

希少がんの医薬品開発に期待すること －臨床の現場から－

PMDA科学委員会 第2回希少がん対策専門部会 2016.12.9.

川井 章

国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・
リハビリテーション科 希少がんセンター



希少がん医療・支援のあり方に関する検討会

【報告書】

I. はじめに

II. 定義

III. 取り組むべき課題

1. 医療提供体制 (1) 病理診断 (2) 治療 (3) 人材育成
2. 情報の集約・発信
3. 相談支援
4. 研究開発

症例の少なさから臨床試験や治験は進みづらく、新規治療、新規薬剤、
医療機器開発の遅れなどが生じやすい。

IV. 希少がん対策に関する検討の場の設置

V. おわりに

関係者・機関が密に連携し、希少がん特有の課題に対応していく
支援体制の構築が求められる。

希少がん医療・支援のあり方に関する検討会
報告書

平成27年3月
報告の経緯・実施のあり方に関する検討会

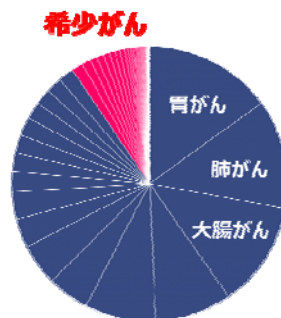
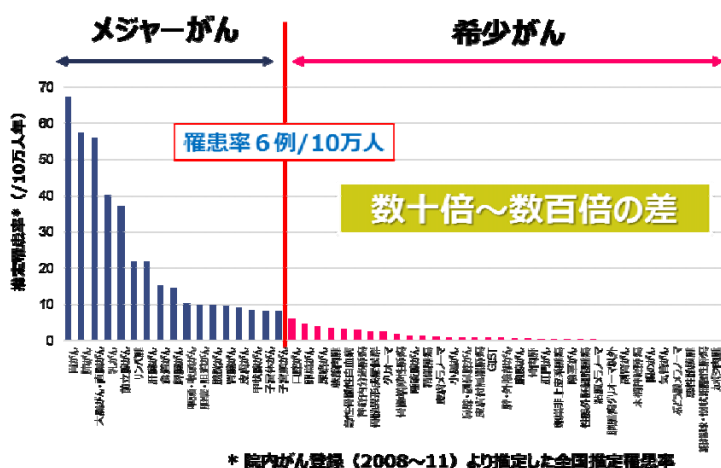
平成27年3月～7月
(堀田座長)



希少がんの定義

- 概ね罹患率（発生率）人口10万人当たり6例未満
- 数が少ないため診療・受療上の課題が他のがん種に比べて大きい

希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書（平成27年8月）



1. 約190種類のがんが“希少がん”に該当する
2. がん全体に対する“希少がん”の割合は15～20%に達する



希少がんのタイプ（私見）

“Type A”

Rare Cancer in common disease
腫瘍以外の疾患が多数を占める診療科（領域）の希少ながん

例：骨・軟部肉腫、眼腫瘍（Rb）
メラノーマなど

- ✓ 医師は“がん”にunfamiliar
- ✓ がんであることの診断が遅れやすい
- ✓ 専門医は少ない
- ✓ がんが疑われれば専門医への紹介が比較的行われやすい



「…これはうちでは診ることができません。早く専門の先生に診てもらってください。」

“Type B”

Rare Cancer in common cancer
腫瘍性疾患が多数を占める診療科（領域）の希少ながん

例：消化管間質腫瘍（GIST）、小腸がん、子宮肉腫など

- ✓ 医師は“がん”にfamiliar
- ✓ がんであることの診断は比較的早い
- ✓ 専門医は少ない（いない？）
- ✓ Common cancerに準じた治療（sub-optimal）が行われやすい



「…手術でとることはできそうです。とまあ、同じ臓器の別の病気に準じて治療しましょう。」

…集約化が有効？

…ガイドラインが有効？



全国の発生数と診療施設

| | 診断名 | 2011 | 2012 | 2013 |
|------|---------|------|------|------|
| 骨の肉腫 | 骨肉腫 | 187 | 171 | 207 |
| | ユーイング肉腫 | 38 | 26 | 27 |
| 軟部肉腫 | 脂肪肉腫 | 526 | 606 | 581 |
| | 胞巣状軟部肉腫 | 13 | 15 | 10 |



全国骨・軟部腫瘍登録一覧表

- 骨・軟部腫瘍診断治療相談コーナー 84施設
大学病院 60, がんセンター 17, 総合病院 7
- 年間数十～数百例の肉腫を84施設で診療
⇒ 数例/年

均てん化

| | 診断名 | 2009 | 2010 | 2011 |
|------|--------|------|------|------|
| 目の腫瘍 | 網膜芽細胞腫 | 68 | 73 | 71 |



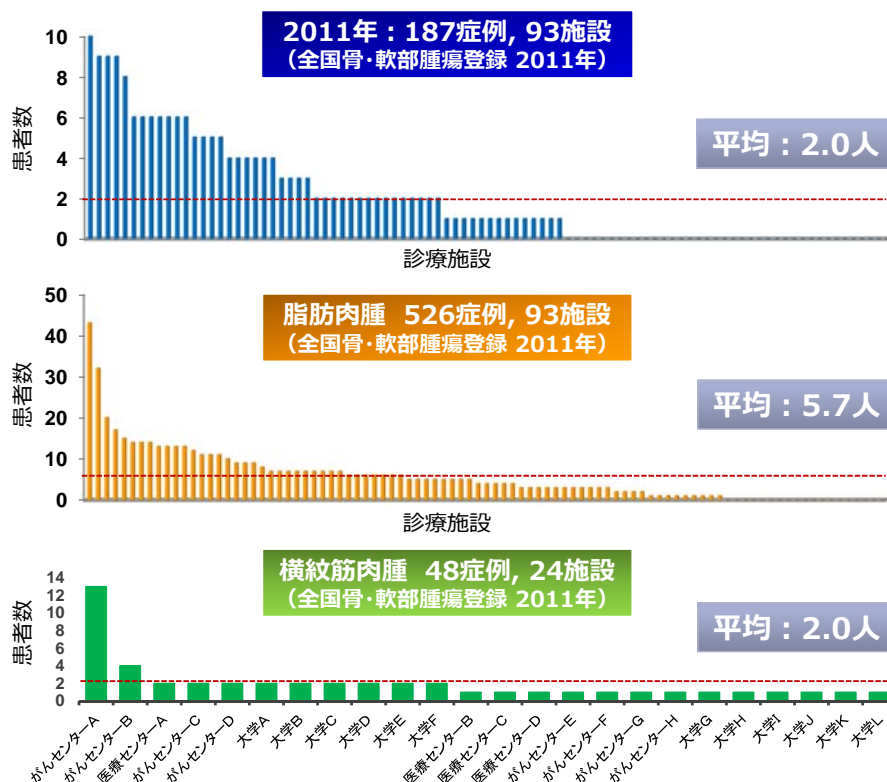
網膜芽細胞腫全国登録

- 治療施設は20施設以下
- 国立がん研究センターで60%以上が治療
- 2例以上治療している施設は数施設

集約化



各施設の年間新患者数 — 骨・軟部肉腫 —



- ◆ 各施設（医師）の症例（経験）数が少ない
⇒ 知識・技術の習得に不利
- ◆ 一人の担当医が外科的治療+内科的治療
⇒ 外科・内科の専門性を生かした診療体制確立の遅れ
⇒ 肉腫の診断から進行期までを俯瞰できる専門家
- ◆ 診療科単位の診療
⇒ Multidisciplinary team/MDTの確立が困難



病理診断

“各施設の病理診断と、専門家による病理診断の間の不一致”

軟部肉腫 -フランス-

日本横紋筋肉腫研究グループ
(JRSG : 2004-11)

軟部肉腫と診断された1,463例を検討

JRSG study登録の175例を検討

完全に一致 824例 (56%)
一部不一致 518例 (35%)
完全に不一致 121例 (8%)

| 施設診断 | 中央病理診断 | 症例数(%) |
|-----------|--------|------------|
| 胎児型RMS | 胞巣型RMS | 20例(11.4%) |
| | RMS以外 | 9例(5.1%) |
| 胞巣型RMS | 胎児型RMS | 5例(2.9%) |
| | RMS以外 | 3例(1.7%) |
| RMS (NOS) | 胞巣型RMS | 1例(0.6%) |
| RMS以外 | 胞巣型RMS | 1例(0.6%) |

43%の症例で診断になんらかの不一致

I Ray-Coquard, et al., Ann Oncol 23: 2442-9, 2012

各施設の診断と中央病理診断の間に相違があったもの 39例 (22%)
治療方針に影響する相違 (リスク/グループの変更)があったもの 21例 (12%)

中澤温子: 第1回国際がん研究シンポジウム(2015)



診療 ガイドラインとの乖離

『四肢横紋筋肉腫の外科治療に関するアンケート』

日本整形外科学会骨・軟部腫瘍相談コーナー：全国93施設

- 回答率 86% (回答あり：80施設)
- 横紋筋肉腫症例数/3年間
0例：35施設 (44%) , 3例以上：15施設 (19%)

模擬症例：四肢横紋筋肉腫 (Alveolar type) , Stage 2



JRSG/IRS プロトコル

- Q1. 初回治療
まず最初に広範切除
- Q2. 術後放射線治療
R0切除であっても施行
- Q3. LN郭清
系統的郭清を施行

アンケート回答

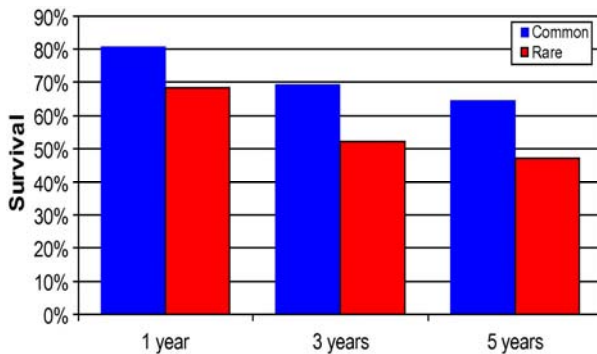
- Q1. 初回治療
⇒切除 28%, 術前化学療法施行 78%
- Q2. 術後放射線治療
⇒施行 15%, 広範切除後非施行 85%
- Q3. LN郭清
⇒施行 35%, 非施行 60%

西田佳宏 他, 日整会誌 88(3):S988,2014



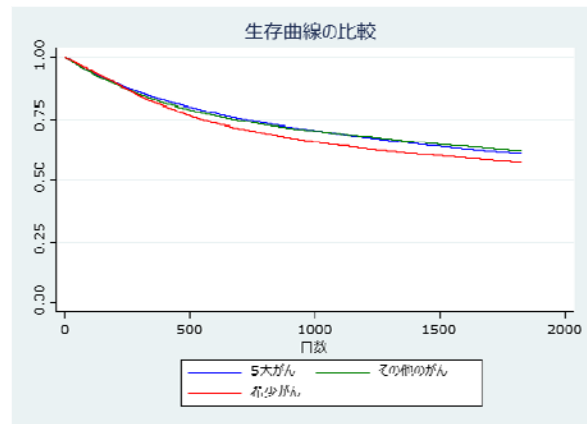
生存率 Common vs. Rare Cancers

がん診断後の生存率



Gatta G, et al., Eur J Cancer 47: 2493-511, 2011

がん種別生存曲線



東 尚弘：第1回希少がんの医療・支援のあり方に関する検討会 (2015)

希少がんの生存率は、他のがんに比べて低い



希少がんセンター

MISSION (2016.5.10. 改訂)

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。



連携



調整

参加診療科

- 脳脊髄腫瘍科
- 眼腫瘍科
- 頭頸部腫瘍科
- 骨軟部腫瘍科
- 泌尿器後腹膜腫瘍科
- 婦人腫瘍科
- 皮膚腫瘍科
- 乳腺腫瘍内科
- 消化管内科
- 小児腫瘍科
- 先端医療科
- 放射線診断・I V R
- 放射線・陽子線治療
- 病理科
- リハビリテーション科
- 研究所
- がん対策情報センター



ホームページ

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



希少がん患者・家族・医療者

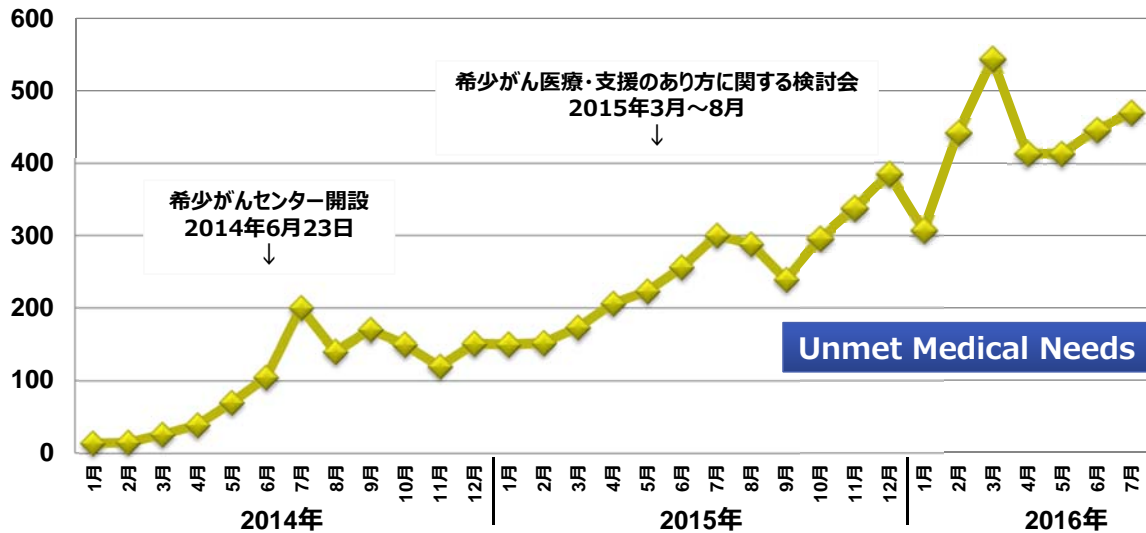


希少がんホットライン

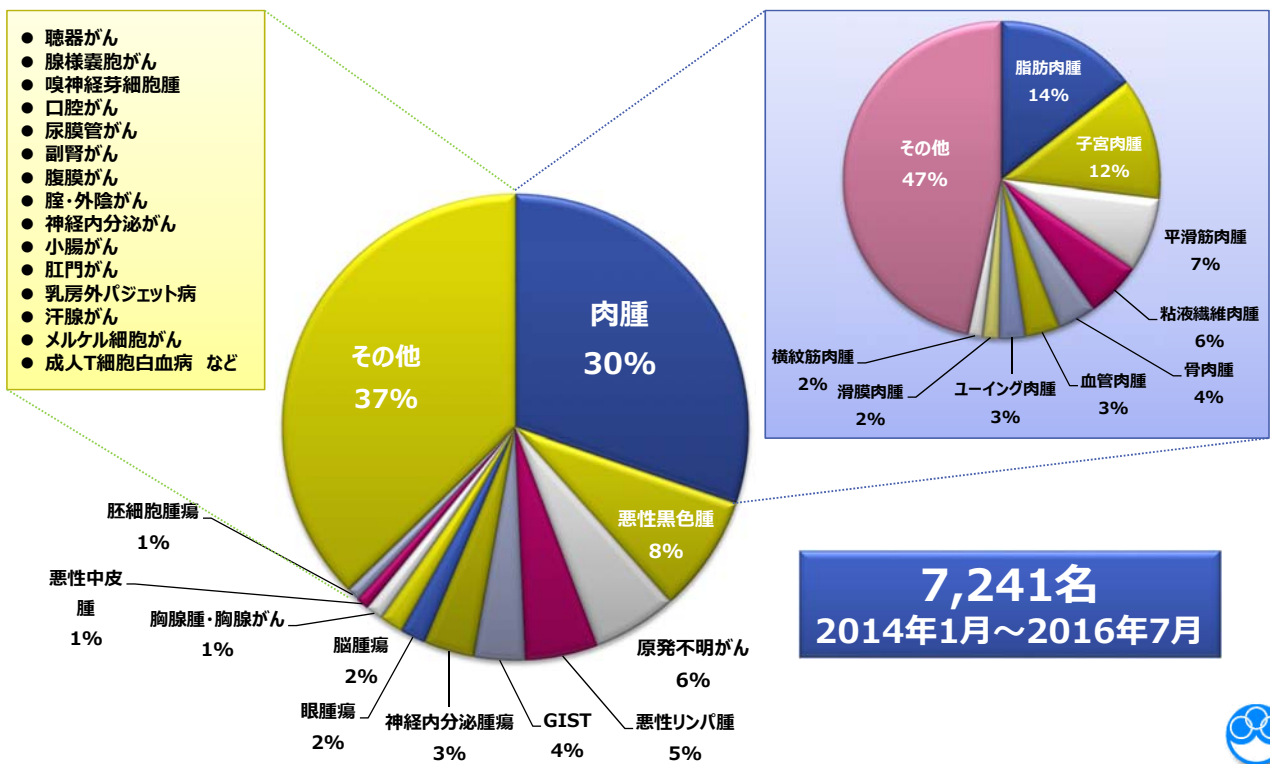


『希少がん患者さんが、最適な医療を迅速に受けられるようにお手伝いをする電話相談』

- 専任の看護師が担当
- 相談は無料、通話料は必要
- 相談内容の秘密は厳守
- 03-3543-5601

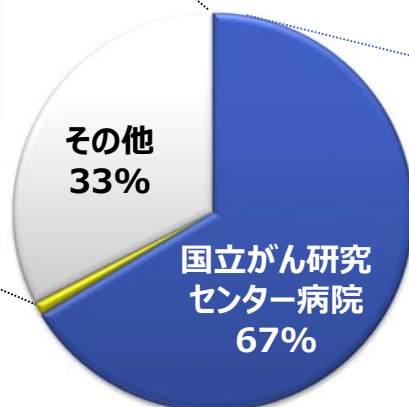


希少がんホットライン相談時の病名

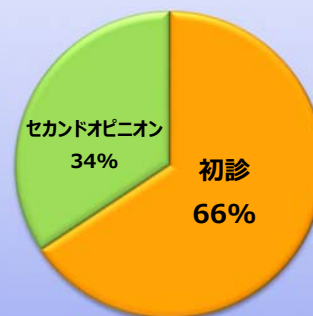


希少がんホットライン相談者の転帰

- 他の専門医療機関紹介
- がん診療連携拠点病院「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
- 電話相談のみ
- 死亡 など



国立がん研究センター病院受診の内訳 (4,808名)



7,241名
2014年1月～2016年7月

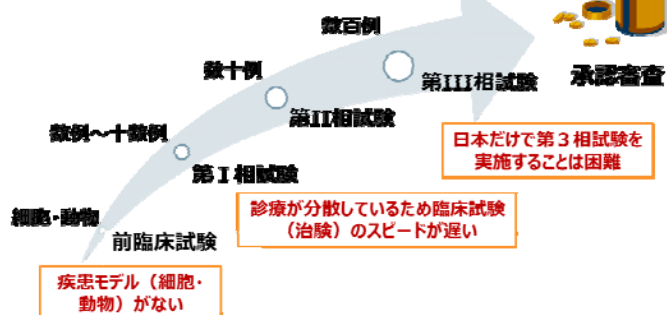


新規治療開発の足枷

「軟部肉腫に対する新規薬剤開発を計画したとすると・・・」

| データソース | 人数 | 備考 |
|------------------------|-------|-------------------------------------|
| 厚生労働省患者推計 | 6,000 | STS全て |
| SEERデータより推計 | 2,500 | 米国の疫学データ外挿 |
| 院内がん登録 (2011) がん診療拠点病院 | 3,423 | STS治療例全て (手術のみ含む) 拠点病院のみ |
| 全国骨軟部腫瘍登録 (2012) | 1,882 | STS治療例全て (手術のみ含む) 臓器がん登録 (悉皆性≠100%) |

開発のための基本的情報不足
真の需要/市場は? 施設は?

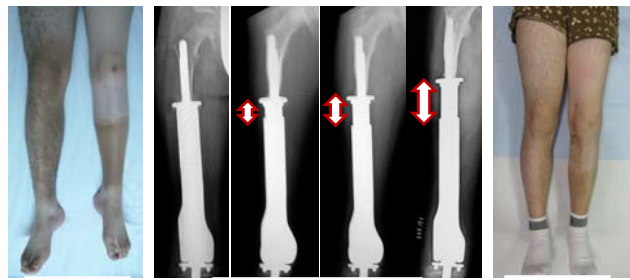
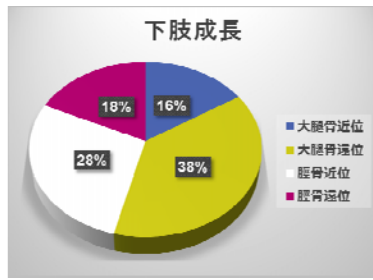


インセンティブに乏しい

| 保険承認薬の数 | | |
|---------|----|------|
| 乳癌 | 肺癌 | 軟部肉腫 |
| 37 | 35 | 9 |



延長型人工関節 – 技術大国にもかかわらず –



現在我が国で使用可能な延長型人工関節は一機種のみ

● 延長のメカニズムと方法

- 調整スクリュー (3.5mm 六角ヘッド) で延長機能 (1回転で0.9mm延長)
- ロックingsクリュー (2mm 六角ヘッド) で延長機能のロック

小手術

伸長前 伸長後

調整スクリュー

ロックingsクリュー

(左大腿骨遠位置換例)

Growing Kotz下肢再建システム

JTS Juvenile Tumour System

NON INVASIVE LENGTHENING TECHNOLOGY FOR SKELETAL LIMBATURE

非侵襲延長型人工関節 (Stanmore, MUTARS®, et.)

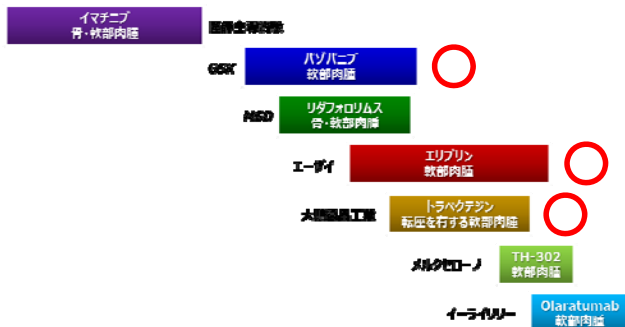
非侵襲延長型人工関節は日本では未だ使用不可能



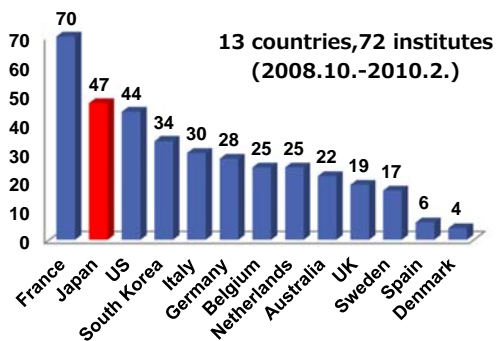
骨・軟部肉腫に対する薬剤開発

骨・軟部肉腫の薬剤開発 (治験)

2002 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 2017



PALETTE trial (Pazopanib Phase 3)

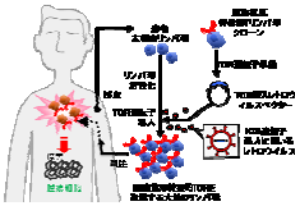


臨床データパッケージ (評価資料)

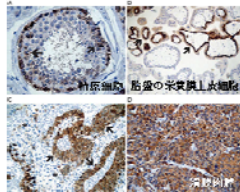
| | | | | |
|-------------------|---------------|-------------|-------------|-------------------|
| バゾパニブ (2012.9.) | 軟部肉腫 | 国内第1相 (26例) | 海外第2相 | 国際共同第3相 (47例/369) |
| トラバクテジン (2015.9.) | 染色体転座を有する軟部肉腫 | 国内第1相 (15例) | 国内第2相 (31例) | 国内ランダム化第2相 (76例) |
| エリブリン (2016.2.) | 軟部肉腫 | 国内第2相 (52例) | 海外第2相 | 海外第3相 |



肉腫の治験 希少から超希少フラクションへ



TCR遺伝子改変T細胞療法



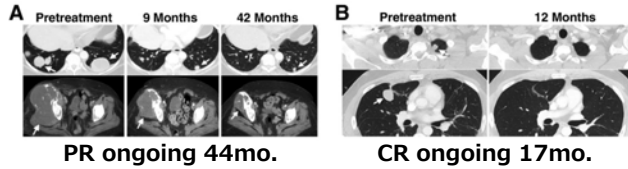
Gnjatic S, et al. Adv Cancer Res 95:1-30,2006

| 腫瘍 | 発現率 |
|-------|-----|
| 悪性黒色腫 | 45% |
| 肉腫 | 36% |
| 滑膜肉腫 | 80% |
| 卵巣癌 | 43% |
| 食道癌 | 33% |

ORIGINAL REPORT

Tumor Regression in Patients With Metastatic Synovial Cell Sarcoma and Melanoma Using Genetically Engineered Lymphocytes Reactive With NY-ESO-1

Robbins PF, et al. J Clin Oncol 29:917-24,2011
Rapoport AP, et al. Nat Med 21:914-23, 2015



| | |
|--------------|-----------|
| CR | 1 |
| PR | 10 |
| NR | 7 |
| Total | 18 |

Response
11/18 (61%)

Robbins PF, et. Clin Can Res 21:1019-27,2015

滑膜肉腫：軟部肉腫全体の8~10%

- 日本 60~80人/年
- ⇒ 化学療法適応例 40~60人/年

- HLA-A*02:01/02:06
- 02:01 日本人の約20%
- 02:06 日本人の約17%
- NY-ESO-1抗原発現 in 滑膜肉腫 70~80%

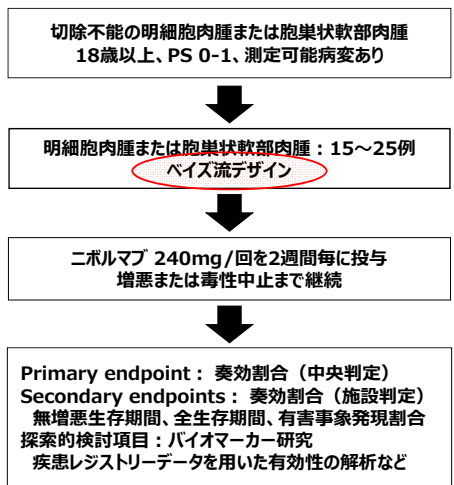
滑膜肉腫に対するNY-ESO-1抗原特異的
TCR遺伝子導入T細胞療法の臨床試験

組織型 x HLA適合 x 抗原発現
⇒ 10~18人/年の治療適応例



OSCAR trial (NCCH1510)

切除不能の明細胞肉腫または胞巣状軟部肉腫に対するニボルマブの医師主導治験
A clinical trial of nivolumab (Opdivo®) in patients with unresectable clear cell sarcoma and Alveolar soft part sarcoma : OSCAR trial



| 診断名 | 症例数 |
|--------------------|-------|
| 脂肪肉腫 | 2,325 |
| 悪性線維性組織球腫 | 1,352 |
| 不詳 | 563 |
| 平滑筋肉腫 | 456 |
| 粘液線維肉腫 | 420 |
| 滑膜肉腫 | 369 |
| 悪性末梢神経鞘腫瘍 | 272 |
| 横紋筋肉腫 | 174 |
| 線維肉腫 | 127 |
| 骨外性Ewing肉腫 | 108 |
| 骨外性軟骨肉腫 | 101 |
| 血管肉腫 | 85 |
| 頰上皮肉腫 | 82 |
| 低悪性度線維粘液性肉腫 | 81 |
| 胞巣状軟部肉腫 | 67 |
| 明細胞肉腫 | 61 |
| 骨外性骨肉腫 | 45 |
| 悪性血管周皮腫 | 25 |
| 悪性顆粒細胞腫 | 11 |
| 硬化性頰上皮線維肉腫 | 10 |
| 悪性(腎外性) rhabdoid腫瘍 | 6 |
| 悪性グロムス腫瘍 | 4 |
| 悪性肉芽腫 | 4 |
| 悪性腱鞘膜巨細胞腫 | 4 |
| Kaposi肉腫 | 2 |
| DSRCT | 2 |

全国で
5年間に128例
⇒25例/年
さらに適格例は少

治験実施4施設で
5年間に37例
⇒7例/年
さらに適格例は少

治験を成功させるためには

1. 試験デザインの工夫
2. 患者リクルートの工夫
3. 承認制度の工夫

治験実施施設
国立がん研究センター中央病院
愛知県がんセンター中央病院
国立病院機構大阪医療センター
岡山大学病院

全国軟部腫瘍登録一覧表 2008-12
(日本整形外科学会/国立がん研究センター)

ヒト、モノ、カネ



薬事上の特別措置

アメリカ・ヨーロッパ・日本の薬事上の特別措置

| | |
|-------|---------------------------|
| アメリカ | Orphan |
| | Fast Track |
| | Breakthrough Therapy |
| | Accelerated Approval |
| | Priority Review |
| ヨーロッパ | Orphan |
| | Conditional Approval |
| | Exceptional Circumstances |
| | Accelerated Assessment |
| 日本 | 希少疾病用医薬品（オーファン） |
| | 優先審査 |
| | 事前評価済公知申請 |
| | 迅速審査 |

JPMA NEWS LETTER 2014 No.164

Accelerated Approval (迅速承認)

重篤疾患を対象に、マーカーなどのサロゲートあるいは中間的なエンドポイントの成績から、Unmet Needsを満たすであろうことが十分想定されるような新薬がこの措置を受けることができる。臨床的ベネフィットが十分証明されているわけではないが、この段階で審査、承認することになり、必要な患者へのアクセスを早めることが目的とされている。承認を受けた企業は、市販後に真のエンドポイントでのBenefitを証明するための第四相試験が課せられる。試験の結果、当初想定したようなClinical Benefitが得られなかった場合は、取り下げ、あるいは効能など添付文書の変更を余儀なくされる。

Conditional Approval (条件付承認)

アンメットニーズを満たすなど公衆衛生に寄与することが期待される新薬については、通常要求される臨床データ（Complete Clinical Data）が不足していても、承認後に明確なデータの取得義務を課すことを条件に、承認を与える制度。Conditional Approvalを得るには、重篤な疾患に対する医薬品、公衆衛生上緊急性の高い医薬品、オーファンのいずれかで、かつ、以下の3項目全てに適合しなければならない。

- リスク・ベネフィットバランスが良好であること
- 申請者が今後妥当な臨床データを追加提出できることが想定されること
- 予想されるリスクに対し、ただちに市場に出すベネフィットの方が高いこと



Adaptive Licensing – 欧州医薬品庁 EMA –

Conditional Approvalを包括し、更なる新薬の患者アクセスを改善するために考案

概念：承認に際して予め策定した市販後の臨床試験、観察研究、患者登録等の計画の実施を前提に、対象患者を限定して承認を与え、市販後の試験・研究等によるエビデンスに基づいて段階的に対象患者を拡大する承認プロセス

- ✓ 希少疾患治療薬など統計的な不確実性に対応するなどの事例が想定される
- ✓ 承認時に得られる有効性、安全性に関するエビデンスは限定的



- 患者、医師などの医療従事者が、新薬のベネフィット・リスク、データの不確実性の存在を認識する必要性
- 治療に適した患者・施設に使用を制限
- 徹底した安全性のモニタリングが必要
- 市販後の継続的なベネフィット・リスク評価のための試験・研究等を実施することに対する製薬企業のコミットメント、患者の理解が重要

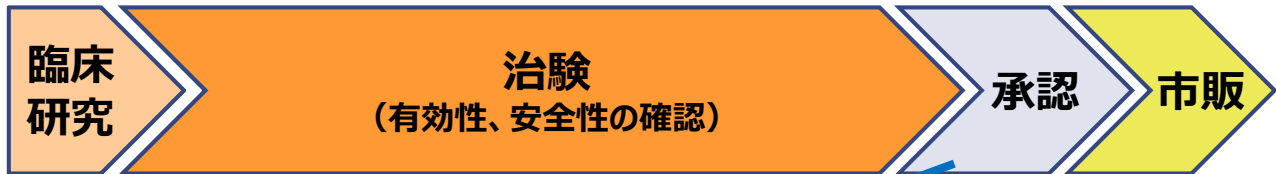
希少がん・希少フラクションの承認プロセスとして有用？



再生医療等製品の特性を踏まえた規制

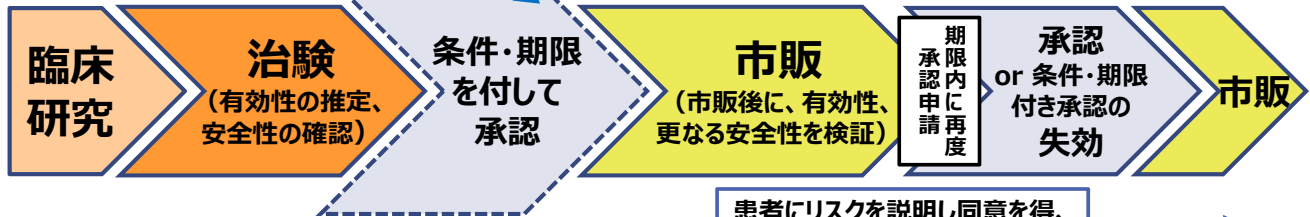
【従来の承認までの道筋】

＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞
人・動物の細胞や遺伝子を用いることから、不均質となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

希少がん・希少フラクション
の承認プロセスとして有用？



- 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短時間で有効性を推定。
- 安全性については、急性期の副作用等は短時間で評価を行うことが可能。

患者にリスクを説明し同意を得、
市販後の安全対策を講じる。

