

2 個別化医療とがん早期臨床試験： 米国立がんセンターの経験

武部 直子

米国立がんセンター (NCI) CTEP

近年、非小細胞性肺がんや悪性黒色腫のような一部のがん腫では、遺伝子変異に適合した分子標的薬を用いて治療すると、従来の治療法よりもはるかに優れた抗腫瘍効果を期待できることが提示されてきた。遺伝子解析のコストが年々削減されているのも手伝い Next Generation DNA Sequencing (NGS) をはじめ、Multiplex PCR ベースのアッセイ等が、多くのがんセンターで臨床検査として行われつつある。これによって治療効果の期待できる患者を Enrichment することが可能になってきた。現在 FDA は Single Gene ベースや Hot Spot Mutations などを同定できる単一で特定のアッセイをコンパニオンダイアグノスティックとして新規分子標的薬の承認申請の際に要求している。がんの病態を考えると腫瘍の Heterogeneity の問題をはじめ、病態を起こす遺伝子異常は複数であることが多く、単一の遺伝子異常を同定するためのアッセイを重ねて行うよりも、将来的には NGS ベースの遺伝子解析を行い、多数の遺伝子変異の情報を一度に収集することがより簡便な方法として必要になると考えられる。他のがんセンターではすでに行われているところも多いが、NCI でも 2 年前に Division of Cancer Therapy and Diagnosis の Phase I クリニックを来診するすべ

ての患者に対して少なくとも現在判明している Actionable Mutation の DNA スクリーニング、できれば Whole Exome Sequencing を施行するという計画を立てた。理由は、特定の遺伝子変異がある場合にそれに対して効果があるといわれる未承認薬を投与することは、従来の遺伝子変異を考慮せずに治療する方法に比べて真に治療成績を向上することができるのかという仮説を証明するためであった。それ以後臨床試験の準備を始め、今年度末にはその臨床試験がオープンする予定である。仮説は、遺伝子変異に適した分子標的薬を投与される群と、遺伝子変異とは関係のない治療を投与される群とに患者を振り分けられることによって、その効果の差をみることで証明される。そのためには、ゲノム解析自体が Integral Marker、いわゆる検査結果が患者の治療を左右させるようなマーカーとなる必要がある。そこでこの試験を施行するには、Molecular Characterization Laboratory といわれる NGS のインフラを備え Validation されたゲノム解析方法を確立できるようなラボ (CLIA 資格をもつ) を設立しなければならなかった。