

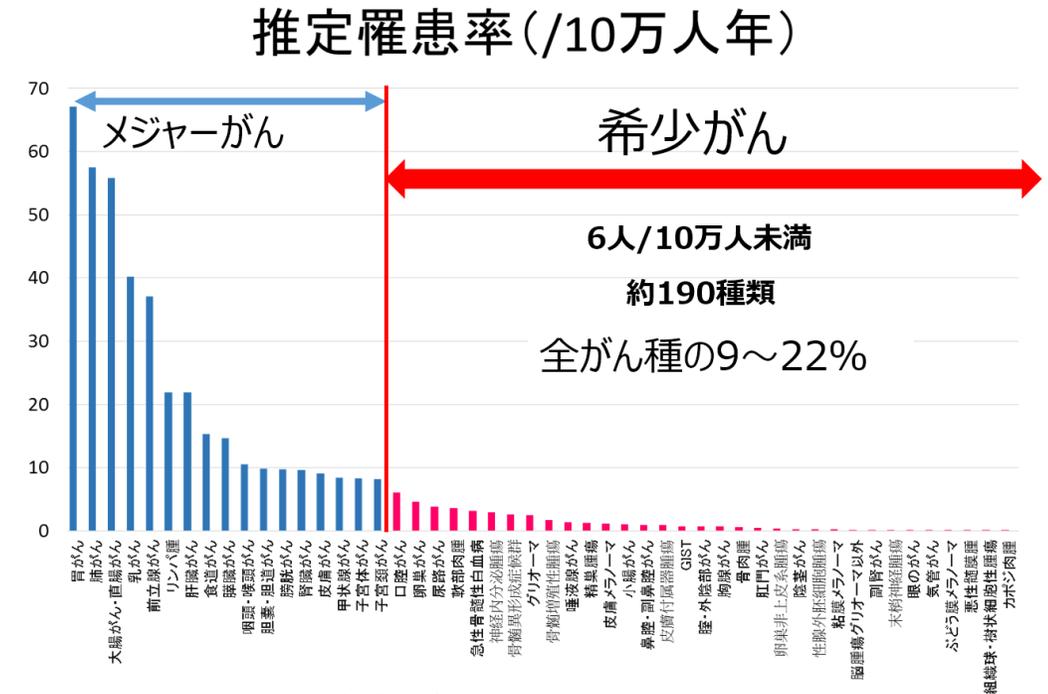
MASTER KEY Projectの進捗と 希少がんに関するアカデミア主導の臨床開発

沖田南都子

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

希少がん診療・臨床開発の課題

- 希少がんは全がん種の9～22%と一定の割合を占めるが、がん種は約190種類と多く疾患単位が細分化されており、正確な病理診断・適切な治療ができる施設が少なく、分子生物学的背景も十分解明されていない
- 患者数が少なくランダム化比較試験が困難。
- 希少がん種それぞれについて臨床試験を実施することが困難かつ非効率であり、市場の大きさにより新規薬剤開発が停滞しやすい。



希少がん開発の現状

- 希少がん開発に関連する医薬品を適応拡大や保険償還につなげる制度は拡充されてきている。
 - 希少疾病用医薬品等の指定制度
 - 医療上の必要性の高い未承認・適応外薬検討会議への要望申請と開発要請
 - 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱い（公知申請）
 - 医師主導治験
 - 社会保険診療報酬支払基金における適応外医薬品取扱い（審査情報提供事例）

胸腺がんに対するLenvatinibの承認

- 国立がん研究センター中央病院が主導し全国8施設で実施された医師主導治験の結果をもとに切除不能な胸腺がんに初めての治療薬承認
(2021年3月23日プレスリリース)

国立がん研究センター中央病院が主導し全国8施設で実施された医師主導治験の結果により、世界でも初めてとなる、切除不能な胸腺がんに対する治療薬が日本で承認されました。胸腺がんの発症は10万人当たり0.15人で、切除不能な胸腺がんの予後は不良であり、治療薬の研究開発が望まれる「難治性希少がん」です。

2021年3月23日
 国立研究開発法人国立がん研究センター
[in English](#)

発表のポイント

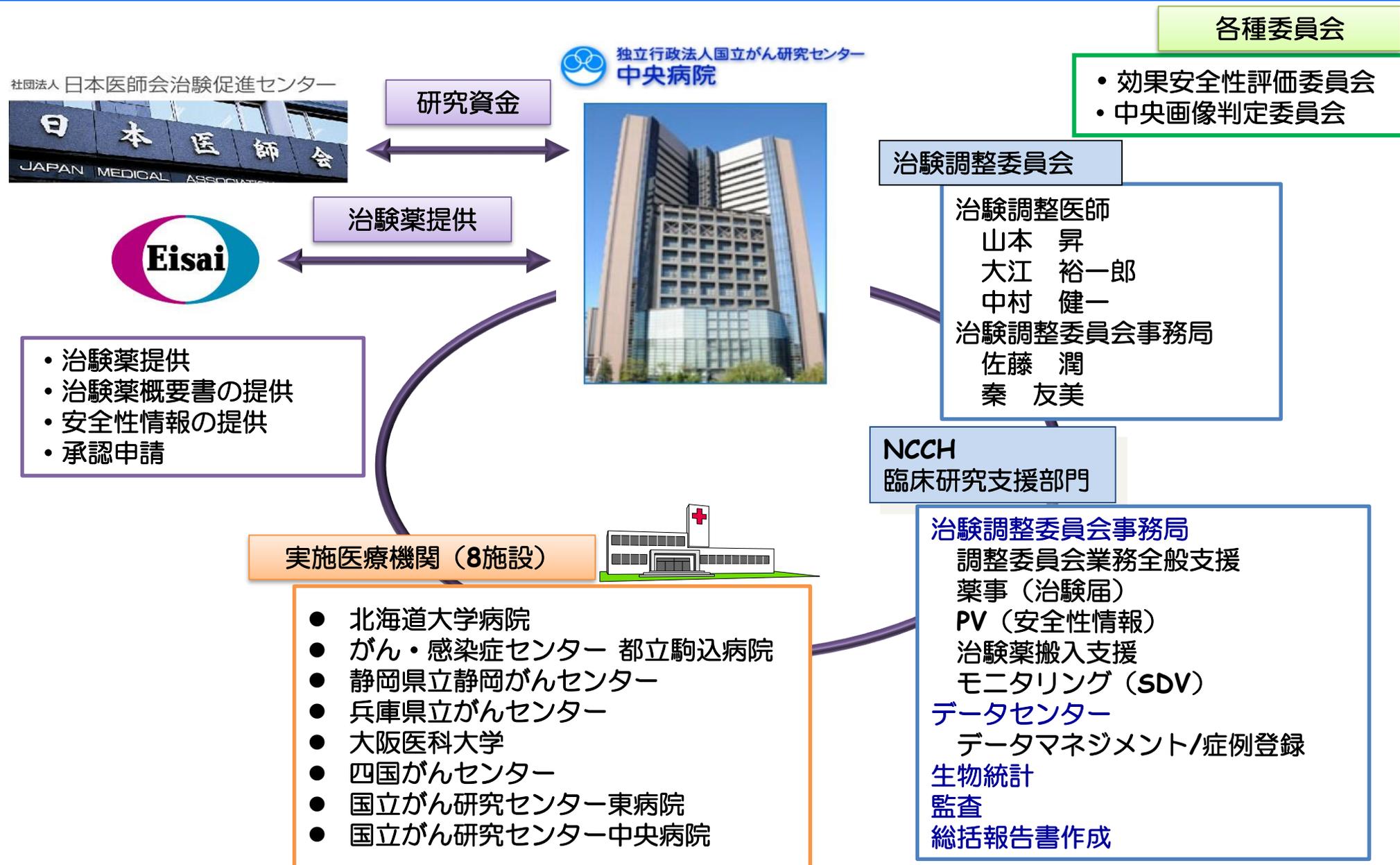
切除不能な胸腺がん初めての治療薬承認
 医師主導治験でアンメット・メディカル・ニーズに対応

広報活動

- ▶ プレスリリース
- ▶ セミナー・研修・イベント
- ▶ 広報誌「日々歩 (hibiho)」
- ▶ 国立がん研究センターだより

医師主導治験の結果が希少がんへの治療薬承認につながった

Lenvatinib 医師主導治験実施体制

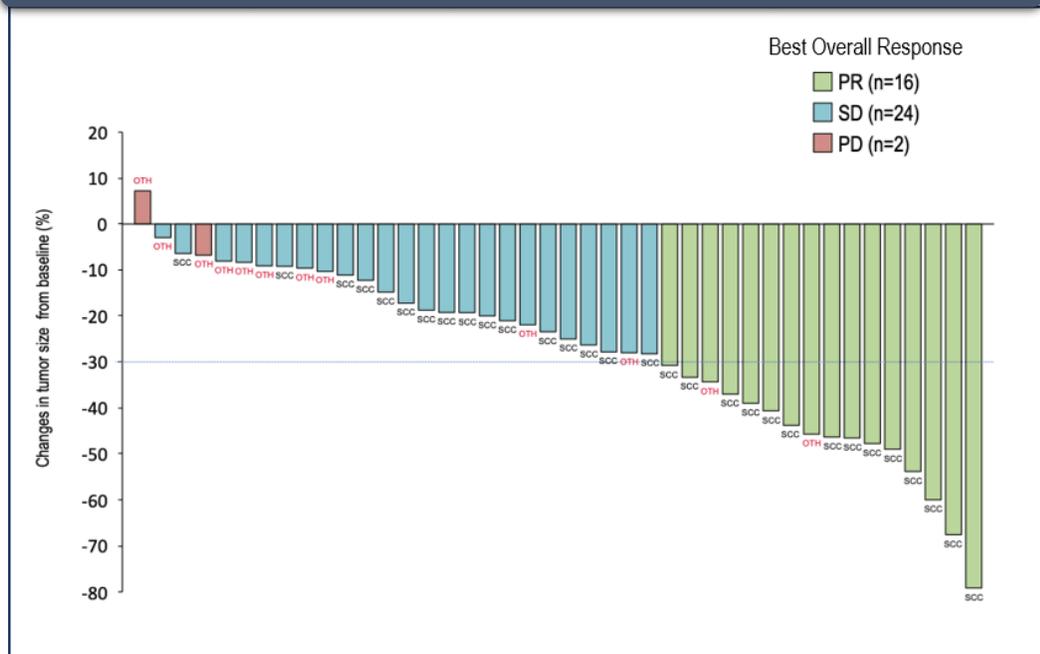


Patients with advanced
or metastatic
Thymic carcinoma
(Any histology; n=42)

Lenvatinib
24 mg QD

Until PD, unacceptable toxicity
or loss of clinical benefit

Waterfall plot (Independent radiological review)



PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease
SCC; Squamous cell carcinoma, OTH; Other types

n=42	
Best overall response	
PR	16 (38.1%)
SD	24 (57.1%)
PD	2 (4.8%)
ORR (%)	38.1
90% CI	25.6 - 52.0
DCR (%)	95.2
95%CI	83.8 - 99.4
Median DoR, month (n=16)	11.6
95% CI	5.8 - 18.0

ORR; objective response rate, DCR; disease control rate, DoR; Duration of response, CI; confidence interval

- 政府・規制当局による希少がんの開発推進政策は進められているが、、、
 - 2017年～2021年度に承認された抗がん剤の約1/3が希少疾病用医薬品指定
 - 希少がん、希少フラクションに対する承認が増えている
 - ただし、承認効能・効果のほとんどががん種限定、広めの承認効能・効果として「〇〇陽性の固形がん」、「頭頸部癌」など各数医薬品程度



分子生物学的背景（バイオマーカー）を用いた治療選択が進んでおり、
希少がんでのさらなる開発領域細分化・開発遅延が懸念される

MASTER KEY Project

- 2017年4月開始
- 希少がんの産学民共同の開発基盤

- 12企業との共同研究
- アカデミア6施設
- 患者会

• 目的

- 希少がん網羅的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参考資料/評価資料として活用
 - ✓ 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
 - ✓ ヒストリカルコントロールとしてのデータ蓄積
- バイオマーカー情報に基づく副試験への登録



MASTER KEY Project

バイオマーカー検索
(遺伝子異常、蛋白発現、等)

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

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

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

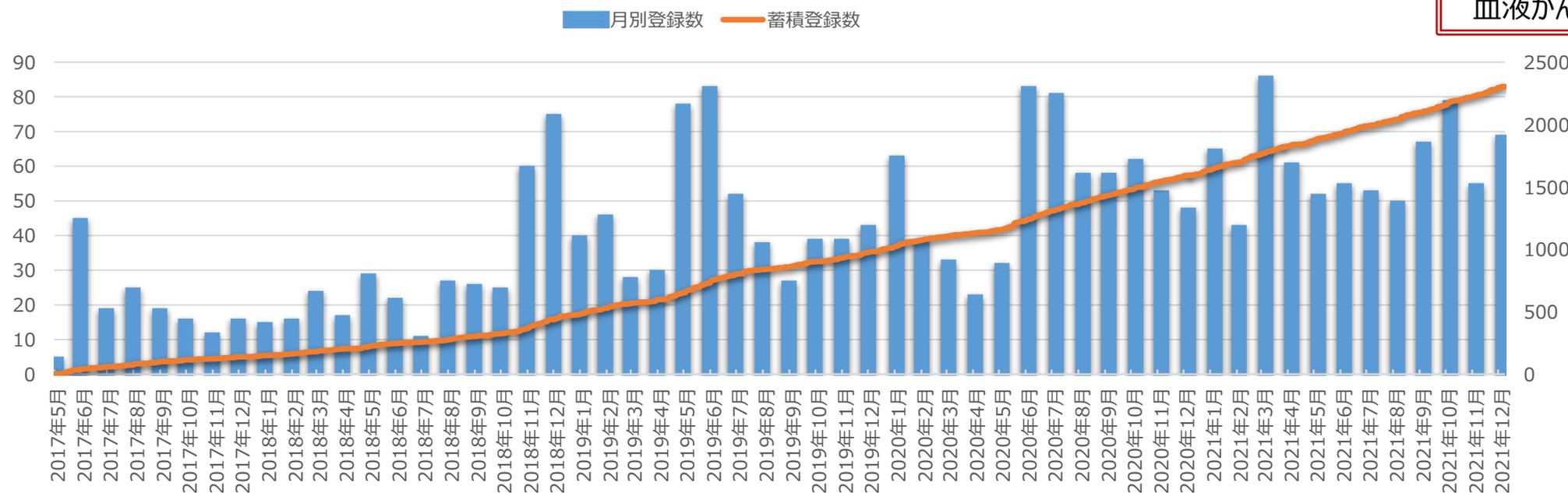
保険診療
内治療

全ての患者の追跡調査
データベース構築

対象患者

- 治癒不能進行性でバイオマーカー情報を有する希少がん、原発不明がん、common cancerの希少組織亜型
- 2018年11月より血液疾患へも拡大
- 16歳以上（開始時） → 1歳以上（2018年～） → 全年齢（2020年～）

2021/12末現在（国内）
固形がん 登録数 2042例
血液がん 登録数 200例



レジストリの主な収集データ

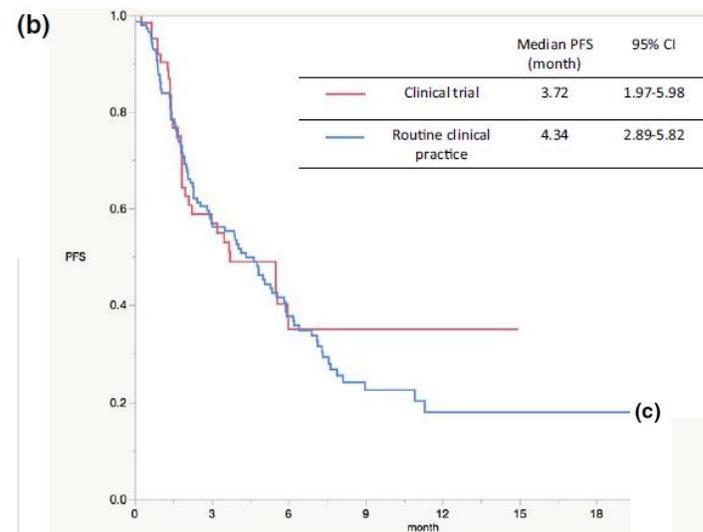
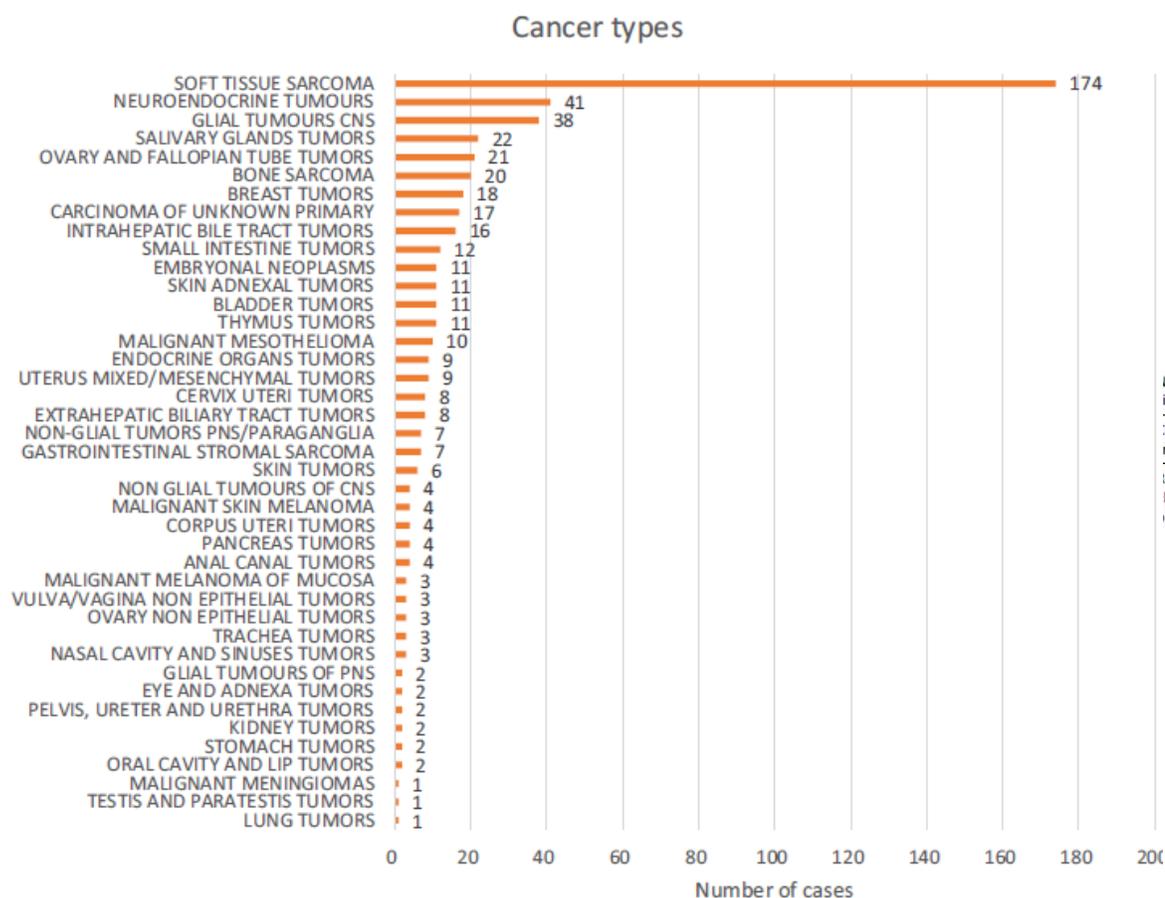
- 登録前
 - 年齢、性別、疾患名、前治療歴
 - 病理組織学的検査、バイオマーカー検査結果
- 研究期間中の評価
 - 治療内容
 - 有効性評価（CTまたはMRI）
- 追跡調査
 - 患者の生存確認（死亡している場合は死亡日および死因を確認） 登録時から本レジストリ研究終了まで6か月毎を目安

レジストリデータの質確保

- 2019年11月18日 PMDAと医薬品レジストリ活用相談実施
 - レジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について議論
 - データの信頼性を担保するうえでの必要な手順書の過不足がないとの機構意見
- データの信頼性確保の方策
 - EDCにデータ入力/管理：病理やバイオマーカーも主なものは選択式
 - 専任スタッフによるデータ入力：各施設の専任CRCまたはローカルDM
 - データ入力マニュアル作成・説明会・問い合わせ対応
 - 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：年2回モニタリングレポート発行
- 系統的なモニタリング
 - サンプルングでオンサイトモニタリングを実施
 - 将来的に利活用の目的が決まった段階で、適切なレギュラトリーグレードを満たすようアドオンモニタリングを行う予定

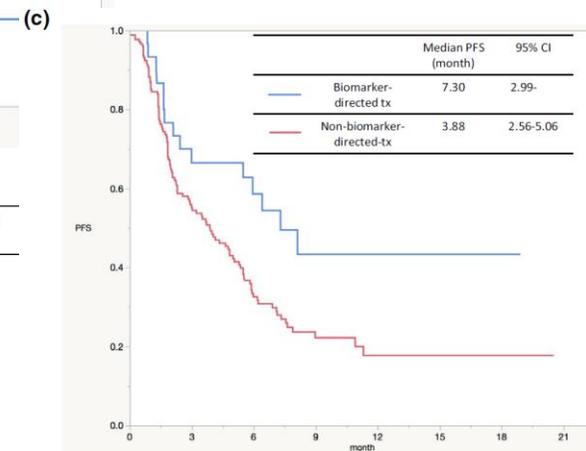
- 528例時点でのレジストリ集積結果のまとめを公表

- NGSデータあり68%
- 臨床試験登録割合13%



Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18
Clinical trial	64	29	12	6	3	0	0
Routine clinical practice	148	66	39	14	7	3	3

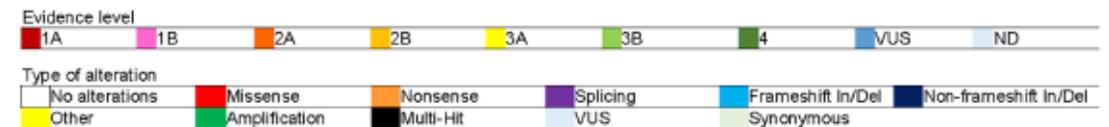
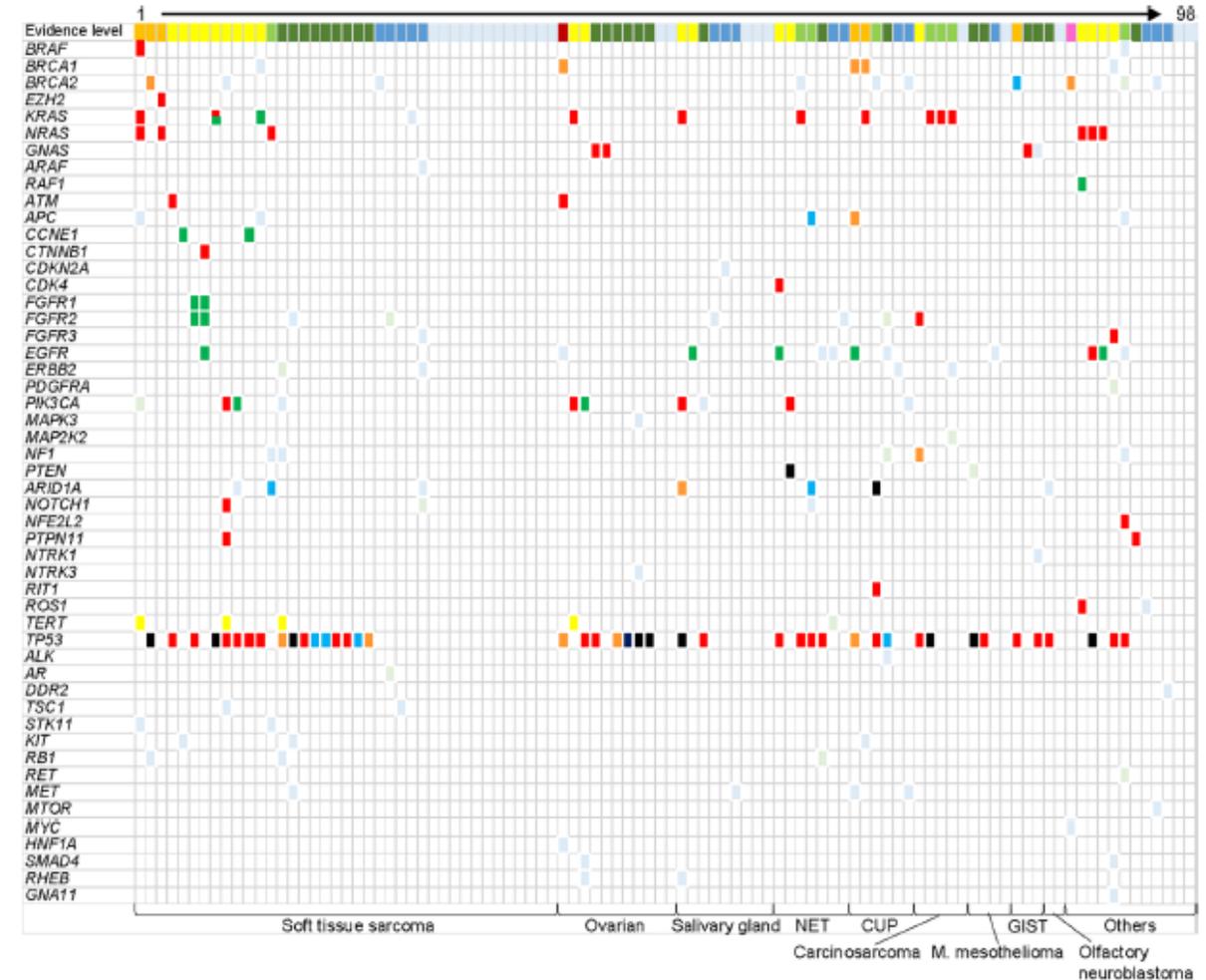
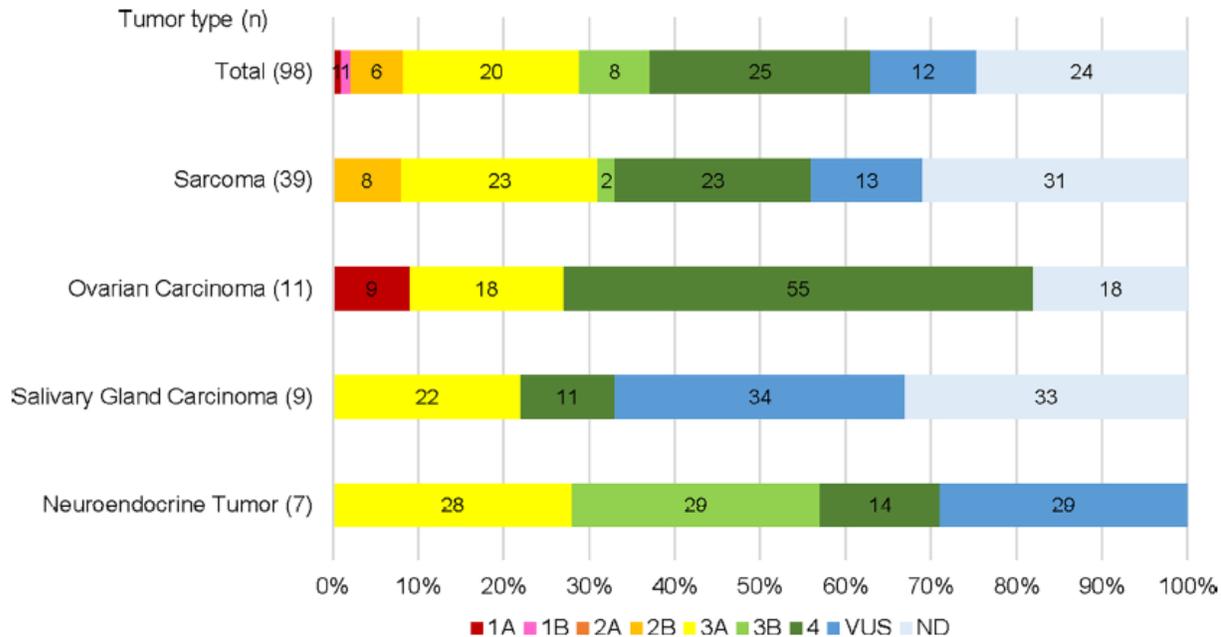


Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21
Biomarker directed Tx	32	19	14	5	3	1	1	0
Non-biomarker-directed Tx	180	76	37	15	7	2	2	0

附随研究の実施

- 98例の希少がんにおけるctDNA結果と臨床経過を報告
(肉腫39例、卵巣がん11例等)
- 78%で遺伝子変化を検出



MASTER KEY Project (副試験)

バイオマーカー検索
(遺伝子異常、蛋白発現、等)

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

レジストリ研究

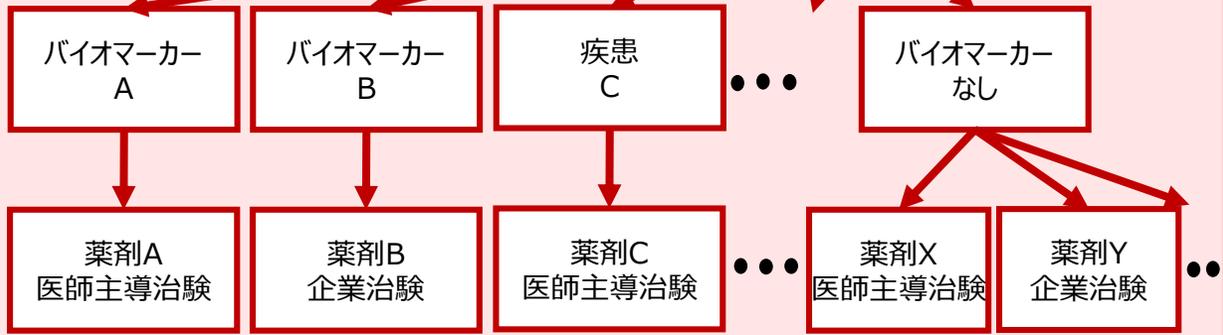
- ◆ 網羅的データベース
- ◆ 申請参考資料

2017年5月登録開始

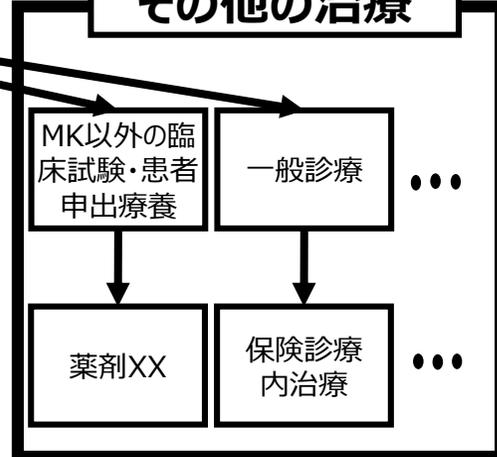
バイオマーカー情報の検討

副試験またはその他治療

複数の臨床試験



その他の治療



全ての患者の追跡調査
データベース構築

副試験の典型的デザイン

- 単群の医師主導治験

- ▶ 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対象を規定（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
- ▶ Secondary endpoints：PFS、OS、有害事象

希少がんへの薬事承認を
目指した治療開発

- 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3年、追跡期間1年

- MASTER KEYプロジェクトの枠組みの中で実施することで、症例集積を進めやすい
（実施医療機関症例検討会や患者会を通じたアナウンス）

副試験実施状況

Sponsor	Target population	Study drug	1 Progress	Trial ID
1 Pharma	BRAF V600E	Dabrafenib + Trametinib	Active, finished recruitment	JapicCTI-173743 NCT02034110
2 NCCH	dMMR/MSI-high	Nivolumab	Active, finished recruitment	JMA-IIA00344
3 NCCH	All rare cancers	Nivolumab	Active, finished recruitment	JMA-IIA00345
4 NCCH	HER2 Carcinosarcoma	DS-8201a	Active, finished recruitment	UMIN000029506
5 NCCH	ALK	Alectinib	Ongoing	JMA-IIA00364
6 Pharma	Malignant mesothelioma	Ad-SGE-REIC	—	JapicCTI-184040
7 Pharma	Adenoid cystic carcinoma	Liposomal Eribulin	Active, finished recruitment	JapicCTI-173649
8 NCCH	MDM2 intimal sarcoma	DS-3032b	Active, finished recruitment	JMA-IIA00402
9 Pharma	NTRK fusion pediatric	Larotrectinib	Active, finished recruitment	JapicCTI-194842
10 NCCH	NK/T-cell lymphoma, nasal	Atezolizumab	Ongoing	jRCT2031190177
11 Pharma	FGFR alteration solid cancers	TAS-120 (futibatinib) + Pembrolizumab	Ongoing	JapicCTI-195063
12 NCCH	Pediatric Cancer	Drug A	Ongoing	-
13 NCCH	Alveolar soft part sarcoma	Atezolizumab	Active, finished recruitment	jRCT2031200041
14 兵庫医科	Malignant mesothelioma (non-pleural)	Nivolumab	Active, finished recruitment	jRCT2051200062
15 近畿大	Cancer of unknown primary	Nivolumab	Active, finished recruitment	UMIN000030649
16 NCCH	Advanced or recurrent solid tumor with FGFR gene alteration	E7090	Ongoing	jRCT2031210043
17 Pharma	Non-Hodgkins Lymphoma Chronic Lymphocytic Leukemia	JBH492	Ongoing	JapicCTI-205353
18 埼玉医大	Cervical cancer previously treated with platinum-based chemotherapy	Pembrolizumab + Olaparib	Ongoing	jRCT2031210096
19 Pharma	-FGFR rearrangements solid tumor -FGFR2 amplifications gastric cancer (including GEJ cancer) -FGFR1 rearrangements myeloid/lymphoid neoplasms	TAS-120 (futibatinib)	Ongoing	JapicCTI-205312

希少がんに対する治療開発の課題

- バイオマーカーに基づくがん種を限定しない対象への適応拡大はまだ未知数
→レジストリや副試験の附随研究を多く行い希少がんの分子生物学的背景データや医薬品の薬効・耐性機序や効果予測につながる解析結果を集積する。
- バイオマーカーによる患者選択が進んでいるが、承認見込み予測が難しい希少がんのアカデミア開発では医薬品と並行したCDx開発が課題となっている。
→規制当局の考え方を確認しつつ既存の検査法の活用を含め検討を続ける。

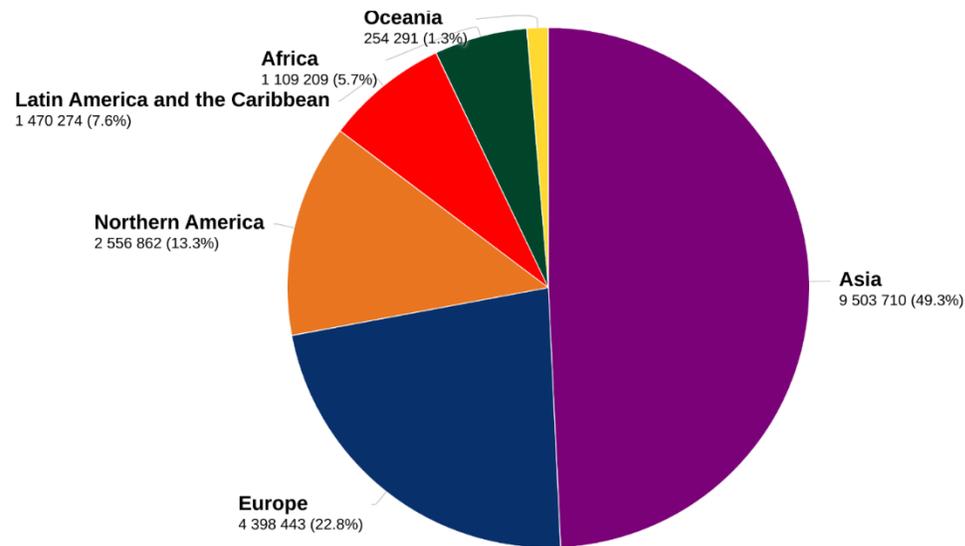
- 本プロジェクトに登録された患者の試料を用いた附随研究の立案、実施等について検討を行うことを目的として設置。
- 定期的にMASTER KEYプロジェクトに関する臨床-非臨床検討状況の共有を行っている。
- 各副試験計画時に附随研究についても検討する。
- 附随研究にあたっては研究所の前臨床研究・TR解析技術やバイオリソースの提供・利用が可能。
 - 病理解析
 - 免疫学的解析
 - タンパクリン酸化解析
 - ゲノムシーケンス
 - 薬物動態
 - PDX 等

アジアでの希少がん治療開発推進と基盤整備

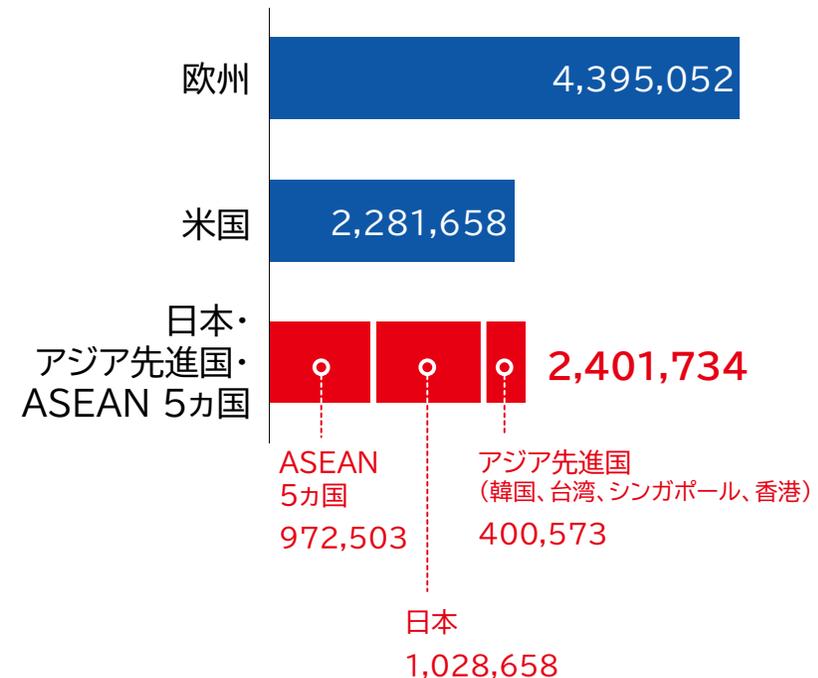
アジアでの開発推進

- 全世界で新規のがんと診断約1,930万人、アジアの占める割合は約半数（2020年）、日本、アジア先進国、ASEAN5か国で米国と同程度、
- 全世界のがん死亡数は約995万人のうちアジア580万人（58.3%）と高い
- アジア途上国での平均寿命の延長、喫煙割合、がん検診制度未整備、アジアで発生頻度が高いがん種に対する研究開発が不十分であることなどが原因と想定される。

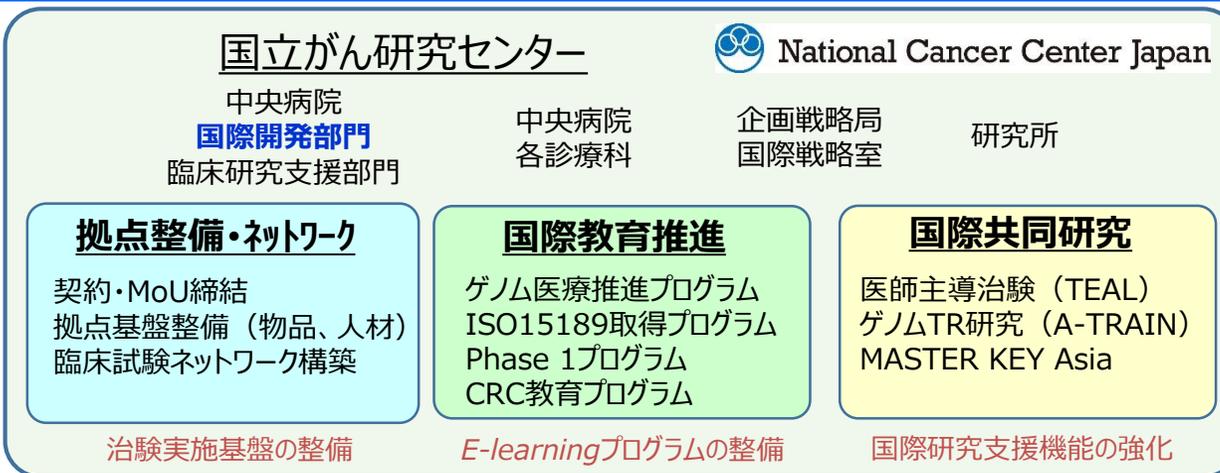
Estimated number of new cases in 2020, all cancers, both sexes, all ages



Total : 19 292 789



ATLAS (Asian Clinical Trials Network for Cancers Project)

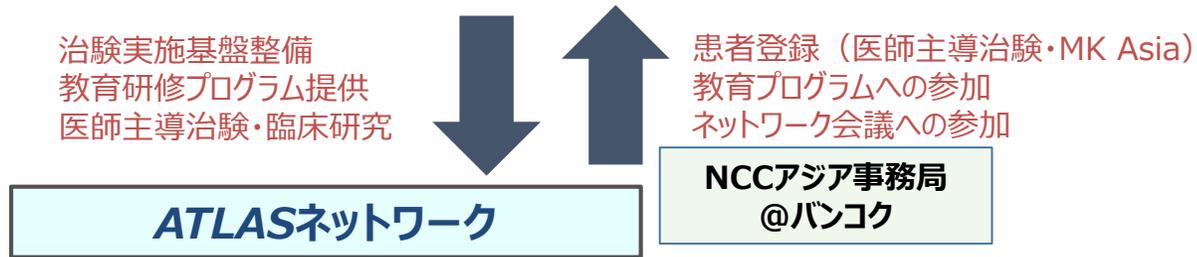
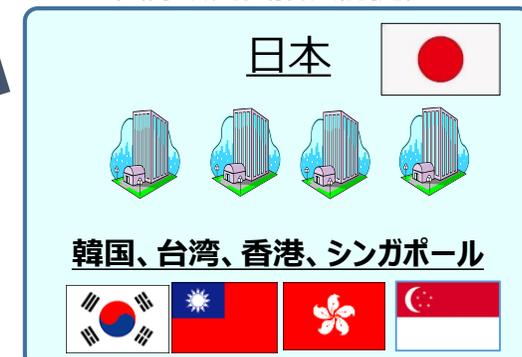


東海大学 宮地グループ
ISO15189取得支援・教育



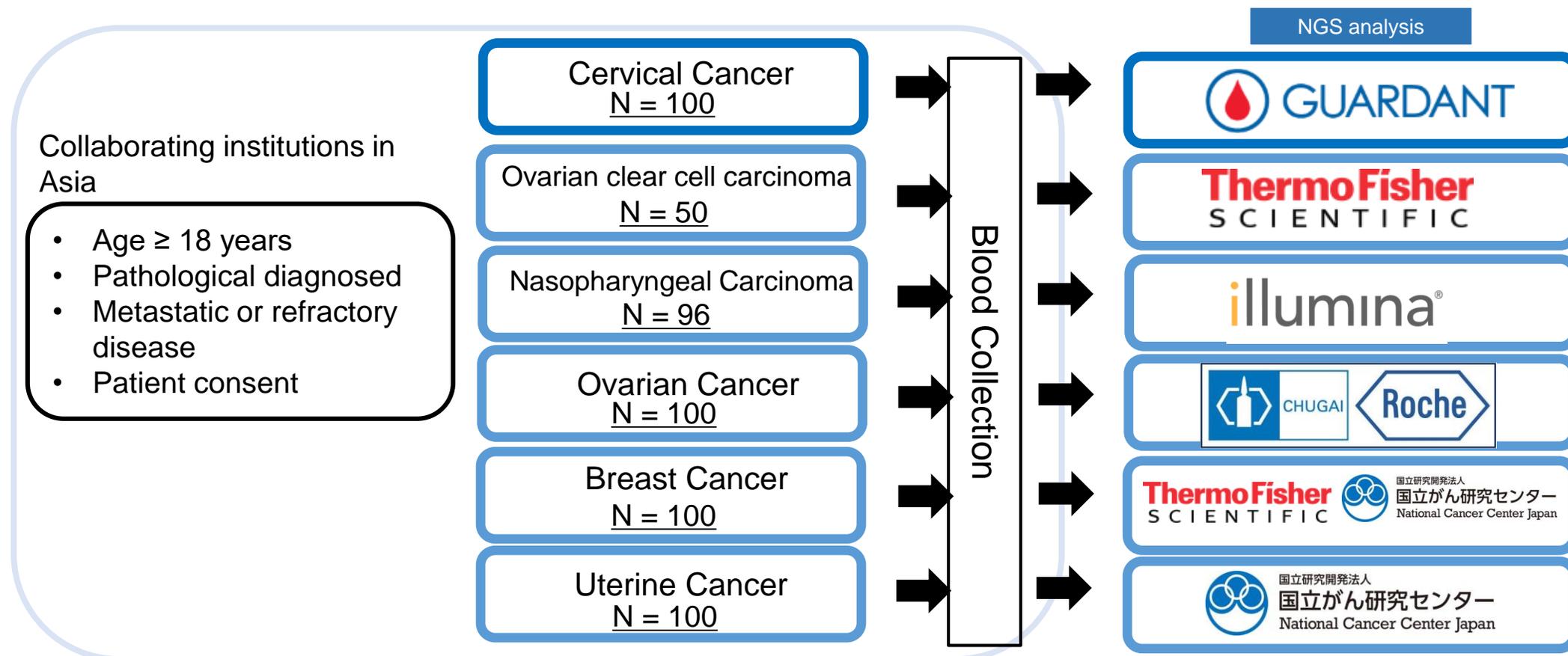
製薬企業

研究提案
国際研究支援機能提供



(Asian multicenter prospective study of circulating TumoR DNA SequencINg)

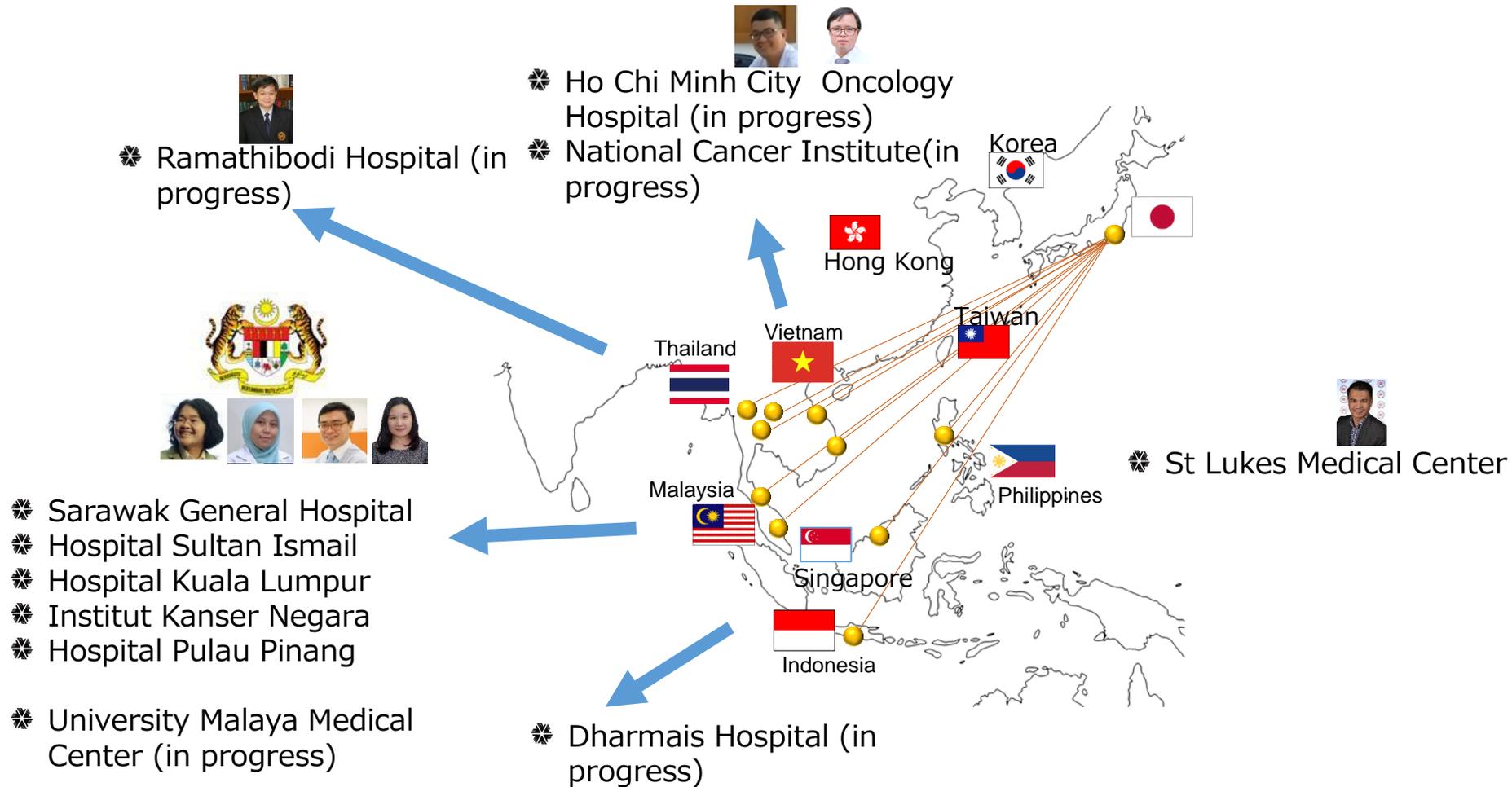
- 日本で薬事承認が進むリキッドバイオプシーを企業と連携しアジア展開
- マスタープロトコールのもとで複数がん種のコホートで各社と共同研究
- アジア人での臨床情報とゲノム情報の統合データベースを構築





- 18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
 - 主要がん種の希少組織亜型（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はMASTER KEY Asia研究内で測定・収集する

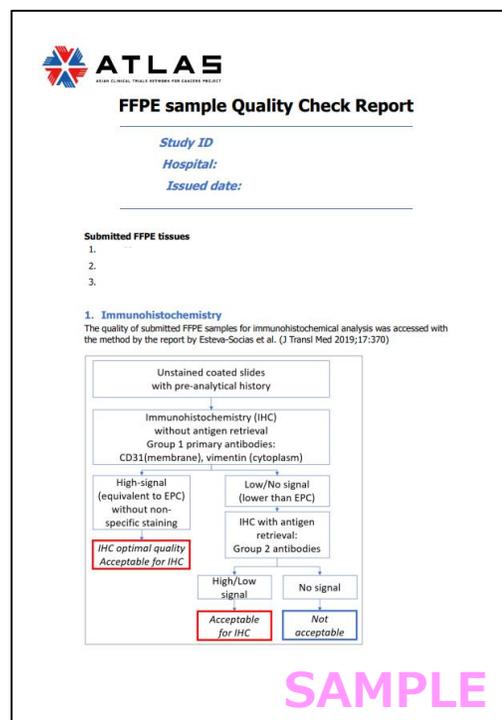
MASTER KEY Asia 參加施設



TOP2 Panel

- FFPE DNA
 - 700以上の遺伝子：nucleotide substitutions, insertions/deletions, and copy number variants
- FFPE RNA
 - 400以上の遺伝子：rearrangements
 - 30以上の遺伝子：expression levels or exon skipping
- Normal DNA (from blood)
 - 40以上の遺伝子：germline alterations

- 参加各施設のFFPE検体の外部評価確認を行い、品質担保された検体を検査に提出している。
- また希少がんの中央病理診断をすべての登録例に対して実施する。



ATLAS Reportの作成



- NGS解析結果のAnnotationシステムを開発
- ATLAS Reportとして提供
 - 中央病理診断結果
 - NGS解析、Annotation結果
- 解析結果 + ATLASレポートを用いてをもとに海外施設とエキスパートパネルを行う。
 - 病理医
 - Molecular biologist
 - アジア施設PI, MD 等

ATLAS Report 

20210901_MY02_20072222_102_1

 **About the ATLAS Report**

This ATLAS Report (Report) shows results of the genomic profile test, which is used to obtain a comprehensive genomic profile of tumor tissue from patients with solid tumors. This test has not been cleared or approved by any regulatory authority, and the treating medical professional acknowledges and agrees that this Report will be used only as a reference aid for seeking patients' treatments, since the information contained in this Report is intended to be used only as part of the research project: ATLAS project. **Therefore, this report is NOT intended to be directly handed to the patients.**

This test result should be interpreted in the context of other clinical information and laboratory, pathology, and imaging studies by a qualified medical professional prior to initiating or changing a patient's treatment plan.

The selection of any, all, or none of the drugs associated with potential clinical benefit (or potential lack of clinical benefit) is entirely at the discretion of the treating medical professional. **The treating medical professional acknowledges that the ATLAS project team makes no endorsement, recommendation or guarantee about the treatment decision for the patient.**

*For more details, please refer to "TEST DISCLAIMER"

Diagnosis confirmed by a pathologist

1 Basic Information

1-1 Patient

Measurement ID	MY02-20072222-102-1				
Hospital ID	MY02	Patient ID	20072222	Specimen ID	T02
Analysis ID	20210901160742	Age	33	Gender	Female
Local Hospital Diagnosis (OncoFree)	Ovarian Cancer, Other (OOCV)				
NCC Pathological Diagnosis (OncoFree)	Brenner Tumor, Malignant (BTMOV)				
NCC Pathological Diagnosis	Brenner tumor				
NCC Pathologist	Hanako Suzuki				
NCC Pathological Findings	This tumor is characterized by the juxtaposition of areas of conventional Brenner tumor juxtaposed with infiltrative, frankly malignant cells. The interface between these two processes is illustrated here in the top image (Hematoxylin & eosin stain), which demonstrates well demarcated nests of Brenner tumor at the bottom of the field and infiltrative cords and single cells percolating through the top portion of the field. Immunohistochemical studies showed positivity for cytokeratin 7 with focal GATA3 and p63 expression. Stains for the sex cord stromal marker inhibin, the neuroendocrine marker chromogranin, and the mesothelial marker calretinin were all negative.				

1-2 Test

Specimen	2007/03/19	Panel name	TOP2
----------	------------	------------	------

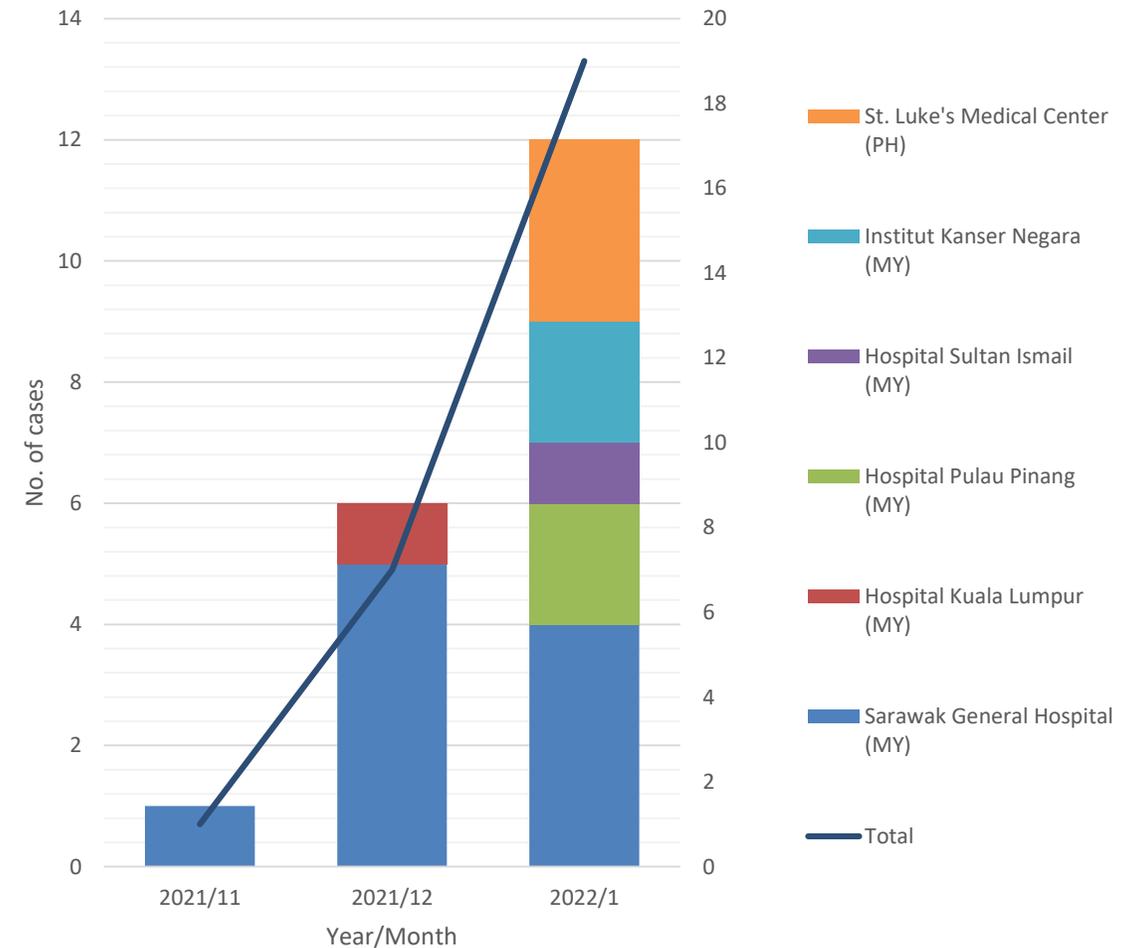
1/68 Created date: 2021/09/01
Report version: 20210901160742

SAMPLE

- 現在2か国（フィリピン、マレーシア）で登録開始
- 検体輸送と病理判定～NGS解析が進捗中
- 今後海外施設とのExpert Panelを設置し検討予定



MASTER KEY Asia Patient Enrollment



MASTER KEYプロジェクトの今後

- レジストリ登録を進め、対照群としての薬事承認申請への活用事例を集積する。
- 医師主導治験を多数計画・実施し、希少がんに対するアカデミア主導の医薬品の承認・適応拡大を進める。
- アジアでの希少がん治療開発基盤整備を行いつつ国際共同試験を推進する。

ご清聴ありがとうございました。