



がんゲノム医療における新たな治療選択肢

国立がん研究センター中央病院の事例

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
複数の分子標的治療に関する患者申出療養

下井 辰徳

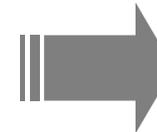
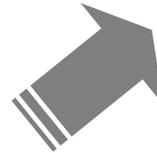
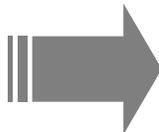
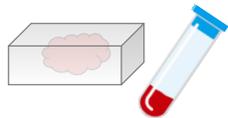
国立がん研究センター中央病院
乳腺・腫瘍内科

がん遺伝子パネル検査後の治療

がん遺伝子パネル検査

未承認薬の治験

114 mutation + amplification (whole exon)				12 fusion genes	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/HM2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNBB1/β-catenin	IGF2	NOTCH1	RARS/CNAP	BRG1
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RBI	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOM	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	POGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NTS2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EDU2	MAP2K2/MEK2	PRDM1	SMO	
BAP1	FBW7	MAP2K4	POGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFPR	STK11/LKB1	
BCLL1/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TSC2	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCAL	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCAL2	FIT1	MET	POLD1		
CCND1	GNAS1	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAS2	MTOR	PRKCI		
CDKN1A	GNAS3	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CEN2	IDH1	MYCN	RAC1		



適応外薬の臨床試験

保険診療
(コンパニオン検査)
MSI-H : 0.3%*など

✓ がんゲノム中核で実際に治療につながったのは28/747例 (3.7%) **

*J Clin Oncol. 2019 Feb 1;37(4):286-295.

**Int J Clin Oncol. 2021 Jan 1. doi: 10.1007/s10147-020-01844-1. Online ahead of print.

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 複数の分子標的治療に関する患者申出療養

(通称 受け皿試験)

The prospective trial of patient-proposed healthcare services with multiple targeted agent based on the result of gene profiling by multigene panel test. (BELIEVE)

- 目的：遺伝子パネル検査後の**治療選択肢を増やす**
- 複数の分子標的薬の適応外治療を、患者申出療養制度においてひとつのプロトコール内で行う臨床試験（マスタープロトコール）
- 2019年10月1日から開始

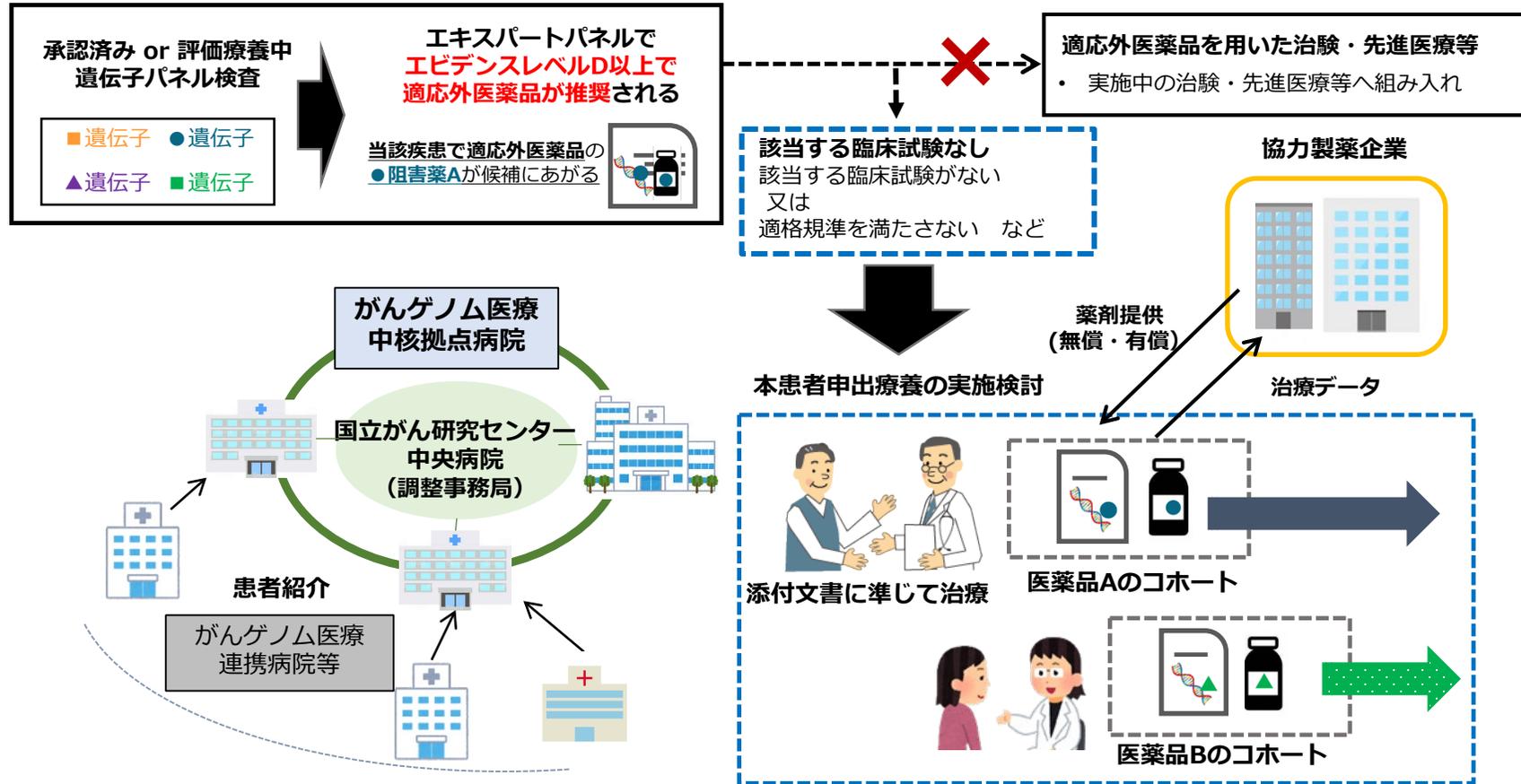


臨床研究実施計画・研究概要公開システム

jRCTs031190104

研究の概要

令和1年9月12日
患者申出療養評価会議
(患-1 別紙1)を改変



- 遺伝子パネル検査の結果に基づいてエキスパートパネルが推奨した治療（医薬品）ごとに、複数コホートで適応外医薬品の治療を行うプラットフォーム試験の臨床研究。
- 賛同が得られた製薬企業からは**医薬品の提供を受けて実施する**。（調整事務局は製薬企業20社以上（60医薬品以上）と交渉）
- 国立がん研究センター中央病院が全体の調整事務局となり、**がんゲノム医療中核拠点病院で行う多施設共同研究**。
- 静岡県立静岡がんセンターも今後、追加予定で準備中。

対象（主な適格規準）

- 15歳以上へ変更予定
⇒ 今後、添付文書に記載のある剤型を内服できる15歳未満も一部参加可能

- 固形腫瘍

- 保険適用または評価療養として実施されたがん遺伝子パネル検査の結果、エキスパートパネル※で適応外薬が推奨された場合（エビデンスレベルD以上）

※ がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院のエキスパートパネル

- 実施中の治験または先進医療の対象でない

【対象となるがん遺伝子パネル検査】

（保険適用/評価療養）

OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム

FoundationOne^R CDx がんゲノムプロファイル

（先進医療）

NCCオンコパネル

TodaiOncoPanel

Oncomine™ Dx Target Test マルチCDxシステム

TruSight Oncology 500（追加予定）

試験組み入れ方法

- **エキスパートパネルの判断** (がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院)
分子標的薬がエビデンスレベルD以上で推奨される
(C-CATレポートに本試験が記載されていても、
エキスパートパネルで推奨されなければ対象とはならない)



- **研究責任医師/分担医師の判断** (がんゲノム医療中核拠点病院)



治験や先進医療への参加が優先される

実施中の治験または先進医療の対象かどうか？

がん種横断的な第1相試験などを含め、治療選択肢が検索される

- 本試験への参加



- ✓ プロトコル治療：用法用量は**添付文書の記載に従う**
- ✓ 主要評価項目：16週までの奏効割合
- ✓ 各医薬品コホート：80例（測定可能病変あり 50例／なし 30例）

組み入れを想定している医薬品

“既承認薬の適応外使用”

- バイオマーカーに基づく分子標的治療薬
- 細胞障害性抗がん剤との併用は除く
- 分子標的治療薬との併用は、推奨及び企業次第

2019年3月



15分類 約60種類の医薬品

企業20社以上に全体説明会を実施 企業ごとに個別交渉を継続

2021年2月 時点



バルティス ファーマ株式会社、中外製薬株式会社、小野薬品工業株式会社の
13医薬品（1併用療法含む）が無償提供可能
今後、ファイザー株式会社、大塚製薬株式会社等の4医薬品を追加予定

医薬品リスト：約25万円～約165万円相当

2021年2月12日時点
 白色部：jRCT公開情報（処方可）
 グレー部：準備中

分類	一般名	販売名	製造販売業者等	小児対象	
1	ALK阻害薬	セリチニブ	ジカディア錠	ノバルティス ファーマ株式会社	—
2	BCR/ABL阻害薬	イマチニブメシル酸塩	グリベック錠	ノバルティス ファーマ株式会社	—
3	mTOR阻害薬	エベロリムス	アフィニトール錠 アフィニトール分散錠	ノバルティス ファーマ株式会社	○
4	BRAF阻害薬	ダブラフェニブメシル酸塩	タフィンラーカプセル	ノバルティス ファーマ株式会社	—
5	MEK阻害剤	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	メキニスト錠	ノバルティス ファーマ株式会社	—
6	BRAF/MEK併用療法	ダブラフェニブメシル酸塩 トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	タフィンラーカプセル メキニスト錠	ノバルティス ファーマ株式会社	—
7	マルチキナーゼ阻害薬	パソパニブ塩酸塩	ヴォトリエント錠	ノバルティス ファーマ株式会社	—
8	マルチキナーゼ阻害薬	ニロチニブ塩酸塩水和物	タシグナカプセル	ノバルティス ファーマ株式会社	○
9	JAK阻害剤	ルキシロチニブリン酸塩	ジャカビ錠	ノバルティス ファーマ株式会社	—
10	ALK阻害薬	アレクチニブ塩酸塩	アレセンサカプセル	中外製薬株式会社	○
11	抗HER2ヒト化 モノクローナル抗体	トラスツズマブ (遺伝子組み換え)	ハーセプチン注射用	中外製薬株式会社	—
12	PD-L1 ヒト化 モノクローナル抗体	アテゾリズマブ (遺伝子組み換え)	テセントリク点滴静注	中外製薬株式会社	—
13	チロシンキナーゼ阻害剤	エヌトレクチニブ	ロズリートレクカプセル 100mg/200mg	中外製薬株式会社	○
14	ヒト型抗ヒトPD-1 モノクローナル抗体	ニボルマブ (遺伝子組み換え)	オブジーボ点滴静注	小野薬品工業株式会社	—
15	BRAF/MEK併用療法	エンコラフェニブ ビニメチニブ	ビラフトビカプセル 50mg/75mg メクトビ錠15mg	小野薬品工業株式会社	—
16	チロシンキナーゼ阻害剤	クリゾチニブ	ザーコリカプセル 200mg/250mg	ファイザー株式会社	—
17	チロシンキナーゼ阻害剤	ポナチニブ塩酸塩錠	アイクルシグ 15mg	大塚製薬株式会社	—

患者申出療養に係る費用

A	臨床試験の実施に係る費用 = (作業費+実費相当) ÷ 患者人数分	261,332
B	技術の提供に係る人件費・点滴代・CRC支援費用【中央病院の場合】	106,142
C	薬剤費用	0
	合計	¥367,474

● 患者1人あたりの臨床試験の実施に係る費用：261,332円

- ✓ 臨床試験の実施に係る費用（作業費+実費相当分）を推定患者数で割って算出
- ✓ 推定患者数 ≒ 1000人
 - ≒ 各施設1-2例/月×12か月×5年間×11施設・・・と推定・・・
 - ≒ 医薬品コホート（試験薬数20）×50例

● 費用面での課題・・・

- ✓ 推定患者数を用いて、1人あたりの費用負担を計算するしかない
- ✓ 初期費用負担の財源確保が難しい（患者登録後でないと費用回収ができない）
今回は、国立がん研究センター研究開発費で以下を負担
EDC構築費/臨床研究保険費用/臨床研究審査委員会審査料（合計 約800万円）

実際の投与と評価（効果及び有害事象）の流れ

● 受け皿試験実施の実際



【実際の投与】

- 添付文書に基づいて投与
(薬剤ごとに、必要とされる検査が異なる可能性あり、主治医が判断)



【画像評価】

- (8週目と)16週目に
画像評価



【投与継続に関する事項】

- 主要評価項目：16週目時点までの最良効果
- CR、PRでは**4週以後のconfirmationが必要**
- 病勢悪化、忍容できない副作用まで治療は継続
- 毎月1回**Grade2以上のAEをEDC入力**

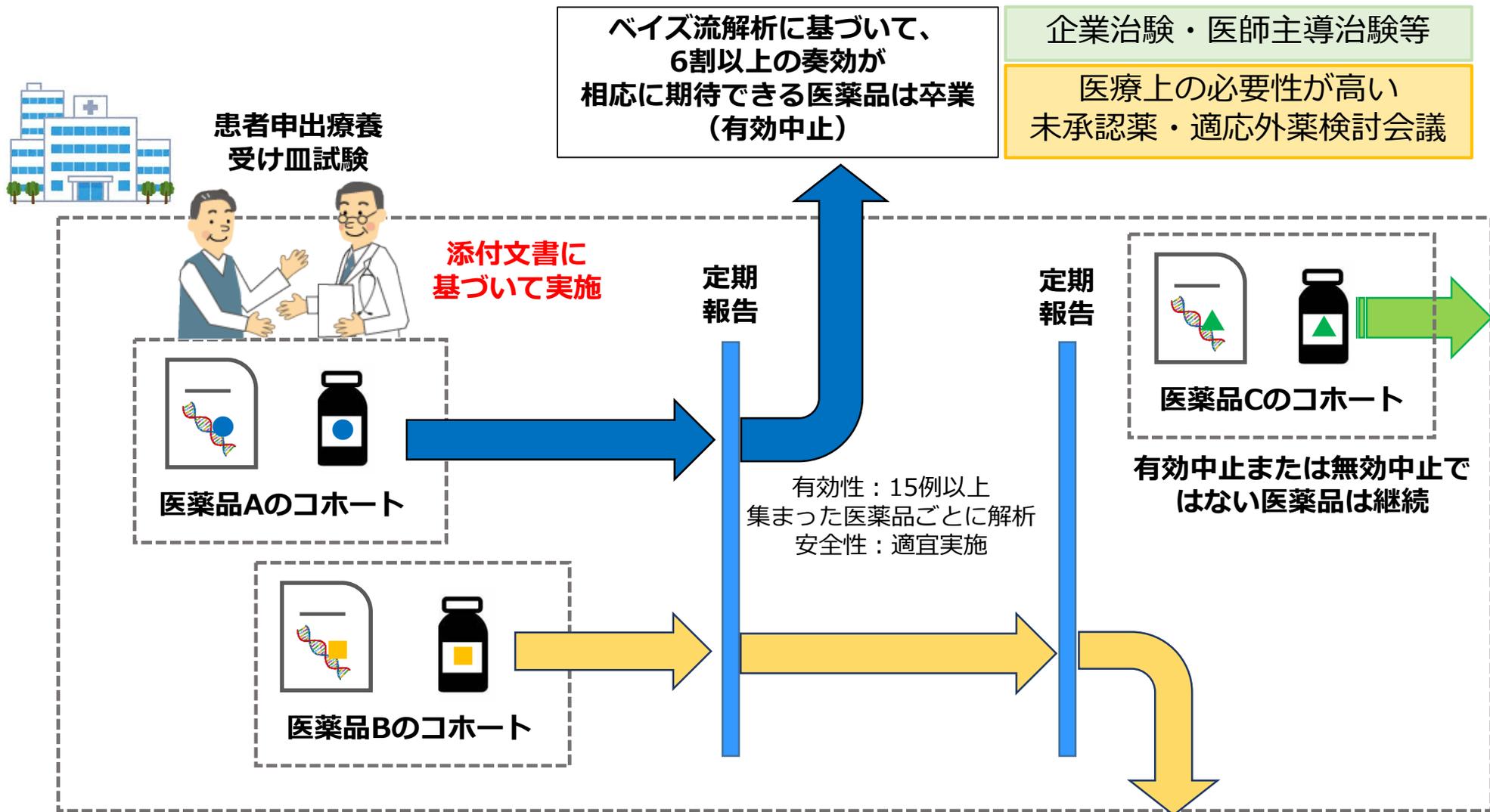
【重篤な有害事象；SAE】

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 1) から5) に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

【SAE対応の違いについて：SAEの詳細により異なる可能性あり】

- ゲノム中核拠点病院
 - 研究責任医師は、研究代表者/事務局に報告
 - 企業ごとの規約に応じて報告
- 研究代表者/研究事務局は
 - CRBへ報告
 - 厚生労働大臣へ報告
 - 厚生労働省保険局医療課へ報告

試験後の出口戦略



継続の可否について、適時患者申出療養評価会議へ報告する
●測定可能病変あり 50例（測定可能病変なし30例）を上限

ベイズ流解析に基づいて、2割以下の奏効の
可能性が高い医薬品は卒業かも（無効中止）

まとめ

- がん遺伝子パネル検査を行った患者さんの治療選択肢を増やすことを目的として、計画された臨床試験
- 複数の分子標的薬をひとつのプロトコール内で行うマスタープロトコール
 - ✓ 試験薬毎にプロトコールを準備する必要がなく、時間短縮をはかることができる
 - ✓ 企業毎にルールが異なることもあり、安全性情報の取り扱い、試験薬管理手順など、運用面での課題もある
- 本試験結果を参考に、治験“立案”につながることを期待される
- 治療効果の散逸を避け、有効性と安全性の情報を蓄積