

別添 3

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（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

総括研究報告書

研究代表者 中釜 斉 国立がん研究センター 理事長・総長
分担研究者 西田 俊朗 国立がん研究センター 中央病院 病院長
分担研究者 間野 博行 国立がん研究センター 研究所 研究所長

研究要旨 がんのゲノム医療提供体制構築のための基準策定に関して、海外調査も踏まえ、以下の論点抽出・提言をとりまとめた。【 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) 散发性腫瘍については、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クリニカルシーケ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。

A. 研究目的

本研究開始時点の研究計画書に記載した研究班全体の目的は以下の通り：平成 28 年度末までに、我が国における、がんのゲノム医療提供体制に関する提言を行う。具体的には、がんゲノム医療の中核となる医療機関と、中核機関等からの検査結果に基づき医療を行う機関など、ゲノム医療ネットワークとしての分担と連携の中で、それぞれの医療機関が満たすべき要件を抽出する。また、人材の育成と確保に必要な体制についても提言を行う。なお、「がんゲノム医療」として予防・先制医療も含めたものとして提言を行う。

上記研究目的設定の主な背景としては、まず、健康・医療戦略推進会議の下に設置された「ゲノム医療実現推進協議会」の「中間とりまとめ」

(2015.7.30)における、英国の Genomics England、米国の Precision Medicine Initiative 等の、近未来のゲノム医療を主導しようとする欧米諸国の国家的な動きに対して、我が国もゲノム医療関連の研究開発や人材育成等を加速させるべきとの指摘が挙げられる。ついで、同協議会の下に「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」が設けられ、その意見取りまとめ(2016.10.19)には「がんのゲノム医療の提供体制については、海外の取組を参考にしつつ、地域でがん医療を担う医療機関と、高度な技術(検査・解析・解釈等)を要するゲノム医療を担う医療機関の果たすべき役割や機能に留意してゲノム医療提供体制の構築を進める必要がある。具体的な役割や機能については、「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」等において更なる検討を行う」と記載された。

本研究では、これらの指摘等を踏まえ、厚生労働科学特別研究事業として、我が国のがんのゲノム医療提供体制に関する論点抽出と提言を行った。欧米・韓国等の海外調査を踏まえつつ、基本的にがんゲノム医療の expert opinion に基づく取りま

とめであり、H28 年度終了の研究班としては本報告をあくまでも結論とするが、今後、さらに多方面の関係者の検討・議論を重ね、校正・拡充していくべき資料という意味では、論点抽出と提言の素案という位置づけとなる。

B. 研究方法

主として分担研究者及び研究協力者の間の議論を重ねる方法で研究を進めた。抽出された論点と提言は、本研究終了後に、様々な関係者等により、さらなる議論・検討を加える「素案」として活用されることを目指している。そのため、プレゼンテーション・ポンチ絵として、全体あるいは課題毎に取り出しやすい PowerPoint スライド形式の添付資料 1)「がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言」としてまとめた。

その際、株式会社三菱総合研究所(MRI)ヘルスケア・ウェルネス事業本部に、英国・フランスを主体に、米国と韓国も含めて、ゲノム医療の実態の文献調査とヒアリング調査を委託した。その最終報告書が添付資料 2)である。

また、研究班事務局も担当する分担研究者の一人が 2017 年 2 月 6 日(月)から 2 月 10 日(金)まで、英仏のゲノム医療拠点 6 カ所を訪問し、ヒアリングを行った。以上の各種海外調査で得られた情報や展望等を班会議等で複数回にわたって共有し、議論に反映させた。

本研究は最終的に以下の 6 つのサブテーマに分かれて実施した：

【サブテーマ 1】体細胞変異等クリニカルシーケンシングに基づくがんゲノム医療に関する提言

【サブテーマ 2】生殖細胞系列クリニカルシーケンシングに基づくがんゲノム医療に関する提言

【サブテーマ 3】ゲノム情報に基づく散発性腫瘍

の予防・先制医療に関する提言

【サブテーマ4】がんクリニカルシーケンシングの品質管理・保証に関する提言

【サブテーマ5】Regulatory issues/ ELSI/ 医療経済/ 保険診療導入等に関する提言

【サブテーマ6】小児がんにおけるゲノム医療提供体制に関する提言

C. 研究結果

各サブテーマ毎の研究結果の詳細はそれぞれの分担研究報告書に記載されているが、以下にそれぞれの論点抽出と提言の要点を記載する：

サブテーマ1：体細胞変異と個別化治療

1. 体細胞変異等クリニカルシーケンスに基づく「個別化治療」は対象患者が多く優先的に取り組む必要がある。
2. コンパニオン診断（CoDx）として薬事承認される遺伝子診断は一般医療機関で実施可能とする必要がある。
3. 非 CoDx 遺伝子パネルの使用とその後の治療は、未承認薬・適応外使用へのアクセスや医療安全体制の整備など、高い技術的・倫理的要件を満たすがんゲノム医療拠点において実施すべきである。
4. 上記に加えて、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、がんゲノム医療のためのリファレンスデータベース構築が可能なより高度な拠点整備も必要と考えられる。
5. クリニカルシーケンスへの対応が可能な医療職の育成には複数の専門学会の協働、先行実績のある多施設グループの活用に加え、アカデミアと行政の連携による研修会等も有用である。
6. またがんゲノム医療拠点においては診療にあ

たる既存の医療職に加え、ゲノム医療に関わる各種の業務をコーディネートする専門職の配置が望ましい。

サブテーマ2：遺伝性腫瘍の個別化予防

7. 「医療の提供」としては、まずは多遺伝子パネルによる解析、その次の段階として、全ゲノム解析（WGS）によるパネル外の遺伝子の変異検索と、コピー数変異などの構造異常の解析が必要である。
8. 多遺伝子パネルの場合の二次的所見（SF）は遺伝性腫瘍が中心となる。遺伝性腫瘍の確定診断後の一次・二次予防医療を保険診療の枠組で提供する体制の構築が求められる。
9. 上記は未発症の生殖細胞系列病的変異保有者（血縁者等）を含む。
10. WGS の場合は、SF の範囲をどこまで他疾患領域に拡大するかと、他疾患領域との連携体制が課題となる。
11. いわゆる Universal Tumor Screening を含む、遺伝性腫瘍の適切な拾い上げの体制構築が必要である。
12. PARP 阻害剤や、免疫チェックポイント阻害剤など、germline marker による治療選択の機会の増加への対応が必要である。
13. 遺伝性腫瘍の基本的知識を持ち、「個別化治療」のがんのゲノム医療を支援する者の育成・配備が必要である。
14. 遺伝性腫瘍に関する日本人の genotype-phenotype（家族歴を含む）のデータ蓄積が必要である。
15. 個人の臨床ゲノム情報取扱に関するプライバシー及び人権保護と、適切な利活用を促進するための法整備が必要である。

16. 小児がんの特性を理解した、十分な医療提供体制の対応が必要である。アセントや自己決定権の問題、成長に寄り添う継続的関わりの必要性、親子・きょうだい関係への影響など、特別の配慮が求められる。

サブテーマ3：散発性腫瘍の個別化予防

17. 遺伝性腫瘍以外の、散発性腫瘍に対しては、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。
18. しかし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、疾病罹患の関係、および臨床的有用性（行動変容））の蓄積が必要であり、それに基づく個別化予防実用化のための研究開発が求められている。
19. 今後のリスク予測に基づく予防の研究開発に関する提言：
- 絶対リスクのデータとそれに基づくリスク評価が必要。その際、単一疾患に対する利益・不利益だけでなく、疾病横断的な視点や健康寿命の延伸の観点から個人に最適な予防法・健康増進法の選択が求められる。
 - 一次予防の生活習慣改善は遺伝学的リスクで層別化せず、国民全員が行うのがよい。
 - 一次予防の化学予防は、高リスク群（遺伝素因及びそれ以外の因子による層別化）を対象にすべき。
 - 二次予防の検診は、リスクに応じた検診手法の選択および提供システムの構築を行うべき。
 - 行動変容を起こさせるための介入プログラム等の開発と実用化に向けた実践科学研究（Implementation Science）を推進すべき。

サブテーマ4：クリニカルシーケンスの品質

管理および品質保証

クリニカルシーケンスに用いられる遺伝子検査は、用途や薬事承認の有無などから、以下の4種に分類される。

コンパニオン診断薬（CoDx）として承認されている単一遺伝子検査（現在すでに診療に用いられている従来型の遺伝子検査）

CoDxとして一部の遺伝子が承認されている多遺伝子パネル検査（対応する分子標的治療薬の投与の可否を判断するために用いられる多遺伝子パネル検査）

遺伝子プロファイリング検査として承認されている多遺伝子パネル検査（薬剤選択の目的だけでなく、がん種の診断や予後に関わる情報の入手などを目的とした遺伝子プロファイリングのための多遺伝子パネル検査）

未承認の多遺伝子検査（薬事承認を得ていない多遺伝子パネル検査や、全エクソームシーケンス、全ゲノムシーケンスなど、ゲノム網羅的な遺伝子検査）

上記の分類を踏まえ、クリニカルシーケンスにおける品質管理・品質保証に関する提言は以下の通り：

【施設基準関連】

20. 薬機法承認を得ている の遺伝子関連検査を院内検査室において施行する際は、内部精度管理・外部精度管理体制が整った検査室で行うことが求められる。
21. の未承認の遺伝子関連検査をクリニカルシーケ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）の外部認証等を得た検査室で行うことが求められる。
22. 院外検査として委託する場合は、外部承認を

得て品質管理への信頼性が担保された衛生検査所に依頼することが求められる。

【組織基準関連】

23. 院内検査室には、遺伝子検査をよく理解し、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・診断までを責任をもって対応する医師が必要である。
24. 米国では Molecular Pathology として専門医制度も確立されている分野であり、分子病理学会 (Association of Molecular Pathology: AMP) から、各種遺伝子検査についてのガイドラインが発行されている。本邦でも、新たな分野として分子診断医となる専門的知識のある医師を育成していく必要がある。

サブテーマ 5 : Regulatory issues/ ELSI/ 医療経済/ 保険診療導入等

25. 国民皆保険下でゲノム医療の実現を考えると重要であり、平成 30 年度診療報酬改訂において、次世代シーケンサーを用いたゲノム医療を診療報酬に組み込むことは、がん医療の分野で科学の進歩の恩恵を国民に幅広く提供し、健康寿命の延伸において世界をリードできる千載一遇機会である。高額のコンプニオン診断薬に依存して高額抗がん剤投与の要否を判断せざるを得ない現在の世界の医療提供体制にも一石を投じることになる。
26. 遺伝性腫瘍を巡る診療における倫理面での体制充実が必要である。一方、体細胞遺伝子異常を巡るゲノム医療においては、その導入に被験者保護上の大きな障害は無い。
27. 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。
28. ゲノム医療に関する医療経済分析を今後の推

進研究課題とすることも合わせて重要である。

サブテーマ 6 : 小児がんにおけるゲノム医療提供体制

広義にゲノム診断を必要とする小児がんの対象者数は年間の発症者数とほぼ同じ 2,000-2,500 人と推定される。小児がんは以下のように成人のがんとは異なる特性を持つので、サブテーマ 1 ~ 5 横断的に論点と提言を検討しとりまとめた。

29. 小児がんのゲノム医療提供体制を構想する場合に留意すべき主な特性は下記の通り :

- i) 希少がんとして、エビデンスの蓄積や臨床試験、各種医療技術の薬機法承認・保険適用、多職種にわたる専門家の確保、国民への情報提供、医療及び研究の財源等、様々な面で課題を抱える。
- ii) 成人のがんと異なり、臓器ごとの区分ではなく、腫瘍細胞ごとの特性に応じて診断・治療がなされるため、従来の病理組織学的な分類に加え、分子遺伝学的な性質による診断や予後予測の意義が高く、ゲノム診断の目的は必ずしも治療の分子標的の同定に限定されない。
- iii) 大部分の症例が化学療法に対する反応性を有し、その多くが根治目的であることから、結果的にほぼすべての疾患において鑑別診断および病型診断のためにゲノム診断が必要となる。
- iv) 治療後に長い人生を持つので、二次がんや晩期障害等に対する長期にわたる対応が必要である。
- v) 背景として遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子の生殖細胞系列変異を有する割合が相対的に高く、本人・家族のがん予防に加えて、本人の治療法選択等においても必要な情報となる。

- vi) ゲノム診断の説明と同意は代諾者（親など）が対象になり、成長後の結果報告と、小児を専門とする遺伝カウンセリング等が必要である。
- 30. ゲノム検査の手法としては、多様な遺伝子が解析対象となることから、個々の検査を Laboratory Developed Test (LDT) で行っている現状があり、品質管理と検査体制の確保との両立を進める必要がある。
- 31. 将来的には全ゲノム解析へと移行すると推測されるが、現時点では小児がんに対応した対象遺伝子を組み込んだ多遺伝子パネルによる解析系が確立されることが望ましい。
- 32. ゲノム医療を実際に応用する臨床試験体制の整備がなされるべきである。
- 33. 小児がん特有の問題に対応できるような遺伝カウンセリングなどの支援体制を整えることが重要である。
- 34. 上記の小児がんの希少性と特殊性を鑑み、成人がんに対するゲノム医療提供体制と連携しつつも、小児がんゲノム医療提供体制の拠点化が不可欠である。

D. 考察

本研究の課題である「ゲノム医療提供体制構築のための基準策定」においては、初めから、がんゲノム医療に関わる多様な立場・職種、あるいは利害関係をもつ可能性のある関係者を多数かつ漏れなく・広く集めての議論は困難であり、本研究ではその6ヶ月の研究期間において、海外の文献等公開情報の調査や、個別ヒアリング・現地訪問調査の結果を踏まえ、主として分担研究者及び研究協力者の間の議論を重ねる方法で研究を進めた。抽出された論点と提言は、本研究終了後に、「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」をはじめ、様々な関係者等により、さらなる議論・検討

を加える「素案」として活用されることを期待している。

本研究班発足後、厚生労働省は「制度的対応を含め、国内の医療従事者や研究者の力を結集し、コンソーシアムを形成しながら最先端のがんゲノム医療を国民に提供するため、新たに必要となる機能や役割を明らかにするとともに、がんゲノム医療提供体制構築の具体的な進め方を検討する」がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会を設置し、2017年3月29日に第1回の会議を開催した。本報告書を執筆している2017年5月現在、公開されている2017年4月25日の第3回懇談会資料の論点（案）を見る限り、本研究班での議論の多くとも合致する内容となっている。本報告書のとりまとめを機に、さらに様々な機会を捉えて、本研究班が抽出した論点と提言素案を、患者・家族と国民、様々な職種のがん医療関係者、がん研究者、関連産業の関係者、行政担当官等に届け、議論の深化と適確な施策の迅速な実現等に貢献していきたい。

E. 結論

がんゲノム医療提供体制構築のための基準策定を想定して、以下の6サブテーマに切り分けて、海外文献・ヒアリング調査と、研究班関係者を中心とした議論の積み重ねにより、論点抽出と提言を素案としてとりまとめた：1) 体細胞変異等クリニカルシーケンシングに基づくがんゲノム医療に関する提言、2) 生殖細胞系列クリニカルシーケンシングに基づくがんゲノム医療に関する提言、3) ゲノム情報に基づく散发性腫瘍の予防・先制医療に関する提言、4) がんクリニカルシーケンシングの品質管理・保証に関する提言、5) Regulatory issues/ ELSI/ 医療経済/ 保険診療導入等に関する提言、6) 小児がんにおけるゲノム医療提供体制に関する提言。本研究の報告書及びその添付資料は、今後、がんゲノム医療に関わる多方面の関係者によるさらなる議論・検討の

資料・素案として活用されることを願っている。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

本研究成果を直接発表したものは無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し