



がんゲノム医療 Young Summit
-エビデンスを学ぶ側から作る側へ-
2019年3月8日

ゲノム医療 ～呼吸器領域～

国立がん研究センター東病院
呼吸器内科
松本 慎吾

ゲノム (Genome) とは

「Gene (遺伝子)」 + 「-ome (全体)」 = 『Genome』

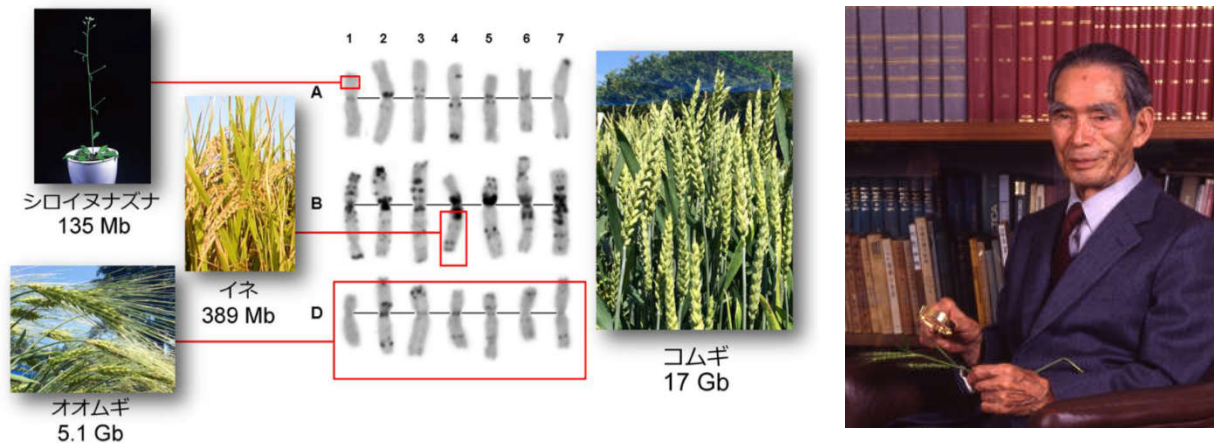
「Gene (遺伝子)」 + 「Chromosome (染色体)」 = 『Genome』

1920年 Hans Winkler (ドイツの植物学者)

ゲノムと命名「配偶子がもつ染色体のセット」

1931年 木原均 博士 (京都大学農学部)

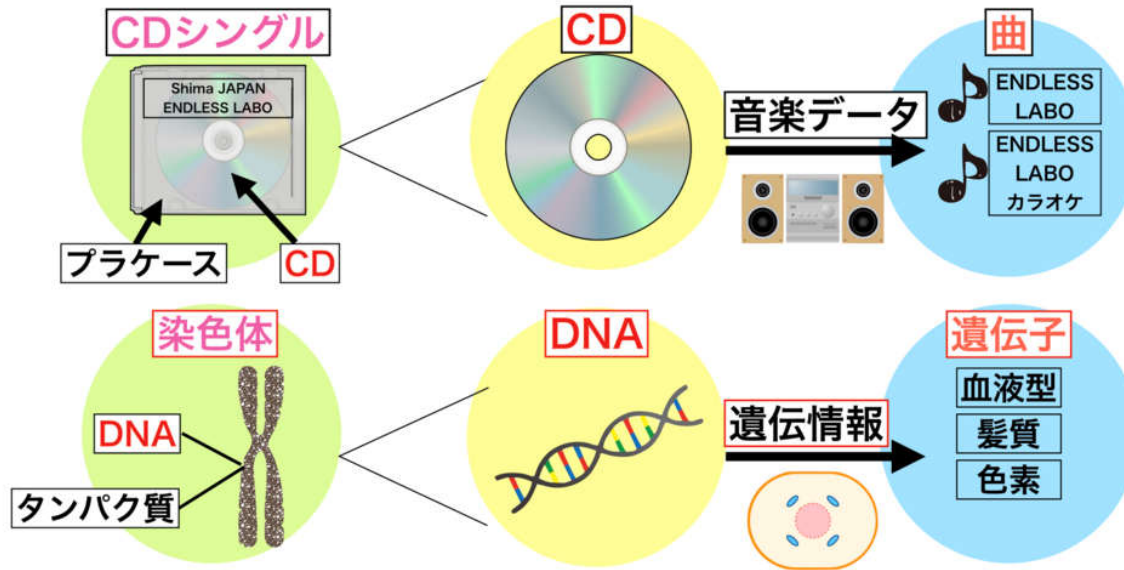
ゲノムの定義「生物の生存に必須な最小限の染色体のセット」



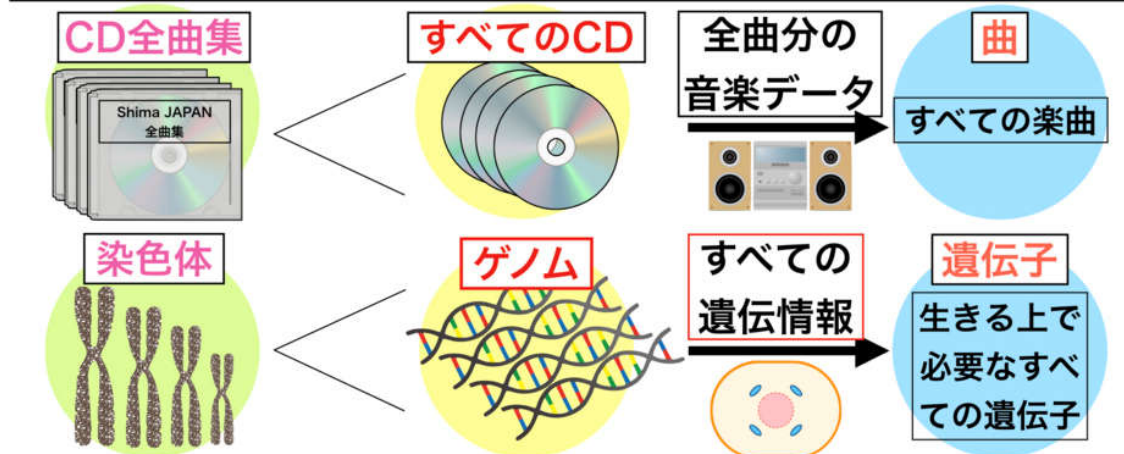
1953年 Watson & CrickのDNA二重らせん構造の発見以降は、

ゲノムとは「生物の生存に必要な全ての遺伝情報を含むDNAのセット」

染色体・DNA・遺伝子

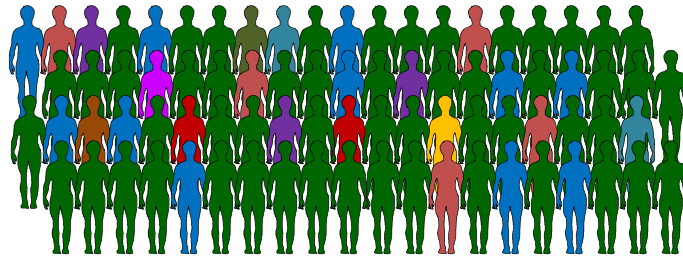


ゲノム

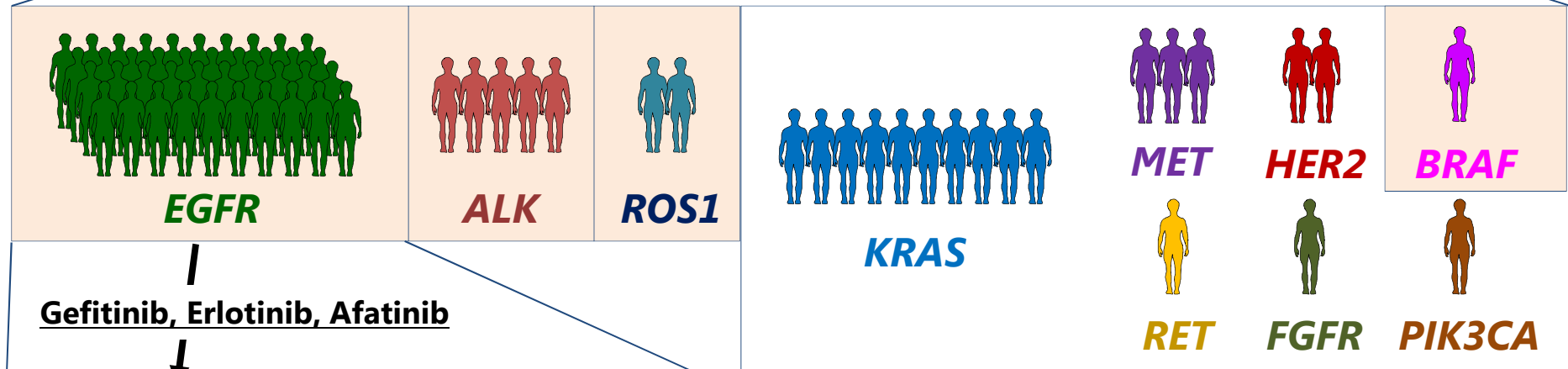


・ゲノム…生きるために必要なすべての遺伝情報を含むDNAのセット(遺伝子以外の領域も含む)

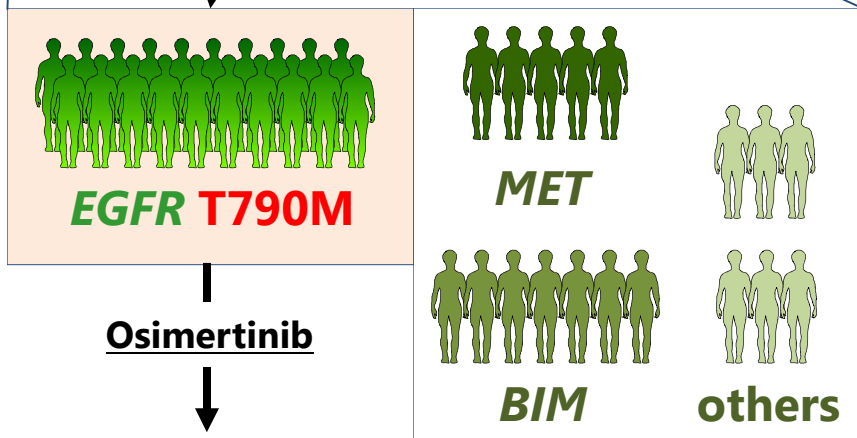
ドライバー遺伝子に基づく肺癌ゲノム医療



Lung adenocarcinoma



Gefitinib, Erlotinib, Afatinib



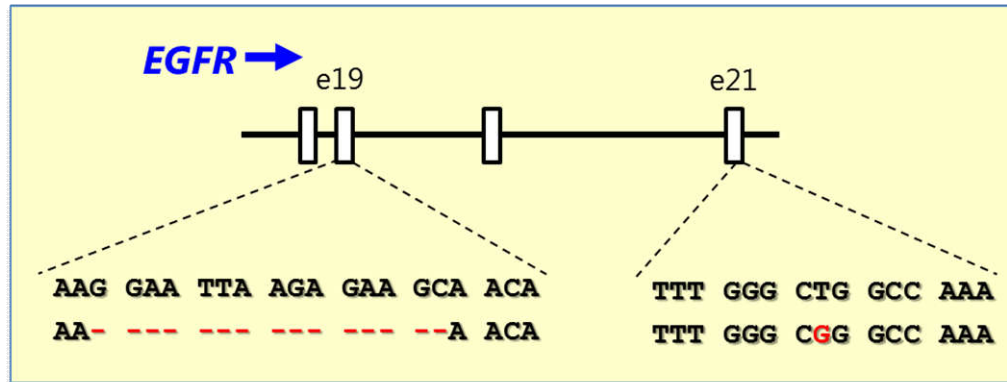
Osimertinib

国内既承認

| | | |
|------|---|-------|
| EGFR | Invader, PNA-LNA PCR clamp, theascreen, Cobas | 2007年 |
| ALK | Histofine IHC, Visys FISH | 2012年 |
| ROS1 | Amoy kit | 2017年 |
| BRAF | Oncomine DxTT | 2018年 |

肺癌ドライバー遺伝子に起こるゲノム異常

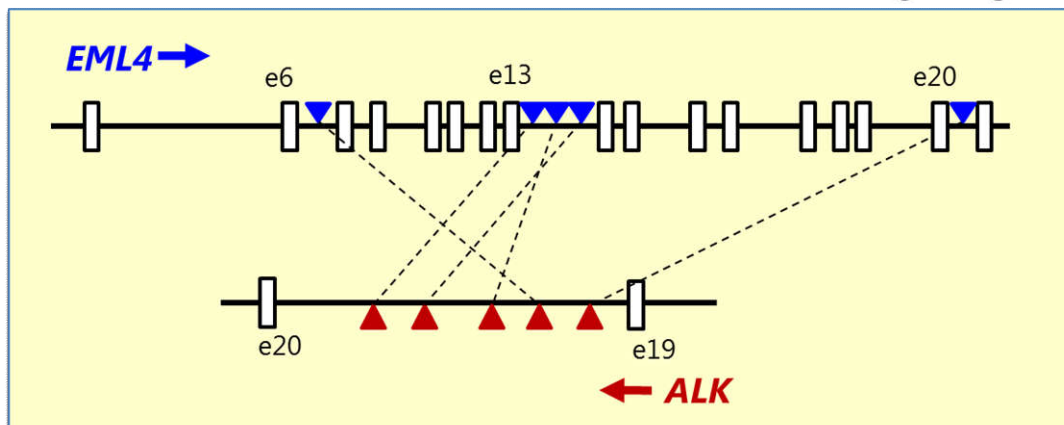
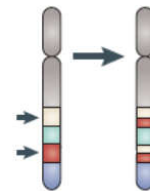
EGFR遺伝子変異



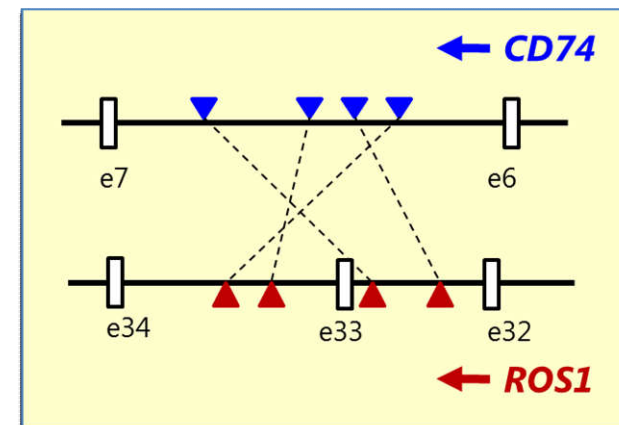
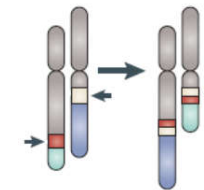
In-frame deletion/insertion

SNV

ALK融合遺伝子

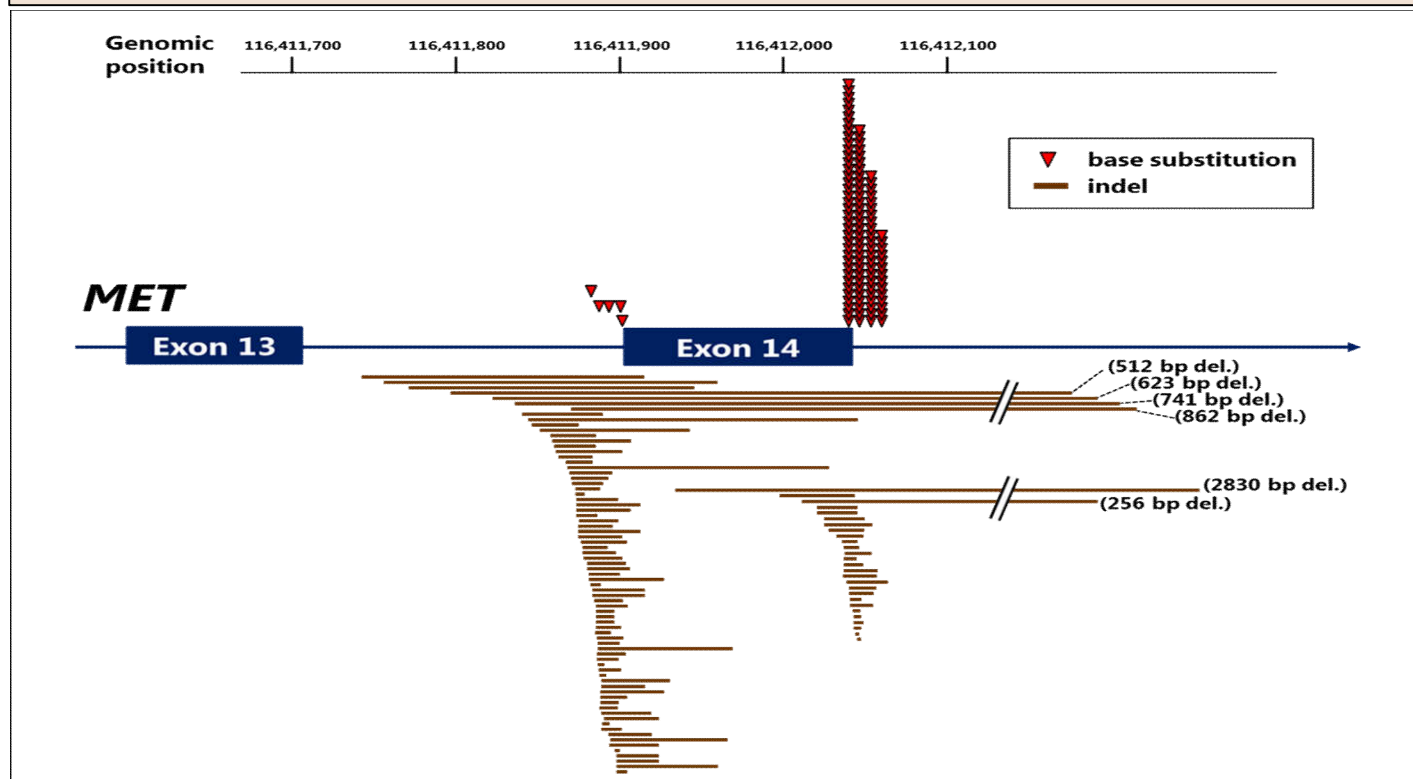
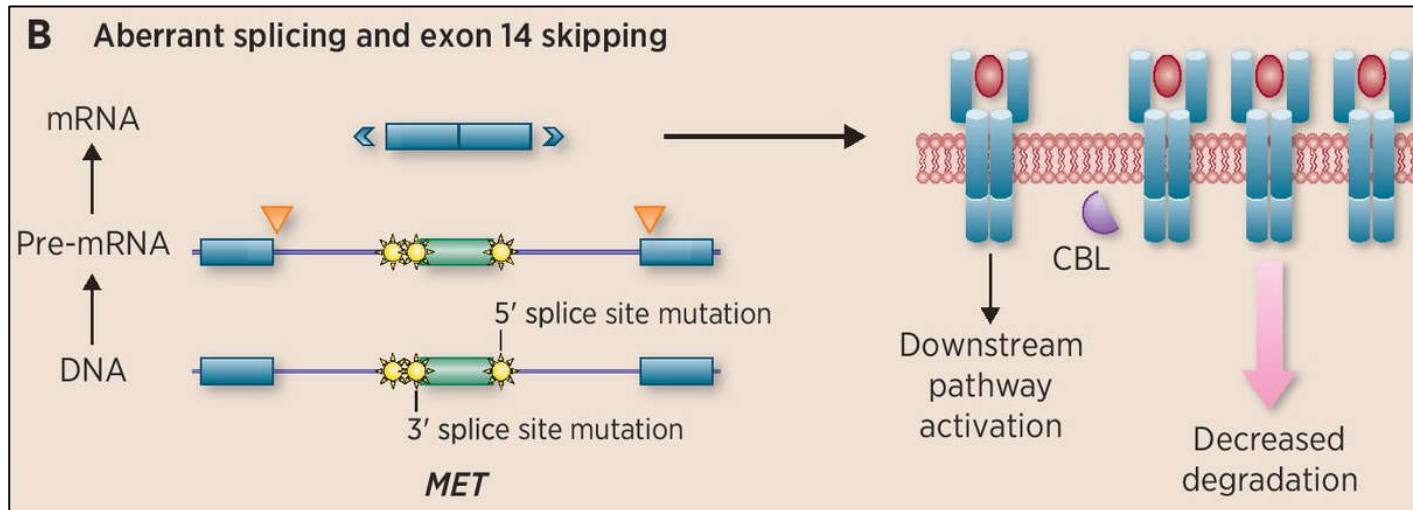


ROS1融合遺伝子



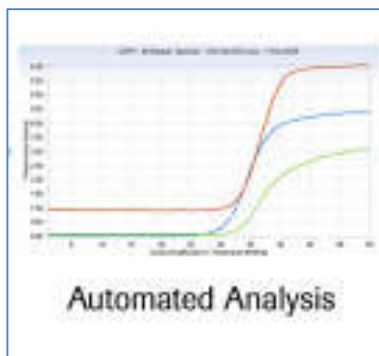
Genomic rearrangement

MET Mutation Leading to Exon 14 Skipping



現在の体外診断薬/コンパニオン診断薬

EGFR遺伝子変異



Genomic DNA ⇒ Allele-specific PCR

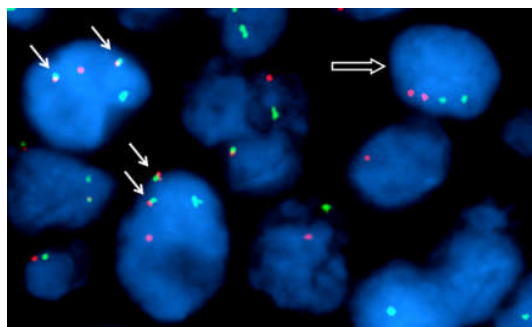
BRAF V600E変異



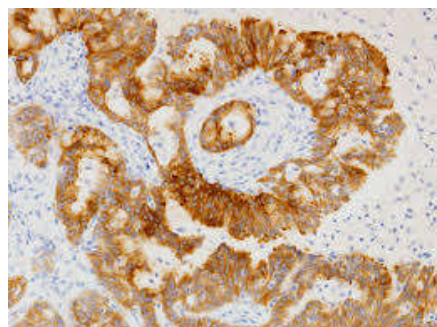
```
AGCGTGGACA ACCCCACGT  
GTGCCGCTG CTGGGCATCT  
GCCTCACCTC CACCGTGCAG  
CTCATCAGC AGTCATGCC  
CTTCGGCTGC CTCCTGGACT  
ATGCCGGGA ACACAAGAC  
AATATTGGCT CCCAGTACCT  
GCTCAACTGG TGTGTGCAGA
```

Genomic DNA ⇒ NGS

ALK融合遺伝子

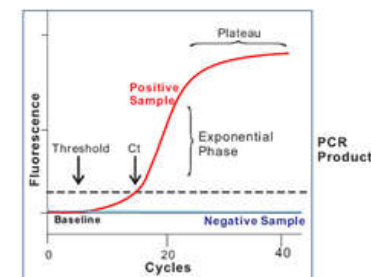


Genomic DNA
⇒ FISH



Protein ⇒ IHC

ROS1融合遺伝子



RNA ⇒ Real-time RT-PCR

FoundationOne CDx™



Companion Dx Indications (FDA approval)

| INDICATIONS | BIOMARKER | FDA-APPROVED THERAPY* |
|------------------------------------|---|--|
| Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) | <i>EGFR</i> exon 19 deletions and <i>EGFR</i> exon 21 L858R alterations | Gilotrif® (afatinib), Iressa® (gefitinib), or Tarceva® (erlotinib) |
| | <i>EGFR</i> exon 20 T790M alterations | Tagrisso® (osimertinib) |
| | <i>ALK</i> rearrangements | Alecensa® (alectinib), Xalkori® (crizotinib), or Zykadia® (ceritinib) |
| | <i>BRAF</i> V600E | Tafinlar® (dabrafenib) in combination with Mekinist® (trametinib) |
| Melanoma | <i>BRAF</i> V600E | Tafinlar® (dabrafenib) or Zelboraf® (vemurafenib) |
| | <i>BRAF</i> V600E or V600K | Mekinist® (trametinib) or Cotellic® (cobimetinib), in combination with Zelboraf® (vemurafenib) |
| Breast Cancer | <i>ERBB2</i> (HER2) amplification | Herceptin® (trastuzumab), Kadcyca® (ado-trastuzumab-emtansine), or Perjeta® (pertuzumab) |
| Colorectal Cancer | <i>KRAS</i> wild-type (absence of mutations in codons 12 and 13) | Erbitux® (cetuximab) |
| | <i>KRAS</i> wild-type (absence of mutations in exons 2, 3 and 4) and <i>NRAS</i> wild-type (absence of mutations in exons 2, 3 and 4) | Vectibix® (panitumumab) |
| Ovarian Cancer | <i>BRCA1/2</i> alterations | Rubraca® (rucaparib) |

Summary of Clinical Studies

| BIOMARKER | POSITIVE PERCENT AGREEMENT (PPA) [†] | NEGATIVE PERCENT AGREEMENT (NPA) | COMPARATOR METHOD* |
|--|---|----------------------------------|--|
| <i>EGFR</i> Exon 19 Deletions and L858R | 98.1% (106/108) | 99.4% (153/154) | cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v2 |
| <i>EGFR</i> T790M | 98.9% (87/88) | 86.1% (93/108) | cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v1 cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v2 |
| <i>ALK</i> Rearrangements | 92.9% (78/84) | 100% (75/75) | Ventana <i>ALK</i> (D5F3) CDx Assay Vysis <i>ALK</i> Break-Apart FISH Probe Kit |
| <i>KRAS</i> | 100% (173/173) | 100% (154/154) | therascreen® <i>KRAS</i> RGQ PCR Kit |
| <i>ERBB2</i> (HER2) Amplifications | 89.4% (101/113) | 98.4% (180/183) | Dako HER2 FISH PharmDx® Kit |
| <i>BRAF</i> V600 | 99.4% (166/167) | 89.6% (121/135)‡ | cobas® <i>BRAF</i> V600 Mutation Test |
| <i>BRAF</i> V600E | 99.3% (149/150) | 99.2% (121/122) | |
| <i>BRAF</i> V600 dinucleotide [§] | 96.3% (26/27) | 100% (24/24) | THxID® <i>BRAF</i> kit |

<https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-cdx> (国内未承認の診断情報を含む)

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル



Companion Dx Indications (PMDA approval)

| INDICATIONS | BIOMARKER | FDA-APPROVED THERAPY* |
|------------------------------------|---|--|
| Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) | <i>EGFR</i> exon 19 deletions and <i>EGFR</i> exon 21 L858R alterations | Gilotrif® (afatinib), Iressa® (gefitinib), or Tarceva® (erlotinib) |
| | <i>EGFR</i> exon 20 T790M alterations | Tagrisso® (osimertinib) |
| | <i>ALK</i> rearrangements | Alecensa® (alectinib), Xalkori® (crizotinib), or Zykadia® (ceritinib) |
| | <i>BRAF</i> V600E | Tafinlar® (dabrafenib) in combination with Mekinist® (trametinib) |
| Melanoma | <i>BRAF</i> V600E | Tafinlar® (dabrafenib) or Zelboraf® (vemurafenib) |
| | <i>BRAF</i> V600E or V600K | Mekinist® (trametinib) or Cotellic® (cobimetinib), in combination with Zelboraf® (vemurafenib) |
| Breast Cancer | <i>ERBB2</i> (HER2) amplification | Herceptin® (trastuzumab), Kadcyca® (ado-trastuzumab-emtansine), or Perjeta® (pertuzumab) |
| Colorectal Cancer | <i>KRAS</i> wild-type (absence of mutations in codons 12 and 13) | Erbitux® (cetuximab) |
| | <i>KRAS</i> wild-type (absence of mutations in exons 2, 3 and 4) and <i>NRAS</i> wild-type (absence of mutations in exons 2, 3 and 4) | Vectibix® (panitumumab) |
| Ovarian Cancer | <i>BRCA1/2</i> alterations | Rubraca® (rucaparib) |

Summary of Clinical Studies

| BIOMARKER | POSITIVE PERCENT AGREEMENT (PPA) [†] | NEGATIVE PERCENT AGREEMENT (NPA) | COMPARATOR METHOD* |
|--|---|----------------------------------|--|
| <i>EGFR</i> Exon 19 Deletions and L858R | 98.1% (106/108) | 99.4% (153/154) | cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v2 |
| <i>EGFR</i> T790M | 98.9% (87/88) | 86.1% (93/108) | cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v1 cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v2 |
| <i>ALK</i> Rearrangements | 92.9% (78/84) | 100% (75/75) | Ventana <i>ALK</i> (D5F3) CDx Assay Vysis <i>ALK</i> Break-Apart FISH Probe Kit |
| <i>KRAS</i> | 100% (173/173) | 100% (154/154) | therascreen® <i>KRAS</i> RGQ PCR Kit |
| <i>ERBB2</i> (HER2) Amplifications | 89.4% (101/113) | 98.4% (180/183) | Dako HER2 FISH PharmDx® Kit |
| <i>BRAF</i> V600 | 99.4% (166/167) | 89.6% (121/135)‡ | cobas® <i>BRAF</i> V600 Mutation Test |
| <i>BRAF</i> V600E | 99.3% (149/150) | 99.2% (121/122) | |
| <i>BRAF</i> V600 dinucleotide [§] | 96.3% (26/27) | 100% (24/24) | THxID® <i>BRAF</i> kit |

<https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-cdx> (国内未承認の診断情報を含む)

Oncomine™ Dx Target Test



FDA Approval as Companion Test (Jun. 2017)

List of Variants for Therapeutic Use

| Gene | Variant | Targeted therapy |
|-------------|----------------------------|---|
| BRAF | V600E | TAFINLAR® (dabrafenib) plus MEKINIST® (trametinib) |
| ROS1 | Fusions | XALKORI® (crizotinib) |
| EGFR | L858R Exon 19 deletions | IRESSA® (gefitinib) |



Ion PGM Dx System

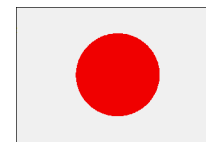
Reported Variants (23 Genes)

| Gene | Variant | Gene | Variant | Gene | Variant |
|--------------|----------|---------------|----------|---------------|-------------------|
| AKT1 | Mutation | FGFR2 | Mutation | MTOR | Mutation |
| ALK | Mutation | FGFR3 | Mutation | NRAS | Mutation |
| BRAF | Mutation | HRAS | Mutation | PDGFRA | Mutation |
| CDK4 | Mutation | KIT | Mutation | PIK3CA | Mutation |
| DDR2 | Mutation | KRAS | Mutation | RAF1 | Mutation |
| EGFR | Mutation | MAP2K1 | Mutation | RET | Mutation |
| ERBB2 | Mutation | MAP2K2 | Mutation | ROS1 | Mutation & Fusion |
| ERBB3 | Mutation | MET | Mutation | | |

(Oncomine™ Dx Target Test Part I: Sample Preparation and Quantification USER GUIDEより改変)

オンコマインDx Target Test CDx システム

コンパニオン診断薬として承認 (2018/4/4)



List of Variants for Therapeutic Use

| Gene | Variant | Targeted therapy |
|-------------|----------------------------|---|
| BRAF | V600E | TAFINLAR® (dabrafenib) plus MEKINIST® (trametinib) |
| ROS1 | Fusions | XALKORI® (crizotinib) |
| EGFR | L858R Exon 19 deletions | IRESSA® (gefitinib) |



Ion PGM Dx System

Reported Variants (23 Genes)

| Gene | Variant | Gene | Variant | Gene | Variant |
|--------------|----------|---------------|----------|---------------|-------------------|
| AKT1 | Mutation | FGFR2 | Mutation | MTOR | Mutation |
| ALK | Mutation | FGFR3 | Mutation | NRAS | Mutation |
| BRAF | Mutation | HRAS | Mutation | PDGFRA | Mutation |
| CDK4 | Mutation | KIT | Mutation | PIK3CA | Mutation |
| DDR2 | Mutation | KRAS | Mutation | RAF1 | Mutation |
| EGFR | Mutation | MAP2K1 | Mutation | RET | Mutation |
| ERBB2 | Mutation | MAP2K2 | Mutation | ROS1 | Mutation & Fusion |
| ERBB3 | Mutation | MET | Mutation | | |

(Oncomine™ Dx Target Test Part I: Sample Preparation and Quantification USER GUIDEより改変)

オンコリンDx Target Test CDxシステムの臨床性能試験

オンコリンDx Target Test CDxシステム

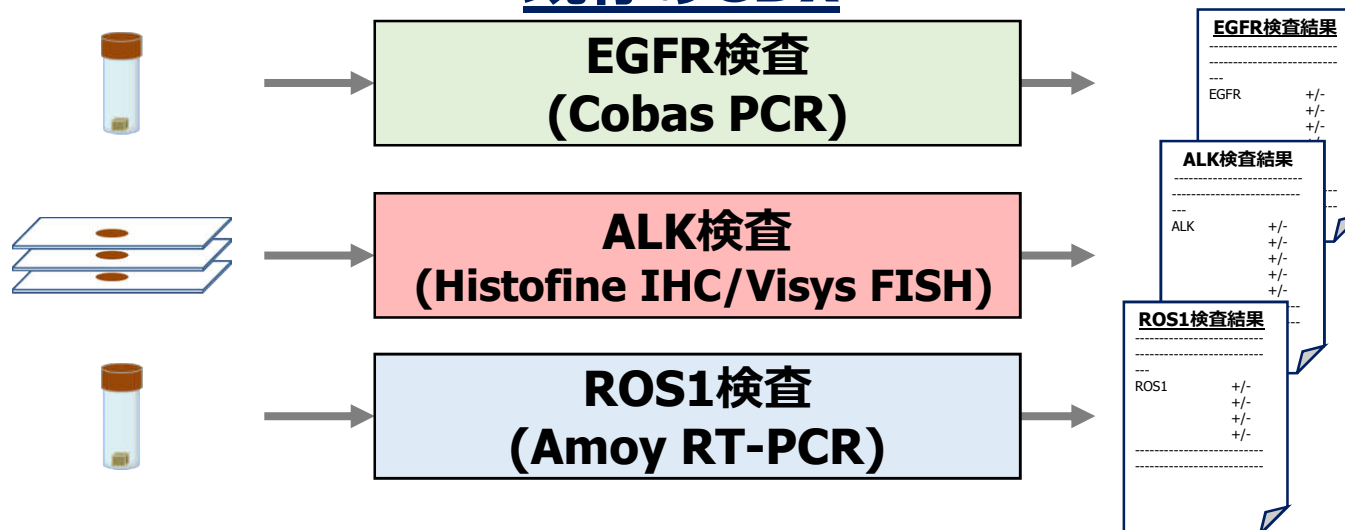


複数の標的遺伝子を同時に診断



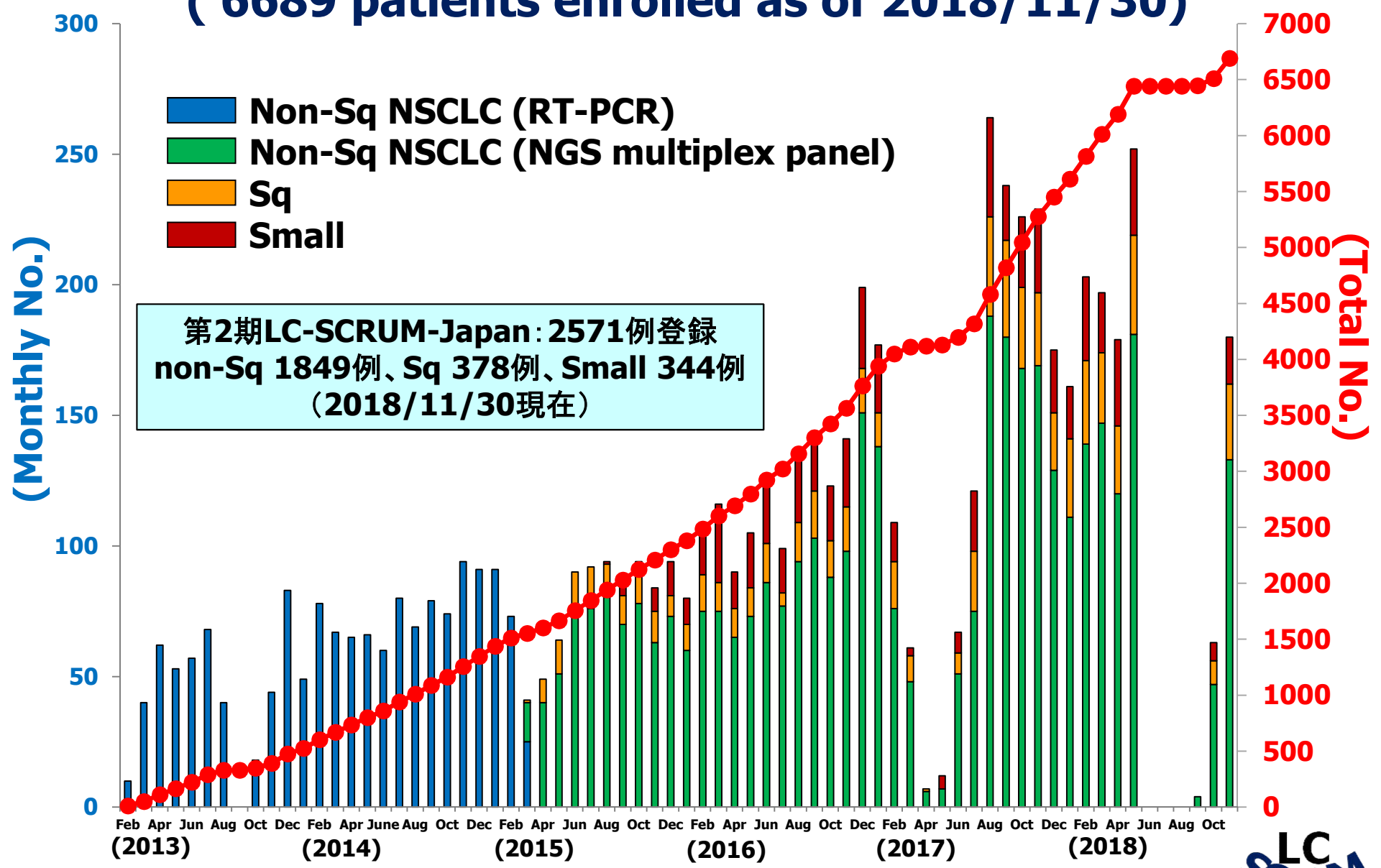
LC-SCRUM-Japanの保存検体を用いて
検出性能の同等性を評価

既存のCDx



Screening Results in LC-SCRUM-Japan :

(6689 patients enrolled as of 2018/11/30)



オンコマインDx Target Test マルチCDxシステム 承認

ThermoFisher
SCIENTIFIC

2019/2/26承認 プレスリリース

プレスリリース

2019年2月25日

報道関係各位

サーモフィッシャーサイエンティフィック ジャパングループ

非小細胞肺がんの4ドライバー遺伝子すべてを網羅 コンパニオン診断システムの一部変更承認を取得

サーモフィッシャーサイエンティフィックの「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム」、
8種類の非小細胞肺がん分子標的薬の同時適応判定を可能に

サーモフィッシャーサイエンティフィック ジャパングループ(グループ本社:東京都港区、代表:室田博夫)は、
NGS技術を用いたコンパニオン診断システムの使用目的を、非小細胞肺がん
ドライバー遺伝子に拡大し、複数の分子標的薬の適応判定を可能とする一部変更承認
厚生労働省より取得したことを発表します。



国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

報道関係各位

「LC-SCRUM-Japan」の研究成果に基づいて、
肺がんのマルチ遺伝子診断法が承認

2019年2月27日

国立研究開発法人 国立がん研究センター

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中釜 斉、略称:国がん)東病院(病院長:大津 敦、千葉県柏市)は、呼吸器内科長後藤一が研究代表者となり、2013年より多施設共同研究として全国肺がん遺伝子スクリーニングネットワーク「LC-SCRUM-Japan」を実施中であり、これまで様々な新規分子標的薬や遺伝子診断薬の開発に貢献してきました。今回、サーモフィッシャーサイエンティフィックジャパングループ ライフテクノロジーズジャパン株式会社からの委委託研究として、次世代シーケンシング(NGS)技術を用いた遺伝子診断システム(「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」)の臨床性能評価を、LC-SCRUM-Japanに蓄積された検体、遺伝子解析データを活用して行い、その結果に基づいて、本診断システムが複数の遺伝子の診断法として厚生労働省から追加承認されました。

現在の肺がん診療では、分子標的治療の対象となる複数の遺伝子を各々個別に検査しており、本診断システムも、これまでBRAF 遺伝子変異のみの診断法として承認されていました。今回の追加承認によって、進行肺がんから採取した微量検体を用いて複数の遺伝子を同時に、かつ迅速に診断すること、すなわちマルチ遺伝子診断が可能となりました。この結果、肺がん患者さんに有効な治療薬をより早く確実に届けることが可能となり、肺がんにおける最適な医療(プレジジョンメディシン)がさらに推進されていくと考えられます。

なお、今回の追加承認に基づいて、今後、マルチ遺伝子診断法として本診断システムの保険償還が検討される予定です。

4遺伝子、8つの分子標的治療の コンパニオン診断薬として承認

| | |
|-----------|---------------------------------|
| EGFR遺伝子変異 | ゲフィチニブ、エルロチニブ アファチニブ、オシメルチニブ |
| ALK融合遺伝子 | アレクチニブ、クリゾチニブ |
| ROS1融合遺伝子 | クリゾチニブ |
| BRAF遺伝子変異 | ダブラフェニブ + トラメチニブ併用 |

コンパニオン診断とプロファイル検査の違い



| | コンパニオン診断 | プロファイル検査 |
|---------------|---|----------------------------------|
| 具体例 | Cobas EGFR test Amoy ROS1 kit ロジマインDxTT マルチCDxシステム, FoundationOne CDx | NCCオンコパネル |
| 測定対象 | 個別のマーカー | 包括的なプロファイル |
| 想定される治療 | エビデンスが確立した治療方法 (標準治療) | 原則として標準治療は存在しない エビデンスレベルが低い治療 |
| 測定結果の扱い | 承認薬の適応を判定する | エキスパートパネルによる臨床的意義について解釈が必要 |
| 想定される使用施設 | がん診療施設 | がんゲノム中核拠点病院等エキスパートパネル実施可能な施設 |
| 検査法としての評価ポイント | 個別のマーカーに対する高い診断的中率 | プロファイル検査を前提とした分析性能 (真度、再現性など) |