

研究支援部門に支援依頼する 「がんゲノム医療中核拠点病院」の研究者の立場から

東京大学大学院医学系研究科 統合ゲノム学分野
東京大学医学部附属病院 ゲノム診療部

織田 克利

本日の内容

1. 次世代がん研究事業(AMED)からの医師主導治験の経験
2. がん遺伝子パネル検査Todai OncoPanelの開発(先進医療B)
3. 院内完結型次世代シーケンサー検査室の設置
4. 疾患特異的臨床試験グループにおける国際展開

次世代がん研究戦略推進プロジェクト

文部科学省
 早期診断・治療を可能とする技術、医薬品、機器の開発
 平成23年度概算要求額:3,800百万円のうち、3,700百万円

背景・課題

- がんは日本国民の最大の死亡原因。現在では3人に1人、近い将来国民の半数が、がんにより死亡すると予測。
- 国内の基礎的がん研究の優れた成果が、バイオベンチャーの不在等により、次世代がん医療の開発に生かされないため、①日本発の医薬品が上市されず欧米企業の医薬品が世界市場を席卷し、②日米の基礎研究に対する公的投資の格差が拡大しており、研究開発の失速、研究人材の散逸、国際競争力の低下、がん克服に向けた展望の途絶などが懸念。

対応

- 限られた資源を社会的なニーズの高い、膵がん・肺がん・肝がんを初めとする難治がんに集約し、世界をリードする研究領域・研究者へ戦略的に重点配分
- 革新的な基礎研究の成果(有望シーズ)を厳選、戦略的に育成し、臨床研究へと研究を加速。

目標

簡便、高精度かつ非侵襲な早期診断法の開発
 再発・転移を抑える画期的な治療法の開発
 革新的ながん根治療法の開発

次世代がん医療の実現

概要・実施体制

次世代がん医療創生研究HQ

- ・研究方針の決定
- ・プログラム全体のマネジメント
- ・国内外のがん研究動向調査
- ・ステークホルダーを含めた会議の開催
- ・各チームが共有する研究支援基盤の整備等を実施

革新的がん医療シーズ育成チーム

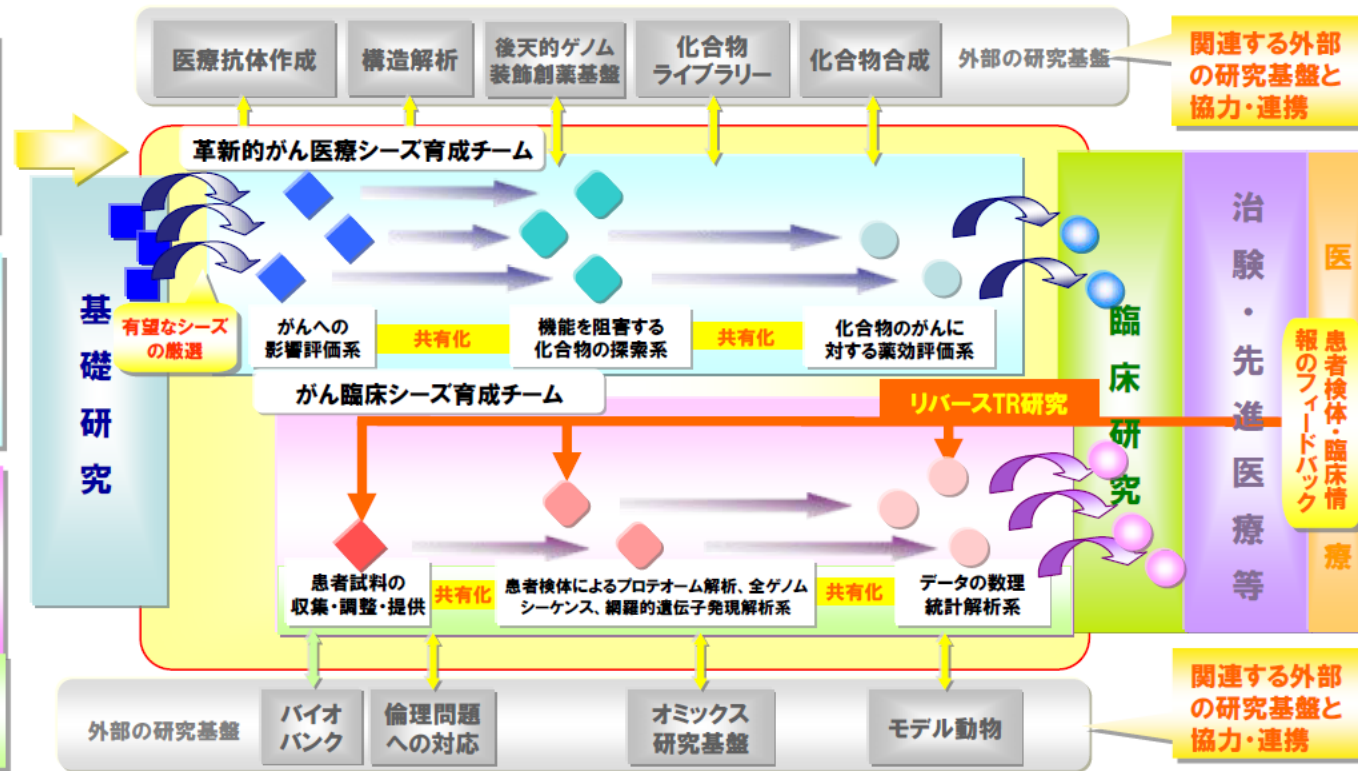
ex. 革新的な新規分子標的
 → 分子標的としての有用性の確認、これに対する阻害剤等の化合物の探索、実験動物の機能解析系における検証等の一連のプロセスを一体的に推進する複数のチームを結成

がん臨床シーズ育成チーム

ex. 新規バイオマーカー
 → ヒトがん発生・進展の分子機構に対する深い洞察に基づき設定される幾つかの研究テーマの下に、国内の臨床研究者を結集した複数のチームが、リバースTR研究を推進

がん薬物療法の個別適正化プログラム

ファーマコゲノミクスの成果の臨床応用に向けた取組を推進



2011年度～



文部科学省
 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム
 Project for Development of Innovative Research on Cancer Therapeutics

サイトマップ 求人情報

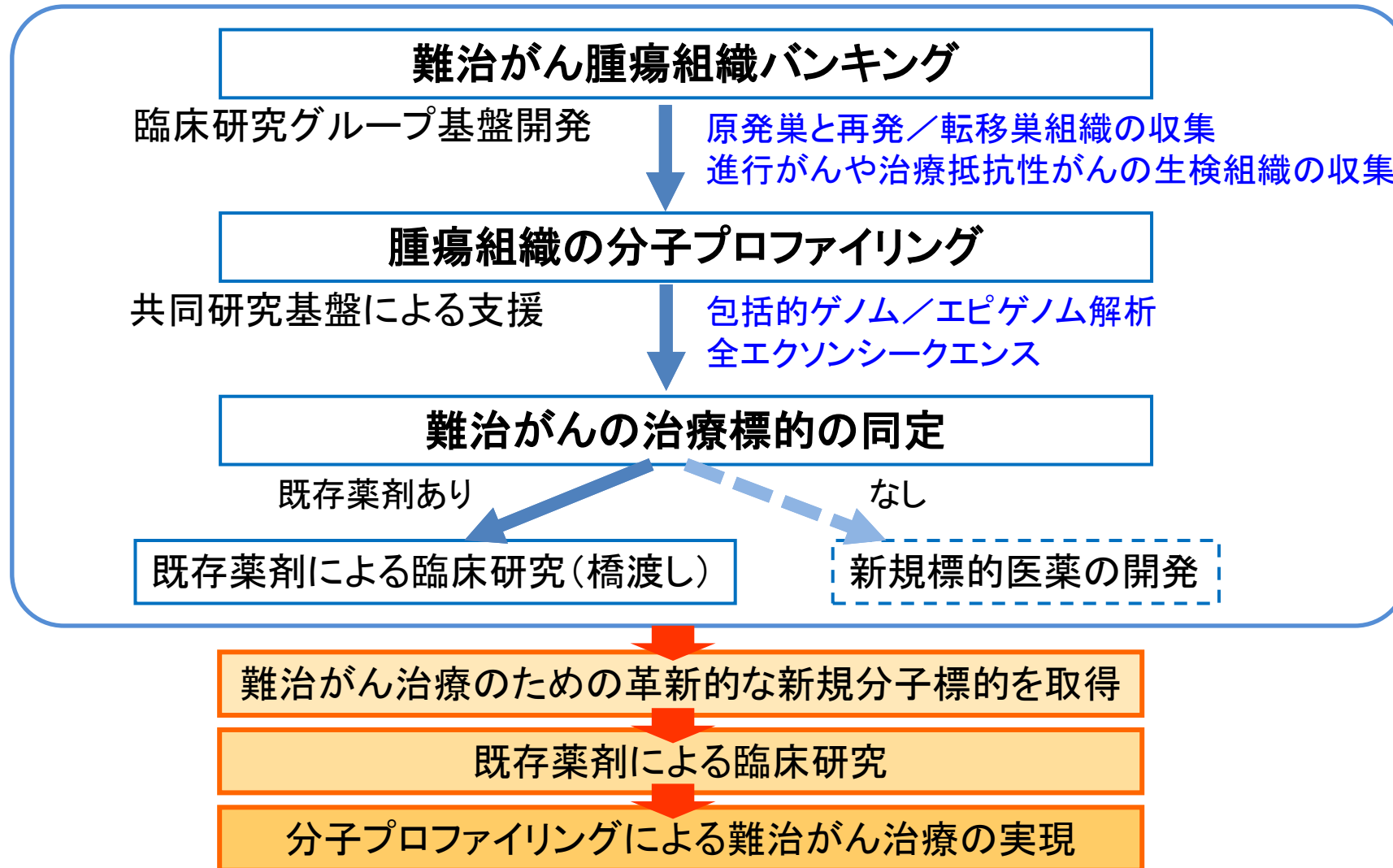
2016年度～



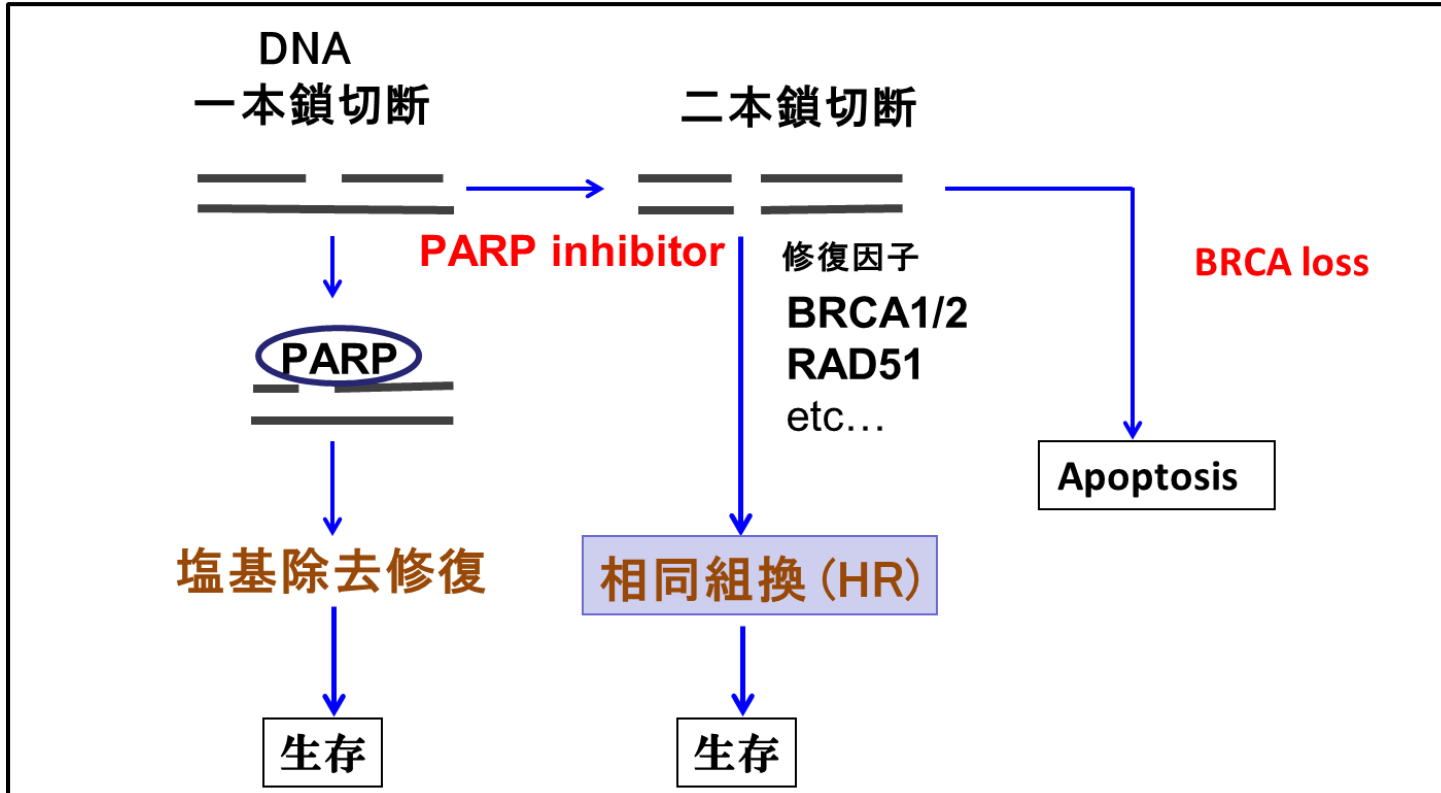
P-CREATE
 次世代がん医療創生研究事業
 Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

臨床検体を用いたゲノム解析研究から臨床研究(橋渡し)へ

ゲノム研究の「基礎研究」者が「臨床研究」を強く意識する時代へ

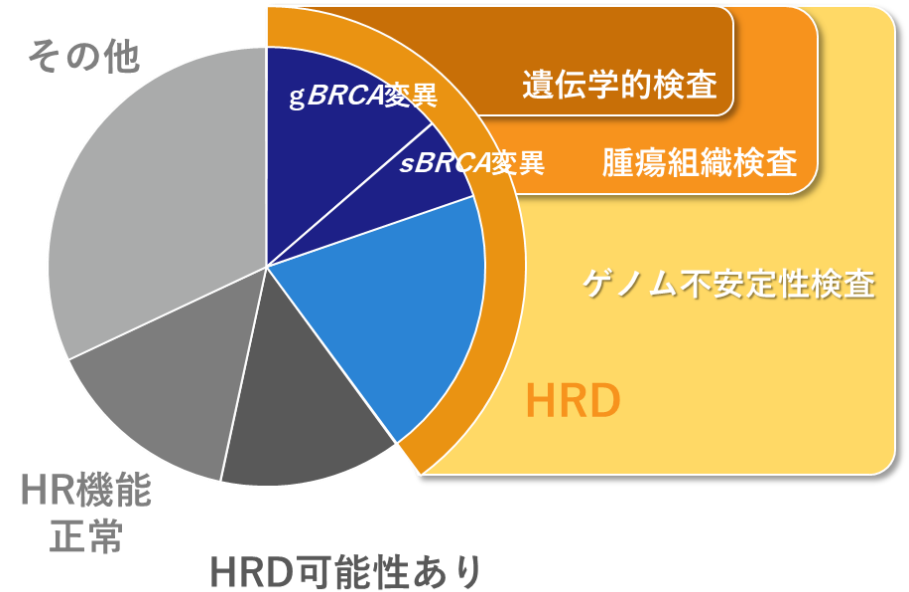


PARP阻害薬におけるバイオマーカー： 相同組換修復欠損 (HRD)



HRD (Homologous Recombination Deficiency)

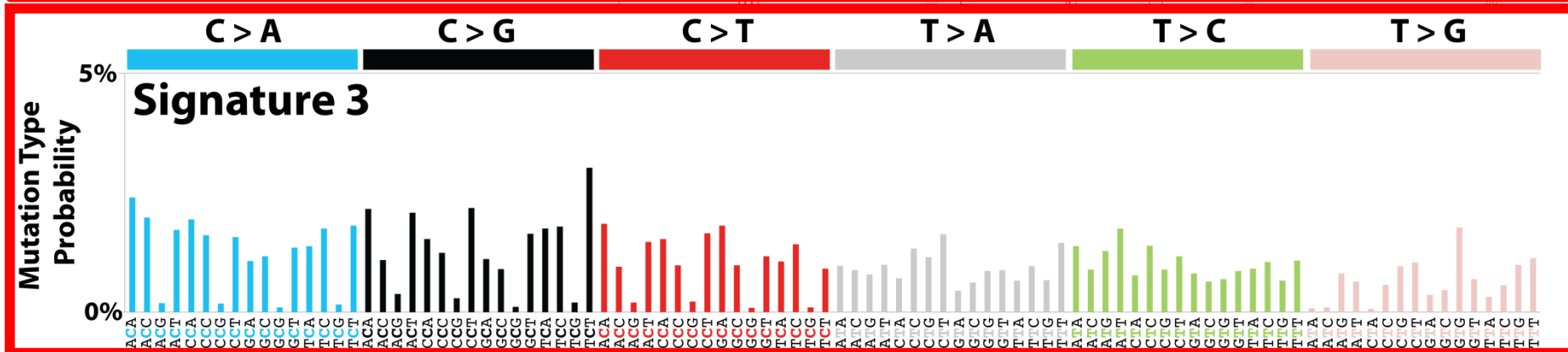
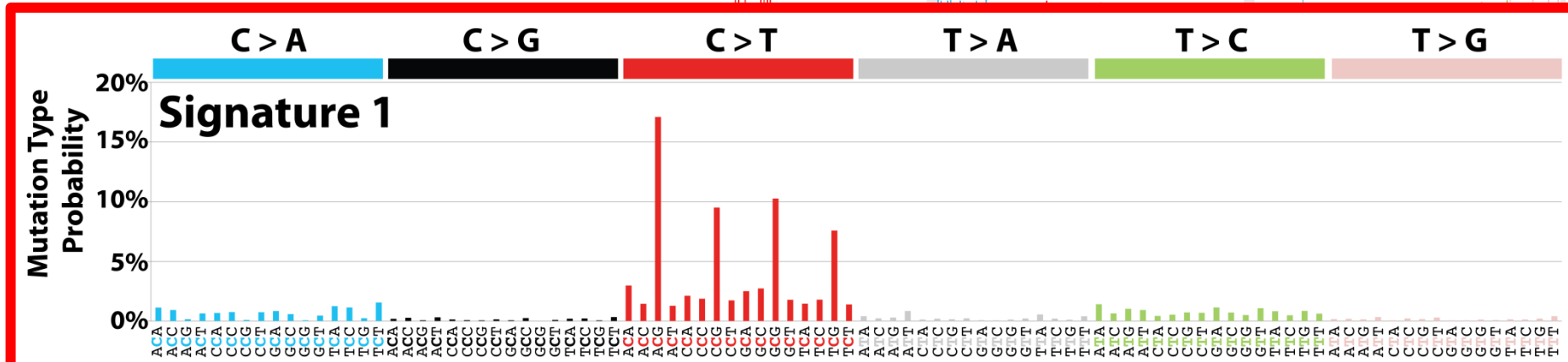
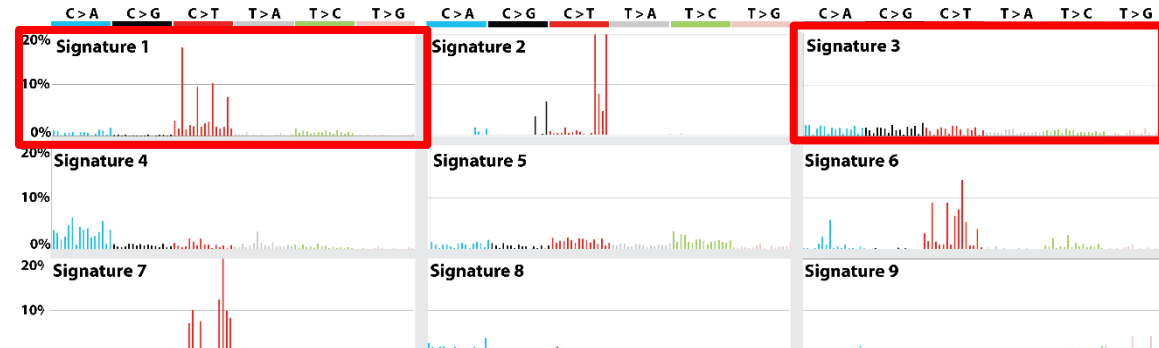
合成致死: Synthetic Lethality



HRDを判定するCDxの開発は遅れていた

卵巣高異型度漿液性癌における2つの主要なMutational Signature

- Age signature
- BRCA signature

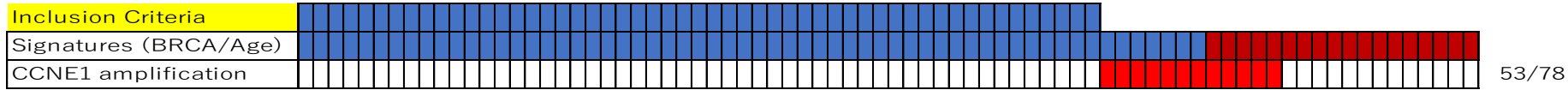


卵巣癌におけるPARP阻害薬オラパリブのCDx、バイオマーカーの開発

Mutational Signatureを用いた 新規バイオマーカー (MSBM)

BRCA signature (+) かつ CCNE1 増幅 (-)

Mutational Signature
■ BRCA
■ Age



BM(+): 約 70%

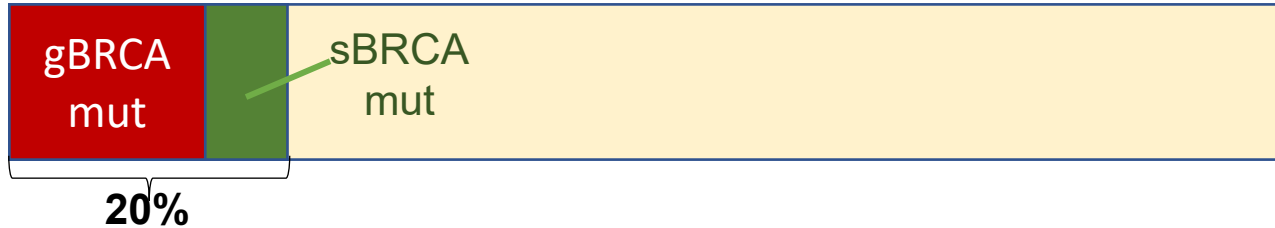
プラチナ感受性
(再発)

プラチナ感受性

Ovarian Ca
 FDA (2017)
 PMDA (2018)

※Sub-group, which is potentially associated with HRD

BRCA1/2病的バリエーション



Ovarian Ca (2014, not in Japan)
 Breast Ca
 FDA (2018)
 PMDA (2018)

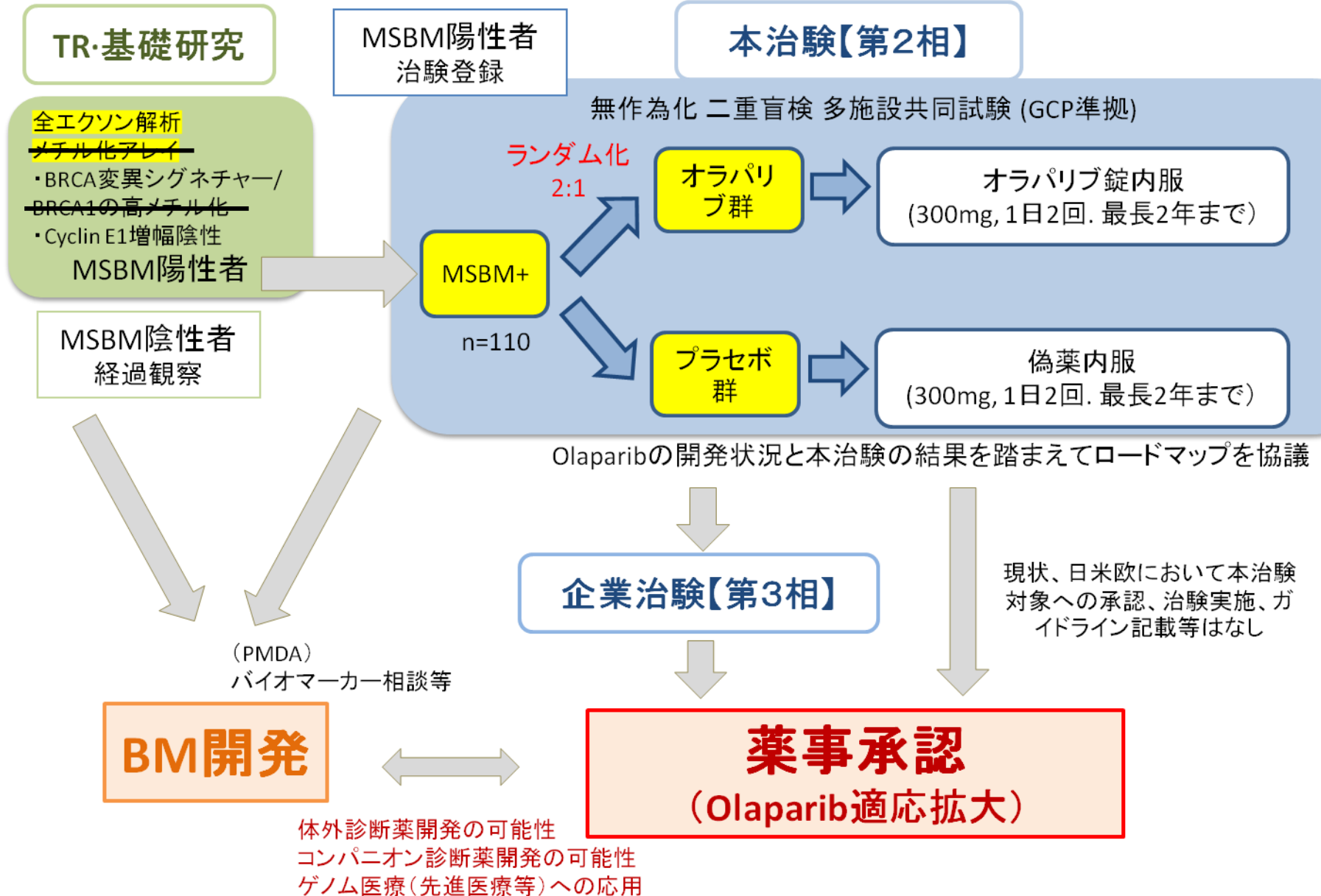
HRD?

HRD-Based Biomarker

None before 2020

※Sub-group, which is biologically HRD-related, novel biomarker

薬事承認申請までのロードマップ



医師主導治験としてAstraZeneca社のESR (Externally Sponsored Research)プログラムに採択

A multi-center, phase II study of Olaparib (a PARP inhibitor) maintenance therapy in primary ovarian cancer patients, using an exome sequencing-based biomarker for homologous recombination deficiency.

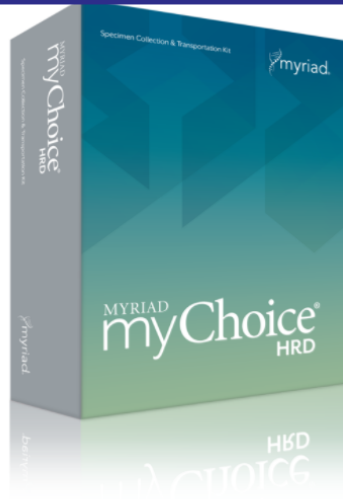
From AMED project (次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム)
to an Investigator-initiated Clinical Trial

東京大学医学部附属病院(臨床研究中核拠点病院) 臨床研究推進センター

- ・プロトコル作成
- ・Budget Sheet
- ・薬事戦略(PMDA対面助言)
- ・調整事務局、プロジェクトマネージャー
- ・モニタリング
- ・DM

面談から採択まで2年 (様々なPARP阻害薬の臨床開発が同時進行中)
治験開始まで3年(2018年9月～) JapicCTI-184038

Myriad myChoice CDx:ゲノム不安定性検査(HRDのスコア化)



Myriad myChoice HRD

HRD scoring by LOH etc

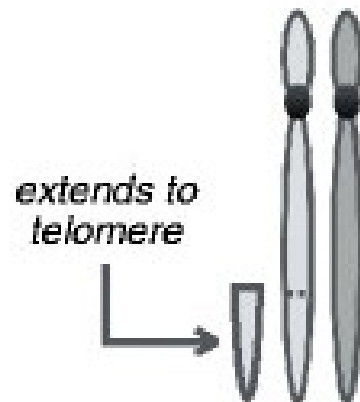
myChoice HRD is a tumor test that will identify more patients who may preferentially benefit from PARP inhibitors than BRCA testing alone.

myChoice HRD includes Tumor BRCAAnalysis[®] for an assessment of both tumor *BRCA1* and *BRCA2* status as well as three biomarkers associated with homologous recombination deficiency (HRD) to identify patients that are most likely to benefit from targeted therapy. Every patient's cancer is unique, so their treatment should be as well. Myriad's myChoice HRD helps physicians select the most effective treatment for their patients, minimizing the time and toxicity associated with ineffective therapies.^{1,2,3}

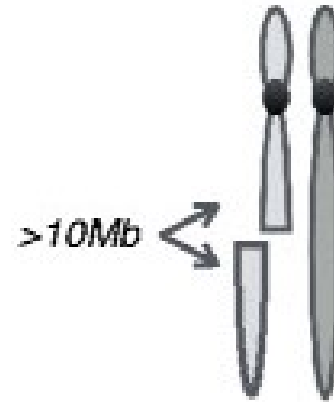
[Learn More about HRD](#)

[Order myChoice HRD](#)

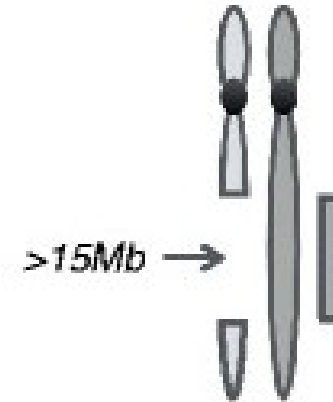
Disorder of telomere length



Translocation



LOH (Loss of Heterozygosity)



PARP阻害薬の適応とコンパニオン診断 (CDx)

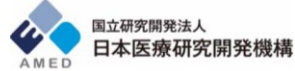
がん種	対象・用法	PARP阻害薬	CDx	CDxによる判定項目
卵巣癌	初回維持療法 (SOLO1レジメン)	Olaparib単剤	BRCAAnalysis	gBRCA m
			Myriad myChoice CDx	tBRCA m (gBRCA m+sBRCA m)
			FoundationOne CDx (CDxとして20,200点で算定する場合)	tBRCA m (gBRCA m+sBRCA m)
	初回維持療法 (PAOLAレジメン)	Olaparib+Bevacizumab	BRCAAnalysis	gBRCA m
			Myriad myChoice CDx	tBRCA m (gBRCA m+sBRCA m) HRD (Genomic Instabilityスコア 42以上)
	初回維持療法 (PRIMALレジメン)	Niraparib単剤	不要 (BRCAAnalysis, Myriad myChoice CDxを実施し、 参考にすることは可能)	
プラチナ感受性再発維持療法 (SOLO2, Study-19, NOVA)	Olaparib単剤または Niraparib単剤	不要 (BRCAAnalysisをHBOC診療の一環として実施し、参考にすることは可能) (Myriad myChoice CDxを検査することは通常不可。ただし、検査済であれば、参考情報にはなりうる)		
プラチナ感受性再発 (3レジメン以上) における治療 (QUADRALレジメン)	Niraparib単剤	Myriad myChoice CDx (BRCAAnalysisをHBOC診療の一環として実施し、参考にすることは可能だが、CDxとしての承認はなし)	tBRCA m (gBRCA m+sBRCA m) HRD (Genomic Instabilityスコア 42以上)	

乳癌	HER2陰性の手術不能又は再発 (化学療法歴あり) 例における治療 (Olympiad)	Olaparib単剤	BRCAAnalysis	gBRCA m
膵癌	治癒切除不能でプラチナ系抗がん剤を含む 化学療法後の維持療法 (POLO)	Olaparib単剤	BRCAAnalysis	gBRCA m
前立腺癌	転移性去勢抵抗性例における治療 (PROFOUND)	Olaparib単剤	BRCAAnalysis	gBRCA m
			FoundationOne CDx (要件を満たせば通常のCGPとして実施可能。CDxとしての場合は20,200点で算定。) ※Myriad myChoice CDxは適応外	tBRCA m (gBRCA m+sBRCA m)

適応拡大を目指した医師主導治験の経験

- ① 基礎的研究がメインの研究者(臨床医)は、臨床試験の経験が十分でない場合が多い。
- ② ゲノム解析結果をもとにした治験の立案・実施にあたり、AROからのフルサポートを受けられた。
- ③ 未知の薬剤開発は困難であり、既承認薬の適応拡大のほうがチャンスは大きいですが、他の臨床試験とCompetitiveになりやすい。(スピードが大切)
- ④ 分子標的薬の提供元企業とCDxを開発する企業は別。(実用化への壁)

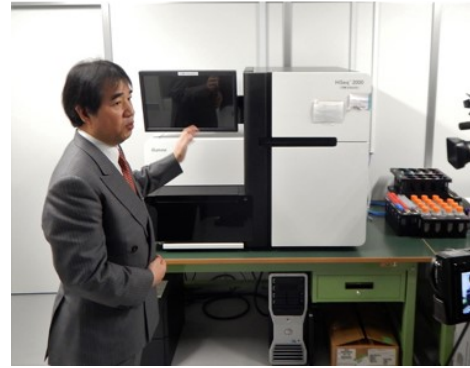
東京大学医学部附属病院におけるTodai OncoPanelの前向き研究



[記者発表資料]

「ゲノム医療研究プロジェクト始動」

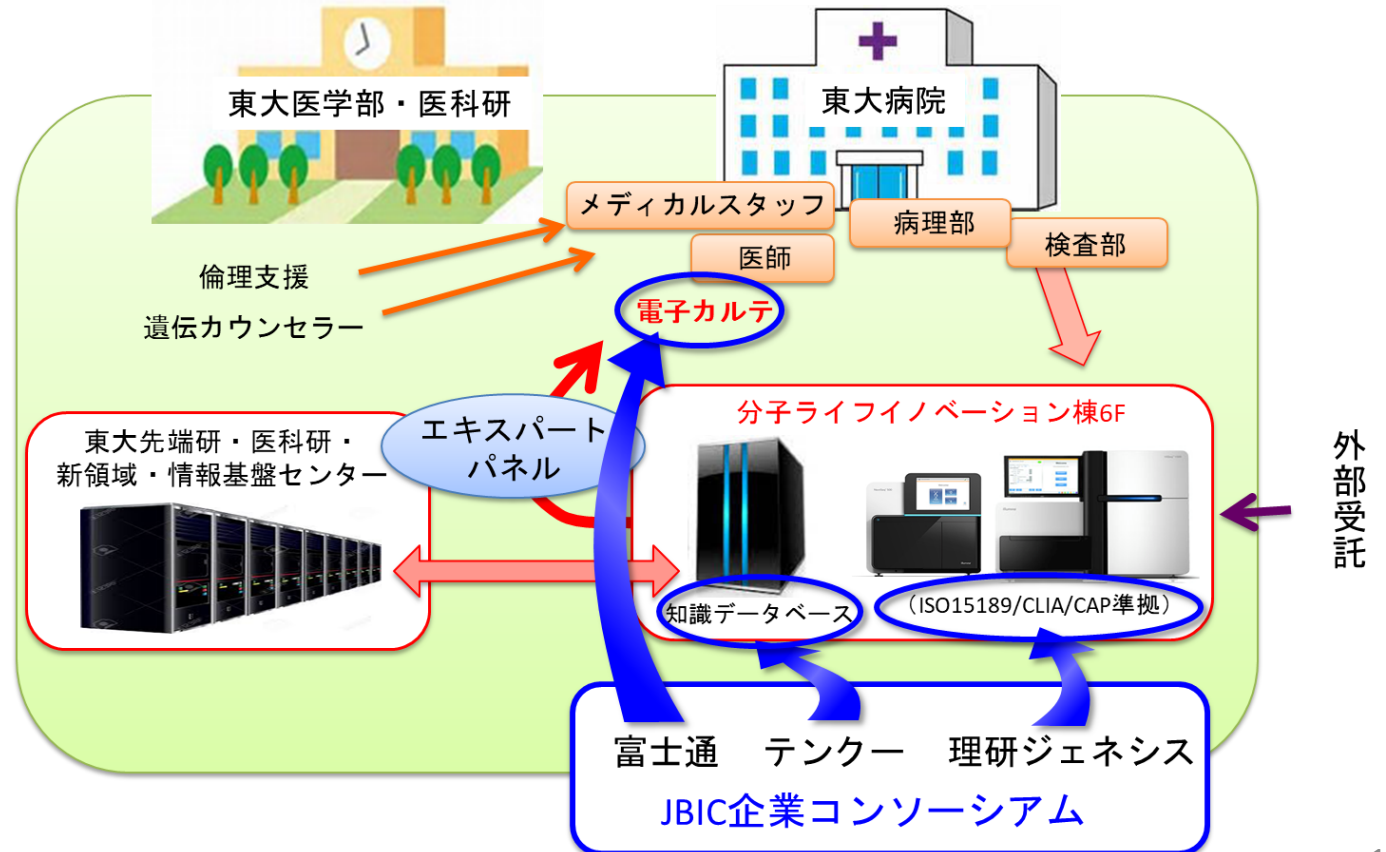
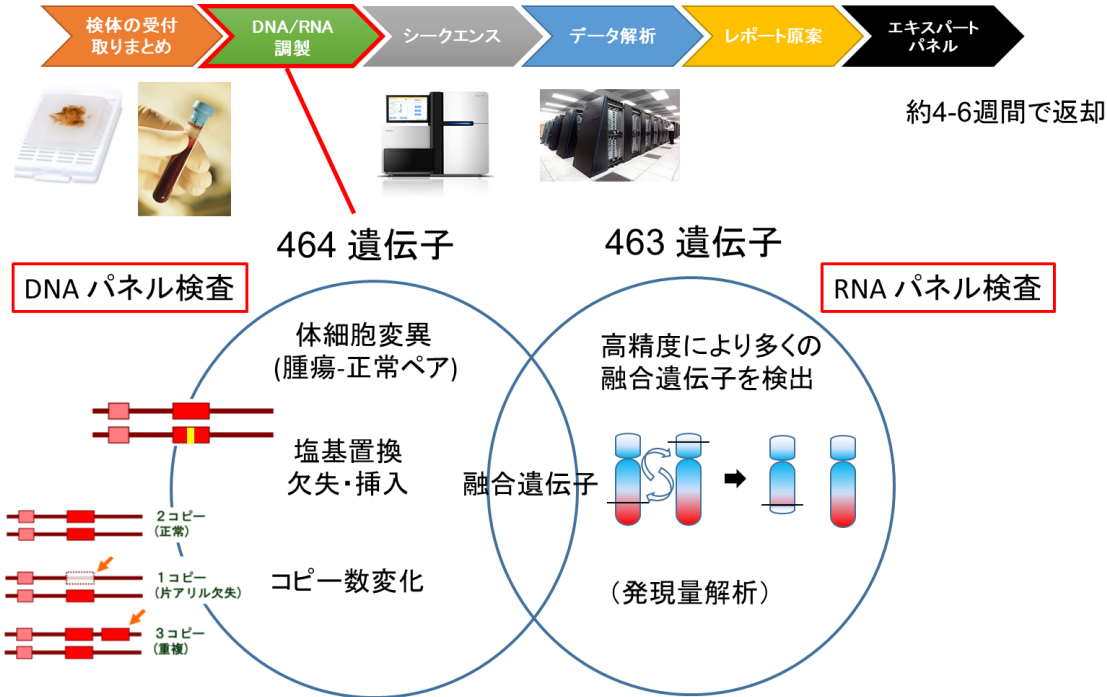
1. 会見日時： 2017年2月9日（木） 14:00～15:30
3. 出席者：
 - 間野 博行（東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学分野 教授）
 - 辻 省次（東京大学医学部附属病院 神経内科・ゲノム医学センター 教授）
 - 油谷 浩幸（東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 教授）
 - 齊藤 延人（東京大学医学部附属病院 病院長・教授）
 - 宮園 浩平（東京大学大学院医学系研究科 研究科長・教授）



2017年2月9日
プレスリリース

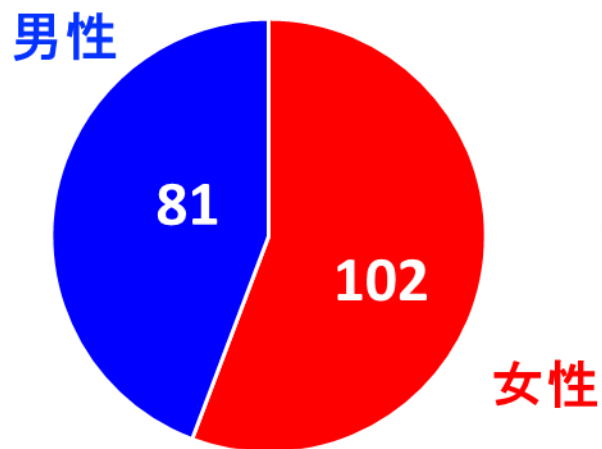
「ゲノム医療研究プロジェクト始動」

http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20170209.html

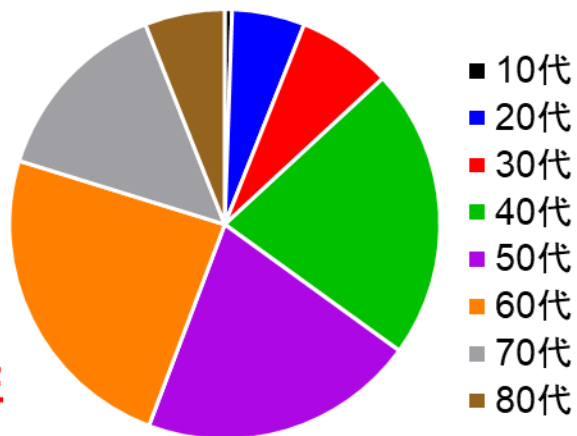


東大病院がんゲノム医療研究プロジェクト実績

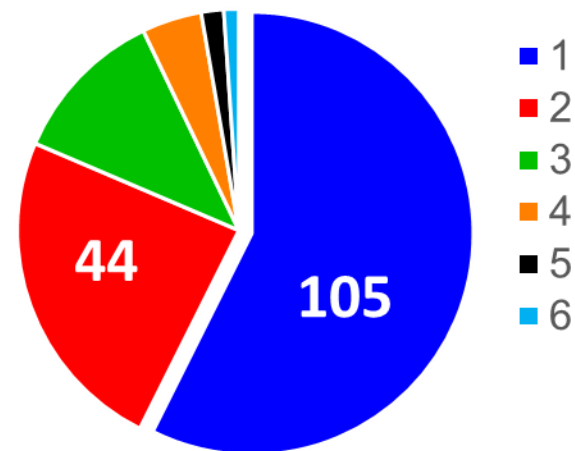
性別



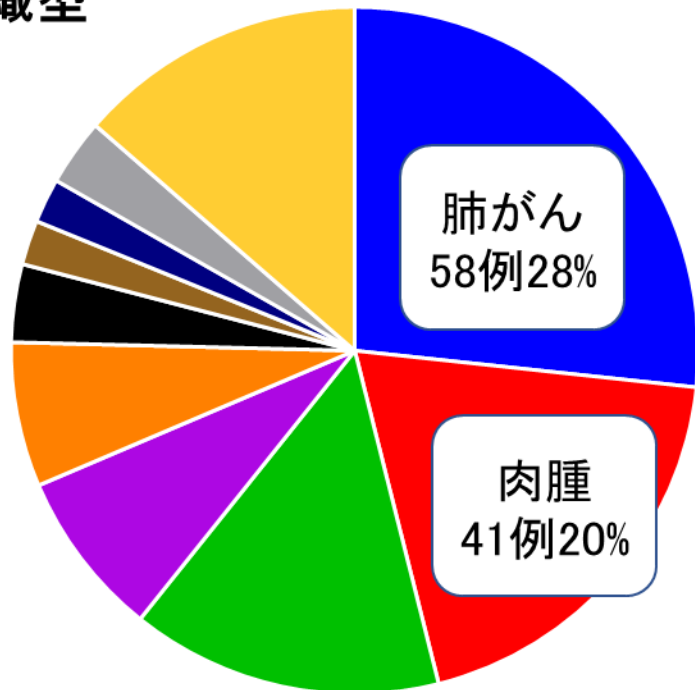
年代



1症例あたりの検体数



組織型

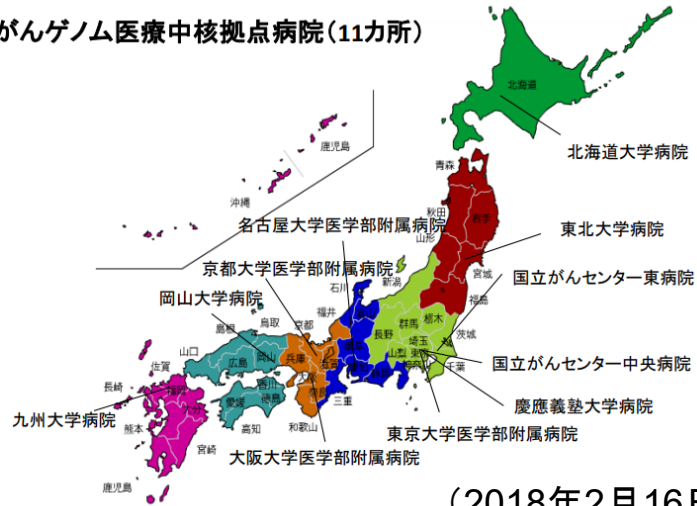


315検体、183症例

total #	組織型	total #	組織型
58	肺がん	8	子宮肉腫
41	肉腫	8	唾液腺がん
29	大腸がん	6	頭頸部がん
16	子宮がん	5	原発不明がん
14	卵巣がん	25	その他

がんゲノム医療中核拠点病院、連携病院の指定

がんゲノム医療中核拠点病院(11カ所)



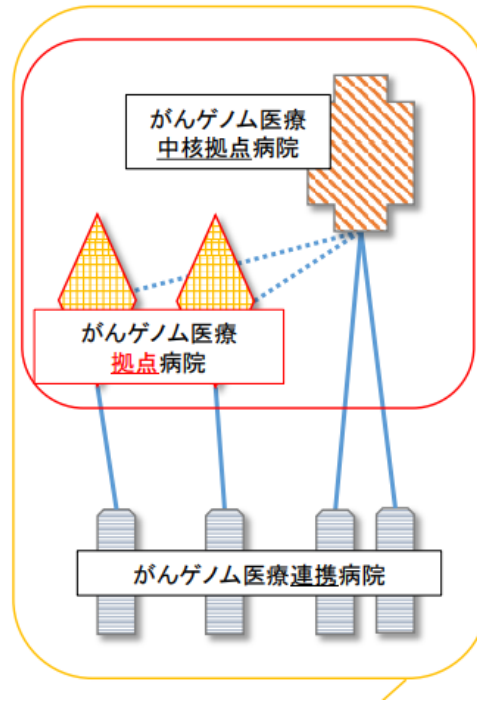
(2018年2月16日～)

(2022年2月1日時点)

中核拠点 12施設

拠点 33施設

連携 185施設



	患者説明(検査) 検体準備	シーケンス実施	エキスパートパネル 専門家会議	レポート作成	患者説明(結果)	治療	研究開発 先進医療・治験	人材育成
中核拠点病院	必須	外注可	必須	必須	必須	必須	必須	必須
拠点病院	必須	外注可	必須	必須	必須	必須	連携	連携
連携病院	必須	外注可	中核拠点あるいは拠点病院の会議等に参加	必須	必須	必須	連携	連携

ゲノム医療実現推進に関する平成30年度の取組状況:
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/dai13/siryou2.pdf>

Todai OncoPanel 先進医療B (先進医療会議における評価内容)

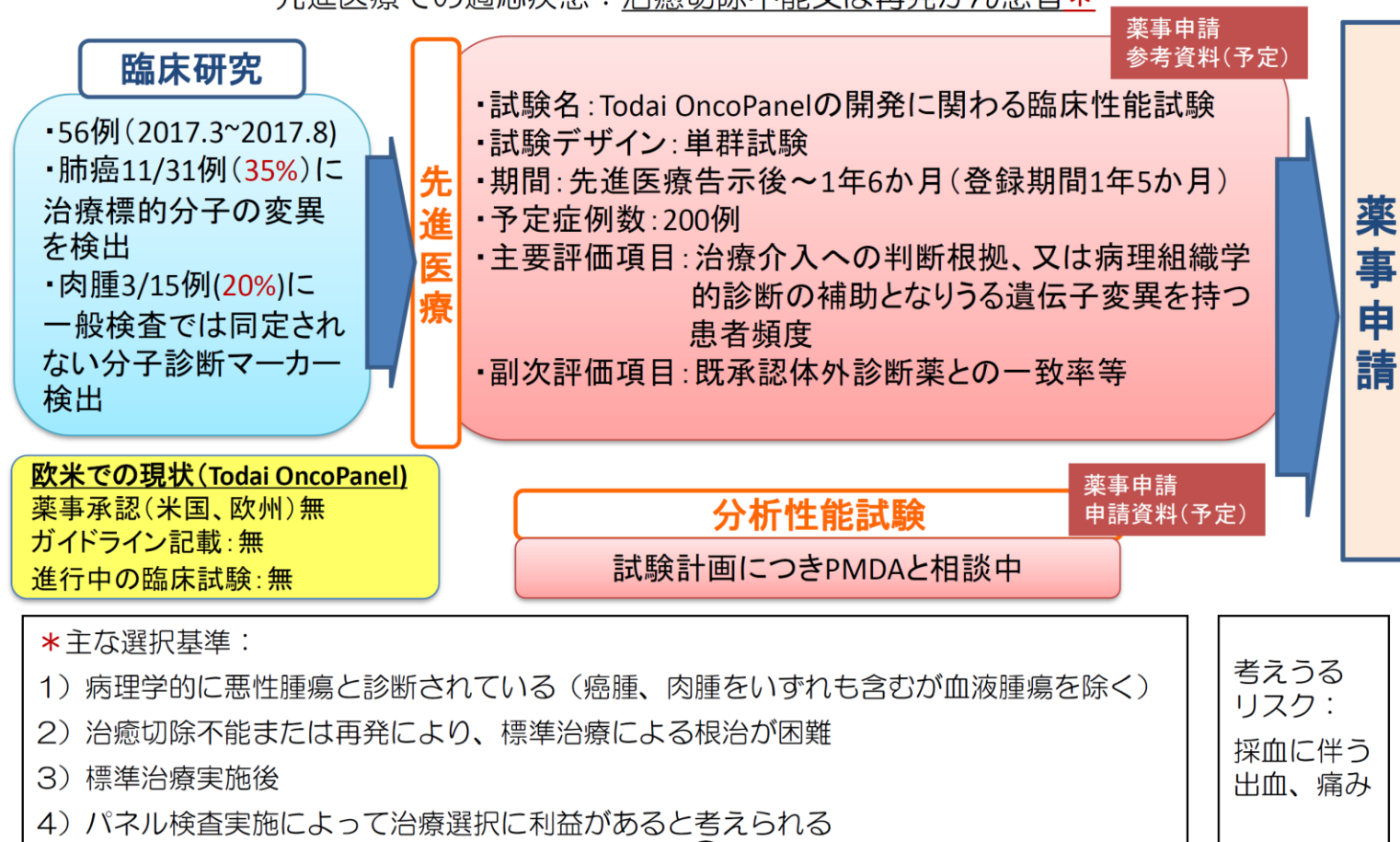
将来の保険収載の必要性	<p><input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。</p> <p style="text-align: center;">（ 保険導入に際しては遺伝子パネルの性能のみならず、結果を適正に臨床活用するための体制整備等も必要になると考える。 ）</p> <p><input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
総 評	<p>総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否</p> <p>コメント: 技術部会でも指摘されているが、<u>技術の進展が急速に進んでいる領域であり、パネルに組み込まれる遺伝子は今後変動する可能性があり、現時点では探索的位置付けの試験と考えられる。</u>また、結果を解釈する<u>エキスパートパネルの品質が当該検査の品質を左右すると考えられる。</u>革新的技術であるがゆえに、保険導入に際しては遺伝子パネルの性能のみならず、<u>結果を適正に臨床活用するための体制整備等も必要になると考える。</u></p>

先進医療BとしてのTodai OncoPanel検査の実施

薬事承認申請までのロードマップ

東大オンコパネル（製品名：Todai OncoPanel）

先進医療での適応疾患：治癒切除不能又は再発がん患者*



9

2018年8月より2020年1月まで先進医療BとしてTOP検査を実施

Todai OncoPanel2開発のための産学連携



東京大学医学部附属病院

ゲノム診療部

トランスレーショナル
リサーチセンター

臨床研究推進センター

病理部、検査部、企画
情報運営部

国立がん研究センター

コニカミノルタ株式会社

東京大学、国立がん研究センター研究所、コニカミノルタ、
グローバル最先端の次世代がん遺伝子パネルに関する共同研究開発を開始
~ゲノム分野の医療技術開発を牽引する産学連携強化~

1. 発表者：

油谷 浩幸 (東京大学先端科学技術研究センター 教授)

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科 教授/理事・副学長)

高阪 真路 (国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野 主任研究員)

藤井 清孝 (コニカミノルタ株式会社 専務執行役

Konica Minolta Precision Medicine, Inc. 会長 兼 CEO)

腰塚 國博 (コニカミノルタ株式会社 常務執行役)

益尾 憲 (コニカミノルタプレジジョンメディシンジャパン株式会社 代表取締役社長)

2019年6月6日

<https://www.konicaminolta.com/media-library/jp-ja/newsroom/2019/0606-01-01/0606-01-01-ja.pdf>

がん遺伝子パネル検査の先進医療Bでの経験

- ① ゲノムに精通している臨床医で先進医療Bを熟知している人は少なかった。
(ゲノム検査の Protokol 作成、先進医療技術審査部会、先進医療会議、薬事戦略相談など、予備知識も不足)
- ② AROとしてもゲノム検査のみを対象とした先進医療Bはイレギュラーであった。
(臨床研究推進センター、トランスレーショナルリサーチセンターとの連携)
- ③ Protokol 遵守、個人情報保護、万一の逸脱時の対応等を熟知し、共同研究医療機関の研究者を含め、周知することは決して容易ではなかった。
- ④ 経験の乏しい企業が「検査」についての薬事申請を行うのに時間を要する状況が生じた。

臨床研究中核病院とがんゲノム医療中核拠点病院

臨床研究中核病院一覧

名称	承認年月日	承認の効力発生年月日
国立がん研究センター中央病院	平成27年8月7日	平成27年8月7日
東北大学病院	平成27年8月7日	平成27年8月7日
大阪大学医学部附属病院	平成27年8月7日	平成27年8月7日
国立がん研究センター東病院	平成27年9月29日	平成27年9月29日
名古屋大学医学部附属病院	平成28年1月27日	平成28年1月27日
九州大学病院	平成28年1月27日	平成28年1月27日
東京大学医学部附属病院	平成28年3月25日	平成28年3月25日
慶應義塾大学病院	平成28年3月25日	平成28年3月25日
千葉大学医学部附属病院	平成29年3月23日	平成29年3月23日
京都大学医学部附属病院	平成29年3月23日	平成29年3月23日
岡山大学病院	平成29年3月23日	平成29年3月23日
北海道大学病院	平成30年3月23日	平成30年3月23日
順天堂大学医学部附属順天堂医院	令和2年3月24日	令和2年3月24日
神戸大学医学部附属病院	令和3年4月7日	令和3年4月7日

がんゲノム医療中核拠点病院一覧

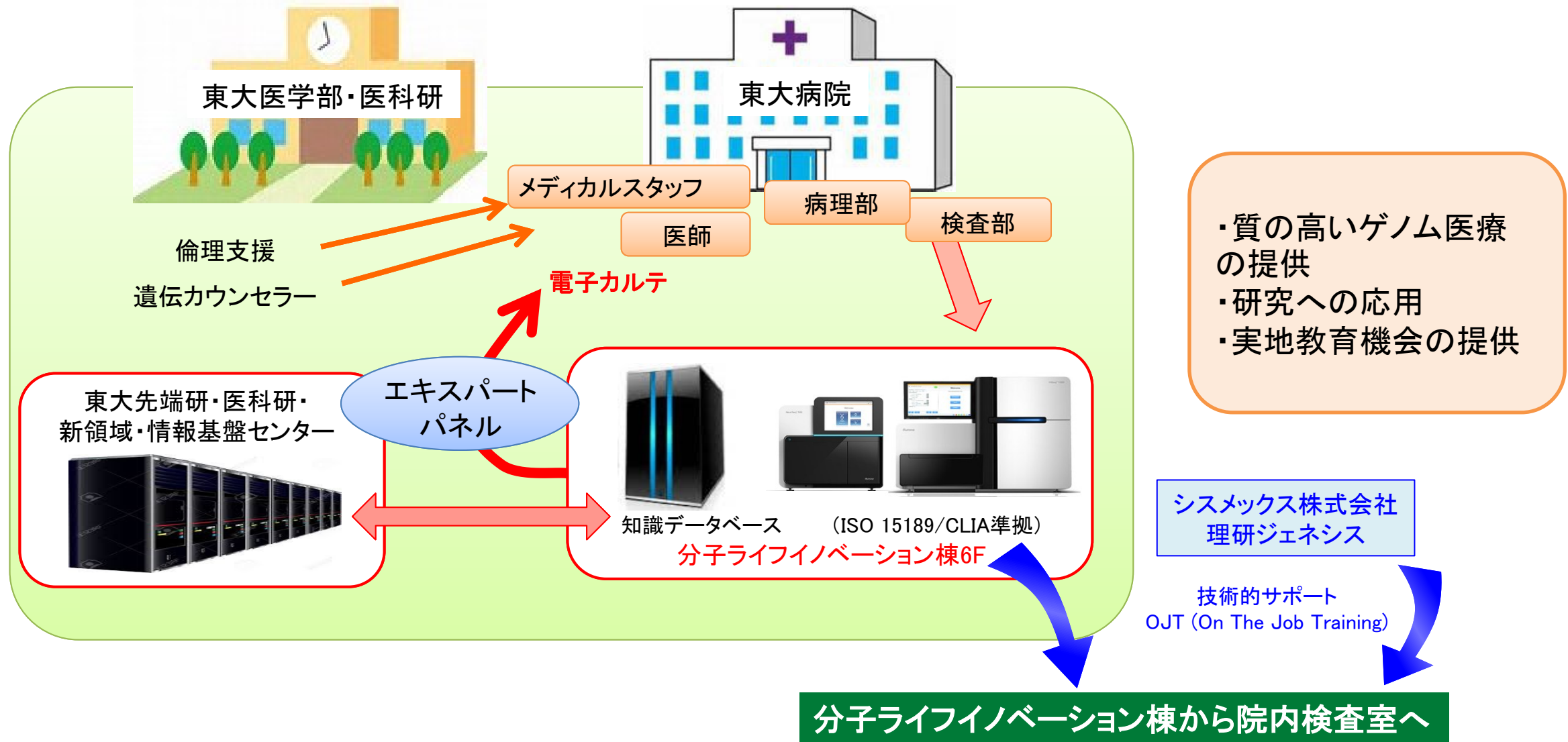
名称
国立がん研究センター中央病院
東北大学病院
大阪大学医学部附属病院
国立がん研究センター東病院
名古屋大学医学部附属病院
九州大学病院
東京大学医学部附属病院
慶應義塾大学病院
京都大学医学部附属病院
岡山大学病院
北海道大学病院

静岡県立静岡がんセンター

検査部内に国内アカデミア初の院内ゲノムラボ始動(2021年4月～)

分子ライフイノベーション棟:企業のブランチラボとして活用

企業連携を生かしながら、
持続可能なゲノム検査室の設置へ



「患者還元」を前提とした全ゲノム解析等実行計画

令和3年度AMED研究班の概要（がん領域）

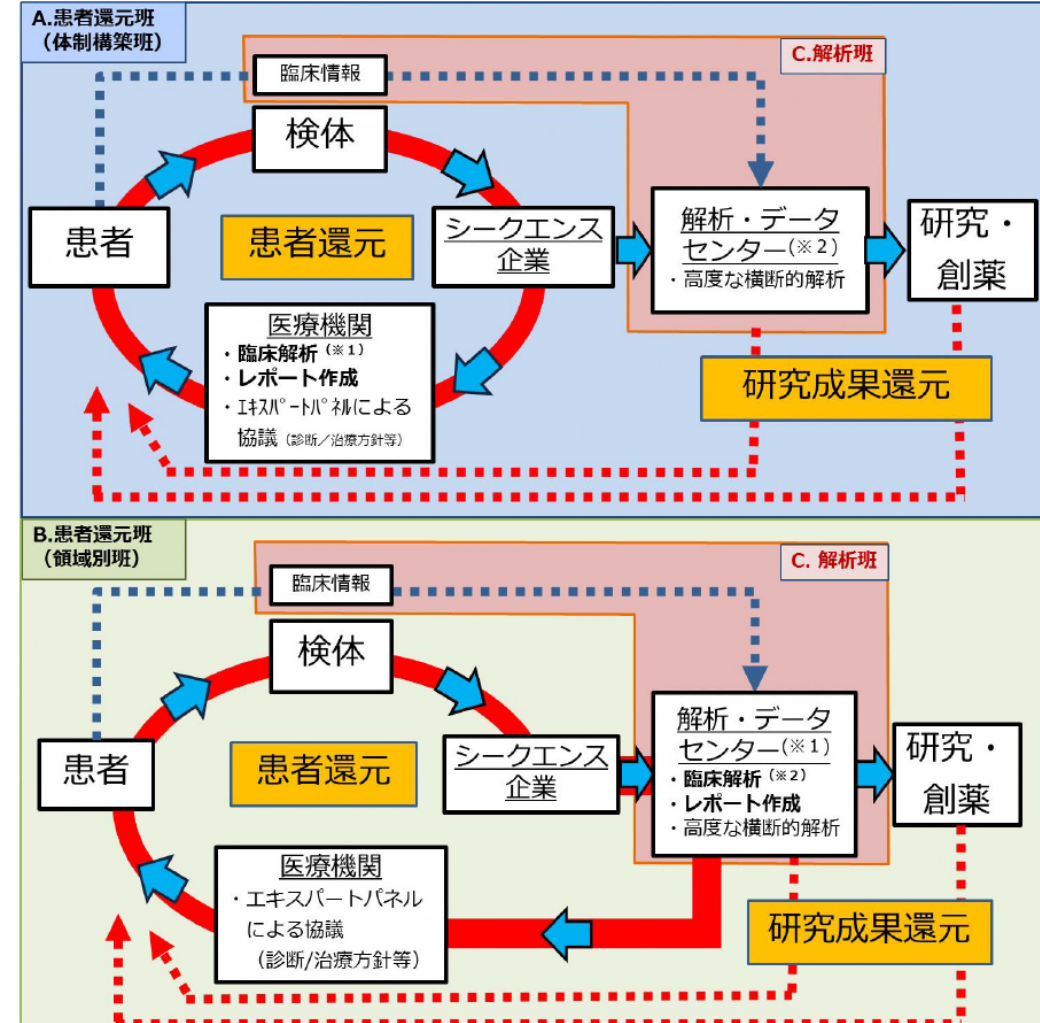
- A班：がん患者の臨床解析を行い、レポート作成及びエキスパートパネルによる協議等をへて患者還元を行う。
（新規の患者及び検体保存済みの患者）
- B班：領域別のがん患者について、C班と連携して全ゲノム解析等を行い、患者還元を行う。
（検体保存済みの患者）
- C班：A、B班において解析対象になったがん患者について、臨床情報を収集するとともに統一パイプラインによる解析及び臨床解析を行う。また、解析・データセンターの構築に向け高度な横断的解析、データ共有システムの構築等にも取り組む。

- (※) 各班は連携し、新規の治療法等の開発に向けた体制構築、臨床情報等の収集及び高度な横断的解析等を行う。
- (※) 各班は、実施状況について「全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会」に報告し、当該委員会の方針に沿って解析等を行う。

公募の種類	がん種	研究代表者	研究代表機関	令和3年度の症例数
A班： 患者還元班 （体制構築班）	難治がん等	山本昇	国立がん研究センター	500症例（※）
	難治がん等	浦上研一	静岡がんセンター	500症例（※）
	難治がん等	上野貴之	がん研有明病院	500症例（※）
B班： 患者還元班 （領域別班）	消化器がん	柴田龍弘	東京大学	1,400症例
	血液がん	南谷泰仁	京都大学	1,400症例
	小児がん	加藤元博	東京大学	1,400症例
	希少がん	松田浩一	東京大学	1,400症例
	婦人科がん	森誠一	がん研有明病院	1,400症例
	呼吸器がん他	河野隆志	国立がん研究センター	1,400症例
C班：解析班		井元清哉	東京大学医科学研究所	A班、B班合わせて 9,900症例すべての症例の解析

計 9,900症例

(※) それぞれ新規の患者200症例を含む。7



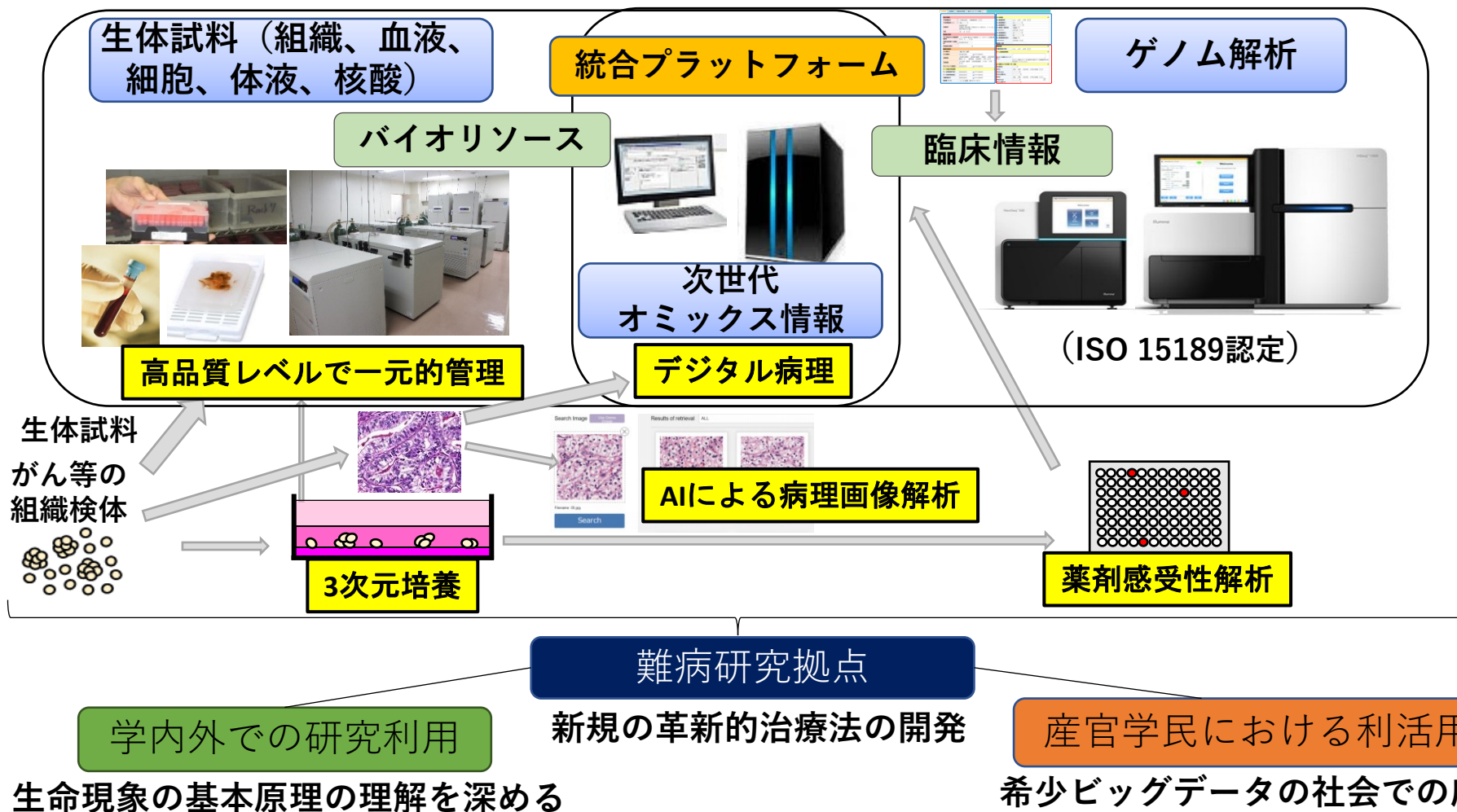
東京大学医学部附属病院における 臨床バイオリソース統合プラットフォーム

領域・診療科横断的バイオバンク

バイオリソースセンター

日本初の院内完結型NGSラボ

次世代シーケンサー検査室



W中核病院におけるゲノム診療部問とAROとの関係性

- ① がんゲノム医療中核拠点病院の使命としての研究開発における支援部門との連携について、バイオバンク整備、データベース構築からの支援は可能か？
- ② がんゲノム医療中核拠点病院間はC-CATのWG、中核拠点病院等連絡会議などで連携しやすい体制にある。⇒ ARO間でも連携は可能か？
- ③ 各がんゲノム医療中核拠点病院が有するReal World Dataの連結は可能か？

婦人科がん臨床試験グループ(JGOG)における活動とAROの重要性

JGOG (Japanese Gynecologic Oncology Group)

理事長: 岡本 愛光 (東京慈恵会医科大学)

EAGOT (East Asian Gynecologic Oncology Trial Group)

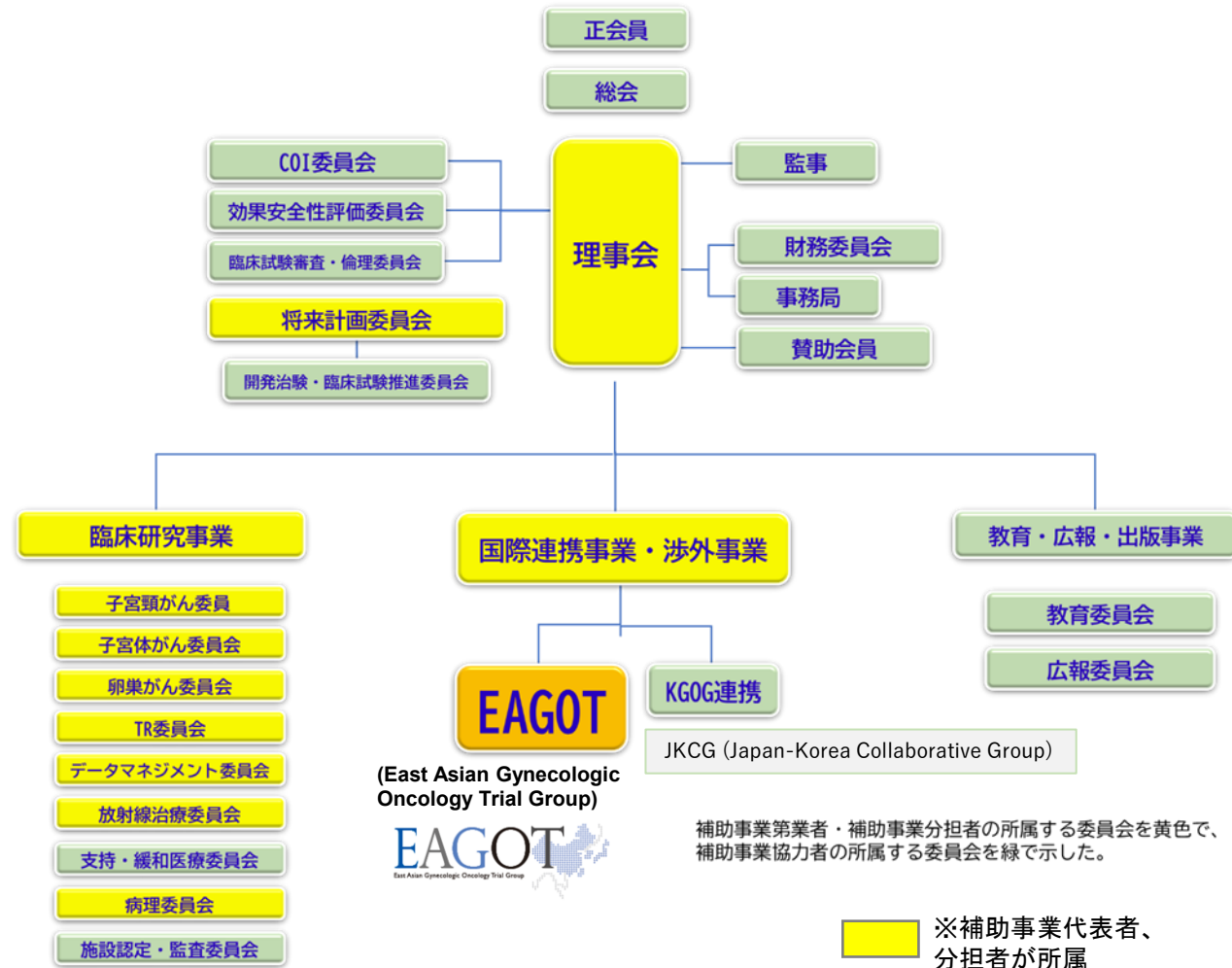
Chair: 榎本 隆之 (新潟大学)

婦人科がん臨床試験グループ: JGOG

JGOG (Japanese Gynecologic Oncology Group) :
最も国際化された国内最大の婦人科悪性腫瘍コンソーシアム



JGOG体制図



登録施設数 181 正会員数 1,075名

治療ガイドラインの掲載、標準治療の確立
バイオバンク (2017年～ JGOG-ToMMoバイオバンキング事業)
AROデータセンターとの連携
国際化の推進(アジア諸国とのネットワーク)

Japanese Cancer Trial Network (JCTN)

【悪性腫瘍領域における質の高い研究組織ネットワーク】
JCTN共通ガイドライン作成



JGOGにおける未承認薬の適応拡大を目指した医師主導第2相治験

JGOG-2052

本治験

再発・難治性婦人科がん（卵巣癌を除く）
子宮平滑筋肉腫（uLMS）
その他の婦人科がん

（がんゲノム検査*1）

適格性の確認*2、同意取得

がんゲノム検査*1

HRD検査*3

BRCA変異陽性uLMS*3
（コホートA：16-20例）

BRCA変異陰性HRD陽性uLMS
（コホートB：16-20例）

BRCA変異陽性婦人科希少がん
（コホートC：31例）

Niraparib 200 or 300 mg/body
1日1回連日経口投与

病変増悪又は許容できない
有害事象発現まで

効果判定：CT/MRI

・ 2サイクル毎

有害事象の評価：血液検査など

・ サイクル1：毎週


























・ サイクル2以降：4週毎

*1 保険診療下で行われるがんゲノム検査にてBRCA変異陽性かつエキスパートパネルでPRAP阻害薬が推奨されていること。

*2 既往レジメン数：1-3、コホートCでプラチナ製剤が標準治療の癌腫ではプラチナ感受性症例は除外するなど。

*3 myChoice PlusまたはmyChoice CDx（Myriad）を予定。*1に該当する症例では省略して登録可。ただし登録後に確認検査を行う。

JGOGで実施中の主な治験/臨床研究

Disease	JGOG Trial #	Phase/Type	Funding	参加国
Cervical Cancer	1082*	P3	AMED 	KGOG ★ 
Uterine Cancer/Sarcoma	2051	P2	AMED 	KGOG 
	2052	P2	Takeda 	KGOG (準備中) ★ 
Ovarian Cancer	3020*	P3	AMED 	KGOG3035, CGCS  
	3029	P2	MSD 	KGOG (準備中) ★ 
	3024*	Registry	AMED 	KGOG3055 
	3027/3028/3030*	Registry	AstraZeneca 	KGOG3059 ★ 
	3026/3031*	Registry	AZ, Takeda  	KGOG3058 ★ 
	3025*	TR	AstraZeneca 	KGOG3047 
	SUNNY	P3	SGOG 	SGOG (中国), 韓国 ★  
Rare Tumor	(KGOG2024)*	P2	MSD 	KGOG2024 ★ 

*with KGOG

JKCG (Japan-Korea Collaborative study Group: JGOG/KGOG) において多くの臨床試験を実施中

★ 2020年6月以降にGrant獲得/試験開始

EAGOT (East Asian Gynecologic Oncology Trial Group) 組織図



2021年11月設立

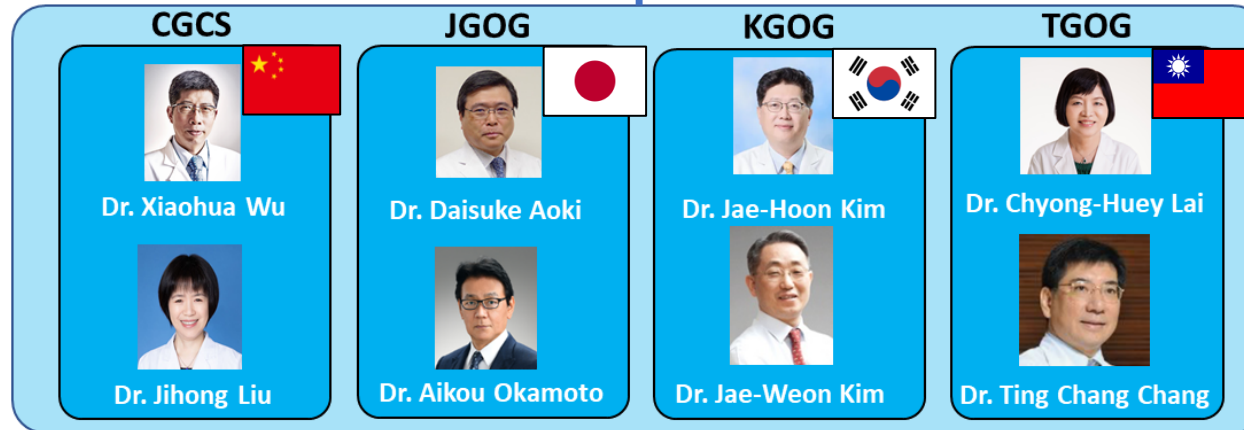
Council

Chair:
Dr. Takayuki Enomoto

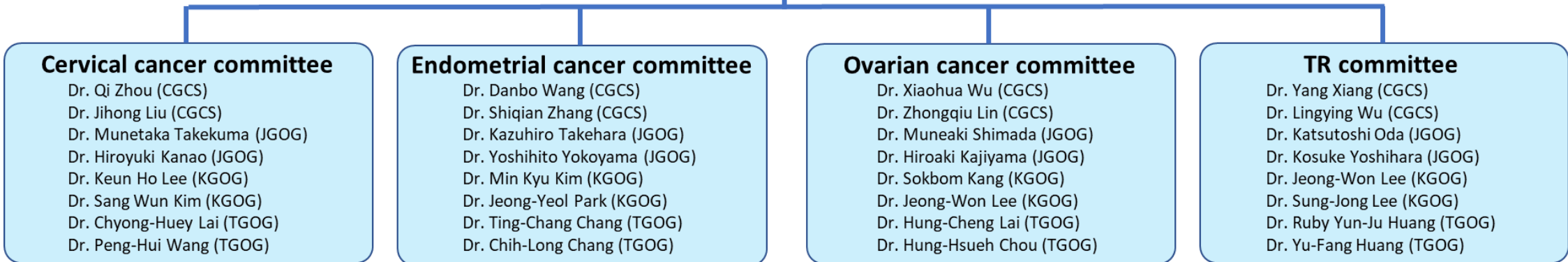



Vice Chair:
Dr. Yong Man Kim





Secretariat



EAGOTにおける活動計画

EAGOT General Meeting 開催計画



卵巣がん委員会 2022年3月14日 (Web)
子宮体がん委員会 2022年4月 (Web)
子宮頸がん委員会、TR委員会 2022年5月 (Web)
第1回全体会議 2022年11月 開催予定

各Disease Committeeで3カ月毎に会議を開催

定期的な全体会議

共通プロトコルの作成
英語版プロトコル

各国の規制当局との話し合い

データセンターの整備、GCP適合データセンターの整備
OJTの実施

QMS体制の構築、人材育成、人材交流
研修シラバス、英語による体系的な研修・教育の実践

1st phase

Domestic process: Targeting R&D pipeline (academia seeds)
for global clinical trials

Implementation of CDISC Standards

<mandatory in Japan as of 2020>

2nd phase

Global clinical trials and approval by authority in each country

Establishment of certified data centers

Harmonization by CDISC Standards

<targeted within 5 years>

3rd phase

Simultaneous global clinical trials and approvals by authorities

Completion of Learning Health Systems

<targeted within 10 years>

疾患特異的な臨床試験グループの立場から

- ① 希少がん、希少フラクションを対象に質の高い臨床試験を実施するためには、臨床試験グループが主導でないと難しい。
- ② 限られた研究資金で医師主導治験を完遂させる必要があるが、AROの選定に苦慮することが多い。
- ③ 医師主導治験の枠組みを他国に展開し、同時承認を目指すためには、当局対応を含めて強固なARO支援が不可欠。
- ④ 臨床試験グループとARO間の連携をより深めることは可能か。

ご清聴を誠にありがとうございました。