

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効性(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>

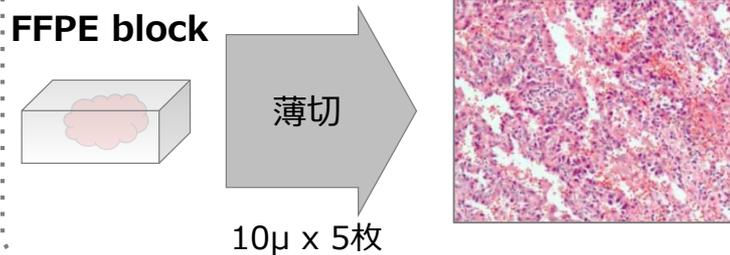
遺伝子プロファイリング検査の実装化に向けて

- ・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

= エキスパートパネル



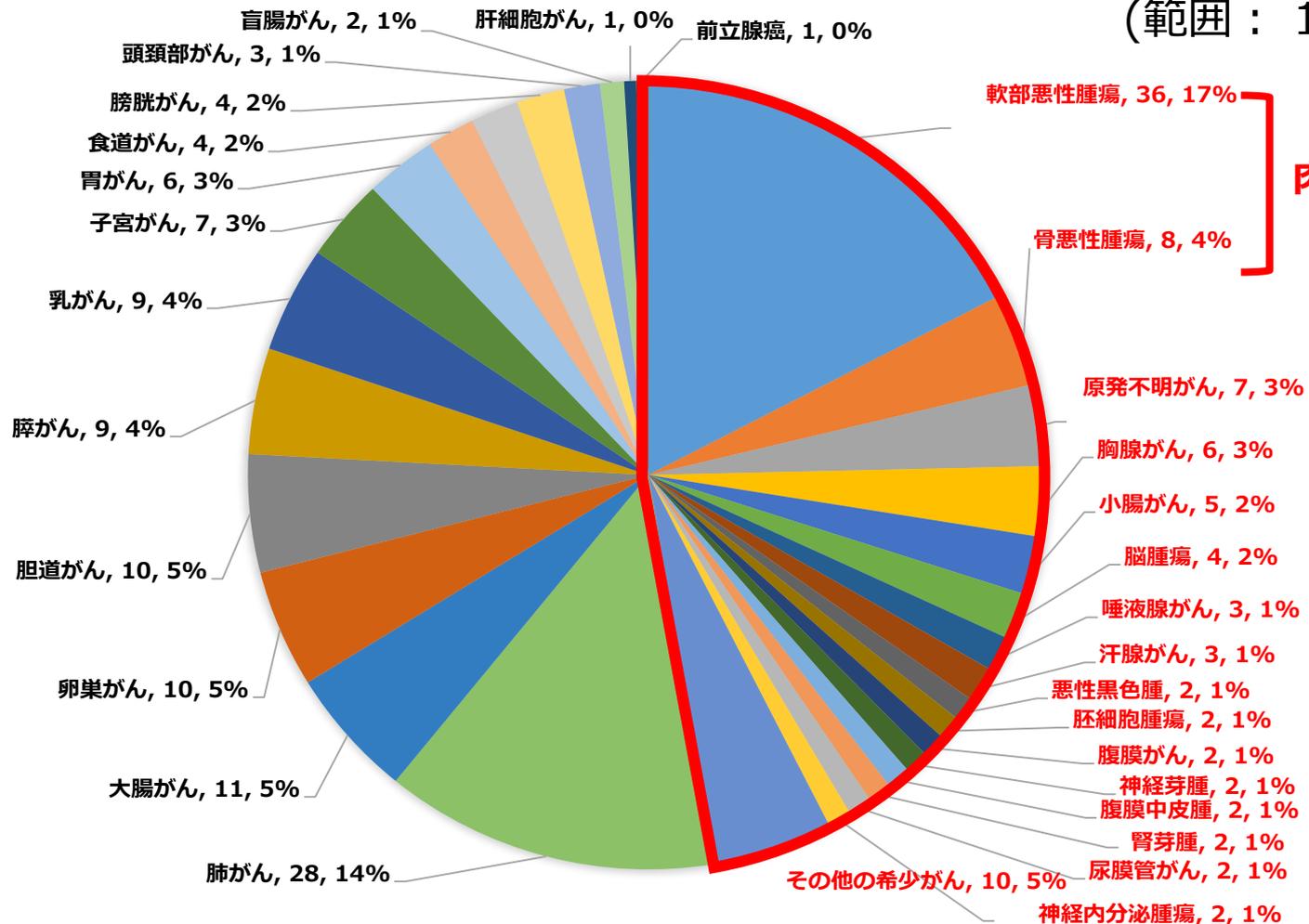
担当医返却レポート

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



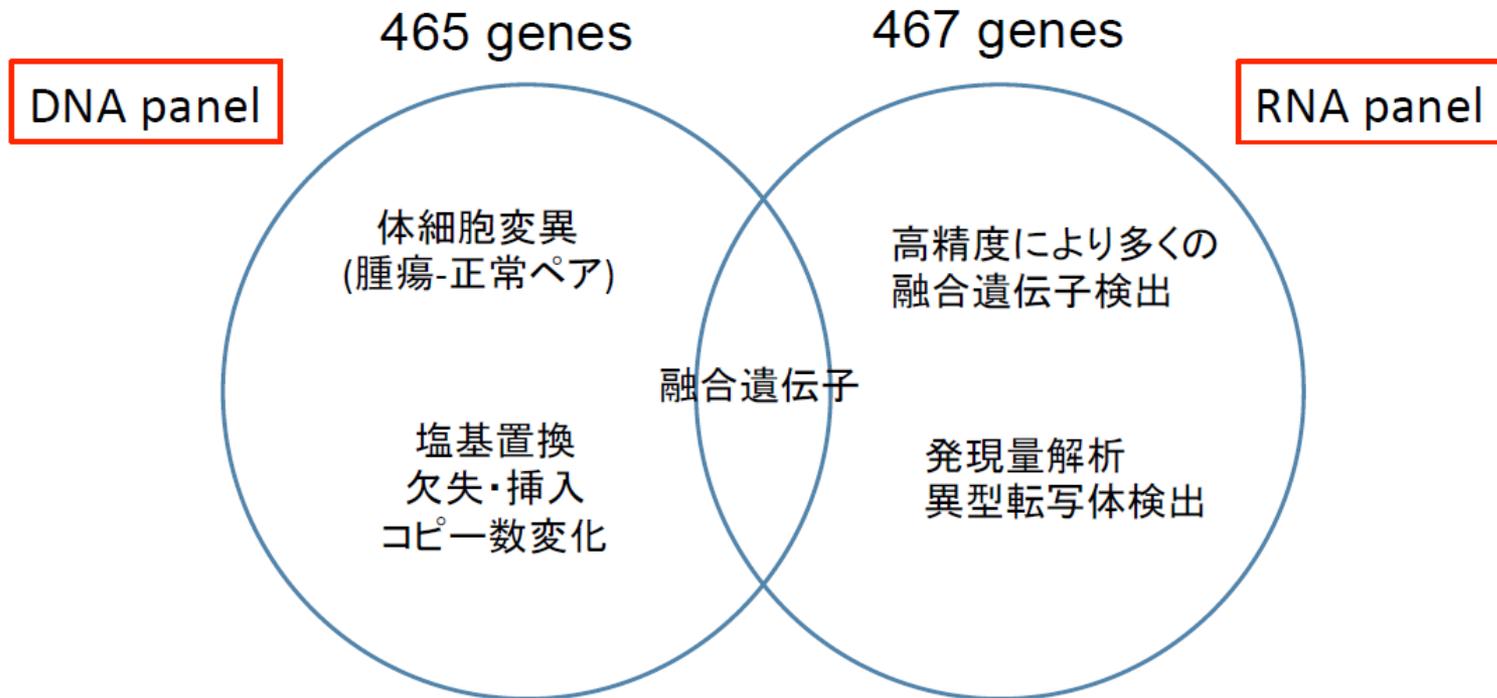
11例 (17%)で遺伝子異常に合う治療薬投与
(治験薬：7例，適応外：2例，承認薬：2例)

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

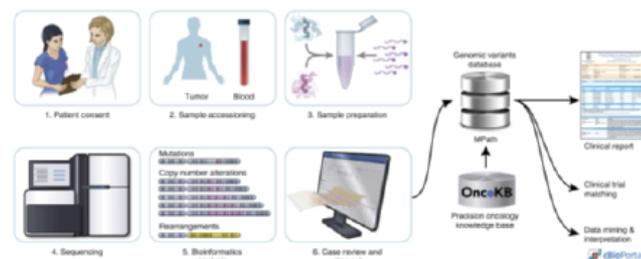
465種類の
がん関連遺伝子

MSK-IMPACT

nature
medicine

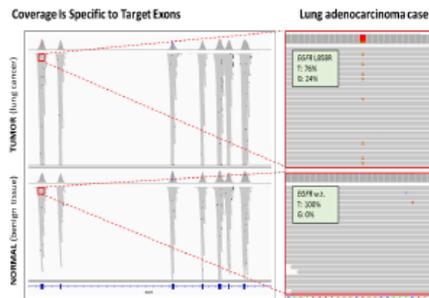
ARTICLES

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

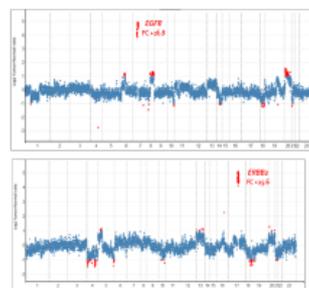


TOPパネル Exome



コピー数変化 (465 genes)

EGFR and ERBB2 (HER2) amplification

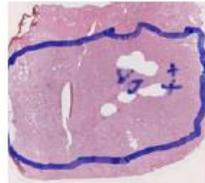


融合遺伝子
(17 genes intron)

Gene	Introns	Target (kb)
ALK	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	17	3.7
FGFR3	18	0.2
NAB2	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

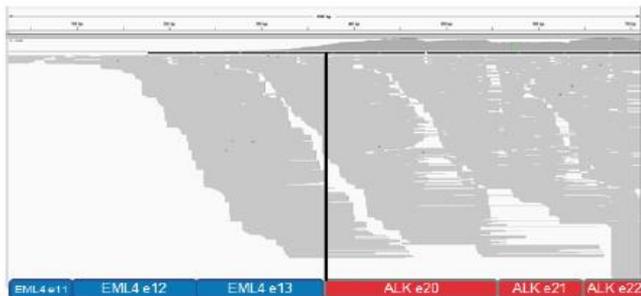


- ・FFPEからのRNA-seqに適した
独自のプローブデザイン法を開発
- ・各解析のための独自のパイプラインを構築

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)



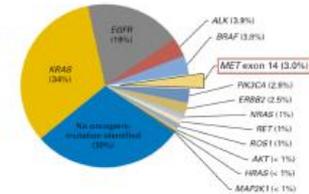
発現量比較

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

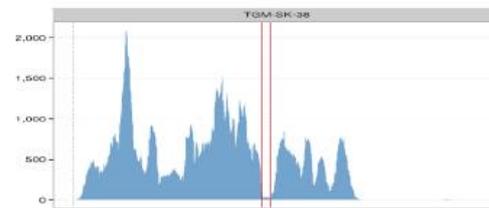
内部コントロール遺伝子
11種類のハウスキーピング遺伝子

Exon skippingの検出

－ MET, CTNNB1

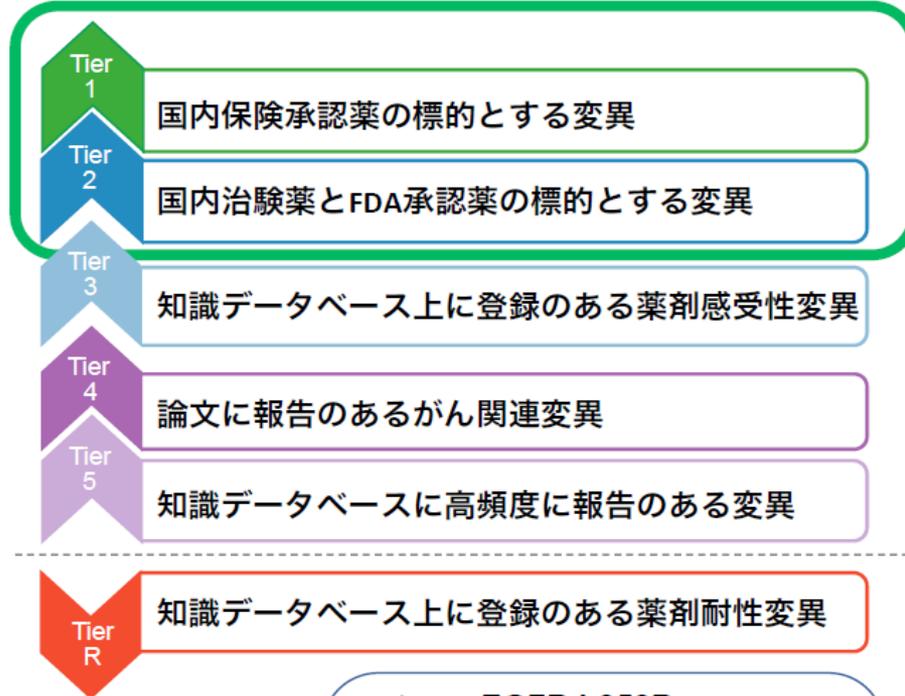


FFPE検体 ↓ MET Exon 14



肺がんに関連する遺伝子変異の頻度

Standard Therapeutic Implication

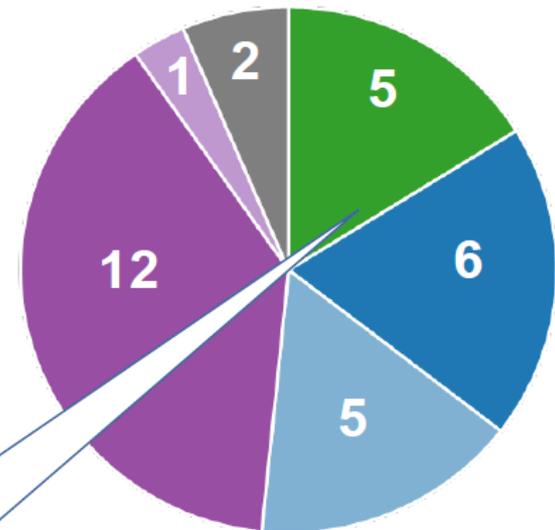


融合遺伝子や
遺伝子増幅の
検出も可能

- 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

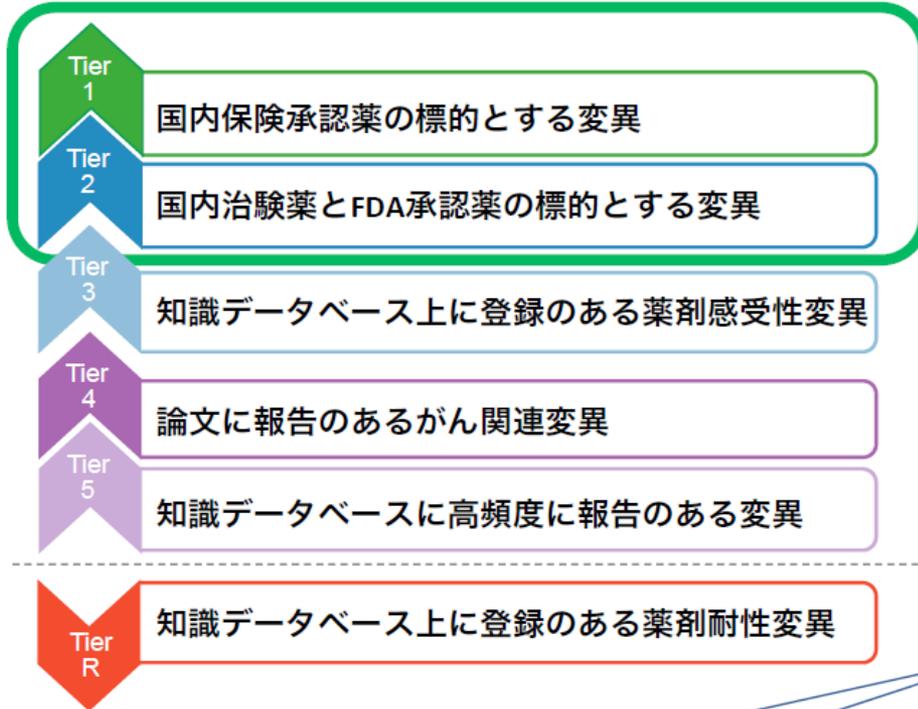
- Tier 1
- Tier 2
- Tier 3
- Tier 4
- Tier 5
- なし



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

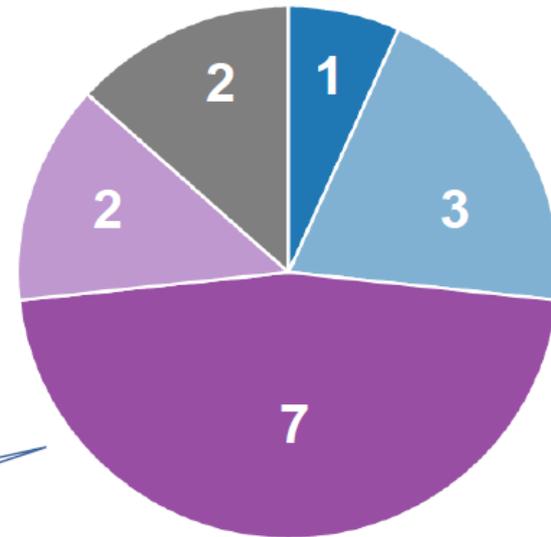


- **AHRR-NCOA2**
- **TAF15-NR4A3**
- **NAB2-STAT6**

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

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

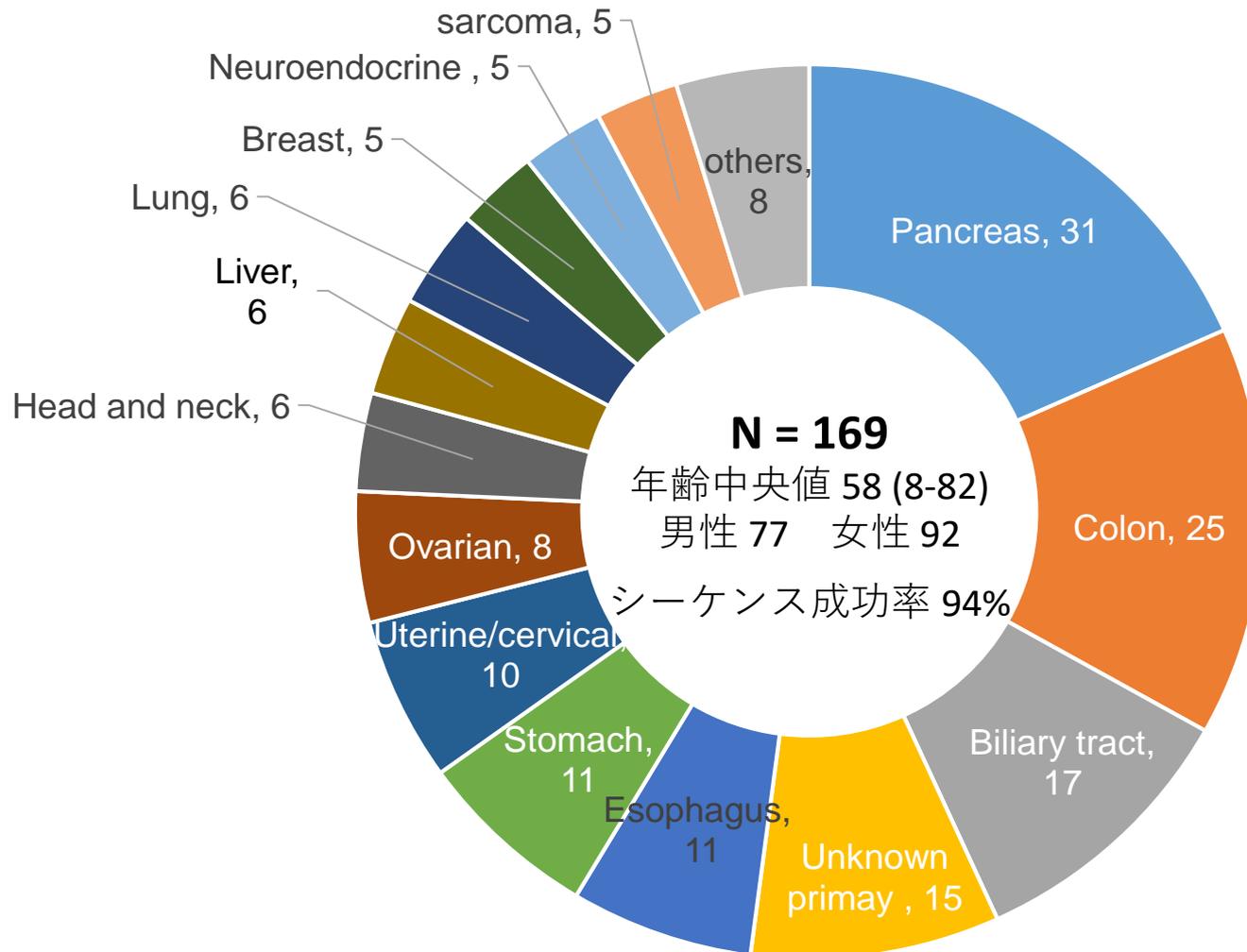
* 印は両方のリストに含まれる。

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%

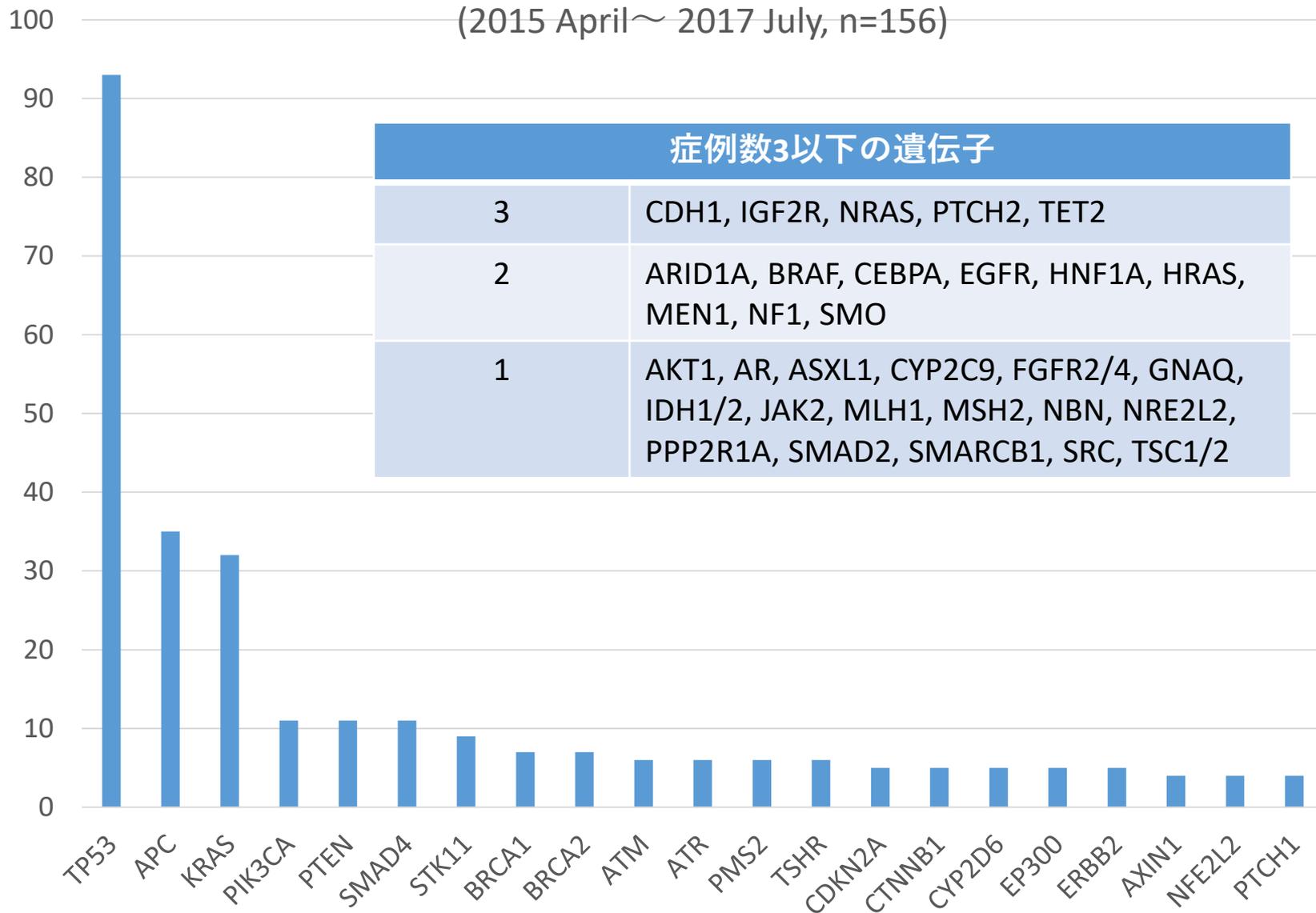
OncoPrime検査件数

2015 April-2017 July



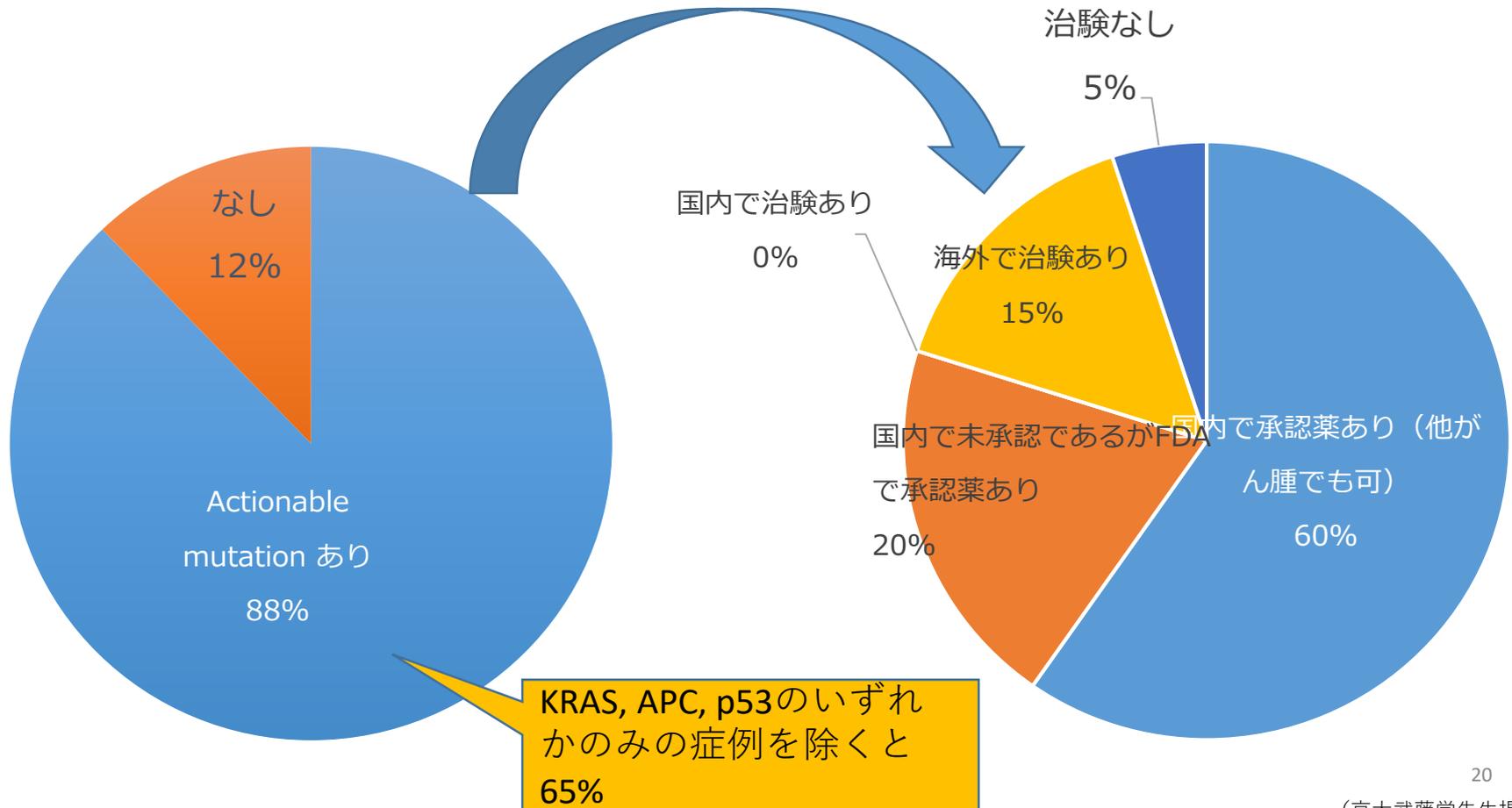
Actionable mutationの内訳

(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。

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。