2019年3月8日 がんゲノム医療 Young Summit

ゲノムレポートの読み方
～FoundationOne CDxを例に～

中村能章

国立がん研究センター東病院 消化管内科

遺伝子パネル検査を厚労省部会が了承 -2019年春から夏にかけて販売へ-

医療機器・体外診断薬部会

［公開日］2018.12.18［最終更新日］2019.02.15承認見通し時期に誤りがあり修正

12月13日、厚生労働省 薬事・食品衛生審議会　医療機器・体外診断薬部会にて、「OncoGuide NCC オンコパネル システム」「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」の2つの遺伝子パネル検査が了承された。これにより、早ければ2019年春に保険適応となる可能性が高い。なお、パネル検査とは、がん組織の複数の遺伝子を次世代シークエンサー（NGS）を用いて検査するものである。

今日はFoundationOne CDxレポートのサンプルを用いて
ゲノムレポートの読み方を勉強しましょう。

https://oncolo.jp/news/181218k01

FoundationOne CDxレポートサンプル（1枚目）

FOUNDATIONONE® CDx

PATIENT	TUMOR TYPE	REPORT DATE
Sample, Jane	Lung adenocarcinoma	01 Jan 2018

ORDERED TEST # XXXXXXXX

PATIENT
DISEASE Lung adenocarcinoma
NAME Not Given
DATE OF BIRTH Not Given
SEX Female
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

CDx Associated Findings

GENOMIC FINDINGS DETECTED	FDA-APPROVED THERAPEUTIC OPTIONS
EGFR L858R	Gilotrif® (Afatinib) Iressa® (Gefitinib) Tarceva® (Erlotinib)

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.

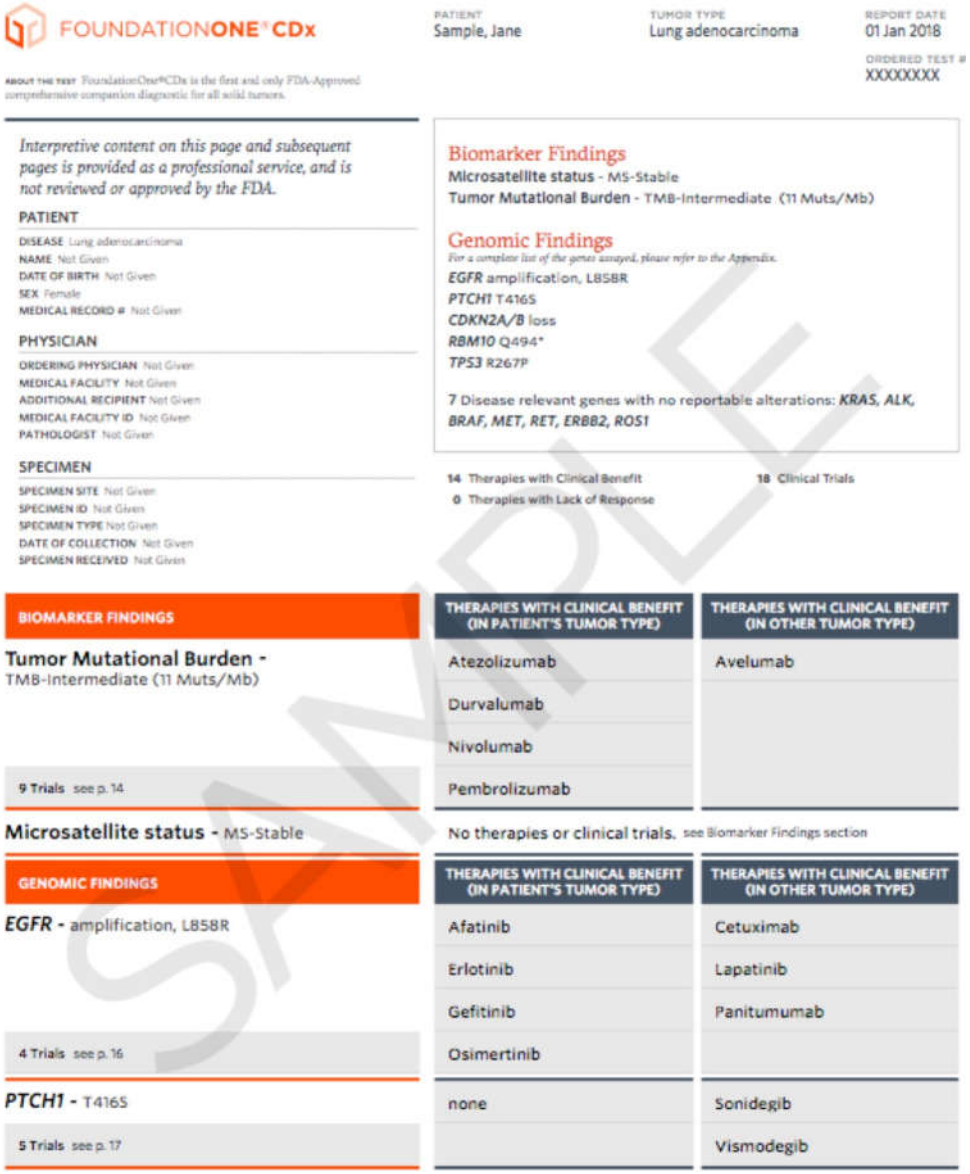
Microsatellite Status MS-Stable §
Tumor Mutational Burden 11 Muts/Mb §
CDKN2A/B loss §
EGFR amplification §
PTCH1 T416S
RBM10 Q494*
TP53 R267P

§ 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).

Courtesy of Chugai Pharma

FoundationOne CDxレポートサンプル（2枚目）



FOUNDATIONONE® CDx

PATIENT Sample, Jane
TUMOR TYPE Lung adenocarcinoma
REPORT DATE 01 Jan 2018
ORDERED TEST # XXXXXXXX

ABOUT THE TEST FoundationOne®CDx is the first and only FDA-Approved comprehensive companion diagnostic for all solid tumors.

Interpretive content on this page and subsequent pages is provided as a professional service, and is not reviewed or approved by the FDA.

PATIENT
DISEASE Lung adenocarcinoma
NAME Not Given
DATE OF BIRTH Not Given
SEX Female
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

Biomarker Findings
Microsatellite status - MS-Stable
Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (11 Muts/Mb)

Genomic Findings
For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.
EGFR amplification, L858R
PTCH1 T416S
CDKN2A/B loss
RBM10 Q494*
TP53 R267P

7 Disease relevant genes with no reportable alterations: ***KRAS, ALK, BRAF, MET, RET, ERBB2, ROS1***

14 Therapies with Clinical Benefit
0 Therapies with Lack of Response
18 Clinical Trials

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	Avelumab
	Durvalumab	
	Nivolumab	
9 Trials see p. 14	Pembrolizumab	
Microsatellite status - MS-Stable	No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section	

GENOMIC FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
EGFR - amplification, L858R	Afatinib	Cetuximab
	Erlotinib	Lapatinib
	Gefitinib	Panitumumab
4 Trials see p. 16	Osimertinib	
PTCH1 - T416S	none	Sonidegib
5 Trials see p. 17		Vismodegib

SAMPLE

Courtesy of Chugai Pharma

Agenda

- 遺伝子異常について
- 遺伝子パネル検査レポートを読む
- MSIとTMB

Agenda

- 遺伝子異常について
- 遺伝子パネル検査レポートを読む
- MSIとTMB

セントラルドグマ

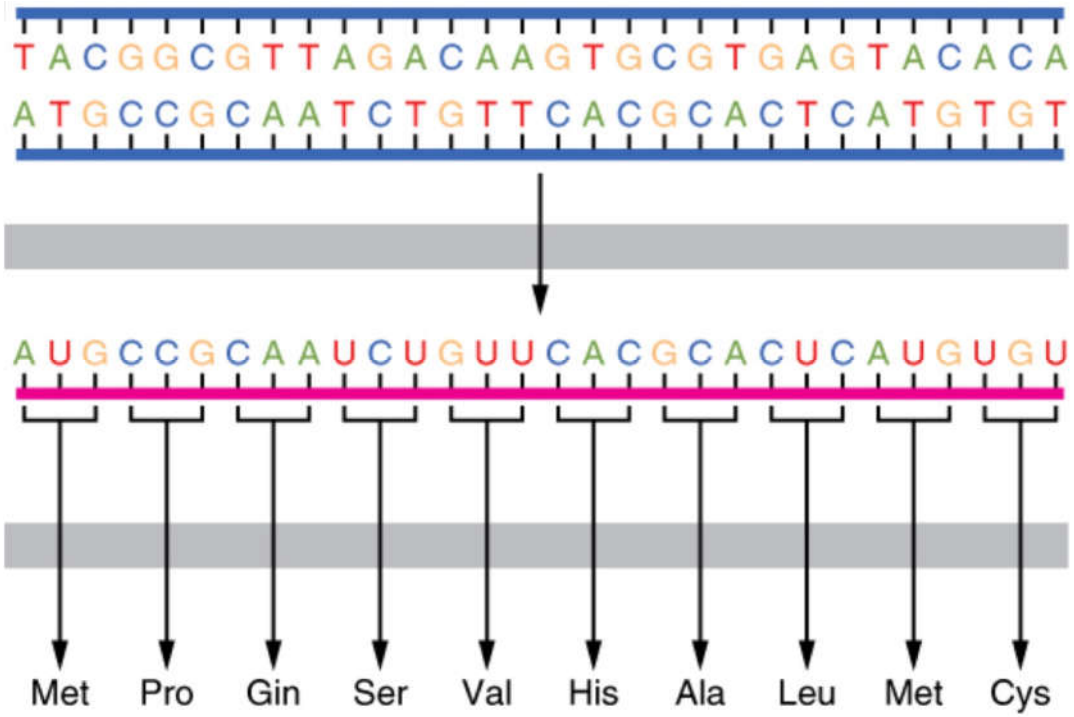
DNA

転写
DNAからRNA
に塩基配列をコピー

mRNA

翻訳
RNAの塩基配列を
アミノ酸配列に読み換え

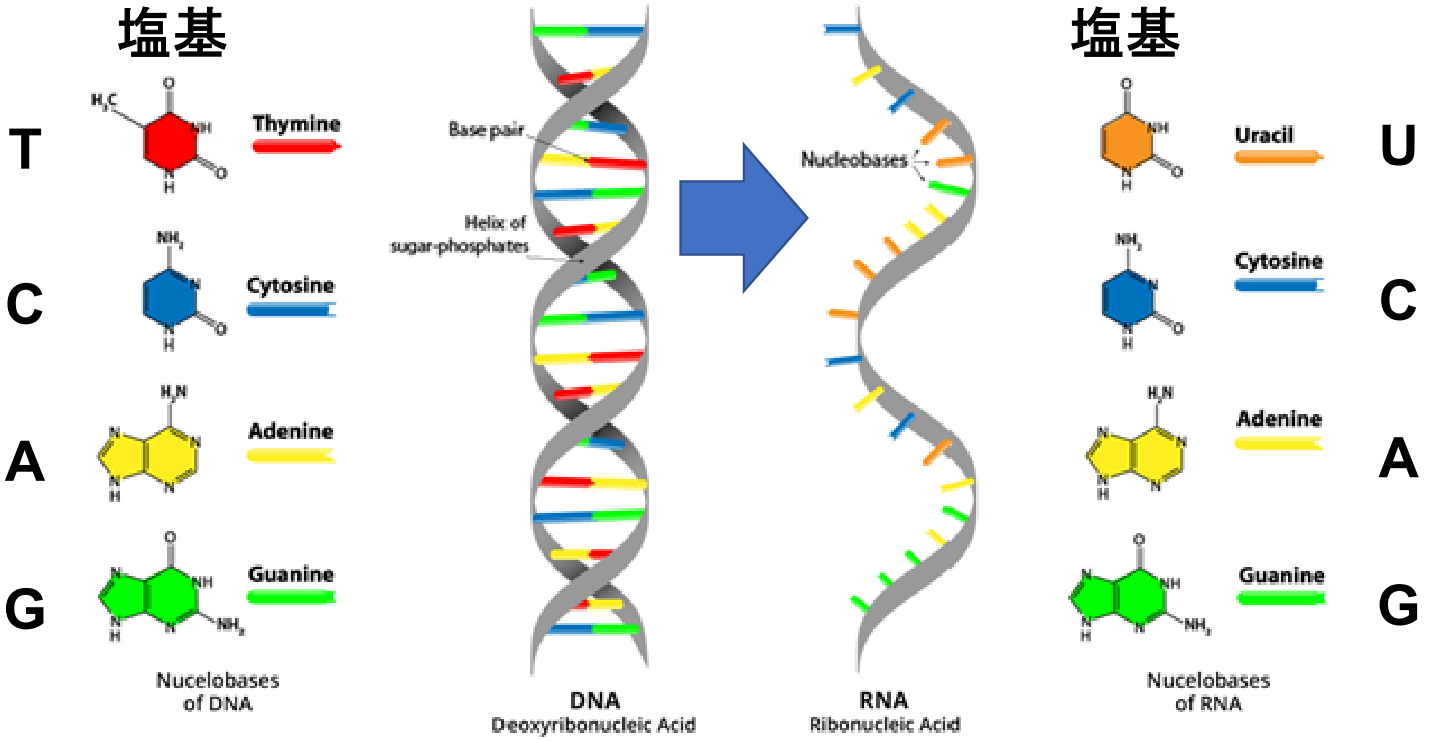
アミノ酸
（タンパク）



http://sciencesoup.tumblr.com/post/92776449818/translation-in-the-process-of-transcription-an

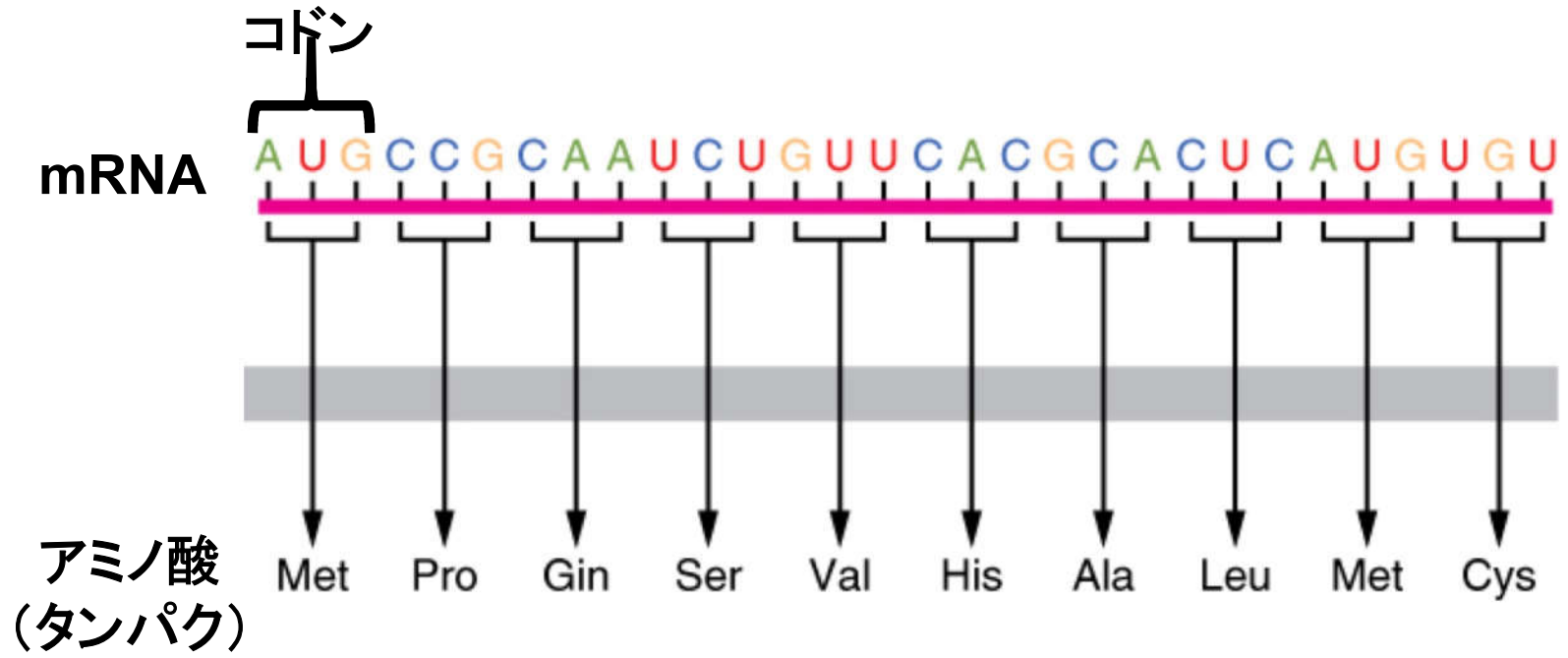
転写 | DNA→（メッセンジャー）mRNA

DNA = デオキシリボース + リン酸 + 塩基（T, C, A, G）
RNA = リボース + リン酸 + 塩基（U, C, A, G）



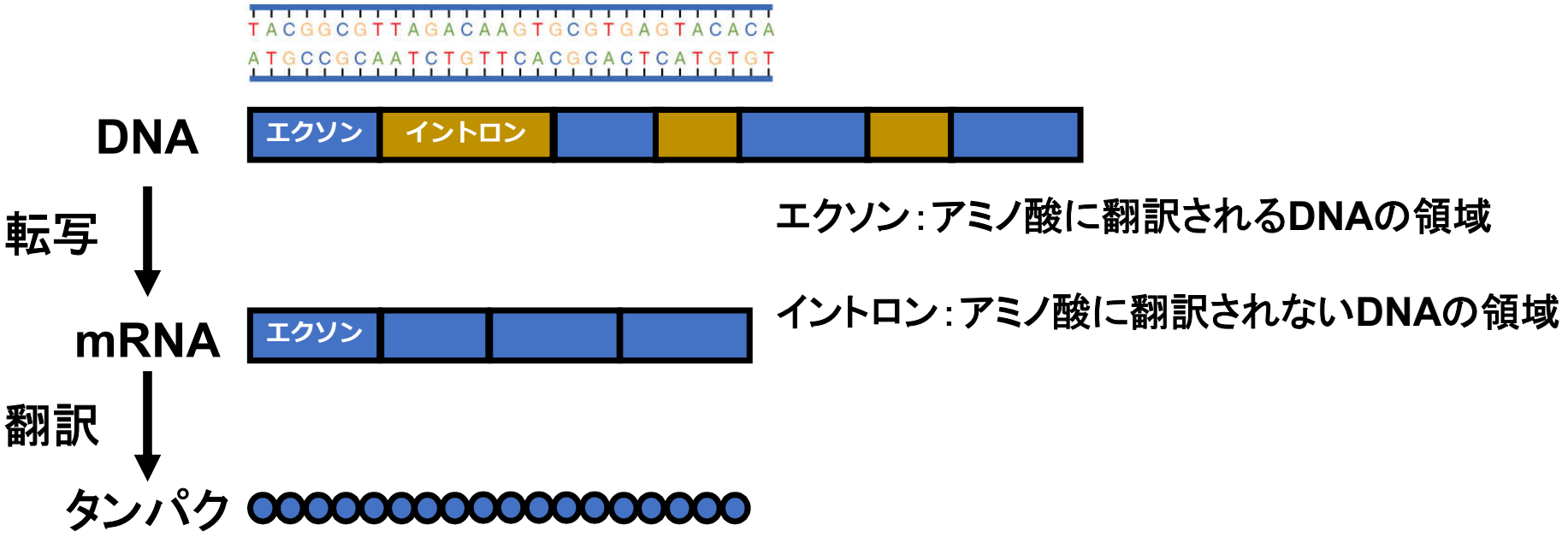
https://www.technologynetworks.com/genomics/lists/what-are-the-key-differences-between-dna-and-rna-296719

翻訳 | mRNA→アミノ酸



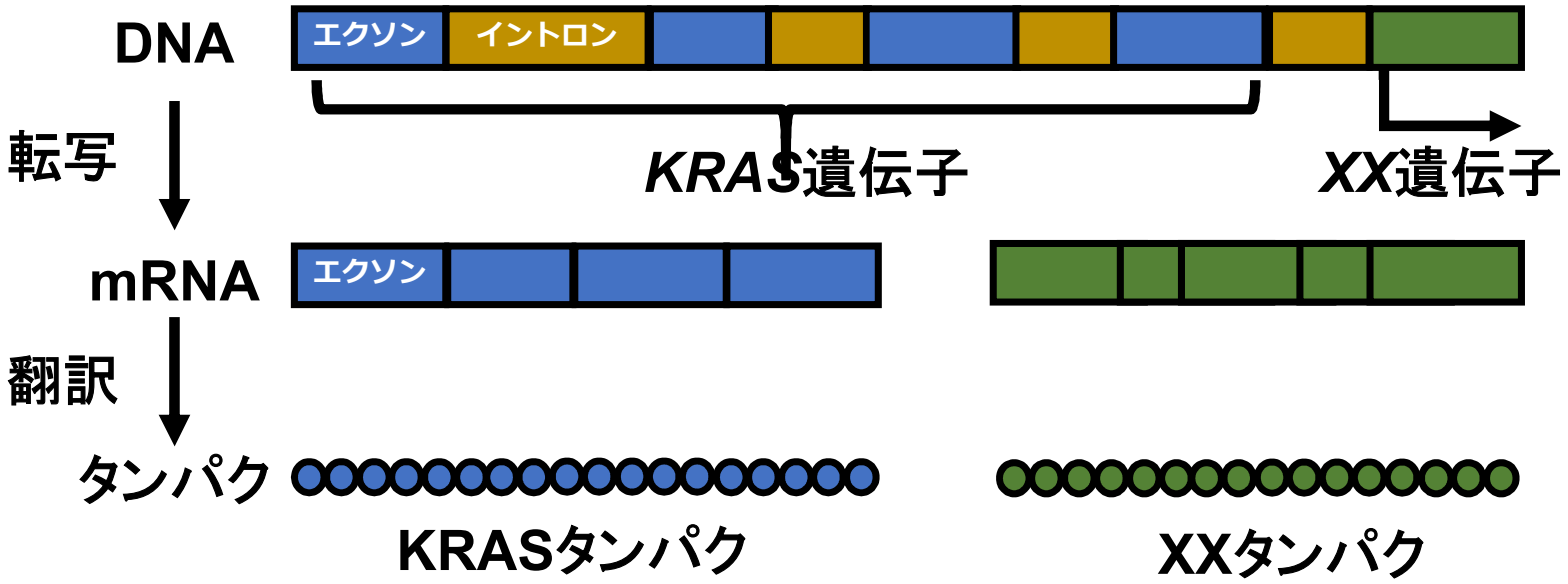
http://sciencesoup.tumblr.com/post/92776449818/translation-in-the-process-of-transcription-an

エクソンとイントロン


TACGGCGTTAGACAAGTGCGTGAGTACACA
ATGCCGCAATCTGTTCACGCACTCATGTGT
DNA
エクソン
イントロン
転写
mRNA
エクソン
翻訳
タンパク
エクソン：アミノ酸に翻訳されるDNAの領域
イントロン：アミノ酸に翻訳されないDNAの領域

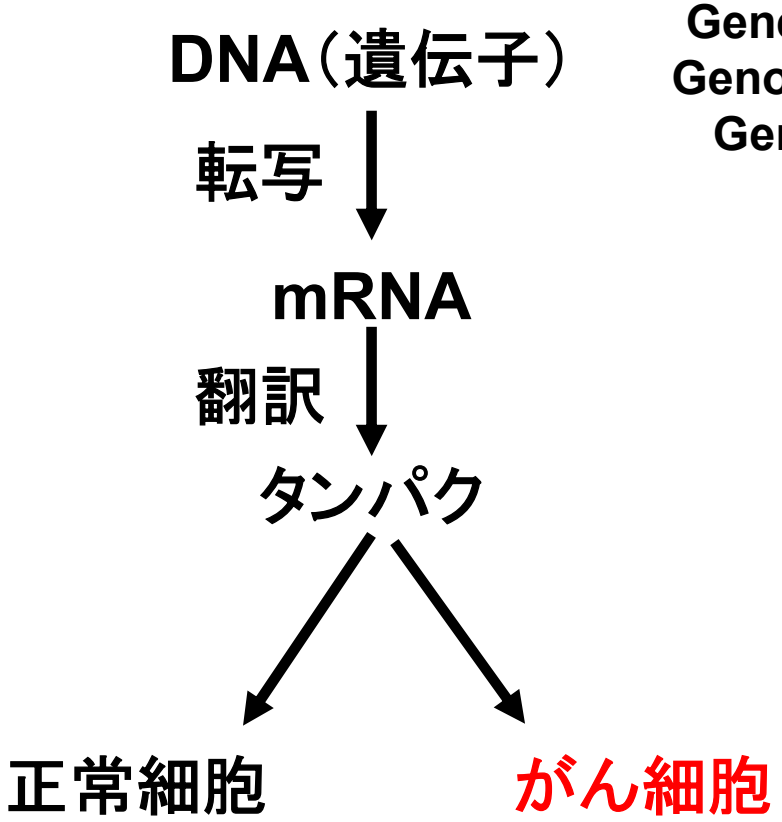
遺伝子（Gene）

遺伝子＝タンパク質に対応するDNA上の領域



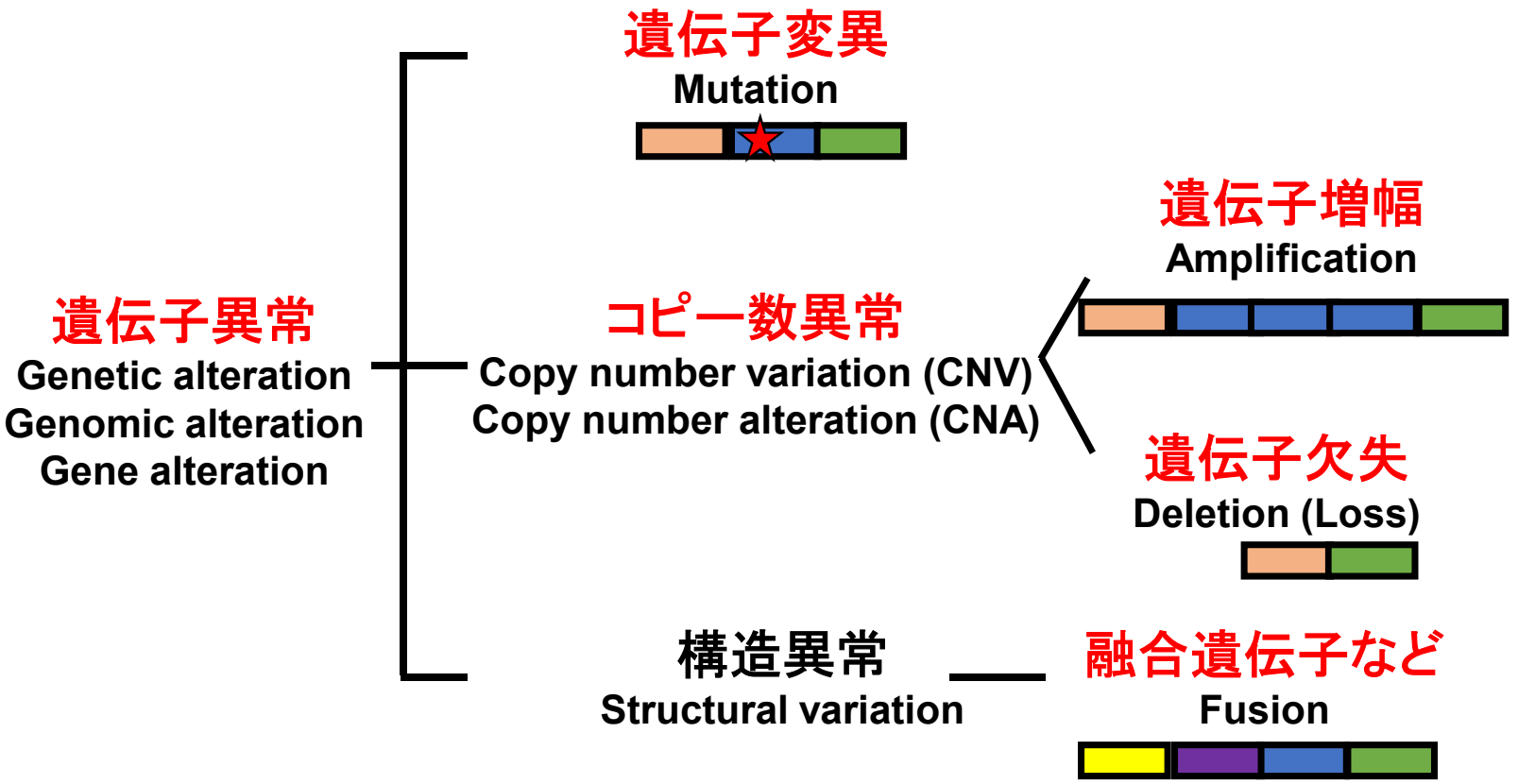
遺伝子異常

細胞はタンパクで構成されている

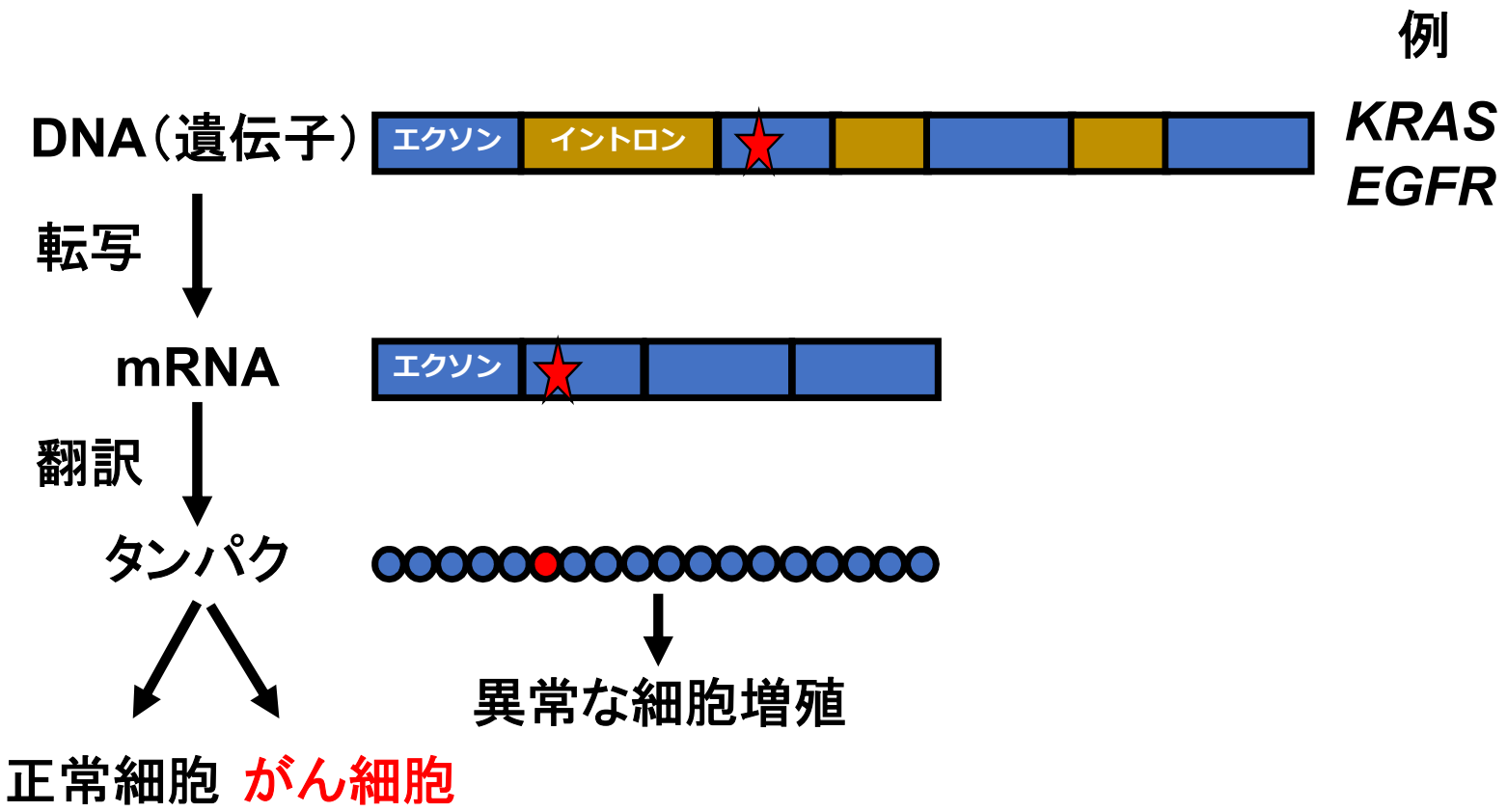


遺伝子異常
Genetic alteration
Genomic alteration
Gene alteration

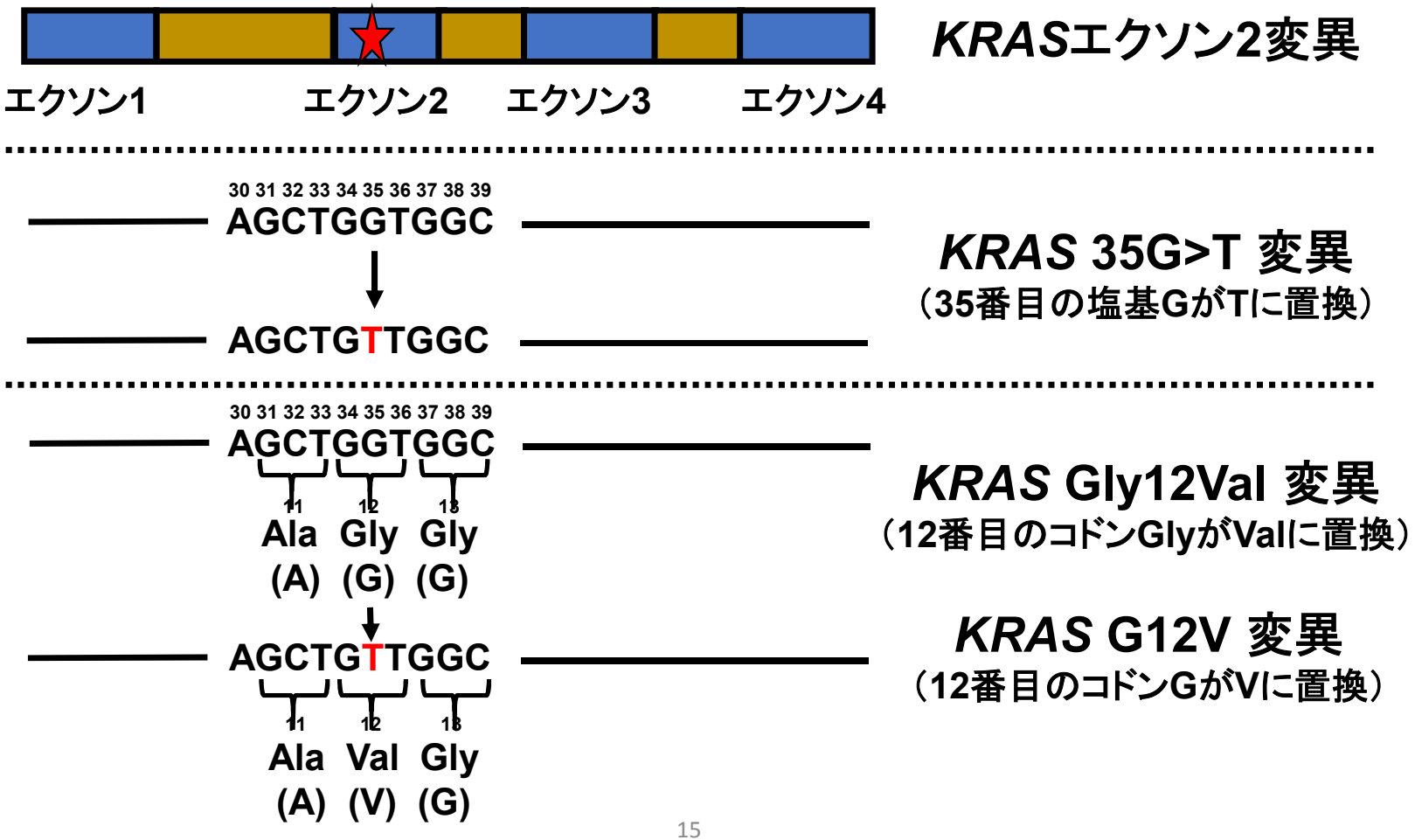
遺伝子異常


遺伝子異常
Genetic alteration
Genomic alteration
Gene alteration
遺伝子変異
Mutation
コピー数異常
Copy number variation (CNV)
Copy number alteration (CNA)
遺伝子増幅
Amplification
遺伝子欠失
Deletion (Loss)
構造異常
Structural variation
融合遺伝子など
Fusion

遺伝子変異


例
DNA（遺伝子）
エクソン
イントロン
KRAS
EGFR
転写
mRNA
エクソン
翻訳
タンパク
異常な細胞増殖
正常細胞
がん細胞

*KRAS*変異

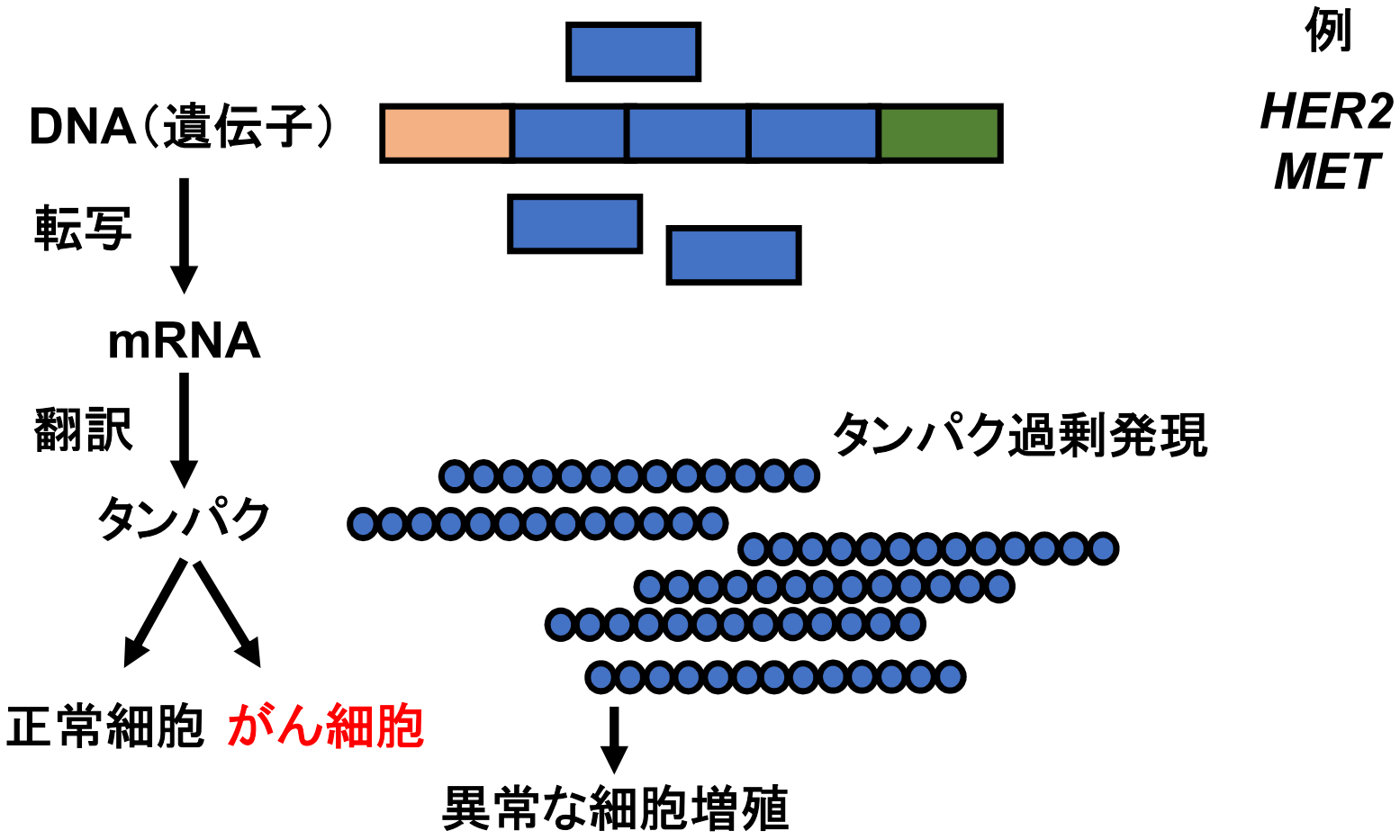

KRASエクソン2変異
エクソン1
エクソン2
エクソン3
エクソン4
30 31 32 33 34 35 36 37 38 39
AGCTGGTGGC
AGCTGTTGGC
KRAS 35G>T 変異
（35番目の塩基GがTに置換）
30 31 32 33 34 35 36 37 38 39
AGCTGGTGGC
11 12 13
Ala Gly Gly
(A) (G) (G)
KRAS Gly12Val 変異
（12番目のコドンGlyがValに置換）
AGCTGTTGGC
11 12 13
Ala Val Gly
(A) (V) (G)
KRAS G12V 変異
（12番目のコドンGがVに置換）

アミノ酸略号

和名	英名	略号		和名	英名	略号	
		3文字	1文字			3文字	1文字
アラニン	Alanine	Ala	A	ロイシン	Leucine	Leu	L
アルギニン (B)	Arginine	Arg	R	リシン（B)	Lysine	Lys	K
アスパラギン	Asparagine	Asn	N	メチオニン	Methionine	Met	M
アスパラギン酸 (A)	Aspartic Acid	Asp	D	フェニルアラニン	Phenylalanine	Phe	F
システイン	Cysteine	Cys	C	プロリン	Proline	Pro	P
グルタミン	Glutamine	Gln	Q	セリン	Serine	Ser	S
グルタミン酸 (A)	Glutamic Acid	Glu	E	トレオニン	Threonine	Thr	T
グリシン	Glycine	Gly	G	トリプトファン	Tryptophan	Trp	W
ヒスチジン (B)	Histidine	His	H	チロシン	Tyrosine	Tyr	Y
イソロイシン	Isoleucine	Ile	I	バリン	Valine	Val	V

https://www.nacalai.co.jp/information/trivia2/10.html

遺伝子増幅



融合遺伝子

DNA（遺伝子）

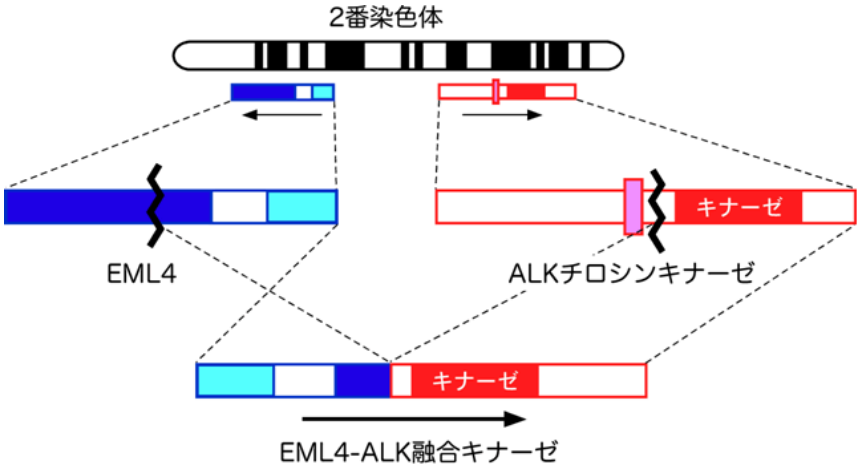
転写

mRNA

翻訳

タンパク

正常細胞 がん細胞



異常な細胞増殖

例

ALK

ROS1

NTRK

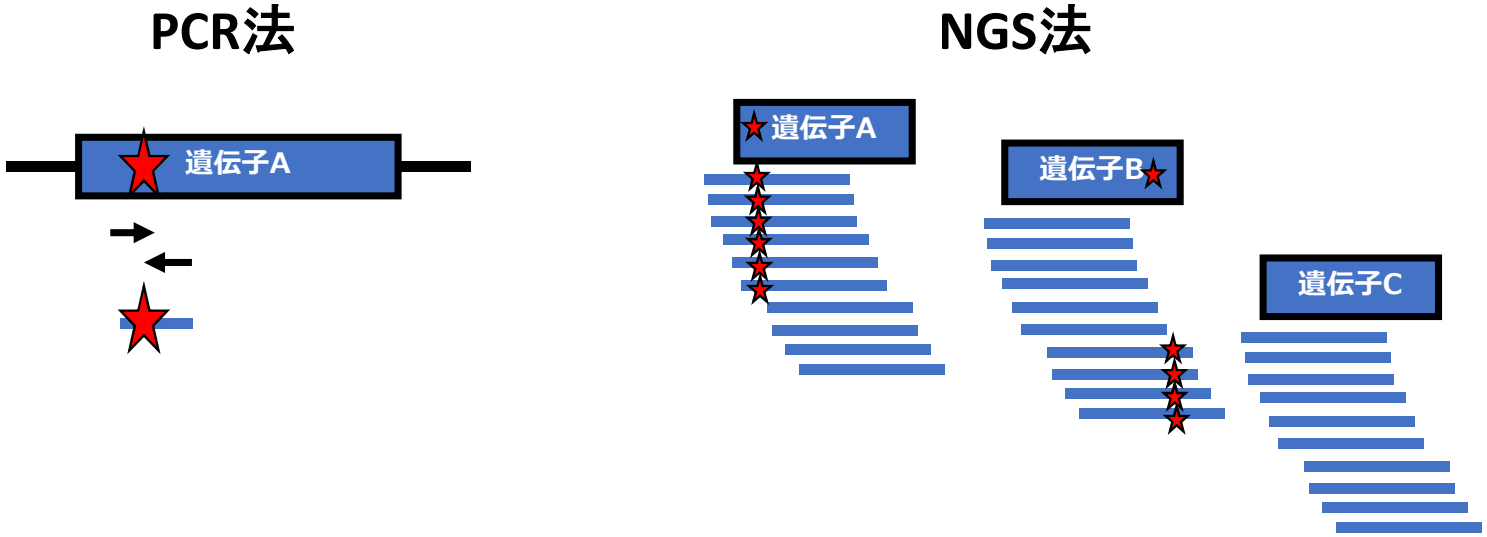
RET

Agenda

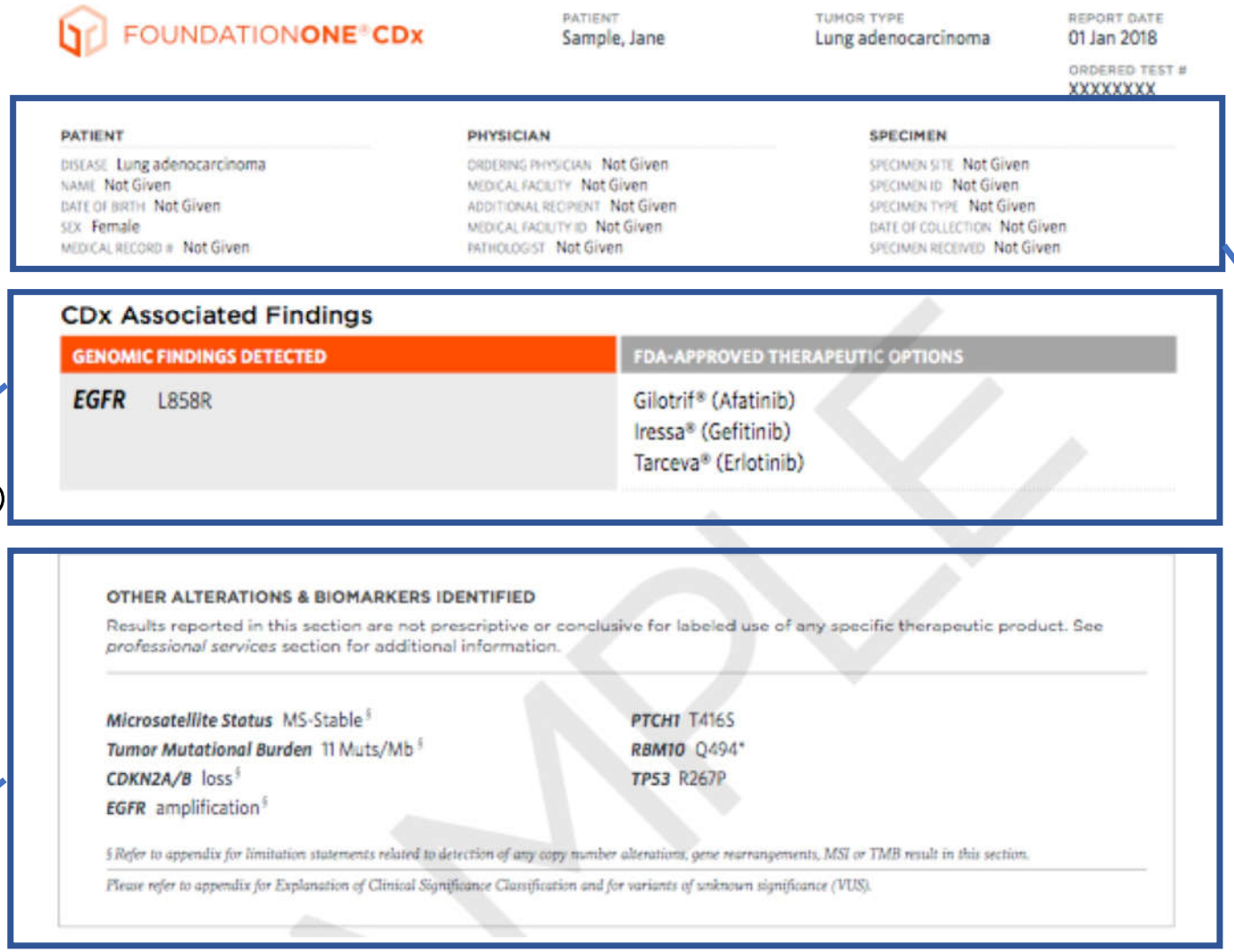
- 遺伝子異常について
- 遺伝子パネル検査レポートを読む
- MSIとTMB

遺伝子パネル検査？

遺伝子パネル検査：
腫瘍組織中のDNAにおける遺伝子異常の一括検出を目的としたNGS（Next generation sequencing：次世代シークエンサー）診断システムによる検査



FoundationOne CDxレポートサンプル（1枚目）



FOUNDATIONONE® CDx

PATIENT Sample, Jane

TUMOR TYPE Lung adenocarcinoma

REPORT DATE 01 Jan 2018

ORDERED TEST # XXXXXXXX

PATIENT
DISEASE Lung adenocarcinoma
NAME Not Given
DATE OF BIRTH Not Given
SEX Female
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

CDx Associated Findings

GENOMIC FINDINGS DETECTED	FDA-APPROVED THERAPEUTIC OPTIONS
EGFR L858R	Gilotrif® (Afatinib) Iressa® (Gefitinib) Tarceva® (Erlotinib)

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).

基本情報

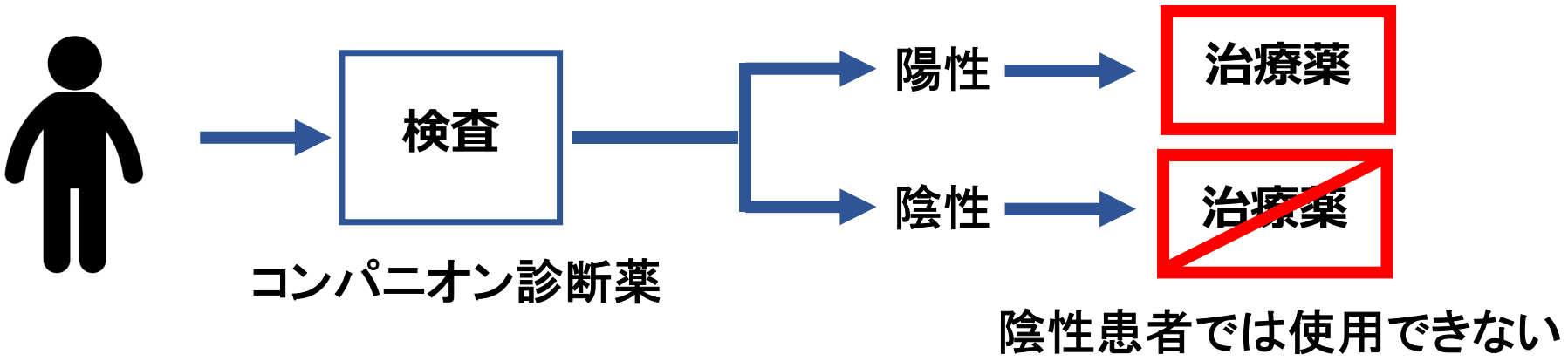
CDx（コンパニオン診断薬）に関する所見

その他の（CDxではない）遺伝子異常バイオマーカー

Courtesy of Chugai Pharma

コンパニオン診断薬

コンパニオン診断薬：
医薬品の効果や副作用を投薬前に予測するために行なわれる臨床検査

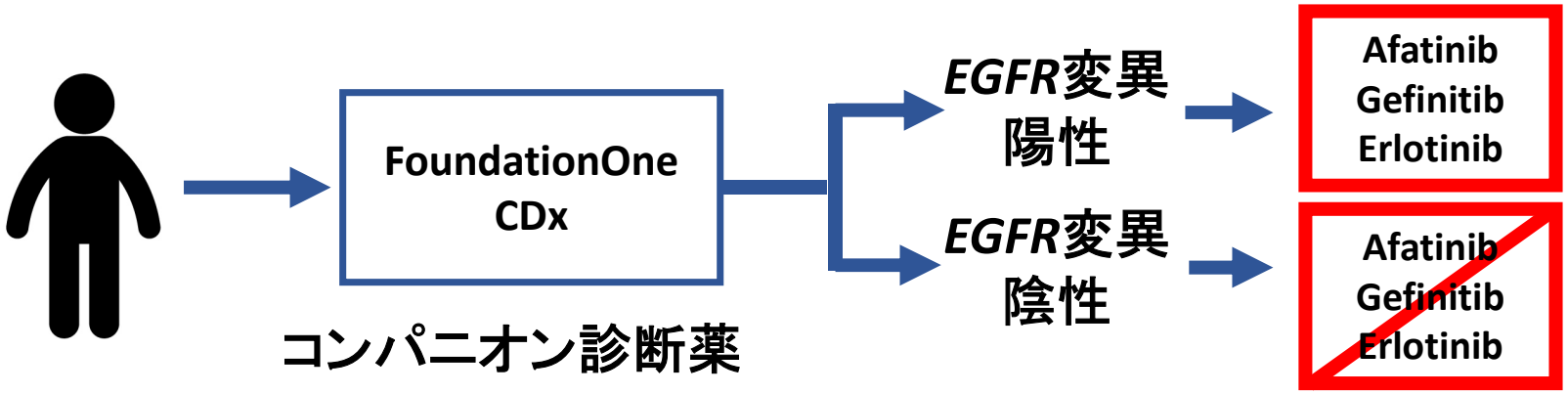


CDx Associated Findings

GENOMIC FINDINGS DETECTED	FDA-APPROVED THERAPEUTIC OPTIONS
EGFR L858R	Gilotrif® (Afatinib) Iressa® (Gefitinib) Tarceva® (Erlotinib)

***EGFR*遺伝子の858番目の**
ロイシン（L）がアルギニン（R）に置換

Afatinib（商品名：ジオトリフ®）
Gefinitnib（商品名：イレッサ®）
Erlotinib（商品名：タルセバ®）
の有効性が期待でき使用可能



Courtesy of Chugai Pharma

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).

***CDKN2A/B*遺伝子の欠失**

遺伝子欠失
Deletion (Loss)

PTCH1, RBM10, TP53
遺伝子の変異

遺伝子変異
Mutation

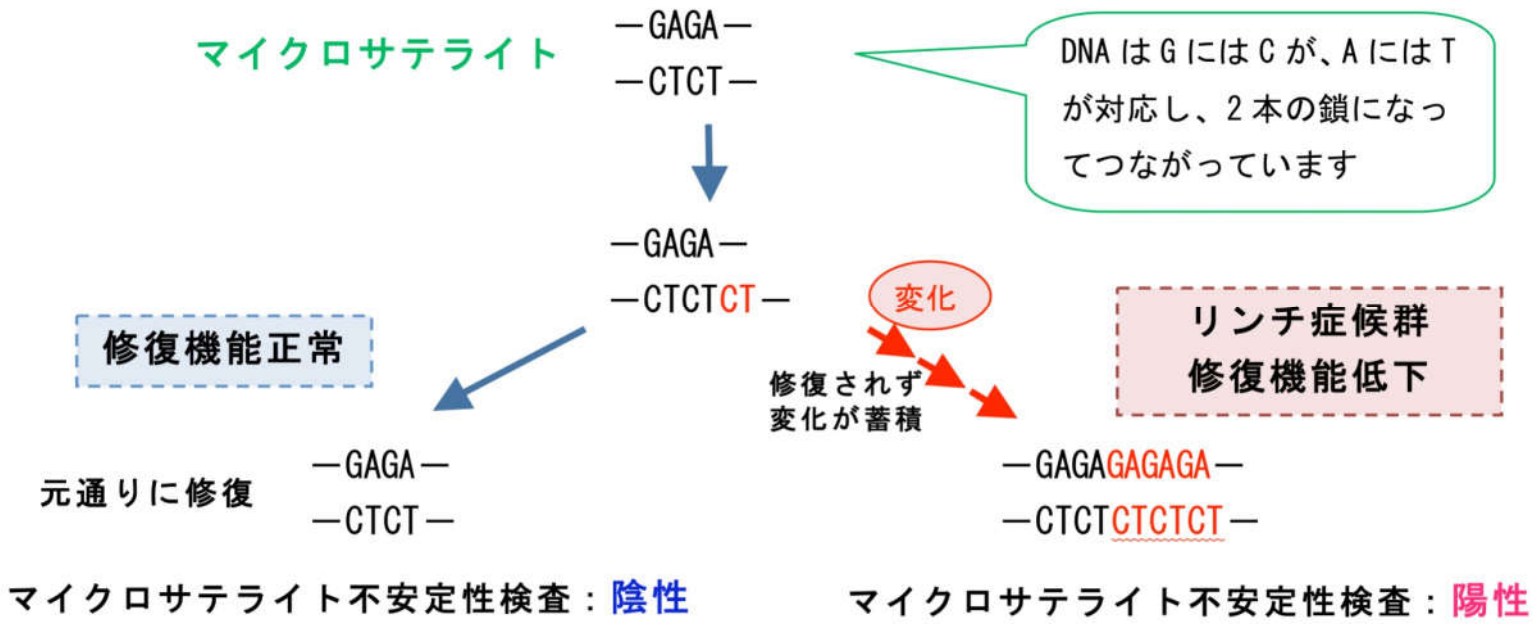
***EGFR*遺伝子の増幅**

遺伝子増幅
Amplification

Agenda

- 遺伝子異常について
- 遺伝子パネル検査レポートを読む
- MSIとTMB

マイクロサテライト不安定性（MSI）



Microsatellite (MS)-stable

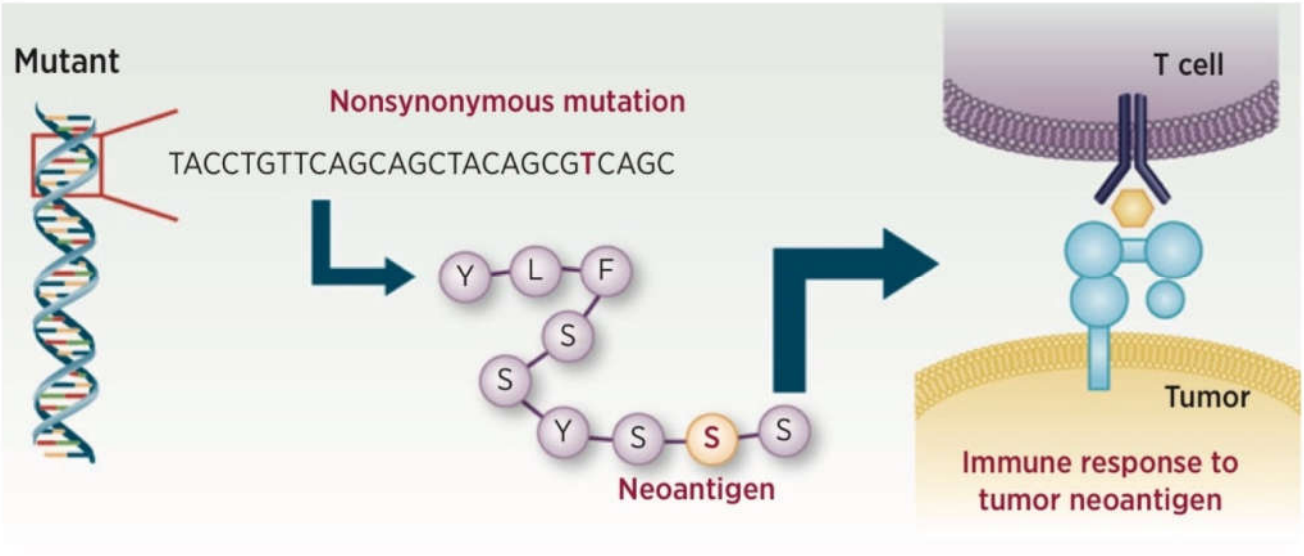
Microsatellite instability-high (MSI-H)

- **遺伝子変異が多い**
- **リンチ症候群の可能性がある**
- **免疫チェックポイント阻害薬が有効***

***MSI検査はペムブロリズマブのコンパニオン診断薬**

日本家族性腫瘍学会ホームページ

Tumor Mutation Burden（TMB）



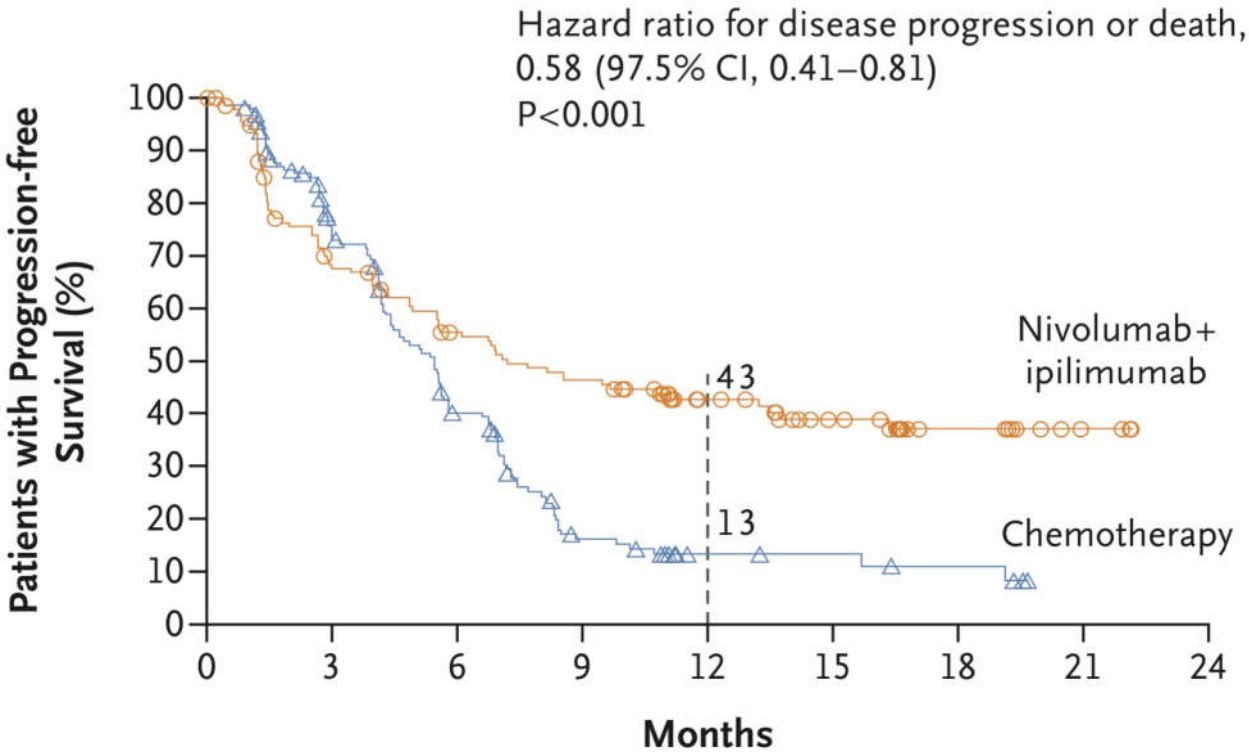
がんの変異遺伝子から転写・翻訳された変異タンパクから新しい抗原（Neoantigen）が生じて、免疫細胞の標的となる。

遺伝子変異の量が多い（Tumor Mutation Burdenが高い）ほど免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる？

TMBスコアは百万塩基（Megabase：Mb）あたりの変異数（mut/Mb）を単位として表示される。

TMBの臨床的有用性

ChackMate 227



FoundationOne CDxで10 mut/Mb以上の非小細胞肺がんの一次治療において
ニボルマブ＋イピリムマブが化学療法と比較して有意に無増悪生存期間（PFS）を延長。

Hellmann TE, et al. New Engl J Med. 2018.

FoundationOne CDxレポートサンプル（2枚目）

FOUNDATIONONE® CDx

PATIENT Sample, Jane

TUMOR TYPE Lung adenocarcinoma

REPORT DATE 01 Jan 2018

ORDERED TEST # XXXXXXXX

ABOUT THE TEST FoundationOne®CDx is the first and only FDA-Approved comprehensive companion diagnostic for all solid tumors.

Interpretive content on this page and subsequent pages is provided as a professional service, and is not reviewed or approved by the FDA.

PATIENT

DISEASE Lung adenocarcinoma
NAME Not Given
DATE OF BIRTH Not Given
SEX Female
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

Biomarker Findings

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

Genomic Findings

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

EGFR amplification, L858R
PTCH1 T416S
CDKN2A/B loss
RBM10 Q494*
TP53 R267P

7 Disease relevant genes with no reportable alterations: *KRAS, ALK, BRAF, MET, RET, ERBB2, ROS1*

14 Therapies with Clinical Benefit
0 Therapies with Lack of Response

18 Clinical Trials

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	Avelumab
	Durvalumab	
	Nivolumab	
9 Trials see p. 14	Pembrolizumab	
Microsatellite status - MS-Stable	No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section	

GENOMIC FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
EGFR - amplification, L858R	Afatinib	Cetuximab
	Erlotinib	Lapatinib
	Gefitinib	Panitumumab
4 Trials see p. 16	Osimertinib	
PTCH1 - T416S	none	Sonidegib
5 Trials see p. 17		Vismodegib

SAMPLE

遺伝子異常・バイオマーカーに対して臨床的有効性が期待できる治療薬（CDxだけではない）

Courtesy of Chugai Pharma

注意事項

＜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、本品の最新の添付文書をご確認ください。
- 解析結果レポート内の「APPROVED THERAPEUTIC OPTION IN JAPAN」は、本邦における本品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。
- 「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。

Thank You For Your Kind Attention!!