



令和 4 年 3 月 28 日

## HER2 陽性大腸がんに対する抗 HER2 抗体併用療法が 世界初の薬事承認を取得

### 薬事承認

#### 【本研究成果のポイント】

- HER2 (※1) 陽性の治癒切除不能な進行・再発大腸がん（がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）に対して、ペルツズマブとトラスツズマブの抗 HER2 抗体併用療法が日本で世界初の薬事承認を得ました。
- 同治療に有効性が期待される HER2 陽性大腸がん患者さんを同定するための診断法（免疫組織化学染色法（IHC 法）（※2）、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法（FISH 法）（※3））もコンパニオン診断薬（※4）として薬事承認されました。
- 本承認は HER2 陽性大腸がん患者さんに対して同治療の有効性・安全性を評価した医師主導治験（TRIUMPH 試験）の研究結果が基になっています。

#### 【概要】

広島大学病院がん治療センターの岡本渉准教授（研究当時：国立がん研究センター東病院トランスレーショナルリサーチ支援室長）、国立がん研究センター東病院消化管内科の吉野孝之科長、同科・トランスレーショナルリサーチ支援室の中村能章医員、同院の天津敦院長らの共同研究グループが実施した HER2 陽性大腸がん患者さんに対する抗 HER2 抗体（ペルツズマブおよびトラスツズマブ）併用療法の有効性と安全性を評価する医師主導治験（TRIUMPH 試験、EPOC1602）の研究結果を基に、両薬剤が「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して 2022 年 3 月 28 日に日本で世界初の薬事承認を取得しました。

また、同治療に有効性が期待される HER2 陽性大腸がん患者さんを同定するための診断法（コンパニオン診断薬）として、免疫組織化学染色法（IHC 法）、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法（FISH 法）も薬事承認されました。

本成果は、大腸がんの 1～5%にみられる HER2 陽性大腸がん患者さんに対して、新たな治療法を提供することとなり、予後の延長や QOL の向上に寄与することが期待されます。なお、TRIUMPH 試験、SCRUM-Japan レジストリの研究成果は、米国科学雑誌「Nature Medicine」に日本時間 2021 年 11 月 12 日付けで掲載されています。

#### 【背景】

HER2 陽性大腸がんは、大腸がんの 1～5%にしか認められない希少なサブタイプで、国内外で承認された薬剤がありませんでした。このようながんの希少なサブタイプを同定し、治療法の開発に寄与することを目的として、国立がん研究センター東病院が中心となり全国の医療機関や製薬企業が参加する産学連携全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト SCRUM-Japan が 2015 年に設立されました。

SCRUM-Japan では、消化器がん患者さんの腫瘍組織や血液で遺伝子パネル検査を行う GI-SCREEN-Japan/MONSTAR-SCREEN、GOZILA Study が実施されており、これらの結果を基に同定された HER2 陽性大腸がん患者さんに対する治療開

発を行うため、2018年1月より医師主導治験として TRIUMPH 試験が開始されました。また、HER2 陽性大腸がんのような希少なサブタイプを持つ患者さんが、それらのサブタイプを持たない患者と同じ既存治療（標準治療）を行った際の効果を明らかにし、新たな治療法の薬事審査に必要なデータを提供するための患者レジストリ研究として、SCRUM-Japan レジストリ研究が2017年11月より開始されました。

### 【研究成果の内容】

TRIUMPH 試験では、腫瘍組織または血液検体で HER2 陽性大腸がんと診断された患者さんに対して抗 HER2 抗体療法であるペルツズマブとトラスツズマブ併用療法の有効性と安全性が評価されました。その結果、全体の約 30%でがんの明らかな縮小が得られ、あらかじめ設定した有効性の基準を上回り、併用療法の有効性が明らかになりました。また、SCRUM-Japan レジストリ研究において、同様に HER2 陽性大腸がんと診断された患者さんが、従来の一般的な大腸癌と同じ既存治療（標準治療）を行った際の有効性を評価した結果、がんの明らかな縮小が得られた患者は認められず、HER2 陽性大腸がん患者さんに対するペルツズマブとトラスツズマブ併用療法の有効性が裏付けられました。

これらの成果を基に、日本で両薬剤の製造販売を行っている中外製薬株式会社が製造販売承認事項一部変更申請を行い、2022年3月28日に「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して世界初の薬事承認を取得しました。また、TRIUMPH 試験において HER2 陽性大腸がんの診断に用いられた免疫組織化学染色法（IHC 法）、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法（FISH 法）もコンパニオン診断薬として薬事承認されました。

### 【今後の展開】

本成果により、治療が難しかった HER2 陽性大腸がん患者さんに対して新たな治療法を提供することとなり、予後の延長や QOL の向上に寄与することが期待されます。

### 【参考資料】

#### ≪論文情報≫

掲載誌: Nature Medicine

論文タイトル: Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for metastatic colorectal cancer with HER2 (ERBB2) amplification: the TRIUMPH phase 2 Trial

著者名: Yoshiaki Nakamura\*, Wataru Okamoto\*, Takeshi Kato, Taito Esaki, Ken Kato, Yoshito Komatsu, Satoshi Yuki, Toshiki Masuishi, Tomohiro Nishina, Hiromichi Ebi, Kentaro Sawada, Hiroya Taniguchi, Nozomu Fuse, Shogo Nomura, Makoto Fukui, Seiko Matsuda, Yasutoshi Sakamoto, Hiroshi Uchigata, Kana Kitajima, Naomi Kuramoto, Takashi Asakawa, Steve Olsen, Justin I. Odegaard, Akihiro Sato, Satoshi Fujii, Atsushi Ohtsu, Takayuki Yoshino. \*These authors contributed equally.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01553-w>

#### ≪研究支援≫

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

・臨床研究・治験推進研究事業

「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」（研究代表者：岡本渉/吉野孝之）

「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」（研究代表者：大津敦）

- ・革新的がん医療実用化研究事業

「血液循環腫瘍 DNA 解析を活用した切除不能・進行再発大腸がんにおけるがんゲノム異常の Clonal Evolution に関する網羅的カタログの作成」(研究代表者：中村能章)

【用語解説】

(※1) HER2

細胞表面に存在する受容体型糖タンパクの一つである「ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型：human epidermal growth factor receptor 2」の略。HER2 は正常細胞において細胞増殖や分化などの調節に参与している。HER2 遺伝子の増幅や HER2 タンパクの過剰発現を認めるがん細胞は増殖・分化の制御に異常をきたす。

(※2) 免疫組織化学染色法 (IHC 法)

酵素などで標識した抗体を用いて組織標本中の特定の抗原 (タンパク) を検出する方法。IHC は immunohistochemistry の略。

(※3) 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法 (FISH 法)

蛍光物質で標識したオリゴヌクレオチドプローブを用いて組織標本中の特定の遺伝子を検出する方法。FISH は fluorescence in situ hybridization の略。

(※4) コンパニオン診断薬

治療薬の有効性や安全性を高めるために、その治療薬の使用対象患者に該当するかどうかをあらかじめ検査する目的で使用される診断薬。

【お問い合わせ先】

大学病院がん治療センター 岡本 渉 准教授 Tel : 082-257-5981 FAX : 082-257-5981 E-mail : wokamoto@hiroshima-u.ac.jp 発信枚数 : A 4 版 3 枚 (本票含む)
---