

2017年10月4日  
厚生労働省

がん診療連携拠点病院等の指定要件に関するWG  
がんゲノム医療中核拠点病院指定要件SWG

## 国内で使用されている遺伝子 パネル検査の現状について

東京医科歯科大学 難治疾患研究所  
ゲノム病理学分野  
石川 俊平

# 国内でクリニカルシーケンスの実績のある 主な遺伝子パネル検査

日本国内で研究レベルでがん遺伝子のNGS解析を実施している医療機関・研究機関は多いが、一定の品質保証下に遺伝子パネル検査を開発・実施し、エクスパートパネルを開催して治療方針に反映させている実績を持つ機関は限られている。

- **NCC OncoPanel** (国立がん研究センター)
- **Todai OncoPanel** (東京大学)
- **OncoPrime** (京都・北海道・岡山・千葉大学等)

# **NCC OncoPanel**

# NCCオンコパネルによる遺伝子プロファイリング

- ・ 国立がん研究センターでカスタムした多遺伝子診断キット
- ・ ターゲットキャプチャー法を用いて、114遺伝子の変異・増幅および、13遺伝子の融合の有無が1アッセイで解析可能。

114 mutation • amplification ( whole exon)					13 fusion genes
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	AKT3
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	BRAF
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	ERBB4
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR2
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	FGFR3
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NRG1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK1
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	NTRK2
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	PDGFRA
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	RET
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	ROS1
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

NCCオンコパネル (ver.4)

テーマ別に探す

報道・広報

政策について

厚生労働省について

統計情報・白書

所管の法令等

[ホーム](#) > [報道・広報](#) > [報道発表資料](#) > [2017年2月](#) > 「先駆け審査指定制度」に基づき、医療機器(3品目)、体外診断用医薬品(1品目)及び再生医療等製品(3品目)を指定

## 「先駆け審査指定制度」に基づき、医療機器(3品目)、体外診断用医薬品(1品目)及び再生医療等製品(3品目)を指定

### 体外診断用医薬品・医療機器の指定品目

	品目名	品目概要	指定理由
1	がん関連遺伝子パネル検査システム	<p>固形がん患者の腫瘍組織中のDNAにおける遺伝子の異常(変異、増幅又は融合)の一括検出を目的とした、DNA シークエンサー診断システム(DNA シークエンサー、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラム)である。複数の遺伝子異常を一括検出することにより、がん患者の遺伝子異常プロファイリングを行い、診療方針決定の補助に用いる。</p> <p>本システムは、国立がん研究センターにおいて開発した NCC オンコパネルを元に、同センターと共同でシスメックス(株)が開発を行っている。</p>	<p>(1) がん関連遺伝子の変異・増幅・融合を網羅的に検査する DNA シークエンサー診断システムであり、がん関連遺伝子の網羅的な測定を目的とした製品は、本邦ではこれまでに承認したものがない。</p> <p>(2) 固形がんは、生命に重大な影響を及ぼす重篤な疾患である。</p> <p>(3) 本システムによる遺伝子異常の一括検査は、組織採取による患者負担を大きく軽減させるとともに、遺伝子異常のプロファイリングを行うことにより、個々の患者に対する最適な診療方針の決定に資すると考えられる。</p> <p>(4) 今後、がん関連遺伝子異常プロファイリングの有用性(がん診療方針決定の補助)を裏付けるために必要な試験を行い、世界に先駆けて日本で承認申請予定。</p>

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000153128.html>

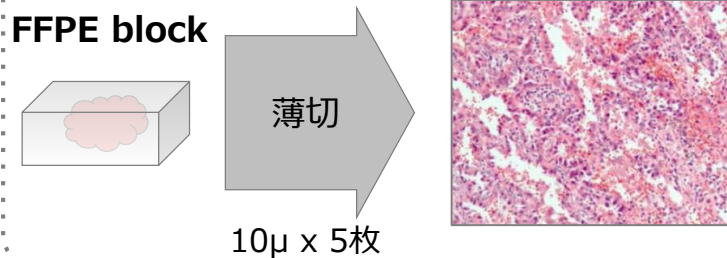
# 遺伝子プロファイリング検査の実装化に向けて

- ・多遺伝子診断パネル(NCCオンコパネル)
- ・次世代シーケンサー
- ・NCC開発の解析プログラム(cisCall)

シスメックス社が薬事承認申請へ

平成29年2月 厚労省「先駆け審査指定制度」に指定

## 検体の準備・評価



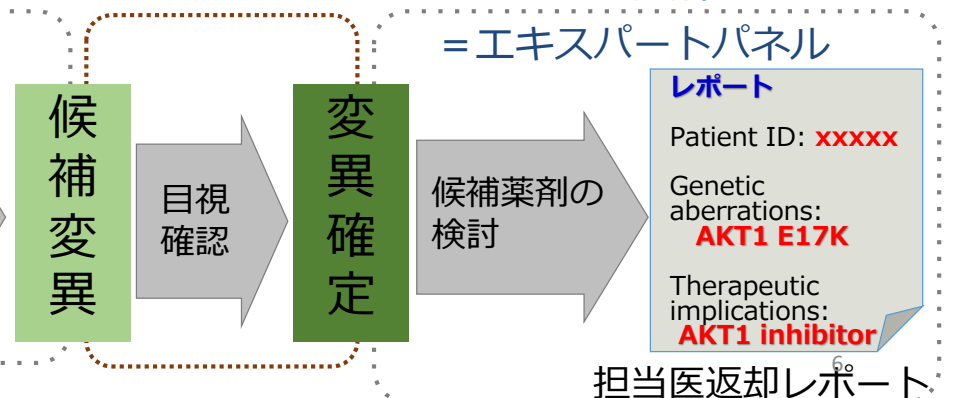
## 調製・シーケンス



## データ解析



## 専門家による協議

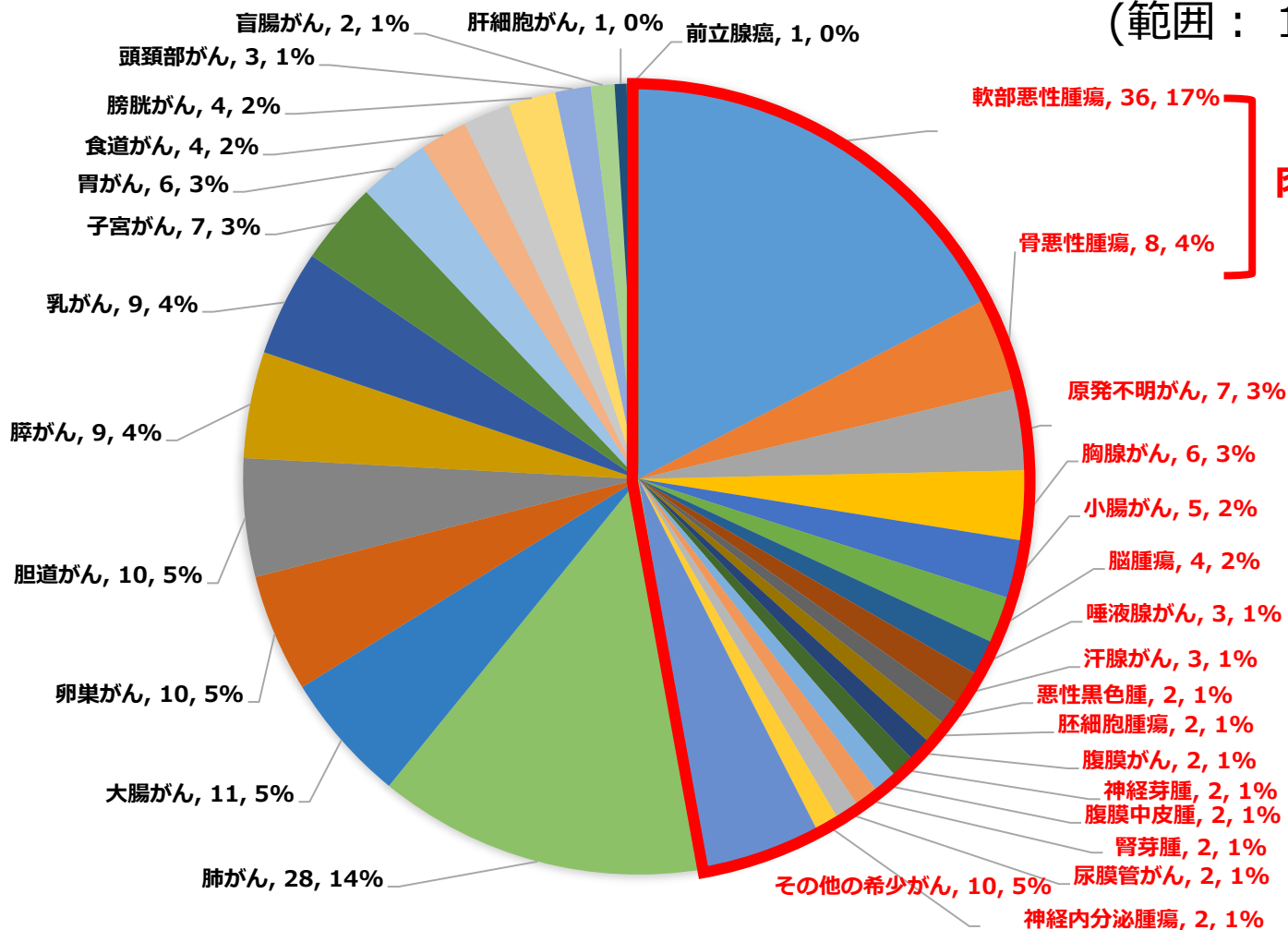


# TOP-GEAR第2期 解析例のがん腫内訳

2016.5 ~ 2017.5

(n=207)

年齢 中央値 : 55歳  
(範囲 : 18-83歳)



**特徴 : 98例 (47.3%) が希少がん**

# クリニカルシーケンスの臨床的な有用性

(TOP-GEAR 第2期)

- 1つ以上の遺伝子異常検出：168例 (82%)
- 薬剤選択に有用：129例 (63%)
- 遺伝子変異数 20/Mb <：13例 (6%)
- 15/Mb <：19例 (9%)
- 遺伝性腫瘍の診断に有用：6例 (3%)
- がん腫診断に有用：4例 (2%)
- 予後判断に有用：2例 (1%)

2016.12までの  
\* 64例について  
実際の投薬状況  
を確認



**11例 (17%)**で遺伝子異常に合う治療薬投与  
(治験薬：7例，適応外：2例，承認薬：2例)

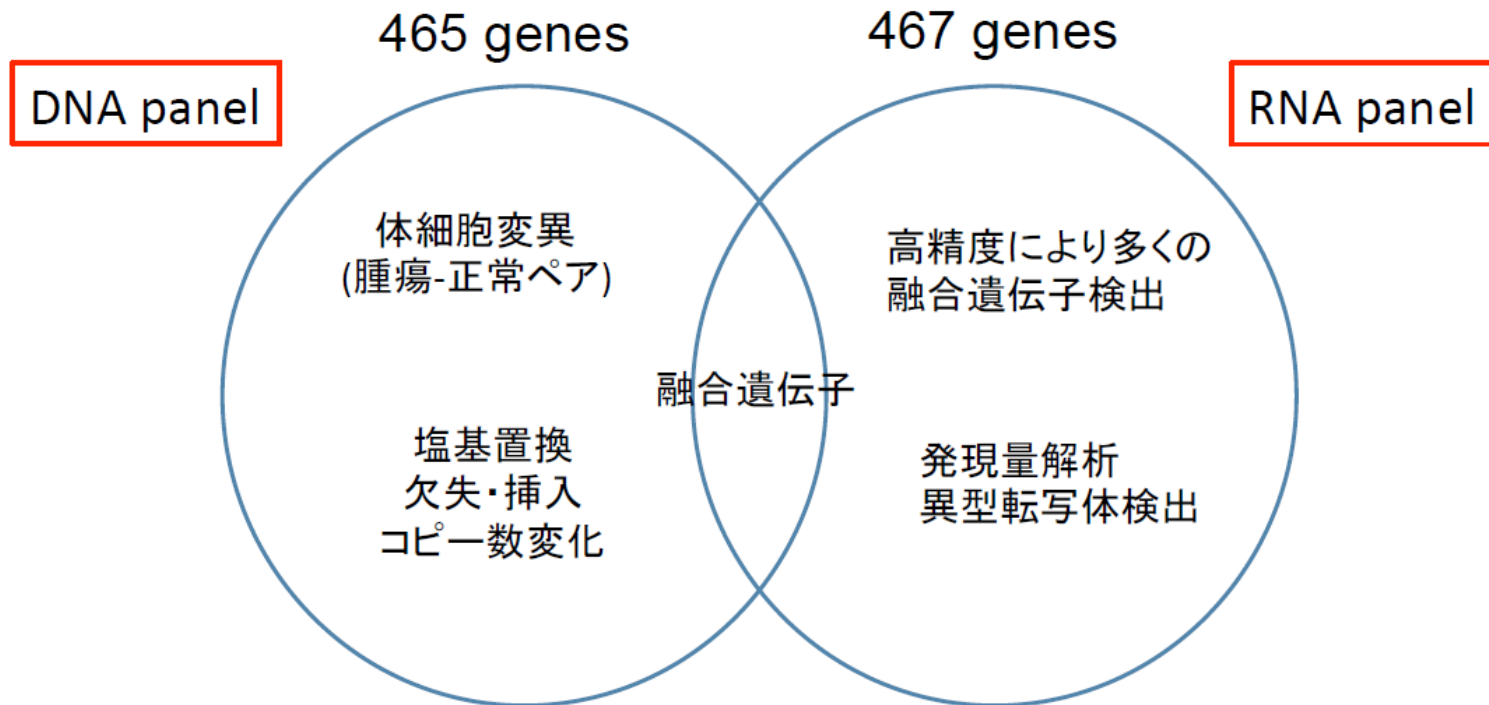


# **Todai OncoPanel (TOP)**

# Todai OncoPanel (TOP)



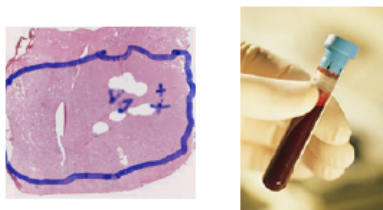
約2週間で報告



# 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



MSK-IMPACTを元に東  
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

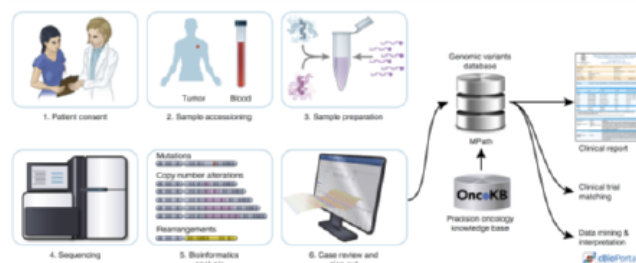
465種類の  
がん関連遺伝子

MSK-IMPACT

nature  
medicine

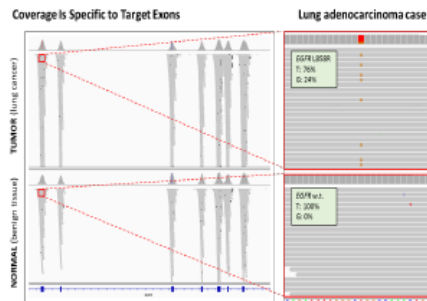
ARTICLES

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)



TOPパネル Exome

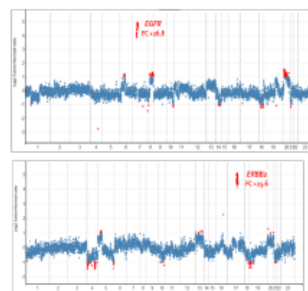


TOPパネル Exome



コピー数変化 (465 genes)

EGFR and ERBB2 (HER2) amplification

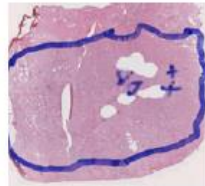


融合遺伝子  
(17 genes intron)

Gene	Introns	Target (kb)
AUX	19	1.9
BRAF	7, 8, 9, 10	18.3
CD74	6	1.4
DNAH1	1, 2	1.4
EGFR	7	1.7
ETV6	4, 5	30.3
EWSR1	7, 8, 9, 10, 11, 12, 13	11.7
FGFR2	10	3.7
FGFR3	10	0.2
NRAS	2, 3, 4, 5, 6	3.5
NTN1	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
TFEB	4, 5	4.2
TNFRSS2	1, 2	13.3

# TOP RNAパネル

腫瘍RNAを  
FFPEから採取

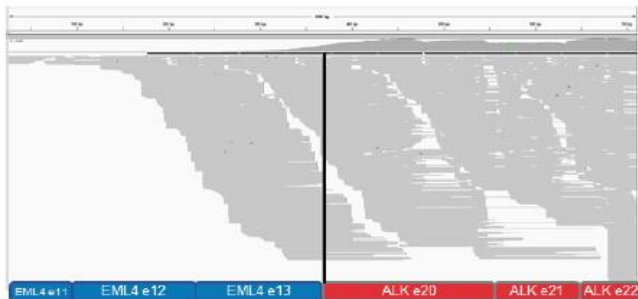


- ・FFPEからのRNA-seqに適した  
独自のプローブデザイン法を開発
- ・各解析のための独自のパイプラインを構築

## 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)



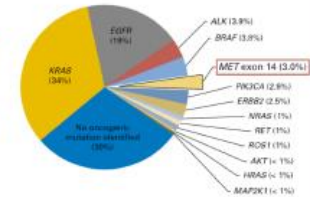
## 発現量比較

－ 125種類のがん関連遺伝子  
例) BRCA1/2, MSH2/6, CD274 (PDL1)など

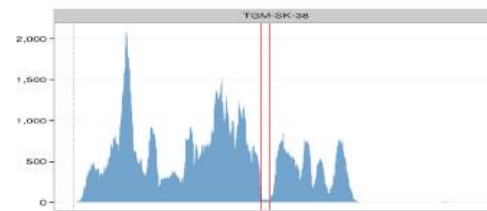
内部コントロール遺伝子  
11種類のハウスキーピング遺伝子

## Exon skippingの検出

－ MET, CTNNB1



FFPE検体 ↓ MET Exon 14



# 肺がんに関連する遺伝子変異の頻度

## Standard Therapeutic Implication

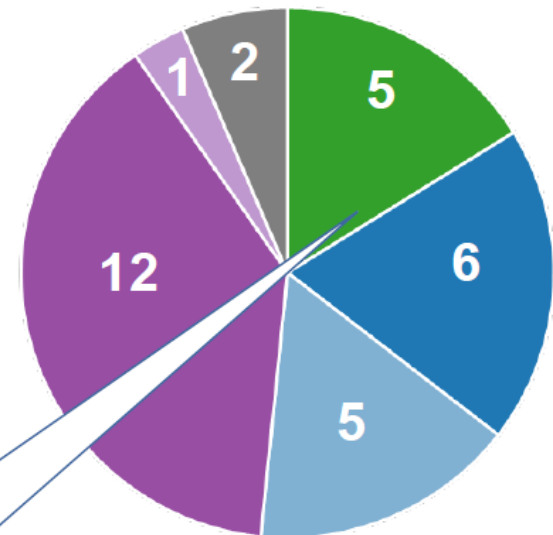


融合遺伝子や  
遺伝子増幅の  
検出も可能

- EGFR L858R
- EGFR ex19 deletion
- EML4-ALK fusion
- KIF5B-RET fusion
- ERBB2 S310F
- EGFR exon 20 insertion
- ERBB2 exon 20 insertion
- MET amplification

## Todai OncoPanel

- Tier 1
- Tier 2
- Tier 3
- Tier 4
- Tier 5
- なし



93%にがん関連遺伝子変異  
35%に治療標的変異 (Tier 1 or 2)  
16%に一般検査では同定されない治療標的変異 (Tier 1 or 2)

# 肉腫に同定される遺伝子変異の頻度

## Standard Therapeutic Implication

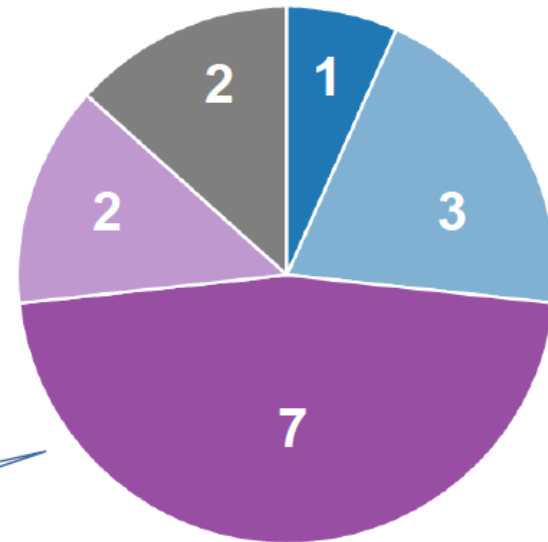


- **AHRR-NCOA2**
- **TAF15-NR4A3**
- **NAB2-STAT6**

肉腫融合遺伝子も検出可能

## Todai OncoPanel

- Tier 1   ■ Tier 2   ■ Tier 3
- Tier 4   ■ Tier 5   ■ なし



87%にがん関連遺伝子変異  
 7%に治療標的変異 (Tier 1 or 2)  
 19%に一般検査では同定されない  
 分子診断マーカー (融合遺伝子)

# OncoPrime



# OncoPrimeにおける解析対象遺伝子リスト

- 遺伝子変異 (SNV, Insertion, Deletion) (210遺伝子の全Exon)
- 転座 (17遺伝子)

■ すでにFDAに承認されている薬剤がある遺伝子

ABL	BLM	CRLF2	ESR1	H3F3A	MAP3K1	NFE2L2	PIK3R2	SETD2	TP53
ABL2	<b>BRAF</b>	CSF1R	EZH2	HNF1A	MAPK1	NOTCH1	PIK3R5	SF3B1	TP63
ACVR1B	<b>BRCA1</b>	CTNNA1	FAM123B	HRAS	MDM2	NOTCH2	<b>PMS1</b>	SMAD2	TP73
AKT1	<b>BRCA2</b>	CTNNB1	FANCA	IDH1	MDM4	NOTCH3	<b>PMS2</b>	SMAD3	TPMT
AKT2	<b>BTK</b>	CYP1A2	FBXW7	IDH2	MED12	NOTCH4	PPP2R1A	SMAD4	TRAF7
AKT3	CARD11	CYP2C19	<b>FGFR1</b>	IGF1R	MEN1	NPM1	PRDM1	SMARCA4	TSC1
<b>ALK</b>	CASP8	CYP2C9	<b>FGFR2</b>	IGF2R	<b>MET</b>	NRAS	<b>PTCH1</b>	SMARCB1	TSC2
APC	CBL	CYP2D6	<b>FGFR3</b>	IKZF1	MITF	<b>NTRK1</b>	<b>PTCH2</b>	SMO	TSHR
AR	<b>CCND1</b>	DAXX	<b>FGFR4</b>	IL7R	MLH1	<b>NTRK2</b>	<b>PTEN</b>	SOCS1	TYMS
ARAF	CCND2	DDR2	FLT1	INSR	MLL	<b>NTRK3</b>	<b>PTPN11</b>	SRC	U2AF1
ARID1A	CCND3	DNMT3A	<b>FLT3</b>	<b>JAK1</b>	MPL	<b>PALB2</b>	<b>RAD50</b>	SRSF2	UGT1A1
ARID1B	CCNE1	DPYD	FLT4	<b>JAK2</b>	MRE11A	<b>PARP1</b>	<b>RAD51</b>	STAG2	VHL
ASXL1	CDC73	<b>EGFR</b>	FOXL2	JAK3	MSH2	<b>PAX5</b>	<b>RAF1</b>	STAT1	VKORC1
ATM	CDH1	EP300	G6PD	KDM6A	MSH6	<b>PBRM1</b>	<b>RB1</b>	STAT3	WRN
ATR	<b>CDK4</b>	<b>ERBB2</b>	GATA1	KDR	MTHFR	<b>PDGFRA</b>	<b>RET</b>	STK11	WT1
ATRX	<b>CDK6</b>	<b>ERBB3</b>	GATA2	<b>KIT</b>	<b>MTOR</b>	<b>PDGFRB</b>	<b>RICTOR</b>	SUFU	XPC
AURKA	CDKN2A	ERBB4	GATA3	KLF4	MYC	<b>PDK1</b>	<b>RNF43</b>	TERT	XRCC1
AURKB	CDKN2B	ERCC1	GLI1	KRAS	MYCN	<b>PGR</b>	<b>ROS1</b>	TET2	
AXIN1	CEBPA	ERCC2	GNA11	MAML1	MYD88	<b>PHF6</b>	<b>RPTOR</b>	TGFB2	
BAP1	<b>CHEK1</b>	ERCC3	GNAQ	<b>MAP2K1</b>	NBN	<b>PIK3CA</b>	<b>RSPO2</b>	TNFAIP3	
BCL2	<b>CHEK2</b>	ERG	GNAS	<b>MAP2K2</b>	NF1	<b>PIK3CG</b>	<b>RSPO3</b>	TOP1	
BCOR	CREBBP	ERRFI1	GRIN2A	<b>MAP2K4</b>	NF2	<b>PIK3R1</b>	<b>RUNX1</b>	TOP2A	

<b>ALK *</b>
BCR
ETV4
MLL *
RARA
<b>BRAF *</b>
<b>EGFR *</b>
ETV6
PDGFRB *
<b>ROS1 *</b>
ETV5
ETV1
EWSR1
RAF1 *
TMPRSS2
PDGFRA *
<b>RET *</b>

\* 印は両方のリストに含まれる。

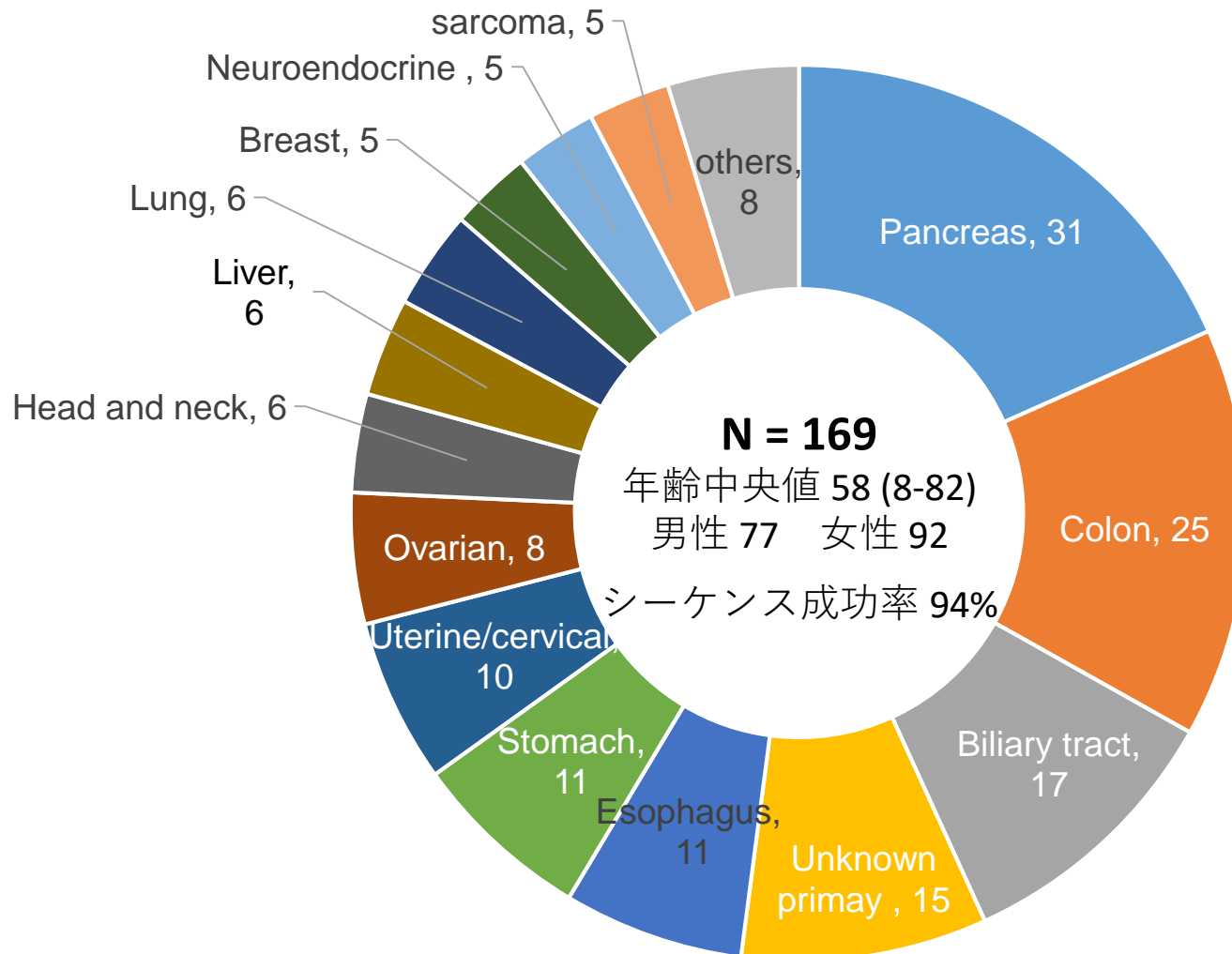


# 遺伝子解析パネルの性能評価

	OncoPrime
標準DNAにおける感度・特異度	・測定感度 (SNV/In/Del) : 96.4%・測定感度 (転座) : 99%以上 ・測定特異度:99%以上
解析対象遺伝子数	223
解析ターゲット領域長合計 (Mb) Exon 領域 (Mb)	1.33Mb Exon領域 0.77Mb
使用する検体	腫瘍 : FFPE切片 or 抽出済DNA
測定に必要なDNA量	150ng
測定機器	Illumina HiSeq 2500
平均カバレッジ	2,400X
検出できる変異の種類	SNV、InDel、Fusion
検出限界変異アリル (%)	変異アリル頻度4%

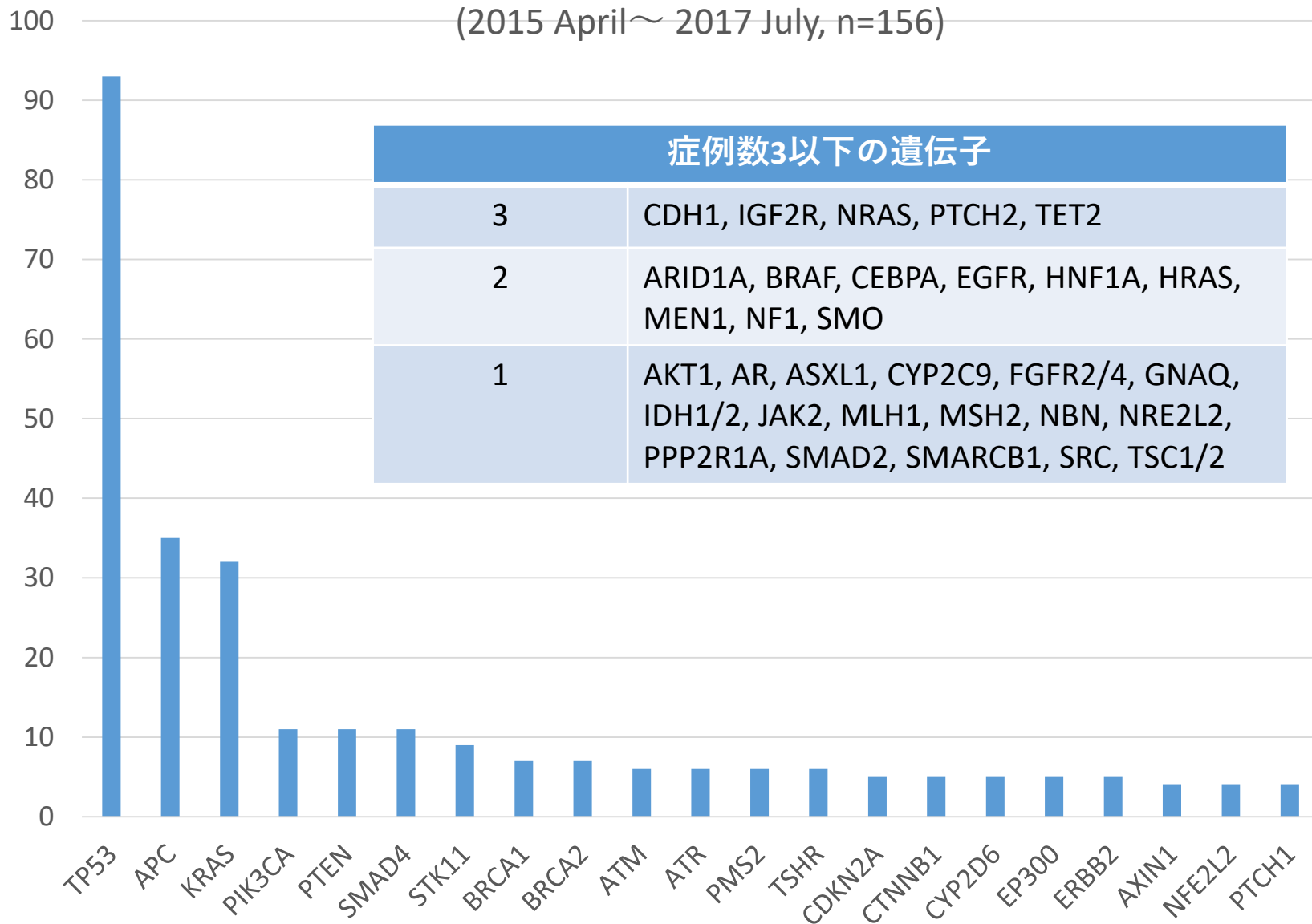
# OncoPrime検査件数

2015 April-2017 July



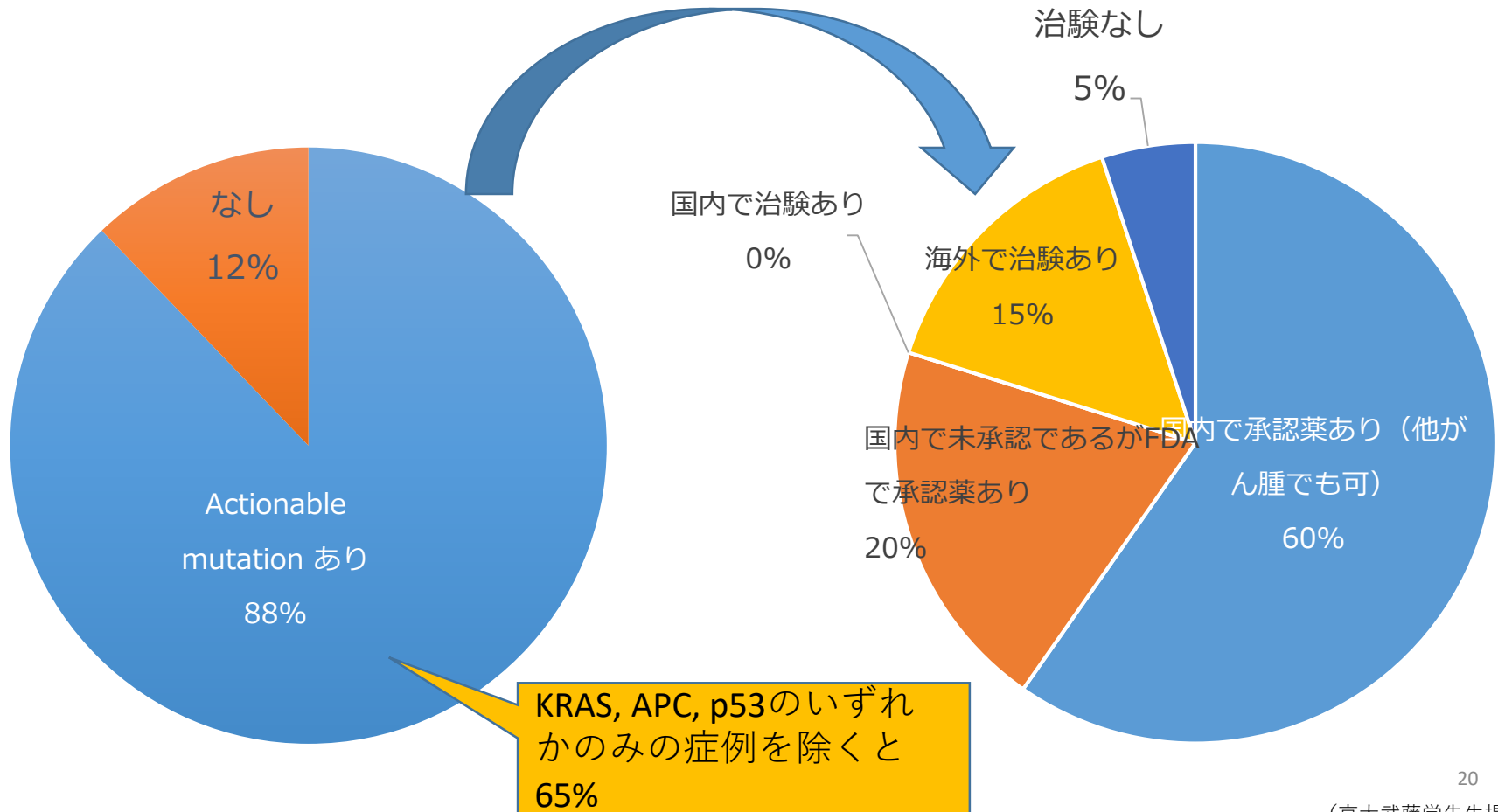
# Actionable mutationの内訳

(2015 April ~ 2017 July, n=156)



# レポートに記載されたactionable mutationに対する治療薬の内訳

国内承認薬あり > FDA承認薬あり > 国内治験 > 海外治験 > 治験なしで上位にランクされるものを優先し、1症例につき1つのみカウント



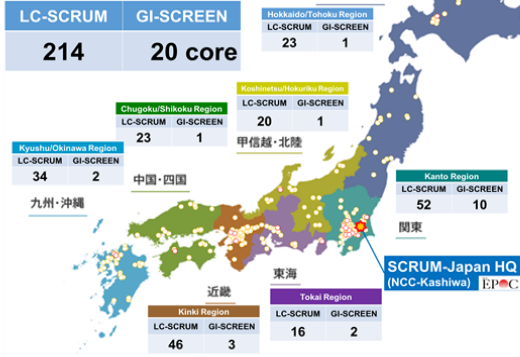
## その他、国内で使用されている遺伝子パネル検査の例

- **Oncomine Assay**：米国Thermo Fisher Scientific社が開発。国立がん研究センター東病院におけるSCRUM-Japanプロジェクト、九州大学等国内で多数の実績あり。FFPE組織のDNA・RNAから**161個(Comprehensive Assay)**、**52個(Focus Assay)**の遺伝子の変異・コピー数変化・融合遺伝子等を検出。国内の複数の企業で国内完結型のサービスが利用可能。同様の原理で近畿大学での医師主導臨床試験などで実績あり。
- **MSK-IMPACT**：米国Memorial Sloan Kettering Cancer Centerで開発。腫瘍&非腫瘍部FFPE組織由来のDNAを検査し、**468個**の遺伝子の変異や**18個**の融合遺伝子等を検査。順天堂大学、横浜市立大学、東北大学で導入されている。
- **クラーク検査**：FFPE腫瘍組織と末梢血由来のDNA・RNAから**160個**の遺伝子の変異や**8個**の融合遺伝子を測定。北海道大学で実績がある他、北海道がんセンターでも類似のサービスを提供している。
- **Guardant360**：米国Guardant Health社でサービスを実施。血液中のcfDNAを利用して**73**遺伝子の変異等を測定。東京医科歯科大学で導入。

# 産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 (SCRUM-Japan) (n= 5,127: 02/2015-06/2017)

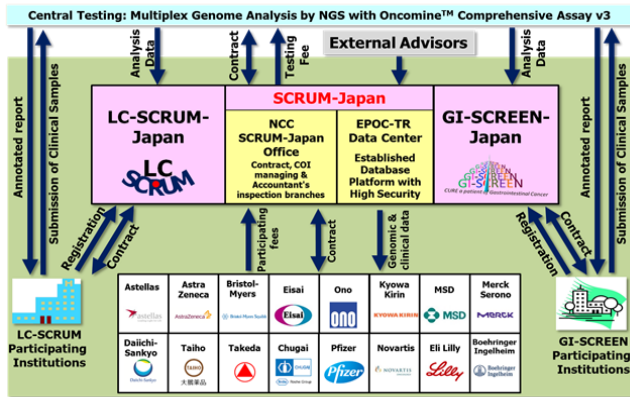
More than 240 participating institutions

SCRUM-Japan Participating Hospital Network (Jun 2016)

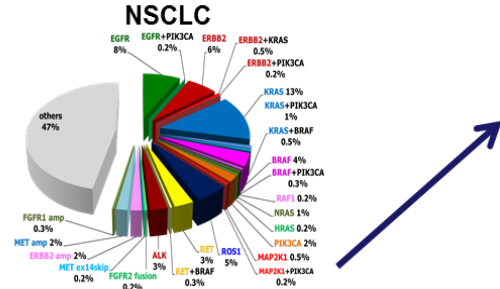


Collaboration with 16 pharma

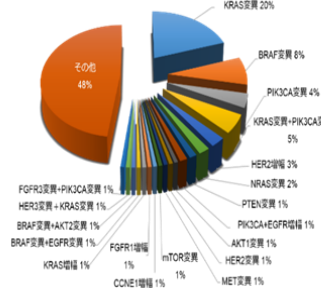
SCRUM-Japan: the Nationwide Cancer Genome Screening Project as Academic-Industrial Collaboration for Individualized Medicine in Japan



pan-cancer panel (OCP) analysis



GI (CRC)



Molecular-profile based IND reg. trials :  
Umbrella type 25 studies

Organ	Target	agent	Phase
NSCLC	RET	vandetanib	I/II
NSCLC	RET	alectinib	I/II
NSCLC	RET	lenvatinib	II
NSCLC	ROS1	entrectinib	II
NSCLC	ROS1	Crizotinib	II
NSCLC	ROS1	DS6051b	II
NSCLC	ROS1/ALK	PF06463922	II
NSCLC	MET	capmatinib	II
NSCLC	MET	tepotinib	II
NSCLC	MET	AZD6049	II
NSCLC	ALK	capmatinib	II
NSCLC	ALK	LDK378	II
NSCLC	ALK	entrectinib	II
NSCLC	ALK	Alectinib	III
NSCLC	HER2	T-DM1	II
NSCLC	HER2	Trastuzumab	II
NSCLC	KRAS	abemaciclib	III
NSCLC	BRAF	Dabra+trame	II
SCLC	PI3K/AKT/mTOR	gedatolisib	II
CRC	MSI-H	pemprolizumab	III
CRC	HER2	Tmab+Pertuzumab	II
CRC	BRAF V600E	Eriblin	II
CRC	BRAF nonV600E	Cmab+Bim+Enc	II
BTC	HER2	DS8201a	II

All comer (basket type) 15 studies

Organ	Target	agent	Phase
Solid tumor	MET	Merestuinib	I
Solid tumor	FGFR	DS1123	I
Solid tumor	FGFR	TAS120	I
Solid tumor	EGFR/HER2	varlitinib	I
Solid tumor	HER2	DS8201a	I
Solid tumor	NTRK1/2/3	LOXO-101	I
Solid tumor	NTRK1/2/3	entrectinib	I
Solid tumor	NTRK1/2/3	DS6051	I
Solid tumor	ROS1/ALK	entrectinib	I
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	TAS117	I
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	AZD5363	I
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	BYL719	I
Solid tumor	FGFR	TAS120	I
Solid tumor	FGFR	BCJ398	I
Solid tumor	FGFR	ASP5878	I

検体収集



遺伝子スクリーニング



企業・医師主導治験への登録

# 国内で使用実績のある遺伝子 パネル検査の現状を踏まえて

- 遺伝子パネル検査の仕様や対象とする遺伝子リストは国内で使用実績があるものでも様々である。
- 非腫瘍部組織の情報を取ること、融合遺伝子の情報を取ることによって得られる臨床上重要な情報が得られると考えられ、アッセイのコストとのバランスを取りながら考慮の対象になると考えられる。
- 進行がん患者に遅滞なく治療を始めるために、ターンアラウンドタイム（結果が返るまでの時間）も重要な指標と考えられる。
- 世界的な知見の進展や、主に日本人集団の状況等に併せ、必要に応じてコンテンツを更新することが考えられる。
- 遺伝子パネル検査に搭載する遺伝子や仕様に大きな違いがあるとデータの統合や、同一条件での臨床試験（アンブレラ試験等）が非効率化する可能性があるため、ある程度集約することも一つの考え方である。