

「がんゲノム医療における分子標的治療薬の適応外使用の課題：小児の適応症に関する研究」

研究分担者 安藤雄一 名古屋大学医学部附属病院化学療法部 教授

研究要旨

がんゲノム医療の実装において大きな課題となっている分子標的治療薬の適応外使用について、本研究は希少疾患の割合が高い小児の悪性腫瘍に注目し、小児と成人との適応症の国際間比較によって、日本における希少疾患(癌)のガイドライン作成の課題と対応を検討することを目的に行った。研究の結果、日本、米国、欧州のいずれかの地域で成人に承認されている分子標的薬は103種類あったが、小児に承認されているものは19種類(18.4%)にとどまることが明らかとなった。とくに3地域全てにおいて承認されている薬剤は、成人の66種類(64.1%)に対して小児は3種類(2.9%)であり、その差が顕著であった。また、小児の悪性腫瘍において遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる6遺伝子(NRAS、ABL1、JAK2、KIT、ALKおよびBRAF)を標的とする薬剤について、3地域いずれかにおいて成人に承認されている薬剤16種類のうち、小児に適応症を有する薬剤は3種類(18.8%)であった。本研究により、小児に承認されている分子標的治療薬は成人と比較して少ないことを確認するとともに、日本、米国、欧州間で顕著な差を認めた。また、小児の悪性腫瘍において治療標的となりうる遺伝子変異を標的とする薬剤のうち、成人で承認されていて小児で承認されていない薬剤は、小児への適応拡大の良好な候補薬であると考えられていた。

前年度の研究「適応外使用の現状把握と希少癌を対象とする診療ガイドライン作成に関する」において、大学病院における適応外使用の現状把握を行った結果、がん診療に関わる適応外使用の申請の9割は薬物療法に関わるものであり、その8割以上について科学的なエビデンスは乏しいという現状が明らかとなった。名古屋大学医学部附属病院において平成29年4月から平成31年3月までに申請のあった適応外使用232件のうち、がん治療に関連した申請は136件(59%)であり、そのうち診療ガイドラインで推奨されているものは18件(13%)であった。とくに、がん薬物療法の適応外申請の約半数を小児が占めており、小児では希少疾患の割合が高いこと、小児に承認されている薬剤が少ないという重要な課題を反映している。

一方、昨年度中に2種類のがん遺伝子パネル検査が保険収載され、日本においてもがんゲノム医療の実装化が始まっている。パネル検査の結果は、がんゲノム医療中核拠点病院および拠点病院のエキスパートパネルにおいて検討が行われる。しかし、アクションナブルな遺伝子変異が見つかる可能性は約3割程度であり、期待できる薬剤が見つかっても適応外使用や臨床試験の適格基準を満たさないなどの理由のため、パネル検査の結果が治療や臨床試験・治験につながる場合はおよそ1割程度にとどまるのが実情である。効果が期待できる治療薬が見つかりながら、治療が受けられない患者に対して、既

承認薬として流通している薬剤の適応外使用を希望して患者申出療養やそれを利用した「受け皿試験」などが整備されているが、手続きが煩雑で時間がかかること、利用できる薬剤の種類が限られているなど問題点は多い。とくに小児の悪性腫瘍は希少疾患の割合が高く、小児に承認されていなかったり至適用量が明確でなかったりするため、実際には使用できないことが多い。

そこで本研究は、「ガイドライン作成の需要がある癌種の選択」と「Minds診療ガイドラインに沿ったガイドライン作成」という全体課題のために、がんゲノム医療の実装において大きな臨床上の課題となっている分子標的治療薬の適応外使用に着目し、小児と成人との適応症の国際間比較により、日本における希少疾患(癌)のガイドライン作成の課題と対応を検討することを目的とした。

A．研究目的

本研究は、日本における希少疾患(癌)のガイドライン作成の課題と対応を検討すること、および小児への適応拡大に向けた良好な候補薬で候補を特定することを目的に、分子標的治療薬の適応外使用について小児と成人の適応症の国際間比較を行った。

B．研究方法

日本、米国、または欧州で承認された分子標的抗腫瘍薬をリストアップし、小児適応症の状況を確認した。小児への安全性および効果が確認されていないと記載されている場合は「承認されていない」と判断した。

さらに、2つの小児の悪性腫瘍の大規模な遺伝子解析研究から、重複を除いて、遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる61遺伝子を同定した(Grobner, Nature 2018;555(7696):321; Ma, Nature 2018;555(7696):371-376)。これらの遺伝子を標的とする薬剤のうち、OncoKBでレベル3以上、CanDLでTier 2以上、国内ガイドラインで3A以上の全てを満たす候補薬を抽出した。

データソース(最終アクセス 2020年2月)

京都遺伝子ゲノム百科事典(KEGG), 米国食品医薬品局(FDA), 欧州医薬品庁(EMA), 医薬品医療機器庁(PMDA)のウェブサイト、OncoKB, CanDL, 「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン(第1.0版)」。

なお、本研究の実施にあたり、名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部講師の西脇聡史博士の協力を得た。

C. 研究結果

日本、米国、欧州のいずれかの地域で成人に承認されている分子標的薬は103種類あったが、一方、そのうち小児に承認されているものは19種類(18.4%)であった(表1)。

表1 小児に適応症を有する分子標的治療薬

ATC	Active ingredient	Pediatric indication		
		U.S.	E.U.	JP
L01XC02	Rituximab	N	N	Y
L01XC05	Gemtuzumab ozogamicin	Y	N	N
L01XC11	Ipilimumab	Y	Y	N
L01XC12	Brentuximab vedotin	N	N	Y
L01XC16	Dinutuximab	Y	Y	NA
L01XC17	Nivolumab	Y	N	N
L01XC18	Pembrolizumab	Y	N	N
L01XC19	Blinatumomab	Y	Y	Y
L01XC31	Avelumab	Y	N	N
L01XE01	Imatinib mesylate	Y	Y	N
L01XE06	Dasatinib	Y	Y	N
L01XE08	Nilotinib hydrochloride hydrate	Y	Y	Y
L01XE10	Everolimus	Y	Y	Y
L01XE12	Vandetanib	N	Y	N
L01XE53	Larotrectinib sulfat	Y	Y	NA
L01XE56	Entrectinib	Y	NA	Y
L01XX14	Tretinoin	Y	NA	Y
L01XX27	Arsenic trioxide	Y	N	Y
L01XX67	Tagraxofusp	Y	NA	NA

ATC, The anatomical therapeutic chemical codes; U.S., United States; E.U., European Union; JP, Japan; Y, Yes; N, No; NA, Not approved for either adults or children.

3地域全てにおいて承認されている薬剤は、成人では103種類のうち66種類(64.1%)であったが、

小児では19種類のうち3種類(ブリナツモマブ、ニロチニブ、およびエベロリムス, 2.9%)に過ぎなかった。3地域いずれかにおいて承認されている薬剤は、成人では103種類のうち16種類(15.5%)であったが、小児では19種類のうち8種類(42.1%)を占めていた。すなわち、成人と比較して、承認されている薬剤の地域間の差は小児で顕著であった。

小児の悪性腫瘍において遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる61遺伝子のうち、24遺伝子にはいずれか1つのデータベースにおいて一定以上のエビデンスを有する薬剤が存在した。そして、6遺伝子(NRAS, ABL1, JAK2, KIT, ALK および BRAF)にはすべてのデータベースにおいて一定以上のエビデンスを有する薬剤が存在した。これら6遺伝子の変異頻度は3.7~9.4%であった。6遺伝子それぞれを標的とする薬剤の日本、米国、欧州での承認状況は、3地域のいずれかにおいて承認されている薬剤は成人では16種類であったが、小児に承認されているものは3種類(18.8%)であった(表2)。日本のコピメチニブを除くすべての薬剤は成人に承認されているが、ニロチニブだけが3地域すべてで小児の適応症を有していた。ダサチニブとイマチニブは米国および欧州で小児の適応症を有していた。

表2 小児悪性腫瘍において遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる遺伝子を標的とする薬剤

Target gene	Frequency (%) [*]	Potentially actionable drug ^{**}	Approval status		
			U.S.	E.U.	JP
NRAS	1-3.8	Binimetinib ^{**1}	A	A	A
ABL1	1.2	Dasatinib	A&P	A&P	A
		Imatinib	A&P	A&P	A
		Ponatinib	A	A	A
		Nilotinib	A&P	A&P	A&P
		Bostinib	A	A	A
JAK2	1	Ruxolitinib	A	A	A
		Regorafenib	A	A	A
KIT	0.5-1	Imatinib	A&P	A&P	A
		Sunitinib	A	A	A
		Crizotinib	A	A	A
ALK	0-1.9	Alectinib	A	A	A
		Ceritinib	A	A	A
		Dabrafenib+Trametinib	A	A	A
BRAF	0-0.5	Vemurafenib+Cobimetinib	A	A	NA
		Trametinib ^{**2}	A	A	A

^{*} Frequency of genomic abnormalities in childhood cancers.

^{**} Not only for the primary target. Drugs with clinical evidence were listed according to the reference data base.

^{**1} A MEK inhibitor which has clinical evidence for NRAS mutations.

^{**2} A MEK inhibitor which has clinical evidence for BRAF alterations.

U.S., United States; E.U., European Union; JP, Japan; A, Adult indication; A&P, Adult and pediatric indications; NA, Not approved for either adults or children.

D. 考察および結語

本研究により、小児に承認されている分子標的治療薬は成人と比較して少ないことを確認するとともに、日本、米国、欧州間で顕著な差を認められた。また、小児の悪性腫瘍において治療標的となりうる遺伝子変異を標的とする薬剤のうち、成人で承認されていて小児で承認されていない薬剤は、小児への適応拡大の候補薬であると考えられる。

欧米では小児用の医薬品開発のために臨床試験を行うよう法律で求められており、製薬会社には

いくらかのインセンティブもある。しかし、希少疾患であるか、疾患が成人に特有である場合はその限りではない。例えば、ALK 陽性腫瘍は小児の悪性腫瘍全体の 0~1.9%を占めるが、小児では非小細胞肺癌はまれであるため、ALK 阻害剤であるクリゾチニブ、アレクチニブ、およびセリチニブの適応症はいずれも成人の ALK 陽性非小細胞肺癌である。成人と小児では疾患や臓器別のドライバー遺伝子変異の頻度が異なることから、臓器別に定められている従来の薬剤の適応症の在り方は小児への適応拡大にとって障害となるだろう。また、医薬品規制調和国際会議(ICH) E11A ガイドラインでは、「モデリングとシミュレーション」による成人から小児への外挿について議論がされている。最近、NTRK 阻害薬であるラロトレチニブとエントレクチニブは、小児への投与量についてモデリングとシミュレーションデータに基づいて、小児への適応が認められている。

本研究では小児の悪性腫瘍における遺伝子変異の頻度に応じた標的薬の優先順位付けを提案した。小児と成人に共通する遺伝子を薬剤開発の有力な候補と見なした。驚いたことに、3つすべての参照ソースで臨床的証拠があるのは6つの遺伝子だけでした。成人で承認されていて小児で承認されていない薬剤は、小児への適応拡大の有望な候補薬であると考えらる。

さらに、日本、米国、欧州の国際比較から明らかになったことは、成人と比較して小児では承認されている薬剤の地域間差が顕著であったことである。これは、小児での適応症の基準に国際間で相違があることを示唆しており、小児への適応拡

大に向けたグローバルスタンダードの確立が必要であると考えられる。

なお、本研究の成果は査読のある英文雑誌に投稿中である：Nishiwaki S, Ando Y. Gap between pediatric and adult indications of molecular targeted drugs.

E . 健康危険情報

該当なし

F . 研究発表

1. 学会発表

1. **安藤雄一** .がんゲノム医療における Precision Medicine の現状と課題 . 特別講演 1 . 第 40 回日本臨床薬理学会学術総会 .2019 年 12 月 5 日 東京
2. **安藤雄一** .ゲノム医療の展望 . 特別講演 . 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術集会 2019 . 2019 年 11 月 10 日 名古屋市
3. 柴田剛志、**安藤雄一**、寺師浩人、田仲和宏、堀内圭輔、小川淳、久岡正典 . 骨・軟部肉腫患者に対する適応外使用の問題/課題/要望抽出のためのアンケート結果 . 第 3 回日本サルコーマ治療研究学会学術集会 . 2020 年 2 月 21-22 日 大阪
4. 村崎由佳、森田佐知、森川真紀、畠山未来、**安藤雄一** . 名古屋大学病院における「がんゲノム外来」の現状 . 第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集会 . 2019 年 7 月 18-20 日 京都市

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし