

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業  
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 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  
(英語) Investigator initiated trial in HER2-positivve unresectable and recurrent colorectal cancer  
utilizing the Nation-wide genome screening consortium (SCRUM-Japan) patient registry

研究開発実施期間: 平成28年10月1日～令和年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 吉野 孝之  
(英語) Takayuki Yoshino

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター 東病院 消化管内科長  
(英語) Director, Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

英文：1 ページ程度

治癒切除不能な進行・再発の大腸がんは致死的な疾患であり、標準的に全身化学療法が施行される。近年、HER2 増幅は大腸がんの 2~3% の頻度で認められるドライバー遺伝子異常で、HER2 陽性の結腸・直腸癌は HER2 陰性の大腸がんより予後が悪いという報告も存在しており、HER2 陽性の治癒切除不能な大腸がんは新たな治療開発が必要なアンメットメディカルニーズが高い対象と考えられている。本研究の目標は SCRUM-Japan GI-SCREEN による消化器がんのゲノムスクリーニングシステム及び SCRUM-Japan 患者レジストリ等の基盤を利用して希少フラクションである HER2 陽性大腸がんの治療開発を行ない、良好な結果が得られればデータを承認申請のために企業に供与することである。SCRUM-Japan は、国立がん研究センターが全国の医療機関、企業と協力して個別化医療を実現するために実施するがん患者の遺伝子スクリーニング事業である。本事業の目的は、①有効な治療薬をがん患者に届けること（希少がんの遺伝子スクリーニング、遺伝子解析の結果に基づいた治療開発及び診断薬の開発のサポート）、②新規診断技術の迅速な臨床導入を促進し、最適な Multiplex 診断薬を臨床応用すること、である。本研究では希少疾病用医薬品の指定等についても協議を行い、良好な結果が得られた場合の早期承認に向けた取り組みを行っていく。また、本研究内において得られたデータをレジストリデータとして還元することで、HER2 遺伝子増幅大腸がん及び HER2 陽性大腸がんの対照群となるヒストリカルデータを作成することを目標とする。また、良好な結果が得られた場合の早期承認に向けた取り組みとして、HER2 陽性大腸癌の治療開発を行う海外研究者グループの臨床研究との統合解析及びヒストリカルデータのシェアリングを行い、承認審査に資するデータを作成するとともに、国際的なデータシェアリングの基盤を構築する。

### (1) HER2 遺伝子増幅及び HER2 陽性切除不能・再発大腸がん患者のヒストリカルデータの追跡：

SCRUM-Japan 患者レジストリにおける HER2 遺伝子増幅を有する切除不能・再発大腸がん患者及び医師主導治験の選択基準に合わせた HER2 陽性の切除不能・再発大腸がん患者のヒストリカルデータの収集を AMED 大津班と協力して行う研究計画について、倫理審査承認、研究実施許可および契約締結が完了となった施設から登録が開始となっている。2020 年 2 月までに SCRUM-Japan 患者レジストリに登録された HER2 遺伝子増幅を有する切除不能・再発大腸がん患者のデータが抽出され、治験のヒストリカルデータとして活用された。

### (2) HER2 陽性大腸がん患者の抽出：

SCRUM-Japan における HER2 遺伝子増幅を有する切除不能・再発大腸がん患者（希少フラクションを対象とする医師主導治験への患者登録を促進するため、SCRUM-Japan GI-SCREEN における次世代シーケンサーパネル以外の検査において HER2 遺伝子増幅陽性または HER2 陽性の診断を受けた患者も、一部対象患者とする）から、医師主導治験の適格規準である HER2 陽性患者を抽出するためのスクリーニング検査を行うための研究（HER2 IHC の試薬及び検査費用は本研究費より支出し、診断薬の承認申請に必要なデータは企業に供出する。HER2 FISH については、診断薬企業より検査試薬及び検査費用が提供され、診断薬の承認申請に必要なデータを企業へ供出する。）を開始した。2020 年 5 月末まで

に 147 例の登録があり登録終了した。その結果、55 例の HER2 陽性大腸がんが同定された。本研究において作成された報告書は、医師主導治験の治験薬のコンパニオン診断薬としての承認申請として活用される予定である。

医師主導治験の対象患者にリキッドバイオプシーによる HER2 陽性患者を含むことについては、全国リキッドバイオプシースクリーニング GOZILA 試験を立ち上げ、リキッドバイオプシーによる HER2 陽性患者を同定した。2021 年 3 月末までに 3980 例が登録された。

### (3) HER2 陽性切除不能・再発大腸がんを対象とした医師主導治験の実施：

本研究開発で実施する HER2 陽性切除不能・再発大腸がんを対象としたトラスツズマブとペルツズマブ併用療法の医師主導治験について、国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門を ARO として、2017 年 12 月より症例登録を開始した。本治験の参加施設は 7 施設で、2017 年 12 月から 2019 年 11 月末までに 30 例（腫瘍組織コホート 27 例 リキッドバイオプシーコホート 25 例）が登録され、登録終了した。また、HER2 遺伝子増幅を有する又は医師主導治験の選択基準に合わせた HER2 陽性の切除不能・再発大腸がん患者のヒストリカルデータを収集する研究計画（SCRUM-Japan レジストリ研究）について、登録を行い、HER2 陽性患者が抽出された。

主たる解析では、Response 被験者が閾値を上回り、帰無仮説は棄却された。

総括報告書は完成し、承認申請のため当該企業に供出された。また、1 例治療が継続している症例があるが、AMED 予算が今年度で終了のため、本症例が治験治療継続できる方法を検討中である。

### (4) 海外における HER2 陽性切除不能・再発大腸がんを対象とした臨床研究との統合解析及びヒストリカルデータのシェアリング：

統合解析やヒストリカルデータのシェアリングを見据え、これまでに本研究班主導で HER2 陽性大腸癌の国際診断基準の策定を行ってきたが、その成果を論文として報告した。本研究の対象は希少集団であることから、海外（日、米、欧、韓）の同じ対象の臨床研究との統合解析を行うことは承認審査において有益であると考えられる。そこで、国際診断基準を策定した研究グループの臨床研究との統合解析、データシェアリングの計画書を作成し、統合解析を進めている。

Metastatic colorectal cancer is a lethal disease, and systemic chemotherapy is the standard treatment. *HER2* amplification is a driver gene abnormality found in 2-3% of colorectal cancers, and there are reports that *HER2*-positive colorectal cancer has a worse prognosis than *HER2*-negative colorectal cancer. *HER2*-positive metastatic colorectal cancer is considered to be a high unmet medical need for new treatment development. The goal of this study is to develop therapies for *HER2*-positive colorectal cancer, a rare fraction of colorectal cancer, using the SCRUM-Japan GI-SCREEN genomic screening system and the SCRUM-Japan patient registry.

#### (1) Collection of historical data of patients with *HER2*-amplified and *HER2*-positive metastatic colorectal cancer

We collected historical data of patients with metastatic colorectal cancer with *HER2* amplification in the SCRUM-Japan Registry according to the eligibility criteria for investigator-initiated clinical trials. The data by February 2020 were extracted and used as historical data for the clinical trial.

(2) Screening of HER2-positive colorectal cancer patients

We initiated a study to identify HER2-positive metastatic colorectal cancer by HER2 IHC and FISH from those with *HER2* amplification detected in SCRUM-Japan. By the end of May 2020, 147 cases had been enrolled, and 55 patients of HER2-positive colorectal cancer were identified. The report prepared in this study will be used to apply for approval as a companion diagnostic agent for investigator-initiated clinical trials.

We launched the nationwide liquid biopsy screening GOZILA study to identify *HER2*-amplified patients by liquid biopsy as eligible patients for investigator-initiated clinical trials. 3980 patients were enrolled by the end of March 2021.

(3) Investigator-initiated clinical trials for HER2-positive metastatic colorectal cancer

We launched investigator-initiated clinical trial in December 2017 at the Department of Clinical Research Support, National Cancer Center East Hospital, as an ARO. Seven sites participated in this clinical trial, and 30 patients (27 patients in tumor tissue cohort and 25 patients in liquid biopsy cohort) were enrolled from December 2017 to the end of November 2019, and the enrollment was completed.

Primary endpoints met and the clinical study report was completed and provided to the company for regulatory approval. There is one patient whose treatment is still ongoing, but the AMED budget will expire in this fiscal year, so we are considering ways to allow this patient to continue treatment in the clinical trial.

(4) Integrated analysis and sharing of historical data with overseas clinical studies for HER2-positive metastatic colorectal cancer

We planned an integrated analysis and data sharing with the clinical studies of the research group that developed the international diagnostic criteria, and are proceeding with the integrated analysis.