

平成 29 年 11 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
理 事 長 近 藤 達 也 殿

科 学 委 員 会  
委 員 長 永 田 恭 介

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017  
— アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から —  
(希少がん対策専門部会)

以上

※本報告書の内容を広く知っていただくことを目的とした概要版“The Current State of Therapeutic Development for Rare Cancers in Japan, and Proposals for Improvement”を、Cancer Science 誌へ投稿／採択されたため、公表した。



**希少がんの臨床開発を促進するための  
課題と提言 2017**  
—アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から—

平成29年11月28日

希少がん対策専門部会  
部会長 上田 龍三  
副部会長 後藤 俊男

## 【目次】

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| はじめに                                    | 1  |
| 1 章 報告書のスコープ、言葉の定義                      | 3  |
| 2 章 希少がんの現状と医療への影響                      | 5  |
| 2. 1 主要ながんにおける希少フラクション化の現状              | 5  |
| 2. 2 希少がんと遺伝子異常、新規薬剤の臨床導入               | 5  |
| 3 章 革新的な科学技術による希少がん（広義）の医薬品開発           | 9  |
| 3. 1 次世代シーケンス技術を用いた希少がんの医薬品開発の現状と今後の方向性 | 9  |
| 3. 2 iPS 細胞                             | 11 |
| 3. 3 希少がんに対する遺伝子・細胞、免疫療法開発の可能性          | 13 |
| 3. 4 臨床導入                               | 20 |
| 4 章 希少がんに対する臨床試験のあり方                    | 22 |
| 5 章 希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備                 | 26 |
| 5. 1 現行の疾患登録の問題点と解決への道筋                 | 26 |
| 5. 2 病態の変化に応じた登録                        | 27 |
| 5. 3 複数の臨床試験の問題                         | 27 |
| 5. 4 国際共同試験への参加について                     | 27 |
| 5. 5 希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備に関する最も効果的な解決策   | 27 |
| 6 章 希少がん（狭義、広義）対策に向けて一小児がん研究の視点から       | 28 |
| 6. 1 希少がん研究に必要な運営組織の整備                  | 28 |
| 6. 2 希少がん中央診断体制の整備                      | 28 |
| 6. 3 希少がんデータセンターの整備                     | 29 |
| 6. 4 希少がんにおける細胞／組織バンキング体制整備             | 29 |
| 6. 5 希少がんにおける患者フォローアップ体制整備              | 30 |
| 6. 6 希少がんにおける希少フラクションの解明と治療における集約化／均てん化 | 30 |
| 6. 7 希少がん研究における国際共同研究の展開                | 30 |
| 6. 8 ゲノム医療の推進や新薬、新規治療法開発体制の整備に向けて       | 30 |
| 6. 9 希少がんの治療開発研究に向けて必要なもの               | 31 |
| 6. 10 官民共同による研究支援の促進                    | 31 |
| 7 章 結語                                  | 32 |
| 別項：参考事例としての JCCG の現状                    | 35 |
| 用語集                                     | 38 |

## はじめに

希少がんは治療満足度とともに生命予後も不良であり、重篤度と緊急性の高い疾患領域である。これまでに「希少疾病用医薬品の臨床開発に関するガイダンス（平成 26 年度 成川班報告書）」や「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 堀田報告書）」などがまとめられているが、近年の科学技術の進歩に伴い、それらの成果を考慮した希少がん医薬品開発についての議論や考察が必要な時期に来ている。

がんを取り巻くわが国の社会情勢として、高齢化に伴うがん罹患率の上昇により、安全で質の高いがん治療への国民の期待はいっそう高くなっている。一方、高額化する医療費を社会全体の経済活動の中にどのように組み入れ、持続可能な健全な社会保障制度を維持してゆくかという視点もますます重要になっている。がんに対する近年の理解の深まりと NGS などの技術能力の向上に呼応して、米国では 2015 年の Precision Medicine Initiative 発表を受けて、個別化・最適化したがん治療の開発に向けた取り組みが強化され、規制の先進化が図られている。

近年の革新的な分子生物学的解析法の進歩により、これまでの発生臓器・病理形態分類とは別に、ゲノム情報によるがんの分子分類が可能になりつつある。一部のがんでは単一の遺伝子変異ががん発生の直接の原因（driver）であることが明らかとなってきた。これらの driver 変異をターゲットとする医薬品、例えば ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌に対する ALK 阻害剤の場合のように、しばしば劇的な効果を示すが、その開発においては、希少疾患と同様に対象となる患者数が少なく、従来通りの臨床評価の適用が困難な場合も見受けられる。半面、希少疾患と比べると、希少がんは原因とフェノタイプが比較的結びつきやすく、標的が明確なことが多いこと、日本で開発された ALK 阻害剤アレクチニブや抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブなどのような先行事例があることから、治療薬開発に関する論点を絞ることが可能となると考えられる。

先端的な科学技術により、疾病原因の解明と創薬技術が進み、希少疾患の領域においても種々の医薬品開発の道が開かれた。例えば患者由来の iPS 細胞を用いた疾患モデルによる希少疾患の医薬品開発の取り組みが盛んになっている状況において、希少がんの医薬品開発の検討は、先鞭をつける役割を果たすことが期待される。患者の少なさゆえに製薬企業における開発の優先度が低いことや開発資金の獲得が困難というハードルも、開発にアカデミアなどが主体的に関わり、さらに科学的に「希少を乗り越える」改良を加えることで解決可能ならば、わが国の創薬を支援する一助になる。

一方、希少がんの臨床実態に目を向けると、数少ない症例が各地、各診療領域に分散して診療されているため、患者が適時に適切な診療を受ける機会に乏しく、臨床試験が進み難く、新規治療・薬剤の開発が停滞しがちであるという状況が存在する。創薬基盤という観点では、疾患の存在を正確に把握し、疾患の本態を解明するための疾患登録と集約化が重要である。さらに、正確な臨床・病理・病期診断が無ければ、患者が不利益を被るため、診断の質的向上のための標準化/中央化、バイオバンクの整備、臨床経過の追跡など希少がん研究の基盤整備が急務となっている。希少がん創薬の隘路に対して、小児がんの先行事例をふまえ、

今後必要となる環境整備について検討することとした。

本専門部会では、最新のがん研究をふまえ、希少がんの現状を俯瞰し、安全で有効な製品をより速く患者に届けるために、希少がんの創薬と臨床試験を実施するための環境整備及び臨床試験の実施に際しての留意点を抽出・整理し、アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点で効果的な開発に資するとともに、PMDAにおける医薬品の審査相談業務に役立てることを狙いとする。

## 1 章 報告書のスコープ、言葉の定義

希少がんは、概ね罹患率（発生率）が人口 10 万人当たり 6 例未満で、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ものと定義される。<sup>(1)</sup> その診療・受療上の課題としては、標準的な診断法や治療法の確立が遅れていること、研究開発・臨床試験の進捗が滞っていること、診療体制の整備が遅れていることなどがあげられる。<sup>(2)</sup>

このような希少がんは、しばしば正確な診断、適切な治療、最新の医学研究の恩恵に与ることができず、結果として頻度の高いがんに比べて、治療成績、治療満足度ともに不良であることが知られている。<sup>(3)</sup>

一方、近年の飛躍的なゲノム解析技術の進歩により、肺がんなど頻度の高いがんにおいても、共通した分子異常によって括られる希少なフラクションが次々と同定されている。すなわち、5 大がんをはじめこれまで希少とは考えられなかったがんも、異なる分子異常を背景にした希少ながんの集合体として捉えられる時代になりつつある。この希少なフラクションそれぞれに対する診断・治療・治療開発を考えた場合、いわゆる古典的な希少がんと同じく、数が少ないことによる様々な課題に直面する。

本報告書は、最新のがん研究をふまえ、希少がんの現状を俯瞰し、安全で有効な製品をより早く患者に届けるために、希少がんの創薬と臨床試験の実施においてどのような環境整備、留意点が必要かレギュラトリーサイエンスの視点で効果的な開発に資するとともに、PMDA における医薬品の審査相談業務に役立てることを目的とする。

本報告書では、前述の状況認識から、希少がん（広義の希少がん）を、狭義の希少がんと希少フラクションに分けて考える。これらはいずれも患者数が少ないまれな疾患群ではあるものの、その臨床病理学的背景や創薬と臨床試験の実施における留意点は異なる。

### 狭義の希少がん

解剖学的・臨床病理学的に従来から一つのエンティティーとして認識されているがんであって、その発生頻度がまれなもの（概ね罹患率が人口 10 万人当たり 6 例未満）。このタイプの希少がんには、軟部肉腫、骨の肉腫、眼の悪性腫瘍、小腸がん、中枢神経のグリオーマや小児がんなどが含まれる。

狭義の希少がんにおいては、それぞれのエンティティーに共通した分子異常が無いかあるいは不明なものも多く、単一分子を標的とした薬剤の劇的な治療効果は望み難い。また、このタイプの希少がんには、がんそのものの発生がまれな解剖学的部位、年齢に生じるものも多いため、担当医、担当診療科が必ずしもがん診療の専門家でない場合も多い。診療の質の向上、臨床研究の推進のためには集約化・ネットワーク化などの施策が有効と考えられる。

### 希少フラクション

解剖学的・臨床病理学的に一つのエンティティーとして認識されるがんの中から共通した分子異常の同定によって新たに括られた希少な疾患群。ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌や ROS1 融合遺伝子を有する非小細胞

肺がんなど。

個々の希少フラクシオンは共通した分子異常を有するため、ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺がんに対する ALK 阻害剤や、ROS1 融合遺伝子を有する非小細胞肺がんに対する ROS1 阻害剤のように、単一分子による劇的な治療効果も期待される。医薬品開発の Proof of Concept がクリアであり、開発の加速も期待される。

希少フラクシオンの母体となるがんは比較的 common なものが多く、母体となるがんを診療する医師・診療科にがん診療の専門家は多い。診療の質の向上にはガイドラインの整備などが有効と考えられる。

#### 広義の希少がん

狭義の希少がんと希少フラクシオンの両者を合わせたものを、広義の希少がんとして定義し、本報告書の対象とする。

#### 【参考文献】

- (1)希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書について  
(厚生労働省ホームページ: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000095430.html>)
- (2)希少がん その臨床像と課題. 川井 章. 医学のあゆみ 254(9) 621-7, 2015.
- (3)Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Getta G., et al. Eur J Cancer 47(17) 2493-511, 2011



## 2 章 希少がんの現状と医療への影響

### 2. 1 主要ながんにおける希少フラクシオン化の現状

近年、がんに対する遺伝子解析研究が進むことにより、がんの発生に關与する遺伝子が同定されるようになった。肺腺がんでは、EGFR 変異(40%)、ALK 遺伝子転座(5%)、RET 融合遺伝子(1%)、ROS1 遺伝子転座(1%)、BRAF 変異(1%)などのいわゆるドライバー遺伝子異常が認められる<sup>(1)</sup>。これらの遺伝子異常を標的とした分子標的薬が開発され、EGFR 変異例には、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)、ALK 遺伝子転座陽性例には、ALK 阻害剤の有用性が示され、臨床導入されている。さらに、EGFR 変異例で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の耐性例では、耐性機序の約 50%を占める T790M 変異例に対するオシメルチニブが臨床導入されている<sup>(1)</sup>。このように肺腺がんでは、遺伝子解析によるドライバー遺伝子の異常により分類され、個々の遺伝子異常に対する分子標的薬が開発されている。遺伝子異常の頻度は数%のものも存在し、いわゆる希少フラクシオン化されている。

網羅的な遺伝子解析により、大腸がん、胃がん、乳がんにおいても、遺伝子変異や発現プロファイルによるサブタイプ分類が示されている。2014 年の時点で、胃腺がんは、遺伝子発現状況により、Epstein-Barr virus-positive、マイクロサテライト不安定性、Genomically stable 及び Chromosomal instability の 4 サブタイプの分類が提唱されている<sup>(2)</sup>。乳がんは、遺伝子発現状況により、Luminal A、Luminal B、HER2-enrich 及び Basal-like の 4 サブタイプに分類される。Basal-like サブタイプは、大半が免疫組織化学染色でホルモン受容体及び HER2 受容体の発現のない triple-negative 乳がんであり、乳がんの約 10%を占める。2017 年の時点で、これらに対する遺伝子発現解析により、さらに 4 サブタイプへ分類され、それらの遺伝子異常や発現に対する治療薬の開発が行われている<sup>(3)</sup>。今後、肺腺がんのように個々のサブタイプに対する有効な薬剤が開発されれば、乳がんや大腸がんなどの主要ながんにおいて頻度が数%の腫瘍群が選別され、希少フラクシオン化が進むと考えられる。

### 2. 2 希少がんと遺伝子異常、新規薬剤の臨床導入

分子標的薬であるイマチニブは、BCR-ABL 融合遺伝子の産物に対する TKI として、慢性骨髄性白血病に対して開発された分子標的薬であるが、KIT 及び PDGFR の TKI 作用を有しており、消化管間質肉腫(GIST)に対する有効性が認められた。90%以上の GIST が KIT を発現しており、大半が KIT や PDGFR の変異を有する。頻度が 1~2 人/10 万人である GIST は、従来の殺細胞薬は有効性がほとんど期待できない腫瘍であった。イマチニブの臨床導入以降、引き続いて、不耐・耐性例に対して、スニチニブ及びレゴラフェニブが導入されている<sup>(4)</sup>。

GIST を初めとして、ドライバー遺伝子の異常を有する希少がんに対して、分子標的薬の開発が行われてきた。米国ではいくつかの希少がんに対してイマチニブは承認されている (PDGFR 遺伝子転座を有する骨髄異形成症候群/骨髄増殖性疾患、進行性全身性肥満細胞腫症(KIT 変異)など)<sup>(5)</sup>。

軟部肉腫は、50 種類程度の組織型が存在するが、全体の約 30%で特異的な染色体転座と融合変異遺伝子が認められ、これらの遺伝子の異常の検出が確定診

断に用いられており、これらの遺伝子転座が腫瘍の発生に関与すると考えられている。最近では、特定の遺伝子異常を有する軟部肉腫に対してそれらを標的とする分子標的治療薬の治療効果が評価され、小数例の検討であるが従来の殺細胞薬が奏効しない腫瘍に対する奏効例も認められている（表 1）。

最近では、従来の殺細胞薬などの薬剤の治療効果が不良であった希少がん（悪性黒色腫、甲状腺分化がん）に対して分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤などの新規薬剤が臨床導入され、それらの薬剤の有用性が示されている（表 2）。

希少がんに対する医薬品の承認について、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration (FDA)）は、1987～2011 年に希少がん（6 人以下/10 万人/年）に対して、45 医薬品、68 の効能・効果を承認した<sup>(5)</sup>。うち、70%は造血器悪性腫瘍、54%が分子標的薬であった。41%で効能・効果の追加承認であり、accelerated approval は 37%を占めていた。68 の効能・効果の承認申請には、99 試験の成績が用いられ、33 件の無作為化比較試験が行われた。約 70%で主要評価項目を奏効率、単アームの試験成績を評価した。症例数の中央値は、無作為化比較試験では 301 例、一方、単アーム試験では 54 例であった。

国内では、厚生労働省が 1993 年に希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の指定制度を制定した。この制度は、対象者数が、国内で 5 万人未満<sup>1</sup>、重篤な疾病、特に医療上の必要性が高い及び開発の可能性が高いことを申請の要件としている。申請・指定後に、開発に関する指導・助言、優先審査などの支援措置を受けることが可能である<sup>(6)</sup>。この制度の指定を受けた希少がんに対する医薬品には、トラベクテジン（染色体転座を伴う軟部肉腫、2011 年 6 月指定、2015 年 9 月承認）などがある。さらに、厚生労働省により 2010 年 2 月から、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議が開催されている<sup>(7)</sup>。この会議は、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、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進を目的として、関連学会や個人より、要望を募集してきた。この検討会議により、希少がんに対して公知申請され承認された薬剤は、パクリタキセル（血管肉腫、胚細胞腫瘍）などである。

以上に示したように希少がんにおいても遺伝子解析の進歩、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤などの新規薬剤が臨床へ導入された。その結果、悪性黒色腫や甲状腺分化がんなどの一部の腫瘍では、有効な薬剤により治療体系が更新された。それに伴い、規制当局も症例数が少ないなどの特徴を有する希少がんに対して医薬品の承認審査を行ってきた。薬物療法の観点から、希少がんは、①現時点で治癒や延命効果のある標準的治療が確立している腫瘍（胚細胞腫瘍、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫など）、②ドライバー遺伝子異常があり、それらを標的とした治療が有効な腫瘍（GIST、悪性黒色腫など）、③ドライバー遺伝子異常が不明な腫瘍に分類される。今後、遺伝子解析の普及・進歩によるドライバー遺伝子異常の検索及び新規作用機序を有する分子標的薬などの導入により、希少がんにおいて有効な薬剤が開発されてゆくと考えられる。

---

<sup>1</sup> 指定難病の場合は法律に規定された人数。

表1 従来の殺細胞薬が奏効しない軟部肉腫に対して奏効例が認められた分子標的薬

| 腫瘍組織型          |                                                     | 薬剤                                  | 標的となる遺伝子変異              |
|----------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 隆起性皮膚線維肉腫      | Rutkowski P, et al.<br>J Clin Oncol 28: 1772, 2010  | Imatinib                            | COL1A1-PDGFB            |
|                | Stacchiotti S, et al.<br>Ann Oncol 22: 1682, 2011   | Sunitinib                           |                         |
| 胞巣状軟部肉腫        | Kummar S, et al.<br>J Clin Oncol 31: 2296, 2013     | Cediranib<br>(VEGFR 阻害剤)            | ASPL-TFE3               |
| 明細胞肉腫          | Wagner A, et al.<br>Cancer 118: 5894, 2012          | Tivantinib<br>(MET 阻害剤)             | EWSR1-ATF1              |
| 炎症性筋線維芽性腫瘍     | Mosse Y, et al.<br>Lancet Oncol 14: 472, 2013       | Crizotinib<br>(ALK 阻害剤)             | ALK 融合遺伝子               |
|                | Wagner A, et al.<br>J Clin Oncol 28: 835, 2010      | Sirolimus<br>(mTOR 阻害剤)             | TSC1/2 蛋白発現の欠失          |
| 血管周囲類上皮細胞性腫瘍   | Dickson M, et al.<br>Int J Cancer 132: 1711, 2013   | Everolimus, Sirolimus<br>(mTOR 阻害剤) |                         |
|                | Chevreau C, et al.<br>Cancer 119: 2639, 2013        | Sorafenib                           | VEGF 過剰発現               |
| デスマイド腫瘍        | Gounder M, et al.<br>Clin Cancer Res 17: 4082, 2011 | Sorafenib                           | 不明                      |
| 孤立性線維性腫瘍       | Maruzzo M, et al.<br>Clin Sarcoma Res 5: 5, 2015    | Pazopanib                           | 不明                      |
| 高・脱分化型脂肪肉腫     | Dickson M, et al. J<br>Clin Oncol 31: 2024, 2013    | Palbociclib<br>(CDK4/6 阻害剤)         | CDK4、RB 蛋白              |
|                | Ray-Coquard I, et al.<br>Oncologist 17: 260, 2012   | Sorafenib                           |                         |
| 血管肉腫           | Agulnik M, et al.<br>Ann Oncol 24: 257, 2013        | Bavacizumab                         | VEGFR 過剰発現              |
| Ewing 肉腫 /PNET | Juergens H, et al.<br>J Clin Oncol 29: 4534, 2011   | Figitumumab<br>(IGF1R 抗体)           | EWS-R1FLI1 or EWSR1-ERG |
|                | Pappo A, et al.<br>J Clin Oncol 29: 4541, 2011      | R1507<br>(IGF1R 抗体)                 |                         |

表2 新規薬剤の導入により、薬物療法の治療体系が変化した希少がん

| 腫瘍                                                        | 標的となる分子                      | 薬剤                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 悪性黒色腫<br><br>BRAF V600E 変異<br>(20～30%)                    | CTLA-4<br>PD-1<br>BRAF + MEK | Ipilimumab<br>(Hodi FS, et al. N Engl J Med 363: 711, 2010)<br>Nivolumab, Pembrolizumab<br>(Robert C et al. N Engl J Med 372: 320, 2015, N Engl J Med 372: 2521, 2015)<br>Dabrafenib + Trametinib<br>(Robert C et al. N Engl J Med 372:30, 2015) |
| <sup>131</sup> I 抵抗性甲状腺分化がん<br><br>BRAF V600E 変異<br>(50%) | VEGFR1-3<br><br>BRAF         | Sorafenib, Lenvatinib<br>(Brose MS, et al. Lancet 384: 319, 2014, Schlumberger M, et al. N Engl J Med 372: 621, 2015)<br>Vemurafenib<br>(Brose MS, et al. Lancet Oncol 17: 1272, 2016)                                                           |

【参考文献】

- (1)Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature 511: 543-550, 2014
- (2)Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 513: 202-209, 2014
- (3)Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature 490:61-70, 2012
- (4)Metaxas Y, et al. Update on clinical research and state of the art management of patients with advanced sarcomas and GIST. ESMO Open 1: e000065, 2016
- (5)Gaddipati H, et al. Rare cancer trial design: lessons from FDA approvals. Clin Cancer Res 18: 5172-5178, 2012
- (6)<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html>
- (7)<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=128701>

### 3 章 革新的な科学技術による希少がん（広義）の医薬品開発

次世代シーケンス、iPS、免疫・遺伝子・細胞療法といった先端的な科学技術革新によって、希少がんの医薬品開発も大きく変化することが期待されている。遺伝子パネルシーケンス解析や包括的ゲノム解読により、希少がんのゲノム診断や治療標的の同定が可能になり、同時にゲノムバイオマーカーを活用した希少がんを対象とした臨床試験も進められている。iPS 細胞技術の応用によって、希少がん細胞モデルやハイスループットスクリーニングによる創薬開発が実現されつつある。脳腫瘍を始めとして個別化遺伝子・ウイルス療法の実用化が進められ、さらに免疫チェックポイント阻害剤等を組み入れた複合免疫治療も期待されている。これらは疾患の本態解明に向けた基盤的研究から推進される医薬品開発である。

#### 3. 1 次世代シーケンス技術を用いた希少がんの医薬品開発の現状と今後の方向性

##### 3. 1. 1 次世代シーケンス解析技術を用いた希少がんにおけるドライバー遺伝子の同定と分子診断

シーケンス技術の革新により、希少がんを含めた様々ながんにおいて全エクソン・全ゲノム・全トランスクリプトーム解読が行われ、各腫瘍におけるゲノム異常が包括的に明らかとなってきた。希少がんにおいても、肉腫や血液腫瘍、脳腫瘍における特徴的な融合遺伝子や遺伝子変異が次々に明らかとなっている。例えば小円形腫瘍における CIC・BCOR 融合遺伝子<sup>2</sup>陽性グループの同定や、希少血液腫瘍における BRAF 遺伝子変異同定はその好例である。また多彩な病理分類が存在する脳腫瘍においても体系的なゲノム解析により、これまでの病理組織分類をゲノム異常に基づいて再構築し直すといった試みが報告されている。

希少がんは臨床的に遭遇する頻度が低いため、医療現場において診断に苦慮する場合もあるが、特徴的なゲノム異常を検索する、いわゆる分子診断によって、より早く確実な腫瘍診断を行うことが可能になってきた。さらに限られた遺伝子パネルについて臨床現場で迅速に検索するいわゆる臨床シーケンスが導入されれば、希少がん領域においても効率的なゲノム診断が可能になることが期待される。

##### 3. 1. 2 ゲノム情報に基づいた臨床試験（Umbrella/Basket 試験）

分子標的治療の登場により、標的となるゲノム異常の有無によって症例を層別化し、治療を行うゲノム医療が進められている。標的となるゲノム異常を持っている希少がんを対象として臨床開発を行う場合でも、シーケンス解析によるゲノム診断情報は必須となる。ただし絶対的症例数が少ないため、希少がんを対象とした医薬品開発臨床試験の枠組みとしては、現在以下の 2 つのような形が主に進められている。

<sup>2</sup> CIC-DUX 融合遺伝子や BCOR-CCNB3 融合遺伝子は特徴的な組織型とゲノム異常を示す希少な骨軟部腫瘍の診断マーカーとして報告された。

### Umbrella 試験

希少フラクションを対象とした臨床試験。あるがん種を対象として、ゲノム解析の結果得られた治療標的となりうるドライバー遺伝子異常に応じて、症例をそれぞれの治療薬の臨床試験に振り分け、複数の薬品開発を並行して進める。本邦で進められている肺がん・消化器がんを対象とした SCRUM-Japan や、米国 NCI の NCI-MATCH 等が例となる。遺伝子パネル等を用いたシーケンスによって、複数のドライバー遺伝子を同時に検索するシステムとの連携が必要である。

SCRUM-Japan : Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan (<http://www.scrum-japan.ncc.go.jp>) 全国約 250 医療機関と 16 社の製薬会社が参画している産学連携全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト。

NCI-MATCH : a precision medicine cancer treatment clinical trial. Patients are assigned to receive treatment based on the genetic changes found in their tumors through genomic sequencing and other tests. 米国 NCI と ECOG-ACRIN Cancer Research Group が支援し、特定の遺伝子変異を標的とする 20 種以上の試験薬または試験薬の組み合わせを用いて、腫瘍内の分子異常を標的とする治療を行う試験。

### Basket 試験

臓器横断的に共通した治療標的となりうるドライバー遺伝子異常や特徴的なゲノム不安定性といったバイオマーカーを持つ症例を集めて、そのゲノム異常に対応した薬剤の開発を進めるもの。いわば希少フラクションを横串的に集めた臨床試験デザインである。例えば BRAF 変異がんを対象とした BRAF 阻害剤臨床試験においては、メラノーマ・大腸がん・肺がん・甲状腺がんに加えて脳腫瘍・肉腫等の希少がん（狭義）も対象症例に含めた試験である(N Engl J Med. 2015 373:726-36)。また単一遺伝子に限定しない例として、DNA 修復系異常 (マイクロサテライト不安定性陽性 : MSI-H あるいは dMMR) がんに対する免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験が挙げられる (Science 2017 357:409-413)。この臨床試験では、大腸がんや子宮内膜がんといった高頻度ながんに加えて、胆道がん・内分泌がん・骨肉腫といった希少がん（狭義）において MSI-H といった形質を示す希少フラクションも含め横断的に症例をリクルートしている。最近米国食品医薬品局 (FDA) は MSI-H、または dMMR を認める進行固形がんの患者を対象に、ペムブロリズマブを迅速承認した。試験デザインによって点変異・融合遺伝子・遺伝子増幅と複数のゲノム異常をバイオマーカーとする場合には、シーケンス解析が必要である。

### 3. 1. 3 ゲノムや分子情報・国内外データ共有を駆使した希少がんの診断・治療・臨床開発の方向性

今後も希少がんにおいても多くのドライバー遺伝子が同定され、施設間較差

が少ない精度の高い分子診断が可能になると考えられる。しかし、そのためには診断のために有用なドライバー遺伝子を複数搭載したパネルシーケンスによるゲノム診断が臨床現場で稼働することが必要である。ゲノムバイオマーカーを活用した Umbrella 試験や Basket 試験は希少がんの臨床開発を進めるために重要であるが、症例数などの点から国際共同試験といった形を取る場合も多い。その場合でも効率的に症例を集積するための拠点化やゲノムスクリーニングの標準化といった基盤整備が進めば、本邦においても遅滞なくグローバル試験に参画、あるいは主導することが可能となる。

比較的均一なゲノム異常を持つ希少がんは、症例数は少ないものの均一性が高いためゲノム異常を標的とした分子標的薬の開発促進に有効である場合もある。しかしながら肉腫・血液腫瘍などでは治療標的になりにくいドライバー転写因子異常も多い。従って今後はゲノム診断に加えて、免疫プロファイル、エピゲノムやメタボロームといった他の分子情報・分子経路活性化を含めた緩やかな層別化に基づいた臨床開発も必要である。また国内のみならず Global Alliance for Genomics and Health<sup>3</sup> (GA4GH)のような国際的な情報共有の枠組みなどを活用し、N-of-1 試験（1例解析）（J Clin Invest. 2013;123:4568–4570.）を含めたデータを集積することで、希少性の短所を補うことも肝要であろう。

### 3. 2 iPS 細胞

iPS 細胞の特性を活かした医薬品開発の対象疾患分野として希少疾患が挙げられる。希少疾患に対する医薬品開発は、希少ゆえに病態に関する知見が乏しく、研究や開発に対する投資回収も容易でないため、医薬品開発に多くの困難を伴う。iPS 細胞はこれらの多くのギャップを埋めるべく、多くの期待が寄せられている。以下に良性疾患における iPS 細胞を用いた成功例について述べるが、これらの手法は希少がんへの応用が可能である。

#### 3. 2. 1 希少疾患に対する iPS 細胞の応用例：FGFR3 軟骨形成異常症

FGFR3 軟骨形成異常症は骨系統疾患を構成する 40 グループのうちの 1 つである。FGF3 遺伝子変異により FGFR3 タンパク質が分解抵抗性になり、過剰な FGFR3 シグナルが軟骨細胞の増殖及び分化を抑制することにより発症する。希少疾患であり、患者負担を勘案すると軟骨細胞が入手困難という状況にある。妻木らは、患者皮膚細胞から作製した iPS 細胞を軟骨組織に分化させ、細胞増殖能の低下と過剰なアポトーシスといった、疾患軟骨に認める病態を再現した。さらに軟骨形成を促進するという形態的特性を指標とし、ドラッグリポジショニングを念頭に既存薬スクリーニングを行い、治療薬候補としてスタチンを同定することに成功した<sup>(1)</sup>。

#### 3. 2. 2 希少疾患に対する iPS 細胞の応用例：進行性骨化性線維異形成症

進行性骨化性線維異形成症は、幼少期より進行する全身性の異所性骨化を特

<sup>3</sup> 様々な疾患克服のために、国際的な協調によってゲノム情報並びに臨床情報を効率的に共有するための枠組みを作るための国際コンソーシアム。<http://genomicsandhealth.org>

徴とする遺伝性疾患であり、BMP 受容体をコードする ACVR1/ALK2 遺伝子のミスセンス変異を原因とするが、病態機構は不明であった。この疾患の特徴として、病変の切除による症状が悪化するため、研究材料を採取するのが困難であるという問題があるが、戸口田らは、患者末梢血から樹立した iPS 細胞から病態責任細胞を誘導することでこの問題を克服した。その結果、Activin-A による異所性骨化誘導というこれまで想定されていなかった分子機構が明らかになった。さらに、それに基づいて治療薬候補としてラパマイシンを同定することに成功した<sup>(2)</sup>。この応用例では i) 入手困難な解析対象細胞が iPS 細胞より得られたこと、ii) 適切なコントロール細胞が iPS 細胞を用いたゲノム編集によって得られたこと、iii) iPS 細胞から分化誘導する実験を繰り返すことで再現性を確認するとともに、疾患発症の分子機構解明に至ったこと、iv) その成果を基盤としてハイスループットスクリーニングが行えたことなど、iPS 細胞の利点をあまねく活用し、創薬に結びつけることができた。

### 3. 2. 3 希少疾患に対する iPS 細胞の応用に向けた今後の展望

希少疾患における治療薬開発は、i) 希少ゆえに臨床検体の集積が困難である、ii) 希少ゆえに疾患研究が進んでおらず病態機構が不明のため治療薬開発のステップに進めない、iii) 有効性・安全性等を検証する試験が行いにくいなど、多くの困難を伴う。これらの困難を iPS 細胞が克服してくれる。上記両疾患とも、入手に困難を伴う臨床検体を代替できる細胞が無尽蔵に入手できるようになったことは治療薬開発に大きく寄与した。また、進行性骨化性線維異形成症においては、不明であった病態機構が分子レベルで解明できたこと、それを指標にハイスループットスクリーニングが行えたことが、治療薬候補の絞り込みに寄与した。FGFR3 軟骨形成異常症においては、分子病態が明らかであるがスクリーニングは軟骨形成促進という生物学的特性を指標としたため、数の限られた既存薬スクリーニングにより治療薬候補を絞り込んだ。今後のハイスループットスクリーニングによる大規模スクリーニングを念頭に置いた場合、病態を反映する分子レベルでの指標をもとに行うことで実現可能となる。両疾患とも、絞り込まれた治療候補薬は既存薬であった。一方で、新規の物質が候補となった場合、有効性・安全性等を検証する試験の局面においても、iPS 細胞の活用が期待される。近年、マイクロ流体デバイス<sup>4</sup>技術を応用した細胞アッセイツールとして Organ-on-a-chip という概念のもと、試験管内ミニ生体系として細胞を取り巻く生体内の微小環境や血流などの動的環境を模倣するチップを作製してインビトロ試験における生体反応の再現性向上を目指す研究開発が進展中であり、より精度の高い有効性・安全性等の検証の方法として注目される<sup>(3)</sup>。

### 3. 2. 4 希少がん・希少フラクシオンの診療がどのようにかわるか

---

<sup>4</sup> マイクロ流体デバイスは、半導体の製作のための微細加工技術を利用して作製したマイクロ流路、マイクロチャンバー、マイクロチャネルなどの微細構造を組み合わせた小型チップデバイスの総称である。臓器を構成する複数の種類の細胞を配置し、複数の試薬を異なったマイクロ流路で適切に制御することにより、臓器としての空間的、時間的特性を反映させたチップとして Organ-on-a-chip がある。



希少がんに対する iPS 細胞の応用の一つが、腫瘍発生過程の解析である。京都大学 iPS 細胞研究所の山田康広教授のグループは、遺伝子改変マウスを駆使していくつかの希少がんの発生に関して成果を上げている。まず彼らは体内でリプログラミング因子の発現を誘導できるシステムを開発し、発生過程においてリプログラミングを誘導したところ、遺伝性腫瘍の一つであるウィルムス腫瘍と極めて類似した腫瘍が発生することを発見し、ウィルムス腫瘍が分化異常によって発生する腫瘍であることを明らかにした<sup>(4)</sup>。さらに、肉腫の原因となる融合遺伝子の発現を誘導できるシステムを用いて、まずマウスで腫瘍を作製し、さらに融合遺伝子が OFF の状態の腫瘍細胞にリプログラミング因子を導入することで、肉腫由来 iPS 細胞を作製するというシステムを構築した。その結果、肉腫発生における融合遺伝子の役割は主として分化異常の誘導で腫瘍発生には付加的な遺伝子変異が必要であることが明らかになった<sup>(5,6)</sup>。このように、遺伝子発現誘導系と iPS 細胞技術を併用することで、希少がん発生の分子機構を明らかにすることが期待できる。

### 3. 3 希少がんに対する遺伝子・細胞、免疫療法開発の可能性

#### 3. 3. 1 遺伝子・細胞治療、免疫療法開発の現状

悪性腫瘍に対する遺伝子治療としては、免疫遺伝子治療、がん抑制遺伝子治療、自殺遺伝子治療、腫瘍溶解ウイルス療法が主に行われてきている。免疫遺伝子治療は、遺伝子導入免疫担当細胞、遺伝子導入腫瘍細胞ワクチン、遺伝子改変 T 細胞、腫瘍組織内への直接的免疫関連遺伝子接種、などの方法が検討されてきている。歴史的には 1953 年に Watson 博士、Click 博士らによる DNA 構造決定が為されたことを契機に遺伝子治療に対しても興味を持たれはじめ、図 1 に示すような歴史を経て遺伝子治療薬開発が行われてきた。この間、X 連鎖重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療やオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症に対する遺伝子治療において、前者はレトロウイルスベクター、後者はアデノウイルスベクターに由来する重篤な有害事象が発生した。その後、遺伝子導入ベクターの改良が行われ、安全性の高いベクターが臨床用ベクターとして用いられるようになってきている。そして 2008 年に欧州では遺伝子治療薬 Alipogene tiparvovec (Glybera<sup>TM</sup>) が先天性高脂血症に対して、2015 年には米国で Talimogene laherparepvec (Imlygic<sup>TM</sup>) が悪性黒色腫に対して、2016 年にはイギリスで GSK2696273 (Strimvelis<sup>TM</sup>) がアデノシンデアミナーゼ欠損症に対する ADA 遺伝子導入自己造血細胞製剤として、そして 2017 年には急性リンパ性白血病に対して CAR-T 遺伝子治療である Tisagenlecleucel が承認された。日本においては 1995 年に北海道大学で ADA 欠損症に対する遺伝子治療が、1998 年より東京大学医科学研究所で腎がんに対する顆粒球マクロファージコロニー刺激因子遺伝子導入自家腎がん細胞を用いた免疫遺伝子治療臨床研究が、同年岡山大学で p53 発現アデノウイルスベクターを用いた肺がんに対する遺伝子治療臨床研究が実施され、その後日本においても 40 件の臨床試験が悪性腫瘍に対して承認・実施されてきている。

一方、図 2 のように悪性腫瘍に対する免疫療法の開発には長い歴史があるが、これらを基盤に 2010 年に入り、欧米、日本においてシプリューセル-T

(Sipleucel-T)(Provenge<sup>TM</sup>)細胞療法、抗体医薬薬としてのイピリムマブ(Ipilimumab)(Yervoy<sup>TM</sup>)、ニボルマブ(Nivolumab)(Opdivo<sup>TM</sup>)、ペムブロリズマブ(Pembrolizumab)(Keytruda<sup>TM</sup>)、そして上述の Tisagenlecleucel(Kymriah<sup>TM</sup>)が米国で承認され、免疫療法は悪性腫瘍治療の選択肢になってきた。悪性腫瘍に対する免疫・細胞療法においては、適応ならびに自然免疫をいかに誘導するかに加え、抑制性の因子(制御性 T 細胞、免疫抑制サイトカイン、免疫チェックポイント分子等)をいかに抑えるかが大変重要であると考えられる。このような観点から、上記の既承認薬に加え、抗体、がん精巢抗原や融合遺伝子そして近年はいわゆるネオアンチゲン由来腫瘍抗原ペプチド、遺伝子導入細胞、NK・NKT 細胞、 $\alpha\beta\gamma\delta$  T 細胞、腫瘍抗原ペプチドもしくは細胞抗原パルス樹状細胞、そして遺伝子改変 T 細胞等を用いた臨床試験が行われてきている。

### 3. 3. 2 希少がんに対する遺伝子・細胞治療、免疫療法開発の現状

希少がんに対する遺伝子治療としては、表 3-1、3-2 に示すように海外において神経膠芽腫(グリオブラストーマ)、悪性黒色腫、鼻咽頭がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病関係、悪性胸膜中皮腫に対して第Ⅲ相試験が実施されてきた。

その様な中、近年遺伝子改変 T 細胞療法が、T 細胞受容体を用いる方法(TCR 療法)とキメラ抗原受容体を用いる方法(CAR-T 療法)について臨床試験が全世界で実施されてきている。希少がんである悪性黒色腫、滑膜肉腫、骨髄腫や白血病等に対しても臨床試験が進められてきている(表 4、5)。現段階では一般に TCR 療法を用いた場合には高い効果は得られていないが、後者の CAR-T 療法においては、特に急性リンパ性白血病を対象にした場合非常に良好な治療効果が得られており、2017 年 8 月に米国食品医薬品局(FDA)により承認された。現在リンパ腫や骨髄腫に対する臨床試験も実施されてきている。

遺伝子改変ウイルスを用いて腫瘍を破壊するウイルス療法も近年開発が進められてきた。特に 2005 年中国において E1B 欠失アデノウイルスの Oncorine<sup>TM</sup>(H101、ONYX-015 と同構造)が頭頸部がん、食道がんに対して承認され、その後、米国食品医薬品局(FDA)により表 6 に示すように希少疾病用医薬品指定を受けたウイルス療法がある中、2015 年米国、2016 年欧州、豪州で GM-CSF 発現単純ヘルペスウイルスである Talimogene laherparepvec が悪性黒色腫に対する抗腫瘍及び免疫誘導薬として承認された。

一方、希少がんを対象とした免疫療法臨床試験はこれまでに多く実施されてきており、悪性中皮腫や肉腫に関する免疫療法臨床試験結果が報告されている。前者に対しては、現在、腫瘍に発現している Mesothelin、TGF- $\beta$ 、VEGF-A、IGF-1R、CTLA-4、ALK-1、GM-2 及び HGFR 分子を標的とした単クローン抗体を用いた治療法が各段階の臨床試験として実施されている。<sup>5</sup>

肉腫、特に軟部肉腫に対しては、チェックポイント阻害剤である Ipilimumab 及び Pembrolizumab が検討されている。また腫瘍溶解液パルス樹状細胞、GM-CSF 遺伝子導入腫瘍ワクチン、CAR-T 細胞、MAGE-A1、A3 ならびに NY-ESO-1 ペプチドパルス樹状細胞療法の臨床試験が表 7 のように行われてきている。

<sup>5</sup> Antoniu SA et al.,Exp Rev Anticancer Ther 2017

### 3. 3. 3 希少がんに対する遺伝子・細胞治療、免疫療法開発の今後の展望

共通の腫瘍抗原を標的とする免疫療法やウイルス療法を用いた場合、多種の希少がんを横断的に対象にできる可能性もある。また近年ネオアンチゲンと呼ばれる悪性腫瘍変異体細胞遺伝子を標的にした免疫療法の開発が進められてきている。最近の研究成果から、悪性黒色腫に関しては体細胞遺伝子変異数が多く、チェックポイント阻害剤の臨床効果が明らかになってきたが、遺伝子変異数が少ない腫瘍においては、チェックポイント阻害剤の臨床効果が期待しにくいことも明らかとなってきた。希少がんにおいても、遺伝子変異数が少なく、チェックポイント阻害剤の効果がなかなか期待できない腫瘍も多いことが懸念される。このような場合には、腫瘍を先ずできる限り化学療法や放射線照射で崩壊させることで腫瘍抗原を放出させ、その後にチェックポイント阻害剤を投与する方法が検討されてきている。この際の腫瘍抗原放出誘導にはウイルス療法も有用であると考えられる。さらには有望なネオアンチゲンを同定後に、その抗原を特異的に攻撃できるワクチンや T 細胞を投与後、チェックポイント阻害剤で抗腫瘍効果の増強をはかるといった方法も試みられている。但しこれらは個別化医療になることから、費用面での問題は大きい、強力かつ持続的な抗腫瘍効果も期待でき、その後の患者の社会復帰も果たせる場合には社会全体としての医療費軽減も期待できる。実際にこのような複合免疫・遺伝子療法は、海外では臨床試験が進行しており、日本においてもこのような方法を用いた臨床試験が希少がんに対して実施できるようになることが望まれる。

### 3. 3. 4 まとめ

希少がんを含めた悪性腫瘍に対する遺伝子・細胞、免疫療法は長いトンネルを抜け出すがごとく、この数年の間に顕著な臨床的成果を上げ始めてきている。今後希少がんの病態解明がより進められることで、その分子・遺伝子学的背景、免疫学的背景が明らかになることが期待でき、希少がんに対する新たな遺伝子・細胞、免疫療法の開発、そしてそれらの広範な臨床展開が強く期待できるものと考えられる。なお既に共通の遺伝子異常や共通の腫瘍抗原等を発現することが判明している、いわゆる希少フラクションの腫瘍に関しては遺伝子・細胞、免疫療法の治療効果が十分に期待できる可能性がある。本邦においては、平成 26 年 11 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と併せて、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が施行され、再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付き承認）が開始され、本年度より医薬品の条件付き早期承認制度も開始された。これにより希少がんに対する遺伝子・細胞、免疫療法の臨床開発が加速化されることが強く期待される。

図1 遺伝子治療開発過程における重要なできごと

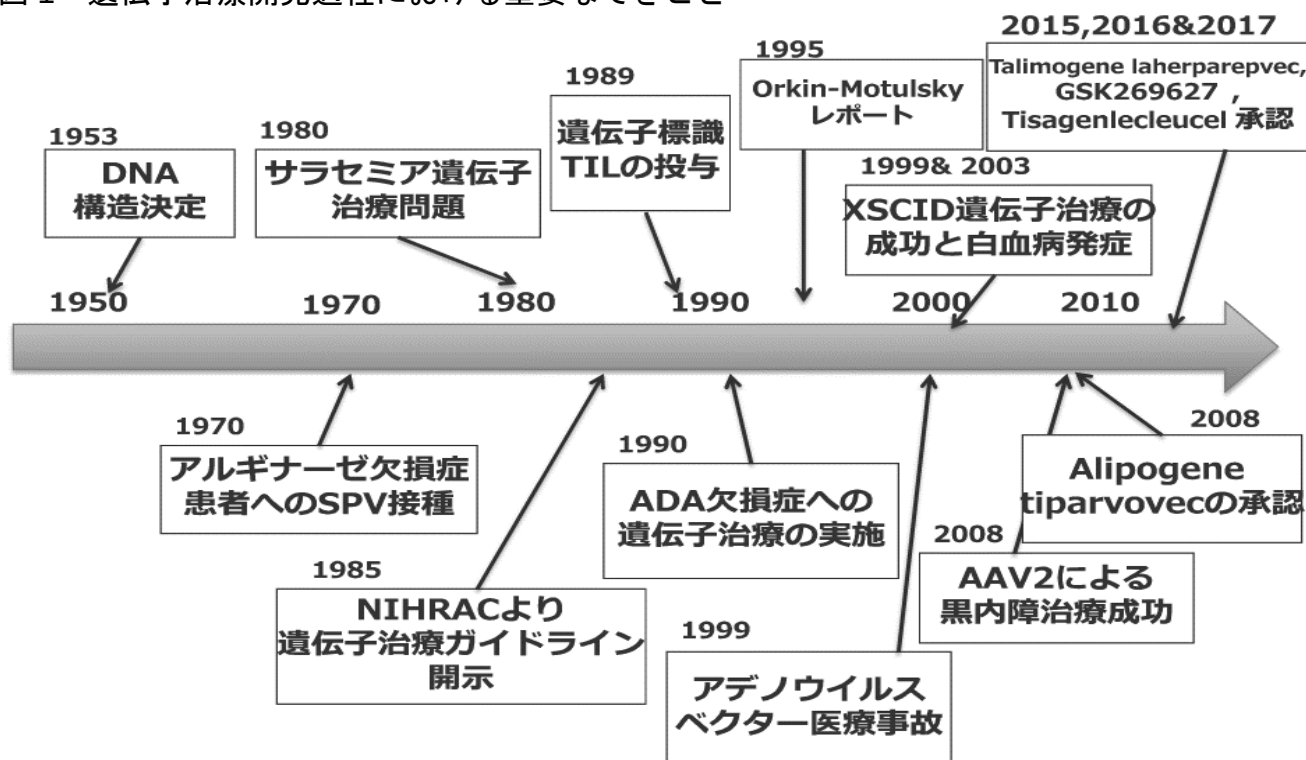
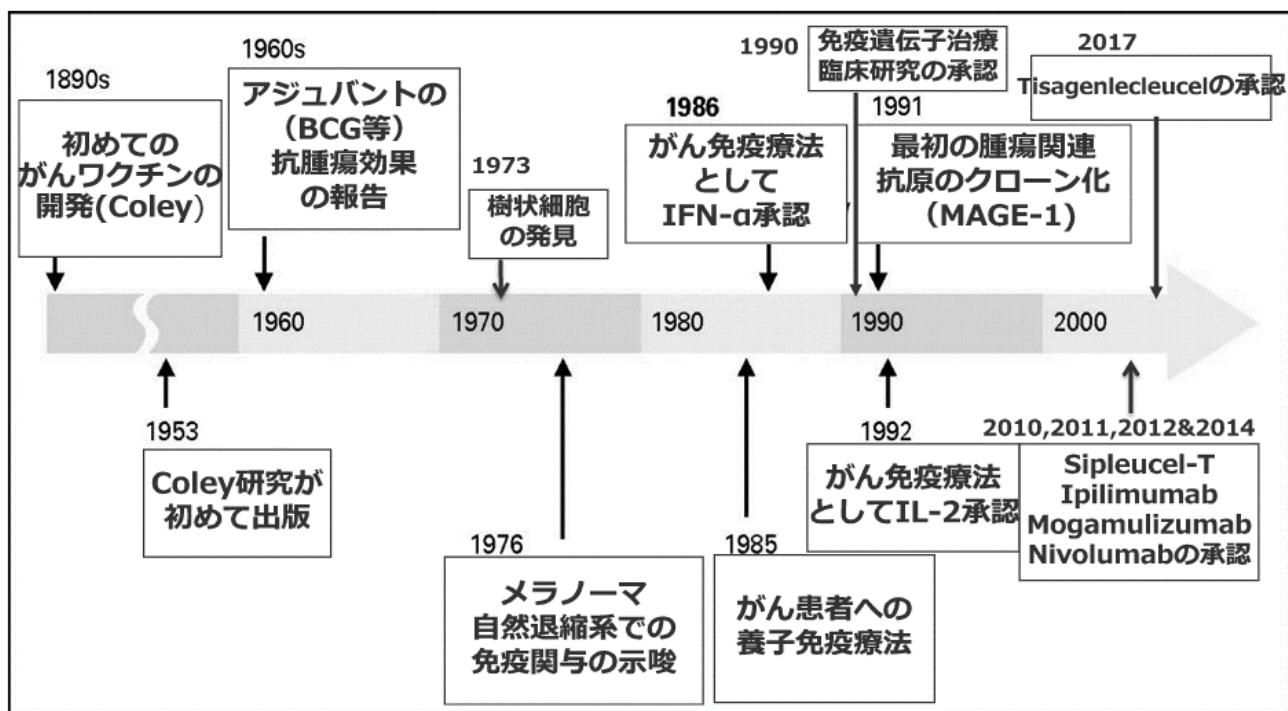


図2 がん免疫療法開発における重要なできごと



(Kirkwood, J. M. et al. J Clin Oncol; 26:3445-3455 2008を改変)

表 3-1 希少がんに対する遺伝子治療臨床試験(第Ⅲ相)

## 希少がんに対する遺伝子治療臨床試験第Ⅲ相以上

| 疾患名              |             |                                    |                   |                      |
|------------------|-------------|------------------------------------|-------------------|----------------------|
| 開発段階             | 承認年/現状      | 遺伝子                                | ベクター              | 研究代表者 (国)            |
| <b>グリオブラストーマ</b> |             |                                    |                   |                      |
| III              | 1996/closed | HSV-TK                             | Retro             | B.Maria (USA)        |
| III              | 1996/closed | HSV-TK                             | Retro             | N. Rainov (Germany)  |
| III              | 1997/closed | HSV-TK                             | Retro             | J. Brotchi (Belgium) |
| III              | 2006/open   | Oncolytic virus                    | HSV               | G.Cruickshank(UK)    |
| III              | 2008/open   | TGF- $\beta$                       | naked/plasmid DNA | USA                  |
| III              | 2014/open   | Fas-TNF Receptor Chimera Transgene | Adeno             | T.Cloughesy(USA)     |
| <b>悪性黒色腫</b>     |             |                                    |                   |                      |
| III              | 1998/closed | HLA-B7Beta 2 MG                    | Lipofection       | JA Thompson(USA)     |
| III              | 2005/open   | HLA-B7Beta 2 MG                    | Lipofection       | NR.Gonzalez(USA)     |
| III              | 2007/open   | HLA-B7Beta 2 MG                    | plasmid DNA       | Netherlands          |
| III              | 2008/open   | HLA-B7Beta 2 MG                    | Adeno             | Dummer (Switzerland) |
| III              | 2008/open   | HLA-B7Beta 2 MG                    | plasmid DNA       | Netherlands          |
| III              | 2008/open   | GM-CSF, oncolytic                  | HSV               | KJ.Harrington (UK)   |
| III              | 2008/open   | GM-CSF, oncolytic                  | HSV               | H.Kaufman (USA)      |
| III              | 2014/open   | GM-CSF, oncolytic                  | HSV               | HL.Kaufman (USA)     |
| III              | 2015/open   | GM-CSF, oncolytic                  | HSV               | Amgen (UK)           |
| <b>鼻咽頭がん</b>     |             |                                    |                   |                      |
| III              | 2008/open   | p53                                | Adeno             | Z.Shanwen(China)     |

( <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/> より2017年1月段階)

表 3-2 希少がんに対する遺伝子治療臨床試験(第Ⅲ相) つづき

## 希少がんに対する遺伝子治療臨床試験第Ⅲ相以上

| 疾患名              |             |                                                         |                        |                                        |
|------------------|-------------|---------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|
| 開発段階             | 承認年/現状      | 遺伝子                                                     | ベクター                   | 研究代表者 (国)                              |
| <b>頭頸部扁平上皮がん</b> |             |                                                         |                        |                                        |
| III              | 2000/OPEN   | p53                                                     | Adeno                  | J Nemunaitis(USA)                      |
| III              | 2001/closed | p53                                                     | Adeno                  | JT.Hamm(USA)                           |
| III              | 2001/closed | p53                                                     | Adeno                  | D.K. Hossfeld(Germany)                 |
| III              | 2010/OPEN   | GM-CSF/oncolytic                                        | HSV                    | MR.Posner (USA)                        |
| III              | 2013/OPEN   | Endostatin                                              | Adeno                  | G.Yoo (USA)                            |
| <b>高リスク白血病</b>   |             |                                                         |                        |                                        |
| III              | 2010/open   | HSV-TK                                                  | Retro                  | J.Mehta (USA)                          |
| III              | 2012/open   | HSV-TK                                                  | Retro                  | Germany, France, Belgium, Italy, Spain |
| <b>造血器腫瘍</b>     |             |                                                         |                        |                                        |
| III              | 2008/open   | HSV-TK                                                  | Retro                  | Italy                                  |
| <b>高リスク白血病</b>   |             |                                                         |                        |                                        |
| III              | 2009/open   | HSV-TK                                                  |                        | Fabio Ciceri(Italy)                    |
| <b>高リスク卵巣がん</b>  |             |                                                         |                        |                                        |
| III              | 2015/open   | RNA Knockdown/bi-shRNAfurin TGF 1 and TGF 2/GM-CSF cDNA | naked/plasmid DNA      | M.Barve (USA)                          |
| <b>悪性胸膜中皮腫</b>   |             |                                                         |                        |                                        |
| III              | 2015/open   | Mesothelin                                              | Listeria monocytogenes | R.Hassan (USA)                         |

( <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/> より2017年1月段階)

表 4 希少がんを対象とし完了した TCR 遺伝子治療臨床試験

| 対象疾患                          | 腫瘍組織※                  | 患者数   | 反応率          | 毒性                                         | 毒性機序                                                                    |
|-------------------------------|------------------------|-------|--------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| MART-1 (DMF4)/HLA-A2 転移性悪性黒色腫 |                        | 17    | 12% (RECIST) | None                                       | N/A                                                                     |
| MART-1 (DMF5)/HLA-A2 転移性悪性黒色腫 |                        | 20    | 30% (RECIST) | Gr. 3 skin<br>Gr. 3 hearing<br>Gr. 3 sight | On-target, off-tumor toxicity on melanocytes in skin, eye and inner ear |
| Gp100(154-162)/HLA-A2         | 転移性悪性黒色腫               | 16    | 19% (RECIST) | Gr. 3 skin<br>Gr. 3 hearing<br>Gr. 3 sight | On-target, off-tumor toxicity in melanocytes in skin, eye and inner ear |
| NY-ESO-1/HLA-A2               | 転移性悪性黒色腫 / 滑膜肉腫        | 20/18 | 55%/61%      | None                                       | N/A                                                                     |
| NY-ESO-1/HLA-A2               | 多発性骨髄腫                 | 20    | 80%          | None                                       | N/A                                                                     |
| MAGE-A3/HLA-A2                | 転移性悪性黒色腫 / 滑膜肉腫 / 食道がん | 9     | 55% (RECIST) | Metal status changes and fatalities        | Neurotoxicity due to cross-recognition of MAGE-A12 in normal brain      |
| MAGE-A3/HLA-A1                | 転移性悪性黒色腫 / 多発性骨髄腫      | 2     | 0%           | Fatalities                                 | Cardiac toxicity due to cross-recognition of Titin-1 in heart tissue    |

※食道がん以外は希少がん

(Johnson LA et al., Cell Res, 27:38-58, 2017)

表 5 希少がんを対象とし完了した CAR-T 遺伝子治療臨床試験

## 完了した固形腫瘍に対するCAR-T 臨床試験

| 対象疾患<br>(CAR 生産 #)        | 腫瘍組織※     | 患者数 | 反応率 | 毒性       | 毒性機序                                                           |
|---------------------------|-----------|-----|-----|----------|----------------------------------------------------------------|
| Alpha folate receptor (1) | 卵巣がん      | 14  | 0%  | None     | N/A                                                            |
| CD171/L1-CAM (1)          | 神経芽細胞腫    | 6   | 0%  | None     | N/A                                                            |
| GD2 (1)                   | 神経芽細胞腫    | 11  | 27% | None     | N/A                                                            |
| IL13Rα2 (zetakine) (1)    | 神経膠芽腫     | 3   | 0%  | None     | N/A                                                            |
| Mesothelin (2)            | 中皮腫 / 脾がん | 1/1 | 0%  | None     | N/A                                                            |
| HER2/ERBB2 (2)            | 肉腫        | 19  | 0%  | None     | N/A                                                            |
| HER2/ERBB2 (3)            | 転移性悪性黒色腫  | 1   | N/A | Fatality | On-target, off-tumor toxicity in lung and other normal tissues |

※脾がん以外は希少がん

(Johnson LA et al., Cell Res, 27:38-58, 2017)

表 6 米国食品医薬品局 (FDA)より希少医薬品指定を受けたウイルス療法  
(Alan E. Bilsland et al,2016)

| ウイルス薬剤    | ベクター                 | 会社                      | 対象疾患                                          | 指定年     |
|-----------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|---------|
| G207      | Herpes simplex virus | Aettis, Inc.            | 膠芽腫                                           | 2002    |
| NTX-010   | Seneca Valley Virus  | Neotropix               | 神経内分泌腫瘍                                       | 2008    |
| ONCOS-102 | Adenovirus           | Oncos Therapeutics      | 中皮腫、卵巣がん<br>膠芽腫                               | 2013-14 |
| DNX-2401  | Adenovirus           | DNAtrix                 | 膠芽腫                                           | 2014    |
| Reolysin  | Reovirus             | Oncolytics Biotech Inc. | 膠芽腫, (胃がん)<br>原発性腹膜がん、<br>卵巣がん、<br>卵巣がん、(脾がん) |         |

表 7 肉腫に対する免疫療法臨床試験結果

| 免疫療法                                                                    | 発表論文                                              | 臨床試験段階     | 病期       | 亜型                                               | 患者数 | 無進行生存期間 (months) | 全生存期間 (months) |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------|----------|--------------------------------------------------|-----|------------------|----------------|
| Ipilimumab                                                              | Merchant et al. Clin Cancer Res. 2016             | Phase I    | Advanced | CCS<br>OSa<br>RMS<br>SS                          | 17  | NA               | NA             |
| Pembrolizumab                                                           | Tawbi et al. ASCO Meeting Abstracts. 2016         | Phase II   | Advanced | CSa<br>DDLPS<br>Ewing<br>LMS<br>OSa<br>SS<br>UPS | 40  | Not reached      | Not reached    |
| Dendritic cell training, tumor lysate, reinfusion                       | Merchant et al. Clin Cancer Res. 2016             | Phase II   | Advanced | STS                                              | 29  | 24               | 42             |
| Tumor cell transduction with GM-CSF, radiation, reinfusion              | Goldberg et al. Clin Cancer Res. 2015             | Phase I    | Advanced | ASPS<br>CCS                                      | 11  | NA               | NA             |
| HER-2 expressing CAR-T-cells                                            | Ahmed et al. J Clin Oncol. 2015                   | Phase I/II | Advanced | DSRCT<br>Ewing<br>OSa                            | 16  | 1.5              | 10.3           |
| MAGE-A1, MAGE-A3, and NY-ESO-1 dendritic cell vaccine (with decitabine) | Krishnadas et al. Cancer Immunol Immunother. 2015 | Phase I    | Advanced | Ewing<br>RMS                                     | 2   | 0                | NA             |

Abbreviations: PFS = progression-free survival, OS = overall survival, ASPS = alveolar soft part sarcoma, CCS = clear cell sarcoma, CSa = chondrosarcoma, DDLPS = dedifferentiated liposarcoma, DSRCT = desmoplastic small round cell tumor, LMS = leiomyosarcoma, OSa = osteosarcoma, RMS = rhabdomyosarcoma, SS = synovial sarcoma, STS = soft tissue sarcoma, UPS = undifferentiated pleomorphic sarcoma, NA = not available  
(Dancsok AR et al., Oncotarget 8:7068-7093,2017)

### 3. 4 臨床導入

NGS や iPS などの革新的な技術によって生み出された新規治療薬、そして遺伝子治療や免疫療法など新しい治療法を早期に臨床導入するには、再生医療新法のように、規制当局は従来の一般的な承認過程から意識・方法を大きく変革していかななくてはならないと思われる。

NGS の技術的進歩に伴って、プレシジョン・メディシンの動きが活発になってきた。日本でも「SCRUM-Japan」プロジェクトが始められている。進行肺がん、大腸がんなどを中心に、患者 3000 人が参加、うち 1/3 の患者に薬効が期待される遺伝子変異が見つかり、約 100 人が臨床試験に入っている。NGS の問題点は、コスト、標準化、バイオバンクの整備、その運営方法（製薬企業の協調）や遺伝カウンセリングがある。米国では CLIA (Clinical laboratory Improvement Amendments) に基づきゲノム等ヒト検体の検査を実施する臨床検査部門の検査精度管理をして質の高い検査・診断に寄与している。また GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act) により遺伝情報による差別禁止の法的整備がなされており、国内でも検討が行われている。希少がんを対象とした医薬品開発臨床試験の枠組みとしては、Umbrella 試験や Basket 試験があり、我が国としては、これらの新規の試験方法を通じて見出された候補薬剤の承認実績を積み重ねていく必要があると考えられる。

iPS 細胞は、多くの分野でその活用が期待されているが、特に希少疾患に対する薬剤探索において有効性が高い。iPS を用いた薬剤探索の実例として、FGFR3 軟骨形成異常症にはスタチンが、また進行性骨化性線維異形成症にはラパマイシンが有用であることが前臨床試験で明らかとなり、早期の臨床試験が期待されている。

また iPS 細胞そのものを治療に利用することも始まっている。滲出型加齢黄斑変性の患者を対象とした自己そして他家 iPS 細胞を用いた臨床試験が行われており、脊髄損傷に対する臨床試験も倫理委員会に申請済みである。さらに多くの臨床研究の具体的な計画が進んでおり、今後希少がんにおいても iPS 細胞の有効利用が期待される。iPS 細胞の臨床応用への問題点としては、がん化と高コストにあり、より一層の基礎研究が必要である。コスト削減に関しては、患者由来ではなく、他家由来の iPS 細胞ストックが期待され、大規模に細胞培養を行うためには、企業の参入が不可欠であり、アカデミアの TLO 整備が重要となってくる。

このように iPS は希少がんを含めた希少疾患への創薬研究や再生医療において有用性が高く、承認審査を担当する規制当局にも疾患 iPS 細胞を用いた創薬に経験の深い担当者を配置し、従来の多数の患者を対象とした臨床研究だけでなく、少人数のヒト臨床試験の結果に、iPS 細胞を用いたバーチャルな疾患モデルの研究成果を加味して審査を行う体制を整えることが望まれる。また iPS 研究を推進する企業や TLO に対して、規制当局が早期より情報を共有するシステムを構築する必要があると考えられる。

遺伝子療法、免疫療法は PD-1 抗体や CAR-T 療法など最近著明な進歩を遂げている。これら新規治療法開発の問題点は、バイオマーカーの欠如、高コストや信頼性の担保である。PD-1 抗体に関して、著明な効果を認めるのは 20%程度で



あり、今後バイオマーカー探索が不可欠である。また規制当局としては、免疫療法などに対するバイオマーカーに関するコンパニオン診断薬をいかに構築していくかの相談に早期から乗ることが必要と考える。

希少がん患者に有効な薬剤をより早く提供するためには、患者団体のアドボカシーが重要である。アドボカシーとは「重要かつ関心のある問題について声を上げること」である。日本においても、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発が患者アドボカシーを契機として推進された事例もあるが、まだ十分とはいえない。患者団体は、医療に対する明確なビジョンを持ち、エビデンスを収集し能動的に討議に参加し、メディア、資金提供者、そして同じ目的をもった他団体と連携していくことが、特に症例数の少ない希少がんの患者団体には不可欠である。規制当局としては、患者団体のアドボカシーがより積極的になるようなサポートをしていく必要がある。

新規技術を用いた希少がんに対する医薬品の早期の臨床導入には、上記のような取り組みが必要であり、さらに治験参加者には交通・宿泊補助のような至便性の向上も考慮されるべきである。

#### 【参考文献】

- (1)Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, Fujita K, Sawai H, Ikegawa S, Tsumaki N. Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature*. 2014 : 513(7519):507-511.
- (2)Hino K, Horigome K, Nishio M, Komura S, Nagata S, Zhao C, Jin Y, Kawakami K, Yamada Y, Ohta A, Toguchida J, Ikeya M. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Clin Invest*. 2017 : 127(9):3339-3352.
- (3)Horvath P, Aulner N, Bickle M, Davies AM, Nery ED, Ebner D, Montoya MC, Östling P, Pietiäinen V, Price LS, Shorte SL, Turcatti G, von Schantz C, Carragher NO. Screening out irrelevant cell-based models of disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 : 15(11):751-769.
- (4)Ohnishi K, Semi K, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K, Okita K, Osafune K, Arioka Y, Maeda T, Soejima H, Moriwaki H, Yamanaka S, Woltjen K, Yamada Y. Premature termination of reprogramming in vivo leads to cancer development through altered epigenetic regulation. *Cell*. 2014;156(4):663-77.
- (5)Yamada K, Ohno T, Aoki H, Semi K, Watanabe A, Moritake H, Shiozawa S, Kunisada T, Kobayashi Y, Toguchida J, Shimizu K, Hara A, Yamada Y. EWS/ATF1 expression induces sarcomas from neural crest-derived cells in mice. *J Clin Invest*. 2013;123(2):600-10.
- (6)Komura S, Semi K, Itakura F, Shibata H, Ohno T, Hotta A, Woltjen K, Yamamoto T, Akiyama H, Yamada Y. An EWS-FLI1-Induced Osteosarcoma Model Unveiled a Crucial Role of Impaired Osteogenic Differentiation on Osteosarcoma Development. *Stem Cell Reports*. 2016;6(4):592-606.

## 4章 希少がんに対する臨床試験のあり方

本項では、がんの希少フラクション化の現状や、近年の希少がん・希少フラクションに対する医薬品開発の事例に基づいて、希少の程度やがんの種類による開発アプローチの違いを含めた、希少がんに対する薬効評価のあり方について考察するとともに、今後の更なる改善に向けた考え方を整理する。

希少がん（希少フラクションを含む）に対する医薬品の臨床試験では、患者数の多いがんに対する臨床試験に比べて、患者数の少なさに起因する試験デザインの面での制約が大きい。具体的には、同時比較対照群の設置、主要評価項目の選定、症例数の設定（有意水準及び検出力）などでの制約である。これらのいわば外形的な制約の結果として、臨床試験によって示される試験治療（医薬品）の有効性・安全性の検証の度合は相対的に小さいものにならざるを得ない。実際のところ、近年、日本で承認された希少がんに対する医薬品の中には、奏効率を主要評価項目とし、同時比較対照群を置かない単群での試験成績をもって承認に至ったものも多く存在する。このように、希少がんに対する医薬品について、明確な正当性・妥当性のもと、それを検証の度合が小さいデータに基づいて承認し、早期の臨床使用を可能とすることについては、総論的には社会のコンセンサスが得られ、これまでも一定の範囲で実践されてきていると考えられる。

これは国際的にみても同様の状況にあり、欧米では、がんを含む稀な疾患に対する医薬品開発を促進するための議論が様々な場で行われている。例えば、欧州希少がん（Rare Cancer Europe (RCE)）イニチアチブは、希少がんにおける臨床試験デザインや代替エンドポイントに関する考慮事項を示し<sup>(1)</sup>、また、国際希少疾病研究コンソーシアム（International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC)）は、希少疾病に対する小規模臨床試験の技術的課題に関するワークショップでの議論に基づいた報告・勧告の中で、このような試験をデザインする際の考慮事項等について解説している<sup>(2)</sup>。さらに、国際希少がんイニチアチブ（International Rare Cancers Initiative (IRCI)）は、過去の関係する希少がん臨床試験で用いられた特徴的な手法を共有するためのワークショップで示された具体事例を紹介するとともに、たとえ外形的な制約があったとしてもその試験が決定的あるいは慣行の変更を意図したものであれば「第Ⅲ相試験」と表示可能とすることを提案している<sup>(3)</sup>。米国食品医薬品局（FDA）は、2016年6月に、がんに関する分野横断的（医薬品、生物製剤、医療機器）組織であるがん拠点（Oncology Center of Excellence (OCE)）を設置し<sup>(4)</sup>、第Ⅰ相、Ⅱ相、Ⅲ相といった従来型の開発の枠組みからよりシームレスな方法への移行<sup>(5)</sup>、共通の対照群の利用や大規模で簡素な臨床試験（large simple trial）の利用といった点についても検討を行っている。

これら欧米での取り組みも参考にしつつ、今後、我が国においても、希少がんの臨床試験に付随する外形的条件の弱みをできる限り緩和するための方策について積極的に議論し、実行していくことが重要である。具体的には、(1)ゲノム情報など近年の進歩技術を利用した試験デザインの採用、(2)試験実施施設及び専門技術の集約、(3)臨床試験情報へのアクセスをより容易にする仕組みの構築、(4)患者レジストリの構築及びそのようなレジストリの存在を可視化する仕組み

や活用を促す仕組みの構築などが挙げられる。それらの詳細は、本報告書の他章で述べられているとおりである。

また、その薬事承認時には、限られた情報に基づいて承認することに伴うデメリット（承認時点では有効性・安全性に関して不確実性が高いことなど）があること、一方で早期に当該医薬品を世に出すことのメリットもあり、医薬品の開発・評価は完全に正しい答えのある問いではないことについて、社会に対する情報発信を行い、その理解を得ていくことが必要である。さらには、上述の対応をもって有効性・安全性の検証度合の小ささを完全に克服することはできないことから、条件付き早期承認制度の活用を含め、市販後の特別な安全対策の計画・実施や、その臨床的な有用性を不断に見直すためのスキーム・規制の整備を行っていくことも重要である。

一方、医薬品を開発する側の視点に立つと、新規医薬品の開発着手時点における、将来の承認取得に必要となる臨床試験の構成に関する予見性の程度が、開発に関する意思決定（そもそも開発に着手するか否か、その優先順位やタイミング）に大きな影響を与える。このため、上述の考え方及びこれまでの経験をふまえて、がんの種類や希少の程度による開発アプローチを類型化することは、開発者及び研究者側の予見性の向上につながり、ひいては希少がんに対する新規医薬品の開発を後押しすることになる。このためには、希少がんに対する臨床試験において、単群試験デザインの許容、奏効率等の代替エンドポイントの採用、あるいは第一種・第二種の過誤確率の上昇など、試験デザインの制約を緩和できる条件や状況が、ガイダンス文書等において整理されることが望まれる。その際には、対象疾患・フラクションの患者数・希少性に関する情報の他、その病態生理（遺伝子解析情報を含む）や自然経過に関する知見の確立の度合、利用可能な治療方法、薬剤の作用機序、代替指標での有効性評価における効果の大きさ及びそれと真のエンドポイントとの関係といった事項が考慮されることになろう。併せて、がんの希少フラクションに関する遺伝子解析技術・知見の進歩に応じた、遺伝子情報に基づいた臨床試験（Umbrella/Basket 試験）の利用や、N-of-1 試験などの自己対照試験、適応的（アダプティブ）デザイン、ベイズ流デザインなどの試験デザインの新しい方法論の試み（表 8）、臨床試験の実施状況共有による患者登録促進の試み、さらには、そのようなデータに基づく薬事承認のあり方（効能・効果の標記）についても検討を行っていく必要があるであろう。

しかしながら、これらの問題に関して、すべてのケースに適用できる単一の解決策はないことも事実であり、現実的には、個別の臨床開発プログラムに関して PMDA から提供される治験相談が重要な役割を果たすことになる。疾患横断的な一般論に留まらず、個々の事例が置かれた状況をふまえて、試験デザインの制約を緩和できるか否かを含む臨床試験デザインの妥当性について議論する際には、特に希少がんの領域では、デザイン選択の意図と前提とする個別疾患の特性・常識が関係者間で事前に共有される必要がある。このためには、例えば相談を 2 段階に分け、1 回目は対象疾患及び当該疾患領域での先行臨床試験に関する情報等の共有を行い、2 回目に試験計画に関する議論を行うといった方法を行うことで一般論に留まらない議論を促すことも考えられる。

医薬品が市販された後の安全性・有効性情報の収集は、現在は個別医薬品ごとに定められたリスク管理計画（Risk Management Plan (RMP)）に従って実施さ

れているが、特に希少がんについては、当該医薬品を使用する全症例を対象とした使用成績調査（いわゆる全例調査）が行われることが多い。安全性情報の確実な提供及び把握、投与患者の適格性の慎重な確認といった点を含め、その意義が認められる一方で、医療機関及び製造販売企業において必要となるリソースとのバランスにも考慮が払われるべきであり、この点からの調査手続きの見直しや、各種医療情報データベースや患者レジストリを含むリアルワールドデータの積極的な利用など、様々な選択肢からの適切な手法の選択・組合せなどに関しても検討が行われることが望まれる。また、承認時まで集積された日本人での安全性・有効性データが著しく少ない、あるいは特定の集団において高いリスクが示唆される等の場合には、PK/PD/PGx 情報の収集・評価を含めた市販後臨床研究を行うことも有益であろう。これらと併せて、承認時に条件として付された市販後の試験・調査等の実施状況や結果を体系的にチェックするとともに、その透明性を確保するための仕組みについても検討が必要と考えられる。

表 8 臨床試験デザインの新しい方法論の概要

|                 |                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Umbrella 試験     | あるがん種を対象として、症例選択のためのゲノム解析を組み込んだ臨床試験のプラットフォーム（umbrella, 傘）を構築し、actionable ドライバー遺伝子異常に応じて複数の症例グループ（希少フラクション）に振り分け、それぞれに適合する分子標的薬を投与することで、これらを同時並行的に評価する方法                                     |
| Basket 試験       | 臓器横断的に共通した actionable ドライバー遺伝子異常を持つ症例（各臓器がんの希少フラクション）を集めて、そのゲノム異常に対応した薬剤の開発を進める方法。特定のゲノム異常に基づく臓器横断的な治療適応の取得を目指す。                                                                            |
| N-of-1 試験       | 1 人の患者に対し、時期を違えてランダムに複数の治療法を適用し、その効果の比較を試みる試験。治療を同一個体内（同一条件内）で比較することで少数例（希少がん、希少フラクション）での評価が可能となるが、クロスオーバー試験と同様な限界を有する。                                                                     |
| 適応的（アダプティブ）デザイン | 試験の途中で、当該試験から得られたデータに基づき、試験デザインの特定の要素を変更することをあらかじめ計画した試験デザイン（用量群の絞り込み、特定の治療群への割り付け確率の見直し、サンプルサイズの変更など）                                                                                      |
| ベイズ流デザイン        | 治療効果等のパラメータに対して、生物学的知見や先行研究データを表す事前分布を導入することで少数例での評価が可能となる。通常の統計的推測（頻度論流の仮説検定や信頼区間）と異なり、事前分布と試験データを合わせた事後分布に基づいて、解析時点によらず一貫した治療効果の推測法が適用できる。Umbrella 試験、Basket 試験、N-of-1 試験、適応的デザインにも適用できる。 |

**【参考文献】**

- (1)Casali PG, et al. Rare Cancers Europe (RCE) methodological recommendations for clinical studies in rare cancers: a European consensus position paper. *Annals of Oncology* 2015; 26(2): 300-306.
- (2)International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Small Population Clinical Trials: Challenges in the Field of Rare Diseases. July 2016.
- (3)Bogaerts J, et al. Clinical trial designs for rare diseases: Studies developed and discussed by the International Rare Cancers Initiative. *European Journal of Cancer* 2015; 51(3): 271-436.
- (4)Pazdur R. Evaluating FDA's Approach to Cancer Clinical Trials. *FDA Voice*, Sep 16, 2016.
- (5)Prowell TM, et al. Seamless Oncology-Drug Development. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2001-2003.

## 5 章 希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備

希少がんの臨床試験を円滑に進めるためには、各地に広く分散している患者に早く的確に情報を届け、適格な症例を効率的に集める必要がある。国内レベルで考えれば日本の各診療地域に分散している症例の登録であり、さらに海外に目を向ければ、グローバルな試験を行うことにより、対象症例数を増やすことである。登録に先立って、正確な病理診断は不可欠であり、凍結材料の保存も望ましい。正確な登録が行われれば、臨床試験の対象となる疾患の患者及び担当医に情報提供が可能となる。しかし、臨床試験が適応される病態になってからの情報提供では、病態の進行が早い場合に臨床試験への組み入れができないことがあるため、疾患登録（レジストリ）は、可能な限り早期に行う必要がある。以下に狭義希少がんの実診療から判る問題点とその解決策について述べる。

### 5. 1 現行の疾患登録の問題点と解決への道筋

症例数把握のための登録と臨床試験のための登録は大きく異なる。例えば、わが国における肉腫の症例数を把握するための情報源（レジストリ）としては、①がん拠点病院の院内がん登録、②DPC data、③日本整形外科学会の全国骨・軟部腫瘍登録等がある。これらは、1～2年前の初期治療が終わった data であり、各施設における年間の症例数の把握には有用である。しかし、臨床試験で必要とされる data は、さまざまな病期・病態のリアルタイムでの症例分布であり、臨床情報である。例えば MITF 関連腫瘍に対するニボルマブの有効性を検討する OSCAR 試験の対象組織型は明細胞肉腫と胞巣状軟部肉腫であるが、全国骨・軟部腫瘍登録によるこれら疾患の年間症例数は、どちらも 15 例に満たない超希少がんである。従って、登録症例数が最多の施設から順に数施設を選び、それらの施設で治療されている症例を対象にすると十分な症例数を確保することが困難であることは明らかである。

このことから、臨床試験の候補となる疾患の存在をリアルタイムで把握することができる仕組みが必要であるが、既存のがん登録の情報はその目的等に照らして即時性を実現することは困難で、何らかの形で即時性を実現するための仕組みが必要である。さらに、登録が即時的であるが故に登録内容の精度管理も重要となる。そのような仕組みの一例として中央診断登録システムの構築が必要である。また、最近のアプローチとしては、MASTER KEY プロジェクト（希少がん患者の遺伝子情報や診療情報、予後データなどを網羅的に収集し、研究の基礎データとなる大規模なデータベースを構築するレジストリ研究と、バスケット型デザインによる臨床試験とからなるプロジェクト）のような、悉皆性はないものの臨床試験との連携を念頭においた新たなレジストリ研究の取り組みもある。このような患者のレジストリは目的に応じた多様なものとなり得るため、活用可能な情報が存在すること自体を知ることが困難になる可能性もある。この点については、AMED の支援により、患者レジストリの存在をポータルサイトのような形で集約して提示できるような取り組みも進んでおり、様々なレベルの取り組みが協調的に進められていくことで、今後は問題解決の可能性が高まることが期待される。

一方、臨床試験のための疾患登録は、臨床試験への患者リクルートだけでな

く、臨床試験外の比較対照として活用できる可能性もある。登録の即時性を担保することに加え、新薬の有効性を評価するためのアウトカム情報収集やデータの信頼性担保といった取り組みも必要になるが、疾患登録によって外部対照のデータが容易に収集できるようになれば、新薬の評価の負担を軽減することにも繋がる。

## **5. 2 病態の変化に応じた登録**

現在、多くの抗がん剤開発のための臨床試験は、切除不能な再発転移巣を有する症例を対象として行われている。希少疾患においては、居住地と治験実施機関が離れている場合も多く、既存治療が無効となった後に臨床試験実施施設を受診するのでは、病状不良のため、臨床試験が開始できないことも危惧される。そこで、より早い段階、既存の治療を開始する時点での登録を考慮する必要がある。

## **5. 3 複数の臨床試験の問題**

ひとつの希少疾患に対して複数の臨床試験が同時に行われることがある。臨床試験の数が希少疾患の数を上回る場合すら想定される。症例の登録システムがあれば、臨床試験の優先順位について、一施設のみで決定するのではなく、多施設間でコンセンサスを得ることが可能となる。

## **5. 4 国際共同試験への参加について**

希少がんの壁を越えるためには、国の枠組みを超えて症例を集める必要がある。国際共同試験を行う際は、質の担保のために施設数を絞る必要がある。国際基準の精度管理ができる施設へ症例を集約化することが、国際共同試験への参加機会を増やす結果となる。この点でもリアルタイムな中央診断登録システムの構築が必要である。

## **5. 5 希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備に関する最も効果的な解決策**

正確な病理診断に基づく症例の病状に応じたリアルタイムでの登録を効果的に行うためには、組織採取からできるだけ早急に病理組織標本を中央診断機関に送付し、診断、登録する体制が望ましい。中央診断機関には、それを実施できる人と場所を整備する。各施設にも凍結材料を保存するための財政的な補助が必要である。

この問題の根本的な解決策としては、施設の集約化とネットワーク化が不可欠である。中央診断機関を中心に high volume center の緊密なネットワークを構築し、臨床・病理所見情報を密に交換することができれば、臨床試験をより迅速・円滑に進めることが可能となる。

## 6章 希少がん（狭義、広義）対策に向けてー小児がん研究の視点から

希少がん（狭義）は一般に人口10万人に6人以下の発生率を示すものとされ、数が少ない上に地域的にも日本各地に散発する。しかも多様な臓器に多様な組織型のがんとして発生し、診療に当たる担当診療科が必ずしもがんを主たる専門にしていないことも多い。近年ゲノム医学の進歩とともに狭義の希少がんの中にもそのゲノム及び臨床的特性により特徴づけられる希少フラクションが存在することも明らかになりつつある。

小児がんの領域においては長年に渡り多施設共同臨床研究体制が構築され、治療成績の向上を目指す努力が蓄積されて来ている。ここでは日本小児がん研究グループ（JCCG）の臨床研究体制の概要（1、2）を参考として希少がん（狭義）研究の体制整備について考察した。当然のことながらこのような体制は希少フラクションに対する対策にも通じることが期待される。

### 6. 1 希少がん研究に必要な運営組織の整備

施設別、地域別、小グループとして営まれている大小の臨床研究グループはオールジャパンの組織として組織化すべきである。希少がんの分野では診療施設、あるいは大学が個々に独立して活動している場合が多いが、それらの施設を機能的に統合する形で、研究インフラを共有し、一つの共同体として運営する必要がある。その中には中央診断センター、データセンター、検体保存センター（バイオバンクなど）など研究効率化や質の向上を支援する支援センターを整備することが重要である<sup>(1)</sup>（別項：参考文献<sup>(1)</sup>）。倫理、規約、利益相反など研究基盤のあり方を定める基盤委員会や各種の高い専門性にちなんだ病理診断、画像診断などの専門委員会（仮称）、研究の状況を安全面や公正性の面から管理する効果安全性委員会や研究監査委員会などの研究管理委員会（仮称）の設置も臨床試験の正しい運営上必須である。疾患ごとの具体的な臨床試験の立案と実施・運営は、各疾患領域の専門家集団で構成される疾患委員会（仮称）においてなされる。また、将来、ゲノム医療の展開や有用性の高い新薬の条件付き早期承認制度などの導入を見込んで、ゲノム医療推進委員会や早期相試験推進委員会などを組織し、取り組みを加速する必要がある。図3（別項：P37）において参考のため小児がん研究グループ（JCCG）の運営組織図を示した。

これらの研究基盤をベースに公的研究費を獲得することを目指すべきである。しかし、公的研究費だけで経済的基盤が整備され、維持できるとは考えにくく、それ以外の形で経済基盤を安定化させることが今後の大きな課題である。そのためには最初にこれらの体制を立ち上げ、軌道に乗せるための「希少がん研究基盤整備費（仮称）」など国からの支援が必要である。

### 6. 2 希少がん中央診断体制の整備

希少がんを正しく診断することは治療選択、予後判定、新たな治療戦略の構築の上で必須である。過去においてはそれぞれの施設の病理医が自分の限られた経験をもとに診断を下し、標本は門外不出とされる時代もあった。同様に分子マーカーを指標とする免疫学的、分子・細胞遺伝学的診断、画像診断においても診断基準などは施設あるいは技術者の独自の判断で設定され、実施されていた。こ



のような状況では同じ腫瘍でも診断する病理医、用いる試薬、抗体の反応条件、遺伝子解析の方法、陽性／陰性の判定基準などが異なっており、診断基準に統一性がなく、科学的根拠に基づく全国共同研究を行うことは不可能である。

近年、技術の進歩により、化学療法の効果の判定や外科治療選択基準に画像診断が大きな影響を持つようになり、画像診断の客観性、一貫性も一層求められるようになった。

このような時代背景をもとに希少がんの診断上の問題を解決するためには希少がん中央診断センターのような全国統一の診断体制を構築し、それを全国医療機関で共有し、診断機能を発揮させることが必要となる。この際、物理的に人材や組織を中央に集中させるのではなく、各地で活躍する人材や組織をインターネットなどを介してバーチャルに結合させ、既存組織の秩序を乱すことなく中央化の体制を整えることが重要である。

### 6. 3 希少がんデータセンターの整備

中央診断は患者サービスとして実施されるが、それがインセンティブとなってデータセンターに患者が登録され、さらに参加可能な臨床試験に繋がっていく。データセンターでは臨床試験不参加例や脱落例も同時に登録され、希少がん患者リクルートのファーストステップとなる。データセンターは疾患登録事業と臨床試験を融合させ、臨床試験実施上の実務や調整を担うが、同時に短期・中期・長期の治療成績のデータを管理し、データの集積のための中枢的機能を担う。治療期間が長く治療法も複雑な場合、プロトコル逸脱や安全性情報の管理が複雑化、膨大化するという問題もあり、データセンターはこれらの情報を正しく管理し、臨床試験の効果安全性を向上させる使命を持っている。また患者検体を保有する上でもこれらの臨床情報に遡れることは将来のゲノム医療の展開を考えた時必須のことである。多施設共同研究を実施する際には世界標準にあわせたデータセンター管理による支援体制を構築していく必要がある。

別項として小児がん研究グループにおける患者登録システム、中央診断システムの現状について紹介した。

### 6. 4 希少がんにおける細胞／組織バンキング体制整備

がんの生物学的特性の解明やそれに基づく治療開発のためには中央診断により統一的に正しく診断された患者の臨床検体を同意取得後バンキングし、遺伝子などの解析結果と臨床情報や臨床経過と連結させる体制を取る必要がある。また、がんの病態解明には患者正常細胞（生殖細胞系列）を保存し、遺伝学的な解析によって薬物への副作用を予想し、2次がんの発生リスクを予測する必要がある。その際には中央診断確定後の余剰検体を系統的に収集・保存し、合わせて正常細胞（主として末梢血リンパ球）もペアでバンキングする体制を構築しておく必要がある。これらの中央診断後の余剰検体は研究グループ内の研究者のみでなく、幅広く外部の研究者にも提供し、診療の向上に役立てることを可能とすべきである。この体制を維持していくためには継続的で安定したバイオバンキングの仕組みを運営するための財政基盤を確保する必要がある。

希少がんにおいては「希少がんバイオバンキング体制」の整備が必ず必要とされる。

## 6. 5 希少がんにおける患者フォローアップ体制整備

希少がんの治療成績の向上とともに、希少がん経験者の数は大幅に増加し、治療後のQOLも大きな社会的関心事項になると予想される。とりわけ患者が小児やAYA世代である場合、治療による2次的障害を最小限にする工夫と配慮が必要と考えられている。そのためには患者の臨床経過を全国規模で把握するシステムの存在が求められる。長期フォローアップ手帳の作成、がん治療のサマリーの作成、フォローアップガイドラインの作成、患者教育ツールの開発等、取り組むべき課題は多い。今後はクラウド形式のフォローアップ手帳によりがん経験者が臨床試験への参加・不参加を問わず、日本のどこにいても適切なフォローアップを受けられるものにする必要がある。

ゲノム情報と中・長期の臨床経過の関連を関連づけることが将来的に重要な課題になると予想される。

## 6. 6 希少がんにおける希少フラクションの解明と治療における集約化／均てん化

希少がんとはいえ、その疾患構造は複雑である。希少がんの治療成績が改善されたとしても、その中にはゲノム研究の進歩とともに、希少なフラクションとして既存治療に対する難治（あるいは超難治）フラクションや新たな分子標的薬の対象となりうる希少フラクションも存在するであろう。これらが仮にゲノム医療の展開などによって予見できるならば、予想されるリスクに応じて、地域における治療施設、がん拠点病院、高度に特化したがんセンターなどで分担し、効率的な標準治療、臨床試験や新薬による治験研究、First in Human 研究を実施する必要がある。

## 6. 7 希少がん研究における国際共同研究の展開

がん種によっては希少性のため一国では解明できず国際共同研究を必要とするものもある。国際共同研究に参加する上でも国際基準を満たした形で国内における診断体制を高度化／効率化し、臨床研究体制を整備することが求められる。国際研究への参加が可能な希少がん研究体制の整備が求められている。

## 6. 8 ゲノム医療の推進や新薬、新規治療法開発体制の整備に向けて

希少がんにおいて中央診断体制、細胞／組織保存体制、臨床情報も含めた臨床試験管理体制が整備されれば、得られた試料を用いてゲノム医療によるがん遺伝子パネル診断や NGS／全ゲノム／RNA 解析に基づくプレシジョンメディシンへの展開が可能になる。新たな分子標的薬の開発やリポジショニングを視野に入れた Umbrella/Basket 試験やゲノム／エピゲノムデータに基づく治療法の開発、難治群の同定、免疫チェックポイント阻害剤や CAR-T 細胞の導入も身近なものになるであろう。

先進医療の導入に向けて早期相試験推進委員会やゲノム医療推進委員会などを組織し、関連する諸学会とも連携を図りながら医薬品の早期承認などの取り組みを開始する必要がある。

#### **6. 9 希少がんの治療開発研究に向けて必要なもの**

希少がんに立ち向かうに当たっては症例の地域的広がりや希少性を考慮すると単一施設の体制整備のみでは不十分であり、オールジャパンの体制で希少な症例を集約できる共同臨床研究体制を構築し、その中で中央診断システム、データセンター、細胞・組織、血漿保存システムを整備することが必要である。症例は広い裾野に広がっており、そのような症例に対する中央診断サービスを入り口として、症例を集約し、それをベースに数カ所の基礎研究施設や治療施設で分担することも考えられるであろう。

このように多施設が個々の枠組みを超えて協力する基盤を整備するためには予算構築が重要であり、国家的支援が求められている。

#### **6. 10 官民共同による研究支援の促進**

海外での事例が示しているように、希少がん克服支援を目指す民間チャリティー団体／ボランティア団体のエネルギーは大きなポテンシャルを秘めている。これらの団体の立ち上げを支援し、活性化のための支援策を講じることにより国民、産業界からの研究支援をさらに活性化する仕組みの構築を図るべき時期に来ている。

以上のような 1) 連携・集約化、2) 事業化、3) 民間支援の拡充、に向けた、政策的、財政的な取り組みを充実させることが重要と考えられる。

## 7章 結語

本報告書は、PMDA 科学委員会（永田恭介 委員長）のもと平成 28 年度に設けられた希少がん対策専門部会において、「希少疾患の中でも、①希少がんと、②共通した分子異常によって抽出される希少フラクションを取り上げ、レギュラトリーサイエンスの視点から医薬品開発」のあり方を検討した結果に基づく報告書である。

これまでも希少がんに関する研究班や検討会の取り組みとして「希少疾病用医薬品の臨床開発に関するガイダンス（平成 26 年度 成川班報告書）」<sup>(1)</sup>や「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 堀田報告書）」<sup>(2)</sup>がなされてきたが、必ずしもがんに焦点を当てたものでない、あるいは希少がんに対する医薬品開発を具体的に取り扱ったものではなかった。

近年の革新的な科学技術の向上、特にゲノム解析、免疫など病態解明、疾病原因解明などの技術の向上に基づく、精緻なゲノム情報、分子分類による創薬の標的の解明や、疾患原因を解明する技術の向上としての患者由来 iPS 細胞やよりヒトがんに近い疾患モデルを用いた、創薬のスクリーニング法や評価法の導入は、これまでにない希少がんに対する創薬開発、科学的免疫療法や遺伝子療法に新しい道を開くものとして期待されている。

当専門部会では希少がんの定義をより明確にした上で、希少がんに対する医薬品開発における現時点での解決すべき問題点として、2 点を抽出した。

課題の第 1 点目は、希少がんに対する臨床試験における評価手法の問題である。患者数の多い疾患領域の臨床領域の臨床試験に比べて、デザインや症例数の面での制約が大きく、結果として示される試験治療（医薬品）の有効性・安全性の検証の度合は相対的に小さい。試験の外形的条件の弱みを緩和するための方策を考案すべきである。

第 2 点目としては、希少疾患に対する診療・臨床試験体制の整備不足である。希少がんでは少ない症例が各地に分散しているため、患者が適時に適切な診療を受ける機会に乏しく、臨床試験は進み難いため、疾患登録と集約化/ネットワーク化が重要となる。さらに、正確な臨床・病理診断・開発基盤がなければ、患者が不利益を被るため、診断の標準化/中央化とバイオバンクの整備は喫緊の課題である。（図 3 参照）

課題を克服して、希少がんに対する効果的な治療法の開発や創薬を促進するためには、希少がんに対するゲノム解析を含めた革新的な技術に対する基盤研究を推進する必要があるが、そのためには希少がんの正確な患者情報の掌握、治療拠点の整備と評価法の整理も合わせて欠くことが出来ない。具体的な方策として、①正確な患者情報の掌握と開発拠点の整備、②バイオマーカーの活用、③我が国で開発を実践するための環境整備、④評価法の整備、この 4 つの観点から以下のとおり整理した。

### 1. 正確な患者情報の掌握と開発拠点の整備

- ① 即時的な中央診断登録システム（正確な病理・遺伝子診断に基づき、症例の病状に応じたリアルタイムでの登録）の構築
- ② 国際基準の精度管理ができる施設へ症例を集約化/ネットワーク化

- ③ 一定の基準を満たす多施設共同臨床研究グループの組織化（希少がん・小児がん研究基盤整備費の確保）
- ④ 臨床検体・データ保存体制と患者フォローアップ体制
- ⑤ 集約したシステムを第三者組織が維持・管理
- ⑥ 拠点病院で治療を受ける患者に対する交通・宿泊費などの補助
- ⑦ 登録システムを活用し、臨床試験の優先順位について多施設のコンセンサスを目指す

## 2. バイオマーカーの活用

- ① 関連因子の解析技術向上・普及、大規模なデータ集積・分析を実施し、ゲノム情報等を利用した臨床試験を促進
- ② 医薬品のコンパニオン診断薬の開発を促進

## 3. わが国で開発を実践するための環境整備

- ① 疾患の本態解明に向けた基礎研究の推進
- ② 企業の参入を促す環境整備、ベンチャー企業支援、産業界とアカデミアとの研究・開発連携
- ③ TLO の整備、中央 IRB 化、民間ボランティア活用、患者 advocate の参画、国民全体を巻き込む機運の醸成
- ④ 希少がん臨床医の教育・育成

## 4. 評価法の整備

- ① がんの希少の程度や種類に応じて、それに対する新規医薬品の承認取得のためにどのような臨床試験をデザインし、どの程度の有効性・安全性のエビデンスを示すべきか、試験デザインの外形的条件の弱みを緩和するための各種方策の考え方
- ② 新規医薬品開発に係る予見可能性を高める上で重要な役割を果たす治験相談について、その効果及び効率性の向上に向けた実施方法の工夫
- ③ 市販後の安全性・有効性情報の収集方法の工夫、承認条件とされた試験・調査等の実施状況や結果の体系的なチェック

一方、これらの課題に対し、厚生労働省ではがんゲノム医療の推進、治験・臨床研究拠点整備及び基盤研究の推進に関する様々な政策を通じて我が国での創薬の基盤構築を進めようとしている。本報告書で指摘した希少がん対策に関する課題への対応については、関係する各計画の中で個別に進められているところであり、その進捗については様々である。薬事制度については、これらの科学技術の進展や治験・臨床研究体制整備の最新の進捗を積極的に取入れつつ、効率的な医薬品の審査、評価法の検討、制度の改革を進める必要がある。

多様な厚生労働省の施策の中で、現在、特に希少がんに対する医薬品開発に有効と考えられる施策としては以下のものがあげられる。

- 1. ゲノム情報や患者由来 iPS 細胞を活用した疾患モデルの構築等、科学技術の進展に対応した医薬品評価・審査の推進
- 2. RS 戦略相談や条件付き早期承認制度を活用した、開発段階からの申請パッケージ、承認条件の検討
- 3. 疾患レジストリを含む医療情報データベースを活用した治験・臨床研究、製

## 造販売後の有効性・安全性確認

本報告書の内容を吟味し、これら現行の施策を有機的に連動させることにより、希少がんに対する医薬品開発に拍車がかかることを望みたい。

現代の生命科学の進歩は目覚ましいものがあり、希少がんに対する医薬品開発の面からも、従来には想像もできなかった新しい展開が期待されてきている。2017年時点での希少がんに対する有効で実質的な医薬品開発を目的とした今回の検討結果の具体的な解決は必ずしも容易ではないが、希少がんのステークホルダー（学会・医療従事者・患者 advocate・製薬企業・規制当局）だけではなく国民とともに前向きに考えるべき事項として認識しており、これらの課題を解決する具体策が検討され、可能なものから1日も早く実現されることを期待する。この報告書が一助となり、一刻も早く、安全でより有効な医薬品が希少がん患者さんに提供されることを期してやまない。

### 【参考文献】

- (1)平成 26 年度 成川班報告書  
(<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201427047B>)
- (2)平成 27 年 8 月 堀田報告書  
(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/00095429.pdf>)
- (3)「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」  
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000169238.html>)
- (4)ヒト iPS 心筋細胞モデルで薬剤誘発性致死的不整脈発生を予測—世界初のヒト iPS 心筋大規模検証実験結果—  
([http://www.amed.go.jp/news/release\\_20170123.html](http://www.amed.go.jp/news/release_20170123.html))
- (5)第 1 回 革新的医薬品創出のための官民対話資料 資料 3 「医薬品産業強化総合戦略の見直しについて（案）」  
(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000179524.pdf>)
- (6)RS 戦略相談  
(<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html>)
- (7)「医薬品の条件付き早期承認制度の実施について」（平成 29 年 10 月 20 日付け薬生薬審発 1020 第 1 号医薬品審査管理課長通知）
- (8)第 1 回臨床開発環境整備推進会議 資料 3 「クリニカル・イノベーション・ネットワークについて」  
(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000095014.pdf>)

## 別項：参考事例としての JCCG の現状

### 別項-1. JCCG 参加施設及び患者登録の実態

Institutional Review Board (IRB)または倫理審査委員会で JCCG の前方視的研究への参加の承認が得られた施設が JCCG 参加施設として認定されている。

小児がんが疑われる場合は、患者の前向き研究への参加同意により、後述する中央診断システムの利用が可能になる。中央診断により診断の確定された症例は参加可能な臨床試験に登録される。臨床試験不参加例や脱落例も登録される。患者は重複なく登録され（重複登録防止機能）、患者の転院や、担当医の異動にも対応できる。診断確定例は小児血液がん学会との連携のもとに疾患登録事業に繋がっている<sup>(2)</sup>。

### 別項-2. JCCG における中央免疫・分子・細胞遺伝学的診断の実態

JCCG 中央免疫・分子・細胞遺伝学的診断は全ての造血器腫瘍で大きな力を発揮している。近年形態学的診断と精細な免疫・分子・細胞遺伝学的診断のもとに疾患が分類され、用いる抗体の種類や、反応条件、陰性／陽性の判別において施設間のばらつきを避けることが大きな課題であった。JCCG では疾患ごとにこれらの検査を実施できる施設を確定し、診断体制を構築している。これらの分子マーカーは遺伝子解析結果とも照合されると同時に次世代シーケンサーを用いた新たなゲノム医療の発展に大きな貢献をなしている。現在では日本に発症する造血器腫瘍のほぼ全例と固形腫瘍の多くが中央免疫・分子・細胞遺伝学的診断を受けている。今後はゲノム医療の実用化に伴い、クリニカルシーケンス体制との連携が重要になると想定している<sup>(2)</sup>。

### 別項-3. JCCG における中央病理診断の実態

JCCG 中央病理診断では小児がん病理を専門とする専門家の集団を組織し、事務局を介して同一の病理標本を顕微鏡やデジタルスライドを用いて専門家集団が観察し、診断する体制を構築している。これにより施設間の診断の食い違いを避けることができる。またこのようなデータは次世代の病理医の育成／教育／学習の教材として利用される。2016 年度は病理診断を依頼される件数は年間 1000 件を超え、毎年、増加の傾向にある。現在脳腫瘍、神経芽腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、胚細胞腫瘍、リンパ腫などの診断支援が実施されている。この体制を維持していく上で JCCG として資金不足、マンパワー不足を克服する努力をしている<sup>(2)</sup>。

### 別項-4. JCCG における中央画像診断の実態

固形がん研究においては臨床試験に際し、治療開始前の病期や、治療開始後の治療効果の判定、外科療法の適用の判断が必須となる。その判定方法の一つに超音波やCT、MRIといった画像診断が用いられる。このような画像による診断においても専門家による統一基準に基づく診断体制が必須である。JCCG中央画像診断システムでは施設で得られた画像情報がクラウドコンピューターシステムにアップロードされ、放射線専門医がインターネットを経由し中央評価を行っている。現在、JCCG画像診断委員会は全国の小児病院・大学病院から選抜された

17名の放射線診断専門医が従事し、エキスパート集団を構成している。2017年現在、すべての肝芽腫、すべての上衣腫（脳腫瘍）、治療方針のコンサルトが必要な神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍の各腫瘍は中央画像診断委員会の判定のもとに診断を行なっている。利用件数は毎年増加の一途をたどっている。

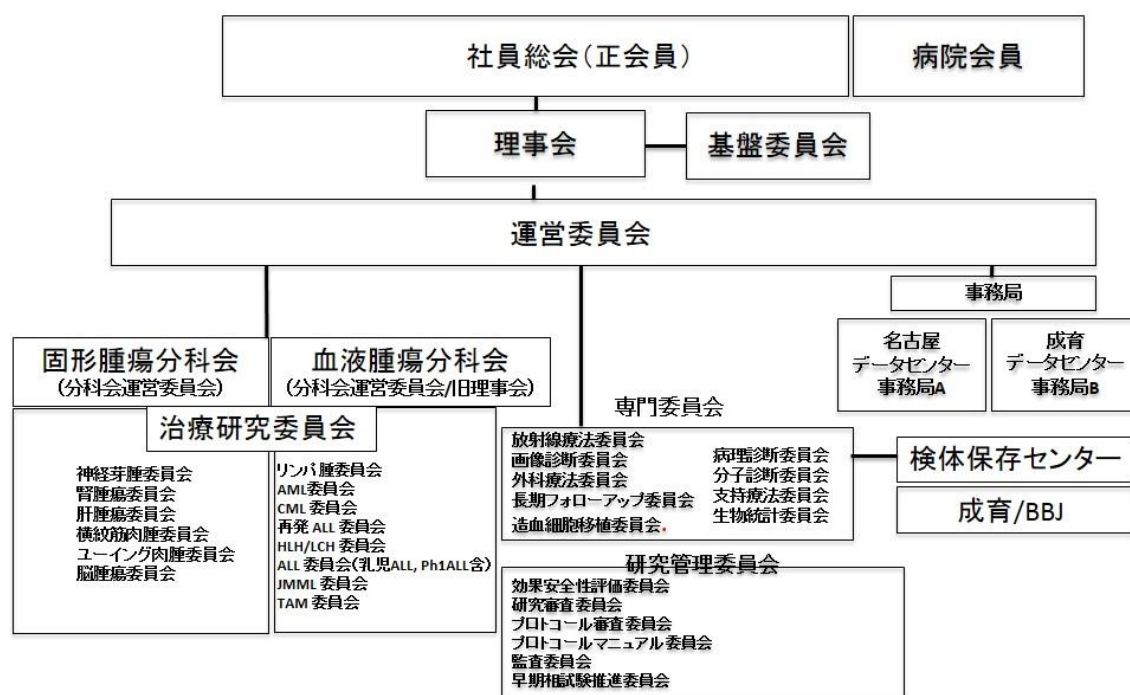
これに伴って外科療法委員会も立ち上がっている。小児の内臓固形腫瘍の外科療法は、化学療法や放射線療法とともに集学的治療の一部である。そのほかの関連臓器のエキスパートの外科医の協力のもとに症例ごとにカンサーボードを活用し、中央画像診断と連携した小児がん外科治療チームの組織化を早急に進めている<sup>(2)</sup>。

図3：JCCG 運営組織図

JCCG 全体の運営組織図を示す。

基盤委員会、専門委員会、研究管理委員会、データセンター、細胞保存センター、各種疾患委員会などで構成されている。中央病理診断、免疫・分子・細胞遺伝学的診断、画像診断の各委員会は専門委員会の中に位置づけされている。

### JCCG 組織図



### 【参考文献】

#### (1)水谷修紀。JCCG の現状と未来

（The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology vol. 53(3): 175–181, 2016）

#### (2)よくわかる臨床研究～小児がん～。監修 水谷修紀、2016 年刊、医薬ジャーナル社



# 希少がん対策専門部会報告書

希少疾患の中でも、①希少がん、②共通した分子異常によって抽出される希少フラクションを取り上げ、アカデミアおよびレギュラトリーサイエンスの視点から医薬品開発を検討する

## これまでの報告

- 「希少疾病用医薬品の臨床開発に関するガイダンス（平成26年度 成川班報告書）」
- 「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月堀田報告書）」

対象患者数が少なく、これまでの臨床評価の適用が困難

効果的な治療法の開発促進には何が必要か？

## 課題

### 1. 評価の手法

患者数の多い疾患領域の臨床試験に比べて、デザインや症例数の面での制約が大きく、結果として示される試験治療（医薬品）の有効性・安全性の検証の度合は相対的に小さい。試験の外形的条件の弱みを緩和するための方策は何か。

### 2. 診療・臨床試験の体制

希少がんでは少ない症例が各地に分散しているため、患者が適時に適切な診療を受ける機会に乏しく、臨床試験は進み難いため、疾患登録と集約化/ネットワーク化が重要となる。さらに、正確な臨床・病理診断・開発基盤が無ければ、患者が不利益を被るため、診断の標準化/中央化とバイオバンクの整備が急務。

## 近年の革新的な科学技術

精緻なゲノム解析などの技術能力向上

免疫など病態解明技術の向上

疾病原因解明技術の向上

ゲノム情報、分子分類、疾患モデル（患者由来iPS細胞など）

新薬開発、科学的免疫療法、遺伝子療法

## 現在の対応

1. ゲノム情報や患者由来iPS細胞を活用した疾患モデルの構築等、科学技術の進展に対応した審査の推進
2. RS相談や条件付き早期承認制度を活用した、開発段階からの申請パッケージ、承認条件の検討
3. 疾患レジストリを含む医療情報データベースを活用した製造販売後の有効性、安全性確認

本報告書の内容をふまえた施策の有機的連動

用語集

| 用語            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACVR1/ALK2    | activin A receptor type 1/別名 Activin-like receptor kinase 2 BMP 受容体の一部を構成するタンパク質で、BMP と結合することにより骨形成のシグナルを伝達する。アクチビン A とは、結合はするがシグナルは伝えないことが知られていた。FOP 罹患者は ACVR1 遺伝子の変異により、ACVR1 タンパク質の 206 番目のアルギニンがヒスチジンに変化し、アクチビン A との結合で本来伝えないはずの BMP シグナルを伝えるということが、同グループの先行研究でわかっていた。                                          |
| ALK 融合遺伝子     | ALK(anaplastic lymphoma kinase) と他の遺伝子との融合遺伝子                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ASPL-TFE3     | Alveolar soft part sarcoma locus と transcription factor E3 fusion protein 遺伝子の融合遺伝子                                                                                                                                                                                                                                  |
| BCR-ABL 融合遺伝子 | BCR (breakpoint cluster region) と Abelson tyrosine kinase の融合遺伝子                                                                                                                                                                                                                                                     |
| BMP           | Bone Morphogenetic Protein (骨形成タンパク質)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| BRAF 変異       | v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 の変異                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| CAR-T         | Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy (キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法)                                                                                                                                                                                                                                                   |
| CCR4          | chemokine (C-C motif) receptor 4 (CC ケモカイン受容体 4)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| CDK4          | Cyclin-dependent kinase 4 (サイクリン依存性キナーゼ 4)                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| COL1A1-PDGFB  | collagen type I alpha 1 gene (COL1A1) と platelet-derived growth factor B 遺伝子の融合遺伝子                                                                                                                                                                                                                                   |
| CTLA-4 抗体     | cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (細胞傷害性 T リンパ球抗原 4) 抗体                                                                                                                                                                                                                                                               |
| DPC data      | Diagnosis Procedure Combination (DPC) 診療報酬の包括評価制度。「DPC」という呼称については、①診断群分類に基づく 1 日当たり定額報酬算定制度を意味する場合と、②患者分類としての診断群分類を意味する場合とが混在し、両者の使い分けを明確にするべきという指摘があった。本来 DPC は②の意味で作られた略称であり、支払制度の意味は含まれない。このため、支払制度としての DPC 制度の略称については DPC/PDPS (Diagnosis Procedure Combination / Per-Diem Payment System) と呼ばれる(厚生労働省 HP より抜粋)。 |
| EGFR          | epidermal growth factor receptor (上皮成長因子受容体)                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| EWSR1-ATF1    | Ewing sarcoma breakpoint region1 と activating transcription factor 1 遺伝子の融合遺伝子                                                                                                                                                                                                                                       |

| 用語         |                                                                                             |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| EWSR1-ERG  | Ewing sarcoma breakpoint region1 と ヒト Erythroblast transformation-specific 関連遺伝子の融合遺伝子      |
| EWSR1-FLI1 | Ewing sarcoma breakpoint region1 と Fli-1 proto-oncogene, ETS transcription factor 遺伝子の融合遺伝子 |
| FGF3       | fibroblast growth factor 3 (線維芽細胞増殖因子 3)                                                    |
| FGFR3      | fibroblast growth factor receptor 3 (線維芽細胞増殖因子受容体 3 型)                                      |
| GM-CSF     | granulocyte macrophage colony-stimulating factor (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)                       |
| HER2 受容体   | Human Epidermal Growth Factor Type 2 (ヒト上皮細胞増殖因子 2 型) 受容体                                   |
| HGFR       | hepatocyte growth factor receptor (肝細胞増殖因子受容体)                                              |
| IGF        | Insulin-like growth factor (インスリン様成長因子)、1 と 2 がある。                                          |
| iPS 細胞     | induced pluripotent stem cells (人工多能性幹細胞)                                                   |
| KIT        | 受容体型チロシンキナーゼの一種で幹細胞因子受容体                                                                    |
| MAGE-A     | Melanoma-associated antigen (メラノーマ関連抗原)-A                                                   |
| NGS        | Next-Generation Sequencing. (次世代シーケンシング)                                                    |
| NKT 細胞     | natural killer (ナチュラルキラー) T 細胞                                                              |
| NK 細胞      | natural killer (ナチュラルキラー) 細胞                                                                |
| NY-ESO-1   | NY-ESO-1: ヒトがん精巣抗原の 1 つ                                                                     |
| PD-1       | Programmed cell death 1 (プログラム細胞死 1 受容体)                                                    |
| PDGFR      | Platelet-Derived Growth Factor Receptor (血小板由来増殖因子)                                         |
| RET 融合遺伝子  | Rearranged during transfection (RET) キナーゼの融合遺伝子                                             |
| ROS1       | c-ros oncogene 1 (プロトオンコジーンチロシン - タンパク質キナーゼ ROS)                                            |
| T790M 変異   | EGFR 遺伝子エクソン 20 の 790 番目のスレオニン (T) がメチオニン (M) に置換された EGFR T790M 変異                          |
| TGF        | transforming growth factor (トランスフォーミング増殖因子)、 $\alpha$ と $\beta$ がある。                        |
| TKI        | tyrosine kinase inhibitor (チロシンキナーゼ阻害剤)                                                     |
| TLO        | Technology Licensing Organization (技術移転機関)                                                  |

| 用語             |                                                                        |
|----------------|------------------------------------------------------------------------|
| TSC1/2 蛋白発現の欠失 | tuberous sclerosis consortium (TSC)1/2 の遺伝子産物で、これらの遺伝子に異常により結節性硬化症を発症。 |
| VEGFR1-3       | vascular endothelial growth factor receptor 1～3（血管内皮増殖因子受容体 1～3）       |
| VEGF           | vascular endothelial growth factor（血管内皮細胞成長因子）                         |

希少がん対策専門部会 委員名簿

|                |                                   |
|----------------|-----------------------------------|
| 安藤 正志          | 愛知県がんセンター 薬物療法部 医長                |
| ◎ <u>上田 龍三</u> | 愛知医科大学 医学部 教授                     |
| 川井 章           | 国立がん研究センター 希少がんセンター センター長         |
| 木村 晋也          | 佐賀大学 医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科 教授      |
| ○ <u>後藤 俊男</u> | 理化学研究所 創薬・医療技術基盤プログラム プログラムディレクター |
| 柴田 大朗          | 国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部 部長      |
| 柴田 龍弘          | 東京大学 医科学研究所 ゲノム医科学分野 教授           |
| 谷 憲三朗          | 東京大学 医科学研究所 ALA先端医療学社会連携研究部門 特任教授 |
| 戸口田 淳也         | 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授             |
| <u>永田 恭介</u>   | 筑波大学 学長                           |
| 成川 衛           | 北里大学 薬学部臨床医学（医薬開発学） 教授            |
| <u>西川 秋佳</u>   | 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター センター長  |
| <u>平家 俊男</u>   | 兵庫県立尼崎総合医療センター 院長代行               |
| <u>松井 茂之</u>   | 名古屋大学 大学院医学系研究科 総合医学専攻 教授         |
| 松本 誠一          | がん研有明病院 副院長 サルコーマセンター長            |
| 水谷 修紀          | 東京医科歯科大学 名誉教授／川崎市北部地域療育センター・医療管理者 |
| <u>門田 守人</u>   | 地方独立行政法人 堺市立病院機構 理事長              |

◎部会長、○副部会長  
下線：科学委員会（親委員会）からの参加委員  
（五十音順）