

変貌を遂げるがん治療：新薬開発のこれからの展開
II. Precision medicine体制普及の現状と課題
SCRUM-Japanの現状と課題

土原 一哉

国立がん研究センター 先端医療開発センター (EPOC)
トランスレーショナルリサーチ分野



SCRUM-Japan

○ 全国規模の症例集積

- 研究期間(第一期):2015年2月—2017年3月
- 肺がん2250例,消化器がん2250例を登録.
- 参加医療機関:全国の肺がん186施設,消化器がん20施設(2015年9月末現在,IRB審査中を含む)
- 治験,臨床研究への参加の自由度を担保

○ 精度管理されたゲノム解析

- NGSを利用したマルチプレックス解析システム; Oncomine[®] Cancer Research Panelによる143遺伝子の構造異常解析
- 国内および米国のCLIAラボで解析を実施,2週間のTAT

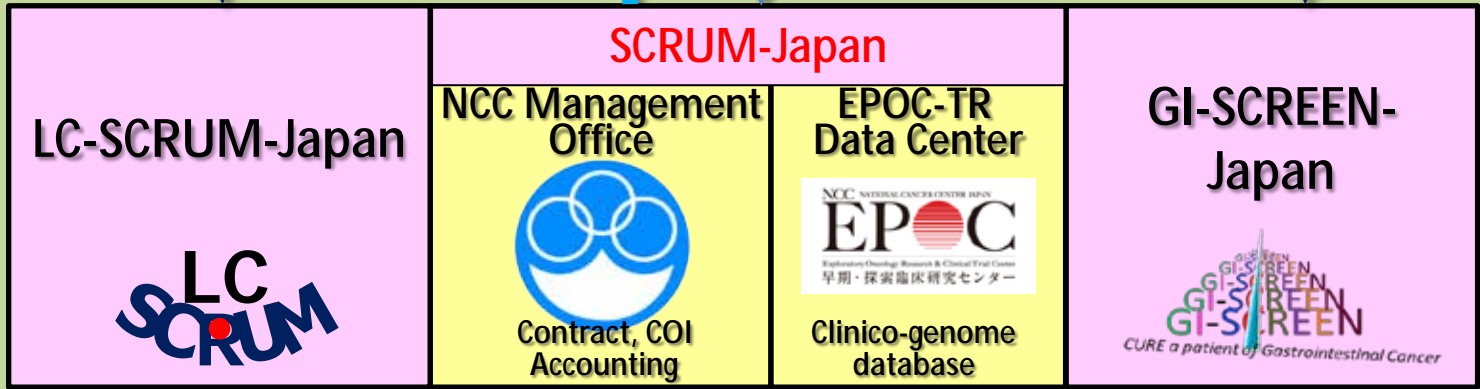
○ データベースと知財の集約化

○ アカデミアと14社の製薬企業との臨床ゲノムデータ共有

○ 透明化した研究運営体制

Central Testing at CLIA Labs : Oncomine® Cancer Research Panel

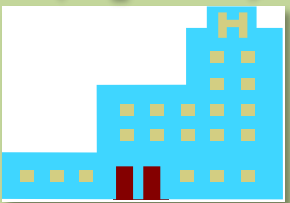
Advisory board
 Dr. T. Noda (JFCR)
 Dr. H. Mano (UTokyo)
 Dr. T.Yamori (PMDA)



Registration
 Contract

Funding
 Contract

Anonymized data
 Registration
 Contract



186 sites
 LC-SCRUM



20 core sites
 GI-SCREEN

Participating Centers

Participating Centers

登録状況 (2015年9月末現在)

LC-SCRUM (411例)

解析済 311例
成功率 94.0%

Colorectal Cancer (282例)

解析済 179例
成功率 91.3%

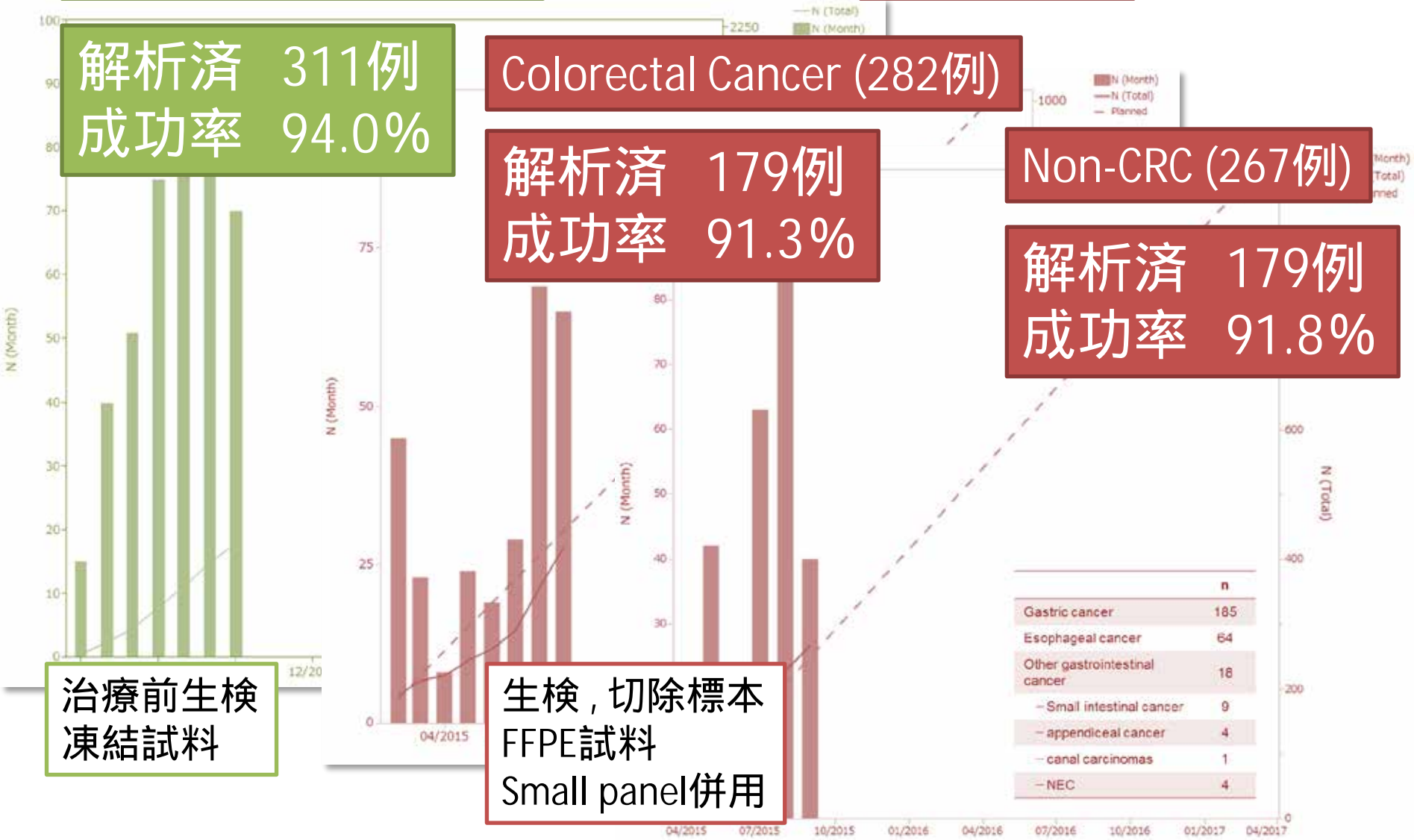
GI-SCREEN

Non-CRC (267例)

解析済 179例
成功率 91.8%

治療前生検
凍結試料

生検, 切除標本
FFPE試料
Small panel併用



Oncomine® Cancer Research Panel Workflow



診断薬メーカーによるキットの品質保証
CLIA準拠ラボによる検査の品質管理
エビデンスに基づく報告様式の統一

検出されたゲノム異常 (LC-SCRUM, 2015年9月末現在)

1例あたりのゲノム異常 (1-90ヶ所)

Variant of Uncertain Significance

公共DB未登録のSNP

311例中の各遺伝子の異常(1-170例)

Function

- GW
- frameshiftDeletion
- frameshiftInsertion
- Fusion
- missense
- nonframeshiftDeletion
- nonframeshiftInsertion
- nonsense
- stoploss
- synonymous, missense
- synonymous, nonsense

OCP target genes

Actionable mutation に関連する試験情報

先端医療開発センターについて

臨床試験・研究

SCRUM

ホーム > SCRUM-Japan > LC-SCRUM-Japan 関連試験

SCRUM-Japan

LC-SCRUM-Japan
Clinical trials related to the LC-SCRUM-Japan

LC-SCRUM-Japanに関連した臨床

対象遺伝子: RET 薬剤: vandetanib
試験種別: 医師主導試験

RET融合遺伝子を有する局所進行/転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象としたバン
デタニブ (ZD6474) の第II相試験 (LURET試験)

対象遺伝子: ROS1 薬剤: crizotinib
試験種別: 企業治験(グローバル)

ROS1遺伝子染色体転座を
有する局所進行/転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象としたクリゾチニブ (ZD6474) の第II相試験 (LURET試験)

Phase II, Open Label, Single Arm
With Advanced ALK-Negative
Non-Small Cell Lung Cancer (ROS1) Loc...

LC-SCRUM-Japan 関連試験

Clinical trials related to the LC-SCRUM-Japan

LC-SCRUM-Japanに関連した臨床試験をご紹介します。(情報更新日: 2015年 10月 27日)

対象遺伝子: RET 薬剤: vandetanib フェーズ: 第II相 進捗状況: 登録終了
試験種別: 医師主導試験

RET融合遺伝子を有する局所進行/転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象としたバンデタニブ (ZD6474) の第II相試験 (LURET試験)

試験開始月	2013年 2月 21日												
研究費	厚生労働科学研究費補助金												
責任研究者	後藤 功一 (東病院 呼吸器内科)												
事務局	東病院 呼吸器内科												
実施施設	<table border="1"> <tr> <td>千葉県</td> <td>国立がん研究センター東病院</td> </tr> <tr> <td>東京都</td> <td>国立がん研究センター中央病院 がん研究会有明病院</td> </tr> <tr> <td>静岡県</td> <td>静岡県立静岡がんセンター</td> </tr> <tr> <td>兵庫県</td> <td>兵庫県立がんセンター</td> </tr> <tr> <td>愛媛県</td> <td>国立病院機構 四国がんセンター</td> </tr> <tr> <td>福岡県</td> <td>国立病院機構 九州がんセンター</td> </tr> </table>	千葉県	国立がん研究センター東病院	東京都	国立がん研究センター中央病院 がん研究会有明病院	静岡県	静岡県立静岡がんセンター	兵庫県	兵庫県立がんセンター	愛媛県	国立病院機構 四国がんセンター	福岡県	国立病院機構 九州がんセンター
千葉県	国立がん研究センター東病院												
東京都	国立がん研究センター中央病院 がん研究会有明病院												
静岡県	静岡県立静岡がんセンター												
兵庫県	兵庫県立がんセンター												
愛媛県	国立病院機構 四国がんセンター												
福岡県	国立病院機構 九州がんセンター												
関連リンク	<ul style="list-style-type: none"> UMIN-CTR (UMIN試験ID: UMIN000010095) U 国立がん研究センター プレスリリース「RET融合遺伝子陽性の肺がんに対する全国規模のスクリーニングと新規分子標的治療薬の医師主導試験を開始」(PDF) P EPOCで実施・支援している試験一覧 (EPOC1205) 												

east.ncc.go.jp/scrum/



EPOC_office@east.ncc.go.jp

アクセス

で実施しているものです。
の方を掲載対象としています。
はありません。試験の選択や参加
、そして患者さんご本人の意思によ

企業治験

さらに詳しく

ニュース&トピックス

対象遺伝子: MET 薬剤: SAR125844 フェーズ: 第I相 進捗状況: 募集中
試験種別: 企業治験(グローバル)

2015.09.17



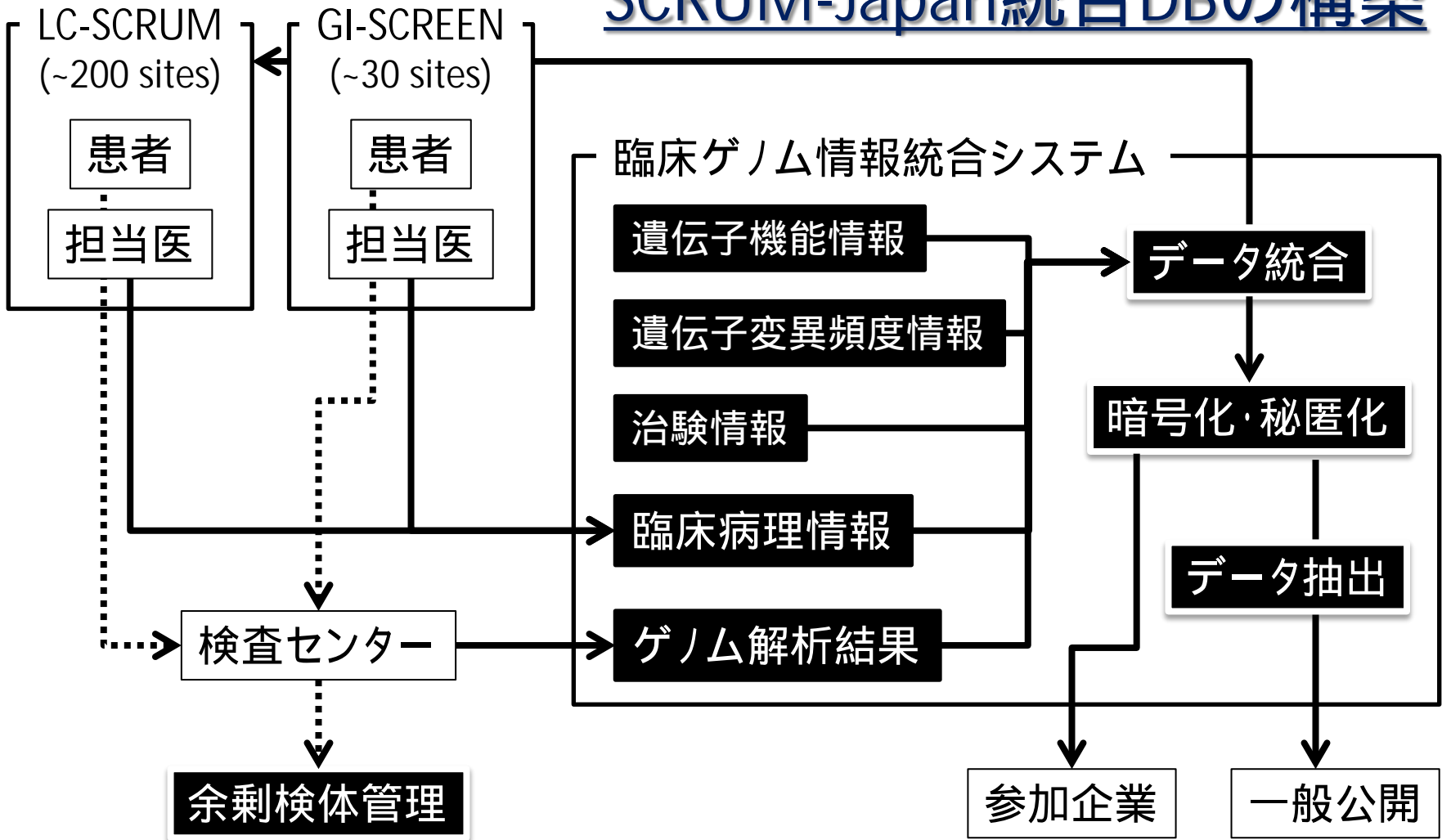
Clinical Trials Targeting Genomic Alterations Screened in LC-SCRUM-Japan

Target	Agent	Phase	Sponsor	Status
RET fusion	Vandetanib	P2	IIT	Completed
RET fusion	Lenvatinib (E7080)	P2	Eisai	Completed
ROS1 fusion	Crizotinib	P2	OxOnc	Completed
ALK fusion	CH5424802 vs. Crizotinib	P3	Chugai	Completed
ALK fusion (stage II/III)	LDK378	P2	IIT	Ongoing
ALK fusion (crizotinib induced NV)	Granisetron+dexamethasone	P2	IIT	Ongoing
BRAF mutation	Dabrafenib + Trametinib	P2	GSK (Novartis)	Ongoing
PIK3CA mutation, AKT1 mutation	AZD 5363	P1	AstraZeneca	Ongoing
PIK3CA mutation	BYL719	P1	Novartis	Ongoing
PI3K/AKT mutation	TAS-117	P1	Taiho	Ongoing
FGFR mutation	TAS-120	P1	Taiho	Ongoing
FGFR mutation	ASP5878	P1	Astellas	Ongoing
FGFR alterations	BGJ398	P1	Novartis	Ongoing
cMET amplification	INC280	P2	Novartis	Ongoing
HER2 alterations	Trastuzumab	P2	IIT	Ongoing
HER2 alterations	Trastuzumab Emtansine	P2	IIT	Ongoing
KRAS mutation	Abemaciclib vs. erlotinib	P3	Eli Lilly	Ongoing

Screened Number of Lung Cancer with rare Driver Oncogenes and Enrollment to Clinical Trial in LC-SCRUM-Japan (2013/2/7 ~ 2015/3/6)

Genetic alterations	Screened No.	Clinical trial	Enrolled No. (%)
<i>RET</i> fusions	34	Vandetanib (LURET)	19 (56)
<i>ROS1</i> fusions	61	Crizotinib (OO12-01)	26 (43)
<i>ALK</i> fusions	23	Alectinib (J-ALEX, LOGIK1401)	3 (13)
<i>BRAF</i> V600E mutation	6	Dabrafenib (BRF113928)	3 (50)
<i>ERBB2</i> mutations	9	Trastuzumab (HER2-CLHERC-B/HOT1303-B)	1 (11)
Total	133		52 (39)

SCRUM-Japan統合DBの構築



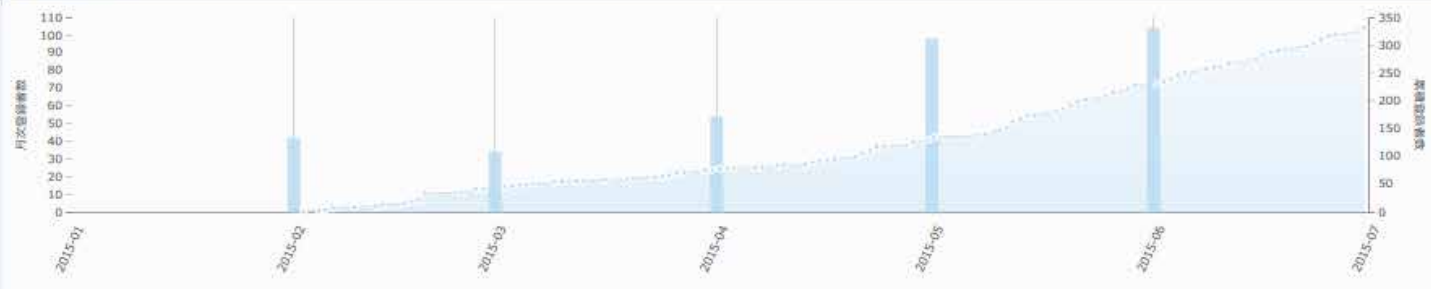
- ・参加企業はゲノム解析実費を分担して負担
- ・解析データ、余剰検体はNCCに帰属
- ・データ管理、余剰検体管理はNCCの負担

・2年3か月で肺がん 2250例、消化管がん(食道癌、胃癌、大腸癌) 2250例のがんゲノムを140遺伝子パネルで解析

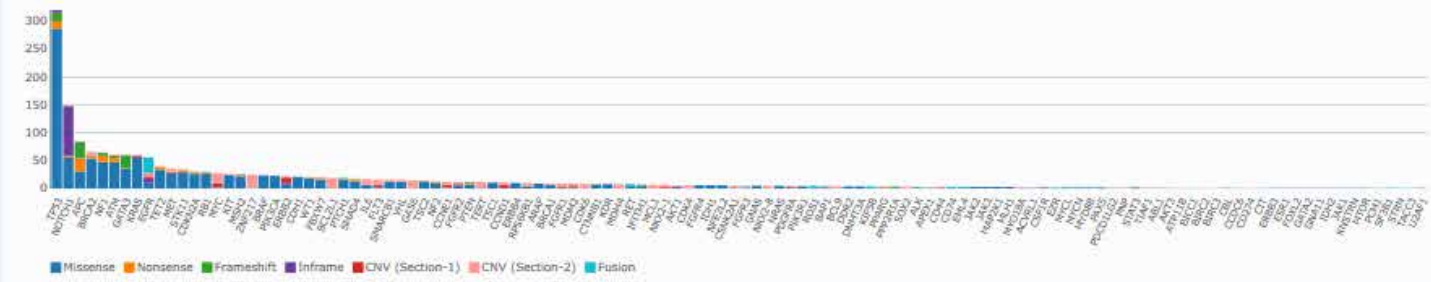
- 土師 一孝
- 国立がん研究センター
- DASHBOARD
- STUDIES
- STUDY-A
- STUDY-B
- STUDY-C

DASHBOARD 最終更新日(2015/10/01現在): STUDY-A: 2015/09/12, STUDY-B: 2015/09/12, STUDY-C: 2015/09/24

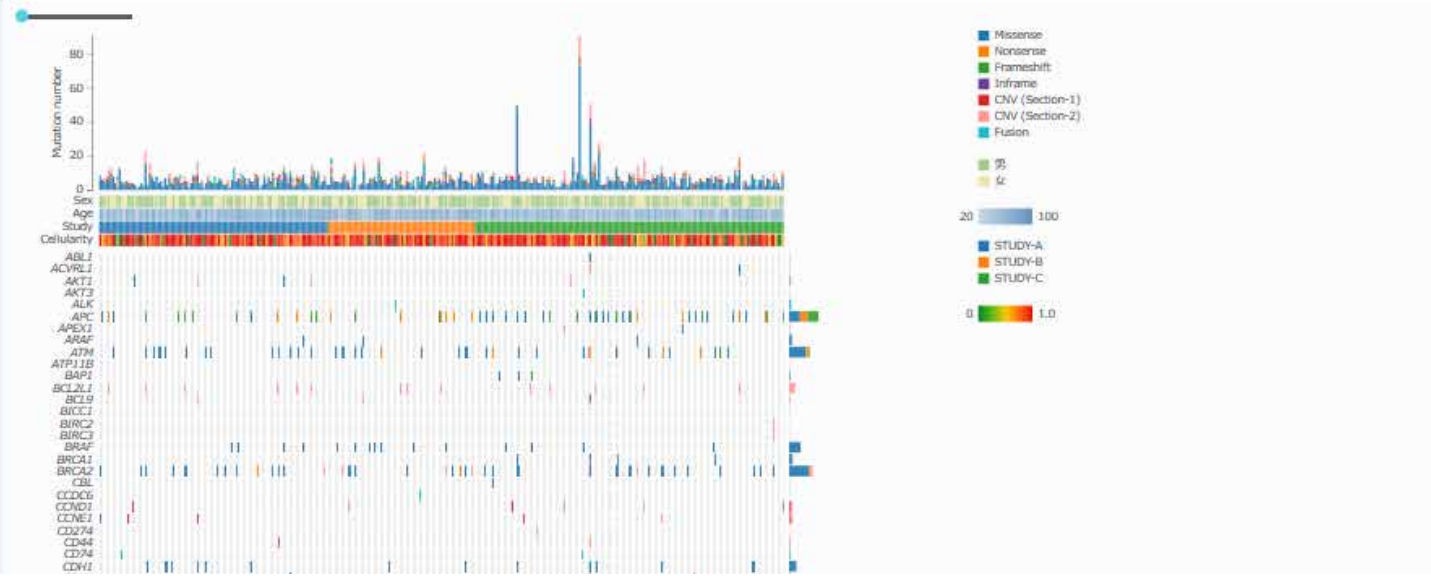
登録患者数推移



変異遺伝子別患者数集計



変異種別集計

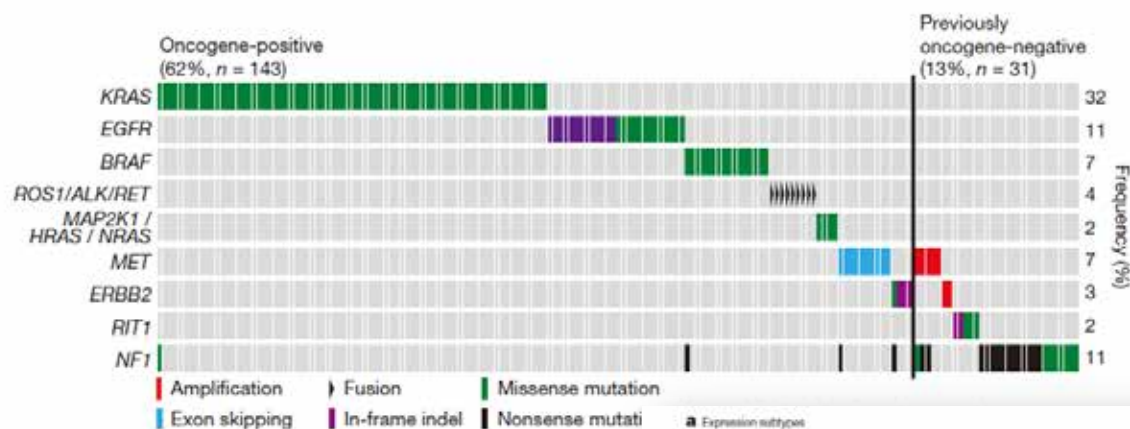


肺がん・消化器がんの産学連携 全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト SCRUM-Japan

- SCRUM-Japanの概要と現況
 - 全国規模の患者集積
 - 次世代シーケンス技術を応用したマルチプレックス診断
 - 関連試験の情報共有
 - 統合データベースの必要性
- SCRUM-Japanのモチベーション
 - 分子標的療法の成功体験
 - 日本発の基礎研究成果の臨床応用への熱意
 - 一般臨床における遺伝子検査の素地
- SCRUM-Japanの今後の課題
 - より精密化するprecision medicine
 - 臨床医学に強い情報科学者, ゲノム科学・情報科学に強い臨床医

次世代分子生物学技術と情報技術を融合した 「がん最適化医療」開発ネットワーク

マルチオミクスデータの活用



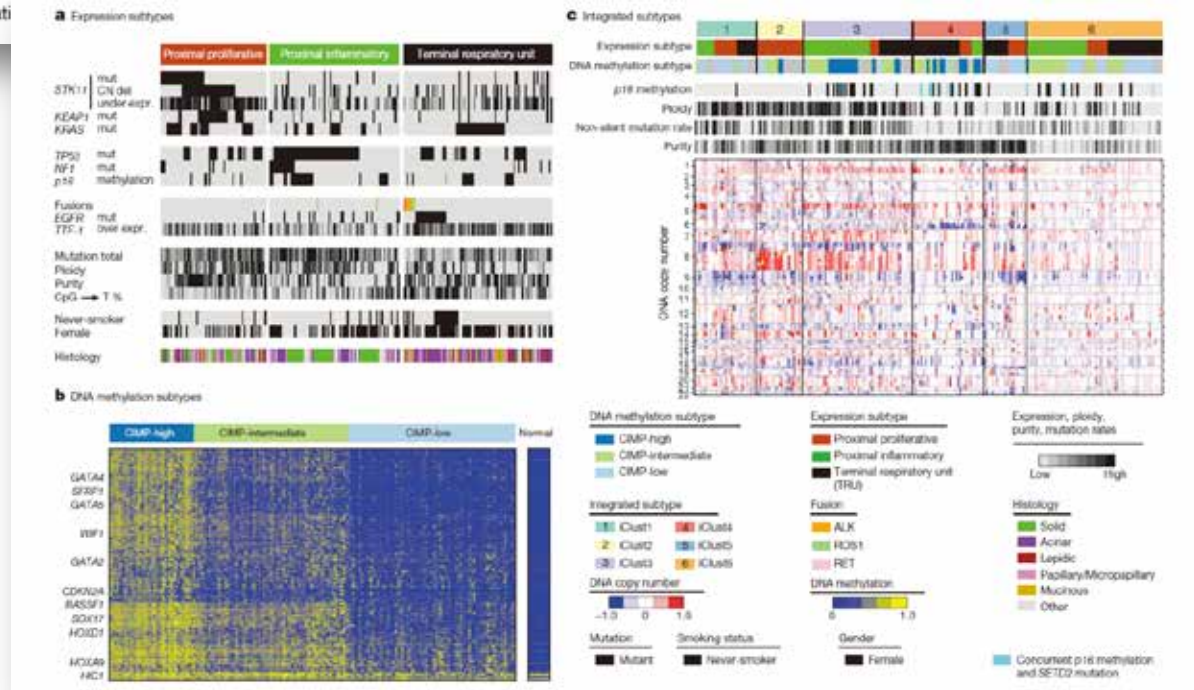
マルチオミクスデータによる肺腺癌の層別化



単純なゲノムマーカーから複雑なマルチオミクスマーカーへ

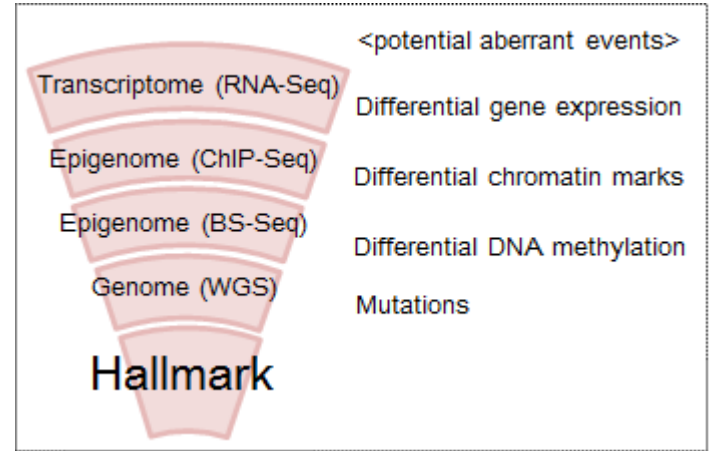
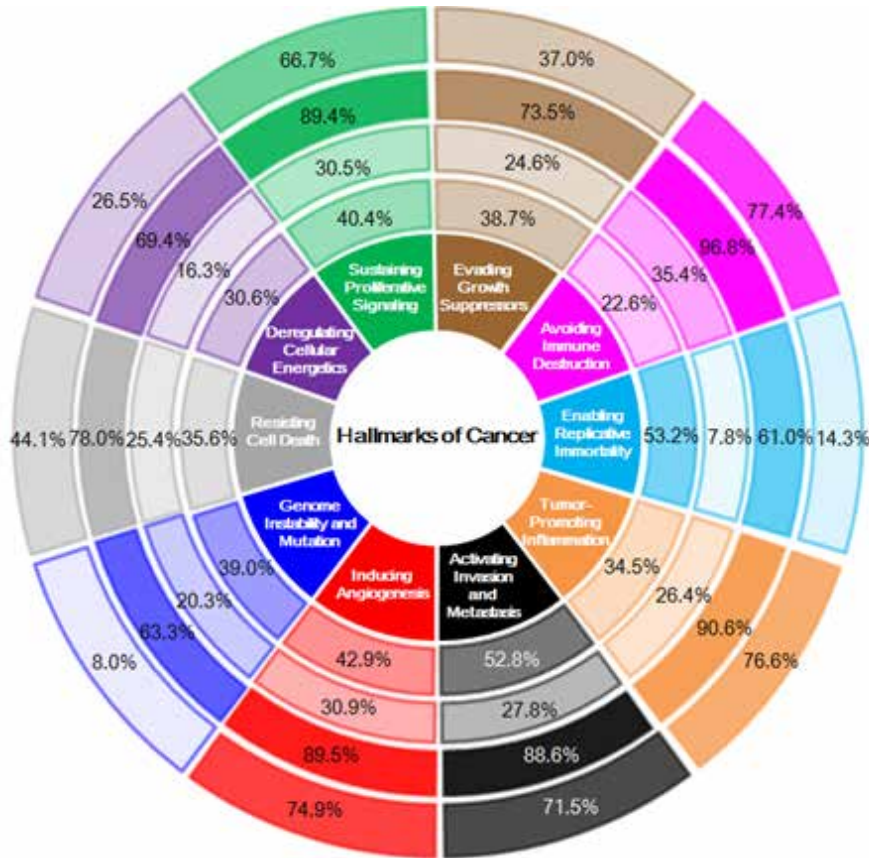
- 品質管理された検査系の確立
- proof of concept取得に適した非臨床実験系の確立
- 複雑に層別化された患者集団と治療薬とのマッチングアルゴリズムの確立

(TCGA, Nature, 2014)

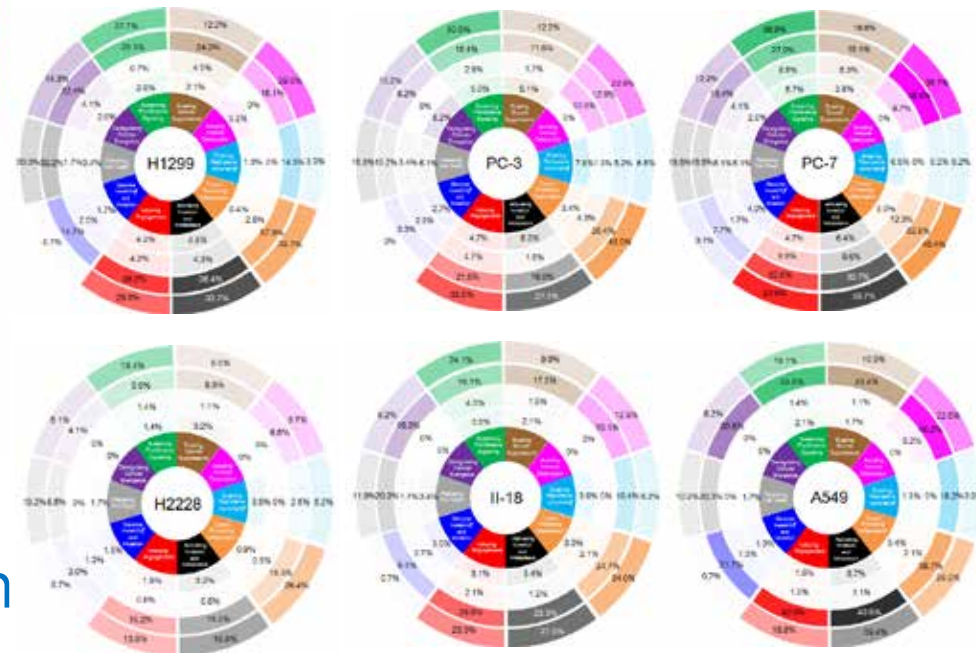


Multi-omics analysis re-characterized the cell lines; Multi-omics "hallmarks of cancer"

Hallmarks of cancer (Hanahan and Weinberg, 2011 *Cell*)

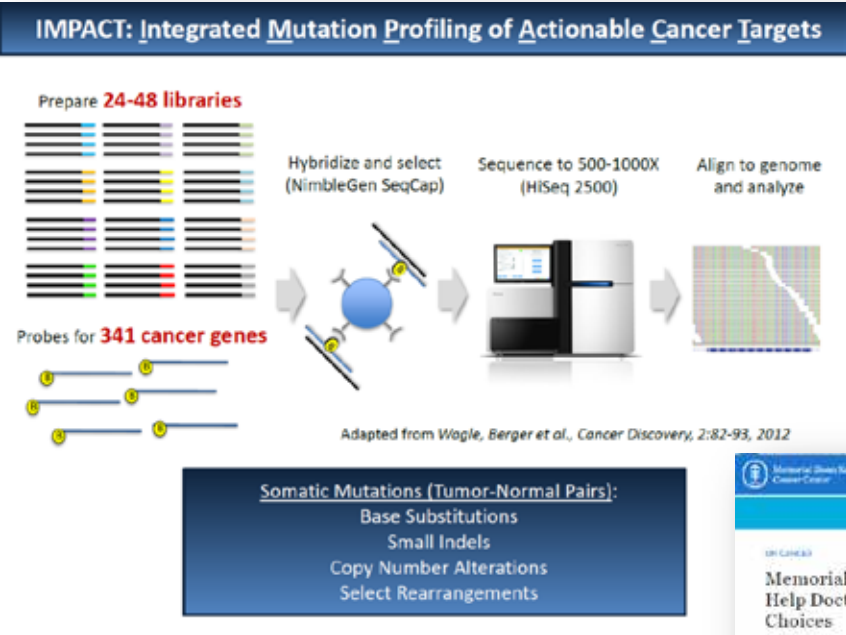


For each hallmark, we focused on aberrations in each layer of multi-omics features.



次世代分子生物学技術と情報技術を融合した 「がん最適化医療」開発ネットワーク

米国のとりくみ: 次世代シーケンスと人工知能の融合によるがん診断開発



©Dr. D.B. Solit, MSKCC

• 実地臨床での有効性、安全性、経済性をいかに評価するか？

Memorial Sloan Kettering Trains IBM Watson to Help Doctors Make Better Cancer Treatment Choices

Friday, April 19, 2014

Summary

IBM's Watson won "Jeopardy!" but what if its power could be used for the greater good to help make better cancer care choices?

When you watch this year's Masters golf tournament, you may notice a Memorial Sloan-Kettering oncologist featured in a few CBS TV spots which IBM, along with doctors here, has pro-actively been part of CBS' The Missing, a new instant medical, such as Marc S. D'Amico in The 41st hole, some of our oncologists have spent the last year training IBM's Watson to help personalize prognosis.

What Is Watson?

For those who don't know, IBM Watson™ (made famous by its Jeopardy! win) is a powerful cognitive technology developed by IBM that processes information using the human-like capabilities of

IBM Software
IBM Watson

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

IBM Watson helps fight cancer with evidence-based diagnosis and treatment suggestions

Overview

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, NY
www.mskcc.org

Solution components

- IBM Watson™ Oncology Diagnosis and Treatment Advisor
- IBM POWER8® systems

"Watson's capability to analyze huge volumes of data and reduce it down to critical decision points is absolutely essential to improve our ability to deliver effective therapies and disseminate them to the world."

—Dr. Craig Thompson, President and CEO, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), the world's oldest and largest private cancer center, is battling an insidious disease that strikes one in three women and one in two men during their lifetimes. Indeed, it is nearly impossible to find anyone who has not been affected by cancer.

The need

Medical information doubles its volume every five years, and physicians practicing in the rapidly changing field of oncology are challenged to remain current with medical literature, research, guidelines and best practices. Research centers such as MSKCC publish innovative findings in peer-reviewed journals, which are the most common medium doctors use to gather new medical information. Nevertheless, keeping up with the medical literature can take as many as 160 hours a week. It's not surprising that only about 20 percent of the knowledge that clinicians use today is evidence-based.

MSKCC began looking for a way to expand the accessibility and quality of medical evidence to improve patient outcomes across the field of oncology. It wanted to find a technology solution that could provide personalized diagnosis and treatment suggestions for individual patients.

The solution

MSKCC joined forces with IBM® to put IBM Watson™ to work. Beginning with breast and lung cancers, the organizations are consolidating clinical expertise, molecular and genomic data, and a vast repository of cancer case histories into an evidence-based solution. "Watson's capability to analyze huge volumes of data and reduce it down to critical decision points is absolutely essential to improve our ability to deliver effective therapies and disseminate them to the world," says Dr. Craig Thompson, president and CEO of MSKCC.

IBM

Memorial Sloan-Kettering's Collaboration with IBM Watson Featured on CBS' The Missing

Help the former lead physician, Memorial Sloan-Kettering's Dr. Watson, collaborate.

Related stories

Related topics

臨床医学に強い情報科学者
ゲノム科学, 情報科学に強い臨床医

拠点病院に必要な人的リソース

がんゲノムに精通した



病理専門医



臨床遺伝専門医



遺伝カウンセラー



遺伝子診療を熟知した臨床腫瘍医

新職種！



リサーチ・ナース

各拠点病院の自立と連携

登録症例管理
拠点病院およびその関連施設からの登録予定症例について適格性の確認、問い合わせ対応等。

病理検体管理
ゲノム、プロテオームなどバイオマーカー診断の種類によって異なる適切な検体の選択とプレパレーション。

バイオマーカー診断
SCRUM事務局から各施設担当医あてに報告される治療関連ゲノム情報の解釈。
各症例のシーケンス原情報の再解析、最新の治験等の情報の統合による治療関連ゲノム情報の拡張。

遺伝相談
拠点病院およびその関連施設においてIncidental findingsに備えた遺伝カウンセリング体制の整備。

連携病院 A2

地方自治体

拠点病院A1

連携病院 A3

Hub-and-Spoke ネットワーク

国立がん研究センター SCRUM-Japan

連携病院 B2

連携病院 B3

拠点病院B1

連携病院 B4

地方自治体

連携病院 B5

連携病院 B6

臨床・がんゲノム統合データ構築

連携病院 C2

拠点病院D1

拠点病院C1

地方自治体

連携病院 D3

地方自治体

連携病院 D2

連携病院 C3

- ・リサーチ・ナース
- ・遺伝カウンセラー
- ・臨床遺伝専門医
- ・病理専門医
- ・遺伝子診療を熟知した腫瘍内科医
- ・バイオインフォマティシャン
- ・生物統計家、など

がんゲノムに精通した人材育成の教育プログラム

がん薬物療法を最適化するには

- 良質な臨床情報が附随した分子疫学情報
- がんの多様性を反映した非臨床実験系
- グローバルの開発競争の先頭にたつ
 - いち早く情報を収集, 情報の良否を吟味する
- バイオマーカー診断の均てん化
 - 全国どこにいても良質な検査が受けられる
- 小回りのきく診断開発
 - 実地臨床に即した診断キットのカスタマイズ

基礎・臨床研究者、治療薬・診断薬メーカーの緊密な連携

Acknowledgement

SCRUM-Japan

- Participating institutes and companies
- Tomomitsu Hotta, Atsushi Ohtsu, Koichi Goto, Takayuki Yoshino, Genta Ohno (NCC)

National Cancer Center

- Kiyotaka Yokoyama (Fukushima)

NCCHE Office

- Tomohisa Shimizu (Shimanishi)

Division of TR

- Shingo Matsumoto (Todoroki, Mie), Masahito Esumi (Tokyo)

Dept. Computer Science

- Yutaka Suzuki

Genomedia Inc.

- Yomoyuki Yamashita, Yumiko Kato



Tomomitsu Hotta
President
NCC



Atsushi Ohtsu
NCC EPOC



Koichi Goto
NCCHE



Takayuki Yoshino
NCCHE

Yumiko Kato

Yumiko Kato

Sayuri Iijima, Hiroyasu Iijima