

FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル説明会



本日のプログラム

進行：中外製薬 広報IR部長 笹井 俊哉

1. FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルの概要

中外製薬 ファウンデーションメディシンライフサイクルリーダー 伊藤 悟

2. がんゲノム医療の現状とFoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルへの期待

国立がん研究センター東病院 消化管内科長 吉野 孝之先生

3. 質疑応答

製品概要

FoundationOne® Liquid CDx

がんゲノムプロファイル

遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用） 体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）

高度管理医療機器 承認番号：30300BZX00074000

中外製薬株式会社
ファウンデーションメディスンライフサイクルリーダー
伊藤 悟

FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル発売の意義



- FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルは、国内では唯一*、薬事承認され保険適用されている血液検体を用いたがんゲノムプロファイリング検査です。
- がんの組織検体を用いたFoundationOne CDx がんゲノムプロファイルに加え、今回新たに血液検体による包括的ゲノムプロファイリング（CGP：Comprehensive Genomic Profiling）検査であるFoundationOne Liquid CDxが選択可能になることで、患者さんの状況や治療段階に応じた治療方針の決定支援（Clinical Decision Support）をより多くの患者さんに提供できるようになり、患者さんの遺伝子変異の状況に基づいた個別化医療の高度化につながることが期待されます。

*2021年9月9日時点

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル



薬事承認：2018年12月28日
保険適用：2019年6月（検査受託開始）

FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル

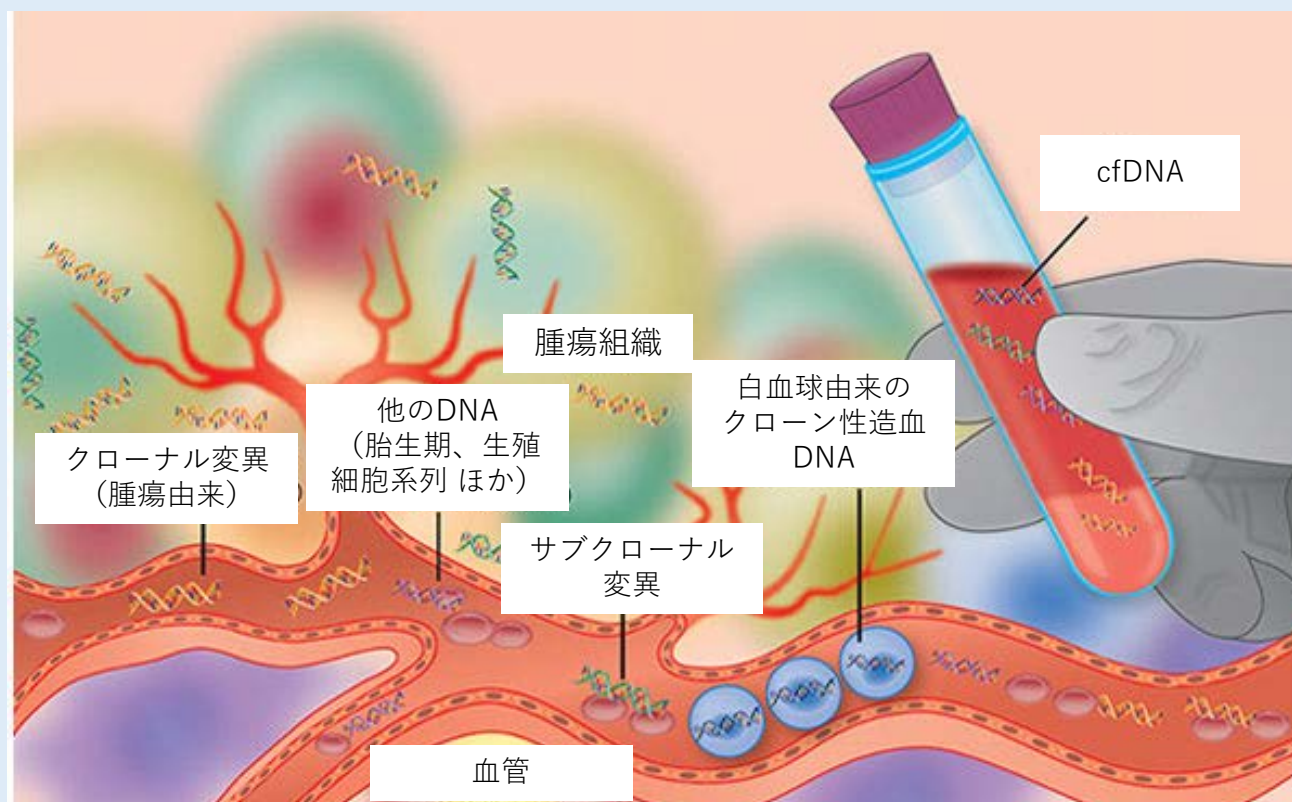


薬事承認：2021年3月22日
保険適用：2021年8月（検査受託開始）

cfDNAを用いるCGPの概要

➤ リキッドバイオプシーは、血中循環腫瘍DNA（ctDNA）を含む血液中の遊離DNA（cfDNA）を解析します。

cfDNAの概要（イメージ図）¹⁾



- リキッドバイオプシーは、cfDNAを用いてNGSによる解析を行うがんゲノムプロファイリングである。
- cfDNAのうち腫瘍細胞由来のctDNAの量及び検出された遺伝子変異から、治療法の選択に有用な情報が得られる可能性があることが示唆された。
- cfDNAにはctDNA以外にも遺伝子変化を有するDNAが含まれており、がんゲノムプロファイリングにおける課題として白血球由来のクローン性造血（CHIP）が挙げられると考えられた。

cfDNA：血液中の遊離DNA（cell-free DNA）、CGP：包括的がんゲノムプロファイリング（comprehensive genomic profiling）
CHIP：クローン性造血（clonal hematopoiesis of indeterminate potential）、ctDNA：血中循環腫瘍DNA（circulating tumor DNA）、
NGS：次世代シーケンサー（next generation sequencer）

血中循環腫瘍 DNA を用いた がんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言

	利点	注意点
血漿CGP	- 検体採取が容易であり、採取時点における腫瘍の遺伝子異常の情報を取得可能 - 結果判明までの時間が短い	- 腫瘍量が十分でない場合、検出されない可能性がある - 組織検体に比べると偽陰性が高いとされる - 加齢に伴いCHIPによる偽陽性の頻度が高まる - コピー数変化、および、遺伝子融合の評価が困難な場合がある
組織CGP	腫瘍細胞における遺伝子異常を直接評価可能	- 検体採取に患者負担、合併症のリスクなどがある - 結果判明までに時間を要する - 腫瘍細胞割合が低い場合には偽陰性となる - 過去の検体は現時点の腫瘍細胞における遺伝子異常を反映していない可能性がある - 検体採取から3～5年以上経過している場合には検体が劣化する

FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル承認概要

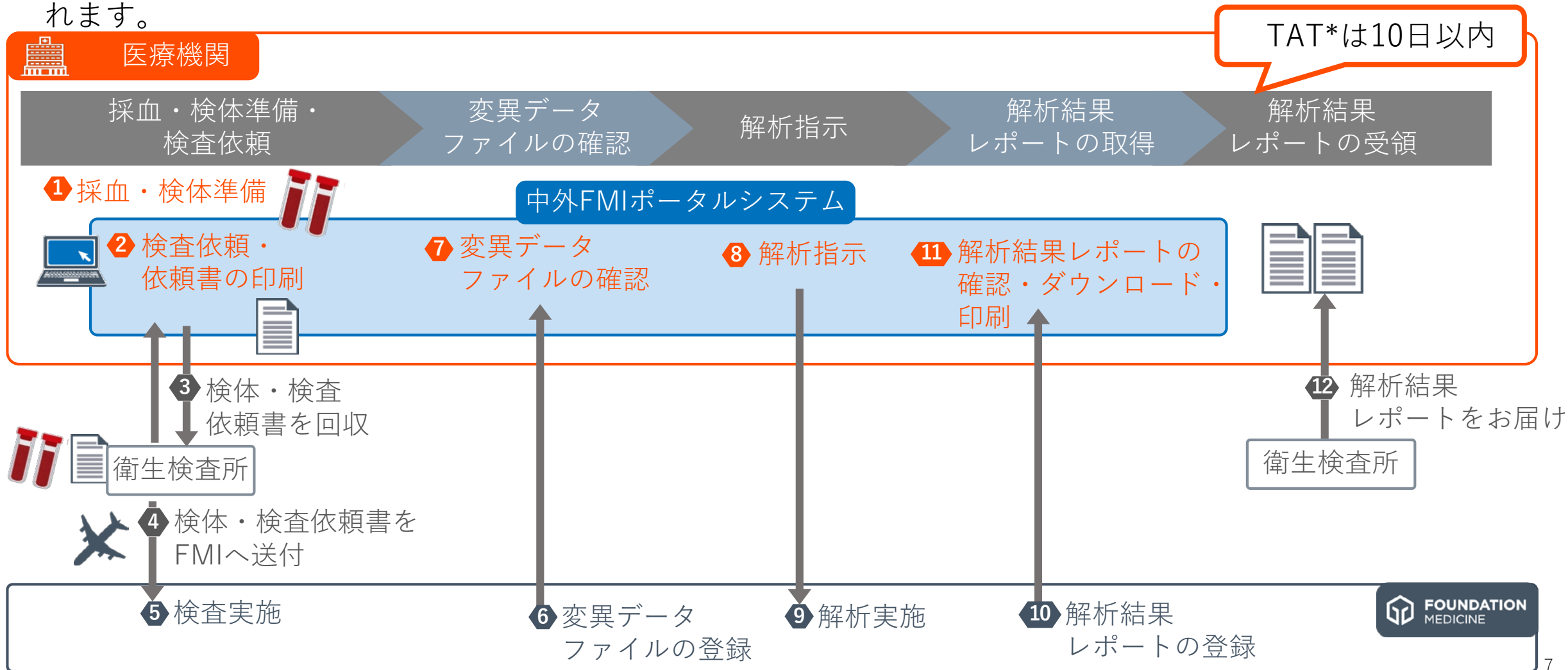


- 申請日：2020年3月、承認日：2021年3月
- 一般的名称：遺伝子変異解析プログラム(がんゲノムプロファイリング検査用)
体細胞遺伝子解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)
- 使用目的
 - 固形がん患者を対象とし、全血検体を用いて腫瘍の包括的なゲノムプロファイルを取得する
 - 下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
<i>EGFR</i> エクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
<i>ALK</i> 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
<i>ROS1</i> 融合遺伝子		エヌトレクチニブ
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ

検査フロー

- FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルとFoundationOne CDx がんゲノムプロファイルは、使用検体の準備工程が異なる以外は「中外FMIポータルシステム」を介す等、同様の検査フローにて実施されます。



*TAT: Turn Around Time (FMIに検体到着後～レポート返却まで)

FoundationOne Liquid CDx : 解析結果レポート概要

FOUNDATIONONE LIQUID CDx

PATIENT: Chugai Unique ID TUMOR TYPE: Lung adenocarcinoma REPORT DATE: 01 June 2021
ORDERED TEST #: ORD-XXXXXX-XX

PATIENT
DISEASE: Lung adenocarcinoma
NAME: Not Given
DATE OF BIRTH: Not Given
SEX: Not Given
MEDICAL RECORD #: Not Given

PHYSICIAN
ORDERING PHYSICIAN: Not Given
MEDICAL FACILITY: Not Given
ADDITIONAL RECIPIENT: Not Given
MEDICAL FACILITY ID: Not Given
PATHOLOGIST: Not Given

SPECIMEN
SPECIMEN ID: Not Given
SPECIMEN TYPE: Not Given
DATE OF COLLECTION: Not Given
SPECIMEN RECEIVED: Not Given

Companion Diagnostic (CDx) Associated Findings

GENOMIC FINDINGS DETECTED	VAF %	APPROVED THERAPEUTIC OPTIONS IN JAPAN
EGFR exon 19 deletion (L747_A750>P)	0.20%	Afatinib maleate Erlotinib hydrochloride Gefitinib Osimertinib mesilate

OTHER ALTERATIONS & BIOMARKERS IDENTIFIED
Results reported in this section are not prescriptive or conclusive for labeled use of any specific therapeutic product. See professional services section for additional information.

TP53 C242G* 0.10% VAF

*Variants in this gene may be derived from a nontumor source such as clonal hematopoiesis (CH). The efficacy of targeting such nontumor somatic alterations (e.g., CH) is unknown. Refer to the appendix for additional details.
Please refer to appendix for variants of unknown significance (VUS).

BIOMARKER FINDINGS

Blood Tumor Mutational Burden - 5 Muts/Mb

Microsatellite status - MSI-High Not Detected

Tumor Fraction - 13%

GENOMIC FINDINGS

GENOMIC FINDINGS	VAF %
EGFR - exon 19 deletion (L747_A750>P)	0.20%

THERAPY AND CLINICAL TRIAL IMPLICATIONS

No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section

MSI-High not detected. No evidence of microsatellite instability in this sample (see Appendix section).

Tumor fraction is an estimate of the percentage of circulating-tumor DNA (ctDNA) present in a cell-free DNA (cfDNA) sample based on observed aneuploid instability.

THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)	
Afatinib	1	none
Dacomitinib	1	
Erlotinib	1	
Gefitinib	1	
Osimertinib	1	

10 Clinical Trials see p.10

患者/医療機関等の
背景情報

検出された変異結果の
サマリー

- ・ 対応する分子標的治療薬、承認状況（該当がん種、他がん種）
- ・ 検出された変異に対する進行中の臨床試験

検出された変異及び
候補治療薬の文献
サマリー

まとめ

- FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルは、国内では唯一*、薬事承認され保険適用されている血液検体を用いたがんゲノムプロファイリング検査です。
- がんの組織検体を用いたFoundationOne CDx がんゲノムプロファイルに加え、今回新たに血液検体によるCGP検査であるFoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルが選択可能になることで、患者さんの状況や治療段階に応じた治療方針の決定支援（Clinical Decision Support）をより多くの患者さんに提供できるようになり、患者さんの遺伝子変異の状況に基づいた個別化医療の高度化につながることを期待されます。

がんゲノム医療の現状と FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルへの期待

国立がん研究センター東病院

消化管内科長

吉野 孝之

利益相反状態の開示

講演料： サノフィ、大鵬薬品、武田薬品、中外製薬、バイエル薬品、メルクバイオファーマ

研究費： アステラス・アムジェン・バイオファーマ、小野薬品、サノフィ、大鵬薬品、第一三共、大日本住友製薬、中外製薬、パレクセル、MSD

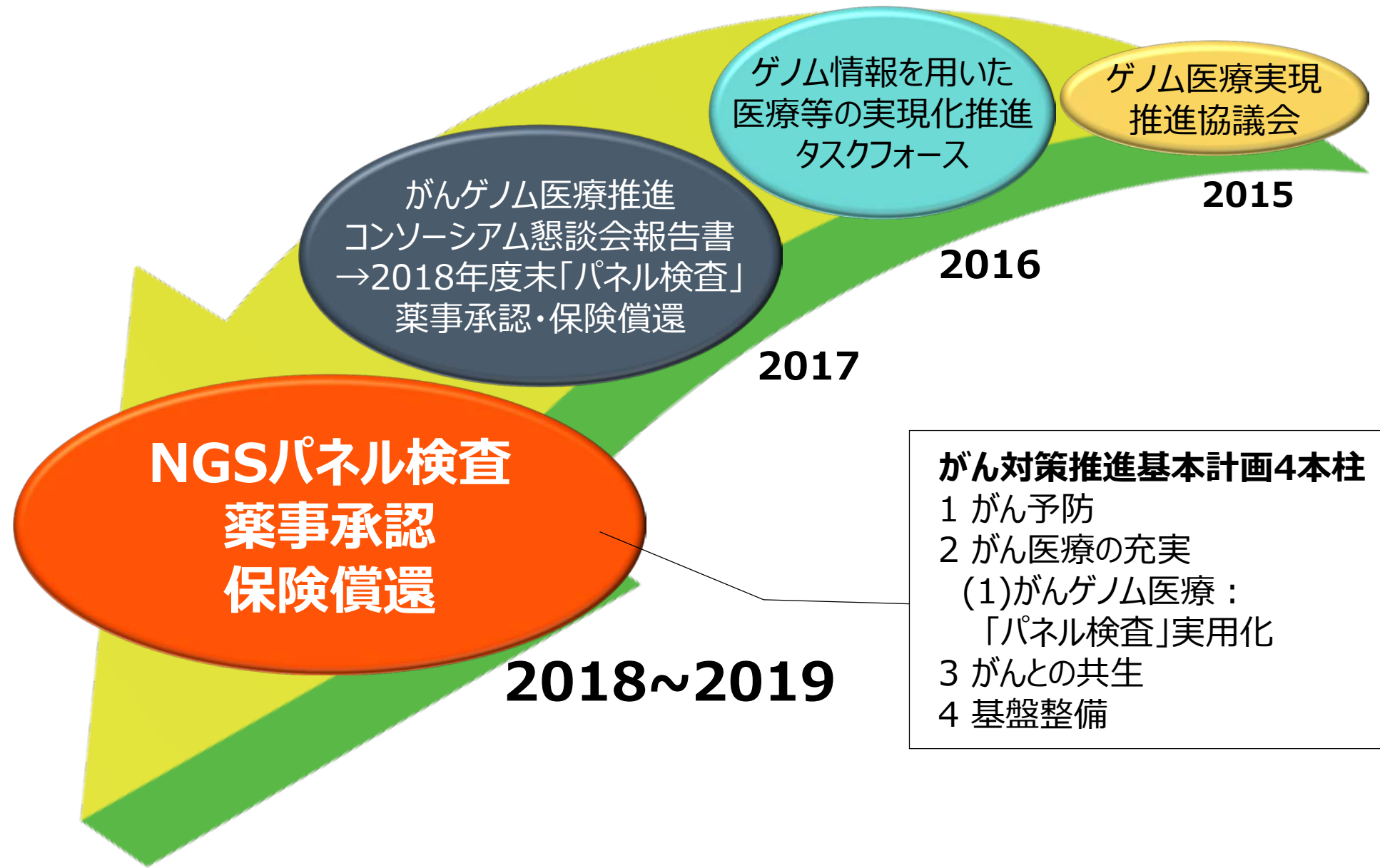
Topics

- 日本におけるがんゲノム医療の現状
- リキッドバイオプシーとは
- リキッドバイオプシーを用いた臨床研究データ
- FoundationOne Liquid がんゲノムプロファイルへの期待と課題

Topics

- 日本におけるがんゲノム医療の現状
- リキッドバイオプシーとは
- リキッドバイオプシーを用いた臨床研究データ
- FoundationOne Liquid がんゲノムプロファイルへの期待と課題

ゲノム医療に対する行政動向



がん遺伝子パネル検査の国内実施状況

- C-CATに登録されたがん遺伝子パネル検査を受けた累計数は18,239人
- 2019年にがんで死亡した人は376,425人[#]
- 年間がん死亡者数に対し、がん遺伝子パネル検査が実施された割合は、5%に満たない

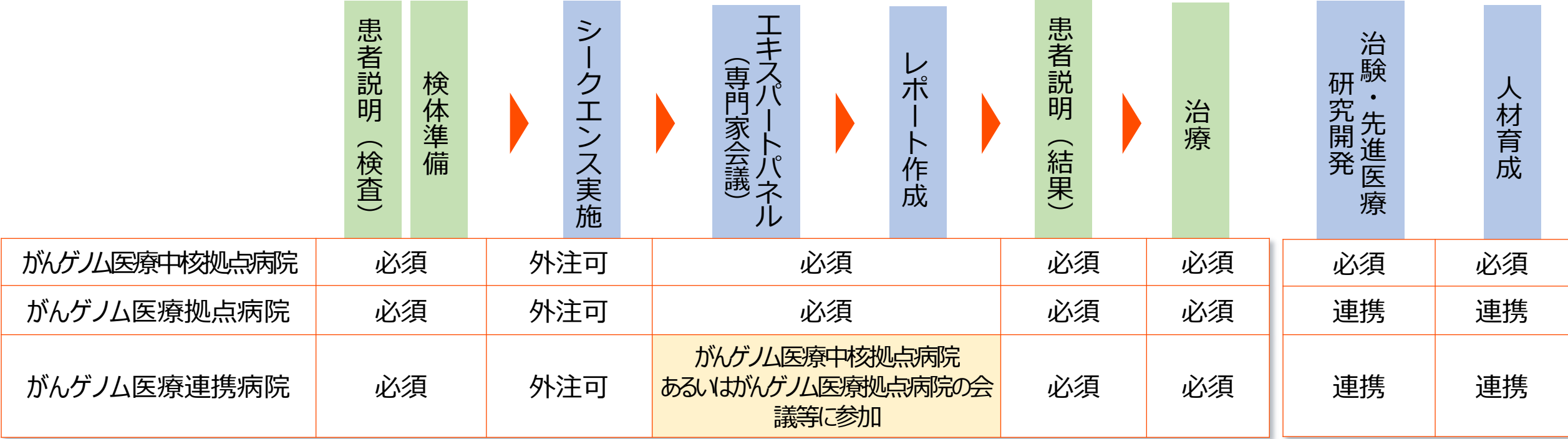
C-CAT登録 登録数累計



保険診療開始の2019年6月1日から
2021年6月末まで

18,239
人

わが国におけるがんゲノム医療の実施体制¹⁾



がんゲノム医療中核拠点病院または拠点病院が、がんゲノム医療連携病院を申請※

※：がんゲノム医療中核拠点病院または拠点病院は、整備指針の要件を満たしていることを確認の上、自らが連携するがんゲノム医療連携病院の候補となる医療機関を、厚生労働大臣に申請する。以後、がんゲノム医療中核拠点病院または拠点病院からがんゲノム医療連携病院の追加を、1年ごとを目処として厚生労働大臣に申請する。

1) 厚生労働省健康局 がん・疾病対策課：がんゲノム医療推進に向けた取組の進捗 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000573711.pdf>より改変（2021年3月現在）2021年8月アクセス 16

がんゲノム医療中核拠点病院等の連携体制¹⁾

➤ がんゲノム医療中核拠点病院は12箇所、がんゲノム医療拠点病院が33箇所、がんゲノム医療連携病院が181箇所である*

*2021年8月時点

がんゲノム医療中核拠点病院

- ・ 人材育成機能
- ・ 診療支援
- ・ 治験・先進医療主導
- ・ 研究開発
- ・ 遺伝子パネル検査の医学的解釈が自施設で完結

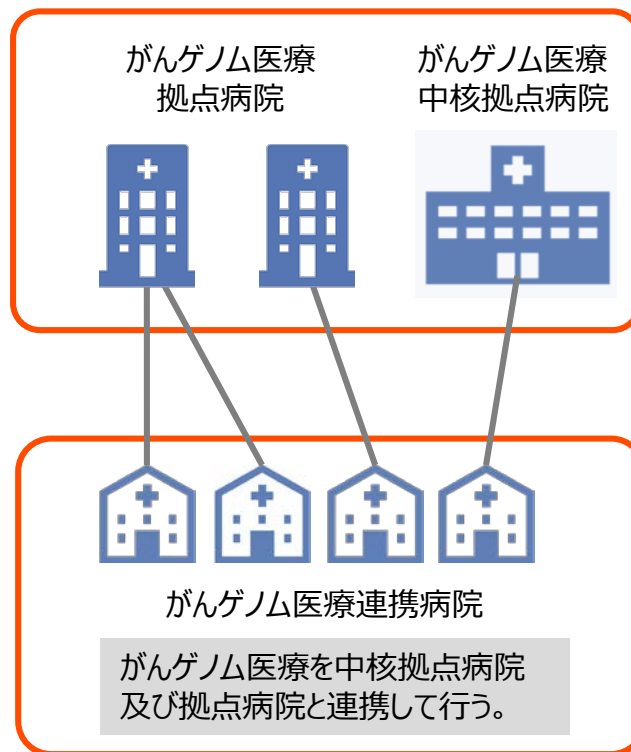
がんゲノム医療拠点病院

- ・ 遺伝子パネル検査の医学的解釈が自施設で完結

がんゲノム医療連携病院

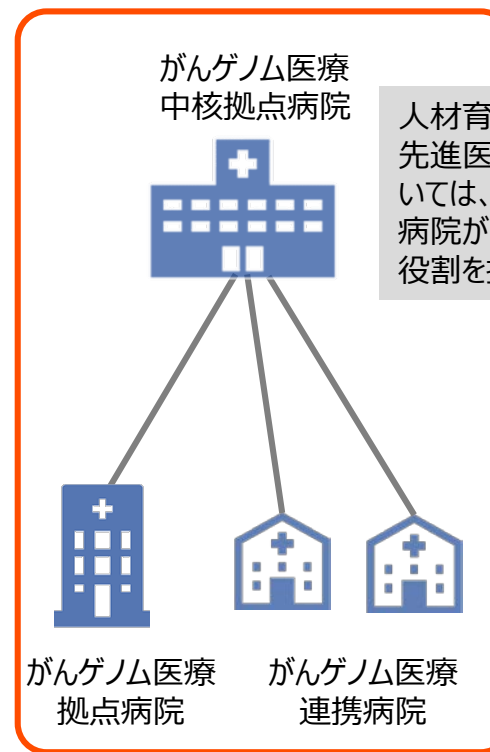
- ・ 遺伝子パネル検査による医療をがんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療拠点病院と連携して行う。

医療提供体制



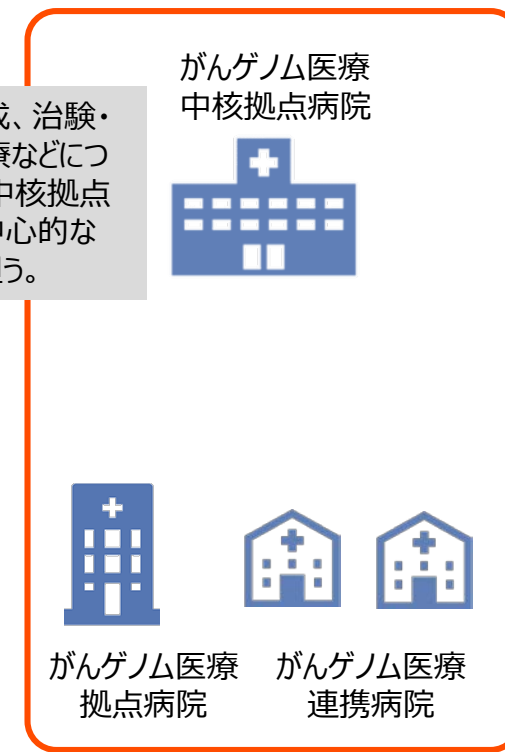
- 連携病院は、エキスパートパネルを開催する 原則1か所※の中核拠点病院または拠点病院と連携する。
※：特定の領域において、他の中核拠点病院等とも連携することを想定。

人材育成



- 人材育成については、中核拠点病院に、拠点病院及び連携病院が連携する。

治験・先進医療など



- 治験・先進医療などについては、連携する中核拠点病院を限定しない。

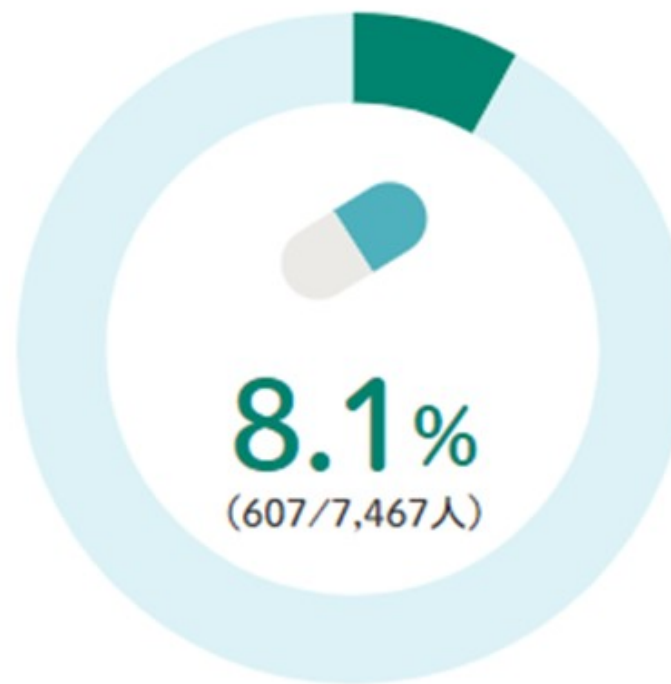
治療に結びついた割合（C-CATの報告）

がん遺伝子パネル検査を受けて
新しい治療が見つかった※患者さんの数

607人



がん遺伝子パネル検査を受けて
新しい治療が見つかった※患者さんの割合



※ここでは、エキスパートパネルで提示された治療薬を投与された症例とします。
2019年9月1日～2020年8月31日の実績（厚生労働省の調査による）

がんゲノム医療中核拠点病院（11箇所）における がん遺伝子パネル検査に基づいた治療に至った割合

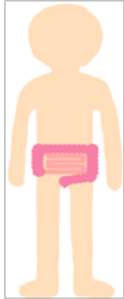
- 現行の保険償還制度下において、標準治療終了後（または終了見込み）にがん遺伝子パネル検査を実施した場合に、治療に至った患者割合は3.7%であった（調査期間：2019年6月―2020年1月、対象施設：がんゲノム医療中核拠点病院11箇所）。
- 治療に至った患者割合は、がんゲノム中核拠点病院の施設間に差（0～10%）があることも併せて確認された。

がんゲノム中核拠点病院	保険診療におけるがん遺伝子 パネル検査実施人数	遺伝子変異に基づいた治療に至った患者数
A	75	3 (4%)
B	60	2 (3.3%)
C	5	0 (0%)
D	41	0 (0%)
E	160	16 (10%)
F	172	4 (2.3%)
G	13	1 (7.7%)
H	13	0 (0%)
I	98	0 (0%)
J	24	0 (0%)
K	86	2 (2.3%)
Total	747	28例(3.7%)

エキスパートパネルの推奨治療：施設間差

(厚生労働科学研究費 吉野小班)

模擬症例1 大腸がん



体細胞変異
BRAF V600E
ATM R35*
NF1 Y1521*
TP53 R273H
APC c.1312+1G>A
ARAF R326*
NTRK2 L138P
生殖細胞変異
BRCA2 V208G

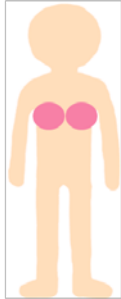
NCCオンコパネルによる検査 ▶

結腸がん

FOLFOX+ベバシズマブ
FOLFIRI+セツキシマブ
治験薬
レゴラフェニブ
—
—
母：乳がん（40代）
姉：乳がん（50代）
高血圧
OncoGuide™ NCCオンコパネル

施設	推奨される治療	考慮される治療
A	ダブラフェニブ+トラメチニブ	LXH254、TP0903、オラパリブ、タラゾパリブ+アベルマブ、BAY1895344、TAK-931
B	ダブラフェニブ+トラメチニブ	—
C	ビニメチニブ+セツキシマブ+エンコラフェニブ	—
D	ダブラフェニブ+トラメチニブ	—
E	ビニメチニブ+セツキシマブ+エンコラフェニブ、ダブラフェニブ+トラメチニブ、タラゾパリブ+アベルマブ、BAY1895344	—
F	ダブラフェニブ+トラメチニブ、TP0903、BAY1895344	—
G	—	ダブラフェニブ+トラメチニブ
H	ダブラフェニブ+トラメチニブ	—
I	ビニメチニブ+セツキシマブ+エンコラフェニブ、ダブラフェニブ+トラメチニブ、TP0903	—
J	ダブラフェニブ+トラメチニブ	—
K	ビニメチニブ+セツキシマブ+エンコラフェニブ、ダブラフェニブ+トラメチニブ、PARP阻害剤	—
	—：推奨される／考慮される治療なし	

模擬症例2 ホルモン受容体陽性乳がん



体細胞変異
PI3KCA H1047R
ERBB2 S310Y
CCND1 増幅
F1CDx⁶による検査

乳がん（ER*+, PgR#+, HER2 1+）

アナストロゾール
フルベストラント+パルボシクリブ
パクリタキセル+ベバシズマブ
エリブリン
カペシタビン
ドキシソルビシン+シクロフォスファミド
FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル

施設	推奨される治療	考慮される治療
A	—	エベロリムス+エキセメスタン
B	—	—
C	トラスツマブデルクステカン	—
D	エベロリムス+エキセメスタン、トラスツマブデルクステカン	—
E	トラスツマブデルクステカン	—
F	—	エベロリムス+エキセメスタン
G	—	—
H	アルベリシブ	アファチニブ
I	アルベリシブ、ネラチニブ	—
J	—	エベロリムス+エキセメスタン
K	PI3K阻害剤	—
	—：推奨される／考慮される治療なし	

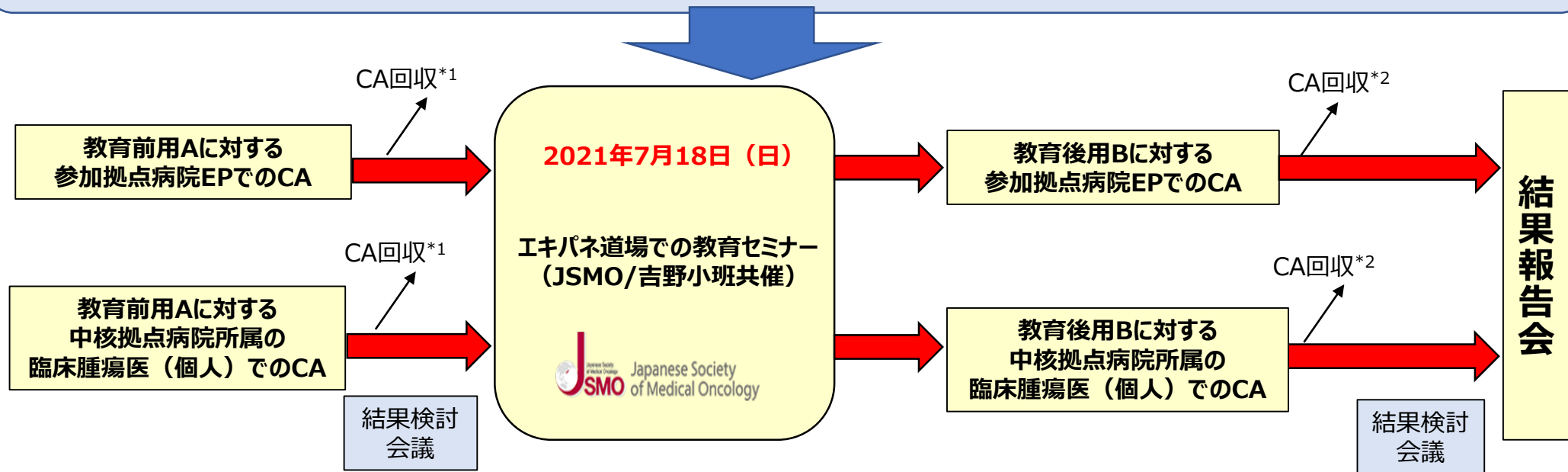
*ER：エストロゲン受容体、#PgR：プロゲステロン受容体
F1CDx：FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル

厚生労働科学研究費 吉野小班「エキパネプログラム」

がんゲノム医療に携わるエキパネおよび医師の育成プログラム全体像

前提作業

作成済模擬症例50例を生物統計家により2群（25例ずつ）に分ける（教育前用A、教育後用B）
12中核拠点病院のデータに基づきコンセンサスアノテーションとの一致率に影響を与える因子が偏らないように2群に割り当てる



NOTE; 中核拠点病院:がんゲノム医療中核拠点病院, 拠点病院:がんゲノム医療拠点病院, EP: Expert Panel, CA: Clinical Annotation

- ・エキスパートパネルを全国で行っている本邦からこそそのエビデンスの創出
- ・AIなどの有効性を探索的に検討できないか（官学+産：AI企業の参入など）

エキパネ道場の概要

【主催・企画】

日本臨床腫瘍学会／厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業） 吉野小班 共催

【後援】

日本癌学会、日本癌治療学会、北海道大学病院、東北大学病院、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、慶應義塾大学病院、東京大学医学部附属病院、静岡県立静岡がんセンター、名古屋大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、岡山大学病院、九州大学病院

【問い合わせ】

エキパネ道場運営事務局（株式会社ピーク・ワン内）

expert_panel@event-info.jp

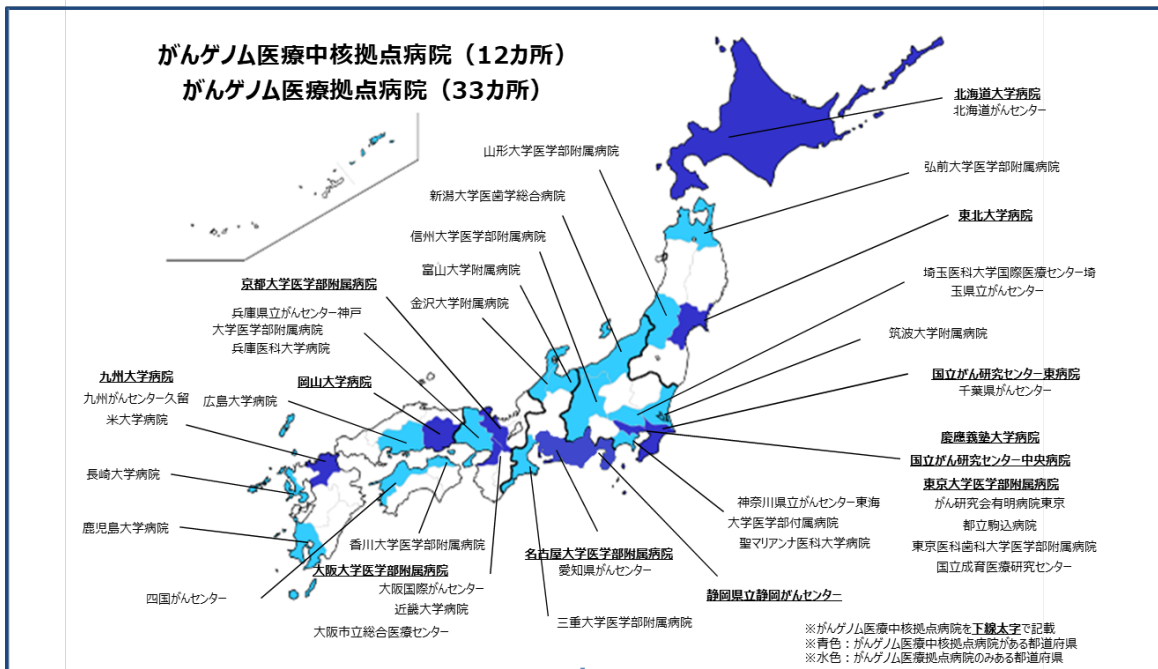
【備考】

- 本教育効果に関する分析結果は国内外の学会や論文で公表されます
- 厚生労働省がん対策推進総合研究事業、JSMO理事会、がんゲノム医療中核拠点病院の教育実績等でも報告されます

エキスパートパネル運用の現状と課題

がんゲノム医療中核拠点病院等

令和2年4月1日時点



がんゲノム医療連携病院

- ・エキスパートパネルを行うことができるのは全国45施設（がんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院）のみ
- ・エキスパートパネルを開催することができる施設のない都道府県もある

エキスパートパネル前の準備

- ・事前の準備にかかる時間、労力（1例あたり30分程度）
- ・連携病院に事前に準備をさせるエキスパートパネルもある
- ・AI企業の参入

エキスパートパネル開催

- ・症例数の増加：1回あたり10～30例（EPWGより）
- ・1例あたりにかかる時間：3～15分（EPWGより）
- ・開催に必要な人材の確保、教育
- ・算定漏れ：中核拠点病院4404件中177件（4.0%）

EPWGにおける検討

- ・各施設の現状について共有
- ・連携病院の症例が増えてきている → 負担になっている
- ・検討を重点的に行う症例とそうでない症例の選別
- ・症例提示については担当医が行わずに時間短縮

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 (3学会ガイドンス*)

*日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会

第2.1版 2020年5月15日

一部抜粋

第1.0版 2017年10月11日

3. がんの種類に応じた遺伝子パネル検査の活用

3-1 一般的な検査の対象と時期に関する考え方

① 薬物療法開始前

標準的治療が無いが、薬物療法の対象となる固形がん患者を主たる対象とし、がんゲノム情報に基づいた精緻な治療方針の検討のため、遺伝子パネル検査による治療薬の選択に係るゲノム変異情報を得る目的で、原則として薬物療法開始前に実施する。

② 標準的治療後に進行した病態に対する新規治療の探索

治療選択においては、各学会のガイドライン等で示されている標準的治療を優先し、必要に応じてコンパニオン診断薬を用いて、治療薬の適応等に係る診断を行う。遺伝子パネル検査は、標準的治療後に再発あるいは進行した病態の患者を対象とし、有効性を期待できる治療薬を決定するために実施する。

CQ6 がんゲノムプロファイリング検査はいつ行うべきか

- 治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する

CQ12 エキスパートパネルによる検討はいつ行うべきか

- がんゲノムプロファイリング検査として、「がんゲノムプロファイリング検査は、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」に対して行われた場合、可及的速やかにエキスパートパネルで結果を議論し、患者へ結果を説明すべき
- 上記以外の場合において、がんゲノムプロファイリング検査結果を得られている場合についても、可及的速やかにエキスパートパネルで結果を議論すべきである。結果の説明のタイミングについてもエキスパートパネルで検討の上、個別の対応が推奨される
- すでに何らかの理由でがんゲノムプロファイリング検査結果が得られている患者については、標準治療終了後までエキスパートパネルでの検討を延期すること、結果の返却を待つことは、患者の治療選択を制限する可能性があること、二次的所見など対処すべき情報について対応の遅れや情報提供が遅れたり不十分になる恐れがあることから、科学的、倫理的に許容されない。検査結果について可及的速やかにエキスパートパネルでの検討を行い、結果の返却のタイミングについてもエキスパートパネルでの検討を経て、迅速に結果を返却すべきもの、適切な議論を継続すべきものを判断の上、個別の対応が望まれる

血中循環腫瘍DNAを用いたCGP検査の適正使用に関する政策提言

- 本邦における血漿CGP検査の実装が遅滞なく行われるために、本年1月に3学会合同ゲノム推進タスクフォースにより、血中循環腫瘍DNA（ctDNA）を用いたがんゲノムプロファイル検査の適正使用に関する政策提言が3学会合同で発出された。

政策提言

血中循環腫瘍 DNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会
3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォース

令和 3 年 1 月 20 日

Topics

- 日本におけるがんゲノム医療の現状
- **リキッドバイオプシーとは**
- リキッドバイオプシーを用いた臨床研究データ
- FoundationOne Liquid がんゲノムプロファイルへの期待と課題

リキッドバイオプシーとは¹⁾

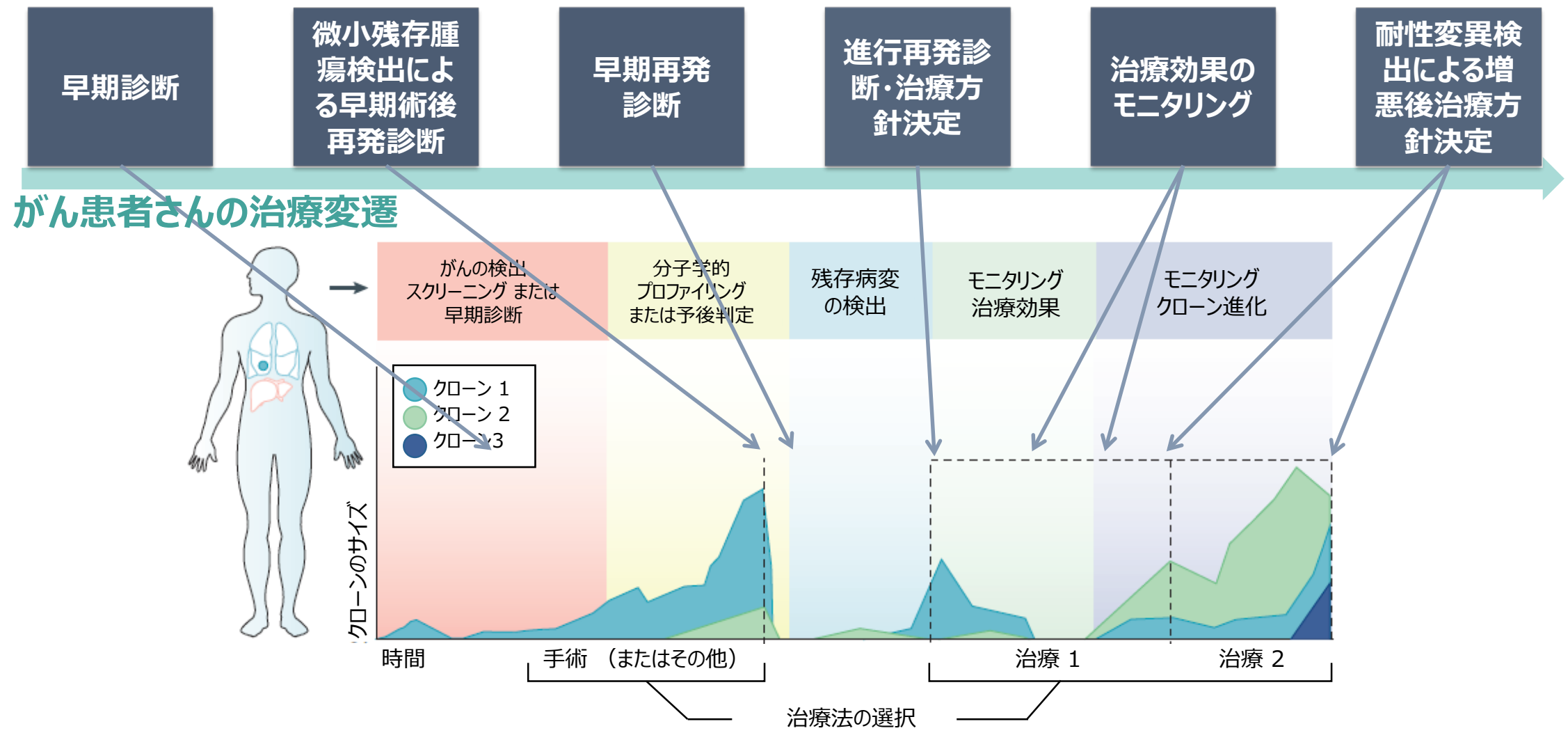
- 低侵襲または非侵襲的な遺伝子検査法としてリキッドバイオプシーが期待されている。リキッドバイオプシーは、血液や体液から得られる腫瘍に由来する検体（細胞や核酸など）を用いた解析の呼称である。なかでも、血中循環腫瘍DNA（circulating tumor DNA ; ctDNA）解析は、一部がすでに臨床応用されている。

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 編：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2.1版 3.2 新技術（p.73-75）より一部抜粋

1) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 編：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2.1版, 2020年, p.73-75
日本臨床腫瘍学会 <https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf> (2020年11月現在)
日本癌治療学会 <http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2020/files/20200518.pdf> (2020年11月現在)
日本癌学会 http://www.jsco.or.jp/jpn/user_data/upload/File/20200519.pdf (2020年11月現在)

リキッドバイオプシー（LBx） 検査の位置づけ

➤ リキッドバイオプシー検査は、診断から治療方針の決定等の様々な目的に応じて使用される



血液中の腫瘍由来成分

ctRNA（血中循環腫瘍RNA）¹⁾

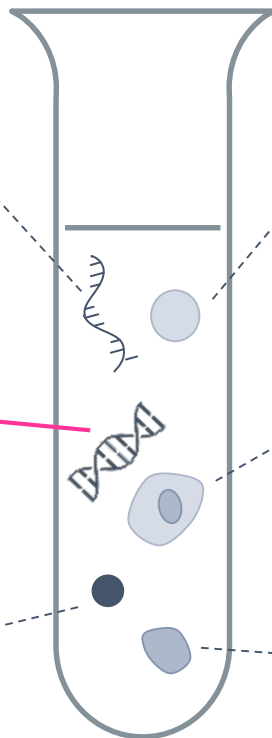
miRNA、mRNA、lncRNAなどの様々な種類のRNAが含まれる

ctDNA（血中循環腫瘍DNA）¹⁻³⁾

- 腫瘍の遺伝的プロファイルを表す可能性がある
- 変異、挿入/欠失、増幅、転座及びメチル化の検出に適している

腫瘍タンパク質¹⁾

臨床タンパク質アッセイに適している



細胞外小胞（エクソソーム）¹⁾

- 表面と内腔がタンパク質バイオマーカーを運ぶ
- 小胞によって運ばれる核酸でDNA及びRNAプロファイリングを実施できる

CTC（血中循環腫瘍細胞）^{1,4,5)}

- ゲノム、プロテオミクス、トランスクリプトーム、細胞遺伝学の情報源を提供する
- 希少性及び技術的課題によって臨床的有用性が制限される

TEPs（腫瘍によって教育された血小板）¹⁾

腫瘍関連RNAシグネチャーを明らかにするためのRNAプロファイリングに適している

CTC : Circulating Tumor Cell ; 血中循環腫瘍細胞、lncRNA : long noncoding RNA ; 長鎖ノンコーディングRNA、miRNA : micro RNA ; マイクロRNA、mRNA : messenger RNA ; メッセンジャーRNA、TEPs : Tumor-educated Platelets ; 腫瘍によって教育された血小板

血中循環腫瘍DNA (ctDNA) とは

➤ ctDNAは、血液中に流れている死滅した細胞から放出された腫瘍由来の断片化されたDNAである

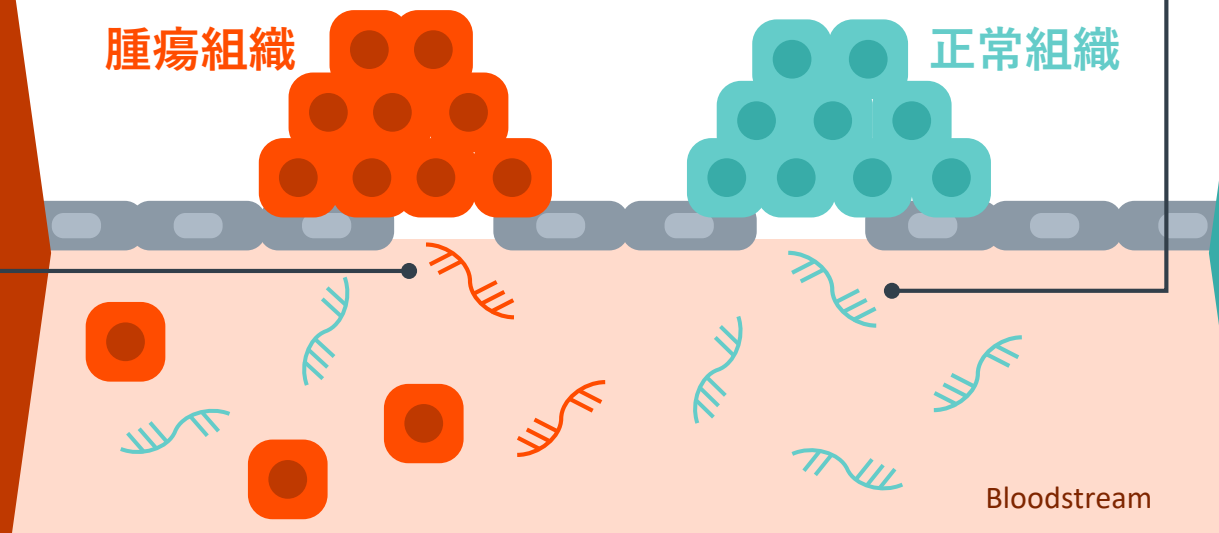
ctDNAは、血流^{1,3}を循環する細胞死(アポトーシス/壊死)によって放出される腫瘍由来の断片化されたDNAである^{1,3}

進行がんの75%以上にctDNAが認められる^{3,4}

転移性のがんでは、ctDNAは複数の腫瘍部位にみられるゲノム変化を捉えることができる³

腫瘍組織

正常組織



ctDNAは通常、血流中にみられるセルフリーDNAのごく一部を占めている²

血液中のctDNAの量に影響を与える因子として以下が挙げられる¹:

- 腫瘍量（量および部位）
- がん種
- 直前に受けた治療のタイミングと治療内容

生検検体の腫瘍DNAの割合が20～40%であるのに対して、血中の腫瘍由来DNAの割合は、全セルフリーDNAの1%未満である²

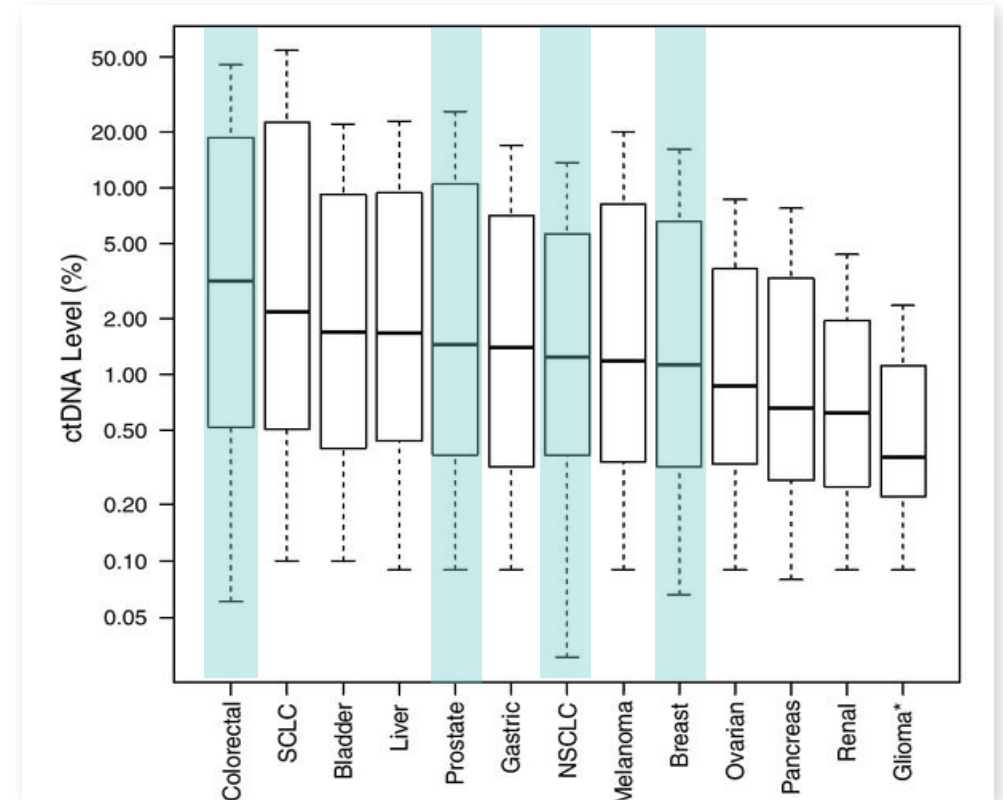
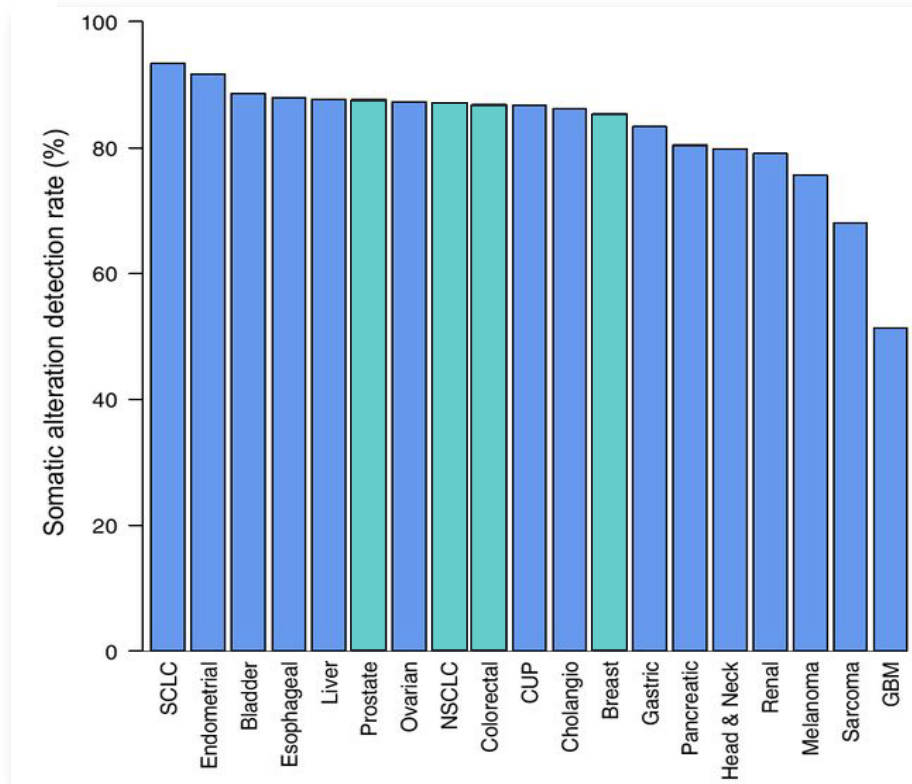
1. Corcoran RB, et al. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1754-1765.

2. Heitzer E, et al. *Genome Med*. 2013;5(8):73.

3. Hench IB, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:9.

4. Zill OA, et al. *Clin Cancer Res*. 2018;24(15):3528-3538.

がん種別：ctDNAによる体細胞変異の検出率とctDNAレベル（海外データ）



- がん患者(n=21,807)の85%で、ctDNAにより体細胞変異が検出された
- 遺伝子変異陽性検体において、コピー数の増幅を含む平均3~4つの変異が検出された

- 結腸直腸がんで、ctDNA量の平均値が最も高く、膵臓がん、腎がん、膠芽腫で低かった

SCLC: 小細胞肺癌、Endometrial: 子宮内膜がん、Bladder: 膀胱がん、Esophageal: 食道がん、Liver: 肝がん、Prostate: 前立腺がん、Ovarian: 卵巣がん、NSCLC: 非小細胞肺癌、Colorectal: 結腸直腸がん、CUP: 原発不明がん、Cholangio: 胆管がん、Breast: 乳がん、Gastric: 胃がん、Pancreatic: 膵臓がん、Head&Neck: 頭頸部がん、Renal: 腎がん、Melanoma: 悪性黒色腫、GBM: 膠芽腫

Zill OA, et al. *Clin Cancer Res*. 2018;24(15):3528-3538.

病期別：ctDNAを検出できた患者割合

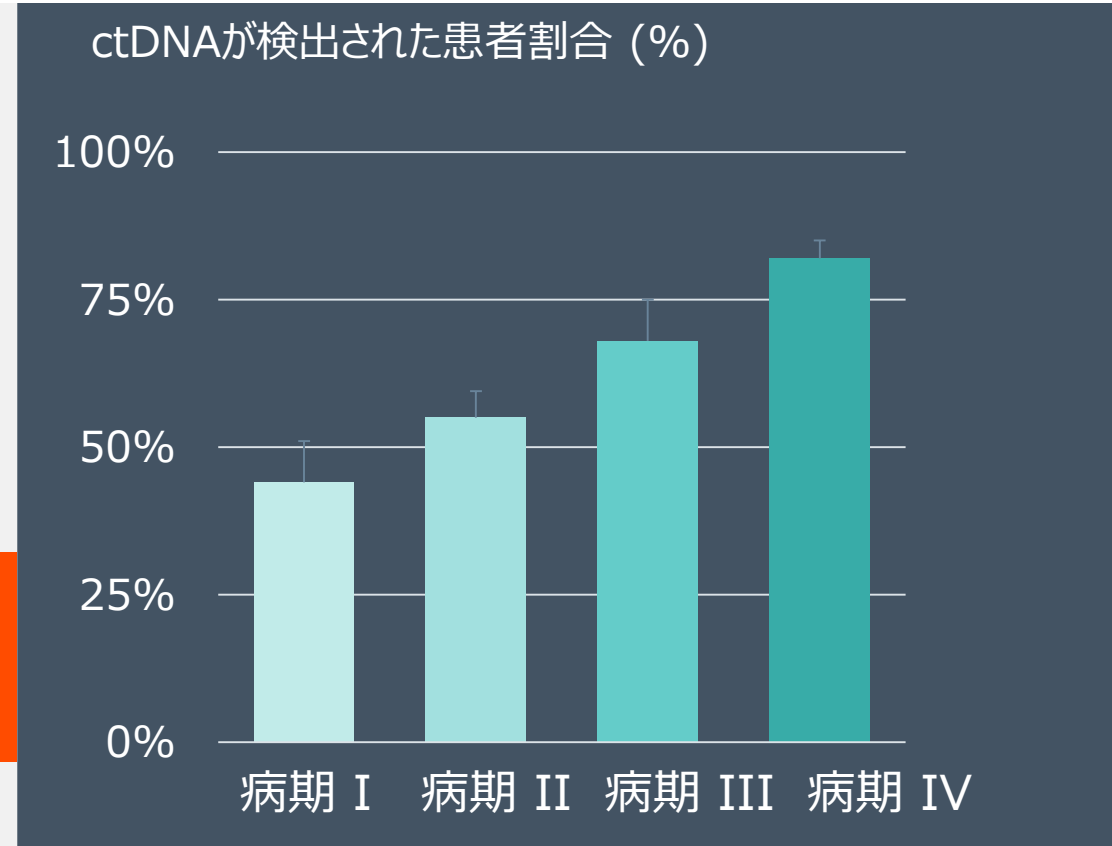
➤ 病期が進行するにつれ、ctDNA検出率は増加（病期I-IIIで55%⇒病期IVで80%以上）することが示唆された

固形がん640例を対象にctDNAを分析した

ctDNA量はがんの病期および腫瘍量に伴って増加した

- 限局期（病期I-III）患者のうち、55%においてctDNAが検出可能であった
- 遠隔転移を有する（病期IV）患者においては、80%以上でctDNAが検出可能であった

ctDNAは、生検が困難な骨転移が比較的多く認められる前立腺がんや乳がんのようながん種において特に有用と考えられる



不均一性（ヘテロジェナリティ）とは¹⁾

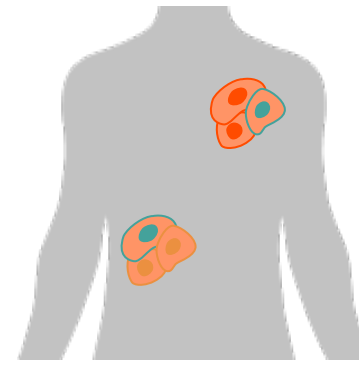
腫瘍内不均一性



単一の腫瘍内でも、
がんゲノム情報は
均一でない可能性がある

組織検体は、異なる変異を有する腫瘍細胞の
サブクローン集団を捉えられない可能性がある

体内不均一性



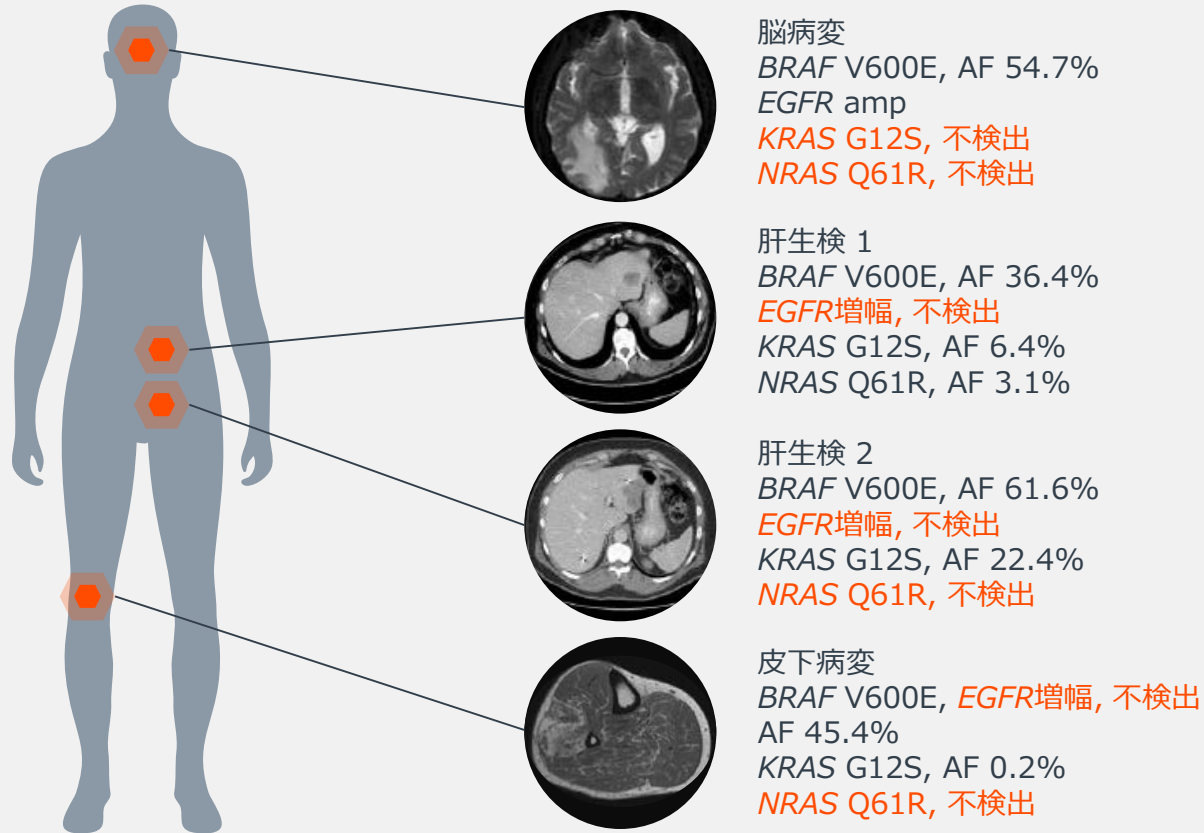
体内の腫瘍部位によって、
がんゲノム情報は
均一でない可能性がある

単一の病変からの組織検体は、他の病変に
固有の変異を見逃す

がんゲノム情報は経時的にも変化するため、時間的な不均一性も存在する

腫瘍内不均一性：遠隔転移を有する結腸直腸がん（mCRC）の一例

➤ リキッドバイオプシー検査により、4つ全ての耐性遺伝子を確認することができた



- 異なる部位の遠隔転移を有するBRAF V600E陽性結腸直腸がん症例において、複数部位の腫瘍組織の生検検体は多様な耐性メカニズムを示す
- リキッドバイオプシーにより、4つ全ての耐性メカニズムが検出された



セルフリー
DNA

BRAF V600E, AF 24%
EGFR 増幅
KRAS G12S, AF 2.1%
NRAS Q61R AF 0.6%

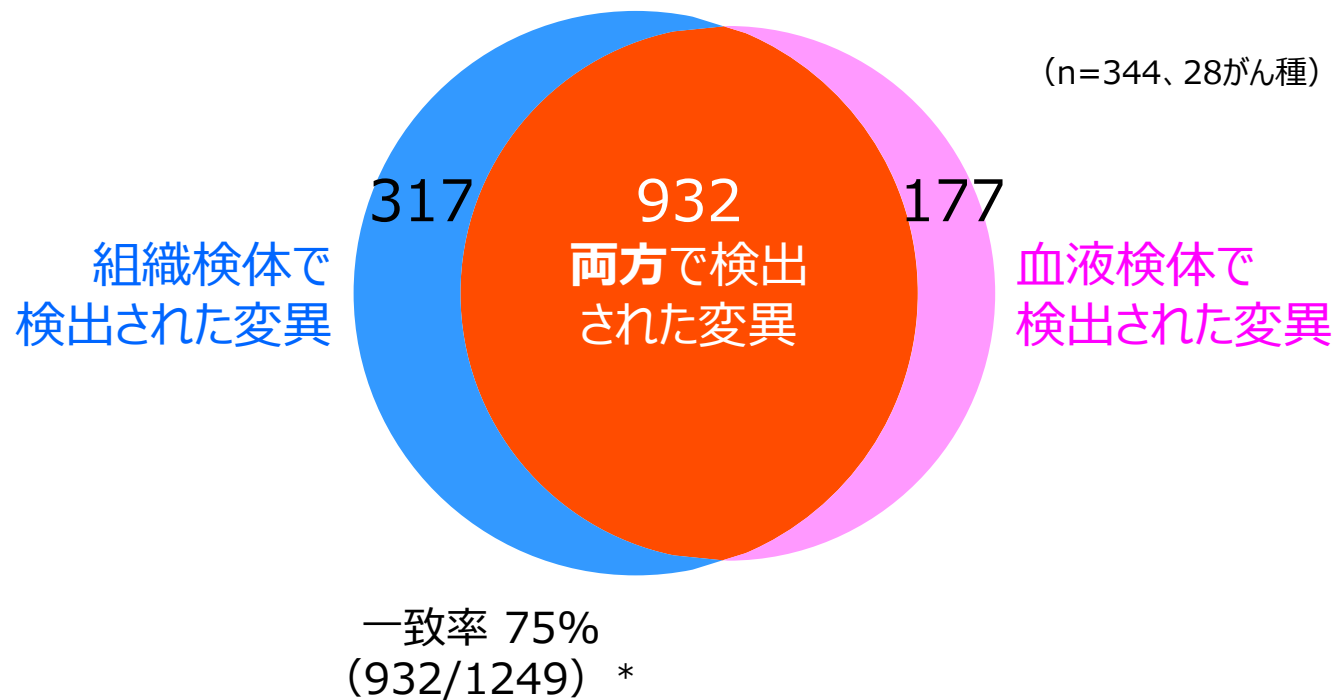
「血漿検体を用いるCGP」と「組織検体を用いるCGP」の特徴

血漿検体と組織検体を用いたCGP検査の利点と注意点		
	利点	注意点
血漿CGP	- 検体採取が容易であり、採取時点における腫瘍の遺伝子異常の情報を取得可能 - 結果判明までの時間が短い	- 腫瘍量が十分でない場合、検出されない可能性がある - 組織検体に比べると偽陰性が高いとされる - 加齢に伴いCHIPによる偽陽性の頻度が高まる - コピー数変化、および、遺伝子融合の評価が困難な場合がある
組織CGP	腫瘍細胞における遺伝子異常を直接評価可能	- 検体採取に患者負担、合併症のリスクなどがある - 結果判明までに時間を要する - 腫瘍細胞割合が低い場合には偽陰性となる - 過去の検体は現時点の腫瘍細胞における遺伝子異常を反映していない可能性がある - 検体採取から3～5年以上経過している場合には検体が劣化する

組織検体と血液検体の検査結果の一致率

- 組織検体と血液検体を用いた検査の結果は、生物学的（科学的）に一致するものではない

がん種横断的な解析（海外データ）¹⁾



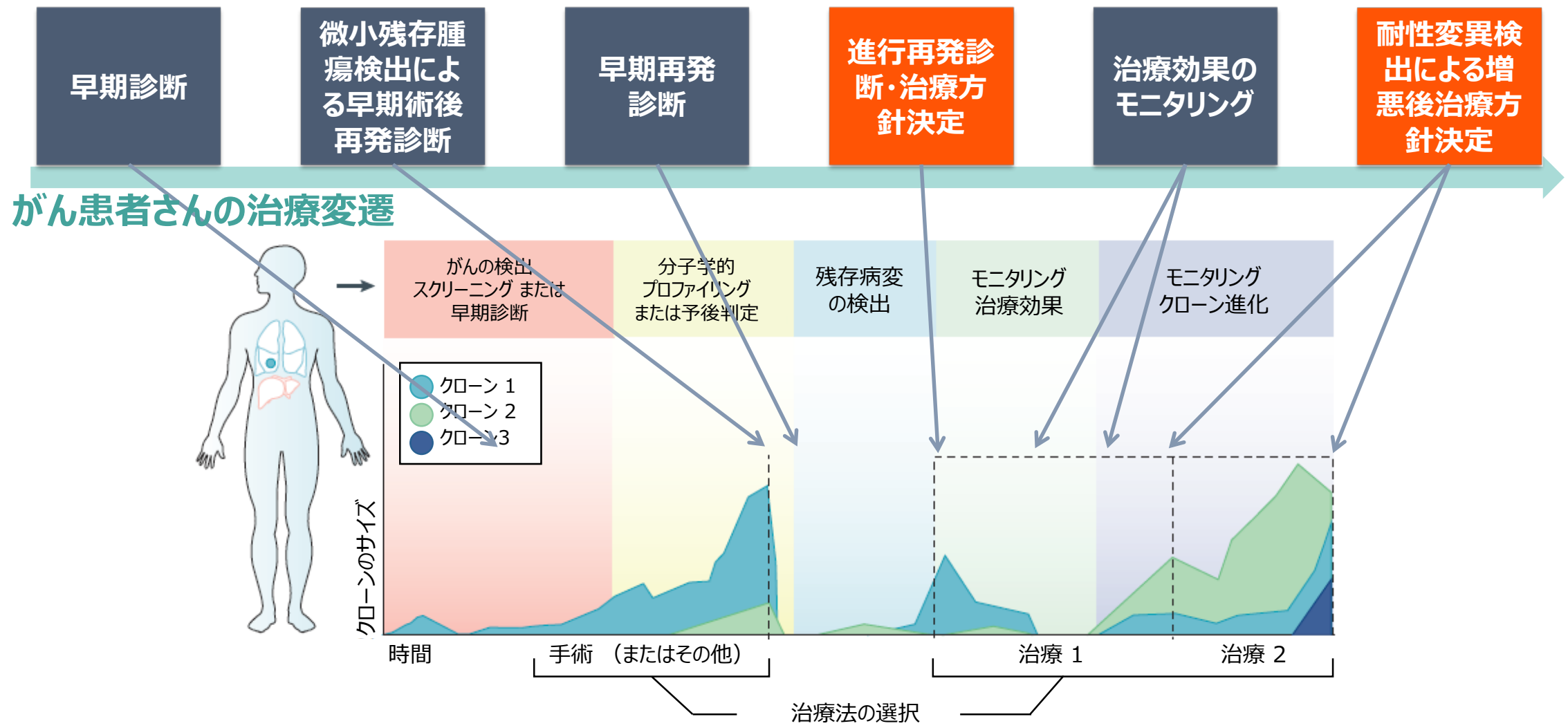
【方法】28がん種344例を対象に同一患者から採取した組織検体と血液検体を用いたCGPを実施し、検出された遺伝子変異の一致率を検討。

* : 組織検体で確認された遺伝子変異のうち、血液検体で確認された割合

1) Shu Y, et al.: Sci Rep 2017; 7(1): 583

血漿CGP検査の位置づけ

➤ 血漿CGP検査は、進行または再発の固形がん患者さんの治療方針決定補助を目的に使用される



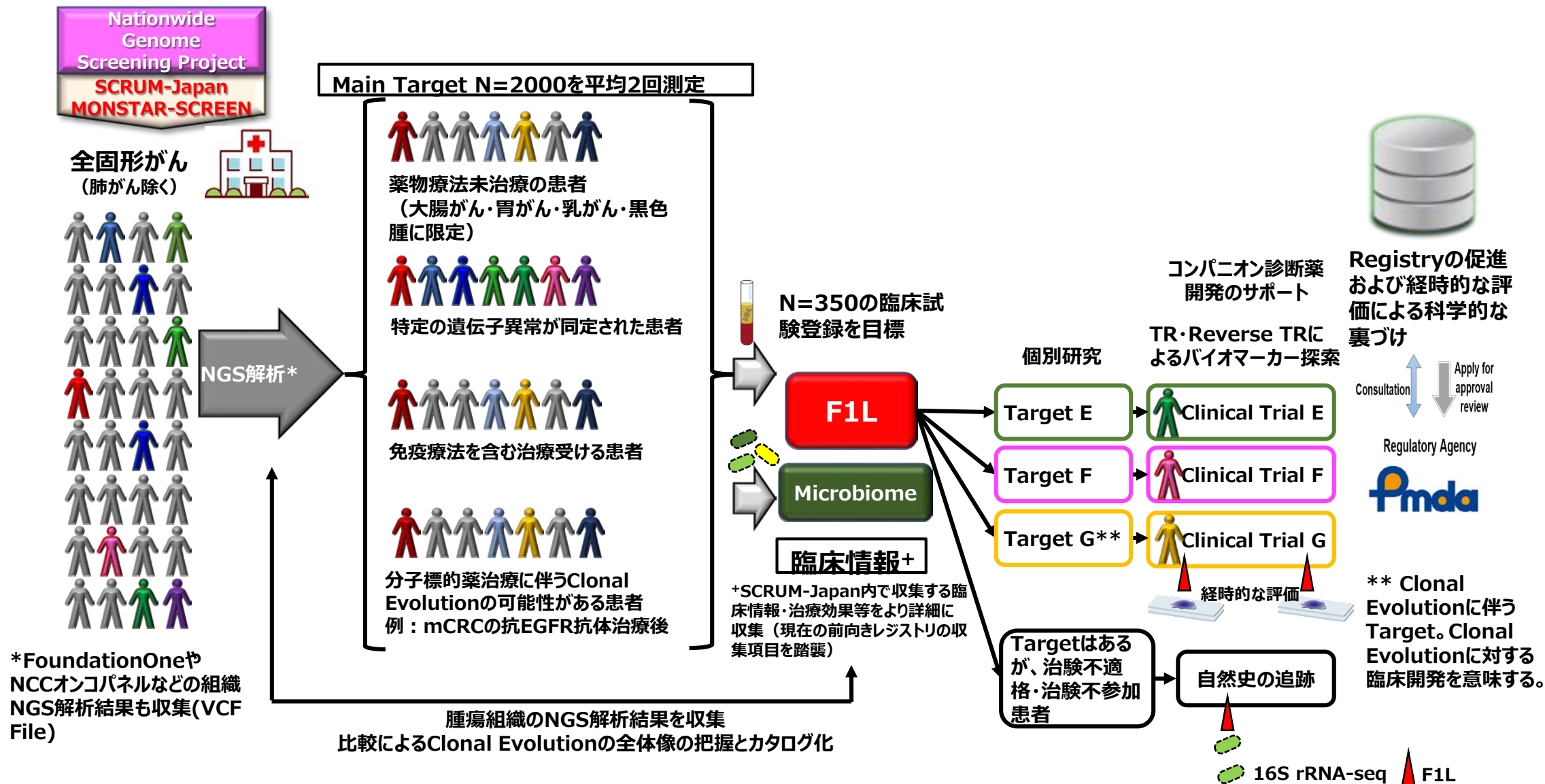
まとめ：リキッドバイオプシーの特徴

- アクセス困難な腫瘍や複数の転移病変への低侵襲アクセスが可能である
- 組織検体におけるがんゲノム情報の不均一性（ヘテロジェナリティ）を解消し、疾患の全体像を捉えることが可能である
- 治療効果予測、予後予測、薬剤耐性等に関わる情報を取得することが可能である
- 腫瘍量が十分でない場合、検出されない可能性がある等、政策提言に記載されている注意点に関しても留意する必要がある

Topics

- 日本におけるがんゲノム医療の現状
- リキッドバイオプシーとは
- リキッドバイオプシーを用いた臨床研究データ
- FoundationOne Liquid がんゲノムプロファイルへの期待と課題

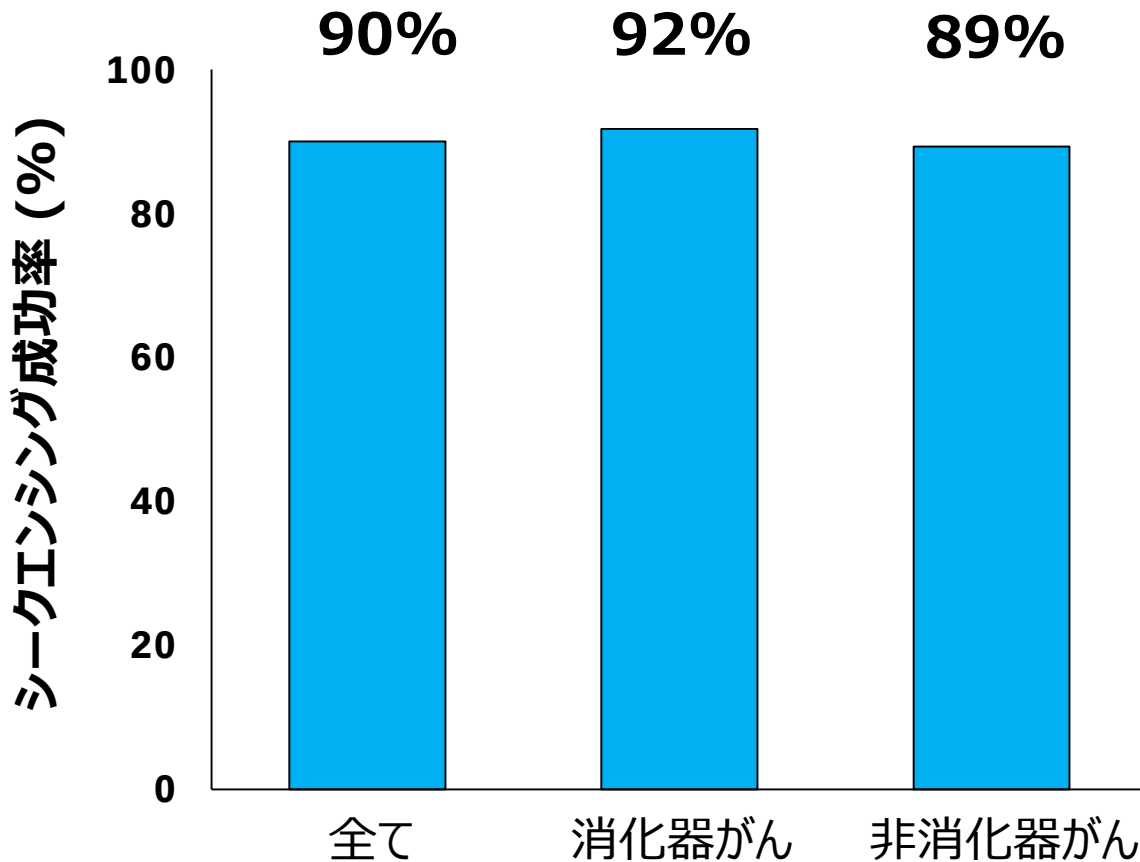
SCRUM-Japan参加企業との共同研究



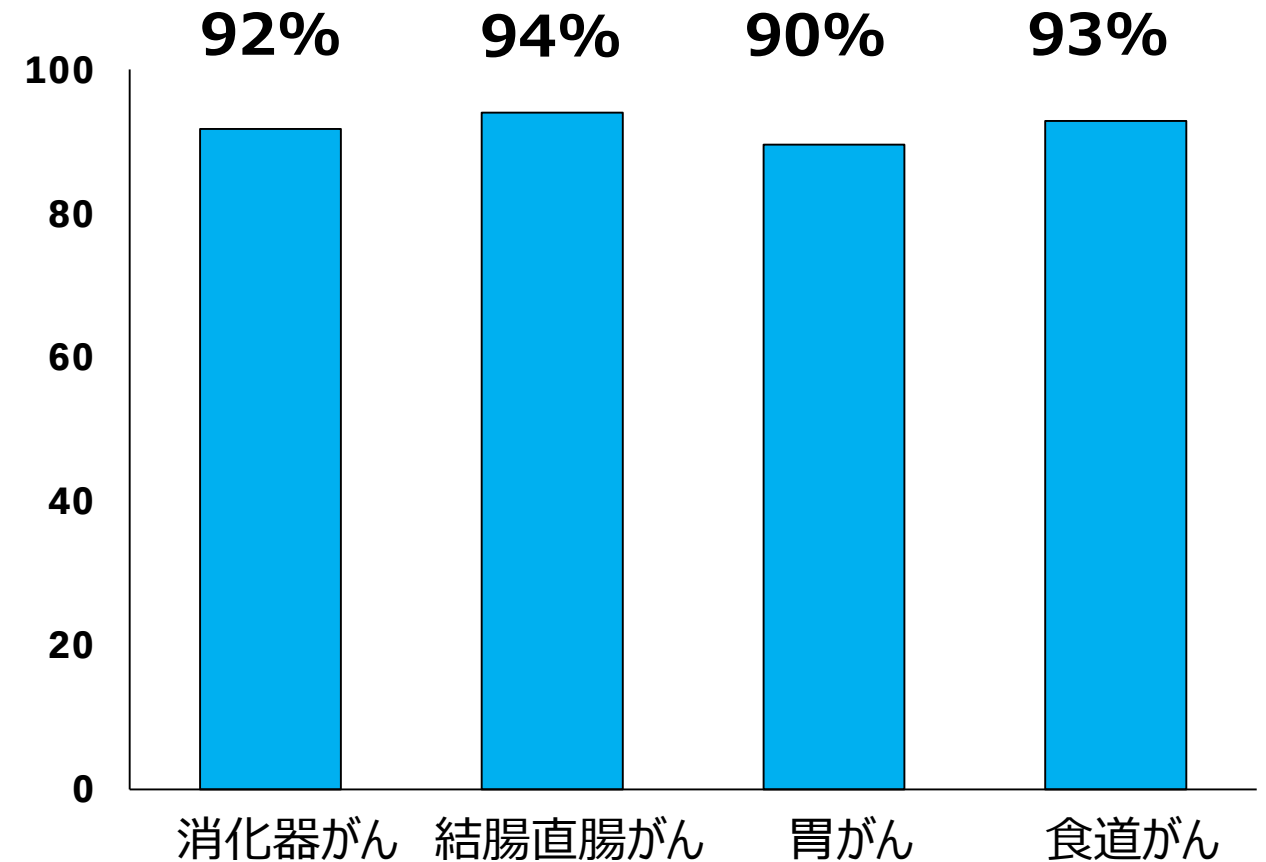
シーケンシング成功率

100% = ctDNAによる結果が得られた470例

消化器がん vs. 非消化器がん

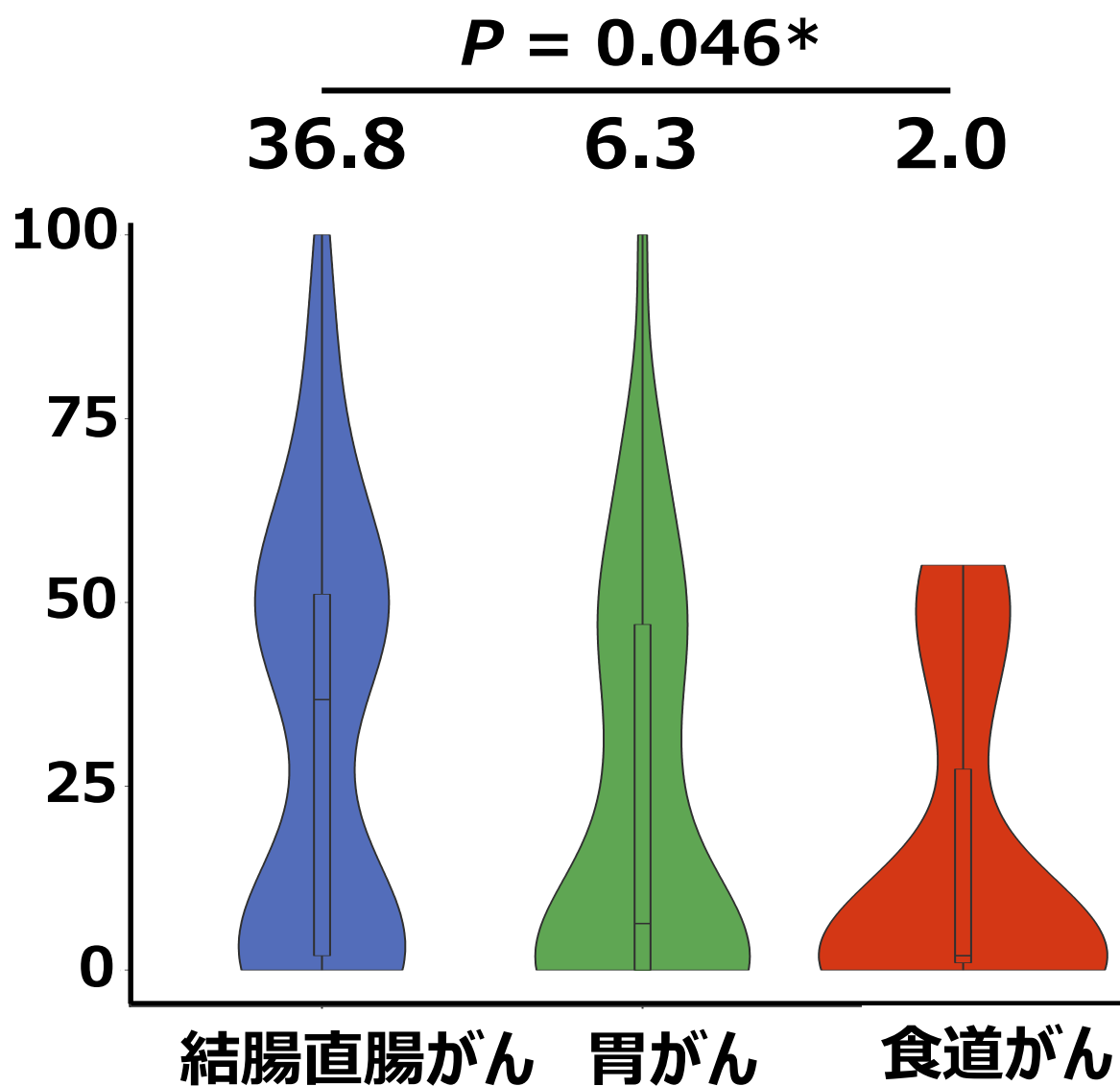
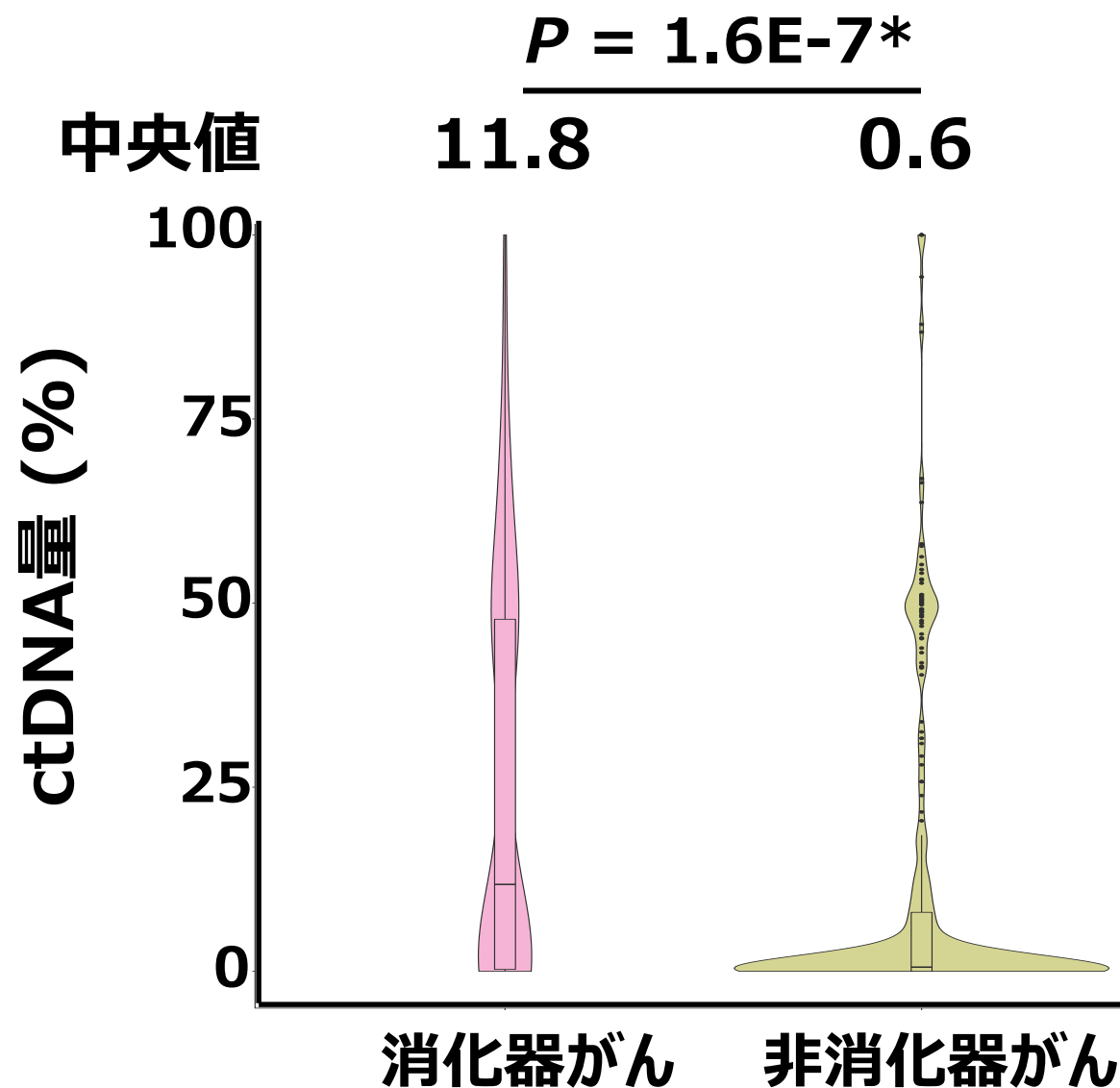


結腸直腸がん vs. 胃がん vs. 食道がん



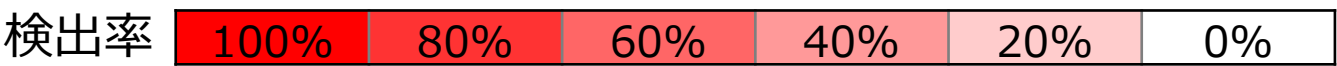
がん種別ctDNA量

*Mann-Whitney検定



本内容は自施設での検討データであり、第三者による査読を受けたデータではありません。
また、最新のデータとは異なる可能性があります。 Fujisawa T, et al. JSMO2021

ctDNAによる遺伝子変異検出率



	p53		RTK				MAPK				PI3K			Wnt		HRD				
	TP53		ERBB2	EGFR	FGFR1	FGFR2	KRAS	NRAS	BRAF	MAP2K1	NF1	PIK3CA	PTEN	MTOR	APC	CTNNB1	ATM	CHEK2	BRCA1	BRCA2
消化器がん																				
非消化器がん																				

p53: 66% vs. 50%

RTK: 20% vs. 12%

MAPK: 39% vs. 21%

Wnt: 41% vs. 5%

本内容は自施設での検討データであり、第三者による査読を受けたデータではありません。
また、最新のデータとは異なる可能性があります。 Fujisawa T, et al. JSMO2021

Topics

- 日本におけるがんゲノム医療の現状
- リキッドバイオプシーとは
- リキッドバイオプシーを用いた臨床研究データ
- FoundationOne Liquid がんゲノムプロファイルへの期待と課題

FoundationOne Liquid CDxの特性

324のがん関連遺伝子の変異等*1を一括検出・解析

*1：塩基置換、挿入/欠失、再編成

コンパニオン診断

専門家レビュー及び臨床的意義付け（アノテーション）済みの解析結果レポート

血液検体を用いるFoundationOne Liquid CDxと、組織検体を用いるFoundationOne CDxの2製品から選択が可能

実績*2あるFMIで検査・解析

*2：米国において、40万例を超える患者プロフィールからなる独自のバイオインフォマティクス・システムを所有（2021年1月時点）¹⁾

コンパニオン診断¹⁾

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
<i>EGFR</i> エクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
<i>ALK</i> 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
<i>ROS1</i> 融合遺伝子		エヌトレクチニブ
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ

1) FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル 添付文書 2021年5月改訂（第2版）

臨床成績：医薬品の承認の根拠となった臨床成績概要

- FoundationOne Liquid CDx（前世代品含む）で陽性が確認された症例における各薬剤の有効性が確認された

医薬品の承認の根拠となった臨床成績概要¹⁾

遺伝子変異等	臨床成績概要
ALK融合遺伝子 (非小細胞肺癌)	未治療のALK融合遺伝子陽性* ¹ の進行非小細胞肺癌患者を対象とした海外第II/III相試験であるB-FAST試験コホートAにおいて、87例にアレクチニブを経口投与した結果、主治医評価による奏効率は87.4%（95%CI：78.5-93.5%）であった。
ROS1融合遺伝子 (非小細胞肺癌)	STARTRK-2試験において、ROS1融合遺伝子陽性* ² の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者33例にエヌトレクチニブ1日1回600mgを経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は75.8%（95% CI：57.7-88.9%）であった。なお、本品* ³ 陽性が確認された18例の奏効率は72.2%（95% CI：49.1-87.5%）であった。
NTRK融合遺伝子 (固形癌)	STARTRK-2試験において、NTRK融合遺伝子陽性* ⁴ の進行・再発の固形癌患者51例にエヌトレクチニブ1日1回600mgを経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は56.9%（95% CI：42.3-70.7%）であった。なお、本品* ³ 陽性が確認された18例の奏効率は72.2%（95% CI:49.1-87.5%）であった。

*1：ALK融合遺伝子陽性は、本品*³の前世代のcfDNAを検体とした検査法を用いて検査された。

*2：ROS1融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。

*3：FoundationOne® Liquid CDx ガンゲノムプロファイル

*4：NTRK融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。

95% CI：95%信頼区間

FoundationOne Liquid CDxとFoundationOne CDxの比較

- FoundationOne Liquid CDxとFoundationOne CDxは検体種とCDx機能が異なるものの、解析対象としている遺伝子の数及び領域は全く同一である

	FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
一般名	遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用）／体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）	遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用）／体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）
使用目的	固形がん患者を対象とし、 全血検体を用いて 腫瘍の包括的なゲノムプロファイル（CGP）を取得する。	固形がん患者を対象とした 腫瘍組織 の包括的なゲノムプロファイル（CGP）を取得する。
	下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。（表略）	下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。（表略）
解析遺伝子数	324遺伝子	324遺伝子

FoundationOne Liquid CDxの保険適用の概要

【保険適用】

- 現在保険適用されている、組織CGPのFoundationOne CDxおよびNCCオンコパネルと同じ点数となる
 - ✓D006-19 がんゲノムプロファイリング検査
- 組織CGPまたは血漿CGPのどちらか1回が保険適用される
 - ✓D006-19 がんゲノムプロファイリング検査 「2」結果説明時 48,000点は1回のみ
- 血液を検体として実施する場合については、以下の場合のみ算定可能
 - ✓医学的理由により、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体として実施したがんゲノムプロファイリング検査を行うことが困難な場合。この際、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体とした検査が実施困難である医学的な理由を診療録及び診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。^{*1}

FoundationOne Liquid CDxの保険適用追加に伴う留意事項変更

-D006-19がんゲノムプロファイリング検査

D006-19がんゲノムプロファイリング検査について、下線部を追加する。

- (1) 「1」検体提出時については、固形腫瘍の腫瘍細胞**又は血液**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または認証を得ている次世代シーケンシングを用いて、包括的なゲノムプロファイリングの取得を行う場合に**患者1人につき1回（以下のイの場合については2回）**に限り算定できる。**ただし、血液を検体とする場合については、以下に掲げる場合にのみ算定できる。**

ア 医学的理由により、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体として実施したがんゲノムプロファイリング検査を行うことが困難な場合。この際、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体とした検査が実施困難である医学的な理由を診療録及び診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

イ 固形腫瘍の腫瘍細胞を検体として実施したがんゲノムプロファイリング検査において、包括的ながんゲノムプロファイリングの結果を得られなかった場合。この際、その旨を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- (2) 「2」結果説明時については、「1」検体提出時で得た包括的なゲノムプロファイルの結果について、当該検査結果を医学的に解釈するための多職種（がん薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有する医師、遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師、遺伝カウンセリング技術を有する者等）による検討会（エキスパートパネル）での検討を経た上で患者に提供し、治療方針等について文書を用いて患者に説明する場合に、**患者1人につき1回**に限り算定できる。

FoundationOne Liquid CDxの保険算定イメージ（標準治療を有するがん種の場合）

①アの場合

適切な組織検体が得られず、これまでCGP検査を受けられなかった患者さんにおいてもF1LCDxにチャレンジできる

- ①組織検体が十分量確保できない、②組織検体が確保できたが、腫瘍含有割合が不足している
- ③初回診断時から長期間経過しており、組織検体が経年劣化している
- ④分子標的治療薬などの治療により、遺伝子変異プロファイルが変化している可能性があり、初回診断時の組織検体が適切ではない



②イの場合

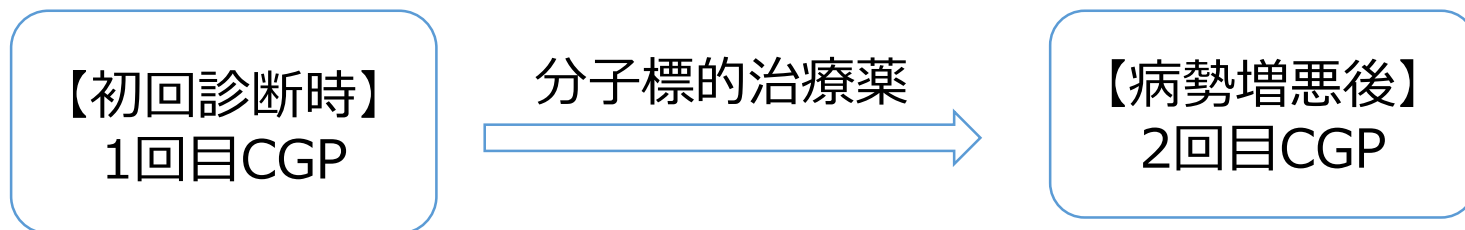
組織CGPで検査不成立であった場合に、FoundationOne Liquid CDxがチャレンジできる

検体の準備・提出、検査等に一定の費用が発生しうるため、2回算定可能とされたと考えられる



複数回検査の意義

- 時間の経過や分子標的治療薬などの治療により起こる、遺伝子変異プロファイルの変化を捉えることができる



(4) 複数回検査に関して

② CDxとして、RAS遺伝子変異検出キット OncoBEAM™ RAS CRCキットは、組織検体を用いた検査が困難な場合（この場合は1回のみ許容）だけではなく、抗EGFR抗体薬の再投与の可否を判断するために複数回の検査がすでに許容されている。抗EGFR抗体薬の耐性機序として起こる獲得RAS遺伝子変異は、minorなアレルであり、経時的に減衰していく事が知られており、**血漿検体を用いたRAS遺伝子検査で変異が検出されない症例では、抗EGFR薬再投与で臨床的な効果が再度得られることが報告されている。**

③ CDxとして、非小細胞肺癌では、EGFR遺伝子変異、およびALK融合遺伝子を有する非小細胞肺癌における耐性変異や、大腸がんの治療経過におけるRAS遺伝子変異の変化について、**血漿検体を用いた遺伝子検査を複数回行うことで適切な評価が可能**となり、適切な後治療の選択に寄与することが報告されている。

FoundationOne Liquid CDx追加に伴う現行の保険償還制度の新たな問題点

- 治療経過において、薬剤耐性変化や二次的変異の出現が想定される場合には、複数回の検査実施が最適な治療につながる事が報告されているが、現時点では1人につき1回しか検査が実施できない。
- 組織CGP検査でゲノム異常を検出できなかった場合、血漿CGP検査を行うことはできず、血漿CGP検査で検出し得る変異を見逃す可能性があり、患者さんに適切な治療を提示する機会が減り、患者さんの不利益となることが想定される。
- FoundationOne Liquid CDxの添付文書【使用上の注意】＜重要な基本的注意＞において、「本品によるコンパニオン診断の結果が陰性の場合は、可能な限り組織を用いた検査等の実施を考慮すること。」との記載があるが、1回しか検査ができないため、上記同様に患者さんの不利益になることが想定される。

今後の展望

- 更なるがんゲノムプロファイリング検査の活用に向けて
 - 保険償還制度の改定（標準治療の有無に関わらず、複数回検査）
 - エキスパートパネルの運用方法改善（全例に必要かどうか、施設拡大）

Take Home Message

- 本邦においても、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルが承認・保険適用となり、血中循環腫瘍DNA（ctDNA）を用いたがんゲノムプロファイル検査が臨床応用可能となった。
- 政策提言にも言及されている、組織CGP検査と血漿CGPの利点と注意点を踏まえて、患者さんの状況や治療段階に応じた適切な検査選択が重要である。
- 今後、相互補完的な検査である組織CGP検査と血漿CGP検査をより適切に臨床応用できるように、現行の保険償還制度の早急な改定が求められる。

将来見通し

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

注意事項・お問い合わせ先

本資料のコピー・転載および本説明会以外の目的でのご使用はお控えください。

広報IR部

報道関係者の皆様：メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881
E-mail : pr@chugai-pharm.co.jp
担当 : 清水、三義、横山、和泉、大塚

投資家の皆様：インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554
E-mail : ir@chugai-pharm.co.jp
担当 : 櫻井、島村、吉村、山田

創造で、想像を超える。