

臨床側が目指すゲノム医療 (TOP-GEARプロジェクト)

国立がん研究センター 企画戦略局長
同 中央病院 副院長 (研究担当)
乳腺・腫瘍内科

藤原 康弘



国立がん研究センター
中央病院は
こちら体制整備

臓器別に対応してきたがん診療

他の医療機関の
遺伝診療部

がん細胞の多様性に合わせた個別化医療の時代

体細胞遺伝子検査

がんの個性を知る

患者さんからがん細胞を取り出し
遺伝子異常を知る



新たな治療の
可能性

適した治療薬の
可能性

SCRUM-JAPAN
TOP-GEAR
(TOPICS-1試験)
治験

グリバック® 慢性骨髄性白血病 BCR-ABL
ハーセプチン® 乳癌 HER2
イレッサ® 非小細胞肺癌 EGFR
ゼルボラフ® 悪性黒色腫 BRAF

生殖細胞系列遺伝子検査

個人の体質を知る

血液、毛髪、唾液などから
遺伝子異常を知る



適した治療薬の
可能性

予防的治療

抗がん剤の
代謝酵素を調べる
タモキシフェンとCYP2D6
(TARGET試験)

発症リスクを把握
BRCA-1,2



日本における、乳癌患者さんの 日常診療での ゲノム情報に基づく診療実態



① マンマプリント®

乳癌の術後抗がん剤投与の要否を
判断する際に使用



<http://www.dna-chip.co.jp>

製品 / 診断サービス

マンマプリント

マンマプリントのご案内

- ・ マンマプリント
 1. 遺伝子発現解析
 2. マイクロアレイ (DNAチップ)
 3. RNA integrity
 4. 70遺伝子シグニチャー
 5. 研究開発経緯
 6. Validation



mammaprint™

マンマプリントは乳癌の予後予測検査法です。マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析であることが特徴です。ここでは、欧米で発信されている情報をもとに、その内容を説明します。

※ Agendia社のホームページ、パンフレットの内容を要約してお届けします。マンマプリントは研究用の検査であることをどうぞご注意ください。

Think Fresh. Not Frozen!!

国内でも2008年3月より検査可能

- ・ 早期ステージ I or II、エストロゲン受容体陽性・陰性いずれも可、
およびリンパ節転移なしの乳癌術後が検査の対象

② オンコタイプDx[®]

乳癌の術後抗がん剤投与の要否を
判断する際に使用



Oncotype DX[®]

Recurrence Score[®] (再発リスク)

株式会社生健

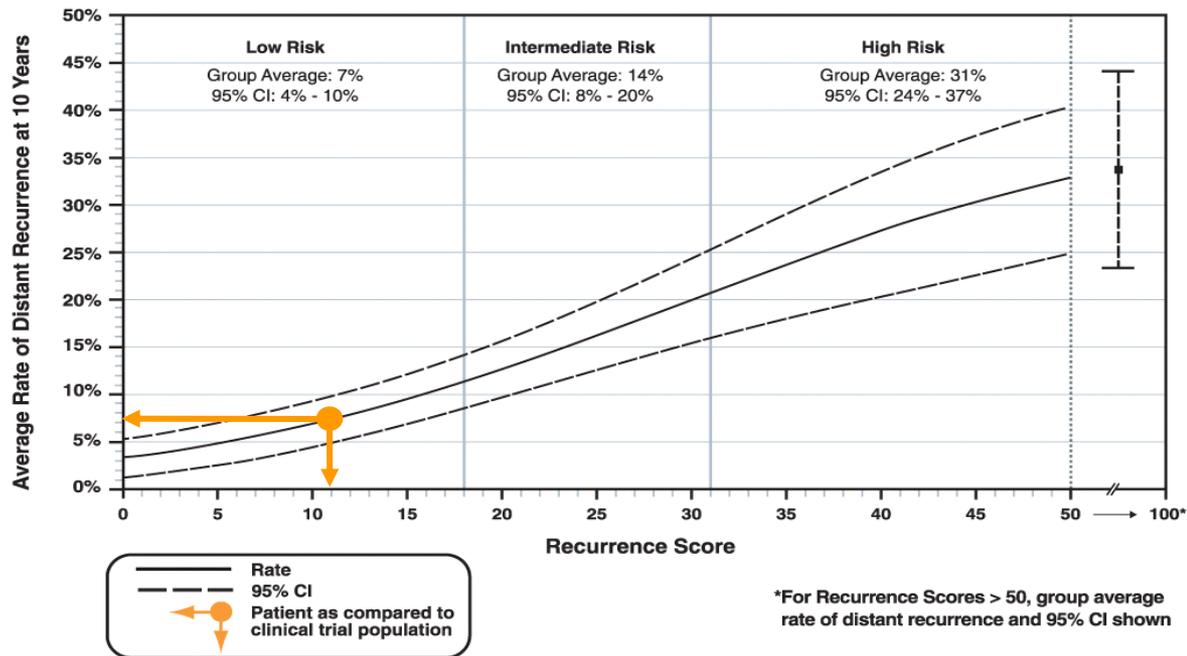
RESULTS

Recurrence Score =

11

CLINICAL EXPERIENCE

Patients with a Recurrence Score of 11 in clinical validation study had an Average Rate of Distant Recurrence at 10 years of 7.4% (95% CI: 4.9%, 9.8%)



検査項目レファレンス/総合検査案内

GHI依頼検査／癌関連検査

OncotypeDX Breast [M781-3]

検体採取 Information

検体・容器

(パラフィン包埋ブロックも可)標本スライト(HE染色3枚/未染6枚)
 プレパラート(スライドグラス)[オートジャケット] 室温

備考

本検査項目は[T3N1]までが対象です。ご依頼の前に詳細な説明をさせていただきますので、必ずご連絡ください。癌組織の面積が小さい

GHI依頼検査／癌関連検査

OncotypeDX Colon [6427-8]

検体採取 Information

検体・容器

(パラフィン包埋ブロックも可)標本スライト(HE染色3枚/未染6枚)
 プレパラート(スライドグラス)[オートジャケット] 室温

備考

本検査項目は結腸癌(Stage II, T3)が対象となります。初めてのご依頼の前に詳細な説明をさせていただきますので、必ず弊社担当営業員までにご連絡ください。他項目との重複依頼は避けてください。癌組織の面積が小さい、癌細胞の数が少ないなど、検体の性状によっては、検査が実施できない場合があります。また、検体返却

日本では **2007年2月** から検査可能

検査一般

検査方法: R

基準値: 委0上

所要日数: 21

その他資料

ただし、世界中の検体が米国の一カ所の検査所に集められて検査が実施されている

臨床情報

臨床意義

Oncotype DX Breast(オンコタイプ DX Breast)は、浸潤性乳癌における方針の判断補助に有効。エストロゲンレセプター(ER)陽性で初発のホルモン単独療法を行った場合の再発リスクや、化学療法を併用した。このことにより、個人別の術後補助療法を選択するための情報を

参考文献

Cronin et al: Clinical Chemistry 53 (6): 1084~1091, 2007

Toi M, et al: Cancer 116 (13): 3112~3118, 2010

異常値を示す病態・疾患

結腸癌
結腸癌(Stage II, T3)

参考文献

Clark-Langone et al: BMC Cancer 10(69): 1~11, 2010.

Gray et al: J Clin Oncol 29 (32): 1~13, 2011.

関連項目

RAS遺伝子変異解析

③ BRCAAnalysis Dx[®]

BRCA遺伝子変異を持った卵巣癌に
抗がん剤（オラパリブ）の投与の要否を
判断する際に使用



News & Events

Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements

FDA News Release

FDA approves Lynparza to treat advanced ovarian cancer

First LDT companion

FULL PRESC

1 INDICATI

1.1 Treatment

Lynparza is in

detected by an FDA-approved test) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy.

The indication is approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response [see *Clinical Studies (14)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

オラパリブ（商品名Lynparza）というBRCA遺伝子変異を持つ
 種々の治療後の“卵巣癌”患者さんを適応とする
 分子標的薬（抗がん剤）が2014年12月19日承認された。

そのBRCA遺伝子変異は米国で検査されている。

米国添付文書の 14 CLINICAL STUDIES

The median age of the patients was 58 years, the majority were Caucasian (94%) and 93% had an ECOG PS of 0 or 1. Deleterious or suspected deleterious, germline *BRCA* mutation status was verified retrospectively in 97% (59/61) of the patients for whom blood samples were available by the companion diagnostic BRACAnalysis CDx™, which is FDA approved for selection of patients for Lynparza treatment.

BRCA Analysis CDx[®]

BRCA-1,2 遺伝子変異を持つ卵巣癌に対する分子標的薬（新抗がん剤）
の投与可否を判断する体外診断薬（コンパニオン診断薬； CDx）



- 「BRCA Analysis」はFDAがLDTをCDxとして認めた最初の例
- Myriad社のCLIA認証検査所(ソルトレイクシティ、ドイツ)2カ所でのみ
検査実施可能なLDT



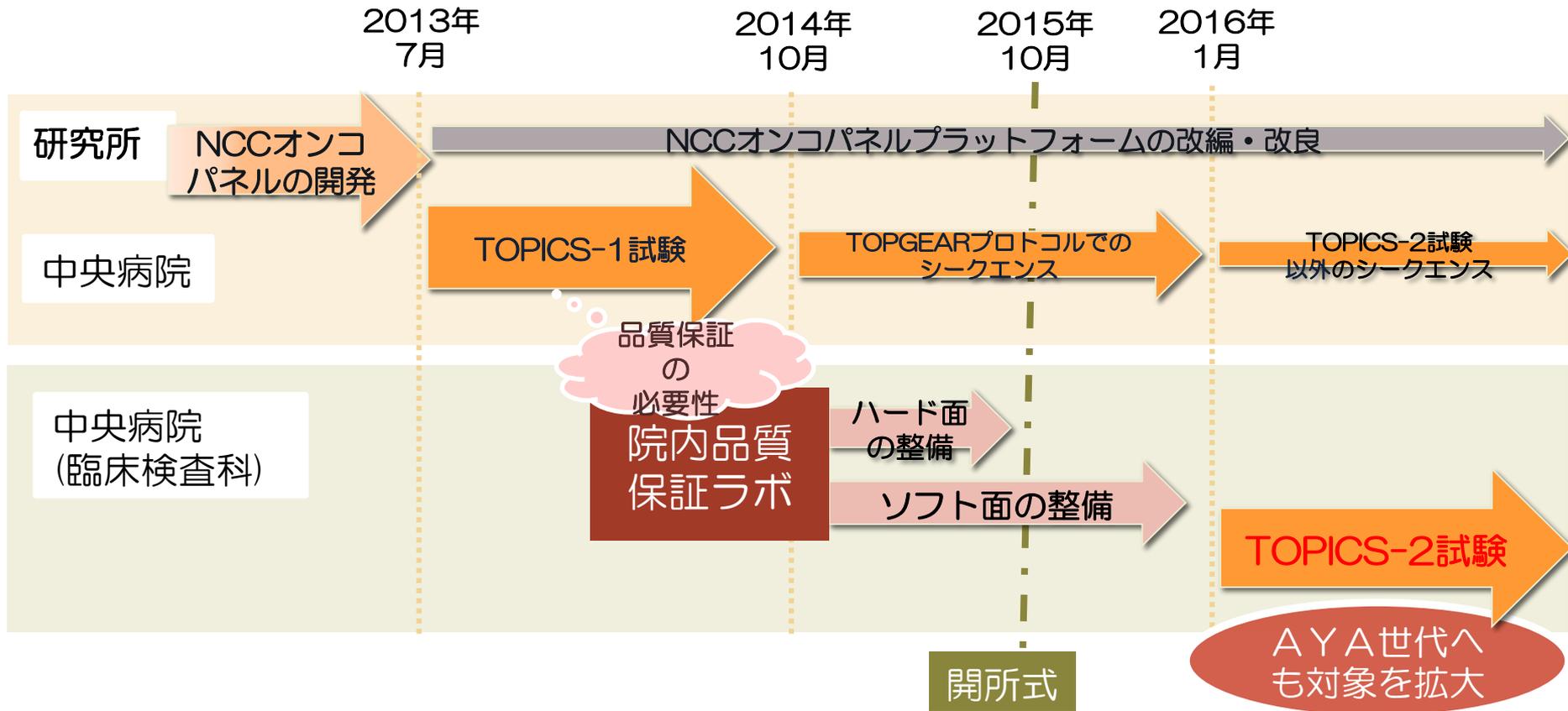
ゲノム医療を日常診療に導入するために
国立がん研究センター中央病院
が行ってきた
網羅的遺伝子解析を用いた
臨床研究プロジェクト

TOP-GEAR プロジェクト

Trial of Onco-Panel for Gene-profiling to Estimate both Adverse
events and Response
by cancer treatment



TOP-GEARプロジェクトの歴史



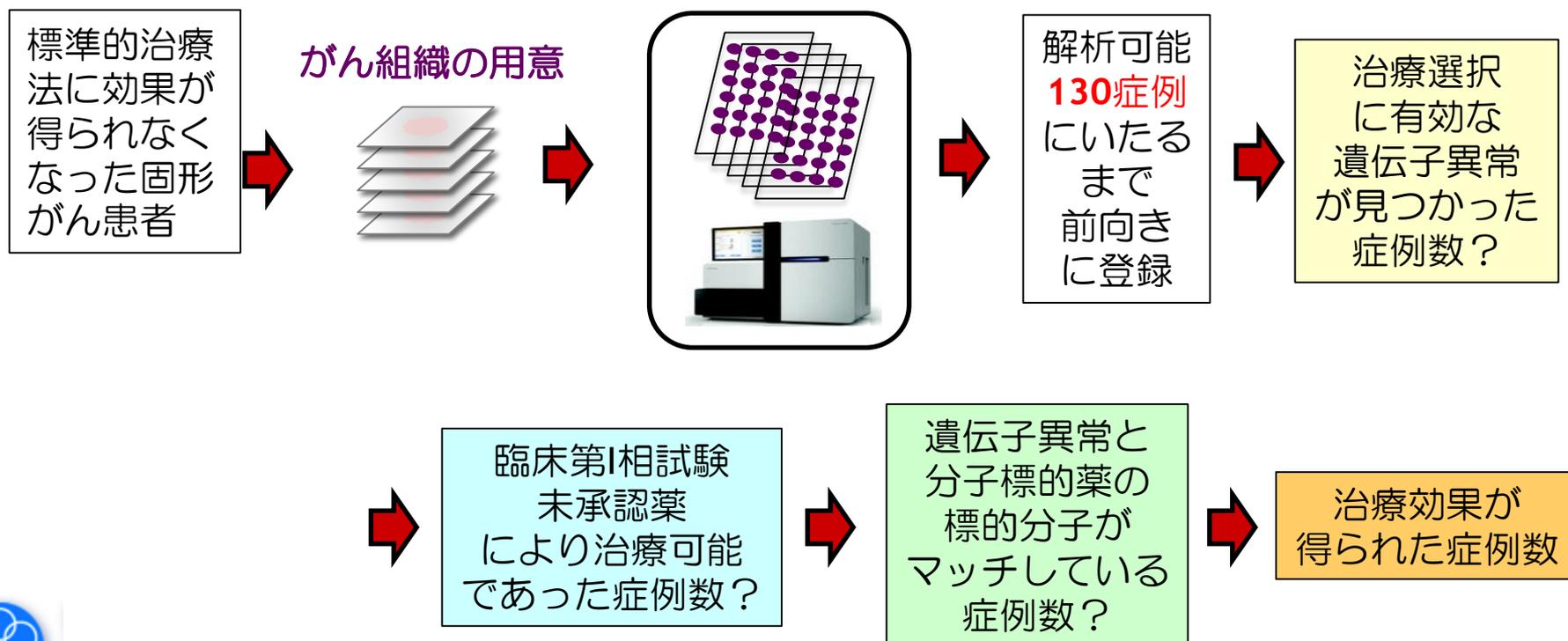
TOP-GEAR プロジェクト

Trial of **O**nco-**P**anel for **G**ene-profiling to **E**stimate both **A**dverse events and **R**esponse by cancer treatment

がん治療に伴う臨床効果と副作用を予測する、NCC Onco-Panelを用いた遺伝子プロファイリング研究（前向きコホート研究）

説明と同意

NCC Onco-panel 網羅的遺伝子解析



国立がん研究センター中央病院 オリジナルの遺伝子パネル

治療標的となりうる約100遺伝子（遺伝子変異, 遺伝子増幅, 融合遺伝子）
微小な腫瘍検体を用いて、1回で網羅的に解析可能.

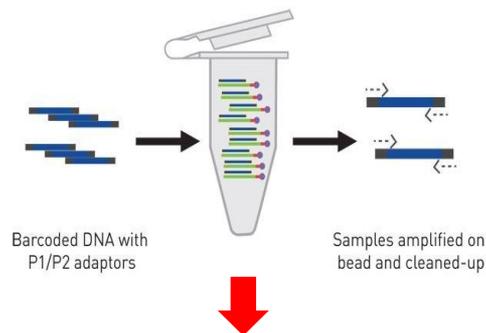
NCC Onco-panel

90 遺伝子変異, 遺伝子増幅 (全エクソン解析)

10 融合遺伝子

ABL1	BRCA2	EZH2	JAK3	NOTCH1	RAC2	ALK
AKT1	CCND1	FBXW7	KEAP1	NOTCH2	RAD51C	RET
AKT2	CDK4	FGFR1	KIT	NOTCH3	RAF1	ROS1
AKT3	CDKN2A	FGFR2	KRAS	NRAS	RB1	FGFR2
ALK	CHEK2	FGFR3	MAP2K1	NRG1	RET	FGFR3
APC	CREBBP	FGFR4	MAP2K4	NT5C2	ROS1	AKT3
ARID1A	CTNNB1	FLT3	MAP3K1	PALB2	SETD2	BRAF
ARID2	CUL3	HRAS	MAP3K4	PBRM1	SMAD4	RAF1
ATM	DDR2	IDH1	MDM2	PDGFRA	SMARCA4	NOTCH1
AXIN1	EGFR	IDH2	MET	PDGFRB	SMO	NRG1
BAP1	ENO1	IGF1R	MTOR	PIK3CA	STAT3	.
BARD1	EP300	IGF2	MYC	PIK3R1	STK11	.
BIM	ERBB2	IL7R	MYCN	PTCH1	TP53	.
BRAF	ERBB3	JAK1	NF1	PTEN	TSC1	.
BRCA1	ERBB4	JAK2	NFE2L2	RAC1	VHL	.

100遺伝子領域 DNA濃縮



最新の
次世代シーケンス技術



解析結果レポート

Expert Panel 報告書 Expert Panel 日：2014年4月22日

TOP-GEAR 番号：0089 検体番号：OC09-1665 性別：女性
 同意取得時年齢：68歳 診療科：乳腺・腫瘍内科 担当医：温泉川真由
 文書同意日：2013年12月13日 臨床診断：卵巣がん、再発
 遠隔転移部位： 肝 肺 腹膜 リンパ節 骨 脳 その他
 PS：1 保険：国保 臓器機能にかかわる問題点：

前治療

レジメン	放射線	治療開始日	治療終了日	コース数	最良効果	中止理由
dd CBDCA+PTX		2009.7	2010.2	6		
Pazopanib		2010.4	2011.10	6		
CBDCA+PTX		2011.	2012.	6		
CBDCA+Doxil		2013.3	2013.9	6		

検体情報

検体組織	採取法	組織型	切片の大きさ (cm)	腫瘍細胞率 (%)
卵巣 (原発)	手術	漿液性腺癌	2.5×1.4	60-70%

*通常よりホルマリン固定期間が長かった(過固定)可能性あり。

Qubit 測定 DNA 量 (μg)	DNA 品質 (qPCR/Qubit 比)
4.08	0.20

遺伝子異常情報

変異遺伝子	変異アレル頻度	CDS 変化	アミノ酸変化	COSMIC ID
TP53	62.8	Exon5:c.C380T	p.S127F	44226
BRCA1	73.0	Exon19:c.C5251T	p.R1751X	-
増幅遺伝子	補正リード数比 (遺伝子コピー数比)			
MYC	×6.99			
CCND1	×4.74			

Expert Panel からの意見

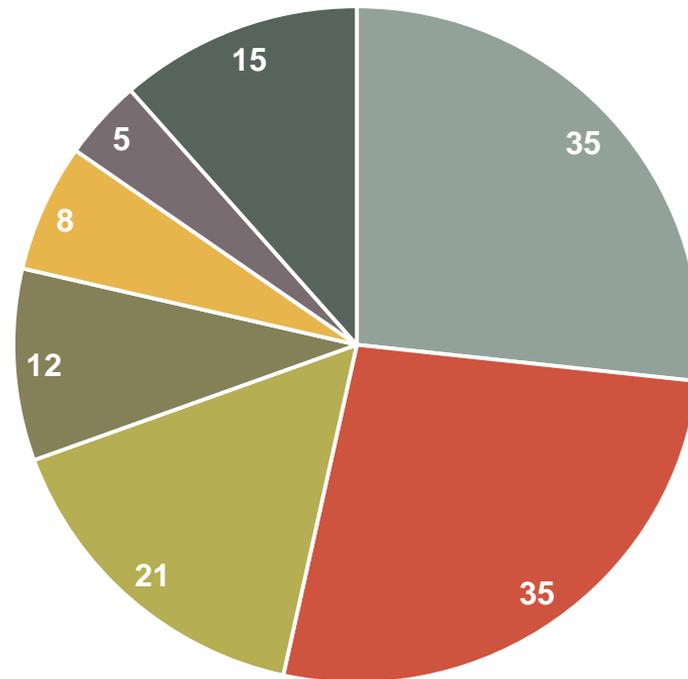
- ・TP53 変異：COSMIC データベースに多数の登録があり、機能欠失変異である可能性が高い。対応する治療薬なし。
- ・BRCA1 変異：短縮型変異であり、機能欠失変異と考えられる。PARP 阻害剤は候補にあがるが、当院に P1 候補薬なし。生殖細胞系変異の可能性があり、濃厚な家族歴があれば、遺伝相談外来に相談。
- ・MYC 増幅：PIM 阻害剤について検討の余地がある
- ・CCND1 増幅：CDK4/6 阻害剤が候補に挙がる。

候補となる治療薬：CDK4/6 阻害剤 (LEE011、LY2835219)、PIM 阻害剤 (AZD1208)
 報告書作成日：2014/4/22 確認サイン：



2013年7月～2014年10月

解析患者数 (n=131)



乳がん

胃がん

卵巣がん

肺がん

胆管がん

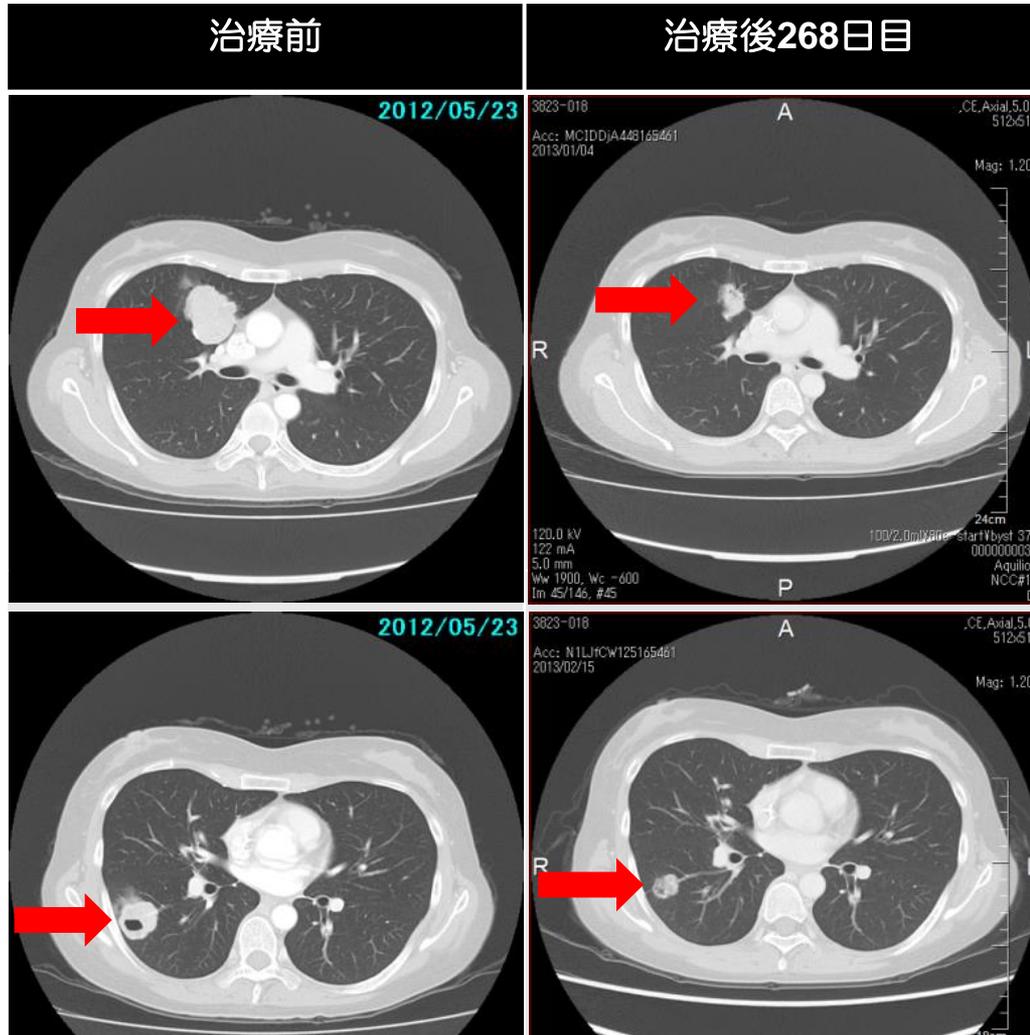
子宮頸がん

その他

分子標的薬に著効した1例

肺転移部位—1

肺転移部位—1



- 38歳の女性
- 卵巣がん、多発肺転移
- 標準的治療法（抗がん剤）が効かなくなり、有効な治療がなくなった。
- TOP-GEAR 試験により、AKT1^{E17K} 遺伝子変異を同定。
- 某製薬メーカーのAKT阻害剤の第I相試験（治験）に参加。
- 投与後3か月後、腫瘍径が47%の縮小。
- 以後2年以上、縮小を継続。

