

2012年11月16日

第2回がん新薬開発合同シンポジウム

於：東京ステーションコンファレンス 5F 503A-D会議室

2. ポストゲノム時代の新薬開発を考える

## 6. アカデミア施設での個別化医療体制 への取り組み

国立がん研究センター東病院 消化管内科 医長

吉野 孝之

tyoshino@east.ncc.go.jp

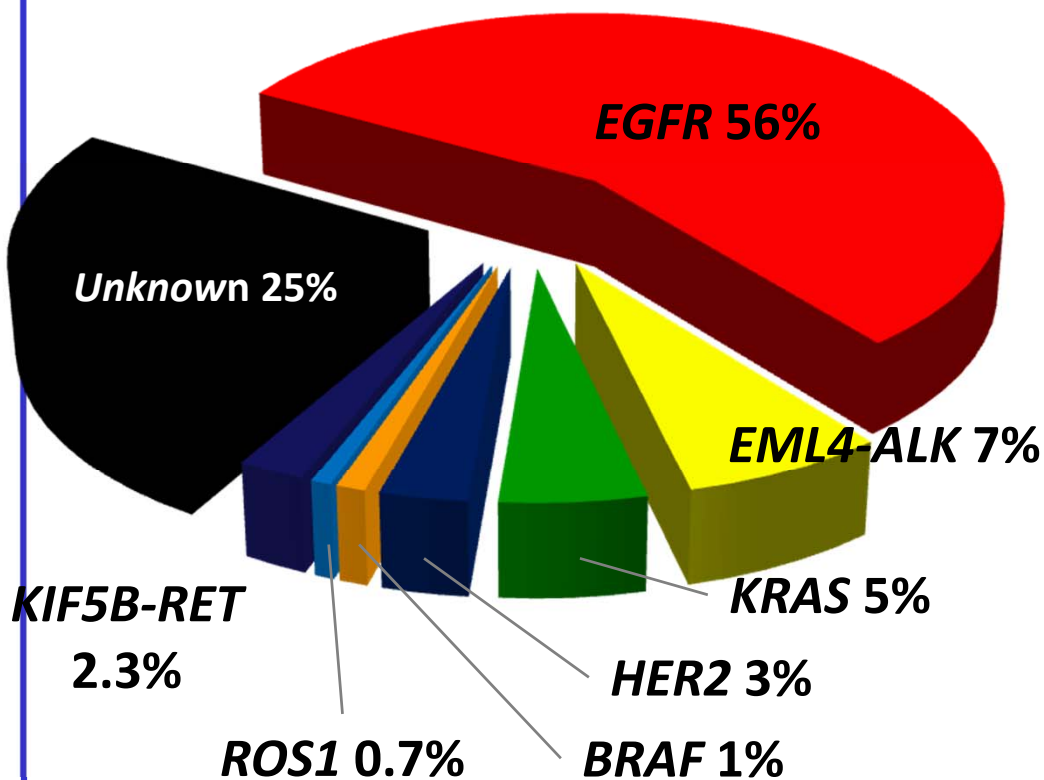
# 代表的な分子標的薬とバイオマーカー

がん腫	ターゲット	薬剤	治療効果予測因子
肺癌	<i>EGFR</i>	エルロチニブ ゲフィチニブ	<i>EGFR</i> 遺伝子変異あり
肺癌	<i>ALK</i>	クリゾチニブ	<i>ALK</i> 陽性
メラノーマ	<i>BRAF</i>	ベムラフェニブ	<i>BRAF</i> 変異あり
乳がん	<i>HER2</i>	トラスツズマブ	<i>HER2</i> 過剰発現あり
乳がん	<i>HER2</i> <i>EGFR</i>	ラパチニブ	<i>HER2</i> 過剰発現あり
胃癌	<i>HER2</i>	トラスツズマブ	<i>HER2</i> 過剰発現あり
大腸癌	<i>EGFR</i>	パニツムマブ セツキシマブ	<i>KRAS</i> 遺伝子変異なし
慢性骨髄性 白血病	<i>Bcr-Abl</i>	イマチニブ ダサチエブ ニロチニブ	<i>Bcr-Abl</i> 融合遺伝子発現あり

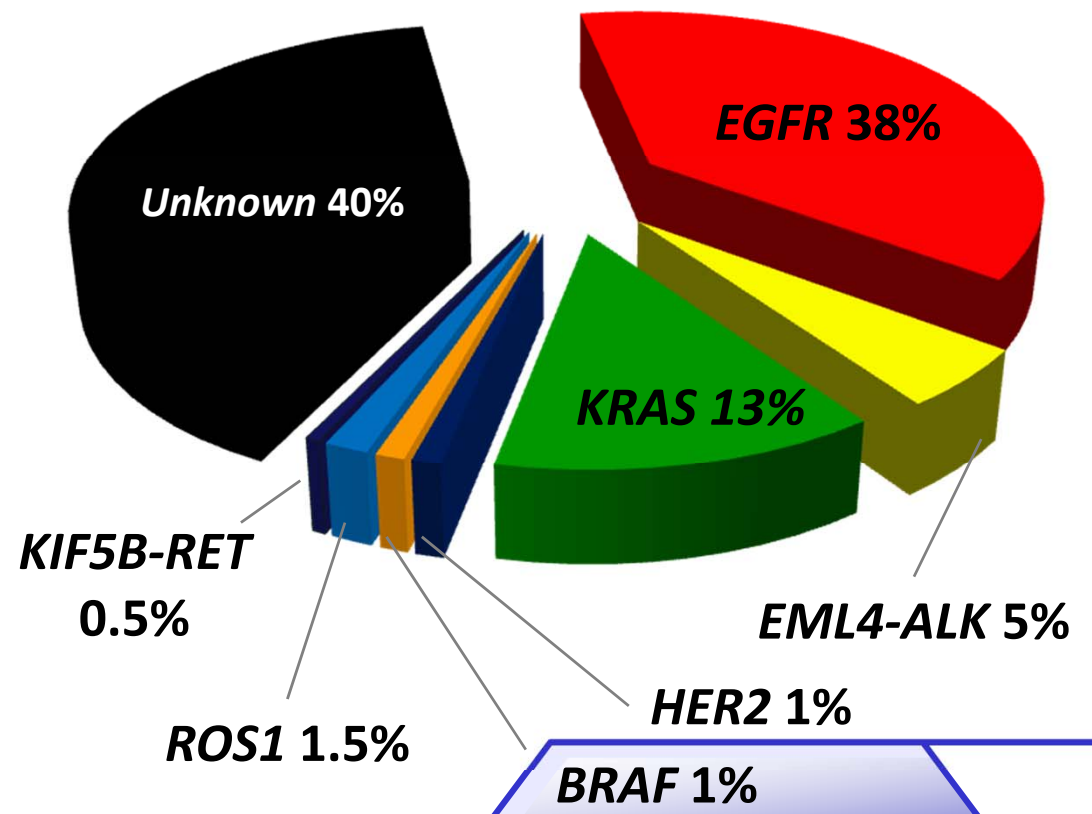
# 分子マーカー導入による細分化-非小細胞肺癌-

DANA-FARBER Cancer Institute 2012 ASCO

アジア人 (n=412)



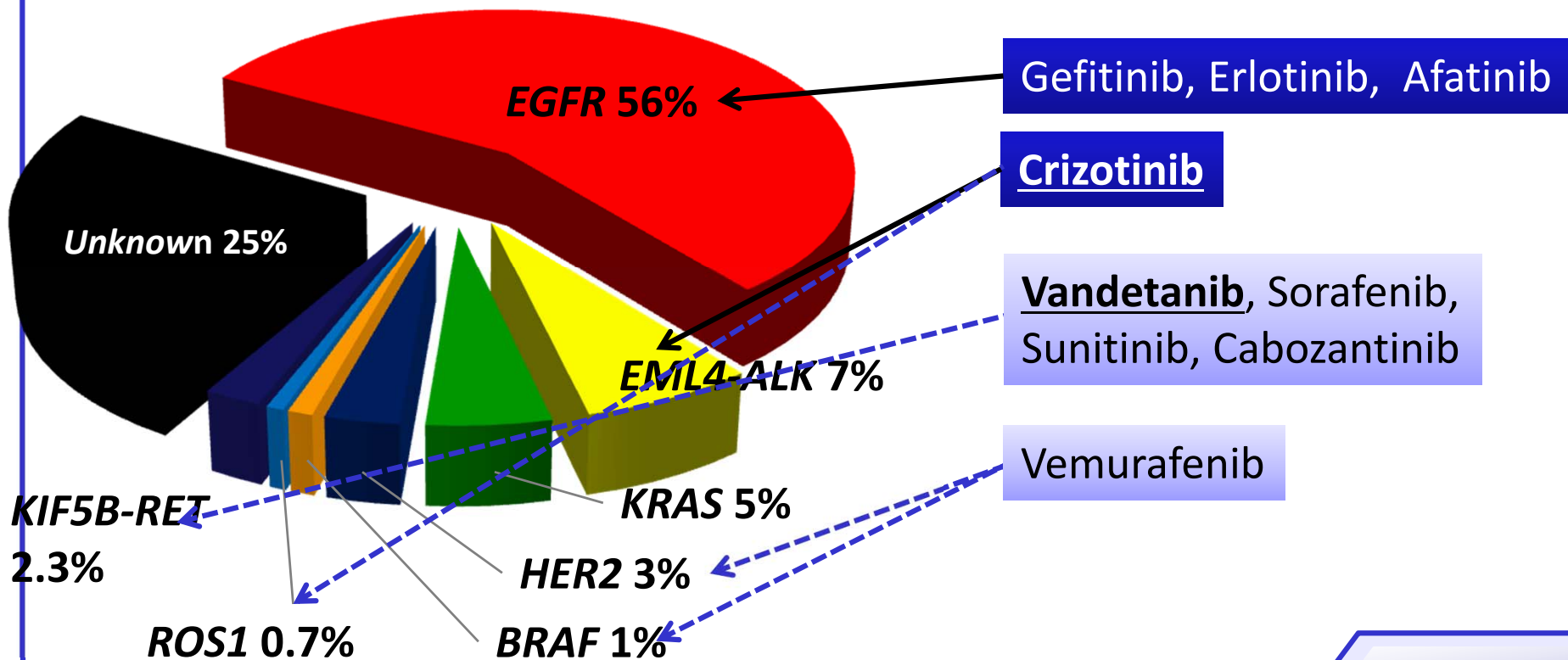
白人 (n=184)



# 分子マーカーに相応する標的薬- 非小細胞肺癌 -

アジア人 (n=412)

承認済み  
期待される新薬



# 肺がんゲノムを少しずつ解きほぐす

## RET & Vandetanib

William Pao & Katherine E Hutchinson

Nature Medicine 18, 349–351 (2012) | doi:10.1038/nm.2697

Published online 06 March 2012

キナーゼ阻害剤は現在、特定のキナーゼ変異体がある腫瘍を持つ肺がん患者に対する標準的な治療薬となっている。今月号に掲載されている3つの論文を含めた4つの新しい研究によって、また別の受容体チロシンキナーゼが含まれる新しい融合タンパク質が複数同定された。これらは既存の標的化治療薬に感受性があると考えられる。

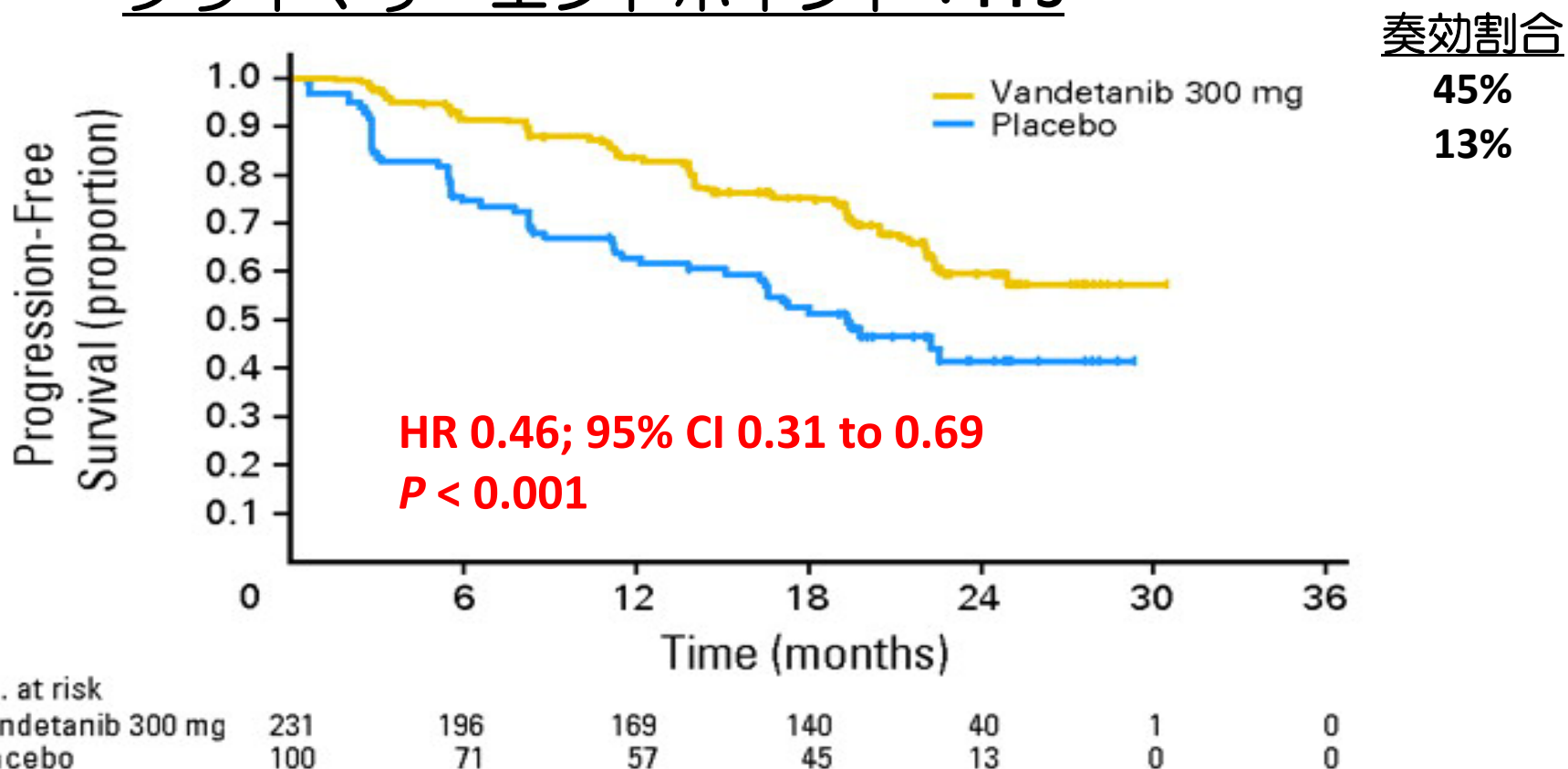


Nature Medicine, Mar 2012  
Vol 18 No 3, pp323-467

Institution	Title	Novel fusion	Reference
NCC Japan	KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma	KIF5B-RET	Kohno et al. Nat Med 2012 (Feb 12)
Cancer Inst Japan	RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer	KIF5B-RET, CCDC6-RET TPM3-ROS1, SDC4-ROS1 EZR-ROS1, LRIG3-ROS1	Takeuchi et al. Nat Med 2012 (Feb 12)
Foundation Med USA	Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies	KIF5B-RET C2orf44-ALK	Lipson et al. Nat Med 2012 (Feb 12)
Seoul Natl Univ Korea	A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing	KIF5B-RET	Ju et al. Genome Res 2011 (Dec 22)

# 甲状腺髄様癌におけるバンデタニブの開発 海外第III相試験： Vandetanib vs Placebo

プライマリーエンドポイント：PFS



2011年4月FDAが甲状腺髄様癌にバンデタニブを承認

Wells Jr et al. J Clin Oncol 2012

## 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）

- 進行非小細胞肺癌
- **RET融合遺伝子陽性**  
凍結検体：RT-PCR  
FFPE：FISH
- 20歳以上、PS 0-2
- 1レジメン以上の化学療法歴

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  
投与困難と考えられるまで継  
続）

**Primary endpoint** : 奏効割合

**Secondary endpoints** : 病勢コントロール率、無増悪生存期間、  
奏効期間、全生存期間、有害事象

予定登録数：15名（期待奏効割合60%、閾値30%、有意水準片側5%、検出力80%）

登録期間：2年→追跡期間：1年

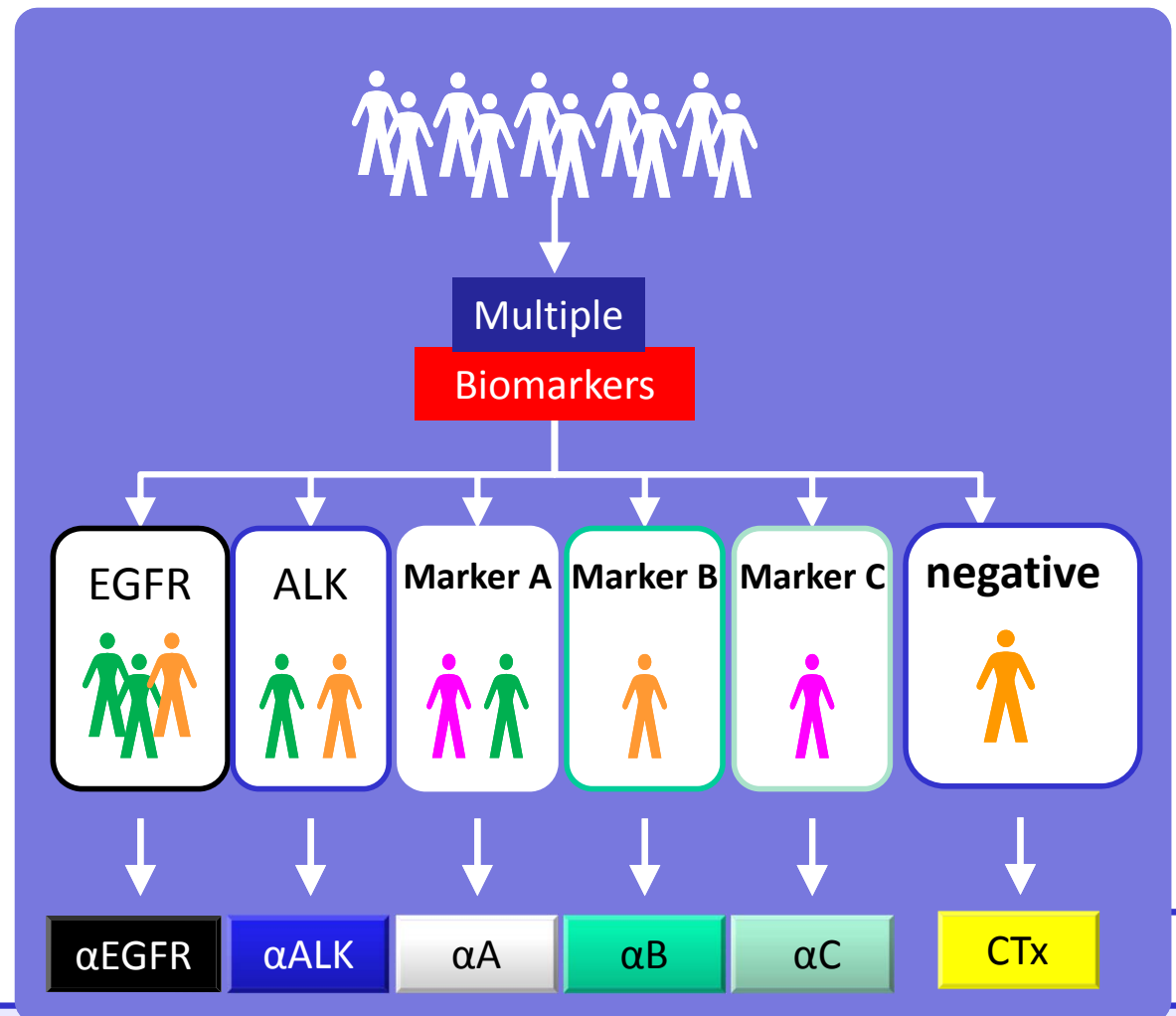
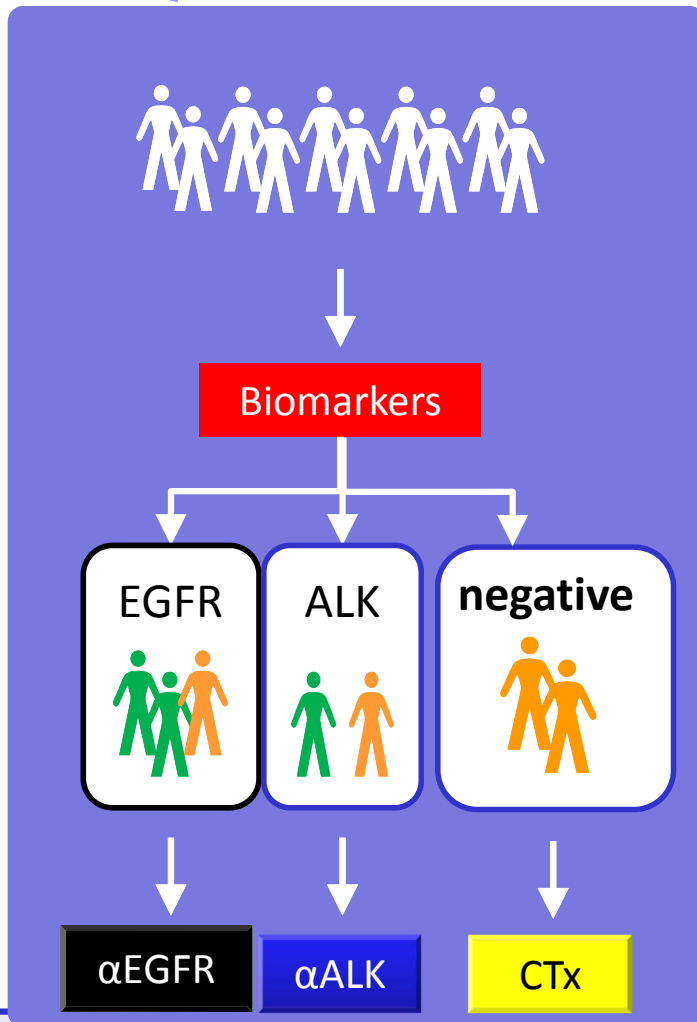
研究資金：平成24年度厚生労働科学研究費補助金【医療技術  
実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）】

# 非小細胞肺癌治療の今後

複数のバイオマーカー検査の測定の重要性が高まる

現在

近い将来





# 非小細胞肺癌治療の近未来の遺伝子検査アルゴリズム

複数のバイオマーカー検査の同時測定の重要性が高まる？

EGFR遺伝子検査 2,100点

ALK融合遺伝子検査（FISH法）  
6万5200円 4000点+2520点  
免疫染色は一般免疫染色の400点

XXXX遺伝子検査 XXXX点

YYYY融合遺伝子検査（FISH法）  
YYYYYY円 YYYYY点

- 相互排他性からEGFR→ALK→XXXX→YYYYと順番に測定していく

確定診断がつくまでに多くの時間を消費

- 全部を同時測定する

個々の体外診断薬の測定では膨大なコスト

ではどうしたらよいか？

# ALK alterationの頻度（肺がん以外）

Setting	ALK genetic change	Frequency, %
Anaplastic large-cell lymphoma (ALCL)	ALK translocation/fusion, NPM, TFG, TMP3–, TMP4–ALK	55–85 <sup>1,2</sup>
Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT)	ALK translocation/fusion, TMP3, TMP4, CARS, CTLC–ALK	36–62 <sup>2,3</sup>
Neuroblastoma	Amplification of ALK locus Activating point mutations such as (germ line: G1128A, R1192P, R1275Q) (somatic: D1091N, M1166R, I1171N, F1174I, F1174L, F1245C, F1245V, I1250T)	23 (overall) <sup>4</sup> 7(sporadic) <sup>5</sup>
Breast cancer	ALK translocation/fusion	2.4 <sup>6</sup>
Colon cancer	ALK translocation/fusion	2.4 <sup>6</sup>
Esophageal squamous cancer	TMP4–ALK	Not reported <sup>3</sup>
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	CLTC–ALK, NPM–ALK	Not reported <sup>3</sup>
Other solid tumors: glioblastoma, melanoma, rhabdomyosarcoma	Wild-type ALK overexpression	Not reported

1. De Leval L and Gaulard P. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;272–279

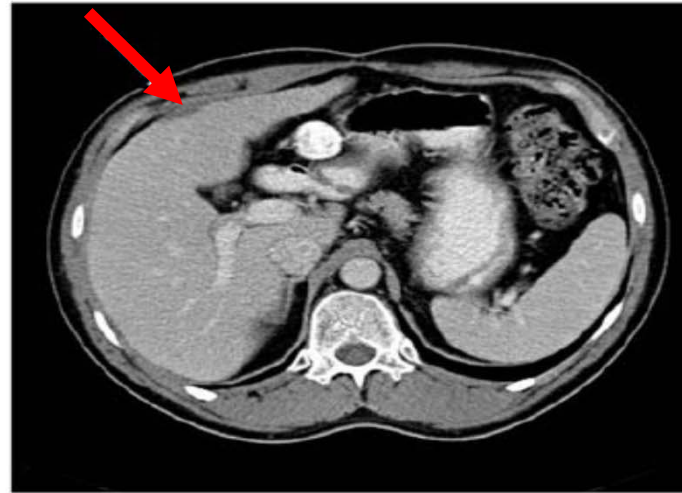
2. Lawrence B et al. *Am J Pathol*. 2000;157:377–384. 3. Webb T, et al. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:331–356

4. Mossè Y et al. *Nature*. 2008;455:930–935. 5. De Brouwer S. et al. *Clin Cancer Res*. 2010;16:4353–62. 6. Lin E et al. *Mol Cancer Res*. 2009;7:1466–76

# Response of IMT\* to crizotinib by CT scan

Baseline

13 weeks



\*: inflammatory myofibroblastic tumors

Butrynski et al. *New Engl J Med* 2010

# Phase 1b single-arm study in patients with *ALK*-positive non-NSCLC tumors: A8081013

**Key entry criteria; N=40**

- *ALK*-positive non-NSCLC malignancy
- *ALK* amplification and *ALK*-activating point mutations



**Crizotinib 250 mg BID  
continuous dosing schedule  
(cycle = 21 days)**

## **Trial design**

Multicenter, Single-arm, Open-label  
36 months

## **Endpoints**

Primary: Safety, ORR  
Secondary: PFS, OS, DR, PK

# HER-2陽性乳がんと胃がんの一致した結果 だからといって同じentityとして統合できるか？

		Breast (H0648g* <sup>1</sup> )		Gastric (ToGA* <sup>2</sup> )	
		Trastuzumab+CTx	Trastuzumab	Trastuzumab+CTx	Trastuzumab
TTP/PFS	Median	7.4	4.6	6.7	5.5
	HR	0.51 (0.59-0.85)	-	0.71 (0.59-0.85)	-
	P	<0.001	-	0.0002	-
OS	Median	25.1	20.3	13.8	11.1
	HR	0.80 (0.64-1.0)	-	0.74 (0.6-0.91)	-
	P	0.046	-	0.0046	-

\*1: Slamon, et al: N Engl J Med 344,2001

\*2: Bang YJ, et al. Lancet. 2010;376:687-97.

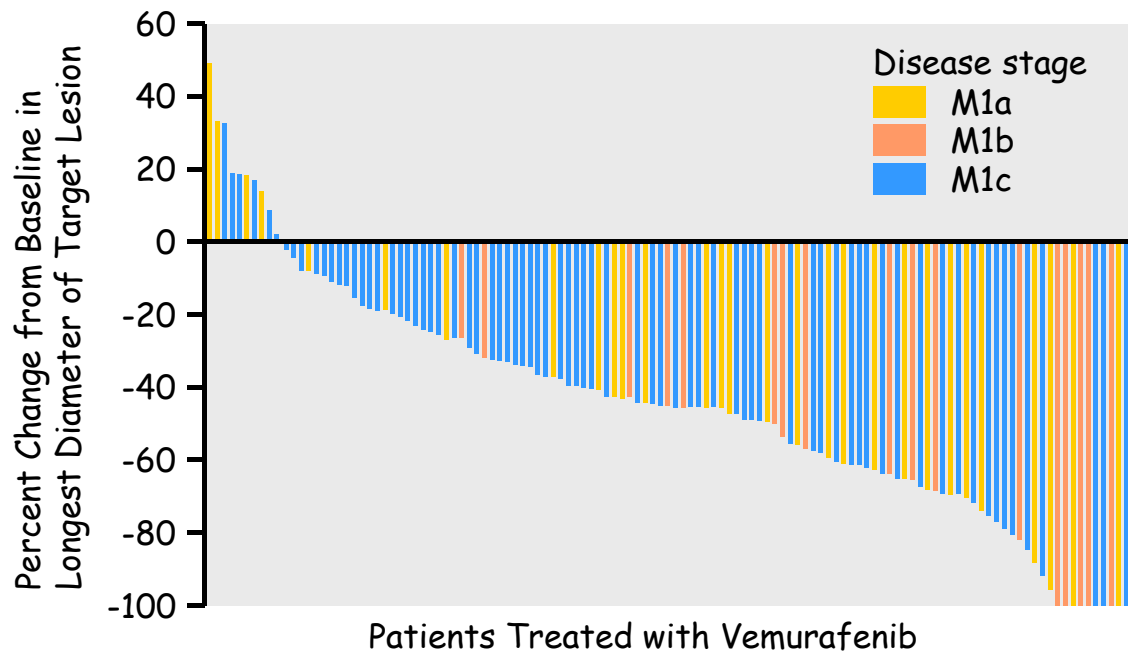
# HER-2標的治療薬の開発状況：乳がん vs 胃がん

複数の検証を通じて両者のbiologyの相同を検討する段階

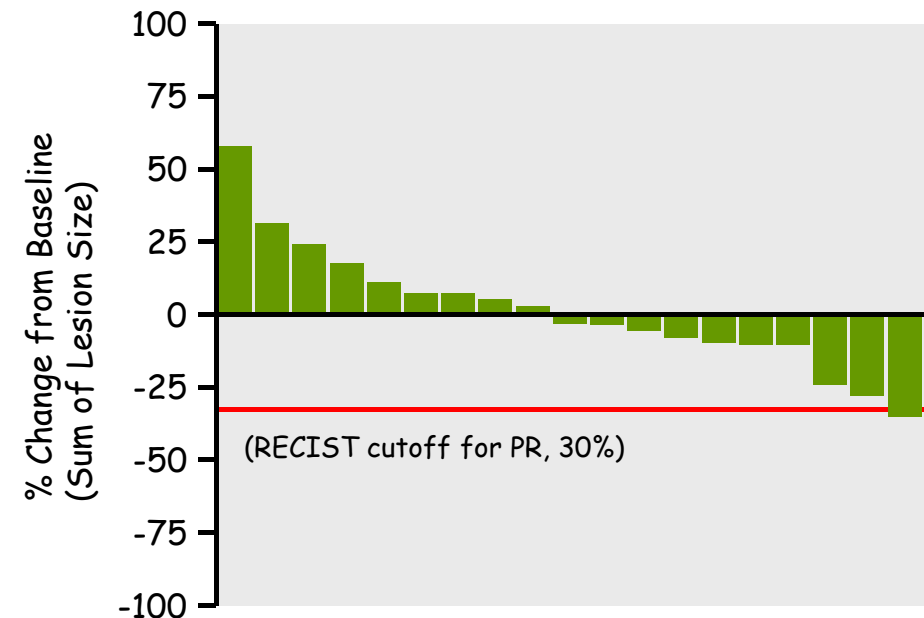
Agents	Current status in mBC	Current status in mGC
Trastuzumab	available	available
Lapatinib	available	Phase III (accrual completed)
Pertuzumab	Phase III (positive)	Planning Phase III
TDM-1	Phase III (positive)	phase III started
Hsp 90 inhibitor	Phase II	Phase II (recruiting)

# BRAF inhibitor: PLX4032 (Vemurafenib)

## Melanoma with BRAF MT (V600E)



## mCRC with BRAF MT (V600E)



\*n=19, two patients did not have post-baseline scans after initiating treatment

- PLX4032 is an oral inhibitor of the BRAF mutant kinase which shows pronounced activity in BRAF mutant melanoma.
- Kopetz et al ASCO 2010 reported on an expansion cohort of patients with BRAF mutant mCRC (n=21) treated with PLX4032 at MTD of 960 mg bid
- 1 confirmed partial response and 4 minor responses ( $\geq 10\%$  shrinkage)
- AEs:
  - Most common: rash and nausea
  - Others fatigue, diarrhea, neutropenia, elevated alkaline phosphatase, hyponatremia, hypokalemia, and hyperbilirubinemia. Five pts developed cutaneous squamous cell carcinomas.

# Dabrafenib plus Trametinib combination is promising for BRAF-mutant melanoma

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations

Keith T. Flaherty, M.D., Jeffery R. Infante, M.D., Adil Daud, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Richard F. Kefford, M.D., Ph.D., Jeffrey Sosman, M.D., Omid Hamid, M.D., Lynn Schuchter, M.D., Jonathan Cebon, M.D., Ph.D., Nageatte Ibrahim, M.D., Ragini Kudchadkar, M.D., Howard A. Burris III, M.D., Gerald Falchook, M.D., Alain Algazi, M.D., Karl Lewis, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Igor Puzanov, M.D., M.S.C.I., Peter Lebowitz, M.D., Ph.D., Ajay Singh, M.D., Shonda Little, M.P.H., Peng Sun, Ph.D., Alicia Allred, Ph.D., Daniele Ouellet, Ph.D., Kevin B. Kim, M.D., Kiran Patel, M.D., M.B.A., and Jeffrey Weber, M.D., Ph.D.

**METHODS**

In this open-label study involving 247 patients with metastatic melanoma and BRAF V600 mutations, we evaluated the pharmacokinetic activity and safety of oral dabrafenib (75 or 150 mg twice daily) and trametinib (1, 1.5, or 2 mg daily) in 85 patients and then randomly assigned 162 patients to receive combination therapy with dabrafenib (150 mg) plus trametinib (1 or 2 mg) or dabrafenib monotherapy. The primary end points were the incidence of cutaneous squamous-cell carcinoma, survival free of melanoma progression, and response. Secondary end points were overall survival and pharmacokinetic activity.

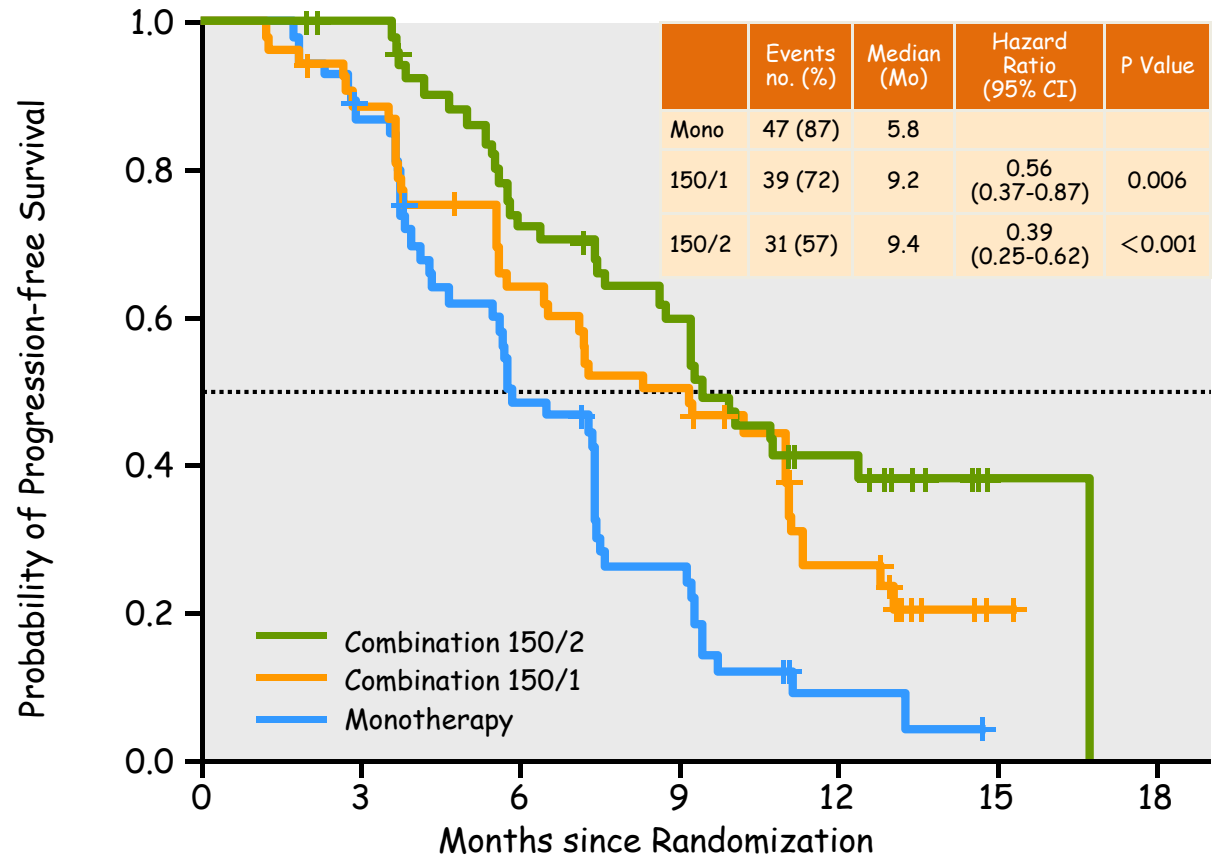
**RESULTS**

Dose-limiting toxic effects were infrequently observed in patients receiving combination therapy with 150 mg of dabrafenib and 2 mg of trametinib (combination 150/2). Cutaneous squamous-cell carcinoma was seen in 7% of patients receiving combination 150/2 and in 19% receiving monotherapy (P=0.09), whereas pyrexia was more common in the combination 150/2 group than in the monotherapy group (71% vs. 26%). Median progression-free survival in the combination 150/2 group was 9.4 months, as compared with 5.8 months in the monotherapy group (hazard ratio for progression or death, 0.39; 95% confidence interval, 0.25 to 0.62; P<0.001). The rate of complete or partial response with combination 150/2 therapy was 76%, as compared with 54% with monotherapy (P=0.03).

**CONCLUSIONS**

Dabrafenib and trametinib were safely combined at full monotherapy doses. The rate of pyrexia was increased with combination therapy, whereas the rate of proliferative skin lesions was nonsignificantly reduced. Progression-free survival was significantly improved. (Funded by GlaxoSmithKline; ClinicalTrials.gov number, NCT01072175.)

### Progression-free Survival

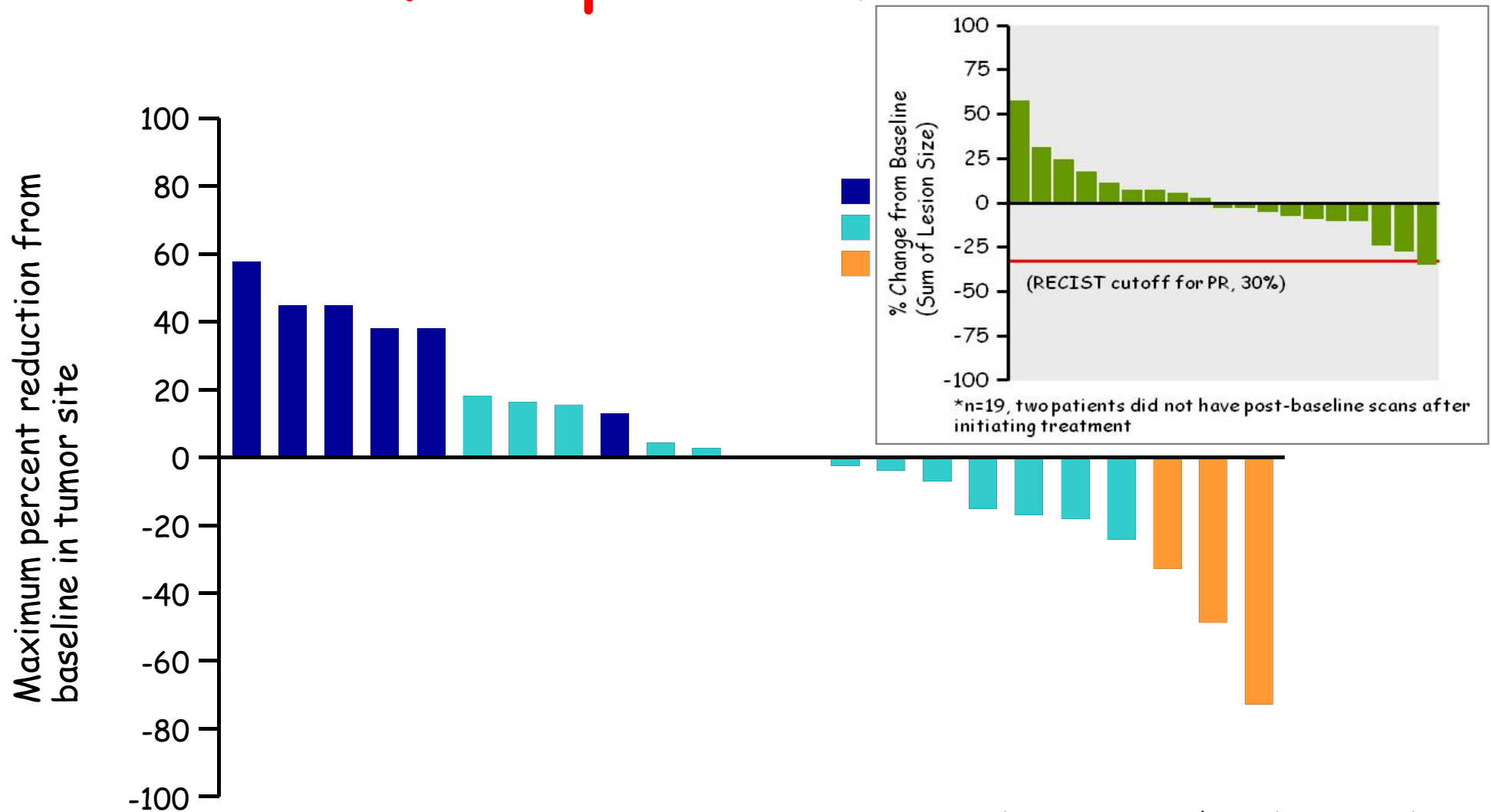


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Monotherapy	54	46	25	13	2	0	0
Combination 150/1	54	47	33	26	11	1	1
Combination 150/2	54	52	36	29	15	1	1



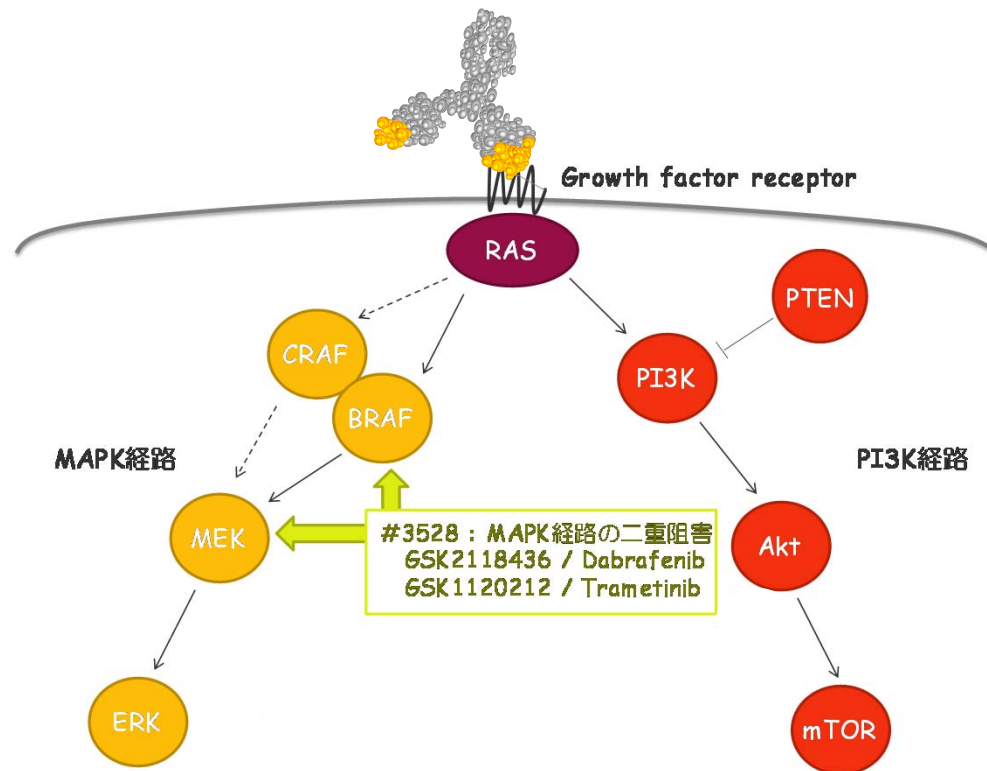
# BRAF-mutant colorectal cancers (n=23)

## Dabrafenib plus Trametinib



## Why so different anti-tumor activity between BRAF-mutant CRC and melanoma?

Recently published nonclinical data suggest a role for receptor tyrosine kinase activation (particularly EGFR) in the resistance mechanism and have demonstrated synergistic activity of the combination of a BRAF inhibitor and an EGFR inhibitor in in vitro and in vivo models of BRAF-mutant CRC [Prahallad, 2012; Corcoran, 2012].



The combination of potent inhibition of the BRAF pathway (with BRAFi alone or BRAFi/MEKi) with an anti-EGFR agent to prevent EGFR-mediated resistance is a rational and promising approach to treat BRAF-mutant CRC.

Corcoran RB, Hiromichi E, Turke AB, et al. EGFR-mediated reactivation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discovery* 2012; 2:193-195.

Prahallad A, Chong S, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012; 483:100-103.

# ここまでの総括

- 非小細胞肺癌では複数の分子マーカーが確立されつつある
- 臓器横断的な臨床研究の幕開け： **Organ-based versus Biomarker-based**

*First indicationから2nd indicationへ*

RET：甲状腺髄様癌に有効なVandetanibが非小細胞肺癌で医師主導治験が計画中

ALK：非小細胞肺癌以外のがん腫でCrizotinibの有効性を検討中

HER-2：乳がんと胃がんでTrastuzumabの有効性が確認された

BRAF：悪性黒色腫と大腸癌では薬物応答の違いが明らかに

- 複数の体外診断薬の測定は膨大なコストが必要になるかも
- しかし測定しなければ、最適な治療や新薬（未承認薬）の投与機会が得られない

# 臓器別Multi-Gene Cancer Panel (カスタムパネル)

## 他がん腫のdriver/actionable geneに対応不能

体外診断用医薬品 厚生労働省承認番号 22300AKR004R0000

検体点数: 2100点  
2017年03月

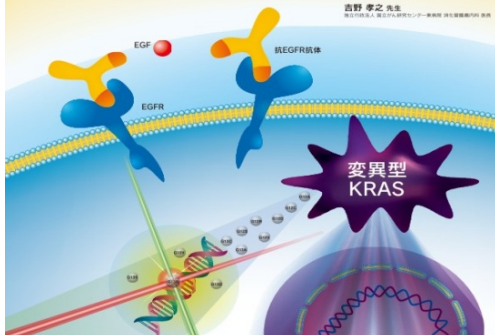
MBL

研究用

MBL

### MEBGEN KRAS遺伝子変異検出キット

- 大腸癌治療における抗EGFR抗体薬投与前の検査として有用性が確認されたキットです。
- コドン12および13のアミノ酸置換を伴う1塩基変異12種全てを検出対象としています。
- Luminex® (xMAP) テクノロジーにより、迅速かつ客観的にKRAS遺伝子変異の有無を確認できます。
- コンパニオン診断薬として、抗EGFR抗体薬の適切な投与を可能とします。



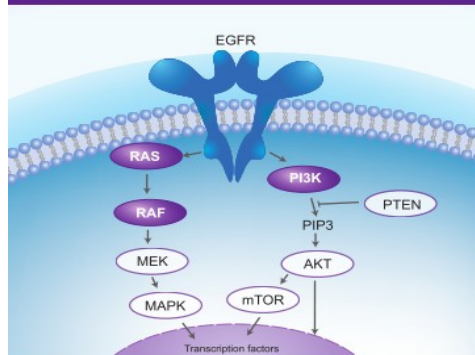
株式会社 医学生物学研究所  
http://www.mbl.co.jp/



BRAF, KRAS, NRAS, PIK3CAに存在する遺伝子変異を検出するLuminex®専用試薬

### GENOSEARCH Mu-PACK

- BRAF, KRAS, NRAS, PIK3CA 遺伝子変異型36箇所を1チューブでタイピング
- わずか50 ngのDNAで解析可能
- MEBGEN® KRAS遺伝子変異検出キットと同じ測定プロトコル



### 対象遺伝子変異の詳細

遺伝子	エクソン	コドン	野生型アミノ酸残基	変異型アミノ酸残基
BRAF	15	600	V	E
KRAS	3	61	Q	1塩基変異すべて (K, E, L, P, R, H(2種))
	4	146	A	1塩基変異すべて (T, S, P, E, V, G)
NRAS	2	12	G	1塩基変異すべて (S, C, R, D, V, A)
	3	61	Q	1塩基変異すべて (K, E, L, P, R, H(2種))
PIK3CA	9	542	E	K
		545	E	K
		546	Q	K
	20	1047	H	R, L



※ Luminex®はLuminex社の登録商標です。

MBL 株式会社 医学生物学研究所  
http://www.mbl.co.jp/

# Pan-Cancer Multi-Gene Cancer Panel

他がん腫のdriver/actionable geneにも対応可能

第三世代



APPLICATION NOTE  
Ion AmpliSeq™ Cancer Panel

**46 genes, 739 mutations**



## Ion AmpliSeq™ Cancer Panel

- Transformative technology that generates 480 amplicons using a simple, single-tube, multiplex PCR assay
- Low-DNA input protocol (10 ng) compatible with research FFPE samples
- Scalable technology for deep sequencing of low-frequency mutations in heterogeneous samples or germline mutation detection
- Rapid, affordable sequencing in just 90 minutes with chips starting at US \$99
- First available Ion AmpliSeq™ panel targeting relevant regions of key cancer genes

### Introduction

Targeted resequencing ca regions. Current target e large amounts of input DN that are compatible with formalin-fixed, paraffin-e

By overcoming known ba duces a groundbreaking v mutations with low allele workflow is as simple as tory technician. Superior analysis tools with Torren ant calls in just one day.

The Ion AmpliSeq™ Canc product leveraging the Io Ion AmpliSeq™ Custom F

### Low-DNA input protoco

The Ion AmpliSeq™ Canc search. The rapid, low-DI cannot be addressed by c sequencing run times an hundreds of key mutatio

KRAS	BRAF	EGFR	TP53	PIK3CA	CSF1R	JAK2
NRAS	PTPN1 1	ERBB 2	SRC	FGFR3	NPM1	CDKN2 A
RET	HNF1A	SMAD 4	GNAS	PDGFRA	MPL	ABL1
PTEN	FLT3	STK11	SMARCB 1	KIT	MET	NOTC H1
FGFR 2	RB1	JAK3	VHL	KDR	SMO	
HRAS	AKT1	ALK	MLH1	FBXW7	ERBB4	
ATM	CDH1	IDH1	CTNNB1	APC	FGFR1	

# Pan-Cancer Multi-Gene Cancer Panel

ゲノムシーケンス技術の進歩は日進月歩

第三世代



## *Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel 1.0*

*~400 genes, ~10,000 amplicons, one day*

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	HMGA1	IL6ST	KTN1	MET	MTCP1
AKAP9	NEK9	FANCG	FOXO4	HMGA2	IRF4	LASP1	MITF	MTOR
AKT1	NF1	FAS	FOXP1	HNF1A	ITGA10	LCK	MKL1	MUC1
AKT2	NF2	FBXW7	FSTL3	NRNPA2B	ITGA9	LCP1	MLF1	MUTYH
ALK	NFE2L2	FCGR2B	FUS	HOOK3	ITK	LHFP	MLH1	MYB
APC	NFIB	FCRL4	GAS7	HOXA11	JAK1	LIFR	MLL	MYC
ARHGAP2	NFKB2	FEV	GATA1	HOXA13	JAK2	LMO1	MLLT1	MYCL1
ARHGGEF1	NIN	FGFR1	GATA2	HOXA9	JAK3	LMO2	MLLT10	MYCN
ARID1A	NKX2-1	FGFR1OP	GATA3	HOXC11	JAZF1	LPP	MLLT11	MYH11
ARNT	NLRP1	FGFR2	GMPS	HOXC13	JUN	LYL1	MLLT3	MYH9
ASPSCR1	NONO	FGFR3	GNAQ	HOXD11	KDM5A	MAF	MLLT4	MYST3
ASXL1	NOTCH1	FH	GNAS	HOXD13	KDM5C	MAFB	MLLT6	MYST4
ATF1	NOTCH2	FIP1L1	GOPC	HRAS	KDM6A	MALT1	MN1	
ATIC	NPM1	FLCN	GPC3	HSP90AA1	KDR	MAML2	MNX1	
	NR4A3	FLI1	GPHN	HSP90AB1	KDSR	MAP2K1	MPL	
		FLT1	GPR124	IDH1	KIAA1549	MAP2K4	MRE11A	
		FLT3	HERPUD1	IDH2	KIT	MDM2	MSH2	

- Developer Access Q1
- Commercial Launch Q2
- Detection of somatic variants to ~10% allele frequency
- Use with Ion 318™ Chip

# 個別化医療実現への第一歩

国立がん研究センター東病院単独の試験として2012年7月より開始，現在進行中

切除不能・進行・再発固形がんに対する  
がん関連遺伝子変異のプロファイリングと

分子標的薬耐性機構の解明のための

網羅的体細胞変異検索

実施計画書

Analyses of Biopsy Samples for Cancer Genomics

(ABC study)

# ABC試験の概要

## 1. 目的

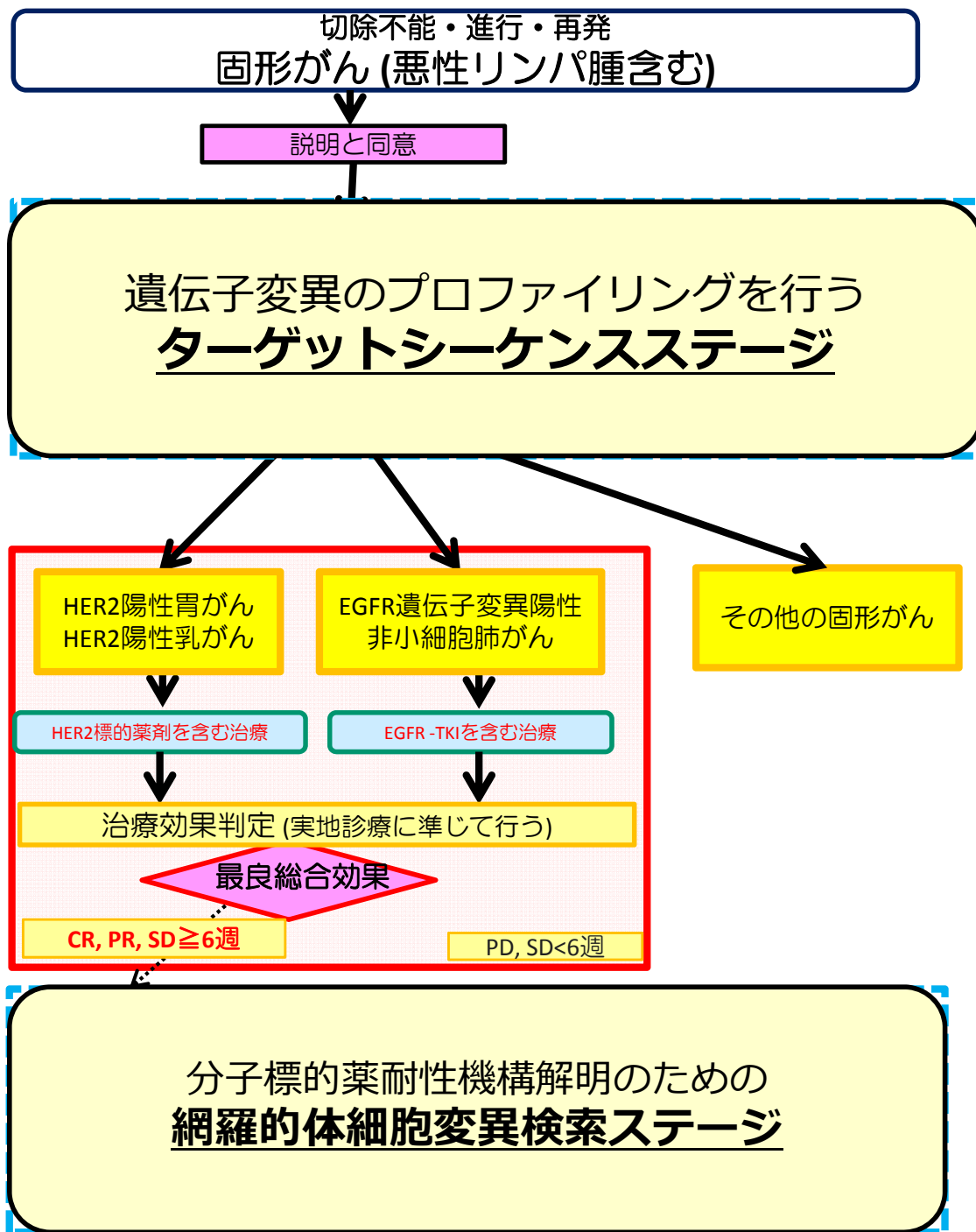
・ 切除不能・進行・再発固形がん患者のがん固有遺伝子プロファイリング

・ 分子標的薬に対する耐性機構を網羅的体細胞変異検索

## 2. 対象 (ターゲットシーケンスステージ)

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 臨床的に切除不能・進行・再発固形がん (悪性リンパ腫も含む) と診断された患者。組織学的確認は必ずしも必要ではない
- 2) 同意取得時年齢20歳以上
- 3) 薬物療法を行うことが予定されている (内容は規定しない)
- 4) 生検可能病変を有する
- 5) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 6) ターゲットシーケンスが行えるだけの十分なDNA量が採取可能と判断される





# ABC試験の概要

## ターゲットシーケンスステージ

### 1. 目的

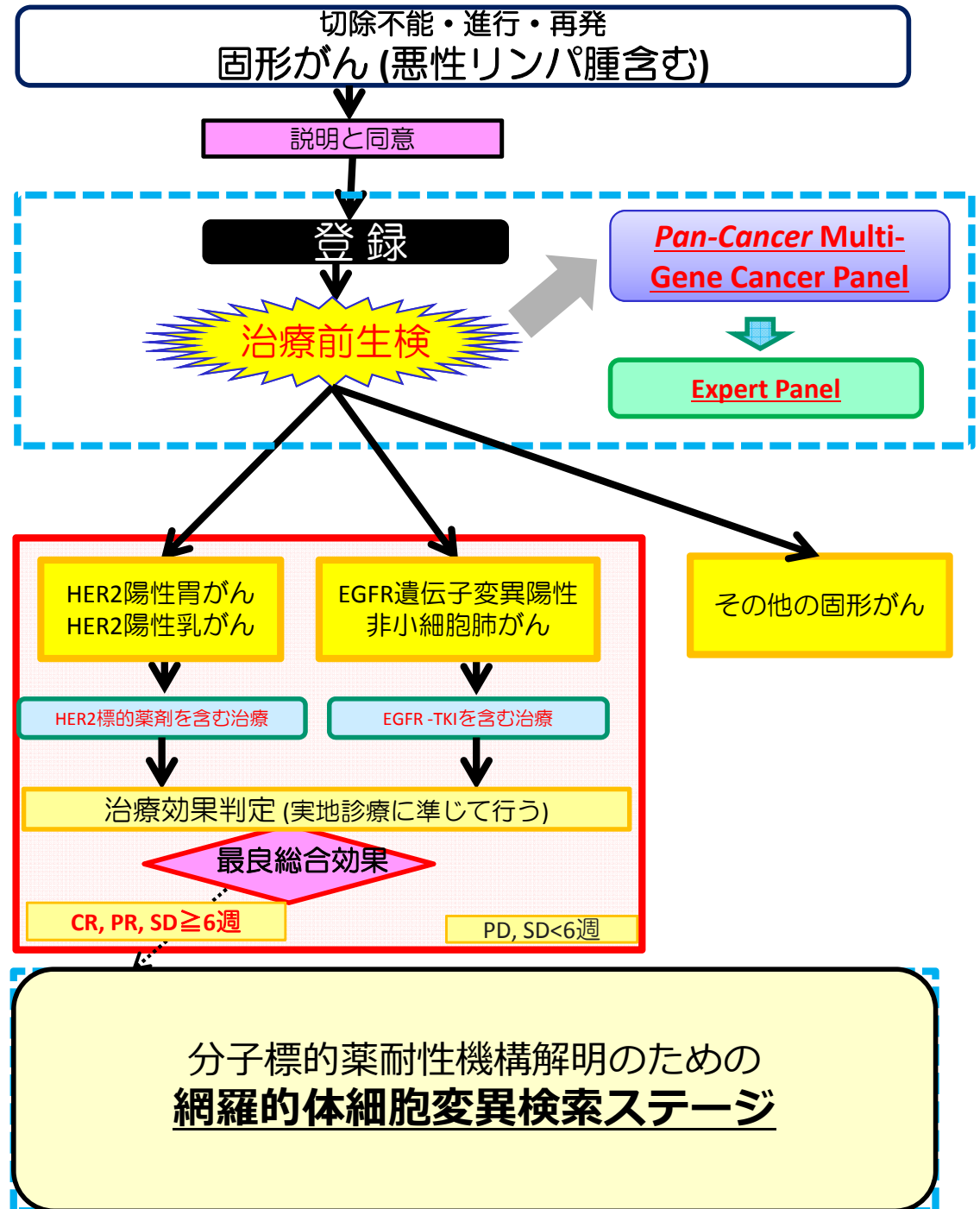
・ 切除不能・進行・再発固形がん患者のがん固有遺伝子プロファイリング

・ 分子標的薬に対する耐性機構を網羅的体細胞変異検索

### 2. 対象 (ターゲットシーケンスステージ)

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 臨床的に切除不能・進行・再発固形がん (悪性リンパ腫も含む) と診断された患者。組織学的確認は必ずしも必要ではない
- 2) 同意取得時年齢20歳以上
- 3) 薬物療法を行うことが予定されている (内容は規定しない)
- 4) 生検可能病変を有する
- 5) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 6) ターゲットシーケンスが行えるだけの十分なDNA量が採取可能と判断される



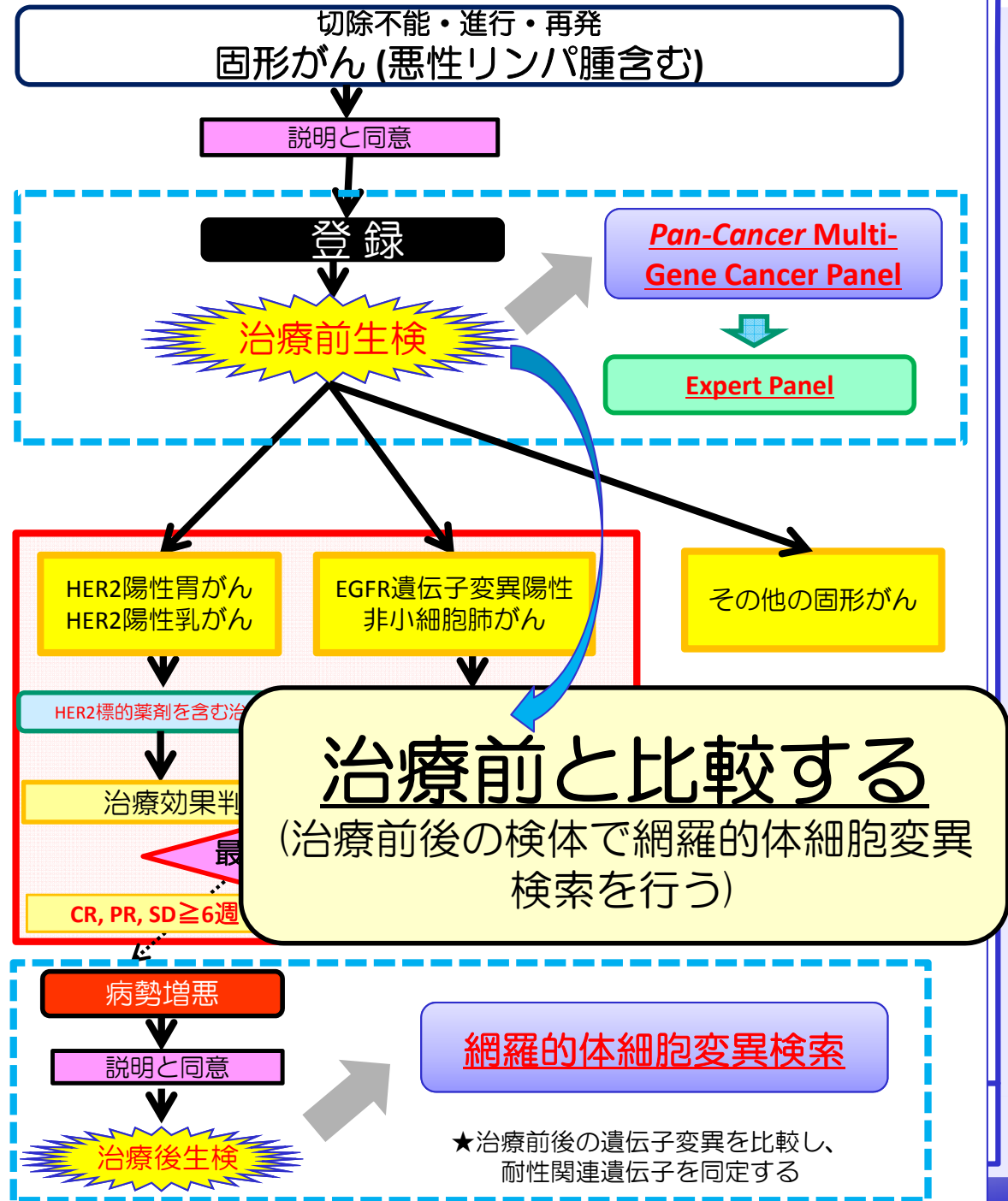
# ABC試験の概要

## 網羅的体細胞変異検索ステージ

### 3. 対象 (網羅的体細胞変異検索ステージ)

ターゲットシーケンスステージに登録された症例で

- 1) HER2陽性胃がん、HER2陽性乳がん、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺がんのいずれかである
- 2) 直前に下記の薬物療法が行われた症例  
HER2陽性胃がん：Trastuzumabを含む治療  
HER2陽性乳がん：TrastuzumabあるいはLapatinibを含む治療  
EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺がん：GefitinibあるいはErlotinibを含む治療
- 3) 2)の治療における最良治療効果が「CR」「PR」「6週以上持続することが確認されたSD」のいずれかであり、その後に病勢増悪が確認された症例
- 4) 生検可能病変を有する
- 5) 治療後生検の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 6) 網羅的体細胞変異検索が行えるだけの十分なDNA量が採取可能と判断される

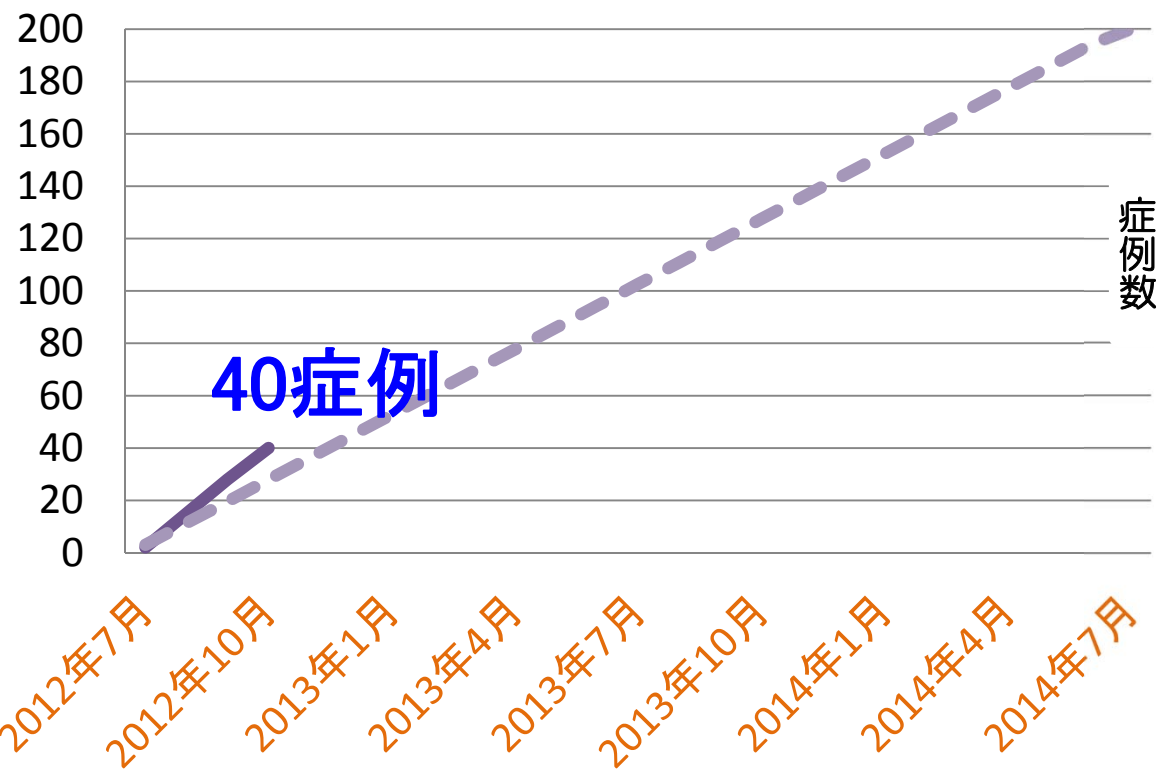


# ABC試験の進捗

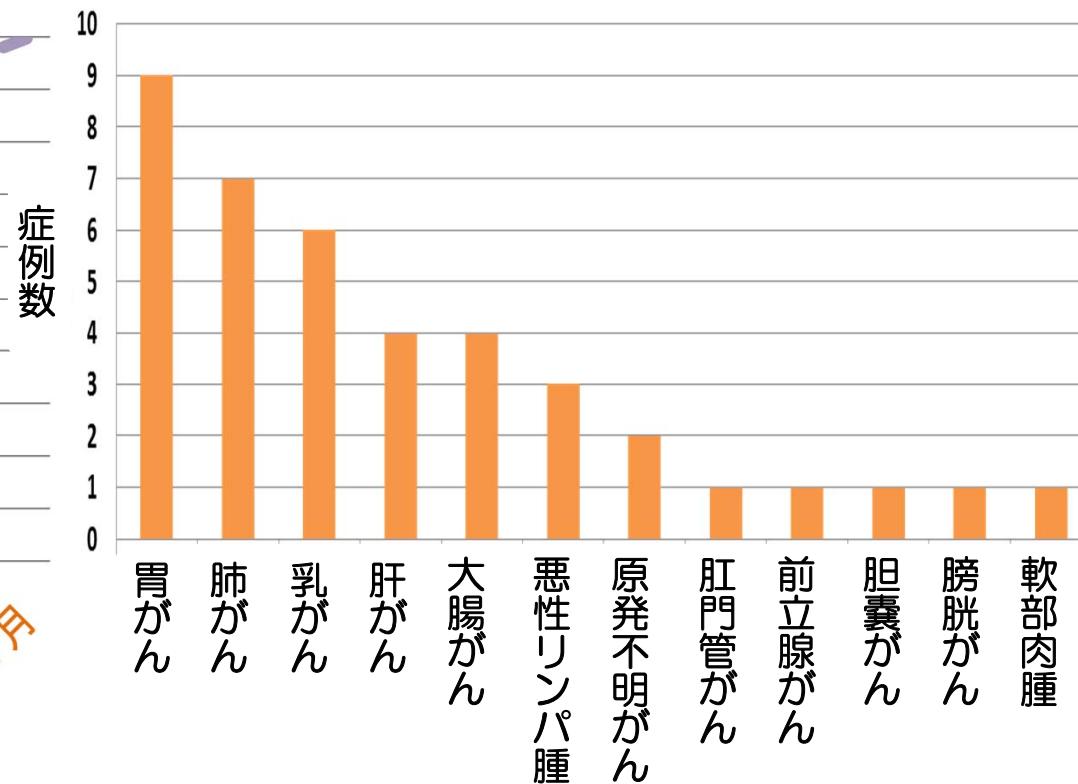
2012年10月7日現在

症例数

### 試験全体の登録数の推移



### がん腫別登録数



# ABC試験運用上必要なものはExpert Panel

## ターゲットシーケンスステージ

### Reporting/Annotation



#### ABC study ターゲットシーケンス レポート

**Registration ID:**  
**Biopsy Site:** Liver  
**Biopsy Complications:** None  
**Disease:** Hepatocellular carcinoma  
**Pathological Diagnosis:** Hepatocellular carcinoma, Edmondson's grade II

**Variant:**  
**1. CTNNB1**  
**COSMIC id :** 5664  
**genome\_mut\_syntax :** g.3:41266124A>G  
**cds\_mut\_syntax :** c.121A>G  
**aa\_mut\_syntax :** p.T41A (Substitution-Missense)  
**2. GNAS**  
**COSMIC id :** 27887  
**genome\_mut\_syntax :** g.20:57484420C>T  
**cds\_mut\_syntax :** c.601C>T  
**aa\_mut\_syntax :** p.R201C (Substitution-Missense)

**1. CTNNB1 Summary<sup>1</sup>**  
 Key downstream component of the canonical Wnt signaling pathway. In the absence of Wnt, forms a complex with AXIN1, AXIN2, APC, CSNK1A1 and GSK3B that promotes phosphorylation on N-terminal Ser and Thr residues and ubiquitination of CTNNB1 via BTRC and its subsequent degradation by the proteasome. In the presence of Wnt ligand, CTNNB1 is not ubiquitinated and accumulates in the nucleus, where it acts as a coactivator for transcription factors of the TCF/LEF family, leading to activate Wnt responsive genes. Involved in the regulation of cell adhesion.

dysplasia of bone, and some pituitary tumors.

(CTNNB1-mutation) cell lines<sup>6</sup>.  
 ref.

**Drug**  
**1. CTNNB1**

#### ポート

#### #mut

75957  
 56  
 2811581

n. It gives transcripts. Some at their 5' genes and transcript is One of the transcript, are printing in a second protein - ved, which a subunit, ray linking cyclase and encoding type 1a, hereditary e-Albright ic fibrous

#### ポート

ous tumor carcinomas,

; also in a gradation; enhances

Pituitary ium 20% roid 15% iliary tract oietic and iver 1.5%

(308/509), atocellular

species of species of

ntestinal f Wnt and

matory

and with

ched in S3 3 tumors<sup>5</sup>. in SNU398

#### ポート

isoforms ne and

; somatic

atocellular

species of species of

ntestinal f Wnt and

matory

and with

ched in S3 3 tumors<sup>5</sup>. in SNU398

AS#mut  
 16

切除不能・進行・再発  
 固形がん (悪性リンパ腫含む)

説明と同意

登録

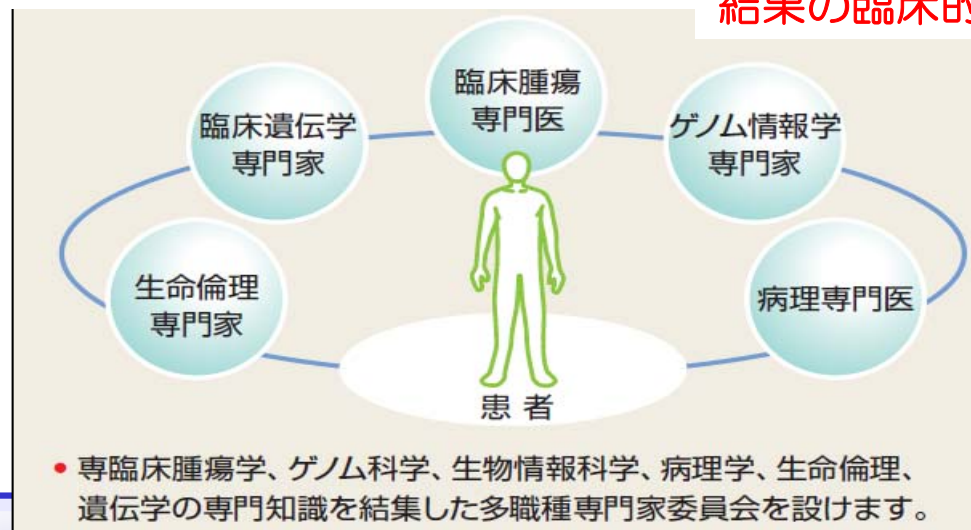
治療前生検

ターゲットシーケンス  
 ステージ

Pan-Cancer Multi-  
 Gene Cancer Panel

Expert Panel

結果の臨床的解釈



# ABC試験でもっとも重要なことはExpert Panel

基礎と臨床のコラボレーション：この一体感を作り上げることが重要



Pan-Cancer Panelはその時点で最適なパネルで行えばいい

family, leading regulation of c Activating mut

(CTNNB1-mutation) cell lines<sup>6</sup>.  
ref.

3 tumors<sup>5</sup> in SNU398 AS#mut<sub>16</sub>

Drug  
1.CTNNB1

- 専臨床腫瘍学、ゲノム科学、生物情報科学、病理学、生命倫理、遺伝学の専門知識を結集した多職種専門家委員会を設けます。

Registration ID: T- [REDACTED]

Variant: by Ion Ampliseq Cancer Panel 1.0.

1. PIK3CA

**COSMIC id** : 775 (Variant frequency: 81.8%).  
**genome\_mut\_syntax** : g.3:178952085A>G.  
**cds\_mut\_syntax** : c.3140A>G (Substitution).  
**aa\_mut\_syntax** : p.H1047R (Substitution - Missense).

2. KIT

**COSMIC id** : 28026 (Variant frequency: 50.4%).  
**genome\_mut\_syntax** : g.4:55593464A>C.  
**cds\_mut\_syntax** : c.1621A>C (Substitution).  
**aa\_mut\_syntax** : p.M541L (Substitution - Missense).

1. PIK3CA

● Summary<sup>1)</sup>

**Function:** Phosphoinositide-3-kinase (PI3K) that phosphorylates PtdIns (Phosphatidylinositol), PtdIns4P (Phosphatidylinositol 4-phosphate) and PtdIns(4,5)P2 (Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) to generate phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3). PIP3 plays a key role by recruiting PH domain-containing proteins to the membrane, including AKT1 and PDK1, activating signaling cascades involved in cell growth, survival, proliferation, motility and morphology. Participates in cellular signaling in response to various growth factors. Involved in the activation of AKT1 upon stimulation by receptor tyrosine kinases ligands such as EGF, insulin, IGF1, VEGFA and PDGF. Involved in signaling via insulin-receptor substrate (IRS) proteins. Essential in endothelial cell migration during vascular development through VEGFA signaling, possibly by regulating RhoA activity. Required for lymphatic vasculature

乳がん症例  
PIK3CA  
p. H1047R

# 実例の紹介

乳がんを含む固形がんの検討では、PIK3CA変異のうち特に**H1047R**で、他のPIK3CA変異あるいはPIK3CA変異がない例に比べ、**PI3K/AKT/mTOR経路の阻害薬により多く奏効した**と報告されている

Filip Janku, et al. J Clin Oncol 2012, Cancer Research 2012

されている。  
いかもしれない。  
uniprot/P10721.  
k/cosmic/gene/analysis?ln=KIT#mut.  
m/c-kit-inhibitors.html.  
v/projects/SNP/snp\_ref.cgi?rs=3822214.

原案作成 内藤 陽一  
研究代表者 土原 一哉  
研究代表者 吉野 孝之  
Expert Panel 座長 落合 淳志  
レポート承認日 2012年9月26日

進行中の多数の新薬治験（医師主導を含む）の中から、この患者にどの新薬治験を届けるか？

# Bench to Bedsideを達成するために

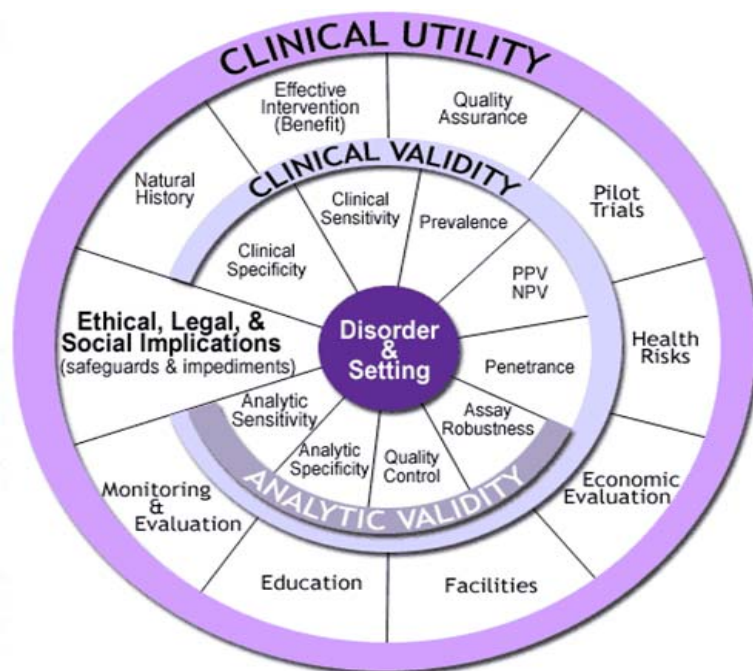
Next Step: 先進医療Aへ（何が先進性か？）

実施  
準備

臨床研究（ABC試験）

先進医療 A

保険  
収載



ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests

## 先進性

- 1) Pan-Cancer Panelの臨床導入
- 2) Expert Panel, Reporting/Annotation

がん拠点病院や大学病院など多施設での実施可能性の確認

# 近未来の遺伝子検査アルゴリズム

Multi-Gene Cancer Panel で Screening 医療経済性もあり？

## Screening

Organ-Specific Multi-Gene Cancer Panel

Panel

Or

XXXX  
遺伝子変異あり

Pan-Cancer Multi-Gene Cancer Panel

## IVDで確認

EGFR遺伝子検査 2,100点

ALK融合遺伝子検査 (FISH法)  
6万5200円 4000点+2520点  
免疫染色は一般免疫染色の400点

XXXX遺伝子検査 XXXX点

YYYY融合遺伝子検査 (FISH法)  
YYYYYY円 YYYYY点

治療薬投与



# アカデミア施設での個別化医療体制への取り組み

- 臨床研究ABC試験が進行中

***Pan-Cancer Multi-Gene Cancer Panel*の臨床導入の可能性  
Expert Panelの設置とReportingの妥当性**

- 先進医療Aを目指すため、先進性を明確にする必要あり
- 単施設から多施設への展開

出来なければDrug Lagの再現？

To work on ambitious & innovative *projects prioritized for patient impact*

# ご清聴ありがとうございました

## 謝 辞

スライド提供およびご指導に感謝します

国立がん研究センター東病院	TR分野	土原一哉先生
国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	後藤功一，葉清隆先生
国立がん研究センター研究所	ゲノム生物学研究分野	河野隆志先生
国立がん研究センター東病院	消化管内科	土井俊彦，設樂紘平先生
国立がん研究センター東病院	臨床開発センター	大津敦先生
国立がん研究センター東病院	臨床腫瘍病理分野	落合淳志先生
国立がん研究センター東病院	化学療法科	内藤陽一先生
国立がん研究センター東病院	肝胆膵内科	高橋秀明先生
国立がん研究センター東病院	臨床開発センター	山中竹春先生
国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター		柴田大朗先生