



国立研究開発法人

国立がん研究センター

National Cancer Center Japan

資料2

# 希少がんの研究開発・ゲノム医療を 産学共同で推進

## ～MASTER KEYプロジェクト～

Marker Assisted Selective Therapy in Rare cancers:  
Knowledge database Establishing registry Protocol

2017年7月31日

国立がん研究センター 中央病院

# 国立がん研究センターの特に強化する課題

## 国のがん対策・がん研究

「がん対策基本法」 (平成28年12月16日改正)

**「罹患している者の少ないがん及び治癒が特に困難であるがんにかかる研究の促進について必要な配慮」**

「第3期がん対策推進基本計画(案)」 (平成29年度～)

**「患者本位のがん医療の実現」**

- ・ビッグデータや人工知能を活用した患者本位のがんゲノム医療等を推進し、個人に最適化されたがん医療を実現する。
- ・希少がんについては、特に有効性の高い診断、治療法の開発が求められている

## 国立がん研究センターの役割

「国立研究開発法人」 2015年4月移行

- 大学又は民間企業が取り組みがたい課題への取り組み
- 世界レベルでの研究開発成果の最大化

「臨床研究中核病院」

中央病院 2015年8月、東病院 2015年9月承認

- 国際水準の臨床研究や医師主導治験の中心的な役割を担う

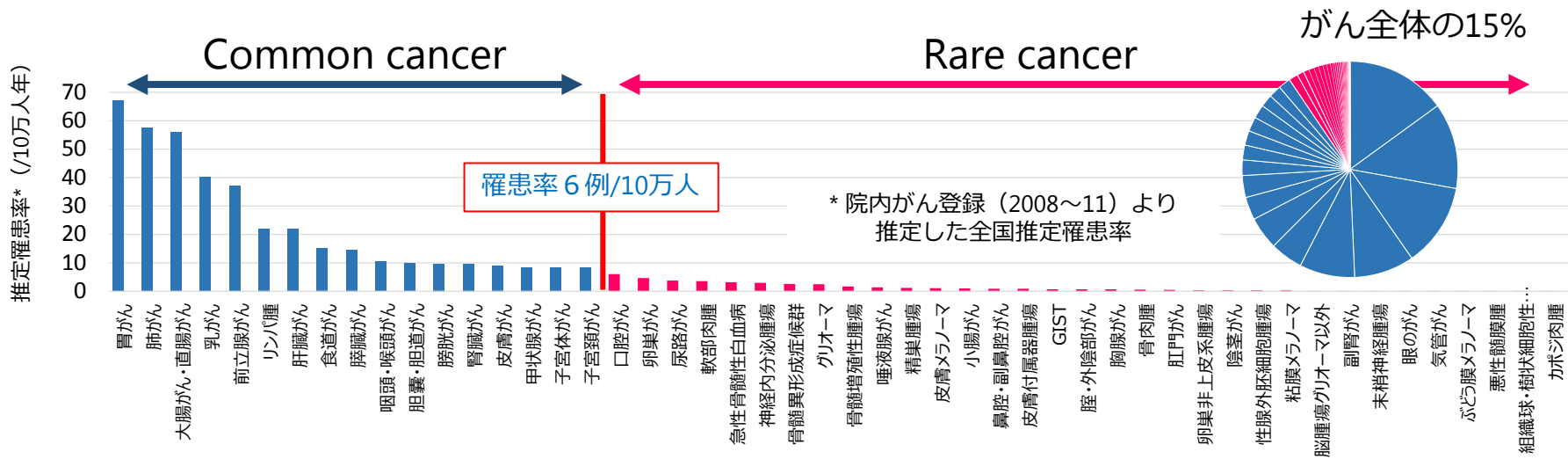
「がん登録センター」 2016年1月開所

- 法に基づく全国がん登録 と院内がん登録の推進

## 国立がん研究センターの特に強化する課題 (平成28年～)

- アンメットメディカルニーズ (希少がん・難治がん等) の課題解決のための研究・診療体制の強化
- ゲノム情報に基づく個々人に最適化された医療 (“最適医療 (Precision Medicine)”) 提供体制の整備

# アンメットメディカルニーズ（希少がん）



## 希少がんセンター（2014年6月～）

1. 希少がんに対する診療・研究を迅速かつ適切に遂行可能なネットワークを確立する。
2. 我が国の希少がん医療の望ましい形を検討し、提言し、実行する。



- ・脳脊髄腫瘍科
- ・眼腫瘍科
- ・頭頸部腫瘍科
- ・乳腺・腫瘍内科
- ・呼吸器内科
- ・消化器内科
- ・肝胆脾内科
- ・泌尿器・後腹膜腫瘍科
- ・婦人腫瘍科
- ・骨軟部腫瘍科
- ・皮膚腫瘍科
- ・血液腫瘍科
- ・小児腫瘍科
- ・放射線診断科
- ・放射線治療科
- ・病理科
- ・先端医療科
- など

<http://www.ncc.go.jp/jp/rcc/index.html>

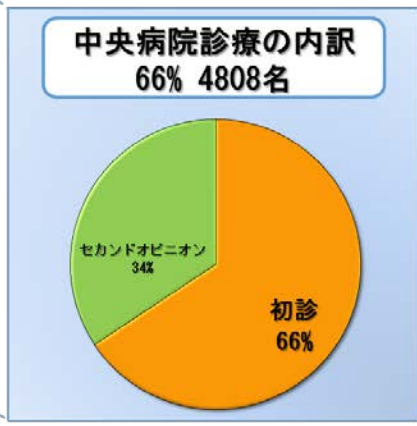
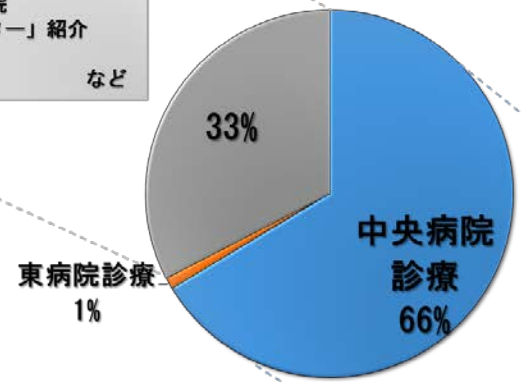
# 当院希少がんセンターホットライン

「希少がんホットライン」相談者数  
2014年1月～2016年7月 7241名



「希少がんホットライン」相談者の転帰  
2014年1月～2016年7月 7241名

- 他の専門医療機関紹介
- がん診療連携拠点病院「がん相談支援センター」紹介
- 小児がん拠点病院「相談支援センター」紹介
- 死亡
- 電話相談のみ



年間初診受診者数：1000-1500人/年

※ただし、通常診療科に直接相談する人は含まれておらず、実際  
の数はさらに多い

# クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築 (疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備)

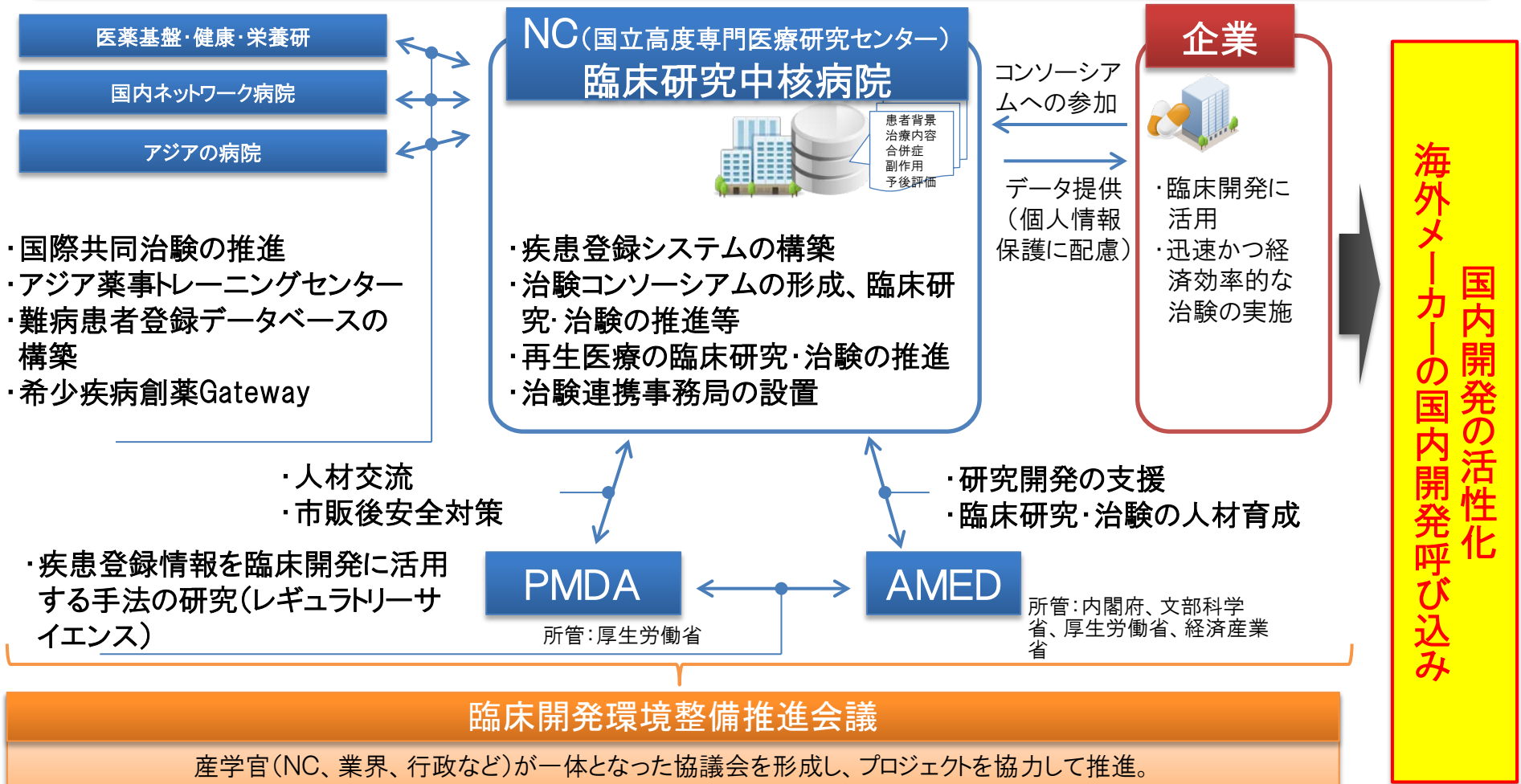
第1回臨床開発環境整備推進会議資料  
(平成27年8月20日)

## 【課題・背景】

- ・医薬品等の開発費用は、世界的に高騰し、特に我が国は諸外国と比べて開発コストが高い。
- ・近年、海外では疾患登録情報を活用した新たな臨床開発手法が注目を集めている。

## 【施策の概要】

- ・レギュラトリーサイエンスに基づき疾患登録情報を用いて効率的な治験が実施できる環境を整備することにより、国内外のメーカーによる国内臨床開発を加速し、新薬の早期開発により国民の健康寿命を延伸する。
- ・また、日本発製品のアジア地域への国際展開を支援する。



# 希少がん治療法開発推進の取組

## 国・規制当局の取組

- 臨床開発環境整備推進会議（2015年8月～）
  - Clinical Innovation Networkの構築に係る進行管理、課題の整理など
  - 臨床開発の環境整備の推進に係る具体的な課題の整理及び支援策の検討
- PMDA科学委員会 希少がん対策専門部会（2016年10月～）
  - 特に患者が少なく、比較試験による薬効の評価が困難な分野である希少がんにおける臨床評価の現状ととりうる評価手法について整理・検討

厚生労働省  
(NCCも参加)

PMDA科学委員会

## NCCの取組

- 疾患登録システムを活用した臨床研究・治験の推進（2016年～）
  - D領域Clinical Innovation Network事業による超希少がんの臨床開発と基盤整備を行う総合研究
- 規制当局と連携した新しい研究手法の検討（2016年～）
  - 患者レジストリデータを用い、臨床開発の効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究

AMED研究事業（米盛班）  
主任研究者：米盛勸（NCCH）

AMED研究事業（林班）  
分担研究者：柴田大朗（NCC）

## NCCの新たな取組

- 希少がんのレジストリ登録とバイオマーカーに基づく治療開発の基盤整備
  - 希少がん患者のレジストリ登録とバイオマーカーに基づく治験への割り当てを包括的に行う研究

MASTER KEY Project

# ゲノム情報に基づく個々人に最適化された医療の推進

## 遺伝子変異に基づく個別化がん治療：TOP-GEARプロジェクト

Trial of Onco-Panel for Gene-profiling to Estimate both Adverse events and Response by cancer treatment

第1期：2013 - 2014

第2弾：2016.5月～

### In-house遺伝子診断システムの構築

国立がん研究センターゲノム・オミクスセンターのAgilent SureSelect NCC oncopanel

**独自の100遺伝子パネル (NCCオンコパネル)**

ターゲット遺伝子 キャッチャサイズ 930 kbp

遺伝子名	キャッチャサイズ (kbp)	遺伝子名	キャッチャサイズ (kbp)
BRCA1	100	BRCA2	100
TP53	100	EGFR	100
KRAS	100	HER2	100
... (total 100 genes)	...	...	...

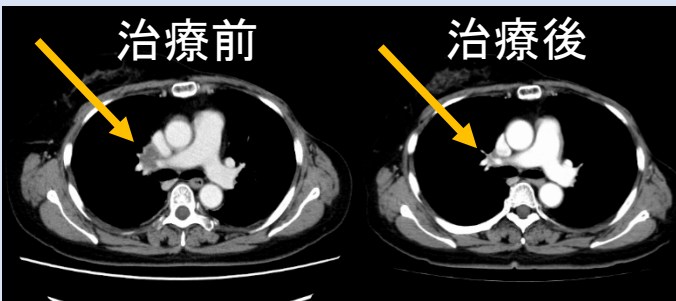
**cisCall**  
変異検出  
プログラム

担当医返却  
レポート

患者ID	性別	年齢	病期	検体	検出された変異
000001	男性	65	進行期	血液	BRCA1 c.5182G>A
000002	女性	52	早期	腫瘍	TP53 c.732C>G
000003	男性	48	進行期	腫瘍	KRAS c.35G>A

各種がん131例を解析 (成功率 85%)

遺伝子異常に基づく第I相試験参加：11例 (8%)  
そのうち治療効果あり：3/9 (33%)



- **乳がん** (50代)
- 縦隔リンパ節転移
- 標準的治療を終了
- **AKT1変異**同定  
→ AKT阻害薬の第I相試験
- **腫瘍の縮小**を認めた

Tanabe et al. Molecular Cancer Ther. 2015  
Davies, Tamura et al. Mol Cancer Ther. 2015

さらに...  
二次的所見としてのBRCA1/2等、胚細胞系列疑い変異: 10例

Next Step

### ゲノム医療の実装へ

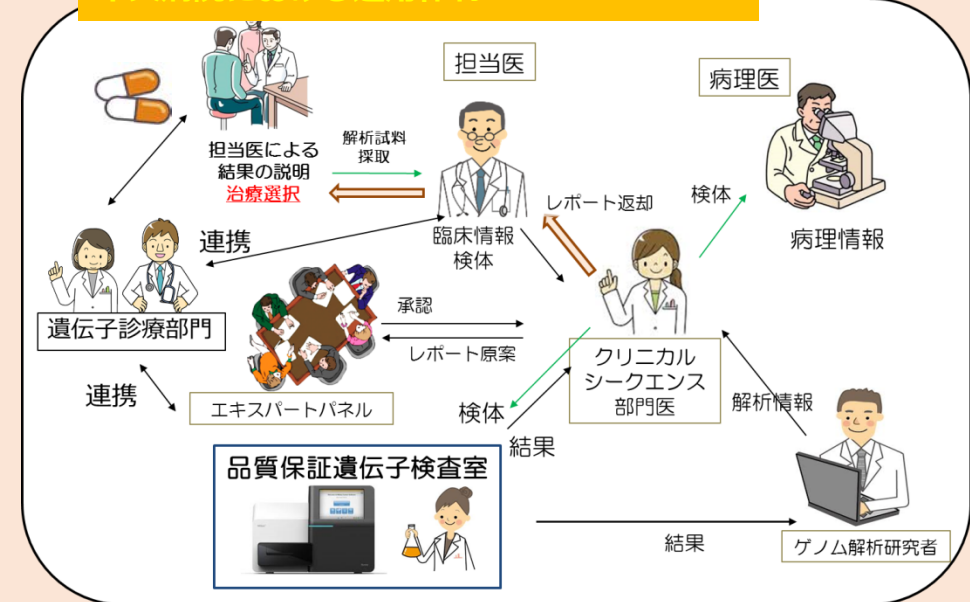
院内遺伝子検査ラボ (2015.10~)  
遺伝子診療部門 (2015.11~)  
遺伝子パネルのバージョンアップ



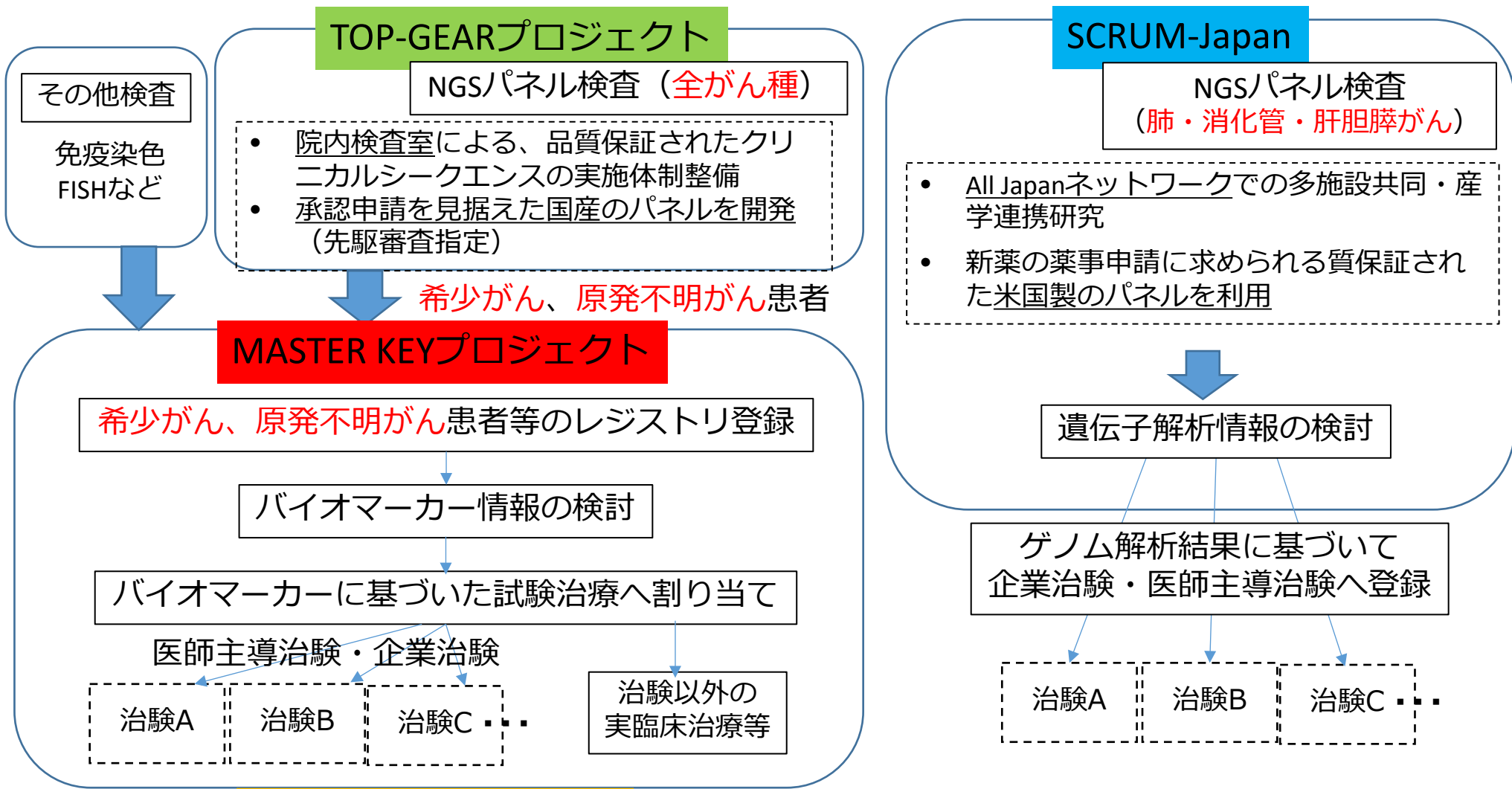
### 品質保証されたクリニカルシーケンス

- 遺伝子異常に合った広い視野での治療法選択 (医師主導・企業治験, 適応外使用など)
- 希少がん、若年がんの診療
- 遺伝性腫瘍の診療

### 中央病院における運用体制



# 各プロジェクトによりゲノム情報に基づく医療を推進



製薬企業  
との  
共同研究

- 希少がんの治療開発の推進
- ゲノム情報に基づく個々人に最適化された医療提供体制の整備
- 産学共同の治療開発基盤の構築



# ～プロジェクトの概要～

# MASTER KEY プロジェクトの狙い

## ◆希少がんの効率的な治療開発

- ✓ 前向きに希少がん患者を網羅的に登録し、データベースを構築する  
(レジストリ研究)
- ✓ バイオマーカー(遺伝子異常、蛋白発現、等)に基づいた臨床試験を実施

## ◆産学共同の治療開発基盤の構築

- ✓ **国立がん研究センター**.....レジストリ研究/臨床試験を実施
- ✓ **製薬企業**.....シーズと研究資金の提供、  
希少がん治療薬の開発、臨床試験の実施



# なぜ希少がん？



## ◆希少がん治療開発の遅れ

- 一つ一つのがん種の患者数がすくないために...
- まとまった診療データが蓄積されていない
- 正確な診断・治療ができる施設が少ない
- 臨床試験を行うことが難しい

## ◆希少がん患者さん全体を合計した数が多い

- 希少がんは全がん種の9～22%を占める

## ◆国も希少がんの治療開発に力をいれている

バイオマーカー  
(遺伝子異常、蛋白発現、等)

# MASTER KEY プロジェクト

レジストリ研究

希少がん患者さん

説明・同意  
患者登録

バイオマーカー情報の検討

バイオマーカーに基づき**臨床試験**へ参加

複数の臨床試験

バイオマーカー  
A

バイオマーカー  
B

バイオマーカー  
C

...

バイオマーカー  
なし

薬剤A  
医師主導治験

薬剤B  
医師主導治験

薬剤C  
企業治験

...

薬剤X  
医師主導治験

薬剤Y  
企業治験

全ての患者の追跡調査  
データベース構築

# レジストリ研究の目的と概要

## ◆目的

- ✓ 希少がん患者さんの大規模で信頼性の高いデータベース構築
  - 希少がんの特性・予後の解明
- ✓ バイオマーカー情報に基づく臨床試験への登録
  - 将来の研究の基礎となる参照データの確立

## ◆予定登録数:100例/年

## ◆登録期間:5年以上(2017年5月～)

- ✓ 希少がん開発の基盤として継続的な発展を目指す



# レジストリ研究の対象患者さん

- ✓ 16歳以上
- ✓ 以下の固形悪性腫瘍と診断されている
  - 希少がん（年間発生数が人口10万人あたり6例未満）
  - 原発不明がん
  - 5大がん（胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、肝臓がん）の希少分類（年間発生数が人口10万人あたり6例未満）
- ✓ 治癒が難しいと言われている進行がん
- ✓ バイオマーカー情報を有している

※ 現在は対象患者さんを16歳以上、固形悪性腫瘍に限定していますが、  
今後は1歳以上、血液がん患者さんへ対象を拡大することを検討中です。

# 臨床試験の概要

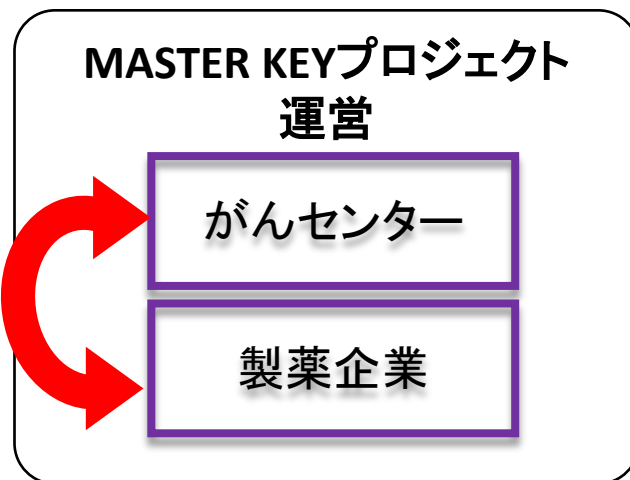
## ◆臨床試験 設定の原則

- 医師主導治験または企業治験

## ◆臨床試験の種類

- バイオマーカーあり試験
  - がん種を限定せずバイオマーカーごとに試験の対象を設定
  - バイオマーカーに特異的に効果を発揮する治療薬を用いる
- バイオマーカーなし試験
  - より広い対象に効果が期待できる薬剤を用いる

- 複数の企業と協力
- ✓ レジストリ研究のデータ共有
- ✓ 臨床試験を医師主導または企業治験として実施





# 11企業がプロジェクトに参加

協力企業名
アステラス製薬株式会社
エーザイ株式会社
小野薬品工業株式会社
杏林製薬株式会社
第一三共株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
ファイザー株式会社
ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社



# まとめ



希少がん・原発不明がんに対する治療開発を  
促進させるための革新的なプロジェクトが始動

- アンメットメディカルニーズに応える
- 個々人のバイオマーカーを用いた最適化医療の  
提供
- 産学共同の治療開発基盤の構築

TEAM WORK  
MAKES THE  
DREAM WORK

