



平成28年度臨床研究・治験推進研究事業;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

AMED臨床研究・治験推進研究事業

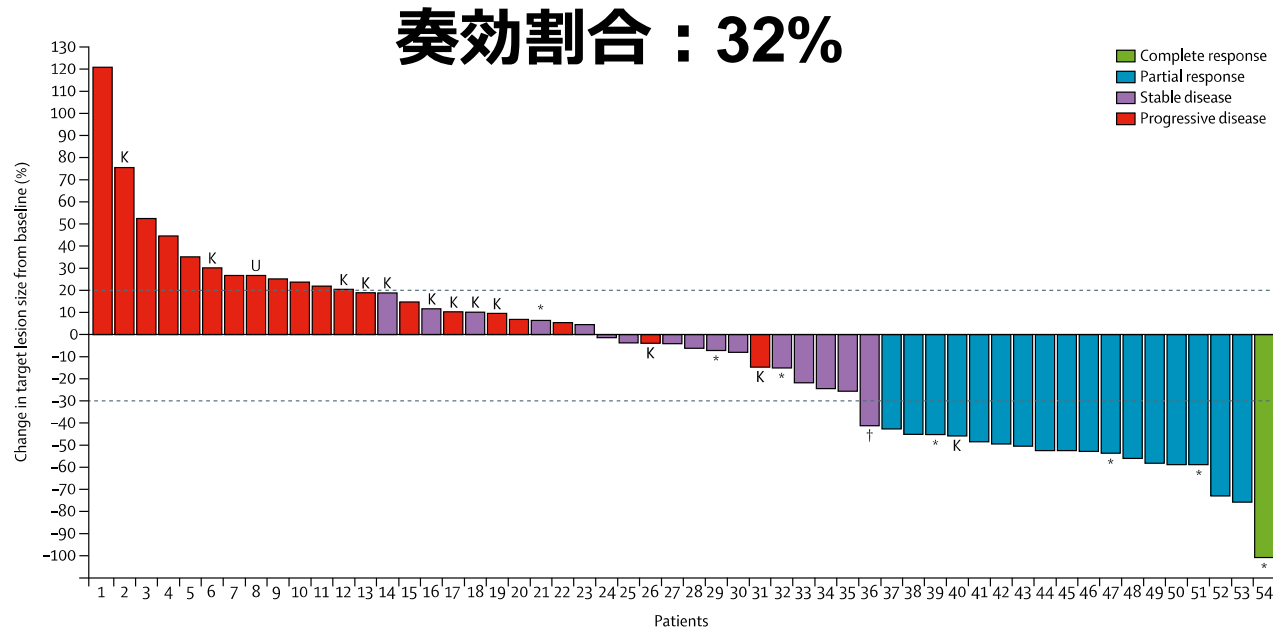
HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸直腸癌患者に対する
トラスツズマブおよびペルツズマブ同時併用療法の有効性および安全性を
評価する多施設共同臨床第II相試験

吉野 孝之

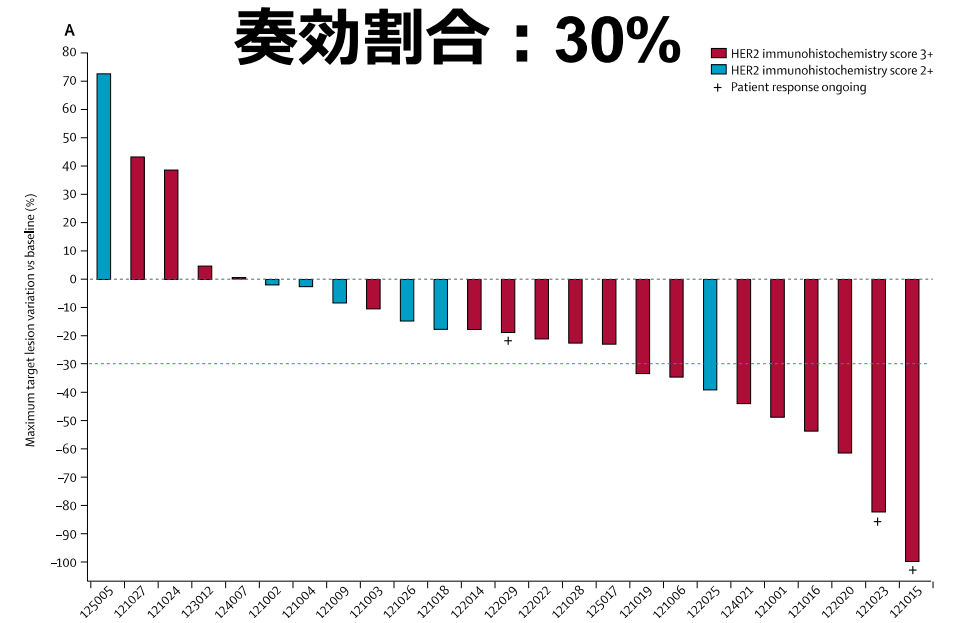
国立がん研究センター東病院 消化管内科

HER2陽性大腸がんに対する抗HER2療法

MyPathway¹: トラスツズマブ + ペルツズマブ



HERACLES²: トラスツズマブ + ラパチニブ



HER2陽性大腸がんに対して抗HER2療法が有効な可能性

1. Meric-Bernstam F, et al. Lancet Oncol 2019.
2. Sartore-Bianchi A, et al. Lancet Oncol 2016

HER2陽性大腸がんの頻度

研究	HER2検査	症例数	HER2陽性例(%)
TCGA ¹	SNPアレイ	257 (Stage I-IV)	7 (2.7%)
Heppner BI, <i>et al.</i> ²	IHC, CISH	1645 (Stage I-IV)	26 (1.6%)
Valtorta E, <i>et al.</i> ³	IHC, FISH	1086 (Metastatic)	56 (5.2%)*
Richman SD, <i>et al.</i> ⁴	IHC, FISH	1914 (Stage II, III)	25 (1.3%)
		1342 (Metastatic)	29 (2.2%)
SCRUM-Japan	NGS	724 (Metastatic)	Copy number ≥ 7 : 21 (2.9%)
GI-SCREEN			

* KRASエクソン2野生型に限る

頻度が低く（希少フラクション） 比較試験が困難

1. Cancer Genome Atlas Network. Nature 2012.
2. Heppner BI, *et al.* Br J Cancer 2014.
3. Valtorta E, *et al.* Mod Pathol 2015.
4. Richman SD, *et al.* J Pathol 2016.

HER2陽性大腸がんにおけるunmet needs

- HER2陽性大腸がんに対して抗HER2療法が有効な可能性がある。
- しかし、HER2陽性大腸がんは頻度が低く比較試験が困難なため、標準治療に対する有効性が示され承認された抗HER2療法は無かった。

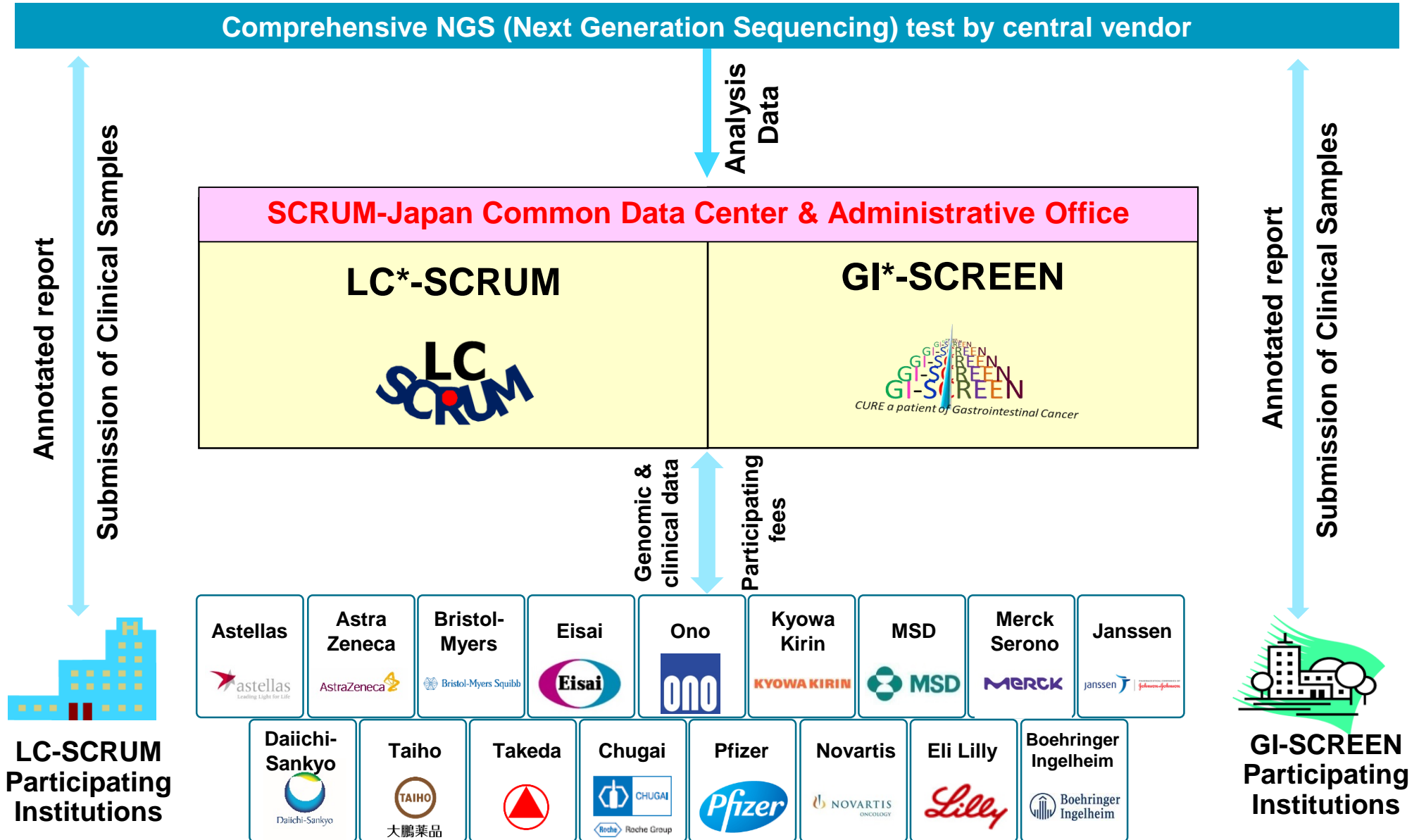


- 希少フラクションに対する医師主導治験を行う体制基盤の構築
- 希少フラクションのヒストリカルデータを作成する基盤の構築



SCRUM-Japanの基盤を活用した医師主導治験の提案

SCRUM-Japanプロジェクト (2015年～)



HER2陽性大腸がんに対する医師主導治験の立ち上げ

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

治験調整医師（代表）	岡本涉（現在 吉野孝之）
治験調整医師	中村能章 佐藤暁洋 吉野孝之
研究資金	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）
治験薬提供	中外製薬株式会社

TRIUMPH試験デザイン

適格規準

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん
 - 組織検査でRAS野生型
 - 抗体EGFR抗体薬を含む標準治療に不応・不耐
 - 組織検査でHER2陽性
- かつ/または
- ctDNA解析でHER2増幅かつRAS野生型

Meet
eligibility
criteria

Not meet
eligibility
criteria

トラスツズマブ
8 mg/kg followed by 6 mg/kg
+
ペルツズマブ
840 mg followed by 420 mg
Q3W until PD

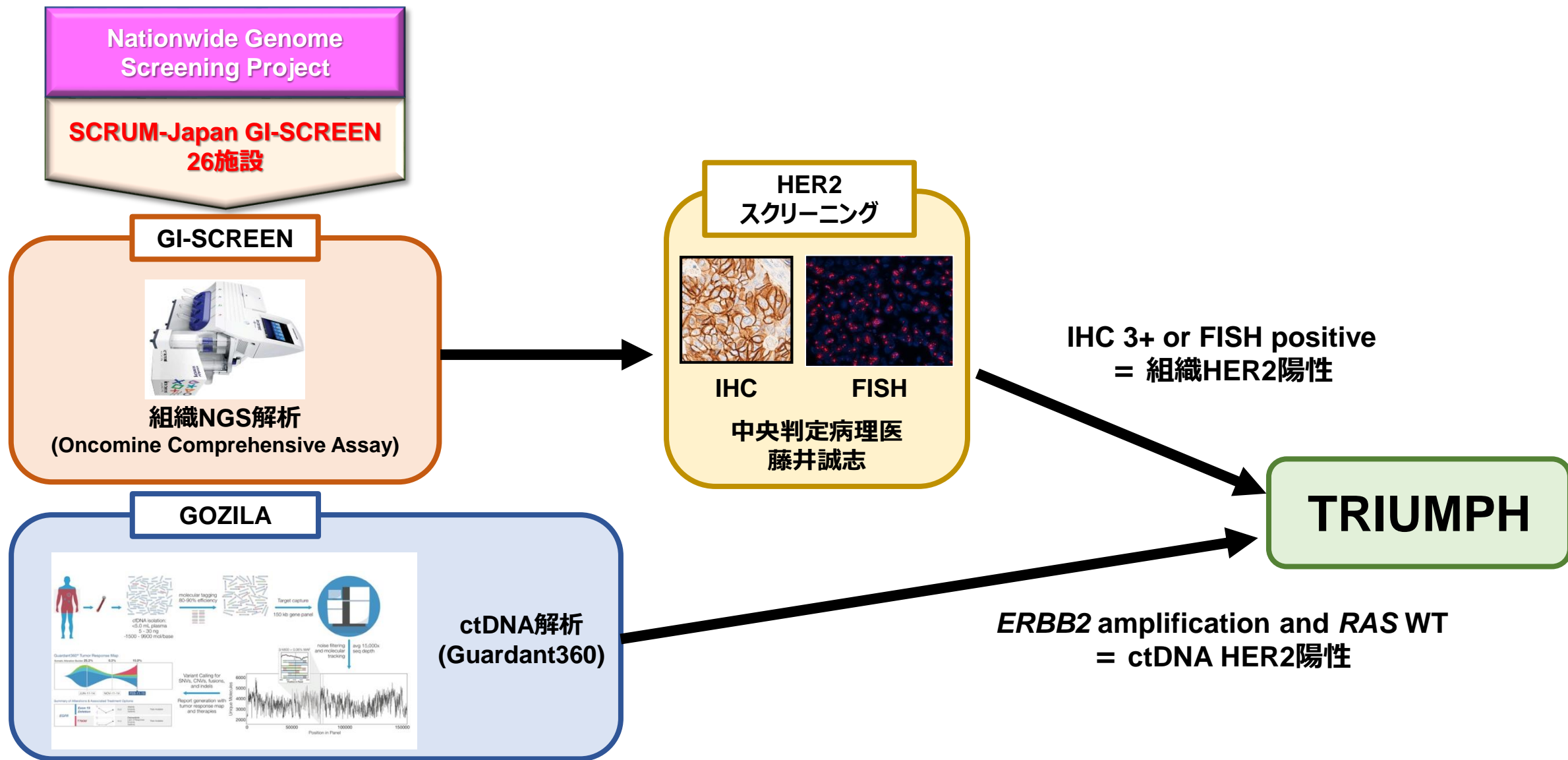
自然歴群

予定症例数：組織・ctDNAそれぞれのグループで25例

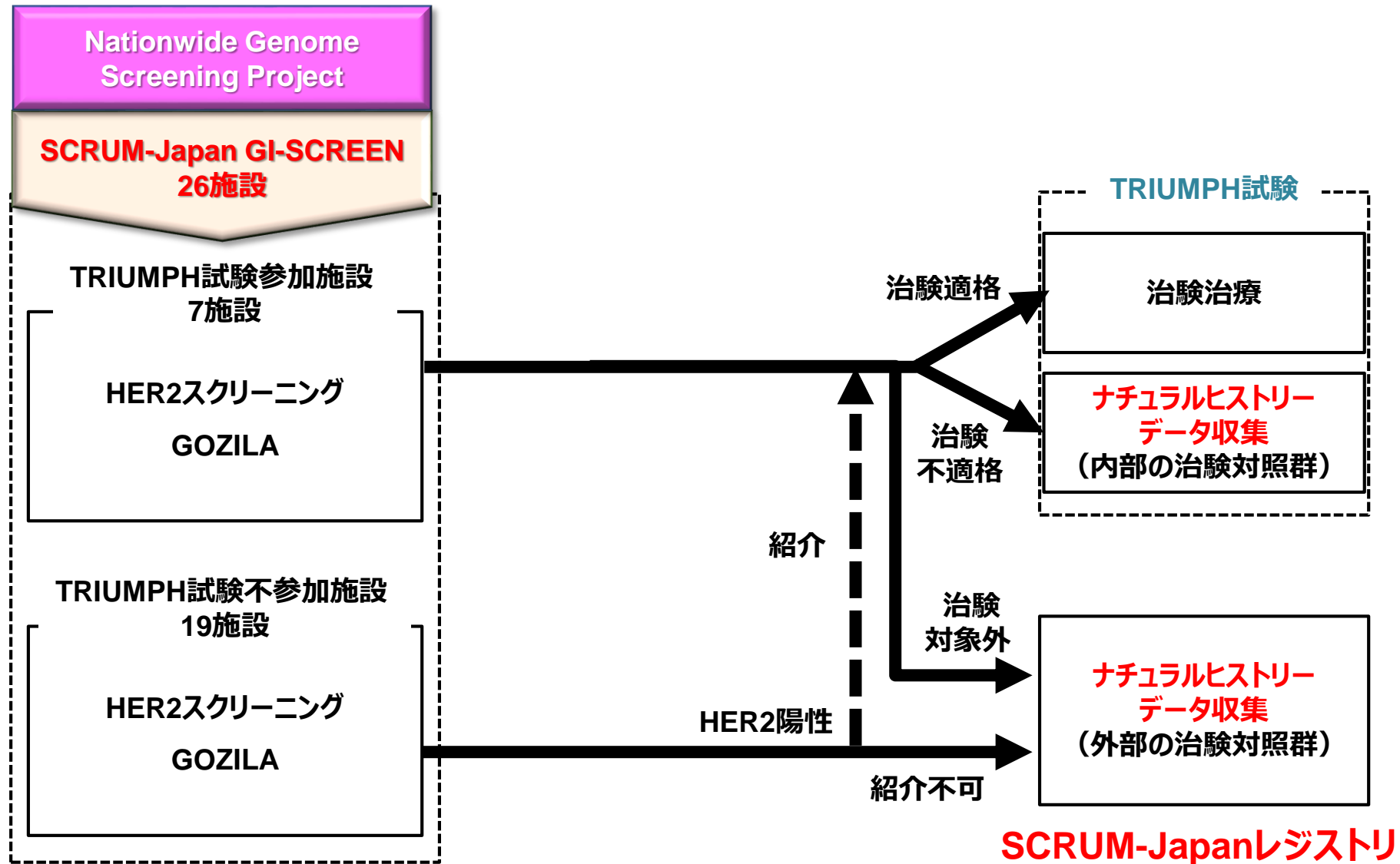
主要評価項目：

- 組織でHER2陽性グループの確定された客観的奏効割合
- ctDNAでHER2陽性グループの確定された客観的奏効割合

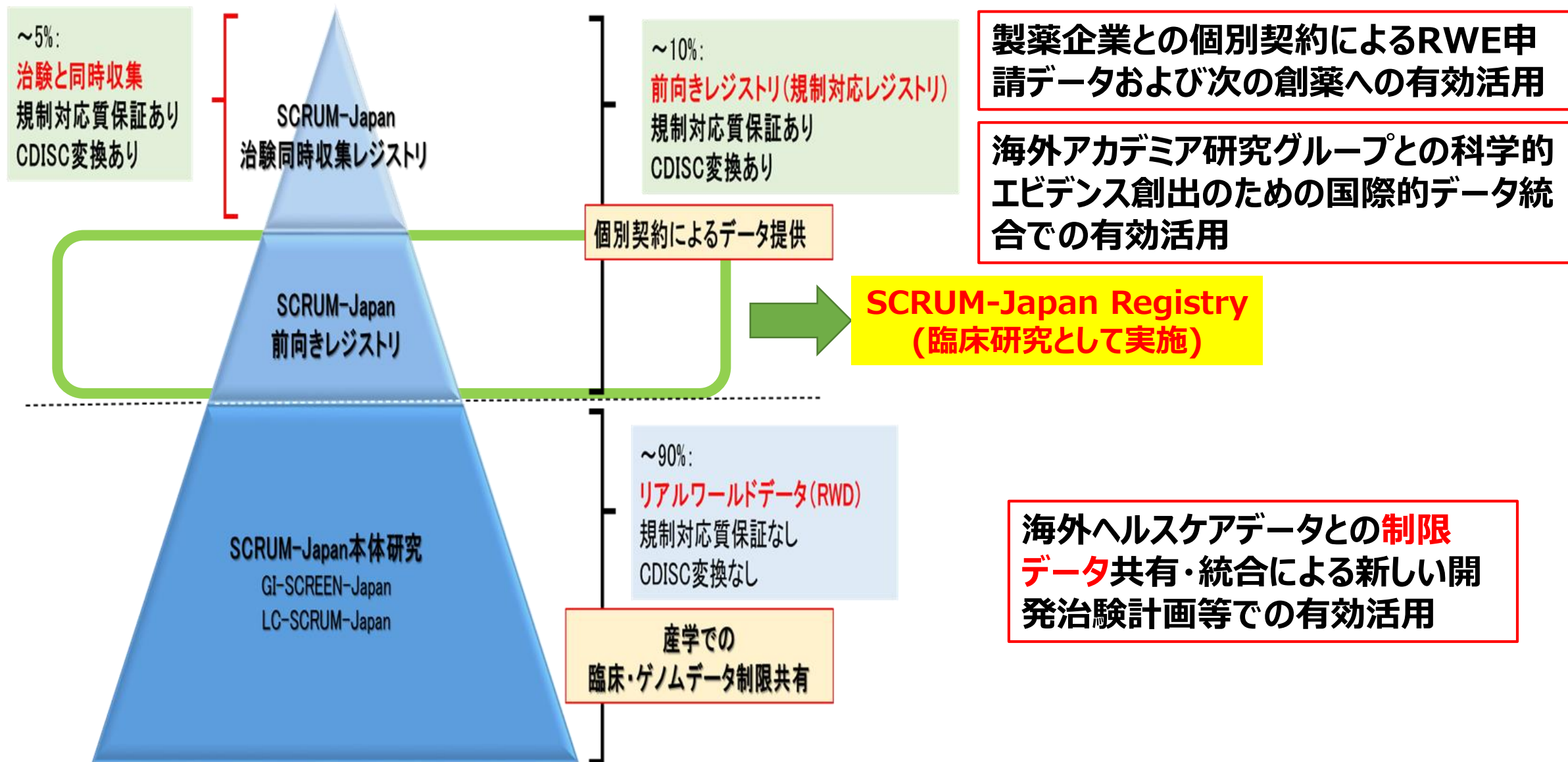
TRIUMPH試験のスクリーニング



SCRUM-Japanレジストリを活用した自然歴収集



SCRUM-Japanレジストリ (2017年～)



SCRUM-Japanレジストリの特徴

		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	-	各治療ごとの内訳 ・neoadjuvant/adjuvant/palliative
	治療中止理由	-	治療中止理由の内訳
	増悪日	-	画像での増悪判定日
画像評価	収集データ	Best response (RECIST ver1.1) のみ	各画像評価時点(RECIST ver1.1)
	評価間隔	不均一(担当医ごと)	6-10週(プロトコール規定)
	標的病変区分	-	・測定可能病変 ・評価可能病変
QC/QA	モニタリング	-	中央モニタリング On-siteサンプリングSDV
	システム	EDC	EDC, Storage システム
	その他	-	規制ガイドラインに沿ったSOPおよび監査
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

評価の質向上

データの質保証

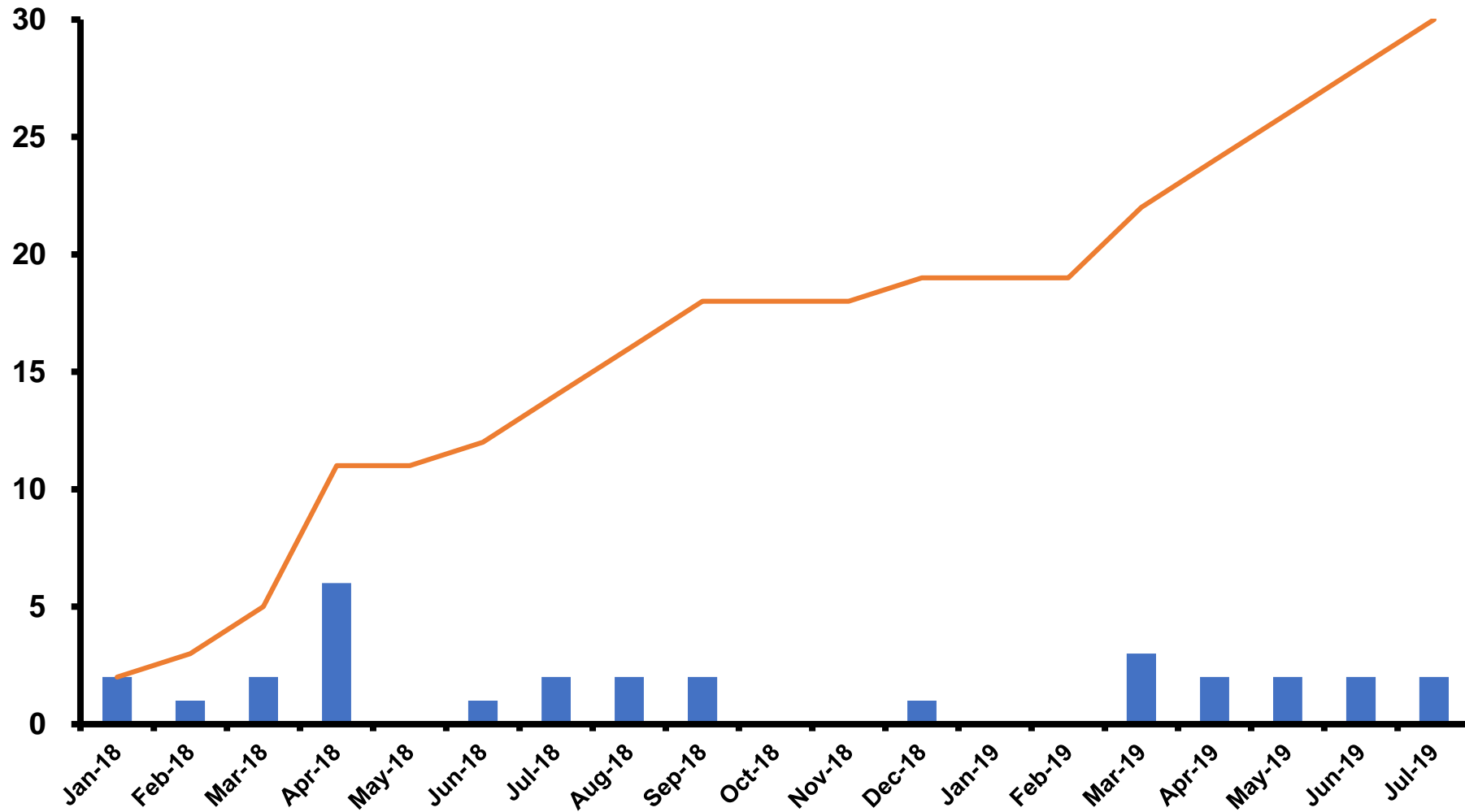
TRIUMPH試験の中間報告結果

	ORR N (% [95% CI])	DCR N (% [95% CI])
Tissue positive group (N = 17)		
All	6 (35.3 [14.2-61.7])	11 (64.7 [38.3-85.8])
Tumor site		
Right-sided (N = 1)	1 (100.0 [2.5-100.0])	1 (100.0 [2.5-100])
Left-sided (N = 16)	5 (31.3 [11.0-58.7])	10 (62.5 [35.4-84.8])
ctDNA <i>RAS/BRAF/PIK3CA/ERBB2</i>*		
WT (N = 11)	6 (54.5 [23.4-83.3])	10 (90.9 [58.7-99.8])
MT (N = 5)	0 (0.0 [0.0-52.2])	0 (0.0 [0-52.2])
ctDNA positive group, N = 15		
All	5 (33.3 [11.8-61.6])	9 (60.0 [32.3-83.7])
Tumor site		
Right-sided (N = 2)	1 (50.0 [13.0-98.7])	1 (50.0 [1.3-98.7])
Left-sided (N = 13)	4 (30.8 [9.1-68.4])	8 (61.5 [31.6-86.1])
ctDNA <i>RAS/BRAF/PIK3CA/ERBB2</i>		
WT (N = 11)	5 (45.5 [16.7-76.6])	9 (81.8 [48.2-97.7])
MT (N = 4)	0 (0.0 [0.0-60.2])	0 (0.0 [0.0-60.2])

*ctDNA result not available for one patient.

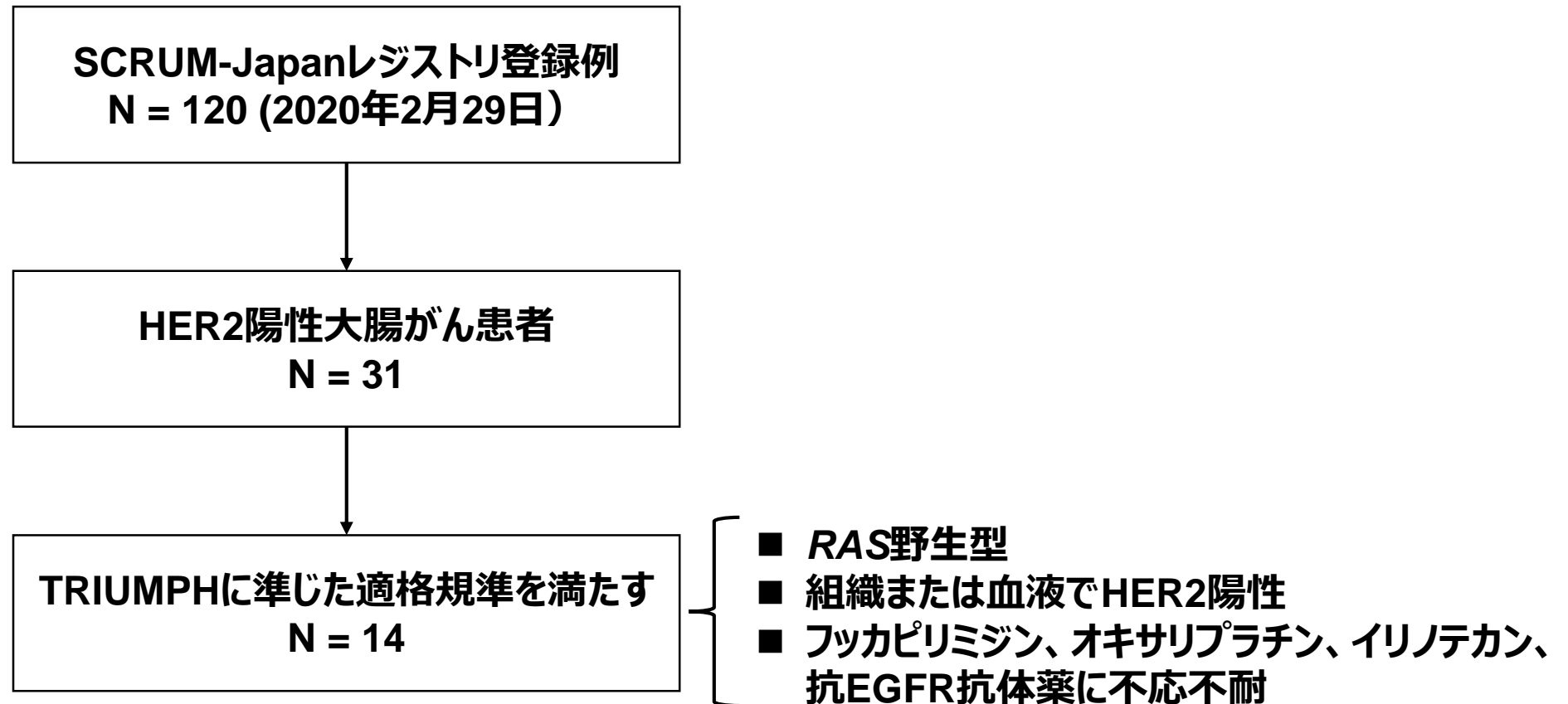
Primary endpointはmet (5例以上の奏効)

進捗状況



2019年7月登録完了 現在CSR作成中

SCRUM-Japanレジストリ対照群の抽出



TRIUMPH試験のPrimary endpointである客観的奏効割合を評価予定

今後の予定

- 2020/3/31 承認申請用データカットオフ
- 2020/6/30 承認申請用データロック
- **2021年2月 CSR固定**
- **2021年Q1 TRIUMPH・レジストリデータ統合解析論文公表**

Thank You For Kind Attention!!



tyoshino@east.ncc.go.jp