

厚生科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
総括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の円滑な提供体制等の構築に資する研究

研究代表者：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

本邦では 2019 年 6 月にがん遺伝子パネル検査が保険適用を受け、がんゲノム医療が本格的に実装された。

がん遺伝子パネル検査で検出さ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、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。この課題は本邦のみならず各国で喫緊の課題であり、米国では遺伝子異常に応じて治療薬を投与する NCI-MATCH という臨床研究が開始されている。本邦においても類似の体制構築が求められ、国立がん研究センター中央病院では患者申出療養制度下でバスケット・アンブレラ型の臨床研究を開始した。研究開始から 2023 年度末時点で 700 例近い症例が本研究で適応外薬を用いた治療を受け、本研究は本邦におけるがんゲノム医療の出口戦略として一定程度貢献と考えられる。すでに予定登録数に達し、統計解析を行ったコホートについては、2023 年に外部発表を行った。また、当該薬剤の適応拡大の申請において本研究データが規制当局に提出され薬事に活用される実績もできた。今後も、求めに応じて本研究を継続しつつ、本邦におけるがんゲノム医療の基盤的研究として、試験運営の在り方を関係各所と議論する。

分担研究者名

下井 辰徳 国立がん研究センター中央病院・腫瘍内科・医長  
角南 久仁子 国立がん研究センター中央病院・臨床検査科・医長  
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・国際開発部門・部門長  
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・部長  
安藤 弥生 国立がん研究センター中央病院・研究企画推進部・医員  
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

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。本邦で製造販売承認を得た 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

A. 研究目的

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、

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。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。

## B. 研究方法

本研究は、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拠点病院 12 施設（国立がん研究センター中央病院以外 11 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 日付けで jRCT に登録及び公開されている（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勧告する。

（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

- 研究開始当初から月 10~15 例の症例登録が続いており、令和 5 年度では 148 例の登録が得られ、総登録症例数は 684 例に至った。
- 試験開始当初から製造販売業者と医薬品提供に関して相談を継続し、2023 年度末時点で 21 コホートに達した。また、2021 年度には 6 施設・4 コホートにおいて、対象を小児にまで拡大し、より多くの患者から治療の申出を受けられる体制を構築した。
- 2023 年 4 月より新たにがんゲノム医療中核拠点病院に指定された「公益財団法人がん研究会有明病院」を本研究の実施医療機関として追加するため、施設追加の準備を進めており、2024 年度には実施医療機関が 13 施設になる見込みである。
- 参加 12 施設（がんゲノム医療中核拠点病院）との Web 会議を通じて、安全性情報、症例登録状況、追加薬剤候補情報などの共有を実施した。また SAE 情報については、当該施設と密に情報共有を行い、他の参加施設への共有と注意喚起を実施した。
- 試験開始から 3 年が経過した時点で、本研究で治療を受けた患者のがん種や遺伝子異常について取りまとめ、発表した（Cancer Science）。バイオマーカーが明らかな医薬

品に対しては、統一的な遺伝子異常が登録されていた(例: BRAF/MEK 阻害剤に対する BRAF V600E 変異)。また、登録されたがん種は希少がんが多い傾向にあり、治療開発が望まれていることが分かった。

- メキニスト/タフィニラーについては、主たる解析を行い、学会発表(American Society of Clinical Oncology 2023)を行うとともに、論文化した(eClinical Medicine)。

#### D. 考察

本研究は、患者申出療養制度の中で、がんゲノム医療における治療アクセスの向上をめざす中で、患者・研究者・製薬企業の三者にそれぞれメリットを有するバスケット型の前向き臨床研究である。本研究で治療を受ける患者数は増加しており、累計 684 例となった。治療機会への貢献を発信していく中で、本研究のコンセプトに同意し、2023 年度は新たに 1 社の製薬企業が参加し、薬剤の提供が開始され、本研究で作り上げた実績がさらなる治療機会の拡

大につながっている。2023 年度は本研究で初めて、1 つのコホートの主たる解析を外部発表した。また、この薬剤は 2023 年 11 月に臓器横断的な適応拡大されたが、その際の申請データの参考資料として本研究のデータも規制当局に提出された。本邦においては、特定臨床研究や患者申出療養制度下で収集されたデータを薬事に利用した事例はごくわずかであるが、海外ではリアルワールドデータ(RWD)を医薬品の承認審査に利用され、RWD のみで承認された事例もある。本邦でも様々なデータの在り方が議論されている最中であり、本研究で収集したデータもマスタープロトコル下の日本人の適応外使用のデータとしては貴重であると考えている。本研究を通して、治療機会の提供のみならず、データの活用の方法についても模索していく予定である。さらに、本邦のがんゲノム医療の基盤的位置づけである本研究の今後の運営方法について、実施医療機関や行政側とも相談を進める。

#### 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - 厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成31年厚生労働省告示第48号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - 当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
  - 研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本産業規格 A 列 4 番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。