

クレジット:

UTokyo Online Education 学術俯瞰講義 2019 藤原康弘

ライセンス:

利用者は、本講義資料を、教育的な目的に限ってページ単位で利用することができます。特に記載のない限り、本講義資料はページ単位でクリエイティブ・コモンズ 表示-非営利-改変禁止 ライセンスの下に提供されています。

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

本講義資料内には、東京大学が第三者より許諾を得て利用している画像等や、各種ライセンスによって提供されている画像等が含まれています。個々の画像等を本講義資料から切り離して利用することはできません。個々の画像等の利用については、それぞれの権利者の定めるところに従ってください。



新しい医療が社会に届くまで

アカデミアで行う臨床研究の意義

医薬品医療機器総合機構(PMDA)
理事長

国立がん研究センター中央病院
乳腺・腫瘍内科 医師

藤原康弘

2019/5/28

東京大学 教養学部 前期課程
2019年度Sセメスター 学術俯瞰講義

UTokyo Online Education 学術俯瞰講義 2019 藤原康弘 CC BY-NC-ND

本日の話題

1. 臨床研究とは

2. 実例

- ・アカデミア発のトランスレーショナル・リサーチ
PETフロー化した抗体医薬品の
世界初分子イメージング臨床試験
- ・抗体医薬品の「術前補助化学療法」
効能追加承認につながった医師主導治験
- ・ゲノム医療を実現する
網羅的パネル遺伝子検査システムの開発

3. まとめ

本日の話題

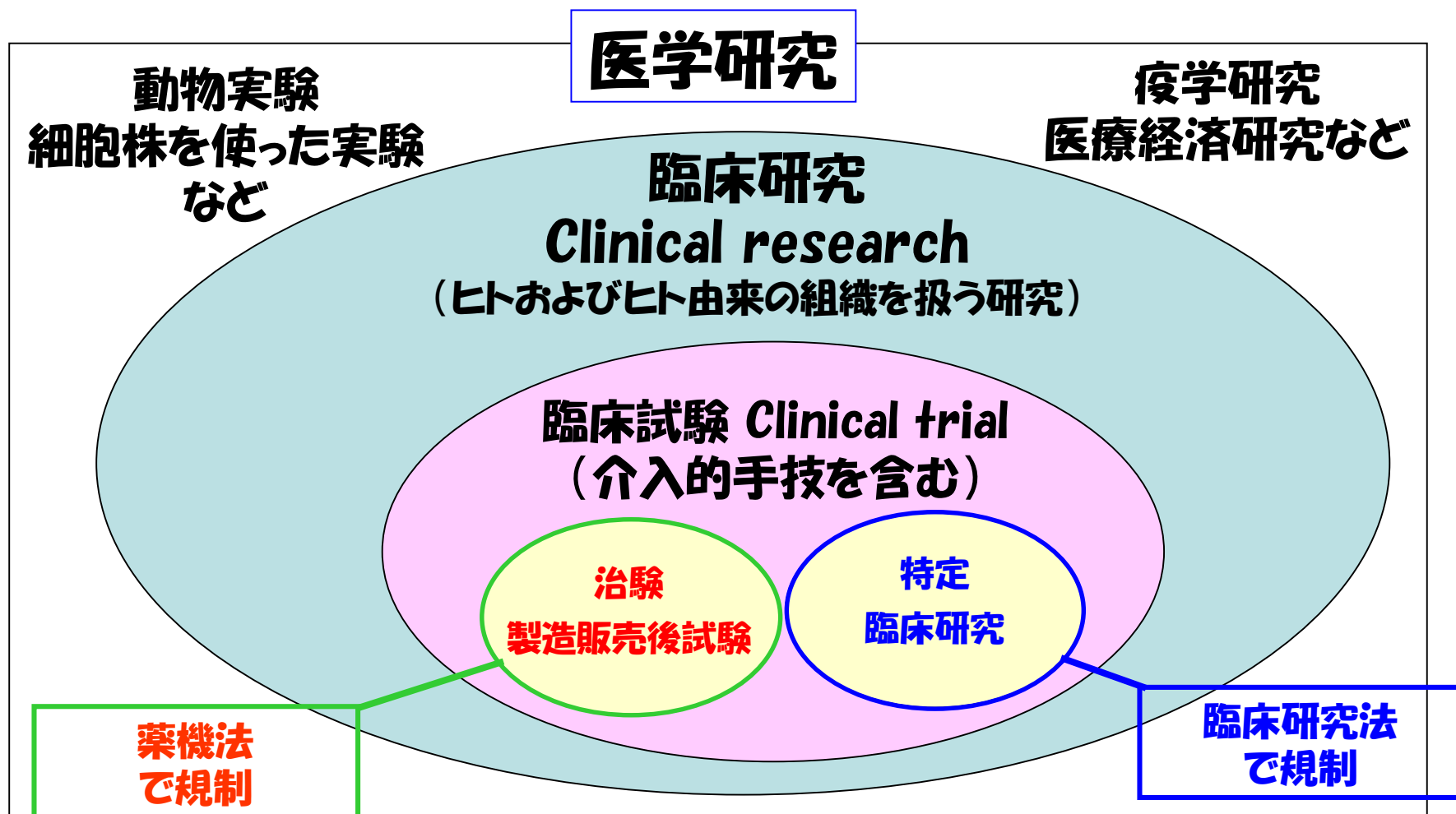
1. 臨床研究とは

2. 実例

- ・アカデミア発のトランスレーショナル・リサーチ
PETフロー化した抗体医薬品の
世界初分子イメージング臨床試験
- ・抗体医薬品の「術前補助化学療法」
効能追加承認につながった医師主導治験
- ・ゲノム医療を実現する
網羅的パネル遺伝子検査システムの開発

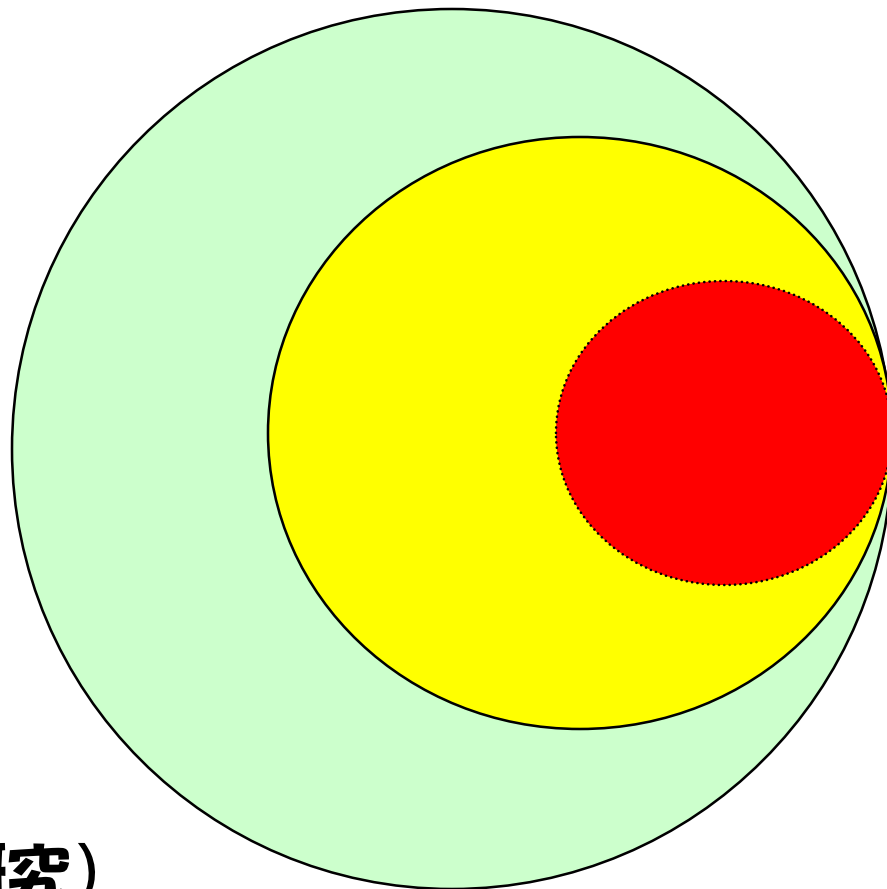
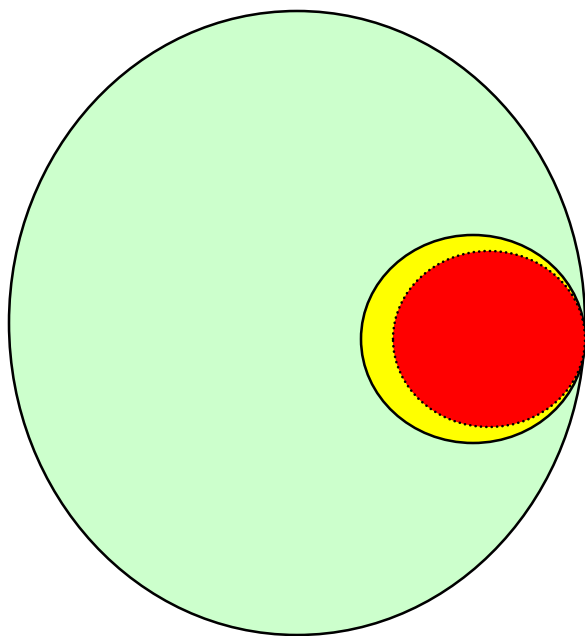
3. まとめ

臨床研究・臨床試験、治験って何？



日本の臨床研究

欧米の臨床研究



臨床試験(前向き型介入研究)



**企業主導(主に承認申請目的)の臨床試験
(日本では **治験** (薬事法で定義される) と呼称される)**

藤原 医学のあゆみ 200:544-548, 2002

日本の臨床研究

欧米の臨床研究

**稀少疾患・難病を巡るFIH等の
早期開発臨床研究、
集学的治療など、企業からの支援の期待できない
臨床研究領域は多数ある**

- **臨床試験(前向き型介入研究)**

- **企業主導(主に承認申請目的)の臨床試験
(日本では **治験** (薬事法で定義される)と呼称される)**

1990–2004年に出た医療品開発関連の論文のうち
1000回以上引用されているものを対象：
初出論文が出てから、
臨床試験結果が1000回以上引用された論文として初めて出るまでの期間は
中央値 24年

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

医療品開発関連の臨床試験結果論文観光ま
での期間グラフ

Despina G. Contopoulos-loannidis, George A.
Alexiou, Theodore C. Gouvias², John P. A.
loannidis, "Life Cycle of Translational
Research for Medical
Interventions", Science 321(2008)1298-1299
Milestones for the 32 interventions.

**1979－1983年に
Nature, Science, Cell, J Exp Med,
J Clin Invest, J Biol Chem に発表され
臨床応用の可能性が高いと
著者が述べた**基礎研究論文**のうち
2002年10月の時点で
ランダム化比較試験にまで至ったもの
(Positive: 臨床的に意義ありと
確定したもの)**

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

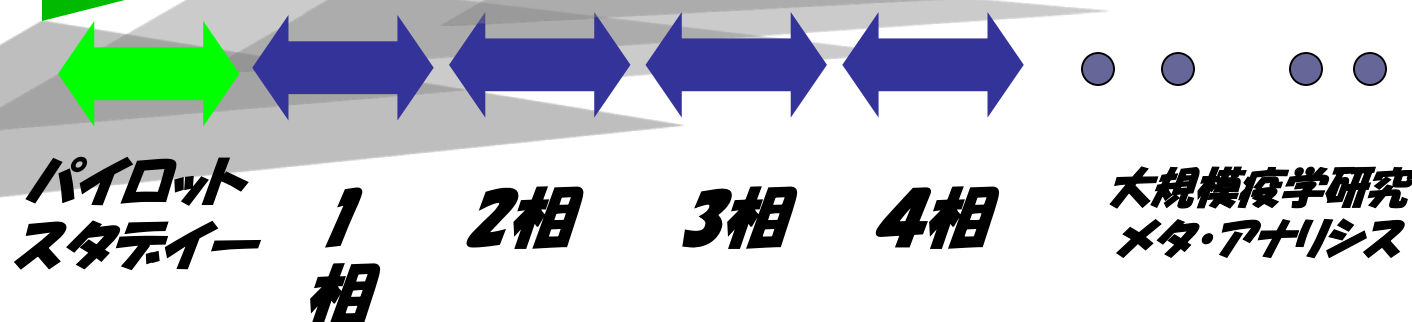
基礎研究から試験に至った論文数グラフ
panel Despina G. Contopoulos-
Ioannidis MD Evangelia E. Ntzani MD John
P.A. Ioannidis MD,
"Translation of highly promising basic
science research into clinical applications"
Am J Med 114: 477-484, (2003) fig2
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934303000135?via%3Dihub>

薬や医療機器が診療で使われるようになるまで

長い時間と、たくさんの開発資金、
たくさんの人々の協力・参加・叡智が必要

薬・技術のタネ

日常診療



薬事法や治験環境だけに注目していても医療は改善しません
ひろく基礎・臨床研究環境に注目し、
たえまない改善を試みていくことが必要なのです

ステージ別新薬開発成功率(国内)

日本製薬工業協会 DATA BOOK2014

製薬協 研究開発委員会メンバーのうち内資系企業の集計 (2008～2012年)

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

集計表

製薬協 研究開発委員会メンバーのうち
内資系企業の集計 (2008～2012年)

- 国内では、約74万化合物を合成して、わずか25個が医薬品として承認。
- 約3万分の1の成功確率。

創薬とは、ハイリスク、ハイリターンの世界

製薬企業の新薬開発の研究開発コスト

某社の試算例（国内開発、3000例の場合）

ステージ	症例数	費用(億円)	合 計
Target discovery		15	50億円
ヒット～リード	—	20	
前臨床	—	15	
P1	100	2	118億円
P2	900	36 P2a12億 P2b24億	
P3	2,000	80	
NDA	—	3	
合計	3,000		168億円

適応により大きく異なるが、100～300億円 必要

つまり

- 臨床研究の成果・臨床試験成績を踏まえて、日常臨床は変化していく(“EBM”)
- しかし基礎研究成果が臨床研究の結果を踏まえ、日常臨床の変化をもたらすまでには、**膨大な時間**と**莫大なお金**が必要であること

を皆さんには知っておいて欲しい

本日の話題

1. 臨床研究とは

2. 実例

- ・アカデミア発のトランスレーショナル・リサーチ
PETフロー化した抗体医薬品の
世界初分子イメージング臨床試験
- ・抗体医薬品の「術前補助化学療法」
効能追加承認につながった医師主導治験
- ・ゲノム医療を実現する
網羅的パネル遺伝子検査システムの開発

3. まとめ

実例1

アカデミア発の トランスレーショナル・リサーチ

PETフロー化した抗体医薬品の
世界初分子イメージング臨床試験

HER2陽性乳がんとHER2阻害剤

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除し
ました

EGFRファミリー4種類の受容体の図

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除し
ました

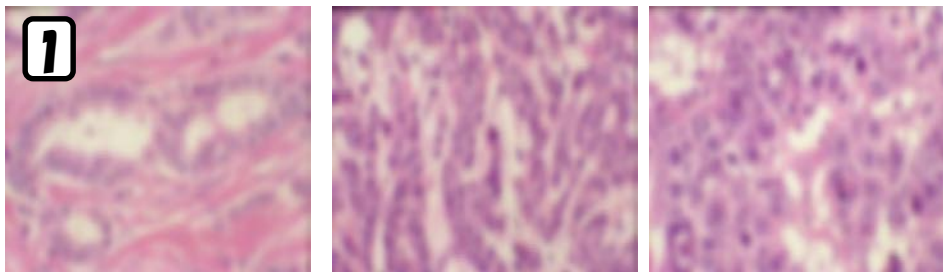
HER2陽性乳がんに対する治療の
模式図

乳がんの病型分類

		ホルモン受容体	
		陽性	陰性
HER2タンパク 過剰発現	陽性	5%	20%
	陰性	60%	15%

HER2陽性と悪性度・HER2検査法

組織悪性度 (NSAS核異型度)



ホルモン受容体陽性

HER2陽性

HER2増幅は乳がんの 代表的な予後不良因子。

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

予後不良因子に関するグラフ

Daniel F. Hayes et.al,

HER2 and Response to Paclitaxel in Node-Positive Breast
Cancer

N Engl J Med 2007; 357:1496-1506 fig2

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa071167>

「ハーセプチン」：免疫組織染色法とFISH法を組み合わせた検査法

HER2陽性 = 過剰発現又は遺伝子増幅

乳がん組織が必要であるため、
針生検など侵襲的な検査の実施が
不可避

トラスツズマブはHER2陽性乳がんのKey Drug

HER2陽性 転移性乳がん

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

乳がんの転移についてのグラフ

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. "Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2."

N Eng J Med 2001 fig1

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200103153441101?articleTools=true>

Pietras et al. Oncogene 1998.
Slamon et al. N Eng J Med 2001.

**HER2陽性転移性乳癌に対し、
抗がん剤+トラスツズマブの
併用化学療法は標準的治療法。**

HER2陽性 早期乳がん

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

早期乳がんについてのグラフ

Edward H. Romond, M.D., Edith A. Perez, M.D., John Bryant, Ph.D., Vera J. Suman, Ph.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., Nancy E. Davidson, M.D., Elizabeth Tan-Chiu, M.D., Silvana Martino, D.O., Soonmyung Paik, M.D., Peter A. Kaufman, M.D., Sandra M. Swain, M.D., Thomas M. Pisansky, M.D., et al.

"Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer"

N Eng J Med 2005 figfig2

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052122?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

NSABP B-31 / NCCTG N9831.
Romond et al. N Eng J Med 2005.

**HER2陽性早期乳癌に対し、手術後、
トラスツズマブによる
術後補助化学療法は標準的治療法。**

乳がんのHER2発現量の測定に関する問題点

- HER2の発現量の有無によりHER2阻害剤の治療適応が決定されるが、治療の経過中、腫瘍におけるHER2発現量が変化することが、多く報告されている。
- 従来 of 免疫組織染色法やFISH法を用いるのは、腫瘍検体が必要であり、そのために、侵襲的な針生検が必要である。
- 針生検は施行者の技術、腫瘍量、腫瘍内部の不均一性、深部臓器に対するアプローチにリスクを伴うこと、又、頻回の生検は、一般がん臨床で困難であるなどの問題がある。
- HER2阻害剤には、「抗体療法」と「チロシンキナーゼ阻害剤」があり、適切な使用法(投与順、投与継続の根拠、投与変更の根拠)については、未だ解決されていない課題である。
- HER2阻害剤の治療効果をモニターする、適切なイメージング技術がない。

ということで

神戸・理研と協働して
文科省の分子イメージング研究戦略推進
プログラム(JAMP)の研究助成を得て
Trastuzumabの
世界初のPETフロー化による
分子イメージング診断技術の開発に着手

我々の研究のオリジナリティ

- トラスツズマブの生体内での分子イメージングの報告は極めて少ない。

^{111}In (インジウム) - SPECT ^{89}Zr (ジルコニウム) - PET		論文, 1-2報
^{64}Cu - PET		国がん中央Hp M. Sloan-Kettering C.C. J Nucl Med (in press) 臨床試験登録のみ

^{89}Zr -トラスツズマブによる生体内分子イメージング

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

^{89}Zr -トラスツズマブによる生体内分子イメージング画像

E C Dijkers et.al,
Biodistribution of ^{89}Zr - trastuzumab and PET
Imaging of HER2 - Positive Lesions in Patients With
Metastatic Breast Cancer
Clinical Pharmacology and Therapeutic 87 - 5
(2010) fig3
<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2010.12>

Nature CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, March 2010

- ^{111}In -SPECTはPETと比較し、深部画像に不得手である。
- ^{111}In -SPECT (2.81日), ^{89}Zr -PET (3.25日)は半減期が長く、撮像までに時間を有し、又、被曝量など安全性に問題がある。
- ^{64}Cu - (12.7時間)は半減期が短く、至適撮像は24時間後、被曝量は従来のPET検査相当であった。(我々のoriginal data)
- 日本は世界一のPET普及率である。

^{64}Cu -DOTAを用いたPETフロー

理化学研究所
分子イメージング科学研究センター
(現 ライフサイエンス技術基盤研究センター
神戸地区)

医療用サイクロトロン



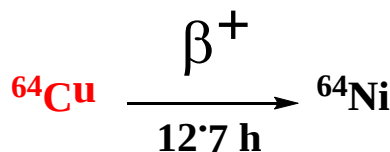
CYPRIS-HM12 (SHI)

Nuclear reaction
 $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$

$\text{Cu}-^{64}$

独自開発

Radioactive decay of ^{64}Cu



著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像
を削除しました

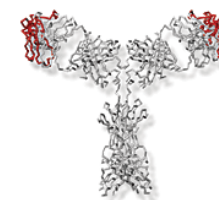
データの構造式

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像
を削除しました

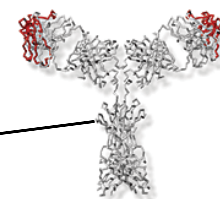
データの構造式

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像
を削除しました

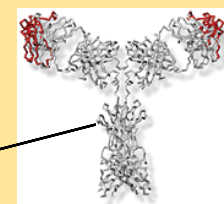
データの構造式



治療量の1/100量
のトラスツマブ



$^{64}\text{Cu}^{2+}$



PET フロー

HER-2発現量の異なる “ヌードマウス移植ヒト腫瘍”での検討

^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab

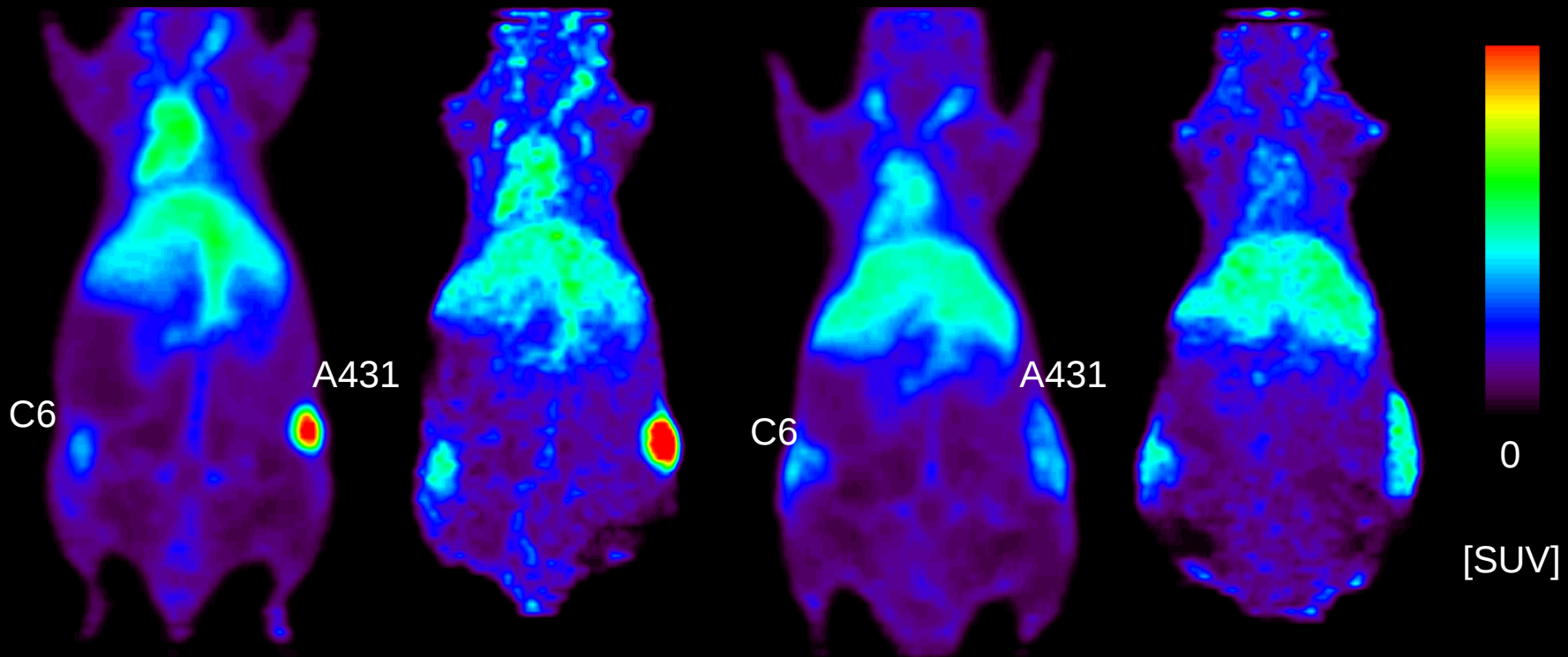
+ 600-fold Trastuzumab

24 h

48 h

24 h

48 h



Dose: 19.5 MBq/5.35 ug $\approx$ 0.036 nmol / 27 g bw. 19.6 MBq/5.35 ug $\approx$ 0.036 nmol / 27.2 g bw.

A431: HER2 発現腫瘍, C6: HER2 非発現腫瘍

研究デザイン

トラスツスマブ治療中の患者の場合

トラスツスマブを含む化学療法を施行予定の乳がん患者

(早期・進行・再発)

PS 0-2

20-75歳

標的部位を有する

主要臓器機能保持

文書IC

治療量の1/100量のトラスツスマブ
 ^{64}Cu -DOTAを用い
PETフロー化

静脈投与

Cold-T

^{64}Cu -DOTA-T
150 MBq

0

24h

48h

時系列にPET撮影
最適な撮像時間を探る。

臨床情報

有害事象
心毒性
薬物反応

臨床効果
奏効
奏効割合
病理学的奏効

Endpoint

イメージング最適化

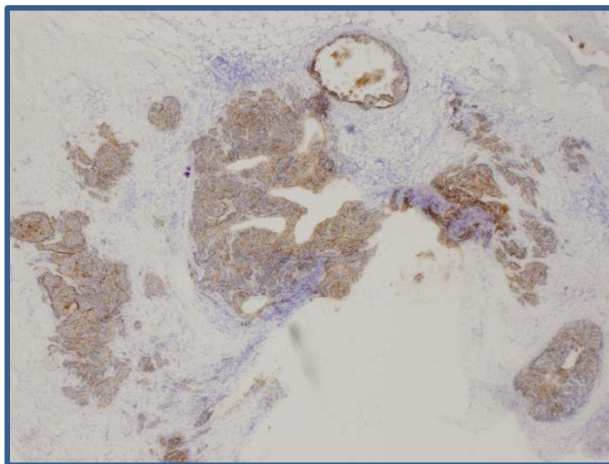
安全性

臨床効果との対比、モニタリング

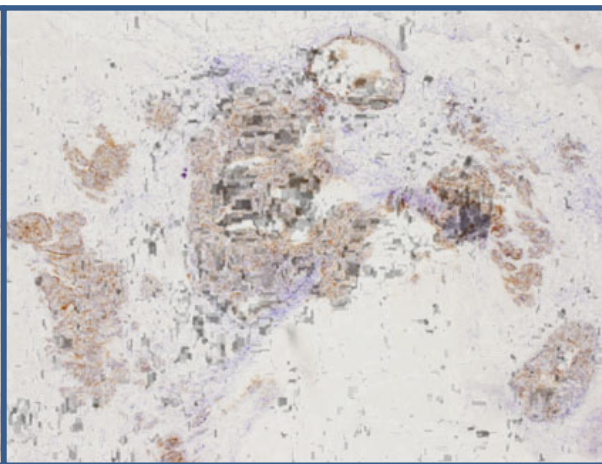
腫瘍採取: HER2陽性腫瘍への ^{64}Cu の取り込み

^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブ/PET to HER2 positive cell in HER2 positive Breast Cancer Pts. -手術で採取

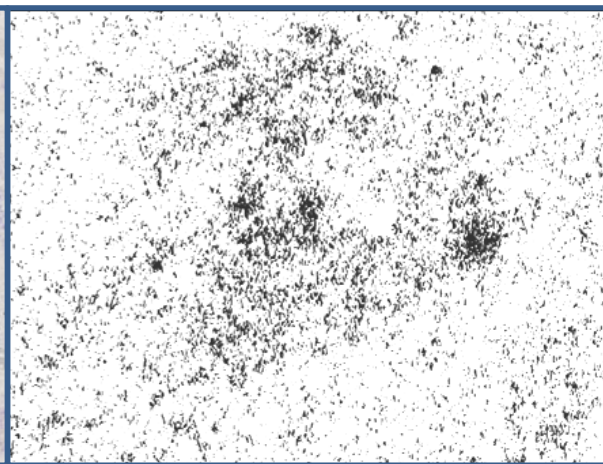
HER2 / IHC



合成画像



**^{64}Cu -DOTA
-Trastuzumab**



**HER2 陽性
腫瘍**

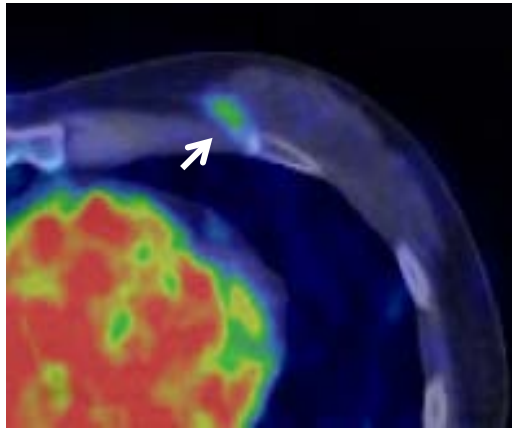
**免疫染色と
オートラジオグラフィー
の画像を
重ね合わせたもの**

**Radioactive
 ^{64}Cu uptake**

^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブを用いた HER-2陽性乳癌の乳癌病巣の分子イメージング画像

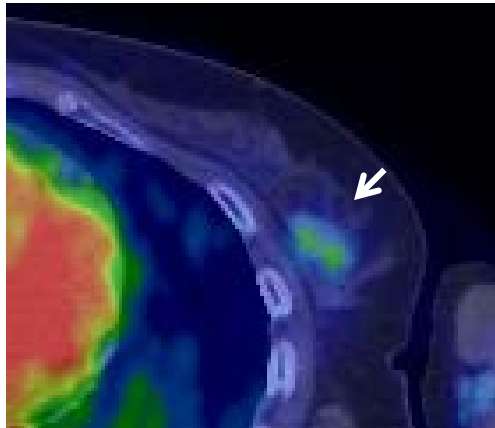
症例 1

Axia



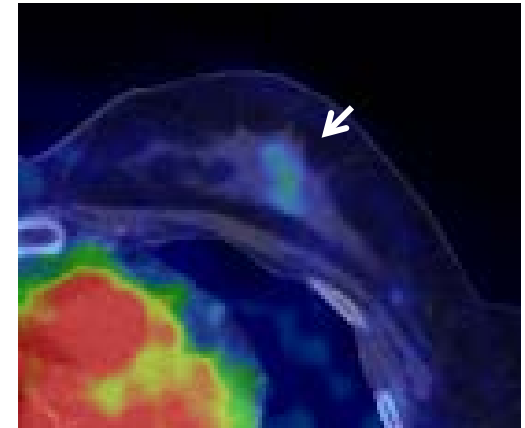
症例 2

Axial

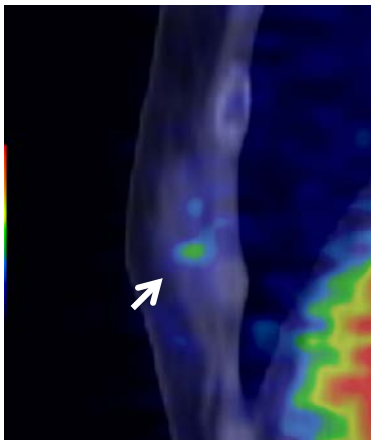


症例 3

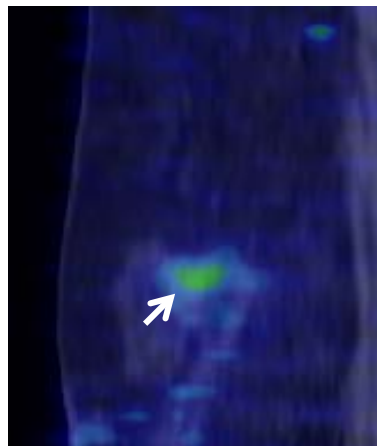
Axial



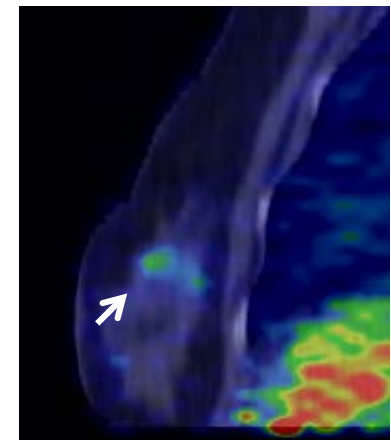
Sagittal



Sagittal



Sagittal

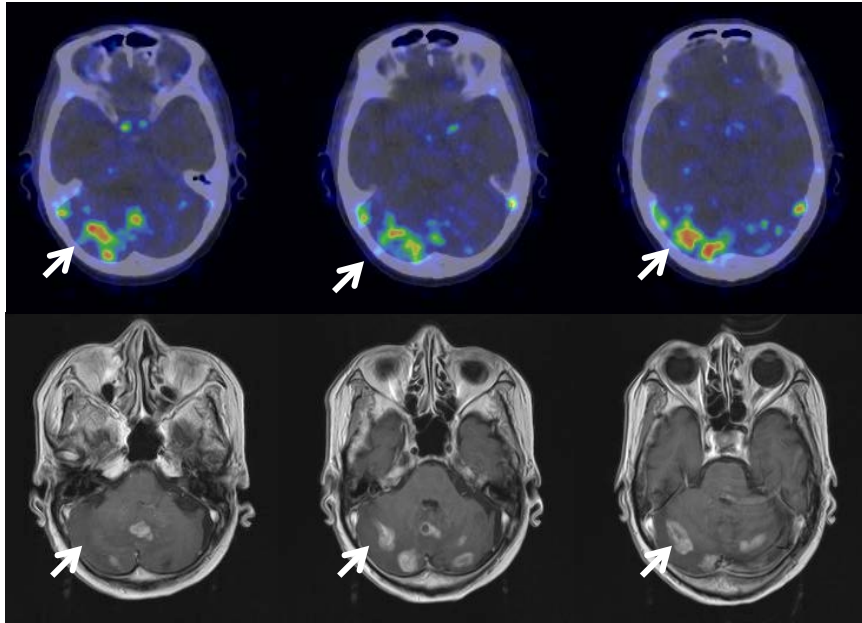


^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブを用いた HER-2陽性乳癌の脳転移巣の分子イメージング画像

症例 4

^{64}Cu -DOTA-
trastuzumab
-PET

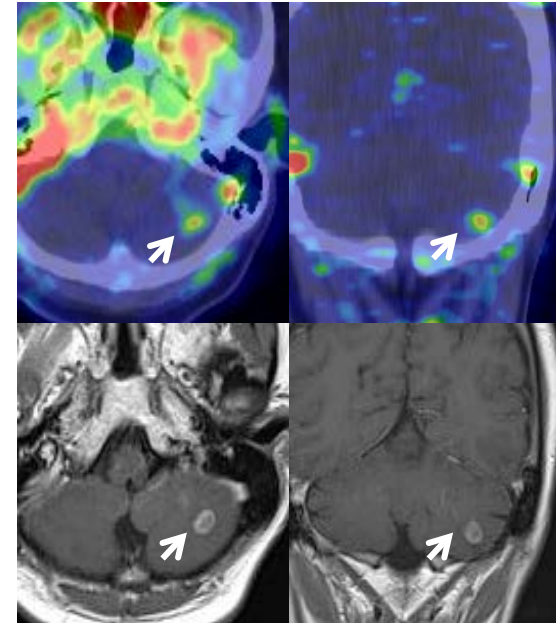
MRI



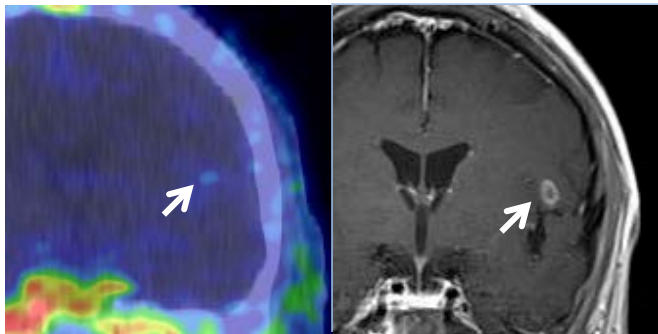
Axial

Coronal

症例 5



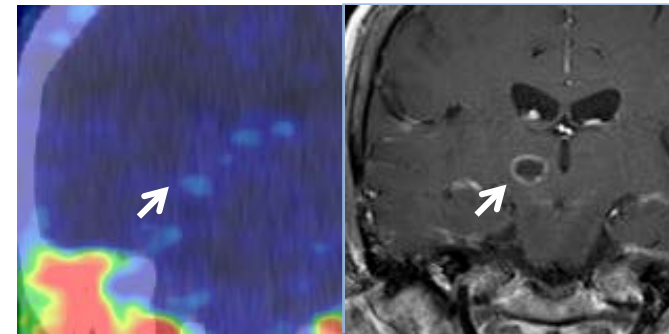
症例 6



^{64}Cu -DOTA-
trastuzumab-PET

MRI

症例 7



^{64}Cu -DOTA-
trastuzumab-PET

MRI

論文発表は2013年11月

Kenji Tamura, Hiroaki Kurihara, Kan Yonemori, Hitoshi Tsuda, Junko Suzuki, Yuzuru Kono, Natsuki Honda, Makoto Kodaira, Harukaze Yamamoto, Mayu Yunokawa, Chikako Shimizu, Koki Hasegawa, Yousuke Kanayama, Satoshi Nozaki, Takayuki Kinoshita, Yasuhiro Wada, Shusaku Tazawa, Kazuhiro Takahashi, Yasuyoshi Watanabe and Yasuhiro Fujiwara
“⁶⁴Cu-DOTA-Trastuzumab PET Imaging in Patients with HER2-Positive Breast Cancer”
J Nucl Med 54-11, 2013
<http://jnm.snmjournals.org/content/54/11/1869.long>

実例2

Trastuzumabの「**術前**補助化学療法」
効能追加**承認**につながった
医師主導治験

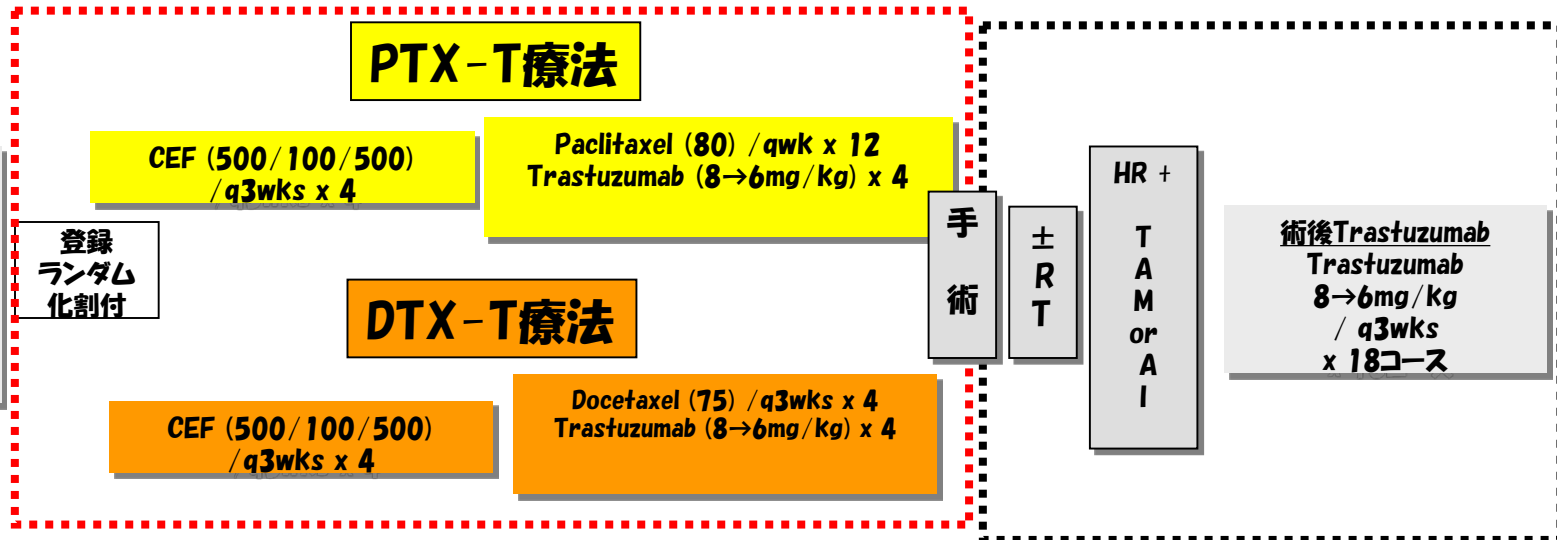
平成18年度～20年度

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

**HER2過剰発現を有する乳癌に対する
術前Trastuzumab化学療法の
ランダム化第II相比較試験**

多施設共同試験 8施設
予定症例数 100例
ランダム化比較試験
予定登録期間 2年
予定総試験期間 3年

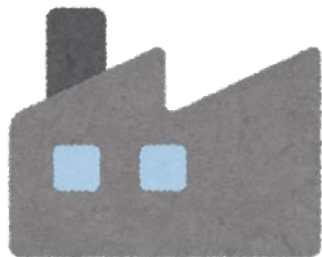
HER2過剰発現
乳がん
Stage II / IIIA
18~65才



**プロトコール治療
(治験で行われる)**

**術後治療
(市販後調査の
対象となる)**

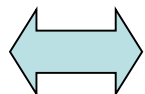
実施体制



治験薬提供者
(中外製薬)

治験薬・安全性情報の提供

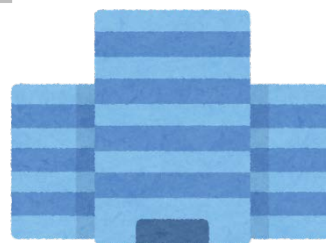
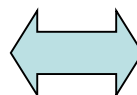
監査



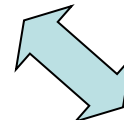
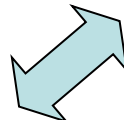
オペレーション部門



国立がんセンター
治験調整事務局
治験薬発送
治験届けの手続き
副作用情報の取扱い



北里研究所
データマネジメント



治験支援サイト

モニタリング担当者
(ナイツィックス)

効果安全性評価委員会
(3名)

総括報告書作成者
(未定)

病理診断パネル
(3名)

**厚生労働
科学研究費**

資金



治験実施施設
(8施設)

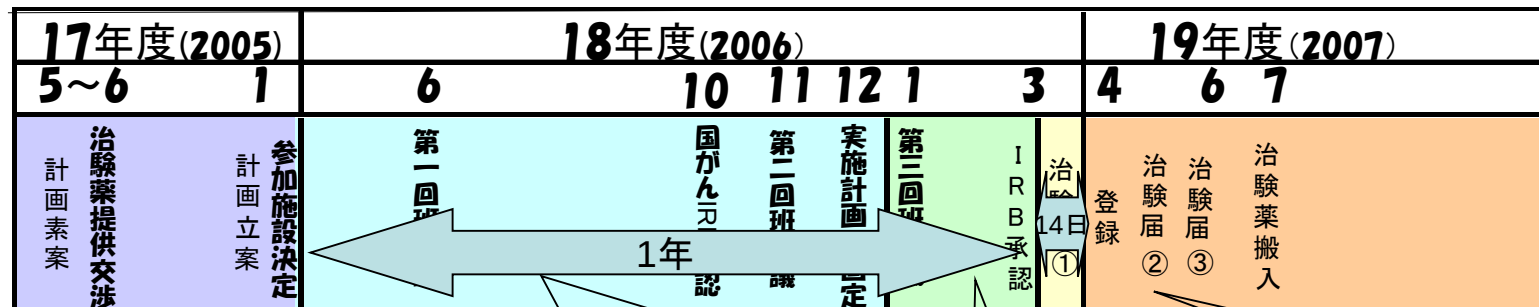
実施サイト

実施医療機関

8医療機関

- **千葉県がんセンター** 乳腺外科
- **聖路加国際病院** 乳腺外科
- **神奈川県立がんセンター** 乳腺外科
- **東海大学医学部** 外科系 乳腺・内分泌外科
- **愛知県がんセンター中央病院** 乳腺科部
- **国立病院機構 大阪医療センター** 外科
- **国立病院機構 四国がんセンター** 乳腺科
- **国立がんセンター中央病院** 乳腺外科、乳腺・腫瘍内科

Trastuzumab治験の準備期間と内容



- ・実施計画書・CRF・IC文書の作成
- ・CROの選定・契約
- ・参加医療機関の医師主導治験体制整備
- ・安全性情報取り扱いの体制構築

- ・各医療機関でのIRB審査
- ・効安、中央判定委員会等の組織構築

- 治験届②
モニタリング委託業者の届出
- 治験届③
実施医療機関追加

- ・ モニタリング業務を委託するのに、費用面で困難あり。19年度から委託が可能になったが、それまでは調整事務局が各施設の状況を把握。
- ・ モニタリング業務委託機関の届出および提供治験薬バイアルの変更(第2回届出)、医療機関の追加(第3回届出)により治験届を3回提出した。

Trastuzumab医師主導治験の経費

2006年度 治験開始のための調整管理費用: **2,000万円**
(CRF作成やデータマネジメントなどの委託費1,000万を含む)

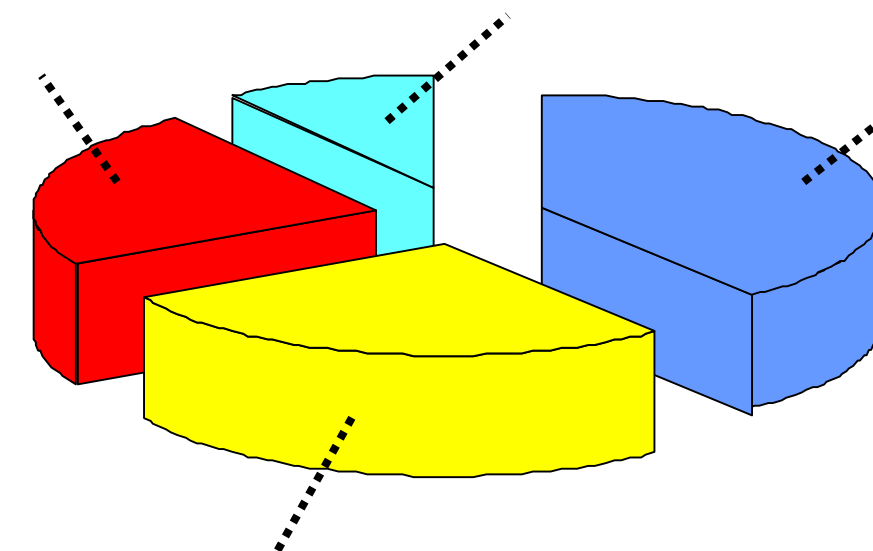
2007年度 治験の実施: **9,100万円**

2008年度 治験の実施: **8,000万円**

治験参加施設
における必要経費
1施設あたり
200~400万円

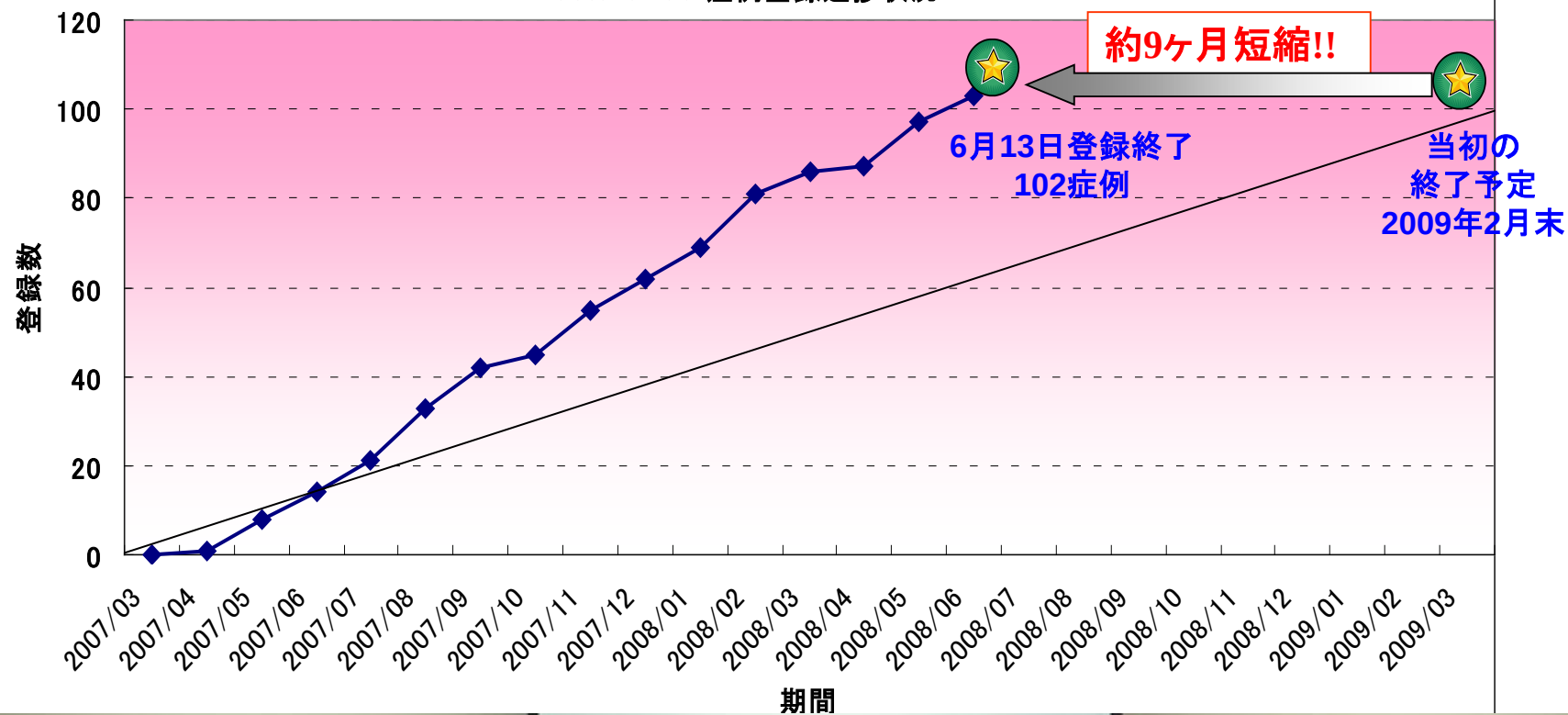
治験調整業務に関する経費
(安全性情報、治験届を含む)

モニタリング



データマネジメント

Trastuzumab 症例登録進捗状況



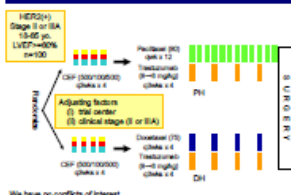
Norikazu Masuda¹, Masashi Ando², Kenjiro Aogi³, Hiroyo Ino⁴, Hiroji Iwata⁵, Yutaka Tokuda⁶, Seigo Nakamura⁷, Naohito Yamamoto⁸ and Yasuhiro Fujiwara²

1. NHO Osaka National Hospital, Osaka, Japan; 2. National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; 3. NHO Shikoku Cancer Center, Ehime, Japan; 4. Kanagawa Cancer Center, Kanagawa, Japan; 5. Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan; 6. Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan; 7. St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan; 8. Chiba Cancer Center, Chiba, Japan.

Background

- The goal of primary systemic chemotherapy (PST) in breast cancer is to reduce the tumor burden
 - To increase breast and axillary lymph node coneysing therapy
 - To improve disease free and overall survival.
- Achievement of therapeutic complete response (pCR) by PST directly correlates with improved disease free survival in operable breast cancer patients.
- The efficacy of trastuzumab (Herceptin) has been proven in the adjuvant + neoadjuvant setting. It has been shown that the use of trastuzumab in the therapy of HER2/neu over-expressing breast cancer patients (HER2+) and pCR to it has been proven in various clinical trials.
- Fluoropyrimidines (capecitabine followed by leucovorin) and/or paclitaxel or epirubicin in a well tolerated manner with clinical activity.
- Based on data of the higher pCR rate with concomitant chemotherapy and I reported by some clinical trials, we performed a multi-center, prospective clinical trial.
- To evaluate the efficacy of adding it to standard chemotherapy to determine more effective agent that will allow higher pCR by the comparison.
- between weekly paclitaxel (P) and 2 weekly docetaxel (D) in neo-

Sturdy New Iron



Objective

Primary Endpoint

- **Pathological Complete Response (pCR)**
- "pCR" was defined as absence of invasive component of ductal or lobular carcinoma both in the breast and axillary nodes.
- The evaluation of pathological response was carried out on all the surgical specimens sliced every 5 mm interval.
- The diagnosis of CNB specimen before PST and the pathological effect evaluation had been performed based on the central pathological diagnosis panel.

Secondary Endpoints

- ◆ Disease-free survival
- ◆ Rate of clinical CR
- ◆ Breast conservation rate
- ◆ Safety and Toxicity
- ◆ Safety of trastuzumab treatment
- ◆ Pharmacokinetic analysis of trastuzumab used in combination with the taxane drugs

Eligibility Criteria of Patients

Disease Characteristics

- Initiated patients with infiltrative breast cancer diagnosed by tissue diagnosis (CHB)
- Patients of stage II or IIIA
 - Tumor diameter is ≥ 2 cm in mammography ultrasonography
 - Tumor diameter is < 2 cm with clinically axillary lymph node metastasis
- $\geq 3C$ 3+ or $\geq 3I$ 3+

Patient's Characteristics

- Patients aged ≥ 18 years and ≤ 60 years
- Performance score 0-2
- Adequate cardiac function
 - Baseline LVEF $\geq 40\%$
 - No current / recent cardiac problems
- Adequate bone marrow, liver and renal functions
- Signed informed consent form
- No hepatitis B, no active infection

Patients' Selection of Subjects

```

graph TD
    A[Registration  
n=102] --> B[Cases for analyses of the safety and toxicity  
n=101]
    A --> C[Cases for analyses of the efficacy  
n=101]
    B --> D[FAS  
n=101]
    B --> E[Unqualified for inclusion criteria  
n=0]
    C --> F[PPS  
n=102]
    C --> G[Not PPS  
n=0]
    C --> H[3 cases were  
HSCC-negative  
by central review]
    D --> I[FAS (Full Analysis Set): The FAS shall be comprised of those subjects who have been confirmed to fulfill the inclusion criteria specified in the protocol at the Data Center and who have been administered at least one dose of the therapy specified in the protocol.]
    F --> J[PPS (Per-Protocol Set): The PPS shall be comprised of the FAS subjects who have undergone the surgical therapy specified in the protocol and have shown no serious adverse events from the protocol.]
    I --> K[The data from 101 subjects for PPS were used for the analyses of efficacy.]
    J --> K
  
```

Registration
n=102

Cases for analyses of the safety and toxicity
n=101

Cases for analyses of the efficacy
n=101

FAS
n=101

Unqualified for inclusion criteria
n=0

PPS
n=102

Not PPS
n=0

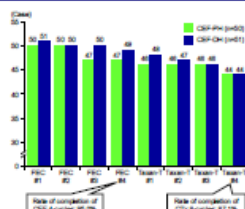
3 cases were HSCC-negative by central review

FAS (Full Analysis Set): The FAS shall be comprised of those subjects who have been confirmed to fulfill the inclusion criteria specified in the protocol at the Data Center and who have been administered at least one dose of the therapy specified in the protocol.

PPS (Per-Protocol Set): The PPS shall be comprised of the FAS subjects who have undergone the surgical therapy specified in the protocol and have shown no serious adverse events from the protocol.

The data from 101 subjects for PPS were used for the analyses of efficacy.

Status of Actual Treatment



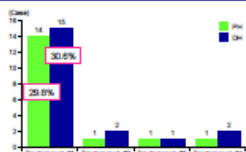
Patient Characteristics

	Cases for analysis of the safety (n=121)			HRs: Analyses of efficacy (n=121)		
	CSP-CH (n=61)	CSP-CH (n=60)	p	CSP-CH (n=61)	CSP-CH (n=60)	p
Age (median [range])	62 (39-82)	62 (39-82)	N/A	62 (39-82)	62 (39-82)	N/A
Neurological status						
Pre-operative	28	24	N/A	21	18	N/A
Post-operative	28	24	N/A	21	18	N/A
Post-operative change	7	7	N/A	7	7	N/A
Motor score	4.2 (2.0-10.0)	4.4 (1.0-10.0)	N/A	4.2 (2.0-10.0)	4.3 (1.0-10.0)	N/A
Median	4	4	N/A	4	4	N/A
Range	1-11	1-13	N/A	1-11	1-13	N/A
ASL/N status						
Yes	22	15	N/A	22	15	N/A
No	39	45	N/A	39	45	N/A
Clinical stage						
Stage 1	21	17	N/A	19	13	N/A
Stage 2	19	25	N/A	17	19	N/A
Stage 3	12	18	N/A	10	8	N/A
Stage 4	10	9	N/A	9	9	N/A
Stage 5	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 6	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 7	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 8	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 9	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 10	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 11	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 12	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 13	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 14	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 15	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 16	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 17	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 18	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 19	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 20	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 21	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 22	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 23	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 24	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 25	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 26	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 27	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 28	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 29	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 30	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 31	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 32	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 33	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 34	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 35	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 36	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 37	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 38	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 39	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 40	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 41	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 42	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 43	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 44	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 45	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 46	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 47	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 48	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 49	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 50	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 51	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 52	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 53	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 54	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 55	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 56	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 57	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 58	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 59	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 60	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 61	1	1	N/A	1	1	N/A
Stage 62	1	1	N/A	1	1	N/A

Intrusion Reaction

- The following symptoms noted during infusion of trastuzumab or within 24 hours after starting infusion of trastuzumab are defined as infusion reactions:
 - Pyrexia, chills, nausea, vomiting, pain, headache, cough, dyspnea, dizziness, rash, pruritus, general malaise, skin eruption, blood pressure fall

Frequency and Timing of

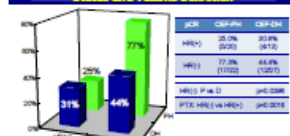


Efficacy

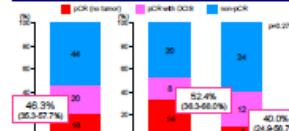
Clinical Response on Breast

Clinical examination	CEF-PH (n=42)	CEF-OH (n=42)	Total (n=82)
CR	30 (71.4%)	28 (70.0%)	58 (70.7%)
PR	9 (21.4%)	8 (20.0%)	17 (20.7%)
No change	0	2 (5.0%)	2
PD	0	0	0
NE	3 (7.1%)	2 (5.0%)	5
ORR	92.9 %	90.0 %	91.5 %

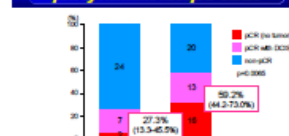
pCR by Hormone Receptor



Pathological Response Rate



Total	CSF-PH	CSF-C
100	100	100



Surgical Operation

	CEF-PH (n=42)	CEF-OH (n=43)	Total (n=85)
Breast conserving (Sp/Be)	34 (81.0%)	26 (60.0%)	60 (73.2%)
Mastectomy	8 (19.0%)	14 (30.0%)	22 (26.8%)

Discussion

• We present the results of the sequence 4-CEP followed by 2-CEP as postoperative adjuvant or 4-desoxatac + plus trabectedin (plus adjuvant chemotherapy) in a Japanese multicenter study conducted as an investigator-initiated phase II study.

• The treatment was well tolerated. This trial shows a high pathological complete remission rate of 48.3% with central histopathological review. There were no significant differences in the efficacy between postoperative and adjuvant treatment.

• The results of this study are consistent with the results of the study reported by MD Anderson Cancer Center¹⁰ and the NCCCT study conducted by Italian and Spanish researchers.

• The difference of pCR was significant between hormone receptor-positive and hormone receptor-negative patients with the tendency to increase between taxanes and trabectedin. This result is also similar to that reported from the 2-CEP study (pCR rate, 17% vs 30%; $P = 0.03$) and the 4-CEP study (pCR rate, 27% vs 46%; $P = 0.003$). The overall survival was better than 2-CEP (41 vs 31%; $P = 0.003$) and HEPD (30 vs 17%; $P = 0.003$).

• In future, we must consider a new approach for 4-CEP and HEPD (or breast cancer pills, mainly selective-positive pills) and to conduct a treatment of hormone receptor-negative patients with the tendency to increase between taxanes and trabectedin.

• Overall, a conservative surgery was performed in 73 % of the pts. We will like to challenge to cut surgery of patients who are highly expected for pCR.

Conclusions

- In HER2+ pts, PGT with CEF followed by PH or DH might be equally active and achieving high pOR without significant toxicity.
- Further investigation on the choice of taxane according to the ER status should be proceeded.

Acknowledgement

- This trial was supported by the "Fund of Ministry of Health, Labour and Welfare: Cancer Clinical Research Program", Research Title: Randomized Phase II Comparative Clinical Trial of Preoperative Combination Therapy with Trastuzumab and Chemotherapy against HER2-Overexpressing Breast Cancer (General Cancer Research 2006, General-007).
- Trastuzumab to be used prospectively in combination with chemotherapy was supplied by Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
- Sincere thanks to:
 - the patients and their families
 - the central pathological board members
 - the co-investigators, research nurses, and pharmacists

References

- 1) Smith I, et al. *Lancet* 2007;369:29-36.
- 2) Patel RA, et al. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 1):6a(abstr 512).
- 3) Stenson D, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1): abstr 52.
- 4) Stenson D, et al. *Br J Surg* 2007;344:763-69.
- 5) Marty M, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
- 6) Buzdar AU, et al. *Clin Cancer Res* 2007;13:229-33.
- 7) Gosselin J, et al. *NSAIDs* 2006; 14:20-21.

独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター
増田慎三 先生 提供

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除し
ました

ASCOのウェブサイトキャプチャ画像
<https://www.asco.org/>

**本医師主導治験の成績は
2009.6.1 ASCO年次総会で
ポスター発表**

そして論文発表は2012年1月

Original Study

Randomized Phase II Study of Primary Systemic Chemotherapy and Trastuzumab for Operable HER2 Positive Breast Cancer

Seigo Nakamura,^{1,2} Masashi Ando,³ Norikazu Masuda,⁴ Kenjiro Aogi,⁵
Hiroyo Ino,⁶ Hiroji Iwata,⁷ Yutaka Tokuda,⁸ Naohito Yamamoto,⁹ Hiroi Kasai,³
Masahiko Takeuchi,¹⁰ Hitoshi Tsuda,³ Futoshi Akiyama,¹¹ Masafumi Kurosumi,¹²
Yasuhiro Fujiwara³

Abstract

Primary systemic therapy for patients with HER2⁺ (human epidermal growth factor receptor 2 positive) breast cancer may be improved by adding trastuzumab to chemotherapy. This randomized phase II trial compared 2 chemotherapy regimens comprising FEC (5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide), trastuzumab and either PH (paclitaxel) or DH (docetaxel) in 102 patients. FEC-PH and FEC-DH achieved high pathologic complete response rates. Breast conserving surgery was possible in more patients in the paclitaxel arm.

Background: In primary systemic therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2⁺) breast cancer, improvements in pathologic complete response (pCR) rate have been achieved by administering trastuzumab. **Patients and Methods:** Patients with stage II or IIIA HER2⁺ operable breast cancer were randomly assigned to receive four 3-weekly cycles of FEC (5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) followed by 4 cycles of 3-weekly trastuzumab (8 mg/kg week 1 and then 6 mg/kg) with either 12 weekly doses of paclitaxel 80 mg/m² (FEC-PH) or 4 cycles of 3-weekly docetaxel 75 mg/m² (FEC-DH).

Results: Between March 2007 and June 2008, 102 patients were enrolled. Forty-nine patients receiving FEC-PH and 47 receiving FEC-DH were assessable for efficacy and safety. Eighty-four patients completed treatment and underwent surgery. There was no significant difference in the pCR rate between the 2 groups (46.9% [95% CI, 33.7%-60.6%] with FEC-PH vs. 42.6% [95% CI, 29.5%-56.8%] with FEC-DH; $P = .67$). Analysis by hormone receptor (HR) status showed pCR rates of 54.2% (32/59) in HR⁻ tumors and 29.7% (11/37) in HR⁺ tumors ($P = .02$). Among HR⁻ tumors, the pCR rates were 65.4% and 45.5% in patients treated with FEC-PH and FEC-DH, respectively ($P = .13$).

Conclusions: There was no significant difference in pCR rate between FEC-PH and FEC-DH. Both regimens achieved higher pCR rates in HR⁻ than HR⁺ breast cancer, and there was a trend toward higher pCR in HR⁻ tumors with FEC-PH compared with FEC-DH. Further investigation is warranted to explore the relationship between efficacy and HR status.

Clinical Breast Cancer, Vol. 12, No. 1, 49-56 © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Breast cancer, HER2, Primary systemic therapy, Trastuzumab

Seigo Nakamura et.al,
Randomized Phase II Study of
Primary Systemic Chemotherapy
and Trastuzumab for Operable
HER2 Positive Breast Cancer
Clinical Breast Cancer 12—1, 2012
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526-8209\(11\)00204-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526-8209(11)00204-7)

平成23年(2011年)4月18日

第7回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

資料 5 - 6

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書(案)

トラスツズマブ(遺伝子組換え)

HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：トラスツズマブ(遺伝子組換え)	
	販売名：ハーセプチン注射用 60、同 150	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	有限責任中間法人日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
	用法・用量	通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8 mg/kg(体重)を、2回目以降は6 mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。
	効能・効果及び	

厚生労働省 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書(案)

トラスツズマブ(遺伝子組換え)

HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018x8g-att/2r98520000018yeu.pdf>

平成23年(2011年)4月28日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会:事前評価



2011年4月28日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録

医薬食品局

○日時 平成23年4月28日(木)

○場所 厚生労働省 専用第12会議室

○出席者

出席委員(15名):五十音順 敬省略

新井 洋由、奥田 真弘、菊池 嘉、清田 浩、

黒木 由美子、佐藤 俊哉、清水 秀行、鈴木 邦彦、

田村 友秀、○土屋 友房、中島 恵美、濱口 功、

前崎 繁文、山口 照英、◎吉田 茂昭

(注)◎部会長 ○部会長代理

他参考人2名

厚生労働省
2011年4月28日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001103h.html>

平成23年(2011年)5月9日 承認申請(“公知申請”)

中外製薬株式会社

広報IR部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

TEL: (03) 3273-0881

FAX: (03) 3281-6607

E-mail: pr@chugai-pharm.co.jp

URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp>



2011年5月9日

各 位

抗悪性腫瘍剤「ハーセプチン®」 効能・効果および用法・用量の追加について公知申請

中外製薬株式会社〔本社：東京都中央区／社長：永山 治〕（以下、中外製薬）は、「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」、「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」、「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として販売を行っている抗悪性腫瘍剤トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔販売名『ハーセプチン®注射用60、同150』、以下、「ハーセプチン®」〕について、「HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」に関する効能・効果追加、および「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与」の用法・用量追加の公知申請を、5月9日に厚生労働省に行いましたのでお知らせいたします。

平成23年(2011年)10月19日

PMDA 審査報告書

審査報告書

平成 23 年 10 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ハーセプチン注射用 60、同 150
[一 般 名]	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 9 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）を 60mg 又は 150mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 8 号）に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査報告書での医師主導治験への言及

が取り纏められた。また、以下の⑤～⑧の内容から本薬のHER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「公知申

- ⑤ HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法について、医師主導の海外臨床試験（J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85、Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33、Lancet 2010; 375: 377-84、及びBreast Cancer Res Treat 2010; 122: 429-37）において本薬の1週間1回投与及び3週間1回投与によりpCR率（機構注：病理組織学的完全奏効率）の改善が認められ、一定の有効性が示されていること。なお、結果解釈に注意が必要な点があるものの、医師主導の海外第Ⅲ相試験（NOAH試験）（Lancet 2010; 375: 377-84）では、本薬投与で無病生存期間の延長効果が示されている
- ⑥ 国内外の治療ガイドライン及び教科書において、HER2陽性乳癌における術前補助化学療法に対する本薬を含めたレジメンに関する有効性が記載されていること
- ⑦ 本邦では、医師主導治験（NCC-IDC-003試験）（J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009; 27: 565）や他の臨床試験・研究において、本薬のHER2陽性乳癌に対する本薬1週間1回投与及び3週間1回投与による術前補助化学療法における一定の有効性が示されていること
- ⑧ HER2陽性乳癌に対する本薬による術前補助化学療法の国内外試験で確認された有害事象は、既に本薬の添付文書に記載されている安全性プロファイルと大きな差はなく、管理可能と考えること

PMDA 平成23年10月19日 ハーセプチン審査報告書

http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100175/450045000_21300AMY00128_A100_1.pdf

平成23年(2011年)10月31日 薬事食品衛生審議会 医薬品第二部会 “報告事項”



厚生労働省

Ministry of Health, Labour and Welfare

2011年10月31日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録

医薬食品局

○日時 平成23年10月31日(月)

○場所 厚生労働省 専用第23会議室

○出席者

出席委員(15名):五十音順 敬省略

新井 洋 由、庵原 俊 昭、大槻 マミ太郎、黒木 由美子、

佐藤 俊 哉、清水 秀 行、田村 友 秀、○土屋 友 房、

中島 恵 美、濱口 功、半田 誠、前崎 繁 文、

山口 照 英、◎吉田 茂 昭

(注) ◎部会長 ○部会長代理

厚生労働省

2011年10月31日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000023hjk.html>

平成23年(2011年)11月25日 乳癌 術前化学療法 of 効能追加 承認



中外製薬



ロシュ グループ

各位

**2005年春に計画立案と
企業との交渉を開始して
6年半かかりました**

抗悪性腫瘍剤「ハーセプチン®」

効能・効果および用法・用量の追加承認取得のお知らせ

中外製薬株式会社〔本社：東京都中央区／社長：永山 治〕（以下、中外製薬）は、「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」、「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」、「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として販売を行っている抗悪性腫瘍剤トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔販売名『ハーセプチン®注射用60、同150』、以下、「ハーセプチン®」〕について、2011年11月25日に厚生労働省より「HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」に関する効能・効果追加、および「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与」の用法・用量追加に関する承認を取得したことをお知らせいたします。

その翌年、平成24年(2012年)5月 FDAもpCR割合を承認可否の判断に使う ガイダンス案を公表

Guidance for Industry Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact Tatiana Prowell, M.D. at 301-796-2330.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

May 2012
Clinical/Medical

Tatiana M. Prowell, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

“Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer”, *N Engl J Med* 2012; 366:2438–2441
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1205737>

N Engl J Med June 28, 2012

FDA
Guidance for Industry
Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk
Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval(2012)
http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/fda_guidance_pathologic_response_breast_cancer.pdf

そして、米国FDAは2013年9月30日 Pertuzumabに術前化学療法の追加承認を Accelerated approval で与えた

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

ASCO Postの記事
The ASCO Post
FDA Approves Neoadjuvant Pertuzumab for Early-
Stage Breast Cancer(30/9/2013)
<https://ascopost.com/News/8599>

実例3

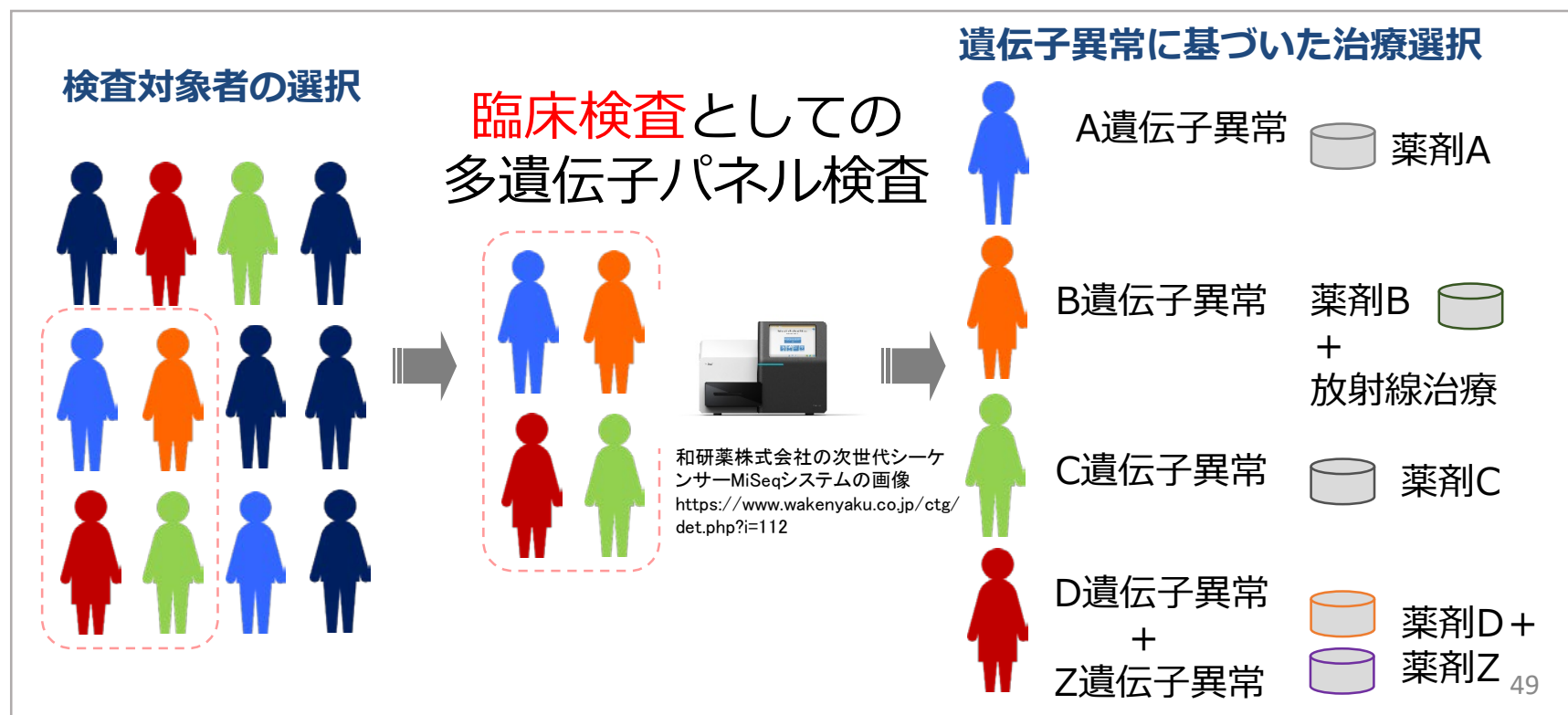
ゲノム医療を実現する 網羅的パネル遺伝子検査システムの 開発

ゲノム医療 = 患者のゲノム情報に基づく医療



次世代シーケンサー(NGS)を用いて複数の遺伝子を一度に調べる
研究ではなく診療のための遺伝子検査

遺伝子パネル検査



TOP-GEARプロジェクト クリニカルシーケンシングによる治療方針決定



対象：
 1歳以上
 固形がん
 担当医が有益と判断した患者

遺伝子プロファイリング結果の活用法

1. 治療効果が期待される医薬品(既承認薬の適応・未適応がん種への使用)の選択
2. 投与を予定する未承認医薬品の治療効果予測
3. 免疫チェックポイント阻害剤による治療効果の予測
4. がん種の診断
5. 予後に係る情報の入手
6. 原発不明がんのがん種の特特定
7. 再発がんの診断
8. 重複がんの診断
9. 薬剤耐性獲得がんの治療法の選択
- (10. 遺伝性腫瘍の診療手法の選択)

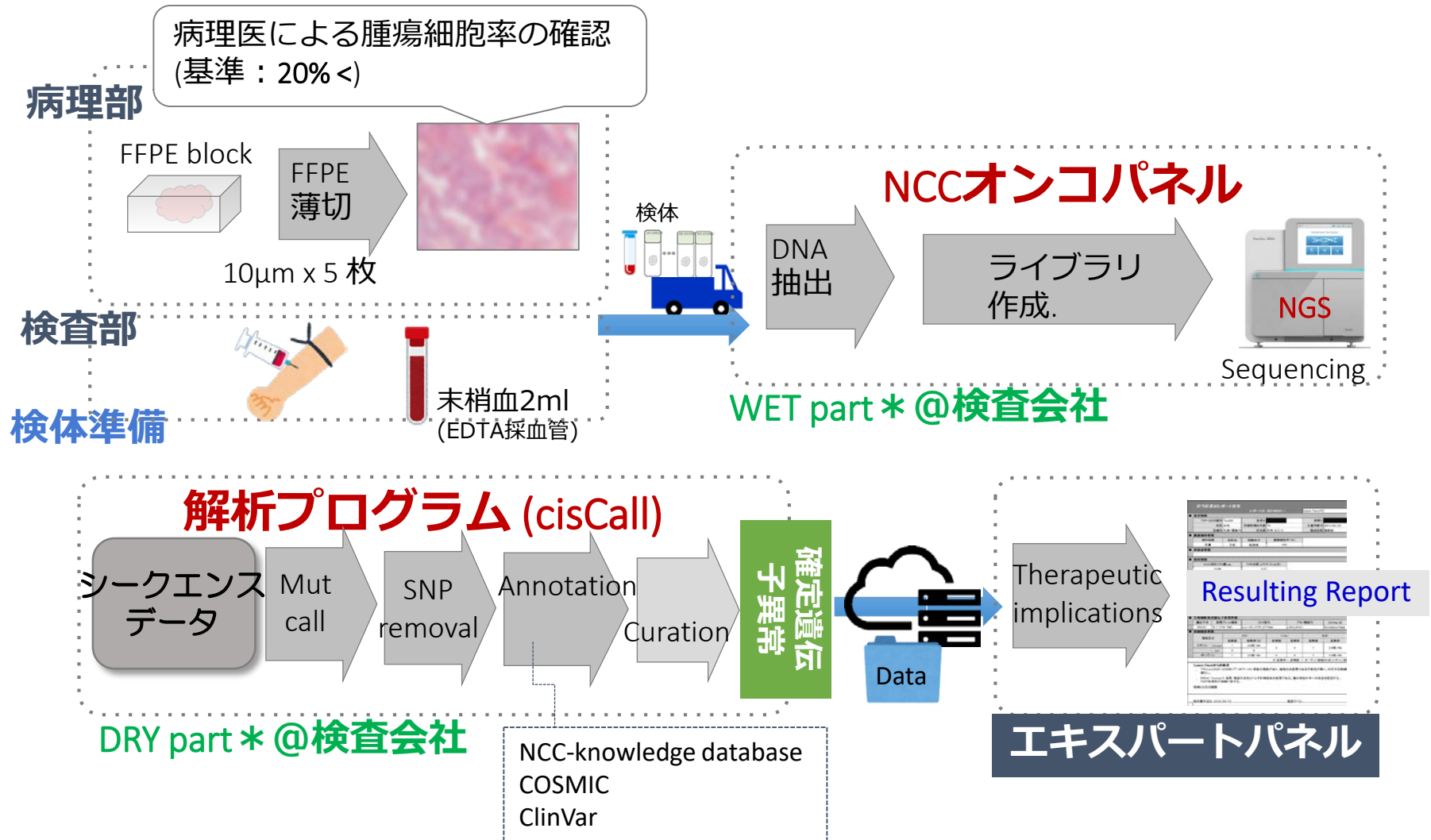
薬剤選択
診断
予後判断

本邦に適したゲノム医療実装化のモデルケースとして
 有用性の検証・課題の抽出を行う

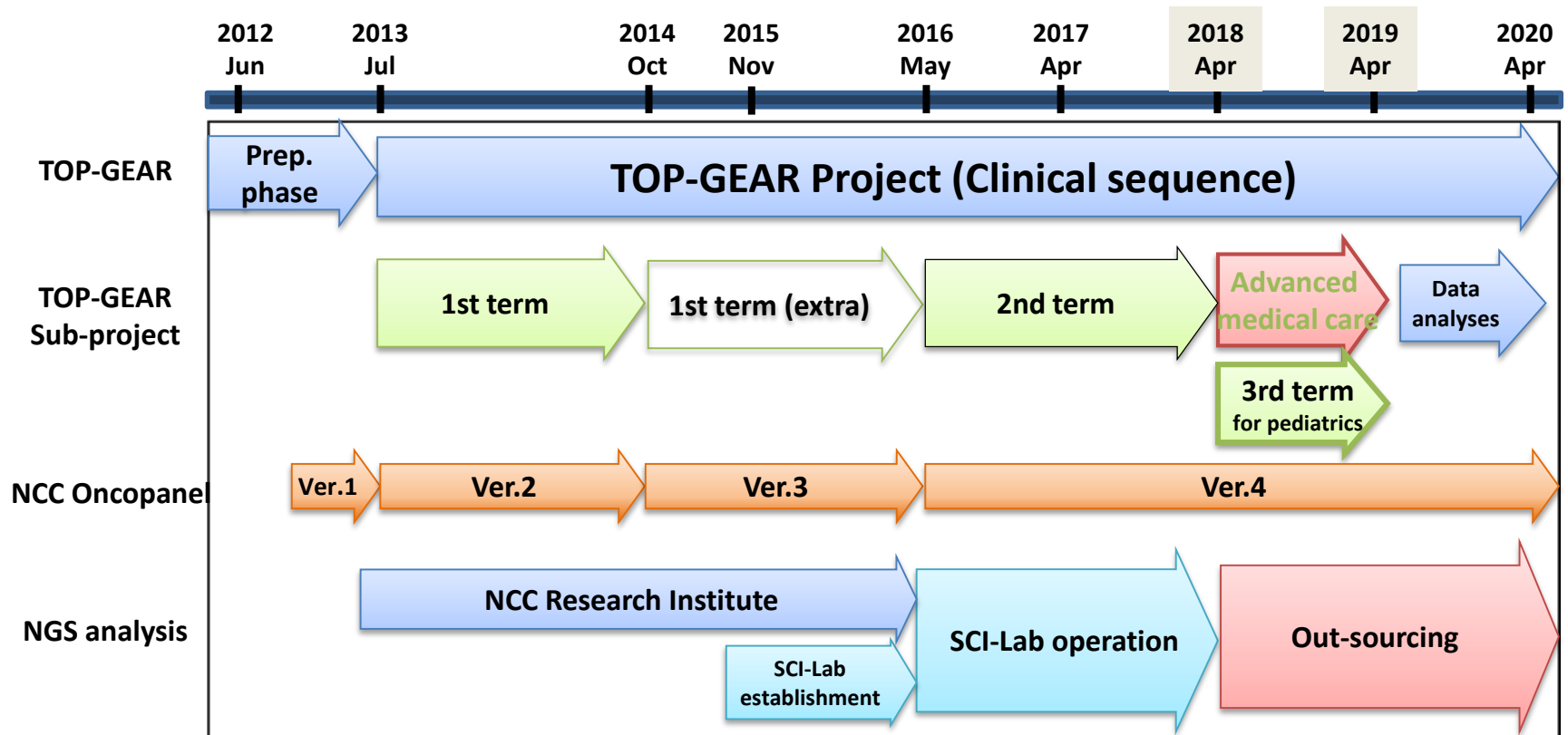
NCCオンコパネル 搭載遺伝子

114 mutation • amplification (whole exon)					12 fusion genes
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

OncoGuide NCCオンコパネルシステムの ワークフロー概要

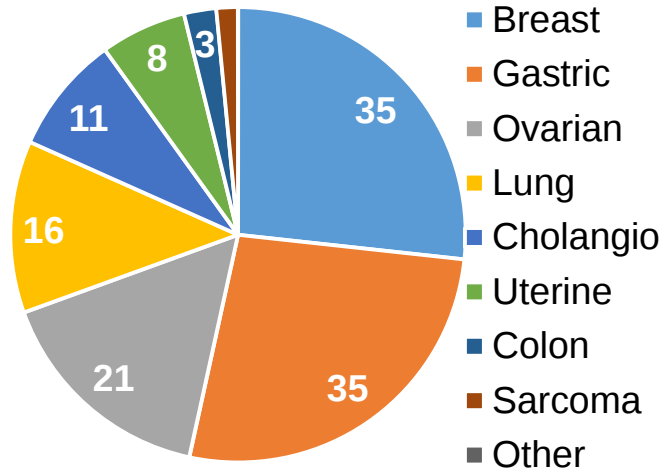


NCCクリニカルシーケンスプロジェクト “TOP-GEAR” project

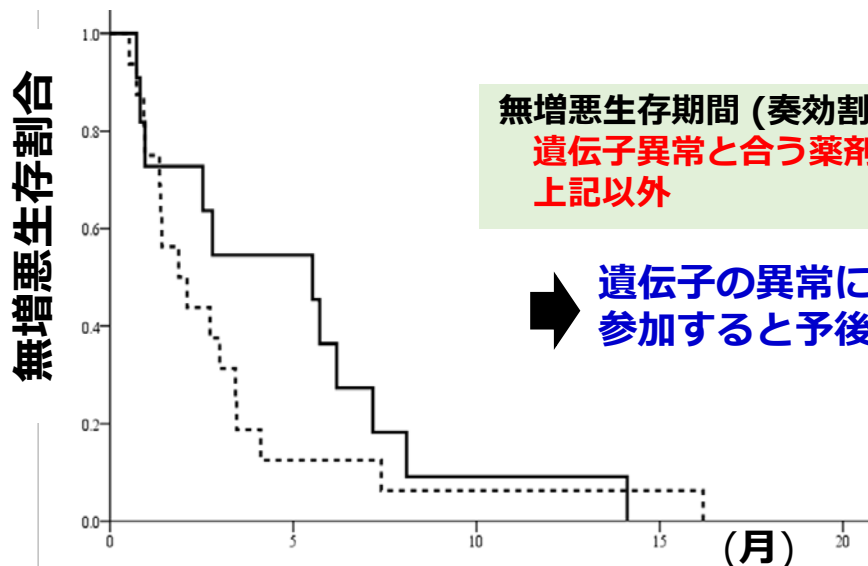


TOP-GEARプロジェクト

NCCオンコパネルの臨床的有用性検証-1



22名 (17%) 第I相試験に参加
11名 (8%) 遺伝子異常と合う試験に参加
 BRCA1/2 (5) PARP inhibitor
 PIK3CA (3) PI3K inhibitor, AKT inhibitor
 AKT1 (1) AKT inhibitor
 FGFR2 (1) FGFR inhibitor
 TSC1 (1) mTOR inhibitor
3/9 (33%) 奏効



2014-2015解析130例の結果

Tanabe, Tamura et al. "Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials" Mol Cancer, 2016

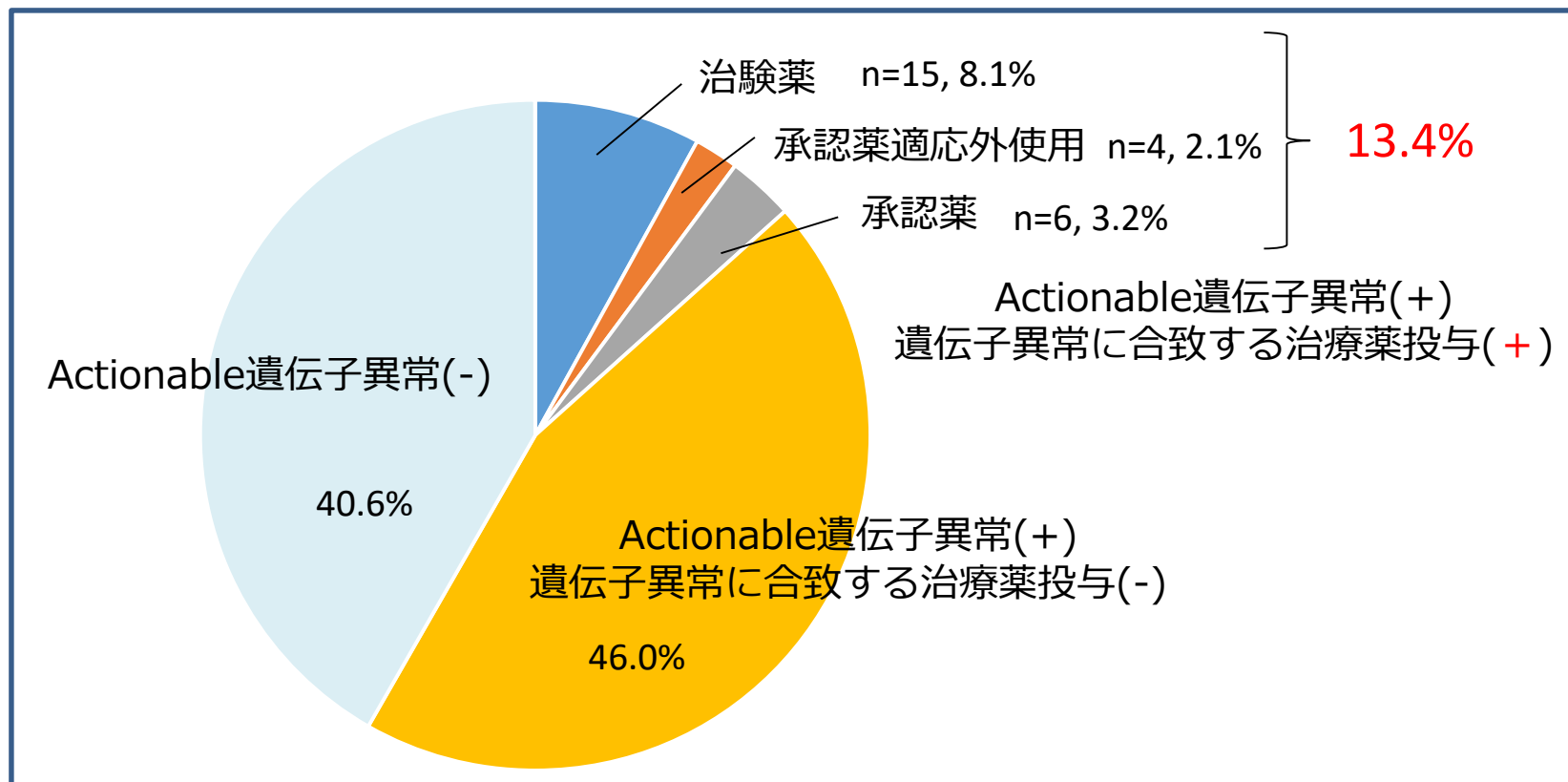
Additional file 6 Fig.S1

<https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-016-0553-z>

TOP-GEARプロジェクト NCCオンコパネルの臨床的有用性検証-2

2016.5 - 2017.5の187例について

- 1つ以上の遺伝子異常検出 : 156例 (83.4%)
- 3学会ガイドンスで3A以上 : 111例 (59.4%)
- 遺伝子変異数 10/Mb < : 17例 (9.1%)
- 遺伝子異常に合った治療薬投与 : 25例 (13.4%)



NCCオンコパネルを用いた先進医療

- 目的

NCCオンコパネルを用いて解析し、**actionableな遺伝子異常を有する患者の割合を求める**ことで臨床的有用性を検証する。

- 対象患者

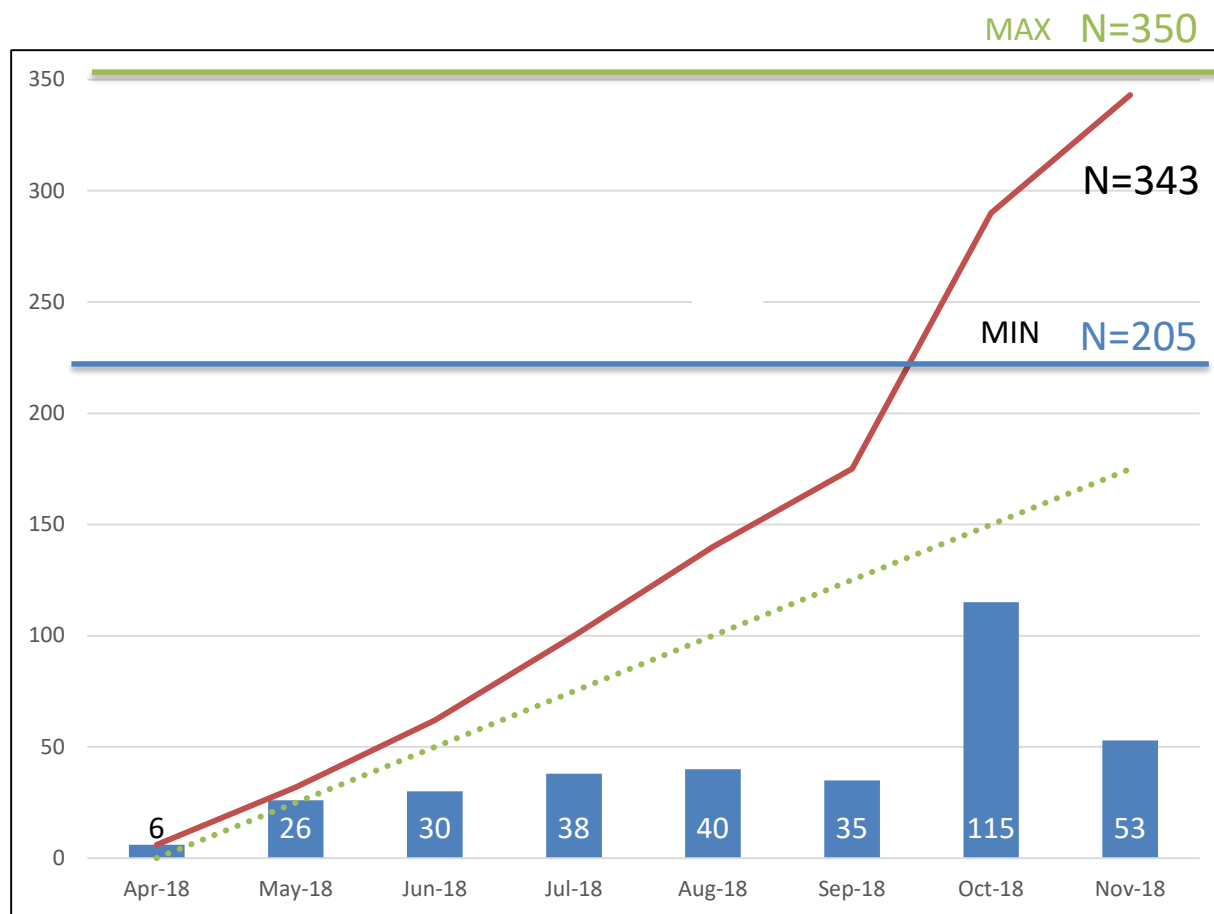
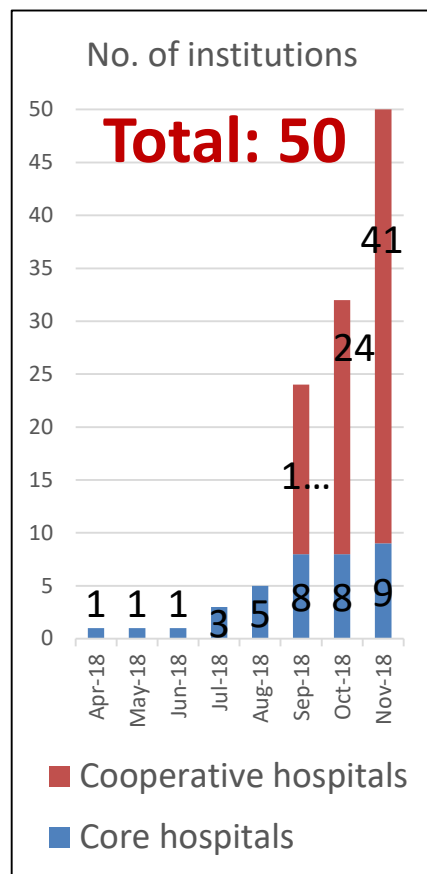
- **16歳以上, ECOG PS0～1**, 病理学的に悪性腫瘍と診断
- **治癒切除不能又は再発の①原発不明がん、②標準治療がない、標準治療が終了している、もしくは終了が見込まれる固形がん**
- 解析が可能な腫瘍（診療後余剰試料または新たに採取される腫瘍組織試料）および非腫瘍検体（血液試料）

- 目標症例数：**最低205例（最大350例）多施設共同試験**

- 登録期間：12か月**(予定)**

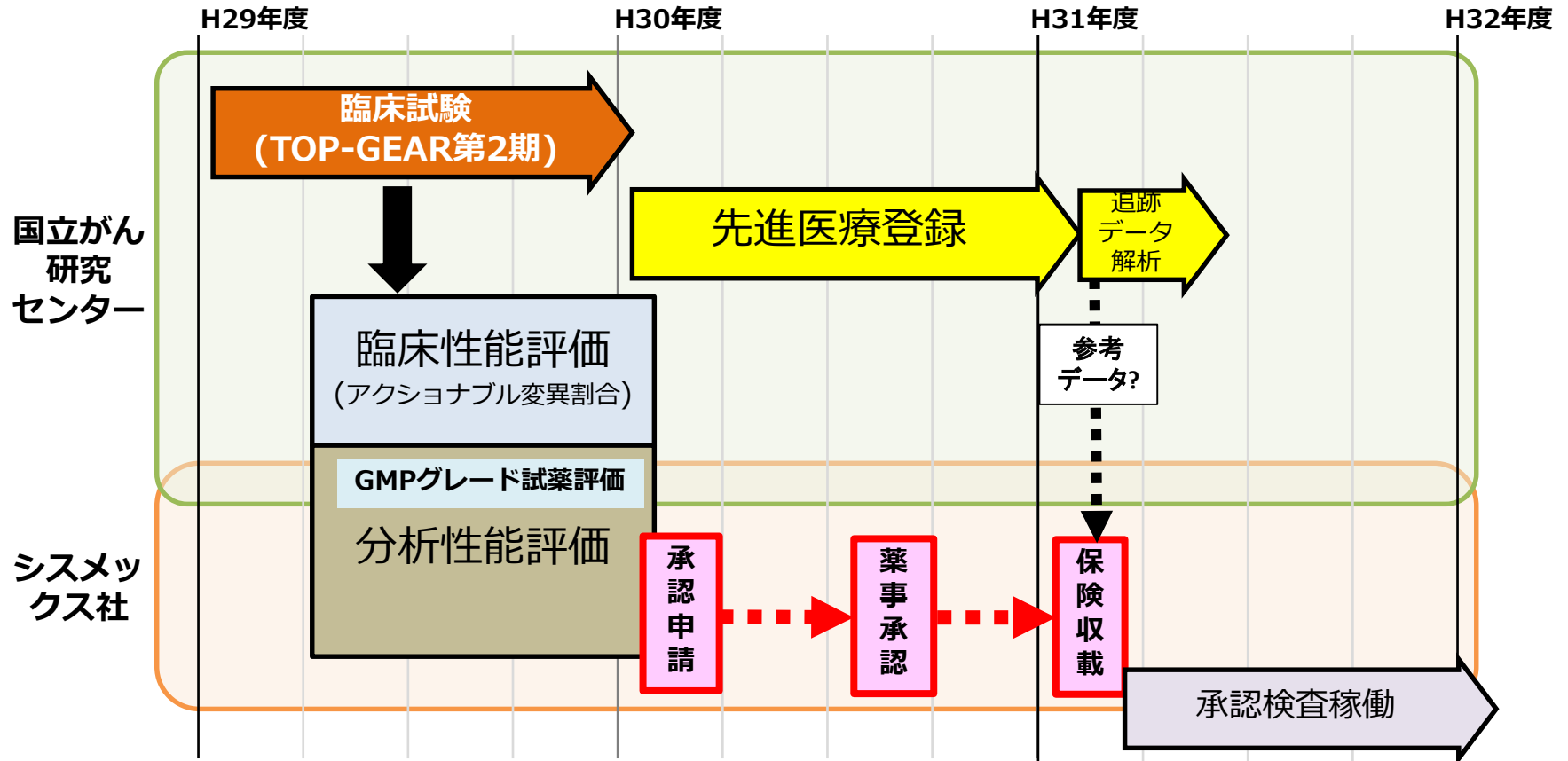
- 費用：患者負担 **約47万円** (+がんセンター20万円負担)

参加施設と登録状況



2018年11月：登録終了
現在追跡期間中

先進医療、薬事承認、保険収載へ



H29年2月27日

H30年6月28日

H30年12月13日

H31年12月25日

H31年4-6月?

先駆け審査指定制度品目指定 (指定番号: 先駆け審査28診第1号)

シスメックス社によりPMDAに製造販売承認申請

(名称: OncoGuide™ NCCオンコパネル システム)

薬事・食品衛生審議会医療機器・体外診断薬部会 了承

薬事承認 (23000BZX00398000)

保険収載

全国のがんゲノム医療中核拠点病院、および連携病院で検査開始

UTokyo Online Education 学術俯瞰講義 2019 藤原康弘 [CC BY-NC-ND](#)

遺伝子変異解析セット (がんゲノムプロファイリング検査用)

医療機器承認番号: 23000BZX00398000

OncoGuide™ NCC オンコパネル システム

サマリーレポート (例)

サマリーレポート原案

レポートID: REP00005.1

Expert Panel日

■ サンプル情報

サンプルID

TS_9351_101, TS_9351_1_105

■ 遺伝子変異情報

遺伝子名	変異アレル頻度	CDS変化	アミノ酸変化	COSMIC ID(登録数)
TP53	28.7(627/2,180)	exon7:c.736A>G	M246V	43555(63)
NF1	15.2(51/329)	exon9:c.929_930insT	G311fs*4	-(-)
BRCA2	47.5 (95/200)	exon11:c.5682C>A	Y1894*	-(-)

■ 遺伝子増幅・欠失情報

遺伝子名	遺伝子コピー数(補正リード数比)
-	-

■ 遺伝子再構成(融合)情報

遺伝子名	物理位置
-	-

■ 体細胞変異数

領域区分		SNV		InDel		合計	
		変異出現数	変異出現率 ^{*1}	変異出現数	変異出現率 ^{*1}	変異出現数	変異出現率 ^{*1}
エキソン	nonsyn	4	11.3 /Mb	1	2.8 /Mb	5	14.1 /Mb
	syn	0	0.0 /Mb				
非エキソン		3	3.2 /Mb	0	0.0 /Mb	3	3.2 /Mb
領域全体		7	5.5 /Mb	1	0.8 /Mb	8	6.3 /Mb

*1 変異出現率 = 1Mbpあたりの変異

解析レポート

・TP53:M246V: COSMICデータベースに多数の登録があり、機能欠失変異である可能性が高い。

・NF1:G311fs*4: 短縮型変異のため機能欠失変異と考えられる。

・BRCA2:Y1894*: 短縮型変異のため機能欠失変異と考えられる。

【レポート図: シスメックス株式会社 OncoGuide™NCCオンコパネルシステム カタログ】(2019) 引用】

注1: 本品によるTMB判定の手法は、臨床的には確立されていません。

注2: 本品による包括的ゲノムプロファイリング検査の出力結果に基づく診断や治療方針決定においては、がんゲノム医療に精通した医師が、最新の医学知見に基づき、治療歴、他の関連する検査結果、臨床症状とあわせて、総合的に判断してください。

【製造販売承認条件】がんゲノム医療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査の対象及び時期を遵守した上で、がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針に従い、がんゲノムプロファイリング検査に基づく診療体制が整った医療機関で本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。

① 遺伝子変異情報

検出された異常遺伝子(変異、増殖、融合)の情報が記載されます。

体細胞遺伝子異常

- 既知Druggable変異
- COSMIC DB登録変異
- 短縮型変異 (がん抑制遺伝子)
- 遺伝子増幅 (コピー数比 ≥ 4)
- 遺伝子融合

生殖細胞系列遺伝子異常

- ClinVarで"Pathogenic"または"Likely pathogenic"
- COSMIC登録変異
- 短縮型変異 (がん抑制遺伝子)

② 合計変異出現率 (TMB: 腫瘍変異負荷)

ターゲット領域全体の塩基の長さで検出された遺伝子変異 (SNV, InDel) の個数が100万塩基あたり (/Mb) で表記されます。※注1

③ アノテーション情報

異常遺伝子の臨床情報が付与されます。

本日の話題

1. 臨床研究とは

2. 実例

- ・アカデミア発のトランスレーショナル・リサーチ
PETフロー化した抗体医薬品の
世界初分子イメージング臨床試験
- ・抗体医薬品の「術前補助化学療法」
効能追加承認につながった医師主導治験
- ・ゲノム医療を実現する
網羅的パネル遺伝子検査システムの開発

3. まとめ

**治験以外の臨床試験にも
ICH－GCP対応が求められ
医療機関外の目で
プロトコールやIC文書がチェックされる
時代に我々は突入しています。**

今、我々 Physician-Scientist に
求められているのは
研究成果を論文発表で済ます
のではなく
診療(薬事承認&保険適用)への
道筋をしっかりとつけること。

ご清聴ありがとうございました