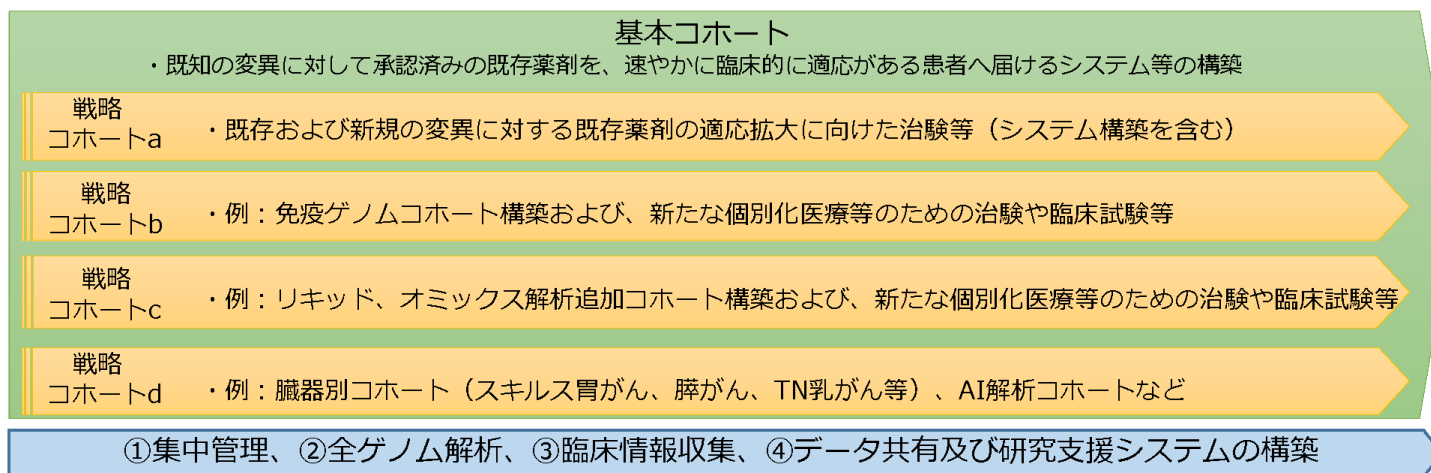


全ゲノム解析：C班 患者還元

国立がん研究センター中央病院
山本 昇

全ゲノム解析等実行計画の目的と出口戦略

目的	出口戦略	対応案
○全ゲノム解析等の成果をより早期に患者に還元する。	適切な治療方法の選択や新たな診断技術としてエビデンスが得られたものについては、順次、先進医療等として実施したうえで、保険適用を目指す。比較的短期間での成果を目指す。	○出口戦略チームの基本コホート ・既知の変異に対して承認済みの既存薬剤を、速やかに臨床的に適応がある患者へ届けるシステム等の構築
○新たな個別化医療等を実現し、日常診療への導入を目指す。	新規臨床試験（治験含む）により新たな個別化医療等を実現し、日常診療への導入を目指す。成果を得るまでには、一定期間（数年程度）を要する。	○出口戦略チームの戦略コホート ・既知および新規の変異に対する既存薬剤の適応拡大のシステム等の構築 ・新たな個別化医療のための治験や臨床試験等の実施
○全ゲノム解析等の結果を研究・創薬などに活用する。	アカデミアや産業界と連携した取組を推進し、蓄積されたゲノムデータ等の利活用による研究・創薬等を推進する。成果を得るまでには、一定期間を要する。	○事業実施組織準備室の支援によるアカデミアフォーラム、産業フォーラムの構築 ○事業実施組織による利活用推進 ○高度な横断的解析の推進



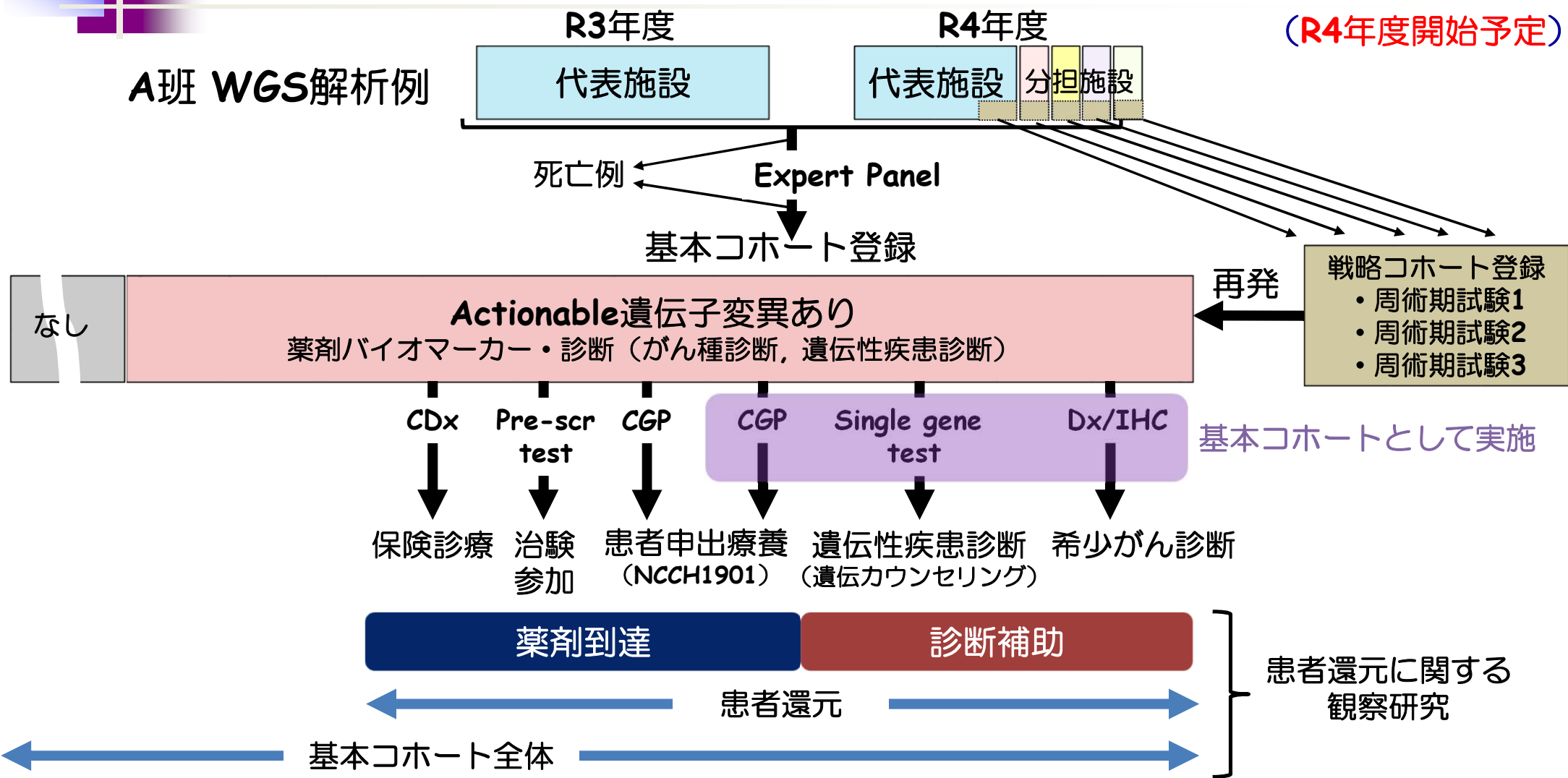
※基本コホートと、戦略コホートaは全例登録を想定。戦略コホートは臨床医が主体となり、A班等の経験を生かし構築する。各コホートには責任者を設置し、独自のコホート設定をしつつも、症例のコホート重複は可能とする。各戦略コホートは、R4年度中に前向き臨床研究の開始を目指す。



基本コホート・戦略コホート：概要

- 基本コホート
 - 患者還元
 - 全ゲノム解析を受けた患者に対して、解析結果に基づく治療へのつながりを構築する
 - 全ゲノム解析によって診断可能な遺伝性疾患の把握
 - 全ゲノム解析によって診断可能な腫瘍タイプの把握
- 戦略コホート
 - 全ゲノム解析による個別化治療実現を目指した戦略
 - 個別化治療による治癒率の向上、予後改善
 - 前向き臨床研究……周術期固形がんに対する多施設比較試験
 - 観察研究……周術期固形がんに対する術後薬物療法，術前・術後薬物療法
- 基本コホートと戦略コホートの連動

基本コホート = A班症例におけるWGSの患者還元観察研究

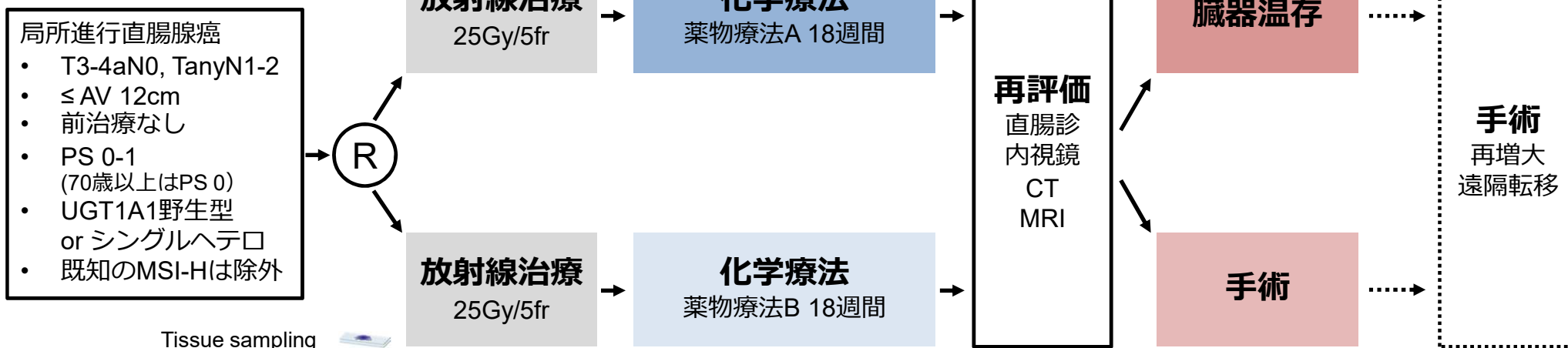


戦略コホートa(国がん東・吉野孝之先生)(R4年度開始予定)

P3試験 NCC東(周術期直腸がん) 主導試験

*R4年度は100例臨床試験に登録(中核拠点病院、拠点病院、連携病院)

N* = 608



- 局所進行直腸癌に対する術前治療による予後の改善及び臓器温存を目的とした臨床試験
- 診断時生検検体を用いたWGS/WTSを実施
- R4年度は中核拠点・拠点病院から登録予定の50例のWGS/WTSを実施、解析結果を患者還元
- 連携病院からの登録症例50例はFresh Frozen Sampleとして保管し、R5年度以降のWGS/WTS解析および解析結果の患者還元を視野に入れる

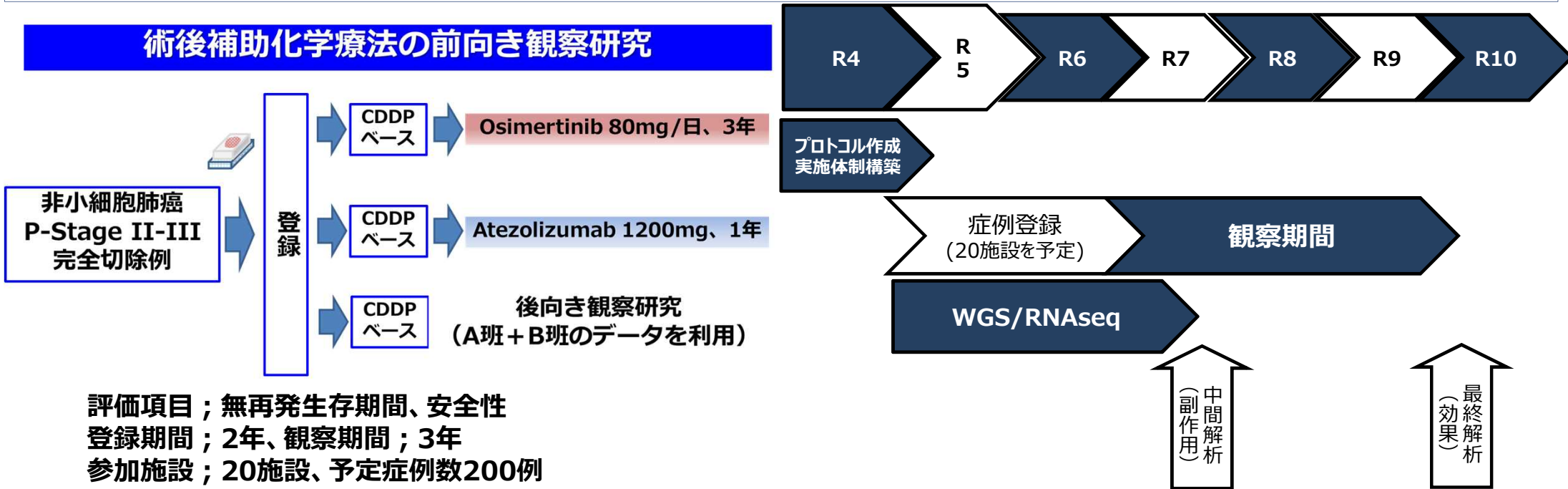
戦略コホートb(静岡がん・鈿持広知先生)(R4年度計画、R5年度開始予定)

C班 出口戦略の構築 ; 非小細胞肺がんの術後補助化学療法における観察研究

全ゲノム解析結果を用いた「周術期」治療の細分化、そして新たな治療開発への展開

- EGFR阻害薬とPD-L1抗体が、非小細胞肺がんの術後補助化学療法として承認が見込まれ、世界に先駆けたデータ創出が可能
- A班およびB班のデータを有効に活用し、全ゲノム解析・RNAseqの結果をもとに、より適切な患者選択が可能になる
- がんの治療開発の方向性として進行期から**周術期**へ、最終的には予防を目指していくことで、**治癒(克服)**への可能性が高まっていく

術後補助化学療法の前向き観察研究



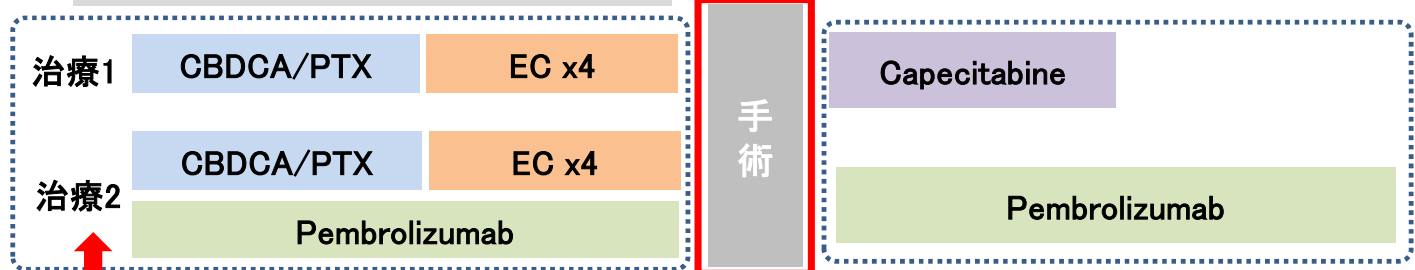
戦略コホートc(がん研・北野滋久先生)(R4年度計画、R5年度開始予定)

がん全ゲノム解析を用いた乳癌術前化学療法の最適化 -pCR予測とnon-pCRの新規Target探索-

✓ トリプルネガティブ乳がん(TNBC)NAC 観察研究

対象 Stage II/III TNBC PS 0-2

- (背景)
- TNBCは全乳癌の10-15%を占める
 - 悪性度が高く、治療抵抗性であり、予後不良
 - 術前薬物療法としてペムブロリズマブ+化学療法の有効性が示され(KEYNOTE522)、今後の標準治療へ
 - しかし、Unmet clinical needsとしてペムブロリズマブICI不要症例の選択、予後不良のnon-PCR症例に対する追加治療の開発が挙げられる



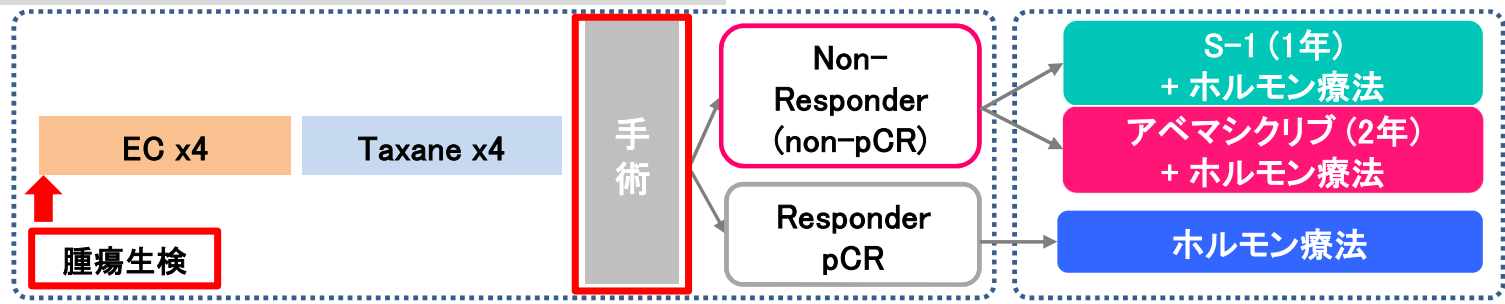
腫瘍生検 Research Question 1: pCR予測マーカーの探索
 期待される成果: 不要な免疫チェックポイント阻害薬を省くことで、irAEを避け、無駄なコストを削減できる可能性

腫瘍採取 Research Question 2: non-pCR症例におけるnovel targetは?
 期待される成果: 予後不良なnon-pCR TNBCの予後改善が期待できる

✓ ルミナル乳がん NAC 観察研究

(対象)HR+/HER2- Stage II/III PS 0-2

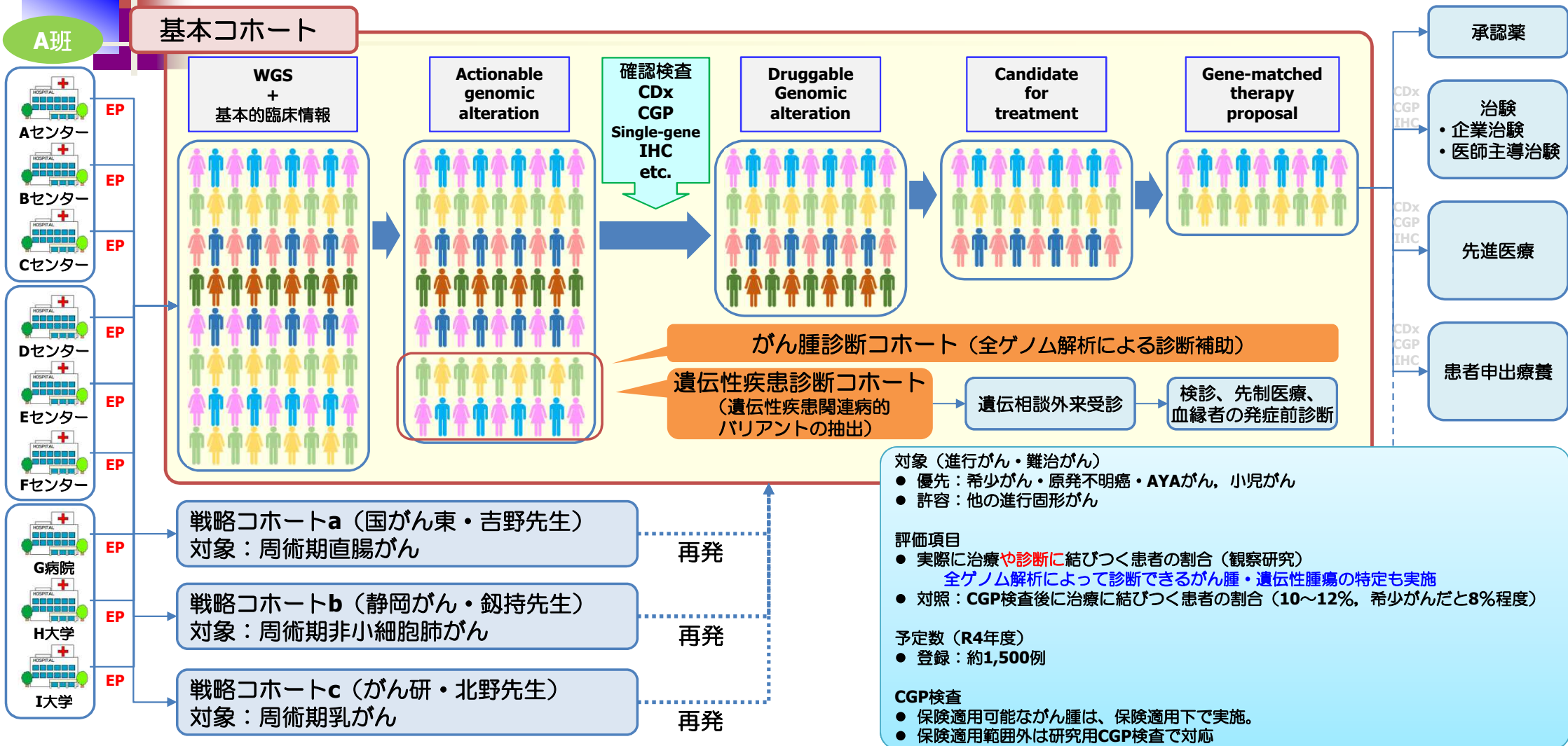
- (背景)
- 局所進行stage II-IIIに対しては化学療法の感受性が低いながらも、術前化学療法が行われることが多いが、約8割の症例でnon-Responder(non-pCR)であり、予後不良
 - 近年、再発高リスク症例に対して、術後ホルモン治療にアベマシクリブ(monarchE)や、S-1(POTENT)を追加する有効性が示されたが、術後S-1とアベマシクリブの適切な使い分けは不明である
 - ルミナル乳がんにおいて免疫療法感受性群がどの程度存在するかも不明



腫瘍生検 Research Question 1: pCR予測マーカーの探索
 ルミナル乳癌の化学療法治療抵抗性の特徴は?
 期待される結果: ルミナル乳癌における腫瘍微小環境と化学療法感受性の関係性についての解明
 →免疫療法感受性群のエンリッチと免疫微小環境改善方法の同定が期待できる。

腫瘍採取 Research Question 2: non-pCR症例における至適術後治療は選択可能か?
 期待される結果: 2つの標準治療の使い分けが可能となり、副作用、コスト低下が期待できる

基本コホート（目の前の患者さんへの還元）と 戦略コホートの連動



C班のカバー範囲（治療の入り口まではデータとしてカバーされる？）

個々の試験データへ

基本コホート・戦略コホートへの患者の割り振り案

A班	参加施設名	基本コホート	戦略コホート (消化器、肺、乳がん)
角南班	国がん中央病院 国がん東病院 成育医療センター, など	希少がん・難治がん (450例) 小児がん (100例)	直腸がん (50例)
浦上班	静岡がんセンター 近畿大学病院 (準備中), など	難治がん (600例)	非小細胞肺がん (R5~)
上野班	がん研有明病院 慶應大学病院 大阪大学, など	難治がん・希少がん (600例)	乳がん (R5~)

症例数はR4年度の予定数