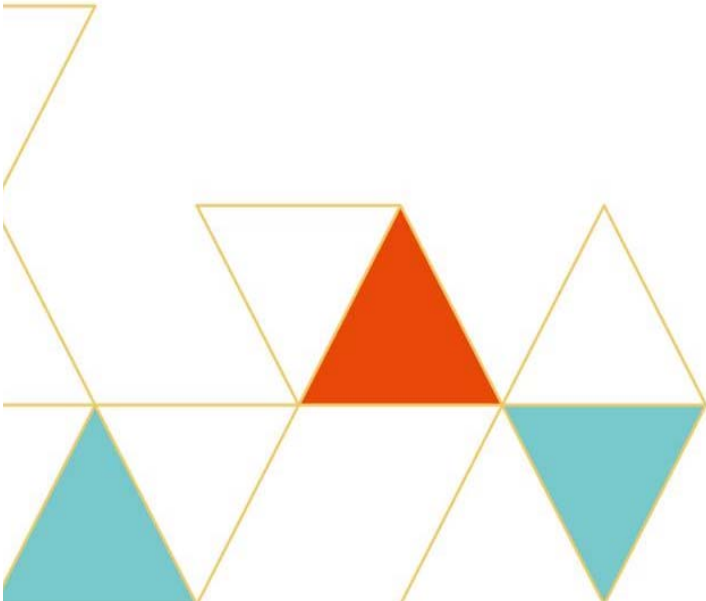




「FoundationOne® CDx がんゲノムプロフィール」 製品紹介



飯島 康輔
ファウンデーションメディシン事業推進部長
中外製薬株式会社
2019/07/04

がん診療の変遷

2009



がんは解剖学的な疾患



アカデミアもしくは製薬会社単体での臨床試験



限定された分子標的治療薬開発



免疫賦活療法の終焉



それぞれ異なる診断アッセイ

2019



がんは遺伝子変異による疾患



臨床試験グループ協働、
バスケット型/アンブレラ型臨床試験



> 600 分子標的治療薬の開発が
何千もの臨床試験で進行中



新たながん免疫療法の標準化

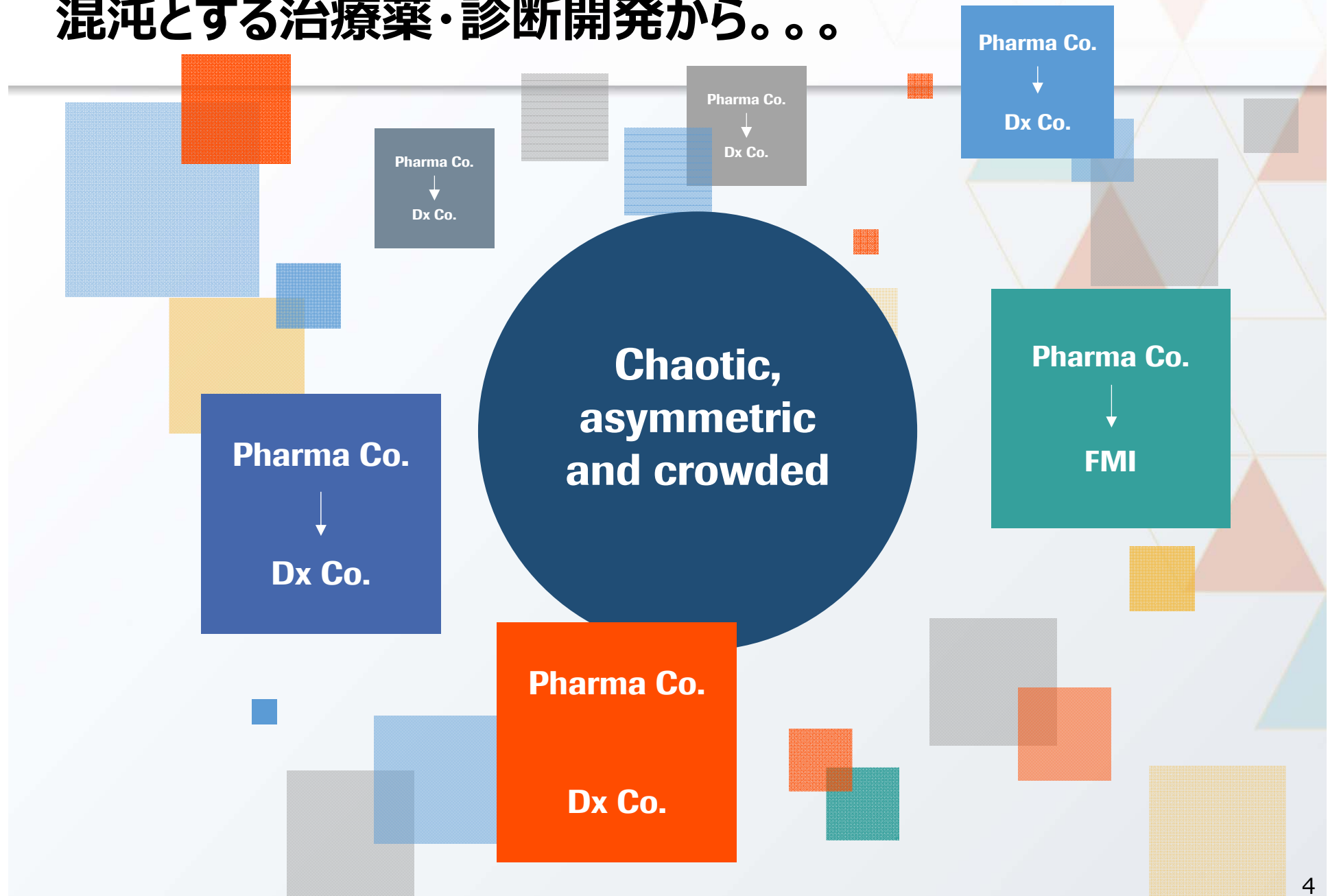


包括的診断アッセイの登場

ゲノム医療に対する行政動向



混沌とする治療薬・診断開発から。。。



新たなプラットフォームソリューションの提供





FoundationOne® CDx
がんゲノムプロファイル

使用目的又は効果

- 本品は、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を取得する。
- 本品は、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。

CGP

CDx

遺伝子変異等	癌種	対応する治療薬
EGFR エクソン19欠失変異及び エクソン21 L858R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
EGFR エクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK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
BRAF V600E及びV600K変異	悪性黒色腫	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 ベムラフェニブ
ERBB2コピー数異常（HER2遺伝子増幅陽性）	乳癌	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
KRAS/NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ(遺伝子組換え) パニツムマブ(遺伝子組換え)
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ

FoundationOne CDx がんゲノムプロフィール



PATIENT
Chugal Unique ID

TUMOR TYPE
Lung adenocarcinoma

REPORT DATE
01 Mar 2019

GRF#
XXXXXXXX

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 SITE: Not Given
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	APPROVED THERAPEUTIC OPTIONS IN JAPAN
EGFR L858R	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.

Microsatellite Status MS-Stable[§]
Tumor Mutational Burden 11 Muts/Mb[§]
CDKN2A/B loss[§]
EGFR amplification[§]

PTCH1 T416S
RBM10 Q494*
TP53 R267P

[§] Refer to appendix for limitation statements related to detection of any copy number alterations, gene rearrangements, MSI or TMB result in this section.
Please refer to appendix for Explanation of Clinical Significance Classification and for variants of unknown significance (VUS).

Findings

status - MS-Stable
Burden - TMB-Intermediate (11 Muts/Mb)

Findings

if genes assessed, please refer to the Appendix on, L858R

nt genes with no reportable alterations: KRAS, ALK, ERBB2, ROS1

Clinical Benefit
lack of Response

18 Clinical Trials

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

BIOMARKER FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (11 Muts/Mb)	Atezolizumab Durvalumab Nivolumab Pembrolizumab	Avelumab Cemiplimab-rwlc
9 Trials: see p. 14	No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section	
Microsatellite status - MS-Stable		
GENOMIC FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
EGFR - amplification, L858R	Afatinib Dacomitinib Erlotinib Gefitinib Osimertinib	Cetuximab Lapatinib Panitumumab
4 Trials: see p. 16	none	Sonidegib Vismodegib
PTCH1 - T416S		
5 Trials: see p. 17		

臓器から、遺伝子変異／バイオマーカーベースへ

Tumor agnostic approval + New histology independent medicines

The screenshot shows the FDA website's 'Drugs' section. A red box highlights the headline: 'FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication'. Below the headline are social media sharing buttons for Facebook, Twitter, LinkedIn, Pinterest, Email, and Print. A link to a podcast is provided: 'Listen to the FDA D.I.S.C.O. podcast about this approval'. The main text describes the approval of pembrolizumab (KEYTRUDA) for adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors. It notes that this is the FDA's first tissue/site-agnostic approval.

FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication

[f SHARE](#) [TWEET](#) [LINKEDIN](#) [PIN IT](#) [EMAIL](#) [PRINT](#)

[Listen to the FDA D.I.S.C.O. podcast about this approval](#)

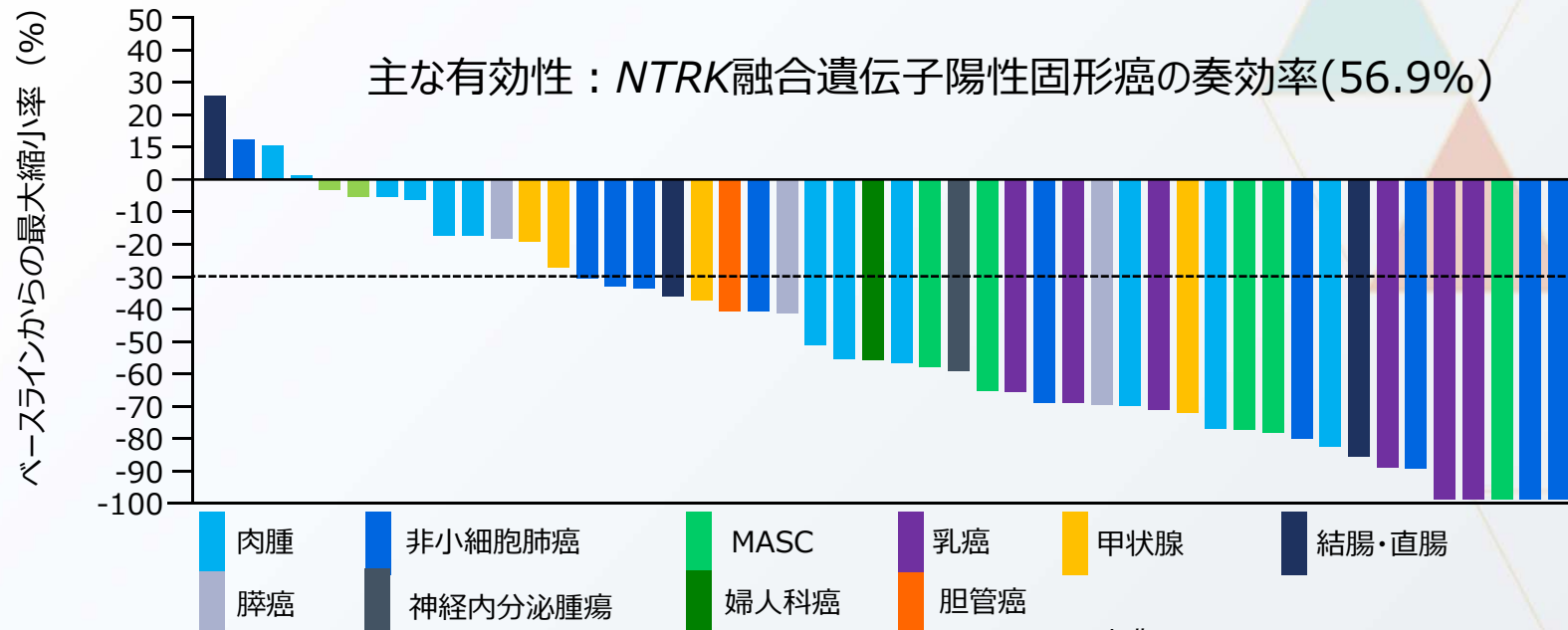
On May 23, 2017, the U.S. Food and Drug Administration granted accelerated approval to pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck & Co.) for adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options or with MSI-H or dMMR colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

This is the FDA's first tissue/site-agnostic approval.

<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>

Annals of Oncology, Volume 29, Issue suppl_8

ロズリートレク： 固形がんとしての適応を取得した国内 2 つ目の薬剤



出典：Roche's Virtual Pipeline Event from ESMO 2018

試験デザイン

- オープンラベル多施設国際共同第Ⅱ相バスケット試験（STARTRK-2試験）
 - 対象：18歳以上のNTRK融合遺伝子陽性^{注1)}の進行・再発の固形癌患者51例（うち日本人1例）
 - 本剤を1日1回600mg、経口投与
 - 主要評価項目：奏効率（投与開始から約24カ月）
- 注1) 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。当該検査との同等性が確認された FoundationOne CDx ガンゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

臨床成績

- RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は56.9%（95%信頼区間：42.3～70.7%）

重大な副作用

- 1 心臓障害（4.8%）心不全、心室性期外収縮、心筋炎等の心臓障害があらわれることがある。2 QT間隔延長（頻度不明）3 認知障害、運動失調（28.6%）認知障害、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害、幻覚、運動失調、構語障害等があらわれることがある。4 間質性肺疾患（1.6%）

出典：添付文書

CGP : 遺伝子プロファイリング情報とは

どのポジションでの使用が患者さんのためになるのか?

- Matched Therapy
を探してOptimalな
治療を選択

- Clonal evolution
による病態変化の
理解

- Driver変異の探索だけでなく、
Passenger変異を含めた病態理
解

- 複数の遺伝子変異によって変化
する病態の理解

- バイオマーカー(TMB/MSI/LOH)
等による全体治療計画

ASCO2019 CSS : Targeting Breast Cancer: Breaking the Code

TP53 : 予後不良因子であるが、CDK4/6iのearly progressionを促進

FGFR1 : CDK4/6iのearly progressionを促進

RB1 : CDK4/6iのresistant mutationの可能性

PTEN loss : CDK4/6iのIC50を下げ、耐性化を促進

Palbociclibを投与しても
すぐにPDが予想される

CGPによる治療計画の早期化

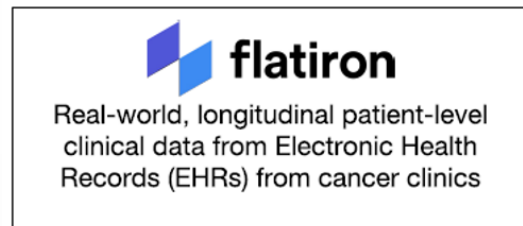
Palbociclibの投与中に
enhanceされてくることで
耐性化

CGP: Comprehensive Genomic Profiling

TMB: Tumor Mutational Burden, MSI: MicroSatellite Instability, LOH: Loss of Heterozygosity

ctDNA CGPによるモニタリング

NGSパネル検査のポジショニングは、 Clinico-Genomic DBの品質・活用機会に直結



>42,000 patients (as of 2019.2)

■FDAへの承認申請

●U.S. FDA APPROVES IBRANCE® (PALBOCICLIB) FOR THE TREATMENT OF MEN WITH HR+, HER2- METASTATIC BREAST CANCER

- ✓ Approval of expanded indication based
predominately on real-world data
“.... The approval is based on data from
electronic health records and
postmarketing reports of the real-world
use of IBRANCE in male patients sourced
from three databases: IQVIA Insurance
database, Flatiron Health Breast Cancer
database and the Pfizer global safety
database.”

Access: 28 June, 2019.

[https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u-s-fda-approves-ibrance-palbociclib-for-the-treatment-of-men-with-hr-her2-metastatic-breast-cancer)

[detail/u s fda approves ibrance palbociclib for the treatment of men with hr her2 metastatic breast cancer](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u-s-fda-approves-ibrance-palbociclib-for-the-treatment-of-men-with-hr-her2-metastatic-breast-cancer)

がんプレシジョンメディシン

ゲノム医療から 真のプレシジョンメディシンへ

Personalized Health Care

Fit one target to
One Organ
e.g. Targeted Tx

Genome Medicine

Fit one target to
Multiple Organs
e.g. Comprehensive
Universal diagnostics

Precision Medicine

Focus on
Individual patients
e.g. Insight and Decision
for patients based on
Mixed genome and
clinical info

がんゲノム医療の臨床実装と課題

京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座
京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

武藤 学



COI開示

演者名

武藤 学

今回の演題に関して開示すべきCOIは以下のとおりです

内容	企業名等
役員・顧問職	なし
講演料など	なし
原稿料など	なし
共同研究費	三井情報、シスメックス、理研ジェネシス

今日の内容

1. がんと遺伝子
2. がんゲノム医療実施体制
3. がんゲノム医療の実際
4. がんゲノム医療の課題

がんゲノム医療

おそらく、数年後には、普通に行われるようになると思います。

PRECISION MEDICINE

プレシジョンメディシン（精密医療）

an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person

NIH ウェブサイトより

<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition> 閲覧日：2019年6月25日

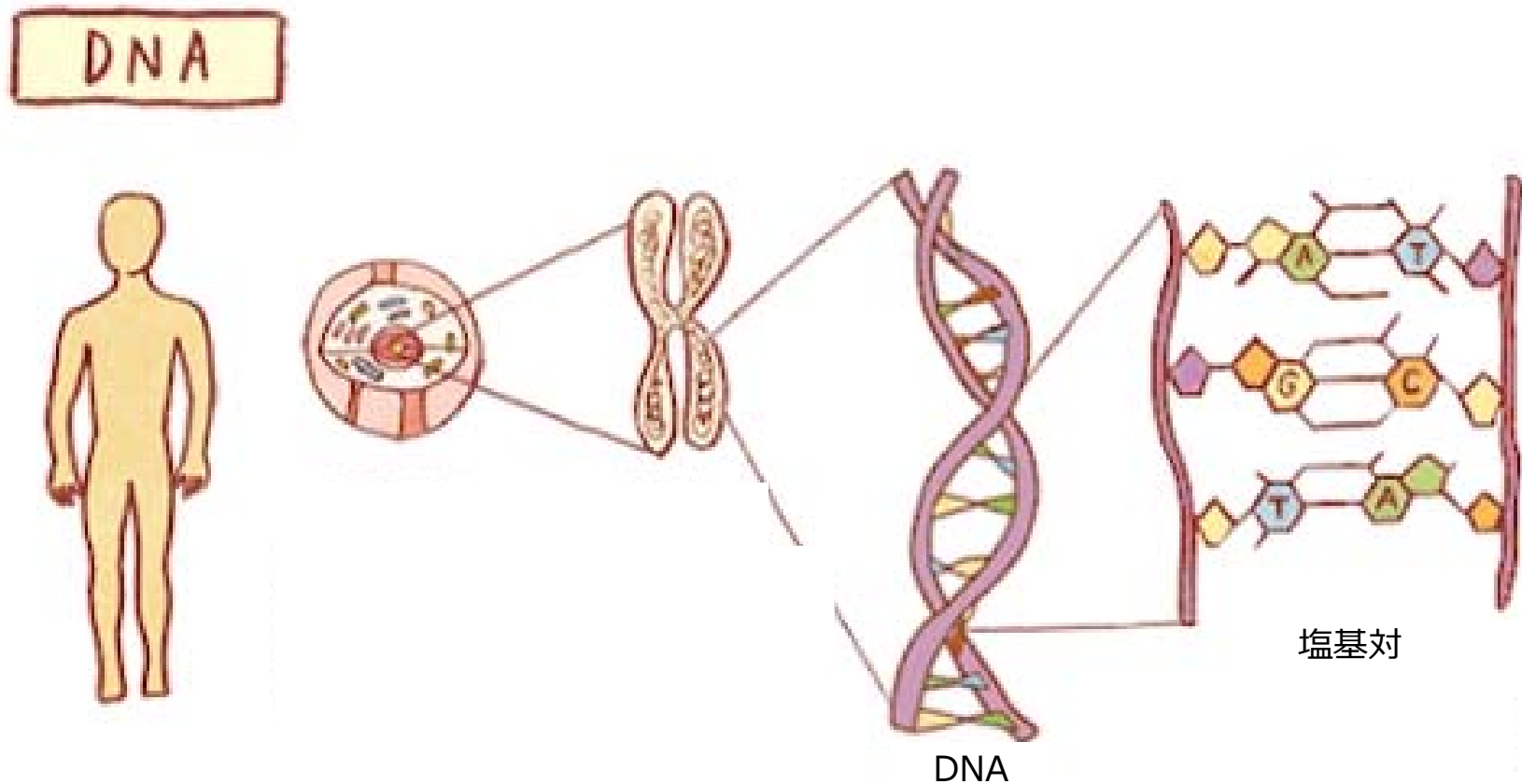
がんゲノム医療

がん診療におけるプレシジョンメディシン

がん

がんは遺伝子の異常で起きる疾患

DNAとは

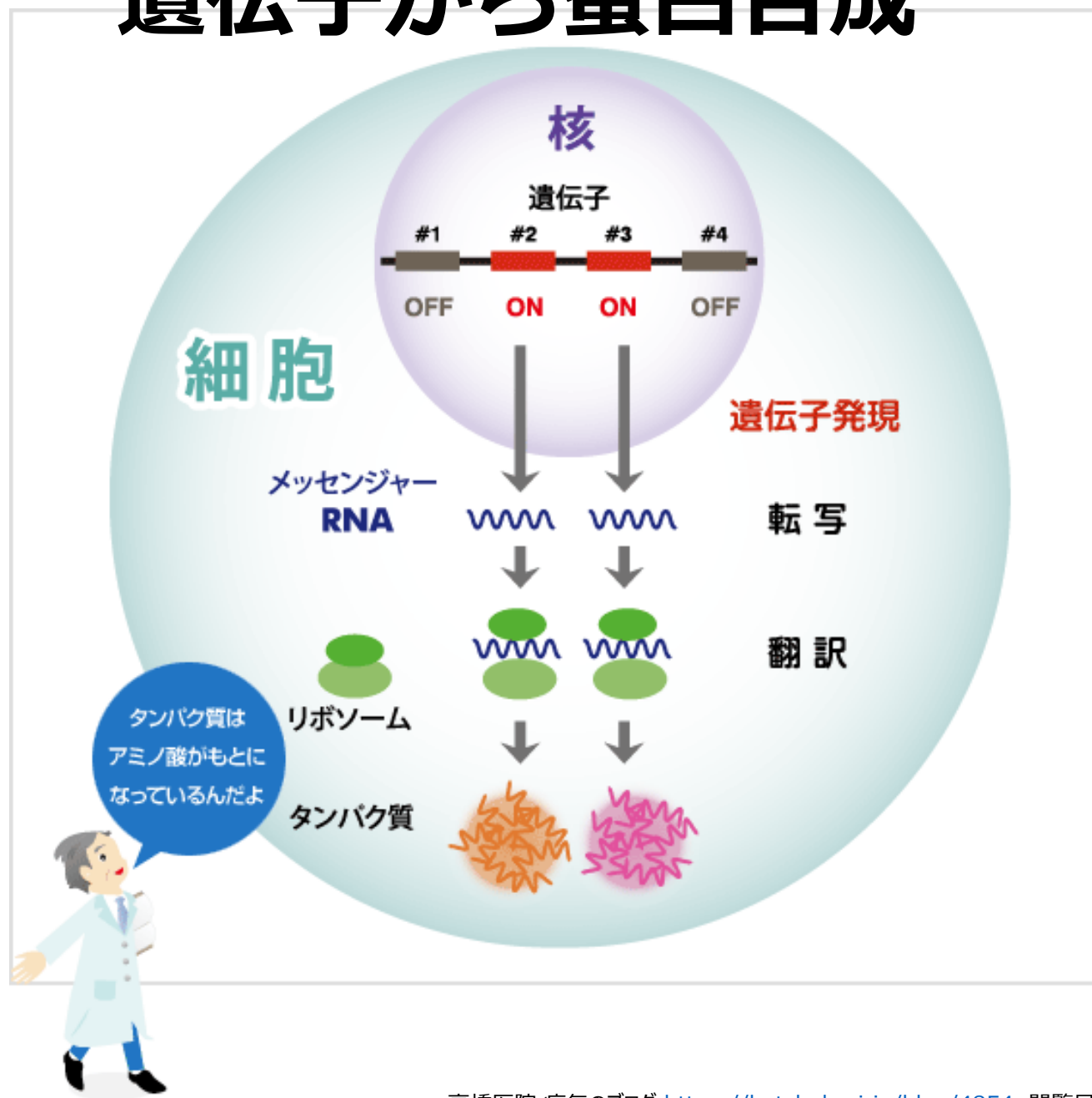


遺伝情報の発現
と伝達を担う生
体物質

ほとんどの生物において
DNAを担体とし、
その塩基配列にコードされ
る遺伝情報である。

DNAの構造と
塩基

遺伝子から蛋白合成



遺伝子の配列の異常

基準とすると

正常 5' – CTA GCC CAA TTA CAT – 3'

遺伝子の配列の異常

基準とすると

正常 5' – CTA GCC CAA TTA CAT -3'

点突然変異 5' – CTA **A**CC CAA TTA CAT -3'

遺伝子の配列の異常

基準とすると

正常 5' – CTA GCC CAA TTA CAT -3'

欠失 5' – CTA (---) CAA TTA CAT -3'

遺伝子の配列の異常

基準とすると

正常 5' – CTA GCC CAA TTA CAT -3'

挿入 5' – CTA GCC **G**CA ATT ACA T-3'

遺伝子の配列の異常

基準とすると

正常 5' – CTA GCC CAA TTA CAT -3'

増幅 5' – CTA GCC GCC CAA TTA CAT -3'

遺伝子の配列の異常

基準とすると

正常 5' – CTA GCC CAA TTA CAT -3'

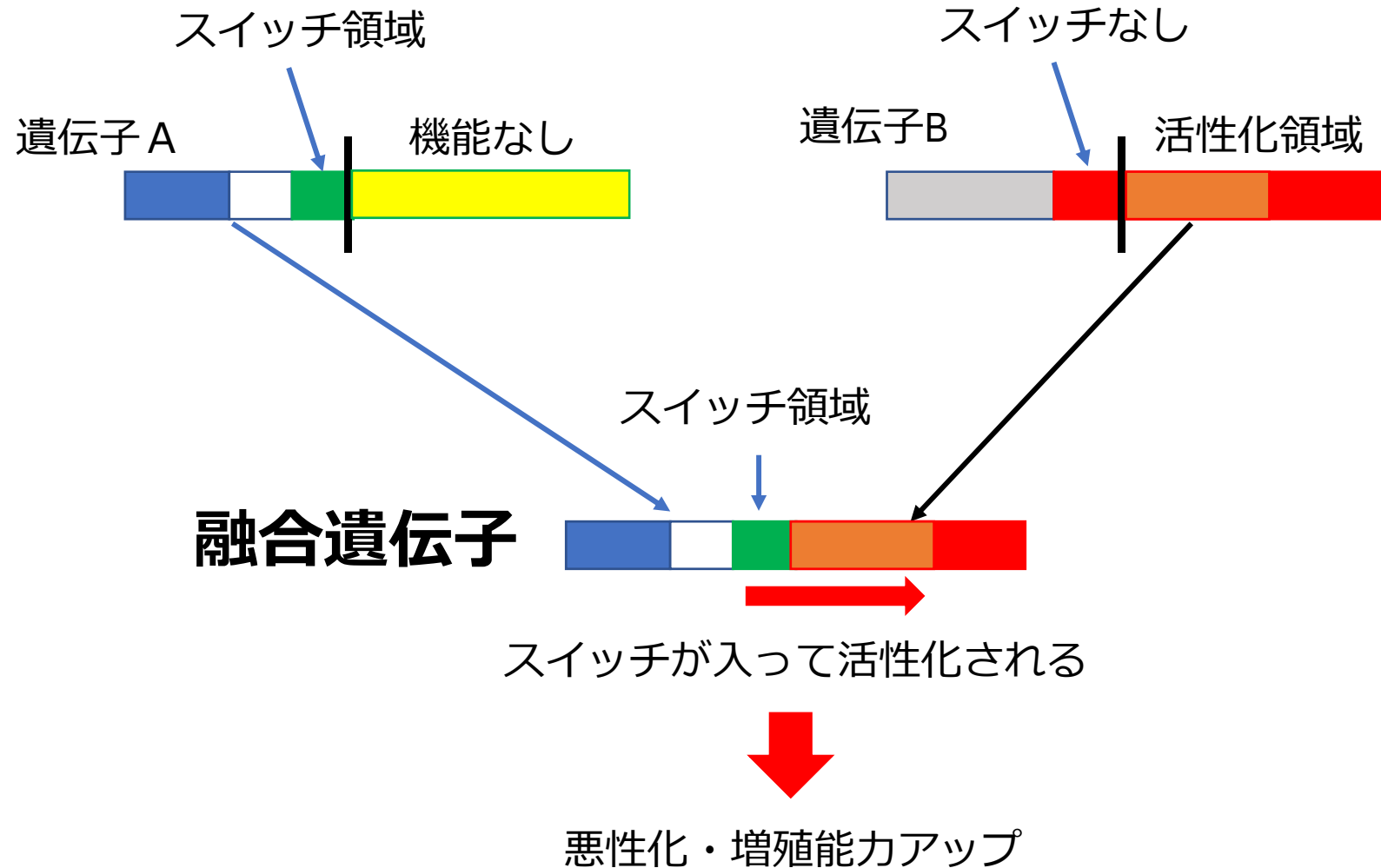
点突然変異 5' – CTA **A**CC CAA TTA CAT -3'

欠失 5' – CTA --- CAA TTA CAT -3'

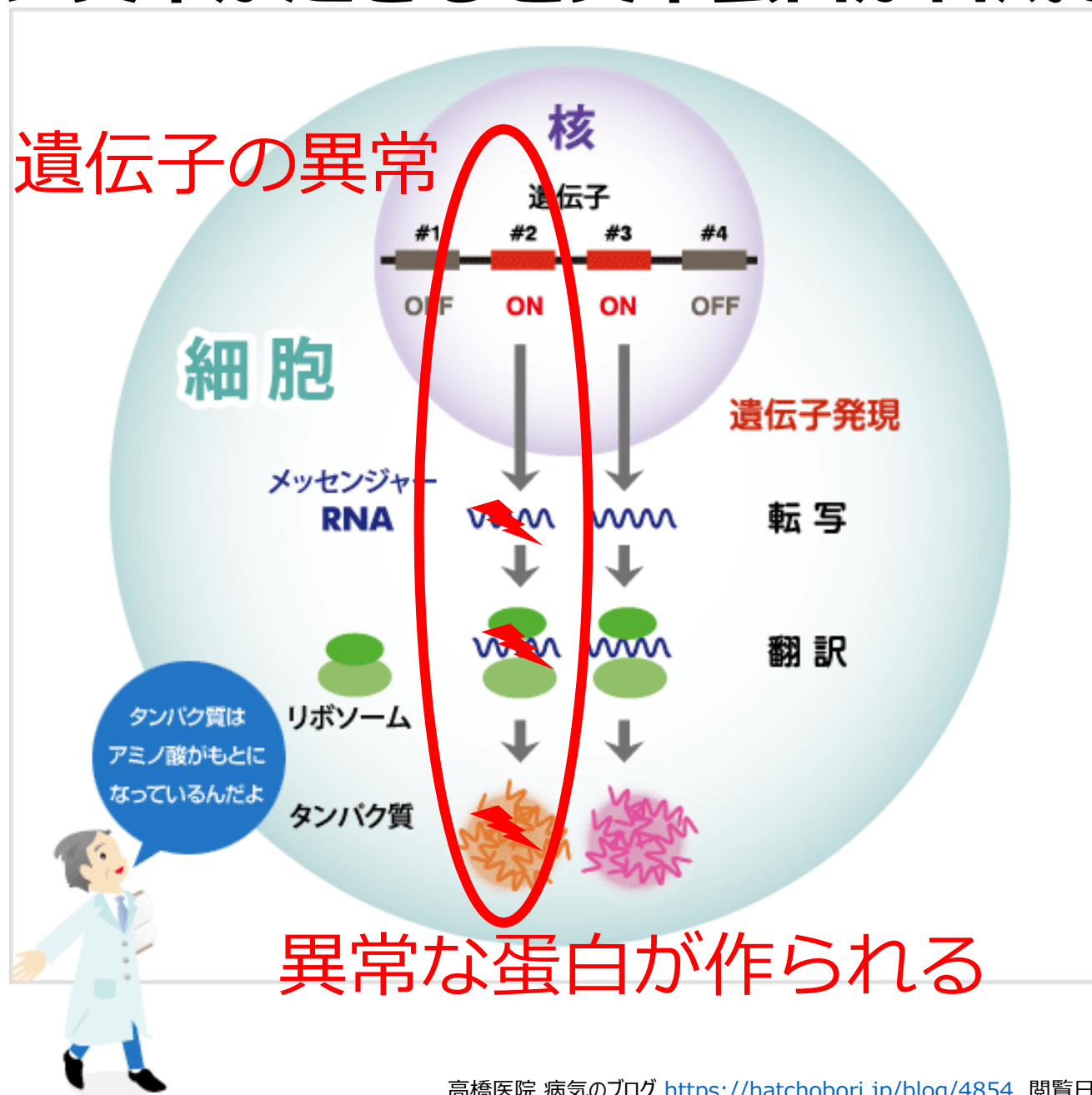
挿入 5' – CTA GCC **G**CA ATT ACA T-3'

増幅 5' – CTA **GCC GCC** CAA TTA CAT -3'

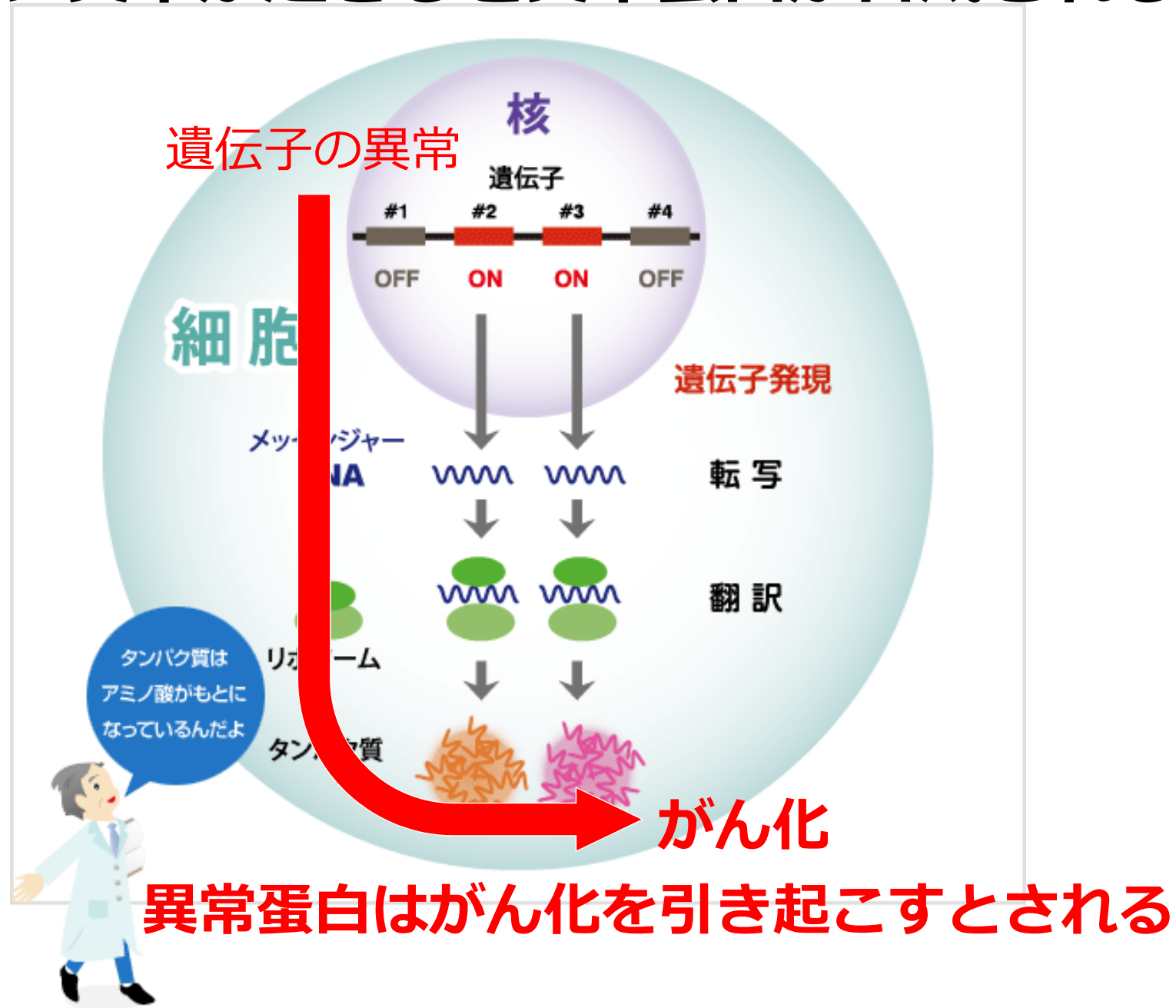
遺伝子の構造異常



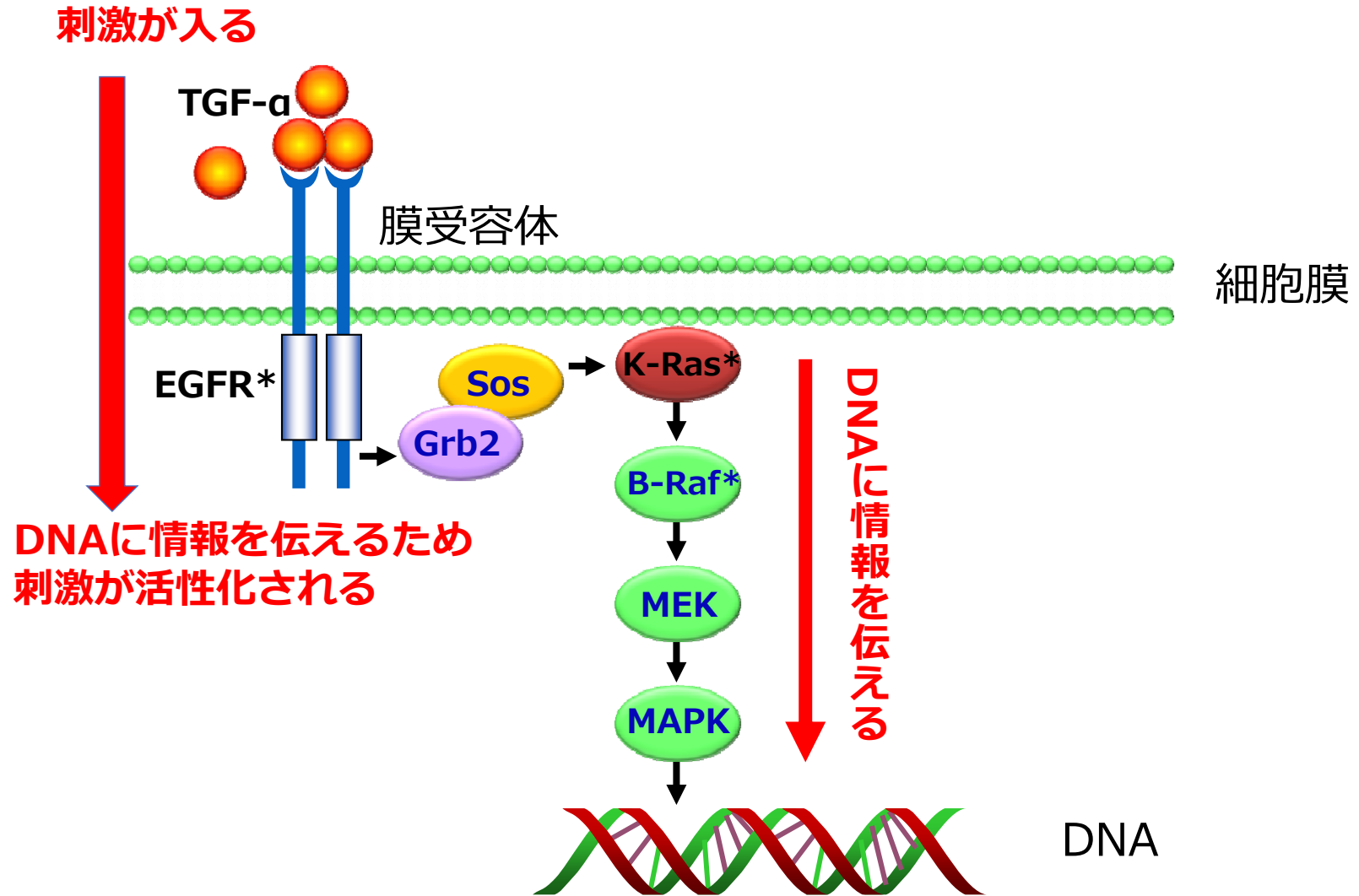
遺伝子に異常が起きると異常蛋白が合成される



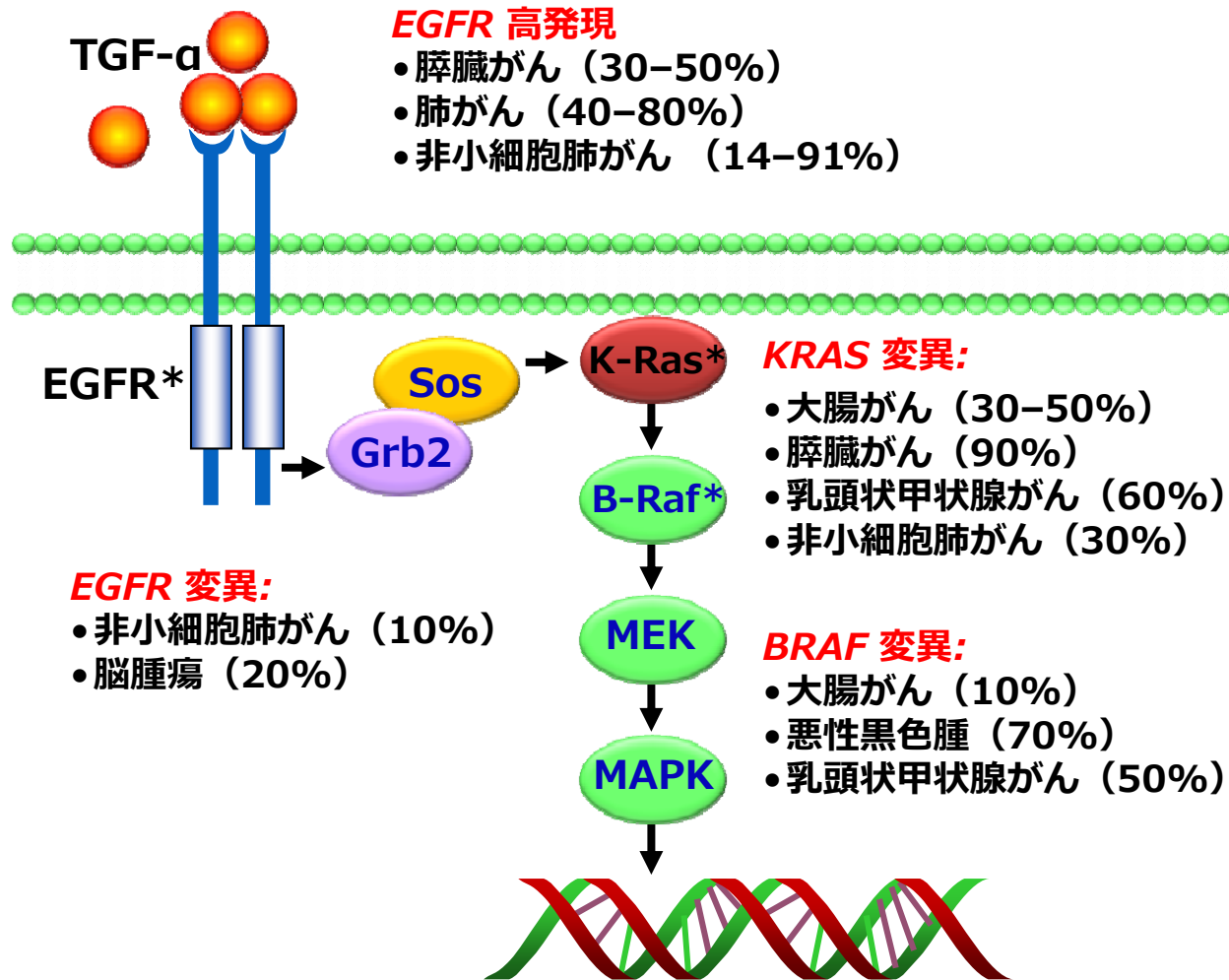
遺伝子に異常が起きると異常蛋白が合成される



例：細胞のシグナル伝達



遺伝子の異常が 細胞のシグナル伝達の異常を引き起こす = がん化



**遺伝子（ゲノム）の異常が
がんを引き起こす**



**遺伝子（ゲノム）の異常を
調べる必要がある**

個別化医療の一例

個々の患者さんのがんの
遺伝子の異常を調べて
治療法を探る

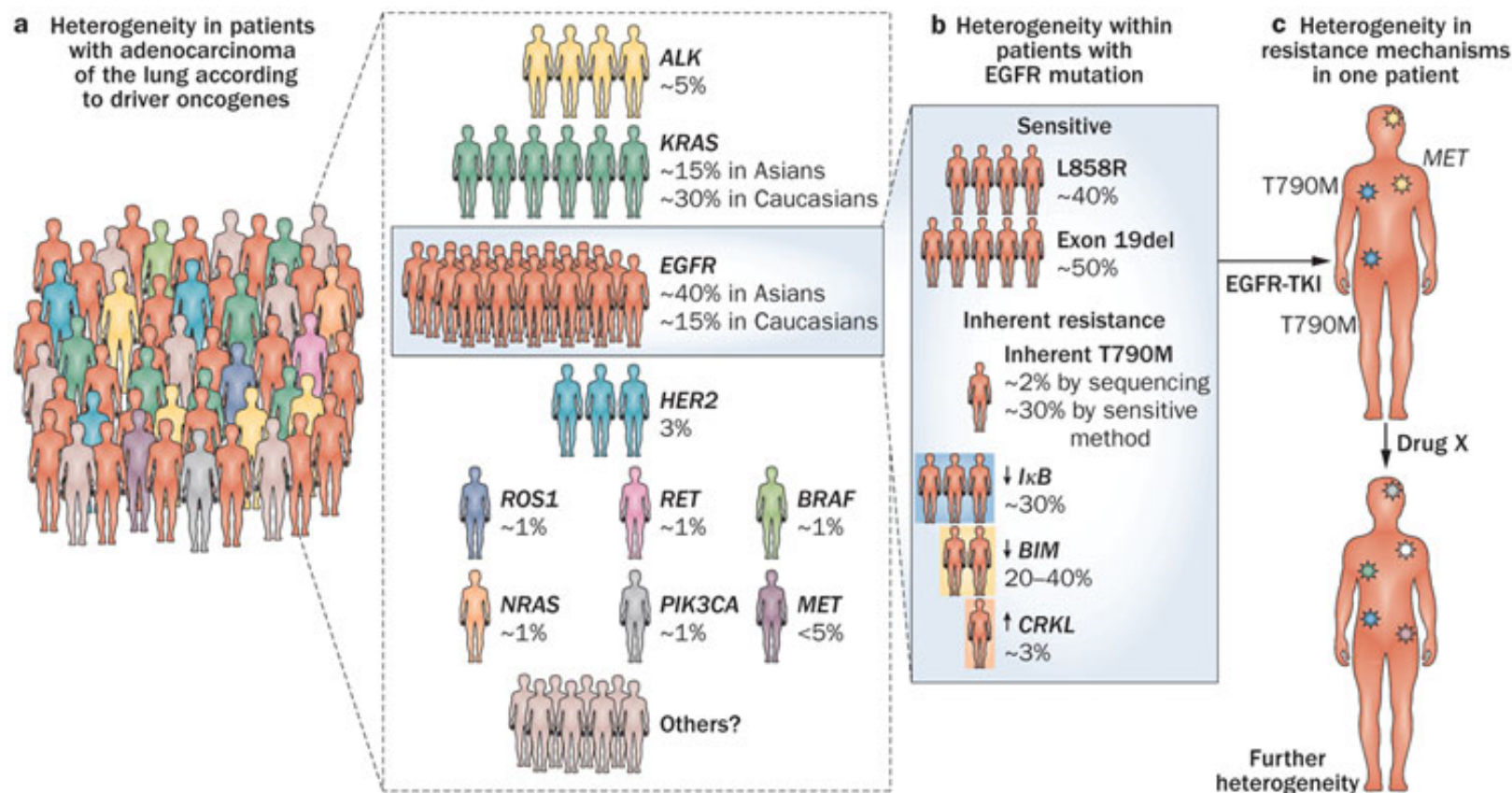
遺伝子の異常を調べる方法

これまではひとつひとつの遺伝子を調べて、異常があるかないかを確認して、それに対する薬が投与されていた。

分子標的薬治療

なぜがんの領域にゲノム医療が必要か？

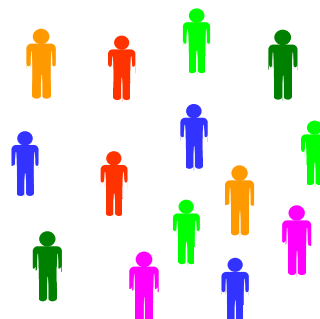
がんは遺伝子の機能に異常が生じることで発生する。たとえば、同じ肺がんでも違う遺伝子に異常が起されれば違う治療方法を選択することになる。



がん治療はすでに遺伝子検査に基づく抗がん剤治療の時代になっており
「がんゲノム医療」はさらに発展すると考えられる



従来は、同じ臓器のがんに対して
同じ薬剤で治療を行っていた

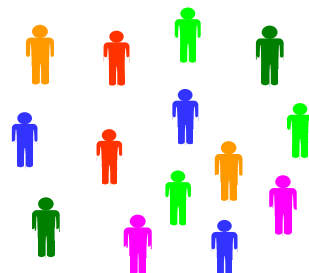


有効性は限定的
(20%程度)



これからは、同じ臓器のがんでも、遺伝子レベルで
もっとも期待できる薬剤を投与する時代になった！

遺伝子解析



遺伝子A異常



遺伝子B異常



遺伝子C異常



遺伝子D異常



遺伝子E異常

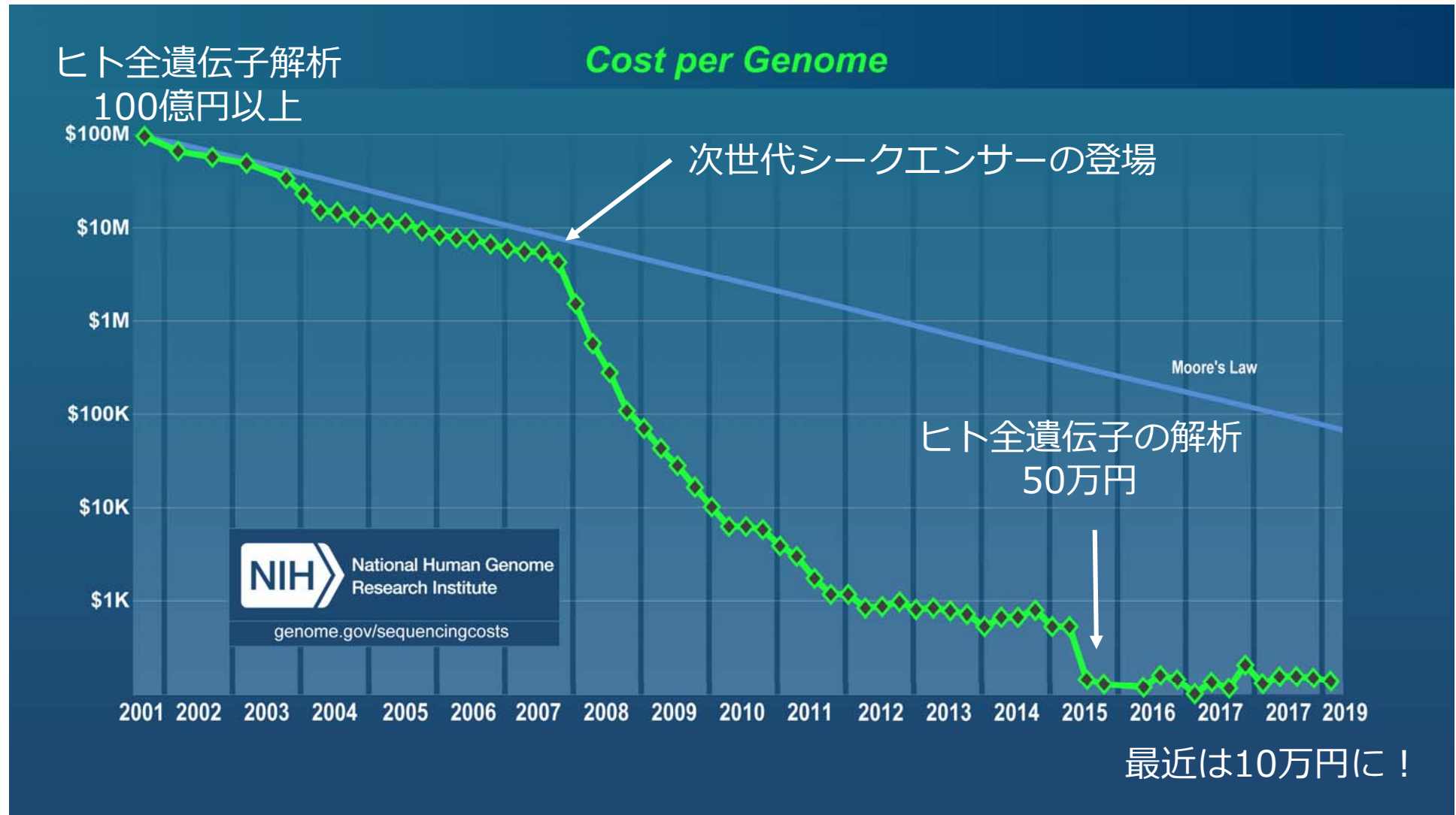


遺伝子異常なし



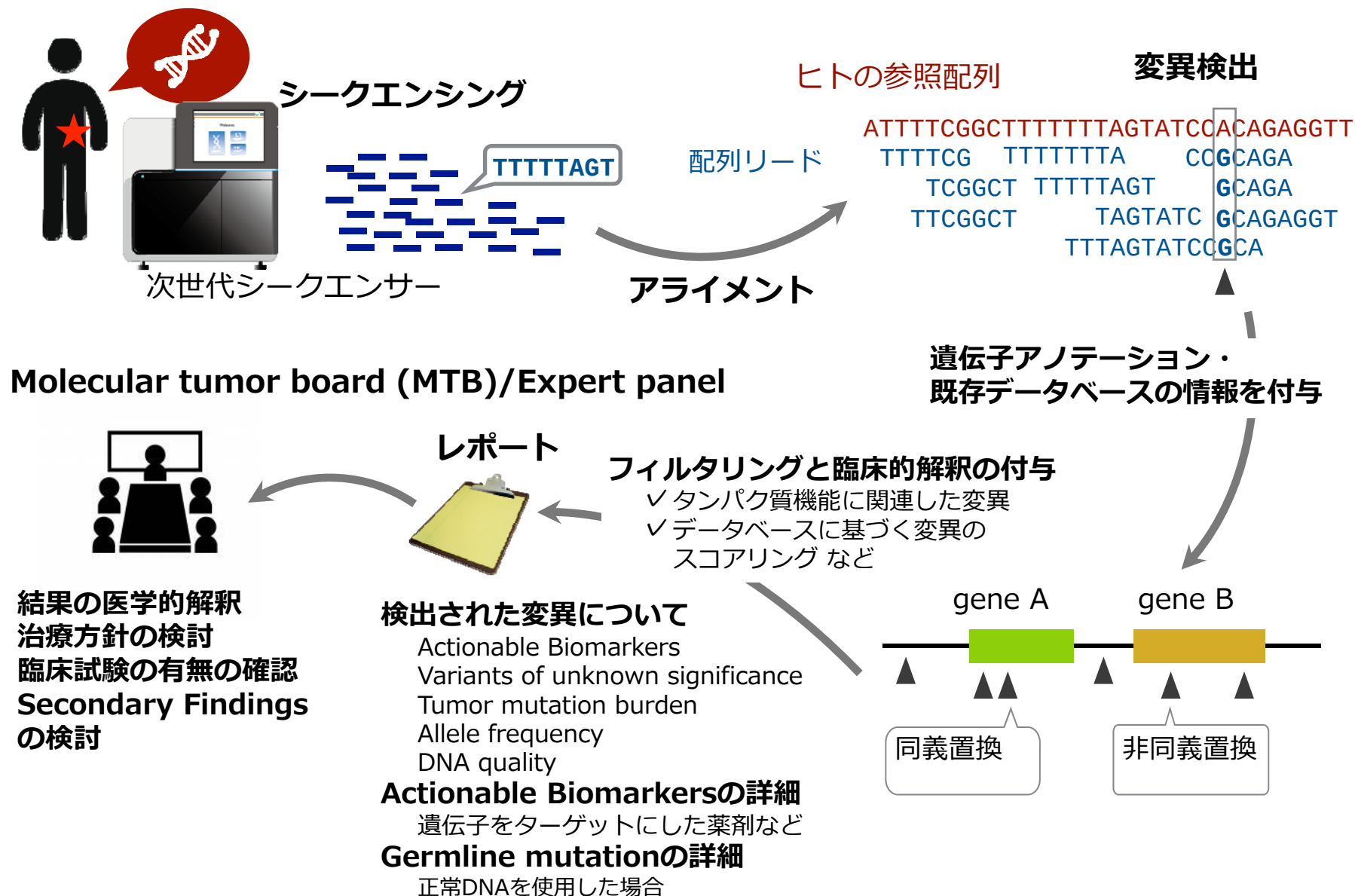
分子メカニズムに合った治療で高い有効性（50%以上）が期待できる可能性

遺伝子解析技術の進歩



次世代シーケンサーを用いたゲノム医療の流れ

【イメージ図】



**日本で薬事承認・保険償還された
NGSを用いた主な遺伝子プロファイリング検査
(2018.12.13 医療機器・対外診断薬部会審査
2019.5.30 中医協)**

OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム
(シスメックス)

FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル
(中外/ロシュ)

OncoGuide NCCオンコパネルシステム

OncoGuide NCCオンコパネルシステムは、テンプレートDNA調製試薬および解析プログラムより構成されるコンビネーション医療機器であり、固形がん患者から得られた114のがん関連遺伝子の包括的なゲノムプロファイリングに基づき、治療方針の策定の補助に資する遺伝子変異の情報を出力するために使用される。

FoundationOne 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は、固形がん患者から得られた324のがん関連遺伝子の包括的なプロファイリングに基づき、治療方針の策定および医薬品の適応判定の補助に資する遺伝子変異の情報を出力する解析プログラムである。

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルは コンパニオン診断としても使用される

遺伝子変異等	癌種	対応する治療薬
EGFRエクソン19欠失変異及び エクソン21 L858R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
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK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
BRAF V600E及びV600K変異	悪性黒色腫	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 ベムラフェニブ
ERBB2コピー数異常（HER2遺伝子増幅陽性）	乳癌	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
KRAS/NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ(遺伝子組換え) パニツムマブ(遺伝子組換え)
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ

OncoGuide NCCオンコパネルシステム

OncoGuide NCCオンコパネルは、テンプレートDNA調整試薬および解析プログラムより構成される**コンビネーション医療機器**であり、固形がん患者から得られた114のがん関連遺伝子の包括的なゲノムプロファイリングに基づき、治療方針の策定の補助に資する遺伝子変異の情報を出力するために使用される。

FoundationOne 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は、固形がん患者から得られた324のがん関連遺伝子の包括的なプロファイリングに基づき、治療方針の策定および医薬品の適応判定の補助に資する遺伝子変異の情報を出力する**解析プログラム**である。

次世代シーケンサーを用いたゲノム医療の薬事承認範囲の差

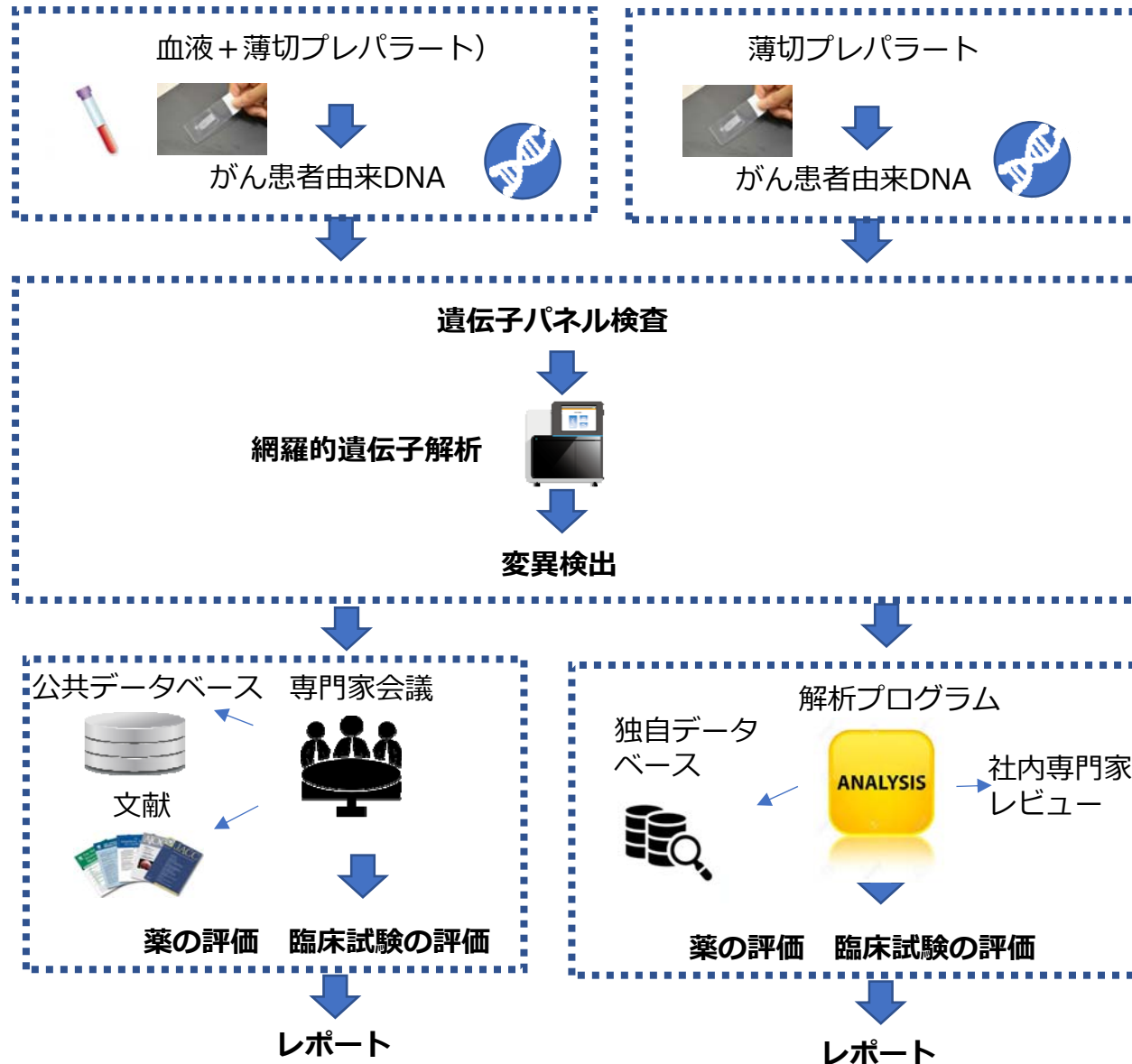
【イメージ図】

OncoGuide NCCオンコパネル

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル

OncoGuide NCCオンコパネル
システムの薬事承認範囲

FoundationOne CDx がんゲノム
プロファイルの薬事承認範囲



C-CAT調査結果（例）

作成中

C-CAT調査結果



1 基本項目

1-1 患者

登録ID	xxxxxx	匿名化患者ID	ABC123456	検査ID	123456789
年齢	65	性別	男性	がん種	Breast Cancer

1-2 医療機関

連携病院	テスト大学病院	拠点病院	テスト病院	中核拠点病院	テスト病院
------	---------	------	-------	--------	-------

1-3 検査

検体採取日	2016/2/1	腫瘍細胞割合	70%	組織名	肺
パネル名	NCC oncopanel	測定日	2018/4/5		

2 検査結果

概要

▲ 薬剤への到達性の指標をご参照ください。

検出変異数	国内承認薬	国内臨床試験中	国内適用外承認	海外臨床試験中	FDA承認薬
体細胞変異: 9 生殖細胞系列変異: 3	5	2	2	2	7

塩基置換、挿入、欠失(DNA)

No.	マーカー	変化	アレル頻度	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	QCI
1	EGFR	p.L858R	0.268 (553/1918)	Predictive	Sensitive	A	Geftinib	国内承認 FDA承認	Tier 1A Pathogenic
				Predictive	Sensitive	A	Erlotinib	国内承認 FDA承認	
				Predictive	Sensitive	A	Afatinib	国内承認 FDA承認	
				Predictive	Sensitive	A	Osmertinib	国内承認 FDA承認	
				Predictive	Sensitive	A	Dacomitinib	FDA承認	
				Oncogenicity	Likely Oncogenic	F			
2	MSH2	p.S900*	0.530 (1459/2752)	Predisposing Oncogenicity	Pathogenic Likely Oncogenic	F			Tier 1A Pathogenic
3	FGFR3	N718S	0.474 (832/1754)						
4	STK11	F354L	0.502 (722/1437)						
5	APC	D900V	0.500 (150/300)						
6	BRCA1	Y856H	0.47 (94/200)						

作成中

遺伝子再構成(DNA)、構造異型(DNA)

No.	マーカー	変異種類	サイト/バンド	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 ステータス	QCI
7	CCDC6 -RET	Rearrange ment	chr10:61,65 7,343 chr10:43,61 1,194	Predictive	Sensitive	C	Vandetanib	国内適用外	Tier 1A Patho genic
				Predictive	Sensitive	C	Lenvatinib	国内適用外	
				Predictive	Sensitive	D	Nintedanib		
				Oncogenicity	Oncogenic	F			

コピー数変化 (T/N実施検査のみ)

No.	マーカー	コピー数 変化	サイト/バンド	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 ステータス	QCI
8	MYC	19.5	chr8:127,73 6,069-127,7 41,434	Oncogenicity	Oncogenic	F			

融合遺伝子(RNA)やエクソスキッピング(RNA)

No.	マーカー	融合遺伝子	サイト/バンド	リード数	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 ステータス	QCI
9	MYB	MYB-NFIB (15/16 - 11/12)	6q23.3-9q23	540 (98.5%)	Predisposing	Patho genic	F			

Tumor Mutational Burden (T/N実施検査のみ)

Tumor Mutational Burden
6 (Mut/Mb)

生殖細胞系列変異 (T/N実施検査のみ)

▲ 非がん部組織由来のDNA解析結果を表示しております。

No.	マーカー	変化	アレル頻度	エビデンス タイプ	臨床的意義 ClinVar ID	エビデンス レベル	薬剤	薬剤 ステータス	QCI
1	PTEN	C136Y	0.500 (150/300)	Predisposing	Pathogenic RCV000169797.1				Patho genic
2	BRCA1	Y856H	0.47 (94/200)	Predisposing	Likely benign RCV000148383.1				Benign
3	BRCA1	E1559K	-	Predisposing	Pathogenic				Tier 1A Patho genic
				Predictive	Sensitive	A	Olaparib	国内承認 FDA承認	
				Predictive	Sensitive	D	Rucaparib	国内試験中 FDA承認	
				Predictive	Sensitive	B	Talazoparib	国内試験中 FDA承認	
							Niraparib	FDA承認	

3 候補となる臨床試験一覧

※下記の治験・臨床試験については、詳細な適格基準・除外基準に合致しているか否か、患者登録受付中であるか否か、「実施機関（連絡先）」への確認が必要となります。

Rucaparibを用いた国内臨床試験

臨床試験DB	試験ID	試験名称	Phase	対象マーカー	データ更新日	実施機関（連絡先）
Clinicaltrials	NCT034 99444	A Study of Rucaparib in Japanese Patients With a Previouslytreated Solid Tumor	P2	BRCA1 E1559K	2018/4/5	ClovisOncology (clovisclinicaltrials@emergingmed.com)

出典: 2019年2月25日がんゲノム医療中核拠点病院説明会資料

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルの特徴



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、コピー数異常、再編成



コンパニオン診断



MSI*2（マイクロサテライト不安定性）判定・TMB*3（遺伝子変異量）スコアを算出

*2：Microsatellite Instability *3：Tumor Mutational Burden



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



実績あるFMIで検査・解析

F1CDxの解析結果レポート

APPROVED THERAPEUTIC OPTION IN JAPAN

The screenshot shows a FoundationOne CDx report for a patient named Jane Sample with Lung adenocarcinoma. The report includes sections for CDx Associated Findings, Tumor Mutational Burden, and a table of genomic findings. The CDx Associated Findings section highlights EGFR L858R and TP53 R273H. The Tumor Mutational Burden section shows a Tumor Mutational Burden of 11 Mut/Mb. The table of genomic findings lists various genomic alterations, including EGFR L858R, TP53 R273H, and KRAS G12S.

①コンパニオン診断
に関わる遺伝子変異
等の検出結果と各変
異に対応する治療薬

診断及び各遺伝子変異等に対応する
治療薬の該当がん種への適応の判定補助
(コンパニオン診断)に用いてください。

②コンパニオン診断
に関わらない遺伝子
変異等及びバイオマ
ーカの検出結果

コンパニオン診断機能を持たない遺伝子
変異等及びバイオマーカの検出結果が
記載されています。診断及び治療方針決
定の補助に用いてください。

*：変異データファイルの確認、解析結果レポートのダウンロード及び印刷は中外 FMIポータルサイト上で行うことができます。
また、衛生検査所より印刷した解析結果レポートが医療機関まで届きます。なお、内容はポータルサイト上の解析結果レポートと同様です。

<解析結果レポートご確認の際にご注意いただきたいこと>

- ・解析結果レポートの確認においては、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルの最新の添付文書をご確認ください。
- ・「APPROVED THERAPEUTIC OPTION IN JAPAN」は、本邦におけるFoundationOne CDx がんゲノムプロファイルの初回承認時点の承認薬情報に基づいて作成されています。治療薬決定にあたっては薬剤の最新の添付文書をご確認ください。

APPROVED THERAPEUTIC OPTION IN JAPANでは、コンパニオン診断に関わる遺伝子変異等の検出結果と各変異に対応する治療薬、及びそれ以外の遺伝子変異等とMSI・TMB（バイオマーカー）の検出結果が記載されています。

出典：中外製薬ウェブサイト（2019年6月28日閲覧）

<https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/f1t/cdx/report-fullmock/doc/F1CDx-Report-Fullmock.pdf>

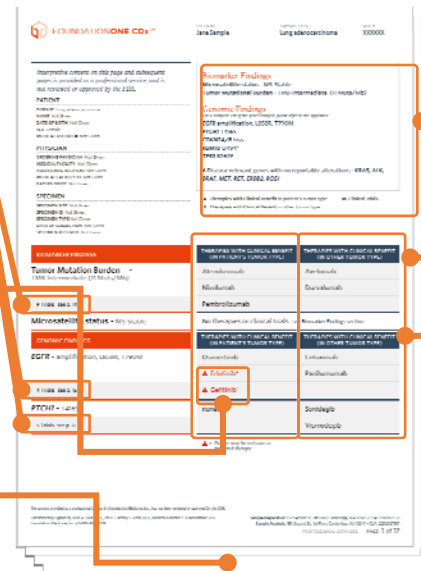
F1CDxの解析結果レポート

PROFESSIONAL SERVICES

④ 検出された各遺伝子変異等及びバイオマーカーに対する進行中の臨床試験の情報

⑤ 検出された各遺伝子変異等に対し、当該がん種で適応を持つが、耐性等の理由で効果が期待できない治療薬

検出された遺伝子変異等及びバイオマーカー、効果が期待できる治療薬及び臨床試験に関して解説するページが続きます。付録に、意義不明の変異（VUS：Variant of Unknown Significance）及びFoundationOne® CDx ががんゲノムプロファイルに関する説明が記載されます。



① 遺伝子変異及びバイオマーカーの検出結果

② 検出された各遺伝子変異等及びバイオマーカーに対し、当該がん種に適応のある治療薬

③ 検出された各遺伝子変異等及びバイオマーカーに対し、当該がん種以外に適応のある治療薬

*：変異データファイルの確認、解析結果レポートのダウンロード及び印刷は中外FMIポータルサイト上で行うことができます。また、衛生検査所より印刷した解析結果レポートが医療機関まで届きます。なお、内容はポータルサイト上の解析結果レポートと同様です。

<解析結果レポートご確認の際にご注意いただきたいこと>

- ・解析結果レポート確認においては、FoundationOne CDx ががんゲノムプロファイルの最新の添付文書をご確認ください。
- ・「PROFESSIONAL SERVICES」については、厚生労働省から承認を受けたものではありません。

PROFESSIONAL SERVICESでは、遺伝子変異等とMSI・TMB（バイオマーカー）の検出結果、臨床的有効性が期待できる治療薬、臨床試験情報、及び耐性等の情報が記載されています。

出典：中外製薬ウェブサイト（2019年6月28日閲覧）

<https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/f1t/cdx/report-fullmock/doc/F1CDx-Report-Fullmock.pdf>

わが国におけるがんゲノム医療

がんゲノム医療中核拠点病院(案)等の 指定要件(案)

厚生労働省健康局
がん・疾病対策課

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書（抜粋）

＜ がんゲノム医療の実施に必要な要件 ＞

- 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専門家集団を有している
（一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む）
- 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」に登録する
- ⑥ 手術検体等生体試料を新鮮凍結保存可能な体制を有している
- ⑦ 先進医療、医師主導治験、国際共同治験も含めた臨床試験・治験等の実施について適切な体制を備えており、一定の実績を有している
- 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

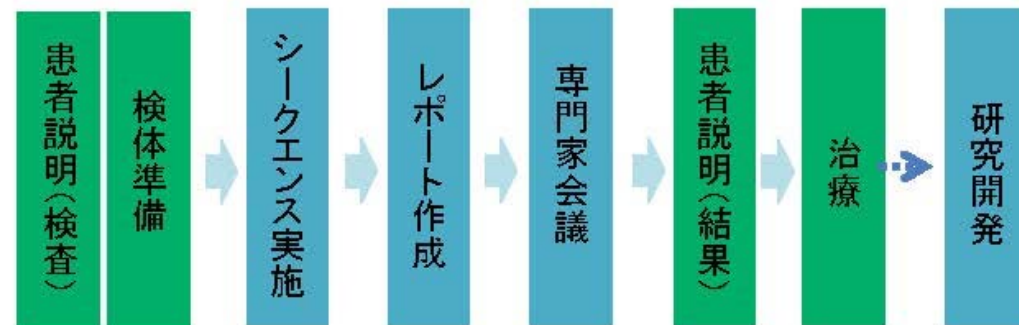
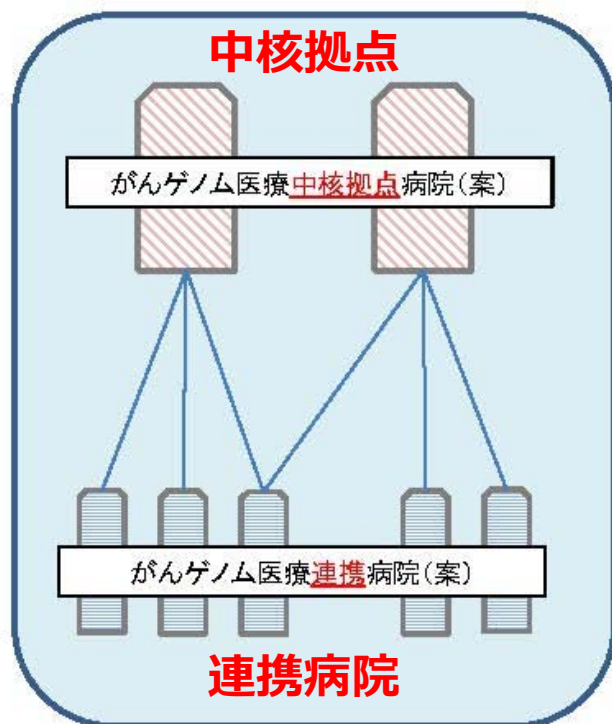
「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定に関する検討会」（平成30年2月14日）

本日の検討会で選定された医療機関は以下の通り。
 尚、「がんゲノム医療中核拠点病院」は選定結果を踏まえ、
 後日、厚生労働大臣が指定する。

No.	所在都道府県	医療機関名
1	北海道	北海道大学病院
2	宮城	東北大学病院
3	千葉	国立がん研究センター東病院
4	東京	慶應義塾大学病院
5	東京	東京大学医学部附属病院
6	東京	国立がん研究センター中央病院
7	愛知	名古屋大学医学部附属病院
8	京都	京都大学医学部附属病院
9	大阪	大阪大学医学部附属病院
10	岡山	岡山大学病院
11	福岡	九州大学病院

がんゲノム医療の提供体制のイメージと 求められる機能(案)

第2回がんゲノム医療中核拠点病院(仮称)等の指定要件に関するサブワーキンググループ (H29.9.11)資料4



	患者説明 検体準備	シークエ ンス実施	レポート 作成	専門家 会議	患者 説明	治療	研究 開発
中核 拠点	必須	必須 (外注可)	必須		必須	必須 (※1)	必須
連携	必須	・中核拠点に依頼 ・中核拠点の会議等に参加			必須	必須 (※2)	協力

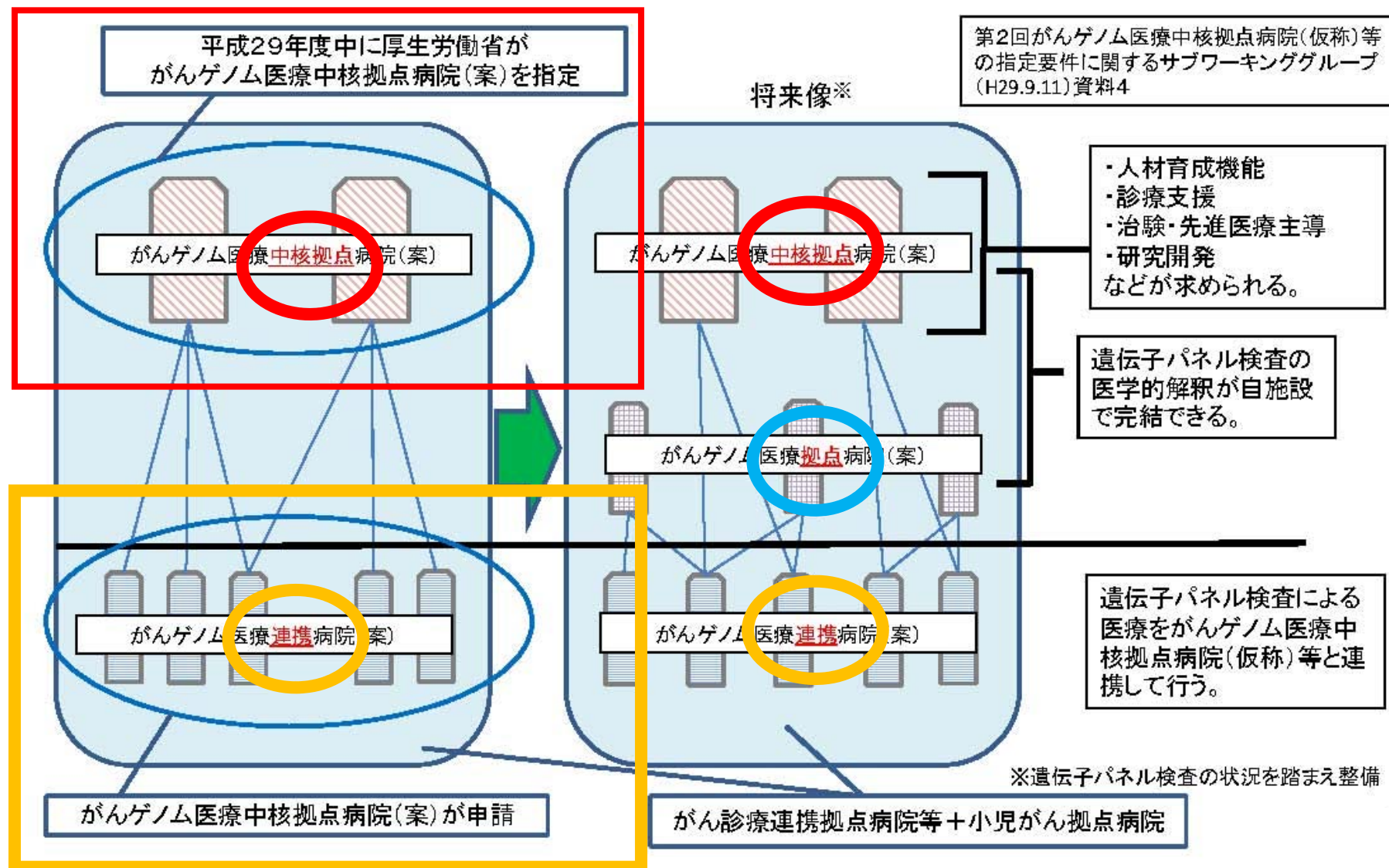
※1 がんゲノム医療中核拠点病院(案)においては、未承認薬や適応外薬へのアクセスを確保するために、治験(医師主導含む)や先進医療を主導的に実施できる体制が必要ではないか。

※2 がんゲノム医療連携病院(案)においては、上記の治験や先進医療に参加できる体制が必要ではないか。

各中核拠点病院の連携病院数の推移

がんゲノム医療中核拠点病院	2018年4月	2018年10月	2019年4月
北海道大学病院	2	4	4
東北大学病院	6	8	8
国立がん研究センター東病院	6	8	9
慶應大学病院	24	35	36
国立がん研究センター中央病院	9	20	23
東京大学医学部附属病院	14	16	19
名古屋大学医学部附属病院	14	18	21
京都大学医学部附属病院	20	23	28
大阪大学医学部附属病院	8	13	15
岡山大学病院	16	21	29
九州大学病院	13	16	19
連携病院数 ※複数の中核拠点病院と連携している施設がある。	100	135	156

がんゲノム医療の提供体制の将来像(案)



「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ」

開催要綱

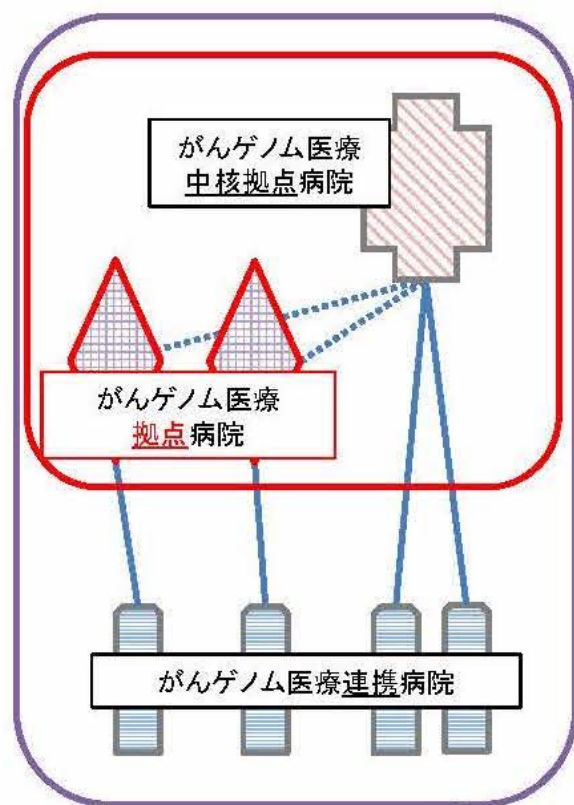
1. 趣旨

政府としては、平成 30 年（2018）3 月に閣議決定された第 3 期がん対策推進基本計画に基づき、ゲノム医療を必要とするがん患者が、全国どこにいても、がんゲノム医療を受けられる体制整備を進めてきた。

平成 29（2017）年 12 月に「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針（平成 29 年 12 月 25 日健発 1225 第 3 号厚生労働省健康局長通知の別添）」を発出し、平成 30（2018）年 2 月に、がんゲノム医療を牽引する高度な機能を有する医療機関として「がんゲノム医療中核拠点病院（以下、中核拠点病院）」を全国に 11 箇所指定し、中核拠点病院と連携して、がんゲノム医療を提供する「がんゲノム医療連携病院」を平成 31（2019）年 4 月までに 156 箇所公表してきた。

今般、がんゲノム医療提供体制をさらに充実させるため、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」を見直すとともに、自施設でがんゲノム医療を完結できる医療機関として「がんゲノム医療拠点病院」の指定要件を策定するため、本ワーキンググループを設置し、検討結果を「がん診療提供体制のあり方に関する検討会」に報告することとする。

今後のがんゲノム医療中核拠点病院等の機能(案)



	患者説明（検査）	検体準備	シーケンス実施	エキスパートパネル	レポート作成	患者説明（結果）	治療	研究開発	先進医療・治験	人材育成
	患者説明 検体準備	シーケ ンス実施	専門 家 会 議	レポー ト作成	患者 説明	治療	研究 開発	人材 育成		
中核 拠点	必須	外注可	必須	必須	必須	必須	必須	必須		
拠点 （案）	必須	外注可	必須	必須	必須	必須	連携	連携		
連携	必須	外注可	中核拠点あるい は拠点病院の会 議等に参加	必須	必須	必須	連携	連携		

がんゲノム中核拠点病院が、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又は拠点病院は、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。

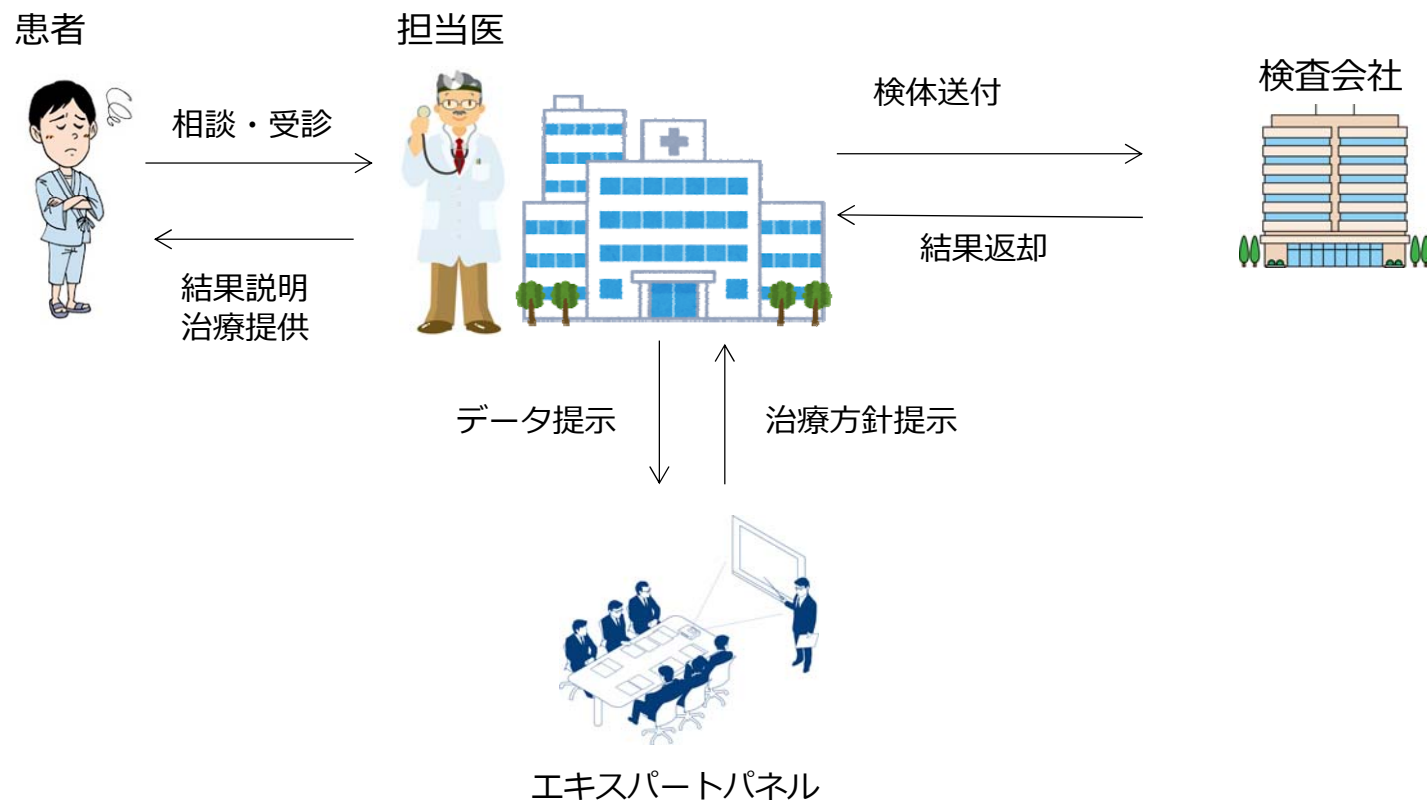
以後、がんゲノム医療中核拠点病院又は拠点病院からがんゲノム医療連携病院の追加を、1年ごとを目処として厚生労働大臣に申請する。

第1回がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ 資料3

<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000505968.pdf> 閲覧日：2019/06/28

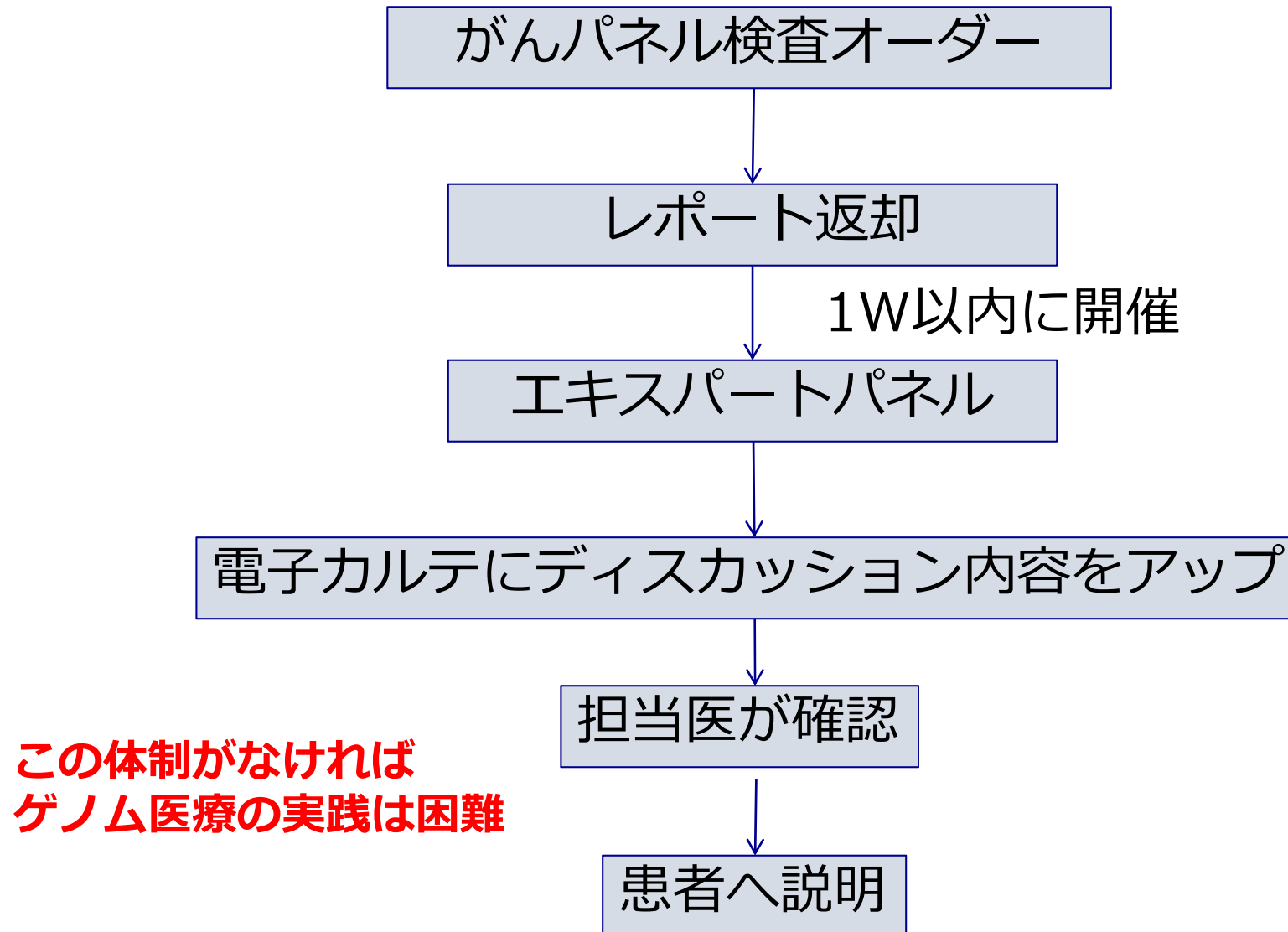
将来のあるべき姿

医療として一つの病院で完結すべき



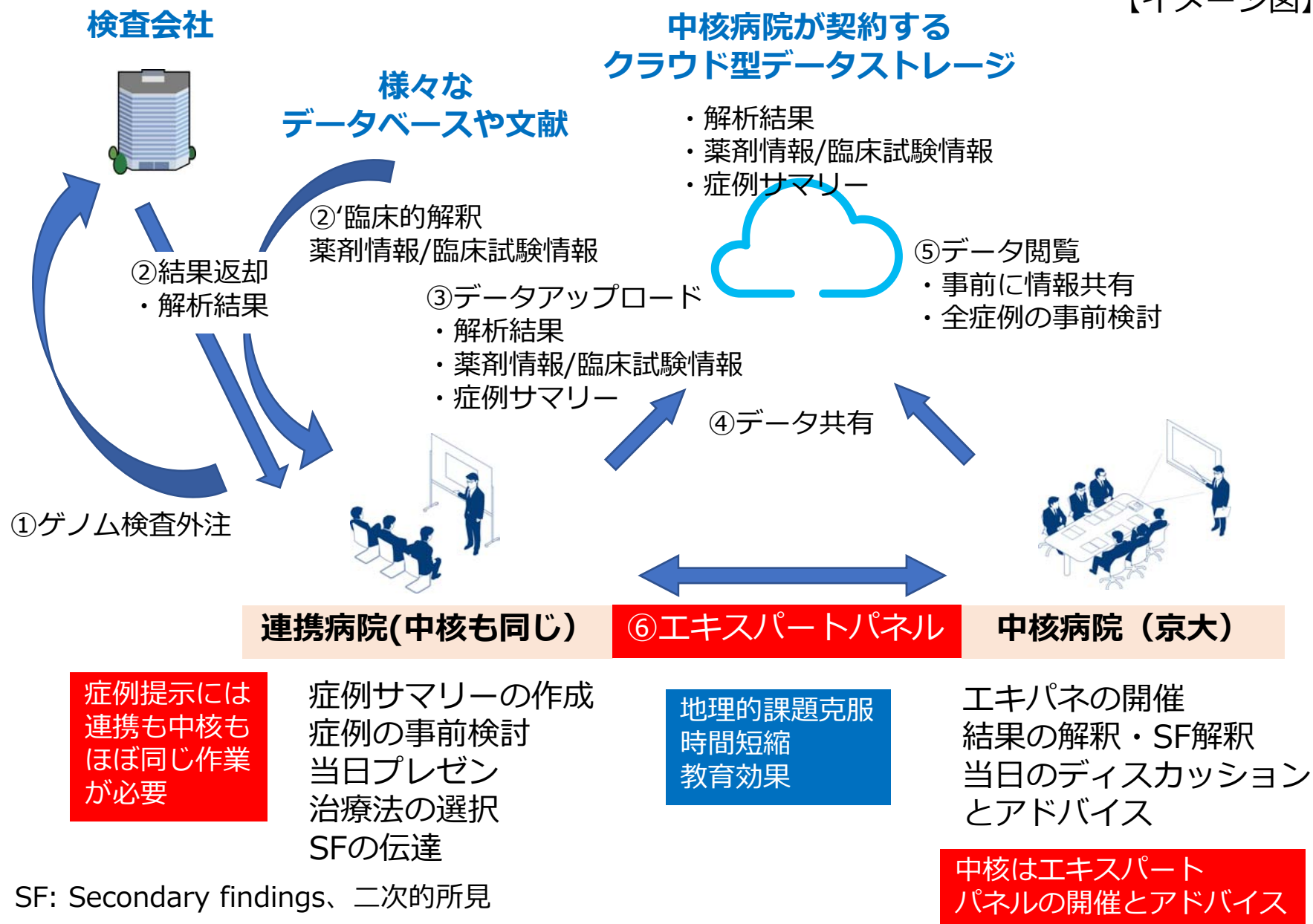
エキスパートパネルの開催

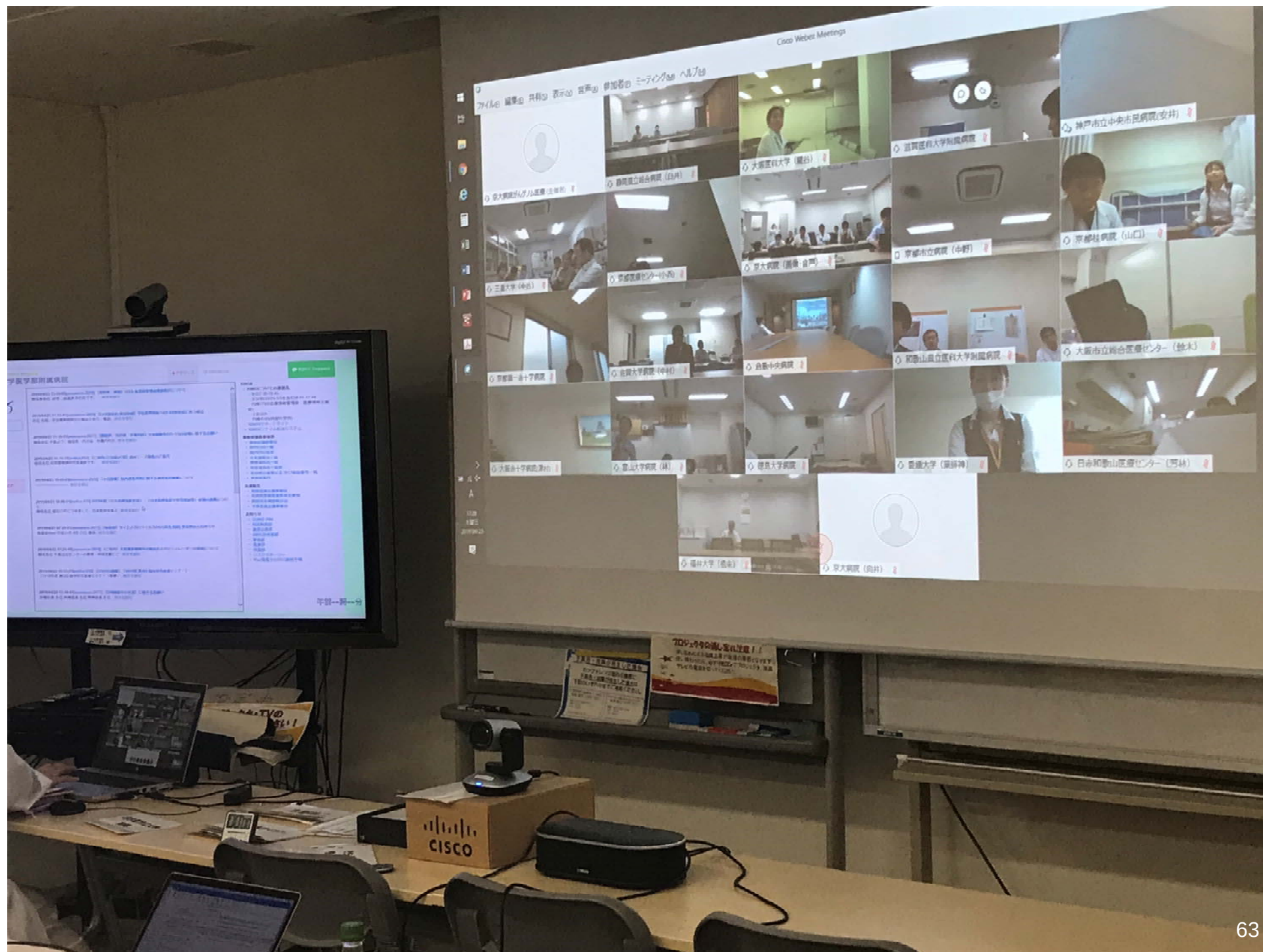
担当医へのレポート返却および患者への説明の流れ



Webシステムを使用したエキスパートパネルの実例

【イメージ図】







エキスパートパネルの体制・実績

○構成メンバー

専門分野	専門分野
腫瘍内科（内科系診療科）＊	認定遺伝カウンセラー＊
腫瘍外科（外科系診療科）	バイオインフォマティシャン（NGS解析担当）＊
病理＊	バイオバンクスタッフ
放射線治療科	ゲノム医療担当スタッフ
臨床遺伝専門医＊	CRC
看護師	基礎医学系大学院生
薬剤師	遺伝カウンセラー大学院生
臨床検査技師	そのほか、希望者は自由に参加可能

エキスパートパネル参加者は、守秘に関する誓約書にサイン、毎回出欠確認

○開催日時

毎週火曜 午後5時半～ @京大病院がんセンター1F共通カンファ室

○開催様式

WebExによるWeb会議：連携施設参加（提示症例がなくても参加可能）

エキスパートパネル開催までの手順

	金曜	土曜	日曜	月曜	火曜
中核病院	・連携病院のレポート確認 ・連携病院の取りまとめ医師およびWeb会議担当者へエキスパートパネル開催通知 ・中核病院も院内に開催通知 ・検討症例の有無の報告（朝9時まで）	文献的考察 SF検討 症例サマリー作成		・症例サマリーを配信（事前検討用）	・Web会議招待状の配信 ・Web会議接続準備（15時～） ・Web会議開催準備（17時～） ・Webでのエキスパートパネル開催（17時半～19時頃）
連携病院	・検討症例の有無の報告（朝9時まで） ・BOX内に当該症例の解析レポートのアップロード			・朝までにプレゼン用サマリーをBOXへアップロード	・Web会議接続確認（15時～） ・Web会議開催準備（17時～） ・Webでのエキスパートパネル参加

課題

- ①Web会議担当者の負担
- ②サマリーの準備の負担
- ③検討できる症例数の限度（7-8例が限界）

Webシステムでの エキスパートパネル用サマリーの標準化

症例の概要

年齢 性別 臨床診断 病理組織学的診断 家族歴 既往歴 現病歴 代表画像など

シーケンス結果

Positive biomarker VUS* アリル頻度 Tumor mutation burden (TMB)
二次的所見の有無など

Positive biomarker に対する薬剤及び治験情報

二次的所見に対する解釈

結果の要約

文献的考察

Positive biomarker に対する薬剤及び治験に関するエビデンスなど

* 容量の問題で、PPT15枚以内、5MB以下

がんゲノム医療の実際

京大病院における
がんゲノム検査（自由診療）
OncoPrimeの経験から

京大病院の経験

対象とする患者

- 原発不明がん
- 希少がん
- 標準治療不応の再発進行がん

OncoPrimeにおける解析対象遺伝子リスト

■ 遺伝子変異 (SNV、Insertion、Deletion) (210遺伝子の全Exon) ■ 転座 (17遺伝子)

すでにFDAに承認されている薬剤がある遺伝子

ABL	BLM	CRLF2	ESR1	H3F3A	MAP3K1	NFE2L2	PIK3R2	SETD2	TP53
ABL2	BRAF	CSF1R	EZH2	HNF1A	MAPK1	NOTCH1	PIK3R5	SF3B1	TP63
ACVR1B	BRCA1	CTNNA1	FAM123B	HRAS	MDM2	NOTCH2	PMS1	SMAD2	TP73
AKT1	BRCA2	CTNNB1	FANCA	IDH1	MDM4	NOTCH3	PMS2	SMAD3	TPMT
AKT2	BTK	CYP1A2	FBXW7	IDH2	MED12	NOTCH4	PPP2R1A	SMAD4	TRAF7
AKT3	CARD11	CYP2C19	FGFR1	IGF1R	MEN1	NPM1	PRDM1	SMARCA4	TSC1
ALK	CASP8	CYP2C9	FGFR2	IGF2R	MET	NRAS	PTCH1	SMARCB1	TSC2
APC	CBL	CYP2D6	FGFR3	IKZF1	MITF	NTRK1	PTCH2	SMO	TSHR
AR	CCND1	DAXX	FGFR4	IL7R	MLH1	NTRK2	PTEN	SOCS1	TYMS
ARAF	CCND2	DDR2	FLT1	INSR	MLL	NTRK3	PTPN11	SRC	U2AF1
ARID1A	CCND3	DNMT3A	FLT3	JAK1	MPL	PALB2	RAD50	SRSF2	UGT1A1
ARID1B	CCNE1	DPYD	FLT4	JAK2	MRE11A	PARP1	RAD51	STAG2	VHL
ASXL1	CDC73	EGFR	FOXL2	JAK3	MSH2	PAX5	RAF1	STAT1	VKORC1
ATM	CDH1	EP300	G6PD	KDM6A	MSH6	PBRM1	RB1	STAT3	WRN
ATR	CDK4	ERBB2	GATA1	KDR	MTHFR	PDGFRA	RET	STK11	WT1
ATRX	CDK6	ERBB3	GATA2	KIT	MTOR	PDGFRB	RICTOR	SUFU	XPC
AURKA	CDKN2A	ERBB4	GATA3	KLF4	MYC	PDK1	RNF43	TERT	XRCC1
AURKB	CDKN2B	ERCC1	GLI1	KRAS	MYCN	PGR	ROS1	TET2	
AXIN1	CEBPA	ERCC2	GNA11	MAML1	MYD88	PHF6	RPTOR	TGFB2	
BAP1	CHEK1	ERCC3	GNAQ	MAP2K1	NBN	PIK3CA	RSPO2	TNFAIP3	
BCL2	CHEK2	ERG	GNAS	MAP2K2	NF1	PIK3CG	RSPO3	TOP1	
BCOR	CREBBP	ERRFI1	GRIN2A	MAP2K4	NF2	PIK3R1	RUNX1	TOP2A	

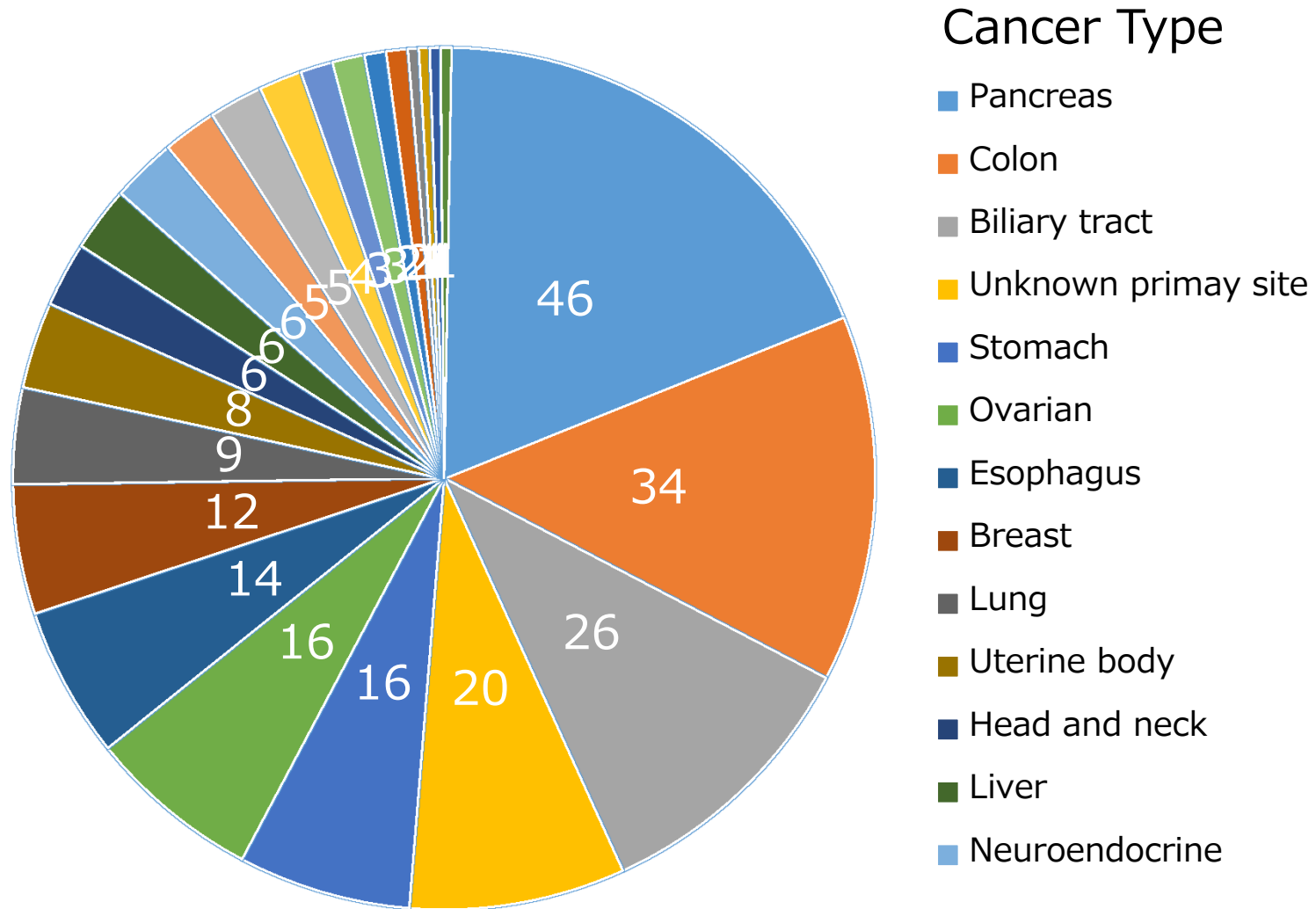
ALK *
BCR
ETV4
MLL *
RARA
BRAF *
EGFR *
ETV6
PDGFRB *
ROS1 *
ETV5
ETV1
EWSR1
RAF1 *
TMPRSS2
PDGFRA *
RET *

* 印は両方のリストに含まれる。

Kou T, Kanai M, Muto M.
et al. JJCO 2015

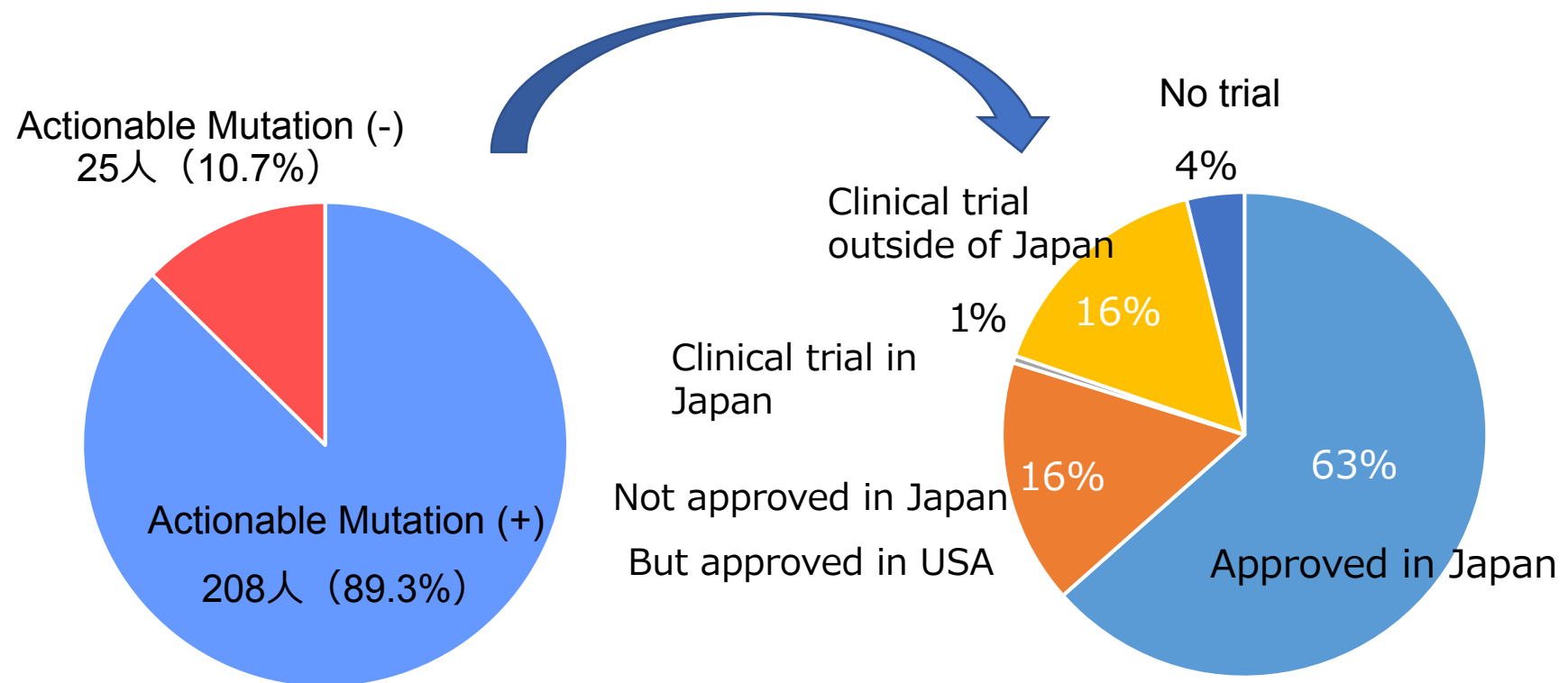
Patients characteristics

2015 April ~ 2018 September (n=251)



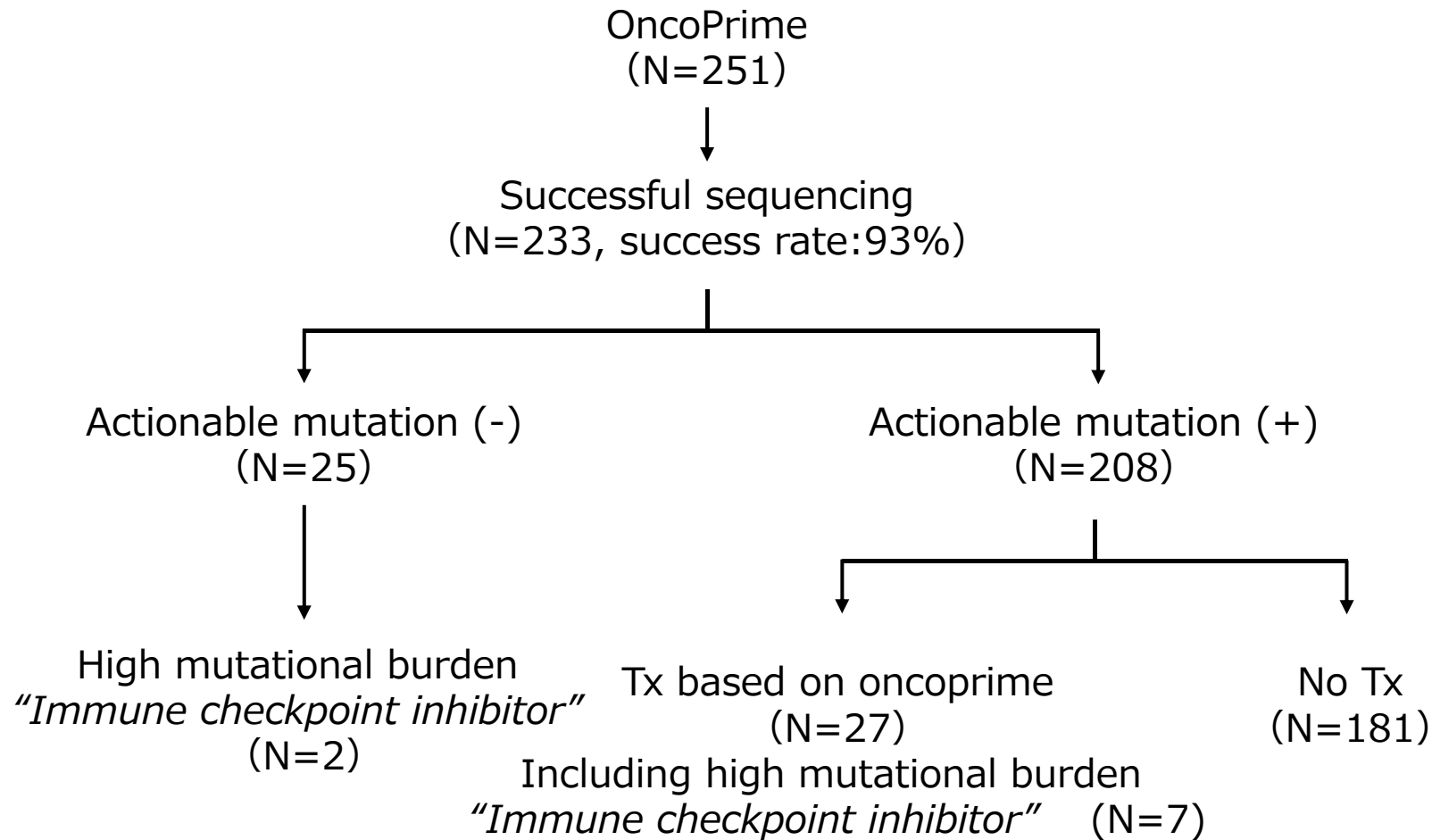
Actionable Mutation and druggable mutation

2015 April ~ 2018 September (n=251)



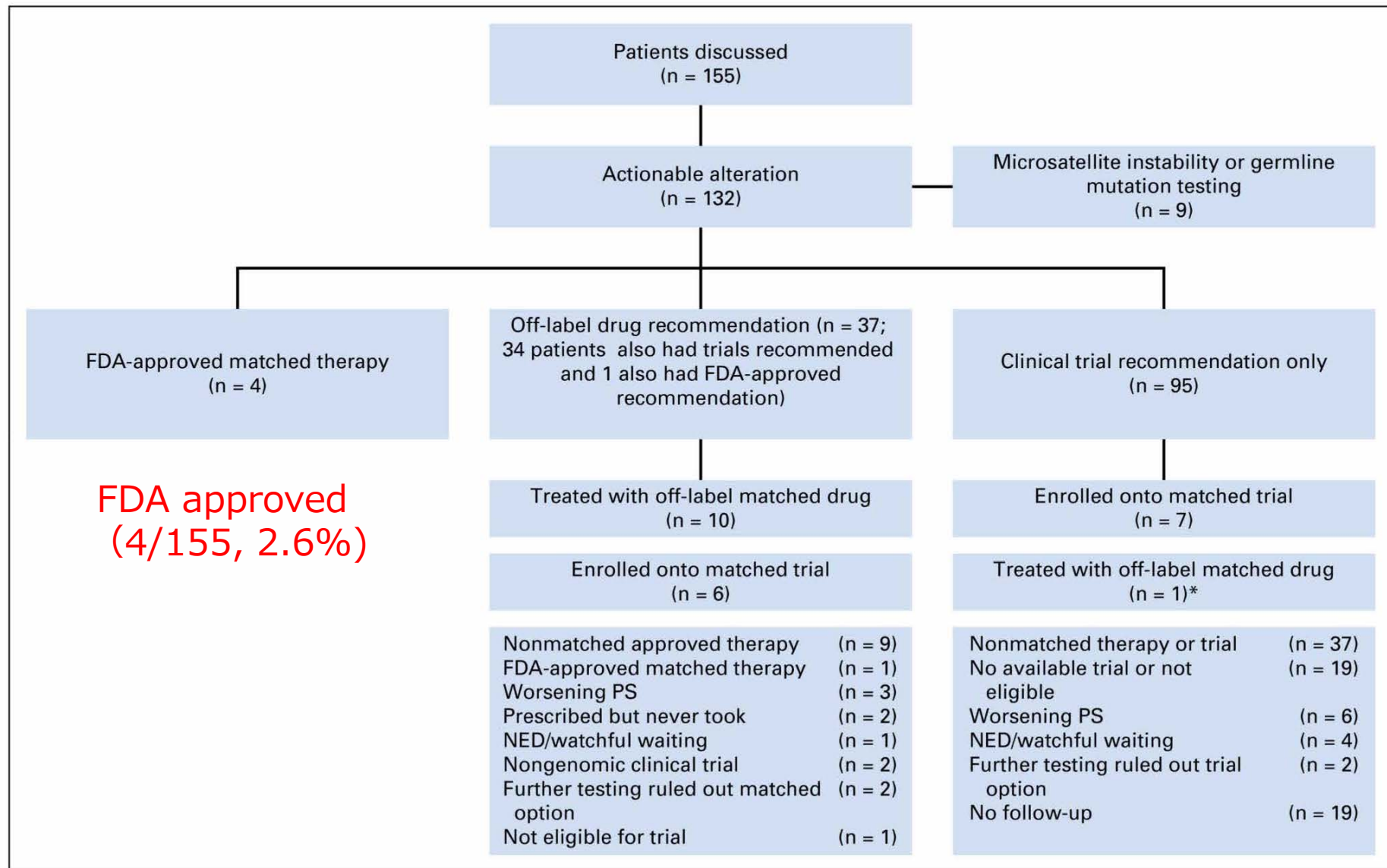
Most of them were OFF-label

Clinical Flow after Sequencing

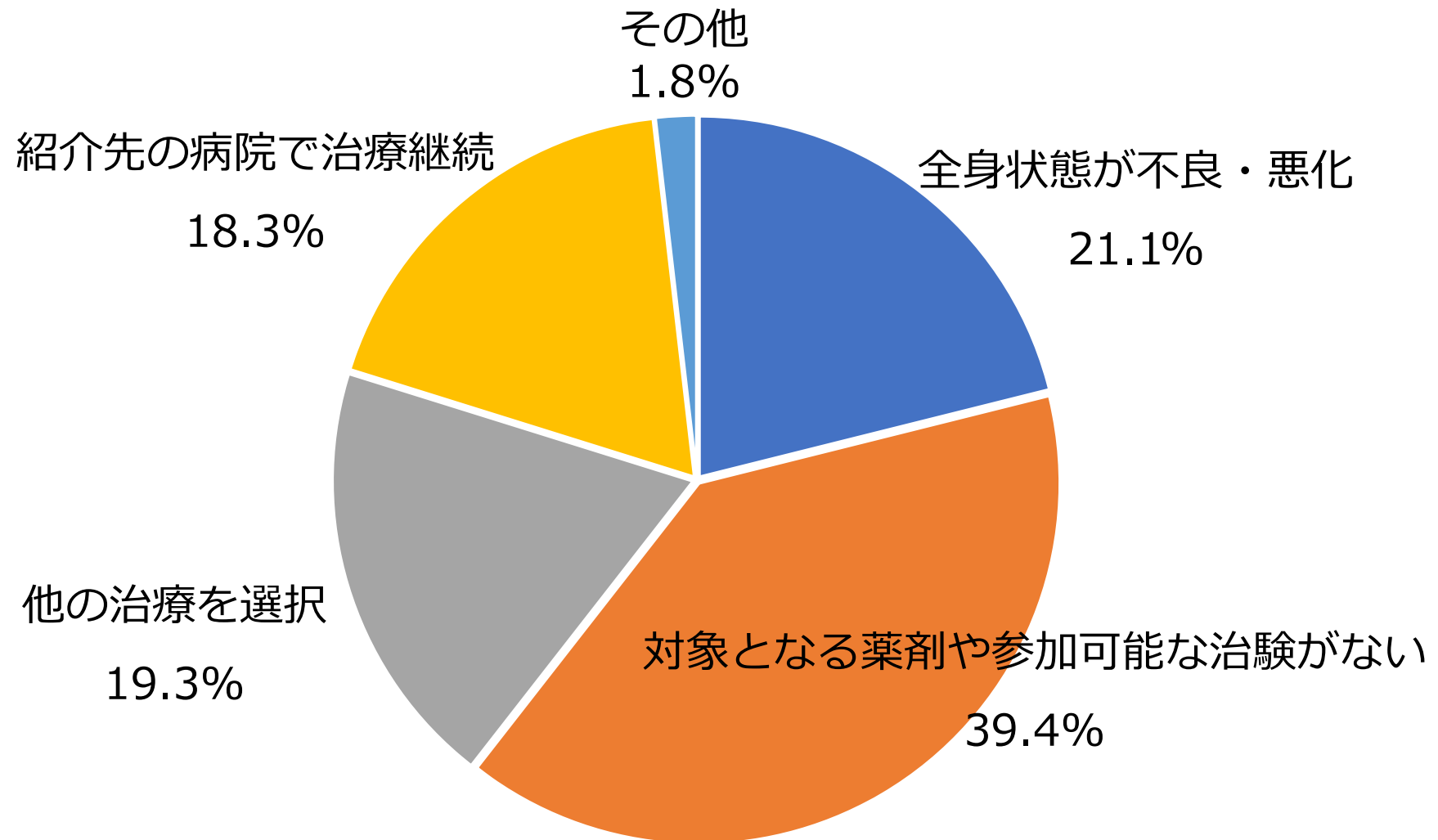


Pts administered Tx = 12.4% (29/233)

(参考) Personalized Medicine in the Oncology Clinic: Implementation and Outcomes of the Johns Hopkins Molecular Tumor Board



検査結果に基づく治療選択ができなかった理由



治療奏効例

Precision Cancer Medicineの実践

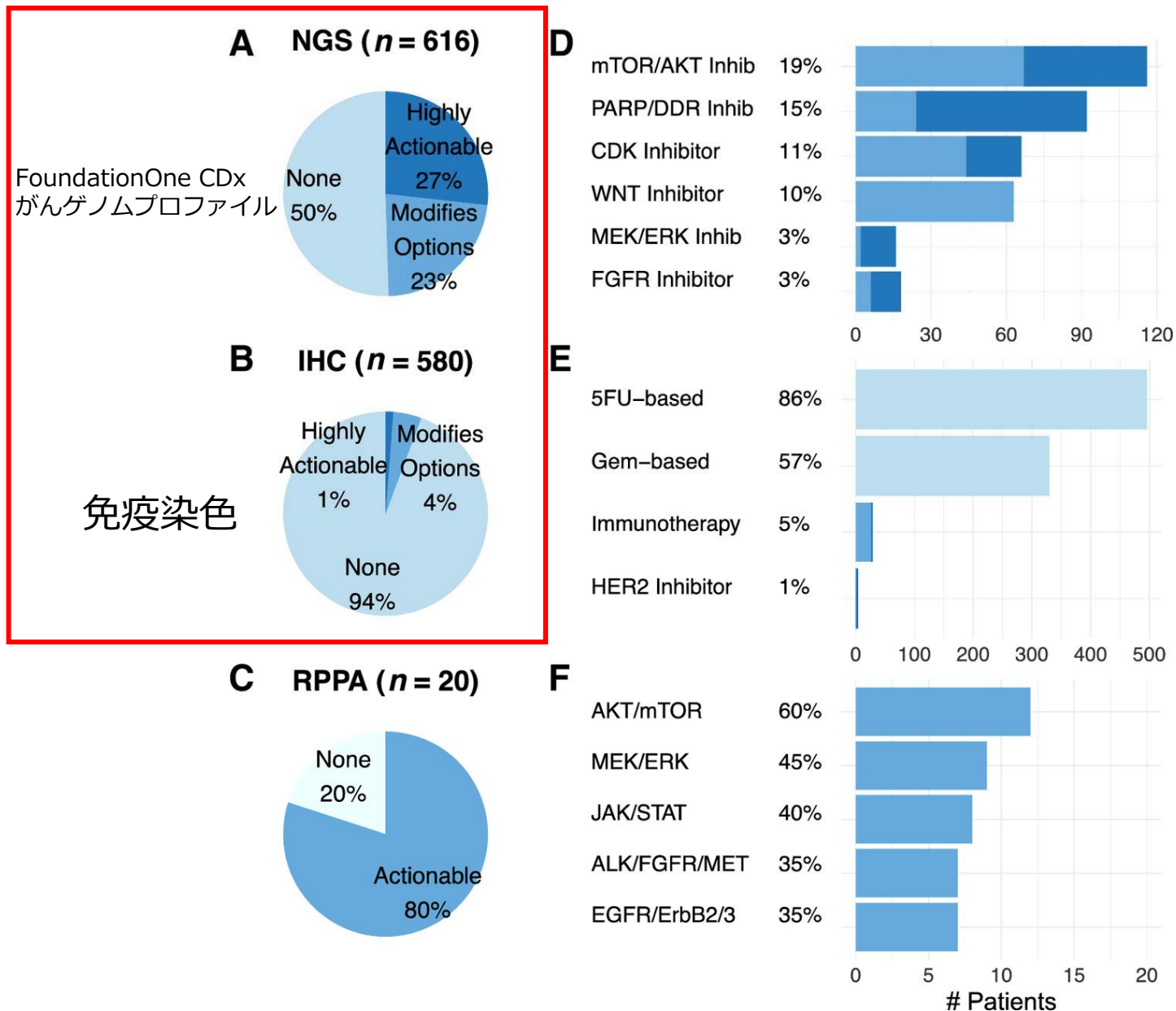
あなたはRCTで勝ったA群の治療をしましょう



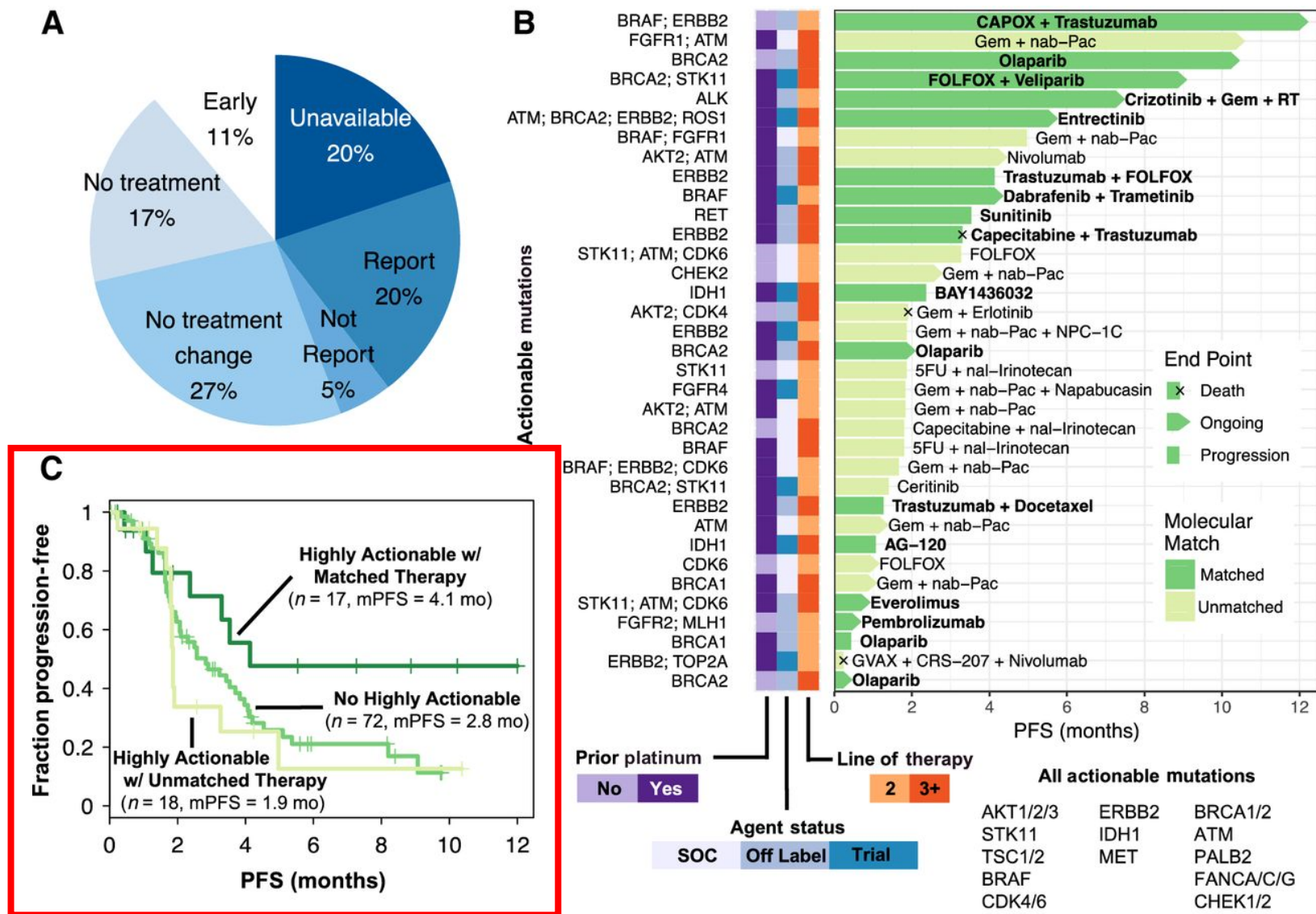
あなたのがんは、〇〇の遺伝子に異常があるので、それにあった治療をしましょう

RCT: Randomized controlled study、ランダム化比較試験

膵臓がん患者におけるactionableバイオマーカーの比較 (FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルが99%)

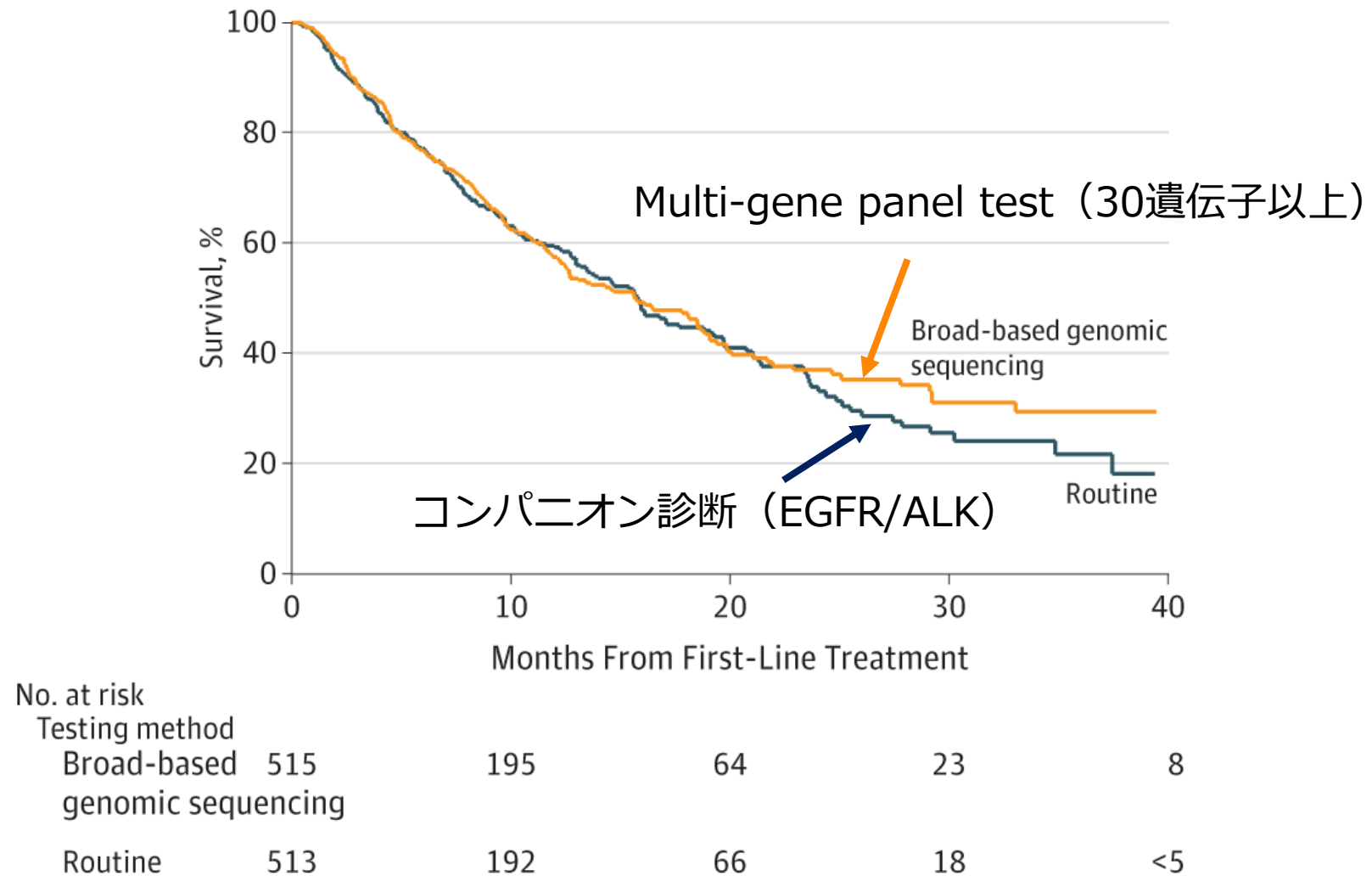


膵臓がん患者におけるactionable変異に対する治療効果



非小細胞肺がんにおいては、パネル検査とコンパニオン診断では予後に差がない

From: Association of Broad-Based Genomic Sequencing With Survival Among Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Community Oncology Setting



本邦における がんゲノム医療の課題

わが国の保険適応の対象患者

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。）。

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。

米国では、Stage III, IVすべてのがん患者

2019年5月29日開催 第415回中央社会保険医療協議会（中央社会保険医療協議会総会）資料
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000513115.pdf> 閲覧日：2019年7月3日

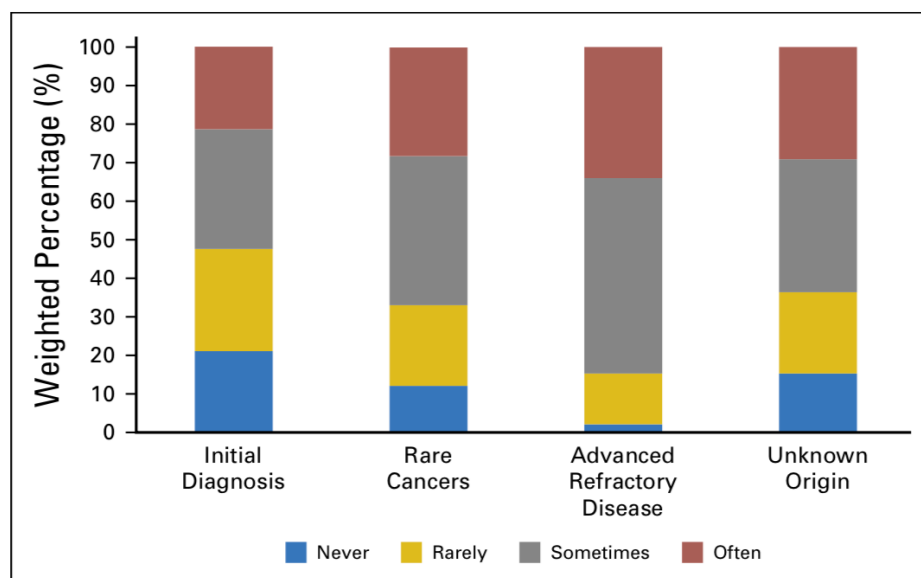
Centers for Medicare & Medicaid Services 2018年3月16日プレスリリース
<https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-finalizes-coverage-next-generation-sequencing-tests-ensuring-enhanced-access-cancer-patients> 閲覧日：2019年7月3日

Use of Next-Generation Sequencing Tests to Guide Cancer Treatment: Results From a Nationally Representative Survey of Oncologists in the United States

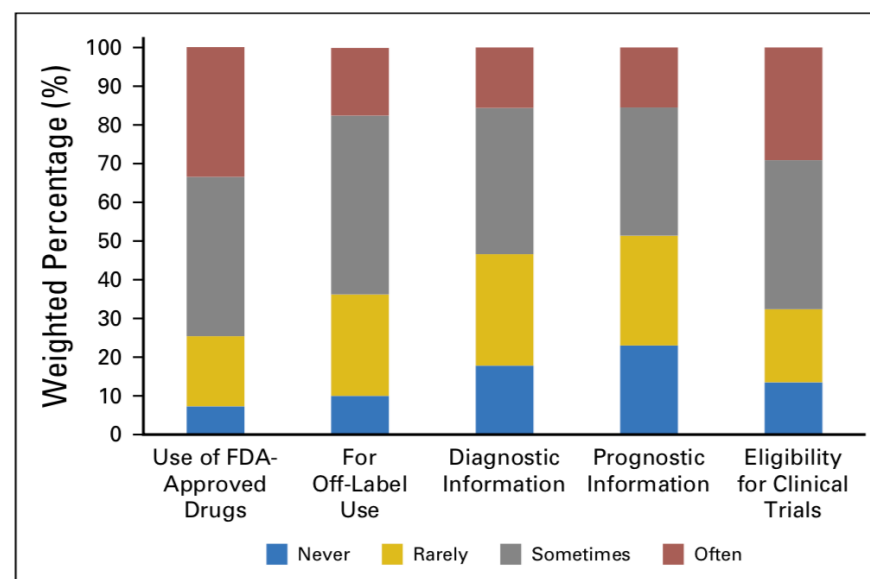
調査期間

- 2017年の1年間
- メールによる調査
- N=1,281
(cooperation rate=38%)

いつNGSを使うか？



NGSを使う目的は？

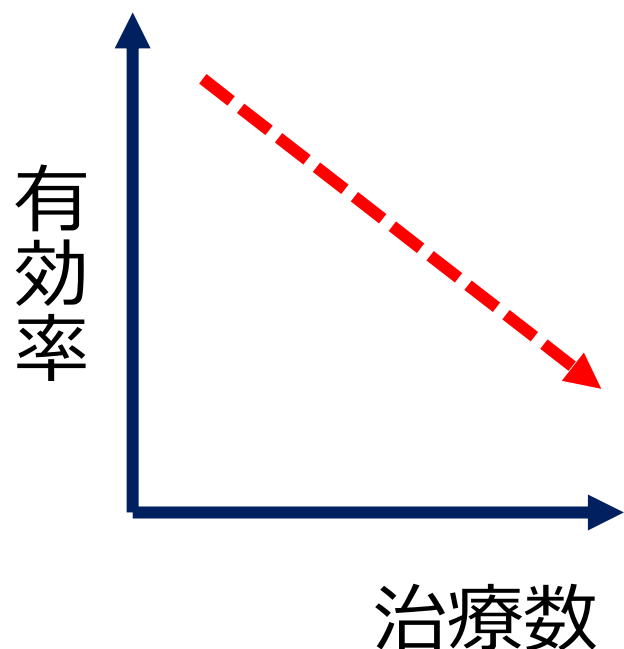


回答したoncologistの75.6%が治療方針決定にNGSを利用している

わが国におけるがんゲノム検査の対象

1. 標準治療がない
(原発不明がん、希少がん)
2. 標準治療不応のがん

【イメージ図】



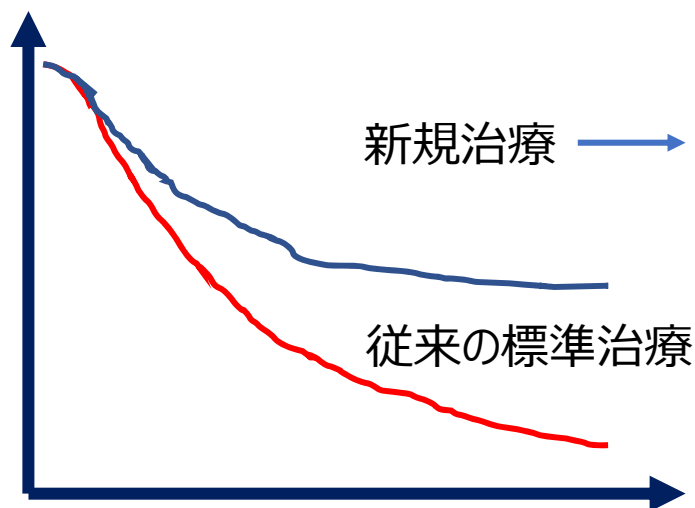
治療を繰り返すことで効果が下がるのは一般的（耐性の出現）

初回の段階で効果が期待できる薬を投与するのが理にかなっているはず

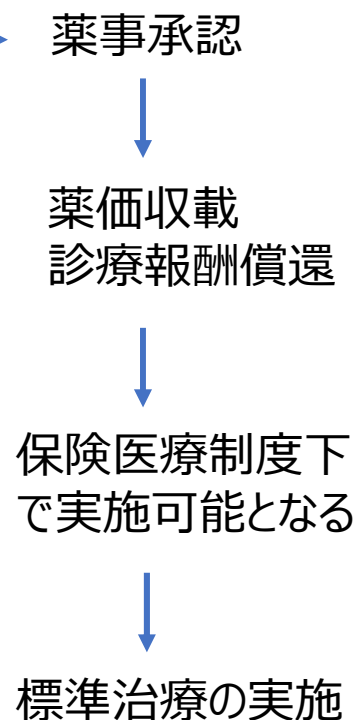
では、初回治療の前からゲノム検査をしてもよいのか？

標準治療は大規模第三相試験の結果で決まる

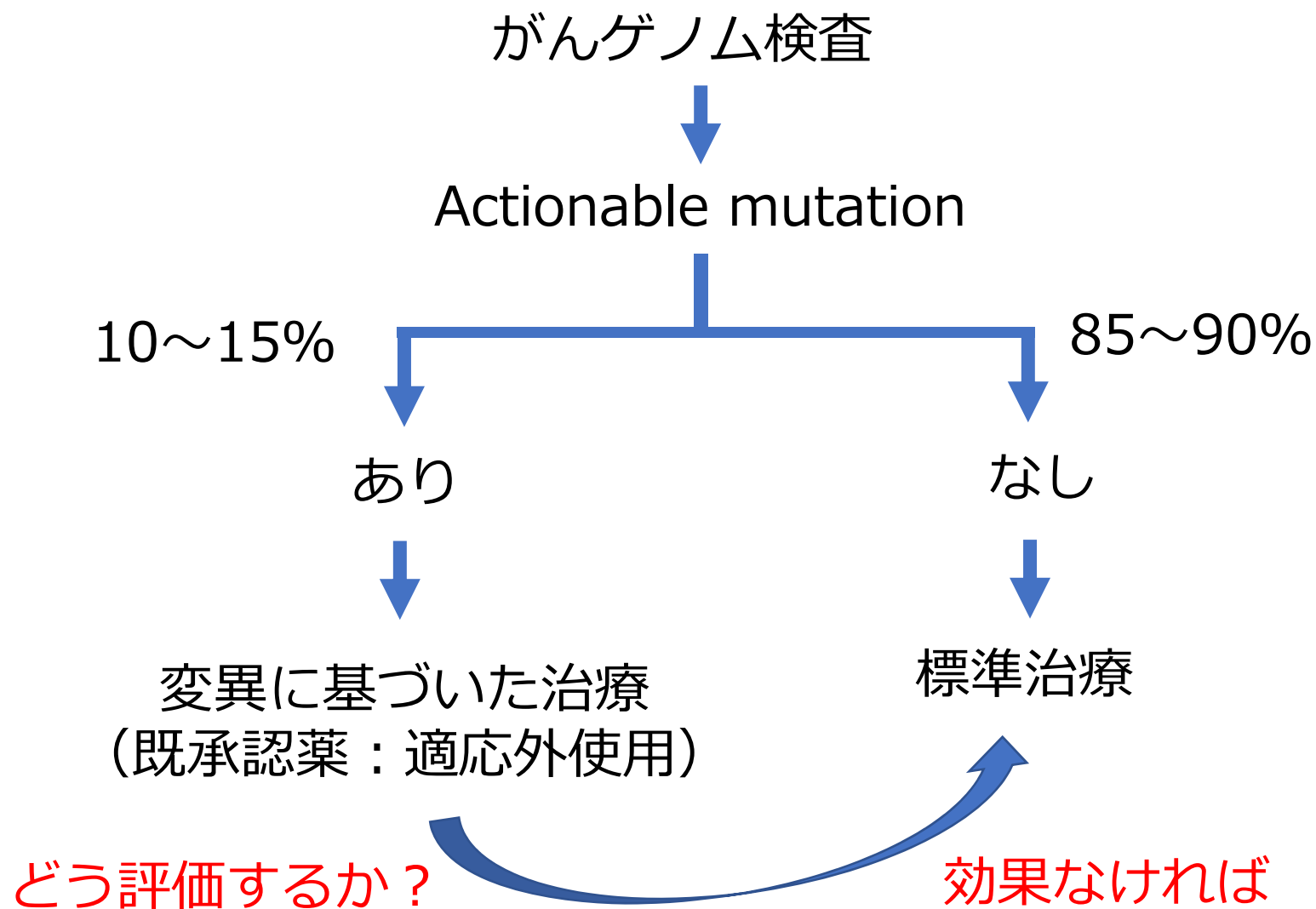
【イメージ図】



ゲノム検査で薬が候補にあがったからといって、
容易に薬が使えるものではない



初回治療からゲノム検査を行う場合の流れ



わが国におけるがんゲノム検査の対象

1. 標準治療がない
(原発不明がん、希少がん)
2. 標準治療不応のがん

原発不明がん、希少がんにおいて、actionable変異が見つかった場合、薬剤が保険で使えるか？

例) 原発不明がんにALKが見つかった→ALK陽性肺がん
と病名を付けて治療できるか？

答えはNO

症状詳記を記載して機序に基づけば可能か？

Precision Cancer Medicineの自己矛盾

Precision Cancer Medicine 1人1人にあった精密医療

がんゲノム検査で個々人にあう可能性がある
薬剤が見つかった！

その人に合うかどうか、わからない
その臓器で効果があるかわからない

では、臨床試験で評価しましょう
臓器によって効果が異なるかもしれない

そのひとに効果があるかどうかは、そのひとでしかわからない？

自己矛盾

治療アクセスの課題

治療に関する課題

「適応外薬でどう治療するか？」

	患者説明 検体準備	シーケ ンス実施	レポート 作成	専門家 会議	患者 説明	治療	研究 開発
中核 拠点	必須	必須 (外注可)	必須		必須	必須 (※1)	必須
連携	必須	・中核拠点に依頼 ・中核拠点の会議等に参加			必須	必須 (※2)	協力

厚労省の方針には、
治療は治験・先進医療で実施と書かれているが、

治験や先進医療は、果たしてPrecision Medicineなのか？

臨床試験で行うのであれば、既承認薬を用いた適応拡大の
バスケットトライアルをすべき

治療に関する課題 「どう治療するか？」

○治療薬の適応外使用に対する対応

→現状は、症例ごと適応外使用を申請

→今後はコンパッショネートユース、患者申出療養などの活用も必要（ただし臨床試験ベースになるためハードルが高い）

→**Single Patient INDの導入**

○特許切れ、再審査請求が切れた薬剤をどうする？

→企業は治験などするはずがない

○受益者負担？

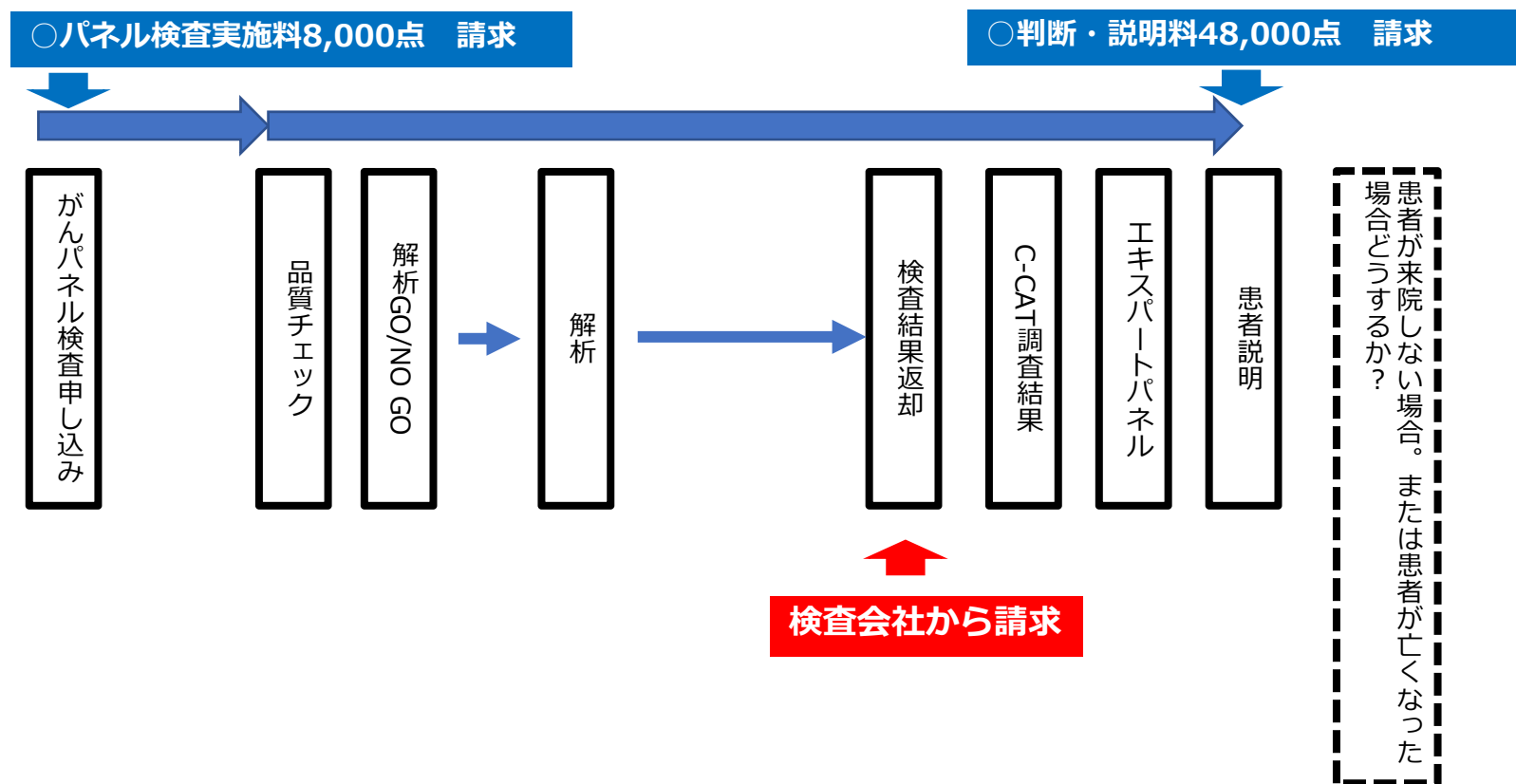
→生命保険会社を巻き込んだ検査・治療費の対応

→自由診療保険等、民間保険の拡充

算定タイミングの課題

診療報酬算定のタイミングの課題

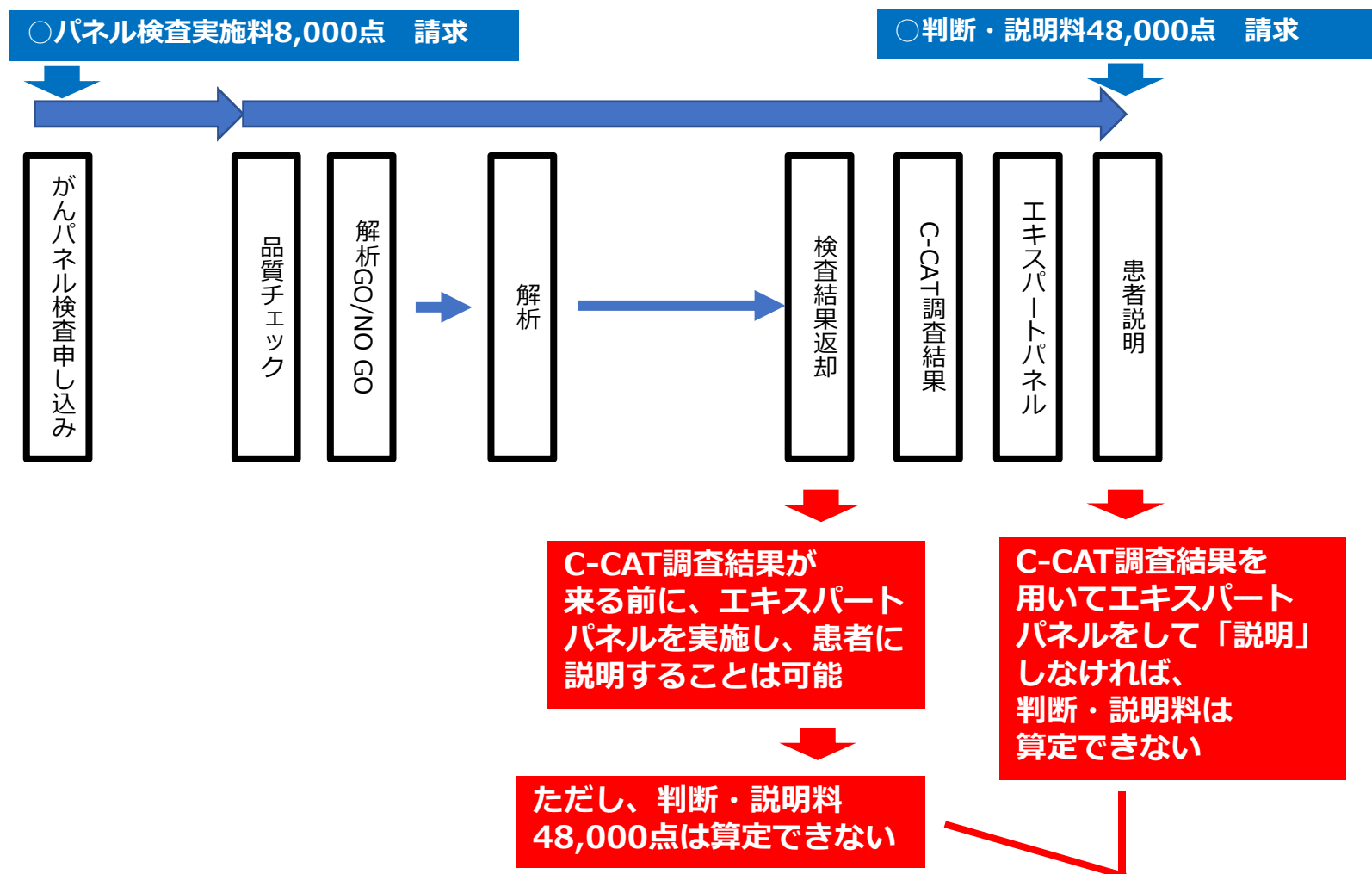
申込時と結果説明時に分けて費用を請求しなければならない



検査後に状態が悪化しないような患者を選定することが重要

診療報酬算定のタイミングの課題

申込時と結果説明時に分けて費用を請求しなければならない

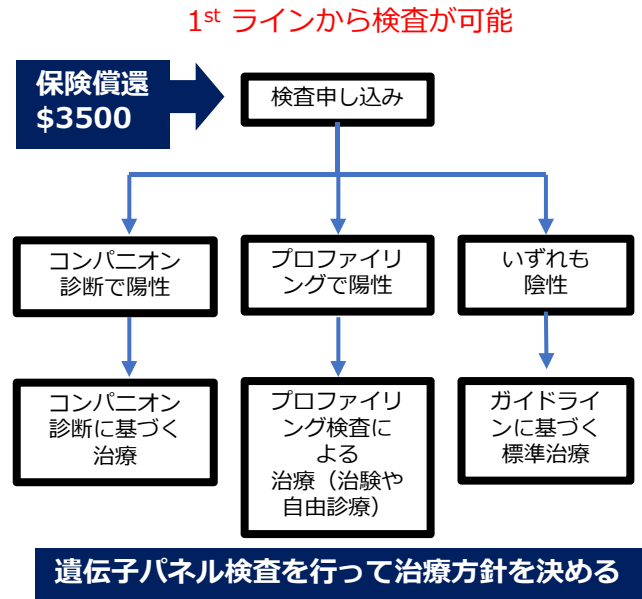


エキスパートパネルを2回しなければならない？

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルにおける コンパニオン診断の課題

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルの コンパニオン診断のタイミングの問題

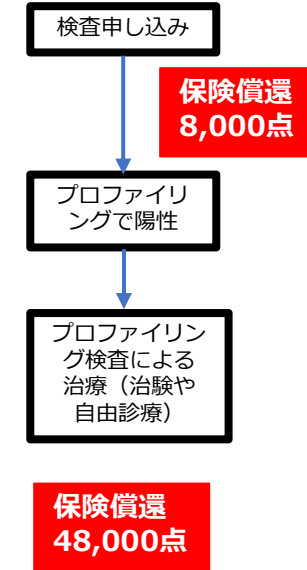
米国での運用



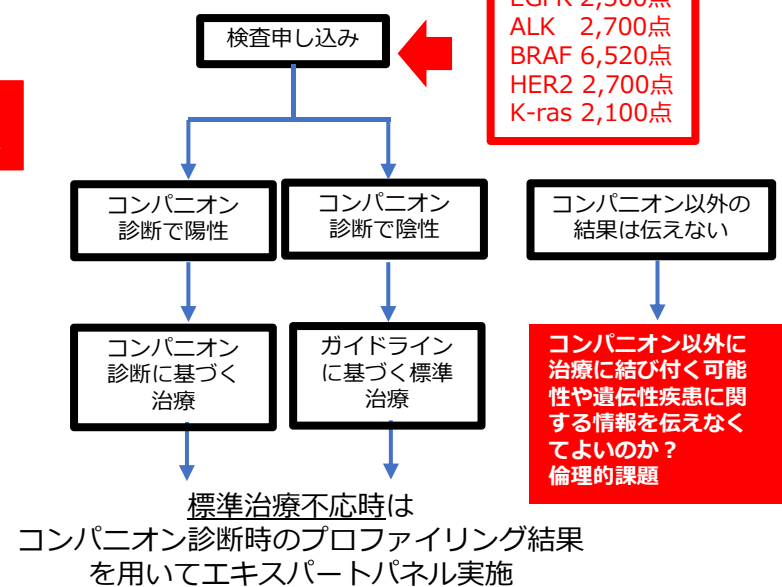
- ・日本の運用はパネル検査の有用性を発揮できていない
- ・今後FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルをコンパニオンとする薬剤が出てくる際、どうするか？
 - 病院が赤字で検査をする？ →しない
 - 治療薬にアクセスできない
 - 患者の不利益になる

日本の運用

標準治療がない・
ラストラインが対象



コンパニオン診断



CDXの費用しか
とれないので
病院は赤字

EGFR 2,500点
ALK 2,700点
BRAF 6,520点
HER2 2,700点
K-ras 2,100点

プロファイリングの費用算定可

プロファイリング検査による
治療（治験や
自由診療）

- ・時間が経ってからの算定？
- ・算定できるひとは一握りしかない

複数の標準治療後に、
初回検査時のプロファイリングを用いても、
変異パターンは変化している可能性あり

がんの耐性を考慮
していない？

Take Home Messages

1. 保険診療でFoundationOne CDx がゲノムプロファイルが実施できるようになりました。
2. Precision Medicineの時代に突入しました。
3. 最適な治療がより早く患者さんに届くように検討しなければならない。

ご清聴ありがとうございました

本日の配布資料について

配布資料のコピー・転載および本セミナー以外の目的でのご使用はお控えください。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品、国内未承認適応を含む）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。

お問い合わせ先：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、荒木、三義、山田、横山

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：笹井、櫻井、島村、吉村