
MASTER KEYプロジェクト



背景:なぜ希少がん?

- 希少がん治療開発の遅れ
 - 患者数が少なくランダム化比較試験が困難
 - 分子生物学的背景も十分解明されていない
 - 正確な病理診断・適切な治療ができる施設が少ない
- 希少がん患者の総数は多い
 - 希少がんは全がん種の15~20%を占める(罹患率)
 - NCC希少がんセンターには全国から希少がん患者が来院
- 国も希少がんの治療開発を後押し
 - がん研究10か年戦略(2014年)で重点研究領域に指定
 - PMDA科学諮問委員会、AMED林班などで、希少がん開発のあり方について検討中

MASTER KEY Project

遺伝子異常(バイオマーカー)検査
(e.g. **NCCオンコパネル**)

- ◆ 網羅的データベース
- ◆ 申請参考資料

レジストリ研究

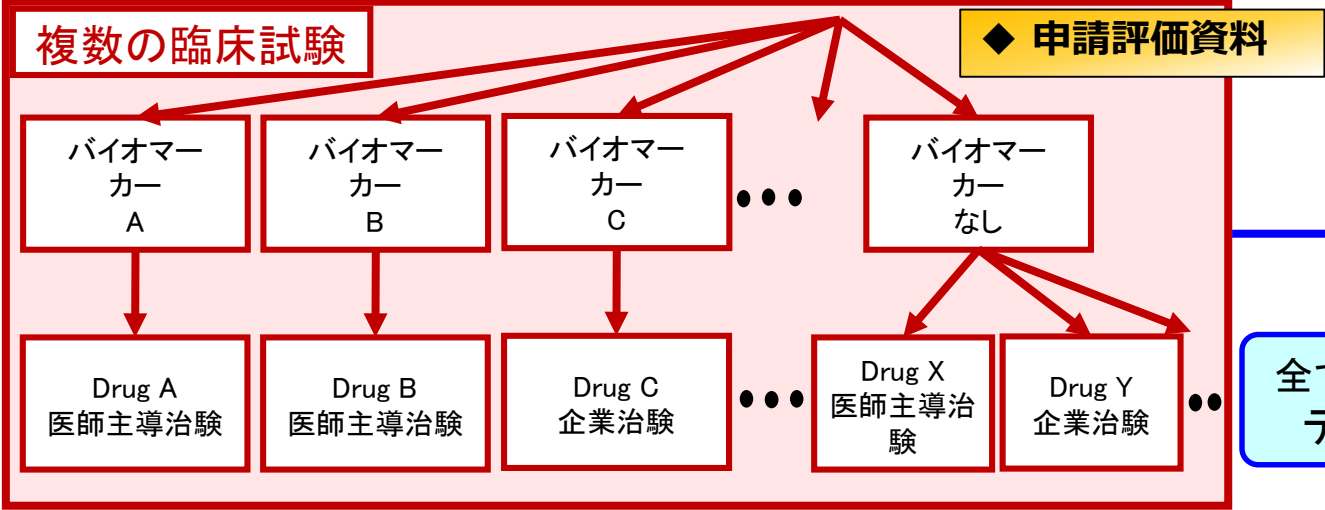
平成29年5月登録開始
180例以上登録

希少がん
原発不明がん
希少組織亜型

説明・同意
患者登録

バイオマーカー情報の検討

バイオマーカーに基づき**副試験**へ参加



全ての患者の追跡調査
データベース構築

レジストリ研究: 目的

■ 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(臨床試験)への登録

レジストリ研究：適格規準

■ 主な適格規準

- 1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**
 - **Common cancerの希少組織亜型**
（年間発生数が6例/10万人未満）
- 治癒不能な進行がん（前治療レジメン数に制限なし）
- NGS解析の結果、または、分子学的検査（IHC、FISH等）を有している

✓ 2018年11月より血液疾患も登録可能に

レジストリ研究：参加施設



■ 現在のところ2施設に限定

- 2017年5月：国がん中央で登録開始
- 2018年10月：京都大学で登録開始
- 2019年4月：2施設追加予定（北海道大学、九州大学）

■ 適正な施設数は？

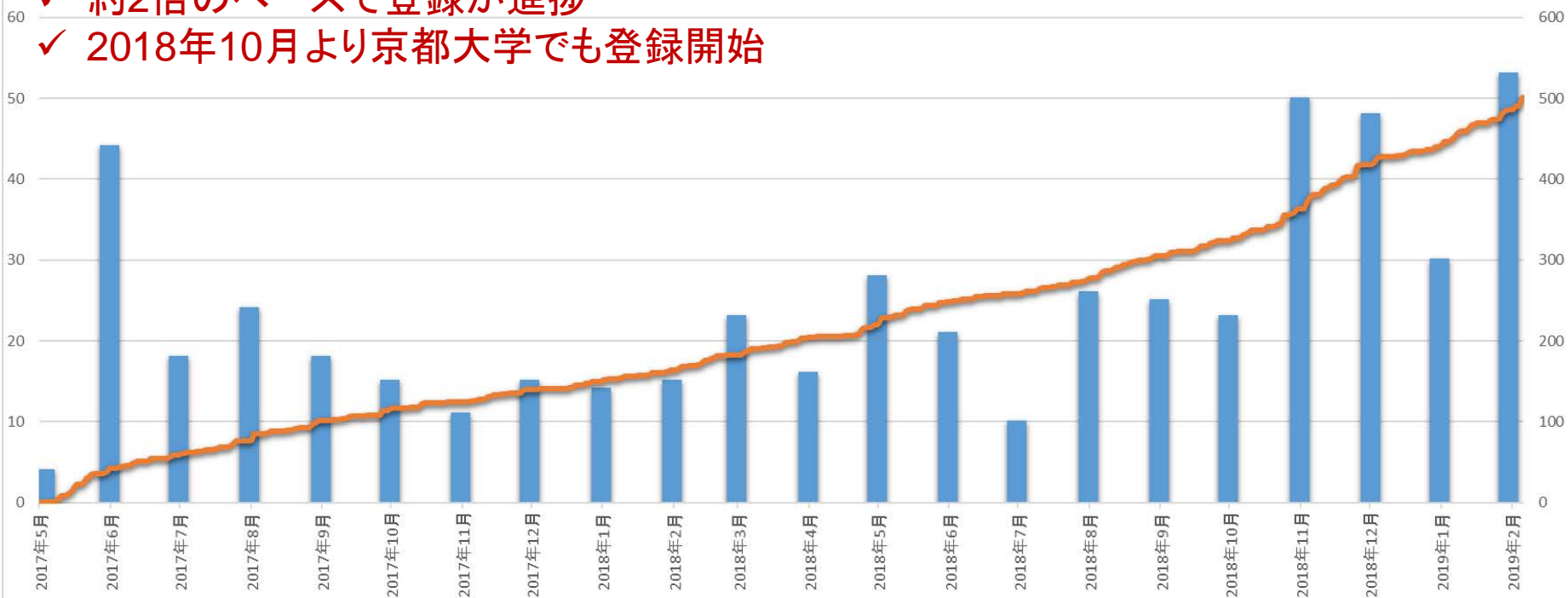
- 希少がん診療・研究拠点は集約化すべき
- あまり多くなるとモニタリングコストが上がり、データの質低下の懸念あり

レジストリ研究：登録状況

2017年5月～2019年2月

- ✓ 当初の予定登録数：100例/年
- ✓ 約2倍のペースで登録が進捗
- ✓ 2018年10月より京都大学でも登録開始

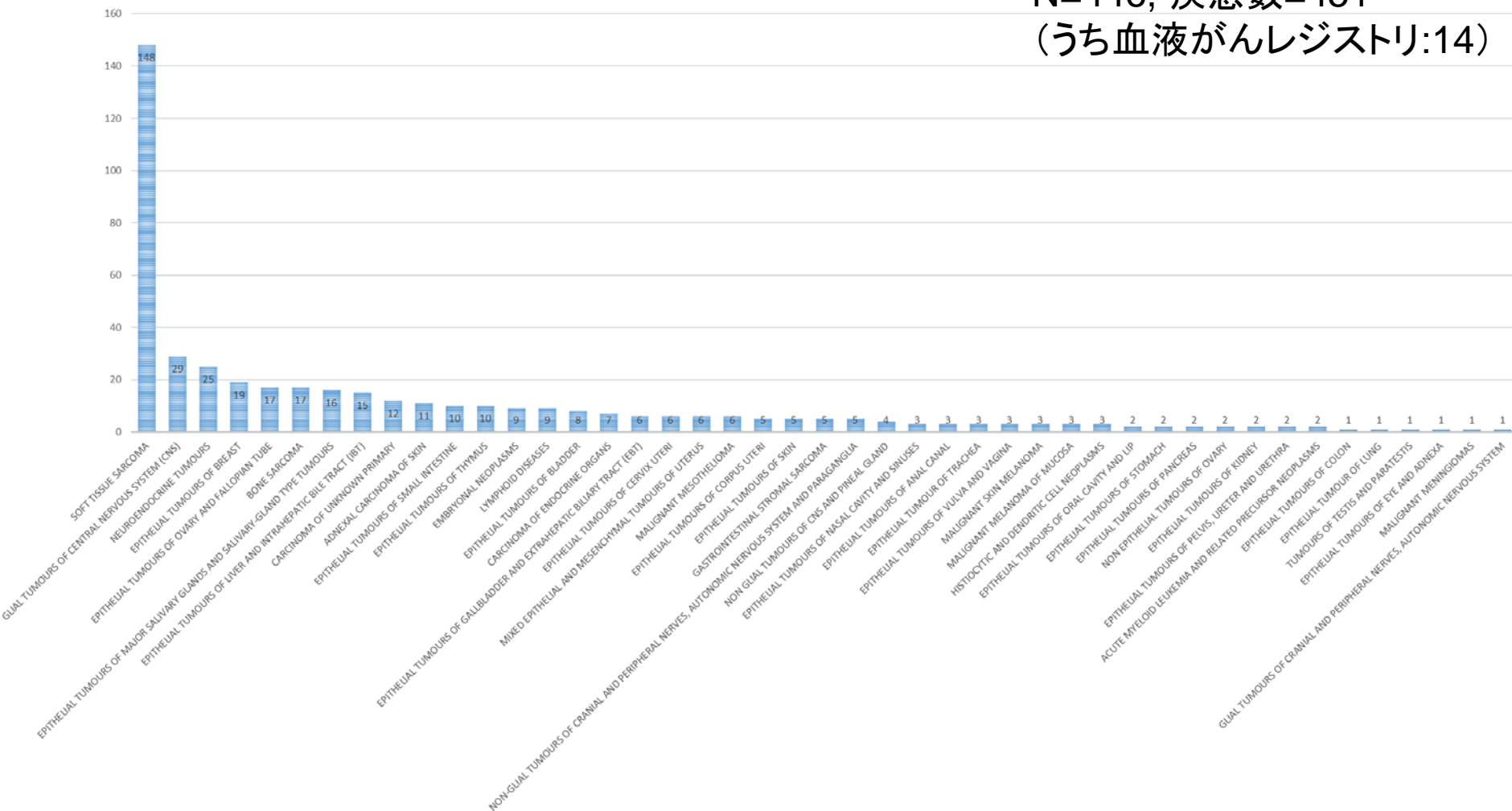
MASTER KEYレジストリ研究登録数



レジストリ研究：がん種

MASTER KEY REGISTRY PART: PATIENT NUMBER ACCORDING TO CANCER TYPE

N=446, 疾患数=451
(うち血液がんレジストリ:14)



レジストリ研究：がん種

- 登録上位8がん種 (RARE CARE大分類)
 - 軟部肉腫
 - 中枢神経のグリオーマ
 - 神経内分泌腫瘍
 - 乳房の上皮性腫瘍
 - 卵巣・卵管の上皮性腫瘍
 - 骨肉腫
 - 唾液腺の上皮性腫瘍
 - 肝臓、肝内胆管の上皮性腫瘍
 - 原発不明がん



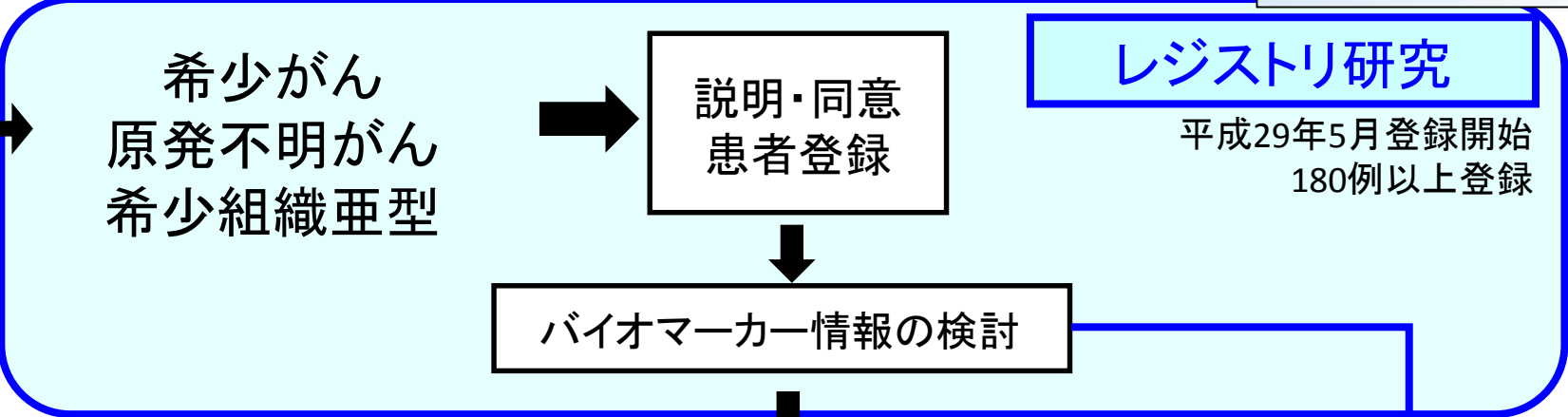
MASTER KEY Project

遺伝子異常(バイオマーカー)検査
(e.g. **NCCオンコパネル**)

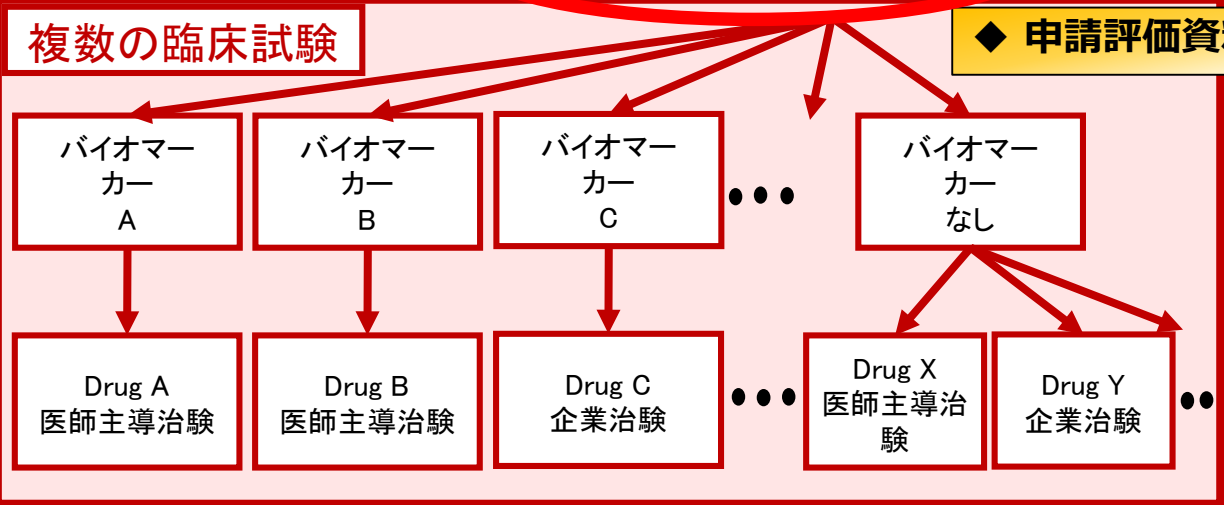
- ◆ 網羅的データベース
- ◆ 申請参考資料

レジストリ研究

平成29年5月登録開始
180例以上登録



バイオマーカーに基づき**副試験**へ参加

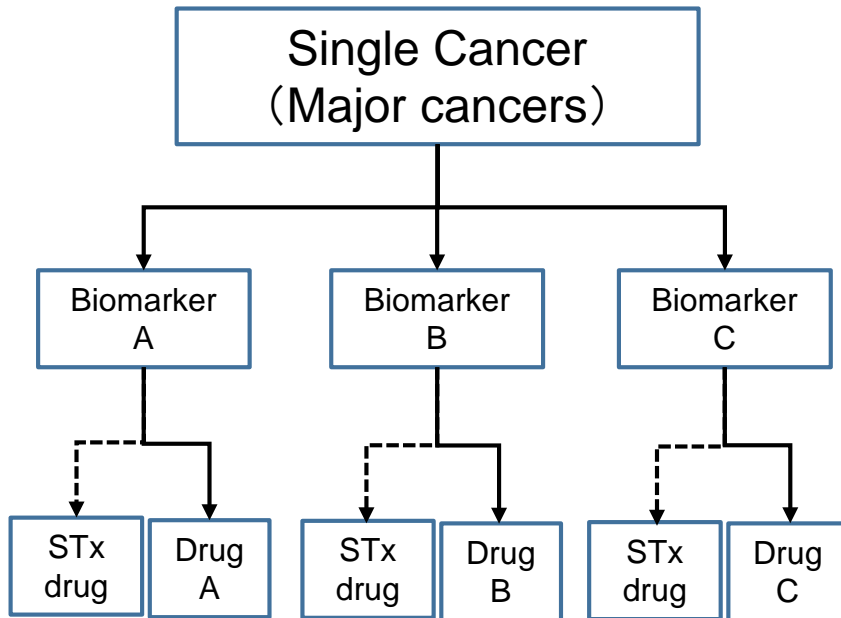


◆ 申請評価資料

全ての患者の追跡調査
データベース構築

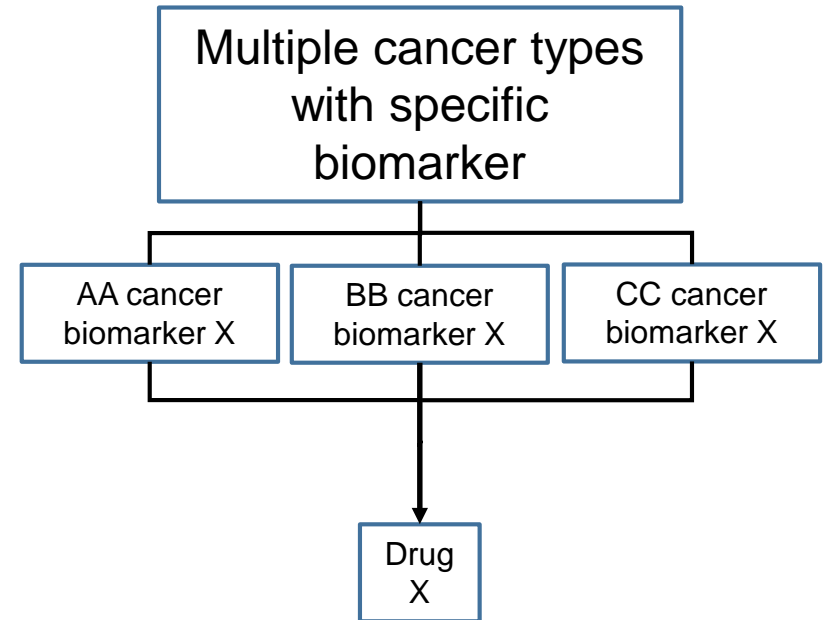
バイオマーカーを活用した研究デザイン

- Umbrella trial



Single disease, multiple biomarkers

- Basket trial



Multiple diseases, single biomarker

副試験

- 設定: 単群試験が原則
 - 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適格規準を規定(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(施設判定)
 - Secondary endpoints: PFS、OS、有害事象
- 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2-3年、追跡期間1年

副試験の進捗状況

試験種別	対象	進捗状況	開始時期
企業治験	BRAF V600E + 希少がん	実施中(登録終了)	2017/11~
医師主導治験	HER2 + 子宮癌肉腫	実施中	2018/1~
医師主導治験	MSI-high/dMMR 希少がん	実施中	2018/4~
医師主導治験	BMなし希少がん	実施中	2018/4~
医師主導治験	ALK + 希少がん	実施中	2018/7~
企業治験	胸膜中皮腫	実施中	2018/8~
企業治験	腺様嚢胞癌	実施中(登録終了)	2018/8~
医師主導治験	内膜肉腫	実施中	2018/12~
医師主導治験	あり	準備中	2019/3Q予定
医師主導治験	あり	準備中	未定
医師主導治験	あり	準備中	未定

✓ レジストリに登録された患者の受け皿となる副試験を、可能な限り多く実施することが重要

MASTER KEY: 多方面との連携

■ MASTER KEY: 11社との共同研究

- 参加企業はレジストリ研究の資金と副試験の治験薬を提供
- 副試験を企業治験として実施可能(優先的に患者登録)
- 定期的にレジストリデータの研究報告書を提供
- 企業治験のヒストリカルコントロールとしてレジストリデータを利用可能

協力企業名
アステラス製薬株式会社
エーザイ株式会社
小野薬品工業株式会社
杏林製薬株式会社
第一三共株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
ファイザー株式会社
Ignyta社



MASTER KEY: 多方面との連携

- 一般社団法人日本希少がん患者会ネットワーク
 - 2018年8月23日より協定締結
- Guardant Health Inc.
 - 血液検体を用いた次世代シーケンサー検査の導入
- がん対策情報センターのがん登録部門
 - 希少がんの「がん登録情報」の提供
- がんセンター中央病院希少がんセンター
 - 患者問い合わせ窓口

