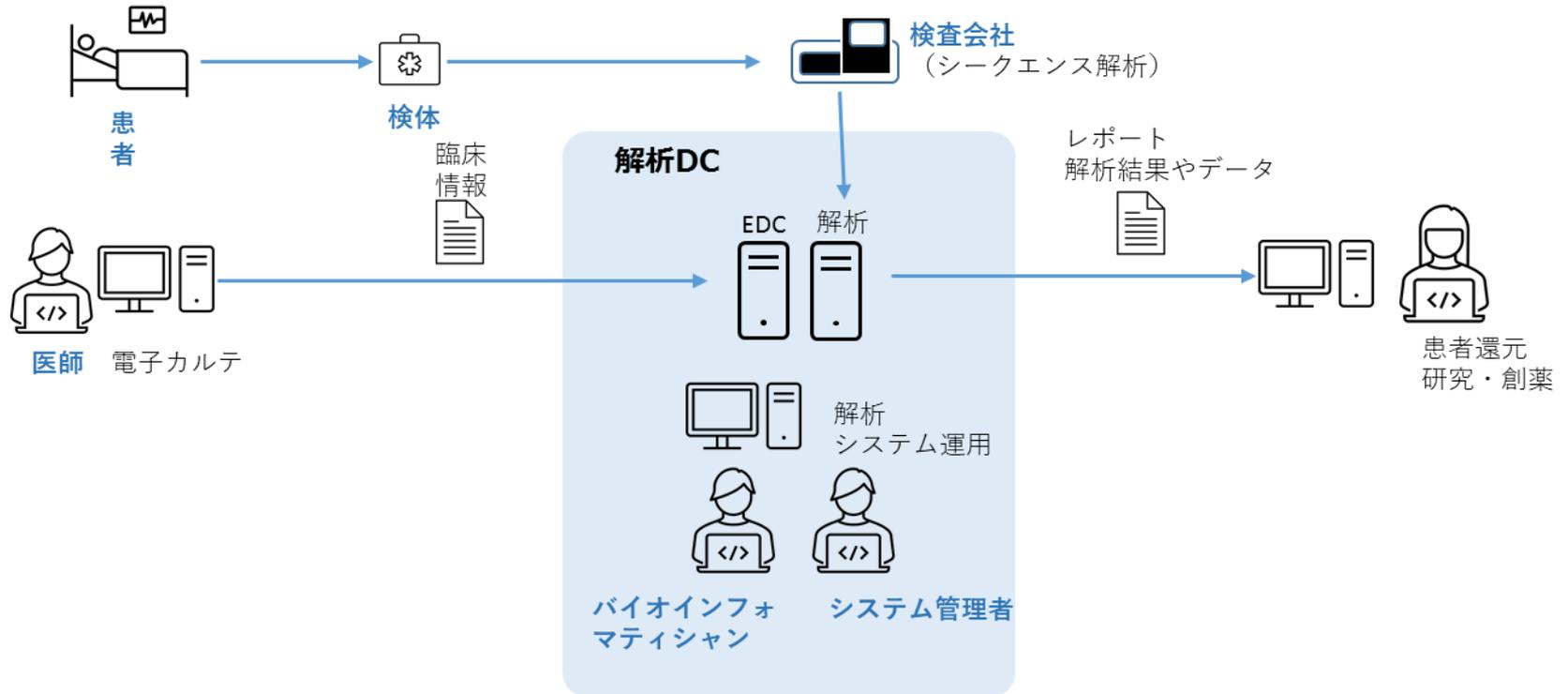


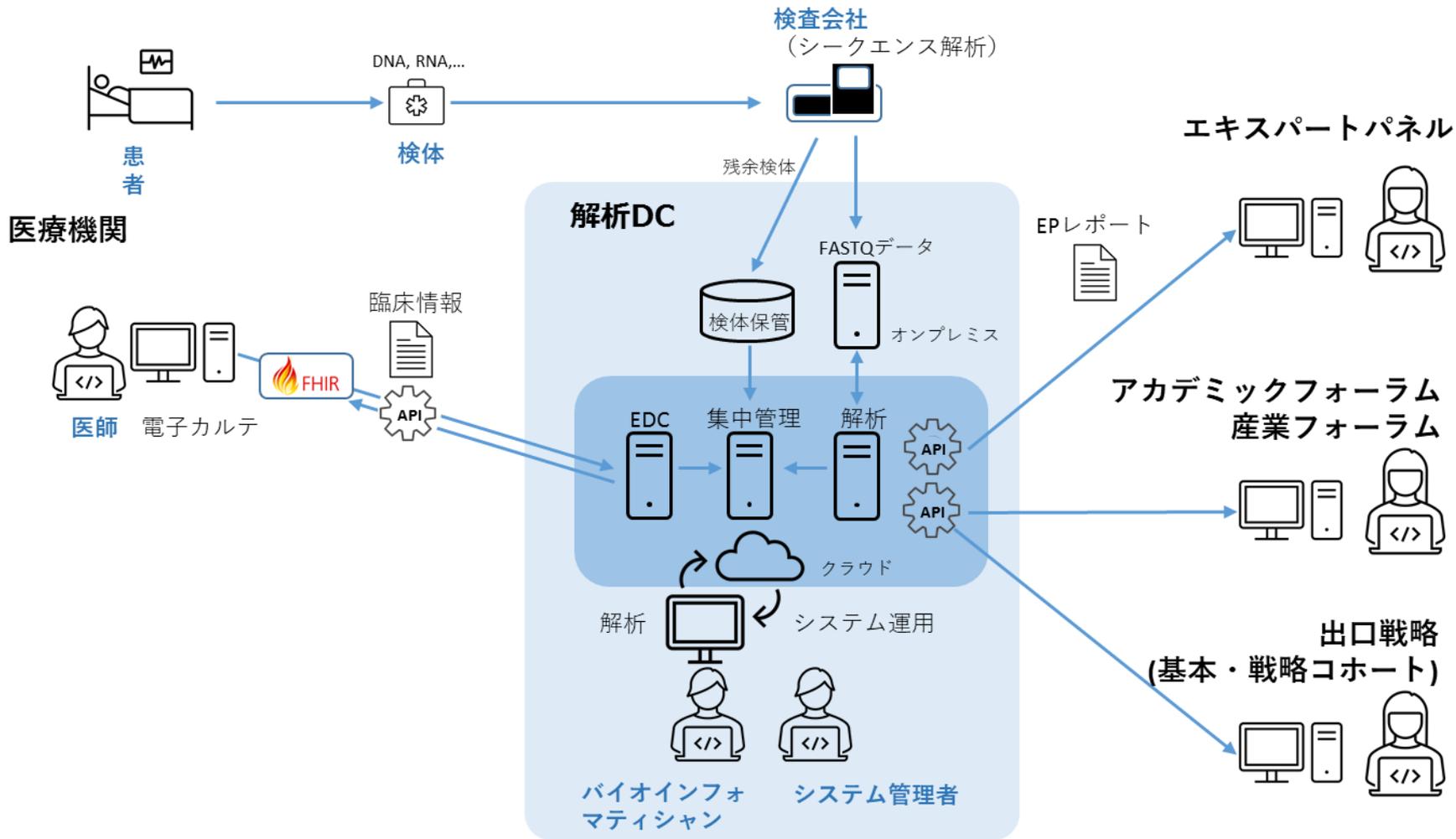
令和4年度AMED研究 C班 解析班（がん領域）

令和4年7月7日

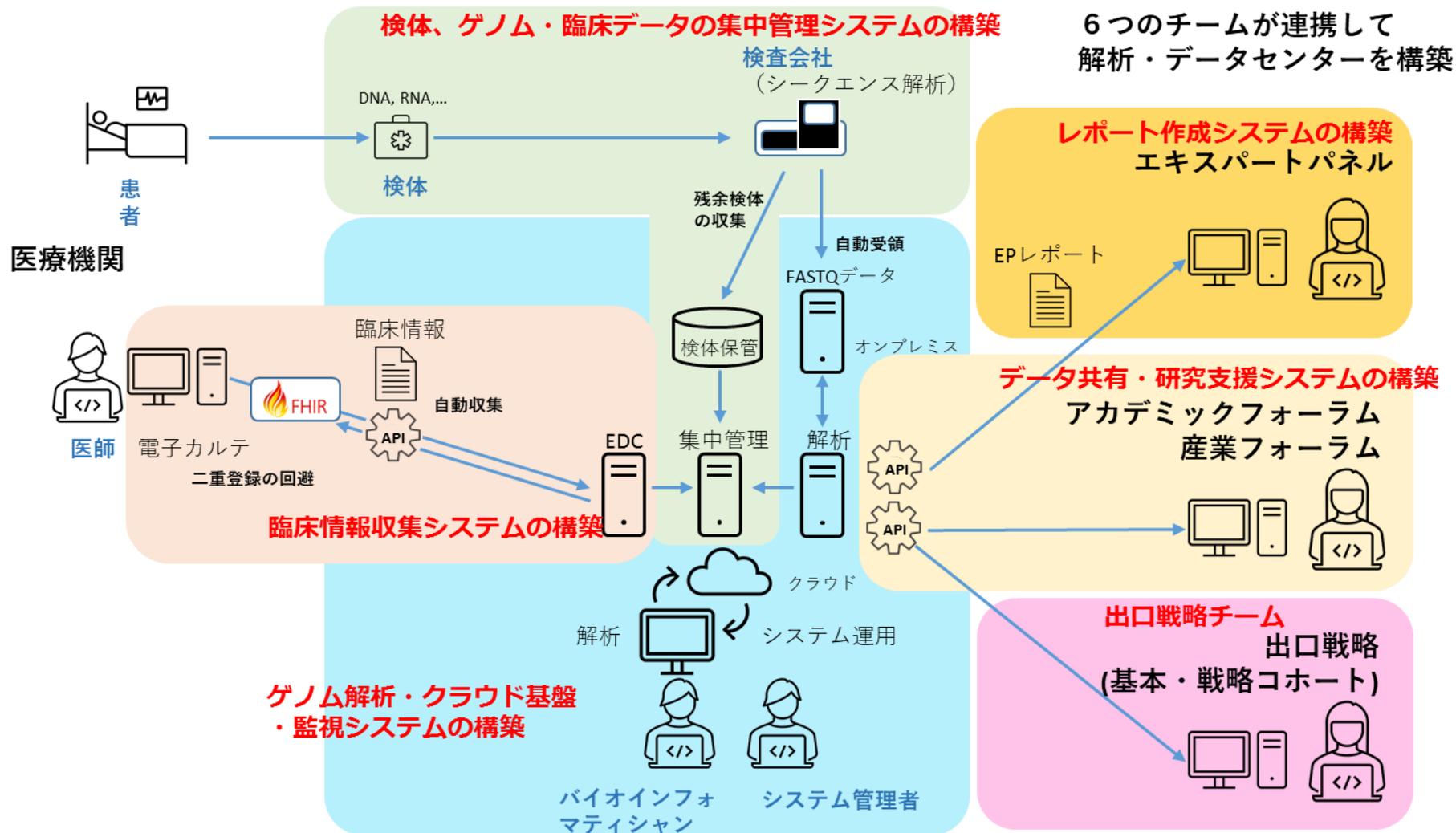
令和3年度：解析班



令和4年度：解析班



令和4年度：解析班



AMED革新的がん実用化研究事業 領域1 全ゲノム解析研究班 令和4年度**解析班**研究体制

- ・ゲノム解析・クラウド基盤・監視システムの構築：井元 清哉・片山 琴絵（東京大学）
- ・検体、ゲノム・臨床データの集中管理システムの構築：松田 浩一（東京大学）
日本病理学会、日本衛生検査所協会
- ・臨床情報収集システムの構築：美代 賢吾（国立国際医療研究センター）
新谷 歩、太田 恵子（大阪公立大学）
- ・レポート作成システムの構築：間野 博行（国立がん研究センター）
- ・データ共有・研究支援システムの構築：白石 友一・河野 隆志（国立がん研究センター）
- ・出口戦略チーム：山本 昇（国立がん研究センター・中央病院）
：吉野 孝之（国立がん研究センター・東病院）
：北野 滋久（がん研有明病院）
：劔持 広和（静岡がんセンター病院）

* 敬称略

ゲノム解析・クラウド基盤・監視システムの構築

本年度目標：ゲノムデータ解析の実施、クラウド環境の検証と構築、システム運用監視・セキュリティ対策の策定と実施

→ 解析・データセンターが事業を実施できる情報インフラの構築

・ロードマップ



(予定6/30)

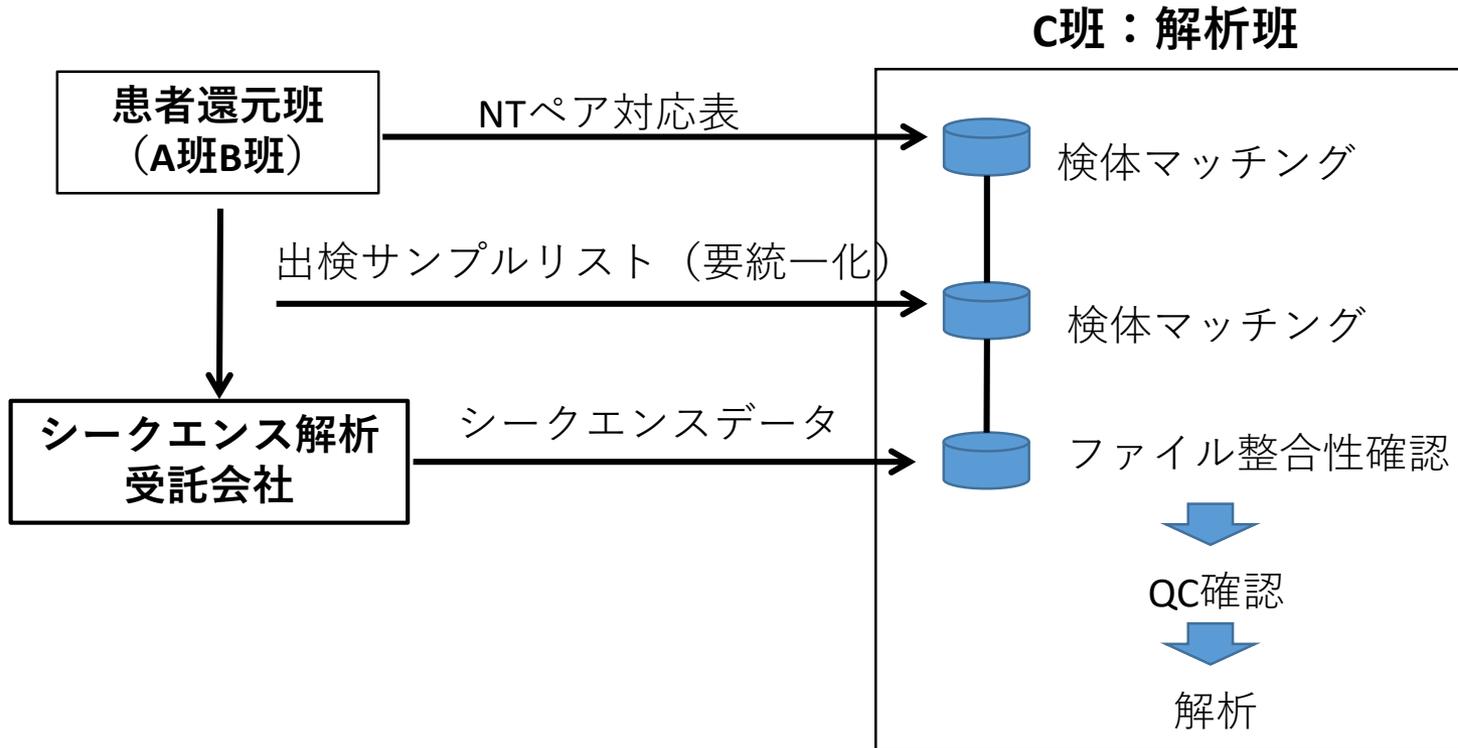
R4. 5/20	R4. 6/20
<p align="center">達成状況</p>	<p align="center">達成状況</p>
<ol style="list-style-type: none"> ゲノムデータの受領：5月23日時点 2.2 PB 受領データについてのQC確認作業（継続） 統一パイプラインのクラウドにおける性能検証の技術仕様書作成 	<ol style="list-style-type: none"> ゲノムデータの受領：6月22日時点 2.5 PB 受領データについてのQC確認作業（継続） 統一パイプラインのクラウドにおける性能検証入札公示（6月1日） システム運用支援・セキュリティ対策検証 技術仕様書作成、入札公示（6月21日） データ受領・整合性確認オートメーションシステム（Web アプリ） 技術仕様書作成
<p align="center">今後1ヶ月の検討事項</p>	<p align="center">今後1ヶ月の検討事項</p>
<ol style="list-style-type: none"> システム運用・セキュリティ対策の技術仕様書作成 データ受領・整合性確認オートメーションシステムの仕様検討 解析結果返却のシステム構築 解析の継続実施。QC のまとめ継続実施 	<ol style="list-style-type: none"> データ受領・整合性確認オートメーションシステム（Web アプリ） 入札公示 解析結果返却システムによる返却の準備と実施 解析の継続実施。QC のまとめ継続実施 データ受領・整合性確認オートメーションシステムと連動したID採番システムの検討（下記、問題点2参照） ロングリード対応

問題点・指摘事項への対応

1. QC結果の取りまとめ
2. ID の誤記等トラブルを避けるシステムの導入の検討

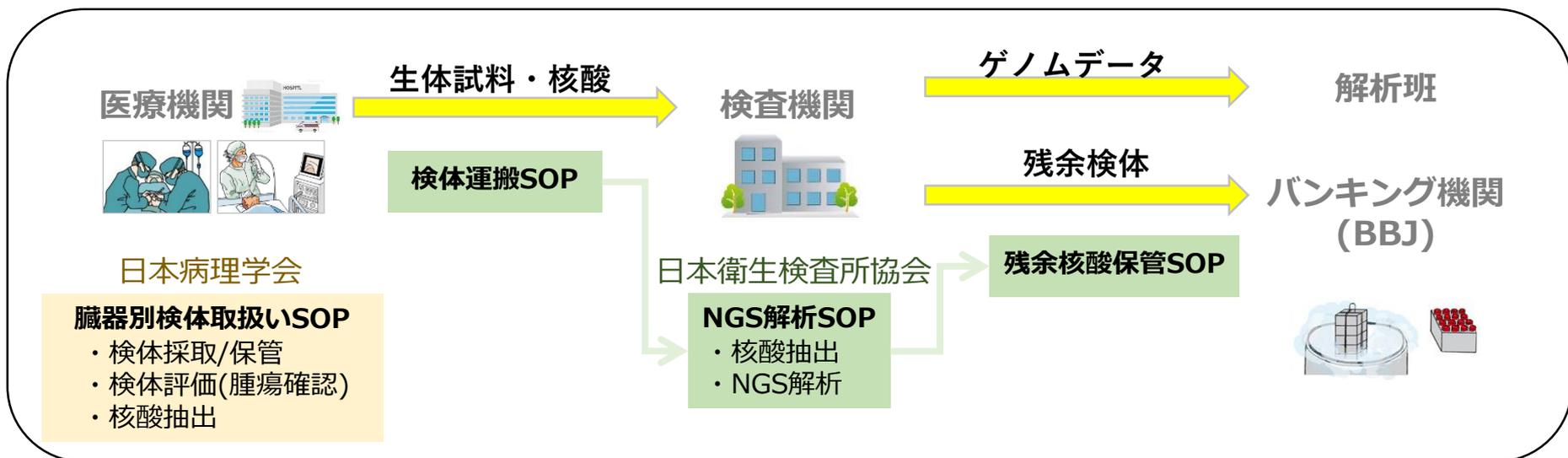
令和4年3月2日 第8回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会 参考資料9より（一部改変）

シーケンスデータの受け取りプロセス



解析班(松田チーム)

検体、ゲノム・臨床データの集中管理システムの構築



- 検体処理SOP作成(日本病理学会)
- NGS解析SOP作成(日本衛生検査所協会)
- 残余検体保管SOP作成 (東京大学・バイオバンクジャパン)
- 核酸抽出,検体運搬SOP作成(東京大学・日本病理学会・日本衛生検査所協会)
- 集中管理システムの構築

解析班/集中管理チームにおける日本病理学会の役割

C班：解析班（井元班）

- ・集中管理チーム（松田チーム）

医療機関での検体取扱いに関するSOP作成

全ゲノムおよび付随するオミックス解析のための臓器別SOP作成し、「ゲノム診療用規程」に追記

- SOP作成に必要な情報やデータ収集
- 検体採取/処理のSOP作成
 - ・主ながん種/組織型の特徴説明
 - ・注意を要するがん種/組織型の一覧
 - ・腫瘍含有割合が低い
 - ・核酸収量が低いなど
- 核酸抽出のSOP作成（医療機関で行う場合**）

研究開発分担者#

北海道大学病院
畑中 豊, 畑中 佳奈子

国立がん研究C東病院
坂本 直也

国立がん研究C中央病院
谷田部 恭

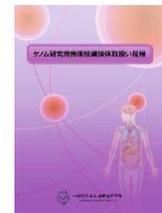
慶応大学医学部
金井 弥栄

ゲノム診療用
規程*へ追記



将来のオミックス解析に必要な検体取扱いなど

必要に応じて
ゲノム研究用
規程*へも反映



A班：患者還元班

- ・体制構築班（角南班）

※旧山本班



連携（情報共有）

品質保証下での組織検体評価と核酸抽出フロー構築

研究開発分担者#

国立がん研究C中央病院
谷田部 恭

国立がん研究C研究所
河野 隆志

#：日本病理学会 ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程策定WG委員が研究開発分担者として参加。その他WG委員は研究協力者として参加。

解析班(松田チーム) 検体、ゲノム・臨床データの集中管理システムの構築

- ・ 残余検体保管SOP作成中 (東京大学・バイオバンクジャパン)

DNAバンク



全自動システム
収容能力：200万本

血清バンク



液体窒素タンク：58台
収容能力：334万本

組織バンク



全自動システム
液体窒素タンク 12台
収容能力：48万本

保管施設の有効利用 (2022年3月末)

5研究グループ
1医療機関
2企業の保管を実施

DNA 55,589本
血漿 38,229本
組織 4,269本、
ラック 155

解析班(松田チーム)

検体、ゲノム・臨床データの集中管理システムの構築

- NGS解析SOP作成(日本衛生検査所協会)
実施内容(NGS解析SOP作成)について了承。7/1 契約変更予定
WGS受託企業（最大8社）にも必要に応じてヒアリングなど実施
- 核酸抽出,検体運搬SOP作成(東京大学・日本病理学会・日本衛生検査所協会)
A/B班(9班)に核酸抽出プロトコールをヒアリング予定
- 集中管理システムの構築
システム要件について検討中
医療機関からの提供データ（医療機関ID,疾患ID,検体情報など）
検査会社からの提供データ（残余検体の量・濃度,解析結果の概要など）

臨床情報収集システムの構築

本年度目標： 現行EDCによる臨床情報の収集と並行して、出口戦略コホート/重複がんに対応するためのEDCの改修をおこなう。併せて、Web APIを用いて電子カルテデータの収集（DDC）が可能な医療情報標準規格であるHL7 FHIRを用い、収集するデータと通信の仕様を検討し仕様策定を進める。A班の3施設に対して、DDCのシステムプロトタイプの開発と導入をおこなう。

・ロードマップ



DDCコンセプト

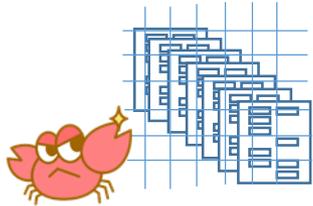
1. がんゲノムで入力された項目は、診療情報として電子カルテに記録
2. テンプレートは、診療フローに沿って設計し、入力負担を軽減
3. 記録された項目は、各医療機関に設置されるFHIRサーバーに保存
4. FHIRサーバーに保存された情報は、院内症例登録、がん登録、C-CAT、研究用のレジストリ等、様々な活用

入力負担軽減と入力インセンティブ

- 負担軽減について（国立がん研究センター玉井先生ご提供調査報告書※より）
 - 電子カルテの既存情報を利用できる項目は、**最大44%** FHIRの場合、**最大6%**
 - 電子カルテの複数情報から選択入力する項目は、**最大18%** FHIRの場合、**最大11%**
 - 電子カルテから抽出困難な情報は、**少なくとも38%** FHIRの場合、**少なくとも83%**
- 数値は、電子カルテベンダー、部門システムに依存する
- テンプレート入力を促進し、構造化情報として電子カルテに保存
- DDC用テンプレート作成に向けて、A班の先生方と連携を予定

※全ゲノム解析臨床情報収集の効率化に関する調査対応調査報告書

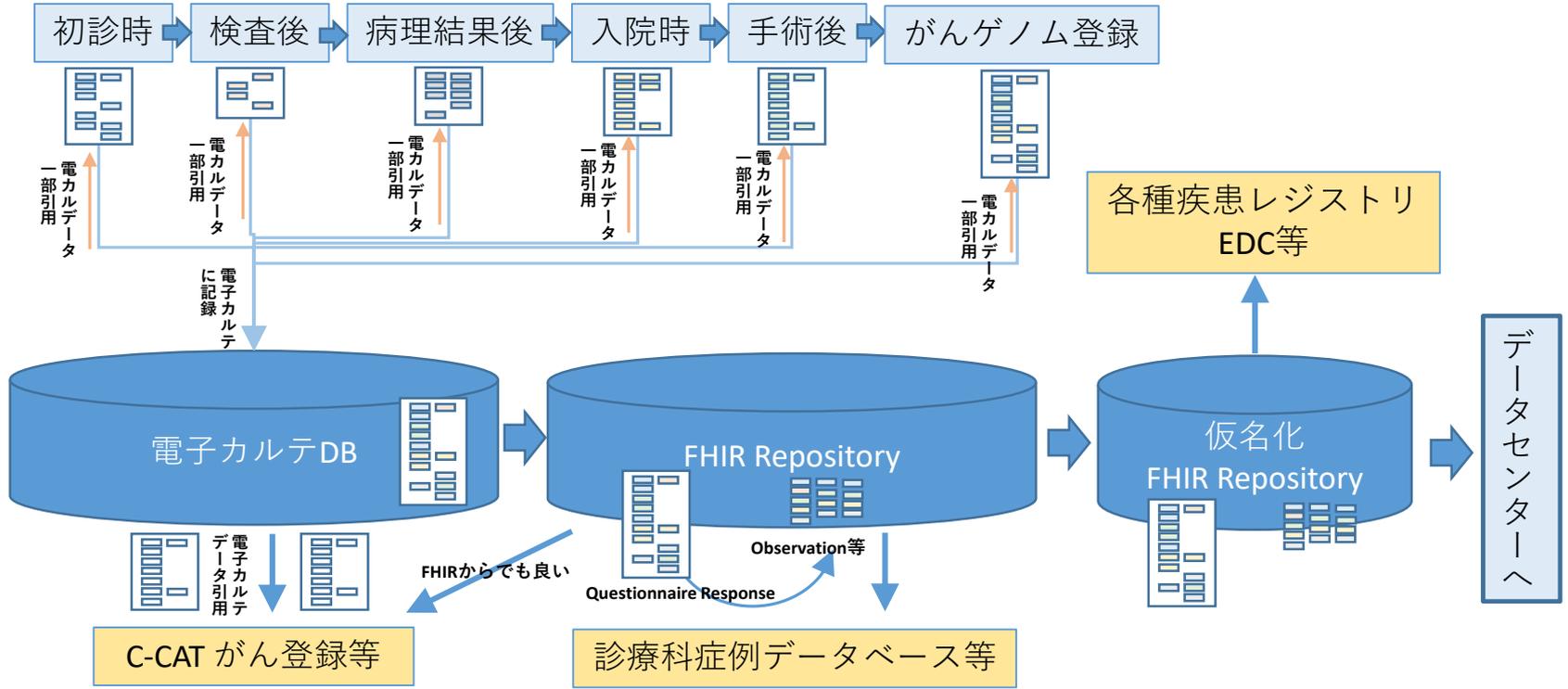
テンプレートを切断

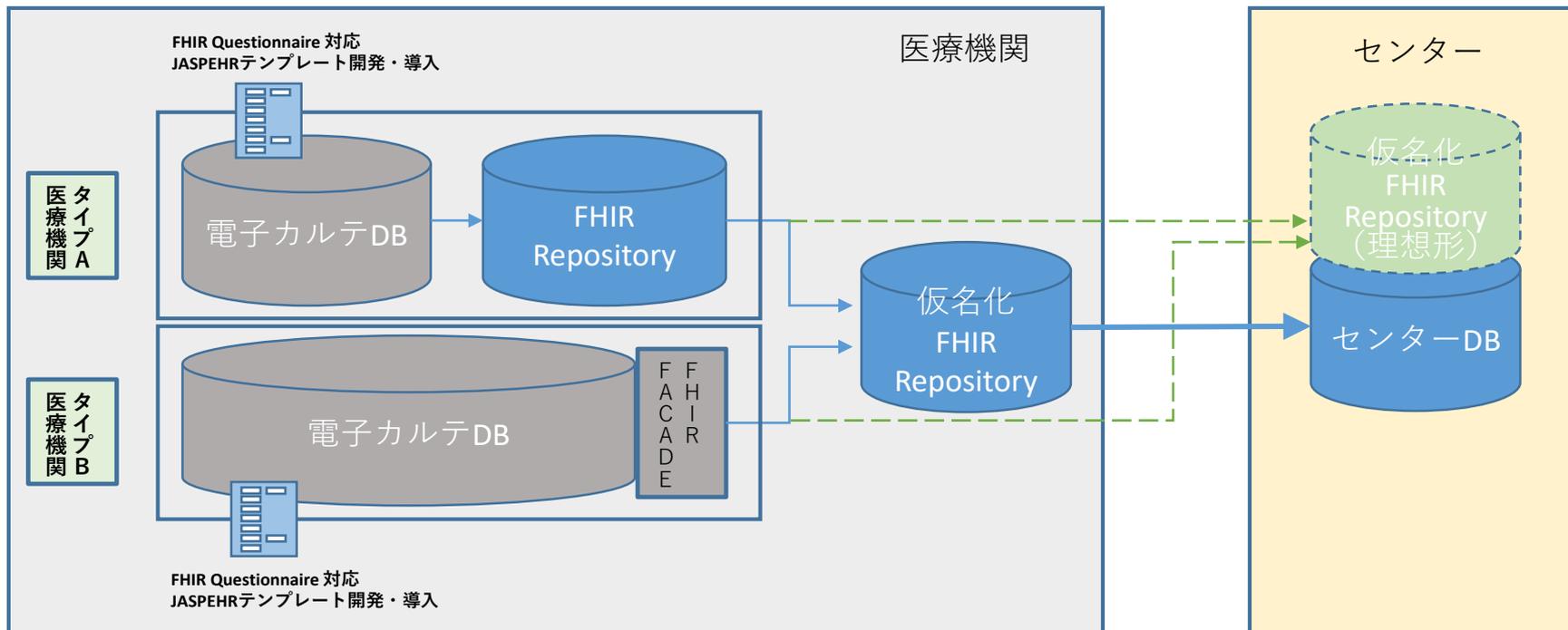


がんゲノムEDC項目を

- ・がん種ごとに分ける
- ・診療フローで分ける

➡ パーシャル (Partial) テンプレート





- FHIR Questionnaire対応テンプレート開発
- FHIR Questionnaire対応テンプレート導入
- FHIR Repository出力機能
- 匿名化FHIR Repository導入
- センターDBおよびセンター機能一部構築

R4.5月～6月 進捗報告

(1) 達成状況

1. 現行EDCによる臨床情報収集実施
2. 出口戦略コホート/重複がんに対応するEDC仕様の検討
3. 電子カルテから臨床情報を直接収集する方式（DDC）の概要の設計
4. 医療機関側のシステム構成の概要の設計
5. EDC項目のDDCへの移行方法の検討開始（各項目の電子カルテ保存の有無、記録フォーマット、粒度、使用コード体系等）

(2) 今後1ヶ月の検討事項

1. EDC改修項目の確定と実装開始
2. 電子カルテから臨床情報を直接収集する方式（DDC）と医療機関側のシステム構成の詳細な設計の開始
3. DDCに向けたA班との調整の実施

(3) 問題点・指摘事項への対応

1. 該当なし

レポート作成システムの構築

本年度目標： 出口戦略コホートへの全ゲノム解析レポートの返却

・ロードマップ

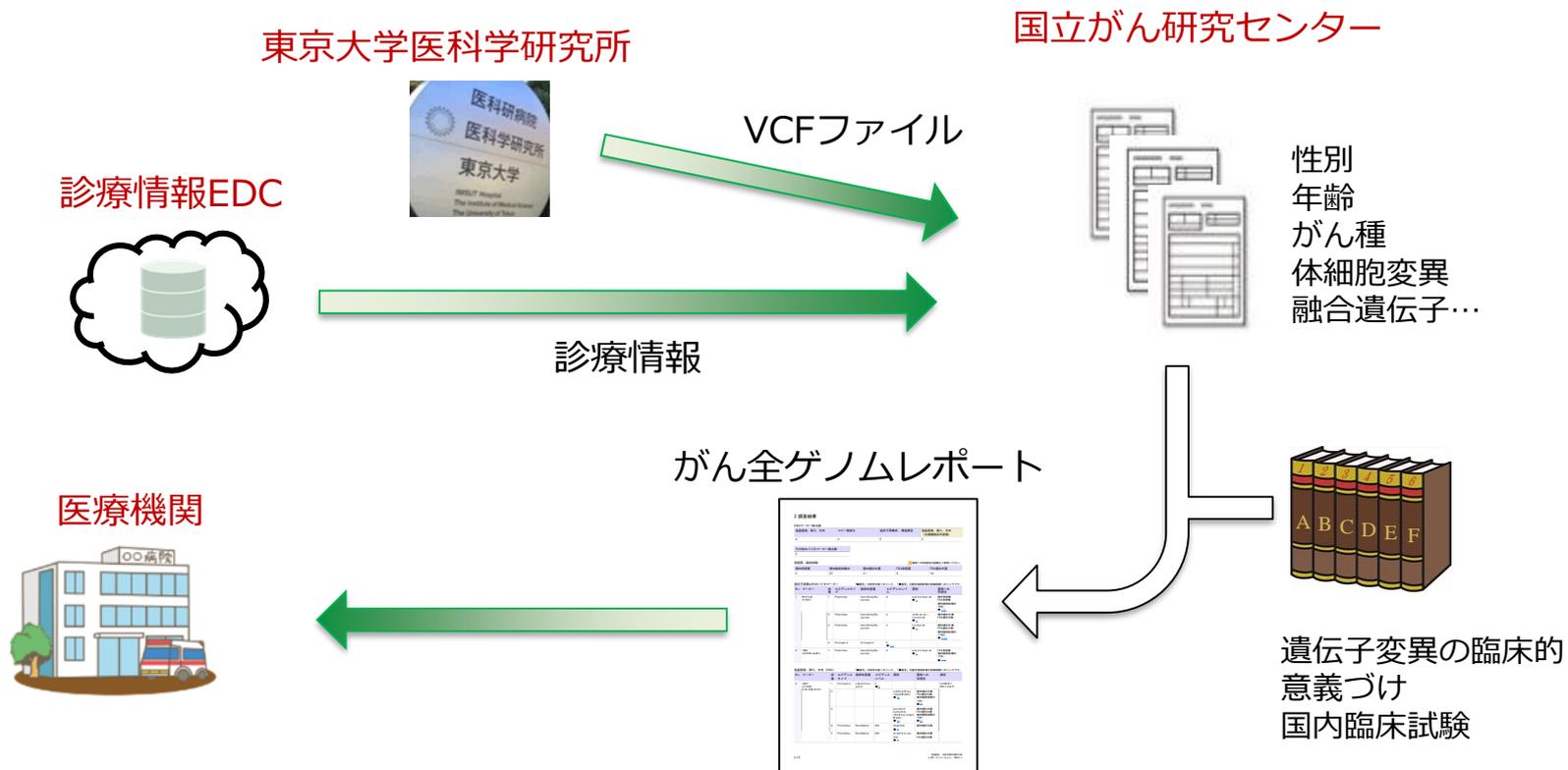


5/20	6/20
<p align="center">達成状況</p>	<p align="center">達成状況</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. ゲノム情報と臨床情報の統合システム開発に着手 2. 全ゲノム解析レポートプロトタイプを作成 3. 臨床試験/clinical annotationデータベース構築に着手 4. 全ゲノム解析レポート作成用コンピューターパイプライン仕様確定 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ゲノム情報と臨床情報の統合システム開発に着手 2. 全ゲノム解析レポートプロトタイプを作成 3. 臨床試験/clinical annotationデータベース構築に着手 4. 全ゲノム解析レポート作成用コンピューターパイプライン仕様確定 5. レポート返却システムの確定
<p align="center">今後1ヶ月の検討事項</p>	<p align="center">今後1ヶ月の検討事項</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. 全ゲノム解析レポートフォーマットの確定 2. レポート返却システムの確定 	<ol style="list-style-type: none"> 1. レポートに記載する遺伝子・アノテーション等の確定

(1) 問題点・指摘事項への対応

1. 該当せず

がん全ゲノムレポート作成の流れ



6/21_A班へのヒアリングに基づく「C班基本レポート」案

	体細胞変異	生殖細胞系列変異
レポートの目的 (出口戦略)	EPでの議論を目的としたレポート (患者にわたるものではない) 1. 患者への治療法提案 (治験, 患者申出療養等)、2. 稀ながん種の診断、3. 遺伝性腫瘍の診断	
レポートに返却する遺伝子	遺伝子パネル搭載遺伝子 (保険診療・先進医療遺伝子パネル)	小杉班推奨遺伝子 (55) * : かずさ、アンブリー、ファルコなど商用サービスでのMLPAや単一部位検査が可能
遺伝子変化の種類**	必須: SNV, InDel, Fusion, TMB 可能であればAMP, DEL, SV	必須: SNV, InDelが必須 可能であればDEL, SV
エビデンスレベル	国内がん3学会ガイダンス 海外DB (OncoKB)	小杉班推奨度, ClinVar, HGMD
その他のレポート記載事項	遺伝子変異にマッチした国内臨床試験の情報	
その他の希望	基本掲載項目に加えて、各班の出口戦略に合わせた項目の掲載 EP後、項目を限定した患者手渡し用のレポートの作成	
レポート結果のvalidation	IGVでの確認 (APIを介して) コンパニオン診断検査 治験のプレスクリーニング検査 遺伝子パネル検査 (先進医療のものも含む)	単一遺伝子 (部位) 検査

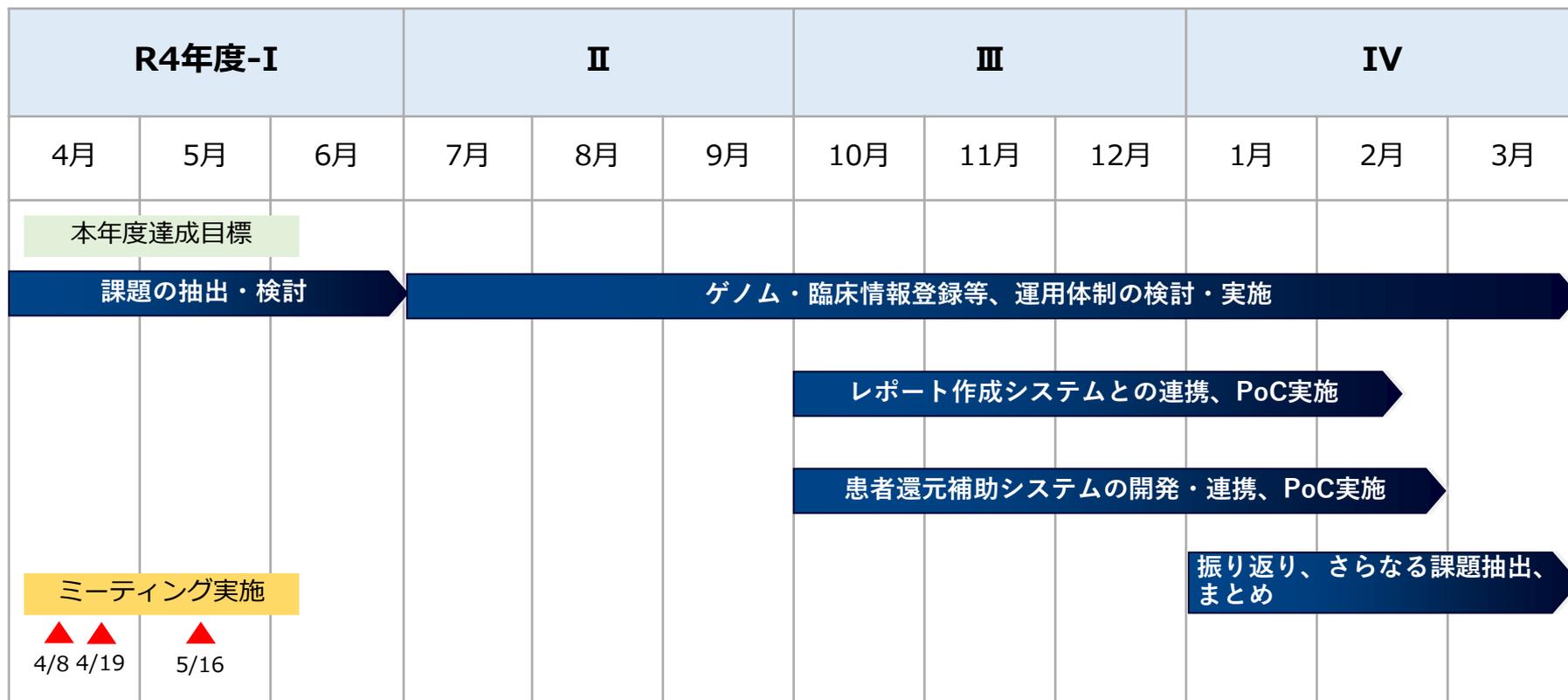
*がん以外の遺伝性疾患の原因遺伝子等については、関連学会や難病研究者との議論を通じた慎重な対応が必要。

**コール精度について、作成者と受領者との間での情報共有・コミュニケーションが必須。

データ共有・研究支援システムの構築

本年度目標：APIを通じた利活用システムのPoCの実施

・ロードマップ

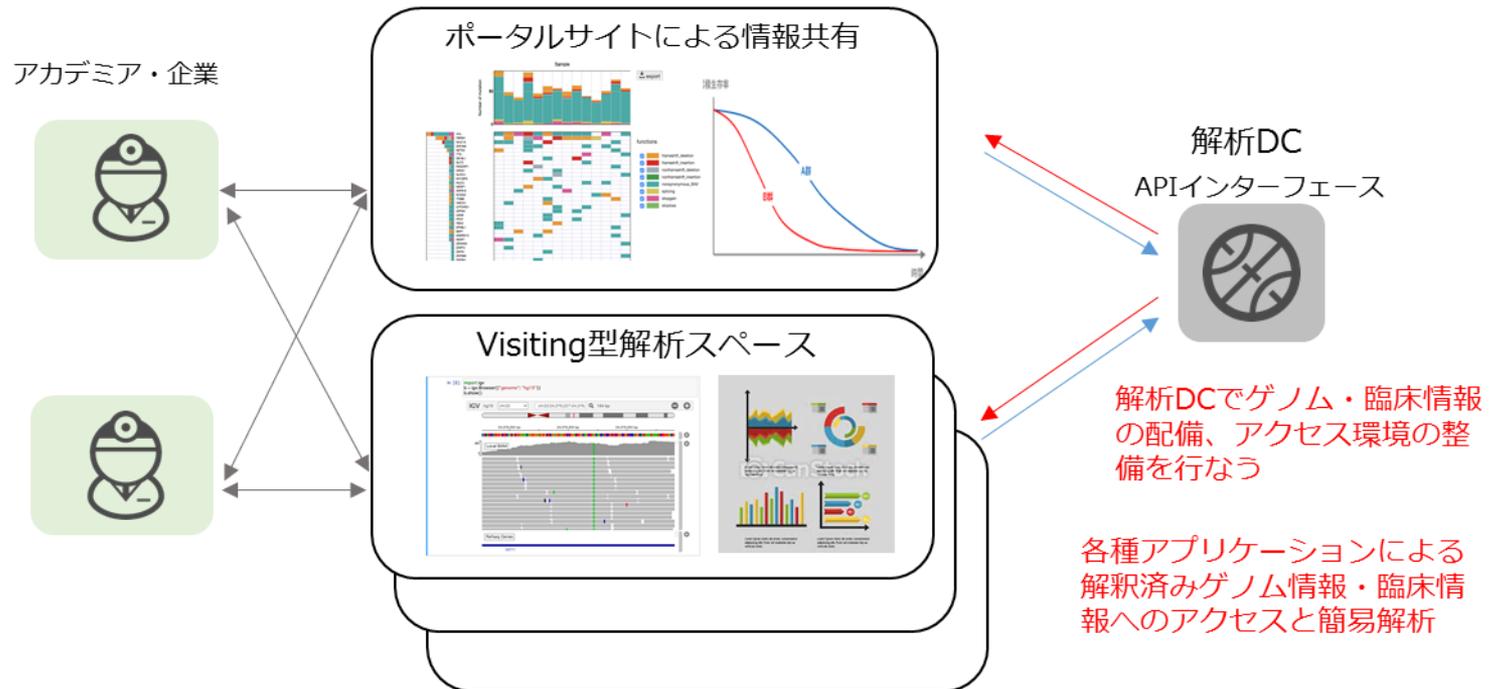


5/20	6/20
達成状況	達成状況
1. 利活用システムのデータベース、APIのプロトタイプ構築 <ul style="list-style-type: none"> ・データベースの設計 ・各種アクセスAPIの構築 ・AWSのインフラのプロトタイプ構築 ・アプリケーション・API管理アカウントの安全管理ガイドライン案の策定 ・例示アプリケーションの構築 	1. 今年度のPoC実施に向けた課題抽出の推進。 2. 仕様書作成など調達準備。
今後1ヶ月の検討事項	今後1ヶ月の検討事項
1. 今年度のPoC実施に向けた課題抽出	1. 今年度のPoC実施に向けたさらなる課題抽出。

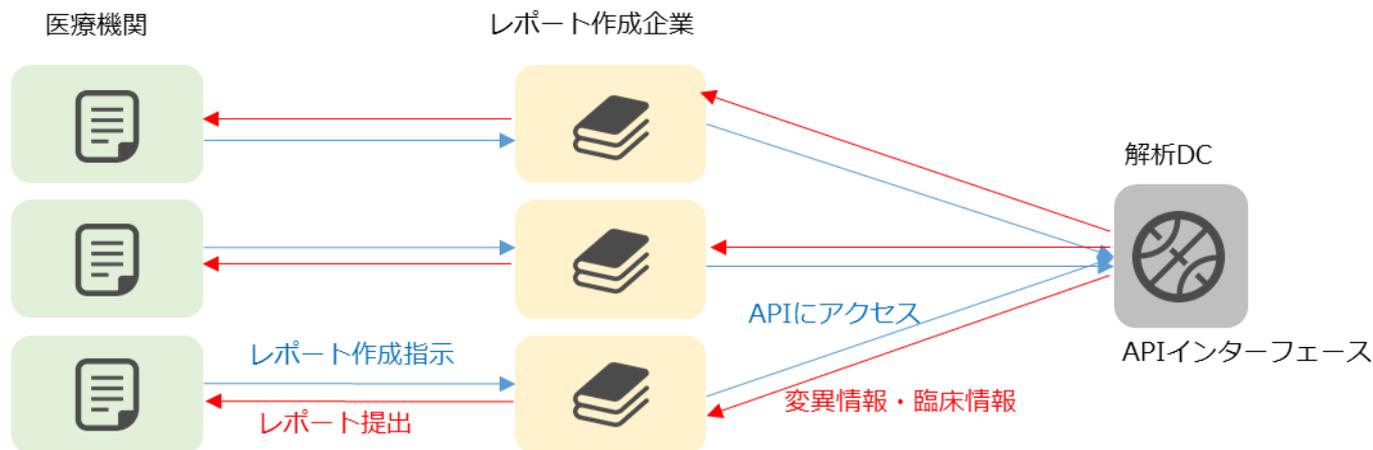
(1) 問題点・指摘事項への対応

1. 該当なし。

解析DCが提供するAPIによる「参加型」ゲノム利活用



APIを利用した患者還元レポート作成



レポート作成企業は、APIを通じてゲノムデータにアクセスし、独自のアプリケーションでレポート作成を行う。

→各医療機関の要望や出口戦略に応じたレポートを作成

- ・ 治験DBの定期的アップデートによる患者への薬剤到達性の向上
- ・ 生殖細胞系列遺伝子変異の意義付けと遺伝カウンセリングの推奨
- ・ ゲノム変化に基づく希少腫瘍の診断補助
- ・ 多層オミクス情報に基づいた、推奨薬剤の提示、など

全ゲノム解析： C班 出口戦略チーム

国立がん研究センター中央病院

国立がん研究センター東病院

静岡がんセンター

がん研有明病院

山本 昇

吉野孝之

鋤持広和

北野滋久

全ゲノム解析等実行計画の目的と出口戦略

第8回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会	資料 1-1
令和4年3月2日	

目的	出口戦略	対応案
○全ゲノム解析等の成果をより早期に患者に還元する。	適切な治療方法の選択や新たな診断技術としてエビデンスが得られたものについては、順次、先進医療等として実施したうえで、保険適用を目指す。比較的短期間での成果を目指す。	○出口戦略チームの基本コホート ・既知の変異に対して承認済みの既存薬剤を、速やかに臨床的に適応がある患者へ届けるシステム等の構築
○新たな個別化医療等を実現し、日常診療への導入を目指す。	新規臨床試験（治験含む）により新たな個別化医療等を実現し、日常診療への導入を目指す。成果を得るまでには、一定期間（数年程度）を要する。	○出口戦略チームの戦略コホート ・既知および新規の変異に対する既存薬剤の適応拡大のシステム等の構築 ・新たな個別化医療のための治験や臨床試験等の実施
○全ゲノム解析等の結果を研究・創薬などに活用する。	アカデミアや産業界と連携した取組を推進し、蓄積されたゲノムデータ等の利活用による研究・創薬等を推進する。成果を得るまでには、一定期間を要する。	○事業実施組織準備室の支援によるアカデミアフォーラム、産業フォーラムの構築 ○事業実施組織による利活用推進 ○高度な横断的解析の推進

基本コホート

・既知の変異に対して承認済みの既存薬剤を、速やかに臨床的に適応がある患者へ届けるシステム等の構築

戦略

コホートa

・既存および新規の変異に対する既存薬剤の適応拡大に向けた治験等（システム構築を含む）

戦略

コホートb

・例：免疫ゲノムコホート構築および、新たな個別化医療等のための治験や臨床試験等

戦略

コホートc

・例：リキッド、オミックス解析追加コホート構築および、新たな個別化医療等のための治験や臨床試験等

戦略

コホートd

・例：臓器別コホート（スキルス胃がん、膵がん、TN乳がん等）、AI解析コホートなど

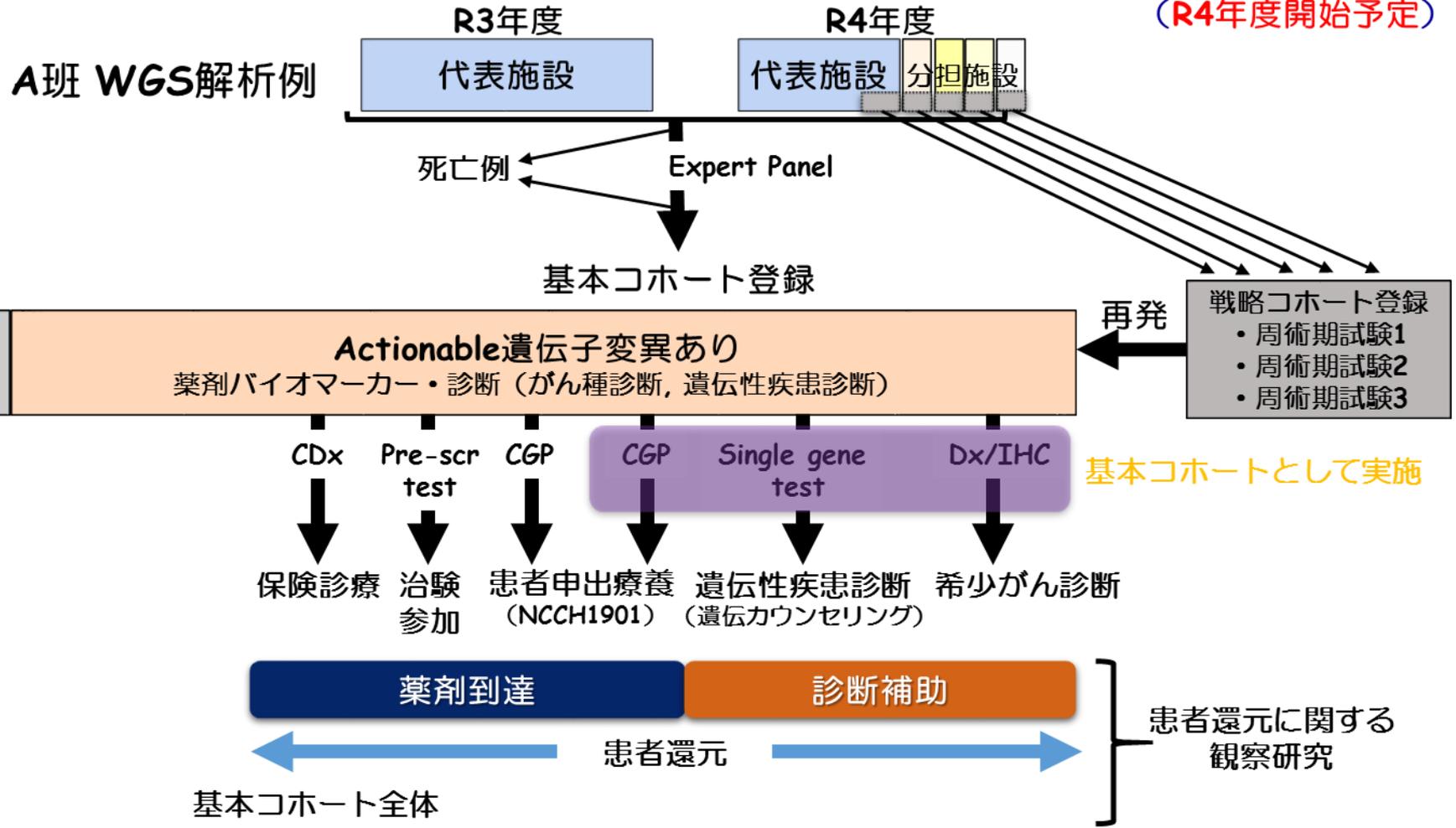
①集中管理、②全ゲノム解析、③臨床情報収集、④データ共有及び研究支援システムの構築

基本コホート・戦略コホート：概要

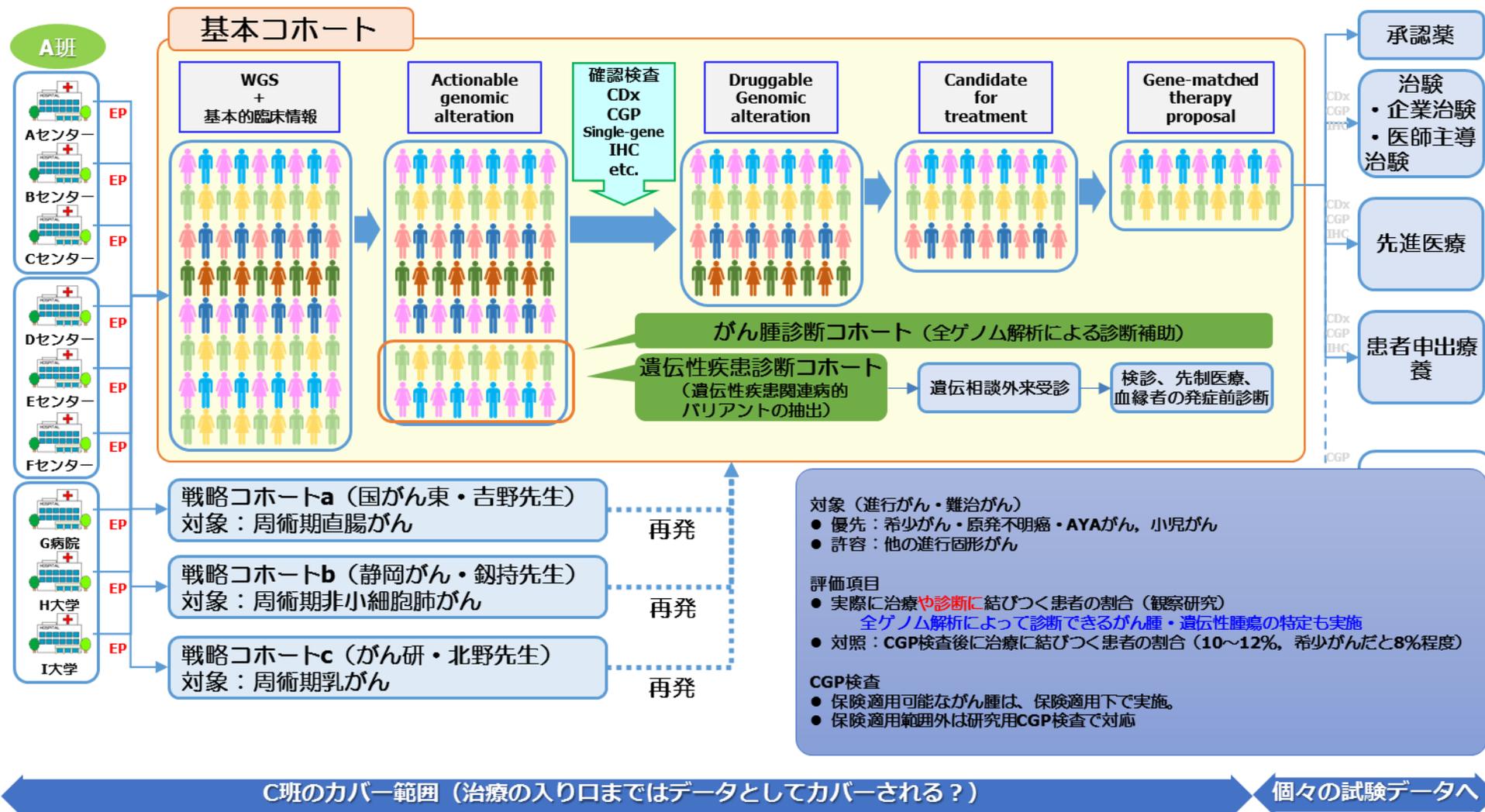
- **基本コホート**
 - **患者還元**
 - 全ゲノム解析を受けた患者に対して、解析結果に基づく治療へのつながりを構築する
 - 全ゲノム解析によって診断可能な遺伝性疾患の把握
 - 全ゲノム解析によって診断可能な腫瘍タイプの把握
- **戦略コホート**
 - 全ゲノム解析による個別化治療実現を目指した戦略
 - 個別化治療による治癒率の向上、予後改善
 - 前向き臨床研究・・・周術期固形がんに対する多施設比較試験
 - 観察研究・・・・・・・・周術期固形がんに対する術後薬物療法，術前・術後薬物療法
- **基本コホートと戦略コホートの連動**

基本コホート = A班症例におけるWGSの患者還元観察研究

(R4年度開始予定)



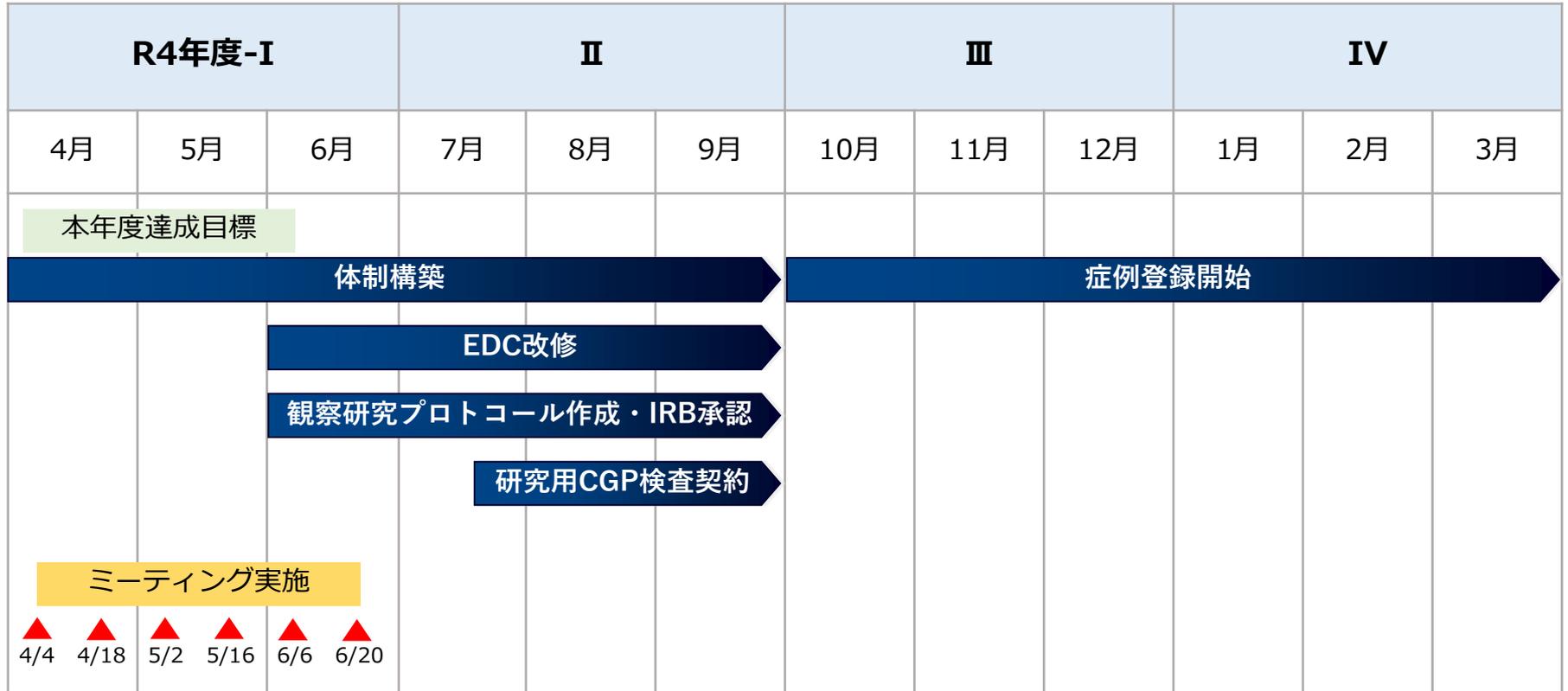
基本コホート（目の前の患者さんへの還元）と戦略コホートの連動



患者還元：基本コホート

本年度目標：基本コホートへの症例登録開始

・ロードマップ



5/20	6/20
達成状況	達成状況
1. 下半期（R4年10月）からの症例登録開始に向けて準備中	1. 研究用CGP検査の委託先決定 2. EDC改修作業開始
今後1ヶ月の検討事項	今後1ヶ月の検討事項
1. EDC改修 2. プロトコール作成 3. 研究用CGP検査委託先の選定・契約	1. プロトコール作成 2. 研究用CGP検査（委託先）の契約 3. EDC改修

(1) 問題点・指摘事項への対応

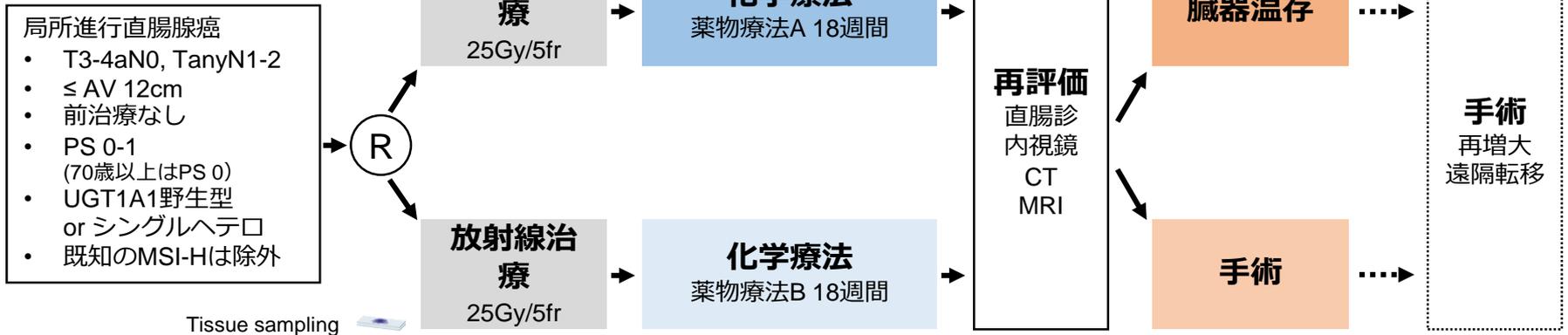
1. 該当せず

戦略コホートa（国がん東・吉野孝之先生）（R4年度開始予定）

P3試験 NCC東（周術期直腸がん）主導試験

*R4年度は100例臨床試験に登録（中核拠点病院、拠点病院、連携病院）

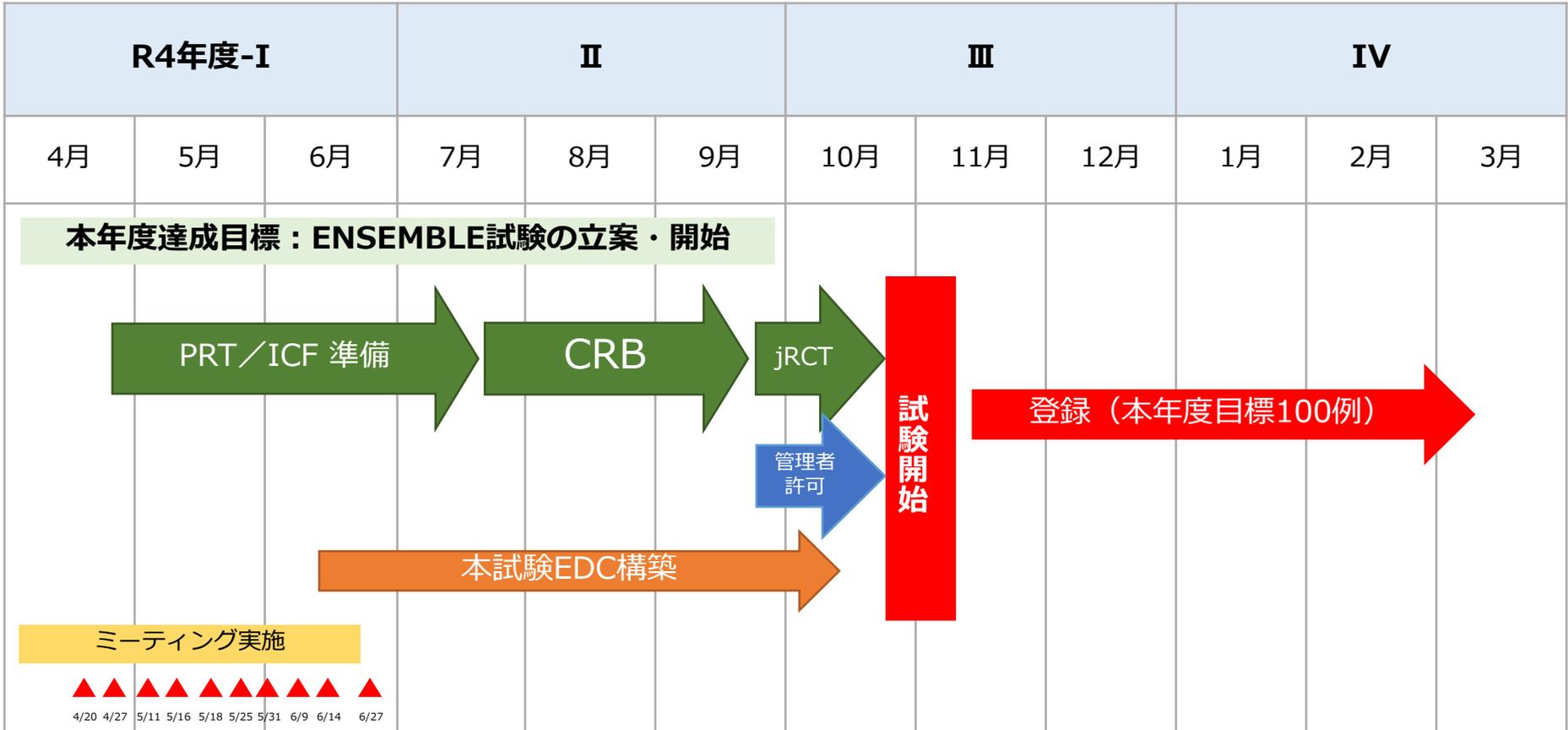
N* = 608



- 局所進行直腸癌に対する術前治療による予後の改善及び臓器温存を目的とした臨床試験
- 診断時生検検体を用いたWGS/WTSを実施
- R4年度は中核拠点・拠点病院から登録予定の50例のWGS/WTSを実施、解析結果を患者還元
- 連携病院からの登録症例50例はFresh Frozen Sampleとして保管し、R5年度以降のWGS/WTS解析および解析結果の患者還元を視野に入れる

出口戦略チーム：直腸癌に対する術前治療臨床試験：ENSEMBLE試験

本年度目標：ENSEMBLE試験の開始
・ロードマップ



5/20	6/27
<p align="center">達成状況</p>	<p align="center">達成状況</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. 研究計画書及び説明同意書原案作成 2. 運営委員会の組閣 3. AROとの協議 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ENSMEBLE試験参加施設への説明会開催（6月15日、22日にWEB上で開催） 2. 研究計画書及び説明同意文書の原案作成、運営委員によるレビュー、AMED経由での関係者レビュー中 3. SRLとの検体提出および取り扱いの打ち合わせ（6月16日） 4. AROとの契約手続き必要書類の作成、国立がん研究センター契約審査委員会（6月30日）への提出
<p align="center">今後1ヶ月の検討事項</p>	<p align="center">今後1ヶ月の検討事項</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. 研究計画書及び説明同意文書のレビュー 2. 本試験EDCの構築 3. ENSMEBLE試験参加施設への説明会開催（6月15日、6月22日を予定） 	<ol style="list-style-type: none"> 1. CRBに向けたCOI収集等の準備 2. 研究計画書及び説明同意文書の固定 3. 本試験EDCの構築 4. AROとの契約手続き（6月30日 国立がん研究センター契約審査委員会）

(1) 問題点・指摘事項への対応

1. 該当せず

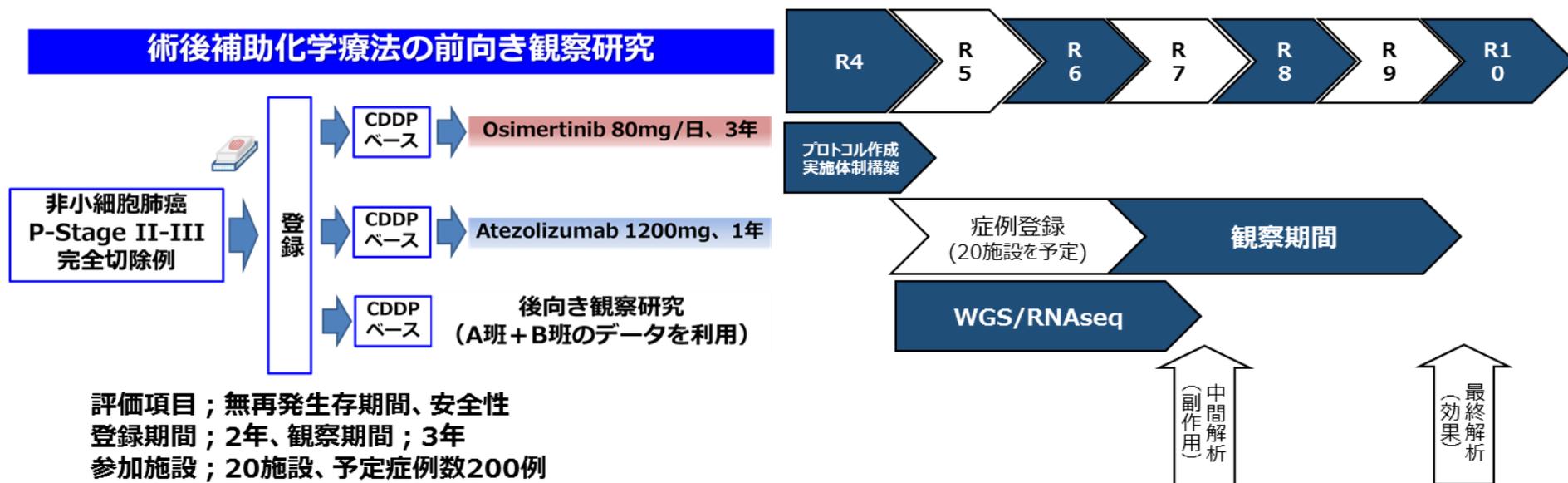
戦略コホートb（静岡がん・鈕持広知先生）（R4年度計画、R5年度開始予定）

C班 出口戦略の構築；非小細胞肺がんの術後補助化学療法における観察研究

全ゲノム解析結果を用いた「周術期」治療の細分化、そして新たな治療開発への展開

- EGFR阻害薬とPD-L1抗体が、非小細胞肺がんの術後補助化学療法として承認が見込まれ、世界に先駆けたデータ創出が可能
- A班およびB班のデータを有効に活用し、全ゲノム解析・RNAseqの結果をもとに、より適切な患者選択が可能になる
- がんの治療開発の方向性として進行期から周術期へ、最終的には予防を目指していくことで、治癒（克服）への可能性が高まっていく

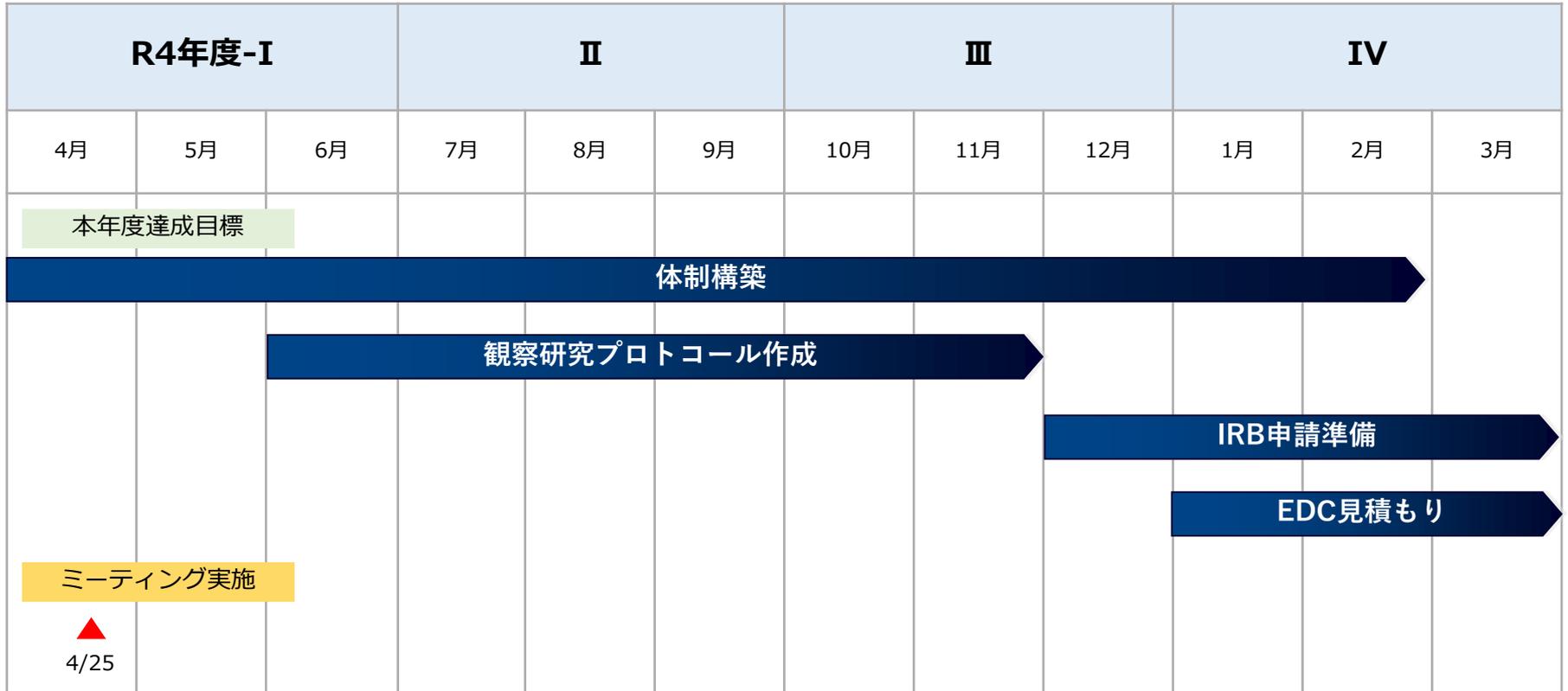
術後補助化学療法の前向き観察研究



出口戦略：非小細胞肺癌の周術期観察研究

本年度目標

・ロードマップ



5/20	6/20
達成状況	達成状況
1. 来年度（R5年7月）からの症例登録開始に向けて準備中（R5年4月からEDC構築開始予定のため）	1. プロトコール作成に着手 2. 参加施設の選定に着手
今後1ヶ月の検討事項	今後1ヶ月の検討事項
1. プロトコール作成開始 2. 参加施設の選定開始	1. プロトコールのドラフト作成をすすめる 2. 参加施設の要件の確認

(1) 問題点・指摘事項への対応

1. 該当なし

戦略コホートc (がん研・北野滋久先生) (R4年度計画、R5年度開始予定)

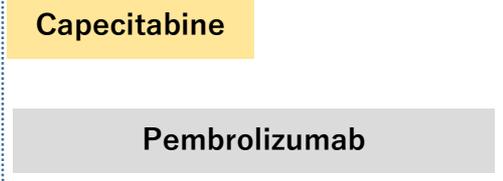
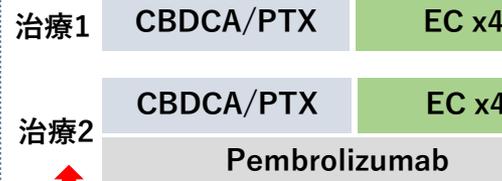
がん全ゲノム解析を用いた乳癌術前化学療法の最適化 -pCR予測とnon-pCRの新規Target探索-

✓ トリプルネガティブ乳がん (TNBC) NAC 観察研究

(背景)

- TNBCは全乳癌の10-15%を占める
- 悪性度が高く、治療抵抗性であり、予後不良
- 術前薬物療法としてペムプロリズマブ+化学療法の有効性が示され(KEYNOTE522)、今後の標準治療へ
- しかし、Unmet clinical needsとしてペムプロリズマブICI不要症例の選択、予後不良のnon-pCR症例に対する追加治療の開発が挙げられる

対象 Stage II/III TNBC PS 0-2



腫瘍生検

Research Question 1: pCR予測マーカーの探索

腫瘍採取

Research Question 2: non-pCR症例における novel targetは?

期待される成果：不要な免疫チェックポイント阻害薬を省くことで、irAEを避け、無駄なコストを削減できる可能性

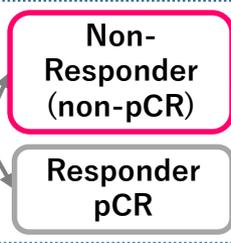
期待される成果：予後不良なnon-pCR TNBCの予後改善が期待できる

✓ ルミナル乳がん NAC 観察研究

(背景)

- 局所進行stage II-IIIに対しては化学療法の感受性が低いながらも、術前化学療法が行われることが多いが、約8割の症例でnon-Responder (non-pCR)であり、予後不良
- 近年、再発高リスク症例に対して、術後ホルモン治療にアベマシクリブ (monarchE)や、S-1 (POTENT) を追加する有効性が示されたが、術後S-1とアベマシクリブの適切な使い分けは不明である
- ルミナル乳がんにおいて免疫療法感受性群がどの程度存在するかも不明

(対象) HR+/HER2- Stage II/III PS 0-2



腫瘍生検

Research Question 1: pCR予測マーカーの探索

腫瘍採取

Research Question 2: non-pCR症例における至適術後治療は選択可能か?

ルミナル乳癌の化学療法治療抵抗性の特徴は？
期待される結果：ルミナル乳癌における腫瘍微小環境と化学療法感受性の関係性についての解明
→免疫療法感受性群のエンリッチと免疫微小環境改善方法の同定が期待できる。

期待される結果：2つの標準治療の使い分けが可能となり、副作用、コスト低下が期待できる

出口戦略：乳癌のNAC観察研究（がん研）

本年度目標

・ロードマップ



5/20	6/20
達成状況	達成状況
1. 来年度（R5年2月-3月を目標）からの症例登録開始に向けて準備中	1. 当院単施設で実施することに決定。 2. プロトコール作成開始
今後1ヶ月の検討事項	今後1ヶ月の検討事項
1. プロトコール作成開始 2. 参加施設の選定開始	1. プロトコールのドラフト作成を進める 2. 付随研究の詳細について検討（全ゲノム解析部分以外の免疫応答解析など）

(1) 問題点・指摘事項への対応

当方の臨床研究においては術前薬物療法(NAC)を対象とし、全ゲノム解析を1回目はNAC治療前と2回目は手術時を予定している。1回目と2回目の全ゲノム解析は、それぞれ異なるクリニカルクエストに基づいて行うため、1症例で2回の全ゲノム解析が必要と考えている。

→プロトコール内容の確定のためにも、研究費として支出いただけるかをできるだけ早めに確認させていただきたい。