

# がんのゲノム医療推進に関する 数値目標等に関する検討について

厚生労働省健康局がん・疾病対策課

2019年11月20日

1. 数値目標等に関する考え方について
2. 先行解析について
3. 本格解析について

# 全ゲノム解析等の目的・必要性に関する考え方(案)

がんについては、その克服を目指した全ゲノム医療の実現に向け、ゲノム医療を推進することとしている。諸外国において欧米を中心にがんの全ゲノム配列データベースが確立されつつあり、日本においても、日本人の全ゲノムデータベースの確立は、ゲノム医療基盤構築の観点から欠かせないものである。また、がんの本態解明を通して、日本における研究開発、創薬などの産業利用などの基盤を構築することも必要である。

## 1. 日本人のがん全ゲノム配列データベースの確立

日本人のがん患者のレファレンスデータを作成することで、がん医療の基盤となるほか、国の政策への活用も期待される。また、俯瞰的な視点で新たな発見をすることが可能となるほか、日本人を対象とした欧米では実施困難な治験の実施が促進されることなどにより医薬品開発が活性化することが期待される。

## 2. がんの本態解明並びに効果的な予防、検診及び治療方法の開発促進

網羅的に全ゲノムを解析することによって、遺伝子のイントロン・プロモーター領域や遺伝子間領域、さらには、ゲノム構造などについての情報が集積され、細胞がん化についての知見が増える。また、変異シグネチャー解析などによって、細胞がん化の原因が明らかになる。これらのパネル検査や全エクソン解析では得ることができない情報により、がんの本態解明が進む。日本人のがんについて、これらの情報を活用することで、日本人のがん患者を対象とした、より効果的な予防、検診及び治療方法の開発促進が期待される。

## 3. 創薬などの産業利用

全ゲノム解析により、がんの本態がより明らかにされることによって、新規がん治療薬開発の新たながん化メカニズムや薬耐性機序の解明が加速され、ターゲット探索空間が大幅に広がることが期待される。同時に、がん患者の生殖細胞系列解析の結果、遺伝素因、薬物代謝などの診療情報が得られ、個別化医療が進む。また、研究開発や産業利用などに関しては、海外に遅れを取らないスピード感が非常に重要であるため、がん種やその目的によって産学連携した研究グループを作るなど、方策を検討する必要がある。

患者が享受する  
メリット

患者の層別化を可能とし、個別化医療につながるため、効果的な予防、検診及び治療方法の開発促進並びに創薬などの産業利用を促進することで、利益をもたらすものと考えられる。

具体的な短期的なメリットとしては、リキッドバイオプシーによる再発予測や、ネオアンチゲンや特異的TCR導入T細胞療法などが期待される。

# 対象とするがん種と目標症例数に関する考え方(案)

## 基本的な考え方(案)

前回示された御意見を踏まえ、数値目標の考え方を整理していくにあたっては、全ゲノム解析等の目的やこれまでの研究実績が異なることから、罹患数の多いがん、希少がん、小児がん、遺伝性のがんの4類型について、実行可能性にも配慮しつつ、数値目標を定めてはどうか。また、解析方法についても、全ゲノム解析とともに、トランスクリプトーム解析やリキッドバイオプシーなどの方法も考慮する。

新規に検体収集を行う際には、対象疾患や目標症例数は、既存検体の解析結果や世界の研究動向等を踏まえて随時、必要に応じて修正すべき。また、海外との差別化(海外のデータベースで収集できる情報以外に注力するなど)を考えて実行すべき。

### 1. 罹患数の多いがん

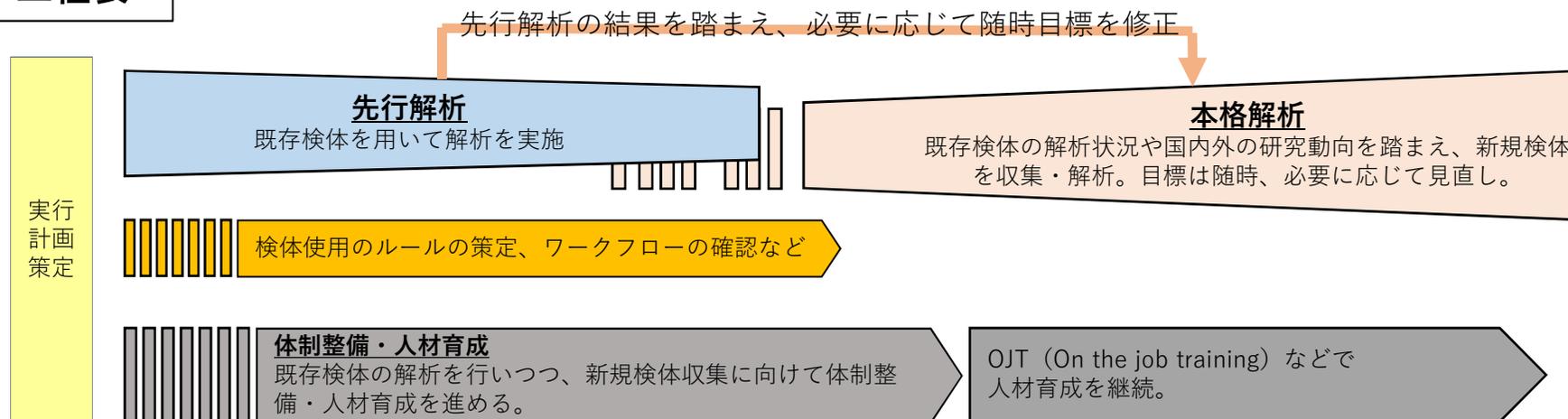
- 一部のがん種については、これまで全エクソン解析等の研究が進められてきたことに加え、保険診療下で遺伝子パネル検査が開始されており、全ゲノム解析等により明らかになる未知の領域は限られているという意見がある。
- 一方で、既存検体を用いて、日本人のがん患者の分子疫学情報データベースを作成することや、新規標的の発見、バイオマーカーの診断薬開発又は早期診断マーカーの開発など研究開発の基盤となることも期待される。
- 罹患数の多いがん種については、実臨床に応用可能な分野を中心に、目標を明確にして研究を進めるべき。

### 2. 希少がん、小児がん、遺伝性のがん

- これらのがん種については、症例数が少なく、新規の検体収集に時間を要するため、既存検体を活用し、他がん種に比べ知見が少ない分野においても、迅速に病態解明に向けた研究を進めるべき。
- 新規の検体収集を行う際には、既存検体の解析結果を踏まえ、目標設定をすべきである。

# 具体的な進め方(案)

## 工程表



先行解析により、

### 1. 必要な検体数を明らかにする

日本人の全ゲノム解析により海外のデータベースとゲノム変異の違いが大きいがん種等を確認し、必要な検体数を明らかにする。

### 2. 新規に検体を収集する場合の課題を洗い出し、新たな検体収集方法を確立する。

本格解析に向けての検体を収集するためのワークフロー、必要な臨床情報の確認などを行い、新たな検体収集方法を確立する。

※ 罹患数の多いがんと希少がんや小児がんでは、検体の収集体制等が異なることから、罹患数の多いがんだけでなく、希少がんや小児がんについても併せて検討する

1. 数値目標等に関する考え方について
- 2. 先行解析について**
3. 本格解析について

# がん種ごとの遺伝子変異頻度

- がん種によって、遺伝子パネル検査によりがんのactionable遺伝子(※)を同定できる割合や、その後の治療薬に結びつく割合は様々であるが、いずれのがん種においてもactionable遺伝子を同定できない患者は1~5割程度存在する。

※ actionable遺伝子とは、治療標的としての介入が期待される遺伝子変異

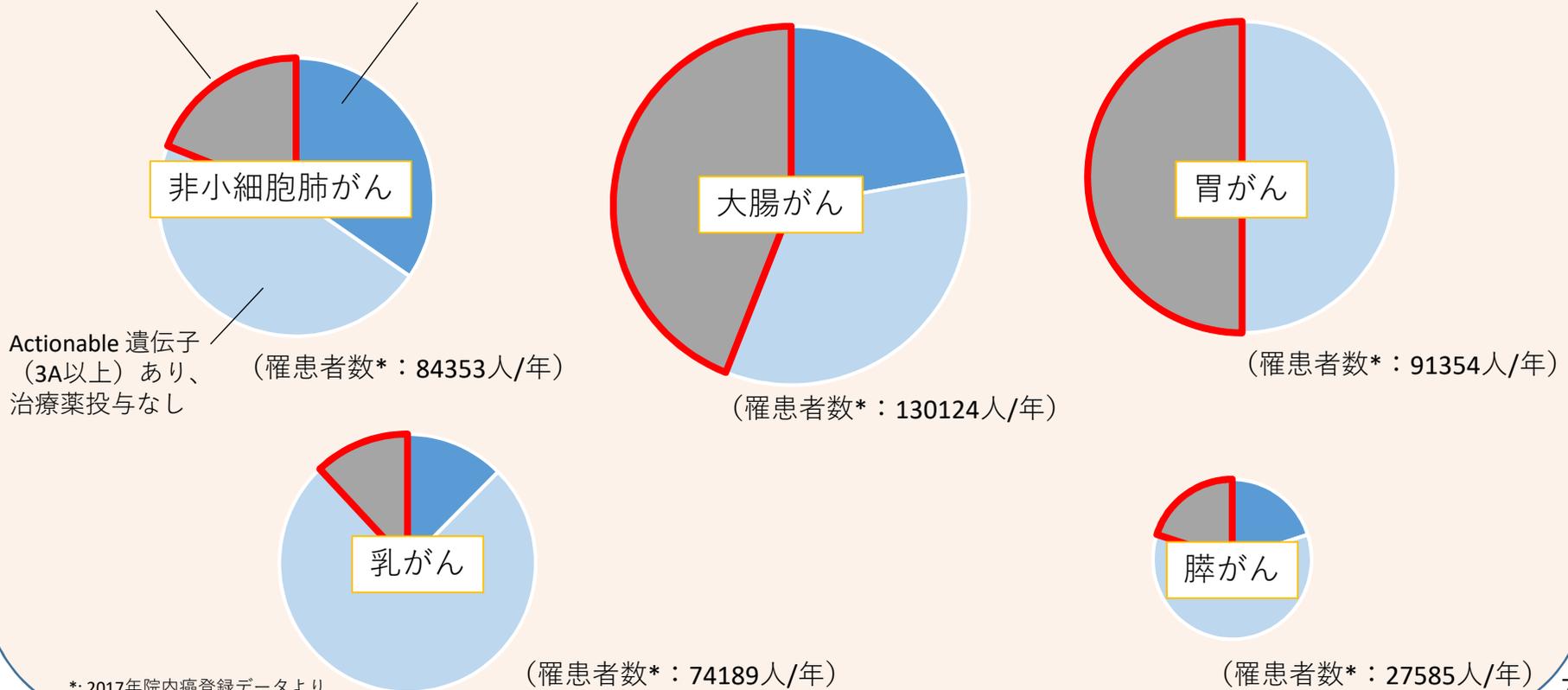
- 全ゲノム解析等により、これまでの検査では同定できていない遺伝子異常や遺伝子外領域の異常を把握できる可能性がある。

## TOP-GEAR プロジェクトの結果

(Cancer sci 2019;110:1480-1490よりがん・疾病対策課作成)

**Actionable 遺伝子なし**

Actionable 遺伝子 (3A以上) あり、治療薬投与あり



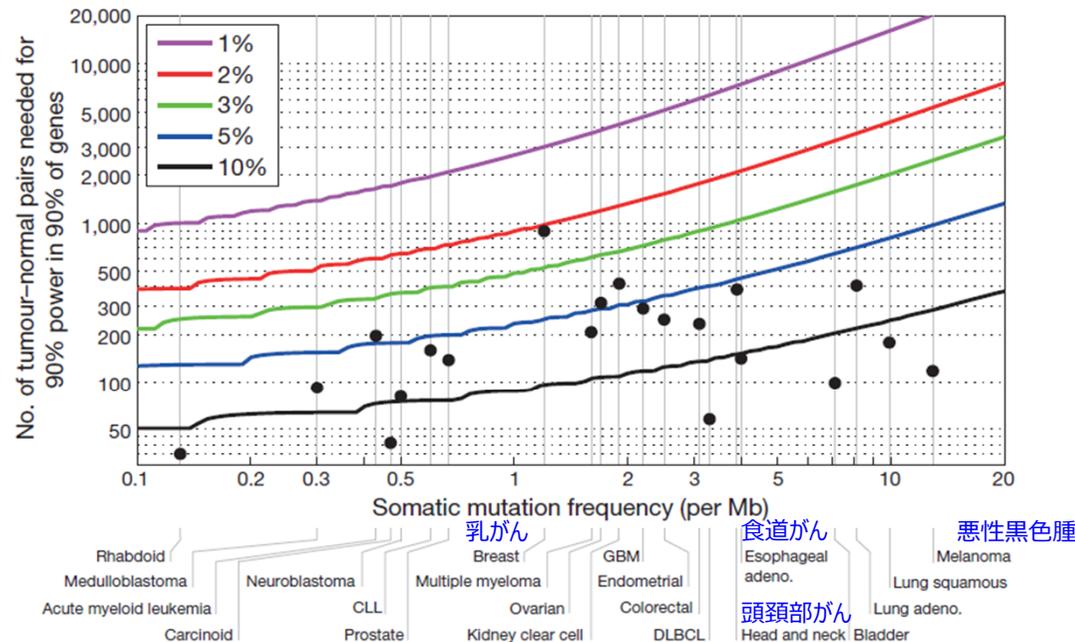
\*: 2017年院内癌登録データより

# 一定のゲノム変異を検出するために必要な症例数

- 日本人におけるがんのゲノム変異の頻度や種類には未知の要素が多く、国外での研究結果をどのように日本人に外挿できるか現時点では明らかではないことから、一定のゲノム変異を検出するために必要な症例数について、一律に定めるのは困難。
- 他方、過去の研究からは、1がん種につき平均約2000症例で一定の遺伝子変異(※)を検出できると報告されている。

※ 変異頻度が4/Mbpのがん種で、2%以上の頻度で存在する変異を感度90%以上で検出するために、約2000検体を解析する必要

\*1) Lawrence MS. et al. Nature 505: 495–501. 2014.



NCC提供資料:一部改変

- Lawrenceらは、あるがん種（がん検体）において2%以上の頻度で存在する変異を感度90%以上で検出するために必要な症例数を報告している。
- 例えば、上記の条件において、乳がんでは約1,000例、食道がん・頭頸部がんでは約2,000例、悪性黒色腫（皮膚がん）では約5,000例を解析する必要がある。
- 一般的に、がんの変異頻度は数変異/Mbpであるため、例えば、変異頻度が4/Mbpのがん種で2%の検出力を得るためには、約2000検体を解析する必要がある。

Figure 5 | Number of samples needed to detect significantly mutated genes, as a function of a tumour type's median background mutation frequency and a cancer gene's mutation rate above background.

# 既存検体の類型・がん種ごとの検体数の現状を踏まえた先行解析の症例数

精査中

- 先行解析を開始するに当たっては、国内のバイオバンクにおける既存検体を活用することが考えられるのではないか。
- 既存検体は、検体の品質や同意取得の方法、合わせて保存されている臨床情報等の状況が様々であることから、それらを勘案して望ましい検体を優先して解析を実施してはどうか。

国内3大バイオバンクのうちがん症例の検体を有する2箇所のバイオバンク及び2017年度がん登録数の上位2病院（がん研究有明病院、静岡がんセンター）のバイオバンク既存検体

（※）症例数について事務局で単純に集計したものであり、個人情報保護の観点等から実際に解析可能かは今後要精査

バイオバンク	国立がん研究センターバイオバンク※1	静岡がんセンター	がん研有明病院※2	合計	
<b>罹患数の多いがん</b>	<b>18283</b>	<b>4416</b>	<b>34003</b>	<b>56702</b>	※1 中央病院と東病院の合計 ※2 数値はCPM (Cancer Precision medicine center) バンクに保存の検体。 注1) 東京大学、京都大学のバイオバンクについては精査中。
乳房	2831	304	8569	11704	
肺・気管	7599	942	201	8742	
食道	398	65	1901	2364	
胃	623	377	3734	4734	
大腸	1206	2047	13231	16484	
肝および肝内胆管	1766	284	444	2494	
胆嚢・胆道、膵臓	1060	149	1188	2397	
子宮、卵巣	1331	191	4642	6164	
前立腺、膀胱、腎・尿路	545	55	64	664	
悪性リンパ腫	924	2	29	955	
<b>希少がん（部位別） （小児がんを含む）</b>	<b>3000</b>	<b>276</b>	<b>3416</b>	<b>6692</b>	
脳	120	40		160	
眼科	30	1		31	
頭頸部	117	12	72	201	
骨軟部	2678	34	3344	6056	
皮膚	49	24		73	
心血管	1	0		1	
その他	5	165		170	
<b>遺伝性のがん</b>	<b>771</b>	<b>11865</b>	<b>1163</b>	<b>13799</b>	
遺伝性腫瘍症候群	771		1163	1934	
その他の遺伝性が疑われる腫瘍		11865		11865	

腫瘍の新鮮凍結検体を保存。多くは、正常部の検体（血液）もペアで保存。

血液検体のみ保存

注2) 成人血液がんの腫瘍検体（血液）については、京都大学等に保存状況を確認中。

1. 数値目標等に関する考え方について
2. 先行解析について
3. **本格解析について**

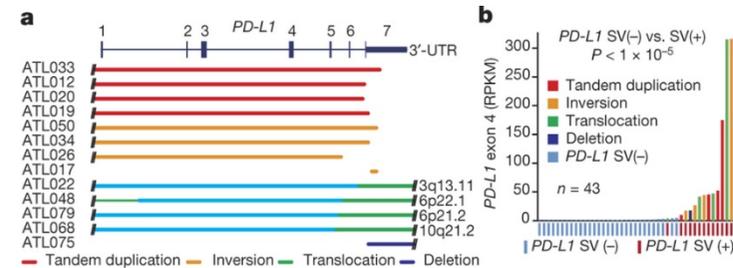
# 本格的な解析に向けた症例数

- 本格的な全ゲノム解析の実施に当たっては、既存検体に含まれないがん種や含まれていても不足しているがん種に加え、実臨床に応用可能な分野のがん種など、新規検体を収集する際の詳細について検討することが必要。
- 一定の目安を設けて先行解析を実施し、日本人のがんのゲノム変異に関する基本的な情報を集積した上で、以下の事例のように、創薬ターゲットとなること等が期待される有望なゲノム変異が発見された場合、特定のゲノム変異を有する症例を集めて詳細に検討するために、特定のがん種について、より多数の症例を集めて全ゲノム解析を実施することが必要となることが考えられる。

## 事例①

PD-L1遺伝子の非コード領域のゲノム再構成が、成人T細胞性白血病/リンパ腫（ATL：adult T cell Lymphoma）の3割におけるPD-L1遺伝子高発現の原因であることが示された。

(Nature 534:402)



## 事例②

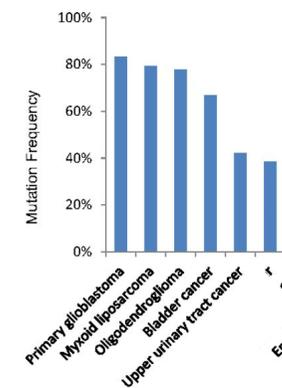
神経膠腫などで、高頻度にテロメラーゼ逆転写酵素（TERT：telomerase reverse transcriptase）プロモーター変異が生じ、TERT高発現をきたすことが示された。

(PNAS 110:6021)

PNAS

### TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal

Patrick J. Killela<sup>a,1</sup>, Zachary J. Reitman<sup>a,1</sup>, Yuchen Jiao<sup>b,1</sup>, Chetan Bettgowda<sup>b,c,1</sup>, Nishant Agrawal<sup>b,d</sup>, Luis A. Diaz, Jr.<sup>b</sup>, Allan H. Friedman<sup>a</sup>, Henry Friedman<sup>a</sup>, Gary L. Gallia<sup>c,d</sup>, Beppino C. Giovannella<sup>a</sup>, Arthur P. Grollman<sup>f</sup>, Tong-Chuan He<sup>g</sup>, Yiping He<sup>a</sup>, Ralph H. Hruban<sup>h</sup>, George I. Jallo<sup>e</sup>, Nils Mandahl<sup>i</sup>, Alan K. Meeker<sup>h,m</sup>, Fredrik Mertens<sup>i</sup>, George J. Netto<sup>h,1</sup>, B. Ahmed Rasheed<sup>a</sup>, Gregory J. Riggins<sup>i</sup>, Thomas A. Rosenquist<sup>i</sup>, Mark Schiffman<sup>i</sup>, le-Ming Shih<sup>h</sup>, Dan Theodorescu<sup>k</sup>, Michael S. Torbenson<sup>a</sup>, Victor E. Velculescu<sup>b</sup>, Tian-Li Wang<sup>h</sup>, Nicolas Wentzensen<sup>i</sup>, Laura D. Wood<sup>b</sup>, Ming Zhang<sup>h</sup>, Roger E. McLendon<sup>a</sup>, Darell D. Bigner<sup>a</sup>, Kenneth W. Kinzler<sup>b</sup>, Bert Vogelstein<sup>b,2</sup>, Nickolas Papadopoulos<sup>l</sup>, and Hai Yan<sup>a,2</sup>

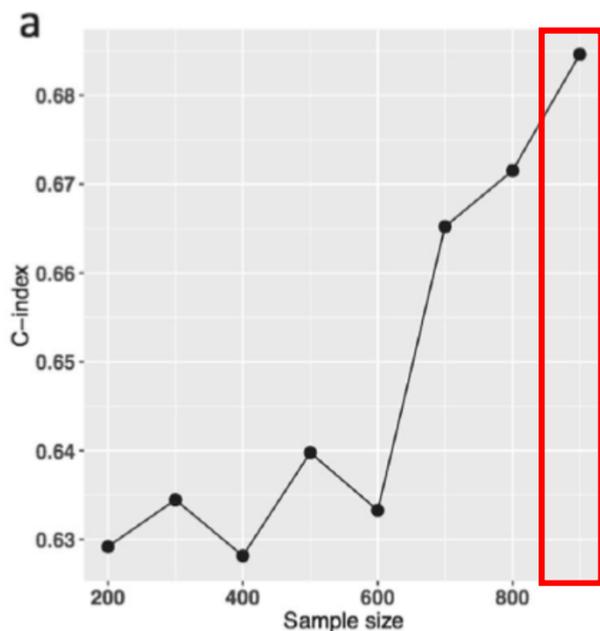


## 多数の症例を確保するメリット

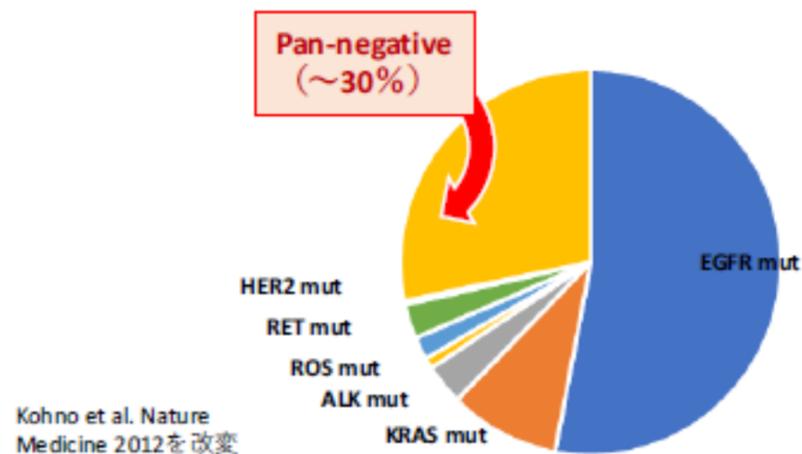
- また、より多数の症例を集めることができれば、亜分類(例:肺がんのうち小細胞がんと非小細胞がん等)や遺伝子変異(例:HER2変異、RET変異等)ごとのより詳しい分析が可能となり、より精度の高い診断が可能となる。

### 基本的な考え方:

- ゲノムデータから創薬ターゲットをあぶりだす際に必要な症例数については、正確な数値は明らかになっていない。
- 最近の論文報告等によれば、深層学習ベースの解析では、特定の条件を満たす症例の検体が1000例あれば、そのがん種における遺伝子変異の予後を、より高い精度で診断できるとされている。



Sci rep. 2017 Dec 5;7(1):16954より抜粋  
(※)C(concordance)-index...COX比例ハザード解析における多変量解析の変数選択及びモデルの評価指標



第1回がんに関する全ゲノム解析等に関する部会  
榎林参考人提出資料より抜粋

## 新規に収集する検体のがんの種類ごとの症例数のシミュレーション

- 本格解析のため新規に検体を収集するに当たっては、どのような医療機関で検体を収集するかなど、体制の整備とあわせて症例数を検討することが必要。
- 希少がんや小児がんについては、症例数が限られることから、全国的なネットワークの活用を考慮することが考えられる。

### がんゲノム医療中核拠点病院及び拠点病院から検体を収集する場合のシミュレーション

- 罹患数の多いがんと希少がんを全国45のがんゲノム医療中核拠点病院及び拠点病院（以下「中核拠点病院等」という。）から収集すると仮定
- 遺伝性のがんについては、罹患数の多いがんの検体の中から、遺伝的要因が比較的高い症例を抽出することを想定
  - 大規模バイオバンクを有し、症例数の多い病院は、年間1000症例（※1）を目標として収集（例として、4施設程度を想定）

4施設 4000症例/年

※1 静岡がんセンターのProject HOPEにおける年間症例数を参照。同院では、年間の悪性腫瘍手術件数が4500件程度。うち、ゲノム解析に同意が得られた症例は年間1000件であったと報告されている。

- 上記以外の中核拠点病院等は、半数の年間500症例を目標として収集（上記4施設を除く中核拠点病院等、41施設程度を想定）

41施設 20500症例/年

合計 24500症例/年



20713症例/年  
3787症例/年

静岡がんセンターの検体の内訳を参考に概算

- ・ 罹患率の多いがん 約85%
- ・ 希少がん 約15%

- ・ 罹患数の多いがん（遺伝性のがんを含む）
- ・ 希少がん

- 小児がんについては、国立成育医療センターを中心とする中央病理診断体制より検体収集すると仮定
  - ・ 小児がん 1600症例/年

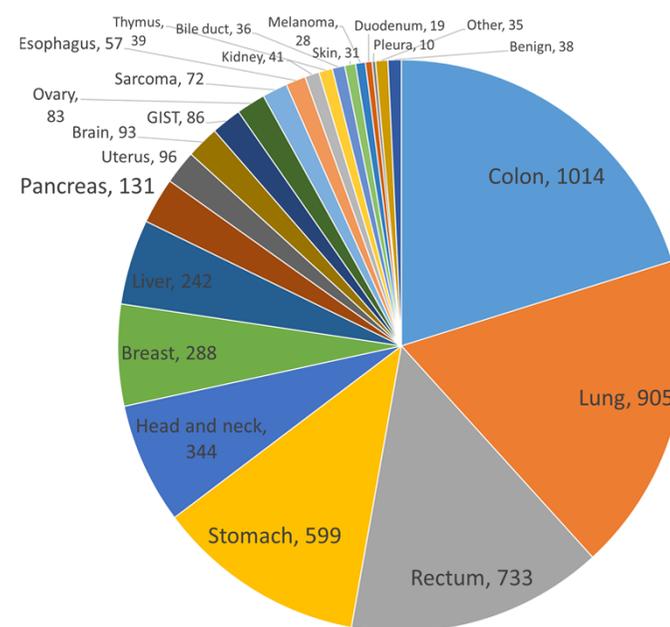
## 参考：新規検体のがん種ごと検体数の例

- 静岡がんセンターにおけるproject HOPEの検体の内訳を参考に事務局において概算。

がんゲノム医療中核拠点病院等	割合 (%)	検体数
<b>罹患数の多いがん</b>	<b>84.5</b>	<b>20713</b>
乳房	5.7	1406
肺・気管	18	4417
食道	1.1	278
胃	11.9	2923
大腸	35.2	8619
肝および肝内胆管	4.8	1181
胆嚢・胆道、膵臓	3.3	815
子宮、卵巣	3.6	874
前立腺、膀胱、腎・尿路	0.8	200
悪性リンパ腫	-	-
<b>希少がん（部位別） （小児がんを含む）</b>	<b>15.5</b>	<b>3787</b>
脳	1.9	454
眼科	-	-
頭頸部	6.9	1679
骨軟部	1.4	351
皮膚	1.2	288
心血管	-	-
その他	3.4	1015
<b>合計</b>	<b>100</b>	<b>24500</b>

### Project HOPEの対象症例

Primary tumor :  
5020 sample (4857 case)



第1回部会において、山口部会長より資料提供。

## 参考：罹患数の多いがんの罹患率と5年生存率

第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会	参考資料 1(改変)
令和元年10月16日	

罹患数の多いがん※ <sup>1</sup> (24種)	罹患数※ <sup>2</sup>	年齢調整罹患率 (人口10万対) ※ <sup>2</sup>	5年生存率 (%) ※ <sup>4</sup>
口腔・咽頭	21601	9.5	
食道	25845	10.2	44.4
胃	134650	48.2	71.6
大腸(結腸・直腸)	158127	61.4	72.9
結腸	104901	38.5	
直腸	53226	22.9	
肝および肝内胆管	42762	14.7	40.0
胆嚢・胆道	22828	6.8	
膵臓	40617	14.1	9.6
喉頭	5285	2.0	
肺・気管	125454	44.4	40.6
骨・軟部	—	—	
皮膚	24507	8.2	
乳房	95525	52.3	92.5
子宮	28076	33.3	
子宮頸部	11283	14.5	75.3
子宮体部	16304	18.6	82.1
卵巣	13388	15.9	
前立腺	89717	68.3	98.6
膀胱	23422	7.7	69.5
腎・尿路(膀胱除く)	29152	11.9	
脳・中枢神経系	6227	3.6	
甲状腺	18807	11.2	
悪性リンパ腫	34240	14.4	
多発性骨髄腫	7525	2.7	
白血病	13789	7.2	

※1 院内がん登録における部位分類コードを参照

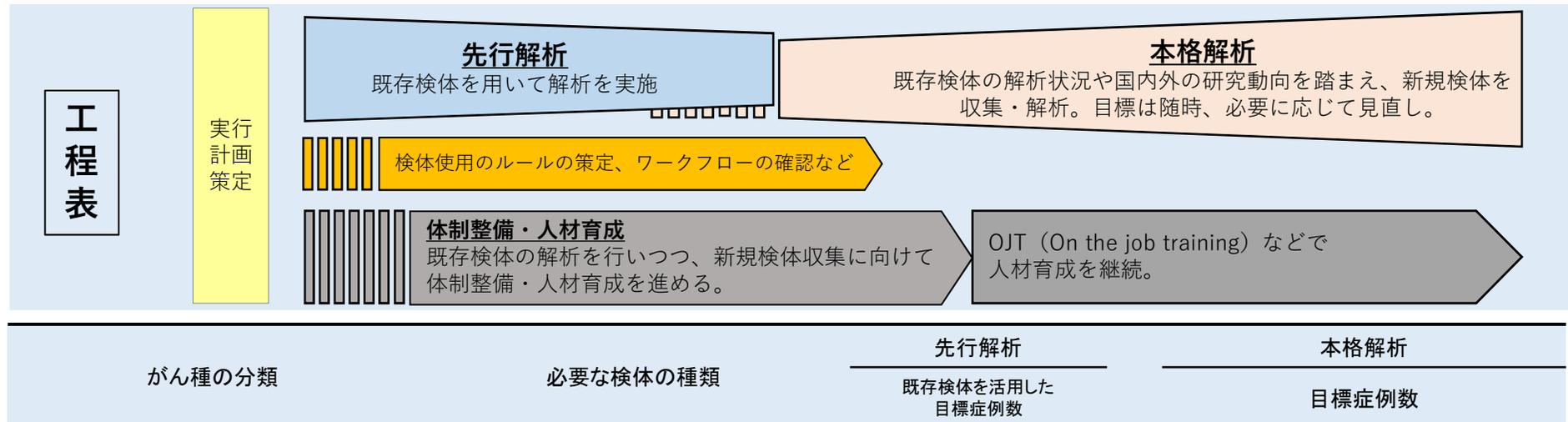
※2 全国がん登録2016年速報より作成

※3 人口動態統計(2017年)より作成

※4 院内がん登録集計2009-2010より作成

## 対象とするがん種と数値目標に関する考え方(案)

- 当面の間は、国内のバイオバンクに保存されている既存検体を活用し、先行解析を実施する。なお、先行解析に関しては、過去の研究に基づく必要症例数とともに、検体数及び優先順位等を考慮して実施する。
- 本格的な全ゲノム解析の実施に当たっては、体制整備や人材育成の状況を考慮しつつ、既存検体の解析状況や国内外の研究動向を踏まえ、既存検体に含まれないがん種や含まれていても不足しているがん種に加え、実臨床に適用可能な分野のがん種などを中心に、目的を明確にして新規検体を収集する。
- 新規検体の数値目標については、既存検体の解析状況等を踏まえて検討することとし、新規検体の収集を開始した後も随時、必要に応じて見直していく。



がん種の分類	必要な検体の種類	先行解析	本格解析
		既存検体を活用した 目標症例数	目標症例数
罹患数の多いがん (成人血液がんを含む)	新鮮凍結検体＋正常検体	○	
希少がん	新鮮凍結検体＋正常検体	○	既存検体の解析状況や国内外の 研究動向等を踏まえて検討
小児がん	新鮮凍結検体＋正常検体 必要に応じて両親の正常検体	○	
遺伝性のがん	新鮮凍結検体＋正常検体 必要に応じて両親や同胞の正常検体	○	
合計		○	-