

# がん治療の流れを変える 『がんゲノム医療』の基礎知識から 今後の新たな展開まで

国立がん研究センター 先端医療開発センター  
トランスレーショナルインフォマティクス分野  
土原 一哉

# 本日の内容

がんゲノム医療の背景(1)  
がん細胞・組織の生物学的特性にもとづく治療法の発展

がんゲノム医療の背景(2)  
ゲノム解析技術の高速化・一般化と臨床検査への応用

がんゲノム医療の実際  
米国の事例

がんゲノム医療の実際  
日本国内の実施体制

がんゲノム医療の課題

# 本日の内容

がんゲノム医療の背景(1)  
がん細胞・組織の生物学的特性にもとづく治療法の発展

がんゲノム医療の背景(2)  
ゲノム解析技術の高速化・一般化と臨床検査への応用

がんゲノム医療の実際  
米国の事例

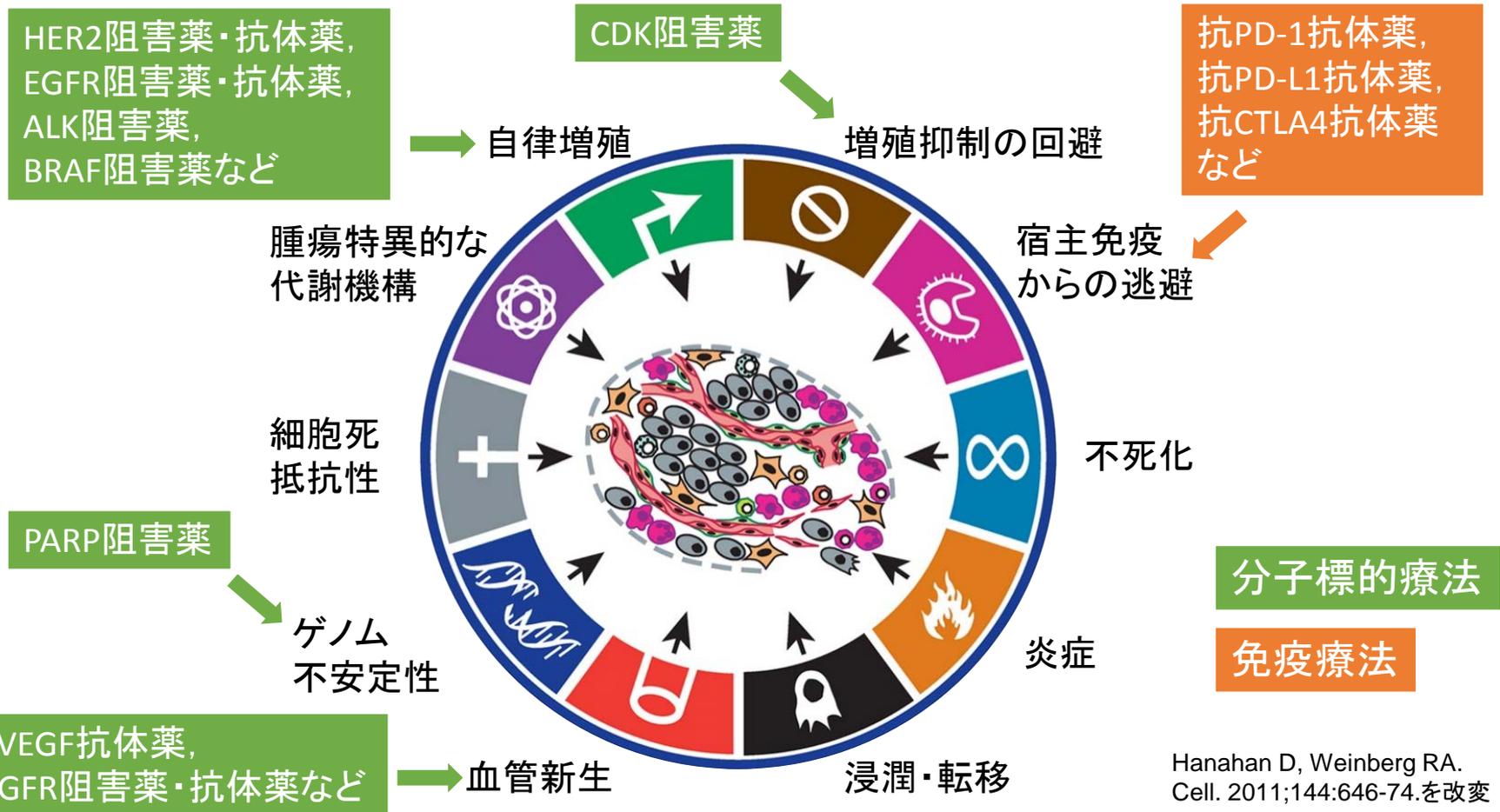
がんゲノム医療の実際  
日本国内の実施体制

がんゲノム医療の課題

# がんゲノム医療の背景(1) がん細胞・組織の生物学的特性にもとづく治療法の発展

がん細胞・組織と正常な細胞との“生物学的な違い”の原因分子を制御する“分子標的薬”“免疫チェックポイント阻害薬”が進行固形がん薬物療法の主流になりつつある。

【イメージ図】

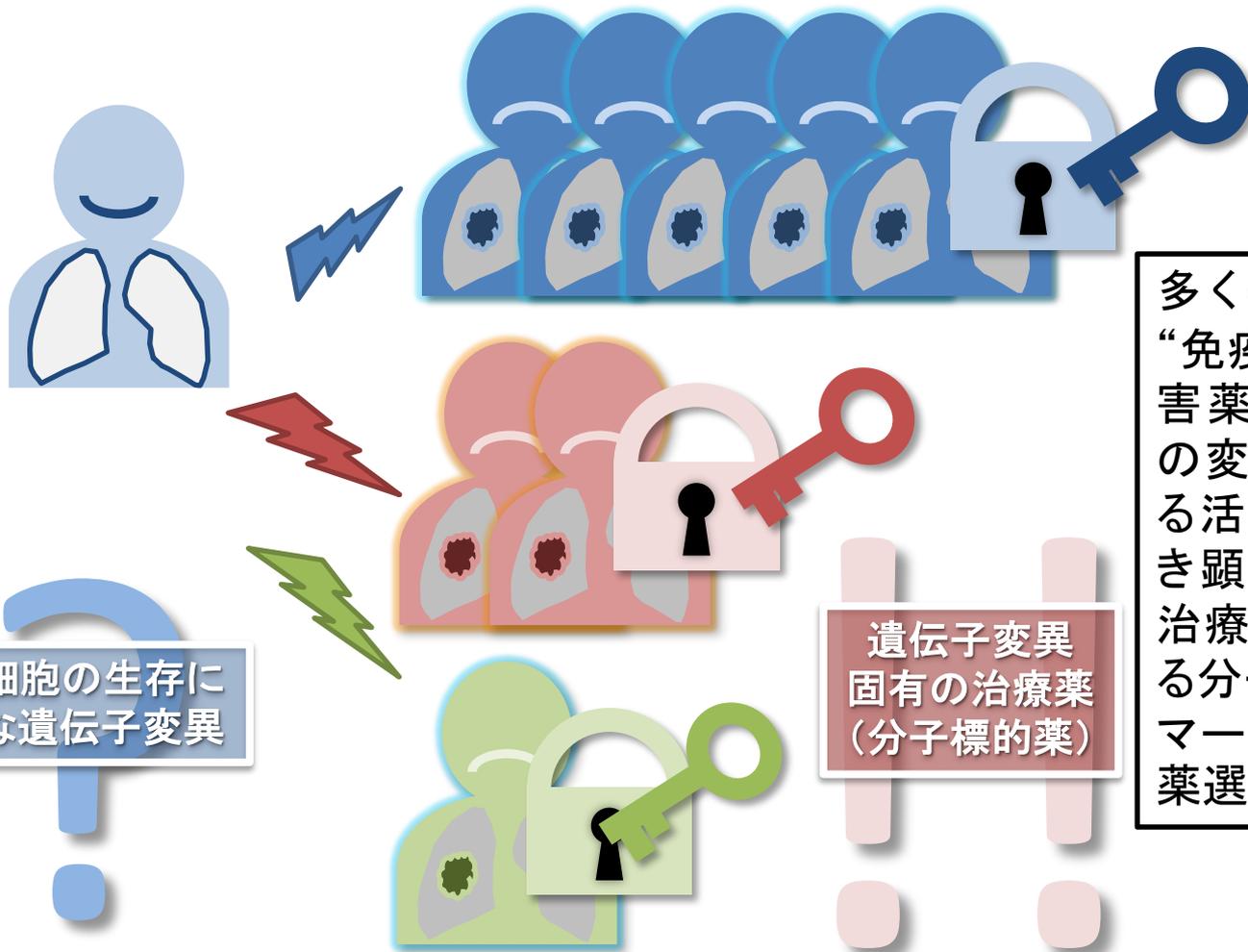


Hanahan D, Weinberg RA. Cell. 2011;144:646-74.を改変

# がんゲノム医療の背景(1)

## がん細胞・組織の生物学的特性にもとづく治療法の発展

がん特有のカギ穴(遺伝子変異)にあったカギ(分子標的薬)を使わなければならない。



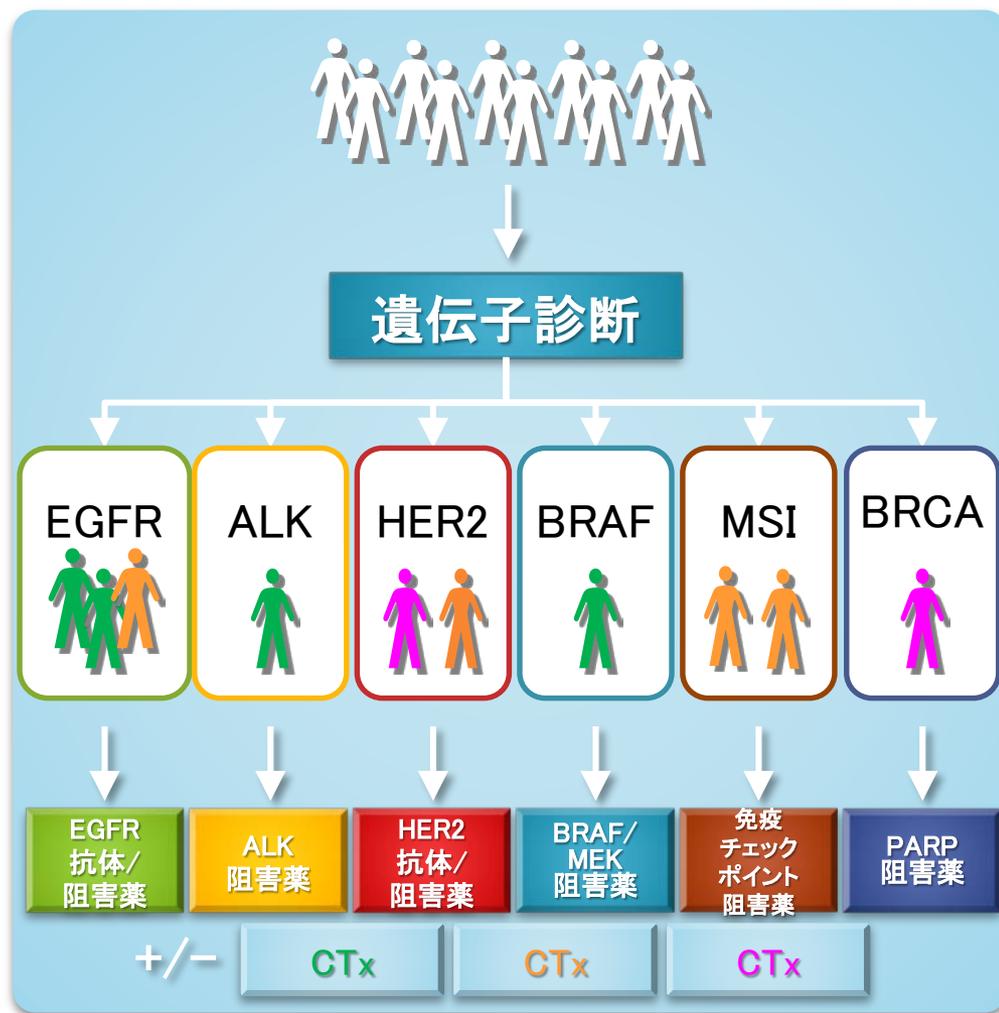
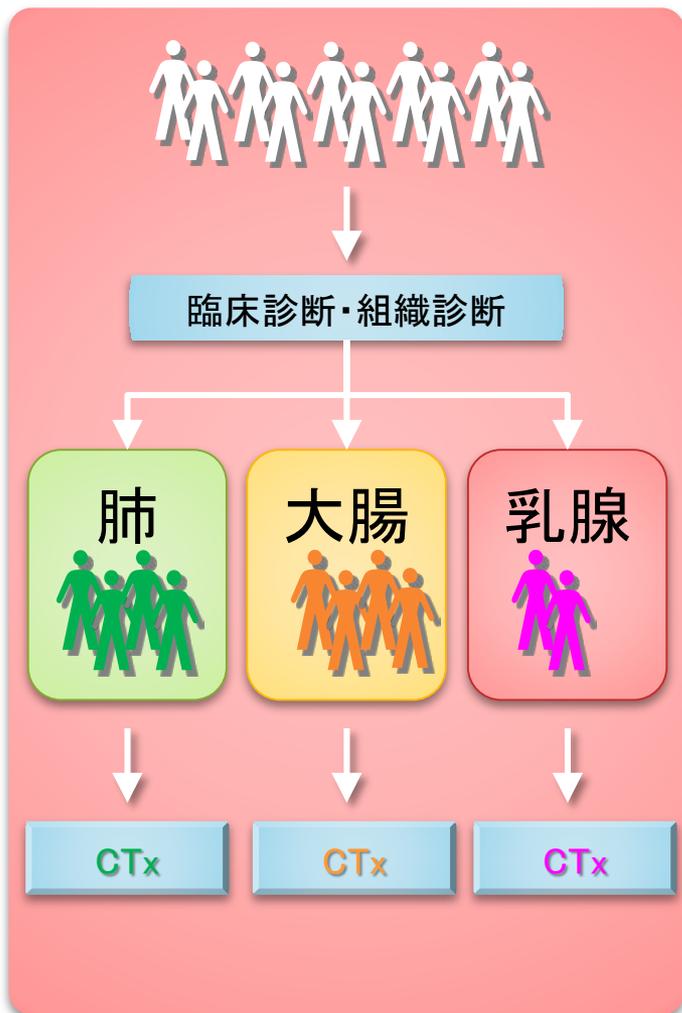
多くの“分子標的薬”  
“免疫チェックポイント阻害薬”は、特定の分子の変異や発現変化による活性の変化があるとき顕著な効果を示す。治療薬の効果を予測する分子の変化を“バイオマーカー”とよび、治療薬選択の根拠となる。



# がんゲノム医療の背景(1)

## がん細胞・組織の生物学的特性にもとづく治療法の発展

進行固形がんの治療戦略は、臓器別・組織別に加え、遺伝子診断を加味する時代に。



# 本日の内容

がんゲノム医療の背景(1)  
がん細胞・組織の生物学的特性にもとづく治療法の発展

がんゲノム医療の背景(2)  
ゲノム解析技術の高速化・一般化と臨床検査への応用

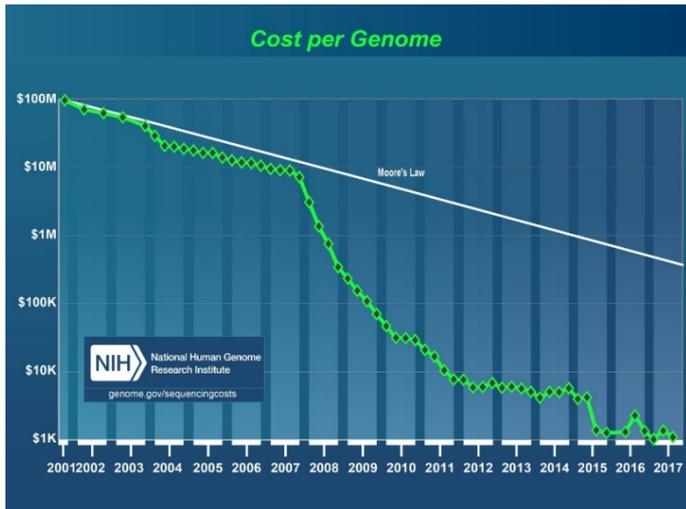
がんゲノム医療の実際  
米国の事例

がんゲノム医療の実際  
日本国内の実施体制

がんゲノム医療の課題

# がんゲノム医療の背景(2) ゲノム解析技術の高速化・一般化と臨床検査への応用

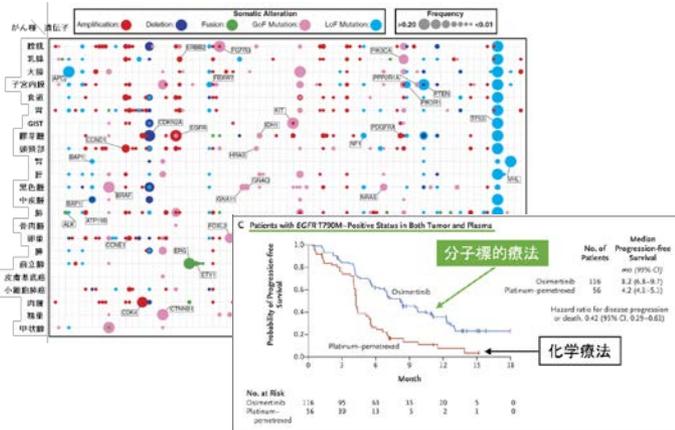
次世代シーケンサー(NGS)の登場とともに  
ゲノム解析コストが低下



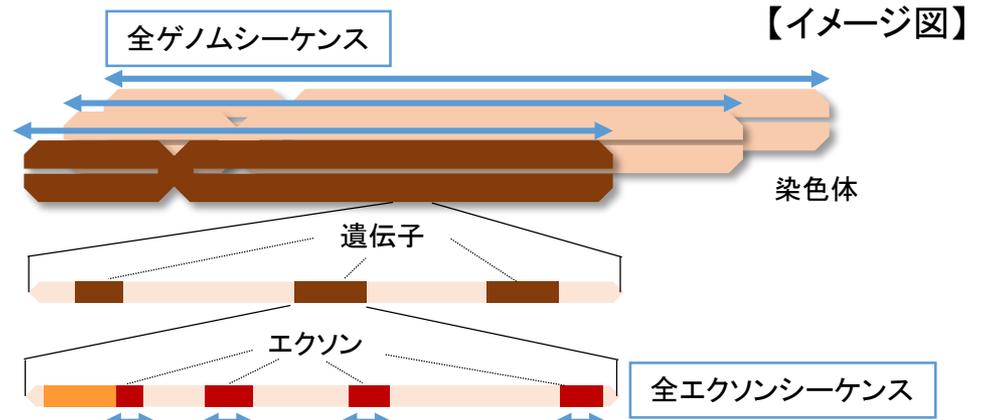
<https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>

(閲覧日: 2019年4月12日)

治療薬選択に有用なバイオマーカー研究の進展



ゲノム中の任意の領域を選択的に解析する技術  
(ターゲットシーケンス)が進歩



さらに、がんに関連する数百の遺伝子に限定した解析で、検査を効率化

医療機器・体外診断薬としての  
次世代シーケンサー・試薬の開発



# がんゲノム医療の背景(2) ゲノム解析技術の高速化・一般化と臨床検査への応用

## がん関連遺伝子検査の日米での薬事承認

**2012** 

単一遺伝子対象, がん組織核酸使用  
コンパニオン診断キット

**2015** 

複数遺伝子対象, がん組織核酸使用  
コンパニオン診断キット

**2016** 

単一遺伝子対象, ctDNA核酸使用  
(リキッドバイオプシー), コンパニオン診断キット

**2017**   
**2018** 

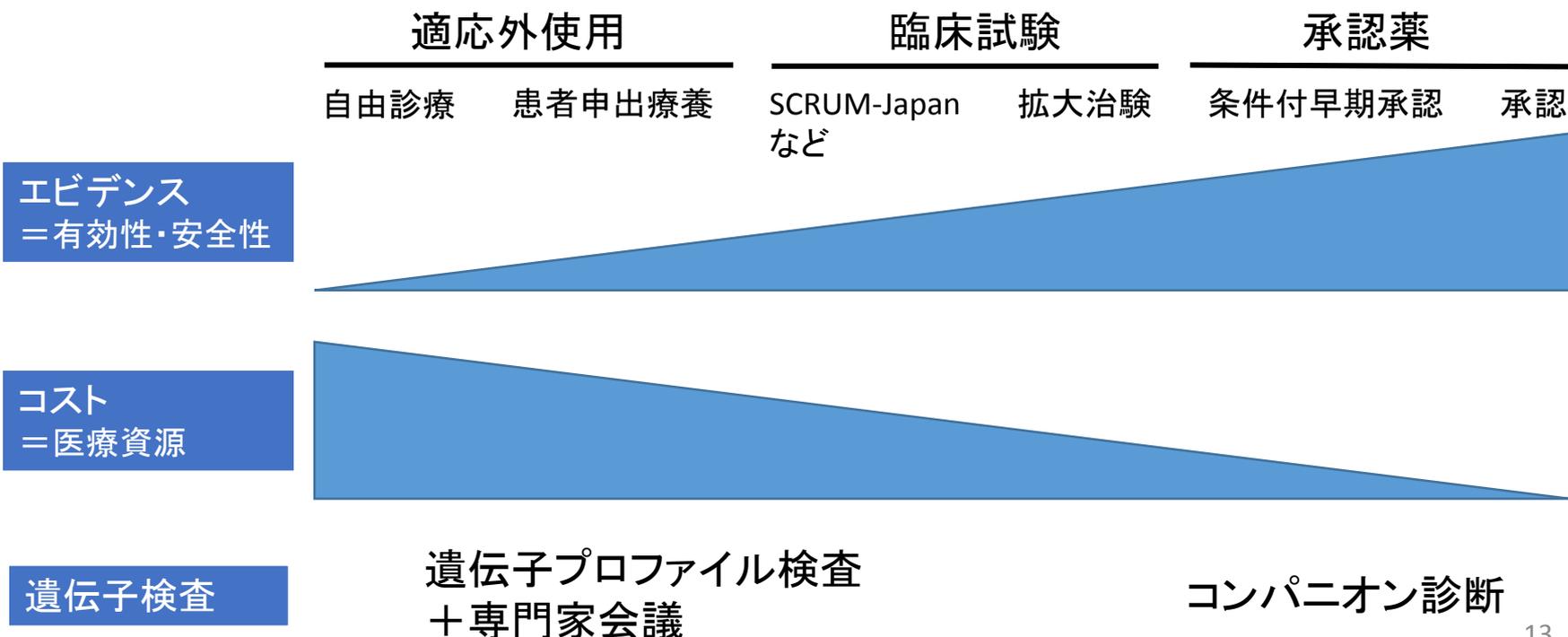
複数遺伝子対象, がん組織核酸使用, NGS  
コンパニオン診断システム

**2017**   
**2018** 

がん組織核酸使用, NGS  
遺伝子プロファイル検査システム

## がんゲノム医療の背景(2) ゲノム解析技術の高速化・一般化と臨床検査への応用

	コンパニオン診断	遺伝子プロファイル検査
治療推奨	エビデンスに基づいた承認薬	医学的に効果が期待できる未承認薬(臨床試験)、適応外使用
診断のプロセス	対応する承認薬の使用を直接決定	臨床的意義を専門家が総合的に判断
実施施設	保険医療機関	専門家会議が開催可能な施設



# 本日の内容

がんゲノム医療の背景(1)  
がん細胞・組織の生物学的特性にもとづく治療法の発展

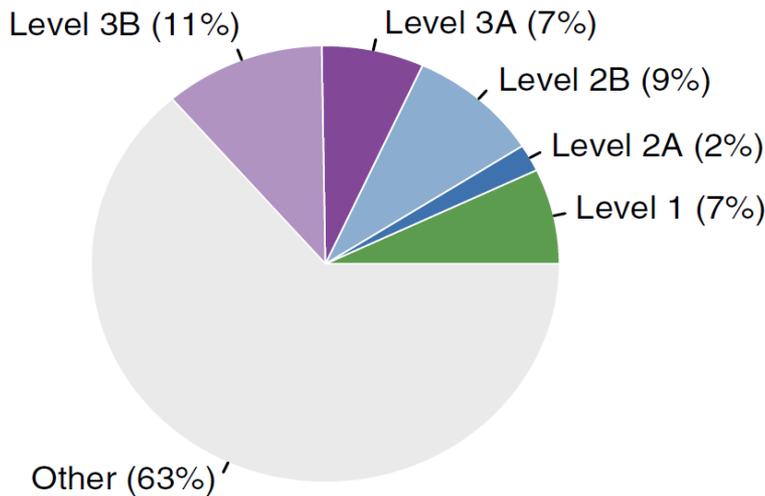
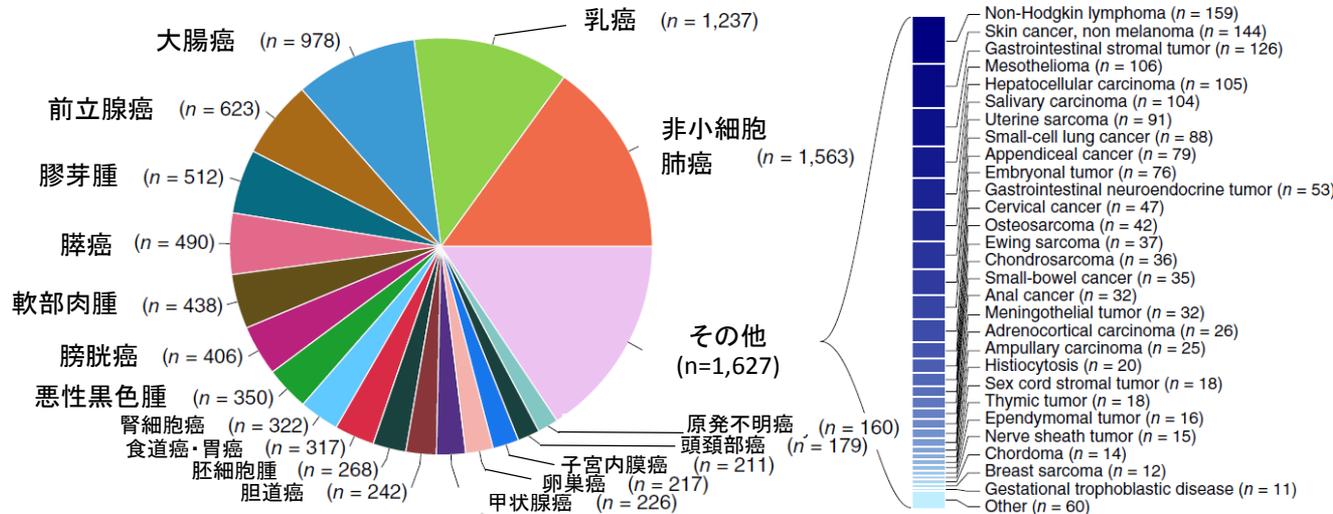
がんゲノム医療の背景(2)  
ゲノム解析技術の高速化・一般化と臨床検査への応用

がんゲノム医療の実際  
米国の事例

がんゲノム医療の実際  
日本国内の実施体制

がんゲノム医療の課題

# がんゲノム医療の実際 メモリアルスローンケタリングがんセンター・1万例の解析



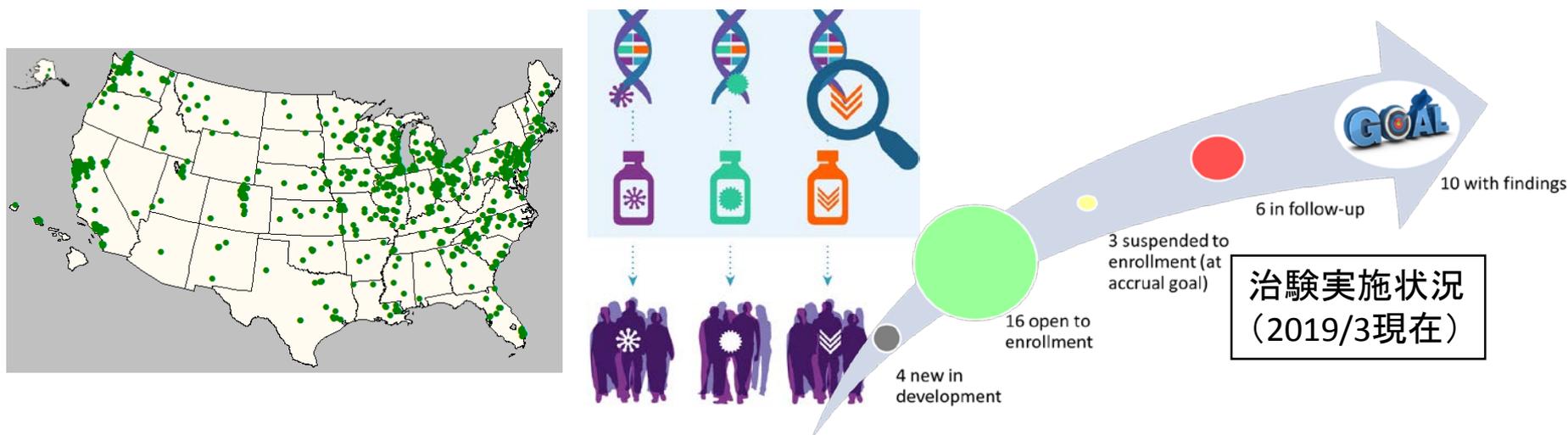
Level 1	当該がん種でFDAに承認された治療薬の承認済みバイオマーカーが陽性(コンパニオン診断)
Level 2A	当該がん種の診療ガイドラインに示されたFDA承認薬のバイオマーカーが陽性
Level 2B	他がん種でFDA承認された治療薬のバイオマーカーが陽性
Level 3A	当該がん種で治療効果予測バイオマーカーとして臨床的エビデンスが集積した遺伝子変異が陽性
Level 3B	他がん種で治療効果予測バイオマーカーとして臨床的エビデンスが集積した遺伝子変異が陽性

- 国内の検討(国立がん研究センターなど)でも臨床的有用性は同様の頻度

Zehir A, et al. Nat Med. 2017;23:703-713.を改変

# がんゲノム医療の実際 全米規模のがん遺伝子スクリーニング・治験プログラム： NCI-MATCH / EAY131

全米約1100ヶ所の医療機関が参加し、標準的治療が終了した進行固形がん(希少がんを含む)を登録。標準化された遺伝子プロファイル検査を行い、あらかじめ規定したアルゴリズムに従い、治験(39試験)に登録する。



治験実施状況  
(2019/3現在)

登録目標 症例数	スクリーニング 登録症例数	検体が提出 された症例数	検査が成功 した症例数	治験に登録 された症例数 (2019/3現在)
6000	6397	5962	5560	954

<https://ecog-acrin.org/nci-match-eay131> を改変

(閲覧日: 2019年4月12日)

17.2%

# がんゲノム医療の実際

## NCI-MATCHで実施された治験での治療成績



### NCI-MATCH Treatment Arms with Findings

薬剤

バイオマーカー

治験の結果  
(腫瘍縮小効果)

Drug	Drug / Variant	Arm	Primary Result (ORR Confirmed)	First Author / Presentation / Publication
分子標的薬(抗体薬物複合体)	HER2 amplification	Q	8%	Jhaveri KL, J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 100)
分子標的薬(低分子化合物)	FGFR pathway aberrations	W	8%	Chae YK, J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 2503)
分子標的薬(低分子化合物)	PIK3CA mutations	I	0%	Krop IE, J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 101)
分子標的薬(低分子化合物)	PTEN expression or loss by IHC	N & P	5% Arm N (mut/del) 0% Arm P	Janku FM, Annals of Oncology (2018) 29 (suppl 8): viii 133-viii 148
分子標的薬(低分子化合物)	AKT mutations	Y	23%	Kalinsky KM, EORTC-NCI-AACR 2018 (oral plenary)
免疫チェックポイント阻害薬	dMMR status	Z1D	24%	Azad N, J Immunother Cancer 5, 2017 (suppl 3):89
分子標的薬(低分子化合物)	HER2 activating mutations	B	2.7%	Bedard PL, AACR 2019 (poster)
分子標的薬(低分子化合物)	CCND1, 2, and 3 amplifications and Rb protein expression by IHC	Z1B	0%	Clark AS, AACR 2019 (poster)
分子標的薬(低分子化合物)	BRCA1 or BRCA2 mutations	Z1I	3.2%	Kumar S, AACR 2019 (poster)

<https://ecog-acrin.org/nci-match-eay131>, <https://dctd.cancer.gov/NewsEvents/aacr2019.htm> を改変

(閲覧日: 2019年4月12日)

# 本日の内容

がんゲノム医療の背景(1)  
がん細胞・組織の生物学的特性にもとづく治療法の発展

がんゲノム医療の背景(2)  
ゲノム解析技術の高速化・一般化と臨床検査への応用

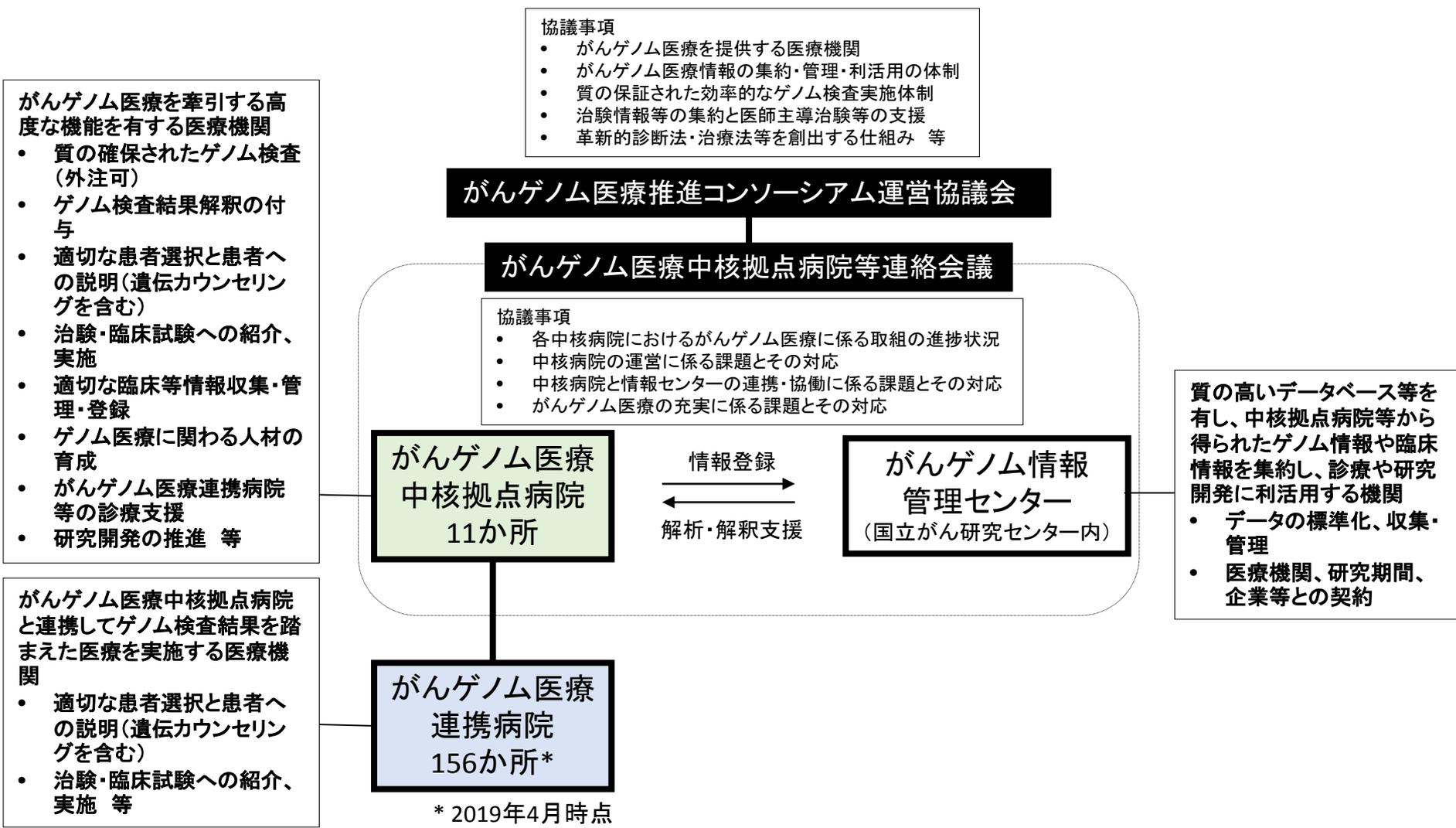
がんゲノム医療の実際  
米国の事例

がんゲノム医療の実際  
日本国内の実施体制

がんゲノム医療の課題

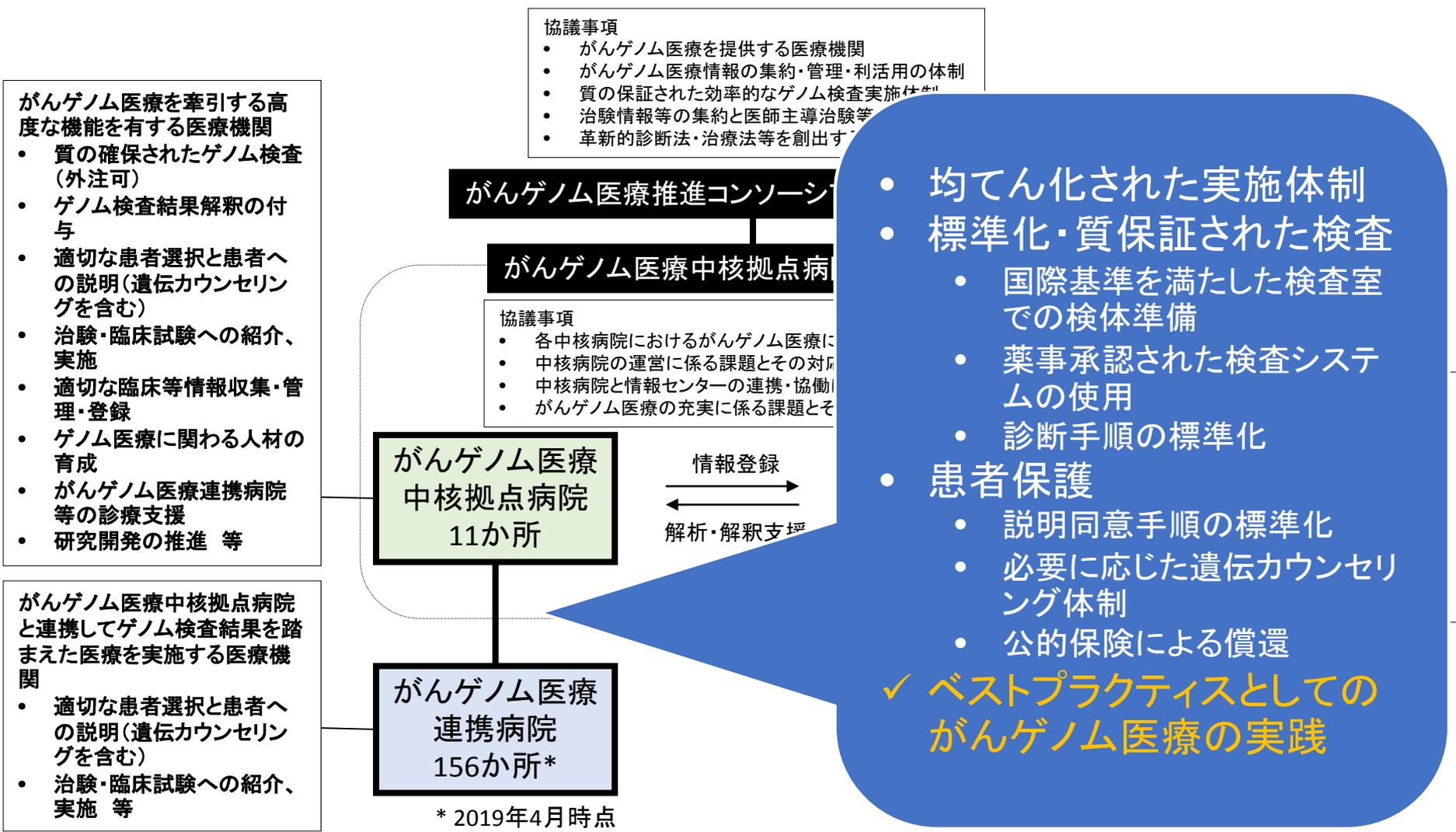
# がんゲノム医療の実際

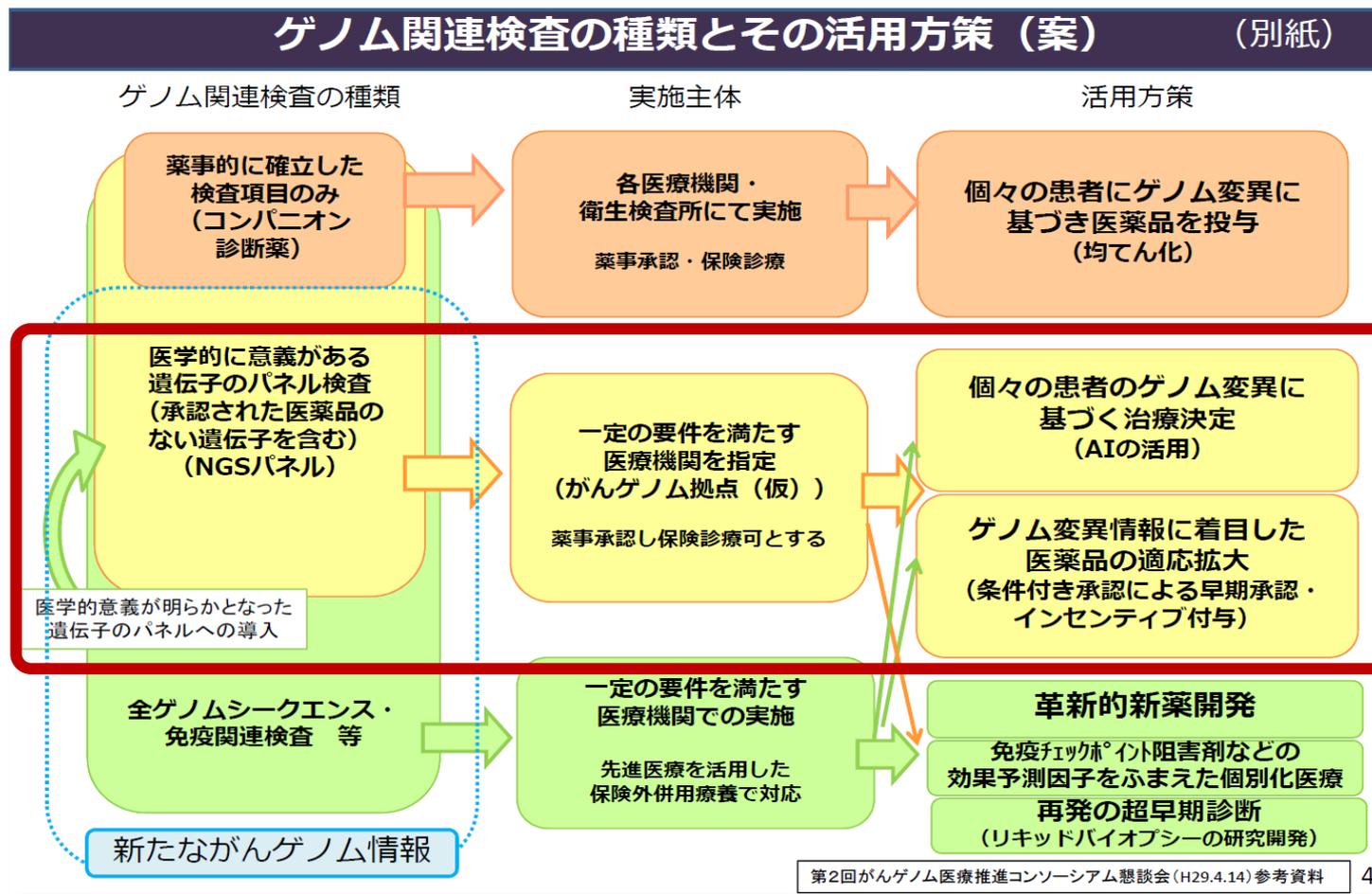
## 日本におけるがんゲノム医療実施体制



# がんゲノム医療の実際

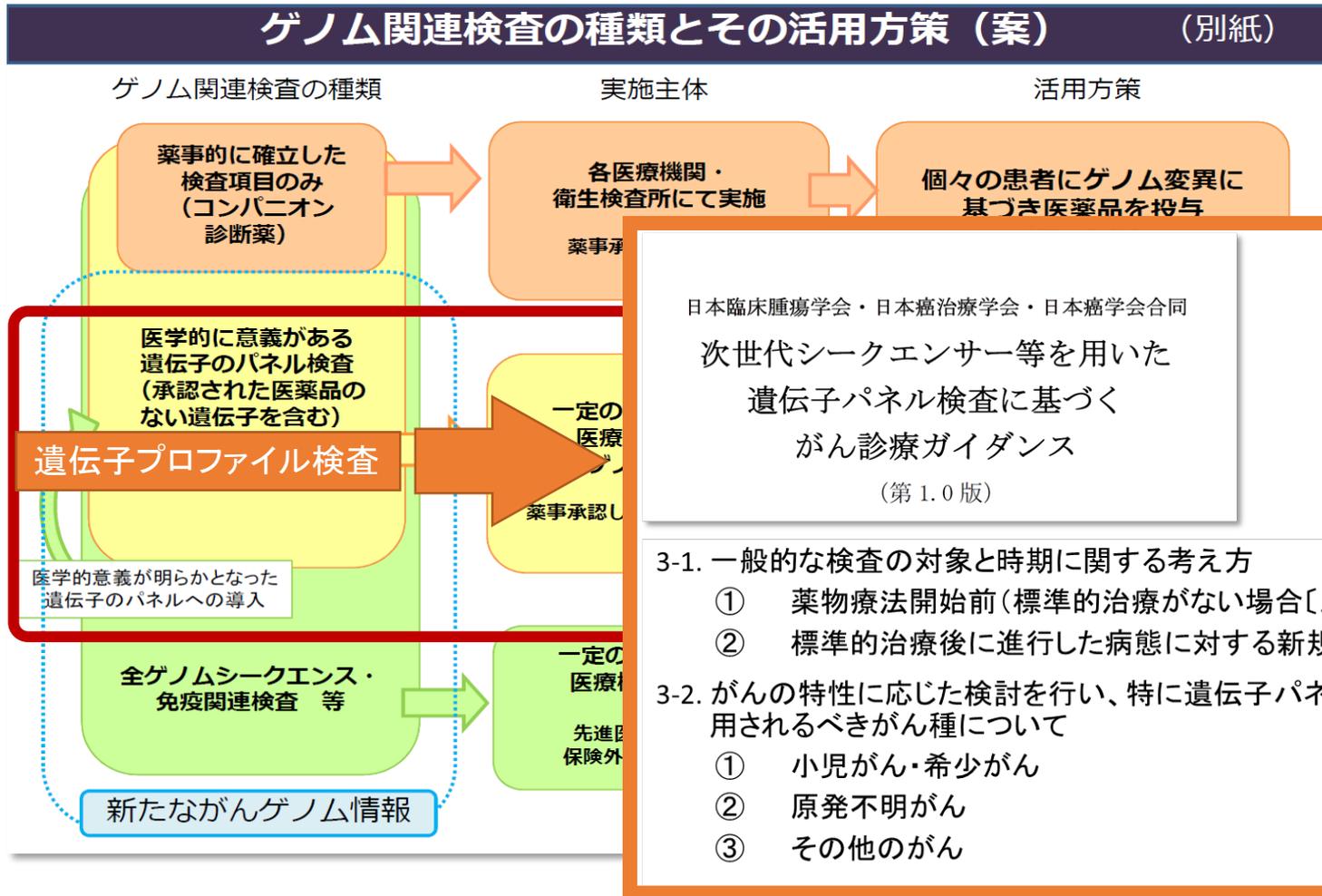
## 日本におけるがんゲノム医療実施体制





    内を担う。平成30年度は先進医療B、平成31年度以降は承認パネルによる保険診療。

薬事承認されたコンパニオン診断、個別の研究、自由診療を規制するものではない。



内を担う。平成30年度は先進医療B、平成31年度以降は承認パネルによる保険診療。

薬事承認されたコンパニオン診断、個別の研究、自由診療を規制するものではない。

# がんゲノム医療の実際 がんゲノム医療体制でのコンパニオン診断と遺伝子プロファイル検査の切り分け

## ゲノム関連検査の種類とその活用方策（案）

（別紙）

ゲノム関連検査の種類

実施主体

活用方策

薬事的に確立した  
検査項目のみ  
（コンパニオン  
診断薬）

各医療機関・  
衛生検査所にて実施

個々の患者にゲノム変異に  
基づき医薬品を投与

医学的に意義がある  
遺伝子のパネル検査  
（承認された医薬品の  
ない遺伝子を含む）

遺伝子プロファイル検査

一定の  
医療  
薬事承認し

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同  
次世代シーケンサー等を用いた  
遺伝子パネル検査に基づく  
がん診療ガイドンス  
（第1.0版）

医学的意義が明らかとなった  
遺伝子のパネルへの導入

全ゲノムシーケンス・  
免疫関連検査 等

一定の  
医療  
薬事承認し  
以外

2019年度に改訂

新たながんゲノム情報

### 3-1. 一般的な検査の対象と時期に関する考え方

- ① 薬物療法開始前（標準的治療がない場合〔土原註〕）
- ② 標準的治療後に進行した病態に対する新規治療の探索

### 3-2. がんの特性に応じた検討を行い、特に遺伝子パネル検査が活用されるべきがん種について

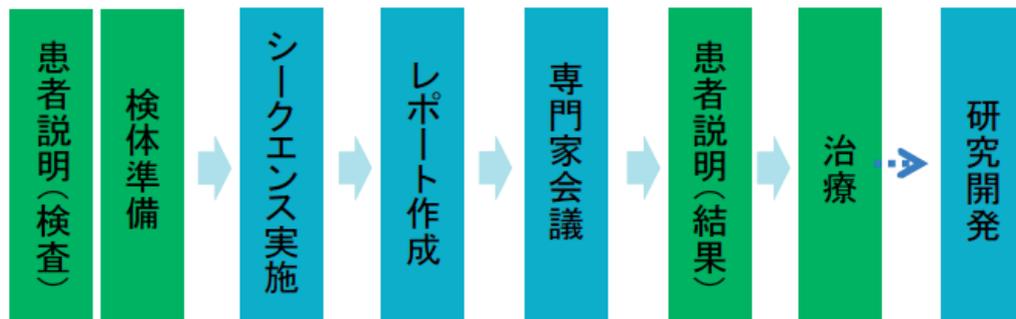
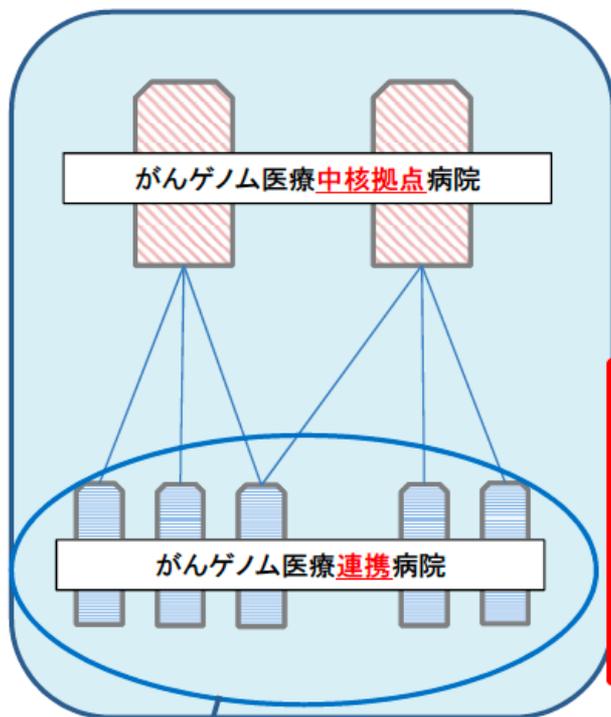
- ① 小児がん・希少がん
- ② 原発不明がん
- ③ その他のがん

内を担う。平成30年度は先進医療B、平成31年度以降は承認パネルによる保険診療。

薬事承認されたコンパニオン診断、個別の研究、自由診療を規制するものではない。

# がんゲノム医療の実際 がんゲノム医療中核拠点病院とがんゲノム医療連携病院の機能

第10回がん診療提供体制のあり方検討会  
(平成29年10月18日)資料2より抜粋・一部改変



	患者説明 検体準備	シーケ ンス実施	レポート 作成	専門家 会議	患者 説明	治療	研究 開発
中核 拠点	必須	必須 (外注可)	必須		必須	必須	必須
連携	必須	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中核拠点に依頼</li> <li>・中核拠点の会議等に参加</li> </ul>			必須	必須	協力

H30年3月14日:がんゲノム医療連携病院をがんゲノム中核拠点病院が申請※

※がんゲノム医療中核拠点病院は、整備指針の要件を満たしていることを確認の上、自らが連携するがんゲノム医療連携病院の候補となる医療機関を、厚生労働大臣に申請する。

以後、がんゲノム医療中核拠点病院からがんゲノム医療連携病院の追加を、6ヶ月ごとを目処として厚生労働大臣に申請する。

# ゲノム情報に基づく個々人に最適化された医療 (最適医療 Precision Medicine) 提供体制の整備

## ゲノム医療の共同研究 実績豊富な連携病院

- 筑波大学
- 千葉県がんセンター
- 杏林大学
- 聖マリアンナ医科大学
- 金沢大学
- 愛知県がんセンター
- 亀田総合病院
- 岐阜大学
- 獨協医大埼玉医療センター  
(すべてSCRUM-Japan参加施設)

## がんゲノム医療中核拠点・連携病院



診療連携

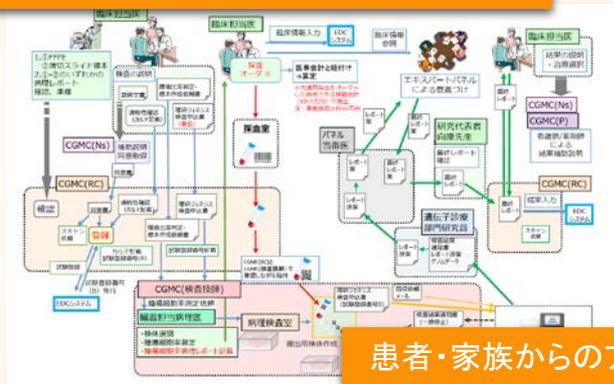
人材育成

治療の検討・  
推奨

多職種横断ゲノム検査実施体制の構築



ウェブ会議を利用したエキスパートパネル  
東病院若手医師・メディカルスタッフが参加・運営



## 人材育成

**がんゲノム医療  
スプリングセミナー**

個別化医療に向けた遺伝子パネル検査をはじめとするがんゲノム医療について

3月19日(木) 18:00-19:00

場所：国立がん研究センター東病院  
先端医療研究センター 講堂

- がんゲノム医療の概要
- 当院の遺伝子パネル検査の現状
- 遺伝子パネル検査に対する相談基本対応
- 開院時の連絡先

参加費無料  
定員70名  
(事前予約制)

主催：国立がん研究センター東病院  
共催：先端医療研究センター  
TEL: 04-7133-1111 (代表) 担当：法橋  
※本セミナーは、電子メールの発行やウェブサイトの閲覧と同時進行。

## 人材育成

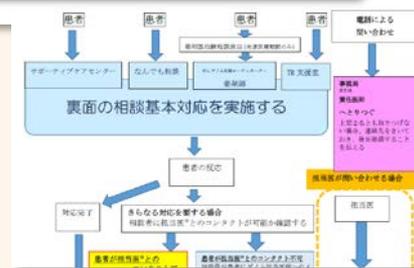
患者さんに有効な治療を届ける為に  
腫瘍学的なゲノムスクリーニングに対する知識を習得

**Precision Medicine Japan**  
最新のがん遺伝子診断について学ぶウェブサイトです。

## 患者支援



## 患者・家族からのアクセス



相談・問い合わせフローの整備

メディカルスタッフ対象  
がんゲノム研修

専門医養成のためのe-ラーニング  
システム公開 (AMED吉野班)

がんゲノム医療コーディネーターチーム

# 本日の内容

がんゲノム医療の背景(1)  
がん細胞・組織の生物学的特性にもとづく治療法の発展

がんゲノム医療の背景(2)  
ゲノム解析技術の高速化・一般化と臨床検査への応用

がんゲノム医療の実際  
米国の事例

がんゲノム医療の実際  
日本国内の実施体制

がんゲノム医療の課題

# がんゲノム医療の課題 実地診療においてどのような情報を報告すべきか



## SPECIAL ARTICLE

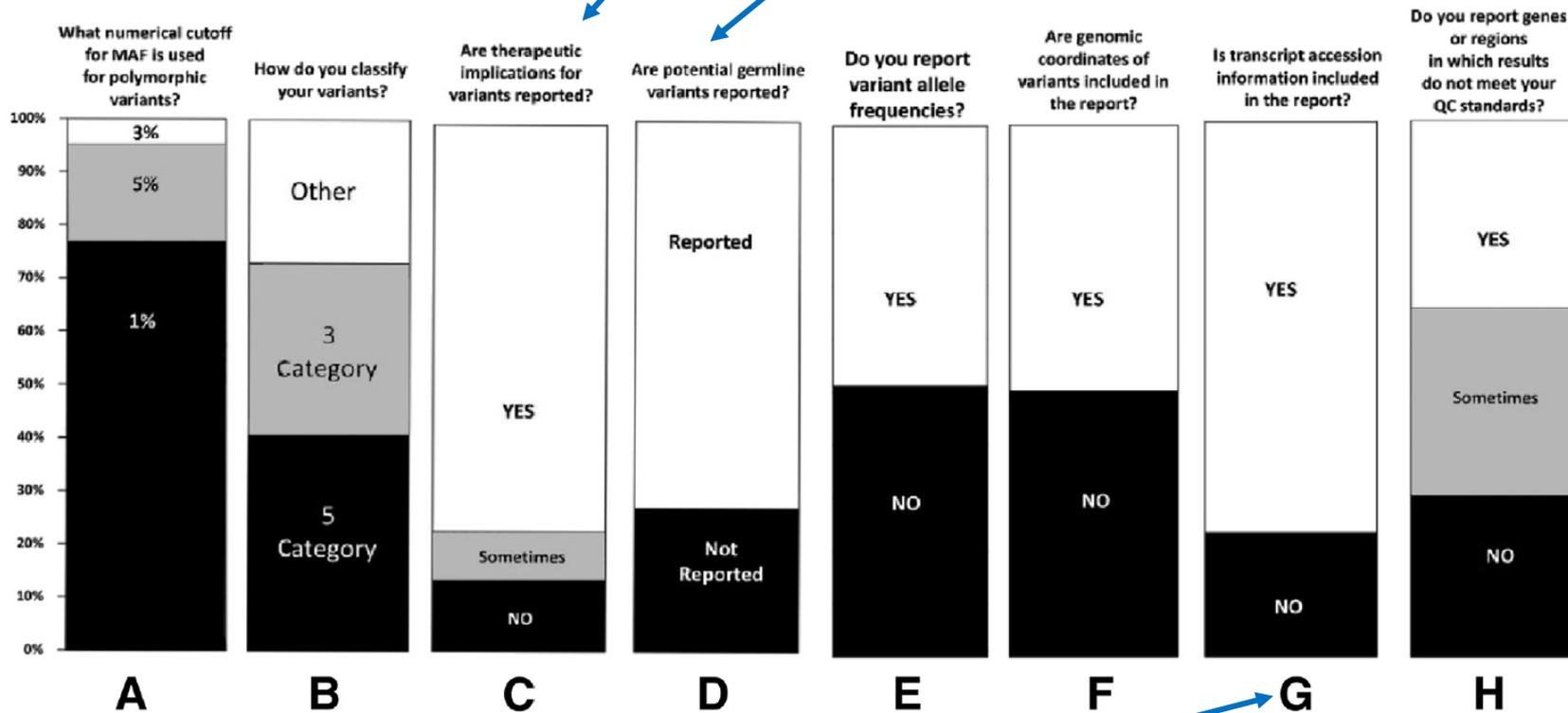
Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer



A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists

遺伝子異常の臨床的意義づけ

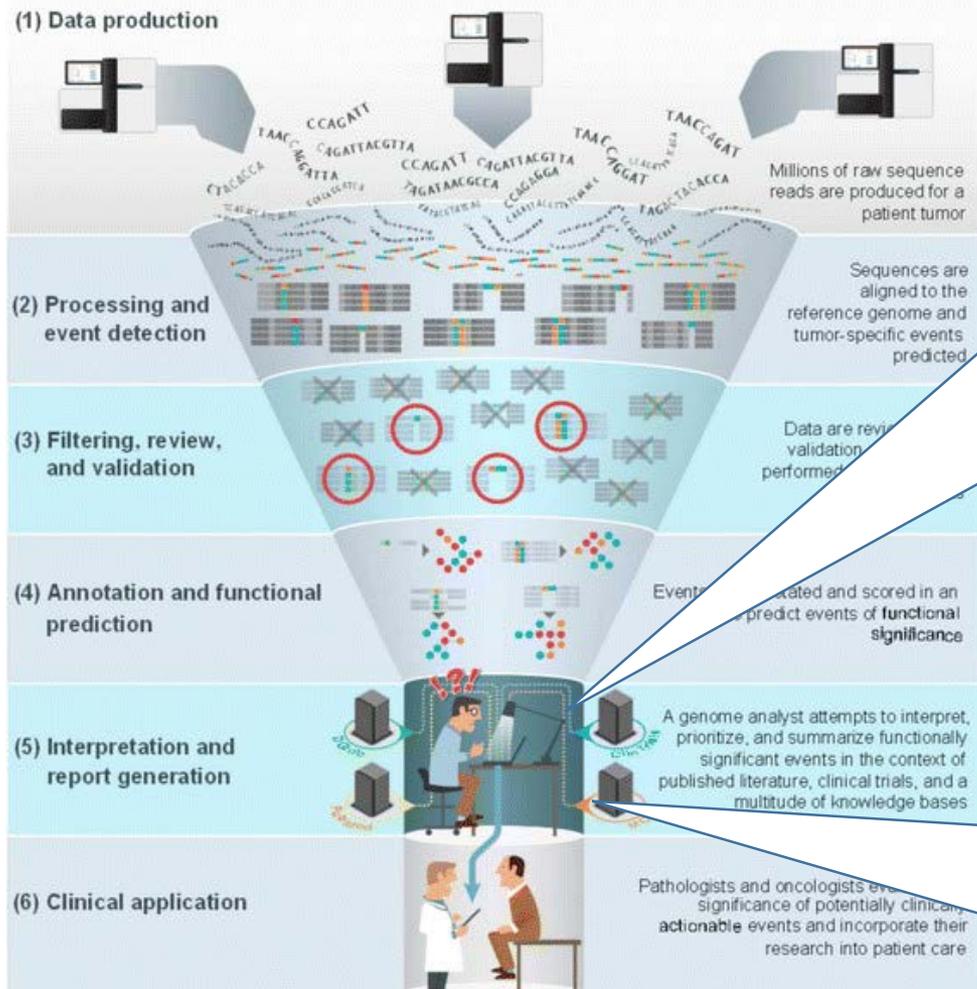
生殖細胞系列変異の可能性



公的DBへのアクセス

# がんゲノム医療の課題 遺伝子異常の臨床的意義づけ

日々更新される遺伝子異常の「臨床的意義づけ」がゲノム医療のボトルネックとなる。



臨床ゲノムの専門家が文献、ガイドライン、臨床試験の結果、知識ベースを参照し、検出された遺伝子異常の生物学的、臨床的意義づけを行う

臨床的意義づけの情報が蓄積され、多数の専門家による議論によって成熟した知識ベースが有用

# がんゲノム医療の課題 二次的所見としての生殖細胞系列変異をどう扱うか



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

採用情報 ▶ 情報公開 ▶ アクセス ▶ お問い合わせ

メールマガジン登録

サイト内検索



日本語 | English

AMEDについて

事業紹介

公募情報

事業の成果

ニュース

トップ > ニュース > 成果情報 > 「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について—（初版）」の公開

成果情報

「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について—（初版）」の公開

平成30年4月12日 [成果情報](#)

国立大学法人京都大学大学院医学研究科  
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

日本医療研究開発機構（AMED）のゲノム創薬基盤推進研究事業 A-②：ゲノム情報患者還元課題 - 患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化する課題「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：京都大学 小杉眞司）は、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について—（初版）」を作成しました。本提言（初版）については、平成30年度も見直しを進めることとしていますが、ゲノム医療分野の現状を鑑み、より早く公開することとしました。

本提言（初版）をご一読いただき、活発なご意見を賜りますようお願い申し上げます。

- ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について—（初版）  
20180321 [PDF](#)

※本提言（初版）は、AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業の平成29年度研究成果として作成したものであり、確定版となるまでに内容が変更される可能性があります。

ニュース

プレスリリース

成果情報

トピックス

事業に関するお知らせ

募集案内

イベント

# がんゲノム医療の課題 二次的所見としての生殖細胞系列変異をどう扱うか



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

[採用情報](#) [情報公開](#) [アクセス](#) [お問い合わせ](#)

[メールマガジン登録](#)

サイト内検索



日本語 | [English](#)

AMEDについて

事業紹介

公募情報

事業の成果

ニュース

[トップ](#) > [ニュース](#) > [成果情報](#) > 「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について—（初版）」の公開

## ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について—  
【初版】

20180321

遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲ

ニュース

日本医療研究開発機構（AMED）の各項目や留意事項を明確化する課題「医療「ゲノム医療における情報伝達プロセス」を作成しました。本提言（初版）についてとしました。

本提言（初版）をご一読いただき、活

● [ゲノム医療における情報伝達プロセス](#)  
20180321 [PDF](#)

※本提言（初版）は、AMEDゲノム創  
可能性があります。

### 4. 基本的考え方

生殖細胞系列の遺伝情報の特性については、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011年）<sup>1)</sup>に明記されているが、そのなかでも、一生涯変化しないこと、血縁者間で一部共有されていること、そして、血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できる場合や、発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があること、不適切に扱われた場合には被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があることについては、特に留意する必要がある。

次世代シーケンサーにおいて見いだされる解析結果には、検査の主たる目的である「一次的所見」と以下に述べる「二次的所見」がある。検査の主たる目的については、時間をかけて詳細に被検者に説明される必要があるが、二次的所見が発生しうることも必ず事前に説明し、理解を得る必要がある。

## 大規模がんゲノムスクリーニング



治療標的が見つかっても…

**実際に治験に参加できる患者は  
限られてしまう**

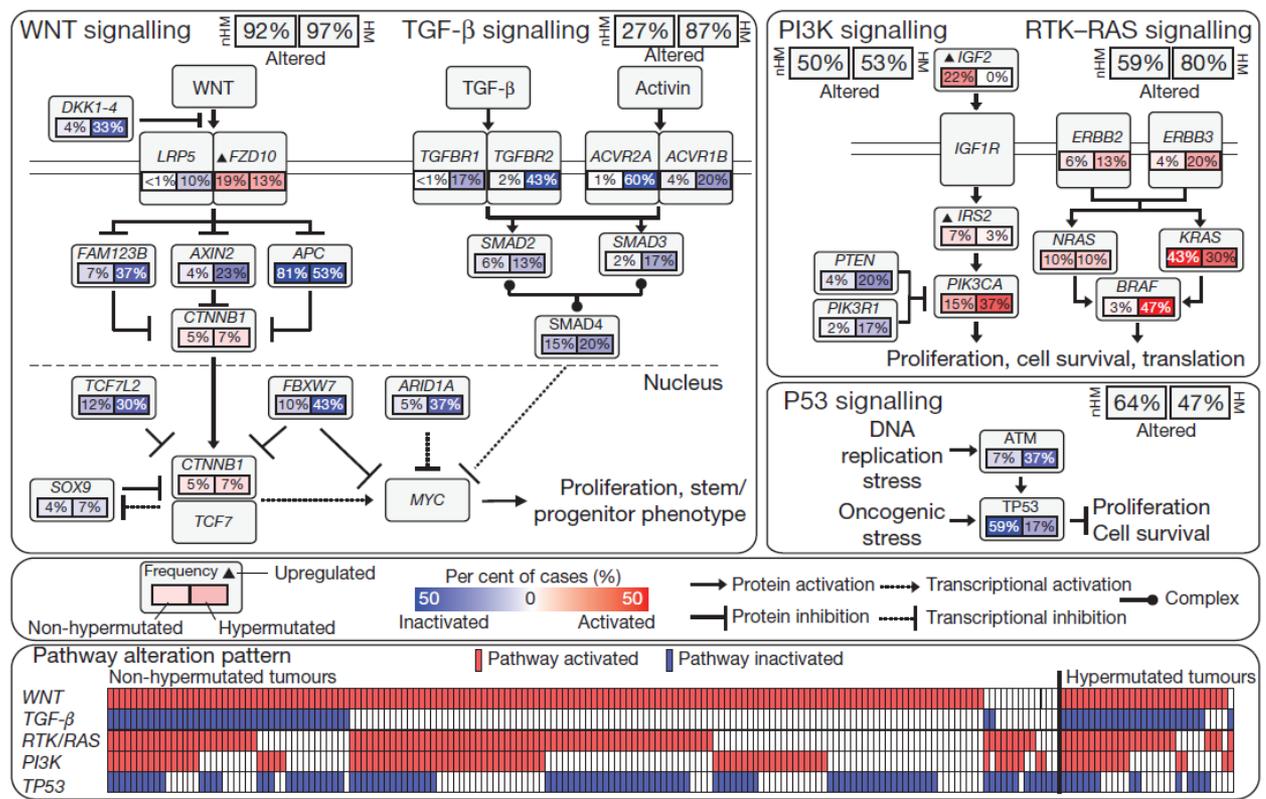
# がんゲノム医療の課題 クリニカルシーケンスに基づく各国の治験推進基盤プロジェクト

	NCI-MATCH(米)	K-MASTER(韓)	SCRUM-Japan(日)
プロジェクト開始年	2015	2017	2015
遺伝子解析パネル	Investigational Use Only	Laboratory-developed Test	Investigational Use Only
治験内容	医師主導治験	医師主導＋企業治験	医師主導＋企業治験
スクリーニングから治験登録への形態	Closed	Open platform	Open platform
関連する治験数	39	15	48
対象疾患	すべての固形がん	すべての固形がん	肺・消化器がん
症例登録数	約6,000例	約1,500例	約10,000例
治験登録率	17%	-	3-5%(NCCEのみでは21%)
終了した治験数	16試験	未	10試験
薬事承認取得	未	未	4剤で取得
臨床ゲノムデータ共有	無	アカデミアのみ	アカデミア66施設＋企業17社
リキッドバイオプシー導入	未	計画中	導入済み
規制対応レジストリ収集	未実施	未実施	収集中

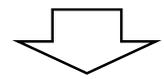
# がんゲノム医療の課題 臓器依存的な分子標的薬の治療効果の障壁

(例) 悪性黒色腫に奏効した分子標的薬が大腸癌には無効だった。

## 米国TCGA(The Cancer Genome Atlas Network): 大腸癌276例の遺伝子変異プロファイル



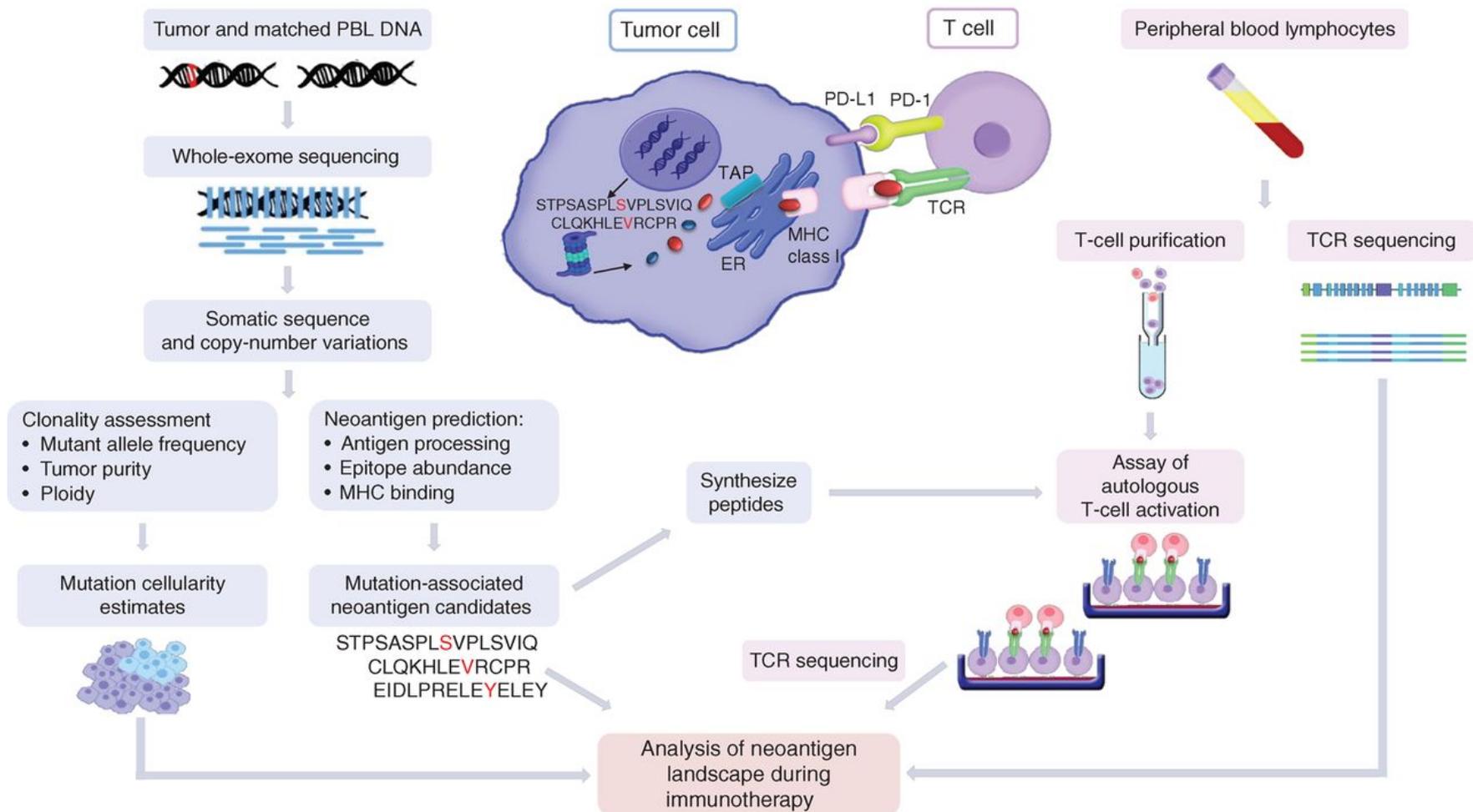
標的遺伝子変異以外の共存する変異や、ゲノム以外のがん細胞の情報もあわせて解釈する必要があるかもしれない。



より多数例のゲノム情報と治療効果を含む臨床情報の集積が必要。

The Cancer Genome Atlas Network. Nature. 2012;487:330-337.を改変

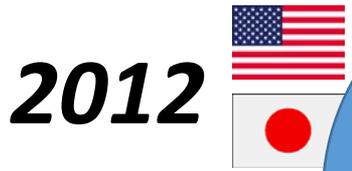
# がんゲノム医療の課題 新たな治療法につながる全ゲノム解析の臨床導入



宿主の免疫機構は、がん細胞に生じた遺伝子変異の結果つくられる変異タンパク質を“非自己”と認識し、がん細胞を攻撃する。全ゲノム/エクソンシーケンスですべての変異を同定し、免疫細胞に認識されるタンパク質断片によって活性化されたリンパ球を投与するテーラーメイド型の免疫療法の研究が進んでいる。

がんゲノム医療の課題  
がんゲノム診断への早期の導入が期待される新規技術

がん関連遺伝子検査の進展



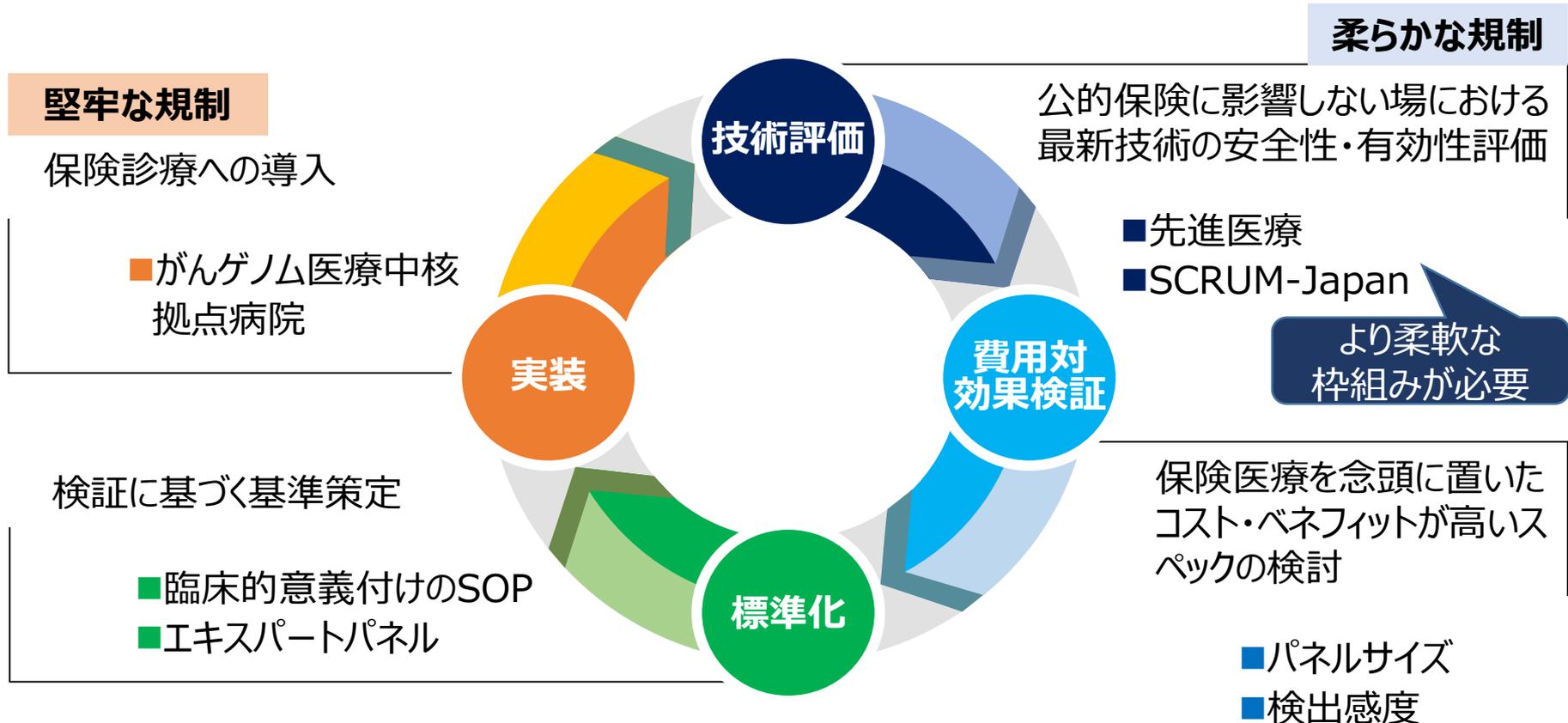
- 全ゲノムシーケンス
- リキッドバイオプシー
- 腫瘍変異量 (TMB)
- ロングリードシーケンス
- 単一細胞解析
- 遺伝子発現プロファイル
- メタゲノム解析
- etc.

臨床応用, NGS

2018  
遺伝子発現プロファイル検査システム  
臨床応用, NGS

ctDNA: (末梢血中の)循環腫瘍細胞DNA  
NGS: 次世代シーケンサー

# 遺伝子検査技術の実用化に向けて



# 本日の配布資料について

配布資料のコピー・転載および本メディアセミナー以外の目的でのご使用はお控えください。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

## お問い合わせ先：広報IR部

報道関係者の皆様：  
メディアリレーションズグループ

Tel: 03-3273-0881

e-mail: [pr@chugai-pharm.co.jp](mailto:pr@chugai-pharm.co.jp)

担当：清水、荒木、三義、山田、横山