

産業構造審議会 第11回バイオ小委員会

日時：2020年11月17日（火）10時～12時

場所：経済産業省 本館17階 第1共用会議室

議題：今後重点的に取り組むべき研究開発

医薬品産業におけるCDMO/CMOの競争力強化
バイオ製品の普及に向けた取り組み

5. 今後重点的に取り組むべき研究開発

リアルタイムーリアルワールドがん医療データシステム

Realtime-Real world Monitoring System for Precision Cancer Medicine (RR-MSP)

➤ Contents

- がんゲノム医療の現場から見えてきたこと
- 既存のデータベースの限界とヘルスケア産業活性化に必要な医療ビッグデータ
- RR-MSPのコンセプト

西原 広史

慶應義塾大学医学部臨床研究推進センター

ゲノム医療における知識データベースの利活用は進んでいる



保険診療による遺伝子パネル検査結果のまとめ

	Actionable 遺伝子異常	Druggable 遺伝子異常	Germline Variants	総合的判断に基づく推奨治療	推奨治療を行った症例
F1CDx (59例)	53/59例 89.8%	33例 55.9%	1例 1.7%	24例 40.7%	合計11例 (約10%)
NCCOP (49例)	41/49例 83.7%	28/49例 57.1%	2例 4.1%	18例 36.7%	

低い治療到達率

自費診療にて行ってきた遺伝子パネル検査でも、治療到達率は**11% (17/160)**。ただし、奏効率は**47% (8/17)**。 Cancer Sci. 2020 Aug 8. doi: 10.1111/cas.14608a

- 医療用参照データベースとしての意義は十分にあるが、Global Cancer Data Baseに対抗するには、データ量が少なすぎる。
- データ量が限られ、定点観測的なデータベース利活用によるがんゲノム医療推進は費用対効果が低く、現時点ではそれほど大きな進歩は期待できない。
- こうしたデータから、ヘルスケア産業の活性化につながる有用性の高いデータ利活用も期待薄。

がんゲノム医療の発展により、医療費削減を見込むことができるか？

肺腺癌（EGFR陽性）、初回診断Stage III, IVの場合を想定

■ 抗がん剤

■ 抗EGFR剤

■ ICI

■ BSC

◆ がんゲノム医療以前

6か月

2か月

◆ コンパニオン診断の登場（現在）

抗EGFR薬（12か月）

3か月

2か月

1

予後は1年延長されたが、医療費は高騰

- ・ギリギリまで治療するため、BSC期間は短いか、ほとんどない
- ・予後が延長していることに対する、費用対効果の計算は難しい

この5か月間の治療は、実際には効いてない。しかし、保険診療で認められているために、患者が希望すれば実施せざるを得ない。

◆ 欧米の場合

抗EGFR薬（12か月）

4-5か月

- ・民間保険は、ゲノム検査で推奨された治療のみ治療費をカバーする
- ・抗がん剤治療をしないので、体力が温存され、BSC期間が長い

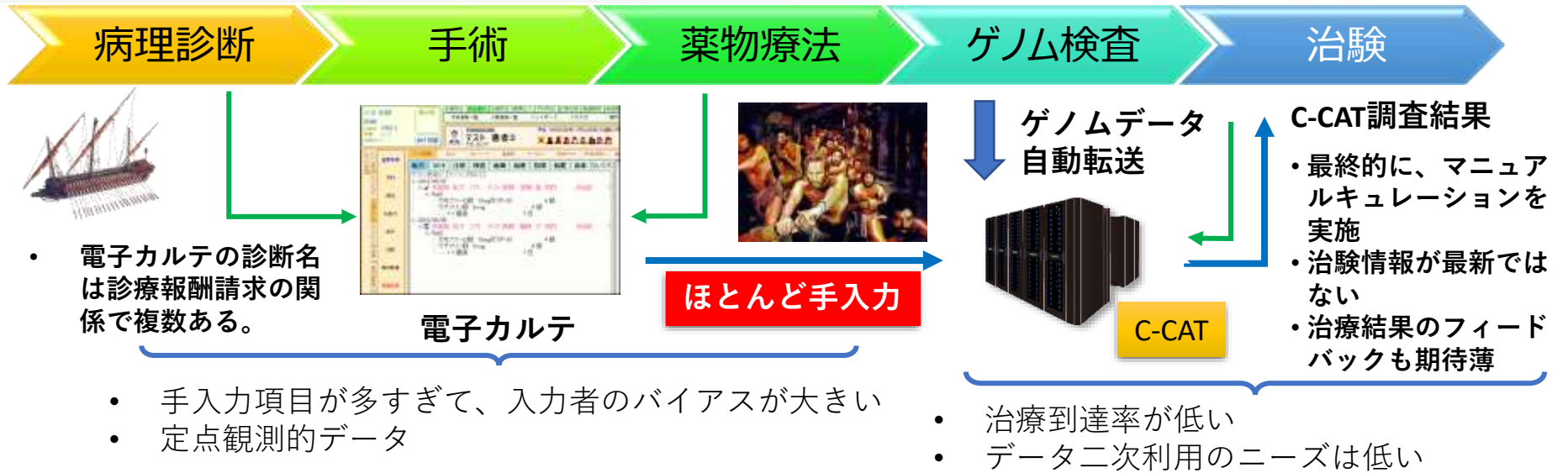
➡ 日本の保険医療制度において、がんゲノム医療は医療費を高騰させる可能性が高い

がんゲノムデータベースの使用料で、データベース運用ができるか？

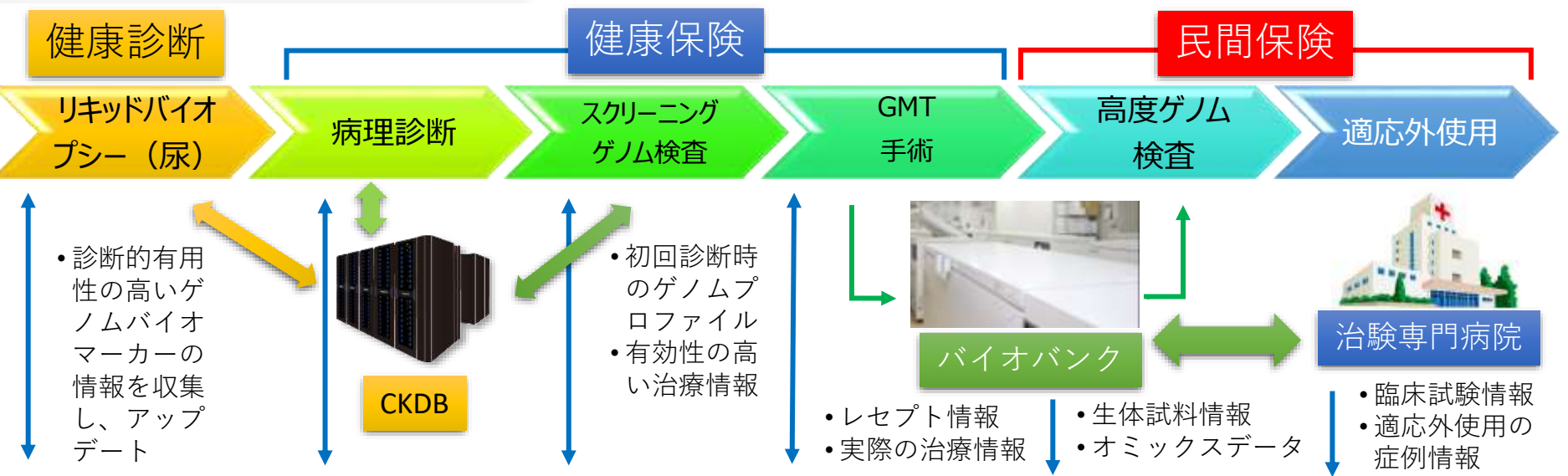
- ・ 楽天メディカルとMDアンダーソン、戦略的アライアンス契約を締結 イルミノックス™ プラットフォームを基に共同でがん治療開発の発展へ <https://rakuten-med.com/jp/news/press-releases/2020/06/05/7571/>

➡ データベースの利用料を取るのではなく、データベースを自由に利用できることを背景に、個別の共同研究を発展させる方向へ

がんゲノム医療の現状のデータベースの課題



理想的ながんゲノム医療体制



リアルタイム・リアルワールドがんゲノムデータベース

医療、臨床研究

産業利用は難しい

医学研究、教育

厚労省

文科省



C-CAT
6NCバイオバンク

MGeND
ToMMo

定点観測データ

- 医療統計
- 参照データベース

- 研究用データベース
- 参照データベース

RR-MSP

経産省

産業活性化

ヘルスケア・バイオ産業利用
を想定したデータベース

- 動的情報がある医療データ
- 様々なデータとの連動
- 企業が利活用するための同意

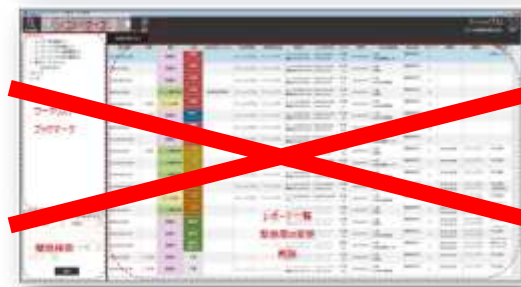
病理 = 正確ながんの最終診断

ゲノム情報 = 固有の情報、個別化情報

電子カルテを利用しない

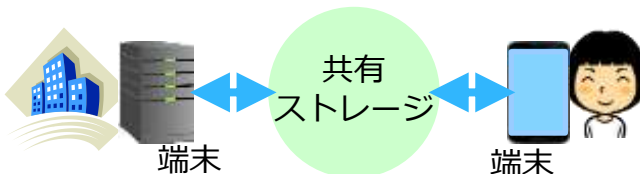


がん遺伝子変異: D
 大腸: 遺伝子型
 Major変異
 * (4) RRC22 D5990A (47.83%) (Uncertain significance / A)
 * (2) TP53 Q190* (60.60%) (97 / A)
 * (3) PIK3CA C420R (71.40%) (75 / Pathogenic / B)
 * (4) BRAF K281C (0.00%) (1 / Uncertain significance / B)
 * (5) TERT H280S (0.00%)
 * (6) ESR1 -156.00%)
 SNP
 VUS遺伝子
 (+) TP53 P72K (50.36%) (30 / drug response / A)
 CHL3.30% ARID1B3.00% KMT2D3.00% NF23.50%
 MLH1(4.10%)



レセプト = 実際に行われた治療

PLR: いつでも同意取得可能



- 情報が多すぎる、情報の自動抽出が困難、診断名多すぎ

リアルタイムーリアルワールドがん医療データシステム Realtime-Real world Monitoring System for Precision Cancer Medicine (RR-MSP)

- ◆ ゲノム検査の実施状況、結果を全てモニター
- ◆ 病理の診断システムと連動させる
- ◆ 付随する検査データ、治療状況を全てモニター（レセプトのところでモニター）
- ◆ 民間保険、自費診療保険と連動
- ◆ 個々の情報をメタデータ化することで、個人情報ではなくなる

⇒ 日本のどこの病院で、どんながん患者が発生し、どんな治療を受けているか、もしゲノム検査を受けていたら、どんなプロフィールなのか、Google Mapの交通情報のようにして見える

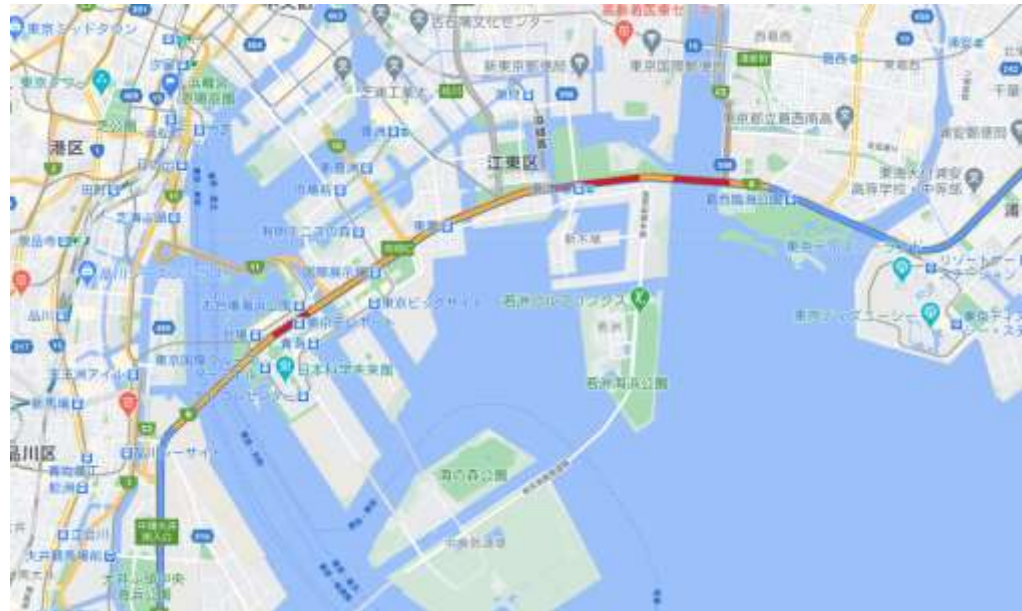
⇒ このデータを、どんな企業が、どのように活用するかは問わない。恐らく、勝手に様々な企業が利用することで、産業活性化につながる

⇒ PrimeRやSyapseのように、電子カルテからAbstractする必要がないため、ほぼ全自動システム

⇒ タイムラグを1か月以内とすることで、リアルタイム医療データベースを実現

⇒ 産業活性化のための公的データベースなので、経産省としてのプロジェクト予算でスタート（10年間）

⇒ 10年後、このシステム自体を企業体に譲渡して継続運用



以下 參考資料

ゲノム情報に基づく個別化医療の更なる推進

- がん治療は、患者によって効果が大きく異なり、患者のQOL低下や医療費増加の課題がある。近年、がんの分野では、ゲノム異常を標的とした治療薬が開発され、そのゲノム情報が治療選択に直結するようになりつつある。（**がん遺伝子検査**）

遺伝子検査に基づく個別化医療

検査

- **がん遺伝子検査**
(患者のがん細胞と正常細胞を比較)

結果

- がんの個性を判断 (質の高い診断)
- 推奨治療の決定

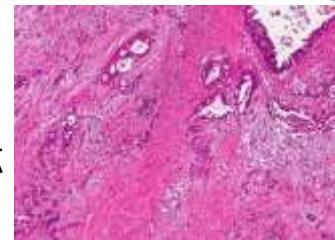
治療

- 該当の治験があれば、それを紹介
- 保険診療内で使える薬剤情報があれば主治医の下で治療

効率的な医療の実現

膵臓がんでの一例

- 女性、40歳代
- 通常の抗がん剤治療が不応
- 遺伝子パネル検査を実施



高い治療効果が期待できる薬剤の使用を推奨できる遺伝子異常が判明

【遺伝子プロフィールに基づく推奨治療】
免疫チェックポイント阻害剤 (Pembrolizumab) を投与 * 膵臓がんでは承認されていないため、適応外使用にて投薬

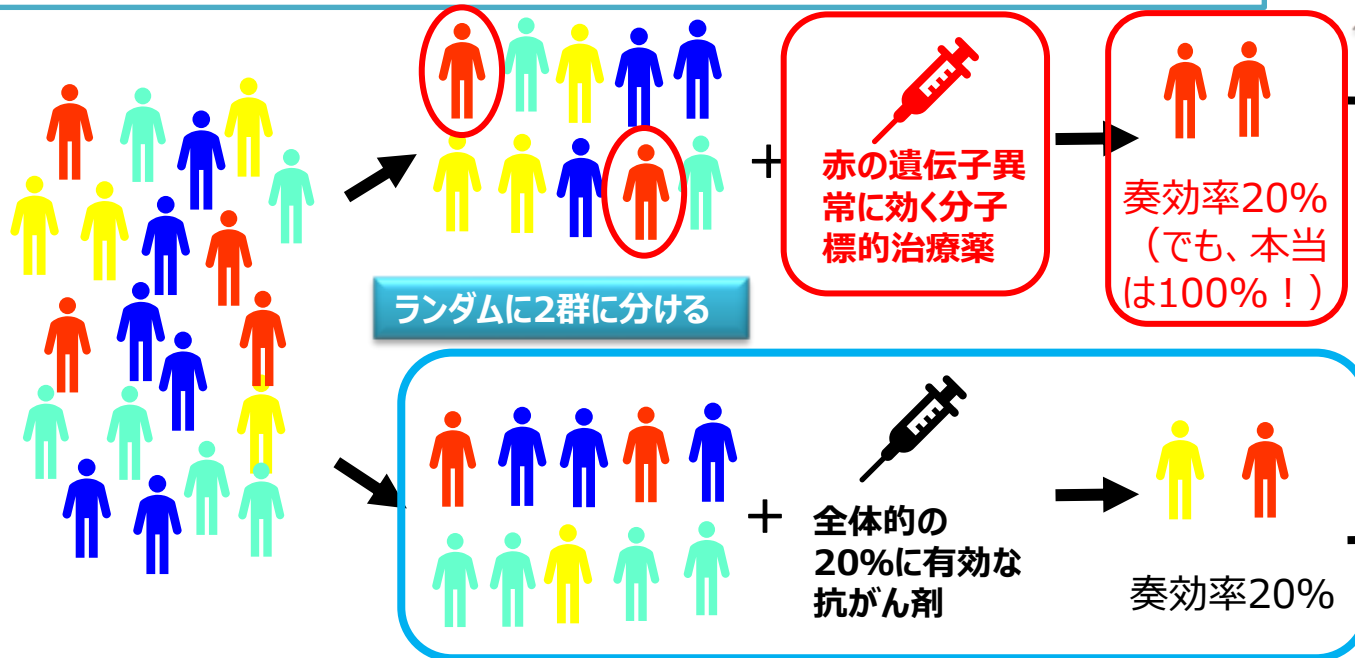


2か月で著明な腫瘍縮小効果。今後、完治も期待できる。

日本でがんゲノム医療が浸透しない理由

- 遺伝子プロフィールに基づく治療が本当に“その患者に効く”というエビデンスがない。
- 遺伝子プロフィールに基づく個別化医療を正しく評価するためには、医薬品の有効性評価に用いられる、いわゆる「ランダム化比較試験」で評価はできない。

ランダム化比較試験では、がんゲノム医療は正しく評価できない。



赤の患者だけを集めて臨床試験を行うことで、低コストで迅速な臨床試験を実施できる

奏効率に有意差が出ないので「有効性なし」と判断される。

この部分は、過去の症例の蓄積データ（医療ビッグデータ）を利用することで、試験を行う患者数を減らすことができる

⇒ 個別化医療（Precision Medicine）を正しく評価するための、新たな判断基準が必要。
「患者一人一人において、これまでの治療効果と新たな治療の効果と比較する」という考え方が必要ではないか。

「標準治療」と「がんゲノム医療」との考え方の違い

- がんゲノム医療は、これまでの標準治療（保険診療）とは考え方が根本的に逆。根本的に違う考え方に立脚したがんゲノム医療を如何に普及させていくべきか。

【標準治療（保険診療）】

- 医学的な安全性・有効性などが確立されて導入されてきた保険診療は、「標準治療」であり多くの医師が合意した「最善治療」。また、皆保険制度は、**医療の最適保障を公平・公正に行う**制度的枠組みとして構築されてきたもの。
- 最も多くの患者に有効性が期待される治療を推奨しており、**一人だけ特別に効く治療は対象とはしていない**。つまり、統計的に最も有効性が高い治療が保険診療として認められる。
- ランダム化比較試験の意味は、**背景因子に関係なく、また有効となる理由を問わず**に一定の確率で効く治療。すなわち、平均的な治療。

【がんゲノム診療】

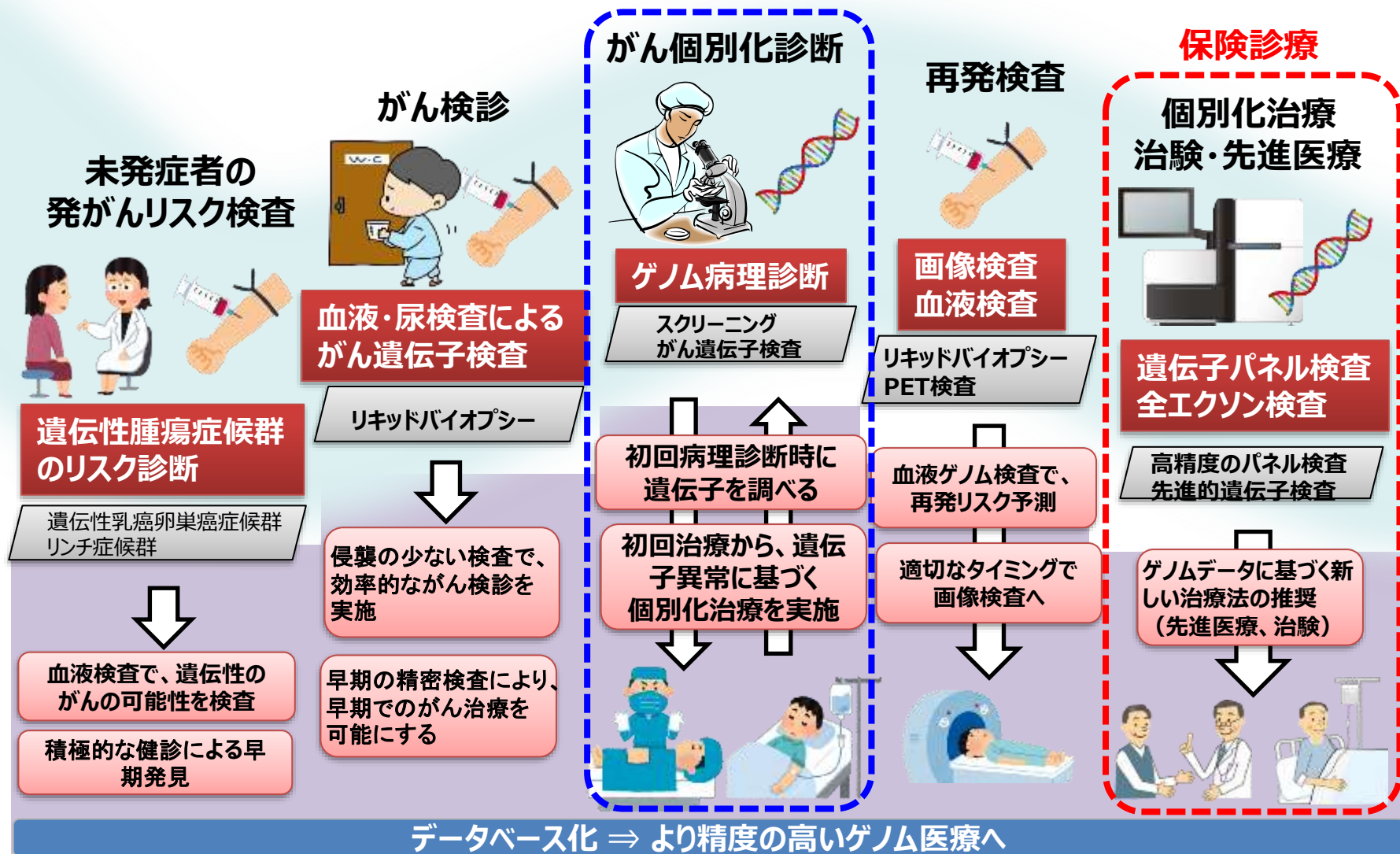
- ある特定の遺伝子異常を持つ患者だけを選別し、個別化治療を行う。**全員に効く治療は求めない**。
- 一つの遺伝子異常だけではなく、様々な遺伝子異常の組合せが見られても、個別に治療選択を行うことが求められる。
- 背景となる遺伝子異常のパターンは全員異なっているため、**ランダム化比較試験はデザイン不可能**。

従来のエビデンスに代わる新たな薬剤有効性の指標・データベースが必要

- 日本には、未だ臨床試験に利用できる高品質のがんゲノムデータベースが存在しない

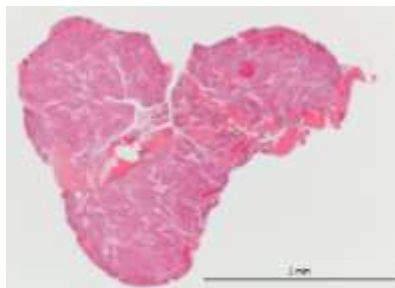
医療ビッグデータに基づくがんゲノム医療の姿

- ゲノム病理診断を初回から実施し、徹底した個別化医療を推進。





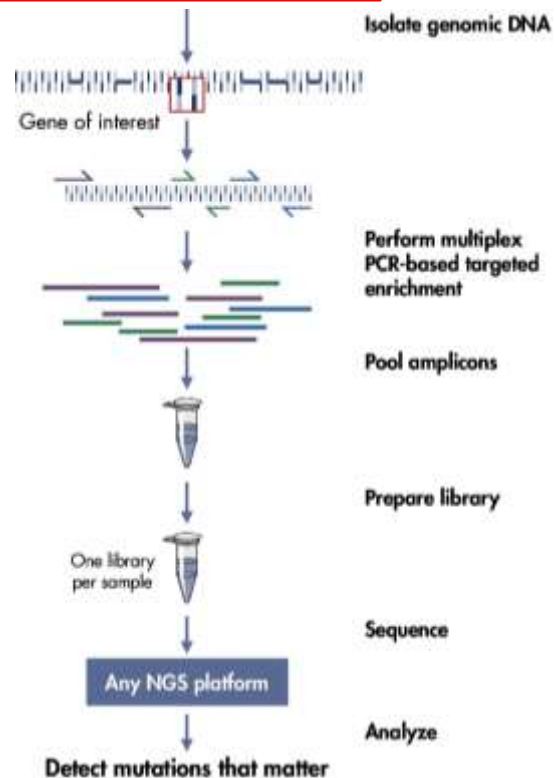
ゲノム病理診断(統合病理・遺伝子診断) PleSSision-Rapid (院内臨床研究)



形態学的病理診断

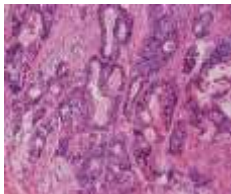


遺伝子パネル検査



- ◆ 病理評価
- ◆ DNA品質確認
- ◆ ライブラリ作成
- ◆ リードマッピング
- ◆ キュレーション

組織学的診断名
Adenocarcinoma, tub2



がん遺伝子変異: 5

凡例: 遺伝子名	変異 (VAF %) (COSMIC件数 / ClinVar significance / CIVIC evid.level)
Major変異	* (+) BRCA2 D1990A (47.63%) (Uncertain significance / A)
	* (2) TP53 Q192* (60.60%) (97 / A)
	* (3) PIK3CA C420R (71.40%) (75 / Pathogenic / B)
	* (4) BRAF R389C (6.60%) (1 / Uncertain significance / B)
Minor変異	* (5) TERT H296fs (0.00%)
	* (6) ESRI - (56.00%)
SNP	(+) TP53 P72R (56.36%) (35 / drug response / A)
VUS遺伝子	CBL(3.20%) ARID2(3.00%) KMT2D(3.60%) NF2(3.50%) MLH1(4.10%)

最終診断

Adenocarcinoma, tub2, BRCA2, PIK3CA mutated.

推奨治療

1. FOLFOX(プラチナ系薬剤を含むレジメン)
2. Everolimus

ゲノム病理診断



illumina社ホームページから引用



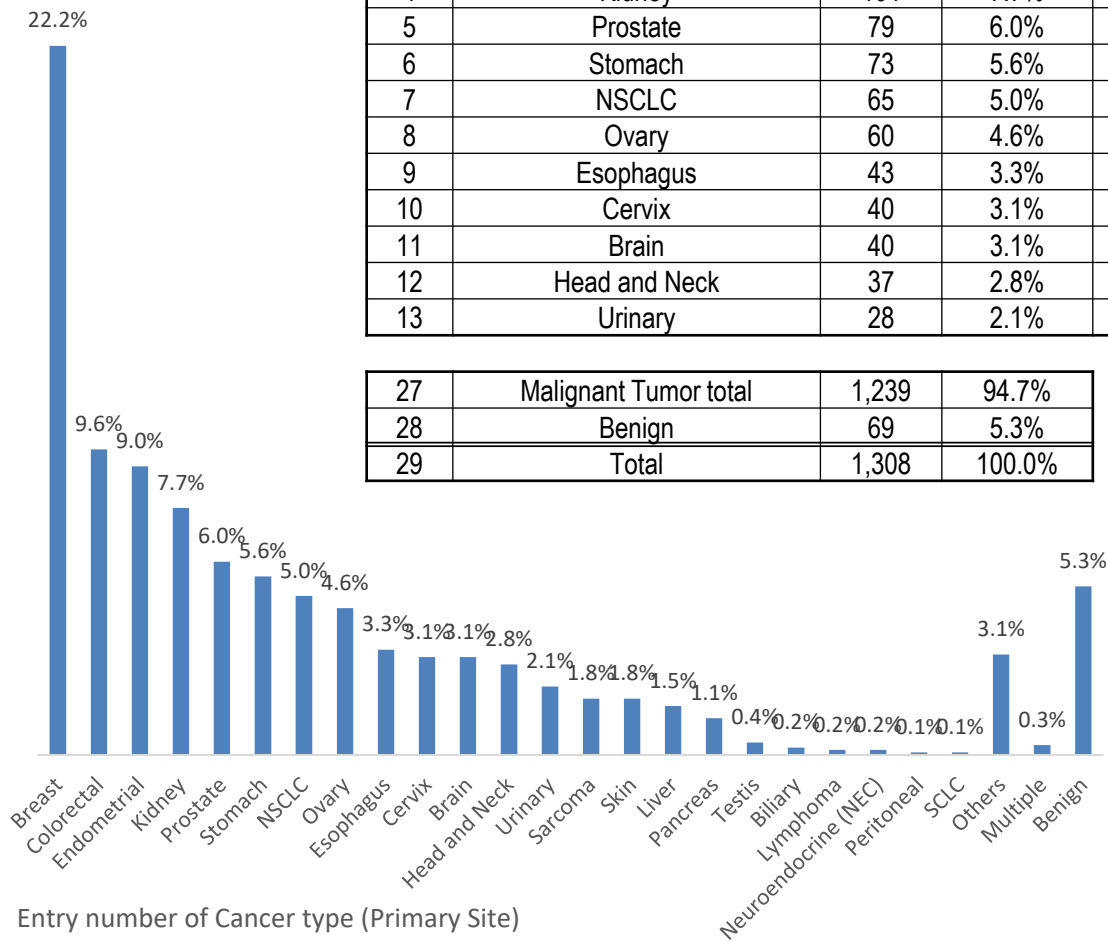
PleSSision-Rapid (Clinical study in Keio Univ. Hospital)

Number of Entry patients : 2300 (2018.11 – 2020.8)

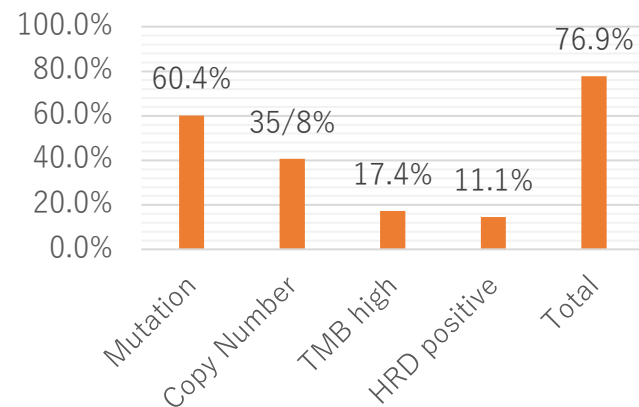
Number of Sequencing Cases : 1308

No.	Primary Site	count	percent	No.	Primary Site	count	percent
1	Breast	290	22.2%	14	Sarcoma	23	1.8%
2	Colorectal	125	9.6%	15	Skin	23	1.8%
3	Endometrial	118	9.0%	16	Liver	20	1.5%
4	Kidney	101	7.7%	17	Pancreas	15	1.1%
5	Prostate	79	6.0%	18	Testis	5	0.4%
6	Stomach	73	5.6%	19	Biliary	3	0.2%
7	NSCLC	65	5.0%	20	Lymphoma	2	0.2%
8	Ovary	60	4.6%	21	Neuroendocrine (NEC)	2	0.2%
9	Esophagus	43	3.3%	22	Peritoneal	1	0.1%
10	Cervix	40	3.1%	23	SCLC	1	0.1%
11	Brain	40	3.1%	24	Others	41	3.1%
12	Head and Neck	37	2.8%	25	Multiple	4	0.3%
13	Urinary	28	2.1%				

27	Malignant Tumor total	1,239	94.7%
28	Benign	69	5.3%
29	Total	1,308	100.0%



Detection rate for Actionable gene alteration (N=1239)

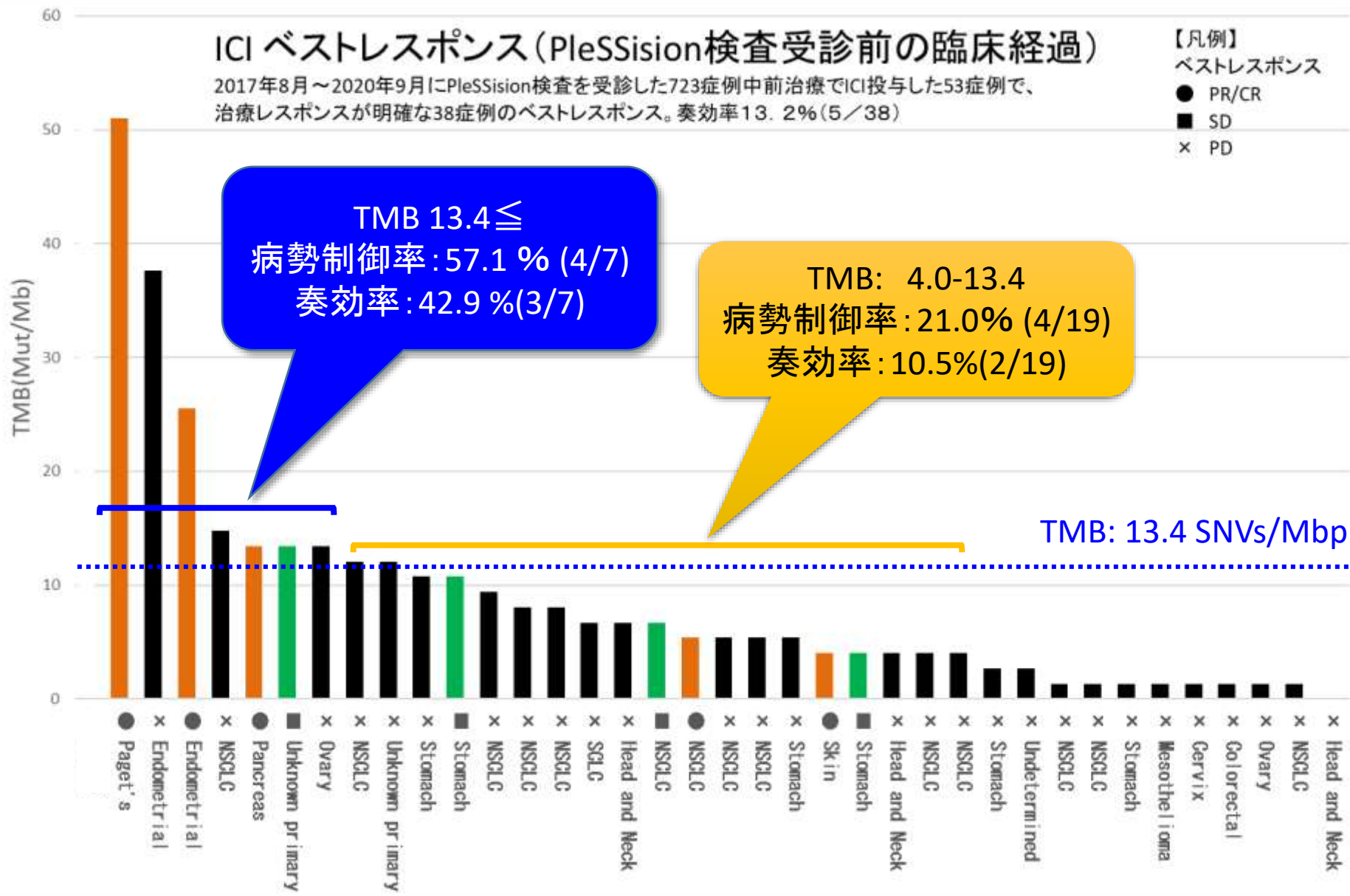


TMBと免疫チェックポイント阻害剤ベストレスポンスのリアルワールドデータ

ICI ベストレスポンス (PleSSision検査受診前の臨床経過)

2017年8月～2020年9月にPleSSision検査を受診した723症例中前治療でICI投与した53症例で、治療レスポンスが明確な38症例のベストレスポンス。奏効率13.2% (5/38)

【凡例】
 ベストレスポンス
 ● PR/CR
 ■ SD
 × PD



1万人がんゲノムデータベースプロジェクト

がんゲノム医療連携病院

がんゲノム医療連携病院【35】

PleSSision 検査導入施設【15】



患者エントリー
(最大1万人)

- ✓ 腫瘍組織
 - ✓ 血液
 - ✓ 臨床情報
 - ✓ 画像情報 (CT, MRI)
-
- ✓ 解析報告書
 - ✓ 自施設のデータのまとめ

慶應義塾大学病院

がんゲノムコンソーシアム
イノベーションセンター (仮称)

運営委員会機能

臨床検体・情報・データ
管理機能

- ✓ 検体・臨床情報の一元管理
- ✓ シーケンスセンターへの検体の発送
- ✓ データベースの管理と配布



- がんゲノム医療におけるリファレンスデータベース
- 創薬開発、医療・健康産業への情報提供

研究資金

✓ 解析報告書

✓ 腫瘍組織

MITSUBISHI SPACE SOFTWARE

- ◆ 初期1000症例は、MSS社からの研究資金で実施
- ◆ 1000症例以降は、公的研究費等の獲得により実施を予定

データ、
情報の
利活用

データベース作成

- MGeNDに準じたデータベースを構築
- 2年間の治療経過追跡

データセンター

解析報告書作成

- Curation:
- SNVs
 - CNVs
 - TMB
 - MSI
 - CNB

MSS

シーケンス

- NovaSeqを使って全エクソンシーケンス

iLAC

ライブラリ作成

- 「まほろ」によるライブラリ作成
- QCチェック

RBI

病理+DNA抽出

- HE標本作成
- DP upload
- 病理評価
- トリミング
- DNA抽出
- DIN値測定

SLMBL

筑波大学シーケンスセンター：PleSSision Group Core Facility

LabDroidまほろ：日本が誇るロボット技術の結晶

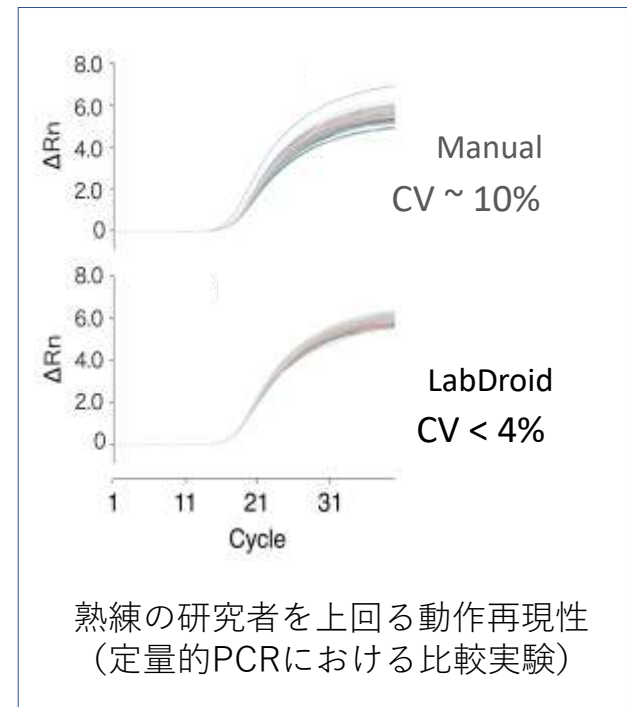
- ・ヒトに代わってDNAライブラリ調製を完全自動化
- ・ヒューマンエラー/長時間労働/人手不足の問題を解決



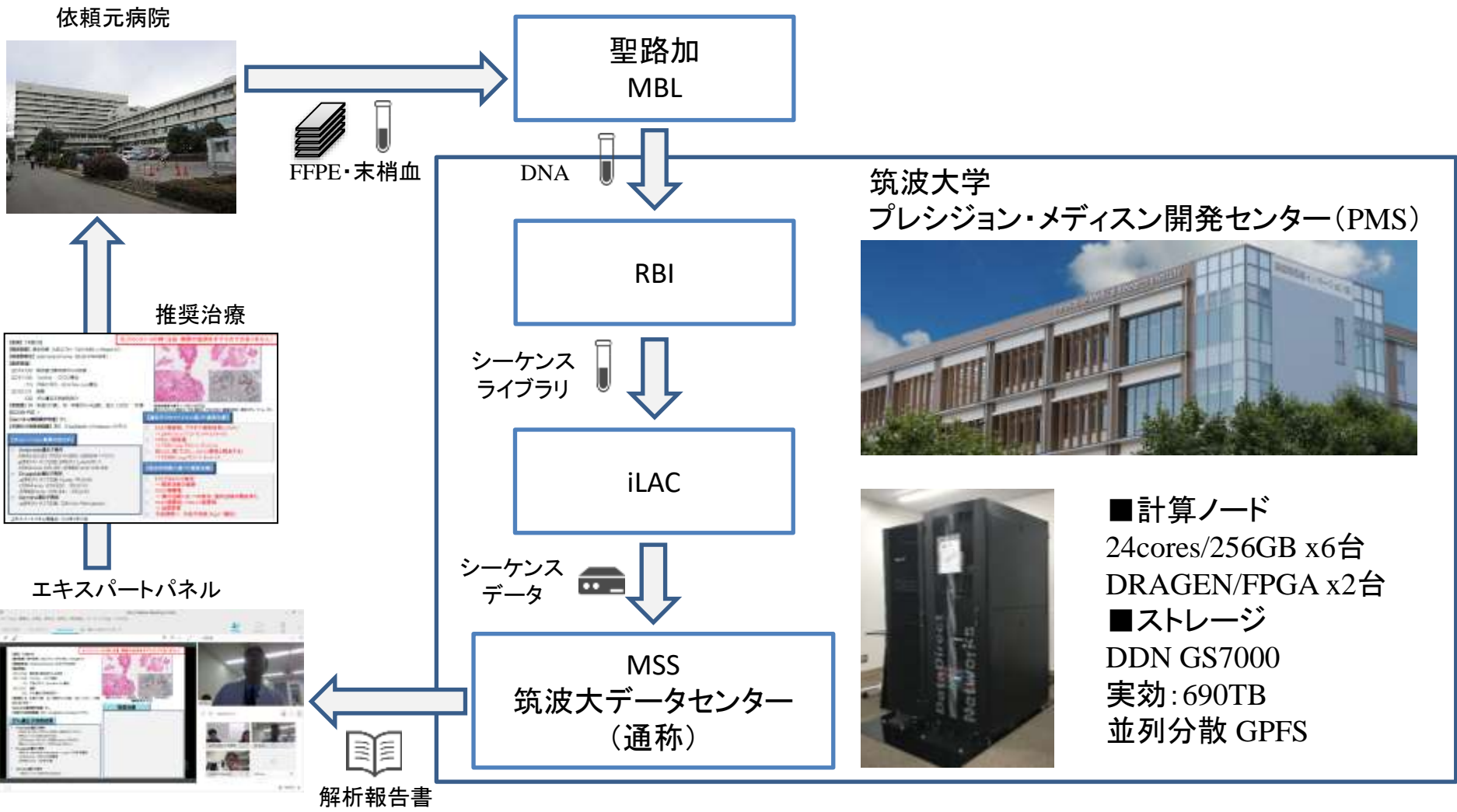
- 高再現性：飛躍的に高い精度の手技を繰り返し再現可能
- 高信頼性：産業用ロボットをベースとした安定稼働実績
- 汎用性：プロトコルの最適化に柔軟に対応可能



ロボティック・バイオロジー・
インスティテュート株式会社

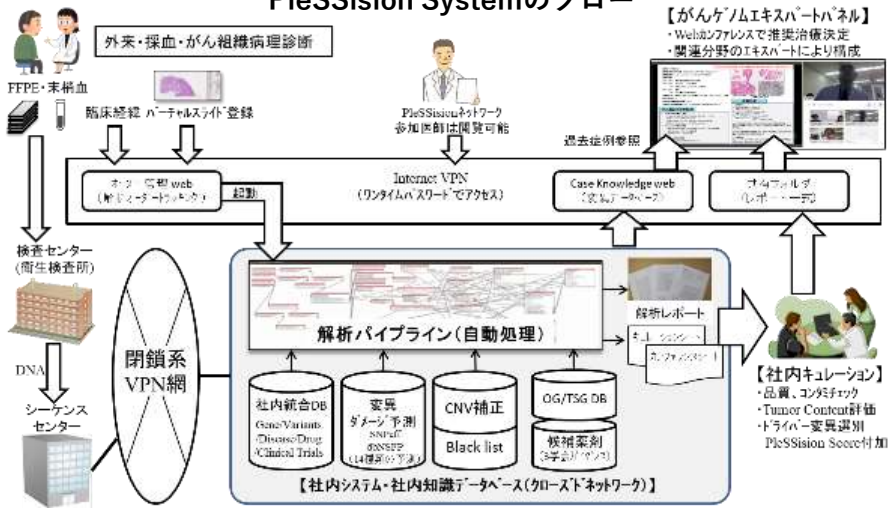


筑波大データセンター構築 (2019年3月)

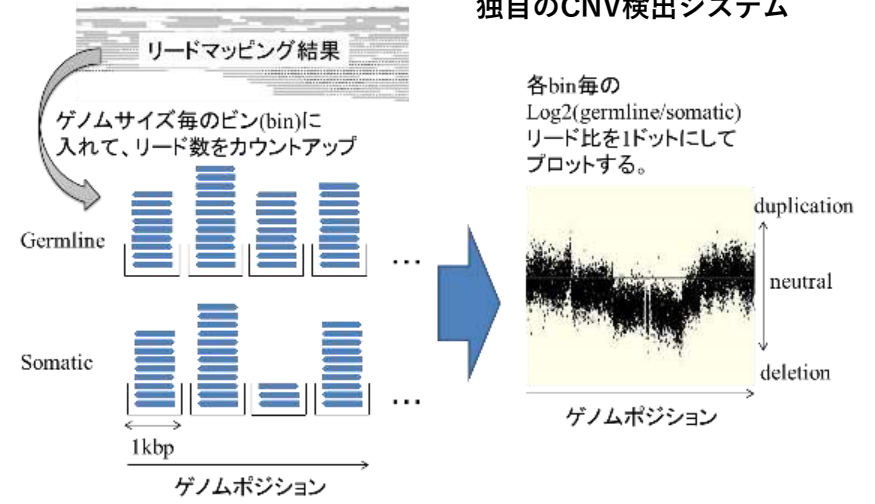


様々なパラメーターを活用したバイオメディカルインフォマティクス解析のイメージ

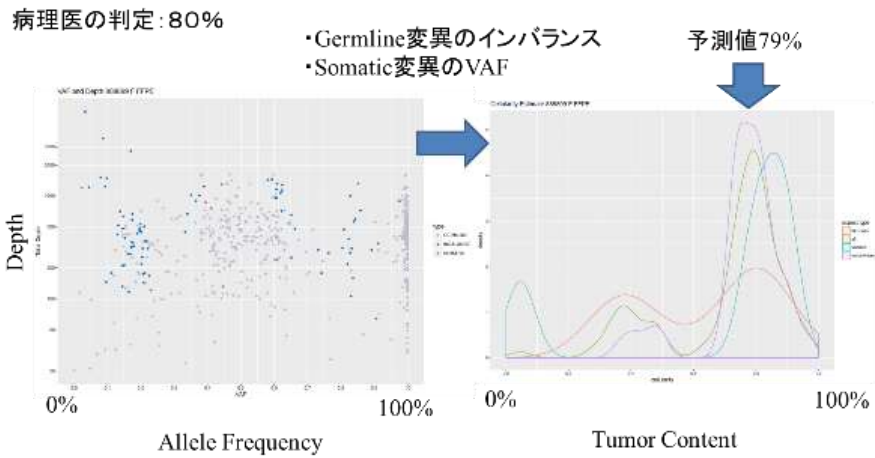
PleSsision Systemのフロー



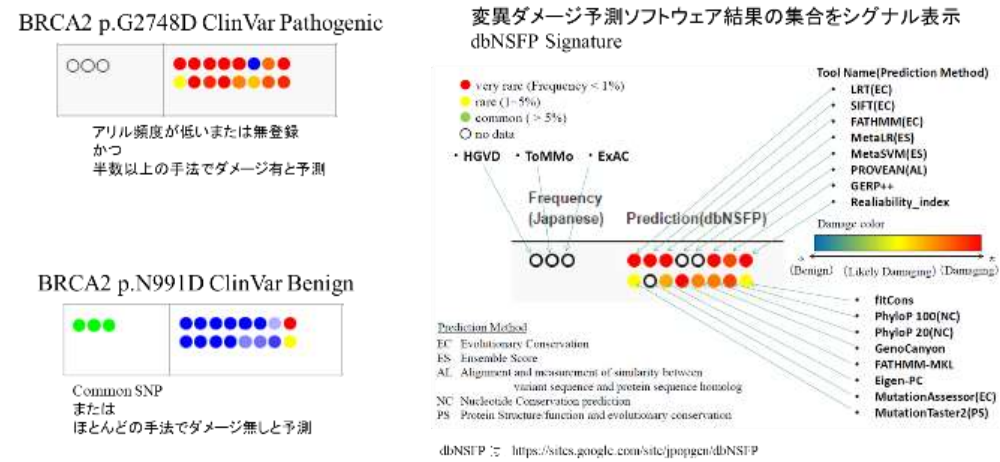
独自のCNV検出システム



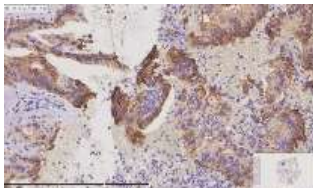
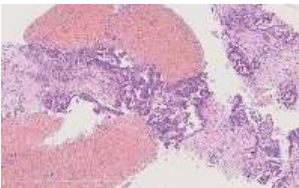
SNPインバランス、VAFによる腫瘍細胞含有率判定システム



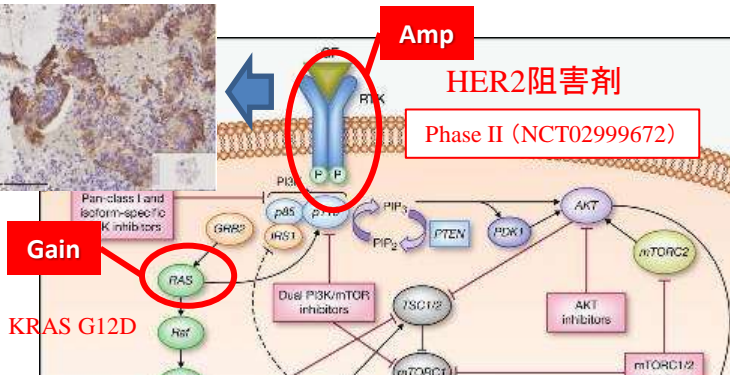
アミノ酸置換に基づくタンパク機能ダメージ予測システム



本研究により想定される最終的な成果物；がんプレジジョンメディシンの推進



HER2阻害剤のエビデンスはあるが、KRAS陽性のため奏功可能性は低いと考えられる



臨床診断名：胆嚢癌
組織学的診断名：Adenocarcinoma, tub1>pap

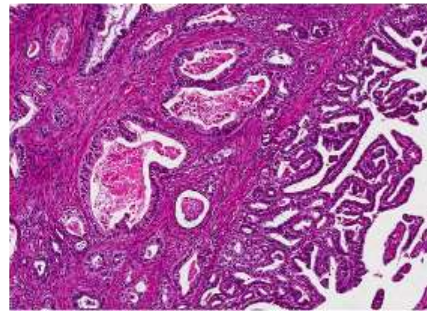
Actionable遺伝子異常

1. ERBB2 amplification (ERBB2 CN=28.7) (PLS=4)
2. CDK4 amplification (CDK4 CN =10.0) (PLS=3)
3. KRAS G12D (PLS=3)
4. TP53 pP177_E180 del (PLS=3)
5. MTOR p.Q703* (PLS=2.0)

Druggable遺伝子異常

1. ERBB2 amplification (ERBB2 CN=28.7) (PLS=4)
2. CDK4 amplification (CDK4 CN =10.0) (PLS=3)

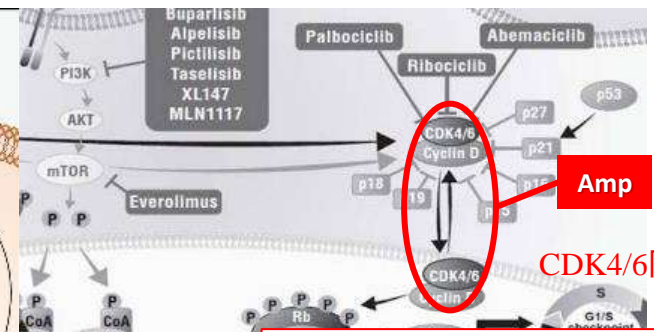
統合病理・遺伝子診断： Adenocarcinoma, ERBB2 and CDK4 amplified, mTOR activated, TP53 inactivated



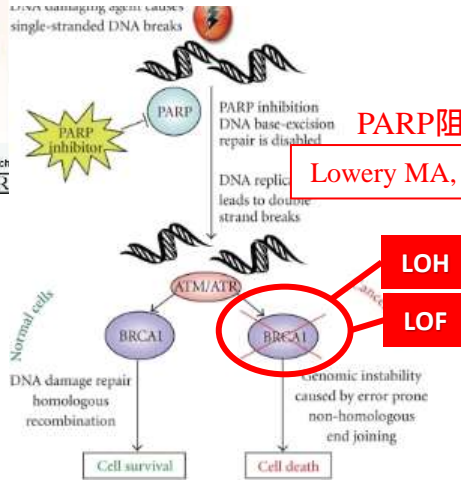
統合的判断に基づく推奨治療

- CDK4/6阻害剤 (iPLS=3.0) ⇒ 積極的推奨
- 抗HER2薬 (iPLS=1.5) ⇒ 推奨しない

integrated PleSSision Score (iPLS)に基づく推奨治療の記載



Phase II (NCT02187783)
Phase I (NCT02501902, NCT03065062)



PARP阻害剤
Lowery MA, et. al., Oncologist. 2011

LOH
LOF

C-CATデータベースと、PleSSisionデータベースとの比較

	C-CAT	PleSSisionデータベース
症例数	年間2-3万件、永続的	1万人
対象がん種	原発不明癌、希少癌 様々な癌腫（ただし、標準治療終了後の患者）	全ての悪性腫瘍
解析対象遺伝子数	NCCOP 114遺伝子（全体の10%） FoundationOne 324遺伝子（全体の90%）	約2万遺伝子（ほぼ全遺伝子）
集積データの種類	NCCOP: FastQ、BAM、VCF FoundationOne: BAM	FastQ、BAM、VCF
臨床情報	任意入力	必須入力
データ利活用	Opt In（包括同意のみ。利用には、新たな倫理委員会での承認と、データ利活用委員会での再審議、承認が必要）	Opt In（既に倫理委員会承認済み。第三者提供可能）
病理情報	診断名のみ	病理標本のデジタルデータ有
追加解析	不可能	可能（病理残余検体を保有しており、様々な追加解析が可能）