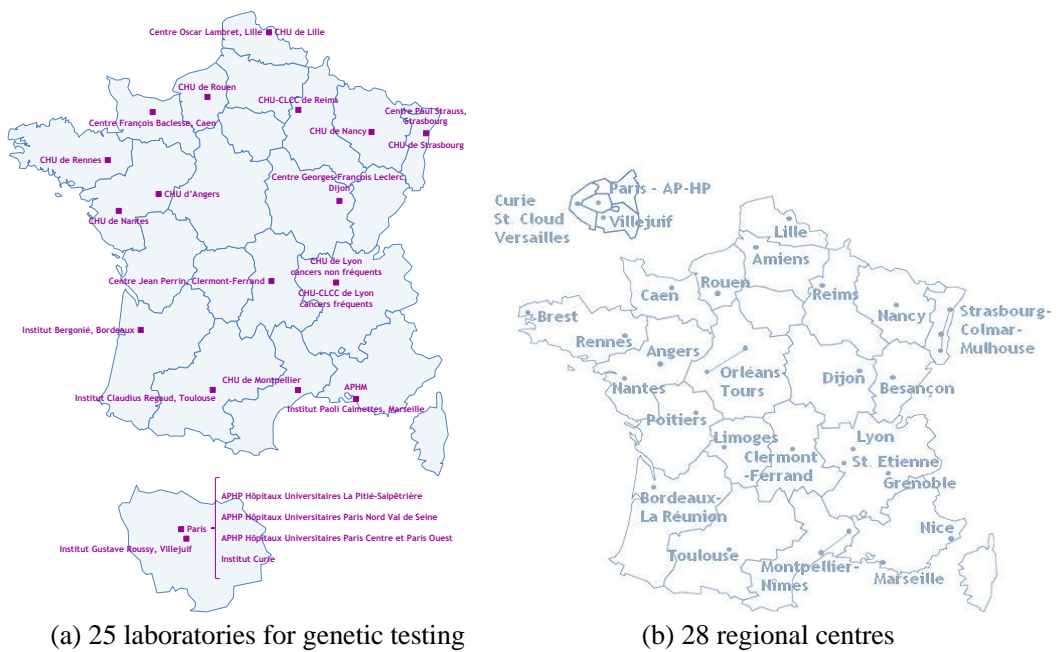


図 9-52 がんの遺伝子検査実施機関  
(出所：インタビュー先提供資料)

表 9-12 がんの遺伝子検査  
(出所：インタビュー先提供資料)

Biomarker	Cancer type	Targeted therapies	Patients nb in 2014
<b>BCR-ABL translocation</b>	Chronic Myeloid Leukemia/ Acute Lymphoblastic Leukemia	Imatinib, nilotinib, dasatinib, ponatinib, bosutinib	<b>7453</b>
<b>KIT and PDGFRA mutations</b>	GIST	Imatinib, nilotinib, dasatinib	<b>1189</b>
<b>HER2 amplification</b>	Breast and gastric cancers	Trastuzumab, lapatinib (breast)	<b>9680</b>
<b>KRAS mutations</b>	Colorectal cancer	Panitumumab, cetuximab	<b>22011</b>
<b>EGFR mutations</b>	Lung cancer	Gefitinib, erlotinib	<b>24558</b>
<b>ALK translocations</b>	Lung cancer	Crizotinib	<b>21183</b>
<b>ROS1 translocations</b>	Lung cancer	Crizotinib	<b>5414</b>
<b>BRAFV600 mutation</b>	Melanoma	Vemurafenib, dabrafenib	<b>5534</b>
<b>g/t BRCA mutation</b>	Ovarian cancer	Olaparib	

### (3) 遺伝子検査の実施状況

フランスでは抗がん剤や治療法の承認状況に応じて検査体制を整備している。

- 抗がん剤が承認されると同時に実施件数が急激に増大する。大腸がん(*KRAS* tumours)、肺がん(*EGFR* in their tumors)の例をみると、それぞれの治療法が欧州医薬品庁(EMA)により承認されると同時に実施件数が急増している。それを受けて、INCa はこれらの検査・治療にむけた予算を拡充している。
- 治療薬の承認に伴って体細胞変異を対象とした遺伝子検査へのニーズが高まっている。そのニーズを受けて、基盤整備のために予算が増加された。その予算は、INCa と保健省の両方が賄っており、INCa は検査の立ち上げコストを、フランス保健省はその運営費を拠出している。2016年からは、検査実施のための運営費を保健省のRIHN (Référentiel des Actes Innovants Hors Nomenclature) が用意している。
- 遺伝子検査の品質保証に関しては、施設向けにガイドラインを策定している。外部専門家によるアセスメントも実施している。
- HPST法により、2020年までには、公的、民間を問わず、フランスに所在する検査施設はISO 15189標準の認定を受ける必要がある。そのため、28の分子遺伝子センター等も迅速に認定されるように準備を進めている。
- 新しい分子標的治療への取組も行っており、治療法が承認されれば、すぐにその治療法に対応した検査を実施できるように体制を整えている。例えば、図 9-54 に示すように、*KRAS* と *BRAF* の変異を伴う大腸がん、*BRAF* と *KIT* の変異を伴う皮膚がんなど

- どについて、新たなバイオマーカーを検査する体制をすでに整備している。
- 何らかの医学的対応が可能な (Actionable) 遺伝子変異の数が増えるに伴い、2015～2016年において、単一遺伝子 (Gene by gene) 戦略から、複数の遺伝子が複数の疾病につながっている複合戦略 (Multiplexed strategy) に切り替えることを目指している。



**Offer each patient in France an equal access to molecular tests as soon as a therapy is available**

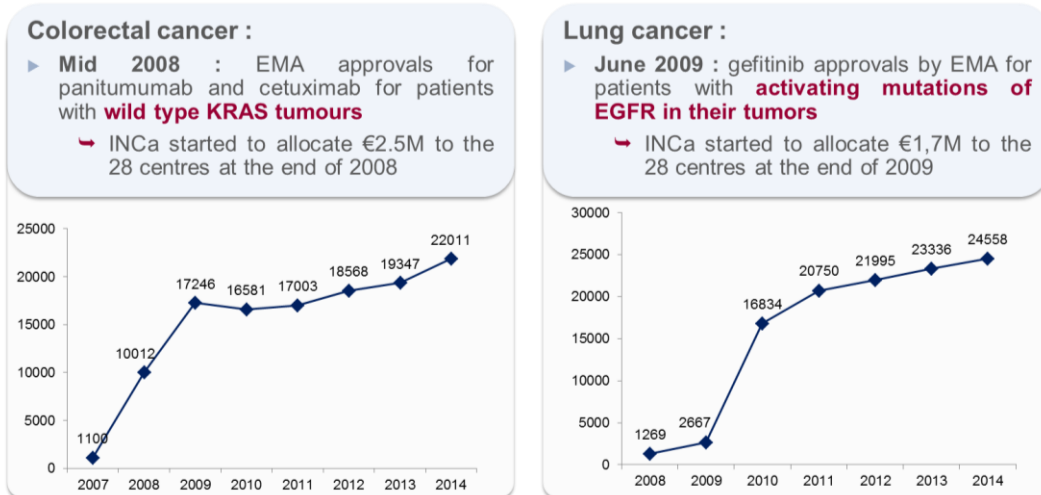
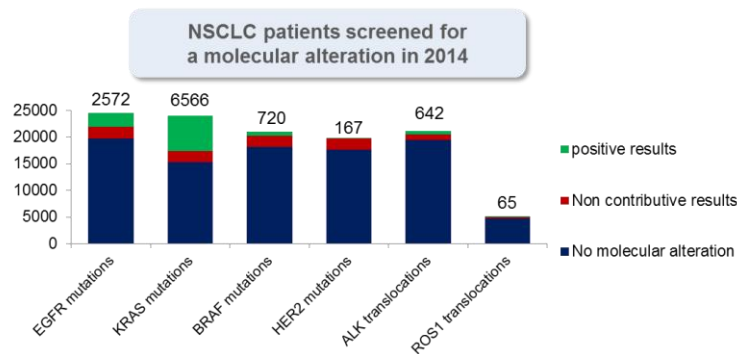


図 9-53 大腸がん、肺がんの遺伝子検査件数の推移 (出所：インタビュー先提供資料)

**INCa set up a program for prospective detection of emerging biomarkers :**

- ▶ *EGFR*, *KRAS*, *HER2*, and *BRAF* mutations screening and *ALK* and *ROS1* translocation screening for patients with NSCLC
- ▶ *KRAS* and *BRAF* mutations screening for patients with colorectal cancer
- ▶ *BRAF* and *KIT* mutations screening for patients with melanoma



**Be ready to perform the test as soon as the therapy is available**

図 9-54 新規分子標的治療への取組 (出所：インタビュー先提供資料)

### 9.5.3 フィンランド

フィンランドにおけるゲノム研究の動向としては、フィンランドで最初に設置されたバイオバンクである **Auria Biobank** について調査した。また、フィンランドは社会保険庁 (**KELA**) が集中管理型医療情報アーカイブ (**KanTa**) の構築を進めており、電子カルテが一元化され、**KELA** カードという個人 ID で医療情報へのアクセスが可能となっている。本章の内容は以下の通りである。

- (1) フィンランドにおけるバイオバンクの根拠法であるバイオバンク法
- (2) **Auria Biobank**

#### (1) バイオバンク法

フィンランドでは、2012年にバイオバンク法 (**Biobank Act 688/2012**) が成立し、2013年9月に施行となった。バイオバンク法は、バイオバンクにおける生体試料の収集・研究への活用を規定している。図 9-55 にバイオバンク法の概要を報じた記事を示す。

- バイオバンクを対象とした法律は以下のものがあり、2013年9月から効力を持つ。
  - ✓ バイオバンク法 688/2012
  - ✓ 指令 (**Decree**) 643/2013 (インフォームドコンセント)
  - ✓ 指令 (**Decree**) 649/2013 (既存試料の移行)

その他の法令には以下のものがある。

- ✓ 医療研究法 (488/1999)
  - ✓ 個人情報法 (523/1999)
  - ✓ 政府活動の公開性に関する法律 (621/1999)
  - ✓ ヒトの臓器及び組織の医療使用に関する法律 (101/2001)
  - ✓ その他
- バイオバンク法は、試料を用いる研究を支援することを目的としている。具体的には、研究目的のための試料の利用方法を改善し、試料の共有による有効活用を促進すること、またプライバシーの保護と本人の意思決定を十分に配慮することを目的としている。さらに、試料の使用に関する様々なルールを明確化する目的もある。
  - バイオバンク研究とは、以下の目標に向けて、バイオバンクに蓄積された試料やその関連情報を利用して行う研究を意味している。
    - ✓ 健康増進
    - ✓ 疾病のメカニズムの解明
    - ✓ 健康管理や医療に使用する製品や治療方法の開発
  - バイオバンク法は、試料及びデータの利用を可能にするものであり、試料提供者のブロードコンセントをバイオバンクにのみ適用する。ブロードコンセントは、個別の試料や個別研究の同意ではなく、確定していない将来の研究プロジェクトにおける研究利用を可能とするものである。この同意は、提供者が撤回するまで有効である。また、撤回以前の研究結果は利用可能となる (バイオバンク法 12 条)。

- 各バイオバンクは、フィンランド国内におけるヒト試料のみを対象とする。植物や他の動物に関する試料は取り扱っていない。また、試料を利用した研究者は、研究結果をバイオバンクに返却しなければならない。それにより研究実績がバイオバンクに蓄積される仕組みを作っている。
- バイオバンク法の施行により、約 10 のバイオバンクが構築されている。バイオバンク間で類似した同意が得られることによって、複数のバイオバンクによるコホート研究が実施可能であるが、一方で管理手続きや病院間で異なる電子カルテシステムなどの面で課題が残っている。バイオバンクの機能には、研究参加者に対する検査結果の返却を行うことが含まれているが、まだ情報基盤の構築やその試行研究が行われるまでには至っていない。

Focus

Categories Languages

on Finland

Focus 2015 / Why Finland

## FINNISH BIOBANKS HAVE GREAT POTENTIAL

Finland has what it takes to become a leader in international biobank research and the commercial utilisation of genome data.

TEXT: Leena Koskenlaakso  
PHOTOS: Shutterstock



A biobank is a repository for human samples donated for medical research by patients. The samples provide human genome data that can be used for identifying the best treatment for each individual patient, and for detecting the risks of the onset of a genetic disease. That is why biobanks can act as a gateway towards personalised medicine, targeted drugs and commercial genome services.

### Biobank act lays down the rules

"The Finnish Biobank Act came into effect in autumn 2013, and the first authorised Finnish biobanks started their operation during 2014. The Biobank Act specifies the requirements for operating biobanks, secures the rights and privacy of sample donors, and defines the role of corporate collaboration. Together with the national genome strategy, to be launched this year, this opens up research possibilities that are unique on a global scale," says director Antti Kivela of Sitra, the Finnish Innovation Fund.

Biobanks have also a lot of commercial potential. They can partner with pharmaceutical and diagnostic companies and submit samples for clinical trials, for example.

### Many unique assets

"Finland has a comprehensive public healthcare system, high-class genomics research, coherent

Tags:

[biobanks](#), [genome data](#), [medicine](#), [research](#), [Sitra](#)

Similar articles:

[Great Expectations](#)

[LE GRAND POTENTIEL DES BIOBANQUES FINLANDAISES](#)

[Anatomy of a deal](#)

[Healthy dose of brainpower](#)

f Like 87
t Tweet
+1 0

図 9-55 フィンランドのバイオバンク法に関する記事  
(出所：<http://focus.finland.fi/finnish-biobanks-great-potential/>)



## (2) Auria Biobank

以下に、Auria Biobank の 1) 概要、2) 試料収集の状況、3) インフォームドコンセント、4) 重要な結果が得られた場合の対応、5) 研究プロセス、6) 治療経過の追跡について述べる。

### 1) 概要

Auria Biobank の概要は以下の通りである。

Auria Biobank は、フィンランドにおけるバイオバンク法に基づいて認可を受けた最初のバイオバンクであり、University of Turku 及び 3 つの地域 (Southwest Finland, Satakunta, Vaasa) に所在する病院からの試料を所有している。

- 病院で診療を受ける計 90 万人を対象としており、提供者の医療データと連結したヒト由来の試料が収集されている。試料になり得るのは、血液、組織 (フレッシュ、ホルマリン固定、パラフィン包埋)、DNA、唾液、尿などである。
- Auria Biobank は、研究者や企業の研究インフラとして利用されるだけでなく、大手製薬会社と医学研究グループとの共同研究も継続的に行われている。
- 試料を利用する研究者には、解析から得られた結果の返却が義務付けられており、その情報がバイオバンクに蓄積される。

### 2) 試料収集の状況

試料収集の状況は以下の通りである。

- クリニカルバイオバンクであり、試料は病院での診断用試料がベースとなっている。バイオバンク法の制定以前に収集された試料も含まれており、その歴史は長い。
  - ✓ バイオバンク法の施行以前に収集された臨床用及び研究用の試料も、バイオバンク法 13 条に定められた手順により、バイオバンクに移行できる。
  - ✓ University of Turku の診断用組織標本は、1930 年に Hospital Pathology が設立されて以来保管されている。
  - ✓ 1986 年以降、診断に関する情報が保管されており、2000 年以降は診断のみならず、治療結果等の全ての情報が電子的に保存されている。
  - ✓ FFPE 処理済の 100 万以上の組織がバイオバンクに移行されており、これらの試料には、関連する臨床データ (誰のものであり、いつの時点での取得か、どのような臓器かなど) が付随している。
- バイオバンク法が制定前に収集された試料もバイオバンクに移行されたが、その際には、パブリックアウトリーチ活動を実施した。すなわち、移行前に、地元の新聞、ラジオ、TV などに広告を掲載し、市民に呼びかけるなどの周知活動を行った。ウェブサイトにおいても公示した。特定のオプトアウト手続きも盛り込み、意向を表明することが可能であった。法律制定前の試料をバイオバンクへ移行することについての、オプトアウトの実施件数は 8 件であった。
- 現在、かなりの規模で試料は集まっているものの、さらに多くの試料が必要であると

考えられている。Turku University Hospital では、2012 年時点で診断を受けた患者が 19 万人おり、それぞれの患者には、平均で 2.9 の診断結果がある。表 9-13 は、疾患別の患者数の比較である。現在、Auria Biobank は、継続的に試料の収集活動を行っており、2015 年 4 月からは、“Capture All Newcomers”を開始している。年間 30 万人の患者が Auria Biobank と連携する病院に来院しているが、これらの病院においては、患者全員に対して試料（EDTA 処理された 10ml の試料）の提供を求めている。一方で、バイオバンクの試料収集には、患者の診断や治療を脅かしてはならないという方針を根底に置いている。

表 9-13 Turku University Hospital の疾患別の患者数  
(出所：インタビュー先提供資料)

診断	患者数 (人)
本態性高血圧症	14,814
心房細動・心房粗動	7,316
2 型糖尿病	5,565
睡眠時無呼吸	5,466
詳細不明の腹痛	4,918
急性上気道炎	4,689
肺炎	3,618
気管支喘息	3,555
白内障	3,052
アテローム硬化性心疾患	3,023

### 3) インフォームドコンセント

試料利用に関する同意（インフォームドコンセント）を以下の方法で取得している。

- A. 診断用採血や診断または治療手術のために来院した患者全員に書面で同意を求める。
- B. Auria Biobank のホームページからダウンロードした同意書を通じて同意を求める（この場合には、同意書を Auria Biobank に郵送してもらう）。

### 4) 重要な結果が得られた場合の対応

Auria Biobank は、重要な結果が得られた場合の再連絡について、以下のような統計結果を得ている。

- 「私の試料から私の健康にかかわる重大な知見が得られた場合、Auria Biobank から、連絡を受けることに同意するか」という問いに対し、99.4%が同意すると回答している。
- 「追加の試料の提供や、当該同意でカバーされない新規の研究への参加について、Auria Biobank から、連絡を受けることに同意するか」という問いに対し、92%が同意

すると回答している。

## 5) 研究プロセス

図 9-56 は、試料収集から医療応用に至るまでの一覧の流れを示している。

- Auria Biobank は、この一連の流れ（同意の取得から、生体試料の収集、DNA の精製、ゲノム配列の決定、研究・医療応用に至るまで）を管理している。
- 遺伝子検査ラボにおける品質管理を実施しており、Quality Management System においては ISO 標準に準じている。
- 全ての臨床データベースは個人 ID を通じてリンクされる（図 9-57）。データ保管と解析については、BC Platforms 社と連携している。BC Platforms 社は、ゲノム解析に関するインフォマティクスを提供するソフトウェア会社であり、フィンランドの首都であるヘルシンキに所在する会社であった。2014 年には、本社をスイスのバーゼルに移した。

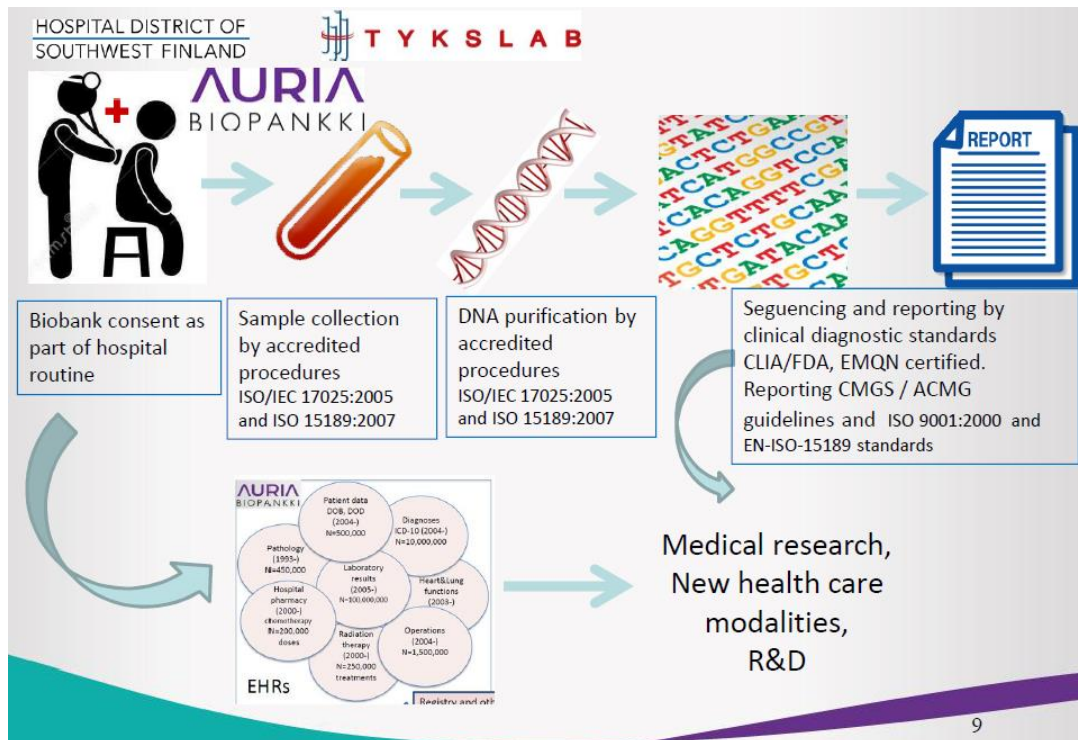


図 9-56 試料収集から医療研究への流れ  
(出所：インタビュー先提供資料)

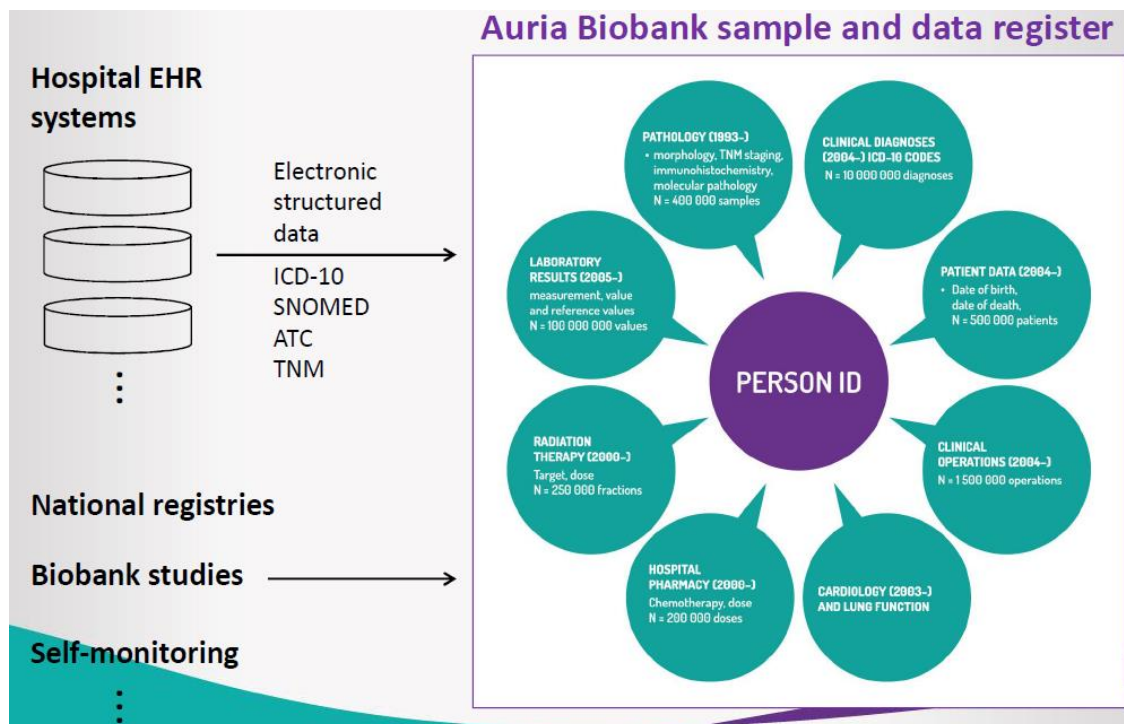


図 9-57 個人 ID によるバイオバンク試料と臨床情報の統合管理  
(出所：インタビュー先提供資料)

## 6) 治療経過の追跡

Auria Biobank は患者の治療経過を追跡している。

- Auria Biobank では、各個人の生体試料やデータが充実している。臨床診断、病理標本、がん治療方針、検査結果等を数年間にわたって取得している。治療後の追跡調査も行っている。
  - ✓ ある多発性骨髄腫患者の場合には、診断・治療を受けた 55 歳から 60 歳までの関連医療データを時系列で記録している。
  - ✓ 治療方針の生存期間への影響を調べる目的で、大腸がんなどの疾患における、個人別の治療結果をフォローしている。
- Digital phenotyping に取り組んでいる。ICD-10（国際疾病分類第 10 版）の疾患分類に基づき、表現型の相違について以下の観点から検討を進めている。
  - ✓ ゲノム解析のため
  - ✓ 新しいバイオマーカー発見のため
  - ✓ 革新的な臨床治験のため
  - ✓ 臨床治験の参加者募集のため
- 昨年（2015 年）は、50 の研究プロジェクトに対して試料の提供を行った。ほとんどの利用申請について承認しているが、試料入手が難しいという理由で、申請を拒否したケースもある。
- 試料やデータの分譲は迅速に行っている。試料利用についての申請が届いた際には、

毎月開催される科学審問委員会 (Scientific advisory board) で諮ることになっている (結論が得られるまで申請時から1ヶ月ほどかかる)。承認された場合には、2~4週間以内に、Material Transfer Agreement (MTA) などを交わし、バイオバンクから試料・データを受け渡す。研究終了後、利用者は得られたデータ等をバイオバンクに返却することになっている。そのため、バイオバンク側では、継続的にデータを蓄積・拡充できる。

#### 9.5.4 エストニア

エストニアは、e-Estonia と呼ばれる先進的な IT 基盤を整備している。2000年に電子証明書法、Population Registry Law といった法律を可決したことで、e-Cabinet (行政に関するサービス)、e-Tax (税に関するサービス) などの「電子政府」サービスを開始している。また IT 基盤を利用して、医療情報を電子化し、自分自身の健康情報にアクセス可能なサービスなどを展開している。

ゲノム医療に関しては、1999年に Human Genes Research Act (HGRA) を制定しており、これが、今日のバイオバンク事業 (University of Tartu による Estonian Biobank) の礎となっている。

本章の内容は以下の通りである。

- (1) e-Estonia
- (2) Estonian Biobank

##### (1) e-Estonia

以下に、e-Estonia の 1) 概要、2) インフラ・セキュリティ、3) 医療関連サービスについて述べる。

##### 1) 概要

以下に e-Estonia の概要をまとめる。

- e-Estonia はエストニアの代表的施策であり、エストニアにおける電子社会化活動を意味する。さまざまなグループからの問い合わせに応じるために、ショールームを設けており、年間700件以上の視察を受け入れている。
- エストニア国民における「IDコード」への歴史は古く、約100年前から特有のIDコードを使い、国民の情報収集やコミュニケーションの円滑化を図ってきた。その伝統は今も脈々と受け継がれている。さらに、エストニアが e-Estonia を実現させた背景としては、人口が少ない国 (2015年のデータでは人口では131万人、GDPでは205億ユーロ) にとって、技術力を駆使し、近隣諸国との間で競争的優位を確保することが求められたことがある。
- 2007年にエストニアはロシアから大規模なサイバー攻撃を受けたが、世界で初めて

サイバー防衛に成功し、国際的な注目を浴びた。それ以来、首都である Tallinn は NATO におけるサイバーディフェンスセンターの本拠地となっている。e-Society の開発から 30 年が過ぎようとしている現在、エストニアは、電子投票 (i-Voting) や電子内閣 (e-Cabinet)、電子医療 (e-Health) などの導入をめざす他の国々の研修場所となっており、世界 40 カ国以上がエストニアのソリューションを利用している。例えば、今年、フィンランドはエストニア型のシステムを導入することを予定している。この背景には、フィンランドがエストニアより早く個人 ID システムを始めたにも関わらず、それほど普及しなかった経緯がある。

- 国民、政府、ビジネスなどの間で、e-Estonia の利用率は高く、さまざまなアプリケーションを開発、導入、拡大、浸透させている。電子政府サービスは、年間 1 人当たり平均 26 回利用している。95%の学校が連絡や報告業務で e-School のサービスを使用している。官民のサービスがオンライン上の「セルフサービス」で利用できる。資産管理や結婚などに関連することは一部対面で行われているが、オンライン上でほとんどの取引や手続きが可能である。
- ビジネスの場での電子サービスが確立されており、利用率が高い。e-Business registry を使えば、30 分程度で会社設立ができる。また、税申告も電子的に行うのが一般的になってきている。例えば、98%の所得税申告が e-Tax board で行われており、99.8%の銀行振り込みが電子的なものである。
- 医療の分野でのオンライン利用率も高い。例えば、処方箋の分野では、2014 年には、95%の処方薬の購入が e-Prescription で行われている。医療データへのアクセスを制限することができるが、医師がアクセスできることがデフォルト設定となっている。
- オンライン投票システムも発達しており、2015 年選挙では、30%以上の投票がインターネット経由となった。特に、このサービスは、海外居住者にとって利便性が高い。現在、エストニアの在外大使館では、「データ大使館 (Data embassy) プロジェクト」に取り組んでおり、万が一、同国のシステムが攻撃されても、在外エストニア大使館のシステムがバックアップできるような体制の構築を目指している。

## 2) インフラ・セキュリティ

e-Estonia のインフラ及び情報セキュリティ関連技術は以下のように整理できる。

- IT の普及率は高く、80%の世帯にコンピュータがある。また、ブロードバンドの普及率も高い。88%の世帯でブロードバンド (3G あるいは 4G) を使用している。インターネットアクセスが社会的権利だとみなされている。
- ID カードとモバイル ID が電子政府のベースとなっている。このような取組は、2000 年にフィンランドで始まったが、フィンランドではあまり普及していない。エストニアは、2002 年に ID カードを導入したが、広く普及した。今では、ID カードの保有者は国民の 94%に達し、15 歳以上には ID カードの取得を義務付けている。
- ID カードは e-Estonia の主要ツールである。e-Estonia の利用に当たっては、e-Residency サービス (図 9-58 参照) による登録が必要であり、登録により ID カードを受け取ることができる。エストニアの国民 ID カードシステムは単なる写真付の ID を超え

て、e サービスに対して安全にアクセスできる世界でも最先端なツールである。カード上のチップには、2つの個人認証番号（PIN）が入っており、1つは4～12桁の認証番号であり、もう1つは5～12桁の電子署名である。

- IDカードにおける認証番号の一般的な利用用途は次の通りである。
  - ✓ エストニア国民にとってEU域内の旅行に使える公的ID
  - ✓ 国民健康保険証
  - ✓ 自宅コンピュータから銀行口座にログインする際の証明書
  - ✓ TallinnとTartuにおける公共交通機関のプリペイド切符
  - ✓ 電子署名
  - ✓ 電子投票
  - ✓ 自身の医療記録や税申告などの国のデータベースにアクセス
  - ✓ 電子処方箋（e-Prescription）の受け取り
- IDカードを用いた電子署名（Digital signature）の導入が、会社登記ポータルやi-Votingシステム、e-Tax申告などの署名が必要なe-Serviceの導入など、e-Estoniaの普及に弾みをつけている。電子署名の活用は、1年間にGDPの2%相当の費用削減効果があるとも考えている。エストニアでの電子署名システムは、事業者も自由に電子署名システムを利用し、様々なウェブベースのサービスで活用できている。このような取組は、2000年3月、議会が電子署名に従来の直筆署名と同様の法的根拠を与える法を可決したことが、きっかけであった。
- さらなる改善にむけたコンセプトとして、「ゼロクリック（Zero click）サービス」の導入を検討している。「ゼロクリック」とは、「ワンクリック」以上に簡単であるとの意味で用いており、これを導入すれば、例えば、税申告のための用紙への記入も、オートフィルのように、必要な情報が自動的に記入され利用者がただ見直すだけでよくなるため、より効率的なサービスを提供できるようになる。

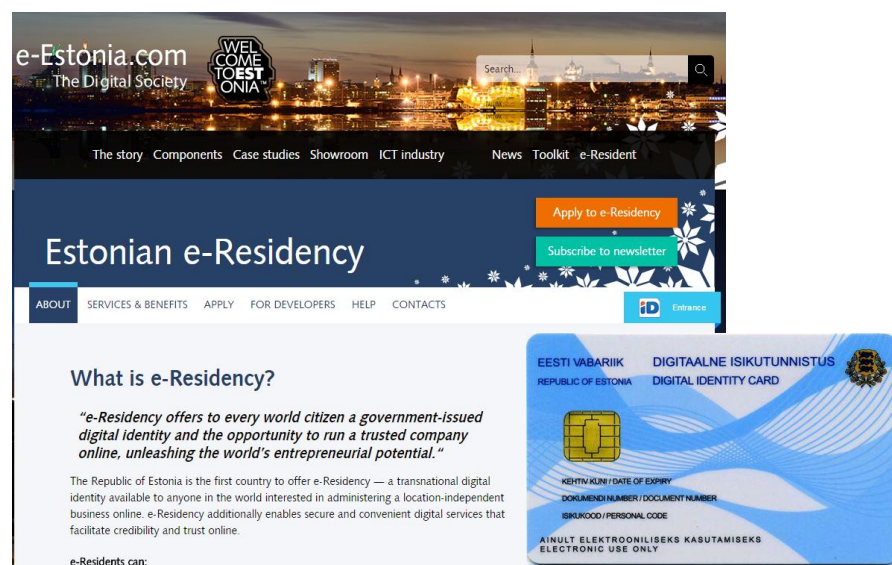


図 9-58 e-Residency のホームページと ID カード  
(出所：<https://e-estonia.com/e-residents/about/>)

### 3) 医療関連サービス

以下、医療関係サービスの概要を示す。

- e-Health サービス（出所：<https://e-Estonia.com/the-story/how-we-got-there/>）
  - ✓ e-Health は、サービスの提供プロセスの設計を見直すことで、サービスの向上を図っている。現在、医師は 20 分のうち 12 分をコンピュータ操作に費やしていることから、この作業を改善する余地がある。今までは、患者・消費者向けのサービス（アポイントメントや個人の薬の履歴など）にフォーカスをあてていたが、今後は医師などのケアプロバイダー向けのサービスを拡充していく。
  - ✓ 現在、看護師と医師の比率が 3:1 の医療サービスセンターを新設中である。
  - ✓ e-Health に登録されるデータの品質が未だ大きな課題となっている。
- 電子カルテ（出所：<https://e-Estonia.com/?component=electronic-health-record>）
  - ✓ エストニアの電子カルテは、国内の様々な医療機関のデータを統合し、各患者の記録を作成する全国的なシステムである。一極集中的に管理している国家データベースのように見えるが、実際には各医療機関から必要に応じてデータを取り出し、共通フォーマットで閲覧できるような方法をとっている。
  - ✓ 救急時には、医師が患者の血液型やアレルギー、最近の治療記録、受診中の治療、妊娠の有無などの重要な情報を確認できるようになっている。
  - ✓ このシステムは統計調査にも利用され、所管省庁は健康状態の傾向、疫病の推移、医療資源が適切に利用されているかを確認できる。患者は自身や自身の子供の記録にアクセスでき、電子 ID カードを用いて患者ポータルにログイン後、過去の診療歴や現在の処方状況を確認できる。
- 電子処方箋（出所：<https://e-Estonia.com/?component=e-prescription>）
  - ✓ エストニアの電子処方箋（e-Prescription）では、医師がオンラインのフォームを使って電子的に処方箋を発行することができる。薬剤師は患者情報をシステムから取り出し、薬を処方する。患者は薬局で ID カードを提示するだけで処方箋を受け取ることができる。
  - ✓ エストニア国内の全病院・薬局がこのシステムと繋がっている。また電子処方箋システムは、国民医療保険とも繋がっており、患者の医療補助金に関する情報も同時に判明することになる。
  - ✓ 薬の再処方についても、医師の診察は不要となっている。患者が医師とメールやスカイプ、電話でコンタクトを取り、医師がコンピュータ上で簡単に再処方ができる仕組みとなっている。これにより、患者と医師の双方で時間の節約ができ、医療機関は事務コストが低減できている。また、2013 年には処方箋のうち、電子発行されたものは 95%となっている。
- 情報利用に関しては、倫理的・法的側面において、厳格な運用を行っている。センシティブな情報を取り扱う医療データや犯罪データなどについては特に注意を払っている。例えば医師や警察などがデータを不正利用した場合、不正を犯した者を解雇処分することもできる。



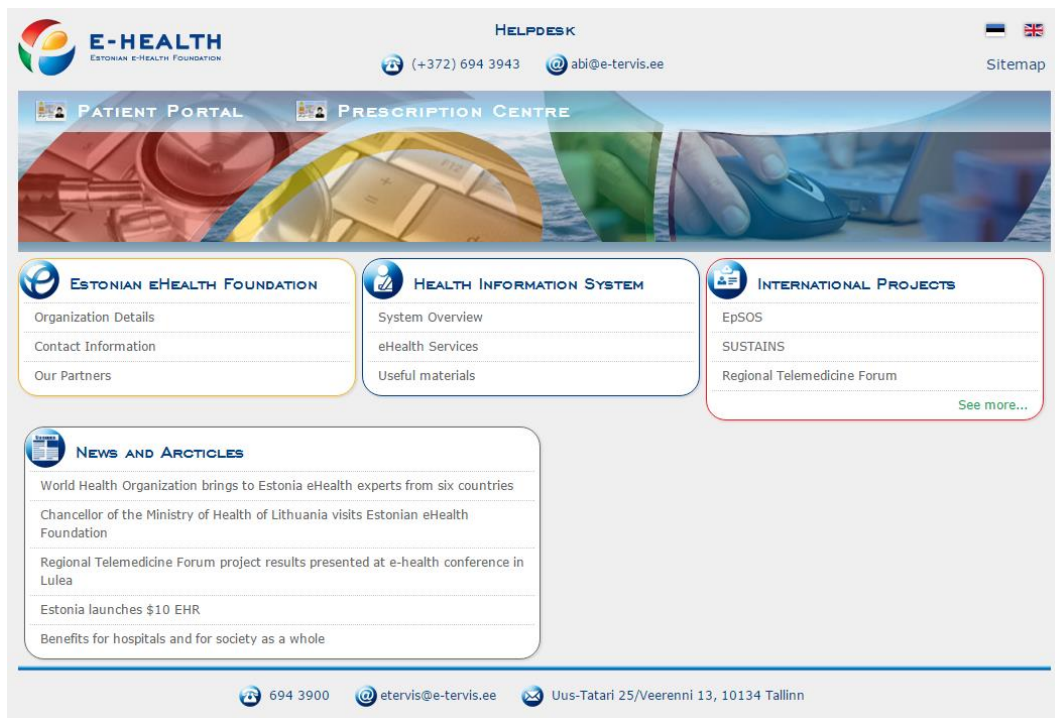


図 9-59 e-Health のホームページ  
(出所：<http://www.e-tervis.ee/index.php/en/>)

## (2) Estonian Biobank

2000年にバイオバンクに関する法律として Human Genes Research Act (HGRA) が成立した。これにより、法律に沿った同意書に基づいて、国民の健康に関する情報と合わせて採血試料の収集が可能となり、国民の5%に当たる52,000人の登録者という膨大なデータを保有するに至っている。

以下に、Estonian Biobankの1) 略歴、2) 概要、3) 試料の保存、4) 試料の提供、5) インフォームドコンセント、6) 遺伝子検査結果の返却、7) 実施中の研究について述べる。

### 1) 略歴

以下に、University of Tartuにおけるバイオバンクの歴史を示す。

- Human Genes Research Act (HGRA) は、1999年にエストニア政府が必要性を判断し、2000年12月に議会を通過、2001年1月に施行に至っている。
- 2000年に、エストニア・ゲノムプロジェクト基金 (EGPF) が設立された。目的は、住民ベースの大規模バイオバンクを設立し、遺伝学・ゲノミクスの研究開発、ゲノムデータ及び健康データの収集、遺伝学研究の成果の公衆衛生への適用を行うことにある。
- 2002年10月に3郡でゲノム情報収集のパイロットプロジェクトを開始し、2004年にはプロジェクトを全国展開した。

- 2007年4月からEGPFは、University of Tartu Estonian Genome Center となっている。

## 2) 概要

Estonian Biobank は住民ベースのバイオバンクであり、University of Tartu の Estonian Genome Center が運営する。

- ヒト遺伝子研究法 (HGRA) に基づいてデータと試料が収集されており、参加者は全員が同意書に署名している。
- 登録者数は18歳以上の約52,000人(全人口の約5%)であり、年齢、性別、地域などの情報がある。
- 登録者の構成は、エストニア人83%、ロシア人14%、その他3%からなる。医師経由のランダム募集で、希望者から試料を採取する。職業や4世代前までの家族の健康に関する情報、運動、食事、喫煙、飲酒などの情報も収集する。
- またICD-10準拠の医療履歴や健康状態、また薬、身長、体重などの情報も記録する。
- 採取した血液を、DNA、血漿、白血球に分離し、低温保存する。
- DNA 試料からジェノタイピング及び配列決定用のサンプルを作成する。全ての手順はISO9001-2008に準拠し、LIMS (Laboratory Information Management System) で管理する。
- ランダムに選んだサンプルに対してDNA解析を行う。全ゲノム配列決定(100件)、SNPデータ(2万件)、NMRメタボローム・データ(1万1,000件)を研究用に公開している(出所：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518929>、<http://www.geenivaramu.ee/en/access-biopank/data-access>)
- 登録者(全人口の5%)の年齢別分布とエストニア人口の年齢別分布を比較すると、女性の比率が人口より多いなどの傾向がある。また、経済・社会的な属性では、人口全体よりも登録者の方が高学歴に傾いているといった違いはあるが、おおむね人口の属性と大差ないデータとなっている。

## 3) 試料の保存

取得された試料は、以下の状況にある。

- 52,000 に及ぶ健常者からの120万個のアリコートを保存している。
- DNA、血漿、白血球は液体窒素で満たされたタンクに保存している。血漿や白血球は、手動で試料を取り出している。このため、研究利用のリクエストに対しては、一日に500~600試料以下の取り出しになるように制限を設けている。一方、DNA試料については取り出しを自動化しており、一日に最大で5,000試料の取り出しが可能である。



図 9-60 保存タンク  
(出所：訪問時に撮影)

#### 4) 試料の提供

バイオバンクとゲノム研究・医療への応用に関しては以下の状況にある。

- DNA 試料に関しては、1年に30,000件のリクエストを受けている。現在は、試料よりもデータのリクエストが多くなってきており、リクエストの3分の2がデータでの提供となっている。
- バイオバンクは、ゲノム研究・医療を実施する大学とは独立して運営している。最終的な目標は、ゲノミクスを臨床の場に導入することである。患者はゲノム医療に対して関心が高いが、病院はゲノム医療が予防目的で治療に結びつかないと考えており、インセンティブを感じていない状況である。
- e-Health は、デジタルアーカイブの役割を果たしている。医療データにこれまでの個人の治療歴などが登録されているため、これまでの記録を鳥瞰図的 (Helicopter view) に閲覧できるようになっている。

#### 5) インフォームドコンセント

試料提供に関する意識やインフォームドコンセントの運用は以下の通りとなっている。

- エストニア人の70%がバイオバンクにおけるゲノム研究を支持している。国民は一般的に大学を非常に信頼しており、大学の活動については支持が高い。また政府が個人データを所有することに大きな抵抗感はなく、プライバシーよりも研究やシステムの利便性・恩恵の方に関心があるようである。
- ヒト遺伝子研究法 (HGRA) には、生体材料 (Biomaterial) の保存に関して拒否できることが明記されている。オプトアウト条項には、以下のような種類がある。
  - ✓ 再連絡からのオプトアウト
  - ✓ 個人情報からのオプトアウト
  - ✓ 試料保存からのオプトアウト、など

## 6) 遺伝子検査結果の返却

遺伝子検査結果の研究参加者への返却に関する状況を以下に示す。

- バイオバンクに保存されている試料に対しての遺伝子検査結果の返却を開始しようとしている。法律は、人々の知る権利を保障している。
- 現在までに2万件のゲノム解析を実施した。そのなかには、2,500件の全エクソーム解析と、2,500件の全ゲノム解析が含まれている。ゲノム解析の結果を少しずつ返し始めようとしている。
- 50,000件のゲノム解析が完了した後、数千のSNPを利用してありふれた複合疾患のリスク予測アルゴリズムの開発に着手しようとしている。具体的には、冠状動脈性心臓病、2型糖尿病、緑内障などである。その場合、リスクのあるグループの上位20%への検査結果の返却を開始する予定である。50,000人の患者に対し、検査結果の返却に対し通知することとなる。患者には知らないでいる権利もあるので、それも考慮する必要がある。
- 遺伝子検査結果の返却に対する基準（どこで線引きし、どのグループに対して結果を返していくのか）については、かなり慎重・保守的に検討を始めようとしている。
- 遺伝子検査の結果は、診断結果としてではなく、診療方法の意思決定支援（Clinical decision support）を行うための情報として、かかりつけ医に返却する方向で考えている。

## 7) 実施中の研究

現在、Estonian Biobank が取り組んでいる研究を以下に列挙する。

- 行動様式や、日々の活動やライフスタイルの選択を追跡するプロジェクトがあり、約1000人を対象にライフスタイルを15秒ごとに追跡している。睡眠時間を推測するためにスマートフォンを利用したり、食生活や購買パターンなどを調べるために、食生活に関するアンケートを実施している。
- Social Genetic & Developmental Psychiatry, King's College London の行動遺伝学者である Robert Plomin とともに、遺伝子とIQの関連性について研究を行っている。
- エストニアは、EUの科学技術・イノベーション政策である Horizon 2020 の助成を受けて、個別化医療の研究である“Rise in Scientific Excellence and Collaboration for Implementing Personalized Medicine in Estonia”に取り組んでいる<sup>313</sup>。エストニアは、スイスのローザンヌ大学統合ゲノミクスセンター（UNIL-CIG）とフィンランドのヘルシンキ大学分子医学研究所（UH-FIMM）と協力して、個別化医療に関するプログラムに取り組んでいる。
- ボストンの Broad Institute と大手医薬品メーカーとともに、高コレステロール血症に関する研究を共同で行っている。

---

<sup>313</sup> <http://epermed.ut.ee/introduction>

## 9.6 まとめ

本調査では、ゲノム医療に関する実証研究や基盤整備を大規模に行っている米国を中心に、国家的な研究体制を構築しようとしている英国、国内の医療システムに遺伝子検査を組み込み始めているフランス、個人 ID を活用したゲノム研究・医療を狙うフィンランド及びエストニアを訪問し、実施内容・課題・今後の方向性等に関する情報を収集した。以下に調査結果をまとめる。

### 9.6.1 各国の状況

#### 【米国】

- CSER や eMERGE 等の大規模な実証研究プロジェクトにおいてクリニカルシーケンスや電子カルテ活用を実施するなかで、技術的な研究開発やインフラ整備はもちろん、研究参加者と医師との関係性や、医療経済についての研究も行っている。
- 患者への結果返却に際しては、ACMG が 56 の遺伝子から成るリストを提案している。一方で、患者自身が返却される範囲を選択可能な My46 や、症状や遺伝情報を患者自らアップロードする MyGene2 のような、患者主体的な手法の開発に向けた取組を行っている。
- CSER や eMERGE 等の大規模研究プロジェクトを円滑に進め、同時に成果を最大化するために Coordinating Center と呼ばれる代表機関がプロジェクトの運営を行う。ファンディング側 (NHGRI) は Coordinating Center にそのための資金を提供する。
- 配列決定のためのインフラ (シーケンサー等の装置や計算リソース、人材) を研究拠点に集中させて、ゲノム解析にかかるコストの削減だけでなく解析結果の品質向上・標準化を図っている。米国では、Washington University、Baylor College of Medicine、Broad Institute が 3 大拠点となっている。
- NCI は、情報基盤にかかる全体的なコストを削減し、研究コミュニティにおけるゲノム解析の大規模解析・品質向上・標準化を図るために、研究コミュニティの様々なメンバーが幅広く使用できるクラウド環境の構築を進めている。
- 研究コミュニティとして、より大規模なデータで研究を行うために、データシェアリングを進めている。NCBI は、dbGaP や ClinVar といったデータシェアリング基盤の整備・運営を行っている。
- ゲノム解析技術の進展とゲノムデータの利活用の増加に伴い、個人のゲノム情報保護に関する検討が進められている。米国では現在、個人の遺伝情報保護に関わる主な法規制には、HIPAA、Americans with Disability Act、GINA、Affordable Care Act 等がある。また、ゲノム情報の研究利用に関しては、研究倫理に関する規制である Common Rule の改定案を検討している。
- HudsonAlpha のような非営利組織がゲノム研究に取り組んでいる。HiSeq X を保有し、研究コミュニティに対してゲノム解析サービスを行っている。また、全ゲノム配列決定に基づいた診断の推進や、市民に対する教育・啓蒙活動を行っている。

- ゲノム解析拠点を中心に、体細胞変異を主な対象とした解析パイプラインの整備が進行している。また、HudsonAlpha は、独自に、Edico Genome 社の DRAGEN を組み込んだ解析パイプラインの開発を進めている。

#### 【欧州】

- 英国では、国営企業である Genomics England が 100,000 Genomes Project を進めている。その実施体制には民間企業も含まれている。配列決定は Illumina 社が全面的に担うことをはじめ、ゲノムデータに対するアノテーションにも複数の企業が参画している。疾患毎に、検査に用いる遺伝子リストの作成を進めている。
- EMBL-EBI は、欧州を中心としたデータシェアリング基盤である EGA を運営している。ゲノム研究における国際的な協力を推進する GA4GH や欧州におけるバイオインフォマティクスリソースとの連携・統合を推進する ELIXIR にも関与している。
- フランスでは、INCa の主導により、がんに対する遺伝子検査が普及している。フランス全土に点在する施設において遺伝カウンセリング等を含めた検査体制を構築している。Inserm が中心となり、Precision Medicine、Genomics England のフランス版を現在検討中であり、これに向けた新たな動きが検討されている。
- フィンランドにおけるバイオバンクの設置・運営はバイオバンク法に基づいている。どのバイオバンク活動も同じバイオバンク法に基づいて実施されているため、試料・データの活用に関する同意の内容等は似通っており複数のバイオバンクにわたるコホートの構築も可能である。ただし、病院間における電子カルテシステムの違いは課題として残っている。Auria Biobank は、BC Platforms 社のソフトウェアシステムを用いて、個人 ID に臨床データを紐付けて管理している。
- エストニアは、e-Estonia と呼ばれる先進的な「電子政府」サービスを国民に対して提供している。医療関連のサブシステムである e-Health によって、医療情報の管理が可能となっている。1999 年に制定されたヒト遺伝子研究法 (HGRA) が、バイオバンク運営の礎となっている。また、University of Tartu による Estonian Biobank は、今後、バイオバンクの試料から得られたゲノム解析の結果を研究参加者に返却する方向で検討している。

#### 9.6.2 各国の状況を踏まえて

ゲノム医療には、解決すべき多面的な課題が存在する。データ解析に関しては、医療目的でゲノム解析技術を利用する場合、解析結果の品質を高いレベルで担保する必要がある。配列決定の価格は低下し続けており、精度や計測可能な配列領域といった品質に関わる性能も向上し続けている。それを活かすためにも、解析ソフトウェア（ツールや、ツールを組み合わせたパイプライン）を継続的に開発し、データ解析の精度向上・機能拡張を進める必要がある。また、ハードウェア・ソフトウェアの両面において技術的には進歩しつつも、その限界や問題点は存在するため、解析手順の標準化や規制の策定によっても品質をコントロールする必要がある。

データ解析によって得られたバリエーションに関する情報の取扱に関しては、その臨床的な意義付けに加え、同意取得から偶発的所見（二次的所見）を含む遺伝子解析結果の返却に至る患者や研究参加者への対応が必要である。各国の医療・研究機関が、試行的にゲノム医療を実施することで、ゲノム研究やプライバシーなどへの個人・家族の関心、遺伝子解析結果の返却に対する個人・家族の認識（社会的・文化的要因など）について検討している。また、各国において、法律や規制の改正も視野に入れながら、その対応方針を定めようとしている。この策定には、実証研究によって得られた問題点やその解決策を活用しようとしている。

ゲノム医療の実践にあたって、多種多様な専門家が協同する必要がある。ゲノム医療には、配列決定、バイオインフォマティクス、バリエーションの臨床的意義付け、診療などの幅広い専門性が求められるためである。各国においてもバイオインフォマティクスをはじめとして、ゲノム医療に関わる専門性を有する人材が不足している。その人材を育成するために、研究チームに若手を加えることを推奨する等の工夫が必要である。

米国、英国、フランスなど、ゲノム医療の実証を進めている国では、それぞれの国の特徴を踏まえつつ、拠点を定めながら体制の整備を進めている。わが国にゲノム医療を普及させる条件として、このような体制を有する機関を、他の国のアプローチを参考にしつつ整備していくことが重要だと考えられる。

## 10. 今後のゲノム医療に対する課題・展望・要望

現在、一部の疾患においてゲノム研究の成果に基づく診療が実用化されており、基礎研究の成果を医療に結びつけるための「出口に向けた研究・取組」を強化すべき段階にきている。本章では、「出口にむけた研究・取組」、さらにそれを支える「基礎研究を促進する基盤整備」、そして将来的な「ゲノム医療の実現」という3つの論点について課題・展望・要望をそれぞれ整理・考察する。

### 【出口に向けた研究・取組】(10.1章)

ゲノム医療の実現化を推進するためには、基礎的な研究の成果を医療に結びつけるための実証研究の拡充、また医療実装におけるインパクトの評価、さらにはアカデミアと企業との連携強化などが必要となる。

### 【基礎研究を促進する基盤整備】(10.2章)

ゲノムと疾患との関係を見出すなどの基礎研究においては、疾患研究だけでなくデータベースやバイオバンクなどの研究基盤の整備や、データシェアリングの促進、バイオインフォマティシャンなどの専門的人材の育成などが必要となる。

### 【ゲノム医療の実現】(10.3章)

医療現場における実装を確実なものとするために、施設内・施設間における組織的な体制作りに加え、専門医や遺伝カウンセラーなどの専門的人材の育成・定着、試料や検査の品質確保、ICTの利活用、個人情報保護、ゲノム研究・医療に関する市民への啓発などが必要となる。

## 10.1 出口に向けた研究・取組

### (1) 結果の返却に関する研究

- 研究支援の対象
  - ✓ これまでのゲノム研究は基礎研究が中心であり、基礎研究を臨床研究に繋げるための研究や、臨床での利活用を目指した研究には十分な研究支援がなされていないという有識者からの意見があった。米国を中心に欧米では、クリニカルシーケンスの大規模な実証研究や、電子カルテとバイオバンクを用いたゲノム医療の実践が始まっている。今後、わが国でも、ゲノム医療の進展に向けて臨床への出口を重視した研究を拡充していく必要がある。
- 偶発的所見（二次的所見）の返却に関する研究
  - ✓ 偶発的所見（二次的所見）の返却に関して、複数の医療機関を横断する情報共有環境の構築を行う必要がある。
  - ✓ 米国の CSER プロジェクト（クリニカルシーケンスの実証研究）では、クリニカ



ルシーケンスに関する科学的なエビデンスの蓄積にとどまらず、インフォームドコンセントの取得、偶発的所見（二次的所見）への対応といった ELSI 関連への検討も実施している。また、同プロジェクトでは結果を返却された患者及び医師の行動変容等を含む社会学的研究も実施している。後続のプロジェクトである CSER2 では、これまでの研究をさらに拡充する方向へと進めようとしている。わが国でも同様の研究が必要であると考えられる。

## (2) 医療実装におけるインパクトの評価

- 公的支援を受けた研究の評価
  - ✓ 臨床までの出口に達した研究やそれに関与した研究者を正当に評価する必要がある。この評価の一手段として、本調査において構築したゲノム研究の進捗管理ツール等が貢献し得る。
  - ✓ ファンドを提供した研究を継続的に分析することによって、投資した政策コストに対する成果を把握し、費用対効果を測定できるように検討する必要がある。
- ゲノム研究の進展・影響度を測るための評価手法の開発・改善
  - ✓ ゲノム研究の進捗管理や経済影響度の推計のために、それらに必要なリソースの整備（既存データベースのリスト化、新規データベースの構築）を行う必要がある。
  - ✓ 本調査では、ゲノム研究の進捗管理ツールにより、公的データベースに登録されている論文数や臨床での検査実施有無等の量的な視点で評価を行った。今後は、量的な面だけでなく、研究の質的な視点での評価手法の検討が必要である。
  - ✓ 今回の進捗管理ツールの開発では、研究の進展は基礎研究から臨床実現への「一方通行」型をとるものと仮定し検討を行った。この過程において、リバーストランスレーションリサーチ（臨床の現場で見出される研究開発に関するニーズの発見）等の重要性が見出された。今後は、このような複雑さを加味した検討が必要である。

## (3) 医療実装を加速するための企業参画の促進

- アカデミア・企業の共創環境構築
  - ✓ アカデミア・企業の共創環境を構築し、研究によって得られた成果を適切に民間企業が利活用できることが望ましい。その環境の実現方法として、コンソーシアムの形成が考えられる。ただし、共同研究組合や有限責任事業組合等、企業の出資と、出資比率に応じた知的財産権の利用等、企業側の利活用に配慮した事業形態をプロジェクトの開始当初から検討しておく必要がある。
- 医薬品開発のための情報基盤の整備
  - ✓ 遺伝子検査結果を共有するための国家的データベースの構築を進めていく必要がある。
  - ✓ 遂行中のプロジェクトで収集した試料の残余検体に関する状況を公開することも重要になっている。
- 暗号化・匿名化技術の開発
  - ✓ 遺伝情報の厳密な管理体制構築に向けた ICT 基盤の構築を進める必要がある。そ

のためにも、ゲノム情報の暗号化・匿名化技術を開発している企業とアカデミアとのコネクション形成を支援する必要がある。

- ✓ 医療機関や研究機関が暗号化・匿名化技術をスムーズに導入できるようにするために、そのベストプラクティスを公開することも有用であると考えられる。
- ✓ 米国では、NIST（国立標準技術研究所）が暗号化アルゴリズムを AES に統一しているが、わが国では企業毎に技術開発を進めている。標準化のメリット・デメリットや、標準化の推進（あるいは推進しない）を検討する必要がある。
- 企業への公的な情報の提供
  - ✓ ゲノム医療に関心を持つビジネスを検討している企業に対して、事業計画の策定を支援するための公的な情報（研究の進展状況や市場規模）を提供していく必要がある。

#### (4) 海外における先行事例の活用

- 欧米における既存事業
  - ✓ 米国の CSER、eMERGE では、医療とゲノム研究を融合させていくために、基礎的な研究や技術開発に加えて、拠点の選定と連携体制の整備や、倫理的・社会的対応等、医療実装に関わる様々な問題について取り組んでいる。さらには、CSER や ClinGen 等を中心に、従来とは異なる結果の返却プロセスについての検討や、検査内容の研究への活用を試みている（My46、MyGene2、GenomeConnect、Metastatic Breast Cancer Project 等）。わが国においても、このような取組に関して早急に検討していく必要がある。
  - ✓ 英国の 100,000 Genomes Project は、患者の選定・同意取得、サンプル取得、シーケンシング・バリエーション同定、アノテーション、バイオバンクとデータベースへの登録などを一貫して実施する仕組みを構築している。そのために、イングランド各地に 13 カ所の Genomic Medicine Centre を設置している。わが国でも、このような拠点化を進めるかについて検討する必要がある。
- 欧米における今後の政策動向
  - ✓ 2017 年から開始される CSER2 では、対象疾患や集団を拡大するとともに、費用対効果の分析、結果を返却された患者や臨床医の心理的影響や行動変容等についてさらに踏み込んだ研究を行う。

## 10.2 基礎研究を促進する基盤整備

### (1) 情報基盤整備・バイオバンクの活用

- 大規模な情報基盤の整備
  - ✓ 米国では、ゲノム研究のために必要なデータベース・解析パイプライン等を利用できるクラウド（GDC等）の整備が進みつつある。わが国でも、関連する研究機関・医療機関が利用可能な次世代の共通情報基盤の検討を国主導で進める必要がある。情報基盤の整備を分散するのではなく、クラウド等を活用した共有基盤を用いることで、コストの大幅な削減を実現できる可能性がある。
  - ✓ ゲノム情報の蓄積には、大規模なデータの処理や記録資源が必要であり、それに伴う高速通信技術が必要となる。具体的な基盤の整備にあたっては、テープアーカイブや高速通信技術、クラウドといった新規・既存技術の組み合わせを検討する必要がある。
  - ✓ 多くのゲノム解析の関係者が効果的・効率的に情報解析を行えるように、国内に標準的なゲノム解析パイプラインを整備する必要がある。
- バイオバンクの利活用
  - ✓ 公的バイオバンクのさらなる利活用にあたっては、研究コミュニティに対する一層の情報提供が必要である。具体的には、試料に関するカタログデータベース等を用いて、バイオバンクの利用方法や利用価格等の情報共有を図る必要がある。
  - ✓ バイオバンク等の活用により、収集された試料や情報は、二次活用の可能性が高い。この観点から、海外事例などをもとに、電子的な同意方法も含め、研究参加者の同意のあり方や、個人情報保護への対応を検討していく必要がある。

### (2) データシェアリングの促進

- データシェアリング文化の醸成
  - ✓ 公的資金を使った研究成果の共有は、研究費の使用における透明性や説明責任の確保だけでなく、データの二次利用の促進にも繋がるために重要である。
  - ✓ データシェアリング基盤に対してデータを登録するインセンティブを確保する必要がある。米国では、dbGaPやClinVarにおいて、マイクロアトリビューションを含め、データ登録者への配慮が重んじられている。わが国でも、マイクロアトリビューション等を評価していく必要がある。
  - ✓ 医療・研究従事者が自発的にデータ登録をすることが重要である。病院や臨床検査会社が既に保有しているデータを自発的に登録すること等によって、十分なエビデンスを蓄積でき、医療・研究コミュニティにとって利用価値の高いデータシェアリング基盤を整備できる。

- 制限共有ルールの実用

- ✓ わが国の研究コミュニティが競争力を獲得するうえでは、「制限共有」の範囲でデータ共有を行うことが重要である。制限共有を実施するにあたっては、情報基盤の構築、その運用、ポリシーの整備をはじめ、ガイドラインの実効性を高めるための取組等、民間を含めたデータシェアリング体制作りを推進する必要がある。データシェアリング等により研究者の協働を促し、オールジャパンの研究体制を整えることが、研究の躍進において重要である。
- ✓ 今後、国際的なデータシェアリングの枠組みに対しても日本が積極的に参加することが必要である。その際、日本における制限共有の取組は堅守しつつ、国際的なデータシェアリングへの貢献を進めていく必要がある。

### (3) 情報基盤を支える人材育成

- バイオインフォマティクスの育成

- ✓ 世界的に研究開発が進められている主要課題（解析パイプラインの研究開発等）に関して、日本としても技術力向上を目指し研究開発を行うなかで、バイオインフォマティクス等の人材育成を図る必要がある。
- ✓ 民間企業やベンチャー企業で勤務するインフォマティクス等の研究・臨床現場での活用が重要である。具体的には、OJT の機会を提供することに加え、合宿や研修会といった情報交換を促進するための場作りを進めていく必要がある。

## 10.3 ゲノム医療の実現

### (1) ゲノム医療を提供するための体制整備

- ゲノム医療を提供する運営体制の構築

- ✓ 遺伝子診療部門が施設全体を統括したり、施設内に専門部門を作ったりするという組織的な運営体制について検討していく必要がある。
- ✓ 疾病の種類に応じたゲノム医療の認定資格が存在しないため、その必要性について検討していくべきである。

- 専門医や遺伝カウンセラー等の人材確保

- ✓ 医療現場では、臨床に関する知識・経験と遺伝学の知識の双方を有する専門医や遺伝カウンセラー等の専門職が不足している。今後、ゲノム医療に必要となる人員体制や求められるスキル等について育成計画を検討すべきである。
- ✓ 現時点では遺伝子関連検査の実施数は少なく、個々の施設で個別に遺伝カウンセリング体制を拡充することは難しい状況にある。遺伝子検査の実施施設を集中化することにより、施設ごとの検査数を一定数以上確保することについて検討すべきである。

- ✓ 各医療機関において遺伝カウンセラーの人件費を確保できるように、遺伝カウンセリング業務を保険収載の対象に含めるといった方策の検討が必要である。
- ✓ 遺伝子検査が実施されない場合でも遺伝カウンセリング業務が必要であることから、その業務について保険点数の設定を検討する必要がある（遺伝子検査を実施しない例としては、クライアントが遺伝子検査実施前に検査を辞退することや、インフォームドコンセントの同意取得後に検査を撤回すること等有り得る）。

## (2) 遺伝子検査の品質確保

- 遺伝子検査等の品質精度管理に関わる外部認定
  - ✓ 品質精度管理に関わる外部認定取得の共通手順や運営体制を構築するにあたり、医療機関に情報を提供・共有する環境を整備し、医療機関側の外部認定取得の負担を軽減する方策を検討する必要がある。
- 遺伝子検査に関する品質・精度管理調査に関する課題の抽出
  - ✓ 遺伝子検査の品質精度管理等に関する全国規模の実態については、十分なエビデンスが集まっていない状況である。今後、ゲノム医療の推進に則した方策を打つために、様々な側面から定期的な全国調査を進めていく必要がある。
- ICT 技術の利活用と個人情報保護
  - ✓ 遺伝カウンセリング拠点の構築を進めるとともに、遺伝カウンセリングに関する標準的な手順の整備を進めていくほか、少ない要員でも対応できるようにテレカウンセリング等の導入を検討する必要がある。
  - ✓ 改正個人情報保護法により、今後、個人情報の取扱については議論されるところであるが、研究・医療の進展を望む患者の意向に則した取組については確保されるように十分に配慮されるべきである。

## (3) ゲノム医療を受ける側の啓発

- ゲノム研究・医療に関する市民への啓発
  - ✓ ゲノム研究・医療に関わる意識調査を定期的実施し、市民の理解・認識を確認していく必要がある。加えて、このような調査に基づき、ゲノム研究・医療に関する適切な情報提供を図っていく必要がある。
  - ✓ ゲノム医療の実現のためには、研究開発の推進だけでなく、市民側の理解も高める必要がある。米国の HudsonAlpha では、中高生・メディカルスクール学生・地域住民等を対象としたゲノム医療に関する教育支援活動を進めている。わが国においてもアカデミアや民間が教材開発や教育支援を積極的に推進していく必要がある。

# 平成27年度 国内外における遺伝子診療の実態調査

---

海外におけるゲノム情報の取扱

**MRI** 株式会社三菱総合研究所  
人間・生活研究本部

2016年3月31日

# 1. 諸外国の個人データ保護に係る法令等の概要

	米国※1	EU	英国	仏国
法令等	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) プライバシー規則</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EUデータ保護指令 (現在EUデータ保護規則案について協議中)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• データ保護法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 情報処理、情報ファイル及び自由に関する法律</li> </ul>
設立の経緯	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1996年制定 (HIPAA)</li> <li>• 2002年制定</li> <li>• 2009年制定 (HITECH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1995年採択、1998年発効</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1998年制定、2000年施行</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1978年制定、2004年改正</li> </ul>
目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 健康保険関連情報、個人情報に関する安全保護措置とプライバシー・ルールの確立のために、個人情報保護の基準・要請・解釈の細目を示すこと</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 個人データの取扱いに対する自然人の基本的権利及び自由、特にプライバシー権の保護</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 個人データの取得、保有、利用又は提供を含む、個人に関する情報の取扱いの規制のために新たな規定を設けるための法律</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 情報処理は、市民のそれぞれに奉仕するものでなければならない。その促進は、国際協力の枠内で行わなければならない。情報処理が、人間のアイデンティティや人権、私生活、さらには、個人的又は公的な自由を侵害するものであってはならない</li> </ul>
適用の範囲	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 対象事業者は、健康保険事業者、医療・健康情報交換事業者、医療提供者で、電子的に医療・健康情報を取扱う者</li> <li>• 医療機関と契約して個人情報を扱う機関 (business associate) も対象とする (HITECH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全部又は一部が自動的な手段による個人データの取扱い、及び、ファイリングシステムの一部である、又はファイリングシステムの一部とすることを意図している個人データの非自動的な取扱い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 自動処理データ及び関連するファイリングシステムの一部として記録される情報</li> <li>• 公的部門と民間部門の双方に適用される</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 個人情報の自動処理</li> <li>• 情報ファイルに記載されているか、記載を予定されている個人情報の非自動処理</li> <li>• 公的機関か否かによる区別はない</li> </ul>
個人情報の定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIPAAが対象とするのは、特定の個人を識別可能な健康情報</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 識別された又は識別され得る自然人に関するすべての情報</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 当該データ又はデータ管理者が保有し、保有しうる情報で、個人に関する情報を示し、生存する個人に関連される情報</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 自然人に関するあらゆる情報のうち、識別番号又は個人に固有の一若しくは複数の要素を参照することで、直接又は間接に個人を識別し又は識別可能なもの</li> </ul>

※1: 米国では個人情報保護について、領域・業種ごとに個別法により規制し、包括的な個人情報保護法は存在しない

## 2. 米国:医療保険の相互引用性及び説明責任に関する法律・プライバシー規則 (HIPAA Privacy Rule)

	内容
個人情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIPAAが対象とする情報は、「特定の個人を識別可能な健康情報 (individually identifiable health information)」である。これには、以下の情報が含まれる</li> <li>• (A)ヘルスケアサービスの提供者、ヘルスプランの立案者、雇用者、又はヘルスケア情報センターが作成・取得した情報</li> <li>• (B)過去・現在・将来の個人の身体的・精神的状態、個人に対するヘルスケアの提供、又は個人に対するヘルスケアの提供に係る支払に関する情報(個人識別可能又は個人の特定に利用されうると信ずる合理的な根拠がある場合)</li> </ul>
センシティブデータの定義・取扱	<ul style="list-style-type: none"> <li>• それ自体センシティブな情報であると考えられる医療情報 (protected health information) が定義されている。教育記録、雇用記録等を除く「特定の個人を識別可能な健康情報 (individually identifiable health information)」である</li> <li>• 原則として本人(患者)の同意がない限り利用・開示は許されない</li> <li>• 精神・心理療法記録等、特に配慮を要する情報について、本人の同意を必要とする等、別途規定が置かれている</li> </ul>
識別子 ※18項目が明示されている (identifier)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ①氏名、②地理情報、③個人に直接関連する日付の要素、④電話番号、⑤ファックス番号、⑥電子メールアドレス、⑦社会保障番号、⑧医療記録番号、⑨ヘルスプラン受益者番号、⑩アカウント番号、⑪認証・ライセンス番号、⑫車両・製造番号、⑬機器・製造番号、⑭URL、⑮IP アドレス番号、⑯生体認証、⑰顔写真画像、⑱その他の特有の識別番号等</li> </ul>
匿名化データ・仮名化データの定義・取扱	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療情報の匿名化の要件とは、統計学者から個人特定リスクが低いという専門的意見を書面でもらうこと、又は、個人又は個人の親族、雇用主、家族の識別子(18項目)の情報を取り除くことである。匿名化された情報については、使用や開示に法律上の制限はない</li> </ul>
適用除外	<ul style="list-style-type: none"> <li>• protected health information の利用・開示は原則禁止。ただし、匿名化された医療情報 (de-identified health information) については適用除外となる</li> <li>• また、研究目的で使用する場合、本人同意の下、又は本人の同意がなくても一定の条件の下で適用除外となる</li> </ul>
第三者提供	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 原則として、個人情報の利用・開示には本人の許可を得る必要があり、当該利用・開示は、許可の内容に従ったものでなければならない</li> </ul>
遺伝情報等の取扱	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 遺伝情報 (genetic information) は健康情報 (health information) であり、特定の個人を識別可能である等の条件を満たす場合、protected health information (PHI) に含まれる。遺伝情報が識別子 (identifier) であるかは明示されていない</li> <li>• protected health information の利用・開示は原則禁止。ただし、匿名化 (de-identified) された場合適用除外となる</li> <li>• また、研究目的で使用する場合、本人同意の下、又は本人の同意がなくても一定の条件の下で適用除外となる</li> </ul>



### 3. EU : EUデータ保護指令 (Data Protection Directive 95/46/EC)

	内容
個人情報の定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>個人データ(personal data)とは、識別された又は識別され得る自然人に関するすべての情報をいう</li> <li>識別され得る個人とは、「特に個人識別番号、又は肉体的、生理的、精神的、経済的、文化的並びに社会的アイデンティティに特有な一つの又はそれ以上の要素」(identifier ※1)を参照することによって、直接的又は間接的に識別され得る者をいう</li> </ul>
センシティブデータの定義・取扱	<ul style="list-style-type: none"> <li>「特別な種類のデータ(special categories of data)」として定義。人種又は民族、政治的見解、宗教的又は思想的信条、労働組合への加入を明らかにする個人データ、及び健康(data concerning health)又は性生活に関するデータ</li> <li>原則取扱禁止</li> </ul>
識別子	<ul style="list-style-type: none"> <li>識別子は明示されていない。</li> </ul>
匿名化データ・仮名化データの定義・取扱	<ul style="list-style-type: none"> <li>匿名化の定義は明示されていない</li> <li>データ保護の原則は、データ主体がもはや識別できないような方法で匿名化されたデータ(data rendered anonymous)については適用すべきでない</li> <li>仮名化の定義は明示されていない。なお、29条作業部会の意見書では以下の内容が示されている             <ul style="list-style-type: none"> <li>特定の個人の識別可能性についてケース・バイ・ケースで行われるべきである</li> <li>仮名化(pseudonymisation)の定義と、自然人が間接的に識別される可能性が示されている</li> <li>仮名化の古典的な例として符号化データ(key-coded data)という概念が用いられている</li> </ul> </li> </ul>
適用除外	<ul style="list-style-type: none"> <li>特別な種類のデータ(special categories of data)は原則取扱禁止。ただし、データ取扱が予防的医療、医療診断、看護若しくは治療の提供の目的のため又は健康管理サービスの運営のために必要な場合、並びに国内法又は国の管轄機関が定めた規則により、職業上の守秘義務を負う医療専門家によって、又は同様の守秘義務を負うその他の者によってデータが取扱われる場合には、特別な種類のデータの取扱に関する上記原則は適用されない</li> </ul>
第三者提供	<ul style="list-style-type: none"> <li>第三者提供の制限に直接的に相当する規定はないが、関連するものとしてデータの取扱の正当性の基準(第7条)がある</li> <li>構成国は、次の条件を満たす場合にのみ、個人データが取扱われるように定めなければならない</li> <li>(a) 明確な同意、(b) 契約の履行、(c) 法的義務の遵守、(d) データ主体の重大な利益の保護、(e) 公共の利益のため、(f) 管理者等の正当な利益のため 等</li> </ul>
遺伝情報等の取扱	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝情報が個人情報に該当するかは明示されていない(29条作業部会の意見書で、DNA pattern analysisが個人データであると示されている)</li> <li>遺伝情報が特別な種類のデータに該当するかは明示されていない(29条作業部会の意見書では、DNA dataが特別な種類のデータであることが示されている)</li> <li>遺伝情報が識別子であるかは明示されていない</li> <li>現在協議中のEUデータ保護規則案(General Data Protection Regulation)では以下の方向性が示されている(Commission proposal, January 2012)             <ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝データ(genetic data)とは、出生前の早い段階において継承または取得された個人の特性に関するあらゆる型のデータを意味する</li> <li>遺伝データ(genetic data)を特別な種類のデータ(special categories of personal data)として新たに追加する。これらの情報の取扱は原則禁止されている。上記原則の適用除外条件については検討中である</li> <li>遺伝情報が識別子であるかは明示されていない。ただし、genetic identityが直接的又は間接的に自然人を特定する要素の一つであることが述べられている</li> </ul> </li> </ul>

※1: 29条作業部会の意見書に基づく。

## 4. 英国：データ保護法（Data Protection Act 1998）

	内容
個人情報 <small>の定義</small>	<ul style="list-style-type: none"> <li>個人情報 (personal data) とは、当該データから、又はデータ管理者が保有し、又は保有することになる可能性のある当該データその他の情報から、識別できる生存する個人に関するデータであって、かつ、当該個人に関する意見の表明及び当該個人についてデータ管理者その他の者の意図の表示を含む</li> </ul>
センシティブデータ <small>の定義・取扱</small>	<ul style="list-style-type: none"> <li>センシティブな個人データ (sensitive personal data) は、人種的・民族的出自、政治的意見、宗教的信条、労働組合への加入、健康状態、性生活、犯罪の前科・容疑、犯罪・容疑の<b>手続・処分・判決</b>に関する情報を構成する個人データ</li> <li>取扱にあたっては、データ管理者は附則2 (個人データの全体の取扱)、附則3 (センシティブな個人データの取扱) に掲げる要件をそれぞれ1つ満たさなければならない</li> </ul>
識別子	<ul style="list-style-type: none"> <li>定義なし</li> </ul>
匿名化データ・ 仮名化データ <small>の定義・取扱</small>	<ul style="list-style-type: none"> <li>匿名化データ (anonymised data) とは、それ自体では個人を特定せず、他の情報との照合によっても個人が特定されることを許す可能性のない情報 (Information Commissioner's Office report)</li> <li>仮名化 (pseudonymisation) とは、現実世界でのアイデンティティを露見しない特有の識別子を使うことによってデータセットにおける個人を区別 (distinguishing) すること (Information Commissioner's Office report)</li> </ul>
適用除外	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の附則3に定める要件を満たすことで、センシティブな個人データ (sensitive personal data) の取扱が認められる</li> <li>第1条: 本人の明示的な同意が得られた場合 (中略)、第3条: データ主体又は他の者の<b>重大な利益</b>を保護するためであること、第4条: 非営利団体の適法な活動の過程で実施され、適切な安全保護その他の要件を満たす場合 (中略)、第8条: 医療目的のために必要であり、健康専門職又はそれと同等の<b>守秘義務</b>を負う者が引き受けた場合</li> <li>研究目的の場合には本人の同意取得等の条件の下、使用可能</li> </ul>
第三者提供	<ul style="list-style-type: none"> <li>第三者提供の制限に直接的に相当する規定はないが、関連するものとしてデータ保護原則 (data protection principles) の第1原則がある</li> <li>個人データは公正かつ合法的に取扱われなければならない、(a) 少なくとも附則2に掲げる条件の1つが満たされ、かつ (b) センシティブな個人データについては少なくとも附則3に掲げる条件の1つが満たされる場合を除き、取扱われてはならない</li> </ul>
遺伝情報等 <small>の取扱</small>	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝情報が個人情報に該当するかは明示されていない。遺伝情報がセンシティブな個人データに該当するかは明示されていない。遺伝情報が識別子であるかは明示されていない (ただし、EU構成国は、EUデータ保護指令を国内法化する義務を負う)</li> <li>遺伝情報等の定義・取扱に関しては明示されていない</li> </ul>

## 5. 仏国：情報処理、情報ファイル及び自由に関する法律

(LOI INFORMATIQUE ET LIBERTES ACT N°78-17 OF 6 JANUARY 1978 ON INFORMATION TECHNOLOGY, DATA FILES AND CIVIL LIBERTIES)

	内容
個人情報 <sup>の定義</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>個人情報 (une donnée à caractère personnel) とは、自然人に関するあらゆる情報のうち、識別番号 (numéro d'identification) 又は個人に固有の一若しくは複数の要素を参照することで、直接又は間接に個人を識別し又は識別可能なもの</li></ul>
センシティブデータの定義・取扱	<ul style="list-style-type: none"><li>特別な種類のデータ (à certaines catégories de données) とは、人種や民族的起源、政治的、哲学的又は宗教的意見、労働組合への所属が直接又は間接的に明らかになる個人情報、あるいは、健康若しくは性生活に関する個人情報</li><li>原則として、収集・処理が禁止される</li></ul>
識別子	<ul style="list-style-type: none"><li>定義なし</li></ul>
匿名化データ・仮名化データの定義・取扱	<ul style="list-style-type: none"><li>匿名化の定義は明示されていない</li></ul>
適用除外	<ul style="list-style-type: none"><li>専ら医療研究のための自動処理は、情報処理・自由全国委員会 (CNIL) への事前届出や、CNIL による許可、及び、収集時の本人通知、本人による処理拒否に関する制度の適用を除外される</li><li>特別な種類のデータ (à certaines catégories de données) の収集・処理は原則禁止。ただし、以下の場合は適用されない</li><li>vi) 予防医療、医療上の診断、診療又は治療のための投薬、健康サービスの管理のために必要であり、かつ、保健衛生に関わる職業に携わる者、その他、職務の性質上、刑法典によって職業上の秘密保守義務を課された者による処理、(中略) viii) 医療分野における研究に必要な処理で、第9章に定める方式に従う処理</li></ul>
第三者提供	<ul style="list-style-type: none"><li>第三者提供に的を絞った制度は存在しない。ただし、第三者に個人情報を提供する場合にも、収集・取扱についての諸原則の遵守が求められる</li></ul>
遺伝情報等の取扱	<ul style="list-style-type: none"><li>遺伝情報は個人情報に該当するかは明示されていない。遺伝情報が特別な種類のデータに該当するかは明示されていない。遺伝情報が識別子であるかは明示されていない(ただし、EU構成国は、EUデータ保護指令を国内法化する義務を負う)</li><li>遺伝情報 (genetic data) の自動処理は、CNILの許可を要する。ただし、医師・生物学者によってなされる処理で、予防医療、医療上の診断、診療又は治療のための投薬を目的とするものを除く</li></ul>

# 参考文献等

---

## 米国

- HEALTH INSURANCE PORTABILITY AND ACCOUNTABILITY ACT OF 1996 (<http://www.hhs.gov/ocr/privacy/hipaa/administrative/statute/index.html#Subtitle>)
- HIPAA Privacy Rule (<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2007-title45-vol1/pdf/CFR-2007-title45-vol1.pdf>)
- HITECH (<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-111hr1enr/pdf/BILLS-111hr1enr.pdf>)
- HIPAA Administrative Simplification (<http://www.hhs.gov/ocr/privacy/hipaa/administrative/combined/hipaa-simplification-201303.pdf>)
- HHS.gov: Research (<http://www.hhs.gov/ocr/privacy/hipaa/understanding/special/research/index.html>)
- HHS.gov: Does the HIPAA Privacy Rule protect genetic information? ([http://www.hhs.gov/ocr/privacy/hipaa/faq/privacy\\_rule\\_general\\_topics/354.html](http://www.hhs.gov/ocr/privacy/hipaa/faq/privacy_rule_general_topics/354.html))

## EU

- EUデータ保護指令仮訳 ([http://www.soumu.go.jp/main\\_content/000196313.pdf](http://www.soumu.go.jp/main_content/000196313.pdf))
- Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31995L0046:EN:HTML>)
- Opinion 4/2007 on the concept of personal data ([http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2007/wp136\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2007/wp136_en.pdf))
- Opinion 05/2014 on Anonymisation Techniques ([http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2014/wp216\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2014/wp216_en.pdf))
- Working document on biometrics ([http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2003/wp80\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2003/wp80_en.pdf))
- Opinion 3/2012 on developments in biometric technologies ([http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2012/wp193\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2012/wp193_en.pdf))
- 「個人データ保護規則」案 仮訳 ([http://www.soumu.go.jp/main\\_content/000196316.pdf](http://www.soumu.go.jp/main_content/000196316.pdf))
- Wellcome Trust: Academic research perspective on the European Commission, Parliament and Council texts of the proposal for a General Data Protection Regulation ([http://www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@policy\\_communications/documents/web\\_document/wtp059520.pdf](http://www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@policy_communications/documents/web_document/wtp059520.pdf))

## 英国

- Data Protection Act 1998 (<http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1998/29/contents>)
- ICO Anonymisation: managing data protection risk code of practice (<https://ico.org.uk/media/1061/anonymisation-code.pdf>)

## 仏国

- LOI INFORMATIQUE ET LIBERTES ACT N° 78-17 OF 6 JANUARY 1978 ON INFORMATION TECHNOLOGY, DATA FILES AND CIVIL LIBERTIES (<http://www.cnil.fr/fileadmin/documents/en/Act78-17VA.pdf>)
- データ保護と電子行政サービスに関する 欧州調査ご報告資料 ([http://www.i-ise.com/jp/information/report/pdf/20140918\\_dataprotection.pdf](http://www.i-ise.com/jp/information/report/pdf/20140918_dataprotection.pdf))

## その他

- 消費者庁 諸外国等における個人情報保護制度の実態調査に関する検討委員会・報告書(平成20年度)、個人情報保護における国際的枠組みの改正動向調査報告書(平成25年度) ([http://www.caa.go.jp/planning/kojin/index\\_en3.html](http://www.caa.go.jp/planning/kojin/index_en3.html))
- IT総合戦略本部 第1回 パーソナルデータに関する検討会 資料2-3 ([https://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/pd/dai1/siryou2\\_3.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/pd/dai1/siryou2_3.pdf))
- 第7回 パーソナルデータに関する検討会 資料1-2(別添) (<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/pd/dai7/siryou1-2b.pdf>)
- 経済産業省 主要国における個人遺伝情報保護の制度 (<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g01016ej.pdf>)

## **別紙 2 遺伝子関連検査等の実施状況に関するアンケート調査 (調査票)**

本調査では、「遺伝子関連検査の品質・精度の確保」「ゲノム情報等を用いた医療の実用化に向けた体制等の構築の検討」のための基礎情報の収集を目的として、国内における遺伝子関連検査等の実態や課題についてのアンケート調査を実施した。

本アンケート調査では、病院、診療所、衛生検査所のそれぞれに対して調査票を用意したが、病院に対する調査票は、診療所、衛生検査所に対する調査票の内容を包含することから、病院に対する調査票を以下に示す。

平成 27 年度国内外における遺伝子診療の実態調査  
遺伝子関連検査等の実施状況に関するアンケート調査

アンケートの概要について

■アンケートの目的

国内における遺伝子関連検査および遺伝カウンセリングの実態や課題を把握するためのアンケート調査です。調査結果は、我が国における今後のゲノム医療の実現推進のための基礎資料として用いられます。

■アンケートの対象

全国の特設機能病院等、がん診療連携拠点病院、地域医療支援病院を対象としております。

■アンケートご回答の締切

大変お手数ですが、アンケートは、病院単位でとりまとめていただき、2016年1月12日(火)までに投函くださいますようお願い申し上げます。次ページ以降のご回答者情報を調査票に直接ご記入の上、同封の返信用封筒にて、ご返送ください。

■アンケートの項目とご回答者

● 設問群 A - E (p1- p28)

- 設問群 A: 遺伝学的検査の実施状況について
- 設問群 B: 遺伝学的検査の環境整備の状況について
- 設問群 C: 遺伝学的検査時の遺伝カウンセリングの実施状況について
- 設問群 D: オミックス検査の実施状況について
- 設問群 E: 次世代シーケンサーの利用状況等について

⇒各部署・診療科にご回答をお願いいたします。

お手数をおかけしますが、遺伝子関連検査をオーダーしている全ての部署・診療科に本紙一式をコピー・配布の上、ご回答いただきますようお願いいたします。

● 設問群 A' - B' (p29- p43)

- 設問群 A': 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の実施状況について
- 設問群 B': 体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の環境整備の状況について

⇒臨床検査部門、中央検査室、若しくは、貴機関全体の検査状況を把握し得る部門にご回答をお願いいたします。

可能な限り、貴機関全体の状況についてお答えいただきますようお願いいたします。

※なおご都合により回答できない設問は無回答でも構いません。

## アンケートのご回答にあたって

### ■アンケートのご回答の送付先

〒101-8795 東京都千代田区内神田 2 丁目 15 番 9 号 内神田 282ビル 7階 SRC 内  
株式会社三菱総合研究所「遺伝子関連検査等の実施状況に関するアンケート調査」調査担当 行

### ■ご回答内容の取り扱いについて

ご回答いただいた内容については、本調査の目的に従った分析及び本調査に関する一部の  
方へのインタビューを行うためにのみ使用し、その他の目的で利用することはありません。機関  
名・所属等が特定される形で公表することはありませんので、調査の趣旨・目的をご理解いた  
だき、アンケート調査へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。

### ■アンケート全般に関するお問い合わせ(ご回答方法等)

「遺伝子関連検査等の実施状況に関するアンケート調査」調査実施担当

(E-mail: genetic-survey-ml@mri.co.jp, Tel: 0120-966-756

(電話受付は 12/29-1/4 を除く月曜-金曜 10時から 17時まで))

## ご回答者情報(アンケート回答に関する問い合わせ先)

機関名	
病床数	床
ご担当部署・診療科名	
ご担当部署・診療科 電話番号	
ご担当部署・診療科 電子メールアドレス	

※後日、本アンケートに記載された内容について詳しくお伺いするため、調査担当者(三菱総合研究所及びエム・  
アール・アイ・リサーチアソシエイツ)からご担当部署へ連絡を取り、インタビューをお願いすることがあります。

## 【設問群 A】遺伝学的検査の実施状況

### 【設問群 A】の趣旨

健康・医療戦略推進本部は、健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画を踏まえ、ゲノム医療を実現するための取組を関係府省・関係機関が連携して推進するため、「ゲノム医療実現推進協議会」および「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」を設け検討を進めています。「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」では、「ゲノム医療」等の質の確保として遺伝子関連検査の品質・精度の確保が当面の検討課題として示されています。

【設問群 A】では、検討課題の前提となる、遺伝学的検査の実施の有無や実績といった基礎情報の収集を目的としています。

全ての回答者にお伺いします。

問 A-1. 2015 年 12 月 1 日時点(検体提出日ベース)における、貴部署・診療科での遺伝学的検査の実施(または実施予定)の有無をお答えください(当てはまるもの 1 つに○をつけてください)。このうち、「2. 過去に実施したことがあるが、現在はしていない」とお答えの方は、直近の実施年度についてお答えください。

1. 実施している
2. 過去に実施したことがあるが、現在はしていない (直近の実施年度: \_\_\_\_\_ 年度)
3. 過去に実施したことはないが、2~3 年先の具体的な実施計画を策定している
4. 具体的な実施計画はないが、将来実施したいと考えている
5. 実施したことはなく、今後も実施する予定はない

※外部委託による実施を含みます。

※選択肢「2.」で年度についてお答えいただく場合は、西暦でお願いいたします。

※「遺伝学的検査」: 生殖細胞系列遺伝子検査ともいう。単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物等の効果・副作用・代謝、個人識別に関わる遺伝学的検査等、ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝学的情報(生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報)を明らかにする検査。(出所: 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」)



以下の設問(問 A-2)では、問 A-1 で「1. 実施している」または「2. 過去に実施したことがあるが、現在はしていない」と回答した方にお伺いします。

→該当しない方は、【設問群 D】(24 ページ)へお進みください。

以下の設問(問 A-2～問 A-5)については、2014 年度(2014 年 4 月 1 日～2015 年 3 月 31 日)(検体提出日ベース、以下同様)に実施した遺伝学的検査についてお答えください。

問 A-2. 2014 年度に貴部署または貴診療科において、貴機関内および外部委託により実施した遺伝学的検査についてお尋ねします。

以下の1～10 すべての遺伝学的検査の実施件数をお答えください。このうち、「10. その他」の遺伝学的検査を実施した場合には、検査の内容を具体的に記述してください。ただし、結果を患者・クライアントに返さずに研究利用した遺伝学的検査については、件数に含めずにお答えください。

検査の種類	実施件数			
	貴機関内 実施件数		外部委託 実施件数	
	保険 適用	保険 適用外	保険 適用	保険 適用外
回答例:				
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査	10 件	30 件	50 件	40 件
単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査	件	件	件	件
1. うち、家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査	件	件	件	件
うち、出生前診断に関する遺伝学的検査	件	件	件	件
先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査	件	件	件	件
2. うち、出生前診断に関する染色体検査 (無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)含む)	件	件	件	件
3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	件	件	件	件
うち、出生前診断に関する遺伝学的検査	件	件	件	件
4. 薬剤応答性診断に関する生殖細胞系列の遺伝学的検査(抗がん剤等の薬剤に対する応答性や副作用予測に関する遺伝型(SNP等)を調べる遺伝学的検査)	件	件	件	件
5. 生活習慣病等の疾患感受性(易罹患性)診断に関する遺伝学的検査(糖尿病、高血圧等、生活習慣病のリスク診断に用いられる遺伝型を調べる遺伝学的検査)	件	件	件	件
6. 5以外の個人の体質診断に関する遺伝学的検査等(肥満のリスクや、飲酒等に関連する遺伝型を調べる遺伝学的検査)	件	件	件	件
7. 骨髄移植等における適合性やドナー/レシピエントを識別する遺伝学的検査	件	件	件	件
8. 薬事法に従い実施される遺伝学的検査(治験や市販後臨床試験における遺伝学的検査)	件	件	件	件
9. 親子鑑定(DNA鑑定)に関する遺伝学的検査	件	件	件	件
10. その他 〔具体的に: 〕	件	件	件	件

※診断には確定診断、保因者診断、発症前診断、出生前診断を含みます。

※「網羅的遺伝子解析検査」:発症の原因となる遺伝子や染色体異常が特定できないような場合に、網羅的な解析手法(エクソームシーケンス、全ゲノムシーケンス、マイクロアレイ染色体検査 等)を用いて診断を行う検査。なお、「体細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査」実施時に、スクリーニング段階で生殖細胞系列の遺伝子変異が発見されたため、確定診断として遺伝学的検査を実施したケースは「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」としてお答えください。

以下の設問(問 A-3～問 A-5)では、問 A-2 で「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」のいずれかの実施件数が**1件以上**である方にお伺いします。

→該当しない方は、【設問群 D】(24 ページ)へお進みください。

問 A-3. 2014 年度に実施された、「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」(問 A-2 の選択肢 1～4)についてお尋ねします。

診断を企図した疾患名およびその検査対象遺伝子名を、件数の多いものからそれぞれ順に 3 つまでお答えください(アンケート巻末の《疾患名・遺伝子名一覧》を参考に記載してください)。また、それぞれの疾患における、おおよその実施件数をお答えください。

	疾患名 (巻末の《疾患名・遺伝子名一覧》 を参考に自由記述)	検査対象遺伝子名 (自由記述／網羅的遺伝子解析は解析方法等)	おおよその 実施件数
回答例	家族性大腸腺腫症	APC	10 件
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査	1-1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く)		
	1 位		件
	2 位		件
	3 位		件
	1-2. 家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査		
	1 位		件
2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査	2-1. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査(出生前診断を除く)		
	1 位		件
	2 位		件
	3 位		件
	2-2. 出生前診断に関する染色体検査		
	1 位		件
3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	1 位	—	件
	2 位	—	件
	3 位	—	件
4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査	1 位	—	件
	2 位	—	件
	3 位	—	件

※《疾患名・遺伝子名一覧》のリストに該当しない場合にも疾患名(自由記述)をお答えください。

問 A-4. 2014 年度に実施された、「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」(問 A-2 の選択肢 1～4)についてお尋ねします。

外部機関への委託の有無をお答えください(それぞれ当てはまるもの1つに○をつけてください)。

①衛生検査所に外部委託をしている	1. 有	2. 無
②衛生検査所以外の機関(企業や研究所等)に外部委託をしている	1. 有	2. 無

※「衛生検査所」: 臨床検査に関する法律で定められた施設基準や検査体制を満たし、各都道府県知事に衛生検査所としての登録を認められた検査施設。人体から排出され、又は採取された検体について微生物学的検査、血清学的検査、血液学的検査、病理学的検査、寄生虫学的検査、生化学的検査及び厚生労働省令で定める生理学的検査を業として行う。

このうち、【**衛生検査所**に外部委託をしている場合(「①衛生検査所に外部委託をしている」で「1. 有」とお答えの方)は、可能な範囲で、主な委託先機関の名称・委託検査名・委託目的についてお答えください。】

主な委託先機関(衛生検査所)の名称・委託検査名・委託目的(3 機関まで)	
1)	委託先機関名 1: ( ) 委託検査名 1: ( ) 委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で遺伝学的検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )
2)	委託先機関名 2: ( ) 委託検査名 2: ( ) 委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で遺伝学的検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )
3)	委託先機関名 3: ( ) 委託検査名 3: ( ) 委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で遺伝学的検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )

続いて、【**衛生検査所以外の機関(企業や研究所等)**に外部委託をしている場合(「②衛生検査所以外の機関(企業や研究所等)に外部委託をしている」で「1. 有」とお答えの方)は、可能な範囲で、主な委託先機関の名称・委託検査名・委託目的についてお答えください。】

主な委託先機関(衛生検査所以外の機関)の名称・委託検査名・委託目的(3 機関まで)	
1)	委託先機関名 1: ( ) 委託検査名 1: ( )  委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で遺伝学的検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )
2)	委託先機関名 2: ( ) 委託検査名 2: ( )  委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で遺伝学的検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )
3)	委託先機関名 3: ( ) 委託検査名 3: ( )  委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で遺伝学的検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )

問 A-5. 2014 年度に実施された、「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」(問 A-2 の選択肢 1~4)についてお尋ねします。

それぞれの検査総数に占める、研究費を利用した検査件数と、そのうち貴部署・貴診療科内で解析を実施した検査件数のおおよその割合についてお答えください(以下の《割合》から 1 つ選択して、記載してください)。また、貴部署・貴診療科内での検査のうち、貴機関独自で構築した手法を用いた検査の割合についてもお答えください。

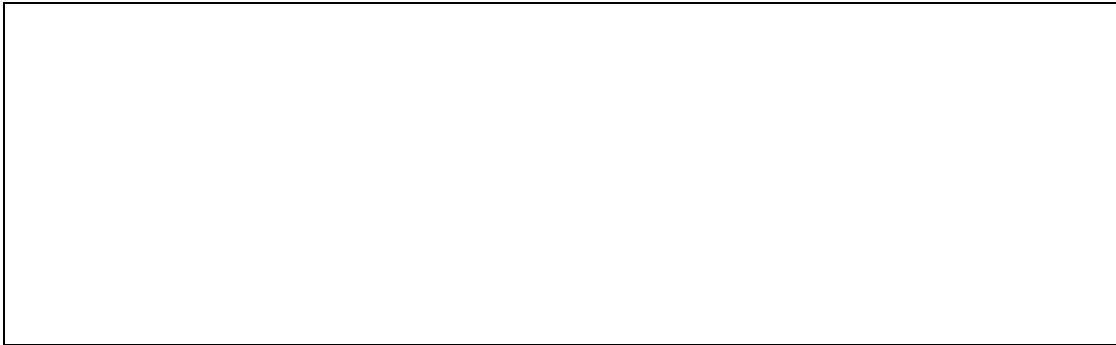
検査の種類	研究費を利用した検査件数の割合		
		うち、貴部署・貴診療科内で解析を実施した検査件数の割合	
			うち、貴機関独自で構築した手法を用いた検査の割合
回答例			
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査	コ	ケ	ウ
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する 遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く)			
家族性腫瘍の診断に関する遺伝学的検査			
2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体 検査(出生前診断を除く)			
出生前診断に関する染色体検査			
3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査			
4. 薬剤応答性診断に関する遺伝子関連検査			

※体外診断用医薬品を用いた検査との対比として、医療機関の検査室や登録衛生検査所等が独自で構築した手法で行う検査や、研究用に流通している薬事未承認の試薬や検査キットを用いて実施している検査を総称して「LDT(Laboratory Developed Test)」という。

《割合》

ア. 0%	イ. 1~10%	ウ. 11~20%
エ. 21~30%	オ. 31~40%	カ. 41~50%
キ. 51~60%	ク. 61~70%	ケ. 71~80%
コ. 81~90%	サ. 91~99%	シ. 100%

問 A-6. 【遺伝学的検査の実施状況】に関して、特に気になる点や課題等がございましたら記載してください。



## 【設問群 B】遺伝学的検査の環境整備の状況

### 【設問群 B】の趣旨

健康・医療戦略推進本部は、健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画を踏まえ、ゲノム医療を実現するための取組を関係府省・関係機関が連携して推進するため、「ゲノム医療実現推進協議会」および「ゲノム医療等実用化推進タスクフォース」を設け検討を進めています。

同協議会が平成 27 年 7 月にとりまとめた「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」および「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」では、「ゲノム医療」等の質の確保として遺伝子関連検査の品質・精度の確保が当面の検討課題として示されています。

この検討に資する基礎情報提供のため、【設問群 B】では皆様の遺伝学的検査機関の質保証の状況に関して伺います。お答えいただいた内容を、本調査以外の目的に用いることはありません。また、お答えいただいた内容を、機関名・所属等が特定される形で公表することはありませんので、実態の通りご回答ください。

以下の設問(問 B-1～問 B-7)では、「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」(問 A-2 の選択肢 1～4)のいずれかの貴部署・貴診療科内実施件数が1件以上である方にお伺いします。

→該当しない方は、【設問群 C】(17 ページ)へお進みください。



問 B-1. 遺伝学的検査を実施する検査施設の品質を保証するための内容と方法については、全ての OECD 加盟国で「分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン」が承認されています。また、国内においても日本臨床検査標準協議会により同ガイドラインの原則を尊重、遵守しつつ、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン」が策定されています。

貴部署・貴診療科において、「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」(問 A-2 の選択肢 1~4)を実施する際に、品質を向上させるために取り組んでいる内容についてお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。

1.	実施する検査の分析的妥当性、臨床的妥当性及び臨床的有用性についての情報を文書で用意している
2.	施設内の質保証を定期的に評価する方針と手続きを備えており、評価結果及び改善のために行った措置を文書化している
3.	入手可能な限り、標準物質や家族固有の変異対照を使用している
4.	検査結果の再現性を担保するための工夫をしている 再現性担保のための具体的な工夫： ( )
5.	報告書は、正確、簡潔かつ包括的であり、被検者や専門家等による適切な意思決定ができるように、すべての必須情報が記載されている
6.	報告に関連するすべての情報を記録・保存している(保存期間は、法令に定められる期間)
7.	検査が再委託された場合を含め、結果の解釈に関するすべての情報を最終報告書に添付している
8.	遺伝学的検査部門の責任者についての適切な教育・訓練基準、専門資格を確立している
9.	遺伝学的検査部門の責任者の教育上の要件には、分子遺伝学に関する系統的な訓練、臨床検査の分子遺伝学、その他関連分野の専門科目を含めている
10.	外部精度管理を実施している： 具体的な外部精度管理の名称及び項目 ( )
11.	外部精度管理を実施できないが、何らかの代替方法を実施している 具体的な代替方法 ( )

問 B-2. 貴部署・貴診療科で「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」(問 A-2 の選択肢 1～4)を実施する際に、遺伝子解析の担当者が有する資格をお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。

1.	一級遺伝子分析科学認定士
2.	遺伝子分析科学認定士(初級)
3.	臨床細胞遺伝学指導士
4.	臨床細胞遺伝学認定士
5.	認定臨床染色体遺伝子検査師
6.	バイオインフォマティクス技術者
7.	その他(具体名: _____ )

問 B-3. 貴部署・貴診療科で「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」(問 A-2 の選択肢 1～4)を実施する際に、検査の結果解釈を行う医師の人数をお答えください。また、他の職種が結果解釈に参加している場合には、その職名と参加人数をお答えください。

	職名	人数
①	医師	人
	うち、臨床遺伝専門医	人
②	その他の資格 1)	人
	(具体名: _____ )	
③	その他の資格 2)	人
	(具体名: _____ )	

問 B-4. 貴部署・貴診療科で「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」(問 A-2 の選択肢 1~4) の遺伝子解析を実施する環境について、臨床検査機関の外部認証制度 (ISO 15189 等) を取得していますか。取得状況について、可能な範囲でお答えください。

また、他の外部認証制度を取得している場合には、その制度名と取得状況をお答えください。

研究室内での解析を実施している場合は下表のチェックボックスに☑をつけ、問 B-7 へお進みください。

認証名	選択肢(それぞれ当てはまるもの1つに○)
①ISO 15189	1. 取得済みである    2. 申請手続き中である 3. 検討中である    4. 現在のところ取得する予定はない
②その他の認証 1) 例: CLIA 認証、 CAP/LAP 認定等	(認証制度名: _____) 1. 取得済みである    2. 申請手続き中である 3. 検討中である
③その他の認証 2)	(認証制度名: _____) 1. 取得済みである    2. 申請手続き中である 3. 検討中である
☐ 診療科内の担当医師所属の研究室で解析を行うため、上記体制の確保は実施していない。 →問 B-7 へお進みください。	

※「ISO 15189」: 2003 年 2 月に発行、2007 年改定された臨床検査室の品質と能力に関する特定要求事項に関する国際規格のことであり、臨床検査室がマネジメントシステムを運営し、技術的に適格であり、技術的に妥当な結果を出す能力があることを要件としている。「品質マネジメントシステムの要求事項」及び「技術的要求事項」の 2 つから構成される。

以下の設問(問 B-5、問 B-6)では、問 B-4 の①ISO 15189、②その他の認証 1)、③その他の認証 2)において「1. 取得済みである」、「2. 申請手続き中である」、「3. 検討中である」のいずれかを回答した方にお伺いします。

→該当しない方は問 B-7(15 ページ)へお進みください。

問 B-5. 代表的な臨床検査機関の外部認証(①ISO 15189、②その他の認証 1)、③その他の認証 2)の取得目的をお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。「その他」の場合は、その内容を具体的にご記入ください。

認証名	選択肢(それぞれ当てはまるものすべてに○)
①ISO 15189	1. 治験実施時、製薬企業からの要望がある 2. 検査対象のクライアントからの要望がある 3. 貴機関の品質保証、信用性・ステータスを向上させる 4. 海外での検査データ利用にあたり認証取得が要件となっている 5. 運営体制の標準化を行うことで検査業務の効率化を図ることができる 6. 臨床中核病院の承認申請をする 7. 国際共同治験に参加する 8. その他(具体的に: )
②その他の認証 1)	1. 治験実施時、製薬企業からの要望がある 2. 検査対象のクライアントからの要望がある 3. 貴機関の品質保証、信用性・ステータスを向上させる 4. 海外での検査データ利用にあたり認証取得が要件となっている 5. 運営体制の標準化を行うことで検査業務の効率化を図ることができる 6. 臨床中核病院の承認申請をする 7. 国際共同治験に参加する 8. その他(具体的に: )
③その他の認証 2)	1. 治験実施時、製薬企業からの要望がある 2. 検査対象のクライアントからの要望がある 3. 貴機関の品質保証、信用性・ステータスを向上させる 4. 海外での検査データ利用にあたり認証取得が要件となっている 5. 運営体制の標準化を行うことで検査業務の効率化を図ることができる 6. 臨床中核病院の承認申請をする 7. 国際共同治験に参加する 8. その他(具体的に: )

→続いて、問 B-6 へお進みください。

問 B-6. 臨床検査機関の外部認証(①ISO 15189、②その他の認証 1)、③その他の認証 2)の取得に際して、貴部署・貴診療科で問題になったこと、または現在問題になっていることをお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。「その他」の場合は、その内容を具体的にご記入ください。

認証名	選択肢(それぞれ当てはまるものすべてに○)
①ISO 15189	1. 認証取得、認証維持に必要な財源が無い 2. 日本語の認証ガイドラインがない 3. 認証取得までに時間がかかる 4. 認定基準が厳格/煩雑である 5. その他(具体的に: ) 6. 特にない
②その他の認証 1)	1. 認証取得、認証維持に必要な財源が無い 2. 日本語の認証ガイドラインがない 3. 認証取得までに時間がかかる 4. 認定基準が厳格/煩雑である 5. その他(具体的に: ) 6. 特にない
③その他の認証 2)	1. 認証取得、認証維持に必要な財源が無い 2. 日本語の認証ガイドラインがない 3. 認証取得までに時間がかかる 4. 認定基準が厳格/煩雑である 5. その他(具体的に: ) 6. 特にない

以下の設問(問 B-7、問 B-8)では、問 B-4 の①ISO 15189、②その他の認証 1)、または③その他の認証 2)のすべてにおいて「2. 申請手続き中である」、「3. 検討中である」、「4. 現在のところ取得する予定はない」のいずれかを回答した方および研究室内での解析を実施していると回答された方にお伺いします。

→該当しない方は、問 B-9(16 ページ)へお進みください。

問 B-7. 臨床検査室の国際規格による施設認証においては、主に以下のような品質管理のための要件や書類の整備等が求められています。貴部署・貴診療科にて「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」(問 A-2 の選択肢 1～4)を実施する際に、実施している品質管理体制についてお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。

問 B-4 において、研究室内での解析を実施していると回答された場合においても、該当する品質管理体制についてお答えください。

**研究室内での解析を実施していて回答が困難な場合は下表のチェックボックスに☑をつけ、問 B-9 へお進みください。**

1. 組織・管理体制の明確化 (組織図、組織管理規程等)	18. 苦情処理手順書
2. 品質方針	19. 是正処理実施手順書
3. 品質マニュアル	20. 品質管理者の配置
4. 倫理規程	21. 品質目標及び品質計画
5. 教育訓練実施手順書	22. 個人情報保護管理規程
6. 情報システム管理規程	23. 教育プログラム
7. 力量評価・継続的教育及び達成度の記録	24. 情報システムの検証に関する記録
8. 一次サンプル採取マニュアル	25. 検体受入可否基準
9. 検体搬送・受取手順書	26. 検体搬送・受取記録
10. 標準作業手順書	27. 検査手順検証・妥当性確認・不確かさ推定結果記録
11. 機器・試薬管理手順書	28. 機器・試薬管理台帳
12. 校正・保守に関する手順書	29. 校正・点検実施記録
13. 内部精度管理実施手順書	30. 内部精度管理記録台帳
14. 外部精度管理実施手順書	31. 外部精度管理記録台帳
15. 感染症廃棄物管理手順書	32. 報告書改訂に関する記録
16. 委託検査記録	33. 苦情処理台帳
17. 報告書発行手順書	34. 是正処置実施報告書
<input type="checkbox"/> 診療科内の担当医師所属の研究室で解析を行うため、上記体制の確保は実施していない。 →問 B-9 へお進みください。	



## 【設問群 C】遺伝学的検査時の遺伝カウンセリング

### 【設問群 C】の趣旨

「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」(平成 27 年 7 月)では「遺伝学的検査等の実施に際しては、その検査結果が示す意味を正確に理解することが困難であったり、疾病の将来予測性に対してどのように対処すればよいかなど、本人及び家族等が大きな不安を持つことも考えられること、また、このため、遺伝カウンセリング体制の整備が求められていること」が指摘されています。また我が国の取組として、遺伝カウンセリング体制の整備と偶発的所見への対応に関する検討が求められています。

【設問群 C】は、遺伝学的検査時の遺伝カウンセリングの実施体制の現状や遺伝カウンセリングの実施手順等についてお伺いします。

以下の設問(問 C-1～問 C-6)では、問 A-2 で「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」のいずれかの実施件数が 1件以上 である方にお伺いします。

→該当しない方は、【設問群 D】(24 ページ)へお進みください。

問 C-1. 貴部署・貴診療科の遺伝学的検査(うち、問 A-2 の「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」および「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」)の実施体制についてお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。「その他」の場合は、その内容を具体的にご記入ください。

1. 全ての診療領域の遺伝子診療(遺伝学的検査、遺伝カウンセリング)を実施する専門の部署がある
2. 複数の診療科のメンバーで構成された遺伝子診療を実施する専門チームがある
3. 診療科で遺伝子診療の担当医師を決めている
4. 機関として遺伝子診療に関する専門の窓口を設置している
5. 通常の臨床検査と同様の体制で実施している
6. その他(具体的に: \_\_\_\_\_ )



問 C-2. 貴部署・貴診療科における遺伝学的検査(うち、問 A-2 の「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」および「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」)についてお尋ねします。

これらの遺伝学的検査の実施に際し、クライアントに直接対応する人員数を職名ごとにお答えください。また、認定遺伝カウンセラーの中で、下記の職種を兼務している方がいる場合は、主な職名とその人員数をお答えください(選択肢 3～13 の職名から選択して記載)。

職名	専従	兼任	非常勤	
1. 医師	人	人	人	
うち、臨床遺伝専門医	人	人	人	
2. 認定遺伝カウンセラー	人	人	人	
3. 看護師	人	人	人	
4. 薬剤師	人	人	人	
5. 臨床検査技師	人	人	人	
6. 臨床心理士	人	人	人	
7. 胚培養士	人	人	人	
8. 技術補佐員	人	人	人	
9. 研究員	人	人	人	
10. バイオインフォマティシャン	人	人	人	
11. 生物統計家	人	人	人	
12. 事務職	人	人	人	
13. その他 (具体名: )	人	人	人	
「2. 認定遺伝カウンセラー」が兼務している主な職種 (上記の選択肢 3～13 の職名から選択して記載)				
回答例	看護師	0人	1人	2人
		人	人	人
		人	人	人
		人	人	人

※「認定遺伝カウンセラー」: 日本遺伝カウンセリング学会と日本人類遺伝学会の 2 学会による認定資格であり、質の高い臨床遺伝医療を提供するために臨床遺伝専門医と連携し、遺伝に関する問題に悩むクライアントを援助するとともに、その権利を守る専門家。(出所: 日本認定遺伝カウンセラー協会 HP)

問 C-3. 貴部署・貴診療科における遺伝学的検査(うち、問 A-2 の「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」および「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」)の遺伝カウンセリングに直接参加している職種をお答えください(あてはまる職名すべてに○をつけてください)。

また、検査の種類ごとに体制が異なる場合がありますか(当てはまるもの1つに○をつけてください)。

①職名	
1.	医師 うち、臨床遺伝専門医
2.	看護師
3.	薬剤師
4.	臨床検査技師
5.	認定遺伝カウンセラー
6.	臨床心理士
7.	バイオインフォマティシャン
8.	生物統計家
9.	事務職
10.	その他 (具体名: _____ )
②検査の種類ごとに体制が異なる場合があるか	1. 有                      2. 無

※「遺伝カウンセリング」: 疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセス。このプロセスには 1) 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、2) 遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育、3) インフォームド・チョイス(十分な情報を得た上での自律的選択)、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリングなどが含まれる。(出所: 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」)

以下の設問(問 C-4～問 C-8)については、2014 年度(2014 年 4 月 1 日～2015 年 3 月 31 日)に実施した遺伝学的検査についてお答えください。

問 C-4. 2014 年度に遺伝カウンセリングが実施された遺伝学的検査(うち、問 A-2 の「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」および「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」)について、遺伝カウンセリング実施の延べ件数と、検査前遺伝カウンセリングの実施クライアント数および、そのうち検査辞退(拒否した、同意しなかった等)のクライアント数をお答えください。

遺伝学的検査名	遺伝カウンセリング 実施延べ件数	検査前遺伝カウンセリング 実施クライアント数
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する 遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く)	件	組 うち、検査辞退の人数: 組
家族性腫瘍の診断に関する 遺伝学的検査	件	組 うち、検査辞退の人数: 組
2. 先天異常・生殖障害等の診断に 関する染色体検査 (出生前診断を除く)	件	組 うち、検査辞退の人数: 組
出生前診断に関する染色体検査	件	組 うち、検査辞退の人数: 組
3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解 析検査	件	組 うち、検査辞退の人数: 組

※クライアント数は、複数回来談した場合も 1 組とカウントしてください。

※遺伝カウンセリングには保険で遺伝カウンセリング加算として実施したもの、自費診療として実施したもの、通常診療の一環として別料金を請求せずに行ったもののすべてを含みます。

問 C-5. 2014 年度に遺伝カウンセリングが実施された遺伝学的検査(うち、問 A-2 の「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」および「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」)についてお尋ねします。

1 クライアントあたりの平均の遺伝カウンセリング総所要時間を検査前、結果返却時についてお答えください。遺伝カウンセリングを複数実施した場合は合計の所要時間をお答えください。

遺伝学的検査名	1 クライアントあたりの平均の 遺伝カウンセリング総所要時間	
	検査前	結果返却時
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する 遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く) ----- 家族性腫瘍の診断に関する 遺伝学的検査	分	分
	分	分
2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する 染色体検査(出生前診断を除く) ----- 出生前診断に関する染色体検査	分	分
	分	分
3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	分	分

問 C-6. 2014 年度に実施された遺伝学的検査(うち、問 A-2 の「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」および「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」)についてお尋ねします。

検査のインフォームドコンセントの取得をしたクライアント数、同意後に撤回をしたクライアント数をお答えください。

遺伝学的検査名	インフォームド コンセントの取得 クライアント数	インフォームド コンセントの撤回 クライアント数
1. 単一遺伝子疾患の診断に関する 遺伝学的検査(家族性腫瘍を除く)	組	組
家族性腫瘍の診断に関する 遺伝学的検査	組	組
2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する 染色体検査(出生前診断を除く)	組	組
出生前診断に関する染色体検査	組	組
3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査	組	組

※「インフォームドコンセント」: 試料・情報の提供を求められた人またはその代諾者が、検査責任者から事前に当該検査に関する十分な説明を受け、その検査の意義、目的、方法、予測される結果や不利益等を理解し、自由意思に基づいて与える、試料・情報の提供及び試料・情報の取扱いに関する同意。(出所:「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」より一部改変)

以下の設問(問 C-7、問 C-8)では、「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝子関連検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝子関連検査」(問 A-2 の選択肢 1～4)のいずれかの**貴部署・貴診療科内実施件数が1件以上**である方にお伺いします。

→該当しない方は、問 C-9(23 ページ)へお進みください。

問 C-7. 2014 年度に実施された遺伝学的検査(うち、問 A-2 の「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」「2. 先天異常・生殖障害等の診断に関する染色体検査」「3. 生殖細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査」「4. 薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査」)についてお尋ねします。

偶発的所見等が発見された事例の件数をお答えください。

偶発的所見等が発見された事例の件数	件
-------------------	---

※「偶発的所見」: 当初の検査目的とは別に偶然発見された、健康面または生殖面での重要性が認められる可能性のある遺伝学的所見(スクリーニング時に発見された遺伝的所見も含む)。

問 C-8. 偶発的所見の告知例があれば、具体的にお答えください。また、貴部署・貴診療科内での偶発的所見が発見された際の対応方針や課題などがあれば、合わせて記載してください。

問 C-9. 【遺伝学的検査時の遺伝カウンセリング】に関して、特に気になる点や課題等がございましたら記載してください。

## 【設問群 D】オミックス検査の実施状況

### 【設問群 D】の趣旨

「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」(平成 27 年 7 月)では「医療に用いるオミックス検査は、医療法や医師法等の規定に則って医療機関や衛生検査所等にて実施されているが、各種オミックス検査を必要とする対象疾患が明確ではなく、オミックス検査の対象は遺伝子(ゲノム)、タンパク質(プロテオーム)、代謝物(メタボローム)とあるものの、どの機関でどの種類のオミックス検査が行えるか明確ではない」ことが指摘されています。またその中で、求められる取組として、「オミックス検査の実施機関において、どの機関でどの種類のオミックス検査を行えるのか」についての把握の必要性が挙げられています。

【設問群 D】は、主にオミックス検査の定義や実施状況について伺います。

全ての回答者にお伺いします。

問 D-1. 貴部署・貴診療科で「オミックス検査」をどのような検査であるとお考えですか。貴部署・貴診療科内で「オミックス検査」に関しての定義がある場合は可能な範囲でお答えください。

問 D-2. 問 D-1 でお答えいただいた定義において、これまでの「オミックス検査」の実施(または実施予定)の有無をお答えください(当てはまるもの1つに○をつけてください)。このうち、「2. 過去に実施したことがあるが、現在はしていない」とお答えの方は、直近の実施年度についてお答えください。

- |                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>1. 現在実施している</li><li>2. 過去に実施したことがあるが、現在はしていない(直近の実施年度: _____ 年度)</li><li>3. 過去に実施したことはないが、2~3年先の具体的な実施計画を策定している</li><li>4. 具体的な実施計画はないが、将来実施したいと考えている</li><li>5. 実施したことはなく、今後も実施する予定はない</li></ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

※外注による実施を含みます。

※選択肢「2.」で年度についてお答えいただく場合は、西暦でお願いいたします。

問 D-2. で「1. 現在実施している」、「2. 過去に実施したことがあるが、現在はしていない」を選択した方にお伺いします。

→該当しない方は、【設問群 E】(26 ページ)へお進みください。

以下の設問(問 D-3)については、2014 年度(2014 年 4 月 1 日～2015 年 3 月 31 日)に実施した「オミックス検査」についてお答えください。2014 年度に「オミックス検査」を実施していない場合は、直近の年度の実施状況をお答えください。

問 D-3. 2014 年度(2014 年度の実施がない場合は直近の年度)に実施されたオミックス検査の具体的な実施内容(具体的な実施方法、使用機器、費用の出所、精度管理方法等)を可能な範囲でお答えください。

--



## 【設問群 E】次世代シーケンサーの利用状況等

### 【設問群 E】の趣旨

【設問群 E】は、次世代シーケンサーについて、クリニカルシーケンス等、遺伝子関連検査用途での実施実績についてお伺いします。

全ての回答者にお伺いします。

問 E-1. 貴部署・貴診療科では次世代シーケンサーを遺伝子関連検査に使用していますか。使用している場合、使用頻度の高い次世代シーケンサーについて、製品名・2014 年度(2014 年 4 月 1 日～2015 年 3 月 31 日)における遺伝子関連検査実施例・製品保有機関・使用頻度をお答えください。結果を患者やクライアントに返さずに研究利用する遺伝子関連検査は対象外とします。

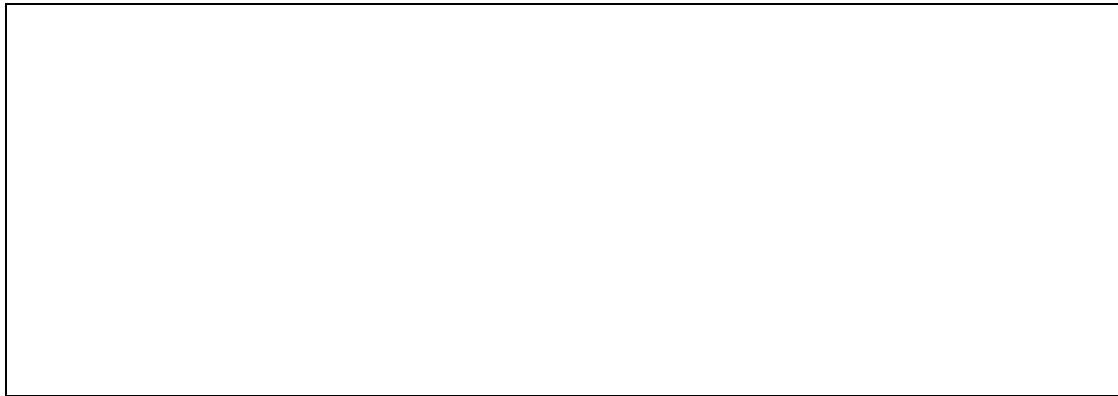
遺伝子関連検査で使用頻度の高い次世代シーケンサーの

製品名・遺伝子関連検査実施例・製品保有機関・使用頻度(3製品まで)

1)	製品名:( ) 遺伝子関連検査の具体的な実施例: ( ) 製品の保有機関(当てはまるもの1つに○): a. 研究室 b. 大学(複数の診療科と共有で使用) c. 外部機関(共同研究先、外部委託先等) d. その他(具体的に: ) 遺伝子関連検査用途での1台あたりの使用頻度(当てはまるもの1つに○): a. 週に2~3回以上 b. 週に1回 c. 月に2~3回 d. 月に1回 e. 数ヶ月に1回以下
2)	製品名:( ) 遺伝子関連検査の具体的な実施例: ( ) 製品の保有機関(当てはまるもの1つに○): a. 研究室 b. 大学(複数の診療科と共有で使用) c. 外部機関(共同研究先、外部委託先等) d. その他(具体的に: ) 遺伝子関連検査用途での1台あたりの使用頻度(当てはまるもの1つに○): a. 週に2~3回以上 b. 週に1回 c. 月に2~3回 d. 月に1回 e. 数ヶ月に1回以下
3)	製品名:( ) 遺伝子関連検査の具体的な実施例: ( ) 製品の保有機関(当てはまるもの1つに○): a. 研究室 b. 大学(複数の診療科と共有で使用) c. 外部機関(共同研究先、外部委託先等) d. その他(具体的に: ) 遺伝子関連検査用途での1台あたりの使用頻度(当てはまるもの1つに○): a. 週に2~3回以上 b. 週に1回 c. 月に2~3回 d. 月に1回 e. 数ヶ月に1回以下

2014年度(2014年4月1日～2015年3月31日)における遺伝子関連検査用途での次世代シーケンサー使用実績がある方にお伺いします。

問E-2. 貴部署・貴診療科で次世代シーケンサーを用いた遺伝子関連検査を行う上での具体的な課題(特定の資格保持者の不足、周辺材料のコスト高騰)を可能な範囲でお答えください。



## 【設問群 A'】体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の実施状況

### 【設問群 A'】の趣旨

【設問群 A'】では、遺伝子関連検査のうち、体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査の実施の有無や実績といった基礎情報の収集を目的としています。なお、「家族性腫瘍」につきましては設問群 A～C の対象となっております。

全ての回答者にお伺いします。

問 A'-1. 2015 年 12 月 1 日時点(検体提出日ベース)における、貴機関での体細胞遺伝子検査または病原体遺伝子検査の実施(または実施予定)の有無をお答えください(当てはまるもの 1 つに○をつけてください)。このうち、「2. 過去に実施したことがあるが、現在はしていない」とお答えの方は、直近の実施年度についてお答えください。

1. 実施している
2. 過去に実施したことがあるが、現在はしていない (直近の実施年度: \_\_\_\_\_ 年度)
3. 過去に実施したことはないが、2～3 年先の具体的な実施計画を策定している
4. 具体的な実施計画はないが、将来実施したいと考えている
5. 実施したことはなく、今後も実施する予定はない

※外部委託による実施を含みます。

※選択肢「2.」で年度についてお答えいただく場合は、西暦でお願いいたします。

※「体細胞遺伝子検査」:癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に限局し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査。(出所:日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」)

※「病原体遺伝子検査」:ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体(ウイルス、細菌等微生物)の核酸(DNA あるいは RNA)を検出・解析する検査。(出所:日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」)

以下の設問(問 A'-2)では、問 A'-1 で「1. 実施している」または「2. 過去に実施したことがあるが、現在はしていない」と回答した方にお伺いします。

→該当しない方はここで回答終了となります。

以下の設問(問 A'-2～問 A'-5)については、2014 年度(2014 年 4 月 1 日～2015 年 3 月 31 日)(検体提出日ベース、以下同様)に実施した体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査についてお答えください。

問 A'-2. 2014 年度に貴機関内および外部委託により実施した体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査の実施件数をお答えください。ただし、結果を患者・クライアントに返さずに研究利用した検査については、件数に含めずにお答えください。

なお、「3. 体細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査」実施時に、スクリーニング段階で生殖細胞系列の遺伝子変異が発見されたため、確定診断として遺伝学的検査を実施したケース」は、問 A-2「1. 単一遺伝子疾患の診断に関する遺伝学的検査」に含みます。下表に☑をつけ、検査を実施された部署・診療科の方へ【設問群 A～C】に回答を含めていただく旨をお伝えください。

検査の種類	実施件数			
	貴機関内 実施件数		外部委託 実施件数	
	保険 適用	保険 適用外	保険 適用	保険 適用外
回答例: 1. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する体細胞遺伝子検査	10 件	30 件	50 件	40 件
1. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する体細胞遺伝子検査	件	件	件	件
2. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する染色体検査	件	件	件	件
3. 体細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査	件	件	件	件
4. 薬剤応答性診断に関する腫瘍組織等を用いる体細胞遺伝子検査	件	件	件	件
5. 病原体遺伝子検査	件	件	件	件
☐ 「3. 体細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査」実施時に、スクリーニング段階で生殖細胞系列の遺伝子変異が発見されたため、確定診断として遺伝学的検査を実施したケースがある →検査実施部署・診療科は【設問群 A～C】に本ケースを含めてお答えください。				

※診断には確定診断、保因者診断、発症前診断、出生前診断を含みます。

※「網羅的遺伝子解析検査」:発症の原因となる遺伝子や染色体異常が特定できないような場合に、網羅的な解析手法(エクソームシーケンス、全ゲノムシーケンス、マイクロアレイ染色体検査 等)を用いて診断を行う検査。

以下の設問(問 A'-3～問 A'-5)では、問 A'-2 で「1. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する体細胞遺伝子検査」から「5. 病原体遺伝子検査」までのいずれかの実施件数が1件以上である方にお伺いします。

→該当しない方はここで回答終了となります。

問 A'-3. 2014 年度に実施された体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査(問 A'-2 選択肢 1～5)についてお尋ねします。

診断を企図した疾患名およびその検査対象遺伝子名を、件数の多いものからそれぞれ順に3つまでお答えください。また、それぞれの疾患における、おおよその実施件数をお答えください。

	疾患名	検査対象遺伝子名 (自由記述/ 網羅的遺伝子解析検査は解析方法等)	おおよその 実施件数
回答例	家族性大腸腺腫症	APC	10 件
1. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する体細胞遺伝子検査			
1 位			件
2 位			件
3 位			件
2. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する染色体検査			
1 位			件
2 位			件
3 位			件
3. 体細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査			
1 位			件
2 位			件
3 位			件
4. 薬剤応答性診断に関する腫瘍組織等を用いる体細胞遺伝子検査			
1 位	—		件
2 位	—		件
3 位	—		件
5. 病原体遺伝子検査			
1 位			件
2 位			件
3 位			件

問 A'-4. 2014 年度に実施された体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査(問 A'-2 選択肢 1 ~5)の外部機関への委託の有無をお答えください(それぞれ当てはまるもの1つに○をつけてください)。

①衛生検査所に外部委託をしている	1. 有	2. 無
②衛生検査所以外の機関(企業や研究所等)に外部委託をしている	1. 有	2. 無

※「衛生検査所」:臨床検査に関する法律で定められた施設基準や検査体制を満たし、各都道府県知事に衛生検査所としての登録を認められた検査施設。人体から排出され、又は採取された検体について微生物学的検査、血清学的検査、血液学的検査、病理学的検査、寄生虫学的検査、生化学的検査及び厚生労働省令で定める生理学的検査を業として行う。

このうち、【**衛生検査所**】に外部委託をしている場合（「①衛生検査所に外部委託をしている」に「1. 有」とお答えの方）は、可能な範囲で、主な委託先機関の名称・委託検査名・委託目的についてお答えください。】

主な委託先機関（ <b>衛生検査所</b> ）の名称・委託検査名・委託目的（3 機関まで）	
1)	委託先機関名 1: ( ) 委託検査名 1: ( ) 委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )
2)	委託先機関名 2: ( ) 委託検査名 2: ( ) 委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )
3)	委託先機関名 3: ( ) 委託検査名 3: ( ) 委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )



続いて、【**衛生検査所以外の機関(企業や研究所等)**】に外部委託をしている場合(「②衛生検査所以外の機関(企業や研究所等)に外部委託をしている」に「1. 有」とお答えの方)は、可能な範囲で、主な委託先機関の名称・委託検査名・委託目的についてお答えください。】

主な委託先機関(衛生検査所以外の機関)の名称・委託検査名・委託目的(3 機関まで)	
1)	委託先機関名 1: ( ) 委託検査名 1: ( )  委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )
2)	委託先機関名 2: ( ) 委託検査名 2: ( )  委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )
3)	委託先機関名 3: ( ) 委託検査名 3: ( )  委託目的(当てはまるものすべてに○): a. 貴機関内で体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査の環境が未整備であるため b. 費用が抑えられるため c. 高品質な検査結果が得られるため d. その他(具体的に: )

問 A'-5. 2014 年度に実施された体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査(問 A'-2 選択肢 1 ~5)について、それぞれの検査総数に占める、研究費を利用した検査件数と、そのうち貴機関内で解析を実施した検査件数のおおよその割合についてお答えください(以下の《割合》から1つ選択して、記載してください)。

また、貴機関内での検査のうち、貴機関独自で構築した手法を用いた検査の割合についてもお答えください。

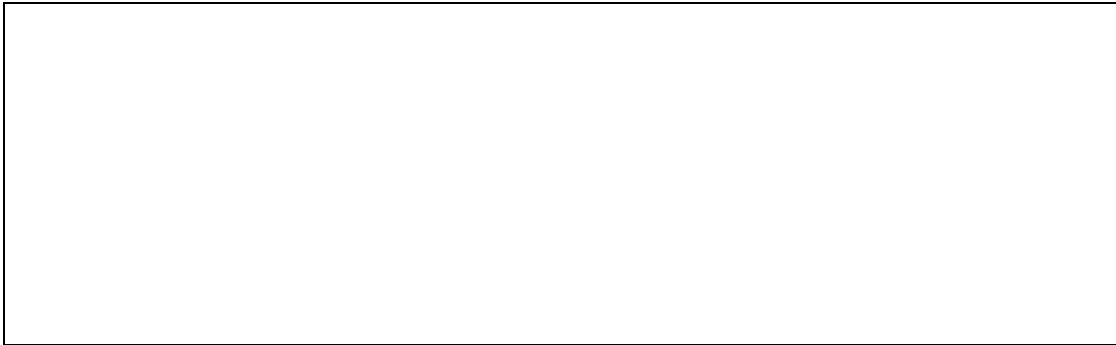
検査の種類	研究費を利用した 検査件数の割合		
		うち、貴機関内で解析を実施した検査件数の割合	
			うち、貴機関独自で構築した手法を用いた検査の割合
回答例			
1. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する体細胞遺伝子検査	コ	ケ	ウ
1. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する体細胞遺伝子検査			
2. 白血病/リンパ腫及び固形腫瘍の診断に関する染色体検査			
3. 体細胞を用いた網羅的遺伝子解析検査			
4. 薬剤応答性診断に関する腫瘍組織等を用いる体細胞遺伝子検査			
5. 病原体遺伝子検査			

※体外診断用医薬品を用いた検査との対比として、医療機関の検査室や登録衛生検査所等が独自で構築した手法で行う検査や、研究用に流通している薬事未承認の試薬や検査キットを用いて実施している検査を総称して「LDT(Laboratory Developed Test)」という。

《割合》

ア. 0%	イ. 1~10%	ウ. 11~20%
エ. 21~30%	オ. 31~40%	カ. 41~50%
キ. 51~60%	ク. 61~70%	ケ. 71~80%
コ. 81~90%	サ. 91~99%	シ. 100%

問 A'-6. 【体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の実施状況】に関して、特に気になる点や課題等がございましたら記載してください。



## 【設問群 B'】体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の環境整備の状況

### 【設問群 B'】の趣旨

【設問群 B'】では、体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査について、皆様の遺伝子関連検査機関の質保証の状況に関して伺いたします。なお、「家族性腫瘍」につきましては設問群 A～C の対象となっております。

以下の設問(問 B'-1～問 B'-7)では、体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査(問 A'-2 選択肢 1～5)の貴機関内実施件数が1件以上である方にお伺いします。

→該当しない方はここで回答終了となります。

問 B'-1. 遺伝子関連検査を実施する検査施設の品質を保証するための内容と方法については、全ての OECD 加盟国で「分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン」が承認されています。また、国内においても日本臨床検査標準協議会により同ガイドラインの原則を尊重、遵守しつつ、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン」が策定されています。貴部署において、体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査(問 A'-2 選択肢 1～5)を実施する際に、品質を向上させるために取り組んでいる内容についてお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。

1.	実施する検査の分析的妥当性、臨床的妥当性及び臨床的有用性についての情報を文書で用意している
2.	施設内の質保証を定期的に評価する方針と手続きを備えており、評価結果及び改善のために行った措置を文書化している
3.	入手可能な限り、標準物質や家族固有の変異対照を使用している
4.	検査結果の再現性を担保するための工夫をしている 再現性担保のための具体的な工夫： ( _____ )
5.	報告書は、正確、簡潔かつ包括的であり、被検者や専門家等による適切な意思決定ができるように、すべての必須情報が記載されている
6.	報告に関連するすべての情報を記録・保存している(保存期間は、法令に定められる期間)
7.	検査が再委託された場合を含め、結果の解釈に関するすべての情報を最終報告書に添付している
8.	遺伝子関連検査部門の責任者についての適切な教育・訓練基準、専門資格を確立している
9.	遺伝子関連検査部門の責任者の教育上の要件には、分子遺伝学に関する系統的な訓練、臨床検査の分子遺伝学、その他関連分野の専門科目を含めている
10.	外部精度管理を実施している： 具体的な外部精度管理の名称及び項目 ( _____ )
11.	外部精度管理を実施できないが、何らかの代替方法を実施している 具体的な代替方法 ( _____ )

問 B'-2. 貴機関で体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査(問 A'-2 選択肢 1~5)を実施する際に、遺伝子解析の担当者が有する資格をお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。

1.	一級遺伝子分析科学認定士
2.	遺伝子分析科学認定士(初級)
3.	臨床細胞遺伝学指導士
4.	臨床細胞遺伝学認定士
5.	認定臨床染色体遺伝子検査師
6.	バイオインフォマティクス技術者
7.	その他(具体名: _____ )

問 B'-3. 貴機関で体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査(問 A'-2 選択肢 1~5)を実施する際に、検査の結果解釈を行う医師の人数をお答えください。また、他の職種が結果解釈に参加している場合には、その職名と参加人数をお答えください。

	職名	人数
①	医師	人
	うち、臨床遺伝専門医	人
②	その他の資格 1) (具体名: _____ )	人
③	その他の資格 2) (具体名: _____ )	人

問 B'-4. 貴機関で体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査(問 A'-2 選択肢 1~5)の遺伝子解析を実施する環境について、臨床検査機関の外部認証制度(ISO 15189 等)を取得していますか。取得状況について、可能な範囲でお答えください。

また、他の外部認証制度を取得している場合には、その制度名と取得状況をお答えください。

認証名	選択肢(それぞれ当てはまるもの1つに○)
①ISO 15189	1. 取得済みである    2. 申請手続き中である 3. 検討中である    4. 現在のところ取得する予定はない
②その他の認証 1) 例: CLIA 認証、 CAP/LAP 認定等	(認証制度名: _____ ) 1. 取得済みである    2. 申請手続き中である 3. 検討中である
③その他の認証 2)	(認証制度名: _____ ) 1. 取得済みである    2. 申請手続き中である 3. 検討中である

※「ISO 15189」: 2003年2月に発行、2007年改定された臨床検査室の品質と能力に関する特定要求事項に関する国際規格のことであり、臨床検査室がマネジメントシステムを運営し、技術的に適格であり、技術的に妥当な結果を出す能力があることを要件としている。「品質マネジメントシステムの要求事項」及び「技術的要求事項」の2つから構成される。

以下の設問(問 B'-5、問 B'-6)では、問 B'-4 の①ISO 15189、②その他の認証 1)、③その他の認証 2)において「1. 取得済みである」、「2. 申請手続き中である」、「3. 検討中である」のいずれかを回答した方にお伺いします。

→該当しない方は問 B'-7(42 ページ)へお進みください。

問 B'-5. 臨床検査機関の外部認証(①ISO 15189、②その他の認証 1)、③その他の認証 2)の取得目的をお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。「その他」の場合は、その内容を具体的にご記入ください。

認証名	選択肢(それぞれ当てはまるものすべてに○)
①ISO 15189	1. 治験実施時、製薬企業からの要望がある 2. 検査対象のクライアントからの要望がある 3. 貴機関の品質保証、信用性・ステータスを向上させる 4. 海外での検査データ利用にあたり認証取得が要件となっている 5. 運営体制の標準化を行うことで検査業務の効率化を図ることができる 6. 臨床中核病院の承認申請をする 7. 国際共同治験に参加する 8. その他(具体的に: _____)
②その他の認証 1)	(認証制度名: _____) 1. 治験実施時、製薬企業からの要望がある 2. 検査対象のクライアントからの要望がある 3. 貴機関の品質保証、信用性・ステータスを向上させる 4. 海外での検査データ利用にあたり認証取得が要件となっている 5. 運営体制の標準化を行うことで検査業務の効率化を図ることができる 6. 臨床中核病院の承認申請をする 7. 国際共同治験に参加する 8. その他(具体的に: _____)
③その他の認証 2)	(認証制度名: _____) 1. 治験実施時、製薬企業からの要望がある 2. 検査対象のクライアントからの要望がある 3. 貴機関の品質保証、信用性・ステータスを向上させる 4. 海外での検査データ利用にあたり認証取得が要件となっている 5. 運営体制の標準化を行うことで検査業務の効率化を図ることができる 6. 臨床中核病院の承認申請をする 7. 国際共同治験に参加する 8. その他(具体的に: _____)

問 B'-6. 臨床検査機関の外部認証(①ISO 15189、②その他の認証 1)、③その他の認証 2)の取得に際して、貴機関で問題になったこと、または現在問題になっていることをお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。「その他」の場合は、その内容を具体的にご記入ください。

認証名	選択肢(それぞれ当てはまるものすべてに○)
①ISO 15189	1. 認証取得、認証維持に必要な財源が無い 2. 日本語の認証ガイドラインがない 3. 認証取得までに時間がかかる 4. 認定基準が厳格/煩雑である 5. その他(具体的に: ) 6. 特にない
②その他の認証 1)	1. 認証取得、認証維持に必要な財源が無い 2. 日本語の認証ガイドラインがない 3. 認証取得までに時間がかかる 4. 認定基準が厳格/煩雑である 5. その他(具体的に: ) 6. 特にない
③その他の認証 2)	1. 認証取得、認証維持に必要な財源が無い 2. 日本語の認証ガイドラインがない 3. 認証取得までに時間がかかる 4. 認定基準が厳格/煩雑である 5. その他(具体的に: ) 6. 特にない

以下の設問(問 B'-7、問 B'-8)では、問 B'-3 の①ISO 15189、②その他の認証 1)、または③その他の認証 2)のすべてにおいて「2. 申請手続き中である」、「3. 検討中である」、「4. 現在のところ取得する予定はない」のいずれかを回答した方にお伺いします。

→該当しない方は問 B'-9(43 ページ)へお進みください。



問 B-7. 臨床検査室の国際規格による施設認証においては、主に以下のような品質管理のための要件や書類の整備等が求められています。

体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査(問 A'-2 選択肢 1~5)を実施する際に、貴部署にて実施している品質管理体制についてお答えください(当てはまるものすべてに○をつけてください)。

1. 組織・管理体制の明確化 (組織図、組織管理規程等)	18. 苦情処理手順書
2. 品質方針	19. 是正処理実施手順書
3. 品質マニュアル	20. 品質管理者の配置
4. 倫理規程	21. 品質目標及び品質計画
5. 教育訓練実施手順書	22. 個人情報保護管理規程
6. 情報システム管理規程	23. 教育プログラム
7. 力量評価・継続的教育及び達成度の記録	24. 情報システムの検証に関する記録
8. 一次サンプル採取マニュアル	25. 検体受入可否基準
9. 検体搬送・受取手順書	26. 検体搬送・受取記録
10. 標準作業手順書	27. 検査手順検証・妥当性確認・不確かさ推定結果記録
11. 機器・試薬管理手順書	28. 機器・試薬管理台帳
12. 校正・保守に関する手順書	29. 校正・点検実施記録
13. 内部精度管理実施手順書	30. 内部精度管理記録台帳
14. 外部精度管理実施手順書	31. 外部精度管理記録台帳
15. 感染症廃棄物管理手順書	32. 報告書改訂に関する記録
16. 委託検査記録	33. 苦情処理台帳
17. 報告書発行手順書	34. 是正処置実施報告書

問 B'-8. 代表的な臨床検査機関の外部認証(ISO 15189 等)を取得しない理由をお答えください  
(当てはまるものすべてに○をつけてください)。

1. すでに十分な品質保証がされているため
2. 実務上の必要性を感じないため
3. 認証取得に多大なコスト(費用・時間)がかかるため
4. 認証維持に多大なコスト(費用・時間)がかかるため
5. 取得方法が不明であるため
6. その他(具体的に: \_\_\_\_\_ )

問 B'-9. 【体細胞遺伝子検査・病原体遺伝子検査の環境整備】に関して、特に気になる点や課題等がございましたら記載してください。

アンケートは以上です。  
ご回答にご協力いただき、誠にありがとうございました。

参考《疾患名・遺伝子名一覧》

疾患名	遺伝子名
ABCA4 遺伝子変異による網膜変性	ABCA4
Alagille 症候群	JAG1
Barth 症候群(3-メチルグルタコン酸尿症Ⅱ型)	TAZ
BOR 症候群	EYA1
Brugada 症候群、QT 延長症候群	SCN5A
CD36 欠損症	CD36
CDH23 遺伝子変異による難聴	CDH23
CHARGE 症候群	CHD7、SEMA3E
COCH 遺伝子変異による難聴	COCH
COL9A1 遺伝子変異による難聴	COL9A1
COL9A3 遺伝子変異による難聴	COL9A3
PTEN 過誤腫症候群(PHTS)	PTEN
CRYM 遺伝子変異による難聴	CRYM
de Lange 症候群	NIPBL
Fanconi-Bickel 症候群(糖原病 XI 型)	SLC2A2(GLUT2)
FMR1 関連疾患(脆弱 X 症候群、脆弱 X 関連振戦・失調症候群、早期卵巣機能不全症)	FMR1
Gitelman 症候群	SLC12A3
GMI-ガングリオシドーシス	GLB1
Greig cephalopolysyndactyly syndrome	GLI3
Joubert 症候群	AHI1、NPHP1
Kallmann 症候群	KAL
KCNQ4 遺伝子変異による難聴	KCNQ4
Myotubular myopathy	MTM1
NOG 遺伝子変異による難聴	NOG
PRPH2 遺伝子変異による網膜変性	PRPH2
RHO 遺伝子変異による網膜変性	RHO
Rubinstein-Taybi 症候群	CBP
Sotos 症候群	NSD1
TECTA 遺伝子変異による難聴	TECTA
WFS1 遺伝子変異による難聴	WFS1
Willson 病	ATP7B
X 連鎖性水頭症	LICAM
$\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症	SERPINA1
$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症	ACAT1
$\beta$ サラセミア	HBB
アポリポ蛋白 E 遺伝子型	APOE
遺伝性コプロポルフィリン症	HCP
遺伝性乳がん・卵巣がん症候群	BRCA1、BRCA2
オスラー病	ACVRL1、ENG
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	OTC
家族性高コレステロール血症	LDLR
家族性大腸腺腫症	APC
ガラクトシアリドーシス	CTSA
カルニチンパルミトイル基転移酵素Ⅱ(CPT2)欠損症	CPT2
キサントシン尿症	XO
急性間欠性ポルフィリン症	PIB
クリスタリン網膜症	CYP4V2
結節性硬化症	TSC1、TSC2
高 HDL 血症(CETP 欠損症)	CETP
高トリグリセライド血症	LPL
ゴーシェ病	GBA

疾患名	遺伝子名
サクシニル-CoA:ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症	OXCT
シアリドーシス	NEU1
シャルコー・マリー・トウース遺伝性ニューロパチー 1B 型	MPZ
シャルコー・マリー・トウース遺伝性ニューロパチー X1 型	GJB1(Co32)
多様性ポルフィリン症	VP
テイ・サックス病	HEXA
デュシェンヌ/ベッカー型筋ジストロフィー	DMD
ニーマンピック病 C 型	NPC1、NPC2
ハンチントン病	IT15(HTT)
ファブリ病	GLA
フェニルケトン尿症	PAH
フォンヒッペル・リンドウ病	VHL
ブラダー・ウィリ症候群/アンジェルマン症候群	SNRPN
プロピオン酸血症	PCCA、PCCB
ヘモクロマトーシス	HFE
ペンドレッド症候群	SLC26A4、FOXI1、KCNJ10
ホモシチン尿症 (I 型)	CBS
ポンペ病	GAA
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	HLCS
ミトコンドリア遺伝子 3460 変異、11778 変異、14484 変異	—
メチルマロン酸血症 (cblA 型)	MMAA
メチルマロン酸血症 (cblC 型) (ホモシチン尿症を伴うメチルマロン酸血症)	MMACHC
メチルマロン酸血症 (mut 型)	MUT
メンケス病	ATP7A
ライソゾーム病	—
ライデン V (5) 凝固第 5 因子: 血栓症の危険因子 (先天性血栓素因子)、APC レジスタンス	F5
リ・フラウメニ症候群	TP53
リンチ症候群	MLH1、MSH2、MSH6、PMS2
異染性白質ジストロフィー	ARSA
加齢黄斑変性症	ARMS2
家族性アミロイドーシス (トランスサイレチン型)	TTR
家族性アミロイドーシス (ゲルソリン型)	GSN
家族性地中海熱	MEFV
家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症	CaSR
眼底白点症	RDH5
基底細胞母斑症候群	PTCH1
偽性軟骨無形成、多発性骨端異形成症	COMP
球脊髄性筋萎縮症	AR
筋強直性ジストロフィー	DMPK
近位肢節短縮型点状軟骨異形成症	PEX7
血栓性血小板減少性紫斑病	ADAMTS13
原発性シュウ酸尿症	AGXT
甲状腺機能異常症	TSHR
肢帯型筋ジストロフィー	DYSF
若年性網膜分離症	RS1
小口病	SAG、GRK1
新生児遷延性肺高血圧症	FOXF1
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型	ATP8B1
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型	ABCB11
腎性尿崩症	AVPR2
成人発症 II 型シトルリン血症	SLC25A13
脊髄小脳失調症 1 型 (SCA1)	ATXN1

疾患名	遺伝子名
脊髄小脳失調症 2 型 (SCA2)	ATXN2
脊髄小脳失調症 3 型 (SCA3)	ATXN3
脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6)	CACNA1A
脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7)	ATXN7
脊髄小脳失調症 8 型 (SCA8)	ATXN8/ATXN8OS
脊髄小脳失調症 10 型 (SCA10)	ATXN10
脊髄小脳失調症 12 型 (SCA12)	PPP2R2B
脊髄小脳失調症 17 型 (SCA17)	TBP
脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31)	BEAN
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)	ATN1 (DRPLA)
先天異常症解析	—
先天性(遺伝性)難聴	SLC26A4、GJB2、EYA1、COCH、KCNQ4、MYO7A、TECTA、POU3F4、CRYM、mtDNA(m.1555A>G、m.3432A>G、m.7445A>G、m8296A>G)
先天性クロール下痢症	SLC26A3
先天性脊椎骨端異形成症およびその関連疾患	COL2A1
先天性副腎皮質過形成 21 水酸化酵素欠損症	CYP21A2
多発性内分泌腫瘍症 1 型	MEN1
多発性内分泌腫瘍症 2 型	RET
中枢神経白質形成異常症	PLP1
糖尿病 1a 型	G6PC
糖尿病 1b 型	SLC37A4(G6PT1)
糖尿病高乳酸血症と脳卒中様症状を伴うミトコンドリア脳筋症	mtDNA
白点状網膜炎	RLBP1
副腎白質ジストロフィー	ABCD1
福山型先天性筋ジストロフィー	FKTN(FCMD)
網膜色素線条	ABCC6
網膜色素変性(X 連鎖劣性遺伝)	RP2、RPGR
網膜色素変性症(常染色体優性遺伝)	CRX1、GUCA1B、IMPDH1、NRL、PRPF3、PRPH2、RHO、ROM1、RP1、RP9、RPRF31、TOPORS
レット症候群	MECP2
無精子症、乏精子症	AZF
Beckwith-Wiedemann 症候群	1p15、CDKN1C
アミノグリコシド誘起性無症状難聴	mtDNA
キーンズ・セイヤー症候群	mtDNA
ピアソン症候群	mtDNA
ミトコンドリア難聴	mtDNA
ミトコンドリアゲノム	mtDNA
ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS)	mtDNA
リー脳症	mtDNA
レーバー遺伝性視神経萎縮症 (LHON)	mtDNA
赤色ぼろ線維・ミオクローヌステんかん症候群 (MERRF)	mtDNA
慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO)	mtDNA
<薬剤反応性遺伝子多型>	CYP2B6
<薬剤反応性遺伝子多型>	CYP2C19
<薬剤反応性遺伝子多型>	CYP2C9
<薬剤反応性遺伝子多型>	CYP2D6
<薬剤反応性遺伝子多型>	NAT2
非症候群性難聴	NGS によるパネル解析
症候群性難聴	NGS によるパネル解析
Alport 症候群※	NGS によるパネル解析

疾患名	遺伝子名
Branchio-oto-renal 症候群※	NGS によるパネル解析
CHARGE 症候群※	NGS によるパネル解析
Jervell & Lange-Nielsen 症候群症候群※	NGS によるパネル解析
Norrie Disease※	NGS によるパネル解析
Pendred 症候群※	NGS によるパネル解析
Stickler 症候群※	NGS によるパネル解析
Treacher Collins 症候群※	NGS によるパネル解析
Perrau 症候群※	NGS によるパネル解析
Klippel-Feil 症候群※	NGS によるパネル解析
Usher 症候群	NGS によるパネル解析
Auditory Neuropathy Spectrum Disorder	NGS によるパネル解析

※表記の症候群は症候群性難聴パネルを用いて解析を行う。

(出所: 日本遺伝カウンセリング学会 HP(衛生検査所受託可能検査リスト))

# 平成27年度 国内外における遺伝子診療の実態調査

---

研究や診療における遺伝情報に関する市民意識調査 報告書

2016年3月31日

**MRI** 株式会社三菱総合研究所  
人間・生活研究本部

# 1. 調査の目的・実施方法

## (1) 調査の目的

- 本調査は、研究や診療における遺伝情報に関する市民意識を調査することにより、今後どのような啓発活動が必要かを検討する基礎資料を収集することを目的として実施する。

## (2) 調査の方法

- 株式会社三菱総合研究所が運営する「生活者市場予測システム」が保有する**20歳から69歳までの生活者パネル**（健常人）を利用し、WEBによるアンケート調査を実施する（回答者には回答ポイントが発生するインセンティブがある）。

## (3) 調査対象

- **20歳から69歳までの生活者パネルより3,000名。年齢階層（10歳）、男女別に同数まで確保する。無記名とし個人情報**は収集しない。

## (4) 調査期間

- 2016年3月16日～2016年3月22日

## (5) 調査結果の見方及び留意事項

- 表全体の検定は、カイ二乗検定（独立性の検定）で行う。表側変数と表頭変数に有意な関係があるか検定する。
- 本調査は、一般市民に対するゲノム研究やゲノム医療に関する用語等に関する印象度を把握することに焦点を当てたことから、各設問は最低限の説明文章にするよう配慮した。

例	検定結果
50%	有意に高い(間違え確率5%以下)
50%	有意に高い(間違え確率1%以下)
50%	有意に低い(間違え確率5%以下)
50%	有意に低い(間違え確率1%以下)



## 2. 調査結果

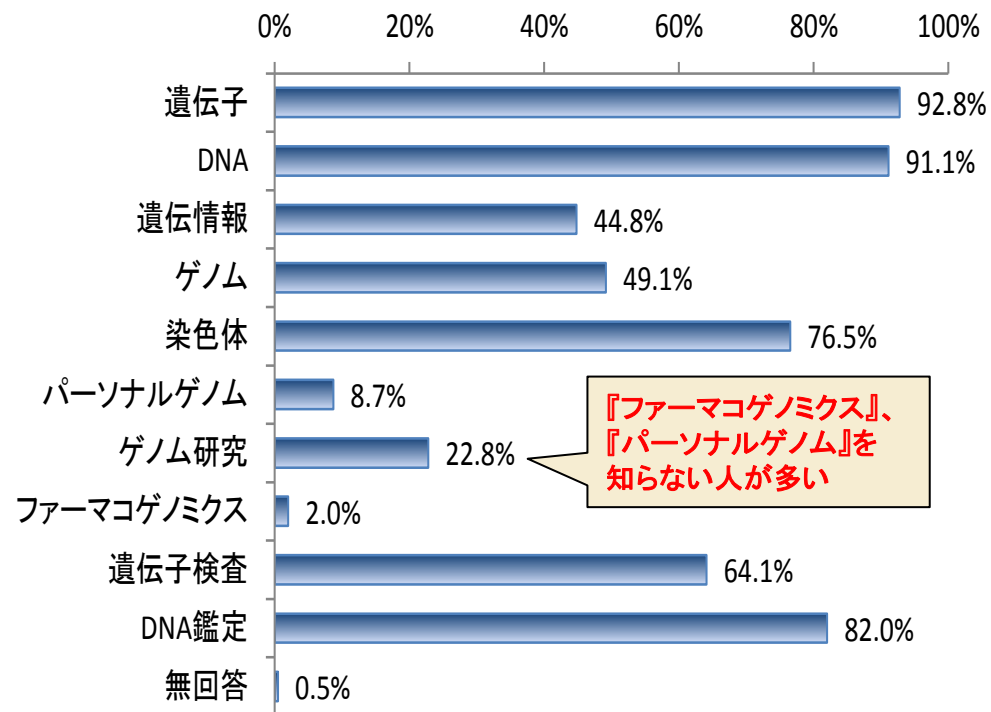
Q1. あなたは、次のような言葉について知っていますか。当てはまるものすべてに○をつけてください。

言葉別認知度の割合をみると、「遺伝子」が最も多く92.8%、次いで、「DNA」が91.1%、「DNA鑑定」が82.0%であり、これらの言葉は8割以上の人を知っているという結果であった。

また、「**パーソナルゲノム**」(8.7%)と「**ファーマコゲノミクス**」(2.0%)は、**9割以上の人知らない**という結果であった。

(単位: 人)

	人数	割合
遺伝子	2,783	92.8%
DNA	2,733	91.1%
遺伝情報	1,344	44.8%
ゲノム	1,474	49.1%
染色体	2,295	76.5%
パーソナルゲノム	261	8.7%
ゲノム研究	683	22.8%
ファーマコゲノミクス	60	2.0%
遺伝子検査	1,922	64.1%
DNA鑑定	2,459	82.0%
無回答	14	0.5%
N	3,000	-



## 2. 調査結果

Q1. あなたは、次のような言葉について知っていますか。当てはまるものすべてに○をつけてください。

◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代

「遺伝子」: 女性60代、男性60代  
「DNA」: 男性60代  
「遺伝情報」: 男性60代、男性50代、男性40代  
「ゲノム」: 男性60代、男性40代、男性50代  
「染色体」: 女性50代、女性60代、男性60代  
「パーソナルゲノム」: 男性60代  
「ゲノム研究」: 男性50代、男性60代  
「遺伝子検査」: 女性60代、女性50代、男性60代  
「DNA鑑定」: 女性50代、女性60代

◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代

「遺伝子」: 女性20代、男性20代  
「DNA」: 女性20代、男性20代  
「遺伝情報」: 女性30代、女性20代  
「ゲノム」: 女性40代、女性30代、女性20代  
「染色体」: 男性30代、男性20代  
「パーソナルゲノム」: 女性20代  
「ゲノム研究」: 女性20代、女性30代、女性40代  
「ファーマコゲノミクス」: 女性40代、女性60代  
「遺伝子検査」: 男性20代、女性20代、男性30代  
「DNA鑑定」: 男性20代

全般に、すべての言葉において、**男女ともに50代以上は『知っている』傾向にあるが、30代以下は『知らない』傾向にある。**

## 2. 調査結果

Q1. あなたは、次のような言葉について知っていますか。当てはまるものすべてに○をつけてください。

(単位: %)

		N (人数)	遺伝子	DNA	遺伝情報	ゲノム	染色体	パーソナル ゲノム	ゲノム研 究	ファーマコ ゲノミクス	遺伝子検 査	DNA鑑定
Total		3,000	92.8	91.1	44.8	49.1	76.5	8.7	22.8	2.0	64.1	82.0
男性	Total	1,500	92.1	90.8	50.7	56.5	74.7	10.2	27.7	2.7	60.5	79.2
	20-29歳	300	85.7	84.3	41.3	49.3	62.7	6.7	25.0	2.7	48.3	71.7
	30-39歳	300	90.7	88.0	43.7	53.0	69.3	9.0	23.7	2.3	55.7	76.7
	40-49歳	300	92.0	92.0	54.7	60.0	77.0	10.7	25.3	3.3	58.0	78.7
	50-59歳	300	95.3	93.3	55.7	57.7	81.0	10.3	30.3	3.0	66.7	84.3
	60-69歳	300	97.0	96.3	58.0	62.7	83.3	14.3	34.0	2.3	74.0	84.7
女性	Total	1,500	93.4	91.4	38.9	41.7	78.3	7.2	17.9	1.3	67.6	84.7
	20-29歳	300	88.7	86.7	30.0	37.0	73.7	5.7	14.7	2.3	55.3	80.7
	30-39歳	300	91.0	90.7	36.7	39.0	71.3	6.3	14.7	2.3	59.3	80.0
	40-49歳	300	94.0	91.3	38.0	40.3	76.3	7.0	16.0	0.3	67.7	80.7
	50-59歳	300	96.0	93.3	45.0	46.0	85.3	8.7	20.3	1.0	76.3	91.7
	60-69歳	300	97.3	95.0	45.0	46.3	85.0	8.3	23.7	0.3	79.3	90.7

男女ともに、50代以上が有意に知っている。  
特に女性の20代、30代は知らない傾向が  
見られる。

## 2. 調査結果

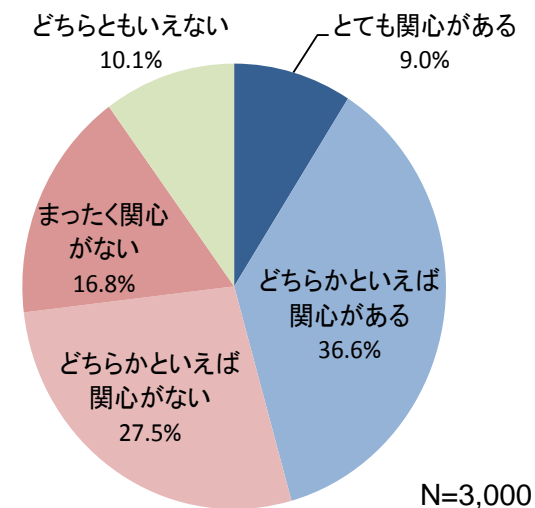
Q2. このような遺伝情報(遺伝的な体質)に関する研究や診療に関心がありますか。当てはまるものに○をつけてください。

全体で、関心度の割合をみると、「どちらかといえば関心がある」が最も多く36.6%、次いで、「どちらかといえば関心がない」が27.5%、「まったく関心がない」が16.8%であった。

『関心がある』人(「とても関心がある」および「どちらかといえば関心がある」)の割合は45.6%、『関心のない』人(「どちらかといえば関心がない」および「まったく関心がない」)の割合は44.3%ということから、『関心がある』人と『関心のない』人の割合は、ほぼ同じであるという結果であった。

(単位:人)

	人数	割合
とても関心がある	271	9.0%
どちらかといえば関心がある	1,098	36.6%
どちらかといえば関心がない	825	27.5%
まったく関心がない	504	16.8%
どちらともいえない	302	10.1%
N	3,000	100.0%



## 2. 調査結果

Q2. このような遺伝情報(遺伝的な体質)に関する研究や診療に関心がありますか。当てはまるものに○をつけてください。

◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代  
 「どちらかといえば関心がある」: 男性60代、女性60代  
 「どちらかといえば関心がない」: 男性50代  
 「まったく関心がない」: 男性20代、女性20代  
 「どちらともいえない」: 男性30代

◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代  
 「どちらかといえば関心がある」: 男性20代  
 「どちらかといえば関心がない」: 男性30代  
 「まったく関心がない」: 男性60代、女性60代  
 「どちらともいえない」: 男性60代

全般に、男女ともに20代、30代は『関心がない』人の割合が高い傾向にある。

(単位: %)

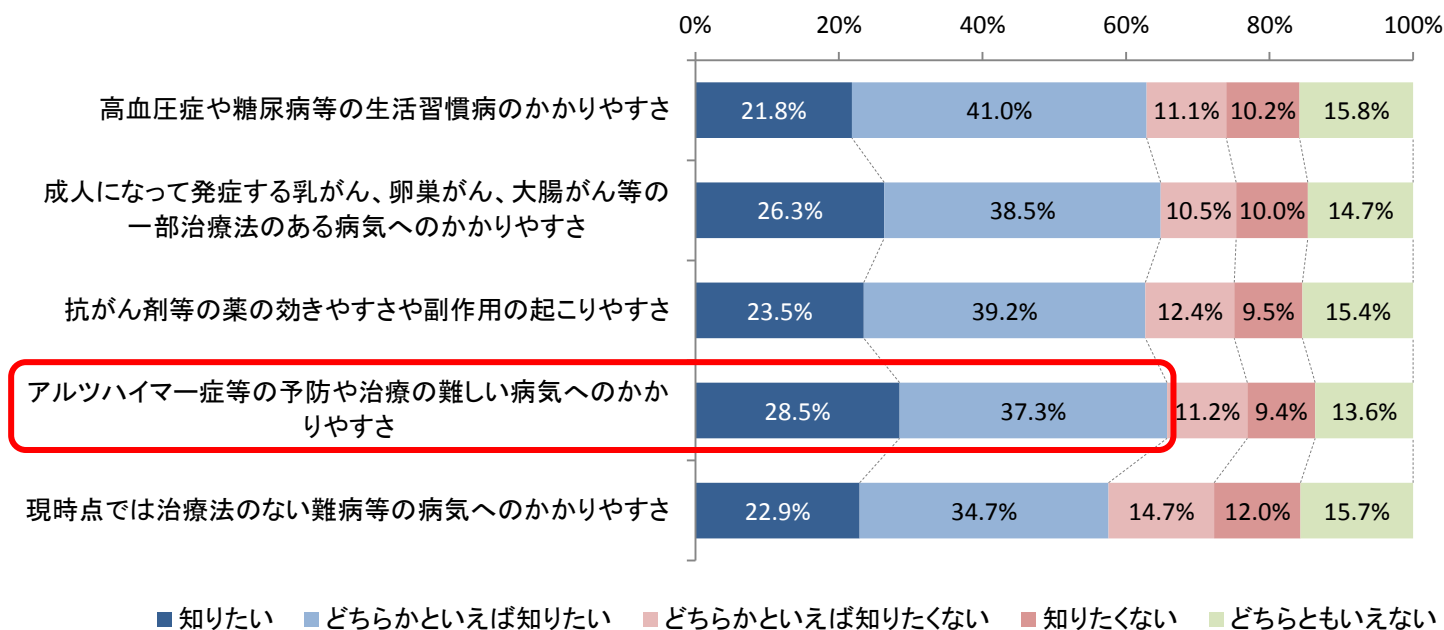
		N (人数)	とても関心がある	どちらかといえば関心がある	どちらかといえば関心がない	まったく関心がない	どちらともいえない
Total		3,000	9.0	36.6	27.5	16.8	10.1
男性	Total	1,500	8.7	35.0	27.8	17.7	10.9
	20-29歳	300	10.0	27.7	23.3	25.0	14.0
	30-39歳	300	10.3	31.0	21.0	21.7	16.0
	40-49歳	300	8.0	36.3	27.7	17.0	11.0
	50-59歳	300	7.3	34.7	35.0	14.3	8.7
	60-69歳	300	7.7	45.3	32.0	10.3	4.7
女性	Total	1,500	9.4	38.2	27.2	15.9	9.3
	20-29歳	300	10.0	32.7	22.7	22.7	12.0
	30-39歳	300	11.3	37.7	22.0	19.0	10.0
	40-49歳	300	10.7	37.7	29.3	12.7	9.7
	50-59歳	300	9.0	39.0	29.7	14.3	8.0
	60-69歳	300	6.0	44.0	32.3	11.0	6.7

## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

全体で、割合をみると、『知りたい』人（「知りたい」および「どちらかといえば知りたい」）の割合が最も多いのは、『アルツハイマー症等の予防や治療の難しい病気へのかかりやすさ』（65.7%）で、次いで「成人になって発症する乳がん、卵巣がん、大腸がん等の一部治療法のある病気へのかかりやすさ」（64.8%）であった。

「現時点では治療法のない難病等の病気へのかかりやすさ」は、『知りたい』人の割合が最も低く（57.6%）、『知りたくない』人（「どちらかといえば知りたくない」および「知りたくない」）の割合が最も高い（26.7%）という結果であった。



## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

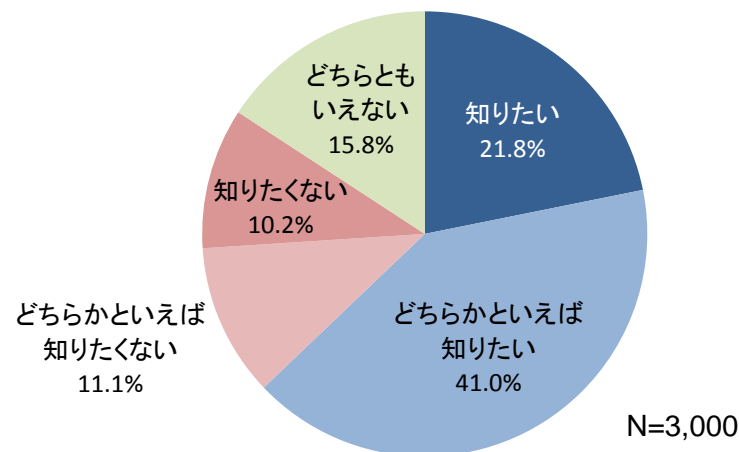
### ① 高血圧症や糖尿病等の生活習慣病のかかりやすさ

全体で、割合をみると、「どちらかといえば知りたい」が最も多く41.0%、次いで「知りたい」が21.8%、「どちらでもない」が15.8%であった。

『知りたい』人（「知りたい」および「どちらかといえば知りたい」）の割合は62.8%、『知りたくない』人（「どちらかといえば知りたくない」および「知りたくない」）の割合は21.3%であり、『知りたい』人の割合が『知りたくない』人の割合よりもかなり高いという結果であった。

(単位: 人)

	人数	割合
知りたい	655	21.8%
どちらかといえば知りたい	1,231	41.0%
どちらかといえば知りたくない	333	11.1%
知りたくない	307	10.2%
どちらともいえない	474	15.8%
N	3,000	100.0%



## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

### ①高血圧症や糖尿病等の生活習慣病のかかりやすさ

#### ◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代

「知りたい」: 男性40代、女性30代、女性40代

「どちらかといえば知りたい」: 女性40代

「どちらかといえば知りたくない」: 女性60代

「知りたくない」: 男性60代

「どちらともいえない」: 女性20代

#### ◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代

「知りたい」: 男性20代、女性60代

「どちらかといえば知りたい」: 男性40代

「どちらかといえば知りたくない」: 女性30代

「知りたくない」: 女性40代

「どちらともいえない」: 女性50代、男性60代

全般に、男女ともにすべての年代で『知りたい』人が『知りたくない』人よりも割合が高い傾向にある。

ただし、男女ともに、60代以降は、『知りたくない』傾向が伺える。

(単位: %)

		N (人数)	知りたい	どちらかとい えば知りたい	どちらかとい えば知りたく ない	知りたくない	どちらともいえ ない
Total		3,000	21.8	41.0	11.1	10.2	15.8
男性	Total	1,500	21.5	39.9	10.8	11.7	16.2
	20-29歳	300	17.0	39.3	11.0	12.0	20.7
	30-39歳	300	20.7	38.3	10.3	11.3	19.3
	40-49歳	300	27.7	35.7	13.0	8.3	15.3
	50-59歳	300	19.7	44.3	10.0	11.3	14.7
	60-69歳	300	22.3	41.7	9.7	15.3	11.0
女性	Total	1,500	22.2	42.2	11.4	8.8	15.4
	20-29歳	300	19.7	37.7	13.0	8.3	15.3
	30-39歳	300	26.7	44.3	6.7	9.0	13.3
	40-49歳	300	21.3	49.0	8.0	5.7	16.0
	50-59歳	300	26.7	42.0	11.7	9.0	10.7
	60-69歳	300	16.7	38.0	17.7	12.0	15.7

30代、40代は  
『知りたい』傾向が見  
られる

男女ともに60代にな  
ると『知りたくない』  
傾向が見られる



## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

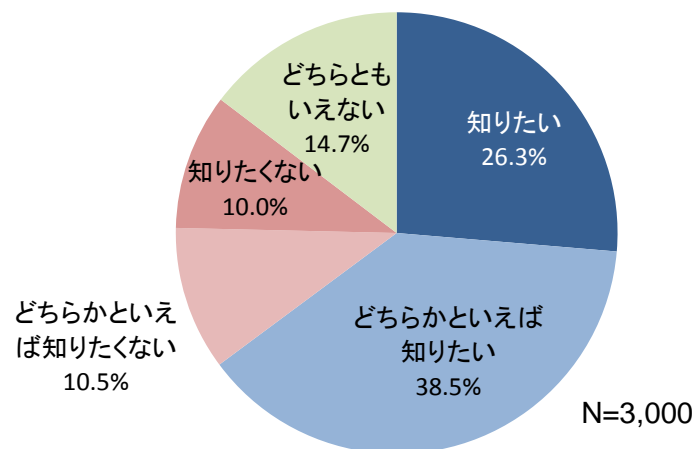
### ②成人になって発症する乳がん、卵巣がん、大腸がん等の一部治療法のある病気へのかかりやすさ

全体で、割合をみると、「どちらかといえば知りたい」が最も多く38.5%、次いで、「知りたい」が26.3%、「どちらでもない」が14.7%であった。

『知りたい』人（「知りたい」および「どちらかといえば知りたい」）の割合は64.8%、『知りたくない』人（「どちらかといえば知りたくない」および「知りたくない」）の割合は20.5%であり、『知りたい』人の割合が『知りたくない』人の割合よりもかなり高いという結果であった。

(単位:人)

	人数	割合
知りたい	790	26.3%
どちらかといえば知りたい	1,155	38.5%
どちらかといえば知りたくない	316	10.5%
知りたくない	299	10.0%
どちらともいえない	440	14.7%
N	3,000	100.0%



## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

②成人になって発症する乳がん、卵巣がん、大腸がん等の一部治療法のある病気へのかかりやすさ

◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代

「知りたい」: 女性30代、女性40代、女性50代

「どちらかといえば知りたくない」: 女性60代

「知りたくない」: 男性60代

「どちらともいえない」: 男性20代、男性30代、女性20代

◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代

「知りたい」: 男性20代

「知りたくない」: 女性40代

「どちらともいえない」: 女性50代

全般に、女性の30代から50代の『知りたい』人の割合が高い傾向にある。乳がん、卵巣がんなど女性特有の疾病が多いことも影響していると思われる。その一方で、女性で60代を経過する『知りたくない』傾向が見られる。

(単位: %)

		N (人数)	知りたい	どちらかとい えば知りたい	どちらかとい えば知りたく ない	知りたくない	どちらともい えない
Total		3,000	26.3	38.5	10.5	10.0	14.7
男性	Total	1,500	22.3	38.7	10.5	12.1	16.3
	20-29歳	300	17.0	39.7	10.7	12.0	20.7
	30-39歳	300	22.3	37.0	9.3	11.3	20.0
	40-49歳	300	29.7	36.3	11.7	7.7	14.7
	50-59歳	300	21.3	40.0	11.7	12.3	14.7
	60-69歳	300	21.3	40.7	9.3	17.3	11.3
女性	Total	1,500	30.3	38.3	10.5	7.8	13.1
	20-29歳	300	25.7	35.3	10.7	8.3	20.0
	30-39歳	300	35.7	37.7	8.0	7.3	11.3
	40-49歳	300	33.0	43.3	7.3	4.7	11.7
	50-59歳	300	34.7	38.3	9.0	7.7	11.7
	60-69歳	300	22.7	36.7	17.7	11.0	12.0

女性30～50代は  
『知りたい』傾向が  
見られる

女性60代になると  
『知りたくない』傾向  
が見られる

## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

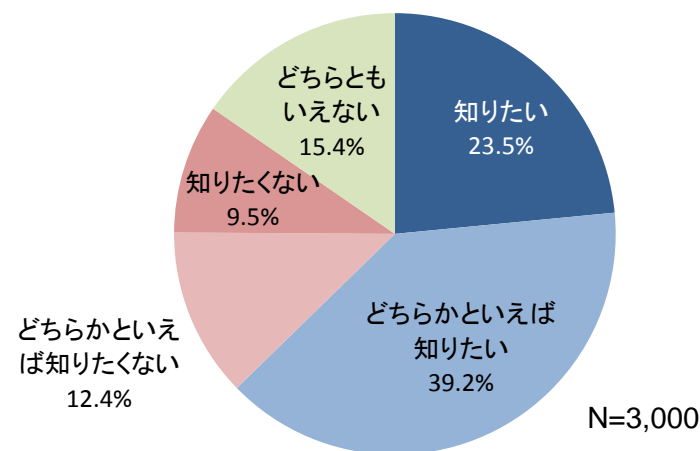
### ③抗がん剤等の薬の効きやすさや副作用の起こりやすさ

全体で、割合をみると、「どちらかといえば知りたい」が最も多く39.2%、次いで、「知りたい」が23.5%、「どちらでもない」が15.4%であった。

『知りたい』人（「知りたい」および「どちらかといえば知りたい」）の割合は62.7%、『知りたくない』人（「どちらかといえば知りたくない」および「知りたくない」）の割合は21.9%であり、『知りたい』人の割合が『知りたくない』人の割合よりもかなり高いという結果であった。

(単位: 人)

	人数	割合
知りたい	704	23.5%
どちらかといえば知りたい	1,177	39.2%
どちらかといえば知りたくない	372	12.4%
知りたくない	285	9.5%
どちらともいえない	462	15.4%
N	3,000	100.0%



## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

### ③抗がん剤等の薬の効きやすさや副作用の起こりやすさ

◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代

「知りたい」: 女性50代

「どちらかといえば知りたい」: 女性40代

「知りたくない」: 男性60代

「どちらともいえない」: 女性20代、男性20代

◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代

「知りたい」: 男性20代、女性20代

「知りたくない」: 女性40代

「どちらともいえない」: 女性50代、女性60代、男性60代

全般に、男女ともにすべての年代で『知りたい』人が『知りたくない』人よりも割合が高い傾向にある。

(単位: %)

		N (人数)	知りたい	どちらかとい えば知りたい	どちらかとい えば知りたく ない	知りたくない	どちらともいえ ない
Total		3,000	23.5	39.2	12.4	9.5	15.4
男性	Total	1,500	21.6	38.3	12.9	10.9	16.3
	20-29歳	300	16.7	35.3	14.0	12.3	21.7
	30-39歳	300	21.3	34.7	13.7	10.3	20.0
	40-49歳	300	27.3	37.7	12.0	7.7	15.3
	50-59歳	300	21.7	41.3	14.3	8.7	14.0
	60-69歳	300	21.0	42.7	10.3	15.3	10.7
女性	Total	1,500	25.3	40.1	11.9	8.1	14.5
	20-29歳	300	18.7	36.3	13.7	9.0	22.3
	30-39歳	300	26.3	40.7	11.0	8.0	14.0
	40-49歳	300	25.3	46.0	9.0	6.3	13.3
	50-59歳	300	33.3	36.7	11.3	7.3	11.3
	60-69歳	300	23.0	41.0	14.7	10.0	11.3

## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

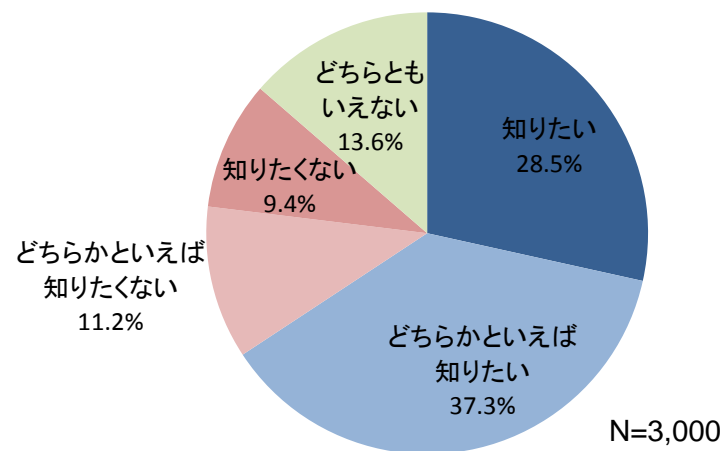
### ④アルツハイマー症等の予防や治療の難しい病気へのかかりやすさ

全体で、割合をみると、「どちらかといえば知りたい」が最も多く37.3%、次いで、「知りたい」が28.5%、「どちらでもない」が13.6%であった。

『知りたい』人（「知りたい」および「どちらかといえば知りたい」）の割合は65.8%、『知りたくない』人（「どちらかといえば知りたくない」および「知りたくない」）の割合は20.6%であり、『知りたい』人の割合が『知りたくない』人の割合よりもかなり高いという結果であった。

(単位: 人)

	人数	割合
知りたい	854	28.5%
どちらかといえば知りたい	1,118	37.3%
どちらかといえば知りたくない	336	11.2%
知りたくない	283	9.4%
どちらともいえない	409	13.6%
N	3,000	100.0%



## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

### ④アルツハイマー症等の予防や治療の難しい病気へのかかりやすさ

◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代

「知りたい」: 女性50代

「どちらかといえば知りたい」: 女性60代

「知りたい」: 男性60代、男性20代

「どちらともいえない」: 女性20代、男性30代、男性20代、

◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代

「知りたい」: 男性20代、女性20代

「知りたい」: 女性40代

「どちらともいえない」: 男性60代、女性50代

全般に、男女ともにすべての年代で『知りたい』人が『知りたくない』人よりも割合が高いが、特に女性の50代に『知りたい』人の割合が高い傾向にある。

(単位: %)

		N (人数)	知りたい	どちらかとい えば知りたい	どちらかとい えば知りたく ない	知りたくない	どちらともい えない
Total		3,000	28.5	37.3	11.2	9.4	13.6
男性	Total	1,500	25.4	37.1	11.5	11.3	14.8
	20-29歳	300	19.0	36.0	13.0	12.7	19.3
	30-39歳	300	23.7	36.7	9.3	10.7	19.7
	40-49歳	300	31.0	35.3	12.3	7.3	14.0
	50-59歳	300	24.3	40.3	12.3	10.3	12.7
	60-69歳	300	29.0	37.0	10.3	15.3	8.3
女性	Total	1,500	31.5	37.5	10.9	7.6	12.5
	20-29歳	300	22.7	36.0	13.3	8.0	11.0
	30-39歳	300	31.0	41.0	8.3	8.7	11.0
	40-49歳	300	31.0	42.0	8.3	5.7	13.0
	50-59歳	300	41.0	34.0	9.3	7.0	8.7
	60-69歳	300	32.0	34.3	15.3	8.7	9.7

女50代は  
『知りたい』傾向が  
見られる

男60代は  
『知りたくない』傾向  
が見られる

## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

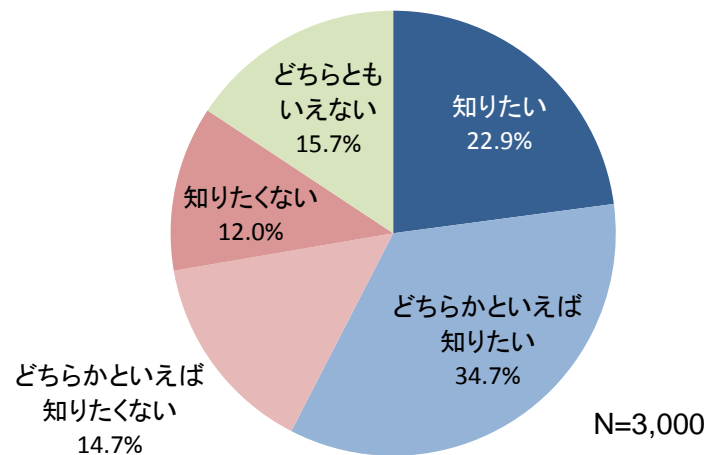
### ⑤現時点では治療法のない難病等の病気へのかかりやすさ

全体で、割合をみると、「どちらかといえば知りたい」が最も多く34.7%、次いで、「知りたい」が22.9%、「どちらでもない」が15.7%であった。

『知りたい』人（「知りたい」および「どちらかといえば知りたい」）の割合は67.6%、『知りたくない』人（「どちらかといえば知りたくない」および「知りたくない」）の割合は26.7%であり、『知りたい』人の割合が『知りたくない』人の割合よりもかなり高いという結果であった。

(単位: 人)

	人数	割合
知りたい	687	22.9%
どちらかといえば知りたい	1,040	34.7%
どちらかといえば知りたくない	442	14.7%
知りたくない	360	12.0%
どちらともいえない	471	15.7%
N	3,000	100.0%



## 2. 調査結果

Q3. ご自身の遺伝情報を知りたいと思いますか。それぞれ一つ選択してください。

### ⑤現時点では治療法のない難病等の病気へのかかりやすさ

#### ◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代

「知りたい」: 男性40代

「どちらかといえば知りたい」: 女性40代

「どちらかといえば知りたくない」: 女性60代

「知りたくない」: 男性60代、男性20代

「どちらともいえない」: 男性20代、男性30代、女性20代

#### ◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代

「どちらかといえば知りたい」: 女性60代

「知りたくない」: 女性40代、男性40代

「どちらともいえない」: 女性50代、女性30代、男性60代

全般に、男女ともにすべての年代で『知りたい人』が『知りたくない人』よりも割合が高い傾向にある。

(単位: %)

		N (人数)	知りたい	どちらかとい えば知りたい	どちらかとい えば知りたく ない	知りたくない	どちらともい えない
Total		3,000	22.9	34.7	14.7	12.0	15.7
男性	Total	1,500	22.1	33.5	14.3	13.2	16.9
	20-29歳	300	19.7	31.0	12.3	15.7	21.3
	30-39歳	300	21.0	34.3	12.7	10.3	21.7
	40-49歳	300	28.3	33.0	15.3	8.0	15.3
	50-59歳	300	19.3	35.0	17.3	13.0	15.3
	60-69歳	300	22.3	34.0	14.0	19.0	10.7
女性	Total	1,500	23.7	35.9	15.1	10.8	14.5
	20-29歳	300	19.7	34.0	14.7	10.3	21.3
	30-39歳	300	27.0	39.7	11.7	10.0	11.7
	40-49歳	300	23.0	41.0	14.0	7.0	15.0
	50-59歳	300	27.3	38.0	12.3	11.3	11.0
	60-69歳	300	21.3	26.7	23.0	15.3	13.7



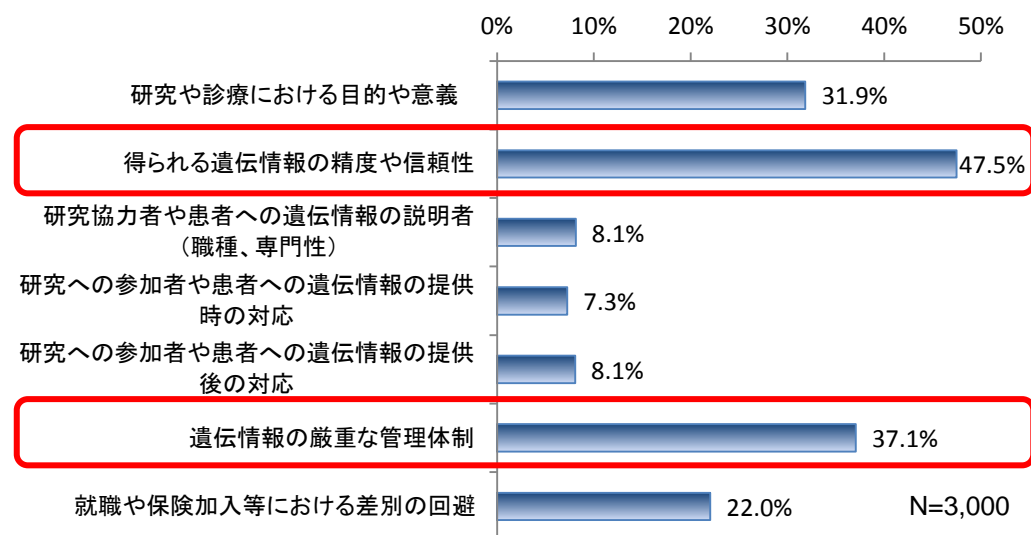
## 2. 調査結果

Q4. 研究や診療を通じてご自身の遺伝情報が取扱われる場合、どのようなことが重要ですか。特に重要なものを2つ選んでください。

全体で、重要と思われる事項の割合をみると、「**得られる遺伝情報の精度や信頼性**」が最も多く**47.5%**、次いで、「**遺伝情報の厳重な管理体制**」が**37.1%**、「**研究や診療における目的や意義**」が**31.9%**であった。

(単位:人)

	人数	割合
研究や診療における目的や意義	956	31.9%
得られる遺伝情報の精度や信頼性	1,425	47.5%
研究協力者や患者への遺伝情報の説明者(職種、専門性)	244	8.1%
研究への参加者や患者への遺伝情報の提供時の対応	218	7.3%
研究への参加者や患者への遺伝情報の提供後の対応	242	8.1%
遺伝情報の厳重な管理体制	1,112	37.1%
就職や保険加入等における差別の回避	661	22.0%
N	3,000	-



## 2. 調査結果

Q4. 研究や診療を通じてご自身の遺伝情報が取扱われる場合、どのようなことが重要ですか。特に重要なものを2つ選んでください。

◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代

「研究や診療における目的や意義」: 男性20代

「得られる遺伝情報の精度や信頼性」: 女性50代

「遺伝情報の厳重な管理体制」: 女性60代、男性60代、女性50代

「就職や保険加入等における差別の回避」: 男性20代、女性20代

◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代

「研究や診療における目的や意義」: 女性50代

「得られる遺伝情報の精度や信頼性」: 女性20代

「遺伝情報の厳重な管理体制」: 男性20代、男性30代、女性20代

「就職や保険加入等における差別の回避」: 女性60代、男性60代

全般に、男女ともにすべての年代で「得られる遺伝情報の精度や信頼性」と「遺伝情報の厳重な管理体制」が重要と考える傾向が高く、特に50代から60代の割合が高い傾向にある。

(単位: %)

		N (人数)	研究や診療における目的や意義	得られる遺伝情報の精度や信頼性	研究協力者や患者への遺伝情報の説明者(職種、専門性)	研究への参加者や患者への遺伝情報の提供時の対応	研究への参加者や患者への遺伝情報の提供後の対応	遺伝情報の厳重な管理体制	就職や保険加入等における差別の回避
Total		3,000	31.9	47.5	8.1	7.3	8.1	37.1	22.0
男性	Total	1,500	33.9	45.4	7.7	6.3	7.0	35.1	23.5
	20-29歳	300	37.0	43.3	6.0	4.7	5.7	24.3	31.0
	30-39歳	300	35.7	43.0	7.0	7.7	6.7	29.3	25.3
	40-49歳	300	32.0	42.7	7.3	7.3	6.7	37.3	23.3
	50-59歳	300	29.7	47.3	8.7	6.0	8.3	38.0	22.7
	60-69歳	300	35.0	50.7	9.3	5.7	7.7	46.3	15.3
女性	Total	1,500	29.9	49.6	8.6	8.3	9.1	39.1	20.5
	20-29歳	300	34.3	41.7	9.0	9.0	9.0	26.0	28.7
	30-39歳	300	32.0	50.7	9.3	5.7	8.0	33.7	21.7
	40-49歳	300	31.0	47.7	9.0	7.0	9.0	34.0	21.7
	50-59歳	300	23.0	55.3	7.0	10.0	9.7	46.0	17.3
	60-69歳	300	29.0	52.7	8.7	9.7	10.0	55.7	13.3

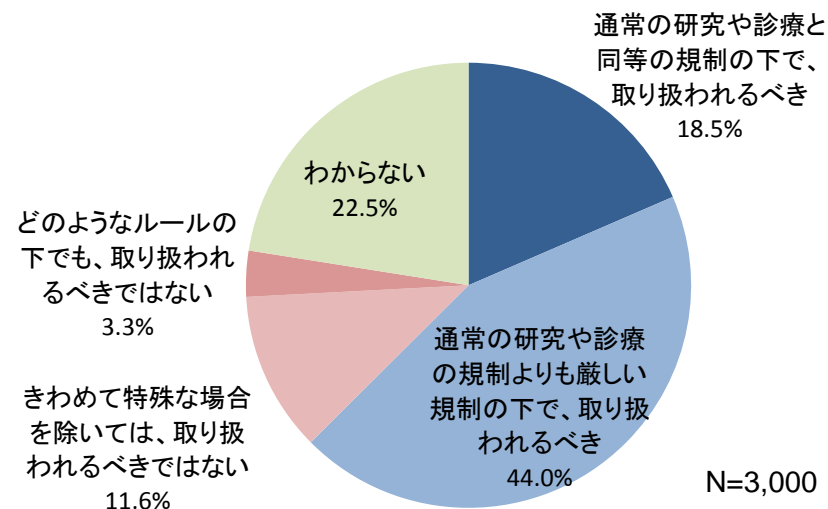
## 2. 調査結果

Q5. 遺伝情報に関する研究や診療を進めていくことで、個人に適した治療や診断を行う「オーダメイド医療」の実現が期待されます。今後、遺伝情報が研究や診療で用いられる場合、遺伝情報はどのようなルールの下で、取扱われることが望ましいですか。

全体で、割合をみると、「**通常の研究や診療の規制よりも厳しい規制の下で、取扱われるべき**」が最も多く**44.0%**、次いで、「わからない」が**22.5%**、「通常の研究や診療と同等の規制の下で、取扱われるべき」が**18.5%**であった。

(単位:人)

	人数	割合
通常の研究や診療と同等の規制の下で、取扱われるべき	555	18.5%
通常の研究や診療の規制よりも厳しい規制の下で、取扱われるべき	1,321	44.0%
きわめて特殊な場合を除いては、取扱われるべきではない	349	11.6%
どのようなルールの下でも、取扱われるべきではない	100	3.3%
わからない	675	22.5%
N	3,000	100.0%



## 2. 調査結果

Q5. 遺伝情報に関する研究や診療を進めていくことで、個人に適した治療や診断を行う「オーダメイド医療」の実現が期待されます。今後、遺伝情報が研究や診療で用いられる場合、遺伝情報はどのようなルールの下で、取扱われることが望ましいですか。

◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代

「通常の研究や診療の規制よりも厳しい規制の下で、取扱われるべき」:

男性60代、女性60代

「きわめて特殊な場合を除いては、取扱われるべきではない」:

男性60代

「どのようなルールの下でも、取扱われるべきではない」:

男性20代、女性20代

「わからない」: 男性20代、女性20代

◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代

「通常の研究や診療と同等の規制の下で、取扱われるべき」:

女性60代

「通常の研究や診療の規制よりも厳しい規制の下で、取扱われるべき」:

男性20代、女性20代

「きわめて特殊な場合を除いては、取扱われるべきではない」:

女性40代

「わからない」: 女性60代、男性60代、女性50代

全般に、男女ともにすべての年代で「通常の研究や診療の規制よりも厳しい規制の下で、取扱われるべき」が高い傾向にあるが、男女ともに20代の割合が低い傾向が見られる。

(単位: %)

		N (人数)	通常の研究や 診療と同等の規 制の下で、取り 扱われるべき	通常の研究や 診療の規制より も厳しい規制の 下で、取り扱わ れるべき	きわめて特殊な 場合を除いて は、取り扱われ るべきではない	どのようなルー ルの下でも、取 り扱われるべき ではない	わからない
Total		3,000	18.5	44.0	11.6	3.3	22.5
男性	Total	1,500	19.1	44.0	10.5	4.1	22.3
	20-29歳	300	18.0	35.3	9.3	5.3	32.0
	30-39歳	300	19.3	41.0	10.3	3.7	25.7
	40-49歳	300	19.0	43.0	8.7	4.3	25.0
	50-59歳	300	20.0	48.0	11.0	4.3	16.7
	60-69歳	300	19.0	52.7	13.3	2.7	12.3
女性	Total	1,500	17.9	44.1	12.7	2.6	22.7
	20-29歳	300	21.7	34.7	8.3	2.0	33.3
	30-39歳	300	21.0	41.3	10.0	2.7	25.0
	40-49歳	300	18.0	45.0	8.0	2.3	26.7
	50-59歳	300	18.3	48.0	14.7	2.7	16.3
	60-69歳	300	10.7	51.3	22.7	3.3	12.0

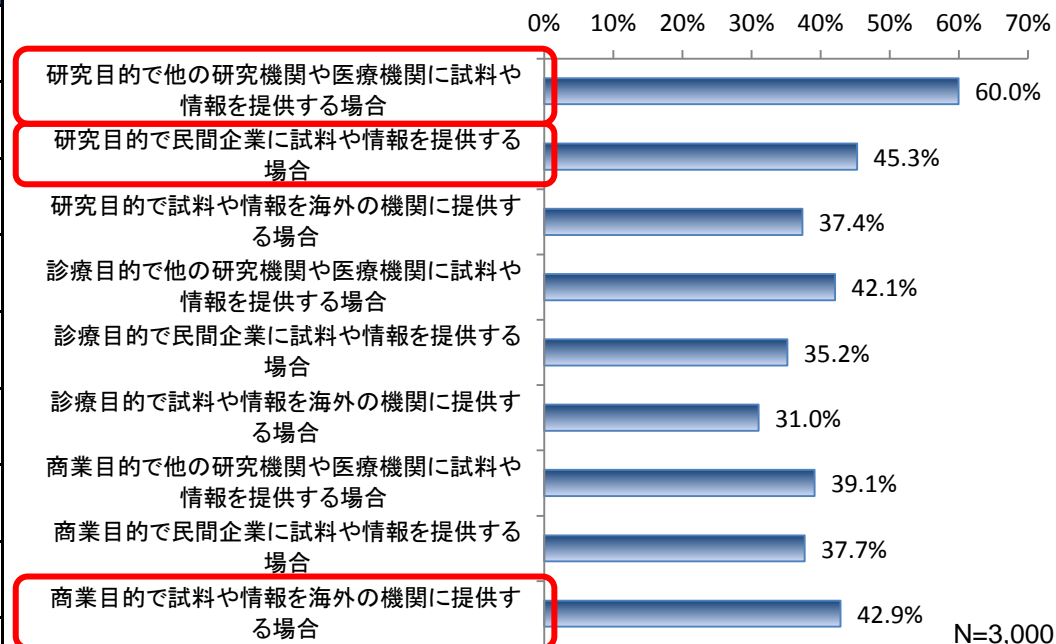
## 2. 調査結果

Q6. 遺伝情報に関する研究や診療を行う際には、研究への参加者や患者から同意を取得する必要がありますが、試料や情報(氏名や住所等の個人情報を除く)の取扱いにおいて、特にどのような場合を明確に説明しておく必要があると思いますか。

全体で、割合をみると、「**研究目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合**」が最も多く**60.0%**、次いで、「研究目的で民間企業に試料や情報を提供する場合」が**45.3%**、「**商業目的で資料や情報を海外の機関に提供する場合**」が**42.9%**、「診療目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合」が**42.1%**であった。

(単位:人)

	人数	割合
研究目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合	1,799	60.0%
研究目的で民間企業に試料や情報を提供する場合	1,359	45.3%
研究目的で試料や情報を海外の機関に提供する場合	1,121	37.4%
診療目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合	1,263	42.1%
診療目的で民間企業に試料や情報を提供する場合	1,056	35.2%
診療目的で試料や情報を海外の機関に提供する場合	931	31.0%
商業目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合	1,174	39.1%
商業目的で民間企業に試料や情報を提供する場合	1,131	37.7%
商業目的で試料や情報を海外の機関に提供する場合	1,287	42.9%
N	3,000	-



## 2. 調査結果

**Q6. 遺伝情報に関する研究や診療を行う際には、研究への参加者や患者から同意を取得する必要がありますが、試料や情報(氏名や住所等の個人情報を除く)の取扱いにおいて、特にどのような場合を明確に説明しておく必要があると思いますか。**

◆他に比べて割合が高い(有意に高い)性別および年代

「研究目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合」: 女性50代

「研究目的で民間企業に試料や情報を提供する場合」: 男性50代

「研究目的で試料や情報を海外の機関に提供する場合」: 男性60代

「診療目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合」: 女性50代、女性60代

「診療目的で民間企業に試料や情報を提供する場合」: 男性60代、女性50代

「診療目的で試料や情報を海外の機関に提供する場合」: 女性50代

「商業目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合」: 女性50代

「商業目的で民間企業に試料や情報を提供する場合」: 女性50代

◆他に比べて割合が低い(有意に低い)性別および年代

「研究目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合」: 男性20代

「研究目的で民間企業に試料や情報を提供する場合」: 女性20代

「研究目的で試料や情報を海外の機関に提供する場合」: 女性20代

「診療目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合」: 女性20代

「診療目的で民間企業に試料や情報を提供する場合」: 男性20代

「商業目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合」: 男性20代

「商業目的で民間企業に試料や情報を提供する場合」: 男性20代

全般に、いずれの回答も、50代の女性に高い傾向が見られる。

## 2. 調査結果

Q6. 遺伝情報に関する研究や診療を行う際には、研究への参加者や患者から同意を取得する必要がありますが、試料や情報(氏名や住所等の個人情報を除く)の取扱いにおいて、特にどのような場合を明確に説明しておく必要があると思いますか。

(単位: %)

		N (人数)	研究目的で他の 研究機関や医 療機関に試料や 情報を提供する 場合	研究目的で民間 企業に試料や情 報を提供する場 合	研究目的で試料 や情報を海外の 機関に提供する 場合	診療目的で他の 研究機関や医 療機関に試料や 情報を提供する 場合	診療目的で民間 企業に試料や情 報を提供する場 合	診療目的で試料 や情報を海外の 機関に提供する 場合	商業目的で他の 研究機関や医 療機関に試料や 情報を提供する 場合	商業目的で民間 企業に試料や情 報を提供する場 合	商業目的で試料 や情報を海外の 機関に提供する 場合
Total		3,000	60.0	45.3	37.4	42.1	35.2	31.0	39.1	37.7	42.9
男性	Total	1,500	56.9	44.7	36.9	39.8	34.3	29.6	36.7	36.2	42.9
	20-29歳	300	51.7	45.0	37.3	36.7	29.7	28.3	31.7	32.3	45.7
	30-39歳	300	56.3	43.3	34.0	35.7	31.7	27.0	35.3	35.0	43.0
	40-49歳	300	54.3	44.3	34.7	39.7	33.7	27.7	34.3	36.0	40.3
	50-59歳	300	57.7	42.0	34.7	41.0	34.0	28.3	37.0	33.7	40.7
	60-69歳	300	64.7	48.7	43.7	46.0	42.3	36.7	45.3	44.0	44.7
女性	Total	1,500	63.0	45.9	37.9	44.4	36.1	32.5	41.5	39.2	42.9
	20-29歳	300	53.7	36.0	30.3	31.3	26.7	34.0	34.7	46.3	
	30-39歳	300	61.0	46.7	36.7	39.7	34.3	31.7	37.7	36.7	41.7
	40-49歳	300	66.7	47.0	40.3	45.7	34.0	31.7	42.0	38.3	39.7
	50-59歳	300	67.3	52.0	40.7	53.0	43.3	39.0	50.3	46.3	46.7
	60-69歳	300	66.3	48.0	41.3	52.3	37.7	33.3	43.7	40.0	40.3

### 3. 調査結果のまとめ

- 「遺伝子」「DNA」等の言葉は8割の市民が知っているが、「パーソナルゲノム」(8.7%)と「ファーマコゲノミクス」(2.0%)は、9割以上の人知らない結果となった。特に、20代、30代の若い世代にその傾向が見られた。
- 遺伝情報(遺伝的な体質)に関する研究や診療に関心については、関心がある傾向がある市民は半数弱であった。男女ともに20代、30代は『関心がない』人の割合が高い傾向にあった。
- 「アルツハイマー症等の予防や治療の難しい病気へのかかりやすさ」「成人になって発症する乳がん、卵巣がん、大腸がん等の一部治療法のある病気へのかかりやすさ」は知りたい傾向が高かった。
- 研究や診療を通じて自身の遺伝情報が取扱われる場合、「得られる遺伝情報の精度や信頼性」を重視する傾向が高かった。
- 遺伝情報が研究や診療で用いられる場合、「通常の研究や診療の規制よりも厳しい規制の下で、取扱われるべき」を望ましいとする傾向が高かった。
- 遺伝情報に関する研究や診療を行う際、研究への参加者や患者から同意を取得する場合、「研究目的で他の研究機関や医療機関に試料や情報を提供する場合」に明確な説明を必要とする傾向が高かった。



---

本資料に関するお問い合わせ先

株式会社 三菱総合研究所

人間・生活研究本部 ヘルスケアマネジメントグループ

---

# 平成27年度 国内外における遺伝子診療の実態調査

---

研究倫理規制に関する国際動向、国内におけるインフォームドコンセント

2016年3月31日

**MRI** 株式会社三菱総合研究所

人間・生活研究本部

# 研究倫理規制に関する国際動向

	国際組織 (世界医師会／OECD／ユネスコ)	米国	EU	英国	仏国
研究倫理規制に係る法令等	<input type="checkbox"/> ヘルシンキ宣言：人間を対象とする医学研究の倫理的原則 (世界医師会) <input type="checkbox"/> ヒトゲノムと人権に関する世界宣言 (ユネスコ) <input type="checkbox"/> ヒト遺伝情報に関する国際宣言 (ユネスコ) <input type="checkbox"/> 生命倫理と人権に関する世界宣言 (ユネスコ：IBC) <input type="checkbox"/> ヒトゲノム及び人権についての省察 (ユネスコ：IBC) <input type="checkbox"/> 人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針 (WHO/CIOMS) <input type="checkbox"/> ヒトバイオバンク及び遺伝学研究用データベースガイドライン (OECD)	<input checked="" type="checkbox"/> コモン・ルール (45CFR46 Subpart A) ※修正提案中 <input type="checkbox"/> NIH 遺伝データシェアリングポリシー	<input type="checkbox"/> オヴィエド条約：人権と生物医学に関する欧州条約 (欧州評議会)	<input checked="" type="checkbox"/> ヒト組織法2004 <input type="checkbox"/> Wellcome Trust 倫理ガイドライン	<input checked="" type="checkbox"/> 生命倫理法 <input checked="" type="checkbox"/> 人を対象とする研究規制法(旧被験者保護法)
個人情報保護に係る法令等	<input type="checkbox"/> プライバシーガイドライン (OECD)	<input type="checkbox"/> プライバシー権利章典	<input type="checkbox"/> EUデータ保護指令 <input checked="" type="checkbox"/> EU個人情報保護規則 ※審議中	<input checked="" type="checkbox"/> データ保護法1998	<input checked="" type="checkbox"/> 情報処理、情報ファイル及び自由に関する法律
その他	<input type="checkbox"/> ICH-GCP <input type="checkbox"/> ICH E15 <input type="checkbox"/> ICH-E18	<input checked="" type="checkbox"/> 医療保険の相互引用性及び説明責任に関する法律 (HIPAA)			<input checked="" type="checkbox"/> 公衆衛生法

■ 法令、□ 法令以外

# 国内におけるインフォームドコンセントの事例分析

- 国内における規模の大きいゲノム研究事業において、公開されている説明同意文書等(7件)を収集し、記載事項について整理した。説明同意文書等での記載事項における特徴を以下に示す。
- 特に、研究結果の返却(偶発的所見などを含む)に関する説明については、事業により対応が異なる等の差異が見られた。

記載事項	記載事項における特徴の整理
1. 将来の研究利用に対する説明	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 将来の研究利用に対する説明は6施設・事業が実施していた。残り1箇所は、将来の研究利用のことを明示してはなかったが、研究目的を「広い範囲の医学研究」とし拡張性を確保していた。</li> </ul>
2. 目的変更に対する説明	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 目的変更に対する説明は1施設・事業が実施していた(当該施設では、「倫理審査委員会がその書類による説明・同意では十分でない」と判断した研究については、あらかじめその研究への協力をお願いを個別に行うことがある」との記載があった)。</li> <li>● 残る6施設・事業では、目的変更に関する明示的な説明はなかった。</li> </ul>
3. 試料・情報の提供方法に関する説明	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 試料・情報の提供方法に関する説明については、共同研究、解析委託、第三者提供に関する説明を明示していたのは3施設・事業であった。一方、第三者提供に関する説明はあるものの、共同研究、解析委託などに関する説明を詳しく記載していない施設・事業が4箇所あった。</li> </ul>
4. 試料・情報の提供先に関する説明	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 民間企業を提供先とすることを明示した施設・事業は5箇所であり、海外の機関を提供先とすることを明示した施設・事業は3箇所であった。「海外」という明示はないが「外部機関」と記載している事例も見受けられた。</li> <li>● 提供先を明示していない施設では、研究目的として「さまざまな機関に分譲する」といった記載が見られた。</li> </ul>
5. 研究結果の返却に関する説明	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究結果の返却については、希望により結果を試料提供者に開示する施設・事業は2箇所、結果を試料提供者に開示しない施設・事業は3箇所であった。積極的に試料提供者に結果を開示することを明示している施設・事業は1箇所であった。</li> <li>● 試料提供者への偶発的所見の提示を選択可能としている施設・事業は5箇所であった。偶発的所見は提示しないと明示している施設・事業は1箇所であった。</li> </ul>

平成 27 年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書

2016 年 3 月

株式会社 三菱総合研究所  
人間・生活研究本部  
科学・安全政策研究本部  
経営コンサルティング本部  
金融イノベーション事業本部

TEL (03)6705-6025