

希少がんに対する医薬品開発

愛知県がんセンター中央病院

薬物療法部

安藤正志

希少がんについて

・希少がんの定義

年間の罹患数が人口10万人あたり**6人未満**のがん

(希少疾病用医薬品 罹患数 50,000人未満 人口比0.04%)

・適切な治療が受けられない

- 診断・治療が困難→経験・情報の不足
- いわゆる適応外の薬剤が多い

・新規の治療方法の開発が停滞

- 企業による新規薬剤の開発が停滞(市場の大きさ)
- 臨床試験の実施が困難(患者さんが少ない)

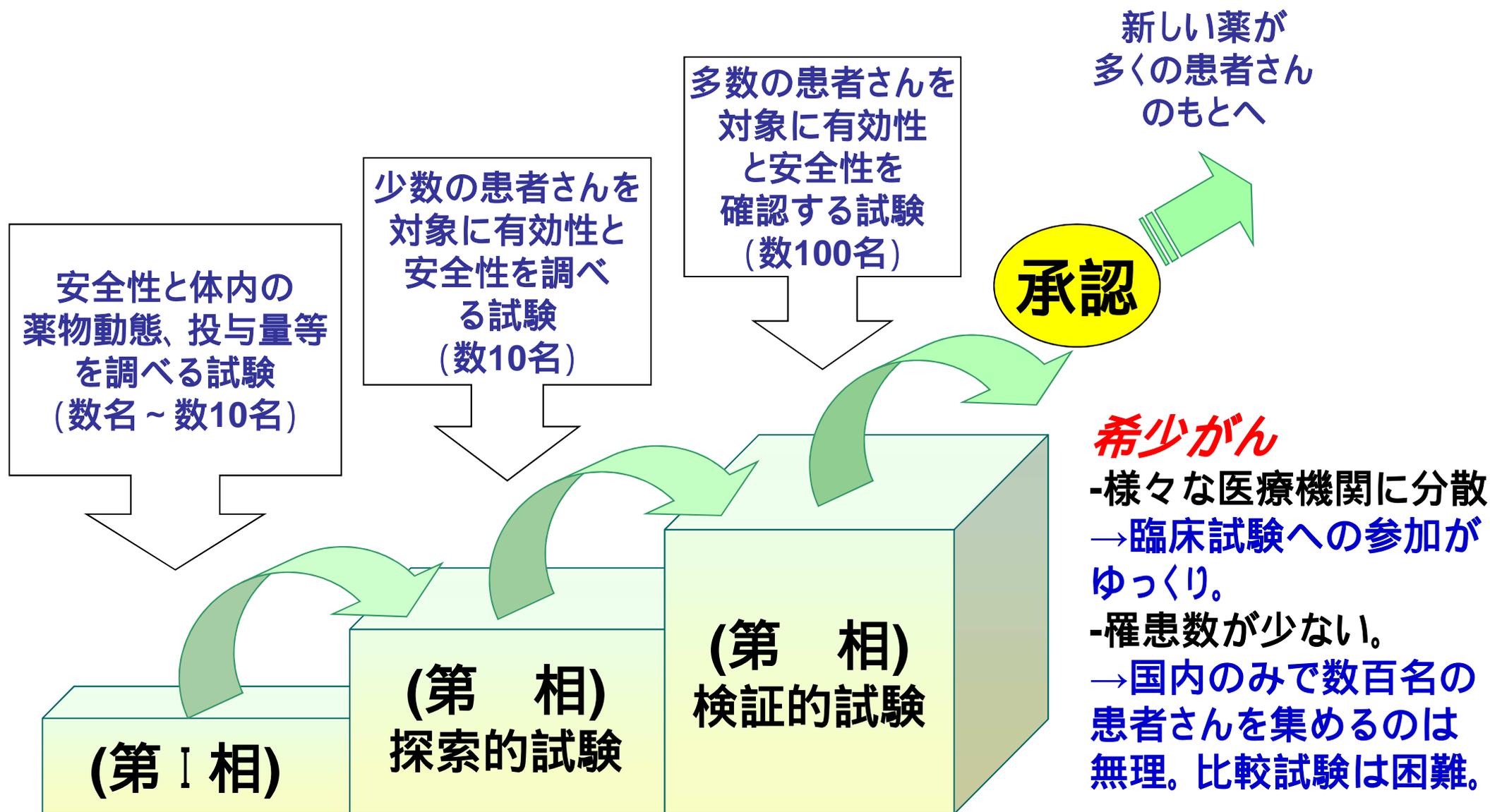
希少がんにはどのようながん種が含まれるか？

- 現時点で、国内で希少がんに具体的にどのようながん種を含めるか明確な定義はなし。

年間の罹患率が低い(人口10万人あたり6人以下)疾患

- 骨の肉腫
- 軟部組織の肉腫
- 悪性黒色腫(皮膚・粘膜発生)
- 中枢神経系の悪性腫瘍
- 網膜芽細胞腫
- 胚細胞腫瘍(性腺・性腺外)
- 小児悪性腫瘍 など

薬剤の開発



近年のがん診療を巡る変化

- ・ **分子生物学の進歩**

 - 分子標的薬の開発、臨床への導入

 - 遺伝子解析による腫瘍のサブタイプ分類

- ・ **新規薬剤の導入による治療体系の変化**

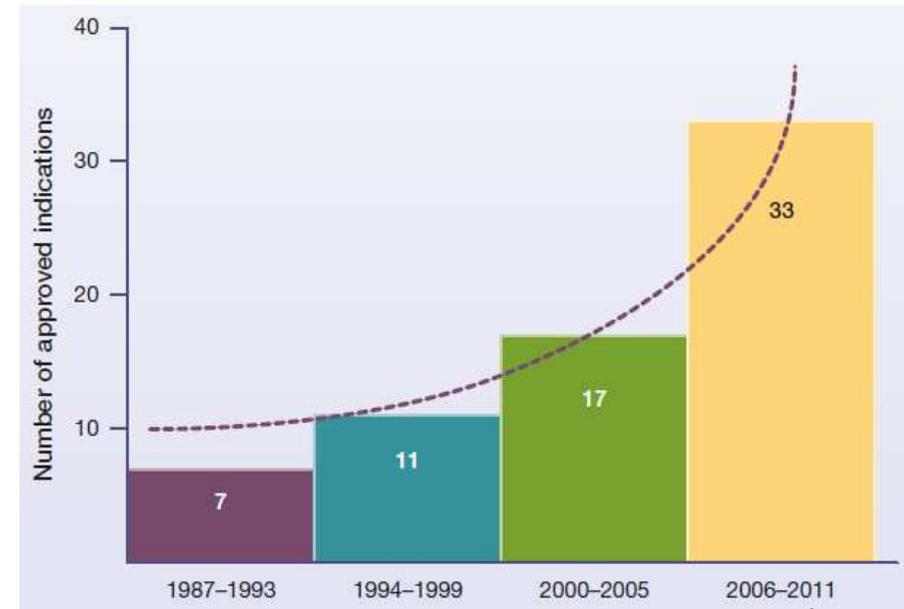
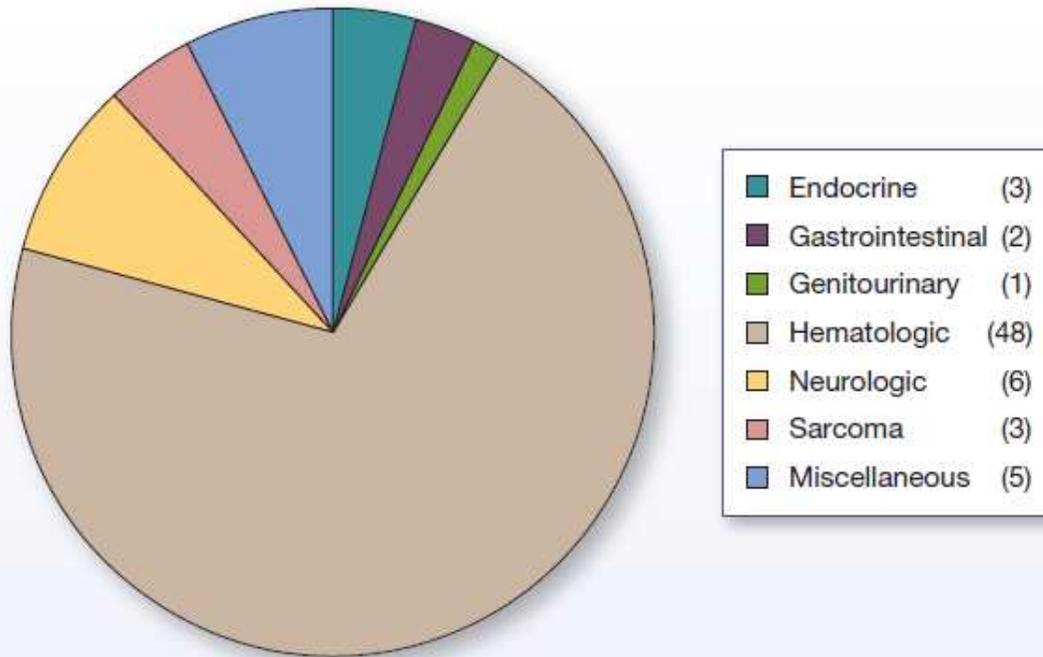
 - 腫瘍の性質に応じた治療の選択

 - 治療効果の予測因子(バイオマーカー)

治療の個別化

希少がんに対する医薬品の承認(FDA)

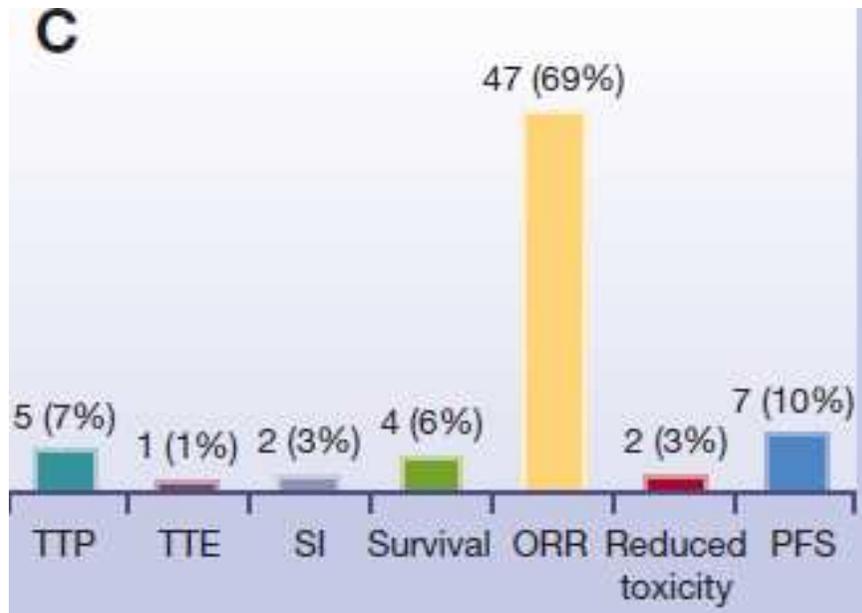
- 1987～2011年に承認された希少がん(6/10万人/年)の医薬品
- 68の効能・効果(45薬品)、うち70%は造血器悪性腫瘍
- 33薬品(1効能)、8(2効能)、1(3効能)、2(4効能)、1(8効能)
- 分子標的薬54%、41%が効能・追加



(Clin Cancer Res 18: 5172-5178, 2012)

希少がんに対する医薬品の承認(FDA)

- 68の効能・効果の評価に99試験が用られた。
- 33試験：無作為化比較試験 (32多施設、12二重盲検)
- 主要評価項目：69%は奏効率、TTP7%、PFS10%、OS6%
- 症例数(中央値)：RCT 301例、single-arm 54例
- 1効能あたり必要な試験数 1.5、25効能は > 1試験



希少がんに対する医薬品の承認(FDA)

症例数50例未満のsingle-arm試験で承認された薬剤・効能

効能(疾患)	薬剤	症例数	主要評価項目	Priority Review	Accelerated Approval	承認日
治療抵抗性小児急性リンパ芽球性白血病	Teniposide	9と16例	奏効率	Y	N	1992年7月
治療抵抗性hairy cell leukemia	Pentostatin	44	奏効率	N	N	1991年10月
治療抵抗性B細胞性慢性リンパ性白血病	Fludarabine	48と31例	奏効率	N	N	1991年4月
Kaposi肉腫 (2次治療)	Liposomal doxorubicin	34例	奏効率	N	Y	1995年11月
治療抵抗性急性前骨髄球性白血病	Tretinoin	35例	奏効率	Y	N	1995年11月
閉塞食道癌に対する光線療法	Porfimer sodium	17例	症状緩和効果	Y	N	1995年12月
治療抵抗性急性前骨髄球性白血病	Arsenic trioxide	40と12例	奏効率	Y	N	2000年9月
治療抵抗性CD20+リンパ腫	Tositumomab & I131	40例	奏効率	N	N	2003年6月
治療抵抗性Ph+急性リンパ芽球性白血病	Dasatinib	36例	奏効率	Y	N	2006年6月
治療抵抗性Ph+急性リンパ芽球性白血病	Imatinib	45例	奏効率	N	N	2006年10月
慢性好酸球性白血病 (FIP1L1-PDGFR α fusion)	Imatinib	14例	奏効率	N	N	2006年10月
MDS/MPD (PDGFR遺伝子転座)	Imatinib	7例	奏効率	N	N	2006年10月
Dermatofibrosarcoma protuberance	Imatinib	12例	奏効率	N	N	2006年10月
進行性全身性肥満細胞腫症 (KIT変異)	Imatinib	5例	奏効率	N	N	2006年10月
骨肉腫(高用量MTX)	Levoleucovorin	16例	毒性の軽減	N	N	2008年7月
結節性硬化症	Everolimus	28	奏効率	Y	N	2010年10月

希少がんに対する臨床試験 (希少な症例数への対応)

(Lancet Oncol 17: e78-80, 2016)

国際network	症例集積を向上	IRCI, GIST試験など
試験期間の延長	OSなどを主要評価項目 (event数増加)	
対象症例の選択	再発例、biomarker	FDA guidance
α , β error緩和 Meta-analysis	Sample size減少	
External controlとの比較	第II相試験	FDA guidance
主要評価項目の選択	奏効率やPFS	EMA, FDA guidance
質の高いデータの収集	逸脱等を減らす	EMA guidance
Adaptive design	中間解析による早期中止、 試験デザイン変更	EMA guidance
質の担保された観察研究	External control	FDA guidance
N-of-1 trial	同一症例でのcross over Aggressiveな腫瘍は適さず	FDA guidance

海外規制当局の希少疾患に対するガイダンス

- FDA

Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458485.pdf>)

- EMA

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf)

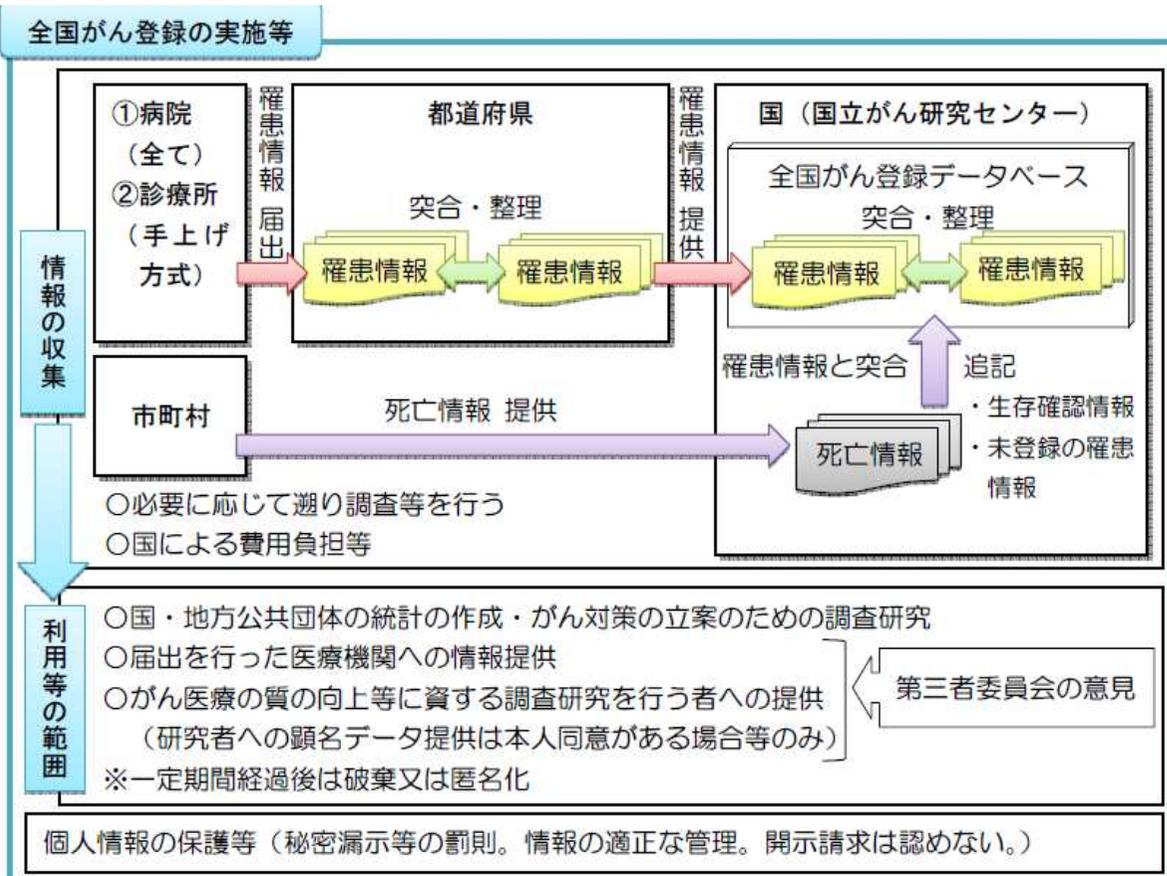
希少がんの登録データベース

- 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会、国立がんセンター
骨腫瘍登録(1972年～)、悪性軟部腫瘍登録(1985年～)
- 日本小児外科学会 小児外科的悪性腫瘍(1971年～)
- 日本眼科学会、生育医療センター 網膜芽細胞腫(1975年～)
- 日本小児血液・がん学会 小児白血病(2006年～)
- 日本脳神経外科学会 脳腫瘍(1973～)

など

がん登録等の推進に関する法律 (平成25年12月法律第111号)

全国がん登録について、広範な情報収集により、罹患等の状況をできる限り正確に把握



希少がんも
全国の罹患数、どの地域に
どれくらいの患者さんが
いるのかを正確に把握

The International Rare Cancers Initiative

希少がんの国際的開発推進による標準治療確立を目的に、2011年に創設

唾液腺癌、
未分化甲状腺癌、
小腸腺癌、
婦人科肉腫、
陰茎癌、
再発・転移性肛門管癌、
胸腺腫、
眼内黒色腫、
fibrolamellar肝細胞癌
に対してIRCI主導で組織
されたグループで
国際共同試験を実施。

(<http://www.irci.info/>)



Rare Cancers



Together, rare cancers account for more than 20% of all cancer diagnoses. This is more than any single common cancer. Unfortunately, the average outcome for patients with a rare cancer is inferior to those with more common cancers. In an attempt to address this issue, the International Rare Cancers Initiative (IRCI) was established early in 2011.

IRCI Progress Report and Newsletters



- Newsletter 2015 Q1
- IRCI Progress Report
- Newsletter 2014 Q2
- Newsletter 2013 Q4
- Newsletter 2013 Q2
- Newsletter 2012 Q4



National Cancer Institute (USA)
National Institutes of Health

NCIC Clinical Trials Group
NCIC Groupe des essais cliniques

NHS
National Institute for
Health Research

Clinical Research Network
Cancer

13

GISTに対する第III相試験

	症例数	参加施設(国)	症例集積期間
Imatinib投与量の比較			
EORTC (Lancet, 2004)	473	56施設(13)	1年
US, Canada (J Clin Oncol, 2008)	746	148施設 (2)	9ヶ月
Imatinib間欠投与と継続投与の比較			
French Sarcoma Group (J Clin Oncol, 2007)	182	19施設 (1)	1年11ヶ月
French Sarcoma Group (Lancet Oncol, 2010)	434	19施設 (1)	7年
Imatinib抵抗・不耐例			
US, Belgium (Lancet, 2006)	312	56施設 (11)	1年2ヶ月
US, Germany (Lancet, 2013)	199	57施設 (17)	8ヶ月
Germany, France (Ann Oncol, 2012)	248	50施設 (13)	1年1ヶ月
Imatinib術後投与			
US, Canada (Lancet, 2009)	778	230施設 (2)	4年9ヶ月
Finland, Germany (JAMA, 2012)	397	24施設 (4)	4年7ヶ月
EORTC (J Clin Oncol, 2015)	908	112施設 (12)	3年10ヶ月 ¹⁴

分子標的薬による最近の臨床試験デザイン

1) Basket Trial

特異的な遺伝子変異を持つ腫瘍*を標的とした薬剤の治療効果を調べる。

腫瘍A*

腫瘍B*

腫瘍C*

腫瘍D*

→分子標的薬→有効性の高い腫瘍での標準的治療との比較試験へ

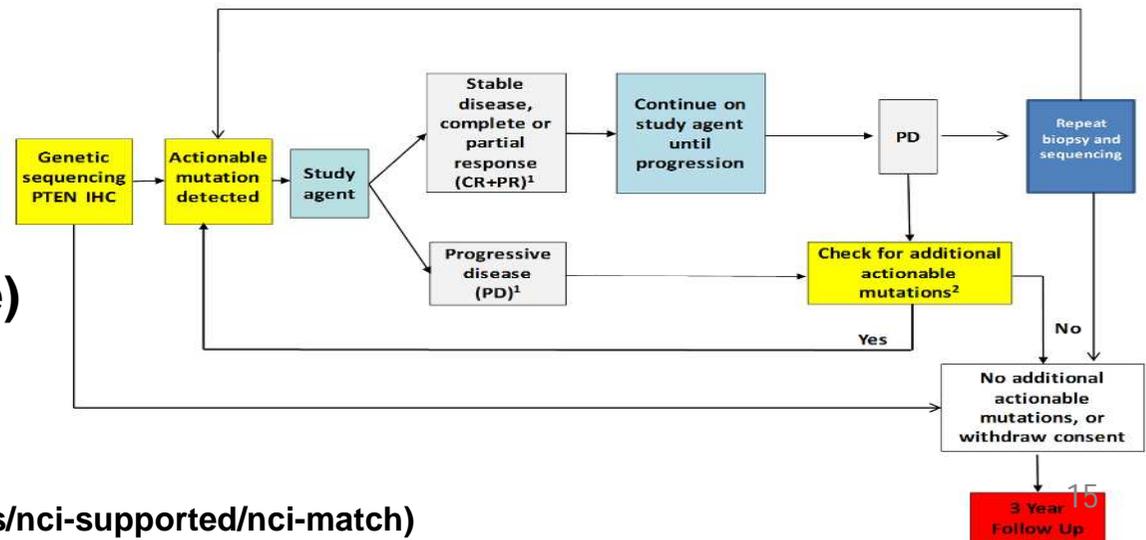
VemurafenibによるBRAF変異(+)腫瘍(メラノーマ以外)の試験 (N Engl J Med 373, 2015)

→非小細胞肺癌、大腸癌、胆道癌などで、現在、BRAF阻害剤の臨床試験実施中

2) Umbrella Trial

1つの癌種に対する網羅的遺伝子解析により、それぞれを標的とする薬剤の臨床試験を同時に実施。

NCI-MACH trial
(Molecular Analysis for Therapy Choice)
2015年8月～



希少がんに対する医薬品に関する 規制当局の対応

- 希少疾患様医薬品・医療機器の指定制度(罹患数5万人未満)
- 適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱い(公知申請)
- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
- 医師主導治験
- 先進医療評価制度
- 先駆け審査指定制度
(治療薬の画期性、疾患の重篤性、高い有効性、
世界に先駆け日本で早期開発・申請する意思)
- 社会保険診療報酬支払基金における適応外医薬品取り扱い

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬 検討会議

(平成22年2月～厚生労働省)

欧米では使用が認められているが、国内で未承認の医薬品や適応について、医療上の必要性を評価し、公知申請への該当性や承認申請のために試験実施の妥当性の確認により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進を目的とする。

未承認・適応外薬検討会議にて公知申請され、承認された希少がんに対する抗がん剤

ノギテカン

卵巣癌、小児固形腫瘍

イマチニブ

FIP1L1-PDGFR α (+)好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

オクトレチドLAR

消化管神経内分泌腫瘍

パクリタキセル

週1回投与（血管肉腫）
3週1回投与（胚細胞腫瘍）

イリノテカン

小児固形腫瘍

シクロフォスファミド、ピンクリスチン、
ダカルバジン

褐色細胞腫

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(OSCAR)

切除不能の明細胞肉腫または胞巣状軟部肉腫
18歳以上、PS 0-1、測定可能病変あり



明細胞肉腫または胞巣状軟部肉腫: 15~25例



ニボルマブ 240mg/回を2週間毎に投与
増悪または毒性中止まで継続



Primary endpoint: 奏効割合(中央判定)
Secondary endpoints: 奏効割合(施設判定)、無増悪生存期間、
全生存期間、有害事象発現割合
探索的検討項目: 生体検体を用いたバイオマーカー研究など

平成28年度AMED研究費
臨床研究・治験推進研究事業
「がん領域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」
主任研究者: 国がん中央 米盛 勸 先生

Microphthalmia Transcription Factorの変異を有する一連の腫瘍であるCSSとASPSに対するニボルマブ(PD-1抗体)の有効性を検証。

-与えられた症例数で何例の奏効例が必要かをベイズ流デザインで計算

閾値有効割合 5%

期待奏効割合 30%

-症例集積期間は2年、20例を予定

-**国立がん研究センター中央病院**、大阪医療センター、岡山大学、愛知県がんセンター中央病院の4施設

現在、準備中。その他、胸腺癌に対するニボルマブ医師主導治験を実施中

先進医療評価制度で実施中の悪性腫瘍領域 の臨床試験

薬剤	対象疾患	国内承認状況
Liposomal Doxorubicin	多発性骨髄腫	適応外
131I	神経芽腫	未承認
131I	褐色細胞腫	未承認
131I	甲状腺髄様癌	未承認
Paclitaxel週1回投与	胃癌	適応外

社会保険診療報酬支払基金における 適応外医薬品の取り扱い(抗がん剤)

薬剤	保険償還を認める効能	通知時期
エトポシド(注射、経口)、ドキシソルピシン	卵巣癌	H19年9月
カルボプラチン	子宮体癌	H19年9月
ヒドロキシカルバミド	本態性血小板血症、慢性骨髄単球性白血病	H19年9月
トレミフェン	閉経前乳癌	H19年9月
ミトキサントロン、イダルビシン、エノシタピン、ダウルノピシン	骨髄異形成症候群(高リスク)、難治性造血器悪性腫瘍	H19年9月
ニムスチン(注射)	悪性黒色腫	H21年9月
シスプラチン	悪性黒色腫、扁平上皮癌	H21年9月
イフォスファミド	悪性リンパ腫	H21年9月
フルダラビン(内服)	慢性リンパ性白血病	H21年9月
フルダラビン(注射)、シタラビン、ラニムスチン	造血幹細胞移植前処置	H23年9月
シスプラチン、カルボプラチン	現行の効能に対する動注	H23年9月
エトポシド(経口)	急性白血病、急性骨髄単球性白血病	H24年3月
TS-1	食道癌	H26年2月
カルボプラチン、パクリタキセル	腎障害がある尿路上皮癌	H26年2月
ゲムシタピン	胚細胞腫瘍(2次化学療法)	H27年2月
ドセタキセル	腎障害がある尿路上皮癌	H27年2月
TS-1	サイトカイン、分子標的薬が困難な腎細胞癌	H28年4月

希少がんに対する医薬品開発(課題)

- 希少がんに関する診断・治療・臨床試験などの情報提供の充実
→国立がん研究センターによる希少がんセンターなど
- 罹患数(全国、および地域別)の正確な把握
→がん登録の推進に関する法律による全国がん登録の整備
- 希少がんにおけるTR研究の推進(バイオバンク等の整備も)
- 臨床試験における症例集積の促進
→希少がん診断・治療の集約化 or 中央と地方のnetwork構築
- 国際共同臨床試験の推進
→適応外薬の問題、ICH-GCPとの整合性
- 有効性の高い、新規作用機序の薬剤の開発促進
→先駆け審査指定制度など

希少がんに対する医薬品開発 臨床試験

- 単アームの第II相試験
- 複数コホートの単アーム、用量比較などをadaptive designによる第II相試験
- 質の良いcase series 研究
- 主要評価項目は、奏効率が主体

-これらの試験結果を、疾患登録データベースなどを historical controlとして比較？

-遺伝子異常を有する腫瘍に対する薬剤の効能・効果