



がん遺伝子パネル検査導入後の新規薬剤開発

伊田英恵 小山隆文

IRYO Vol.74 No.8/9 (390-395) 2020

【キーワード】 がん遺伝子パネル検査, 個別化医療, 精密医療, マスタープロトコル試験, バスケット試験

がんゲノム医療の幕開け

- ・がんゲノム医療が目指すことは、患者個人レベルでの遺伝子の情報を基に、最適な治療方法を分析・選択し、治療介入を行うことである。これはパーソナライズメディシン（Personalized Medicine：個別化医療）やプレシジョンメディシン（Precision Medicine：精密医療）と呼ばれることもある。
- ・がん遺伝子パネル検査（がん遺伝子プロファイリング検査）は、2019年5月29日に保険収載された「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」と「FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル」の2つがある。ターゲットとなる遺伝子異常を同時に多数調べることによって、治療薬に結びつく機会が増加し、個別化医療が促進される可能性がある。
- ・新規薬剤開発における早期臨床試験（治験）の研究デザインが変化してきている。近年、早期臨床試験の中に複数のコホートを含むものがみられるようになり、早期臨床試験の多様化・巨大化が進んだことにより、迅速な薬剤承認を目指す上で早

期臨床試験の重要性が増してきている。

- ・がん遺伝子パネル検査が実装化されるに至った背景、がんゲノム医療と早期臨床試験との関係性、そして遺伝子情報をもとに計画される早期臨床試験を実施する際のわが国における課題について述べる。

薬剤開発におけるがん遺伝子パネル検査の役割と臨床試験

①がん遺伝子パネル検査の役割

がん遺伝子パネル検査の登場により、あらかじめ遺伝子変化を一度に調べることが可能となった。遺伝子変化をターゲットとした早期薬剤へのアクセスが今後増加することが期待される。わが国では、患者個々のゲノム解析から得られる配列情報および臨床情報を集約・保管し、利活用するための機関として、2018年6月に「がんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics：C-CAT）」が国立がん研究センター内に設置された。がん遺伝子パネル検査による遺伝子異常をC-CATにデータベースとして集積することで、遺伝子異常をターゲットにした早期臨床試験

国立がん研究センター中央病院 先端医療科 十医師

著者連絡先：伊田英恵, 小山隆文, 国立がん研究センター中央病院 先端医療科 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

e-mail: hida@ncc.go.jp, takoyama@ncc.go.jp

(2020年4月30日受付, 2020年7月10日受理)

Dramatically Changing Strategy for New Drug Development in the Era of Precision Medicine after Gene Panels were Approved for Reimbursement in Japan

Hanae Ida and Takafumi Koyama, National Cancer Center Hospital

(Received Apr. 30, 2020 Accepted Jul. 10, 2020)

Key Words : cancer multi-gene panel testing, personalized medicine, precision medicine, master protocol trial, basket trial

表1 NCCオンコパネルを使用した臨床試験の結果

評価項目	全体 (%)
プロファイリングが得られた(パネル検査が実施された)症例数	187例 (100%)
i) アクシオナブル遺伝子異常が検出された症例数と割合	109例 (58.2%)
ii) 治療薬が選択された症例数と割合	25例 (13.4%)
・ 未承認薬(治験薬)	15例 (8.1%)
・ 承認薬(適応外薬)	4例 (2.1%)
・ 承認薬(適応内使用)	6例 (3.2%)
iii) 生殖細胞系列の遺伝子異常が検出された症例数と割合	6例 (3.2%)
がんの診断、予後に関する情報を取得された症例数と割合	4例 (2.1%)
iv) 高腫瘍変異負荷 (≧10変異/Mb)	17例 (9.1%)
(≧20変異/Mb)	8例 (4.3%)

* アクシオナブル遺伝子異常の検出=3 学会ガイドランス (日本臨床腫瘍学会, 日本癌治療学会, 日本癌学会) におけるエビデンスレベルが3A以上

へのわが国における症例組み入れペースを、より正確に予想できる可能性がある。

国立がん研究センターではがんに関連する114個のがん関連遺伝子の変異を1度に解析できるがん遺伝子パネル検査「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」(以下「NCCオンコパネル検査」)の開発(TOP-GEARプロジェクト)が行われてきた。NCCオンコパネル検査を使用した臨床試験の結果が報告されている(表1)¹⁾。プロファイリングが得られた(パネル検査が実施された)症例数187例のうち、アクシオナブル遺伝子異常(がんの発育との関連があり、治療薬の効果が見込まれる遺伝子異常)が検出された症例数は109例(58.2%)、薬剤が選択された症例数は25例(13.4%)であった。アクシオナブル遺伝子異常の検出と、薬剤選択の症例数に大きな差がある。薬剤の選択肢を広げるために、遺伝子だけでなく、エピゲノムや翻訳制御遺伝子など新たな遺伝子をターゲットにした薬剤開発が行われている。

②新規薬剤開発における臨床試験デザイン

新規薬剤が承認されるまでには従来であれば、第I相試験、第II相試験、第III相試験を実施することが一般的であった。しかし、近年では、第I相試験に複数の拡大コホートを組み込むことで、多くの試験においてシームレスに効果や毒性を検証すること

ができるようになり、薬剤承認プロセスの迅速化、条件付き早期承認が可能になってきている。また、組織や部位に依存しない薬剤開発(Tissue-Agnostic Drug Development)もみられるようになった。希少がんや特定のがん種の希少フラクションを対象とした試験において、臓器横断的な薬剤開発を行い、著明な効果が得られた際には、迅速に承認されることがみられるようになった(例:LIBRETTO-001試験[LOXO-292試験]²⁾³⁾。特定のターゲット(遺伝子異常など)に対する分子標的薬の研究開発を促進するために、マスタープロトコル試験が近年実施されるようになってきた。1つのマスタープロトコル試験に、バスケット、アンブレラ、プラットフォーム型の臨床試験デザインといったサブ試験が複数組み込まれ、それぞれの試験が実施される。わが国ではとくにバスケット型デザインが実施されることが多い。

1) マスタープロトコル試験

これまでの臨床試験では、前臨床のデータや先行する同効薬の臨床試験結果などから、ある程度臨床試験の対象がん種を絞って実施されてきたが、がん種を越えた各試験間の統合解析をする点が煩雑で非効率であった。

一方で、マスタープロトコル試験では、分子マーカー、患者選定など同一のプラットフォームを用いる

Master protocol trial

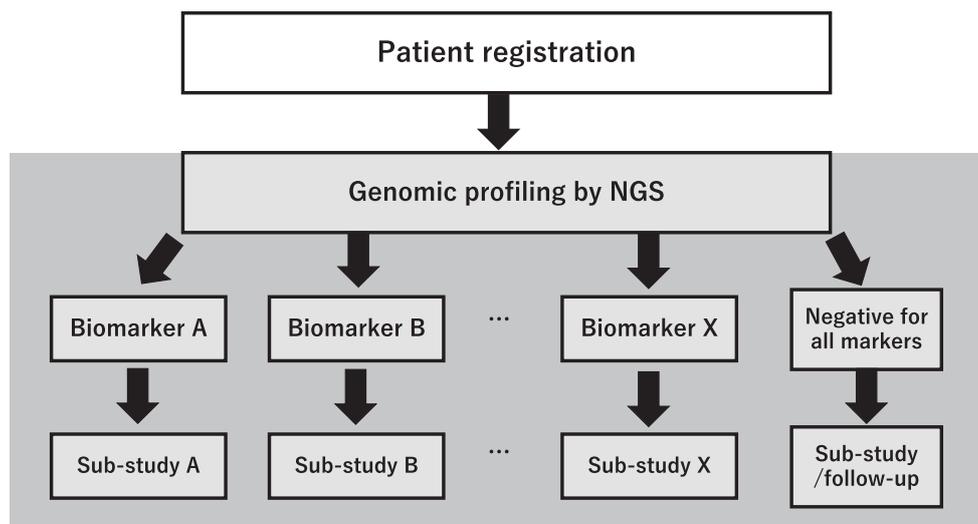


図1 マスタープロトコル試験

- ・マスタープロトコル試験に登録された患者の検体は、共通システムにより測定・分析されマーカー情報（遺伝子異常、過剰なタンパク発現など）が収集される。そのマーカー情報に基づいて、適格基準を満たすサブ試験に参加することができる。マスタープロトコル試験に登録することで、1つ1つの試験に参加を試みるよりもスムーズに試験に参加できる可能性がある。

ことで、同一がん種における患者間の腫瘍の分子特性による治療効果の違いを評価することができる⁴⁾。この分子特性を解析することによって、ドライバー遺伝子変異の同定や特定のシグナル伝達経路に関する検討が可能になる。

マスタープロトコル試験は、傘下で並行して実施される複数のサブ試験の実施計画が含まれる。各サブ試験では、特定のがん種、組織型、分子マーカーなどに基づく集団別に計画されることが多い（図1）⁵⁾。

2) バスケット試験

バスケット試験は、特定分子マーカーや遺伝子変異を有するがん種に対して、対応する分子標的薬の治療効果を臓器種横断的に評価する試験である。がん種グループごとにサブ試験が実施される。バスケット試験は、奏効割合がエンドポイントとなる探索目的の単群サブ試験であることが多い（図2）。少数例の単群試験を包括的に実施することができるため、希少がんや特定のがん種の希少フラクション患者であっても効率的に登録することができる。

代表的な事例で、NTRK融合遺伝子陽性の固形がんに対して評価された治療薬であるラロドレクチニブ、エヌトレクチニブが挙げられる⁶⁾⁷⁾。また、わ

が国におけるバスケット試験の例として、国立がん研究センター中央病院が主導しているMASTER KEY (Marker Assisted Selective Therapy in Rare cancers : Knowledge database Establishing registry) が挙げられる。MASTER KEYプロジェクトにおいて、希少がんを対象に次世代シーケンサー等により遺伝子異常を評価し、分子マーカー別に医師主導治験を実施している。

3) アンブレラ試験

アンブレラ試験では、特定のがん種を対象とし、分子マーカーや遺伝子変異に基づいて、それぞれに対応する分子標的薬を評価する目的でサブ試験を実施する（図3）。

事例として肺扁平上皮癌に対するLung-MAP試験（SWOG-1400）がある⁸⁾。

4) プラットフォーム試験

プラットフォーム試験は、永続的に単一の疾患に対して複数の分子標的薬を評価し、さらに試験中に新たな治療法や対象患者の追加や除外を認める試験である（図4）。

プラットフォーム試験は、アンブレラ試験と同様

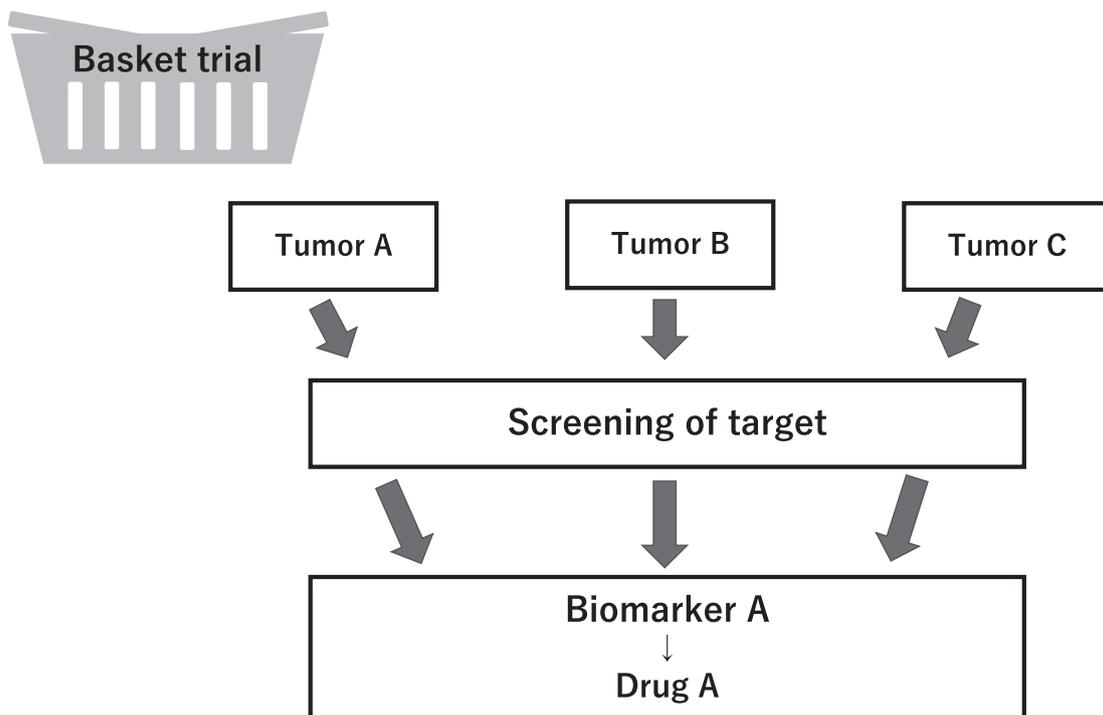


図2 バスケット試験

さまざまながん種における特定の遺伝子変異や分子マーカーについて、対応する薬剤の治療効果を調べる試験である。

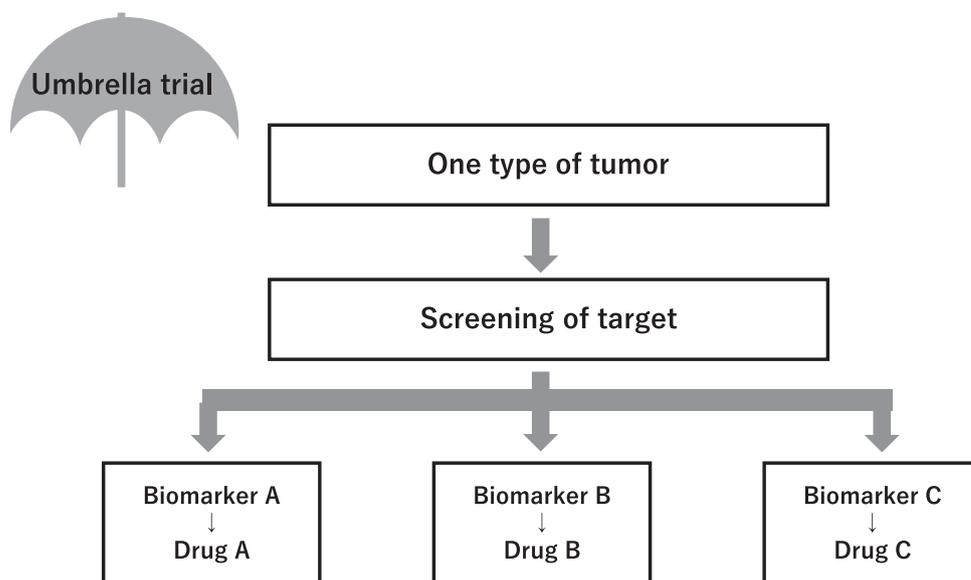


図3 アンブレラ試験

サブ試験は単群試験、プラセボや標準治療を対照としたランダム化試験として実施され、多くの場合、検証目的の単群サブ試験またはランダム化サブ試験となる。

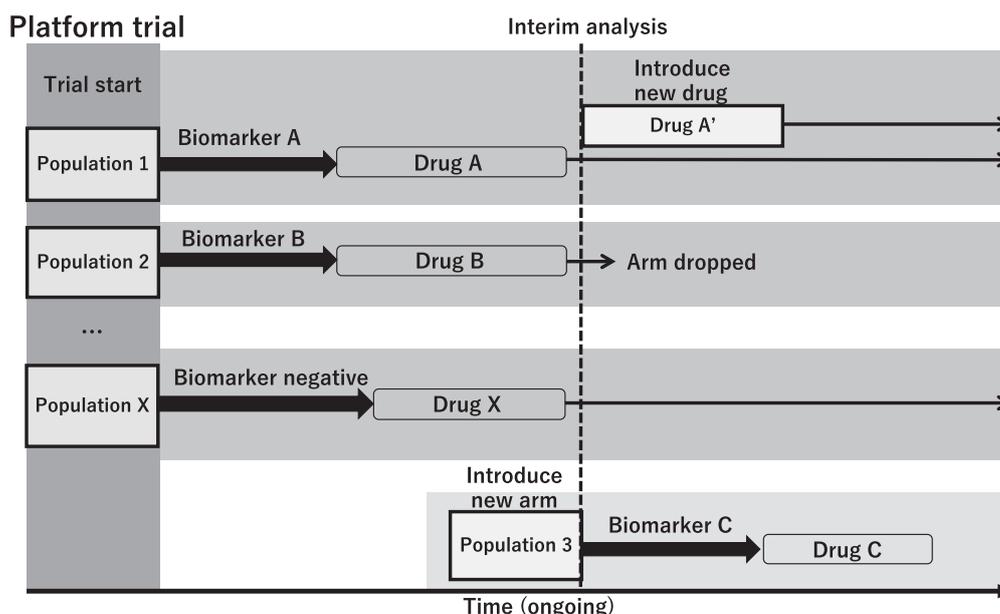


図4 プラットフォーム試験

プラットフォーム試験では、中間解析によって各標的治療の有効性および無益性を評価する。治療法や対象患者の追加・除外が比較的柔軟に行えるため、効率的に検証的試験に移行できる。

に、大規模かつ長期間となり試験の管理・運用面の負担が大きく、永続的な試験運営のシステム構築が課題である。

グローバル化する新規薬剤開発においてわが国が競争力を保つための課題

- ・がん遺伝子パネル検査実施後に早期臨床試験を選択肢の1つとして考えることが浸透すれば、わが国における早期薬剤開発が活性化する可能性がある。近年、早期薬剤開発はグローバル化しており、新規薬剤の開発早期の段階から複数の国にまたがった多施設で行うようになってきている。欧米だけでなく中国、韓国、シンガポールといったアジア諸国やオーストラリアにもセンター化された早期薬剤開発を積極的に実施する施設があり、早期薬剤開発におけるわが国の地位が盤石であるとは決していえない状況になっている。熾烈な競争の中でわが国の施設が主要な早期薬剤開発の施設としてグローバル試験に参加していくためには、欧米の施設と遜色ないスピードで症例組み入れを可能とする体制の構築が重要である。がん遺伝子パネル検査による遺伝子変異情報をデータベース化することにより、わが国において集積可能な症例数をより正確に予想できるようになる。

緻密な研究計画によって、スピーディーかつ安定した症例組み入れができる可能性がある。

さいごに、がん遺伝子パネル検査がわが国において保険収載された。がん遺伝子パネル検査結果の遺伝子情報や臨床情報をオールジャパンで収集することによって、わが国独自のより強固なデータベースを構築できる可能性がある。迅速化、グローバル化する早期薬剤開発という流れの中、日本が早期薬剤開発において今後生き残っていくためには、わが国のデータに即した精緻な研究計画を基盤とした、スピーディーかつ安定した症例組み入れが鍵となる。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: a hospital-based study. *Cancer Sci* 2019 ; **110** : 1480-90.
- 2) Drilon A, Oxnard G, Wirth L et al. Registrational results of LIBRETTO-001 : a phase 1/2 trial of selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET fusion-positive lung cancers. *J Thorac Oncol* 2019 ; **14** (suppl10) : S6-S7.

- 3) Wirth L, Sherman E, Drilon A et al. Registrational results of LOXO-292 in patients with RET-altered thyroid cancers. *Ann Oncol* 2019 ; **30** (suppl 5) : 851-934.
- 4) Catenacci DVT. Next-generation clinical trials: Novel strategies to address the challenge of tumor molecular heterogeneity. *Mol Oncol* 2015 ; **9** : 967-96. 10.1016/j.molonc.2014.09.011
- 5) Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med* 2017 ; **377** : 62-70.
- 6) Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018 ; **19** : 705-14.
- 7) Drilon A, Siena S, Ou SI et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib : combined results from two phase I trials(ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017 ; **7** : 400-9.
- 8) Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR et al. Lung Master Protocol (Lung-MAP)-a biomarker-driven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell lung cancer: SWOG S1400. *Clin Cancer Res* 2015 ; **21** : 1514-24.