

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

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)を利用したがん新薬
開発に資する疾患登録システムの構築
(英語) Constructing a cancer registry based on the nation-wide genome
screening project (SCRUM-Japan) for new oncology agent development

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 院長 大津 敦
所属 役職 氏名： (英語) Atsushi Ohtsu, Director, National Cancer Center Hospital East

実施期間： 平成 28 年 10 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 肺がん患者レジストリ構築研究の統括
開発課題名： (英語) Constructing a lung cancer registry based on the nation-wide genome
screening project (SCRUM-Japan)

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 科長 後藤 功一
所属 役職 氏名： (英語) Koichi Goto, Chief, Department of Thoracic Oncology, National Cancer
Center Hospital East

分担研究 (日本語) 消化器がん患者レジストリ構築研究の統括
開発課題名： (英語) Constructing a gastrointestinal cancer registry based on the nation-
wide genome screening project (SCRUM-Japan)

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 消化管内科 科長 吉野 孝之
所属 役職 氏名： (英語) Takayuki Yoshino, Chief, Department of Gastroenterology and
Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East

分担研究 (日本語) 患者レジストリ登録システムおよびデータベース構築
開発課題名: (英語) Constructing a cancer registry system and database based on the
nation-wide genome screening project (SCRUM-Japan)

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター先端医療開発センター ゲノム TR 分野 分野長
土原 一哉
所属 役職 氏名: (英語) Katsuya Tsuchihara, Chief, Division of Translational Research,
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center, National
Cancer Center

分担研究 (日本語) 患者レジストリ登録システムおよびデータベース構築
開発課題名: (英語) Constructing a cancer registry system and database based on the
nation-wide genome screening project (SCRUM-Japan)

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 バイオバンク TR 支援室
室長 岡本 渉
所属 役職 氏名: (英語) Wataru Okamoto, Head, Biobank Translational Research Support Section,
Translational Research Management Division, Clinical Research
Support Office, National Cancer Center Hospital East

分担研究 (日本語) 患者レジストリ登録システムおよびデータベース構築
開発課題名: (英語) Constructing a cancer registry system and database based on the
nation-wide genome screening project (SCRUM-Japan)

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター先端医療開発センター ゲノム TR 分野
松本 慎吾
所属 役職 氏名: (英語) Shingo Matsumoto, Medical staff, Division of Translational Research,
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center, National
Cancer Center

分担研究 (日本語) 患者レジストリ登録システムおよびデータベース構築
開発課題名: (英語) Constructing a cancer registry system and database based on the
nation-wide genome screening project (SCRUM-Japan)

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 生物統計室 主任
野村 尚吾
所属 役職 氏名: (英語) Shogo Nomura, Chief, Biostatistics Section, Research Management
Division, Clinical Research Support Office, National Cancer Center
Hospital East

分担研究 (日本語) 患者レジストリデータの規制科学への応用
開発課題名: (英語) Application of the registry data into regulatory science

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 薬事管理
室 医長(室長) 布施 望
所属 役職 氏名: (英語) Nozomu Fuse, Section Head, Regulatory Affairs Management Section,
Research Management Division, Clinical Research Support Office,
National Cancer Center Hospital East

分担研究 (日本語) 肺がん患者レジストリデータ収集
開発課題名: (英語) Data collection for lung cancer registry

研究開発分担者 (日本語) 九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 瀬戸 貴司
所属 役職 氏名: (英語) Takashi Seto, Staff, Department of Thoracic Oncology, National Kyushu
Cancer Center

分担研究 (日本語) 肺がん患者レジストリデータ収集
開発課題名: (英語) Data collection for lung cancer registry

研究開発分担者 (日本語) 静岡がんセンター 呼吸器内科 医長 村上 晴泰
所属 役職 氏名: (英語) Haruyasu Murakami, Senior Staff, Division of Thoracic Oncology,
Shizuoka Cancer Center

分担研究 (日本語) 消化器がん患者レジストリデータ収集
開発課題名: (英語) Data collection for gastrointestinal cancer registry

研究開発分担者 (日本語) 千葉県がんセンター 消化器内科 部長 傳田 忠道
所属 役職 氏名: (英語) Tadamichi Denda, Head, Division of Gastroenterology, Chiba Cancer
Center

分担研究 (日本語) 消化器がん患者レジストリデータ収集
開発課題名: (英語) Data collection for gastrointestinal cancer registry

研究開発分担者 (日本語) 四国がんセンター 消化器内科 医長 仁科 智裕
所属 役職 氏名: (英語) Tomohiro Nishina, Chief doctor, Department of gastrointestinal
medical oncology, National hospital organization shikoku cancer
center

分担研究 (日本語) GIST 患者レジストリデータ収集
開発課題名: (英語) Data collection for gastrointestinal stromal tumor registry

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 院長 西田 俊朗
所属 役職 氏名: (英語) Toshiro Nishida, Director, National Cancer Center Hospital

分担研究 (日本語) 肝胆膵がん患者レジストリデータ収集
開発課題名: (英語) Data collection for hepato-biliary-pancreas cancer registry

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医員 森実 千種
所属 役職 氏名: (英語) Chigusa Morizane, Staff, Department of Hepatobiliary and Pancreatic
Oncology, National Cancer Center Hospital

II. 成果の概要 (総括研究報告)

◆和文

【全体の研究開発概要】われわれは、製薬企業 15 社との共同研究および全国 240 施設を超える参加医療機関の協力により産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 (SCRUM-Japan) を設立し、多遺伝子診断パネルでの遺伝子解析結果により最適な新薬開発治験(企業・医師主導治験)への登録を推進するシステムを構築し、2015 年 2 月より登録を開始している。本研究では、SCRUM-Japan での登録データをもとに、希少がん・フラクションの患者レジストリを構築することにより、新薬承認審査時に活用可能な臨床ゲノムデータを作成することを目的としている。本研究期間 3 年間で国際標準規格に対応し薬事規制面での質保証された肺・消化器がんを中心とした希少がん・フラクション症例の臨床ゲノムデータの収集およびタイムリーな更新システムを構築し、新薬承認申請審査時に必要となる治験対照群のデータパッケージを作成し、PMDA など規制当局へ供出する。

【2016 年度の研究進捗】2016 年 10 月 1 日の本研究採択後、以下の対応を行った。

- 1) SCRUM-Japan に現在集積されている症例 (2017 年 3 月末現在肺がん 2,133 例、消化器がん 2,672 例、合計 4,805 例) の臨床情報を更新し、レジストリ構築に必要な収集項目および対象疾患の検討を加え、今後新薬承認審査提出が見込まれる新薬治験が進行中の合計 21 の希少フラクション対象を選定した。また、2017 年度より開始予定のレジストリデータの前向き収集プロトコールおよび治験対照群データの供出等に関する契約書を作成し、国立がん研究センター研究倫理審査委員会へ提出を行った。さらに新規に開始予定の HER2 陽性大腸がんに対する医師主導治験に関しては、医師主導治験への登録とともに治験非登録例を中心としたヒストリカルコントロールへの登録・解析システムを構築し、プロトコールをまもなく研究倫理審査委員会へ提出予定である。
- 2) すでに SCRUM-Japan を活用した医師主導治験が終了し、適応拡大承認申請が予定されている RET 融合遺伝子陽性肺がんに対する新薬承認審査時の比較対照群データ作成のため、後ろ向き調査の症例報告書を作成し、参加施設でのデータ収集に関する依頼をまもなく開始する予定。
- 3) レジストリデータの質保証に関する議論を PMDA 信頼性保証部、新薬審査第五部、AMED 林班等との会議で実施し、治験の比較対照となるデータ作成のための信頼性保証案の検討を規制当局側と行うとともにセントラル業務のデータ管理に関する追加の SOP 整備を開始した。
- 4) 参加施設への派遣 CRC による臨床データ収集システムを稼動し、肺がんグループですでに導入を終了。消化器がんグループでも一部施設で導入を開始した。本システム構築により、参加施設の負担を軽減しよりタイムリーなデータ収集が期待される。

- 5) 新薬承認申請データとしては国際的に CDISC 標準データがすでに普及しつつあることから、本レジストリデータにおいても、CDISC 標準規格への変換を行うこととし、作業の一部を CRO へ委託し業務を開始した。また、電子カルテからの収集システム構築に向けて operational data model (ODM)導入に関する契約をベンダー側と行い、その導入に着手した。CDISC 標準化に関しては 2017 年内の作業完了を予定している。本データの構築により将来的な臨床ゲノムデータの国際的統合においてわが国がリードできる環境の構築を目指している

◆英文

【Outline of the study】 We have launched a nation-wide genome screening consortium with next generation sequencing panel for facilitating a recruitment to adequate sponsor/investigator- initiated IND registration trial in February 2015, which is collaborated with 15 pharmaceutical companies and more than 240 hospitals. The purpose of this registry study is to make clinico-genome data considered in the evaluation of new agent approval based on the SCRUM-Japan enrolled data. During the three-year study period, clinico-genome data of orphan-fractionated lung/gastrointestinal cancers with quality assurance adopted international standards are planned to collect with timely updating systems from the participating hospitals for new agent application data package as a historical control, which will be provided to regulatory authorities including PMDA.

【Study outcomes in FY 2016】

After approval of the study by AMED in October 2016, following results have been obtained:

- 1) Clinical data of 4,805 cases including 2,133 lung and 2,672 gastrointestinal cancer were updated. Collecting items and target fractions for the registry were discussed with industries which resulted in 21 orphan fractions under new agent trials for the registry. Patients with these fractions will be enrolled in the prospective cohort registry study. The study protocol was made and has been submitted to the institutional review board (IRB) in National Cancer Center with contract form regarding data supply to regulatory authorities. Additionally, in parallel with newly planned investigator-initiated registration study for HER2 positive colorectal cancer, accrual and analysis systems for another cohort (mainly non-registered to the study) as a historical control are being established, which will soon be submitted to IRB.
- 2) The investigator-initiated study for RET fusion positive non-small cell lung cancer has already completed with an excellent response rate and are now under discussion for submitting label expansion approval of the agent. A retrospective cohort study for RET positive patients as a historical control will start soon in collaboration with participating centers.
- 3) Quality assurance of the registry data for historical control at new agent evaluation have been discussed with office of non-clinical and clinical compliance and new drug V in PMDA, and the AMED project lead by Dr Hayashi. Based on the results, we have initiated to make standard operation procedures with regard to central data managements.
- 4) For clinical data collections, we organized CRC delivering system to participating hospitals. They support data entry to the electronic data capturing, which might reduce site investigators work and make us timely update of the clinical data. The system has already been introduced in lung cancer group and has initiated in some institutions in gastrointestinal group.

5) The registry study group decided to adopt Clinical Data Interchange Standard Consortium (CDISC) for clinical data, because it has already been indicated for submitting clinical trial data in new agent regulatory evaluation. We started CDISC data change under support with CRO. In addition, indication of operational data model (ODM) was also initiated under contract with IT industry for collecting clinical data from electronic medical chart. These works may make our group lead future international data integration for precision medicine.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. LURET study: Phase 2 study of vandetanib in patients with advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC).ポスター.Horiike A, Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Nogami N, Nomura S, Sato A, Ohtsu A, Goto K, ESMO 2016 Congress. 2016/10/7-11.国外
2. Detectability of druggable gene fusions by amplicon-based next generation sequencing in nationwide lung cancer genomic screening project (LC-SCRUM-Japan).ポスター. Matsumoto S, Yoh K, Kodani M, Ohashi K, Saeki S, Furuya N, Nishioka Y, Ohe Y, Seto T, Hayashi R, Kataoka Y, Fukui T, Sakamoto T, Ikemura S, Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Goto K. ESMO 2016 Congress. 2016/10/7-11.国外
3. 希少肺癌の遺伝子スクリーニングネットワークの構築と個別化医療の確立への挑戦. 口頭, 後藤功一, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/6-8, 国内
4. 全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan) による肺癌 precision medicine 確立への貢献. 口頭, 藤原豊, 松本慎吾, 葉清隆, 岡田守人, 古屋直樹, 加藤晃史, 山田一彦, 細見幸生, 高柳昇, 津田岳志, 久山彰一, 後藤功一, 第57回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
5. 個別化医療の確立を目指した小細胞肺癌 (SCLC) の前向き遺伝子スクリーニング (LC-SCRUM-Japan). 口頭, 新行内雅斗, 梅村茂樹, 高田佐織, 瀬戸貴司, 大橋圭明, 大江裕一郎, 青野ひろみ, 神宮大輔, 高柳昇, 富井啓介, 松本慎吾, 葉清隆, 後藤功一, 第57回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
6. RET 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌 (RET 陽性 NSCLC) に対するバンデタニブの第II相試験: LURET 試験. 口頭, 後藤功一, 瀬戸貴司, 里内美弥子, 西尾誠人, 山本昇, 村上晴泰, 野上尚之, 松本慎吾, 河野隆志, 黒田咲子, 野村尚吾, 葉清隆, 第57回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19-21, 国内
7. 分子標的治療開発を目指した肺扁平上皮癌の遺伝子スクリーニング (LC-SCRUM-Japan). 口頭, 大橋圭明, 杉山栄里, 松本慎吾, 葉清隆, 富井啓介, 中川拓, 吉田達哉, 原聡志, 本庄統,

- 杉本啓介、久山彰一、津田岳志、後藤功一，第 57 回日本肺癌学会学術集会，2016/12/19-21，国内
8. SCRUM-Japan data commons sharing clinico-genomic information for development of novel cancer therapies, 口頭, 土原一哉, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
 9. Data storage and sharing in SCRUM-Japan; a nation-wide cancer genome screening project for drug development, 口頭, Katsuya Tsuchihara, the 6th Annual Translational Bioinformatics Conference, 2016/10/16, 海外.
 10. がんのプレジジョンメディシンに向けて, 口頭, 土原一哉, 第 54 回日本がん治療学会学術集会, 2016/10/20, 国内.
 11. Big Data and NGS in Oncology Practice, 口頭, Katsuya Tsuchihara, The 9th Annual Autumn Meeting of Kirean Association for Clinical Oncology, 2016/11/4, 海外
 12. SCRUM-Japan の進捗と今後の展開, 口頭, 土原一哉, 日本遺伝子診療学会：遺伝子診断・検査技術推進フォーラム, 2016/12/9, 国内.
 13. Detectability of druggable gene fusions by amplicon-based next generation sequencing in nationwide lung cancer genomic screening project (LC-SCRUM-Japan), ポスター発表, MATSUMOTO S, YOH K, KODANI M, OHASHI K, SAEKI S, FURUYA N, NISHIOKA Y, OHE Y, SETO T, HAYASHI R, KATAOKA Y, FUKUI T, SAKAMOTO T, IKEMURA S, KOHNO T, TSUTA K, TSUCHIHARA K, GOTO K, ESMO2016, 2016/10/09, 国外
 14. 個別化医療の確立を目指した小細胞肺癌 (SCLC) の前向き遺伝子スクリーニング (LC-SCRUM-Japan), 口頭, 新行内雅斗、梅村茂樹、高田佐織、瀬戸貴司、大橋圭明、大江裕一郎、青野ひろみ、神宮大輔、高柳昇、富井啓介、松本慎吾、葉清隆、後藤功一，第 57 回日本肺癌学会学術集会，2016/12/21，国内
 15. 切除不能な大腸癌症例における セツキシマブを含む一次治療の 観察研究 (CORAL)、口頭、傳田忠道、室圭、板橋道朗、大橋靖雄、杉原健一、日本癌治療学会学術集会ミニシンポジウム、2016/10/21、国内
 16. RAS 野生型大腸癌における原発部位と cetuximab 併用療法の予後との相関: JACCRO CC-05/06、砂川優、辻晃仁、傳田忠道、嶋田頭、東風貢、中村将人、小高雅人、畝川芳人、谷岡洋亮、根来裕二、山口達郎、竹内正弘、藤井雅志、市川度、中島聰總、日本癌治療学会学術集会ミニシンポジウム、2016/10/21、国内
 17. Cetuximab 併用療法耐性大腸癌に対する S-1/CPT-11/bevacizumab の第 II 相試験、谷岡洋亮、辻晃仁、東風貢、高橋孝夫、傳田忠道、小川雅彰、渡邊貴紀、金浩敏、嶋田頭、市川度、小高雅人、砂川優、中村将人、竹内正弘、中島聰總、日本癌治療学会学術集会ミニシンポジウム、2016/10/21、国内
 18. GIST レジストリーについて、口頭発表、発表者：西田俊朗、場所：東京 (TKP Garden City Shinagawa)、シンポジウム名：1st Global ARO Network Workshop、2017/03/02、国内
 19. 家族性 GIST について、口頭発表、発表者：西田俊朗、場所：岡山県倉敷市、学会名：第 19 回前期家族性腫瘍セミナー、2017/03/05、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 先端的ながん新薬開発を目指して、大津敦、「がん医療公開講座」 in 大館, 2016/10/28, 国内
2. がん治療最前線, 大津敦, 技術同友会 第 528 回例会 2017/3/14, 国内
3. 肺がんの薬物療法, 後藤功一, もっと知ってほしい肺癌のこと in Tokyo, 2016/11/27, 国内
4. 「くすり誕生に欠かせない、治験、臨床研究って？」パネルディスカッション, 後藤功一, AMED 主催 臨床研究フォーラム「くすりができるまで」, 2017/1/28, 国内
5. 次世代シーケンス技術による治療選択のための消化器がん遺伝子診断, 土原一哉, 日本消化器病学会北陸支部第 36 回教育講演会, 2016/11/20, 国内
6. がん医療の在り方について、がんゲノム医療フォーラム 2016、発表者：西田俊朗、パネルディスカッション、東京、2016/12/27、国内

(4) 特許出願