



国立研究開発法人

国立がん研究センター

National Cancer Center Japan

話題提供

レジストリを含む包括的な臨床開発

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:

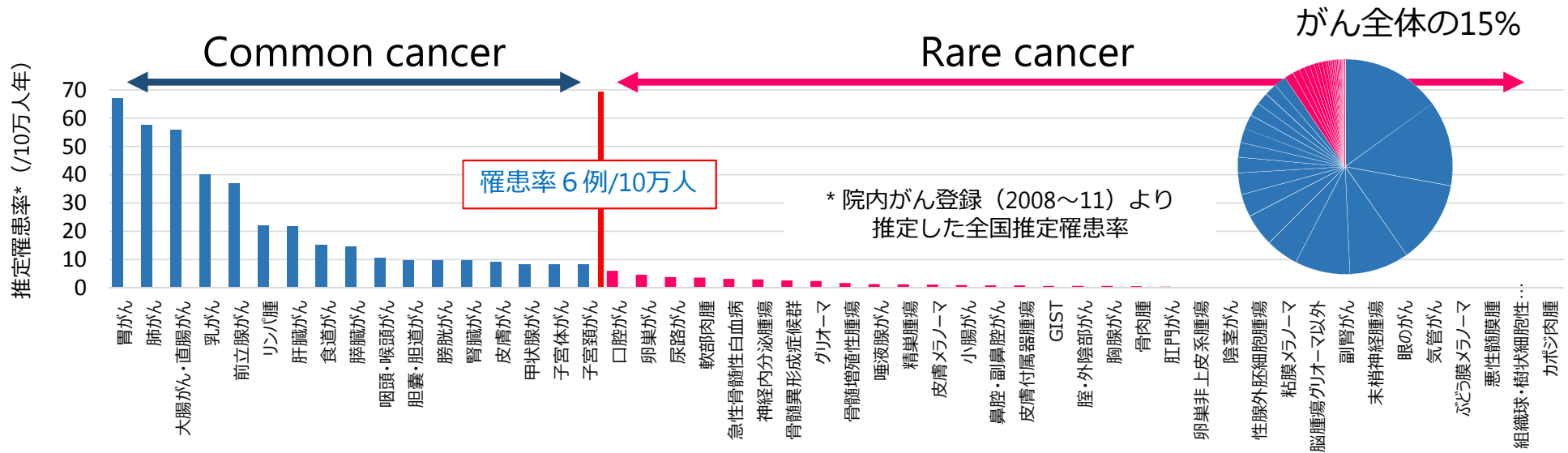
Knowledge database Establishing registry Protocol

(希少がんに対するレジストリ+バスケット型医師主導治験)

国立がん研究センター 中央病院

米盛 勸

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。



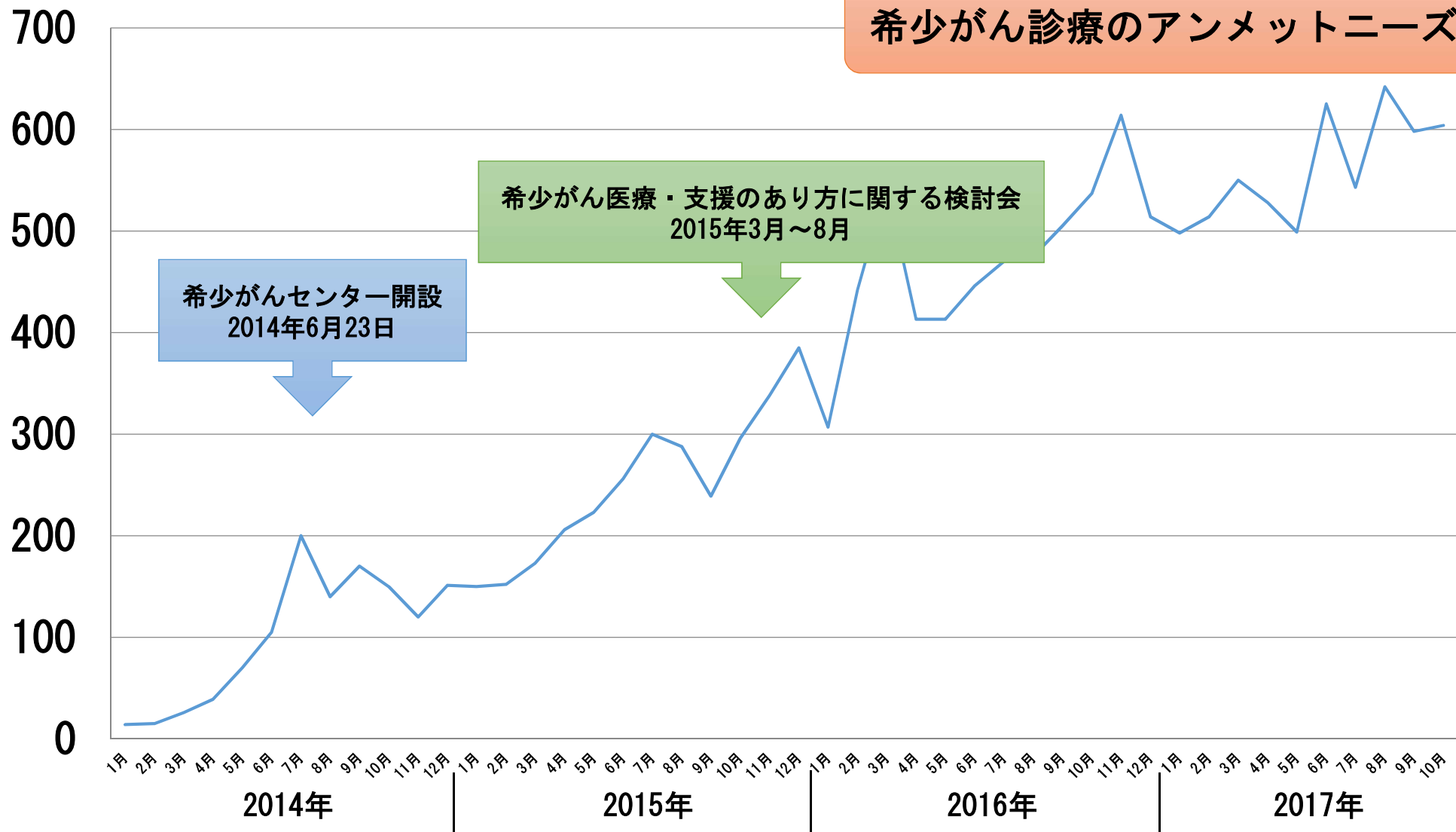
- ・脳脊髄腫瘍科
- ・眼腫瘍科
- ・頭頸部腫瘍科
- ・乳腺・腫瘍内科
- ・呼吸器内科
- ・消化管内科
- ・肝胆膵内科
- ・泌尿器・後腹膜腫瘍科
- ・婦人腫瘍科
- ・骨軟部腫瘍科
- ・皮膚腫瘍科
- ・血液腫瘍科
- ・小児腫瘍科
- ・放射線診断科
- ・放射線治療科
- ・病理科
- ・先端医療科
- など

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

「希少がんホットライン」 2014年1月～2017年10月

新規相談者数の推移 約15,000名

(名/月)



希少がんを取り巻く課題



◆希少がん治療開発の遅れ

- 患者数が少なくランダム化比較試験が困難
- 患者さんの集約化が進んでいない
- 分子生物学的背景も十分解明されていない
- 正確な病理診断・適切な治療ができる施設が少ない
- 臨床経過や予後の情報が乏しい
- 細胞株など非臨床研究の研究材料が乏しい

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
- ゲノム等のバイオマーカー情報に基づく難治性または希少がん・希少フラクション領域の臨床開発を促進するための基盤整備研究
 - ゲノム等のバイオマーカー情報をもとに行う治験の共通方針

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）

AMED研究事業（佐藤班）
分担研究者：中村健一、米盛勸、沖田南都子、大熊ひとみ、他（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

～プロジェクトの概要～

バイオマーカー検索
(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

- ◆ 網羅的データベース
- ◆ 申請資料

平成29年5月登録開始
230例以上登録

希少がん
原発不明がん
希少組織亜型

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**副試験**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：目的

- ◆ 希少がんの**大規模で信頼性の高い**データベースの構築
 - バイオマーカー情報を含む
 - 精度の高い治療経過/奏効割合/生存期間のデータを有する
- ◆ 将来の**薬事申請**の際の**評価・参考資料**として活用
 - 日常診療を含むヒストリカルコントロールのデータ蓄積
 - 全登録患者をその後の治療経過を含め精密にフォローアップ
- ◆ バイオマーカー情報に基づく**臨床試験への登録**

レジストリ研究の対象

◆ 主な適格規準

- ✓ 1歳以上
- ✓ 組織診で以下のいずれかと診断
 - 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
 - Common cancerの希少組織亜型 (年間発生数が人口10万人あたり6例未満)
- ✓ 治癒不能な進行がん (前治療レジメン数に制限なし)
- ✓ バイオマーカー情報を有している

※ 2018年秋より対象を血液疾患にも拡大

臨床試験の概要

◆ 設定：単群試験が原則

- バイオマーカーあり試験
 - がん種ではなくバイオマーカーで適格規準を規定(バスケット試験)
- バイオマーカーなし試験
 - バイオマーカーなしの患者も多く受け皿となる試験が必要

◆ 副試験のエンドポイント(典型例)

- Primary endpoint: 奏効割合(施設判定)
- Secondary endpoints: PFS、OS、有害事象

◆ 予定登録数と試験期間(典型例)

- 予定登録数: 15~25例
- ベイズ流デザインを適用(Thall & Simon法)
 - 決められた登録期間中に実際に登録された患者数に基づいて柔軟に decision rule を変動
- 登録期間2-3年、追跡期間1年

副試験の準備状況

試験種別	バイオマーカー	進捗状況	開始時期
企業治験	あり	実施中	2017/11～
医師主導治験	あり	実施中	2018/4～
医師主導治験	なし	実施中	2018/4～
医師主導治験	あり	準備中	2018/6予定
医師主導治験	あり	準備中	2018/3Q予定
医師主導治験	あり	準備中	2018/3Q予定
企業治験	なし	準備中	2018/3Q予定
医師主導治験	あり	準備中	未定
医師主導治験	なし	準備中	未定
医師主導治験	あり	準備中	未定
医師主導治験	あり	準備中	未定
医師主導治験	なし	準備中	未定
医師主導治験	なし	準備中	未定

副試験：薬事申請につながるか？

◆単群バスケット試験

- 教科書的には探索的位置づけ
 - 一般にがん種横断的なバイオマーカー陽性患者のヒストリカルコントロールは存在しない
- 検証的な結果に位置づけられる状況は？
 - 有効な治療法が存在しない段階
 - 例：希少がんの二次治療
 - 従来薬剤での奏効割合はがん種を問わずほぼゼロと見なせる
 - 単群のバスケット試験で一定の奏効割合が“tumor-agnostic”に示されれば「検証的」な結果と見なしうる

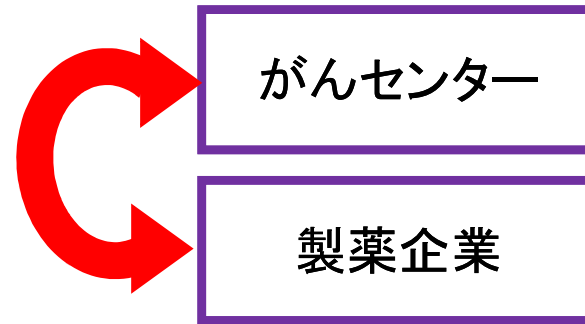
◆Common cancerとの一貫性

- Common cancerで開発が進んでいる場合には、common cancerの治療効果との一貫性が示されるかも重要

～プロジェクト実施体制～

MASTER KEYプロジェクト運営

- 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



MASTER KEY Project 実施施設

京都大学医学部
附属病院



国立がん研究センター

12企業がプロジェクトに参加中

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
Ignyta社
バイエル薬品株式会社

**参加企業は
随時募集中**



レジストリ研究の進捗

◆2017年5月登録開始

- 年間予定登録数:100例
- 研究期間:5年間～(継続的な発展を目指す)

◆現在の状況

- 登録数:230例(2018年5月時点)
- 2018年3月:第1回の定期報告書を発行

◆施設追加の準備中

- 京都大学医学部附属病院
- さらなる施設追加を検討中

レジストリ研究の課題・論点

- **Population based registry or Clinical based registry**

網羅性・登録症例のバイアス・情報の深度

- **レジストリデータの信頼性保証の考え方は？**

①全データに対して、治験と同水準の質を担保するのは困難

②薬事利用を当初想定していなかったデータの品質管理？

- **レジストリデータは比較対象として評価資料になりえるのか？**

治験と同じ水準のコストをかけて信頼性の保証をしたとして、バイアスのあるデータである前提でどの程度の評価ができるのか

- **データの2次利用**

臨床研究法・個人情報保護法施行の下、特定できない第3者の利活用の相談。患者同意・提供方法

- **レジストリ研究そのものに対する治験相談は必要か？**

将来の活用範囲が明確になっていない中、どこまでの議論するか。品質管理コストをかける意義があるのか？

レジストリ研究：データの信頼性は？

◆現状のデータの取扱い

- CRCによるデータ入力
- データ管理室によるデータマネジメント・中央モニタリング
- 上記に不整合があればモニターが直接閲覧

◆系統的なオンサイトモニタリングを行う？

- 今後の施設数増加によってモニタリングコストが増大
- 将来の活用範囲、求められるデータ信頼性水準が見えないためどこまで力を入れるかが難しい
- AMED 林班：医薬品等規制調和・評価研究事業で議論

ご清聴ありがとうございました

MASTER KEY projectの問い合わせ先:

中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 臨床研究支援室

E-mail: NCCH1612_office@ml.res.ncc.go.jp