

2022年12月10日（土）

臨床研究・治験従事者研修



リアルワールドデータを活用した臨床試験



中村 能章



国立がん研究センター東病院 国際研究推進室室長・トランスレーショナルリサーチ支援室・消化管内科

リアルワールドデータとは

「リアルワールドデータ（RWD）」とは、日常の実臨床の中で得られる医療データの総称。臨床試験と比較してデータの正確性や信頼性は劣るもののデータのサイズが非常に大きく患者データの背景も多様な点で優れている。

リアルワールドデータを解析して得られた科学的根拠（エビデンス）は「リアルワールドエビデンス（RWE）」とよばれる。

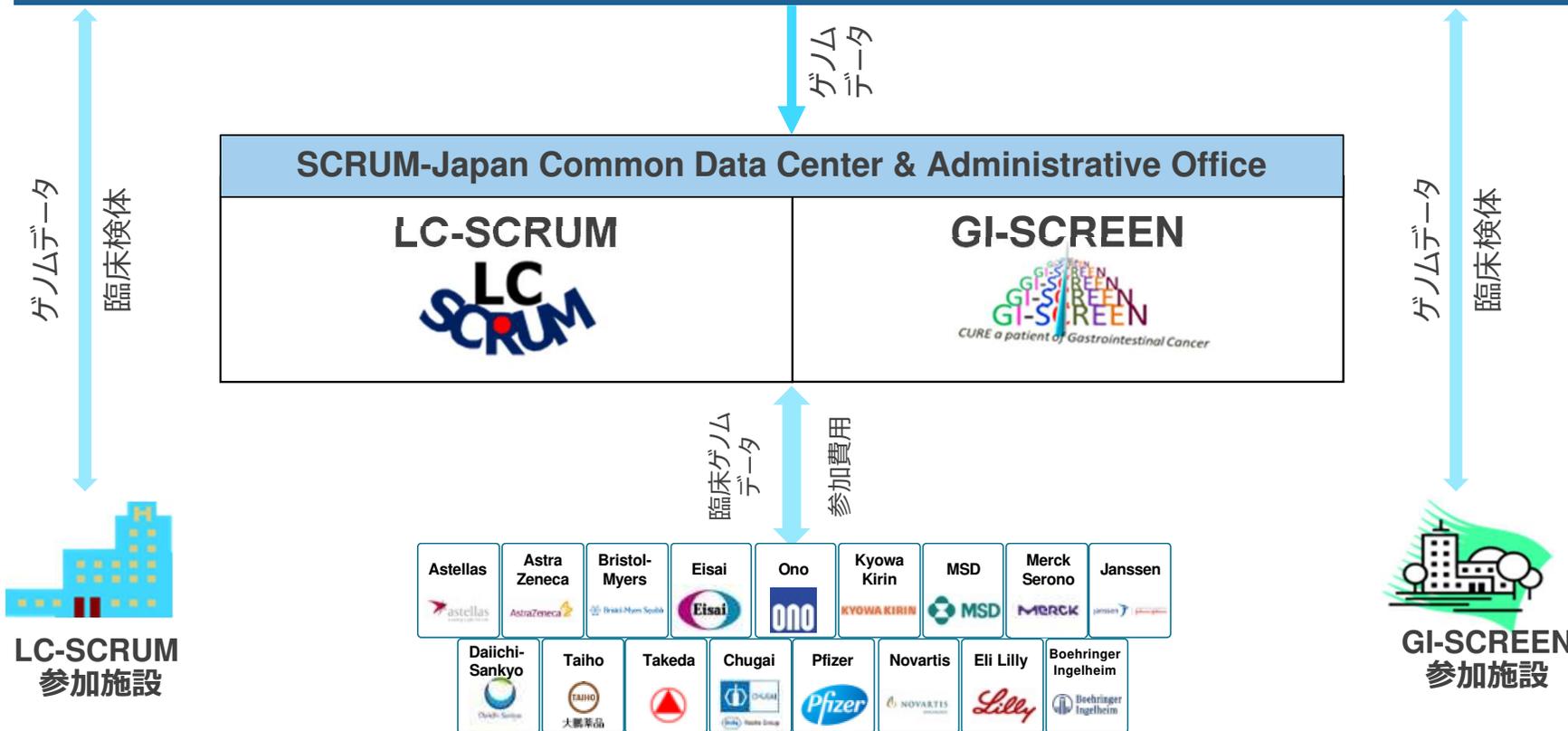


中外製薬HPより https://www.chugai-pharm.co.jp/profile/digital/real_world_data.html

SCRUM-Japanプロジェクト

2015年より開始した全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト

Comprehensive NGS (Next Generation Sequencing) test by central vendor



ゲノム診断技術開発の進歩によるがんの希少サブタイプ化

患者数が少ない疾患・集団において医薬品開発を行う場合の問題点

1. 無作為化（ランダム化）比較臨床試験の実施にあたり、統計学的仮説から導き出した有効性を検証するためには必要な症例数を集めるまでに、時間やコストがかかる。又は必要症例数を集めること自体が不可能
2. 対象となる患者の比較対照患者における臨床経過の実態把握が不十分（薬を使用しなかった時に比べ、本当に効果があるのか分からない）

全国規模でのゲノムスクリーニングによる治験適格患者の集積
ゲノム異常毎のナチュラルヒストリーの把握

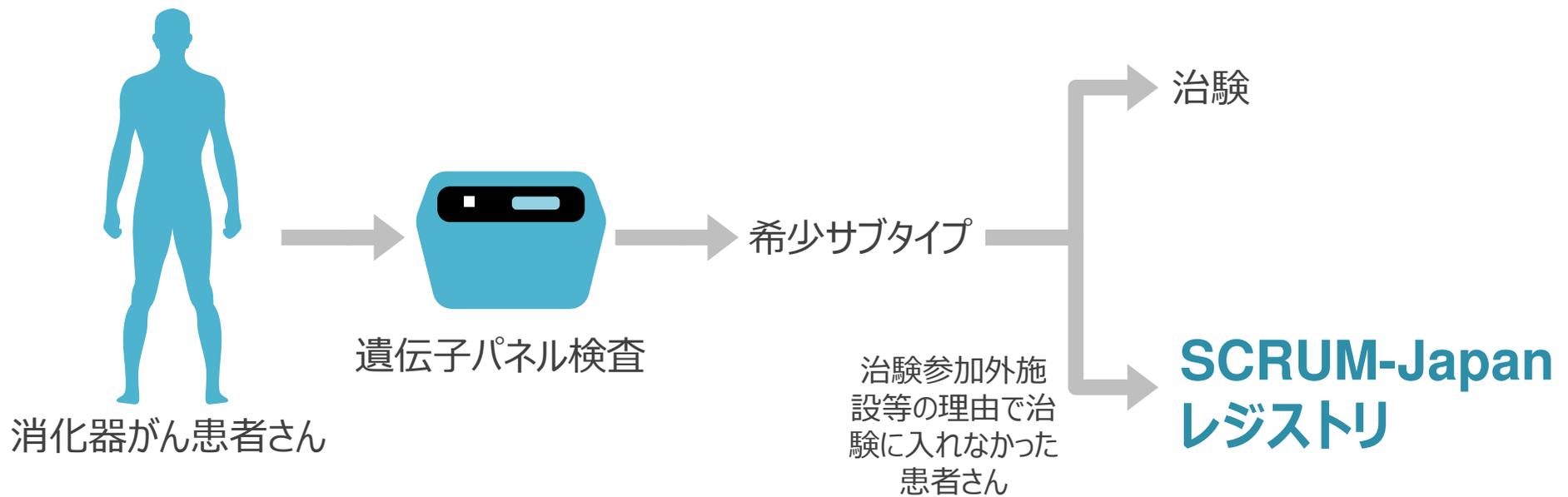
リアルワールドデータ（RWD）

承認時の「評価資料」を目指すには
信頼性保証されたデータ収集・マネジメントが不可欠

SCRUM-Japanを活用したレジストリ構築による希少サブタイプに対する開発の促進

SCRUM-Japanレジストリ

希少サブタイプを有する患者さんのリアルワールドデータ



ゲノム異常に基づく大腸がんの個別化医療

HER2陽性大腸がん～アンメットメディカルニーズが高い希少サブタイプ～

頻度	約50%	約5%	約5%	約2～3%
ゲノム異常	RAS遺伝子 変異陰性 (野生型)	マイクロサテラ イト不安定性	BRAF V600E 変異	HER2陽性
分子 標的薬	抗EGFR 抗体薬	免疫チェックポ イント阻害薬	BRAF阻害薬	抗HER2 抗体薬？ (承認薬なし)

HER2陽性大腸がんの頻度

GI-SCREENでも同定に成功

Research	HER2 Test	No of cases	Rate of HER2 positivity (%)
TCGA	SNP array	257 (Stage I-IV)	7 (2.7%)
Heppner BI, <i>et al.</i>	IHC, CISH	1,645 (Stage I-IV)	26 (1.6%)
Valtorta E, <i>et al.</i>	IHC, FISH	1,086 (Metastatic)	56 (5.2%)*
Richman SD, <i>et al.</i>	IHC, FISH	1,914 (Stage II, III)	25 (1.3%)
		1,342 (Metastatic)	29 (2.2%)
SCRUM-Japan GI-SCREEN	NGS with OCP/OCA	2,792 (Metastatic)	Copy number ≥ 7 : 69 (2.5%)

* Confined to *KRAS* exon2 WT

HERACLES試験

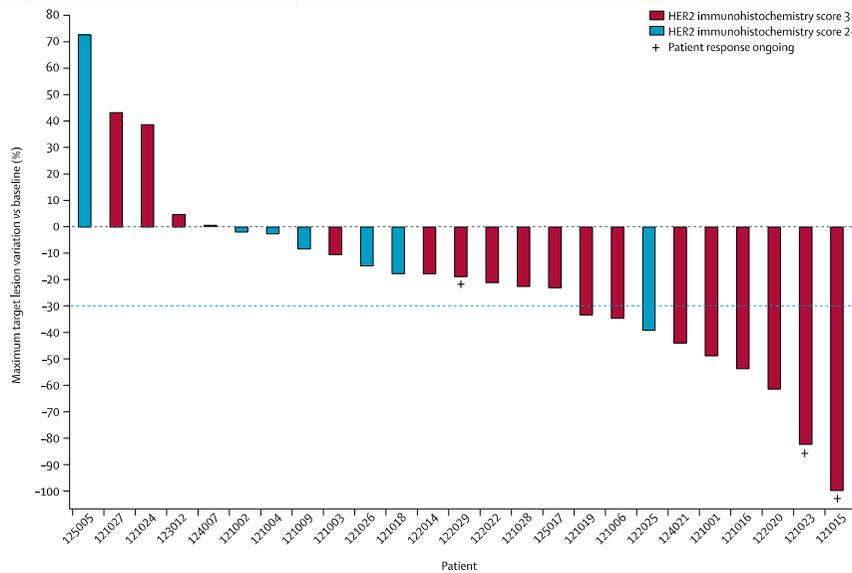
HER2陽性・KRAS exon 2野生型大腸がんに対するトラスツズマブ + ラパチニブ

Therapy with:

- Trastuzumab iv 4mg/kg load and then 2mg/kg/qw
- Lapatinib po 1000 mg/qd

PD

re-biopsy if possible



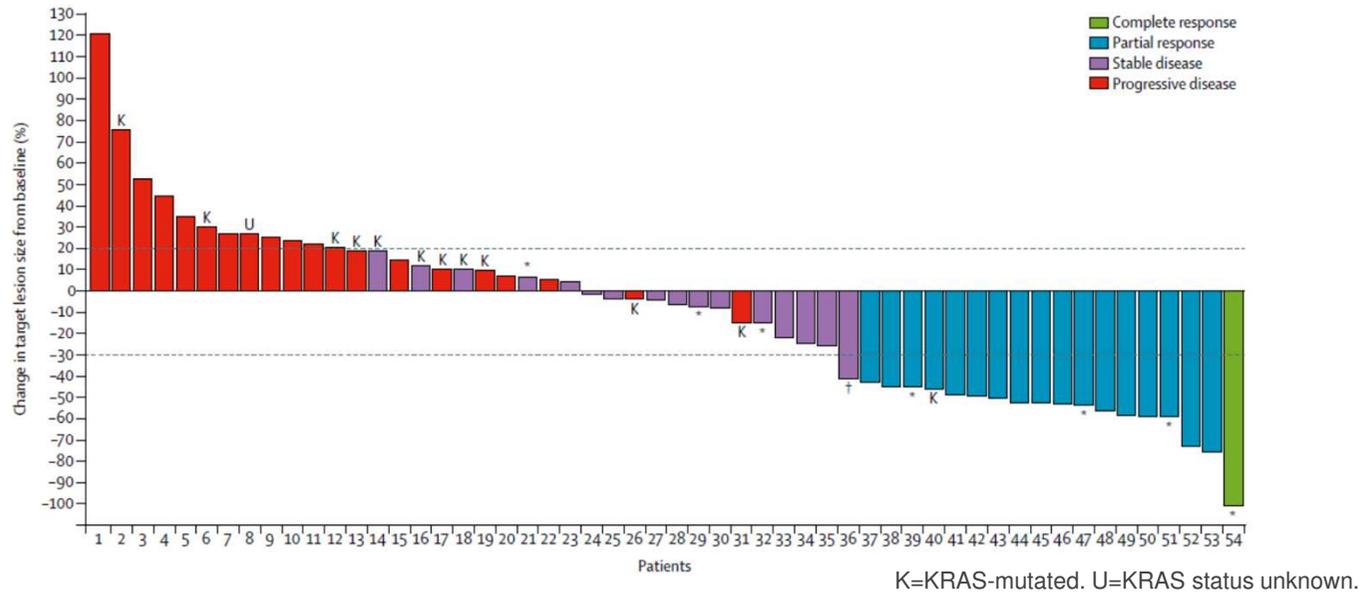
	N	% (95% CI)
Complete response	1	4% (-3 to 11)
Partial response*	7	26% (9 to 43)
Objective Response	8	30% (14 to 50)
Stable disease ≥16 weeks	8	30% (13 to 47)
Stable disease <16 weeks	4	15% (1 to 27)
Disease control ≥16 weeks	16	59% (39 to 78)

*Including one unconfirmed partial response

Sartore-Bianchi A, et al. Lancet Oncol 2016.

MyPathway試験

HER2陽性大腸がんに対するペルツズマブ + トラスツズマブ



	ORR*	DCR	Median PFS (mo)	Median OS (mo)
All patients (n=57)	18 (32%)	25 (44%)	2.9 (95%CI, 1.4-5.3)	11.5 (95%CI, 7.7-NE)
KRAS status (n=56 tested)				
Wild type (n=43)	17 (40%)	24 (56%)	5.3 (95%CI, 2.7-6.1)	14.0 (95%CI, 8.0-NE)
Mutated (n=13)	1 (8%)	1 (8%)	1.4 (95%CI, 1.2-2.8)	8.5 (95%CI, 3.9-NE)

Meric-Bernstam F, et al. Lancet Oncol 2019.

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における主な臨床試験の治療成績

	レジメン	奏効割合 (%)	無増悪生存期間中央値 (月)	全生存期間中央値 (月)	試験	参考文献
1st	FOLFOX + Bmab	62	10.7	30.1	WJOG4407G	Yamazaki K, et al. Ann Oncol 2016.
1st	FOLFIRI + Bmab	64	12.1	31.4		
1st	CAPOX + Bmab	47	9.3	21.4	NO16966	Saltz LB, et al. J Clin Oncol 2008.
1st	SOX + Bmab	62	11.7	29.6	SOFT	Yamada Y, et al. Lancet Oncol 2013.
1st	FOLFOX + Pmab	-	10.1	25.8	PRIME	Douillard JY, et al. N Engl J Med 2013.
1st	FOLFIRI + Cmab	66.3	11.4	28.4	CRYSTAL	Cutsem EV, et al. J Clin Oncol 2015.
1st	FOLFOXIRI + Bmab	65.1	12.1	31.0	TRIBE	Loupakis F, et al. N Engl J Med 2014.
2nd	FOLFOX + Bmab	22.7	7.3	12.9	E3200	Giantonio BJ, et al. J Clin Oncol 2007.
2nd	FOLFIRI + Rmab	13.4	5.7	13.3	RAISE	Tabernero J, et al. Lancet Oncol 2015.
2nd	FOLFIRI + aflibercept	19.8	6.9	13.5	VELOUR	Catsem EV, et al. J Clin Oncol 2012.
3rd	IRI + Cmab	22.0	4.3	11.5	WJOG6510G (Phase II)	Sugimoto N, et al. ASCO-GI 2017.
3rd	IRI + Pmab	26.2	5.4	14.9		
3rd	Cmab	20	4.4	10.0	ASPECCT	Price TJ, et al. Lancet Oncol 2014.
3rd	Pmab	22	4.1	10.4		
4th以降	Regorafenib	1.0	1.9	6.4	CORRECT	Grothey A, et al. Lancet Oncol 2012.
4th以降	TAS-102	1.6	2.0	7.1	RECOURSE	Mayer RJ, et al. N Engl J Med 2015.

Bmab : ベバシズマブ (アバスチン®)、Pmab : パニツムマブ (ベクティビックス®)、Cmab : セツキシマブ (アービタックス®)、
Rmab : ラムシルマブ (サイラムザ®)、Aflibercept : アフリベルセプトベータ (ザルトラップ®)、IRI : イリノテカン (カンプト®、トポテシン®)、Regorafenib : レゴラフェニブ (スチバーガ®)、
TAS-102 : トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤 (ロンサーフ®)

AMED CRT事業への応募（2016年）

HER2陽性大腸がんに対する治療開発

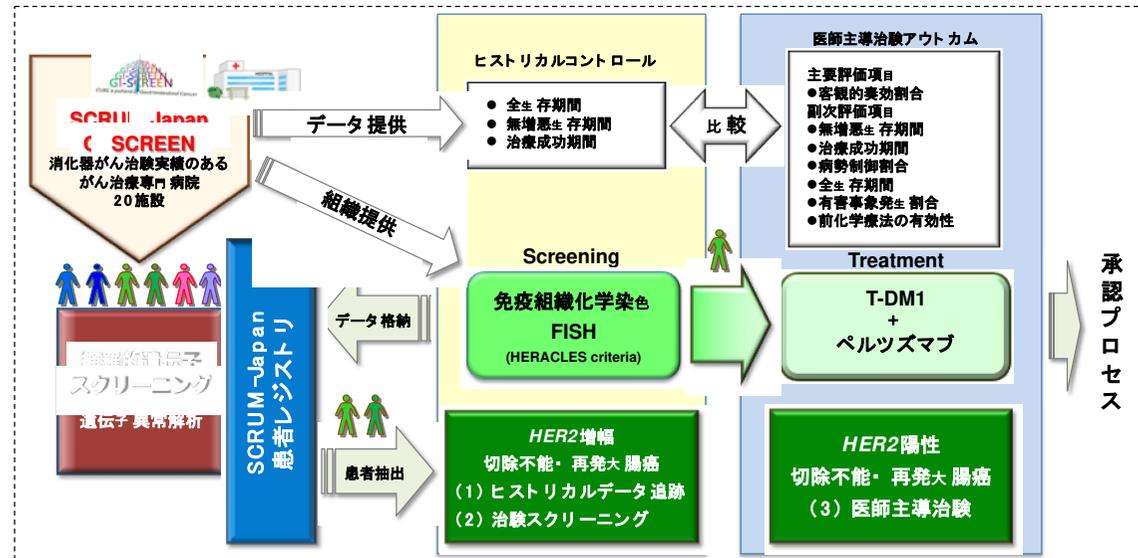


広島大学 准教授
岡本渉先生

(様式1)

2016（平成28）年度 臨床研究・治験推進研究事業（2次公募）研究開発提案書

研究開発公募課題名	疾患登録システム（患者レジストリ）を活用した臨床研究・医師主導治験の推進
研究開発課題名	産学連携全国がんゲノムスクリーニング（SCRUM-Japan）患者レジストリを活用した HER2 陽性の切除不能・再発大腸がんを対象にした医師主導治験
研究開発代表者氏名（フリガナ）	岡本 渉
所属機関・部署・役職	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室 室長
連絡先	住所：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6丁目5-1 E-mail：wokamoto@east.ncc.go.jp TEL：04-7133-1111 FAX：04-7134-8786
e-Rad 研究者番号	30441075



1. HER2陽性大腸癌に対する抗HER2療法の確立
2. SCRUM-Japan基盤を活用した医師主導治験の活性化

TRIUMPH試験の計画

HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸直腸癌患者に対する
トラスツズマブおよびペルツズマブ同時併用療法の有効性および安全性を
評価する多施設共同臨床第II相試験

TRIUMPH

TRastuzumab combIned with pertuzUMab in
Patients with HER2 positive mCRC

HER2陽性大腸がん国際基準の作成

Global consensusの獲得

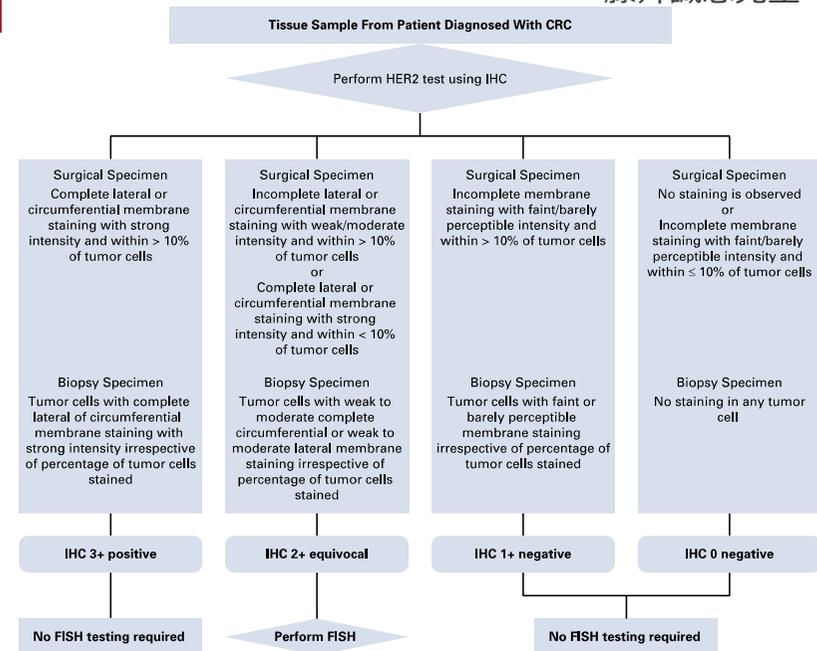
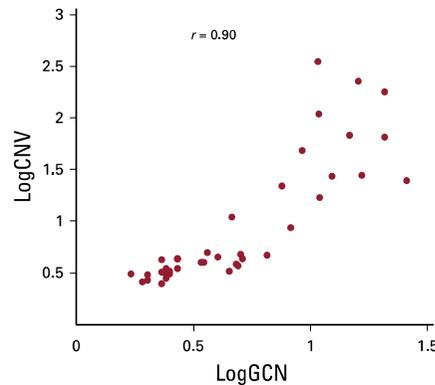
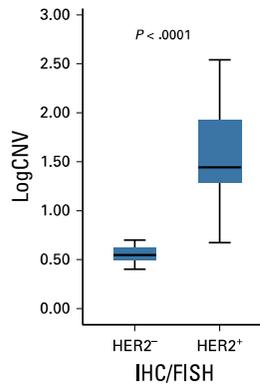
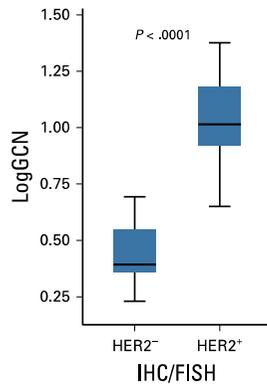


横浜市大
藤井誠志先生

original reports

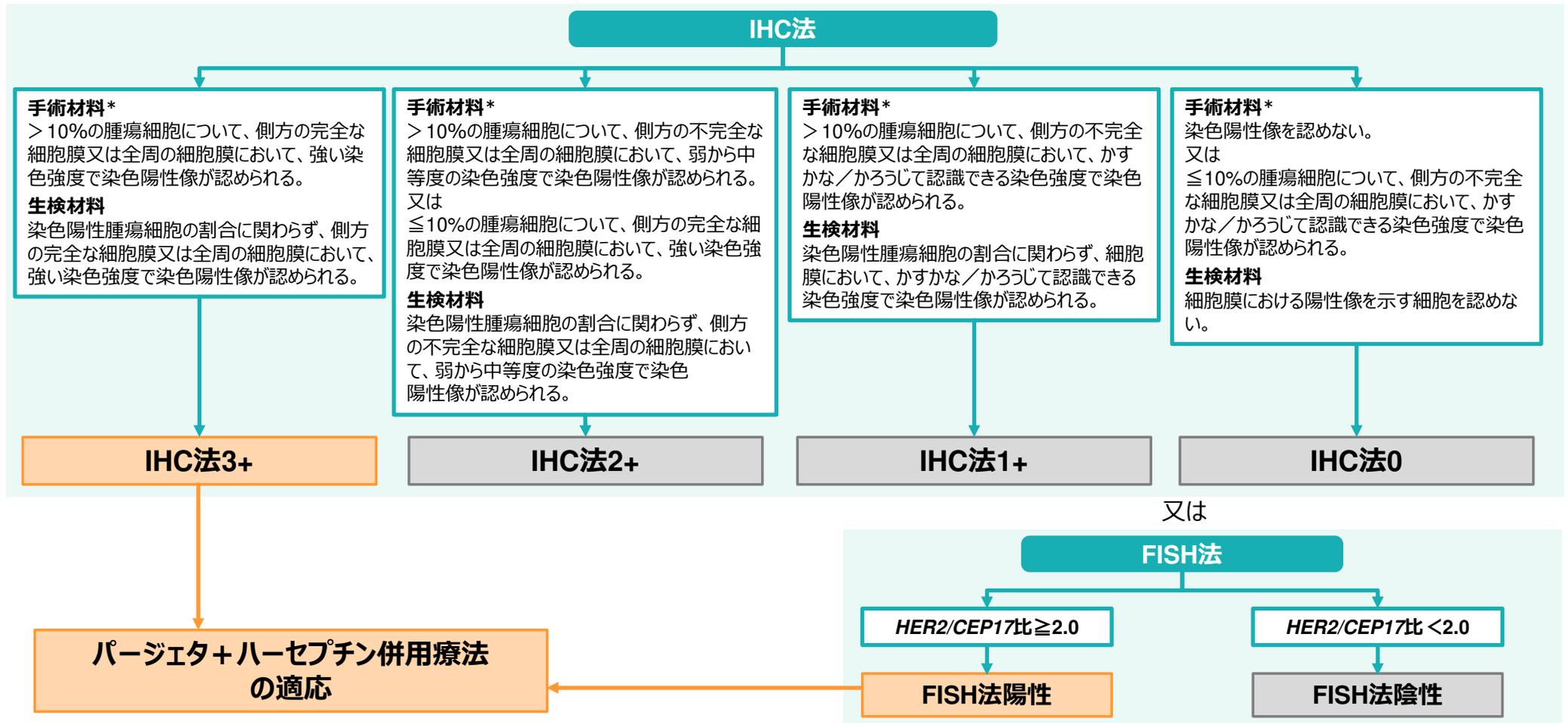
International Harmonization of Provisional Diagnostic Criteria for *ERBB2*-Amplified Metastatic Colorectal Cancer Allowing for Screening by Next-Generation Sequencing Panel

Satoshi Fujii, MD, PhD¹; Anthony M. Magliocco, MD, FRCPC, FCAP²; Jihun Kim, MD, PhD³; Wataru Okamoto, MD, PhD⁴; Jeong Eun Kim, MD, PhD⁵; Kentaro Sawada, MD, PhD⁶; Yoshiaki Nakamura, MD, PhD⁶; Scott Kopetz, MD, PhD⁷; Woong-Yang Park, MD, PhD⁸; Katsuya Tsuchihara, MD, PhD⁹; Tae Won Kim, MD, PhD¹⁰; Kanwal Raghav, MD, MBBS⁷; and Takayuki Yoshino, MD, PhD⁶



Fujii S, JCO Precis Oncol 2020.

HER2陽性基準



* 手術材料の判定には細胞基底側の陽性像は必要ではありません。

試験デザイン・評価項目

本試験は、標準化学療法不応・不耐なHER2陽性切除不能または再発結腸・直腸癌患者を対象として、ペルツズマブ＋トラスツズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する非盲検、単アーム、多施設共同第II相試験である。

● 主要評価項目

■ 客観的奏効割合（Objective response rate: ORR）

〈設定根拠〉治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象としたランダム化比較試験の解析結果から、腫瘍量を減少させることにより、患者の自覚症状の改善が得られることが明らかになっていることから、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において、奏効が得られることは臨床的に意義があると考え、本試験の主要評価項目は客観的奏効割合とした。

● 副次評価項目

- 無増悪生存期間（Progression-free survival: PFS）
- 奏効持続期間（Duration of response: DoR）
- 病勢制御割合（Disease control rate: DCR）
- 全生存期間（Overall survival: OS）
- 有害事象発生割合

患者選択基準（仮）

- 1.年齢が20歳以上。
- 2.組織学的に腺癌と診断された切除不能または再発結腸・直腸癌。
- 3.HER2 免疫染色（IHC）およびHER2蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）検査で、以下のいずれかを満たす。
 - i. IHC3+
 - ii. FISH陽性（HER2/CEP17比 ≥ 2.0 ）
- 4.フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤、オキサリプラチン、イリノテカン、セツキシマブまたはパニツムマブに不応または不耐である*（ペバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト等血管新生阻害剤およびトリフルリジン・チピラシル塩酸塩、レゴラフェニブの治療歴は問わない）。
- 5.過去にHER2標的治療薬（pan-HER標的治療薬を含む）の投与歴がない。
- 6.RECIST ver.1.1に基づく測定可能病変を有する。
- 7.ECOG Performance Statusが0又は1である。

患者選択基準（仮）

8. 以下の臓器機能を満たしている。
 - ・ 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - ・ 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$
 - ・ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ・ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
またはクレアチンクリアランスの計算値もしくは実測値 $\geq 50 \text{ mL/min}$
 - ・ T-Bil $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal)
 - ・ ALT and AST $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (肝転移を有する場合 $< 5 \times \text{ULN}$)
9. 心エコー、マルチゲートスキャン（MUGA）または心臓磁気共鳴画像法（MRI）により測定された左室駆出率（LVEF）が50%または正常下限のどちらか低い方を上回る。
10. 妊娠可能な女性のうち、投与開始に先立ち、同時点における妊娠リスクを最小限に抑えるため、適切な避妊法を適切な期間使用することに同意する女性。
11. 12週以上の生存が期待される。
12. 文書同意が得られている。

治療計画

ペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法

- ペルツズマブ

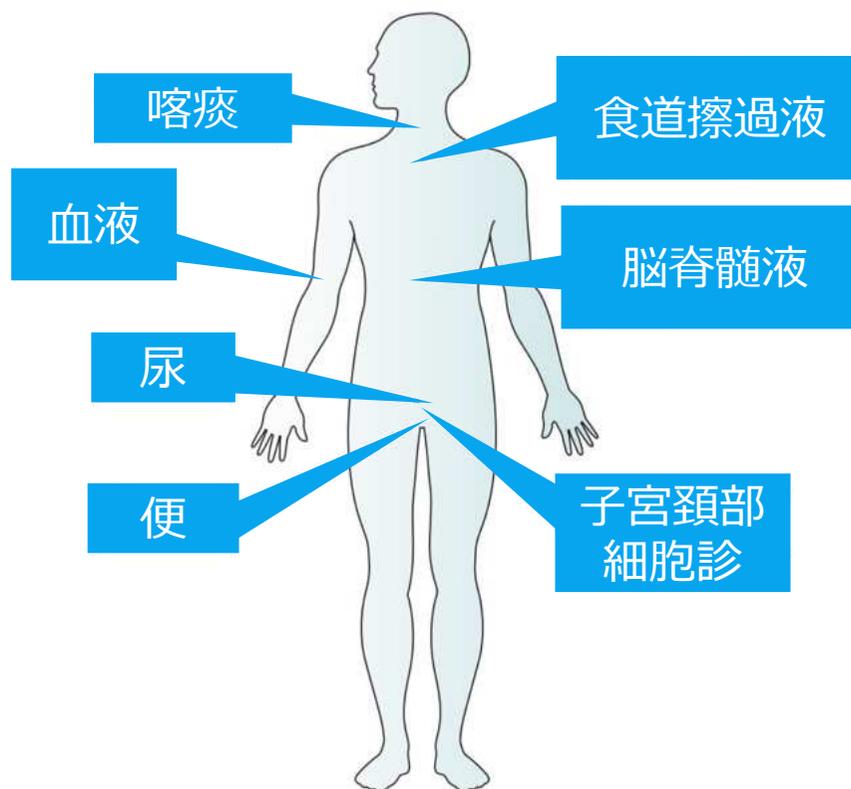
840 mg（初回投与）、420 mg（2回目以降） 3週毎投与

- トラスツズマブ

8 mg/kg（初回投与）、6 mg/kg（2回目以降） 3週毎投与

リキッドバイオプシー

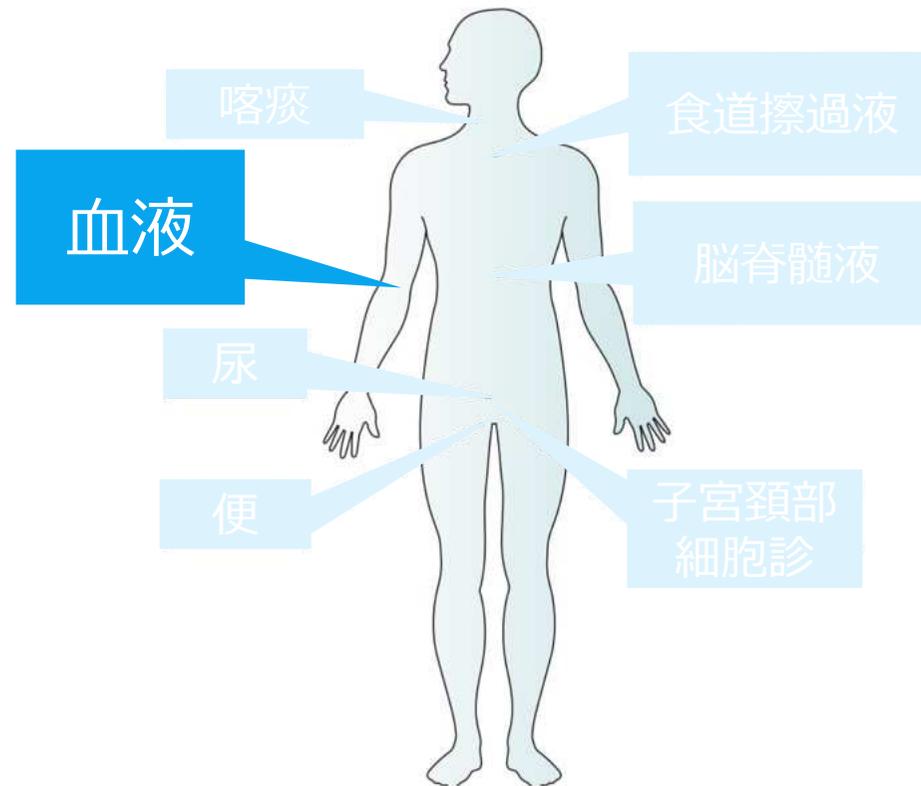
血液や体液を採取して得た腫瘍検体の解析



リキッドバイオプシー

血液や体液を採取して得た腫瘍検体の解析

- 低侵襲
- 採取法が標準化されている
- 様々ながん種で適用可能

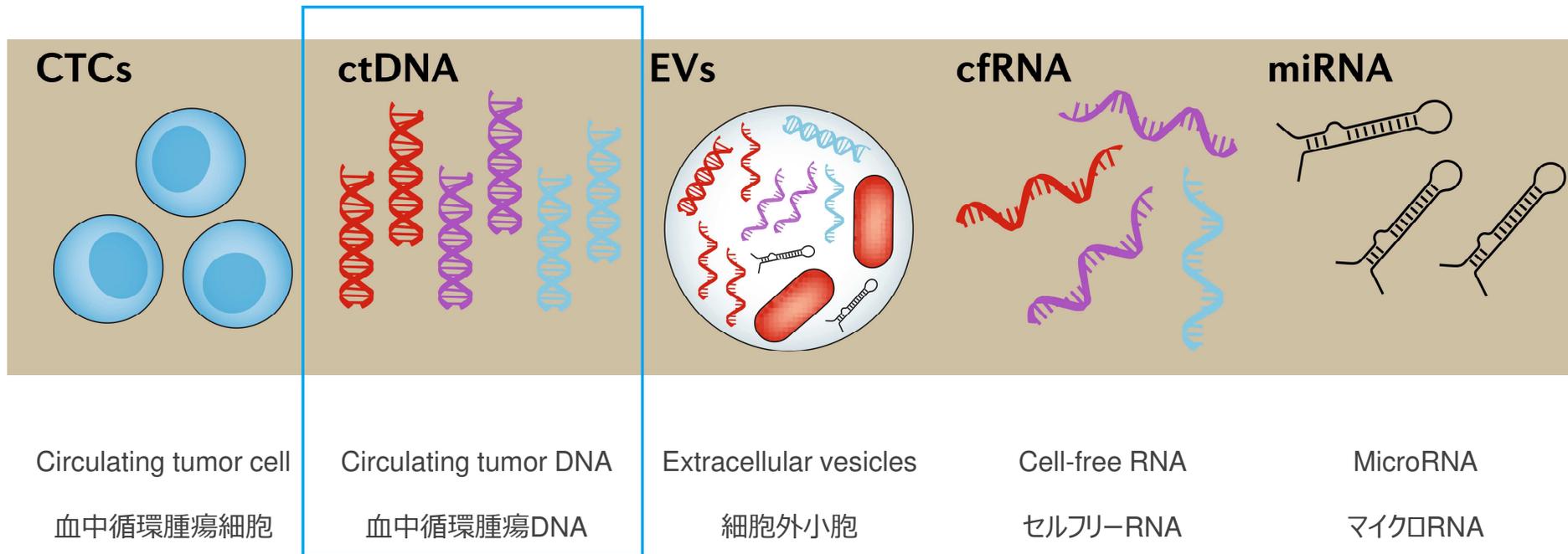


Confidential

Wan JCM, et al. Nat Rev Cancer 2017.

血液の中には何がある？

がん患者の血中には様々ながんの痕跡が存在する



- 安定して抽出可能
- ゲノム情報が得られる
- エビデンスが豊富

Confidential

Heitzer E, et al. Nat Rev Genet 2019.

ctDNAアッセイ

国内外で承認されているctDNAアッセイ

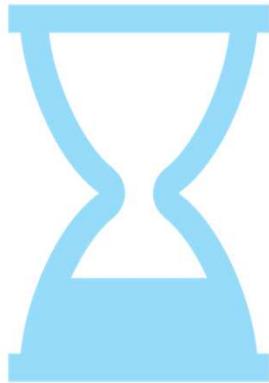
検査法	アッセイ	がん種	遺伝子	企業	FDA承認	PMDA承認
PCR-based	Cobas EGFR Mutation Test v2	肺がん	<i>EGFR</i> mutation	Roche Diagnostics	√	√
	OncoBEAM RAS CRC Kit	大腸がん	<i>RAS</i> mutation	Sysmex		√
NGS-based	Guardant360 CDx	固形がん	74 genes and MSI	Guardant Health	√	√
	FoundationOne Liquid CDx	固形がん	324 genes	Foundation Medicine	√	√
	ArcherMET	肺がん	<i>MET</i> ex 14 skipping	ArcherDX	√	√

Confidential

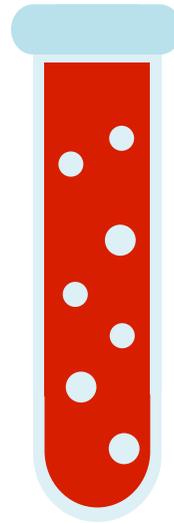
Nakamura Y, et al. ESMO Open 2020.

ctDNAアッセイの利点

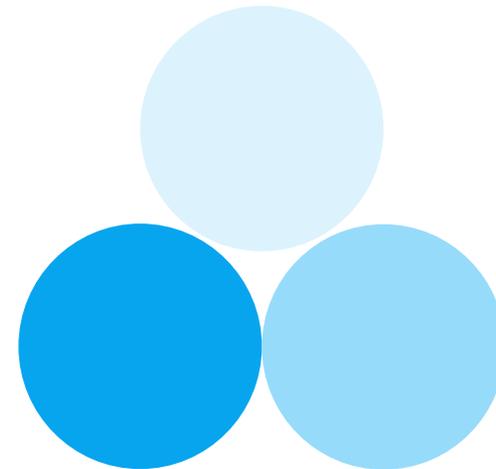
腫瘍組織と比較した利点



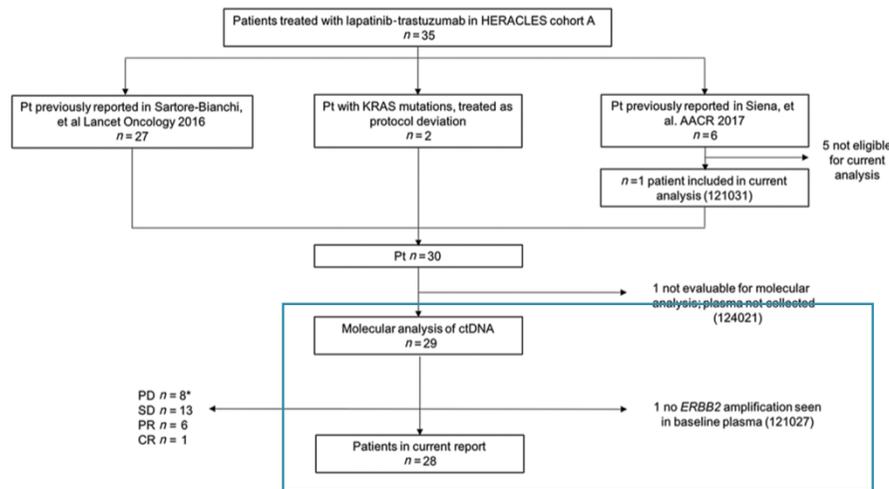
結果返却が早い



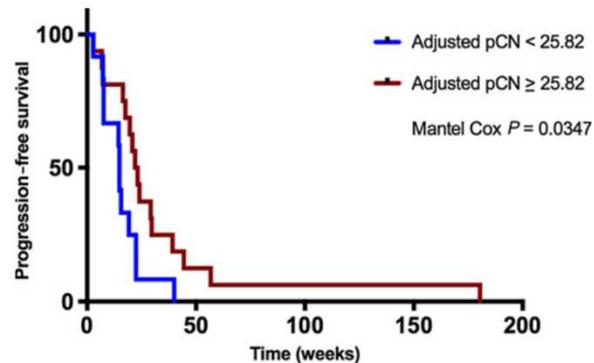
不均一性が評価できる



HER2陽性大腸癌におけるctDNA検査



組織HER2陽性大腸癌患者の血漿29検体の内28検体でctDNA *HER2*増幅あり
 =感度97.9%

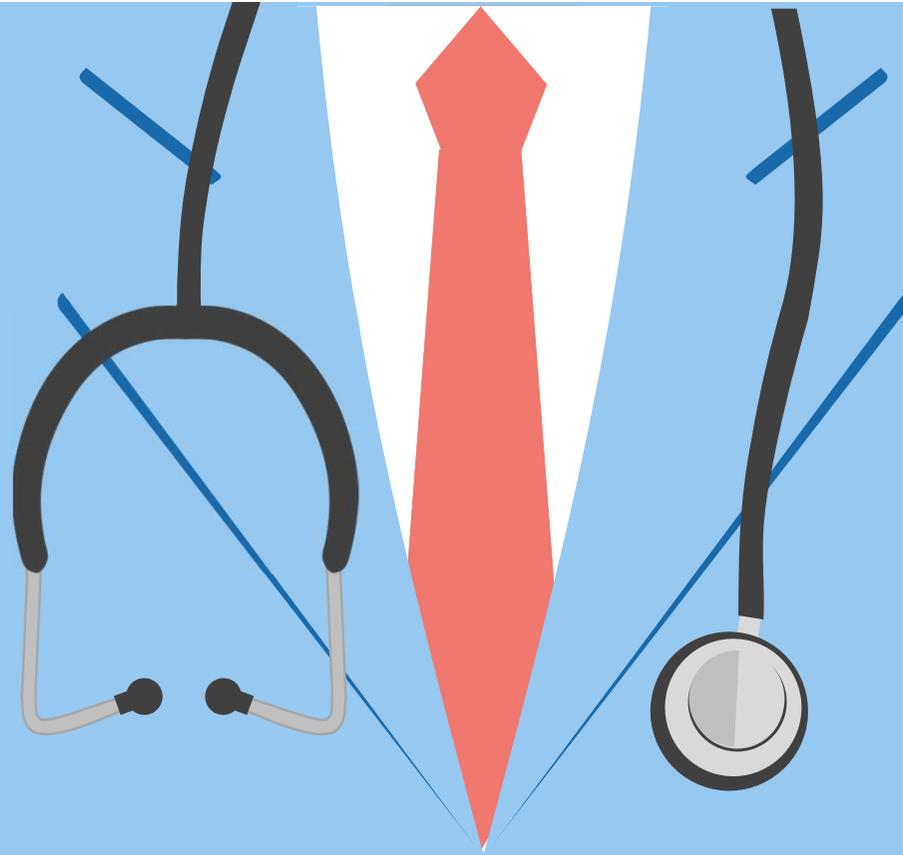


血漿コピー数 (plasma copy number) が高いほど抗HER2治療の有効性が高い可能性

Siravegna G, et al. Clin Cancer Res 2019.

試験デザインを考えましょう

- 1.リアルワールドデータをどのように活用する？
- 2.リキッドバイオプシーをどう活用する？
- 3.症例数の設定は？



THANK YOU FOR YOUR KIND ATTENTION!

ご清聴ありがとうございました！

2022年12月10日（土）

臨床研究・治験従事者研修



完成した試験計画およびその結果の紹介



中村 能章

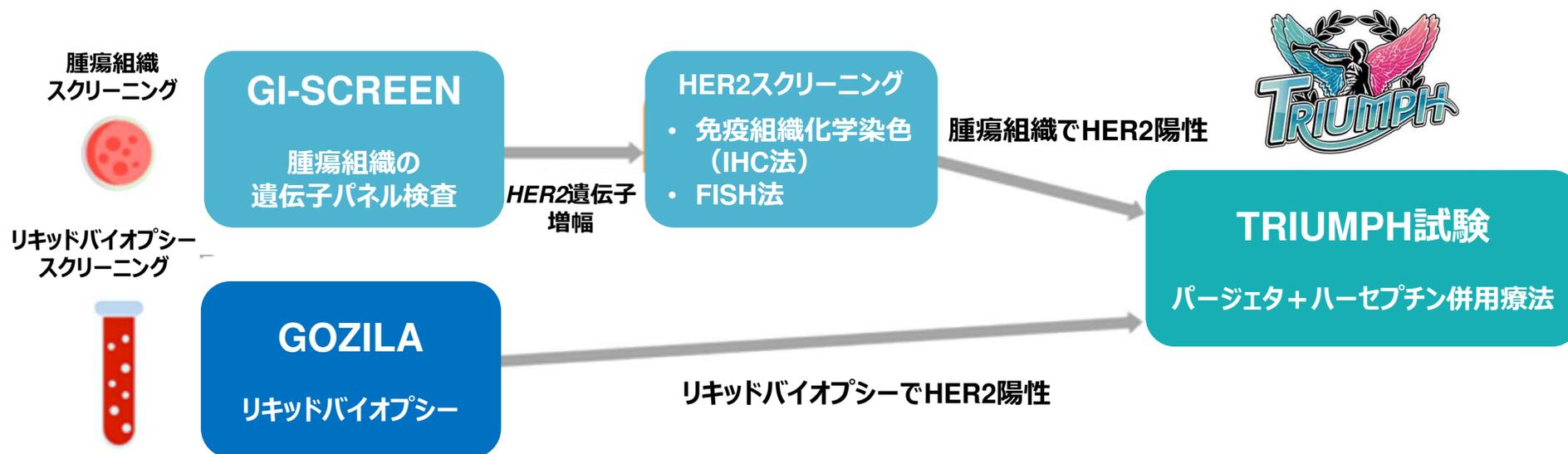


国立がん研究センター東病院 国際研究推進室室長・トランスレーショナルリサーチ支援室・消化管内科

HER2陽性大腸がんのスクリーニング

■ 本試験におけるHER2陽性の定義

- 腫瘍組織でIHC法3+ または FISH法陽性 (HER2/CEP17比 \geq 2.0)
- リキッドバイオプシーを用いた血液検体でHER2増幅あり (++)または(+++)



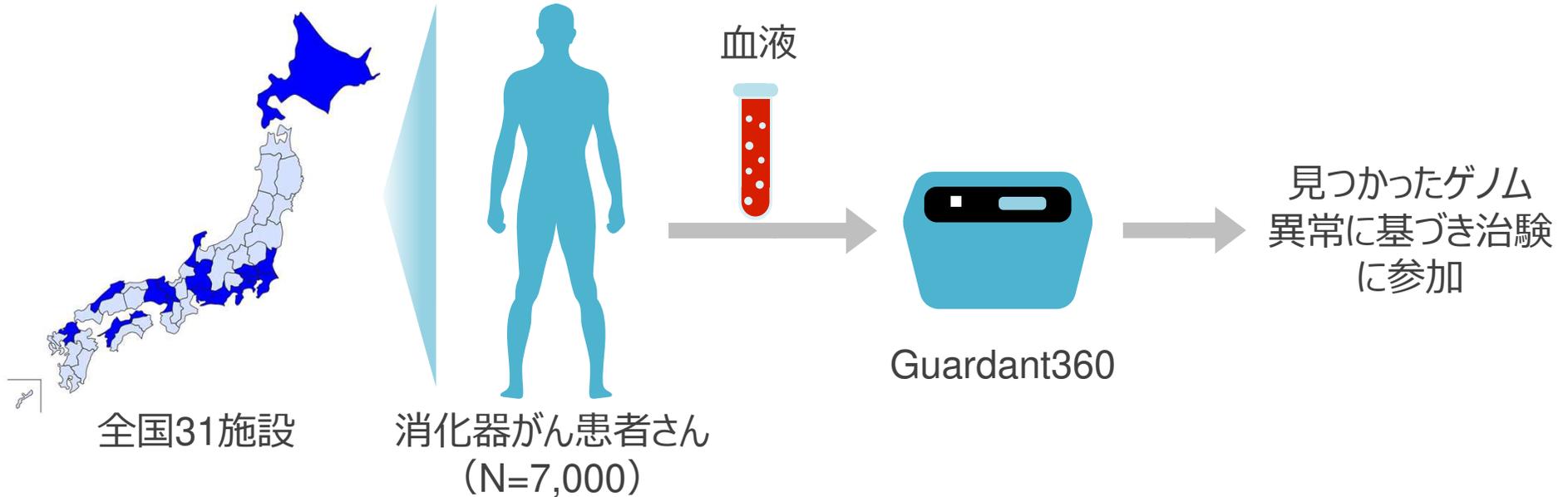
承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床成績 (TRIUMPH試験)

Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021; 27: 1899-903 本文献の著者には中外製薬株式会社の社員及び中外製薬株式会社より資金提供を受けた者が含まれる。

SCRUM-Japan GOZILA Launch in 2018



研究代表者：吉野孝之
研究事務局：中村能章



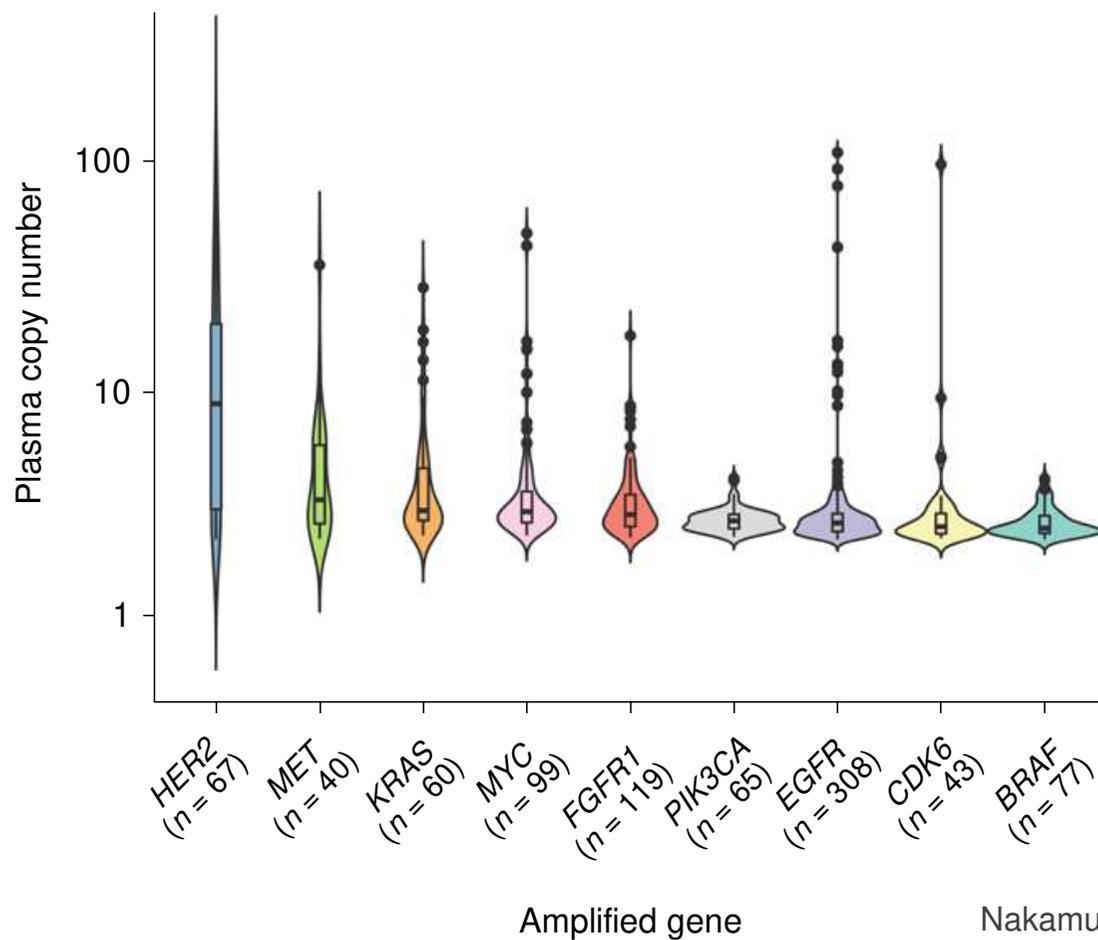
患者選択基準

HER2陽性の定義

以下のIまたはIIを満たす。

- I. HER2 IHCおよびHER2 FISH検査を用いた腫瘍組織の解析において中央病理判定で以下のいずれかを満たすと判定されている。
 - i. IHC3+
 - ii. FISH陽性 (HER2/CEP17比 ≥ 2.0)
- II. リキッドバイオプシーを用いた血液検体の解析において中央判定で HER2増幅あり(++または+++)
(HER2陽性) かつ RAS野生型と判定されている。

大腸がんctDNA検査における遺伝子増幅のコピー数



Nakamura Y, et al. Nat Med 2021.

腫瘍組織とctDNAにおけるHER2増幅の一致率

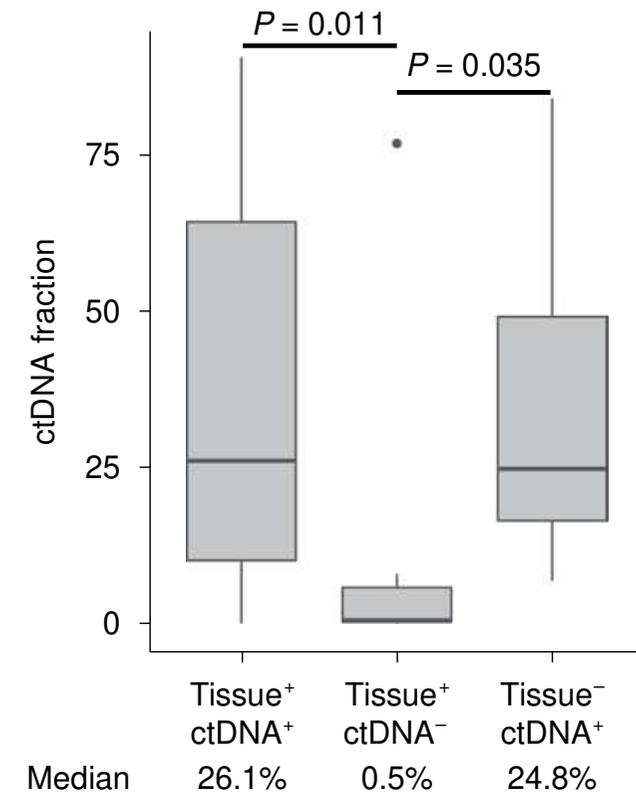


		Tissue		Total
		HER2 amplification +	HER2 amplification -	
ctDNA	HER2 amplification +	32	6	38
	HER2 amplification -	7	30	37
Total		39	36	75

Positive percent agreement: $32/39 = 82\%$

Negative percent agreement: $30/36 = 83\%$

Overall percent agreement: $62/75 = 83\%$



Nakamura Y, et al. Nat Med 2021.

患者選択基準

その他の基準

1. 同意取得日の年齢が20歳以上である。
2. 組織学的に腺癌と診断された治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌である。
3. 腫瘍組織においてKRASコドン12、13野生型である。ただしKRASコドン12、13以外のKRASコドン59、61、117、146、NRASコドン12、13、59、61、117、146の解析も行われている場合は、これら全RASステータスが野生型である。
4. フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤、オキサリプラチン、イリノテカン、セツキシマブまたはパニツムマブに不応または不耐である（ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト等血管新生阻害剤およびトリフルリジン・チピラシル塩酸塩、レゴラフェニブの治療歴は問わない）。
5. ECOG Performance Statusが0または1である。
6. 12週以上の生存が期待される。
7. 文書同意が得られている。

症例数設定

- 対象患者の治療ラインにおける標準治療の客観的奏効割合

レゴラフェニブ（CORRECT）：1.0%

トリフルリジン・チピラシル塩酸塩（RECOURSE）：1.6%

→**閾値奏効割合**を5%に設定

- 過去に報告されているHER2標的治療の客観的奏効割合

- HERACLES（対象：KRAS野生型かつHER2陽性）

トラスツズマブ＋ラパチニブ：30%（8/27例）

8例中7例で奏効が確定→確定された客観的奏効割合：26%（7/27例）

- MyPathway（対象：HER2陽性）

トラスツズマブ＋ペルツズマブ：32%（18/57例）

KRAS野生型の患者では40%（17/43例）

→客観的奏効割合は治験担当医師による判定かつ一部が確定されていない

→**期待奏効割合**を30%に設定（本治験の主要評価項目は確定された客観的奏効割合であるため）

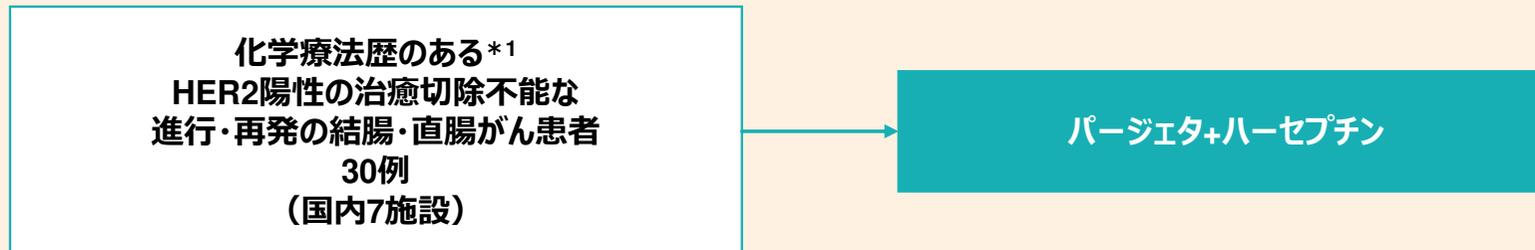
症例数設定

- 「腫瘍組織でHER2陽性と判定された患者」と「血液検体でHER2陽性と判定された患者」の各々の解析対象集団に対して、主要評価項目である客観的奏効割合の閾値を5%、期待値を30%、片側有意水準を2.5%、検出力を80%と設定し、各々の解析対象集団に対する目標サンプルサイズを18と設定（※ 二項分布に基づく正確な方法に基づく設定）した。
- 18例のうち4例以上に奏効が認められた場合に統計学的に有意な結果が得られたと判断する。
- いずれの解析対象集団においても、症例集積が良好であった場合は検出力を90%に上方修正（目標サンプルサイズを25に上方修正）できないか、試験期間中に判断する。



TRIUMPH (EPOC1602) 試験

- **目的：** 化学療法歴のある*1HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんに対するパージェタ+ハーセプチン併用療法の有効性及び安全性を評価する。
- **対象：** 化学療法歴のある*1HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん患者30例*2
〔腫瘍組織の解析でIHC法3+又はFISH法陽性（中央判定）、又はリキッドバイオプシーを用いた血液検体の解析でHER2増幅あり（++又は+++）かつRAS野生型（中央判定）〕
有効性解析対象（最終解析時）：30例（FAS；腫瘍組織でHER2陽性の患者群27例、血液検体でHER2陽性かつRAS野生型の患者群25例）
安全性解析対象（最終解析時）：30例
- **方法：** 国内第Ⅱ相、非盲検、単群、多施設共同試験（医師主導治験）



- 腫瘍組織でRAS野生型

パージェタ：初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔で、病勢進行まで継続*3

ハーセプチン：初回8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で、病勢進行まで継続

承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床成績（TRIUMPH試験）
Nakamura Y, et al. Nat Med 2021.

TRIUMPHにおけるレジストリの活用

プロトコル

エンドポイントは、自然歴追跡群およびSCRUM-JapanレジストリにおけるHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者のデータを対照として、本治験データとの比較考量を行う。これら解析項目の詳細は、別途定める統計解析計画書に準じて比較解析される。

統計解析計画書

解析対象集団

SCRUM-Japanレジストリの登録例のうち、以下のすべてを満たす集団。

- 1) 組織でRAS野生型
- 2) 組織あるいは血液検体のいずれかでHER2陽性（※ HER2陽性の定義は原則として適格規準Aにならう）
フツ化ピリミジン系代謝拮抗剤、オキサリプラチン、イリノテカン、セツキシマブまたはパニツムマブに不応または不耐（ペバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト等血管新生阻害剤およびトリフルリジン・チピラシル塩酸塩、レゴラフェニブの治療歴は問わない）。なお、術後補助化学療法施行中または最終投与後6ヶ月以内に再発した被験者については、術後補助化学療法を治療歴としてカウントする

TRIUMPH試験「SCRUM-Japanレジストリ群」のデータ抽出

1. 候補症例の抽出

① 抽出条件の決定



- ① SCRUM-Japan Registry研究に登録されていること
- ② 結腸又は直腸癌であること
- ③ HER2スクリーニングに登録されHER2陽性と判定されている、又はGOZILA研究に登録されGuardant360にてERBB2 Amplificationが検出されている

【症例検討会議事録（2020/11/16修正版）1.1項より】

2. 解析対象集団の抽出

⑦ 症例検討会



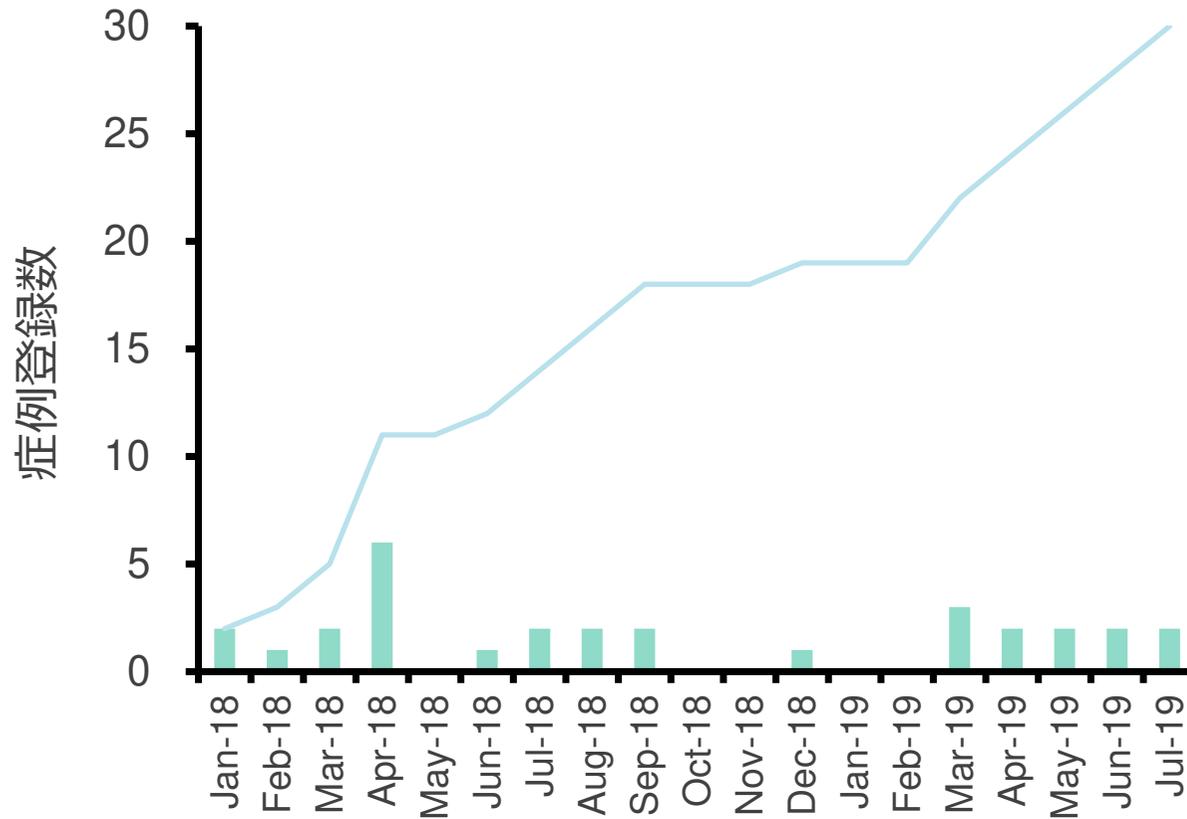
プログラム（IDD社）による条件抽出とTR支援室での条件抽出が一致していることを確認

- A) RAS野生型であること
- B) フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤、オキサリプラチン、イリノテカン、セツキシマブまたはパニツムマブに不応または不耐（ペバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト等血管新生阻害剤およびトリフルリジン・チピラシル塩酸塩、レゴラフェニブの治療歴は問わない）なお、術後補助化学療法施行中または最終投与6か月以内に再発していること
- C) TRIUMPH試験に登録されていないこと

【症例検討会議事録（2020/11/16修正版）1.2項より】

症例登録進捗

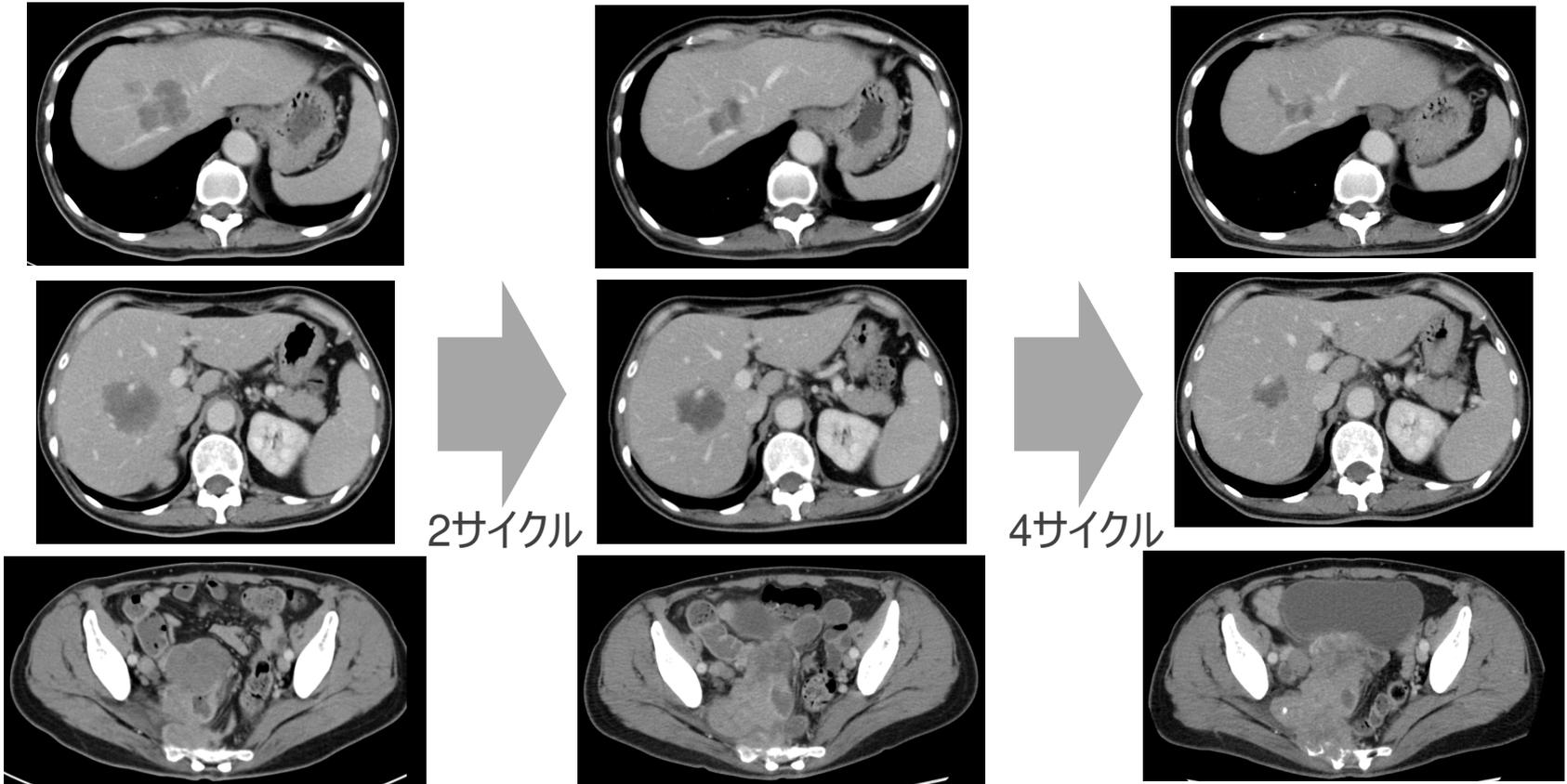
順調に症例登録完了



施設	登録数
国立がん研究センター東病院	10
大阪医療センター	6
九州がんセンター	5
国立がん研究センター中央病院	4
愛知県がんセンター	2
北海道大学病院	2
四国がんセンター	1
計	30

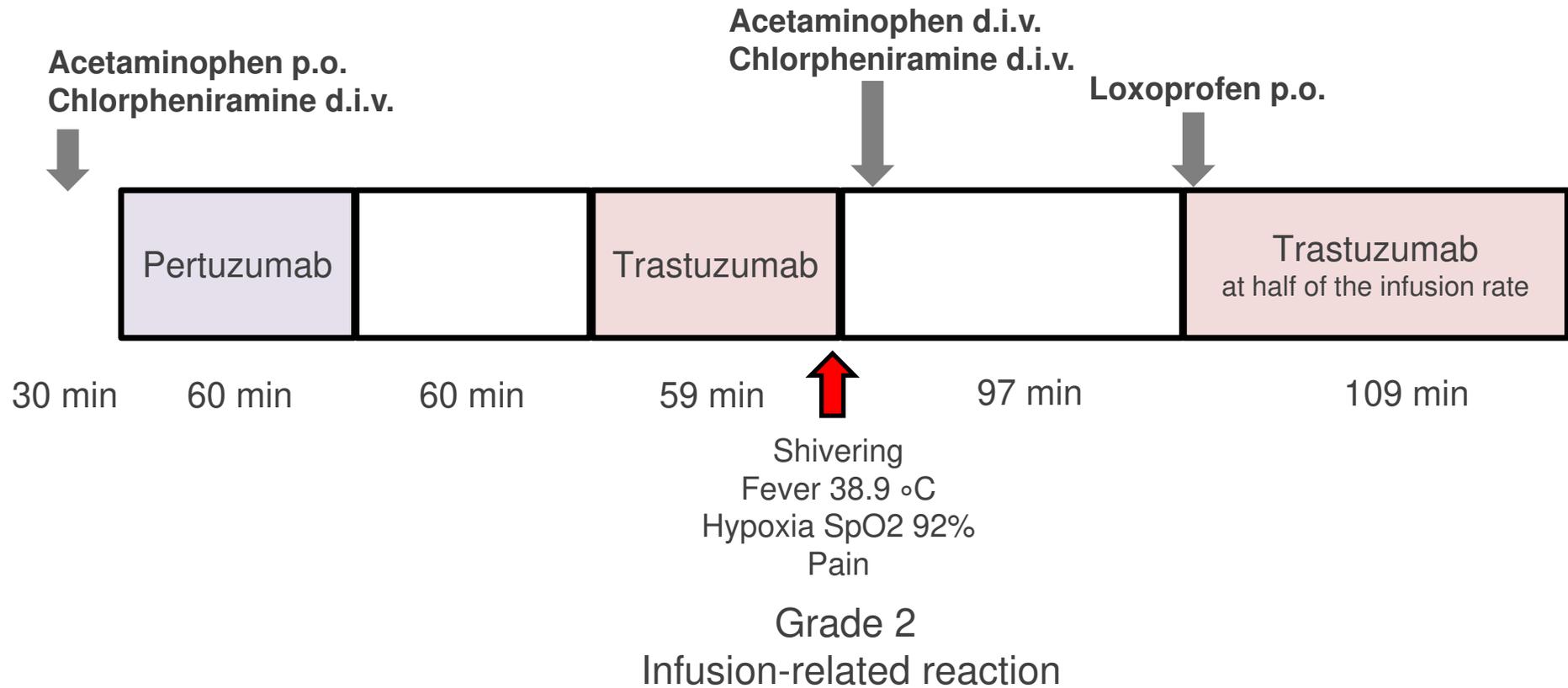
1例目

肝転移は縮小も骨盤内病変が増大



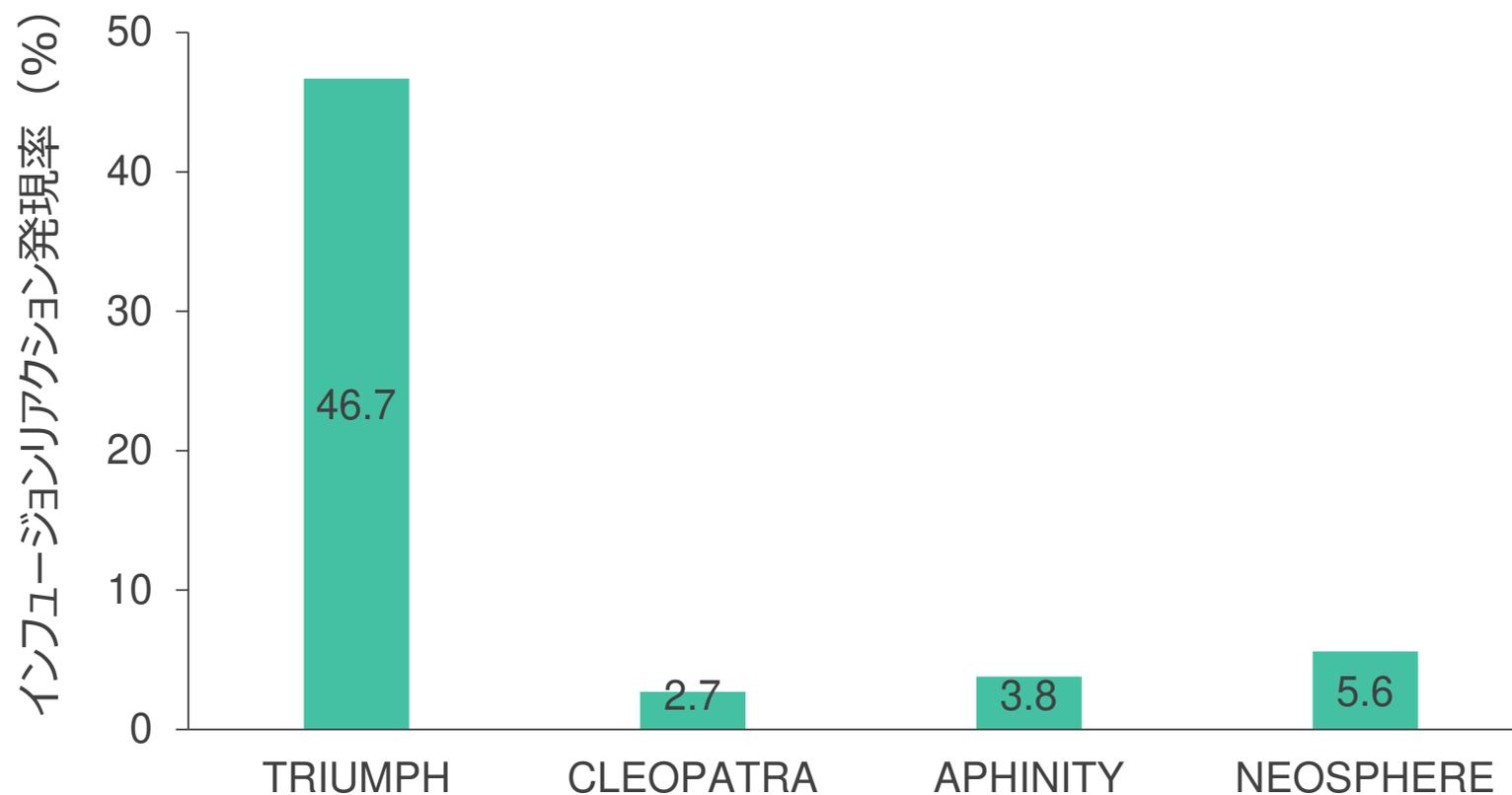
2例目

Grade 2インフュージョンリアクション（投与終了まで7時間・・・）



トラスツズマブによるインフュージョンリアクション発現率

過去の乳がんの試験と比較して明らかに高頻度



トラスツズマブによるインフュージョンリアクション

腫瘍量やプレメディケーションと関連

Table 6. Multivariate analysis of study factors and their relationship with infusion reactions

Factor	Contrast	Odds ratio	95% CI	p Value
BMI	1-unit increase	1.09	1.02, 1.16	.010
HER2 FISH copy number	1-unit increase	0.93	0.79, 1.10	.40
Age	1-unit increase	1.01	0.97, 1.05	.70
Race	Hispanic vs. white	1.29	0.39, 4.25	.68
	Black vs. white	0.69	0.15, 3.14	.63
	Other vs. white	3.46	0.90, 13.3	.073
Stage	IV vs. I, II, III	3.91	1.35, 11.4	.013
Premedications	Yes vs. no	0.32	0.11, 0.90	.033
ER status	Positive vs. negative	1.00	0.35, 2.87	1.00
PR status	Positive vs. negative	0.55	0.16, 1.90	.35

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; ER, estrogen receptor; FISH, fluorescence in situ hybridization; HER2, human epidermal growth factor receptor-2; PR, progesterone receptor.

Thompson LM, et al. *Oncologist* 2014;19:228.

トラスツズマブによるインフュージョンリアクション

ステロイド前投薬で発現なし

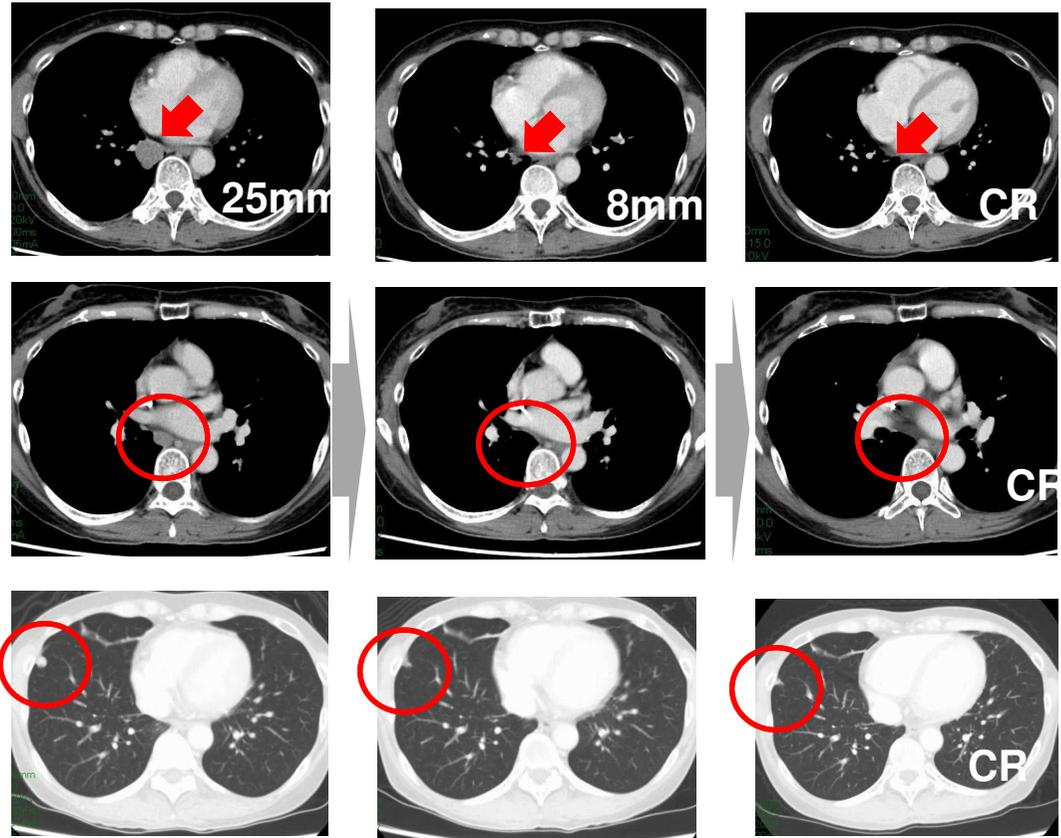
TRIUMPH試験における前投薬の有無と注入に伴う反応の発現状況⁷⁾

前投薬の状況	注入に伴う反応の発現		合計 (n=30)
	なし	あり	
前投薬なし	3 (10.0%)	6 (20.0%)	9 (30.0%)
前投薬あり	13 (43.3%)	8 (26.7%)	21 (70.0%)
解熱剤	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
抗ヒスタミン剤	0	4 (13.3%)	4 (13.3%)
解熱剤+抗ヒスタミン剤	4 (13.3%)	3 (10.0%)	7 (23.3%)
抗ヒスタミン剤+副腎皮質ホルモン剤	2 (6.7%)	0	2 (6.7%)
解熱剤+抗ヒスタミン剤+副腎皮質ホルモン剤	7 (23.3%)	0	7 (23.3%)

13例目

完全奏効

- 40代女性
- 直腸がん 肺転移、リンパ節転移
- *RAS/BRAF* wild-type, MSS
- HER2 IHC 3+
- FISH *HER2/CEP17* ratio 7.3
- *HER2* plasma copy number (G360) 12.1
- After FOLFOX+Pmab, FOLFIRI+RAM
- Pertuzumab + Trastuzumab
 - July 17, 2018~ still ongoing
 - Best response: CR
 - Adverse event: G1 mucositis, G2 diarrhea



患者背景

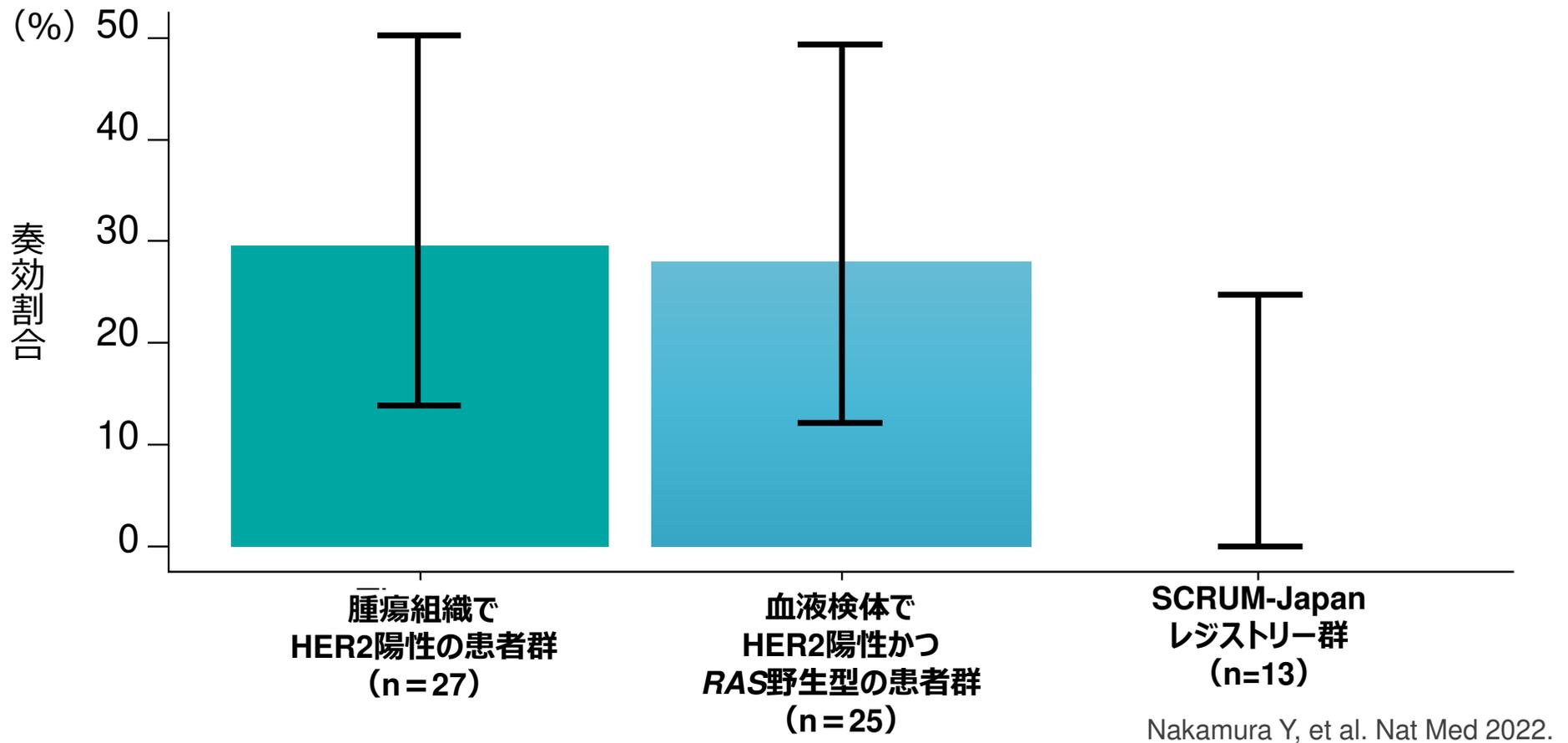
	腫瘍組織で HER2陽性患者群 (n=27)	血液検体で HER2陽性かつ RAS野生型 患者群 (n=25)	SCRUM-Japan レジストリー群 (n=14)
Age (years)	58 (26-80)	55 (26-80)	59.5 (25-75)
Sex			
Male	11 (41%)	13 (52%)	6 (43%)
Female	16 (59%)	12 (48%)	8 (57%)
ECOG performance status			
0	15 (56%)	14 (56%)	5 (36%)
1	12 (44%)	11 (44%)	3 (21%)
2	0	0	1 (7%)
Unknown	0	0	5 (36%)
Primary site			
Right-sided colon	3 (11%)	4 (16%)	4 (29%)
Left-sided colorectum	24 (89%)	21 (84%)	8 (57%)
Unknown	0	0	2 (14%)
Number of metastatic organs			
1	2 (7%)	1 (4%)	Not available
≥2	25 (93%)	24 (96%)	

	腫瘍組織で HER2陽性患者群 (n=27)	血液検体で HER2陽性かつ RAS野生型 患者群 (n=25)	SCRUM-Japan レジストリー群 (n=14)
Number of previous anticancer regimens			
≤2	6 (22%)	4 (16%)	3 (21%)
≥3	21 (78%)	21 (84%)	11 (79%)
Previous anti-angiogenic treatment	25 (93%)	23 (92%)	13 (93%)
Previous anti-EGFR treatment	27 (100%)	25 (100%)	14 (100%)
Tissue RAS status			
Wild-type	27 (100%)	25 (100%)	14 (100%)
Microsatellite status			
Stable	19 (70%)	16 (64%)	10 (71%)
Not tested	8 (30%)	9 (36%)	4 (29%)
Tissue HER2 status			
IHC 3+	23 (85%)	19 (76%)	7 (50%)
FISH positive	27 (100%)	22 (88%)	7 (50%)
Not tested	0	0	6 (43%)
ctDNA HER2 status			
HER2 amplification	22 (81%)	25 (100%)	10 (71%)
Not tested	1 (4%)	0	3 (21%)

承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床成績（TRIUMPH試験）

Nakamura Y, et al. Nat Med 2021; 27: 1899-1903 本文献の著者に中外製薬株式会社の社員及び中外製薬株式会社より資金提供を受けた者が含まれる。

主要評価項目：客観的奏効割合

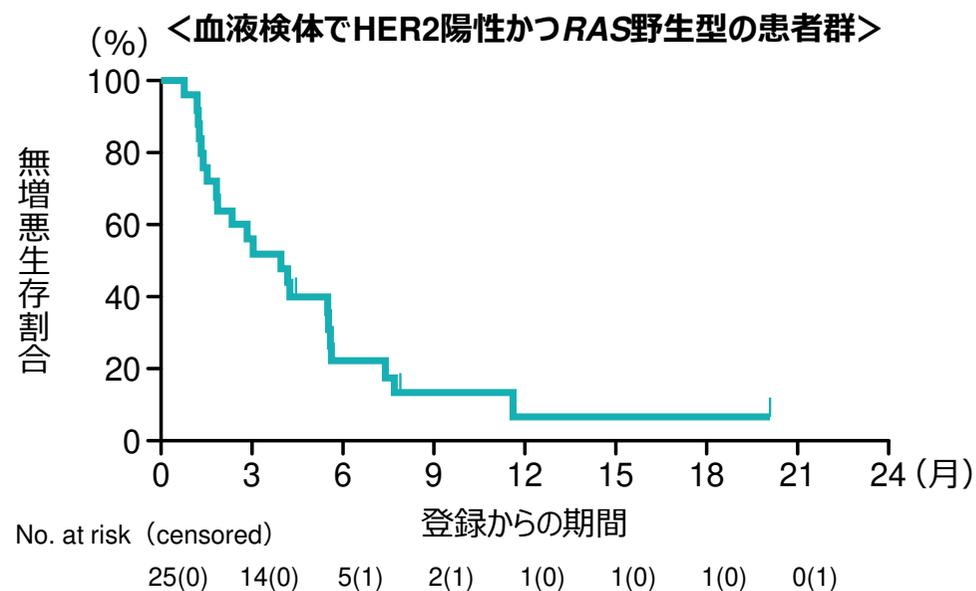
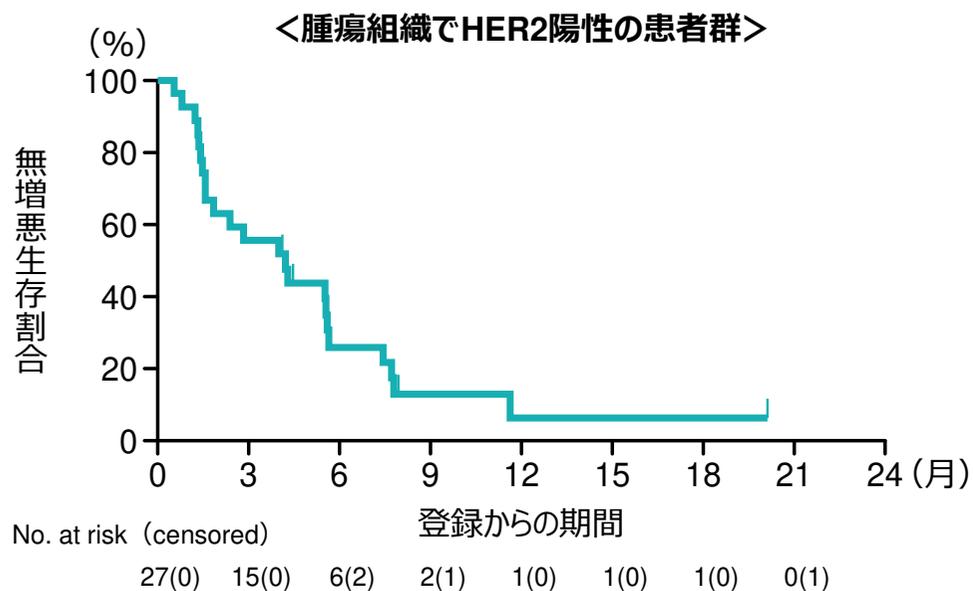


主要評価項目：客観的奏効割合

	腫瘍組織で HER2陽性の患者群 (n=27)	血液検体で HER2陽性かつ RAS野生型の患者群 (n=25)	SCRUM-Japan レジストリー群 (n=13)
Complete response	1 (4%)	1 (4%)	0
Partial response	7 (26%)	6 (24%)	0
Stable disease	10 (37%)	8 (32%)	5 (38%)
Disease progression	9 (33%)	10 (40%)	8 (62%)
Objective response	8 (30%, 14-50%)	7 (28%, 12-49%)	0 (0%, 0-25%)

Nakamura Y, et al. Nat Med 2022.

無増悪生存期間 (PFS)



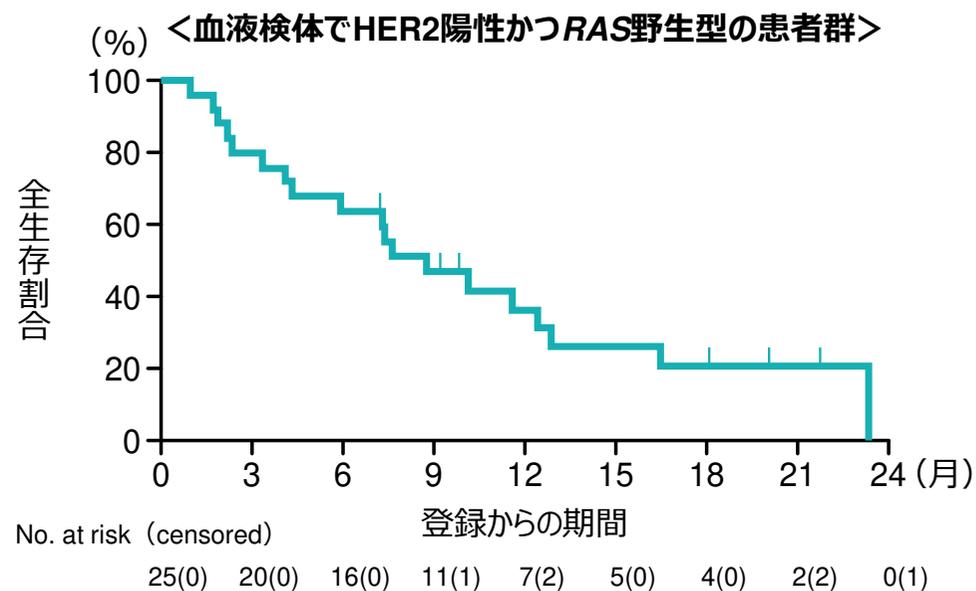
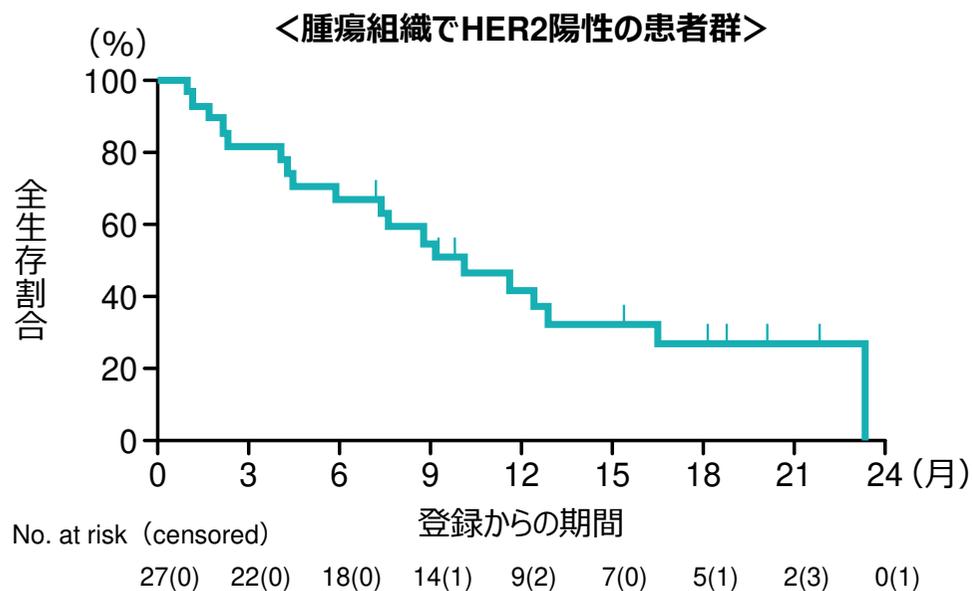
＜PFSの要約＞

	腫瘍組織でHER2陽性の患者群 (n=27)	血液検体でHER2陽性かつRAS野生型の患者群 (n=25)
イベント数	23	22
PFS中央値 (95%CI)	4.2ヵ月 (1.5-5.6)	4.0ヵ月 (1.8-5.6)
3ヵ月PFS (95%CI)	55.6% (35.2-71.8)	56.0% (34.8-72.7)
6ヵ月PFS (95%CI)	26.3% (11.1-44.4)	22.2% (8.3-40.3)
12ヵ月PFS (95%CI)	6.6% (0.6-23.7)	6.7% (0.6-24.0)

データカットオフ日：2020年3月31日

承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床成績 (TRIUMPH試験)

全生存期間 (OS)



＜OSの要約＞

	腫瘍組織でHER2陽性の患者群 (n=27)	血液検体でHER2陽性かつRAS野生型の患者群 (n=25)
イベント数	19	19
OS中央値 (95%CI)	10.1ヵ月 (4.5-16.5)	8.8ヵ月 (4.3-12.9)
3ヵ月OS (95%CI)	81.5% (61.1-91.8)	80.0% (58.4-91.1)
6ヵ月OS (95%CI)	66.7% (45.7-81.1)	64.0% (42.2-79.4)
12ヵ月OS (95%CI)	41.7% (22.5-59.9)	36.5% (17.6-55.7)

データカットオフ日：2020年3月31日

承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床成績（TRIUMPH試験）
 Nakamura Y, et al. Nat Med 2021; 27: 1899-1903 本文献の著者に中外製薬株式会社の社員及び中外製薬株式会社より資金提供を受けた者が含まれる。

レジストリに関するPMDAとの各種相談

レジストリ活用相談（申請前21カ月）

- 手順書等に基づいたのSCRUM-Japan Registryの管理体制について
- 新薬承認申請時の治験対照群データとしてSCRUM-Japan Registryデータを利活用することの妥当性について

審査予定事前面談（申請前1か月）

- 申請後のスケジュールについて
- 調査対象について
- QAQC概略説明の要望
- データ提出にあたり必要な資料について

申請

適合性調査の事前打ち合わせ（申請後2.5カ月）

- SCRUM-Japan Registry QAQC説明を実施
- 適合性調査前の提出資料について

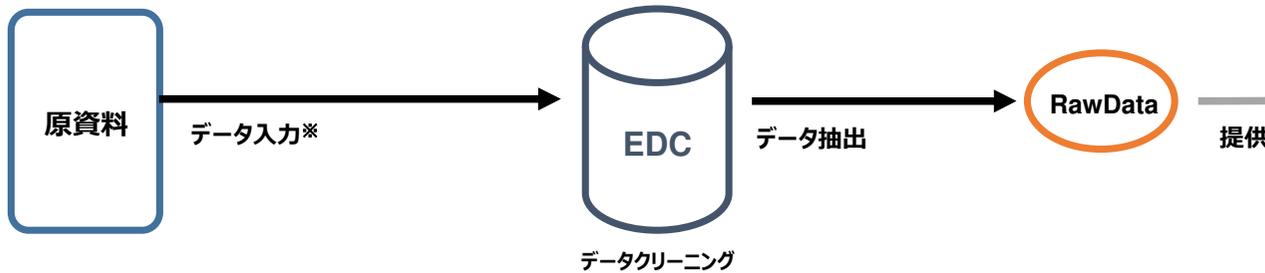
資料の提出

適合性調査

■ 保有者
■ 申請者

レジストリの信頼性保証システム

SCRUM-Japan Registry研究



利用者（企業、自ら治験を実施する者）

利用者が実施する治験

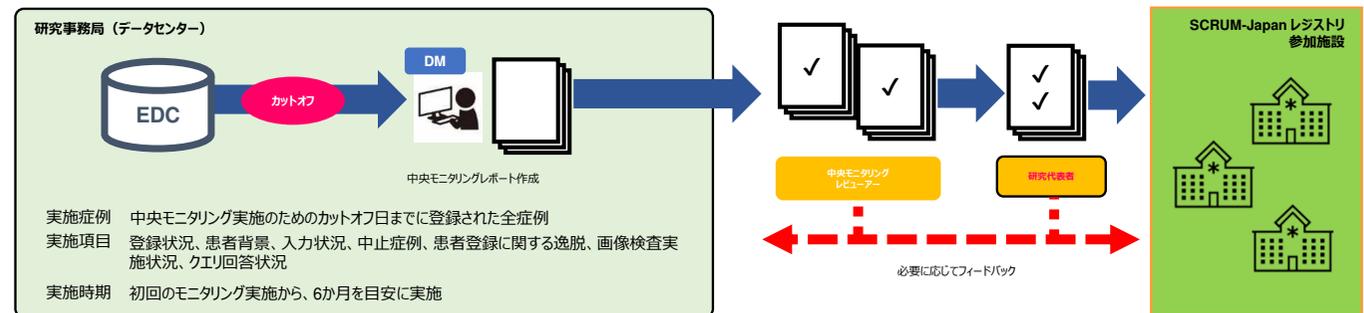


ADS作成以降の作業は利用者が実施する治験の解析担当者が実施
→SCRUM-Japan Registry研究の信頼性保証システムの対象外

・オンサイトモニタリングに基づきモニターが保証

実施時期	中央モニタリング実施より3ヵ月以内
実施症例	オンサイトモニタリング対象施設においては可能な限り全症例
実施項目	IRB、研究実施体制、同意、症例データと原資料との整合性、記録の保存、画像検査、逸脱、トレーニング状況等

・データクリーニングの実施
・監査の実施
・中央モニタリングの実施



実施症例 中央モニタリング実施のためのカットオフ日までに登録された全症例
実施項目 登録状況、患者背景、入力状況、中止症例、患者登録に関する逸脱、画像検査実施状況、クエリ回答状況
実施時期 初回のモニタリング実施から、6か月を目安に実施

TRIUMPH試験 審査報告書

評価資料

また、本試験では、2017年11月28日～2020年2月29日の間に、国内6施設からSCRUM-Japan規制対応レジストリ⁸⁾に登録された患者のうち、TRIUMPH試験と同様の適格基準を満たす⁹⁾HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数：なし）をSCRUM-Japan規制対応レジストリ群（評価）として、本試験のTRA/PER群におけるTRA/PER投与とSCRUM-Japan規制対応レジストリ群（評価）における主治医により選択された治療の有効性を比較することを目的とした解析が実施された。

SCRUM-Japan規制対応レジストリ群として抽出された14例（TBx集団7例、LBx集団10例）中、本人の署名により同意が得られたのは6例であり、うち、最良総合効果の評価が可能であった5例¹⁰⁾（TBx集団4例、LBx集団2例）におけるRECIST ver.1.1に基づく主治医判定による奏効率の結果（2020年2月29日データカットオフ）は、TBx集団及びLBx集団のいずれにおいても0%であった。

TRIUMPH試験 審査報告書

機構における審査の概略

た、TRIUMPH試験のSCRUM-Japan規制対応レジストリ群（評価）における結果（7.1.1.1参照）は既存治療の有効性に関する参考情報にはなるものの、検討された患者数が極めて限られており、患者背景因子の偏りが結果に影響を及ぼす可能性があること等から、当該試験のTRA/PER群における結果との比較には限界がある。

しかしながら、TRA及びPERはHER2を標的とした抗体医薬品であることに加え、TRIUMPH試験における奏効率の結果は下記に示す既存治療の試験成績を上回る臨床的に意義のある結果であったこと等を考慮すると、化学療法歴のあるHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、TRA/PER投与の一定の有効性は示されたと判断した。

新しい大腸がんの個別化治療

2022/03/28 TRIUMPH試験の結果、HER2陽性大腸がんに対する治療薬が誕生

国立がん研究センターについて | 診療 | 研究 | 国立がん研究センター | 教育 |
National Cancer Center Japan

トップページ > 広報活動 > プレスリリース > アンメットメディカルニーズのHER2陽性大腸がんに対して、世界初の有効な治療法

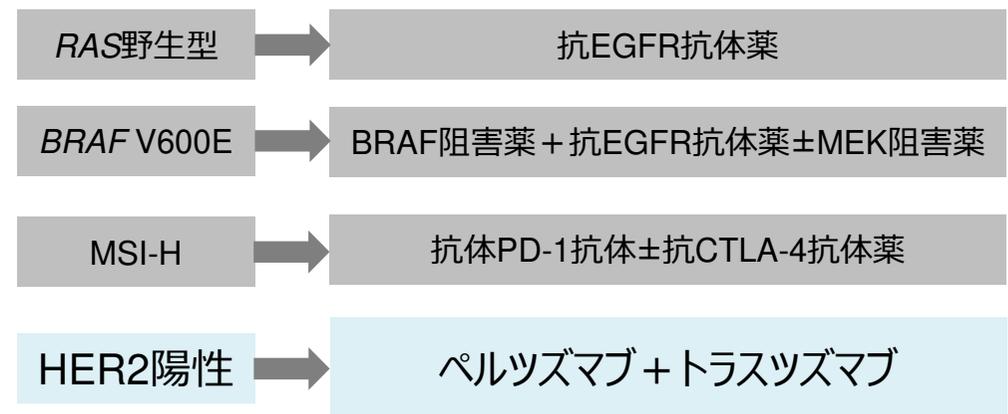
SCRUM-Japanの研究結果に基づく成果
アンメットメディカルニーズのHER2陽性大腸がんに対して、世界初の有効な治療法が国内で承認

2022年3月28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

- 国内で実施した医師主導治験の結果をもとに、世界で初めてとなる、HER2陽性大腸がん患者さんに対するペルツズマブとトラスツズマブの併用療法が日本で承認されました。
- HER2陽性大腸がんは**希少なサブタイプ*1**で、これまで国内外ともに承認された有効な治療法がありませんでした。
- 今回の結果は、**アンメットメディカルニーズ*2**のHER2陽性大腸がんに対して、アカデミアが主導した治験と**SCRUM-Japan*3**レジストリ研究*4の結果により、新たな治療法を確立した成功例です。

大腸がんの分子標的治療



HER2陽性大腸がん患者さんに世界初の承認薬誕生

Nakamura Y, et al. Nat Med 2021.

効果又は効能

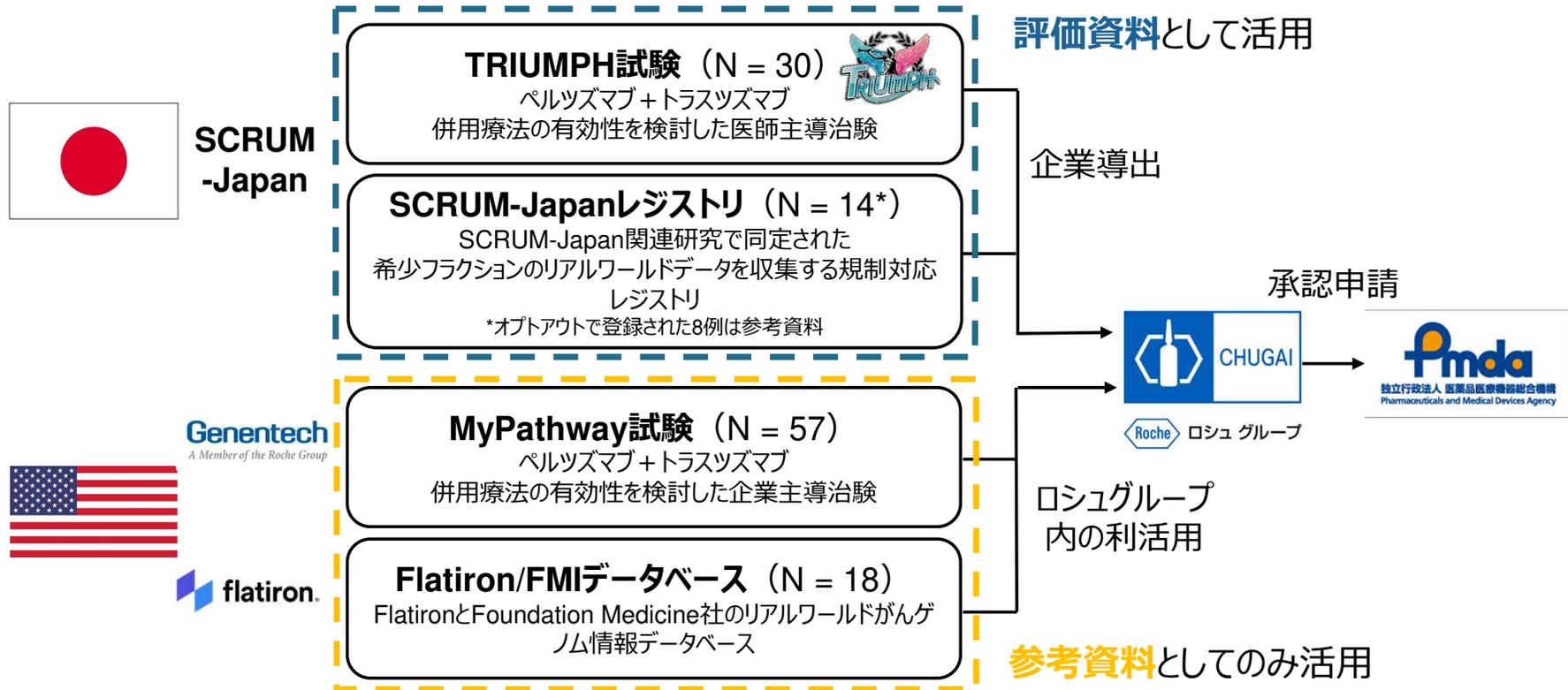
がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

● 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
2. RAS遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
4. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]

レジストリを活用した承認申請



MyPathway-Flatiron 統合解析

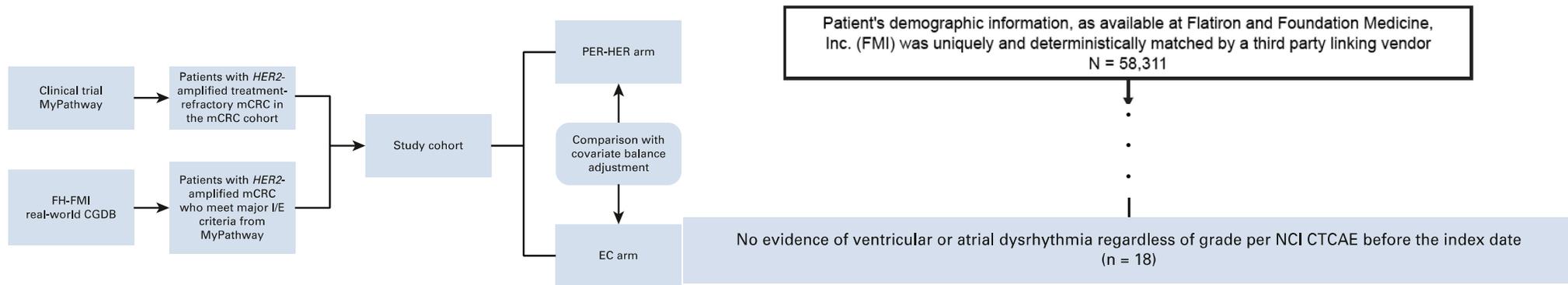


TABLE 3. Sensitivity Analysis Results: Multivariable Models in the Postweighting Population

Sensitivity Analysis	Details ^a	Multivariable Model HR (bootstrap 95% CI)
Analysis without any truncation	No truncation was implemented to investigate the impact of truncation and/or patients with a relatively extreme propensity score. The intermediate propensity score model was used	0.729 (0.184 to 3.912)
Analysis of patients with <i>HER2</i> -Amp status confirmed by the NGS test in the PER-HER arm	Restricted analysis to the patients with the NGS test, which provides <i>HER2</i> -Amp in the PER-HER arm (42 of 57 patients in MyPathway). The intermediate propensity score model was used	0.623 (0.083 to 4.152)
Use the earliest treatment date as the index date	The index date for each patient was defined as the first eligible treatment for treatment-refractory mCRC after the first FMI test that provided confirmation of <i>HER2</i> -Amp status. The intermediate propensity score model was used	0.817 (0.143 to 6.689)
Use the latest treatment date as the index date	The index date for each patient was defined as the latest eligible treatment for treatment-refractory mCRC after the first FMI test that provided confirmation of <i>HER2</i> -Amp status. The intermediate propensity score model was used	0.456 (0.092 to 3.145)
Analysis excluding <i>KRAS</i> status from the propensity score model ^b	The intermediate propensity score model excluding <i>KRAS</i> status was used	0.607 (0.206 to 2.835)

Narita Y, Nakamura Y, et al. JCO Clin Cancer Informactions 2022.

Take-Home Message

- SCRUM-Japanの基盤を活用して行った医師主導治験及びSCRUM-Japanレジストリを外部対照としたデータを評価資料として活用し、HER2陽性大腸がんに対する世界初の薬事承認を達成した。

Acknowledgement

Patients and families

SCRUM/CIRCULATE Investigators

National Cancer Center Hospital East (NCCHE)

- A Ohtsu (Director of hospital)
- Takayuki Yoshino

NCCHE Division of Clinical Research Support

- Makoto Fukui
- Miki Fukutani
- Seiko Matsuda
- Shogo Nomura
- Akihiro Sato

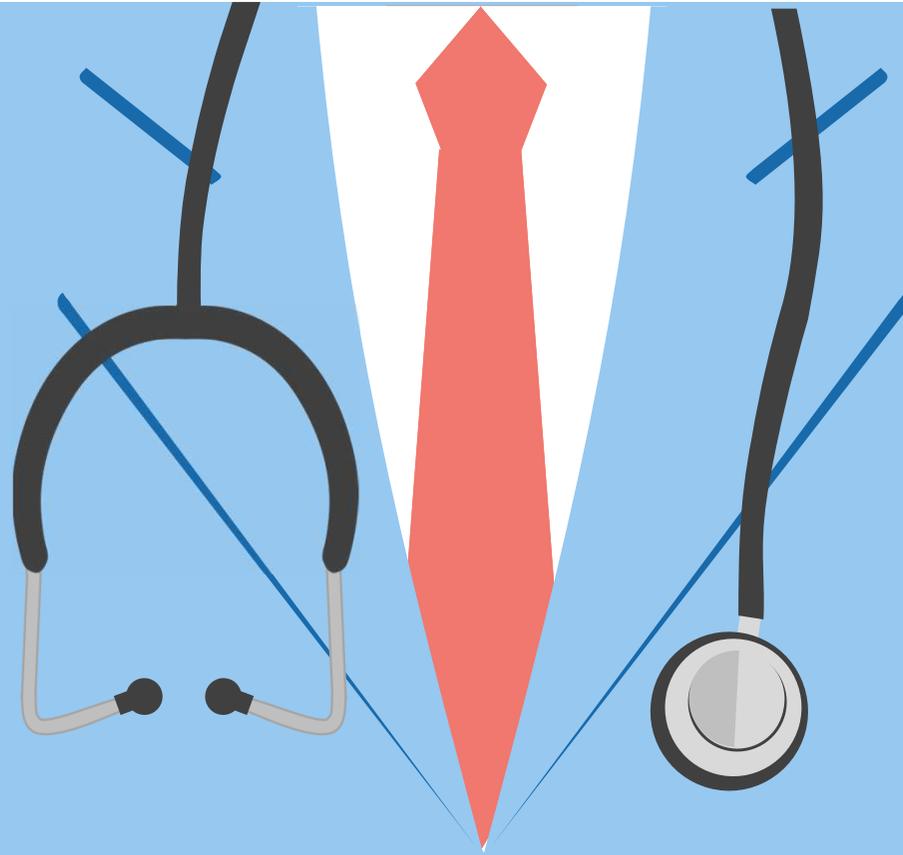
NCCHE TR Support Office

- Izumi Miki
- Yasutoshi Sakamoto
- Hiroko Ichiki
- Masayuki Hata
- Kana Kitajima
- Naomi Kuramoto



- Hiroki Sokuoka
- Hiroshi Uchigata
- Satoshi Horasawa
- Mihoko Yuasa
- Tamami Nakamura
- Mayumi Fujita
- Ryuta Mikami
- Hiromi Hasegawa
- Tomoe Murakami
- Hiroshi Ozaki
- Misato Hatakeyama
- Yu Komura
- Machiko Kumagami
- Atsuko Shimizu
- Yui Ogata
- Natsuko Honda





THANK YOU FOR YOUR KIND ATTENTION!

ご清聴ありがとうございました！