

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

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中釜 斉
国立研究開発法人国立がん研究センター

平成29（2017）年3月

目 次

1 . 総括研究報告書

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	3
------------------------------------	---

総括研究報告書添付資料 1): 「がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言」

総括研究報告書添付資料 2): 「三菱総合研究所_がんゲノム医療海外文献調査報告書」

2 . 分担研究報告書

(1) サブテーマ 1

体細胞変異等クリニカルシーケエンシングに基づくがんゲノム医療に関する提言	10
--	----

(2) サブテーマ 2

生殖細胞系列クリニカルシーケエンシングに基づくがんゲノム医療に関する提言	22
--	----

(3) 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	26
------------------------------------	----

(4) サブテーマ 4

がんクリニカルシーケエンシングの品質管理・保証に関する提言	34
-------------------------------------	----

(5) 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	37
---	----

(6) 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	43
-------------------------------	----

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スの品質管理・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：
- i) 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。
 - ii) 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。
 - iii) 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。
 - iv) 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。
 - v) 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

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
分担研究報告書

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

分担研究者 大津 敦 国立がん研究センター 東病院 病院長
分担研究者 土井 俊彦 国立がん研究センター 東病院 副院長
分担研究者 吉野 孝之 国立がん研究センター 東病院 消化管内科長
分担研究者 土原 一哉 国立がん研究センター 先端医療開発センター ゲノム TR 分野長
分担研究者 山本 昇 国立がん研究センター 中央病院 先端医療科長
分担研究者 河野 隆志 国立がん研究センター 研究所 ゲノム生物学研究分野長
分担研究者 市川 仁 国立がん研究センター 研究所 臨床ゲノム解析部門長

研究要旨

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。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機関で実施可能とする。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。これに加えて、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。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。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。

A. 研究目的

特に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して、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、人材育成と確保に必要な体制についても提言を行う。

B. 研究方法

「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」の「がんのゲノム医療」に関する議論から以下の論点が抽出される：

1. ゲノム医療に関する知財の確保。
2. 臨床ゲノム検査に関する品質管理・品質保証の基準の設定
3. 臨床ゲノム検査結果を患者に返すための手順の策定

4. 現行の認定制度との関係性を検討しながら、がん医療に習熟した遺伝カウンセラーや看護師・CRC・相談支援担当者等を育成するシステムの構築。
5. ゲノム情報に基づきがん治療を選択する場合は、ゲノム情報と医学の両者に精通した医師・研究者・ゲノム情報解析の産業界に携わる人材の協働の実現。
6. 特に希少がん、難治がん、小児がん対策に役立てることを重点的に検討。
7. 上記 6.を含めたがんの個別化医療・研究・医療現場に還元できる一元的データベースの構築。

なお、がん領域では、既に薬機法承認を受け、保険診療として全国の医療機関で実施されている「遺伝子医療」も存在する。これらは、主として単一の標的遺伝子の体細胞変異や発現異常等をコンパニオン診断薬で診断し、該当する分子標的薬を用い

る治療である。一方、本研究ではより近未来の「ゲノム医療」として直近の課題である、次世代シーケンサーを用いた多遺伝子パネルを用いるがんの個別化治療提供体制を主たる検討項目とし、それに伴って検出される偶発的・二次的所見としての遺伝性腫瘍等の変異保有者への対応について検討する。

以上の論点を中心に、特に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して調査・検討を行い、それを元にサブテーマ横断的・全体的議論を重ね報告書としてまとめる。

C. 研究結果

D. 考察

E. 結論

以下、C. ~E.をまとめて記載する。

(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

がん細胞特有の遺伝子の構造異常（体細胞変異）や遺伝子発現の異常は病変部に限局し病状とともに変化し得るゲノム情報であり、がん細胞・組織の生物学的特性を決定付けている。これらのゲノム情報と臨床情報を統合し、がんの本態解明を進め、創薬・医療機器開発・バイオマーカー開発に結びつけることによって、鑑別診断 (diagnosis)、予後予測 (prognosis)、治療効果予測 (prediction) の精度が向上し個別化治療・創薬への道が開ける (図 1)。

がんの2つのゲノム医療：個別化治療と個別化予防

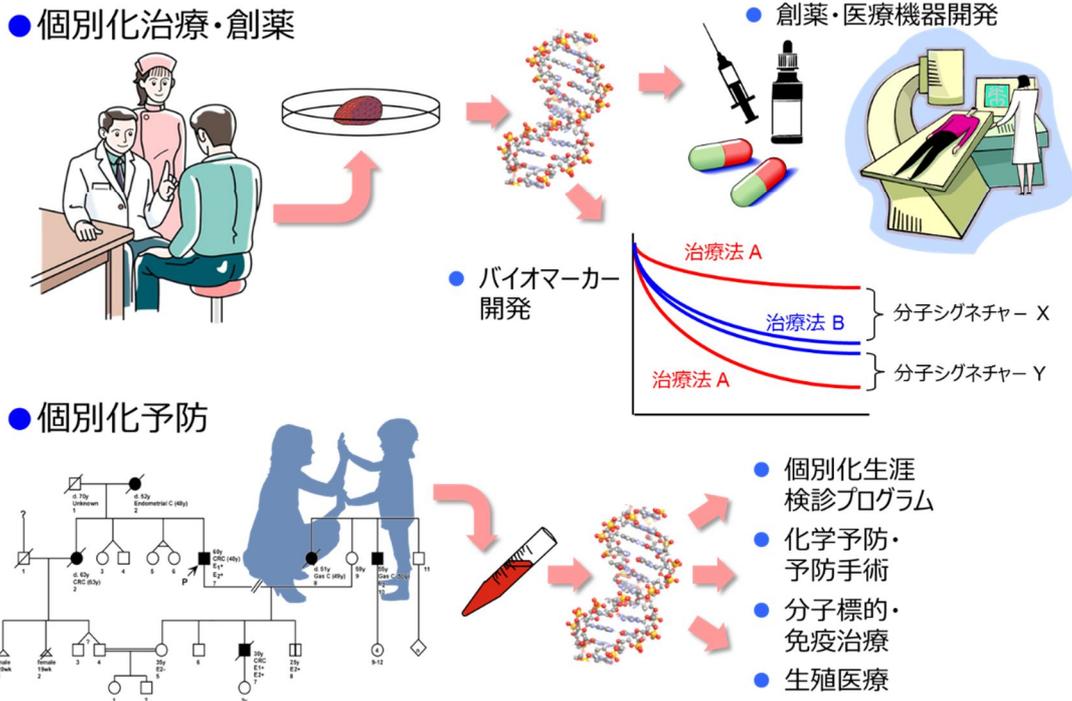


図1. がんの2つのゲノム医療：個別化治療と個別化予防

体細胞（がん細胞）ゲノム診断はクリニカルシーケンシング（診療のために、主治医の指示で行い、その結果が主治医に報告される塩基配列解析）または遺伝子発現解析を利用して行われる。近年がん細胞・組織の生物学的特性を規定するタンパク質の制御を目的に開発される分子標的薬が各種進行がん治療の主流となるとともに、治療開始前に効果予測に有用なゲノム情報を入手し、治療薬の有効性・安全性を向上させるコンパニオン診断の重要性が高まっている。コンパニオン診断の臨床応用が先行している肺がん、消化器がんを中心にすでに遺伝子関連検査が実用化されており、平成28年度診療報酬改定において肺癌 EGFR 遺伝子検査、大腸癌 K-ras および RAS 遺伝子検査、消化管間葉系腫瘍 c-kit 遺伝子検査成人、悪性黒色腫 BRAF 遺伝子検査、T 細胞白血病/リンパ腫 CCR4 タンパク質（フローサイトメトリー法）および HER2 遺伝子標本作製、ALK 融合遺伝子標本作製が保険償還されている。今後、新規治療薬、治療効果予測バイオマーカー開発の進展とともに対象疾患および関連するゲノム診断も増加が予想され、数十から数百種類の複数のゲノムバイオマーカーを同時に診断可能な多遺伝子パネルの開発が進んでいる。

従来の単一の遺伝子あるいは特定のホットスポットを解析する遺伝子検査に対し、多遺伝子パネルないし網羅的ゲノム解析に基づくゲノム診断は個別の症例についてより詳細で迅速な診断を可能とする一方、高度な解析技術の品質管理・品質保証、格段に増大する臨床的有用性の判断に必要な情報の収集と管理（データベース）、それらの情報に基づいた患者への検査結果返却の方法、ゲノム科学が医療双方に精通した医師等の人材の確保、検査の途中で発生する偶発的な所見に対する対応、治療可能なゲノム異常に対応する治療薬の開発などその実用化のためには解決しなければならない課題がまだ残っている（図2および3）。

ターゲット／全エクソン／全ゲノムシークエンス

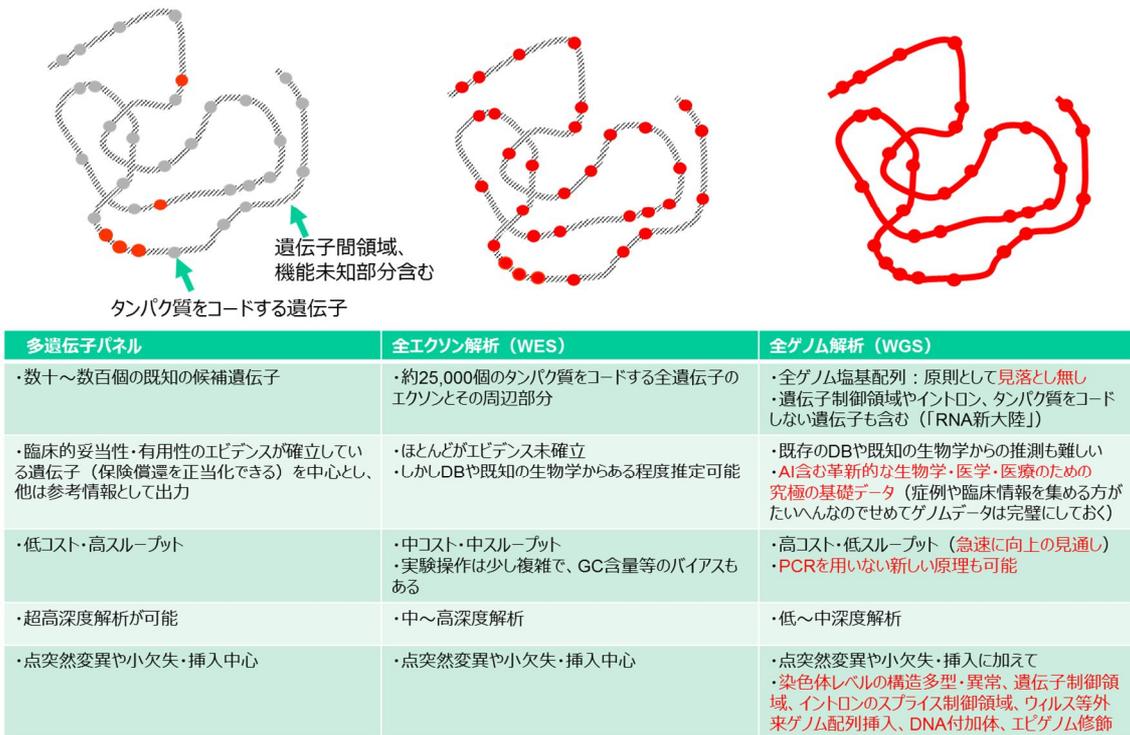


図2. 多遺伝子パネルと網羅的ゲノム解析 (全エクソン解析、全ゲノム解析) によるゲノム診断の特徴

クリニカルシークエンスの進化の展望

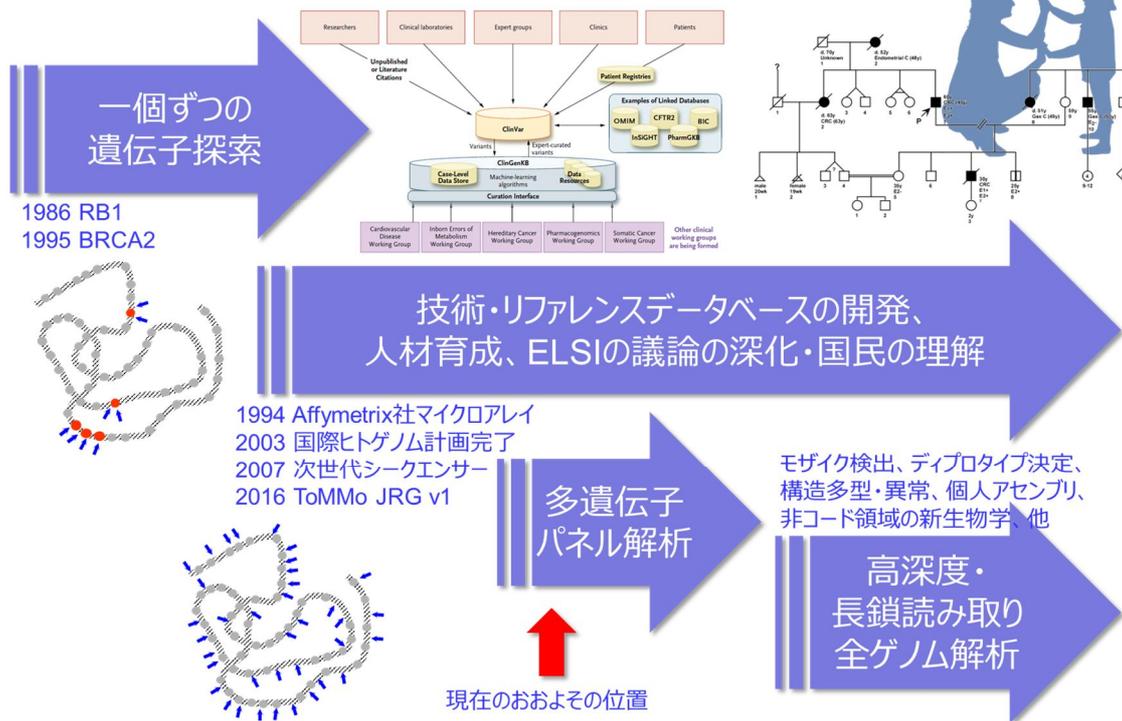


図3. クリニカルシーケンシングの進化と展望

国内においてこうした体細胞ゲノム診断の対象となる症例数は低位推計で 16.4 万人、高位推計で約 40 万人と推定され、そのうちゲノム診断によって個別化治療が実施される症例もそれぞれ 7.7 万人ないし 15 万人と予想される（図 4 および 5）。

がんゲノム医療対象者の推計（1/31/2017）

1. 定義：

- 体細胞（がん細胞）ゲノム診断
 - ✓ クリニカルシーケンシング（＝診療のために、主治医の指示で行い、その結果が主治医に報告される塩基配列解析）または遺伝子発現解析であって、
 - ✓ 多遺伝子パネル以上の解析を対象とする（単一の遺伝子あるいは特定のホットスポットを解析する遺伝子検査は含まない）。
- 生殖細胞系列ゲノム診断
 - ✓ 多遺伝子パネル以上のクリニカルシーケンシング。
 - ✓ 単一の遺伝子の塩基配列解析を含む。

2. 推計：

がんゲノム医療2大区分	推計の幅	ゲノム診断対象者	ゲノム診断に基づく個別化治療または予防対象者
体細胞ゲノム医療	①低位推計	16.4万人	7.7万人（治療）
	②高位推計	40万人	15万人（治療）
③生殖細胞系列ゲノム医療		2.8万人	8,000人（予防）

図 4 . がんゲノム医療対象者の推計

がんゲノム医療対象者の推計の根拠：Somatic（1/31/2017）

1. 推計の根拠：

- 体細胞ゲノム診断の適応範囲を狭く限定した低位推計
 - ✓ 早期承認・保険適用が求められる対象者数として、下記の3大がんのみについてそれぞれ推計し、合算。
 - A) 大腸がん：GI-SCRUMの例を参考に、上記の【定義】に基づき、「ゲノム診断」の対象者と、その結果に基づき「治療」が必要となる対象者を推計（NCCE吉野先生 1/26/2017）。
 - B) 肺がん：LC-SCRUMの例を参考に、同上（NCCE後藤先生 1/25/2017）。
 - C) 乳がん：Oncotype DXの例を参考に、「ゲノム診断」の対象者を推計する（Oncotype DXの場合、術後補助化学療法の適応予測であり、分子標的治療・免疫治療等の選択は行わないため）（NCCH清水千佳子先生）。
- 適応範囲を広くとらえた高位推計
 - ✓ …次の段階として保険診療体制下に組み入れるべき全ての対象者数を推計する：
 - D) 全てのがん種の、化学療法を希望する全症例（小児～成人）がゲノム診断の対象となる：TOP-GEARの例を参考に推計。

2. 推計：

- 低位推計値「ゲノム診断対象者/ そのゲノム診断情報に基づいて行われる個別化「予防」・「治療」の対象者」
 - A) 大腸がん＝「54,320人/ 28,246人」（2015年のNCCの集計によれば大腸がん罹患数は135,800人、そのうち薬物療法の適応となるのは40%で、54,320人）
 - B) 肺がん＝「7.7万人/ 48,510人」（肺がん新規発生患者数は11万人/年、その70%＝7.7万が非扁平上皮非小細胞肺がんであり、遺伝子スクリーニングの主な対象）
 - C) 乳がん＝「32,290人/ 0人」（2016年の乳がん罹患予測は9万人、それに腋窩リンパ節陰性・少数陽性85%、ER+HER2- 67%、閉経後63%等を組み合わせて32,290人）。
 - A) + B) + C) = 「16.4万人/ 7.7万人」
- 高位推計
 - D) 全てのがん種＝「40万人/15万人」（2016年の全がん罹患予測101万人、そのうち40%が化学療法を希望。TOPICS-1では45%にactionable mutation同定）

図 5 . がんゲノム医療対象者の推計の根拠

(2) 体細胞変異等クリニカルシーケンシングに基づくがん個別化治療における課題

がんゲノム医療は、「入口」にあたる患者ニーズの主目的により個別化治療（自分のがんを治療したい）と個別化予防（自分や家族のがんを予防したい）に大別される。このうち体細胞変異等クリニカルシーケンスが重要な役割を果たす「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、優先的に取り組む必要がある。

ゲノム医療における「個別化治療」に関する主な論点と方針は下記の通りである。

1. 診断に用いる方法は多遺伝子パネルか網羅的解析（全ゲノムシーケンシング、WGS）か：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。しかし一部の症例については網羅的解析併用の有用性が予想されるので、研究的医療の枠組みでの実施についても検討の必要がある。
2. 一次的所見（PF）の取扱い：鑑別診断や治療薬選択のコンパニオン診断（CoDx）のための体細胞遺伝子変異の利用は既にわが国における保険診療の枠内で実施されている。CoDx 対象の遺伝子を複数搭載したパネル検査が実用化されつつあるが、検査に用いる試薬、解析機器が承認されており、CoDx の対象となる治療薬の適応も承認されているなど、薬事的に確立し質保証が担保された検査については従来と同じく通常の保険医療機関において実施を可能とし均てん化に努めるべきである。一方、未承認薬・適応外使用の標的分子の検索など、薬事的には確立していないが臨床的有用性が期待されるゲノム診断については、一定の要件を満たす拠点的な医療機関において多遺伝子パネルあるいは全ゲノムシーケンシング（WGS）による診断を可能とするべきである。
3. 個別化治療の「出口」を明確化する：ゲノム診断により有効性が期待できる治療法が推定された場合、拠点的な医療機関では責任をもって安全な治療が行われるようにしなければならない。未承認薬・適応外使用へのアクセス体制や医療安全体制の状況などをふまえ、がんゲノム医療拠点を分類するべきである。
4. 二次的所見（SF）への対応：二次的所見（SF）は「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する。主に生殖細胞系列を解析する場合に発生するが、体細胞変異の診断に多遺伝子パネル、WGS を用いる場合にも SF が発生する可能性がある。SF が発生した場合の適切な対応の可否などをふまえ、がんゲノム医療拠点を分類するべきである。
5. 遺伝カウンセリング：主に生殖細胞系列を解析する場合に必要なが、多遺伝子パネル、WGS を用いる場合に必要となる可能性があり、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べきである。
6. 人材育成：クリニカルシーケンシングの解析妥当性の判断、診断結果の臨床的有用性の判断、倫理的・法的・社会的課題への対応などが可能な人材を計画的に育成する必要がある。下記のような選択肢（組み合わせを含む）が考えられる。
7. がんや当該疾患領域、遺伝学等の複数の専門学会の協働
8. 研究として十分な先行実績のある多施設グループ等の経験を教育や普及活動に活用
9. アカデミアと行政の連携による研修会等
10. データベース登録：がんゲノム情報野集約・管理・利活用を図るため、多遺伝子パネル・WGS 解析症例の情報の一部のデータベース登録義務を課す。被験者には研究への二次利用のための説明と同意を行う。

特に、個別化治療の「出口」を明確化するためには、薬事的な臨床のエビデンスが未だ確立していないが治療選択に有用なゲノム情報が得られた場合の対応が必要である。CoDxに基づく使用が承認されていない場合に有効性が期待できる治療薬を適応外使用する方法として以下が考えられる。

1. 企業・医師主導治験での実施：承認（効能追加）には直結するが、コストおよび現場の負担（医師主導治験の場合）が大きい。
2. 先進医療B：コストおよび現場負担は若干軽減されるが、承認への道筋が不透明。
3. 症状詳記：小児がん・希少がん等によっては企業治験を含めた臨床試験そのものが少なく、外国のエビデンスを参考に治療を行う。
4. 自由診療：患者の経済的負担とともに、エビデンスなしの治療となり、安全面や倫理的な問題が生じる場合がある。

これに対し、クリニカルシーケンスを先行して実施している各国の状況は以下のとおりである。

1. 米国では適応外使用（off-label use）はある程度認められているが、必ずしも保険償還されるわけではない。
2. フランスの Le programme AcSe や米国の NCI-MATCH 等のプログラムは、CoDx 候補の遺伝子について診断を行い、対応する複数の治療薬の第 II 相臨床試験に患者を導出する仕組みである（basket trial）。それにより安全性・有効性のデータも集められる。
3. 米国の規制当局（FDA）の NCI-MATCH に対するスタンスは、探索的試験の位置づけであり、この結果のみで公的な保険償還を認めるというものではない。しかし希少がんなど大規模な検証試験を実施することが難しい疾患に対して今後どのような対応をとるのかは明らかではない。
4. 韓国では EGFR や Ras など CoDx 相当の遺伝子を必ず含めることを条件に、数十から数百遺伝子を LDT (lab-developed test) として検査するものに対して約 15 万円の保険点数をつけ、その半額を公的保険でサポートするプログラムを開始した。一方、これに対応する承認薬は少なく、off-label use も困難である。公的保険でサポートされた遺伝子検査の結果を利用して各種の治験との連動を図る K-MATCH というシステムが構想されている。韓国では新薬の製造販売承認と保険償還は必ずしもリンクしておらず、K-MATCH での治験がそのまま保険償還に結び付くのかは不明である。

これらの状況をふまえ公的保険償還での国民皆保険を基盤とするわが国においては、当面はゲノム医療の臨床研究等が実施できる（ゲノム・遺伝子検査の結果を的確に解釈できる等）施設において、科学的な合理性に基づき遺伝子検査の対象疾患や薬物療法の治療ライン（標準治療が無効となった症例など）も限定し GCP (Good Clinical Practice) に準拠した治験として実施し質の高い臨床データを蓄積することが望ましい。こうした治験を推進するために希少フラクション症例レジストリを充実させ、ヒストリカルコントロールデータとして活用することで単アームの第 II 相試験の結果からも治療薬の有効性を証明できる仕組みなど、治験基盤の充実が必要である。

将来的には、薬事制度の改革により、例えば、厳格な市販後調査が出来る施設への施設限定による早期承認制度の構築、治験の適格条件を満たさない症例等について疾患レジストリへの登録により安全性・有効性をモニタリングする仕組み等を検討すべきである。

(3) 個別化治療のがんゲノム医療の拠点構想

以上に述べたように体細胞変異等クリニカルシーケンシングに基づくがん個別化治療を安全に実施するためには高い技術的、倫理的要件を満たす必要がある。そのため当面は高度ながんゲノム医療が実施可能な拠点的な機関を指定し実施していくことが適切だと考えられる(図6および7)。

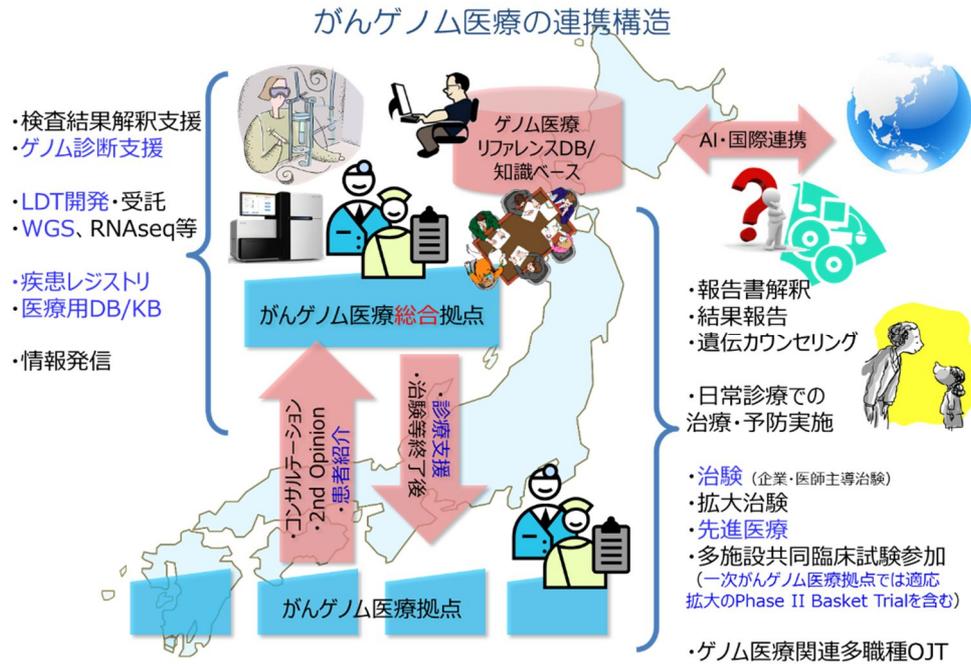


図6. がんの個別化治療のためのがんゲノム医療拠点と連携構造



	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	・CoDx ・多遺伝子パネル (がん組織のみ・ CoDx相当データのみ)	・Phase II/III (既承認薬)	・発生せず	
がんゲノム 医療拠点	~20	(上記に加えて) ・多遺伝子パネル (がん組織のみ・Fullデータ) (がん・非がん組織) など、複 数のパネル	(上記に加えて) ・P II/III (適応外使用のumbrella/ basket trial含む) ・先進医療 ・P I	・遺伝性腫瘍	・疾患レジストリsite?*
がんゲノム 医療総合 拠点	~2	(上記に加えて) ・WGS (先進医療X?) ・RNAseq等omics	(上記に同じ)	(上記に加えて) ・他疾患領域の 遺伝性疾患 (病院連携等による)	(上記に加えて) ・臓器及びライフステージ 横断的対応 ・医療用DB/KB site†

* 個別の臨床試験への登録可否をスクリーニングするために必要な、本人及び臨床情報へのアクセスが可能であること。
† 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業に協力・協働し、がんゲノム医療のためのリファレンスDBを構築。

図7. がんの個別化治療のためのがんゲノム医療拠点の要件

CoDxとして用いられる遺伝子診断(多遺伝子パネルを含む)のオーダー・検査(質保証された外部検査機関への委託を含む)・報告・その後の保険治療は、がん治療を行う一般の医療機関で実施可能とする。一方、CoDx多遺伝子パネルの適応外使用や、非CoDx遺伝子プロファイルパネルの使用と、その後の治療(研究的医療・保険外診療)を実施可能ながんゲノム医療拠点を2段階で整備する。

がんゲノム医療拠点(全国20カ所程度)における対象患者として以下の要件が想定される。

1. 標準治療が終了している、もしくは終了の見込みである。
2. 検査のturn-around timeやその後の適応外使用(臨床試験等)に要する時間を考え、3ヶ月以上の予後が見込める。臨床試験に参加できる臓器機能が保たれている、重篤な併存疾患が無い。
3. 対象患者が下記のような点に関し、多遺伝子パネル検査を必要とする。
【先駆け審査指定された「遺伝子プロファイルパネル検査」の臨床的意義】
 - A) 治療効果が期待される医薬品(治験段階含む)が存在する
 - B) 既承認薬の適応・未適応がん種への使用の選択
 - C) 投与を予定する未承認医薬品の治療効果予測
 - D) 免疫チェックポイント阻害剤等による治療効果の予測
 - E) がん種の診断
 - F) 予後に係る情報の入手
 - G) 原発不明がんのがん種の特特定
 - H) 再発がんの診断
 - I) 重複がんの診断
 - J) 薬剤耐性獲得がんの治療法の選択
 - K) 遺伝性腫瘍の診療手法の選択
4. 必要な試料が入手可能である。
5. 多遺伝子パネル診断やその後の治療が保険外診療となると予想されるが、先進医療等が適用される場合の自己負担に同意している。
6. データベース(患者レジストリ)への登録に同意している。
7. がんゲノム医療拠点においいて適応外使用(治験、拡大治験、その他の臨床試験、先進医療B、患者申出療養など)が実施できる。

以上を満たす患者が、各拠点毎に、年間500例(例:国立がん研究センター中央病院の当面の目標は1,000例)と見込むと、20拠点で年間約10,000例の診断を行うこととなる。

がんゲノム医療拠点は上記の条件を満たす症例の登録、多遺伝子パネルによる診断と治療が安全に実施可能な施設とする。多遺伝子パネルによるシーケンス等は十分に質保証されたゲノム臨床解析拠点で実施することとする。ゲノム臨床解析はアカデミア自施設での実施に加え外部検査機関への委託を含むものとする。

これに加えて、臨床検体を用いたWGSなどの網羅的解析が実施可能で、より広範な知識ベース等を援用して臨床的解釈が可能な「がんゲノム医療総合拠点(全国2カ所程度)」の整備が必要と考えられる。が

んゲノム医療総合拠点においてはがんゲノム医療のためのリファレンスデータベースの構築も行うことが望ましい(図8)。

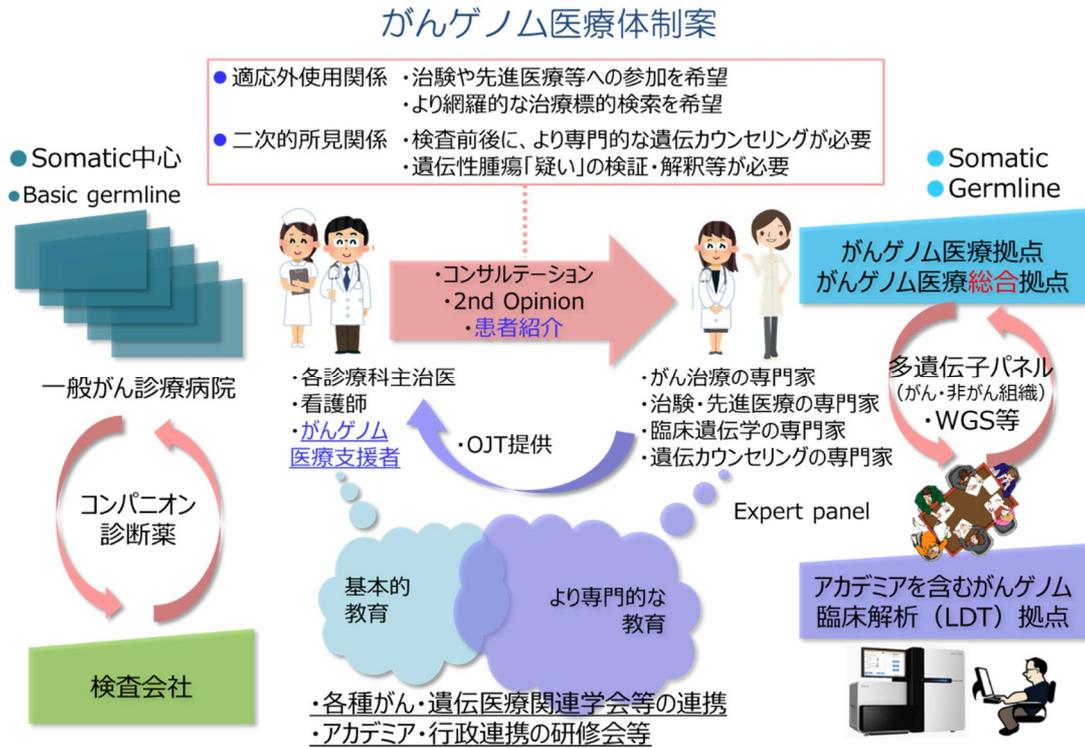


図8. がんゲノム医療に求められる体制

なお、2017年4月25日に開催された厚生労働省がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会では、がんゲノム医療を提供可能な医療機関の整備に関して、「がんゲノム医療中核拠点病院(仮称)」(「中核病院」という)を指定し、当面ゲノム医療を提供することを提案している。中核病院の指定に当たって重要な観点として以下の8点が示されている。

1. パネル検査を実施できる体制がある(外部機関との委託を含む)
2. パネル検査結果の医学的解釈可能なエキスパートパネルを有している
3. 遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である
4. パネル検査等の対象者について一定数以上の症例を有している。
5. パネル検査結果や臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができ、必要な情報については「がんゲノム情報管理センター(後述)」に登録することができる。
6. 一定数以上の患者につき手術検体等を新鮮凍結保存可能である
7. 医師主導治験等の実施について適切な体制を備えている。
8. 医療情報の利活用や治験情報の提供等について患者等にとって分かりやすくアクセスしやすい窓口を有している。

(4) がん個別化治療の診療支援・人材育成体制構想

がんゲノム医療拠点において安全に診療を実施するためには、診療にあたる医師、薬剤師、看護師、検査技師等に加え、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(図9および10)

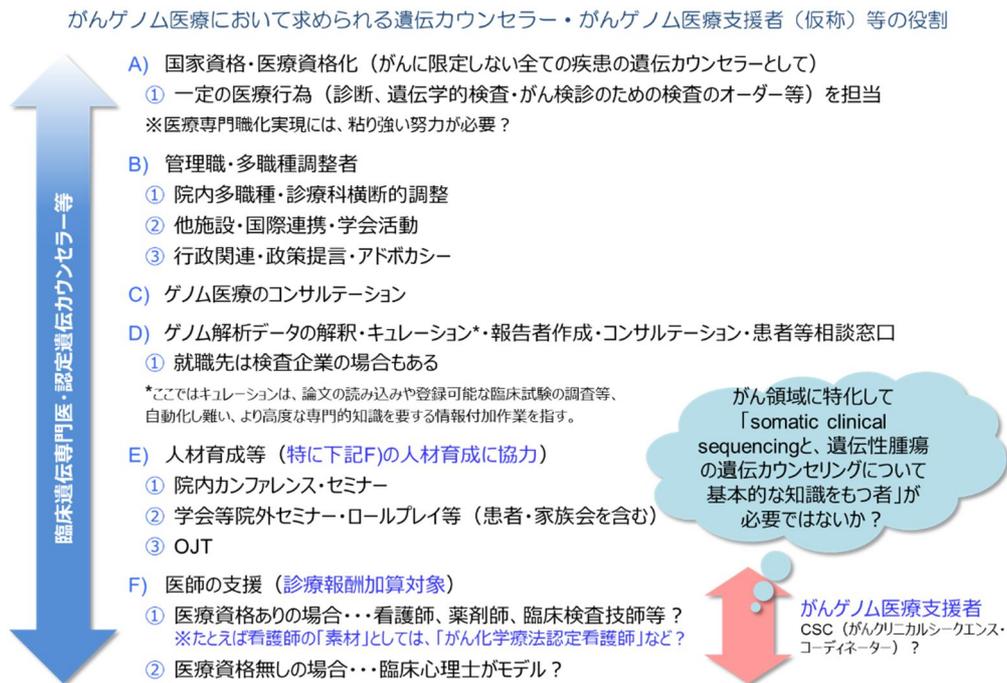
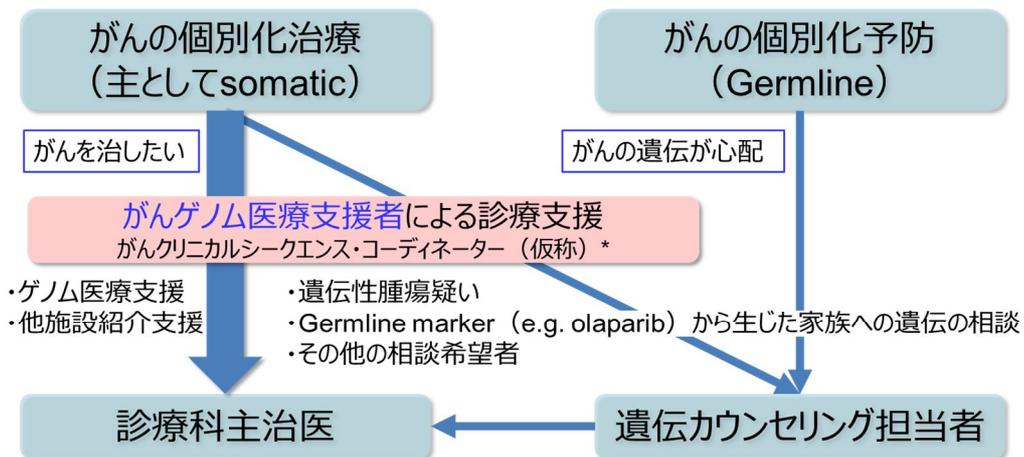


図9. がんゲノム医療において求められる遺伝カウンセラー等の役割



*主として一般がん診療拠点・一次がんゲノム医療拠点におけるがん個別化治療現場において
 ・診療科主治医の指示の下に、
 ・検査の説明・同意、検査の調整や試料・情報の収集・処理、結果の説明の補助等を行い、
 ・必要に応じて(他施設での)①治療・先進医療等参加、②専門家による遺伝カウンセリングを仲介する、
 ・医療機関が雇用する専従者。

図10. 患者ニーズに対応するがんゲノム医療を支援する癌ゲノム医療支援者の役割

体細胞クリニカルシーケンスの実施におけるがんゲノム医療支援者(仮称)の役割として、以下のものが想定される。

1. がん治療を担当する主科の主治医が、がん個別化治療のための体細胞(がん細胞)変異を検索する多遺伝子パネル検査(SFを生み出し得るもの)の事前説明を行う。
その際、Secondary Findings(SF)としての遺伝性腫瘍の病的変異検索および結果の返却について、患者の意向を尋ねる。
必要に応じて、院内のがんゲノム医療支援者(がんのsomatic clinical sequencingと、遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングについて基本的な知識をもつ者)が補助する。
2. 主科の主治医は、結果報告の際、SFで変異陽性であれば、遺伝カウンセリングを受けることができることを説明し、希望されれば適切な遺伝カウンセリング担当者を紹介する。
その際、必要に応じて、院内のがんゲノム医療支援者が補助する。
当該SFに関する「適切な遺伝カウンセリングの担当者」が、主治医本人である場合や、院内の遺伝子診療部門の遺伝カウンセラー等である場合もあるが、院外のがんゲノム医療拠点施設の紹介になる場合もある。

F. 健康危険情報：特記なし

G. 研究発表：特記なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：特記なし
2. 実用新案登録：特記なし
3. その他：特記なし

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
分担研究報告書

サブテーマ 2

生殖細胞系列クリニカルシーケンスに基づくがんゲノム医療に関する提言

分担研究者 吉田 輝彦 国立がん研究センター 中央病院 遺伝子診療部門長
分担研究者 桑田 健 国立がん研究センター 東病院 病理・臨床検査科長
分担研究者 清水 千佳子 国立がん研究センター 中央病院 乳腺・腫瘍内科 外来医長
分担研究者 田辺 記子 国立がん研究センター 中央病院 遺伝子診療部門 遺伝カウンセラー

研究要旨

遺伝性腫瘍を対象とし、クリニカルシーケンスを含めた遺伝医療・ゲノム医療の提供体制についての論点と提言を、expert opinionを中心に、海外文献・訪問調査の分析を含めてとりまとめた。その内容は、プレゼンテーション及びポンチ絵対応形式の「がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言」に組み込み、本研究班の総括研究報告書の添付資料1)とした。論点と提言の要点は下記の通り：
(i)「医療の提供」としては、まずは多遺伝子パネル、ついで全ゲノム解析(WGS)。(ii)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。確定診断後の予防医療提供体制構築が課題。(iii)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。(iv)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。(v)遺伝性腫瘍の適切な拾い上げの体制構築が課題。(vi)Germline markerによる治療選択の機会の増加への対応が必要。(vii)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。(viii)遺伝性腫瘍に関する日本人のデータ蓄積が必要。(ix)個人の臨床ゲノム情報取扱に関する法整備が必要。(x)小児がんへの十分な配慮が必要。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。

A. 研究目的

本研究班の全体の目標は以下の通り：「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。」

その中で、サブテーマ 2 は遺伝性腫瘍を中心とした生殖細胞系列の変異に基づく疾患を対象にし、クリニカルシーケンスを含めた遺伝医療・ゲノム医療の提供体制に関する論点抽出と提言、分子遺伝学的検査拠点となる施設の要件、人材育成に関する提言の素案をまとめる。

B. 研究方法

1) 分担研究者らは遺伝性腫瘍の医療や研究に、そ

れぞれ異なる専門性を持ちながら、関与してきた経験をもつ。その間、学会や文献、様々な会議・議論・見学等の機会を通して、国内外の多様な情報と意見を長年に渡って吸収している。分担研究者らが論点と提言を一つの PowerPoint ファイルとしてまとめた。H28 年度終了の研究班としてはこの論点と提言を結論として報告するが、今後、さらに多方面の関係者の検討・議論を受け、校正・拡充していくべき資料という意味では素案策定という位置づけとなる。

2) 上記の素案を本研究班の分担研究者・研究協力者、国立がん研究センターの中央病院遺伝相談外来・東病院家族性腫瘍外来合同カンファレンス出席者、両院の遺伝子診療部門関係者、厚生労働省健康局あるいは医政局のゲノム医療関係者、本研究とも関係する AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業「ゲノム医療の実装に資する臨床ゲノム情報統合データベースの整備と我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構築」(加藤規弘班)における遺伝性腫瘍担当グループ(CIC/D-EST_FT)のメンバー等にも、抽出した論点や提案の全部または一部について意見や情報を求め、改訂を重ねた。

3) 本研究班全体として、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、米国と韓国について、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。また、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。それらで得られた情報や展望等を素案に反映させた。

4) 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。2017年4月25日の第3回懇談会資料の論点(案)も参考に、上記1)の素案を改定した。

C. 研究結果

がんゲノム医療提供体制のうち、遺伝性腫瘍に関する論点・課題の抽出及び提案は下記の通り：

(i) 多遺伝子パネルか全ゲノムシーケンス(WGS)か：「医療の提供」としては、まずは多遺伝子パネルによる解析と、ついで WGS によるパネル外遺伝子の変異検索、並びにコピー数変異などの構造異常の解析が必要。

(ii) 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。遺伝性腫瘍については、確定診断後の1次予防(予防手術・化学予防等)・二次予防(サーベイランス等)の提供体制(保険適用を含む)構築が課題。

(iii) 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。

(iv) WGS の場合は、「診療として」計画・予期する SF の範囲をどこまで他疾患領域に拡大するか、及び SF に関する他疾患領域との連携体制が課題。

(v) 遺伝性腫瘍の適切な拾い上げの体制構築が課題。Universal Tumor Screening など。

(vi) Germline marker による治療選択の機会の増加への対応が必要(Li-Fraumeni における放射線治療の回避、HBOC における術式選択などに加えて、PARP 阻害剤・免疫チェックポイント阻害剤の登場など)。

(vii) 人材育成：基本的に「個別化治療」と同様の課題を持つ。下記3)項に詳述。

(viii) データベース登録：基本的に「個別化治療」

と同様。日本人の genotype-phenotype (家族歴を含む) と、さらには生活習慣・環境要因に関するデータ蓄積が必要。

(ix) 個人の臨床ゲノム情報取扱に関する法整備も必要。生殖細胞系列の遺伝情報が受診した医療機関外に出て行くということになったときに、不安を感じる人が居ると考えられるため。

(x) 小児がんへの十分な配慮が必要。小児は遺伝カウンセリングにおいても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、特別の配慮が必要。

遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査拠点となる施設の要件 (案) は下記の通り :

- ・複数年度に及ぶ通算 100 件以上の検査実施の実績 (血縁者を含む)
- ・かつ単年度で 10 件以上の検査実施の実績 (血縁者を含む)
- ・発端者の検査実施件数に対する、血縁者の検査実施件数の比率が 25% 以上
- ・国の定める品質管理・保証の基準を満たすこと

人材育成・確保に関する提言としては、がんの個別化治療のための「ゲノム医療支援者」(仮称) を新たに育成・配備する必要があると考えた。その「ゲノム医療支援者」(仮称) の重要な役目の一つは、次世代シーケンサー等の技術革新の医療への導入がまず期待され、新たな大きな医療ニーズが急速に生まれつつある「がんの個別化治療のためのゲノム医療」と、従来から一定の割合のがん患者・家族が直面するがんの遺伝に関する悩みや不安に応える「遺伝性腫瘍の遺伝医療」の間をつなぐことである。

「がんの個別化治療のゲノム医療」において「遺伝性腫瘍の遺伝医療」の専門家の関与が必要にな

る場合は主として下記の 2 通りであり、「がんゲノム医療支援者」はそのようなクライアントのニーズを的確にとらえ、適切な院内・院外の専門家につなぐ役目を果たす。

(i) 治療標的としての体細胞ゲノム変異を同定するためのクリニカルシーケンスの二次的所見として、遺伝性腫瘍の原因遺伝子の生殖細胞系列の病的変異が示唆された場合。

(ii) PARP 阻害剤・免疫チェックポイント阻害剤など、遺伝性腫瘍の変異保有者であることが奏効性の予測マーカーである場合。

D. 考察

今回行った遺伝性腫瘍のゲノム医療提供体制の提案は、あくまでも研究班としての中立的立場での素案作成を目指したものであるが、はじめから無防備に、様々な立場の stakeholder に対してゼロからの議論を投げかけるとまとまりがつかなくなる可能性を考え、研究班内部の議論及び海外調査の結果を参照しながら意見をとりまとめた。すなわち基本的に限られた人数の expert opinion によるとりまとめであり、今後、たとえば「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」の意見とりまとめに記載されている「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」をはじめ、医療者、患者/家族、行政官、研究者、産業界など、様々な立場の関係者の議論を重ねていただく必要がある。

そのためにも、本研究班の総括研究報告書の添付資料 1) 「がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言」は、他のサブテーマも含む研究班全体の議論と提案をまとめた、プレゼンテーション及びポンチ絵対応形式の資料となっている。

この資料の全部または一部が、今後、関係各方面によるがんのゲノム医療提供体制に関する議論の素案として活用されることを期待している。

E. 結論

我が国における、遺伝性腫瘍のゲノム医療提供体制に関する論点を抽出し、それらに対する提言をまとめた。また、遺伝性腫瘍のゲノム医療の中核となる医療機関として、遺伝学的検査実施施設の要件(案)を作成した。その内容は、他のサブテーマも含めた、今後の関係各方面による議論の素案として活用されることを目標に、プレゼンテーション及びポンチ絵対応形式の資料「がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言」に組み込み、本研究班の総括研究報告書の添付資料1)とした。

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

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
分担研究報告書

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

分担研究者 津金 昌一郎 国立がん研究センター 社会と健康研究センター センター長
分担研究者 岩崎 基 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 疫学研究部長
分担研究者 松田 尚久 国立がん研究センター 中央病院 検診センター センター長
研究協力者 島津 太一 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 予防研究部室長

研究要旨

本分担研究では、散発性腫瘍を対象とした予防・先制医療に関して、米国におけるゲノム医療提供の現状についての情報収集と、今後の我が国における散発性腫瘍を対象とした予防・先制医療の提供体制構築に向けた研究開発に関する提言を行った。

1. 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。
2. 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、および臨床の有用性（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。
3. 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。

A. 研究目的

本研究班では、次世代シーケンサーを用いた多遺伝子パネル（2016.4.28 厚生労働大臣官房参事官等通知「遺伝子検査システムに用いる DNA シーケンサー等を製造販売する際の取扱について」参照）を用いるがんの個別化治療提供体制を主た

る検討項目とし、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の抽出、人材育成と確保に必要な体制に関する提言を行うことを目的としている。そ

の際、「がんゲノム医療」として予防・先制医療も含めた提言をすることが目的である。特に、がんゲノム医療の中核となる医療機関に求められる「院内検査を行うために満たすべき基準」、「検査結果を解析・解釈するための体制に関する基準」、「検査結果を報告書として主治医に返すための基準」や、中核機関では無いものの実際医療を行う病院に求められる「ゲノム検査結果を患者・家族に説明するための体制(人員配置)に関する基準」、「中核となる医療機関からの検査結果に基づき医療を行うための体制に関する基準」等の案について検討する計画である。

本分担研究で対象とする予防・先制医療の分野においては、遺伝性腫瘍と散発性腫瘍を分けて考える必要があるが、前者についてはサブテーマで扱うものとし、本分担研究では、散発性腫瘍を対象としたゲノム情報に基づく予防・先制医療を扱う。多くは、疾病の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査により、疾病リスク等の確率情報を扱うことが想定されるが、わが国においては、このような疾病予測等の医学目的の遺伝子関連検査が医学的な管理下のもとに実施されているわけではなく、多くが消費者向け遺伝子検査ビジネスとして行われているという現状がある。このような現状を踏まえ、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による「ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について(意見とりまとめ)」(平成28年10月19日)においては、「ある遺伝型の多因子疾患の発症リスクについて、医療の中で利用される場合には、前向き研究や人種差を加味した日本人独自の研究成果を持って臨床的妥当性や有用性が評価されるべきであるが、現在提供されているサービスの多くは、必ずしもその水準を満たしていない」という認識のもと、「ゲノム情報を用いて消費者の有する遺伝型に係る疾病リスク等の確率情報を提供するサービスについて、検査や提供される情報の質について、一定の水準を確保する必要がある」との意見が出されている。

このような現状から、本分担研究においては、散発性腫瘍を対象とした予防・先制医療の提供体制について議論するのではなく、海外の情報収集の一環として米国の現状を再確認するとともに、提供される情報の質を確保するための研究開発において考慮すべき点を整理することを目的とした。

B. 研究方法

本分担研究においては、散発性腫瘍を対象とした予防・先制医療に関して、米国におけるゲノム医療提供の現状についての情報収集と、今後の我が国における散発性腫瘍を対象とした予防・先制医療の提供体制構築に向けた研究開発に関する提言を行った。

I. 米国専門家へのインタビュー

米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の Dr. Muin J. Khoury, Director, Office of Public Health Genomics に電子メールでのインタビューを行い、さらに関連する情報について収集を行った。Dr. Khoury は、ゲノム関連技術を疾病予防のための推奨や対策につなげる活動を先駆的に行ってきた。また、国立がん研究センターが研究協力に関する覚書(MOU)を締結している Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute の上級顧問でもある。

質問の内容は以下の通りである。「一般健常集団を対象とした、がん予防・スクリーニングのための遺伝子検査が、米国の医療サービスとして行われているか。FDA によって Direct-to-Consumer (DTC) 遺伝子検査が禁止される前の 23andMe のように、日本ではいくつかの会社が、DTC 遺伝子検査を提供している。このような、よくある遺伝子変異 (common genetic variants) についての遺伝子検査が、医療サービスとして行われているか。インターネット上で見つけることができた米国の医療サービスは、家族歴のあるがんのハイリスク

者を対象とした遺伝子検査のみであった。」

II. Tier テーブルデータベースの紹介

本分担研究で扱うテーマにおいて、米国での予防領域のゲノム医療実践の現状に関する調査については情報が得られなかった。したがって、米国の専門家による推奨状況を概観できるものとして、ゲノム情報、家族歴を診療・公衆衛生の実践に活用する際のエビデンスレベルを評価したデータベースを紹介する。

CDC では、ゲノム情報、家族歴の診療・公衆衛生活動での活用をエビデンスがどの程度支持しているかの格付けを行い、Tier テーブルデータベースとして公開している (<https://phgkb.cdc.gov/GAPPKB/topicStartPage.do>)。格付けに用いられるエビデンスは、1) Food and Drug Administration (FDA) の医薬品表示、2) Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS; 公的医療保障制度メディケアおよびメディケイドの運営主体) の検査に対する保険適用、3) US Preventive Services Task Force、American College of Medical Genetics and Genomics などの診療ガイドライン、4) 系統的レビューである。データベースは継続的に更新し、研究者、医療従事者、公衆衛生プログラムの決定者に情報提供することを目的としている。

格付けは Tier 1 から Tier 3 の 3 段階に分かれている。Tier 1 は、「診療・公衆衛生活動における実践を支持するエビデンスの集積がある。」、Tier 2 は、「ルーチンの診療・公衆衛生活動における実践を支持するエビデンスは不十分である。」、Tier 3 は、「実践しないことが推奨される、あるいは、集積されたエビデンスがない。」となっている。ゲノム情報の活用についてのエビデンスを収集し、表 1 にあげた基準を満たすかどうか上から順に判断していき、Tier 1 に当てはまるものが一つ以上あれば、Tier 1 と判断する。Tier 1 の基準にあては

まるものがなければ、Tier 2 の基準を検討する。Tier 2 にも当てはまらない場合、Tier 3 となる。(Dotson WD, et al. 2014;95:394-402.)

C. 研究結果

I. 米国専門家へのインタビュー

Dr. Khoury からの回答は次の通りであった。「一般健常集団への遺伝子検査はエビデンスに基づいておらず、医療サービスとしては推奨されていないので行われていない。全ゲノムシーケンシングについては、メイヨークリニックからの最近の論文 (Lindor NM, et al. 2017;92:159-172) を参照して欲しい。また、数年前に National Institutes of Health が DTC 遺伝子検査の科学に関するワークショップを開催した。そのワークショップの内容をまとめた論文 (Khoury MJ, et al. 2009; 11:559-67) も参照すると良い。現在でも通用する内容である。私の考えは、以下のブログに掲載している。"Can We have Our Genome and Eat It Too?" (<http://blogs.cdc.gov/genomics/2013/10/31/when-should-we/>)」

上記回答で提示された文献等により論じられている内容は以下のようにまとめられる。米国では現状において、散发性腫瘍の予防において、ゲノム情報が活用されることは推奨されていない。その理由としては、まず、一般集団における疫学的な検討において、ゲノム情報が既知の危険因子と独立してがんの発生リスクに関連していても、ゲノム情報の追加による疾病リスク予測能の向上は限定的であること (臨床的妥当性が十分でない)。次に、ゲノム情報にもとづく医療の早期実施、行動介入による健康アウトカムの改善について、前向き研究で証明されていないこと。さらに、遺伝リスク情報の開示により、がんリスクを軽減させるような行動変容につながるというエビデンスも十分ではない (臨床的有用性が十分でない)。

II. Tier テーブルデータベースの紹介

Tier テーブルデータベースの中から、非がん対象者に対する遺伝子検査、家族歴の活用該当するものを選択した(表2)。

Tier テーブルデータベースの中で、散发性腫瘍の予防を目的とした遺伝子検査の活用にあてはまるものについては、common disease のリスク予測のための次世代シーケンシング・全ゲノムシーケンシング、ならびにリスク遺伝子のパネル検査であるが、いずれも活用が推奨されていない(Tier 3)。また、BRCA 遺伝子変異リスクのない女性に対しての、詳細な遺伝カウンセリング、BRCA 遺伝子変異検査も同様に推奨されていない(Tier 3)。Tier 1、Tier 2 に該当する遺伝子検査はなかった。

一方、家族歴は、おもに家族性腫瘍が対象となるが、乳がんリスク予測や、化学予防のための意思決定(Tier 1)、遺伝性乳がん・卵巣がんのBRCA 遺伝カウンセリングの必要性を決めるためのリスク予測(Tier 1)に活用することが推奨されている。BRCA 変異のある乳がん・卵巣がんの家族歴やリンチ症候群の家族歴の活用も推奨されている(Tier 1)。

D. 考察

米国におけるゲノム医療提供の現状についての情報収集を行った。米国においては、散发性腫瘍の予防を目的としたゲノム情報の活用は、推奨されていない。我が国においても、ゲノム情報によるがんのリスク予測、健康アウトカムの改善、がんリスクを減らす行動変容に関するエビデンスは不足している。したがって、散发性腫瘍の予防を目的とする場合、安易な遺伝リスクの開示を慎むべきものと考えられる。

このような現状に対して、今後、ゲノム情報を用いた散发性腫瘍の個別化予防を実現するための研究開発が求められるが、その際に考慮すべき点を考察する。

「個別化」においては、「絶対リスクの大きさ」を示すことが重要である。疫学研究では、ある要因とがん罹患リスクとの関連を検討する際に、要因への曝露がない群に比べて曝露群では何倍がんになりやすいかという相対リスクを指標として関連性が評価される。一方、予防を考える上では、例えば10年間にがん罹患する確率は5%といった絶対リスクを知ることが重要となる。つまり、10年間にがん罹患する確率が非曝露群で1%、曝露群で2%であっても、また非曝露群が20%、曝露群が40%であっても、相対リスクは同じく2倍であるが、要因除去によるリスク低減の意味合いは異なる。また、10年間にがん罹患する確率が2%の人と40%の人では、異なった予防法が選択されるべきである。したがって、個別化を行う集団を念頭に、絶対リスクを予測するモデルを構築し、その予測能の妥当性を検証する必要がある。

全がんの生涯累積罹患確率は、男性61.8%、女性46%だが、部位別にみると、男性は胃がんの11.4%、女性は乳がんの8.6%が最大であり、脳腫瘍や白血病などは1%未満である。このような部位別の絶対リスクの違い、さらにがん以外の主要疾患の絶対リスクの違いも考慮しながら、「個別化」後の予防法について検討する必要がある。また対象集団の疾病リスク(罹患率・死亡率)は経年的に変化するため、リスク予測においては、そのような変化も考慮できるように注意する必要がある。

「個別化」後の予防法については、主に生活習慣改善(一次予防)、化学予防・予防的医療(一次予防)、検診(二次予防)が検討されるが、それぞれの特性に応じた対応を考慮すべきである。

生活習慣改善については、個人のリスクを知ることによって行動変容のきっかけになる可能性はあるものの、多くの要因については個人の疾病リスクに関わらず、積極的に改善することが望ましい。例えば、喫煙などは多くの部位のがんのリスク増加に関連しており、さらにがん以外の生活習慣病のり

スク増加にも関連していることから、単一の要因を除去することによる疾病リスクの低下においては、大きな効果が期待できる。また野菜・果物摂取については、リスク低下が期待できるがん腫は限定的だが、循環器疾患・糖尿病等の他疾患への影響を考慮すると、がんのリスクに関わらず改善することが望ましい。このように生活習慣は複数の疾病リスクに関連している要因が多いため、ある疾病のリスクが低いからといって、行動変容をしないという選択肢を取ることを避ける。例えば、胃がんのリスクが低いからといって、減塩は関係ないというのではなく、高血圧など、他の疾病リスクへの影響も考慮することが重要である。

化学予防・予防的医療を実践する際には、まず利益が不利益よりも大きいことが前提となる。その上でリスクが高い集団を対象とすると効率的である。Gailモデルは、タモキシフェンによる化学予防の適格基準の評価に用いられている予測モデルである。このモデルで推計した5年間の乳がん罹患確率が少なくとも1.67%以上の35歳以上の女性はタモキシフェンの予防投与の適応となる。このようなハイリスク集団を対象としたランダム化比較試験4件のメタアナリシスでは、タモキシフェンの予防投与による乳がんのリスク減少効果は約38%であった。一方で、子宮体がんや静脈血栓塞栓症などの血管系のリスクが増加することが指摘されている。したがって、U.S. Preventive Services Task Forceの評価では、一般人（リスクが低いあるいは平均的な人）に対する予防投与は勧めない(Grade D recommendation)とされている。ただし、乳がんリスクが高く、かつ副作用のリスクが低い人へは、臨床医が利益と不利益を説明した上での化学予防は検討の余地がある(Grade B recommendation)との評価である。

有効な予防介入法であっても、介入を受けた人がすべて利益を得られるわけではない。例えば、罹患率減少効果が33%の予防介入法を実施した場合

の利益を考えると、累積罹患確率が30%の場合は20%に減少することが期待できる。これは、10人に介入することで1人を予防することが出来ることを意味するが、一方で、9人は結果的に無駄な介入となる。同様に累積罹患確率が3%の場合は、2%に減少することが期待される。これは100人に介入することで1人を予防することが出来ることを意味するが、一方で、99人は結果的に無駄な介入となる。さらに累積罹患確率が0.3%の場合は、0.2%に減少することが期待されが、この時は1000人に介入することで1人を予防することが出来ることを意味し、999人は結果的に無駄な介入となる。このことからわかるようにリスクが高い集団を対象とした予防介入が効率的であり、このような高リスク群の設定が可能となるリスク評価方法の開発が求められる。

検診においても、利益が大きく、不利益が小さい集団を設定することが重要である。例えば、検診開始年齢をリスクに応じて設定することにより、遺伝的に高リスク群に対しては早期から受診を勧め、低リスク群は検診を省略するなどの個別化が可能となる可能性がある。またリスクに応じた検診手法の選択および検診間隔の設定なども重要な課題である。

このような予防法の特性を踏まえ、リスクに応じた予防法の提言に資するエビデンスを構築することが求められている。その際、新しい予防法や検診手法の開発も重要であるが、一次・二次予防ともに生活習慣改善や検診受診などの行動変容が鍵となるため、行動変容を促す方法を開発することが必要である。さらにはこれらを普及し、実用化に導く実践科学研究(Implementation Science)の推進も重要である。

E. 結論

1. 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。

2. 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、および臨床の有用性(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。

3. 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。「現状において日本人に推奨できる科学的根拠に基づくがん予防法」
http://ganjoho.jp/public/pre_scr/prevention/evidence_based.html
- 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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表 1 . Tier テーブルデータベースにおける分類の基準

Tier 1

- Food and Drug Administration (FDA) 医薬品表示で検査が薬剤、用量の選択に必要とされる。
- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) による保険適用。
- 系統的レビューに基づく診療ガイドラインにより検査が支持されている。

Tier 2

- FDA 医薬品表示にバイオマーカーについての記載がある。
- CMS でのエビデンス開発に応じた保険適用 (特定の臨床試験に参加している患者に限定した保険適用)
- 系統的レビューに基づかない診療ガイドラインにより検査が支持されている。
- 診療ガイドラインでは不十分なエビデンスとされているが、検査実施を控えるべきとの記載はない。
- 診療ガイドラインはないが、系統的レビューにより検査実施が支持されている。
- 系統的レビューでは不十分なエビデンスとされているが、検査実施を控えるべきとの記載はない。
- 診療ガイドラインは用量の調整を推奨しているが、検査についての記載はない。

Tier 3

- FDA 医薬品表示は、使用しないように警告。
- CMS による保険適用外。
- 診療ガイドラインでは検査実施を控えることを推奨。
- 診療ガイドラインでは不十分なエビデンス。検査の使用を勧めない。
- 系統的レビューでは検査を推奨していない。
- 系統的レビューでは不十分なエビデンス。検査を推奨していない。
- 出版された研究のエビデンスがあるが、系統的レビュー、診療ガイドライン、FDA 医薬品表示、CMS の保険適用についての記載なし。

表2. Tierテーブルデータベースにおける分類: 非がんの対象者における遺伝子検査、家族歴の活用についてのエビデンスレベル評価

対象疾患	遺伝子検査または家族歴	ターゲット 集団	使用目的	エビデンスの種類	エビデンス	分類 (Tier)
common disease	次世代シーケンシング / 全ゲノムシーケンシング	-	リスク予測	(該当なし)	"Can We have Our Genome and Eat It Too?" http://blogs.cdc.gov/genomics/2011/11/03/can-we-have-our-genome/	3
common disease	リスク遺伝子パネル検査	-	リスク予測、疾病予防	(該当なし)	Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) (2010)	3
common disease	家族歴	-	スクリーニングの対象を決めるためのリスク予測	診療ガイドライン	NIH State-of-the-Science Conference: Family History conference artwork Family History and Improving Health (2009)	2
遺伝性乳がん・卵巣がん	ルーチンのBRCA遺伝子カウンセリング; ルーチンのBRCA検査	BRCA遺伝子変異リスクのない女性	スクリーニング	診療ガイドライン	US Preventive Services Task Force (USPSTF) (2013)	3
膀胱がん	膀胱がんの家族歴	-	スクリーニングの対象を決めるためのリスク予測	診療ガイドライン	USPSTF (2011)	2
成人の皮膚がん	皮膚がんの家族歴	-	スクリーニングの対象を決めるためのリスク予測	診療ガイドライン	USPSTF (2009)	2
大腸がん	若年または第一度近親者における大腸がん家族歴	-	スクリーニングの対象を決めるためのリスク予測	診療ガイドライン	USPSTF (2008)	2
リンチ症候群	リンチ症候群関連がんの家族歴	-	診断、スクリーニング	診療ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Genetic/Familial High-Risk Assessment - Colorectal (2014)	2
リンチ症候群	リンチ症候群の家族歴	-	診断、スクリーニング	診療ガイドライン	NCCN: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (2015) EGAPP (2009)	1
乳がん	家族歴	女性	リスク予測、十分な情報をもとにした化学予防の決定	診療ガイドライン	USPSTF (2013)	1
遺伝性乳がん・卵巣がん	BRCA変異のある乳がん・卵巣がんの家族歴	女性	リスク予測、BRCA遺伝子検査のためのカウンセリング紹介	診療ガイドライン	USPSTF (2013)	1
BRCA関連がん、遺伝性乳がん・卵巣がん	家族歴	女性	BRCA遺伝カウンセリング紹介のためのリスク予測	診療ガイドライン	USPSTF (2013) NCCN Guideline (2013) NCCN Task Force (2011)	1

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
分担研究報告書

サブテーマ 4

クリニカルシーケンシングにおける品質管理および品質保証に関する提言

分担研究者 落合 淳志 国立がん研究センター先端医療開発センター センター長
分担研究者 桑田 健 国立がん研究センター東病院 病理・臨床検査科 科長
分担研究者 角南 久仁子 国立がん研究センター中央病院 病理・臨床検査科 医員

研究要旨

ゲノム医療における各種遺伝子検査に対し、本邦に適した品質管理・保証体制の構築に関する提言を行うことを目的として、現在の臨床検査および院内検査室の品質管理体制を調査し課題を抽出するとともに、ゲノム医療を実際に行っている欧米国(米、英、仏)のヒアリング調査や文献調査を三井総合研究所に委託して行った。調査結果を踏まえた、品質管理・保証体制は以下と考える。

薬事承認を得た遺伝子検査を院内検査室において施行する際は、内部精度管理および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。

未承認の遺伝子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）等の外部認証を得た検査室で行うことが求められる。

これらの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。

A. 研究目的

サブテーマ 4 では、ゲノム医療のためのクリニカルシーケンスにおける、品質管理・保証について、検査実施施設が満たすべき要件や、得られた検査結果を解析・解釈し担当医に報告する体制整備について検討し、人材の確保および育成も含めた提言を行う。

B. 研究方法

本研究では、全体を前述のサブテーマ 1 から 6 に分け、主に、各サブテーマ内の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。さらに、サブテーマ横断的な議論を重ねることで、本邦に適したがんゲノム医療の提

供体制の在り方を「がんのゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言」(添付資料 1))としてまとめた。

サブテーマ 4 では、現在の本邦における臨床検査の品質管理体制およびその課題を明らかにするとともに、株式会社三菱総合研究所（三菱総研）ヘルスケア・ウェ業本部に、ヒアリング調査委を委託し、英国、フランス、米国を中心とした海外におけるゲノム医療の品質管理体制および人材について調査した。

これらの調査結果を基に、ゲノム医療に用いられる次世代シーケンサーを用いた多遺伝子検査を対象とした、品質管理・保証およびその運用体制について人材の確保および育成も含めて

報告書としてまとめた。

C. 研究結果

：院内検査室における品質管理

1) 本邦における臨床検査品質管理

遺伝子検査を含む各種臨床検査を行う院内臨床検査室は医師の管理責任の下に運営され、品質管理体制として外部精度管理・内部精度管理が行われている。中でも、外部精度管理は外部団体が主催し、同一の試料を複数の検査室で測定することで各検査室間の結果の一致性を確認するもので、臨床検査の品質管理上、重要である。

遺伝子検査に関する外部精度管理は、米国病理学会 (College of American Pathologist: CAP) をはじめとした国際的な機関から、日本病理学会など学術団体が主体に運営している日本病理精度保証機構 (JPQAS) など、複数の組織が実施している。薬事承認を得て保険償還されている体外診断薬 (in vitro diagnostics: IVD) については、こうした品質管理体制に基づいた院内検査室での実施が求められている。

また、臨床検査室の国際規格としては、臨床検査室の品質と能力に関する要求事項について国際標準化機構 (International Organization for Standardization: ISO) が作成した ISO15189 がある。国内では、財団法人日本適合性認定協会 (Japan Accreditation Board: JAB) がこの ISO15189 に基づいて臨床検査室の審査および認定を行っている。国際共同治験などの活性化に伴い、検査精度の信頼性の確保を目的として認定を受ける施設が増えており、平成 29 年 4 月の時点で、衛生検査所と病院合せて計 117 施設が認定取得している。(JAB ホームページ：<https://www.jab.or.jp/system/service/medicallaboratories/accreditation/>)

ただし、現状ではこれらの精度管理は法制化さ

れておらず、外部承認の取得についても任意である。

一方で、薬事承認を得ていない各施設で独自に開発された検査法 (laboratory developed test: LDT) については、現状では医療法で定める医師の管理下で使用する医療技術の一部として解釈されており、臨床検査としての規制はない。

2) 海外における臨床検査品質管理

米国では、1988 年に臨床検査室改善法 - 検査機関の検査における品質システム要求事項及び規制 (Clinical Laboratory Improvement Amendments: CLIA) が制定され、全ての検査室は検査精度を確保するため国家基準に基づく認証の取得が義務付けられている。

英国では、現在、検査施設では Clinical Pathology Accreditation (CPA) の取得が求められている。また、ISO15189 の認定取得に向けた移行期間であり 2020 年までにすべての臨床検査施設での認定取得が求められている。

フランスでは、国内 28 の検査施設 (molecular genetic centres) で遺伝子検査が施行されているが、2016 年までに全施設に対して ISO15189 の認証取得が求められている。

：クリニカルシーケンスにおける遺伝子検査

今後、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 (CDx) 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

CDx 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。

D. 考察

： 施設基準

前述の承認を得ている の検査については、院内検査室で実施する場合は、従来の臨床検査と同様に内部精度管理・外部精度管理を実施している検査室で行う。

一方で、未承認の多遺伝子検査については、国際的な外部精度管理（ISO15189、CAP）等の外部承認を得た院内検査室で実施することが求められる。

また、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

院内検査室において、正しい検査結果を得るためには遺伝子検査の各工程について正しい知識を持ち、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。

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。

E. 結論

本邦における臨床検査および検査室の品質管理体制について調査し、海外の現状を踏まえて、本邦に適したゲノム医療に関わる遺伝子検査および検査室に対する品質管理についての提言をまとめた。

未承認の多遺伝子検査の実施については、ISO15189 等の外部承認が必須と考えられる。

また、ゲノム医療の実現・普及に向けては、人材育成の面では、米国の Molecular Pathologist に相当する分子診断医の育成が急務である。

F. 健康危険情報

該当するものなし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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
分担研究報告書

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

分担研究者 藤原 康弘 国立がん研究センター 企画戦略局 局長

分担研究者 田代 志門 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 生命倫理研究室長

分担研究者 石川 ベンジャミン 光一 国立がん研究センター 社会と健康研究センター臨床経済研究室長

分担研究者 山本 精一郎 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 保健社会学研究部長

研究要旨

ゲノム医療を巡る薬事規制要件、ELSI（Ethical, Legal and Social Implications）、医療経済ならびに保険診療導入の在り方について、海外調査を元に提言を行うことを本研究の目的とした。そのために、（株）三菱総合研究所に、英国、フランスを主体に、米国と韓国について、ゲノム医療の実態の文献調査とヒアリング調査を委託すると共に、各分担研究者が、英国、フランス、米国の研究者、医療者から個別にヒアリング調査と文献調査を行った。結果、国民皆保険下でゲノム医療の実現を考えることが重要であり、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と共に、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と考えた。また、遺伝性腫瘍を巡る診療における倫理面での体制充実と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と考えた。

A. 研究目的

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という本特別研究全体目標にむけて、ゲノム医療を巡る薬事規制要件、ELSI（Ethical, Legal and Social Implications）、医療経済ならびに保険診療導入の在り方について、海外調査を元に提言を行う。

B. 研究方法

株式会社三菱総合研究所（以下、三菱総研）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、米国と韓国について、ゲノム医療の実態の文献調査とヒアリング調査を委託すると共に、各分担研究者が、英国、フランス、米国の研究者、医

療者から個別にヒアリング調査と文献調査を行った。

なお、本研究では「ゲノム医療」を、保険償還される「ゲノム情報を用いた診療」と定義して、各研究を行った。また、本研究では、体細胞遺伝子異常を巡るゲノム医療を主たる研究対象とした。

C. 研究結果

1) 次世代シーケンサー（NGS）とコンパニオン診断薬に関する薬事関連規制の状況

EU 全域の医薬品等の審査を担当している欧州医薬品庁（EMA）はコンパニオン診断薬を含む体外診断薬については Regulation on in vitro

diagnostic medical devices and repealing (2017年4月2日採択)に従って規制を行っている(3年間の猶予期間の間は従前の規制、Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EUも既存のものには有効である)さらに、EMAは2016年4月28日付で“Guidance on good pharmacogenomics practice”の案を発出し、現在は寄せられた意見の集約中である。この他に、NGSやコンパニオン診断薬に特化した規制方針を示すガイドライン・ガイダンスはEMAから発出されていない。

上記のEU規則は下記のURLでアクセス：

・ REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on in vitro diagnostic medical devices

http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework/revision_en

英国の医薬品等の規制官庁である MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) は、体外診断薬について、前述の指令(Directive 98/79/EC)に従って規制していたが、EU 離脱後にどうなるのかは、現時点で不明である。次世代シーケンサーやコンパニオン診断薬に特化した規制方針を示したガイドライン・ガイダンスを発出していない(2016年に、MHRA Guidance on companion diagnostic IVDsの案を発出しているようであるが(Cancer Research UK や The Royal College of Pathologists が意見書を出している)案文は現時点では公開されていない)。

フランスの医薬品等の規制官庁である ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) も、体外診断薬については、前述の指令及び規則(Regulation)に従って規制している。

米国の医薬品等の規制官庁である食品医薬品局(FDA)は、体外診断薬(IVD, in vitro diagnostic products)については、連邦規則集 Title 21 Part 809 (21CFR809)に従って規制をしている。

21CFR809 は下記の URL にアクセス：
<https://www.gpo.gov/fdsys/granule/CFR-2011-title21-vol8/CFR-2011-title21-vol8-part809>

分子標的薬の薬事承認時に、当該薬と紐づく形で(薬剤の添付文書に当該薬剤の分子標的となる遺伝子異常等を検出する体外診断薬を特定する形で)薬事承認される体外診断薬(コンパニオン診断薬(In Vitro Companion Diagnostic Devices)と呼称)も同じ規制下にある。

なお、米国での調査の結果、臨床現場では、遺伝子異常の診断にはコンパニオン診断薬として承認されていない(分子標的薬の添付文書に当該記載が無い)体外診断薬も広く使われ、保険償還されていることがわかった。ただし、この場合でも体外診断薬は、臨床検査実施機関の品質確保を担保する法律(CLIA; Clinical Laboratory Improvement Amendments)により認証を受けた場所で使用(検査)されていることが原則となっている。

上記の FDA ガイダンスは下記 URL でアクセス：

・ Guidance for Industry "In Vitro Companion Diagnostic Devices" (2014年8月6日)

<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>

・ Draft Guidance for Industry "Principles for Co-development of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product" (2016年7月15日)

なお、FDA が承認しているコンパニオン診断薬(companion diagnostics device)は、2017年4

月末現在で 33 件である。(<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>)

一方、FDA は NGS について 2 つのガイダンス案 (下記) を 2016 年 7 月に示しているが、最終版は発出されていない。

・ Draft Guidance for Stakeholders "Use of Standards in FDA 's Regulatory Oversight of Next Generation Sequencing (NGS)-Based In Vitro Diagnostics (IVDs) Used for Diagnosing Germline Diseases" provides (2016 年 7 月 8 日)

・ Draft Guidance for Stakeholders " Use of Public Human Genetic Variant Databases to Support Clinical Validity for Next Generation Sequencing (NGS)-Based In Vitro Diagnostics " (2016 年 7 月 8 日)

また、FDA は現時点でがん領域での NGS については、2016 年 10 月 19 日付で、分子標的薬 rucaparib のコンパニオン診断薬として生殖細胞系列の BRCA1,2 遺伝子変異を検出する Foudation Medicine 社の The FoundationFocus CDxBRCA のみを薬事承認している。

(<https://www.gpo.gov/fdsys/granule/CFR-2011-title21-vol8/CFR-2011-title21-vol8-part809>)

なお、米国ではアカデミア等の研究室単位で実施されている薬事未承認体外診断薬による検査 (LDT, Laboratory Developed Test) についても、従来のプロセス管理を主眼とした CLIA による規制に加えて、FDA が検査性能を規制するという方向で動いており、2014 年 6 月に Draft Guidance " Framework for Regulatory Oversight of 7 Laboratory Developed Tests (LDTs) " を提案した。しかし、各方面よりの意見集約に時間を要しており、最終ガイダンス発出には至っていない。

2) ELSI

インフォームド・コンセント

いずれの国においても、通常の癌患者対象のものと遺伝性 (家族性) 腫瘍対象のものは別に扱われている。

米国マサチューセッツ総合病院における「腫瘍組織を用いたがん関連遺伝子ならびにタンパク異常検査に関するインフォームドコンセント」 (Consent to test tumors for cancer related gene and protein abnormalities) では、以下の 6 点の同意を求めている。i) 通常の診断・治療のプロセスで採取されている (既存の) 腫瘍組織及び正常組織を検査すること。ii) 検査は遺伝性疾患は対象としていないこと。iii) 検査の目的は担当の腫瘍専門医 (oncologist) の治療選択に結果を資することであるが、治療方針決定に有益な情報が得られるとは限らないこと。iv) 検査結果は、通常の病理検査結果と同様に、診療録に綴じ込まれ、担当医と患者との議論に用いられること。v) 原則 4 週間以内の結果返却としているが、この時間制限を超えることがあること。

科学の進歩により、新たな異常に意義が見いだされた場合、研究や治療決定の目的で患者への連絡がされる可能性のあること。

3) 医療経済

ゲノム医療を巡る医療経済分析は限定的である。乳がんの術後化学療法の要否を判定する Oncotype-DX (21 の遺伝子発現プロファイルからリスクを判定 : 米国 Genomic Health 社製) を巡る費用対効果分析の論文報告は多い。公的機関による費用対効果分析をみると、英国 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Diagnostics guidance [DG10] (2013 年 9 月発行) が、Oncotype Dx は費用対効果分析の結果から、エストロゲン受容体陽性・Her-2 陰性・腋窩リンパ節転移陰性の早期乳がん患者における術後化学療法の要否決定に資すると、その使

用を推奨している。

なお、がん医療への NGS 導入の費用対効果分析は世界的に端緒についたばかりであり、現状でまとまったものは無い。

4) 保険診療導入

英国では NHS が保険償還可能としているコンパニオン診断薬(米国の定義とは異なり、EU では添付文書上で、特定の分子標的薬と紐づいた形で体外診断薬の特定はなされていない)については、三菱総研海外文献調査 最終報告 p 16-22 を参照されたい。

NGS について、明確に保険償還可能としている文書は調査範囲では無かった。

一方で、分子標的薬の多く(例:乳がんに対する T-DM1)が NICE での評価により、使用の推奨を受けられず、保険で薬剤費がカバーされない実態がある。ただ、薬事承認を受けたが NICE による保険償還可能との推奨を受けられなかった抗がん剤について、イングランドでは、がん専門医の主治医が自分の患者での使用に際して個別に申請を行い、承認された場合には Cancer Drug Fund (CDF; <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>) という英国政府が拠出するファンドが、その薬剤費をカバーしてくれる仕組みが 2011 年頃から稼働している。2016 年 7 月の規定改正により、適応外使用される抗がん剤についても CDF の仕組みを活用できるようになっている。2017 年 5 月時点で CDF の対象となっている抗がん剤のリストは以下で見ることができる:

<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/updated-national-cdf-list-v1-26.pdf>

なお、希少な遺伝子異常をターゲットとする抗がん剤の使用については、企業の compassionate use program に頼らざるをえない現状にある

(University of Cambridge Duncan Jordell 教授私信)

フランスのがん領域のコンパニオン診断薬(定義については、英国と同じ)の診療での使用実態については、三菱総研海外文献調査 最終報告 p 49-77 を参照されたい。フランスでは、がん領域のコンパニオン診断薬は、米国でいうところの LDT (薬事規制の外)として、その結果は診療に提供されている。当該検査は、フランス国立がん研究所 (INCa) の予算によって全国に 28 か所設置されている molecular genetics center (大学病院あるいはがんセンターにある検査室; ISO15189 による認証取得を 2016 年までに求められている; 当該センターでは体細胞遺伝子異常を検査)で行われている。さらに検査の品質保証は、INCa の発出しているグッドプラクティスガイドラインに順守する(順守のチェックは、)ことにより実現されている。2017 年 1 月現在、60 個の体細胞遺伝子異常が molecular genetic center での検査対象となっている。

Oncotype Dx とやはり乳癌の術後化学療法の要否の判断をする MammaPrint (英国では NICE の評価により NHS で保険償還されない)は、RIHN (Referentiel des actes innovants hors nomenclature) という INCa の予算システムで可能になっており、患者負担は無い。

NGS については体細胞遺伝子異常を検査する前述 molecular genetic center 及び生殖細胞系列の遺伝子異常を検査するフランス全土で 25 ある oncogenetics laboratory で実施されており、経費は INCa が出している。

なお、フランスでは抗がん剤の適応外使用は推奨されていない。

米国では、コンパニオン診断薬として FDA が承認しているものは保険償還される。さらに、CLIA 認証のされた検査室で実施された体外診断薬検査

(LDT)は、やはり保険償還される。FDAの承認しているがん関連のNGSは前述の通りであり、保険償還される。

FDA未承認のNGSについては、CMSがlocal coverage determination (LCD)として、サウスカロライナ、ヴァージニア、ウェストヴァージニア、ノースカロライナの4州のみで、非小細胞肺癌のEGFR遺伝子変異、ALK遺伝子再編成、ROS1遺伝子再編成を診断することについてのNGSの使用が公的保険償還可能とされている。民間保険に関する公開情報は入手できなかった。

https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/lcd-details.aspx?LCDId=36143&ContrId=381&ver=19&ContrVer=1&CtrctrSelected=381*1&Ctrctr=381&name=&DocType=Active&s=34&bc=AggAAAQAAAAAA%3d%3d&

抗がん剤の適応外使用については、compendiaに、その使用が掲載されていれば、保険償還は公的保険及び民間保険共、受けられる。

D. 考察

海外調査により、コンパニオン診断については、各国薬事規制に基づいて保険診療への導入は図られている実態が明らかになったが、英国では政府機関であるNICEによる費用対効果分析により、保険償還対象とはならないゲノム異常を標的とする抗がん剤がある一方で、政府拠出のCDFが償還されない薬剤費を患者に補填するという、財政的には非常に矛盾する状態にあることは興味深かった。また、米国では、FDAとCMSという官庁同士の規制権限を巡る勢力争いがゲノム医療を巡っては存在すること、公的保険カバー範囲の州単位での相違の存在や、公的保険と民間保険のカバー範囲の相違、さらにはFDAによる厳密な薬事規制がある一方で、compendia制度による適応外使用に対する保険償還の仕組みが存在するなど、実態

と規制の乖離が興味深かった。

NGSを用いた遺伝子プロファイル検査に関する薬事規制や保険償還については、世界的に制度設計が始まったばかりであり、我が国が大きく遅れをとっているわけではないことがわかった。したがって、このような流れを考える際に、INCaの予算の下に、国民からの費用徴収なく、がんゲノム医療を実現しているフランスの制度設計は、短期的には望ましいものと思われたが、財政支出を抑える長期的な観点から国民の費用負担ゼロの制度には難点ありと考えた。

ゲノム情報を用いたがん診療においては、特に、生殖細胞系列の遺伝子異常の検査結果を患者・家族に返し診療を進める点が倫理的に最も難しく、海外文献調査からわかるように遺伝カウンセラー、腫瘍内科医、遺伝専門医等の緊密なチーム医療が、そのスムーズな実施には不可欠と思われた。しかし、我が国では、これらの人材の不足に並んで、がん遺伝相談外来の診療報酬上の位置づけが脆弱であり（網膜芽細胞腫と甲状腺髄様癌の2がん腫の患者に対してのみ、月1回医師が行う遺伝カウンセリングのみ500点の算定が可能）、早急な解決（様々な遺伝性腫瘍の患者と未発症の家族にも対象を広げ、医師以外の職種が行う遺伝カウンセリングにも算定できる診療報酬上の措置）が必要であると考えた。

なお、上記を巡る人材育成や施設整備等については他の分担研究者の報告書・提言を参照されたい。

E. 結論

平成30年度診療報酬改訂において、NGSを用いたゲノム医療を我が国の国民皆保険に組み込むことは、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。また、高額コンパ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と思われた。

なお、被験者保護については、体細胞遺伝子異常を巡るゲノム医療においては、その導入に大きな障害は無い。また、ゲノム医療に関する医療経済分析は、今後継続的に推進すべき研究・実践領域であるとする。

F. 健康危険情報

該当するものなし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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
分担研究報告書

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

分担研究者 松本 公一 国立成育医療研究センター 小児がんセンター センター長
分担研究者 寺島 慶太 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 脳神経腫瘍科医長
分担研究者 加藤 元博 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 移植・細胞治療科医長

研究要旨

広くゲノム診断を必要とする小児がんの対象者数は 2,000-2,500 人と推計される。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 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。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。加えて、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。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は重要であり、ゲノム医療体制の拠点化の必要性は高い。成人がんに対するゲノム医療提供体制と連携しつつも、小児がんの特殊性を鑑み、小児がんに対応するゲノム医療の提供体制を構築する必要がある。

A. 研究目的

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。

特に、小児がんにおいては、その特有の性質ならびに遺伝カウンセリングの特殊性についての問題点も抽出し、小児がんにおけるゲノム医療提供体制に関する提言を含める。

B. 研究方法

がん医療体制の提供に関して、以下のサブテーマ毎に調査・検討を行い、それを元にサブテーマ横断的・全体的議論を重ねるとともに、NCC が連携に関する MOU を取り交わしている英仏米等の先進的がん医療機関等の協力を得て、ゲノム医療提供体制の海外調査を行った。

- ・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がん予防・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

本分担研究ではサブテーマ6として、上記サブテーマ1～5に関わる議論の中で、特に小児がんに関する現状と課題をサブテーマ横断的に把握・検討し、解決法に向けた提言を中心にとりまとめた。

C. 研究結果

英仏米等の先進的がん医療機関においても、小児がんを対象としたゲノム医療は公的な保険による体制整備や財源支援は十分に行われておらず、臨床研究の中で行われているのが実情であった。

この点を踏まえて分担者で議論を行った結果をもとに、がんのゲノム医療体制を提供するための現状の課題と提言を、(成人がんも含め)全体を資料としてまとめた。

小児がんに関する課題として検討された事項は以下の通り。

(1) 対象者数の推計

日本小児血液・がん学会登録などのデータからは本邦の新規の小児がん患者は年間2,000-2,500人と推定される。

小児がんにおいては、ゲノム解析結果に基づき分子標的療法を行うことの意義が確認されているような集団はフィラデルフィア染色体陽性白血病など一部であり、30-50人/年とごく少数である。そのスクリーニング検査対象症例としても200-400人/年である。

しかし、成人と異なり、疾患が臓器ごとに(肺がん・胃がんなどのように)区分されず、腫瘍細胞

ごとの特性に応じて診断・治療がなされる(神経芽腫、横紋筋肉腫)。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の意義が広く認識されている。加えて、大部分の症例が化学療法に対する反応性を有することから薬物治療の対象となるため、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。

そのため、広義にゲノム診断を必要とする小児がんの対象者数は上述の発症者数とほぼ同じ2,000-2,500人と推定される。

(2) 個別化治療に向けたがんゲノム医療提供体制構想の考え方

ゲノム検査の手法

小児がんにおいては直接治療として actionable なゲノム異常を持つ患者の頻度はそれほど高くないと推定される。しかし、近年進歩した全ゲノム解析/全エクソン解析による網羅的なゲノム解析手法での解析結果の蓄積は成人がんに比べてまだ不十分であり、まずは小児がんにおけるゲノム診断提供の意義を検証するための知見を構築することが必要である。

しかし、(1)にも述べたように、直接の治療標的の対象としてのゲノム異常ではなく、診断や予後予測におけるゲノム検査の有用性は高いエビデンスで確立しており、ほぼ全ての小児がん患者においてゲノム診断は実臨床で行われている。現在、小児がんの診療において実際に用いられているゲノム診断等の代表例を以下の表に示す。

疾患	遺伝学的異常	意義
白血病	高二倍体 <i>ETV6-</i> <i>RUNX1</i> <i>BCR-ABL1</i>	治療層別化 治療層別化 治療層別化 治療標的
リンパ腫	<i>IgH-MYC</i> <i>NPM-ALK</i>	診断 診断
神経芽腫	<i>MYCN</i>	治療層別化
神経膠腫	<i>H3F3A</i> <i>BRAF-</i> <i>KIAA1549</i>	診断 診断
横紋筋肉腫	<i>PAX3-</i> <i>FKHR</i>	診断
ユーイング肉腫	<i>EWS-FLI1</i>	診断
ラブドイド腫瘍	<i>SMARCB1</i>	診断

しかし、ゲノム診断の必要性和反し、ゲノム解析を行うにあたり、小児がんの希少性と多様性がゲノム医療の実装において障壁となる。小児期に発症するがんはしばしば「小児がん」とまとめられるが、白血病・神経芽腫・脳腫瘍・肝腫瘍・横紋筋肉腫などの異なる疾患の集合体であり、それぞれにおいて腫瘍の持つゲノム基盤が異なるため、疾患ごとに検査対象とする遺伝子が異なる。さらに、各疾患の症例数が少ないために、検査の医療経済的な効率が極めて悪く、検査系が品質管理された商用ベースになっていないことが多い。

このような状況に対応するために、現在は小児がん研究グループ（Japan Children's Cancer Group : JCCG）により中央診断システムが確立され、国立成育医療研究センターが中心となってがんのゲノム診断を行っている。しかし、その検査は主に各研究機関にて Laboratory Developed Tests (LDT) として行われているため、ゲノム

医療の前提となる品質管理（検体の流通も含めた）や財源の確保については不十分である。一方で、前述のように症例数が少ないことから、それぞれの検査のひとつひとつをすべて CLIA 認定や ISO15189 認定のもとで行う体制を整備することは現時点では困難である。品質の保証と希少疾患に対する検査体制の確保とをいかに両立するかが課題である。

これらのことから、成人と同様に小児がんのゲノム医療においても、品質保証・品質管理を行ったうえでの多遺伝子パネルもしくは全ゲノム解析でのゲノム検査は効率の面でもむしろ望ましいとは考えられるが、成人がんとゲノム検査の対象遺伝子が大きく異なることから、将来的には全ゲノム解析に移行し、その場合は小児がんと成人がんを区別しない形での網羅的な検査に移行することが想定されるが、現時点では成人がんの遺伝子検査系をそのまま小児に応用することは困難であり、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を構築し、その臨床的意義を評価しつつ最適化することが重要な課題である。

二次的所見

多遺伝子パネルでの検査では、解析を行う遺伝子の変異の意義がある程度確立しているものを行うが、将来的に全ゲノム解析に移行した場合、副次的な結果が得られる可能性がある。この点に関する主要な課題や対策については小児に限定したものではないが、小児の場合、検査の同意は患者本人ではなく代諾者から得られていることが多い。このことは将来的に対象者が成人した際に検査結果の告知を行う際には、より慎重な対処が必要になると考えられる。

出口

ゲノム検査に基づく分子標的療法が「ゲノム医療」の最も期待値の高い道筋と考えられるが、多

くの分子標的療法薬剤は小児適応がないことが小児がんにおけるゲノム医療の大きな課題である。そのため、ゲノム医療を行うためには、その出口である分子標的療法を使用可能とするための治験・臨床試験まで含めて準備する必要がある。その遂行にあたっては成人と連携することで、効率的な評価を行うことが望ましい。

さらに、多くの分子標的療法剤の効果は、単剤のみで「治癒」ではなく「生存期間の延長」をもたらすものであるが、治癒率が70%を超えている小児がんでは、生存期間の延長ではなく、治癒率の向上が治療目標であることがほとんどである。小児がん治療における precision medicine としては、従来の化学療法薬剤と分子標的療法の併用療法が必要であり、効果は治癒率の向上や晩期合併症の軽減をもたらすと期待される。その観点では、単剤療法での生存期間延長ではなく、併用療法での治癒率向上を目的とした臨床試験を行う体制を整備する必要性は高い。

さらに、臨床試験を行う上では、治療効果を評価する指標となる historical control の情報が不十分なことも、早期に解決しなければならない課題である。小児がんの治療評価に必要な項目を含み、かつ長期フォローアップが可能ながん登録体制を整備することが重要である。

遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングを受ける対象が未成年なこともあることは小児がん特有の課題である。例として、遺伝性腫瘍と診断された患者のきょうだいやこどもが小児であった場合、どのように説明するのか、小児の遺伝カウンセリングの専門医が必要だけでなく、Child Life Specialist や心理士などのサポートが望ましいこともある。しかし、これらの体制が十分に整っている施設は全国でも稀であり、通常の小児がんを診療している施設の中でも十分な情報を持っていないことがある。そ

のため、小児遺伝性腫瘍に関する診療や遺伝カウンセリングについては集約化して行うことが望ましい。

(3) がんゲノム医療の拠点構想

全ゲノム解析が全小児がん患者を対象に行うことができるまでは、個別にゲノム解析を行う、もしくは多遺伝子パネルによる検査が現実的な解析手法である。しかし、これまでに述べたように、小児がんを対象とした場合、成人がんとは異なる遺伝子を対象とするために、検査の品質管理体制やその技術は共有しつつも、独立に構築することが必要と考える。

ゲノム検査を医療に応用するためには、品質の管理は必須であり、検査実績や検査の継続性をゲノム医療提供機関としての要件とすることが想定される。しかし、小児がんにおいては母数がそもそも少ないことから、成人がんの検査拠点と同じ基準では成り立たないため、小児がんゲノム医療提供拠点は別個の基準を策定し、品質と実用性を両立させることが望ましい。

(4) 個別化予防（遺伝性腫瘍）

遺伝性腫瘍に関する課題は成人がんと共通している部分が多いが、小児がん発症者は cancer predisposition syndrome を背景としている割合が成人がん患者に比べて高い。さらに、遺伝性疾患を背景とした患者を抽出することは、放射線照射やアルキル化剤投与を最小限にとどめる、などの治療最適化を考慮するが、二次がんの累積発症率は時間ごとに累積することから、小児にとっては遺伝性腫瘍であることを診断することの必要性はより高い。

D. 考察

小児がんの診療における標準治療は、臨床試験などの治療研究の中で行われていることが多い。そのため、ゲノム医療も臨床研究の一部として行わ

れてきた。しかし、ゲノム医療が一般的な診療として広く用いられるようになり、小児がんの希少性や多様性、さらには小児であることの特性に配慮した体制構築や基準策定がなされることが望ましいと考える。

E. 結論

小児がんに対するゲノム医療の提供において、成人がんと体制や基盤を共有しつつも、疾患の特性や遺伝カウンセリングなど小児がんに特有の課題に配慮しつつ、課題を解決できるような医療提供体制を構築することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

国立がん研究センター 理事長
中釜 斉

3. がんゲノム医療の拠点構想（個別化治療を中心に）

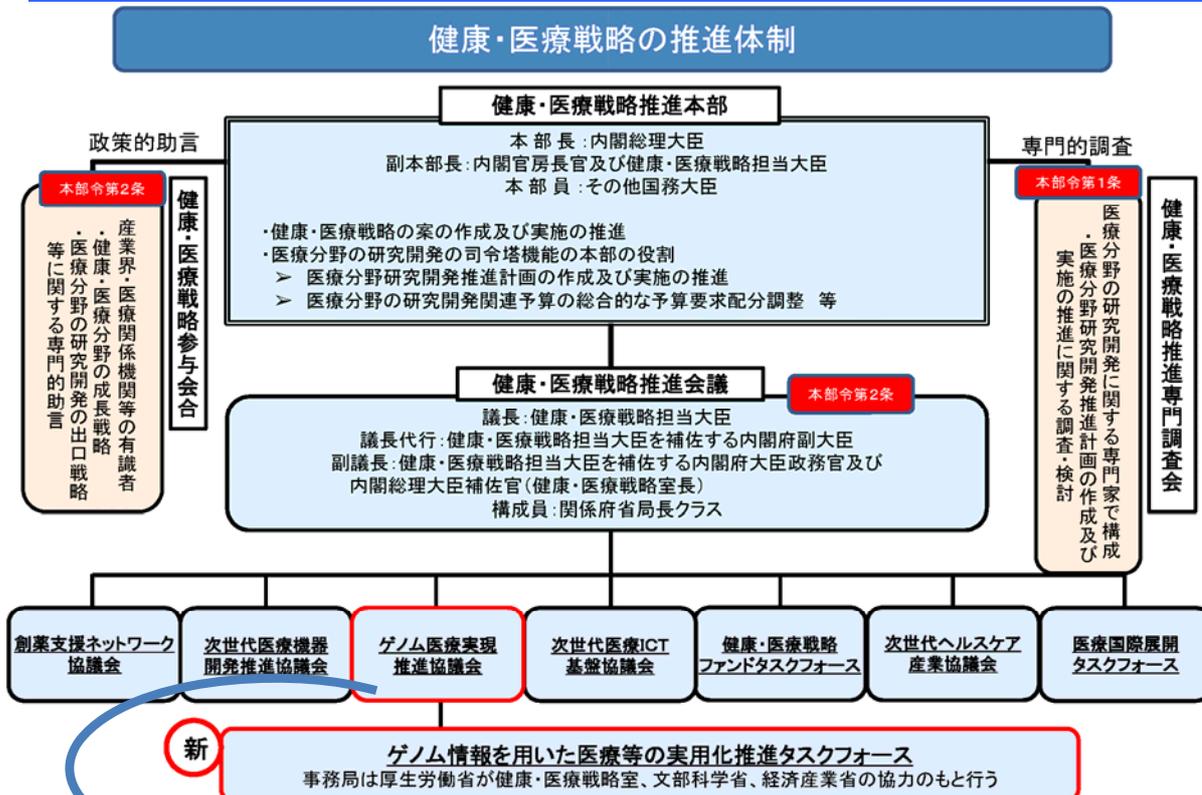
4. 偶発的・二次的所見

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

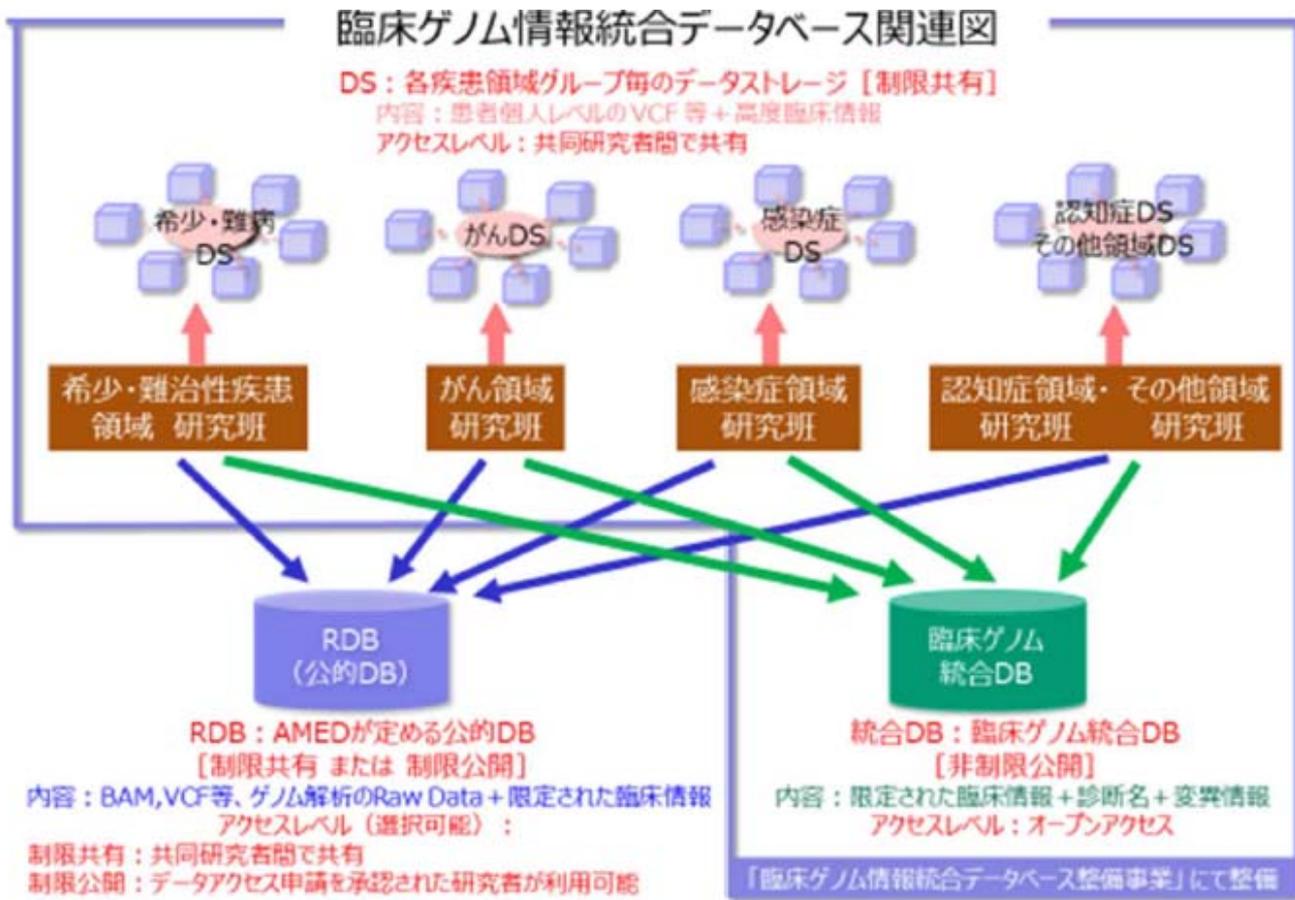
#1

ゲノム医療の定義



【中間とりまとめより】「以降、本とりまとめにおいては、「ゲノム医療」とは、個人の「ゲノム情報」をはじめとした各種オミックス検査情報をもとにして、その人の体質や病状に適した「医療」を行うことを指す。具体的には、質と信頼性の担保されたゲノム検査結果等をはじめとした種々の医療情報を用いて診断を行い、最も有効な治療、予防及び発症予測を国民に提供することを言う。ここでいう「ゲノム情報」とは、生殖細胞系列由来DNA等に存在する多型情報・変異情報や、後天的に生じるゲノム変化（がん細胞に生じた体細胞変異）、ゲノム修飾、健康に影響を与え得る微生物群（感染病原体など）のゲノム情報を指す。」

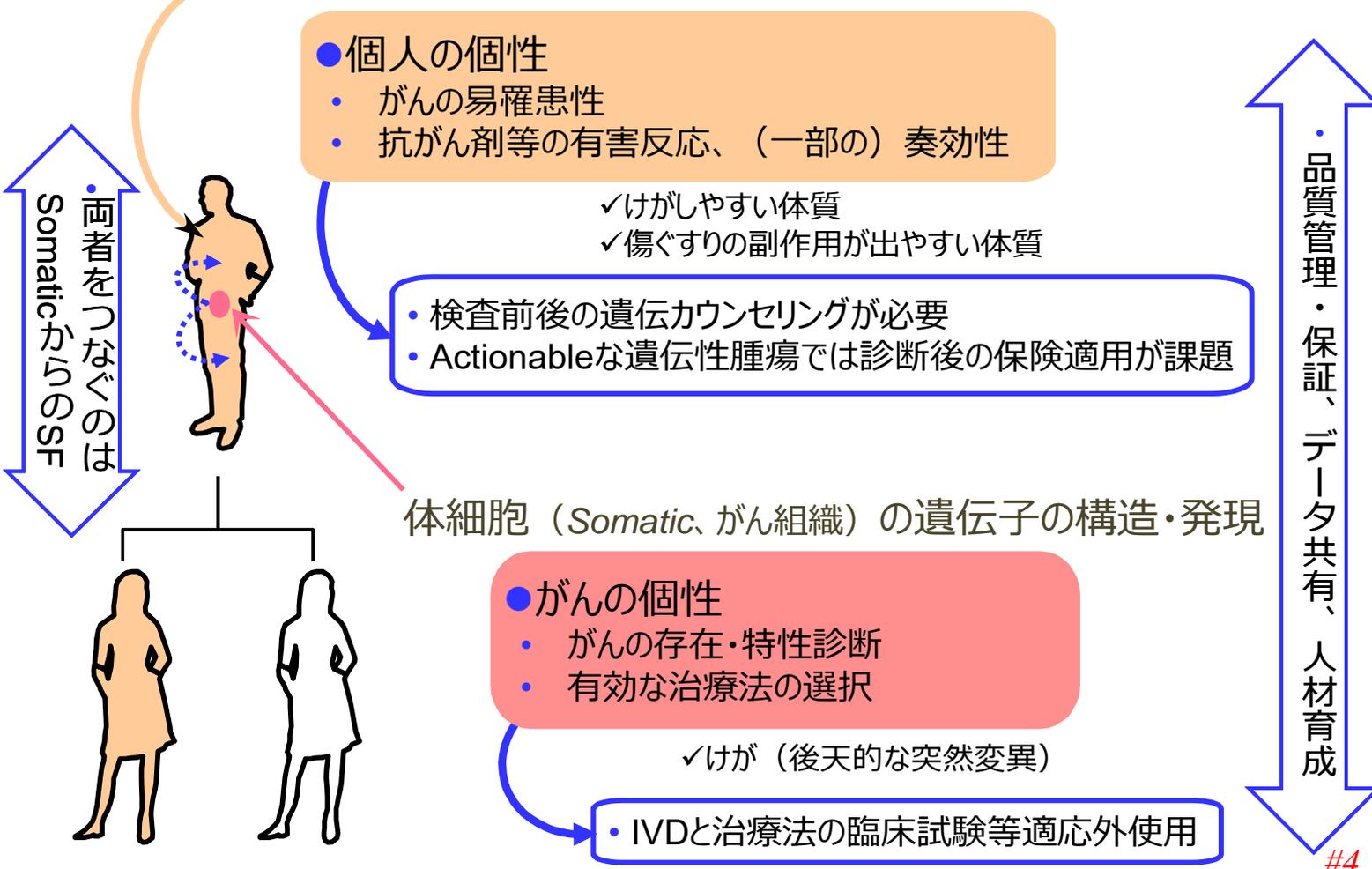
#2



(H28年度「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」概要（公募要領 5/10/2016、p.6）より）

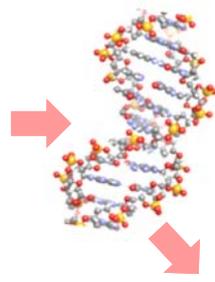
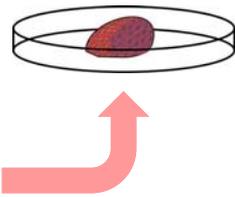
#3

生殖細胞系列（Germline ㊦固形がんの場合の末梢血）の遺伝子の変異・多型



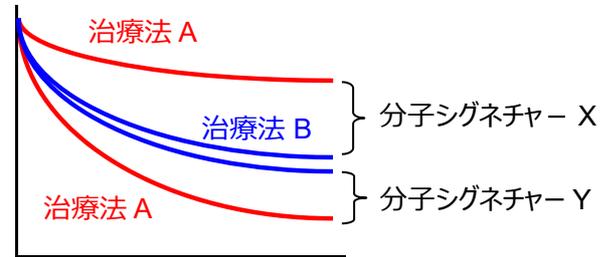
#4

● 個別化治療・創薬

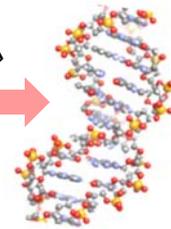
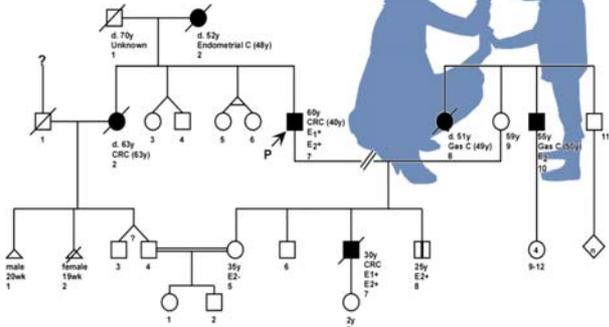


● 創薬・医療機器開発

● バイオマーカー開発



● 個別化予防



- 個別化生涯検診プログラム
- 化学予防・予防手術
- 分子標的・免疫治療
- 生殖医療



#5

がんゲノム医療対象者の推計（1/31/2017）

1. 定義：

● 体細胞（がん細胞）ゲノム診断

- ✓ クリニカルシーケンシング（＝診療のために、主治医の指示で行い、その結果が主治医に報告される塩基配列解析）または遺伝子発現解析であって、
- ✓ 多遺伝子パネル以上の解析を対象とする（単一の遺伝子あるいは特定のホットスポットを解析する遺伝子検査は含まない）。

● 生殖細胞系列ゲノム診断

- ✓ 多遺伝子パネル以上のクリニカルシーケンシング。
- ✓ 単一の遺伝子の塩基配列解析を含む。

2. 推計：

がんゲノム医療2大区分	推計の幅	ゲノム診断対象者	ゲノム診断に基づく個別化治療または予防対象者
体細胞ゲノム医療	①低位推計	16.4万人	7.7万人（治療）
	②高位推計	40万人	15万人（治療）
③生殖細胞系列ゲノム医療		2.8万人	8,000人（予防）

#6

がんゲノム医療対象者の推計の根拠：Somatic（1/31/2017）

1. 推計の根拠：

● 体細胞ゲノム診断の適応範囲を狭く限定した低位推計

✓ 早期承認・保険適用が求められる対象者数として、下記の3大がんのみについてそれぞれ推計し、合算。

A) 大腸がん：GI-SCRUMの例を参考に、上記の【定義】に基づき、「ゲノム診断」の対象者と、その結果に基づき「治療」が必要となる対象者を推計（NCCE吉野先生 1/26/2017）。

B) 肺がん：LC-SCRUMの例を参考に、同上（NCCE後藤先生 1/25/2017）。

C) 乳がん：Oncotype DXの例を参考に、「ゲノム診断」の対象者を推計する（Oncotype DXの場合、術後補助化学療法の適応予測であり、分子標的治療・免疫治療等の選択は行わないため）（NCCH清水千佳子先生）。

● 適応範囲を広くとらえた高位推計

✓ …次の段階として保険診療体制下に組み入れるべき全ての対象者数を推計する：

D) 全てのがん種の、化学療法を希望する全症例（小児～成人）がゲノム診断の対象となる：TOP-GEARの例を参考に推計。

2. 推計：

● 低位推計値「ゲノム診断対象者/ そのゲノム診断情報に基づいて行われる個別化「予防」・「治療」の対象者」

A) 大腸がん＝「54,320人/ 28,246人」（2015年のNCCの集計によれば大腸がん罹患数は135,800人、そのうち薬物療法の適応となるのは40%で、54,320人）

B) 肺がん＝「7.7万人/ 48,510人」（肺がん新規発生患者数は11万人/年、その70%＝7.7万が非扁平上皮非小細胞肺がんであり、遺伝子スクリーニングの主な対象）

C) 乳がん＝「32,290人/ 0人」（2016年の乳がん罹患予測は9万人、それに腋窩リンパ節陰性・少数陽性85%、ER+/HER2- 67%、閉経後63%等を組み合わせて32,290人）。

A) + B) + C) = 「16.4万人/ 7.7万人」

● 高位推計

D) 全てのがん種＝「40万人/15万人」（2016年の全がん罹患予測101万人、そのうち40%が化学療法を希望。TOPICS-1では45%にactionable mutation同定） #7

がんゲノム医療対象者の推計の根拠：Germline（5/25/2017）

1. 前提・仮定：

✓ 2大遺伝性腫瘍として、リンチ症候群と遺伝性乳がん・卵巣がん（HBOC）に注目し、以下の仮定を置く：

A) リンチ症候群＝全大腸がんの2%＋子宮体がんの2%

B) HBOC＝全乳がんの5%＋全卵巣がんの10%

C) それ以外のより希な様々な遺伝性腫瘍合計＝全がんの0.2%

D) 遺伝カウンセリングを必要とする人（知らない権利などを考慮）＝遺伝性腫瘍の患者の40%

E) 実際に遺伝学的検査を受ける人＝実際に遺伝カウンセリングを受診する人（現時点では）

2. がんを既に発症している遺伝性腫瘍の患者（発端者）のうち、遺伝学的検査を希望する者の推計（年間）：

● 大腸がん＝（結腸87,797＋直腸46,778）×2%×40%＝1,077人

● 子宮体がん＝13,606×2%×40%＝109人

● 乳がん＝82,773（上皮内がん含む）×5%×40%＝1,655人

● 卵巣がん＝9,384×10%×40%＝375人

● 膀胱がん＝34,802×10%×40%＝1,392人

● その他のより希な遺伝性腫瘍（全がんの0.2%と仮定）＝865,238×0.2%×40%＝692人

● 合計＝5,300人

3. 上記の5,300人を拾い上げるための「ゲノム診断」の感度は、平均して20%程度と見積もる。従って、5,300人の5倍（家族歴以外に特徴が乏しい膀胱がんを除く）の約21,000人が遺伝性腫瘍の発端者のゲノム診断の対象者となる。

4. 上記の5,300人の各発端者に対して、血縁者の中に「遺伝カウンセリングを必要としている遺伝性腫瘍疑いの未発症者」が平均2名程度は居るだろう。従って、上記21,000人に、「血縁者の変異保有者診断のためのゲノム診断」対象者として5,300人×2＝約11,000人を加えた計約3.2万人が生殖細胞系列ゲノム診断の対象者数となる。

5. この3.2万人のゲノム診断対象者のうち、変異が同定されて、個別化予防の対象となる者の数は、発端者の5,300人と、変異保有者診断を受ける血縁者2名のうちの1名と考えて、合計約11,000人と推計。 #8

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

#9

がんゲノム医療提供体制構想の考え方 (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。

#10

3. 「個別化治療」の主な論点と方針（案）は下記の通り：

- ① 多遺伝子パネルかWGSか：
 1. まずは具体的に考えるため、OCPが薬機法承認された時を想定して、医療提供体制を考えてはどうか。
- ② 一次的所見（PF）：コンパニオン診断（CoDx）までか、それ以上のactionable mutationまでを返却するかでがんゲノム医療拠点を分ける。
 1. 現実には多くの拠点はCoDxのみしか対応できない。
 2. 保険診療としてKnowledge Baseを提供することの責任の重み；CoDx以上のデータを提供すると、臨床試験（治験）への登録以外はエビデンスのない適応外使用を産むことになる。国内では臨床研究等に限定、あるいはそれが難しい場合は「疾患レジストリ」等へのデータ集積が必要であろう。
 3. CoDx以上のデータを返す拠点の要件は、少なくともExpert Panelか。例えば「ゲノム研究者」を要件にして、施設を絞る場合、「ゲノム研究者」の定義は？
- ③ 出口について：承認薬・適応外使用へのアクセス体制でがんゲノム医療拠点を分ける。
 1. 現実には一番の問題はSFよりもこの出口の供給が問題。最後の希望を託して訪れる多くの患者・家族にお断りの説明をしなくてはならない現状。
 2. 医療安全の観点からも早期臨床試験を実施できる体制（病院としてのガバナンス）が必要だが、それを施設要件とすることは独占批判も招きかねない。
 3. 治験・先進医療B・患者申出療養等の正統的制度以外の適応外使用に踏み込むと多くの問題をはらむ。しかし小児や希少がんでは必要か。
- ④ 二次的所見（SF）：
 1. CoDxのみの拠点では、基本的にgermlineは解析しないとすべき。
- ⑤ 全国・全臓器がん展開：
 1. 日本の現実では、一挙に全国均てん化は難しい。まずは現実に研究としてクリニカルシーケンスを実施している施設を先行させてはどうか？
 2. 次の段階として（都道府県がん診療連携拠点病院）x（全がん協）x（特定機能病院）などの条件を満たす施設10カ所程度が、がんのゲノム医療の中核的拠点候補か。大都市中心のモデル事業等として段階的に均てん化を目指す？
- 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の経験の活用
 1. まずはOCPの薬機法承認を考えるのであれば、OCPを実際に使っているSCRUM-Jのグループ・教育体制（AMED吉野班等）を活用してはどうか。
 2. 同様に、造血器はJALSG、希少がんは米盛班（？）、小児は堀部班など実際に多遺伝子パネルを経験している施設。臓器限定の拠点も許容。
 - C) アカデミアと行政の連携による研修会等：複数の学会の協力を得つつも、しかし行政がまとめる方が円滑に進むのでは？
 1. B型肝炎母子感染防止事業が参考になる？1985年に全国都道府県に対して母子衛生課長通達が出されて開始され、肝臓学会等に協力を要請して、日赤が中核拠点として行った。急速に普及し、1995年に保険適用に移行した。
 2. 緩和ケア講習会もモデルか？
- ⑦ データベース登録：
 1. マイナンバーや医療等IDをどこまで活用できるか。
 2. この話を一緒にすると複雑になるのでは？

#11

CoDxでのエビデンスが確立している希少がん・フラクション以外のActionable Alterationへの対応と課題

- 適応外使用の道筋：
 - A) 企業・医師主導治験での実施：承認（効能追加）には直結するが、コストおよび現場の負担（医師主導治験の場合）が大きい。
 - B) 先進医療B：コストおよび現場負担は若干軽減されるが、承認への道筋が不透明。
 - C) 症状詳記：小児がん・希少がん等によっては企業治験を含めた臨床試験そのものが払底している。外国のエビデンスを参考に治療。
 - D) 自由診療：患者の経済的負担とともに、エビデンスなしの治療となり、倫理的な問題が生じる場合がある。
- 諸外国の状況：
 - フランスのLe programme AcSeや米国のNCI-MATCH、ASCO TAPUR等のbasket trialは、適応外使用をきちんとした臨床試験の枠組みで行う仕組み。それにより安全性・有効性のデータも集められる。
 - しかしPhase IIであり、承認申請に直結する「治験」ではない。
 - フランスのAcSeは基本、CoDx的で、限られた遺伝子・解析法。
 - 米国はoff-label useは認められているが、必ずしも保険償還されない。NCI-MATCHに対するFDAのスタンスは、公的な保険償還をするにはP-IIだけでは不十分と考えているため同試験を探索的試験と位置付けて、その後の追加試験が必要との認識であったのでは。しかしこのような希少疾患でRCTを行うコストの無駄と政権交代などにより状況は流動的か。
 - 韓国はEGFRやRasなどCoDx相当の遺伝子を必ず含めて数十から数百遺伝子をLDTとして検査するものに対して約15万円の点数をつけ、その半額を公的保険でサポートする。約20の医療機関が申請したが、承認薬の少なさ、off-label useの困難さから現場では苦勞か。そこでK-FDAが関与し、治験との連動を図るK-MATCHというシステムが構想されている。韓国は新薬の製造販売承認と保険償還は必ずしもリンクしておらず、K-MATCHでの治験がそのまま保険償還に結び付くかは不明。
- 結論：
 - 当面はゲノム医療の臨床研究等が実施できる（ゲノム・遺伝子検査の結果を的確に解釈できる等）施設において、遺伝子検査の対象疾患や薬物療法の治療ライン（標準治療が無効となった症例など）も限定した臨床試験として適応外使用を行う。
 - 将来的には、薬事制度の改革により、例えば、厳格な市販後試験が出来る施設への施設限定による早期承認制度の構築等を検討。
- 治験以外にはどのような臨床研究が必要か：
 - 治療薬の適応外使用とともに、診断薬（多遺伝子パネル）の適応外使用も必要になる。両者を併せたall comer P-IIの臨床試験として行うbasket trialが、がんゲノム医療拠点に必要。
 - そのbasket trialにもeligibleでない症例は疾患レジストリ登録で最低限、安全性・有効性をモニタリング。
 - 希少フラクションの単アームP-IIのみで承認を取得できるようヒストリカルコントロールデータを疾患レジストリで作成する方法を検討中。

#12

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

#13

遺伝性腫瘍の患者・家族は何を求めているか？

● 遺伝性かどうか知りたい

- ① 遺伝学的検査の精度：感度（未知遺伝子・VUS等）・特異度（VUS等）・品質
- ② 優れた遺伝子診断へのアクセス：特に小児がん領域等の希少疾患
- ③ 症例拾い上げのための新しい基準

・VUSの評価・分類、健常人ゲノム
・予算・人：保険診療、先進医療、
自費診療、研究費の組み合わせ？
・遺伝子検査ラボのネットワーク

● 自分や家族に何が起きるのか知りたい

- ④ 登録、Genotype-phenotype DB（年齢階級別浸透率等）
- ⑤ 変異保有者等高危険度群コホート

・学会、国際的日本人変異DB
・恒常的・長期的戦略が必要

● 予防医療の選択肢は？

- ⑥ 個別化・生涯型surveillance
- ⑦ 特殊検診・化学予防・予防手術等の開発・評価

・エビデンス構築の観察・介入研究
・「がん予防外来」のあり方

● 個別化治療・遺伝性そのものに対する治療は？

- ⑧ 遺伝リスクに応じた、適切な手術法・再建法
- ⑨ 合成致死・免疫治療等、遺伝性を標的にした治療
- ⑩ 遺伝子・幹細胞治療、核酸医薬

● 生殖医療は適用か？その選択肢は？

- ⑪ 出生前診断による早期娩出・着床前診断

● 心理・社会的支援は？

- ⑫ 適切な遺伝カウンセリング：小児への特別の配慮等
- ⑬ 薬機法承認 and/or 保険償還・混合診療・医療経済・政策
- ⑭ 遺伝情報の守秘・遺伝情報に基づく差別の問題

・遺伝相談外来のネットワーク
・観察・介入のための症例登録
・遺伝学的検査・解析のACCE
・予防も含めて保険診療の中で

#14

がんゲノム医療提供体制の論点と提言：Germlineのうち遺伝性腫瘍部分

4. 「個別化予防」の主な論点と提案（一部）は下記の通り：

- ① 多遺伝子パネルかWGSか：「医療の提供」としては、まずは多遺伝子パネル、ついでWGSによるパネル外遺伝子の変異解析と、コピー数異常などの構造異常の検索を行う必要がある。
- ② 多遺伝子パネルの場合のSFは遺伝性腫瘍が中心となる。遺伝性腫瘍については、確定診断後の1次予防（予防手術・化学予防等）・2次予防（サーベイランス等）の提供体制（保険適用を含む）構築が課題。
- ③ 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。
- ④ WGSの場合は、「診療として」計画・予期するSFの範囲をどこまで他疾患領域に拡大するか検討と、それを踏まえたSFに関する他疾患領域との連携体制構築が課題。
- ⑤ 遺伝性腫瘍の適切な拾い上げの体制構築が課題。Universal Tumor Screeningなど。
- ⑥ Germline markerによる治療選択の機会の増加への対応（Li-Fraumeniにおける放射線治療の回避、HBOCにおける術式選択などに加えて、PARP阻害剤・免疫チェックポイント阻害剤の登場など）が課題。
- ⑦ 人材育成：遺伝性腫瘍の基本的知識を持つがんの「個別化治療」のゲノム医療支援者（仮称）が必要。
- ⑧ データベース：日本人一般集団を含むgenotype-phenotype（家族歴・環境要因等を含む）のデータが必要。
- ⑨ 個人の臨床ゲノム情報取扱に関する法整備も必要。生殖細胞系列の遺伝情報が、受診した医療機関外に出て行く場合に不安を感じる人も少なくないだろう。同時に適切な利活用の道筋も医学の進歩に必要。
- ⑩ 小児がんへの十分な配慮が必要。小児は遺伝カウンセリングにおいても、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、特別の配慮が必要。
- ⑪ 遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査実施施設の要件（案）は下記の通り：
 - a. 複数年度に及ぶ通算100件以上の検査実施の実績（血縁者を含む）
 - b. かつ単年度で10件以上の検査実施の実績（血縁者を含む）
 - c. 発端者の検査実施件数に対する、血縁者の検査実施件数の比率が25%以上
 - d. 国の定める品質管理・保証の基準を満たすこと

#15

（参考資料）遺伝性腫瘍多施設共同研究の例：「汎用プロトコール」グループ（2/3/2017現在）

	遺伝学的検査実施件数			検査件数 /12ヶ月	地域人口 (万人)	受検者数 /10万人	地域の遺伝性 腫瘍罹患率に 占める割合	がん診療連携 拠点病院等	研究継続期間 特色	自施設内 遺伝子検査
	発端者 (家系数)	血縁者	血縁者/ 発端者比							
A病院	18	7	0.39	1.16	146 福岡市	0.079	3.7%	都道府県がん診療 連携拠点病院	15年6ヶ月 遺伝性腫瘍が中心	なし
B病院	51	22	0.43	2.83	215 長野県	0.132	6.2%	都道府県がん診療 連携拠点病院	18年 遺伝子診療部 多種類の遺伝性疾患を診療	あり 小児が中心
C病院	100	28	0.28	6.25	144 愛媛県	0.434	20.6%	都道府県がん診療 連携拠点病院	16年 遺伝性腫瘍が中心	なし
D病院	107	33	0.31	6.70	199 福島県	0.336	15.9%		15年11ヶ月 遺伝性腫瘍が中心	なし
E病院	72	34	0.47	7.51	193 岡山県	0.389	18.4%	地域がん診療 連携拠点病院	9年7ヶ月 消化器がん外科領域の遺伝性 腫瘍が中心	なし
F病院	28	6	0.21	8.40	191 札幌市	0.439	20.8%	地域がん診療 連携拠点病院	3年4ヶ月 遺伝子診療部 多種類の遺伝性疾患を診療	なし
G病院	86	36	0.42	8.97	254 京都府	0.353	16.7%	都道府県がん診療 連携拠点病院	9年7ヶ月 遺伝子診療部 多種類の遺伝性疾患を診療	なし
H病院	150	56	0.37	9.62	1,362 東京都	0.071	8.1%	地域がん診療 連携拠点病院	15年7ヶ月 婦人科系の遺伝性腫瘍が多い	なし
I病院	216	79	0.37	12.70	199 栃木県	0.639	30.8%	都道府県がん診療 連携拠点病院	17年 遺伝性腫瘍、施設内検査が中心	あり
J病院	97	25	0.26	14.00	886 大阪府	0.158	7.5%		6年11ヶ月 消化管ポリープ専門クリニック	なし
K病院	551	215	0.39	30.61	1,362 東京都	0.225	10.7%	国立研究開発法人	18年 臨床試験・その他遺伝性腫瘍多い	あり

- 遺伝性腫瘍のうち、遺伝性大腸がんについてのみ試算（その罹患率を2.11人/10万人と推定）。
- 参加期間が短いあるいは登録症例数の合計が10件以下の施設は除外。
- 診療圏の人口を元に、人口10万人あたりの遺伝子検査の実施件数と比率を集計。

#16

がんの遺伝カウンセリングの体制的課題と解決策（案）

課題	追加説明	解決策
① 保険診療として実施できる部分が極めて限定的	<ul style="list-style-type: none"> 一部の遺伝学的検査と検査後の遺伝カウンセリングのみが保険償還。 欧米のガイドラインでも「推奨」となっているサーベイランスや一次予防（予防的切除等）が保険適用外。 	<ul style="list-style-type: none"> 国際的に評価されているガイドライン等において、遺伝学的検査が「確定診断」とされている遺伝性腫瘍については、遺伝学的検査と、その前後の遺伝カウンセリングと、確定診断後の一次・二次予防医療の3点をセットで保険適用とする。
② がんの遺伝カウンセリング体制の構築・維持が、病院経営上困難	<ul style="list-style-type: none"> 人類遺伝学会の認定遺伝カウンセラーなど、必ずしも医療資格を持たないが、優れた教育を受けている人材の雇用が困難。 	<ul style="list-style-type: none"> 本人および施設に関して一定の条件を満たす場合、非医療職遺伝カウンセラーが関与した場合の診療報酬加算を実現する。
③ がんを専門とする遺伝カウンセリングの専門家（医師・非医師）の人材育成	<ul style="list-style-type: none"> OJTが律速段階。 拾い上げ後の紹介先としての、遺伝性腫瘍の専門的遺伝カウンセリングを含むゲノム医療拠点は、人口100万人あたり1カ所以上かつ都道府県に1カ所以上程度か。 遺伝カウンセラーは、複数施設を担当することも可。 そもそもの課題として、日本人のgenotype-phenotype-予防医療の有用性のエビデンス不足。 	<ul style="list-style-type: none"> 遠隔遺伝カウンセリング等の活用によるOJT。 がんの専門的遺伝カウンセリングを含むゲノム医療の拠点整備（クライアント紹介体制、登録・追跡・データベース構築体制整備を含む）。 小児に対する遺伝カウンセリングや、希な遺伝性腫瘍に関する適切な情報提供体制の整備。 遺伝性腫瘍の発生・進展の分子メカニズムに関する研究や、確定診断後の予防医療開発の支援。
④ 専門的ながんの遺伝カウンセリングを必要とする患者・家族の拾い上げをする体制が不十分	<ul style="list-style-type: none"> 個別化治療のがんゲノム医療からは、「がんゲノム医療支援者」（仮称・後述）が拾い上げる。 個別化予防の観点からは、Universal Tumor screening（UTS）、genome first等の考え方も普及を始めている。 	<ul style="list-style-type: none"> 「がんゲノム医療支援者」の診療報酬加算。 UTSの保険適用。 究極的には、健診を含む全ての医療従事者と国民の遺伝性腫瘍に関する知識・認識を向上。
⑤ WGS時代に向けて、他疾患領域の遺伝性疾患の医療提供体制とのネットワーク構築	<ul style="list-style-type: none"> Germlineのゲノム医療は、早晚、現在の多遺伝子パネルからWGSに移行するだろう。その場合は偶発的・二次的所見の範囲が遺伝性腫瘍に留まらず、全ての遺伝性疾患に拡大し得る。 	<ul style="list-style-type: none"> がんの専門的遺伝カウンセリングを実施する施設及びその担当者には、全ての遺伝性疾患に対応できるネットワーク構築や教育を課する。^{#17} WGS時代を想定した試行的取り組みを開始。

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

米国の現状：Tier Table Database, Office of Public Health Genomics, CDC

ゲノム検査・家族歴が臨床・公衆衛生領域でどの程度実践されているかについて系統的な検索。エビデンスレベル（公的医療保険制度による保険適用、臨床ガイドライン、系統的レビュー、FDA医薬品表示）により分類。

<https://phgkb.cdc.gov/GAPPKB/topicStartPage.do>

Tier 3 活用しないことが推奨される：臨床的妥当性、有用性についてのエビデンスがともに不十分

Common disease：リスク予測のための次世代シーケンシング／全ゲノムシーケンシング／リスク遺伝子のパネル検査

遺伝性乳がん・卵巣がん：BRCA変異リスクのない女性への詳細な遺伝カウンセリング・BRCA検査

Tier 2 臨床的妥当性はあるが、有用性についてのエビデンスが不十分

ゲノム検査の該当なし

Tier 1 活用が推奨される：臨床的妥当性、有用性についての十分なエビデンスあり

ゲノム検査の該当なし

- 遺伝的リスクスコアが既知の危険因子と独立していても、疾患リスク予測能向上は限定的。
- ゲノム情報にもとづく医療の早期実施、行動介入による健康アウトカムの改善について、前向き研究で証明されていない。
- 遺伝リスクの開示による行動変容についてのエビデンスも不十分。

Genet Med. 2009;11:559-67, Genet Med. 2010;12: 772-784, Mayo Clin Proc. 2017;92:159-172,
<https://blogs.cdc.gov/genomics/2011/11/03/can-we-have-our-genome/>

我が国においても、安易な遺伝リスクの開示を慎むべき

#19

散発性腫瘍を対象とした「個別化予防」①

1. リスク予測を目的とした遺伝学的検査に関するエビデンス評価結果のまとめ（前スライド）

- 現時点ではそのような遺伝学的検査は薦められない。
- 日本人集団を含む、更なるエビデンスの蓄積が必要。
- 特に以下に記す考え方にに基づき、絶対リスクを予測するモデルの構築と、絶対リスクに基づく予防法の提言が求められている。

エビデンス蓄積・研究開発段階の課題が多い

2. リスク予測に基づく予防の考え方

①相対リスクではなく絶対リスクによる評価が重要

- ある要因とがん罹患リスクとの関連を検討する疫学研究では、要因への曝露がない群に比べて曝露群では何倍がんに罹りやすいかという相対リスクを指標として関連性が評価される。
- 一方、予防を考える上では、例えば10年間にがんに罹患する確率は5%といった絶対リスクを知ることが重要である。
- つまり、10年間にがんに罹患する確率が非曝露群で1%、曝露群で2%であっても、また非曝露群が20%、曝露群が40%であっても、相対リスクは同じく2倍であるが、要因除去によるリスク低減の意味合いは異なる。
- また、10年間にがんに罹患する確率が2%の人と40%の人では、異なった予防法が選択されるべきである。
- 全がんの生涯累積罹患確率は、男性61.8%、女性46%だが、部位別にみると、男性は胃がんの11.4%、女性は乳がんの8.6%が最大。また脳腫瘍や白血病などは1%未満。

②予防法の特性に応じた対応

1) 生活習慣改善（一次予防）

- 個人のリスクを知ることによって行動変容のきっかけになる可能性はあるが、個人の疾病リスクに関わらず、積極的に改善することが望ましい。

#20

散発性腫瘍を対象とした「個別化予防」②

- 生活習慣は複数の疾病リスクに関連している要因が多いため、ある疾患のリスクが低いからといって、行動変容をしないという選択肢を取ることを避ける。例えば、胃がんのリスクが低いからといって、減塩は関係ないというのではなく、高血圧など、他の疾患リスクへの影響も考慮する。
- 2) 化学予防・予防的医療（一次予防）
- 利益が不利益より大きいことを前提にリスクが高い集団を対象とすると効率的。
 - 罹患率減少効果が33%の予防介入法を継続的に実施した場合の利益は、
 - 累積罹患確率が30%から20%へ減少：10人受けると1人が予防（9人は結果的に無駄な介入）
 - 累積罹患確率が3%から2%へ減少：100人受けると1人が予防（99人は結果的に無駄な介入）
 - 累積罹患確率が0.3%から0.2%へ減少：1000人受けると1人が予防（999人は結果的に無駄な介入）
 - したがって、遺伝性腫瘍やそれに準ずる高リスク群の設定が可能となるリスク評価方法の開発が求められる。
 - Gailモデルの予測確率に基づくタモキシフェンの化学予防（5年間の罹患確率1.67%以上が対象）
 - * 乳がん予防効果が、子宮体がんや肺塞栓などの不利益を上回る。
- 3) 検診（二次予防）
- 利益が大きく、不利益が小さい集団を設定。
 - 例えば、検診開始年齢をリスクに応じて設定。特に遺伝的に高リスク群に対する早期からの検診導入、低リスク群は検診を省略（生活習慣改善と異なり、検診は臓器ごとの対応が可能）。
 - リスクに応じた検診手法および検診間隔の設定。
- 4) 具体的な予防方法の開発
- 新しい予防方法、検診手法の開発とともに、一次予防、二次予防とも、生活習慣改善や検診受診などの行動変容が鍵となるため、行動変容を促す方法を開発することが必要。

#21

まとめ：散発性腫瘍を対象とした「個別化予防」

- 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。
- 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、疾患罹患の関係、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。
- 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。
「現状において日本人に推奨できる科学的根拠に基づくがん予防法」
http://ganjoho.jp/public/pre_scr/prevention/evidence_based.html
 - 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。

#22

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）

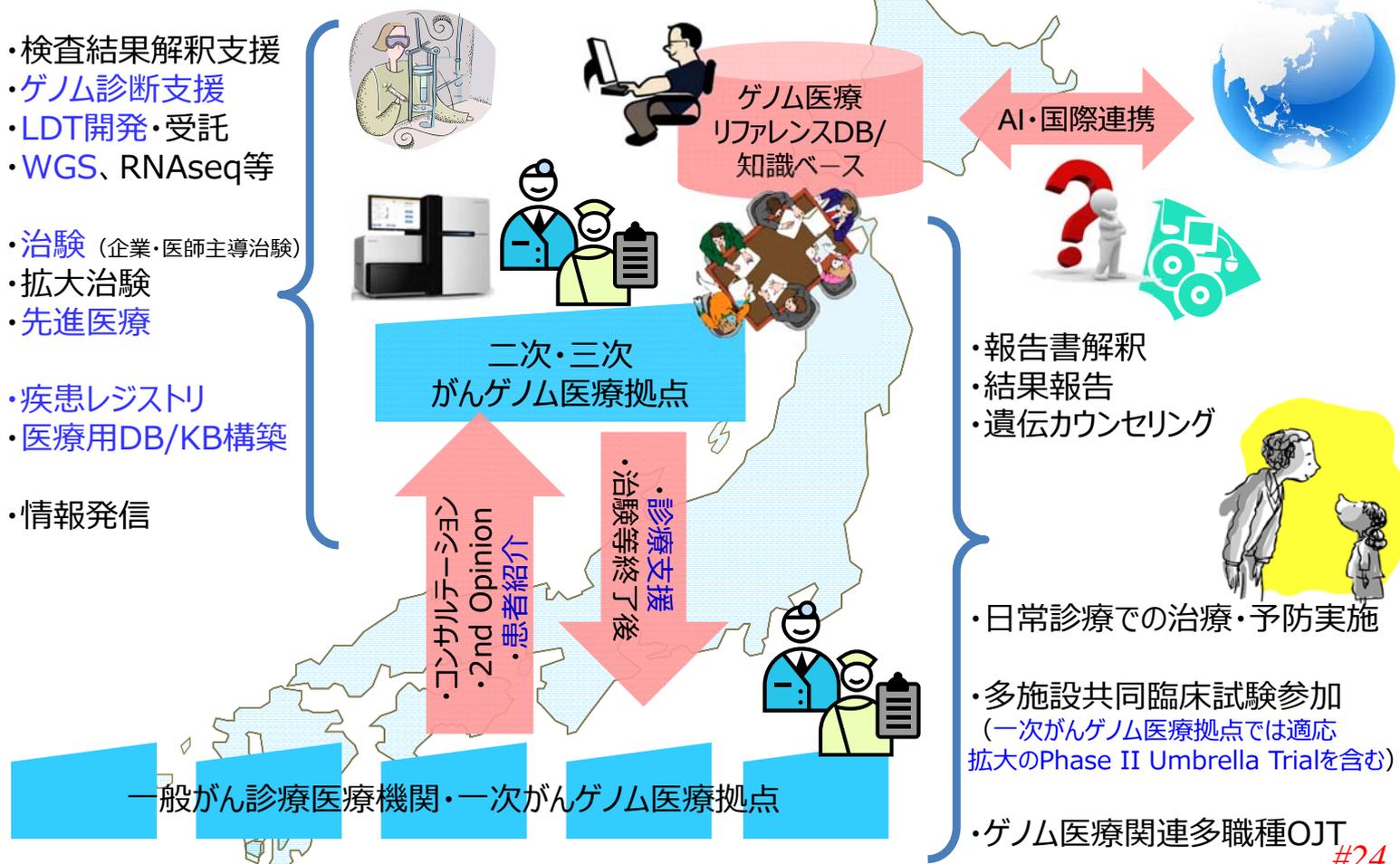
4. 偶発的・二次的所見

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

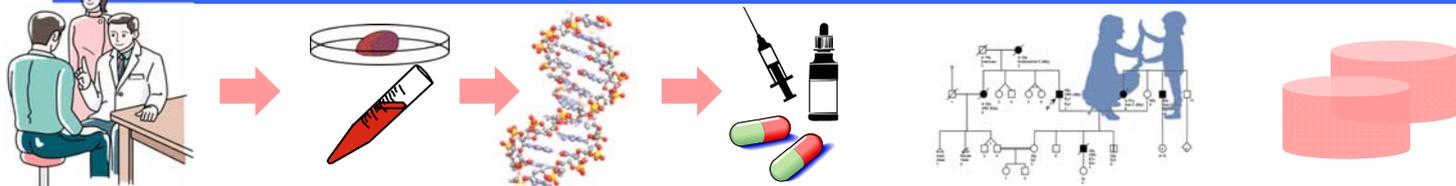
#23

がんゲノム医療の連携構造（A案）



#24

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（A案）



	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 #25

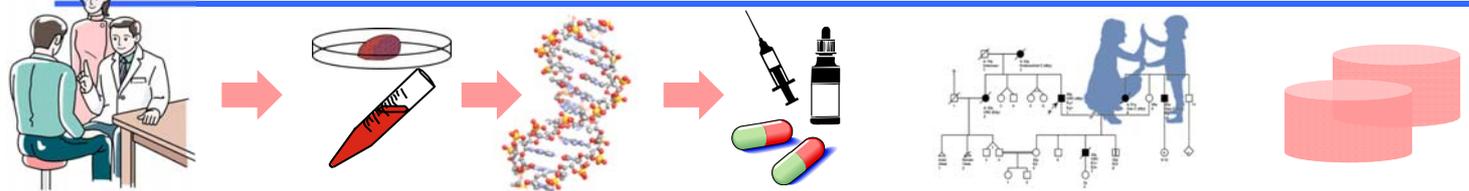
がんの個別化治療のための、3つのがんゲノム医療拠点に関する論点

- ① 一次・二次拠点は特定の臓器がんのみ・特定のライフステージ (e.g.小児がん) のみ対応の医療機関もあり得る。
- ② 二次・三次は提供する医療 (臨床試験・先進医療等) としては同じで、phase Iや先進医療が可能な施設。一般がん診療拠点や一次がんゲノム医療拠点からの患者を受け入れる。
- ③ その際、臨床試験を求める「ゲノム検査難民」を生まないように、「がんゲノム医療支援者」が適切に支援・仲介できれば、患者・家族も、医療者側も、負担や無駄が軽減されるのでは。
- ④ たとえばPARP阻害剤の例のように、治療目的の薬機法承認CoDxは、それがgermline検査であっても、検査前後の説明・同意は「一般がん診療拠点」・「一次がんゲノム医療拠点」の主治医が行えるようにすべきでは。その際、適宜、「がんゲノム医療支援者」が必要な支援を行う。その中で、「専門家による遺伝カウンセリング」が必要と判断される患者・家族は、その手配を行う。二次・三次の遺伝子診療部門等を紹介する場合もある。
- ⑤ 一次～三次は上位互換。たとえば検診で精査を指示され、三次を受診し、三次で初回治療を受ける人は、三次においてCoDxから始める。三次に来たから即WGSというわけではない。
- ⑥ Wetは外注もあり得るが、その場合はISO 15189による試料取扱い段階の管理対象外となる。Dryと診療 (適応外使用・SFを含む) への活用・対応能力で拠点を分類。
- ⑦ 小児がん・希少がんに対する十分な配慮が必要。適応外使用の枠組として、臨床試験は企業治験も、研究者主導臨床試験の公的支援も少ない。
- ⑧ 小児は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、遺伝カウンセリングにも特別の配慮が必要。
- ⑨ 疾患レジストリにはhistorical controlを構成し得るほどの高密度臨床情報が保管され、追跡される。複数の二次拠点以上に分散型が、セキュリティ上適切か？
- ⑩ それに対し、DB/KBはannotationの根拠として1カ所に統合。
- ⑪ 個人の臨床・ゲノム情報取扱いに関する法整備等も必要ではないか。遺伝情報が受診した医療機関外に出て行くということになったときに、不安を感じる人が居るはず。

がんゲノム医療の連携構造 (B案)



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 (B案)



	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 	
がんゲノム 医療拠点	~20	(上記に加えて) <ul style="list-style-type: none"> 多遺伝子パネル (がん組織のみ・Fullデータ) (がん・非がん組織) など、複数のパネル 	(上記に加えて) <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 	<ul style="list-style-type: none"> 疾患レジストリsite?*
がんゲノム 医療総合 拠点	~2	(上記に加えて) <ul style="list-style-type: none"> WGS (先進医療X?) RNAseq等omics 	(上記に同じ)	(上記に加えて) <ul style="list-style-type: none"> 他疾患領域の遺伝性疾患 (病院連携等による) 	(上記に加えて) <ul style="list-style-type: none"> 臓器及びライフステージ横断的対応 医療用DB/KB site†

* 個別の臨床試験への登録可否をスクリーニングするために必要な、本人及び臨床情報へのアクセスが可能であること。
 † 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業に協力・協働し、がんゲノム医療のためのリファレンスDBを構築。 #28

がんゲノム医療拠点・総合拠点における患者数と報告書作成数の見積（B案）

- CoDxとしてのパネルのオーダー・検査・報告・その後の保険治療は、がん治療を行う全ての医療機関が、検査会社とともに完結。
- 「CoDxパネル」の適応外使用や、「非CoDx遺伝子プロファイルパネル」の使用と、その後の治療（研究的医療・保険外診療）をがんゲノム医療拠点で行う：

【がんゲノム医療拠点（全国20カ所程度？）】

○対象患者数の見積：

- ① CoDxを含め、標準治療が終了している、もしくは終了の見込みである。
- ② TATやその後の適応外使用（臨床試験等）を考え、3ヶ月以上の予後がある。臨床試験に入れるような臓器機能が保たれている、重篤な併存疾患が無い。
- ③ 対象患者が右記のような点に関し、多遺伝子パネル検査を必要とする。
- ④ 必要な試料（生検？）が入手可能。
- ⑤ 多遺伝子パネル診断やその後の治療が保険外診療となると予想されるが、先進医療が適用される場合の自己負担同意。
- ⑥ DB（患者レジストリ）登録同意。
- ⑦ がんゲノム医療拠点は、がんゲノム医療総合拠点からの報告書において、治療薬の適応外使用を示唆された場合に、**適応外使用を実施できる**（治験、拡大治験、その他の臨床試験、先進医療B、患者申出療養など）。

③ 先駆け審査指定された「遺伝子プロファイルパネル検査」の臨床的意義

1. 治療効果が期待される医薬品（既承認薬の適応・未適応がん種への使用）の選択
2. 投与を予定する未承認医薬品の治療効果予測
3. 免疫チェックポイント阻害剤による治療効果の予測
4. がん種の診断
5. 予後に係る情報の入手
6. 原発不明がんのがん種の特定
7. 再発がんの診断
8. 重複がんの診断
9. 薬剤耐性獲得がんの治療法の選択
10. 遺伝性腫瘍の診療手法の選択

※以上を満たす患者が、各拠点毎に、年間500例（例：NCCHの当面の目標は1,000例）と見込むと、**20拠点で年間10,000例**。

【がんゲノム医療総合拠点（全国2カ所程度？）】

○報告書の中央作成業務：

- ① 薬機法承認されているパネルの適応外使用であるが、検査会社等がシーケンシングとmappingとmutation callでvcfまで作成。
- ② bam/ vcfファイルを受け取り、ANNOVARやCOSMIC、CIViC、ClinVar等のDBマッチング（可能な限り自動化するシステムを開発、academic license?）。
- ③ Molecular Tumor Board（オンライン稟議からfull reviewまで、適宜選択）。
- ④ Molecular Pathologistによる検査結果の「判定」、報告書作成、署名。

※年間10,000例のうち、4,000例を分担する場合、**一日20例の報告書**を作成。

※当初は50遺伝子のfocused panelであれば、20例の報告書の多くはあまり悩まない？

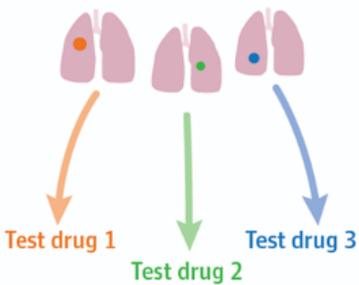
#29

（参考資料） Umbrellas and Baskets

Novel precision medicine trial designs

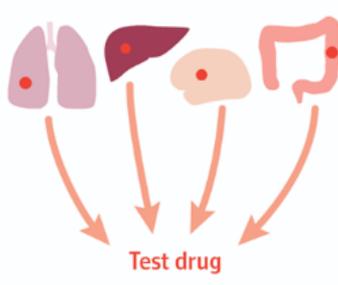
Umbrella trial

1 type of cancer
Different genetic mutations (●●●)



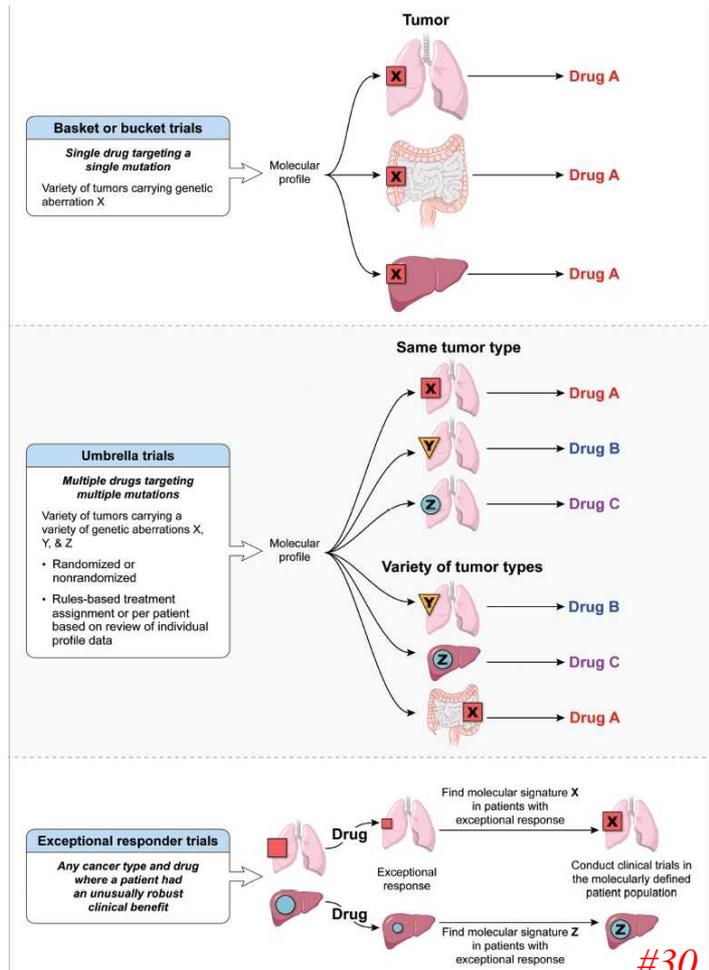
Basket trial

Multiple types of cancer
1 common genetic mutation (●)



JAMA Oncology Patient Page, March 2017
Novel Precision Medicine Trial Designs: Umbrellas and Baskets
<http://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2591161>

Kummar S, et al. Application of molecular profiling in clinical trials for advanced metastatic cancers. JNCI, Feb 2015.



#30

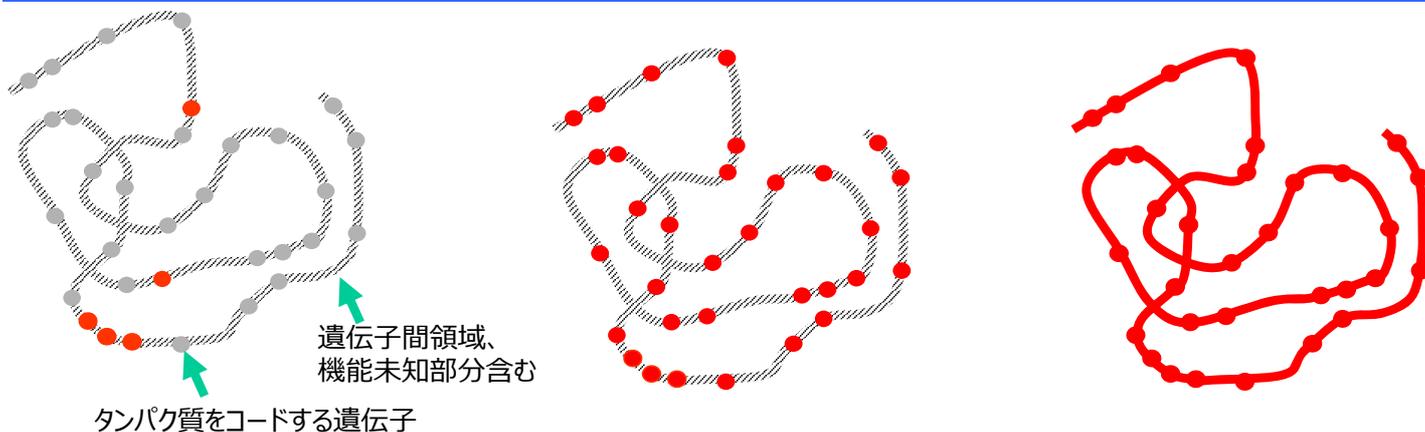
Table 1: Basis of Actionability

Biomarker Criteria	Definition of Biomarker Criteria	Example*
Functional in driving the malignancy and can be targeted by approved drug(s)	Biomarker is a direct target of one or more approved drugs, and targeting it will interfere with malignant cell growth.	ALK
Functional in driving the malignancy and can be targeted by investigational drug(s)	Biomarker is a direct target of one or more investigational drugs, and targeting it will interfere with malignant cell growth.	AKT1
Direct component of an actionable pathway that can be targeted by approved and/or investigational drugs	Biomarker may not be directly targeted by approved or investigational drugs, but instead is part of a pathway that drives the malignancy and can be directly targeted by drugs.	PTEN
Indirect component of an actionable pathway that can be targeted by approved and/or investigational drugs	Biomarker itself may not be directly targeted by approved or investigational drugs, but influences the activity or expression of other proteins that can be targeted by either approved and/or investigational drugs.	FBXW7
Homologous to an actionable biomarker that can be either directly or indirectly targeted by approved and/or investigational drugs	Biomarker itself may not be a target for clinically available drugs, but may be homologous to biomarkers that are targetable.	GNAO1
Can be targeted by drug(s) even if the biomarker is not itself functional in driving the malignancy	Biomarker may not be functionally important in the malignancy, yet can be expressed aberrantly or differentially in cancer cells and, hence, exploited for targeted delivery.	CD20, CD30

- ① がん化のドライバーであって、既承認薬の標的であるもの
- ② がん化のドライバーであって、未承認薬（治験・適応外使用）の標的であるもの
- ③ 治療介入可能（actionable）な分子経路の直接の要素であって、既承認薬あるいは未承認薬の標的であるもの
- ④ 治療介入可能（actionable）な分子経路の間接的な要素であって、既承認薬あるいは未承認薬の標的であるもの
- ⑤ 治療介入可能なバイオマーカーと相同性のある分子であって、既承認薬あるいは未承認薬の標的であるもの
- ⑥ それ自身はがん化のドライバーではないバイオマーカーであって、既承認薬または未承認薬の標的となり得るもの

Vidwans SJ, et al. A framework for genomic biomarker actionability and its use in clinical decision making. *Oncoscience* 1:614, 2014

(参考資料) ターゲット/全エクソン/全ゲノムシーケンス

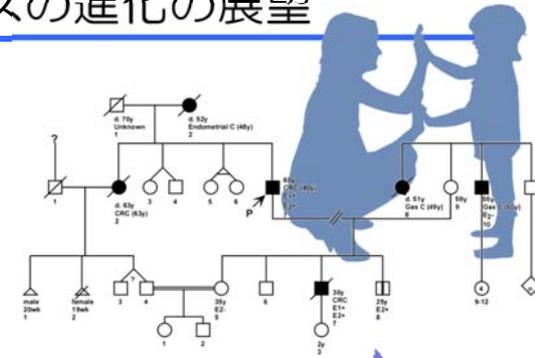
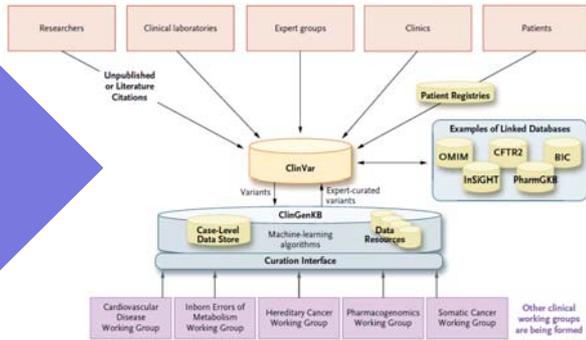


多遺伝子パネル	全エクソン解析 (WES)	全ゲノム解析 (WGS)
<ul style="list-style-type: none"> ・数十～数百個の既知の候補遺伝子 	<ul style="list-style-type: none"> ・約25,000個のタンパク質をコードする全遺伝子のエクソンとその周辺部分 	<ul style="list-style-type: none"> ・全ゲノム塩基配列：原則として見落とし無し ・遺伝子制御領域やイントロン、タンパク質をコードしない遺伝子も含む（「RNA新大陸」）
<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的妥当性・有用性のエビデンスが確立している遺伝子（保険償還を正当化できる）を中心とし、他は参考情報として出力 	<ul style="list-style-type: none"> ・ほとんどがエビデンス未確立 ・しかしDBや既知の生物学からある程度推定可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・既存のDBや既知の生物学からの推測も難しい ・AI含む革新的な生物学・医学・医療のための究極の基礎データ（症例や臨床情報を集める方がたいへんなのでせめてゲノムデータは完璧にしておく）
<ul style="list-style-type: none"> ・低コスト・高スループット 	<ul style="list-style-type: none"> ・中コスト・中スループット ・実験操作は少し複雑で、GC含量等のバイアスもある 	<ul style="list-style-type: none"> ・高コスト・低スループット（急速に向上の見通し） ・PCRを用いない新しい原理も可能
<ul style="list-style-type: none"> ・超高深度解析が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・中～高深度解析 	<ul style="list-style-type: none"> ・低～中深度解析
<ul style="list-style-type: none"> ・点突然変異や小欠失・挿入中心 	<ul style="list-style-type: none"> ・点突然変異や小欠失・挿入中心 	<ul style="list-style-type: none"> ・点突然変異や小欠失・挿入に加えて ・染色体レベルの構造多型・異常、遺伝子制御領域、イントロンのスプライス制御領域、ウイルス等外来ゲノム配列挿入、DNA付加体、エピゲノム修飾

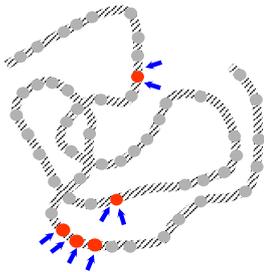
(参考資料) クリニカルシーケンスの進化の展望

一個ずつの
遺伝子探索

1986 RB1
1995 BRCA2



技術・リファレンスデータベースの開発、
人材育成、ELSIの議論の深化・国民の理解

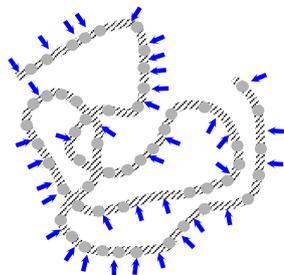


1994 Affymetrix社マイクロアレイ
2003 国際ヒトゲノム計画完了
2007 次世代シーケンサー
2016 ToMMo JRG v1

多遺伝子
パネル解析

モザイク検出、ディプロタイプ決定、
構造多型・異常、個人アセンブリ、
非コード領域の新生物学、他

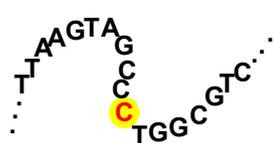
高深度・
長鎖読み取り
全ゲノム解析



現在のおおよその位置

#33

(参考資料) 臨床ゲノム情報統合データベースはゲノム医療の要である



② 機能解析等も組み合わせ、
ゲノム情報の生物学的・医学的意義
(疾患との関係等) を検討
(臨床的妥当性)

バイオインフォマティクス



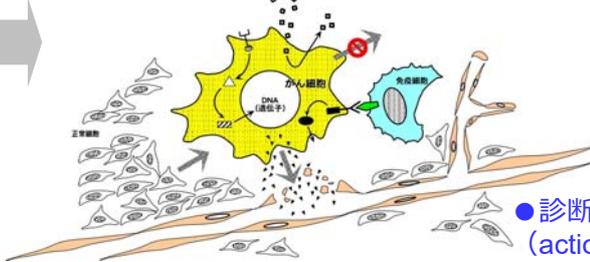
③ **臨床ゲノム情報統合データベース**
ゲノム情報の医学的意義付け
(アノテーション) がなされた知識の
リファレンスデータベース (KB) を、All
Japanネットワーク及び国際連携で構築



●ゲノムの違いは単なる個人差なのか



●疾患の原因・要因なのか

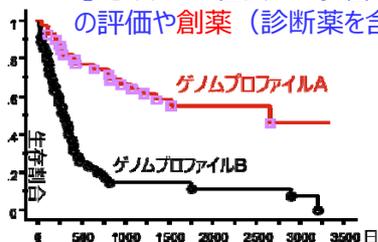


●診断・治療の標的になり得るのか
(actionable/ druggable)

④ 患者ケア・社会への影響等 (臨床的有用性)
の評価や創薬 (診断薬を含む)

⑤ 標準治療 (医療) のガイドライン
(個別化ゲノム医療)

⑥ 均てん化



・学会
・多領域専門家の合議



#34

厚生労働省大臣官房参事官
(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長
(公 印 省 略)



(4) 解析プログラム

遺伝子等の配列情報に対して内部又は外部のデータベースを参照し、比較するなどにより、臨床的に意義のある遺伝子変異等(融合遺伝子、挿入、欠失、遺伝子多型等を含む)の判定を行うものをいう。

(5) DNA シーケンサー診断システム

DNA シーケンサー、シーケンシングサンプル調製試薬、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムを組み合わせて使用することにより疾病の診断等を行うシステムをいう。

(5) DNA シーケンサー、シーケンシングサンプル調製試薬、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムを一の製造販売業者が製造販売する場合は、それらを組合せて一のコンビネーション医療機器として承認申請して差し支えないこと。

4 研究用 DNA シーケンサーの取扱い

医療機関等において DNA シーケンサー診断システムを利用して疾病の診断等を行うとする場合は、承認された DNA シーケンサー(以下「承認 DNA シーケンサー」という。)、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムが使用されることが望ましい。

しかし、新規に DNA シーケンサー診断システムに係る DNA シーケンサー、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムが承認された際に、医療機関等において既に保有している、研究用として販売された DNA シーケンサー(以下「研究用 DNA シーケンサー」という。)をやむを得ず引き続き使用し、承認されたテンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムを用いた DNA シーケンサー診断システムを構築しようとする場合は、使用しようとする研究用 DNA シーケンサーが、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムとともに使用できるものであるかどうかを、医療機関等の責任において確認するよう留意されたい。

なお、研究用 DNA シーケンサーの保守管理のため、消耗品若しくは構成部品を販売し、又は修理を行うことは、医療機器の販売又は修理には該当しないものであること。

5 臨床的意義が未知な検査項目の取扱い

DNA シーケンサー診断システムにおいては、通常、複数の検査項目を同時に測定することが可能であることから、臨床的意義を有し、承認を受けた検査項目以外にも、臨床的意義が未知な検査項目が検出可能である場合がある。臨床的意義が未知な検査項目については、承認の対象とはならないが、医師が必要と判断した場合に限り、参考情報として検査結果を出力することは差し支えない。その場合、承認を受けていない当該検査項目に対する臨床的意義及び分析的妥当性は未知であることが医師に適切に伝わるよう、十分配慮すること。

なお、承認を受けていない検査項目の臨床的意義等について製品への表示、添付文書への記載、広告等を行うことは、医薬品医療機器法第 64 条において準用する同法第 54 条又は同法第 66 条に抵触するものであるため、十分留意すること。



<https://www.pmda.go.jp/files/000213137.pdf>

#35

(参考資料) Draft Guidance for Stakeholders and FDA Staff

Use of Public Human Genetic Variant Databases to Support Clinical Validity for Next Generation Sequencing (NGS)-Based In Vitro Diagnostics (July 8, 2016)

This draft guidance document describes one part of FDA's effort to create a flexible and adaptive regulatory approach to the oversight of next generation sequencing (NGS)-based tests as part of the **Precision Medicine Initiative (PMI)**. The goal of this effort is to help ensure patients receive accurate and meaningful results, while promoting innovation in test development. This draft guidance document describes how publicly accessible databases of human genetic variants can serve as sources of valid scientific evidence to support the clinical validity of genotype-phenotype relationships in FDA's regulatory review of NGS-based tests.

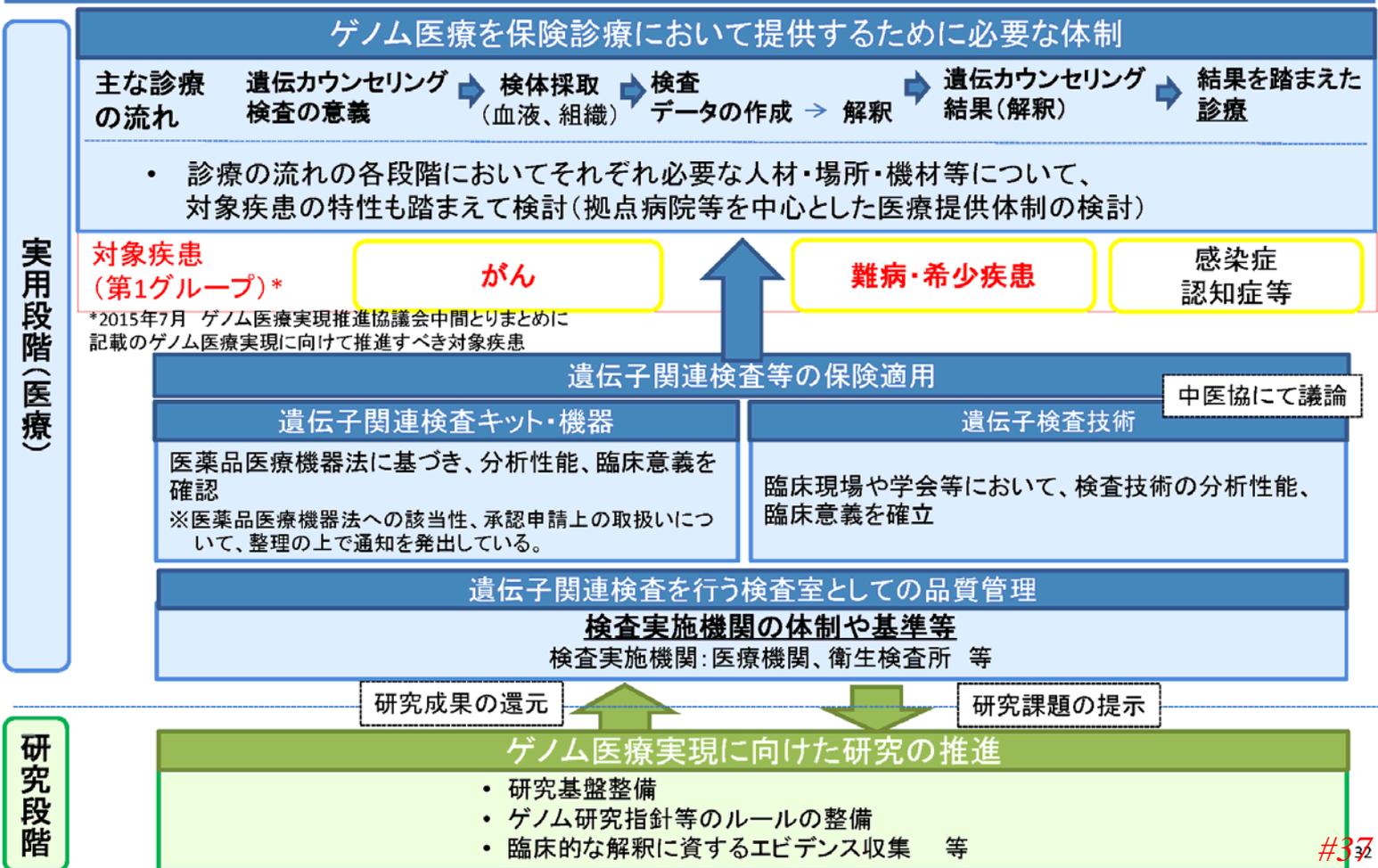
Although the importance of genetic variant data aggregation is widely recognized, today much of the data that would be useful to support clinical validity of NGS-based tests is generally stored in a manner in which it is not publicly accessible. Aggregation of clinical genotype-phenotype associations and evaluation of the level of evidence underlying these associations under a well-defined process will continue to promote more rapid translation of genetic information into useful clinical evidence.

FDA believes that use of publicly available decision matrices⁹ for variant interpretation that are based on rigorous professional guidelines is central to assuring that assertions from genetic variant databases constitute valid scientific evidence supporting the clinical validity of a test.

For example, it is appropriate for an assertion to include descriptive language about a variant such as responder, non-responder, pathogenic, benign, likely pathogenic, likely benign, variant of unknown significance, etc. as long as such language is truthful, not misleading, and supported by adequate evidence detailed within the genetic variant database. FDA believes that it is

#36

次世代シーケンサー(NGS)を念頭においたゲノム情報を用いた医療実用化の検討の流れ(イメージ)



(参考資料) 東海大学宮地勇人教授訪問 (4/21/17 (金) 11:00-13:00)

- LDTに対して何の基準も無くやっているのは先進国では日本のみ。
- 医療法・臨検法の同時改正は2017年6月の国会通過は確実。1.5y後の2018年12月に施行。それまでに準備。医療機関内で行われる保険外診療を含む全ての「医療」が対象：自費診療、先進医療、臨床試験・・・
- ゲノム医療実用化推進TFの意見取りまとめに基づく。
- 診療所等で小さな機械で院内でやっている臨床検査はゆるく、しかし遺伝子検査には高い基準が求められる。1) 検査結果の医療への影響が大きいから、2) (研究データとして) 国際水準にするため。
- 品質管理された所に依頼するのが、依頼側の法的義務となる。
- 基準としては1) 設備と、2) 組織(検体検査責任者と精度管理責任者)
- JCCLS日本版ベストプラクティスガイドライン(2007年OECD勧告が元)
 - 質保証システム(最も重要)
 - 外部精度管理: 施設技能試験
 - 報告の質
 - 職員の教育
- 質保証システム
 - ① ISO 15189(各国が合意できる最低限の事項: TC212で改訂中)
 - ② 日本に適合したガイダンス
 - ③ ガイダンスに基づく認定基準策定
 - ④ 認定基準に基づく認定プログラム策定
 - ⑤ JABとJCCLSで共同で認定
 - 今までは薬機法承認された機器・試薬しか認定できなかった。
 - 外部精度管理が必須。それが得られない場合は代替法を各検査施設が考える。
 - 創薬におけるIVDは、LDTでRUO/ off-label useの試薬・機器で開発するしかない→臨床研究中核病院の使命と重なる。
 - ガイダンスでは報告書に「検査結果の解釈に必要な情報」までを求めている(vs. 医師法の「診断」行為?)
 - 参考: CAP accreditation取らずにCAP surveyを受けられる。国際的基準であり、検体検査管理加算(東海大の場合年間1億数千万円程度)を請求できる。その1%程度をQC/QAに投資するのは、十分適切かつ必要と言えるのでは?

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

#39

（参考資料）偶発的所見・二次的所見の分類の例

いわゆる「偶発的所見」は、様々な分類が試みられている。下記はその一例。

・出典：H25年度厚労科研特別研究 高坂新一班
「メディカル・ゲノムセンター等における個人の解析結果等の報告と、公的バイオバンクの試料・情報の配布に関する論点整理と提言」報告書
(2014年3月)

表 1 発見される結果の種別と具体例

発見される結果の種類	説明	例
一次的所見	実施者は A を発見しようとし、結果は A に関連する	水痘の予防接種の前に、ワクチン接種歴のわからない子供に免疫があるかどうかを調べる
偶発的所見： 予期されるもの	実施者は A を発見しようとしたが、その検査や処置が行われた場合に関連が知られている結果 B がわかる	生物学的な親子関係があると信じている生体腎移植のドナーとレシピエント候補者が検査によって、親子関係がないことがわかる
偶発的所見： 予期されぬもの	実施者は A を発見しようとし、その検査や処置が行われた場合との関連は知られていない結果 C がわかる	DTC で遺伝子検査を提供する会社が、試料採取時には知られていなかった新しく発見された遺伝的関連に基づく健康リスクを同定する場合
二次的所見	実施者は A を発見しようとし、同時に専門家の勧告を受けて D についても探索する	ACMG は、大規模な遺伝学的解析を行う検査者は、その臨床的目的によらず、24 の疾患関連表現型形質に関連する変異を探索すべきとした
発見的所見	実施者は A を発見しようとするが、その際に、広範な結果を探索するために検査や処置 Z を利用する	「ウェルネススキャン」と呼ばれる全身の CT は、全身のあらゆる異常所見を発見するように企図されている

・原典：Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical Research, and Direct-to-Consumer Contexts, the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (生命倫理問題の研究に関する大統領諮問委員会、2013年12月)

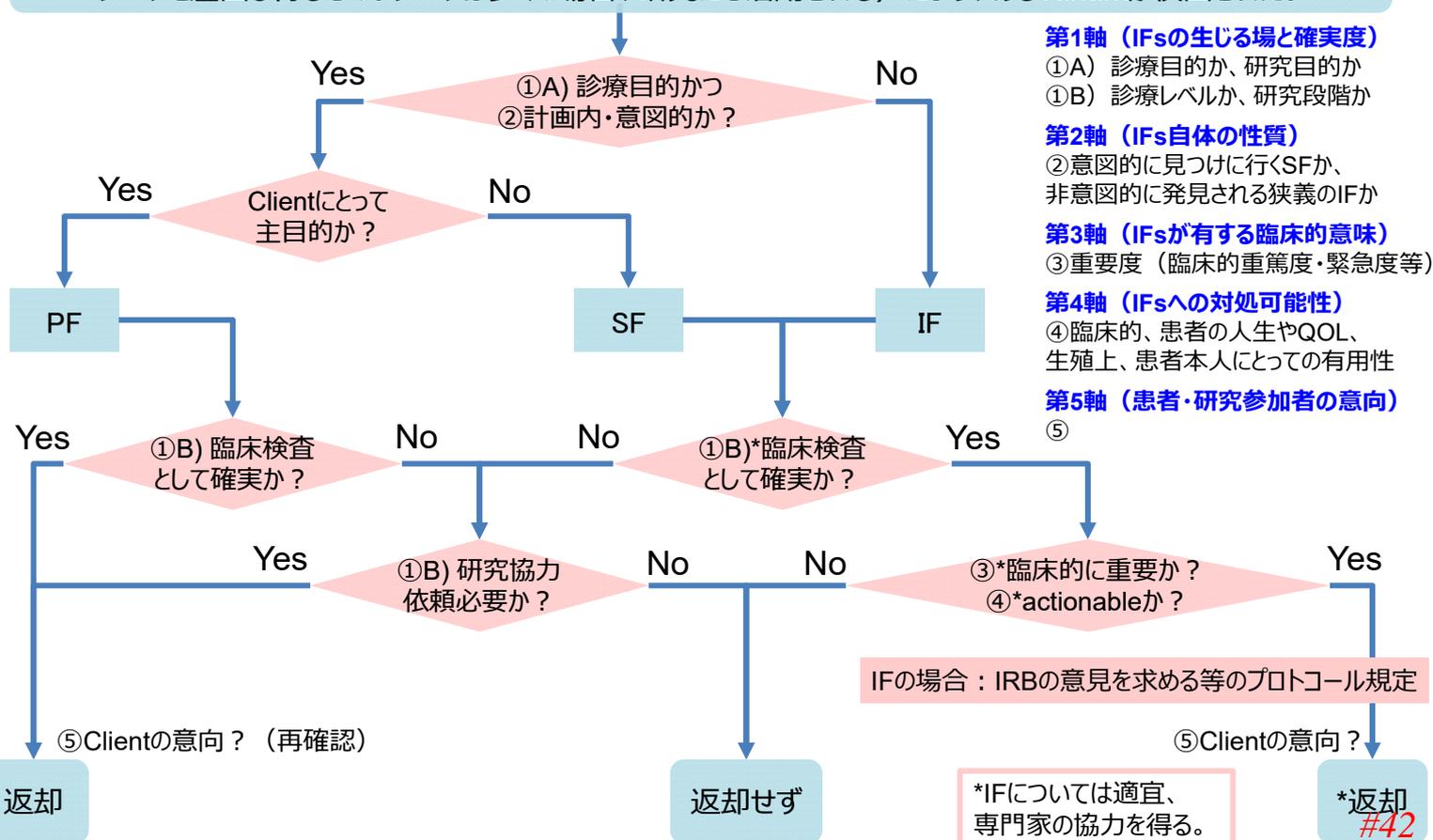
#40

IF/SF返却の判断軸の第1：研究か診療かについて（事務局案）

- 中釜班サブテーマ2理論グループの判断チャートで一番難しいのは第1軸（第1-1軸）と思われる。通常、「診療か研究か」の区別は、医療者・研究者側の主張としての「自分たちの立ち位置」で決められていると考えられる。
- しかし今回、IF/SFの「倫理的取扱い」の枠組みを考えようとしている。そうであれば、**視点を変えて、「診療か研究か」の判断は、およびPF/SF/IFの区別は、研究対象者（患者、client）側の立場からは、実際にどう見えるかで切り分けてみてはどうか。**その視点からは、がんのCS（の場）は、そもそも一義的に診療、二義的に研究と位置づけられる（治験参加も研究的「治療」目的）。
 - A) 研究対象者の「診療としての同意」に基づいて、「診療として」計画的・意図的に得られるPF/SFと、「研究への二次利用の同意」等に基づいて得られる**狭義のIF**を、遺伝子またはバリエーション単位で区別する。
 - B) さらにそのバリエーションの「確実度」、すなわちanalytical validity及びclinical validityが「診療レベル（臨床検査レベル）」か、あるいは研究段階か」を区別する。
- CSは一義的に診療、二義的に研究：
 - CSの定義：中釜班サブテーマ2のアンケート
 - ✓ 「受診中または今後受診する可能性のある患者に関して、主治医または、主治医を経由して本人あるいは家族に結果を報告することを目的として行う塩基配列解析」
 - CSの定義：別案：
 - I. 主治医の指示により、診療のために行う人の塩基配列解析であって、
 - II. 医学的意義が未確定の情報を産出し得るもの。
 - ✓ コンパニオン診断の典型であるhot spotのtypingは通常、CSとは言わない。CSは通常、次世代シーケンサーを用いる塩基配列解析を指す。
 - III. 得られた情報や、その元になる塩基配列解析データは多くの場合、研究にも活用される。
 - ✓ 「主治医の指示により」とは、「診療のために」と同義語と言えるが、ここでは「主治医」は、必ずしも治療を担当する「主科」の主治医ではなく、それ以外にも、たとえば併診する遺伝相談外来の主治医など、一人の患者に複数の主治医が存在し得ると解釈している。
 - ✓ 「主治医の指示により」行われるCFの結果のうち、PF/SFは「主治医」に返却される。ついで、「診療」に関する患者の意思（同意）に基づいて、自らの指示で行ったCSの結果を、患者に「適切に」返すのは主治医の責務である。 #41

中釜班サブテーマ2理論グループの5軸判断による、がんパネルCS用アルゴリズム案

Clinical Sequencing（主治医の指示により、診療のために行う塩基配列解析であって、医学的意義が未確定のデータを産出し得るもの。データは多くの場合、研究にも活用される）により、あるvariantが検出された。



Semi-quantitative Metric (SQM)



Category	Levels	Level of Evidence
Severity	3 - sudden death	NA
	2 - possible death or major morbidity	
	1 - modest morbidity	
	0 - minimal or no morbidity	
Likelihood of Disease	3 - >40% chance	A = substantial evidence
	2 - 5-39% chance	B = moderate evidence
	1 - 1-4% chance	C = minimal evidence
	0 - <1% chance or unknown	D = poor evidence E = expert contributed evidence
Efficacy of Intervention	3 - highly effective	A = substantial evidence
	2 - moderately effective	B = moderate evidence
	1 - minimally effective	C = minimal evidence
	0 - ineffective/no intervention	D = poor or conflicting evidence
	IN* - ineffective/no intervention	E = expert contributed evidence
Nature of Intervention	3 - low risk/medically acceptable/ low intensity intervention	NA
	2 - moderately acceptable/risk/ intensive interventions	
	1 - greater risk/less acceptable/ substantial interventions	
	0 - high risk/poor acceptable/ intensive or no intervention	

Actionability Working Group Evidence-based Summaries

The summaries provide information on gene-condition pairs that meet a clinical actionability threshold for pathologic variants in the gene, and are prepared using a transparent, systematic, evidence-based process. A protocol guides the summary development, which includes quality rating of the evidence. An expert panel reviews the summaries and applies a semi-quantitative method to score the overall clinical actionability of gene variants discovered incidental to another diagnostic investigation. For scoring, specific intervention-outcome pairs are chosen for each genetic disorder under consideration. Clinical interventions are chosen based on their effectiveness for prevention or delay of clinical disease, reduction of clinical burden, or improved clinical outcomes in a previously undiagnosed adult.

#43

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

#44

- ① 対象者が多い：人類遺伝学会が認定する「認定遺伝カウンセラー」は限られた大学に設置された修士課程修了者が受験資格があり、現在200名強、がんのsomaticはもとより、必ずしも希少とは言えない遺伝性腫瘍拾い上げ対象者についても十分カバーできない。
- ② がん医療全般に関する知識と経験が必要：がんのsomaticは言うまでもなく、germlineについても遺伝性腫瘍はactionableであるという点で、他の遺伝病とは大きく異なる（二次的所見（SF）の対象となり、きちんとactionを取らないと訴訟にもなりかねない）。すなわち、germlineであっても診断後のがん治療・予防の全体を知っている・あるいは身近にがんの専門家が居ることが必要。認定遺伝カウンセラーは臨床遺伝学全般を学んでいるが、必ずしも全員ががん診療・がんゲノム医療の実際に精通しているとは言えず、OJTが必要。
- ③ Somaticとgermlineの標的遺伝子が重複：体細胞変異がactionableである遺伝子の中に、遺伝性腫瘍の原因遺伝子が多く含まれており、体細胞クリニカルシーケンス（特に腫瘍組織と正常組織を比較解析するもの）から、germlineのSFが同定される。遺伝性腫瘍かどうかは、治療法や診断法（サーベイランス法）の選択を左右する。

#45

がんゲノム医療において求められる遺伝カウンセラー・がんゲノム医療支援者（仮称）等の役割

- 
- A) 国家資格・医療資格化（がんに限定しない全ての疾患の遺伝カウンセラーとして）
 - ① 一定の医療行為（診断、遺伝学的検査・がん検診のための検査のオーダー等）を担当
※医療専門職化実現には、粘り強い努力が必要？
 - B) 管理職・多職種調整者
 - ① 院内多職種・診療科横断的調整
 - ② 他施設・国際連携・学会活動
 - ③ 行政関連・政策提言・アドボカシー
 - C) ゲノム医療のコンサルテーション
 - D) ゲノム解析データの解釈・キュレーション*・報告者作成・コンサルテーション・患者等相談窓口
 - ① 就職先は検査企業の場合もある

*ここではキュレーションは、論文の読み込みや登録可能な臨床試験の調査等、自動化し難い、より高度な専門的知識を要する情報付加作業を指す。
 - E) 人材育成等（特に下記F)の人材育成に協力）
 - ① 院内カンファレンス・セミナー
 - ② 学会等院外セミナー・ロールプレイ等（患者・家族会を含む）
 - ③ OJT
 - F) 医師の支援（診療報酬加算対象）
 - ① 医療資格ありの場合・・・看護師、薬剤師、臨床検査技師等？
※たとえば看護師の「素材」としては、「がん化学療法認定看護師」など？
 - ② 医療資格無しの場合・・・臨床心理士がモデル？

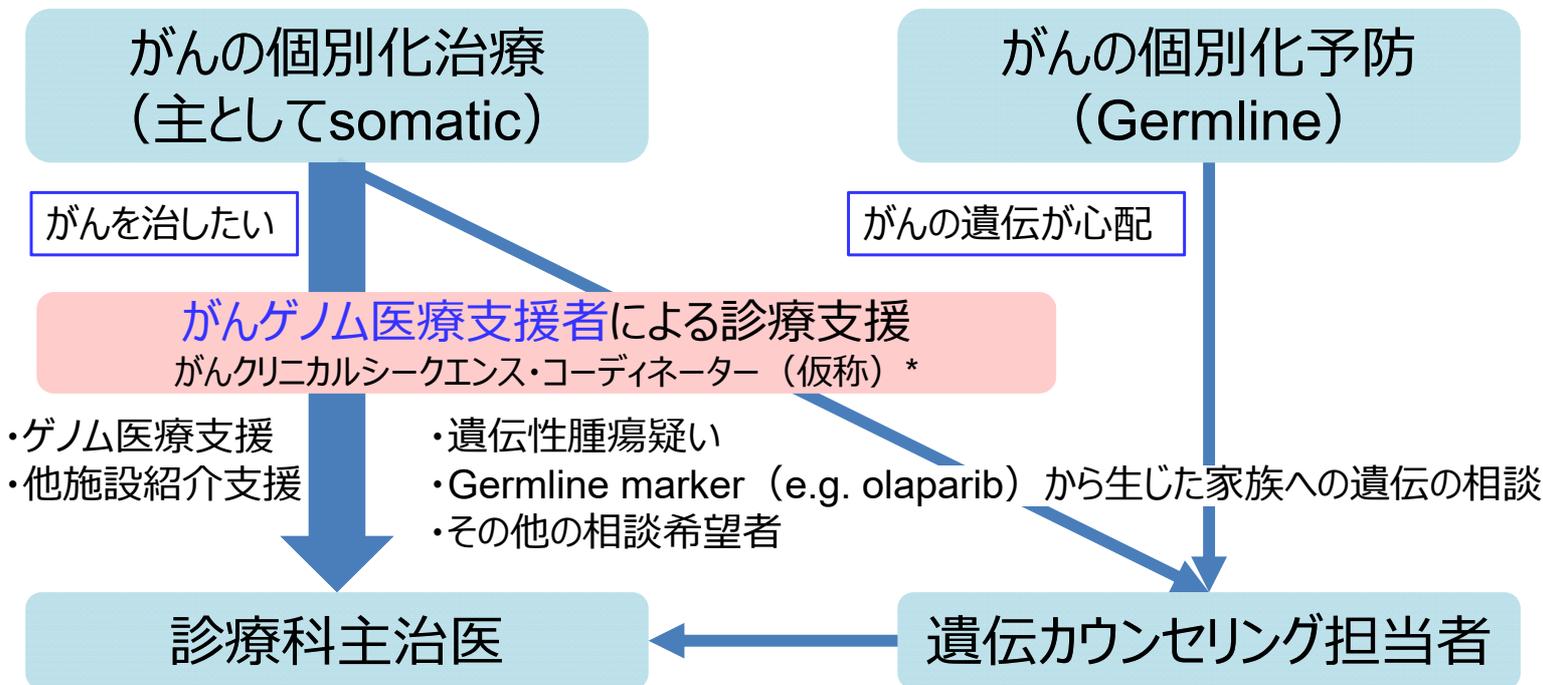
がん領域に特化して「somatic clinical sequencingと、遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングについて基本的な知識をもつ者」が必要ではないか？



がんゲノム医療支援者
CSC（がんクリニカルシーケンス・コーディネーター）？

#46

2種類の患者ニーズに対応する2つのがんゲノム医療と、それらをつなぐ者



*主として一般がん診療拠点・一次がんゲノム医療拠点におけるがん個別化治療現場において

- 診療科主治医の指示の下に、
- 検査の説明・同意、検査の調整や試料・情報の収集・処理、結果の説明の補助等を行い、
- 必要に応じて (他施設での) ① 治験・先進医療等参加、② 専門家による遺伝カウンセリングを仲介する、
- 医療機関が雇用する専従者。

#47

がんの体細胞クリニカルシーケンス (多遺伝子パネル解析以上) とがんゲノム医療支援者 (仮称)

- ① がん治療を担当する主科の主治医が、がん個別化治療のための体細胞 (がん細胞) 変異を検索する多遺伝子パネル検査 (SFを生み出し得るもの) の事前説明を行う。
 1. その際、Secondary Findings (SF) としての遺伝性腫瘍の病的変異検索および結果の返却について、患者の意向を尋ねる。
 2. 必要に応じて、院内のがんゲノム医療支援者 (がんのsomatic clinical sequencingと、遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリング*について基本的な知識をもつ者) が補助する。
- ② 主科の主治医は、結果報告の際、SFで変異陽性であれば、遺伝カウンセリングを受けることができることを説明し、希望されれば適切な遺伝カウンセリング担当者を紹介する。
 1. その際、必要に応じて、院内のがんゲノム医療支援者が補助する。
 2. 当該SFに関する「適切な遺伝カウンセリングの担当者」が、主治医本人である場合や、院内の遺伝子診療部門の遺伝カウンセラー等である場合もあるが、院外のがんゲノム医療拠点施設の紹介になる場合もある。

*遺伝カウンセリング：あくまでも遺伝性疾患 (germline) が対象。

「遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである」(日本医学会ガイドライン：<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>)

「遺伝医学に関する知識及びカウンセリングの技法を用いて、対話と情報提供を繰り返しながら、遺伝性疾患をめぐり生じ得る医学的又は心理的諸問題の解消又は緩和を目指し、支援し、又は援助することをいう」(ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針)

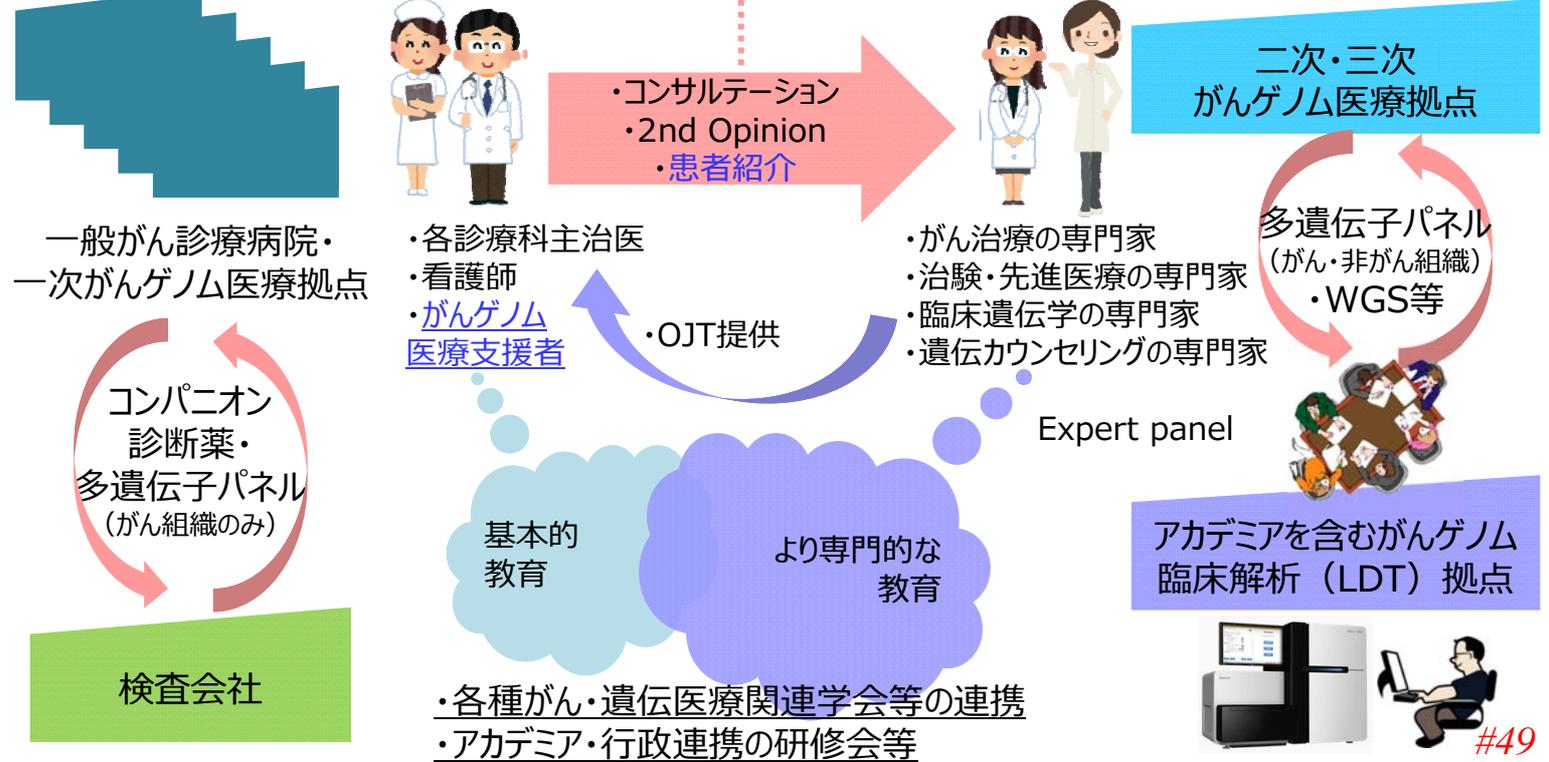
#48

がんゲノム医療体制案（A案）

- 適応外使用関係
 - ・治験や先進医療等への参加を希望
 - ・より網羅的な治療標的検索を希望
- 二次的所見関係
 - ・検査前後に、より専門的な遺伝カウンセリングが必要
 - ・遺伝性腫瘍「疑い」の検証・解釈等が必要

- Somatic中心
- Basic germline

- Somatic
- Germline

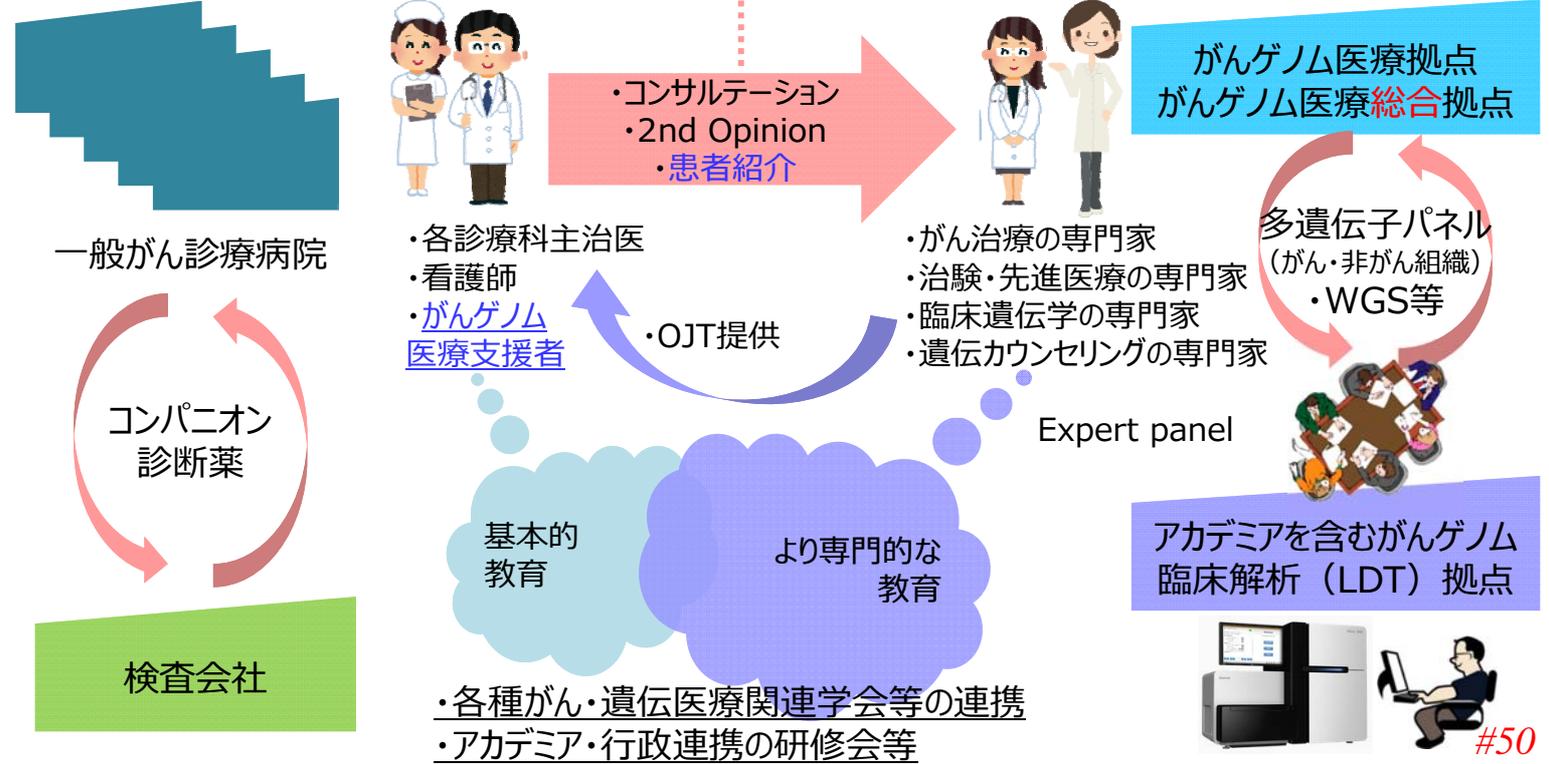


がんゲノム医療体制案（B案）

- 適応外使用関係
 - ・治験や先進医療等への参加を希望
 - ・より網羅的な治療標的検索を希望
- 二次的所見関係
 - ・検査前後に、より専門的な遺伝カウンセリングが必要
 - ・遺伝性腫瘍「疑い」の検証・解釈等が必要

- Somatic中心
- Basic germline

- Somatic
- Germline



● 専門看護師

遺伝看護	2016.11	2017.12 誕生見込み	Genetics Nursing	対象者の遺伝的課題を見極め、診断・予防・治療に伴う意思決定支援とQOL向上を目指した生涯にわたる療養生活支援を行い、世代を超えて必要な医療・ケアを受けることができる体制の構築とゲノム医療の発展に貢献する。
------	---------	------------------	------------------	--

● 認定看護師

がん化学療法看護	1998.5	2001.8	Cancer Chemotherapy Nursing	・がん化学療法薬の安全な取り扱いと適切な投与管理 ・副作用症状の緩和およびセルフケア支援
----------	--------	--------	-----------------------------	---

がん化学療法認定看護師
・研修総時間数 645時間
・全国に1,463名
(2016.7時点)

共通科目	150時間	専門基礎科目	60時間
看護管理	15	がん看護学総論	15
リーダーシップ	15	ヘルスアセスメント	15
文献検索・文献講読	15	腫瘍学概論	15
情報管理	15	がんの医療サービスと社会的資源	15
看護倫理	15		
指導	15		
相談	15		
臨床薬理学	15		
医療安全管理	15		
対人関係	15		

(参考資料)
看護師対象の
人材育成の
可能性

<http://nintei.nurse.or.jp/nursing/qualification/cn>

専門科目	195時間	演習	60時間	実習	180時間
がん化学療法概論	15	総合演習	60	臨地実習	180
がん化学療法薬の知識	15				
主な疾患のがん化学療法	30				
がん化学療法を受ける患者・家族のアセスメント	15				
がん化学療法レジメンの特徴と看護	15				
薬剤の投与管理とリスクマネジメント	30				
がん化学療法に伴う症状の緩和技術とセルフケア支援	45				
がん化学療法に伴う患者・家族の意思決定を支える看護援助	15				
外来/在宅がん化学療法と看護援助	15				

#51

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）

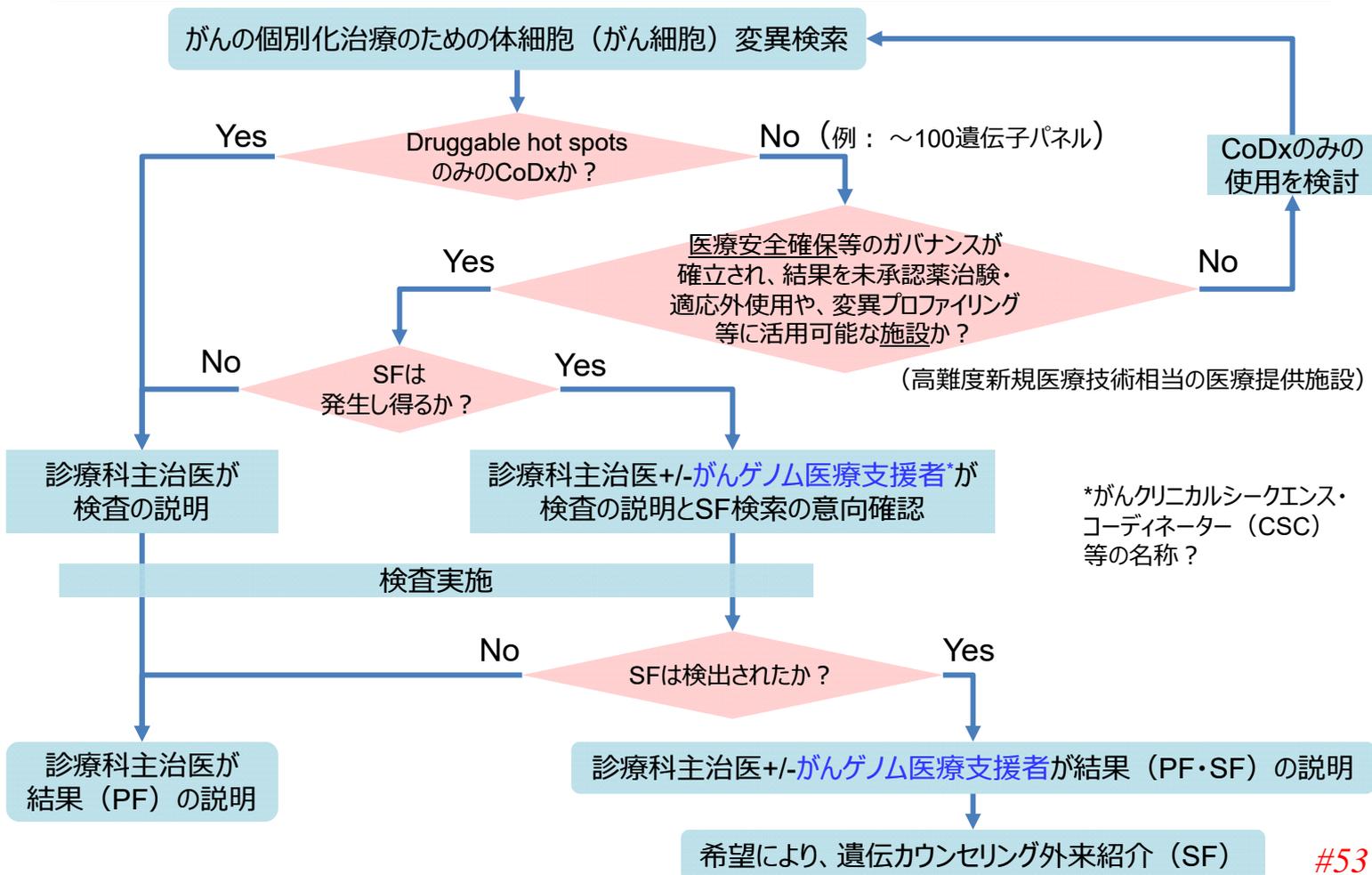
4. 偶発的・二次的所見

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

#52

がんの個別化治療のためのゲノム医療の2つの要点：適応外使用とSF



#53

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。

#54

がんゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言（中釜班サブテーマ版）

●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ら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い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。

#55

がんゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言（中釜班サブテーマ版）

●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：
 - a. 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。
 - b. 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。
 - c. 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。
 - d. 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。
 - e. 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。

#56

●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

20. 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。

- ① 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）
- ② 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）
- ③ 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）
- ④ 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】

21. 薬機法承認を得ている①②③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。
22. ④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。
23. 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】

24. 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。
25. 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。

#57

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

26. 国民皆保険下でゲノム医療の実現を考えることが重要であり、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。高額のコパニオン診断薬に依存して高額抗がん剤投与の可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。
27. 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。
28. 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。
29. 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。

#58

●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。

※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：

- a. 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。
 - b. 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。
 - c. 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。
 - d. 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。
 - e. 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。
 - f. 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。

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 研究支援業務

海外文献調査 最終報告

2017年3月22日

MRI 株式会社三菱総合研究所
ヘルスケア・ウェルネス事業本部

調査結果概要

資料1

項目	英国	仏国	その他
1 生殖細胞系列 (germline)	<ul style="list-style-type: none"> UKGTNメンバーである全国23のRegional Genetic Laboratoriesで、NHSの遺伝子検査サービスを受けることができる。(p.6-11) 	<ul style="list-style-type: none"> フランス全土に139の遺伝子カウンセリング施設が存在する。これらのカウンセリングを受診後、25か所存在するoncogenetics laboratoriesにて遺伝子検査を受けることができる。(p.38-45) 	<ul style="list-style-type: none"> MD AndersonにおけるBRCA-1,2診断等にもとづく遺伝子診療(p.92-93)
2 体細胞 (somatic)	<ul style="list-style-type: none"> NICEで推奨されたコンパニオン診断薬はNHSで使用可能であるが、提供は地域により差がある。(p.16-22) 	<ul style="list-style-type: none"> フランス全土に28か所のmolecular genetics centres が存在し、遺伝子検査を提供している。(p.49-57) 	<ul style="list-style-type: none"> 米国FDA承認済みの遺伝子診断領域のコンパニオン診断薬(p.86-88)
3 NGS解析	<ul style="list-style-type: none"> パネル解析は、NHS下で、一部の検査室でコンパニオン診断として提供しているほか、臨床試験や自己負担で実施されている。(p.31) ACGSによる、NGS解析に関するガイドラインがある。(p.25) 	<ul style="list-style-type: none"> NGSを用いたターゲットシーケンスは、現在、germline遺伝子検査を実施する25のoncogenetics laboratoriesとsomatic遺伝子検査を実施する28のmolecular genetic centresにて実装が進められている。(p.44, 60-62) Somatic遺伝子検査について、NGSを考慮した解析手法のバリデーションやレポートモデルのガイドラインがある。(p.58-59) 臨床WES/WGSは、仏国の国家計画“Genomic medicine France 2025”の枠組みの中で実施される予定である。 	<ul style="list-style-type: none"> 米国CMSIにおけるNGSを用いた遺伝子診断の保険償還(p.80-85)
4 院内検査等の基準	<ul style="list-style-type: none"> 検査施設はCPAを取得しなければならない。現在、ISO 15189の認定取得に向けた移行期間中であり、2020年までに全ての臨床検査施設での認定が求められている。(p.12) UK NEQASがISO 15189のExternal Quality Assessment (EQA)を提供している。(p.30) 	<ul style="list-style-type: none"> すべての臨床生物学検査室(LBM)は、2020年までに実施するすべての活動において、ISO 15189に準拠することが仏国の認定(accreditation)機関であるCOFRACから求められている。(p.46-48, 65) COFRACのレビューアが参照するSomatic遺伝子検査に関するINCaのガイドラインがある。(p.58-59, 66) 検体の品質保証に関しては、AFAQAPのガイドラインがある。(p.66) 	<ul style="list-style-type: none"> 米国における院内検査等の基準(p.102)
5 検査結果を解析・解釈し、主治医に報告する体制基準	<ul style="list-style-type: none"> 体制基準については、明示されていない。(p.12) UKGTNでは、典型的なRGCsにおけるスタッフ数を示している。(Clinical genetics, Technologists & scientists, Genetic counsellors, Bioinformaticians, Administration/secretarial) (p.13-15) 	<ul style="list-style-type: none"> COFRACがすべての臨床生物学検査に求められる人員の質に関する一般的規定を示している。 Germlineについて、結果をバリデートする医療従事者は臨床生物学者であり、“Agence de la biomédecine”の認可を取得する必要がある。 Somaticについて、固形がんの場合、腫瘍サンプルは病理学者により適切に取り扱われる必要があると複数のINCaガイドラインで規定されている。(p.67) 	<ul style="list-style-type: none"> 米国におけるmolecular pathology(p.89-91)
6 検査前後の患者・家族への説明体制基準	<ul style="list-style-type: none"> 臨床遺伝専門医(Clinical Geneticists)及び遺伝カウンセラー(Genetic Counsellors)によって実施される。 がん遺伝子検査サービスは、がん遺伝専門のコンサルタント主導で実施される。 インフォームド・コンセントや偶発的所見への対応については不明。(p.12) 	<ul style="list-style-type: none"> Germlineについては、インフォームド・コンセントが義務化されている。 Germlineにおける偶発的所見への対応について記載したグッドプラクティスガイドラインに関する規制文書がある。 Somaticについては、インフォームド・コンセントや遺伝カウンセリングはない。 NGS解析については、WESとWGSはgermline検査であるとみなされている。(p.68) 	<ul style="list-style-type: none"> 各国遺伝カウンセラーの教育・認定制度(p.101, 111-112)
7 データベース構築体制	<ul style="list-style-type: none"> “NHS STANDARD CONTRACT FOR MEDICAL GENETICS”の中で、各センターは、疾患特異的な記録を含めた、家族ベースの電子記録システムを保持しなければならないと記載されている。(p.12) 遺伝子検査結果や、それにもとづく治療情報に関するデータベースは構築されていない。(p.26) 	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子検査結果に関する、公的ないし共用のデータベースは存在しない。“Genomic Medicine France 2025”の枠組みの中でデータベースの構築が検討されている。(p.69) 	
8 臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> CRUK SMP2では非小細胞肺癌患者を対象に、パネル遺伝子解析を実施している。(p.32-34) 	<ul style="list-style-type: none"> le programme AcSéでは、パネル遺伝子解析を実施し、フェーズ II 臨床試験として off labelの標的治療へのアクセスを提供している。(p.63, 71) その他、遺伝子パネルによるNGS解析を含む臨床試験として、SHIVA, MOSCATO, PROFILER等がある。(p.64, 71) 	<ul style="list-style-type: none"> 米国NCI-MATCH, ASCO TAPUR(p.94-100, 103)
9 その他	<ul style="list-style-type: none"> NICEに推奨されないがん医薬品は、Cancer Drugs Fundが資金提供する場合がある。(p.23-24) 	<ul style="list-style-type: none"> がん領域ではINCaのファンディングにより、oncogenetics laboratories, molecular genetics centresを通して遺伝子検査が全国に提供されている。(p.37) 	<ul style="list-style-type: none"> 韓国におけるがんのゲノム医療提供体制(p.106-108) 各国におけるOncotypeDX, MammaPrintの保険償還状況(p.113-120)

目次

1.英国	3
2.仏国	35
3.米国	78
4.(参考)韓国	104
5.その他	109

1.英国

- がんのゲノム医療提供体制の概要
- がんのゲノム医療提供内容(germline)
- がんのゲノム医療提供内容(somatic)
- NGS解析の診療利用に向けた取り組み 等

1.英国

1.0.英国におけるがんのゲノム医療提供体制の概要	5
1.1.1.英国におけるゲノム医療提供内容(germline)	6
1.1.2.英国UKGTNとregional genetic laboratories	7
1.1.3.英国UKGTNメンバーの検査室一覧	8
1.1.4.英国UKGTNに登録されている遺伝子検査(germline)	9
1.1.5.英国UKGTNメンバーの検査室における遺伝子検査の実施状況(germline)	11
1.1.6.英国におけるゲノム医療提供体制基準(germline)	12
1.1.7.英国UKGTNにおける遺伝子検査提供体制	13
1.2.1.英国におけるコンパニオン診断薬の費用負担スキーム	16
1.2.2.英国NICEガイダンスに記載のあるコンパニオン診断薬(遺伝子診断)の一覧	18
1.2.3.英国におけるがんのコンパニオン診断実施状況	22
1.2.4.英国Cancer Drugs Fundの概要	23
1.3.英国におけるNGS解析の診療利用に向けた取り組み	25
1.4.国内インタビュー結果(加藤規弘先生:国立国際医療研究センター)	26
1.5.海外視察結果(一部を抜粋)	30
1.6.英国における臨床試験プログラム	32

1.0. 英国におけるがんのゲノム医療提供体制の概要

	状況	
診療医療	生殖細胞系列 (germline)	<ul style="list-style-type: none"> ● NHSのサービスとして、UK Genetic Testing Network (UKGTN) が英国全土に設置された 23のregional genetic laboratoriesのネットワークを形成し、germlineの遺伝子検査(がん以外の疾患を含む)を提供している。
	体細胞 (somatic)	<ul style="list-style-type: none"> ● NICEの医療技術評価の中で、医薬品の使用に際し、コンパニオン診断薬の使用が求められる場合、その情報がガイダンス中に記載される。
	NGSを用いたターゲットシーケンス	<ul style="list-style-type: none"> ● 一部の検査施設では、ad hocにパネル遺伝子解析が実施されているようである。
臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> ● Cancer Research UK SMP2では非小細胞肺癌患者を対象に、NGSを用いたターゲットシーケンスを実施している。 	
研究	<ul style="list-style-type: none"> ● Genomics Englandが主導する100,000 Genomes Projectsでは、WGSが実施されている。 ● 将来的な個別化医療の実現を目標としているが、現時点では研究・産業創出の側面が大きい。特にcancer somaticについては、患者に結果を返却した例は見当たらない。 	

1.1.1.英国におけるゲノム医療提供内容(germline)

■ 提供内容

- NHSで提供される遺伝子検査を受けるには、総合診療医(General Practitioner: GP)からRegional Genetic Centres(RGCs)等の専門診療所(臨床遺伝学その他)への照会が求められる。
- 現在、UKGTNには23のRGCsに加え、9の検査機関が登録されており、遺伝子解析・解釈をし、結果を報告するまでの遺伝子診断サービスを提供している。
- 各センターには臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーが配置されている。
- UKGTNに登録された検査はUKGTNウェブサイトから検索可能であり、各検査の実施基準“Testing Criteria”が公開されている。
- 登録されている検査は全部で796件(2016年12月6日現在)
 - “Oncology, Adult”が25件
 - “Oncology Paediatric”が14件
 - “panel”が186件

- Regional genetic laboratoriesで実施されるすべての検査がUKGTNに登録されているわけではない。
- 自身の地域のみで提供する検査はUKGTNに登録する必要はない。
- また、これらとは別に、somatic遺伝子検査も実施されていると考えられる。

The screenshot shows the UKGTN website interface. At the top, there is a navigation menu with links: Home, Find a Test, Resources, Our Work, News & Events, About Us, and Contact Us. Below this is a search bar with options: Search by Disorder & Gene, Search by Laboratory, Online Directory, Gene Dossiers, Testing Criteria, Other Databases, and Supporting Genomics England. The main heading is "Find a test by disorder & gene". Below the heading is a search interface with a grid of letters (A-Z) and a search box. The search results show a list of tests, including "17-beta Hydroxysteroid Dehydrogenase III Deficiency - 1 gene dossier - 1 testing criteria" and "3-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase, Type II, Deficiency Of - 1 gene dossier - 1 testing criteria".

出所) UKGTN (<http://ukgt.nhs.uk/find-a-test/search-by-disorder-gene/>)

1.1.2.英国UKGTNとregional genetic laboratories

- UKGTNは、遺伝子検査への平等なアクセスを提供するため、英国regional genetic laboratories (RGCsを含む検査機関)の支援を行っている。
- Regional genetic laboratoriesは、分子遺伝学的検査を提供しており、それぞれ異なる医療分野における専門家を養成している。多くの検査室は、特定の疾患分野におけるサービスを全国的に提供している。
- Regional genetic laboratoryが、自身が検査していない疾患の照会を受け取った際には、患者から抽出されたDNAを適切なUKGTNメンバー検査室に送付する。これは、希少疾患サービスの重複を削減している点で費用対効果がよいとされる。
- Regional genetic laboratoryが、新規の遺伝子検査をNHS患者に全国的に提供することを希望する場合、検査の科学的妥当性、臨床的有用性を評価するための関係書類を提出する。
- 検査室が、自身の地域のみで提供するための検査を開発した場合、UKGTNに関係書類の提出は求められない。CPAが、これらの検査に対する十分な妥当性の検証が行われることを要求している。
- Regional genetic laboratoriesで実施されている主要な細胞遺伝学的サービスは、UKGTNウェブサイトに登録されている。UKGTNウェブサイトから新規検査の関係書類を申請することが可能である。従来の細胞遺伝学的検査に加え、20,000以上のマイクロアレイ検査が英国全土で実施されている。
- Regional genetic laboratoriesでは、後天的な疾患(がん)や感染症の遺伝子検査も実施しているが、これらはUKGTNの登録対象ではない。

1.1.3.英国UKGTNメンバーの検査室一覧

■ UKGTNメンバーである23のRGCsとその他9の検査機関(合計32機関)

Name	Service type
Aberdeen RGC	Cytogenetics
Aberdeen Medical Genetics Laboratory	Molecular
NHS Grampian	
Belfast RGC	Cytogenetics
N Ireland Regional Genetics Labs	Molecular
Belfast Health and Social Care Trust	
Birmingham IMD	
West Midlands Inherited Metabolic Disorders	Molecular
Birmingham Children's Hospital NHS Foundation Trust	
Birmingham RGC	Cytogenetics
West Midlands Regional Genetics Laboratory	Molecular
Birmingham Women's Health Care NHS Trust	
Bristol RGC	Cytogenetics
Bristol Genetics Laboratory	Molecular
North Bristol NHS Trust	
Cambridge RGC	Cytogenetics
East Anglian Medical Genetics Service	Molecular
Cambridge University Hospitals NHS	
Cardiff RGC	Cytogenetics
AWMGS (All Wales Medical Genetics Service)	Molecular
NHS Wales	
Dundee RGC	Cytogenetics
Dundee Molecular Genetics Laboratory	Molecular
NHS Tayside	
Edinburgh RGC	Cytogenetics
South East Scotland Genetic Laboratory Services	Molecular
NHS Lothian	
Exeter RGC	
Exeter Molecular Genetics Laboratory	Molecular
Royal Devon and Exeter Foundation Trust	
Glasgow RGC	Cytogenetics
West of Scotland Genetic Services	Molecular
NHS Greater Glasgow & Clyde	
Leeds RGC	Cytogenetics
Yorkshire Regional Genetics Service	Molecular
The Leeds Teaching Hospital NHS Trust	
Leicester RGC	
Leicestershire Genetics Centre	Cytogenetics
University Hospital of Leicester NHS Trust	
Liverpool RGC	Cytogenetics
Merseyside and Cheshire Regional Molecular Genetics Laboratory	Molecular
Liverpool Women's NHS Foundation Trust	
London Institute of Cancer Research	
TGL Clinical	Molecular
The Institute of Cancer Research: Royal Cancer Hospital	
London Institute of Neurology	
London Institute of Neurology Neurogenetics Unit	Molecular
University College London Hospitals NHS Foundation Trust	

Name	Service type
London King's Haemoglobinopathy	
Department of Haematological Medicine	Molecular
King's College Hospital NHS Foundation Trust	
London North East RGC GOSH	Cytogenetics
North East Thames Regional Genetics Laboratory Service	Molecular
Great Ormond Street Hospital NHS Trust	
London North West RGC KGC	Cytogenetics
North West Thames Regional Genetics Laboratories	Molecular
London North West Healthcare NHS Trust	
London Retinoblastoma	
Retinoblastoma Genetic Screening Unit	Molecular
Barts Health NHS Trust	
London South East RGC GSTT	Cytogenetics
South East Thames Regional Genetics Laboratory	Molecular
Guy's and St Thomas NHS Foundation Trust	
London South West RGC St Georges	Cytogenetics
The South West Thames Regional Genetics Service	Molecular
St George's University Hospitals NHS Foundation Trust	
London UCLH Biochemistry	
London UCLH Hospitals Clinical Biochemistry	Molecular
University College London Hospitals NHS Foundation Trust	
London UCLH Haemoglobinopathy	
Regional Haemoglobinopathy Genetic Centre	Molecular
University College London Hospitals NHS Foundation Trust (HSL)	
Manchester RGC	Cytogenetics
Manchester Regional Genetic Laboratory Services	Molecular
Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust	
Newcastle Mitochondrial Laboratory	
Newcastle Mitochondrial Diagnostic Laboratory	Molecular
Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust	
Newcastle RGC	Cytogenetics
Northern Genetics Service	Molecular
The Newcastle upon Tyne Hospitals	
Nottingham RGC	Cytogenetics
East Midlands Regional Molecular Genetics Service	Molecular
Nottingham University Hospitals NHS Trust	
Oxford Haemoglobinopathy	
Oxford Molecular Diagnostics Centre	Molecular
Oxford University Hospital	
Oxford RGC	Cytogenetics
The Oxford Genetics Laboratories	Molecular
Oxford University Hospitals NHS Trust	
Salisbury RGC	Cytogenetics
Wessex Regional Genetics Laboratory	Molecular
Salisbury NHS Foundation Trust	
Sheffield RGC	Cytogenetics
Sheffield Diagnostic Genetics Service (SDGS) Laboratory Genetics	Molecular
Sheffield Children's NHS Foundation Trust	

1.1.4.英国UKGTNに登録されている遺伝子検査(germline)

■ Oncology, Adultのソート結果(25件)

Oncology, Adult
Basal Cell Nevus Syndrome
Specialty: Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Cowden Disease
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Adenomatous Polyposis 1
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Adenomatous Polyposis, 2 - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Bowel Cancer including HNPCC phenotype or Polyposis 14 Gene Panel - 1 gene dossier
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Breast/Ovarian Cancer - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Gynaecology, Oncology, Adult
Familial Breast/Ovarian Cancer 13 Gene Panel (Option A) - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Breast/Ovarian Cancer 13 Gene Panel (Option B) - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Colorectal Cancer 10 Gene Panel - 1 gene dossier
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Pancreatic Cancer 8 Gene Panel - 1 gene dossier
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Pituitary Cancer, Parathyroid and Hypercalcemia 7 Gene Panel - 1 gene dossier
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Renal Cancer 10 Gene Panel - 1 gene dossier
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Renal Cancer 11 Gene Panel - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Familial Uterine Cancer 9 Gene Panel - 1 gene dossier
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult

Oncology, Adult
Fanconi Anaemia 16 Gene Panel - 2 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Gastric Cancer, Hereditary Diffuse
Specialty: Oncology, Adult
GATA2 Deficiency - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Haematology, Adult, Haematology, Paediatric, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Inherited Bone Marrow Failure Syndromes 44 Gene Panel - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Haematology, Adult, Haematology, Paediatric, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Li-Fraumeni Syndrome 1 - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Mismatch Repair Cancer Syndrome
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Muir-Torre Syndrome
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult
Multiple Endocrine Neoplasia, Type I
Specialty: Endocrinology, Adult, Oncology, Adult
Peutz-Jeghers Syndrome
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Renal Cell Carcinoma, Papillary, 1
Specialty: Nephrology, Adult, Oncology, Adult
Thyroid Carcinoma, Familial Medullary
Specialty: Endocrinology, Adult, Oncology, Adult

出所) UKGTN (<http://ukgt.nhs.uk/find-a-test/search-by-disorder-gene/>)

1.1.4.英国UKGTNに登録されている遺伝子検査(germline)

■ Oncology, Paediatricのソート結果(14件)

Oncology, Paediatric
Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome
Specialty: Neurology, Paediatric, Oncology, Paediatric
Basal Cell Nevus Syndrome
Specialty: Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Bloom Syndrome (Cytogenetic Laboratory Test) - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Dermatology, Paediatric, Immunology, Paediatric, Oncology, Paediatric
Fanconi Anaemia 16 Gene Panel - 2 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
GATA2 Deficiency - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Haematology, Adult, Haematology, Paediatric, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Inherited Bone Marrow Failure Syndromes 44 Gene Panel - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Haematology, Adult, Haematology, Paediatric, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Li-Fraumeni Syndrome 1 - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Nijmegen Breakage Syndrome (Cytogenetic Laboratory Test) - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Dermatology, Paediatric, Immunology, Paediatric, Neurology, Paediatric, Oncology, Paediatric
Peutz-Jeghers Syndrome
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Adult, Oncology, Paediatric
Retinoblastoma - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Paediatric, Ophthalmology, Paediatric
Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome 1 - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Paediatric
Schwannomatosis & Rhabdoid Tumour 2 gene panel - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Neurology, Adult, Neurology, Paediatric, Oncology, Paediatric

Oncology, Paediatric
Wilms Tumor 1
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Paediatric
Wilms Tumor 2 - 1 gene dossier - 1 testing criteria
Specialty: Clinical Genetics, Oncology, Paediatric

出所) UKGTN (<http://ukgt.nhs.uk/find-a-test/search-by-disorder-gene/>)

1.1.5.英国UKGTNメンバーの検査室における遺伝子検査の実施状況(germline)

- 2011年4月から2012年3月にUKGTNメンバーの検査室で実施された遺伝子検査(genetic test)の報告(がん以外の疾患を含む)

Key messages

- 26 laboratories submitted data on 152,866 reports
- 88,890 test reported met the inclusion criteria for analysis
- 61% of test reports analysed were requested from specialties outside of clinical genetics

Excluded tests:

- Banking reports/ DNA storage
- Tests conducted for research purposes
- Molecular rapid aneuploidy tests
- All non-UK and non-NHS private referrals
- Somatic/ acquired molecular oncology tests (JAK2, KRAS, EGFR, BRAF MPL, FLT3, NPM1, SML, ALL etc) including MSI studies for HNPCC
- Thrombophilia tests (Factor V Leiden, Prothrombin)
- Haemochromatosis tests
- Haemophilia and Haemoglobinopathy (Sickle Cell and Thalassaemia) tests
- Testing as part of population screening programme (e.g CF Newborn screening)
- ArrayCGH and MLPA tests for genomic imbalance/ microdeletions

Table 1 Reported total molecular activity and reports that met the inclusion criteria for genetic and other speciality requests, 2011/12 by laboratory

Laboratory	Total			Genetic speciality requests				Other speciality requests			
	Reports issued for all molecular activity	Reports that met inclusion criteria**		Reports issued for all molecular activity		Reports that met inclusion criteria**		Reports issued for all molecular activity		Reports that met inclusion criteria**	
	N (a)	N (b)	% (c) (b/a)	N (d)	% of all (e) (d/a)	N (f)	% of met (g) (f/b)	N (h)	% of all (i) (h/a)	N (j)	% of met (k) (j/b)
Birmingham	15,580	6,327	41	4,057	26	3,062	48	11,523	74	3,265	52
Birmingham Biochem	1,269	613	48	184	14	112	18	1,085	86	501	82
Bristol	11,247	3,716	33	1,036	9	624	17	10,211	91	3,092	83
Cambridge	5,164	3,508	68	nr	-	1,159	33	nr	-	2,349	67
Exeter	5,882	3,659	62	1,474	25	674	18	4,408	75	2,985	82
Leeds	4,786	3,072	64	nr	-	2,089	68	nr	-	983	32
Liverpool	6,329	3,323	53	906	14	732	22	5,423	86	2,591	78
London GOSH	8,794	5,420	62	2,601	30	1,785	33	6,193	70	3,635	67
London GSTT^	10,917	6,651^	61	3,112	29	2,727^	41	7,805	71	3,924^	59
London ION	2,528	1,189	47	126	5	25	2	2,402	95	1,164	98
London KGC	5,348	3,241	61	nr	-	1,210	37	nr	-	2,031	63
London Retinoblastoma	183	120	66	85	46	72	60	98	54	48	40
London St Georges	3,298	3,298	100	1,961	61	2,067	63	1,236	39	1,231	37
London UCLH Biochem	91	91	100	nr	-	54	59	nr	-	37	41
Manchester RGC	7,147	5,204	70	2,017	27	1,597	31	5,130	69	3,607	69
Newcastle	14,497	7,631	53	3,084	21	2,716	36	11,413	79	4,915	64
Nottingham	3,917	3,032	77	1,389	35	1,106	36	2,528	65	1,926	64
Oxford RGC	7,291	6,346	87	3,627	50	3,157	50	3,664	50	3,189	50
Salisbury RGC	7,929	4,746	60	3,450	44	2,369	50	4,479	56	2,377	50
Sheffield	8,484	3,907	46	1,916	23	1,459	37	6,568	77	2,448	63
Cardiff SAS Porphyria	157	131	83	66	42	58	44	91	58	73	56
Wales RGC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aberdeen	3,114	2,632	85	1,562	50	1,335	51	1,552	50	1,297	49
Dundee	2,275	2,197	97	649	29	626	28	1,626	71	1,571	72
Edinburgh	2,884	2,054	71	1,457	51	1,320	64	1,427	49	734	36
Glasgow	8,122	3,801	47	nr	-	1,534	40	nr	-	2,267	60
Belfast	5,324	2,985	56	1,757	33	733	25	3,567	67	2,252	75
England	130,990	75,088	57	31,025	27*	28,796	38	84,166	64*	46,298	62
Wales	157	131	83	66	42	58	44	91	58	73	56
Scotland	16,395	10,686	65	3,668	44*	4,815	45	4,605	28*	5,869	55
Northern Ireland	5,324	2,985	56	1,757	33	733	25	3,567	67	2,252	75
All UK Laboratories	152,866	88,890	58	36,516	28*	34,402	39	92,429	71*	54,485	61

** These figures are taken from the total records in the 'Genetic' and 'Non Genetic' data collection sheets submitted to UKGTN. For 19 of the 26 labs, these figures were the same as the 'total number of reports that met the inclusion criteria' record in the 'Totals' sheet.

nr = Not reported

* Numbers and percentages exclude labs that did not provide figures for all molecular activity disaggregated by speciality.

^ - London GSTT - an error in the submitted data for reports that met the inclusion criteria was identified post data analysis. Correct data indicates the number of eligible report is over estimated by 35%.

出所) UKGTN Molecular Genetic Test Activity Rates in the United Kingdom Report for 2011/2012 (<http://ukgt.nhs.uk/our-work/ukgt-reportsguidelines/ukgt-molecular-genetic-test-activity-rates-in-the-united-kingdom/>)

1.1.6.英国におけるゲノム医療提供体制基準(germline)

- 英国RGCsにおけるmedical geneticsについて、“2013/14 NHS STANDARD CONTRACT FOR MEDICAL GENETICS (ALL AGES)”では以下のように規定されている。

	項目	内容
①	院内検査等の基準	<ul style="list-style-type: none"> ■ 検査施設は、Clinical Pathology Accreditation (CPA)を取得しなければならない。 ※現在、ISO 15189の認定取得に向けた移行期間中であり、2020年までに全ての臨床検査施設での認定が求められている。 <p style="text-align: center;">⇒検査そのもの、検体の品質・精度基準については確認できず</p>
②	検査結果を解析・解釈し、主治医に報告する体制基準	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特記事項なし <p style="text-align: center;">⇒必要とされる人員等については明記なし</p>
③	遺伝学的検査前後の患者・家族への説明体制基準	<ul style="list-style-type: none"> ■ 臨床遺伝専門医 (Clinical Geneticists) 及び遺伝カウンセラー (Genetic Counsellors) によって実施される。 ■ がん遺伝子検査サービスは、がん遺伝専門のコンサルタント主導で実施される。 <p style="text-align: center;">⇒情報提供内容・同意内容・IF/ SFについては明記なし</p>
④	データベース構築体制基準	<ul style="list-style-type: none"> ■ 各センターは、疾患特異的な記録を含めた、家族ベースの電子記録システムを保持しなければならない。(Each Genetics Centre should maintain a computerised family-based record system, incorporating disease-specific records).

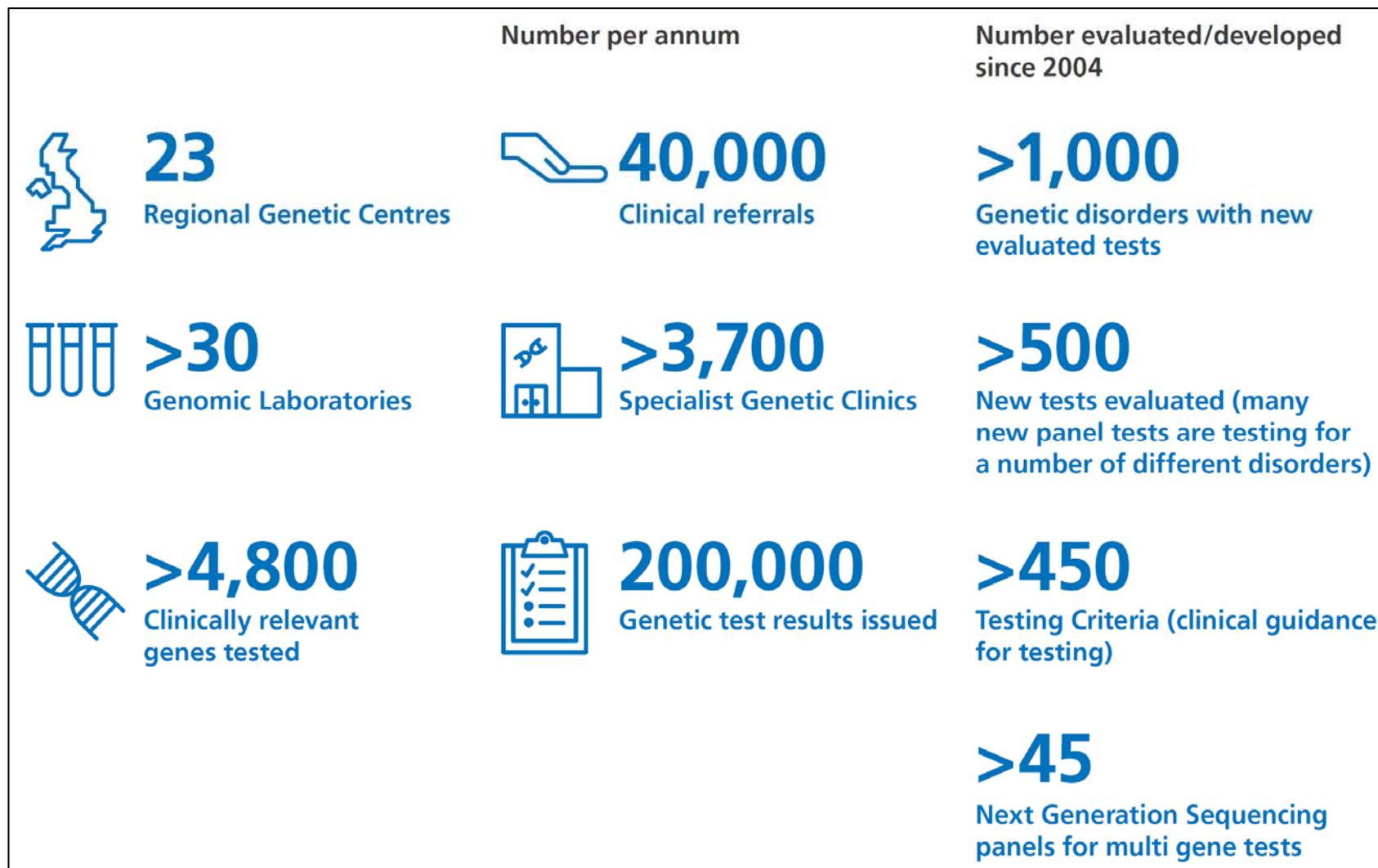
※Paediatricsは、“the Specification for Children’s Services”に従うこととされているが、遺伝子検査に特化した内容には言及されていない。

出所) 2013/14 NHS STANDARD CONTRACT FOR MEDICAL GENETICS (ALL AGES) (<https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2014/04/e01-med-gen.pdf>)

CPA Transition to UKAS ISO 15189: 2012 Frequently Asked Questions (https://www.ukas.com/download/CPA/Transition%20to%20ISO%2015189_FAQs-Sept14.pdf)

1.1.7.英国UKGTNにおける遺伝子検査提供体制

- 英国における遺伝子検査の実施体制・実施数・検査の評価/開発状況は下図の通りである。
(NHS Genetic Services The UK Catalogue, June 2015)



出所)NHS Genetic Service The UK Catalogue

(http://ukgtn.nhs.uk/fileadmin/uploads/ukgtn/Documents/Resources/Library/Reports_Guidelines/NHS_Genetic_Services_The_UK_Catalogue.pdf)

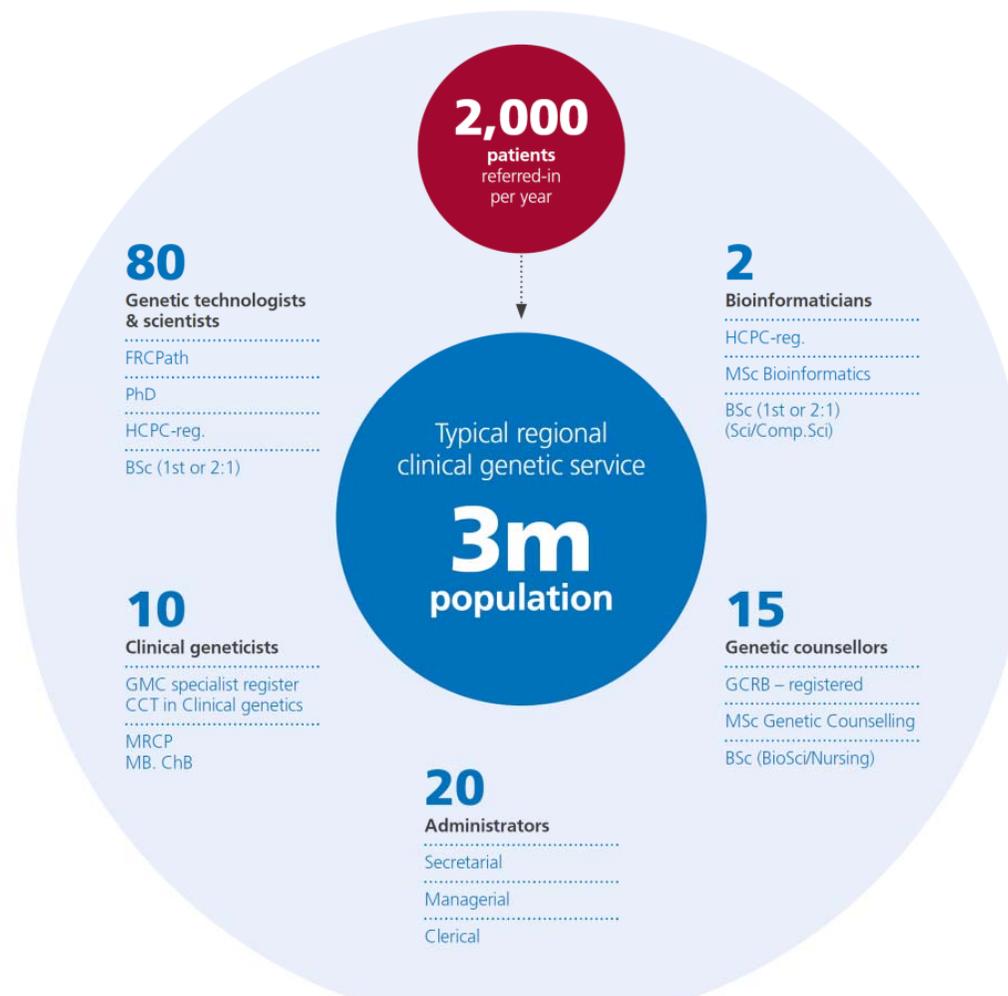
1.1.7.英国UKGTNにおける遺伝子検査提供体制

- 23のRGCsはそれぞれ多くの専門家からなるチームとして運営している。
- 典型的なRGCsにおけるサービスのスタッフの数と資格は右図の通りである。

Totals for UK (numbers rounded)

Clinical geneticists	200
Technologists & scientists	1600
Genetic counsellors	300
Bioinformaticians	40
Administration/secretarial	400

Typical professional staff numbers and qualifications for a Genetic Centre serving a 3 million population

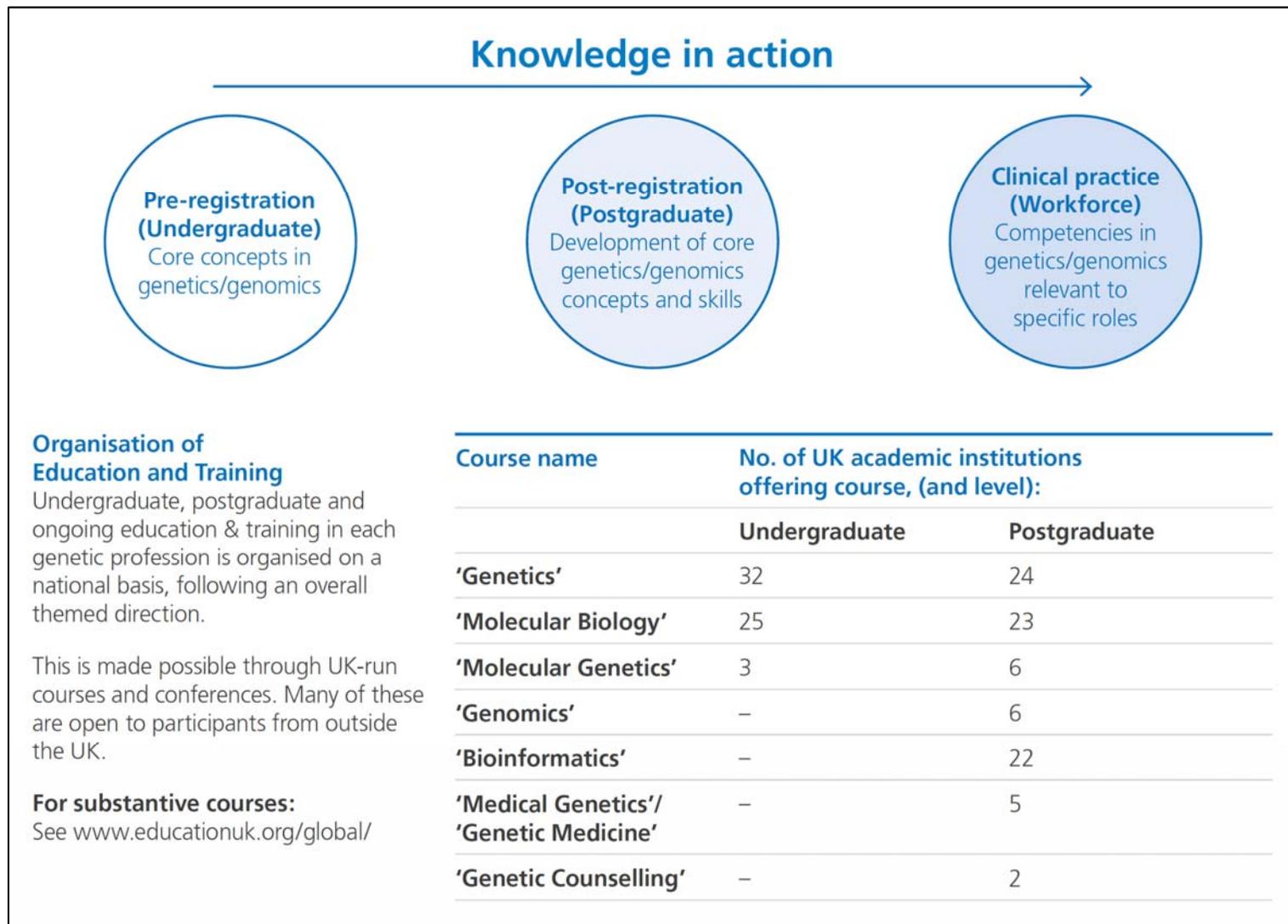


出所) NHS Genetic Service The UK Catalogue

(http://ukgtn.nhs.uk/fileadmin/uploads/ukgtn/Documents/Resources/Library/Reports_Guidelines/NHS_Genetic_Services_The_UK_Catalogue.pdf)

1.1.7.英国UKGTNにおける遺伝子検査提供体制

- 遺伝子検査サービスを実施する各専門家の教育・訓練は、Undergraduate, Postgraduate, Clinical practiceを通して提供される。



出所) NHS Genetic Service The UK Catalogue

(http://ukgtn.nhs.uk/fileadmin/uploads/ukgtn/Documents/Resources/Library/Reports_Guidelines/NHS_Genetic_Services_The_UK_Catalogue.pdf)

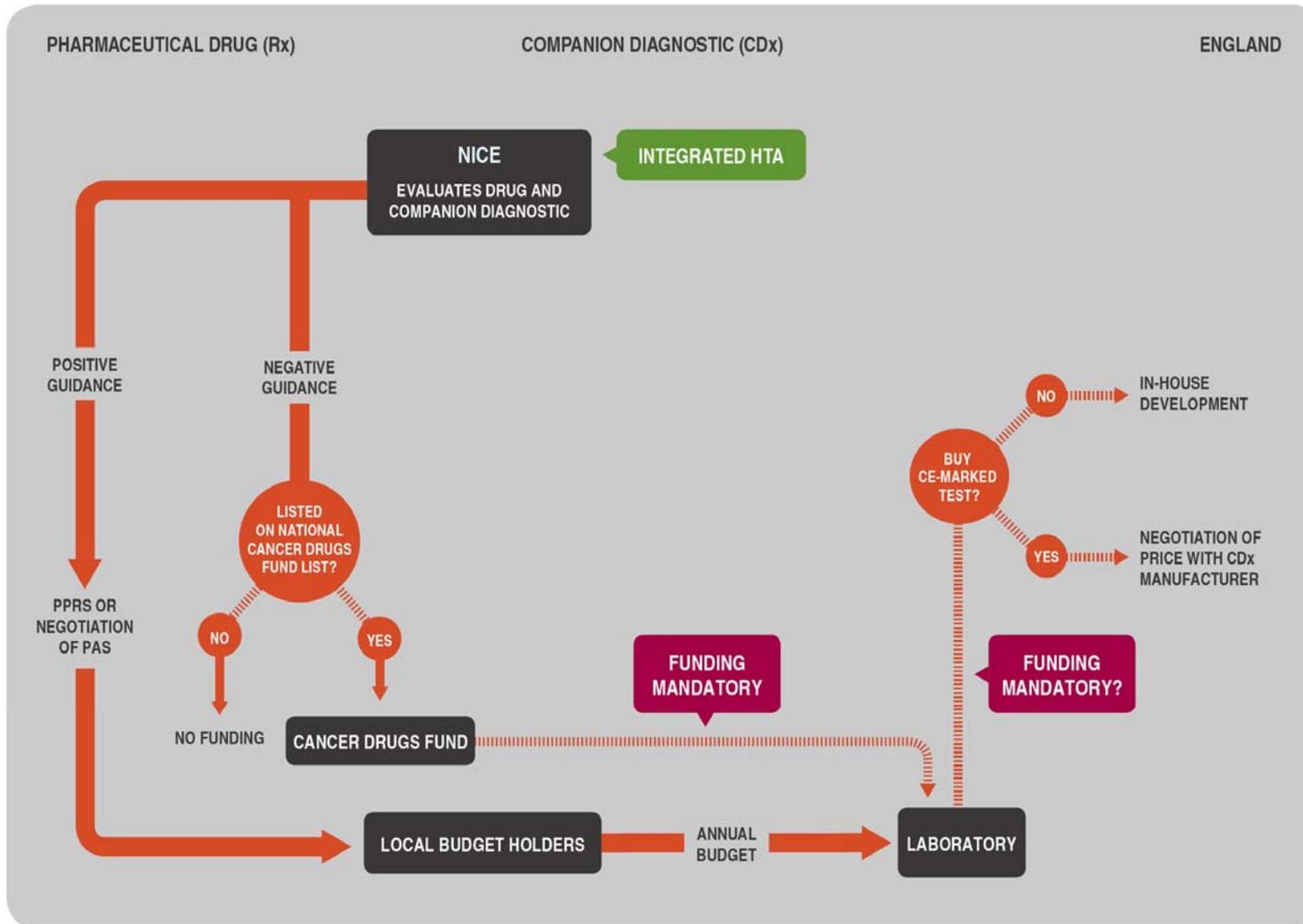
1.2.1.英国におけるコンパニオン診断薬の費用負担スキーム

- コンパニオン診断薬が償還に至るプロセス(2014年11月時点)
 - 英国の医療技術評価は、the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)が行っており、NICEのガイダンスにより肯定的な評価が出された医療技術は、NHSは原則として提供することが求められる。ただし、NICEはすべての医療技術を評価しているわけではない。
 - コンパニオン診断薬とともに開発された医薬品は多くの場合、NICE Technology Appraisals programmeで評価される。
 - 医薬品については、NICEガイダンスの内容により、NHSまたはthe Cancer Drugs Fund (CDF)がファンディング元となりうる。
 - NHSでは、検査室は年間予算の中で運営されている。したがって、予算の制約がなければ、検査室は医薬品の販売と同時に、対応するコンパニオン診断薬にファンディングすることが可能である。また、NICE推奨の医薬品に対するファンディングの義務は、コンパニオン診断薬にも適用されるという解釈も可能である。しかし、コンパニオン診断薬までがファンディングの対象となるか否かの判断には一貫性がなく、議論となっている。
 - CDFの対象である医薬品のコンパニオン診断薬についても、CDFによるファンディングの対象となるか否かには議論がある。
 - 上記のコンパニオン診断薬へのファンディングの不確かさから、医薬品の導入を促進するため、製薬企業がコンパニオン診断検査に一時的なファンディングをすることはしばしばある。例えば、メラノーマ患者を対象としたBRAF検査の例では、製薬企業は関連する3つの検査室と契約し、治療対象となりうる患者の検査料金を支払っている。(2014年11月時点)

1.2.1.英国におけるコンパニオン診断薬の費用負担スキーム

■ コンパニオン診断薬が償還に至るプロセス(2014年11月時点)

英国におけるコンパニオン診断薬の評価、費用負担スキーム



- 医薬品がNICEガイダンスで推奨されていても、対応するコンパニオン診断薬までNHSのファンディング対象となるかについては議論がある。
- また、NICEで推奨されたとしても、その分予算が追加されるわけではないため、地方予算の関係から、そもそも医薬品へのアクセスに制限があり、患者のアクセスに不平等があるとされている。
- 医薬品がNICEガイダンスで推奨されない場合、CDFのファンド対象となる可能性があるが、コンパニオン診断薬がその対象となるかは意見が分かれる。

出所) PERSONALISED MEDICINE IN EUROPE – Enhancing Patient Access to Pharmaceutical Drug-Diagnostic Companion Products
<http://www.epemed.org/online/www/content2/104/107/910/pagecontent2/4339/791/ENG/EpemedWhitePaperNOV14.pdf>

1.2.2.英国NICEガイドンスに記載のあるコンパニオン診断薬(遺伝子診断)の一覧

- コンパニオン診断薬は、NICE Technology Appraisal Program、またはDiagnostics assessment programで評価される。
- NICE Technology Appraisal Program
 - NICEが1999年から開始した最初の活動で、医療技術のNHSおよび患者に対し、医療技術の臨床的有用性、費用対効果の評価と推奨するか否かの情報を提供する。その大部分は医薬品である。
 - 医薬品の使用に際し、コンパニオン診断薬の使用が求められる場合、その情報がガイドンス中に記載される。

NICEのコンパニオン診断薬(遺伝子診断)に係るTechnology Appraisal Program (1)

Reference number	Title	対象疾患	治療薬	マーカー	Published
TA70	Imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia (partially updated by TA241 and TA251)	慢性骨髄性白血病	・Imatinib	Philadelphia chromosome (genetic marker)	2003年10月
TA86	Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours	間質腫瘍	・Imatinib	KIT (CD117)	2010年11月
TA107	Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer	乳がん	・Trastuzumab	HER2 (protein marker)	2002年3月
TA118	Bevacizumab and cetuximab for metastatic colorectal cancer	転移性結腸直腸がん	・Bevacizumab ・Cetuximab	EGFR (protein marker)	2007年1月
TA176	Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer	転移性結腸直腸がん	・Cetuximab	KRAS (genetic marker)	2009年8月
TA192	Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer	転移性非小細胞性肺がん	・Gefitinib	EGFR TK mutations (genetic marker)	2010年7月
TA208	Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer	転移性胃がん	・Trastuzumab	HER2 (protein marker)	2010年11月
TA258	Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small cell lung cancer	非小細胞性肺がん	・Erlotinib	EGFR TK mutations (genetic marker)	2012年7月

出所) Byron et al., *Clin. Cancer Res.*, 2014

Guidance and advice list (<https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>) より作成 (2017年2月4日時点)

1.2.2.英国NICEガイドンスに記載のあるコンパニオン診断薬(遺伝子診断)の一覧

NICEのコンパニオン診断薬(遺伝子診断)に係るTechnology Appraisal Program (2)

Reference number	Title	対象疾患	治療薬	マーカー	Published
TA269	Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma	悪性黒色腫	・Vemurafenib	BRAF V600 mutation	2012年12月
TA296	Crizotinib for treating adults with previously treated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer	非小細胞性肺がん	・Crizotinib	Anaplastic-lymphoma-kinase (ALK) (genetic marker)	2013年9月
TA310	Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer	非小細胞性肺がん	・Afatinib	EGFR-TK	2014年4月
TA321	Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma	メラノーマ	・Dabrafenib	BRAF V600 mutation	2014年10月
TA326	Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours	胃腸間質腫瘍	・Imatinib	CD117	2014年11月
TA371	Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane	進行性または転移性乳がん	・Trastuzumab	HER2	2015年12月
TA381	Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy	卵巣、卵管および腹膜がん	・Olaparib	BRCA	2016年1月
TA406	Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer	非小細胞性肺がん	・Crizotinib	Anaplastic-lymphoma-kinase (ALK)	2016年6月
TA414	Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma	切除不能または転移性のメラノーマ	・Cobimetinib	BRAF V600	2016年10月
TA416	Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer	非小細胞性肺がん	・Osimertinib	EGFR T790M	2016年10月
TA422	Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer	非小細胞性肺がん	・Crizotinib	Anaplastic-lymphoma-kinase (ALK)	2016年12月
TA424	Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer	乳がん	・Pertuzumab	HER2	2016年12月
TA428	Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy	非小細胞性肺がん	・Pembrolizumab	PD-L1	2017年1月
TA429	Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation	慢性リンパ性白血病	・Ibrutinib	17 deletion または TP53 mutation	2017年1月

出所) Guidance and advice list (<https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>) より作成 (2017年2月4日時点)

1.2.2.英国NICEガイドンスに記載のあるコンパニオン診断薬(遺伝子診断)の一覧

■ NICE Diagnostics Assessment Program

- Diagnostics Assessment Programは2010年に開始され、診断技術(遺伝子検査、その他のin vitro診断、画像システムを含む)の臨床的有用性、費用対効果を評価し、NHSでの利用に関するガイドンスを発行する。

NICEの遺伝子診断に係るDiagnostics Assessment Program

Reference number	Title	対象疾患	治療法	マーカー	Published
DG9	EGFR-TK mutation testing in adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer	局所進行性または転移性の非小細胞肺癌	・EGFR-TK inhibitors	EGFR-TK	2013年8月
DG10	Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat	早期乳がん	・術後化学療法	複数の遺伝子発現および複数のタンパク質発現	2013年9月
DG17	Diagnosing prostate cancer: PROGENSA PCA3 assay and Prostate Health Index	前立腺がん	・前立腺がんの生検	PCA3	2015年6月

出所)Byron et al., *Clin. Cancer Res.*, 2014

Guidance and advice list (<https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=dg>)より作成(2017年2月13日時点)

1.2.2.英国NICEガイダンスに記載のあるコンパニオン診断薬（遺伝子診断）の一覧

- The National Tariff Payment System 2016-17 and Molecular Diagnostics
 - NHS Englandにおいて、分子学的検査に対するファンディングの保険償還システム内における取扱いが不明瞭であり、NHS内でこれらの検査の患者への提供にはばらつきがあった。（すなわち、病院の病理部門において、これらの検査がどのように償還されるのかが不明瞭であった。）
 - Independent cancer taskforceの方針に則り、2016年4月より、以下の検査の支払いが明確にされた。これは、特定の6つの検査について、通常の料金支払い(routine tariff payments)から除外し、NHS Englandが、NHS Standard Contractの一部として、病院(hospital provider)に対し、別のラインで料金を支払うというものである。
 - NHS Englandと地域の委託チーム(local area commissioning team)が、それぞれの検査に対して、2016/17年の地域価格(local price)を設定し合意している。

通常の料金支払いから除外された分子学的検査

Test	NICE Guidance
NRAS/KRAS Testing	TA176
Oncotype DX	DG10
BRAF Testing	TA269 & 321
KIT Testing	TA86 & 326
ALK Testing (1)	TA296
ALK Testing (2)	TA296

出所) The new commissioning and funding arrangements for six molecular genetic tests for cancer introduced by NHS England in April 2016
 (http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/documents/commissioning_of_molecular_genetic_tests_for_cancer.pdf)
 2016/17 National Tariff Payment System: A consultation notice - Gov.uk
 (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/499594/2016-17_national_tariff_statutory_consultation.pdf)

1.2.3.英国におけるがんのコンパニオン診断実施状況

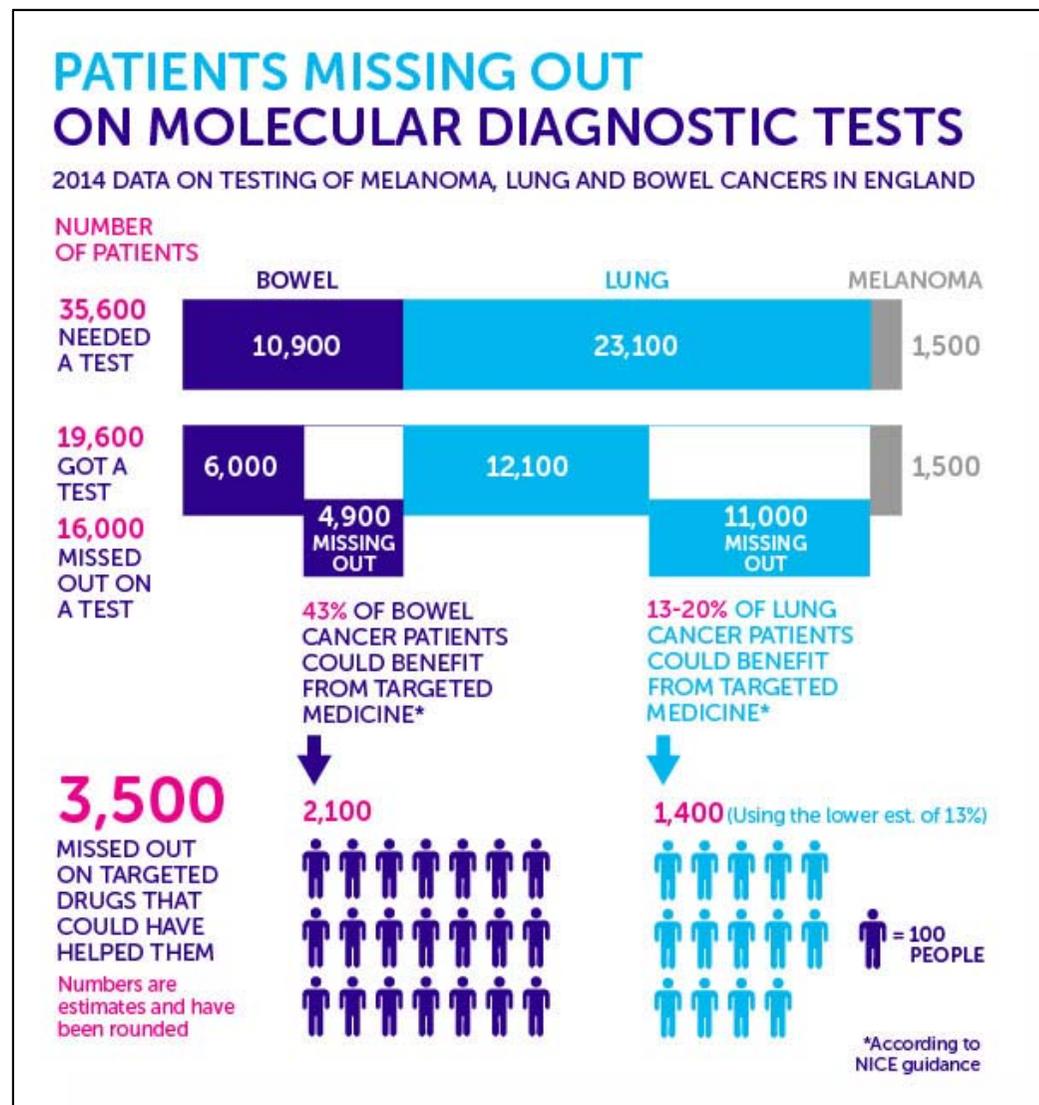
- NHS下で実際にコンパニオン診断薬を使用した患者数
(2014年、CANCER RESEARCH UKによる調査)

調査方法:

- EnglandのNHS検査室に対し、分子標的薬の使用が可能な3つのがん(lung, bowel, melanoma)を対象に検査の実施数を問い合わせた。
- 各がん患者数の統計をもとに、検査が実施されていない人数を見積もった。

調査対象の検査:

- Lung cancer
 - ✓ EGFR for gefitinib and erlotinib
 - ✓ ALK for crizotinib
- Bowel cancer
 - ✓ KRAS and NRAS for cetuximab
- Melanoma
 - ✓ BRAF for vemurafenib and dabrafenib



出所) CANCER RESEARCH UK (<http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2015/08/20/nhs-england-must-act-as-patients-miss-out-on-cancer-drug-tests/>)

1.2.4.英国Cancer Drugs Fundの概要

- Cancer Drugs Fund(CDF)は、NICEに利用を推奨されず、NHS Englandでは提供されないがんの医薬品に対し、政府が拠出するファンドである。
- CDFの対象となる医薬品のリストは、NHS Englandのwebページで公開されている。新薬開発の状況や、NICEの推奨決定等により、CDFが対象とする医薬品は変化する。
- 患者を担当するがん専門医が、CDFに対し治療の必要性等に関するエビデンスを提示し、資金提供を申請する。患者が直接申請することはできない。
- CDFは2011年4月に開始、2016年3月まで継続され、95,000人以上の患者が恩恵を受けた。
- しかし、ファンドの対象から外れる(出ていく)医薬品の基準が不明瞭であったため、予算を圧迫した。年間配分予算額は、2011/2012年の£200 millionから増加し、2015/2016年には£340 millionとなったものの、CDFの支出は2013/2014年以降、配分予算額を超過しており、2015/2016年は£466 millionの支出であった。(£126 million(37%)の超過。)
- そこで、NHS EnglandとNICEが共同でCDFの刷新を行い、CDFの対象となる/対象から外れる基準を明確にした。
- この新しいCDFのフレームワークは、2016年7月29日より施行されている。

出所) Cancer Drugs Fund (<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/cancer-drugs-fund/>)

Cancer Drugs Fund (<https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>)

Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund)

(<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>)

1.2.4.英国Cancer Drugs Fundの概要

- CDFの対象となる医薬品のリストは、下図のように公開されている。
(2017年1月12日時点のリストの一部)



National Cancer Drugs Fund (CDF) List

A. National CDF List

Notes: This list should be read in conjunction with 'Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) A new deal for patients, taxpayers and industry' published by NHS England on 8 July 2016 at www.england.nhs.uk/ourwork/cancer/cdf

Blueteq Form ref:	Drug	Indication	Criteria for use	Available to new patients		Transition Drug (Old CDF) Indication (Yes or No)	Transition Funding agreed by manufacturer (Agreed, Rejected, Pending)	Eligible for Interim Funding (Yes, No, Not currently applicable (NCA))	Interim Funding agreed by manufacturer (Agreed, Rejected, Pending, Not currently applicable (NCA))	CDF Managed Access Scheme (Yes, No, Not currently applicable (NCA))	Expected Entry into Baseline Commissioning (Date if known or Not currently applicable (NCA))
				Yes	Yes (but notice of removal served) No						
BEN1_v2.0	Bendamustine	The first line treatment of low grade lymphoma where all the following criteria are met:	1. Application made by and first cycle of systemic anti-cancer therapy to be prescribed by a consultant specialist specifically trained and accredited in the use of systemic anti-cancer therapy 2. Low grade non-Hodgkin's lymphoma 3. Option for 1st-line chemotherapy 4. To be used within the treating Trust's governance framework, as Bendamustine is not licensed in this indication Note: Can be used in combination with Rituximab, which is commissioned by NHS England for this indication.	From 29-Jul-16		Yes	Agreed	nca	nca	nca	nca
BEN6_v2.1	Bendamustine	The treatment of relapsed low grade lymphoma where all the following criteria are met:	1. Application made by and first cycle of systemic anti-cancer therapy to be prescribed by a consultant specialist specifically trained and accredited in the use of systemic anti-cancer therapy 2. Low grade non-Hodgkin's lymphoma 3. Relapsed disease 4. Unable to receive CHOP-R 5. Unable to receive FCR 6. Unable to receive high dose-therapy 7. No prior bendamustine 8. To be used within the treating Trust's governance framework, as Bendamustine is not licensed in this indication Note: Can be used in combination with Rituximab, which is commissioned by NHS England for this indication.	From 29-Jul-16		Yes	Agreed	nca	nca	nca	nca
BEN2_v2.0	Bendamustine	The first line treatment of mantle cell non-Hodgkin's lymphoma where all the following criteria are met:	1. Application made by and first cycle of systemic anti-cancer therapy to be prescribed by a consultant specialist specifically trained and accredited in the use of systemic anti-cancer therapy 2. Mantle cell non-Hodgkin's lymphoma 3. 1st-line treatment in patients unsuitable for standard treatment 4. To be used within the treating Trust's governance framework, as Bendamustine is not licensed in this indication Note: Can be used in combination with Rituximab, which is commissioned by NHS England for this indication.	From 29-Jul-16		Yes	Agreed	nca	nca	nca	nca
BEN5_v2.1	Bendamustine	The treatment of relapsed multiple myeloma where all the following criteria are met:	1. Application made by and first cycle of systemic anti-cancer therapy to be prescribed by a consultant specialist specifically trained and accredited in the use of systemic anti-cancer therapy 2. Multiple myeloma 3. Relapsed disease where all other treatments contraindicated or inappropriate 4. To be used within the treating Trust's governance framework, as Bendamustine is not licensed in this indication	From 29-Jul-16		Yes	Agreed	nca	nca	nca	nca

ver1.19 3 of 20 12-Jan-17

出所) National Cancer Drugs Fund List (<https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/cancer-drugs-fund-list/>)

1.3.英国におけるNGS解析の診療利用に向けた取り組み

- Association of Clinical Genetic Science (ACGS)によるNGS解析に関するガイドラインが存在する。
- ACGS: Practice guidelines for Targeted Next Generation Sequencing Analysis and Interpretation.
(http://www.acgs.uk.com/media/774807/bpg_for_targeted_next_generation_sequencing_may_2014_final.pdf)
- UKGTNとACGS合同でクリニカルシーケンシングに関するワークショップを開催している。
- Joint UKGTN/ACGS Workshop: Towards Clinical Genome Sequencing: Quality Assurance of Tests 10th February 2015
(<http://ukgtn.nhs.uk/news-events/article/joint-ukgtn-acgs-workshop-towards-clinical-genome-sequencing-quality-assurance-of-tests-10th-february-2015-166/>)



Practice guidelines for Targeted Next Generation Sequencing Analysis and Interpretation.

Prepared and edited by Sian Ellard^{1,2}, Helen Lindsay³, Nick Camm³, Chris Watson³, Steve Abbs⁴, Yvonne Wallis⁵, Chris Mattocks⁶, Graham R Taylor⁷ and Ruth Charlton³.

1. Department of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter Hospital, Exeter, EX2 5AD, UK.
2. University of Exeter Medical School, Barrack Road, Exeter, EX2 5DW, UK.
3. Yorkshire Regional DNA Laboratory, St James's University Hospital, Leeds LS9 7TF, UK.
4. East Anglian Medical Genetics Service, Addenbrooke's Hospital, Cambridge CB2 0QQ, UK.
5. West Midlands Regional Genetics Laboratory, Birmingham Women's NHS Foundation Trust, Birmingham, B15 2TG, UK
6. Wessex Regional Genetics Laboratory, Salisbury District Hospital, Salisbury, SP2 8BJ, UK
7. Department of Pathology, University of Melbourne, Melbourne, VIC 3010, Australia.

Original guidelines ratified by the Clinical Genetics Molecular Genetics Society (December 2012).

Guidelines updated by the Association for Clinical Genetic Science (formally Clinical Molecular Genetics Society and Association of Clinical Cytogenetics) approved May 2014.

1. INTRODUCTION

DNA sequencing is the most commonly used approach for mutation scanning and is widely regarded as the gold standard. Agreed practice guidelines for both the sequencing process and data analysis are important to achieve a high quality approach with common quality standards across different laboratories. These guidelines do not constitute an experimental protocol or troubleshooting guide, rather they aim to establish consensus standards for identifying and reporting mutations. Different standards will be required for clinical diagnostics than would be acceptable for a sequence-based research project. Since germline changes are most frequently being analysed, results will stand for the lifetime of the individual and may have implications for relatives of the proband.

Next generation sequencing, also described as "second generation" or "massively parallel" has replaced Sanger sequencing as the primary methodology employed by researchers to identify novel disease genes. The ability to simultaneously analyse multiple or very large genes at a cheaper cost per base makes next generation sequencing an attractive solution for clinical diagnostic testing to identify the disease-causing mutation (or mutations) in patients with genetically heterogeneous disorders. Targeted next generation sequencing describes a strategy where a specific set of genes related to the patient's phenotype are analysed within the context of a genetic "test". For practical purposes a broader spectrum of genes may actually be sequenced in order to achieve a streamlined laboratory pipeline, described as the "assay". This approach minimizes the possibility of identifying highly penetrant mutations in genes unrelated to the patient's phenotype.

1

⇒ガイドラインの運用状況の実態・その他のガイドラインの整備状況は不明

1.4.英国におけるがんのゲノム医療提供体制

加藤規弘先生(国立国際医療研究センター)へのインタビュー結果(1)

- 診療医療(UKGTNにおけるgermline遺伝子検査)
 - UKGTNは、NHS approvedの検査施設で、NHSの国民医療サービスとして遺伝子検査を提供する施設である。
 - UKGTN傘下の検査室は、もとは大病院に併設された検査施設であったが、外部からの委託にも対応できるよう、NHSが価格・品質をチェックし保証しているものである。
 - RGCでは、23地域の検査室で700種類の検査を実施しているというが、すべての施設ですべての検査を実施しているわけではない。
 - UKGTNは、自身のラボで専門外の領域の検査であれば、UKGTN傘下の他のラボに検査を委託できるなど、互助組織のような役割を果たしている。
 - 検査ラボで独自に検査結果のデータを蓄積していることは考えにくいし、施設間で共有しているかもわからない。
 - 検査室が独自にデータを蓄積しているとしても、検査のQuality Controlの観点から、リファレンスするためのもの程度であると考えられる。
 - General Practitionerを受診し、遺伝性疾患が疑われる場合には、遺伝学的検査を受けることになるが、その結果を電子カルテのデータにのせているのかは不明である。Germlineの変異情報は載せていないのではないかと思われる。

1.4.英国におけるがんのゲノム医療提供体制

加藤規弘先生(国立国際医療研究センター)へのインタビュー結果(2)

■ 研究(100k Genomes Project)

- Genomics Englandが主導する100k Genomes Project(100k GP)において、rare diseaseでは、患者に結果を返している。Pilot studyで3,500人程度に対しアノテーションプロバイダ(5社)を提供し、Genomic Medicine Centre(GMC)がauthorizeする形で結果を返している。
- 一方で、cancerについては、何を返すかもはっきりしていないし、IF(偶発的所見)の対処についても決まっていない。(患者に結果を返していない。)
- 100k GPのデータベースでは、rare diseaseについては、130~150の遺伝領域の結果をデフォルトで収集している。
- Cancerについては、どのような遺伝領域の情報や表現型の情報を収集しているか、その内容は不明である。
- Rare diseaseについては、上述の通り、診断基準に合致しないphenotypeと関連する遺伝領域の情報も収集している。未診断の患者は対象外で、あくまでprimaryの病名がついた患者でないと100k GPにエントリーできない。
- 100k GPに参加した患者に対し、ゲノムデータが電子カルテに還元されていても、それは患者に医療として還元するためというよりは、accountability(説明責任)を果たすためである。
- Genomics Englandとは別に、Farr Instituteの臨床試験データベースの中で、ゲノム情報も収集するといった動きもみられる。

1.4.英国におけるがんのゲノム医療提供体制

加藤規弘先生(国立国際医療研究センター)へのインタビュー結果(3)

■ 診療医療と研究の関係

■ RGCとGMCは6~7割がオーバーラップしている。

※Regional Genetic Center(RGC: 地域遺伝センター)...総合診療医(GP)の紹介で通常診療内で検査を提供する地域の検査センター。23施設。

※Genomic Medicine Centre(GMC: ゲノム医療センター)...Genomics England主導の研究プロジェクト100k GPにおける検査拠点。13施設。

■ 英国では病院と検査室を明確に分けている。

■ GMCは、遺伝外来のような位置づけである。患者が100k GPに参加すると、GMCで採血し、バイオサンプルの施設に検体が送付され、Sanger Centerでシーケンシングされる。RGCがこの過程に関与するとすれば、医療現場にレポートとして報告する前に、単一遺伝子検査により結果をconfirmすることが考えられる。(これについても、現状rare diseaseがメインとなるだろう。)

■ 英国における研究活動は、診療とは明確に区別されている。NGSも、それ単独では診断をつけるのに十分なレベルでは読まれていない。

1.4.英国におけるがんのゲノム医療提供体制

加藤規弘先生(国立国際医療研究センター)へのインタビュー結果(4)

■ その他

- Cancer somaticの検査については、遺伝カウンセリングがないまま暗黙のうちに実施されているが、倫理上問題がないかはグレーゾーンである。Germlineを含む複数遺伝子の同時解析が進めば、この問題は大きくなる。
- Rare diseaseの場合は、すでにprimaryの症状で困っている患者であるため、IFの心理的影響もそれほど大きくないと考えられる。しかし、(遺伝性でない)がん患者の場合、controlとしてgermlineをみたためにIFがみつければ、心理的ダメージは大きいと考えられる。
- ロンドン市内では複数の病院が連合になり、検査会社と提携している。(University College London, Kings College London等)GMCもロンドン市内だけで3~4か所存在する。
- 日本では、ある程度高額な医療費を請求されるものの、国立・公立の病院を最初に外来受診することも可能である。一方で、英国ではNHSのサービスを受けようとするれば、最初は必ずGPの受診が求められる。

1.5.英国におけるがんのゲノム医療提供体制

海外視察結果(一部を抜粋)(1)

■ 院内検査等の基準

- UK National External Quality Assessment Service (UK NEQAS) がISO 15189のExternal Quality Assessment (EQA)を提供している。しかしNEQASはほぼgermlineを対象としている。

- Molecular pathology by UK NEQAS

<https://www.ukneqas-molgen.org.uk/molecular-pathology>

- Molecular pathology laboratoryに対するガイダンスが公開されている。

- Cree et al., J. Clin. Pathol 2014 “Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients”

■ 人員と教育

- 英国のOncologistには、Medical Oncologists (MO)とClinical Oncologists (CO)がある。

- MOはbiological drugsなどのがん薬物療法の専門家で、アカデミアのoncologistsの90-95%はMOである。

- COは化学療法と放射線治療の専門家で、放射線治療専門家の方が多い。

- Genetics/genomicsの教育は、それぞれorgan-specific courseの一部として提供されている。

- Cancer Geneticsは家族性腫瘍の専門家であり、MO/COとは別である。

1.5.英国におけるがんのゲノム医療提供体制

海外視察結果(一部を抜粋)(2)

- Somatic遺伝子解析
 - SomaticシーケンシングはWGS/WESではなく、あくまでもad hocにpanelで行っている。
 - Ion Torrent 22 genesやOncoMine(いずれもThermo Fisher Scientific)などを、UK全体で5カ所で行っているという。(必ずしも100,000 Genomes Projectの拠点であるGenomic Medicine Centresではない。)
 - これらの解析では、germlineは見えない。
 - 例えば、大腸がんにはHER2異常が見つかった場合などは、off-label useが必要になるが、actionable mutationが見つかった患者の1/3が臨床試験に登録される。
 - NHSが提供するコンパニオン診断薬は限定的である。
 - ファーマコゲノミクスは、英国ではあまり臨床に普及していない。
- まとめると、somaticのpanel解析は以下のいずれかの枠組みで実施される
 - NHSのサービス下で、コンパニオン診断として実施。
 - 民間企業が支援する臨床試験内で実施。(例えば、Cancer Research UK Stratified Medicine Programme 2内のThe National Lung Matrix Trial)
 - 自己負担・民間保険の中で実施。(民間保険は、多国籍企業が職員への福利厚生として提供しているか、または外国人の富裕層が加入している。)

1.6.英国における臨床試験プログラム

- Cancer Research UK Stratified Medicine Programme2 (CRUK SMP2)
 - CRUKが中心となり実施する、NGSを用いたターゲットシーケンシングの結果をもとにした臨床試験。

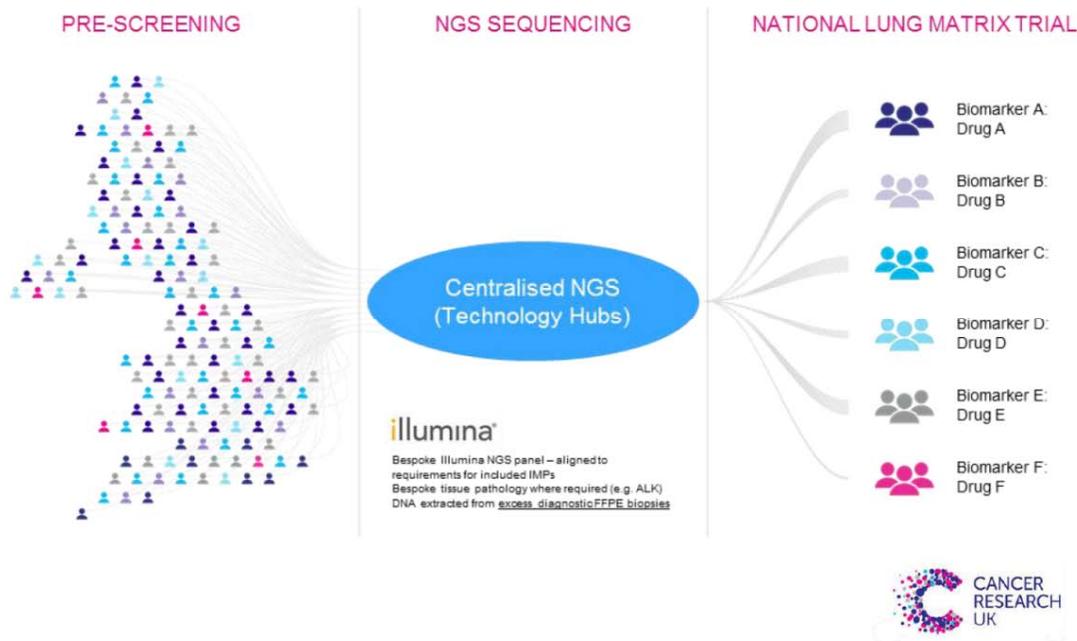
CRUK Stratified Medicine – Part 2 (SMP2)

Partners with the National Lung MATRIX Trial to take the concept further to clinical trials...

- Leveraging Strategic Partnerships



- To deliver a Nationwide clinical trial for lung cancer (UK – 45,000/yr)



12

出所) The CRUK Stratified Medicine Programme - CREATING A PARADIGM SHIFT IN TARGETED CANCER CLINICAL TRIALS
 (http://ccb.ncri.org.uk/wp-content/uploads/2014/04/CRUK-Stratified-Medicine-Programme_Rowena-Sharpe1.pdf)

1.6.英国における臨床試験プログラム

- Cancer Research UK Stratified Medicine Programme2 (CRUK SMP2)
 - 非小細胞肺癌患者を対象に、28遺伝子のパネルによるスクリーニングを実施。

CRUK SMP2 takes advantage of current NHS pathology pathways to deliver high quality targeted sequencing

Key Design Features

- 2,000 NSCLC screened per year across >70 NHS Trusts (at diagnosis)
- Testing carried out during 1st line therapy, with result embedded in EPR at progression
- Excess DNA from diagnostic biopsies is utilised for testing.
- Only 50ng of extracted DNA is required for testing.
- A repeat biopsy may be performed in the event of a fail/TKI as 1st line therapy
- The 28-gene panel was designed for clinical utility – all regions are relevant for trial entry
- Monthly progress reports and in depth quarterly audits allow improvements to be implemented.

illumina®

AKT1	CDK2	HRAS	PTEN
ALK	CDK4	KRAS	RB1
BRAF	CDKN2A	MET	RET
CCND1	EGFR	NF1	ROS1
CCND2	FGFR2	NRAS	STK11
CCND3	FGFR3	NTRK1	TSC1
CCNE1	HER2	PIK3CA	TSC2

The panel assesses small point mutations, copy number variants, large structural rearrangements and wild type.



1.6.英国における臨床試験プログラム

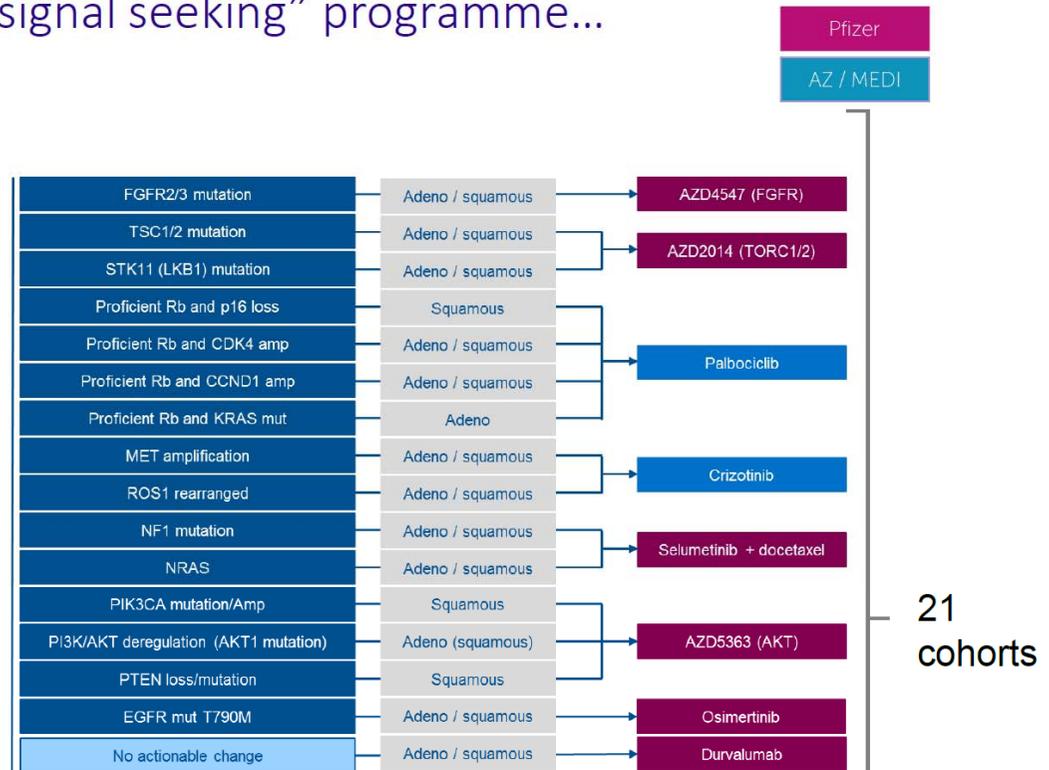
■ Cancer Research UK Stratified Medicine Programme2 (CRUK SMP2)

- スクリーニングの結果に応じ、患者はthe National Lung MATRIX Trialに登録される。

The National Lung MATRIX Trial

Is designed as a rolling early-phase “signal seeking” programme...

- 2nd line trial is a Phase IIa, single arm, 2-stage Bayesian design (n=30 pts per arm), with ORR and PFS endpoints
- Mono-therapy (combinations possible with dose/schedule)
- Modular design under over-arching protocol to allow drop-in/drop-out
- Single National overarching protocol, single regulatory submission
- Longitudinal circulating tumour DNA analysis



21 cohorts



2. 仏国

- がんのゲノム医療提供体制の概要
- がんのゲノム医療提供体制 (germline)
- がんのゲノム医療提供体制 (somatic)
- NGSを用いたターゲットシーケンスの通常診療実装に向けた取り組み 等

2. 仏国

2.0. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制の概要	37
2.1.1. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制 (germline)	38
2.1.2. 仏国におけるがんのゲノム医療の実施状況 (germline)	41
2.1.3. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制基準 (germline)	46
2.2.1. 仏国におけるコンパニオン診断薬の費用負担スキーム	49
2.2.2. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制 (somatic)	51
2.2.3. 仏国におけるがんのゲノム医療提供内容 (somatic)	52
2.2.4. 仏国におけるがんのゲノム医療の実施状況 (somatic)	56
2.2.5. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制基準 (somatic)	58
2.3. 仏国におけるNGSを用いたターゲットシーケンスの通常診療実装に向けた取り組み	60
2.4. 仏国における臨床試験プログラム	63
2.5. 海外メール問い合わせ結果 (INCa)	65
2.6. 海外視察結果 (一部を抜粋)	72
2.7. 仏国における大規模シーケンスの通常診療実装に向けた取り組み	74
2.8. 仏国におけるがん領域のトランスレーショナル・リサーチ	77

2.0.仏国におけるがんのゲノム医療提供体制の概要

分類	状況
診療医療	<ul style="list-style-type: none"> ● Institut National Du Cancer (INCa) がファンディングする形で、仏国全土でがん領域の遺伝子検査を提供している。
生殖細胞系列 (germline)	<ul style="list-style-type: none"> ● 仏国全土に130の遺伝子カウンセリング施設が存在する。これらのカウンセリングを受診後、25か所存在する oncogenetics laboratories にて遺伝子検査を受けることができる。
体細胞 (somatic)	<ul style="list-style-type: none"> ● 仏国全土に28か所の molecular genetics centres が存在し、遺伝子検査を提供している。
NGS解析 (targeted NGS)	<ul style="list-style-type: none"> ● 2016年までにNGS解析パネル用いた検査を上記すべての germline, somatic の検査施設に配置することを目標に、段階的に導入が進められている。
WGS/WES	<ul style="list-style-type: none"> ● Genomic medicine France 2025の中で、全国的なWGS/WES能力を有する基盤と、臨床情報を含むデータベースの構築が計画されている。
臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> ● le programme AcSéでは、パネル遺伝子解析を実施し、フェーズ II 臨床試験として off label の標的治療へのアクセスを提供している。 ● その他、遺伝子パネルによるNGS解析を含む臨床試験として、SHIVA, MOSCATO, PROFILER 等がある。

2.1.1. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制 (germline)

- Oncogenetics laboratoriesが遺伝カウンセリングにより処方されたgermlineの遺伝子検査を提供している。
- 仏国全土で139の遺伝カウンセリング施設と、25のoncogenetics laboratoriesが設置されている。(2016年)
- 提供内容:
 - 遺伝的素因の検査 (genetic predisposition)
 - 治療 (PARP inhibitorsによる)
 - 乳がん・卵巣がん、およびリンチ症候群の検査を中心に実施
- 2003年から2014年で、全種類の検査合計で、145,888の発端患者 (index cases) および61,434の血縁者 (relatives) が検査を受けた。

2.1.1. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制 (germline)

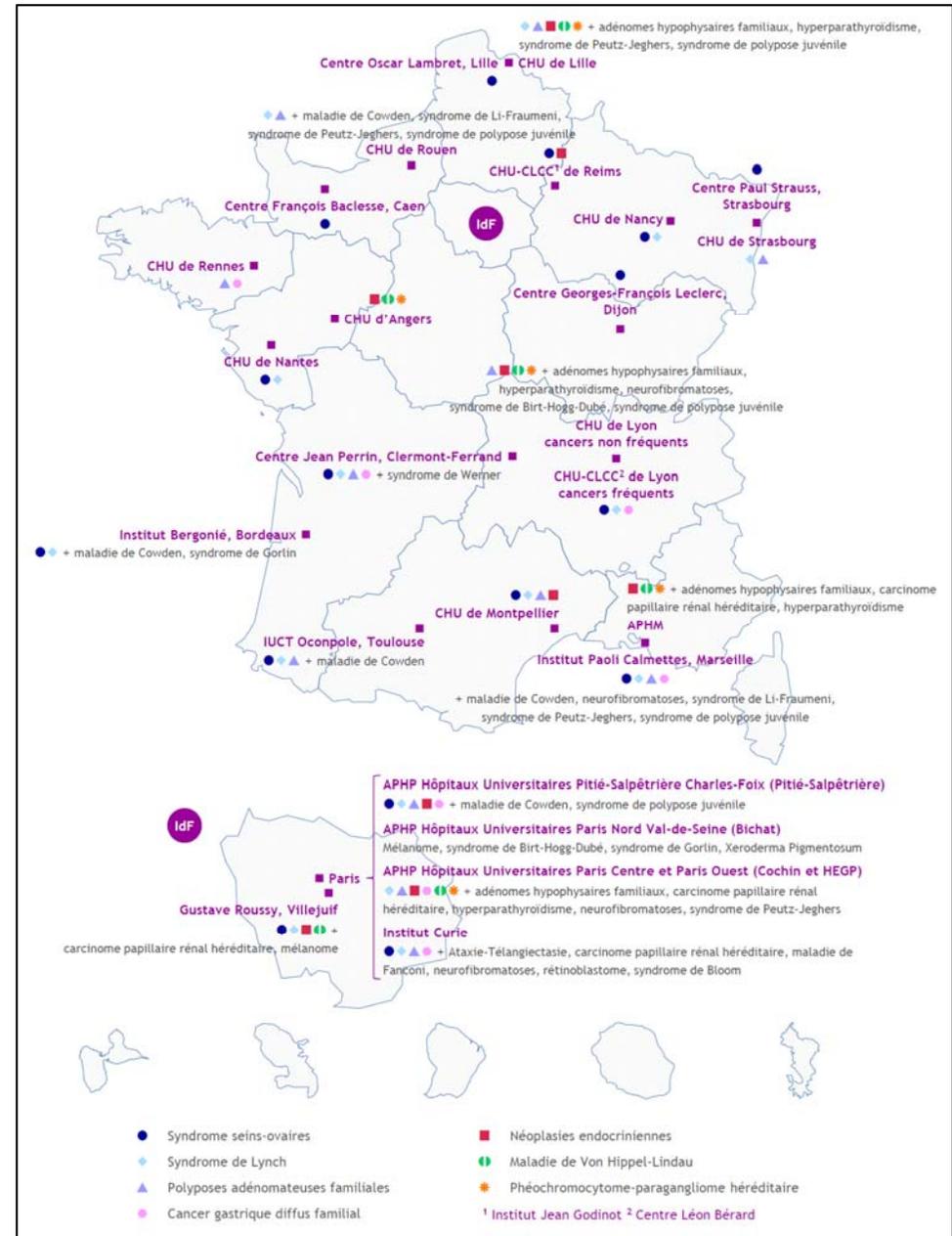
- 139 genetic counseling sites in 94 cities (2016年)
- 81の主なカウンセリング施設と58の高度なカウンセリング施設からなる。



出所) Le dispositif national d'oncogénétique (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>)

2.1.1. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制 (germline)

- 25 laboratories for genetic testing (2016年)
- Oncogenetics laboratoriesでは、乳がん・卵巣がん (BRCA) およびリンチ症候群 (MMR) を中心に検査を提供している。
- 各施設ごとに提供内容は異なる。

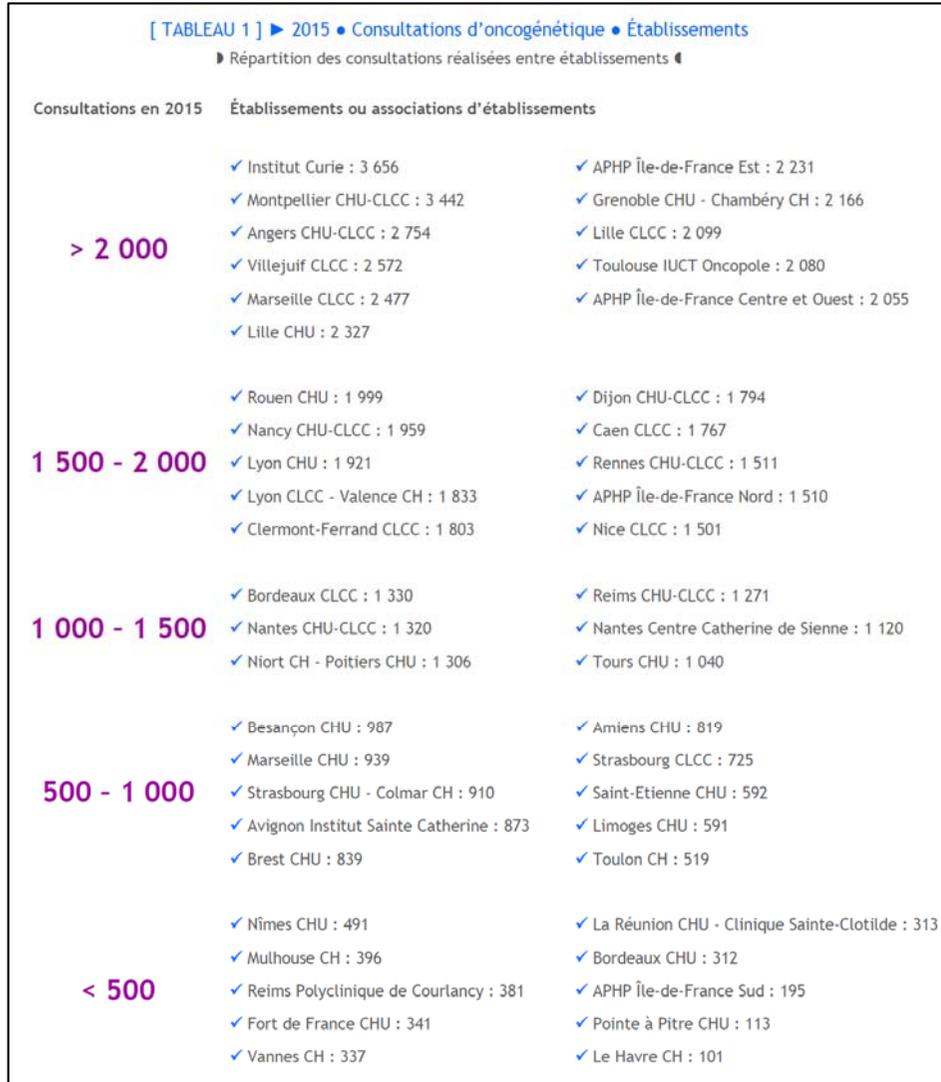


出所) Le dispositif national d'oncogénétique (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>)

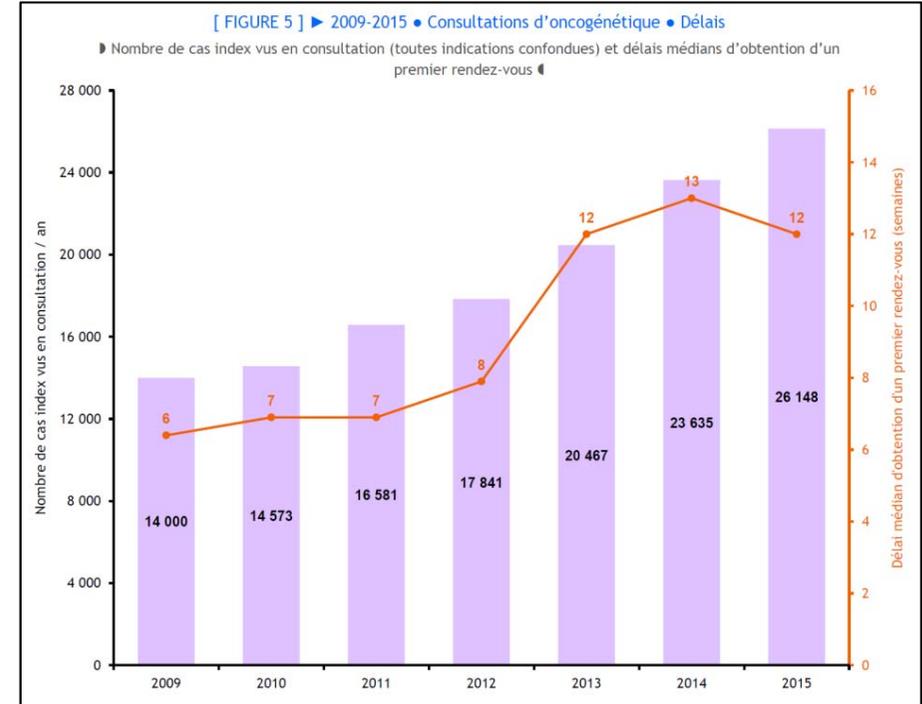
2.1.2. 仏国におけるがんのゲノム医療の実施状況 (germline)

■ 遺伝カウンセリングの実施状況 (2015年)

主な施設ごとの遺伝カウンセリング実施数



全体の遺伝カウンセリングの実施件数と最初のアポイント取得までの時間



- 遺伝カウンセリングの受診はすべての疾患の合計で26,148件で、過去最多であった。
- 2015年にindex caseで遺伝カウンセリングのアポイントを取得するまでの時間は12週間(中央値)であった。
- 同時に、relativeは7週間(中央値)でカウンセリングを受けていた。

出所) Oncogénétique en 2015 - Consultations et laboratoires (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>)

2.1.2. 仏国におけるがんのゲノム医療の実施状況 (germline)

■ Oncogenetics laboratoriesで実施された主なgermline検査 (2015年)

[TABLEAU 2] ▶ 2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Prédipositions

GÈNES Nom du (des) gène(s) directement lié(s) à la prédisposition mentionnée et ayant donné lieu à la rédaction d'un compte rendu diagnostique en 2015

CI + Cas index identifiés en 2015 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s) (MP ou RGT)

APP + Apparentés identifiés en 2015 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s) (MP ou RGT)

PRÉDISPOSITIONS	GÈNES	CI +	APP +
● SYNDROME SEINS-OVAIRES (comprenant les cancers de l'ovaire isolés)	<i>BRCA1</i>	847	1 181
	<i>BRCA2</i>	729	1 092
	<i>PALB2</i>	24	4
	<i>RAD51</i>	10	7
◆ SYNDROME DE LYNCH	<i>MLH1</i>	85	179
	<i>MSH2</i>	153	264
	<i>MSH6</i>	79	118
	<i>PMS2</i>	49	54
	<i>EPCAM</i>	5	6
	AUTRES *	6	5
▲ POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES	<i>APC</i>	85	163
	<i>MUTYH</i>	55 ^{BI} 59 ^{MONO}	29 ^{BI} 91 ^{MONO}
● CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL	<i>CDH1</i>	17	23
■ NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES	<i>MEN1</i>	71	66
	<i>RET</i>	38	89
	<i>CDKN1B</i>	2	0
● MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU	<i>VHL</i>	59	37
* PHÉOCHROMOCYTOME PARANGLIOME HÉRÉDITAIRE	<i>SDH</i>	98	110
	<i>TMEM127</i>	2	3
	<i>MAX</i>	1	2
	<i>EPAS1</i>	1	1
ADÉNOMES HYPOPHYSIAIRES FAMILIAUX	<i>AIP</i>	11	7
ATAXIE-TÉLANGIECTASIE	<i>ATM</i>	10 ^{BI} 2 ^{MONO}	1 ^{BI} 5 ^{MONO}
	<i>FH</i>	10	18

PRÉDISPOSITIONS	GÈNES	CI +	APP +
HYPERPARATHYROÏDISME	<i>CDC73</i>	13	8
	<i>CASR</i>	8	0
MALADIE DE COWDEN	<i>PTEN</i>	18	19
	<i>PIK3CA</i>	2	0
MALADIE DE FANCONI	<i>FANC</i>	10 ^{BI} 7 ^{MONO}	1 ^{BI} 10 ^{MONO}
	<i>CDKN2A</i>	16	22
MÉLANOME MALIN FAMILIAL	<i>MITF</i>	7	0
	<i>BAP1</i>	3	3
	<i>CDK4</i>	1	0
NEUROFIBROMATOSES	<i>NF1</i>	443	85
	<i>NF2</i>	40	11
	<i>LZTR1</i>	30	0
	<i>SMARCB1</i>	8	0
	<i>SPRED1</i>	7	1
RÉTINOBLASTOME	<i>RB1</i>	30	13
SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ	<i>FLCN</i>	55	34
SYNDROME DE BLOOM	<i>BLM</i>	2 ^{BI} 1 ^{MONO}	1 ^{BI} 1 ^{MONO}
SYNDROME DE CARNEY	<i>PRKAR1A</i>	6	8
SYNDROME DE GORLIN	<i>PTCH1</i>	22	12
SYNDROME DE LI-FRAUMENI	<i>TP53</i>	40	32
SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS	<i>STK11</i>	17	7
SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE	<i>BMPR1A</i>	8	4
	<i>SMAD4</i>	3	7
XERODERMA PIGMENTOSUM	<i>XP</i>	2 ^{BI} 3 ^{MONO}	0 ^{BI} 8 ^{MONO}
		3 310	3 842

^{BI} Cas index ou apparentés porteurs de mutations bi-alléliques

^{MONO} Cas index ou apparentés porteurs d'une mutation mono-allélique

* Hyperméthylation constitutionnelle du promoteur du gène *MLH1* notamment

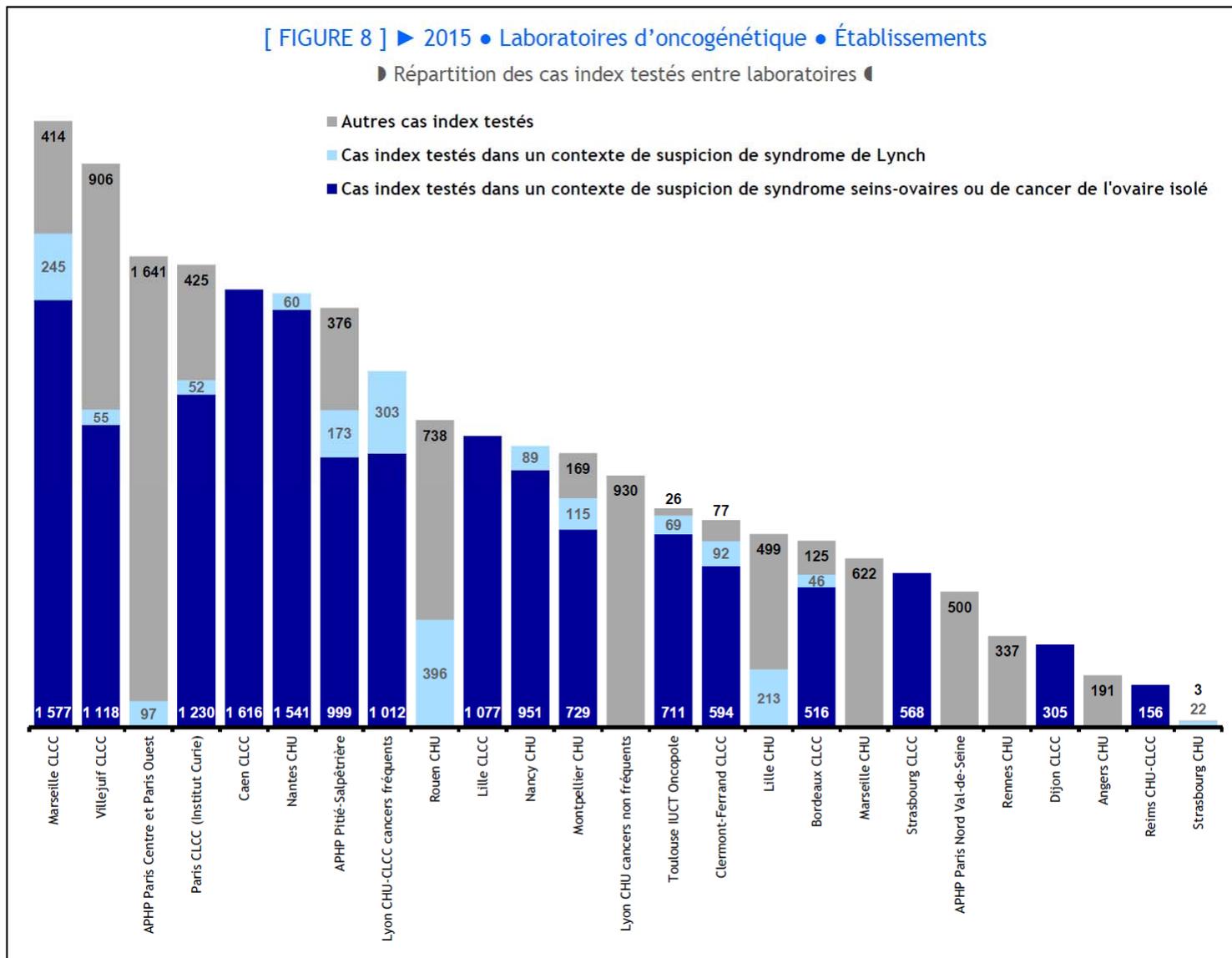
※CI+ : 陽性の
index cases

APP+ : 陽性の
relatives

出所) Oncogénétique en 2015 - Consultations et laboratoires (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>)

2.1.2. 仏国におけるがんのゲノム医療の実施状況 (germline)

■ Oncogenetics laboratories別のindex caseの実施数 (2015年)



※凡例

- 灰色: その他の検査
- 水色: リンチ症候群のために実施された検査
- 青色: 乳がん・卵巣がんまたは卵巣がん単独のために実施された検査

出所) Oncogénétique en 2015 - Consultations et laboratoires (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>)

2.1.2. 仏国におけるがんのゲノム医療の実施状況 (germline)

- Oncogenetics laboratoriesにNGSが導入されている。2015年の状況は以下の通り。
 - 17の検査ラボが診断目的で年間を通してNGSを利用した。
 - 5の検査ラボが開発段階を経てNGSを通常診療で利用するようになった。
 - 3の検査ラボで導入段階である。
 - 2015年に検査を受けたindex cases 24,706件のうち、73% (17,912件) がNGSにアクセスした。
 - 乳がん・卵巣がんについては、2014年から7つの検査ラボがNGSを通常診療で利用している。全体の実施数は、2014年の6,069件から2015年の7,158件に増加した。(下表)

- 2014年、2015年の乳がん・卵巣がんのindex caseにおけるNGS利用検査の実施数と、結果が出るまでの時間(週)

[TABLEAU 3] ▶ 2014-2015 • Laboratoires d'oncogénétique • Tests génétiques et délais

▶ Nombre de ces index testés et délais de réponse de la part des laboratoires ayant utilisé le NGS en routine clinique tout au long des années 2014 et 2015 ◀

	Cas index testés dans un contexte de syndrome seins-ovaires		Délais de rendu du résultat (semaines)			
	2014	2015	2014	2015		
Caen CLCC	1 443	↑	1 616	8	↓	5
Nantes CHU	1 154	↑	1 541	47	↓	40
Institut Curie	1 183	≈	1 230	10	↗	15
APHP La Pitié-Salpêtrière	929	↑	999	20	↓	17
Nancy CHU	572	↑	951	59	↓	52
Bordeaux CLCC	442	↑	516	32	≈	30
Dijon CLCC	346	↓	305	45	=	45

出所) Oncogénétique en 2015 - Consultations et laboratoires (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>)

2.1.2. 仏国におけるがんのゲノム医療の実施状況 (germline)

- 2014年にフランス全土で実施された oncogenetics consultationによる遺伝カウンセリング、25 oncogenetics laboratoriesによる遺伝子検査の実施数と特定されたキャリアの数

		N
oncogenetics consultation		56,897
oncogenetics laboratories	index cases (carrier)	20,845 (2,863)
	related cases (carrier)	9,005 (3,661)

- 2003- 2014年の12年間でフランス全土で特定されたキャリアの数

	N
index and related cases, carrying a mutation predisposing hereditary to cancer	49,518
BRCA mutation	20,737
MMR or EPCAM mutations	7,405
APC mutation	2,565
bi-allelic mutations in the MUTYH gene (2009-)	509

2.1.3.仏国におけるがんのゲノム医療提供体制基準 (germline)

- 医療目的に主にgermlineの遺伝子検査を対象に、実施基準 “Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal)” が規定されている。

	項目	内容
①	院内検査等の基準	<ul style="list-style-type: none"> ■ 医療目的に個人の遺伝的特徴の検査またはDNAフィンガープリント法による個人識別を実施する検査室は、すべてのbiology laboratoriesに求められる認証評価に加え、地域保健機関 (Agences Régionales de Santé: ARS) の認可を受けなければならない。 ■ すべての臨床生物学検査室 (les laboratoires de biologie médicale (LBM)) は、2020年までに、実施するすべての活動において、ISO 15189に準拠することが、仏国の認定 (accreditation) 機関であるCOFRACから求められている。
②	検査結果を解析・解釈し、主治医に報告する体制基準	<ul style="list-style-type: none"> ■ 検査結果を検証する者は、Agence de la biomédecineから認可を得なければならない。認可は5年ごとに更新されなければならない。 ■ 結果の解釈は、認可された者により実施され、遺伝子検査の分析および処方 の枠組みの中で提供された情報に基づいて行われる。
③	遺伝学的検査前後の患者・家族への説明体制基準	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子検査を処方する者について規定されている。 ■ 検査前後の説明、偶発的所見・二次的所見への対応について規定されている。
④	データベース構築体制基準	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特記事項なし

※Paediatricsについては、特に言及されていない。

出所) Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal)
 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf)
 Actualités de la section Santé humaine (<https://www.cofrac.fr/fr/activites/sante.php>)

2.1.3. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制基準 (germline)

- 仏国における検査前後の患者・家族への説明体制基準 (偶発的・二次的所見対応を含む)
 - 遺伝子検査を処方する者 (prescripteur)
 - 遺伝専門医 (médecin généticien)
 - 遺伝学に適切な医師 (médecin qualifié en génétique) に従事している遺伝カウンセラー (conseiller en génétique)
 - 遺伝専門でない医師で、臨床状況 (疾患、治療管理) および家族との関係を理解しており、結果を解釈できる者 (臨床遺伝学チーム (équipe de génétique clinique) と連携しなければならない)
 - 検査前の説明
 - 情報は、疾患とその遺伝的側面を熟知している医師 (praticien) によって、個人相談の中で提供され、本人が詳細な情報を得た上で意思決定ができるようにしなければならない。
 - 提供されるべき情報について示されている。
 - 文書による同意は遺伝子検査の前に自由で、内容を熟知し、特別かついつでも取り消し可能な形で行われなければならない。
 - 同意取得の内容等について示されている。

出所) Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal)

(http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf)

2.1.3. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制基準 (germline)

- 仏国における検査前後の患者・家族への説明体制基準 (偶発的・二次的所見対応を含む)
 - 検査後の説明
 - 遺伝子検査の結果は検査室から直接患者に伝えられるべきではなく、処方した者から伝えられるべきである。
 - 結果の情報に含まれるべき内容について示されている。
 - 偶発的所見・二次的所見への対応
 - 処方された以外の疾患に関する、望ましくない検査結果が得られる可能性について、患者は事前に情報を提供されなければならない。患者は、これらの検査結果を知るか否かを選択しなければならない。
 - 臨床的有用性が既知のバリエーション (Variant ayant une conséquence clinique connue) だが、処方された適応症に関連がない結果については、遺伝カウンセリングや治療を含めた予防的手段を講じる遺伝的異常が診断された場合、個人が希望していれば、その結果は検査室のレポートで言及される。
 - 検査室のレポートに含まれるべき内容について示されている。

2.2.1. 仏国におけるコンパニオン診断薬の費用負担スキーム

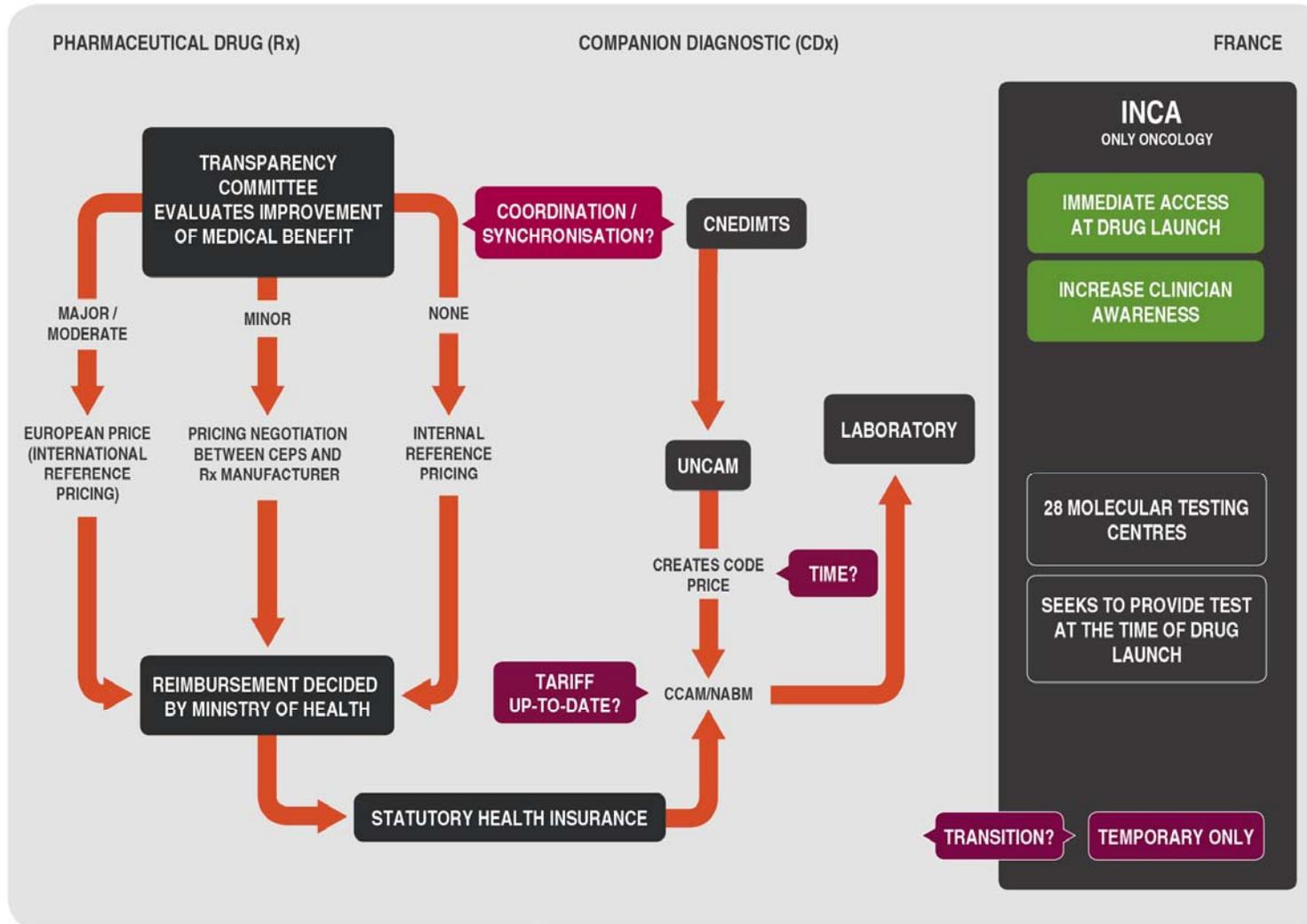
- コンパニオン診断薬が償還に至るプロセス(2014年11月時点)
 - 一般の医薬品は医療ベネフィットにより3段階で評価される。
 - コンパニオン診断薬は医療材料・医療技術評価委員会(CNEDI-MTS)が評価、全国医療保険金庫連合(UNCAM)が価格を検討する。
 - がん領域のコンパニオン診断薬については、暫定的にINCaの予算で賄われており、28のmolecular genetics centresにて提供されている。INCaは厚生省(Ministry of Health)及び民間企業からファンドを得ている。医薬品の販売と同時に対応するコンパニオン診断検査の提供を可能としている。

- 病理学者はmolecular genetics centresに検体を送付することでINCaから償還を受ける。Molecular genetics centresは、INCaから直接ファンドを受けている。
- その他、いくつかの院内検査については、別のファンディングスキームが存在する。
- コンパニオン診断薬と関連する医薬品の数が増加しているため、INCaがすべてのコンパニオン診断薬を支援することは、資金面で限界が生じるとみられている。そのため、INCaによる支援を通常のファンディングスキームに移行することが検討課題となっている。

2.2.1. 仏国におけるコンパニオン診断薬の費用負担スキーム

■ コンパニオン診断薬が償還に至るプロセス(2014年11月時点)

仏国におけるコンパニオン診断薬の評価、費用負担スキーム



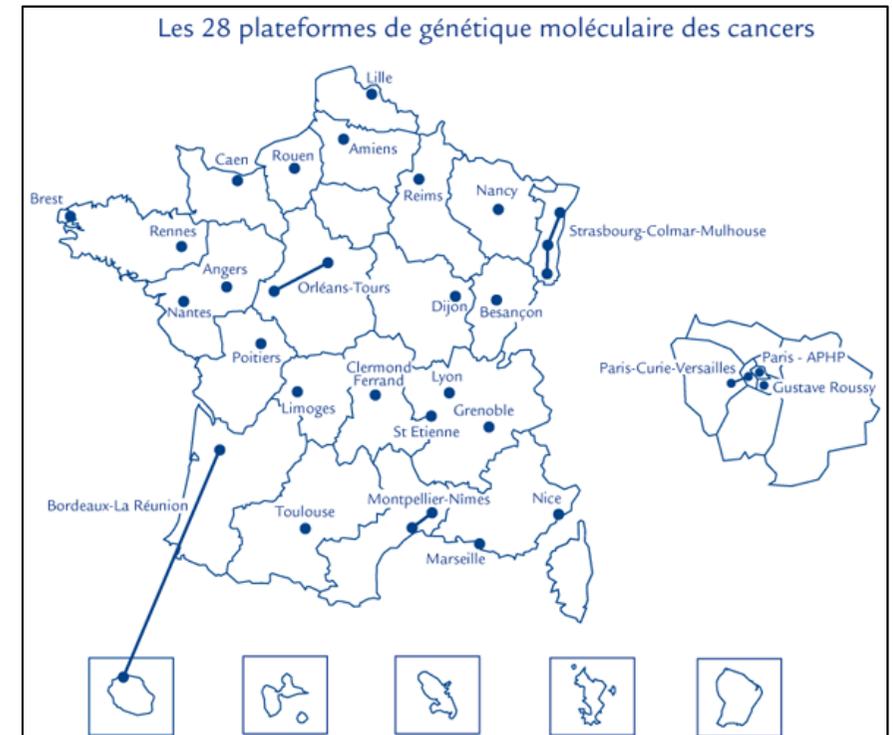
- 医薬品とコンパニオン診断薬のそれぞれにおいて保険償還の可否を評価するスキームがあるが、評価プロセスが明確に分かれており、両者の承認時期のずれなどが指摘されている。
- がん領域では、INCaが患者の診断薬アクセスへのギャップを解消している。
- しかしこの支援も暫定的なものであり、通常の保険償還システムへの移行が検討されている。

出所) PERSONALISED MEDICINE IN EUROPE – Enhancing Patient Access to Pharmaceutical Drug-Diagnostic Companion Products
<http://www.epemed.org/online/www/content2/104/107/910/pagecontent2/4339/791/ENG/EpemedWhitePaperNOV14.pdf>;

2.2.2. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制 (somatic)

- molecular genetics centresが、somaticの遺伝子検査を提供している。
- 提供内容:
 - 診断/ 予測/ 治療
 - 通院中の医療機関(公立病院、私立病院等)に関わらず、あらゆる患者に高品質の白血病、固形がんを対象に含めた分子検査を提供
- 28 regional centres
 - 地域の組織で、大学病院およびがんセンターに所属する複数の検査室と提携している。
 - 病理学者および生物学者と協力関係にある
- 2014年には、70,000人のがん患者が111,500の分子予測検査を受けた。
- 2016年までにすべての検査室はISO 15189認証を取得することが求められている。

28 molecular genetics centres



出所) Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>)

Nowak et al., *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012

2.2.3. 仏国におけるがんのゲノム医療提供内容 (somatic)

- molecular genetics centresで提供されている60のsomatic 遺伝子検査の一覧(2017年1月時点)
 - 分子標的薬の効果を予測するバイオマーカー

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
Cancer du sein	Amplification de HER2	Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant dans le cancer du sein précoce Prescription du pertuzumab en association avec trastuzumab et docetaxel dans le cancer du sein métastatique Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique
Cancer gastrique	Amplification de HER2	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique
Cancer colorectal métastatique	Mutations de KRAS Mutations de NRAS Mutations de BRAF	Prescription du panitumumab et du cetuximab dans les cancers colorectaux ne présentant pas de mutation de KRAS ou NRAS
GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumor)	Mutation de KIT Mutation de PDGFRA	Prescription d'imatinib Prescription d'imatinib
Cancer du poumon	Mutations d'EGFR	Prescription du gefitinib, d'erlotinib, d'afatinib ou d'osimertinib
	Translocations d'ALK	Prescription de crizotinib ou de céritinib
	Translocation de ROS1	Prescription de crizotinib
	Mutations de KRAS	
	Mutations de BRAF Mutations de PI3KCA Mutations de HER2	
Mélanome	Mutations de BRAF	Prescription de vemurafenib, de dabrafenib, de cobimetinib ou de trametinib
	Mutations de KIT	
	Mutations de NRAS	
Glioblastome	Méthylation de MGMT	Sensibilité au temozolomide
Leucémie myéloïde chronique (LMC) /	Translocation de BCR-ABL au diagnostic	Prescription d'imatinib ou de nilotinib en 1re ligne de traitement.
Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	Détection de BCR-ABL pour le suivi de la maladie résiduelle	Résistance à l'imatinib/prescription de dasatinib, de bosutinib ou de ponatinib en 2e ou 3e ligne.
	Mutation d'ABL	
Leucémie lymphoïde chronique	Délétion 17p	
	Mutation de TP53	Prescription d'idelalisib

出所) Liste des tests de génétique somatique réalisés par les plateformes de génétique moléculaire des cancers

(<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Les-tests-de-genetique-somatique/Liste-des-tests-de-genetique-somatique-realises-par-les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers>)

2.2.3. 仏国におけるがんのゲノム医療提供内容 (somatic)

■ molecular genetics centresで提供されている60のsomatic 遺伝子検査の一覧(2017年1月時点)

■ 診断プロセスをガイドするバイオマーカー

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
Suspicion de syndrome myéloprolifératif	Mutation JAK2 V617F Quantification JAK2	Diagnostic différentiel
Syndrome de Lynch	Instabilité des microsatellites Méthylation du promoteur de MLH1 Mutation de BRAF	Suspicion de forme héréditaire de cancer

■ 臨床上、形態学的、生物学的パラメーターを補い診断を助けるバイオマーカー

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
Hémopathies	Caryotype	Aide au diagnostic/ classification en sous-types
Lymphomes non hodgkiniens	Anomalies chromosomiques spécifiques Quantification cycline D1	Aide au diagnostic/ classification en sous-types
Sarcomes	Amplification de MDM2/CDK4 Translocations diverses	Aide au diagnostic/ classification en sous-types
Gliomes	Codélétion 1p/19q Mutations IDH 1 et 2	Aide au diagnostic/ classification en sous-types
Lymphomes non hodgkiniens	Clonalité B/T	diagnostic lymphome/ lymphoprolifération réactionnelle

出所) Liste des tests de génétique somatique réalisés par les plateformes de génétique moléculaire des cancers
(<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Les-tests-de-genetique-somatique/Liste-des-tests-de-genetique-somatique-realises-par-les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers>)

2.2.3. 仏国におけるがんのゲノム医療提供内容 (somatic)

■ molecular genetics centresで提供されている60のsomatic 遺伝子検査の一覧(2017年1月時点)

■ 患者の治療方針に関わる予後予測マーカー

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Anomalies chromosomiques Mutation IgVH	Participe à l'orientation du traitement
Myélome multiple	Anomalies chromosomiques	Participe à l'orientation du traitement
Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)	Mutations de FLT3, NPM et CEBPA	Participe à l'orientation du traitement
Neuroblastome	amplification de MYCN	Participe à l'orientation du traitement

■ 残余疾患のフォローアップマーカー

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
LAL/LAM	Quantification de transcrits de fusion	Suivi de la maladie
	Quantification d'anomalies chromosomiques	
	Quantification WT1	
LAL	Quantification du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig	Suivi de la maladie résiduelle
	Clonalité B/T	
Allogreffe de moelle pour les hémopathies	Chimérisme postgreffe	Suivi de la prise de greffe et du rejet

出所) Liste des tests de génétique somatique réalisés par les plateformes de génétique moléculaire des cancers
(<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Les-tests-de-genetique-somatique/Liste-des-tests-de-genetique-somatique-realises-par-les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers>)

2.2.3. 仏国におけるがんのゲノム医療提供内容 (somatic)

■ molecular genetics centresで提供されている検査(2014年)

[Tableau 16] Récapitulatif des tests réalisés par les plateformes de génétique moléculaire des cancers

Localisation tumorale	Biomarqueur	Thérapies ciblées associées
Cancer du sein	Amplification <i>HER2</i>	trastuzumab, lapatinib
Cancer de l'estomac	Amplification <i>HER2</i>	trastuzumab
Cancer colorectal	Mutations <i>RAS</i> Mutations de <i>BRAF</i>	panitumumab, cetuximab
GIST	Mutations <i>KIT</i> et <i>PDGFRA</i>	imatinib
Syndrome de Lynch (HNPCC)	TEST MSI Méthylation <i>MLH1</i>	
Mélanome	Mutations de <i>BRAF</i> Mutations de <i>KIT</i> et <i>NRAS</i>	vemurefenib, dabrafenib, trametinib
Cancer du poumon	Mutations <i>EGFR</i> Translocation <i>ALK</i> Translocation <i>ROS1</i> Mutations <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>HER2</i> , <i>PI3KCA</i>	gefitinib, erlotinib, afatinib crizotinib
Sarcomes	Anomalies chromosomiques Amplification <i>MDM2/CDK4</i>	
Tumeurs cérébrales	Amplification <i>MYCN</i> Codéletion 1p/19q Mutations <i>IDH 1</i> et <i>2</i> Méthylation de <i>MGMT</i>	
Leucémie myéloïde chronique [LMC]	Détection et quantifications de <i>BCR-ABL</i> Mutations <i>ABL</i> Anomalies chromosomiques	imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
Leucémie aiguë lymphoblastique [LAL] / Leucémie aiguë myéloïde [LAM]	Anomalies chromosomiques Mutations <i>FLT3</i> , <i>NPM</i> , <i>CEBPA</i> Quantification <i>WT1</i>	
Leucémie aiguë lymphoblastique [LAL]	Clonalité B/T Quantification IGH - TCR	
Leucémie lymphoïde chronique [LLC]	Anomalies chromosomiques Mutations IgVH et <i>TP53</i>	
Syndrome lymphoprolifératif [SMP]	Mutations <i>JAK2</i> , <i>MPL</i> , <i>CALR</i> et <i>ASXL1</i> Quantification <i>JAK2</i>	
Syndrome myélodysplasique [SMD]	Anomalies chromosomiques	
Myélome multiple	Anomalies chromosomiques	
Lymphomes non hodgkiniens	Anomalies chromosomiques Quantification cycline D1 Clonalité B/T	
Hémopathies	Chimérisme post-greffe	

Source: INCa 2015

2.2.4. 仏国におけるがんのゲノム医療の実施状況 (somatic)

■ molecular genetics centresで提供されている検査の実施数(2014年まで)

[Tableau 17] Nombre de tests selon la localisation cancéreuse en relation avec les thérapies ciblées depuis 2007

Localisation cancéreuse	Nombre de personnes	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Leucémie myéloïde chronique/leucémie aiguë lymphoïde	Détection BCR-ABL hors caryotype standard		6 171	6 235	6 569	6 497	6 559	6 750	7 505
	Quantification BCR-ABL	6 700 [19 717*]	7 410 [20 751*]	8 196 [22 128*]	11 014 [23 849*]	13 757 [28 607*]	13 841 [29 765*]	14 050 [32 396*]	14 489 [35 470*]
	Mutations ABL		856	888	950	861	836	861	785
GIST**	Mutations cKIT	701	831	829	982	944	925	1 105	1 189
	Mutations PDGFRA	701	784	770	891	880	860	1 005	1 004
Cancer du sein	Amplification HER 2		5 416	6 748	7 798	8 545	8 853	8 924	8 866
Cancer de l'estomac	Amplification HER 2		/	65	330	443	648	709	809
Cancer colorectal	Mutations KRAS	1 100	10 012	17 246	16 581	17 003	18 568	19 347	22 011
Cancer du poumon	Mutations EGFR		1 269	2 667	16 834	20 750	22 359	23 336	24 558
	Translocation d'ALK					4 543	13 891	18 861	21 183
	Translocation ROS1								5 414
Mélanome	Mutation du BRAF				651	3 479	4 629	5 026	5 534

* Nombre de tests.

** GIST: tumeurs stromales gastro-intestinales.

Source: Activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire 2007 à 2014. Traitement: INCa 2014

2.2.4. 仏国におけるがんのゲノム医療の実施状況 (somatic)

- molecular genetics centresで実施された分子標的薬の効果を予測するバイオマーカー検査の実施数と陽性の割合 (2014年)

TABLEAU 4 Nombre de recherches de marqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie ciblée, réalisés par les plateformes en 2014

PATHOLOGIE	BIOMARQUEUR	NOMBRE DE PATIENTS TESTÉS	POURCENTAGE DE TESTS POSITIFS ⁶ »	THÉRAPIES CIBLÉES ASSOCIÉES
Cancer du sein	Amplification d' <i>HER2</i>	8 866	18,4 %	Trastuzumab Pertuzumab Lapatinib
Cancer de l'estomac	Amplification d' <i>HER2</i>	814	18,2 %	Trastuzumab
Cancer colorectal	Mutations de <i>KRAS</i>	22 011	44,2 %	Panitumumab Cetuximab
	Mutations de <i>NRAS</i>	18 085	4,7 %	
GIST	Mutations de <i>KIT</i>	1 189	61,6 %	Imatinib
	Mutations de <i>PDGFRA</i>	1 004	17,4 %	
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	24 558	10,5 %	Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib
	Translocation d' <i>ALK</i>	21 183	3,2 %	Crizotinib Ceritinib
	Translocation de <i>ROS1</i>	5 414	1,3 %	Crizotinib
Mélanome	Mutation de <i>BRAF V600</i>	5 534	34,8 %	Vemurafenib Dabrafenib Cobimetinib Trametinib
Leucémies	Détection de <i>BCR-ABL</i>	7 453	16,6 %	Imatinib Dasatinib Nilotinib
	Mutations d' <i>ABL</i>	785	21,5 %	Bosutinib Ponatinib

出所) Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux (<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>)

2.2.5.仏国におけるがんのゲノム医療提供体制基準 (somatic)

- INCaは、分子検査を実施する条件や検査の処方・結果報告の方法等を記載したグッドプラクティスガイドラインの発行に貢献している。
- これらは、2020年までに義務化されるISO15189の基準に準ずるかたちで作成されている。
- 仏国認定委員会 (Comité français d'accréditation: COFRAC) のレビュアーが参照するガイドラインであり、検査室は、somatic遺伝子検査の認証 (accreditation) を受けるために、これらのガイドラインを順守する必要がある。

INCaによる検査の品質保証のためのグッドプラクティスガイドライン

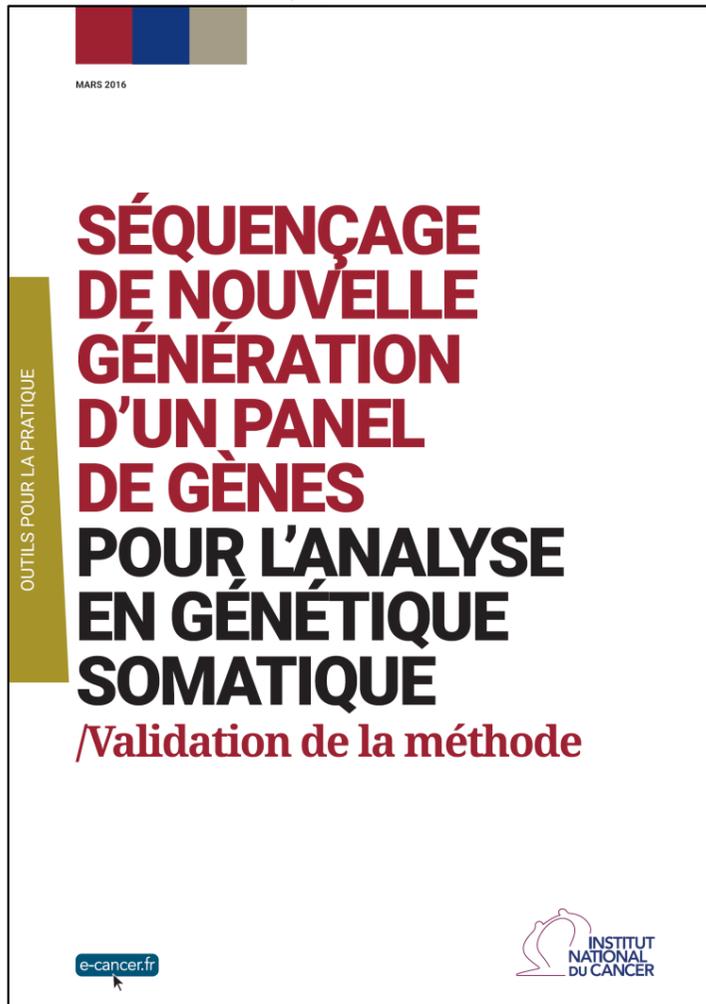
ドキュメント名	説明(仮)
Modèle de compte rendu de génétique moléculaire NGS	分子遺伝検査のレポートモデル (NGS含む)
Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique : validation de méthode (mars 2016)	NGSを用いた遺伝子パネルによるsomatic genetics 解析手法のバリデーション
Validation de méthode en génétique somatique	somatic genetics 解析手法のバリデーション
Modèle de compte rendu de génétique moléculaire	分子遺伝検査のレポートモデル
Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancerologie	がん腫瘍サンプルの保管と利用
Charte des plateformes hospitalières de génétique moléculaire	分子遺伝検査施設の設置
Bonnes pratiques pour la recherche a visée theranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides	固形がんにおけるsomatic mutationの診断・治療に関する研究のグッドプラクティス

出所) Le programme d'assurance qualité des plateformes (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>)

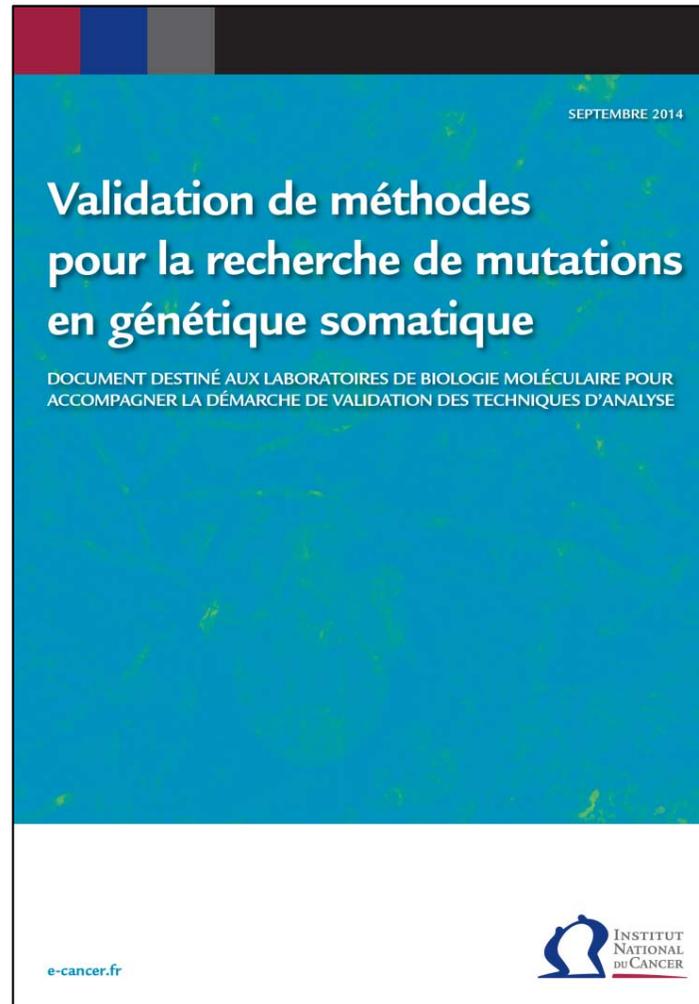
2.2.5. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制基準 (somatic)

■ INCaによる、検査の品質保証のためのグッドプラクティスガイドライン(一部)

NGSを用いた遺伝子パネルによる
somatic genetics解析手法の
バリデーション



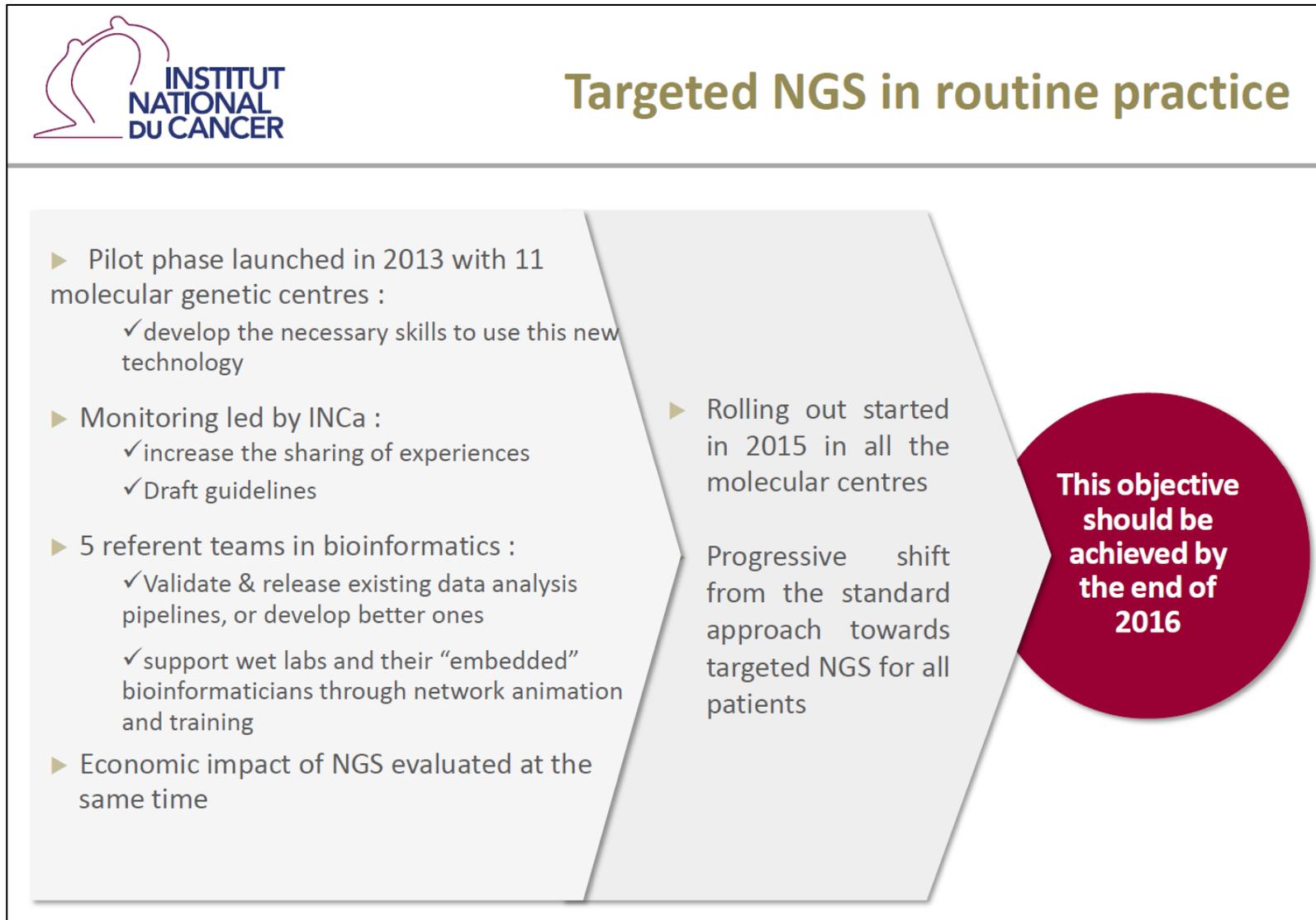
somatic genetics
解析手法のバリデーション



- ISO 15189は、評価プロセスを記載したものである。
- グッドプラクティスガイドラインはCOFRACが参照する関連ガイドラインであり、検査室は、特定のsomatic遺伝子検査の認証 (accreditation) を得るために、これらのガイドラインに従う必要がある。

2.3. 仏国におけるNGSを用いたターゲットシーケンスの通常診療実装に向けた取り組み

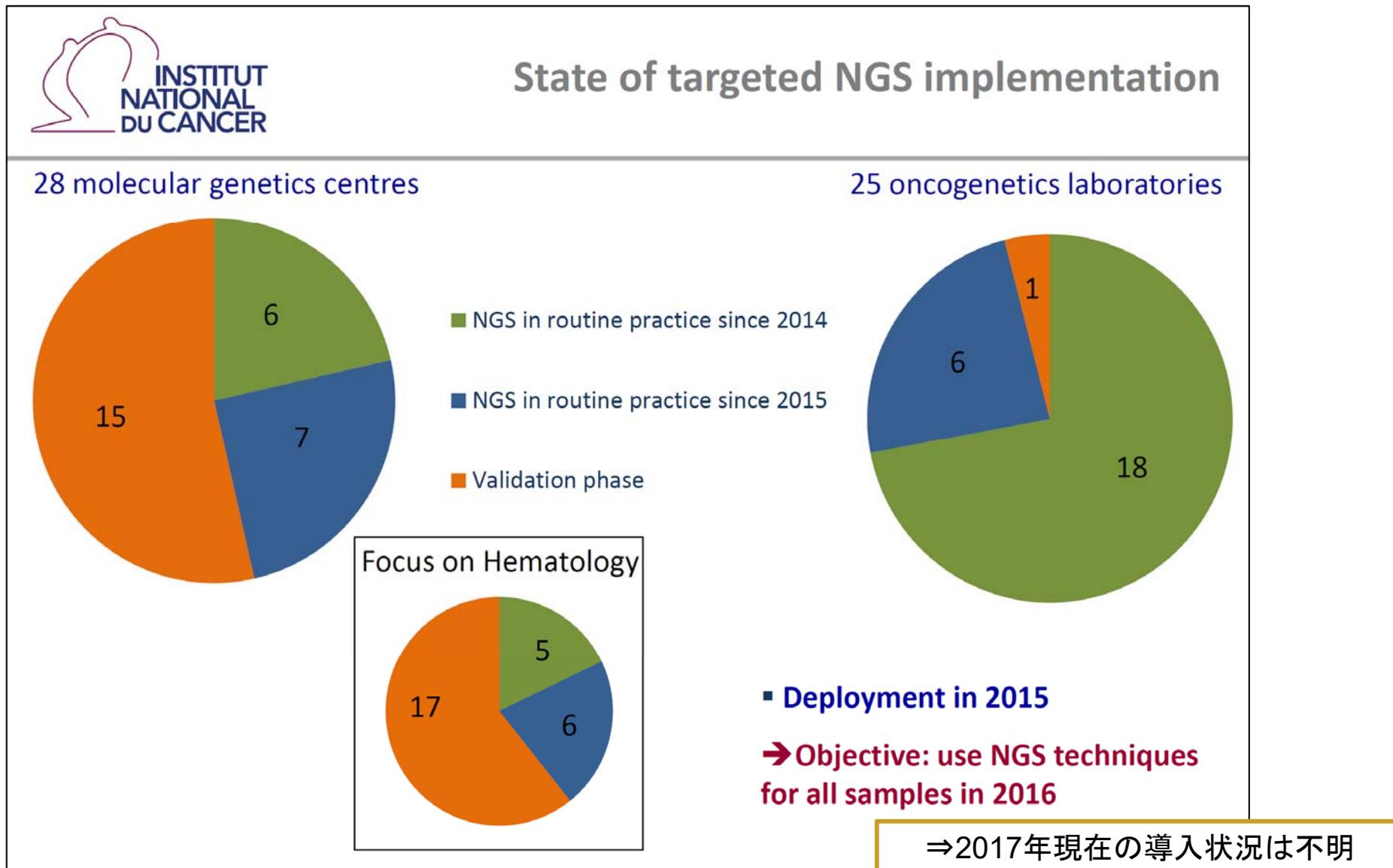
- INCaによる支援のもと、molecular genetics centres, oncogenetics laboratoriesでNGSを用いたターゲットシーケンスの通常診療への実装が進められている。



出所) Rolling out personalised medicine for cancer in France (https://ec.europa.eu/research/conferences/2016/permed2016/pdf/presentations/f_nowak.pdf)

2.3. 仏国におけるNGSを用いたターゲットシーケンスの通常診療実装に向けた取り組み

- 各施設へのターゲットシーケンスの導入は段階的に進められている。(2015年時点)



出所)INCa提供資料(日本医療研究開発機構より)

2.3. 仏国におけるNGSを用いたターゲットシーケンスの通常診療実装に向けた取り組み

- 2015年には、molecular genetic centresで、固形がん患者10,655人、血液がん患者4,303人がNGS解析を受けた。
- Laboratoryを支援するため、INCaで組織された専門家グループが、がん遺伝子のNGS解析におけるminimal listを公開している。患者管理に重大な影響を及ぼしうる遺伝子が示されている。

⇒各施設で実際に利用されているパネルの内容は不明

INSTITUT NATIONAL DU CANCER
Listes de gènes minimales à analyser dans le cadre d'un usage à visée diagnostique du NGS

Panel tumeurs solides				
gène	Exons / hotspots	Transcrit de référence	Molécule associée	utilité clinique
AKT1	3	NM_001014431.1	AKT inhibitors	essais cliniques
ALK	23+24+25	NM_004304.1	crizotinib, ALK inhibitors	AcSé, essais cliniques
BRAF	11+15	NM_004333.4	vemurafenib, dabrafenib	AMM
EGFR	18+19+20+21	NM_005228.3	anti EGFR	AMM
ERBB2 (HER2)	20	NM_004448.2	trastuzumab, neratinib	essais cliniques
ERBB4	E452K et R393W	NM_005235.2	Afatinib	essais cliniques
FGFR2	S252, N549, K659	NM_000141.4	FGFR inhibitors	essais cliniques
FGFR3	7+9+14 (R248 A5249 et G370 à Y373)	NM_000142.4	FGFR inhibitors	essais cliniques
HRA5	2+3+4	NM_005343.2	inhibiteurs de MEK	essais cliniques
KIT	8+9+11+13+17+18	NM_000222.2	imatinib	AMM
KRAS	2+3+4	NM_033360.2	panitumumab et cetuximab	AMM
MAP2K1 (MEK1)	2	NM_002755.3	inhibiteurs de MEK	essais cliniques
MET	2 + 14 (de c.2942-63 en 5' à c.3082+20 en 34) à 20	NM_001127500.1	crizotinib	AcSé
NRAS	2+3+4	NM_002524.3	panitumumab, MEK inhibitors, BRAF inhibitors	pré-AMM, essais cliniques
PDGFRA	12+14+18	NM_006206.4	imatinib	AMM
PIK3CA	9 + 20	NM_006218.2	PI3K inhibitors	essais cliniques

Panel leucémies				
gène	Pathologie	Transcrit de référence	Exons / hotspots	Utilisation clinique T = thérapeutique D = diagnostic P = pronostic
ASXL1	AML, MDS, MPN, CMML	NM_015338.5	12	D+P
CBL	AML, MDS, MPN, CMML	NM_005188.2	8+9	D+P
CEBPA	AML	NM_004364.3	Full	D+P
DNMT3A	AML, MDS, ALL?	NM_175629.1	Full	D+P
ETV6	AML	NM_001987.4	Full	D
EZH2	MPN, MDS	NM_004456.4	Full	D+P
FBXW7	ALL	NM_033632.2	9+10+11	D
IDH1	AML, MDS	NM_005896.2	4	D+P
IDH2	AML, MDS	NM_002168.2	4	D+P
JAK2	AML, MPN, MDS	NM_004972.3	12+14	D+P+T
KIT	Mast cell Neoplasm, MPN, AML	NM_000222.2	9+10+11+17	D+P+T
KRAS	AML, MDS, CMML, ALL	NM_033360.2	2 + 3	D
MPL	MPN, MDS	NM_005373.2	10	D
NOTCH1	ALL	NM_017617.3	26+27+28+34	D
NPM1	AML, MDS	NM_002520.6	12	D+P
NRAS	AML, MDS, JCMML, ALL	NM_002524.3	2+3	D
PTEN	ALL, AML	NM_000314.4	5+7	D
PTPN11	AML, JCMML	NM_002834.3	3+13	D
RUNX1	AML, MDS, CMML, ALL	NM_001754.4	full sauf 1 et 2	D+P
SF3B1	AML, MDS, MPN, CMML	NM_012433.2	13+14+15+16	D+P
SRSF2	AML, MDS, CMML	NM_003016.4	1	D+P
TET2	AML, MDS, MPN, CMML	NM_001127208.1	Full	D+P
TFS3	AML, MDS, MPN, CMML, ALL	NM_000546.4	Full sauf exon1	D+P
UZAF1	AML, MDS, CMML	NM_001025203.1	2+ 6	D+P

Panel lymphomes et SMP				
Gènes Consensus Lymphomes et LLC/SLP	Pathologie	Transcrit de référence	Exons / hotspots	Utilisation clinique D = diagnostic P = pronostic T = thérapeutique
ATM	CLL	NM_000051.3	full	P
BIRC3	CLL, SMZL	NM_001165.3	6+7+8+9	P
BRAF	DLBCL, HCL	NM_004333.4	15	T
CARD11	DLBCL	NM_032415.4	4+5+6+7+8+9	T
CD79A	DLBCL	NM_001783.3	5	T
CD79B	DLBCL	NM_001039933.1	5	T
EZH2	DLBCL	NM_004456.4	17	T
FBXW7	CLL, SMZL	NM_033632.2	9+10+11	P
MYD88	WM, DLBCL, SMZL, CLL	NM_001172567.1	3+4+5	D/P/T
NOTCH1	CLL, MCL, DLBCL, SMZL	NM_017617.3	34	P
NOTCH2	SMZL, DLBCL	NM_024408.3	26+27+28+34	P
SF3B1	CLL	NM_012433.2	14+15+16+17+18	P
TNFAIP3	MCL, WM, DLBCL	NM_006290.2	full	P
TFS3	CLL, DLBCL	NM_000546.4	full sauf exon1	P/T

Version 1.1 - février 2016

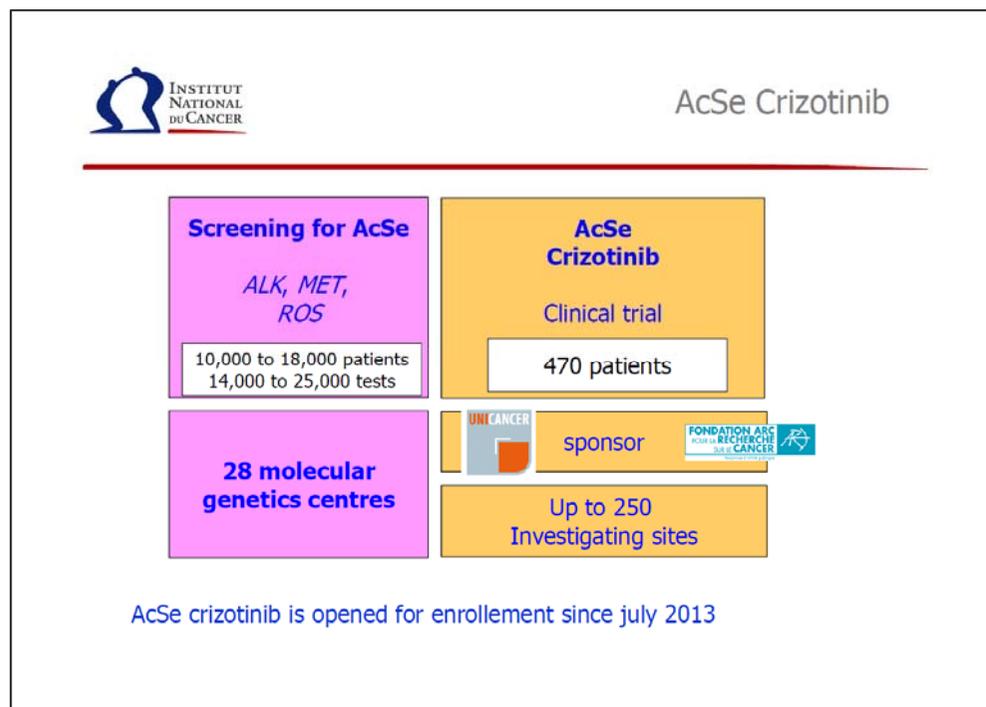
出所) Le programme Biomarqueurs émergents (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-tests-moleculaires/Le-programme-Biomarqueurs-emergents>)

Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de>)

2.4. 仏国における臨床試験プログラム

- Le programme AcSé
 - INCa主導による臨床研究プログラムLe programme AcSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes) が28のmolecular genetics centresにて2013年から実施されている。
 - 代替する標的療法のないがんを対象に、関連するバイオマーカーを調べ、分子標的薬の適応外使用を含めた治療の決定と推奨を行う。
 - phasell 臨床試験として適応外使用薬へのアクセスを提供している。

AcSe Crizotinibの試験デザイン



AcSe CrizotinibのScreening programme

Screening programme

Cancer type	ALK Transloc.	ALK Amp.	MET Amp.	ROS1 Transloc.	ALK Mut.	MET Mut.
Colorectal cancer	x		x			x
CBNPC	AMM		x	x		
Breast cancer	x					
Cholangiocarcinoma				x		
Ovarian cancer			x			
Kidney cancer	x	x				x
Liver cancer			x			x
Thyroid cancer	x				x	x
Glioblastoma			x			
Neuroblastoma		x			x	
Gastric cancer			x			
Myofibroblastic inflammatory Tumor	x					
Rhabdomyosarcoma		x				
Large cell anaplastic lymphoma	x					

出所) Plataformas genómicas en Oncología The French organization

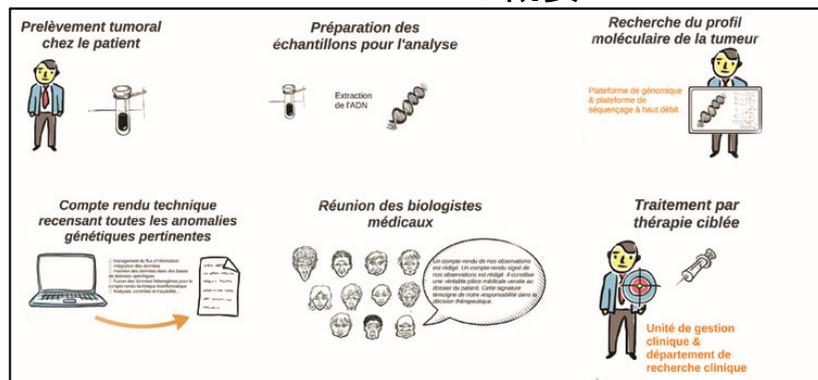
(http://www.fundacioneco.es/wp-content/uploads/2014/06/04_JYPlataformasgenomicasenOncologia.pdf)

2.4. 仏国における臨床試験プログラム

■ SHIVA trial

- あらゆる難治性のがん患者を対象に、腫瘍の分子学的プロファイリングに基づく分子標的薬治療と従来型の治療を比較する、多施設ランダム化によるProof-of-concept phase II 試験。
- リアルタイムに腫瘍のgenetic mapを作製可能か、またそれが患者の標的治療に役立つかを検証することを目的とする。
- NGS解析はInstitut Curieが実施。
- 2014年に、100名の患者を対象としたフィージビリティスタディの結果が公開されている。

SHIVA trialの概要



出所) SHIVA: A NEW ERA IN PRECISION MEDICINE (<http://www.institut-curie.org/news/shiva-new-era-precision-medicine-005366>)

SHIVA trialにおける腫瘍分子プロファイル作製のタイムライン

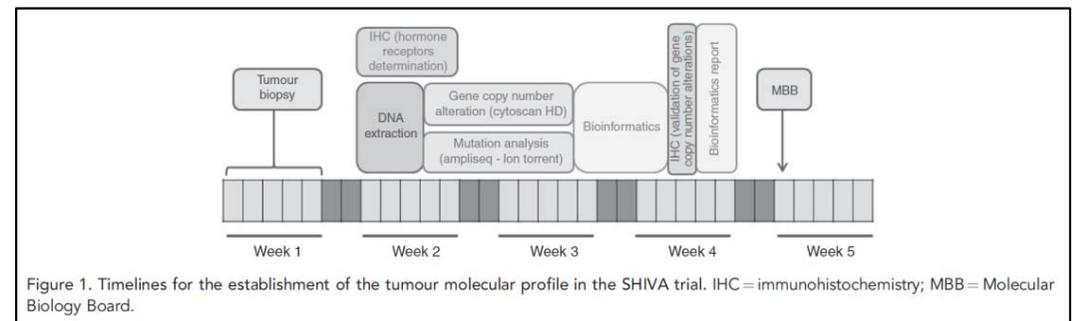


Figure 1. Timelines for the establishment of the tumour molecular profile in the SHIVA trial. IHC = immunohistochemistry; MBB = Molecular Biology Board.

治験のアームと治療アルゴリズム

Targets	Molecular abnormalities	Molecularly targeted agents
KIT, ABL1/2, RET	Activating mutation or amplification*	Imatinib 400mg qd PO
PI3KCA, AKT1	Activating mutation or amplification	Everolimus 10mg qd PO
AKT2,3, mTOR, RAPTOR, RICTOR	Amplification	Everolimus 10mg qd PO
PTEN	Homozygous deletion or heterozygous deletion + inactivating mutation or heterozygous deletion + IHC confirmation	Everolimus 10mg qd PO
STK11	Homozygous deletion or heterozygous deletion + inactivating mutation	Everolimus 10mg qd PO
INPP4B	Homozygous deletion	Everolimus 10mg qd PO
BRAF	Activating mutation or amplification	Vemurafenib 960mg bid PO
PDGFRA/B, FLT3	Activating mutation or amplification	Sorafenib 400mg bid PO
EGFR	Activating mutation or amplification	Erlotinib 150mg qd PO
ERBB2/HER2	Activating mutation or amplification	Lapatinib 1000mg qd PO + Trastuzumab 8mg kg ⁻¹ IV followed by 6mg kg ⁻¹ IV q3w
SRC	Activating mutation or amplification	Dasatinib 70mg bid PO
EPHA2, LCK, YES1	Amplification	Dasatinib 70mg bid PO
ER, PR	Protein expression > 10%	Tamoxifen 20mg qd PO (or letrozole 2.5mg qd PO if contra-indication)
AR	Protein expression > 10%	Abiraterone 1000mg qd PO

Abbreviations: AR = androgen receptor; bid = twice a day; ER = oestrogen receptor; IHC = immunohistochemistry; IV = intravenously; LOH = loss of heterozygosity; mTOR = mammalian Target Of Rapamycin; PO = orally; PR = progesterone receptor; qd = daily; q3w = every 3 weeks.
*Druggable focal amplification was defined as gene copy number ≥6 for diploid tumours and ≥7 for tetraploid tumours and an amplicon size of ≤1 Mb or ≤10Mb if protein overexpression confirmed by IHC.

2.5. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Frédérique NOWAK (INCa) へのメール問い合わせ結果(1)

- 院内検査等の基準
 - 仏国のmolecular genetic centresでは、ISO15189取得が義務化される。
 - INCaでは、2015年時点でのISO15189取得状況について、調査を行った。
 - 固形がん(2015年末時点)
 - 6のmolecular genetic centresで30のaccredited testsが存在
 - 11のmolecular genetic centresから、52検査を仏国の公認機関であるCOFRACに提出
 - 血液がん(2015年末時点)
 - 8のmolecular genetic centresで55のaccredited testsが存在
 - 14のmolecular genetic centresから73検査をCOFRACに提出
 - 2016年の認証状況についても、アップデートされる予定である。

2.5. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Frédérique NOWAK (INCa) へのメール問い合わせ結果(2)

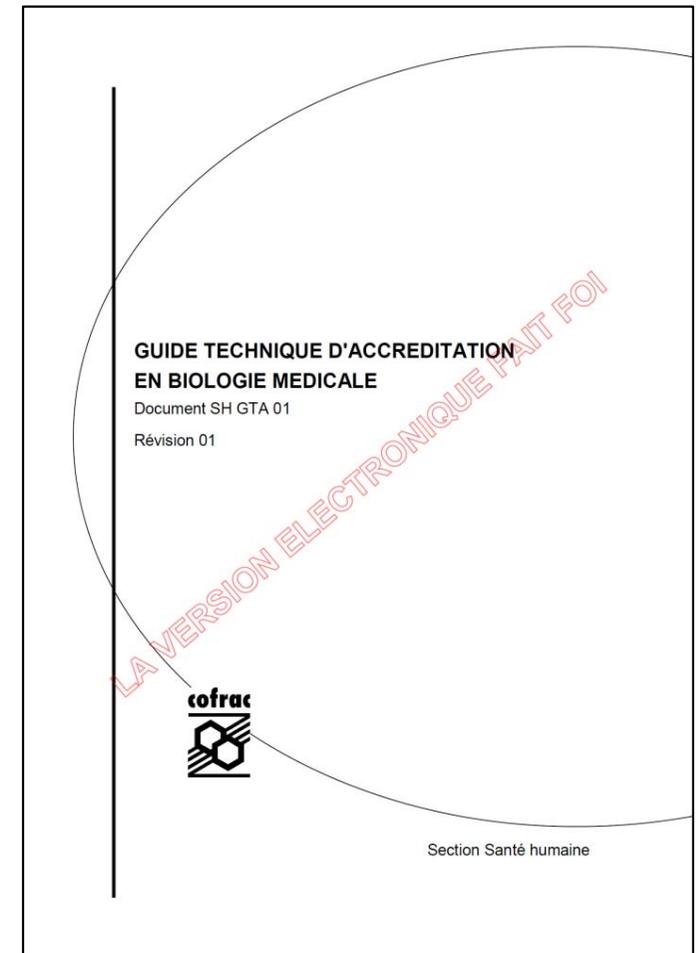
- ISO15189とINCaガイドラインの関係性
 - ISO15189認証は、評価プロセスを示している。
 - Somatic遺伝子検査に関するINCaのガイドラインは、COFRACのレビュアーが参照するガイドラインである。したがって、特定のsomatic遺伝子検査の認証を受けるためには、検査室はこれらのガイドラインを順守していることを示す必要がある。
 - Somatic遺伝子検査に関するINCaのガイドライン (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>)
 - 検査の手法バリデーションに関するガイドラインには、以下のものがある。(上記URL内)
 - Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique : validation de méthode (mars 2016)
 - Validation de méthode en génétique somatique
- また、検体の品質保証に関しては、Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologie (AFAQAP) (仏国における病理解剖学および細胞学の質保証のための協会)のガイドラインがある。
- AFAQAPの検体の品質保証に関するガイドライン (https://www.afaqap.fr/sites/default/files/rbpacp_v2_annexe_7_1.pdf)

2.5.仏国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Frédérique NOWAK (INCa) へのメール問い合わせ結果(3)

- 検査結果を解析・解釈し、主治医に報告する体制基準
 - ISO15189認証の枠組みの中でCOFRACが示した、すべての臨床生物学検査 (medical biology test) に求められる人員の質に関する一般的規定がある。
 - GUIDE TECHNIQUE D'ACCREDITATION EN BIOLOGIE MEDICALE (<https://www.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-01>)
 - Germline遺伝子検査について、個人の遺伝的特徴の検査に関する規制の中で、結果をバリデートする医療従事者は臨床生物学者 (medical biologist) であり、“Agence de la biomédecine” の認可を取得する必要があると規定されている。
 - Somatic遺伝子検査について、固形がんの場合、腫瘍サンプルは病理学者により適切に取り扱われる必要がある。これは、複数のINCaガイドラインで規定されている。
- 仏国では、Aix-Marseille大学の1つの修士課程で遺伝カウンセラーを養成している。10年前に設立され、毎年16-20名が卒業している。したがって、仏国には180-200名の卒業生遺伝カウンセラーがいる計算になり、うち50%はがん専門である。

臨床生物学における認証のための技術指針



2.5.仏国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Frédérique NOWAK (INCa) へのメール問い合わせ結果(4)

- 検査前後の患者・家族への説明体制基準
 - Germline遺伝子検査については、個人の遺伝的特徴の検査に関する規制の中で、インフォームド・コンセントが義務化されている。
 - 医学的な帰結を持つ遺伝的異常が認められた場合、患者はそのことを家族に伝えなければならない。患者の遺伝的異常を知らされた家族メンバーは、germline遺伝子検査を受けるか否かを選択できる。
 - 臨床germline遺伝子検査における偶発的所見への対応について記載したグッドプラクティスガイドラインに関する規制文書がある。
 - Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales
(https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=1FE239804CE9D044F74086022701EFE2.tpdila09v_2?cidTexte=JORFTEXT000027513617&dateTexte=20130607)
- Somatic遺伝子検査については、インフォームド・コンセントや遺伝カウンセリングはない。
- NGS解析については、ホールエクソームシーケンシングとホールゲノムシーケンシングは、通常DNAと腫瘍DNAの両方を配列決定するため、germline検査であるとみなされている。

2.5.仏国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Frédérique NOWAK (INCa) へのメール問い合わせ結果(5)

- 中核機関等からの検査結果に基づく医療提供・データベース構築体制基準
 - NGSを用いたターゲットシーケンスは、現在、somatic遺伝子検査を実施する28のmolecular genetic centresと、germline遺伝子検査を実施する25のoncogenetics laboratoriesで実装されているところである。
 - 臨床ホールエクソーム/ホールゲノムシーケンシングは、仏国の国家計画“Genomic Medicine France 2025”の枠組みの中で実施される。2016年12月には、最初に2つのハイスループットシーケンシングプラットフォームを選定し資金提供するためのプロジェクトが立ち上がった。
 - Médecine France génomique 2025 (<http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>)
- 遺伝子検査結果に関する、公的ないし共用のデータベースは存在しない。“Genomic medicine France 2025”の枠組みの中で設置される、重要な構造の一つとなることが考えられる。学習プロセスを構築するうえで、検査結果に基づく治療の判断と治療反応の情報は重要である。

2.5.仏国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Frédérique NOWAK (INCa) へのメール問い合わせ結果(6)

- その他(保険償還)
 - 発端者および家族のgermline遺伝子検査に係る費用はMinistry of Healthにより保険でカバーされている。
 - 病院は、“MIGAC”と呼ばれるシステムを通して、遺伝カウンセリングのための特別な予算を受け取っている。
 - 検査室は、“Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN)”と呼ばれる新しいシステムを通して、予算を受け取っている。
 - Ministry of Healthは特定の疾患に関係する革新的検査のリストを作成し、各検査ごとの料金を定めている。検査室は、償還を受け取るために、当局に活動の年次レポートを送付する。
 - Somatic遺伝子検査もRIHNによりファンディングされている。

- 未発症者に対するサーベイランスおよびリスク軽減のための手術は、公的保険でカバーされている。
- Oncotype DXおよびMammaPrintは、RIHNによりファンディングされており、患者の費用負担はない。
- 小児がんを対象としたゲノム医療の費用は、成人がんと同様のスキームにより公的保険でカバーされている。

2.5. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Frédérique NOWAK (INCa) へのメール問い合わせ結果(7)

- その他(臨床試験)
 - le programme AcSéでは、患者はフェーズ II 臨床試験として標的治療へのアクセスが可能である。本プロジェクトの目的は、抗がん剤のoff label使用を明確に回避することである。
 - 現在、le programme AcSéでは、Acsé Crizotinib, AcSé VemurafenibそしてAcSé eSMART(小児が対象)の3つの臨床試験がオープンである。
 - Essais cliniques : lancement du programme AcSé-ESMART, dédié aux enfants (<http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Essais-cliniques-lancement-du-programme-AcSe-ESMART-dedie-aux-enfants>)
 - 希少がん患者を対象としたAcSé NivolumabおよびAcSé Pembrolizumabが2017年に新たにオープンになる予定である。
 - その他にも、大規模な遺伝子パネルによるNGSスクリーニングを含む臨床試験は複数存在する(例: SHIVA, MOSCATO, PROFILER)が、分子学的異常が認められた患者は、早期フェーズの臨床試験に登録されるか、市販後の医薬品による治療を受ける。
 - Off-labelの処方 は 仏国では推奨されていない。

2.6. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制

海外視察結果(一部を抜粋)(1)

- Germline遺伝子解析
 - Germline診断の報告書に署名するためにはAgence de la biomédecineのライセンスが必要である。
 - 検査室は、ISO15189の認証を受ける必要がある。
 - 保険償還されるのはDown's syndromeやCystic Fibrosis等の一部の疾患のみである。

- INCaは革新的な検査や、研究から診療への移行段階の検査に対してコストを負担する役割がある。
- Germlineは25のoncogenetics laboratoriesがあるが、資金面での持続可能性に対して強い懸念が示されていた。
- フランスのgermline遺伝子診療の問題は、(医療機関によって)検査を提供できる遺伝子が異なることであるという。“No equality in France”
- Institute Curieでは、年間3,000人の遺伝性腫瘍の患者(2,000人のindex case)のすべて(網膜芽細胞腫であっても)に対して、同一のワークフローで多遺伝子パネル解析を行っている。SureSelectによる61遺伝子のパネルをNext Seq 500で解析し、臨床情報・家族歴等とともに、同意の範囲によりあらかじめ決められた開示する遺伝子のみをフィルタリングしてデータを観測し、診療に用いる。それ以外の遺伝子データは研究目的に利用される。

2.6. 仏国におけるがんのゲノム医療提供体制

海外視察結果(一部を抜粋)(2)

- Somatic遺伝子解析
 - 28か所のmolecular genetics centresはINCaのプラットフォームであるが、INCaはその数を減らそうとしているという。

- 臨床試験
 - 企業による治験の場合、データが全て企業の管理になってしまう点が、アカデミアとしてはジレンマである。
 - 仏国における医師主導治験の資金元としては、1) 国際的なグラント、2) Ministry of Health、3) Institut Curieのインハウス研究費(寄付金)(SHIVA trial, Proof-of-concept phase II 試験の場合)等があげられる。
 - INCa主導のLe programme AcSéが、全仏28か所のMolecular Genetics Centerで走っており、患者はフェーズ II 臨床試験として適応外の分子標的治療薬へのアクセスを可能にしている。MRI調査によるとcrizotinib、vemurafenib、nivolumab、pembrolizumabなど。
 - 英国／仏国には、研究の次の段階であるProof-of-concept取得まではアカデミアが主導で行うとの考えがあるという。これには、以下の理由がある。
 - この段階では、ゲノム解析データと臨床データを統合する必要があり、それは医療機関でのみ実施可能である。
 - 特にがんゲノム解析領域では病理医の関与が必要だが、企業には病理医がいない。
 - 企業に任せるとブラック・ボックスになってしまう。

2.7.仏国における大規模シーケンスの通常診療実装に向けた取り組み

- Genomic Medicine France 2025
 - 2015年4月17日に仏国首相からAviesan (Alliance pour les sciences de la vie et la santé:全国生命科学・医療研究連盟)に対し、大規模シーケンシングの診療医療への導入に関する検討を行うよう委任があった。
 - Aviesanのもと、以下の研究・ヘルスケア機関、省庁、産業界を含む各機関の代表、多様な専門家による運営委員会が2015年5月毎月開催されている。運営委員会の下には4つのワーキンググループが設置され、関係する専門家が週または月単位で会議を行っている。
 - Ariis (Alliance pour la recherche et l'Innovation des Industries de Santé)
 - CNAM (Conservatoire national des arts et métiers: 仏国国立工芸院)
 - HAS (Haute autorité de santé: 仏国高等保健機構)
 - CGI
 - Toulouse *École d'économie* (トゥールーズ経済学院)

2.7.仏国における大規模シーケンスの通常診療実装に向けた取り組み

■ Genomic Medicine France 2025

■ 目的

- 仏国が10年以内にゲノム医療分野において先頭に並ぶことを目的とする。
- そのために、国が収集したデータを共有するモデルを導入する。主に診断・治療の改良により多くの人が恩恵を受けることを目指す。
- 最終的には、仏国内のすべてのがん・希少疾患・common diseaseの患者がゲノム医療にアクセス可能となる計画である。

■ 2020年および2025年の目的

- 2020年までに、以下の患者数に対応可能な、12センターにまたがる適応・シーケンシング能力の基盤を有する指揮システムを構築する。
 - 希少疾患: 最低20,000人/年の患者およびその家族。すなわち、親子のトリオで60,000人のゲノムに相当。
 - がん: 転移性がんまたは治療耐性が確認されたがんを優先する。すなわち、約50,000人/年の患者または175,000ゲノム。(エクソームおよびトランスクリプトームシーケンスの容量はgenome-equivalentsを単位として表した。)
- 2020年以降は、とりわけcommon diseasesへの対象拡大により、適応および患者数の両方で安定成長が期待される。2025年までに仏国国内の患者数の大部分のニーズに対応可能となることが目標である。

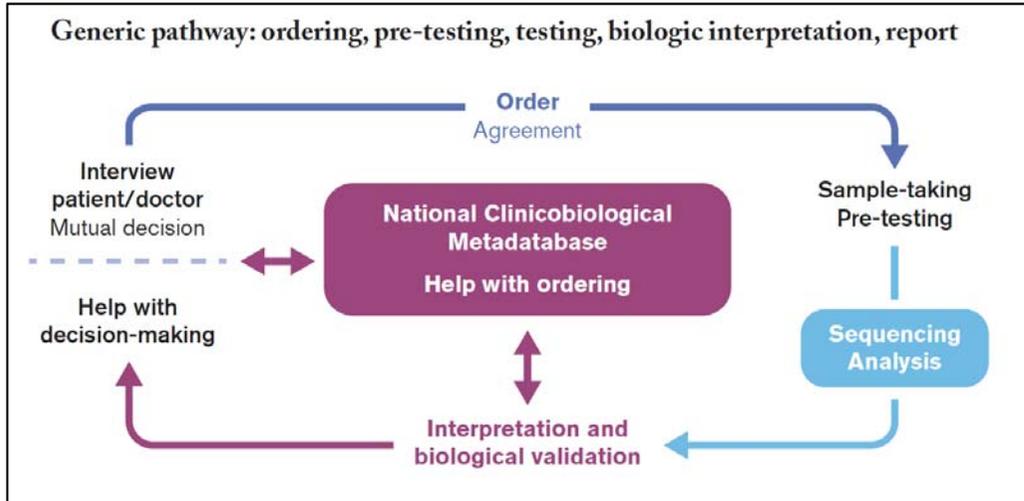
■ アクションプラン

- 計画では、以下の3つの目標が明示されている。
 - Target 1: 遺伝子診療のための基盤を整備する。
 - Target 2: 技術的安全性と倫理的な枠組みのもと、システムの運用開発と拡張を確かなものとする。
 - Target 3: 国民の参加を確かなものとするため、計画の導入に際して必要な調整を行うモニタリングおよび運営ツールを設置する。

2.7. 仏国における大規模シーケンスの通常診療実装に向けた取り組み

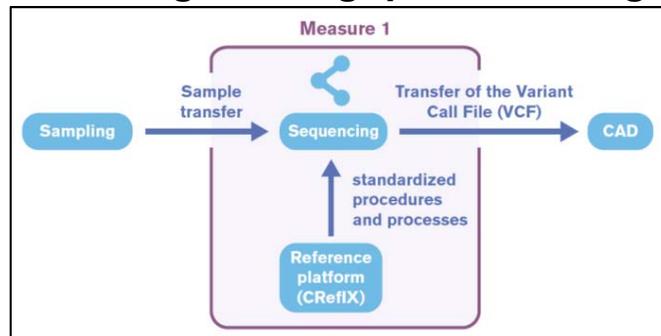
■ Genomic Medicine France 2025

Genomic Medicine France 2025が目指す ゲノム医療の包括的な診療経路

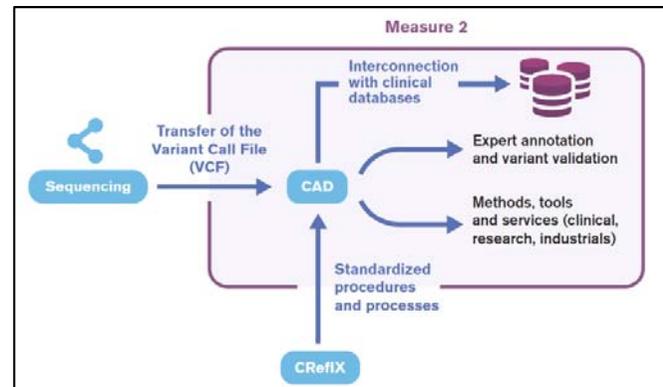


- ゲノム医療の包括的な診療経路(患者・医師が検査をオーダーし、結果が返却されるまで)を確立するため、の施策を実施する。(以下はその一部)
 - 2020年までに、12のultra-high-throughput screening施設からなるネットワークを構築する。
 - central analysis service (collecteur analyseur de données, CAD)を構築し、各施設からのデータをホスティングする。データを加工し活用するためのツールを開発する。
 - Reference Center for Innovation, Assessment and Transfer (Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert, CReFIX)を設置し、診療経路への実装に求められる技術開発および情報技術を養成する。

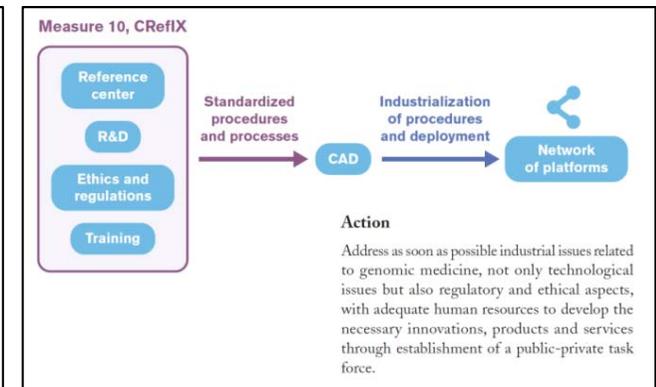
ultra-high-throughput screening



CAD



CReFIX



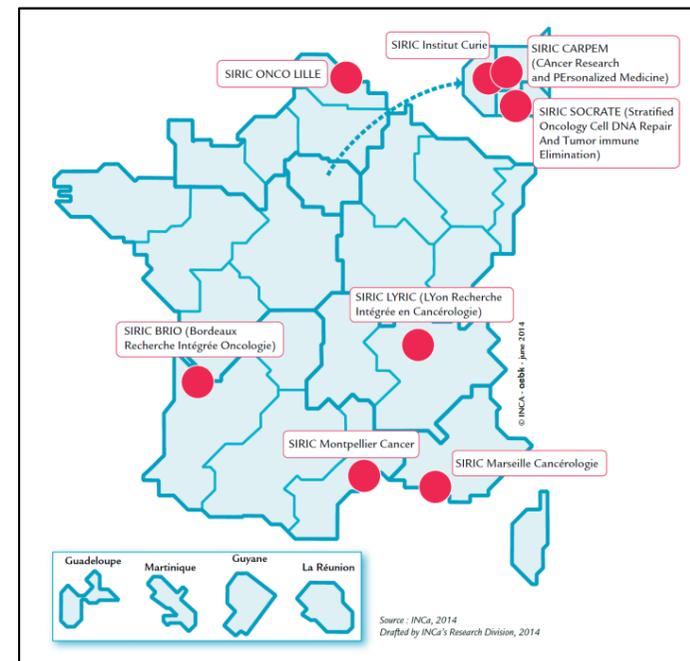
出所) GENOMIC MEDICINE FRANCE 2025 (http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/genomic_medicine_france_2025.pdf)

2.8. 仏国におけるがん領域のトランスレーショナル・リサーチ

■ Integrated Cancer Research Site (SIRIC)

- INCaが認定する全仏8か所の研究機関で、がん領域におけるトランスレーショナル・リサーチを加速するため、医学・科学・社会学等を統合する形での研究プログラムを実施することを目的としている。
- INCa、Ministry of Health、Aviesanからファンディングしている。全体の資金は5年間で6,400万ユーロを見込んでいる。
- 参加しているのは、以下の8機関。(プログラム名:機関名)
 - SIRIC Curie : site de l'Institut Curie (Paris) ;
 - LYRIC : site de Lyon ;
 - BRIO (Bordeaux Recherche Intégrée Oncologie): site de Bordeaux ;
 - ONCOLILLE : site de Lille ;
 - SIRIC Marseille : site de Marseille ;
 - SIRIC Montpellier Cancer : site de Montpellier ;
 - SOCRATE : site de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) ;
 - CARPEM(CAnCER Research for PErsonalized Medicine) : site de l'AP-HP regroupant les hôpitaux universitaires suivants : Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpital Cochin/Hôtel-Dieu et le département d'hématologie de l'hôpital Necker

SIRIC参加研究機関



■ SIRIC2の計画があるという。

出所) Les SIRIC (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translationnelle/Les-SIRIC>)

3.米国

- CMSによるNGSを用いた遺伝子診断の保険償還
- FDA承認済みの遺伝子診断領域のコンパニオン診断薬
- molecular pathologyの資格と教育カリキュラム
- MD AndersonにおけるBRCA-1,2 診断等にもとづく乳がん診療
- NCI-MATCHの運用状況
- ASCO TAPURの運用状況 等

3. 米国

3.1. 米国CMSによるNGSを用いた遺伝子診断の保険償還	80
3.2. 米国FDA承認済みの遺伝子診断領域のコンパニオン診断薬	86
3.3. 米国におけるmolecular pathologyの資格と教育カリキュラム	89
3.4. MD AndersonにおけるBRCA-1,2 診断等にもとづく乳がん診療	92
3.5. 米国NCI-MATCHの運用状況	94
3.6. 米国ASCO TAPURの運用状況	98
3.7. 国内インタビュー結果(池田貞勝先生:東京医科歯科大学)	101

3.1. 米国CMSによるNGSを用いた遺伝子診断の保険償還

■ Medicare Program

- Medicareは、米国CMSが提供する、高齢者(65歳以上)や特定の障がい者に対し適用される健康保険プログラムである。
- MedicareおよびMedicare administrative contractors (MAC)により、National Coverage Determinations (NCDs) 及びLocal Coverage Determinations (LCDs) が決定される。NCDsおよびLCDsは、保険でカバーされる対象の情報を提供し、サービスが合理的で必要性があるかについて決定する。
- NCDは国家レベルの命令であり、すべてのFIs, Carriers, MACsがこのガイドラインに従う必要がある。LCDは、MACレベルの命令であり、該当するMACの管轄内でのみそのガイドラインが適用される。
- MACは、NCDがない場合や必要がある場合にLCDを定める。

■ CPT code

- 医療従事者がドキュメントやレポートで用いる医療行為(手術、放射線、検査、麻酔および評価・管理サービス)米国の標準コードである。American Medical Association (AMA) が作成している。すべての医療従事者、支払者、施設はCPTコードを用いる。
- CPT codeがあることは、保険償還の必要条件であるが、CPT codeがあれば自動的に保険償還されるわけではない。

出所) Medicare Program - General Information (<https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-General-Information/MedicareGenInfo/index.html>)

National and Local Coverage Determinations (<https://www.aace.com/files/cms-nlcd-for-common-endocrine-procedures-2012.pdf>)

What is CPT®? (<https://www.aapc.com/resources/medical-coding/cpt.aspx>)

Billing Codes And Reimbursement For Genomic Testing – What's The Current Status ? March 6, 2016 (<https://oelemento.wordpress.com/2016/03/06/billing-codes-and-reimbursement-for-genomic-testing-whats-the-current-status/>)

3.1.米国CMSによるNGSを用いた遺伝子診断の保険償還

- 多遺伝子解析 (genomic sequencing procedures and other molecular multianalyte assays) とCMSの償還価格
- CPT codeが付与された多遺伝子解析の一覧と、その償還価格は下表のようになっている。

多遺伝子解析とCMSの償還価格(2016年)(1)

CPT code	Procedure description	2016 CMS Fee (\$)
81410	Aortic dysfunction or dilation (eg, Marfan syndrome, Loeys Dietz syndrome, Ehler Danlos syndrome type IV, arterial tortuosity syndrome); genomic sequence analysis panel, must include sequencing of at least 9 genes, including FBN1, TGFBR1, TGFBR2, COL3A1, MYH11, ACTA2, SLC2A10, SMAD3, and MYLK	0
81411	Aortic dysfunction or dilation (eg, Marfan syndrome, Loeys Dietz syndrome, Ehler Danlos syndrome type IV, arterial tortuosity syndrome); duplication/deletion analysis panel, must include analyses for TGFBR1, TGFBR2, MYH11, and COL3A1	0
81412	Ashkenazi Jewish associated disorders (eg, Bloom syndrome, Canavan disease, cystic fibrosis, familial dysautonomia, Fanconi anemia group C, Gaucher disease, Tay-Sachs disease), genomic sequence analysis panel, must include sequencing of at least 9 genes, including ASPA, BLM, CFTR, FANCC, GBA, HEXA, IKBKAP, MCOLN1, and SMPD1	0
81415	Exome (eg, unexplained constitutional or heritable disorder or syndrome); sequence analysis	0
81416	Exome (eg, unexplained constitutional or heritable disorder or syndrome); sequence analysis, each comparator exome (eg, parents, siblings) (List separately in addition to code for primary procedure)	0
81417	Exome (eg, unexplained constitutional or heritable disorder or syndrome); re-evaluation of previously obtained exome sequence (eg, updated knowledge or unrelated condition/syndrome)	0
81420	Fetal chromosomal aneuploidy (eg, trisomy 21, monosomy X) genomic sequence analysis panel, circulating cell-free fetal DNA in maternal blood, must include analysis of chromosomes 13, 18, and 21	0
81425	Genome (eg, unexplained constitutional or heritable disorder or syndrome); sequence analysis	0
81426	Genome (eg, unexplained constitutional or heritable disorder or syndrome); sequence analysis, each comparator genome (eg, parents, siblings) (List separately in addition to code for primary procedure)	0
81427	Genome (eg, unexplained constitutional or heritable disorder or syndrome); re-evaluation of previously obtained genome sequence (eg, updated knowledge or unrelated condition/syndrome)	0
81430	Hearing loss (eg, nonsyndromic hearing loss, Usher syndrome, Pendred syndrome); genomic sequence analysis panel, must include sequencing of at least 60 genes, including CDH23, CLRN1, GJB2, GPR98, MTRNR1, MYO7A, MYO15A, PCDH15, OTOF, SLC26A4, TMC1, TMPRSS3, USH1C, USH1G, USH2A, and WFS1	0
81431	Hearing loss (eg, nonsyndromic hearing loss, Usher syndrome, Pendred syndrome); duplication/deletion analysis panel, must include copy number analyses for STRC and DFNB1 deletions in GJB2 and GJB6 genes	0

出所) Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule 2016 (<http://chfs.ky.gov/NR/rdonlyres/B7561EB5-C136-4722-A3F4-BF9CC0AF1E94/0/ClinicalDiagnosticLaboratoryFeeSchedule2016web.pdf>)

Billing Codes And Reimbursement For Genomic Testing – What’s The Current Status ? March 6, 2016

(<https://oelemento.wordpress.com/2016/03/06/billing-codes-and-reimbursement-for-genomic-testing-whats-the-current-status/>)

3.1.米国CMSによるNGSを用いた遺伝子診断の保険償還

■ 多遺伝子解析とCMSの償還価格

多遺伝子解析とCMSの償還価格(2016年)(2)

CPT code	Procedure description	2016 CMS Fee (\$)
81432	Hereditary breast cancer-related disorders (eg, hereditary breast cancer, hereditary ovarian cancer, hereditary endometrial cancer); genomic sequence analysis panel, must include sequencing of at least 14 genes, including ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PTEN, RAD51C, STK11, and TP53	0
81433	Hereditary breast cancer-related disorders (eg, hereditary breast cancer, hereditary ovarian cancer, hereditary endometrial cancer); duplication/deletion analysis panel, must include analyses for BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, and STK11	0
81434	Hereditary retinal disorders (eg, retinitis pigmentosa, Leber congenital amaurosis, cone-rod dystrophy), genomic sequence analysis panel, must include sequencing of at least 15 genes, including ABCA4, CNGA1, CRB1, EYS, PDE6A, PDE6B, PRPF31, PRPH2, RDH12, RHO, RP1, RP2, RPE65, RPGR, and USH2A	0
81435	Hereditary colon cancer disorders (eg, Lynch syndrome, PTEN hamartoma syndrome, Cowden syndrome, familial adenomatosis polyposis); genomic sequence analysis panel, must include sequencing of at least 10 genes, including APC, BMPR1A, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PTEN, SMAD4, and STK11	796.75
81436	Hereditary colon cancer disorders (eg, Lynch syndrome, PTEN hamartoma syndrome, Cowden syndrome, familial adenomatosis polyposis); duplication/deletion analysis panel, must include analysis of at least 5 genes, including MLH1, MSH2, EPCAM, SMAD4, and STK11	796.75
81437	Hereditary neuroendocrine tumor disorders (eg, medullary thyroid carcinoma, parathyroid carcinoma, malignant pheochromocytoma or paraganglioma); genomic sequence analysis panel, must include sequencing of at least 6 genes, including MAX, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, and VHL	0
81438	Hereditary neuroendocrine tumor disorders (eg, medullary thyroid carcinoma, parathyroid carcinoma, malignant pheochromocytoma or paraganglioma); duplication/deletion analysis panel, must include analyses for SDHB, SDHC, SDHD, and VHL	0
81440	Nuclear encoded mitochondrial genes (eg, neurologic or myopathic phenotypes), genomic sequence panel, must include analysis of at least 100 genes, including BCS1L, C10orf2, COQ2, COX10, DGUOK, MPV17, OPA1, PDSS2, POLG, POLG2, RRM2B, SCO1, SCO2, SLC25A4, SUCLA2, SUCLG1, TAZ, TK2, and TYMP	0
81442	Noonan spectrum disorders (eg, Noonan syndrome, cardio-facio-cutaneous syndrome, Costello syndrome, LEOPARD syndrome, Noonan-like syndrome), genomic sequence analysis panel, must include sequencing of at least 12 genes, including BRAF, CBL, HRAS, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2, and SOS1	0
81445	Targeted genomic sequence analysis panel, solid organ neoplasm, DNA analysis, and RNA analysis when performed, 5-50 genes (eg, ALK, BRAF, CDKN2A, EGFR, ERBB2, KIT, KRAS, NRAS, MET, PDGFRA, PDGFRB, PGR, PIK3CA, PTEN, RET), interrogation for sequence variants and copy number variants or rearrangements, if performed	597.91
81450	Targeted genomic sequence analysis panel, hematolymphoid neoplasm or disorder, DNA analysis, and RNA analysis when performed, 5-50 genes (eg, BRAF, CEBPA, DNMT3A, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KRAS, KIT, MLL, NRAS, NPM1, NOTCH1), interrogation for sequence variants, and copy number variants or rearrangements, or isoform expression or mRNA expression levels, if performed	648.40

出所) Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule 2016 (<http://chfs.ky.gov/NR/ronlyres/B7561EB5-C136-4722-A3F4-BF9CC0AF1E94/0/ClinicalDiagnosticLaboratoryFeeSchedule2016web.pdf>)

Billing Codes And Reimbursement For Genomic Testing – What's The Current Status ? March 6, 2016

(<https://oelemento.wordpress.com/2016/03/06/billing-codes-and-reimbursement-for-genomic-testing-whats-the-current-status/>)

3.1.米国CMSによるNGSを用いた遺伝子診断の保険償還

■ 多遺伝子解析とCMSの償還価格

多遺伝子解析とCMSの償還価格(2016年)(3)

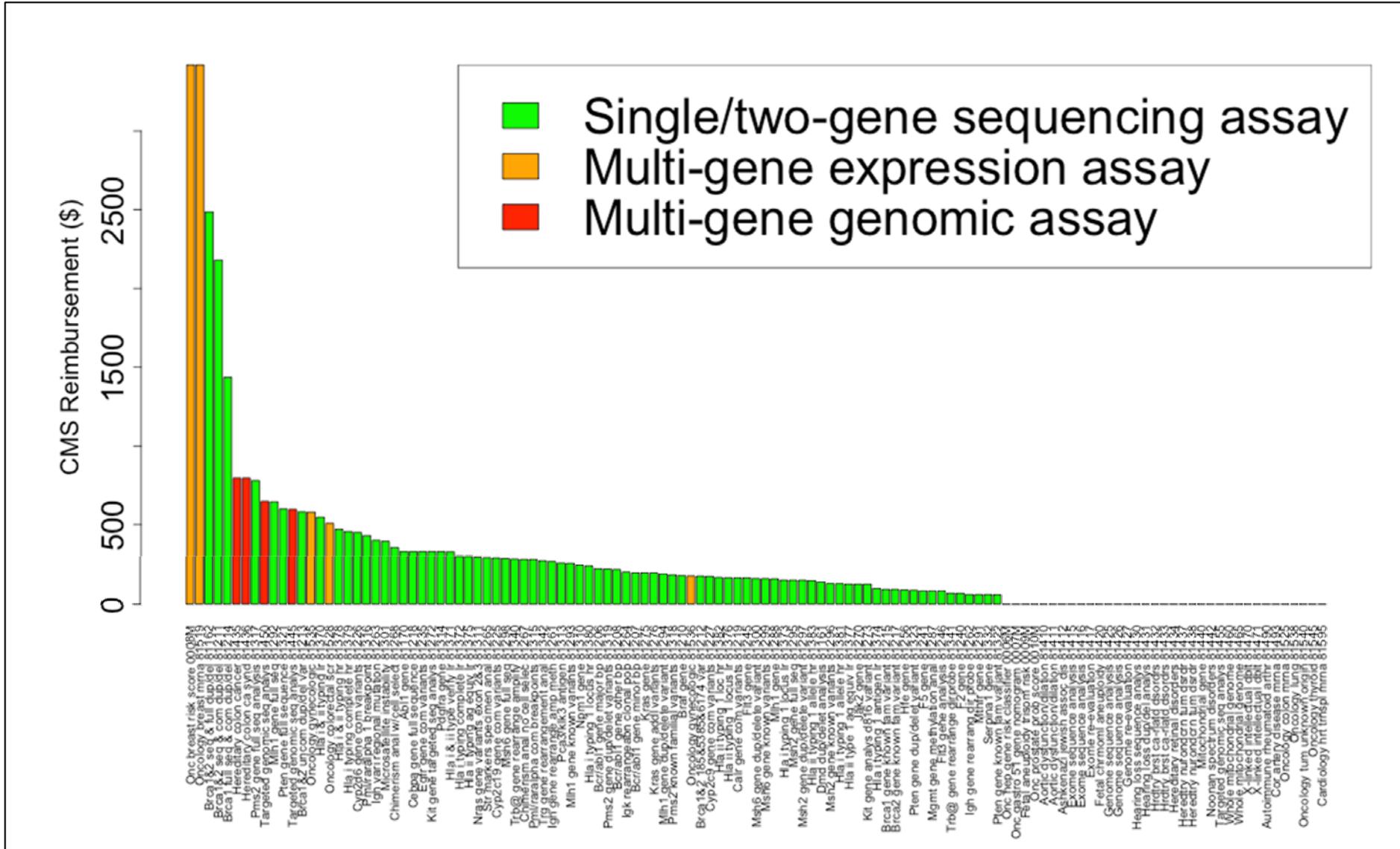
CPT code	Procedure description	2016 CMS Fee (\$)
81455	Targeted genomic sequence analysis panel, solid organ or hematolymphoid neoplasm, DNA analysis, and RNA analysis when performed, 51 or greater genes (eg, ALK, BRAF, CDKN2A, CEBPA, DNMT3A, EGFR, ERBB2, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MLL, NPM1, NRAS, MET, NOTCH1, PDGFRA, PDGFRB, PGR, PIK3CA, PTEN, RET), interrogation for sequence variants and copy number variants or rearrangements, if performed	0
81460	Whole mitochondrial genome (eg, Leigh syndrome, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes [MELAS], myoclonic epilepsy with ragged-red fibers [MERFF], neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa [NARP], Leber hereditary optic neuropathy [LHON]), genomic sequence, must include sequence analysis of entire mitochondrial genome with heteroplasmy detection	0
81465	Whole mitochondrial genome large deletion analysis panel (eg, Kearns-Sayre syndrome, chronic progressive external ophthalmoplegia), including heteroplasmy detection, if performed	0
81470	X-linked intellectual disability (XLID) (eg, syndromic and non-syndromic XLID); genomic sequence analysis panel, must include sequencing of at least 60 genes, including ARX, ATRX, CDKL5, FGD1, FMR1, HUWE1, IL1RAPL, KDM5C, L1CAM, MECP2, MED12, MID1, OCRL, RPS6KA3, and SLC16A2	0
81471	X-linked intellectual disability (XLID) (eg, syndromic and non-syndromic XLID); duplication/deletion gene analysis, must include analysis of at least 60 genes, including ARX, ATRX, CDKL5, FGD1, FMR1, HUWE1, IL1RAPL, KDM5C, L1CAM, MECP2, MED12, MID1, OCRL, RPS6KA3, and SLC16A2	0

出所) Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule 2016 (<http://chfs.ky.gov/NR/rdonlyres/B7561EB5-C136-4722-A3F4-BF9CC0AF1E94/0/ClinicalDiagnosticLaboratoryFeeSchedule2016web.pdf>)

Billing Codes And Reimbursement For Genomic Testing – What’s The Current Status ? March 6, 2016
(<https://oelemento.wordpress.com/2016/03/06/billing-codes-and-reimbursement-for-genomic-testing-whats-the-current-status/>)

3.1.米国CMSによるNGSを用いた遺伝子診断の保険償還

■ CPT codeが存在する単一遺伝子解析及び多遺伝子解析のCMS保険償還価格(2016年)



出所) Billing Codes And Reimbursement For Genomic Testing – What’s The Current Status ? March 6, 2016
 (https://oelemento.wordpress.com/2016/03/06/billing-codes-and-reimbursement-for-genomic-testing-whats-the-current-status/)

3.1.米国CMSによるNGSを用いた遺伝子診断の保険償還

- Medicare Coverage Databaseに登録されている、LCD対象の多遺伝子解析方法(2017年2月時点)

LCD ID	LCD Title	Original Effective Date	CPT code	Procedure description
L36376	<u>Genomic Sequence Analysis Panels in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer</u>	04/01/2016	81445	TARGETED GENOMIC SEQUENCE ANALYSIS PANEL, SOLID ORGAN NEOPLASM, DNA ANALYSIS, AND RNA ANALYSIS WHEN PERFORMED, 5-50 GENES (EG, ALK, BRAF, CDKN2A, EGFR, ERBB2, KIT, KRAS, NRAS, MET, PDGFRA, PDGFRB, PGR, PIK3CA, PTEN, RET), INTERROGATION FOR SEQUENCE VARIANTS AND COPY NUMBER VARIANTS OR REARRANGEMENTS, IF PERFORMED
L36926	<u>Genomic Sequence Analysis Panels in the Treatment of Acute Myelogenous Leukemia (AML)</u>	02/01/2017	81450	TARGETED GENOMIC SEQUENCE ANALYSIS PANEL, HEMATOLYMPHOID NEOPLASM OR DISORDER, DNA ANALYSIS, AND RNA ANALYSIS WHEN PERFORMED, 5-50 GENES (EG, BRAF, CEBPA, DNMT3A, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KRAS, KIT, MLL, NRAS, NPM1, NOTCH1), INTERROGATION FOR SEQUENCE VARIANTS, AND COPY NUMBER VARIANTS OR REARRANGEMENTS, OR ISOFORM EXPRESSION OR MRNA EXPRESSION LEVELS, IF PERFORMED

- 前出の表から、CMSで保険償還されている多遺伝子解析は、CPT code 81435, 81436, 81445, 81450の4つであった。
- 上記CMSデータベース検索結果より、81445, 81450はLCDであることから、残りの81435, 81436はNCDと推察される。(要確認)

出所) Medicare Coverage Database (<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search/advanced-search.aspx>)

3.2. 米国FDA承認済みの遺伝子診断領域のコンパニオン診断薬

■ 米国FDAが承認しているコンパニオン診断薬のリスト(1) (2017年2月8日時点)

Drug Trade Name (Generic Name)	NDA/BLA	Device Trade Name	PMA	Device Manufacturer	Intended Use (IU)/ Indications for Use (IFU)
Rubraca	209115	FoundationFocus CDxBRCA Assay	P160018	Foundation Medicine, Inc.	The FoundationFocus™ CDxBRCA is a next generation sequencing based in vitro diagnostic device for qualitative detection of BRCA1 and BRCA2 alterations in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) ovarian tumor tissue.
Pembrolizumab	BLA125514 (S008 and S012)	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	P150013/S001	Dako North America, Inc.	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is a qualitative immunohistochemical assay using Monoclonal Mouse Anti-PD-L1, Clone 22C3 intended for use in the detection of PD-L1 protein in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue using EnVision FLEX visualization system on Autostainer Link 48.
TAGRISSO™ (osimertinib)	208065	cobas® EGFR Mutation Test v2	P150044	Roche Molecular Systems, Inc.	The cobas® EGFR Mutation Test v2 is a real-time PCR test for the qualitative detection of defined mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.
Tarceva® (erlotinib)	21743	cobas® EGFR Mutation Test v2	P150047	Roche Molecular Systems, Inc.	The cobas® EGFR Mutation Test v2 is a real-time PCR test for the qualitative detection of defined mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.
VENCLEXTA® (venetoclax)	208573	VYSIS CLL FISH PROBE KIT	P150041	ABBOTT MOLECULAR, INC	The Vysis CLL FISH Probe Kit is a test to detect deletion of the LSI TP53 probe target via fluorescence in situ hybridization (FISH) in peripheral blood specimens from patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL).
imatinib mesylate	NDA 21-335	KIT D816V Mutation Detection by PCR for Gleevec Eligibility in Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM)	H140006	ARUP Laboratories, Inc.	KIT D816V Mutation Detection by PCR for Gleevec Eligibility in Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM) (referred to as the "KIT D816V assay") is an in vitro diagnostic test intended for qualitative polymerase chain reaction (PCR) detection of KIT D816V mutational status from fresh bone marrow samples of patients with aggressive systemic mastocytosis.
imatinib mesylate	NDA 21-335	PDGFRB FISH for Gleevec Eligibility in Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Disease (MDS/MPD)	H140005	ARUP Laboratories, Inc.	The PDGFRB FISH for Gleevec Eligibility in Myelodysplastic Syndrome/ Myeloproliferative Disease (MDS/MPD) is an in vitro diagnostic test intended for the qualitative detection of PDGFRB gene rearrangement from fresh bone marrow samples of patients with MDS/MPD with a high index of suspicion based on karyotyping showing a 5q31~33 anomaly.
Tagrisso® (osimertinib)	NDA 208065	cobas® EGFR Mutation Test v2	P120019 S007	Roche Molecular Systems, Inc.	The cobas® EGFR Mutation Test v2 is a real-time PCR test for the qualitative detection of defined mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissue (FFPET) from non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.
KEYTRUDA® (pembrolizumab)	BLA 125514/s-5	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	P150013	Dako, North America, Inc.	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is a qualitative immunohistochemical assay using Monoclonal Mouse Anti-PD-L1, Clone 22C3 intended for use in the detection of PD-L1 protein in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue using EnVision FLEX visualization system on Autostainer Link 48.
Iressa (gefitinib)	NDA 206995	therascreen® EGFR RGQ PCR Kit	P120022 S001	Qiagen Manchester, Ltd.	The therascreen® EGFR RGQ PCR Kit is a real-time PCR test for the qualitative detection of exon 19 deletions and exon 21 (L858R) substitution mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) non-small cell lung cancer (NSCLC) tumor tissue.
Xalkori (crizotinib)	NDA 202570	VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay	P140025	Ventana Medical Systems, Inc.	VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay is intended for the qualitative detection of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) non-small cell lung carcinoma (NSCLC) tissue stained with a BenchMark XT automated staining instrument.
Erbix (cetuximab); Vectibix (panitumumab)	BLA 125084; BLA 125147	The cobas® KRAS Mutation Test	P140023	Roche Molecular Systems, Inc.	The cobas® KRAS Mutation Test, for use with the cobas® 4800 System, is a real-time PCR test for the detection of seven somatic mutations in codons 12 and 13 of the KRAS gene in DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded human colorectal cancer (CRC) tumor tissue.

出所) List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)

(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>)

3.2. 米国FDA承認済みの遺伝子診断領域のコンパニオン診断薬

■ 米国FDAが承認しているコンパニオン診断薬のリスト(2) (2017年2月8日時点)

Drug Trade Name (Generic Name)	NDA/BLA	Device Trade Name	PMA	Device Manufacturer	Intended Use (IU)/ Indications for Use (IFU)
Lynparza™ (olaparib)	NDA 206162	BRACAnalysis CDx™	P140020	Myriad Genetic Laboratories, Inc.	BRACAnalysis CDx™ is an in vitro diagnostic device intended for the qualitative detection and classification of variants in the protein coding regions and intron/exon boundaries of the BRCA1 and BRCA2 genes using genomic DNA obtained from whole blood specimens collected in EDTA.
Erbix (cetuximab); Vectibix (panitumumab)	BLA 125084; BLA 125147	therascreen KRAS RGQ PCR Kit	P110030 P110027	Qiagen Manchester, Ltd.	The therascreen KRAS RGQ PCR Kit is a real-time qualitative PCR assay used on the Rotor-Gene Q MDx instrument for the detection of seven somatic mutations in the human KRAS oncogene, using DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE), colorectal cancer (CRC) tissue.
Erbix (cetuximab); Vectibix (panitumumab)	BLA 125084 BLA 125147	DAKO EGFR PharmDx Kit	P030044S001-S002	Dako North America, Inc.	The EGFR pharmDx™ assay is a qualitative immunohistochemical (IHC) kit system to identify epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in normal and neoplastic tissues routinely-fixed for histological evaluation EGFR pharmDx specifically detects the EGFR (HER1) protein in EGFR-expressing cells.
Exjade (deferasirox)	NDA 021882	Ferriscan	K124065	Resonance Health Analysis Services Pty Ltd	The FerriScan R2-MRI Analysis System is intended to measure liver iron concentration to aid in the identification and monitoring of non-transfusion dependent thalassemia patients receiving therapy with deferasirox.
Gilotrif (afatinib)	NDA 201292	therascreen EGFR RGQ PCR Kit	P120022	Qiagen Manchester, Ltd.	The therascreen EGFR RGQ PCR Kit is a real-time PCR test for the qualitative detection of exon 19 deletions and exon 21 (L858R) substitution mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) non-small cell lung cancer (NSCLC) tumor tissue.
Gleevec/Glivec (imatinib mesylate)	NDA 021335; NDA 021588	DAKO C-KIT PharmDx	P040011S001-S002	Dako North America, Inc.	The c-Kit pharmDX assay is a qualitative immunohistochemical (IHC) kit system used on the Dako Autostainer, for the identification of c-kit protein/CD 117 antigen (c-kit protein) expression in normal and neoplastic formalin-fixed paraffin-embedded tissues for histological evaluation.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	INFORM HER-2/NEU	P940004S001	Ventana Medical Systems, Inc.	The Inform Her-2/Neu gene detection system is a fluorescence in situ hybridization (FISH) DNA probe assay that determines the qualitative presence of Her-2/Neu gene amplification on formalin-fixed, paraffin embedded human breast tissue as an aid to stratify breast cancer patients according to risk for recurrence or disease-related death.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	PATHVYSION HER-2 DNA Probe Kit	P980024S001-S012	Abbott Molecular Inc.	The PathVysion HER-2 DNA Probe Kit (PathVysion Kit) is designed to detect amplification of the HER-2/neu gene via fluorescence in situ hybridization (FISH) in formalin-fixed, paraffin-embedded human breast cancer tissue specimens.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	PATHWAY ANTI-HER-2/NEU (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	P990081S001-S028	Ventana Medical Systems, Inc.	Ventana Medical Systems' PATHWAY Her2 (clone CB11) is a mouse monoclonal antibody intended for laboratory use for the semi-quantitative detection of c-erbB-2 antigen in sections of formalin-fixed, paraffin-embedded normal and neoplastic tissue on a Ventana automated immunohistochemistry slide staining device.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	INSITE HER-2/NEU KIT	P040030	Biogenex Laboratories, Inc.	InSite Her-2/neu Mouse Monoclonal Antibody (Clone C1B11) kit is intended for In Vitro Diagnostic use in Immunohistochemistry (IHC) assays to semi-quantitatively localize by light microscopy the over-expression of Her-2/neu (i.e., c-erbB-2) in formalin-fixed, paraffin-embedded normal and neoplastic tissue sections.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	SPOT-LIGHT HER2 CISH Kit	P050040S001-S003	Life Technologies, Inc.	The SPOT-Light HER2 CISH Kit is intended to quantitatively determine HER2 gene amplification in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) breast carcinoma tissue sections using Chromogenic In Situ Hybridization (CISH) and brightfield microscopy.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	Bond Oracle Her2 IHC System	P090015S001	Leica Biosystems	The Bond Oracle Her2 IHC system is a semi-quantitative immunohistochemical (IHC) assay to determine Her2 (human epidermal growth factor receptor 2) oncoprotein status in formalin-fixed, paraffin-embedded breast cancer tissue processed for histological evaluation following automated staining on the bond-max slide staining instrument.

※灰色部分は、画像診断を示す。

出所) List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>)

3.2.米国FDA承認済みの遺伝子診断領域のコンパニオン診断薬

■ 米国FDAが承認しているコンパニオン診断薬のリスト(3) (2017年2月8日時点)

Drug Trade Name (Generic Name)	NDA/BLA	Device Trade Name	PMA	Device Manufacturer	Intended Use (IU)/ Indications for Use (IFU)
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	HER2 CISH PharmDx Kit	P100024S001-S005	Dako Denmark A/S	HER2 CISH PharmDx kit is intended for dual-color chromogenic visualization of signals achieved with directly labeled in situ hybridization probes targeting the HER2 gene and centromeric region of chromosome 17.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	INFORM HER2 DUAL ISH DNA Probe Cocktail	P100027S001-S017	Ventana Medical Systems, Inc.	The INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail is intended for use in determining HER2 gene status by enumeration of the ratio of the HER2 gene to Chromosome 17.
Herceptin (trastuzumab); Perjeta (pertuzumab); Kadcyla(ado-trastuzumab emtansine)	BLA 103792; BLA 125409	HERCEPTEST	P980018S001-S018	Dako Denmark A/S	HercepTest is a semi-quantitative immunocytochemical assay to determine HER2 protein overexpression in breast cancer tissues routinely processed for histological evaluation and formalin-fixed, paraffin-embedded cancer tissue from patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma.
Herceptin (trastuzumab); Perjeta (pertuzumab); Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)	BLA 103792; BLA 125409	HER2 FISH PharmDx Kit	P040005S001-S010	Dako Denmark A/S	HER2 IQFISH pharmDx is a direct fluorescence in situ hybridization (FISH) assay designed to quantitatively determine HER2 gene amplification in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) breast cancer tissue specimens and FFPE specimens from patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma.
Mekinist (trametinib); Tafinlar (dabrafenib)	NDA 204114; NDA 202806	THxID™ BRAF Kit	P120014	bioMérieux Inc.	The THxID BRAF kit is an In Vitro Diagnostic device intended for the qualitative detection of the BRAF V600E and V600K mutations in DNA samples extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) human melanoma tissue.
Tarceva (erlotinib)	NDA 021743	cobas EGFR Mutation Test	P120019S001-S004	Roche Molecular Systems, Inc.	The cobas® EGFR Mutation Test is a real-time PCR test for the qualitative detection of exon 19 deletions and exon 21 (L858R) substitution mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPET) human non-small cell lung cancer (NSCLC) tumor tissue.
Xalkori (crizotinib)	NDA 202570	VYSIS ALK Break Apart FISH Probe Kit	P110012S001-S003	Abbott Molecular Inc.	The Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit is a qualitative test to detect rearrangements involving the ALK gene via fluorescence in situ hybridization (FISH) in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue specimens to aid in identifying patients eligible for treatment with Xalkori (crizotinib).
Zelboraf (vemurafenib)	NDA 202429	COBAS 4800 BRAF V600 Mutation Test	P110020S001-S010	Roche Molecular Systems, Inc.	The Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test is an in vitro diagnostic device intended for the qualitative detection of the BRAF V600E mutation in DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded human melanoma tissue.

出所) List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)

(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>)

3.3.米国におけるmolecular pathologyの資格と教育カリキュラム

- Association for Molecular Pathology (AMP) の委員会が公表した2014年のレポート
“Molecular Pathology Curriculum for Medical Laboratory Scientists (Taylor et al., J. Mol. Diagn. 2014)”によると、米国におけるmolecular pathology に関する資格・教育カリキュラムは以下の通りである。
 - 臨床検査室においては、nondegreed, noncertified, nonlicensed の者が分子学的診断検査を実施することも可能ではあるが(要確認)、経営者はmedical laboratory scientist (MLS)/ clinical laboratory scientist (CLS) またはtechnologist in molecular biology (MB) 等の認定を受けた者を好む傾向にある。これらの認定を受けるには、通常、学士・修士レベルの教育が求められる。
 - 臨床における分子診断検査を実施する専門家の教育について、多くの教育プログラムが作成されているが、カリキュラムの明確な規定はない。
 - Molecular diagnostic training を提供する者は、その教育プログラムを正当化するため、National Accrediting Agency for Clinical Laboratory Sciences (NAACLS) の認証 (accreditation) を取得しなければならない。NAACLSはmolecular diagnostics training programs の学士・修士カリキュラムに関するガイドラインを公開している。
 - NAACLS-accredited training program を卒業したmolecular diagnostics laboratory scientist は、国または州が提供するcertification/ licensure を取得できる。(次項参照)

⇒教育カリキュラムに関して、NAACLSによるガイドラインはあるものの、明確な規定はないようである。

3.3.米国におけるmolecular pathologyの資格と教育カリキュラム

■ 米国の分子診断に関する主なcertification と認証機関(2014年時点)

Table 1 Sources for Certifying Examination Content: URLs for Examination Guidelines of Major Certifying Agencies in the United States

Certification	Sponsoring agency	URL	Publication date
MLS	ASCP	http://www.ascp.org/PDF/BOC-PDFs/Guidelines/ExaminationContentGuidelineMLS.aspx	October 2009
CG	ASCP	http://www.ascp.org/PDF/BOC-PDFs/Guidelines/ExaminationContentGuidelineCG.aspx	March 2011
BB	ASCP	http://www.ascp.org/PDF/BOC-PDFs/Guidelines/ExaminationContentGuidelineBB.aspx	October 2009
C, SC	ASCP	http://www.ascp.org/PDF/BOC-PDFs/Guidelines/ExaminationContentGuidelineC.aspx	October 2009
H, SH	ASCP	http://www.ascp.org/PDF/BOC-PDFs/Guidelines/ExaminationContentGuidelineH.aspx	October 2009
M, SM	ASCP	http://www.ascp.org/PDF/BOC-PDFs/Guidelines/ExaminationContentGuidelineM.aspx	May 2012
CT, SCT	ASCP	http://www.ascp.org/PDF/BOC-PDFs/Guidelines/ExaminationContentGuidelineCT.aspx	October 2009
MB	ASCP	http://www.ascp.org/PDF/BOC-PDFs/Guidelines/Examination-Content-Guideline-MB-New.aspx	August 2011
MT, BCLD	AAB	http://www.aab.org/aab/MT.aspx http://www.aab.org/aab/Certifications_Qualifications.asp	NA
MT, MLT	American Medical Technologists	http://www.americanmedtech.org/files/MTMLT%20Content%20Outline.pdf	January 2014

BB, technologist in blood banking; BCLD, bioanalyst clinical laboratory director; C, technologist in chemistry; CG, technologist in cytogenetics; CT, technologist in cytotechnology; H, technologist in hematology; M, technologist in microbiology; MLT, medical laboratory technician; NA, not available; SC, specialist in chemistry; SCT, specialist in cytotechnology; SH, specialist in hematology; SM, specialist in microbiology.

出所) Molecular Pathology Curriculum for Medical Laboratory Scientists *A Report of the Association for Molecular Pathology Training and Education Committee*, Taylor et al., J. Mol. Diagn. 2014

3.3.米国におけるmolecular pathologyの資格と教育カリキュラム

- Association for Molecular Pathology (AMP) がレポート中で推奨している分子診断の教育カリキュラム (2014年)

Table 4 AMP Recommendations for Molecular Diagnostics Curriculum

Variable	MLS/CLS technologist, bachelor's degree	DMS technologist, bachelor's degree	DMS technologist, master's degree
Nucleic acid chemistry	Conceptual awareness	Deeper and more specific conceptual knowledge	Deeper and more specific conceptual knowledge
Basic molecular theory			
Genetics/inheritance			
Infectious disease	Knowledge of molecular pathology	Deeper and more specific knowledge of molecular pathology	Deeper and more specific knowledge of molecular pathology
Genetic disease			
Hematology/oncology			
Human identity			
Basic laboratory mathematics	Laboratory training	Laboratory training (including PCR primer design)	Laboratory training (including PCR primer design)
Electrophoresis			
Nucleic acid isolation	Conceptual understanding		
Traditional PCR			
RT-PCR			
Real-time PCR			
Restriction digest			
Southern blot analysis		Conceptual understanding	
Multiplex/nested PCR			
Capillary electrophoresis			
Sanger sequencing			
HRM			Conceptual understanding
FISH			
Microarray			
Complex sequencing (ie, pyrosequencing and NGS)			
Contamination control	Quality assurance (conceptual understanding)	Quality assurance (laboratory training)	Quality assurance (laboratory training)
Instrument maintenance			
Reagent storage			
Proficiency testing			
Specimen collection/handling			
Familiarity with concepts of assay validation and assay development	Test application, analysis, and evaluation	Test application, analysis, and evaluation	Test application, analysis, and evaluation (demonstrable skills)
Demonstrable skills in literature search and technical writing			
Familiarity with concepts of regulatory requirements, productivity, cost management, and personnel management	Laboratory management	Laboratory management	Laboratory management (application of these concepts)

NGS, next-generation sequencing.

出所) Molecular Pathology Curriculum for Medical Laboratory Scientists *A Report of the Association for Molecular Pathology Training and Education Committee*, Taylor et al., J. Mol. Diagn. 2014

3.4.MD AndersonにおけるBRCA-1,2 診断等にもとづく乳がん診療

■ Nellie B. Connally Breast Center

- MD Anderson内で、乳がんの診断・治療・フォローアップを担当する。
- 米国内最大クラスの乳がんセンターであり、年間40,000人の患者に対応している。
- 乳がんの家族歴のある女性に対しては、遺伝子検査とカウンセリングを提供している。
- High Risk Screening and Genetics Clinic
 - 同センター内のHigh Risk Screening and Genetics Clinicでは、BRCA-1,2の遺伝子検査等を実施している。
 - 医師 (Clinician) は6名で、内訳はMD2名、MS4名 (うち3名はCGC) である。

※MD: Doctor of Medicine, MS: Master of Surgery, CGC: Certified Genetic Counselor

⇒施設の運営費・遺伝子検査を受けた患者数 等は不明

THE UNIVERSITY OF TEXAS
MDAnderson
Cancer Center

myMDAnderson | Locations | Contact Us | Appointments | Search | Give Now

PATIENTS & FAMILY | PREVENTION & SCREENING | DONORS & VOLUNTEERS | FOR PHYSICIANS | RESEARCH | EDUCATION & TRAINING | CANCER MOONSHOTS

Nellie B. Connally Breast Center

Request an Appointment

Speak with a Health Information Specialist
Call 1-877-632-6789

Diagnosis & Treatment > Care Centers & Clinics > Breast Center

出所) Nellie B. Connally Breast Center (<https://www.mdanderson.org/patients-family/diagnosis-treatment/care-centers-clinics/breast-center.html>)

3.4.MD AndersonにおけるBRCA-1,2 診断等にもとづく乳がん診療

■ Clinical Cancer Genetics Program

- MD Andersonが実施する、先天的ながんリスクを有する個人とその家族に対し、遺伝子検査と高リスクがんサーベイランスをコーディネートするプログラム。
- 専門的な訓練を受けた医師(physician)と遺伝カウンセラーからなる。
- Medical Director 2名、Physician and Faculty 8名、Genetic Counselor 13名、Program Staff 7名が参加しており、この中にはNellie B. Connally Breast Centerの医師・遺伝カウンセラーも含まれている。

⇒プログラムの運営費・サービスを受けた患者数等は不明

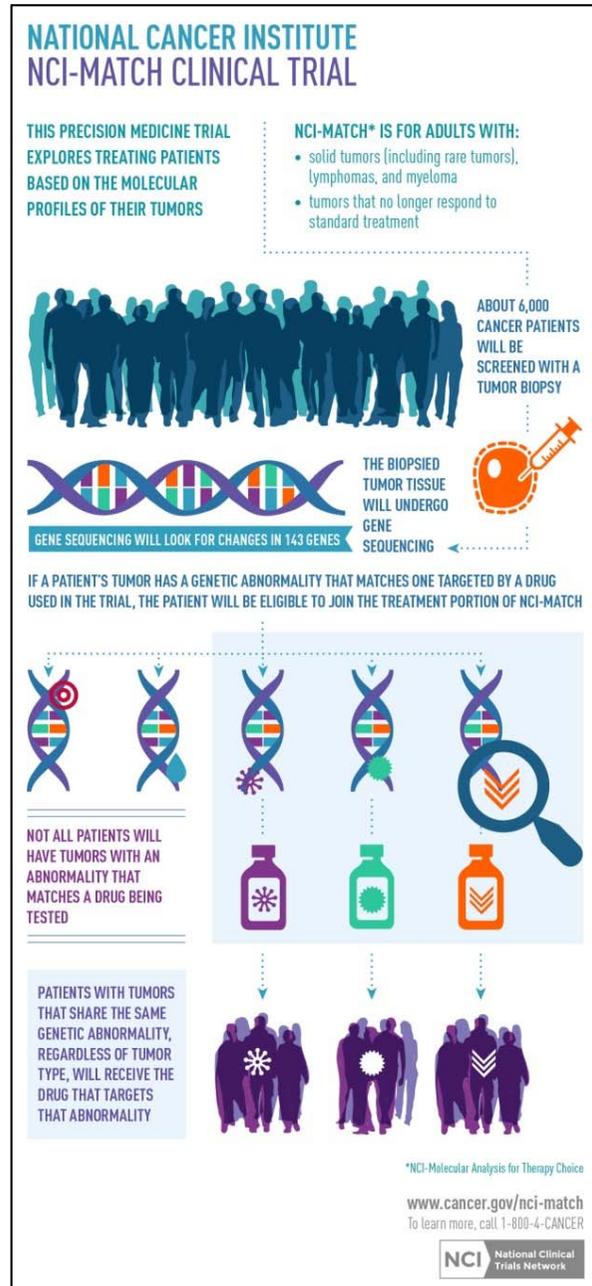


■ 検査費用 (MD Anderson Cancer CenterのFAQより)

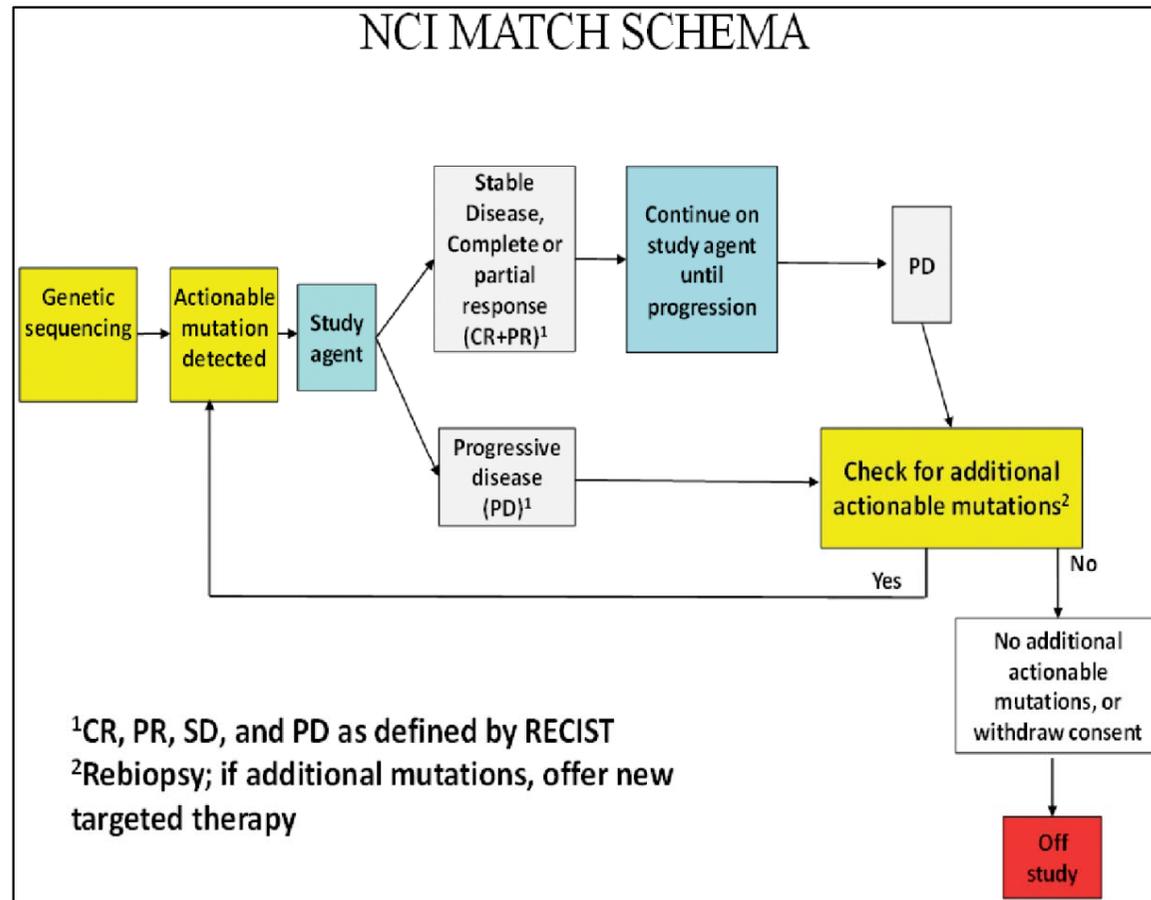
- オーダーした検査にもよるが、\$350- \$4,000を要する。遺伝カウンセラーが患者に推奨する遺伝子検査を決め、オーダーする前に検査費用について患者と話し合う。遺伝子検査の費用をカバーしている保険会社もある。

出所) Clinical Cancer Genetics Program (<https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/programs-centers/clinical-cancer-genetics.html>)
Frequently Asked Questions (<https://www.mdanderson.org/prevention-screening/family-history/faqs.html>)

3.5.米国NCI-MATCHの運用状況



- 米国NCIとECOG-ACRIN Cancer Research Groupが共同で実施する、がん患者のゲノムを解析し、変異にもとづいた治療薬を投与するphase2臨床試験。
- 143遺伝子、4,000以上のバリエントを解析対象としている。



出所) NCI-MATCH Clinical Trial (<https://www.cancer.gov/multimedia/infographics/nci-match/nci-match-clinical-trial-infographic>)

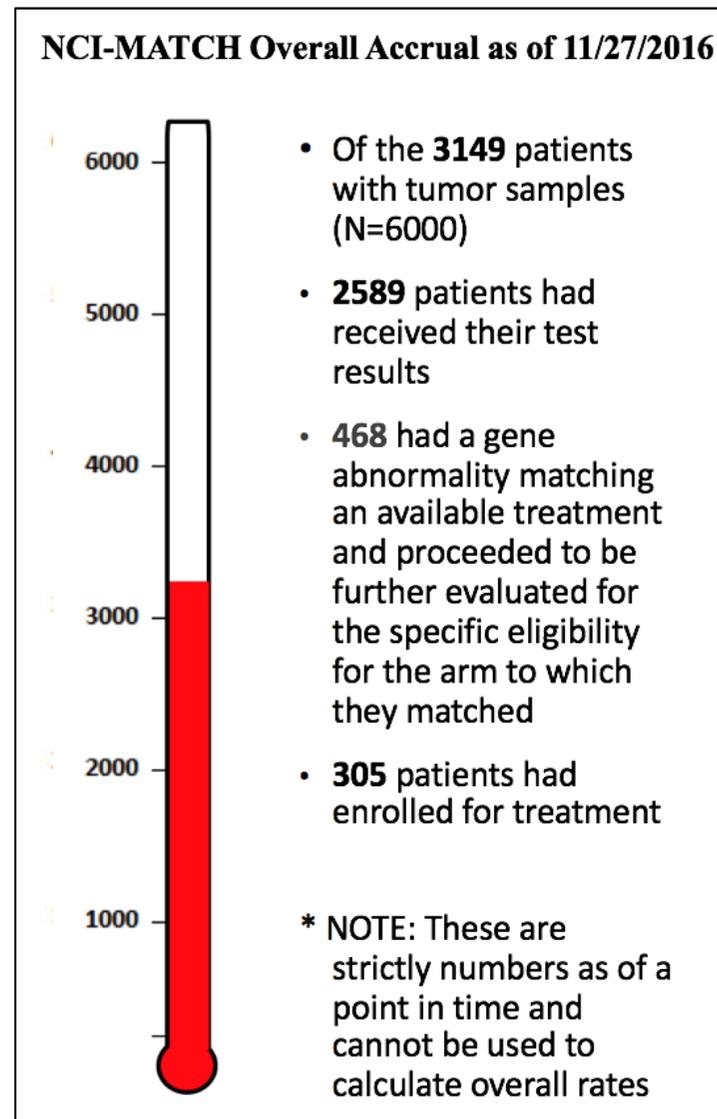
Abrams *et al.*, (2014) Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 71–76.

3.5.米国NCI-MATCHの運用状況

■ 2015年11月時点の実施状況

NCI-MATCH Accrual Summary Activated 08/12/15; Paused 11/11/15: 92 Days		
Patient cases registered for screening	795	
Cases with samples submitted	739	
Cases where labs were able to complete tumor testing	645	87% (N=739)
Cases with mutation matching 1 of 10 available treatment arms	56	9% (N=645)
Patients matching specific eligibility criteria for, and assigned to, a treatment arm	33	5% (N=645)
Patients who entered 7 of 10 available treatment arms	16	2.5% (N=645)

■ 2016年11月時点の実施状況



3.5.米国NCI-MATCHの運用状況

■ NCI-MATCHがactionableとする遺伝子変異および対応する医薬品(2016年5月時点)

Arm	Target	Drug(s)
A	EGFR mut	Afatinib
B	HER2 mut	Afatinib
C1	MET amp	Crizotinib
C2	MET ex 14 sk	Crizotinib
E	EGFR T790M	AZD9291
F	ALK transloc	Crizotinib
G	ROS1 transloc	Crizotinib
H	BRAF V600	Dabrafenib+trametinib
I	PIK3CA mut	Taselisib
N	PTEN mut	GSK2636771
P	PTEN loss	GSK2636771
Q	HER 2 amp	Ado-trastuzumab emtansine
R	BRAF nonV600	Trametinib
S1	NF1 mut	Trametinib
S2	GNAQ/GNA11	Trametinib
T	SMO/PTCH1	Vismodegib
U	NF2 loss	Defactinib
V	cKIT mut	Sunitinib
W	FGFR1/2/3	AZD 4547
X	DDR2 mut	Dasatinib
Y	AKT1 mut	AZD 5363
Z1A	NRAS mut	Binimetinib
Z1B	CCND1,2,3 amp	Palbociclib
Z1D	dMMR	Nivolumab

出所) NCI-MATCH (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>)

3.5.米国NCI-MATCHの運用状況

- NCI-COG Pediatric MATCH(計画中)
 - NCI-MATCHと同様に、小児患者に対し、承認済みまたは開発中の標的治療が存在する遺伝子変異を有するか否かを特定するため、DNAシーケンシングを実施する。医薬品を利用可能にするため、NCIが複数の製薬企業と連携している。
 - 他の治療の選択肢がほとんどない、進行がんの小児に対し、分子標的治療の機会を提供する。
 - 試験で取得されたゲノムデータは、小児がんの遺伝的基盤の研究リソースとして活用される。
 - NCIがファンドするChildren's Oncology groupが主導する予定であるが、計画の段階であり、開始のタイムテーブルや患者登録は未定である。2017年の試験開始を目標としている。

3.6.米国ASCO TAPURの運用状況

- 進行性のがん患者に対して、ゲノムの変異情報をもとに、FDA承認済みの標的治療薬を適応外使用するphase2臨床試験。
- 製薬企業7社が参加し、治験薬を提供している。

- NCI-MATCH, ASCO TAPURともに進行性のがん患者に対して、ゲノム情報をもとに分子標的薬の適応外使用を実施するphase2 臨床研究プログラムである。
- NCI-MATCHは、患者から抽出した生検標本を4つある検査室のいずれかに送付し、143遺伝子4,000バリエーションのゲノム解析を実施する。研究参加にあたって、患者・保険者の費用負担はない。
(<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>)
- 一方、ASCO TAPURは、プログラム内でゲノム解析は実施されておらず、患者が何らかの形で持っている遺伝子検査結果を利用する。

TARGETED AGENT AND PROFILING UTILIZATION REGISTRY (TAPUR)

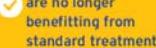
THE CHALLENGE

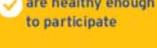
TO BETTER IMPLEMENT personalized medicine by gathering information about targeted therapies that are approved for a specific cancer and have successfully treated people with other types of advanced cancer.

WHO IS ELIGIBLE?

PATIENTS WITH CANCER WHO:

- 

✓ have an advanced solid tumor, multiple myeloma, or non-Hodgkin lymphoma with a genomic variation that can be targeted with a study drug
- 

✓ are no longer benefitting from standard treatment
- 

✓ are healthy enough to participate

HOW WILL IT WORK?

- 

1 A patient's treating physician has results of a genomic profile of the patient's tumor, and determines that a study drug may benefit the patient.
- 

2 The patient decides to enroll in TAPUR and gives informed consent.
- 

3 The Molecular Tumor Board—a group of experts convened by ASCO—concurs with the proposed treatment or recommends alternatives.
- 

4 A participating pharmaceutical company provides the approved study drug at no cost to the patient.
- 

5 The patient is followed for standard toxicity and efficacy outcomes, and data are collected for analysis.
- 

6 The study's Data and Safety Monitoring Board reviews results and determines whether a treatment is promising for a particular cancer and genomic variant.
- 

7 ASCO publishes study findings in peer-reviewed journals to inform clinical practice and future research.

WHO BENEFITS?

- 

STUDY PARTICIPANTS. They get access to targeted drugs matched to the genetic profiles of their tumors.
- 

PHYSICIAN INVESTIGATORS. They receive assistance interpreting genomic test results and identifying appropriate treatments.
- 

CANCER COMMUNITY. They learn about new uses for targeted cancer drugs for patients who have exhausted current options.
- 

PHARMACEUTICAL COMPANIES. They get data on use of drugs for possible new cancer indications already being used in clinical practice.
- 

REGULATORS. They get data about adverse events and other outcomes.

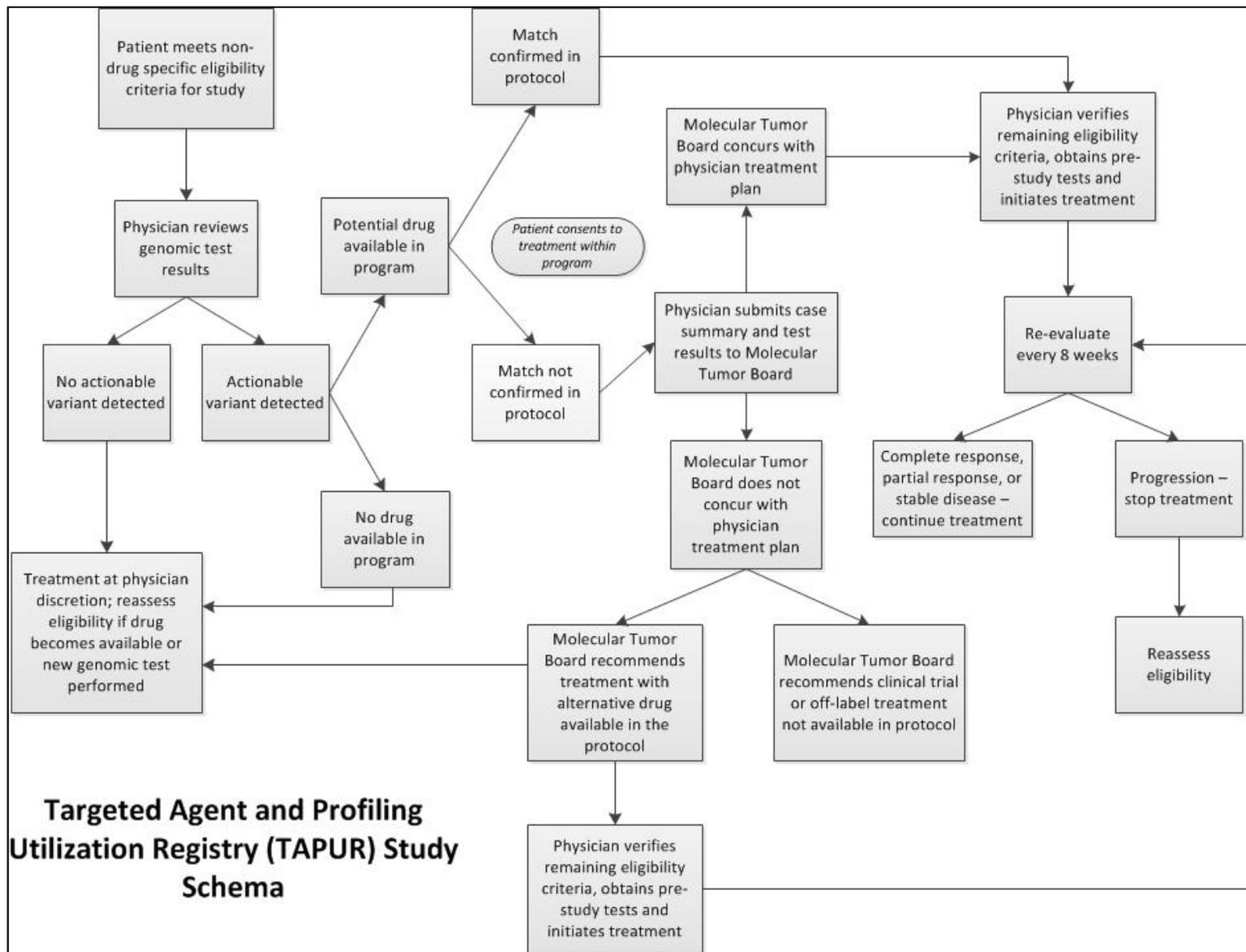
WHAT IS NEXT?

AN INSTITUTIONAL REVIEW BOARD will review the TAPUR study protocol and consent form. In addition, ASCO has established three oversight committees—each of which will include patient representatives, clinical oncologists, statisticians, and genomics specialists.



3.6.米国ASCO TAPURの運用状況

■ ASCO TAPUR の研究概要



出所) TAPUR (<https://www.nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Activity%20Files/Disease/NCPF/2014-NOV-10/Schilsky.pdf>)

3.6.米国ASCO TAPURの運用状況

■ ASCO TAPUR 臨床試験の対象集団と介入方法(2016年3月開始)

Arms	Assigned Interventions
Group 1 (VEGFR) Participants receive axitinib - dosage, frequency and duration per label VEGFR mutation, amplification or overexpression)	Drug: Axitinib drug Other Name: Inlyta
Group 2 (Bcr-abl, SRC, LYN, LCK) Participants receive bosutinib- dosage, frequency and duration per label Bcr-abl, SRC, LYN, LCK mutations	Drug: Bosutinib drug Other Name: Bosulif
Group 3 (ALK, ROS1, MET) Participants receive crizotinib - dosage, frequency and duration per label ALK, ROS1, MET mutations	Drug: Crizotinib drug Other Name: Xalkori
Group 4 (CDKN2A/p16, CDK4, CDK6) Participants receive palbociclib - dosage, frequency and duration per label CDKN2A/p16 loss, CDK4, CDK6 amplifications	Drug: Palbociclib drug Other Name: Ibrance
Group 5 (CSF1R, PDGFR, VEGFR) Participants receive sunitinib - dosage, frequency and duration per label CSF1R, PDGFR, VEGFR mutations	Drug: Sunitinib drug Other Name: Sutent
Group 6 (mTOR, TSC) Participants receive temsirolimus - dosage, frequency and duration per label mTOR, TSC mutations	Drug: Temsirolimus drug Other Name: Torisel
Group 7 (EGFR) Participants receive erlotinib - dosage, frequency and duration per label EGFR mutations	Drug: Erlotinib drug Other Name: Tarceva
Group 8 (ERBB2) Participants receive trastuzumab and pertuzumab - dosage, frequency and duration per label (ERBB2 amplifications)	Drug: Trastuzumab and Pertuzumab drug Other Name: Herceptin and Perjeta
Group 9 (BRAFV600E) Participants receive vemurafenib and cobimetinib - dosage, frequency and duration per label BRAFV600E mutations	Drug: Vemurafenib and Cobimetinib drug Other Name: Zelboraf and Cotellic
Group 10 (PTCH1) Participants receive vismodegib - dosage, frequency and duration per label PTCH1 deletion or inactivating mutations	Drug: Vismodegib drug Other Name: Erivedge
Group 11 (KRAS, NRAS and BRAF) Participants receive cetuximab - dosage, frequency and duration per label KRAS, NRAS and BRAF wildtype	Drug: Cetuximab drug Other Name: Erbitux
Group 12 (Bcr-abl, SRC, KIT, PDGFRB, EPHA2, FYN, LCK, YES1) Participants receive dasatinib- dosage, frequency and duration per label Bcr-abl, SRC, KIT, PDGFRB, EPHA2, FYN, LCK, YES1 mutations	Drug: Dasatinib drug Other Name: Sprycel
Group 13 (RET, VEGFR1/2/3, KIT, PDGFR β , RAF-1, BRAF) Participants receive regorafenib- dosage, frequency and duration per label RET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, KIT, PDGFR β , RAF-1, BRAF mutations/amplifications	Drug: Regorafenib drug Other Name: Stivarga
Group 14 (BRCA1/BRCA2; ATM) Participants receive olaparib- dosage, frequency and duration per label Germline or somatic BRCA1/BRCA2 inactivating mutations; ATM mutations or deletions	Drug: Olaparib drug Other Name: Lynparza
Group 15 (POLE/POLD1) Participants receive pembrolizumab- dosage, frequency and duration per label	Drug: Pembrolizumab drug Other Name: Keytruda

出所) ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02693535?term=NCT+02693535&rank=1>)

3.7.米国におけるがんのゲノム医療提供体制

池田貞勝先生(東京医科歯科大学)へのインタビュー結果(1)

■ 遺伝カウンセラー

- 米国では、遺伝カウンセラーが独立した専門職の一つとして扱われている。臨床能力も高く、遺伝性疾患については医師よりも詳しい場合もある。遺伝学的検査前後の患者に対する説明(考えられる家族への影響、検査のメリット・デメリットの総合評価、対処の仕方など)を担当しており、心理面でのケアや同意取得の方法についても学んでいる。
- 遺伝カウンセラーの養成は、American Board of Genetic Counseling (ABGC)により認定された大学院修士課程で行われている。遺伝カウンセラーの認定を取得するための教育は、ABGCが認めた課程に限られる。
- 遺伝カウンセラーの他に、近年ではGenetic Nurse という資格ができ、看護師が大学院レベルの教育を受けた後にCertified Genetic Nurse (CGN) やAdvanced Practice Nurse in Genetics (APNG) などの資格を得て、遺伝カウンセラーと同じように患者のカウンセリングができるようである。
- Somaticのがん遺伝子検査においては、germlineの遺伝子異常が見つかった場合に、結果の意味、また結果の開示を受けたいかどうかを検査前に確認する。
- がんのクリニカルシーケンスなどでgermlineの遺伝子変異が発見された場合には、医師は関与せず、対応は遺伝カウンセラーに任せることもできる。乳がんのBRCA遺伝子変異がgermlineかsomaticかといった解釈も遺伝カウンセラーが助言を行うことがある。米国では、がんのクリニカルシーケンスでgermlineの変異が発見される割合は5%程度と言われている。
- 遺伝子検査を受ける患者に対しては、家族に影響のある結果が分かった場合に知りたいかを検査前に尋ねる。実際には、検査前に同意したとしても、家族に影響のある結果が出た場合に家族の検査を希望する割合は、同意した人の50%程度である。

3.7.米国におけるがんのゲノム医療提供体制

池田貞勝先生(東京医科歯科大学)へのインタビュー結果(2)

■ 院内検査等の基準

- 検査そのものの精度マネジメントについては、CLIA・CAPの検査室認証プログラムの中に含まれている。analytical validityを担保するために、ログを残すこと、ログの外部監査の実施、毎日キャリブレーションを行うこと、オペレーションのプロトコルを定めることなどである。
- 検体側の品質保証に関して、通常の血液検査であれば、採血後院内ですぐに実施するため問題にはならない。がんの検体(組織切片)については、あくまで研究段階であり、品質保証に関してガイドラインなどでは定まっていない状況である。各施設で基準を設けているところはあるかもしれない。
- Foundation Medicineに送る検体については、要求基準が一応あるものの、緩いものである。Foundation Medicineの検査は、実際に検体の問題で検査ができないのは10%前後である。
- 米国では、遺伝子検査は、研究目的か、臨床利用を前提とするものかで明確に区別される。臨床利用を前提としている場合、CLIA・CAP認証下での検査実施が求められる。研究目的の検査では、このような検査室に関する規定はないが、検査結果を臨床現場で利用してはいけない。
- 遺伝学的検査結果に関して、診断については病理医が中心となり、治療については腫瘍内科医などの臨床医が中心となって行う。
- 病理については、解剖学等を中心とするanatomical pathology(AP)と、PCRなどのmolecular biologyを中心とするclinical pathology(CP)とがあり、それぞれ教育コースが存在する。APとCPの両方を取得する人もいるし、片方のみの場合もある。

3.7.米国におけるがんのゲノム医療提供体制

池田貞勝先生(東京医科歯科大学)へのインタビュー結果(3)

■ 遺伝子検査結果に基づく臨床試験プログラム

■ NCI-MATCH

- ゲノム解析の結果をもとに投与した薬剤に反応があるかを検証する、Phase2 studyである。2015年11月に実施した中間解析の結果、検査を実施してから結果が出るまでに1~2か月待ちと、想定以上に時間を要することが判明した。そのため、検査施設を増やし、体制を強化した。
- NCI-MATCHは、ゲノムデータを収集するため、大学病院・アカデミアを中心に実施されている。プログラムの中で検査を実施し、費用もプログラムが負担する。NCI-MATCHで生成するデータには、検査結果の解釈まではのせてはいない。実験的に大規模臨床試験を実施し、そのフィージビリティを検証したり、投薬の治療効果があるかを検証することが目的である。

■ ASCO TAPUR

- 通常では治験薬が提供されない一般病院・開業医(これらは総称してcommunityと呼ばれる)を対象に実施するbasket trial(がん種によらず、特定の遺伝子変異を持つ患者を対象とした臨床試験)である。地方の病院でも実施されている。遺伝子検査の実施はスキームに含まれていないが、治験に参加するためには何らかの方法で検査結果を持っていけばよい。患者は、例えばFoundation Medicineなどの検査を自前で受ける。

■ 検査費用

- 米国では、患者の検査費用負担は最小限になる仕組みができています。例えば、Foundation Medicineの検査は、通常であれば一回50~60万円を要するが、Foundation Medicine自身が、患者の年収に応じて検査費用を補助している。ほとんどの患者の費用負担はゼロになるか、多くて5万円程度となる。
- Foundation Medicineのビジネスモデルでは、検査結果のデータを製薬企業に売ることによって収入を増やしている。例えば、あるがん種の患者のうち、HER2遺伝子変異陽性が何%かといった正確な大規模な患者のデータは製薬企業にとって大変価値のあるものである。

4.(参考)韓国

- 韓国におけるがんのゲノム医療提供体制

4.(参考)韓国

4.1.メール問い合わせ結果(Samsung Genome Institute) 106

4.1.韓国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Woong-Yang Park (Samsung Genome Institute) へのメール問い合わせ結果(1)

- 院内検査等の基準
 - クリニカルシーケンシングを保険償還下で提供するには、2つ方法がある。Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) で承認された医薬品、医療機器を用いることができる。
 - RUO機器を臨床サービスで利用する場合、MFDSはKorean Institute of Genetic Testing EvaluationまたはKorea Laboratory Accreditation Scheme (ISO15189) の認証 (accreditation) を一つ取得することが求められる。
 - MFDSが、検査評価のガイドラインを公表することを計画している。
- 検査結果を解析・解釈し、主治医に報告する体制基準
 - クリニカルシーケンシングサービスでは、医師がすべてのプロセスを管理しなければならず、臨床検査技師 (medical laboratory technician) のような有資格の専門家がNGS機器を操作しなければならない。しかし、バイオインフォマティクス解析は非医療従事者が実施することも可能である。
 - 検査結果に責任を持つ人について、遺伝医学者のボードはないが、病理学者 (臨床または解剖学) が、検査のプロセスと最終レポートに責任を持つ。
 - 現在、遺伝カウンセラー制度はない。
 - ただし、Korean Society of Pathologyが、がんゲノム領域における病理学者の訓練プログラムを開始している。

4.1.韓国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Woong-Yang Park (Samsung Genome Institute) へのメール問い合わせ結果(2)

- 検査前後の患者・家族への説明体制基準(偶発的・二次的所見対応を含む)
 - 保険償還下の臨床サービスでは、遺伝子検査にインフォームド・コンセントを求められない。生のゲノムデータを収集したい場合は、患者に対し、研究目的でゲノムデータバンクに預けてよいか尋ねる。これは、バイオバンクに検体を預けることとほとんど同様である。
 - 偶発的・二次的所見の取扱いについては、ACMGガイドラインを順守している。
 - 検査前後の患者・家族への説明する人員の要件は、医療施設により異なる。例えば、遺伝性がん患者を含む遺伝疾患のための遺伝クリニックの臨床病理学者は、遺伝カウンセリングとして、結果の説明を提供できる。また、腫瘍内科医は、治療計画と併せて、患者のがん遺伝子検査情報を伝える。
- 中核機関等からの検査結果に基づく医療提供・データベース構築体制基準
 - 医師(例:腫瘍内科医、小児科医)が患者の遺伝子変異検査の実施を判断する。
 - 2017年3月1日より、NGS解析は医療施設で保険償還される。ほとんどの医療施設では、NGS解析を従来のジェノタイピングと共に提供する。Ministry of Healthはがんおよび遺伝性疾患の検査を認めたが、DTC・common diseases・ファーマコゲノミクスについては、認められていない。
 - Ministry of Healthが、12月に遺伝子検査のガイドラインを公式に発表した。これは、医療機器に関する規制を一部変更するかたちであった。
 - 遺伝子検査結果に関する、公的ないし共用のデータベースは存在しない。医療施設においてもおそらく存在しない。ほとんどのデータは、遺伝性疾患またはがんに取り組む医師個人のデータベースで保管されている。

4.1.韓国におけるがんのゲノム医療提供体制

Dr. Woong-Yang Park (Samsung Genome Institute) へのメール問い合わせ結果(3)

■ その他

- Germline遺伝子検査は、臨床病理学部門で実施されている。
- 患者の遺伝子検査費用は、公的医療保険でカバーされている。患者や家族の遺伝的感受性をスクリーニングする遺伝カウンセリングは、保険でカバーされていない。
- Germline遺伝子検査に基づく予防医療は、公的医療保険でカバーされていない。
- 全国規模の、標的治療を用いたゲノム・ベースの臨床試験が2017年に開始予定である。
- OncotypeDXおよびMammaPrintは、公的医療保険でカバーされていない。
- 小児がんを対象としたゲノム医療の費用は、2017年3月から公的医療保険でカバーされる予定である。

5.その他

- 各国における遺伝カウンセラーの教育・認定制度
- 各国におけるOncotype DX, MammaPrintの保険償還状況 等

5.その他

5.1.1.各国における遺伝カウンセラーの教育・認定制度	111
5.1.2.英国GCRBの遺伝カウンセラー登録	112
5.2.1.各国におけるOncotype DX, MammaPrintの保険償還状況	113
5.2.2.英国NICEにおけるOncotype DX, MammaPrint等の費用対効果分析結果	114

5.1.1.各国における遺伝カウンセラーの教育・認定制度

	米国	英国	仏国
資格名	Certified Genetic Counselor	Genetic Counsellor	Conseiller en Génétique
教育方法	Accreditation Council for Genetic Counseling (ACGC)により認定された37の大学院修士課程で遺伝カウンセラー(Genetic Counselor: GC)が養成される。(2017年1月現在)	Genetic Counsellor Registration Board (GCRB)により認定された3つの大学院修士課程(Cardiff, Manchester, Glasgow)にて養成が行われている。(2017年1月現在)	1つの大学院修士課程(Aix-Marseille Université Master Pathologie humaine Spécialité Conseil en génétique et Médecine prédictive)にて養成が行われている。
認定方法	The American Board of Genetic Counseling (ABGC)が実施する資格試験に合格すれば、Certified Genetic Counselor (CGC)の資格を取得する。	GCRBが遺伝カウンセラーの登録を行っている。	遺伝カウンセラーになるためには上記の修士課程を修了することが義務づけられており、遺伝カウンセラーの資格となる。
人数	CGCは4,000名以上いる。(2017年1月現在)	GCRBには、200名程度が登録されている。(2017年1月現在)	2004年に養成が始まり、8年間で122名の遺伝カウンセラーが卒業している。 (現在何名かは不明。)

出所) How Do I Train To Become a Certified Genetic Counselor? (http://www.abgc.net/Certification/become_a_genetic_counselor.asp)
 ABOUT GENETIC COUNSELORS (<http://www.nsgc.org/page/whoaregcs>)
 ACCREDITATION OF COURSES (<http://www.gcrb.org.uk/accreditation-of-courses/>)
 PROSPECTIVE REGISTRANTS (<http://www.gcrb.org.uk/prospective-registrants/>)
 CHECK THE REGISTER (<http://www.gcrb.org.uk/check-the-register/>)

Master Pathologie humaine Spécialité Conseil en génétique et Médecine prédictive (<http://formations.univ-amu.fr/ME5APH-SPAPH5G.html>)
 Cordier et al., *J Community Genet* 2016 7(1):51-55

5.1.2.英国GCRBの遺伝カウンセラー登録

- 英国GCRBでは、下図のように登録された遺伝カウンセラーの一覧を公表している。



GCRB
Genetic Counsellor
Registration Board



professional
standards
authority
accredited register

REGISTER OF GENETIC COUNSELLORS

This is a live Register and is only proof of registration status on the date accessed at www.GCRB.org.uk CHECK THE REGISTER

	Have effective registration with no restrictions and cautions, with registration fees having been paid and registration is up to date.
	Are on our register but have restrictions on their practice or a caution order.
	Have been suspended or removed from our register and are not currently allowed to practise as a GCRB Registered Genetic Counsellor.

An explanation of "Status of Registration" can be found in the [Glossary of Terms](#) at the end of this document.

SURNAME	FIRST NAME	Reg No.	Status of Registration (Registered, Lapsed, Suspended)	Practice Location	Year of most recent Sign-off mentor training (valid for 3 years)
AFFLECK	Josephine	100	 Current	Gloucester, Bristol	2015
AHMED	Mushtaq	111	 Current	Leeds	2012

GCRB Register Version 15 1

SURNAME	FIRST NAME	Reg No.	Status of Registration (Registered, Lapsed, Suspended)	Practice Location	Year of most recent Sign-off mentor training (valid for 3 years)
ALEXANDER	Elizabeth	330	 Current	Manchester	
ASHCROFT	Kathryn	149	 Current	Leeds	
ATTARD	Virginia	227	 Current	London, St George's	
BAILEY	Jessica	308	 Current	London, St George's	2016
BAILEY	Karen	295	 Current	Cardiff	
BARNES	Kathy	507	 Lapsed 2015	n/a	
BARRY	Amohdo	302	 Lapsed 2013	n/a	
BARTLETT	Marlon	232	 Current	London, Horthwick Park	2011
BECK	Sarah	187	 Current	Southampton	2011
BECKETT	William	288	 Current	Manchester	
BEECROFT	Fiona	314	 Current	Birmingham	
BEK	Rachel	150	 Renewal denied 2016	Manchester	

GCRB Register Version 15 2

出所) CHECK THE REGISTER (<http://www.gcrb.org.uk/check-the-register/>)

5.2.1.各国におけるOncotype DX, MammaPrintの保険償還状況

■ Oncotype DX, MammaPrintの保険償還状況

	米国	英国	仏国
Oncotype DX: Genomic Health社 (米国)	<ul style="list-style-type: none"> ● 約4,000ドルを要するとされているが、Medicareおよび複数の主要な保険会社が保険でカバーしている。 ● Genomic Health社によると、米国で保険に加入している人の約90%がプランの中でカバーされているという。¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ● NICEによる医療技術評価(NICE Diagnostics Assessment Program, DG10)の中で利用が推奨されており、NHSサービスで提供される。⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 検査室への予算RIHNによりファンディングされている。患者の費用負担はない。⁵
MammaPrint: Agendia社(オランダ)	<ul style="list-style-type: none"> ● Medicareでカバーされている。² ● すべての費用を負担する保険会社もある。その他、一部を負担する保険会社もある。³ 	<ul style="list-style-type: none"> ● NICEによる医療技術評価では、利用が推奨されていない。⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 検査室への予算RIHNによりファンディングされている。患者の費用負担はない。⁵

出所) 1 Oncotype DX Test (http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/oncotype_dx)

2 INFORMATION ABOUT INSURANCE COVERAGE (IN THE US) (<http://www.agendia.com/healthcare-professionals/managed-care/insurance-coverage/>)

3 MammaPrint Test (<http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mammaprint>)

4 Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat (<https://www.nice.org.uk/guidance/dg10>)

5 INCaへのメール問い合わせ結果および Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomocytopathologie (RIHN) (<http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>)

5.2.2.英国NICEにおけるOncotype DX, MammaPrint等の費用対効果分析結果

- 評価結果 (Recommendations)
- Oncotype DX
 - Oncotype DXは、以下の条件を満たす場合、エストロゲン受容体 (ER) 陽性、リンパ節転移 (LN) 陰性、HER2陰性の早期乳がん患者に対してアジュバント療法 (術後補助化学療法) を行うか否かを判断する診断法として推奨される
 - 患者に中程度の危険性があると評価されている
 - Oncotype DXによって得られるがんの生物学的特徴に関する情報が、病気の経過予測につながり、化学療法の処方判断の助けとなる
 - 製造者が、NICEが同意する取り決めにしたがって、Oncotype DXをNHS組織に提供している
 - NICEは、NHSにおいてOncotype DX使用のさらなるデータ収集を行うことを推奨している
- MammaPrint, IHC4, Mammostrat
 - MammaPrint, IHC4, MammostratはER陽性、LN陰性、HER2陰性の早期乳がん患者に対して、重要と考えられる臨床的アウトカムのエビデンスを収集し、検査が化学療法の有用性を予測できるか否かを判断するための、研究的使用においてのみ推奨される
 - 臨床的有用性および費用対効果に関して不確かであるため、これらの検査の一般的使用は推奨されない

出所) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat (<https://www.nice.org.uk/guidance/dg10>)

5.2.2.英国NICEにおけるOncotype DX, MammaPrint等の費用対効果分析結果

- 遺伝子発現プロファイリングおよび免疫組織化学は、乳がんのサブタイプ判定および再発リスクの評価に用いられる。術前・術後補助化学療法を行うか否かの判断を助ける情報を得るために用いられる。
- 遺伝子発現プロファイリング
 - OncotypeDX
 - RT-PCRによって乳がん組織中の21遺伝子の発現量を定量する。新たにステージ I もしくは II と診断され、ER陽性かつLN陰性またはLN陽性(リンパ節転移陽性数が3以下)で、タモキシフェン治療を行っているすべての年齢の女性の再発の可能性を予測する。この検査は、乳がんに関連した再発スコア(RS)を割り当て、low($RS < 18$), intermediate($18 \leq RS \leq 30$), high($RS \geq 31$)の3つのリスクカテゴリーに分類する。ER、PR、HER2の状況についても報告する。検査には、製造者が米国で運営する検査室で作製したホルマリン固定パラフィン包埋した検体を用いる。
 - MammaPrint
 - マイクロアレイ法に基づいており、70遺伝子の表現型プロファイルを用いる。LN陰性もしくは陽性(リンパ節転移陽性数が3以下)で、かつ腫瘍サイズが5cm以下のすべての年齢の女性に対して予後の診断として使われる。この検査は、早期乳がんの遠隔再発リスクを評価し、患者をlow risk (good prognosis) と high risk (poor prognosis) の2つに分類する。MammaPrintは、FDAから In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay として認可されている。検査には、製造者が米国またはオランダで運営する検査室で作製した新鮮な検体、またはホルマリン固定パラフィン包埋した検体を用いる。

出所) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat (<https://www.nice.org.uk/guidance/dg10>)

5.2.2.英国NICEにおけるOncotype DX, MammaPrint等の費用対効果分析結果

■ 免疫組織化学(タンパク質発現プロファイリング)

■ IHC4

- 一般的な臨床病理所見(年齢、結節状態、腫瘍サイズ・悪性度等)に加え、4つのタンパク質(ER, PR, HER2, Ki-67)の発現量を測定する。アルゴリズムを用いて遠隔再発のリスクスコアを評価する。IHC4検査のためには、ER, PR, Ki-67の定量評価が必要となる。IHC4定量評価のためのオンライン計算機が開発中である。検査には、NHSに認可されているローカルの検査室で作製されたホルマリン固定・パラフィン包埋した検体を用いる。

■ Mammostrat

- 5つの免疫組織化学マーカー(SLC7A5, HTF9C, P53, NDRG1, CEACAM5)を用いて、患者をリスク群に分類し、治療の判断を助ける情報を提供する。これらのマーカーは互いに独立しているが、細胞増殖やホルモン受容体の状態を直接評価しているわけではない。公表されている適切な患者集団における臨床研究をもとに補正されたアルゴリズムを用いて、再発の相対的なリスクを評価する。患者を3つのリスクカテゴリーに分類する。Prognostic index ≤ 0 はlow risk、prognostic index > 0 かつ ≤ 0.7 は moderate-risk、prognostic index > 0.7 はhigh risk集団に分類される。検査には、製造者が米国で運営する検査室で作製したホルマリン固定パラフィン包埋した検体を用いる。

5.2.2.英国NICEにおけるOncotype DX, MammaPrint等の費用対効果分析結果

■ 評価結果：臨床的有用性 (clinical effectiveness)

■ Oncotype DX

- Oncotype DXは、検査の分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性に関するデータがそろっており、本ガイドランスの中で最もロバストなエビデンスを有していると考えられる。研究規模、デザイン、患者の人口集団に関して、研究は多岐に渡っている。しかし、多くの研究は小規模な後ろ向き研究であり、英国で実施された研究は少ない。“External Assessment Group”は、臨床的有用性に関するさらなるエビデンスの収集が必要であるとしている。

■ MammaPrint

- MammaPrintに関する研究のほとんどは小規模な後ろ向きであり、患者の人口集団が不均一である。閉経前の女性しか対象としていない研究もある。さらに、英国で実施された研究はない。また、MammaPrintに関するエビデンスは新鮮な検体を用いた場合に基づいており、ホルマリン固定・パラフィン包埋した検体にこのエビデンスを適用できるかは不確かである。“External Assessment Group”は、臨床的妥当性、臨床的有用性に関するさらなるロバストなエビデンスの収集が必要であるとしている。

■ IHC4

- IHC4に関するエビデンスは臨床的妥当性(予後予測能)に限られていると、“External Assessment Group”は評価している。臨床的妥当性のエビデンスに関しては比較的ロバストであるが、分析的妥当性と臨床的有効性に関してさらなるエビデンスの収集が必要であるとしている。

■ Mammostrat

- 分析的妥当性と臨床的有用性に関するさらなるエビデンスの収集が必要であると“External Assessment Group”は評価している。

出所) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat (<https://www.nice.org.uk/guidance/dg10>)

5.2.2.英国NICEにおけるOncotype DX, MammaPrint等の費用対効果分析結果

■ 評価結果：経済評価 (economic analysis)

- 英国における4つの検査の費用対効果を評価するために新たな経済モデルが組まれた。ER+, LN-, HER2-の早期乳がん患者で、診断時点で75歳以下の女性を経済モデル評価の対象とした。最初の分析では、集団のすべての女性が検査を受けると仮定した。サブグループ分析では、集団のうち、NPIスコアが3.4以上（遠隔再発リスクがintermediateであることの代理指標として用いられる）の女性のみが検査を受けると仮定した。

■ 臨床的アウトカム (clinical outcomes)

- 臨床的アウトカムを評価するためのモデルを組んだ。モデル中、すべての女性がエンドクリン療法を受けると仮定した。エンドクリン療法単独または追加の化学療法の患者における乳がんのアウトカムをシミュレーションするため、状態遷移モデルを用いた。乳がん関連のアウトカムは、無再発生存期間、再発（遠隔および局所）、化学療法の有害事象、死亡を含む、複数の健康状態を用いてシミュレーションされた。

■ 費用 (cost)

- 各検査費用：MammaPrintは£2,675、Oncotype DXは£2,580、IHC4は£100~£200（経済モデルでは£150）、Mammostratは£1,120~£1,620（経済モデルでは£1,135）
- 治療費（エンドクリン療法および化学療法）
- 化学療法に関連した短期、長期的な有害事象に係る費用（短期的な有害事象の二次予防を含む）
- 遠隔再発、局所再発、ターミナルケアの管理に関連した費用

出所) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat (<https://www.nice.org.uk/guidance/dg10>)

5.2.2.英国NICEにおけるOncotype DX, MammaPrint等の費用対効果分析結果

■ 評価結果：経済評価 (economic analysis)

■ Oncotype DX and IHC4

■ モデル中の乳がん患者全員に検査を行った場合

- 費用対効果受容曲線 (cost-effectiveness acceptability curve) から、従来の診療と比較し、IHC4の費用対効果が大きくなる確率がほぼ100%であった。一方、Oncotype DXの費用対効果が高くなる確率は12.4%であった。(ICERの最大許容値を£20,000/QALYとした場合)

■ モデル中の乳がん患者のうちNPIスコアが3.4以上の患者にのみ検査を行った場合

- 費用対効果受容曲線から、従来の診療と比較し、IHC4の費用対効果が大きくなる確率がほぼ100%であった。一方、Oncotype DXの費用対効果が高くなる確率は91.6%であった。(ICERの最大許容値を£20,000/QALYとした場合)
- 審議を受け、Oncotype DXの製造者が検査費用の見直しを提示した。“External Assessment Group”が、この提示価格と、Oncotype DXが予後予測法として有効であり、患者が化学療法から得られる効用は予測しないという仮定のもと分析した結果、モデル中の患者のうちNPIが3.4以上の患者に従来の診療を行った場合と比較し、Oncotype DXのICERは£22,600/QALYと評価された。

モデル中の乳がん患者全員に検査を行った場合の費用対効果

Table 1 Per-patient costs, QALYs and ICERs in the primary economic analysis (Oncotype DX and IHC4 compared with current practice)^a

	Mean cost (£)	Mean QALYs	ICER - compared with current practice
Oncotype DX	£9094	13.54	£26,940 ^b
IHC4	£6340	13.49	Dominant
Current practice	£6519	13.44	

Abbreviations: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year.

^a The analysis assumed the tests are used for all women with ER+, LN-, HER2- early breast cancer in England. Predictive benefit was based on Paik et al. (2006) and is based on the list price of Oncotype DX.

^b Rounding error contributes to the difference from expected value.

モデル中の乳がん患者のうちNPIスコアが3.4以上の患者にのみ検査を行った場合の費用対効果

Table 2 Per patient costs, QALYs and ICERs in the primary economic analysis (Oncotype DX and IHC4 compared with current practice)^a

	Mean cost (£)	Mean QALYs	ICER - compared with current practice
Oncotype DX	£10,911	13.06	£9007 ^b
IHC4	£8318	12.97	Dominant
Current practice	£8816	12.83	

Abbreviations: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year.

^a The analysis assumed the tests are used for women with ER+, LN-, HER2- early breast cancer and an NPI score above 3.4 in England. Predictive benefit was based on Paik et al. (2006) and is based on the list price of Oncotype DX.

^b Rounding error contributes to the difference from expected value.

出所) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat (<https://www.nice.org.uk/guidance/dg10>)

5.2.2.英国NICEにおけるOncotype DX, MammaPrint等の費用対効果分析結果

■ 評価結果：経済評価 (economic analysis)

■ Mammostrat

■ モデル中の乳がん患者全員に検査を行った場合

- 従来の診療は平均費用£7,699、平均QALY 12.86、Mammostratは平均費用£9,040、平均QALY 12.91となった。MammostratのICERは、£26,598/QALYと評価された。しかし、この分析には重大な不確実性と制限がある。費用対効果受容曲線から、Mammostratの費用対効果が高くなる確率は36.0%であった。(ICERの最大許容値を£20,000/QALYとした場合)

■ モデルで定めたがん患者のうちNPIが3.4以上の患者にのみ新しく診断を行った場合

- 従来の診療は平均費用£9,717、平均QALY12.34、Mammostratは平均費用£10,985、平均QALY 12.29となった。Mammostratは、従来の診療と比較し、優勢であった。費用対効果受容曲線から、費用対効果が高くなる確率は18.0%であった。(ICERの最大許容値を£20,000/QALYとした場合)

■ MammaPrint

■ モデル中の乳がん患者全員に検査を行った場合

- 従来の診療は平均費用£6,408~£6,629、平均QALY13.39~13.49、MamaPrintは平均費用£10,017~£10,748、平均QALY 13.47~13.78となった。MammaPrintのICERは£12,240~£53,058/QALYと評価された。MammaPrintリスク高グループにおける化学療法のベネフィットに関するエビデンスなどに不確実性がある。

■ モデル中の乳がん患者のうちNPIスコアが3.4以上の患者にのみ検査を行った場合

- 従来の診療は平均費用£8,281~£8,872、平均QALY12.81~13.07、MamaPrintは平均費用£12,278~£14,014、平均QALY 12.99~13.73となった。MammaPrintのICERは£6,053~£29,569/QALYと評価された。MammaPrintリスク高グループにおける化学療法のベネフィットに関するエビデンスなどに不確実性がある。

研究成果の刊行に関する一覧表

なし