

「SCRUM-Japan 疾患レジストリの進捗報告」

国立がん研究センター東病院
大津 敦

2018年3月15日 厚労省

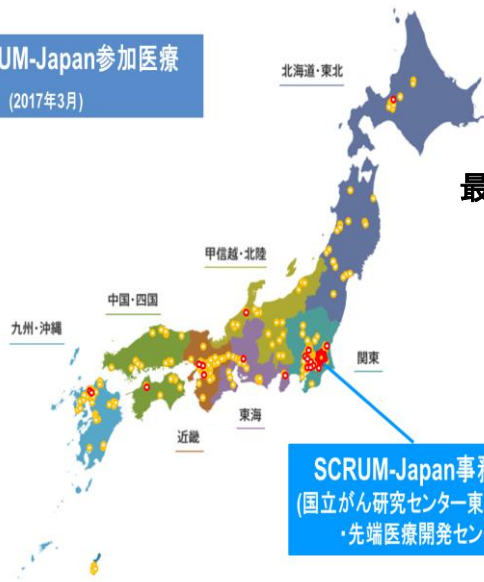
産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 (SCRUM-Japan)

(n= 7,553: 2015/02-2017/12)

ゲノム解析結果に基づく企業・医師主導治験:
Umbrella type 25試験 (赤字は医師主導治験)

全国250施設の参加

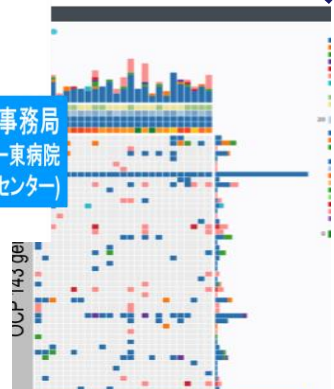
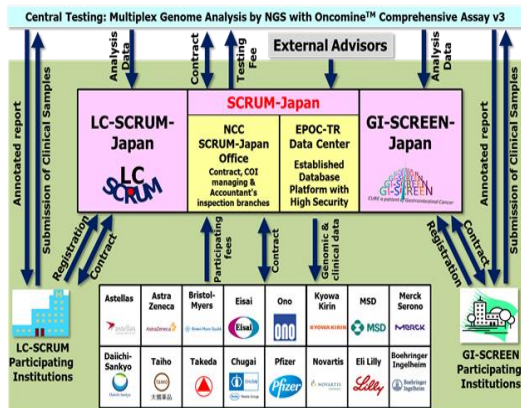
SCRUM-Japan参加医療
機関 (2017年3月)



最先端のpan-cancer panel
(OCP) でのゲノム解析

SCRUM-Japan事務局
(国立がん研究センター東病院
・先端医療開発センター)

製薬企業16社との共同研究



臓器	標的	薬剤	Phase	主導
肺がん	RET	RET阻害剤A	I/II	医師主導(国がん東)
肺がん	RET	RET阻害剤B	I/II	医師主導(金沢大)
肺がん	RET	RET阻害剤C	II	企業
肺がん	ROS1	ROS1阻害剤A	II	企業
肺がん	ROS1	ROS1阻害剤B	II	企業
肺がん	ROS1	ROS1阻害剤C	II	企業
肺がん	ROS1/ALK	ROS1阻害剤D	II	企業
肺がん	MET	MET阻害剤A	II	企業
肺がん	MET	MET阻害剤B	II	企業
肺がん	MET	MET阻害剤C	II	企業
肺がん	MET	MET阻害剤D	II	医師主導(九州がん)
肺がん	ALK	ALK阻害剤	II	企業
肺がん	ALK	LDK378	II	医師主導(国がん東)
肺がん	ALK	entrectinib	II	企業
肺がん	ALK	Alectinib	III	企業
肺がん	HER2	HER2阻害剤A	II	医師主導(岡山大)
肺がん	HER2	HER2阻害剤B	II	医師主導(北大)
肺がん	KRAS	RAS阻害剤	III	企業
肺がん	BRAF	治療薬X+Y	II	企業
肺がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤	II	医師主導(国がん東)
大腸がん	MSI-H	抗PD-1抗体	III	MSD
大腸がん	HER2	HER2阻害剤A+B	II	医師主導(国がん東)
大腸がん	BRAF V600E	治療薬X	II	医師主導(愛知がん)
大腸がん	BRAF nonV600E	治療薬XYZ	II	医師主導(国がん東)
胆道がん	HER2	HER2阻害剤C	II	医師主導(国がん中)

症例登録数(2017年12月末時点)

	登録数
肺がん	3,287
非扁平非小細胞がん	2,854
扁平上皮がん	433
消化器がん	4,266
食道がん	326
胃がん	1,006
小腸がん	71
大腸がん	1,838
肝細胞がん	58
胆道がん	310
膵臓がん	483
NET	57
GIST	71
その他	46
合計	7,553

All comer (basket type) 15試験

臓器	標的	薬剤	Phase	主導
固型がん	MET	MET阻害剤A	I	企業
固型がん	FGFR	FGFR阻害剤A	I	企業
固型がん	FGFR	FGFR阻害剤B	I	企業
固型がん	EGFR/HER2	HER1/2阻害剤	I	企業
固型がん	HER2	HER2阻害剤A	I	企業
固型がん	NTRK1/2/3	NTRK阻害剤	I	企業
固型がん	NTRK1/2/3	NTRK阻害剤	I	企業
固型がん	NTRK1/2/3	NTRK阻害剤	I	企業
固型がん	ROS1/ALK	治療薬X	I	企業
固型がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤A	I	企業
固型がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤B	I	企業
固型がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤C	I	企業
固型がん	FGFR	FGFR阻害剤A	I	企業
固型がん	FGFR	FGFR阻害剤B	I	企業
固型がん	FGFR	FGFR阻害剤C	I	企業

検体収集

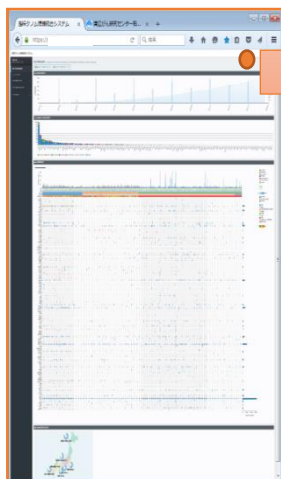


遺伝子スクリーニング



企業・医師主導治験への登録

企業16社・アカデミア81施設との臨床・ゲノムデータ共有：SCRUM-Japan DB



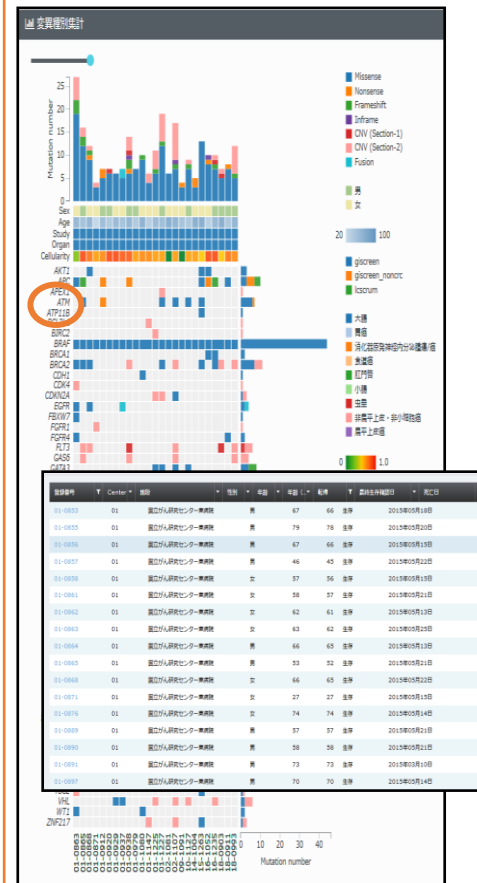
Custom filtering

試験 = CRC
 GI-SCREEN-CRC

Gene = BRAF mut
 BRAF

GI-SCREEN-CRC / 治験調査 / 転写 = alive
 生存

Browsing target cases

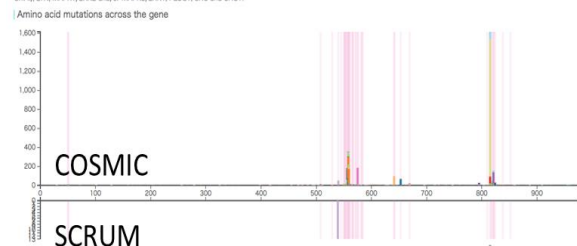


Patient distribution: image



Genome database for Japanese

KIT
 P10721 - Mast/stem cell growth factor receptor KIT
 Function: Tyrosine-protein kinase that acts as cell-surface receptor for the cytokine KITLG/SCF and plays an essential role in the regulation of cell survival and proliferation, hematopoiesis, stem cell maintenance, germlinegenesis, mast cell development, migration and function, and in melanogenesis. In response to KITLG/SCF binding, KIT can activate several signaling pathways. Phosphorylates PKB/R1, PLCG1, SH2B2/LAS and CSK. Activates the AKT1 signaling pathway by phosphorylation of PKB/R1, the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase. Activated KIT also transmits signals via GRB2 and activation of RAS, RAF1 and the MAP kinases MAPK1/ERK2 and/or MAPK3/ERK1. Promotes activation of STAT family members STAT1, STAT3, STAT5A and STAT5B. Activation of PLCG1 leads to the production of the cellular signaling molecules diacylglycerol and inositol 1,4,5-trisphosphate. KIT signaling is modulated by protein phosphatases, and by reed internalization and degradation of the receptor. Activated KIT promotes phosphorylation of the protein phosphatases PTPN6/SH-PTP and PTPBLU, and of the transcription factors STAT1, STAT3, STAT5A and STAT5B. Promotes phosphorylation of PKB/R1, CSK, CLK (isoform CLK-4), LYN, MAPK1/ERK2 and/or MAPK3/ERK1, PLCG1, SRC and SHC1.



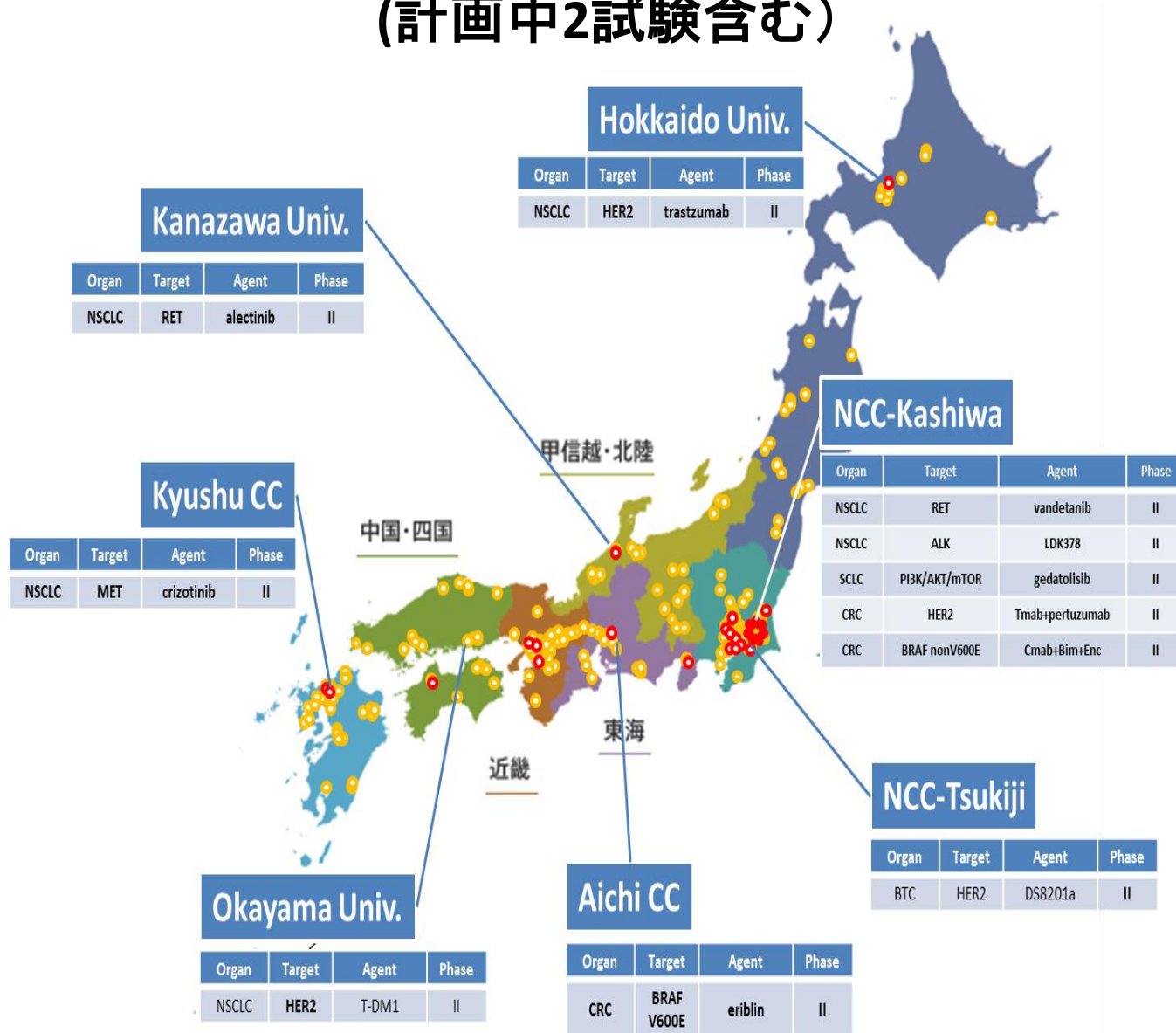
登録番号: 01-0063 (女)

Downloaded clinico-genome data files

Chrom	Start	End	RefSeq	ALT	QUAL	P10721	RSID
chr1	138104319	138104319	JMRC1.NC_011334.3	G	69.9	G>A	rs138104319
chr1	138104322	138104322	KIF4L.Sp.049760.0	G	<CR>		
chr1	234409286	234409286	MOM1	G	<CR>	100	PA55
chr2	140805662	140805662	MYO1A	T	<CR>	100	PA55

日本での新たな創薬とプレジジョンメディスン実装への研究推進：
 月間アクセス件数 2,500件以上

SCRUM-Japanプラットフォームを利用した医師主導治験11試験 (計画中2試験含む)



登録が終了したSCRUM-Japan 関連治験：肺がん

臓器	標的遺伝子	薬剤	Phase	種類	登録症例数	奏効率
非小細胞肺がん	RET	RET阻害剤A	II	医師主導 (国がん東)	17	53%
非小細胞肺がん	RET	RET阻害剤B	II	企業	25	16%
非小細胞肺がん	BRAF	治験薬C+D	II	企業	57	63%
非小細胞肺がん	ROS1	ROS1阻害剤A	II	企業	127	77%
非小細胞肺がん	ROS1	ROS1阻害剤B	I	企業	最終解析中	
非小細胞肺がん	ROS1/ALK	ROS1阻害剤C	I	企業	最終解析中	
非小細胞肺がん	MET	MET阻害剤	I	企業	最終解析中	
非小細胞肺がん	HER2	HER2阻害剤A	II	医師主導 (岡山大)	最終解析中 (無効中止)	
非小細胞肺がん	HER2	HER2阻害剤B	II	医師主導 (北大)	最終解析中	
非小細胞肺がん	KRAS	RAS阻害剤	III	企業	最終解析中	

Yoh K, et al. Lancet Respir Med 2017. Velcheti V, et al. ESMO 2016.
 Planchard D, et al. Lancet Oncology 2016. Goto K, et al. ASCO 2016.

2剤で製造販売承認取得済み。1剤申請検討中

SCRUM-Japanを活用した産官学連携がん治療開発とレジストリの構築の概要

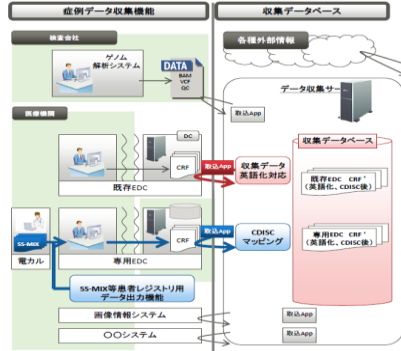


患者レジストリの構築 (本研究班)

疾患ごとの遺伝子異常頻度および患者分布



オンラインでの臨床ゲノムデータ共有 (構築済み)



CDISC標準など国際標準に対応した臨床ゲノムDB構築 (構築中)



取得データに関する協議

前向きレジストリデータ取得 (登録開始)

肺・消化器領域での希少がん・フラクションの臨床ゲノム情報から治験比較対照群のデータ構築

- ・遺伝子異常陽性かつ治験非登録例での臨床情報 (他治療での奏効率、予後など)
- ・遺伝子異常陽性例かつ治験登録例での臨床情報 (他治療での奏効率、予後など)

治験デザインの提案

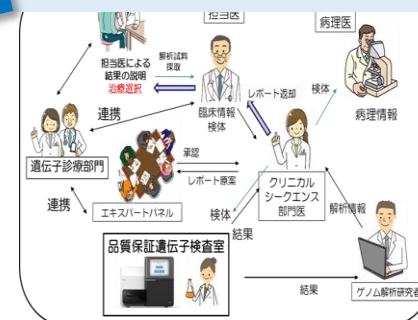
承認審査時の重要参考データ供出

治験結果による新薬承認申請

製造販売承認取得

教育・人材育成 (e-learning/トレーニング開始)

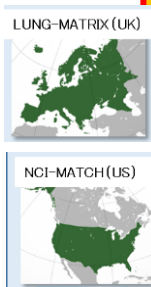
Precision medicineの実現



ゲノムデータ利用

SCRUM-Japanにおける世界最大規模臨床ゲノム情報 (製薬16社と全国245医療機関との共同)

国際連携

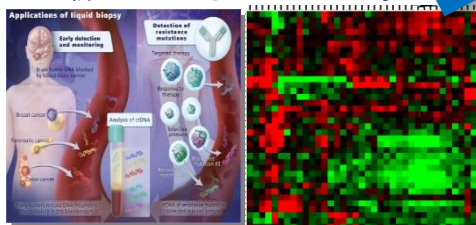


参加製薬企業・アカデミアによる新たな創薬、標的探索

検体二次利用

新たな治験薬の提供

新たなバイオマーカーの導入



Liquid biopsy 免疫ゲノムパネル



ゲノム解析結果に基づく企業-医師主導治験

Umbrella type 25試験 (赤字は医師主導治験)

Organ	Target	Agent	Phase
MSKCC	RET	selpercatinib	1/2
MSKCC	RET	avaciclib	1
MSKCC	RET	telatadib	1
MSKCC	ROSH1	avaciclib	1
MSKCC	ROSH1	Chromobio	1
MSKCC	ROSH1	D8807a	1
MSKCC	MSK1/ALK	lapatinib	1
MSKCC	RET	selpercatinib	1
MSKCC	RET	telatadib	1
MSKCC	RET	AZD5363	1
MSKCC	ALK	capmatinib	1
MSKCC	ALK	LAP-074	1
MSKCC	ALK	amivantamab	1
MSKCC	ALK	Alectinib	1
MSKCC	RET	T-001	1
MSKCC	RET	Trastuzumab	1
MSKCC	KRAS	amivantamab	1
MSKCC	BRN1	Chromobio	1
MSKCC	PROK1/KAT5/TOR	amivantamab	1
CRIC	MSH1	amivantamab	1
CRIC	HER2	Trastuzumab	1
CRIC	BRN1/VEGFR	Chromobio	1
CRIC	HER2	Chromobio	1

All cancer (basket type) 15試験

Organ	Target	Agent	Phase
Sida center	MET	tepotinib	1
Sida center	FGFR	D91123	1
Sida center	FGFR	TAK-901	1
Sida center	EGFR/HER2	avaciclib	1
Sida center	HER2	D8807a	1
Sida center	RET/ROS1	Chrom-101	1
Sida center	RET/ROS1	avaciclib	1
Sida center	RET/ROS1	D88011	1
Sida center	RET/ROS1	TAK-901	1
Sida center	PROK1/KAT5/TOR	ADCS040	1
Sida center	PROK1/KAT5/TOR	PR1719	1
Sida center	FGFR	TAK-901	1
Sida center	FGFR	BL-288	1
Sida center	FGFR	AP247a	1

年間2,500例を超える症例集積と新薬開発治験40試験 (現時点) への効率的な登録

クリニカルイノベーションネットワーク(CIN)による疾患レジストリを用いた開発治験の効率化

従来型のがん新薬開発治験の問題点

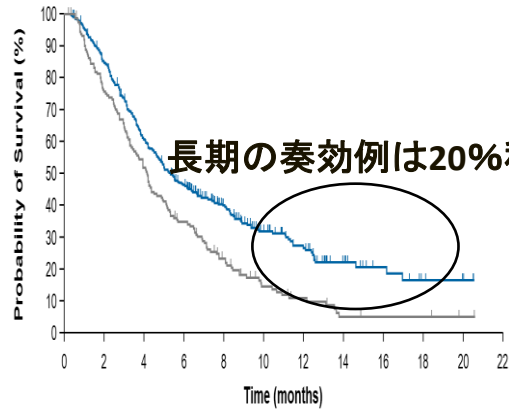
- バイオマーカーによる層別なく、大規模な比較試験が必要 = 膨大なコストがかかる
- 市販後も無効な症例に膨大な薬剤コストがかかる (ex. 抗PD-1抗体等: 約80%の症例は無効)
- 遺伝子解析等の進歩による有効対象例の絞り込みが可能となっているが、大部分が希少フラクションとなり、比較試験の実施は現実的に困難

CINでの疾患レジストリの有効活用

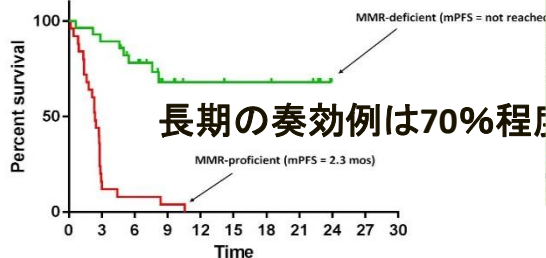
- 治験への登録促進と効率化による開発コストの軽減
- CINでの前向きレジストリデータをヒストリカルコントロールデータとして活用 = 早期承認取得
- 市販後の特定使用成績調査へのレジストリデータ提供による企業のコスト軽減
- 医療経済的にも有効

抗PD-1抗体 vs placebo

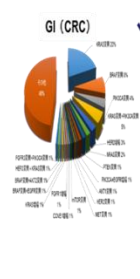
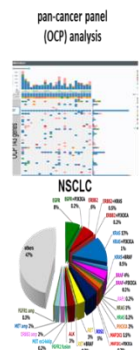
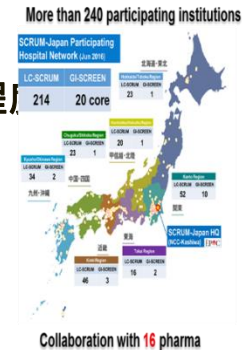
(バイオマーカーによるセレクションなし)



抗PD-1抗体の効果 (MSI-H vs MSS)



産学連携全国がんゲノムスクリーニング



Molecular-profile based IND reg. trials:

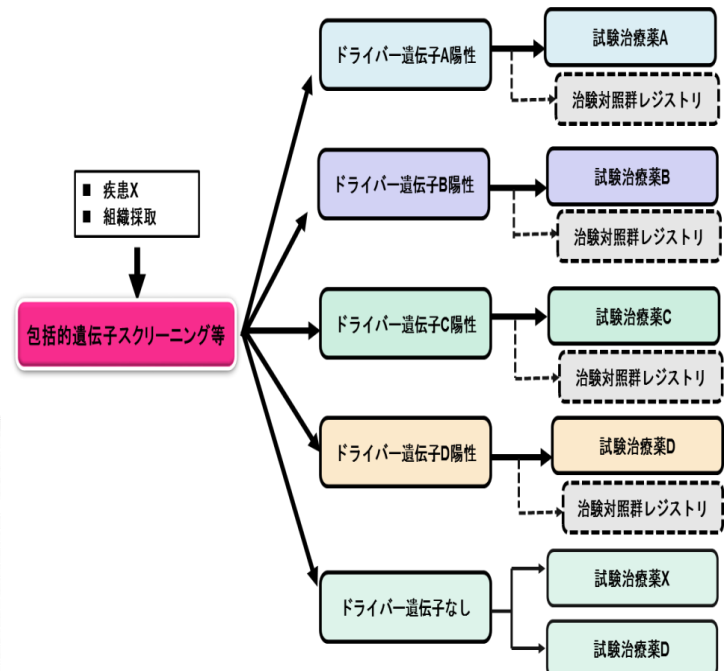
Umbrella type 25 studies

Organ	Target	agent	Phase
NSCLC	RET	selperitinib	I/II
NSCLC	RET	avacotinib	I/II
NSCLC	RET	tevantinib	II
NSCLC	ROS1	entrectinib	II
NSCLC	ROS1	Crizotinib	II
NSCLC	ROS1	D9091b	II
NSCLC	ROS1/ALK	PF06463622	II
NSCLC	MET	capmatinib	II
NSCLC	MET	tepotinib	II
NSCLC	MET	AZD5363	II
NSCLC	ALK	capmatinib	II
NSCLC	ALK	LDK378	II
NSCLC	ALK	entrectinib	II
NSCLC	ALK	Alectinib	III
NSCLC	HER2	T-DM1	II
NSCLC	HER2	Trofinetumab	II
NSCLC	KRAS	atrametinib	II
NSCLC	BRAF	Debatransene	II
NSCLC	PI3K/AKT/mTOR	galeterinib	II
CRC	MSI-H	pepporolizumab	III
CRC	HER2	Tinib-Trifluoromethyl	II
CRC	HER2	Tinib-Trifluoromethyl	II
CRC	BRAF V600E	Ertinib	II
CRC	BRAF V600E	Cnab-Bim-Erc	II
CRC	HER2	D98201a	II

All comer (basket type) 15 studies

Organ	Target	agent	Phase
Solid tumor	MET	Merestinib	I
Solid tumor	FGFR	DS1123	I
Solid tumor	FGFR	TAS120	I
Solid tumor	EGFR/HER2	valfaritab	I
Solid tumor	HER2	DS8201a	I
Solid tumor	NTRK1/2/3	LOXO-101	I
Solid tumor	NTRK1/2/3	entrectinib	I
Solid tumor	NTRK1/2/3	D9091	I
Solid tumor	ROS1/ALK	entrectinib	I
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	TAS117	I
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	AZD5363	I
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	BYL719	I
Solid tumor	FGFR	TAS120	I
Solid tumor	FGFR	BL1098	I
Solid tumor	FGFR	ASP6878	I

CINレジストリデータ活用による開発治験の効率化 (治験対照群データの有効活用)



治験対照群データ作成に向けたSCRUMレジストリ構築

- 希少がん・フラクション症例に対する新薬承認審査において比較可能となる高精度治験対照群の臨床データの構築と産官学での共有
 - レトロスペクティブデータを用いたRET陽性肺がんの治験対照群データ作成
→ レジストリデータを用いたヒストリカルコントロール作成にあたっての項目・プロセスの検証
 - 希少フラクションに対する前向きレジストリの構築
→ 新薬治験進行中で申請が予定されている希少フラクションの治験対照群データの収集
→ 治験と診断基準を合わせ、治験実施時期と並行して実施する治験対照群データの収集
 - 電子カルテテンプレートを用いたデータ収集システムの構築
→ データ収集の効率化と品質保証

- CDISC対応により将来的な海外とのゲノム・臨床データ共有によるわが国がリードした世界的なprecision medicineのエビデンス構築
 - SCRUM-JapanレジストリのCDISC標準化
 - レジストリデータ(ナチュラルヒストリーデータ)の国際統合と共有

治験対照群データ作成に向けた希少フラクションに対する 前向きレジストリの構築開始

- ◆ 本研究の対象とする遺伝子異常
(目標症例: 630例)

がん腫	遺伝子異常
大腸癌	BRAF V600E/non-V600E変異 ERBB2遺伝子増幅、MET遺伝子増幅 NTRK融合遺伝子、 RSPO2/3融合遺伝子 RNF43遺伝子変異
胃癌	FGFR2遺伝子増幅 MET遺伝子増幅
食道癌	ERBB2遺伝子増幅 PIK3CA遺伝子変異及び増幅
非扁平上皮 非小細胞肺癌	RET融合遺伝子 MET ex14skip及び遺伝子増幅
扁平上皮 非小細胞肺癌	FGFR1/2/3遺伝子増幅及び融合遺伝子 PIK3CA遺伝子変異及び遺伝子増幅
胆道癌	FGFR2融合遺伝子 ERBB2遺伝子増幅 IDH1遺伝子変異
膵臓癌	BRCA2遺伝子変異 PALB2遺伝子変異 ATM遺伝子変異

- ◆ 評価項目

対象とする遺伝子異常陽性例ごとに、以下の項目を算出する。

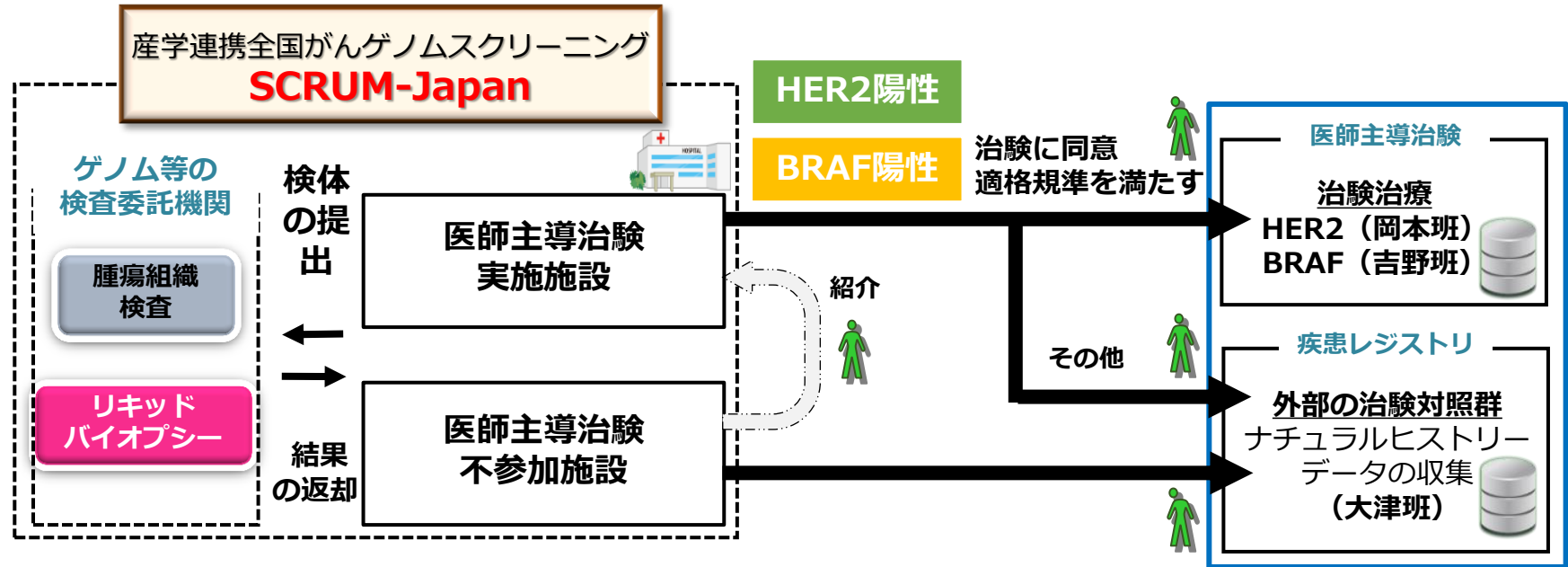
- ① 各治療ライン及び治療レジメンにおける以下の項目
 - 奏効率 (ORR: Objective Response Rate)
 - 奏効持続期間 (DoR: Duration of Response)
 - 病勢コントロール率 (DCR: Disease Control Rate)
 - 無増悪生存期間 (PFS: Progression Free Survival)
 - 治療成功期間 (TTF: Time to Treatment Failure)
- ② 全生存期間 (OS: Overall Survival)

- ◆ 参加予定施設数: 57施設

● 進捗状況

- IRB通過施設数: 34施設 (GI 11施設)
- 契約締結施設数: 23施設 (GI 7施設)
- ※ 手続き完了(登録可能)施設数: 23施設 (GI 7施設)
- 登録開始: 2017年11月30日
- 登録数(2/15現在): 12例

レジストリデータ同時収集によるhistorical control data作成を伴う医師主導治験： 2試験開始



相談事項：自然歴データを利用することについて
相談事項に対する機構の意見

自然歴データの信頼性を適切に担保可能であることを前提として、自然歴データと比較する本試験を評価資料とすることは可能と考える。

RS戦略相談等

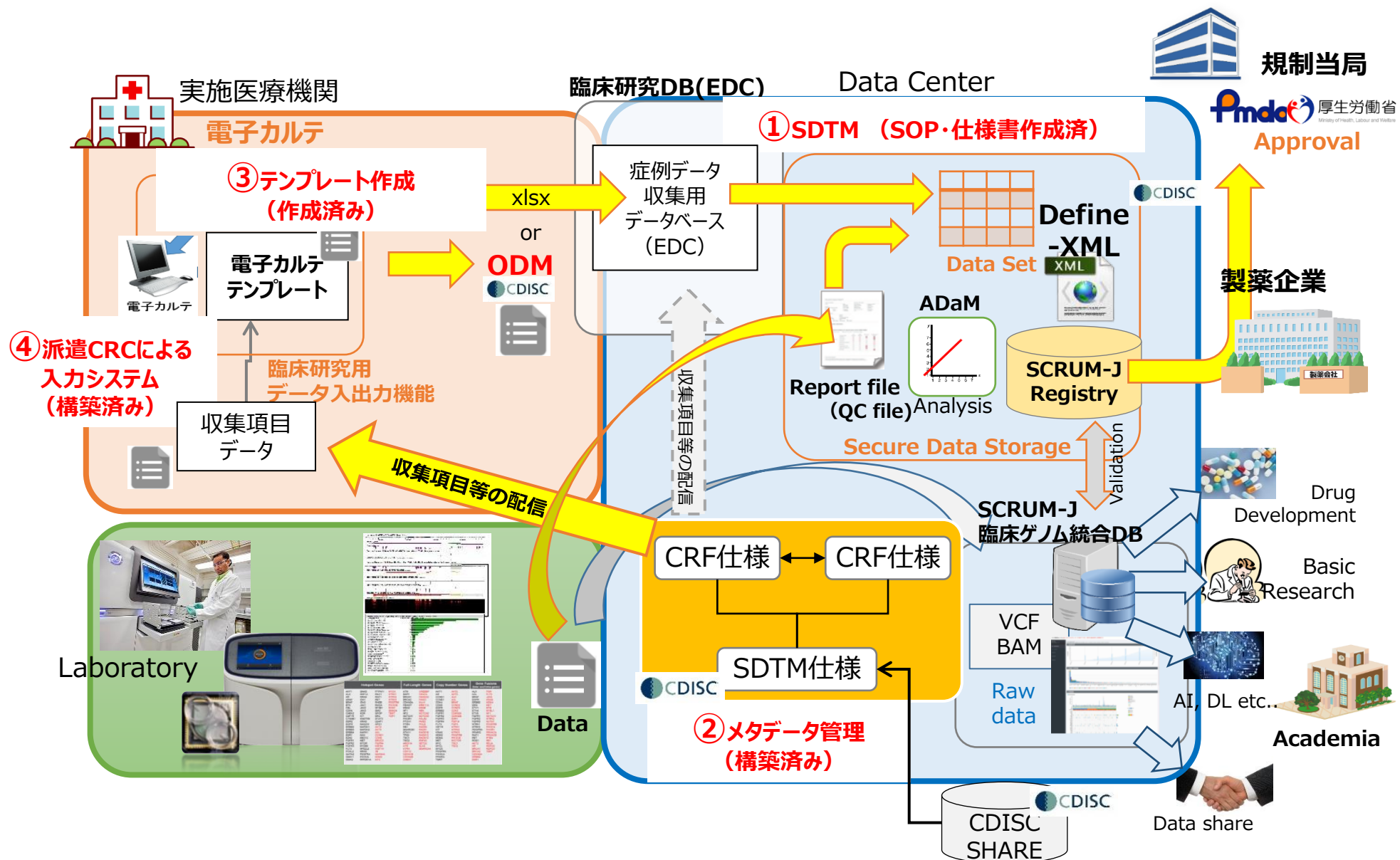
- 対象患者
- 主要評価項目
- 症例数
- 治験対照群の設定
- コンパニオン診断薬など



製造販売
承認申請の
評価資料



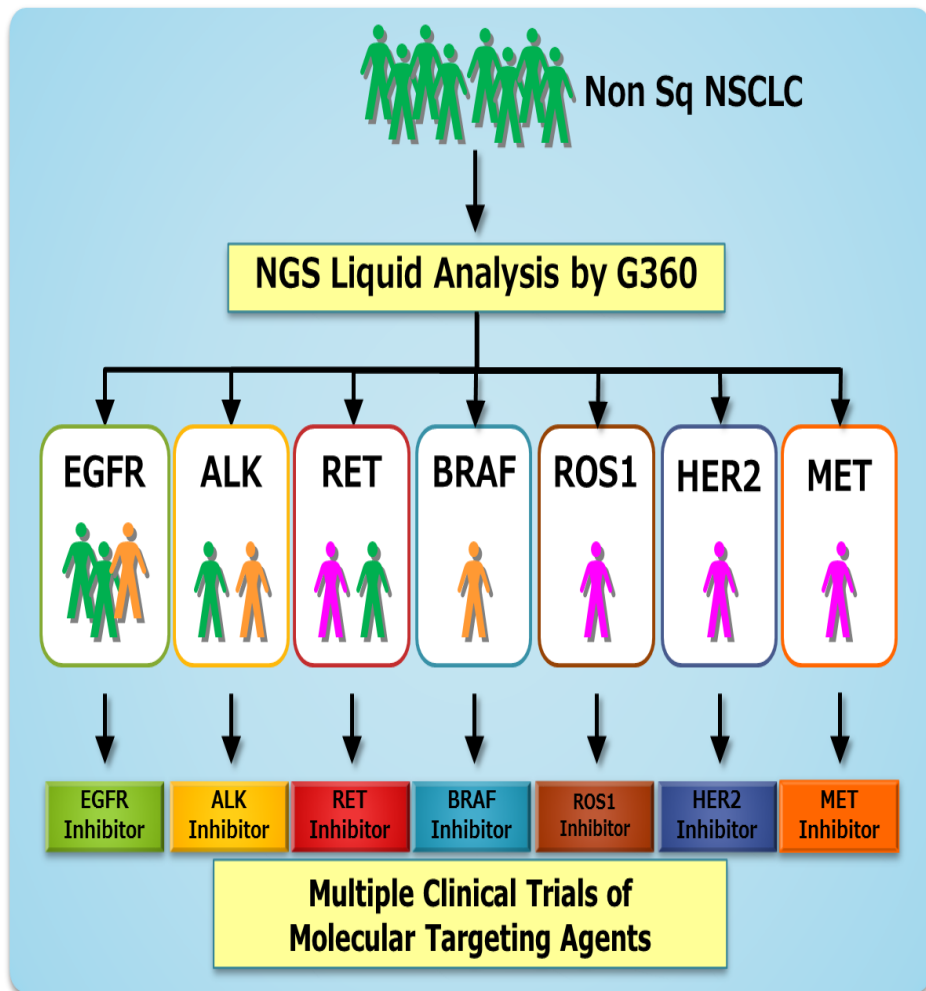
SCRUM-Japan レジストリデータ収集システムおよびCDISC標準化対応



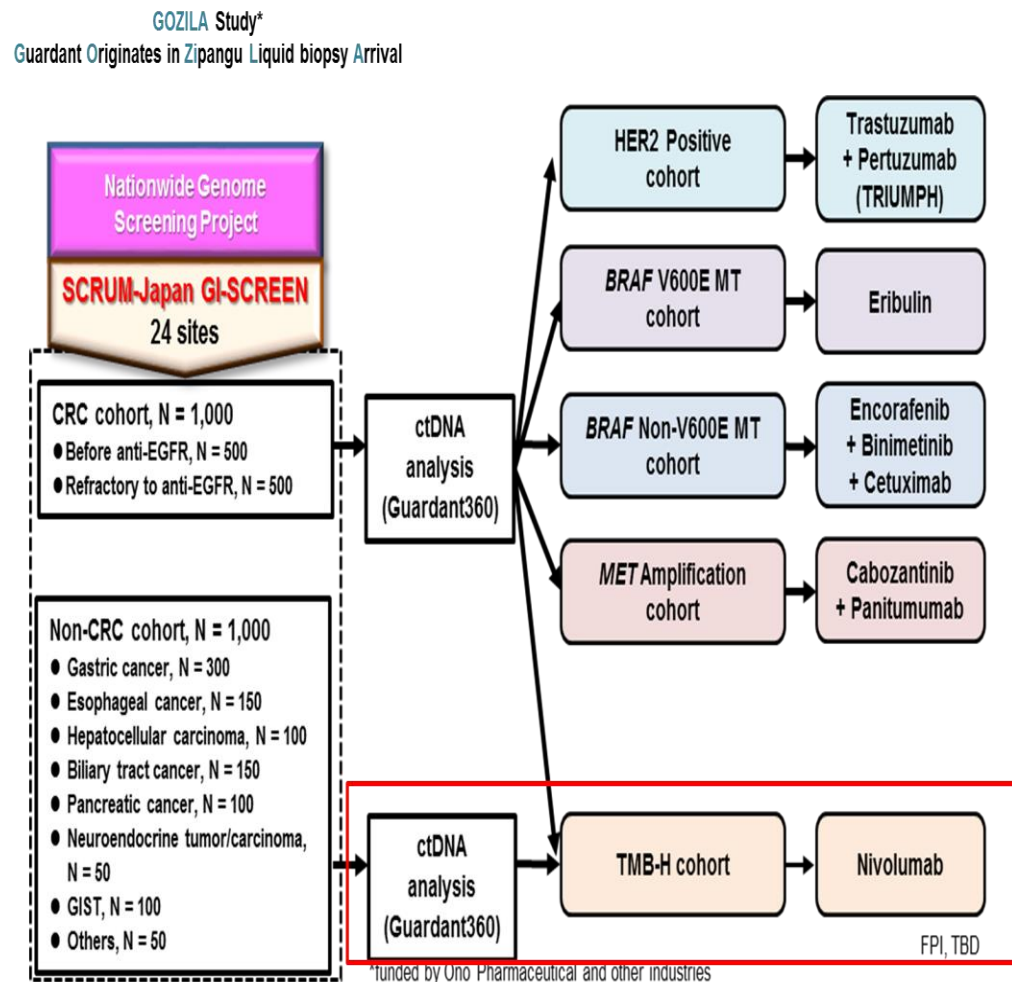
③電子カルテテンプレートは、国立がん研究センター東病院で整合性と実施可能性を検証した後に多施設での実装を図る予定 (H30年度) 10

リキッドバイオプシー(血液での遺伝子解析)を用いた新規SCRUM-Japanプロジェクト :2018年1月開始

肺がん (n= 2,000)



消化器がん (n= 2,000)



リキッドバイオプシーを用いた大規模な開発試験としては世界最大規模