

レジストリ研究を活用した 治療開発デザイン - MASTER KEYプロジェクト -

国立がん研究センター中央病院

大熊 ひとみ



国立がん研究センター
中央病院

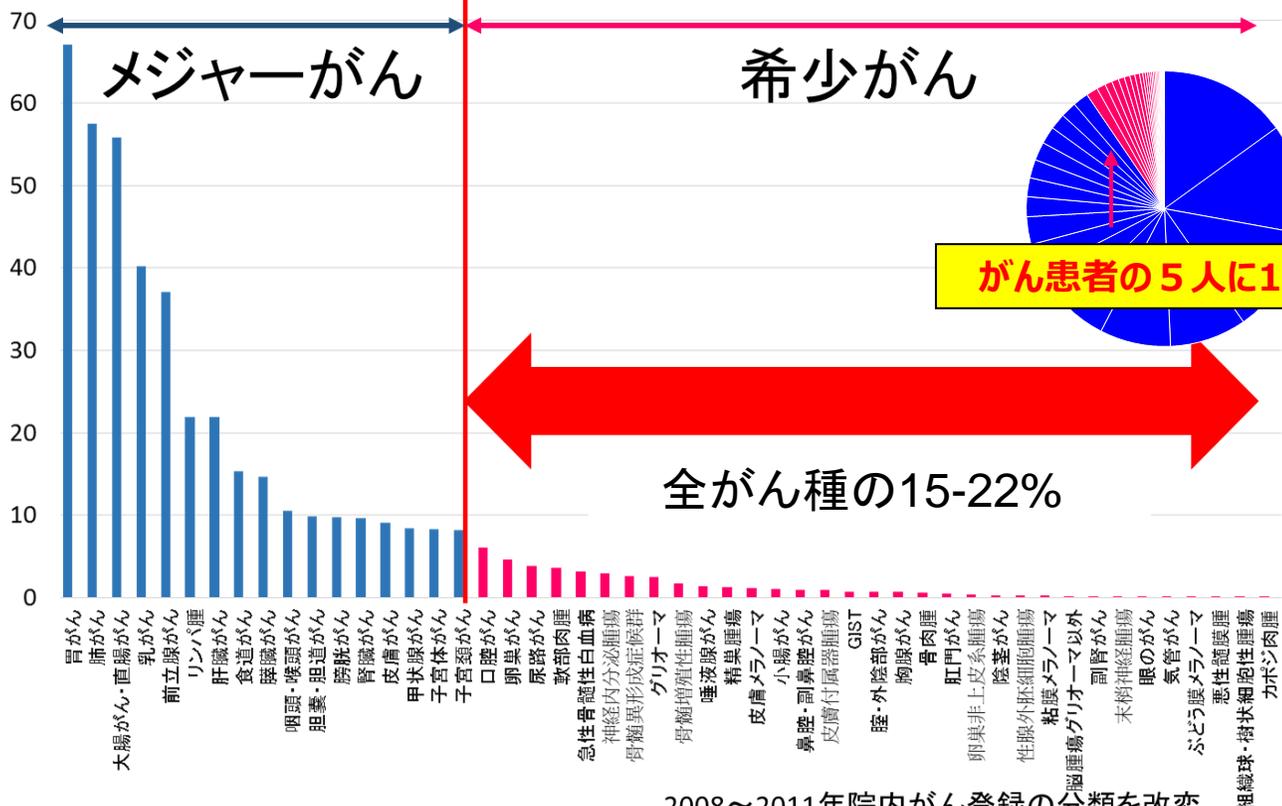
National Cancer Center Hospital



国の政策でも希少がんは注目されている

全部の希少がんをあわせると希少と言ってはられない

推定罹患率 (/10万人年)



2008~2011年院内がん登録の分類を改変
Eur J Cancer. 2011 Nov;47(17):2493-511.

第4期がん対策推進基本計画

第88回がん対策推進協議会 資料1
令和5年4月28日

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

第4期がん対策推進基本計画について

(2) 希少がん・難治性がん対策

【現状・課題】

- 希少がん中央機関を設置し、診断支援や専門施設の整備等を進めてきた。
- 希少がん及び難治性がんの薬剤アクセスの改善が課題である。

【取り組むべき施策】

- 高度かつ専門的な医療へのアクセス向上のための拠点病院等の役割分担と連携体制の整備の推進
- 薬剤アクセス改善に向けた研究開発や治験の推進等



厚生労働省健康局がん・疾病対策課

(3) 小児がん・AYA世代*のがん対策

*AYA世代: Adolescent and Young Adult: 主に15~39歳の世代を指す

【現状・課題】

- 全国15か所の小児がん拠点病院と2か所の小児がん中央機関を中心とした、診療の一部集約化と連携体制の構築を進めてきた。
- 小児がんの薬剤アクセスの改善が課題である。

【取り組むべき施策】

- 地域の実情に応じた拠点病院等の役割分担と連携体制の整備
- 薬剤アクセス改善に向けた研究開発や治験の推進等



希少がん・難治性がん・小児がん・若年者がん
は重点項目として取り上げられている

希少がんだからこそ出来ることがある！

- 規制面の優遇措置
- レジストリ研究利活用との相性の良さ
- 国際共同試験



希少がんだからこそ出来ることがある(規制面1)

- 希少疾病用医薬品の指定制度(オーファン指定)

- 指定基準

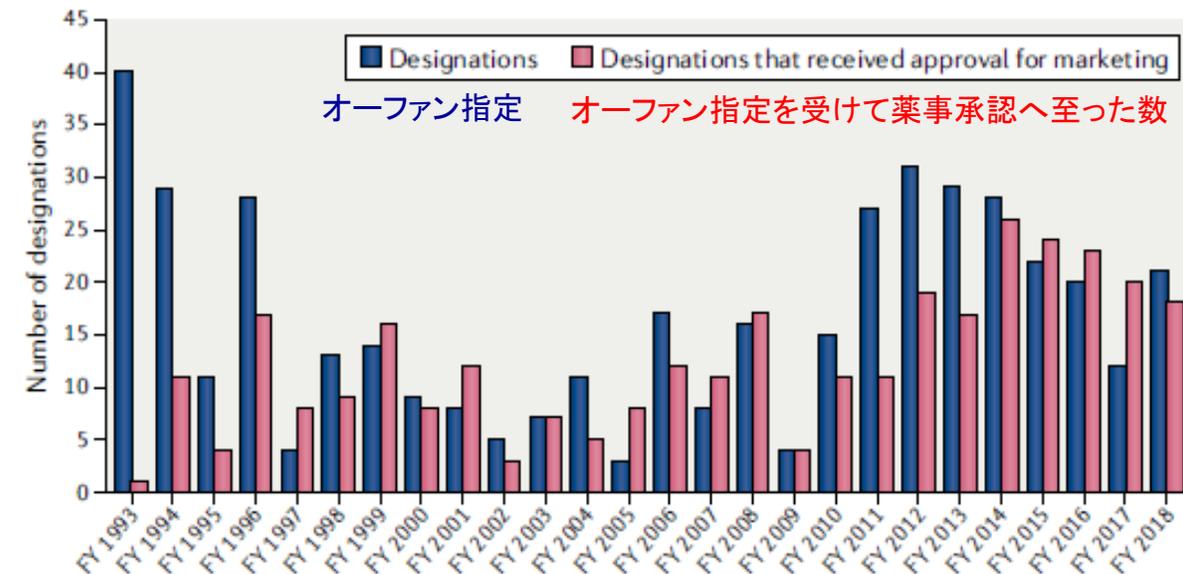
- 対象患者数が日本で5万人未満
- 医療上の必要性が高い(代替医薬品がない、高い有効性・安全性が期待される)
- 開発計画が妥当

- 支援措置

- 優先審査
- 再審査期間の延長 etc.

- 実態はどうか？

- 2004-2018年度に267品目が指定を受
- 抗がん薬が32%を占める



Nat Rev Drug Discov. 2021 Dec;20(12):893-894.

希少疾病には、開発薬事上のインセンティブが与えられているが、十分かどうかは議論の余地あり

希少がんだからこそ出来ることがある(規制面2)

- 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

- 2021年に15年ぶりに改訂

- 「IV. 希少がん、希少なサブタイプに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価」として特

患者数が極めて少ない希少がん又は希少なサブタイプを対象とした薬剤においては、検証的位置付けの比較試験の実施は困難であり、単群の第Ⅱ相試験で評価する場合も考えられる。その場合には、ヒストリカルデータと比較した上で臨床的有用性を説明することが重要であり、必要に応じて、疾患レジストリ等のデータの利用も考えられる。ヒストリカルデ

- ランダム化比較試験は必ずしも求められていない
- ただし、信頼性の高いヒストリカルデータ(同じ対象の過去のデータ)との比較が必要
 - 希少疾病でレジストリを承認申請に利活用しうることは別の通知*でも明記

ランダム化比較試験が求められていないのは、開発戦略上の大きなメリット

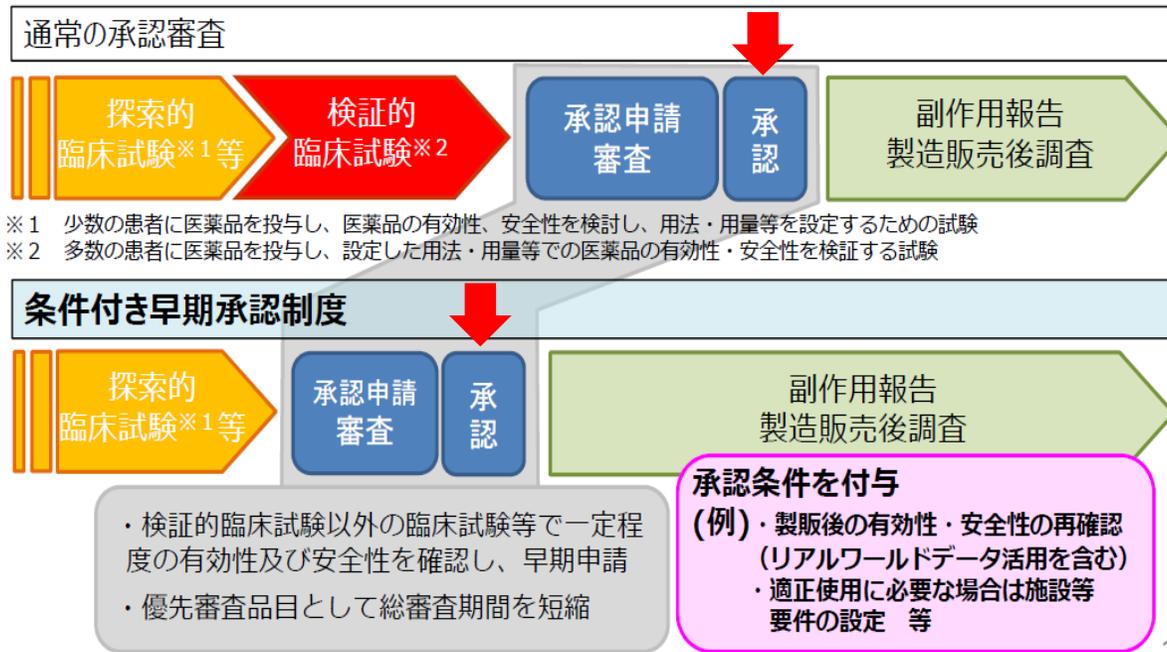
抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 薬生薬審発0331第1号 令和3年3月31日

* 承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について. 薬生薬審発0323第1号 . 薬生機審発0323第1号. 令和3年3月23日

希少がんだからこそ出来ることがある(規制面3)

・医薬品の条件付き早期承認制度

- ・通常は「検証的試験」の結果がないと承認されない
- ・一定の条件を満たす場合には前倒しで「**仮免許**」を与えるのが、条件付早期承認制度



適用条件は？

1. 適応疾患が重篤
2. 医療上の有用性が高い
3. 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないこと等により実施に相当の期間を要すると判断されること
4. 検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績により、一定の有効性、安全性が示されると判断されること

希少がんのための制度
これを利用しない手はない

どうすれば良いか？

- これまで希少がんに対しては、様々な規制面での優遇措置が講じられてきたが、各企業の開発姿勢は必ずしも積極的とは言えなかった

[製薬企業目線]

1. 費用対効果はやはり低い
 - 再審査期間の延長はメリットだが、それでも費用対効果の閾値を超えない
2. 企業内のポートフォリオ内での優先順位の低さ
 - 自社のリソースを使ってまで開発するインセンティブがない
3. 信頼性の高いヒストリカルコントロールがない
 - 企業は疾患レジストリを有さない

[製薬企業目線]

1. 薬事承認のハンコを自信もって押すまでの十分な例数・エビデンスが少ない

産学患共同で希少がんレジストリを構築し、効率的な希少がん薬剤開発を進める
この目的のためにまさにMASTER KEYプロジェクトが発足した

MASTER KEY プロジェクトの立ち上げ 2017年5月～

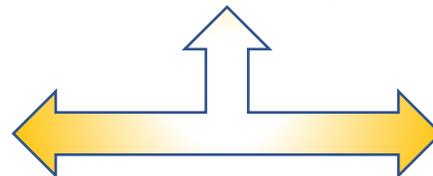
ミッション：
希少がんの効率的な治療開発
産学民共同の治療開発基盤の構築



RCJとNCCの包括連携協定



日本希少がん患者会ネットワーク
(Rare Cancer Japan)



Connect the dots!

15の参加企業



7の参加施設



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
- ◆ 申請参考資料

2017年5月登録開始

希少がん
原発不明がん
希少組織亜型
小児がん
血液悪性腫瘍

説明・同意
患者登録

バイオマーカー情報の検討

副試験またはその他治療

複数の臨床試験

バイオマーカー
A

バイオマーカー
B

疾患
C

バイオマーカー
なし

薬剤A
医師主導治験

薬剤B
企業治験

薬剤C
医師主導治験

薬剤X
医師主導治験

薬剤Y
企業治験

その他の治療

MK以外の臨床試験・患者
申出療養

一般診療

薬剤XX

保険診療
内治療

全ての患者の追跡調査
データベース構築

レジストリ部分

ここで将来の研究に活用できる情報を収集していきます

臨床試験部分

希少がんを対象とした治験・臨床試験を複数同時並行で実施していきます

レジストリデータの蓄積

- MASTER KEYプロジェクトではこれまでになかった希少がん患者さんの膨大な臨床情報やゲノム情報を収集。
- これまでに**3400名以上の登録**。
- これらの情報は**医薬品の適応拡大に向けた薬事承認の際のヒストリカルコントロールデータ**や**新規研究提案**に利用される。

レジストリ登録数/年 (MK国内)

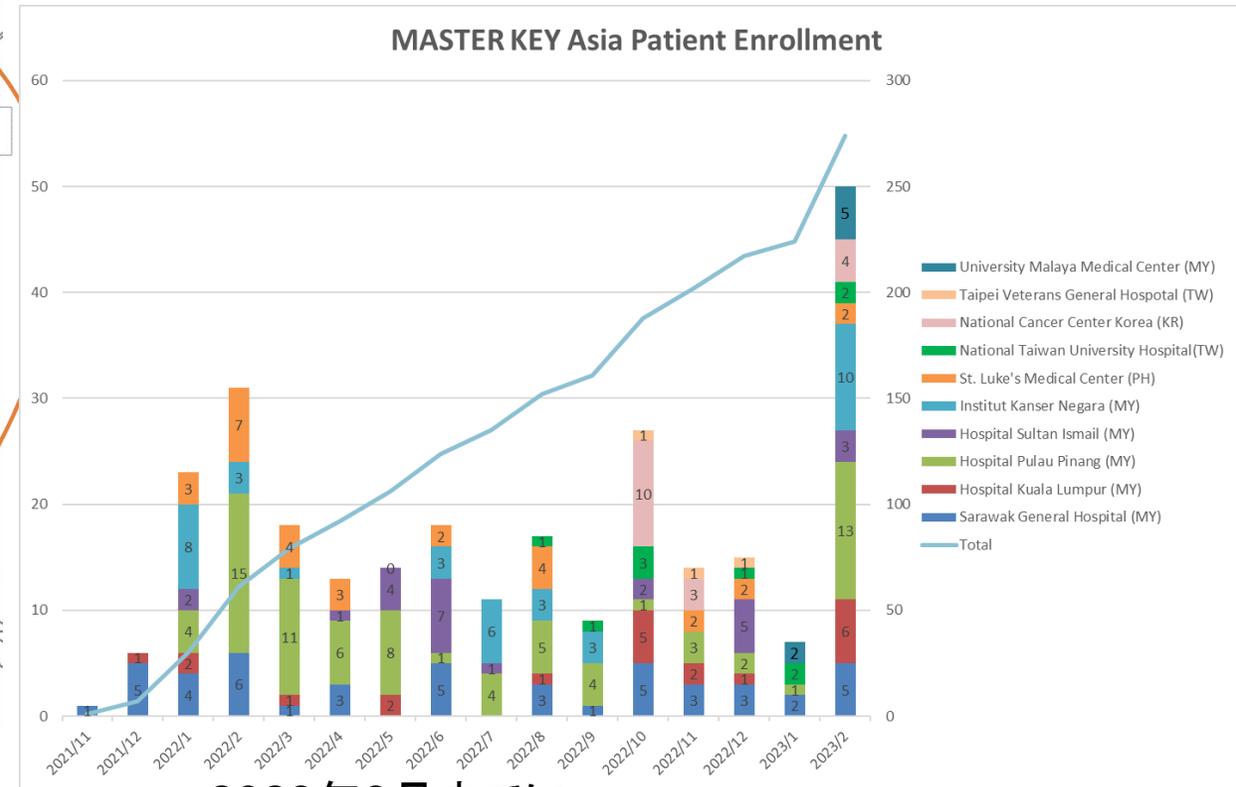


2023年7月末までに
累計3,424名が登録



アジア諸国へMASTER KEYを展開

日本のレジストリと合わせ、世界最大の希少がんの臨床ゲノムデータベースへ成長
国際共同臨床試験を通じて希少がん治療開発を促進



2023年8月までに
累計452名が登録

レジストリデータ:リアルワールドデータの効率的な利活用

“The culture of science has come before the culture of industrialized technology.”



データ
フォーマットは無限
非連結性で断片化



方法論
効率的な代替案が必要



規制
新たなデータアクセスポ
リシーが必要



文化的進化
が必要

PMDA発行:レジストリに関する通知

薬生薬審発 0323 第 1 号
薬生機審発 0323 第 1 号
令和 3 年 3 月 23 日

各都道府県衛生主管部 (局) 長 殿

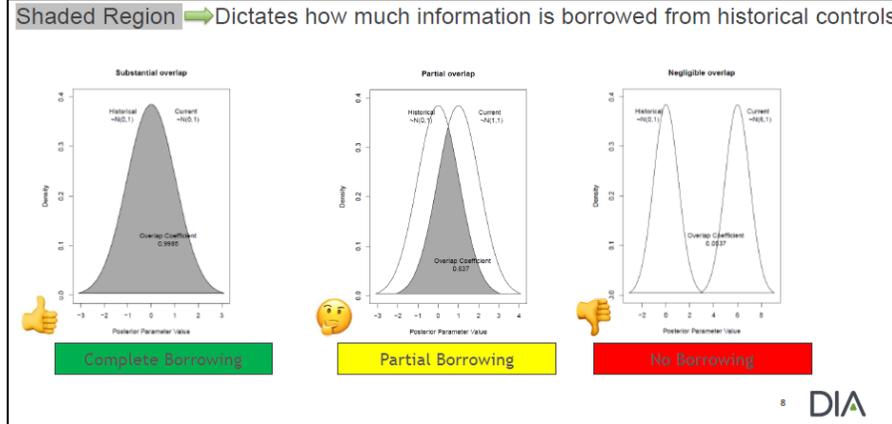
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

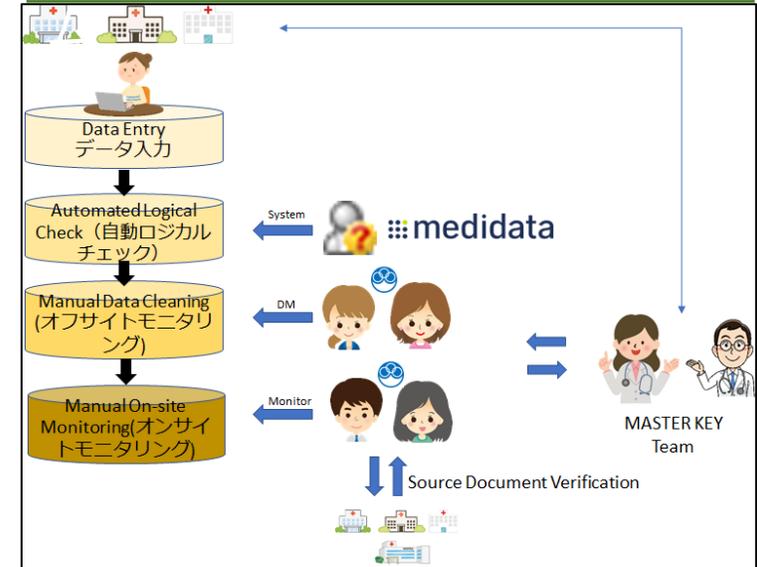
「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」に
ついて

近年、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の開発において、実際の医療環境下で
取得されたリアルワールドデータの利活用を試みる国内外の取組が活発化しており、

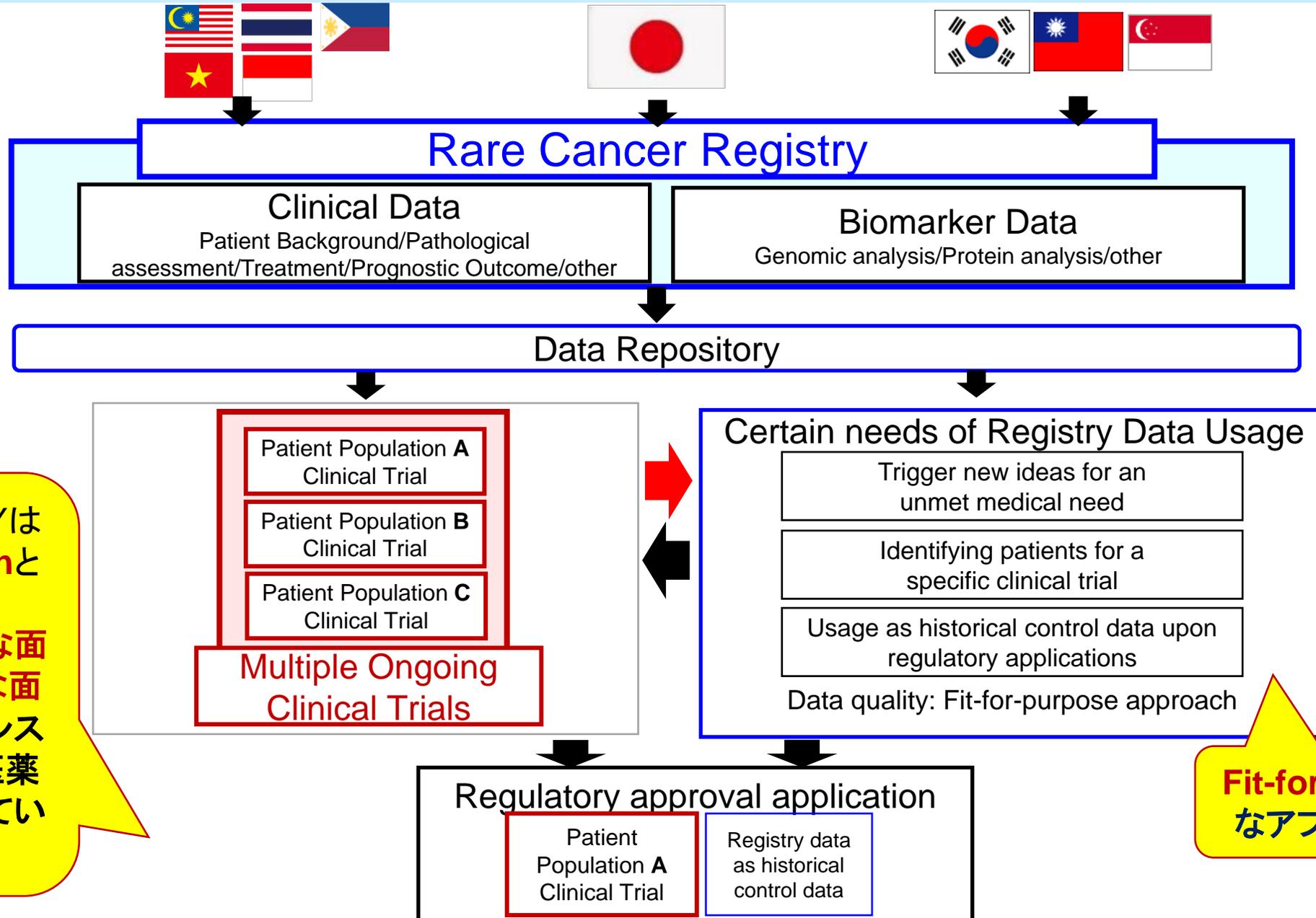
統計学的デザインの工夫



MASTER KEY データ管理システム



MASTER KEY:リアルワールドデータの利活用



MASTER KEYは
hybrid designと
なっており、
explanatory な面
と**pragmatic**な面
の両者のバランス
を取りながら医薬
品開発を進めてい
る

Fit-for-purpose
なアプローチ法

リアルワールドデータの薬事目的の利活用

実現のための難易度

1. 薬事承認申請：評価資料
 - 適応外使用の有効性・安全性情報としての活用
 - 治験の比較対照群としての活用
2. 薬事承認申請：参考資料
 - 適応外使用の有効性・安全性情報としての活用
3. 薬事承認申請：関連情報
 - 条件付き承認時に承認後に実施を求められる調査等への活用
 - 公知申請の際の実態調査データの代替としての活用
 - 疾患概念の確立・疾患概念の明確化のための活用
 - 治験・臨床試験のプラットフォームとしての活用
4. 再審査申請
 - 製造販売後調査の一環としての活用



https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/use/pmda1/index.html

承認申請利活用のハードル

パルボシクリブ(ファイザー、ホルモン剤との併用)の男性乳がんへの適応拡大

- 背景:FDAは、男性への承認に関しては、女性乳がん患者を対象とした比較第三相試験データに加え、ホルモン状態の違いから、男性への効果安全性を示す追加資料を求めた

*日本では添付文書に性別の要件記載がない

- RWDを根拠情報として利用

- Flatiron Health社のEHRのデータベース
- IQVIA社のInsurance claimデータベース
- Pfizer社の市販後安全性データベース

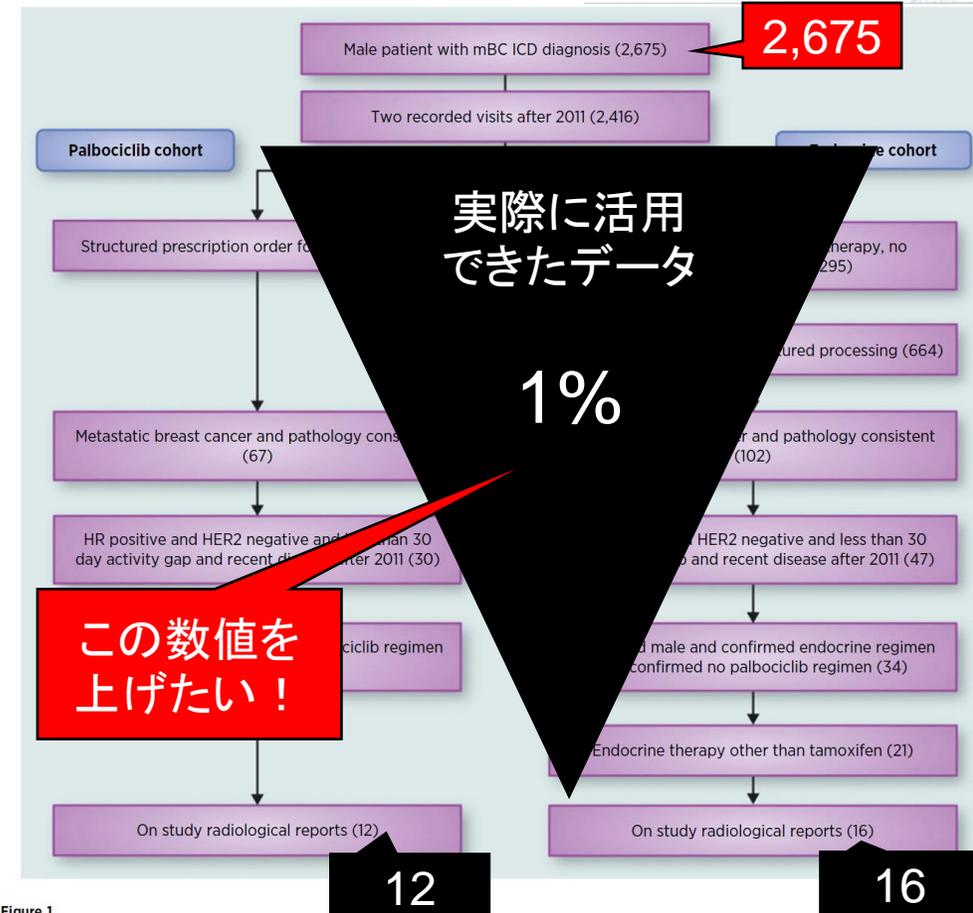
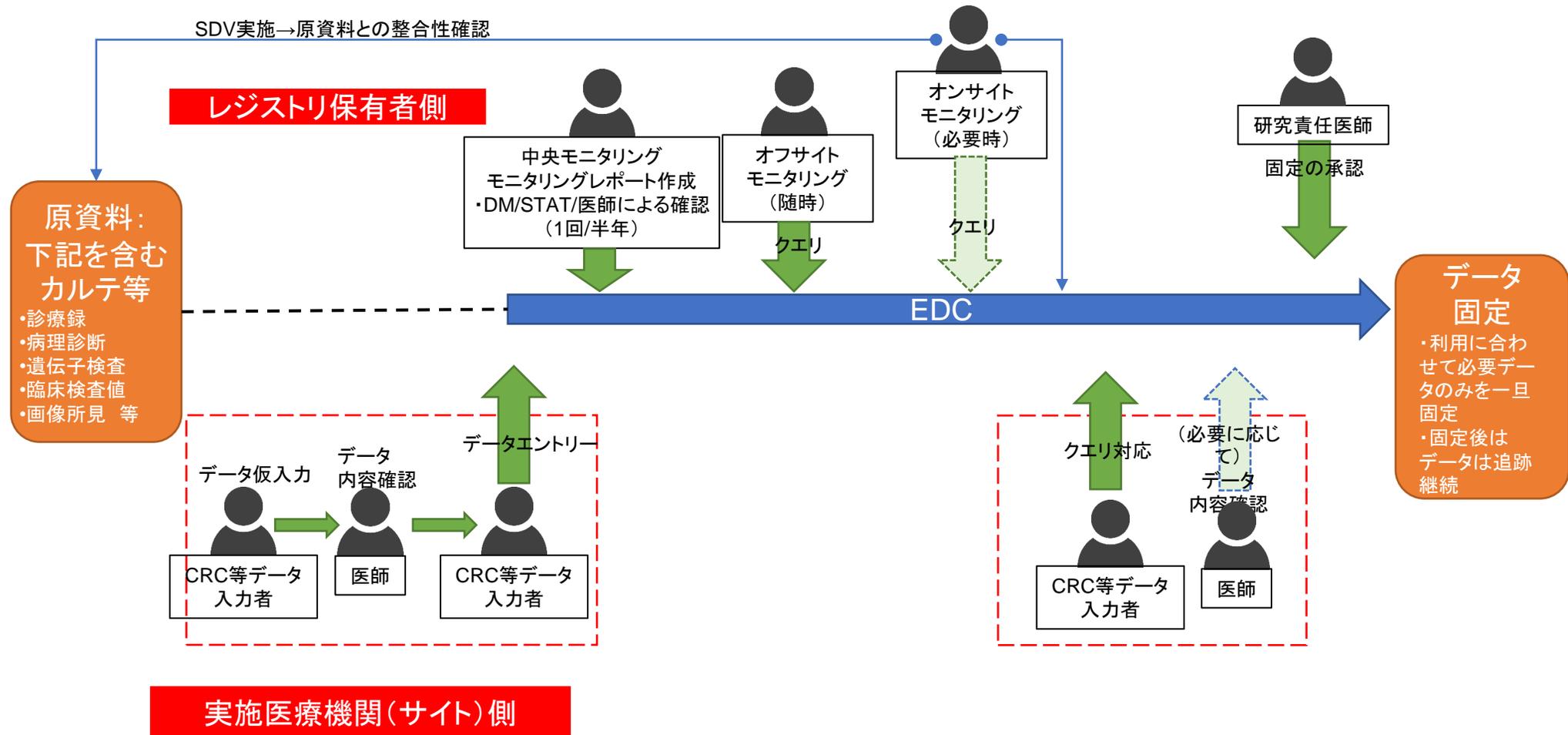


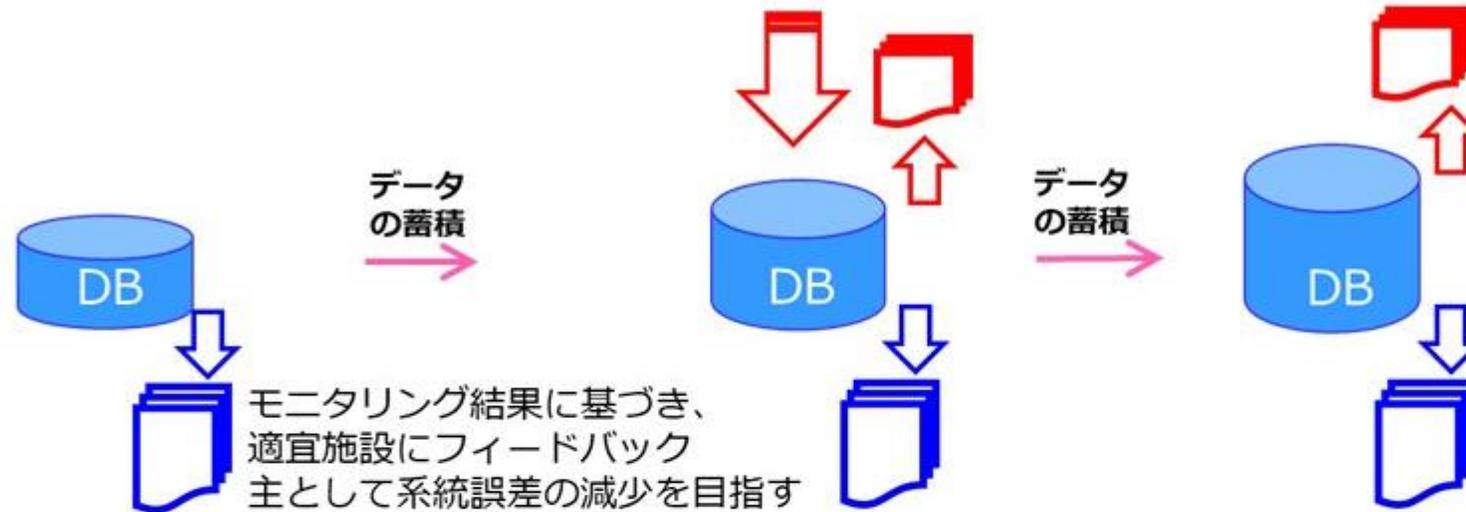
Figure 1. Flatiron database analysis consort diagram. Numbers in parentheses represent the number of patients available after each step is applied.

MASTER KEY データフロー



Fit-for-purposeなデータ管理

活用目的・方法の決定（利活用プロジェクト毎）



<ルーティンモニタリング>

- 研究として必要十分なレベルで、主として系統的バイアス等の混入を適時確認する最低限のモニタリング及びその結果のフィードバックによるデータの質の作り込みの枠組みを立ち上げ時に設ける
- 「プロセス管理のための品質目標」を設定してデータを監視しつつ、適時フィードバックを行う



<Add-onのレギュラトリーグレードモニタリング（利活用プロジェクト毎）>

- データの活用目的・活用方法が決まった段階で「最終成果物の品質目標」を設定し上乗せのモニタリングを実施（複数のアドオンモニタリングが実施される）

臨床試験を並行することも重要なカギ: MASTER KEY傘下の臨床試験

対象疾患

- 1 BRAF V600E
- 2 dMMR/MSI-high 希少がん
- 3 全希少がん
- 4 HER2陽性子宮がん肉腫
- 5 ALK陽性 希少がん
- 6 悪性胸膜中皮腫
- 7 腺様嚢胞癌
- 8 MDM2陽性 内膜肉腫
- 9 NTRK融合遺伝子陽性小児がん
- 10 NK/T細胞リンパ腫(鼻型)
- 11 FGFR/FGR陽性固形がん
- 12 小児固形がん
- 13 胞巣状軟部肉腫
- 14 悪性中皮腫(胸膜を除く)
- 15 原発不明がん

対象疾患

- 16 FGFR陽性全固形がん
- 17 慢性リンパ性白血病及び非ホジキンリンパ腫
- 18 子宮頸癌
- 19 FGFR陽性固形がん
(固形癌、胃癌(GEJ癌を含む)、骨髄性/リンパ性腫瘍)
- 20 HER2陽性唾液腺癌
- 21 TP53野生型かつMDM2遺伝子増幅
(軟部肉腫、NSCLC、尿路上皮癌、胃癌、胆道癌、膀胱癌)
- 22 TP53野生型かつMDM2遺伝子増幅
(軟部肉腫、NSCLC、尿路上皮癌、胃癌、胆道癌)
- 23 MDM2遺伝子増幅 脱分化型脂肪肉腫
- 24 類上皮肉腫
- 25 再発/治療抵抗性二次性中枢神経系リンパ腫
- 26 BRAF融合遺伝子陽性の進行・再発の低悪性度神経膠腫または膀胱癌
- 27 胞巣状軟部肉腫, PD-L1非小細胞肺癌、胃癌

・これまでに様々な希少がんを対象に累計27の治験を実施してきた

・超希少である疾患を対象とした世界初の治験も実施例)内膜肉腫やHER2陽性子宮がん肉腫

赤: 特定のバイオマーカーを標的とした治験薬

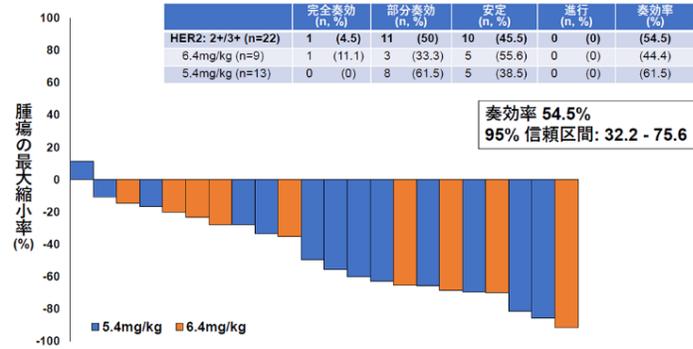
*登録終了している試験もあります。

*適格性の判断には別途詳細事項があります。

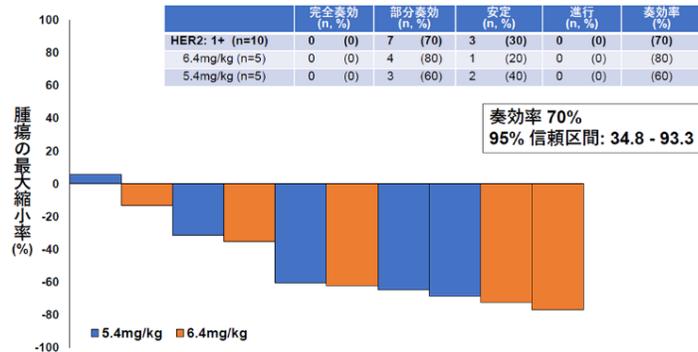
詳細はMASTER KEY ホームページ
<https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/masterkeyproject/substudy/index.html>

各治験の結果：子宮がん肉腫への医師主導治験

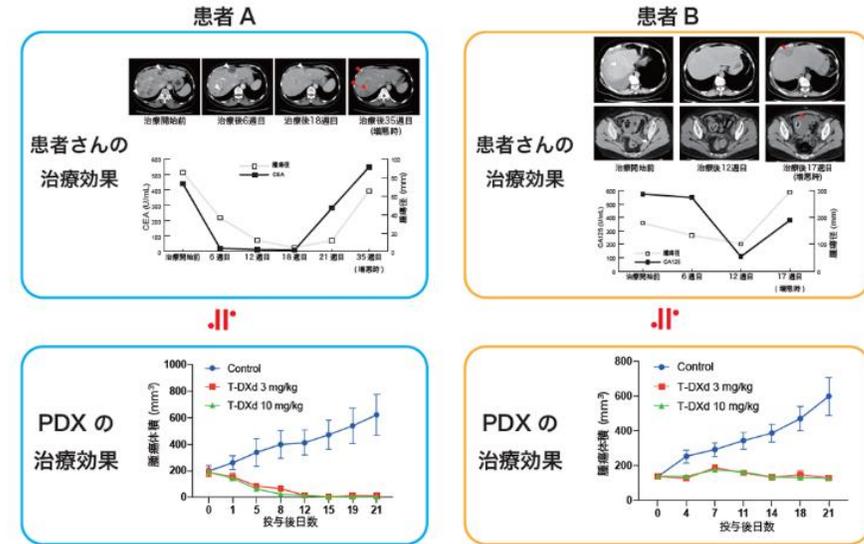
子宮がん肉腫でトラスツズマブ デルクステカンによる抗HER2療法の有効性を確認
PDXモデルでの効果予測とも一致し希少がんの治療開発への道を開く



(図2) HER2タンパク高発現を認める22名のトラスツズマブ デルクステカンの有効性



(図3) HER2タンパク低発現を認める10名のトラスツズマブ デルクステカンの有効性



(図4) 子宮がん肉腫の患者さんの検体を移植したPDXモデルでのトラスツズマブ デルクステカンの薬理効果

Clinical Cancer Researchに掲載

Journal of Clinical Oncologyに掲載

各治験の結果：内膜肉腫への医師主導治験

超希少がん内膜肉腫でのMDM2阻害剤の有効性を確認
MDM2阻害剤耐性に関連する遺伝子異常も同時に報告



Article Contents

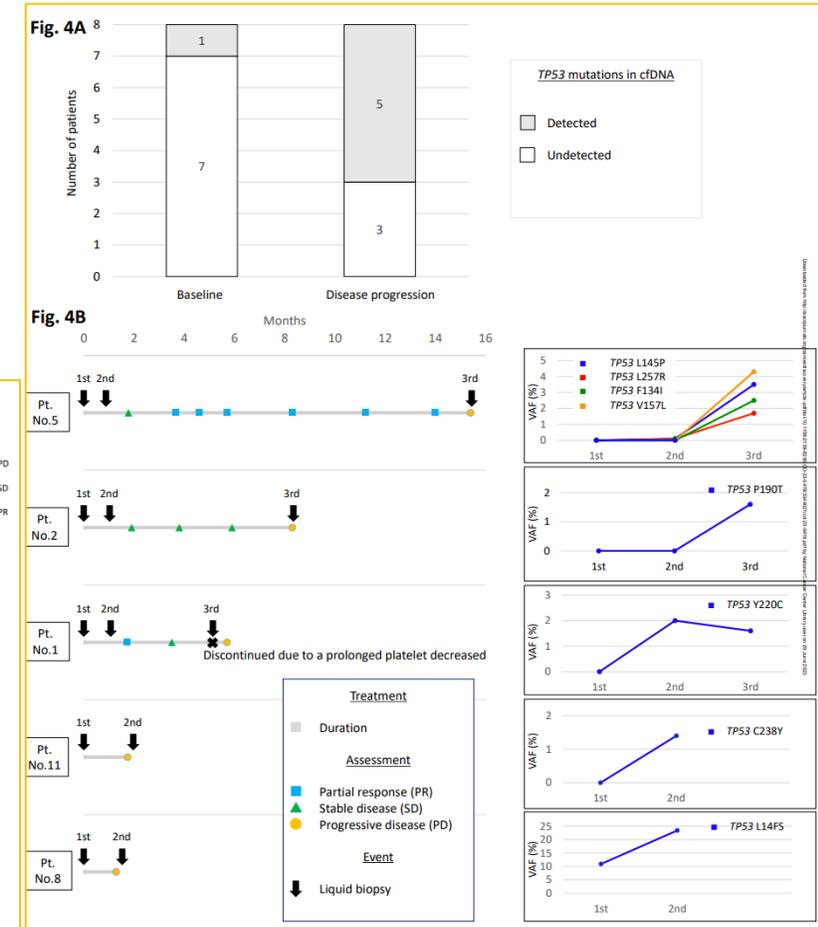
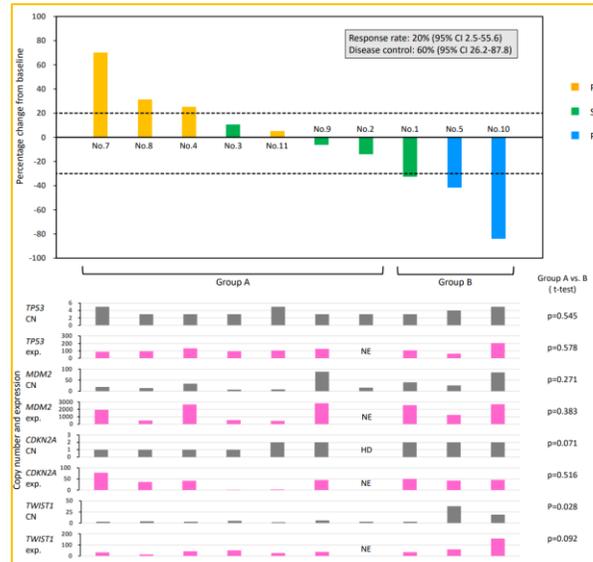
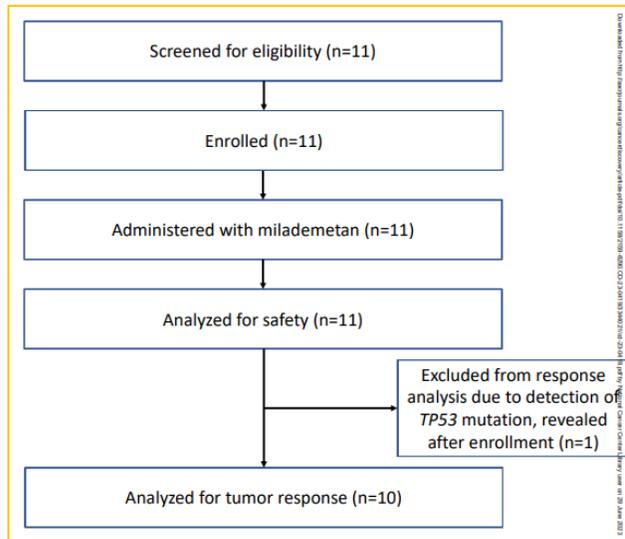
Abstract

Supplementary data

RESEARCH ARTICLE | JUNE 27 2023

Clinical activity and exploratory resistance mechanism of milademetan, an MDM2 inhibitor, in intimal sarcoma with MDM2 amplification: an open-label phase 1b/2 study

Takafumi Koyama; Toshio Shimizu; Yuki Kojima; Kazuki Sudo; Hitomi Sumiyoshi; Okuma; Tatsunori Shimoi; Hitoshi Ichikawa; Shinji Kohsaka; Ryo Sadachi; Akihiro Hirakawa; Akihiko Yoshida; Reiko Makihara; Ando; Toshihide Ueno; Mitsuru Yanagaki; Naoko Matsui; Kenichi Nakamura; Noboru Yamamoto; Kan Yonemori



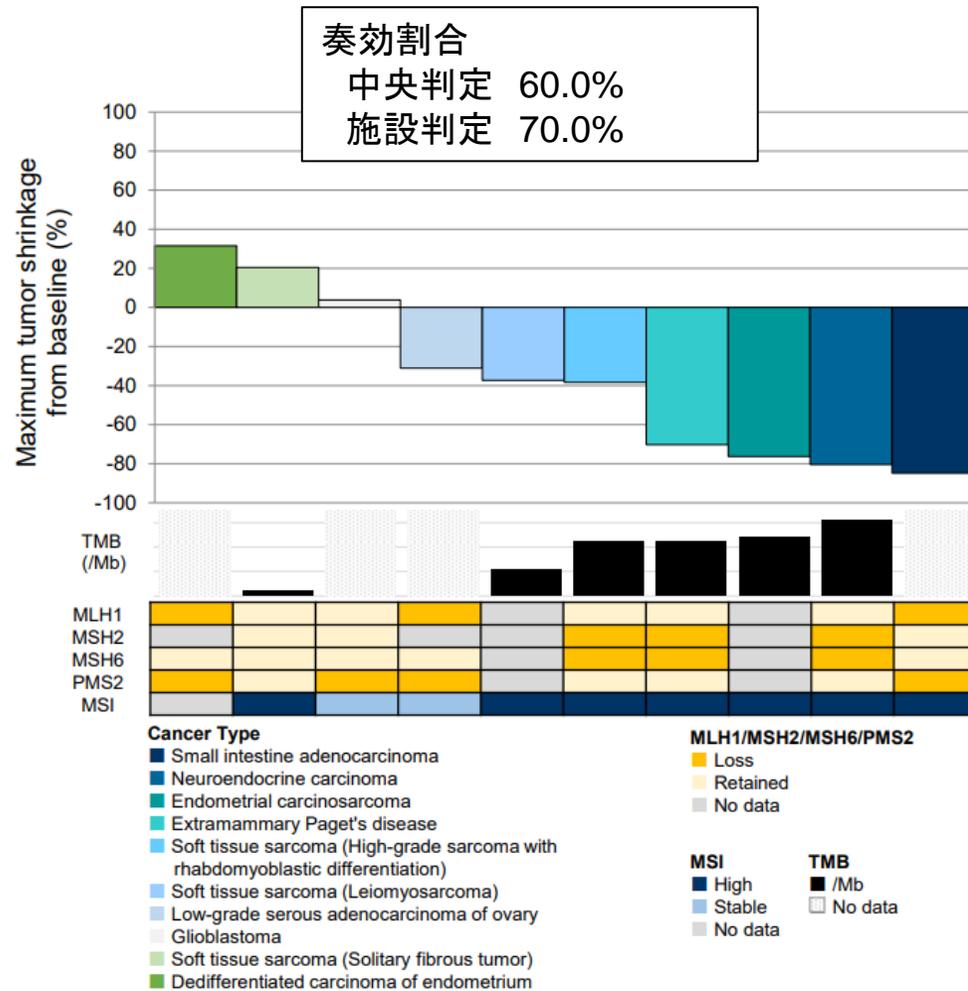
10名中2名(20%)で、腫瘍の30%以上の縮小(奏効)が認められた。
TWIST1 amplification (P = 0.028) とCDKN2A loss (P = 0.071)と奏効は関連性を示した。

病勢悪化時にはリキッド附随研究にて獲得耐性変異 TP53 遺伝子異常の存在を認められた

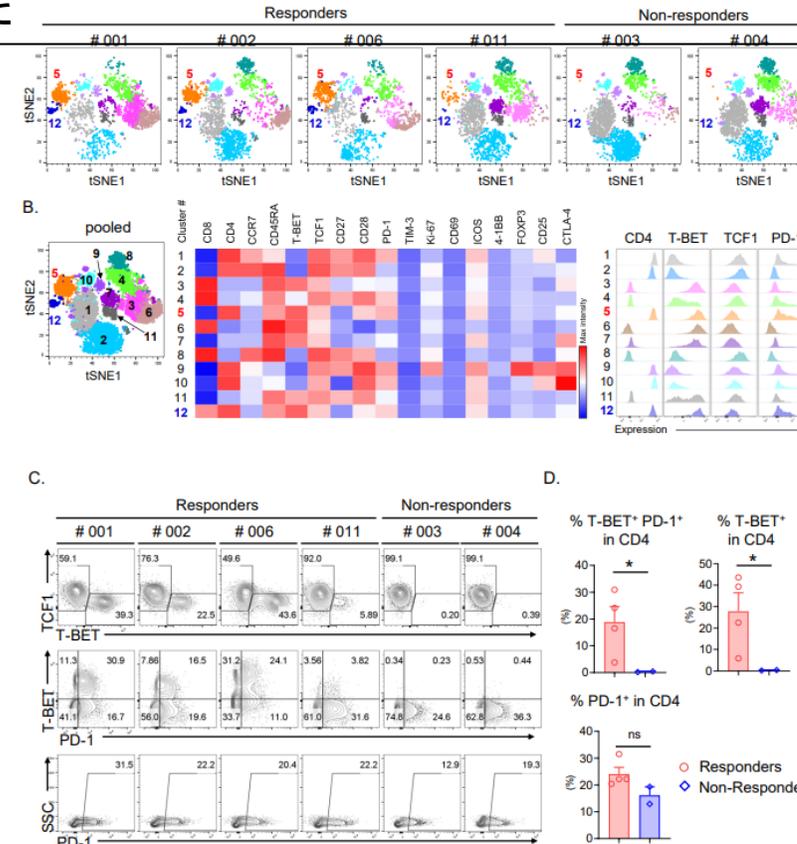
各治験の結果:dMMR/MSI-H希少がんへの医師主導治験

dMMR/MSIを有する希少がんでのニボルマブの有効性を確認

末梢血単核細胞の免疫解析にて新たなバイオマーカー探索



末梢血単核細胞解析 (Immune phenotyping of PBMC) にて奏効が得られた患者群では有意にT-BET+もしくは T-BET+ PD-1+ 細胞が抹消に見られた



各治験の結果：BRAF V600E陽性希少がんへの企業治験

BRAF V600E希少がんに対するダブラフェニブ＋トラメチニブの有効性・安全性

Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial

[Vivek Subbiah](#) , [Robert J. Kreitman](#), [Zev A. Wainberg](#), [Anas Gazzah](#), [Ulrik Lassen](#), [Alexander Stein](#), [Patrick](#)

[Y. Wen](#), [Sascha Dietrich](#), [Maja J. A. de Jonge](#), [Jean-Yves Blay](#), [Antoine Italiano](#), [Kan Yonemori](#), [Daniel C. Cho](#),

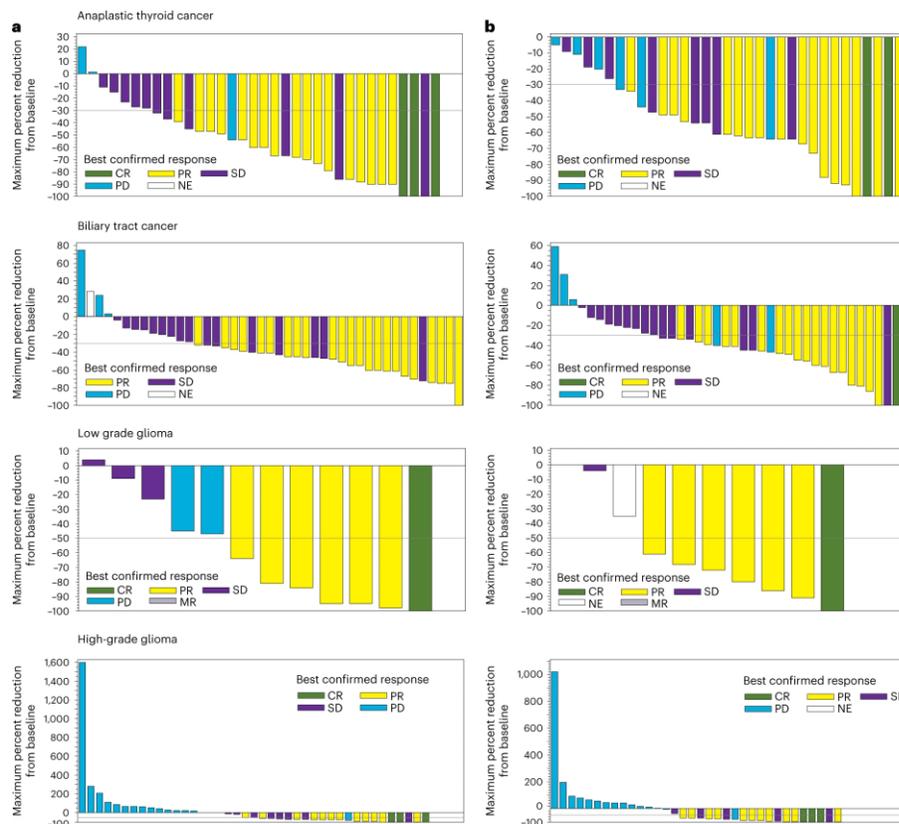
[Filip Y. F. L. de Vos](#), [Philippe Moreau](#), [Elena Elez Fernandez](#), [Jan H. M. Schellens](#), [Christoph C. Zielinski](#),

[Suman Redhu](#), [Aislyn Boran](#), [Vanessa O. Passos](#), [Palanichamy Ilankumaran](#) & [Yung-Jue Bang](#)

[Nature Medicine](#) (2023) | [Cite this article](#)

本邦の希少がん症例の多くをMASTER KEYプロジェクトを通じて登録。

米国FDAではPan cancerで2022.9に承認済み。

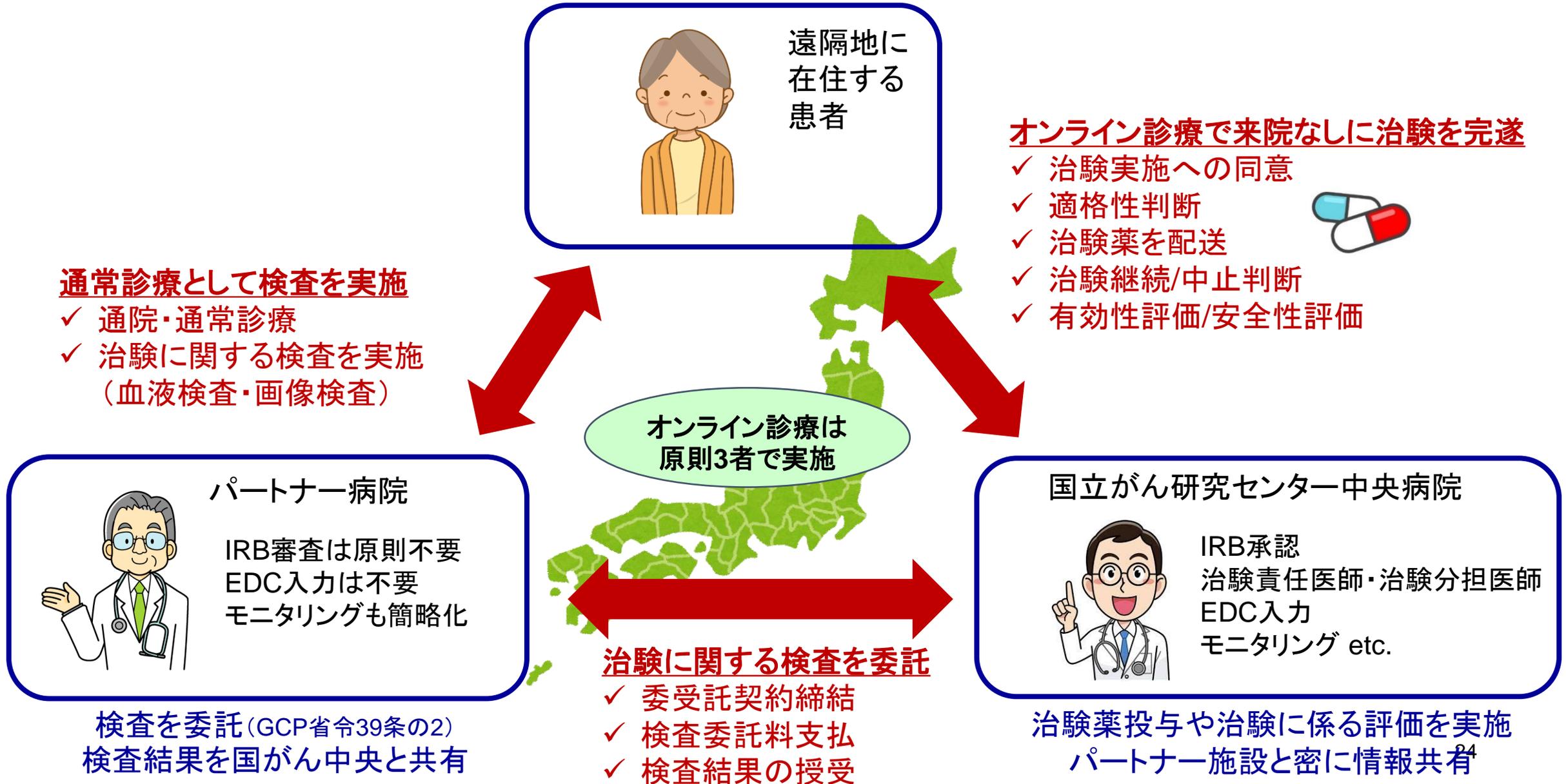


しかし課題は残る

課題:希少がん希少フラクションへの臨床試験にかかる時間

課題:臨床試験後の上市までのハードル

国内オンライン治験の仕組み



産学官が共同で厚労省へ要望書を提出

「希少がん・希少フラクションに対するコンパニオン診断薬の規制緩和および既承認医薬品利用に関する要望書」

2022年5月13日

厚生労働大臣 後藤 茂之 殿
医薬・生活衛生局長 鎌田 光明 殿

一般社団法人日本希少がん患者会ネットワーク関連団体一同
一般社団法人全国がん患者団体連合会
国立がん研究センター中央病院
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
MASTER KEY プロジェクト研究者・参加企業一同

希少がん・希少フラクションに対するコンパニオン診断薬の規制緩和および
既承認医薬品利用に関する要望書



2022年5月13日

- ✓ 希少がん・希少フラクション開発のボトルネックになっていた、コンパニオン診断薬に関する規制緩和の要望書
- ✓ 患者会・業界団体・アカデミアが共同で提出

→ 2023年2月24日に規制緩和の通知が発出

- ✓ 医師主導治験で開発された医薬品で、承認申請時にコンパニオン診断薬の同時申請ができない場合、がんゲノムプロファイリング検査の結果が用いることができれば、当該医薬品の一部変更申請を先行して行ってもよい

希少がんを対象として自ら治験を実施する者による医薬品の治験 によって開発された特定のバイオマーカーに基づき投与される医薬品の承認申請に係る 取扱いに関する留意事項(薬生機審発0224第1号. 令和5年2月24日)

<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T23022410060.pdf>

最後に

Summary:

- 規制面での優遇措置を最大限に活用
 - 規制面での優遇措置を最大限に活用するスキームがMASTER KEYプロジェクト
 - レジストリで信頼性の高いヒストリカルデータを構築し、単群で条件付き早期承認を目指す
 - 患者団体、企業との連携で、規制緩和を推進
- レジストリ利活用との親和性が高い
 - 薬事承認の際のヒストリカルコントロールデータや新規研究提案に利用される
 - Fit-for-purposeを意識したデータ管理
- MASTER KEYのアジア展開
 - 企業開発と競合しない形で、世界最大の希少がん臨床ゲノムデータベースを構築

Thank you for your kind attention !!