

臨床研究・治験従事者研修

「リキッドバイオプシーによるがん個別化医療」

令和2年12月13日(日)

Web conference (ZOOM)

白数 洋充

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

中村 能章

国立がん研究センター東病院

TR支援室/消化管内科

Agenda

1. **がんゲノム医療**
2. **リキッドバイオプシー総論**
3. **リキッドバイオプシーの個別化医療への応用**
4. **術後再発早期発見のためのリキッドバイオプシー**
5. **CIRCULATE-Japan Project**

Agenda

- 1. がんゲノム医療**
2. リキッドバイオプシー総論
3. リキッドバイオプシーの個別化医療への応用
4. 術後再発早期発見のためのリキッドバイオプシー
5. CIRCULATE-Japan Project

がんゲノム医療

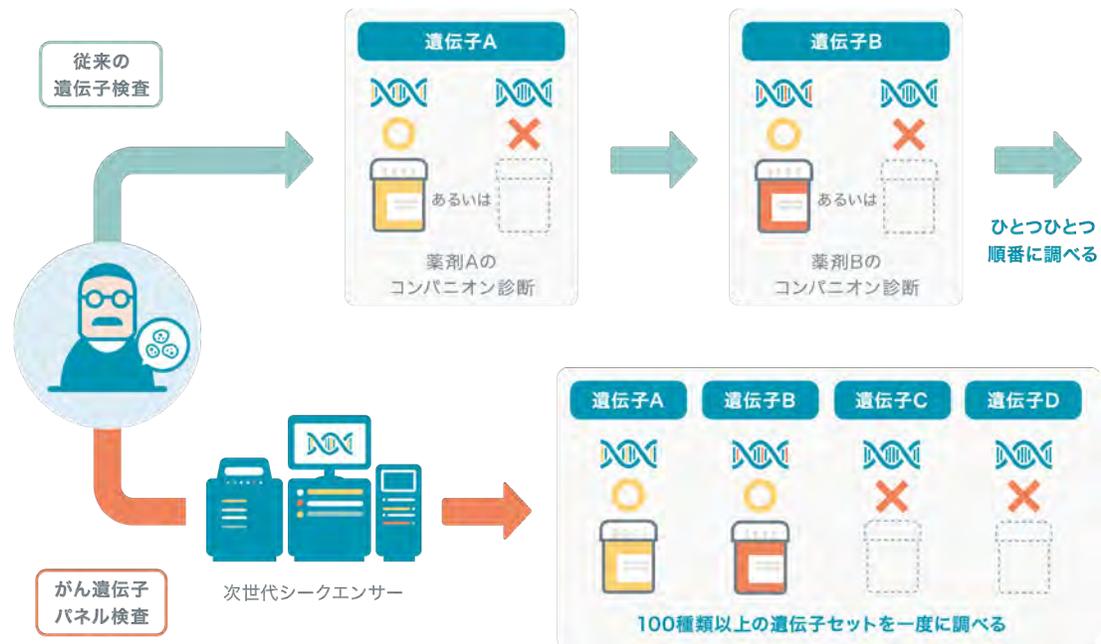


がん患者さん一人ひとりの「**がんの遺伝子**」の情報を診断や治療に活かすことで、
より患者さんに合わせた**個別化医療**を提供するために行われる医療

がん遺伝子パネル検査を用いた個別化医療

がんゲノム医療において、次世代シーケンサー*を用いて複数の遺伝子を同時に調べる遺伝子パネル検査が導入された。

がんの発生に関わる遺伝子セットを一度に解析することで、がんの遺伝子変異の違いによって患者さん一人ひとりに合わせた薬剤の選択が可能となっている。



*従来のシーケンサーと比べゲノムの読み取り能力を飛躍的に向上させた装置

腫瘍組織による遺伝子パネル検査

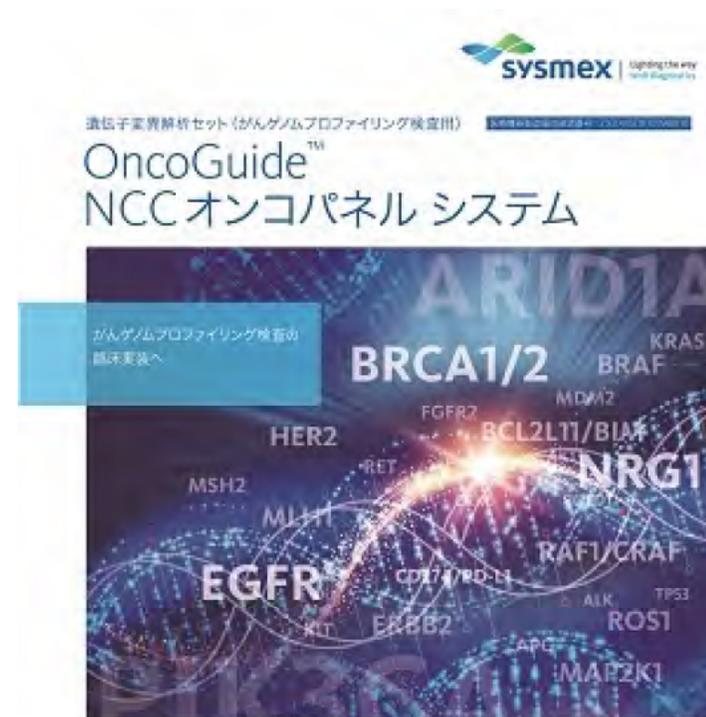
次世代シーケンサーを用いた腫瘍組織の遺伝子パネル検査である
「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」
「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」
が2019年6月1日から保険収載された。



遺伝子変異解析プログラム (がんゲノムプロファイリング検査用)
体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用)



FoundationOne® CDx
がんゲノムプロファイル



腫瘍組織による遺伝子パネル検査の課題

腫瘍組織による次世代シーケンサー解析の課題として

- ・ 腫瘍組織採取から解析結果までの時間(Turn around time)が長い

→治療開始までに時間がかかる

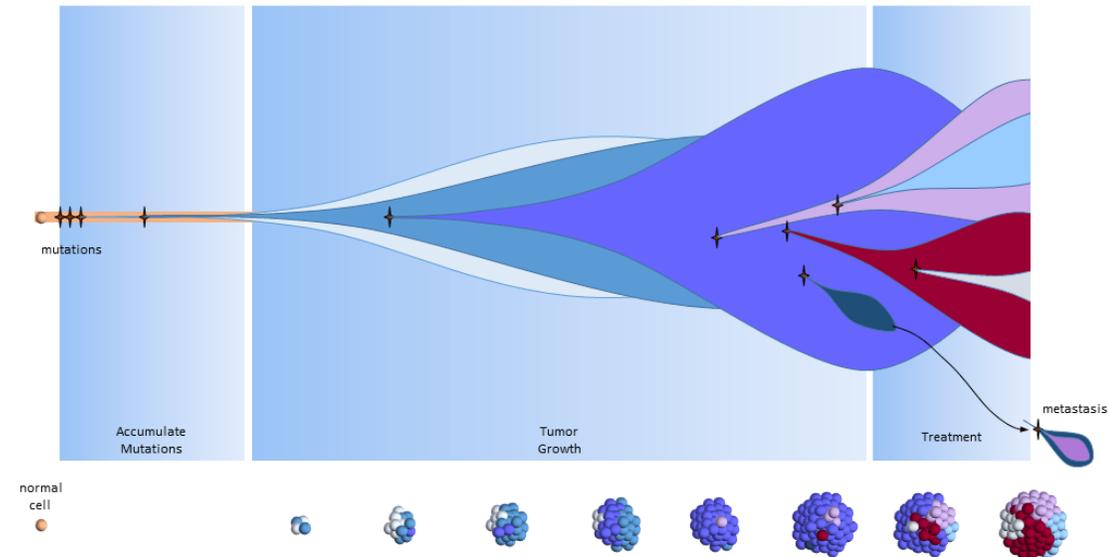
- ・ 腫瘍組織の一部の解析であるため、遺伝子学的異質性(heterogeneity)が評価できていない

可能性がある

→最適な治療が選択できていない可能性。

- ・ 腫瘍組織の繰り返しの採取が困難

→がん細胞が治療により複数のゲノム変化を生じたとき
(clonal evolution)の評価(薬剤耐性に関与する可能性)が困難。

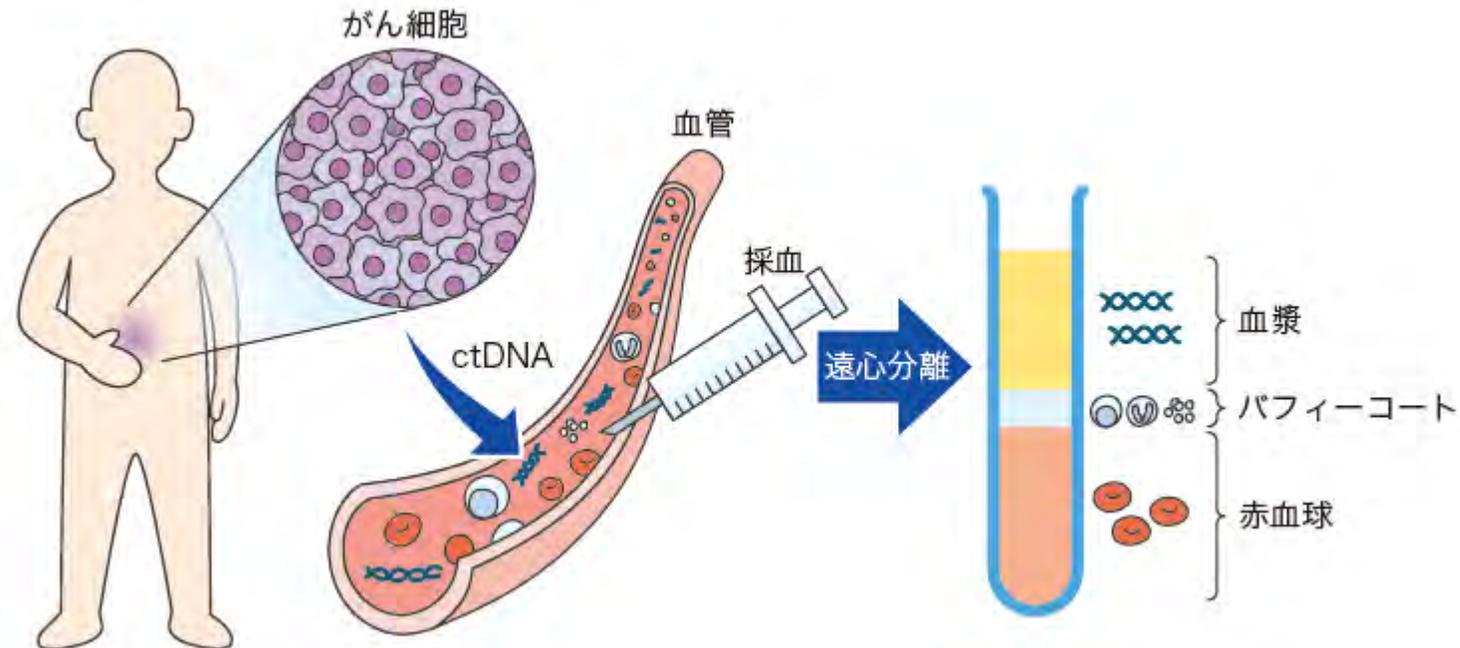


Agenda

1. がんゲノム医療
- 2. リキッドバイオプシー総論**
3. リキッドバイオプシーの個別化医療への応用
4. 術後再発早期発見のためのリキッドバイオプシー
5. CIRCULATE-Japan Project

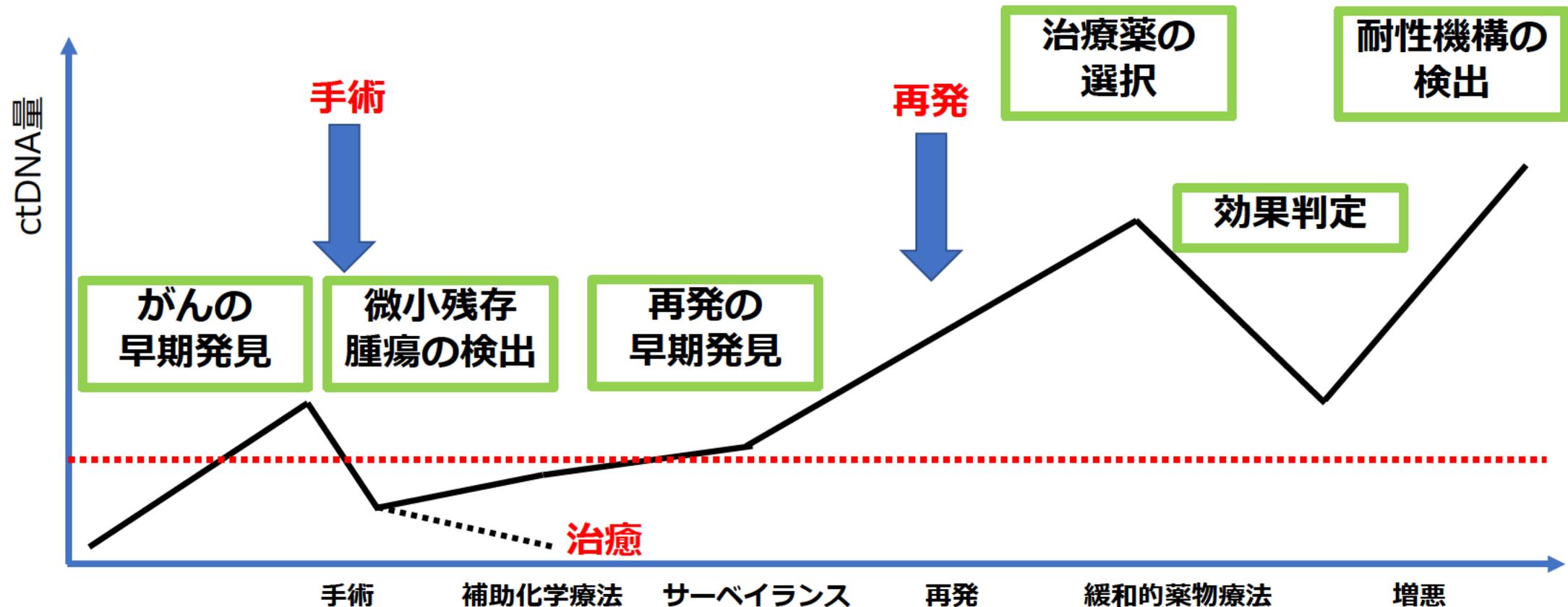
リキッドバイオプシー

- リキッドバイオプシーとは、身体への負担が少ない低侵襲の液性検体（血液や体液）を採取して得た腫瘍検体（細胞、DNAなど）の解析である。
- ctDNA(circulating tumor DNA)とは、腫瘍組織から血液中に流出して循環しているとされる腫瘍由来のDNAとされている。



リキッドバイオプシーの活用法

リキッドバイオプシーで得られたctDNAが、がんの早期発見、術後再発の早期発見、抗がん剤治療の選択や効果判定に有用である可能性が示唆されている。



リキッドバイオプシーの課題

解析過程やがん以外の患者要因が解析に与える影響

血液検体の処理過程の影響、生活習慣や併存疾患がどれほど解析に影響を与えるかについての検討が必要である。

腫瘍の状態による影響

がん種によりctDNA濃度が異なることが報告されており、その他転移臓器もctDNA検出に影響を与えることが報告されている。

クローン造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential)の影響

健康な造血細胞が加齢とともに体細胞変異を蓄積し、造血細胞の増殖を引き起こすクローン造血による正常細胞内の変異とctDNA変異を識別することは困難であるが、クローン造血に関する変異の頻度は低いため解析に与える影響は乏しいとされている。

ctDNA解析で同定されたバイオマーカーで治療薬を選択した前向き試験のエビデンスが乏しい

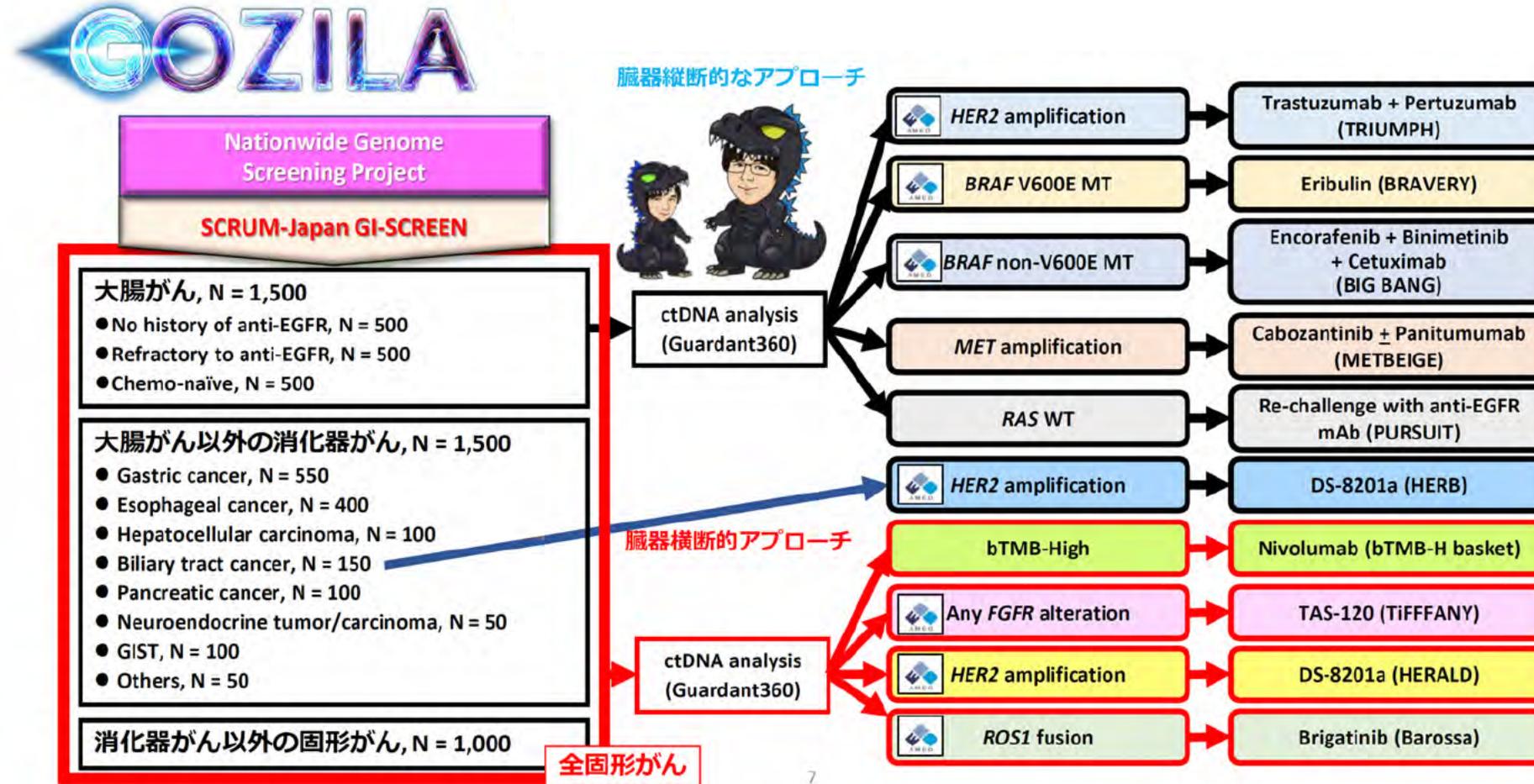
ctDNAによる個別化医療を検討する際の課題であり、さらなる探索が必要である。

Agenda

1. がんゲノム医療
2. リキッドバイオプシー総論
- 3. リキッドバイオプシーの個別化医療への応用**
4. 術後再発早期発見のためのリキッドバイオプシー
5. CIRCULATE-Japan Project

リキッドバイオプシーの治療開発への応用 GOZILA試験

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研究



リキッドバイオプシーの利点

GI-SCREEN vs. GOZILA

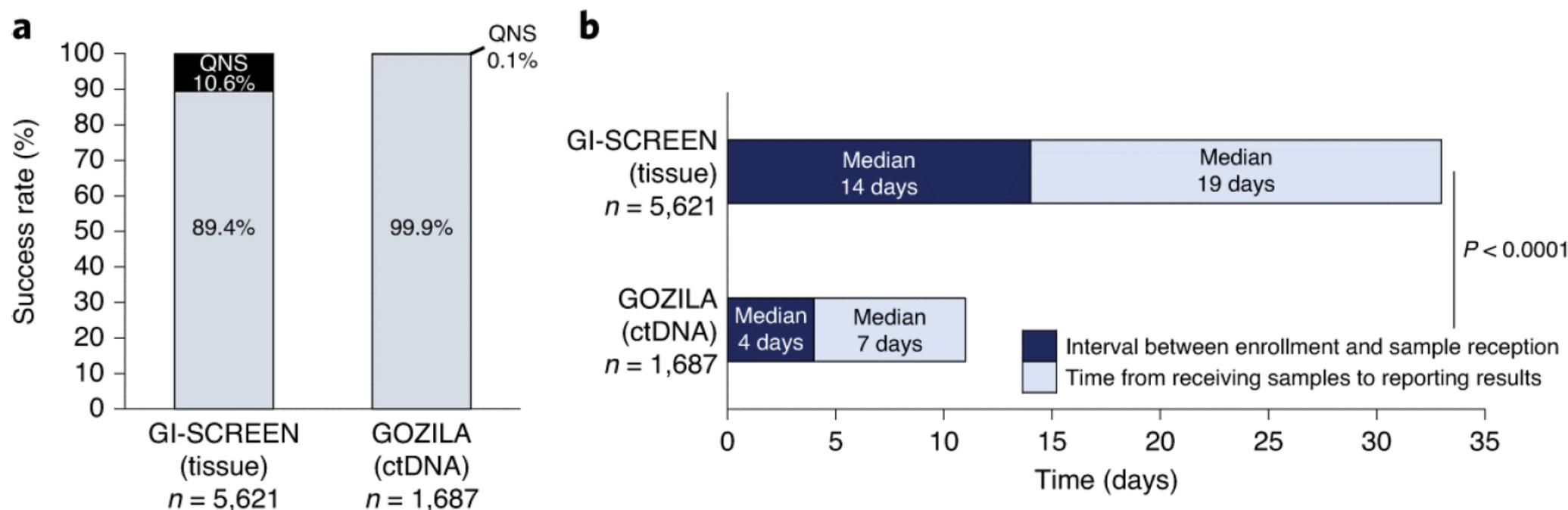
GI-SCREENは進行消化器がんの患者さんの**腫瘍組織**を遺伝子パネル検査（Oncomine Comprehensive Assay）で解析し、治療薬を届ける全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト。

GI-SCREENとGOZILAにおける進行消化器癌患者の遺伝子解析結果を比較検討した結果が報告されている。

リキッドバイオプシーの利点

GI-SCREEN vs. GOZILA

- ・試験登録～検体到着までの期間（中央値：14日 vs. 4日、 $P < 0.0001$ ）
- ・検体到着後から解析結果が被験者に返却されるまでの期間（中央値：19日 vs. 7日、 $P < 0.0001$ ）

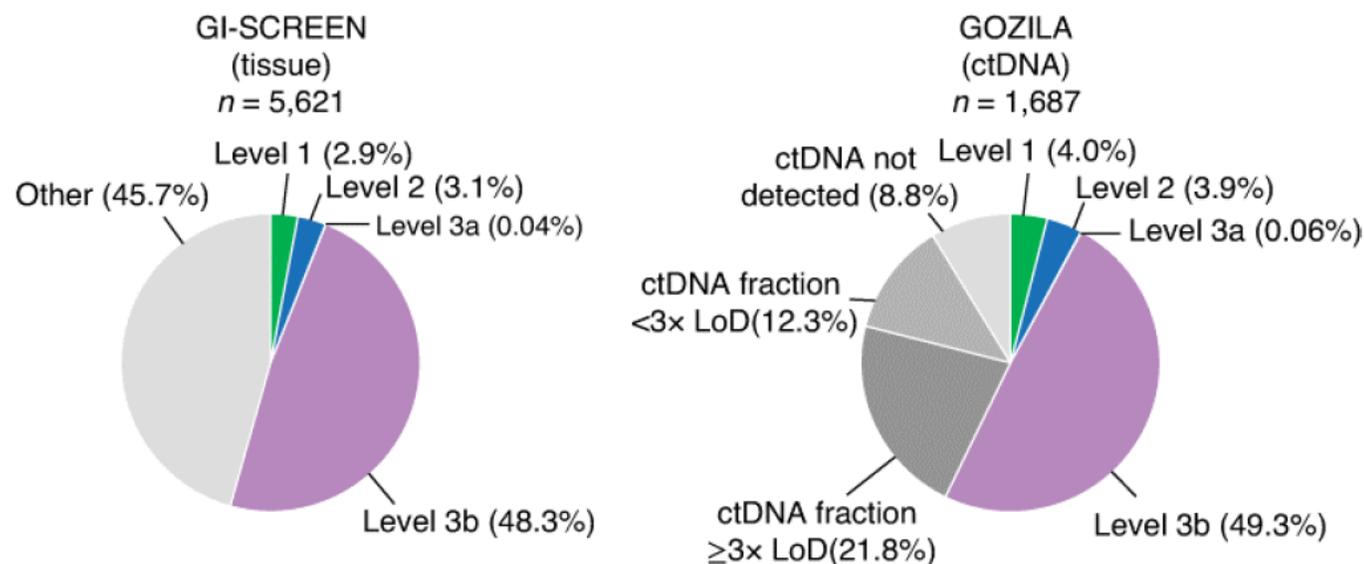


リキッドバイオプシーにより解析までの期間が大幅に短縮

リキッドバイオプシーの利点

GI-SCREEN vs. GOZILA

- 治療標的となるゲノム異常*が同定された被験者の割合 (54% vs. 57%)



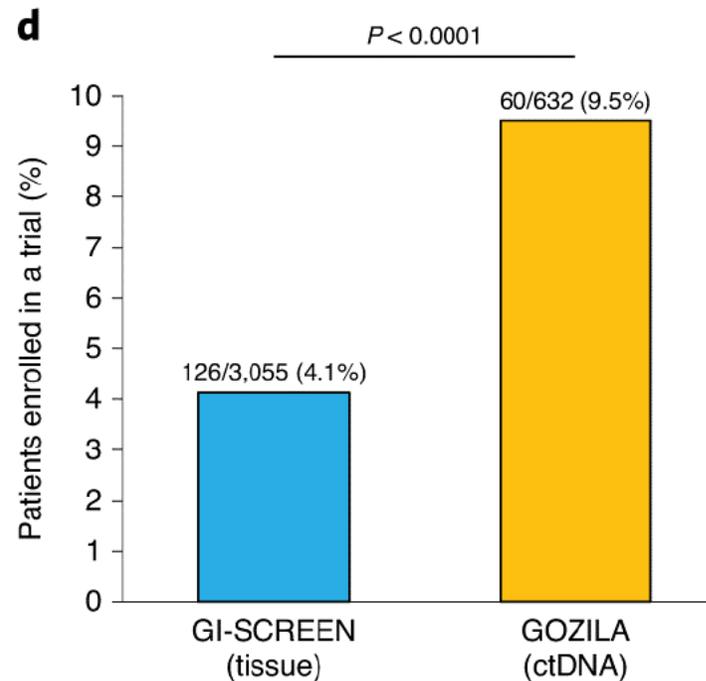
*OncoKB Level of EvidenceのLevel 3B以上のEvidenceを有する遺伝子変異

リキッドバイオプシーにおいても同等の割合でゲノム異常が検出された

リキッドバイオプシーの利点

GI-SCREEN vs. GOZILA

- ゲノム異常に適合した薬剤の治験に登録された被験者の割合 (4.1% vs. 9.5%、 $P < 0.0001$)

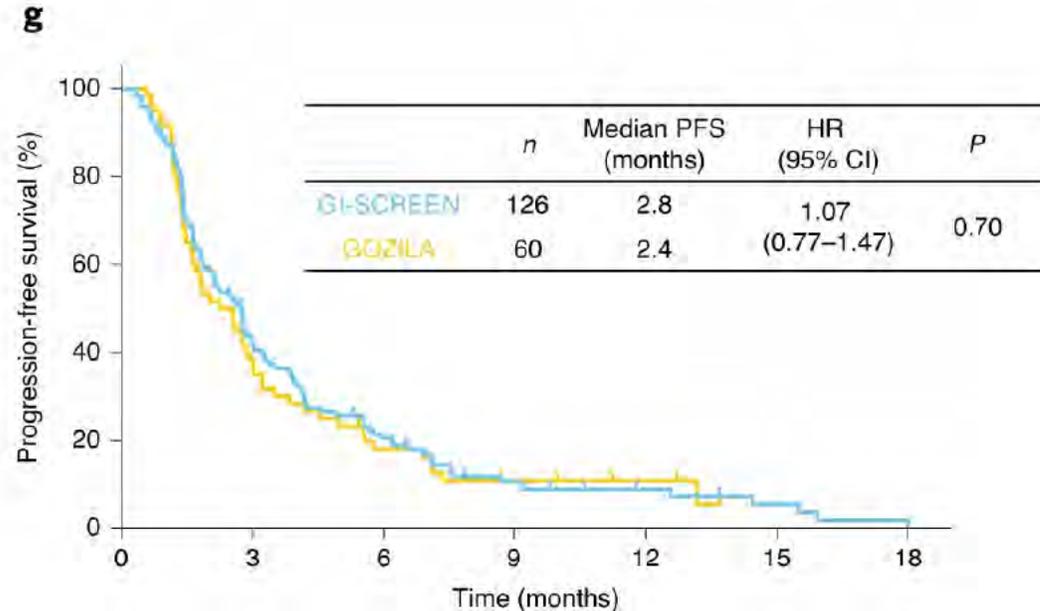
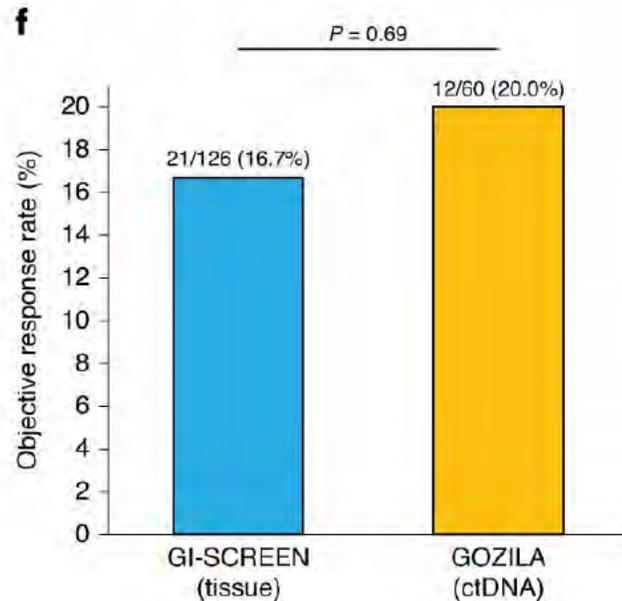


リキッドバイオプシーにおいてより多くの被験者を治験に登録することが可能であった

リキッドバイオプシーの利点

GI-SCREEN vs. GOZILA

- ・ 治験治療における奏効割合 (16.7% vs. 20.0%、 $P=0.69$)
- ・ 治験治療における無増悪生存期間 (中央値: 2.8か月 vs. 2.4か月、 $P=0.70$)



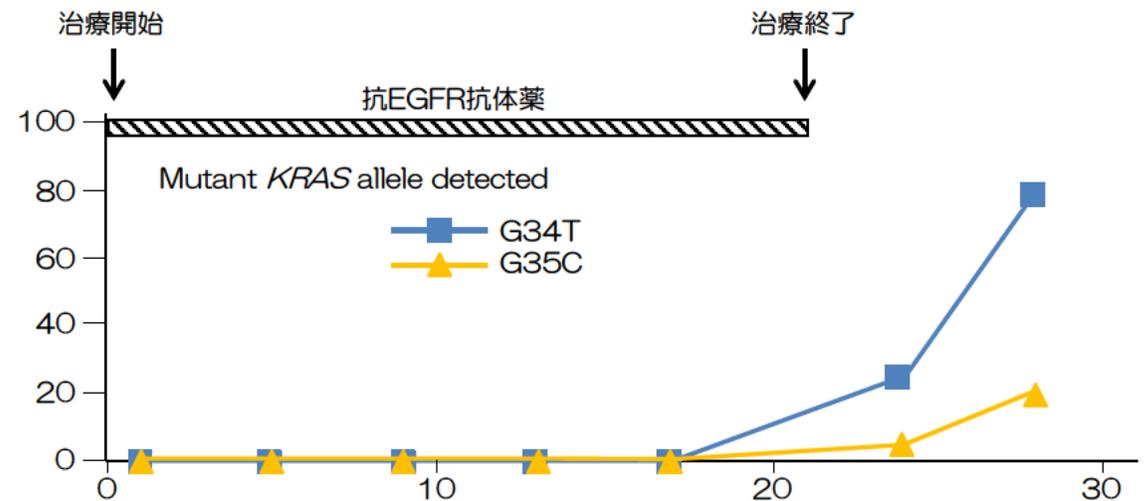
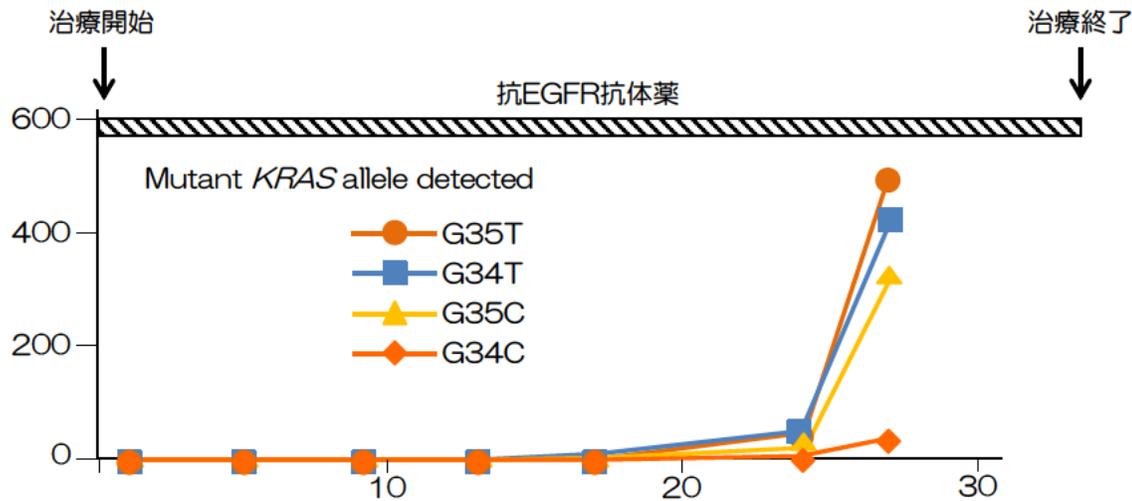
リキッドバイオプシーでの治験治療においても有効性に差は認めなかった

リキッドバイオプシーの個別化医療への応用 獲得変異と薬剤耐性

切除不能大腸がんにおける抗EGFR抗体薬

- セツキシマブ、パニツムマブといった抗EGFR抗体薬はRAS遺伝子変異陽性例に対しては効果が得られないことが報告されており、実臨床においても同薬剤はRAS遺伝子野生型切除不能大腸がんにて投与されている。

抗EGFR抗体薬の治療により獲得変異耐性が出現する

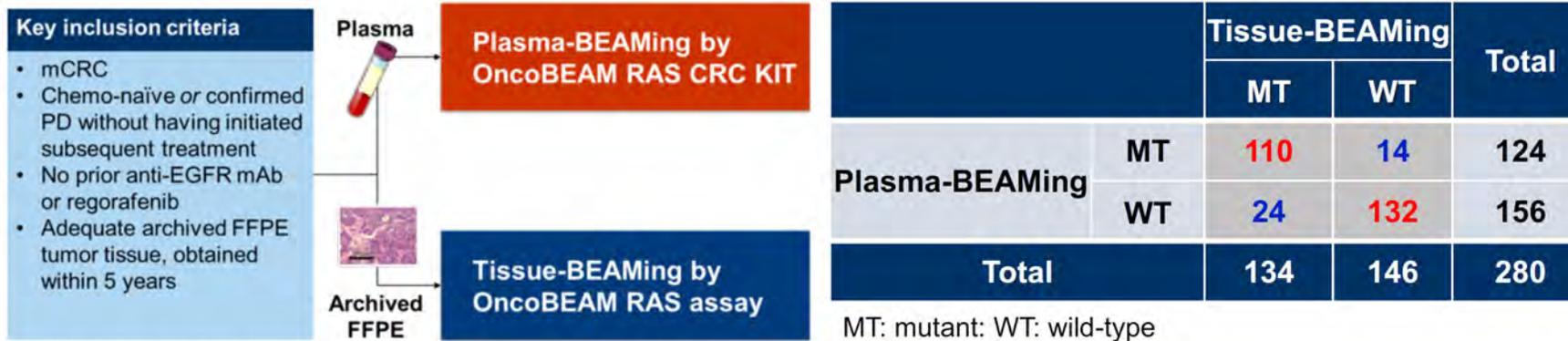


リキッドバイオプシーによりRAS変異を検出することで薬剤選択に役立つ

リキッドバイオプシーの個別化医療への応用 獲得変異と薬剤耐性

OncoBEAM™ RAS CRCキット

- BEAMing法というデジタルPCRを用いて、血漿検体よりRAS変異を検出するキット



mCRC: metastatic colorectal cancer, PD: progressive disease, mAb: monoclonal antibody, FFPE: Formalin Fixed Paraffin Embedded



組織検体を用いたOncoBEAMと血漿検体を用いたOncoBEAMを比較

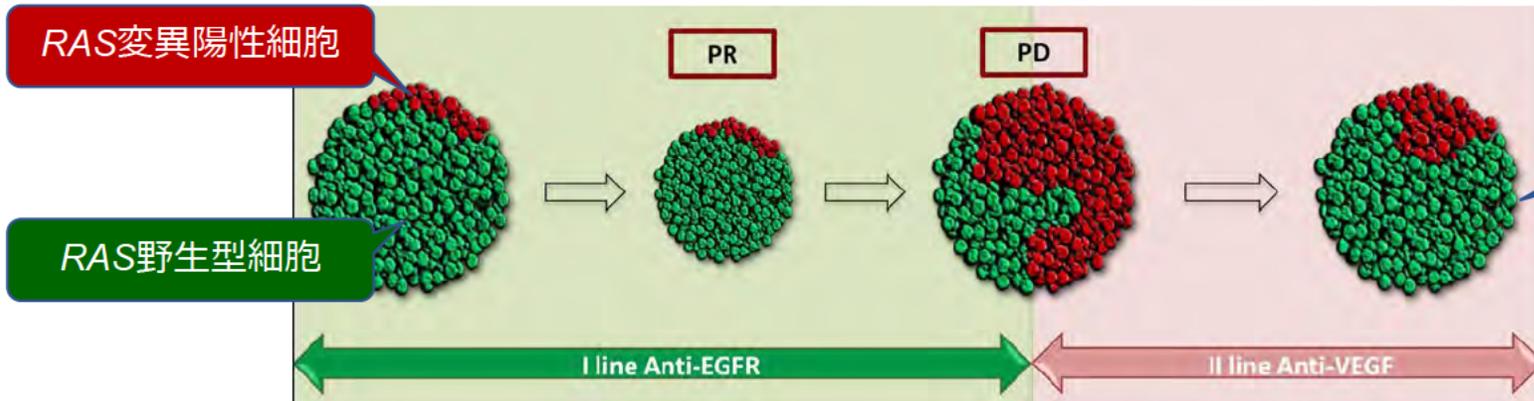
→ **Concordance 86.4%**

保険適用：2020年8月1日

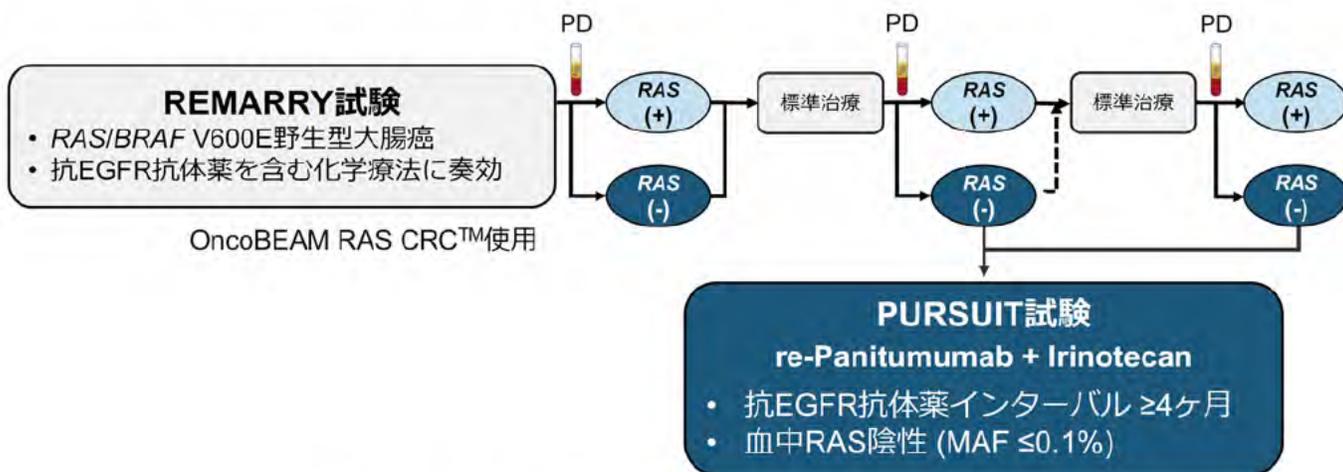
リキッドバイオプシーの個別化医療への応用

獲得変異と薬剤耐性

抗EGFR抗体薬のリチャレンジ



抗EGFR抗体薬最終投与から一定期間が経過した際に抗EGFR抗体薬を再投与してはどうか



抗EGFR抗体薬PD後の
血中RASをモニタリング
↓
血中RAS陰性例に対する
抗EGFR抗体薬リチャレンジ

Agenda

1. がんゲノム医療
2. リキッドバイオプシー総論
3. リキッドバイオプシーの個別化医療への応用
- 4. 術後再発早期発見のためのリキッドバイオプシー**
5. CIRCULATE-Japan Project

術後再発早期発見のためのリキッドバイオプシー

微小残存腫瘍(minimal residual disease :MRD)検出のためのSignatera™

- ・ 超高感度に血液中のctDNAを検出できるアッセイ
- ・ 患者さんの腫瘍の遺伝子変化に基づくオリジナルの遺伝子パネルを作成



<解析手法>

腫瘍組織の全エクソン解析を施行



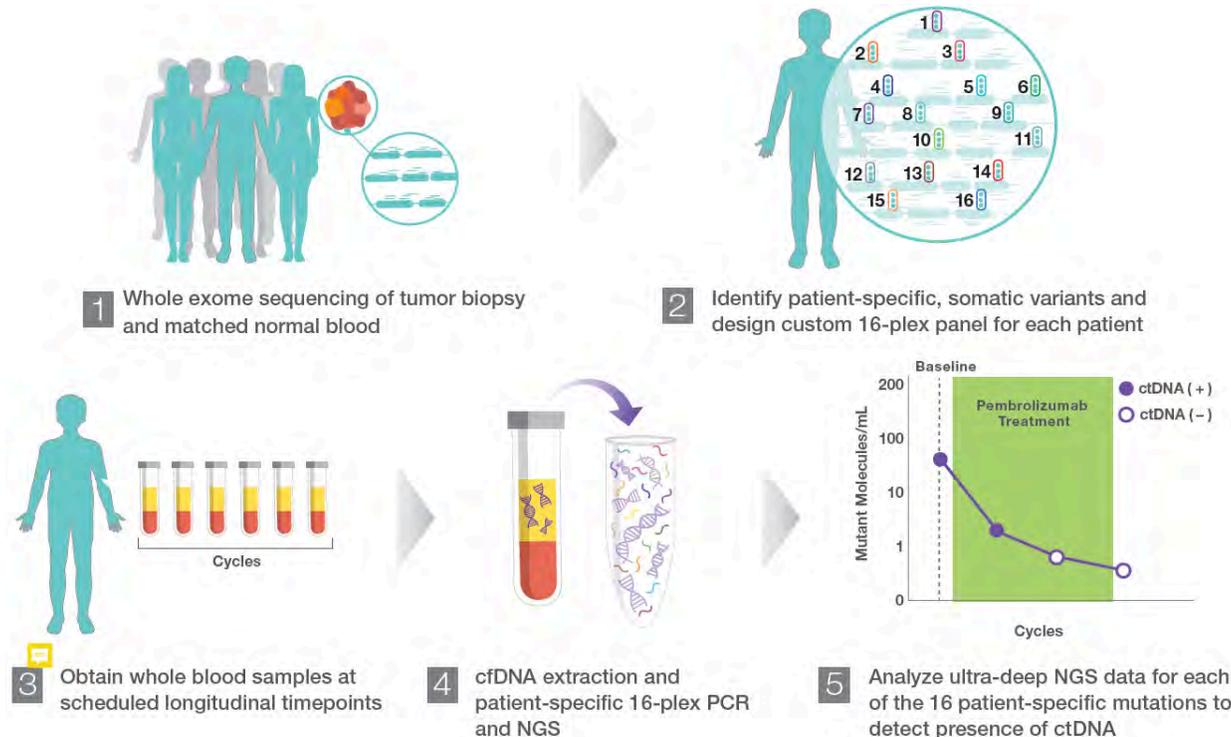
腫瘍特異的な一塩基多型から16個の
体細胞変異を抽出



これらを検出するプライマーセットを
患者毎に設定



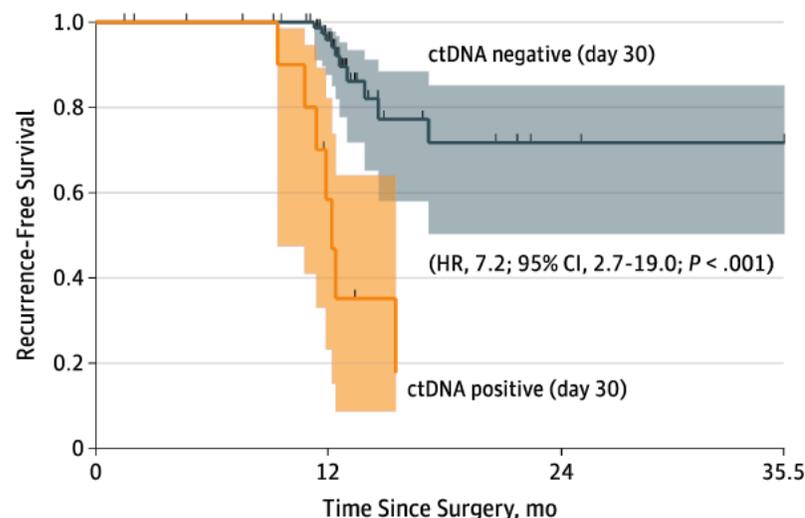
血液からctDNAを抽出し、NGSにより
腫瘍由来の体細胞変異の有無を検出する



治癒切除後の再発予測における有用性

Signatera™による治癒切除後の再発予測における有用性が報告されています。

A Day 30 RFS

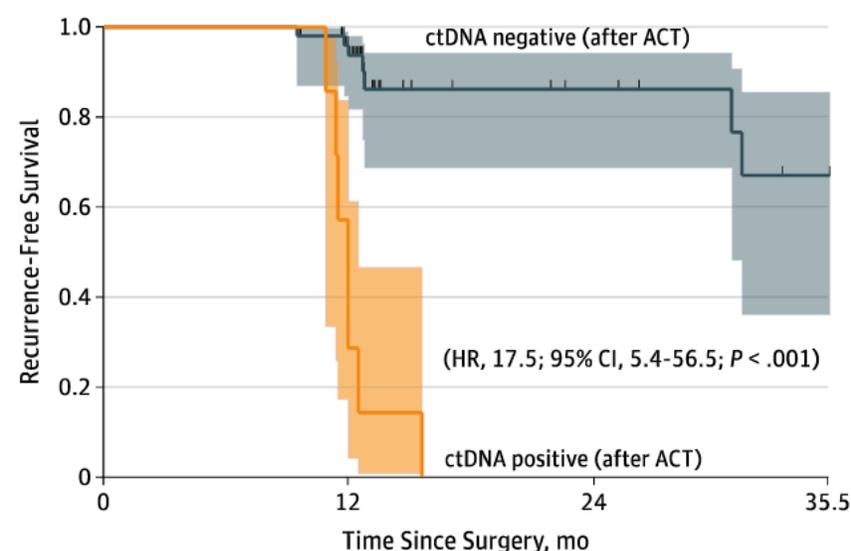


No. at risk		0	12	24	35.5
Negative	84		78	13	9
Positive	10		9	1	1

治癒切除30日でのctDNA陽性率10.6%

ctDNA陽性群の再発率は**7倍以上** (HR=7.2)

C Post-ACT RFS



No. at risk		0	12	24	35.5
Negative	51		40	11	5
Positive	7		2	0	0

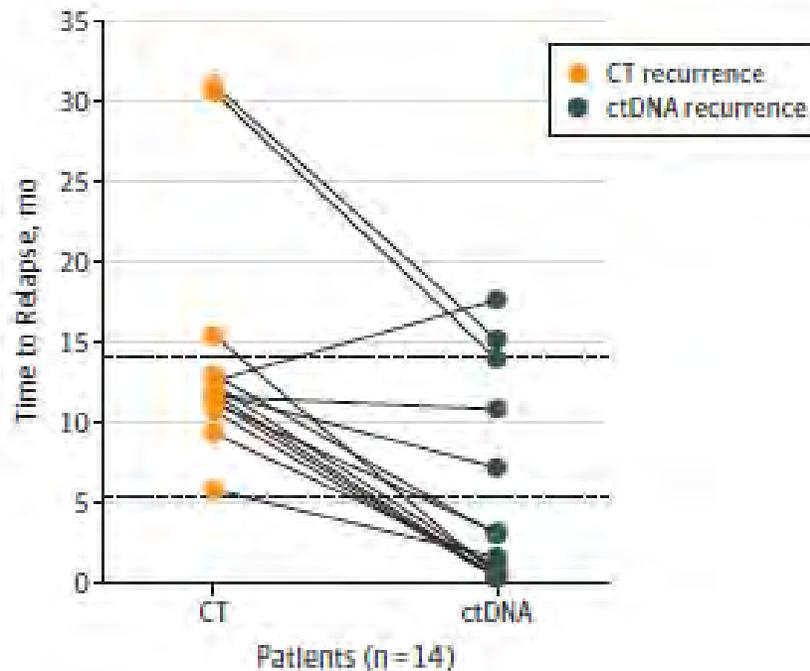
術後補助療法終了時でのctDNA陽性率12.0%

ctDNA陽性群は**全例再発** (HR=17.5)

*Stage I-IIIの治癒切除が実施された大腸がんを対象としてSignateraの有用性を探索

治癒切除後の再発予測における有用性

Signatera™による再発同定までの期間



通常のCT撮影による再発までの期間中央値：14.2カ月

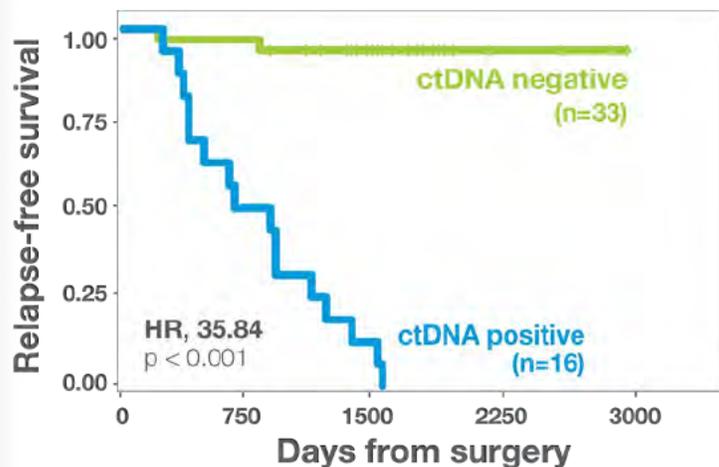
ctDNA陽性検出までの期間中央値：5.5カ月

ctDNA陽性と判明してからCTでの再発までの期間中央値は8.7か月

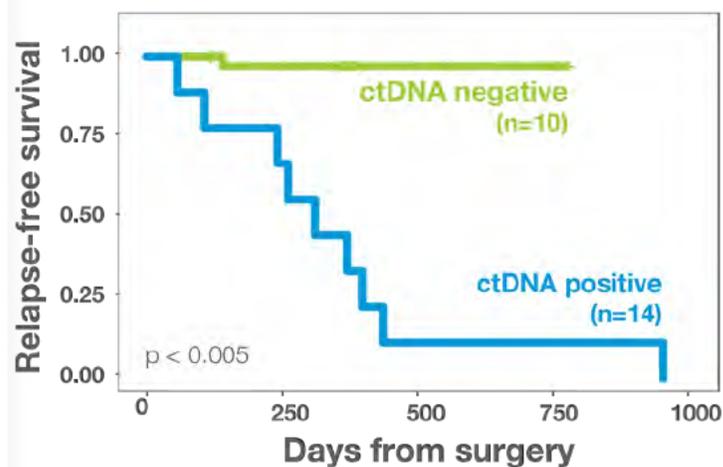
治癒切除後の再発予測における有用性

Signatera™による治癒切除後の再発予測における有用性は他がん種でも認められています

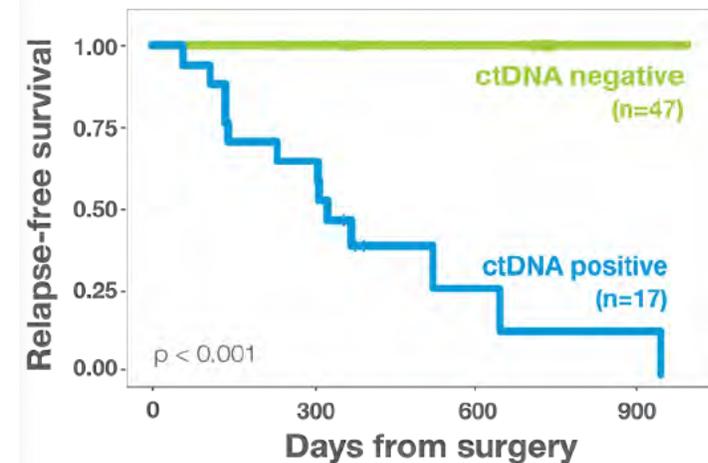
Breast²



Lung³



Bladder⁴



米国ではSignateraが大腸がん術後のMRDモニタリング検査として
メディケア・メディケイドセンターによる支払いが決定

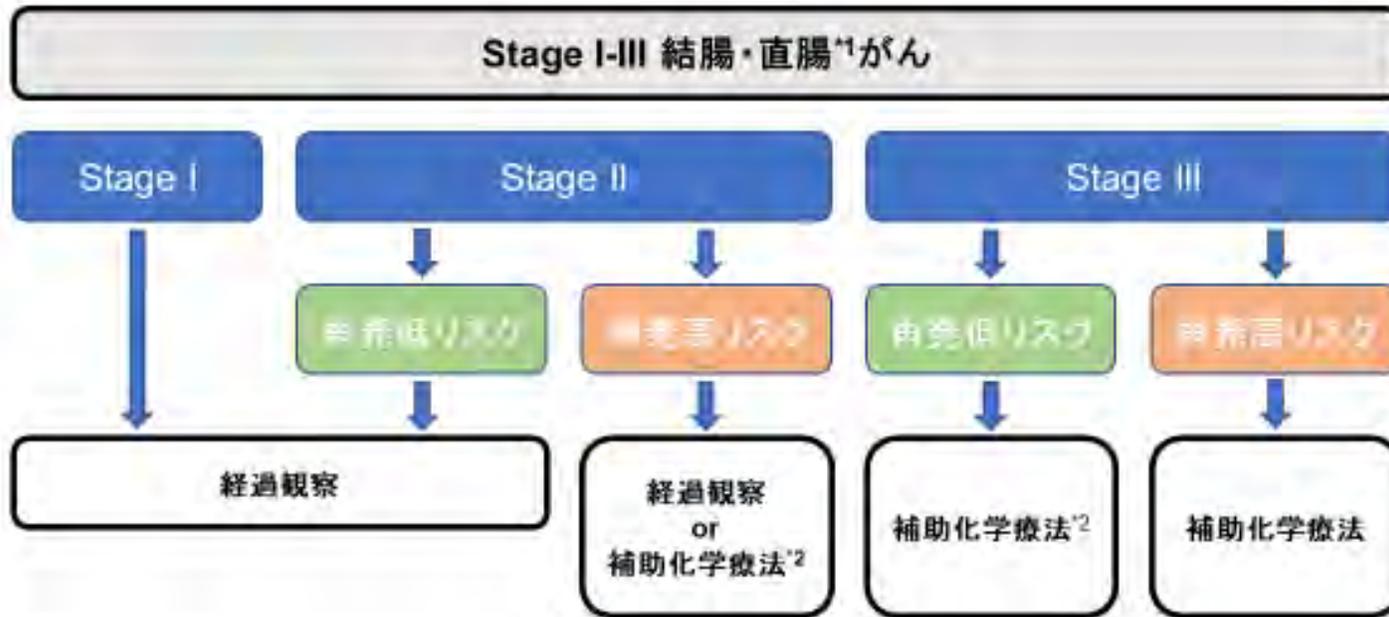


Agenda

1. がんゲノム医療
2. リキッドバイオプシー総論
3. リキッドバイオプシーの個別化医療への応用
4. 術後再発早期発見のためのリキッドバイオプシー
5. **CIRCULATE-Japan Project**

大腸がん治癒切除後の標準治療

大腸がん治癒切除後の標準治療はStageに応じて異なります



¹直腸がんにおいては術前放射線化学療法が施行されることもある。
²カペシタビン+オキサリプラチン併用療法3カ月投与も許容される。

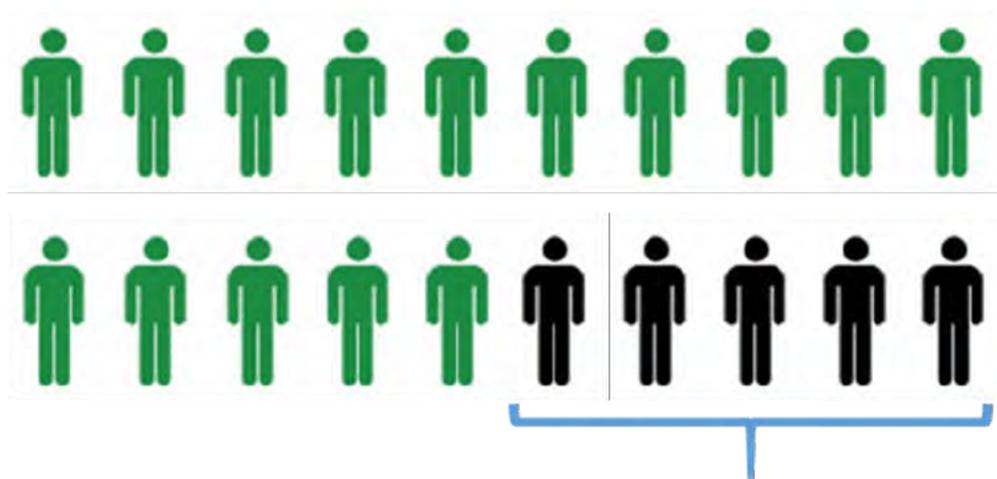
補助化学療法の実施期間は原則6か月間です



¹術前化学療法が施行されることもある。
²術前の化学療法と併せて6か月間の全身化学療法が行われることが多い。

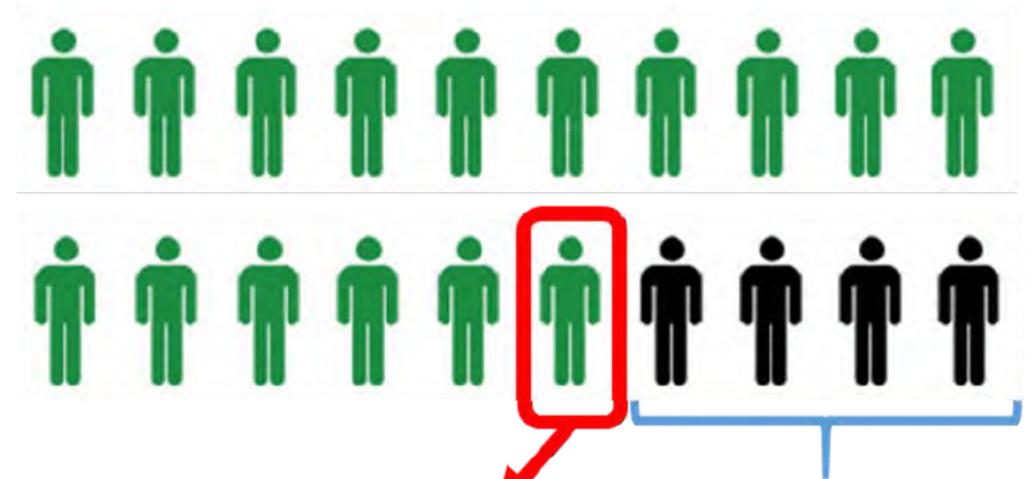
治癒切除後補助化学療法の問題

手術のあと抗がん剤治療を
実施しなかった20人



再発率25%

手術のあと抗がん剤治療を
実施した20人



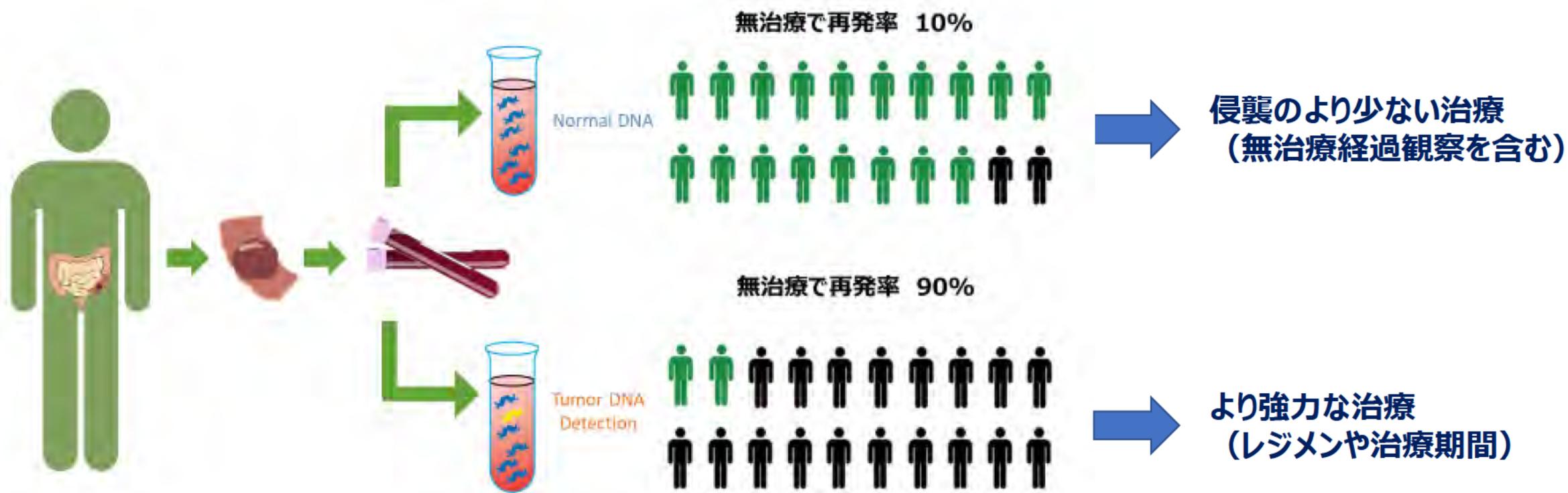
再発率20%

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

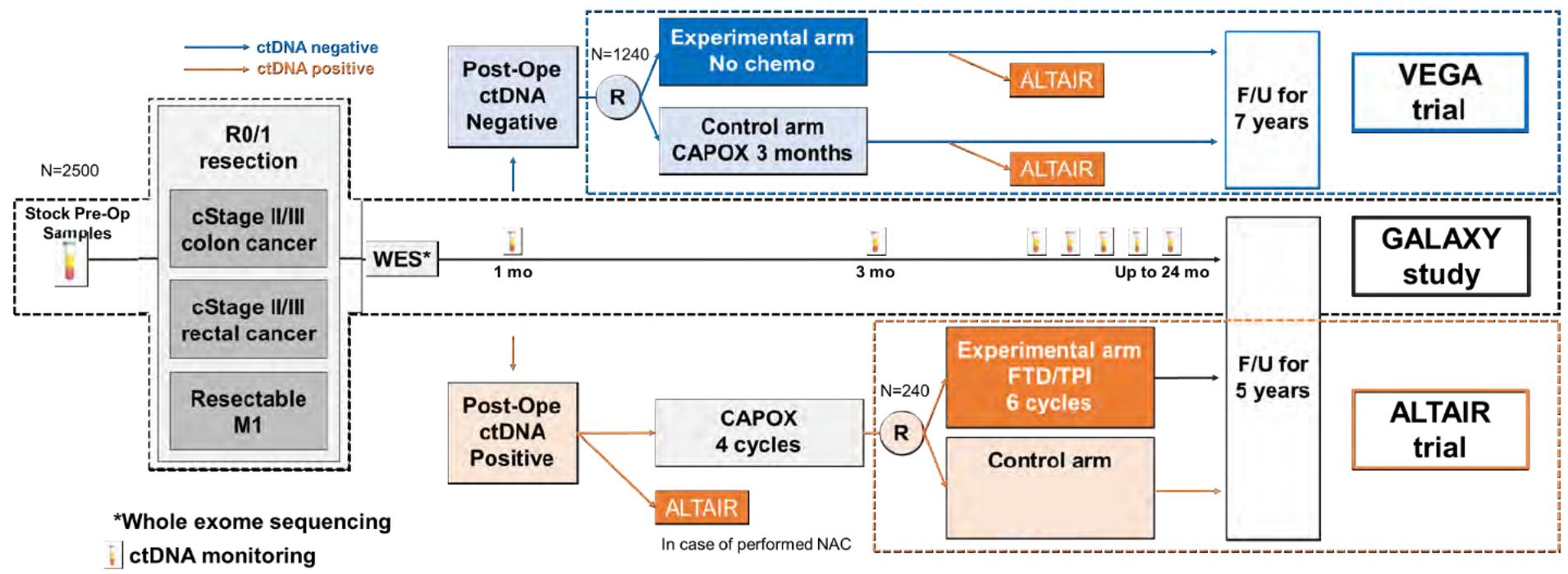
Stageで対象が限定されるとはいえ、真の個別化には程遠く、無益な治療を受けている患者さんが多い

MRD解析技術の治癒切除後補助化学療法への応用



適切な患者に最も適切な補助化学療法の実施とフォローアップができる社会に

CIRCULATE-Japan Project

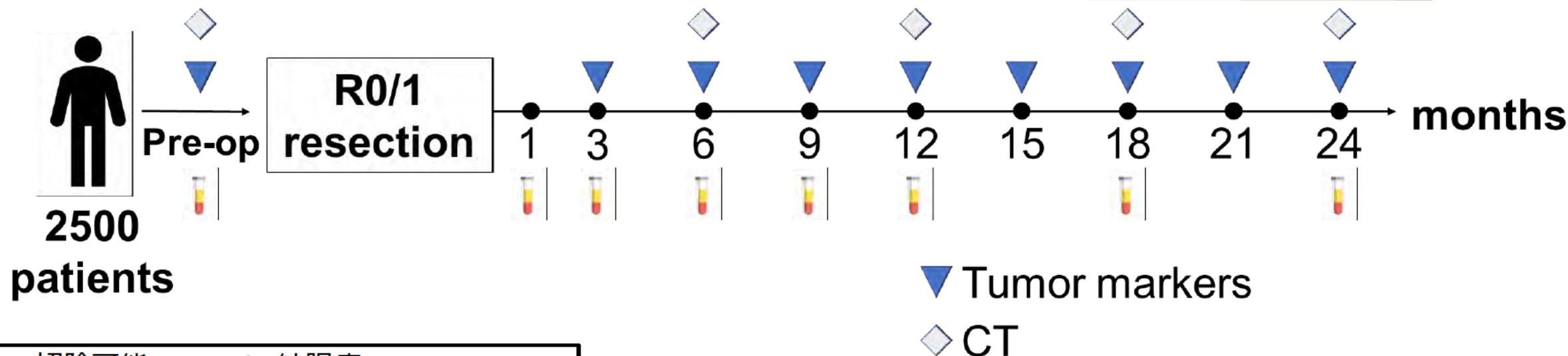


The VEGA trial: the non-inferiority of observation vs. adjuvant CAPOX in GALAXY participants who are high-risk stage II or low-risk stage III with absence of ctDNA at 1-month post-surgery.

結腸がん術後補助化学療法における遺伝子パネル検査に基づく個別化医療の実現、
 新しい国際的標準治療法の確立を目指したProject

GALAXY trial

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

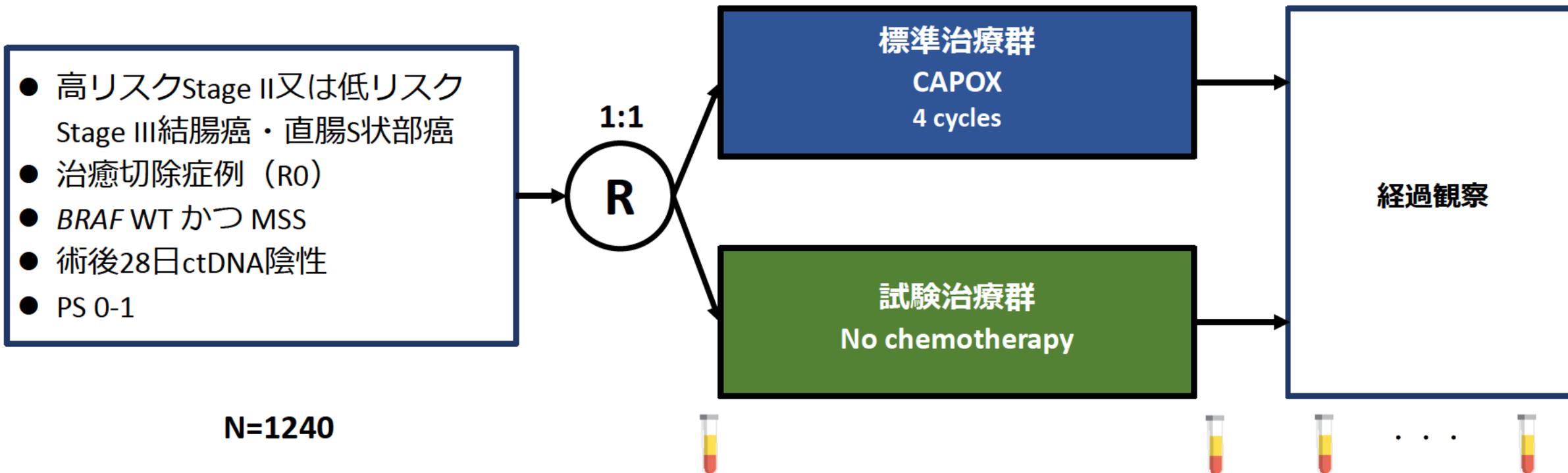


- 切除可能 Stage II/III 結腸癌
- 切除可能 Stage II/III 直腸癌
- 切除可能 Stage IV または再発結腸直腸癌

2,500名の根治切除を予定している大腸がん患者さんに
リキッドバイオプシーによる再発モニタリングを実施

VEGA trial

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



主要評価項目を無病生存期間として試験治療群の標準治療群に対する非劣勢を検証する試験

本臨床試験により手術単独群の再発率が抗がん剤治療実施と差がなければ、
ctDNA陰性の患者さんは術後抗がん剤治療が省略できる

総括

- 組織による遺伝子パネル検査が導入され、実臨床においてもがんゲノム医療が行われるようになった。
- リキッドバイオプシーで得られたctDNA検体を用いた遺伝子パネル検査の有効性が探索されている。
- リキッドバイオプシーの臨床応用として、がんの早期発見・再発検索・治療方針の個別化などがあげられる。
- 結腸がん術後補助化学療法における遺伝子パネル検査に基づく個別化医療の実現を目的としたCIRCULATE-Japan projectが進行中である。



Thank you

Shizuoka Cancer Center
Hiromichi Shirasu