

# 臨床現場の立場からみる ゲノム検査

国立がん研究センター東病院  
総合内科/腫瘍内科/先端医療科  
内藤 陽一

臨床現場の立場からみるゲノム検査

**現在の状況**

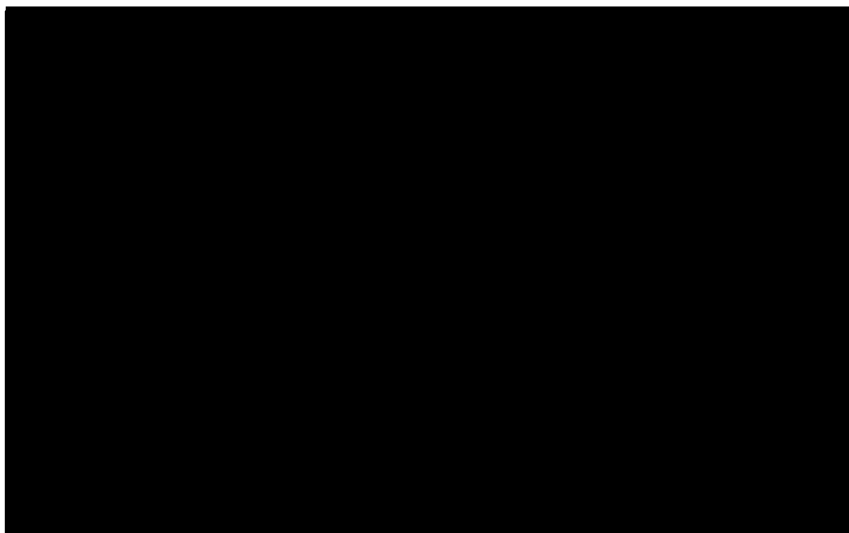
# 日本におけるがんゲノム医療の動向

時期	内容
2015年 2月	第1回 ゲノム医療実現推進協議会
2015年11月	第1回 ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース
2016年10月	ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について（意見とりまとめ）
2017年 3月	第1回 がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会
2017年 6月	がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書
2017年10月	次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス 第1.0版 (日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同)
2017年12月	がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について
2018年12月	OncoGuide™NCCオンコパネルシステム、FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイル 製造販売承認
<b>2019年6月</b>	<b>OncoGuide™NCCオンコパネルシステム、FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイル 保険収載</b>
2019年10月	成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン 第2版 (日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会)
2020年5月	次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス 第2.1版 (日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同)
2021年3月	FoundationOne®LiquidCDxがんゲノムプロファイル 製造販売承認

ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース：ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について（意見とりまとめ）  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000140440.pdf>  
 国立研究開発法人国立がん研究センターHP：<https://www.ncc.go.jp/jp/index.html>、  
 厚生労働省HP：[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/gan/gan\\_byoin.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin.html)  
 金原出版：成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン、日本臨床腫瘍学会HP：<http://www.jsmo.or.jp/>  
[https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/f1l/cdx/pi/doc/f1l\\_pi.pdf](https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/f1l/cdx/pi/doc/f1l_pi.pdf)

# 国内外におけるがんゲノム医療の位置づけ

## Precision Medicine Initiative



“Doctors have always recognized that every patient is unique, and doctors have always tried to tailor their treatments as best they can to individuals. You can match a blood transfusion to a blood type — that was an important discovery. What if matching a cancer cure to our genetic code was just as easy, just as standard? What if figuring out the right dose of medicine was as simple as taking our temperature?”

**ex-President Obama, January 30, 2015**

<https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>

## 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス 第1.0版 (2017年10月11日)

本ガイドンスは、遺伝子パネル検査により、有効な治療法が見出せない病態の固形がんを中心とした種々のがんに対して、新しい治療の可能性、確定診断、予後予測等の情報を提供し、最適な薬物療法等の治療方針を決定することを第1の目的として、現時点の臨床的位置づけを記したものである。



## 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス 第2.1版 (2021年5月8日) 改定

CQ6 がんゲノムプロファイリング検査はいつ行うべきか  
推奨：治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する。

エビデンスレベル：低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1、R: 8、ECO: 12、NR: 2、A: 4]

Sunami K, et al. Cancer Sci. 2018 Sep;109(9):2980-2985.  
Naito Y, et al. Int J Clin Oncol. 2021 Feb;26(2):233-283.



# 各学会の対応の例



## FQ21.乳癌診療において次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査をどのように考えるか？

### ステートメント

- ・ 転移乳癌に対して、遺伝子パネル検査を行う適切な時期や予後改善効果は、現時点では明らかではないが、薬剤開発や臨床試験に深く組み込まれており、その有用性が明らかとなることが期待されている。
- ・ 遺伝子パネル検査前の留意事項としての「標準治療」は一般的にはガイドラインの各項目で「強く推奨」されている治療と位置付ける。ただし、個々の患者の状況に応じて、すべてを行わずとも遺伝子パネル検査の対象となりうる。
- ・ 遺伝子パネル検査を行うタイミングとしては、腫瘍組織提出後、解析結果の返却までの期間が6-8週であることを考慮すると、標準治療中、かつその終了が見込まれた時点で実施することが望ましい。
- ・ 現状（標準治療終了後が保険適用の条件）では、検査後の試験的治療への参加可能性（全身状態、転移臓器など）が検査の適用判断にも影響する。
- ・ 試験的治療を実施する施設へのアクセスなども、遺伝子パネル検査の適用判断に考慮すべき要因であるが、遠方というだけで検査適用を否定すべきでない。現状では試験的治療自体の数が少ないこと、試験的治療実施施設の数が少ないことが問題となっている。
- ・ 今後、リキッドバイオプシーによる複数回の遺伝子パネル検査を前提とした治療開発が進むことが想定される。



## 前立腺癌における PARP 阻害剤のコンパニオン診断を実施する際の考え方（見解書）

…（前略）

以上から、BRCA 遺伝子変異陽性症例へのオラパリブの適応の可否を早い段階で判断するため、CRPC の段階からコンパニオン診断を検討し、少なくとも mCRPC となった時点では、積極的に BRCA 遺伝子検査を実施すべきである。また、「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」（F1CDx）による検査を実施した場合、通常、1剤目の新規ホルモン剤が終了した後の治療としては、ドセタキセル等の化学療法への適応となることも多いと考えられるため、可及的速やかに主治医と遺伝子診療科やエキスパートパネルで結果を議論し、治療計画を検討することが望ましい。F1CDx を使用後、がんゲノムプロファイリング検査の「結果説明時」を算定する場合、現状では標準治療後の条件（詳細は「V. コンパニオン診断の保険算定に関する留意点」の項を参照）であり、少なくとも1剤の新規ホルモン剤を使用することを mCRPC の標準治療とする。



# がんゲノム医療の実際

## がんゲノム情報管理センター (C-CAT)

### がん遺伝子パネル検査データの登録数

がん遺伝子パネル検査の保険収載後、  
検査数は増加傾向です

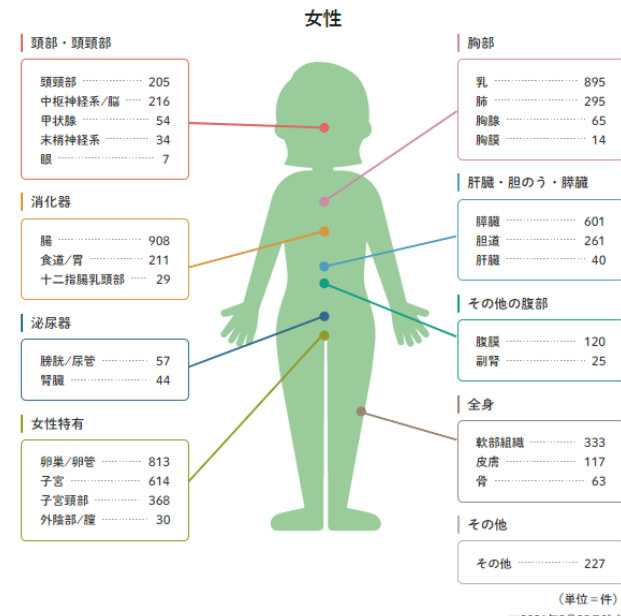
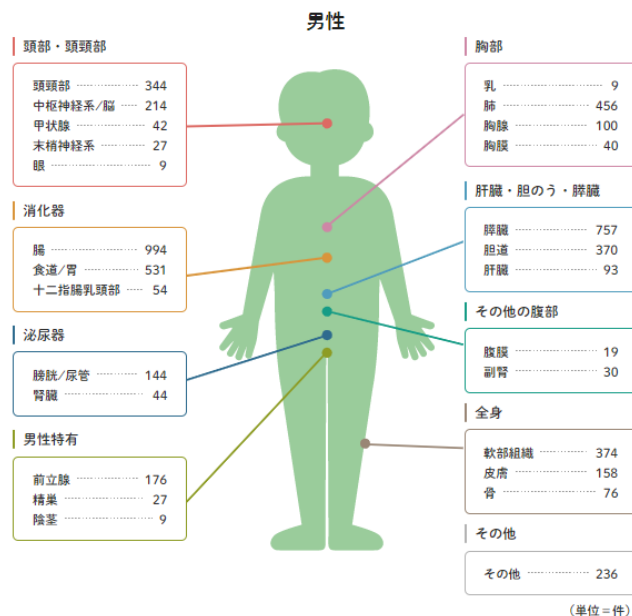
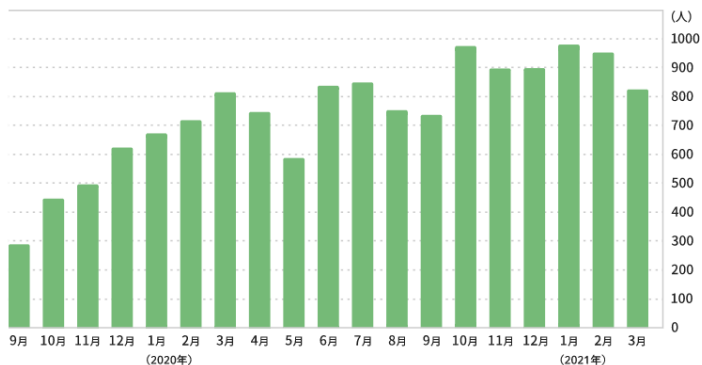
#### C-CAT登録 登録数累計



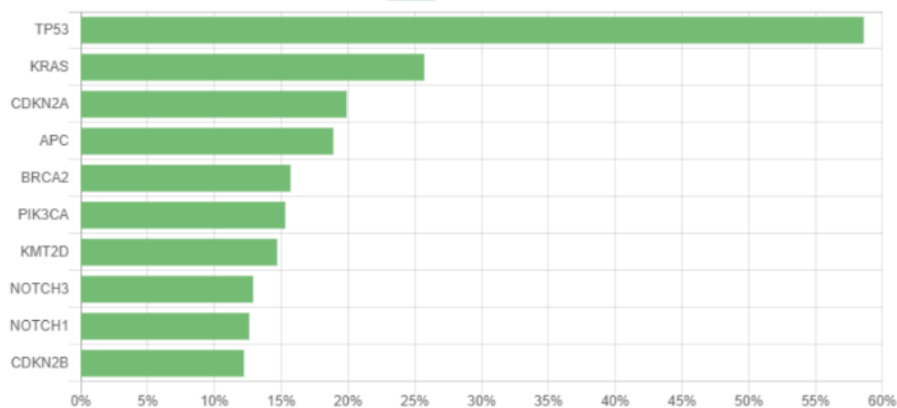
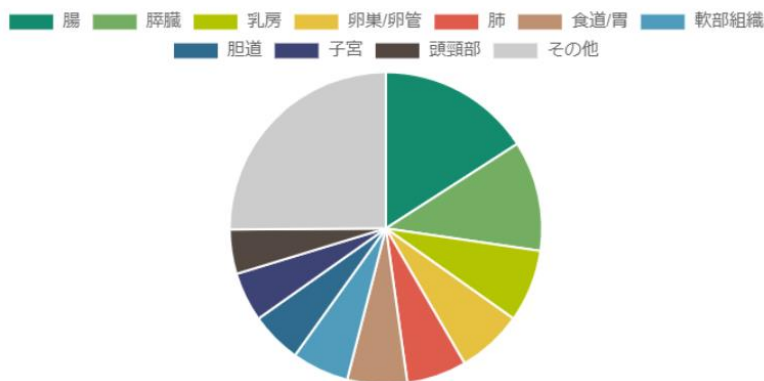
保険診療開始の2019年6月1日から  
2021年3月末まで

14,345  
人

#### C-CAT登録 月間登録数



#### 部位別がん種割合(全体)



# 治療到達性

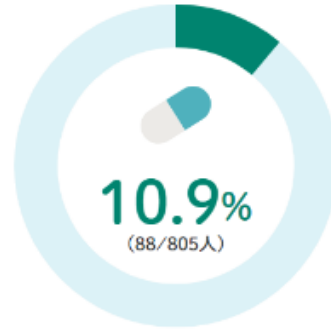
## C-CAT ホームページ より

がん遺伝子パネル検査を受けて  
新しい治療が見つかった患者さんの数

88人

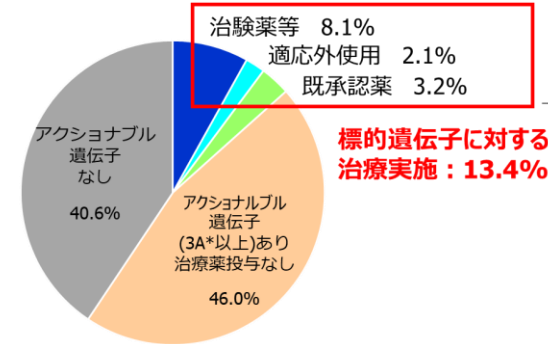


がん遺伝子パネル検査を受けて  
治療にむすびつく割合



※2019年6月1日～2019年10月31日の実績（厚生労働省の調査による）

## TOP-GEAR Project より

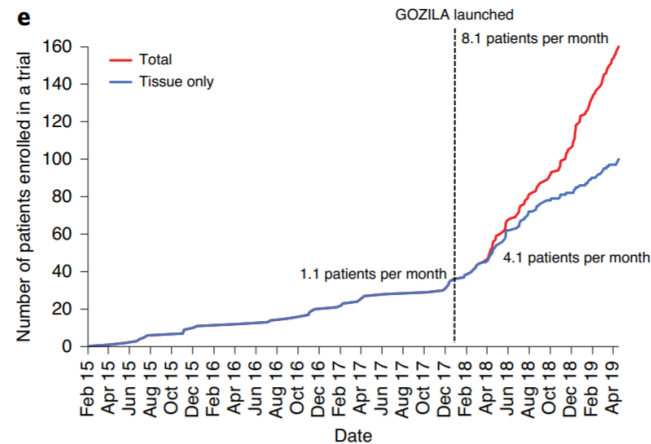
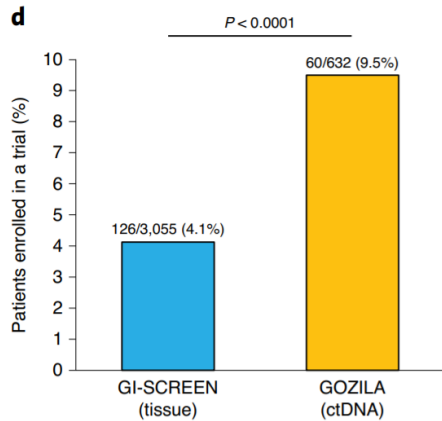


\*エビデンスレベル3A：  
科学的知見に基づく症例報告等により抗がん薬の臨床的有用性  
との関連が報告されているバイオマーカー（遺伝子異常）

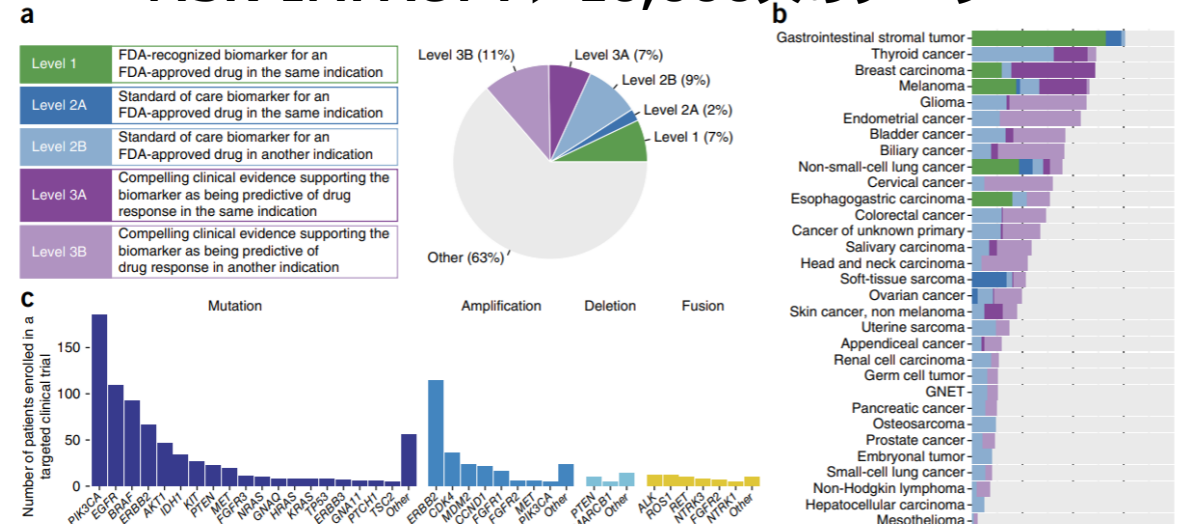
評価項目	全体
ゲノムプロファイリングが実施された症例	187例 (100%)
アクションナブル遺伝子 (3A以上) が検出された症例	109例 (58.2%)
実際に治療薬が選択された症例	25例 (13.4%)

No.	Cancer type	Actionable mutation	Drug	Drug type
1	Ovarian cancer	KRAS mutation	pan-RAF inhibitor	Investigational drug
2	Colorectal cancer	KRAS mutation	pan-RAF inhibitor	Investigational drug
3	Colorectal cancer	BRAF mutation	pan-RAF inhibitor	Investigational drug
4	Pancreas cancer	KRAS mutation	Pan-RAF inhibitor	Investigational drug
5	Pancreas cancer	KRAS mutation	ERK inhibitor	Investigational drug
6	Esophageal cancer	FGFR2 amplification	FGFR2 inhibitor	Investigational drug
7	Angiosarcoma	MDM2 amplification	HDM2 inhibitor	Investigational drug
8	Liposarcoma	MDM2 amplification	HDM2 inhibitor	Investigational drug
9	Lung cancer	tumor mutation burden high	Immunosuppressant	Investigational drug
10	Lung cancer	tumor mutation burden high	Immunosuppressant	Investigational drug
11	Lung cancer	CCDC6-RET fusion	Alectinib	Investigational drug
12	Breast cancer	HER2 amplification	HER2 ADC	Investigational drug
13	Extrahepatic bile duct cancer	HER2 amplification	HER2 ADC	Investigational drug
14	Primary unknown	PIK3CA mutation	TORC1/2 inhibitor	Investigational drug
15	Apocrine sweat gland cancer	FGFR2-CLIP1 fusion	FGFR inhibitor	Investigational drug
16	Inflammatory myofibro-blastic tumor	CTCL-ALK fusion	Alectinib	Off-label use
17	Mastocytoma	KIT mutation	Imatinib	Off-label use
18	Lung cancer	CCDC6-RET fusion	Lenvatinib	Off-label use
19	Histocytic sarcoma	MAP2K1 mutation	Trametinib	Off-label use
20	Lung cancer	EML4-ALK fusion	Alectinib	Approved drug
21	Lung cancer	EGFR mutation (rare variant)	Afatinib	Approved drug
22	Lung cancer	EGFR mutation (rare variant)	Afatinib	Approved drug
23	Lung cancer	EGFR mutation (rare variant)	Gefitinib	Approved drug
24	Lung cancer	CD74-ROS1 fusion	Crizotinib	Approved drug
25	Malignant melanoma	tumor mutation burden high	Nivolumab	Approved drug

## SCRUM-Japan GI-SCREEN と GOZILA試験 より



## MSK-IMPACT : > 10,000人のデータ





# がんゲノム医療中核拠点病院のデータ

(厚生労働科学研究費 吉野小班)

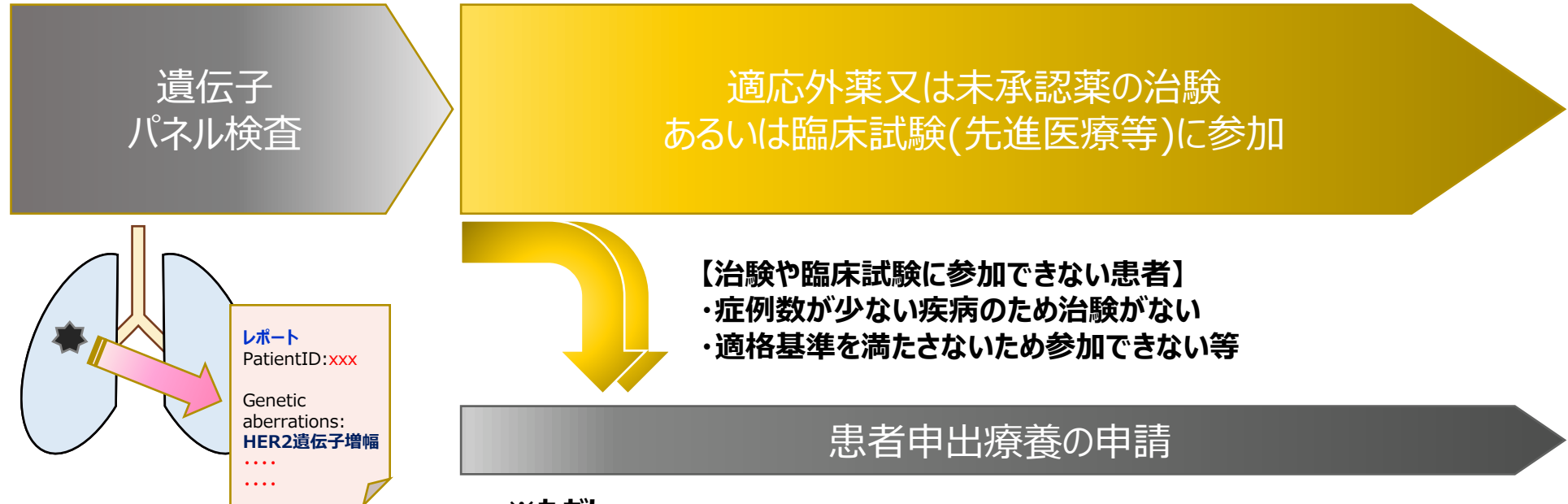
2019年6月～2020年1月

がんゲノム医療中核拠点病院	がんゲノムプロファイリング 検査実施患者数	ゲノム異常に基づく治療患者数	遺伝カウンセリング外来受診数
A	75	3	3
B	60	2	0
C	5	0	0
D	41	0	1
E	160	16	5
F	172	4	2
G	13	1	2
H	13	0	0
I	98	0	0
J	24	0	2
K	86	2	3
<b>合計</b>	<b>747</b>	<b>28 (3.7%)</b>	<b>18 (2.4%)</b>

No.	Tumor type	Actionable gene aberration	Drug	Drug type
1	Small intestine cancer	ALK fusion	ALK inhibitor	Investigational drug
2	Colon cancer	APC mutation	Wnt/beta-catenin inhibitor	Investigational drug
3	Cervical cancer	ATM mutation	ATR inhibitor	Investigational drug
4	Urothelial cancer	ERBB2 amplification	Anti-HER2 antibody	Investigational drug
5	Cholangiocarcinoma	ERBB2 amplification	Anti-HER2 antibody	Investigational drug
6	Uterin cancer	ERBB2 amplification	Anti-HER2 antibody	Investigational drug
7	Intrahepatic cholangiocarcinoma	ERBB2 amplification	HER2 ADC	Investigational drug
8	Non-small cell lung cancer	ERBB2 mutation (exon20ins)	HER2 ADC	Investigational drug
9	Oropharyngeal cancer	FGF3,FGF4,FGF12 amplification	FGFR inhibitor	Investigational drug
10	Nasal small cell carcinoma	FGF6, FGF23 amplification	FGFR inhibitor	Investigational drug
11	Parotid cancer	FGFR1 fusion	FGFR inhibitor	Investigational drug
12	Colon cancer	FGFR1 mutation	FGFR inhibitor	Investigational drug
13	Pancreas cancer	KRAS mutation	KRAS inhibitor	Investigational drug
14	Rectal cancer	NRTK1 fusion	TRK inhibitor	Investigational drug
15	Non-small cell lung cancer	RET fusion	RET inhibitor	Investigational drug
16	N/A	N/A	N/A	Investigational drug
17	Thyroid cancer	BRAF mutation (V600E)	BRAF inhibitor+MEK inhibitor	Off-label use
18	Colon cancer	ERBB2 amplification	Anti-HER2 antibody	Off-label use
19	Malignant Melanoma	RAF1 fusion	MEK inhibitor	Off-label use
20	Non-small cell lung cancer	EGFR mutation (exon20ins)	EGFR inhibitor	Approved drug
21	Non-small cell lung cancer	EGFR mutation (S768I)	EGFR inhibitor	Approved drug
22	Cholangiocarcinoma	MSI-High	Immunocheckpoint inhibitor	Approved drug
23	Esophageal cancer	NRTK1 fusion	TRK inhibitor	Approved drug
24	Breast cancer	PIK3CA mutation	mTOR inhibitor	Approved drug
25	Breast cancer	PIK3CA mutation	mTOR inhibitor	Approved drug
26	Appendiceal cancer	RAS wild type	Anti-EGFR antibody	Approved drug
27	Non-small cell lung cancer	TMB-High	Immunocheckpoint inhibitor	Approved drug
28	Carcinoma of unknwn primary	ALK fusion	ALK inhibitor	N/A

No.	Tumor type	Gene	Variant	Types of CGP tests
1	Peritoneal cancer	BRCA1	p.L63*	Tumor-normal paired analysis (NOP)
2	Gastric cancer	BRCA2	p.R2318*	Tumor-normal paired analysis (NOP)
3	N/A	TP53	N/A	Tumor-normal paired analysis (NOP)
4	Pancreas cancer	BRCA1	N/A	Tumor-only analysis (F1CDx)
5	Carcinoma of unknown primary	BRCA1	Loss exon7	Tumor-only analysis (F1CDx)
6	Thymic cancer	BRCA1	p. F1036fs*1	Tumor-only analysis (F1CDx)
7	Colon cancer	BRCA2	p.S1882*	Tumor-only analysis (F1CDx)
8	Nasopharyngeal carcinoma	MLH1	N/A	Tumor-only analysis (F1CDx)
9	Adenoid cystic carcinoma	MUTYH	c.892-2A>G	Tumor-only analysis (F1CDx)
10	Angiosarcoma	TSC2	p.L626fs*31	Tumor-only analysis (F1CDx)
11	Pancreas cancer	ATM	N/A	Tumor-only analysis (F1CDx)
12	Gastrointestinal Stromal Tumor	RAD51D	p.K91fs*13	Tumor-only analysis (F1CDx)
13	Glioma	TP53	p.Y163C	Tumor-only analysis (F1CDx)
14	Breast cancer	TP53	p.E286K	Tumor-only analysis (F1CDx)
15	Rectal cancer	TP53, APC	p.R273H (TP53), p.S280* (APC)	Tumor-only analysis (F1CDx)
16	N/A	TP53	N/A	Tumor-only analysis (F1CDx)

# 標的遺伝子に対する治療薬へのアクセスの可能性

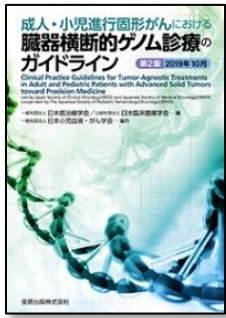


- ※ただし、
- ・新規技術として個別に申請すると、治療開始までに時間を要する
  - ・さらに、個別試験毎のデータが散逸し、将来に活かされない



- 対応方針案
- ・より早く患者に治療を届けるため、予め研究計画書を作成
  - ・複数のがん種・遺伝子異常の患者に対応出来る試験デザインとする





# 臓器横断的ゲノム診療 (“tumor agnostic”)

## NTRK融合遺伝子のがん種別頻度

Foundation Medicine社 217,086例のデータ  
NTRK融合遺伝子が幅広いがん種にわたって認められる

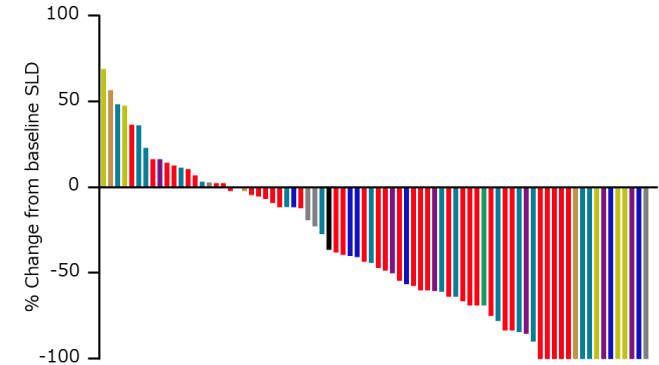
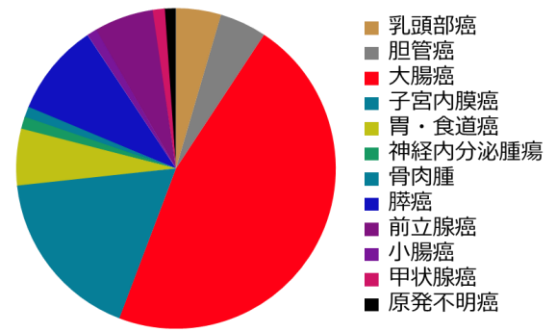
Group ontology	No. samples	No. NTRK +ve	% NTRK +ve*
Salivary gland	962	24	2.49%
Thyroid	1595	17	1.07%
Soft tissue sarcoma	4164	44	1.06%
GIST	1009	6	0.59%
Glioma	6395	21	0.33%
Peritoneum	695	2	0.29%
Fallopian tube	1078	3	0.28%
Leiomyosarcoma	1865	5	0.27%
Plasma cell neoplasm	1606	4	0.25%
Bladder	3425	8	0.23%
Breast	19024	44	0.23%
Unknown primary-neuro	1386	3	0.22%
Colorectal (CRC)	24747	52	0.21%
Liver	1064	2	0.19%
Uterus	1080	2	0.19%
Biliary	2182	4	0.18%
Ovary	11590	21	0.18%
Non-small cell lung carcinoma (NSCL)	39746	67	0.17%
Bone sarcoma	616	1	0.16%
Melanoma	5602	9	0.16%
Cholangiocarcinoma	3905	6	0.15%
Prostate	7222	11	0.15%
Unknown primary carcinoma (cup)	10636	15	0.14%
Stomach	3558	5	0.14%
Unspecified	740	1	0.14%
Acute leukaemia	2330	3	0.13%
Pancreas	11989	15	0.13%
Endocrine-neuro	947	1	0.11%
Small intestine	1027	1	0.10%
Head and neck	3145	3	0.10%

## ペムブロリズマブ

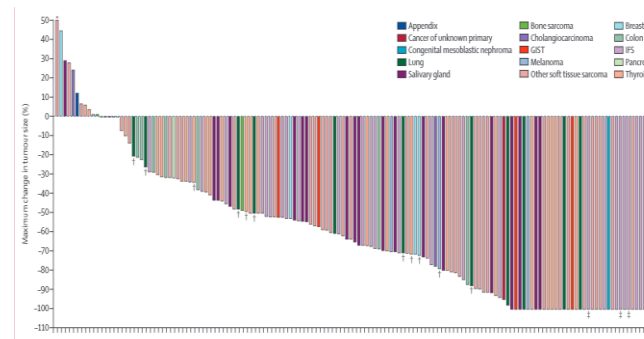
効能・効果（抜粋）：

がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

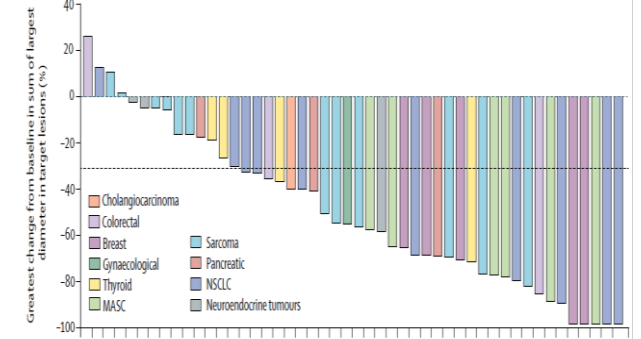
KEYNOTE-016 がん腫別登録症例 (N=86)



## NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 ラロトレクチニブ



## エヌトレクチニブ

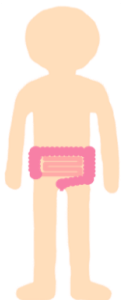


編集：日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会協力：日本小児血液・がん学会  
金原出版：成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン  
Le DT, et al. Science. 2017;357(6349):409-413  
Hong DS, et al. Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):531-540.  
Doebele RC, et al. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-282.

# エキスパートパネルの推奨治療：施設間差

(厚生労働科学研究費 吉野小班)

模擬症例1 大腸がん



**Somatic variants**

*BRAF* V600E  
*ATM* R35\*  
*NF1* Y1521\*  
*TP53* R273H  
*APC* c.1312+1G>A  
*ARAF* R326\*  
*NTRK2* L138P  
**Germline variant**  
*BRCA2* V208G

Analyzed by **NCCOP**

Colon cancer

FOLFOX+Bevacizumab  
 FOLFIRI+Cetuximab  
 Investigational drug  
 Regorafeinib

-  
 -

Mother: Breast cancer (40's)  
 Sister: Breast cancer (50's)  
 Hypertension  
 OncoGuide™ NCC oncopanel

模擬症例2 ホルモン受容体陽性乳がん



**Somatic variants**

*PIK3CA* H1047R  
*ERBB2* S310Y  
*CCND1* amplification

Analyzed by **F1CDx**

Breast cancer (ER+, PgR+, HER2 1+)

Anastrozole  
 Fulvestrant+Palbociclib  
 Paclitaxel+Bevacizumab  
 Eribulin  
 Capecitabine  
 Doxorubicin+Cyclophosphamide  
 FoundationOne® CDx Cancer Genomic Profile

Site	Recommended therapy	Considered therapy
A	Dabrafenib+Trametinib	LXH254, TP0903, olaparib, Talazoparib+Avelumab, BAY1895344, TAK-931
B	Dabrafenib+Trametinib	-
C	Binimetinib + Cetuximab + Encorafenib	-
D	Dabrafenib+Trametinib	-
E	Binimetinib + Cetuximab + Encorafenib, Dabrafenib+Trametinib, Talazoparib + Avelumab, BAY1895344	-
F	Dabrafenib+Trametinib, TP0903, BAY1895344	Trametinib
G	-	Dabrafenib+Trametinib
H	Dabrafenib+Trametinib	-
I	Binimetinib + Cetuximab + Encorafenib, Dabrafenib+Trametinib, TP0903	-
J	Dabrafenib+Trametinib	-
K	Binimetinib + Cetuximab + Encorafenib, Dabrafenib+Trametinib, PARP inhibitor	-
-: not recommended/considered therapies		

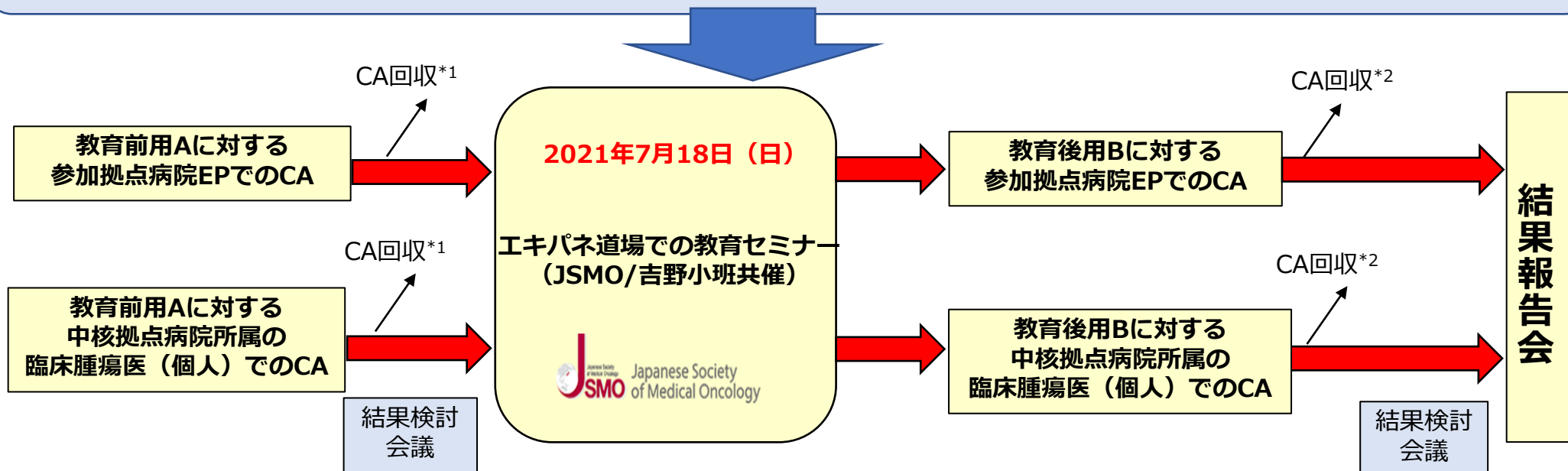
Site	Recommended therapy	Considered therapy
A	-	Everolimus+Exemestane
B	-	-
C	Trastuzumab deruxtecan	-
D	Everolimus+Exemestane, Trastuzumab deruxtecan	-
E	Trastuzumab deruxtecan	-
F	-	Everolimus+Exemestane
G	-	-
H	Alpelisib	Afatinib
I	Alpelisib, Niratinib	-
J	-	Everolimus+Exemestane
K	PI3K inhibitor	-
-: not recommended/considered therapies		

# 厚生労働科学研究費 吉野小班「エキパネプログラム」 がんゲノム医療に携わるエキパネおよび医師の育成プログラム全体像

前提作業

作成済模擬症例50例を生物統計家により2群（25例ずつ）に分ける（教育前用A、教育後用B）

12中核拠点病院のデータに基づきコンセンサスアノテーションとの一致率に影響を与える因子が偏らないように2群に割り当てる



NOTE; 中核拠点病院:がんゲノム医療中核拠点病院, 拠点病院:がんゲノム医療拠点病院, EP: Expert Panel, CA: Clinical Annotation, 結果報告会もJSMO/吉野小班共催予定

- ・官、がん主要学会、全がんゲノム中核拠点病院の連動
- ・エキスパートパネルを全国で行っている本邦からこそ、エビデンスの創出
- ・AIなどの有効性を探索的に検討(AI企業の参入など)

【主催・企画】

日本臨床腫瘍学会/厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）吉野小班 共催

【後援】

日本癌学会, 日本癌治療学会, 北海道大学病院, 東北大学病院, 国立がん研究センター東病院, 国立がん研究センター中央病院, 慶應義塾大学病院, 東京大学医学部附属病院, 静岡県立静岡がんセンター, 名古屋大学医学部附属病院, 京都大学医学部附属病院, 大阪大学医学部附属病院, 岡山大学病院, 九州大学病院

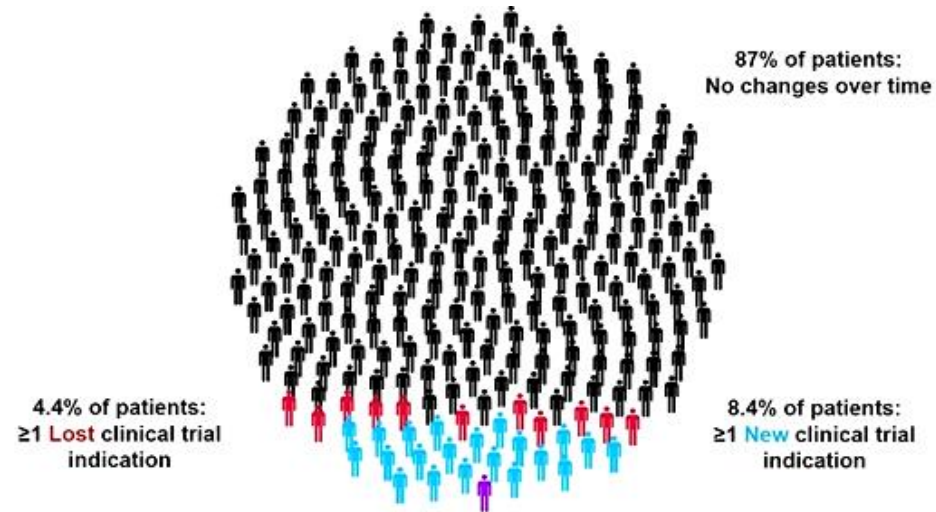
臨床現場の立場からみるゲノム検査

**将来展望**

# 治療後の耐性変化の検出と治療薬

## Genomic evolution of metastatic tumours under therapeutic pressure

J. Van De Haar, et al. Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek hospital

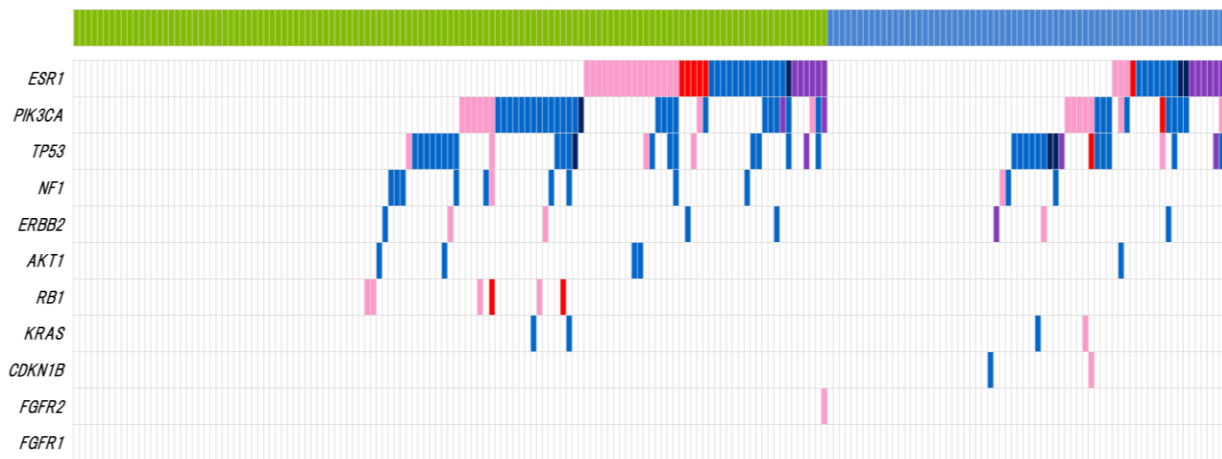


## ホルモン受容体陽性乳がんを対象とした第Ⅲ相試験 PALOMA-3

### ctDNAの治療前後の比較

パルボシクリブ+フルベストラント群(n=127)

プラセボ+フルベストラント群(n=68)



■ Acquired ■ Acquired polyclonal ■ Maintained ■ Maintained polyclonal ■ Mixed  
Annals of Oncology (2020) 31 (suppl\_4): S274-S302. 10.1016/annonc/annonc266  
O'Leary, B. et al.: Cancer Discov 8(11): 1390, 2018.

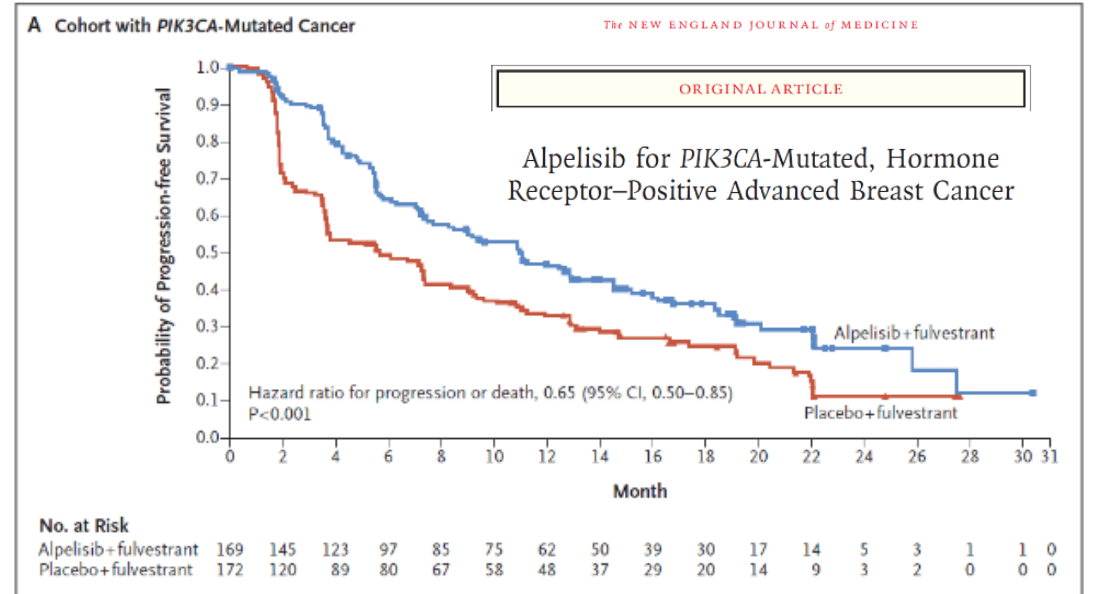
## Select Oral SERDs in Clinical Investigation

- Fulvestrant: only FDA-approved SERD, but poor bioavailability may limit efficacy; oral SERDs may achieve higher exposure and thus have better activity<sup>[1]</sup>

SERD	Study	N	Prior Tx	mESR1	Efficacy	AEs in ≥ 20% of Patients, %
LSZ102 ± ribo or alpelisib <sup>[2,3]</sup>	Phase I/II [NCT02734615]	78	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median no. tx: 4</li> <li>Fulv/CDKi: 57.2%/55.3%</li> </ul>	49%	<ul style="list-style-type: none"> <li>LSZ102 only: ORR, 1.3%; CBR: 9.1%; mPFS: 1.8 mos</li> <li>LSZ102 + ribo: ORR, 15.8%; CBR, 35.5%; mPFS, 6.2 mos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nausea, 60%; diarrhea, 53%; vomiting, 26%</li> </ul>
Rintodestrant (G1T48) <sup>[4]</sup>	Phase I [NCT03455270]	26	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median no. tx: 3</li> <li>Fulv/CDKi/mTORi: 84.6%/76.9%/30.8%</li> </ul>	50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR: 5.3%</li> <li>CBR: 15.8%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fatigue, 42%; diarrhea, 31%; hot flashes, 31%</li> </ul>
SAR439859 <sup>[5]</sup>	Phase I/II [NCT03284957]	16	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median no. tx: 3</li> <li>CDKi/mTORi: 75.0%/43.8%</li> </ul>	68.8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR: 6.3%</li> <li>CBR: 50.0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hot flush, constipation, diarrhea, nausea: 37.5% ea.</li> <li>Decreased appetite: 31.3%</li> <li>Fatigue, UTI, asthenia: 25.0% ea.</li> </ul>
Elacestrant (RAD1901) <sup>[6]</sup>	Phase I [NCT02338349]	50	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median no. ET: 3</li> <li>Fulv/CDKi/mTORi: 50.0%/52.0%/28.0%</li> </ul>	50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR: 19.4%</li> <li>CBR: 42.6%</li> <li>mPFS: 4.5 mos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nausea, 50%; vomiting, 22%</li> </ul>
GDC-9545 <sup>[7]</sup>	Phase I [NCT03916744]	29	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median no. tx: 1</li> <li>Fulv/CDKi: 38%/59%</li> </ul>	52%	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR: 41</li> <li>CBR: 41</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nausea, 21%; arthralgia, 21%; fatigue, 21%</li> </ul>
AZD9833 <sup>[8]</sup>	Phase I [NCT03616587]	60	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median no. CT, 1; ET, 3</li> <li>Fulv/CDKi: 53%/50%</li> </ul>	45%	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR: 16.3%</li> <li>CBR: 42.3%</li> <li>mPFS: 5.5 mos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visual disturbances: 53%</li> <li>Bradycardia/sinus bradycardia: 45%</li> </ul>
GDC-9545 100 mg + palbo <sup>[9]</sup>	Phase Ia/Ib [NCT03332797]	29	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median no. tx: 1</li> <li>Fulv/CDKi: 7%/0%</li> </ul>	29%	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR: 33%</li> <li>CBR: 81%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia, 77%; fatigue, 29%; diarrhea, 33%; bradycardia, 31%</li> <li>Cough, constipation, nausea: 21% ea.</li> </ul>

1. Zhang. Oncotarget. 2017;8:103874. 2. Jhaveri. ESMO Breast Cancer 2020. Abstr LBA1. 3. Jhaveri. SABCS 2018. Abstr PD1-08. 4. Dees. ESMO 2019. Abstract 3587. 5. Campone. SABCS 2019. Abstr PS-11-02. 6. Kaklamani. SABCS 2019. Abstr PD7-07. 7. Jhaveri. SABCS 2019. Abstr PD7-05. 8. Hamilton. ASCO 2020. Abstr 1024. 9. Lim. ASCO 2020. Abstr 1023.

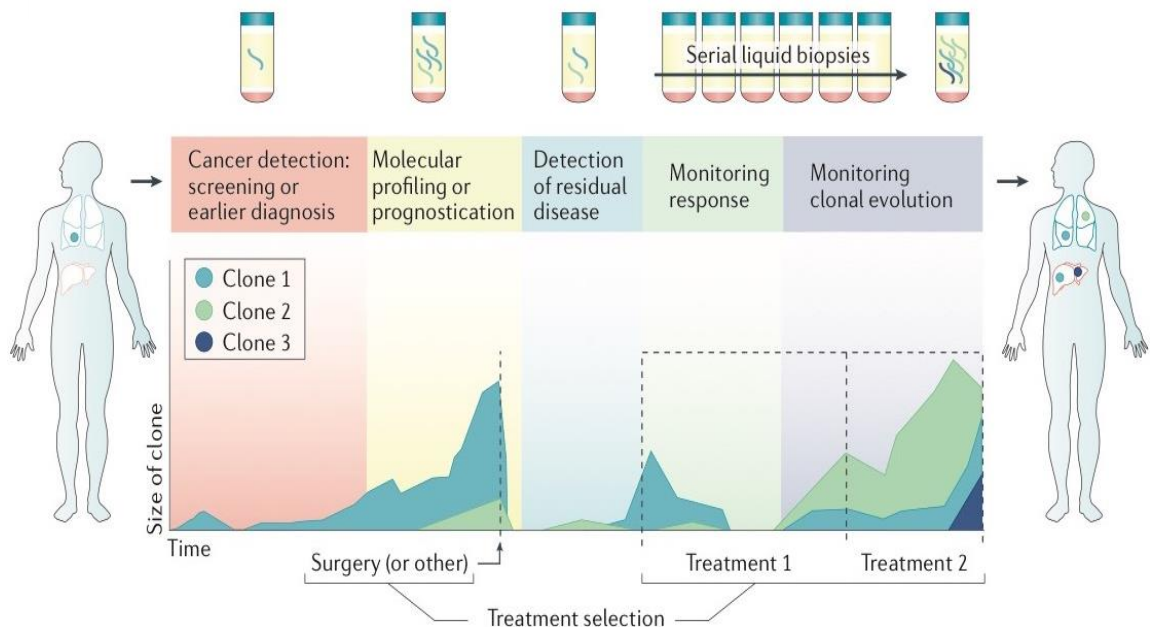
Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)



André F, et al. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940.

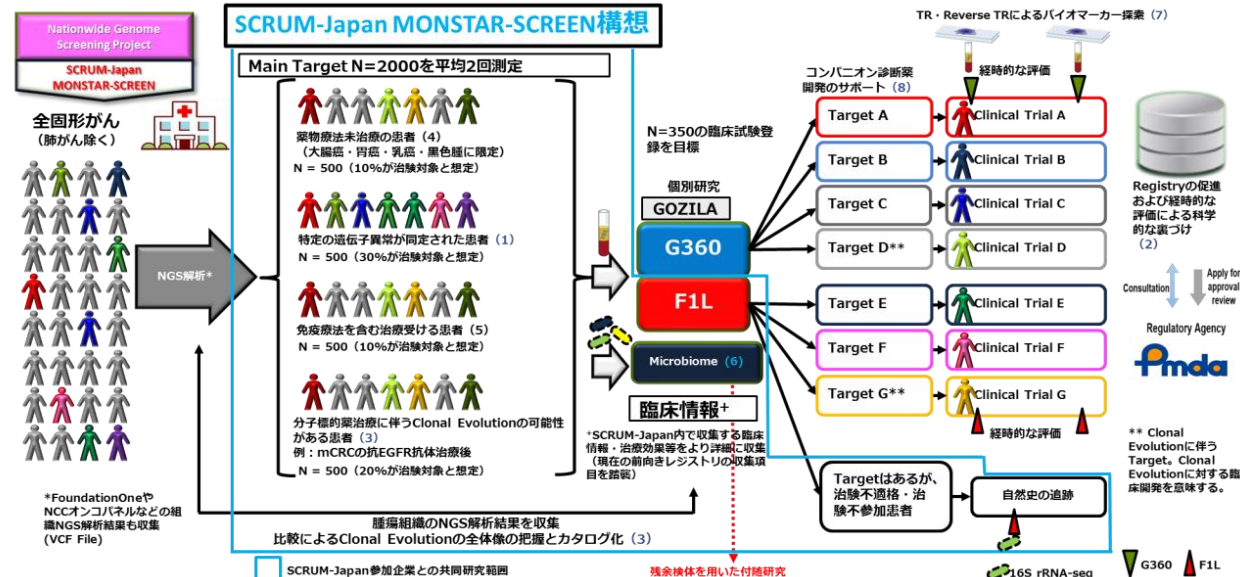
# ctDNAへの期待

## ctDNA analysis during the course of disease management

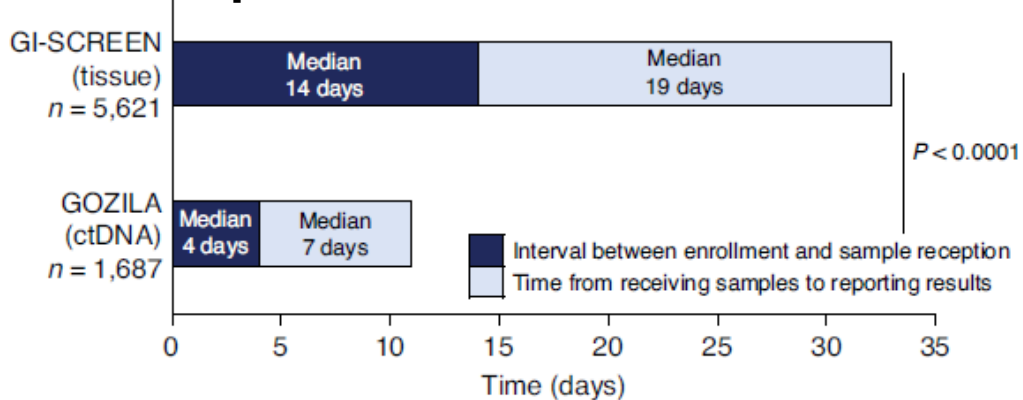


## SCRUM-Japan MONSTAR SCREEN

### Overall Picture

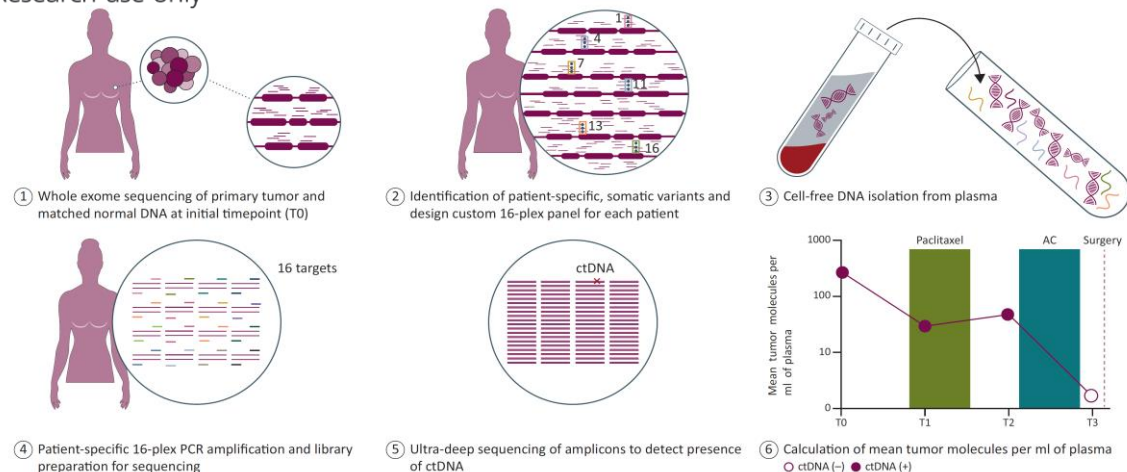


## SCRUM-Japan GI-SCREEN と GOZILA試験 より



Wan JCM, et al. Nat Rev Cancer. 2017 Apr;17(4):223-238.  
Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020 Dec;26(12):1859-1864.

### Signatera™ Research use only



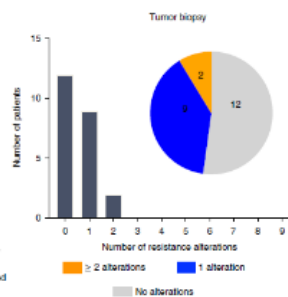
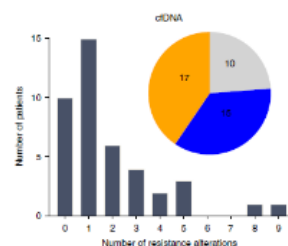
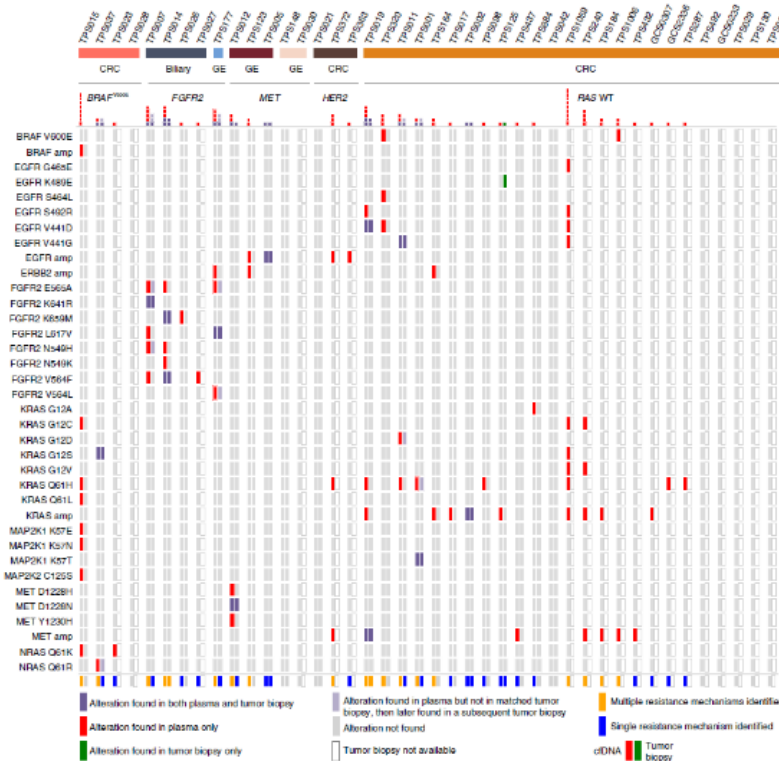
Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):229-239.

By courtesy of Dr. Yoshino and Dr. Nakamura



# ctDNAへの期待

## Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers



- 治療後耐性になった消化器がん42例を対象として、cfDNAと組織生検で耐性遺伝子変化の検出を比較検討した前向きコホート研究では、cfDNAでは42例中32例 (76%) で耐性遺伝子変化が検出された。
- 薬剤耐性後に採取された組織検体とcfDNAでの検討をともに行えた23例では、耐性遺伝子変化は組織検体では11例 (48%)、cfDNAでは20例 (87%) に検出された。

Parikh AR, et al. Nat Med. 2019 Sep;25(9):1415-1421.

## 2021年3月 FoundationOne®LiquidCDxがんゲノムプロファイル 製造販売承認



[https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/f1/liquidcdx/pi/doc/f1\\_liquidcdx\\_pi.pdf](https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/f1/liquidcdx/pi/doc/f1_liquidcdx_pi.pdf)  
<https://chugai-pharm.jp/product/f1/liquidcdx/>

## 政策提言 血中循環腫瘍DNAを用いたがんゲノムプロファイリング検査の 適正使用に関する政策提言

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会  
 3学会合同ゲノム医療推進タスクフォース

表 1：血漿検体及び組織検体を用いた CGP 検査の利点と注意点

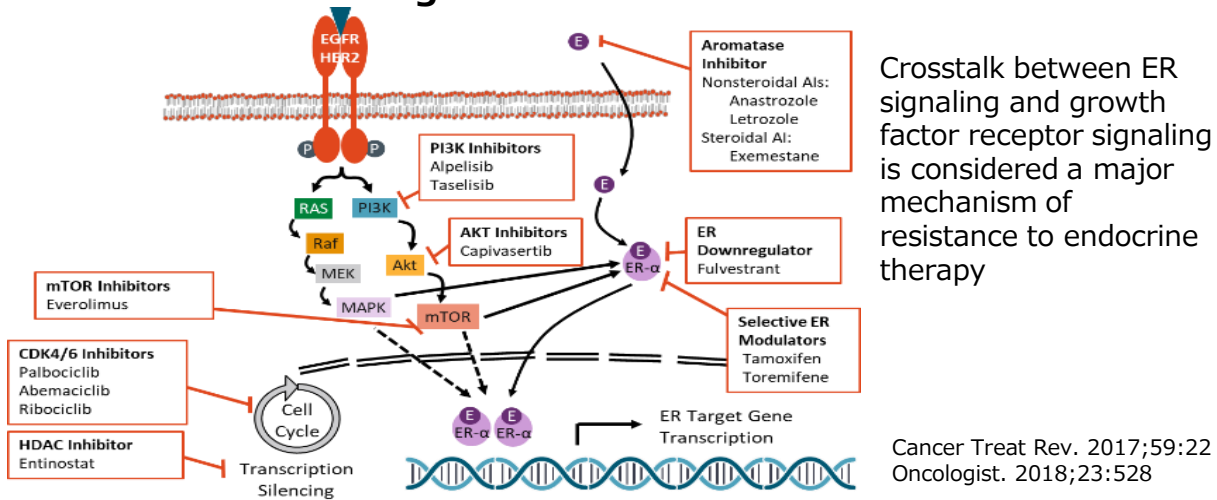
	利点	注意点
血漿 CGP	検体採取が容易であり、採取時点における腫瘍の遺伝子異常の情報を取得可能 結果判明までの時間が短い	腫瘍量が十分でない場合、検出されない可能性がある。 組織検体に比べると偽陰性が高いとされる 加齢に伴い CHIP による偽陽性の頻度が高まる コピー数変化、および、遺伝子融合の評価が困難な場合がある
組織 CGP	腫瘍細胞における遺伝子異常を直接評価可能	検体採取に患者負担、合併症のリスクなどがある 結果判明までに時間を要する 腫瘍細胞割合が低い場合には偽陰性となる 過去の検体は現時点の腫瘍細胞における遺伝子異常を反映していない可能性がある。 検体採取から 3~5 年以上経過している場合には検体が劣化する

### 血漿 CGP 検査の複数回検査における考え方

- 血漿検体の採取は低侵襲であるがゆえに、複数回検査が可能と考えられるが、本邦における保険診療下での、複数回検査の実施については以下のような点に留意する。
- 組織 CGP 検査が解析不成功であった場合
  - 組織 CGP 検査においても、一定の割合で解析不成功となる。この場合、治療に結び付く遺伝子異常の検出率が高いと考えられる対象においては、血漿検体を用いた再検査を実施することが望ましい。同様に、血漿 CGP 検査で解析不成功であった場合で、その後の組織検体採取が可能となった場合には、組織検体を用いた再検査を実施することが望ましい。
- 治療方針決定における実施回数について
  - 本邦において、保険診療下で実施される CGP 検査については、回数の制限が設けられ、組織 CGP 検査は、一回を限度として実施されるものとされている<sup>25</sup>。血漿 CGP 検査は、組織 CGP 検査と同様に、個々の患者におけるがんの遺伝子変化を明らかにし、最適ながん治療の機会を供与することを目的とするものに加えて、検査時の腫瘍全体の状態を反映した検査であることを考慮し、複数回の検査を行う意義は大きい。多くの患者においては 1 回の検査でゲノムプロファイルの取得が可能であると考えられるが、治療経過において、耐性変化や二次的変異の出現が想定される場合には、複数回の検査実施を許容する。
  - 血漿検体を用いた検査は、複数回検査による病勢モニタリングにおける有用性が報告されている<sup>36-42</sup>。しかしながら、現時点では、固形がんにおける血漿 CGP 検査は治療に結び付けることを目的とするため、治療または病勢モニタリングを目的とした使用には合致しないが、有用性を認める上で参考となる報告もあり、今後、さらなるエビデンスの集積によって検討の余地が残される<sup>36-42</sup>。

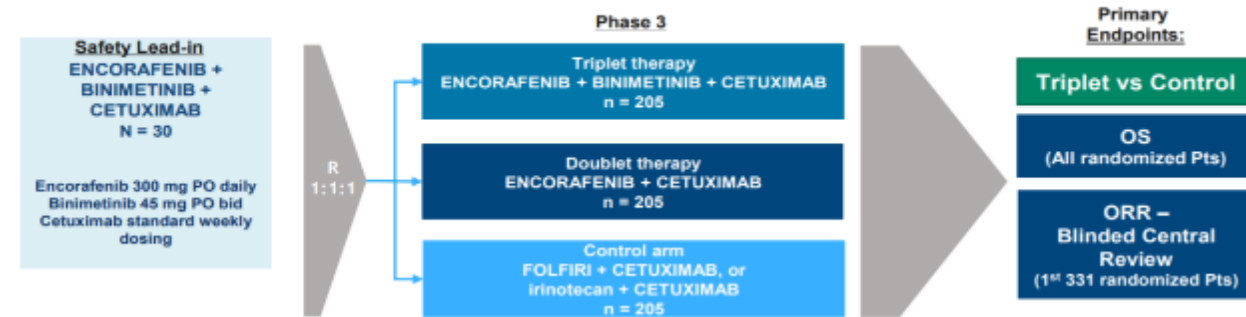
# 単一の遺伝子変化から俯瞰的評価へ

## Signal Crosstalk



## Encorafenib plus Cetuximab With or Without Binimetinib for *BRAF* V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Expanded Results from a Randomized, 3-Arm, Phase 3 Study vs. the Choice of Either Irinotecan or FOLFIRI plus Cetuximab (BEACON CRC)

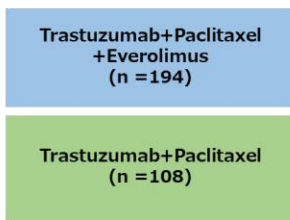
Patients with *BRAF*<sup>V600E</sup> mCRC with disease progression after 1 or 2 prior regimens; ECOG PS of 0 or 1; and no prior treatment with any RAF inhibitor, MEK inhibitor, or EGFR inhibitor



## 乳がん：抗HER2薬+mTOR阻害薬

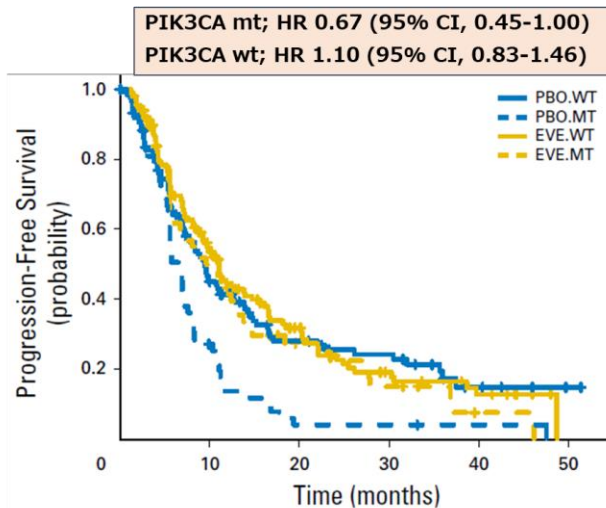
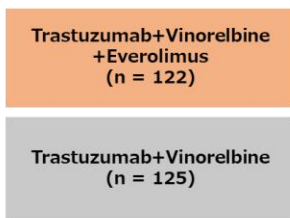
### BOLERO-1

Women with HER2+ advanced breast cancer, no prior treatment for advanced disease (n=302; biomarker)

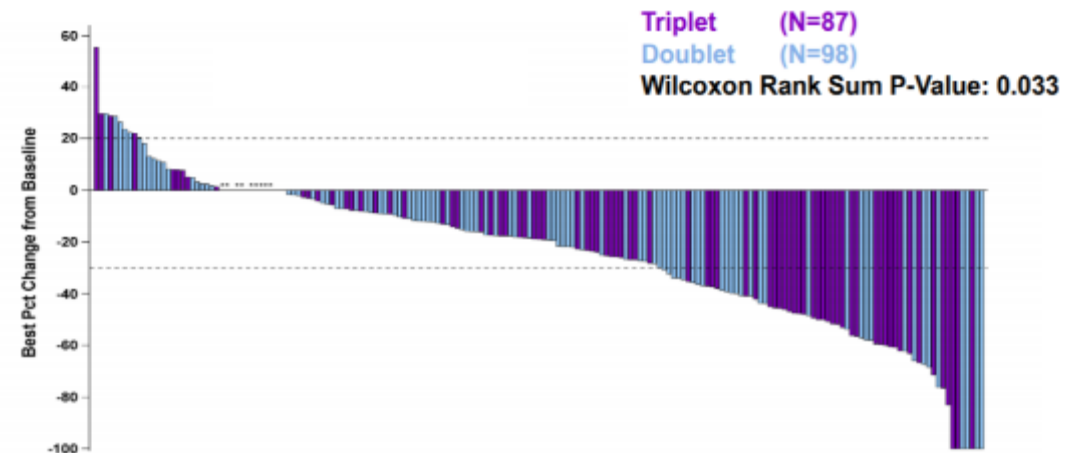


### BOLERO-3

Women with HER2+ advanced breast cancer, with prior treatment with taxane for advanced disease (n=247; biomarker)



J Clin Oncol. 2016 Jun 20;34(18):2115-24.



Annals of Oncology 30 (Supplement 4): iv137-iv151, 2019

# ctDNAによる免疫チェックポイント阻害薬のpseudoprogressionの予測

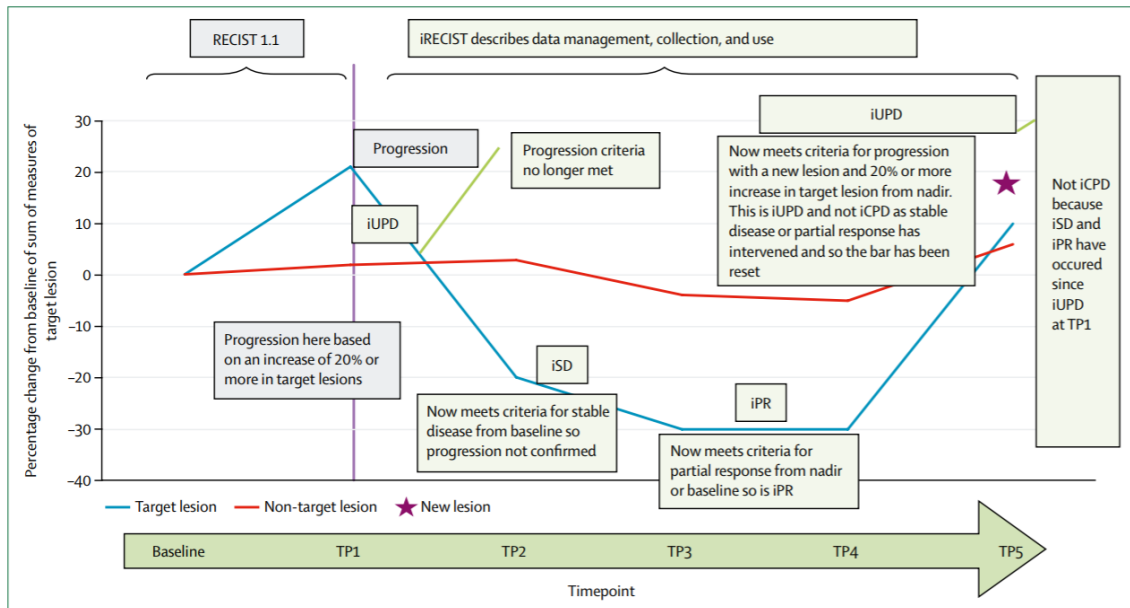
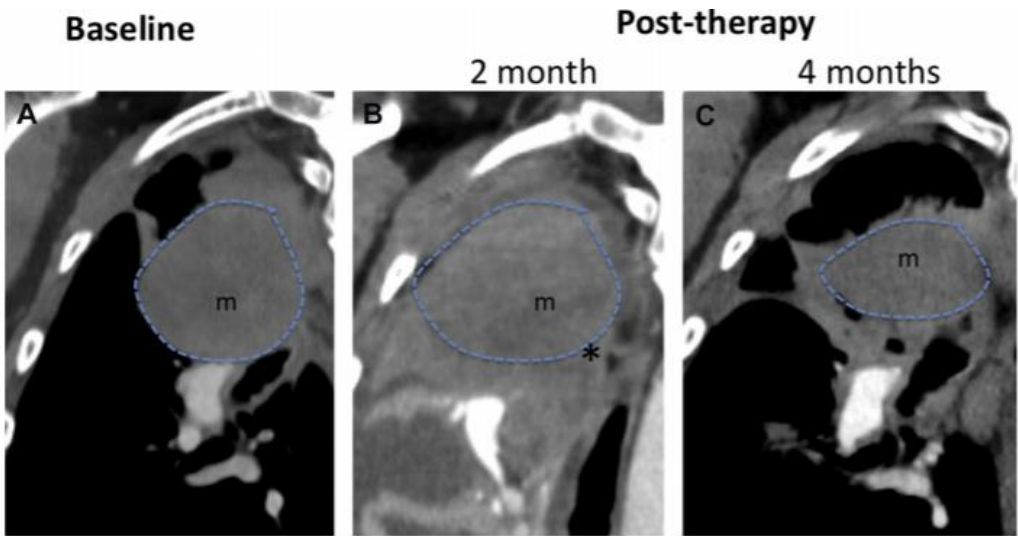


Figure 2. Overview of Mutation Type, Circulating Tumor DNA (ctDNA), and Immune-Related Response Criteria (irRC) Results in 29 Patients



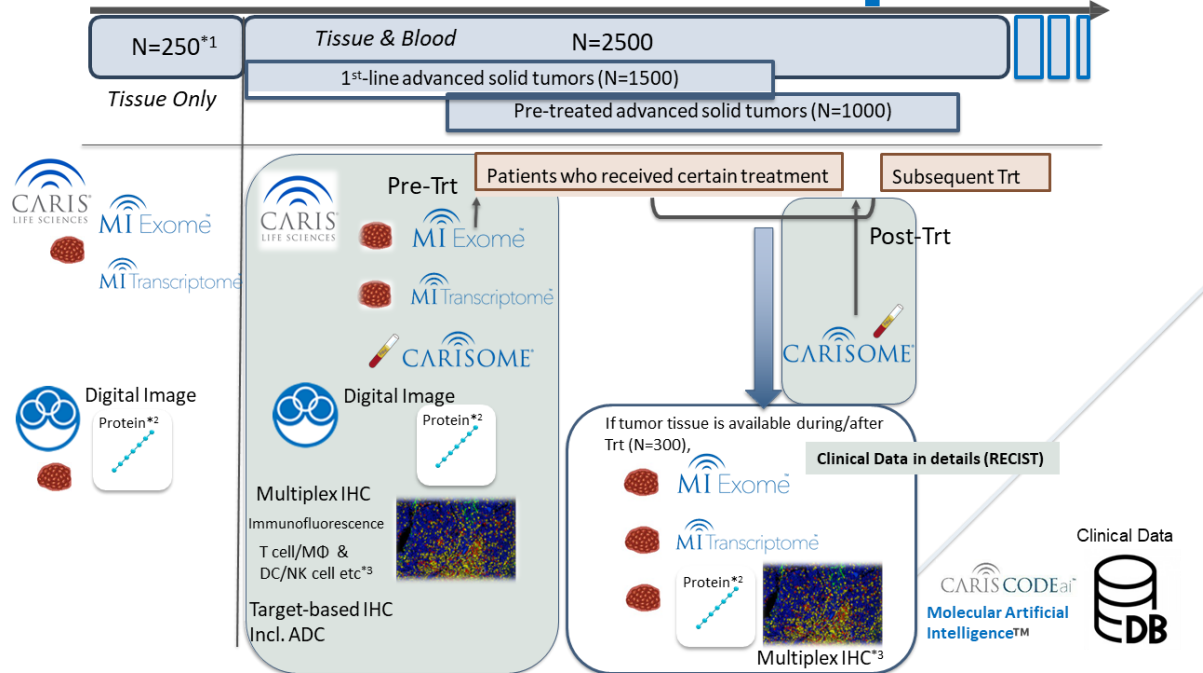
- BRAFあるいはNRAS変異のある melanoma 125例
- ctDNAの変化でpseudoprogressionが予測できる
- ctDNA陰性⇒陰性 あるいは 陽性⇒陰性/10倍以上減少を favorable ctDNA profile



Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):e143-e152.  
J Thorac Oncol. 2018 Jul;13(7):978-986.

Lee JH, et al. JAMA Oncol. 2018;4(5):717-721.

# SCRUM Japan MONSTAR-SCREEN-2



Note: Trt, treatment: ADC, Antibody Drug Conjugate: \*1; 1st-line CRC, BP, and Prostate: \*2; HER2, PD-L1, and HE: \*3 Under construction of MDSC Panel  
By courtesy of Dr. Yoshino

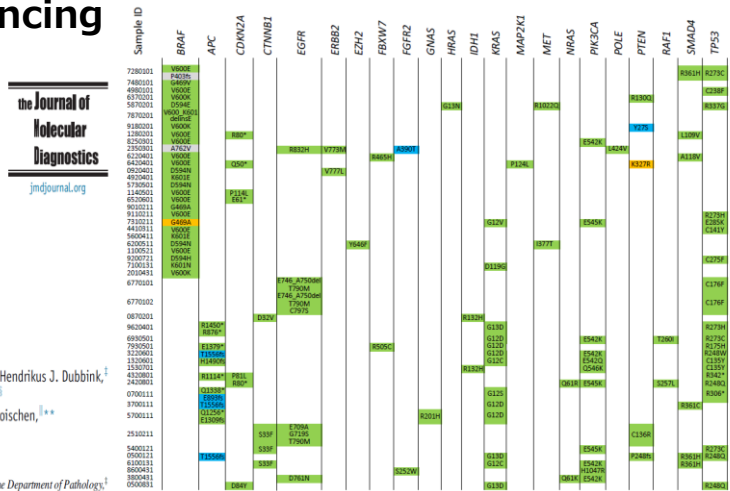
ゲノムを超えて



Nature. 2022 Feb 21;415(6874):859.

## Whole Genome Sequencing

The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. ■, No. ■, ■ 2021



## Clinical Validation of Whole Genome Sequencing for Cancer Diagnostics

Paul Roepman, Ph.D.,<sup>1</sup> Ewart de Bruijn,<sup>1</sup> Stef van Lieshout,<sup>1</sup> Lieke Schoenmaker,<sup>1</sup> Mirjam C. Boelens,<sup>1</sup> Hendrikus J. Dubbink,<sup>1</sup> Willemina R.R. Geurts-Giele,<sup>1</sup> Floris H. Groenendijk,<sup>1</sup> Manon M.H. Huijbers,<sup>1</sup> Mariëtte E.G. Kranendonk,<sup>1</sup> Margaretha G.M. Roemer,<sup>1</sup> Kris G. Samsom,<sup>1</sup> Marloes Steehouwer,<sup>1</sup> Wendy W.J. de Leng,<sup>1</sup> Alexander Hoischen,<sup>1,2,3,4</sup> Bauke Ylstra,<sup>1</sup> Kim Monkhorst,<sup>1</sup> Jacobus J.M. van der Hoeven,<sup>5</sup> and Edwin Cuppen<sup>1,11</sup>

From the Hartwig Medical Foundation,<sup>1</sup> Amsterdam; the Department of Pathology,<sup>2</sup> Netherlands Cancer Institute, Amsterdam; the Department of Pathology,<sup>3</sup> Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam; the Department of Pathology<sup>4</sup> and the Center for Molecular Medicine and Oncode Institute,<sup>5</sup> University Medical Center Utrecht, Utrecht; the Department of Pathology,<sup>6</sup> Amsterdam University Medical Center, Amsterdam; and the Departments of Human Genetics<sup>7</sup> and Internal Medicine,<sup>8,9</sup> Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

J Mol Diagn . 2021 May 6;S1525-1578(21)00120-3.

## 国際的展開

報道関係各位

**国際がんゲノムプロジェクト ICGC-ARGO に「MONSTAR-SCREEN」が参加**

—プロジェクトの国際展開で、新たながん診断・治療開発のさらなる加速を目指す—

ARGO DATA PLATFORM CONTACT MEDIA RESOURCES

ABOUT MEMBER PROGRAMS POLICIES & GUIDELINES NEWS & EVENTS PATIENT ENGAGEMENT

### MONSTAR-SCREEN JAPAN- ICGC ARGO's 26th Program

The National Cancer Center (President: Hitoshi Nakagawa, Chuo-ku, Tokyo) Hospital East (Director: Atsushi Ohtsu, Kashiba-shi, Chiba; hereinafter referred to as "NCC Hospital East") and the International Cancer Genome Consortium - Accelerating Research in Genomic Oncology project (ICGC ARGO, Professor Andrew Blankin, Executive Director, International Cancer Genome Consortium) jointly announce that the "MONSTAR-SCREEN" project (study representative: Takayuki Yoshino, Chief - Department of Gastrointestinal Oncology, NCC Hospital East) has joined as an official member program. "MONSTAR-SCREEN" is a nationwide cancer genome screening project registering patients with a wide range of solid tumors. The project started as the third- and fourth-stage program of an industry-academia collaborative cancer genome screening project, SCRUM-Japan,<sup>1</sup> led by the National Cancer Center, Japan.

2021年5月17日  
国立研究開発法人国立がん研究センター  
International Cancer Genome Consortium-Accelerating Research in Genomic Oncology

**【発表のポイント】**

- 2021年2月より国際がんゲノムプロジェクト ICGC-ARGO に、広範な固形がんの患者を対象とした全国がん遺伝子診断ネットワーク「MONSTAR-SCREEN」が参加しました。
- 高品質な大規模データを所有する MONSTAR-SCREEN が参加することにより、国際的データベースの構築への貢献と、患者さんに届くがんゲノム医療の発展に資することが期待されます。
- MONSTAR-SCREEN 研究代表者の吉野孝之(東病院 消化器内科長)が ICGC-ARGO の中核を担う Executive board のメンバーに日本人で初めて選出されました。

[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2021/0517/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2021/0517/index.html)  
<https://www.icgc-argo.org/news/25/monstar-screen-japan-icgc-argos-26th-program>

# まとめ

- 2019年6月より包括的ながんゲノムプロファイリング検査が保険償還され、14,000以上の検査が行われている
  - ⇒ 2019年にがんで死亡した人は376,425人 (⇒ <3%しか検査を受けていない)
- ~10%程度で「genomically matched therapy」が行われるが、その多くは臨床試験(治験)である
  - ⇒ 臨床と研究が混在する
- ゲノム検査の利点と限界、生殖細胞系列変化への対応、臓器横断的ゲノム診療、リキッドバイオプシーなど、新たに習得すべき知識・技能
  - ⇒ 教育体制の整備
- 医療の均てん化 (検査機会、エキスパートパネル標準化)
  - ⇒ 教育体制の整備
- ゲノム医療の将来展望：耐性克服、再発早期発見、治療効果評価…
  - ⇒ ドラッグ・ラグならぬ、テスト・ラグ？ (検査回数、検査時期) IT後進国、ゲノム後進国
- 産官学一体となった開発、国際展開
  - ⇒ 保険償還としてのエキスパートパネル、SCRUM Japan

A photograph of a couple holding hands in a field at sunset. The sun is low on the horizon, creating a warm, golden glow. The couple is seen from the waist down, with their hands clasped in the center. The person on the left is wearing a blue and white plaid shirt and blue jeans. The person on the right is wearing a blue denim jacket and blue jeans. The background is a vast, open field under a clear sky.

**ご清聴ありがとうございました。**

**国立がん研究センター東病院**  
**内藤 陽一**22

**[ynaito@east.ncc.go.jp](mailto:ynaito@east.ncc.go.jp)**