

第18回抗悪性腫瘍開発フォーラム

次世代テクノロジーは抗がん剤開発に何をもたらすか？

～分子生物学的臨床開発基盤構築に向けて～

於: 吉田富三記念講堂

# 本邦における クリニカルシーケンスの現状と課題

国立がん研究センター東病院 消化管内科 科長

吉野 孝之

2015年2月21日

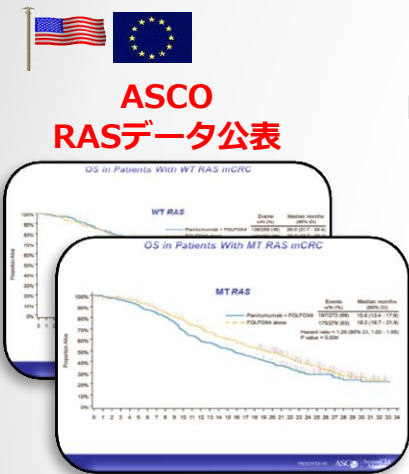
# Agenda

- New biomarker Beyond *KRAS* exon2 for mCRC
  - New window of All *RAS* testing and *BRAF*
- Multicenter screening project 'GI-SCREEN'
  - For mCRC\*
- ABC study
  - For advanced solid tumors
- Nationwide screening project 'SCRUM-Japan'
  - For Gastrointestinal as well as Lung cancers
- Final Answer

\*mCRC: metastatic colorectal cancer

# KRAS 遺伝子検査からRAS 遺伝子検査へ

- 日本臨床腫瘍学会「大腸がん患者におけるRAS遺伝子変異（KRAS/NRAS遺伝子）変異の測定に関するガイドンス（第2版）」において、抗EGFR抗体薬の投薬判断にRAS（KRAS及びNRAS）遺伝子のエクソン2、3、4の変異の有無を測定することが望ましいとされている。
- 現在、抗EGFR抗体薬の添付文書はRAS遺伝子に関する内容を記述する改訂作業が進められている。



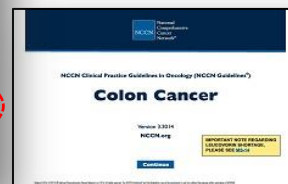
欧州EMA  
パニツムマブ  
RASへのSmPC改訂



欧州EMA  
セツキシマブ  
RASへのSmPC改訂



NCCN  
ガイドライン  
RASに関する記  
載追加



RAS 野生型 (KRAS, NRAS) の  
進行再発大腸癌対象に適応

2013年6月

2013年9月

2013年11月

2014年1月

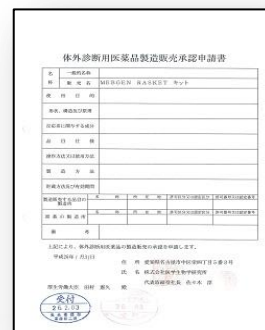
2014年4月

2015年1月

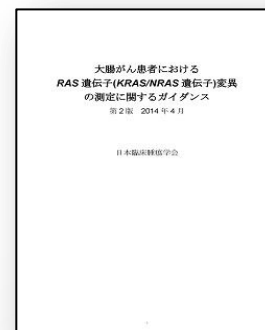
パニツムマブ  
セツキシマブ  
添付文書改定手続開始



RASKET  
製造販売承認申請



日本臨床腫瘍学会  
ガイドンス改定版公表



RASKET  
製造販売承認取得



# さらに進歩する大腸がん領域：KRAS, NRAS, and BRAF

## ■ KRAS (exon 3,4), NRAS (exon 2-4)変異

- KRAS exon 2野生型における20%程度に存在する
- 抗EGFR抗体の有効性は乏しい
- 8試験で同様の知見が得られている  
(PRIME, PEAK, 408, FIRE-3, OPUS, 181, CRYSTAL, CALGB)
- 抗EGFR抗体はRAS WTに限定する添付文書改訂が進行中
- 本邦に於いてKRAS/NRASのMultiplex診断薬が製造承認された (2015年1月27日)

## ■ BRAF変異

- KRAS exon 2野生型の5-10%前後
- 予後不良、抗EGFR抗体の効果はcontroversial
- 変異例に対する治療開発 (BRAF阻害剤＋抗EGFR抗体) が進行中
- 1<sup>st</sup>-line FOLFOXIRI + bevacizumab療法 (既承認薬) の有効性が確認された (ESMO GL 2015のアルゴリズムにまもなく掲載される)

## ■ 短期間でプロファイリングする必要性



# Multicenter GI-SCREEN project

- Multicenter screening project for GI cancer
- Starting from Feb 2014
- Validated Central Laboratory Testing
- Funding from NCC-EPOC and etc
- First step
  - *BRAF*, *NRAS* and *PI3CA* for mCRC

## ***Our Near-Future Scope for GI-SREEN:***

- Adopting NGS by Central Vendor
- Expanded to all GI cancer types
- Development of Corresponding Drugs
- Development of CDXs

# GI-SCREEN 2013-01 : 臨床データの収集

APPENDIX- 2: web-CRF1

進行再発大腸癌における KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA  
遺伝子変異解析の研究 web-CRF

施設名: \_\_\_\_\_  
登録番号 (検体コード): \_\_\_\_\_

臨床情報 (web-CRF)

検体採取日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

検体採取方法  手術検体  生検検体 (内視鏡)  
 その他 (具体的に記載 \_\_\_\_\_)

検体採取部位  原発巣 (部位について以下記載 \_\_\_\_\_)  
 転移巣 (部位について以下記載 \_\_\_\_\_)

主たる組織型  tub1  tub2  por1  por2  pap  muc  sig  
 その他 (具体的に記載 \_\_\_\_\_)  未検査

KRAS変異  なし  あり ( codon 12  codon 13 )  
 変異の詳細 (具体的に記載 \_\_\_\_\_)  未検査

検体採取前の全身化学療法歴 (術前後補助療法を含む)  あり  なし  
検体採取前の抗EGFR抗体投与歴 (術前後補助療法を含む)  あり  なし  
検体採取部位への放射線歴 (術前後放射線療法を含む)  あり  なし

APPENDIX- 3: web-CRF2

進行再発大腸癌における KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA  
遺伝子変異解析の研究 web-CRF2 (追加情報)

施設名: \_\_\_\_\_  
登録番号 (検体コード): \_\_\_\_\_

(報告済みの場合は未記載可)

進行再発大腸癌に対する初回化学療法開始日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

初回化学療法開始時点の切除可能性  切除可能  切除不能

1次治療のレジメン (具体的に記載 \_\_\_\_\_)

2次治療のレジメン (具体的に記載 \_\_\_\_\_)

3次治療のレジメン (具体的に記載 \_\_\_\_\_)

(情報収集時における最新情報を御記載ください)

転帰  生存  死亡  不明

最終観察日 (または死亡日) \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

観察日における化学療法実施の有無  あり  なし  不明

転院の有無  あり  なし  不明

変異と臨床データの関連の検討も可能

臨床データは定期的 (3ヶ月に1度) にup date

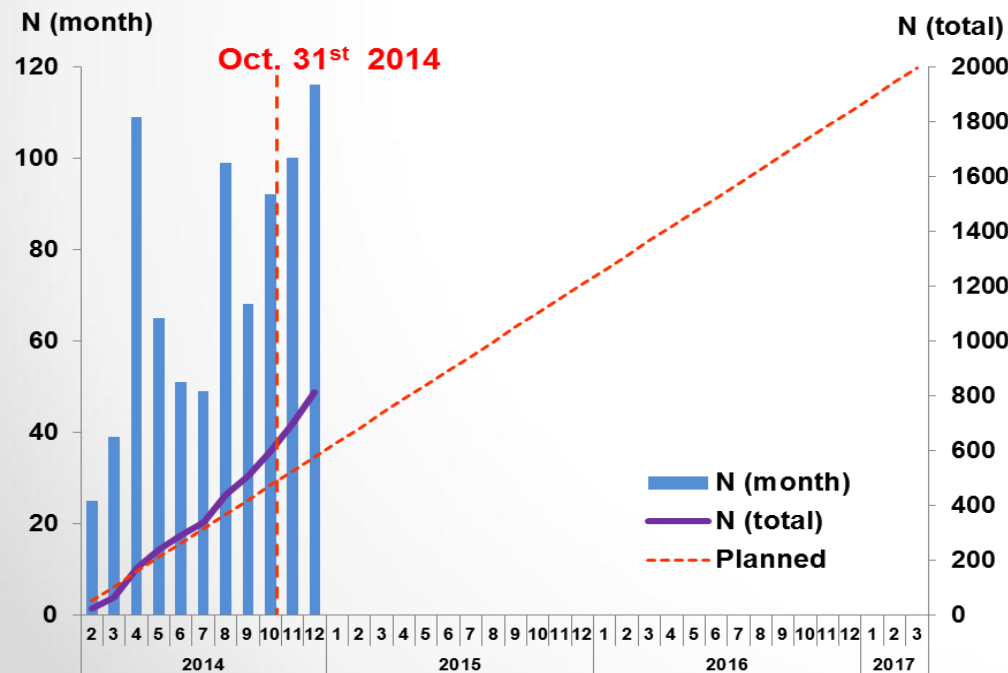
EDCシステムを構築し運用

# First report in ASCO-GI 2015

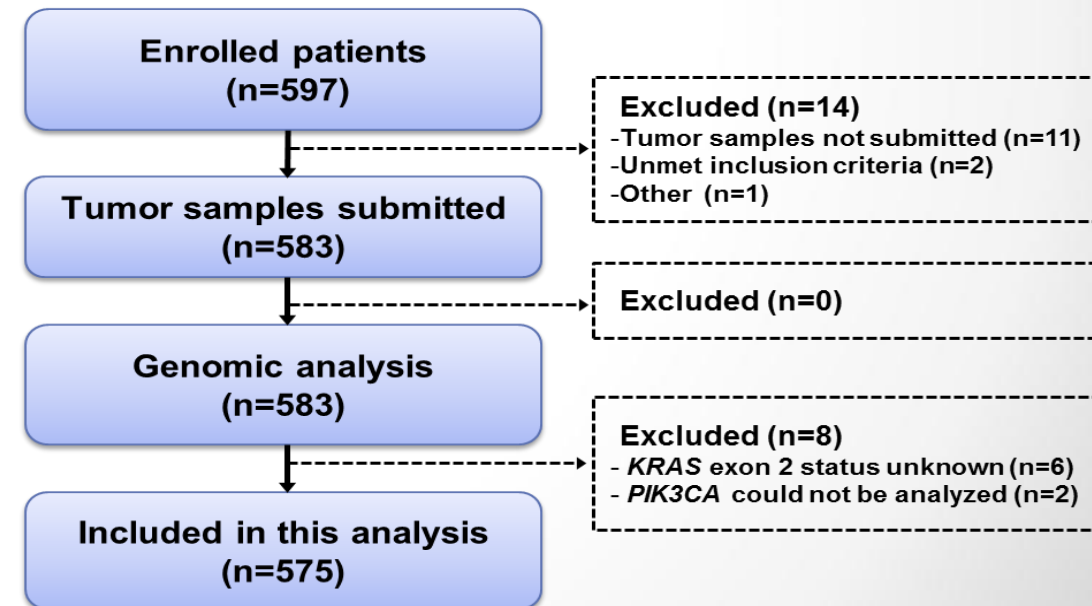
## Enrollment and consort chart for this analysis

**The Nationwide Genomic Screening Project for Gastrointestinal Cancer in Japan (GI-SCREEN): Simultaneous Identification of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* Mutation in Advanced Colorectal Cancer (aCRC) (GI-SCREEN 2013-01)**

Kohei Shitara, Satoshi Fujii, Tadamichi Denda, Takeshi Kajiwara, Satoshi Yuki, Takako Nakajima, Atsuo Takashima, Kenta Kawasaki, Takao Tamura, Taito Esaki, Daisuke Naruge, Hiromichi Ebi, Toshihiro Kudo, Hiroya Taniguchi, Kiwamu Akagi, Takeharu Yamanaka, Atsushi Ochiai, Toshihiko Doi, Atsushi Ohtsu, Takayuki Yoshino



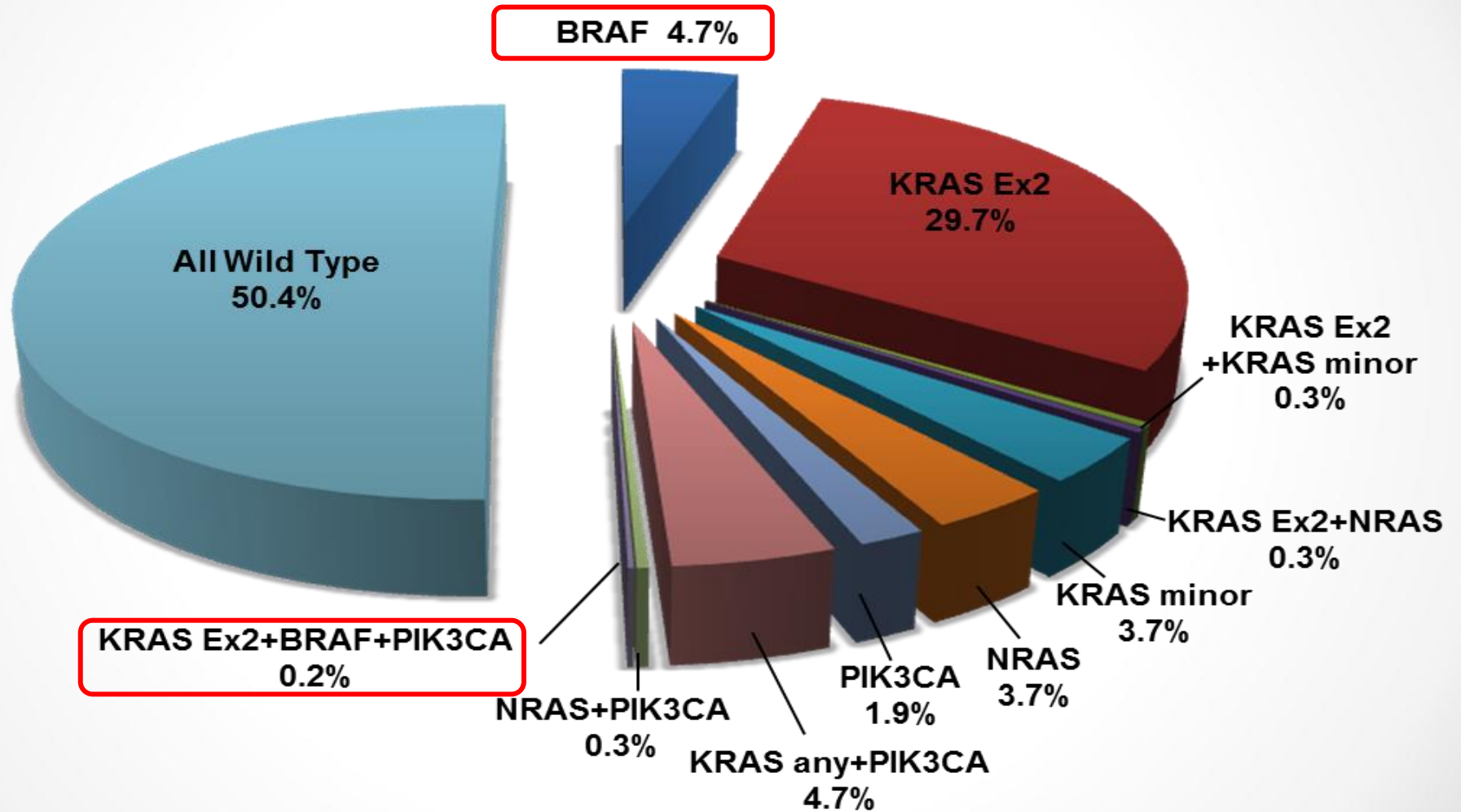
From Feb. 5<sup>th</sup> 2014 to Oct. 31<sup>st</sup> 2014





# First report in ASCO-GI 2015

## Screening results of oncogenic mutations (n=575)





ABC study

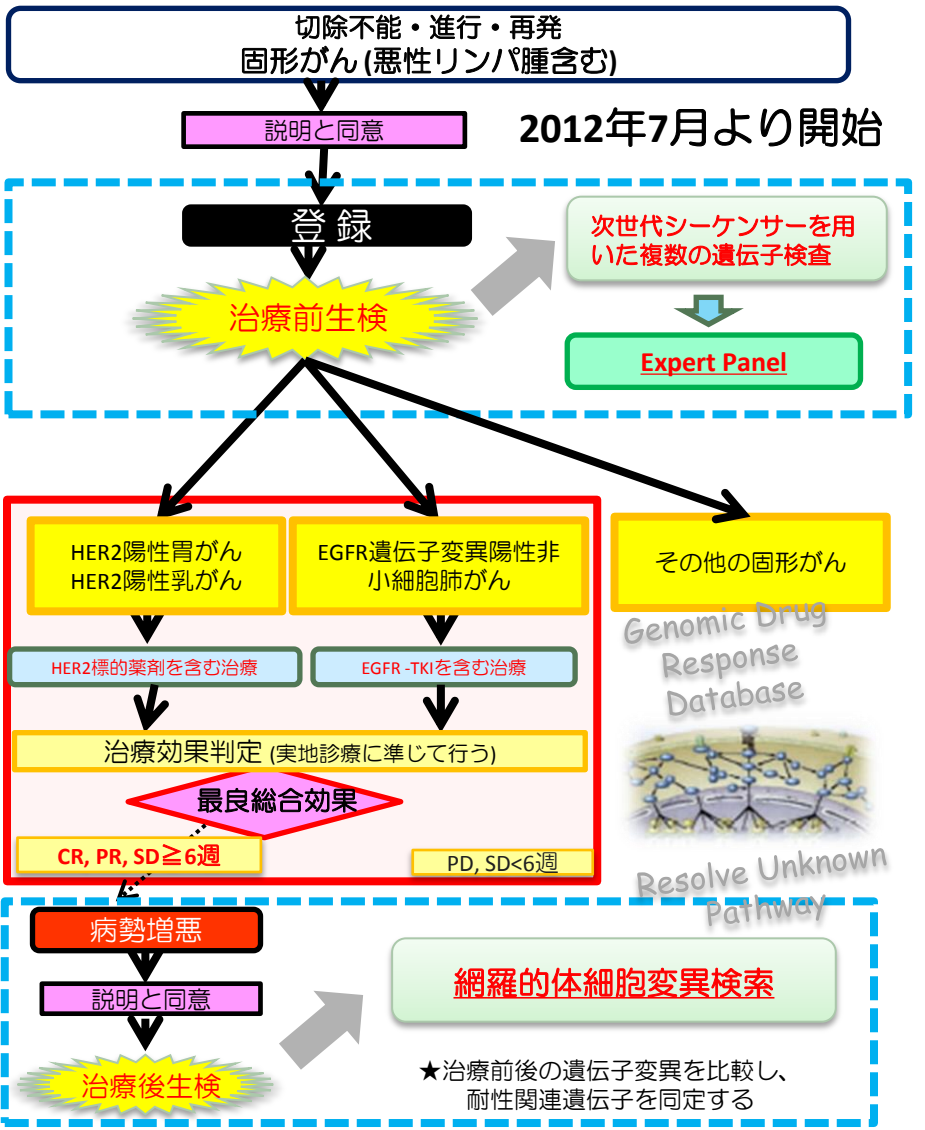
千里の道も一歩から  
個別化医療はABC studyから

個別化医療を実現するために必要な  
がんの遺伝子変異の解析と治療法の  
個別化医療を実現するための  
個別化医療の実現

# ABC試験 -OCPを用いた世界初の臨床試験が開始された-

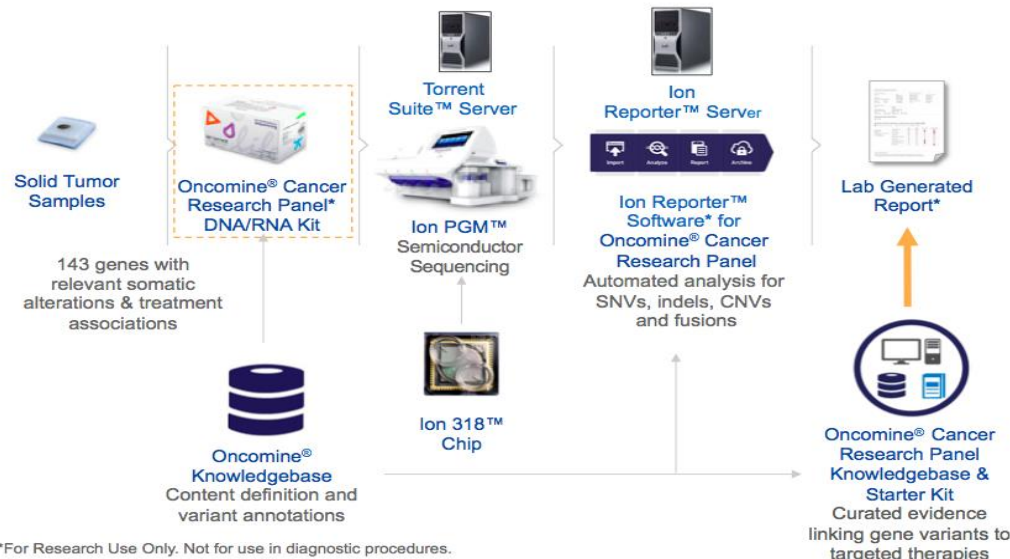
## Analyses of Biopsy samples for Cancer Genomics

Right Patients  
Better Drugs

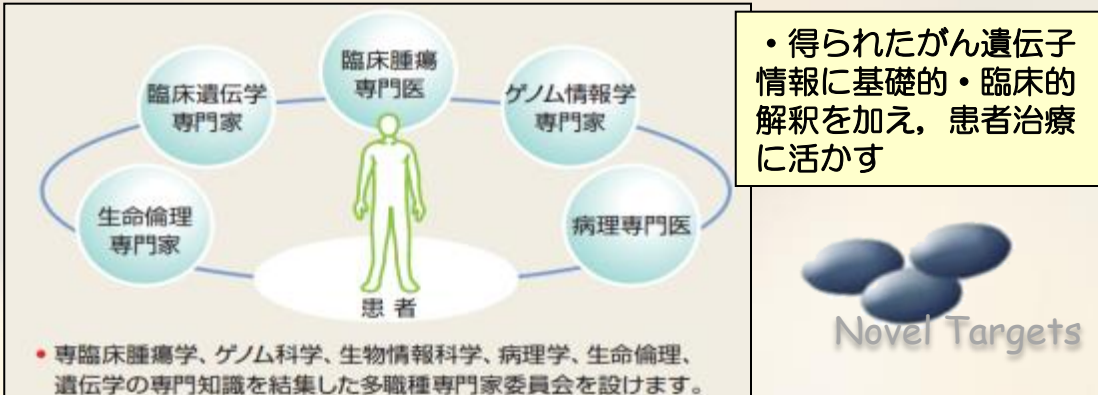


### 次世代シーケンサーを用いた複数の遺伝子検査

#### Oncomine Cancer Panel by CLIA labo



### 多職種専門家で構成されるExpert Panel



# Our Vision between ABC and GI-SCREEN

*Transplantation of the Knowledge from ABC to GI-SCREEN (Best Continuity)*  
to provide a solution to offer best therapy to patients based on scientific evidences

Phase 1



Phase2



Phase3

## ABC Study (Site Study)

- Using a new technology as a pilot study
- Focusing more on **early** phase clinical trials (incl. **POC**)
- Conducted by Certified Central Vendor
- Obtain genetic data from **newly obtained biopsy** not archival samples
- Targeted # pts is **200-300 pts/year**
- Obtain **comprehensive** data after treatment which can be used for resistance
- Can track treatment course and genetic changes in each patient before and after early phase clinical trials

## Nationwide GI-SCREEN

- Using Cancer Panel
- Focusing more on **late** phase clinical trials
- Conducted by Certified Central Vendor
- Obtain genetic data from newly obtained biopsy or archival samples
- Targeted # pts is **1000 pts/year**
- Obtain **targeted** genetic changes for the enrollment to clinical trial
- Accumulate **mega data for epidemiology** analysis in Japanese cancer patients (incl. outcome)
- Stocked samples will be used for **CDx** development
- Need the IP management

Need to get more funding from Government, Pharma Companies and etc.

Key Words: 'Regulation, Compliance, and Transparency to Public'

# GI-SCREEN

## 現状と今後の展開

- 消化器癌スクリーニングのプラットフォーム形成
- 効率的なmCRC患者プロファイリング
  - ▶ 保険償還前のKRAS/NRASの検討
  - ▶ 稀少変異例(BRAF)の臨床試験へのアクセス促進
- 他癌腫への拡大と次世代シーケンサー(NGS)を採用
  - ▶ NGS: OCPの採用 (NCI-MATCH試験との統合解析を予定) (2015年1Qより)
  - ▶ 消化管癌 (食道・胃・大腸など) 全体に拡大 (2015年2Qより)
  - ▶ 治験参加可能な全身状態の患者に限定: 適格基準厳格化
  - ▶ 医師主導治験・企業開発治験の促進
  - ▶ コンパニオン診断薬開発のサポート

産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業

**SCRUM-Japanの設立と**

**multiplex診断薬を用いた遺伝子スクリーニング計画**

***Cancer Genome Screening Project  
for Individualized Medicine in Japan***

国立がん研究センター東病院

呼吸器内科 後藤 功一

消化管内科 吉野 孝之

# The Missions of SCRUM-Japan

- 有効な治療薬をがん患者さんへ届けること
  - 希少がんの遺伝子スクリーニング
  - 遺伝子解析の結果に基づいた治療開発
  - 診断薬の開発のサポート
  
- 医薬品・診断薬開発のための基盤となること
  - 最適なMultiplex診断薬の性能評価と開発のサポート

# SCRUM-Japan

## OCP遺伝子情報と一緒に提供する臨床情報

- 患者識別番号
- 医療機関名
- 性別
- 登録時年齢
- がん腫
- 組織型
- 臨床病期
- 提出試料の種類など

SCRUM-Japanで得られた貴重な遺伝子情報に基づいて

- がんの病態解明
- 新規治療標的の同定
- 新規治療開発

# 大腸癌は2015年2月開始



進行再発大腸癌における **KRAS minor, BRAF, NRAS, PIK3CA** などのがん関連遺伝子異常のプロファイリングの  
多施設共同研究

**SCRUM-Japan GI-screen 2013-01-CRC**

## 研究計画書

研究代表者  
吉野 孝之  
国立がん研究センター東病院 消化管内科  
連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1.  
TEL：04-7133-1111.  
FAX：04-7134-6928.  
E-mail：tyoshino@east.ncc.go.jp.

研究事務局  
設楽 紘平  
国立がん研究センター東病院 先端医療科・消化管内科  
連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1.  
TEL：04-7133-1111.  
FAX：04-7134-6928.  
E-mail：kshitara@east.ncc.go.jp.

研究計画書第3.0案作成	平成26年12月05日
研究計画書第2.0案作成	平成26年6月16日
研究計画書第1.2案作成	平成25年11月26日
研究計画書第1.1案作成	平成25年11月05日
研究計画書第1案作成	平成25年10月18日

# 食道・胃癌は2015年4月開始



大腸癌以外の消化管癌におけるがん関連遺伝子異常のプロ  
ファイリングの多施設共同研究

**SCRUM-Japan GI-screen 2015-01-Non CRC**

## 研究計画書

研究代表者  
吉野 孝之  
国立がん研究センター東病院 消化管内科  
連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1.  
TEL：04-7133-1111.  
FAX：04-7134-6928.  
E-mail：tyoshino@east.ncc.go.jp.

研究事務局  
設楽 紘平  
国立がん研究センター東病院 先端医療科・消化管内科  
連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1.  
TEL：04-7133-1111.  
FAX：04-7134-6906.  
E-mail：kshitara@east.ncc.go.jp.

研究計画書第1案作成 平成27年2月3日



# SCRUM-Japan 実施計画の概要

実施予定期間 : 2015年2月1日～2017年3月31日（以降、更新あり）  
 目標症例数 : 期間中 4,500例（2,000例/年）  
 対象症例 : 肺がん・消化器がん、各1,000例/年  
 企業の参加予定数 : XX社  
 医療機関の参加予定数 : 約200施設  
 解析手法 : Oncomine Cancer Research Panel（OCP）

年度	2014		2015				2016				
	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
四半期											
プロトコル作成											
キックオフミーティング											
症例登録											

**2015年2月より2017年3月までに4500例（肺＋消化器）を登録予定**

# 臨床情報・ゲノム情報のデータベース

臨床ゲノム情報統合システム（仮）

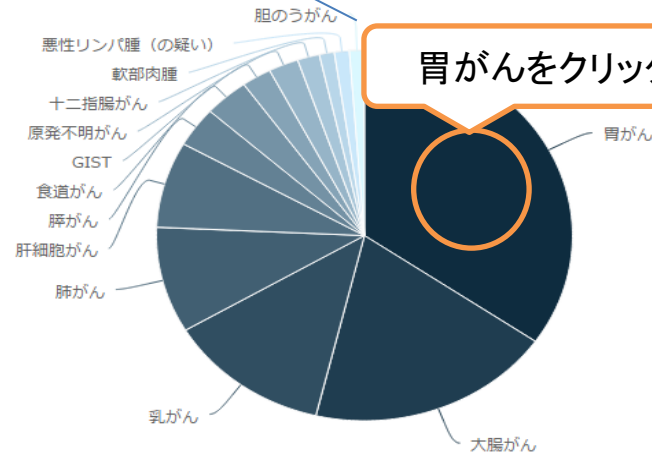
がん種別ごとの患者割合をパイチャート化

変異遺伝子を患者数順にグラフ化

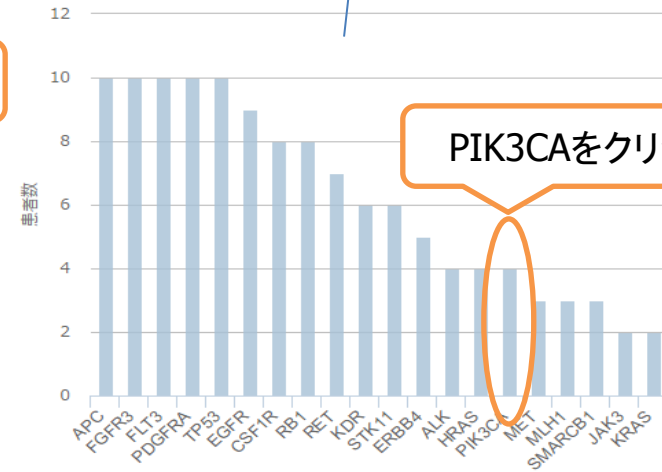
土原 一哉  
国立がんセンター東病院

- Dashboard
- Studies 1
- Patients 201
- Genes

癌種別登録患者数



Mutated Genes



連携施設

施設	スタディ名	症例数
国立がん研究センター東病院	ABC study	42
A	ABC study	55
B	ABC study	34
C	ABC study	34
D	ABC study	36



連携拠点ごとの患者数をマップ上にプロット

# 臨床情報・ゲノム情報のデータベース

臨床ゲノム情報統合システム (仮)

土原 一哉

土原 一哉  
国立がんセンター東病院

Dashboard

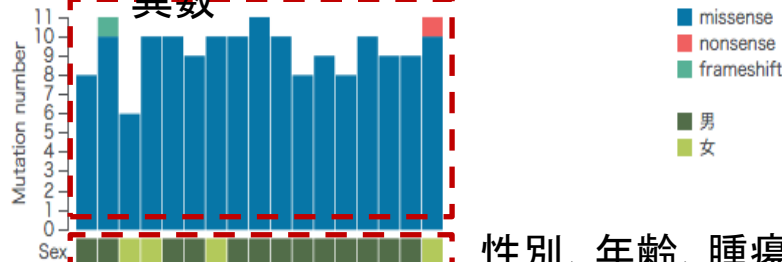
Studies 1

Patients 17

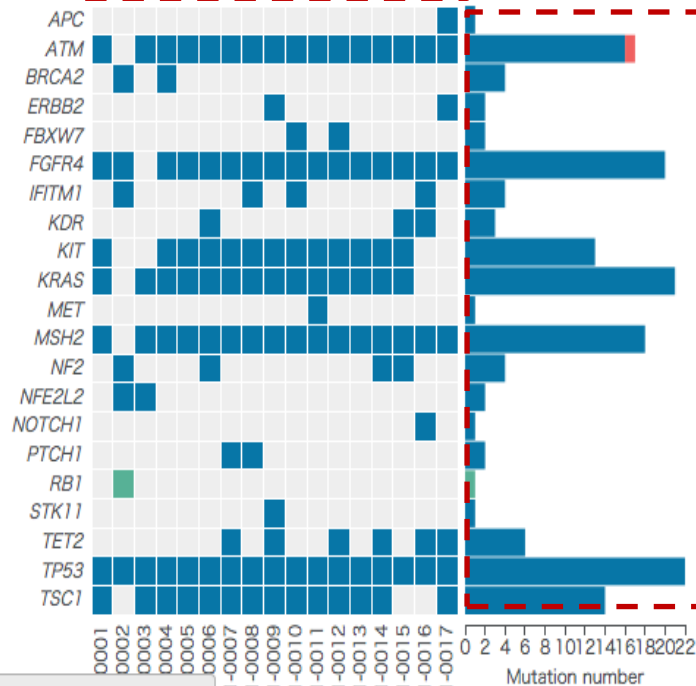
Genes

スクロール

変異種別集計  
患者ごとのFunctional Class別変異数



性別、年齢、腫瘍細胞率などの層別化情報



遺伝子ごとのFunctional Class別変異数集計

Functional Class別変異数の集計

## SCRUM-Japanに期待される成果

- 国家プロジェクトとして、大規模な遺伝子スクリーニングを実施し、日本における治療開発を推進する。
- 我が国ならではの良質なサンプルに基づいた、効率の良い遺伝子スクリーニング
- 国際標準パネルを用いることで、NCI-MATCHとの統合解析、民族間差の検証
- アジア各国との統合解析も今後検討
- がんの病態解明、新規治療標的の同定
- Multiplex診断薬の臨床応用の推進

**がん患者さんに有効な治療薬を届ける！**