

2017.8.23 がんゲノム医療中核拠点病院（仮称）等の指定要件に関するサブワーキンググループ

「がんのゲノム医療提供体制構築のための 基準策定に関する研究」班（中釜班）報告

がんクリニカルシーケンスにおける「出口」の 重要性

国立がん研究センター 先端医療開発センター ゲノムTR分野

東病院 臨床試験支援部門 TR推進部

土原 一哉

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業補助金厚生労働科学特別研究事業
「がんのゲノム医療提供体制構築のための基準策定に関する研究」班

がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言

1. がんゲノム医療の全体像

1.1. 体細胞変異と生殖細胞系列変異・多型の違い

1.2. 対象者数推計

2. 各論

2.1. 個別化治療

2.2. 個別化予防（遺伝性腫瘍）

2.3. 個別化予防（散発性腫瘍）

3. がんゲノム医療の拠点構想（個別化治療を中心に）

4. 偶発的・二次的所見

5. がんゲノム医療の診療支援・人材育成体制構想（個別化治療を中心に） （Somatic-germline連携を含む）

6. 論点と提言のまとめ

国立がん研究センター 理事長
中釜 齊

厚生労働科学研究成果DB

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/>

文献番号：201605026A

がんゲノム医療提供体制構想の考え方（案）（3/31/2017）

1. がんゲノム医療の入り口として、患者ニーズのうちの「主目的」で大きく以下に分類する：
 - 自分のがんを治療したい
 - 自分や家族のがんを予防したい
2. 上記のうち「個別化治療」は、対象患者の数が圧倒的に多く、かつ新たなゲノム解析の技術と情報が急速に臨床現場に入りつつあることから、優先的に取り組む。
3. 「個別化治療」の主な論点と方針（案）は下記の通り：
 - ① 多遺伝子パネル及びWGS：直近の「医療の提供」としては、まずは多遺伝子パネルの導入を見込む。しかし少なくとも一部の症例についてはWGSを併用する時代が間もなく到来するので、研究的医療を推進。
 - ② 一次的所見（PF）：コンパニオン診断（CoDx）までは通常の保険医療機関。それ以上をがんゲノム医療拠点とし、多遺伝子パネルのみか、全ゲノムシーケンス（WGS）も追加できるか、により分類する。
 - ③ 出口：未承認薬・適応外使用へのアクセス体制により、がんゲノム医療拠点を分類する。
 - ④ 二次的所見（SF）：「診療のために」あらかじめ計画・予期する解析のうち副目的の結果と定義。対照として生殖細胞系列を解析する場合に発生するとする。多遺伝子パネルでは遺伝性腫瘍、WGSではその他の遺伝性疾患が該当し得る。
 - ⑤ 遺伝カウンセリング：全てのがんゲノム医療拠点において、患者が、必要に応じて院内外の「専門家による遺伝カウンセリング」を受けられるようにする。
 - ⑥ 人材育成：下記のような選択肢（組み合わせを含む）が考えられる：
 - A) がんや当該疾患領域、遺伝学等の複数の専門学会の協働
 - B) 研究として十分な先行実績のある施設グループ等の経験を教育や普及活動に活用
 - C) アカデミアと行政の連携による研修会等
 - ⑦ データベース登録：ゲノム医療の品質管理・向上のため、多遺伝子パネル解析症例の情報の一部の、データベース登録義務を課す。 加えて、研究への二次利用のための説明と同意を行う。

がんクリニカルシーケンスの実施例 (国がん東病院・ABC Study)



説明・同意

A. 臨床担当医 (内科各科)

生検・過去検体

B. 生検担当医 (内視鏡科・外科ほか)

組織診断・検体提出

C. **病理専門医** (病理・検査科)

ターゲットシーケンス
(外注)

CLIA認証臨床検査センター

レポート作成

D. 研究事務局
(**薬物療法専門医・ゲノム研究者・バイオ
インフォマティシャン・データマネージャー**)

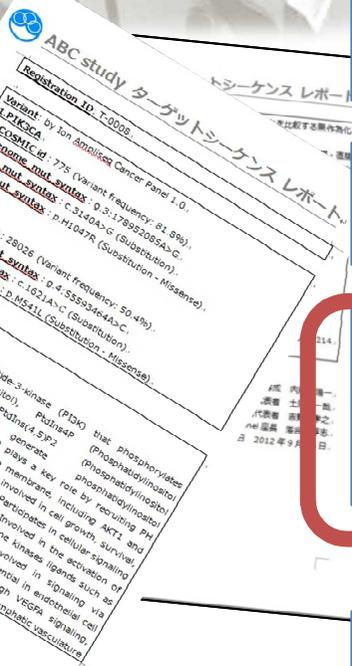
エキスパート
パネル

**A+B+C+D
+ 遺伝専門医・(カウンセラー)**

カルテ取り込み

データ集積

補足資料



エキスパートパネルレポートの実例

The image displays two overlapping screenshots of 'ABC study ターゲットシーケンス レポート' (ABC study Target Sequence Report). The left screenshot shows details for the PIK3CA variant, including its registration ID (T-0008), COSMIC ID (775), and genomic context. The right screenshot shows a list of drugs and their clinical trial status, including BKM120, ZSTK474, PF-04691502, PF-05232014, and BYL719.

遺伝子変異の内容
Variant: by Ion AmpliSeq Cancer Panel 1.0., 1.PIK3CA, COSMIC id: 775, genome_mut_syntax: chr12:171754734-171754734>C>G, cds_mut_syntax: NM_004623.4:c.2012C>G, aa_mut_syntax: p.S670L

変異遺伝子産物の機能
Function: Phosphoinositide-3-kinase (PI3K) that phosphorylates phosphatidylinositol (PtdIns) (Phosphatidylinositol 4-phosphate) (PIP2) to phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP3), which recruits and activates domain-containing proteins such as PDK1, activating transcription factor 1 (Akt), and other factors involved in proliferation, motility, and survival in response to various growth factors. Involved in insulin signaling via AKT1 upon stimulation by receptor tyrosine kinases such as EGF, insulin, IGF1, VEGFA and PDGF. Involved in insulin-receptor substrate (IRS) proteins. Essential for cell migration during vascular development through regulation of the PI3K/Akt pathway.

他がん種を含めた変異の頻度
26.41% (1934/7322)
act 19.92% (192/964)

国内外で進行中の治験
PI3K 阻害薬
• BKM120: BKM120 is a potent and selective dual PI3K/mTOR inhibitor and p110 α and p110 β with IC50 values of 0.1 nM and 0.1 nM, respectively.
(1) HR 陽性、HER2 陰性乳がん患者を対象とした BKM120 阻害剤に抵抗性を示す患者を対象とした BKM120 をフルベストラールと併用した第 II 相臨床試験。
(2) 転移性非小細胞肺癌患者を対象とした BKM120 経口投与によるオープンラベル 2 ステージ試験。
(3) 進行子宮体癌患者を対象とした二次治療としての BKM120 経口投与による第 II 相臨床試験。
• ZSTK474
(1) 進行性および有効性
• PF-04691502: PF-04691502 is a potent and selective dual PI3K/mTOR inhibitor to phosphorylation of AKT T308 and AKT S473 with IC50 of 7.5 nM and 3.8 nM, respectively.
• PF-05232014 (BYL719): PF-05232014 is a potent and selective PI3K inhibitor of p110 α and p110 β with IC50 values of 0.1 nM and 0.1 nM, respectively.
(1) 再発性乳がん患者を対象とした PF-05232014 阻害剤の第 II 相臨床試験。
• BYL719
(1) 進行形がん患者を対象とした BYL719 の第 I 相臨床試験。

使用を考慮すべき薬剤
• PF-04691502: PF-04691502 is a potent and selective dual PI3K/mTOR inhibitor to phosphorylation of AKT T308 and AKT S473 with IC50 of 7.5 nM and 3.8 nM, respectively.
• PF-05232014 (BYL719): PF-05232014 is a potent and selective PI3K inhibitor of p110 α and p110 β with IC50 values of 0.1 nM and 0.1 nM, respectively.
• BYL719
(1) 日本人進行形がん患者を対象とした mTOR キナーゼ阻害剤 AZD8055 の経口投与時の安全性及び忍容性を検討する非盲検単施設第 I 相臨床試験。

遺伝カウンセリング等の必要性
• アフィニール錠 2.5mg、5mg: 1. 根治切除不能又は転移性乳がん患者を対象としたアフィニール錠 2.5mg、5mg の第 II 相臨床試験。

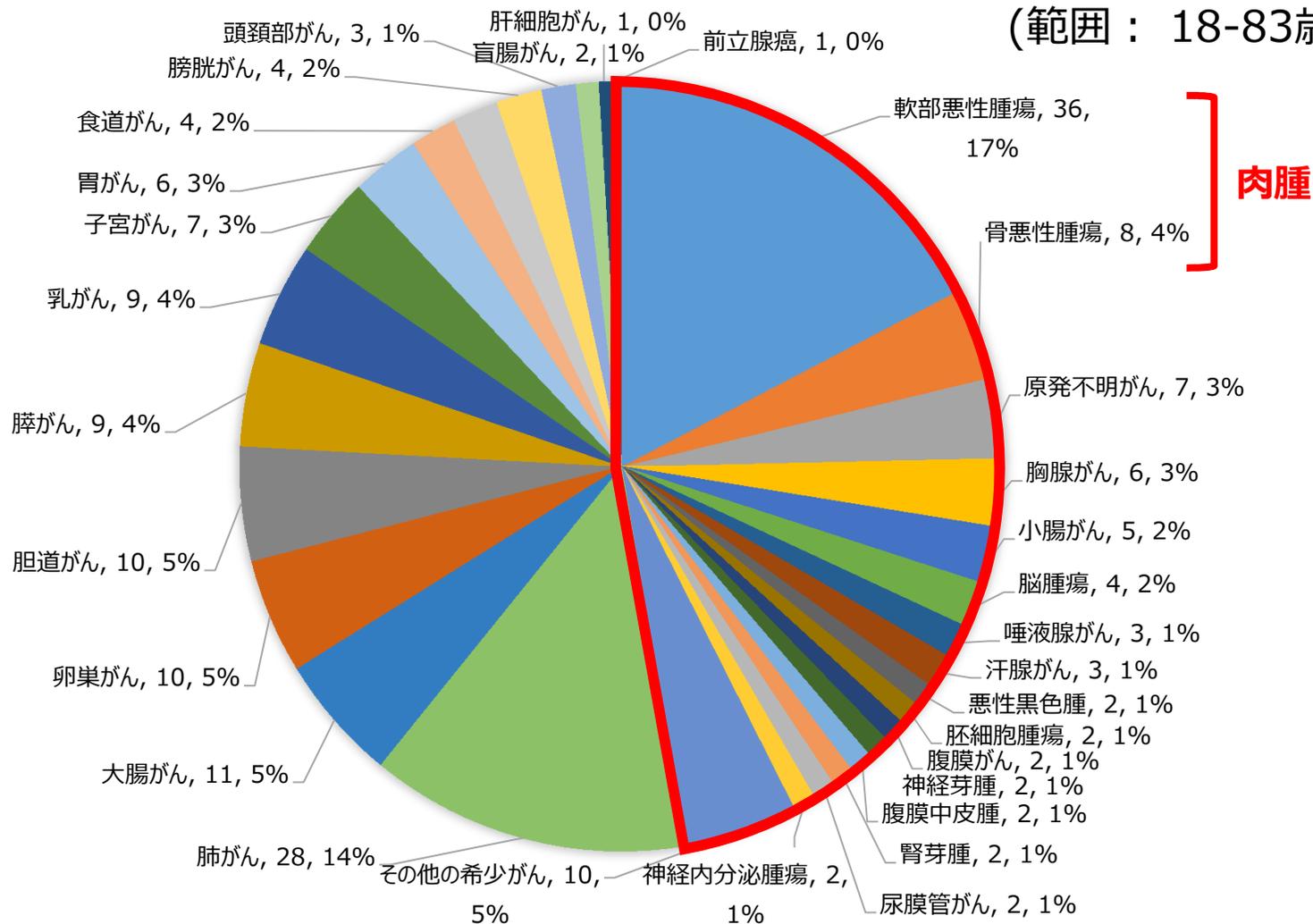
パネル検査結果の解析妥当性、臨床的妥当性、臨床有用性を判断可能な専門家集団の合議が必要

補足資料

がんクリニカルシーケンスの実施例（国がん中央病院・TOP-GEAR）

TOP-GEAR: 207解析例のがん腫内訳

年齢 中央値：55歳
（範囲：18-83歳）



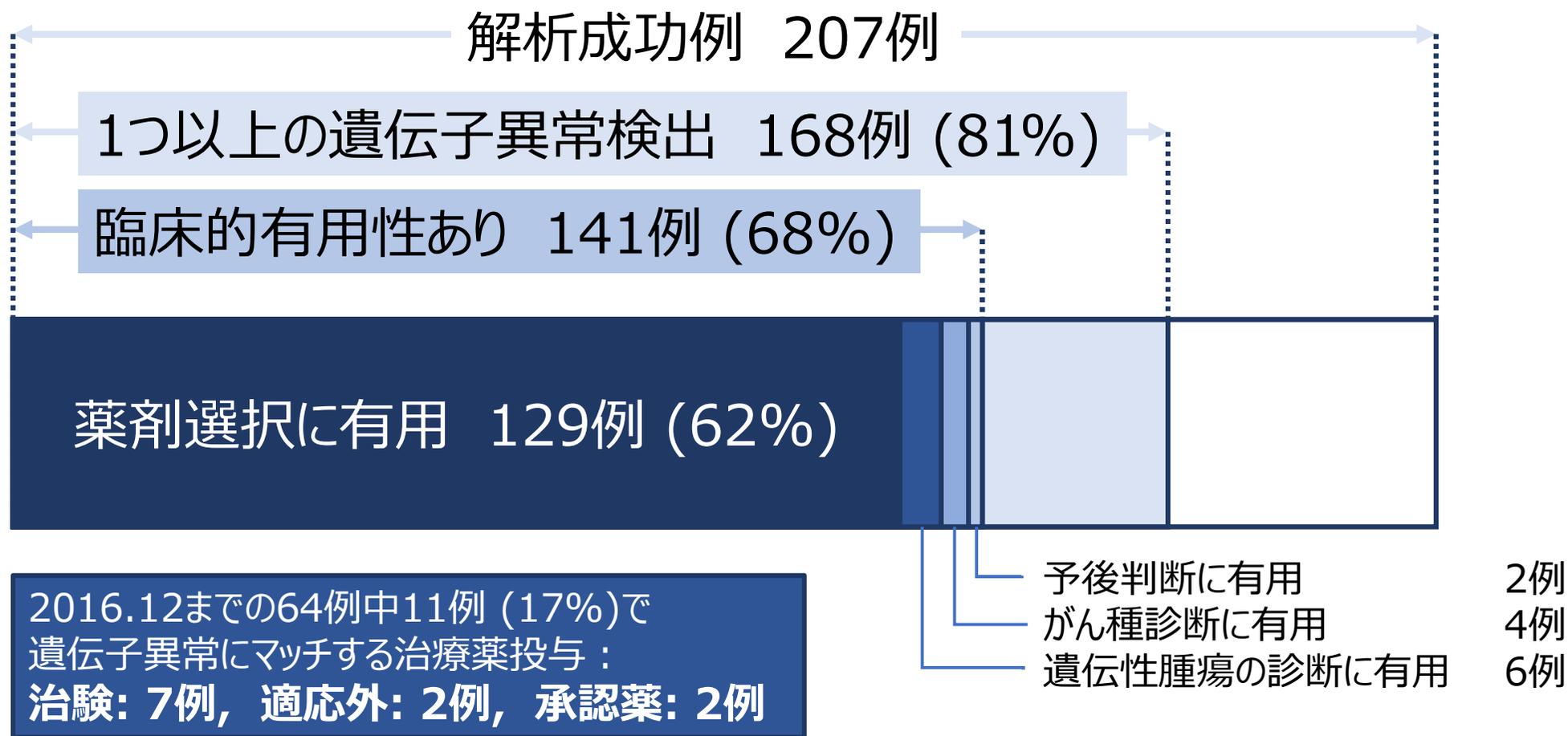
補足資料

解析成功率: 207/252 (82%)

98例 (47.3%) が希少がん

がんクリニカルシーケンスの実施例（国がん中央病院・TOP-GEAR）

TOP-GEARの臨床的有用性



補足資料

未承認薬もしくは適応拡大に関する**企業治験、医師主導治験、先進医療B**などへの登録が、パネル検査陽性症例の合理的な「出口」（未承認薬の濫用を防ぐ、患者の安全性を担保する、承認にむけたデータを取得する）

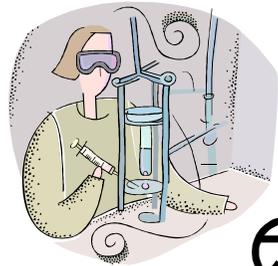
がんゲノム医療の連携構造

- ・検査結果解釈支援
- ・ゲノム診断支援
- ・LDT開発・受託
- ・WGS、RNAseq等

- ・治験 (企業・医師主導治験)
- ・拡大治験
- ・先進医療

- ・疾患レジストリ
- ・医療用DB/KB構築

- ・情報発信



ゲノム医療
リファレンスDB/
知識ベース



二次・三次
がんゲノム医療拠点

診療支援
治験等終了後

コンサルテーション
・2nd Opinion
・患者紹介



一般がん診療医療機関・一次がんゲノム医療拠点

AI・国際連携



- ・報告書解釈
- ・結果報告
- ・遺伝カウンセリング



- ・日常診療での治療・予防実施
- ・多施設共同臨床試験参加
(一次がんゲノム医療拠点では適応
拡大のPhase II Umbrella Trialを含む)
- ・ゲノム医療関連多職種OJT

がんの個別化治療のための、3つのがんゲノム医療拠点の要件



	拠点数 イメージ	実施する ゲノム検査	実施すべき 臨床試験等	扱うべき 二次的所見	その他 実施すべき事項
一般 がん診療 拠点	~400	<ul style="list-style-type: none"> • CoDx • 多遺伝子パネル (がん組織のみ・ CoDx相当データのみ) 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase II/III (既承認薬) 	<ul style="list-style-type: none"> • 発生せず 	
一次 がんゲノム 医療拠点	~50	<ul style="list-style-type: none"> • CoDx • 多遺伝子パネル (がん組織のみ・Fullデータ) 	<ul style="list-style-type: none"> • P II/III (適応外使用の umbrella trial含む) 	<ul style="list-style-type: none"> • 原則として発生せず 	
二次 がんゲノム 医療拠点	~10	<ul style="list-style-type: none"> • CoDx • 多遺伝子パネル (がん・非がん組織) 	<ul style="list-style-type: none"> • P II/III (適応外使用の umbrella trial含む) • 先進医療 • P I 	<ul style="list-style-type: none"> • 遺伝性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> • 疾患レジストリsite?
三次 がんゲノム 医療拠点	~2	<ul style="list-style-type: none"> • CoDx • 多遺伝子パネル (がん・非がん組織) • WGS (先進医療X?) • RNAseq等omics 	<ul style="list-style-type: none"> • P II/III (適応外使用のumbrella /basket trial含む) • 先進医療 • P I 	<ul style="list-style-type: none"> • 遺伝性腫瘍 • 他疾患領域 遺伝性疾患 (病院連携等による) 	<ul style="list-style-type: none"> • 臓器及びライフ ステージ横断的対応 • 疾患レジストリsite • 医療用DB/KB site

がんゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言（要約版）

【個別化治療】

1. がんのゲノム医療は主として体細胞変異の解析に基づく個別化治療と、生殖細胞系列の変異・多型の解析に基づく個別化予防に大別される。ニーズの規模が大きく、急速に増大している前者を中心に医療提供体制を構築すべきである。
2. がん個別化治療のためのゲノム医療提供体制の最大の要点は、ゲノム診断後にしばしば必要となる未承認薬・適応外使用へのアクセスと医療安全体制の確保である。コンパニオン診断薬としての適応を越えるゲノム医療は、高い技術的・倫理的要件を満たす中核拠点病院を整備し、実施すべきである。

【個別化予防】

3. 個別化治療のゲノム医療は、主として二次的所見として遺伝性腫瘍の生殖細胞系列の原因変異保有者を同定する。遺伝性腫瘍の遺伝医療の提供体制についても、基本的に対処可能（actionable）な遺伝性疾患であることを念頭に、品質管理・保証と遺伝医療へのアクセスを両立する体制を構築すべきである。
4. がん遺伝相談外来の診療報酬上の位置づけを充実させることが不可欠である。
5. 散発性腫瘍については、現時点では、リスク予測を目的とした遺伝学的検査（ゲノム診断）で推奨できるものは存在しないため、特に日本人集団における更なるエビデンス（遺伝素因・生活習慣／環境要因と、疾病罹患との関係、および臨床的有用性（行動変容））の蓄積が必要である。

【小児がん】

6. 小児がんの特性を理解した十分な配慮が必要である。希少がんとしての医療開発・提供に係る課題に加え、多種・多様ながんを含むこと、説明・アセント・同意・遺伝カウンセリング、治療後の長期的ケアなど多くの課題があり、がん医療提供体制の全体構想の中に位置付けつつ、小児がん医療の拠点化が不可欠である。

【品質管理】

7. 薬機法未承認の遺伝子関連検査を臨床シークエンスとして実施する場合は、国際的な外部精度管理（ISO15189、CAP）等を受けた検査室で行うことが求められる。

【情報基盤】

8. ゲノム医療の臨床的妥当性を支える、ゲノム情報と治療応答性あるいは疾患リスクをつなぐ日本人のエビデンスが不足している。網羅的ゲノム解析の実施・広範な知識ベース等を援用した臨床的解釈・患者及び日本人集団における絶対リスクのデータとそれに基づくリスク評価・がんゲノム医療のためのデータベース構築等を行う拠点整備が必要である。
9. ゲノム医療に関する医療経済分析を今後、推進する必要がある。

【人材育成】

10. がんゲノム医療拠点病院においては個別化治療支援を主としつつ、遺伝性腫瘍の基本的事項を理解し、ゲノム医療に関わる各種業務をコーディネートする新たな専門職の育成・配置が望ましい。
11. ゲノム・遺伝子検査室には、検査をよく理解し、検体が各種遺伝子検査に対して適切であるかどうかの判断から、得られた検査結果の解釈・診断までの責任を担って対応する分子診断医が必要である。