

第5回臨床開発環境整備推進会議	資料2-1
平成31年3月13日	

第5回臨床開発環境整備推進会議

「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

2019年3月13日 厚労省

全国がんゲノムスクリーニング(SCRUM-Japan)による疾患レジストリを用いたがん新薬開発・TR研究の促進

肺・消化器がん希少フラクシオンでの産学連携ゲノム新薬開発プラットフォーム (SCRUM-Japan)

SCRUM-Japanプラットフォーム構築による成果

1. 希少フラクシオン治験への登録促進と薬事承認取得
2. 医師主導治験全国NWの構築
3. 臨床・ゲノムデータ産学共有による新たな創薬
4. Precision medicine 構築に向けた国際データ統合
5. 治験対照群規制対応レジストリの構築

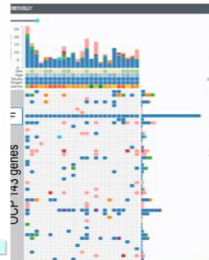
全国260施設の参加

ゲノム解析結果に基づく企業・医師主導治験:

Umbrella 型 28試験

Study type	試験数
企業治験	14
医師主導治験	14
合計	28

最先端のpan-cancer panel (OCP) でのゲノム解析



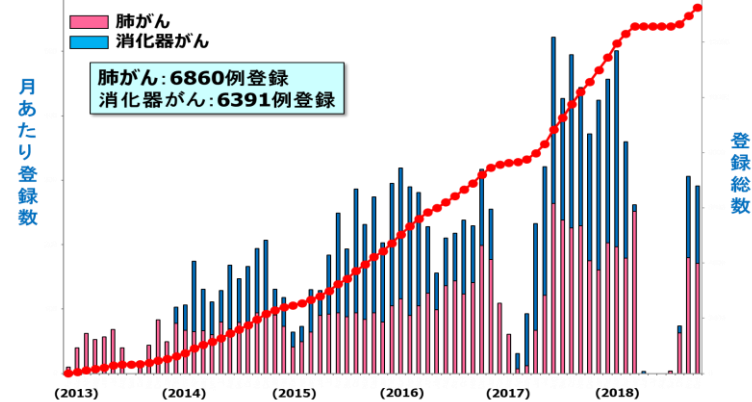
Basket 型20試験

Study type	試験数
企業治験	16
医師主導治験	4
合計	20

世界最大規模の症例集積：1万例を超える臨床ゲノムデータ

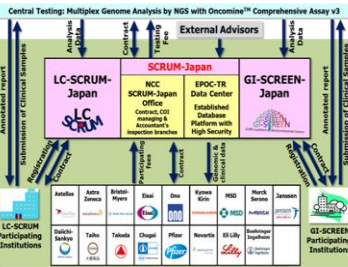
SCRUM-Japan登録症例数

(13251 patients enrolled: 2013/2~2018/12)



製薬企業17社との共同研究

SCRUM-Japan: the Nationwide Cancer Genome Screening Project as Academic-Industrial Collaboration for Individualized Medicine in Japan



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

SCRUM-Japanプラットフォームを利用した企業・医師主導治験：48試験

□ 臓器別umbrella type 試験：28試験

肺がん umbrella type study: 19試験

Organ	Target	agent	Phase	sponsor	recruitment
NSCLC	RET	vandetanib	I/II	IIT (NCCE)	completed
NSCLC	RET	alectinib	I/II	IIT (Kanazawa U)	completed
NSCLC	RET	lenvatinib	II	Eisai	completed
NSCLC	ROS1	Crizotinib	II	Pfizer	completed
NSCLC	ROS1	Crizotinib	EAP	Pfizer	completed
NSCLC	ROS1/ALK	PF06463922	II	Pfizer	completed
NSCLC	MET	capmatinib	II	Novartis	active
NSCLC	MET	tepotinib	II	Merck Serono	active
NSCLC	MET	AZD6049	II	AZD	active
NSCLC	MET	Crizotinib	II	IIT (Kyusyu CC)	active
NSCLC	ALK	LDK378	II	IIT (NCCE)	active
NSCLC	HER2	T-DM1	II	IIT (Okayama U)	completed
NSCLC	HER2	Trastuzumab	II	IIT (Hokkaido U)	completed
NSCLC	HER2	DS8201a	II	Daiichi-Sankyo	active
NSCLC	HER2	T-DM1	II	IIT (Kyushu U)	planned
NSCLC	KRAS	abemaciclib	III	Lilly	completed
NSCLC	BRAF	Dabra+trame	II	Novartis	completed
NSCLC	EGFR ex20	AZD9291	III	IIT (Keio U)	active
SCLC	PI3K/AKT/mTOR	gedatolisib	II	IIT (NCCE)	active

赤字: 医師主導治験

消化器がんumbrella type study: 9試験

Organ	Target	agent	Phase	sponsor	recruitment
CRC	MSI-H	pemprolizumab	II	MSD	completed
CRC	BRAF V600E	Eriblin	II	IIT (Aichi CC)	active
CRC	BRAF V600E	Cmab+Bim+Enc	II	Array BioPharma	active
CRC	BRAF nonV600E	Cmab+Bim+Enc	II	IIT (NCCE)	active
CRC	HER2	Tmab+Pertuzumab	II	IIT (NCCE)	active
CRC	HER2	DS8201a	II	Daiichi-Sankyo	active
CRC	MET	MET targeted ag	II	IIT (NCCE)	planned
GC/EC	HER2	DS8201a	II	Daiichi-Sankyo	active
BTC	HER2	DS8201a	II	IIT (NCC-Tokyo)	planned

umbrella type study: summary

Study type	試験数	登録状況	試験数
企業治験	14	終了	11
医師主導治験	14	登録中	14
合計	28	準備中	3
		合計	28

□ 臓器横断的basket type試験：20試験

すべての固形がん(basket type study)20試験

Organ	Target	agent	Phase	sponsor	recruitment
Solid tumor	MET	Merestuinib	I	Lilly	completed
Solid tumor	FGFR	DS1123	I	Daiichi	completed
Solid tumor	FGFR	TAS120	I	Taiho	active
Solid tumor	FGFR	TAS120	I	IIT (NCCE)	Planned
Solid tumor	FGFR	BGJ398	I	Novartis	completed
Solid tumor	FGFR	ASP5878	I	Astellas	completed
Solid tumor	FGFR	E7090	I	Eisai	active
Solid tumor	FGFR	INCB054828	I	Incyte Corpo	active
Solid tumor	EGFR/HER2	varlitinib	I	Aslan	completed
Solid tumor	HER2	DS8201a	I	Daiichi	completed
Solid tumor	HER2	DS8201a	II	IIT (NCCE)	planned
Solid tumor	MSI-H	Pembrolizumab	II	MSD	completed
Solid tumor	NTRK1/2/3	LOXO-101	I	Loxo onc	active
Solid tumor	NTRK1/2/3/ROS1	entrectinib	I	Ignitya	active
Solid tumor	NTRK1/2/3/ROS1	DS6051b	I	Daiichi	completed
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	TAS117	I	Taiho	completed
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	AZD5363	I	AZD	active
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR	BYL719	I	Bayer	completed
Solid tumor	ROS1	Brigatinib	II	IIT (NCCE)	planned
GI cancer	TMB-H	Nivolumab	II	IIT (NCCE)	active

Basket type study: summary

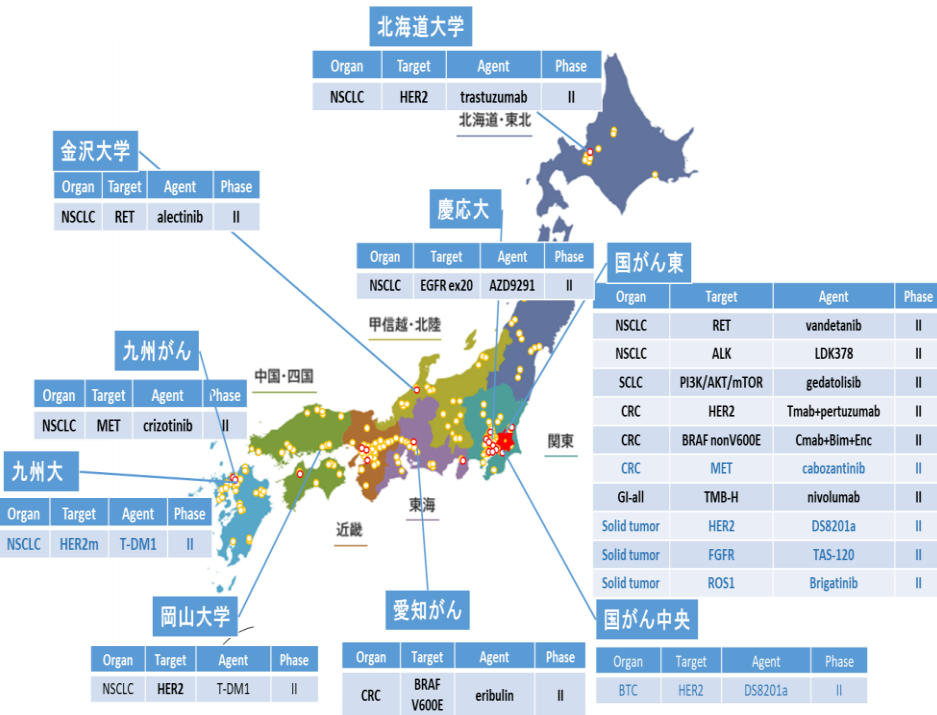
Study type	試験数	登録状況	試験数
企業治験	16	終了	10
医師主導治験	4	登録中	7
合計	20	準備中	3
		合計	20

赤字: 医師主導治験

医師主導治験全国ネットワークと産学での臨床ゲノムデータ共有システム構築

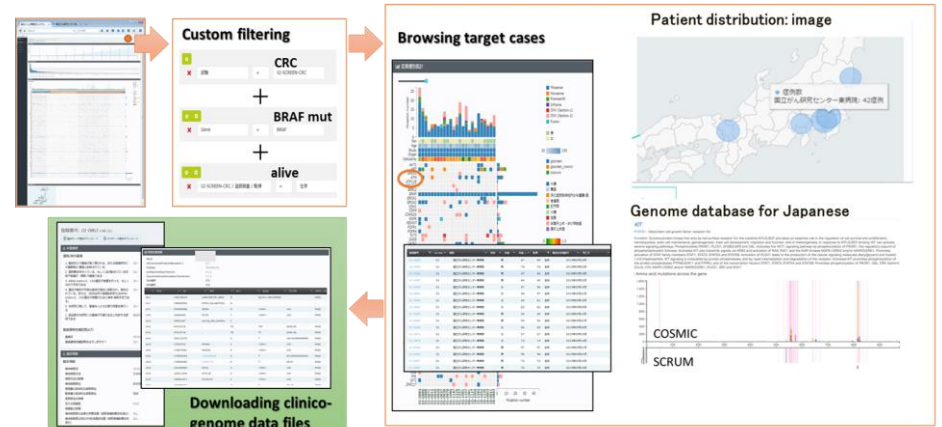
□ 医師主導治験全国ネットワークの構築

全国9拠点合計18本の医師主導治験でSCRUM-Jプラットフォームを有効活用



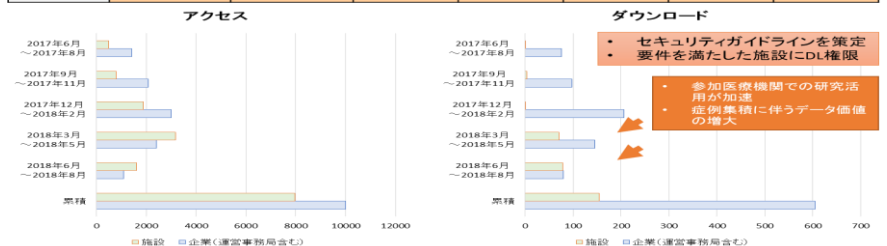
□ オンラインでの臨床ゲノムデータ共有: SCRUM-Japan RWD

アカデミア66施設・製薬企業17社で共有・二次利用



臨床ゲノム情報統合データベース利用状況

	所属	累積	2017年6月 ~2017年8月	2017年9月 ~2017年11月	2017年12月 ~2018年2月	2018年3月 ~2018年5月	2018年6月 ~2018年8月
アクセス (件)	企業 (運営事務局含む)	9989	1404	2085	3003	2403	1094
	医療機関	7957	489	800	1886	3176	1606
ダウンロード (件)	企業 (運営事務局含む)	604	76	97	206	145	80
	医療機関	155	1	4	1	71	78



SCRUM-Japan活用による新薬(効能追加)と診断薬の承認

□ 新薬(効能追加)薬事承認の取得

最終結果が報告された10試験中4剤ですすでに薬事承認取得

臓器	標的	薬剤	Phase	スポンサー	症例数	奏効率	承認状況
非小細胞肺癌	RET	vandetanib	II	医師主導治験(国がん東)	17	53%	協議中
非小細胞肺癌	RET	lenvatinib	II	Eisai	25	16%	-
非小細胞肺癌	BRAF	Dabra+trame	II	Novartis	57	63%	承認済
非小細胞肺癌	ROS1	Crizotinib	II	Pfizer	127	77%	承認済
非小細胞肺癌	ROS1/ALK	PF06463922	I	Pfizer	53	47%	承認済
非小細胞肺癌	HER2	T-DM1	II	医師主導治験(岡山大)	15	7%	-
非小細胞肺癌	KRAS	abemaciclib	III	Lilly		OS: negative	
大腸がん	MSI-H	pembrolizumab	II	MSD	61	28%	承認済
固形がん	MSI-H	Pembrolizumab	I	MSD	77	38%	
固形がん	HER2	DS8201a	I	Daiichi-Sankyo	24	43%	Phase II 試験中

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. Shaw AT, et al. Lancet oncol 2017, Hotta K, et al. J Thorac Oncol, 2018, Le DT, et al. ASCO 2017, Doi T, et al. Lancet Oncol, 2017

□ 遺伝子診断キット・パネル薬事承認の取得

SCRUM-Jプラットフォームでの臨床性能試験等により
遺伝子診断薬4種で承認取得、1診断薬承認申請中

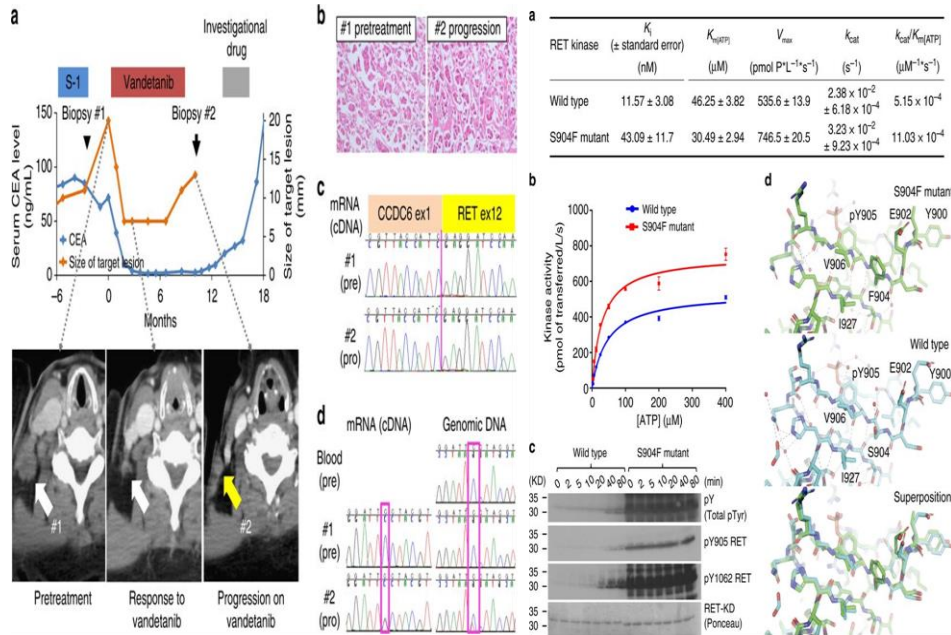
Name	Company	Organ	Target gene	Status	Class	Approval date
Oncomine™ DX target test	Thermo-Fisher	NSCLC	multigene	approved	CDx	April 2018
OncoGuide Amoy Dx	Riken Genesis/ Amoy Dx	NSCLC	ROS1	approved	CDx	May 2017
RASKET-B	MBL	CRC	RAS/BRAF	approved	IVD	Dec 2017
MSI-H promega	FALCO	Solid tumor	MSI-H	approved	CDx	Sept 2018
OncoBEAM™ RAS	Systemex	CRC	RAS (ctDNA)	In submission	-	-

ゲノム医療実装に必要な薬剤・診断薬を迅速かつ確実に(保険償還付きで)患者さんのもとへ

SCRUM-Japan DBを活用した新たな標的発見・新薬開発治験の促進:アカデミアでの事例

□ 新たな治療標的の発見

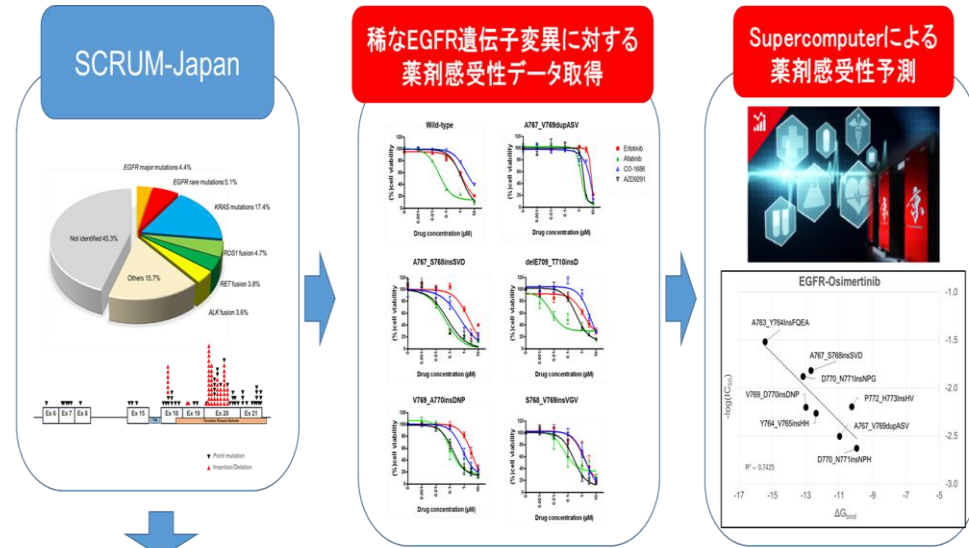
新しい耐性メカニズム・治療標的の発見: RET陽性肺がん (国がん研究所)



Nakaoku T, Kohno T, Goto K, et al: Nature Com, 2018

□ 新規医師主導治験の開始

スパコン感受性予測からの新規医師主導治験の開始 (慶応大学)



EGFR Ex20挿入遺伝子を有する肺癌患者に対するOsimertinibの多施設共同医師主導治験
 「EGFRエクソン20挿入遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者におけるAZD9291の有効性評価 第I/II相試験」
 AZD9291 in EGFR exon 20 insertion mutations: AEX20
 (2018年2月治験届提出、2018年7月登録開始 治験調整医師: 副島研造)

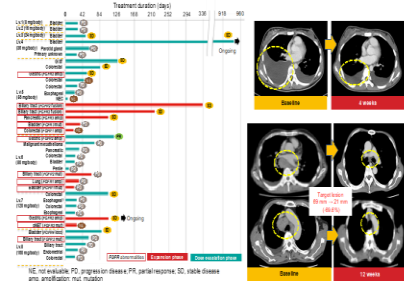
SCRUM-Japan DB (RWD)を活用した企業・医師主導治験の産学連携

FGFR遺伝子異常症例に対する新薬開発治験

SCRUM-Japan DBでのFGFR遺伝子異常頻度

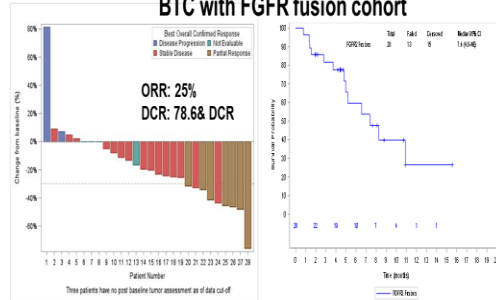
	N	Fusion		Amplification			SNV	
		FGFR2 fusion	FGFR3 fusion	FGFR1 amp	FGFR2 amp	FGFR1 SNV	FGFR2 SNV	FGFR3 SNV
CRC, %	2330	0.00	0.00	1.24	0.09	0.00	0.04	0.09
GC, %	1141	0.00	0.26	0.00	2.54	0.00	0.44	0.00
BTC, %	415	0.24	0.96	0.48	0.48	0.24	0.48	0.00
Other GI, %	1393	0.00	0.002	0.01	0.00	0.0007	0.001	0.0007
Non-sq NSCLC, %	3004	0.10	0.03	0.33	0.03	0.00	0.00	0.00
Sq NSCLC, %	522	0.00	0.19	2.49	0.00	0.00	0.19	0.00
SCLC, %	557	0.00	0.00	0.54	0.00	0.00	0.00	0.00

New selective FGFR inhibitor Phase I



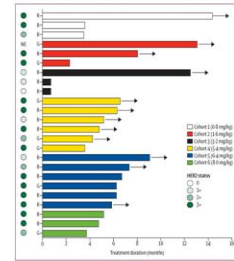
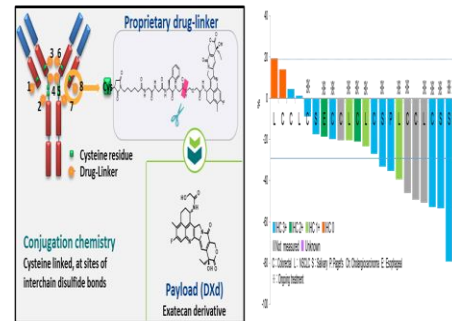
Kuboki Y, et al. ESMO 2017.

BTC with FGFR fusion cohort



HER2陽性症例に対する新薬開発治験

Results of phase I(企業治験): DS82C



	HER2-Positive BC N = 111	HER2-Low BC N = 34	HER2-Positive GC N = 44	Other Cancers N = 51
ORR, % (n/N)	54.5% (59/99)	50.0% (17/34)	43.2% (19/44)	38.7% (12/31)
DoR, med (BS/C)	NR	11.0 (NA)	7.0 (NA)	12.9 (2.8, 12.9)
PFS, med (BS/C)	NR	12.9 (NA)	5.6 (3.0, 8.3)	12.1 (2.7, 14.1)

Tsurutani J, Doi T, et al. ESMO 2017, ASCO 2018 updated

SCRUM-Japan DBでのHER2発現頻度

Cancer Type	Total, N	CNV Copy number ≥ 7	SNV (Gain-of-Function)
Colorectal	2330	58 (2.5%)	28 (1.2%)
Gastric	1141	94 (8.2%)	33 (2.9%)
Esophageal	370	6 (1.6%)	1 (0.3%)
Biliary Tract	415	13 (3.1%)	17 (4.1%)
Pancreas	652	3 (0.5%)	3 (0.5%)
Liver	66	0 (0%)	0 (0%)
Appendix	13	0 (0%)	1 (7.7%)
Anal canal	47	0 (0%)	1 (2.1%)
GIST	79	0 (0%)	0 (0%)
NET	73	0 (0%)	0 (0%)
Others	93	1 (1.1%)	0 (0%)
Total	5279	175 (3.3%)	84 (1.6%)

医師主導治験Study design

- SOC failure solid tumor
- HER2 gene alterations detected by Gudan360を
- Age > 20
- ECOG PS 0-1
- Having measurable lesions

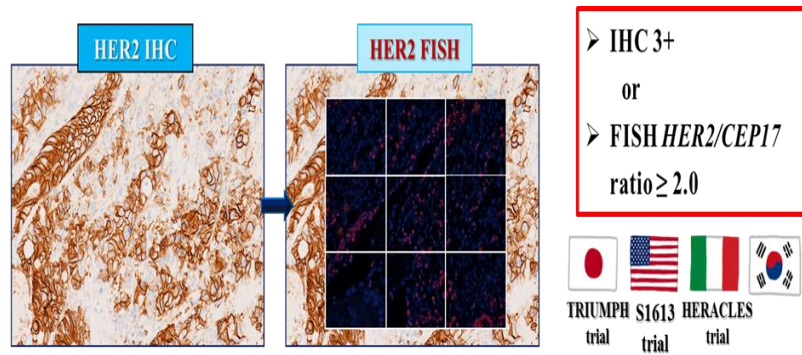
I:
6.4mg/m2 every 3wk

PI: Taniguchi H & Yoshino T

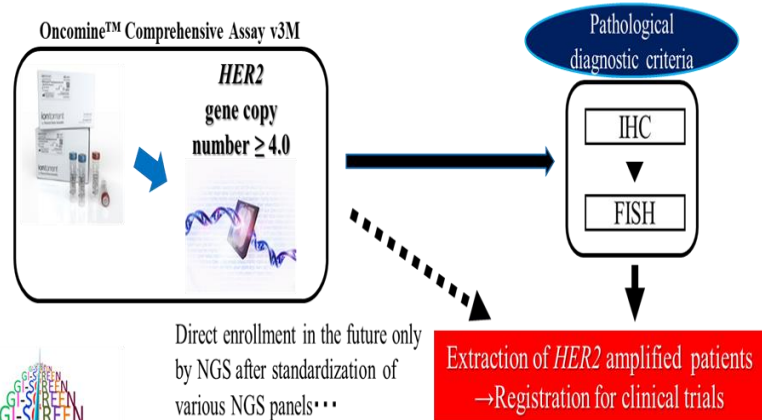
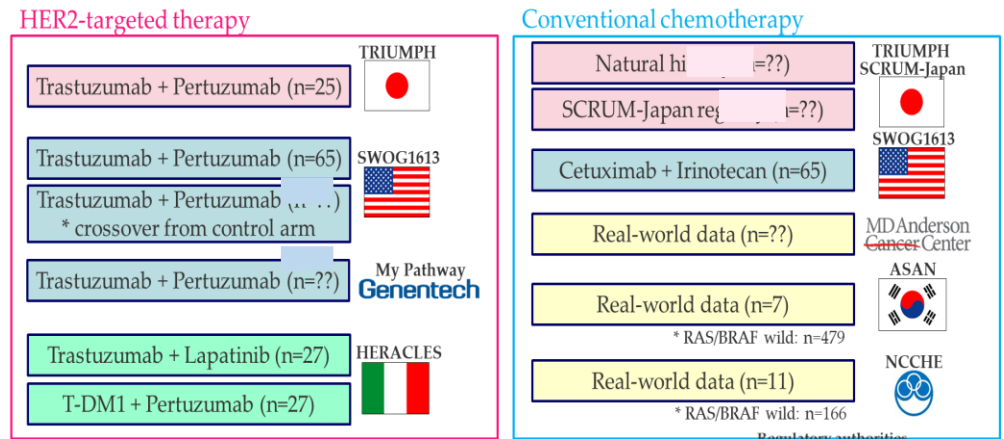
SCRUM-Japan DBを共有した国内企業治験と並行してbasket typeの医師主導治験準備中

希少フラクションでの診断治療の国際標準化: HER2大腸がん

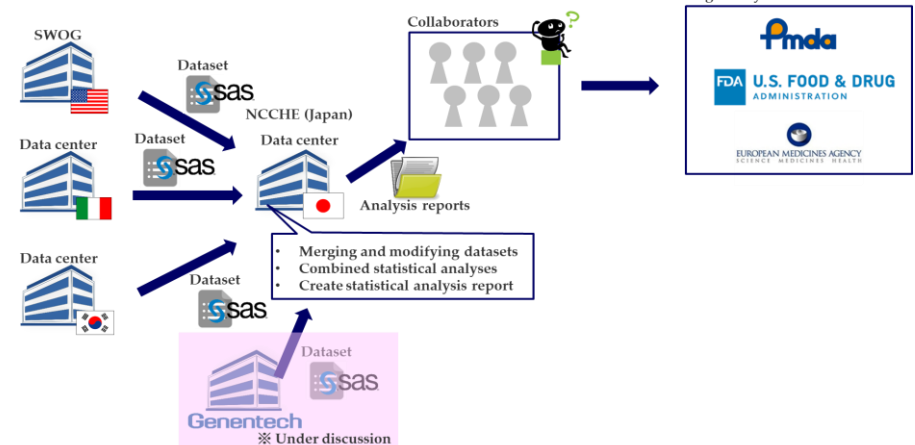
□ 病理診断基準の国際標準統一化構築済み:
論文投稿中



□ 日欧米韓研究者グループとの国際データ統合:
プロトコール作成完了



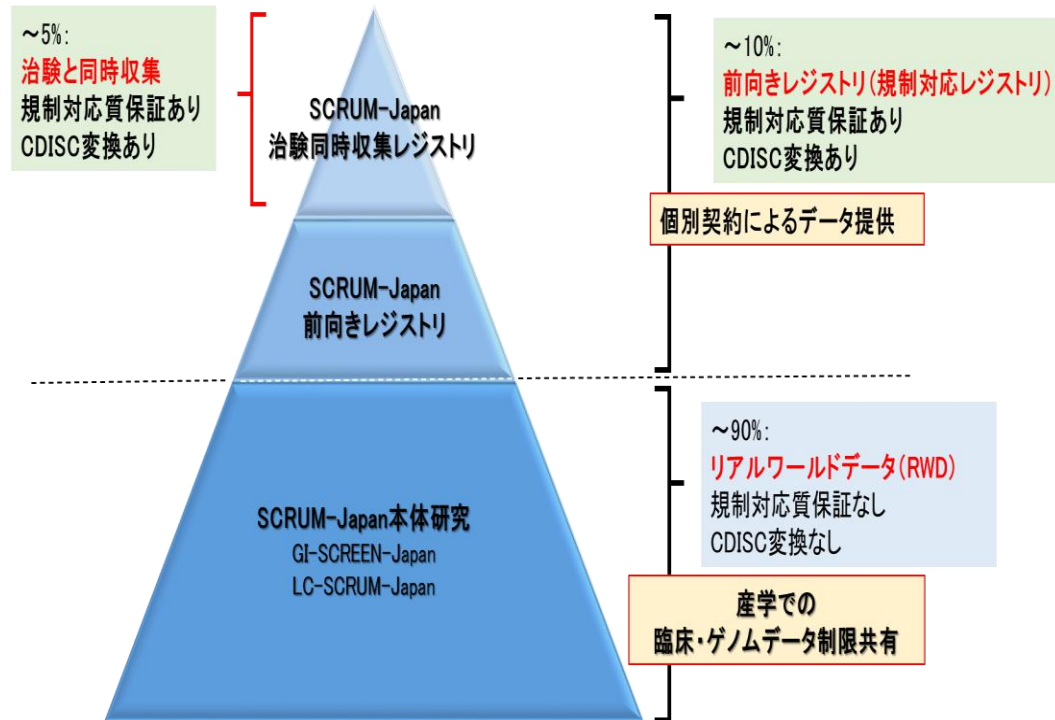
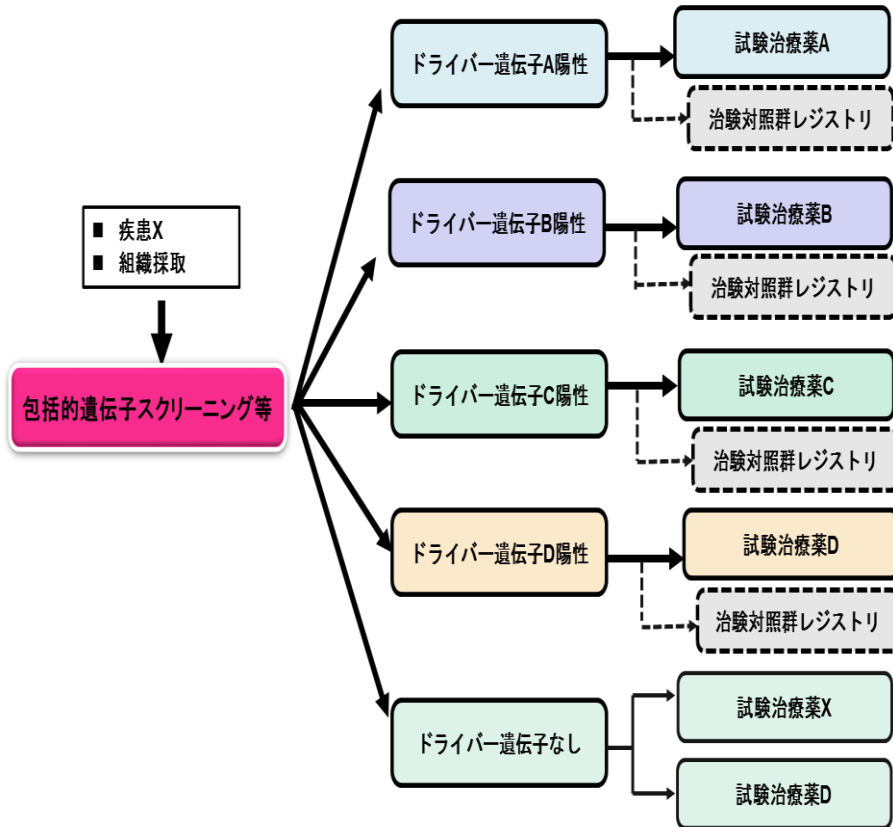
Fujii S, Yoshino T, et al, ASCO 2018, article in submission



SCRUM-Japanでの治験対照群データ（規制対応レジストリ）の構築

□ 規制対応レジストリ活用による開発治験の効率化
（治験対照群の有効活用）

□ SCRUM-Japan RWDと規制対応レジストリ



規制対応レジストリ(治験対照群)の構築: 前向きレジストリの収集

□ 規制対応レジストリの対象遺伝子異常と有効性評価項目

がん腫	遺伝子異常等
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 HER2 陽性 (IHC, ISH等)
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 ERBB2遺伝子変異 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)

□ 収集される臨床データ比較: SCRUM-J RWD と規制対応レジストリ

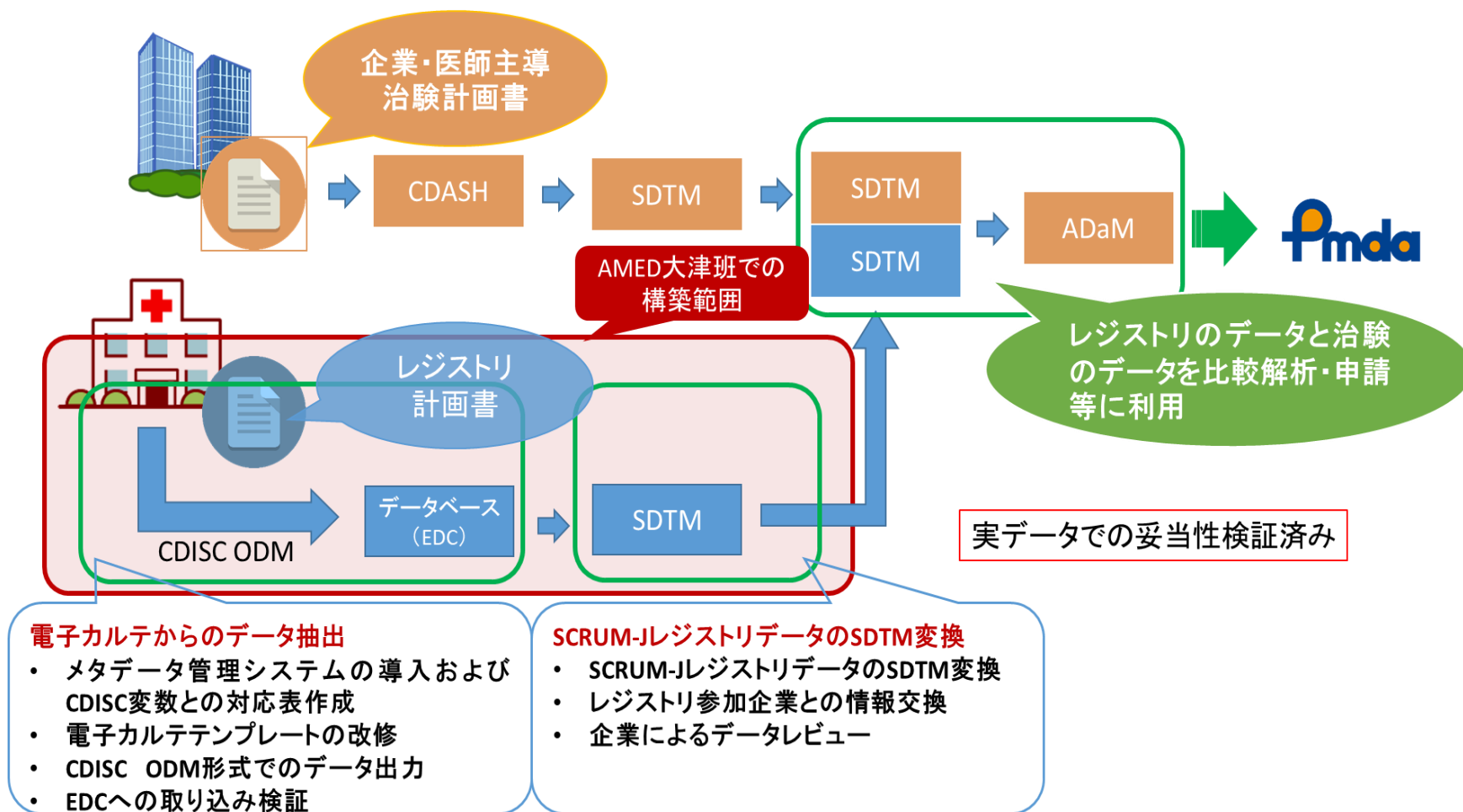
	SCRUM-J RWD (LC-SCRUM)	SCRUM-Japan Registry
参加施設数	260施設	57施設
PS,年齢,転移部位	データ収集タイミング	登録時点のみ
		各治療ライン開始時
薬物療法歴	治療目的	-
	治療中止理由	-
	増悪日	-
		各治療ごとの内訳 ・neoadjuvant/adjvant/palliative
		治療中止理由の内訳
画像評価	収集データ	Best response (RECIST ver1.1)のみ
	評価間隔	不均一(担当医ごと)
	標的病変区分	-
		各画像評価時点(RECIST ver1.1)
		6-10週(プロトコール規定)
		・測定可能病変 ・評価可能病変
QC/QA	モニタリング	-
	システム	EDC
	その他	-
		中央モニタリング On-siteサンプリングSDV
		EDC, Storage システム
データフォーマット	CDISC 非標準	CDISC 標準 (SDTM変換)
企業へのデータ提供	参加全企業との共有	個別契約企業のみ

□ 規制対応レジストリ登録状況

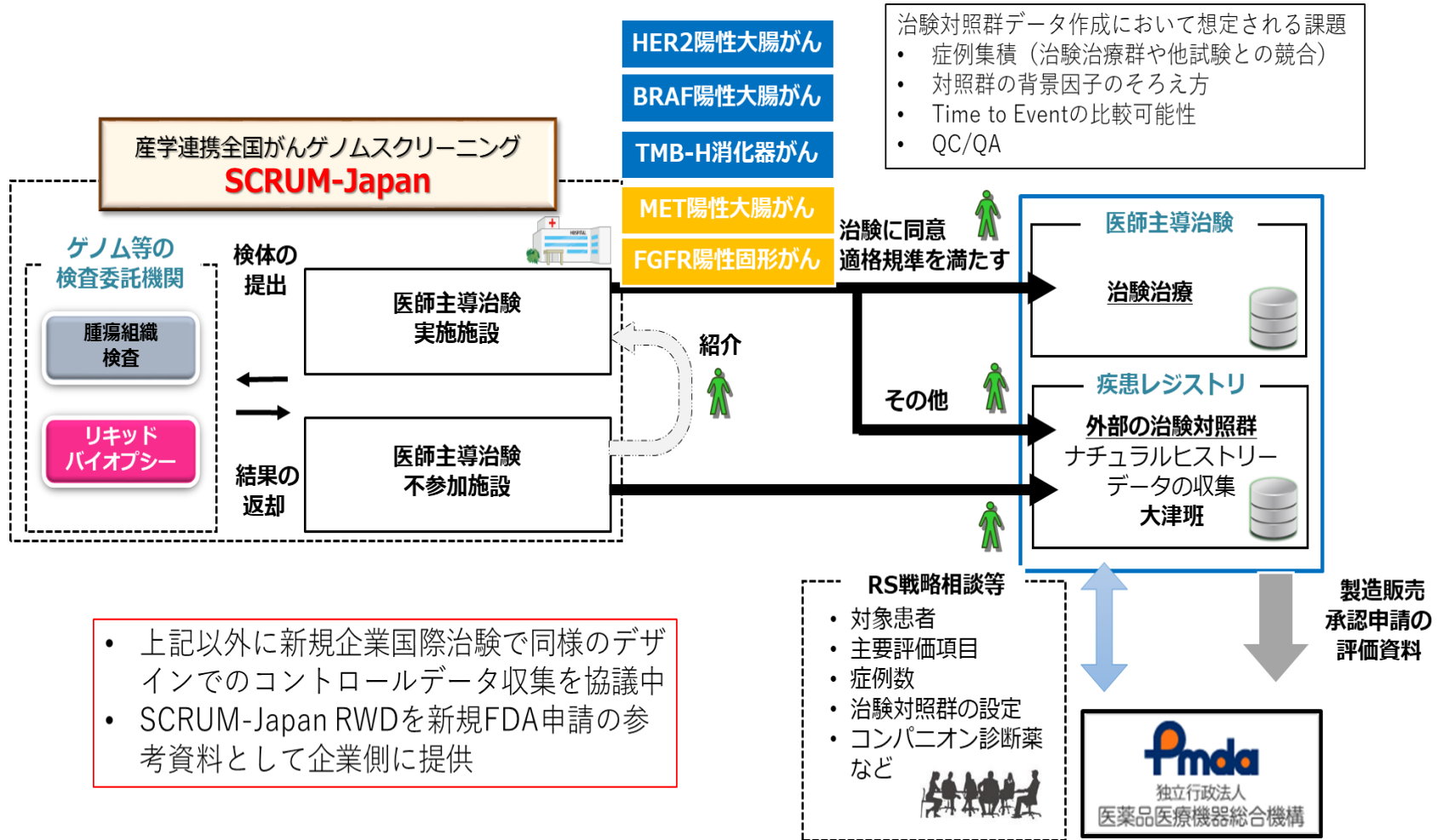
レジストリ遺伝子別登録数

癌腫	遺伝子名	遺伝子異常分類	遺伝子変化別登録数	癌腫別登録数
大腸癌	<i>BRAFV600E</i>	MT	19 ^{(1), (2)}	56
	<i>BRAFnonV600E</i>	MT	12 ^{(3), (4)}	
	<i>RNF43</i>	MT	6 ⁽¹⁾	
	<i>ERBB2</i>	Amp	13 ⁽⁵⁾	
	<i>HER2</i>	positive	8*	
	<i>MET</i>	Amp	3 ⁽⁵⁾	
	<i>RSPO2/3</i>	Fusion	12 ^{(2), (3)}	
	<i>NTRK3</i>	Fusion	1	
胃癌	<i>MET</i>	Amp	3	7
	<i>FGFR2</i>	Amp	4	
食道癌	<i>PIK3CA</i>	MT	2	4
	<i>ERBB2</i>	Amp	2	
膵臓癌	<i>BRCA2</i>	MT	5	9
	<i>ATM</i>	MT	4	
胆道癌	<i>ERBB2</i>	Amp	3	3
	<i>ERBB2</i>	MT	5	
肺非扁平上皮 ・非小細胞癌	<i>RET</i>	Fusion	5	11
	<i>MET</i>	Amp	1	
肺非扁平上皮	<i>PIK3CA</i>	MT	1	1
			計	91

入力テンプレート構築とCDSIC標準化への対応: SCRUM-Japan規制対応レジストリ

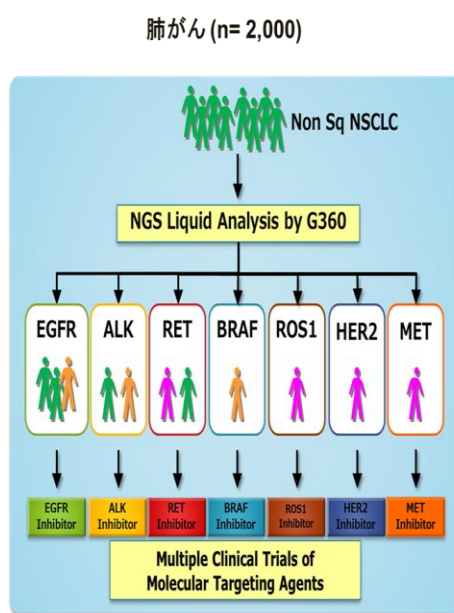


治験対照群同時収集による医師主導治験3試験で開始・2試験が準備中（国際共同企業治験導入も協議中）

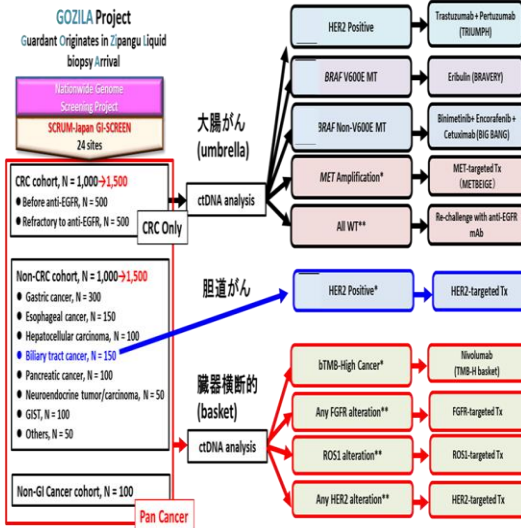


SCRUM-Japan新規プロジェクト

□ リキッドバイオプシーの導入: 2017年12月

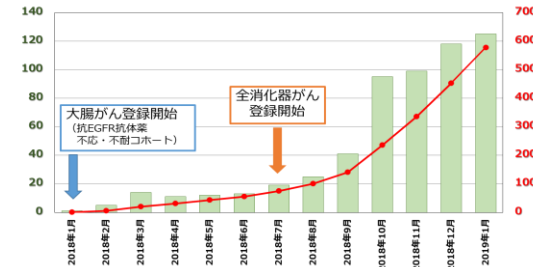
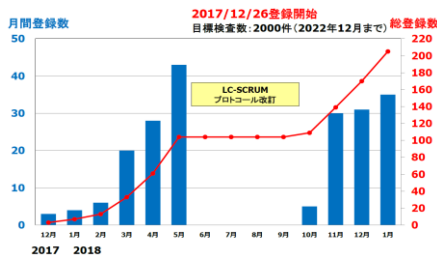


消化器がん/他臓器 (n=2,000) すべて若手PIによる医師主導治験として実施



□ SCRUM-Asiaの設立: 2019年2月より台湾からの登録開始

登録状況: 肺 205、消化器578 例(2019/01現在)



□ 2019年度開始予定

1. 他の固形がん(頭頸部、乳腺、泌尿器・婦人科、皮膚がん)への拡大
2. 中国からの参加
3. Microbiome 解析を加えたマルチオミクス
4. AI・ゲノム診断への展開