

厚生科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
総括・分担研究年度終了報告書

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく
複数の標的治療に関する患者申出療養に関する研究

山本 昇 国立がん研究センター中央病院 先端医療科・科長

研究要旨

2018 年末に承認されたがん遺伝子パネル検査（OncoGuide NCC オンコパネルシステム）は 2019 年 6 月に保険適用を受け、実地診療の場で使用可能となった。

現在の保険適用では、検査の対象となる患者は「標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）」であるが、得られた遺伝子異常にマッチした治療が受けられる患者の割合は多くはなく、10-20%程度とされている。また、治療に至った患者の多くは治験薬をはじめとする適応外医薬品が大半を占めていた（Sunami K et al. Cancer Sci 110: 1480-1490, 2019）。このように、遺伝子パネル検査が日常診療に導入されたとしても、がん遺伝子パネル検査で臨床的に意味のある遺伝子異常が見つかったものの治療の機会を得られない患者が一定数発生することが予想される。

そこで、わが国で薬事承認済み、あるいは評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、臨床的有用性が明確な遺伝子異常を有することが判明した患者を対象として、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外医薬品を患者申出療養制度に基づいて投与するバスケット型研究を実施し、治療経過についてのデータを収集することとした。今回の研究期間内に、適応外医薬品の対象となる患者がどれほど存在するかを把握するとともに、それらの患者が有するバイオマーカーの種類や頻度を把握し、適応外医薬品を投与した際の有効性、安全性を収集する。さらに一定の有効性が確認された適応外医薬品については本研究とは別の治験に導出する将来の保険収載に向けた標的なロードマップを整備する。

さらに、国内のがん組織等が保管されているバイオバンクを調査し、インフォームドコンセントの内容、臨床情報の付随状況について調査を行う。各バイオバンクの保管試料を試験的に解析し、保存期間と DNA や解析データの品質との関連から、全ゲノム解析に適した検体についてのガイドラインを提示する。膵がんなどの難治性がんの試料を用いて、試料採取・シーケンス解析・データ解析・データベース収納といったワークフローを検討する。国際的な優位性を保てるような新技術解析についての検討を行う。

分担研究者名

角南 久仁子 国立がん研究センター中央病院・臨床検査科・医員

柴田 大朗 国立がん研究センター中央病院・研究支援センター・生物統計部長

中村 健一 国立がん研究センター中央病院・研究企画推進部・研究企画推進部長

沖田 南都子 国立がん研究センター中央病院・研究企画推進部・薬事管理室長

石丸 紗恵 国立がん研究センター中央病院・研究企画推進部

森 幹雄 国立がん研究センター中央病院・データ管理部・データ管室長

柴田 龍弘 国立がん研究センター研究所・がんゲノミクス研究分野・分野長

A. 研究目的

第3期がん対策推進基本計画では、がんゲノム医療における施策として、遺伝子パネル検査等の制度上の位置づけの検討が挙げられている。がん遺伝子パネル検査は、がん組織内の数十から数百の遺伝子異常（塩基置換、挿入、欠失、コピー数異常、再構成等）を一括で検査できる。この中には、既に保険適用となっている分子標的治療薬の選択可否に関わる遺伝子異常を含め、治験等への参加可否に関わる遺伝子異常を含んでいる。一方で、遺伝子パネル検査を実施しても、推奨される医薬品は様々である。本邦で造販売承認を得た114遺伝子を搭載した遺伝子パネル検査であるOncoGuide NCC オンコパネルシステムを実施した187例の研究では、別のがん種に対する既承認薬が存在する又は臨床的有用性が明確な遺伝子異常が見つかった割合は33例（17.8%）であった（Cancer Sci. 2019;110(4):1480-1490.）。

このように、がん遺伝子パネル検査を受けた患者の中の1-2割程度は、適応外医薬品が推奨されることが想定される。ただし、これらの適応外医薬品は、通常は保険外併用療養費制度の下でしか投与できない。適応外医薬品を用いた治験や先進医療が実施中であれば、当該試験に参加することで適応外医薬品の投与を受けることができるものの、そうした試験の数は限定的である。そのため、遺伝子パネル検査が日常診療に導入されたとしても、がん遺伝子パネル検査で臨床的に意味のある遺伝子異常が見つ

かったものの治療の機会を得られない患者が一定数発生することが予想される。

そこで、わが国で薬事承認済み、あるいは評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、臨床的有用性が明確な遺伝子異常を有することが判明した患者を対象として、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外医薬品を患者申出療養制度に基づいて投与するバスケット型研究を実施し、治療経過についてのデータを収集することとした。今回の研究期間内に、適応外医薬品の対象となる患者がどれほど存在するかを把握するとともに、それらの患者が有するバイオマーカーの種類や頻度を把握し、適応外医薬品を投与した際の有効性、安全性を収集する。さらに一定の有効性が確認された適応外医薬品については本研究とは別の治験に導出する将来の保険収載に向けた標的ロードマップを整備する。さらに、国内のがん組織等が保管されているバイオバンクを調査し、インフォームドコンセントの内容、臨床情報の付随状況について調査を行う。各バイオバンクの保管試料を試験的に解析し、保存期間とDNAや解析データの品質との関連から、全ゲノム解析に適した検体についてのガイドラインを提示する。膵がんなどの難治性がんの試料を用いて、試料採取・シーケンス解析・データ解析・データベース収納といったワークフローを検討する。国際的な優位性を保てるような新技術解析についての検討を行う。

B. 研究方法

本研究は、2019年6月1日時点において、わが国で保険適用済み、あるいは評価療養として実施された遺伝子パネル検査を受け、actionableな遺伝子異常を有することが判明した患者を対象に、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し、治療経過についてのデータを収集することを目的として行う。本研究では保険適用が得られていない適応外医薬品が用いられる。そのため、患者申出療養制度に基づき、臨床研究法下で実施する特定臨床研究に該当する。

国立がん研究センター中央病院が研究代表医師および全体の調整事務局を担い、がんゲノム医療中核病院11施設（国立がん研究センター中央病院以外10施設）を中心に、患者申出療養会議で協力医療機関として認められた施設が参加して行う多施設共同研究である。本研究は、特定臨床研究として認定臨床研究審査委員会での認定（認定番号：

CRB3180008) を得て 2019 年 10 月 1 日に jRCT に登録及び公開された (jRCTs031190104)。

医薬品は契約に基づき製造販売業者から無償提供を受けることを原則としている。医薬品の無償提供を受けた場合、本研究で収集された患者背景や治療効果、安全性のデータを、契約に基づき薬剤提供企業に提供することを想定している。また、本研究の対象は治験対象外の患者集団であり、これらに対する各医薬品のまとまった治療効果や予後のデータは存在しない。よって、本研究では、がん種別、バイオマーカー別、医薬品別に様々な角度から対象集団の背景因子、治療経過、有効性等を検討することに意義がある。そのため、本研究のエンドポイントは以下とする。

Primary endpoint：各医薬品コホートにおける、測定可能病変を有する患者の治療開始後 16 週までの最良総合効果に基づく奏効割合

Secondary endpoints：全生存期間、無増悪生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

登録された患者数に応じて、がん種別、遺伝子異常別、医薬品別にサブグループ解析を行う。また、探索的にがん種別/遺伝子異常やバイオマーカー別の治療レジメンの種類と使用頻度についても検討する。

特に各医薬品について一定程度の有効性が期待される結果で終了した場合は、その後の企業治験や医師主導治験につなげることや、関連学会等から、厚生労働省医薬生活衛生局が実施している医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議へ申請し、製薬企業に開発要請を検討する将来的な方向性を勘案する。

全ゲノム解析については、国内のがん組織等が保管されているバイオバンクを調査し、インフォームドコンセントの内容、臨床情報の付随状況について調査を行う。各バイオバンクの保管試料を試験的に解析し、保存期間と DNA や解析データの品質との関連から、全ゲノム解析に適した検体についてのガイドラインを提示する。膵がんなどの難治性がん

の試料を用いて、試料採取・シーケンス解析・データ解析・データベース収納といったワークフローを検討する。国際的な優位性を保てるような新技術解析についての検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究法に則って実施され、すべての被験者に対して文書による説明、および、同意を取得した上で実施する。

C. 研究結果

1. プロトコルの作成を進め、並行して製造販売業者との医薬品提供についての相談を実施した。
2. 認定臨床研究審査委員会に申請、プロトコルの特定臨床研究としての実施にかかる承認を得た。
3. 研究支援体制として、研究時の EDC 等のデータ登録体制及びがんゲノム情報管理センター (C-CAT) との連携体制構築を進めた。
4. 1 例目の患者申出について患者申出療養評価会議の承認を得て 2019 年 10 月患者申出療養として告示された。
5. がんゲノム医療中核拠点病院に対して、本研究の協力医療機関を募り、本研究の実施体制を構築した。また、認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行い、多施設化の準備を進めた。
6. 国内の主要なバイオバンクについて、インフォームドコンセントの内容、臨床情報の付随状況の調査を計画した。
7. 各バイオバンクの保管試料の試験的解析、保存期間と DNA や解析データの品質との関連から、全ゲノム解析に適した検体についてのガイドラインの検討を進めた。
8. 全ゲノム解析に向けたホルマリン固定標本抽出 DNA からのライブラリー作成技術や、ロングリードシーケンスによる全ゲノム解析など、国際的な優位性を獲得できるような新技術について検討を行った。

D. 健康危険情報：特記事項なし

E. 研究発表・学会発表：該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況：該当なし