#### 令和5年度第6回 難病ゲノム班会議

2024年2月21日

# 国際連携 - WGSの保険適用を中心に一

難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究班会議 分担研究者 鎌谷 洋一郎

# 各国のWGS保険対応状況について

イギリスは、National Genomic Test Directoryに記載されている適応で、Genomic Laboratory Hubsが妥当なパスウェイだと判断すればWGSされる(年間の予算上限などはない)ようなので、このような状況を日本でいう保険適用と同等の状態と考えました

National Coverage Determination (NCD)

#### **Next Generation Sequencing (NGS)**

90.2

Expand All | Collapse All









iii. results provided to the treating physician for management of the patient using a report template to specify treatment options.

#### 2. Germline (Inherited) Cancer

Effective for services performed on or after January 27, 2020, CMS has determined that NGS as a diagnostic laboratory test is reasonable and necessary and covered nationally for patients with germline (inherited) cancer, when performed in a CLIA-certified laboratory, when ordered by a treating physician and when all of the following requirements are

cms.gov 2020年1月27日より、遺伝性がんについて CLIAラボにおけるNGS検査は(メディケア・ メディケイドは) 償還されるべき (体細胞変異は2018年3月16日から)



#### ChromoSeq now covered by Medicare

By Emily Wasserman • February 24, 2023

ChromoSeq, an advanced diagnostic assay developed in the Department of Pathology & Immunology at Washington University School of Medicine in St. Louis, was recently approved for reimbursement by The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), a milestone for test developers and a win for patients with myeloid malignancies. The test is based on whole genome sequencing (WGS) that provides a comprehensive genomic assessment of newly diagnosed patients with AML and MDS. ChromoSeq was developed by Eric Duncavage, MD, Molly Schroeder, PhD, and David Spencer, MD, PhD.

ワシントン大学セントルイス校プレスリリース メディケアにより償還される最初のWGSによる アッセイを販売(がんゲノム対象:AML、 MDS)

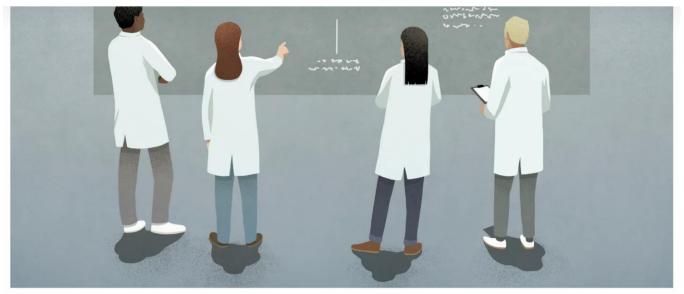
(2023年2月頃?)

https://pathology.wustl.edu/chromoseq-nowcovered-by-medicare/

# アメリカ(雑誌記事)

SEARCH

#### FORTUNE Well.



An estimated 80% of rare disorders are due to genetic causes. In the U.K., patients suspected of having a rare disorder are beginning to receive free access to the best science has to offer at the moment—whole genome sequencing. But whether or not U.S. patients can access the same technology depends on myriad factors like what state they live in, the insurance they have, the hospital they're being treated at, and their financial resources.

イギリスで希少疾患が疑われた場合、患者は全ゲノムシークエンス検査に事実上フリーアクセスできる

アメリカの患者が全ゲノムシークエンス検査を受けられるかどうかは、どの州に住んでいるか、どの保険に加入しているか、どの病院で治療されるか、そして手持ち資金、などの**様々な因子に左右される**。 (2023年2月8日 <a href="https://fortune.com/well/2023/02/28/rare-disease-patients-diagnostic-odyssey-whole-genome-sequencing-wgs-genetic-testing/">https://fortune.com/well/2023/02/28/rare-disease-patients-diagnostic-odyssey-whole-genome-sequencing-wgs-genetic-testing/</a>)

### フランス



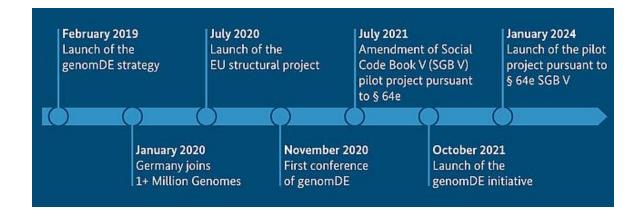
- Plan France Médecine Génomique
   2025
- PFMGのpréindicationが定める60 の難病については、制限なく、 患者側・病院側のコストも無料 でWGSをしているが、プロジェ クトベースと考えられる
  - Institut du Cerveauでのインタ ビューでは、これまでWGSは研究 所で研究費で実施していたが、 préindicationに一致すればPFMGの 全額負担でWGSを実施し、結果を 返してくれるようになった

# ドイツ



#### genomeDE - National Strategy for Genomic Medicine

Genomic medicine holds the potential to decisively improve the prevention, diagnosis and treatment of certain diseases. The genomDE strategy aims to give all patients access to these benefits over the long term. Along the way, ethical, regulatory and safety questions must first be clarified. Having laid the legal foundations in 2021, the next step is to build an appropriate data infrastructure.



- genomeDE
  - ドイツは遺伝学的検査に忌避的で、 2018年頃まで国の保険では25,000 塩基までしか検査できなかった(4 遺伝子程度)
    - ただしドイツでは、年収100,000ユーロを超えるあたりからは民間保険に切り替えるという話がある
  - 2024年1月からgenomeDEがモデル 事業を開始しているはず
    - 上記の25,000塩基の制限は2021年頃に 法改正し解除したとのこと
  - プロジェクトベースという理解

### スウェーデン

#### nature medicine

Explore content > About the journal > Publish with us >

nature > nature medicine > correspondence > article

Correspondence | Published: 19 September 2022

# Implementing precision medicine in a regionally organized healthcare system in Sweden

Thoas Fioretos <sup>™</sup>, Valtteri Wirta, Lucia Cavelier, Eva Berglund, Mikaela Friedman, Michael Akhras, Johan Botling, Hans Ehrencrona, Lars Engstrand, Gisela Helenius, Therese Fagerqvist, David Gisselsson, Sofia Gruvberger-Saal, Ulf Gyllensten, Markus Heidenblad, Kina Höglund, Bo Jacobsson, Maria Johansson, Åsa Johansson, Maria Johansson Soller, Maréne Landström, Pär Larsson, Lars-Åke Levin, Anna Lindstrand, ... Richard Rosenquist <sup>™</sup> + Show authors

Nature Medicine 28, 1980–1982 (2022) Cite this article

adapts and optimizes new technologies for diagnostics (Table  $\underline{1}$ ). Illustrating its cutting-edge activities, Sweden became one of the first healthcare systems to implement whole-genome sequencing in rare disease diagnostics  $\underline{4},\underline{5}$ .

Nat Med (2022年) 「スウェーデンは希少疾患診療にWGSを組み 込んだ最初の国の一つ |



Disease areas ~

Collaboration ~

Data managemer

#### Sequencing of 7,000 genomes in Swedish clinical practice in 2021 for better diagnosis and treatment

11 April, 2022 | News

Genomic Medicine Sweden 2022年4月のプレスリリースで、5000検体のWGS、2000検体のWESをclinical routineとして実施した、と記載https://genomicmedicine.se/en/2022/04/11/sequencing-of-7000-genomes-in-swedish-clinical-practice-2021-for-better-diagnosis-and-treatment/

## デンマーク



- Nationalt Genom Center
- 2021年に、希少遺伝性疾患など12の患者集団を最初のWGS 実施対象と策定。2024年までに60,000人のデンマーク人の WGSが目標。
- 左記のうち19,710人のWGSは ノボ・ノルディスク財団が負担。残りの5,550人は国のプロ ジェクトベースと思われる

# 難病遺伝子

# 難病の原因遺伝子のまとめ

- これまで:告示病名にICD-11、Orphanet ID、OMIM IDを付与していた(病名ベースのまとめ)
- 今年:338難病について、**診断基準にあげている遺伝子名**をま とめた(遺伝子ベースのまとめ)
  - 原因遺伝子が全て診断基準に挙げられている訳ではない。この点について、各研究班に問い合わせるのではなく概要・診断基準・参考のみを見て遺伝子を挙げた。
- ・診断基準にあげる遺伝子として741遺伝子を抽出した。
  - 概要・参考にのみ挙げられているが、原因遺伝子として適切と思われる遺伝子を含めると893遺伝子を抽出した。

# 診断基準になくて原因遺伝子として挙げる遺伝子

告示番号	難病名					
	- 防萎縮性側索硬化症 - 生工計算無力等婦罪					
	先天性筋無力症候群					
-	脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く)					
	ライソゾーム病					
	もやもや病					
	遠位型ミオパチー					
	神経線維腫症					
	表皮水疱症					
	膿疱性乾癬 (汎発型)					
-	多発性嚢胞腎					
81	先天性副腎皮質酵素欠損症					
104	コステロ症候群					
113	筋ジストロフィー					
115	遺伝性周期性四肢麻痺					
120	遺伝性ジストニア					
125	神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症					
133	メビウス症候群					
134	中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群					
138	神経細胞移動異常症					
139	先天性大脳白質形成不全症					
146	大田原症候群					
190	鰓耳腎症候群					
195	ヌーナン症候群					
202	スミス・マギニス症候群					
229	肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)					
240	フェニルケトン尿症					
241	高チロシン血症 1型					
242	高チロシン血症2型					
243	高チロシン血症3型					
244	メープルシロップ尿症					
246	メチルマロン酸血症					
257	肝型糖原病					
258	ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症					
281	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群					
290	非特異性多発性小腸潰瘍症					
298	遺伝性膵炎					
	<u> </u>					

#### \* 300番台には存在しない

例:原因遺伝子は明確だが、診断基準には挙げていない

<診断基準>

Definite を対象とする。

<高チロシン血症1型>

①タンデムマス検査

高チロシン血症1型 Tyr>200nmol/mL もしくは血中 SA>10nmol/L

②血中アミノ酸分析診断に必須である

Tyr>200nmol/mL(3.6mg/dL)であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。

3尿有機酸分析

高チロシン血症1型:診断に必須である。サクシニルアセトン上昇を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: ①~③の全てを満たすものを高チロシン血症1型と確定診断する。

#### 概要で述べている

#### 1. 概要

チロシンはチロシンアミノ基転移酵素によって 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、続いて 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素によってホモゲンチジン酸、ホモゲンチジン酸酸化酵素によってマレイルアセト酢酸、マレイルアセト酢酸イソメラーゼによってフマリルアセト酢酸、フマリルアセト酢酸分解酵素によってフマル酸とアセト酢酸に分解される。高チロシン血症には種々の原因があり、1型、2型、3型の3つの病型に分類されている。これらの疾患は、遺伝的・酵素学的に別の疾患であり、臨床症状出現の機序も異なる。遺伝形式はいずれも常染色体劣性である。高チロシン血症1型はフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH)が欠損することで発症する。低血糖、アミノ酸やその他の代謝障害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿細管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどのファンコーニ(Fanconi)症候群が発症する。

# 遺伝子名のnomenclature

・難病の診断基準にある遺伝子 名の命名規則はバラバラ

• HUGO規則(The HUGO Gene Nomenclature Committee; HGNC)

#### nature genetics

Explore content > About the journal > Publish with us >

nature > nature genetics > editorials > article

Editorial Published: 03 August 2020

#### Naming human genes

Nature Genetics **52**, 751 (2020) Cite this article

4747 Accesses | 1 Citations | 3 Altmetric | Metrics

分類	遺伝子数	HGNC名	alias	prev name	日本語名	タンパク名	誤字
診断基準	814*	671	28	33	44	19	4
参考・概要	203	121	6	17	14	31	0

HGNCユニークな診断基準遺伝子数は741だが、ここでは記載について確認しているため、延べ遺伝子数

# HGNC規則に沿わない遺伝子名の例

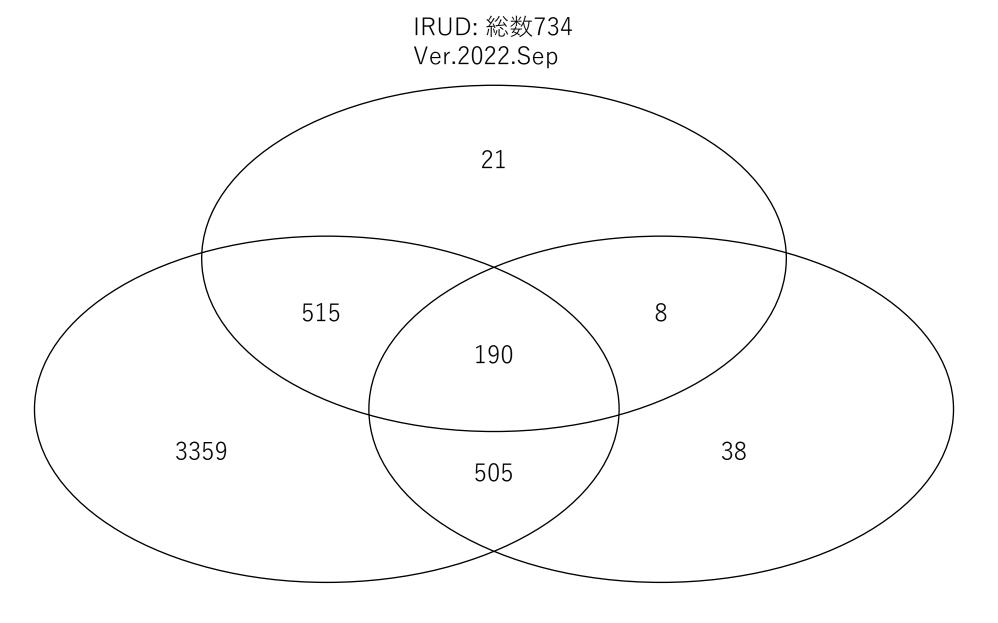
- 古い名前(GARS > GARS1, TAZ > TAFFAZIN, CECR1 > ADA2)
- エイリアス (CLN1 > PPT1, WASP > WAS, XPB > ERCC3)
- 日本語の遺伝子名(アンドロゲン受容体遺伝子、ゲルソリン点 変異)
- ハイフン(LAMP-2 > *LAMP2*, APOL-1 > *APOL1*)
- タンパク質の名前(glucocerebrosidase 遺伝子 > *GBA*, common γ (γc)鎖遺伝子 > *IL2RG*, dihydroxyacetonephosphate (DHAP) acyltransferase > *GNPAT*)

#### • 誤字?

病名	診断基準の記載	誤記修正	HGNC名
65:原発性免疫不全症候群	LEKT <b>1</b>	LEKTI	SPINK5
111:先天性ミオパチー	SPE <b>D</b> G	SPEG	SPEG
185:コフィン・シリス症候群	SMA <b>T</b> CA4	SMARCA4	SMARCA4
274:骨形成不全症	TME <b>N</b> 38B	TMEM38B	TMEM38B

# 網羅性について

- 2022年7月19日OMIMデータを使用すると、Number Signの病名に対応してPhenotype Mapping Key=3である遺伝子数は4569遺伝子で、6693のOMIM病名コードに対応
- そのうち難病の診断基準の遺伝子(741遺伝子)について、遺伝子-病名が対応しているのは693遺伝子で、OMIM4569遺伝子のうち15.2%
  - ・参考・概要まで含める(893遺伝子)と、842遺伝子(18.4%が対応)
- とはいえ、OMIM病名も必ずしも最新のHGNC命名規則には沿っていない(例えばG6PC1ではなくG6PCを使用している)

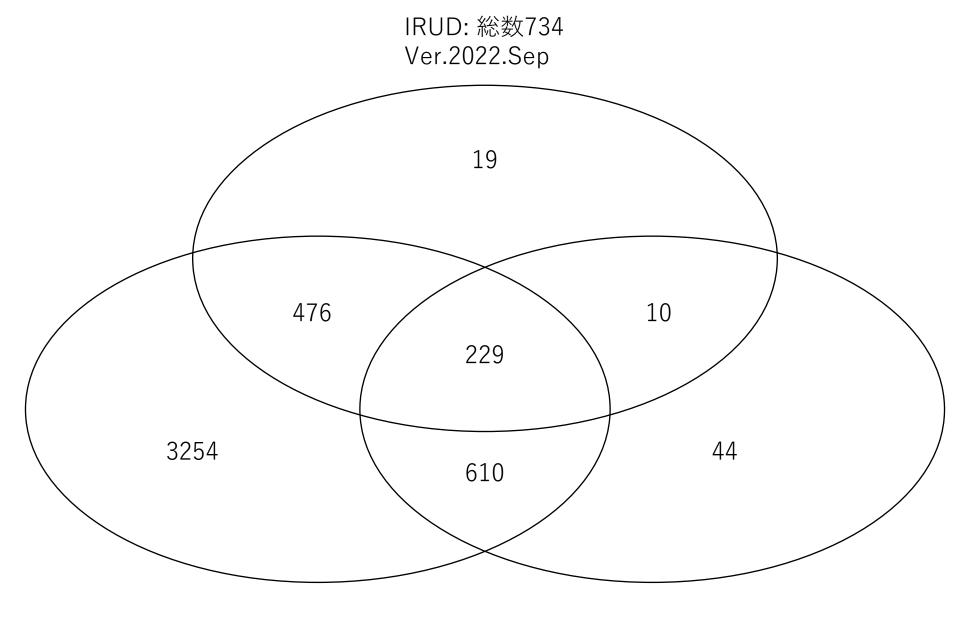


OMIM:総数4569

Ver.4.1.7

指定難病 (**診断基準**) :

総数741



OMIM:総数4569

Ver.4.1.7

指定難病(**診断基準+参考+別表+概要+臨個票**): 総数**893**