

特集：医療の技術革新と科学的根拠の確立に向けて
—臨床研究と EBM 推進にかかる国内外の動向—

＜総説＞

がんゲノム医療の推進に向けた知識データベース構築と維持

高阪真路^{1,2)}, 小山隆文³⁾, 角南久仁子⁴⁾, 下井辰徳⁵⁾, 柴田大朗^{1,6)}

- ¹⁾ 国立がん研究センター C-CAT 情報統合室
- ²⁾ 国立がん研究センター研究所細胞情報学分野
- ³⁾ 国立がん研究センター中央病院先端医療科
- ⁴⁾ 国立がん研究センター中央病院臨床検査科
- ⁵⁾ 国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科
- ⁶⁾ 国立がん研究センター研究支援センター生物統計部

Construction and maintenance of a knowledge database
to promote the cancer genome medicine

KOHSAKA Shinji^{1,2)}, KOYAMA Takafumi³⁾, SUNAMI Kuniko⁴⁾,
SHIMOI Tatsunori⁵⁾, SHIBATA Taro⁶⁾

- ¹⁾ Section of Knowledge Integration, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics, National Cancer Center
- ²⁾ Division of Cellular Signaling, National Cancer Center Research Institute
- ³⁾ Department of Experimental Therapeutics, National Cancer Center Hospital
- ⁴⁾ Department of Laboratory Medicine, National Cancer Center Hospital
- ⁵⁾ Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital
- ⁶⁾ Biostatistics Division, Center for Research Administration and Support, National Cancer Center

抄録

個々の患者の腫瘍のゲノム情報に基づき治療を選択する時代を迎え、2019年6月からがんの遺伝子パネル検査が保険診療で実施可能となり、個別化がん医療を加速させるための大きな一歩となった。

遺伝子パネル検査で検出された遺伝子バリエーションの解釈に基づいて治療を提供するためには、遺伝子バリエーションの解釈とそのエビデンスレベルを付記する「臨床的意義付け」のプロセスが必要となる。全国のがんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院に設置されたエキスパートパネルは患者背景も考慮しつつ、得られたゲノム結果について検討を行う。

がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT)では、エキスパートパネルへの医療支援として、遺伝子パネル検査結果報告書に対して、臨床試験や薬剤情報、エビデンスレベルなどを付加した、C-CAT調査結果を提供している。C-CAT調査結果はマーカーエビデンス情報、薬剤や臨床試験の情報を収集し、正規化して統合したがんゲノム医療に必要な知識データベース (CKDB; cancer knowledge database) に基づき出力される。CKDBの更新・維持のために腫瘍内科医や各診療科の専門医等、約25名から構成されるキュレーターチームが結成され、月次の

連絡先：高阪真路
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1新研究棟13階
13 Floor, Shinkenkyutou, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0005 Japan.
Tel: 03-3547-5201 (内線 3923/3246)
Fax: 03-5565-0727
E-mail: skohsaka@ncc.go.jp
[令和2年7月22日受理]

頻度で臨床試験情報、薬剤情報、マーカーエビデンス情報の更新を行っている。C-CAT調査結果により、ゲノム解析結果に対する最新のエビデンスや薬剤・臨床試験の情報がエキスパートパネルに提供されることにより、ゲノム医療の均てん化・効率化が進む。また、臨床試験への患者登録が促進されれば、本国における新薬開発が活性化され、エビデンスの創出につながり、がん医療の進歩に大きく貢献する。

キーワード：遺伝子パネル検査、がん知識データベース、C-CAT調査結果、臨床的意義付け

Abstract

A large step toward personalized cancer medicine was taken in June 2019, when gene panel testing was approved for the national health insurance. Accordingly, we have now entered an age where physicians can determine treatments for individual patients by analyzing tumor genome sequences.

The process of “clinical interpretation,” interpretation of gene variants, and annotation of evidence level is essential for providing proper treatment based on an interpretation of the genes identified via gene panel testing. Expert panels have been organized at cancer genome center hospitals and core hospitals throughout Japan to discuss the results of such tests, while considering the condition of individual patients.

The Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics (C-CAT) provides expert panel C-CAT findings, a report summary of clinical trials, medicines, and marker evidence to attach clinical significance to variants found by cancer panel testing performed by clinical laboratories.

The Cancer Knowledge Database (CKDB) was developed by collecting, standardizing, and integrating information regarding marker evidence, anti-cancer therapies, and clinical trials. Using the CKDB, a reporting system was constructed to generate C-CAT findings. A CKDB-portal was also developed to search, support inquiries, and curate the knowledge stored in the CKDB.

Moreover, a curator team comprising roughly 25 clinical oncologists and specialists from various clinical departments was organized to maintain the system via a monthly updating of data from clinical trials, medicines, and marker evidence.

C-CAT findings support expert panels by providing information on the newest evidence, anti-cancer therapies, and clinical trials, resulting in a uniform and efficient promotion of genome medicine. Furthermore, the promotion of clinical trials will stimulate new drug development in Japan, leading to the discovery of evidence and contributing to great progress in cancer medicine.

keywords: gene panel testing, CKDB, cancer knowledge database, C-CAT findings, clinical annotation

(accepted for publication, July 22, 2020)

I. がんゲノム医療の背景

ゲノム情報を利用して治療・予防介入するがんゲノム医療は、海外で開始され、日本においても2016年12月に「がんゲノム医療フォーラム2016」が開催され、がんゲノム医療実現に向けた安倍晋三総理のメッセージが紹介され、我が国におけるがんゲノム医療提供体制の準備が始まった。さらに2017年春には「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」が厚生労働省において開催され、我が国におけるがんゲノム医療体制はどのように設計・運営されるべきかが議論された。そこでは、ゲノム医療中核拠点病院を中心とした段階的なゲノム医療体制の構築と、そのデータを集約するためのがんゲノム情報管理センターの設置などが提言された。これを受けて、国は2018年2月にがんゲノム医療中核拠点病院を指定し、さらにそれと連携してゲノム医療を進めるがんゲノム医療連携病院が選ばれた。がんゲノム情報管理センター

(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT) は、国が施策として推進するがんゲノム医療の実務の一端を担う機関として、2018年6月1日に国立がん研究センターに設置された(図1)。そして、2019年6月にがん遺伝子パネル検査が保険収載され、令和元年は正にわが国におけるがんゲノム医療元年となった。

本項ではがんゲノム医療の現場では遺伝子プロファイリング検査結果をどのように意義付けして、治療方針を決定していくかを説明し、ゲノム医療の標準化・均てん化を促進するためにC-CATから提供しているC-CAT調査結果およびその知識データベースであるがんゲノム知識データベース(cancer knowledge database: CKDB)について説明する。特に臨床試験情報の収集・管理方法及び、更新・維持における取組についても紹介したい。

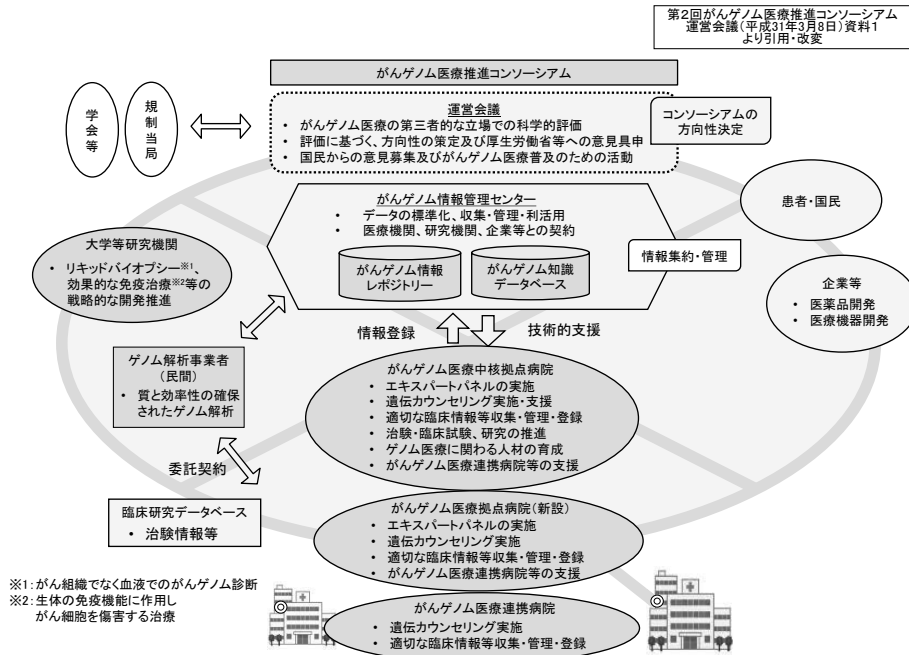


図1 がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割

II. がんゲノム情報管理センター (C-CAT)

がんゲノム情報管理センターでは、がんゲノム医療中核拠点病院やがんゲノム医療連携病院等で行われる、患者一人ひとりのゲノム解析の結果得られる配列情報および臨床情報を集約し保管するがんゲノム情報レポジトリーを構築するとともに、ゲノム解析結果の解釈・臨床

的意義付けを行うためのCKDBを構築している。またゲノム解析結果を基にCKDBを用いたC-CAT調査結果を患者毎に作成し各病院に送付している。さらにはこうして集めた貴重なデータは、一定のルールに従って、大学・企業等の研究機関における新しい治療標的・バイオマーカー・治療薬の開発に役立てられる予定である(図2)。

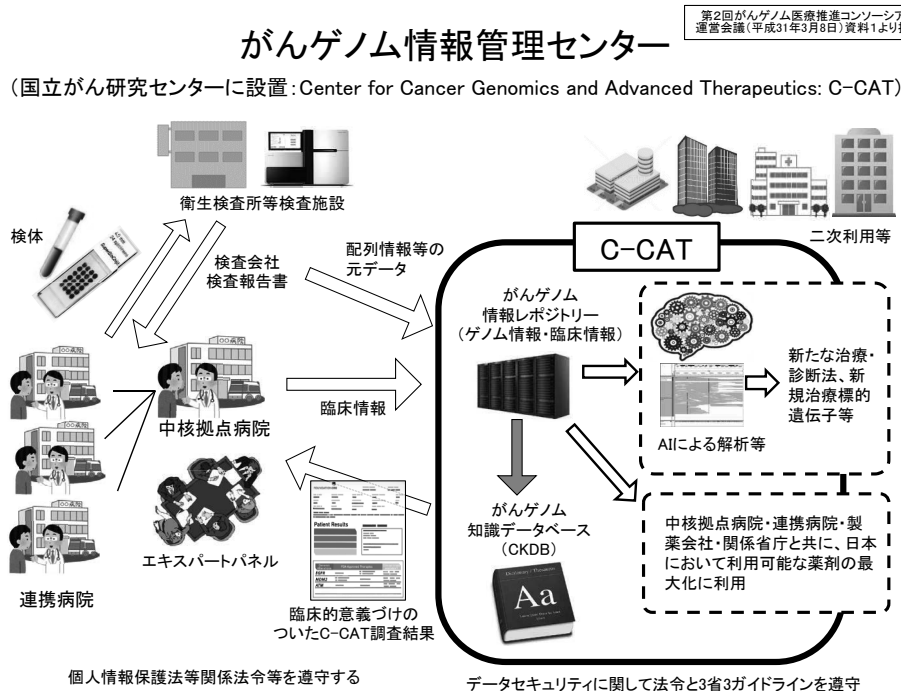


図2 がんゲノム情報管理センターの役割

III. がんゲノムプロファイリング検査について

がんゲノムプロファイリング検査は、対象とされた全遺伝子または一部について、塩基置換・挿入/欠失変異、遺伝子増幅・欠失、遺伝子融合および遺伝子発現などを、次世代シーケンサー（NGS）を用いて解析し、それらの結果を包括的に解釈して治療方針を選択するための検査である。エビデンスが確立し、承認薬が存在する個別のバイオマーカーではなく、得られた遺伝子変化を包括的なプロファイルとして解釈し、標準治療以外の治療に反映させる点が、従来の遺伝子検査の主体であったコンパニオン診断薬と大きく異なる。がんゲノムプロファイリング検査では、得られた結果が臨床でどういった意味を持つのか、どのような治療選択に繋がるのかなど、専門的知識に基づく解釈が必要となる。そのため、現状ではがんゲノム医療中核拠点病院やがんゲノム医療拠点病院で開催される専門家の会議体「エキスパートパネル」で治療方針の策定を行うことが義務付けられており、使用施設もがんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院に限定されている。がんゲノムプロファイリング検査の定義として搭載遺伝子の数に明確な基準はないが、2019年6月の保険収載では、『包括的なゲノムプロファイルとして、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体とし、100以上のがん関連遺伝子の変異等を検出するがんゲノムプロファイリング検査に用いる医療機器等として薬事承認又は認証を得ているシーケンサーシステムを用いて、包括的なゲノムプロファイルの取得を行う場合は、本区分の「3」処理が極めて複雑なものの所定点数を準用して、患者1人につき1回に限り算定できる。』とされた。2020年7月現在、OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム（シスメックス社）と、FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル（中外製薬社）の2種類の遺伝子パネル検査ががんゲノムプロファイリング検査として保険収載されている。

薬事承認されたがんゲノムプロファイリング検査の特徴は以下の通りである。

①OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム[1]

がん関連 114 遺伝子を搭載し、114 遺伝子の塩基置換・挿入/欠失変異と遺伝子増幅、12 遺伝子の遺伝子融合および腫瘍遺伝子変異量（tumor mutation burden；TMB）が検査可能である。腫瘍組織由来 DNA だけでなく、正常コントロールとして非腫瘍細胞（末梢血）由来 DNA を用いることで、まれな遺伝子多型も含め除外でき、体細胞遺伝子変化と生殖細胞系列遺伝子変化も区別できるという特徴がある。

②FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル[2]

324 遺伝子を搭載し、309 遺伝子の塩基置換・挿入/欠失変異と遺伝子増幅、36 遺伝子の遺伝子融合、マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability；MSI）および腫瘍遺伝子変異量（tumor mutation burden；TMB）測定ができる。がんゲノムプロファイリング検査機能に

加えてコンパニオン診断薬として機能を持つのが特徴であり、非小細胞肺癌では EGFR 変異に対するアファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブと ALK 遺伝子融合に対するアレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、ROS1 遺伝子融合に対するエヌトレクチニブ、乳がんでは ERBB2 コピー数異常に対するトラスツズマブ、悪性黒色腫では BRAF V600E/K 変異に対するダブラフェニブ＋トラメチニブ、ペムラフェニブ、大腸がんでは KRAS/NRAS 野生型に対するセツキシマブ、パニツムマブおよび固形がんの NTRK1/2/3 遺伝子融合に対するエヌトレクチニブ、卵巣がんの BRCA1/2 変異に対するオラパリブの投与判断などのためのコンパニオン診断が可能である。

IV. がん遺伝子パネル検査の臨床的意義付けについて

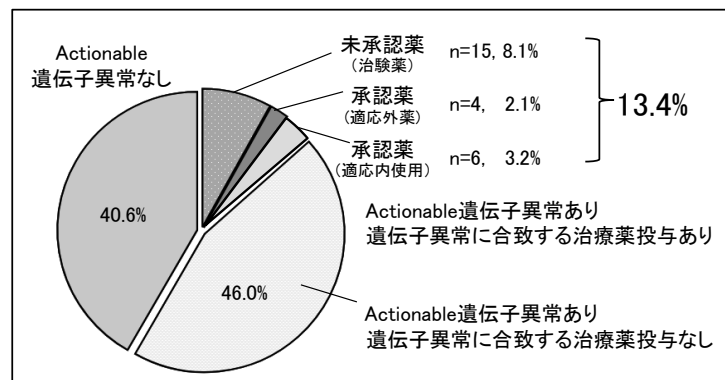
がん遺伝子パネル検査の使い方として、がんの予後予測や、がん種診断にも用いることについても期待されているが、現時点では予後予測や診断のために用いる場合はほとんどない。あらかじめ、がんが有している遺伝子異常を調べることで、存在する治療薬の効果を予想できるような遺伝子異常が見つかる場合がある。現在、がん遺伝子パネル検査を保険適用で行うことができるのは、標準治療がない、若しくは終了した（見込みも含む）固形がん患者に限定されている。標準治療終了後に治験など少しでも有望な臨床研究があれば参加してみたいと考える患者が検査の対象となる。

現在、がん遺伝子パネル検査は病院などで採取後に保存されているがん組織を検査会社に送付して遺伝子異常を検査するが、遺伝子異常が見つかったがんの発育との関連があつて治療薬の効果見込みがある遺伝子異常（アクションナブルな遺伝子異常）でないと、治療対象という判断がなされない。そのため、がん遺伝子パネル検査の結果で見つかる遺伝子異常がそのがんにとって病的意義があるのか、国内の治験などで対象となる薬はどこで投与可能か、さらにはその患者が生まれもった遺伝性の素因ではないかなどといった点を検討することが必要となる。検査会社から返却された検査結果をもとに、遺伝子異常の意義についてはエキスパートパネルにおいて検討されている。

がん遺伝子パネル検査の結果、効果が期待できそうな医薬品が見つかる場合があり、国内の治験や臨床試験情報が付記されて主治医のもとに検査結果が戻ってくる。例えば NCC オンコパネル検査の研究では、6 割弱の患者に医薬品と関連した遺伝子の変化が見つかったとされている（図 3）。

エキスパートパネルの検討の結果、患者のがんに対して保険適用薬、適応外薬、未承認薬が治療候補として提案される可能性がある。国内で流通していない薬の場合においても、その薬を評価している治験があれば参加す

- 3学会ガイドンスで3A以上: 111/187例(59.4%)
(治療につながりうる遺伝子異常=Actionableな遺伝子異常)
- 遺伝子異常に合致した治療薬投与: 25/187例 (13.4%)



Sunami K et al. Cancer Sci. 2019 Apr;110(4):1480-1490.

図3 NCCオンコパネル187例の検査結果と治療選択

ることである。その薬を使用できる可能性がある。適応外使用は原則として保険診療で使用する事は出来ないため、もしそれを希望する場合には、治験や先進医療などの、適応外使用が許される臨床試験に参加する必要がある。

国立がん研究センター中央病院で研究としてがん遺伝子パネル検査を行った成果としては、6割弱程度に臨床試験や治験の対象となる遺伝子異常が見つかったが、その結果に基づいた臨床試験・治験に入ることが出来た患者の割合は、8%程度であった。これは、海外の類似した研究と同程度の割合であった。

V. エビデンスレベル分類について

2017年10月には「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス」(第1.0版)が、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会の3学会の協力により作成され、発刊された。2020年3月には、遺伝子パネル検査が保険医療で実施されている国内の現状とがんゲノム医療の将来展望を踏まえて、遺伝子パネル検査やがんゲノム医療の現状でのエビデンスレベルと推奨度を定義し、治療効果に関するエビデンスレベル分類や薬剤への到達性の指標等に関して、欧米の分類との整合性を考慮し、かつ国内の状況にも配慮した見直した同第2版が刊行された[3]。ここではガイドンス記載内容に沿ってエビデンスレベル分類を説明する。

1. エビデンスレベル

遺伝子変化の臨床的意義付けにおけるエビデンスレベルは、各知識ベースごとに異なる目的のために定義されており、使用に当たってそれぞれの定義を確認する必要がある。患者をスムーズに臨床試験に導入すること(開発段階での使用)を目的としたエビデンスレベルは、臨床試験段階にある遺伝子変化を上位に置いている[4,5]。

一方で、臨床での利用を目的としたエビデンスレベルの定義は、薬事承認やガイドラインにおける記載の有無を上位に定め、臨床試験ではなくより有効性・安全性が担保された治療に患者を導くことを優先した基準である[6]。

また、同一遺伝子および同一遺伝子の同一変化であっても、エビデンスタイプによっては、エビデンスレベルが異なることがある。近年、臨床の場においても、「治療効果予測」だけでなく、「診断」、「予後予測」のために遺伝子変化の情報が活用されている。診断、治療効果予測、予後予測といった使用目的によって、科学的に有効なエビデンスの蓄積状況や、医薬品や体外診断用医薬品等の薬事承認の状況が異なるため、同一の遺伝子および同一遺伝子の同一変化であっても、使用目的に応じてエビデンスレベルが異なる。そのため、エビデンスタイプ別のエビデンスレベルの違いに対応できる定義も示されている[5]。中でも、米国臨床腫瘍学会(ASCO)、米国病理医協会(College of American Pathologists; CAP)、米国分子病理学会(Association for Molecular Pathology; AMP)の3学会が共同で作成したRecommendationでは、治療効果予測を「感受性」と「耐性」に分けて記載しており、より臨床で利用することを目的としたエビデンスレベルの検討が行われている[7]。また、欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology; ESMO)からはthe ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Target (ESCAT)が発表されている。日米欧の各ガイドラインにおけるエビデンスレベルの定義の比較を図4に示す。

さらに、当該遺伝子変化を適応とする治療薬やコンパニオン診断薬の薬事承認、保険収載は、各国で状況が異なる。よって、日本における薬事承認や、治療ガイドラインでの推奨が組み込まれたエビデンスレベルを使用することが望ましい。既存の知識ベースのエビデンスレ

基準	日本三学会	米国三学会	造血器腫瘍	薬剤到達性
当該がん種、国内承認薬がある遺伝子変異	A		A	1 当該疾患で国内承認薬あり
当該がん種、FDA承認薬がある遺伝子変異	A	A	A	2 当該疾患で国内臨床試験あり
当該がん種、ガイドライン記載されている	A	A	A	3 他疾患で国内承認薬あり (適応外)
当該がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と 専門家間のコンセンサスがある	B	B	B	4 当該疾患で海外臨床試験あり
異なるがん種、国内またはFDA承認薬あり	C	C	C	5 FDA承認(疾患問わず)
異なるがん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と 専門家間のコンセンサスがある	C			6 1-5以外
(がん種に関わらず)規模の小さい臨床試験で 有用性が示されている	C	C	D	
臨床試験の選択基準に使用されている	-	C	C	
(がん種に関わらず)症例報告で有用性が示されている	D		D	
前臨床試験(in vitroやin vivo)で薬剤の治療効果との関連 が報告されている	E	D	D	
がんに関与することが知られている	F			
薬剤耐性変異	R			

- ・薬剤毎に記載
- ・エビデンスレベルと到達性を併記する(例;C3)
- ・原則エビデンスレベルD以上を記載(国内臨床試験に結びつくものは適宜記載;E2,F2)
- ・エビデンスレベル順に到達性の高いものから記載

図4 日米のエビデンスレベル分類の比較

ベルは、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)における承認を基準の一つとして採用している場合が多い[8-10]。しかし、FDAにおいて承認されている遺伝子バリエーションでも、日本では薬事承認されていない場合があり、知識ベースに記載されたエビデンスレベルをそのまま適用すると、日本人における安全性・有効性の保証がない可能性や、自由診療となる可能性があるため、そのまま日本での臨床的判断に適用することはできない。薬事承認と科学的なエビデンスは同一ではないことにも注意すべきである。例えば薬事承認された薬剤であっても、その後の臨床試験においてより有効な薬剤が承認された場合、もともとの薬剤は必ずしも標準治療ではなくなっている可能性もあり、その位置づけについては関連する疾患のガイドライン等を参照し、推奨度の決定について慎重に判断すべきである。

なお、遺伝子パネル検査には、コンパニオン診断薬として承認されている遺伝子変異も含まれているため、治療選択をする際には留意が必要である。

2. エビデンスタイプ

遺伝子変異の解釈は主に以下の5つのエビデンスタイプがある。

①腫瘍原性エビデンス (Oncogenic)

細胞のがん化に寄与する遺伝子変異のことを意味し、広義では体細胞変異・生殖細胞系列遺伝子変異のいずれかは問わないが、一般的にはがん遺伝子の活性型体細胞変異の意味で用いられる。体細胞変異はがん細胞が特異的に有する遺伝子変異であり、同定された遺伝子変異が腫瘍の発生原因となるドライバー変異であるのか、ある

いは偶発的に生じたパッセンジャー変異なのかどうか重要な観点になる。

②疾患素因関連エビデンス (Predisposing)

がん化関連の生殖細胞系列遺伝子変異がこのカテゴリーに入る。例えば、遺伝性乳がん卵巣がん(Hereditary Breast and Ovarian Cancer; HBOC)症候群は、BRCA1遺伝子またはBRCA2遺伝子の生殖細胞系列の病的な遺伝子変異が原因で乳がんや卵巣がんを高いリスクで発症する遺伝性腫瘍で、日本で推計年間10万人が発症する乳がん・卵巣がんの5~10%程度を占める[11]。HBOCと診断された場合はリスク低減手術の検討やサーベイランスにより十分に経過観察することが推奨され、がんの予防や早期発見につながる。

③治療効果予測エビデンス (Predictive)

薬剤や放射線治療などの感受性や耐性に関連するマーカーで臨床腫瘍学的な意義を伴う。また、薬物動態に影響する薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子変異なども想定され、ゲノム薬理学(pharmacogenomics; PGx)的な意義も含まれる。なお、バリエーションが薬剤感受性の場合、承認薬標的マーカーであるかや臨床試験の受け入れ基準になっているかといった治療法へのアクセスが可能かどうかの情報は治療選択上の重要な情報となる。

④診断エビデンス (Diagnostic)

患者の診断に関連するマーカーである。病理組織学では細胞の形態やがんの組織像に加え免疫染色によるがん種特異的なマーカーのタンパク発現や局在を主に評価し、病理診断を行う。遺伝子変異も診断補助になり、例えば甲状腺乳頭癌亜型の一つ甲状腺乳頭癌高細胞型は高分化

型に比べ甲状腺外浸潤や遠隔転移の頻度が高いため、生命予後が悪く高悪性であるが、BRAF V600E が陽性であることが多く、診断マーカーとして有用である。

⑤予後予測エビデンス (Prognostic)

がんの進行、重症度、生存予後などに関するマーカー。

3. 薬剤への到達性の指標

薬剤感受性エビデンスのある場合においても、必ずしも薬剤が承認されているわけではなく、各国の薬剤承認状況も様々である。また臨床試験の適格基準に設定されているマーカーに対する薬剤感受性のエビデンスが確立していない場合も多い。そのため、薬剤への到達性という指標でマーカーと薬剤との関連性を評価することが望ましい。

VI. 知識データベースの更新・維持について

遺伝子パネル検査で検出された遺伝子変化に基づいて治療を提供するためには、遺伝子変化の解釈とそのエビデンスレベルを明らかにする「臨床的意義付け」が必要

である。これを正確かつ効率よく行うためには臨床的意義付けの根拠となる情報が蓄積され、多数の専門家による議論によって成熟した知識ベースが有用である。知識ベースとは、既知の遺伝子変化が病源性 (pathogenic) か否かをまとめただけでなく、各遺伝子変化の臨床的意義 (治療効果・予後・診断) に関する複数の情報リソース (臨床試験情報、非臨床試験情報、薬事承認情報等) を整理し、臨床的判断のエビデンスを提示するデータベースである。主に胚細胞/体細胞の遺伝子変化情報を蓄積したデータベースである ClinVar、COSMIC 等とはコンセプトが異なる。知識ベースを利用する際には以下の点に留意し、信頼性の高いものを選択することが望ましい。主な公的知識ベースの特徴を表1に示す。

1. エビデンスレベルの定義

遺伝子変化の臨床的意義付けにおけるエビデンスレベルの定義は、各知識ベースによって異なるため、使用前に当該知識ベースのエビデンスレベルの定義を確認する必要がある。特に薬剤の承認状況をエビデンスレベルに組み込んでいるものもあり、本来の科学的なエビデンス

表1 主ながん知識データベース

知識ベース	CIViC	OncoKB	PHARMGKB	JAX-CKB (JAX Clinical Knowledgebase)
運営者	Washington University School of Medicine	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)		The Jackson Laboratory (JAX)
公開年	2015	2016	2000	2016
目的	研究者、臨床医、患者会といった幅広い層をターゲットとしている。多様な既刊文献の情報を、より簡単に解釈でき、一貫性のある方法で提示する。がんの遺伝子バリエーションの臨床的意義について知識を普及させ、活発に議論する教育フォーラムを提供することで、プレジジョンメディシンを可能にする。	専門医でなくても、どの医療機関でもアクセスできる、様々な情報から不要な情報を取り除き、標準化された簡便に解釈可能な形式に変えるクリニカルサポートツールを作る。これによって、臨床医ががんの遺伝子変異を解釈し、個別の患者に最適な治療選択を行うことをサポートする。	ヒトの遺伝的変異が薬物反応に与える影響に関する知識の集約、キュレーション、統合、普及を目的とした、一般に公開されているオンライン知識ベース。遺伝的変異が薬物応答にどのように影響するかを研究する研究者のためのインタラクティブなツールである。PharmGKB のウェブサイト (http://www.pharmgkb.org) には、遺伝子型、分子、臨床知識が経路表現と Very Important Pharmacogene (VIP) の要約に統合されて表示されており、追加の外部リソースへのリンクも用意されている。ユーザーは、遺伝子、バリエーション、薬剤、疾患、経路でナレッジベースを検索し、閲覧することができる。登録は研究コミュニティ全体に無料であるが、研究目的のみに使用し、再配布しないことに同意することが条件となっている。登録されたユーザーは、将来の薬理遺伝学や薬理遺伝学研究所のデザインに役立つデータにアクセスしたりダウンロードしたりすることができる。	もともとは JAX が 2015 年に始めたがんゲノムパネル検査 JAX-CTP に推奨薬剤とエビデンス、そして関連試験情報を付けるための JAX の検査専用 DB だったものだが、現在は一部を無料公開しており、年間単位で課金することにより全登録情報の閲覧を行うことができる。
キュレーション方法	・クラウドソーシング+当該領域の専門家 ・マニュアルキュレーション ・アカウントを作成し、キュレーター、エディター、もしくはアドミニストレーターとなると、投稿・追記・修正等に参加することができる。	・当該領域の専門 ・マニュアルキュレーション	・遺伝子、薬剤、疾患の最も関連性の高い特徴をまとめるために、様々なソースからキュレーションされている。	・マニュアルキュレーション。まず科学文献を機械学習によって読んで抽出する。機械学習を助けるものとして、当該領域に経験のある PhD または MD/PhD のスタッフが参加。
キュレーションの質保証	・キュレーターが追加・改訂した内容をエディターが承認・棄却する (最低でも 2 名の協業を経て掲載される)。	・各領域の疾患もしくは遺伝子に関する MSK の臨床医と臨床研究者の監督の下で、雇用されたキュレーターがキュレーションを実施。	・多くの関連性が知られている遺伝子や薬剤については、その分野のキュレーターや専門家によって、Very Important Pharmacogene (VIP) summaries と PharmGKB drug pathways にまとめられ、Web サイト上ではインタラクティブな形式で、またピアレビュージャーナルでは従来の形式で公開されている。	情報は査読付き論文から取ることになっており、その変異に似た変異は「予測される」とし、査読無し論文以下の情報は「不明」とする。

がんゲノム医療の推進に向けた知識データベース構築と維持

知識ベース	CIViC	OncoKB	PHARMGKB	JAX-CKB (JAX Clinical Knowledgebase)
閲覧時のログイン要否	否	否	否	有料部分は要
公共 API	該当	非該当	非該当	非該当
データ取得方法	API, JSON		zip → tsv 形式でダウンロード	JSON
参照情報	・ 公開 データ ベース 情報 (PubMed, PubChem, DiseaseOntology, SequenceOntology, EntrezDB)	・ 科学文献 ・ FDA, NCCN, ASCO のガイドライン ・ ClinicalTrials.gov ・ 学会発表	・ HGNC の 遺 伝 子 記 号 と 名 前、Drugbank の薬剤名と構造	・ 科学文献
登録数 (2020/8/26 時点)	Genes: 431 Variants: 2619	Genes: 682 Variants: 5293	Genes: 26867 Variants: 5966	Genes: 1649(有料含む) リクエストでバリエーションのキュレーションを行ってくれる。無料は 85 遺伝子
最終更新年月日 (2020/8/26 時点)	随時更新	2020/7/23	随時更新されている様子	
対象	すべてのバリエーション	体細胞変異	すべてのバリエーション	体細胞変異
エビデンスレベルの定義	Level A : Validated association ヒトの治療においてコンセンサスがとれている Level B : Clinical evidence 臨床試験もしくは他の初期患者データが示唆している Level C : Case study 医学文献に記載された個別のケースレポート Level D : Preclinical evidence In vivo もしくは In vitro モデルが示唆している Level E : Inferential association エビデンスタイプ治療効果予測予後予測診断素因 ※エビデンスレベル ×エビデンスタイプの組み合わせを表示	Level 1 : 当該がん種において、FDA 承認を受けた治療薬への応答を予測する FDA が認めたバイオマーカー Level 2A : 当該がん種において、FDA 承認を受けた治療薬への応答を予測する標準治療バイオマーカー Level 2B : 異なるがん種において、FDA 承認を受けた治療薬への応答を予測する標準治療バイオマーカー Level 3A : 説得力のある臨床的エビデンスが、当該がん種において治療薬への応答を予測するバイオマーカーであることを支持しているが、バイオマーカーも治療薬も標準治療ではない Level 3B : 説得力のある臨床的エビデンスが、異なるがん種において治療薬への応答を予測するバイオマーカーであることを支持しているが、バイオマーカーも治療薬も標準治療ではない Level 4 : 説得力のある生物学的エビデンスが治療薬への応答を予測するバイオマーカーであることを支持しているが、バイオマーカーも治療薬も標準治療ではない Level R1 : 当該がん種において、FDA 承認を受けた治療薬への耐性を予測する標準治療バイオマーカー Level R2 : 説得力のある臨床的エビデンスが、治療薬への耐性を予測するバイオマーカーであることを支持しているが、バイオマーカーも治療薬も標準治療ではない Level R3 : 説得力のある生物学的エビデンスが治療薬への耐性を予測するバイオマーカーであることを支持しているが、バイオマーカーも治療薬も標準治療ではない	レベル 1A : CPIC または医学会が承認した PGx ガイドライン、またはファーマコゲノミクス研究ネットワーク (PGRN) サイトまたは他の主要な医療システムで実施されているバリエーションの組み合わせについての臨床的なアノテーション レベル 1B : エビデンスの優位性が関連性を示している場合に、バリエーション医薬品の組み合わせの臨床的注釈を行う。この関連性は、2 つ以上のコホートで有意な p 値で再現されていなければならない、強い効果の大きさが必要 レベル 2A : レベル 2B に適合するバリエーションと薬物の組み合わせの臨床アノテーションで、バリエーションが PharmGKB で定義された Very Important Pharmacogene (VIP) の範囲内にある場合。レベル 2A のバリエーションは既知の薬理遺伝子の中にあるため、機能的な意義がある可能性が高い レベル 2B : 関連性の中程度のエビデンスを持つバリエーションと薬物の組み合わせの臨床アノテーション。関連性は再現されなければならないが、統計的有意性を示さない研究、効果の小さい研究も含む レベル 3: 1 つの有意な (まだ複製されていない) 変化性のある薬の組み合わせのアノテーション、または複数の研究で評価されたが、関連性の明確な証拠がない変化性のある薬の組み合わせのアノテーション レベル 4 : 症例報告、有意でない研究、または in vitro、分子または機能的アッセイのエビデンスのみに基づくアノテーション	全て査読付き論文をもとに、Sensitive, Predicted-Sensitive, Resistant, Conflicting, Not Applicable などのラベルをつける。詳しい内容は課金しないとみることが出来ないが、下り順に FDA 承認、ガイドライン、試験フェーズ、コホート、症例報告、前臨床試験となっている。
長所	・ 診断 / 治療効果予測 / 予後予測を区別したエビデンスレベルが表示される ・ 治療効果予測において、応答 / 耐性を区別したエビデンスレベルが表示される ・ 当該遺伝子バリエーションに対する治療薬が表示される ・ エビデンスとなった文献が示されている	・ 応答 / 耐性を区別したエビデンスレベルが示されている ・ エビデンスレベルから FDA 承認薬や標準的治療が否かが判別できる ・ エビデンスとなった文献が示されている ・ MSK の臨床医や研究者によってキュレーションが監督されている	・ ファーマコゲノミクスの関係を構造化されたフォーマットで収集しており、研究者の興味に応じて検索、相互関連付け、表示が可能。この知識ベースは、特定の一塩基多型とその特定の薬物治療への影響に関心のある研究者や、疾患や薬物反応に影響を与える可能性のある候補遺伝子を探している研究者にとって非常に価値のあるものである。	・ 複数の変異が同時にある場合の情報収集することによって、複数変異に対する薬剤の応答 / 耐性の予測を提示してくれる。 ・ 各薬剤には Global approval status の閲覧ページがあるので、課金することによって日本の薬事承認も閲覧できる可能性がある。 ・ 課金者は JSON フォーマットでダウンロードできる。
短所	・ 日本の薬事承認・ガイドライン等の状況を反映していない ・ 誰でも投稿できるため、キュレーションやアノテーション質の保証が不明確、情報の偏りがある可能性がある	・ 日本の薬事承認・ガイドライン等の状況を反映していない ・ 診断のエビデンスレベルを示す区分がない	・ ゲノムシーケンシングの時代になって、個々のゲノムに見られるまれな変異体や新規変異体の解析が主要な課題となることが明らかになってきたが、あまり対応できていない (もともと pharmacogenetics と pharmacogenomics の知識ベースである為)	・ 大部分の情報にアクセスするには年間単位で課金しなくてはならない。非営利 499 米ドル、営利目的では 2499 米ドル。
URL	https://civcib.org/home	http://oncokb.org/#/	https://www.pharmgkb.org/	https://ckbhome.jax.org/
参照	Griffith, et al. Nat Genet. 2017 Jan 31; 49(2): 170-4.	Chakravarty, et al. JCO Precis Oncol. 2017 Jul;2017.	Caroline F. Thorn, et al. Methods Mol Biol. 2013; 1015: 311-320.	Patterson, S. E. et al. Hum. Genom. 10, 4 (2016).

と乖離することもあるため注意が必要である。エビデンスのレベル, 当該遺伝子変化を適応とする治療薬やコンパニオン診断薬の薬事承認, 保険収載などに基づいて推奨を決定するために必要な情報を確認する。

2. キュレーション

複数の情報リソースから情報を抽出し, 整理することをキュレーションという。知識ベースの場合, 遺伝子変化に係る医薬品の承認状況, 診療ガイドランス, 臨床試験, 非臨床試験 (in vivo/in vitro/ in silico) 等に関する文献情報を抽出し, 遺伝子変化ごとに整理することを指す。使用目的に合致し, 質の良い情報を有した知識ベースを選択するために, 以下の事項に留意する。

①プロセス

知識ベースの運営機関におけるキュレーションのプロセスを確認し, 十分なキュレーションが実施されていることを確認する必要がある。そのため, キュレーションの方法 (コンピューターによるオートキュレーションかキュレーターによるマニュアルキュレーションか) や, キュレーターの質 (学位・資格取得状況や専門的なトレーニング実施状況) といった実施体制が公開されていることが望ましい。また, 古い情報を元に誤った意義付けを行うリスクを避けるため, 知識ベースの更新頻度が明示されていることが望ましい。

②参照情報

キュレーションにおいては, エビデンスレベルを決定するために必要な情報 (臨床試験情報, 非臨床試験情報, 薬事承認情報等) が網羅されていることが重要である。よって, 各遺伝子変化のエビデンスレベルを決定するために, どのような情報リソースから情報を収集しているのか明示されていることが望ましい。知識ベースの中には, 学会発表の内容も参照しているものがある。学会発表は, その時点までの結果をまとめたものであり, 確定した解析結果ではないため, そのような情報を参照した遺伝子変化である場合には注意が必要である。

さらに, 可能な限り, 遺伝子変化の研究の詳細や, バリエーションが検出された際の背景情報等, 参照した情報リソースに関するメタデータを含んだ知識ベースを選択することが望ましい。

③フィルタリング

収集した情報に対して, 専門医によるさらなる情報精査, 古い情報の削除による情報整理といったフィルタリングを定期的実施していれば, よりキュレーションの質が高い知識ベースと見なすことができる。

キュレーションのプロセスが公開されていない知識ベースの場合には, 実施者およびエキスパートパネルにおいて, 当該知識ベースの情報の精度を確認することが望ましい。

日々の遺伝子パネル検査での臨床的意義付けにおいて, 実施者およびエキスパートパネルによって把握された新たなエビデンスは, 質が高く貴重な情報となる。そのた

め, このような情報について, 実施機関横断的に集約し, 系統化して蓄積することは, 知識ベースのデータの量・質を高めるだけでなく, 各実施機関のエキスパートパネルにおける臨床的意義付けを標準化することにつながる。したがって, 新たな情報はエキスパートパネル内に限らず, 機関を超えて共有・蓄積することが望ましい。

VII. 臨床試験情報収集について

1. 治験実施概要の公開

治験の実施概要の公開は, どのような治験が行われているかの理解につながる。遺伝子プロファイリング検査の結果を受けて, 担当医自ら臨床試験の情報に辿り着くのは至難の業である。具体的に, 求めてらいる臨床試験の情報として, 参加者の募集状況, 参加条件及び治験実施医療機関名などがある。

日本では, IFPMA, PhRMA, EFPIA, 製薬協の4団体連携の「Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases (臨床試験登録簿及びデータベースを介した臨床試験情報の開示に関する共同指針)」(2005年1月6日, 2009年11月10日及び2018年1月15日改定)があったものの, 法律・ガイドラインなどにより義務化されているわけではなく, 臨床試験の実施概要の登録は各製薬企業の自主性に委ねられていた。しかしながら, 2018年4月に臨床研究法 (平成29年法律第16号) が施行され, 臨床研究の情報を厚生労働省が整備するデータベースへ登録して公開することが規定された。医薬品等の承認申請を目的としている治験は臨床研究法の適応範囲に含まれないが, 平成30年3月26日付け薬生薬審発0326第3号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知により, 平成30年4月からは国内の臨床試験情報登録センター (Japan Registry of Clinical Trials (jRCT), Japan Pharmaceutical Information Center Clinical Trial Information (JapicCTI) 及び日本医師会臨床試験登録システム) に治験に係る情報を登録することになった。規制当局が公開を必須としたことで, 全製薬企業の治験の実施概要公開が実現された。

2. C-CAT CKDBにおける臨床試験情報収集について

C-CATで構築しているCKDBには主に論文エビデンス, 臨床試験情報, 薬剤情報から構成されている。論文エビデンスは臨床試験や前臨床試験に関する論文からマーカー情報, がん種, エビデンスレベルを抽出して整理を行っている。臨床試験情報も同様に受け入れ基準・除外基準に記載されている情報からマーカー情報, がん種, 年齢, 使用される薬剤情報が抽出されている。薬剤情報データベースは薬剤の承認状況 (PMDA/FDA) や承認薬であれば対象がん種やマーカー情報, 未承認薬は標的分子の情報を収集している。

臨床試験の情報については, jRCT, JapicCTI, UMIN-

CTR, JMACCT-CTR, ClinicalTrials.govに掲載されている、がんを対象とした国内の臨床試験を収集している。C-CAT調査結果には収集したデータを元に、患者の遺伝子変異を対象とする臨床試験の紹介をおこなっている。

このようにC-CATにて公共データベースから収集した情報は公開情報を元に行っているが、受け入れ基準が不明確な場合にはC-CATにて一般的に想定される受け入れ基準を設定してC-CAT調査結果を作成している。そのためC-CAT調査結果において、設定していた受け入れ基準が実際の受け入れ基準と異なると、各エキスパートパネルから製薬企業に問い合わせが生じる可能性がある。これを受けて、不明確な臨床試験受け入れ基準について製薬企業へ個別に問い合わせをおこない、実際の受け入れ基準に沿ってデータを整備し、C-CAT調査結果への反映を行っている。正確な募集状況、受け入れ基準を反映したC-CAT調査結果が作成しエキスパートパネルに提供することで、エキスパートパネルの負担は軽減され、各製薬企業への問い合わせ減少にもつながる。

一方で臨床試験の詳細は製薬企業における秘密情報に該当するため、製薬企業から提供された情報はC-CAT調査結果作成にのみ用いるということとし、情報の公開範囲を限定している(図5)。C-CATのCKDBが閲覧・検索できるCKDB-portalやデータベース更新の度に公開される臨床試験早見表からは製薬企業から提供された臨床試験の詳細情報は公開されない。

CKDBの更新・維持のために腫瘍内科医やバイオインフォマティシャン等、約25名から構成されるキュレーターチームを結成し、月次の頻度で臨床試験情報、薬剤情報、マーカーエビデンス情報の更新を行っている。C-CAT調査結果の精度管理のために、医師や医学博士相

当のエキスパートレビューアーが調査結果をレビューするプロセスを標準化し、管理する体制を構築している。

VIII. C-CAT 調査結果のレポート出力ロジック

CKDBからC-CAT調査結果の内容を記載する経路に4経路がある(図6)。

(A)の経路：マーカーに基づく効能・効果がFDA, PMDAで承認されている医薬品、およびその医薬品を使う臨床試験の情報を提示している。

(例) HER2過剰発現した乳がんにlapatinibが承認されている(HER2過剰発現が乳がんにおいてlapatinibの承認マーカーとなっている)ため、乳がん症例に*ERBB2* amplificationがあるとエビデンスレベルがAで表示され、薬剤の到達性において国内でも米国でも承認されていることが示されている。

No.	マーカー	エビデンスタイプ	臨床的意義	エビデンスレベル	薬剤	薬剤への到達性	米国エビデンスレベル
9	<i>ERBB2</i> Amplification	Predictive	Sensitivity/Response	A	lapatinib	国内承認薬 国内臨床試験中 (11件) FDA承認薬	Tier 1A Pathogenic 海外臨床試験中 (10件)

図7 (A) 経路で提示される情報の例

(B)の経路：エビデンスDBに登録されているエビデンスにより、治療効果がpredictiveな医薬品、およびその医薬品を使う臨床試験の情報を提示している。

(例) 肺がんの*ERBB2*遺伝子増幅に対しては、承認薬はなく、エビデンスDBよりtrastuzumabにエビデンスレベルBがつく。その時にtrastuzumabが用いられていて、肺がん患者適応となる臨床試験があれば紹介される。

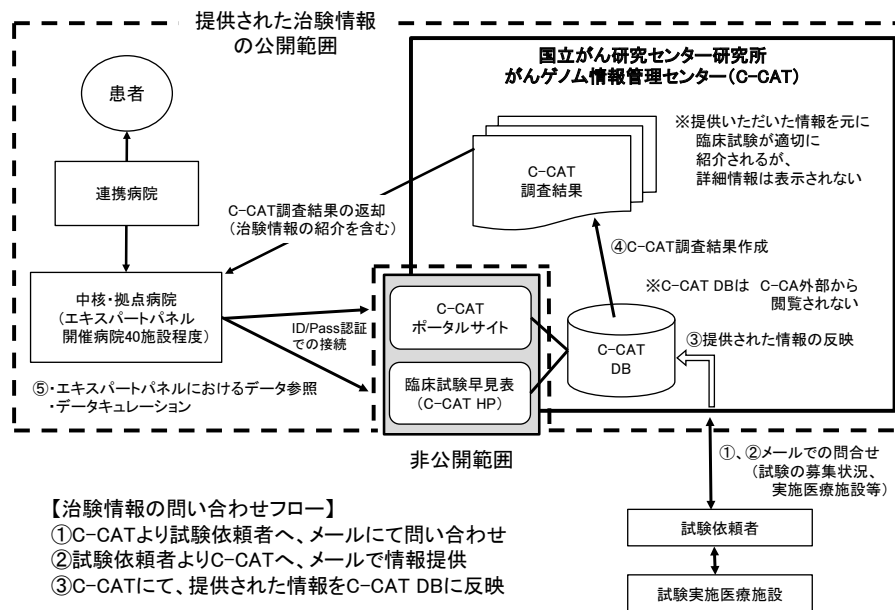


図5 治験詳細情報の公開範囲について

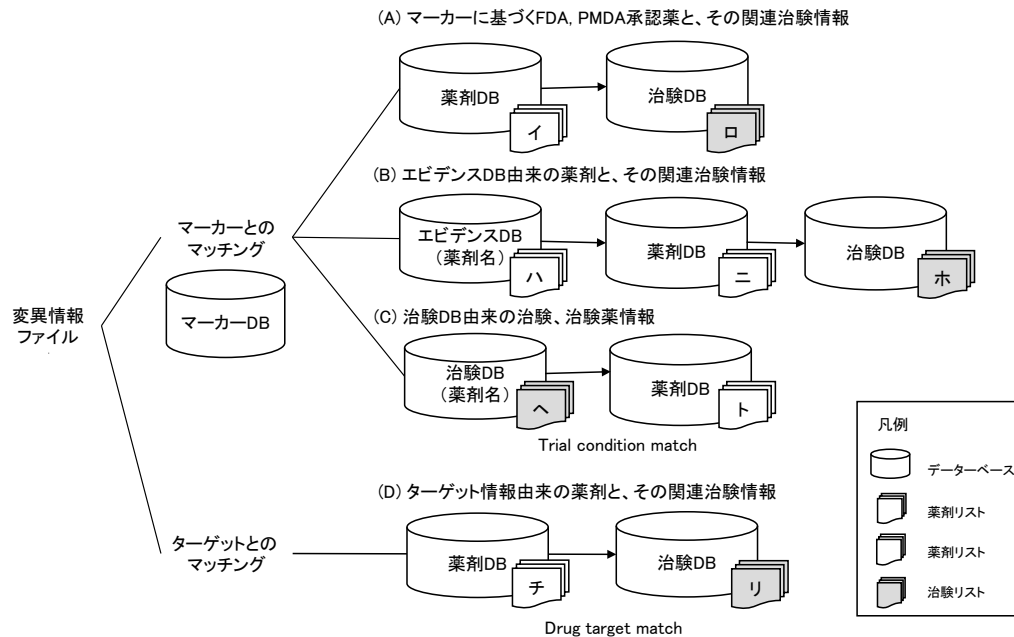


図6 C-CAT調査結果のロジック

コピー数変化

No.	マーカー	エビデンス タイプ	臨床的意義	エビデンス レベル	薬剤	薬剤への 到達性	米国エビデンス レベル
14	ERBB2 Amplification	Predictive	Sensitivity/Response	B	trastuzumab emtansine	国内適応外薬 FDA承認薬	Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (10年)
		Predictive	Sensitivity/Response	C	capecitabine + lapatinib	国内適応外薬 FDA承認薬	
		Predictive	Sensitivity/Response	C	capecitabine + trastuzumab	国内適応外薬 FDA承認薬	

図8 (B) 経路で提示される情報の例

target matchと記載される。

No.	マーカー	エビデンス タイプ	臨床的意義	エビデンス レベル	薬剤	薬剤への 到達性	米国エビデンス レベル
14	ERBB2 Amplification				pertuzumab (Drug Target Match)	国内適応外薬 国内臨床試験中 (1年) FDA承認薬	

図10 (D) 経路で提示される情報の例

(C) の経路：治験DBに登録されている情報により、患者のマーカーを対象とした治験（および当該治験内で用いられている薬剤）を提示している。

(例) NJH395は*ERBB2*の遺伝子増幅を有する乳がん以外の患者を対象に臨床試験が行われているため、肺がん症例に*ERBB2* amplificationが見つかるこの臨床試験を紹介する。この場合はTrial condition matchと記載される。

No.	マーカー	エビデンス タイプ	臨床的意義	エビデンス レベル	薬剤	薬剤への 到達性	米国エビデンス レベル
					NJH395 (Trial Condition Match)	国内臨床試験中 (1年)	

マーカー番号	14-13	試験名称(試験ID、データ更新日)
対象マーカー	her2 positive	乳がん以外のHER2陽性進行性悪性腫瘍患者を対象とした NJH395の静脈内投与によるオープンラベル多施設共同II相 用量設定試験 (JapicCTI-184239, 2018/12/10)
国内/海外	国内	
フェーズ	フェーズ1	
薬剤名	NJH395	
がん種	乳がん以外のHER2陽性進行性悪性腫瘍	
実施機関 (連絡先)	ノバルティス ファーマ株式会社 (0120-003-293)	

図9 (C) 経路で提示される情報の例

(D) の経路：ターゲットによるマッチングを行い、関連する医薬品、その医薬品を用いた治療を紹介している。

(例) pertuzumabはHER2をターゲットにした薬剤なので、臨床試験受け入れ基準にはHER2をマーカーとしていない場合でも、肺がんで*ERBB2*の遺伝子増幅を有する場合にこの臨床試験を紹介する。この場合はDrug

IX. がんゲノム医療に適応した臨床試験の実施

1. 保険外併用療養費制度、患者申出療養

わが国の公的医療保険のもとでは、原則として、保険適用の療養と、保険適用がされていない療養とを同時に併用することは許可されていない。一方で患者のアンメットメディカルニーズを満たすための新たな制度も、近年設立されている。2016年には「人道的見地から実施される治験（拡大治験）」及び「患者申出療養」の制度が設立され、患者の未承認薬・適応外薬へのアクセスが改善された。患者申出療養とは、困難な病氣と闘う患者の思いに応えるため、先進的な医療について、患者の申出を起点とし、安全性・有効性等を確認しつつ、身近な医療機関で迅速に受けられるようにするものである。患者の申出をもとに、臨床研究中核病院が臨床研究を立案し、患者の希望する療養を臨床研究として実施する制度である。

厚生労働大臣から、治験や先進医療といった評価療養、患者申出療養制度の下で行うことが許された保険適用がなされていない療養については、例外的に保険診療と同時に併用することができる保険外併用療養費制度が認められている。保険適用外の療養にかかる費用は、患者から徴収することが可能となっている。

2. 受け皿試験

がん遺伝子パネル検査を行った場合、その結果に基づいて適応外薬が推奨される割合は、米国の研究データによると、9%程度とされている（図11）。先に説明したように、もし患者が適応外使用を希望する場合には、治験や先進医療などの、適応外使用が許される、臨床試験に参加する必要がある。

ただし、適応外薬が推奨されたものの、国内で実施可能な治験などの対象とならない患者も一定の割合でいるため、そのような治験などの対象とならない患者へ治療機会を検討する臨床試験が計画されている。対象となるがん遺伝子パネル検査は、保険診療又は先進医療で実施可能ながん遺伝子パネル検査で、検査結果に対するエキスパートパネルによって、研究で使用可能な医薬品が推奨された場合に、その投与を検討できる。この臨床試験（遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養）は、2019年10月1日より国立がん研究センター中央病院において開始となった。開始時点では、8医薬品（セリチニブ、イマチニブメシル酸塩、エベロリムス、ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、パゾパニブ塩酸塩、ニロチニブ塩酸塩水和物、ルキシロチニブリン酸塩）の医薬品が対象となっていたが、段階的に追加され、2020年7月現在では、ニボルマブ、アレクシニブ、アテゾリズマブ、トラスツズマブを加えた12医薬品が使用可能である。国立がん研究センター中央病院が調整事務局となり多施設化が進んでおり、全国のがんゲノム医療中核拠点病院で実施可能となっている。

がん遺伝子パネル検査の結果により本研究の対象となっている医薬品が推奨された患者は、実施中の医療機関へ紹介をされることで、研究参加が検討される。ただし、仮に、同じ医薬品や類似した医薬品が推奨されてい

る場合であって、治験や先進医療が実施されている場合、一般的には治験等の方が、より薬事承認などにつながる研究になる。そのため、そういった治験を含めて総合的に検討の上、治療の検討がされている。

本試験を検討する際には、下記のような注意点がある。

- ・本試験に参加するにあたっては、患者の病気に対して治療した成績が十分にはない適応外薬を投与することから、安全性が不明な部分も多くある。未知の副作用が出現するかもしれない、より安全に治療を進めるため、本研究に参加する患者の体調などの条件には、一定の制限を設けている。
- ・本試験に登録されても、すぐに医薬品が投与できるわけではない。本試験に登録された後に、治療開始前に医薬品提供の製薬企業における再チェックが必要な場合がある。そのため、実際に投与が可能になるまで、1ヵ月半程度時間を要する可能性がある。原則として、その投与開始までの間、別の抗がん剤治療を受けることはできない。
- ・患者申出療養という国の制度の下で実施するため、がんゲノム情報センターに、既に実施されたがん遺伝子パネル検査のデータ提出、さらに過去から今後の治療データを登録することについて、同意することが必要となる。
- ・本試験に参加することで、費用が必要になることがある。本来は、今回対象となる医薬品と研究運用に関わる費用を、患者が負担することになる。医薬品は8種類あるが、薬剤費としては4週間あたり約25万円から160万円強に相当する医薬品までが対象になっている。しかし、本試験においては、2019年7月時点で対象となる医薬品は、全て製薬企業から無償提供されている。ただし、臨床試験実施に係る費用は、別途かかり、医療機関によって異なる。

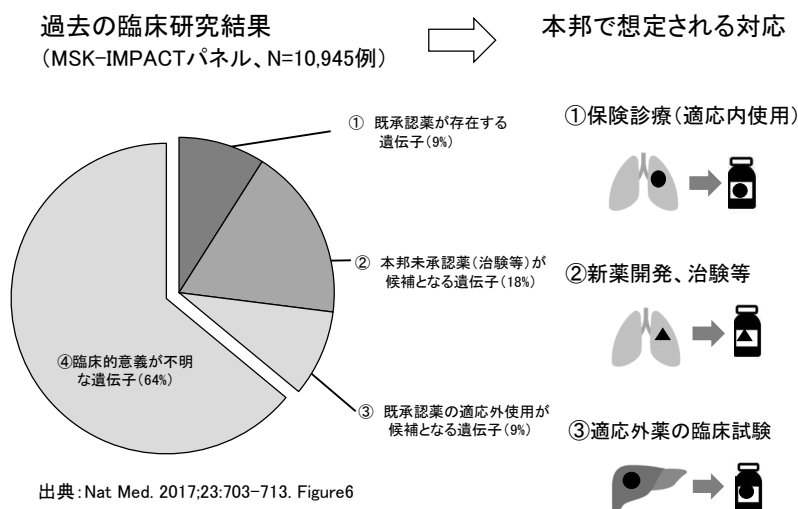


図11 がん遺伝子パネル検査の結果に応じた治療方針

定期診療・検査や入院などにかかる費用については、保険診療で行われる。

X. おわりに

次世代シーケンサーを用いたゲノム解析技術の飛躍的進歩は、日常的な医療現場におけるがんゲノム解析とその結果に基づく最適な治療薬の選択を可能とし、がん医療に新たな革新をもたらす。臨床情報が付随した遺伝子パネル検査情報がC-CATに集約・統合されることの意義と先見性は国際的に見ても極めて大きいと考えられる。

一方で、がんゲノム医療の国内実装においては、検査に供する検体の品質管理を含め、品質保証下での遺伝子パネル検査の実施が不可欠であり、倫理社会面の整備に対する配慮や人材育成も喫緊の課題である。さらに遺伝子パネル検査の結果に基づいた治療法の選択も、適切かつ標準化された手順に従って行われることが求められる。特に受け皿となる治験を充実させ、効率よく医薬品の開発・承認を進めて行くことが更なる治療成績の向上につながる。

C-CAT調査結果により、ゲノム解析結果に対する最新のエビデンスや薬剤・臨床試験の情報がエキスパートパネルに提供され、ゲノム医療の均てん化・効率化が進む。また、臨床試験へのエントリーが促進されれば、本国における新薬開発が活性化され、エビデンスの創出につながり、がん医療の進歩に大きく貢献することが期待される。

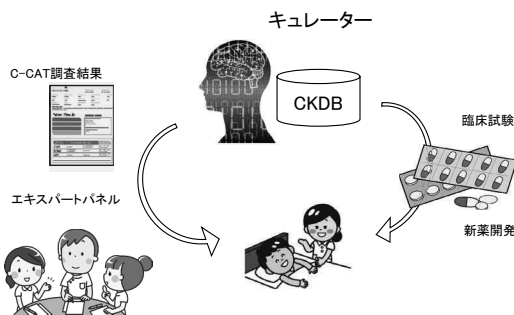


図12 CKDBの活用について

謝辞

がんゲノム情報管理センター (C-CAT) での情報の利用について、臨床研究実施計画・研究概要公開システム (JRCT)、大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMIN-CTR)、一般財団法人日本医薬情報センター (JapicCTI)、公益社団法人日本医師会治験促進センター (JMACCT-CTR)、国立保健医療科学院よりご了解を賜りました。また、臨床試験情報、薬剤情報の整備にあたり多くのキュレーターにご協力を賜りました。この場を借りてお礼申し上げます。

参考文献

- [1] Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci*. 2019;110(4):1480-1490.
- [2] Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. 2013;31(11):1023-1031.
- [3] 日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本癌学会. 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン改訂第2.0版. 2020. <http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2020/files/20200518.pdf> (accessed 2020-07-17)
- [4] Japanese Society of Medical Oncology / Japan Society of Clinical Oncology / Japanese Cancer Association. [Jisedai sequencer to o mochiita idenshi panel kensa ni motozuku gan shinryo guidance kaitei dai 2.0 ban.] 2020. (in Japanese) <http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2020/files/20200518.pdf> (in Japanese) (accessed 2020-07-17)
- [5] Andre F, Mardis E, Salm M, Soria JC, Siu LL, Swanton C. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2295-2303.
- [6] Van Allen EM, Wagle N, Stojanov P, Perrin DL, Cibulskis K, Marlow S, et al. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine. *Nat Med*. 2014;20(6):682-628.
- [7] Sukhai MA, Craddock KJ, Thomas M, Hansen AR, Zhang T, Siu L, et al. A classification system for clinical relevance of somatic variants identified in molecular profiling of cancer. *Genet Med*. 2016;18(2):128-136.
- [8] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19(1):4-23.
- [9] Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol*. 2017.
- [10] Damodaran S, Miya J, Kautto E, Zhu E, Samorodnitsky E, Datta J, et al. Cancer Driver Log (CanDL): Catalog of Potentially Actionable Cancer Mutations. *J Mol Diagn*. 2015;17(5):554-559.
- [11] Tamborero D, Rubio-Perez C, Deu-Pons J, Schroeder

- MP, Vivancos A, Rovira A, et al. Cancer Genome Interpreter annotates the biological and clinical relevance of tumor alterations. *Genome Med.* 2018;10(1):25.
- [11] 国立がん研究センターがん対策情報センター. 国立がん研究センターがん情報サービス がん登録・統計. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (accessed 2020-07-17)
- Center for Cancer Control and Information Service, National Cancer Center. [National Cancer Center gan joho service gan toroku / tokei.] https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (in Japanese)(accessed 2020-07-17)