

今後のがん医療について

①ゲノム医療の実現

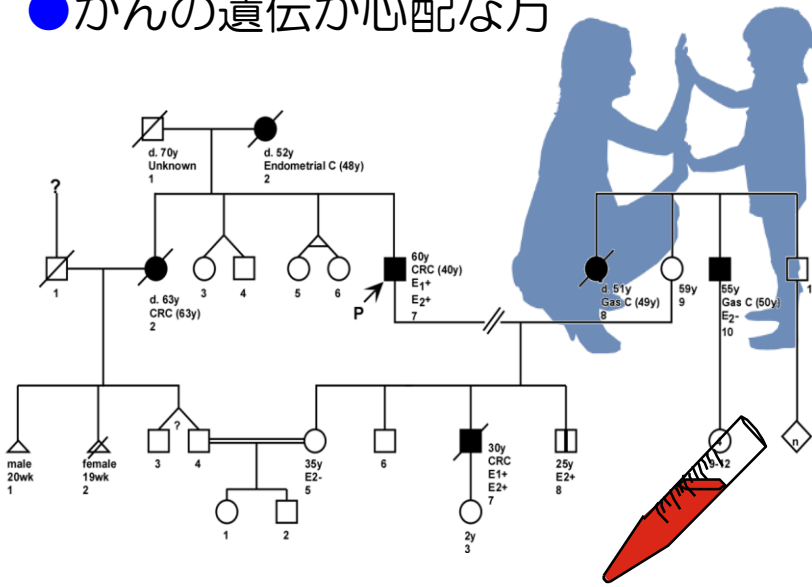
②アンメットメディカルニーズの充足

国立研究開発法人国立がん研究センター 理事長

中釜 齊

がんの2つのゲノム医療

●がんの遺伝が心配な方

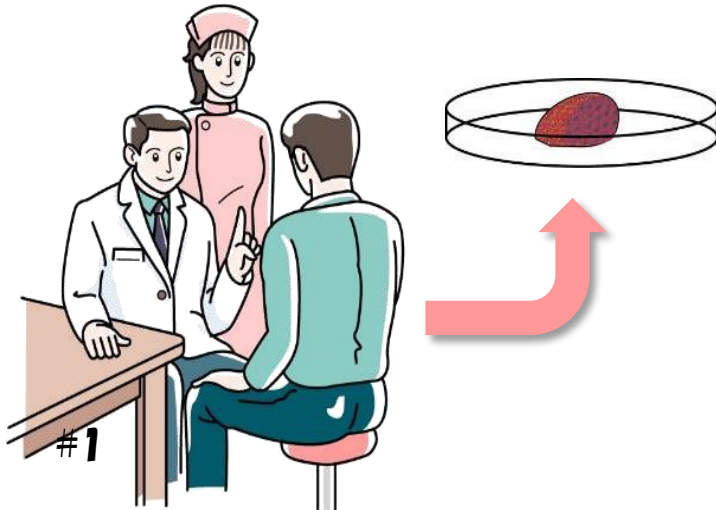


正常細胞（持って生まれた体質）の
臨床ゲノム検査
（クリニカル・シーケンシング）

早期発見・治療、発がん抑制による個別化予防

治療の副作用予防・効果予測

●がんの薬物療法が必要な方（診療科支援）

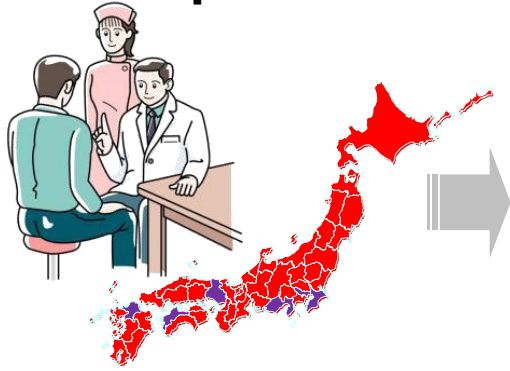


がん組織（病変部位）の臨床ゲノム検査
（クリニカル・シーケンシング）

そのがん固有の「アキレス腱」や「免疫応答」を狙う、がんの個別化治療

ゲノム医療実現に向けたNCCの取り組み

・アカデミア・企業による新薬開発の加速 (SCRUM-Japan)



- ・All Japan多施設共同・産学連携研究
- ・肺・消化管・胆道がん 臨床研究グループが確立した疾患の全国のがん患者



- ・新薬薬事申請に求められる質保証された診断パネル(米国製)
- ・ゲノム・臨床情報の共有と疾患レジストリー構築、検体二次利用による次の創薬の促進

・公的資金（基盤部分）と企業資金（運用等）をハーモナイズ

・ゲノム医療の実装 (TOP-GEAR)



- ・全がん種（とくに希少がん）の、化学療法を必要としている患者



- ・国産（NCC発）パネル診断
- ・日常診療体系・電子カルテとの連動
- ・公的資金

企業治験 1

企業治験 2

医師主導治験

企業治験

医師主導治験

先進医療B

臨床試験

保険診療
(EGFR、HER2、ALK等)

産学連携全国がんゲノムスクリーニングコンソーシアム：SCRUM-Japan

(n = 2,476 : 2015.2~2016.3)

全国200施設の参加

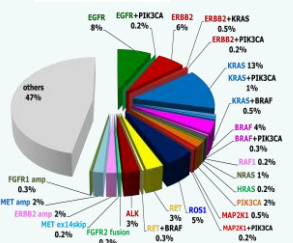


最先端のpan-cancer panel (OCP) でのゲノム解析

ゲノム情報DBの共有



肺がん



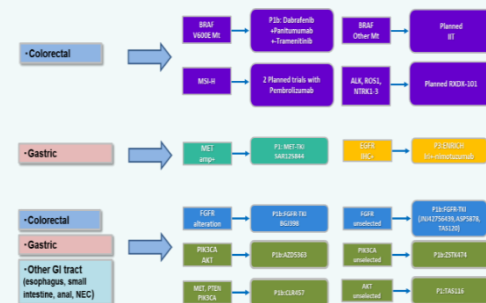
消化器がん



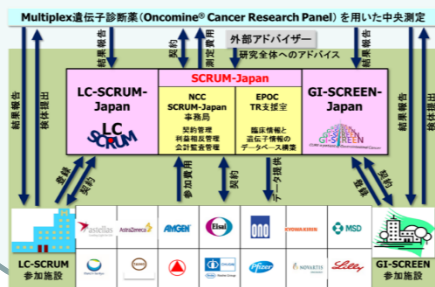
ゲノム解析結果に基づく企業・医師主導治験：肺がん

Target	Agent	Phase	Sponsor	Status
RET fusion	Vandetanib	P2	IIT	Completed
RET fusion	Lenvatinib (E7090)	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)	Granicetrone + docetaxel	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
P13K/AKT mutation	TAS-117	P1	Taiho	Ongoing
FGR mutation	TAS-120	P1	Taiho	Ongoing
FGR mutation	ASP5878	P1	Astellas	Ongoing
FGR alterations	BIG1308	P1	Novartis	Ongoing
CHET amplification	INC290	P2	Novartis	Ongoing
HER2 alterations	Trastuzumab	P2	IIT	Ongoing
HER2 alterations	Trastuzumab Emtrastine	P2	IIT	Ongoing
KRAS mutation	Abemaciclib vs. erlotinib	P3	Eli Lilly	Ongoing

ゲノム解析結果に基づく企業・医師主導治験：消化器がん



製薬企業14社との共同研究



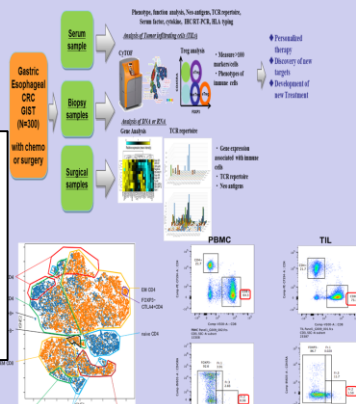
全国への展開

海外との連携と世界的 precision medicine 構築への情報共有

NCI-MATCH (2015.8-)

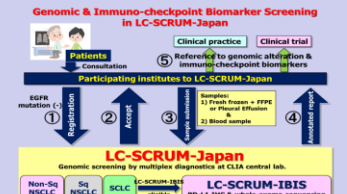
- NCI-CTEP + ECOG ACRIN/NCI Clinical Trial Network, 全米約2400施設
- 固型がん3000例を広く収集、数十種の第2相試験にふりかける
- SCRUM-Japanと同じ143遺伝子の解析結果
- 臨床情報、治療効果とゲノム解析結果をデータベース化

新規免疫療法薬開発と治療最適化のための産学連携免疫ゲノムコンソーシアム基盤構築



In-house research	Disease	N
Expression of PD-L1, EBV ISH	Gastric	100
Immune profile of GIST	GIST	5-10
Immune profile of EBV GC, BRAF+ CRC	Gastric/CRC	5-10
Change of immune profile after TRT	Rectal	5-10

Change of immune phenotype after Ramucicrab	Disease	N	Phase
Gastric	Gastric	20	外資
Cancer stemness and immune profile	Gastric/Esophageal (subset of CPU)	25	外資
Immune profile and bacterial colonization	CRC	20-100	外資
Discovery of new targeting agents	All GI	50	内資
Antigen specific immune reaction in GI cancer	All GI	100	外資
EX vivo study of CPU-TAS102	All GI	20	内資
Difference of local and peripheral Treg	All GI	10	内資



遺伝子変異に基づく個別化がん治療：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

第1期：2013 - 2014

第2弾：2016.5月～



In-house遺伝子診断システムの構築

ゲノム医療の実装へ

国立がん研究センターデザインのパネルキットをカタログ化
Agilent SureSelect
NCC oncopanel

独自の100遺伝子パネル (NCCオンコパネル)

cisCall
変異検出
プログラム

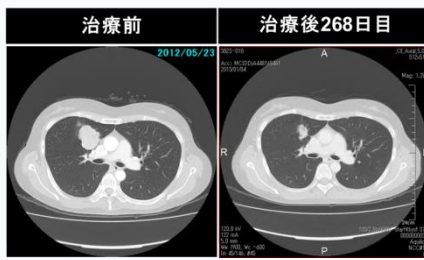
**担当医返却
レポート**

院内遺伝子検査ラボ (2015.10～)
遺伝子診療部門 (2015.11～)
遺伝子パネルのバージョンアップ

- 品質保証されたクリニカルシーケンス**
- ・ 遺伝子異常に合った**広い視野での治療法選択** (医師主導・企業治験, 適応外使用など)
 - ・ **希少がん、若年がんの診療**
 - ・ **遺伝性腫瘍の診療**

各種がん131例を解析 (成功率 85%)

遺伝子異常に基づく第I相試験参加：11例 (8%)
そのうち治療効果あり：3/9 (33%)

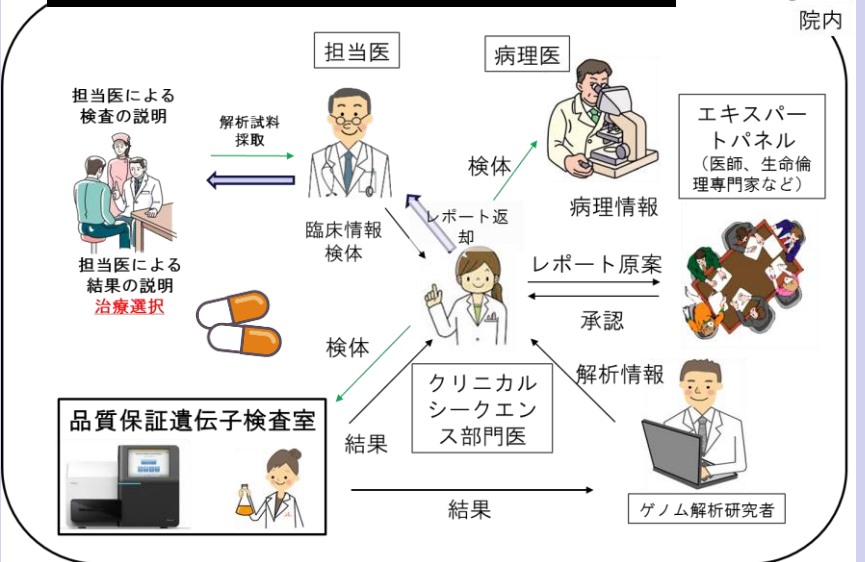


- ・ **卵巣がん (38歳) 多発肺転移**
- ・ 標準的治療を終了
- ・ **AKT1^{E17K} 変異同定**
- AKT阻害薬の第I相試験
- ・ **3年以上縮小を継続**

Davies, Tamura et al. Mol Cancer Ther. 2015

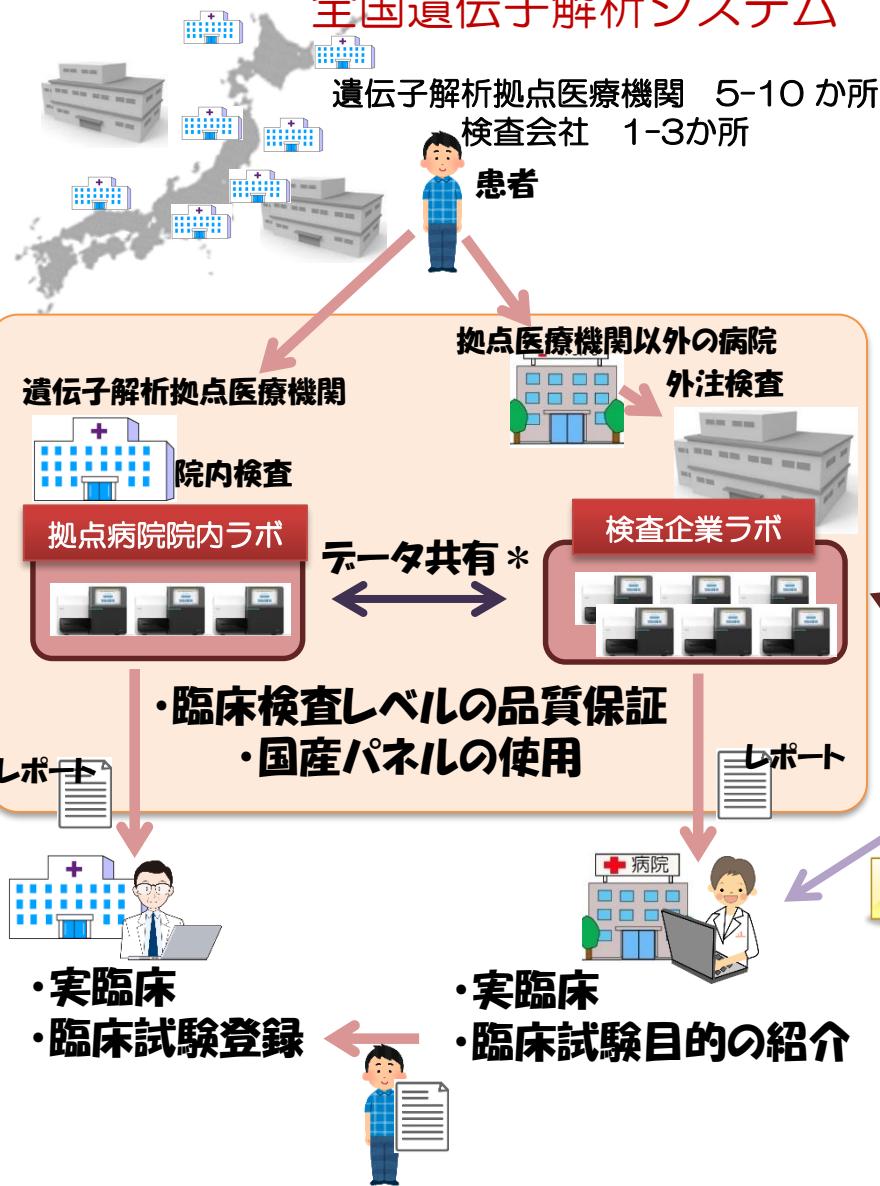
さらに...
二次的所見としてのBRCA1/2等、胚細胞系列疑い変異: 10例

中央病院における運用体制



全国拠点医療機関および検査会社での 網羅的遺伝子解析の診療への展開

全国遺伝子解析システム



<解析症例数の概算>
がん死亡数・・・約40万人/年
解析対象・・・約4万人/年

1/10と概算

データ共有

ゲノム情報



解析医

臨床医



臨床医

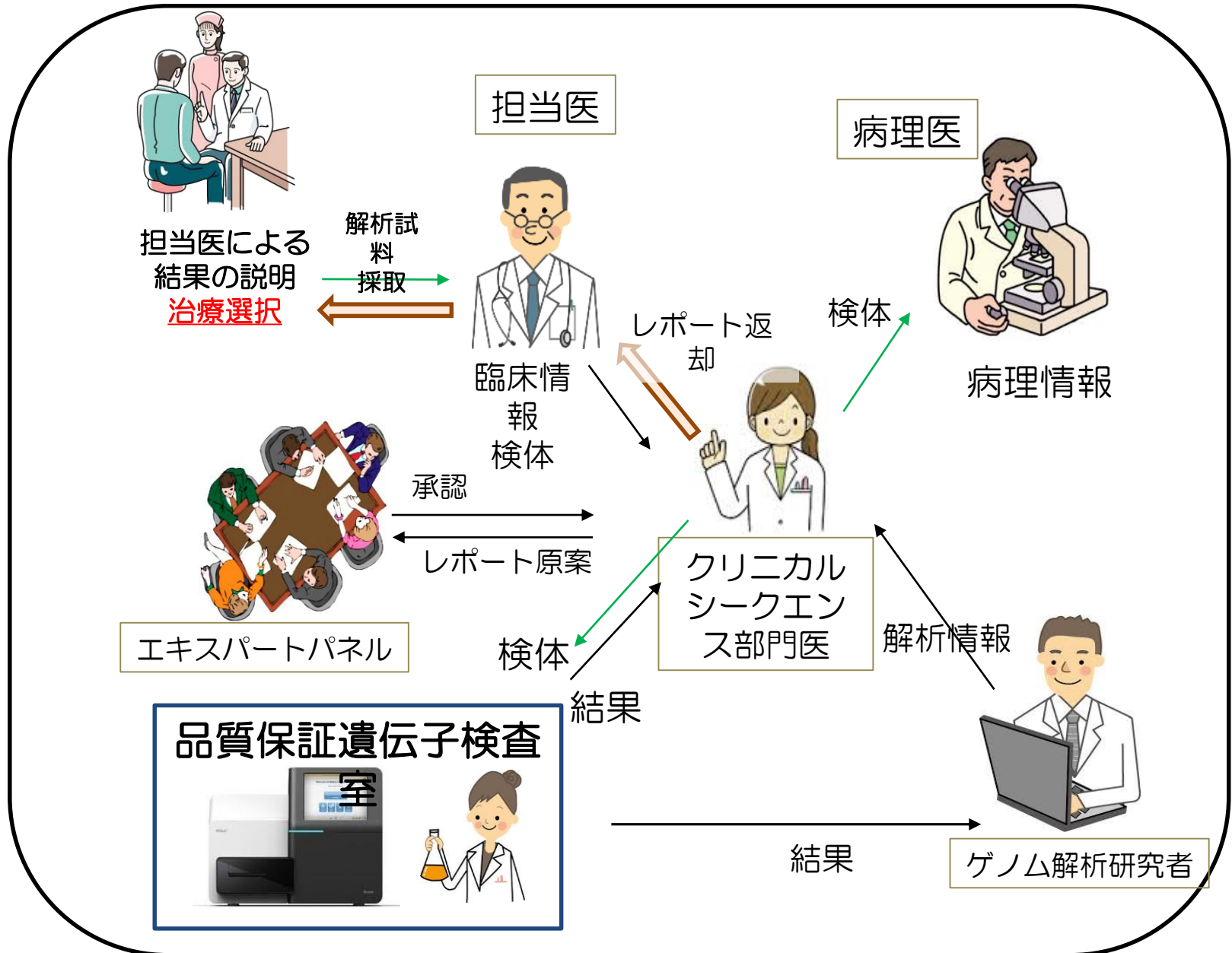
患者背景
治療情報

臨床医

1st step: ゲノム情報のデータベース化
利用目的→ア/テーションの精度up

2nd step: 各種臨床情報と連結
利用目的→治療効果up
(実臨床および治験登録)

院内クリニカルシーケンス運用体制



全国規模でのデータベース共有



診療部門

臨床医



患者背景
治療情報



電子カルテ

オーダー



部門システムへの
オーダー入力
検体情報入力など

レポート閲覧
臨床情報・治療情報確認



指示受け
各工程進捗入力



結果確認
レポート作成・承認
QC管理

部門システム
(LIMS)

指示受け
各工程進捗入力



ラボディレクター 1名
テクニシャン 約15名

QC管理、
テクニシャン指導

遺伝子検査部門

その他の遺伝子検査
・ ARMS法・FISH・など

次世代シーケンサーLab

ラボディレクター 1名
テクニシャン 5名



解析範囲を統ったパネルで1ランで複数検体解析

Clinical Sequencing Team

分子生物学的知識のある臨床医(腫瘍内科) + ゲノム研究者 + 病理医

日本ではMolecular Pathologist育成は困難なため、各専門家でwork-sharingすることで対応

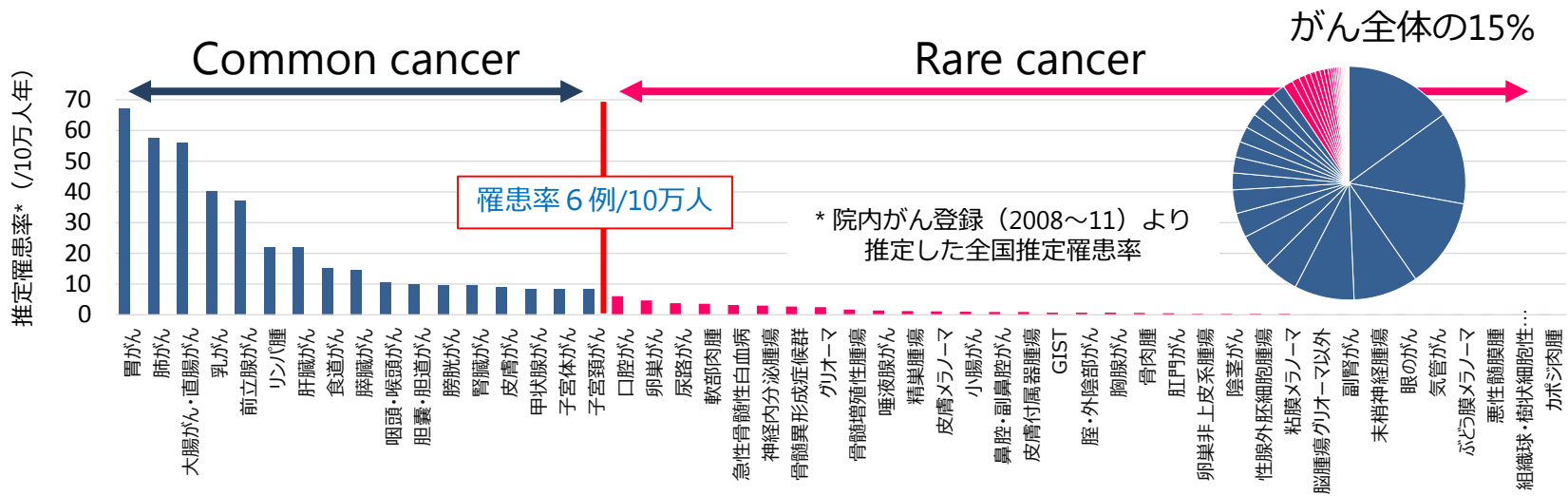
部門システム (LIMS: Laboratory Information Management System)

データベース、進捗管理、レポート業務サポート、電子カルテとの連携など

がんゲノム医療を全国展開する際の課題

- (1) がん遺伝子診断専門医療機関と検査会社の両者を活用するがんゲノム医療
- (2) 米国の分子病理学専門医 (molecular pathologist) に相当する医師の育成
 - ・分子生物学的知識を持つ腫瘍内科医
 - ・さらに、ゲノム研究者が医師と協力して診断に関わる体制作り
- (3) 臨床検査レベルの品質管理下で次世代シーケンサーを用いた解析ができる、技術員(臨床検査技師)の養成
- (4) 結果の解釈に役立てられる全国規模のデータベースの整備

アンメットメディカルニーズ (希少がん)



希少がんセンター (2014年6月~)

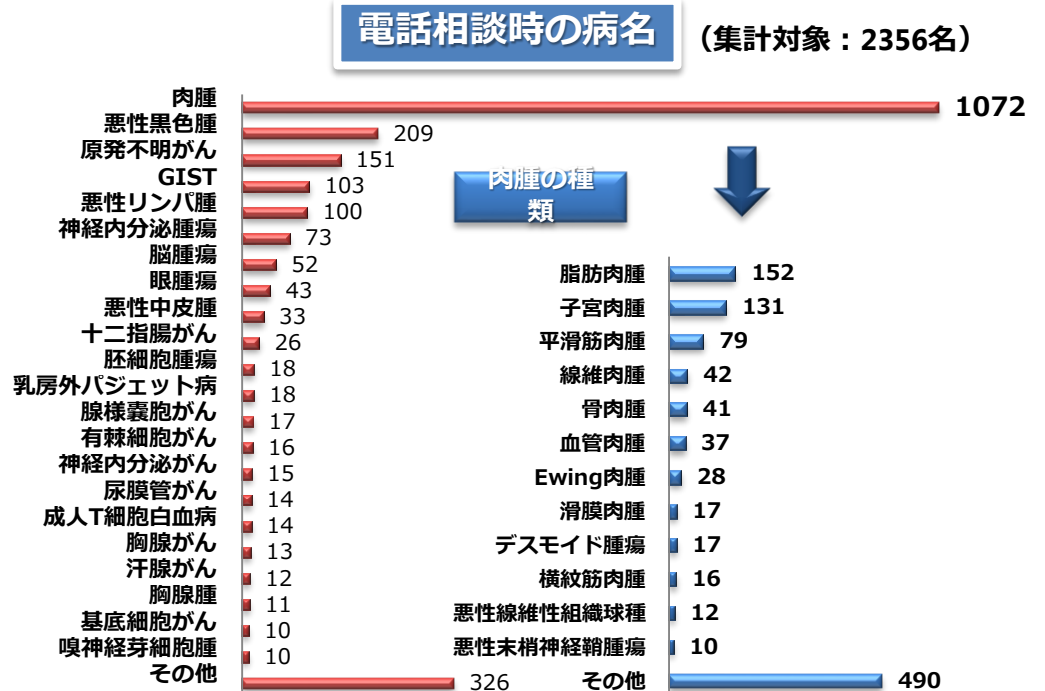
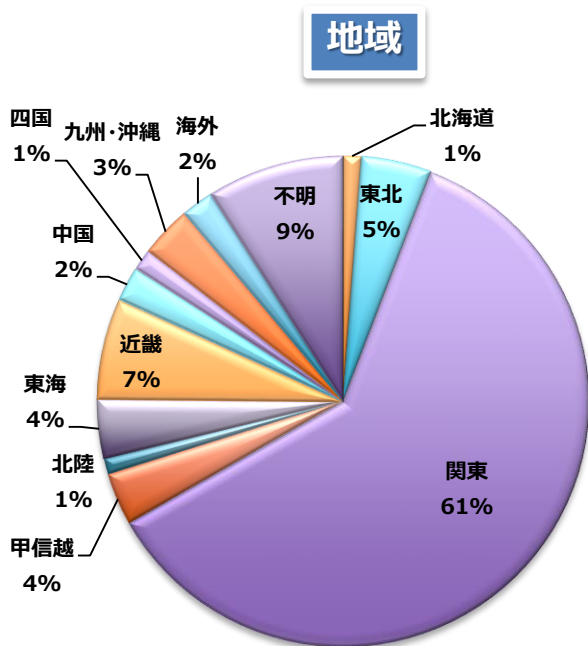
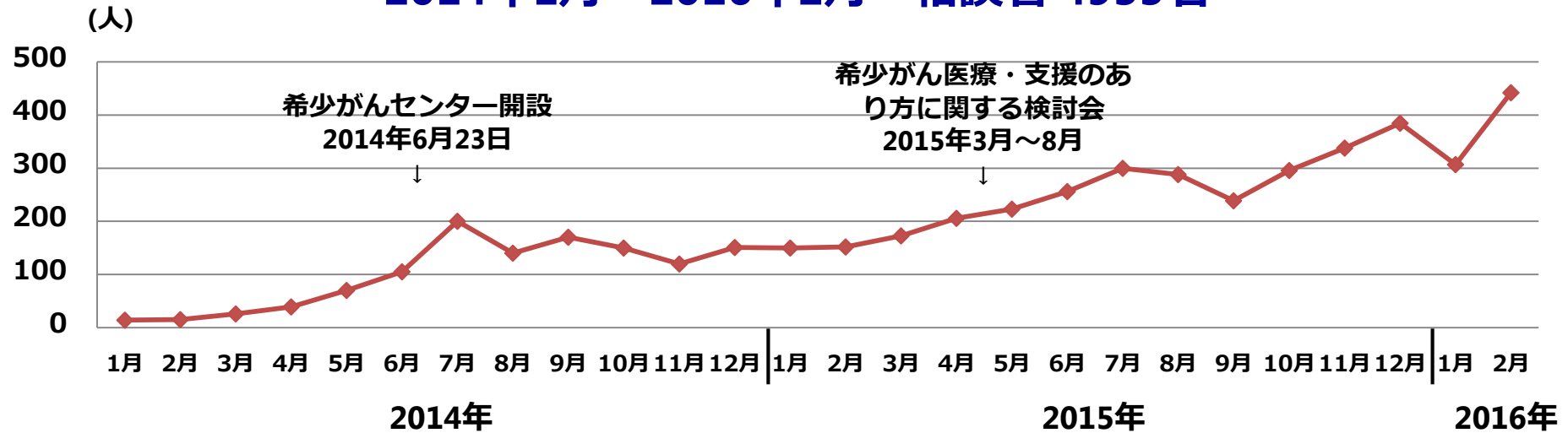
1. 希少がんに対する診療・研究を迅速かつ適切に遂行可能なネットワークを確立する。
2. 我が国の希少がん医療の望ましい形を検討し、提言し、実行する。



- ・脳脊髄腫瘍科
- ・眼腫瘍科
- ・頭頸部腫瘍科
- ・乳腺・腫瘍内科
- ・呼吸器内科
- ・消化器内科
- ・肝胆脾内科
- ・泌尿器・後腹膜腫瘍科
- ・婦人腫瘍科
- ・骨軟部腫瘍科
- ・皮膚腫瘍科
- ・血液腫瘍科
- ・小児腫瘍科
- ・放射線診断科
- ・放射線治療科
- ・病理科
- ・先端医療科 など

「希少がんホットライン」

2014年1月～2016年2月 相談者 4955名



希少がん研究・臨床開発ネットワーク-肉腫モデル-

臨床・後期開発 重層的ネットワーク

JCOG(2002)
Japan Clinical Oncology Group

JCOG骨軟部腫瘍group
肉腫診療施設(32施設)
・多施設共同臨床試験

JMOG(1981)

骨軟部肉腫治療研究会
肉腫診療施設(90施設)
・多施設共同研究

全国骨・軟部腫瘍登録
(1960)

全国骨軟部腫瘍登録
臓器がん登録(学会)
・登録事務局(NCCH)

85+
全国がん登録
(2016)

全国がん登録
がん登録センター(NCC)

肉腫早期治療開発 コンソーシアム

肉腫 High volume center
13施設 (2015)
・事務局(NCCH)

- 医師主導治験
- 企業治験(PI, PII)
- 国際共同治験(PIII)



Clinical Innovation Network
疾患登録情報・臨床試験情報を
活用した臨床開発インフラの整
備



ctos
(1995)

基礎研究・TR 相補的ネットワーク

骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム
肉腫診療施設(20), 研究機関(5)
・事務局(東大医科研)

希少がん全国規模の研究基盤構築
・希少がん研究分野(NCCRI)

健康・日本戦略の更なる体制強化に向けて

- (1) 国内連携・社会との協働による研究開発の推進
 - ・ゲノム医療の実現（最適医療（Precision Medicine）へ）
 - ・オールジャパンの臨床試験体制の構築
 - ・日本発の新治療薬開発
- (2) 患者の視点を研究の企画段階から反映
- (3) 科学的根拠に基づいた疾病予防法開発に関する研究の推進
- (4) 次のような研究に対する支援体制の強化
 - ・新研究領域
 - ・中長期的な研究
 - ・政策的研究