OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム WEB講演会

NCC オンコパネルの臨床経験
～この検査の活かし方～

国立がん研究センター中央病院
先端医療科
小山　隆文

2019/06/25

Agenda（本日の目次）

- NCCオンコパネルの歩み

  -臨床研究（ TOP-GEAR project）の開始からNCCオンコパネル承認に至るまで-

  - ✓Project-1：立ち上げとfeasibility評価
  - ✓Project-2：実装化をめざしたSCI-labの導入
  - ✓Project-3：先進医療とがんゲノムプロファイリング検査承認

- がんゲノム医療の実装

- がん遺伝子パネル検査の活かし方および今後の課題

Agenda（本日の目次）

- NCCオンコパネルの歩み

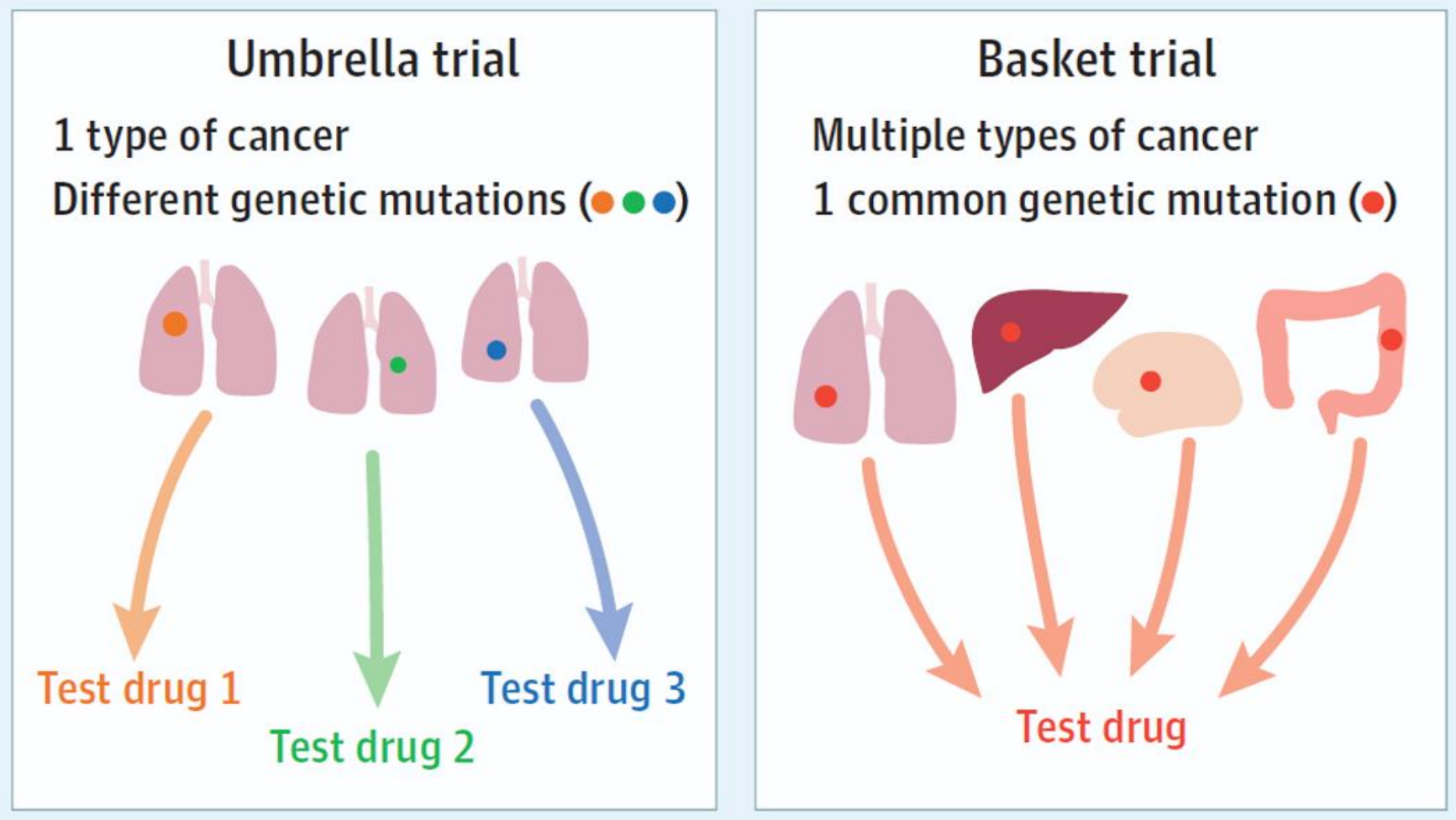
  -臨床研究（ TOP-GEAR project）の開始からNCCオンコパネル承認に至るまで-

  - ✓Project-1：立ち上げとfeasibility評価
  - ✓Project-2：実装化をめざしたSCI-labの導入
  - ✓Project-3：先進医療とがんゲノムプロファイリング検査承認

- がんゲノム医療の実装

- がん遺伝子パネル検査の活かし方および今後の課題

2010年以降、アンブレラ試験・バスケット試験の展開



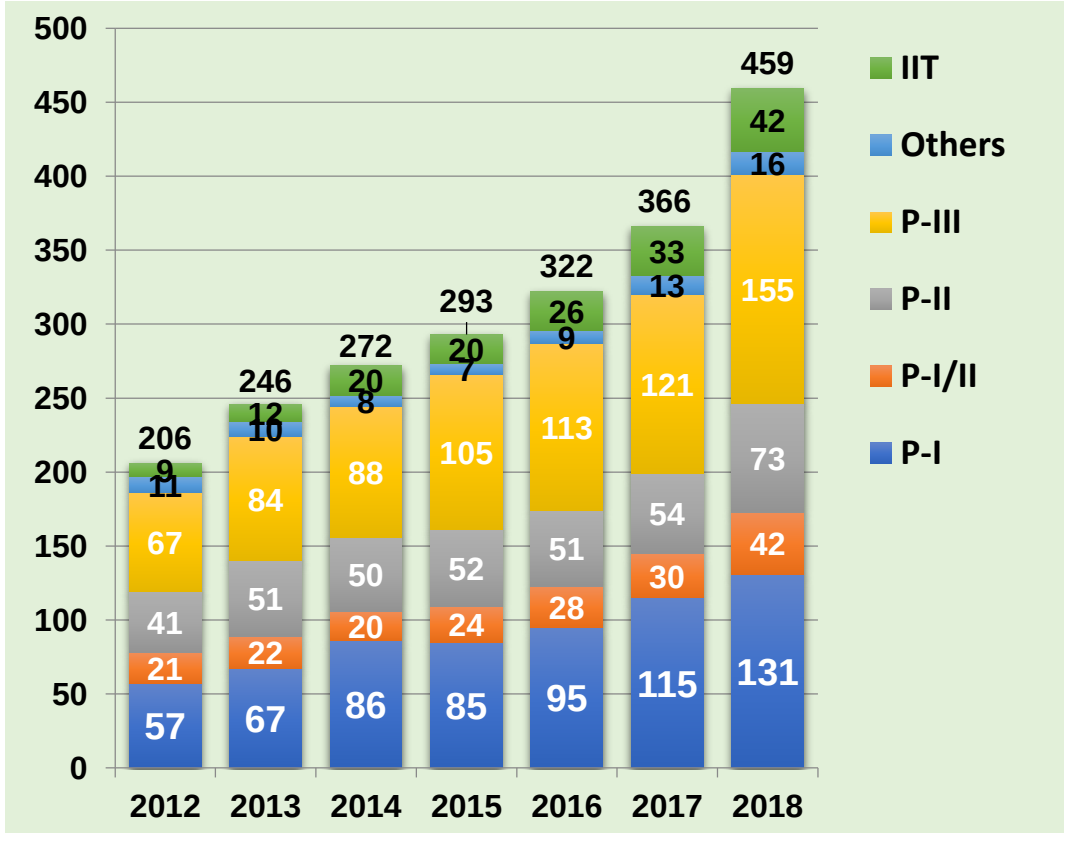
がんゲノムプロファイリングが薬剤開発上、必須になった

（JAMA Oncol. 2017;3(3):423. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5299）

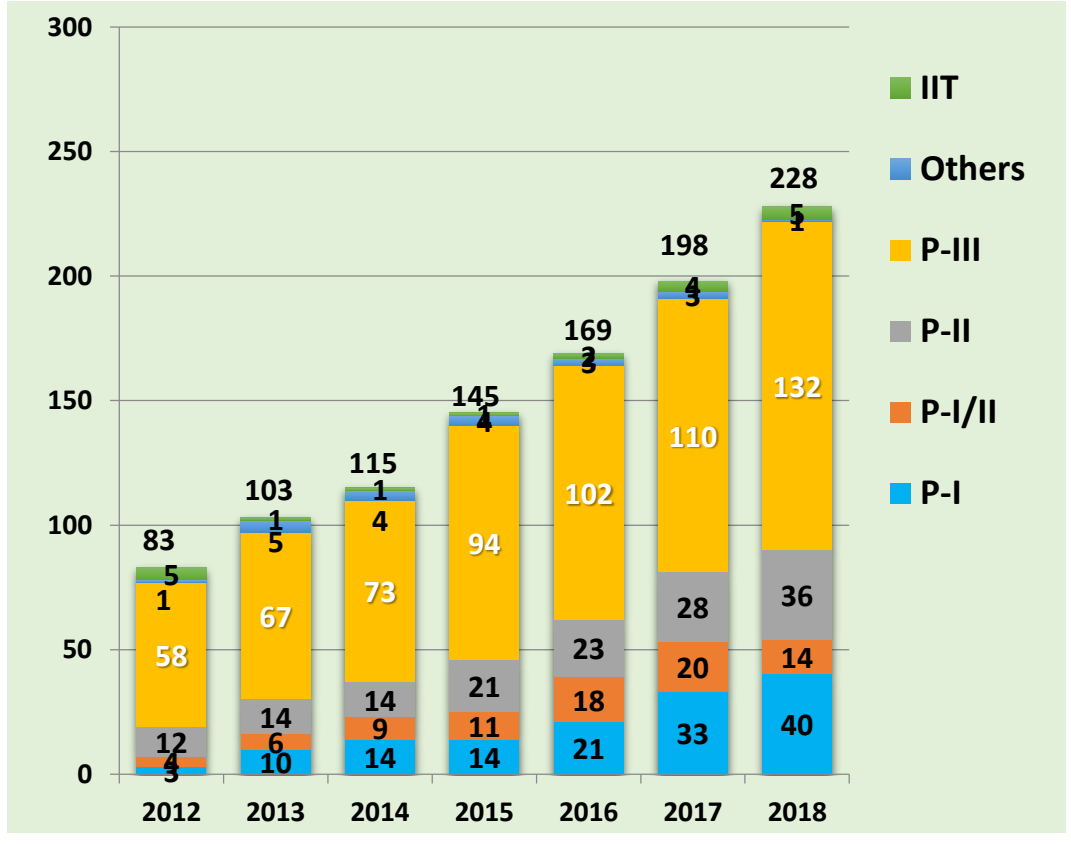
TOP-GEAR project：開始の背景

- グローバルFIH試験への参加に、NGSスクリーニングの配備が不可欠となった
  - TP53, KRAS, NRAS, BRAF, MEK, NF1, FGFR, MDM2, ROS1, etc.
- 2012年頃、国立がん研究センター研究所でNGSパネル開発が進められていた

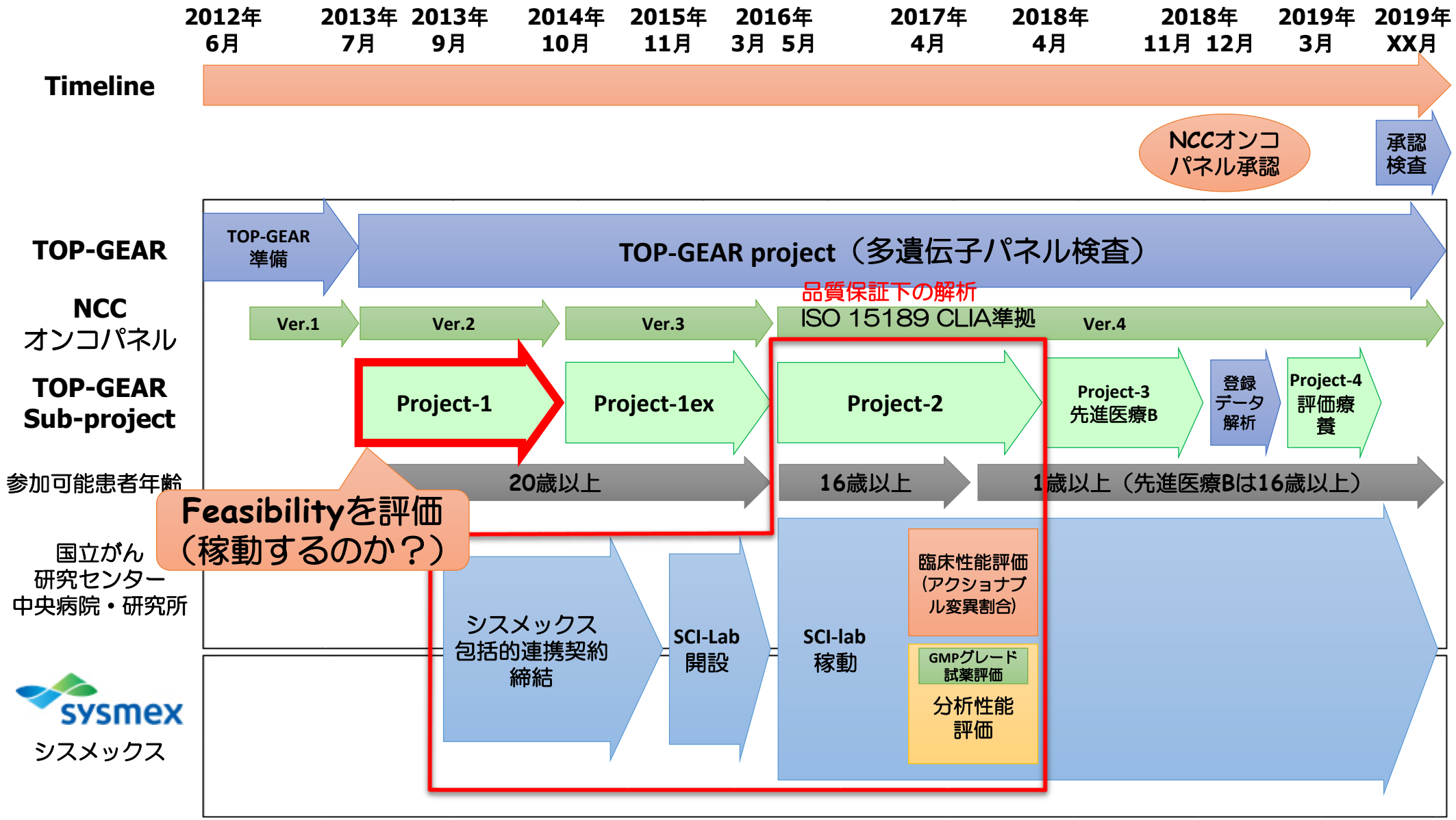
中央病院の治験課題数推移



中央病院のグローバル治験の推移



TOP-GEAR project：歴史



日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同

次世代シークエ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ダンス

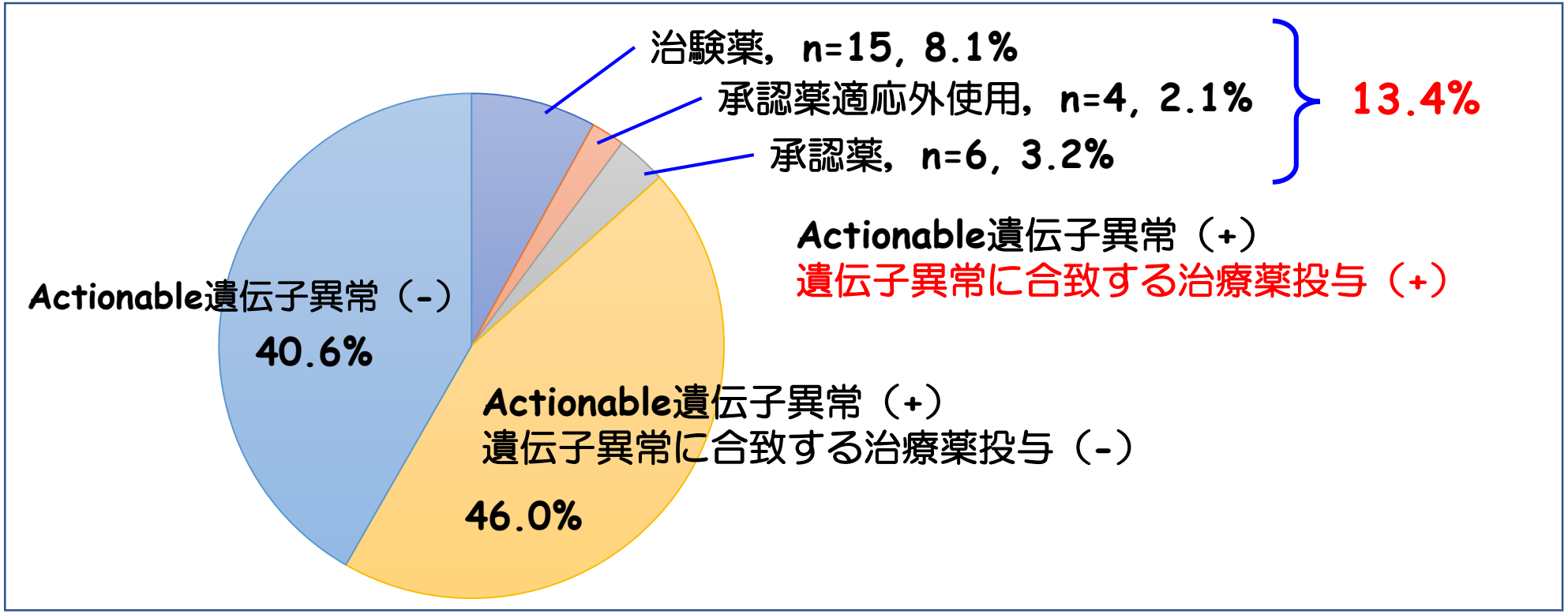
治療効果	エビデンスレベル分類	エビデンスレベルに基づく対応例
1A	当該がん種においてコンパニオン診断薬として薬事承認されたバイオマーカー（遺伝子異常）	コンパニオン診断の結果もふまえ承認された治療薬の使用を考慮する
1B	当該がん種においてコンパニオン診断薬（もしくはコンプリメンタリー診断薬）としてFDAで承認されたバイオマーカー（遺伝子異常）	十分な科学的根拠があり、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
	当該がん種においてバイオマーカーによる患者選択を行う前向き臨床試験もしくはメタ解析データにより、抗がん約の臨床的有用性に対する一貫性のある結果が得られているバイオマーカー（遺伝子異常）	
2A	当該がん種において前向き臨床試験のサブグループ解析により、抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー（遺伝子異常）	科学的根拠があり、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
2B	異なるがん種において薬事承認されている、もしくは抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー（遺伝子異常）	科学的根拠があり、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
3A	科学的知見に基づく症例報告等により抗がん薬の治療効果との関連が報告されているバイオマーカー（遺伝子異常）	ヒトへの投与の報告があることを踏まえ、患者や治験等の状況を踏まえて、エキスパートパネルでの議論を経て、治療選択肢等の結果返却の有無を決定すべきである。科学的根拠は十分でないが、治験・先進医療等を考慮してもよい。
3B	in vitro及びin vivoでの薬力学的評価により抗がん薬の治療効果との関連が報告されているバイオマーカー（遺伝子異常）	一定の科学的根拠はあるがヒトへの投与がないことから、原則結果 い将来エビデンスレベルが上がることが見込まれrため、がんゲノ （仮称）への情報登録を行う。
4	がんに関与することが知られている遺伝子異常	現時点で治療選択に関する科学的根拠はないが、情報の蓄積、活用を通じて、エビデンスレベルの向上を促進し、治療選択を拡充させるため、がんゲノム情報管理センター（仮称）への情報登録を行う。

Actionable と定義

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「次世代シークエ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ダンス」別表1より改変引用

Actionable遺伝子異常検出割合

- 2016.5 – 2017.5の187例について
  - 1つ以上の遺伝子異常検出：　156例　（83.4%）
  - 3学会ガイダンスで3A以上：　111例　（59.4%）
  - 遺伝子変異数　10/Mb＜：　17例　（9.1%）
  - 遺伝子異常に合った治療薬投与：　25例　（13.4%）



(Sunami, et al: Cancer Sci. 2019 Feb 11)

TOP-GEAR project-2

187解析例におけるその他の臨床的有用性

遺伝外来受診

診断

No.	Cancer type	Gene	Aberration	Diagnosis
1	Angiosarcoma	MSH2	c.C1120T, p.Q374X	Hereditary tumor
2	Ovarian	BRCA1	c.T188A, p.L63X	Hereditary tumor
3	Ovarian	BRCA1	c.A5558G, p.Y1853C	Hereditary tumor
4	Breast	BRCA2	c.5574_5577del, p.I1859fs	Hereditary tumor
5	Breast	BRCA2	c.517-2A>T, splicing	Hereditary tumor
6	Thymic	TP53	c.833_834insT, p.P278fs	Hereditary tumor
7	Liposarcoma	MDM2	amplification	Definitive diagnosis
8	Liposarcoma	MDM2	amplification	Definitive diagnosis

二次的所見

予後

No.	Cancer type	Gene	Aberration	Prognosis
1	Oligoastrocytoma	IDH1	c.G395A, C132H	Better
2	Glioma	IDH1	c.G395A, C132H	Better

(Sunami, et al: Cancer Sci. 2019 Feb 11)

TOP-GEAR project-2のまとめ

- 約半数の患者さんにおいて、何らかの遺伝子異常はみつかる

- 遺伝子異常に合致した治療薬にたどり着く割合は多くはない
  - Project-2（2016.5-2017.5）では、13.4%

- 予想よりも多くの二次的所見が見つかる印象がある
  - 遺伝カウンセリング体制構築の必要性を再認識

Agenda（本日の目次）

- NCCオンコパネルの歩み

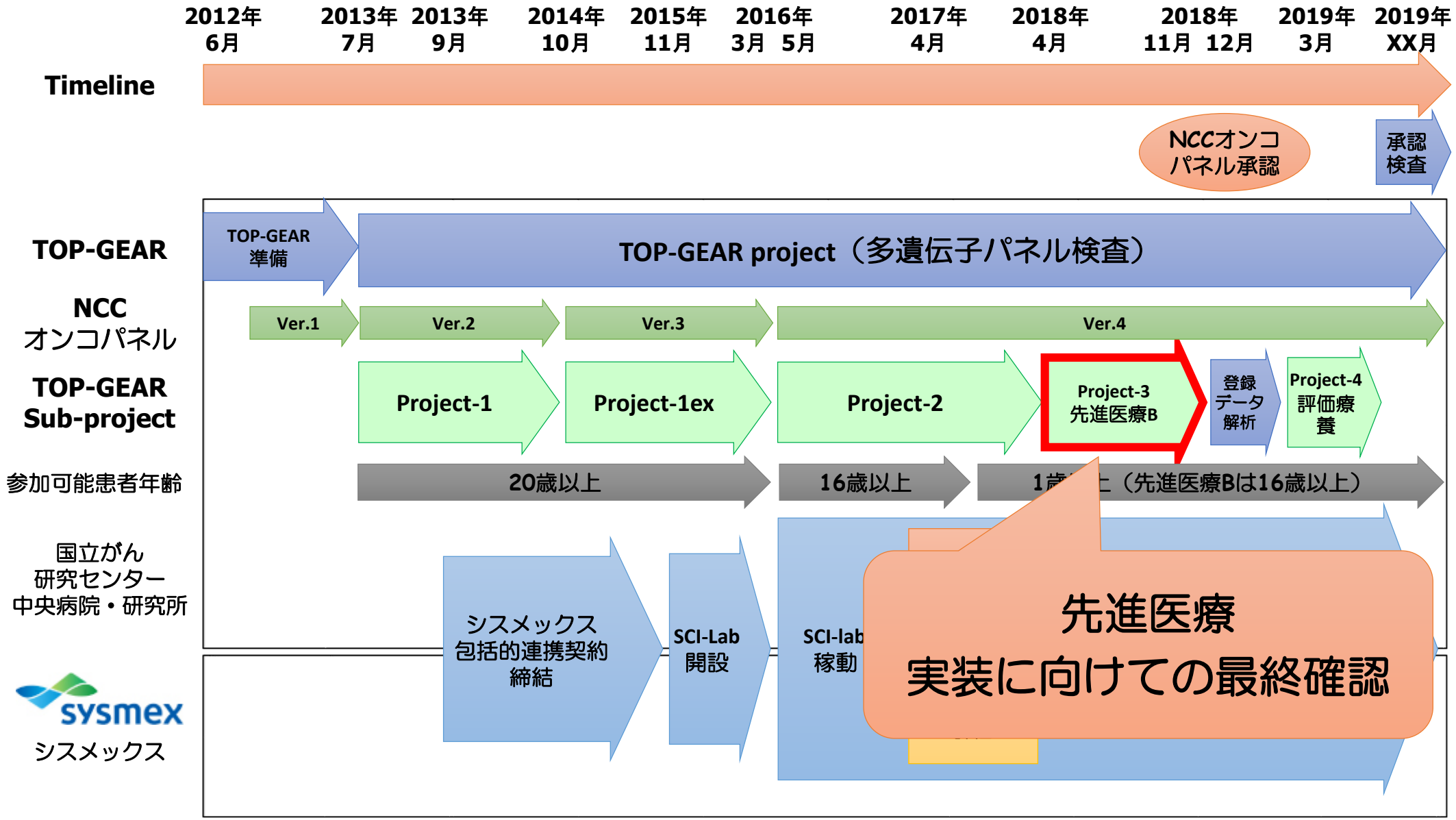
  -臨床研究（ TOP-GEAR project）の開始からNCCオンコパネル承認に至るまで-

  - ✓Project-１：立ち上げとfeasibility評価
  - ✓Project-２：実装化をめざしたSCI-labの導入
  - ✓Project-３：先進医療とがんゲノムプロファイリング検査承認

- がんゲノム医療の実装

- がん遺伝子パネル検査の活かし方および今後の課題

TOP-GEAR project：歴史



TOP-GEAR project-3のまとめ

- 自己負担50万円は高い？と思ったが、実際は杞憂であった
  - 先進医療特約に加入している患者さんが多かった

- 50施設もの医療機関の調整は難航した
  - がんゲノム医療中核拠点病院にかなり助けてもらった

- 臨床研究の体制が十分に整っていない施設が複数判明
  - 先進医療のあり方に疑問を持たざるを得なかった

- まだ分かっていないこと
  - 遺伝子解析結果に基づく治療薬実施状況

Agenda（本日の目次）

- NCCオンコパネルの歩み
  - -臨床研究（ TOP-GEAR project）の開始からNCCオンコパネル承認に至るまで-
    - ✓Project-1：立ち上げとfeasibility評価
    - ✓Project-2：実装化をめざしたSCI-labの導入
    - ✓Project-3：先進医療とがんゲノムプロファイリング検査承認

- がんゲノム医療の実装

- がん遺伝子ウパネル検査の活かし方および今後の課題

本邦におけるゲノム医療提供体制整備

2015年　ゲノム医療実現推進協議会、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設置。

2017年　がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書発表。

2018年　がんゲノム医療中核拠点病院指定、がんゲノム医療連携病院公表。

がんゲノム医療中核病院
　2018年4月　11施設

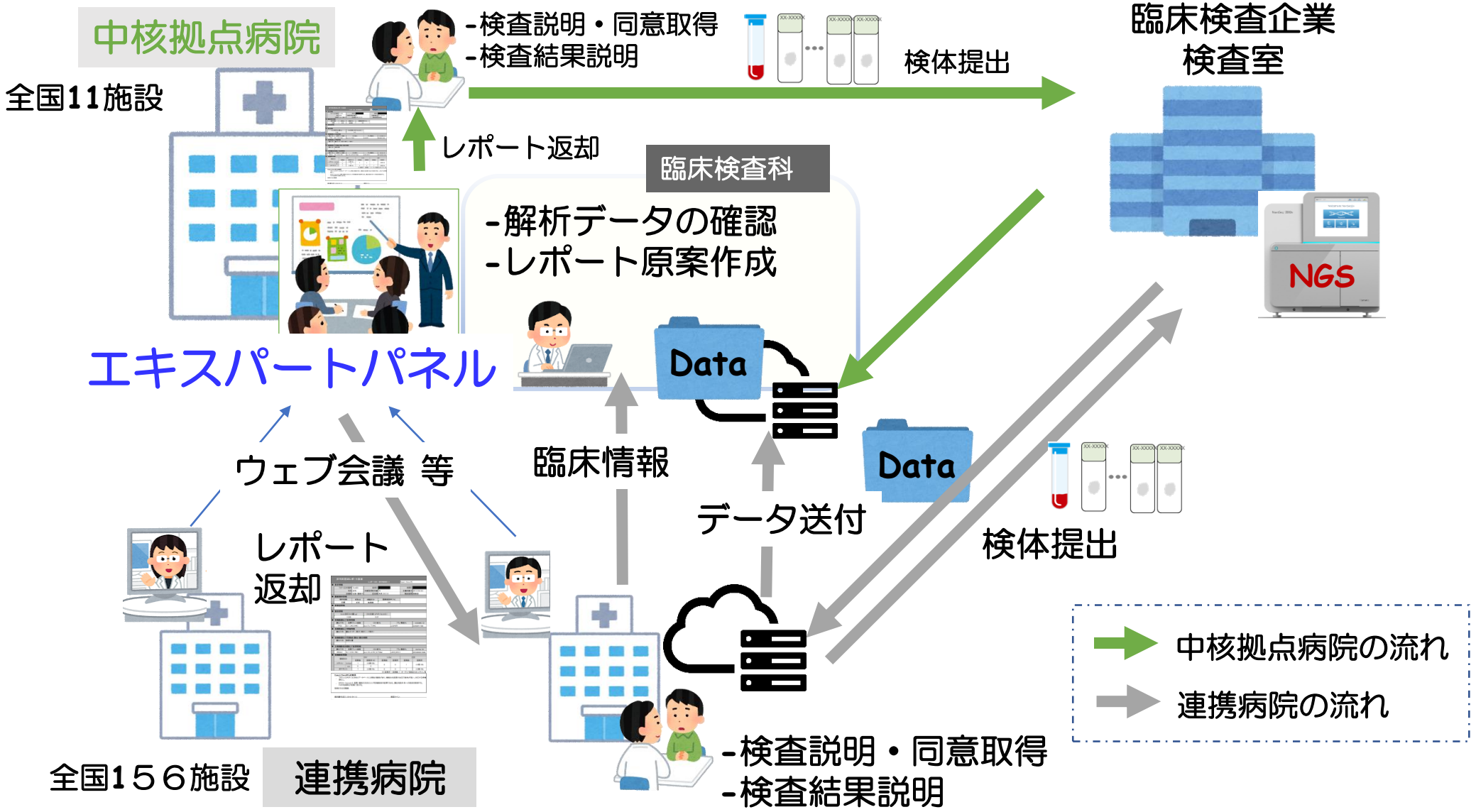
がんゲノム医療連携病院
　2018年　4月　100施設
　2018年10月　135施設
　2019年　4月　156施設

がん遺伝子パネル検査：診療の現場へ

検査名	遺伝子数	対象検体（腫瘍）	対象検体（正常）	日本承認状況	FDA承認状況	CDx対象遺伝子
NCCオンコパネル	114	組織由来DNA	末梢血由来DNA	承認済	―	―
FoundationOne CDx	324	組織由来DNA	―	承認済	承認済	肺がん：EGFR, ALK 悪性黒色腫：BRAF 乳がん：ERBB2 大腸がん：KRAS, NRAS
オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム	46	組織由来DNA・RNA	―	承認済	承認済	肺がん：EGFR, ALK, ROS1, BRAF

（Kohno T, Cancer Science, 2018 より一部改編）

ゲノム医療提供体制


中核拠点病院
全国11施設
-検査説明・同意取得
-検査結果説明
検体提出
臨床検査企業
検査室
レポート返却
臨床検査科
-解析データの確認
-レポート原案作成
NGS
エキスパートパネル
Data
ウェブ会議 等
臨床情報
Data
データ送付
検体提出
レポート
返却
全国156施設
連携病院
-検査説明・同意取得
-検査結果説明
中核拠点病院の流れ
連携病院の流れ

エキスパートパネル：多地点接続

- 構成メンバー
  - 各臨床医（含: 担当医）, 早期臨床試験に関わる臨床医
  - 遺伝子診断医, 病理医
  - ゲノム研究者, バイオインフォマティシャン
  - 遺伝相談外来医師, 認定遺伝カウンセラー

  （参考）がんゲノム医療中核拠点病院の申請時は28名で登録

- 開催方法
  - Web会議による中核・連携病院の多地点接続
  - 臨床情報やレポートなどのオンタイム画面共有

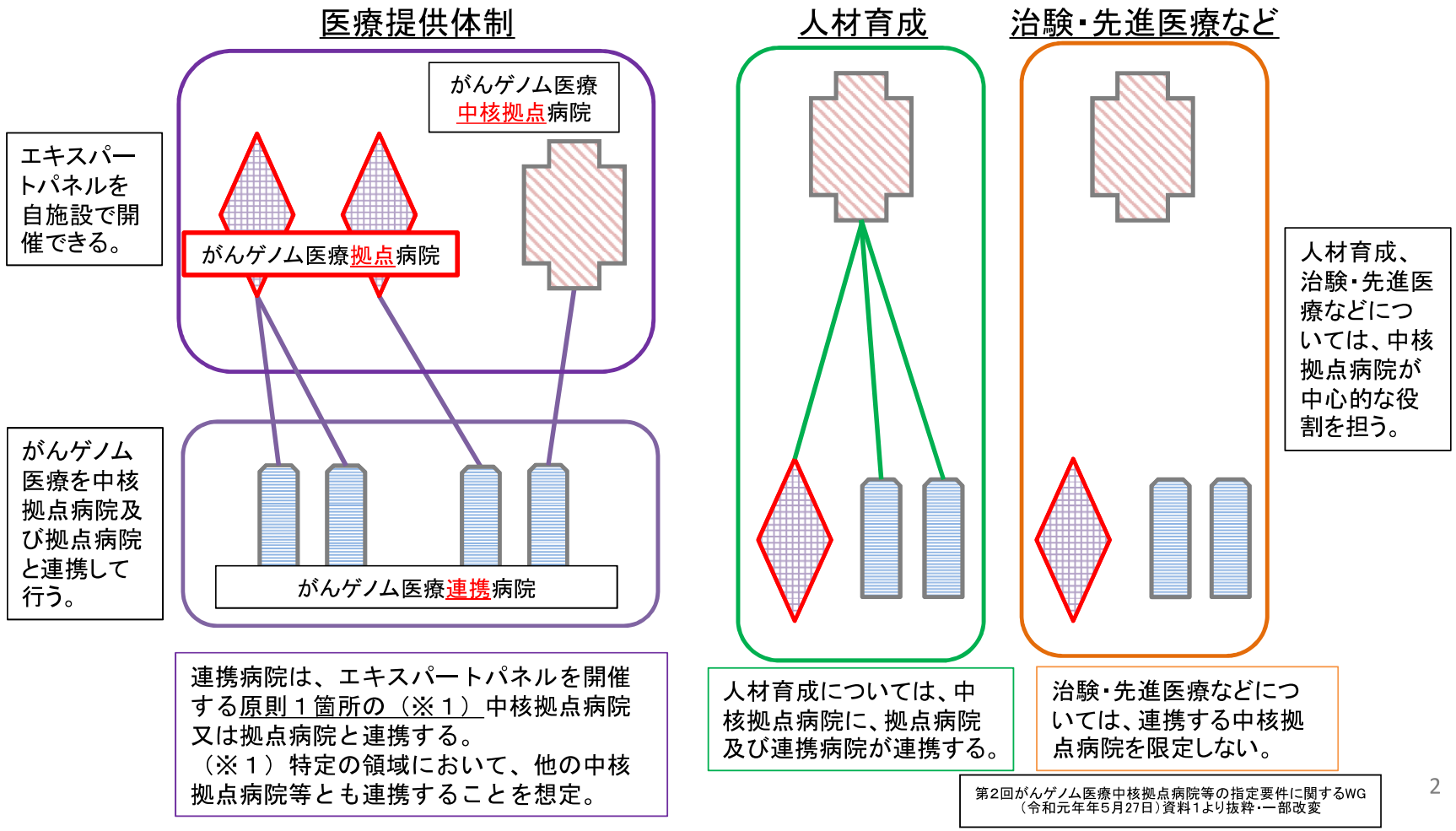
- 検討内容
  - 患者の臨床情報の確認
  - 遺伝子異常に対する意義付けの確認
  - 対応する阻害剤とエビデンスレベル
  - 候補となる薬剤（治験薬を含む）の検討
  - 2次的所見が検出された場合はその対応検討

- 開催日時
  - 定期的に開催

  （参考）週1回　火曜日 17:30～18:30　1回1時間

国内ゲノム医療体制の拡充へ

- がんゲノム医療提供体制においては、中核拠点病院又は拠点病院に連携病院が連携する。
- 人材育成、治験・先進医療などにおいては、中核拠点病院に拠点病院及び連携病院が連携する。
  （但し、治験・先進医療等については、連携する中核拠点病院を限定しない。）



第2回がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するWG（令和元年年5月27日）資料1より抜粋・一部改変

Agenda（本日の目次）

- NCCオンコパネルの歩み

  -臨床研究（ TOP-GEAR project）の開始からNCCオンコパネル承認に至るまで-

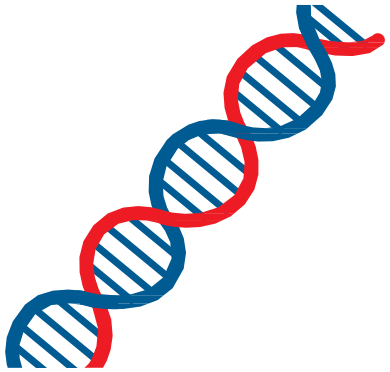
  - ✓Project-1：立ち上げとfeasibility評価
  - ✓Project-2：実装化をめざしたSCI-labの導入
  - ✓Project-3：先進医療とがんゲノムプロファイリング検査承認

- がんゲノム医療の実装

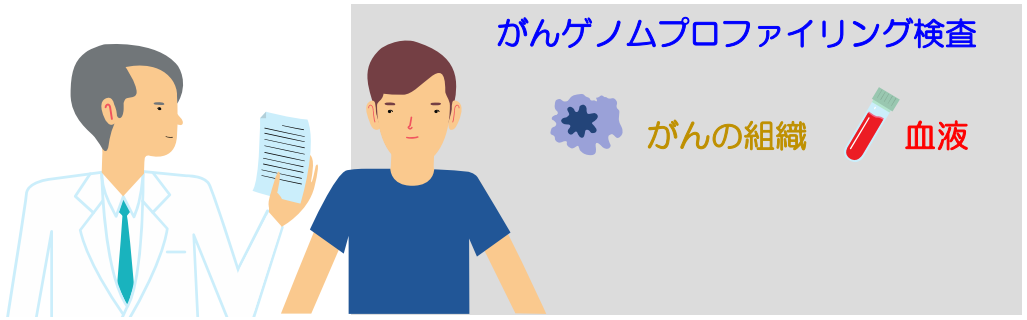
- がん遺伝子パネル検査の活かし方および今後の課題

がん遺伝子パネル検査の活かし方および今後の課題

- 治療薬・治療選択の確保
- がんゲノムプロファイリング検査のタイミング
- 日本の研究・薬剤開発への影響



がんゲノムプロファイリングへの患者さんの期待



＊個人的見解

期待しているもの	期待度
病気の診断をして欲しい	△
自分に合う治療を見つけて欲しい	○○
自分に合う治療を受けたい	◎◎◎
家族に影響があるかどうか調べて欲しい	△

治療選択肢を充実させることの重要性

国立がん研究センター　がんゲノム情報管理室
資料[「がん遺伝子パネル検査」を検討する方にご理解いただきたいこと]改変

TOP-GEAR project-2

遺伝子異常に合った治療薬投与： 25例（13.4%）

No.	Cancer type	Actionable mutation	Drug	Drug type
1			itor	Investigational drug
			tor	Investigational drug
			tor	Investigational drug
				Investigational drug
				Investigational drug
6			tor	Investigational drug
7	Angiosarcoma	MDM2 amplification	HDM2 inhibitor	Investigational drug
8	Liposarcoma	MDM2 amplification	HDM2 inhibitor	Investigational drug
			nhibitor	Investigational drug
			nhibitor	Investigational drug
				Investigational drug
				Investigational drug
				Investigational drug
14	Primary unknown	PIK3CA mutation	TORC1/2 inhibitor	Investigational drug
15	Apocrine sweat gland cancer	FGFR2-CLIP1 fusion	FGFR inhibitor	Investigational drug
1				Off-label use
				Off-label use
				Off-label use
				Off-label use
				Approved drug
21	Lung cancer	EGFR mutation (ex 20 insertion)	Afatinib	Approved drug
22	Lung cancer	EGFR mutation (rare variant)	Afatinib	Approved drug
23	Lung cancer	EGFR mutation (rare variant)	Gefitinib	Approved drug
24	Lung cancer	CD74-ROS1 fusion	Crizotinib	Approved drug
25	Malignant melanoma	tumor mutation burden high	Nivolmab	Approved drug

Investigational drugを継続的に確保できるか？
（治験に依存している構図は長続きしない）

遺伝子異常にマッチする薬剤を確保する必要がある

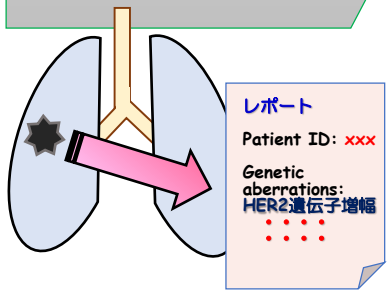
薬剤開発？　保険適応方法の根本的見直し？

Off-label use（適応外使用）はどこでもできるのか？
（だれが責任を負うのか？）

がん遺伝子パネル検査後に想定される患者申出療養

平成30年11月22日
患者申出療養評価会議
（患－２ 参考資料４）を改変

遺伝子
パネル検査



適応外薬又は未承認薬の治験
あるいは臨床試験（先進医療等）に参加

【治験や臨床試験に参加できない患者】
- 症例数が少ない疾病のため治験がない
- 適格基準を満たさないため参加できない　等

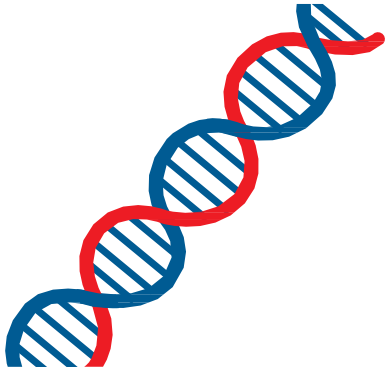
患者申出療養の申請

※ただし、
- 新規技術として個別に申請すると、治療開始までに時間を要する
- さらに、個別試験毎のデータが散逸し、将来に活かされない

○対応方針案
- より早く患者に治療を届けるため、予め研究計画書を作成
- 複数のがん種・遺伝子異常の患者に対応出来る試験デザインとする

がん遺伝子パネル検査の活かし方および今後の課題

- 治療薬・治療選択の確保
- がんゲノムプロファイリング検査のタイミング
- 日本の研究・薬剤開発への影響

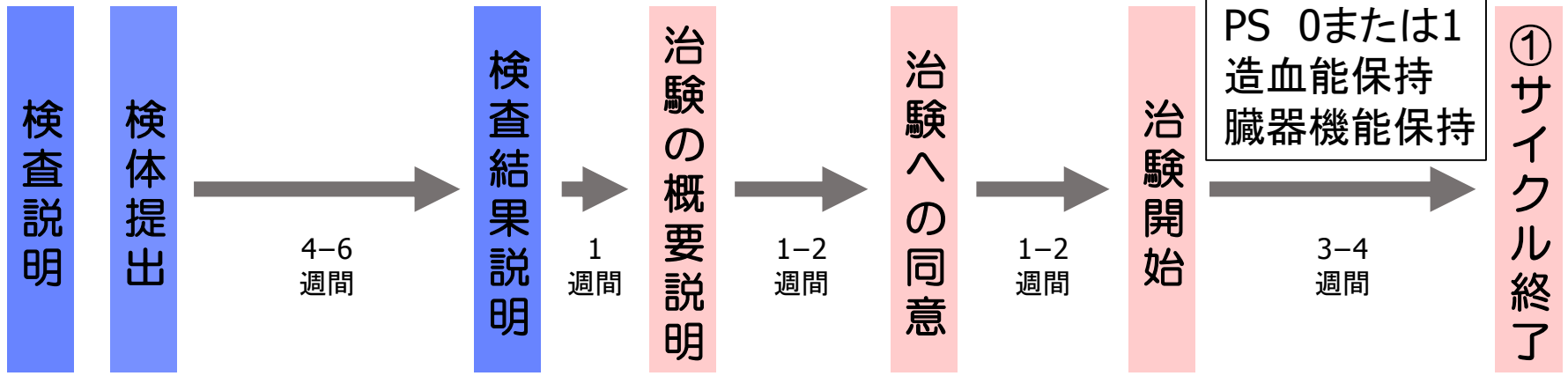


がんゲノムプロファイリング検査の症例選択

令和元年5月31日
遺伝子パネル検査の保険適用に関わる留意点について

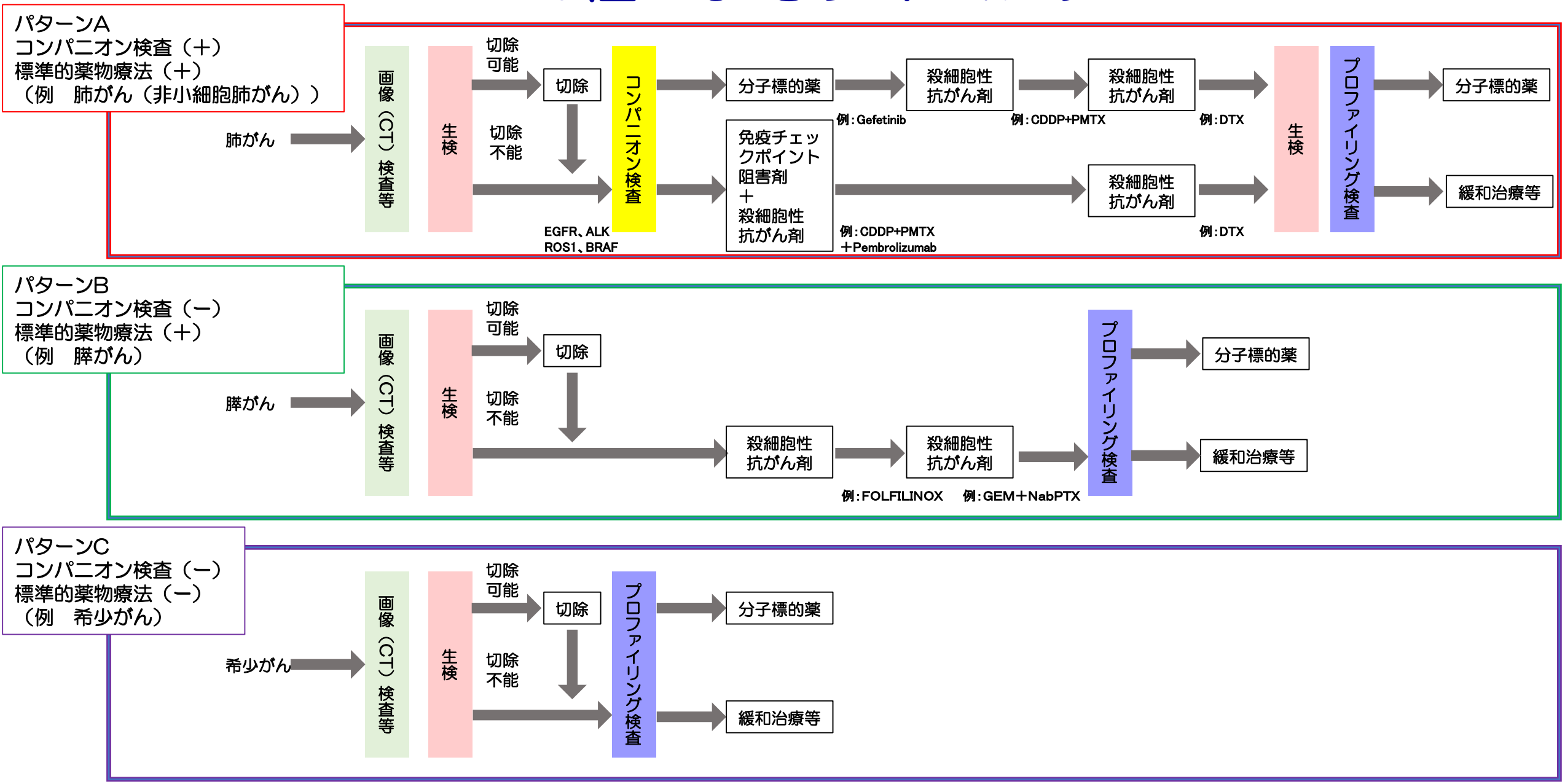
5　別添１の第２章第３部第１節第１款Ｄ００６－４に次を加える。
（９）　固形腫瘍の腫瘍細胞を検体とし、100以上のがん関連遺伝子の変異等を検出するがんゲノムプロファイリング検査に用いる医療機器等として薬事承認又は認証を得ているシークエンサーシステムを用いて、包括的なゲノムプロファイルの取得を行う場合は、本区分の「３」処理が極めて複雑なものの所定点数を準用して、患者１人につき１回に限り算定できる。
ア　本検査は、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む。）であって、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者に対して実施する場合に限り算定できる。

治験（早期試験）に参加する場合の１例



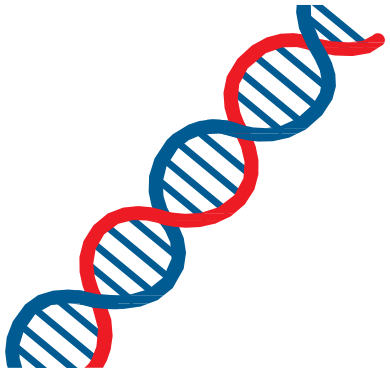
検査提出から治験開始まで約2–3ヶ月、検査提出から①サイクル終了まで約3–4か月

がん種によるタイミング



がん遺伝子パネル検査の活かし方および今後の課題

- 治療薬・治療選択の確保
- がんゲノムプロファイリング検査のタイミング
- 日本の研究・薬剤開発への影響



日本のオリジナルデータベースの重要性

- 日本の創薬・開発・研究にとって……
  - ゲノム解析の膨大なraw dataがあると、薬剤の創薬・開発に有用

- 日本の有用な情報が海外へ流出すると……
  - 基礎研究・薬剤開発の減少
  - 外資系企業日本撤退なども‥‥

国立がん研究センター　がんゲノム情報管理室
資料[「がん遺伝子パネル検査」を検討する方にご理解いただきたいこと]一部改変

2018.11.26 FDA承認

FDA Accepts Larotrectinib New Drug Application and Grants Priority Review

Efficacy of Larotrectinib in *TRK* Fusion–Positive Cancers in Adults and Children

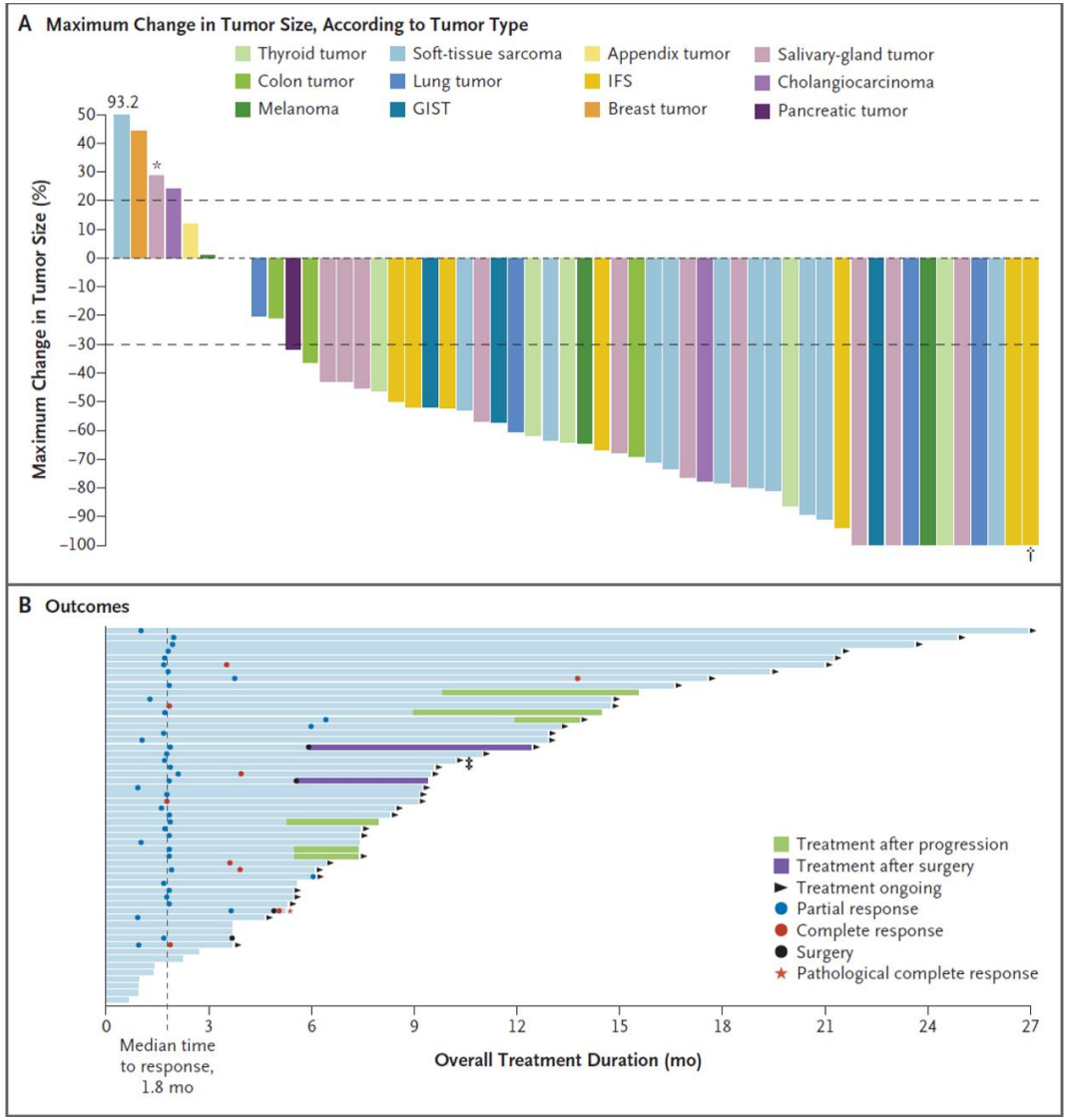
A. Drilon, T.W. Laetsch, S. Kummar, S.G. DuBois, U.N. Lassen, G.D. Demetri, M. Nathenson, R.C. Doebele, A.F. Farago, A.S. Pappo, B. Turpin, A. Dowlati, M.S. Brose, L. Mascarenhas, N. Federman, J. Berlin, W.S. El-Deiry, C. Baik, J. Deeken, V. Boni, R. Nagasubramanian, M. Taylor, E.R. Rudzinski, F. Meric-Bernstam, D.P.S. Sohal, P.C. Ma, L.E. Raez, J.F. Hechtman, R. Benayed, M. Ladanyi, B.B. Tuch, K. Ebata, S. Cruickshank, N.C. Ku, M.C. Cox, D.S. Hawkins, D.S. Hong, and D.M. Hyman

ABSTRACT

BACKGROUND

Fusions involving one of three tropomyosin receptor kinases (TRK) occur in diverse cancers in children and adults. We evaluated the efficacy and safety of larotrectinib, a highly selective TRK inhibitor, in adults and children who had tumors with these fusions.

- Larotrectinib（LOXO-101）
  - NTRK1, 2, 3を対象
  - Phase I/II試験
  - 小児も含めて
- 2015/03～2017/02（2年弱）
  - 55例を登録
    - 50/55例はNGSで検出



(N Engl J Med 378:731-739, 2018)

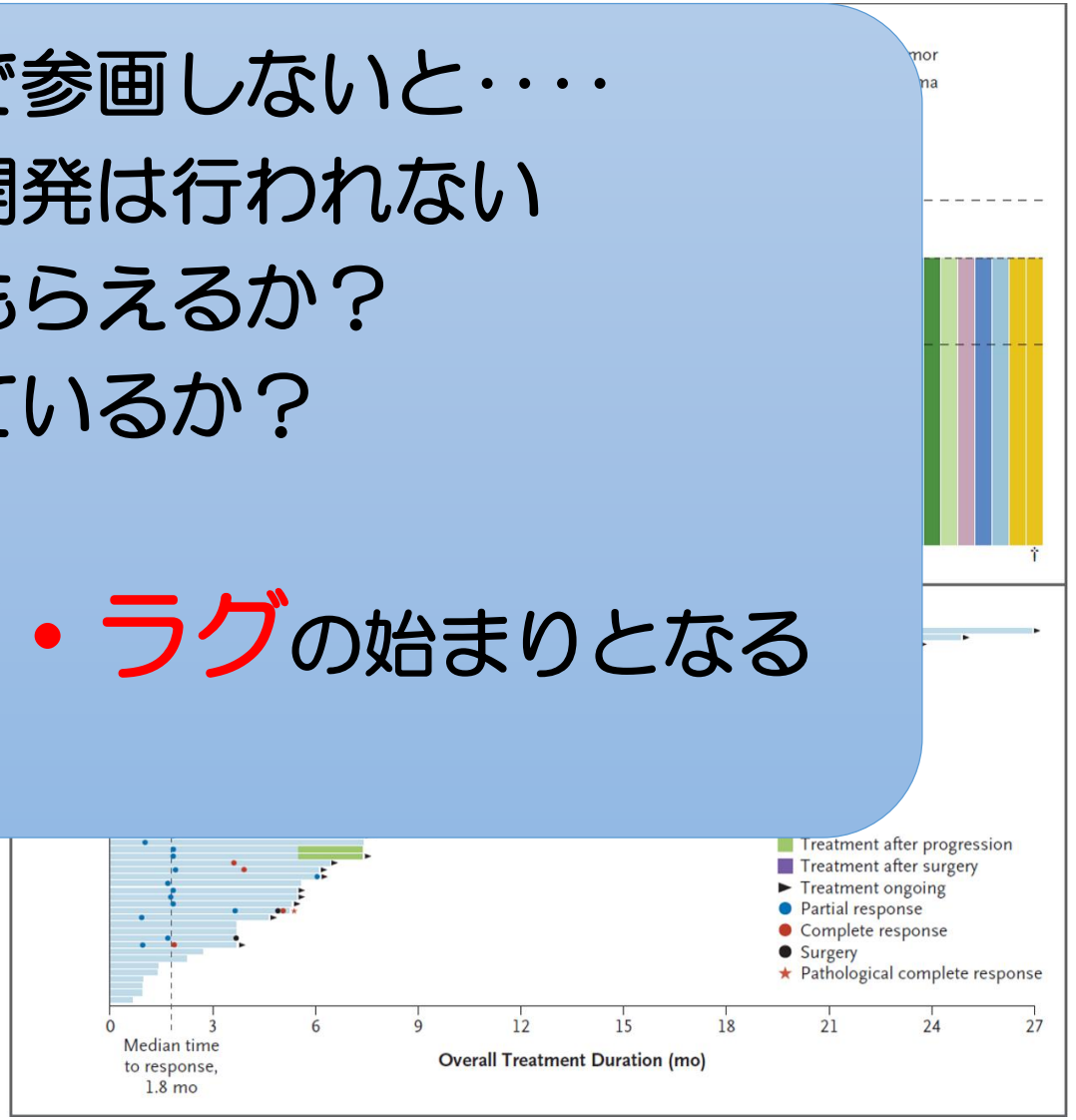
2018.11.26 FDA承認

FDA Accepts Larotrectinib New Drug Application and Grants Priority Review

- こういった開発に早い段階で参画しないと・・・・
- あとで日本人を対象にした開発は行われない
- 日本を開発対象国に入れてもらえるか？
- どのくらいのデータを持っているか？
- すぐに共有できるか？

→ これが**第2のドラッグ・ラグ**の始まりとなる可能性がある。

- L
  - 小児も含めて
- 2015/03～2017/02（2年弱）
  - 55例を登録
    - 50/55例はNGSで検出



(N Engl J Med 378:731-739, 2018)

最後に

- がんゲノムプロファイリング検査が承認されました
- がんゲノム医療が、臨床の現場にやってきました

実装化が効力を発揮するでしょうか？

- がんゲノムプロファイリング検査をしても、適合薬剤が見つからない
- 薬剤開発のさらなる個別化による日本の凋落の可能性
- 日本人データの海外流出という危惧
- 新たなる課題の出現

Collaborators

国立開発法人　国立がん研究センター

- 中央病院
  - 病院長
    - 西田 俊朗
  - 副院長（現·PMDA理事長）
    - 藤原 康弘
- 研究所
  - 所長
    - 間野 博行
  - ゲノム生物学研究分野
    - 河野 隆志
  - バイオインフォマティクス部門
    - 加藤 護
    - 古川 英作
    - 成島 大智
    - 永井 桃子
- 先端医療開発センター
  - センター長
    - 落合 淳志
  - ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野
    - 市川 仁

- シスメックス株式会社
- 株式会社 理研ジェネシス

- 中央病院
  - 病理診断科
    - 関根 茂樹
    - 平岡 伸介
    - 元井 紀子
    - 谷口 浩和
    - 吉田 裕
    - 橋本 大輝
  - 臨床検査科
    - 松下 弘道
    - 角南 久仁子
    - 久保 崇
    - 川村 公彦
    - 柿島 裕樹
    - 北見 繭子
  - 遺伝子診療部門
    - 吉田 輝彦
    - 菅野 康吉
    - 田辺 記子
  - BB·TR支援室
    - 加藤 健
    - 若桑 恵子
    - 村井 由起
  - 相談支援センター
    - 里見 絵里子
    - 加藤 雅志
    - 諸井 夏子
  - 先端医療科
    - 山本 昇
    - 清水 俊雄
    - 北野 滋久
    - 近藤 俊輔
    - 岩佐 悟
    - 須藤 一起
    - 佐藤 潤
  - 乳腺・腫瘍内科
    - 田村 研治
    - 米盛 勧
  - 小児腫瘍科
    - 小川千登世
    - 荒川 歩
  - 臨床研究支援部門
    - 中村 健一
    - 沖田 南都子
    - 川端 紗智重
  - 看護部
    - 小島 千恵美
    - 平岡 菜穂子