

## 第8回がん新薬開発合同シンポジウム

# アカデミアの立場から：SCRUM-Japanレジストリでの新しい取り組み

国立がん研究センター東病院

大津 敦、岡本渉、布施望、青柳吉博  
吉野孝之、後藤功一、土原一哉

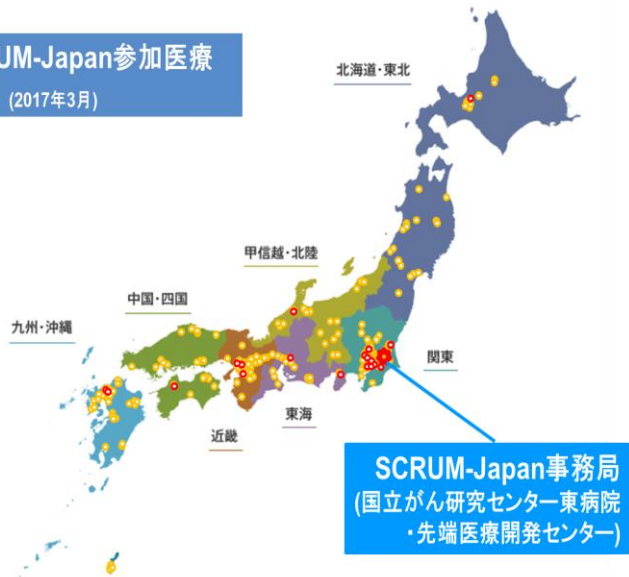
2018年10月5日 東京



# 産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業(SCRUM-Japan)の概要 (n= 9,630: 2015/02-2018/06)

全国260施設の参加

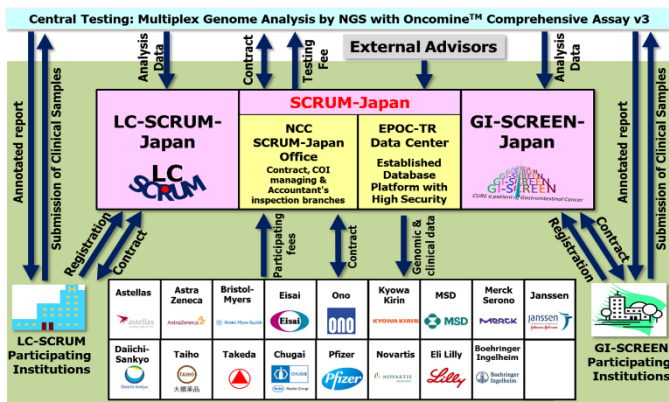
SCRUM-Japan参加医療機関 (2017年3月)



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

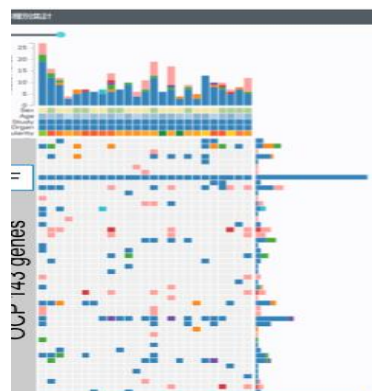


企業・医師主導治験への登録

ゲノム解析結果に基づく企業・医師主導治験:  
Umbrella type 26試験 (赤字は医師主導治験)

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A	II	企業
肺がん	ALK	ALK阻害剤B	II	医師主導(国がん東)
肺がん	ALK	ALK阻害剤C	II	企業
肺がん	ALK	ALK阻害剤D	III	企業
肺がん	ALK	ALK阻害剤E	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)
脳腫瘍がん	HER2	HER2阻害剤C	II	医師主導(国がん中)

最先端のpan-cancer panel (OCP) でのゲノム解析



All comer (basket type) 16試験

臓器	標的	薬剤	Phase	主導
固形がん	MET	MET阻害剤A	I	企業
固形がん	FGFR	FGFR阻害剤A	I	企業
固形がん	FGFR	FGFR阻害剤B	I	企業
固形がん	EGFR/HER2	HER1/2阻害剤	I	企業
固形がん	HER2	HER2阻害剤A	I	企業
固形がん	NTRK1/2/3	NTRK阻害剤	I	企業
固形がん	NTRK1/2/3	NTRK阻害剤	I	企業
固形がん	NTRK1/2/3	NTRK阻害剤	I	企業
固形がん	ROS1/ALK	治療薬X	I	企業
固形がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤A	I	企業
固形がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤B	I	企業
固形がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤C	I	企業
固形がん	FGFR	FGFR阻害剤A	I	企業
固形がん	FGFR	FGFR阻害剤B	I	企業
固形がん	FGFR	FGFR阻害剤C	I	企業
固形がん(GI)	TMB-H	抗PD-1抗体	II	医師主導(国がん東)

症例登録数(2018年6月末時点)

	登録数
肺がん	4,346
非扁平非小細胞がん	3,701
扁平上皮がん	645
消化器がん	5,284
食道がん	370
胃がん	1,142
小腸がん	93
大腸がん	2,329
肝細胞がん	67
胆道がん	418
膵臓がん	653
NET	73
GIST	79
その他	60
合計	9,630

# SCRUM-Japanプラットフォームを活用した新薬開発治験: 42試験(準備中2試験含む)

## がん種限定(Umbrella type study) 26試験

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A	II	企業
肺がん	ALK	ALK阻害剤B	II	医師主導(国がん東)
肺がん	ALK	ALK阻害剤C	II	企業
肺がん	ALK	ALK阻害剤D	III	企業
肺がん	ALK	ALK阻害剤E	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	治験薬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	企業
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	治験薬X	II	医師主導(愛知がん)
大腸がん	BRAF nonV600E	治験薬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)

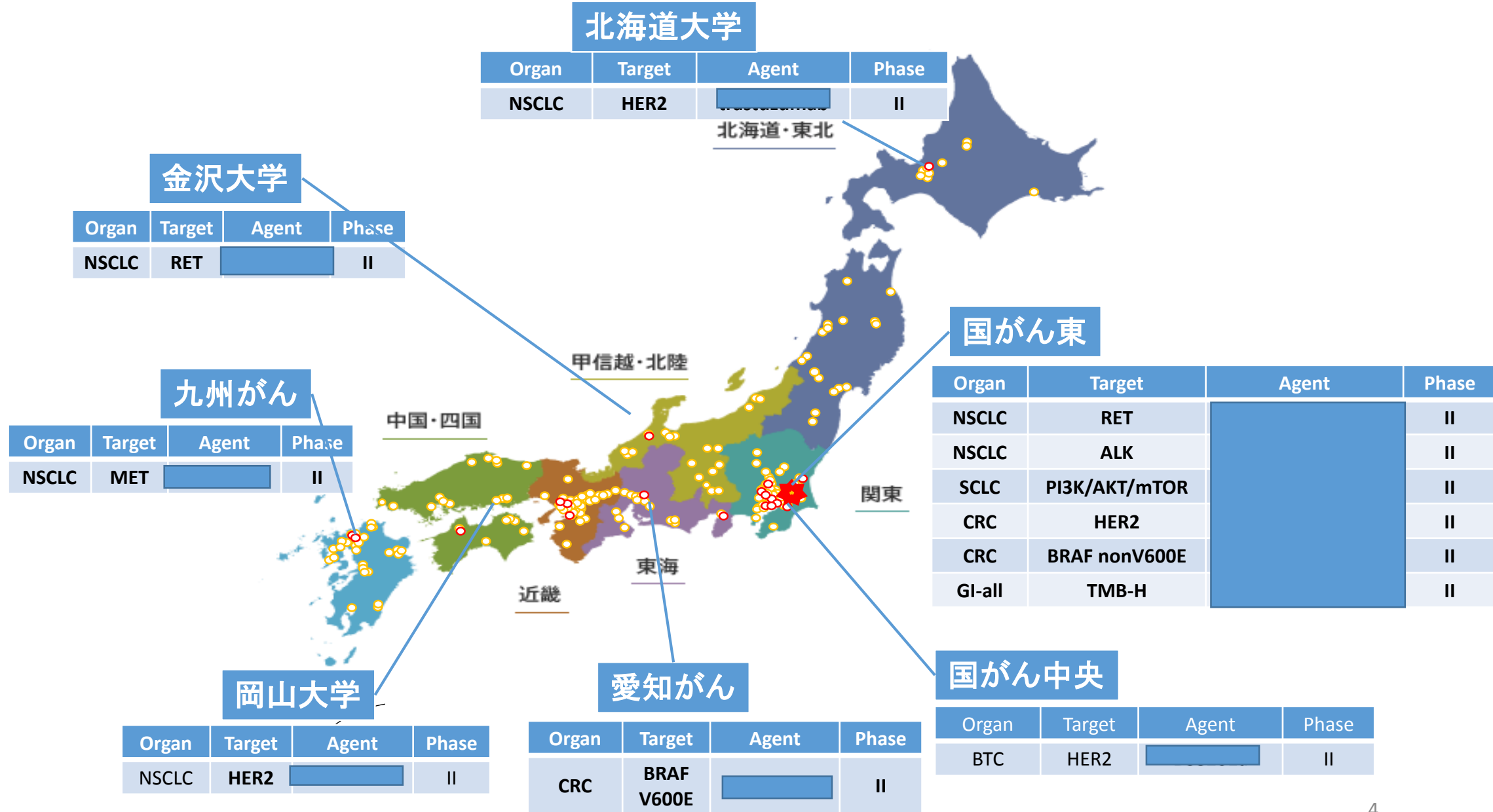
## すべての固形がん(basket type study) 16試験

臓器	標的	薬剤	Phase	主導
固形がん	MET	MET阻害剤A	I	企業
固形がん	FGFR	FGFR阻害剤A	I	企業
固形がん	FGFR	FGR阻害剤B	I	企業
固形がん	EGFR/HER2	HER1/2阻害剤	I	企業
固形がん	HER2	HER2阻害剤A	I	企業
固形がん	NTRK1/2/3	NTRK阻害剤	I	企業
固形がん	NTRK1/2/3	NTRK阻害剤	I	企業
固形がん	NTRK1/2/3	NTRK阻害剤	I	企業
固形がん	ROS1/ALK	治験薬X	I	企業
固形がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤A	I	企業
固形がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤B	I	企業
固形がん	PI3K/AKT/mTOR	AKT阻害剤C	I	企業
固形がん	FGFR	FGFR阻害剤A	I	企業
固形がん	FGFR	FGFR阻害剤B	I	企業
固形がん	FGFR	FGFR阻害剤C	I	企業
固形がん(GI)	TMB-H	抗PD-1抗体	II	医師主導(国がん東)

新薬開発治験合計42試験：  
 企業治験 30 & 医師主導治験 12;  
 umbrella 26 & basket 16

赤字: 医師主導治験

# SCRUM-Japanプラットフォームを利用した医師主導治験全国NWの構築: 12試験(準備中2試験含む)



# SCRUM-Japanプラットフォーム利用による各種治験への登録状況: 2018/04

Organ	Genetic alterations	Screened No.	Enrolled No. (%)
NSCLC	ROS1 fusion	149	51 (34)
	RET fusion	117	53 (45)
	ALK fusion	104	7 (7)
	NTRK3 fusion	2	1 (50)
	ERBB2 mut/amp	210	12 (6)
	MET amp/ex14 skip	92	18 (20)
	PIK3CA mut	77	1 (1)
	BRAF mut (V600E)	48	3 (6)
	FGFR1 amp	47	2 (5)
	<b>NSCLC</b>	<b>Total</b>	<b>846</b>
CRC	BRAF mut	165	18 (11)
	ERBB2 amp	54	16 (30)
	FGFR amp	33	4 (12)
	AKT1 mut	15	1 (7)
	MSH6	18	1 (6)
	MSI-H*	51	19 (37)

\*GI-SCREEN CRC-MSI

Organ	Genetic alterations	Screened No.	Enrolled No. (%)
GC	FGFR amp	30	3 (10)
	MET amp	13	2 (15)
	AKT mut	2	1 (50)
	ERBB2 amp	90	1 (1)
	ROS1 fusion	2	1 (50)
	EC	FGFR amp/fusion	8
FGF amp		68	2 (3)
PIK3CA mut		21	3 (14)
EGFR amp		16	1 (6)
ERBB2 amp		6	1 (17)
BTC		FGFR mut/amp/fusion	15
	ERBB2 mut/amp	25	2 (8)
	ERBB3 amp	9	1 (11)
	PIK3CA mut	24	2 (8)
	IDH1 mut	11	1 (9)
	PTEN mut	5	1 (20)
PC	MLH1	1	1 (100)
	BRCA2 mut	11	1 (9)
Small Int	ROS1 fusion	1	1 (100)
NEC	PIK3CA mut	5	1 (20)
<b>GI</b>	<b>Total</b>	<b>699</b>	<b>93 (15)</b>

合計で241例の希少フラクション治験への登録

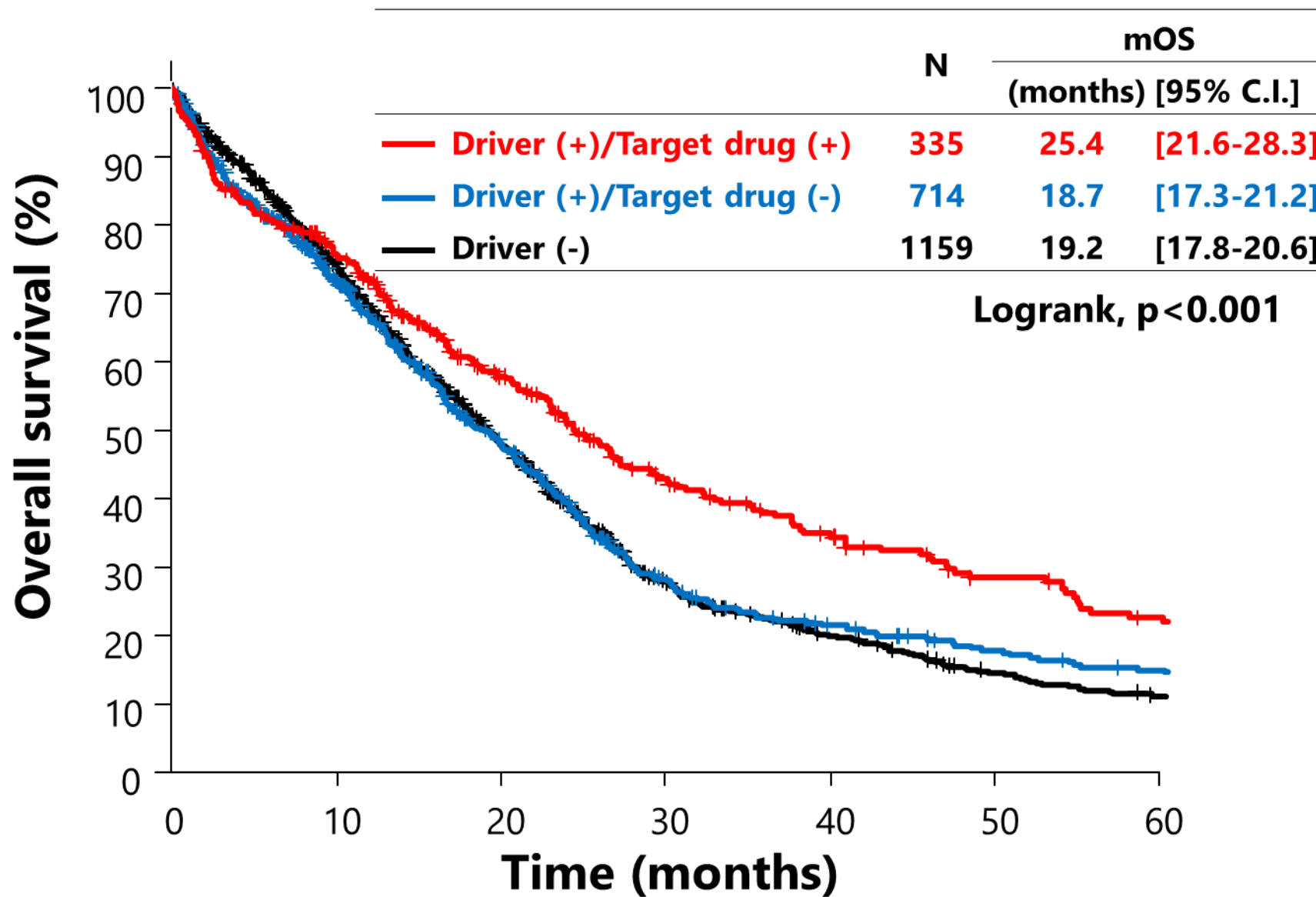
# 登録が終了したSCRUM-Japan 関連治験: 17試験

Organ	Target	agent	Phase	sponsor	n	ORR	Approval/status	
NSCLC	RET	[Redacted]	II	[Redacted]	17	53%	In preparation	
NSCLC	RET		II		25	16%	-	
NSCLC	BRAF		II		57	63%	approved	
NSCLC	ROS1		II		127	77%	approved	
NSCLC	HER2		II		15	7%	-	
NSCLC	KRAS		III		OS: negative			
NSCLC	ROS1		I		NR			
NSCLC	ROS1/ALK		I		NR			
NSCLC	MET		I		NR			
NSCLC	HER2		II		NR			
Solid tumor	HER2		I		24	43%	Phase II on-going	
Solid tumor	MET		I		NR			
Solid tumor	FGFR		I		NR			
Solid tumor	MET		I		NR			
Solid tumor	PI3K/AKT/mTOR		I		NR			
Solid tumor	FGFR		I		NR			
Solid tumor	FGFR		I		NR			

2剤で製造販売承認取得済み。1剤申請検討中

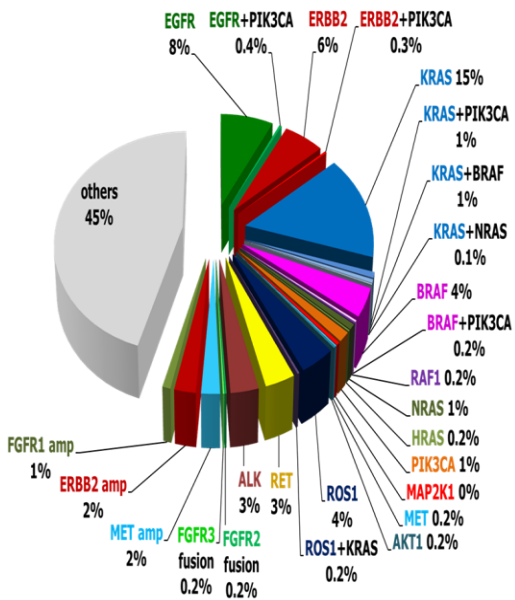
Yoh K, et al. Lancet Respir Med 2017. Velcheti V, et al. ESMO 2016. Planchard D, et al. Lancet Oncology 2016. Goto K, et al. ASCO 2016. Hotta K, et al. J Thorac Oncol, 2018. Doi T, et al Lancet Oncol, 2017

# 遺伝子スクリーニング結果による適合薬剤投与有無別生存: 非小細胞肺がん



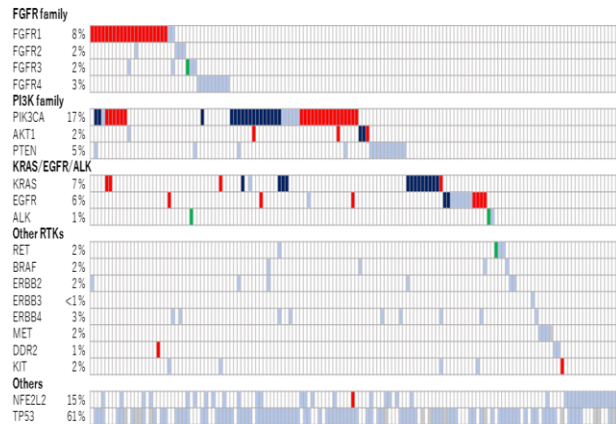
# 大規模な日本人分子疫学データの取得: SCRUM-Japan DB

## 非扁平非小細胞肺癌(n=1,688)



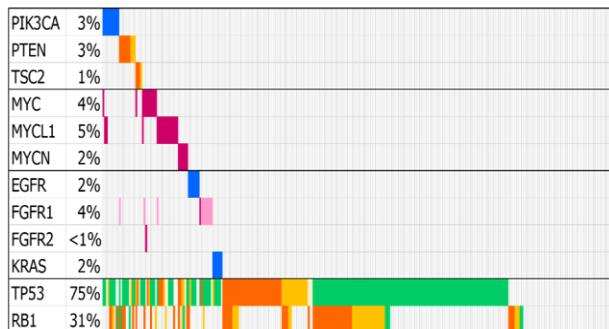
Goto K et al. unpublished data

## 扁平上皮肺癌(n=264)



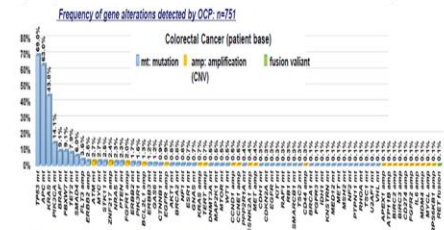
Murakami H, Goto K et al. ASCO 2017

## 小細胞肺癌(n=312)

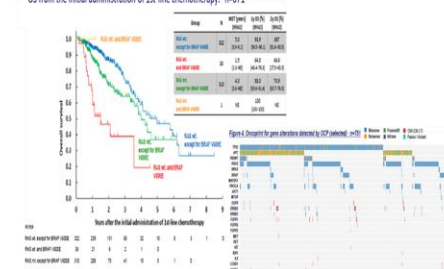


Sugiyama E, Goto K et al. ASCO 2017

## 大腸がん (n=751)

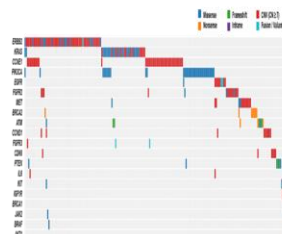
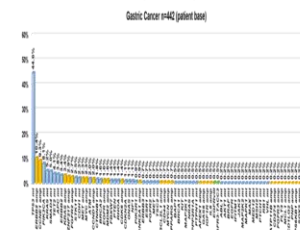


OS from the initial administration of 1st-line chemotherapy. n=671



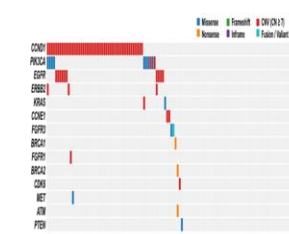
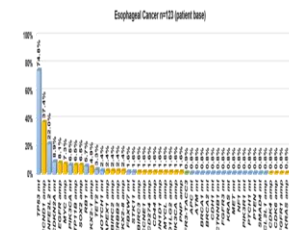
Yuki S, Yoshino T. 566P, ESMO 2017

## 胃がん(n=442)



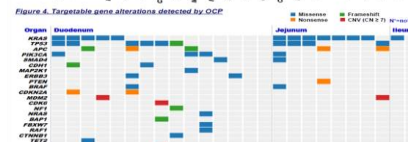
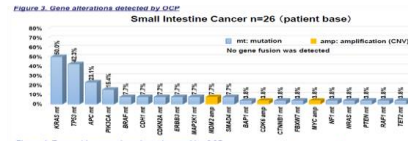
Kadowaki S, Yoshino T et al. ASCO 2017

## 食道がん(n=123)



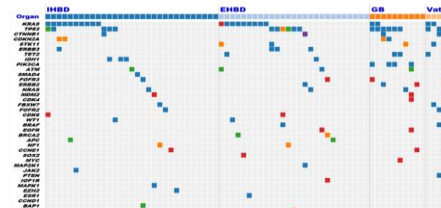
Nakashima Y, Yoshino T et al. ASCO 2017

## 小腸がん (26例)

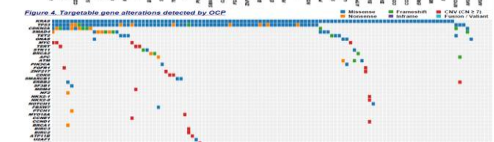
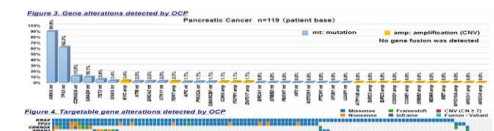


Takayoshi K, Yoshino T. 765P, ESMO 2017

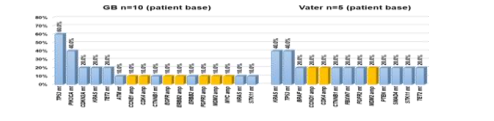
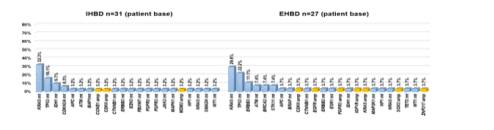
## 胆道がん(73例)



## 膵がん(119例)



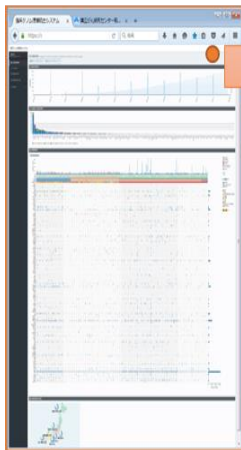
Naruge D, Yoshino T. 147P, ESMO 2017



Ueno M, Yoshino T. 716P, ESMO 2017



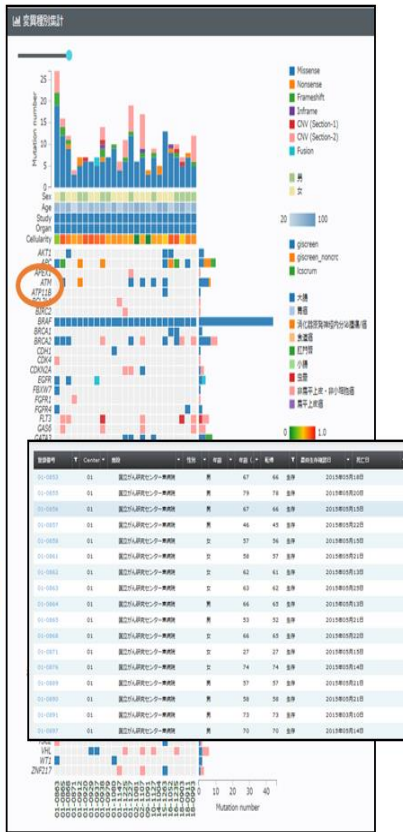
# 製薬企業17社・アカデミア81施設とのオンラインでの臨床・ゲノムデータ共有 : SCRUM-Japan DB (RWD)



## Custom filtering

試験 = CRC  
 GI-SCREEN-CRC  
 +  
 Gene = BRAF mut  
 BRAF mut  
 +  
 GI-SCREEN-CRC / 治験掲載 / 転写 = 生存  
 alive

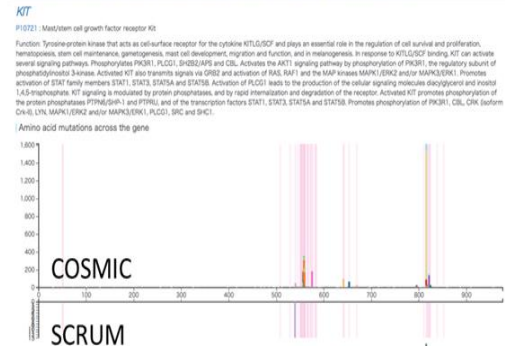
## Browsing target cases



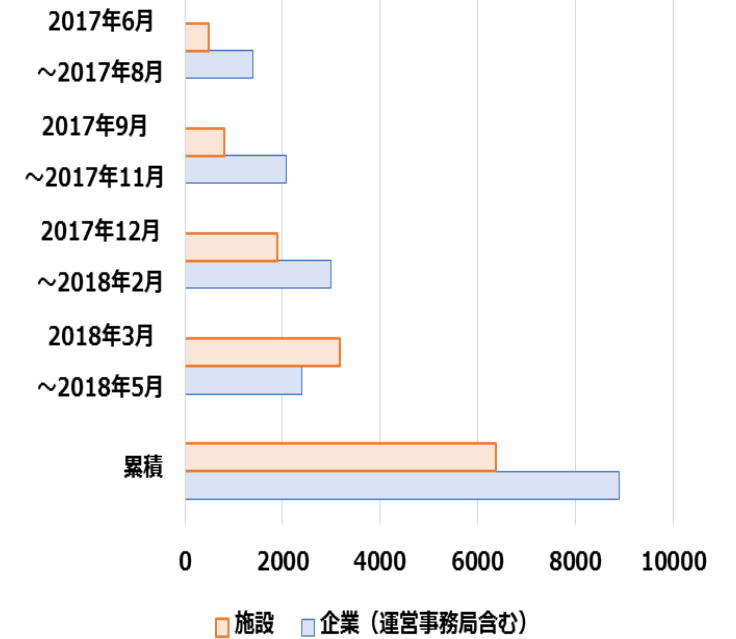
## Patient distribution: image



## Genome database for Japanese



## 臨床ゲノム情報統合システム アクセス数

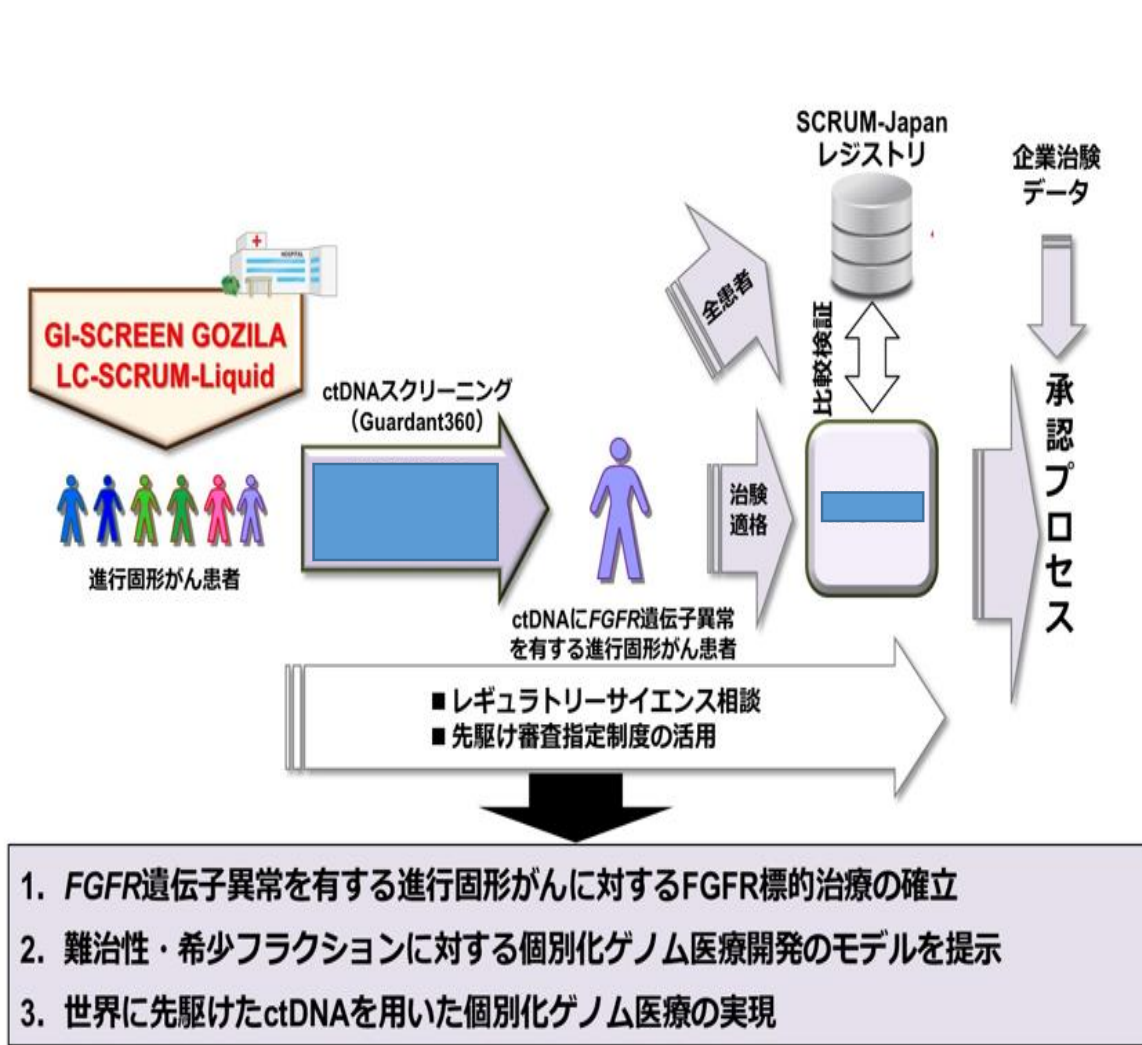


産学で月1,000件以上のアクセス

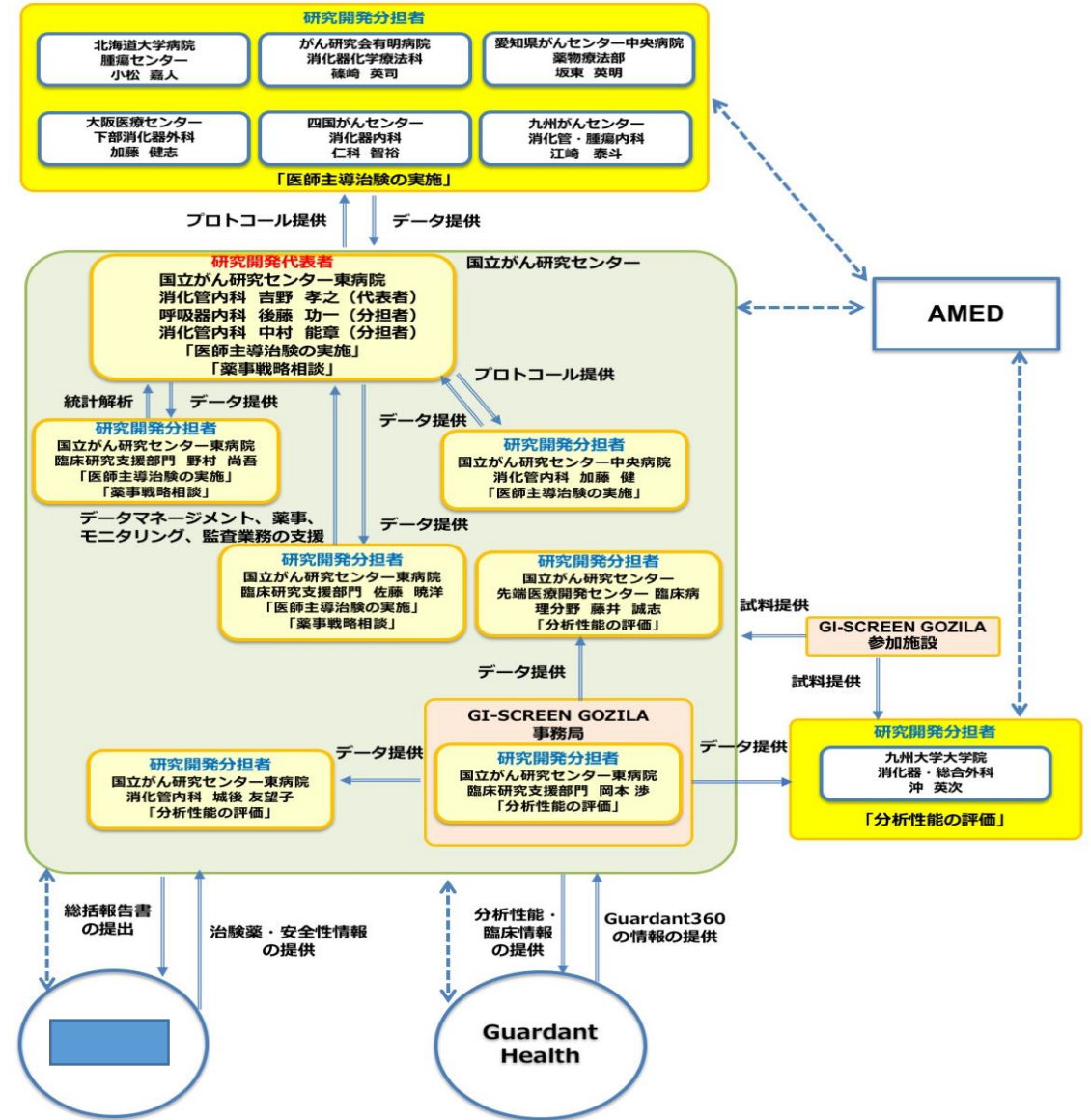
Downloading clinico-genome data files

産学でのデータ共有による新薬開発の推進

# SCRUM-Japanプラットフォーム/DB有効活用して開発した新薬の医師主導治験計画中



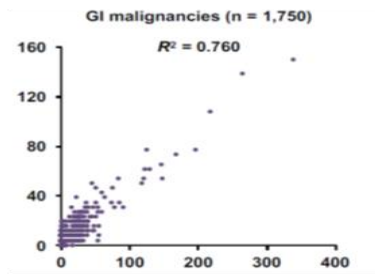
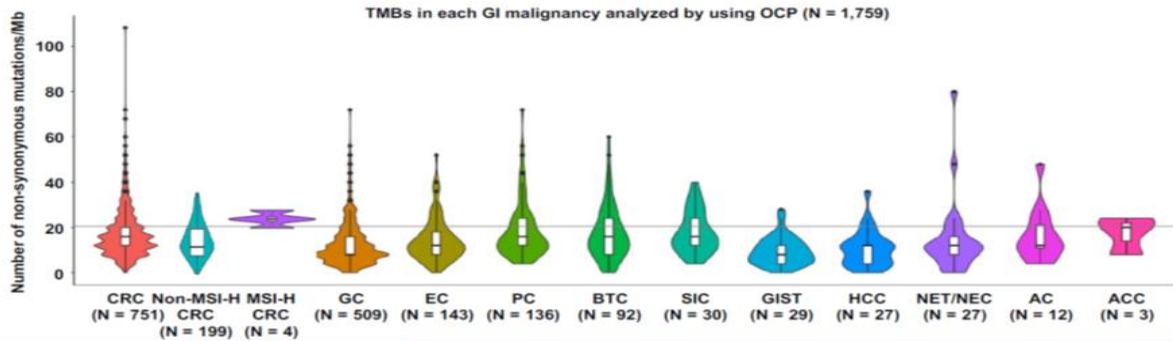
1. FGFR遺伝子異常を有する進行固形がんに対するFGFR標的治療の確立
2. 難治性・希少フラクシオンに対する個別化ゲノム医療開発のモデルを提示
3. 世界に先駆けたctDNAを用いた個別化ゲノム医療の実現





# SCRUM-Japan 臨床ゲノムデータを基盤とした新しい臓器横断的医師主導治験: 2018年9月開始

## SCRUM-Japanデータセットによる腫瘍変異量(TMB)cut-off値の設定



X-Axis =  
Number of non-synonymous mt/Mb (OCP)

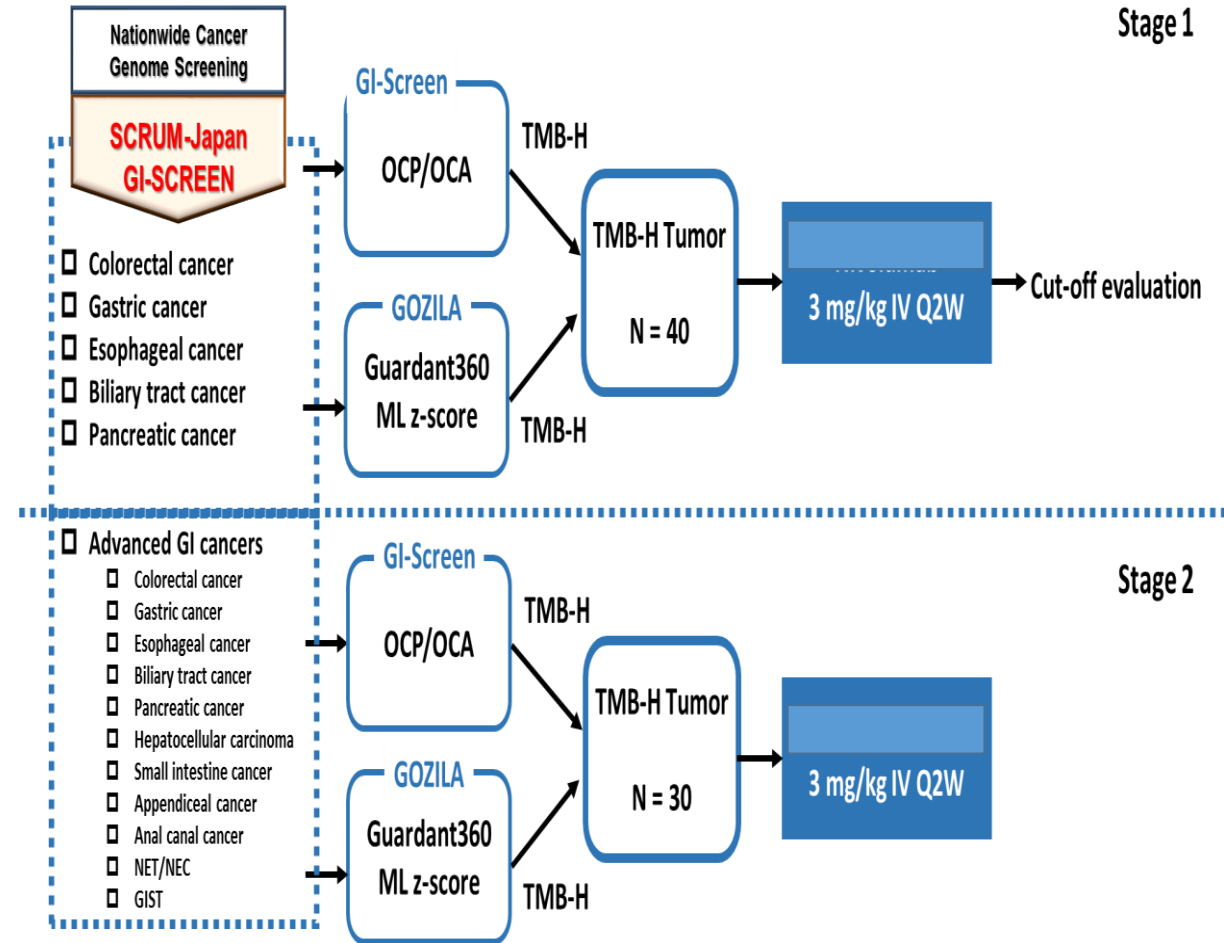
Y-Axis =  
Number of non-synonymous mt/Mb (WES)

	N	Median TMB, mt/Mb (Range)	Frequency of TMB > 20 mt/Mb, %
CRC	751	15.3 (0.0 - 103.6)	23.6
Non-MSI-H	199	15.3 (0.0 - 34.5)	17.1
MSI-H	4	23.0 (19.2 - 26.8)	75.0
GC	509	7.7 (0.0 - 69.0)	13.3
EC	143	11.5 (0.0 - 49.9)	17.5
PC	136	15.3 (3.8 - 69.0)	27.9
BTC	92	15.3 (0.0 - 57.5)	26.1
SIC	30	15.3 (3.8 - 38.4)	30.0
GIST	29	7.7 (0.0 - 26.8)	6.9
HCC	27	11.5 (0.0 - 34.5)	7.4
NET/NEC	27	11.5 (0.0 - 76.7)	14.8
AC	12	11.5 (3.8 - 46.0)	25.0
ACC	3	19.2 (7.7 - 23.0)	33.3

Nakamura Y, Yoshino T. ASCO 2018

Nakamura Y, Yoshino T, et al, ASCO 2018

## 高TMB消化器がんを対象とした抗PD-1抗体単剤第II相試験



# SCRUM-Japan: 現在までの成果と課題

- ゲノムスクリーニングプラットフォームと先端的な企業・医師主導開発治験全国NWの構築
- 約10,000例の日本人臨床ゲノム**疫学データの取得と産学でのオンラインデータ共有**  
(従来のように個々に治験を実施していればデータ共有は不可能)
- 17試験で登録終了、6試験で最終結果公表、2剤での薬事承認取得(**症例リクルートに有効活用**)
- 薬剤及び疾患ごとでの治療効果の差(=**臨床試験ベースでの評価が必要**)
- 個々の希少フラクションはそれぞれ数十例程度にしかない(=**海外とのデータ統合の必要性**)

赤字: CINとしての視点

# 希少フラクションでのエビデンス構築(薬剤有効性評価)の困難さ

## RET融合遺伝子陽性肺がんでの臨床試験結果 (ASCO2016)

	RET inhibitor	RET subtype	n	ORR (%)	PFS (mo)	OS (mo)
USA	Cabozantinib	All	16	38 (6/16)	7	10
		KIF5B	8	25 (2/8)		
		CLIP1	1	100 (1/1)		
		TRIM33	1	100 (1/1)		
		Unknown	6	33 (2/6)		
Japan	Vandetanib	All	17	53 (9/17)	4.7	11.1
			19	47 (9/19)	4.7	11.1
		KIF5B	10	20 (2/10)	2.9	11.1
		CCDC6	6	83 (5/6)	8.3	NR (9.9-NC)
		Unknown	3	67 (2/3)	4.7	11.0
Korea	Vandetanib	All	18	17 (3/18)	4.54	11.63

- 各国で膨大な遺伝子スクリーニングを実施しても標的遺伝子陽性例はそれぞれ20例以下
- 遺伝子subtypeでの治療効果の差？
- 薬剤による治療効果の差？



標的遺伝子別では世界中のデータを集めてもビッグデータにならない



標的ごとに質の高い精密なデータを集める必要性

# Rare cancerにおける試験デザインのreview

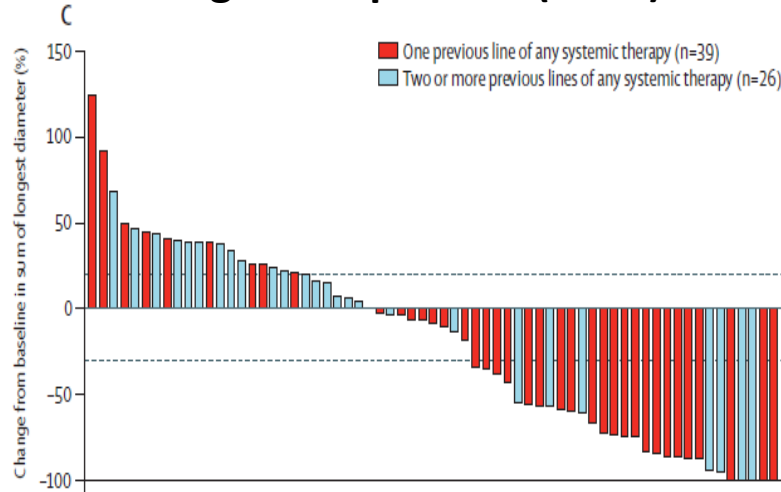
## Applicable designs of *clinical trial that can change clinical practice*

- Single-arm trials (i.e., *use of external controls*) rather than RCT
- *Compromise of the statistical design* ( $\alpha$  error / power)
  - approach by the International Rare Cancer Initiative (IRCI): 10% / 80% rather than 5% / 90%
- *pragmatic trials* (in most cases, enrollment maximization)
  - international collaboration, broadening eligibility criteria (if logistic difficulties can be overcome)
- Maximize utility: “*master protocol*” (umbrella / basket / platform)
  - assessing several interventions (shared control or test treatments only)
  - assessing several analysis sets (defined by cancer types and/or molecular subtypes)
  - assessing both (e.g., I-SPY2 or other related trials)
- *Bayesian adaptive designs*
  - improvement of statistical efficiency with the use of informative prior (e.g., power prior) and/or a hierarchical model considering the homogeneity across analysis population

# Real world data (RWD)の新薬承認審査比較対照群としての活用事例

## 電子カルテデータからのRWD収集による 比較対照群の抽出 (n=14)

### Avelumab for Merkel cell carcinoma: single arm phase II (n=88)



### Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA

C Lance Cowey<sup>1,3</sup>, Lisa Mahnke<sup>2</sup>, Janet Espirito<sup>3</sup>, Christoph Helwig<sup>4</sup>, Dina Oksen<sup>4</sup> & Murtuza Bharmal<sup>4</sup>

**Aim:** This retrospective study of patients in the USA with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) aimed to assess patient responses to second-line and later (2L+) and first-line (1L) chemotherapy. **Patients & methods:** Out of 686 patients with MCC identified in The US Oncology Network, 20 and 67 patients with mMCC qualified for the 2L+ and 1L study, respectively; the primary analysis population was restricted to immunocompetent patients. **Results:** In the 2L+ primary analysis population, objective response rate (ORR) was 28.6%, median duration of response (DOR) was 1.7 months and median progression-free survival was 2.2 months. In the 1L primary analysis population, ORR was 29.4%, median DOR was 6.7 months and median progression-free survival was 4.6 months. **Conclusion:** The low ORR and brief DOR underscore the need for novel therapies.

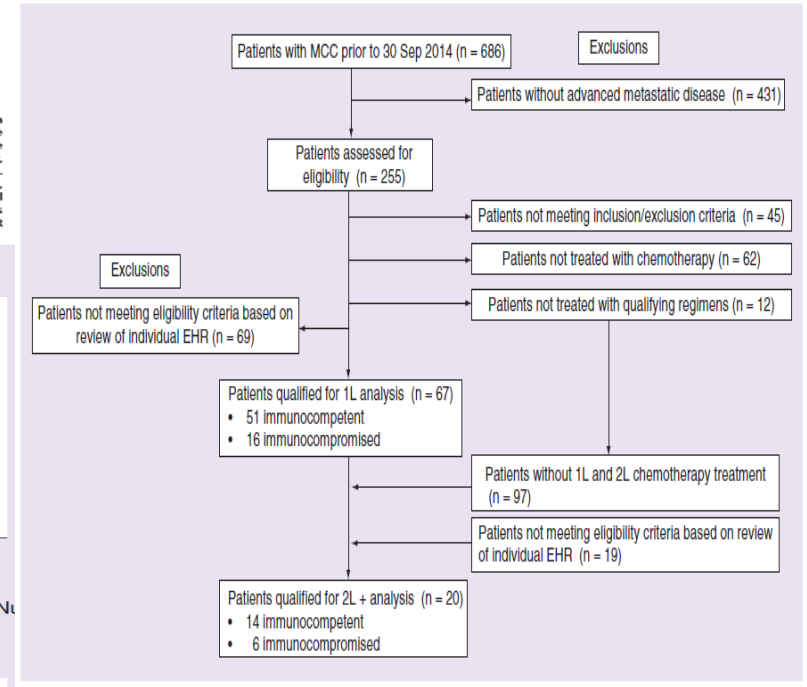
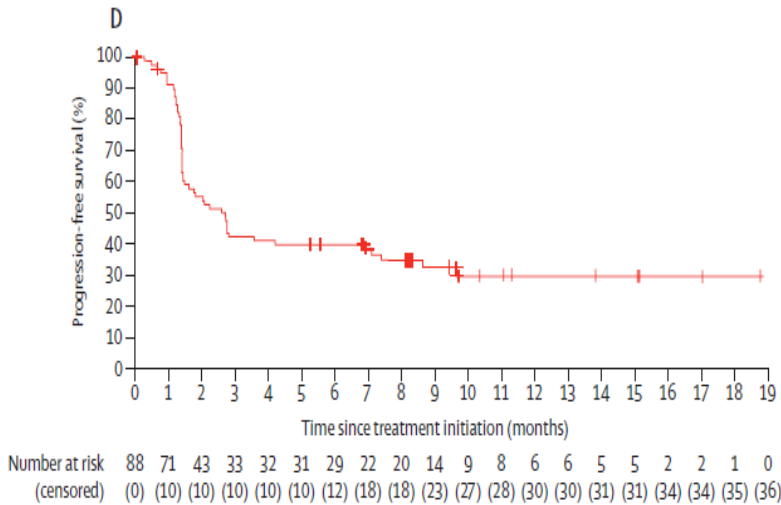
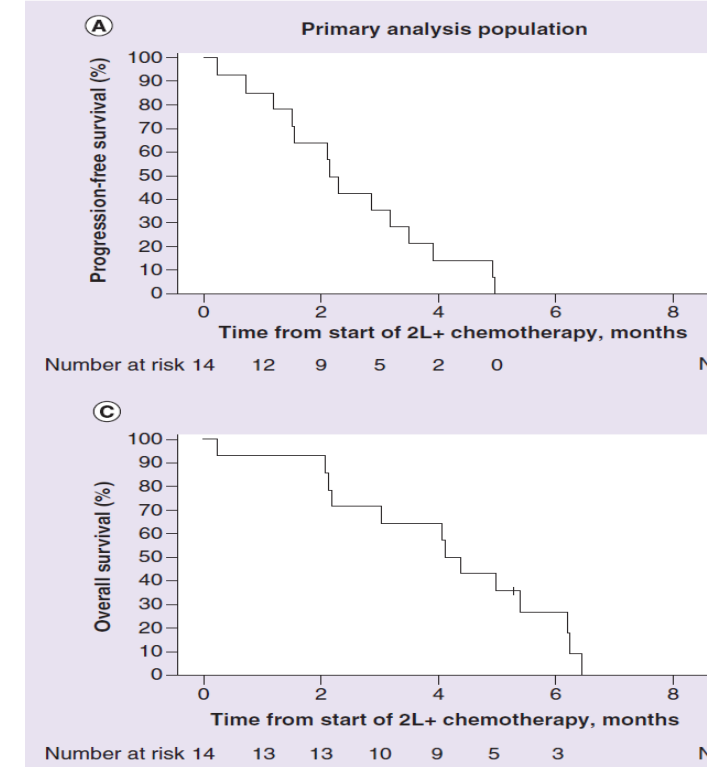
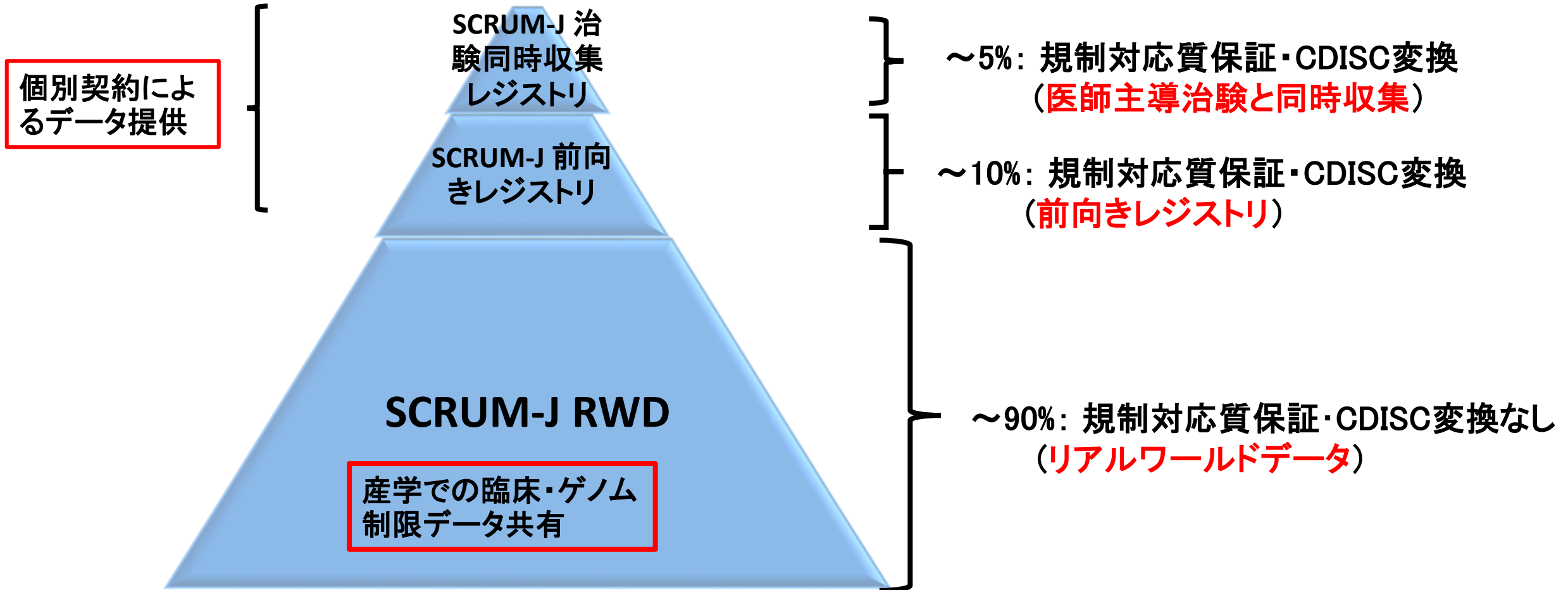


Figure 1. Patient selection.  
 1L: First line; 2L+: Second line and later; EHR: Electronic health record; MCC: Merkel cell carcinoma; USON: The US Oncology Network.

**種々の条件合致は686例中14例(2.0%)**



# SCRUM-Japanでの臨床・ゲノムデータと治験比較対照群データ収集



## RWDを新薬承認審査(有効性評価)の比較対照群として用いる際の問題点

- 臨床データの質保証がない
- 患者背景が不均一
- 治療ラインが不均一
- 画像評価間隔が不均一(=ORR/PFS評価が困難)
- 特定の臨床経過をたどった症例に消息不明例が多いとOSを治験群と比較するのは困難

質保証された前向きでの臨床データ収集の必要性

# 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(有効性のみ)

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承認・契約締結施設数: 48施設
- 登録開始: 2017年11月30日
- 登録数(9/30現在): 79例

## 収集される臨床データ比較: SCRUM-J RWD とSCRUM-J 前向き(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	-	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	-	規制案(AMED林班)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

# SCRUM-Japan規制対応レジストリへの登録状況

治験対照群データ作成のための前向き多施設共同研究 (SCRUM-Japan Registry)

~2018/9/30

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	18 <sup>1), 2)</sup>	51
	<i>BRAFnonV600E</i>	MT	11 <sup>3)</sup>	
	<i>RNF43</i>	MT	5 <sup>1)</sup>	
	<i>ERBB2</i>	Amp	12 <sup>4)</sup>	
	<i>HER2</i>	positive	7*	
	<i>MET</i>	Amp	3 <sup>3)</sup>	
	<i>RSPO2/3</i>	Fusion	9 <sup>2)</sup>	
	<i>NTRK3</i>	Fusion	1	
胃癌	<i>MET</i>	Amp	2	5
	<i>FGFR2</i>	Amp	3	
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
肺非扁平上皮 ・非小細胞癌	<i>ERBB2</i>	MT	3	6
	<i>RET</i>	Fusion	2	
	<i>MET</i>	Amp	1	
肺非扁平上皮	<i>PIK3CA</i>	MT	1	1
			計	79

\* *ERBB2* Ampと重複

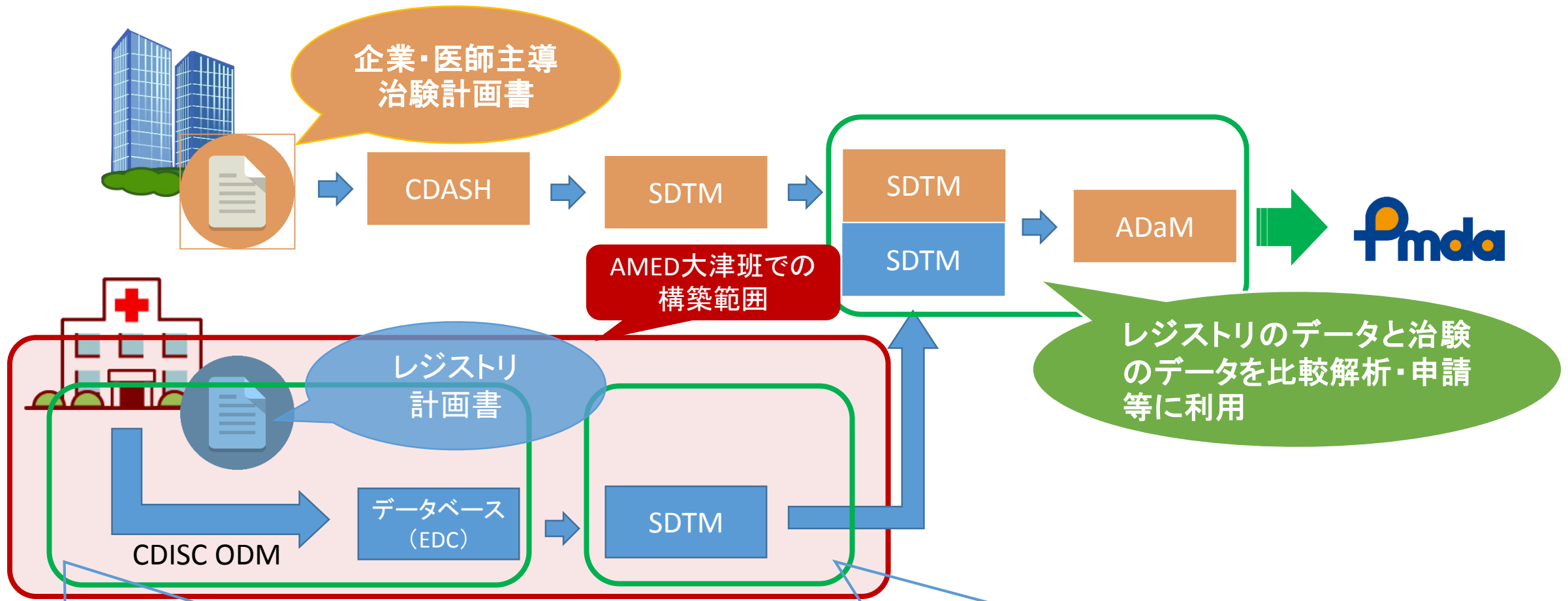
1) *BRAF* MT + *RNF43* MT 重複 5例含む

2) *BRAF* MT + *RSPO2/3* Fusion 重複 2例含む

3) *BRAF* MT + *RSPO2/3* Fusion 重複 1例含む

4) *ERBB2* Amp + *MET* Amp 重複 1例含む

# 企業・医師主導治験・レジストリでのデータ収集・CDISC自動変換システム



## 電子カルテからのデータ抽出

- メタデータ管理システムの導入およびCDISC変数との対応表作成
- 電子カルテテンプレートの改修
- CDISC ODM形式でのデータ出力
- EDCへの取り込み検証

## SCRUM-JレジストリデータのSDTM変換

- SCRUM-JレジストリデータのSDTM変換
- レジストリ参加企業との情報交換
- 企業によるデータレビュー

# SCRUM-Japan 規制対応レジストリでのデータ収集・CDISC自動変換システムの構築: AMED研究班

企業からの定義情報の提供  
(必要に応じ適宜)

頻度の高い収集項目の  
選定・テンプレート化  
↓  
試験横断的に利用

- 製薬企業側のメリット**
- ・データレビュー時間の削減
  - ・クエリ発行数の削減
  - ・CDISC標準化による企業試験データとの統合に関する工数削減
- 実施医療機関のメリット**
- ・EDCへのデータ入力労力の削減
  - ・入力ミスの削減
  - ・クエリ対応の削減
  - ・CRC以外の作業補助者への業務移管の可能性

定義ファイル

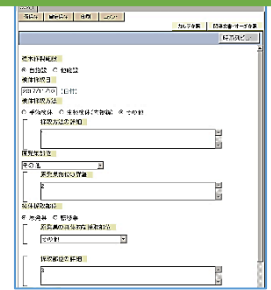
電子カルテテンプレートの改修・院内展開

カルテへのデータ入力

電子カルテ  
ODM形式でのデータ出力

EDC  
企業のデータベースへ提供

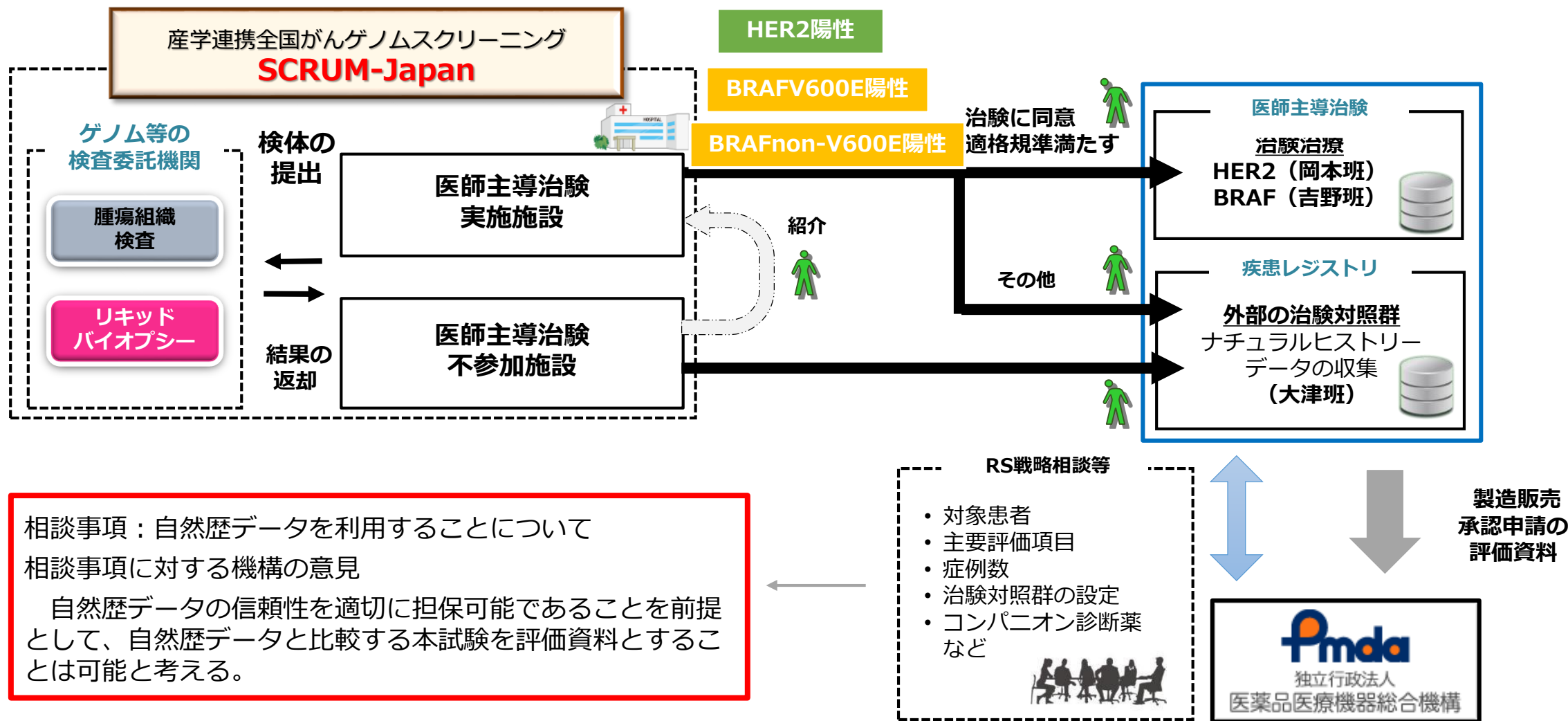
定義ファイルのインポート



```
<?xml version="1.0" encoding="iso-8859-0" standalone="yes" ?>
<CURRENCIES>
  <LAST_UPDATE:2004-07-29/>
  <CURRENCY>
    <NAME=dollar/>
    <UNIT=USUNIT/>
    <CURRENCYCODE=USD/>
    <COUNTRY=USA/>
    <STATE=324/>
    <CHANGE=0.044/>
  </CURRENCY>
  <CURRENCY>
    <NAME=euro/>
    <UNIT=EUUNIT/>
    <CURRENCYCODE=EUR/>
    <COUNTRY=European Monetary Union/>
    <STATE=344/>
    <CHANGE=0.819/>
  </CURRENCY>
</CURRENCIES>
```

- ・東病院で構築済み。中央病院へ導入中
- ・2018年度中に両病院間での共通運用開始
- ・企業治験への導入を図り多施設への導入促進を目指す

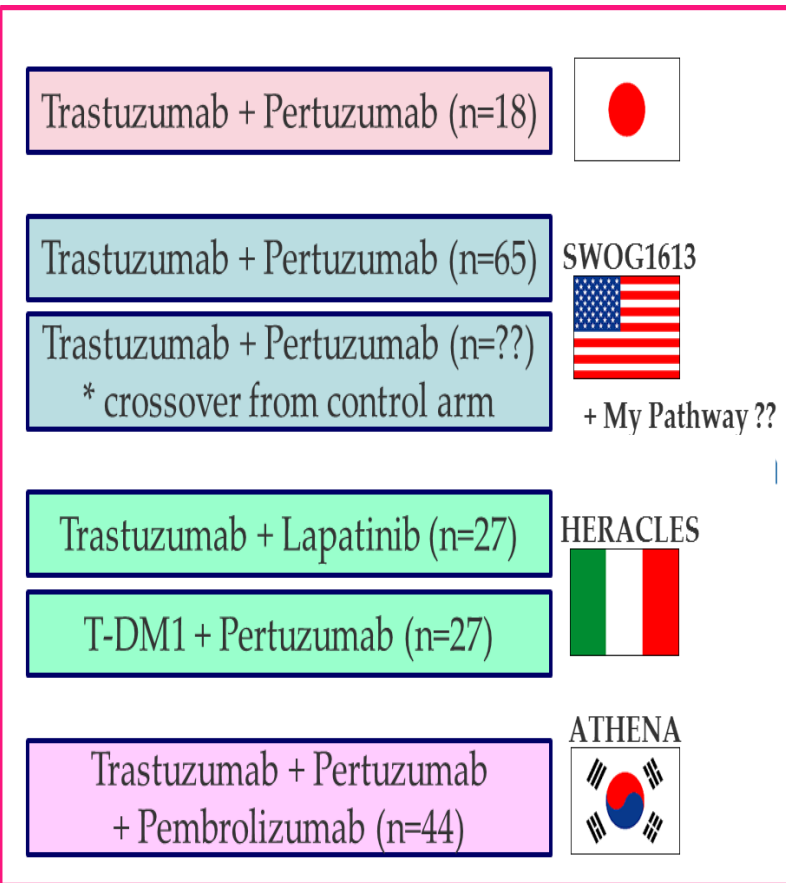
# レジストリデータ同時収集による比較対照群データ作成を伴う大腸がん医師主導治験：3試験開始



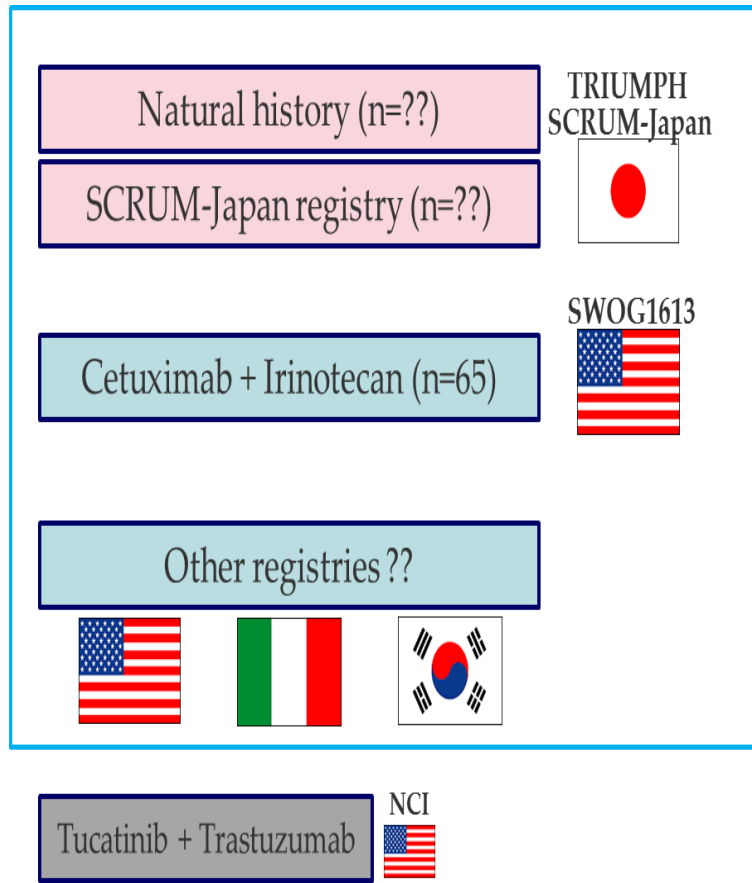


# HER2大腸がんにおける各国臨床試験・レジストリデータの国際統合と承認申請計画

## 各国での臨床試験データ

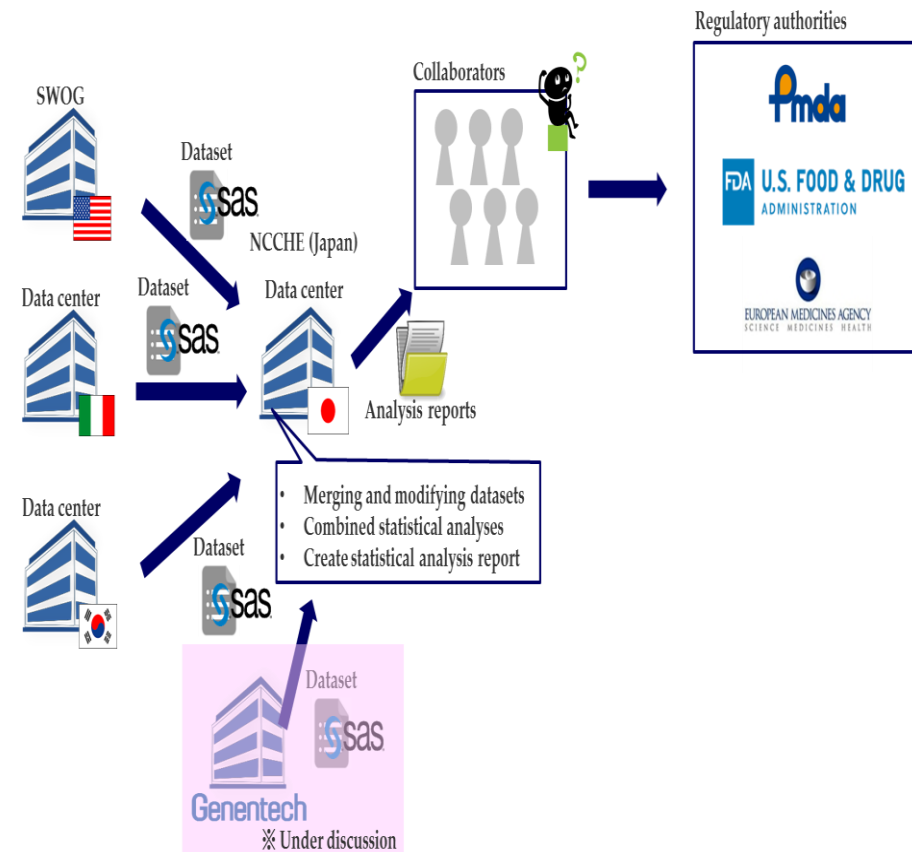


## レジストリ等による比較対照データ



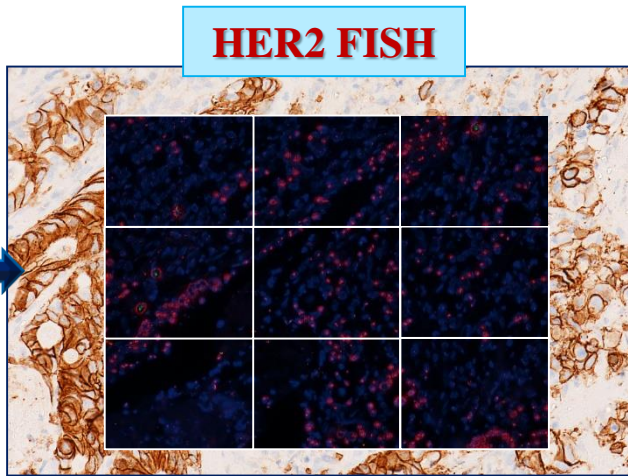
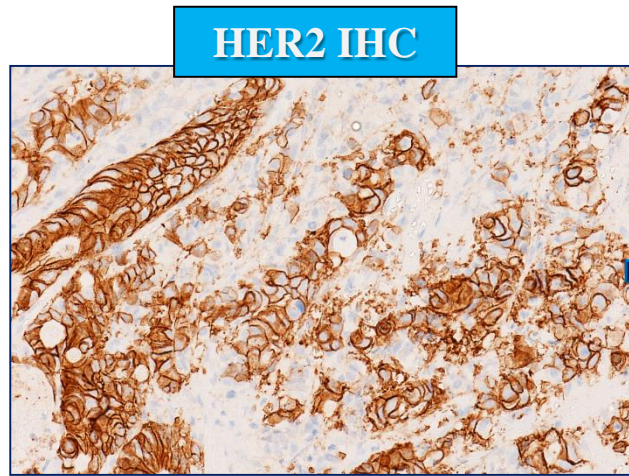
## データ収集・解析と共有化

→ 各国での薬事承認申請



# HER2大腸がんにおける診断・治療の国際標準化:

日欧米韓研究者グループでの国際共同研究による病理診断基準統一化



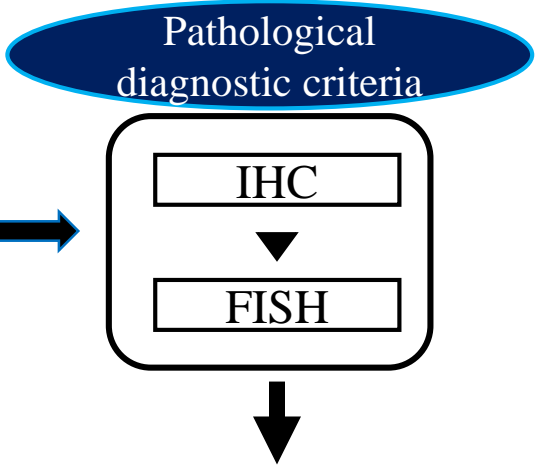
- IHC 3+
- or
- FISH *HER2/CEP17* ratio  $\geq 2.0$



OncoPrint™ Comprehensive Assay v3M

**HER2**  
gene copy  
number  $\geq 4.0$

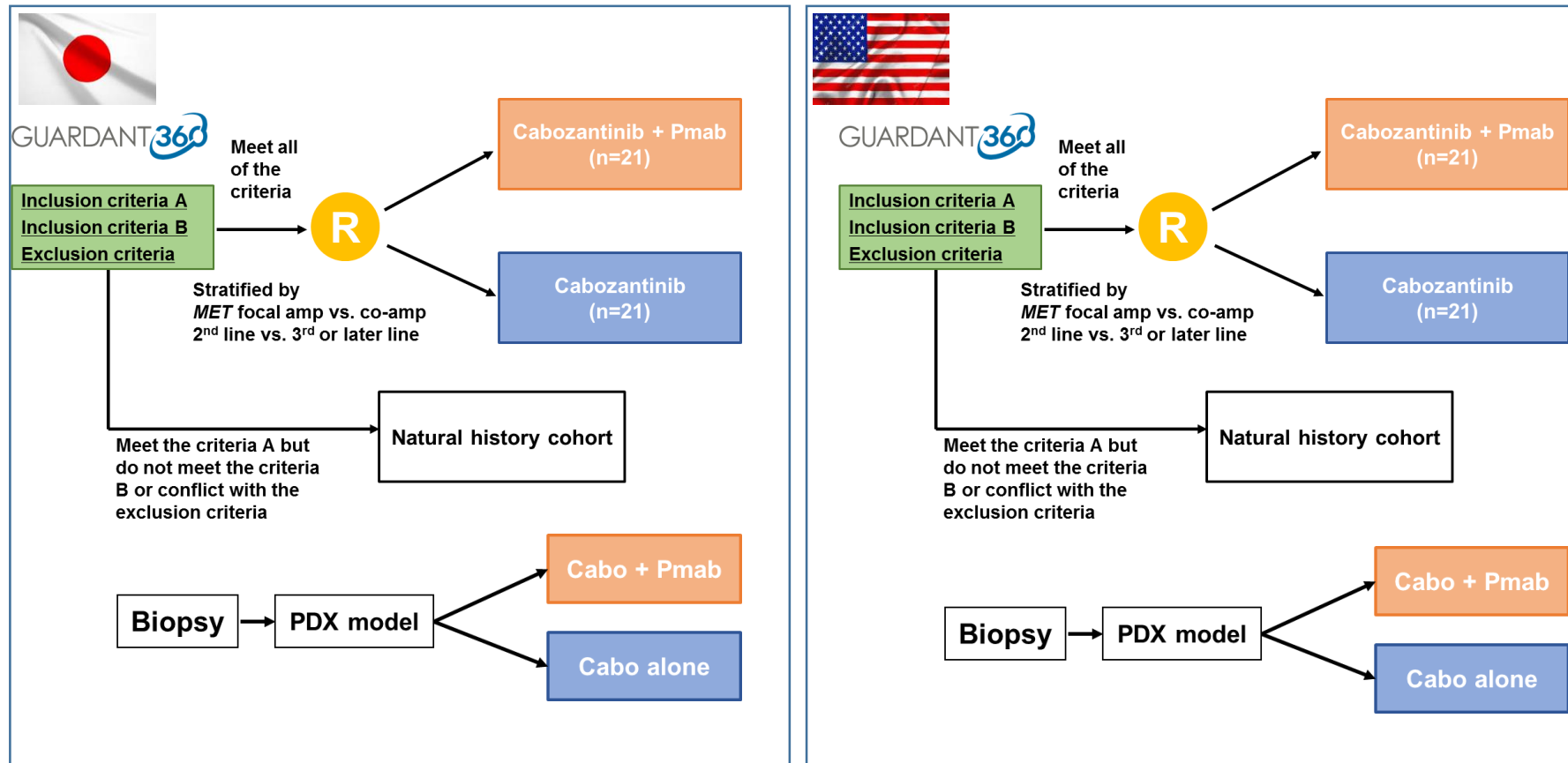
Direct enrollment in the future only by NGS after standardization of various NGS panels...



Extraction of *HER2* amplified patients  
→Registration for clinical trials



# 計画中の日米同時並行での希少フラクション対象試験(比較対照群データ同時収集): MET陽性大腸がん



**両試験結果のデータ統合を計画**

# SCRUM-Japan規制対応レジストリでの取り組みと進捗

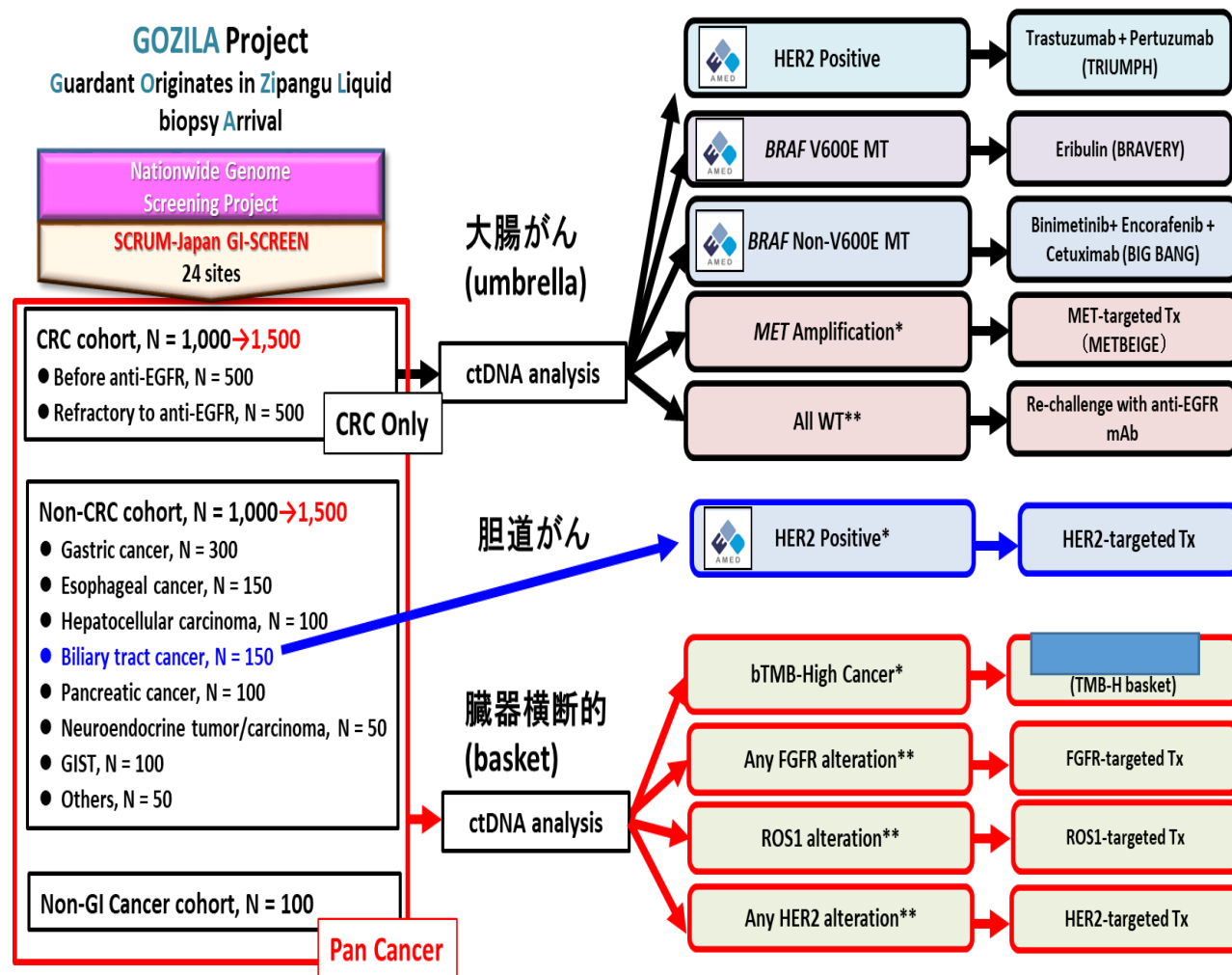
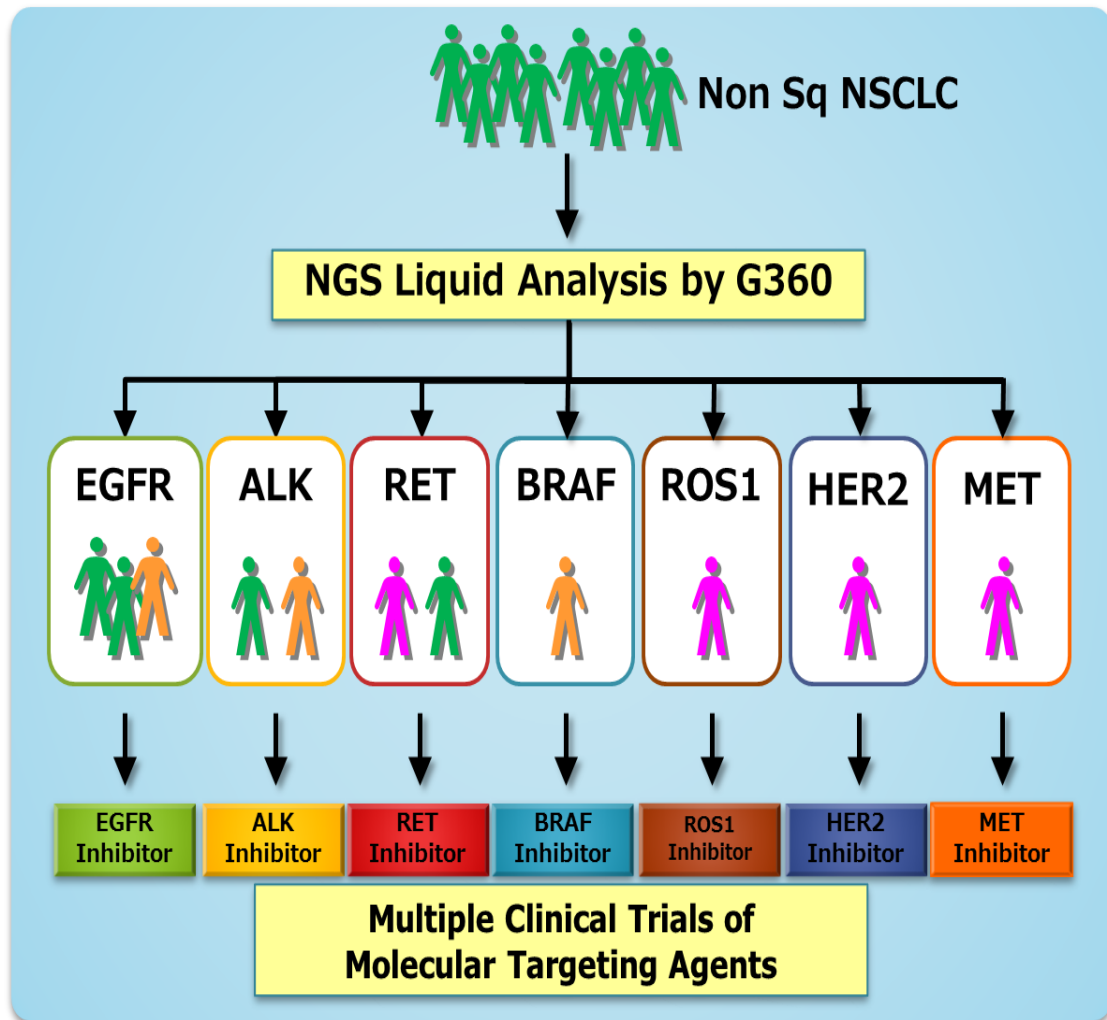
- SCRUM-Japan登録例RWDでの後ろ向き調査終了と問題点の抽出
- 規制対応前向きレジストリの開始
- 新規医師主導治験での比較対照群データ同時収集を3試験で開始
- 肺がん企業治験でのRWDのFDAへの提出および新規企業治験でのレジストリデータ前向き収集に関する協議開始
- 電子カルテからの有効性評価に関する自動収集・CDISC標準変換システムの構築（東病院で構築し現在中央病院導入中。まずは2病院間での実装予定）
- 欧米研究者グループとの医師主導治験におけるレジストリデータ同時収集及び国際的なデータ統合・各国同時承認申請を計画中

# 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/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



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

# SCRUM-JapanからSCRUM-Asiaへの展開

台湾最大医療機関 & 大手IT企業の参加開始

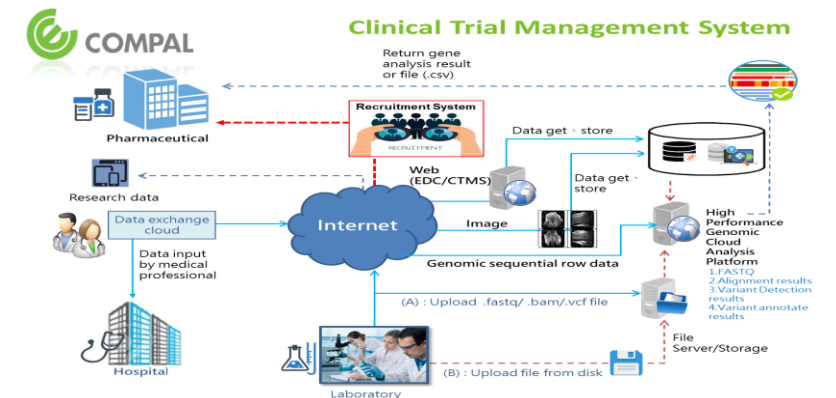


## Chang Gung Medical Foundation

7 acute hospital (10,000 beds),  
Nursing home (310 beds),  
Culture village (810 units)

Branch	Number of Beds
Linkou Branch	3,148
Taipei Branch	170
Keelung Branch	975
Taoyuan Branch	547
Chiayi Branch	1,225
Yunlin Branch	132
Kaohsiung Branch	2,686
Taoyuan Health and Culture Village	810
Taoyuan Nursing Home	310

次は中国から施設参加予定



# Acknowledgement

All patients, investigators/collaborators in all participating institutions & 18 industries & AMED, PMDA/MHLW

施設	例数	施設	例数	施設	例数	施設	例数
国立がん研究センター東病院	137	医療法人 住友別子病院	15	日本赤十字社長崎原爆病院	6	諏訪中央病院	3
杏林大学医学部付属病院	72	佐世保市立総合病院	15	国立病院機構 福岡東医療センター	6	国立病院機構 米子医療センター	3
国立病院機構九州がんセンター	70	島根大学医学部附属病院	15	国立病院機構 小倉医療センター	6	宮崎大学医学部附属病院	3
国立がん研究センター中央病院	63	国立病院機構 姫路医療センター	15	順天堂大学医学部附属済安病院	6	国立病院機構 宮崎東病院	2
静岡県立静岡がんセンター	62	徳島大学病院	14	三井記念病院	6	国立病院機構 沖繩病院	2
九州大学病院	58	福井大学医学部附属病院	14	土清協同病院	6	札幌厚生病院	2
千葉県がんセンター	56	独立行政法人 国立病院機構 刀根山	13	筑前県立中央病院-筑前県地産がんセンター	5	新潟大学医学部総合病院	2
仙台厚生病院	50	北海道大学病院	13	NTT 東日本関東病院	5	長野県立病院機構 長野県立須坂病院	2
岡山大学病院	49	日本赤十字社医療センター	12	近畿中央胸部疾患センター	5	秋田赤十字病院	2
大阪市立総合医療センター	48	板橋総合病院	12	岐阜市市民病院	5	日本赤十字社 高槻赤十字病院	2
横浜市立大学附属市民総合医療センター	48	信州大学医学部	12	札幌医科大学附属病院	5	沖縄県立尚徳医療センター-こども医療センター	2
兵庫県立がんセンター	47	富山大学附属病院	12	関西医科大学附属救方病院	5	高知大学医学部	2
熊本大学医学部附属病院	42	神奈川県立がんセンター	12	福井県立病院	5	国家公務員共済組合連合会 岡山共済病院	2
公益財団法人 がん研究会 有明病院	38	自治医科大学附属さいたま医療センター	12	北九州総合病院	5	横浜市立大学附属病院	2
北里大学病院	37	国立国際医療研究センター病院	11	東北大学病院	4	倉敷中央病院	2
鳥取大学医学部附属病院	37	長崎大学病院	11	旭川医科大学病院	4	船橋市立医療センター	2
大阪府立成人病センター	37	新潟県立がんセンター-新潟病院	10	大阪府立急性期・総合医療センター	4	獨協医科大学	2
神戸市立医療センター中央市民病院	36	山形県立中央病院	10	国家公務員共済組合連合会 立川病院	4	佐賀大学医学部	2
国立病院機構 四国がんセンター	35	香川大学医学部附属病院	10	社会保険 大牟田天徳病院	4	国立病院機構 徳野医療センター	2
順天堂大学医学部附属順天堂医院	33	日本赤十字社 松江赤十字病院	10	群馬大学医学部附属病院	4	浜松医療センター	1
兵庫県立尼崎病院	33	日本赤十字社 伊勢赤十字病院	10	山梨県立中央病院	4	熊本中央病院	1
国立病院機構 岩国医療センター	30	金沢大学附属病院	9	関西電力病院	4	京都市立病院機構 京都市立病院	1
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	29	東京医科歯科大学大学院歯学総合	9	厚生連高岡病院	4	国立病院機構 西群馬病院	1
神奈川県立循環器呼吸器病センター	27	大垣市市民病院	9	東京都立墨東病院	4	栃木県立がんセンター	1
がん感染症センター 都立駒込病院	26	京都大学医学部附属病院	9	東京警察病院	4	東海大学医学部付属病院	1
広島大学病院	26	日本赤十字社 長野赤十字病院	9	手稲深仁余病院	4	大阪市立大学医学部附属病院	1
愛知県がんセンター中央病院	26	産業医科大学	9	神戸赤十字病院	4	鹿児島大学病院	1
久留米大学病院	24	KKR札幌医療センター	8	財団法人 給養予防会 護国赤十字病院	3	財団法人 給養予防会 護国赤十字病院	1
埼玉県立循環器・呼吸器病センター	24	福井赤十字病院	8	国立病院機構 東近江総合医療センター	3	横浜市立市民病院	1
飯塚病院	23	市立伊丹病院	8	近畿大学医学部附属病院	3	帝京大学医学部附属病院	1
聖マリアンナ医科大学病院	22	川崎医科大学附属川崎病院	7	兵庫医療センター-中岡がんセンター	3	東京慈恵会医科大学附属病院	1
慶應義塾大学病院	21	県立広島病院	7	大阪大学医学部附属病院	3	東京女子医科大学病院	1
弘前大学医学部附属病院	20	大分大学医学部附属病院	7	滋賀医科大学医学部附属病院	3	JA長野厚生連 佐久総合病院	1
富山県立中央病院	19	宮崎県立宮崎病院	7	日本医科大学付属病院	3	日本赤十字社 和歌山医療センター	1
岩手医科大学附属病院	18	東京大学医学部附属病院	7	済生会熊本病院	3	国立病院機構 大牟田病院	1
大曲厚生医療センター	17	東邦大学医療センター-佐倉病院	7	埼玉県立がんセンター	3	大阪府済生会中津病院	1
国立病院機構 山口赤十字医療センター	16	豊後赤十字病院	7	若手県立中央病院	3	奈良県立医科大学附属病院	1
名古屋大学医学部附属病院	16	市立福知山市市民病院	7	山梨大学医学部附属病院	3	滋賀県立成人病センター	1
福島県立医科大学附属病院	15	群馬県立がんセンター	6	浜松医科大学医学部附属病院	3	岡山済生会総合病院	1
神戸大学医学部附属病院	15	熊本地域医療センター	6	大阪府済生会吹田病院	3	昭和伊南総合病院	1
JCHO 北海道病院	15	国立病院機構 京都医療センター	6	国立病院機構 九州医療センター	3		
国立病院機構 旭川医療センター	15	佐賀県医療センター-好生館	6	公益財団法人 田附興業医学研究所	3		
大阪医科大学附属病院	15	福岡大学病院	6	若見市立総合病院	3		

- Astellas
- Astra-Zeneca
- Amgen
- BMS
- Boehringer-Ingelheim
- Chugai
- Daiichi-Sankyo
- Elli-Lilly
- Eisai
- Jansen pharma
- Kyowa-Kirin
- Merck Serono
- MSD
- Novartis
- Ono Pharma
- Pfizer
- Taiho
- Takeda

