



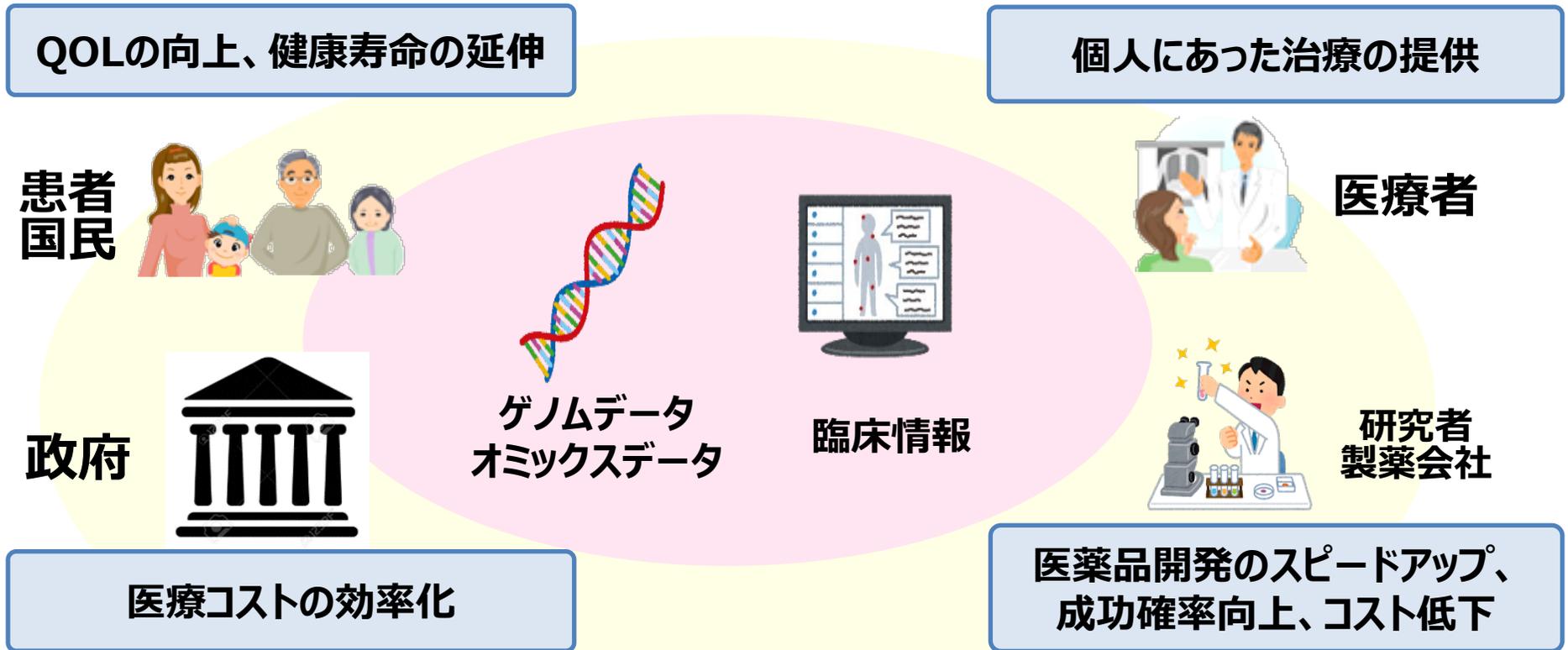
医薬品開発の促進に向けた ゲノムデータ基盤の構築

2023年11月29日

日本製薬工業協会

縄野 雅夫

個々のゲノム情報に基づく予防、診断、治療



想定されるゲノムデータ基盤の活用例

疾患理解のための基礎的研究

- 遺伝的要因（原因遺伝子等）の探索
- ゲノム上の特徴と臨床症状・進行の関連付け
- ゲノム上の特徴別患者数の把握

新しい医療・診断・技術のための応用研究

- 創薬標的、治療法の探索
- バイオマーカー探索
- ドラッグリポジショニング
- 新しい遺伝子パネルの作成
- 解析手法・ソフトウェア開発

個別化医療の
実現

実臨床での豊富な有効性・安全性の分析

- 標的分子の潜在的な安全性の推測
- ゲノム上の特徴と標準治療への反応との関連付け

効果的、効率的な臨床開発

- 層別化した治験実施計画立案
- 層別化した患者リクルート
- 疾患発症・進行予測モデルの構築（がんの進化・再発予測等）

医薬品開発の促進に活用されるゲノムデータ基盤のポイント

ゲノムデータ基盤の構築については、
英国Genomics Englandが先行



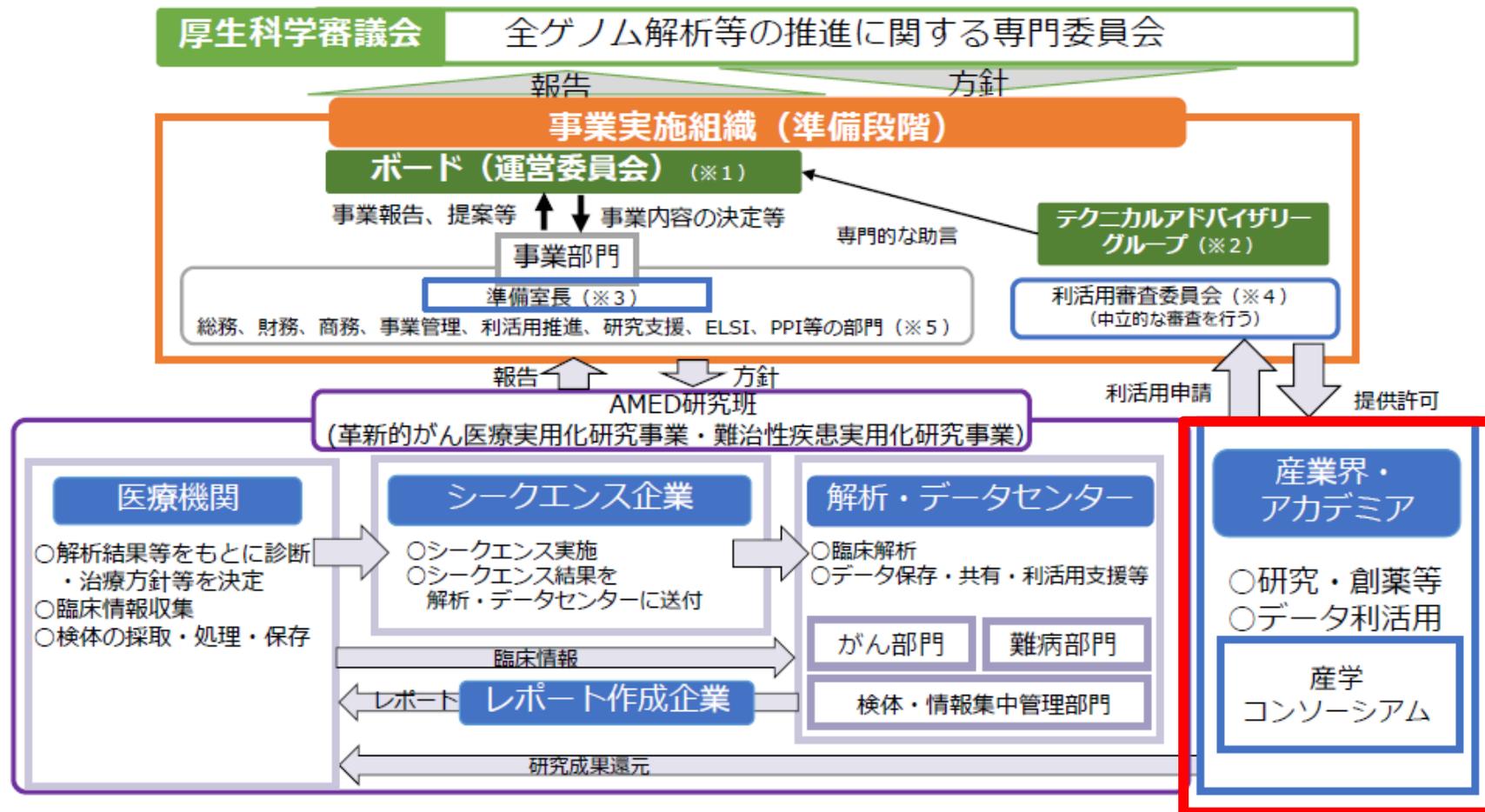
Genomics Englandを参考に、
日本のゲノム基盤の構築へ

- 利便性の高い利活用の仕組み
- 充実した情報

製薬企業アンケート結果から見える、本格解析のポイント

- ① 適切な検体での実施
 - 産業利用や将来の追加解析に耐え得る包括的な同意が取得された検体
 - シークエンスやオミックス解析に適した検体
- ② 充実した臨床情報の収集
 - 標準化・構造化された時系列の情報収集
 - 診断名（がん・難病以外の併発疾患も）、投薬情報、臨床検査値、画像データ等
 - データ入力の負担軽減
- ③ オミックスデータの格納
 - トランスクリプトームの収集
 - プロテオーム、メタボロームは将来追加解析できるよう、検体をバンキング
- ④ 利便性の高い仕組み
 - リモートアクセスの実現（VPN+仮想デスクトップ、個人情報保護の観点からも重要）
 - 利活用体制・窓口の一元化、迅速な手続き 赤線：GELで不十分なポイント

全ゲノム解析等実行計画：実施体制（令和5年度）



3月に準備室が設置、令和5年度から詳細な制度設計に着手

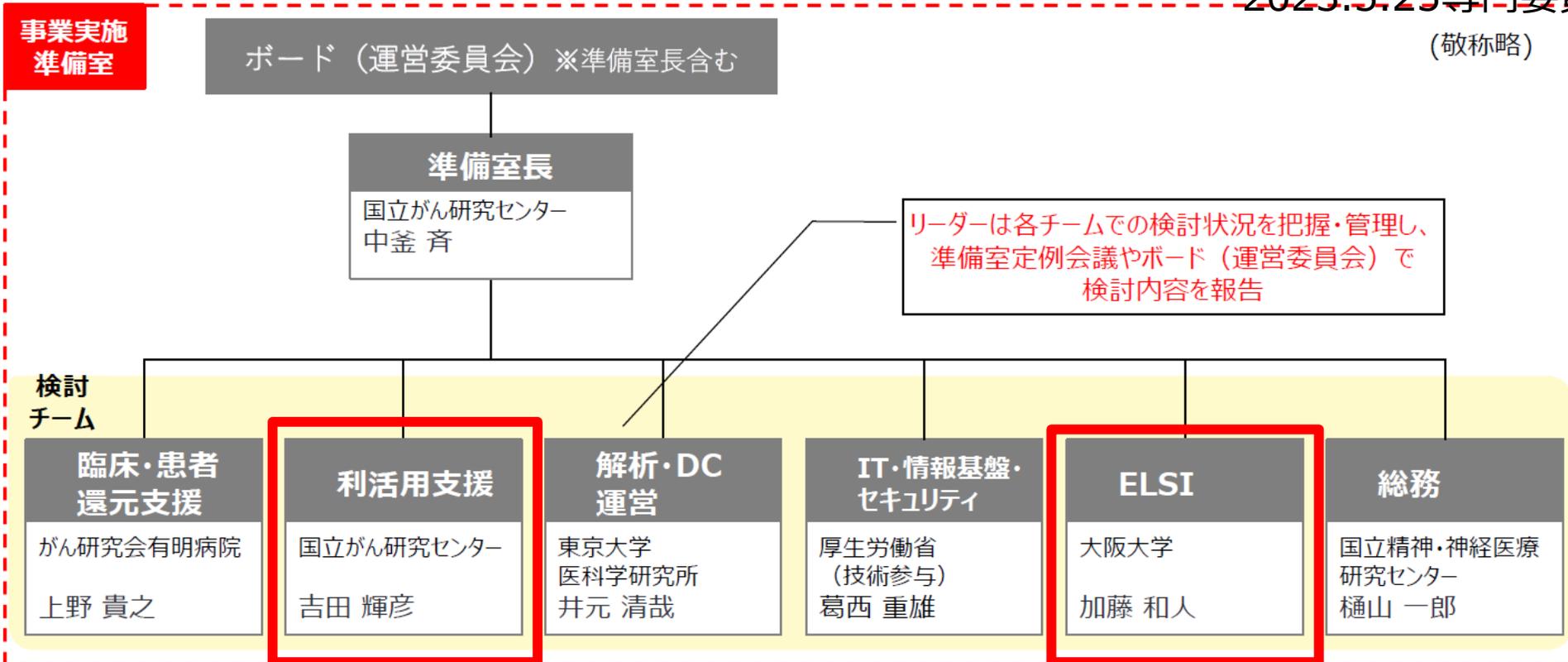
準備室での検討体制



製薬協

2023.5.25 専門委員会

(敬称略)

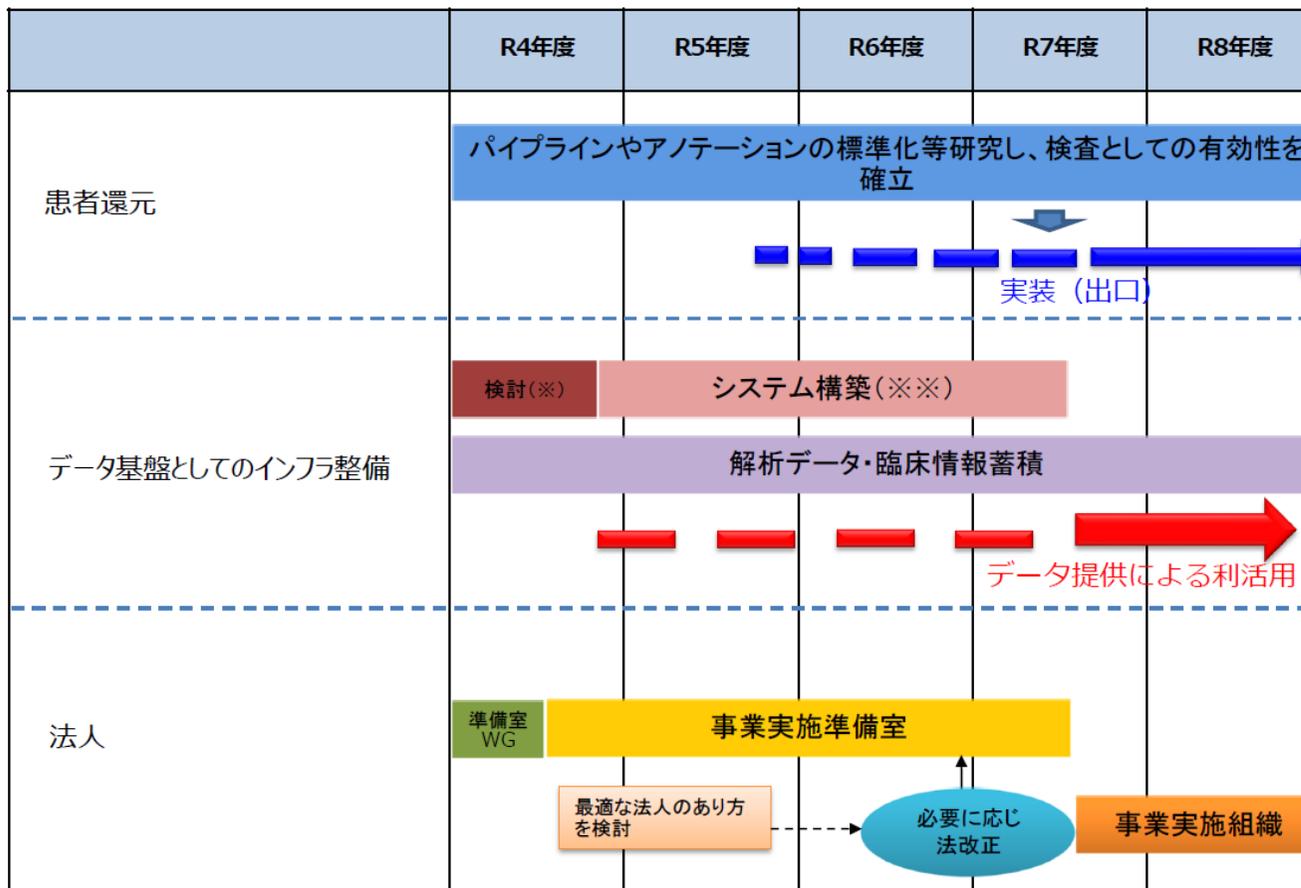


製薬協 1名

製薬協 2名

利活用支援チーム、ELSIチームに製薬協メンバーが参画

中長期スケジュール



令和7年度の実施組織設置を待たず、利活用を開始いただきたい
 利活用を行うことで、改善点を見つけ、よりよい基盤に改良していく

令和5年度の達成目標

事業実施準備室稼働

事業実施
組織稼働

令和4年度

令和5年度

令和6年度

令和7年度

**グランドデザインにおいて、専門委員会承認事項はブラッシュアップ
(含む更新)、詳細化。未承認事項は洗い出しの上、方針決定・詳細化**

- 全ゲノム解析等において、患者にとって真に有用な「患者還元」とはなにかを明確化し、それに向けた活動計画等を策定
- 今後のデータ収集の拡大に向けた、全ゲノムデータや臨床情報等を収集できる医療機関との連携体制・システム等を検討

- 将来的に持続可能なデータ利活用の仕組みを構築
- 実データを用いた利活用の実施に向けてポリシー、運用プロセス、ルールの整備
- 幅広い利用者を意識したヘルスケアの研究・開発等に繋がるコンソーシアムの設立
- コンソーシアム初期参加団体による実データを用いた利活用の開始

- 解析・DCのあるべき運營業務を具体化し、必要な組織・業務・システムの事業実施組織への移行計画を策定
- 上記に必要な業務プロセスの整備や標準作業手順書の策定

- 事業システムや組織インフラにおける設計・運用基本要件を策定
- 事業化に向けたIT・情報基盤・セキュリティに関する調査・PoCを実施

- 事業実施組織が社会との信頼関係を構築し、それを基盤とした事業運営ができるようにするために、先取りしてELSI上の課題・懸念を洗い出し、設計に反映させる
- 患者・市民の視点を重視し、社会との対話を通してよりよい事業の進め方を見出ししていく
- 事業実施組織全体にELSIの観点を浸透させる仕組みを検討・構築し、事業を健全にする

- 法人形態に即した財務計画を確定させ、事業実施組織に向けた準備を完了
- 事業実施組織に関するロードマップを策定

- 必要な人材の育成・確保の方針を明確化
- 上記方針に基づいた育成・確保計画を策定

臨床・患者
還元支援

事業実施
組織
利活用
支援
コンソー
シアム

解析・DC運営

IT・情報基盤・
セキュリティ

ELSI

組織設計
総務

人材育成

事業実施準備室の設立及び
グランドデザインの作成等

事業実施組織発足に
向けた実務的な準備・実施

事業実施組織発足

利活用の開始に向けて、ルール・手順を検討し、規定類の整備に着手
本格稼働時の姿を描きつつ、まずはR5-6年度（準備室フェーズ）から整備

- データ利活用ポリシー
- 利活用審査委員会設置・運用規定
- 利活用に必要な書類
 - ◆ 利活用申請、DTA契約 など
- 情報セキュリティガイドライン
- データ利活用契約書
- コンソーシアム（準備室フェーズ）規約・協定書

コンソーシアムの設置

	9月	12月	R7年度
	コンソーシアム設置支援委員会による設置準備	コンソーシアム（準備室フェーズ）による助走	コンソーシアム（事業実施組織フェーズ）による本格活動
目的	<ul style="list-style-type: none">コンソーシアム（準備室フェーズ）の公平で速やかな立上げR7年度以降の事業実施組織とコンソーシアムの適切なガバナンス構築	<ul style="list-style-type: none">R7年度からの事業開始に向けた利活用環境に対するニーズ・改善点の共有コンソーシアム（事業実施組織フェーズ）のスムーズな立上げ	<ul style="list-style-type: none">事業実施組織により取得された全ゲノム関連情報の産学連携のもとでの利活用・社会実装を促進
活動概要	<ul style="list-style-type: none">令和7年度の設立時を想定して、コンソーシアムと利活用支援部門等との役割分担やガバナンスの方法等を検討コンソーシアム（準備室フェーズ）の公平な立上げ方に関する検討	<ul style="list-style-type: none">利活用が促進される事業内容の検討準備R7年度からの本格活動に向けて、実データを用いた利活用を実施し、システムや運用の改善点・ニーズを整理	<ul style="list-style-type: none">産業・アカデミアのメンバーによる全データを対象とした利活用の開始利活用の促進に関する事業の拡大コンソーシアムメンバー拡大に向けた施策の実施

- ・ 「コンソーシアム（準備室フェーズ）」の12月の発足に向けて、準備中
- ・ まずは、R7年度からの本格活動に向けて
 - 利活用が促進される事業内容の検討
 - （限定的な）実データを用いた利活用を行い、システム改善、ニーズを整理

利便性の高い利活用の仕組み

- リモートアクセスの実現、プレリサーチ
- 第三者提供で企業単独利用
- 難病とがんで一元的な利活用
- 国外からの利用・国際連携が可能
- 同意説明文書・管理：重大インシデントが起きにくい仕組み
 - ・ 統一テンプレート（文言変更がなるべくない）
 - ・ 少ないバージョン変更、確実なバージョン管理

現時点で、企業が利用できる疾患・症例・データの洗い出し（契約、同意の状態の確認）

実施組織（R7年度）で構築する仕組みを見据えて、
早めに運用開始し、ユーザーと一緒に作り上げる体制

補足資料

治験の成功確率のインパクト

THE BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT PROCESS



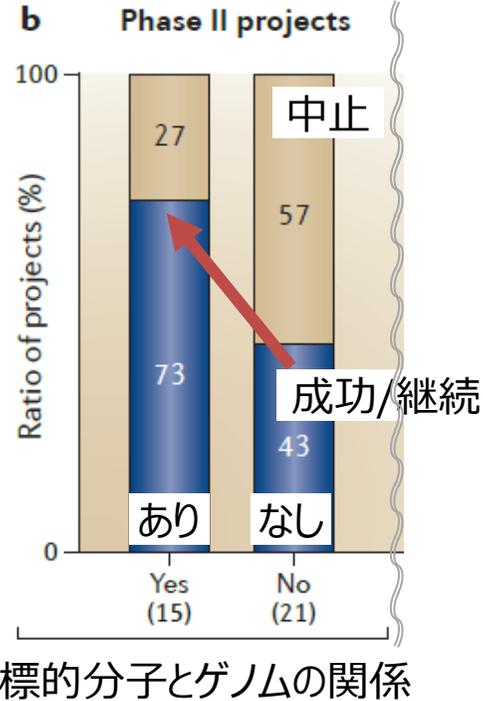
医薬品の研究開発費は
1品目平均**3000億円超**

治験入りから承認までの
成功確率は推定**12%未満**

http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf

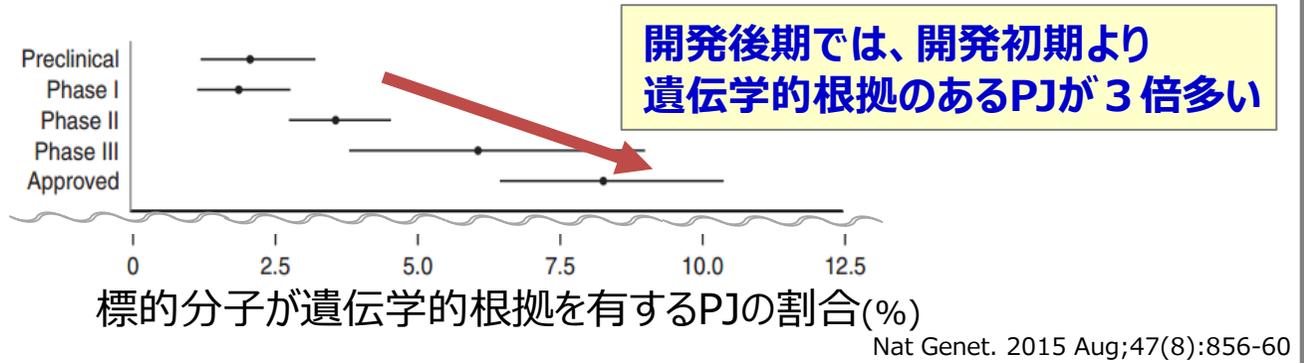
医薬品の研究開発費は、大部分が治験費用
成功確率を2倍にするだけでも大きなインパクト

ゲノム情報の利活用で治験の成功確率が向上する 製薬協

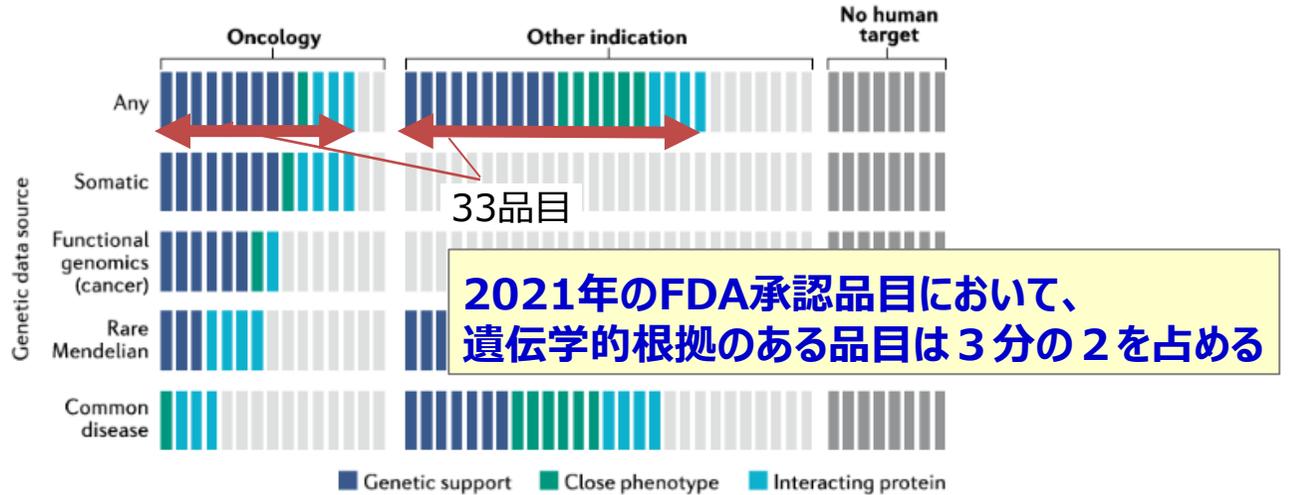


遺伝学的根拠のあるPJは治験第2相の成功確率が2倍 (43%→73%)

Nat Rev Drug Discov. 2014 Jun;13(6):419-31.



2021年のFDA承認品目 (50品目)



標的分子と適応症の間に遺伝学的根拠があるPJは成功確率が高く、承認される医薬品の多くは、ゲノム情報を活用したものになってきている

ゲノム情報を活用した創薬の例

(1) がんの分子標的薬

ゲノム変異に起因するものが多く、がん特異的因子に対する分子標的薬がすでに多数創出

(例)

遺伝子変異等	がん種	治療薬
ALK 融合遺伝子	非小細胞 肺がん	クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリグチニブ
EGFR 遺伝子変異		アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ
ROS1 融合遺伝子		エヌトレクチニブ
BCR-ABL 融合遺伝子	白血病	ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、アシミニブ
BRAF 遺伝子変異	悪性黒色腫	ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ
FGFR2 融合遺伝子	胆道がん	ペミガチニブ
NTRK 融合遺伝子	固形がん	エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ

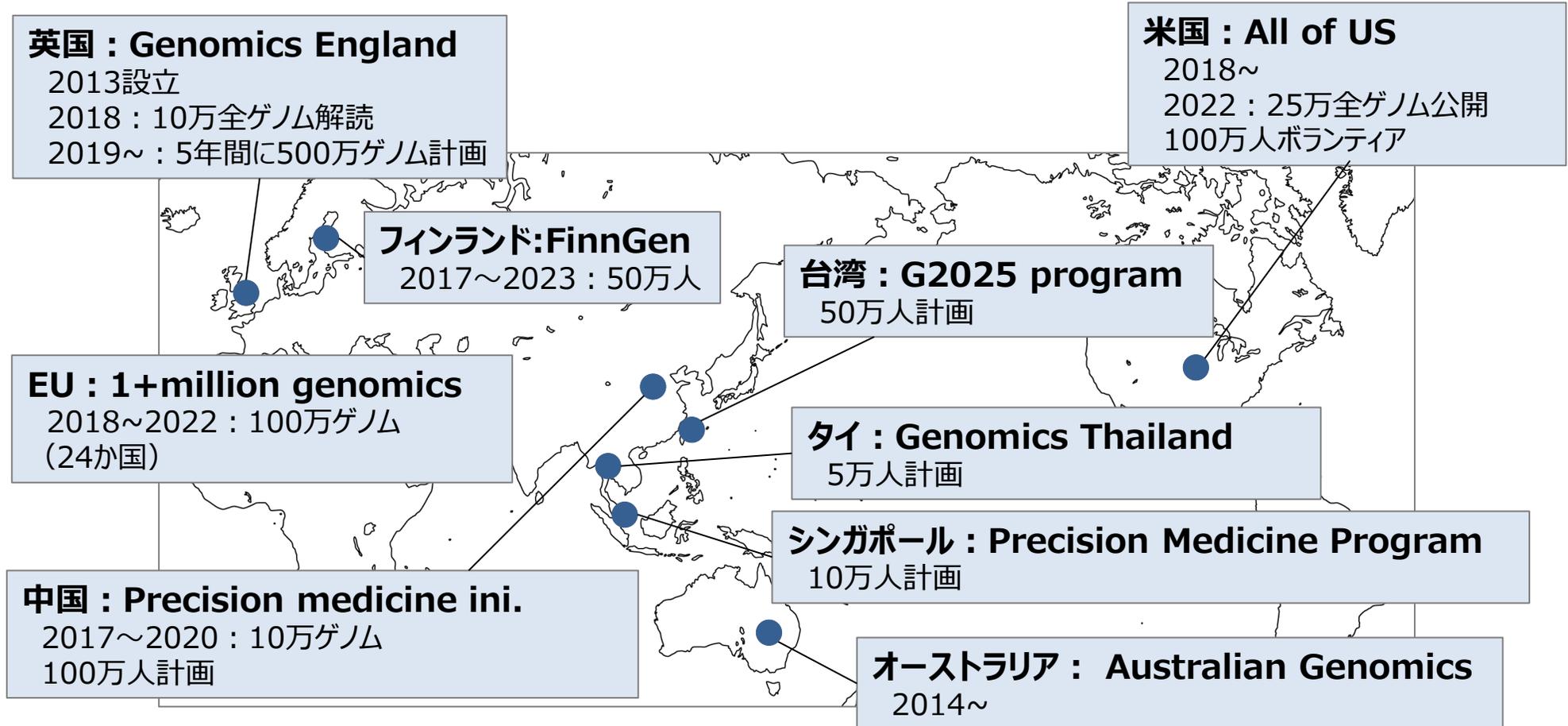
(2) がん以外での治療薬の開発

- 家族性高コレステロール血症：PCSK9
 ➡ エボロクマブ（抗体）
- デュシェンヌ型筋ジストロフィー：ジストロフィン
 ➡ ビルテプソ（アンチセンス核酸）
- 脊髄性筋萎縮症（SMA）：SMN1
 ➡ スピンラザ（アンチセンス核酸）
 ➡ ゾルゲンスマ（遺伝子治療）
 ➡ エブリスディ（低分子薬）
- 家族性筋萎縮性側索硬化症（ALS）：SOD1
 ➡ トフェルセン（アンチセンス核酸）

(3) ゲノム研究による因果推論からの創薬応用

- SGLT2欠損家系で健康に大きな影響なし
 ➡ SGLT2阻害薬の開発へ

世界のゲノムの国家プロジェクト



海外では、アジアを含む様々な国々で国家プロジェクトとして取組みが行われている。特に英国Genomics Englandは先行しており、民間利用の観点からも進んでいる。

世界のゲノム基盤との差別化ポイント

ゲノム情報だけでは創薬は進められない
臨床情報、オミックス情報を組み合わせて解析することによりはじめて、
標的探索や検証が可能となる

① 充実した臨床情報

② ゲノム情報

③ オミックス情報、検体の取得

先行する海外ゲノム基盤との
差別化に



利便性の高い利活用システム

① 充実した臨床情報

1. 標準化・構造化された時系列の情報

多くの研究や多様なユーザーに長く活用されることを目指し、標準化、構造化され、かつ、治療前、治療方法、予後の時系列データも豊富に収集

2. 診断名（対象疾患以外にも包括的に）、投薬情報、臨床検査値、画像データ等

ゲノム情報をご提供頂いた患者さんの背景をより詳細に調査できるよう、がん・難病以外の罹患情報や投薬情報等の多くの医療情報を収集の情報

3. HPO付与方法の統一化、均一化（Proband*以外のデータの取得）

統一化、均一化された表現型の情報

- ✓ 付与するHPO情報の階層や確認するHPOの対象が疾患ごとに揃えられている
- ✓ HPO情報の有無の理由が明示されている
- ✓ 遺伝性疾患ではProband以外の家族の方の情報も充実している、など

HPO (Human Phenotype Ontology term)

「ヒト症状名用語体系」

患者の症状を示す世界共通のコード

【症状】
知的障害
脳室拡大
発作

【疾患】

もやもや病



②ゲノム情報

変異解析した後のVCFだけでなく、生データ（FASTQ、あるいはFASTQに完全復元可能なBAM/CRAM）が利用できることが必須

- ✓ 様々な変異のタイプを検出するには、生データ（FASTQなど）が必要
- ✓ 企業としては、創薬プロジェクト開始は大きな投資であり、根拠となるデータについて、生データから様々な角度から検証したい

全ゲノムシーケンス

↓ 100-150塩基の長さのAGCTのデータの集まり
= FASTQファイル

↓ ゲノム参照配列へマッピング

= BAM/CRAMファイル

↓ ヒト標準ゲノム配列と比較して変異個所を同定
= VCFファイル

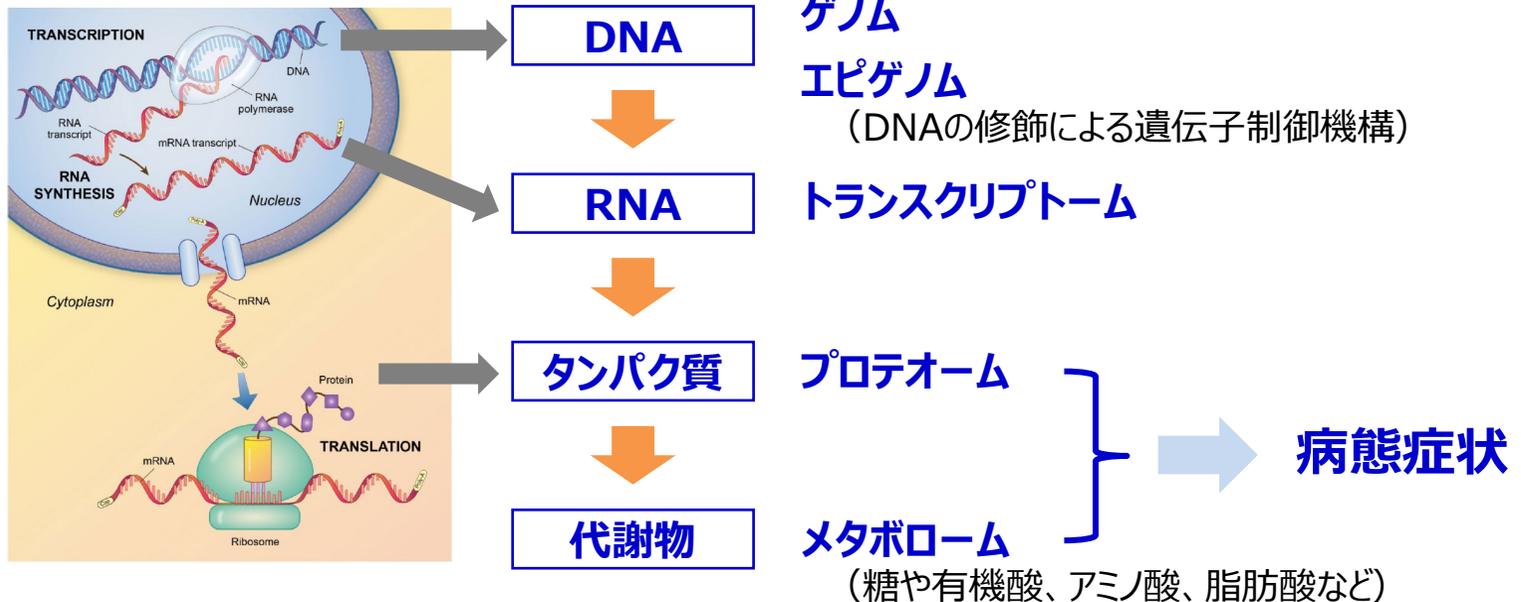


xx番目 : A→G
yy番目 : C→T
zz番目 : T→A

Genomics EnglandでもFASTQとBAMは使用可能で**一般的に解析に利用**

③ オミックス情報、検体の取得と利活用

- ゲノムだけでなく、トランスクリプトーム、エピゲノム、プロテオーム、メタボローム等のオミックス情報の格納
 - 特に、がん領域においては、トランスクリプトーム、エピゲノム、リキッドバイオプシーは、ゲノムとともに当初から実施して頂きたい
- 検体を取得して、利用者がオミックス情報を追加取得できる仕組み



Rebecca Bartlett, et al. J Speech Lang Hear Res. ;55(4):1220-1231

利便性の高い仕組み

1. リモートアクセスの実現、プレリサーチ
2. 計算リソースの高い拡張性・自由度
3. 円滑な利活用体制（コンシェルジュ機能等）、一元化された窓口の構築
4. 利活用に関する迅速な手続き（審査、データ取り出しに関する基準の明示）
5. 事業実施組織との密な双方向連携（利用企業からの研究成果やニーズを連絡）
6. 国外からの利用・国際連携が可能な仕組み

リモートアクセスの実現

Genomics Englandで実現しているリモートアクセス



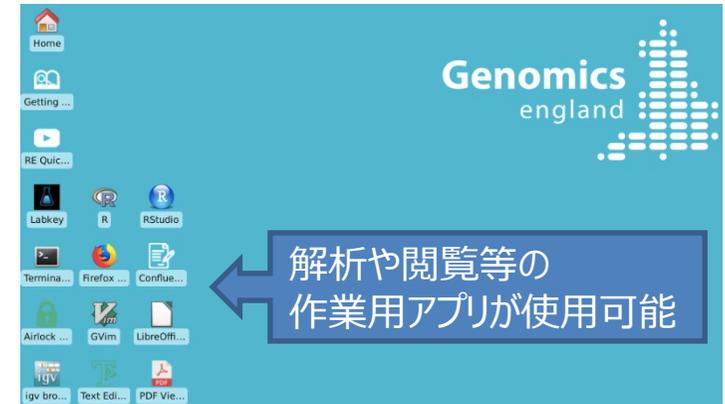
データセンター
(GEL HPより引用)



解析作業風景
(*個人情報は写っていません)

- リモートアクセスにより企業のPCからデータ解析が可能。**元データのダウンロードはできない**
- 興味のあるコホートの検索など、本解析計画を具体化するための事前研究が柔軟に実施可能
- 本解析の実施や解析結果の入手には倫理審査(電子申請)等の手続きが必要

個人情報管理への配慮・対応を厳格にしつつ、**アクセスと解析の自由度の高さ**を実現している

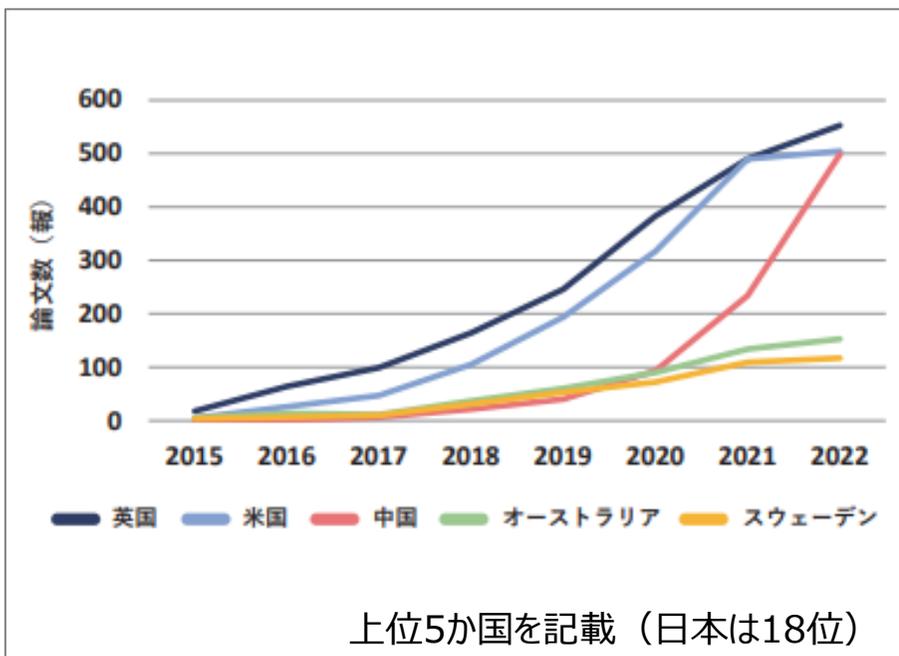


企業のPCに表示されるGELの仮想デスクトップ
(GEL HPより引用)

ゲノム研究は大規模化し、国際的な協業が不可欠

欧州、英国、米国以外とも国際連携が可能な仕組みの構築
(個人情報法の要求を満たす同意説明文書の整備も必要)

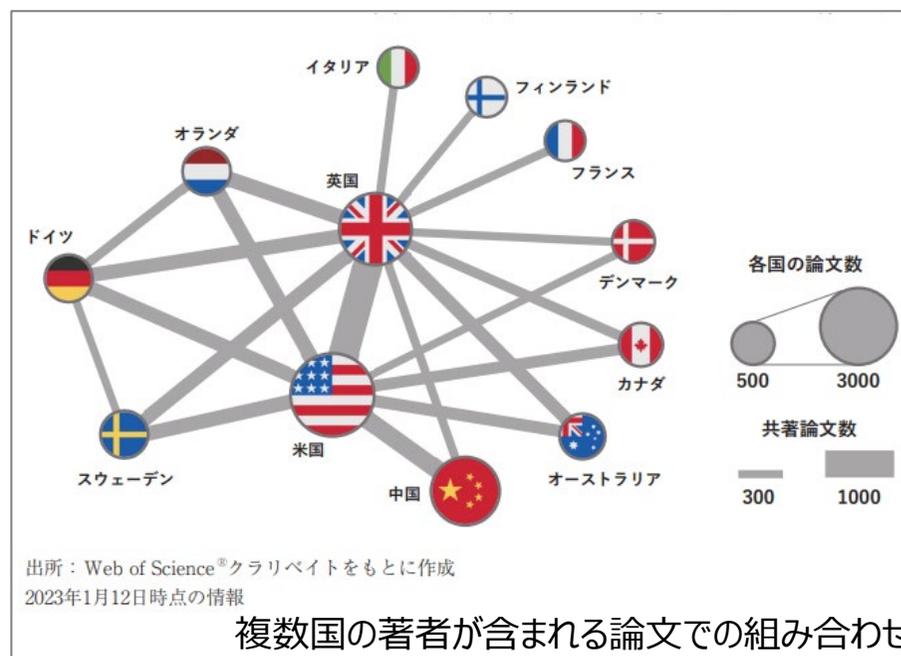
UKバイオバンクを
英国以外の研究者が多く利用している



上位5か国を記載 (日本は18位)

UKバイオバンクに関連する論文の著者国の推移

米英につき、米中での連携が進展



複数国の著者が含まれる論文での組み合わせ

大規模データを用いたゲノム研究の国際連携

製薬企業では、直接個人を特定できる情報は不要 (氏名・連絡先等)

- 製薬企業は患者の氏名・連絡先は入手しない (= 患者さんに直接連絡することは無い)
- 入手したデータを統計解析し効果や安全性を分析
- 製薬企業が直接患者からデータを手に入れることはなく、医療機関が丁寧な文書による説明の後に同意取得

医療機関

対応表

Name	code
山田次郎	A001
鈴木花子	A002
佐藤桜子	A003
渡辺四郎	A004
...	...



原データ

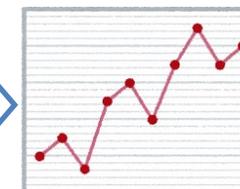
Name	code	AST	ALT	LDH
山田次郎	A001	64	80	73
鈴木花子	A002	62	77	73
佐藤桜子	A003	64	80	73
渡辺四郎	A004	64	80	73
...

製薬企業



氏名等を削除した仮名化したデータ

code	AST	ALT	LDH
code	HR	SBP	DBP
code	Age	Hight	Weight
A001	46	173	74.2
A002	19	159	51.3
A003	83	152.8	48.4
A004	73	166	74.8
...



同意説明文書について

企業視点からのポイント： 本格稼働の際に留意いただきたいと思います

- 企業が行う研究開発への利用
 - 企業単独での解析（アカデミアとの共同研究のみでなく）
 - 研究だけでなく、開発等も含める
- 個人識別符号であるゲノムデータの利用
 - ゲノムの利用に疑義が生じない表現
「個人を特定できない」とした場合、ゲノムの扱いは？
- 現時点では特定されない将来の新たな研究での利用
- 同意撤回しても、既に利用されている場合はデータの廃棄ができない可能性
- 国内企業の海外拠点からの利用、海外企業からの利用
- リコンタクト（再連絡）の可能性
- 知財権は、研究を実施した研究者、研究機関に帰属
- 機関毎に利活用範囲が異ならないよう、本事業での統一のICF
 - 各機関で内容が異なる場合、都度確認が必要になることが想定