



国立研究開発法人

国立がん研究センター

National Cancer Center Japan



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

Japan Agency for Medical Research and Development

リキッドバイオプシーによる個別化医療の実現を目指す

新プロジェクト「CIRCULATE-Japan」始動

—見えないがんを対象にした世界最大規模の医師主導国際共同臨床試験を開始—

# “見えるがん”から“見えないがん”の臨床開発への挑戦

## - CIRCULATE-Japan設立までの軌跡と概要



吉野 孝之

国立がん研究センター東病院 消化管内科 科長

# “見えるがん”への治療



# “見えるがん”へのがん個別化治療 キープレイヤーは薬物療法と免疫療法



# “見えるがん”へのがん個別化治療の挑戦 *Precision Oncology*

## SCRUM-Japanの実績

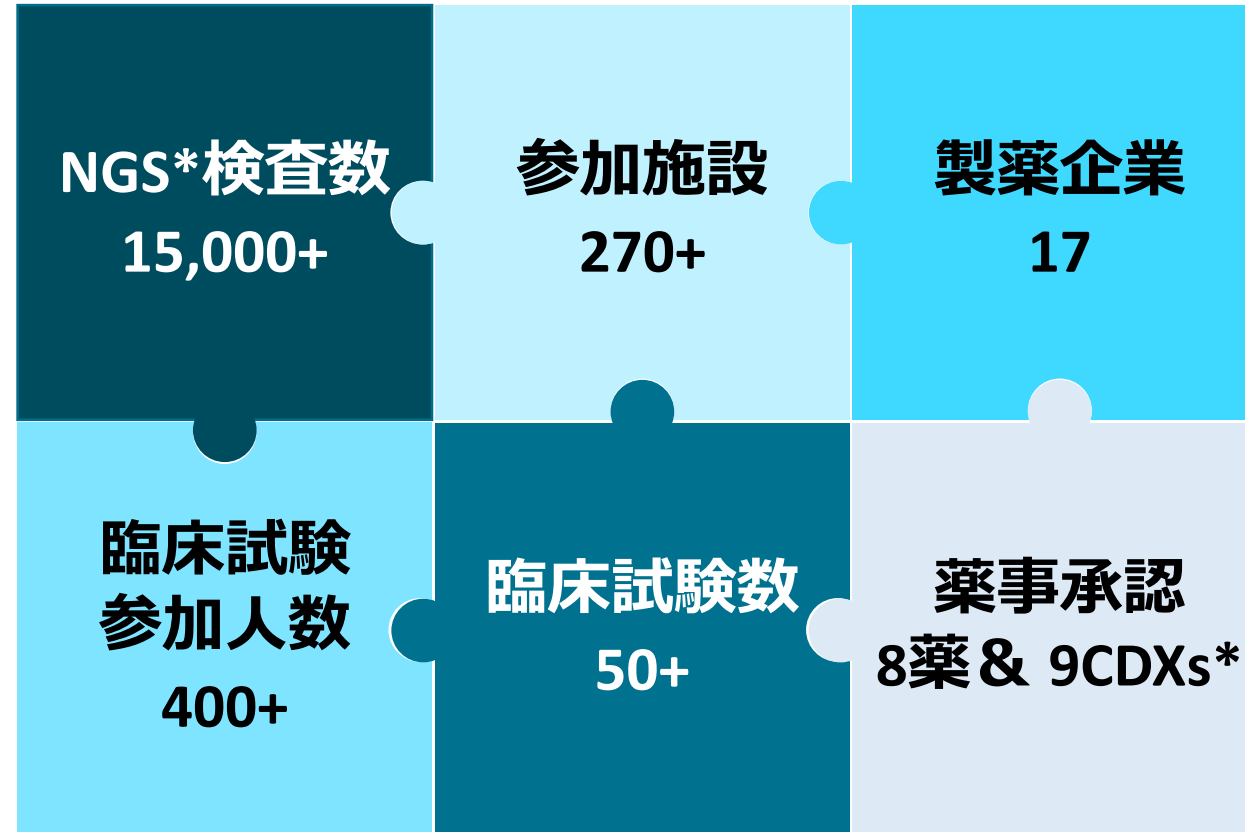
- 2015年2月からがん組織を用いたゲノム解析を始動 -



Stage IV期消化器がん



Stage IV期肺がん



大規模な臨床・ゲノム統合データベースをアカデミアおよび製薬企業とリアルタイムで共有

備考 ; \*NGS=次世代シーケンサー: \*\*CDX=コンパニオン診断薬

# 米国NCI-MATCH と SCRUM-Japanとの比較

|                   | NCI-MATCH (米) | SCRUM-Japan (日)        |
|-------------------|---------------|------------------------|
| 資金                | 公的資金          | 企業+公的資金                |
| プロジェクト開始年         | 2015          | 2015                   |
| 遺伝子解析パネル          | 商用パネル (OCP)   | 商用パネル (OCP)            |
| 治験内容              | 医師主導治験        | 医師主導+企業治験              |
| スクリーニングから治験登録への形態 | Closed 型      | Open platform型         |
| 試験数               | 40            | <b>53</b>              |
| 対象疾患              | すべての固形がん      | 肺・消化器がん                |
| 症例登録数(2018/11現在)  | 6,000例        | <b>10,000例</b>         |
| 治験登録率             | 15%           | 3%                     |
| 終了試験数             | 10試験          | <b>16試験</b>            |
| 薬事承認取得            | 1剤            | <b>8剤で取得</b>           |
| 臨床ゲノムデータ共有        | 無             | <b>アカデミア66施設+企業17社</b> |
| リキッドバイオプシー導入      | 未             | <b>導入済み</b>            |
| 規制対応レジストリ収集       | 未実施           | <b>収集中</b>             |

# “見えるがん”へのがん個別化治療の挑戦

## SCRUM-Japan; 3300例以上の固形がんを解析（世界最大）

- 2018年2月から 血液（血中循環腫瘍由来DNA） を用いたゲノム解析を始動 -

2020年5月31日現在



### GOZILA

N= 2863

Stage IV期消化器がん

2018年2月から（第2期付随研究として進行中）

The logo for MONSTAR features a cartoon monster character with a blue body, large eyes, and a single horn, standing on top of the word "MONSTAR". The word "MONSTAR" is written in a bold, yellow, 3D-style font with a star on the letter "A".

N= 486

Stage IV期固形がん

（肺がんを除く）

2019年7月から（第3期本体研究として進行中）

# “見えるがん”へのがん個別化治療の挑戦 リキッドバイオプシーの解析結果を治療開発へつなげる (医師主導治験を促進)

Nakamura Y and Yoshino T. Oncologist 2018.

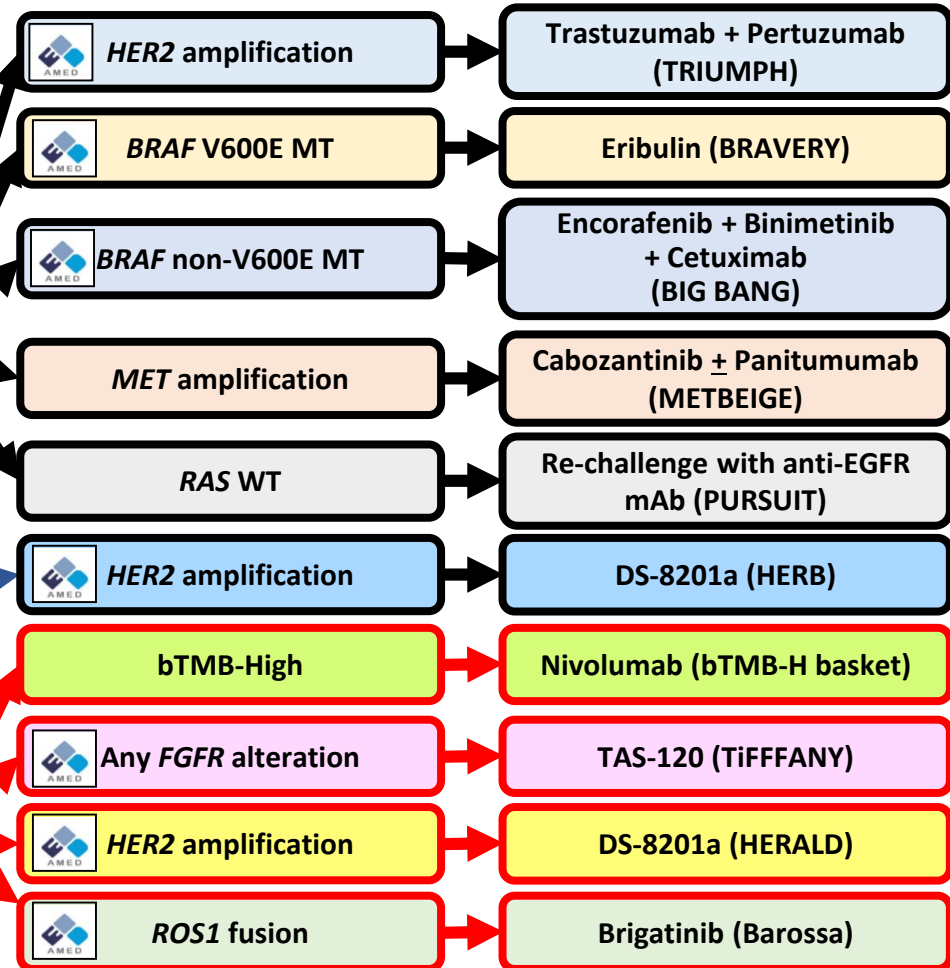


Nationwide Genome Screening Project  
SCRUM-Japan GI-SCREEN

臓器縦断的なアプローチ

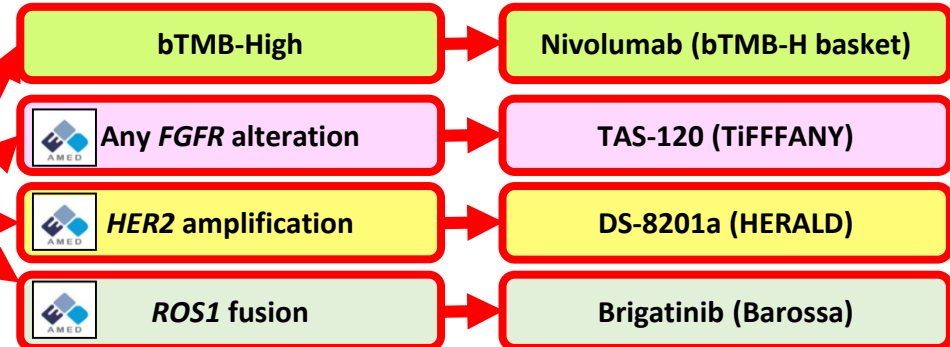


ctDNA analysis (Guardant360)



臓器横断的なアプローチ

ctDNA analysis (Guardant360)



大腸がん, N = 1,500  
● No history of anti-EGFR, N = 500  
● Refractory to anti-EGFR, N = 500  
● Chemo-naïve, N = 500

大腸がん以外の消化器がん, N = 1,500  
● Gastric cancer, N = 550  
● Esophageal cancer, N = 400  
● Hepatocellular carcinoma, N = 100  
● Biliary tract cancer, N = 150  
● Pancreatic cancer, N = 100  
● Neuroendocrine tumor/carcinoma, N = 50  
● GIST, N = 100  
● Others, N = 50

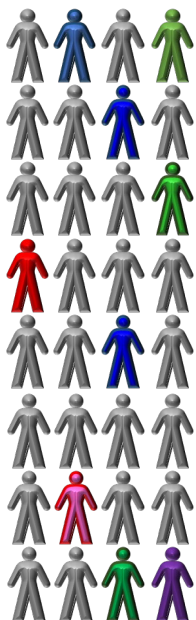
消化器がん以外の固形がん, N = 1,000

全固形がん



Nationwide Genome Screening Project  
SCRUM-Japan  
MONSTAR-SCREEN

全固形がん  
(肺がん除く)



NGS解析\*

### SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN構想

Main Target N=2000を平均2回測定



\*FoundationOneやNCCオンコパネルなどの組織NGS解析結果も収集(VCF File)

腫瘍組織のNGS解析結果を収集  
比較によるClonal Evolutionの全体像の把握とカタログ化 (3)

SCRUM-Japan参加企業との共同研究範囲

N=350の臨床試験登録を目標

個別研究  
GOZILA

F1L

Microbiome (6)

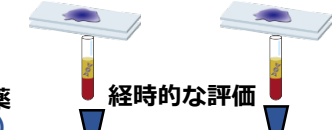
臨床情報+

+SCRUM-Japan内で収集する臨床情報・治療効果等をより詳細に収集(現在の前向きレジストリの収集項目を踏襲)

コンパニオン診断薬開発のサポート (8)



TR・Reverse TRによるバイオマーカー探索



Registryの促進および経時的な評価による科学的な裏づけ

Consultation ↓ Apply for approval review

Regulatory Agency



\*\* Clonal Evolutionに伴うTarget. Clonal Evolutionに対する臨床開発を意味する。

Targetはあるが、治験不適格・治験不参加患者 → 自然史の追跡

残余検体を用いた付随研究

16S rRNA-seq G360 F1L



# Projectの全体像

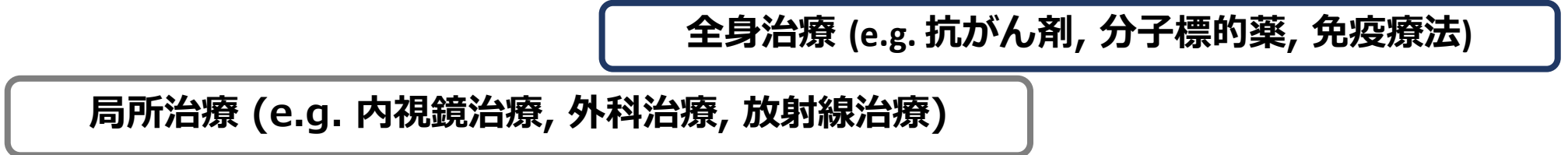
“見えないがん”

“見えるがん”

癌の進行度



治療方針



“見えるがん”を“見えないがん”へ

“見えるがん”から“見えないがん”の臨床開発

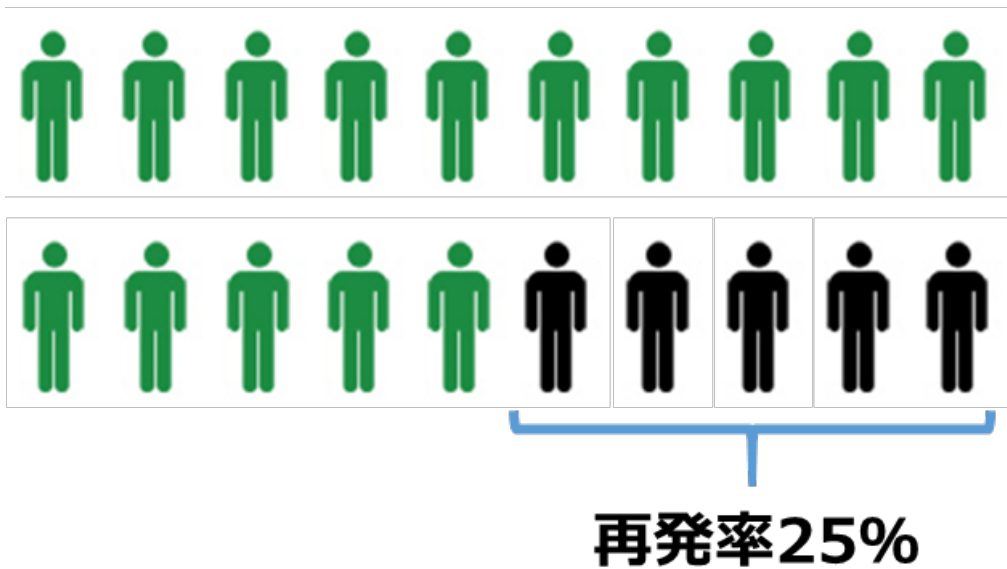
プロジェクト



# 今行われている“見えないがん”への治療の実際

例

手術のあと抗がん剤治療を  
実施しなかった20人



手術のあと抗がん剤治療を  
実施した20人



抗がん剤治療により  
恩恵を受けた患者さん

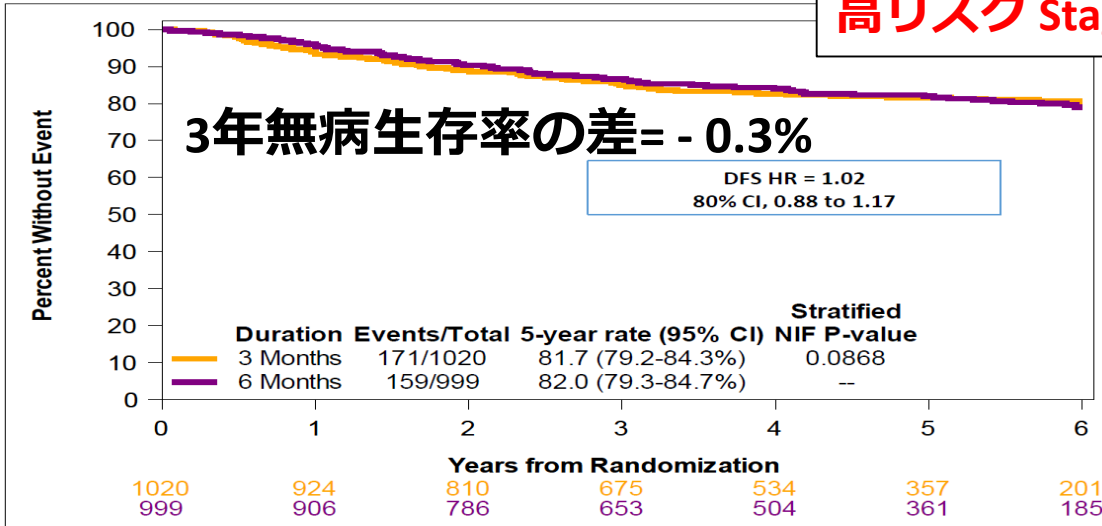
→ 残りの19人は恩恵を受けていない

術後抗がん剤治療（術後補助化学療法）：全体として再発抑制効果が示されているものの、実際には無益な治療を受けている患者さんが多いのが課題である

# IDEA Collaboration

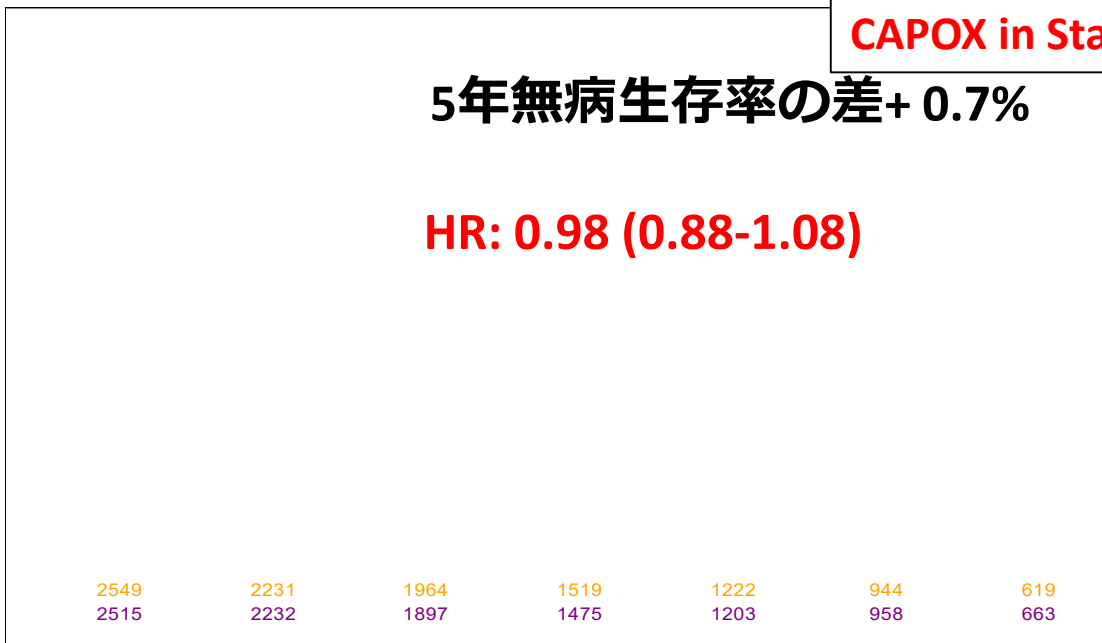


## 高リスク Stage II

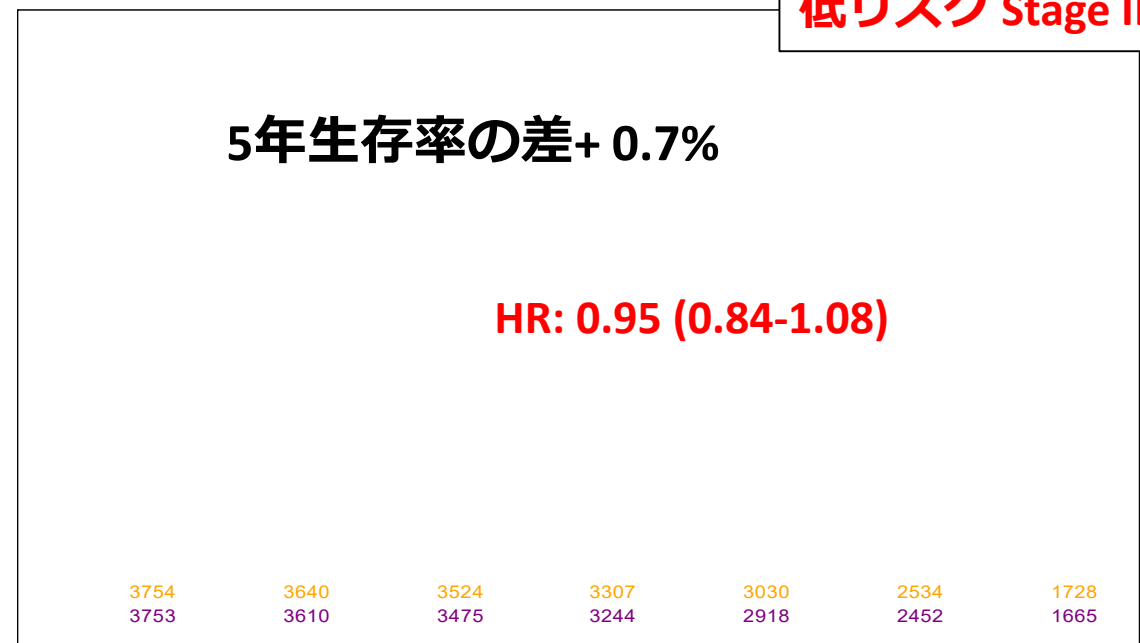


高リスクStage IIおよび低リスクStage III結腸がんの世界的標準治療は3か月のCAPOX療法(カペシタビン+オキサリプラチン併用療法)である。

## CAPOX in Stage III



## 低リスク Stage III

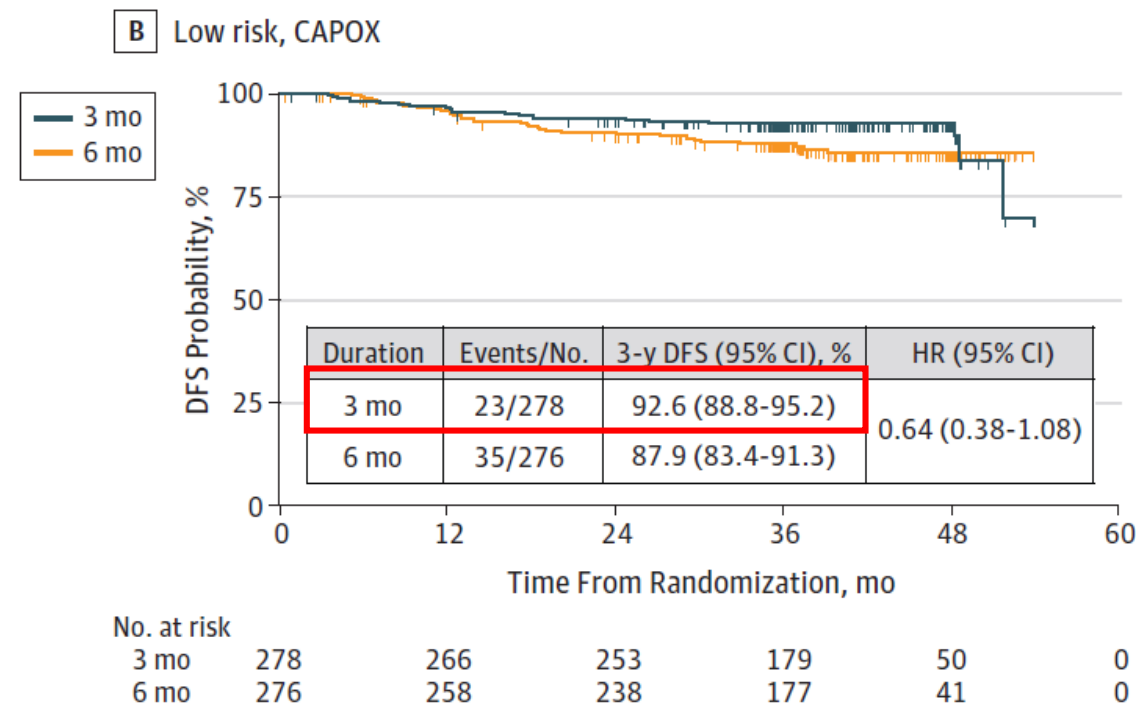
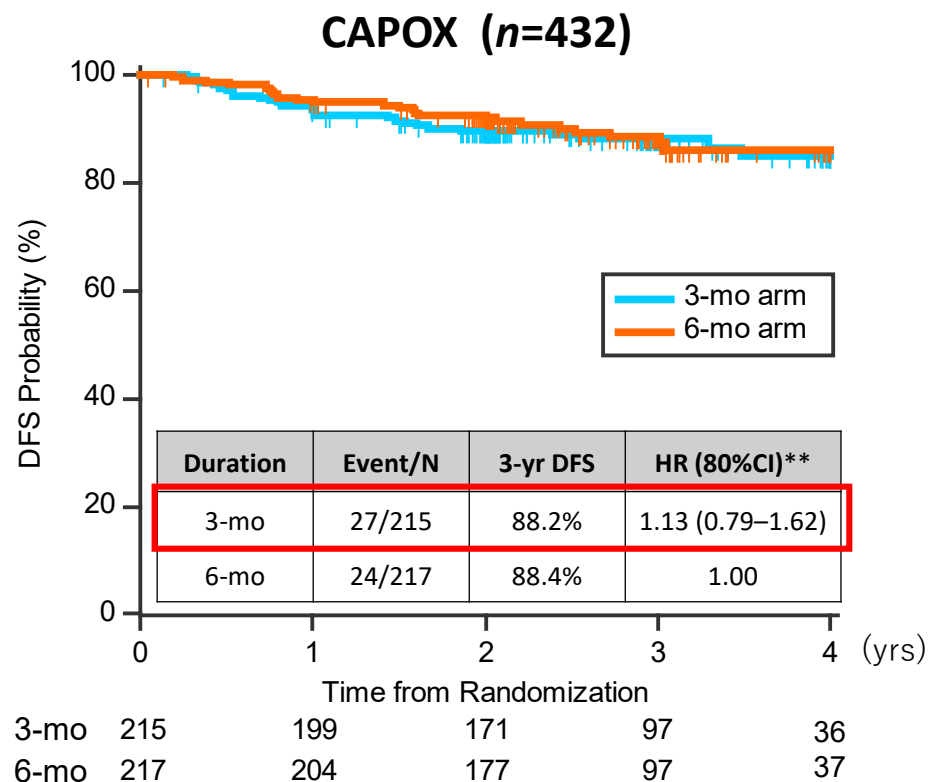


# ACHIEVE試験の有効性

日本の治療成績はIDEA国際連携内でも特に優れている。

## 高リスク Stage II

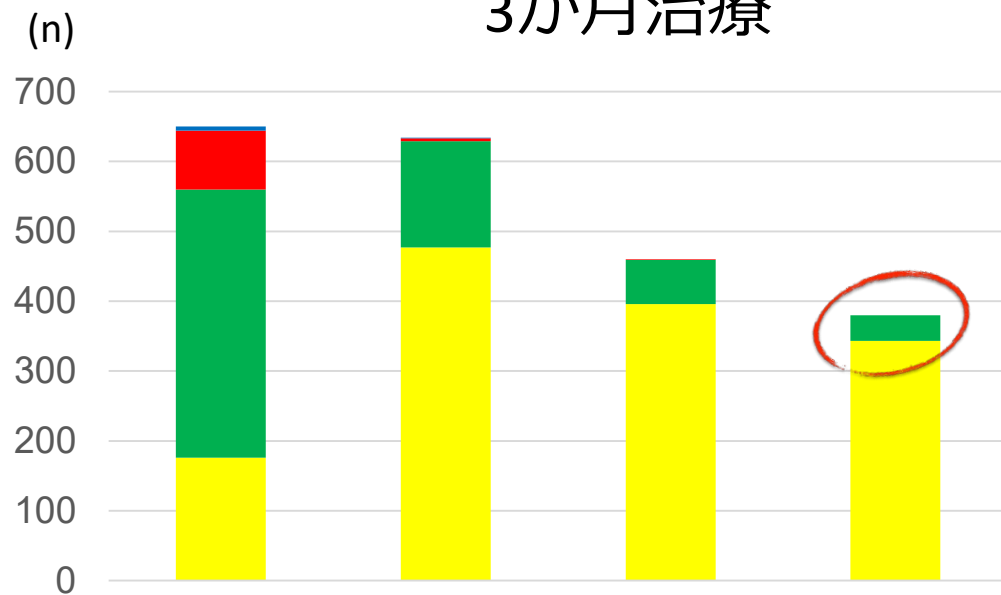
## 低リスク Stage III



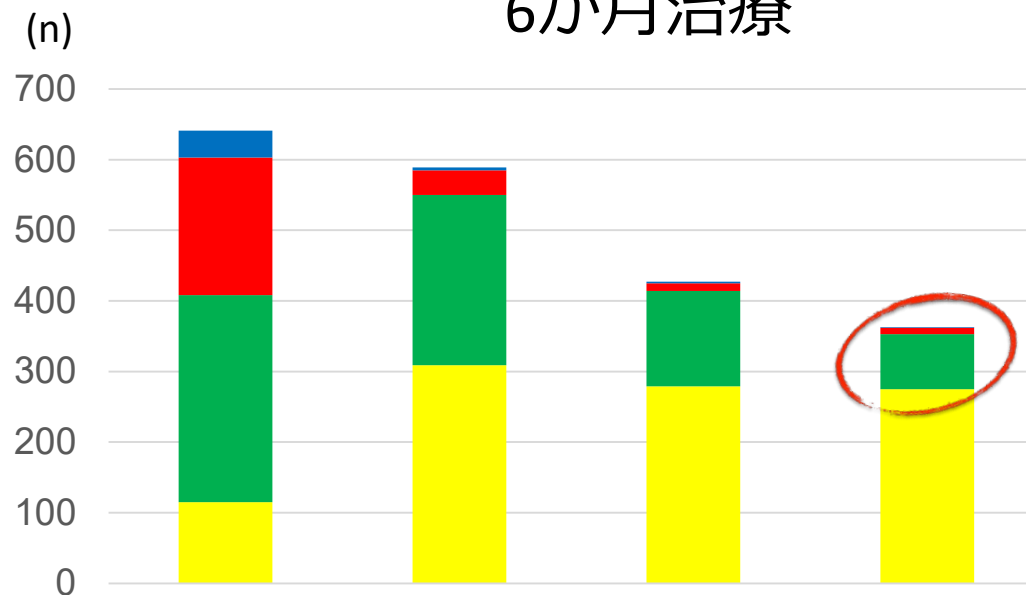
ctDNA陽性を含む全対象でも3年DFSは90%程度と極めて良好な成績

# ACHIEVE試験の長期安全性

## 3か月治療



## 6か月治療



|         | N | During treatment | ≤12M  | ≤24M  | ≤36M         |
|---------|---|------------------|-------|-------|--------------|
| Grade 3 |   | 0.9%             | 0.2%  | 0%    | 0%           |
| Grade 2 |   | 12.9%            | 0.6%  | 0.2%  | 0%           |
| Grade 1 |   | 59.1%            | 24.0% | 13.7% | <b>9.7%</b>  |
| Grade 0 |   | 27.1%            | 75.2% | 86.1% | 90.3%        |
|         |   | 650              | 634   | 460   | 380          |
|         |   | 641              | 589   | 427   | 363          |
|         |   | 5.9%             | 0.7%  | 0.5%  | <b>0.3%</b>  |
|         |   | 30.4%            | 5.9%  | 2.6%  | <b>2.5%</b>  |
|         |   | 45.7%            | 40.9% | 31.6% | <b>21.5%</b> |
|         |   | 17.9%            | 52.5% | 65.3% | 75.8%        |

**治療期間が3か月に短くなっても末梢神経障害が残存している。**

# -Stage IV期（見えるがん）から 術後微小残存病変\*（見えないがん）の臨床開発への挑戦

Precision OncologyからPrecision Onco-surgeryへ

## SCRUM-Japan

The logo for the GOZILA study, featuring the word "GOZILA" in a stylized, metallic, blue and purple font with a glowing effect.

N= 2847

Stage IV期消化器がん  
2018年2月から

The logo for the MONSTAR study, featuring the word "MONSTAR" in a bold, yellow, 3D font with a star on the 'A'. A cartoon monster character is integrated into the letter 'O'.

N= 475

Stage IV期固形がん  
（肺がんを除く）  
2019年7月から

2020年5月25日現在

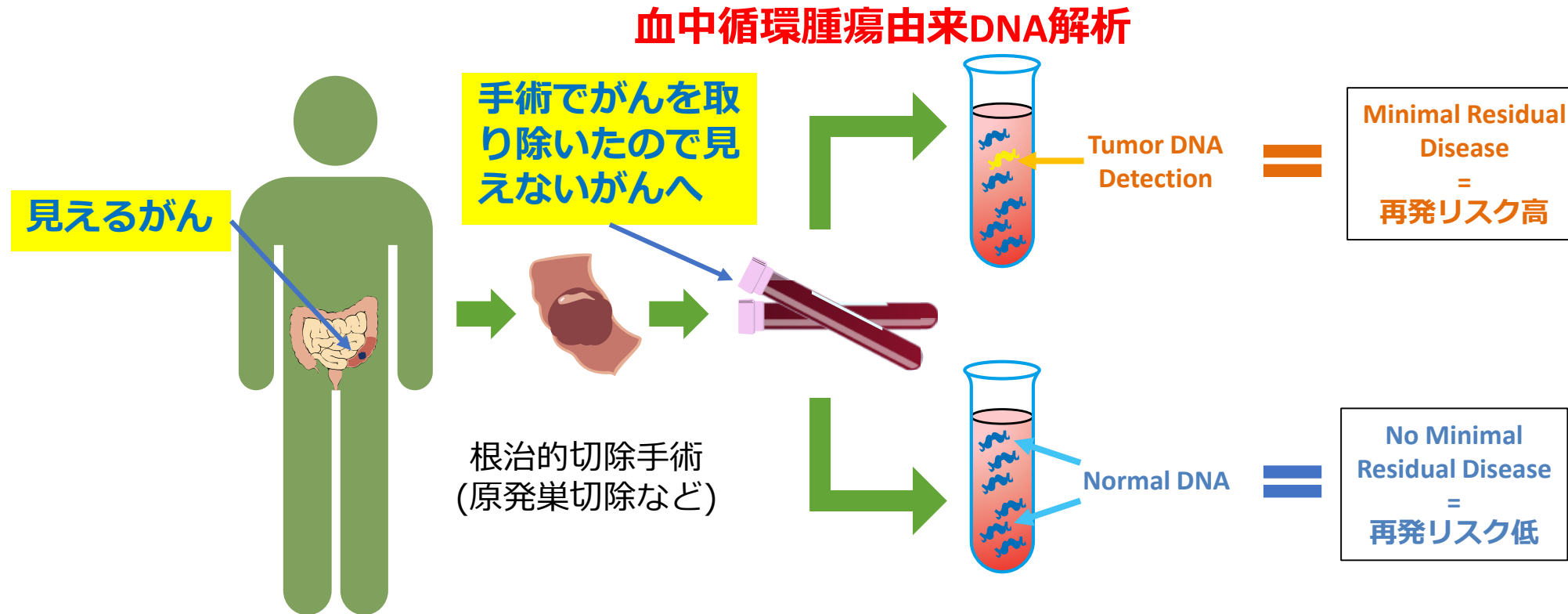


術後微小残存病変  
(MRD; minimal residual disease)  
臨床開発への挑戦

\*患者さんの体内にまだ残っているだろうと想定されるがん病変（細胞）のこと。現在の診断技術では無再発と判断される。

# 血中循環腫瘍由来DNA解析による術後微小残存病変評価

Precision OncologyからPrecision Onco-surgeryへ

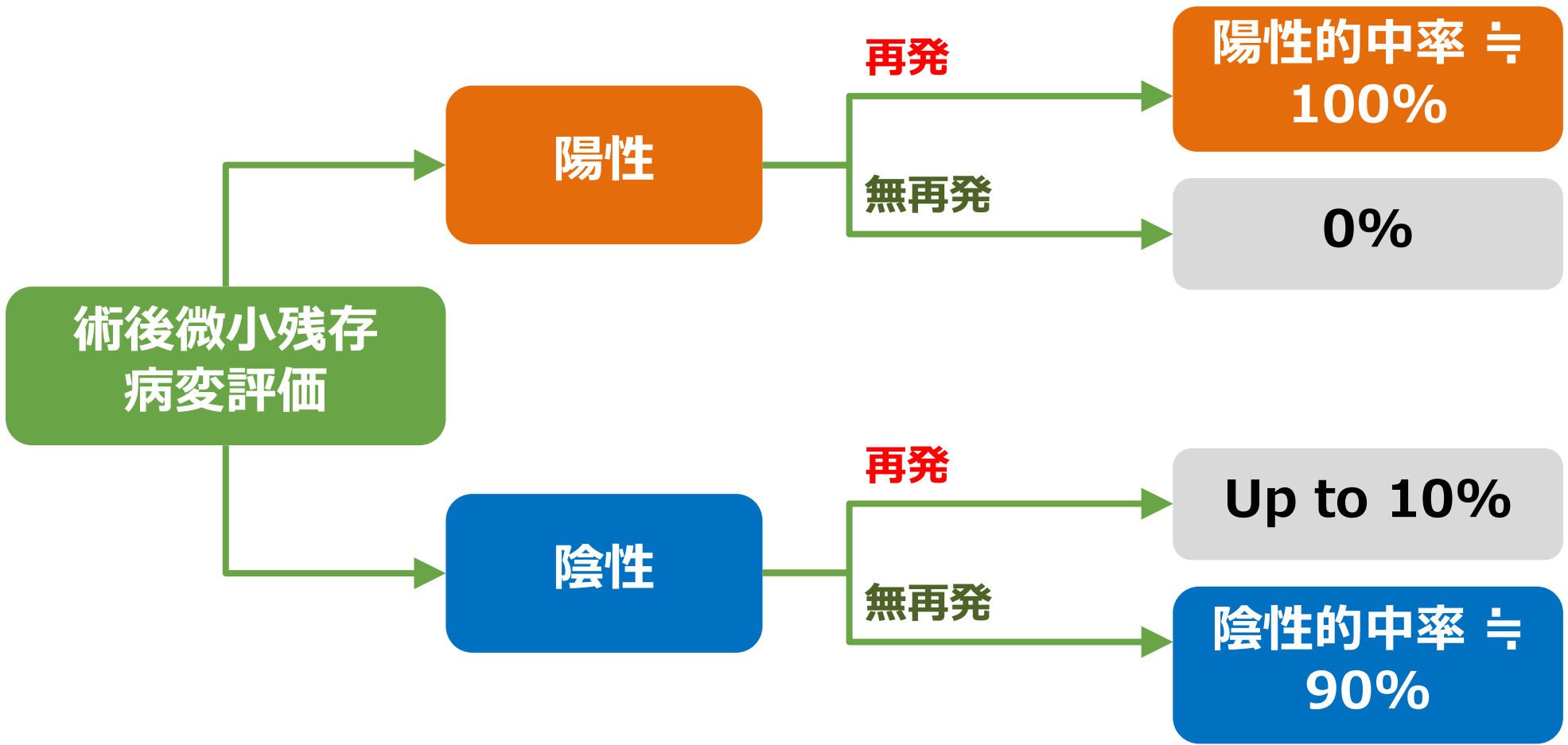


革新的なテクノロジー（リキッドバイオプシー）によって根治手術後の再発を正確に予測可能になりつつある。



# 血中循環腫瘍由来DNA解析による術後微小残存病変評価と再発率

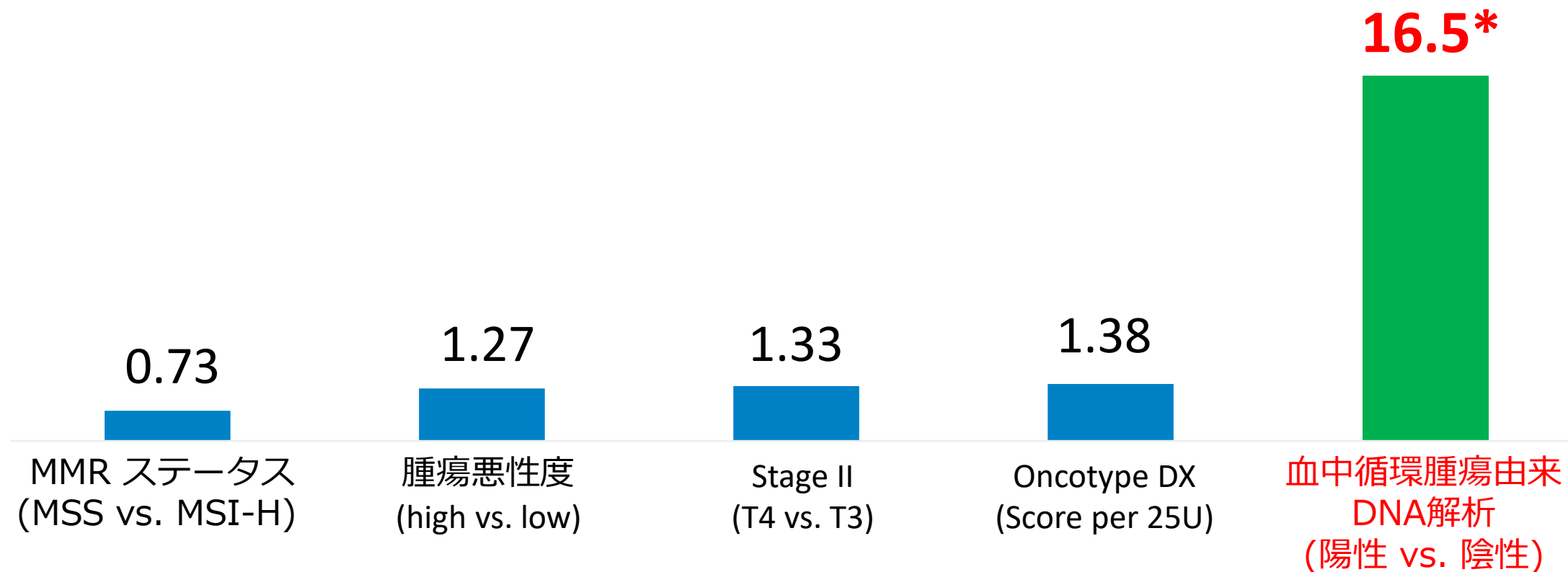
Precision OncologyからPrecision Onco-surgeryへ



手術後に陰性患者には術後補助化学療法は不要、陽性患者にはより強い薬物療法が必要である可能性が示唆される。

# 再発予測能の比較 オッズ比

Precision OncologyからPrecision Onco-surgeryへ



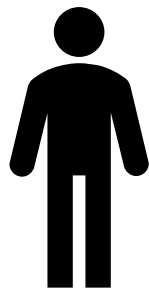
血中循環腫瘍由来DNA解析による根治手術後の再発予測能は、既知の再発予測マーカーよりはるかに優れている。

\*Tarazona N, et al. Abst #4009 ASCO 2020

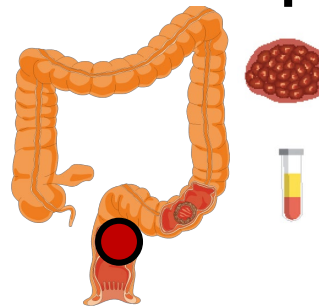
# 根治的外科治療可能な結腸・直腸がんを対象としたリキッドバイオプシーによるスクリーニング研究（GALAXY試験）



切除可能  
結腸・直腸がん  
N = 2500



手術



術後4週



術後3か月

.....



- GALAXY試験の特徴
- 全例（2500例）にWES
  - バンキング（組織、血液）
  - WES・臨床データの統合データベース構築
  - データ所有権はNCC

- 画像検査による現在のサーベイランスがリキッドバイオプシーに置き換わる可能性
- 再発巣のWESによるより良いアッセイの開発

主要評価項目：無病生存期間

副次評価項目：全生存期間、ctDNA陽性割合、遺伝子異常割合、遺伝子発現異常

施設数：145

プロジェクトマネジメント：EPS

次世代型レジストリ研究

# 血液循環腫瘍DNA陰性の高リスクStage II及び低リスクStage III結腸がん治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのCAPOX療法と手術単独を比較するランダム化第III相比較試験（VEGA試験）

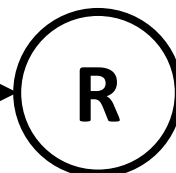


## VEGA試験

### GALAXY試験

(Signateraスクリーニング研究)

- 高リスクStage II又は低リスクStage III
- 結腸がん・直腸S状部がん治癒切除症例
- 術後28日ctDNA陰性
- PS 0-1
- 20歳以上



主要評価項目：無病生存期間

副次評価項目：全生存期間、有害事象、各タイムポイントにおけるctDNA陰性率等

目標症例数：1240 施設数：144

登録期間：最大2年間

プロジェクトマネジメント：EPS

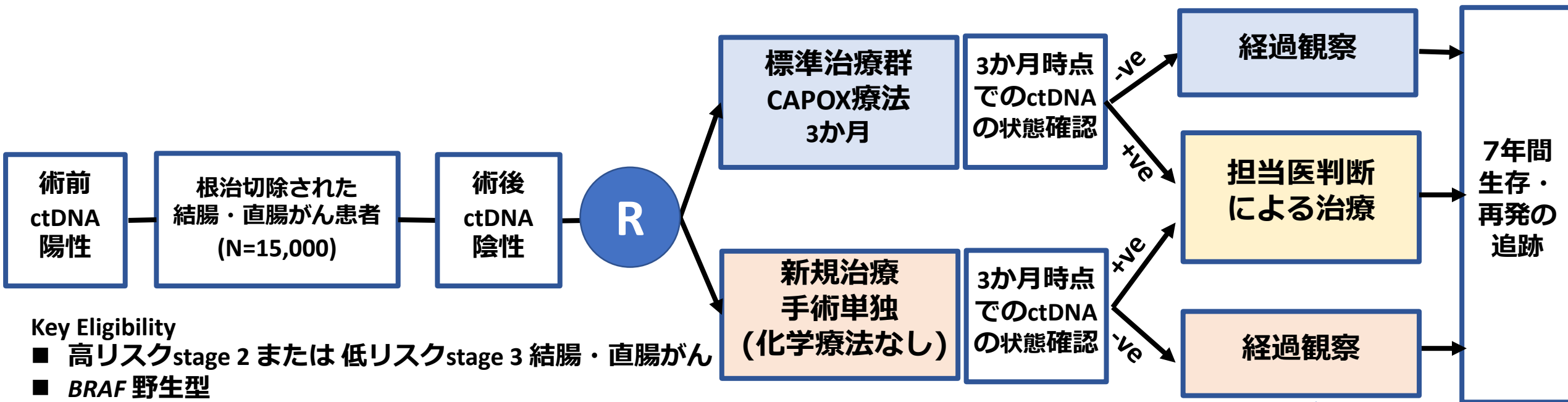
医療経済的メリット；Stage 2の80%、Stage 3の50%は術後補助薬物療法を削減できると予測。術後補助薬物療法は120万円/人、年間2万人程度が対象（200億円規模）。



# CIRCULATE IDEA Collaboration

日本が世界を牽引する

参加検討中の国; Australia, Japan, US, Canada, UK, Belgium, Denmark, France, Germany, Greece, Italy and Spain



## Key Eligibility

- 高リスクstage 2 または 低リスクstage 3 結腸・直腸がん
- BRAF 野生型
- マイクロサテライト不安定性がない
- 術前ctDNA陽性かつ術後ctDNA陰性

## Primary Endpoints

- 3か月時点でのctDNA陽転化率
- 無病生存期間

ctDNA 解析で2年間モニタリング  
Note; +ve, 陽性; -ve, 陰性

Yoshino T, et al. ESMO 2019

世界10か国以上で第3相試験が計画され、前向き統合解析を行う。新しい国際的標準治療法の確立。

# サマリーおよび展望



- ✓ Precision OncologyからPrecision Onco-surgeryへ
  - 副作用を軽減し治癒率を高める
- ✓ 結腸がん術後補助化学療法の新しい国際的標準治療法の確立
  - 日本が世界を牽引する
- ✓ 大規模な臨床・ゲノム統合データベース構築およびバンキング
  - 次世代型レジストリとして今後の臨床開発のあり方を変える可能性
  - 本邦のリキッドバイオプシー技術開発の促進
- ✓ 医療経済効果
  - 不要な薬剤・検査（含画像検査）コストの削減
- ✓ 血中循環腫瘍DNA解析等のリキッドバイオプシーを用いた新たな術後治療戦略（Precision Onco-surgery）の他がん種への拡大



# Thank you for your kind attention

*To work on ambitious & innovative projects prioritized for patient impact*



*Our mission is to bring an engaging smile to patient's face.*

[tyoshino@east.ncc.go.jp](mailto:tyoshino@east.ncc.go.jp)