



Roche ロシュ グループ

製薬企業における承認申請や臨床試験立案への RWD活用事例

中外製薬株式会社

オンコロジー臨床開発部 インテリジェンスG

村尾 浩和

2025年6月28日

留意事項

- 発表者は製薬会社の社員ですが、本発表内容は個人の立場の発表であり企業の見解を示すものではありません。

Agenda

01

承認申請へのRWD活用事例

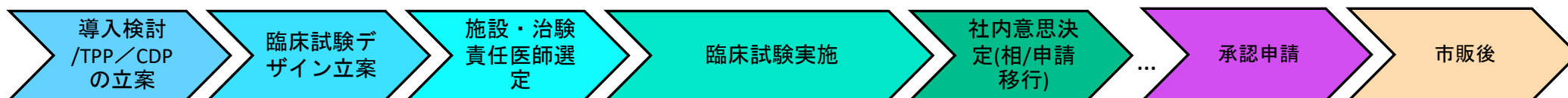
(テセントリク®, 胞巣状軟部肉腫へのC-CAT, MASTER KEYの活用)

02

RWDの臨床開発分野への応用例

(LC-SCRUMデータのPOC閾値設定活用)

医薬品開発におけるRWD活用場面の例



活用場面

- | | | | | | | |
|---|---|---|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ 治療/診断実態・自然歴・患者数の把握 ✓ 適応症やメディカルニーズの検討 | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 対照群の選択 ✓ 選択除外基準の設定 ✓ 有効性の閾値の設定 ✓ 外部対照又はHybrid controlの設定 | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 競合優位性のある施設の選定 | <ul style="list-style-type: none"> ✓ レジストリ活用による登録促進 ✓ 競合品の結果から新たに得られた仮説の影響度の確認 ✓ Registry-based (randomized) clinical trial | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 結果の解釈 ✓ 新たに得られた仮説の確認 | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 外部対照 ✓ 有効性閾値の妥当性の説明 ✓ UMNや有効性を補足するエビデンスの創出（RWD内での比較など） ✓ 承認範囲拡大の妥当性の説明 ✓ 公知申請における使用実態の説明 | <ul style="list-style-type: none"> ✓ HTAでの価値証明 ✓ 製販後データベース調査 ✓ 治験によるエビデンスの一般化（より広い対象でのエビデンス創出） |
|---|---|---|--|---|--|---|

胞巣状軟部肉腫（ASPS）疾患背景

悪性軟部腫瘍の1%未満

- 本邦：全国軟部腫瘍登録一覧表（2015年）で，2006～2015年に登録されたASPSは128例
- アメリカ：SEERデータベースで，1973～2012年に登録されたASPSの患者は251例
- 好発年齢：若年（中央値28歳）
- 好発部位：四肢
- 進行は緩徐であるが，肺・骨・脳転移などの血行性転移を起こし，死亡する転帰である（転移性ASPSの生存期間中央値: 約3年）

承認概要

- ・ 効能・効果：切除不能な胞巣状軟部肉腫
- ・ 用法・用量：通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。通常、2歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）（最大1200mg）を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

臨床データパッケージ

試験名	相・国内外	試験デザイン	対象	被験者数	主要評価項目	申請資料中の取り扱い		
						有効性	安全性	薬物動態
NCI試験 （医師主導治験）	Ⅱ海外	非盲検 単群	治癒切除不能な ASPS患者	50	奏効割合	評価 資料	評価 資料	—
ALBERT試験 （医師主導治験）	Ⅱ国内	非盲検 単群	治癒切除不能な ASPS患者	21	奏効割合	評価 資料	評価 資料	—
GO29664試験	Early phase 海外	非盲検 単群	30歳未満の固形がん患者	90	安全性及び忍容性、薬物動態、免疫原性、用量評価、有効性	—	評価 資料	評価資料

奏効割合（IRC 評価）の要約 （NCI 試験及び ALBERT 試験，有効性解析対象集団）

治験	NCI試験	ALBERT試験
N	49	20
奏効数 奏効割合（IRC評価） (95%CI)	12 24.5% (13.34～38.87%)	2 10.0% (1.2～31.7%)
病勢コントロール数 病勢コントロール割合 (IRC評価) (95%CI)	36* 約73.5%*	16 80.0% (56.3～94.3%)
CR (%)	0	2 (10%*)
PR (%)	12 (24.5%)	0
SD (%)	24 (49.0%)	14 (70%*)
PD (%)	10 (20.4%)	4 (20%*)
評価不能等 (%)	3 (6.1%)	0

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。

*: 解析計画及び解析結果に含まれない，手元計算に基づく参考値。

データカットオフ日：NCI 試験 2021 年 9 月 1 日，ALBERT 試験 2022 年 3 月 3 日

PMDA，テセントリク®（胞巣状軟部肉腫），申請資料概要

RWD活用の目的及び活用データの選定

実臨床で使用されているPazopanibの有効性及びその後治療のデータが乏しく、RWDによる調査で補完する必要があった。

- C-CAT（がんゲノム情報管理センター）の利活用検索ポータル

- ✓ 臨床における治療内容、有効性（奏効）の情報を保有しており、膨大な症例数のデータを保有。

- MASTER KEY プロジェクトのレジストリデータ

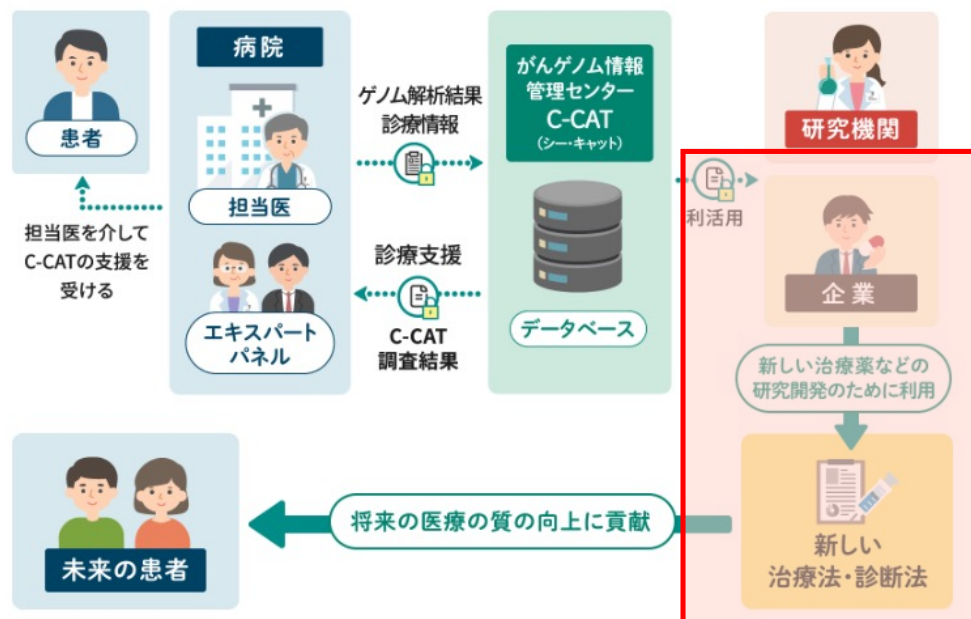
- ✓ 希少癌を積極的に登録しており、C-CATと同じく治療内容と有効性（奏効）の情報を有している。評価資料の一つであるALBERT試験は、MASTER KEY プロジェクトの副試験の1つ。



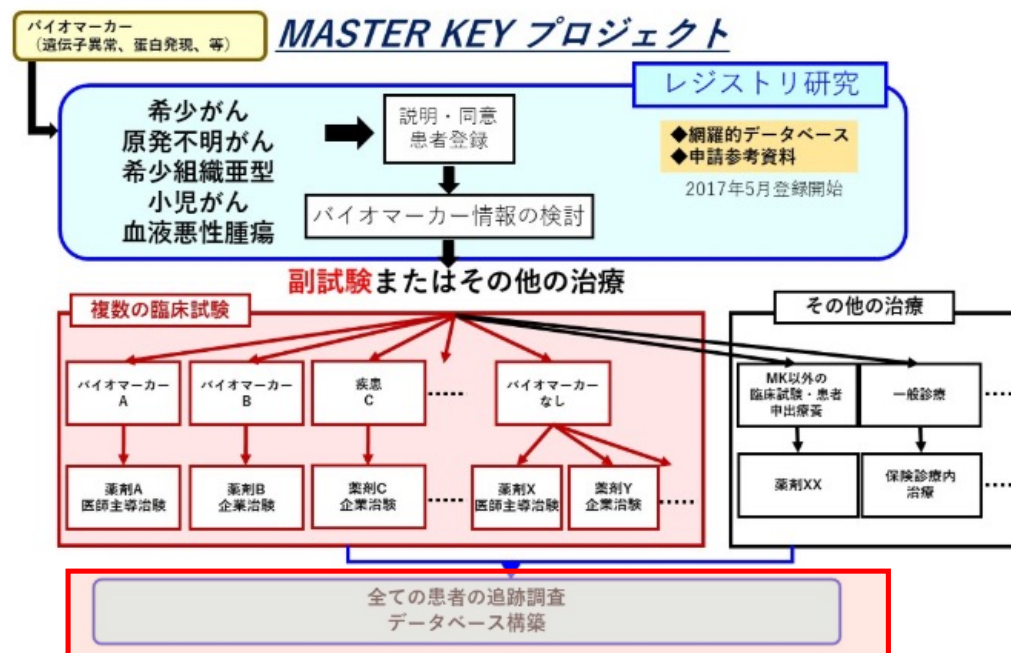
ASPSの臨床での治療実態の把握のために活用

C-CATとMASTER KEYプロジェクト

C-CAT（がんゲノム情報管理センター）



がんゲノム知識データベースを構築・運用しており、各医療機関に治療方針決定に役立つ情報を提供。また、大学や企業などの研究機関に新しい治療薬開発のためのデータ提供を実施。



希少がん患者さんの遺伝子情報と、治療の詳細・予後など臨床情報のデータベースを構築し、希少がんの研究や企業治験、医師主導治験に活用。

NCCH HP: <https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/masterkeyproject/index.html>

C-CAT HP: https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/knowledge/c_cat/history.html

RWD調査の結果（ASPS の治療の現状）

これらRWDの調査結果を含めて申請を行い，承認された。

■ MASTER KEY プロジェクトのレジストリデータ調査結果

- ✓ 2023年4月6日データカットオフ時点で，MASTER KEY プロジェクトのレジストリに登録され，ALBERT 試験に参加しなかった **ASPS 患者は13例**であった。13例全例が抗悪性腫瘍薬の一次治療の情報を有していた。この13例のうち，治療効果（必ずしもRECISTに基づくものではない）が **CR であった患者はおらず，PR は1例（7.7%。**
使用薬剤：治験薬）で報告された。一次治療に **pazopanib** を投与された患者5例の治療効果は，SDが3例，病勢進行が1例，情報なしが1例であった。治療ラインを問わず **pazopanib** の治療歴を有していた患者は12例であり，治療効果は **PRが2例（16.7%），SD が6例，病勢進行が1例，不明が3例**であった。

■ C-CAT（がんゲノム情報管理センター）の利活用検索ポータルを用いた調査結果

- ✓ C-CAT の利活用検索ポータルに公開されている情報（C-CAT Ver.20230220）から，ASPSの患者及び患者が受けた治療を検索した。**18例が pazopanib 単剤治療（周術期補助療法を除く）を受けていた。この18例の，実臨床下で医師に判定された治療効果〔必ずしも Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に基づくものではない〕は PR が2例，SD が13例，評価不能等が3例**であった。

Agenda

01

承認申請へのRWD活用事例

(テセントリク®, 胞巣状軟部肉腫へのC-CAT, MASTER KEYの活用)

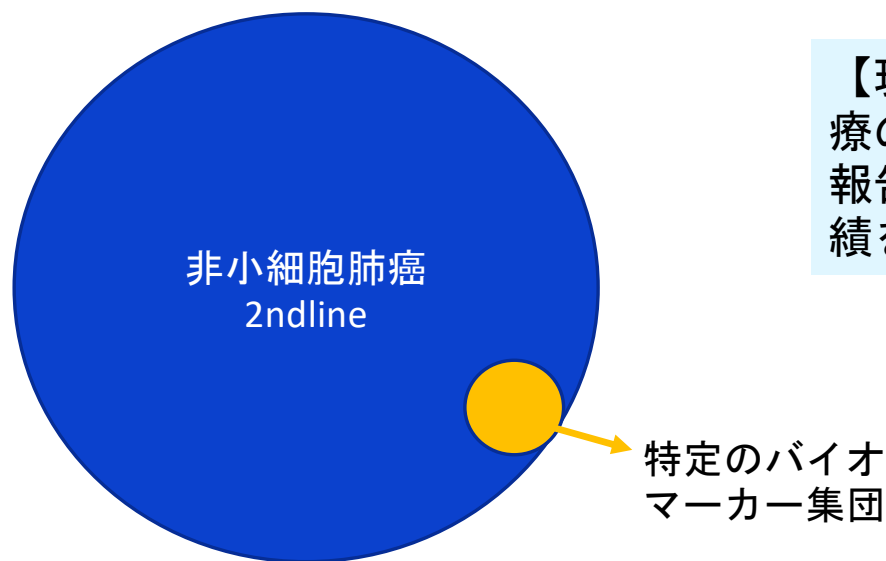
02

RWDの臨床開発分野への応用例

(LC-SCRUMデータのPOC閾値設定活用)

LC-SCRUMをPoC閾値設定に活用するイメージ

特定のバイオマーカー集団への開発を行う場合の例



【現状】 特定のバイオマーカー集団における標準治療のOverall Response Rate(ORR)に関するデータや論文報告がないため、All comerの集団における臨床試験成績を基にPoC基準を設定



【今後】 LC-SCRUMを用いて、All comerのデータを考慮しながら特定のバイオマーカー集団におけるORRを踏まえてPOC閾値を設定

具体的な活用可能性

より精緻なPoC設定のサポートデータとしての活用

LC-SCRUM-Asiaを用いた 臨床試験結果の有効性再現性の検討

茶谷 良一^{*1}, 長尾 幸子^{*1}, 村尾 浩和^{*2}, 成田 勇介^{*2},
吉本 拓矢^{*1}, 杉谷 康雄^{*1}

中外製薬株式会社

^{*1}臨床開発本部 バイオメトリクス部

^{*2}オンコロジー臨床開発部



研究背景

LC-SCRUM-Asiaの活用可能性

■ LC-SCRUM-Asia [4]

- 国立がん研究センターが進めている肺癌患者の治療標的遺伝子のスクリーニングプロジェクト
- 全国130以上の医療機関が参加し、臨床病期がII期以上または術後再発の肺癌患者が登録されている

■ データ収集の特徴

- がんバイオマーカー、臨床的特徴、抗がん治療歴、長期的な臨床転帰を前向きに収集
- 次世代シーケンシングによる遺伝子情報収集
- 固形がんの治療効果判定のための基準であるRECIST *ガイドラインver 1.1に基づく腫瘍評価結果



- ✓ がん領域の医薬品開発において、RECISTに基づく評価は重要だが、国内外では前向きに収集されているデータベースは限定的である
- ✓ RWDを用いて、RECISTに基づく評価から算出されるORRも含めた臨床試験の有効性の結果の再現を試みた報告も少ない

LC-SCRUM-Asiaはがん領域のRWD活用に大きな可能性を持つ

*RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

[4] Tamiya Y, et al: Large-scale clinico-genomic profile of non-small cell lung cancer with KRAS G12C: Results from LC-SCRUM-Asia study, Lung Cancer, 176, 103-111, 2023.

解析対象患者・再現対象の臨床試験

■解析対象患者

2015年3月から2021年1月までにLC-SCRUM-Asiaに登録された患者



データのカットオフ

1期	2期	2.5期	3期
2019年 12月31日	2019年 12月31日	2019年 12月31日	2021年 12月31日

■再現対象の臨床試験の治験薬群又は対照薬群

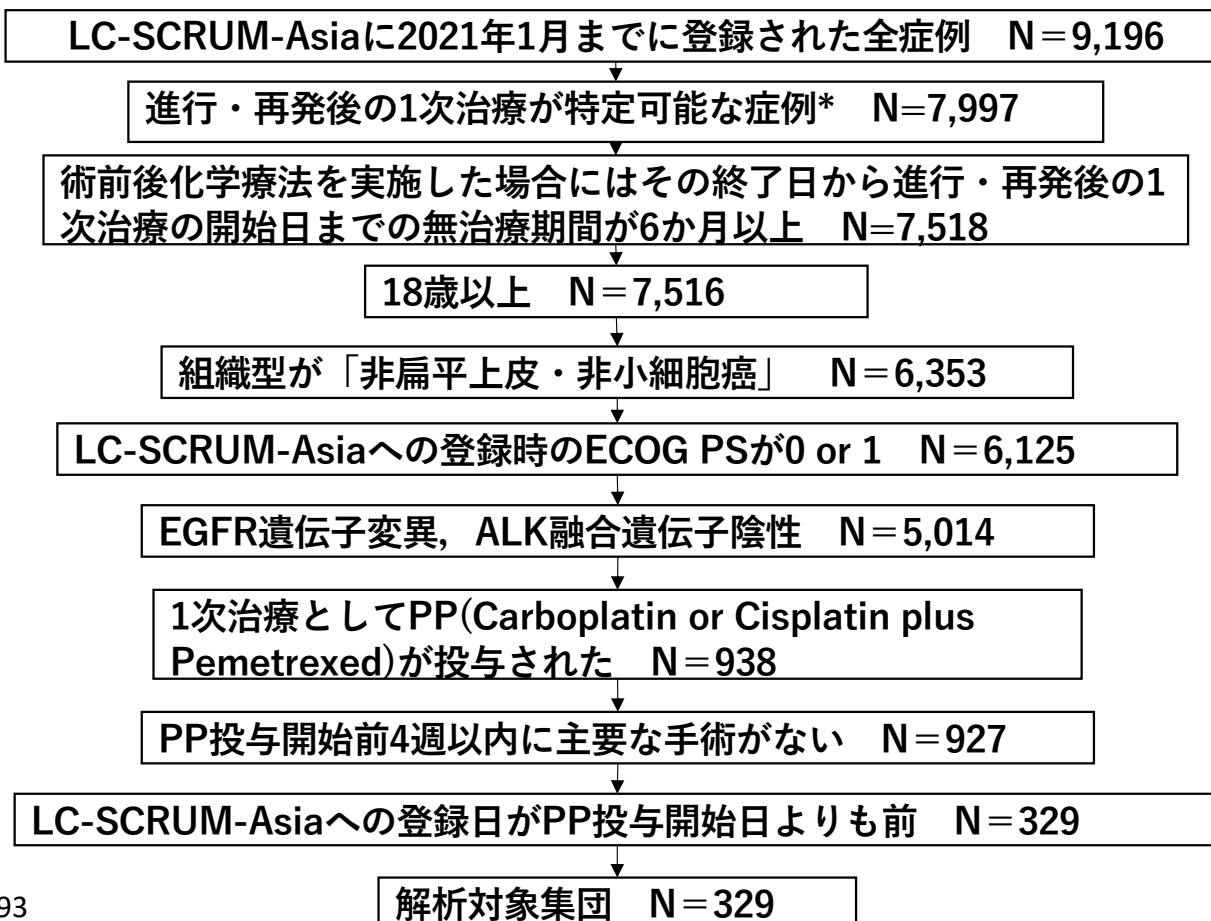
臨床試験	治験薬群又は対照薬群	選択理由
IMpower132 ^[6]	PP群 (Carboplatin or cisplatin + pemetrexed)	・症例数が最も多い集団における再現性の確認のため ・一次治療で遺伝子変異がなくレジメンが固定されているため
FLAURA ^[7]	Osimertinib 群	・遺伝子変異群抽出時、一次治療での再現性への影響の確認のため
CodeBreak 200 ^[8]	Docetaxel 群	・遺伝子変異群抽出時、二次治療以降での再現性への影響の確認のため

[6] Nishio M, et al: Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial, J Thorac Oncol, 16, 653-664, 2021.

[7] Ramalingam SS, et al: Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC, N Engl J Med, 382, 41-50, 2020.

[8] de Langen AJ, et al: Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial, Lancet, 401, 733-746, 2023.

IMpower132のPP群の抽出



IMpower132のPP群と抽出集団の背景の比較

比較可能な項目において全体でIMpower132のPP群と大きな違いはみられなかった

	LC-SCRUM-Asia N = 329		IMpower132 N = 286	
Age* y, Median (range)	68.0	(26.0-85.0)	63.0	(33-83)
Female sex, n (%)	115	(35.0)	94	(32.9)
Tobacco use history*, n (%)				
Never	91	(27.7)	30	(10.5)
Current or former	236	(71.7)	256	(89.5)
Unknown	2	(0.6)	0	0
ECOG* n (%)				
0	137	(41.6)	114	(40.1)
1	192	(58.4)	170	(59.9)
Liver metastasis*, n (%)	35	(10.6)	36	(12.6)

*LC-SCRUM-Asia 登録時の情報を用いた

- LC-SCRUM-Asiaから抽出された患者集団において喫煙歴を有しない患者の割合は27.7%と、IMpower132のPP群の10.5%と比べて高かった
 - ただし、IMpower132のサブグループ解析では有効性への大きな影響はなかった
- PD-L1 statusが取得できないため、PD-L1 statusを評価できず異なる集団である可能性がある

IMpower132のPP群と抽出集団の比較

LC-SCRUM-Asiaから抽出された患者集団のORRは臨床試験と比べて低く、OSとPFSは臨床試験と同様の結果を示した

	LC-SCRUM-Asia N = 329	IMpower132 N = 286
ORR (%) [95%CI]	21.0-24.6	32 [26.8-37.9]
PFSの中央値 (months) [95%CI]	4.9 [4.1-5.2]	5.2 [4.3-5.6]
OSの中央値 (months) [95%CI]	13.5 [11.4-16.8]	13.6 [11.0-15.7]

- データカットオフ時点で最良総合効果が空欄の症例が21例（6.4%）と一定数認められたこと等が理由として考えられた
- OSとPFSは臨床試験と同様の結果を示したものの、以下の点に注意する必要がある
 - 選択除外基準を適用可能な範囲で設定したために、臨床試験では対象とならない患者が含まれていた可能性がある
 - ECOG PS等の患者特性の情報は登録時点でのみ収集されることから、治療開始直前の状態を反映しておらず、比較的予後の悪い患者を抽出した可能性がある

結語

✓ まとめ

- 比較した臨床試験においては、ORRは低く推定される傾向が見られた
- PFSとOSについては、IMpower132の再現では臨床試験の結果と同様であった

✓ 結論

- 十分な症例数と臨床試験と比べ十分な観察期間が確保できる場合、肺癌患者の臨床試験でのORR等の有効性の再現可能性が示唆された
- しかし、臨床試験とLC-SCRUM-Asiaのデータ収集方法や項目、頻度の違い、そして臨床試験の適格基準を全て再現できないデータの限界から、ORR等の有効性を再現する際の解釈には注意が必要となる

✓ 開発品への活用

- 標準治療の有効性が不透明であるセグメントでのORR、PFS、OSをRWDより算出することで閾値設定への活用を行っている。

Agenda

01

承認申請へのRWD活用事例

(テセントリク®, 胞巣状軟部肉腫へのC-CAT, MASTER KEYの活用)

02

RWDの臨床開発分野への応用例

(LC-SCRUMデータのPOC閾値設定活用)

創造で、想像を超える。



中外製薬

 ロシュ グループ