

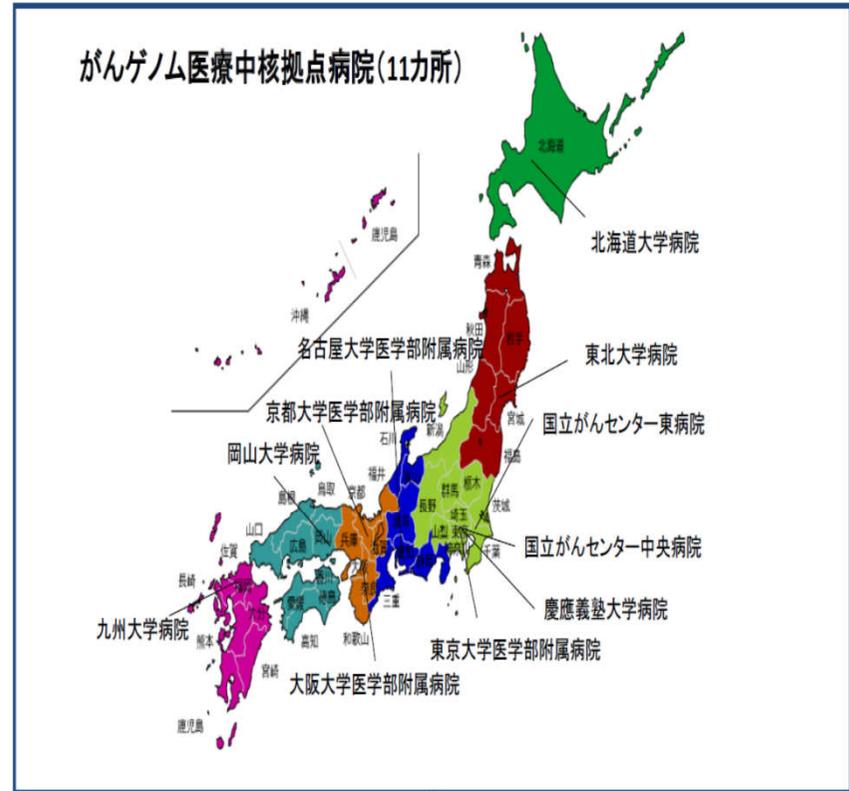
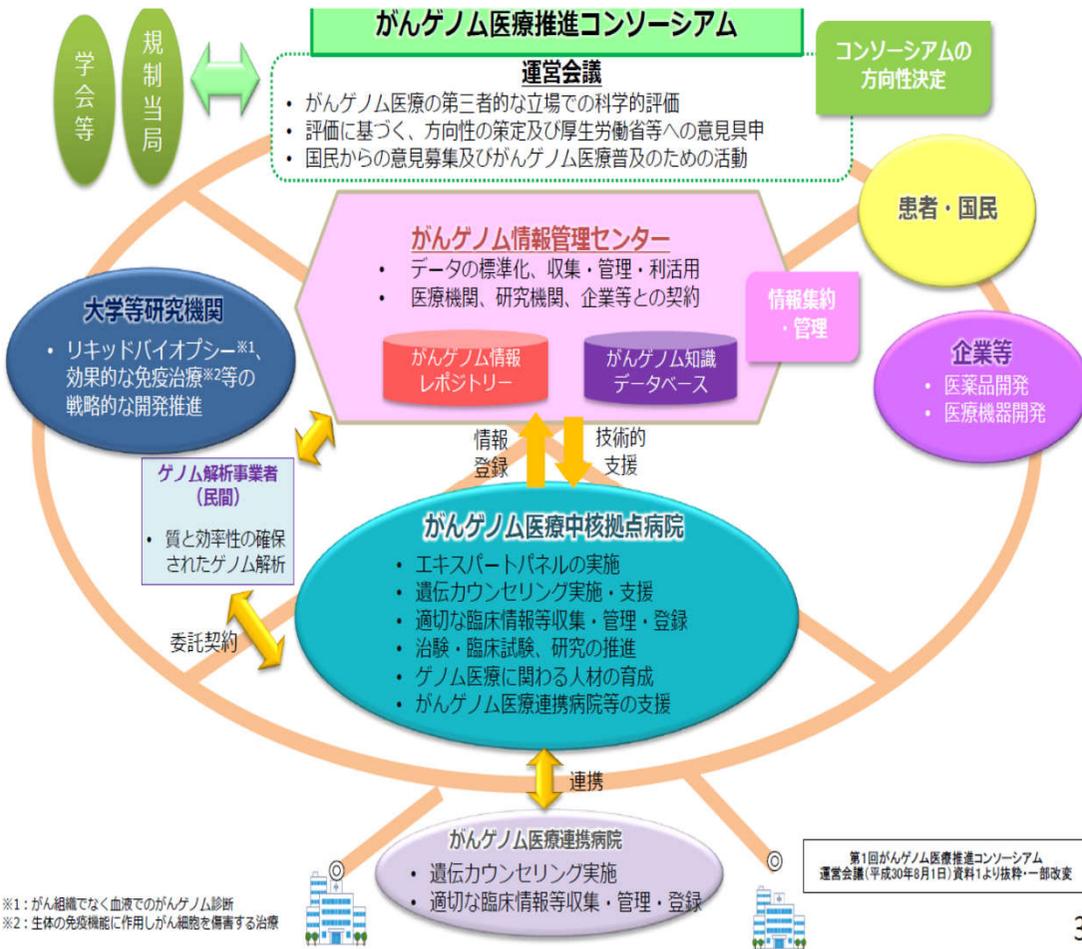
「ゲノム医療概論：世界に通用するがんゲノム医療創出に必要なこと」

国立がん研究センター東病院
大津 敦

2019年3月8日 がんゲノム医療講習会



がんゲノム医療推進の施策：厚労省



第1回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議(平成30年6月1日)資料1より抜粋・一部改変 色分けは地方厚生局の地域ブロックに基づく

※1：がん組織でなく血液でのがんゲノム診断
 ※2：生体の免疫機能に作用しがん細胞を傷害する治療

遺伝子パネル検査後の適合薬剤投与症例割合は低い

Limits to Personalized Cancer Medicine

Table 1. Clinical Studies That Have Evaluated Personalized Cancer Medicine.*

Clinical Study	Design	Screened Sample	Patients with Genetic Profile	Patients with Mutation That Might Be Targeted by Drugs	Patients Receiving Matched Drug	Main Outcome Result
SHIVA trial ⁸	Randomized, controlled trial of matched molecular targeted agent or physician's choice	741 patients with metastatic solid tumors who were amenable to biopsy	496 (67%)	293 (40%), of whom 195 underwent randomization	96 (100% of experimental-therapy group)	No significant difference in progression-free survival (primary end point); hazard ratio for death or disease progression, 0.88 (95% CI, 0.65–1.19)
Lung Cancer Mutation Consortium	Testing for driver mutations in metastatic lung adenocarcinomas at multiple centers				Many treated as per guidelines for an approved biomarker	Longer overall survival in the subgroups with a mutation treated with directed therapy than in those without the mutation or those that do not receive directed therapy
Study I ⁵		1007 patients	733 (73%) tested for ≥10 genes	466 (46%)	260 (26%)	
Study II ⁶		1315 patients	919 (70%) tested for ≥8 genes	529 (40%) had mutations, with 187 (14%) of them that could be targeted by drugs and had follow-up	127 (10%)	
SAFIR-01 ⁹	Treatment chosen after genetic profiling by comparative genomic hybridization and gene sequencing	423 women with metastatic breast cancer	299 (71%)	195 (46%)	55 (13%)	4 patients had a partial response and 9 had stable disease for >16 wk (3% of screened sample)
M.D. Anderson Study ¹⁰	Treatment chosen after gene sequencing of patients with advanced cancer	2601 patients	2000 (77%)	789 (30%)	83 (3%) in genotype-matched trials; 116 (4%) with common mutations not in trial	Not stated
Princess Margaret IMPACT–COMPACT study ¹¹	Treatment chosen after gene sequencing of archival tissue	1893 patients with advanced solid tumors	1640 (87%)	938 (50%) had mutations, approximately 20% of which could be targeted by drugs	84 (4%) treated in genotype-matched trials	Response rate of 20% in genotype-matched trial vs. 11% in unmatched trials
Cleveland Clinic Study ¹²	Treatment chosen after gene sequencing	250 patients	223 (89%)	109 (44%)	24 (10%)	Not stated

* CI denotes confidence interval, COMPACT Community Oncology Molecular Profiling in Advanced Cancers Trial, and IMPACT Integrated Molecular Profiling in Advanced Cancers Trial.

治験への登録率: 3–13%

適応外使用での投与: 4%

がんゲノム医療実装における課題

- 有効薬剤が少なく大量のゲノム難民発生の可能性
 - ・標準治療無効例での遺伝子パネル検査で治験に登録できる割合は5%以下 (SCRUMのデータでは東病院のみに限れば21%だが全体では5%未満)
 - ・患者紹介連携体制構築が極めて重要
- 患者申出療養制度による適応外使用(薬剤は自費)では投与可能症例は極めて少ない
- 中核病院でのエキスパートパネル実施による負担と結果返却までのタイムロスによる患者状態の悪化

医師主導治験等、奏効する可能性ある薬剤を提供できる機会を増やすことが重要

治験薬アクセス向上への対応:厚労省

がんゲノム情報 管理センター (C-CAT)

- ・知識データベース (CKDB) ゲノム・臨床情報 (レポジトリ) を活用した ゲノム医療の実施
- +
- ・蓄積したデータを活用した 医薬品の評価

がんゲノム医療 中核拠点病院 11施設 (+がんゲノム医療連携病院 135施設)



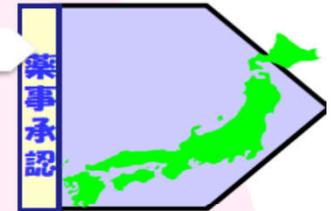
①臨床試験をゲノム医療中核拠点病院が各々立ち上げ

- ・遺伝子変異等の頻度の把握による試験立案
- ・レポジトリデータに基づく仮説の生成、等
- ・受け皿研究結果に基づく試験立案

A薬の適応Xへの医師主導治験

B薬の適応Yへの先進B

A薬の適応Zへの先進B



②「受け皿研究 (適応外薬)」の実施 予めリストアップした複数の適応外薬・適応絞らず*)

医師主導治験、先進B or 患者申出療養の試験

③「受け皿研究 (海外既承認の国内未承認薬)」の実施 予めリストアップした複数の未承認薬・適応絞らず*)

医師主導治験、先進B or 患者申出療養の試験、新規の制度(?)

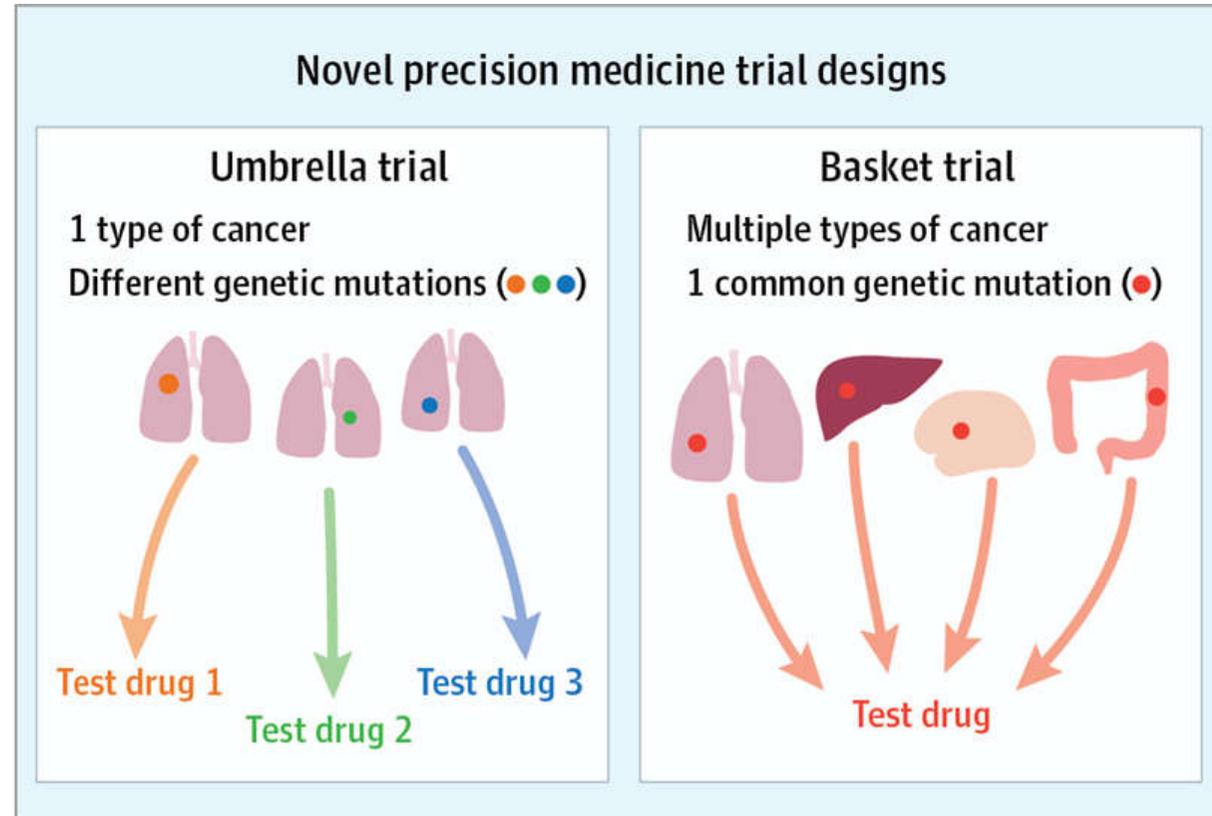
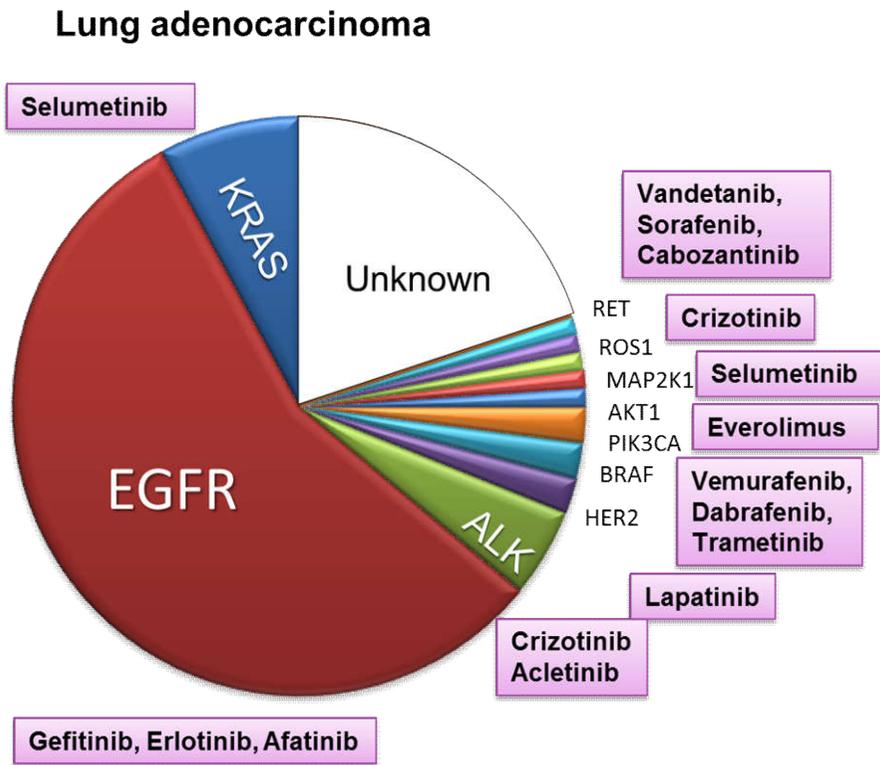
実現性低い?

*) 企業治験や①の対象になっていない
医薬品・適応で一定のエビデンスがあるもの

- ・C-CATに蓄積された情報をもとに、ゲノム医療中核拠点病院が各々医師主導治験・先進Bの臨床試験を立案・実施、情報共有、相互に患者登録
- ・「受け皿研究」として①で試験が実施されていない薬剤・適応を対象としたバスケット/アンブレラ型試験を立案、ゲノム医療中核拠点病院11施設で実施、適宜データを解析し新たな医師主導治験・先進Bの実施や薬事承認に繋げる
- ・③は熱帯病治療研究班のスキームに類似したものを想定

一つ一つ治験を実施して新たな薬事承認を
取得・エビデンスを創出していくことが必要

遺伝子解析に応じた開発試験:(umbrella/ basket type study)



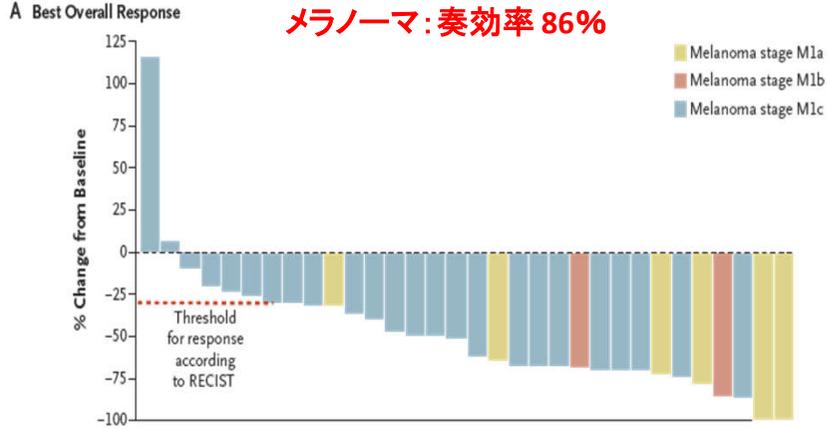
Suzuki A, Tsushihara K, et al. PLoS One, 2013

いずれの試験も希少フラクションが対象
= 包括的なプレスクリーニングが必須

同一遺伝子異常でも異なる治療効果

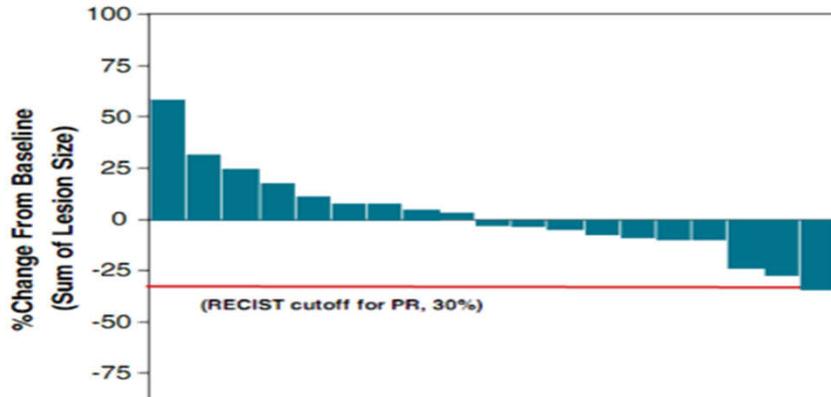
BRAF V600E変異陽性に対する ベムラフェニブの効果

メラノーマ: 奏効率 86%



Chapman PB, et al. NEJM. 2011 Jun 5.

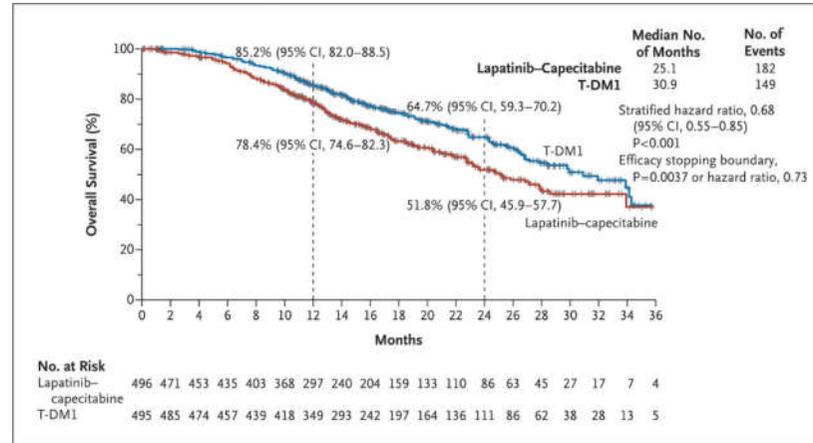
大腸がん: 奏効率 5%



Kopetz S, et al.: J Clin Oncol. 2015

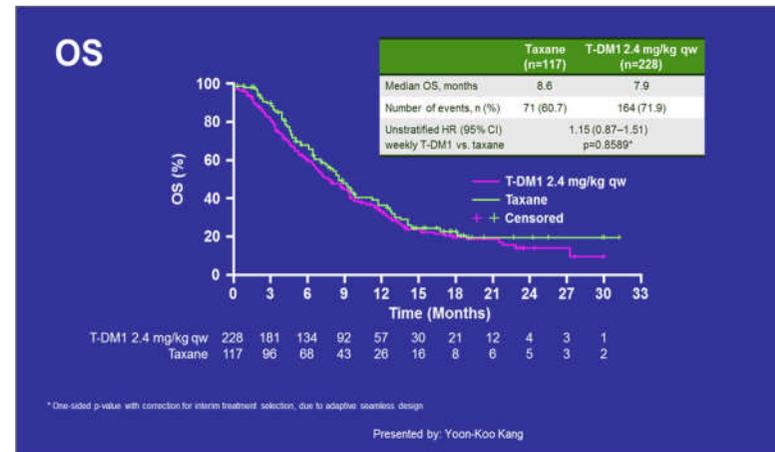
HER2陽性に対する T-DM1の効果

HER2乳がん: positive



Verma S et al. N Engl J Med 2012;367:1783-1791.

HER2胃がん: negative

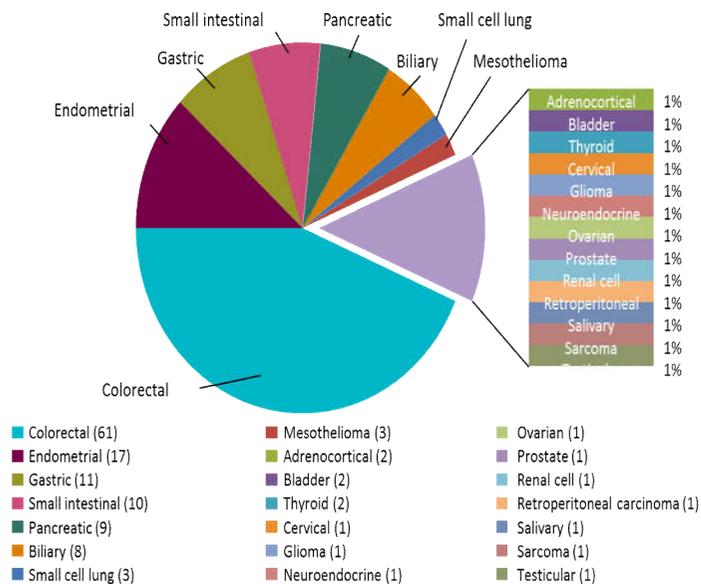


Kang YK, et al.: Lancet Oncol 2017

マイクロサテライト不安定性陽性例に対する臓器を超えた抗PD-1抗体の有効性

KEYNOTE-164, 158 (N=138)

• The distribution of tumor types represented in this analysis is shown in Figure 1
 Figure 1. MSI-H Tumor Types Represented in KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158

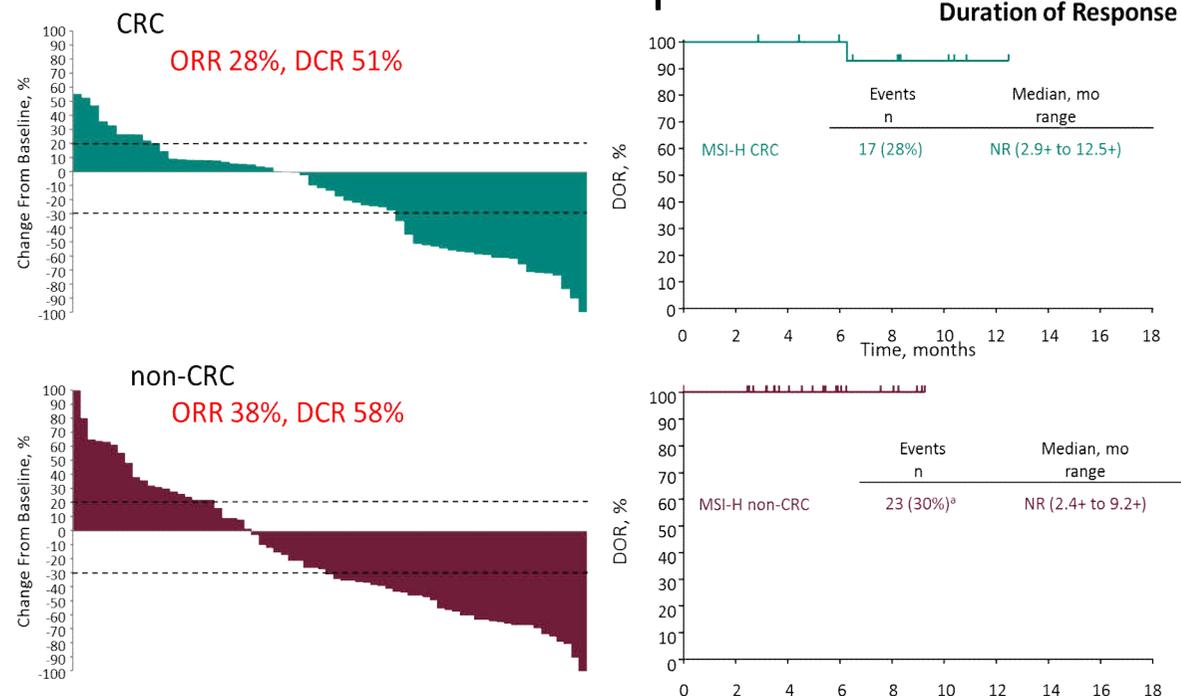


Number in parentheses indicates the number of patients with each tumor type in the combined population of patients with MSI-H CRC and non-CRC.

L.A. Diaz Jr. et al: 2017 ASCO

**初めての臓器横断的FDA承認取得: SCRUM-Japanの附随研究として登録貢献
 = 日本でも承認へ**

Tumor Response

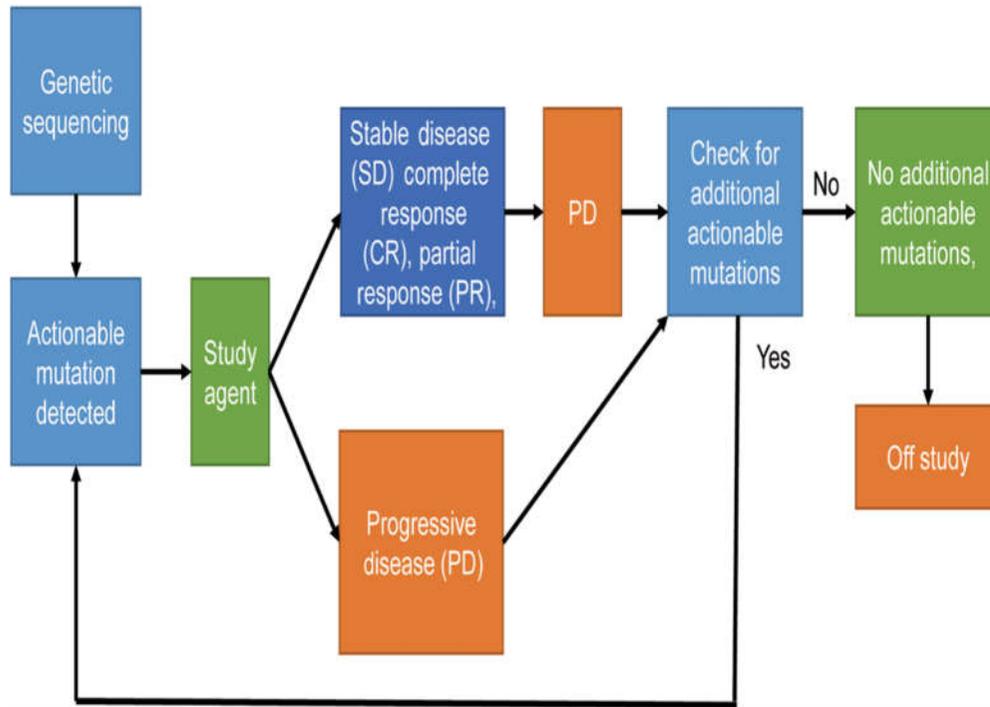


海外と競争力を持ったがん分子標的治療薬の臨床開発を行うために

- わが国での標的発見等基礎研究成果
- 海外と時差のない新薬開発治験環境 (FIH, phase I, 国際治験 etc)
- 多遺伝子診断パネルの導入
- **大規模ゲノムスクリーニング基盤**

海外に負けない**スピードが必須**(遅れは致命傷)

Trial design: NCI-MATCH



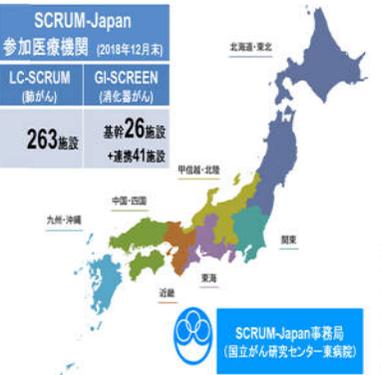
Initial substudies in NCI-MATCH

Agent(s)	Molecular target(s)	Estimated prevalence
Afatinib ^a	EGFR activating mutations	1–4%
Afatinib ^a	HER2 activating mutations	2–5%
Crizotinib	ALK rearrangement	4%
AZD9291 ^a	EGFR T790M mutations and rare EGFR activating mutations	1–2%
Crizotinib	ROS1 translocations	5%
Dabrafenib and Trametinib	BRAF V600E and V600K mutations	7%
Trametinib	BRAF fusions or non-V600E, non-V600K BRAF mutations	2.8%
TDM1 ^a	HER2 amplification	5%
VS-6063 ^a	NF2 loss	2%
Sunitinib ^a	cKIT mutations	4%

全国がんゲノムスクリーニング(SCRUM-Japan)による疾患レジストリを用いたがん新薬開発・TR研究の促進

肺・消化器がん希少フラクションでの産学連携ゲノム新薬開発プラットフォーム(SCRUM-Japan)

全国260施設の参加

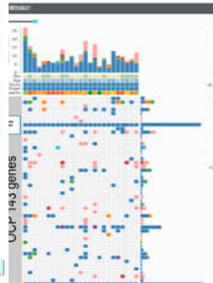


ゲノム解析結果に基づく企業・医師主導治験:

Umbrella 型 28試験

Study type	試験数
企業治験	14
医師主導治験	14
合計	28

最先端のpan-cancer panel (OCP)でのゲノム解析

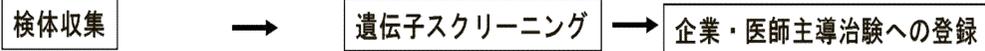
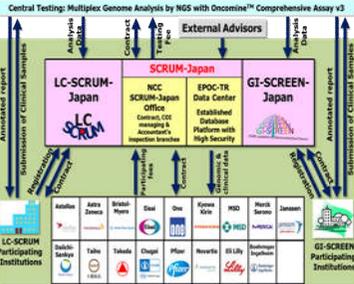


Basket 型 20試験

Study type	試験数
企業治験	16
医師主導治験	4
合計	20

製薬企業17社との共同研究

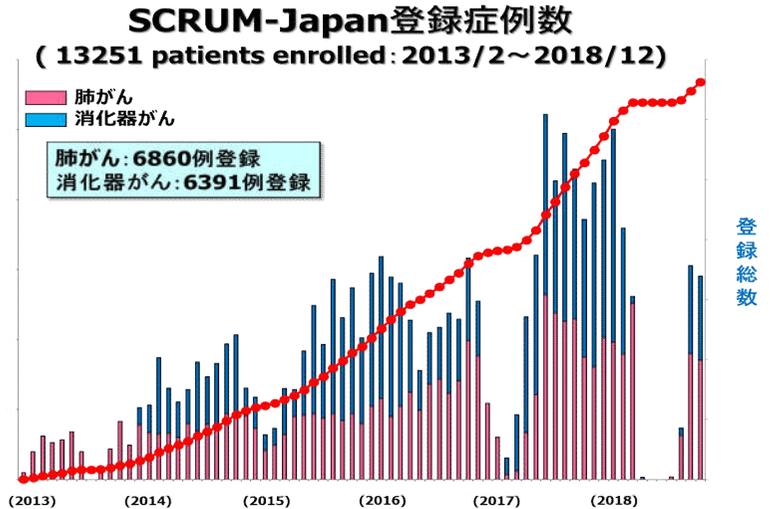
SCRUM-Japan: the Nationwide Cancer Genome Screening Project as Academic-Industrial Collaboration for Individualized Medicine in Japan



SCRUM-Japanプラットフォーム構築による成果

1. 希少フラクション治験への登録促進と薬事承認取得
2. 医師主導治験全国NWの構築
3. 臨床・ゲノムデータ産学共有による新たな創薬
4. Precision medicine 構築に向けた国際データ統合
5. 治験対照群規制対応レジストリの構築

世界最大規模の症例集積: 1万例を超える臨床ゲノムデータ



SCRUM-Japanプラットフォームを利用した企業・医師主導治験：48試験

□ 臓器別umbrella type 試験：28試験

肺がん umbrella type study: 19試験

消化器がん umbrella type study: 9試験

Organ	Target	agent	Phase	sponsor	recruitment
NSCLC	RET	vandetanib	I/II	IIT (NCCE)	completed
NSCLC	RET	alectinib	I/II	IIT (Kanazawa U)	completed
NSCLC	RET	lenvatinib	II	Eisai	completed
NSCLC	ROS1	Crizotinib	II	Pfizer	completed
NSCLC	ROS1	Crizotinib	EAP	Pfizer	completed
NSCLC	ROS1/ALK	PF06463922	II	Pfizer	completed
NSCLC	MET	capmatinib	II	Novartis	active
NSCLC	MET	tepotinib	II	Merck Serono	active
NSCLC	MET	AZD6049	II	AZD	active
NSCLC	MET	Crizotinib	II	IIT (Kyuusyu CC)	active
NSCLC	ALK	LDK378	II	IIT (NCCE)	active
NSCLC	HER2	T-DM1	II	IIT (Okayama U)	completed
NSCLC	HER2	Trastuzumab	II	IIT (Hokkaido U)	completed
NSCLC	HER2	DS8201a	II	Daiichi-Sankyo	active
NSCLC	HER2	T-DM1	II	IIT (Kyushu U)	planned
NSCLC	KRAS	abemaciclib	III	Lilly	completed
NSCLC	BRAF	Dabra+trame	II	Novartis	completed
NSCLC	EGFR ex20	AZD9291	III	IIT (Keio U)	active
SCLC	PI3K/AKT/mTOR	gedatolisib	II	IIT (NCCE)	active

Organ	Target	agent	Phase	sponsor	recruitment
CRC	MSI-H	pemprolizumab	II	MSD	completed
CRC	BRAF V600E	Eriblin	II	IIT (Aichi CC)	active
CRC	BRAF V600E	Cmab+Bim+Enc	II	Array BioPharma	active
CRC	BRAF nonV600E	Cmab+Bim+Enc	II	IIT (NCCE)	active
CRC	HER2	Tmab+Pertuzumab	II	IIT (NCCE)	active
CRC	HER2	DS8201a	II	Daiichi-Sankyo	active
CRC	MET	MET targeted ag	II	IIT (NCCE)	planned
GC/EC	HER2	DS8201a	II	Daiichi-Sankyo	active
BTC	HER2	DS8201a	II	IIT (NCC-Tokyo)	planned

umbrella type study: summary

Study type	試験数	登録状況	試験数
企業治験	14	終了	11
医師主導治験	14	登録中	14
合計	28	準備中	3
		合計	28

赤字: 医師主導治験

□ 臓器横断的basket type 試験：20試験

すべての固形がん(basket type study)20試験

Organ	Target	agent	Phase	sponsor	recruitment
Solid tumor	MET	Merestuinib	I	Lilly	completed
Solid tumor	FGFR	DS1123	I	Daiichi	completed
Solid tumor	FGFR	TAS120	I	Taiho	active
Solid tumor	FGFR	TAS120	I	IIT (NCCE)	Planned
Solid tumor	FGFR	BGJ398	I	Novartis	completed
Solid tumor	FGFR	ASP5878	I	Astellas	completed
Solid tumor	FGFR	E7090	I	Eisai	active
Solid tumor	FGFR	INCB054828	I	Incyte Corpo	active
Solid tumor	EGFR/HER2	varlitinib	I	Aslan	completed
Solid tumor	HER2	DS8201a	I	Daiichi	completed
Solid tumor	HER2	DS8201a	II	IIT (NCCE)	planned
Solid tumor	MSI-H	Pembrolizumab	II	MSD	completed
Solid tumor	NTRK1/2/3	LOXO-101	I	Loxo onc	active
Solid tumor	NTRK1/2/3/ROS1	entrectinib	I	Ignyta	active
Solid tumor	NTRK1/2/3/ROS1	DS6051b	I	Daiichi	completed
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	TAS117	I	Taiho	completed
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	AZD5363	I	AZD	active
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	BYL719	I	Bayer	completed
Solid tumor	ROS1	Brigatinib	II	IIT (NCCE)	planned
GI cancer	TMB-H	Nivolumab	II	IIT (NCCE)	active

Basket type study: summary

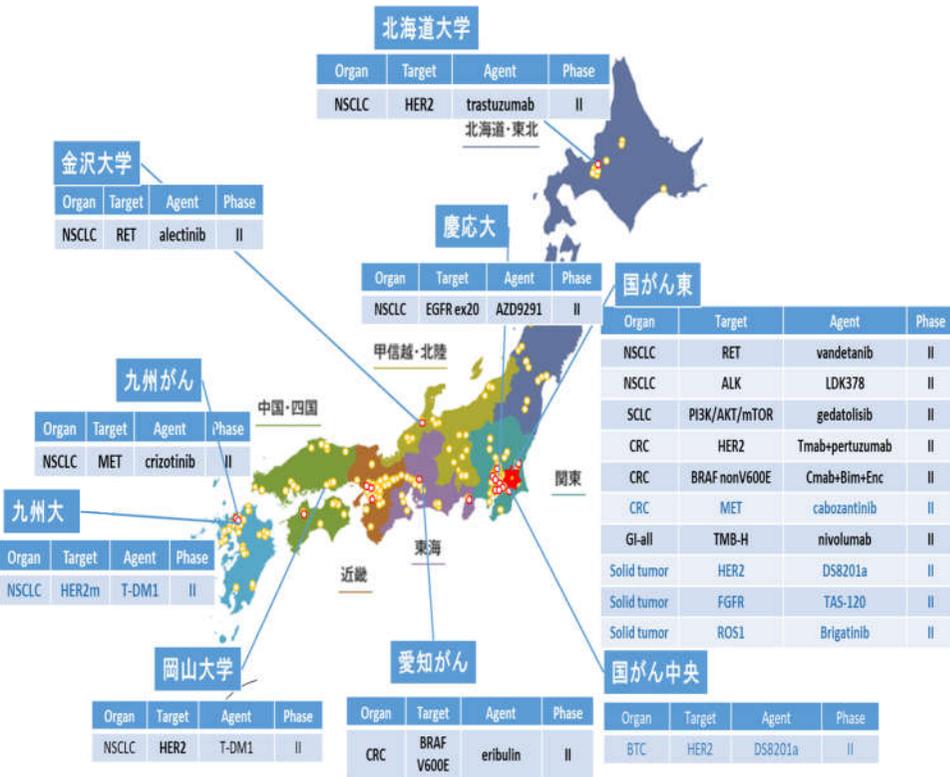
Study type	試験数	登録状況	試験数
企業治験	16	終了	10
医師主導治験	4	登録中	7
合計	20	準備中	3
		合計	20

赤字: 医師主導治験

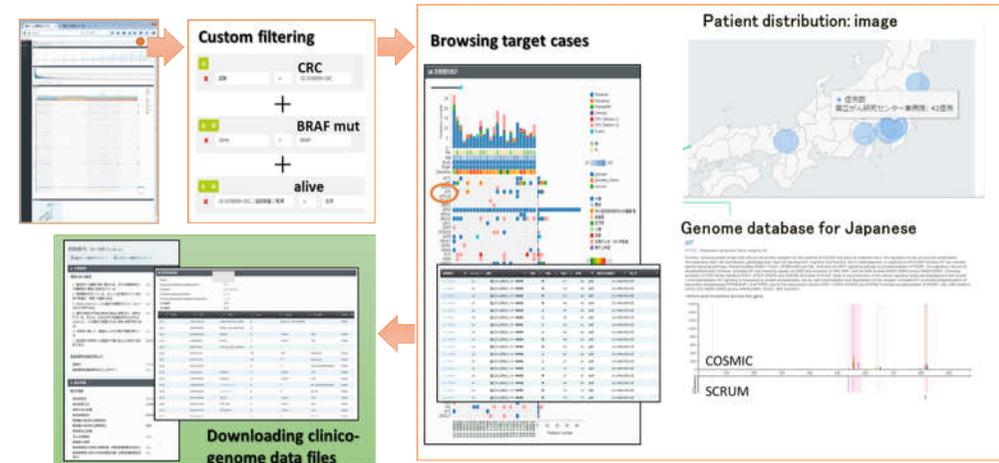
医師主導治験全国ネットワークと産学での臨床ゲノムデータ共有システム構築

□ 医師主導治験全国ネットワークの構築

全国9拠点合計18本の医師主導治験でSCRUM-Jプラットフォームを有効活用

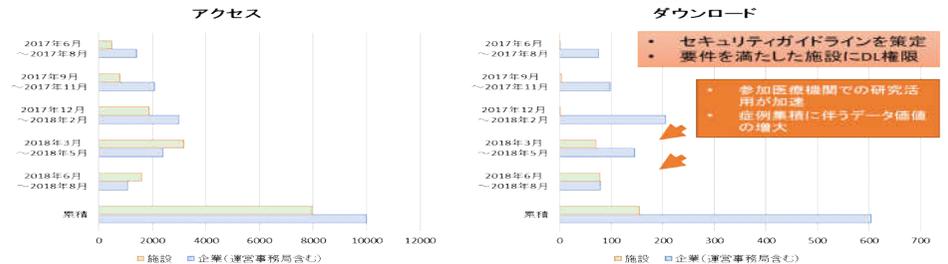


□ オンラインでの臨床ゲノムデータ共有: SCRUM-Japan RWD アカデミア66施設・製薬企業17社で共有・二次利用



臨床ゲノム情報統合データベース利用状況

	所属	累積	2017年6月 ~2017年8月	2017年9月 ~2017年11月	2017年12月 ~2018年2月	2018年3月 ~2018年5月	2018年6月 ~2018年8月
アクセス (件)	企業 (運営事務局含む)	9989	1404	2085	3003	2403	1094
	医療機関	7957	489	800	1886	3176	1606
ダウンロード (件)	企業 (運営事務局含む)	604	76	97	206	145	80
	医療機関	155	1	4	1	71	78



SCRUM-Japan活用による新薬(効能追加)と診断薬の承認

□ 新薬(効能追加)薬事承認の取得

最終結果が報告された10試験中4剤ですでに薬事承認取得

臓器	標的	薬剤	Phase	スポンサー	症例数	奏効率	承認状況
非小細胞肺癌	RET	vandetanib	II	医師主導治験(国がん東)	17	53%	協議中
非小細胞肺癌	RET	lenvatinib	II	Eisai	25	16%	-
非小細胞肺癌	BRAF	Dabra+trame	II	Novartis	57	63%	承認済
非小細胞肺癌	ROS1	Crizotinib	II	Pfizer	127	77%	承認済
非小細胞肺癌	ROS1/ALK	PF06463922	I	Pfizer	53	47%	承認済
非小細胞肺癌	HER2	T-DM1	II	医師主導治験(岡山大)	15	7%	-
非小細胞肺癌	KRAS	abemaciclib	III	Lilly		OS: negative	
大腸がん	MSI-H	pembrolizumab	II	MSD	61	28%	承認済
固形がん	MSI-H	Pembrolizumab	I	MSD	77	38%	
固形がん	HER2	DS8201a	I	Daiichi-Sankyo	24	43%	Phase II 試験中

Yoh K, et al. Lancet Respir Med 2017. Velcheti V, et al. ESMO 2016. Planchard D, et al. Lancet Oncology 2016. Goto K, et al. ASCO 2016.

Shaw AT, et al. Lancet oncol 2017, Hotta K, et al. J Thorac Oncol, 2018, Le DT, et al. ASCO 2017, Doi T, et al. Lancet Oncol, 2017

□ 遺伝子診断キット・パネル薬事承認の取得

SCRUM-Jプラットフォームでの臨床性能試験等により
遺伝子診断薬4種で承認取得、1診断薬承認申請中

Name	Company	Organ	Target gene	Status	Class	Approval date
OncoPrint™ DX target test	Thermo-Fisher	NSCLC	multigene	approved	CDx	April 2018
OncoGuide Amoy Dx	Riken Genesis/ Amoy Dx	NSCLC	ROS1	approved	CDx	May 2017
RASKET-B	MBL	CRC	RAS/BRAF	approved	IVD	Dec 2017
MSI-H promega	FALCO	Solid tumor	MSI-H	approved	CDx	Sept 2018
OncoBEAM™ RAS	Sysmex	CRC	RAS (ctDNA)	In submission	-	-

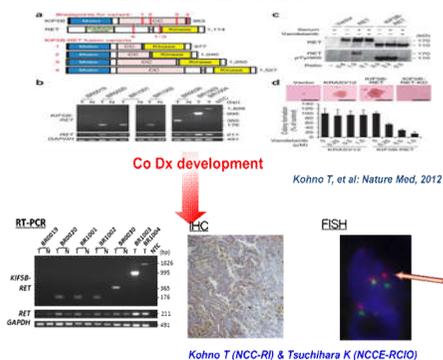
ゲノム医療実装に必要な薬剤・診断薬を迅速かつ確実に(保険償還付きで)患者さんのもとへ

遺伝子情報に基づいた治療薬剤選択の有効性: SCRUM-Japan

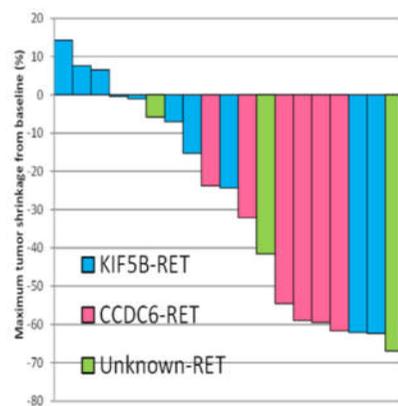
新規融合遺伝子の発見から治療薬開発:
RET陽性非小細胞肺癌

遺伝子スクリーニング結果による適合薬剤投与有無別生存:
非小細胞肺癌

Discovery of new fusion gene in NCC-RI:
KIF5B-RET in NSCLC

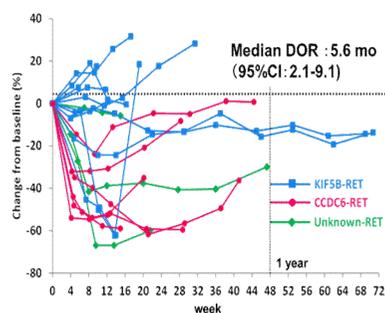


Results in IIT with RET inhibitor (vandetanib)

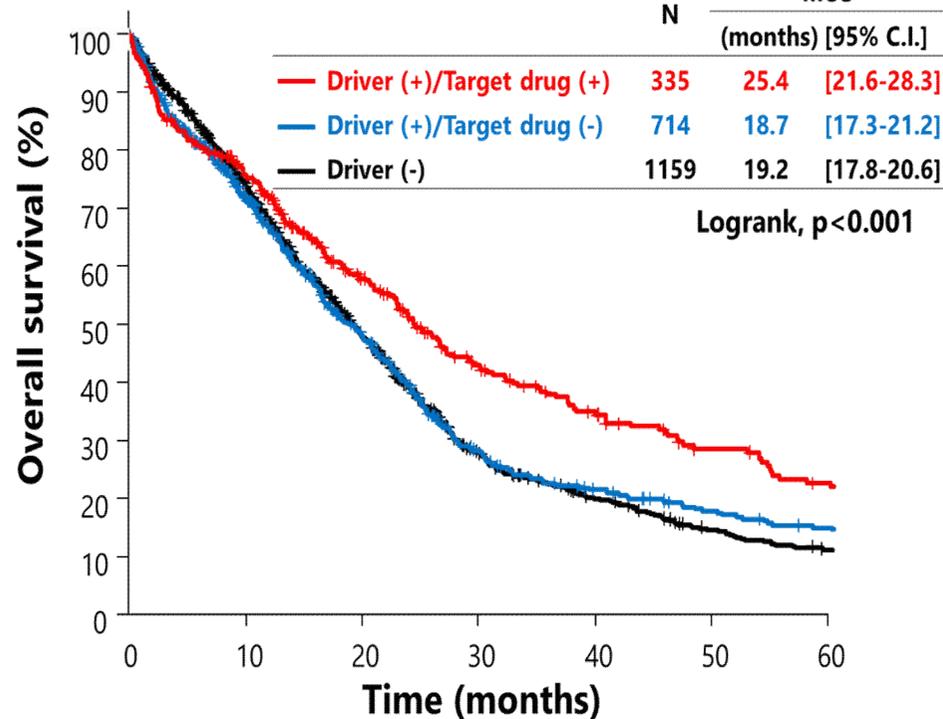
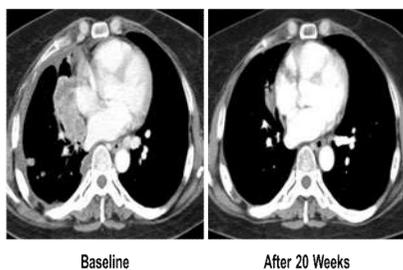


9 PR and ORR 53% (90% CI, 31 to 74) in 17 eligible patients

Changes of target tumor burden over time



Yoh K, et al. Lancet Resp Med, 2017

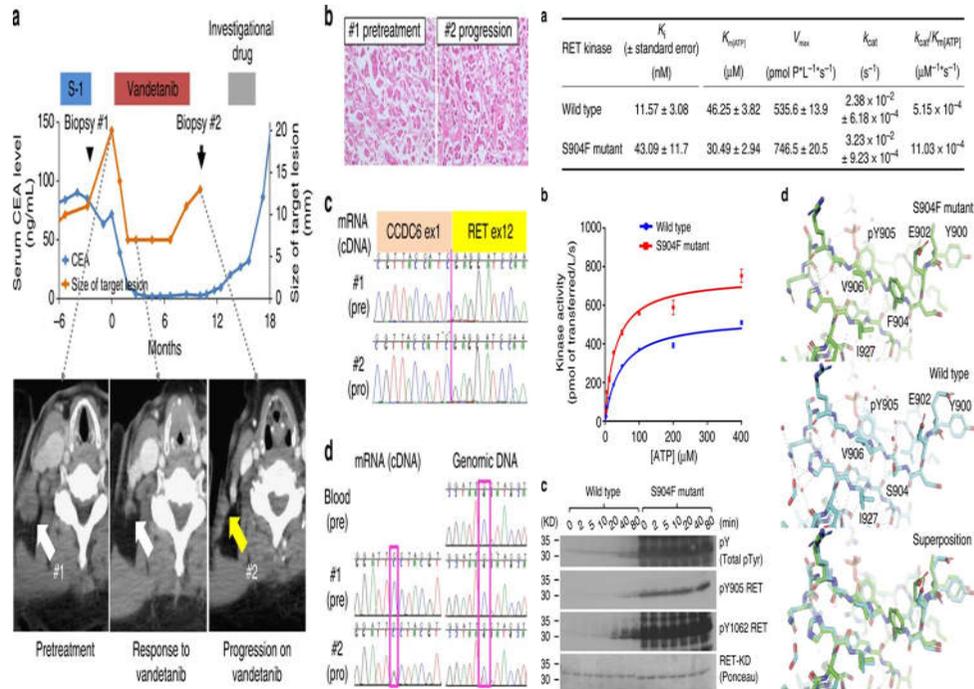


Seto T, Goto K, et al: ASCO 2018

SCRUM-Japan DBを活用した新たな標的発見・新薬開発治験の促進：アカデミアでの事例

□ 新たな治療標的の発見

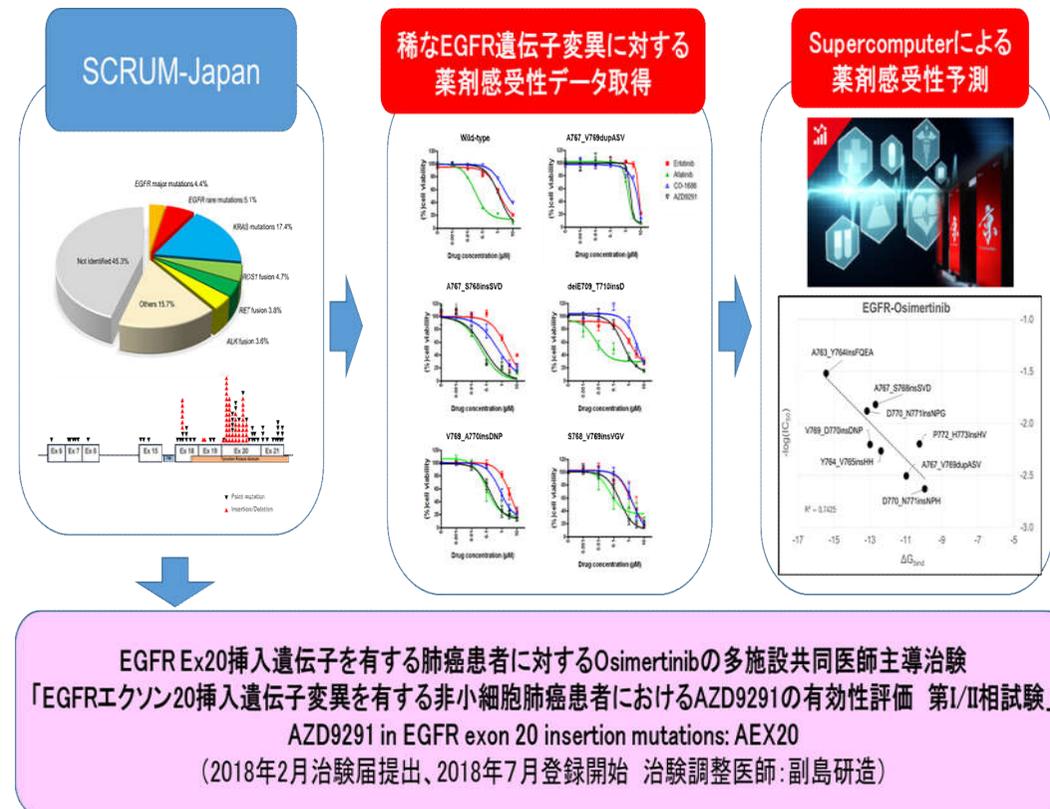
新しい耐性メカニズム・治療標的の発見：RET陽性肺がん
(国がん研究所)



Nakaaku T, Kohno T, Goto K, et al: Nature Com, 2018

□ 新規医師主導治験の開始

スパコン感受性予測からの新規医師主導治験の開始
(慶応大学)



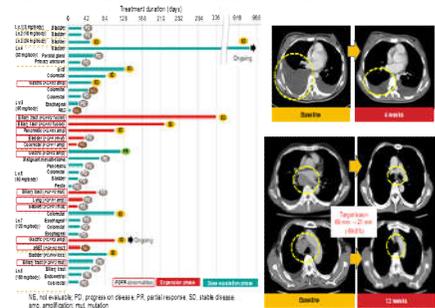
SCRUM-Japan DB (RWD)を活用した企業・医師主導治験の産学連携

FGFR遺伝子異常症例に対する新薬開発治験

SCRUM-Japan DBでのFGFR遺伝子異常頻度

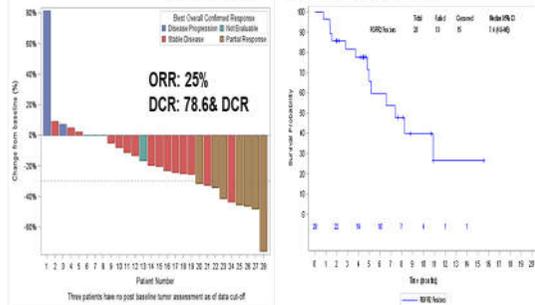
	N	Fusion		Amplification		SNV		
		FGFR2 fusion	FGFR3 fusion	FGFR1 amp	FGFR2 amp	FGFR1 SNV	FGFR2 SNV	FGFR3 SNV
CRC, %	2330	0.00	0.00	1.24	0.09	0.00	0.04	0.09
GC, %	1141	0.00	0.26	0.00	2.54	0.00	0.44	0.00
BTC, %	415	0.24	0.96	0.48	0.48	0.24	0.48	0.00
Other GI, %	1393	0.00	0.002	0.01	0.00	0.0007	0.001	0.0007
Non-sq NSCLC, %	3004	0.10	0.03	0.33	0.03	0.00	0.00	0.00
Sq NSCLC, %	522	0.00	0.19	2.49	0.00	0.00	0.19	0.00
SCLC, %	557	0.00	0.00	0.54	0.00	0.00	0.00	0.00

New selective FGFR inhibitor Phase I



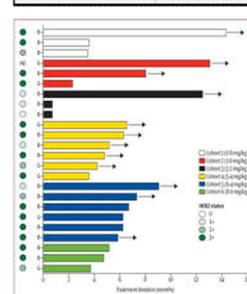
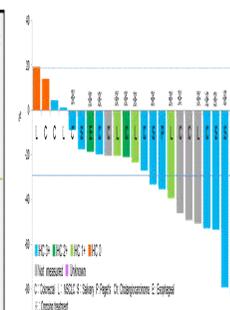
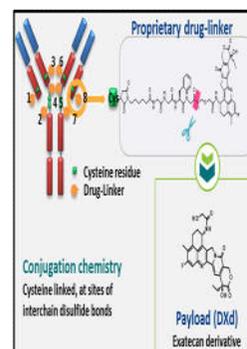
Kuboki Y, et al. ESMO 2017.

BTC with FGFR fusion cohort



HER2陽性症例に対する新薬開発治験

Results of phase I (企業治験): I



Doi T, et al. Lancet Oncol. 2017

	HER2-Positive BC (N = 111)	HER2-Low BC (N = 34)	HER2-Positive GC (N = 44)	Other Cancers (N = 51)
ORR, % (n/N)	54.5% (54/99)	50.0% (17/34)	43.2% (19/44)	38.7% (12/31)
DoR, med (95%CI)	NR	11.0 (NA)	7.0 (NA)	12.9 (2.8, 12.9)
PFS, med (95%CI)	NR	12.9 (NA)	5.6 (3.0, 8.3)	12.1 (2.7, 14.1)

Tsurutani J, Doi T, et al. ESMO 2017, ASCO 2018 updated

SCRUM-Japan DBでのHER2発現頻度

Cancer Type	Total, N	CNV Copy number ≥ 7	SNV (Gain-of-Function)
Colorectal	2330	58 (2.5%)	28 (1.2%)
Gastric	1141	94 (8.2%)	33 (2.9%)
Esophageal	370	6 (1.6%)	1 (0.3%)
Biliary Tract	415	13 (3.1%)	17 (4.1%)
Pancreas	652	3 (0.5%)	3 (0.5%)
Liver	66	0 (0%)	0 (0%)
Appendix	13	0 (0%)	1 (7.7%)
Anal canal	47	0 (0%)	1 (2.1%)
GIST	79	0 (0%)	0 (0%)
NET	73	0 (0%)	0 (0%)
Others	93	1 (1.1%)	0 (0%)
Total	5279	175 (3.3%)	84 (1.6%)

医師主導治験 Study design

- SOC failure solid tumor
- HER2 gene alterations detected by Gudan360を
- Age > 20
- ECOG PS 0-1
- Having measurable lesions

I:
6.4mg/m2
every 3wk

PI: Taniguchi H & Yoshino T

SCRUM-Japan DBを共有した国内企業治験と並行してbasket typeの医師主導治験準備中

SCRUM-Japanの強み

- 1万例を超える世界最大規模の臨床ゲノムデータ
 - NCI-MATCH約6,000例、K-MASTER: 約1,500例
- 臨床試験(企業・医師主導治験)ベース: 48試験
 - NCI-MATCH約30試験、K-MASTER約15試験
- 薬事承認の取得: 4/10
- 産学での臨床・ゲノム情報の共有
 - 他のグループではみられない
- リキッドバイオプシーでの展開
 - NCI-MATCHでは未導入、K-MASTERで導入開始?

多国籍 or 純国産？ : どちらを目指すのか？



徐々に減少し3Gでの維持が難しくあと数年で命運が尽きる..？

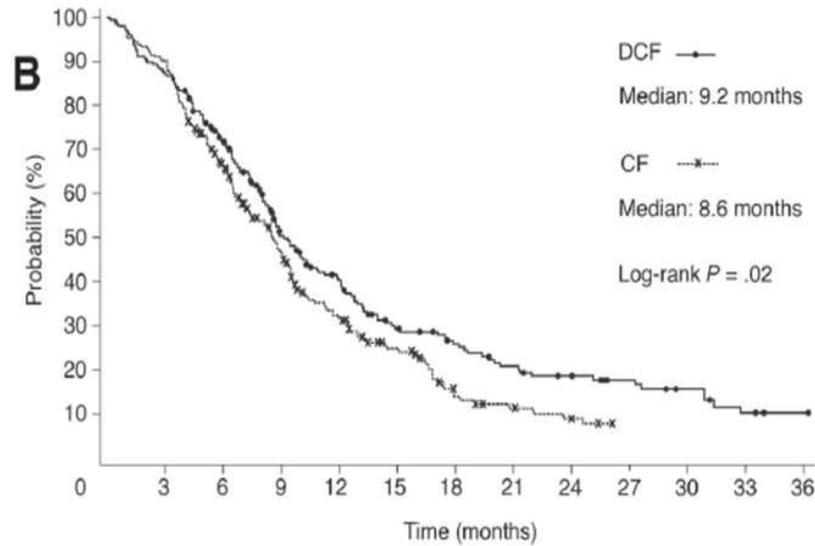
米国企業といっても部品の中身は多国籍

進化のスピードにユーザーがついていけない？



それとも時代を超えた悠久の進化を果たすか？

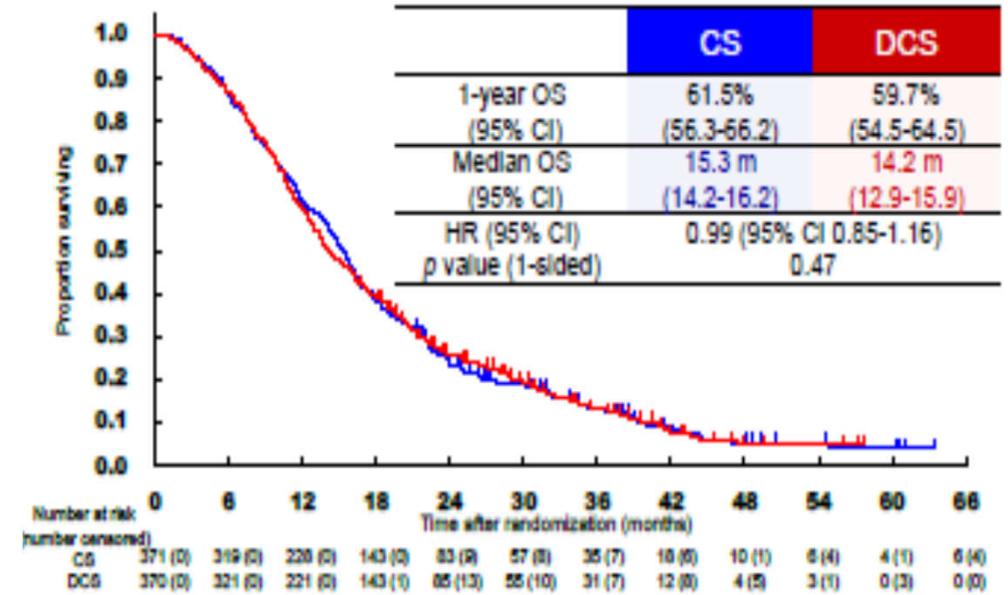
日本人だけでのエビデンス？ : 胃がん



No. of subjects still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
DCF:	199	149	93	68	45	36	28	22	17	12	7	5	
CF:	195	136	87	54	35	17	11	8					

Primary endpoint



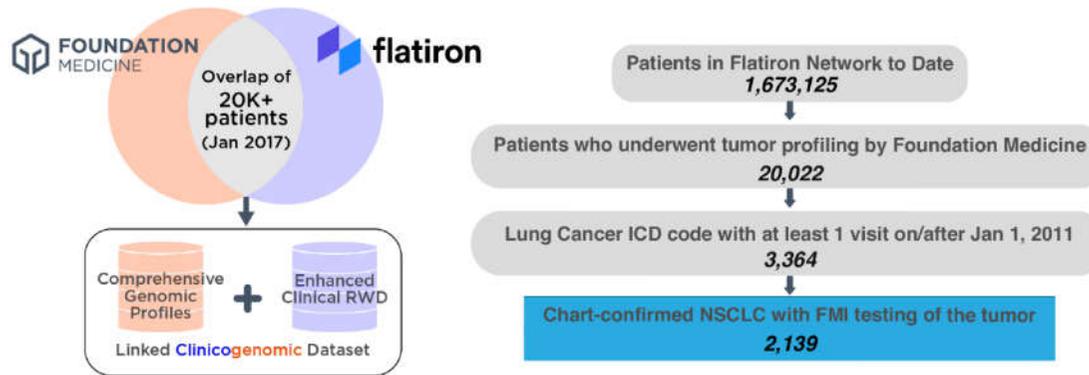
VanCutsem E et al: J Clin Oncol 2006

Yamada Y et al: ASCO 2018

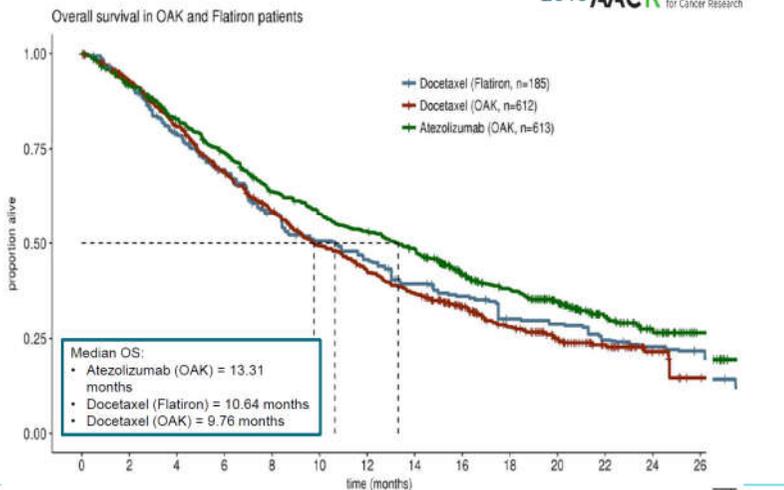
時間がかかりすぎると臨床環境(承認薬剤等)も変わるので解釈が難しくなる

米国での取組み: flatironの例

Figure 1. Schematic of generation of CGDB (left; January 2017 version) and NSCLC cohort selection (right).



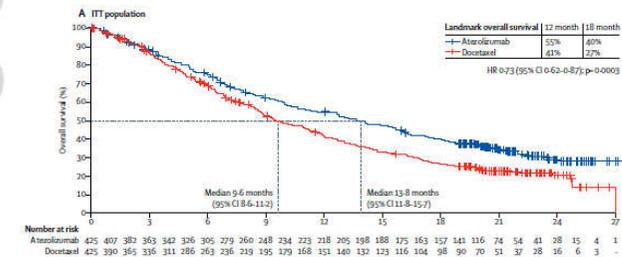
External control with propensity score weighting on matched population replicates RCT control arm



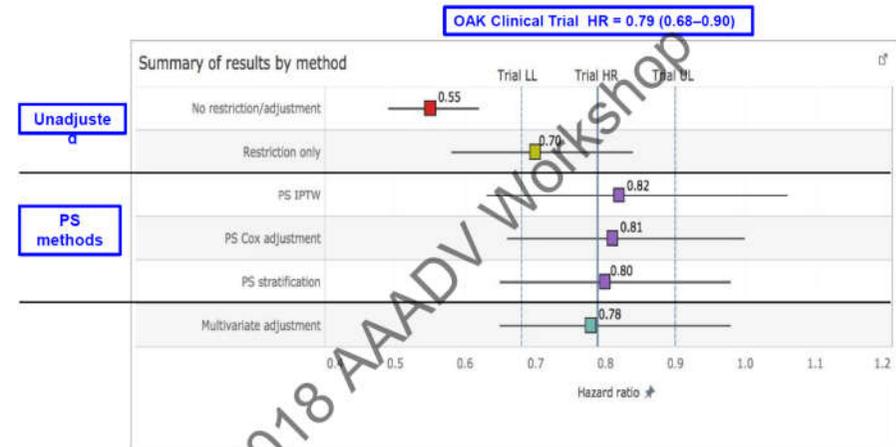
2018 AACR American Association for Cancer Research

Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial

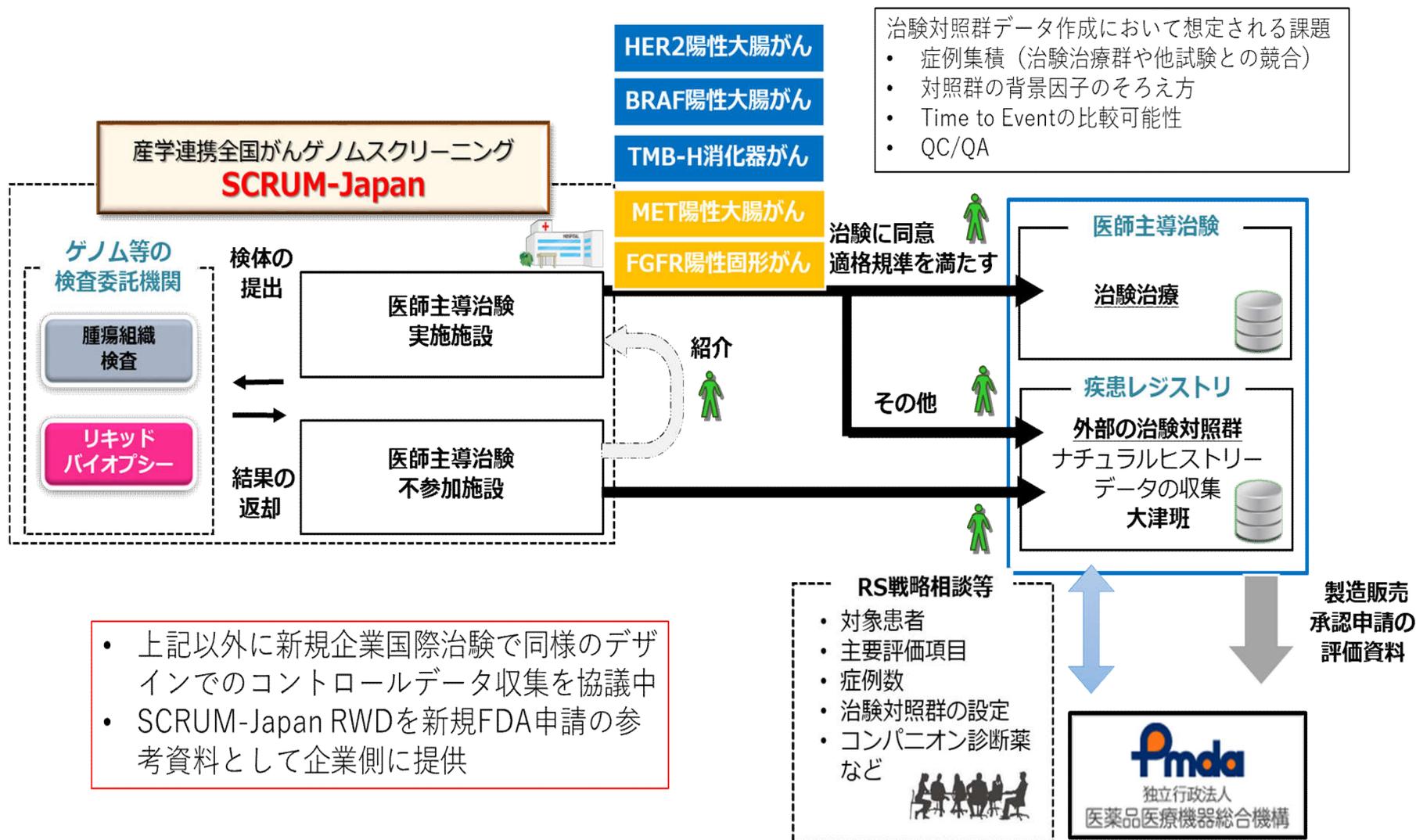
Achim Röttmeyer, Fabrice Barlesi, Daniel Waterkamp, Kaunchi Park, Fortunato Ciardiello, Joachim von Pawel, Shiroh M Gadgeel, Toyooki Hida, Dariusz M Kowalski, Maroun Cobo Dela, Diego I. Cortinovis, Joseph Leach, Jonathan Polkoff, Carlos Barrios, Fairooz Kabbinavar, Osvaldo Arén Frontera, Filippo De Marinis, Hamid Turaj, Jong-Seok Lee, Marcus Bollinger, Marcin Kowawetz, Pi He, Daniel S Chen, Alan Sandler, David R Comisar, for the OAK Study Group



Propensity score methodology on matched data replicates RCT HR



SCRUM-Japanでの規制対応レジストリを用いた治験対照群同時収集による医師主導治験 (国際共同企業治験導入も協議中)



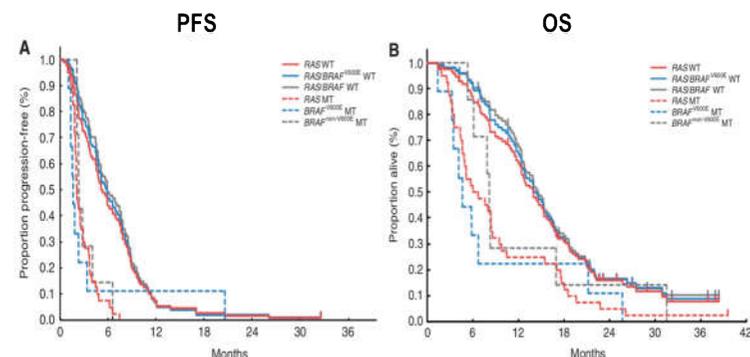
ゲノム医療で解決しなければならないことは山積している

臨床試験結果個々では効果に差 : RET陽性肺がん

	RET inhibitor	RET subtype	n	ORR (%)	PFS (mo)	OS (mo)
USA	Cabozantinib	All	16	38 (6/16)	7	10
		KIF5B	8	25 (2/8)		
		CLIP1	1	100 (1/1)		
		TRIM33	1	100 (1/1)		
		Unknown	6	33 (2/6)		
Japan	Vandetanib	All	17	53 (9/17)	4.7	11.1
			19	47 (9/19)	4.7	11.1
		KIF5B	10	20 (2/10)	2.9	11.1
		CCDC6	6	83 (5/6)	8.3	NR (9.9-NC)
	Unknown	3	67 (2/3)	4.7	11.0	
Korea	Vandetanib	All	18	17 (3/18)	4.54	11.63

Dnion A, et al: Lancet Oncol, 2016 Yoh K et al: Lancet Resp Med 2017
Lee SH, et al: Ann Oncol, 2017

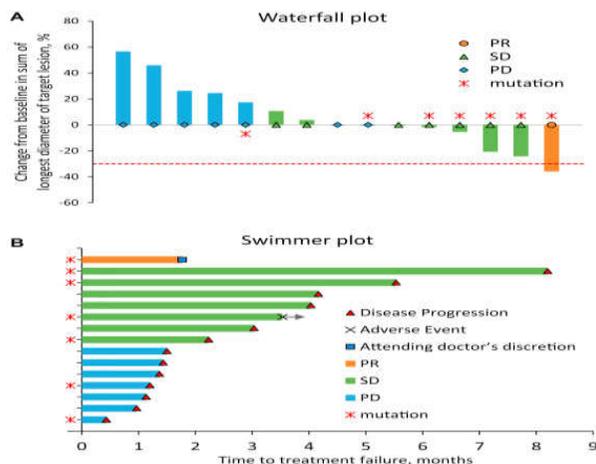
日米で異なる治療成績 : BRAF non-V600E大腸がん



**BRAF non-V600E変異陽性大腸がんは
既治療例において抗EGFR抗体薬の治療効果が乏しい可能性**

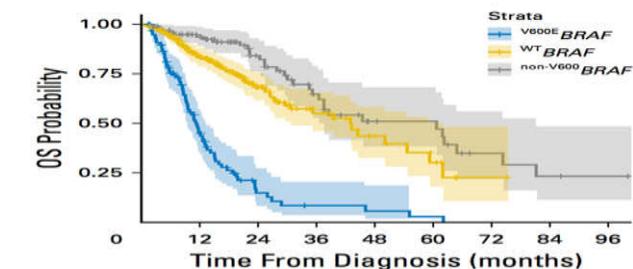
Shinozaki E, et al. BJC 2017

HER2 陽性肺がんに対するT-DM1の効果



奏効率: 7%

Hotta K, et al. J Thorac Oncol, 2018

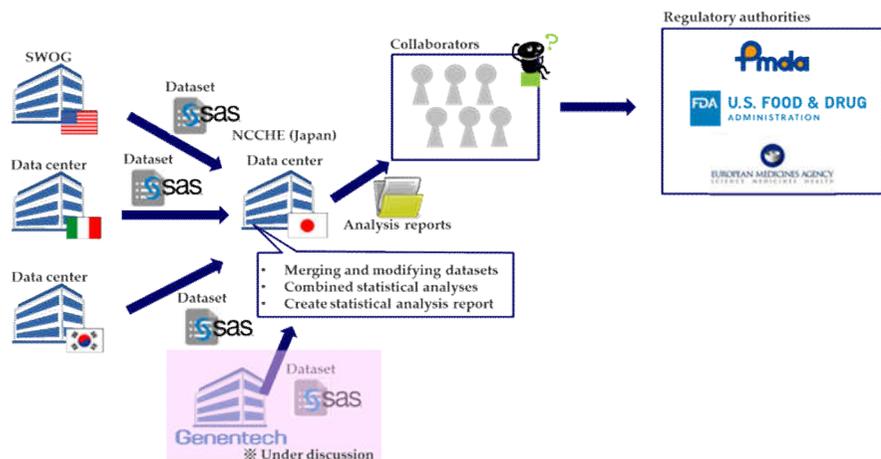
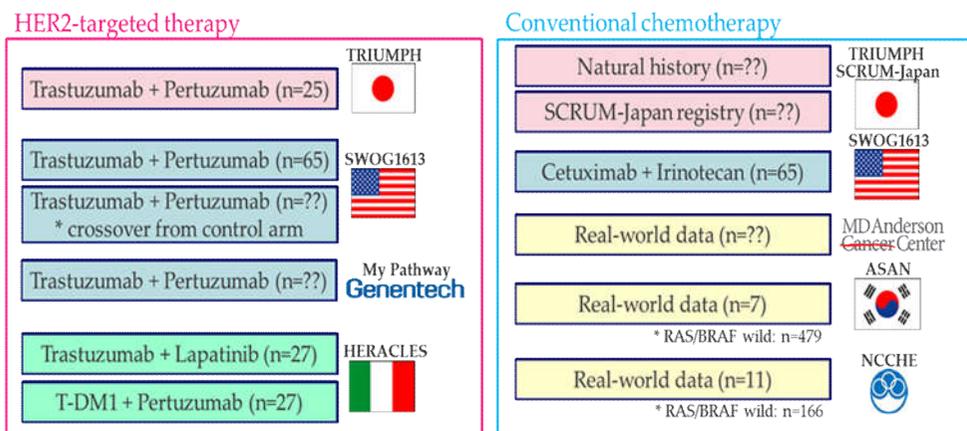


	N	OS (m)	95% CI (m)
BRAF non-V600	101	60.7	36.5-81.2
BRAF V600	99	11.4	9.4-13.5
BRAF wild	249	43.0	30.7-62.0

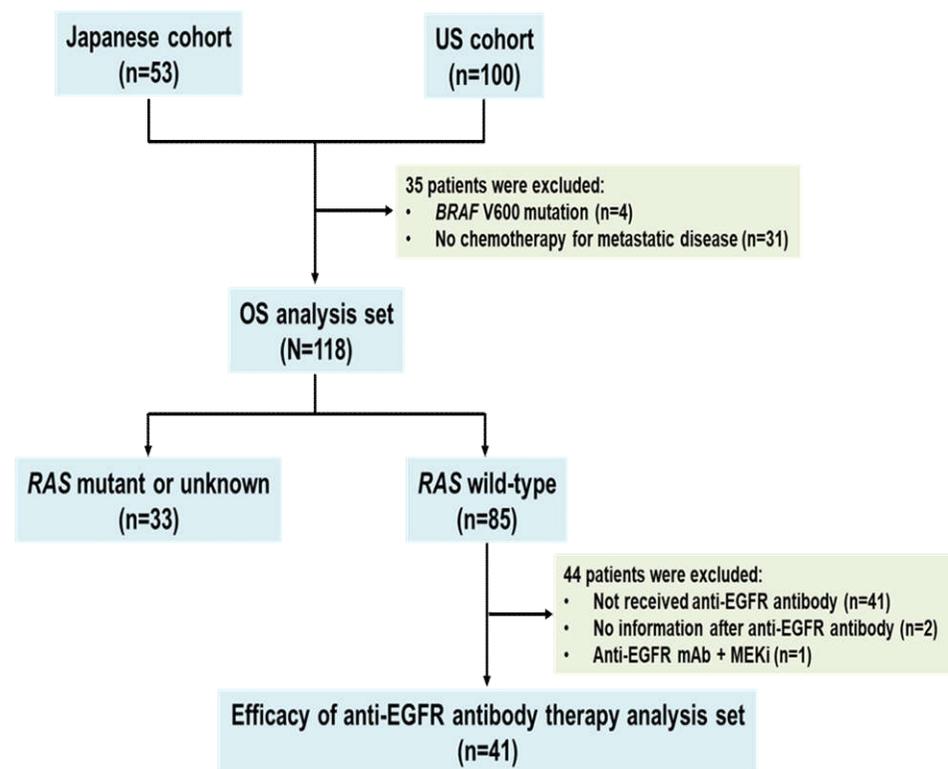
Jeremy CJ, et al. JCO 2017

国際的エビデンス創出に向けた国際データ統合

□ 日欧米韓研究者グループとの国際データ統合: プロトコール作成完了 (HER2大腸がん)



□ 日米での臨床ゲノムデータ統合: BRAF-non-V600E大腸がん



PI: Ebi H, Yoshino T & Rosen N (MSKCC), Corcoran R (MGH)

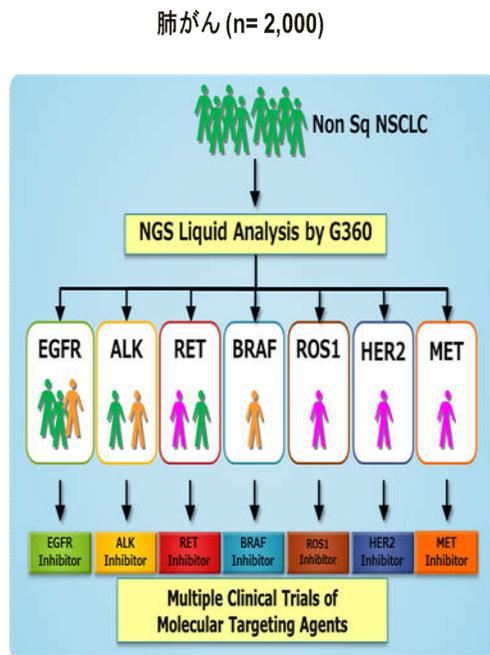
科学や規制、資金獲得法などの様々な変化に柔軟な対応が必要です。

NCC柏キャンパスでの開発研究体制の整備

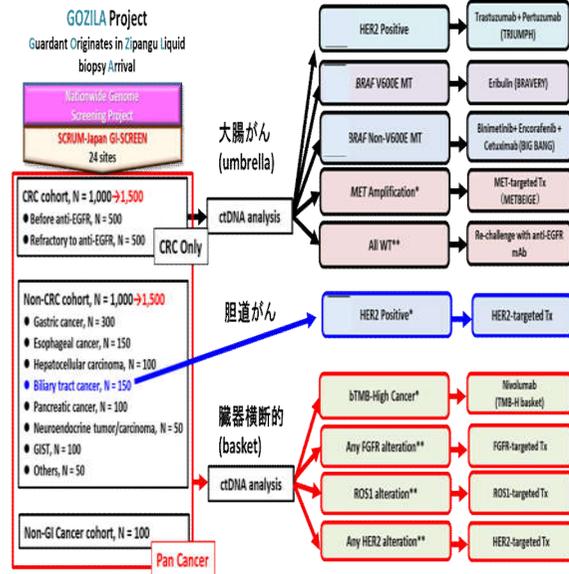
	東病院として取得した主な事業	施設・サポート体制整備	主な出来事
2011	早期探索的臨床試験拠点整備事業取得	臨床試験支援室の開設 治験管理室の強化	FIH、医師主導治験実施体制の構築 がん新薬開発合同シンポジウム開始
2012	革新的医薬品医療域実用化促進事業(内視鏡部門)取得	PMDAとの人事交流	クリニカルシーケンス(ABC study)の開始 医師主導治験開始(TAS-102胃がん)
2013		外来拡張と医局棟増設 臨床試験計画支援チーム立ち上げ	LC-SCRUM創設 & LURET試験開始 低酸素イメージング内視鏡開発開始
2014		ローカル支援・モニタリング支援チームの立ち上げ	GI-SCREEN創設 NCC内ベンチャー起業
2015	臨床研究中核病院取得 国立研究開発法人への移行	臨床研究支援部門拡張とTR支援室の開設	SCRUM-Japanの開始 免疫モニタリング体制の構築
2016		遺伝子診療部門開設	SCRUMでのオンライン臨床ゲノムデータ共有開始 GAP-FREE2による創薬プロジェクト開始
2017	特定機能病院取得 AMED革新がんサポート機関認定	NEXT及び医療機器開発センター開設	NEXT医療機器開発シンポジウム開始 低酸素イメージング内視鏡承認取得
2018	ゲノム医療中核拠点取得	認定倫理審査委員会立ち上げ 産学連携・シーズ開発支援室開設	AMED革新がんサポート機関稼働 先進医療でのクリニカルシーケンス開始

SCRUM-Japan新規プロジェクト

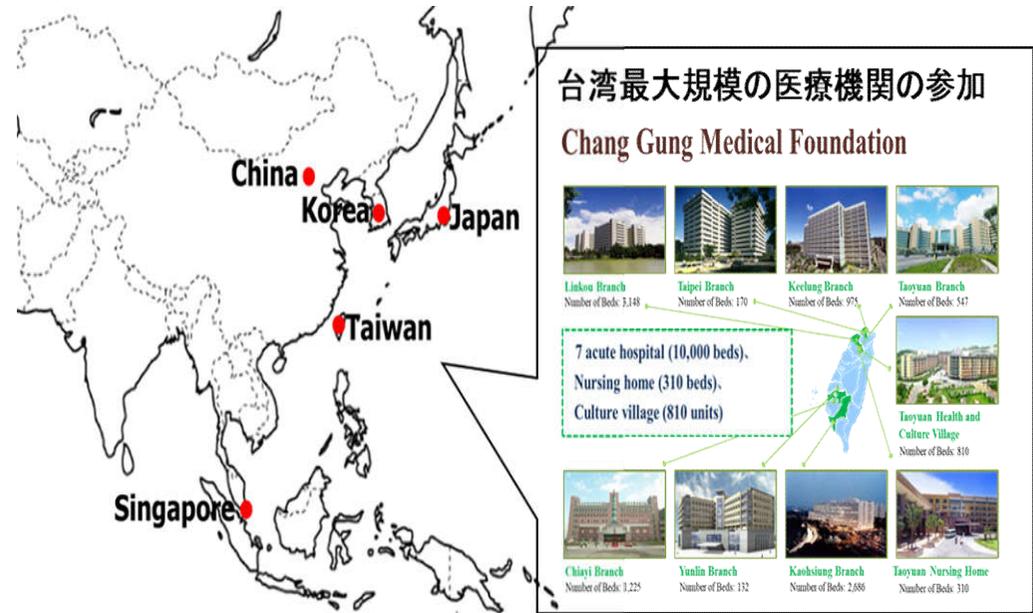
□ リキッドバイオプシーの導入:2017年12月



消化器がん/他臓器 (n=2,000)
すべて若手PIIによる医師主導治験として実施



□ SCRUM-Asiaの設立:2019年2月より台湾からの登録開始



登録状況: 肺 205、消化器578 例(2019/01現在)

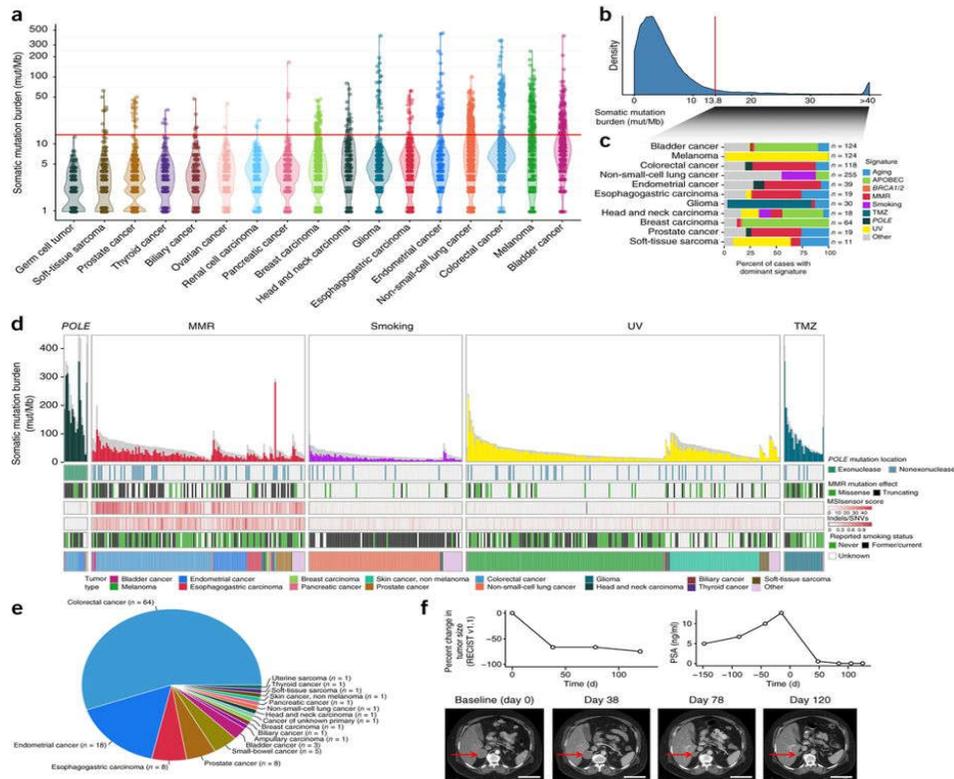


□ 2019年度開始予定

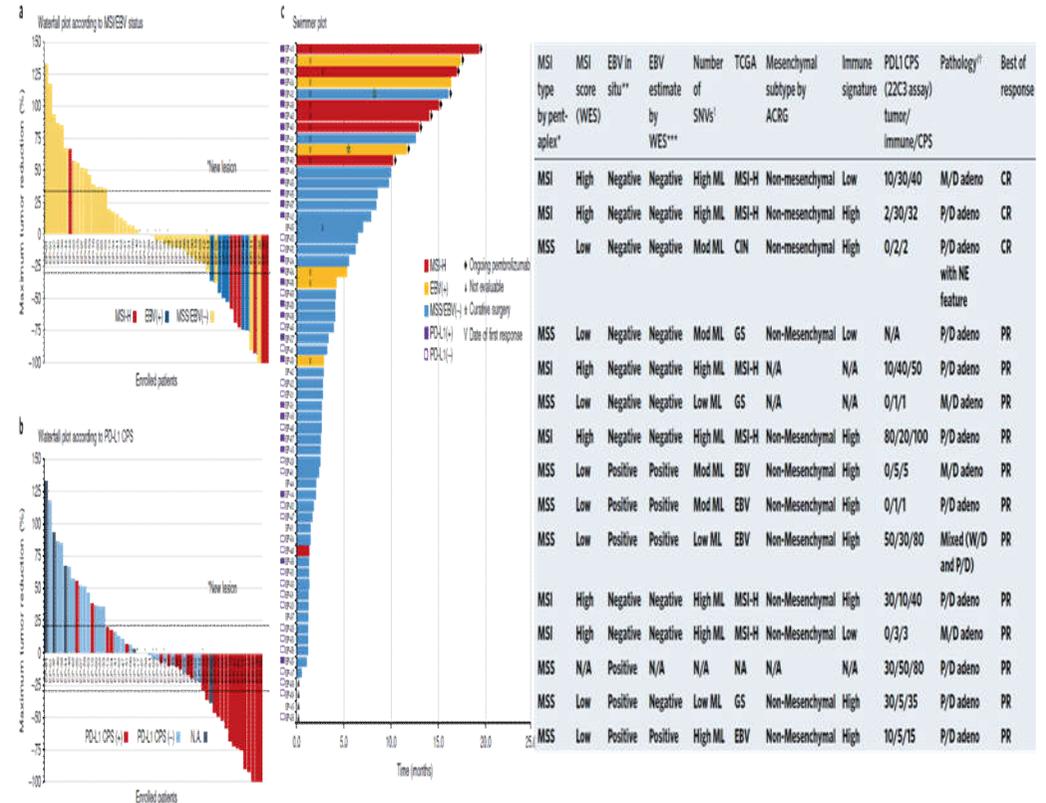
1. 他の固形がん(頭頸部、乳腺、泌尿器・婦人科、皮膚がん)への拡大
2. 中国からの参加
3. Microbiome 解析を加えたマルチオミックス
4. AI・ゲノム診断への展開

世界のトップに追いつくにはもう一息

Mutational signatures derived from MSK-IMPACT targeted sequencing (MSKCC)



N=61 received Pembrolizumab in IIT: GC (Samsung Medical Center)



Zehir A et al: Nature Med, 2017

Kim ST, et al. Nature Medicine 2018

目指すべき一つの方向性

探索的な医師主導治験でのNEJM掲載

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang, B.R. Bartlett, H. Kemberling, A.D. Eyring, A.D. Skora, B.S. Lubner, N.S. Azad, D. Laheru, B. Biedrzycki, R.C. Donehower, A. Zaheer, G.A. Fisher, T.S. Crocenzi, J.J. Lee, S.M. Duffy, R.M. Goldberg, A. de la Chapelle, M. Koshiji, F. Bhajee, T. Huebner, R.H. Hruban, L.D. Wood, N. Cuka, D.M. Pardoll, N. Papadopoulos, K.W. Kinzler, S. Zhou, T.C. Cornish, J.M. Taube, R.A. Anders, J.R. Eshleman, B. Vogelstein, and L.A. Diaz, Jr.

ABSTRACT

BACKGROUND

Somatic mutations have the potential to encode “non-self” immunogenic antigens. We hypothesized that tumors with a large number of somatic mutations due to mismatch-repair defects may be susceptible to immune checkpoint blockade.

METHODS

We conducted a phase 2 study to evaluate the clinical activity of pembrolizumab, an anti-programmed death 1 immune checkpoint inhibitor, in 41 patients with progressive metastatic carcinoma with or without mismatch-repair deficiency. Pembrolizumab was administered intravenously at a dose of 10 mg per kilogram of body weight every 14 days in patients with mismatch repair-deficient colorectal cancers, patients with mismatch repair-proficient colorectal cancers, and patients with mismatch repair-deficient cancers that were not colorectal. The coprimary end points were the immune-related objective response rate and the 20-week immune-related progression-free survival rate.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Diaz at the Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, 1650 Orleans St., Rm. 590, Baltimore, MD 21287, or at ldiaz1@jhmi.edu.

This article was published on May 30, 2015, at NEJM.org.

N Engl J Med 2015;372:2509-20.

DOI: 10.1056/NEJMoa1500596

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy

Tomoo Sato, M.D., Ph.D., Ariella L.G. Coler-Reilly, B.A., Naoko Yagishita, M.Sc., Natsumi Araya, Ph.D., Eisuke Inoue, Ph.D., Rie Furuta, M.D., Toshiaki Watanabe, M.D., Ph.D., Kaoru Uchimaru, M.D., Ph.D., Masao Matsuoka, M.D., Ph.D., Naoki Matsumoto, M.D., Ph.D., Yasuhiro Hasegawa, M.D., Ph.D., and Yoshihisa Yamano, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) causes the debilitating neuroinflammatory disease HTLV-1-associated myelopathy–tropical spastic paraparesis (HAM-TSP) as well as adult T-cell leukemia–lymphoma (ATLL). In patients with HAM-TSP, HTLV-1 infects mainly CCR4+ T cells and induces functional changes, ultimately causing chronic spinal cord inflammation. We evaluated mogamulizumab, a humanized anti-CCR4 monoclonal antibody that targets infected cells, in patients with HAM-TSP.

METHODS

In this uncontrolled, phase 1–2a study, we assessed the safety, pharmacokinetics, and efficacy of mogamulizumab in patients with glucocorticoid-refractory HAM-TSP. In the phase 1 dose-escalation study, 21 patients received a single infusion of mogamulizumab (at doses of 0.003 mg per kilogram of body weight, 0.01 mg per kilogram, 0.03 mg per kilogram, 0.1 mg per kilogram, or 0.3 mg per kilogram) and were observed for 85 days. Of those patients, 19 continued on to the phase 2a study and received infusions, over a period of 24 weeks, of 0.003 mg per kilogram, 0.01 mg per kilogram, or 0.03 mg per kilogram at 8-week intervals or infusions of 0.1 mg per kilogram or 0.3 mg per kilogram at 12-week intervals.

From the Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science (T.S., A.L.G.C.-R., N.Y., N.A., Y.Y.), Medical Informatics (E.I.), and the Departments of Pharmacology (N.M.) and Neurology (Y.H.), St. Marianna University School of Medicine, and the Department of Advanced Medical Innovation, St. Marianna University Graduate School of Medicine (T.W., Y.Y.), Kawasaki, the Laboratory of Virus Control, Institute for Virus Research, Kyoto University, Kyoto (R.F., M.M.), the Department of Computational Biology and Medical Sciences, Graduate School of Frontier Sciences, University of Tokyo, Tokyo (K.U.), and the Department of Hematology, Rheumatology, and Infectious Diseases, Graduate School of Medical Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto (M.M.) — all in Japan. Address reprint requests to Dr. Yamano at the Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School

Practice change & Scientific new

イノベーションに必要なもの

- 何よりもパッションとチャレンジ精神
- グローバル開発が基本であることの認識
- タイムラインの遵守(開発研究ではスピードが重要)
- わからないことは成功者やサポート部門に教えてもらう
- 各種横断的研究プロジェクトへの積極的な参加(多数の研究テーマが出てくる)
- 企業資金獲得法等に関しては吉野Drに