

Todai OncoPanelを用いた遺伝子検査システム

薬事申請範囲(コンビネーション製品予定)

体外診断薬

医療機器

医療機器(プログラム)

がん遺伝子パネル

株式会社理研ジェネシス

DNA・RNA調整試薬

(Agilent社・Kapa Biosystems社の試薬をもとに調整)

TOP DNA パネル

TOP RNA パネル

塩基配列決定

次世代シーケンサ



解析・判定

株式会社テクナー

解析プログラム

知識データベース



腫瘍検体・血液検体

患者



エキスパートパネル
(専門家がレポートを作成)



Todai OncoPanel (TOP)



約2週間で報告

465 genes

467 genes

DNA panel

RNA panel

体細胞変異
(腫瘍-正常ペア)

高精度により多くの
融合遺伝子検出

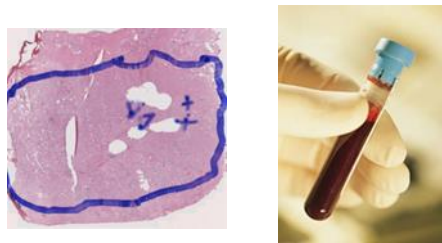
融合遺伝子

塩基置換
欠失・挿入
コピー数変化

発現量解析
異型転写体検出

TOP DNAパネル

腫瘍DNAをFFPEから
正常DNAを血液から採取
体細胞変異を同定



に東大エキスパートパネル
により選定された遺伝子を
追加し独自のパネルを構築

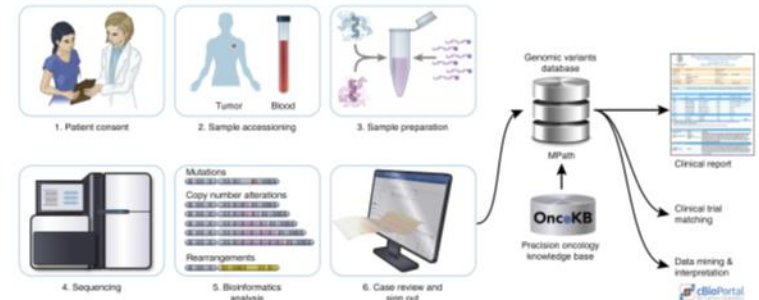
**465種類の
がん関連遺伝子**

MSK-IMPACT

nature
medicine

ARTICLES

Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients

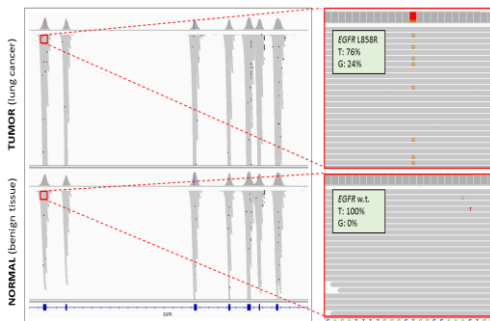


Ahmet Zehir, et al. Nature Med 2017.

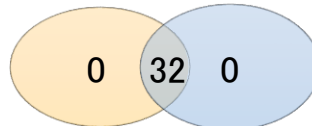
塩基置換, 欠失・挿入 (465 genes)

Coverage Is Specific to Target Exons

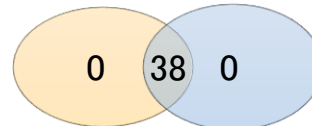
Lung adenocarcinoma case



TOPパネル Exome

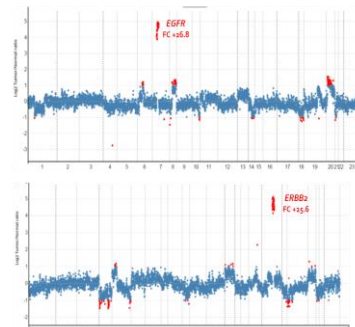


TOPパネル Exome



コピー数変化 (465 genes)

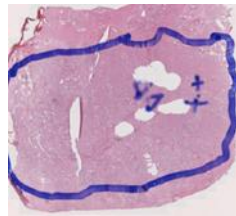
EGFR and ERBB2 (HER2) amplification



融合遺伝子
(17 genes intron)

Gene	Introns	Target (kb)
ALK	19	1.9
BRAF	7, 8, 9, 10	18.3
CD74	6	1.4
DNAJB1	1, 2	1.4
EGFR	7	1.7
ETV6	4, 5	30.3
EWSR1	7, 8, 9, 10, 11, 12, 13	11.7
FGFR2	17	3.7
FGFR3	18	0.2
NAB2	2, 3, 4, 5, 6	3.5
NTRK1	8, 9, 10, 11, 12	1.8
NUT	1	1.9
PAX8	8, 9, 10	16.2
RET	9, 10, 11	3.2
ROS1	31, 32, 33, 34, 35	16.6
TFE3	4, 5	4.2
TMPRSS2	1, 2	13.3

腫瘍RNAを
FFPEから採取

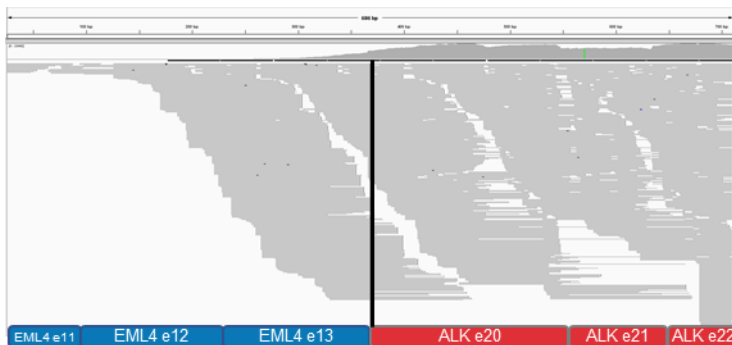


- ・FFPEからのRNA-seqに適した
独自のプローブデザイン法を開発
- ・各解析のための**独自のパイプラインを構築**

融合遺伝子検出

— 467遺伝子

肺腺がん融合遺伝子(67) + 肉腫融合遺伝子(212) + COSMICに登録のある融合遺伝子(370)



発現量比較

— 125種類のがん関連遺伝子

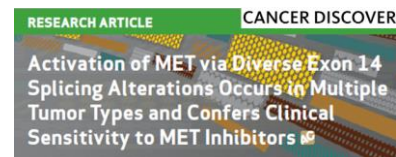
例) BRCA1/2, MSH2/6, CD274 (PDL1)など

内部コントロール遺伝子

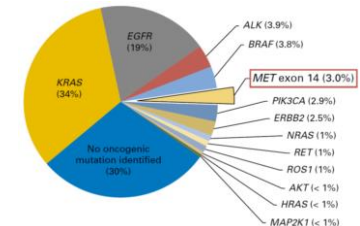
11種類のハウスキーピング遺伝子

Exon skippingの検出

— MET, CTNNB1



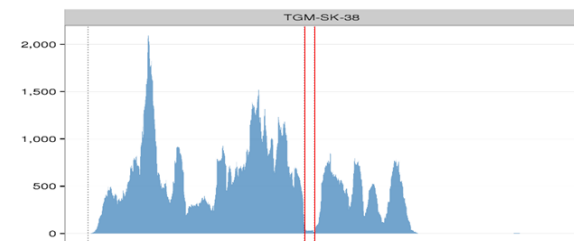
Frampton GM, et al. Cancer Discov. 2015



FFPE検体



MET Exon 14



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器：東大オンコパネルの臨床性能試験（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*（標準治療が行われているが根治困難）

臨床研究・使用経験

- ・56例に使用(2018.3)
- ・肺癌11/31例(35%)に治療標的分子の変異を検出
- ・肉腫3/15例(20%)に一般検査では同定されない分子診断マーカー検出

先進医療

- ・試験名：Todai OncoPanelの開発に関わる臨床性能試験
- ・試験デザイン：単群試験
- ・期間：先進医療告示後～1年6か月（登録期間1年5か月）
- ・予定症例数：200例
- ・主要評価項目：治療介入への判断根拠、又は病理組織学的診断の補助となりうる遺伝子変異を持つ患者頻度
 - 1) 治療介入の判断根拠となる遺伝子変異
 - 2) 病理学的診断の補助となる遺伝子変異（融合遺伝子等）
- ・副次評価項目：既承認体外診断薬との一致率等

薬事申請
参考資料(予定)

薬事申請

欧米での現状(Todai OncoPanel)

薬事承認(米国、欧州)無
ガイドライン記載：無
進行中の臨床試験：無

分析性能試験

測定妥当性試験計画につきPMDAと相談中

薬事申請
申請資料(予定)

* 主な選択基準：

- 1) 病理学的に悪性腫瘍と診断（癌腫、肉腫を含む、血液腫瘍を除く）
- 2) 治癒切除不能または再発により標準治療による根治が困難
- 3) 標準治療後である
- 4) パネル検査実施によって治療選択に利益がある

考えうる
リスク：
採血に伴う出血、
痛み

薬事申請
参考資料(予定*)

個別プロトコル

治験・先進医療
(検討中)

* 個別プロトコルが計画されれば本パネルの薬事申請にも参考