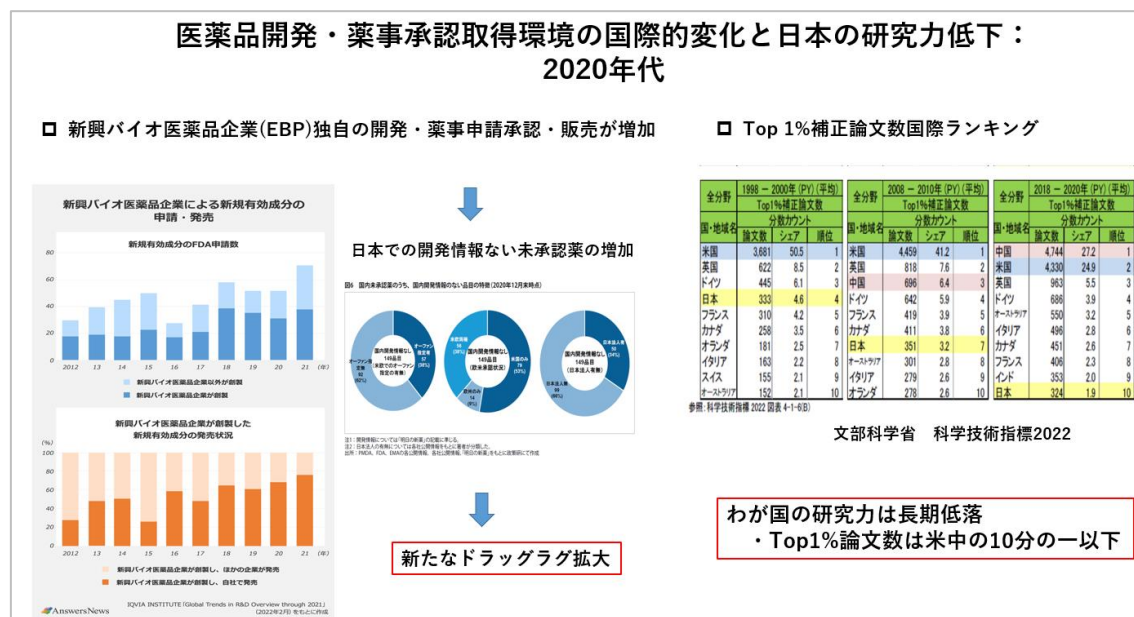


第 11 回 大規模臨床ゲノム国際データ統合の現状と課題 (国立がん研究センター東病院 大津 敦)

1. 日本でのドラッグラグと東病院での TR・rTR 研究開発基盤整備

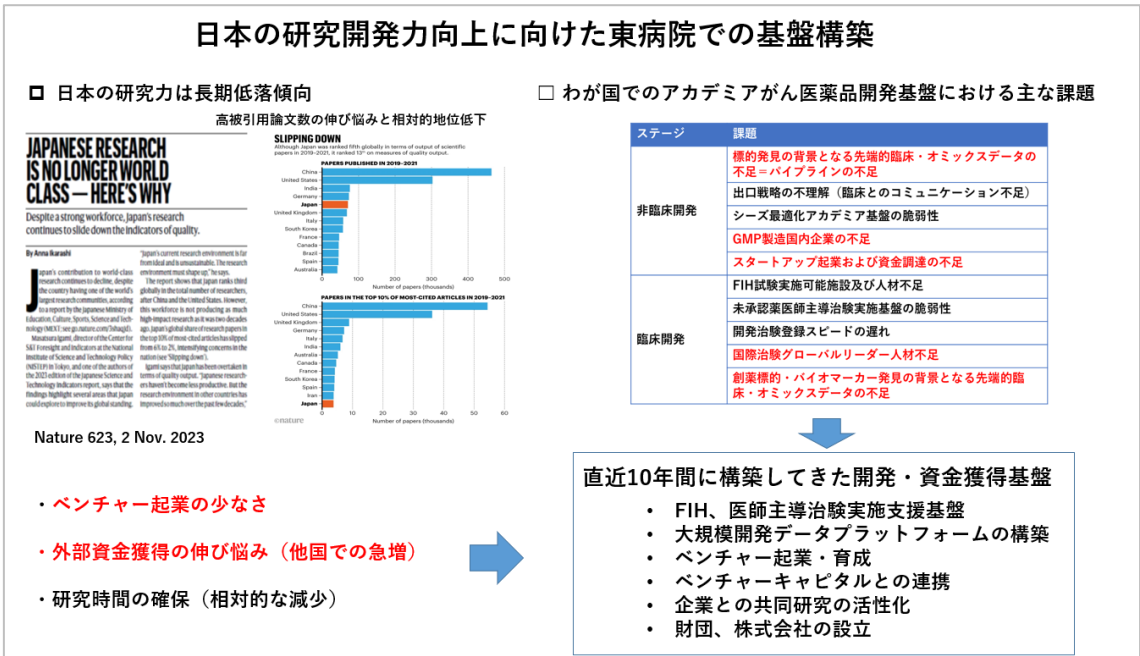


現在、ドラッグラグやドラッグロスが社会問題となっています。日本での開発遅れや、海外の開発品が日本に導入されにくい状況を指します。特に、新興バイオ医薬品企業（アカデミアベンチャー）の開発が最近増加し、アメリカや中国での活動が顕著です。

以前、新薬は大手製薬企業を通じて国際治験で承認され、日本もそのプロセスに含まれたが、最近ではベンチャー企業が自前で開発・承認取得をするケースが増え、日本への導入が遅れています。日本では、ベンチャー企業が育ちににくい環境もあり、ドラッグラグ・ロスが拡大しているのが問題です。

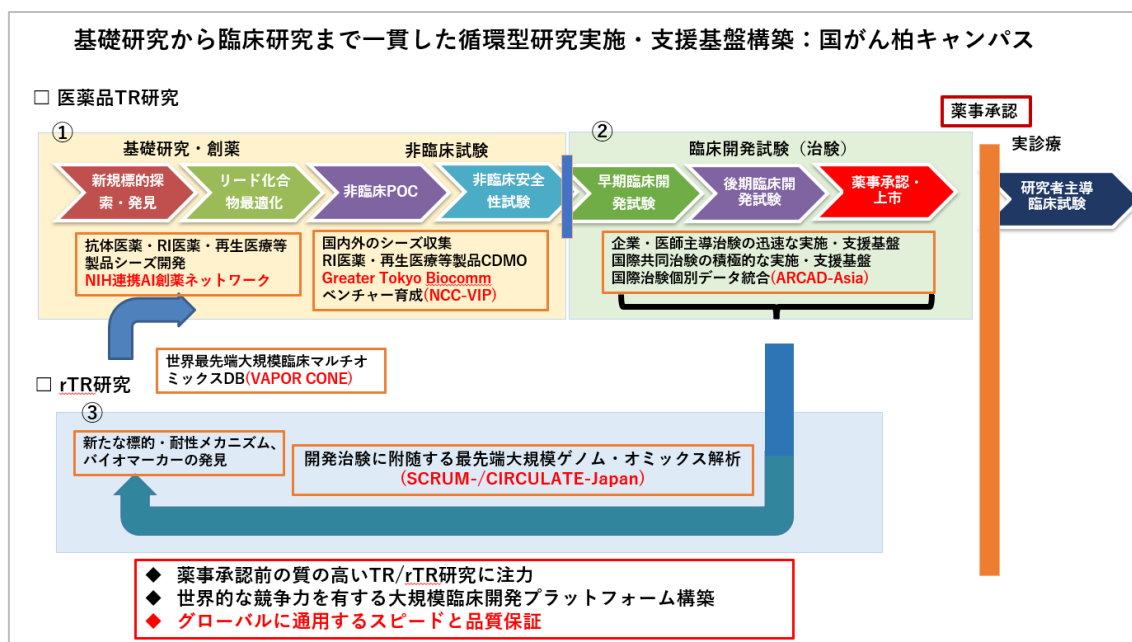
もう一つ問題は日本の論文の質の低下です。被引用数の多い「Top1%補正論文数国際ランキング」で日本は十数位に落ちました。中国やアメリカと比較すると、日本は10分の1以下であり、科学的にインパクトのある論文が非常に減少している状況で

す。絶対数は大きく変わっていないものの、海外の伸びに比べて日本のランクが相対的に低下しています。文科省もこの問題に対して改善策を模索しています。



昨年 Nature 誌に「日本はもう一流国ではない」というコメンタリーが掲載されました。その原因としては、ベンチャーの企業数が少ないこと、外部資金の獲得が伸び悩んでいることが挙げられます。他国での急増により、相対的に日本の地位が低下しています。また、働き方改革により研究時間が確保できないという現場の意見もありました。

私は AMED で薬の開発研究のプログラムオフィサーを務めていますが、日本ではいくつかの基盤が未整備です。特に、資料右側の赤字部分が問題視されています。現在のはがんセンターからスタートアップを創出し、ベンチャーキャピタルとの連携も進めています。



薬の開発は、最初標的となる分子やタンパクを見つけることから始まります。次に、そこを抑える化合物や抗体医薬が作られ、マウスやイヌ、サルなどの動物で毒性試験を行い、治験（臨床試験）に進み、安全性を確認します。資料右上部分のように規制当局での審査を経て薬事承認が得られると、全国で使用可能になります。

薬の開発プロセスは、基礎研究から承認までに通常 10 年から 20 年かかります。例えば、ノーベル賞を重賞した本庶先生のオプジーボ（PD-1 抗体）は、1992 年頃に PD-1 の遺伝子クローニングが行われ、その後の開発過程を経て 2013 年か 2014 年に承認されました。約 20 年をかけて全国に普及し、世界的にインパクトの大きい薬でした。

日本では、特にアカデミアにおける基盤が未成熟で、死の谷とも呼ばれています。この指摘は 20 年近く前からあり、全国の橋渡し拠点は旧帝大、慶應、岡山、がんセンターなどが 11 か 12 か所に設けられ、これらの拠点に資金が投入され、ある程度の基盤が整いました。

がんセンターの特徴は、治験の実施数が非常に多いです。「②臨床開発試験（治験）」の段階では、リバース TR という実際の患者の検体を使って、ゲノム、RNA、タンパ

ク、オミックスの解析を大規模に行います。その結果、次の標的やバイオマーカーを見つけ、次の薬や診断薬の開発につなげる基盤を作りました。

特に意識してきたのは、グローバルに通用するスピードと品質の保証です。開発のスピードが非常に重要で、本庶先生のオブジーボのような新規性の高いターゲットを見つけることは稀です。そのため、いかに早く開発を進めるかが勝負になります。

特に薬事承認については、同じ標的と同様な薬が先行して承認されると、次の薬はそれを上回る何かを示さないと承認が困難になります。そのため、スピードが重要です。

臨床医の視点から考える医薬品・TR研究開発基盤

□ 患者さんにいち早く有効新薬を届ける

- ・薬事承認取得が第一の目標（治験ベース・質保証）
- ・症例集積のスピード（参加施設のモチベーションが重要）

□ 臨床的に意義あるエビデンスの構築

- ・臨床データの質保証（患者背景の統一、データクリーニング）
- ・前向きデータ収集の重要性
＝プラクティスデータを膨大に集めてもレトロでのエビデンス構築は難しい

□ イノベーションを求めるために新薬・新規解析技術を積極導入

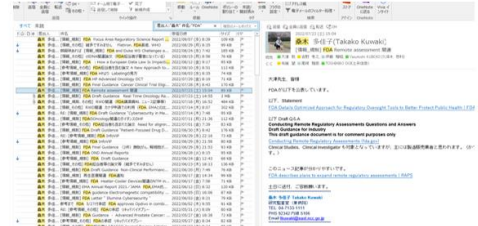
- ・海外との競争的優位性が重要
- ・海外が開発先行している薬剤・新規解析技術は積極的に導入

患者にいち早く届けるためには、薬事承認が不可欠であり、そのための治験が非常に重要です。治験の症例集積を迅速に行う必要があります。また、エビデンスを出すには、臨床データの意義が重要であり、データの質保証が求められます。リアルワールドデータの質が重要であり、電子カルテをつなげるだけでは十分なエビデンス構築は難しいのです。

また、新薬や新しい解析技術を国内だけではなく、世界で最も早く開発された薬や技術を積極的に導入することが重要です。日本が遅れている分野や海外が先行している技術については積極的に取り入れています。日本国内での整備を待っていると全て遅れてしまうため、このポリシーで基盤を作っています。

臨床開発実施・支援基盤：グローバルに通用する研究データの質保証・規制対応

□ FDA・EMA・PMDA等世界の規制の動きを日々共有



□ 海外規制当局実地調査の受け入れ経験

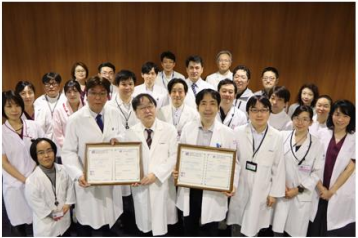
FDA実地調査

年	PI	診療科	治験薬
2014	田原 信	頭頸部内科	lenvatinib (甲状腺)
2015	吉野孝之	消化器内科	TAS102 (大腸)
2018	仁保誠治	呼吸器内科	Dacomitinib (肺)
2019	設楽祐平	消化器内科	TAS102 (胃)
2023	設楽祐平	消化器内科	Zolbetuximab (胃)

EMA実地調査

年	PI	診療科	治験薬	備考
2019	後藤功一	呼吸器内科	entrectinib (NTRK)	EU先駆け申請

□ 臨床研究支援関連部門でのISO9001認証取得



□ 検体検査のCAP認定取得（国内医療機関では初）



臨床研究支援部門
医薬品開発推進部門
薬剤部門
放射線部門
(放射線診断・治療部門)

そのため、グローバルな動きを把握することが重要です。FDA、EMA、PMDA など世界の規制当局の情報を常に共有し、実地調査も行っています。薬の承認は国際治験が一般的で、日本や欧米の施設で同時に治験を行い各国の承認を取得するスタイルです。アメリカの FDA やヨーロッパの EMA から実地調査が来るのは、トップクラスの治験登録を行っているからです。実地調査は約 1 週間、10 人ほどの担当者が忙殺される厳しいものであるが、問題なく遂行されれば企業からの信頼を得られ、さらなる治験のオファーにつながります。

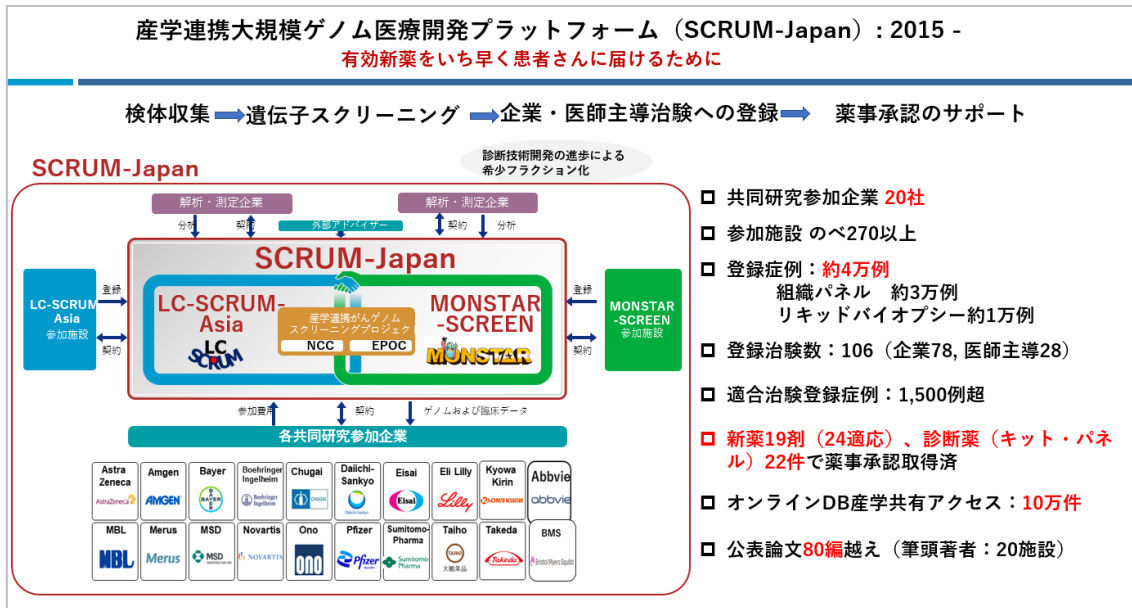
また、研究者主導の研究を行う臨床研究支援部門があり、総勢約 200 人が所属しています。ここでは国際的な質保証を取得しています。さらに、「アメリカ病理学会 (CAP)」の検体検査質保証を国内医療機関で初めて取得しました。これにより、病院全体でグローバルに対応できる基盤を整えています。

2. 産学連携開発プラットフォームの構築

産学連携最先端データプラットフォームの構築：約10万例			
プラットフォーム	規模（症例・検体数）	論文等実績	実用化実績
臨床ゲノム・オミックススクリーニングプラットフォーム (SCRUM-Japan/Asia)	全国260施設・製薬19社共同研究 組織遺伝子パネル：3万例 リキッドバイオプシー：約1万例 臨床ゲノムデータは産学でオンライン共有し創薬・臨床開発利用。 規制対応レジストリ構築済み	- 中国、台湾からの登録開始(2019)、東南アジア3か国開始(2022) - 新規薬剤耐性因子の発見 (<i>Nature Comm</i> 2018) - リキッドバイオプシーの有用性 (<i>Nature Med</i> 2020) - HER2大腸がん医師主導治験薬承認 (<i>Nature Med</i> 2021) - 新規肺がん融合遺伝子の発見 (<i>Nature</i> 2021) - 遺伝子適合治験登録例での有効性 (<i>Nature Med</i> 2024) - 全国20施設から90本超える論文実績 - 国際がんゲノムコンソーシアムにコアメンバーとして参画	- 株式会社(PREMA社)の設立 - 希少サブタイプ新薬20剤(27適応)薬事承認取得 - 国際特許申請(NCC+α)5件 - 企業との個別共同研究40件 - 国際データ統合3件
リキッドバイオプシーを用いた 周術期個別化治療開発プラットフォーム (CIRCULATE-Japan)	日台150施設の参加 リキッドバイオプシーカスタムパネルMRD検出評価：6,000例 Plasma-only panel: 2,000例	- ctDNA結果に基づいた2つの第III相比較試験の実施。うち1試験は台湾が参加する国際共同医師主導治験(2020) - リキッドでのMRD予測の有用性証明 (<i>Nature Med</i> 2023) - MRD予測の長期有用性の検証 (<i>Nature Med</i> 2024)	- 財団(Cirkit-J)・株式会社の設立 - リキッドバイオプシーカスタムパネル臨床性能試験 - 周術期レジストリの構築
免疫TR解析プラットフォーム	免疫機能解析約2,000例	- がん遺伝子変異とTME変化の相関 (<i>Immunity</i> 2020) - ICI効果予測マーカー発見 (<i>Nature Immunol</i> 2020) - 腫瘍組織でのTreg活性化因子の発見 (<i>Sci Immunol</i> 2022)	新規ICI効果予測マーカー特許取得・キット化と臨床性能試験開始(2021)
大規模RCT個別データのグローバルデータ統合 (ARCAD-Asia)	企業・研究者主導RCT個別データの国際統合DB 約5万例	- プラセボ外部対照群構築方法論提案(<i>Nature Med</i> 2023) - 国際的な大規模データを解析するデータサイエンス人材育成	プラセボ群データでの外部対照群構築と欧米含む規制当局との対話

東病院は産学連携による最先端のデータプラットフォームを構築し、約10万例のデータベを保有しています。代表的なものは「臨床ゲノム・オミックススクリーニングプラットフォーム (SCRUM-Japan/Asia)」で、主に進行がんのゲノムやミックスのスクリーニングを行い、適合する治験を登録し、薬事承認を取得しています。「新薬 20 剤 (27 適応)」を開発し、Nature や Nature Medicine などのトップジャーナルに論文を発表しています。また、「リキッドバイオプシー」は、血液で遺伝子の変化を解析する技術で、術後の抗がん剤治療の要否も判断可能です。このデータを大規模に報告したのは、私たちは世界初で、Nature Medicine に発表しました。「免疫 TR」は大規模プラットフォームではないが、院内で行う免疫解析で多数の研究実績を挙げています。

「ARCAD-Asia」は、企業や研究者主導の治験・臨床試験の国際統合データベースで、約 5 万例があります。アメリカとヨーロッパとデータを共有し、解析やデータサイエンスの人材育成に活用しています。



「SCRUM-Japan」は2015年に設立され、約10年間にわたりプラットフォームを作っています。現在、共同研究参加企業は20社で、抗がん剤開発企業の大半が参加しています。アカデミアの参加施設としては、のべ270です。検体採取と遺伝子スクリーニングを行い、遺伝子変化に応じた新薬の治験を経て薬事承認を取得する流れです。登録症例はすでに4万例を超え、現在は約5万例に達しています。

各企業の登録治験数が106件で、そのうち企業が78、医師主導治験が28です。ドライバー遺伝子を持つ症例は全体の約3~4%で、登録症例4万例のうち約1500例が適合治験登録症例です。また、「新薬19剤（24適応）、診断薬（キット・パネル）22件」の薬事承認を取得しています。4万例のデータは臨床情報やゲノム、オミックス情報を産学で共有し、アクセスは10万件を超えています。「公表論文80編越え」は1年前のデータで、現在は100本を超えています。付随研究は20施設から受けて、100は超えています。

SCRUM-Japan 設立の背景：2015年

- 製薬企業での分子標的治療薬開発ラッシュ
- 一方で臨床開発治験を実施するための遺伝子パネル検査が国内で実診療導入されていない（実際の国内導入は4年後の2019年：東病院では2012年から院内で実施）
- 国内診断薬企業では遺伝子パネル検査の開発能力が乏しい
- 遺伝子診断がつかなければ国際治験への参加が困難（＝新たなドラッグラグの可能性）
- 国内での診断パネル開発を待っていたら海外から取り残される
- 企業からのニーズも高かった
- 米国NCI-MATCHとの連携・情報交換していた（開始時期はほぼ同じ）

作られた背景には、2000 年前後から製薬企業で分子標的治療薬の開発のラッシュが始まりました。慢性骨髄性白血病のグリベックや HER2 のハーセプチンなどが初期例です。しかし、治験登録には遺伝子パネル検査で遺伝子の解析結果必要で、2015 年当時は日本で遺伝子パネル自体が未承認でした。アメリカなどは早くからパネル検査が行われ、私たちは2012年から院内で実施していました。日本でのパネル検査が承認は2019年で、これを待つとドラッグラグが生じるため、モチベーションになります。

国内企業はグローバルに対応し、オプジーボやエンハーツなどの世界的にインパクトのある薬を出しています。しかし、診断解析企業の基盤が弱く、遺伝子パネル検査の開発能力が乏しいのが現状です。そのため、国内での診断パネルの開発を待つ余裕はなく、製薬企業側からも迅速な仕組みのニーズも高まりました。SCRUM が始まると聞き、とにかく遅れないように、アメリカの NCI と連携し情報交換を行い、NCI のパネル検査に基づいた治験の仕組みと同時期の2015年に開始しています。

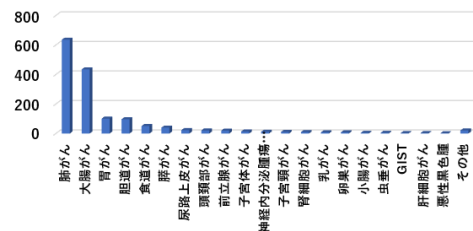
SCRUM-Japan登録治験および適合治験登録症例数：23/10時点

□ 企業・医師主導治験106試験の内訳

試験形態	対象臓器	対象遺伝子数	企業治験	医師主導治験	試験数計
umbrella	肺がん	12	47	14	61
	消化器・他	8	6	7	13
basket	固形がん	15	25	7	32
合計		35	78*	28	106

*企業治験の多くは国際共同治験として実施

□ がん種別適合治験登録数(n=1,526)



□ 遺伝子適合治験への登録症例数 (23/10時点)

対象臓器	治験登録数
肺がん	636
大腸がん	435
他の消化器がん	312
他の固形がん	143*
合計	1,526

*20年1月登録開始

□ SCRUM登録治験での薬事承認取得状況

薬事承認取得	
初回承認	8 (10)
効能追加	11 (14)
計	19 (24)

(): 適応数

「企業・医師主導治験 106 試験の内訳」として、対象遺伝子数は 35 で、企業治験と医師主導治験の合計が 106 になっています。ドライバー遺伝子は低頻度で数パーセントであるが、すでに 1500 例を超えています。SCRUM は、最初に肺がんと消化器がんを中心に始まり、その後他の固形がんにも拡大しました。資料の「がん種別適合治験登録数」にあるように、臓器の分布になります。治験で有効性が証明されたものは承認され、現在までに「19 剤 (24 適応)」が取得されています。

SCRUM-Japan登録治験での薬事承認一覧

承認年	薬剤名	承認区分	適応疾患
2017	クリゾチニブ	効能追加	ROS1陽性非小細胞肺癌
2018	ダブラフェニブ	効能追加	BRAF変異非小細胞肺癌
2018	トラメチニブ	効能追加	BRAF変異非小細胞肺癌
2018	ベムプロリズマブ	効能追加	MSI-H大腸がん（がん化学療法後に増悪した）
2018	ベムプロリズマブ	効能追加	MSI-H非大腸がん（がん化学療法後に増悪した）
2019	エヌトレクチニブ	初回承認	ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
2019	エヌトレクチニブ	初回承認	NTRK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
2019	エヌトレクチニブ	初回承認	NTRK陽性固形がん
2019	ダゴミチニブ	初回承認	EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌
2020	テボチニブ	初回承認	MET Δex14変異非小細胞肺癌
2020	ニボルマブ	効能追加	MSI-H大腸がん
2020	イビリマブ	効能追加	MSI-H大腸がん
2020	エンコラフェニブ	効能追加	BRAF遺伝子変異大腸がん（がん化学療法後に増悪した）
2020	ビニメチニブ	効能追加	BRAF遺伝子変異大腸がん（がん化学療法後に増悪した）
2020	カブマチニブ	初回承認	MET ex14変異陽性の非小細胞肺癌
2021	ベムプロリズマブ	効能追加	MSI-H大腸がん
2021	セルベルカチニブ	初回承認	RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
2021	セルベルカチニブ	効能追加	RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺がん
2021	セルベルカチニブ	効能追加	RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様がん
2021	ロラチニブ	初回承認	ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
2021	ブリグチニブ	初回承認	ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
2022	ベルツズマブ	効能追加	HER2陽性大腸がん
2022	トラスツズマブ	効能追加	HER2陽性大腸がん
2022	ソトラシブ	初回承認	KRAS G12C陽性の非小細胞肺癌

□ SCRUM登録治験での薬事承認取得状況

薬事承認取得	
初回承認	8 (10)
効能追加	11 (14)
計	19 (24)

(): 適応数

□ ドラッグラグ発生状況：領域別

欧米で承認され、日本未承認のがん領域別薬剤数
(2023/11時点)

対象臓器	2019年末まで	2020以降	SCRUM参加年
肺	0	5	2015
消化管	0	3	
肝臓	0	2	
頭頸部	1	2	2019
乳腺	7	8	
泌尿器	7	7	
婦人科	3	4	
血液	31	26	2024

NCCがん情報サービスより
<https://www.ncc.go.jp/jp/senshinryo/iyakuhin/index.html>

SCRUM-Japanでの活動がドラッグラグ解消に貢献

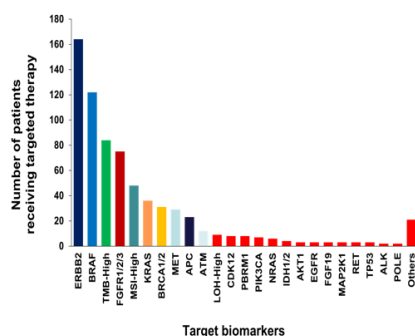
こちらの一覧には「適応疾患」が記載され、全国の患者に届けられます。「ドラッグラグ発生状況：領域別」は、がんセンターのホームページに掲載されているもので、大元のデータはおそらくPMDAが集計したものです。こちらは2023年11月時点のまとめで、欧米で承認され日本で未承認の薬剤数を臓器別に示しています。

日本で治験をやって国際治験で承認申請する場合、FDA承認は約1年のラグがあります。企業はまずFDAに申請し、これは薬価が高く設定され、FDAの承認が他国での承認を容易にするためです。肺や消化器の2020年以降に若干遅れの部分はありますが、これはラグではありません。最初からSCRUMに参加している臓器では、ほぼドラッグラグはありません。肺や消化器のメンバーも遅れを感じていません。2019年からは乳腺や泌尿器領域でも徐々に収束されていきます。

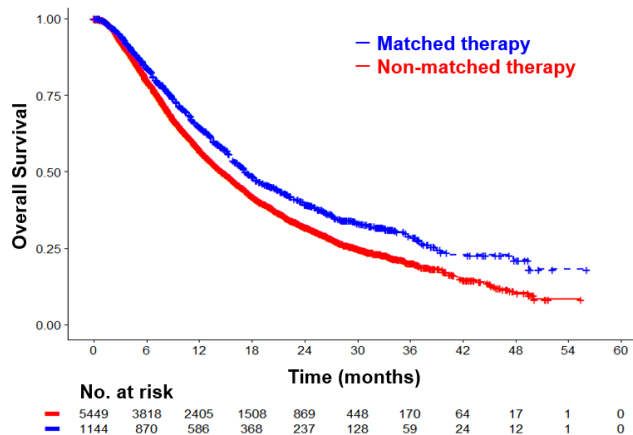
最大問題は血液系の腫瘍です。5、6年前から血液系も含める計画がありましたが、様々な事情でストップしていました。2019年末までに31薬、2020年以降に26薬、合計57薬が日本に届いていません。東病院の若手からの要請もあり、今年から血液系を含めることにしました。この問題も解消していく必要があります。

SCRUM-MONSTAR（肺がん以外固形がん）登録例での遺伝子適合治療有無別生存期間

□ ドライバー遺伝子の内訳



□ 遺伝子適合治療有無別生存期間

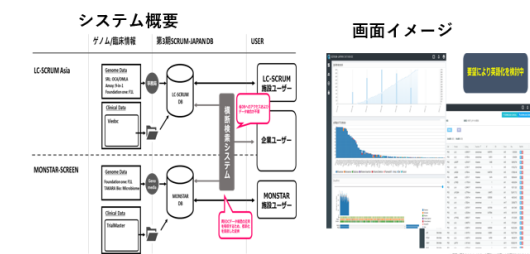


Hashimoto T, Yoshino T, et al: Cancer Discovery, 2024

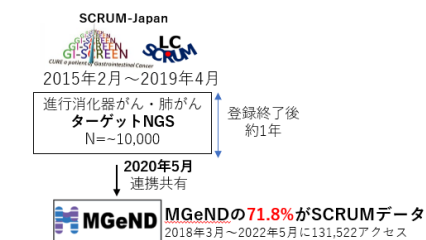
結果、インパクトファクター40 か 50 の雑誌「Cancer Discovery」でまとめました。遺伝子が適合した治療を受けた人は、明らかに生存が長いことを報告しています。

SCRUM-Japan臨床ゲノム統合DBの利用状況と公的DBへのデータ提供

□ 横断的検索システムの構築



□ MGenD（国の公的DB）へのデータ提供



□ 臨床ゲノム情報統合データベースアクセス・DL数



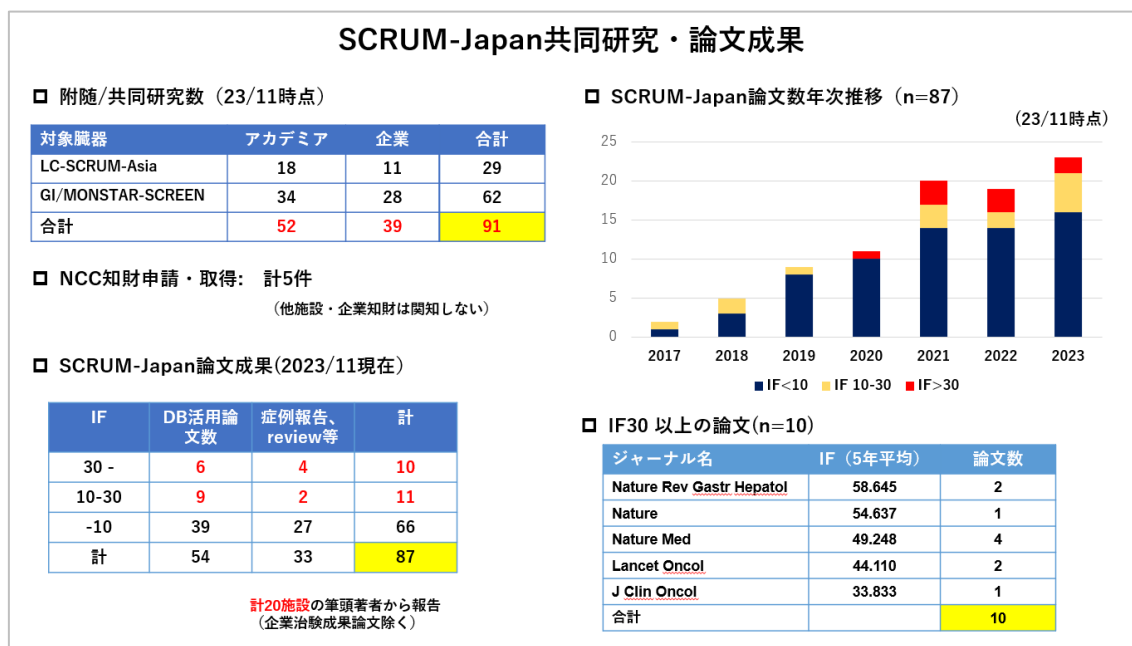
産学で合計約8万件のアクセス、2千件のゲノムデータダウンロード
＝データ二次利用での知財はNCCは関知せず



世界で8万人以上のユーザーが利用

4 万例のデータは企業とアカデミアの両方で共有・利用され、アクセス数は合計で約 10 万件に達しています。私たちのポリシーとして、二次利用による知財に関してはがんセンターが関知せず、それぞれが新しい発見を出すことになります。

また、国の公的なデータベース「MGeND」にもデータを提供し、世界で 8 万人以上のユーザーが利用しています。SCRUM のデータが 70%を占めています。私たちのデータを参加施設や企業に公表し、1 年後に「MGeND」に提供し、全国や全世界で自由にアクセスできるようにしています。



このシステムを通じて、共同研究や論文の成果は企業との共同研究で 39 件、アカデミアとも 52 件、合計で 91 件になります。がんセンター自身で取得した知財は 5 件で、他施設や企業の知財については関与していないため、把握していない部分もあります。

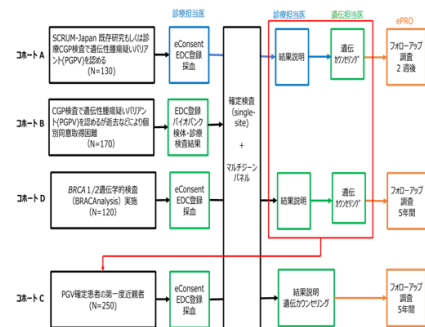
また、論文数は年々増加し、インパクトファクター 30 以上の論文が Nature や Nature Med、Lancet、JCO など、1 年前のデータで 10 本あります。今年も既に 5、6 本が発表され、合計で 20 本近くになると予想されます。

遺伝性腫瘍診断確定のためのMGPT多施設共同研究：BRANCH study



薬事承認を目指した臨床性能試験(n=600)

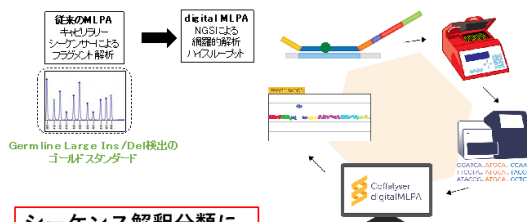
▶遺伝性腫瘍診断確定におけるマルチジーンパネルの性能評価と薬事承認を目指す臨床研究



コホートA: がんゲノムプロファイリング検査結果からの遺伝性腫瘍診断
コホートB: がんゲノムプロファイリング検査結果からの遺伝性腫瘍診断
コホートC: gBRCA検査からの血縁者診断/Non-GBRCA遺伝子の関与
コホートD: 免疫性遺伝子検査結果からの血縁者/バリエーション保有診断検査

35MGP

- ファルコバイオシステムズとの共同研究
- 遺伝性腫瘍原因35遺伝子を対象
- digitalMLPAによるLarge Indel 同定可能



シーケンス解釈分類に
ToMMoリファレンス
データを活用

桑田健：JSMO2024

遺伝子パネルのスクリーニングを進めると、遺伝性腫瘍の疑い多く出るのが問題になります。国内の診断企業「ファルコバイオシステムズ」は遺伝性腫瘍診断パネルを開発し、乳がん、卵巣がんの症候群（HBOC）やリンチ症候群などの遺伝性腫瘍の疑い症例の確定研究を進めています。

これから様々なゲノム事業を含め、診療体制の構築が非常に重要です。私たちも「ToMMo」のリファレンスデータと全ゲノムデータを活用しています。

がんゲノムプロファイリング検査結果からの遺伝性腫瘍診断（前向きコホート）

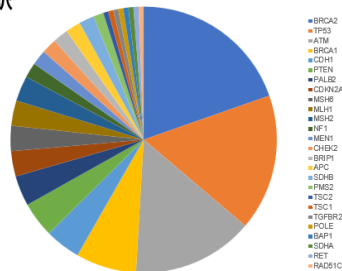
解析完了 127症例 163バリエント

症例内訳

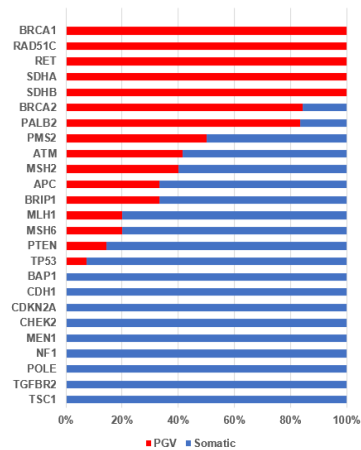
既存 SCRUM-Japan研究 30例
診療がん遺伝子パネル検査 97例

生殖細胞系列病的バリエント頻度: 42.9% (70/163)

遺伝子別内訳



遺伝子別生殖細胞系列バリエント頻度 (GCR)



桑田健、他：日本臨床腫瘍学会 2024

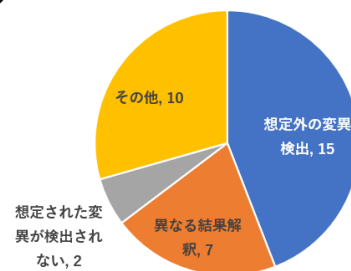
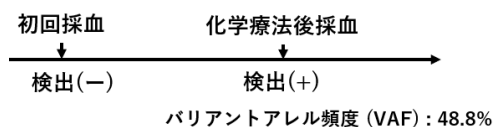
遺伝子パネル検査から、遺伝性腫瘍の疑いがあるかどうかを判明します。疑いのある方は MGPT パネルで調べ、ジャームライン、生殖細胞系列、いわゆる遺伝性腫瘍かを確定します。遺伝性腫瘍の場合、家族や近親者への影響が大きいため、健常者のフォローアップ体制も整備しています。

Germline Boardでの検討

- 遺伝・バイオインフォマティクスに関する分担研究者で構成
- 解釈の難しい遺伝子バリエント等に対する評価・コメントを行う

1. 遺伝医学および分子遺伝学に関する専門的知識を有する医師
2. 遺伝カウンセリング技術を有する者
3. 遺伝子解析等に必要なBIに関する十分な知識を有する専門家
4. がん薬物療法に関する専門的な知識および技能を有する医師
5. 病理学に関する専門的な知識および技能を有する医師

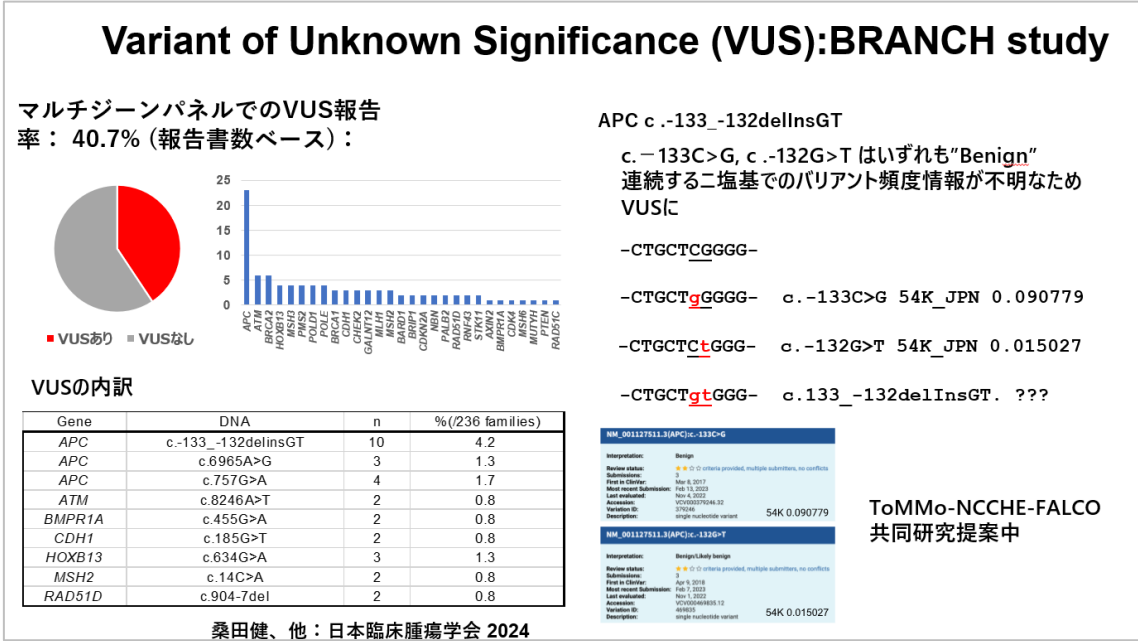
想定された変異が検出されない：TP53



検討実施：34件
BRANCH研究：6.8% (31件/456例)
MONSTAR-SCREEN-2: 5.8% (3件/52件)

桑田健、他：日本臨床腫瘍学会 2024

実際には、変異の意義が不明な VUS が大半を占めています。遺伝性腫瘍かどうかの判断は難しく、グローバルな情報などを参考しているが、それでも難しい症例は「Germline Board」を設置し検討しています。現在登録は完了し、近々しっかりとしたデータが発表できる予定です。



マルチジーンパネルで検出される変異の約 4 割です。これらを解釈するかが課題になります。東北メディカルなどのデータを参照しながら進め、共同研究を提案しています。

早期診断法開発を目的としたSCRUM-ToMMo共同研究

研究の目的

- がん存在・がん種予測AI Classifierの開発
- MRD・MCEDアッセイ開発と臨床性能の検証

研究の概要

ToMMo

一般住民データ

1200例

SCRUM-MONSTAR

がん患者データ

1200例

マルチオミックス

- 腫瘍WGS/WTS
- 生殖細胞系列WGS
- 口腔細菌叢メタゲノム
- 腸内細菌叢メタゲノム
- プロテオーム
- メタボローム

研究代表者 吉野孝之

国立がん研究センター東病院 副院長 医薬品開発推進部門長 消化器内科 医長

研究分班長 (以下4名)

山下重宇 (国立がん研究センター先端医療開発センター トランスレーショナルサイエンス分科・ユニット長)

中村誠司 (国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部 臨床研究推進室・室長)

渡木太郎 (国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部 トランスレーショナルサイエンス支援室/肝臓病内科・医員)

水戸賢昌 (東北大学・大学院情報科学研究科/東北メディカル・メガバンク機構・教授/副機構長)

MONSTAR-SCREEN-3で予測されるがん種別症例数

がん種別	症例数
結腸直肠癌	50
胃がん	50
前立腺がん	50
肺癌	50
乳がん	50
膵臓がん	50
胆膵がん	50
食道がん	50
腎臓がん	50
卵巣がん	50
骨髄がん	50
肝臓がん	50
白血球	50
多発性骨髄腫	50
悪性リンパ腫	50
合計	750

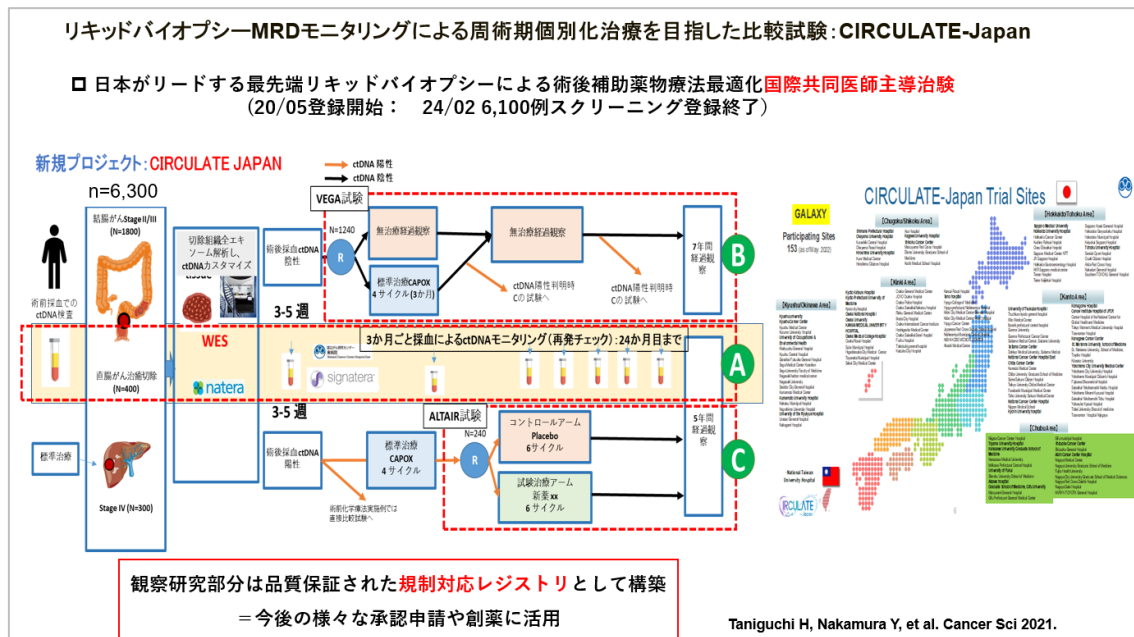
15がん種から集積予定

AI Classifierの開発に用いるオミックスデータ

Study	合計	R5	R6	R7	
ENSEMBLE/CONDUCTOR	血液/プロテオーム・メタボローム (新たに採取)	200	-	100	100
	生殖細胞系列WGS (元々採取予定)	200	-	100	100
	口腔・腸内細菌叢メタゲノム (新たに採取)	200	-	100	100
	腫瘍WGS (元々採取予定)	200	-	100	100
MONSTAR-3	血液/プロテオーム・メタボローム (新たに採取)	800	-	500	300
	生殖細胞系列WGS (元々採取予定)	800	-	500	300
	口腔・腸内細菌叢メタゲノム (口腔は新たに採取)	800	-	500	300
	腫瘍WGS (元々採取予定)	800	-	500	300
ToMMo	血液/プロテオーム (残余検体使用)	1,000	150	700	150
	口腔・腸内細菌叢メタゲノム (既存のデータ)	1,000	-	-	-
	生殖細胞系列WGS (既存のデータ)	1,000	-	-	-

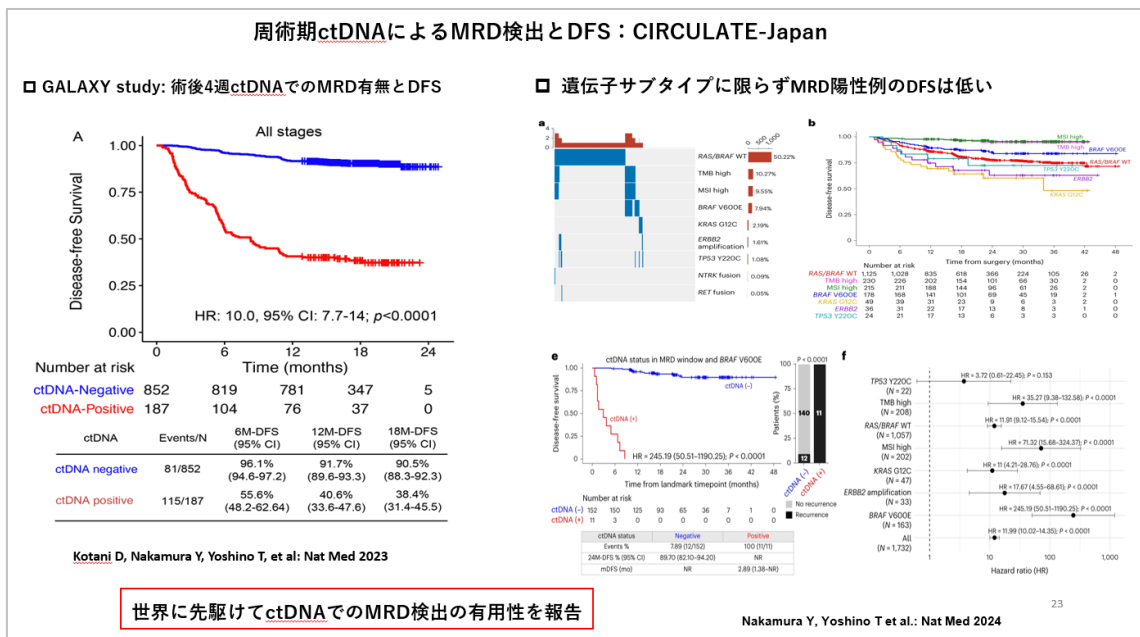
早期診断などの開発を目的として、東北メディカルのデータは、東日本大震災の復興事業として2013年から本格化したもので、健常者の全ゲノム解析と、住民コホートで長期間追跡を行っています。これらのデータは早期診断や先制医療に非常に貴重です。私たちは、がん患者のデータを豊富に持ち、東北メディカルと共同研究を進め、新しい早期診断の開発を目指しています。

428

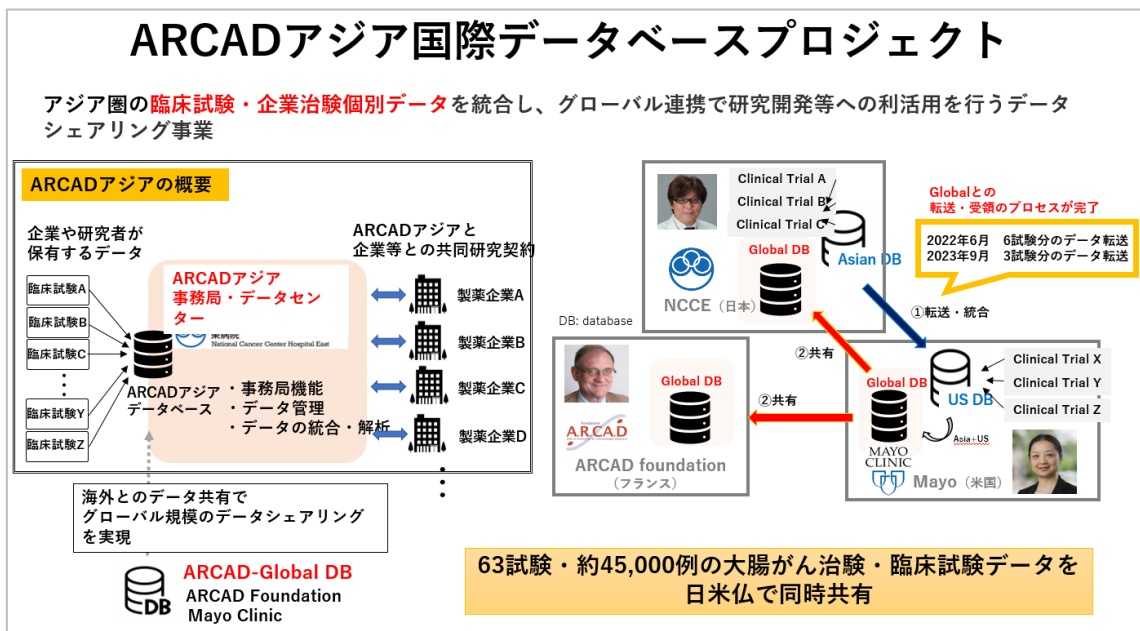


もう一つは、「CIRCULATE-Japan」です。リキッドバイオプシー技術が進歩し、がん細胞の死骸や DNA の一部を血中から検出できるようになりました。アメリカの Natera 社が開発した Signatera を用い、大腸がんの手術で採った組織の全エクソーム解析を行い、個別に変異が多い 16 の遺伝子を抽出してカスタマイズしたパネルを作成し、術後の再発のモニタリングをする観察研究です。また、術後に陰性の人には無治療経過観察との比較を行い、陽性の人には標準的な抗がん剤治療に新しい薬を加える大規模な研究を行っています。これは台湾の施設と共同で行われ、6000 例の登録が完了しています。

Natera 社の薬は、米国では公的な保険で承認されてないが、私たちのグループが世界で初めてきちんとしたデータを出しました。レジストリとして構築され、次の承認申請や創薬に利用される予定です。

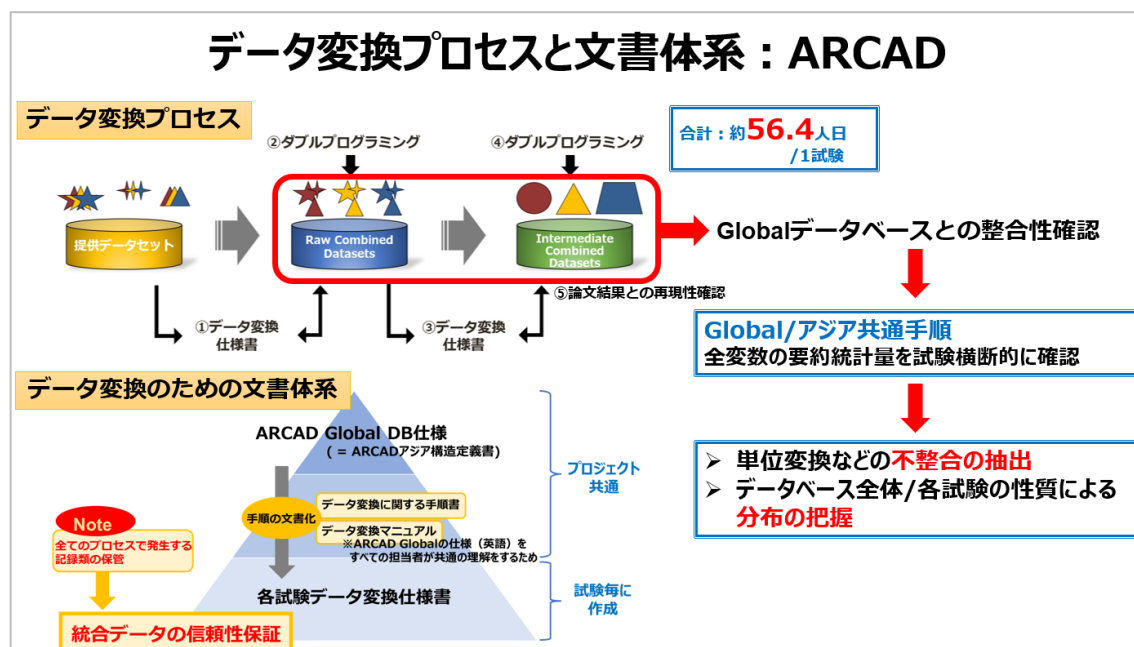


昨年の Nature Medicine に掲載されたデータでは、ctDNA、リキッドバイオプシーによる再発予測ができます。また、様々な遺伝子変化と比較しても、ctDNA 陽性が高も大きな再発リスクを示しています。

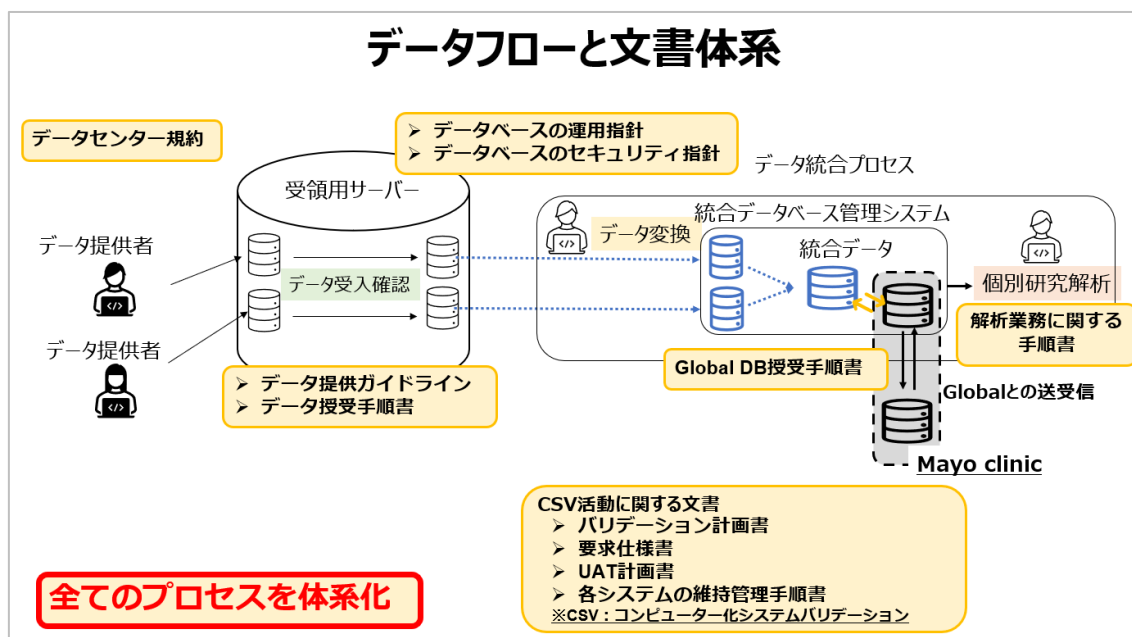


手術後の再発検出観察研究に加えて、もう一つ ARCAD-Asia という国際データベースプロジェクトがあります。これは過去の臨床試験や企業の治験、特に第Ⅲ相比較試

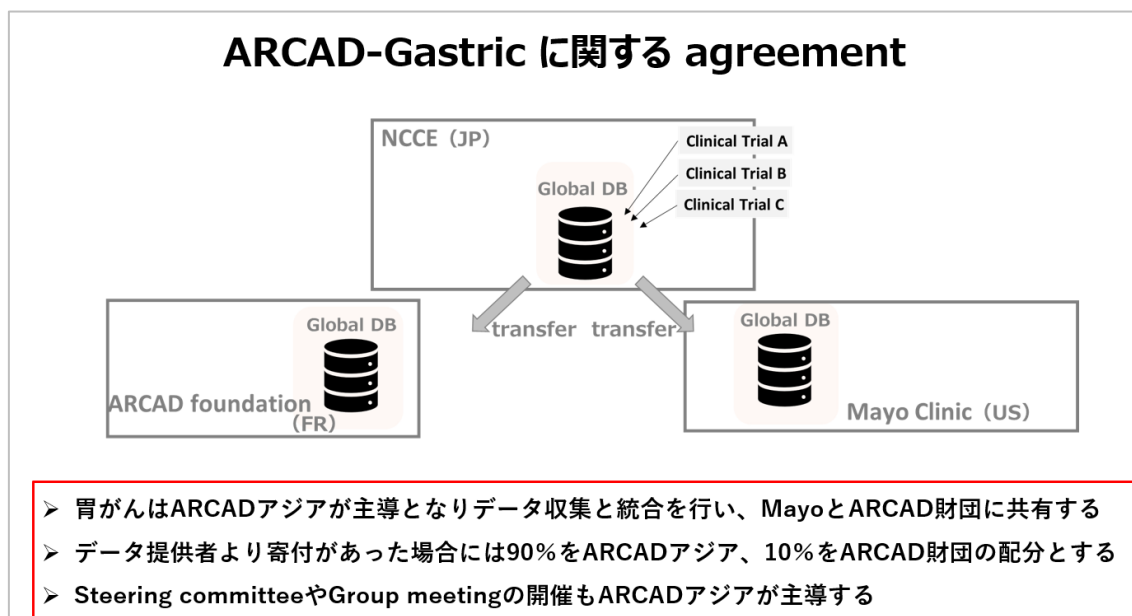
験の大規模データを統合し、グローバルな連携で研究開発に利活用するものです。臨床試験が終了し、パブリケーションや薬事承認が通った後に、企業や代表者に依頼して個別のデータを統合しています。これは、大腸がんの薬物療法で有名なフランスの Aimery de Gramont が立ち上げた ARCAD 財団と、アメリカの MAYO クリニックがデータセンターを務めています。もともと欧米で共有されたデータに、東病院副院長の吉野氏がアジアの代表者として加わり、全体で 45000 例の個別データを同時に共有しています。これは治験や臨床試験のデータであり、臨床データの質が高いです。



このデータの変換プロセスや文書体系は、私たちのデータセンターが MAYO クリニックのデータセンターと何カ月もやりとりをしながら、グローバルのデータベースの仕様に変更しました。資料には、その手順が書かれ、データの標準化を行っています。



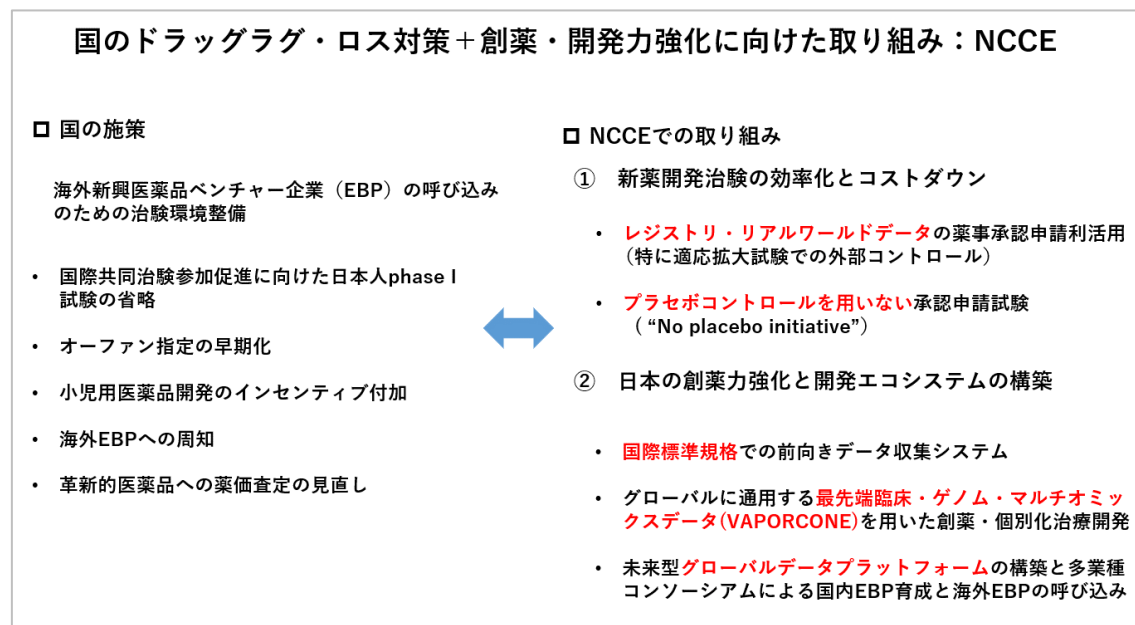
臨床データの取り扱いを非常に慎重に行う必要があります。そのため、プロセスを体系化し、アジアは東病院、アメリカはMAYOクリニック、フランスはARCAD財団という三者でグローバルにデータを共有しています。



評価が認められ、胃がんでも同様のプロジェクトが開始されました。胃がんのデータは日本が多いため、私たちが中心にデータを作り、MAYO や ARCAD 財団と共有し

ています。現在、胃がんのデータのまとめを進めており、来年には集積が完了する予定です。

3. RWD の薬事申請利活用に関する研究



現在、ドラッグラグやロスが問題視されており、国は対策に取り組んでいます。藤原先生を中心に、海外のベンチャー企業を招致し、日本での治験を促進しています。日本人向けの phase1 における PMDA の要求を省略し、国際治験に参加しやすくする措置や、小児用医薬品開発のインセンティブなど、様々な施策が行われています。

東病院でも様々な取り組みをしています。特に、レジストリ・リアルワールドデータの薬事承認申請への利活用、適応拡大試験での外部コントロールを活用し、最終的にはプラセボを使わずに申請できるようにする計画があります。また、日本の創薬力と開発エコシステムを強化するため、国際標準規格での前向きなデータと、世界最先端の臨床・ゲノム・マルチオミックスデータ（VAPORCONE）を構築し、次の創薬や個別化治療開発をします。これをグローバルに展開し、グローバルなデータプラットフォームの構築を目指しています。

想定されるRWDの利活用先

- ① 薬事承認申請（外部コントロール等）
- ② 製造販売後安全性調査
- ③ 臨床ガイドライン等に資するエビデンス（RWE）



目的に応じた質と信頼性基準作成が必要(fitness for purpose)

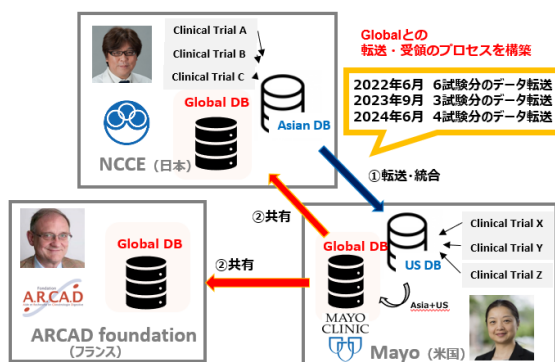
= 現在厚労科研研究班（代表者：坂東英明__NCCE）で基準作成中

いずれにしても臨床データのクリーニングは必須と考えている

リアルワールドデータを利活用する際に、薬事申請や製販後の安全性調査、臨床ガイドラインでのエビデンス提供など、目的に応じた質と信頼性基準の作成が必要です。現在、厚労科研は東病院の坂東さんが代表者で、この基準を作成中です。臨床研究を行う立場からは、臨床データのクリーニングがエビデンスとし活用するためには必要と考えています。

NCCEがデータセンターとして収集しているデータ

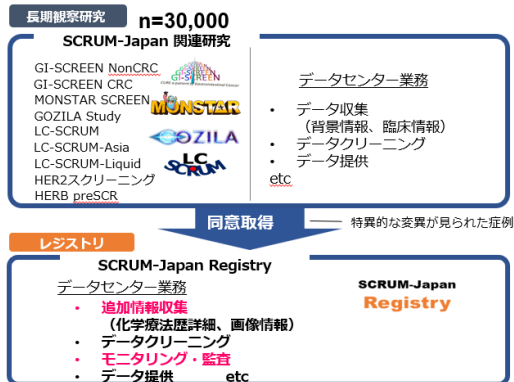
ARCADデータベース（治験・臨床試験個別データ）



- 過去に大腸癌で行われたランダム化比較試験を統合IPDとして所有
- 63試験・約45,000例の治験・臨床試験データを日米仏で同時共有

Takeda Y, Misumi T, Bando H, et al. ESMO Gastrointestinal Oncology 2023

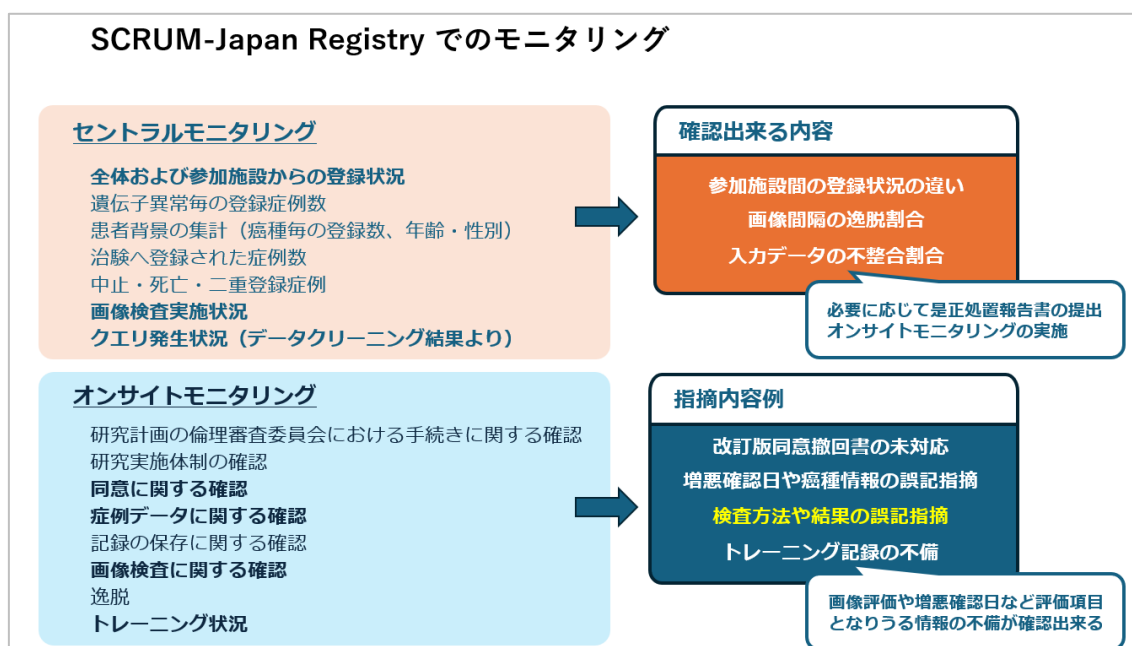
SCRUM-JapanとSCRUM-Japan Registry（前向き観察研究）



- SCRUM-Japanは3万例規模の大規模観察研究
- 特異的な遺伝子異常を認める症例をRegistryに登録して、信頼性保証を追加

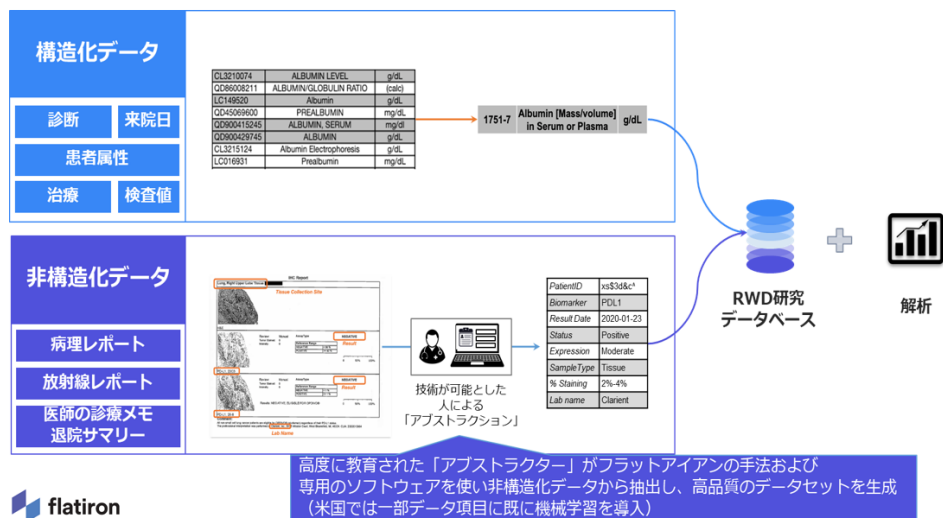
Sakamoto Y, Bando H, Ohtsu A, et al. Clinical Colorectal Cancer 2022

ARCAD の治験データが最も質が高く、SCRUM-Japan では臨床データを集めてデータクリーニングを行っています。各現場のプラクティスからデータを集め、治験対象となる遺伝子異常が見つかった方には、施設側に同意を取ってもらいレジストリに登録します。薬事申請のための画像や詳細なデータ、CT での効果判定などを治験に合わせて協力し、外部コントロールとして用いるようにしています。



実際のモニタリングも行っています。各施設から送られてくるデータは、データクリーニングをしないと不整合や逸脱が起こり、混乱を招きます。データセンターでこれらをチェックし、施設側と確認・やりとりを行っています。場合によっては、施設に赴き「オンサイトモニタリング」を行い、実際の手順を確認しています。資料の右側部分は、PMDA と相談しながら構築しています。

NCCEと米国flatiron社との共同研究で実施しているEHRからのデータ収集



Bando H., Tajima E., Ohtsu A., et al., ESMO Real World Data and Digital Oncology 2023

もう一つ、米国の Flatiron 社というオンコロジーに特化したヘルスケア企業があります。200 万人分の電子カルテデータベースを持ち、リアルワールドデータの研究を行っています。数年前から共同研究を進め、データの収集方法も把握しています。東病院の電子カルテデータも完全に匿名化し、コピーとして米国のデータと共有しています。

これはプラクティスの一環で、日本で言われている話とは異なります。アブストラクターというデータクリーニング専門家が全部ついているため、セントラルで電子カルテを見ながら、不整合をチェックし、データクリーニングを行います。単に電子カルテのデータを集めるだけではなく、AI が導入され標準化が進んでいます。

NCCE—DCで解析可能な4つのデータベースの内訳

	ARCADデータベース	SCRUM-Japan Registry	SCRUM-Japan	カルテデータ (Flatiron Healthデータ)
信頼性担保の方法	・薬事承認その他のために行われた前向きランダム化試験のデータ ・多くの試験でオンサイト・セントラルモニタリングが行われ、SDV・監査がすでに行われたデータ	・前向きに有効性のデータを収集 ・薬事承認に利活用時は、オンサイト・セントラルモニタリング、データクレンジングが行われ、SDV・監査を実施	・観察研究として実施。 ・1年に1回、データ入力依頼とデータクレンジングを実施。	・日本では3ヶ月毎にデータがアップデートされる。 ・アブストラクションの手順・教育、システマ上の自動検証、先行研究での記述統計や他システムとのベンチマークとの比較を実施し信頼性を担保
有効性の評価	・各試験は前向きランダム化比較試験として実施されており、画像評価も6-8週毎に評価 ・RECIST <u>criteria</u>などを用いた有効性評価が行われており、IPDレベルでのRR、PFS、OSなどの有効性評価が可能。	・前向き観察研究として行われており、画像評価は8週±2週で実施 ・RECIST <u>criteria</u>を用いた有効性評価が行われており、RR、PFS、OSなどの有効性評価が可能。	・観察研究として実施され、画像評価は実地診療の中で、担当医が判断して実施 ・RECIST <u>criteria</u>を用いた有効性評価は行われていない。OS、PFS、OSなどの評価は可能。	・実地診療で行われた診療録のデータを収集しており、画像評価なども担当医の判断で実施 ・RECIST <u>criteria</u>を用いた有効性評価は行われていない。OS、TTD、RR、PFSは評価可能
同意取得	・データの二次利用について記載のある同意文書で同意が出られたデータが提供。産業利用も含めた二次利用の同意は得られていない。	・産業利用も含めた二次利用について記載のある同意文書で同意が得られている。	・産業利用も含めた二次利用について記載のある同意文書で同意が得られている。	・第三者提供などの二次利用について記載のある同意文書で同意が得られている。
承認申請への利活用	・現行の個人情報保護法、次世代医療基盤法では、薬事承認への利活用ができない可能性がある。	・薬事承認への利活用が可能	・薬事承認への利活用が可能	・薬事承認への利活用が可能

私たちがアクセス可能なのはこの四つのデータベースになります。左から質が高い順に、一つ目「ARCAD」で臨床試験や治験情報が最も質が高いです。二つ目「Registry」の情報、三つ目は「SCRUM-Japan」の観察研究、四つ目は「カルテデータ」で、電子カルテからのプラクティスデータです。現在、「承認申請への利活用」の部分で、薬事承認にどこまで使えるかを研しています。

SCRUM-Japan Registryを外部対照群として活用した医師主導治験での薬事承認

SCRUM-Japanの基盤を使った稀少な遺伝子異常を対象とした単群の第II相試験

SCRUM Japan Registry (外部対照群として活用が計画されているもの)

がん種特異的

SCRUM-Japanのスクリーニング基盤
組織もしくは血液検体を用いた遺伝子検査

がん種横断

SCRUM-Japanのスクリーニング基盤
組織もしくは血液検体を用いた遺伝子検査

リアルワールドデータの集積

資料上四角で囲っている部分は、Nature Medicine に掲載されています。レジストリに関しては、大腸がん全体の約 2 %である HER2 大腸がんの医師主導治験を行い、そのコントロールとしてレジストリのデータを活用し、薬事承認を取得しました。これは世界で初めて HER2 大腸がんに対する承認を取った医師主導治験です。

薬事申請を目指したRWD二次利用における各国間の相違

匿名化されていない医療情報を公益・研究開発利用する場合

原則は共通

日本	米国	英国
•本人から利用目的を明示した上で公益・研究開発利用に関する同意を取得して、各研究機関等に設置されている倫理審査委員会で審査をした上で、利活用される	•本人から利用目的を明示した上で公益・研究開発利用に関する同意を取得して、倫理審査委員会で審査をした上で、利活用される	•本人から利用目的を明示した上で公益・研究開発利用に関する同意を取得して、倫理審査委員会で審査をした上で、利活用される
•当初に同意を取得した利用目的の範囲外、かつ本人から再同意を取っていないような場合は、使えない	•本人から同意の取得が困難な場合は、公益・研究開発利用者側と情報提供元で二重に倫理審査を実施する	•匿名情報の利用では十分ではなく、かつ同意の取得が現実的には難しい場合には、各地域の委員会とNHSの委員会で倫理審査を行う
•次世代医療基盤法 ①医療機関における丁寧なオプトアウトを実施した上で認定事業者が匿名の形で情報を提供し匿名加工。 ②仮名加工医療情報創設により利活用可能	•HIPAAに準拠して非識別化された医療情報は、本人の同意なく倫理審査を経て利用が可能	

厚生労働省「医療分野における仮名加工情報の保護と利活用に関する検討会 第3回【資料2】医療情報の二次利用に関する諸外国の仕組み」（2022年4月26日）を改変

薬事申請を目指したリアルワールドデータの二次利用において、各国での取り扱いが議論されました。現在の個人情報法や次世代基盤法ではオプトアウトは問題ないが、実際の研究には仮名加工医療情報が必要です。これが可能になったのは大きい進歩です。日本の原則はアメリカやイギリスと共通していると思うが、薬事申請が商用利用になるかが論点です。

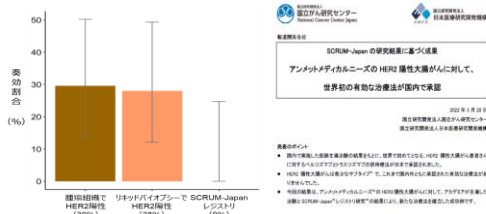
規制対応レジストリ外部対照群を活用した医師主導治験での世界初薬事承認取得

HER2陽性大腸がんに対するTrastuzumab+Pertuzumab 併用P-II (TRIUMPH試験)

□ リキッドバイオプシーでの遺伝子変化と奏効度

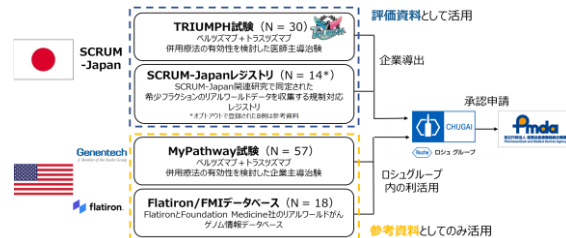


□ 奏効率の比較：治験登録例 vs レジストリ登録例



Nakamura Y, Ohtsu A, Yoshino T, et al: Nature Med 2021

□ 外部対照群の活用：SCRUMレジストリ+flatiron/FMI DB

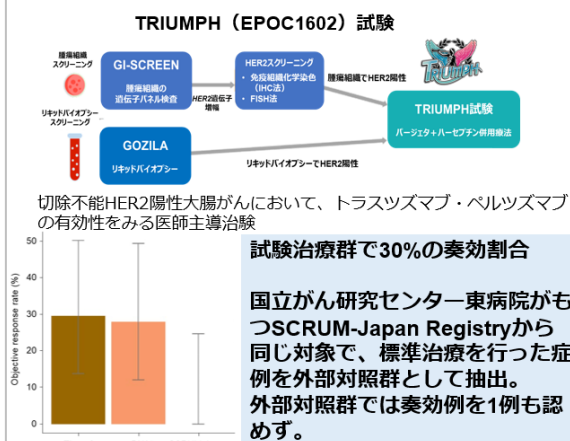


□ RWDによる外部対照群構築課題

- ・ 評価資料として採用はSCRUM規制対応レジストリ（前向き収集）のみ
- ・ SCRUMレジストリでのオプアウト症例は参考資料扱い（商用利用の解釈）
- ・ Flatiron/FMIデータでは完全なレトロのため奏効率算出は困難で参考資料としてのみ活用

実際に承認を取った際、資料左下のグラフに、医師主導治験での奏効率は約 3 割、レジストリデータでは 0%でした。このデータを主な申請資料とし、資料右上にあるように、米国の Flatiron や Genentech のデータも参考資料として付けて、承認申請を取得しました。この時は、SCRUM 規制対応レジストリ（前向き収集）以外のオプアウトの症例も加えようとしたが、それは参考データにされました。

レジストリを使った薬事承認事例：世界で初めてHER2大腸がんの薬事承認取得



試験治療群で30%の奏効割合

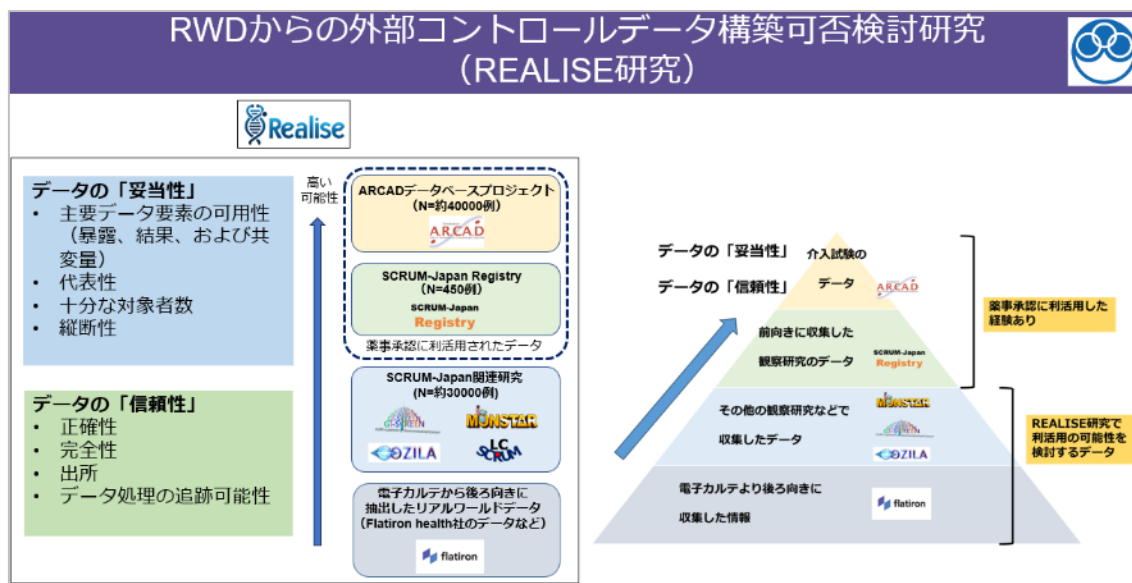
国立がん研究センター東病院がもつSCRUM-Japan Registryから同じ対象で、標準治療を行った症例を外部対照群として抽出。外部対照群では奏効例を1例も認めず。

Nakamura Y, Yoshino T, et al. Nat Med 2021.

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法用量の概略	主な評価項目
評価資料	国内	TRIUMPH H	II	化学療法歴のあるHER2 陽性の治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者	トラスツズマブ/ペルツズマブ (TRA/PER) 投与群 (N=30)	TRA及びPERを3週毎に静脈内投与	安全性・有効性
					SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群 (評価資料) (N=6)	主治医により選択された治療	
					SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群 (参考資料) (N=14)		
参考資料	海外	PER001J P	非介入	化学療法歴のあるHER2 陽性の治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 ① MyPathway 試験に登録され、TRA/PER 投与を受けた患者 ② Flatiron 社及びFoundation Medicine 社のリアルワールドがんゲノム情報データベースに登録され、主治医により選択された治療を受けた患者	合計 N=75 ① N=57 ② N=18	① TRA及びPERを3週毎に静脈内投与 ② 主治医により選択された治療	有効性
		SG42530	非介入	Flatiron 社及びFoundation Medicine社のリアルワールドがんゲノム情報データベースに登録され、主治医により選択された治療を受けた患者 ① HER2 陽性の患者 ② HER2 陰性の患者	合計 N=576 ① N=63 ② N=513	主治医により選択された治療	有効性

レジストリのデータが臨床試験のデータと同等の品質と見なされ、**評価資料**として利用された。PMDAと議論を深めながら、さらなる活用事例を増やしていく方針です。

評価資料は治験と同等の質を持ち、最も高いレベルのデータです。レジストリと SCRUM の一般観察研究データは、同意が完全にとれていないため参考資料扱いです。さらに、海外の Flatiron 社のデータも参考資料に分類されます。評価資料として認められたのは日本初です。



一番質が高いデータは、治験で収集した ARCAD のデータです。その次にレジストリデータ、一般の観察研究データ、電子カルテのデータが続きます。これらのリアルワールドデータが薬事申請にどの程度使えるかを現在研究しています。

4. 最先端臨床マルチオミックス DB の構築と産学共有システムの構築

がん医薬品創薬・個別化治療開発をめぐる諸問題と対策

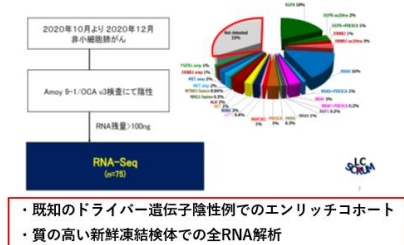
課題		克服の方向性
創薬環境の変化	ゲノム解析のみでの限界 (ドライバー遺伝子が増えない/希少性)	マルチオミックス解析による標的探索・TME解析へのシフト
	ADC、放射性医薬品、中分子創薬などの新しい創薬技術の開発	次の創薬に向けた産学創薬部門との連携による臨床マルチオミックスデータの共有(VAPOR CONE)
臨床開発基盤	対象症例の希少性による大規模スクリーニングと膨大なコスト	SCRUM-Japanでの大規模開発プラットフォームの構築と国際展開 = LC-SCRUM-AP/ICGC-ARGO
	周術期個別化治療開発試験実施の困難性	周術期レジストリの構築 =CIRCULATE/COSMOS等約7,500例集積
	企業にとっては利益が乏しく開発意欲が低い	規制対応レジストリによるRWDを用いた外部コントロールデータでの承認取得による開発試験効率化 =“No Placebo Initiative”の提唱

新規の創薬研究において全ゲノム解析のみでは限界があり、ドライバー遺伝子が増えず、数の限界があります。現在、タンパクやRNAなどのマルチオミックスデータでの創薬標的探索にシフトし、そのデータも作成しています。

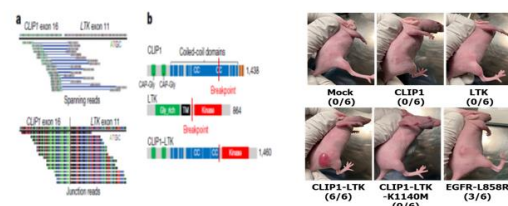
新しいがん医薬品については、ドライバー遺伝子に対する化合物ではなく、抗体に抗がん剤を結合させたADCやRIを結合薬、中分子ペプチドの創薬など、新しい創薬技術ができ、がん医薬品開発を取り巻く環境が大きく変わっています。また、治験の効率化にも取り組んでいます。

肺がん新規ドライバー遺伝子の発見（LC-SCRUM-Asia）：しかし希少性のため新薬開発は難しい

□ ドライバー遺伝子陰性例での全RNA-seq

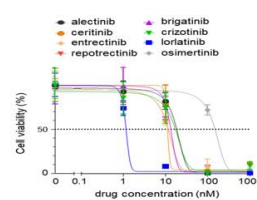


□ 新規融合遺伝子の発見：CLIP1-LTK

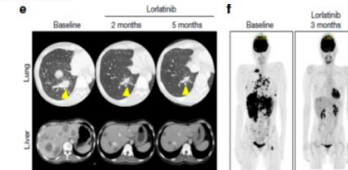


Izumi H, Matsumoto S, Kobayashi S, Goto K, et al: Nature 2021

□ 薬剤感受性試験によるスクリーニング



□ Lorlatinib（ALK阻害剤適応外使用）での劇的な治療効果



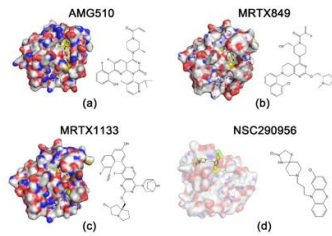
肺がんの0.4%と希少なため、オリジナルの治療薬開発は断念

ゲノムの限界について、私たちも肺がんでドライバー遺伝子を見つけ、3年前にNatureに報告しました。それにスクリーニングで有効な薬を見つけ、劇的な効果を示しました。しかし、資料左下の「CLIP1-LTK」という新しい遺伝子の頻度は、肺がん全体の0.4パーセントと低く、企業が治療薬を開発する意欲が湧きません。そのため、医師主導で治験を展開するが、非常に希少なケースです。企業の主な創薬標的はゲノムからマルチオミックスにシフトしつつあります。

創薬環境における最近の変化: より大きな標的へ(ゲノムからマルチオミックスへのシフト)

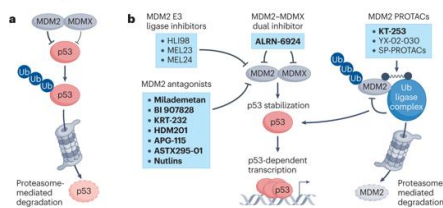
□ 創薬技術進歩によるundruggable標的のdruggable化

Kras G12C/D 等阻害剤



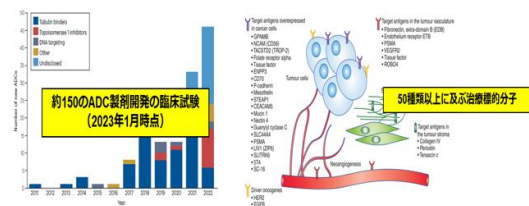
He Q, et al: Cancers 2022

p53を標的とした薬剤開発



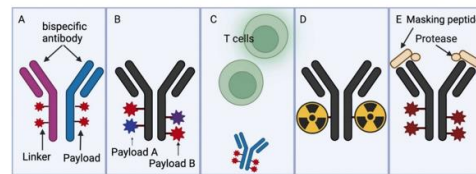
Peuget S, et al: Nature Rev Cancer, 2024

□ ADC製剤開発の急増と治療標的探索



Dumontet C, et al. Nat Rev Drug Discov. 2023 Fu Z, et al. Signal Transduct Target Ther. 2022

□ 次世代ADC製剤の開発



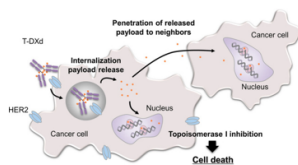
A. Bispecific ADC, B. ADC with dual payloads C. Immune-modulating ADC D. Radionuclide drug conjugates E. Masked ADC.

Schlam I, et al: Crit Rev Oncol Hematol, 2023

創薬技術の進歩により、タンパク構造の解析やドラッグデザインがAI も使って非常に精緻に構造が作れるようになりました。「Kras」や「p53」など、全がんの 3~4 割を占めるターゲットを標的とした薬の開発が進み、一部成功例も出ています。また、抗体に抗がん剤を結合させた「ADC」が抗がん剤開発の主流になっています。さらに、抗がん剤を RI で結合させる薬剤や、T 細胞とがん細胞を結合させる 2 重鎖抗体 (T-cell Engager、BiTE 製剤) など新しいモダリティが登場し、創薬の流れが大きく変わりつつあります。

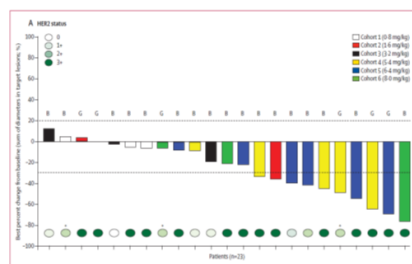
産学連携によるわが国からの新規ADC薬開発:T-DXd(国内企業シーズ)

□ T-DXd: 作用機序



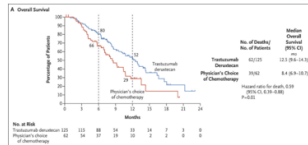
Shitara K, et al: Gastric Cancer, 2021

□ First-in-human phase I (T-DXd): NCCHE



Doi T, et al: Lancet Oncol 2017

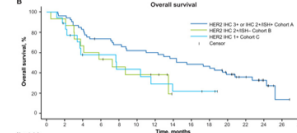
□ HER2陽性胃がんRandomized phase II (T-DXd): Asian trial



Asian trialデータ
のみでのFDA承認
取得(胃がん)

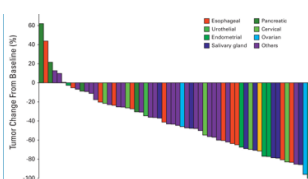
Shitara K, et al: NEJM 2020

□ HER2大腸がん phase II



Yoshino T, et al: Nat Med 2023

□ HER2陽性他がん種での臓器横断的医師主導治験 (SCRUM-Japan)



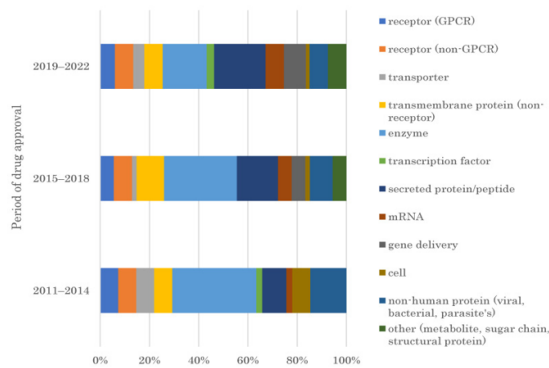
臓器横断的効果
奏効率 56.5%

Yagisawa M, Taniguchi H, et al: J Clin Oncol, 2024

ADC の発展のきっかけは、第一三共が開発したエンハーツ、T-DXd です。「First-in-human」は、がんセンターで胃がん、大腸がん、乳がん、肺がんなどに対して世界に先駆けて行われました。企業治験と並行して、SCRUM では臓器横断的に HER2 を対象とした医師主導治験も行い、高い奏効率を示し、現在薬事申請中です。この成功により、ADC のような薬の開発が進んでいます。

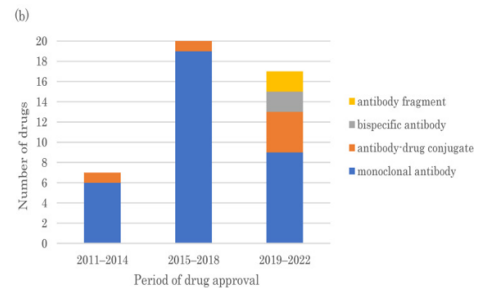
創薬環境における最近の変化: 治療標的・治療薬モダリティの多様化

□ FDAによって承認されたFIC薬のターゲットファミリーの分布の時系列分析。



Okuyama R, et al: Pharmaceutics, 2023

□ バイオ医薬品新規モダリティの急増



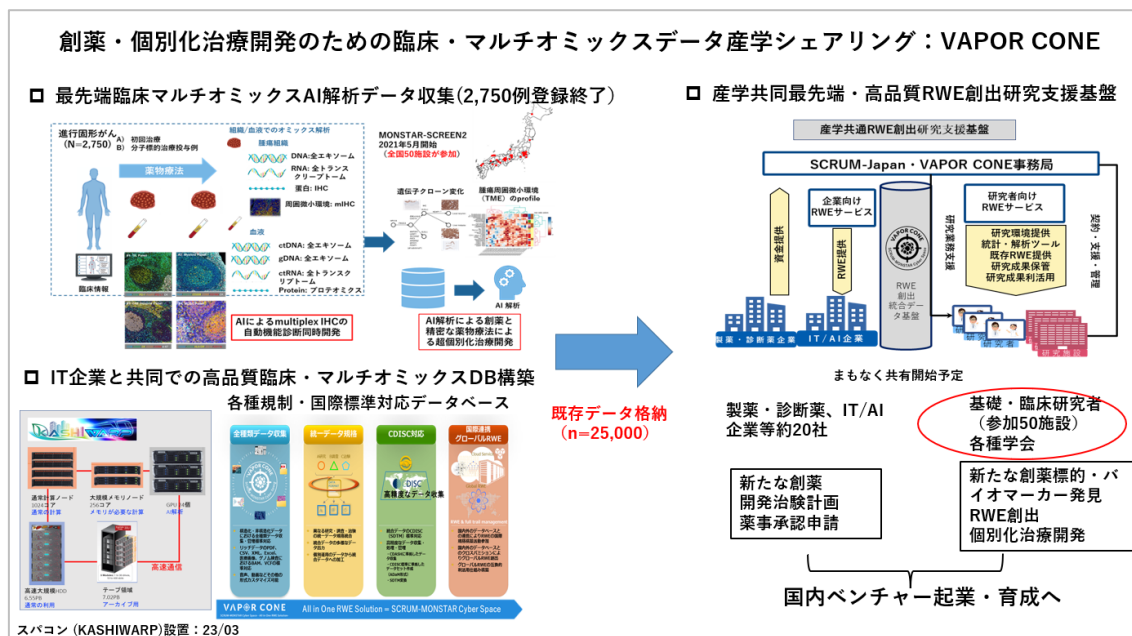
FDA で承認された薬の標的が多様化していることが示しています。バイオ医薬品では、抗体だけではなく、抗がん剤や RI を結合し、2 重鎖抗体など、様々なタイプの薬が登場しています。

創薬・バイオマーカー標的探索研究環境変化への対応

- ・ ゲノムからマルチオミックスへのシフトチェンジが起こりつつある
- ・ 腫瘍周囲微小環境 (TME)を含めた空間トランスクリプトーム解析への期待度が高まっている
- ・ 膨大なデータ量に対する処理技術の重要性
- ・ 臨床検体でのリバーSTR研究・異分野融合研究の重要性

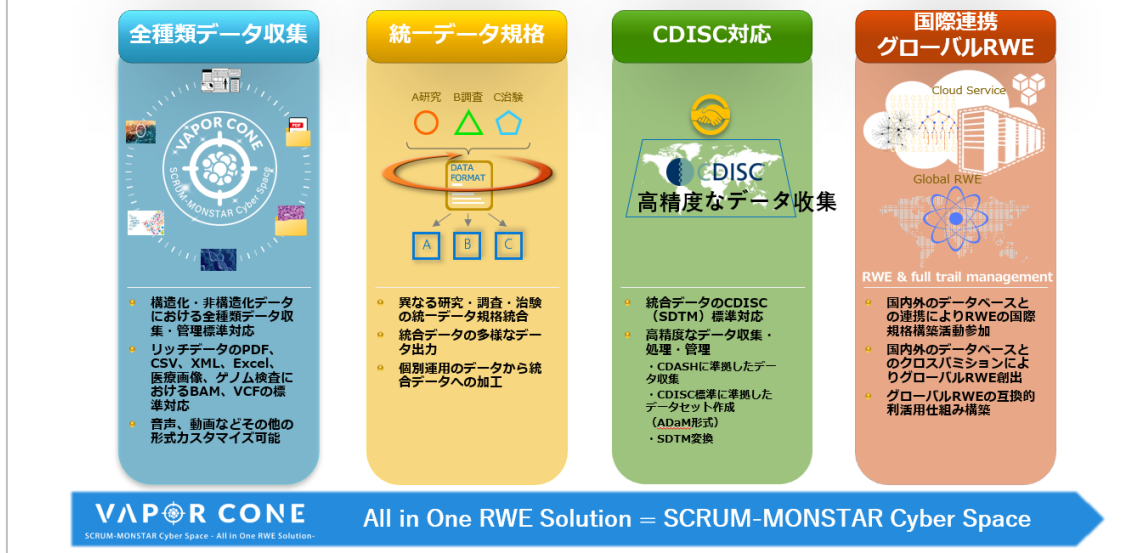
環境変化に伴い、創薬のシフトチェンジが進んでいます。がんだけでなく、周囲の微小環境や免疫を含めたトランスクリプトーム解析が可能となり、以前はマウスを使わなければ見えなかった変化ががんの生検組織で見えるようになりました。そのため、

創薬の方法が大きく変わり、トランスクリプトームなどのデータ量が増加し、その処理技術がより重要になっています。以前は動物実験が主体でしたが、現在は臨床試験の検体データが新薬開発の中心になります。



私たちは 5 年前からこの取り組みを開始しています。遺伝子パネルが承認され普及した頃に、ゲノム医療の限界を理解し、マルチオミックスにシフトして、25000 例のデータを集積・格納しています。現在、資料右上のデータベースができ、情報量が大幅に増えました。また、資料右下には「製薬・診断薬、IT/AI 企業等約 20 社」とあり、赤丸はアカデミアの先生とのデータ共有システムの構築を示しています。これを用いて新しい創薬。バイオマーカー開発の流れを作り、ベンチャー起業につながることを目指しています。

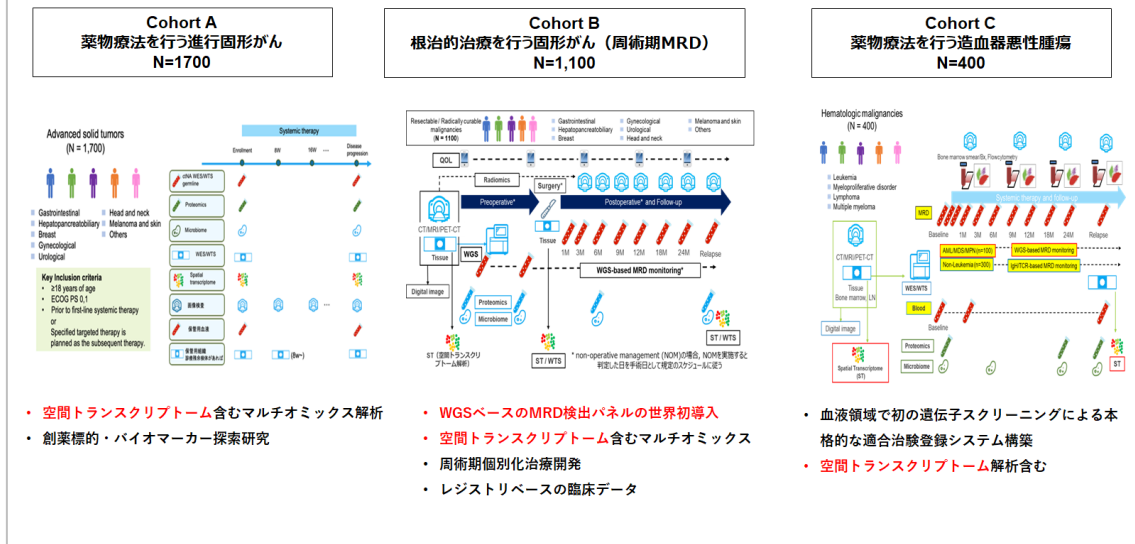
創薬・RWE創出データプラットフォーム（VAPOR CONE）での国際規格対応（24/09構築完了）



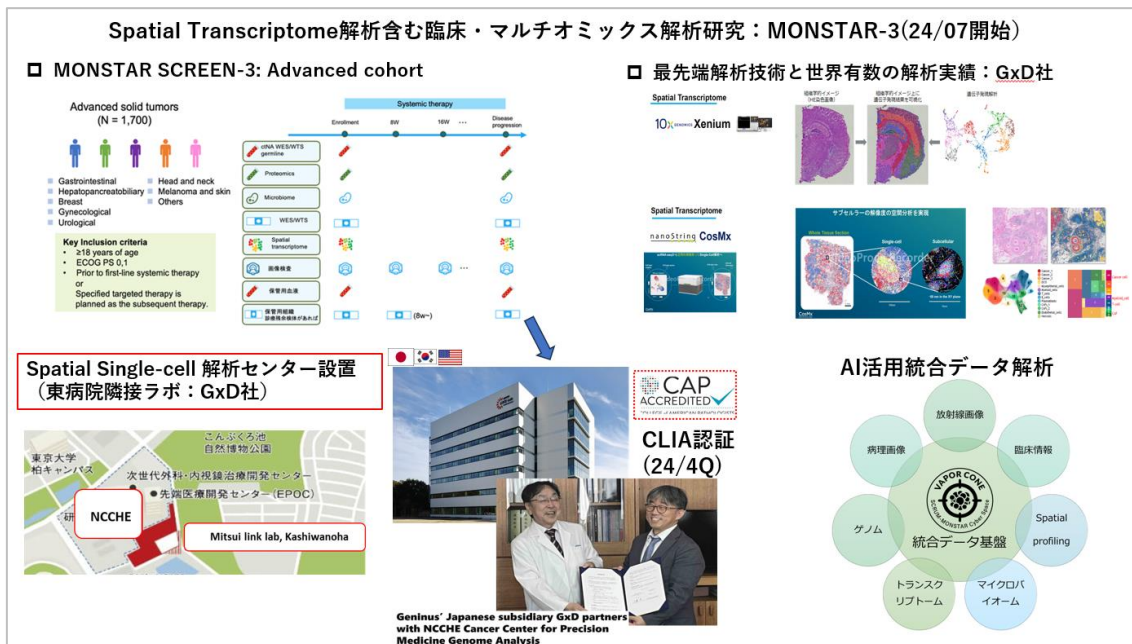
データを集める上で重要なのは、国際規格や臨床データの質を確保することです。CDISC や SDTM などの標準に従っています。世界中でも 20 社が参加するような大規模な共同研究が少ないため、これが SCRUM の強みです。

SCRUM は最初の頃 2 年契約だったが現在は 1 期 3 年で企業と再契約しています。今年から第 5 期となり、すでに 18~19 社が参加しています。企業が高額な費用を払ってでも参加する理由は、データの質が高いからだと思います。

MONSTAR-SCREEN-3の概要: (24/07登録開始)



今年度から開始した新しい全ゲノムベースの MRD 検出パネルは、アメリカ企業が開発した最先端のパネルであり、その顧客第 1 号が SCRUM です。そのため、SCRUM は世界で唯一のデータを保有することができます。造血器についてはドラッグラグが深刻であるため、治験をできるだけ集めるのが重要です。



韓国の最大規模の病院であるサムスンメディカルセンターの基礎研究者が、東病院の隣にある三井のリンクラボにベンチャー企業を立ち上げました。世界でもトップクラスの空間トランスクリプトームの解析実績があります。

また、AI のデータ統合に関しては、台湾のベンチャー企業とコラボしています。



今回から、さらに CT や MRI の画像も集めていき、最終的に AI を活用して個別化治療が実現することを目指します。そのための第一歩が、現在のデータベースです。

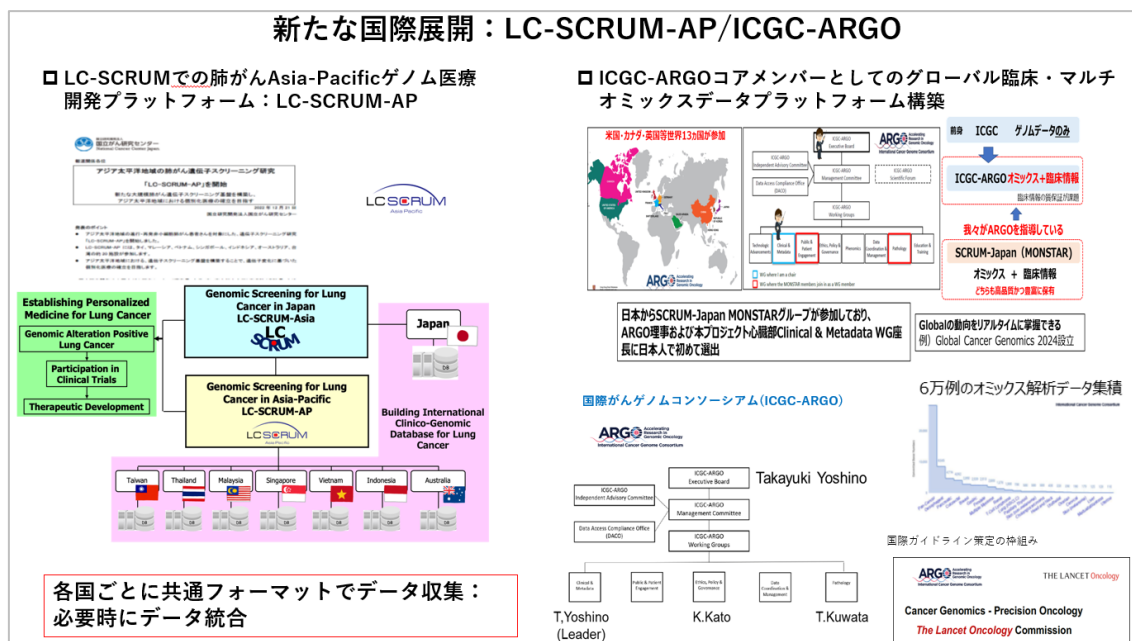
ビッグデータ利活用成功の鍵：創薬・個別化治療開発において

- 高品質の臨床データおよび臨床検体収集解析基盤（データソースの信頼性）
- グローバル視点での最先端解析技術データの保有（国際競争力の保持）
- 膨大なデータ量の迅速な計算解析（スパコン・量子コンピューター）
- 得られた仮説の基礎研究（Wet labo）での検証（基礎研究者との連携）

・ SCRUM/NCCEでの優位性：臨床試験ベースの質の高い経時的なアウトカム情報
＝次の創薬・臨床開発に向けて産学共同でいかに迅速に活用できるか

データ量が膨大になるため、臨床データの高品質が非常に重要です。品質を保たれていないと、誤った結果が多発します。国際競争力を保持するため、東病院のスパコンだけでは対応が難しく、量子コンピューターの企業とのコラボも計画しています。また、基礎研究者との連携も進めています。臨床試験ベースでは、質の高いデータはないため、次のステップにどうつなげるかを模索しています。

5. グローバル臨床マルチオミックスデータプラットフォーム構築に向けた取り組み



SCRUM の国際展開として、肺がんのほうは東南アジアや台湾などで活動し、同じ SCRUM のシステムで運営しています。各国ごとにデータベースが作られ、フェデレーションデータベースとして、一部共通部分を日本がコントロールし、データ統合をします。

また、「ICGC（国際がんゲノムコンソーシアム）」は、基礎研究から臨床側に移り、事務局はイギリスのグラスゴー大学になります。

ICGC-ARGOでのデータ収集時の課題

ICGC Clinical Data History



ICGC 25K

- Small number of mandatory fields
- Molecular data released independent of clinical data
- Focus on early, primary disease
- Static samples collected during surgery
- Intended to require high standards of clinical data, but this was only accomplished within a few projects

VS

ARGO

- 60+ mandatory fields
- Data released after clinical data complete
- Extensive disease specific (optional) extended field set
- More advanced and rare disease
- Multiple samples collected at timepoints (during/after treatment)

~20% projects had consistently high coverage of mandatory fields

More focus and resources on clinical data

www.icgc-argo.org

Yoshino T: ICGC-ARGO Scientific WS 2023

世界 13 カ国の各研究グループがデータを持ち寄るが、臨床データは基礎データと比べて圧倒的にデータ量が増えます。

ICGC-ARGOでのデータ収集時の課題

Major Findings



- ▲ Complex breadth and scope of program types: multi-cancer programs, rare cancers, prospective and retrospective data, regulatory grade trials
- ▲ More than 50% of programs don't have all core (required) data available
- ▲ Manual curation
 - Many from multiple sources, sites, systems, countries, languages
 - Variables defined differently amongst the various program contributors/Sites groups
- ▲ Low appetite for submitting extended (additional) data

www.icgc-argo.org

臨床データの標準化および質の担保に腐心
= 前向きに統一フォーマットで収集する必要性

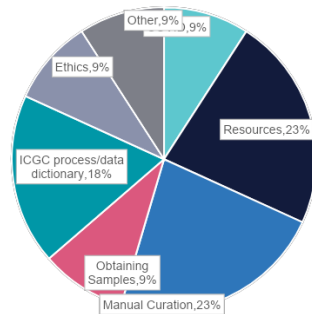
Yoshino T: ICGC-ARGO Scientific WS 2023

各国の研究者グループでは質ばらばらで、後からまとめるのが難しいです。臨床データの標準化や質の担保のため、統一フォーマットで前向きに収集し直す必要があります。

す。SCRUM は臨床データの質やノウハウにおいて世界で最も優れており、データの統一化を進めています。

ICGC-ARGOでのデータ提出時の課題：formatting&manual curationの問題

Barriers to data submissions



"Resources and formatting data from manual curation to fit ICGC submission"

"The main barrier is formatting our data to match the variable fields and options in the ICGC ARGO database. Although we have extensive clinical data in our various databases, the majority of data preparation is manually curated which takes a significant amount of time. In addition, if there is not a match between our fields and those in the ICGC ARGO database, the change to add this field to the database takes quite some time."

"Difficulties of acquiring samples and meeting ethics and governance requirements of different nations is problematic."

"The limited clinical data available for retrospective studies. The need for manual curation/harmonisation of data due to the diversity of centers and regions participating in the project".

www.icgc-argo.org

Yoshino T: ICGC-ARGO Scientific WS 2023

標準化されていないデータを後から集めると、膨大な手間がかかり、欠損値も多く出ます。現在、マニュアルでデータ収集が行われているが、各所で収集したデータの統合は非常に難しい作業です。

最先端グローバルデータプラットフォームの構築

ICGC-ARGO : 吉野Dr副理事長就任、臨床データフォーマット構築

ICGC-ARGOは、国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）と連携し、臨床データの標準化に取り組んでいます。これにより、異なる研究機関や国からのデータを統合的に分析することが可能になります。

今後3年間で集積予定の先端臨床・マルチオミックスデータ:NCCE (n=60,000)

名称	ロゴ	地域	データ項目	症例数
MONSTAR3		国内	臨床・マルチオミックス（固形・血液腫瘍）	3,000
ICGC-ARGO		グローバル	臨床・マルチオミックス（進行がん）	20,000
TITANIA		グローバル	臨床・マルチオミックス（手術標本）	20,000
CIRCULATE		日米	周術期リキッドMRD	10,000
ARCAD(Gastric)		グローバル	RCT個別データ	6,000

日本からSCRM-Japan MONSTARグループが参加しており、ARGO理事および本プロジェクト臨床部Clinical & Metadate WG座長に日本人で初めて選出

Globalの動向をリアルタイムに掌握できる
例) Global Cancer Genomics 2024設立

海外との転送・受領のプロセスを構築

- 2022年6月前期データ転送 NCCH → Mayo 65試験(74例)
- 2023年2月後期データ転送 NCCH → Mayo 35試験(1,454例)

①転送・統合 ②共有

ARCAD-Asia: 大腸がんRCT個別データのグローバル統合 (63試験合計45,000例)

Global DB (ASIAN DB) と共有され、さらに Global DB (US DB) と統合されます。

データ共有

製薬・診断薬、IT/AI企業等 基礎・臨床研究者各種学会

新たな創薬開発治験計画
薬事承認申請
海外EBP呼び込み

新たな創薬標的・バイオマーカー発見
個別化治療開発・RWE創出
国内EBP育成

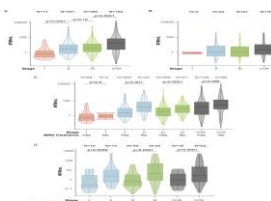
開発スピードの重要性：CIRCULATE-Japanにおける国際展開

□ 日欧米国際データ統合計画(CIRCULATE-IDEA)：経緯と現状

年月	イベント
2019年	CIRCULATE project打ち合わせ（複数回）
2019年12月	Circuit-J財団設立・投資資金確保（日本）
2020年5月	CIRCULATE-Japan登録開始（日台医師主導治験）
2022年2月	CIRCULATE-US登録開始
2023年1月	CIRCULATE-J観察研究部分Nat Med公表
2023年11月	スクリーニング登録数：Japan 5,900, US 200

➡

□ CIRCULATE-Japan：6,000例の臨床+ctDNA(WES-base) レジストリ&二次利用検体保管



USより約2年先行して整備

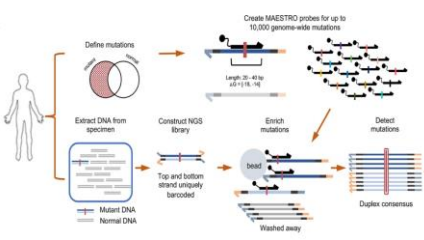
↓

日本がリードした日米国際データ統合予定

□ CIRCULATE-Japanに対する海外からの共同研究オファー

研究名	共同研究先	国名
Histotyping	オスロ大学	ノルウェイ
Tempus xF	Tempus	米国
MAESTRO (WGS組み込み)	ブロード研究所	米国
Deep Learning-Based再発予測	ドレスデン工科大学	ドイツ
Staging, MTMから再発リスク	Sheba大学	イスラエル
New MRD assay	Exact Sciences	米国
WGS再発予測	オックスフォード大学	英国

□ 全ゲノムベースのMRDパネル（MAESTRO）活用した共同研究



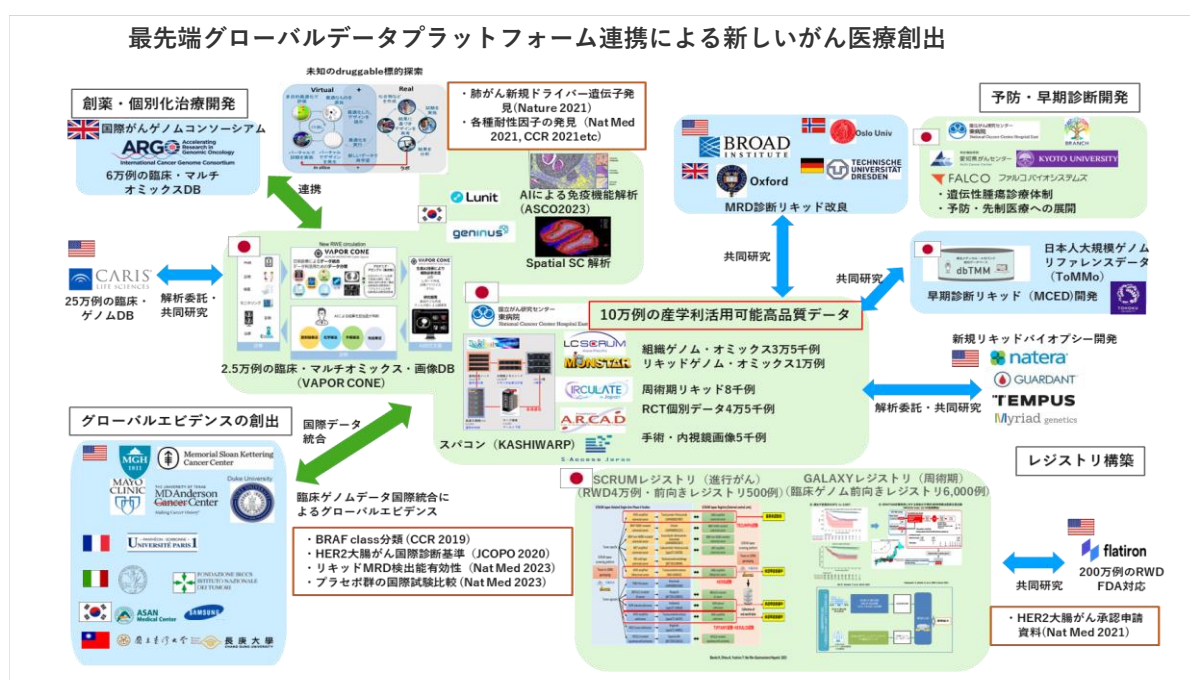


Gydush G, et al: Nat Biomed Eng, 2022

455

では、日本や欧米の研究者が集まり、新しいリキッドパネルを開発し、各国で試験を実施して、データを統合する話し合いが2019年に行われました。その際、私たちは財団や投資の資金を確保し、翌年から登録を開始、2023年に報告しました。一方、アメリカは2年遅れてスタートし、日本は昨年の段階で約6000例、アメリカは数百例です。そのため、日本がリードしデータ統合を進める可能性が高いです。

このデータを世界に先駆けて出したことで、海外の施設から次々と共同研究のオファーが来ています。「Tempus」企業、ハーバード大学とMITの共同研究所である「ブロード研究所」や「オックスフォード大学」からオファーが来ています。これにより、世界の先端研究をリードできると期待します。



私たちの施設では、グローバルの視点でさまざまな国のアカデミアや企業と連携しています。国内でも、ToMMoなどと共同でプロジェクトを進めています。また、レジストリについてもヘルスケア企業と取り組んでいます。

**創薬・最適化治療に資する未来型グローバルデータプラットフォーム
構築に向けての課題**

- ① **国際標準規格に基づいた前向き観察研究データフォーマットの標準化と
国内開発研究ネットワーク体制整備**
- ② **日本がリードした創薬のための最先端解析データの国際統合基盤整備**
 - ・ Federated AI database に関する国際標準フォーマット策定
 - ・ 国際データ統合に関する国際ガイドライン等の策定
 - ・ 量子コンピューター等による新たな多分野産学共同開発体制の構築
- ③ **資金の獲得**

臨床データの標準化が非常に重要となります。しかし、全てのデータを一カ所に集約するのは現実的ではありません。それぞれの国や地域にデータベースがあり、そのフォーマットを共通化するかの話になります。この点に関して、SCRUM はノウハウを持つため、標準的なフォーマットの作成方法について議論されています。また、資金調達も大きな課題です。例えば、ICGC の資金集めも非常に困難であることが知られています。