

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

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関する研究

令和6年度 総括研究報告書

国立研究開発法人  
国立がん研究センター中央病院  
先端医療科 科長 山本 昇

令和7(2025)年 6月

目 次

I. 総括研究報告	
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関する研究	----- 1
国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 (資料) 総括報告書	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 6
III. 倫理審査等報告書の写し	----- 7

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
総括研究報告書

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関する研究

国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院  
先端医療科長 科長 山本 昇

研究要旨

本邦では 2019 年にがん遺伝子パネル検査が社会実装されたが、がん遺伝子パネル検査の結果に基づいた治療を受けられた患者は限られており、治療の多くは治験や適応外使用であり、がん遺伝子パネル検査後の治療選択肢を増やすことは、喫緊の課題であった。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（NCCH1901 試験）を 2019 年 10 月に開始した。2024 年度末時点で 800 例近い症例が本研究で適応外薬を用いた治療を受け、本試験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していると考えられた。試験成果として、2023 年度に引き続き、予定登録数に達したコホートでは海外学会で外部発表を行った。また、当該薬剤の適応拡大の申請において本試験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。本試験は適応外薬へアクセスできる唯一のバスケット型の患者申出療養でありゲノム医療の出口戦略の 1 つの基盤として政策的に維持する必要があるが、一方で本邦における未承認・適応外薬へのアクセスについて、患者申出療養以外の枠組みでも検討する必要があると考えられた。

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・研究支援センター・生物統計部・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・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・研究企画部・医員  
福田 治彦・国立がん研究センター中央病院・データ管理部・部長

## 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、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。OncoGuide NCC オンコパネルシステムを用いた研究では、遺伝子パネル検査の結果に基づいた治療への到達割合は10%程度であった(Cancer Sci. 2019;110(4):1480-1490)。また、これらの治療の大半は未承認薬や適応外薬であった。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ず、これらの医薬品を対象とし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。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等、将来の保険収載に向けた標的なロードマップを検討する。さらに、ゲノム医療を支える基盤として、患者申出療養を含めた適切な在り方について検討する。

## 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。

国立がん研究センター中央病院が研究代表機関および全体の調整事務局を担い、全てのがんゲノム医療中核病院13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承認を得て2019年10月1日より開始した(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、患者の負担軽減を図っている。本研究で収集された患者背景や治療効果、安全性のデータは、契約に基づき薬剤提供企業に提供する。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「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ申請する等、その先への開発について、薬剤提供企業と検討することを出口としている。

#### (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 例の症例登録があり、令和 6 年度では 113 例の登録が得られ、総登録症例数は 800 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薬剤提供の交渉をし、2024 年度末時点で 21 コホートに達した。
- 13 施設との 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、約 10% の確率で発生しており、大半が試験薬と因果関係のない事象ではあったものの、本試験の安全な施行のために、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。特に、本試験は複数コホートを有しており、マスタープロトコールではあるものの必要に応じて個々の企業・薬剤毎に試験関連文書を作成する必要があった。そのため文書数が膨大な数になっており、文書改訂が必要になった際は実施医療機関が管理しやすいように時期を検討する等の配慮をする必要があった。これらの体制は、個別医療機関ごとの診療の枠内で ad hoc に適応外使用を行う体制では実現困難であり、本試験の枠組みによりそれが可能となったと考えている。

- 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 2023)。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。  
2023 年度にメキニスト/タフィニラーは ASCO で学会発表を行った。2024 年度は、ビラフトビ/メクトビの結果を ESMO 2024 で、オブジーボの結果を JSMO 2025 で発表した。これらの結果

については、論文化を進めている。

#### D. 考察

本試験は、がんゲノム医療における治療アクセスの向上をめざすことを目的とした、バスケット型の患者申出療養である。本試験で治療を受けた患者数は累計 800 例となった。

・2023 年度に本研究で初めて、1つのコホートの主たる解析を外部発表したことを皮切りに、2024 年度は2つのコホートで発表を行い、2025 年度も複数のコホートで発表を予定している。また、本試験のデータが当該薬剤の適応拡大にかかる承認申請の際の参考資料として規制当局に提出された実績も生まれた。

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。

適応外薬の使用に際して患者・医療者にとって重要となる安全性情報等の医療機関間の情報共有や、薬剤確保のための企業との事務的手続きを担う人的リソースの確保等は、個別医療機関ごとの診療の枠内で ad hoc に適応外使用を行う体制では実現困難であり、本試験の枠組みによりそれが可能となっている。しかしながら、患者申出療養制度は手続きが煩雑で、医療機関にも患者にも負担が大きい枠組みである。本邦における未承認薬・適応外薬へのアクセスにつ

いて、欧米の事例を参考に新たな制度を検討する必要があると考えられる。

本試験の運営資金については、患者申出療養費を基盤としつつ、体制拡大に必要な費用は研究費として公的資金を獲得してきた。しかし、本試験は適応外薬へアクセスできる唯一のバスケット型試験であり、前述のように個別医療機関ごとの対応が困難であることから本邦におけるゲノム医療の出口戦略の1つの基盤として政策的に本試験を維持する必要があると考えられ、体制の維持には有期的な研究費ではなく、持続可能な資金が必要であると考えられた。

#### E. 結論

がん遺伝子パネル検査後の治療機会を提供するため、バスケット型・アンブレラ型の患者申出療養を行ってきた。本邦の社会保険制度下で一定程度、治療機会の提供に貢献していると考えられる。政策的に持続可能な基盤として維持するためには、人的リソースや運営資金の確保に課題があり、社会保険制度の動きに注視しつつ、持続可能かつ効率的な在り方を引き続き検討する。

#### F. 健康危機情報

報告すべき情報はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

- European Society of Medical Oncology 2024.
- Japanese Society of Medical Oncology 2025.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					