

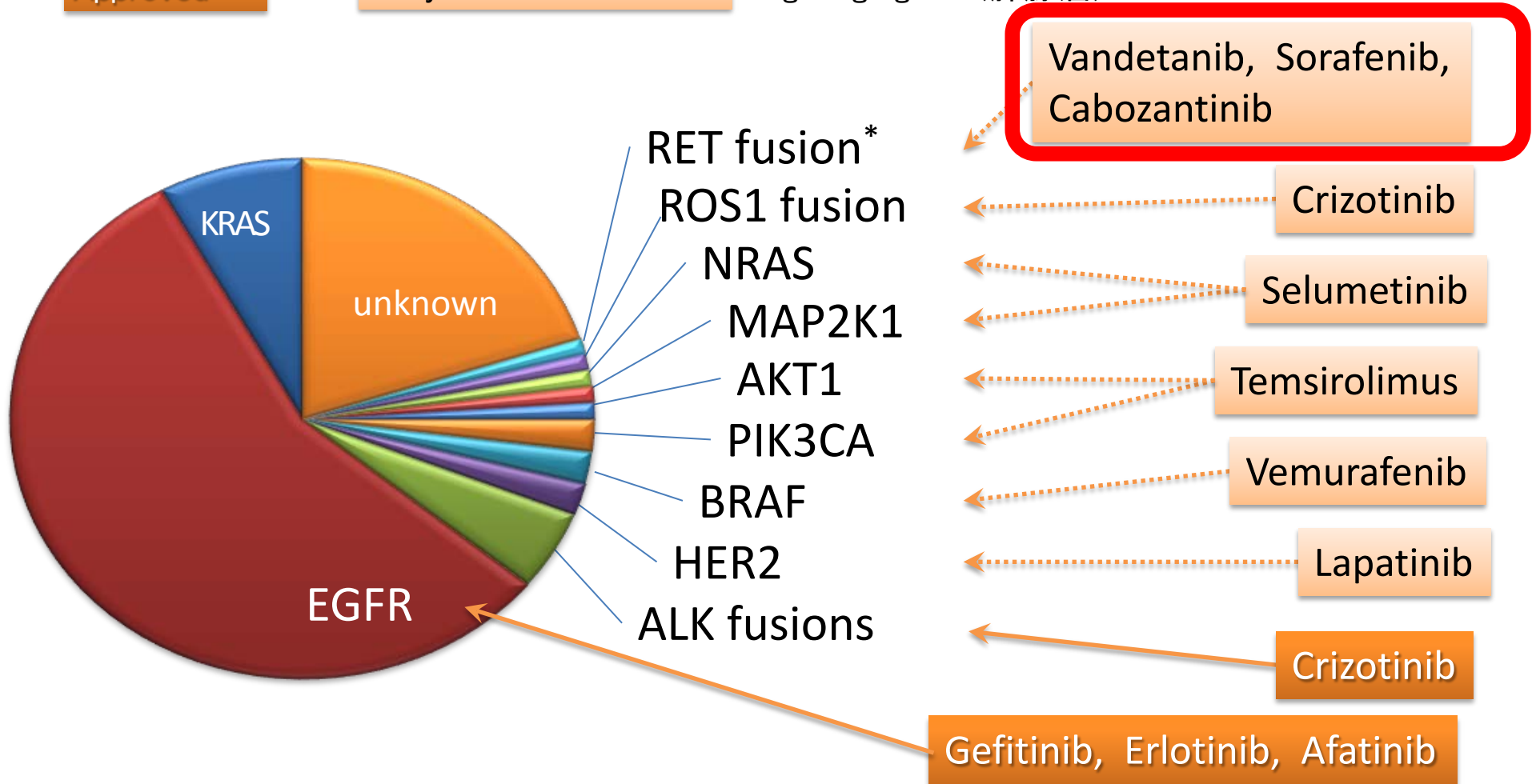
がん個別化医療実現のための課題

国立がん研究センター
大津 敦

2013/11/15 PMDA

Driver gene発見による希少fractionでの開発(肺腺がん)

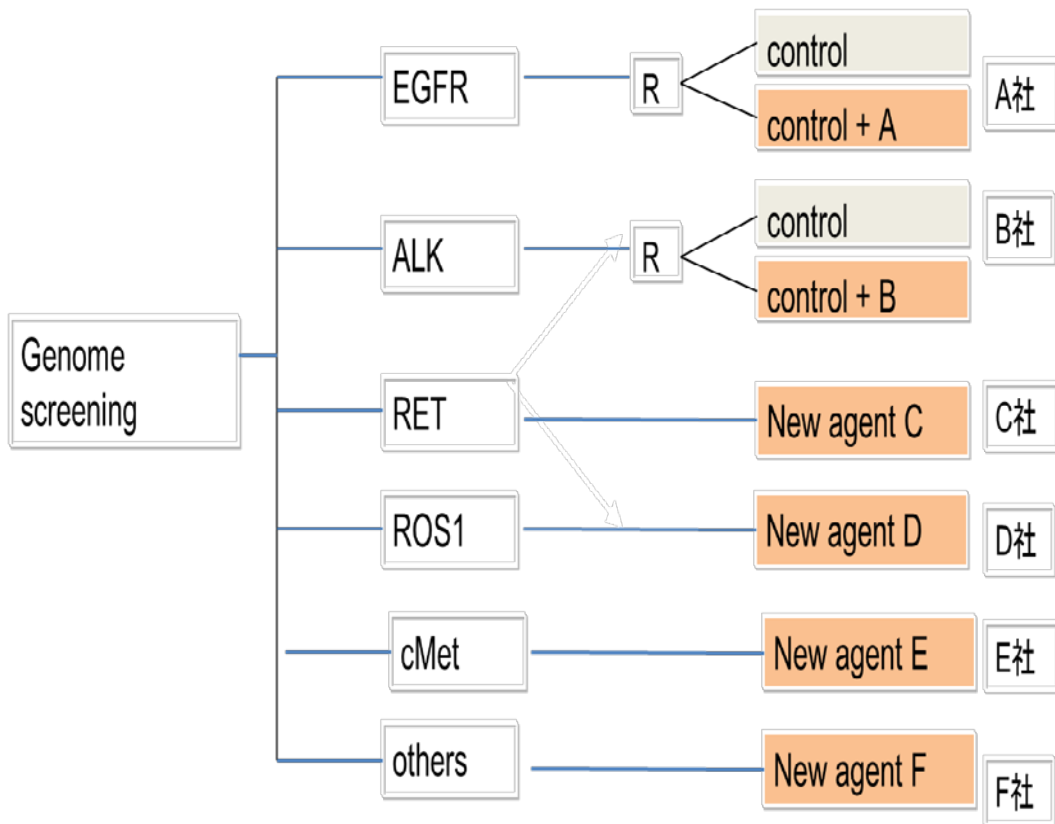
Approved and Potentially effective molecular targeting agents(肺腺癌)



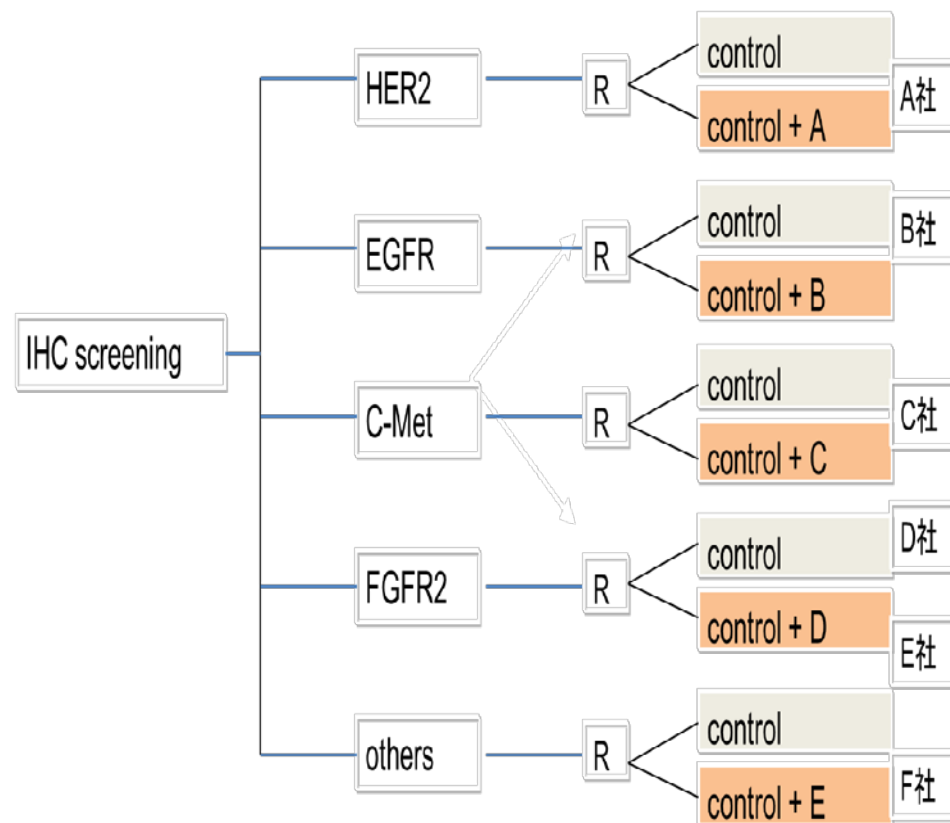
*Kohno T et al, Nature Medicine 18; 375-77, 2012

Molecular profile-guided therapy:すでに治験段階では現実のもの

genome pre-screening: LC



IHC pre-screening: GC



Comprehensive analysis for prescreening is necessary

RET遺伝子融合を標的とした肺腺がん新規治療開発

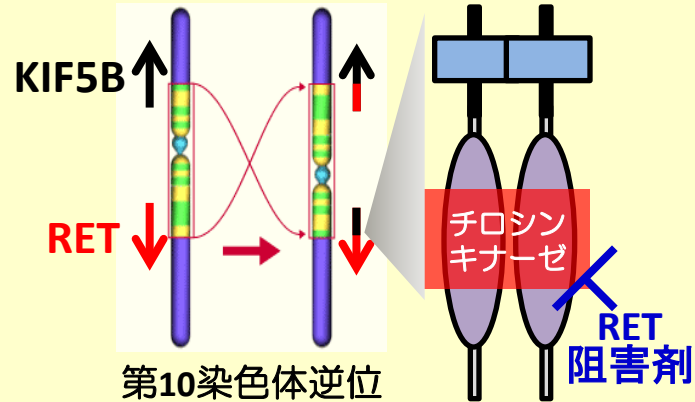
RET融合遺伝子の発見

(Kohno et al., Takeuchi et al., Lipson et al., *Nat Med*, 2012)

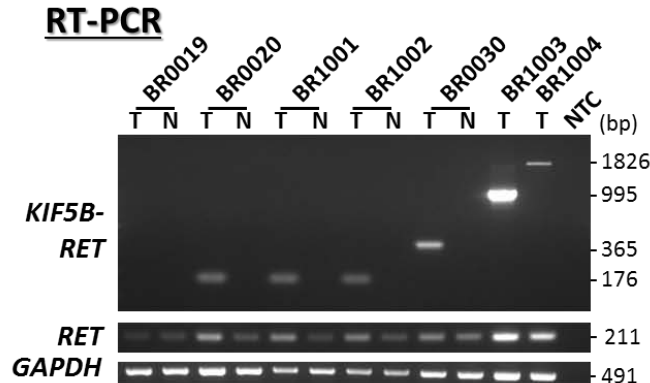
肺腺がん試料30例
(NCCバイオバンク試料)
の全RNAシーケンシング



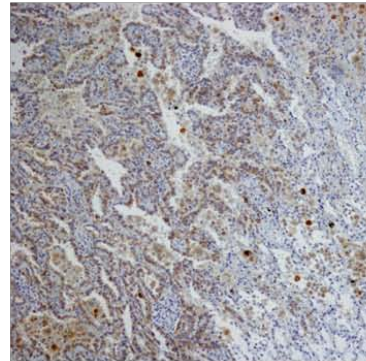
肺腺がんの2%に存在



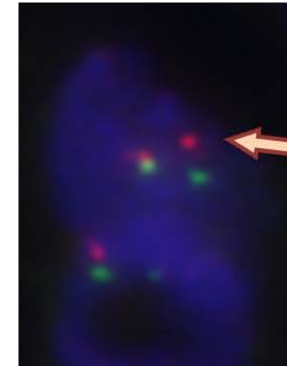
RET陽性肺がん患者のスクリーニングのためのコンパニオン診断開発



IHC



FISH



Kohno T (NCC-RI) & Tsuchihara K (NCCE-RCIO)

EPOC 1301:RET融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌に対する Vandetanibの第II相試験(医師主導治験:LURET試験)

- 進行非小細胞肺癌
- **RET融合遺伝子陽性***
凍結組織、液性検体:RT-PCR
FFPE:FISH、DNAシーケンス
- 20歳以上
- ECOG PS 0-2
- 1レジメン以上の化学療法歴

研究代表者: 国立がん研究センター東病院 後藤 功一

登録

Vandetanib 300 mg/day

1日1回経口投与、28日を1コース
肺癌の増悪または、毒性のため継続
困難と考えられるまで投与

Primary endpoint : 奏効割合

Secondary endpoints : PFS、OS、有害事象、治療完遂割合

予定登録数: 17例(奏効割合期待値70%、閾値40%、検出力80%を想定)

登録期間: 2年、**追跡期間**: 1年

治験実施施設: 5施設

国立がん研究センター東・中央病院、がん研有明病院、
静岡がんセンター、兵庫がんセンター、九州がんセンター

研究資金: 平成24年度厚生労働科学研究費取得

**非小細胞肺癌の約1% (ALK融合陽性の約1/5) の頻度
1500-2000例のスクリーニングが必要!**

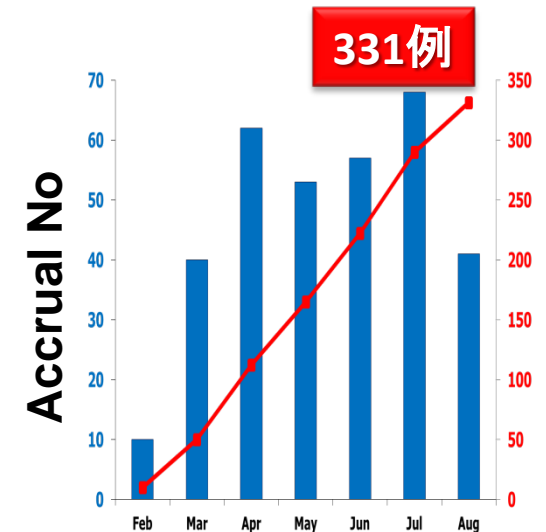
RET融合遺伝子陽性肺がんの全国ネットスクリーニング: LC-SCRUM-Japan

PI: K Goto (NCCC-East)

全国120施設によるALK/RET/ ROS1 スクリーニングネットワーク構築

19/01/2013 kick off meeting in Tokyo

| | | |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 国立がん研究センター東病院 (呼吸器内科) | 東京医科歯科大学医学部附属病院 (呼吸器内科) | 近畿大学医学部附属病院 (腫瘍内科) |
| 国立がん研究センター中央病院 (呼吸器内科) | 北里大学病院 (呼吸器内科) | 杏林大学医学部付属病院 (呼吸器内科・外科) |
| がん研究会有明病院 (呼吸器内科) | 四国がんセンター (呼吸器内科) | KKR札幌医療センター (腫瘍センター) |
| 静岡がんセンター (呼吸器内科) | 北海道大学病院 (内科1) | 群馬県立がんセンター (呼吸器内科) |
| 兵庫県立がんセンター (呼吸器内科) | 浜松医療センター (呼吸器外科) | 熊本地域医療センター (呼吸器内科) |
| 九州がんセンター (呼吸器腫瘍科) | 仙台厚生病院 (呼吸器内科) | 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター (肺腫瘍内科) |
| 飯塚病院 (呼吸器内科) | 大垣市民病院 (呼吸器内科) | 大阪市立総合医療センター (臨床腫瘍センター) |
| 社会保険 紀南病院 (血液腫瘍内科) | 九州大学病院 (呼吸器科) | 茨城県立中央病院 (呼吸器内科) |
| 刀根山病院 (呼吸器腫瘍科) | 熊本中央病院 (化学療法室/呼吸器内科) | 京都市立病院機構京都市立病院 (呼吸器外科) |
| 仙北総合総合病院 (呼吸器外科) | 鳥取大学医学部附属病院 (第三内科診療科群) | 新潟県立がんセンター新潟病院 (内科) |
| 金沢大学附属病院 (がん高度先進治療センター) | 国立国際医療研究センター病院 (呼吸器科) | がん感染症センター都立駒込病院 (呼吸器内科) |
| 大阪府立成人病センター (呼吸器内科) | 滋賀病院 (呼吸器外科) | 広島大学病院 (呼吸器外科) |
| 京都民医連中央病院 (外来化学療法センター) | 日本赤十字社医療センター (化学療法科) | 兵庫医療センター 中国がんセンター (呼吸器外科) |
| 京都大学医学部附属病院 (呼吸器内科) | 福島県立医科大学附属病院 (呼吸器内科) | 大阪大学医学部附属病院 (呼吸器内科) |
| 順天堂大学医学部附属順天堂医院 (呼吸器内科) | 弘前大学医学部附属病院 呼吸器内科 | 京都医療センター (呼吸器科) |
| 滋賀医科大学医学部附属病院 (呼吸器内科) | 北海道社会保険病院 (呼吸器内科) | 東北大学病院 呼吸器内科 |
| 神戸大学医学部附属病院 (呼吸器内科) | 神奈川県立循環器呼吸器病センター (呼吸器内科) | 岡山大学病院 (呼吸器・アレルギー内科) |
| 旭川医療センター (呼吸器内科) | NTT 東日本関東病院 (呼吸器科) | 坂総合病院 (呼吸器科) |
| 日本医科大学付属病院 (呼吸器内科) | 岩国医療センター (呼吸器内科) | 信州大学医学部 (包括的がん治療学講座) |
| 近畿中央病院 (呼吸器内科) | 徳島大学病院 (呼吸器・膠原病内科) | 津山中央病院 (呼吸器内科) |
| 川崎医科大学附属川崎病院 (内科) | 熊本大学医学部附属病院 (呼吸器内科) | 旭川医科大学病院 (呼吸器センター) |
| 大阪医科大学附属病院 (臨床治療センター) | 久留米大学病院 (呼吸器病センター) | 西群馬病院 (呼吸器内科) |
| 八戸市立市民病院 (呼吸器科) | 県立広島病院 (臨床腫瘍科) | 宮崎東病院 (内科) |
| 大分大学医学部附属病院 (呼吸器内科) | 済生会熊本病院 (呼吸器科) | 沖縄病院 (呼吸器外科) |
| 聖マリアノ 医科大学病院 (呼吸器・感染症内科) | 慶應義塾大学大学院 (呼吸器内科) | 栃木県立がんセンター (呼吸器外科) |
| 佐賀県立病院好生館 (呼吸器内科) | 福岡大学病院 (呼吸器内科) | 大阪府立急性期・総合医療センター (総合内科) |
| 近畿中央胸部疾患センター (内科) | 東海大学医学部付属病院 (呼吸器内科) | 日本赤十字社長崎原爆病院 (呼吸器内科) |
| 山口宇部医療センター (腫瘍内科) | 明石医療センター (呼吸器内科) | 住友別子病院 (第一内科、がんセンター) |
| 大阪市立大学医学部附属病院 (呼吸器内科) | 岐阜市民病院 (呼吸器・腫瘍内科) | 埼玉県立がんセンター (呼吸器内科) |
| 若手医科大学附属病院 (呼吸器・アレルギー・膠原病内科) | 三重中央医療センター (呼吸器内科) | 山形県立中央病院 (呼吸器外科) |
| 香川大学医学部附属病院 (内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科) | 鹿児島大学病院 (呼吸器・ストレスケアセンター 呼吸器内科) | 複十字病院 (第一診療部) |
| 横浜市立市民病院 (呼吸器内科) | 国家公務員共済組合連合会立川病院 (呼吸器内科) | |



Another new agent studies for ROS1, BRAF, EGFR-TKI resistant being planned using this system

RET陽性肺癌に対する新薬臨床試験

| Institute | Drug | N | Primary endpoint | Start date |
|----------------------|-------------------|-----------|----------------------|-----------------|
| MSKCC (USA) | Cabozantinib | 25 | Response Rate | Jul 2012 |
| NCCHE (Japan) | Vandetanib | 17 | Response Rate | Feb 2013 |
| SNUH (Korea) | Vandetanib | 17 | Response Rate | Apr 2013 |
| Eisai (global) | Lenvatinib | 20 | Response Rate | Apr 2013 |
| DFCI (USA) | Sunitinib | 35* | Response Rate | May 2013 |
| MGH (USA) | Ponatinib | 20 | Response Rate | Jun 2013 |

* Including patients with adeno, Never-Smokers, and wild-type for mutations in EGFR, KRAS and ALK

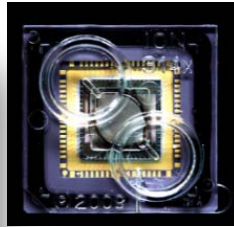
希少フラクション対象の開発試験数の急増による 施設側の問題点

- 試験数の増加と1試験あたりの登録症例数の減少
= 多数のスクリーニングnegative症例(発生業務量の増加)
- 施設内プレスクリーニング体制の必要性
= ABC study、cancer encyclopedia
- 包括的な検査法の必要性
= NGSによる包括的なゲノム解析法が急速に進歩

From single mutations to multiplex hotspot evaluations in multiple cancer genes.

Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel 1.0

| | | | | | | | | | |
|--------|---------|---------|---------|----------|----------|--------|--------|-------|--|
| ABL1 | ATM | BRD3 | CD74 | CIITA | DICER1 | ETV4 | | | |
| ABL2 | NBN | NRAS | PCSK7 | PRDM16 | SDHD | SSX1 | TFPT | | |
| ACSL3 | NCKIPSD | NSD1 | PDE4DIP | PRF1 | SEPT5 | SSX2 | TFRC | | |
| ACSL6 | NCOA1 | FANCC | FNBP1 | HIP1 | IKZF1 | KLF6 | MDM4 | MSH6 | |
| AFF1 | NCOA2 | FANCD2 | FOXL2 | HIST1H4I | IL2 | KLK2 | MECOM | MSI2 | |
| AFF3 | NCOA4 | FANCE | FOXO1 | HLF | IL21R | KRAS | MEN1 | MSN | |
| AFF4 | NDE1 | FANCF | FOXO3 | HMGAI | IL6ST | KTN1 | MET | MTCP1 | |
| AKAP9 | NEK9 | FANCG | FOXO4 | HMGAI2 | IRF4 | LASP1 | MITF | MTOR | |
| AKT1 | NF1 | FAS | FOXP1 | HNF1A | ITGA10 | LCK | MKL1 | MUC1 | |
| AKT2 | NF2 | FBXW7 | FSTL3 | NRNPA2E | ITGA9 | LCP1 | MLF1 | MUTYH | |
| ALK | NFE2L2 | FCGR2B | FUS | HOOK3 | ITK | UHFP | MLH1 | MYB | |
| APC | NFIB | FCRL4 | GAS7 | HOXA11 | JAK1 | LIFR | MLL | MYC | |
| ARHGAP | NFKB2 | FEV | GATA1 | HOXA13 | JAK2 | LMO1 | MLL1 | MYCL1 | |
| ARHGEP | NIN | FGFR1 | GATA2 | HOXA9 | JAK3 | LMO2 | MLL10 | MYCN | |
| ARID1A | NKX2-1 | FGFR1OP | GATA3 | HOXC11 | JAZF1 | LPP | MLL11 | MYH11 | |
| ARNT | NLRP1 | FGFR2 | GMP5 | HOXC13 | JUN | LYL1 | MLL3 | MYH9 | |
| ASPSR | NONO | FGFR3 | GNAQ | HOXD11 | KDMSA | MAF | MLL4 | MYST3 | |
| ASXL1 | NOTCH | FH | GNAS | HOXD13 | KDMSA | MAFB | MLL6 | MYST4 | |
| ATF1 | NOTCH | FIP1L1 | GOPC | HRAS | KDM6A | MALT1 | MN1 | | |
| ATIC | NPM1 | FLCN | GPC3 | HSP90AA | KDR | MAML2 | MNX1 | | |
| | NR4A3 | FLI1 | GPHN | HSP90AB | KDSR | MAP2K1 | MPL | | |
| | | FLT1 | GPR124 | IDH1 | KIAA1549 | MAP2K4 | MRE11A | | |
| | | FLT3 | HERPUD1 | IDH2 | KIT | MDM2 | MSH2 | | |



OncoCarta™ Panel v3.0

Genes Included in the OncoCarta Panel v3.0:

| | |
|---------------|---------------|
| <i>ABL1</i> | <i>KRAS</i> |
| <i>APC</i> | <i>MET</i> |
| <i>BRAF</i> | <i>MLH1</i> |
| <i>CDKN2A</i> | <i>MYC</i> |
| <i>CSF1R</i> | <i>PDGFRA</i> |
| <i>CTNNB1</i> | <i>PTEN</i> |
| <i>EGFR</i> | <i>RB1</i> |
| <i>ERBB2</i> | <i>RET</i> |
| <i>FLT3</i> | <i>STK11</i> |
| <i>HRAS</i> | <i>TP53</i> |
| <i>JAK3</i> | <i>VHL</i> |

See back for complete list of mutations.

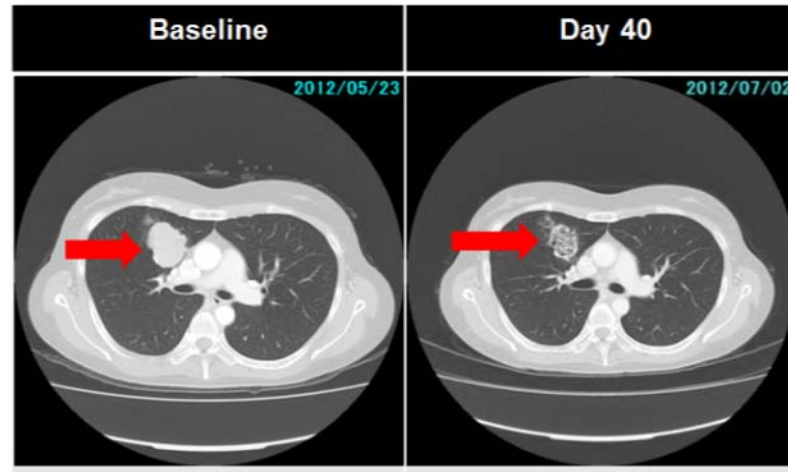
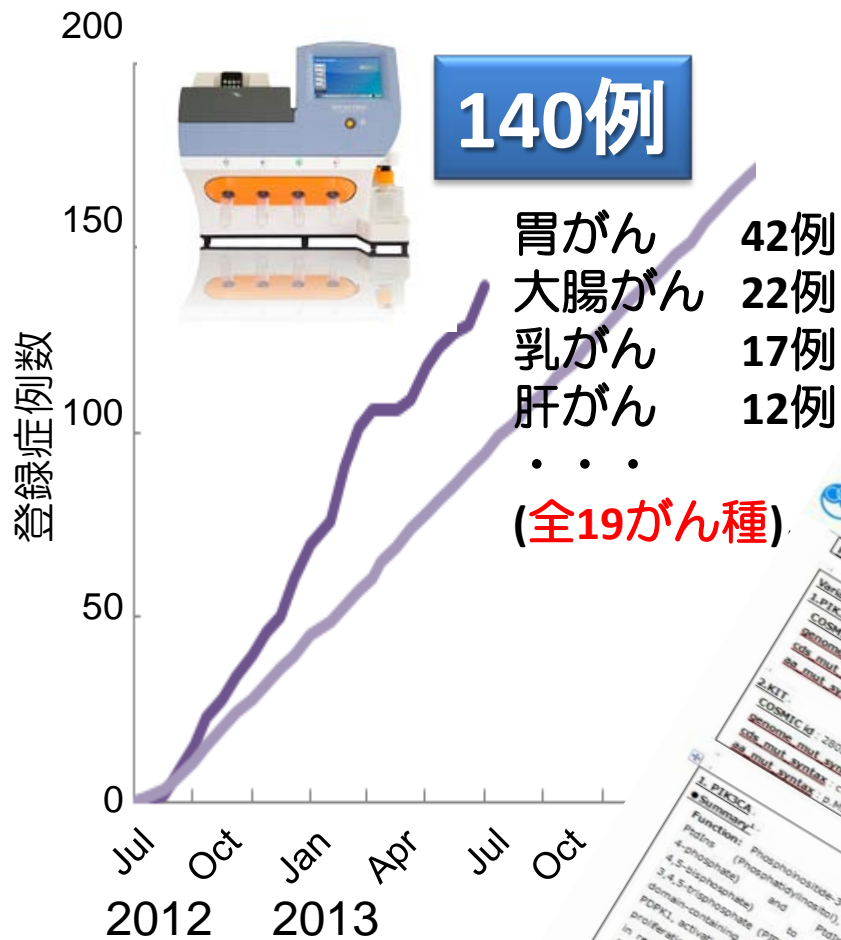
FoundationOne™

FoundationOne: Current Gene List

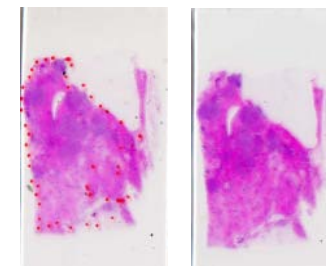
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|----------|---------|---------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|---------|--------|--------|--|--|--|
| ABL1 | ABL2 | AKT1 | AKT2 | AKT3 | ALK | APC | AR | ARAF | ARFRP1 | ARID1A | ATM | ATR | AURKA | AURKB | BAP1 | BCL2 | BCL2A1 | BCL2L1 | BCL2L2 | BCL6 | BRAF | BRCA1 | BRCA2 | CARD11 | | | |
| CBL | CCND1 | CCND2 | CCND3 | CCNE1 | CD79A | CD79B | CDH1 | CDH2 | CDH20 | CDH5 | CDK4 | CDK6 | CDK8 | CDKN2A | CDKN2B | BCL2 | CEBPA | CHEK1 | CHEK2 | CRKL | CRLF2 | CTNNB1 | DDR2 | DNMT3A | | | |
| DOT1L | EGFR | EPHA3 | EPHA5 | EPHA6 | EPHA7 | EPHB1 | EPHB4 | EPHB6 | ERBB2 | ERBB3 | ERBB4 | ERCC2 | ERG | ESR1 | EZH2 | FANCA | FBXW7 | FGFR1 | FGFR2 | FGFR3 | FGFR4 | FLT1 | FLT3 | FLT4 | | | |
| FOXO4 | GATA1 | GNA11 | GNAS | GPR124 | GNAQ | GUCY1A2 | HOXA3 | HRAS | HSP90AA1 | IDH1 | IDH2 | IGF1R | IGF2R | IKBKE | IKZF1 | INHBA | INSR | IRS2 | JAK1 | JAK2 | JAK3 | JUN | KDM6A | KDR | | | |
| KIT | KRAS | LRP1B | LRP6 | LTK | MAP2K1 | MAP2K2 | MAP2K4 | MCL1 | MDM2 | MDM4 | MEN1 | MET | MITF | MLH1 | MLL | MPL | MRE11A | MSH2 | MSH6 | MTOR | MUTYH | MYC | MYCL1 | MYCN | | | |
| NF1 | NF2 | NKX2-1 | NOTCH1 | NPM1 | NRAS | NTRK1 | NTRK2 | NTRK3 | PAK3 | PAX5 | PDGFRA | PDGFRB | PHLPP2 | PIK3CA | PIK3CG | PIK3R1 | PKHD1 | PLCG1 | PRKDC | PTCH1 | PTCH2 | PTEN | PTPN11 | PTPRD | | | |
| RAF1 | RARA | RB1 | RET | RICTOR | RPTOR | RUNX1 | SMAD2 | SMAD3 | SMAD4 | SMARCA4 | SMARCB1 | SMO | SOX10 | SOX2 | SRC | STAT3 | STK11 | SUFU | TBX22 | TET2 | TGFB2 | TNFAIP3 | TNKS | TNKS2 | | | |
| TOP1 | TP53 | TSC1 | TSC2 | USP9X | VHL | WT1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Select Rearrangements | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ALK | BCR | BRAF | EGFR | ETV1 | ETV4 | ETV5 | ETV6 | EWSR1 | MLL | RAF1 | RARA | RET | TMPRSS2 | | | | | | | | | | | | | | |

‘Multiplex’ mutation analyses will broaden the personalized medicine.

遺伝子変異検索と適切な治療選択の施設内基盤整備

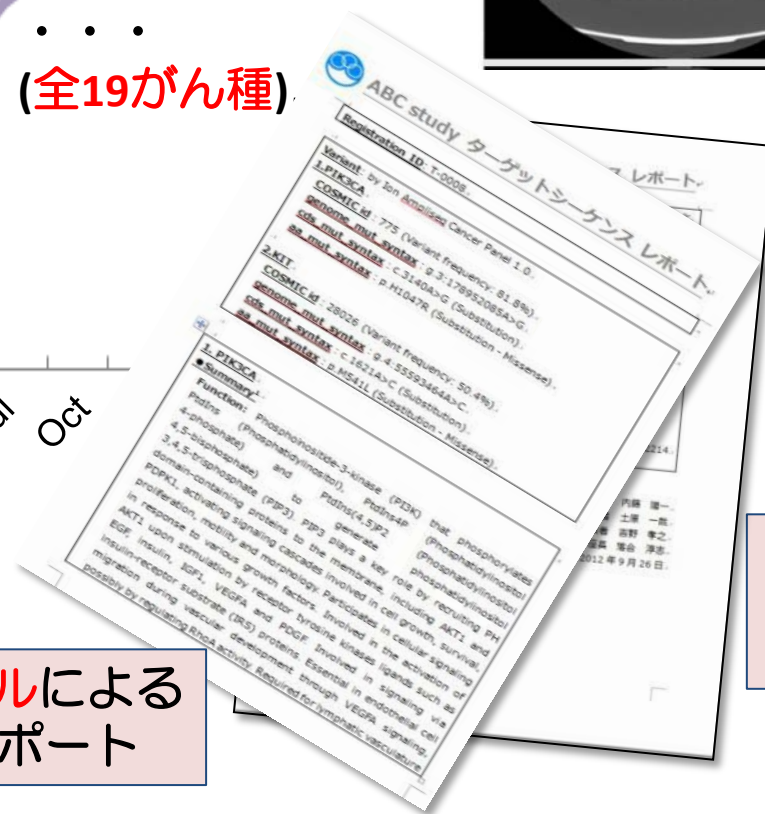


AKT阻害薬に著効した
AKT1変異陽性内膜がん



生検等の試料の解析に即した
in house 変異検出
アルゴリズム *cisCall*

エキスパートパネルによる
Druggable変異レポート



(ABC study & TOP-GEAR study)

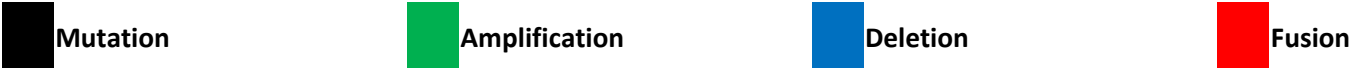
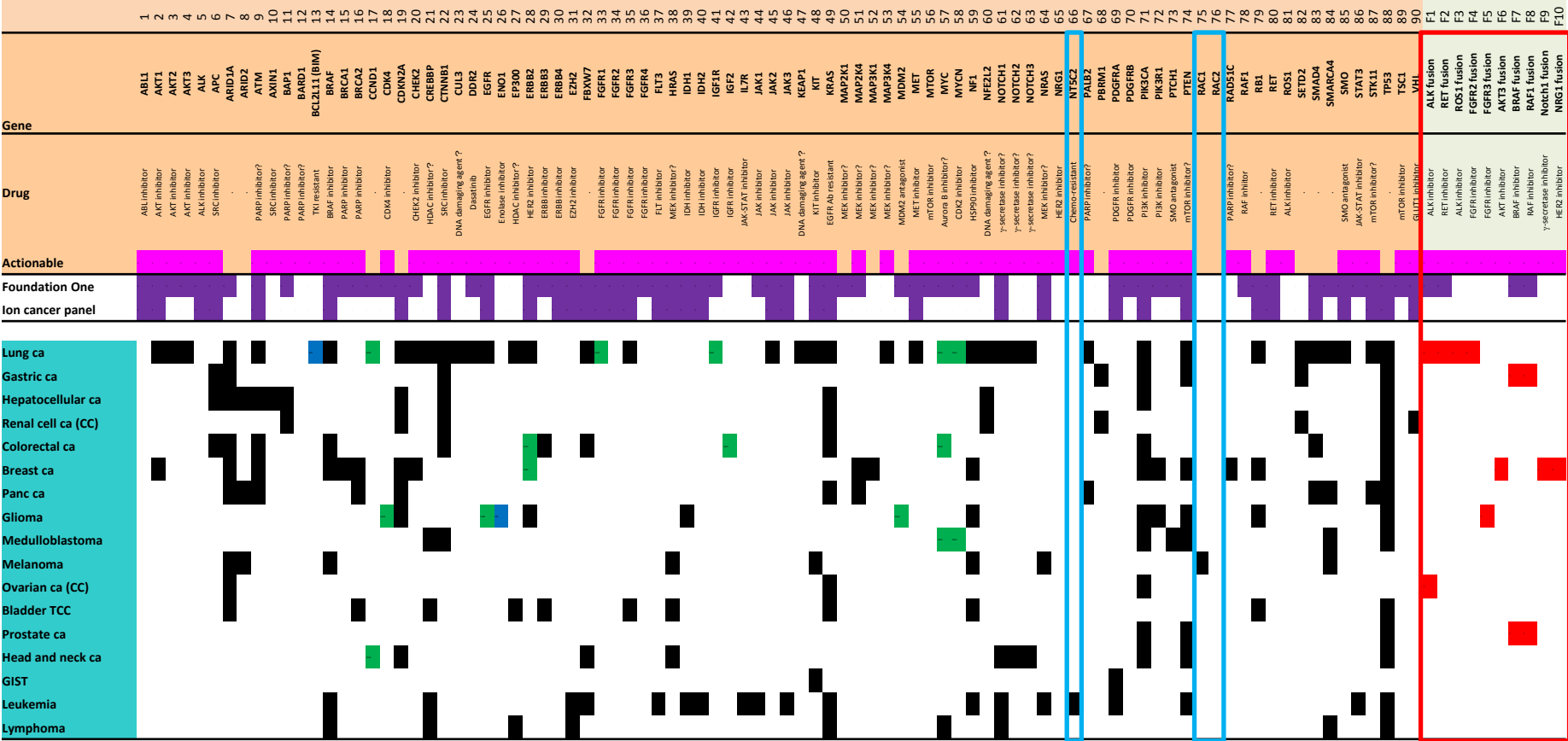
国がん東での個別化治療体制: ABC-study

In total, 1.6 mutations per sample (N=93)

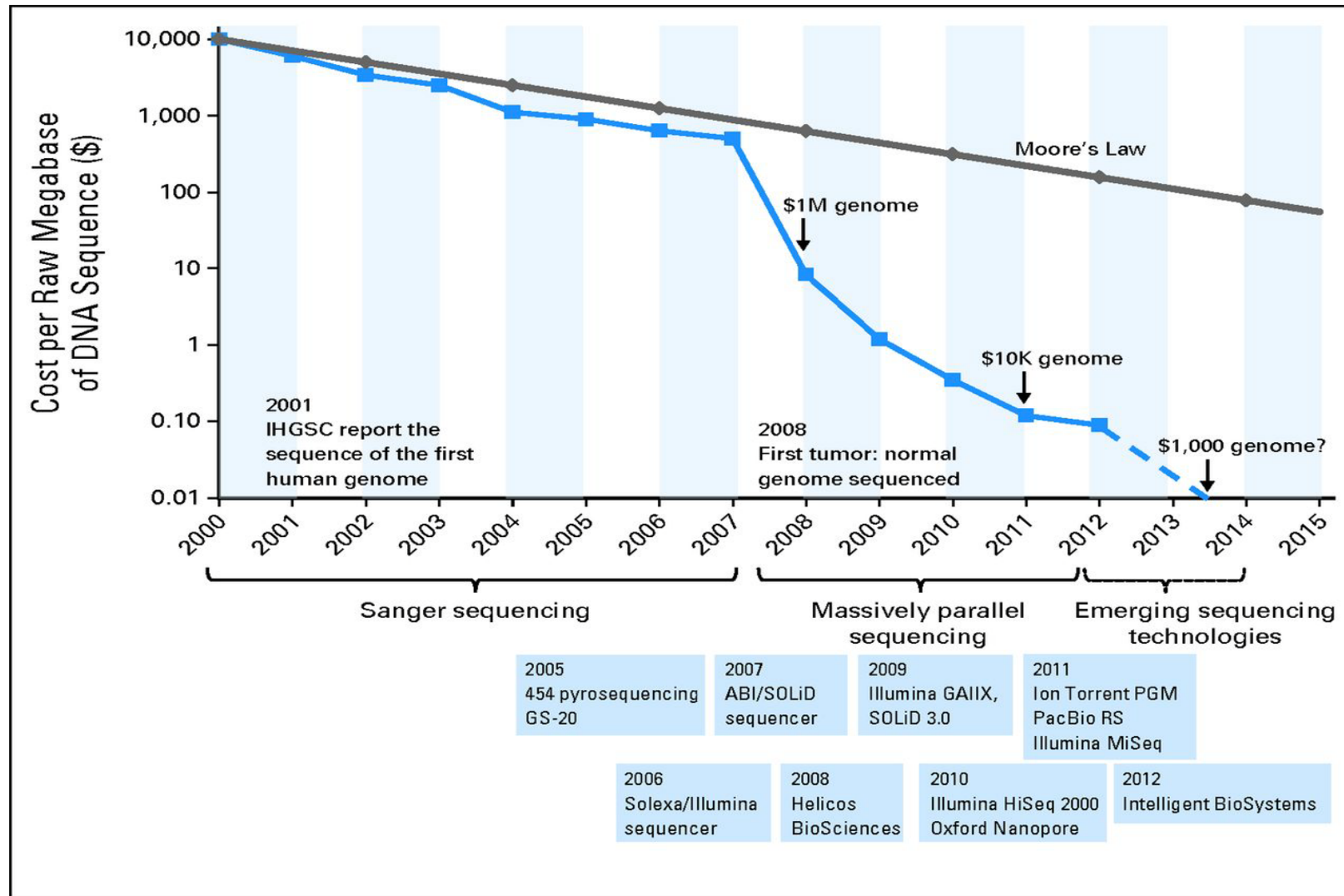
| | Samples | Mean number of mutations | Recurrently mutated genes except for silent mutations | | |
|------------|---------|--------------------------|---|------------------------|-------------------------|
| | | | No.1 | No.2 | No.3 |
| Stomach | 26 | 1.2 | <i>TP53</i> (8/26) | <i>STK11</i> (6/26) | <i>PIK3CA</i> (3/26) |
| Colorectal | 18 | 2.6 | <i>KRAS</i> (8/18) | <i>TP53</i> (7/18) | <i>APC</i> (7/18) |
| Lung | 11 | 1.5 | <i>TP53</i> (6/11) | <i>EGFR</i> (3/11) | <i>PIK3CA</i> (1/11) |
| Breast | 9 | 1.4 | <i>PIK3CA</i> (7/9) | <i>TP53</i> (2/9) | <i>ERBB2</i> (1/9) |
| Liver | 8 | 1.8 | <i>CTNNB1</i> (5/8) | <i>TP53</i> (3/8) | <i>GNAS</i> (1/8) |
| Others | 21 | 1.2 | - | - | - |

NCC Oncopanel ver. 2: coming soon

90 mutated gene and 10 fusion gene



Cost reduction of NGS analysis: \$1,000 genome achieved?



個別化治療体制構築のための課題

- **NGS解析技術の進歩によりパーソナルゲノムの時代が近づいている**
- - どこまでを施設内で実施すべきかの課題に直面
=臨床に還元する検査データのvalidationをどこまで実施すべきか？
- **ISO、CAP、CLIA基準などに相当する検査基準の日本への適切な導入と保険償還システムの構築**
 - ゲノム解析技術や各種病理診断法の進歩により、欧米のみならずアジアでも個別化医療が定着しつつある。検査法のvalidationや保険償還をどうするのか早急な体制構築が必要（NGSコストも予想以上に下がり、急速に普及する可能性が高まっている）
 - Incidental findingの症例に対する遺伝相談対応カウンセラーなど人材の早急な養成も必要