

第29回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム  
『新たな規制制度における抗悪性腫瘍薬開発の新展開』

第二部

アンブレラ・バスケット型治験や  
医師主導治験の活用による  
治療開発（後期開発）

吉野 孝之

国立がん研究センター東病院 消化管内科



June 27<sup>th</sup>, 2020

# Agenda

- **PAST to Present: SCRUM-Japanの成果**
  - Tissue NGS\* Screening (SCR) and stratified clinical trials
  - Data Base (DB)
  - Liquid Bx SCR and stratified clinical trials
  - International Collaboration
- **TODAY: 進行中のプロジェクトの概要**
  - Liquid Bx & Microbiome (MB)
  - Artificial intelligence /Machine Learning (AI/ML)
  - CIRCULATE-Japan (C-J)
- **TOMORROW: Translating Multi-Omics into Clinical Utility**

# “見えるがん”へのがん個別化治療の挑戦

## SCRUM-Japanの実績

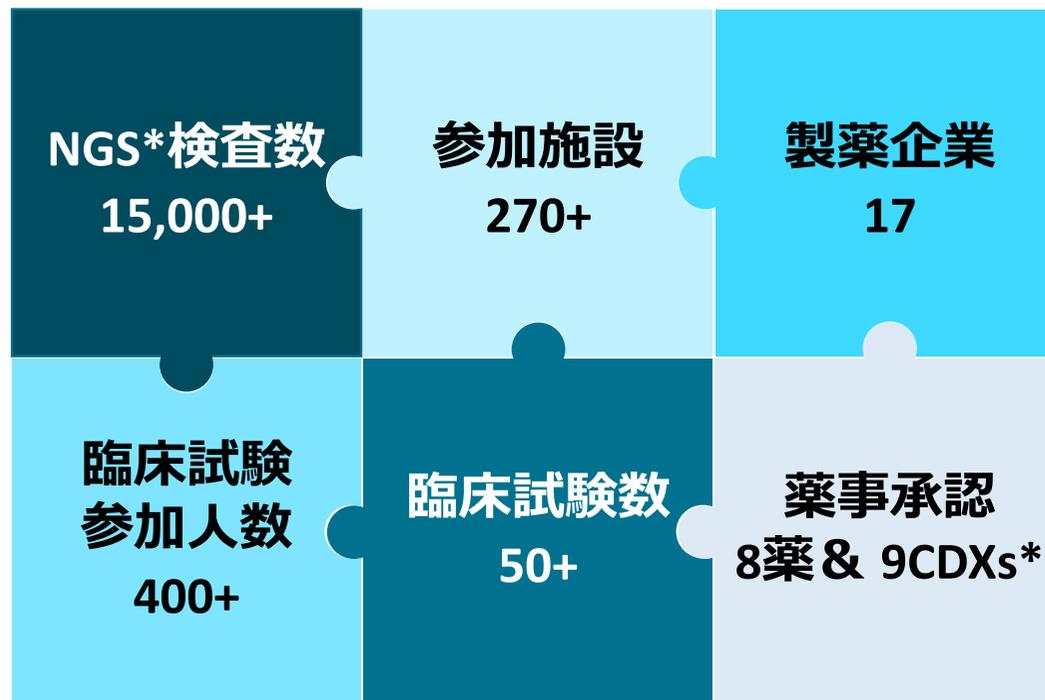
- 2015年2月からがん組織を用いたゲノム解析を始動 -



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

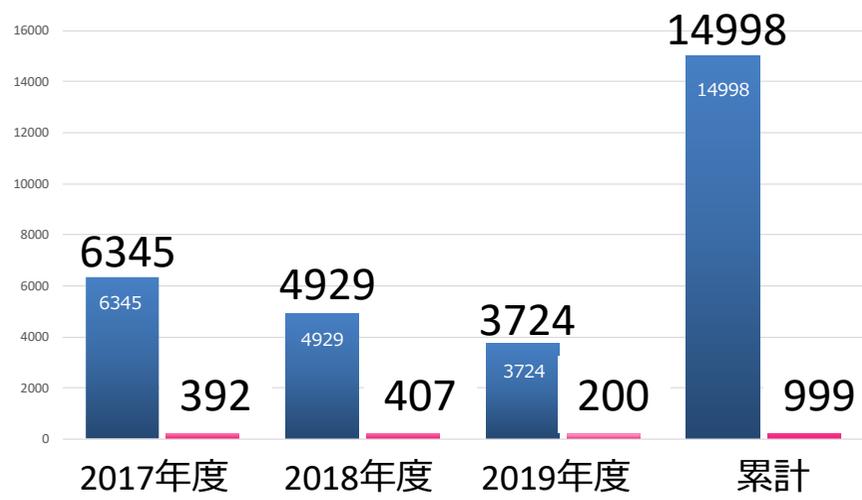
備考；\*NGS=次世代シーケンサー；\*\*CDX=コンパニオン診断薬

# 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	56 (医師主導20)
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	11,500例+
治験登録率	5% (改訂前)	3%
終了試験数	10試験	29試験
薬事承認取得	1剤	6剤 (8適応)で取得
臨床ゲノムデータ共有	無	アカデミア66施設+企業17社
リキッドバイオプシー導入	未	導入済み
規制対応レジストリ収集	未実施	収集中

# 臨床ゲノム情報統合システム アクセス数/データダウンロード数

### 参加企業



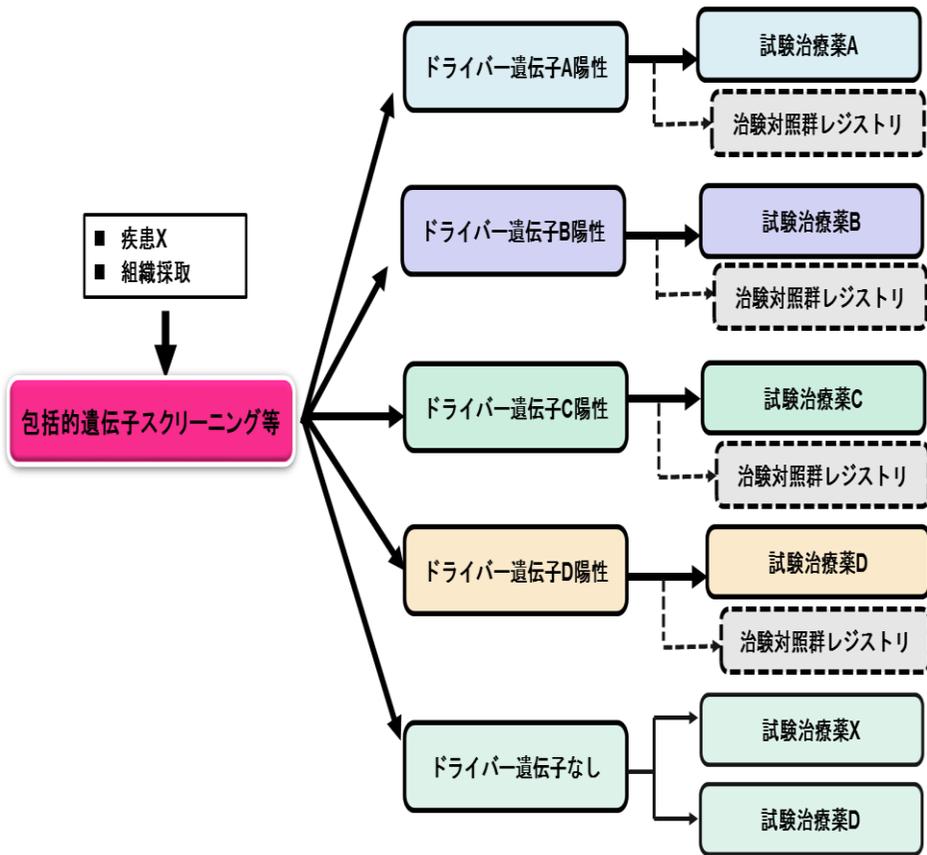
### 参加施設



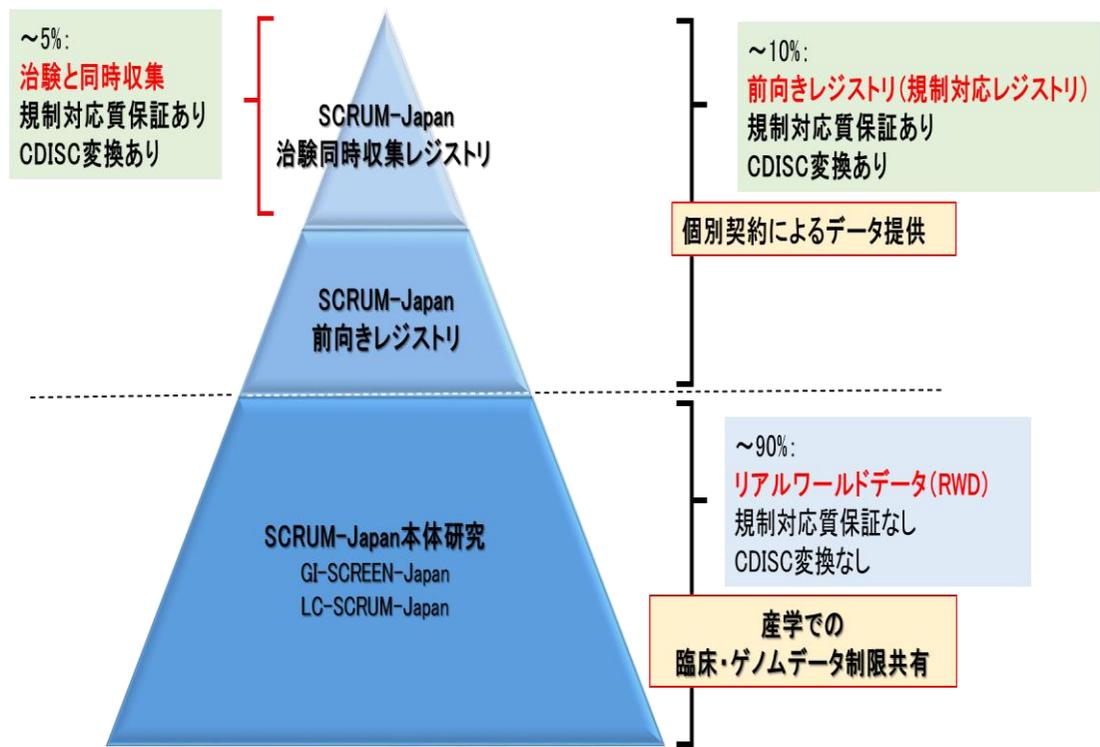
- アクセス数
- ダウンロード数

# SCRUM-Japan治験対照群データ (規制対応レジストリ) の構築

規制対応レジストリ活用による開発治験の効率化  
(治験対照群の有効活用)



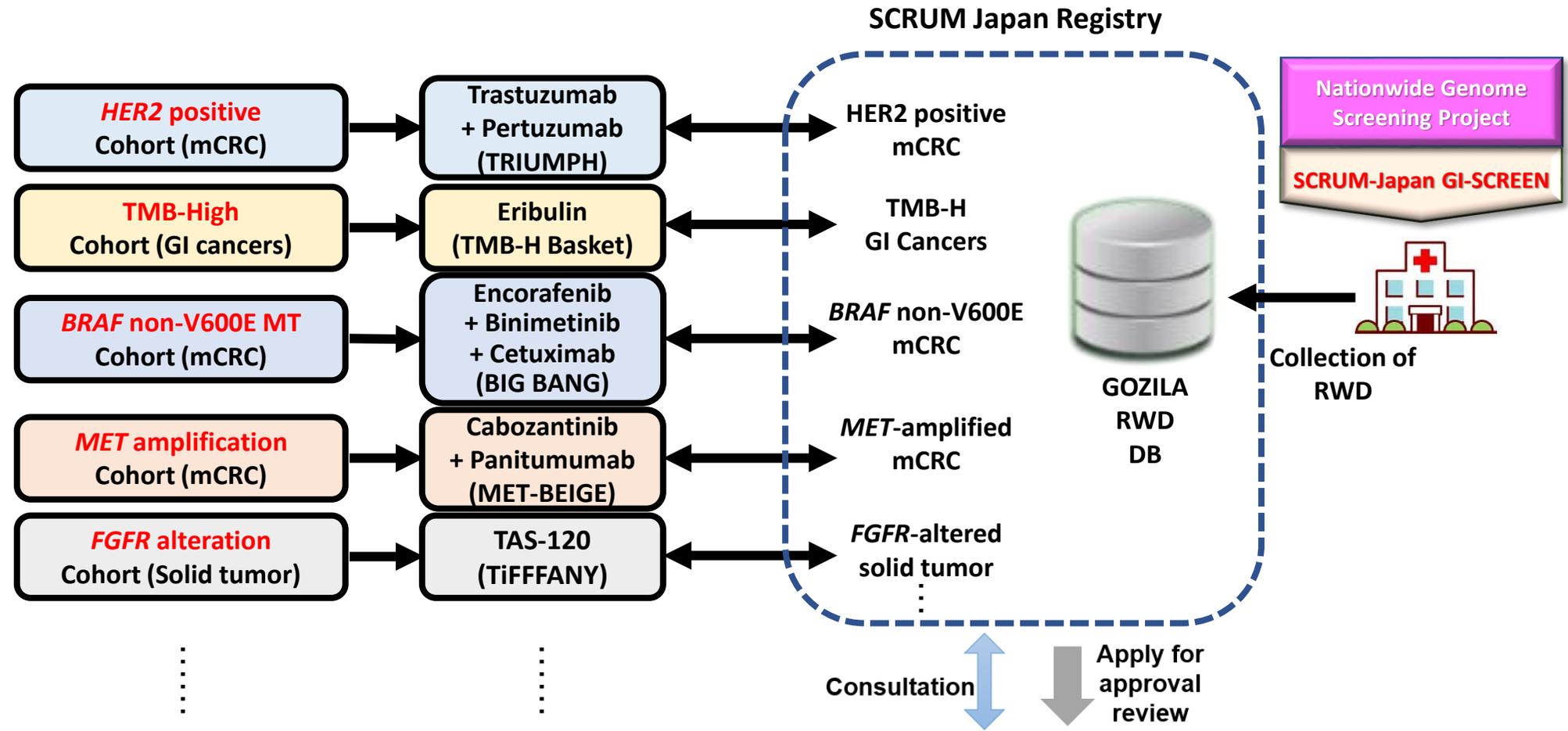
SCRUM-Japan RWDと規制対応レジストリ



SCRUM-Japan関連研究で同定された患者  
→レジストリ研究への二段階登録システム

# Utilization of Real World Data

## Comparison of Endpoints in Each Sub-study with Data in SCRUM Japan Registry



# “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 large eyes and a blue body, standing on top of the word "MONSTAR" which is written in a bold, yellow, blocky font with a star in the letter "A".

### MONSTAR

N= 486

Stage IV期固形がん

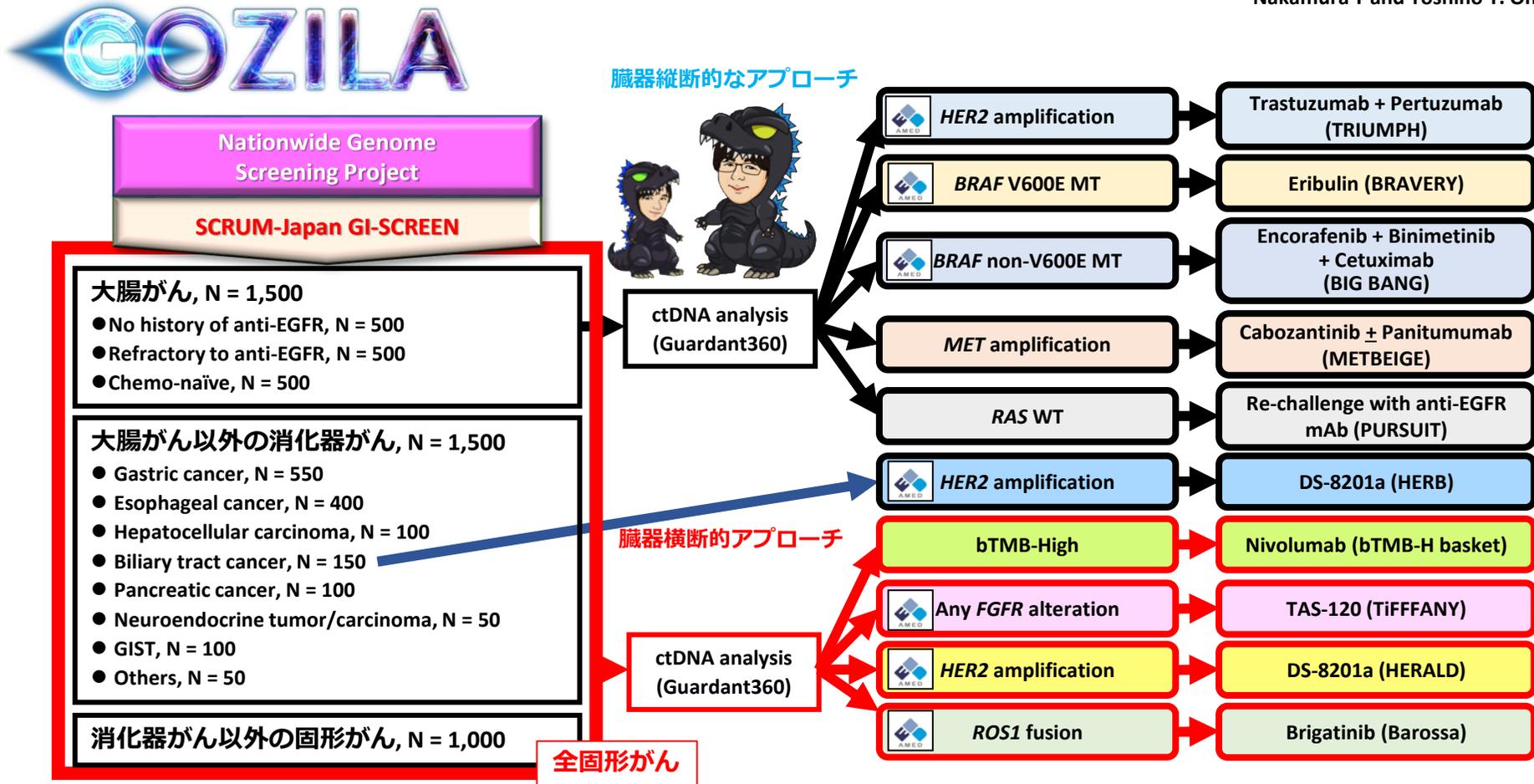
（肺がんを除く）

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.

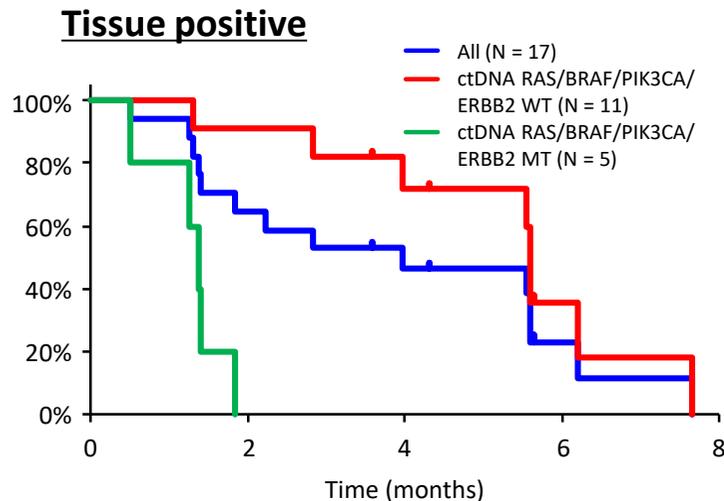


次世代リーダーを育成するための若手医師の斬新な抜擢（ほとんどが30歳台）



# TRIUMPH; PROGRESSION-FREE SURVIVAL WITH TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB

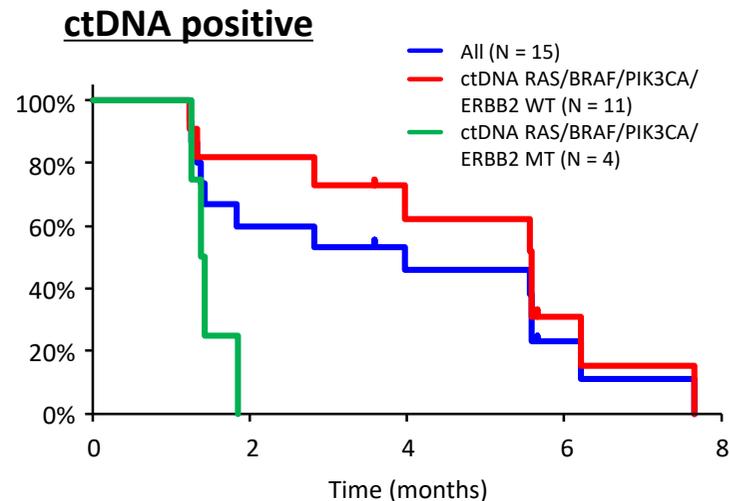
G360



No. at Risk	0	2	4	6	8
All*	17	11	7	2	0
Quadruple WT	11	10	7	2	0
Any MT	5	0	0	0	0

\* Including one patient without a ctDNA result

	Median PFS, months (95% CI)
All	4.0 (1.4-5.6)
ctDNA RAS/BRAF/PIK3CA/BRAF WT	5.6 (2.8-7.7)
ctDNA RAS/BRAF/PIK3CA/BRAF MT	1.4 (0.5-1.8)



No. at Risk	0	2	4	6	8
All	15	9	6	2	0
Quadruple WT	11	9	6	2	0
Any MT	4	0	0	0	0

	Median PFS, months (95% CI)
All	4.0 (1.3-5.6)
ctDNA RAS/BRAF/PIK3CA/BRAF WT	5.6 (1.3-6.2)
ctDNA RAS/BRAF/PIK3CA/BRAF MT	1.4 (1.2-1.8)

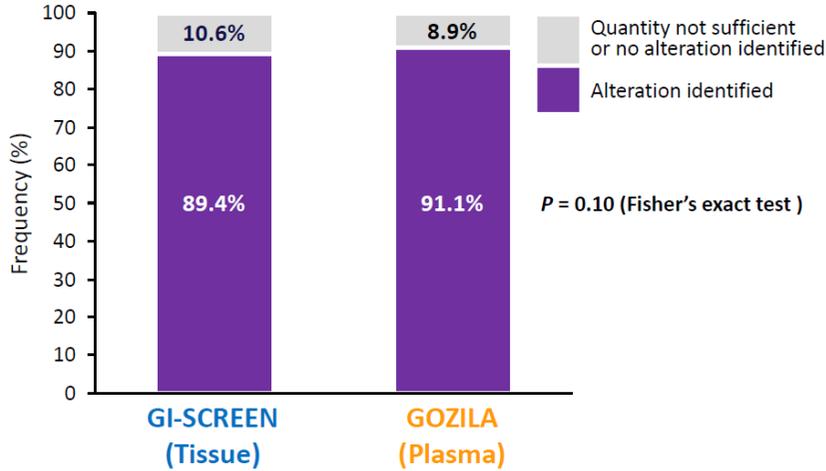
大腸癌のゲノム診断toolを組織ベースから血液ベースの解析にshiftさせる世界的なインパクト

# Utility of Circulating Tumor DNA Sequencing for Precision Medicine in Advanced Gastrointestinal Cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN & GOZILA Studies.

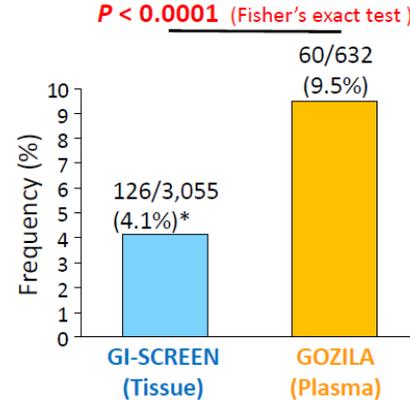
消化管癌のゲノム診断toolを組織ベースから血液ベースの解析にshiftさせる世界的なインパクト



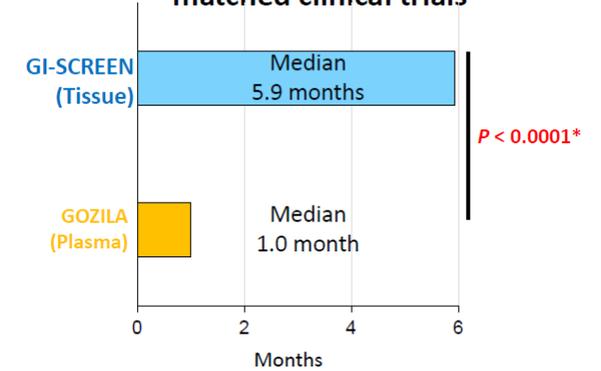
Tissue and Plasma Genotyping Demonstrate Similar Success Rates



Trial enrollment rate in patients with actionable alterations

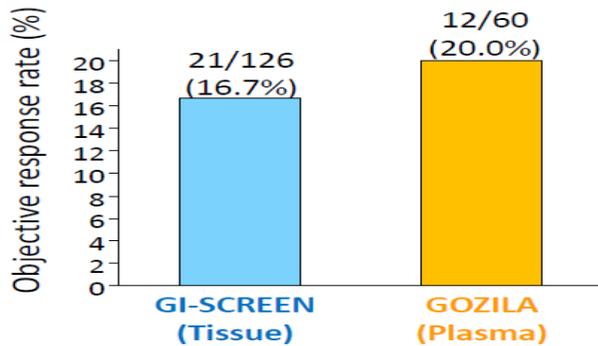


Interval between enrollment to genotyping studies and matched clinical trials

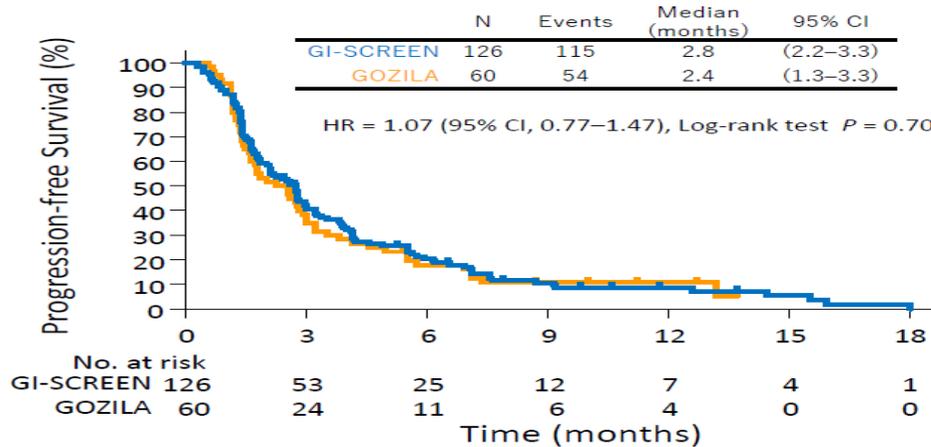


\*Twenty-six patients were overlapped.

Objective response rate



Progression-free survival



# 我が国主導の国際連携の実際（代表例）

## 国際的な診断基準の統一化

### International Harmonization of Provisional Diagnostic Criteria for *ERBB2*-Amplified Metastatic Colorectal Cancer Allowing for Screening by Next-Generation Sequencing Panel

Satoshi Fujii, MD, PhD<sup>1</sup>; Anthony M. Magliocco, MD, FRCPC, FCAP<sup>2</sup>; Jihun Kim, MD, PhD<sup>3</sup>; Wataru Okamoto, MD, PhD<sup>4</sup>; Jeong Eun Kim, MD, PhD<sup>5</sup>; Kentaro Sawada, MD, PhD<sup>6</sup>; Yoshiaki Nakamura, MD, PhD<sup>6</sup>; Scott Kopetz, MD, PhD<sup>7</sup>; Woong-Yang Park, MD, PhD<sup>8</sup>; Katsuya Tsuchihara, MD, PhD<sup>9</sup>; Tae Won Kim, MD, PhD<sup>10</sup>; Kanwal Raghav, MD, MBBS<sup>7</sup>; and Takayuki Yoshino, MD, PhD<sup>6</sup>

Fujii S, Yoshino T. *JCO Precision Oncology*, 2020

## 世界初の進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン

### JSCO—ESMO—ASCO—JSMO—TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions

T. Yoshino<sup>1\*</sup>, G. Pentheroudakis<sup>2</sup>, S. Mishima<sup>1</sup>, M. J. Overman<sup>3</sup>, K.-H. Yeh<sup>4</sup>, E. Baba<sup>5</sup>, Y. Naito<sup>6</sup>, F. Calvo<sup>7</sup>, A. Saxena<sup>8</sup>, L.-T. Chen<sup>9</sup>, M. Takeda<sup>10</sup>, A. Cervantes<sup>11</sup>, H. Taniguchi<sup>1</sup>, K. Yoshida<sup>12</sup>, Y. Kodera<sup>13</sup>, Y. Kitagawa<sup>14</sup>, J. Tabernero<sup>15</sup>, H. Burris<sup>16</sup> & J.-Y. Douillard<sup>17</sup>

Yoshino T, *Ann Oncol*. 2020

# Agenda

- **PAST to Present: SCRUM-Japanの成果**
  - Tissue NGS\* Screening (SCR) and stratified clinical trials
  - Data Base (DB)
  - Liquid Bx SCR and stratified clinical trials
  - International Collaboration
- **TODAY: 進行中のプロジェクトの概要**
  - Liquid Bx & Microbiome (MB)
  - Artificial intelligence /Machine Learning (AI/ML)
  - CIRCULATE-Japan (C-J)
- **TOMORROW: Translating Multi-Omics into Clinical Utility**

# “見えるがん”へのがん個別化治療の挑戦

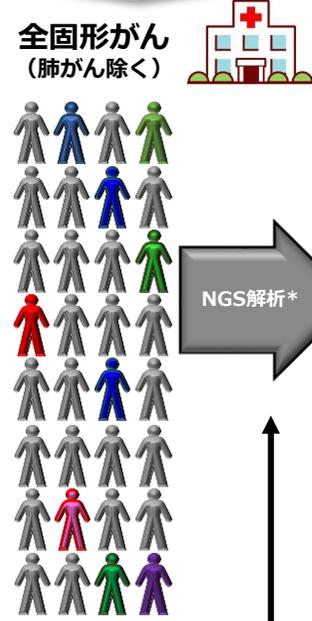
## リキッドバイオプシーの解析結果を治療開発へつなげる

### (医師主導治験を促進)

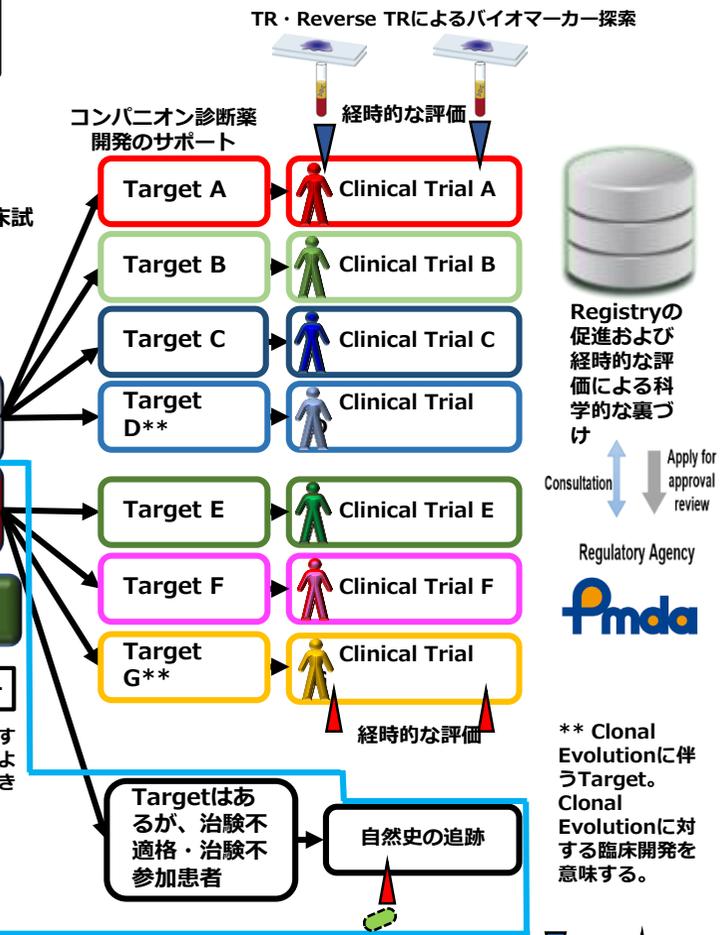
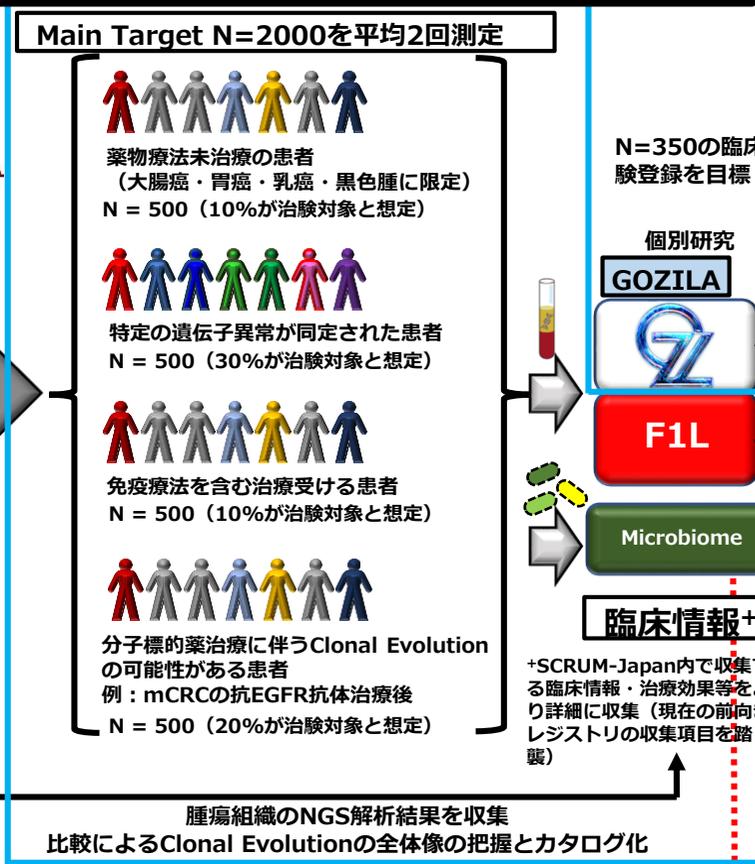


消化器以外の固形がん（頭頸部、乳腺、泌尿器、婦人科、皮膚がん）へ対象疾患を拡大

Nationwide Genome Screening Project  
SCRUM-Japan  
MONSTAR-SCREEN



### SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN構想



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。

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

SCRUM-Japan参加企業との共同研究範囲

残余検体を用いた付随研究

<登録症例数 TOP10>

施設名	累計	消化管G	肝胆膵G	泌尿器G	乳腺科G	婦人科G	頭頸部G	皮膚科G
未公開	193	35	54	51	12	9	32	-
	58	17	1	-	20	-	20	-
	44	1	6	-	37	-	-	-
	39	0	17	-	-	-	-	22
	29	6	9	7	-	7	-	-
	20	6	0	14	-	-	-	-
	19	6	13	-	-	-	-	-
	16	0	0	2	-	14	-	-
	16	16	0	-	-	-	-	-
	14	6	0	-	-	8	-	-

消化器以外の固形がん（頭頸部、乳腺、泌尿器、婦人科、皮膚がん）の登録が進んでいる

# ヒトマイクロバイオーームをがん治療予後予測に活用するには、治療効果に関係する細菌株や遺伝子の特定が必要

## がん治療における患者層別化・精密医療の可能性を示唆する研究

例) ヒトゲノム



ヒトゲノムをベースとしたがん変異と奏効性の個体差、がん関連遺伝子研究の進展



## 標的遺伝子マーカー・機序の特定

がん関連遺伝子の機能特定

- BRAF, ALK, RAS, EGFR, etc

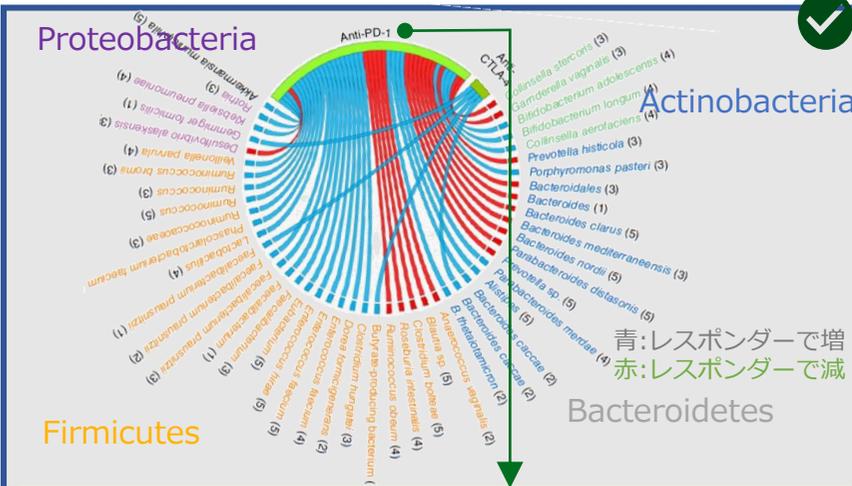
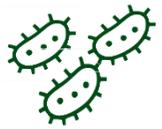


## 臨床応用

分子標的薬  
コンパニオン診断



本研究) ヒトマイクロバイオーーム



がん免疫治療の奏効に患者の腸内細菌叢が関与し<sup>1</sup>, 腸内細菌の制御で奏効性を上げることができるという報告。患者個別の腸内細菌叢の評価を非侵襲な予後予測診断として活用する精密医療が期待されている。

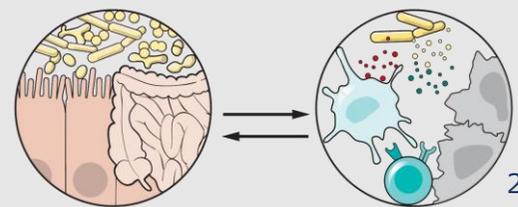
臨床情報と紐付けたエビデンス蓄積・マーカー候補の絞り込みが必要

未達

未達

マイクロバイオーーム

宿主免疫



コンパニオン診断

腸内細菌制御治療 (医薬品、糞便移植)

臨床応用には、ヒトゲノム医療におけるマーカー探索と同様に、疾患機序、治療効果、副作用等に関与する菌種、菌株、遺伝子、その他の因子、メカニズムを明確にしたうえで、診断・治療に活用できるマーカーを選抜する研究開発が必須。



1. Helmink, et al. *Nat. Med.* (2019) 25:377、 2. Zitvogel, et al., *Science* (2018) 359:1366



- 微生物群の解析で
- 抽象的に全体像を捉え…

## シングルセル解析で ターゲットを完全に理解する

### メタ16S rRNA解析

- 微生物群に含まれる菌のメンバーリストを手早く解析可
- 機能解析はできず、系統解析に特化
- 存在率が低い種は“その他”扱い

### ショットガン メタゲノム解析

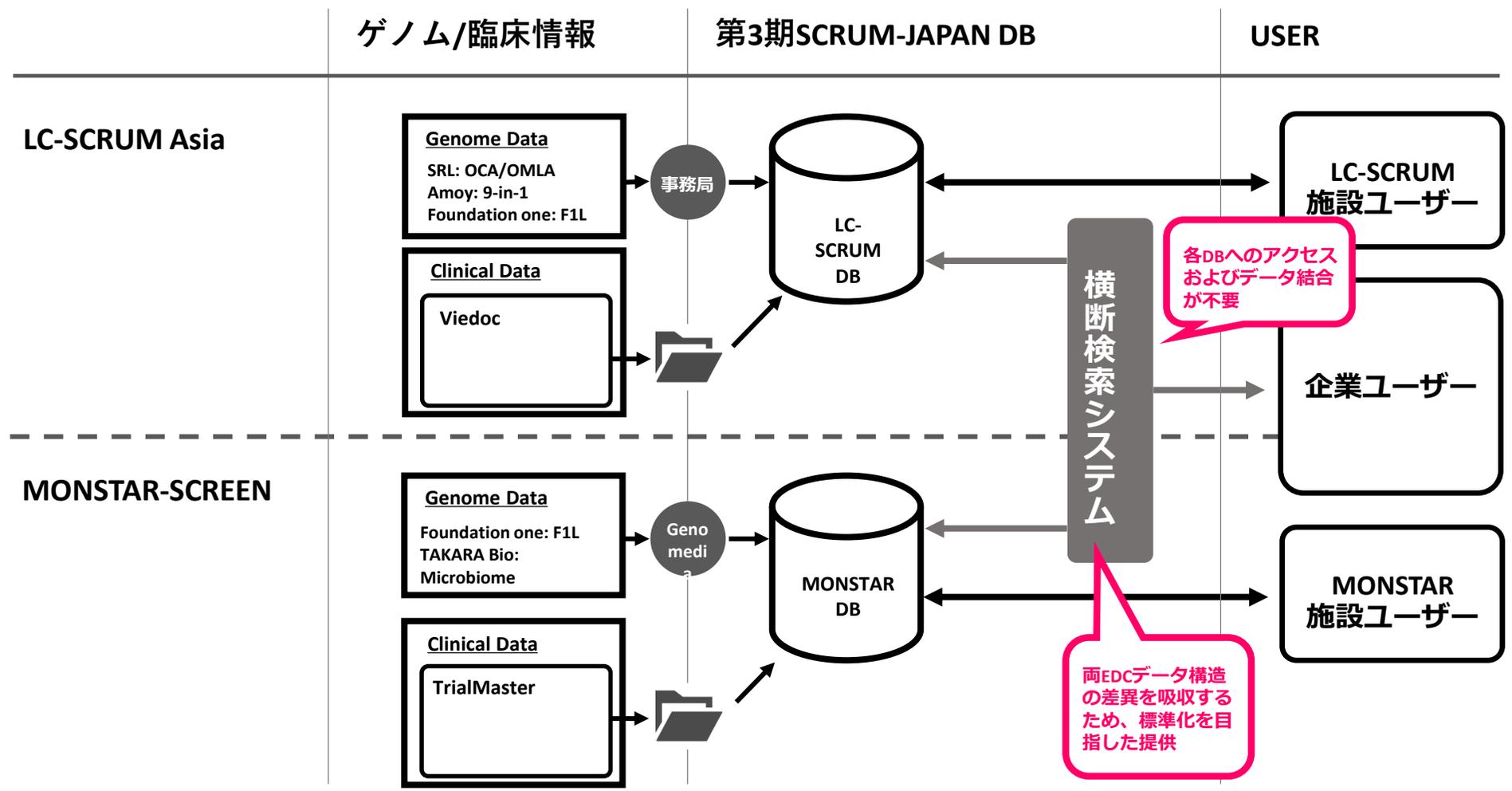
- 微生物群全体の組成/機能を解析可
- 一方、近縁種の比較やレア種のデータ取得は難しい
- 断片化された種混合ゲノム配列のPC上での再構築に課題も

### bitBiome社のbit-MAP<sup>®</sup>による シングルセル解析

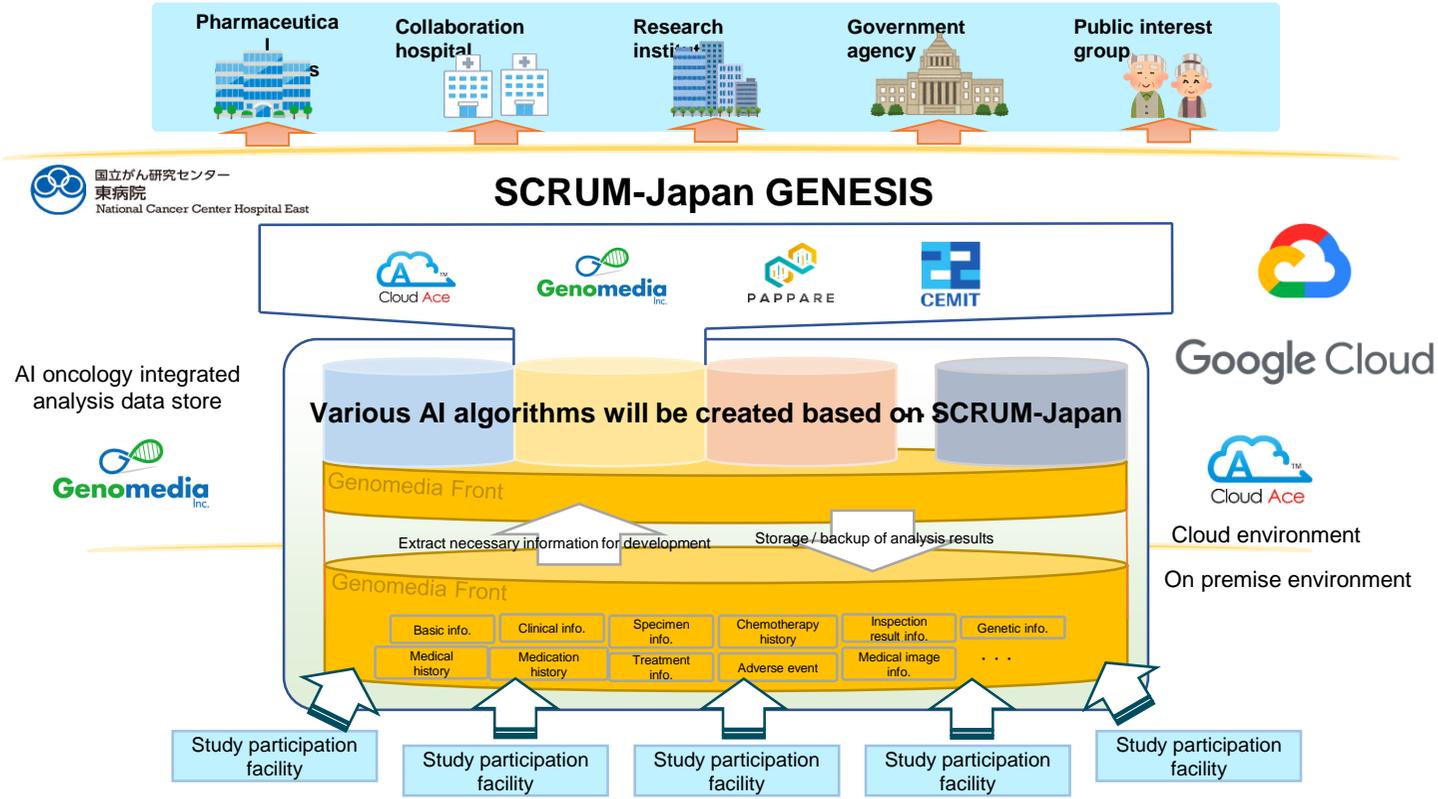
- 1個体ごとに、株レベルでゲノム配列から機能を解析
- その元となるゲノム配列は、間違いなくシングルセル由来
- レア種/難培養種まで幅広く解析可能

腸内細菌叢解析を全体から個別まで広く捉えることができる  
がん-Microbiome領域での最先端の試み

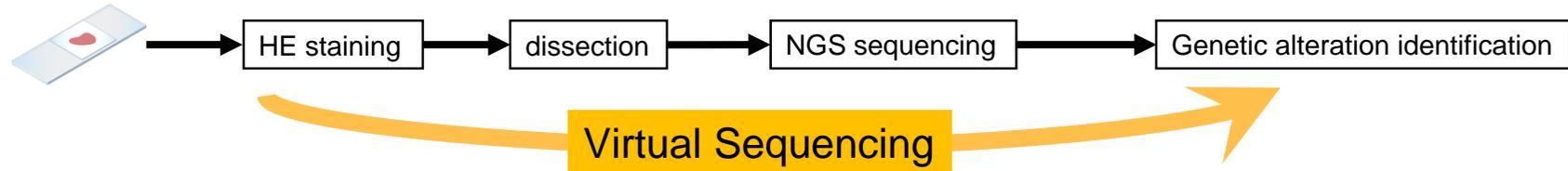
# 第3期SCRUM-Japan データベース概念図



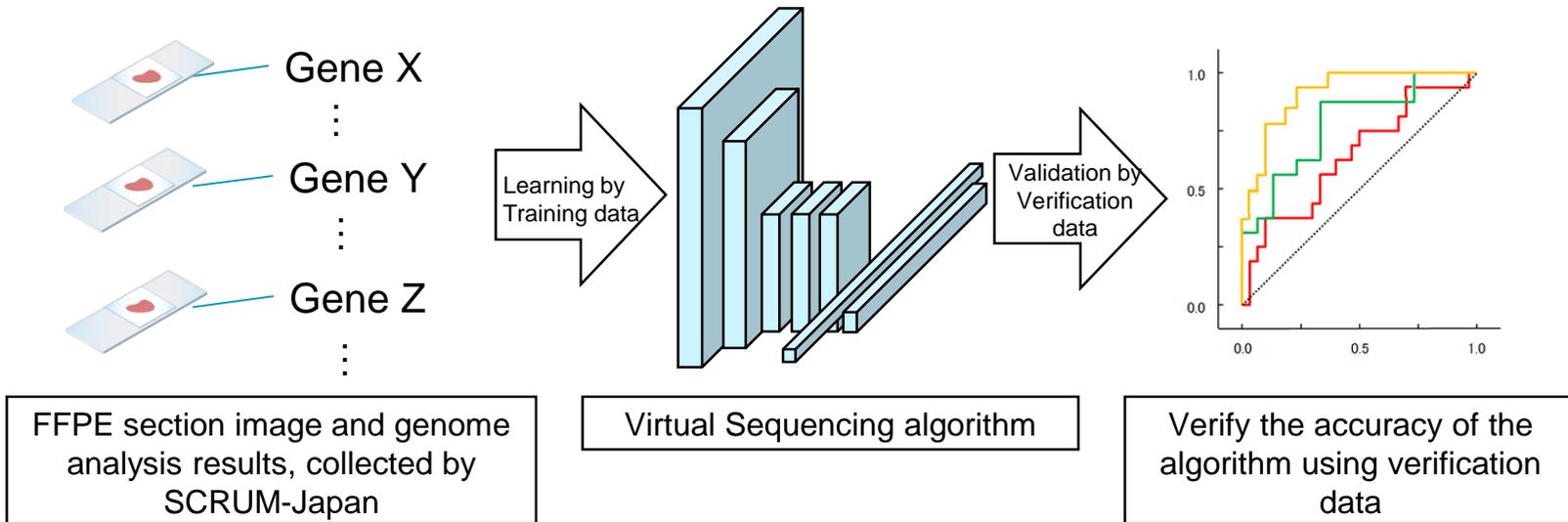
# SCRUM-Japan GENESIS Project



# SCRUM-Japan GENESIS Virtual Sequencing Project



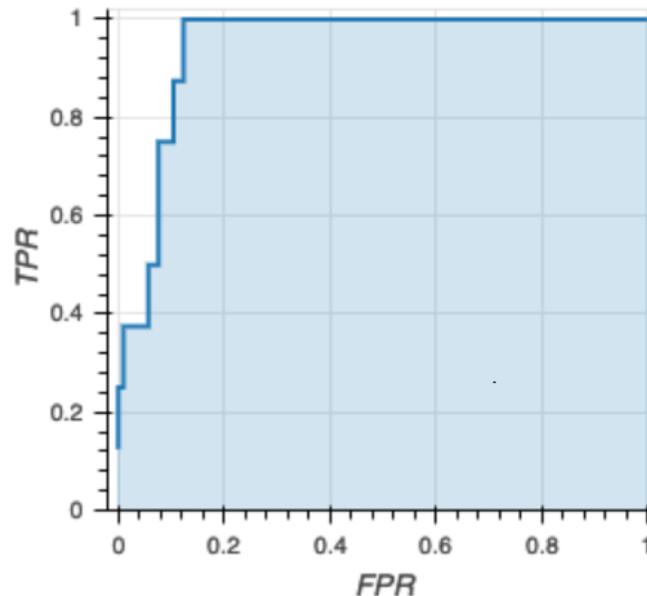
## Development of prompt & accurate genome alteration estimation method using AI image processing



# Preliminary result for gene X



AUC 0.94 in ROC\*

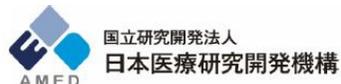


\*Gene X positive prediction for whole slide images under prespecified conditions.

Only a previous study<sup>+</sup> showed an AUC from 0.640 to 0.856 to predict for 10 genes in patients with lung cancer.

<sup>+</sup>*Coudray N, et al. Nature Med. 2018*

Yoshino T, et all. Oral presentation at Google Cloud Next '19  
[https://www.youtube.com/watch?v=iO4x1aJw\\_Jc](https://www.youtube.com/watch?v=iO4x1aJw_Jc)



報道関係各位

## リキッドバイオプシーによるがん個別化医療の実現を目指す

### サーキュレート ジャパン 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—

2020年6月10日

国立研究開発法人国立がん研究センター  
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

#### 【発表のポイント】

- 外科治療が行われる大腸がん患者さんに対し、リキッドバイオプシーによるがん個別化医療の実現を目指すプロジェクト「CIRCULATE-Japan(サーキュレートジャパン)」を新たに立ち上げました。
- 国内外約 150 施設の協力を得て、見えないがん(術後微小残存病変\*1)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実施します。
- 大腸がん患者さん約 2,500 名を対象に、患者毎にがん由来の遺伝子異常を同定して、患者さん個々のオリジナル遺伝子パネル\*2 を作製し、定期的にその遺伝子異常が存在するか調べます。
- 見えないがんに対してリキッドバイオプシーによる再発リスク評価の臨床的有用性が証明できれば、術後補助化学療法の省略または減弱、再発の早期発見等、より最適な医療の提供が実現します。

#### 【概要】

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長: 中金 斉、東京都中央区)東病院(病院長: 大津敦、千葉県柏市)は、大腸がん(結腸・直腸がん)の外科治療が行われる患者さんを対象に、血中循環腫瘍 DNA(ctDNA)\*3 を検査する技術(リキッドバイオプシー)によるがん個別化医療の実現を目指すプロジェクト「CIRCULATE-Japan(サーキュレートジャパン)」(研究代表者: 東病院 消化内科長 吉野孝之)を開始しました。

[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2020/0610/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/0610/index.html)



## Natera Announces First Patient Enrollments in Both CIRCULATE-Japan and BESPOKE CRC Trials Using Signatera™ MRD Testing



Two large-scale studies evaluating use of Signatera in colorectal cancer gain early momentum

NEWS PROVIDED BY  
Natera, Inc. →  
Jun 18, 2020, 09:05 ET

SHARE THIS ARTICLE



SAN CARLOS, Calif., June 18, 2020 /PRNewswire/ -- [Natera, Inc.](#) (NASDAQ: NTRA), a pioneer and global leader in cell-free DNA testing, today announced that enrollment has begun in the CIRCULATE-Japan and BESPOKE CRC trials, with both studies experiencing strong interest from centers across Japan and the U.S. The studies will measure clinical outcomes of Signatera molecular residual disease (MRD) testing in resectable Stages II-IV colorectal cancer (CRC).

The CIRCULATE-Japan trial, organized by the National Cancer Center (NCC) Japan, is a prospective, multi-center, randomized trial that will investigate optimal circulating tumor DNA (ctDNA)-guided treatment strategies for patients with resectable Stage II-IV CRC, particularly adjuvant chemotherapy decisions based on MRD status. The study will include 2,500 patients from approximately 150 cancer centers across Japan. The NCC's recent announcement on the official launch of the CIRCULATE-Japan trial can be found [here](#).

"We are encouraged to see the trial gaining so much early momentum, and we see a great opportunity ahead to improve treatment decisions for the thousands of CRC patients in Japan, and worldwide, who may not benefit from adjuvant chemotherapy," said the study's Principal Investigator, Dr. Takayuki Yoshino of the NCC Hospital East, Kashiwa-shi, Chiba, Japan. "We are pleased to be working with Natera, whose personalized, tumor-informed ctDNA technology will allow us to more accurately estimate the risk of recurrence after surgery, as well as detect recurrence earlier for novel intervention."

<https://www.prnewswire.com/news-releases/natera-announces-first-patient-enrollments-in-both-circulate-japan-and-bespoke-crc-trials-using-signatera-mrd-testing-301079312.html>

# -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



N= 2847

Stage IV期消化器がん  
2018年2月から



N= 486

Stage IV期固形がん  
(肺がんを除く)  
2019年7月から

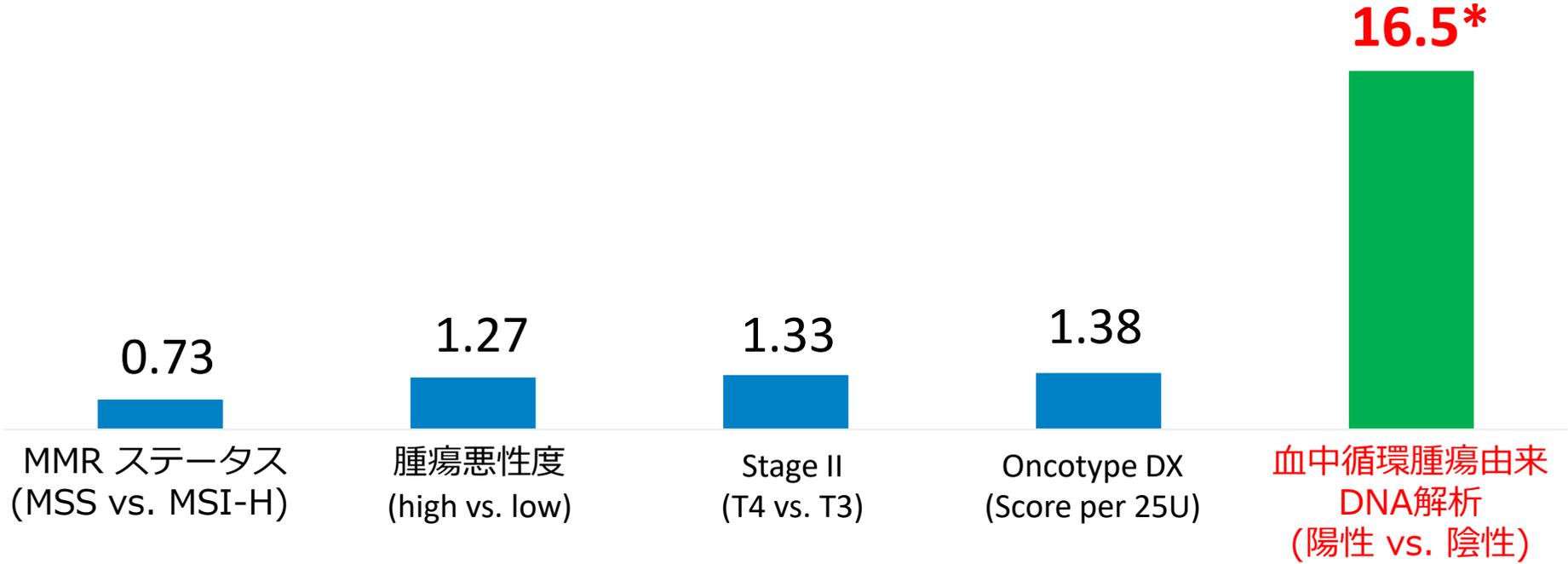
2020年5月31日現在



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。

# 再発予測能の比較 オッズ比



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の結腸・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）

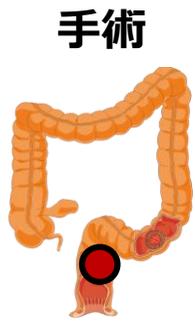


- GALAXY試験の特徴**
- 全例（2500例）にWES
  - バンキング（組織、血液）
  - WES・臨床データの統合データベース構築
  - データ所有権はNCC

切除可能  
結腸・直腸がん  
N = 2500



術前

手術



MSI検査・RAS検査・BRAF検査

RNA等の解析

一部は将来のマルチオミクス解析用に保管



術後4週



術後3か月  
.....



- 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）

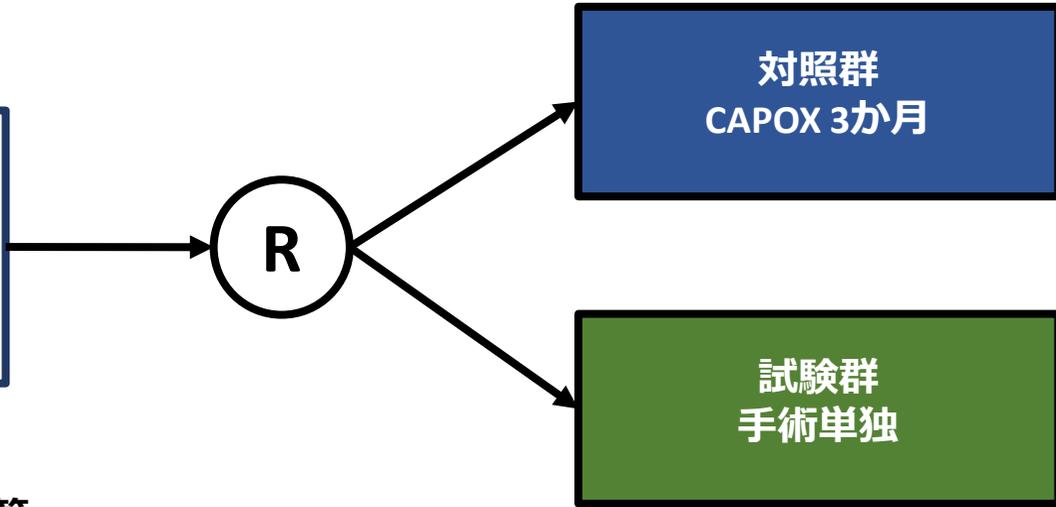


## VEGA試験

**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

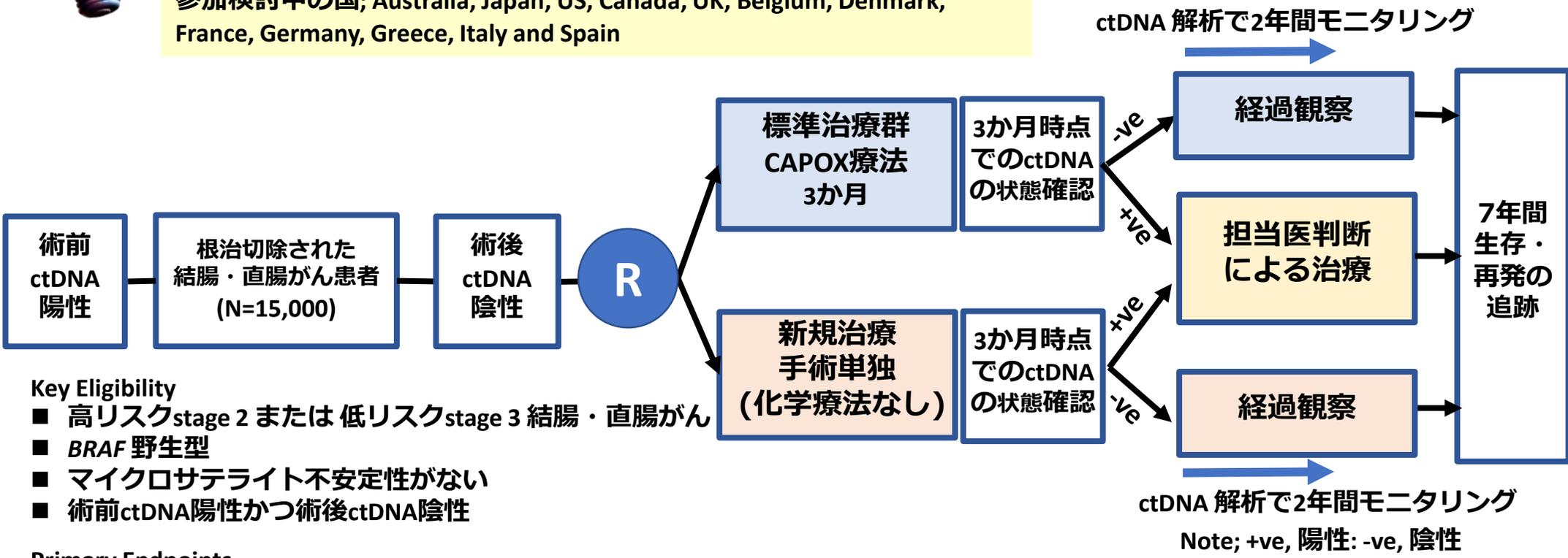




# CIRCULATE IDEA Collaboration

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。

# Agenda

- **PAST to Present: SCRUM-Japanの成果**
  - Tissue NGS\* Screening (SCR) and stratified clinical trials
  - Data Base (DB)
  - Liquid Bx SCR and stratified clinical trials
  - International Collaboration
- **TODAY: 進行中のプロジェクトの概要**
  - Liquid Bx & Microbiome (MB)
  - Artificial intelligence /Machine Learning (AI/ML)
  - CIRCULATE-Japan (C-J)
- **TOMORROW: Translating Multi-Omics into Clinical Utility**

# 私見；世界をリードする後期開発の極意

- ✓ **Molecular Tumor Biologyの解明**
- ✓ **国際感覚のある真の国際連携**
- ✓ **出口戦略と産官学連携**
- ✓ **革新的テクノロジーの躊躇なき導入**
- ✓ **変化に順応>>>前例踏襲**

**持つべきものは志を共にする仲間たち、  
一番の財産です**