



# 希少がんのゲノム異常と治療開発

下井辰徳<sup>†1)2)</sup> 米盛 勸<sup>1)2)3)</sup>

IRYO Vol.74 No.8/9 (383-389) 2020

**【キーワード】 希少がん, 次世代シーケンサー, アクショナブルな遺伝子異常, 医師主導治験, 企業治験**

## 希少がんの定義

希少がんの定義には、各国さまざまなものが用いられている。2008年に、欧州の‘Surveillance of Rare Cancers in Europe (RARECARE) が希少がんの定義を検討し年間人口10万人あたり6人未満の罹患率のがんをInternational Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) に基づいて希少がんリストを作成した<sup>1)</sup>。2016年には、The Joint Action on Rare Cancers (JARC) が組織され、Rare Cancer Listの疾患群の見直しを行った結果、およそ200の疾患がTier 2に分類されている<sup>2)</sup>。

日本における希少がんの検討の場としては2015年3月から8月にかけて厚生労働省に「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」が設置され、希少がんの定義が定められた。具体的には、①年間人口10万人あたり6人未満の罹患率のがんであること、さらに、②頻度が低いために他のがん種に比べて、受療上、診療上不利な状況に置かれているものを希少がんの定義としている<sup>3)</sup>。この頻度の定義に基づくと、本邦の希少がんの推定罹患率は、全がん

種の中の15%を占めると推計されている<sup>4)</sup>。

## 希少がんの治療・治療開発の問題点

希少がんは、とくに治療開発がcommon cancer (一般的ながん) と比較して遅れているが、その原因として7つの要因が指摘されている<sup>5)</sup>。

- ①正確な診断に基づいた治療ができる病院が限られている
- ②過去の研究で分子生物学的な背景が十分検討されていない
- ③腫瘍の自然史が解っていない
- ④治療オプションについての知見が乏しい
- ⑤患者リクルートに時間がかかり治療開発のコストが高くなる
- ⑥ランダム化比較試験のような高いエビデンスの研究の実施が難しく、結果として承認に至る成功率が低い
- ⑦患者数が少ないため、治療のマーケットとして企業に対するインセンティブに乏しい

1) 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科, 2) 国立がん研究センター 希少がんセンター, 3) 国立がん研究センター中央病院 先端医療科 †医師  
 著者連絡先: 下井辰徳 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
 e-mail: tshimoi@ncc.go.jp  
 (2020年5月20日受付, 2020年8月7日受理)

Gene Alteration and Therapeutic Development in Rare Cancer

Tatsunori Shimoi<sup>1)2)</sup> and Kan Yonemori<sup>1)2)3)</sup>, 1) Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, National Cancer Center, 2) Rare Cancer Center, National Cancer Center, 3) Department of Experimental Therapeutics, National Cancer Center Hospital, National Cancer Center

(Received May 20, 2020, Accepted Aug. 7, 2020)

**Key Words** : rare cancer, next generation sequencing, actionable gene alteration, Investigator-initiated trials, industry-initiated trials

表1 TOPGEAR projectでコモンながんと希少がんに認められた頻度上位10位の遺伝子異常（1がん種に重複保有あり）

コモンながん (N=81)				希少がん (N=106)			
順位	遺伝子	N	%	順位	遺伝子	N	%
1	<i>TP53</i>	44	54.3	1	<i>TP53</i>	32	30.2
2	<i>KRAS</i>	20	24.7	2	<i>PIK3CA</i>	16	15.1
3	<i>APC</i>	12	14.8	3	<i>BCL2L1</i>	13	12.3
4	<i>BCL2L1</i>	11	13.6	4	<i>KRAS</i>	9	8.5
5	<i>EGFR</i>	7	8.6	5	<i>PTEN</i>	7	6.6
5	<i>PIK3CA</i>	7	8.6	6	<i>ARID1A</i>	6	5.7
7	<i>CCND1</i>	5	6.2	6	<i>MDM2</i>	6	5.7
7	<i>ERBB2</i>	5	6.2	8	<i>CDKN2A</i>	5	4.7
7	<i>SMAD4</i>	5	6.2	8	<i>GNAQ</i>	5	4.7
10	<i>ARID1A</i>	4	4.9	10	<i>CDK4</i>	4	3.8
10	<i>RBI</i>	4	4.9	10	<i>HRAS</i>	4	3.8
				10	<i>PBRM1</i>	4	3.8
				10	<i>RBI</i>	4	3.8
				10	<i>TSC1</i>	4	3.8

## 次世代シーケンサーによる検査に基づいたゲノムプロファイリング

近年、バイオマーカーに基づいた医薬品開発が進んでおり、臓器横断的な医薬品の開発も進んできている。たとえば、MSI-Hに対するペムプロリズマブ<sup>6)</sup>やNTRK融合遺伝子に対するエントレクチニブ<sup>7)</sup>は、臓器横断的に、これら遺伝子異常を有する固形がんが適応症となっている。いずれの医薬品の承認に至った治験においても、肉腫や神経内分泌腫瘍といった希少がんが多く組み入れられた。

こういった新規医薬品の臨床試験の組み入れ基準として、最近では遺伝子異常などのバイオマーカーに基づくものが増えており、次世代シーケンシング(NGS)による遺伝子異常の一括評価(ゲノムプロファイリング)は、近年のホットトピックとなっている。たとえば、すでに2019年6月より保険適用になったゲノムプロファイリング検査の1つである、OncoGuideTM NCCオンコパネル システムの開発に際して2016年5月以降にTOPGEAR projectが行われた。TOPGEAR projectとは個々の患者について臨床効果や副作用に関連する遺伝子異常を調べ、その結果を臨床に反映させることを目的とした網羅的遺伝子検査プロジェクトである。ここで187例のがんでNGS検査が実施され、登録された97例

(51.9%)のがん種が希少がんであったと報告されている<sup>8)</sup>。この臨床研究において、五大がんなどいわゆるcommon cancer(一般的ながん)の特殊組織型は希少がんに含まれていないため、そういった症例を希少がんを含んだ場合は、106例(56.7%)が希少がんであった。

TOPGEAR projectで認められた、希少がんとその他コモンながんにおける、遺伝子異常の上位10遺伝子とその保有割合について、表1に示す。この分布をみると、コモンながんと、希少がんで、上位の遺伝子異常の種類や頻度にはばらつきが認められる。たとえば、コモンながんにおいては、結腸直腸がんにとくに多い*APC*や、非小細胞肺がんに多い*EGFR*、すい臓がんや結腸直腸がんが多い*KRAS*など、特定のがんに多い遺伝子異常が上位に挙がっている。一方で、希少がんにおいては、脱分化型脂肪肉腫が組み込まれていたため、このがん種に多い*MDM2* 遺伝子異常が上位に入っている。それ以外には、*PIK3CA*や*PTEN*などのPI 3 K-AKT-mTOR経路に関連した異常が、希少がんで多い結果であった<sup>8)</sup>。

## 希少がんのゲノム異常に対する開発; MASTER KEY プロジェクトの概要

前述のように、希少がんではこれまで、治療開発

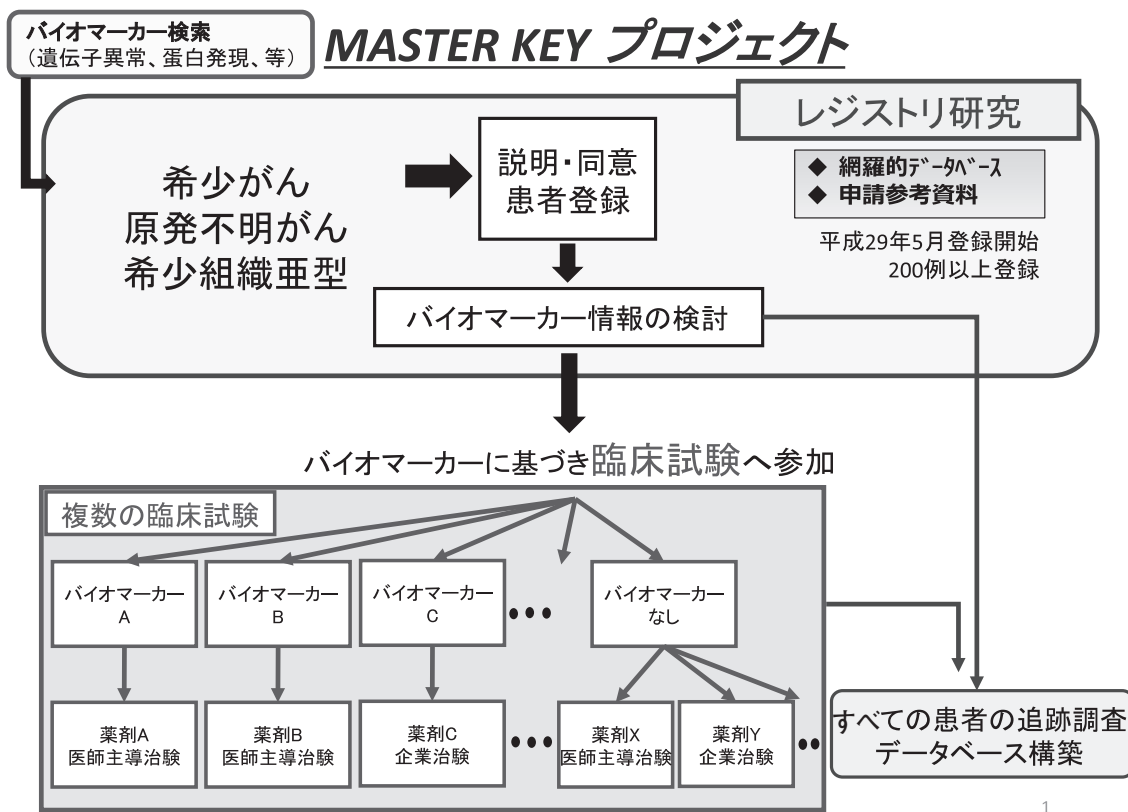


図1 MASTER KEY プロジェクトの概要 (文献5より引用改変)

がなかなか進んでこなかった。しかしその一方、全がん患者に占める希少がん患者の割合は15%以上と高いことから、治療開発の社会的ニーズは高く、TOPGEAR projectにおいても、治験等の臨床試験参加を見据えたNGS検査実施患者としては、希少がん症例が多いことが明らかになった。この希少がんの治療開発の問題を解決するため、国立がん研究センター中央病院は、2017年5月より、MASTER KEY プロジェクト (Marker Assisted Selective Therapy in Rare Cancers: Knowledge Database Establishing Registry プロジェクト)を開始した(図1)。

MASTER KEYプロジェクトは、希少がんの研究開発およびゲノム医療を推進する、産学協同連携により行うプロジェクトである。開始後に、アカデミアとしては京都大学医学部附属病院、九州大学病院、北海道大学病院、東北大学病院も参画し、2020年5月時点では、全国5施設で実施されている。このプロジェクトは、レジストリ研究パートと、副試験パートの2つのパートから構成される。

レジストリ研究パートでは、希少がん患者の大規

模なデータを蓄積し、データベース化することで、分子生物学的な評価指標 (バイオマーカー) を含めた希少がんの特性を明らかにすることを目的としている。対象となる主な疾患は、希少がん、原発不明がん、コモンながんの希少組織亜型、血液悪性腫瘍である。このレジストリ研究パートは3つの目的を有している。すなわち、①希少がん患者の、バイオマーカーおよび治療効果や転帰といった臨床経過のデータベース構築、②臨床試験における信頼性の高い歴史的対照 (ヒストリカルコントロールデータ) の構築、③副試験パートで実施される複数の臨床試験 (副試験) に対する、個別のバイオマーカーに応じた最適な副試験への紹介、という3つである。

副試験パートでは、がん種は横断的ながら、特定のバイオマーカーを有する腫瘍に対して特異的に有効性が期待できる新規薬剤を用いる「バイオマーカーあり」試験と、「バイオマーカーなし」試験とが同時に実施されている。

そして、試験のデザインは、複数の臨床試験が同時に並行して実施される、バスケット型・アンブレラ型・プラットフォーム試験デザインである。

それぞれの医薬品コホートごとに、治療の統計学

## がん種

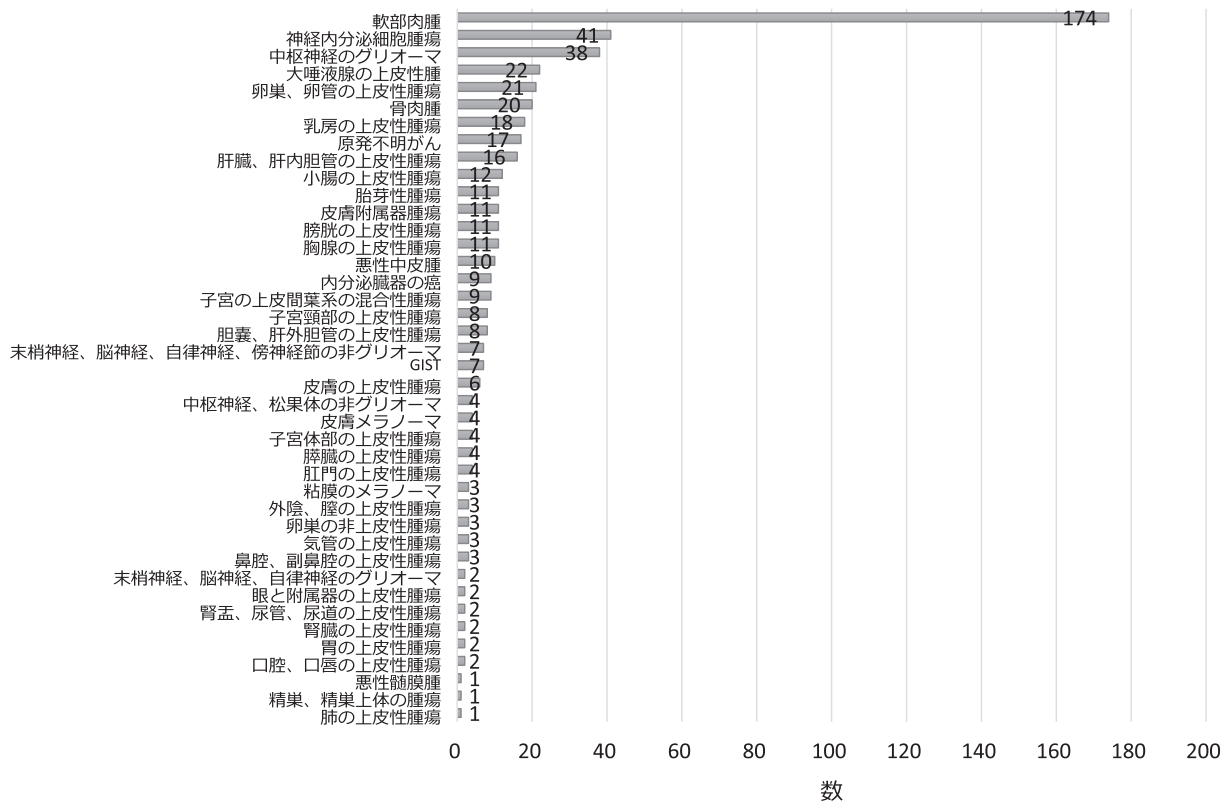


図2 MASTER KEYプロジェクトに登録されたがん種の内訳 (n=528) (文献5より引用改変)

的設定がなされるが、いずれも奏効割合を主要評価項目とした単群のPhase 2 試験である。とくに、単群のベイズ流臨床試験デザインが採用されることが多い。ベイズ統計では、事前確率と尤度（データ）を結合して、事後確率を更新するアプローチを用いる。これにより、希少がんのような少ないサンプルで、臨床試験を行いつつも、得られた結果に基づいた事後確率（事後分布）を算出できる。奏効割合を主要評価項目とした単群試験では、閾値奏効率、期待奏効率、有意水準、検出力をそれぞれ設定している。たとえば閾値奏効率5%、期待奏効率30%、有意水準5%、検出力80%とした場合、必要症例数は約20例となり、症例数が少ない希少がんを対象とした治験としても、実施可能性が担保されうる。

## MASTER KEY プロジェクトの成果

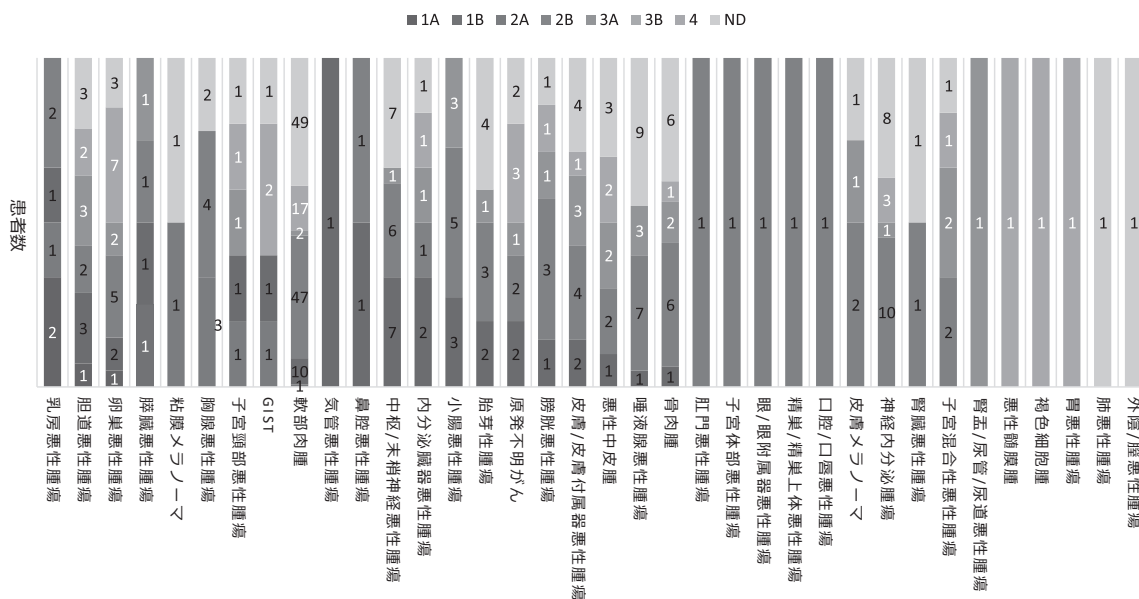
われわれは、これまでのMASTER KEY プロジェクトの成果について報告している<sup>5)</sup>。レジストリ研究パートでは、2017年5月から2019年4月まで、

560例の患者が登録された。年齢中央値は53歳、男性が253例（45%）、前治療の化学療法は中央値が2レジメンであった<sup>5)</sup>。

登録されたがん種のうち、バイオマーカー評価など、臨床情報を収集できたのは、528例であった。上位10がん種は、軟部肉腫174例、神経内分泌腫瘍41例、中枢神経系腫瘍38例、唾液腺腫瘍22例、卵巣卵管腫瘍21例、骨原発腫瘍20例、乳腺腫瘍18例、原発不明がん17例、肝内胆管癌16例、小腸がん12例であった（図2）。さらに、528例のうち7例は、重複の希少がんを合併していた<sup>5)</sup>。

さらに、364例（69%）において、次世代シーケンシング（NGS）を用いたターゲットシーケンシングが実施され、その結果が示されている（図2）。NGSで評価された遺伝子異常としては、遺伝子変異、コピー数異常、再構成、染色体欠損等が評価されている。この結果、48%の症例はいわゆる治療と関連する遺伝子異常（druggable）がみつかった。

みつかった遺伝子異常の上位10遺伝子は、*TP53*、*KRAS*、*PIK3CA*、*CDKN2A*、*RBI*、*MDM2*、*CDK4*、



エビデンスレベル	エビデンスレベルの詳細
1A	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する。
1B	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応としたFDA承認薬が存在する。 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、ガイドライン記載がされている。
2A	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析によって支持され、専門家間のコンセンサスがある。
2B	他がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬またはFDA承認薬が存在する。
3A	がん種にかかわらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、症例報告で有用性が示されている
3B	がん種にかかわらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、前臨床試験 (in vitroやin vivo) で有用性が示されている
4	当該バイオマーカーががん化に関与することが知られている

図3 がん種とみつかった遺伝子異常の種類 (文献5より引用改変)

3ARIDIA, EGFR, PTENなどといった遺伝子の異常であり、これは表1で示した、TOPGEAR projectで判明した希少がんも一部含まれるとはいえ、遺伝子異常の分布が類似していた。

NGS検査を10例以上で実施された希少がん種において、druggableな遺伝子異常(治療に関連する遺伝子異常)がみつかった割合をみると、軟部肉腫58/126例(46%)、神経内分泌腫瘍10/22例(45%)、中枢神経系腫瘍13/21例(62%)、唾液腺腫瘍8/20例(40%)、卵巣卵管腫瘍8/20例(40%)、骨原発腫瘍7/16例(44%)、胆管癌6/14例(43%)、

皮膚付属器がん6/14例(43%)、小腸がん8/11例(72%)、原発不明がん4/10例(40%)、中皮腫3/10例(30%)、胎児性腫瘍5/10例(50%)という結果であった(図3)<sup>5)</sup>。

副試験パートでは、表2に示すように、これまで登録終了したものを含めて11種類以上の副試験が実施され、とくにバイオマーカーに基づいたものが6試験実施されている。さらに、企業治験は4つ、医師主導治験は7つ実施されている<sup>9)</sup>。

表2 副試験のリスト (2020年1月時点)

試験種別 (略称) [外部サイト]	バイオマーカー (対象疾患)	状況	治験薬または 登録開始予定日
1 企業治験 (ROAR)	BRAF600E (希少がん)	登録終了 追跡中	ダブルフェニブ トラメチニブ
2 医師主導治験 (ROCK) NCCH1709	MSI-High / dMMR (希少がん)	登録中	ニボルマブ
3 医師主導治験 (ROLL) NCCH1710	なし (希少がん全体)	登録中	ニボルマブ
4 医師主導治験 (STATICE) NCCH1615	HER2 (子宮癌肉腫)	登録中	DS-8201a
5 医師主導治験 (TACKLE) NCCH1712	ALK (成人希少がん)	登録中	アレクチニブ
6 企業治験 (Ad-SGE-REIC 第II相臨床研究)	なし (悪性胸膜中皮腫)	登録中	Ad-SGE-REIC
7 企業治験 (E7389-LF 非盲検 第I相試験)	なし (腺様嚢胞癌)	登録終了 追跡中	E7389-LF
8 医師主導治験 (MADAME PRINCESA) NCCH1806	MDM2 (内膜肉腫)	登録中	DS-3032b
9 企業治験 (SCOUT 試験)	NTRK 融合遺伝子 (固形腫瘍または 原発性中枢神経系腫瘍を 有する小児患者)	登録中	ラロトレクチニブ
10 医師主導治験 (ATTACK) NCCH1903	なし (筋外性NK / T細胞リンパ腫-鼻型)	登録中	アテゾリズマブ
11 企業治験 (TAS-120 / MK-3475 第1b相試験)	FGF / FGFR (固形がん)	登録中	TAS-120 / ベムプロリズマブ

## ● 終わりに

希少がんは、これまでさまざまな点で治療開発が遅れてきた。この患者の不利益を解消するため、質の高い歴史的対照(ヒストリカルコントロール)データの蓄積と、治療開発のため、国立がん研究センター中央病院はMASTER KEY プロジェクトを立ち上げ、複数の治験を基に、今後も世界に先駆けた治療開発を進めて行く予定である。

**著者の利益相反:** 本論文発表内容に関連して申告なし。

### [文献]

1) Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG et al. Rare

cancers are not so rare : the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer 2011 ; **47** : 2493-511.

2) Casali PG, Trama A. Rationale of the rare cancer list: a consensus paper from the Joint Action on Rare Cancers (JARC) of the European Union (EU). ESMO Open 2020 ; **5** : e000666.

3) 厚生労働省. 希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000095430.html> (2020/02/18アクセス).

4) Tamaki T, Dong Y, Ohno Y et al. The burden of rare cancer in Japan: application of the RARECARE definition. Cancer Epidemiol 2014 ; **38** : 490-5.

5) Okuma HS, Yonemori K, Narita SN et al. MASTER KEY Project : Powering Clinical Development for

- Rare Cancers Through a Platform Trial. Clin Pharmacol Ther 2020 Feb 29. doi : 10.1002/cpt.1817. [Epub ahead of print].
- 6) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer : Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 2020 ; **38** : 1-10.
- 7) Doebele RC, Drlon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020 ; **21** : 271-82.
- 8) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. Cancer Sci 2019 ; **110** : 1480-90.
- 9) MASTER KEY project. URL ; [https://www.ncc.go.jp/jp/MASTER KEYプロジェクト/substudy/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/MASTER_KEYプロジェクト/substudy/index.html) (2020/02/18アクセス) .