

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



中外製薬株式会社

「FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル」説明会

2021年9月9日

イベント概要

[企業名]	中外製薬株式会社
[企業 ID]	4519
[イベント言語]	JPN
[イベント種類]	その他の発表
[イベント名]	「FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル」説明会
[決算期]	
[日程]	2021 年 9 月 9 日
[ページ数]	62
[時間]	14:00 – 15:33 (合計：93 分、登壇：53 分、質疑応答：40 分)
[開催場所]	電話会議
[会場面積]	
[出席人数]	
[登壇者]	2 名 FM ユニット FM 事業推進部 ライフサイクルリーダー 伊藤 悟 (以下、伊藤) 国立がん研究センター東病院 消化管内科長

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

吉野 孝之(以下、吉野)

[アナリスト名]*	野村證券	甲谷 宗也
	大和証券	橋口 和明
	クレディ・スイス証券	酒井 文義
	シティグループ証券	山口 秀丸

*質疑応答の中で発言をしたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



登壇

笹井：本日は、ご多用の中、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルの説明会にご参加いただきまして、誠にありがとうございます。

私は、本日の進行を担当します、広報 IR 部の笹井です。どうぞよろしくお願い申し上げます。

本日は、新型コロナウイルス感染症拡大予防のため、電話会議形式にて実施いたします。

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ス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

1

本日の会次第は、Web 画面およびプレゼンテーション資料の 2 ページ目にお示ししております。こちらの内容に沿ってご説明いたします。

本日は、特別講師として、国立がん研究センター東病院、消化管内科長の吉野孝之先生をお招きしております。皆様には、本日のプレゼンテーション資料とともに、吉野先生のご略歴をお送りしておりますので、この場での先生のご略歴の紹介は割愛させていただきます。

ご質問は、プレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。

それでは、中外製薬、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の伊藤より、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルの概要についてご説明申し上げます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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を期待されます。

*2021年9月9日時点

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	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	 FOUNDATIONONE® LIQUID 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）	薬事承認：2021年3月22日 保険適用：2021年8月（検査受託開始）

3

伊藤：皆様、こんにちは。中外製薬の伊藤でございます。

まず、私から、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルの製品概要についてお話をさせていただきます。よろしくお願いたします。

まず、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル発売の意義でございます。まず、ご存じのとおり、先行しておりますがんの腫瘍細胞、腫瘍組織を検体として用います、包括的がんゲノムプロファイル検査である FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルにつきましては、2018年12月末に承認を得ておりました、その後、翌年19年6月に保険適用が開始され、その後、すぐ発売、そして検査受託を開始しております。そこからもう、早2年が経過しているというところでございます。

今回、血液検体による包括的がんゲノムプロファイリング検査、CGP 検査といたしまして、日本で初めて、この FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルが3月22日に承認を受けまして、その後、先月8月1日付で保険適用が開始され、翌月曜日の8月2日に発売、検査受託を開始いたしております。

今回、この血液検体による CGP 検査が発売された意義というところでございますけれども、これまで発売しておりました、組織検体を用いた FoundationOne CDx、こちらを適切な腫瘍細胞の検体が確保できない患者様ですとか、もしくは既に検体があるけれども、古くなってしまった患者様は、残念ながらこのがんゲノムプロファイル検査が受けられなかったという状況でありました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



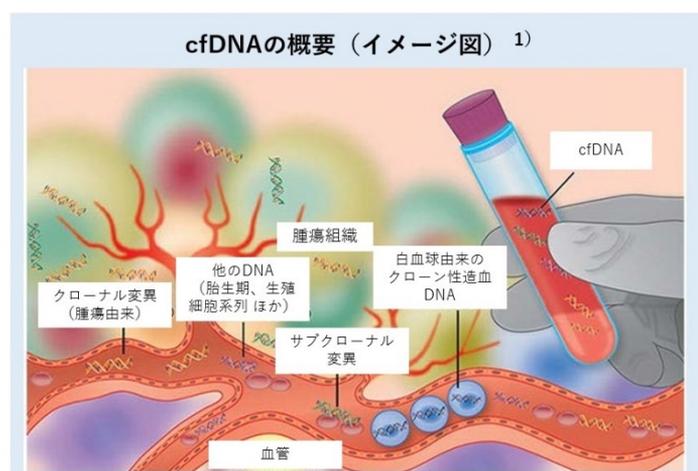
また、検査は出したけれども、結果的には検体の品質の問題等で、最終的には結果が得られなかった患者様も一部いらっしゃるということで、そういった患者様に新たながんゲノムプロファイル検査の選択肢が加わったということで、非常になん治療においては意義のあるものと考えております。

つまり、やはり患者様の状況ですとか、治療段階に応じた治療方針の決定の支援を、この2製品が揃うことによって、より多くの固形がん患者さんに提供することができるようになったということで、当初より会社として掲げております個別化医療の高度化につなげることが期待されます。

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。



- 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)

1) Bauml J, et al. Clin Cancer Res. 2018; 24 (18) : 4352-4354

検査の概要を簡単にご紹介させていただきます。

リキッドバイオプシーの一つであります、FoundationOne Liquid CDx ですけれども、こちらは血液中に浮遊しております遊離 DNA、cell-free DNA の中の血中循環腫瘍 DNA、ctDNA と訳されますけれども、こちらを解析いたします。

こちらを解析した結果、検出された、がん関連遺伝子の変異に基づいて治療法の選択を行うことで、有用な情報が得られる可能性があるということが、以前の論文等でも示唆されていると。こちらが製品化され、日本で初めて承認、保険適用されたというところがございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍細胞における遺伝子異常を直接評価可能 	<ul style="list-style-type: none"> 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

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 を一部改変 5
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

また、今年の1月に、この血中循環腫瘍 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、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会の3学会合同の、ゲノム医療推進タスクフォースから発出されております。

血液検体を用いる血漿 CGP 検査であります、FoundationOne Liquid CDx ですとか、腫瘍組織検体を用いる組織 CGP 検査、FoundationOne CDx がこちらに位置づけられますけれども、それぞれの利点、注意点が掲載されております。

こちらを踏まえまして、当社といたしましても、FoundationOne Liquid CDx、FoundationOne CDx につきましては、それぞれの利点、注意点があるということで、相互補完的な位置づけになる検査と考えております。

臨床現場の先生方におかれましては、こういったそれぞれの検査の特徴を踏まえて、患者様の個々の状況ですとか、治療経過に基づきまして、どちらの検査がより適切かをご判断された上で、どちらかの検査の依頼をいただくものと考えております。

こちらの詳細につきましては、後ほど吉野先生からもご紹介いただけるかと考えております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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



FOUNDATIONONE® LIQUID CDx がんゲノムプロファイル

- 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EGFR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
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
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ

2021年5月改訂(第2版)添付文書より作成。正式な内容については、最新の添付文書をご参照ください。

6

続きまして、承認概要でございます。

先ほど申し上げましたとおり、この FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルにつきましては、今年の3月に承認をいただいております。一般製品名称につきましては、FoundationOne CDx と全く同じでございます。

また、使用目的につきましては、この2点です。1点目が、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。もう一つが、この下の表にあります、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という2点。こちらは、検体の違い以外は、FoundationOne CDx と同じ記載となっております。

この下の表につきましては、2製品で異なっております。FoundationOne Liquid CDx につきましては、非小細胞肺癌に対する、EGFR、ALK、ROS1に対する医薬品。もう一つが、固形がん全般にかかります NTRK1/2/3 の融合遺伝子に対してのエヌトレクチニブ、そして、BRCA1/2 遺伝子変異の陽性の前立腺がんに対するオラパリブといったものに対するコンパニオン診断の機能を、FoundationOne Liquid CDx として有しております。

こちらの表につきましては、やはり FoundationOne CDx のほうが、より多いコンパニオン診断の機能を有しておりますので、やはりそういったそれぞれの製品の違いというところを踏まえて、主治医の先生方を含めて、検査が患者さんごとに選択されると考えております。

サポート

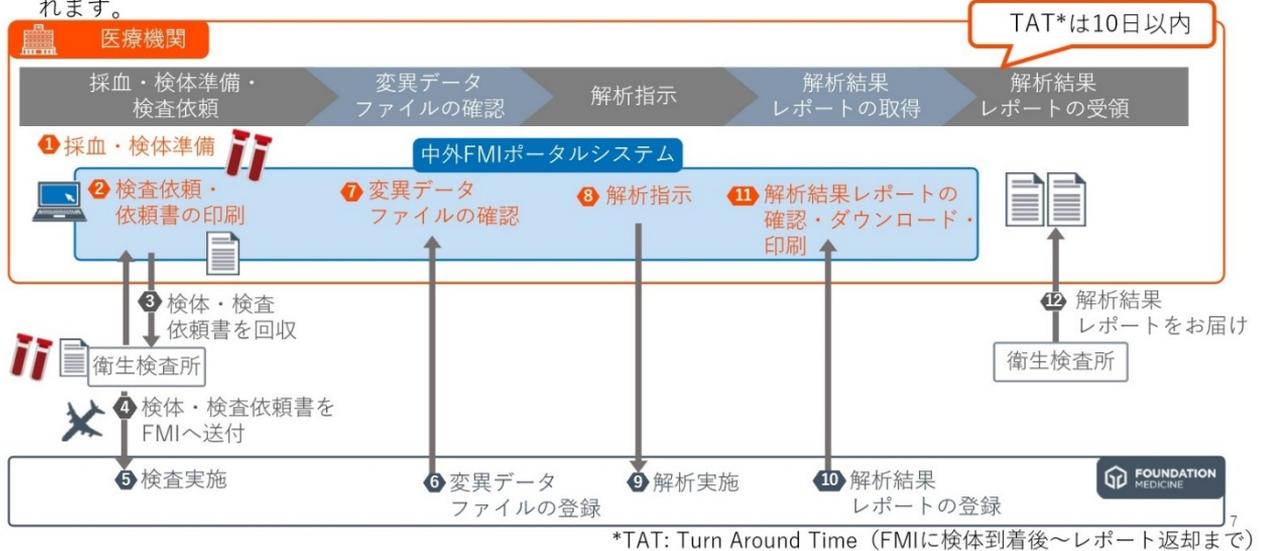
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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。



続きまして、検査フローです。

検査フローも、この FoundationOne CDx と、FoundationOne Liquid CDx と、ほとんど同じでございます。まず、医療機関様で、FoundationOne Liquid CDx を検査依頼いただく前に、検体の準備といたしまして、全血を採血管 2 本分（8.5ml を 2 本、計 17ml）ご準備いただきます。その後、現在でも FoundationOne CDx でお使いいただいております、中外 FMI ポータルシステム、こちらは Liquid でも同じシステムを使いまして、検査依頼をいただきます。

検査依頼をいただいた後に、衛生検査所であります SRL さんを介しまして、この検体が FMI に届くという流れです。

この FMI に検体が到着してから、レポートの返却までの期間を、Turn Around Time、TAT と定義いたしますと、FoundationOne Liquid CDx につきましては 10 日以内、FoundationOne CDx につきましては 14 日以内ということで、この FoundationOne Liquid CDx のほうが数日早く結果をお返しできます。

その理由といたしましては、検査の一部工程が異なることから、早くこの結果をお返しできるというような検査になっております。

最終的には、FMI から検体が到着後、遺伝子変異の解析が行われまして、その解析結果レポートが、この FMI、中外 FMI ポータルシステムに登録され、そちらをダウンロード等、主治医の先生

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



方がされまして、エキスパートパネルを経て、最終的な結果を患者様にフィードバックいただくという流れになっております。

FoundationOne Liquid CDx : 解析結果レポート概要



8

この解析結果レポートでございますが、こちらもおおむね FoundationOne CDx と FoundationOne Liquid CDx の構成の概要は、ほとんど同じでございます。

まず、1枚目に患者様や医療機関様の情報、背景情報が記載されておりまして、その下に、検査の結果得られた、検出されたがん関連遺伝子の変異の結果のサマリーが載ります。コンパニオン診断に関連します遺伝子変異が見つかりますと、こちらの左上のオレンジのところに変異の結果が載り、その右側に関連する薬剤が列記されます。

このコンパニオン診断以外の遺伝子変異につきましては、下の other alterations というところに全ての遺伝子変異が書かれるというところがございます。

2枚目以降は、参考情報にはなりますけれども、プロフェッショナルサービスと言われておりますものでございまして、先ほど1枚目に掲載された、検出されたがん遺伝子変異に対応する分子標的治療薬や、その承認状況、それにつきましては、該当のがん種以外に、その他のがん種ではどのようなのかというような情報も載ってまいります。

また、その該当する変異に対しての進行中の臨床試験のサマリーも、こちらに追記されてまいります。そして、さらには、この検出された遺伝子変異、がん関連の遺伝子変異につきまして、こういった臨床的意義があるのか、そして候補として上がってきた治療薬が、具体的にどういったエビデ

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



ンスに基づいたものなのかというところを、文献を踏まえたサマリーがさらに載ってくるということで、全てをまとめますと10枚から20枚程度のレポートになります。FoundationOne Liquid CDxにつきましても、FoundationOne CDx 同様に返却させていただくということで、こちらのレポート、非常に日本国内の先生方にも高く評価いただいておりますので、引き続きこういったレポートをお返ししていきます。

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。

*2021年9月9日時点 9

以上、簡単ではございますが、私から、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルにつきまして、ご紹介させていただきました。

こちら、今回新たな血液検体を用いたCGP検査ということで、二つの製品を踏まえて、このがんゲノムプロファイル検査を、より国内の多くの固形がん患者様にお届けすることで、このがん治療に貢献すべく、引き続き当社といたしまして尽力してまいります。ご清聴ありがとうございました。

笹井：続きまして、国立がん研究センター東病院、消化管内科長、吉野先生より、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についてご説明いただきます。

先生、よろしくお願いいたします。

吉野：皆様、こんにちは。国立がん研究センター東病院、柏にあります、消化管内科長の吉野といいます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



本日はお忙しい中、Web で、皆様にお会いできないのは大変寂しい限りですが、私にこのような時間をいただきましたこと、大変感謝いたします。この後、質疑応答の時間もありますし、ぜひ忌憚ないご意見、ご質問をいただければと思います。なお、このような機会をいただきました中外製薬にも、御礼申し上げます。

今日、私からは、腫瘍内科医の立場から、がんゲノム医療の現状と、新しく承認されました FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルへの期待ということで、お話しさせていただきます。

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

五十音順

11

これが私の利益相反になります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



Topics

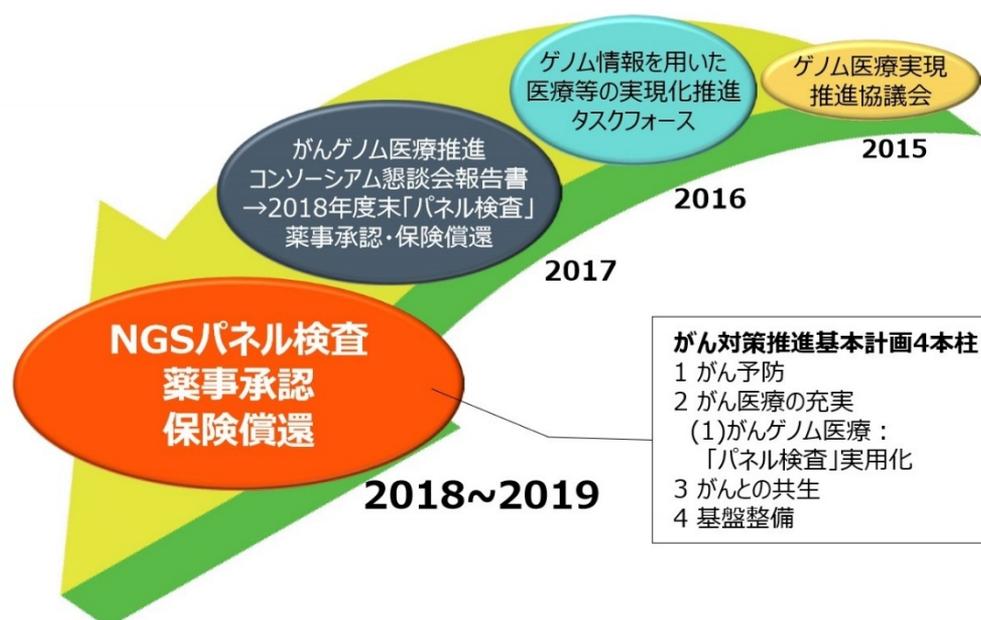
- 日本におけるがんゲノム医療の現状
- リキッドバイオプシーとは
- リキッドバイオプシーを用いた臨床研究データ
- FoundationOne Liquid がんゲノムプロファイルへの期待と課題

12

さて、今日は4つの Topics について、皆様と時間を共有したいと。約 50 分ということになります。

最初に、まず日本におけるがんゲノム医療の現状というところからスタートさせていただきます。

ゲノム医療に対する行政動向



14

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

もともと、がんゲノム医療に関しましては、多くの行政の協議会、タスクフォースを越えまして、最近の、がん対策推進基本計画 4 本柱の中の 2 番、がん医療の充実の中に、(1) で、がんゲノム医療パネル検査実用化が謳われたということでございます。

2019 年 6 月に、FoundationOne の組織による、がん組織による NGS のパネルが保険適用されまして、これにより、がんゲノム医療が元年を迎えたと。わが国でもスタートすることになったと。まさにこの、がんゲノム医療を実践するためには、この次世代シーケンサーパネルが必要でございまして、これが承認されたことにより、2019 年 6 月より、まずがんゲノム医療がわが国でも、実際の実地診療の中で行われるということになりました。

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



*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://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/ 2021年8月アクセス
[#]がん情報サービス 最新がん統計 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html 2021年8月アクセス15

それでは、今、約 2 年経ちましたけども、その中で実際どれくらいの患者さんが、がんゲノム医療を受けたかと。ちょうど 2021 年 6 月までということで、丸 2 年間のデータで、1 万 8,239 人の方が、この次世代シーケンサーによるパネル検査を受けたということでございます。

ただ、2019 年にがんで死亡した患者さんの数は 37 万人ですので、こちらを分母にして受けた人の数をやりますと、約 4.8%と、5%に満たないということでございます。

現在、このパネル検査に関しましては、標準治療がない患者さんに承認されておまして、標準治療がないというのは、今、確立されたいろいろな治療法がございますが、その治療法を全て行って、効かなくなってしまった人、つまり通常ではもう手が無いと言われる患者さんに承認されています。

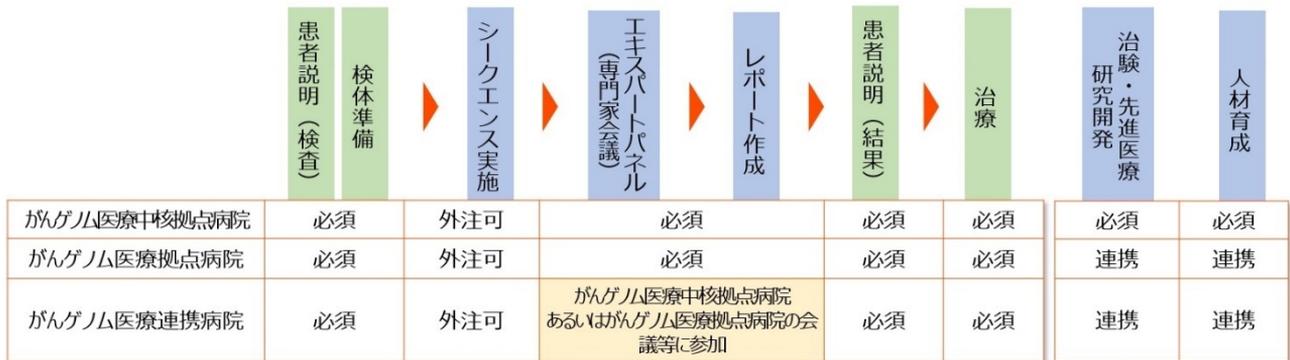
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



患者さんの病気の状態としては、かなり進行している状態の患者さんと。そういう患者さんは、残された命も短くて、藁にもすがりたいでこの検査を受けたいと思っている現状がございます。ただ、実際、まだ5%の方にしかそれが届いていないという現状がございます。

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

実際、わが国のがんゲノム医療の実施体制というのは、これは厚労省主体でございますけども、病院の格付けが行われまして、がんゲノム医療中核拠点、一般に中核拠点病院と言われるものと、その下に拠点、そして連携という、3つのスタイルの病院になっています。

違いは何かといいますと、まず一番重要なのは、このエキスパートパネルを病院で運用するかどうかということで、それができるのが中核拠点、拠点病院になります。下の連携病院というのは、この中核拠点、拠点病院に紐付く形でお勉強されるということになります。

患者さんは、この3種類の病院のどこでも検査を受けることはできますが、結果的にこの検査結果を、後にお示ししますが、エキスパートパネルという専門家の会議で議論し、レポートが作成されないと患者説明に移れないということになっています。これによって、結果を正しく患者さんに返そうという実施体制になっているということでございます。

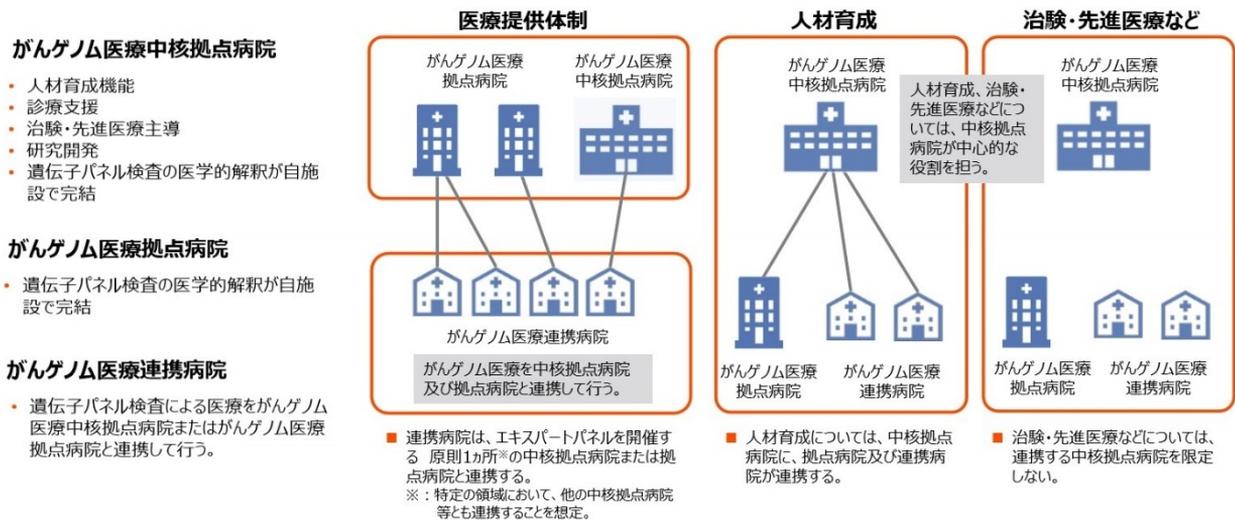
それから、この中核拠点と拠点の違いは何かということですが、そこに関しては、治験・先進医療、研究開発、人材育成ができるのが中核拠点ということで、他の拠点、連携は、そこに紐付く形になっていると。これが違いであるということでございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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



1) 厚生労働省健康局 がん・疾病対策課：がん診療連携拠点病院等の整備について <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000526091.pdf>より改変（2021年3月現在） 2021年8月アクセス⁷

実際、そういう病院がいくつあるのかというデータでございます。中核拠点は12カ所、拠点は33カ所、それから連携病院が181カ所というのが、2021年8月現在でございます。このように病院がぶら下がっていると。

医療提供体制、人材育成、治験・先進医療など、こういったものに関しましては、こちらに示すように、必ずしも一緒の病院が紐付いているわけではないと。

医療提供体制に関しましては、当然、拠点病院、中核拠点病院が中心となり、連携病院と共同で医療を提供しますし、人材育成になりますと、先ほども言いましたが、中核拠点がその主体となると。治験・先進医療も中核拠点が中心になるという形で、三つの病院が定義付けされているということでございます。

サポート

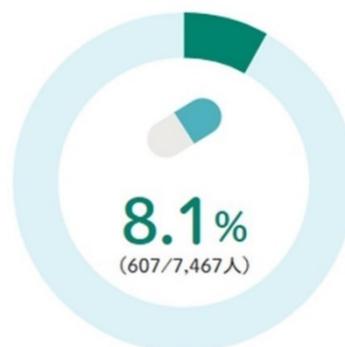
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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



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）

https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/ 2021年8月アクセス ¹⁸

実際、これは既に承認されている薬を含め、2019年9月から2020年8月までの非常に短期間でございますが、厚労省の調査で、新しい治験、または、いわゆる承認されている薬を含めて、何人の方が実際患者さんに薬が届いたか、これを患者還元と言っていますが、607人であったと。それは全体の、当時の検査7,467名の8.1%であったという結果が示されています。

つまり、これをぱっと見ると、10人に1人も薬が届いていないと、非常に非効率な検査ではないかと思われるかもしれませんが、これに関しては諸外国もこんなものであるということでございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

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%)

Sunami K, et al. Int J Clin Oncol 2021; 26(3): 443-449. 19

ただ、これをさらに当時、中核拠点は今12カ所ですけど、当時11カ所だった時代に、私が行っている厚労省の班がございまして、そこで実際に本当に治験に結び付いた人は何人いるのかというのを、先ほどは治験以外の標準的治療も、厚労省のC-CATの調査は含まれていますが、その治験だけに絞ったとき、新薬に絞ったときというところで見ますと、3.7%であったと。

ただ、見ていただくと分かりますが、全く入っていない病院から10%まで入る病院と、かなり地域差があるということを言わざるを得ないということでした。こちらのアップデートに関しては、2週間後の欧州の学会で、日本もかなりがんゲノム医療が普及したということを報告する予定でございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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*
 NFI 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+ペバシズマブ
 FOLFIRI+セツキシマブ
 治療薬
 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

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

F1CDx®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+バルボシクリブ
 バクリタキセル+ペバシズマブ
 エリブリン
 カベシタピン
 トキソルピシン+シクロfos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	タラフェニブ+トラメチン	LXH254, TP0903, オラパリブ, タラゾロブ+アベルマブ, BAY1895344, TAK-931
B	タラフェニブ+トラメチン	-
C	ビメチン+セツキシマブ+エンコラフェニブ	-
D	タラフェニブ+トラメチン	-
E	ビメチン+セツキシマブ+エンコラフェニブ, タラフェニブ+トラメチン, タラゾロブ+アベルマブ, BAY1895344	-
F	タラフェニブ+トラメチン, TP0903, BAY1895344	-
G	-	タラフェニブ+トラメチン
H	タラフェニブ+トラメチン	-
I	ビメチン+セツキシマブ+エンコラフェニブ, タラフェニブ+トラメチン, TP0903	-
J	タラフェニブ+トラメチン	-
K	ビメチン+セツキシマブ+エンコラフェニブ, タラフェニブ+トラメチン, PARP阻害剤	-

- : 推奨される/考慮される治療なし

施設	推奨される治療	考慮される治療
A	-	エペリムス+エキセメスタン
B	-	-
C	トラスツマブテラケタン	-
D	エペリムス+エキセメスタン, トラスツマブテラケタン	-
E	トラスツマブテラケタン	-
F	-	エペリムス+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	-	エペリムス+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
 Sunami K, Naito Y, et al. Int J Clin Oncol 2021;26:443-449 20

その当時、いわゆるエキスパートパネル、まるで崇高な、ここでしっかりと議論されると、医師の集団が、医師、もしくは専門家集団による議論、医者以外もいるんですけれども、されるということで、かなり期待されるわけですが。

じゃあ、同じ症例に対して、ちゃんと同じ評価がなされているのかということも2例の模擬症例です。架空症例ですが、専門家から見て、実際にそうだなという症例をつくりまして、実際に、当時11カ所だったんですけど、一番上の中核拠点病院に同じ問題を、このエキスパートパネルで解いてもらうことをやりました。

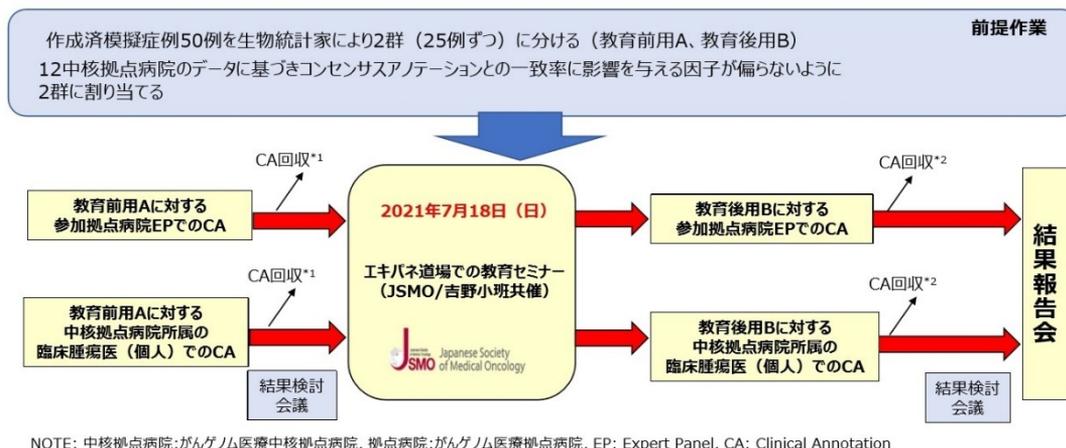
結論は、この推奨される治療に関しまして、施設によってだいぶ違うということが分かりました。つまり、施設間差があるということが分かりました。これは、どのような治験が走っているかと、今、日本の中で進行中かということの情報格差によるものと考えております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



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



- ・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）

21

それで、われわれは昨年度、現在ある12の中核拠点の先生方で頻回に集まりまして、班会議を行いまして、そういった治験情報をネットワーク化すると、つまり共有すること、制限共有することによって、患者さんに治験を届けようということをやってまいりました。

その中で、模擬症例を50例、先ほどの2例から、より進化して50例を専門家集団で作りまして、それに関して、コンセンサスアノテーションと言われる回答をつくりました。それをういて、12の中核拠点病院にそれを配って、どのくらい正解するかというの結果を、これも2週間後のESMOで発表しますが。こちらに関してはオーラルになっていますが、発表します。

その問題を、今度は用いまして、ごく最近行っているのは、エキパネプログラムという名前で、まず25問を、その中核拠点ではない、拠点病院のエキスパートパネル、それから中核拠点の個人にお配りしまして、実際その問題を解いてもらったということをやりました。

それで、こういうがんの異常が見つかったら、こういう薬がありますよという情報を、ここの教育セミナーで教え込んで、現在後半の25例に入っているということです。

これにより、拠点病院のエキスパートパネルのアノテーションですね、専門家の解釈が向上すれば、まさに均てん化に寄与するだろうというプログラムがスタートしているということでございます。

ただ、先ほど申したとおり、全国で患者さんの総数に比べてわずか5%という患者さんでも、かなり全国のエキスパートパネルは疲弊している状況でございます、これを人力でやっていくのは、

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



そろそろ限界があるだろうと。恐らく将来的には企業の参入が必要であろうと。AI 企業等の参入が必要であろうと考えています。

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

22

このエキパネ道場を、私が日本臨床腫瘍学会と一緒に主催させていただきましたが、こちらに示すように、癌学会、癌治療学会という、癌3大学会がしっかりとコミットしていただいていますし、さらに、12のがんゲノム中核拠点病院も全て後援に回っていただくということで。これらの成果に関しては現在進行中ですので、来年、その成果を発表していきたいと考えている次第でございます。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



20

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

厚生労働省 第2回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会 (令和元年11月19日)
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_07955.html を改変 アクセス日: 2021年8月

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

23

このエキスパートパネルですね、先ほどもかなりオーバーワークになっていると言いましたが、このアノテーションにはどれくらいのエネルギーがかかるのかということをお示しします。

エキスパートパネルをやる会議のときに急に議論をするわけではなくて、事前準備が行われます。これが1症例あたり30分ぐらいとかかかっております。それで、週1回大体やっているんですけど、1回あたり10例から30例、それから1例あたりにかける時間は、下準備があるので3分から15分程度という形でございます、こういう会議を対面で行っているんですね。このコロナ禍に関してですね。

本当は、やはりそれだけの異なる専門家が一堂に会する会議は、なかなか難しいと。ただ、これが保険点数と絡んでしまっている関係もあって、どうしてもやらざるを得ないと。開催に必要な人材の確保、教育もありますし。

ただ、その上、先ほど患者さんが、標準治療が全て終わった患者さんだと言いましたので、状態が悪くなりやすいと。患者さんに説明しないと、コストの算定ができませんので、実際算定漏れが4%あるということです。1回の算定漏れが金額的には48万円ですので、これは結構4%といっても、かなりの金額になるということでございます。

実際、このいろんなエキスパートのワーキンググループを、C-CATというところで情報共有が来ていますが、かなり症例がどんどん増えてきて、現場は負担になっていると。さらにコロナの影響

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



もごさいますので、全例をやらなきゃいけないという、このエキスパートパネルのところに、そろそろ負担が大きくて、なかなか現実的に不可能になりつつあるという状況でございませう。

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ンス (3学会ガイドランス*) *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. がんの類型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、各学会のガイドランス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ンス等に基づき、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

24

そもそも、なぜ患者さんの後方で、標準治療がなくなってから、このパネル検査をやりなさいということになったかというのは、3学会のガイドランスで、当時はまだエビデンスが少なかった2017年の頃に、このガイドランスのほうでそこが推奨されたからということございませう。

しかし、最近のガイドランスを見てみますと、時期を限定せず、適切なタイミングで行いなさいとか、可及的速やかにエキスパートパネルで結果を議論し、患者さんに結果を説明すべきとか、こういったコメントがあり、かなりより早い段階で、このNGSの遺伝子パネル検査を行うことが重要であるということが問われています。

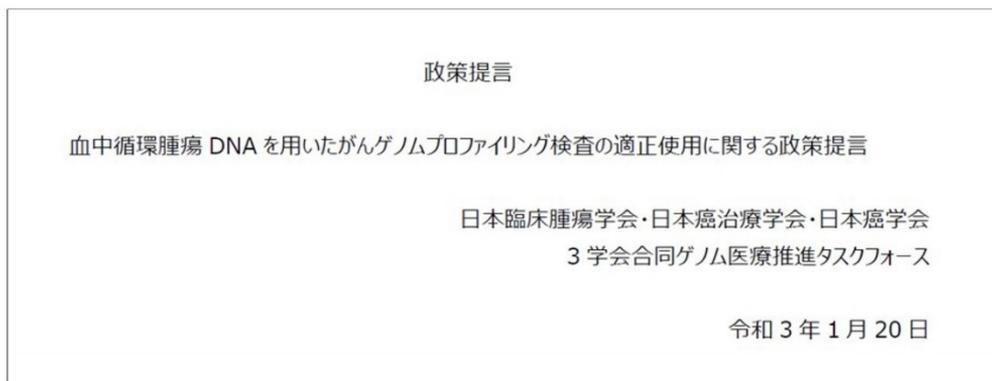
しかしながら、現在の保険の適用は後方治療のみということで、結果の活用がしにくいところとどまっているという問題がございませう。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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リング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。



CGP: 包括的ゲノムプロファイリング (Comprehensive genomic profiling) 25

この血液を用いた CGP 検査が、先ほど中外製薬の伊藤様からお話ございましたが、それを迎える形なのでしょうか、政策提言が3学会合同で行われたということでございます。

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)

27

この中で、リキッドバイオプシーというものが注目されたわけなんですけども、このリキッドバイオプシーとは、まず何かといいますと、リキッドとは、要は体液ということですね。人間の体液はいろいろなものがあります。これは、例えば人間の涙、唾液ですね、こういうのも体液ですね。あ

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



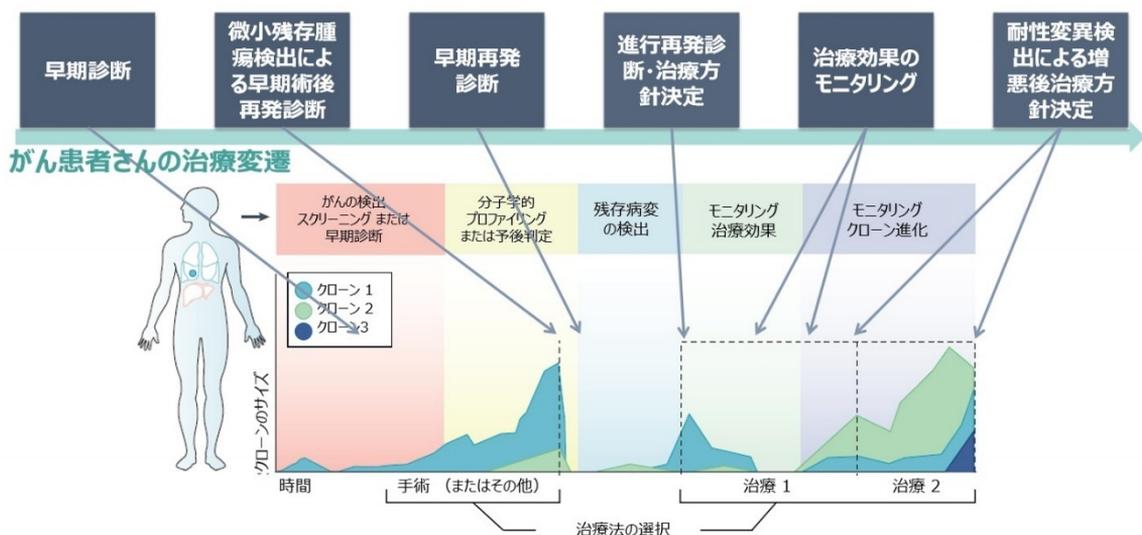
とは、尿もそうですよね。あと、血液もそうですよね。あと、うんちでもいいわけですね。こういったものの全部を含めて、リキッドと言っているわけです。

こういう、何でもいいんですね。何でもいい、体の中の血液、体液、こういったものに由来するもの、これをリキッドバイオプシーと言っていて、その解析の呼称と。リキッドバイオプシー解析とは、だから言わないわけですね。

この中に血中の循環腫瘍、がんがありますと、体の中にがん細胞、血液の中にがん細胞がこぼれ出ていると。それを捉えたのが、血中循環腫瘍 DNA、ctDNA というものでございます。

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



実際、このリキッドバイオプシーの検査の位置づけは、いろんなタイミングがございます。

がん患者さんの治療変遷とここに書いてありますが、いわゆる Patient Journey というもので、まず、自分ががんじゃないと思っている人からがんを見つける早期診断、それから、がんが、もう治療を行った後に再発を見つけるもの、それから、再発を早く見つけるとか、それから進行期になりますと、治療方針の決定、それから、治療効果をモニタリングするとか。

後にお話ししますが、がんはどんどん変化していきますので、その変化を捉えると、こういったいろんな過程が、がんの Patient Journey の中にあるんですけども。この全てにおいてもエビデンスがあるということでございます。

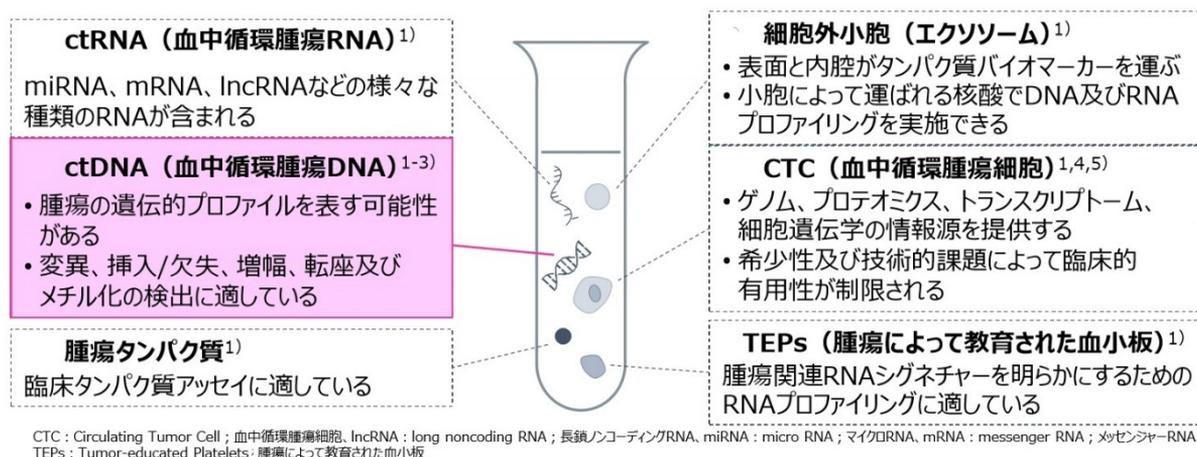
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

今回承認された FoundationOne Liquid CDx は、この進行期のここですね、今カーソルで示している、こちらですね。進行再発の病気のところで、より前は、手術後の再発とか、早期診断ですね、今、検診でやっているようながんの検出と、こういったところまで実は活用性がございまして。

ポテンシャルとしては、どんどん全てのがん患者さん、それから検診というところまでの広がりを見せる、可能性を秘めている検査系であるということでございます。

血液中の腫瘍由来成分



1) De Rubis G, et al.: Trends Pharmacol Sci 2019; 40(3): 172-86 2) Francis G, et al.: Int J Mol Sci 2015; 16(6): 14122-42 3) Cheng F, et al.: Oncotarget 2016; 7(30): 48832-41 29
4) Kulkarni RP: Sci Transl Med 2019; 11(489): eaax1730 5) Ciurte A, et al.: PLoS One 2018; 13(12): e0208385

血液の中に、そもそも腫瘍由来のどんな成分が浮いているのかということ、いろいろなものがございませぬ。

こちらで示すようなものがありますが、このピンクで示している、この血中循環腫瘍 DNA、ctDNA の開発が、著しく進んだと。そして、臨床実装まで来たということでございます。

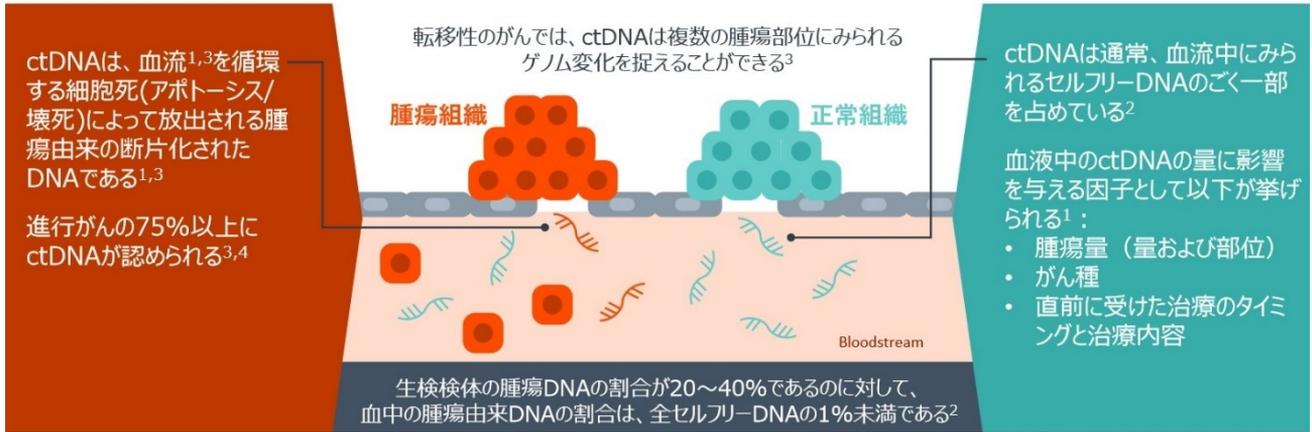
他のものも、今、さまざまな開発が行われていまして、将来的にはエクソソームを用いたりキッドバイオプシーとか、CTC を用いたりキッドバイオプシー、こういったものも実用化されるかもしれませんが。最もトップランナーとして開発されたのが、この ctDNA であったということでございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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

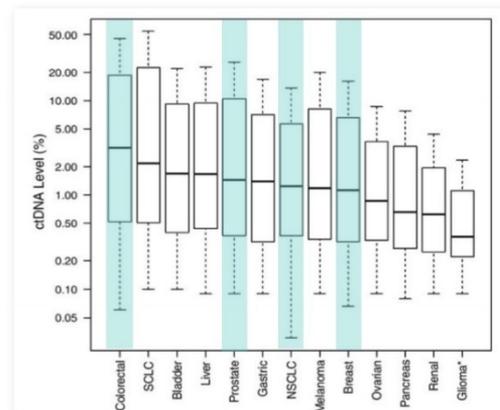
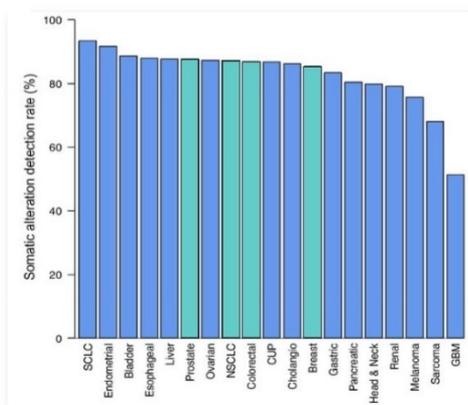


1. Corcoran RB, et al. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1754-1765.
 2. Heitzer E, et al. *Genome Med*. 2013;5(8):73.
 3. Hench IB, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:9.
 4. Zill OA, et al. *Clin Cancer Res*. 2018;24(15):3528-3538.

30

ctDNA とは何かというところに話を示しますと、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、つまり DNA のかけらですね、がん由来の DNA。もちろん正常細胞からもこういう DNA のかけらが血中には流れているわけなんですけども、腫瘍細胞からは、より流れてくるということがございまして、この腫瘍細胞由来の、この破片を捉えて検査するというのが、これはまさにテクノロジーの進歩でございまして。

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: 小細胞肺がん, Endometrial: 子宮内臓がん, 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: 非小細胞肺がん, 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. 31

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

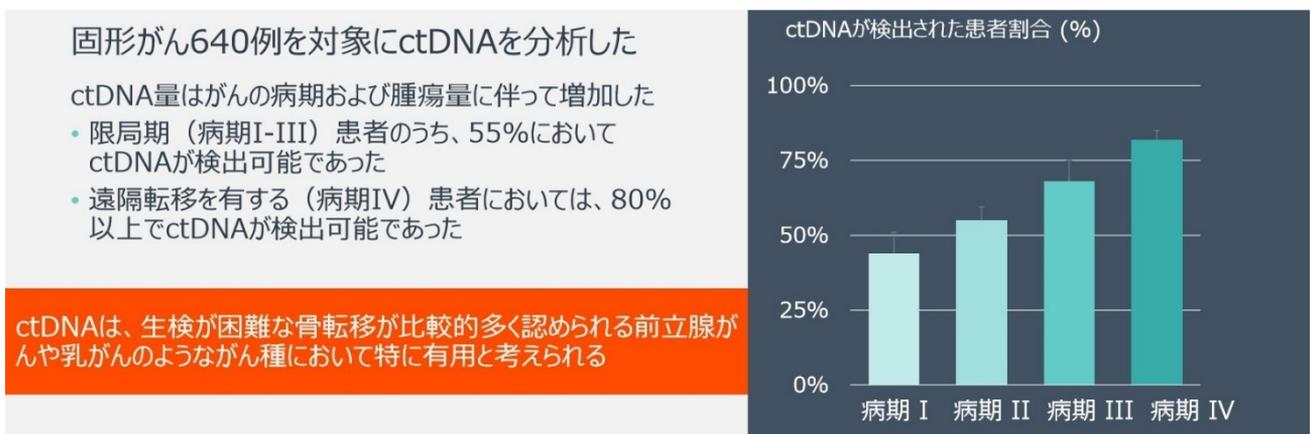


実際、じゃあ、どのくらい検出できるのかということでございます。

こちら、がん患者さん2万1,000名のデータでは、85%で、がん細胞由来のDNAが見つかったというお話。それから、こちらは結腸直腸がんのデータがここにありますが、そこでは非常に高く、膵臓がん、腎がん、膠芽腫では低かったということで、がん種によっても、血液の中に流れ出る、こういった ctDNA 量が異なるということも分かってきております。

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



Bettegowda C, et al. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra224.

32

実際、あとは病気の進行具合で、どこが一番若いステージ、つまり、がんが治りやすいところから、IV期の治りにくいところ、こういうのを見ていきますと、ctDNAの検出は、病期が若いところではあまり検出がまだまだ不十分なところがありますが、IV期になると非常に多くの方に検出ができるということで、病気が進行するにつれ、血液の中に腫瘍由来のDNAが多く流れ出ているということ。つまり、検査がしやすいということになります。

さらに、こういった検査で、だいぶ検査成績、最近のものだとI期でも8割ぐらい、IV期では99%流れているというデータもあります。こういった生検が難しい骨に転移している、骨の中のがんを針で刺すというのは、なかなか難しいんですけども、前立腺がんは骨とか、乳がんもそうですが、骨しか転移がないという、こういう患者さんに関しては、血液で検査すれば、そういった骨に針を刺すというようなことはしなくていいということで、こういったメリットも出てくるということです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

不均一性（ヘテロジェナイティ）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

1) Scherer F: Recent Results Cancer Res 2020; 215: 213-30 33

あと、ここが非常に重要なんですけども、リキッドバイオプシーは、腫瘍のヘテロジェナイティと言っていますが、不均一性を見ることができる。つまり、がんというのは、進行していく過程、進行するというのは、その場で、そこにあるがんが大きくなる場合もございますが、他のところに転移していくと。あちこちに飛び火するということが起こります。

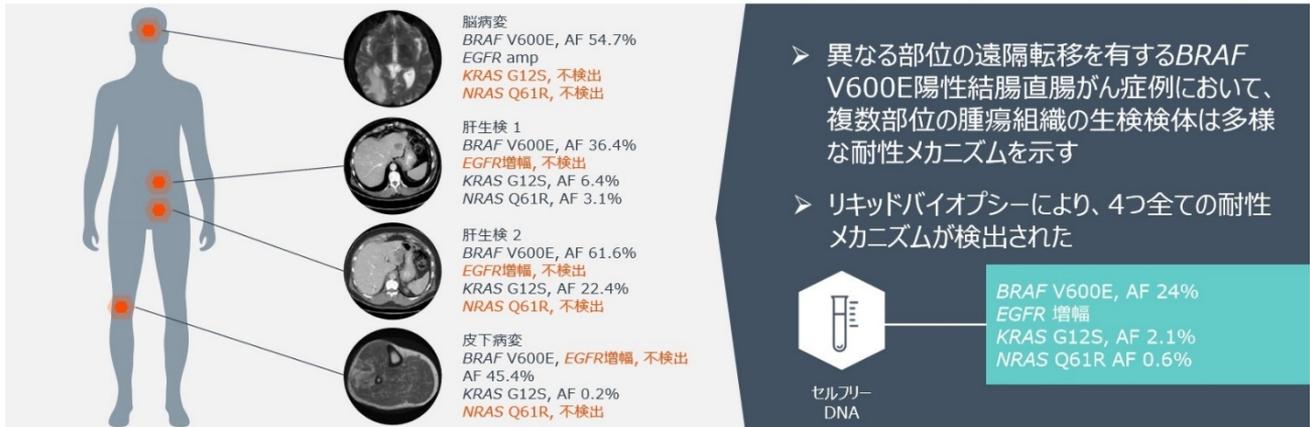
そういうがんが、必ずしも均一な組織ではない。例えば、この左肩のところにあるのと、この右のお腹のところにある腫瘍は、転移した場所で、そのがんの性質が徐々に変わっていく。つまり、全てのがんは一様ではないということになります。つまり、この腫瘍内での不均一性、それから体内での不均一性が、これは経時的にがんが変化するためにそういうことが起こってきます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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



AF = アレル頻度

Parikh AR, et al. *Nat Med.* 2019;25(9):1415-1421.

34

実際、この組織を、この患者さんは頭に病巣があり、肝臓に病巣があつて、2カ所ありまして、さらに、皮下にもありましたと。この4つの病気に対して、その病巣を別々に次世代シーケンサーで検査すると、見ていただくと分かるのですが、こういったいろんな種々のミューテーション、変化が異なっていることが分かります。

つまり、がんは、場所によって変化し得るということです。ただし、リキッドバイオプシーで検査をしてみますと、ここに見られている全ての変化を捉えていると。つまり、リキッドバイオプシーは、血液に、いろんなところから流れ出てくるわけですから、リキッドバイオプシーは体の中に流れている全ての変化を捉えることができると。これを空間的、spatial heterogeneityともいうんですけども、こういった不均一性を捉えることができるわけでございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

「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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍細胞における遺伝子異常を直接評価可能 	<ul style="list-style-type: none"> 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

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
 「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」（令和3年1月20日）より抜粋 <https://www.jsmo.or.jp/file/dl/newsj/2765.pdf> 2021.4.28閲覧
 CGP：Comprehensive Genomic Profiling；包括的がんゲノムプロファイリング、CHIP：Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential；クローン性造血

35

こちら、中外製薬の伊藤様からも出ておりましたが、血漿と、血液と組織、がん組織を用いた検査で、利点と欠点がありまして、両者を上手に使うことが重要かと思えます。相互補完的な位置関係にあると考えている次第でございます。

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



【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

©Shu Y, et al, 2017 Creative commons license (ver.4.0 International) Fig.3c改変

36

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



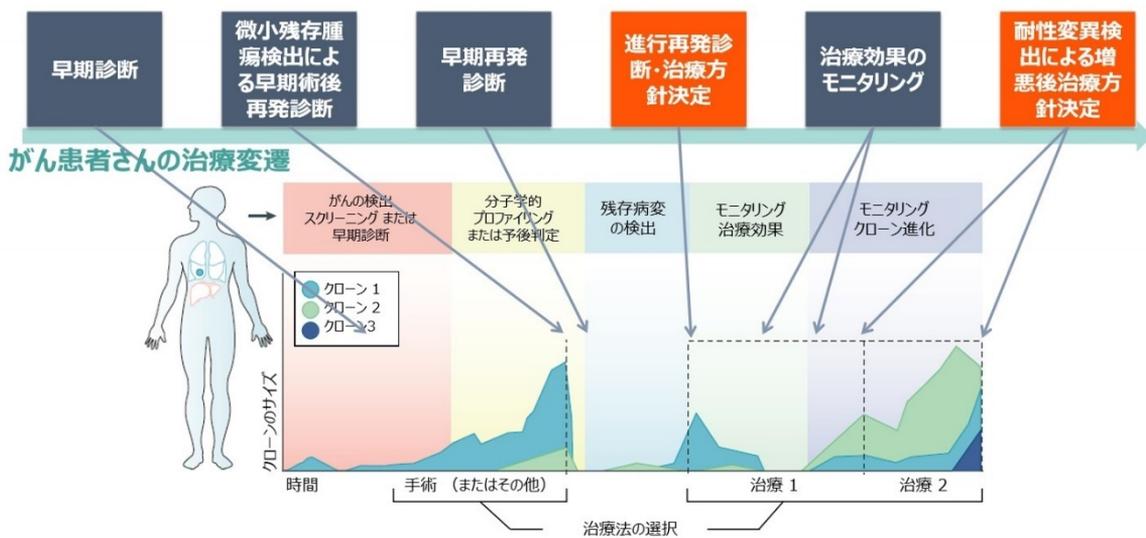
実際、どちらの検査も、完全にかんの中にある遺伝子を捉えているわけではなく、一律、両方の検査をやると、大体75%は一致するんだけど、組織だけで見つかる場合、もしくは血液だけで見つかる場合ということが起こります。

見つかった遺伝子が、全部薬があるかどうかという問題もございまして、必ずしもこの組織だけで見つかった場合、血液だけで見つかった場合、それがどっちがいいかということは、なかなか科学的には難しいんですが、少なくとも病気が進むにつれて、組織というのはある時点でのものですので、古いものになるわけですね。

リキッドは血ですので、頻回に採れるということで。この血液で検出された変異がどんどん増えてくると推定されると。つまり、血液でやったほうが、そのときのがん患者さんの、そのときの状態を反映していることになるわけです。

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



従って、こういった血液によるCGP検査、パネル検査は、本来であれば治療方針の決定、もしくは治療効果のモニタリング、それから耐性遺伝子の出現による治療方針の決定、いろんなところで活躍がある。つまり、1回の検査ではなく、頻回に採れると、採血をするだけで1回17ccですので、何度も何度も採血することによって、それを検査することによって、がんの状態をその時々を確認することができるわけでございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



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（ヘテロジェニシティ）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ついても留意する必要がある

38

以上、このリキッドバイオプシーの特徴になります。

例えば、組織が採れない、そうしたら、もうリキッドやるしかないということで、そのときでも患者さんにとってみると、17ccの血液、これは通常患者さんが外来に来たときに1回にやる採血量とほぼ変わらないわけですから、それでがんの状態が分かるということですね。

組織というのは、全部採っているわけではなくて、ごく一部のものですので、がんの一部ですね、全身にあるがんの中のごく一部の情報で、恐らく全体がそうだろうとやっているのに対して、リキッドバイオプシーは、血液の中にある全身から漏れ出たものの集合体でございますので、このヘテロジェニシティを、全体像を捉えることができるということでございます。

さらに、治療効果予測、予後予測、薬剤耐性とかに関わる情報を取得することができる。その時その時で見ますので、一番新しいがんの遺伝子情報、つまりがんは変化しますので、その変化を、その時に重要なものを捉えることができます。

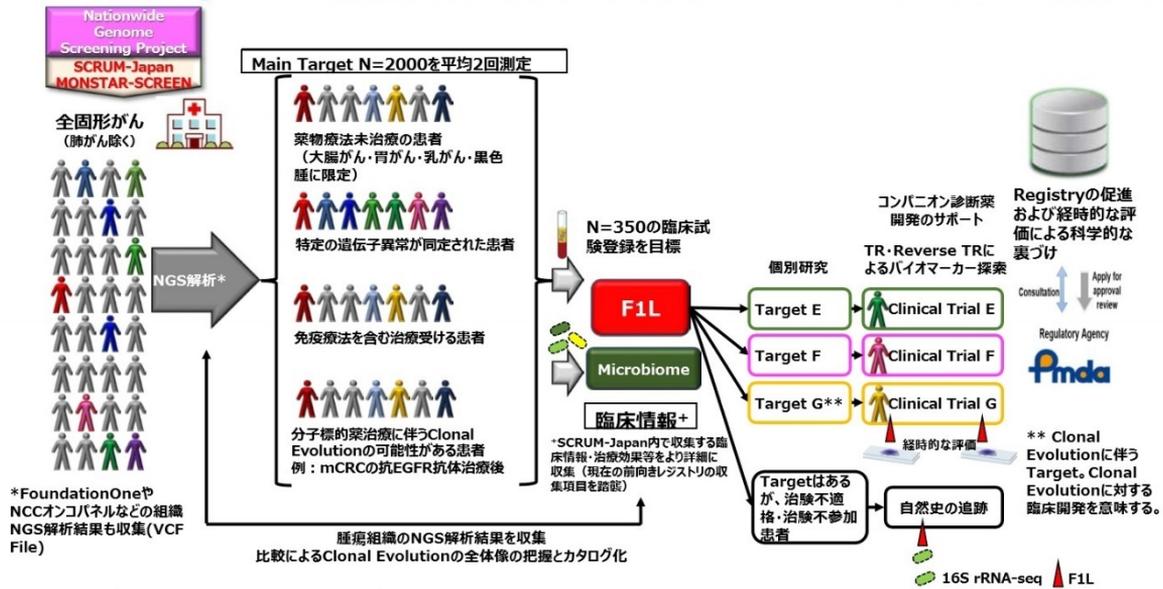
血中に漏れている腫瘍量が少ない状況がございます。例えば、治療してみたら、すごくがんに効いてしまったと。そういうときはがんの量が減ってしまいますので、そういう時にリキッドバイオプシーをやったとしても、逆に捉えられないということ。

患者さんの病態、もしくは治療との兼ね合いを考えながら、ここは今はリキッドバイオプシーをやると逆に検出できない、偽陰性になるかもという時、そういったものに関しても注意を払いながら、検査の特徴を生かして検査を行っていくことが重要だろうと考えています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

SCRUM-Japan参加企業との共同研究



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

40

続きまして、ここから自前のデータでお話しさせていただきたいと思います。

私たちは、2015年からSCRUM-Japanというものを形成しまして、現在も行っています。これは、SCRUM-Japanの第3期というところで、MONSTAR-SCREENということで行いました。固形がんを対象、固形がんというのは、いわゆるがん、血液がん以外のものがございますけども、対象に、2,000例の患者さんに参加いただいて、現在、承認されたFoundationOne Liquid CDxと同じもので検査をすることをやってきました。

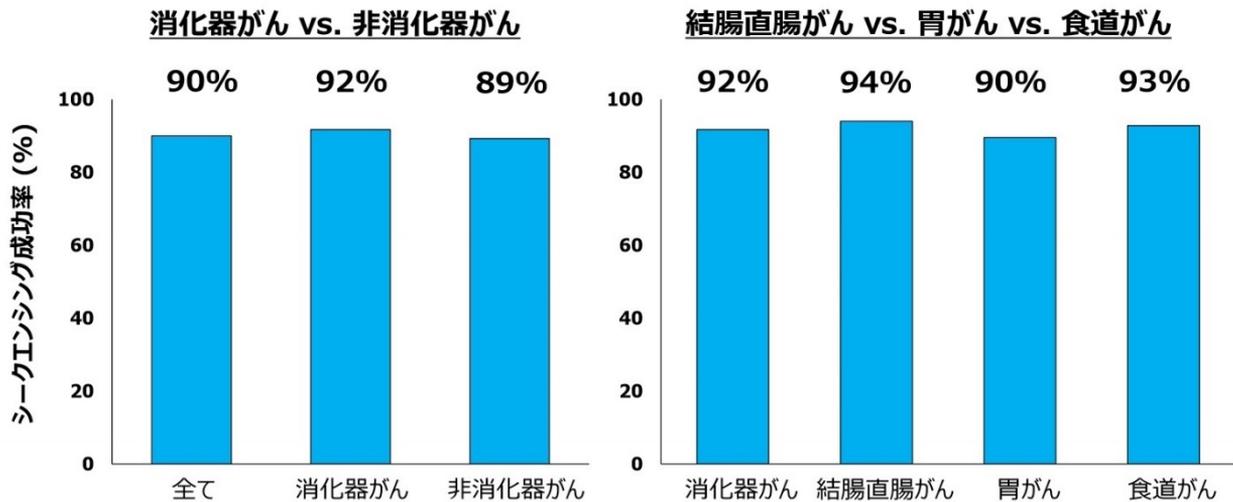
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



シーケンシング成功率

100% = ctDNAによる結果が得られた470例



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

本内容は自施設での検討データです Fujisawa T, et al. JSMO2021 41

その結果、検査自体が成功する確率ということでございます。これは、今年の2月の日本臨床腫瘍学会で報告させていただいていますが、検査自体の成功、シーケンスの成功率は90%でございます。

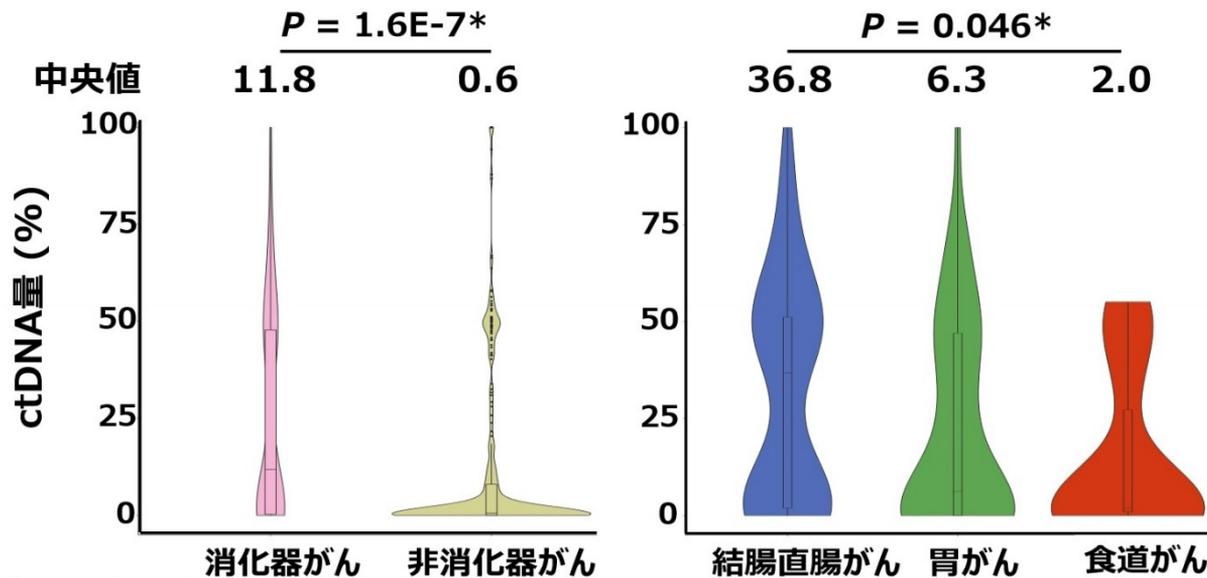
これは、現在の組織を用いたシーケンスと同等、もしくはより高い結果でございます。組織と同等以上の検査成功率を保有していることが分かります。これが消化器がんであろうと、消化器がん以外の固形がんであろうと、消化器がんの中でさらに大腸がん、胃がん、食道がんに分けても、差がなく検査ができているということが分かります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

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

42

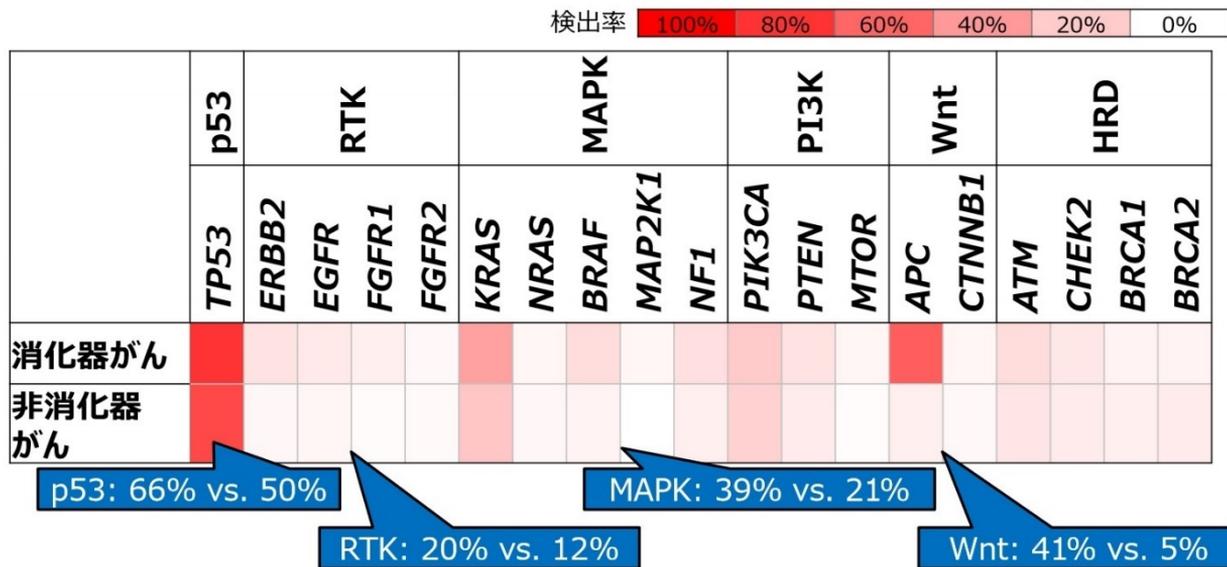
ただ、その検査のし易さとして、この ctDNA の量が重要ですが、消化器がんは、血中の ctDNA が非常に高い傾向があります。それ以外のがん、例えば乳がんとか皮膚がん、こういったものとかは若干低いことが分かると思いますが、消化器がんが非常に血液の中に豊富に ctDNA があることが分かりました。

その中でも、結腸直腸がん、胃がん、食道がんの順に下がっていくということで、結腸直腸がんが一番多いことも分かりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

ctDNAによる遺伝子変異検出率



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

43

実際、いろんな変異を見てみますと、やはり、例えば p53 という遺伝子異常は消化器がんが高いとかですね。ここの RTK、これはかなり専門的な話になりますけども、RTK に関しても消化器がんが高いとか。MAPK に対しても消化器がんが高い。Wnt は、明らかに消化器がんが高いということで、消化器がんの高い遺伝子異常はこういうのがありますよということも、このように比較することもできると。

これは臨床的に非常に重要な話になりますが、組織の次世代シーケンサーで、結果が陰性だったんだけど、このリキッドバイオプシー、ctDNA の検査で陽性であった 3 例をお示ししますと、例えば、これは *BRAF* という、非常に予後の悪い遺伝子でございます。これは、組織の検査で、われわれの研究の中で行うと、異常はなかった。しかし、リキッドバイオプシーをやりますと、*BRAF* という遺伝子に異常があることが分かりました。これは大腸がんの患者さんで、ここに肝臓の転移があります。そういう患者さんに、*BRAF* の阻害剤を入れてみると、とても効いているわけですね。

つまり、これは組織だけの検査しかこの患者さんが受けていなかったら、この患者さんにこの薬を投与するというきっかけはなかった。

続きまして、今度は MSI-High と言われる結腸がんの患者さんですが、これも組織では陰性でした。ctDNA をやると陽性になったわけですね。この患者さんに、じゃあ、MSI-High の人は、いわ

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ゆる免疫チェックポイント阻害剤が大変効きますので投与してみたところ、非常によく効いたというところでございます。

つまり、これ、もし組織しか検査していなかったら、MSI-High と同定できませんので、この患者さんに免疫チェックポイント阻害剤を入れるという話にはならなかったと。

続きまして、今度は胃がんの *FGFR2* 増幅ですが、これは組織では陰性でした。リキッドで陽性だったということ、*FGFR* を特別に阻害する薬を入れてみると、非常によく効いた例でございます。

このように、組織では検出できないけど、リキッドだから検出できるというものがありまして、こういうもので、血液の検査、NGS を受けたからこそ、患者さんが良かったというケースも多々見られているというところでございます。

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⁾

1) Foundation Medicine, Inc. <https://www.foundationmedicine.com/service/genomic-data-solutions> (2021年1月現在)

46

最後に、この FoundationOne Liquid CDx、がんゲノムプロファイリング検査への期待と課題でございます。

FoundationOne Liquid CDx は、なんと 324 の遺伝子を同時に解析できます。これは、組織の FoundationOne の CDx と全く同じ遺伝子でございます。

それから、後にお話ししますが、コンパニオン診断機能を持っていると。つまり、一部の薬と薬効が確実であるということが証明されている遺伝子を多数含んでいると。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

それから、この専門家レビューおよび臨床的意義付け済みの解析結果のレポートが付いていますので、実際の各病院でのエキスパートパネルでは、この解析結果が非常に参考になるということでございます。

そして、この血液を用いる、新たに承認されました FoundationOne Liquid CDx と、組織を用いる FoundationOne CDx の 2 製品から選択が可能と。どちらか一方というのは弱点でございますが、そういうような補完的な状況になったと。

それから、今まで 40 万人を超える検査実績のあるファウンデーションメディシンがその検査を行い、解析を行っているということでございます。

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EGFR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
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
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ

1) FoundationOne® Liquid CDx がんぐラムプロファイル 添付文書 2021年5月改訂 (第2版) 47

先ほど言いましたコンパニオン診断ですが、324 の遺伝子の中で、こちらに示す遺伝子に関しては、既にこの薬の薬効が確実にあるということが臨床的に臨床効果としてしっかりと証明されていますので、より確実に患者さん、この遺伝子異常があればこの薬ということを、胸を張って言えるというのが、コンパニオン診断薬でございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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 がん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

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) 48

ここに詳細で、ALK、ROS1、NTRKと言われるものの試験成績が細かく書いてありますが、こちらは後ほど、手持ちの資料にあると思いますので、見ていただければと思います。これが医薬品の承認の根拠となった臨床試験成績でございます。

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。 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）	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）
解析遺伝子数	324遺伝子	324遺伝子

49

さて、この血液を用いた FoundationOne Liquid CDx と FoundationOne CDx の両方の検査をここに並べてみますと、同じ遺伝子数ですね。先ほども言いました。こちら、組織を用いるものと、血

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



液、全血というのは、要は普通の血液のことで、血液を用いる検査ということで、両者、試料が違
う。もちろんプログラムも違いますけども、両者とも非常に確立された検査でございます。

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}

1)「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」(令和2年3月5日保医発 0305 第1号)の一部改正について 50

それで、今回の保険適用の概要ですが、組織のCGPと同じような扱いでございまして、8,000点
と4万8,000点、合わせて5万6,000点、56万円の検査となります。

今回、血液を検体として実施する場合は、医学的理由により、固形腫瘍の腫瘍細胞を検査と、がん
組織を用いた、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難しいと、こういったもの
に行いなさいということが書かれています。先ほど私が説明した内容とは、だいぶ違う内容となっ
ております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



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。

「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（令和2年3月5日保医発 0305 第1号）
「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（令和2年3月5日保医発 0305 第1号）の一部改正について を一部改変 51

保険適用の追加に対する留意事項として、簡単に言いますと、組織が優先的なことが書かれていて、リキッドは2番目のような感じになっていますね。どちらか1回しかできないと。1回やると56万円かかりますので、両方をやることはならんぞということが書いてあると。

ただ、組織がファーストなんだけど、どうしても組織がない人、こういう人はリキッドを先にやりなさいということとか。組織を用いて、結果が出なかった、成功しなかった、検査が成功しなかった人、こういう人にはやりなさいと。そして、どちらか一方を、生涯につき1回だけ算定できるというものになっています。

先ほど、がんは変化しますと。変化して、その時その時の遺伝子の情報は変わっていくと。その変わった遺伝子情報で治療効果があるという話をしたんですが、それにはちょっと合致しない適用となっているということでございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



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）

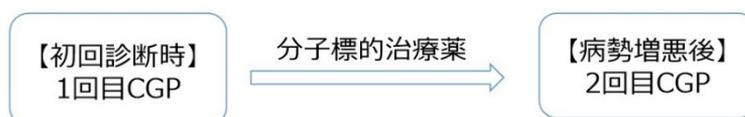


52

こちら、保険算定のイメージ、あまり細かいことを聞いても、今日聞いている皆さんは、あまり興味がないかもしれませんが、とにかく高い検査なんです。56万円もする検査ということで。検査自体が、例えば下のイの場合ですね、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というような形で、最終的には56万円になるようになっているということでございます。

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、**非小細胞肺がんでは、EGFR遺伝子変異、およびALK融合遺伝子を有する非小細胞肺がん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。**

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 の一部改変
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

53

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



本当は、科学的には、政策提言の中にも書いてあるとおり、複数回の検査は意味があるよということが、散々書かれています。

例えば、われわれが知っているのは、血液を用いた RAS 遺伝子検査で変異が示されていない症例で、抗 EGFR 抗体薬の再投与で臨床的効果が再度得られるという報告。このために、OncoBEAM RAS CRC キット、これは 10 万円もしない、すごい安い検査ですが、これは検査の回数に限度がない。つまり、一部ではリキッドバイオプシーに関して、頻回にやることの意義を認めているということでございます。保険としても。

それから、こういった非小細胞肺がんのほうですけども、EGFR の変異とか、ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺がんにおける耐性変異、大腸がんの RAS 等、この血漿検体を用いた遺伝子検査を複数回行うことで、適切な評価が可能になることが言われていると。

つまり、本来であれば、リキッドバイオプシーはそのときそのときのがんの情報を意味しているので、何回も検査できれば、それはベストであるということでございます。

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、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。

54

今回、保険償還はされたものの、この FoundationOne Liquid CDx 追加に伴う現行の保険償還制度の新たな問題としては、こういった薬が効かなくなったとか、二次的変異の出現が想定される場合に、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ということでございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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 検査を行うことができず、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供する機会が減り、患者不利益につながる可能性があるということでございます。

こちら、FoundationOne Liquid CDx の添付文書、こちらに、本品によるコンパニオン診断の結果が陰性の場合、可能な限り組織を用いた検査等の実施を考慮するとの記載があるが、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可能性がある、ということ。

だいぶ、この分野は科学の進歩が早いです、それと保険適用、それから現在の学会提言と齟齬があるような状況になっているということでございます。

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（全例に必要なかどうか、施設拡大）

55

今後の展望としましては、さらなるがんゲノムプロファイリング検査の有効活用ということに関しては、やはり現在の保険償還制度を改定して、標準治療が全部終わったとかではなく、より早い段階から患者さんのがんの異常を捉えるために、早めに検査を開始して。さらに、少なくとも組織とリキッドを1回ずつ、合わせて2回、もっとできるんだったら最高ですけども、複数回検査をできるようにすべきではないかと。

それから、エキスパートパネルに関しましても、今、全体の5%でもひいひい言っている状況で、さらに1人の患者さんが複数回になりますと、数が莫大になると。そうすると、エキスパートパネルでアノテーションを付けるということ自体が難しいと。やはりここに関しての自動化、こういっ

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



たものが必要ですし、あとは、やれる施設が全国で 200 施設ぐらいと限られていることが、やはり患者さんの地理的なアクセスを制限していることがあります。

やはり、もっともっと多くの施設でこういった検査ができるように拡充していくことが何よりも患者さんの公衆衛生の向上に貢献するのではないかと思います。

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。

56

こちら、最後のスライドになりますけども、本邦において、FoundationOne Liquid CDx が保険承認・適用となりまして、こういった 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りました。

政策提言にも記載されている、組織の検査と、血液の検査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と。この両者の検査は、相互補完的な検査であって、もっともっと臨床的に現場で活用できるように、現行の保険償還制度の早急な改定が求められ、現在、各学会等を含む多くのステークホルダーたちが、こちらに対して声を上げ、ぜひ両方の検査をできるような仕組みに変えていくべきだというような声が多数、国内から上がっているのは事実でございます。

以上をもちまして、私のプレゼンテーションとさせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

笹井：吉野先生、どうもありがとうございました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



質疑応答

笹井：これより、質疑応答に移ります。

大変恐れ入りますが、より多くの方にご質問いただくため、ご質問は1人2問までとさせていただきます。ご協力のほど、よろしくお願いいたします。

なお、ご質問内容の音声は、プレゼンテーションとともに、後日、当社のWebサイトに掲載させていただきますので、あらかじめご了承ください。

なお、ご質問される際には、会社名、お名前をお伝えくださいますよう、よろしくお願いいたします。

それでは、最初に、野村證券の甲谷様、お願いします。

甲谷：野村證券の甲谷です。先生に2問お伺いしたいです。非常に詳細な説明、ありがとうございます。非常に分かりやすかったです。

おっしゃるとおり、やっぱりこのリキッドバイオプシーを何回も使いたいというのがみんなの希望なんですけれども、結局56万円となると、多分なかなか保険のところでは使えないんじゃないのかなと。医薬に対してもかなり厳しい状況ですけれども、多分日本って、もともと臨床検査に対して点数を付けるということをかなり嫌うところがありますので、これはかなり安くしないと、複数回使えないんじゃないかなと。

ちょっと考えたんですが、FoundationOneさんには申し訳ないんですが、これ、三百何十個も遺伝子、別に測る必要ないので、薬があるものに限って8つぐらいにして、それで測って、何とか点数を抑えていくという方法、考え方もあると思うんですね。

それって今、多分、確か国立がんセンターでやっているミーツという、これは確か次世代シーケンサーを使いますけれども、8つぐらいしかやらないので、実は臨床検査のコストはすごい下がるというやり方をやる、そういった試みを先進医療でやっていると思うんですけども、そういうやり方が好ましいのか。

それとも、Onco RASですね、ちょっとびっくりして、シスメックスのOnco RASが出てくるとは思わなかったんですけども。このOnco RASはフローサイトメーターですから、これはRASだけでなく、ALKとか、そういうのを8つぐらい測ることによって、非常に価格を抑えられる、

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



こういう、これを出すだけじゃなくてフローサイトメーターなやり方がいいのか、こういう考え方について、どういうふうに考えたらよろしいでしょうか。これはまず1点目です。

吉野：ありがとうございます。今、非常にハイレベルな質問、ありがとうございます。

私の率直な考え方として、確かに検査費用は高いです。もちろん、検査自体に、この日本という国が、そもそもあまり値段を付けたくないという文化があるというのも、存じ上げています。やはり複数社が参入してくることが重要だろうと。市場原理を働かせて、検査自体のコストを下げるというのも、一つ重要なのかなと思っています。

それから、測る遺伝子を本当に必要なものに絞れというお話があったんですが、今現在、遺伝子の数をいっぱい測ることによって、複数の遺伝子を見て、がんのシグニチャーというんですけども、例えばミューテーション変異の個数はいくつあるかとか、そういうのを測ることで、この薬が効くということも分かっているんですね。

そうすると、今までは、例えばAという遺伝子に異常があると、Aの阻害剤が効く、Bの遺伝子に変化があると、Bの阻害剤が効くという話だったんですが、全部で300個測ったら10個に異常があるから、この薬が効くみたいな薬も出てきちゃっているんですね。

そういう意味で、人間の遺伝子ってエクソンだけで2万2,000あるんですけども、そのうち、でもまだ324個っていうと、非常に絞るに絞っているんですが、この300個以上ないと、薬の効果と変異の個数をカウントが不正確になると。少ないと、過大評価になるというのもあって、遺伝子数を減らすという方向よりも、今、世界の流れは増やす方向にいったほうが、より治療機会が増えるだろうと流れているのが、世界的な今、開発の方向性であるということです。

従って、僕個人としては、数を絞るということになると、患者さんへの将来的な薬を提供できるという機会を減らすことにつながるので、むしろ324の遺伝子を減らす方向に進むのは、サイエンスとしては、医者立場からすると反対したいと。

ただ、検査コストをどうやって抑えていくのかということに関しては、他の他社さんも入ってくるということと、もう一つは、今、エキスパートパネルを行うと保険が付くということなので、この部分を改良しないと、いつまでたってもこの保険点数を安くできないという問題があるということとあります。

従って、エキスパートパネルの結果がないと患者さんに結果を返しちゃいけないという、この部分の改定が個人的には必要だろうと思ってますし、あとは、他社参入による市場原理によるコストカット、こういったものが重要になると。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



あとは、もう1点、そもそも検査がそんなに安いものであるのかという根幹的な問題で。昔は検査の意義が小さかったのが、治療薬、薬のほうが検査よりも価値が高かったと。ただし、今は治療法の決定が完全に検査に依存する時代になったので、検査のバリューが高くなってきているというのも実際なんですね。

実際治療薬を、皆さん月100万円払うことに関しては、あまり大きな問題は出てこないんですけど、検査に対しては50万円でこういう話になっていくということで。月100万円以上払っている治療薬なのか、検査はやっぱり過去歴史上は2万円とかだったので、そういう2万円で常に落とししていくのかというと、やっぱり検査のウエートがかなり高くなってきているのも実際です。

どっちかというところ、検査の比重をもうちょっと、これはこの製品だけではなく、検査に対してお金をもう少し高いバリューを認めるといふふうにしていくことも必要なのではないかと私は考えています。

お答えになっていましたでしょうか。

甲谷：となると、どちらかというところ、次世代シークエンサーをもっと安くできるという方法が出てくれば、広く使える。多分ちょっとこう、臨床検査についての考え方の、点数の考え方を考えていただくのはかなり大変だと思いますので。多分そうなれば広く使えるという理解ですか。

吉野：そうですね。そうなんですね。安くなれば、それはいいんですけど。日本の付いている保険点数は、例えばアメリカのMedicare、Medicaidよりもはるかに高い点数が付いているんですよね。欧米では3,000ドルぐらいだと思んですけども。それよりも高い値段が付いていますよね。これも僕には不可解な、海外の値段を考えると、不可解な値段だなと思っているのは、実際はあります。そういう思いは。

甲谷：もう1点、最後なんですけど、ちょっと話はずれちゃうんですが。

こういうリキッドバイオプシーというところ、やはり夢としては早期がん、ステージⅠ、Ⅱを診断できればと思うんです。やはり、ご発表の中にもありましたけれども、がんの種類によっては出てこない、ctDNAが出てこないものが多い。Onco RASでも、確か肺転移があると測っちゃいけない、もしくは測れませんよ、という注意書きがありますよね。

極めつけがCCGAでしたっけ、GRAILという会社がやった試験がありましたけれども、結局特異度は非常に高かったんですけど、感度は51.5%で。これを見ていると、ステージⅠで、たった16.8%ということで、そもそもctDNAというものに限界があるのじゃないかと。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



そうすると、早期のがんを本当に血液でやりたいとすると、先生は、これ、ctDNA の他に何を加えればいいのかと思いますか。これは非常に難しい質問だと思うんですけども、エクソソーム由来の miRNA の他、こういったものが必要だと思われませんか。これが最後です。

吉野：ありがとうございます。非常にレベルの高い質問、ありがとうございます。

さっきの OncoBEAM RAS、これは BEAMing という技術を使って、かなり感度は高い PCR 法なんですけど。これは肺転移だと、なかなかそもそも ctDNA のシェディングが、シェディングというのは漏出が少なく、検査件数が少ないというのは、それを論文にしたのは私たちのチームですけども。

先ほどの GRAIL の話もあるんですけど、要は体の中に流れている ctDNA の回収ですね、効率的な回収限界がきっとあります。恐らく今の新しいいろんなストレックチューブ等のチューブによって、かなり ctDNA の回収はできたんですけど、ここから先は確かに限界だと思います。

恐らく、次は、われわれが今チャレンジしているのは、やっぱりヌクレオソーム、エクソソームだと思っていまして。エクソソームを中から ctDNA、ctRNA、こういったプロテインと、こういったものの回収をどれだけできるのかが一つポイントだろうと。

今、世界的には、もう ctNA という言葉がございまして、ホールエクソソーム、ホールトランスクリプトームを、このリキッドバイオプシー、それはエクソソームを使った技術でやろうというのが、既に始まっております。本当に臨床実用できるかという実験が始まっている段階で。それが可能になると、回収される DNA、RNA 量が増えまして、それによって、もっと感度、特異度が上がって、早期診断の方向に向かっていくという流れが。

従って、ctDNA だけではなく、RNA、もしくはプロテイン、メチレーションと、こういったものを組み合わせることによって、感度が上昇するよという方向で臨床実装を目指すという流れになっていくのではないかと考えております。

甲谷：分かりました。どうもありがとうございます。大変勉強になりました。

笹井：続きまして、大和証券の橋口様、お願いいたします。

橋口：大和証券の橋口と申します。よろしくお願いいたします。私は、当面の話と長期的なお話と二つ、吉野先生にご見解をお伺いしたいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



当面の話としましては、先ほどエキスパートパネルで現場の皆様がかなり疲弊されている、ひいひいおっしゃっているとおっしゃっていたと思います。その話だけを聞くと、今の制度が変わらない限りは、あまりこれ以上普及が難しいのかな、という印象を持ったんですが。

一方で、このファウンデーションメディシンについて、中外さんが計上されている売上は、現状、年率8割ぐらいのペースで伸びています。そういう意味で、どのようにして今、現場でさらなる普及が進んでいるのかということと、今の制度が変わらない限りにおいて、あとどの程度普及の余地があるとお考えかというのをお聞かせいただけませんかでしょうか。

吉野：ありがとうございます。

エキスパートパネルの限界というのは、まず1点目は、全例を行っているからだと思います。やはり、やるべきことは、全例ではなくて、本当に必要な症例だけをやるという切り替えが重要だと。

ただ、今、なぜ全例をやらなきゃいけないかというと、先ほど、保険点数の4万8,000点のところ、エキスパートパネルを経由しないと発生しないという問題があるからです。従って、これは保険の点数とエキスパートパネルが結び付いてしまったところで、制度上動かしようがなくなってしまっているというものです。これに関しては、われわれも厚労省に相当文句を言いに行っています。

これに関しては、やっぱりやらなくていい症例を増やしていくと。本来やるべき症例は何なのかということをもっと明確化して、オールから本当にリミテッドという形に変化していくと。

ただ、そうは言っても、多分恐らく今の2倍が限界だろうと、僕は個人的には思っています。今の病院数が増えないのであればですね。いわゆる12と33でしたっけ、45病院でやっている限りだと、今の倍ぐらいが限界じゃないかと。つまり、年間、今、月に大体1,200件と言われていたもので、その1,200件が2,400件になると、もうかなり限界かなと思っています。

やっぱりここに介入させるべきものは、エキスパートパネルの代用となるAI診断治療の参入というのが、ある意味で非常に重要で。ここが、例えば薬事承認というか、医療機器プログラム承認、クラス3以上とかで取れば、そこにアプライするだけで、エキスパートパネルの代用になるということであると、検査は無限とは言いませんけれども、人力でやっているよりはるかに発展性があるだろうと考えています。

橋口：ありがとうございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



もう1点が、将来のお話ですけれども、先ほど、吉野先生も28ページの中で、現状の進行再発の患者さんだけではなく、より早期、例えば検診でも技術的には可能だろうとおっしゃっていたと思います。

例えば、確か吉野先生だったと思うんですけど、ctDNAが、アジュバントが本当に必要な人の見極めに使えるのではないかという研究をなさっていらっしやったかと思うんですけども、そういった技術が将来的に普及していく可能性はどのようにお考えでしょうか。

先ほど、ctDNAでは限界があって、他のものもいろいろ検討なさっているというような紹介もありましたけれど、そういった技術的な改良が起これないと、実際の実用化は難しいのか。あと、もし中外さんのほうでコメントができるようであれば、その事業面での課題、そういったより早期にやっていくに当たって、どういったハードルが残っているのかをご紹介いただけませんか。

吉野：まず、先に吉野から説明させていただきます。

こういったctDNAを含む、もっと広いリキッドバイオプシーに関しては、3つのカテゴリーがあると思っています。早期診断、それから再発予測、それから進行期、この3つの使い勝手があるということになると思うんですが。

早期診断、再発予測、進行と、血中に流れる、そういったがん由来の産物が増えてくるわけですね。つまり、早期診断のほうは、より高い感度がありますし、進行期は漏出する腫瘍由来の産物が多いので、いわゆる検査のLimit Of Detectionというのですが、LODが低くても検出できると。逆にいうと、早期診断のところは、漏出する腫瘍由来の産物、これはctDNAを含みますけど、少ないので、より高いLOD、検出感度が求められるということになります。

ちょうど、再発予測のところに関しては、私がやっているCIRCULATE-Japanというやつですけども、今、これは5,000人のスクリーニングをやって、その中で再発がどのように見つかるのかとやっているのですが。この技術は、必ずしも多くの遺伝子を見ているわけじゃなくて、まず最初に、手術した後の再発予測なので、手術した時に組織を取るわけですね。外科の手術で取ってきたので、それをホールエクソーム、全エクソーム解析といって、2万2,000カ所の遺伝子を全部調べるんですね。

2万2,000カ所の遺伝子を調べますと、その中で、腫瘍由来の非常に高い頻度で見られる変異が見つかるわけですね。2万2,000カ所の中で、1人100個とか、20個とか、いろんな変異の数をがん

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



が起こしているんですけど、その上位 16 個を選んで、カスタムパネルというのをつくっているんですね。

つまり、再発するときには、その 16 個の遺伝子の、どれかが最初に検出されるだろうという考え方なんです。いわゆる PCR 法なんです。それはウルトラディープに見て、検出感度は 0.001% の感度で見ていると。それによって、より速く見つかるということで、コンセプトが違う。

つまり、患者個々のがんの再発を、この患者さんはこれが最初に認められるだろうという、その 16 個を選んでやっているということで、患者さんのモニタリングは 3 カ月に一遍、血を採って検査しているんですけど、その 1 回 1 回に関しては、数万円で検査ができちゃうんですね。ただ、ホールエクソームとかは高い。全体として、だから、そんなに高くなっていないということで、再発予測のところでは非常に役に立つだろうと。

ここは、もうかなり臨床実装が、保険承認に向けたパスの試験もわれわれはやっていまして、本当に数年以内に承認されてくるのではないかと。これは中外さんとは全く関係ない話になりますが、承認されてくるのではないかと考えています。

早期診断のところは、もうちょっと時間がかかりそうですが、先ほど再発予測が 3 年ぐらいと、僕の個人的には 3 年ぐらい、早期診断は 5 年から 10 年の間ぐらいには、こちらにも臨床実装されるだろうと予測しているのが、僕の今の勝手な皮算用になります。

橋口：ありがとうございます。

伊藤：中外製薬の伊藤でございます。後半にいただきましたご質問につきまして、回答させていただきます。

今、スライド 37 枚目をお示しさせていただいておりますけれども、本日ご紹介させていただきました FoundationOne Liquid CDx と、先行しております FoundationOne CDx につきましては、こちら、オレンジ色に関係いたします、この進行再発の治療方針の決定というところにお役立ていただく検査というところで。

先ほど、吉野先生からもご説明いただきましたけれども、やはり早期診断のところによりかかってくる検査になってまいりますと、検査自体のコンセプトが変わるということで、新たな製品の開発が必要になると認識しておりますので、それにつきましては、FMI 社を含めて、さらなるサービス提供の向上というところに努めておりますので。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



そこにつきましては、まだ今後どのようにになっていくかというところは、いろいろなエビデンスの蓄積ですとか、開発をしっかりと進めていくということが重要になってくるのではないかと考えております。

橋口：よく分かりました。ありがとうございました。以上です。

笹井：ありがとうございます。

続きまして、クレディ・スイス証券、酒井様、お願いします。

酒井：クレディ・スイス証券の酒井と申します。本日は、どうもありがとうございました。非常に勉強になりました。

別に後ろ向きの質問をするつもりはないんですが、中外製薬さんが2019年の7月に、FoundationOne CDxの勉強会を、別のエキスパートの方を呼ばれて開催されているんですが。そのときに、このFoundationOne CDxのピーク時の売上、75億円という想定をされていて、これは中医協ベースですから、いくらでも変わると思うんですが、2~3年後には一般化するだろうという期待とともにですね。

ただ、今回、吉野先生がいろいろ語られた縛りですね、これは当時と今回のリキッドバイオプシーが出てきても、環境的にはほとんど変わっていないと。56万円の保険点数もそうだと思うんですけども。

そういう中で、このリキッドバイオプシー、CDxですね、これが短期的にはどういう使い方を現場でしていくと先生はお考えなのかということが最初の質問。

それから、もう一つ、先ほどAIの活用とおっしゃいましたけれども、もう少しこれを具体的に教えていただきたいんですが、どのような形でAIを活用されるのか。つまり、確定診断的にはAIは使えないと思うんですけども、その中で、いかに全例の検査というんですか、この負担を減らしていくことが可能になるのか、この2点についてお教えいただけますでしょうか。

吉野：まず、1個目の質問で、検査の理想像でいいですか。理想型でいいですかね。

酒井：はい、結構です。

吉野：理想型は、私個人としては、実はこれ、結果が早く返るのはものすごい重要なんです。患者さんにしてみるとですね。早く治療を始めたほうが、この検査結果が活用されやすいというデータは、われわれが昨年10月に、Nature Medicineというジャーナルに発表しました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



本来であれば、私の理想は全例、進行期、少なくとも進行期のパネルに関しては、全例ファーストラインの前にやる。ファーストラインというのは、治療開始前に1回やって、それをまず血液でやるというのが、僕の個人的な意見です。ただ、ここはかなり研究者によって異論がある、最初は組織でやるべきだという意見の人もいます。僕は、血液でやって、結果がなかった時に組織で確認するというのは、理想だと思います。

つまり、リフレックステストと言っているんですけど、血液を見て異常が見つからないと、組織でやると。だけど、血液の結果で、まだ取りあえず治療は開始してしまうと。そうすると、血液は、さっき Foundation で10日です、組織だと1カ月以上かかるので、そう考えると早く治療が始められる。でも、取りあえず血液で異常がなかったから始めるけど、組織でコンファーマーションしたら、やっぱり組織側では何か異常が出てきたから、これは二つ目の治療の時に使おうみたいな形でやっていくと。

以後は、患者さん、治療が効かなくなったときに、新しい治療に切り替える直前で、直前というか、前にもう1回、リキッドバイオプシーでやっていくということで、生涯にリキッドバイオプシー、患者さん3回ぐらい受けるというのがベストな像なのではないかと考えています。これが僕の基本的な考え方です。

それから、AI診断をどうやって広げていくかに関しては、これはまさにこれから厚労省と、こういう、自分の中で腹案があって、こういうアイデアでやったらこういう医療機器プログラムになるのではないかという話を、まさに厚労省と今ディスカッションしている最中でございまして、かなりコンフィデンシャルリティがあるんですが。

基本的には、治験の情報は機微性が高いということです。機微性が高くて、ほとんど日々変わると。そうすると、AIの企業さんがネット情報ですね、公開情報を用いてつくっても、本当にここに治験がアベイラブルなのかどうかという情報は、正直言うと掴めないんです。その情報を持っているのは、企業さんの開発の本部と、および治験実施施設しかないです。

従って、企業さんの立場からすると、その情報が他社に漏れるのが一番恐ろしい。あとは、オープンになってしまうのが恐ろしいというのがありますが。ここは企業さんの温度差もあるんですけども、治験をやっている施設間の共有は許容されると。

従って、AIの企業と、かなりストリクトな契約下に、そういった治験実施施設との間の情報共有がされると、逆にこの病院でやっているよという情報が、よりNGSの結果がある患者さんのところにオンタイムに伝わると、逆に言うと、治験実施施設のほうに患者さんが流れてきますので、そうすると治験の加速になるということです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



従って、今議論しなきゃいけないのは、機微情報の取り扱い VS どうやって治験促進するかという、相反するところを、どうやってアカデミアがサポートし、それが、そのアカデミアと AI 企業が協働するかというところで、ここの根幹というか、仕組みが変わっていくのではないかと。その部分をどうつくっていくのが非常に重要かなと。国家的なプロジェクトに等しいと思いますが、そういう議論を今、まだかなり本格的にやっている最中であるということです。

酒井：そうしますと、先生のご認識としては、AI としての技術は、既に一定の技術レベルには到達しているけれども、それを活用するだけの枠組み、インフラづくりのほうがこれから問題になってくるだろうと、そういう理解でよろしいですか。

吉野：そうです。はい。いいです。今までの中で、AI のいろんな AI 機器が承認されているときに、ある一定のスナップショットでの正解をつくって、それとの一致率で、多分承認というのはされてきたと思うんですけど。日々変わる正解に対して、AI がどのように追従、トラッキングしているかという、多分歴史上だれもやったことがないタイプの試験で証明しなきゃいけないということになっているんだと思います。

ここは難しいんだけど、そこに関して PMDA、厚労省と合意が取れれば、一気に進むのではないかと考えています。

酒井：分かりました。どうもありがとうございます。

笹井：続きまして、日本経済新聞の満武様、お願いいたします。

満武：日本経済新聞の満武と申します。

吉野先生にお伺いしたいんですが、先ほどのお話で、がんの遺伝子パネル検査を実施された割合というのが、死亡者の方の 5%、実際に治療薬が見つかって、使えた方が 607 人だったというお話があったかと思います。

今回の血液を使った検査の登場で、この数字というのは、どういうふうに変っていくとお考えでしょうか。もちろん、今日、お話しいただいた、制限がある現状でというところにはなるかと思うんですが。

吉野：ありがとうございます。

実際、われわれが去年の 11 月に Nature Medicine という論文に、まさにそこを中心に書いたわけなんですけど。実際、組織検査の結果で治験に入る数、例えば治験に入った頻度を 1 とすると、2.5 倍に膨らむという結果を論文報告しています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



それはなぜかという、結果が返ってくるのが早いからです。もうまさにそこが一番重要で、患者さんの状態が大体2週間とか、1カ月レベルで状態が悪くなる患者さんが多いので、その患者さんたちにとって、1カ月待たせるというのは、結構クリティカルなんです。

リキッドは、本当に1週間とか2週間、Foundationは10日で返ってきますけども、組織の場合は2カ月かかってしまうと。6週から2カ月かかるので、その間に患者さんの具合が悪くなって、治験に入れなくなっているというのが、これは現状なんです。

それがリキッドの場合は防げるんだけど、エキスパートパネルがそれを阻害する可能性がある。エキスパートパネルの開催が遅いと、せっかく検査結果2週間で返ってきたのに、結果が患者さんに伝わるのが1カ月後になると、治験に入る確率が減ってしまうということです。

そこは、Foundationとしてのデータを、僕はまだ持っていないというか、集計していないんですけど、少なくともNGSベースのリキッドの過去のわれわれの検討によると2.5倍まで増える可能性があるのかなと思っています。

満武：分かりました。ありがとうございます。

あともう1点質問がございます。新型コロナの流行の影響というところでお伺いしたいんですけども、例えば先ほどおっしゃっていた保険に算定するためにエキスパートパネルを、直接一堂に会した形での会議の実施を行っているということですが、この開催頻度などへの影響みたいなところは、どのように出たのでしょうか。

吉野：今、12の中核拠点病院をメンバーとネットワークを組んでいるので聞いていると、週1回は絶対にやっているんですね。多いところは週2回でやっています。ただ、これは中核拠点だと、それはできています。ただ、拠点とかに広がってくると、2週に一遍とか、マンパワーの問題で、回数自体が少ないというのはありそうです。

コロナの影響で、その回数も、やはり頻回にできなくなるとか。ただ、これって実際みんなが顔を突き合わせなくても議論できることは多々あるので。例えば、メール合議を、メールでの審議を認めるとか、対面という、オンライン以上に、オンラインで一同勢揃いではなくて、例えばメール審議でもOKとかにすると、もっと時間的な弾力性が出てくるかなと。そういったコロナの問題もありますけど、そういうことも考えると、普通に考えますと、できればこういった、もっと柔軟性、弾力性のある運用に変えるとか。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



あとは、このメンバーが揃わないとエキスパートパネルが成立しないというメンバーがいるんですが、その人数をもうちょっと絞ると、スモールエキスパートパネルみたいなのを許容するのも、機動力を上げるにはいいんじゃないかと思っています。

満武：現状では、まだそういった機動性、柔軟な運用ができないという理解でよろしいでしょうか。

吉野：そうですね。厚労省の中では、そこに関してはかなり議論が進んでいると聞いています。

満武：分かりました。ありがとうございます。

笹井：ありがとうございます。

続きまして、じほうのオサカベ様、お願いします。

オサカベ：私、日刊薬業、記者のオサカベと申します。

先生にお話を聞きたいんですけども、今日の話の中で、がん遺伝子パネル検査が実際に使用されている例は5%にすぎないという話と、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は、約8.1%ぐらいであるというお話があったと思います。

今回、新たな選択肢として、リキッドバイオプシーが普及することによって、こちらのパーセンテージに何か変動はあるのでしょうか。教えてください。

吉野：まさに、まずがんゲノム検査で、組織がなくて検査できないという人が、恐らく10%ぐらいはいるので、今、どっちか1回なので、両方1回だったら倍以上になると思うんですけど、多分検査数は1.1倍から1.2倍ぐらいかなと思っています。

ただ、経年的に、検査が普及しているじゃないですか。だから、その部分の増加もあると、自然増加もあると思うんですけど。必要性として、患者さんとして増えるのは10%、20%ぐらい、組織がなくて受けるという、適応症のストレートフォワードでいくと、それぐらいが増えると思います。

それから、先ほども言いましたけれども、これは8%というのは、既承認の薬も含まれているので、この頻度はちょっとオーバーエスティメートだと思うんですが。先ほど私が出した3.何パーセントのデータのほうが、治験なので正しいと思うんですけど。そっちのデータが2.5倍ぐらいになるんじゃないかと思っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



次のスライドかな、これですね。3.7%、ここの数字が2.5倍に増えるだろうと考えています。従って、10%強ぐらいはいくんじゃないか、10%は超えてくるんじゃないかなと思っています。

オサカベ：ありがとうございます。

笹井：ありがとうございます。

時間の関係上、次の質問を最後とさせていただきます。

シティグループ証券の山口様、お願いします。

山口：シティの山口と申します。今日はありがとうございました。

TAT、Turn Around Time について、何度となくご説明いただいたんですけども、確か現状では、組織のほうでは国内に検査所があるのか、中外みたいに海外に持っていくのかによっても Turn Around Time に差があると理解していますが。

リキッドの場合には、今、日本で10日以内というのがありましたが、これがもう少し短くなると、その分だけ、おっしゃったとおり患者様が救える可能性が高くなると考えてよろしいでしょうか。

吉野：企業さんが言う Turn Around Time は、自分たちの検査所ですね、ラボに血や組織が届いてから結果返却までを Turn Around Time と言っているんですね。だけど、現場で、後どんな時間がかかるかといいますと、例えば組織の場合は、まず患者さんに同意を取って、組織を準備するというのが時間がかかるんですね。組織は過去のものなので、倉庫にあって、倉庫から取り出して、それを刀のようなものでスライスして。スライスするのに1週間から2週間かかるんですね。そこは、組織の場合はまずかかると。

それが自施設にあればいいんだけど、他施設の場合、取り寄せなきゃいけないじゃないですか。それこそ平気で3週間プラスになるんですよ。その時間がかかっているんですね。さらに、エキスパートパネルに結果が返ってきて、エキスパートパネルの中にたまっているので、それを吐き出すのに、例えばミーティングがすっと行われれば、例えば毎週木曜日に会議をやっていて、それが火曜日に届けば、2日後に結果が返せるけど、それが金曜日に来ちゃうと、翌週の木曜日まで待たなきゃいけないとか、そんな感じになるわけですね。

そこで1週間かかるので、トータル、プラス4週ぐらいかかっている。だから、検査センターが言うプラス4週ぐらいかかっているのが組織なんですね。リキッドの場合は、患者さんの血を採って送るといって、もう1日で発送できますよね。それに10日加わって、あとはエキスパートパネル

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



で、例えば1週間抱えたとしても、3週間ぐらいで結果が返せるだろうということで、組織の6週から8週が、3週程度になると。

ただ、これも早ければ早いほうがいいんです。この1週間でもかなり重要なので、本当はもういかに早く返すかということが患者さんに薬を届ける最高の状況であるということですね。

山口：分かりました。同じ質問なんですけど、ということは、もちろんどっちが適しているというのは場合によってはあるかと思うんですけども、そこを考えれば、基本的にはリキッドのほうがよい可能性が高い。すなわち、リキッドが、全体はあまり増えなくても、組織からリキッドに移る可能性は高いと思ったほうがよろしいでしょうか。

吉野：僕は個人的には、リキッドの、まだ今、テクノロジー的な限界がいくつか言われていると思うんですけど。いろんな、今、ctDNAだけじゃなくて、さっきのヌクレオソームとか、いろんなテクノロジーが日進月歩なので。最終的にはもう組織じゃなくて、全部リキッドの時代が来るのではないかと、僕は個人的には思っています。

山口：理論的には、そっちのほうが明らかに早く返ってくる以上、同じ結果だったらそっちがいいということですよ。

吉野：そうですね。結果が同じだったらそうですし、あとは、結果がより正確なものが返ってくる時代が来るんじゃないかと。

山口：分かりました。

あと、さはさりながら、特定のがん遺伝子、そういうふうに使わないと思うんですけど、の数というのはリキッドのほうが少ないんですが、これは先ほどおっしゃったように、技術的な背景から違うということですね。

吉野：いや、今、Foundationは同じ324遺伝子になっています。

山口：そうですね。ただ、例えば *ALK*とか *ROS1*とか *NTRK*とか、特定のやつがございますよね。がん種と関連遺伝子が、医薬品がくっついているやつ。この数は違うような気がするんですが、それは同じですか。

吉野：それは、新しい技術の実績がないということですよ。古いもののほうが実績があって、新しいものは最初の実績がないじゃないですか。だから、その差だけだと思ってもらっていいんじゃないですかね、そういうがん種に関して。

山口：分かりました。ありがとうございました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



笹井：ありがとうございました。

以上をもちまして、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルの説明会を終了いたします。

お時間の関係でお答えできなかったご質問に関しましては、別途、広報 IR 部までお問い合わせください。連絡先は、プレゼンテーション資料の最後のページに記載されております。

本日は、お忙しい中ご参加くださいまして、誠にありがとうございます。これにて失礼いたします。

[了]

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptasias.com



免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

