

2019年11月15日 第17回健康・医療戦略参与会合 提出資料

がんゲノム医療及び国際的な研究開発の 現状と今後の展望

国立研究開発法人 国立がん研究センター 理事長・総長
中釜 斉

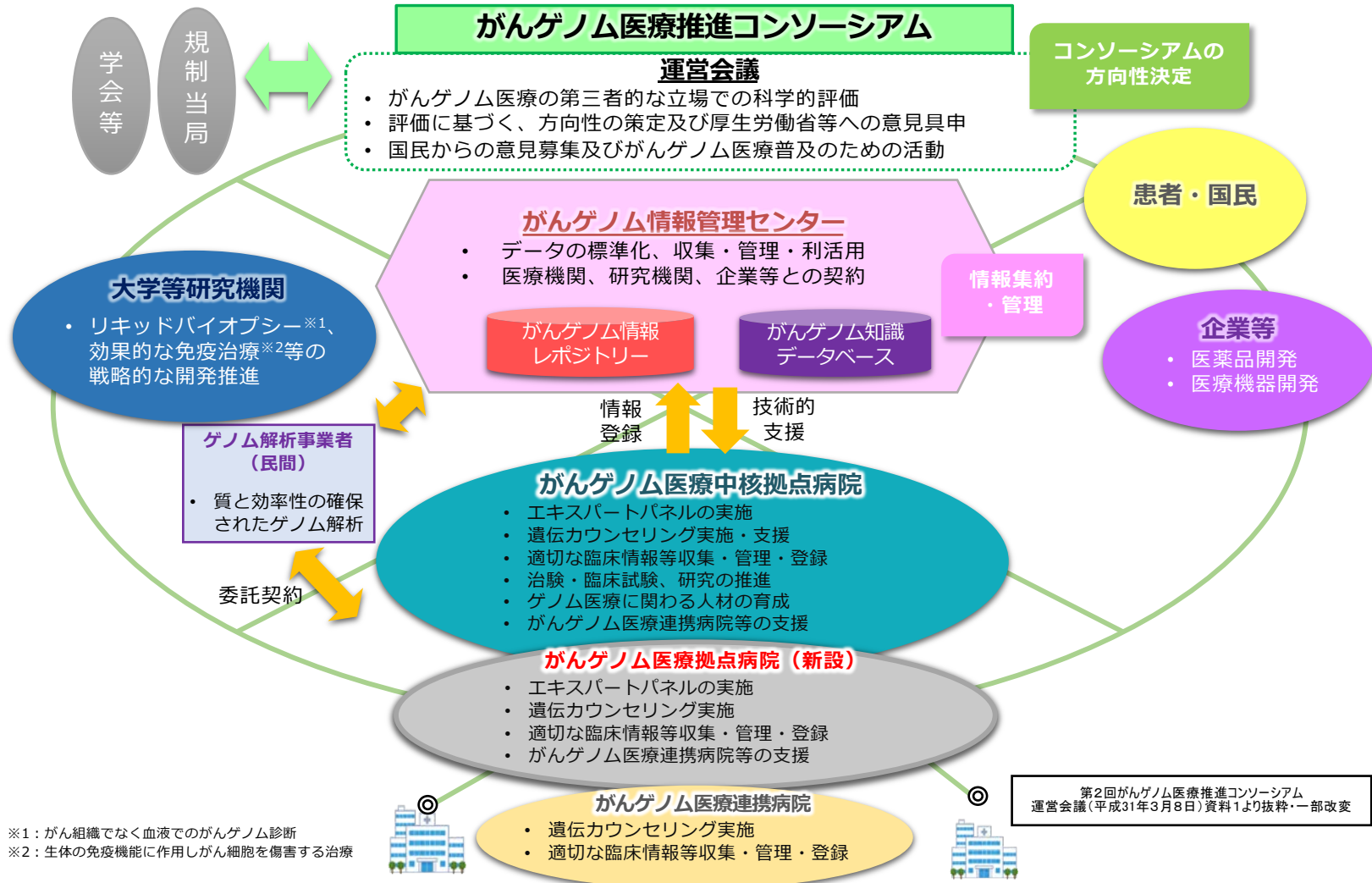
喫緊の課題と次期健康・医療戦略への期待

- (1) ゲノム医療の実現
 - ・ パネル検査とゲノム医療の社会実装（Precision Medicineへ）
 - ・ 患者視点の臨床研究（患者申出療養等の実現）
 - ・ 最先端の医療へ向けた全ゲノム解析の飛躍的な推進

- (2) 医療分野の革新的な研究開発: 情報集約化と統合データベースの構築
 - ・ 人工知能（AI）の高速処理による統合医療システムの開発
 - ・ 臨床検体の集約化と統合、放射線・病理画像等の統合により肺がんの世界最大級の統合データベース構築
 - ・ リアルワールドデータの臨床応用

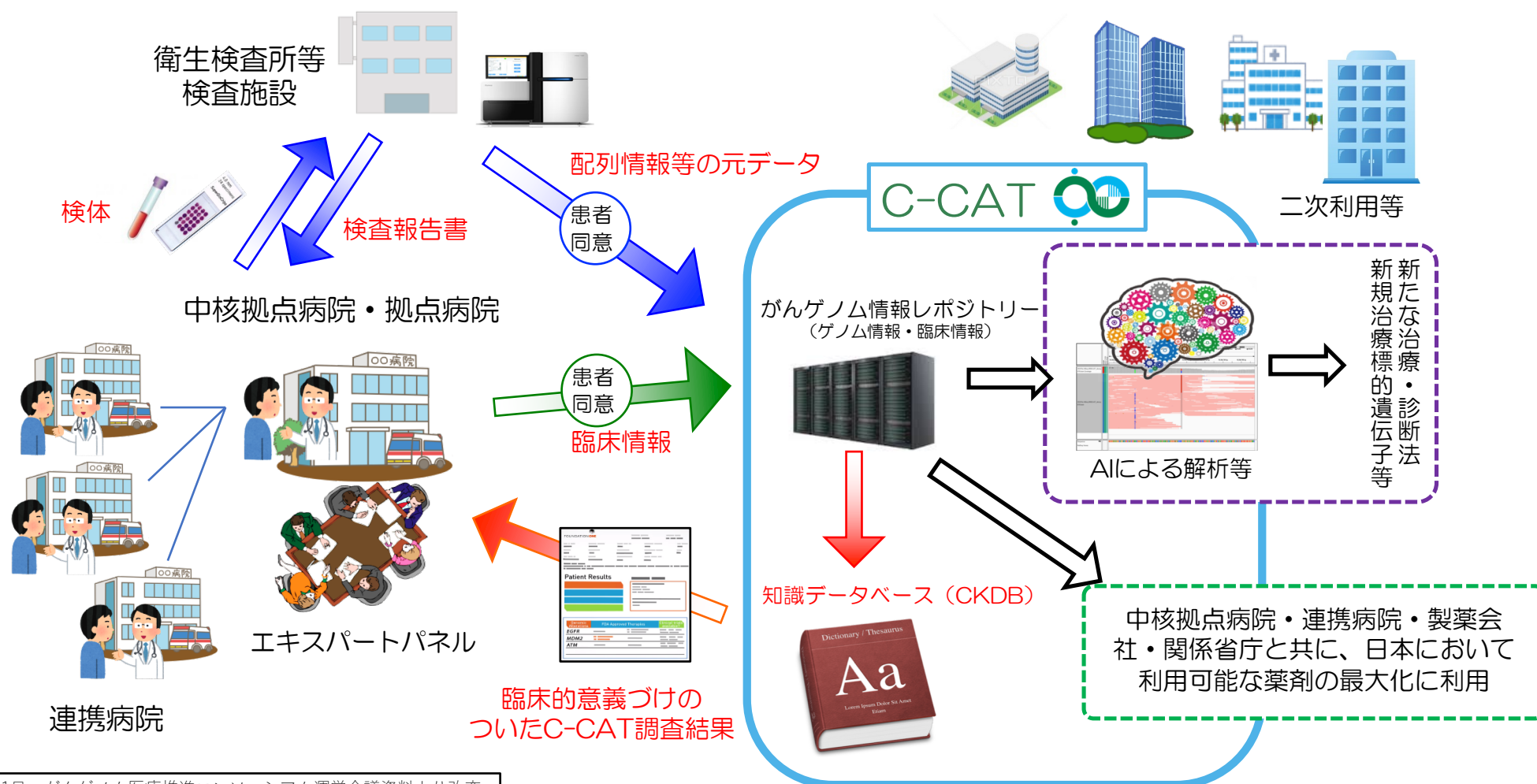
- (3) 積極的な国際展開とアジアにおけるリーダーシップの発揮
 - ・ 最新の研究成果をアジアで臨床応用（マスターキープロジェクト, A-TRAIN study（広範なアジア地域における前向きTR研究）, 国際共同医師主導治験、スクラムジャパン）
 - ・ 欧米/アジアではがん医療の中核機関が存在：現在NCCは海外の中核機関とネットワーク構築中

がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割





日本のがんゲノム医療体制

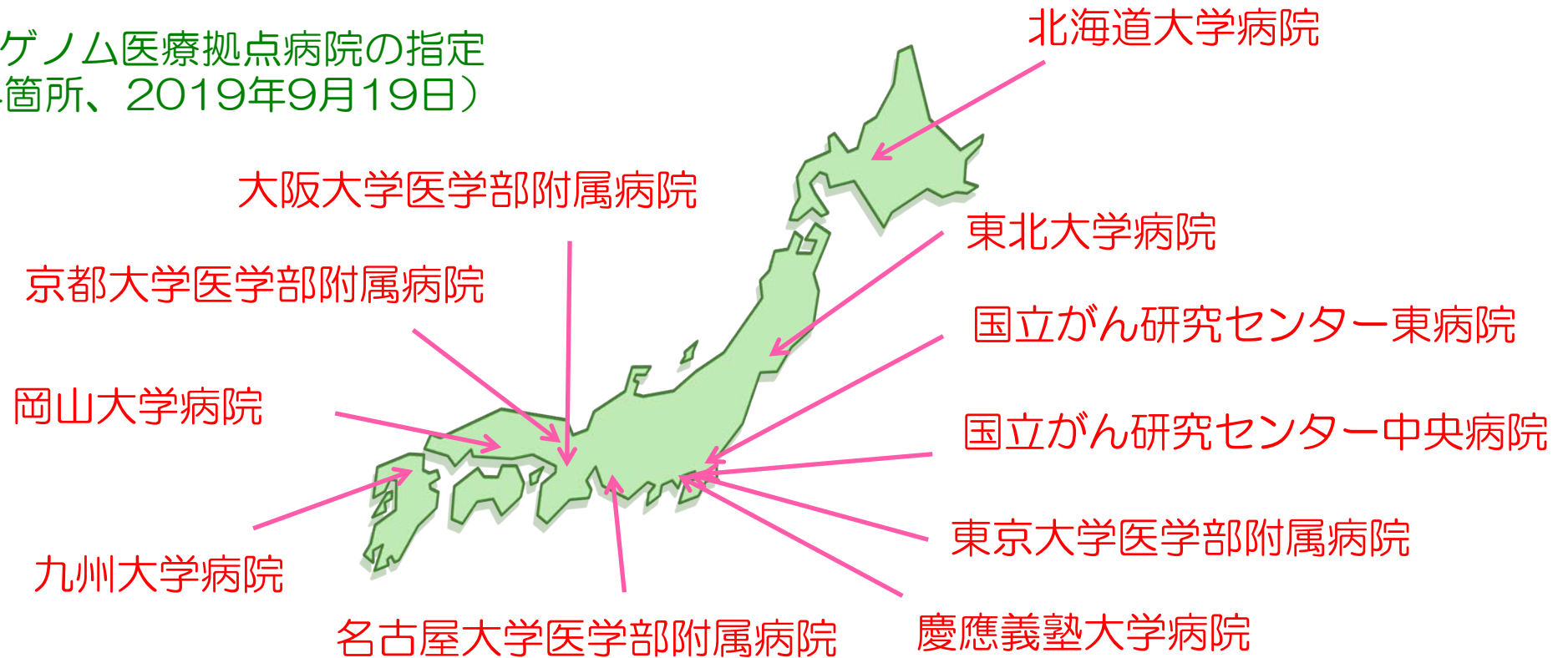




がんゲノム医療中核拠点病院の指定 (2018年2月14日)

がんゲノム医療連携病院の公開
(156箇所、2019年4月1日)

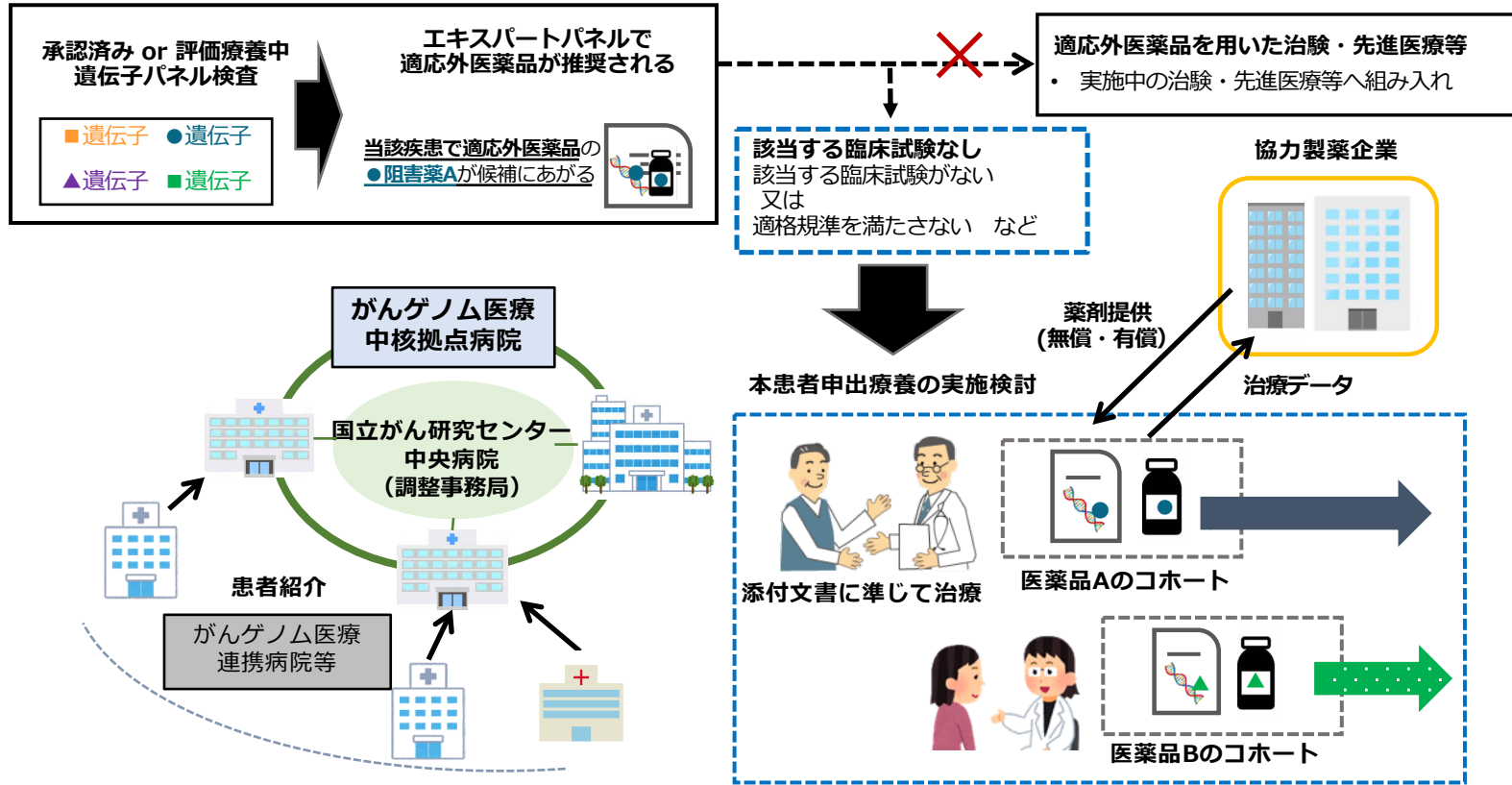
がんゲノム医療拠点病院の指定
(34箇所、2019年9月19日)



医療技術の概要図

(遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく
複数の分子標的治療に関する患者申出療養)

令和1年9月12日
患者申出療養評価会議
(患-1 別紙1) を改変

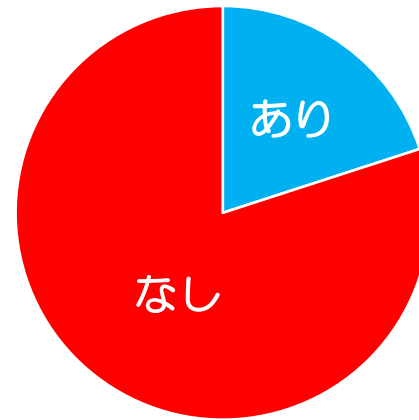


- 国立がん研究センター中央病院が全体の調整事務局となり、**がんゲノム医療中核拠点病院で行う多施設共同研究。**
- 賛同が得られた製薬企業からは**医薬品の提供を受けて実施する。**(調整事務局は製薬企業20社以上(60医薬品以上)と交渉)
- 遺伝子パネル検査の結果に基づいてエキスパートパネルが推奨した治療(医薬品)ごとに、複数コホートで適応外医薬品の治療を行うアダプティブデザインのプラットフォーム試験の臨床研究として実施する。



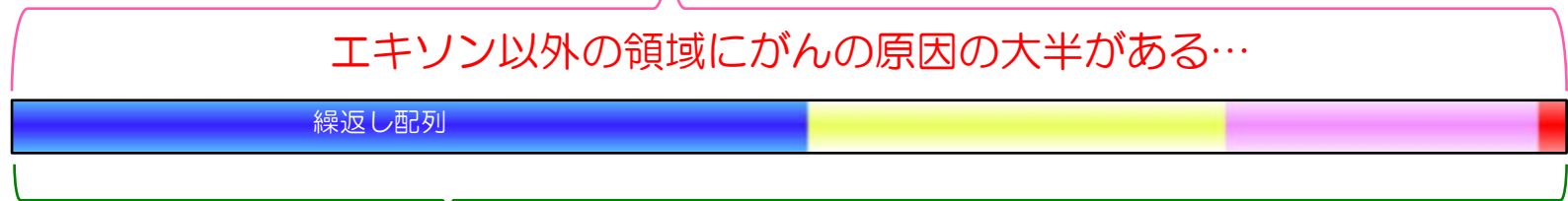
がん全ゲノムシーケンスの必要性

有効な抗がん剤がある
がん種は全体の2割程度！



遺伝子パネル検査の
ゲノム医療で素早く
薬を届ける

ヒトゲノム
30億塩基対



全ゲノムシーケンス

全エキソンシーケンス
(23,000個の全遺伝子)





全ゲノムシーケンスの必要性

これまでのがんゲノムプロジェクト：
全エクソン(タンパクコード配列)シーケンス

米国がんゲノムプロジェクト(TCGA) 32,555例
国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC) 24,077例



全体の20%しか標的分子が見つからない
遺伝子融合が見つからない

<全ゲノムシーケンスの必要性を示す事例1>

成人T細胞白血病(ATL)の3割において、全エクソン領域以外の部分での変異が起きていることが判明!

※免疫チェックポイント分子PD-L1遺伝子の非コード領域のゲノム再構成が起き、高発現が起きている。(Nature 534:402)

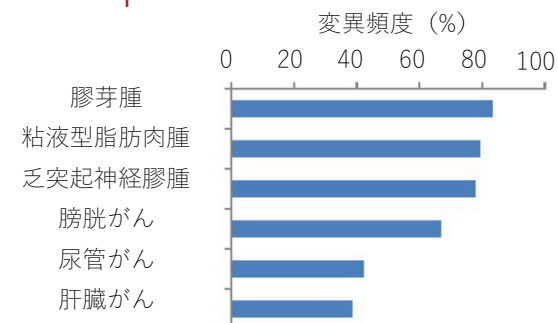
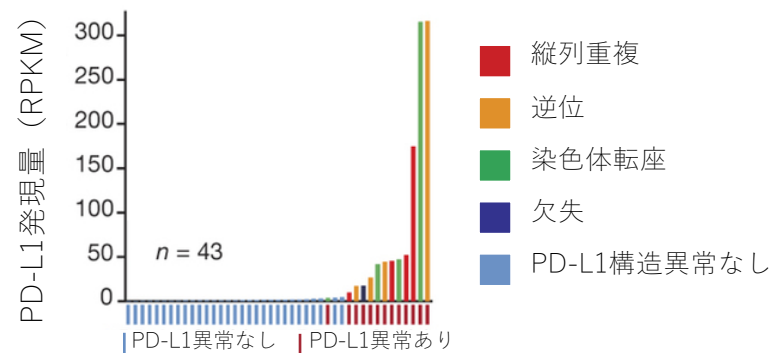
⇒ 全ゲノムシーケンスにより、個々人の原因が判明し、状況に応じた治療が可能に!

<全ゲノムシーケンスの必要性を示す事例2>

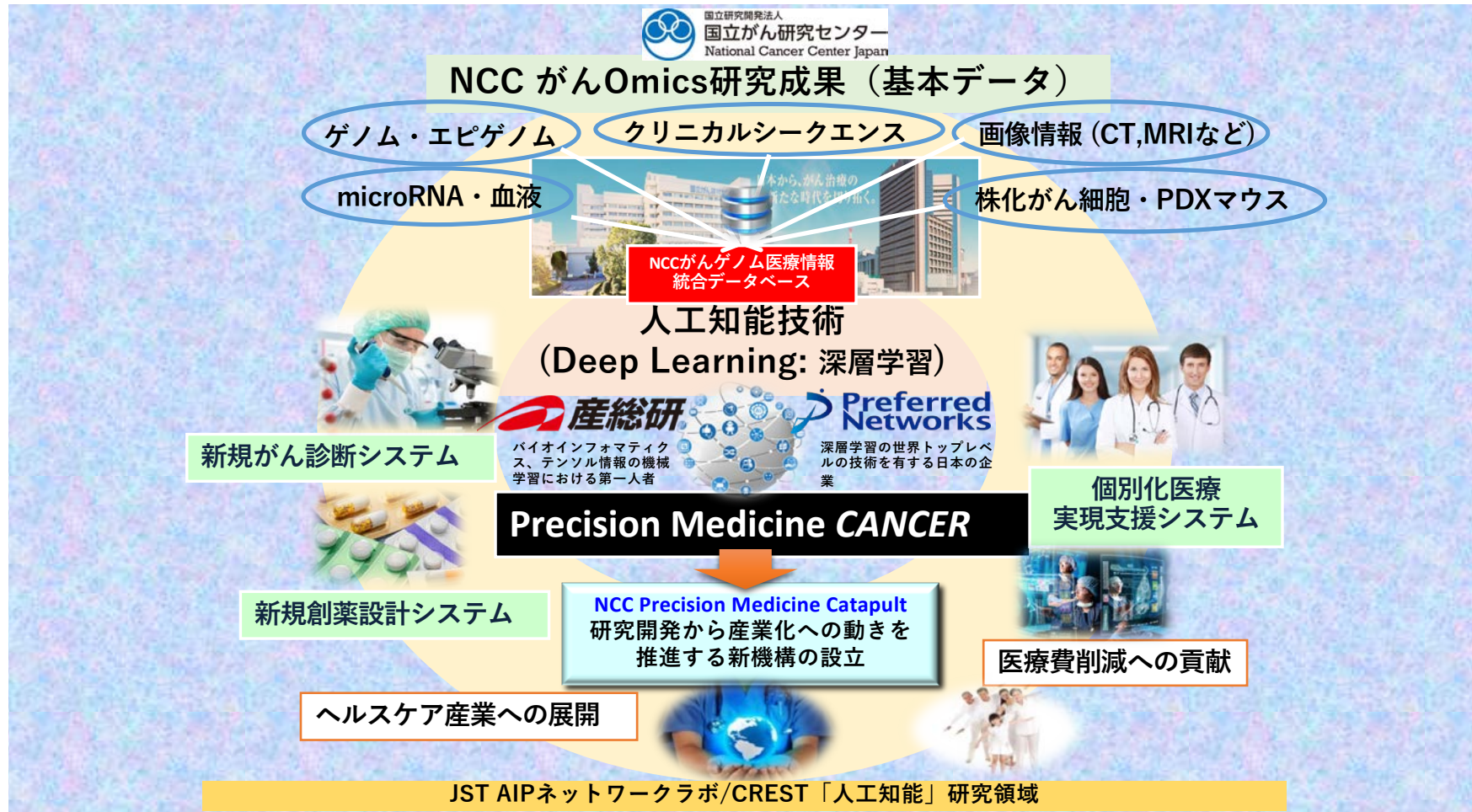
膠芽腫、粘液型脂肪肉腫、膀胱がん等において、全エクソン領域以外の部分での変異が高頻度で起きていることが判明!

※細胞の不死化を可能にするテロメラーゼ(染色体末端を延長する酵素)遺伝子プロモーター領域の変異が生じ、テロメラーゼの高発現が起きている。(PNAS 110:6021)

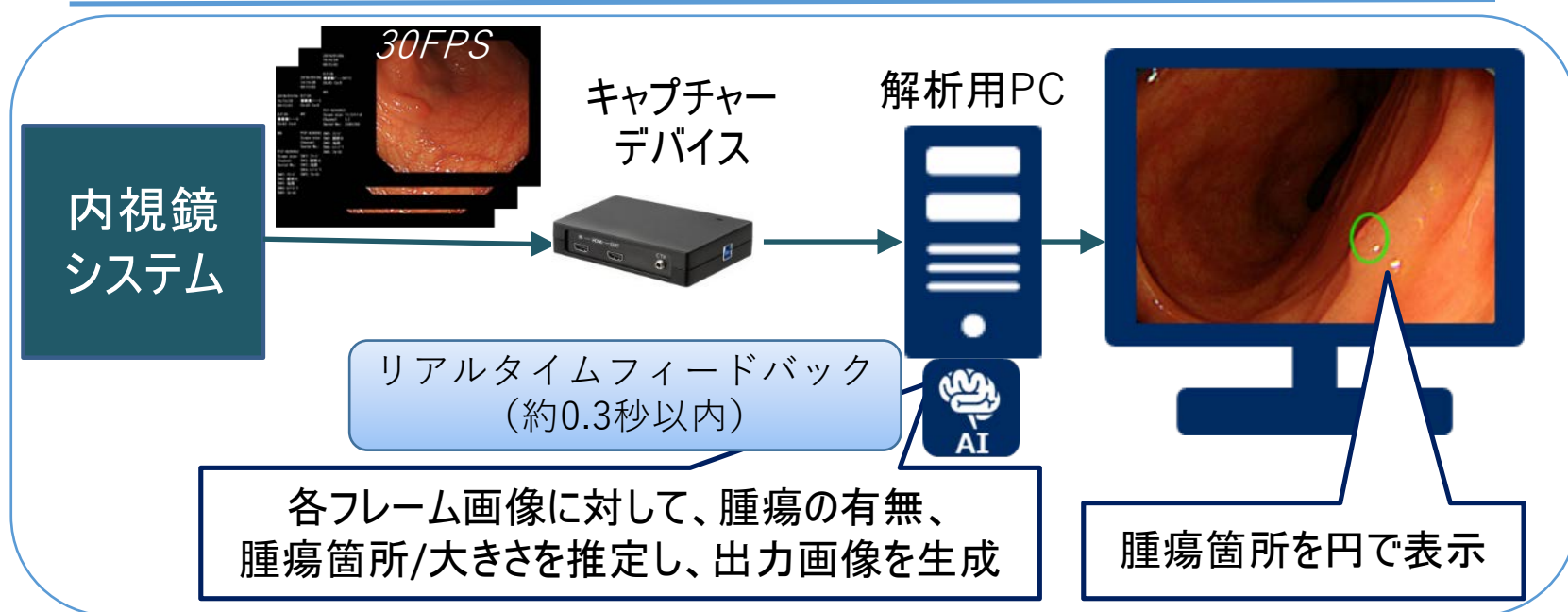
⇒ 全ゲノムシーケンスにより、個々人の原因が判明し、状況に応じた治療が可能に!



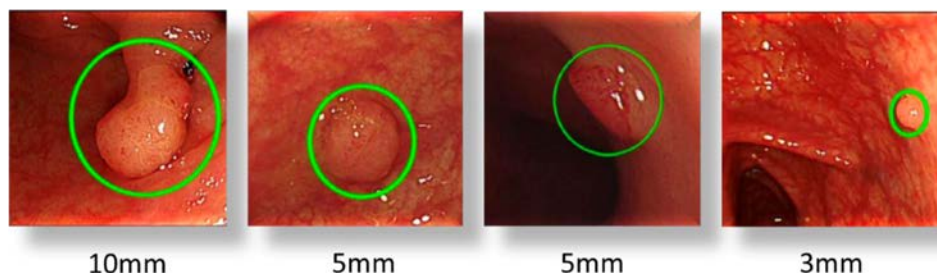
人工知能を用いた統合的ながん医療システムの開発



深層学習を活用した大腸がんおよび前がん病変発見のためのリアルタイム内視鏡診断サポートシステムの開発



(例) 開発したシステムによる病変発見



⇒構築したリアルタイム病変発見システムの精度を更に向上させ、1) 質的診断、2) 転移予測、3) 予後予測へと発展させる。具体的には画像強調内視鏡やCT、体細胞変異などのマルチモーダルな情報を統合して解析するエンドミクス、エンドゲノミクス解析を行う。同時に、内視鏡検査のリアルタイム遠隔支援の可能性を探るため、ネットワーク上で実装できるシステムの構築を目指す。

自然言語処理により加速される診療データ構造化

読影レポートに対する自然言語処理による固有表現抽出

右肺下葉部分切除術後。局所再発疑いの、stapleに沿った軟部腫瘍は縮小維持を認めます。

気管分岐下リンパ節も縮小維持。肺気腫あり。胸水貯留あり。脛尾部に小嚢胞あり。嚢胞に接して小さな造影病変あり。

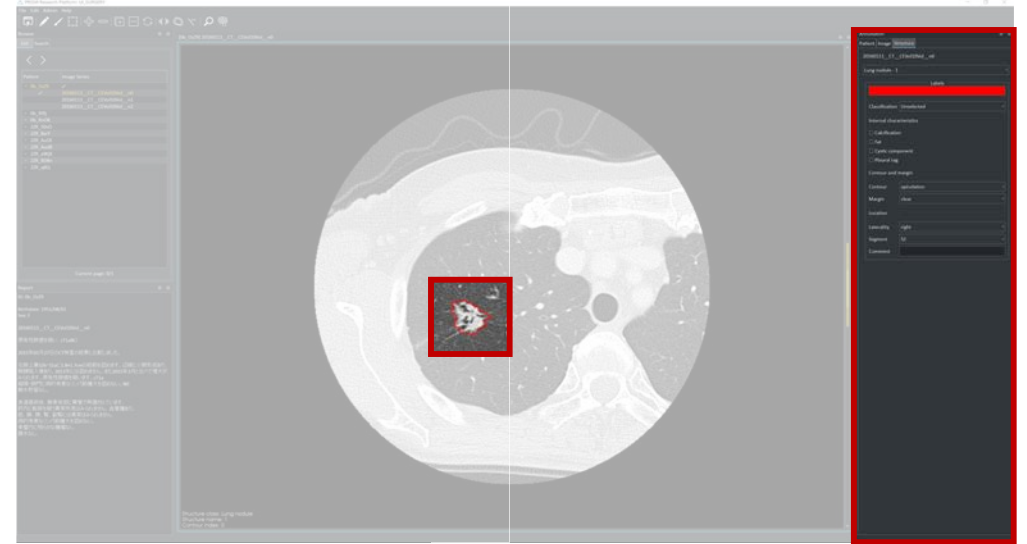
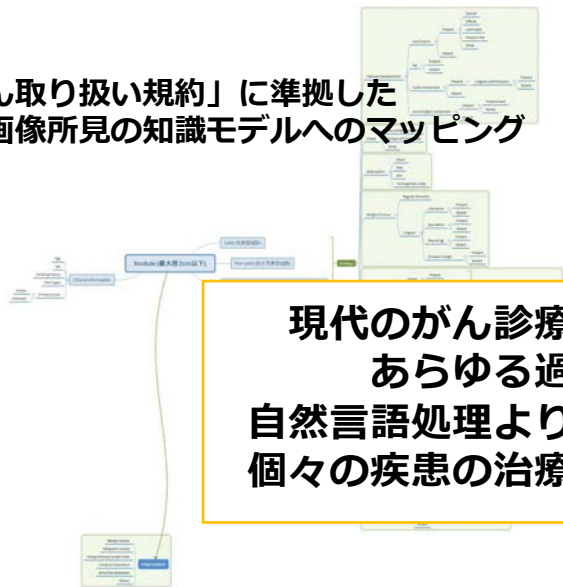
造影部位は脾臓と同等の濃度を示す。脾内副脾に発生したepidermoid-cyst疑い。

肝転移、副腎転移は明らかでない。肝嚢胞、腎嚢胞あり。脾に明らかな異常なし。

腹部に有意なリンパ節腫大、腹水貯留なし。骨に明らかな転移なし。T h 4の硬化性変化に著変なし。

左下腿-synovial-sarcoma術後。局所再発なし。脳転移を疑う所見なし。

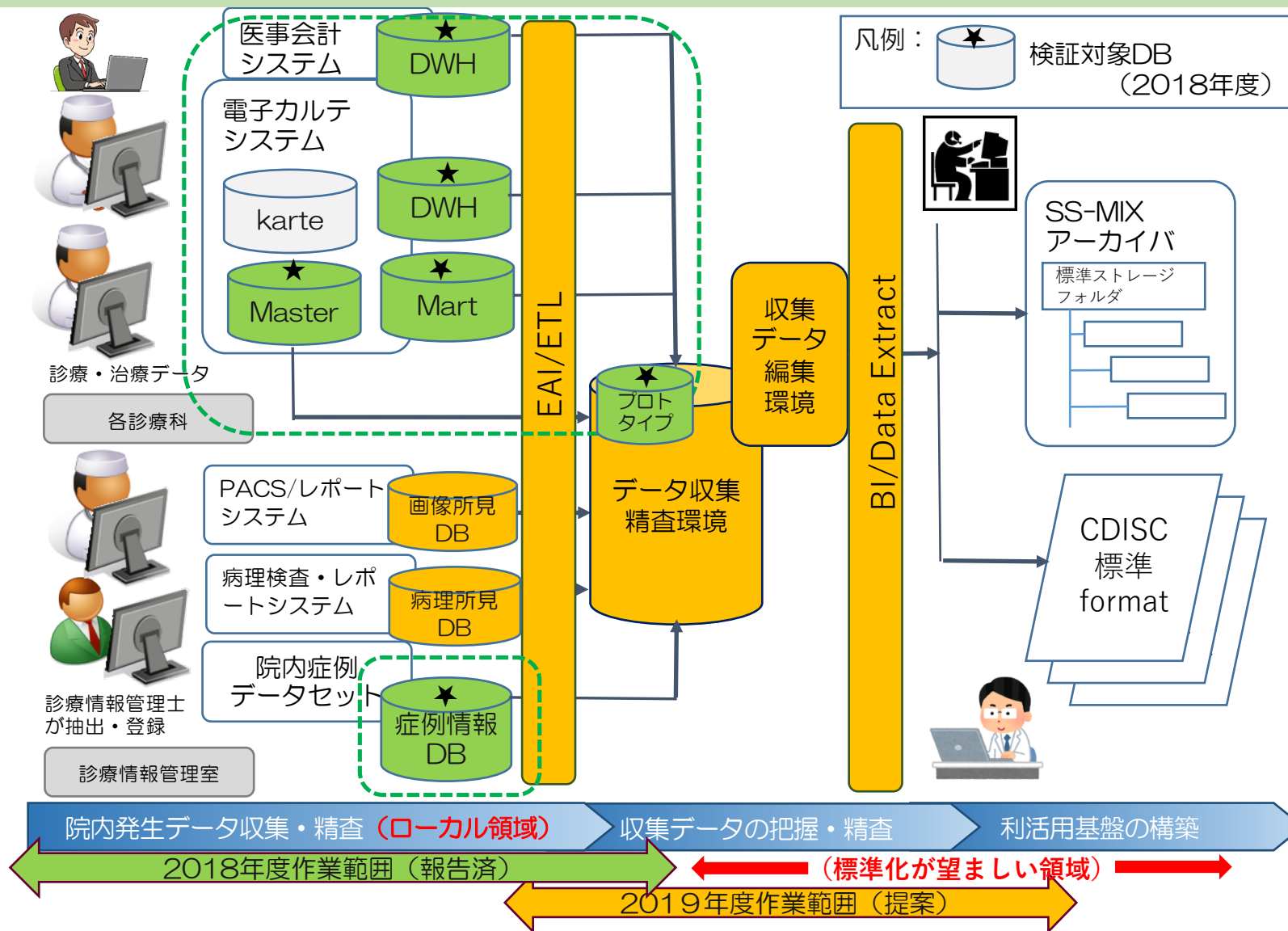
「肺がん取り扱い規約」に準拠した肺がん画像所見の知識モデルへのマッピング



知識モデルをアノテーション・プラットフォームと共有することで、放射線画像を起点にした診療情報の構造化が自動的に行われる。

現代のがん診療では、診断、治療方針の決定、治療後評価などのあらゆる過程で放射線画像による評価が行われている。自然言語処理より抽出した臨床情報と画像特徴の組み合わせにより、個々の疾患の治療経過のより精緻な層別化が得られる可能性がある。

リアルワールドエビデンス創出事業 概要と2018-2019年度作業実績

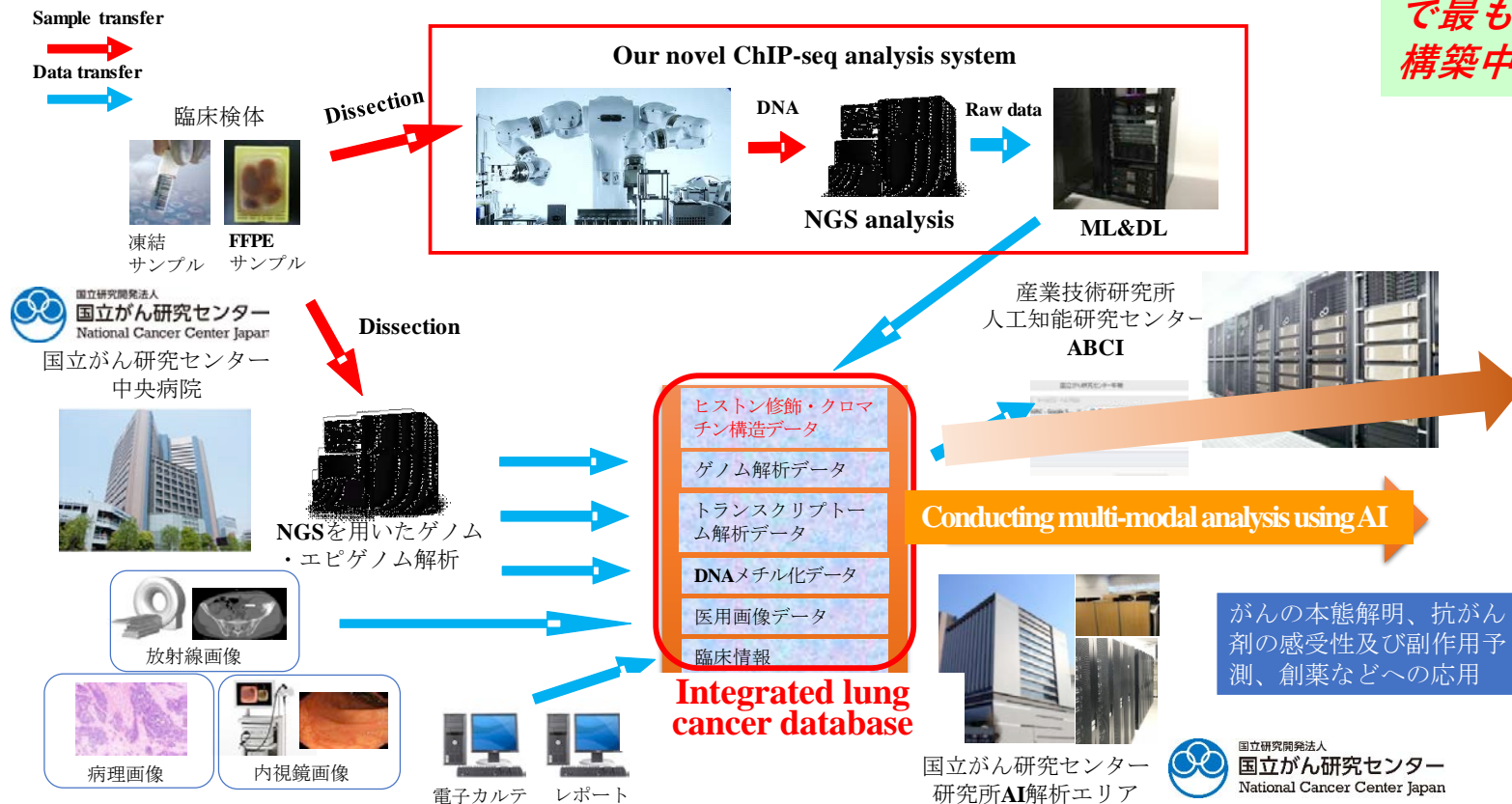


総括及び将来計画：ゲノムとエピゲノムプロジェクト

- *臨床組織サンプルを精緻かつ安定的に分析できる新規のChIP-seq (クロマチン免疫沈降シーケンス)システムを開発
- *このシステムではFFPE の組織サンプルについてもChIP-seqの分析が可用

臨床状況に関連したヒストン修飾の重要性を解析するために、このシステムに基づき臨床組織サンプルを積極的に分析する予定

現在、肺がんをAIで分析する世界中で最も高容量の統合データベースを構築中



Data type	Number of samples (by the end of March, 2020)
Clinical information	Around 1500
Genome-SNP array	362
Genome-WES	Around 1500
Genome-WGS	Around 250
Histone modifications	Around 200
DNA methylation	Around 500
Transcriptome-array	122
Transcriptome-RNA-seq	Around 1300
Proteome	165以上
Metabolome	51以上

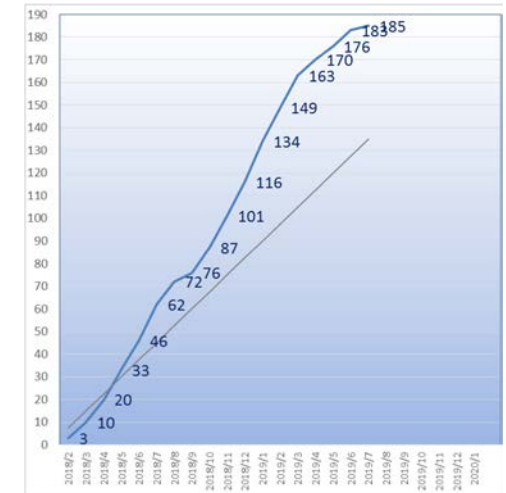
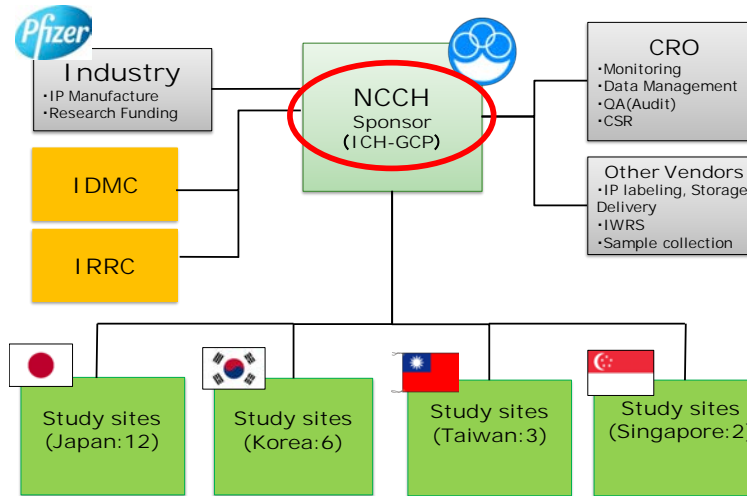
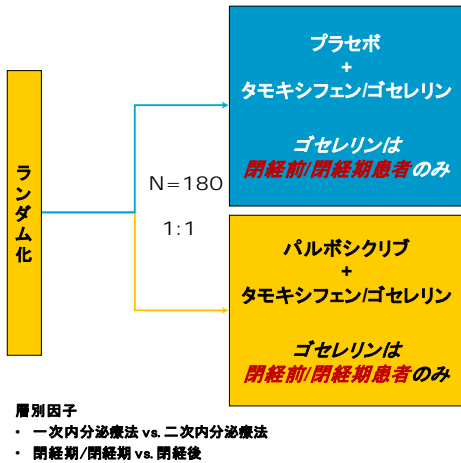
実施中の国際共同”医師主導治験”

PATHWAY試験

進行乳がんに対するパルボシクリブのアジア共同医師主導治験

進行乳がん患者が対象
N = 180
(138 PFSイベント)
• HR+/HER2-
• 閉経前/閉経期/閉経後
• 局所進行/転移性
• 一次内分泌療法または二次内分泌療法

評価項目
主要評価項目: PFS
副次評価項目: OS, OR, DR, CBR, PK, PRO, Safety



- ✓ 日本主導、完全GCP準拠、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化第III相試験 (国際共同試験としては最も難易度が高い)
- ✓ 日本(12)、韓国(6)、台湾(3)、シンガポール(2)が参加
- ✓ 参加国で適応拡大のための同時薬事申請を目指す
- ✓ 国がん中央がGCP上のSponsorとして、全体をとりまとめ (国がん中央は2016年にAMED国際共同臨床研究実施推進拠点に指定)
- ✓ 製薬企業 (ファイザー社) から治験薬と約25億円の研究資金を提供

予定登録期間：24か月



18か月で登録完了！！

国別の症例登録数	
日本	118
韓国	31
台湾	25
シンガポール	11

準備中の国際共同医師主導治験

バイオマーカーXに変異を有する子宮頸がんに対する治験薬Yの
アジア共同・多施設共同・単群・非盲検・第II相医師主導試験



PATHWAY試験で構築した国際共同試験支援基盤を活かしアジアで多い子宮頸がんに対するtargeted therapyの国際共同の医師主導治験（第II相）を実施
→ 結果がよければ医師主導 or 企業主導の第III相試験へ

マレーシア、ベトナムと連携予定

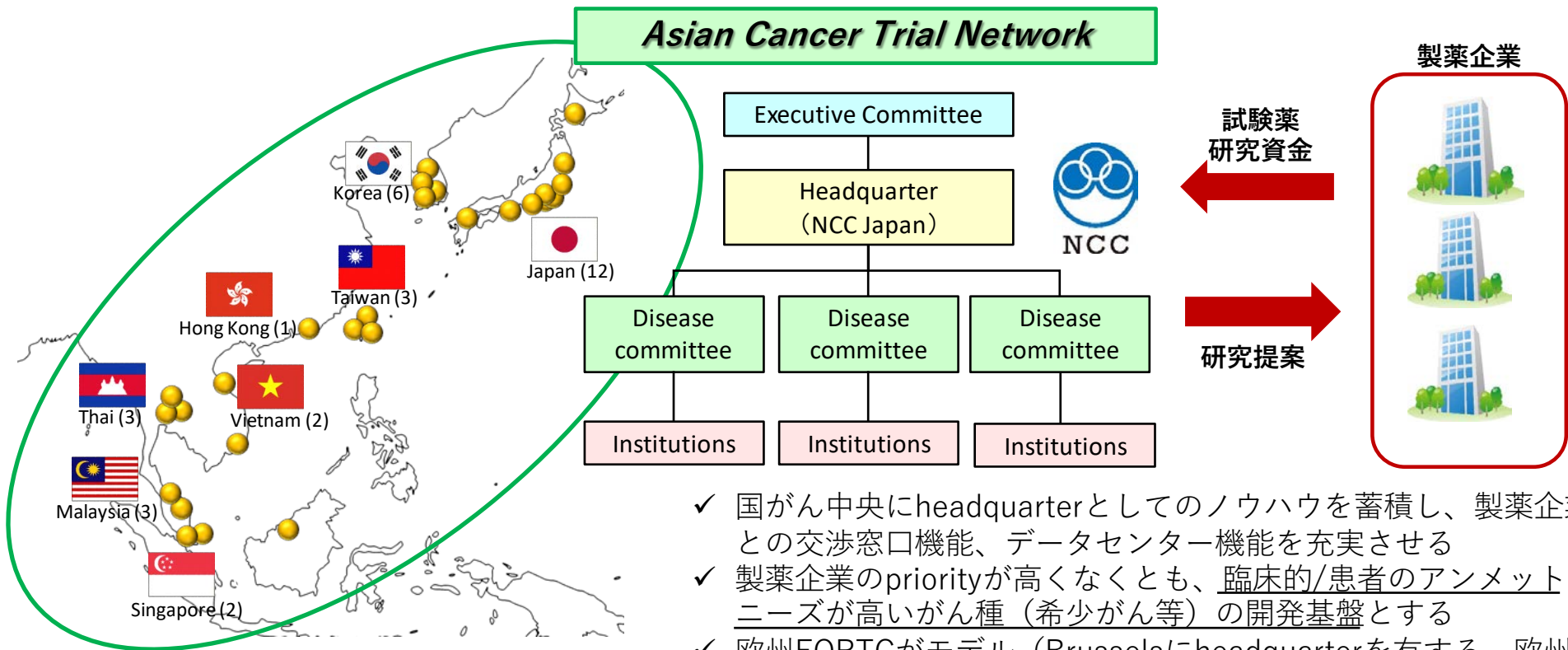
- 子宮頸がんが多い
- 研究者/支援組織とネットワーク構築済み
- 治験コストが比較的安価
- 国として治験基盤整備に力を入れている

- ✓ 日本、韓国、台湾、香港、シンガポールに続く、アジア早期薬剤開発ネットワークの拡大
- ✓ 同様のスキームで、卵巣がん/子宮がんに対して別企業と交渉中

- ✓ Primary endpoint：奏効割合
- ✓ 予定登録数：25 - 30例
- ✓ 予定試験期間：4年（準備期間含む）
- ✓ 試験実施体制
 - 国がん中央がStudy Sponsorの役割
 - 日本：国がん中央が研究計画、データマネジメント、日本施設へのモニタリング等を実施
 - 海外：モニタリングはCROへ委託し、国がん中央が結果をレビュー

中長期的ゴール：Asian Cancer Trial Network構想

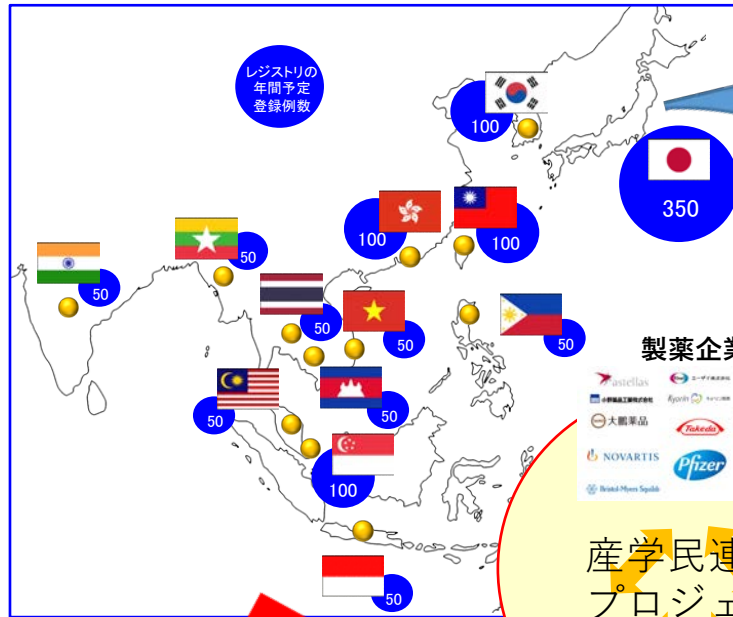
- ◆ アジア地域の恒常的なアカデミア主導がん臨床試験グループ
- ◆ 国がん中央で実施中のPATHWAY試験、子宮頸がんの新規試験の参加施設を中心に、恒常的にアカデミア主導の国際共同試験を可能とするプラットフォーム



- ✓ 国がん中央にheadquarterとしてのノウハウを蓄積し、製薬企業との交渉窓口機能、データセンター機能を充実させる
- ✓ 製薬企業のpriorityが高くないとも、臨床的/患者のアンメットニーズが高いがん種（希少がん等）の開発基盤とする
- ✓ 欧州EORTCがモデル（Brusselsにheadquarterを有する、欧州最大の多国籍がん臨床試験グループ）

MASTER KEY Project ASIA構想

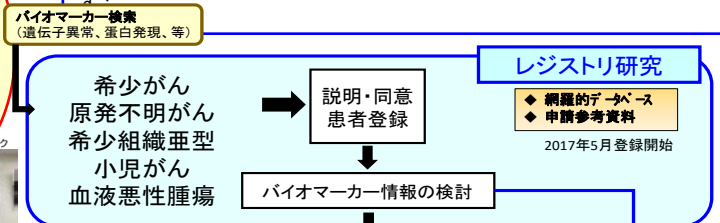
日本で実施中のMASTER KEY Projectをアジア圏に拡張し、アジア全体で希少がん開発を推進する



- 希少がんの大規模データベース構築
- 希少がんの特性解明（治療経過/治療効果/予後の信頼性の高いデータ収集）
 - 信頼性の高いヒストリカルデータの構築（薬事申請の評価資料/参考資料として活用）
 - バイオマーカー情報に基づき副試験へ登録



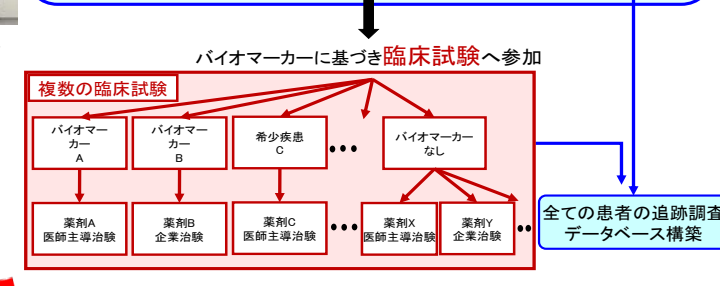
全アジアより年間1000例以上の登録を見込



レジストリ研究

- 網羅的データベース
- 申請参考資料

2017年5月登録開始



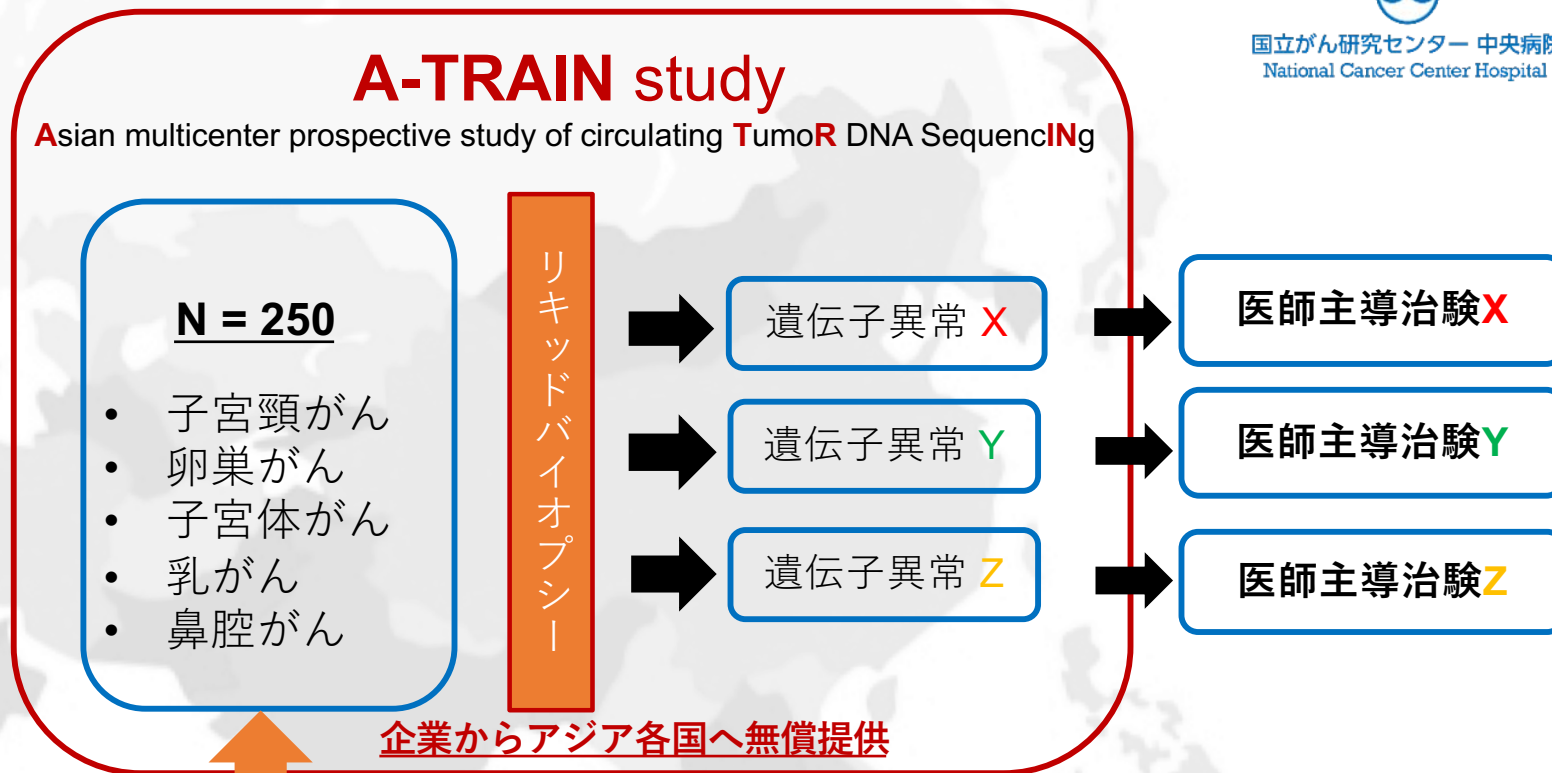
- 希少がんへの薬事承認を目指した国際共同医師主導治験の実施
- バイオマーカー（遺伝子異常、蛋白発現、等）に基づいたバスケット試験を実施
 - 治験基盤が成熟した国を中心に徐々にネットワークを拡大し、アジア全体で迅速な患者登録を目指す

全ての患者の追跡調査データベース構築

A-TRAIN : Pan-ASIAの前向きTR研究 (準備中)

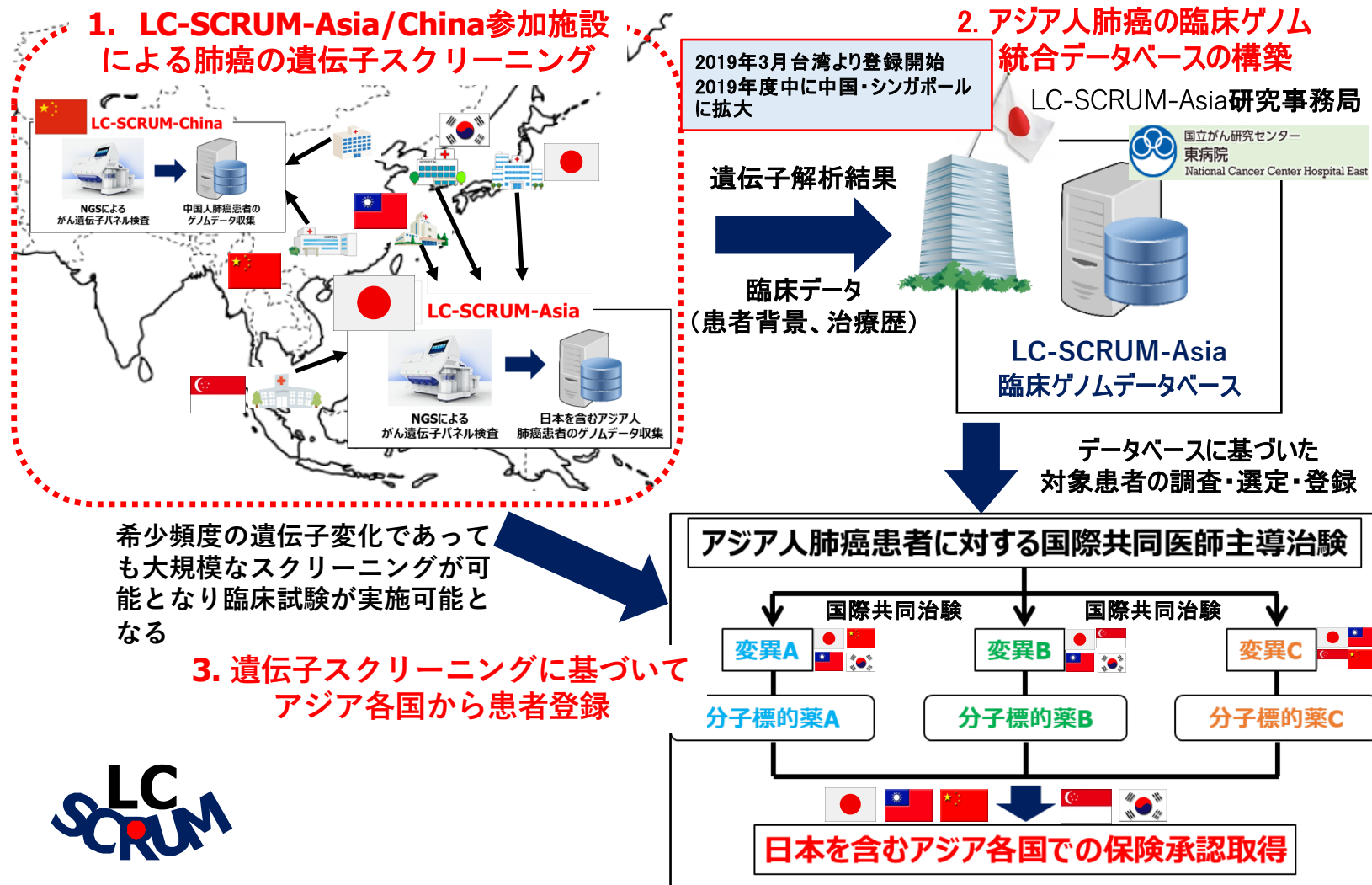


国立がん研究センター 中央病院
National Cancer Center Hospital



インド、インドネシア、韓国、マレーシア、シンガポール、
フィリピン、カンボジア、タイ、台湾、ベトナム、日本
(全11カ国が参加予定)

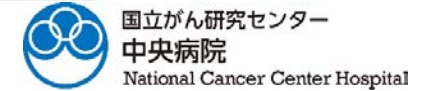
LC-SCRUM-Asiaの遺伝子スクリーニング基盤に基づいた アジアにおける治療開発(国際共同医師主導治験)推進開始



NCC:アジアへの多面的な展開



日本
NCCは東アジアを統括するコラボレーティングセンターの一つとしてIARCより指定WHO・英国サンガーセンター等と共に、アジア・欧州等と世界規模で難治がんの発がん要因の解明について共同研究を開始



韓国
NCC KoreaとMoU締結済み
Seoul National Univ.とASIA ONEで連携
JCOGにて胃がん国際共同試験を実施
6施設がPATHWAY試験へ参加
希少がん罹患率比較研究

香港
Chinese Univ. HKとASIA ONEで連携
共同でPhase 1試験を複数実施

台湾
National Taiwan Univ.とASIA ONEで連携
3施設がPATHWAY試験へ参加
希少がん罹患率比較研究

ミャンマー
Yangon GHにて薬事保険制度を調査
がん登録事業運営計画立案、セミナー実施
PMDA-ATCセミナーでMyanmar FDAで講義

ラオス
がん登録連携・診療支援

フィリピン
Department of Health, Philippine General Hosp, St. Luke's Hospで薬事保険制度調査
e-Asiaでがん登録研究協力

インド
TATA MemorialとMoU締結準備中
薬事保険制度調査済み

タイ
NCI ThaiとMoU締結済み
マヒドン大ラマティボディ病院とMoU継続
チュラロンコン医院とMoU締結準備中
PMDA-ATCセミナーでThai FDA講義

ベトナム
ベトナムがんセンターとMoU締結済み
同センターPhase 1 Center設立計画で協力
次期医師主導治験で連携を予定
がん登録セミナー実施

カンボジア
がん登録セミナー実施

マレーシア
次期医師主導治験での連携を予定
参加施設候補にサイトビジット済み
研究支援組織 (CRM)と連携

シンガポール
NCC SingaporeとASIA ONEで連携
2施設がPATHWAY試験へ参加

インドネシア
Dharmais Cancer CenterとMoU締結済み
国際がん登録で連携

