

---

# 日本の希少がんの現状 -Rare Cancers in Japan-

始まった**希少がん**対策 ～がん登録で浮き彫りになるその実態～

日本医師会大講堂, 2017.11.25.

国立がん研究センター 希少がんセンター  
川井 章



---

**1. 希少がん オーバービュー**

**2. 希少がんセンター**

**3. 希少がん 治療開発への取り組み**



# Pioneering Movement in Europe

Available at www.sciencedirect.com  
 SciVerse ScienceDirect  
 www.ejconline.com

**Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe**

Gemma Garcia <sup>a</sup>, Riccardo Capocaccia <sup>b</sup>, Jan Kunzler <sup>c</sup>, Renée Otter <sup>d</sup>, Lisa Licitra <sup>e</sup>, Sandra Mallone <sup>f</sup>, Angela Paolo Dei Tos <sup>g</sup>, Andrea Tavilla <sup>h</sup>, Annalisa Thoma <sup>i</sup>, Riccardo Capocaccia <sup>j</sup>, The RARECARE working group

**“Impressive!”**

Eur J Cancer. 47:2493-511,2011.

**Rare Cancers Europe (RCE) methodological recommendations for clinical studies in rare cancers: a European consensus position paper**

P. G. Casali<sup>a</sup>, P. Bruzzi<sup>b</sup>, J. Bosetti<sup>c</sup> & J.-Y. Blay<sup>d</sup> on behalf of the Rare Cancers Europe (RCE) Consensus Panel

**“Methodological problems”**

Ann Oncol. 26:300-6,2015.

**Rare cancers 2**

**The value of research collaborations and consortia in rare cancers**

Jan Van Der Stoep, Jean-Michel Coman, Françoise Dumortier, Isabelle Ripa-Legrand

**“Importance of Collaboration!”**

Lancet Oncol. 17:e62-9,2016.

From RARECARE Project to RARECAREnet

RARECARE Project  
 An initiative to define and disseminate information about the burden of rare cancers in Europe

**RARECAREnet**

A network to provide comprehensive information on rare cancers to the COMMUNITY



**“Real World Data”**

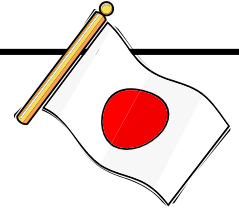
**Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet—a population-based study**

Gemma Garcia, Riccardo Capocaccia, Laura Botta, Sandra Mallone, Willem De Jongh, Fran Indraco, Henry Limber, Nadja Dronova, Marcella Lomonaco, Sabina Giordano, Jan-Peter van der Stoep, Lucifora Van der Stoep, Silvana Pignatelli, Luigi A. Anderson, Francesca Ballo, Beatrice Rossi (for the RARECAREnet working group)

Lancet Oncol. 18:1022-39,2017.



# 日本のがん対策



- 1981 Cancer became the leading cause of death in Japan
- 1984 Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control
- 1994 New 10-year Strategy to Overcome Cancer (New)
- 2004 Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control (3<sup>rd</sup> term)
- 2006 Cancer Control Act (approved)
- 2007 Cancer Control Act (implemented)
- 2007 Basic Plan to Promote Cancer Control Programs
- 2012 Basic Plan to Promote Cancer Control Programs (2<sup>nd</sup> term)

- Area and individual goals in measuring their achievements
  - 1. Cancer medical care
    - (6) Others (**Rare cancers**, pathological diagnoses, rehabilitation)

The word “Rare cancers” was first described in official paper



# 希少がんへの取り組み “はじめの三歩”



## “Rare Cancer Center”

*June, 2014. established in National Cancer Center*



## “The 1st International Symposium”

**Rare Cancers -Seeking for Ideal Medical Care-**

*February, 2015.*



## “The Committee on Medical Care and Social Support for Rare Cancers”

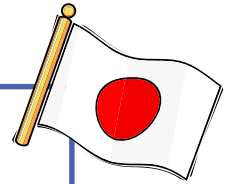
*2015, Ministry of Health, Labour and Welfare*



# 希少がんの定義 -日本-



“The Committee on Medical Care and Social Support for Rare Cancers”  
「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」  
(2015, Ministry of Health, Labour and Welfare)



## *Epidemiological definition*

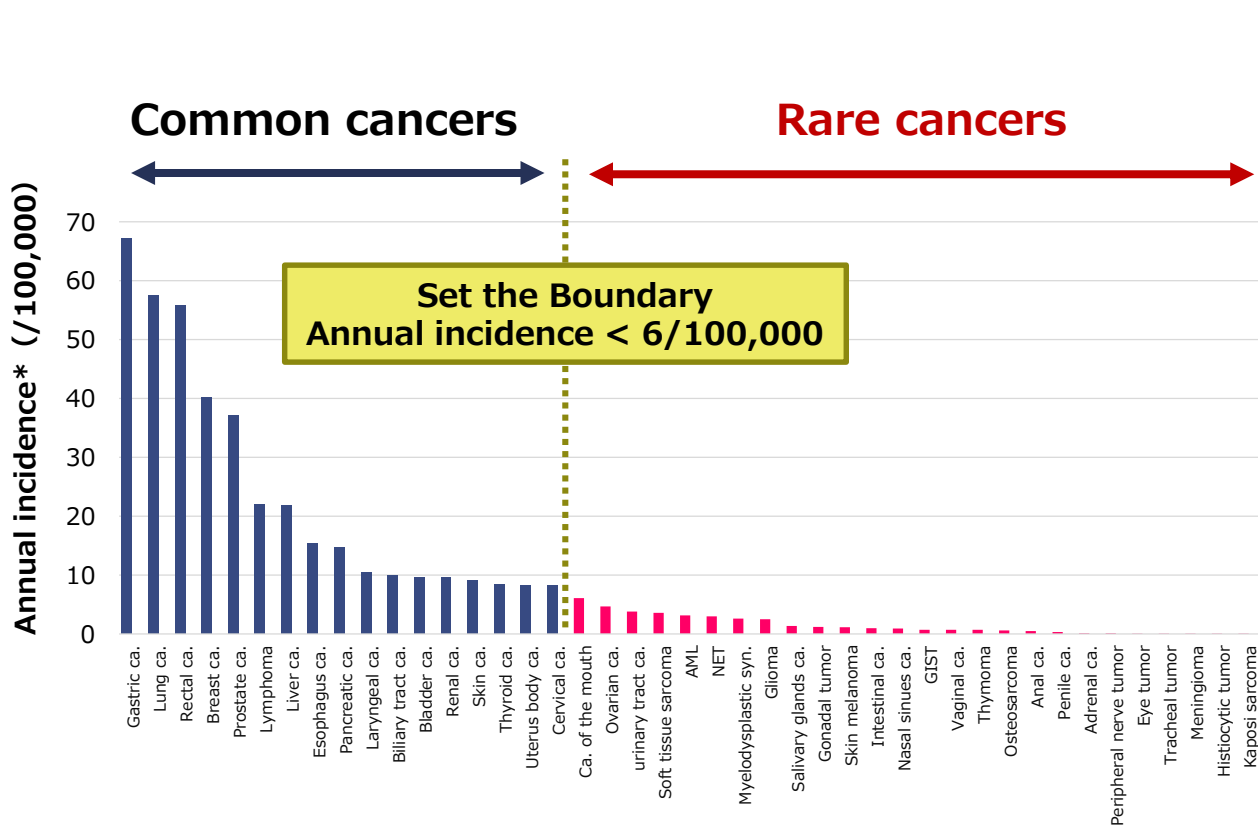
- Less than six per 100,000 people per year  
「罹患率（発生率）が人口10万人当たり6例未満」

## *Conceptual definition*

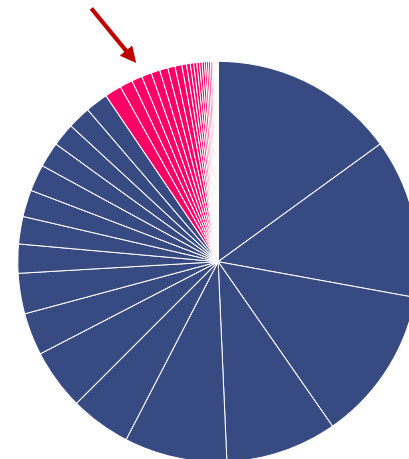
- Medical treatment presents difficulties due to the rarity of the disease  
「数が少ないが故に診療・受療上の課題が他のがんに比べて大きい」



# 希少がん -日本-



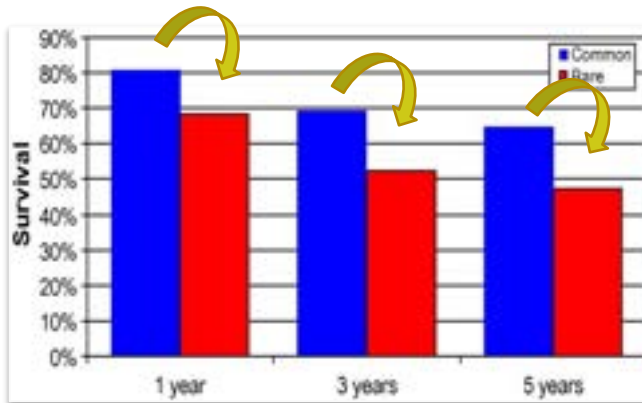
## Rare cancers



\* Incidence rate estimated by hospital-based cancer registry in Japan (2008~11)



# 生命予後 Common vs. Rare Cancers

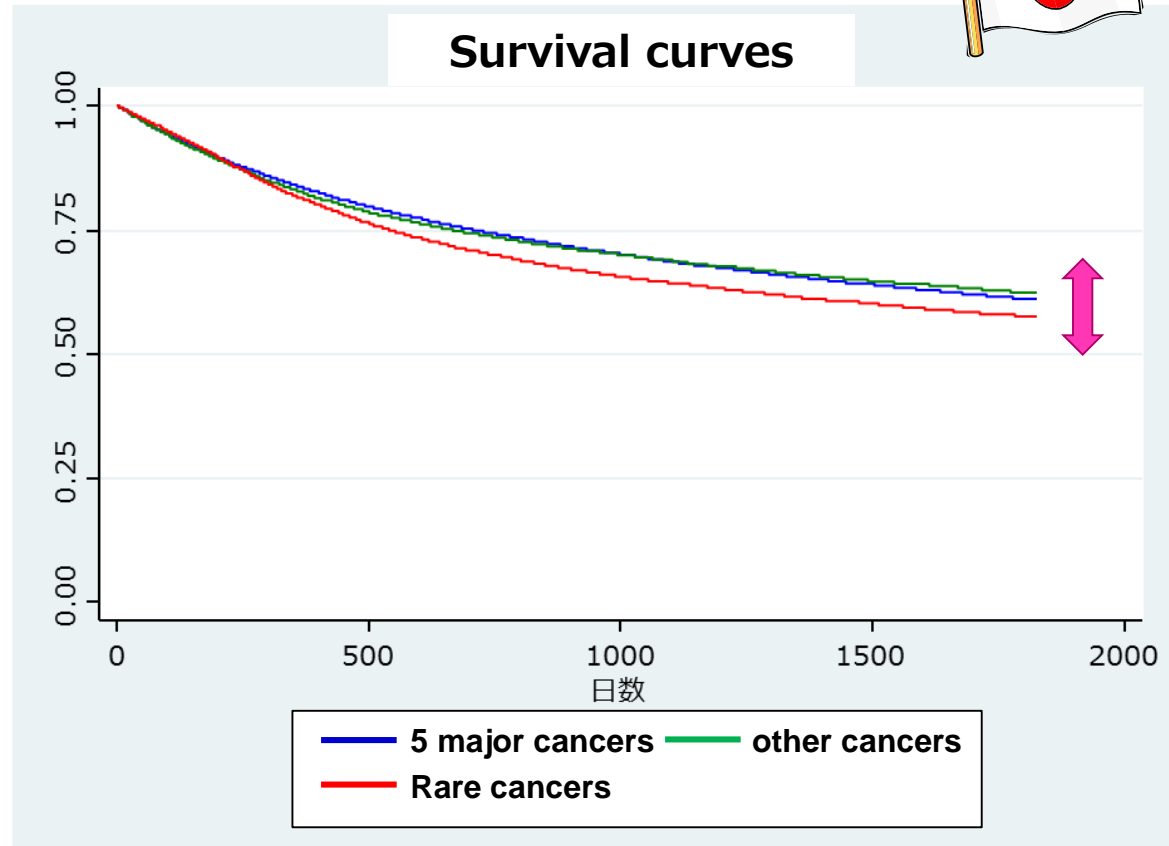
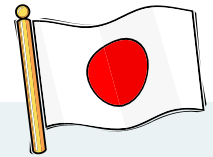


Eur J Cancer. 47:2493-511,2011.

## 5-year relative survival

- All rare cancers **48.5%**  
(95%CI 48.4 to 48.6)
- All common cancers **63.4%**  
(95% CI 63.3 to 63.4)

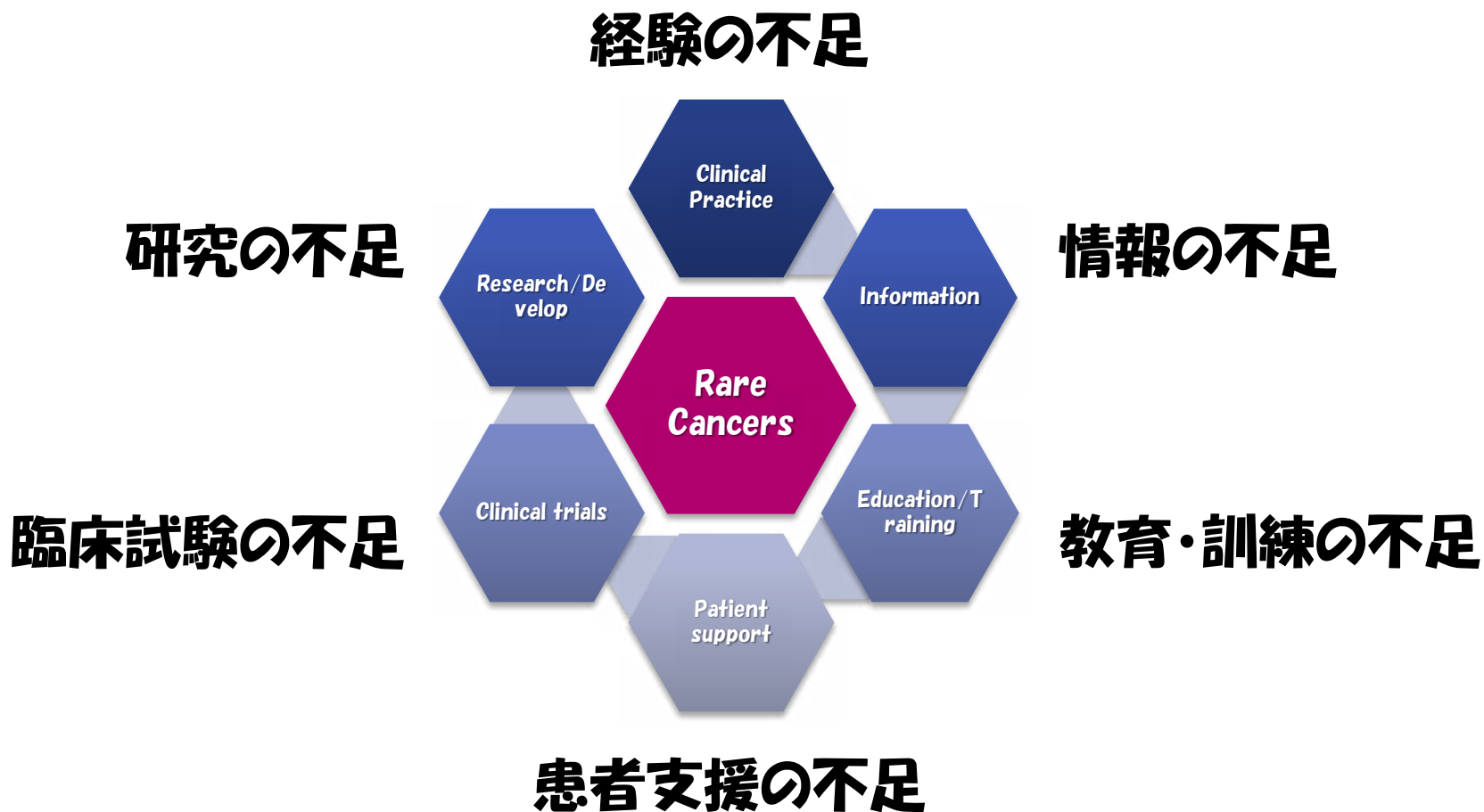
Lancet Oncol. 18:1022-39,2017.



T. Higashi "The Committee on Medical Care and Social Support for Rare Cancers" (2015)



# Possible Reasons...



# 経験の不足 第一線の医療機関



**肺がん**

**全国: 112,000人/年**

**⇒ 1.1人/年**



**肺がんの1/370**

**大腿骨骨肉腫**

**全国: 約300人/年**

**⇒ 0.003人/年**

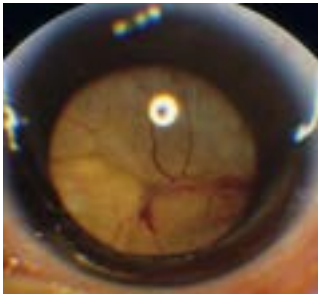
一般病院(7,378) + 一般診療所(101,505): 108,883施設



# “受診難民…”

“まれ”であるが故に、受けられる医療において、他のがんよりも不利な状況にある…

「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」



網膜芽細胞腫



脂肪肉腫



メラノーマ

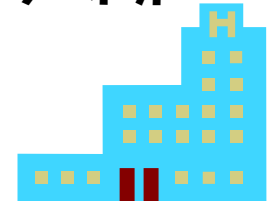
「…これはうちでは診たことがありません。早く専門の先生に診てもらってください。」



信頼できる情報??

がんが消スレ... 希少がん医療・支援のあり方に関する検討会  
「まれ」であるが故に、受けられる医療において、他のがんよりも不利な状況にある...  
「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」  
「がんが消スレ...」  
「まれ」であるが故に、受けられる医療において、他のがんよりも不利な状況にある...  
「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」

インターネット



B大学



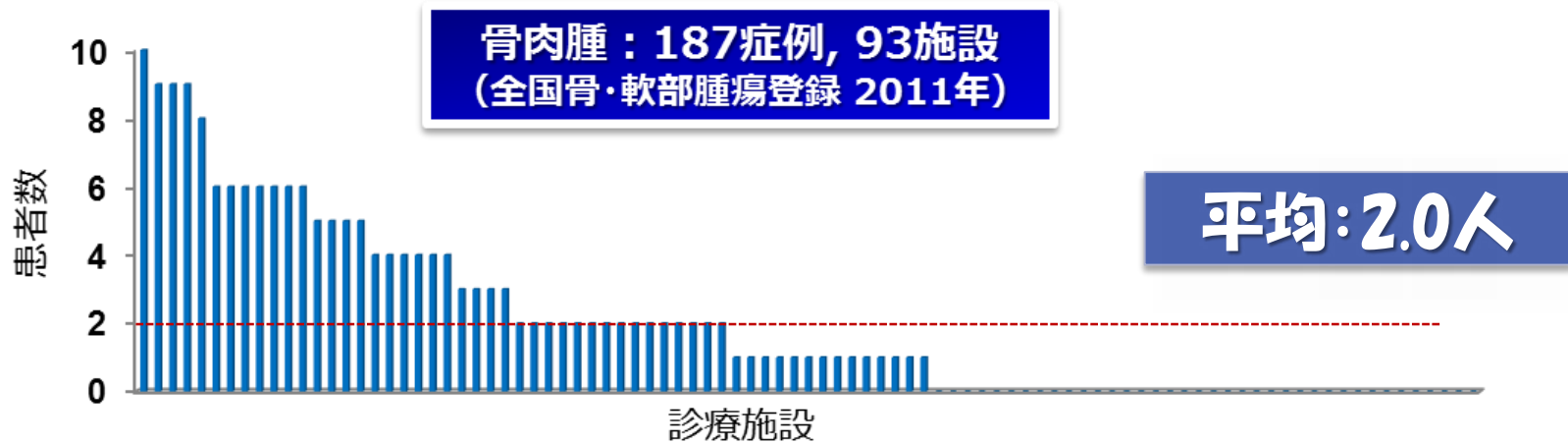
Aセンター



C病院



# 経験の不足 診療



# 診療結果に与える経験数の差



## “悪性骨軟部腫瘍(肉腫)の術後成績に及ぼす諸因子の解析”

	Factors	Category	Odds ratio (OR)	95% CI	P-value
術後合併症	手術時間	4時間以上	2.44	1.68-3.54	P<0.001
		2時間未満			
	手術件数	32例/年以上	0.73	0.55-0.96	P=0.027
		12例/年以下			
院内死亡率	診断	転移性骨腫瘍	3.67	1.66-8.09	P=0.001
		原発性骨腫瘍			
	手術の種類	切断術	3.81	1.42-10.20	P=0.008
		軟部腫瘍切除			
	手術件数	32例/年以上	0.26	0.14-0.50	P<0.001
		12例/年以下			

# 教育・訓練の不足 ガイドラインとの乖離

## 『四肢横紋筋肉腫の外科治療に関するアンケート』

日本整形外科学会骨・軟部腫瘍相談コーナー

- 回答率 86%
- 横紋筋肉腫症例数/3年間

0例：35施設（44%） , 3例以上：



模擬症例：四肢横紋筋肉腫（Alveolar type）, Stage 2

### JRSG/IRS ガイドライン

Q1. 初回治療

まず最初に広範切除

Q2. 術後放射線治療

R0切除であっても施行

Q3. LN郭清

系統的郭清を施行

### アンケート回答

Q1. 初回治療

切除 28%, 術前化学療法施行 78%

Q2. 術後放射線治療

施行 15%, 広範切除後非施行 85%

Q3. LN郭清

施行 35%, 非施行 60%



# 教育・訓練の不足 病理診断

## “各施設の病理診断と、専門家による病理診断の間の不一致”

### 欧米の報告

	Lurkin	Ray-Coquard	Thyway	Thway	Arbiser
	2010	2012	2009	2014	2001
Cohort	Epidemiological	Epidemiological	Referred	Referred	Consult
N	448	1457	277	288	500
Complete concordance	54%	56%	73%	72%	68%
Minor discrepancy	27%	35%	16%	12%	8%
Major discrepancy	19%	9%	11%	16%	24%

10~20% Major discrepancy

Lurkin, *et al.* BMC Cancer 2010  
Arbiser, *et al.* Am J Clin Pathol 2001  
Thway, *et al.* Sarcoma 2014  
Thway, *et al.* Sarcoma 2009  
Ray-Coquard, *et al.* Ann Oncol 2012

### 日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG:2004-11)

### JRSG study登録の175例を検討

施設診断	中央病理診断	症例数(%)
胎児型RMS	胞巣型RMS	20例(11.4%)
	RMS以外	9例(5.1%)
胞巣型RMS	胎児型RMS	5例(2.9%)
	RMS以外	3例(1.7%)
RMS (NOS)	胞巣型RMS	1例(0.6%)
	RMS以外	1例(0.6%)

各施設の診断と中央病理診断の間に相違  
があったもの **39例(22%)**  
治療方針に影響する相違(リスク/グループ  
の変更)があったもの **21例(12%)**



# 研究・臨床試験・治療選択肢の不足

開発のための基本的な情報不足  
真の需要/市場は？ 施設は？

インセンティブに乏しい



承認審査

数百例

第III相試験

数十例

第II相試験

数例～十数例

第I相試験

日本だけで数百例の第3相  
試験を実施することは困難

細胞・動物

前臨床試験

敬しているため、  
スピードが遅い

疾患のモデル（細胞・  
動物）がない



保険承認薬の数

乳癌	肺癌	軟部肉腫
37	35	9



---

# 1. 希少がん オーバービュー

## 2. 希少がんセンター

## 3. 希少がん 治療開発への取り組み



# 希少がんセンター (2014年6月開設)

## MISSION

1. 希少がんに対する診療・研究を迅速かつ適切に遂行可能なネットワークを確立する。
2. 我が国の希少がん医療の望ましい形を検討し、提言し、実行する。



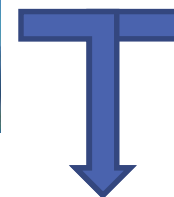
Difficulties in Rare Cancers



NCC (Tokyo)



NCCHE (Chiba)



38 医師  
2 看護師  
2 療法士  
1 事務職員  

---

43 スタッフ



# 希少がんセンターの取り組み

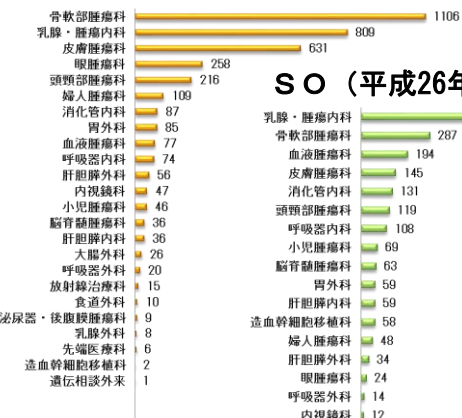
診療・SO



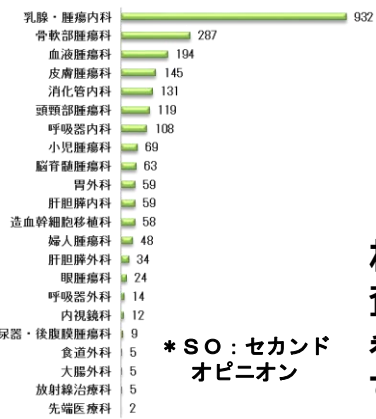
サルコーマカンファレンス

肉腫をはじめとする希少がんに対する集学的治療・SOを実践

希少がんセンター  
初診（平成26年～28年）\*



SO（平成26年～28年）\*



\*各診療科を直接受診したものは除く

\*SO：セカンド  
オピニオン

情報提供



様々な希少がんの解説、診断・治療  
治験情報などをHPで公開

<http://www.ncc.go.jp/jp/rcc/index.html>

診療実態調査

わが国における希少がん診療の実態調査：肉腫、GIST、神経内分泌腫瘍等希少がん患者の心理社会的支援に関する研究（がん研究開発費）



国立がん研究センター医師など希少がんに関する専門家によるセミナー  
（平成29年1月～毎月開催）

【場所】希少がんセンター待合室

【参加費】無料

【対象】患者さん・ご家族

【募集人数】30～40名

【形式】講義およびQ & A

\*参加できない全国の患者さんに対してセミナーの様子をWeb動画配信

教育研修

医療関係者の教育・人材育成ツールの作成：希少がん解説の書籍連載、インターネット・動画の作成



# 希少がんホットライン

希少がん患者さん一人一人が納得して最適な治療が受けられるよう  
患者、家族、医療者の様々な問い合わせに対応する電話相談



国立がん研究センター 希少がんセンター

希少がん

ホットライン

相談  
無料

03-3543-5601

【平日 9:00～16:00】

※別途通話料がかかります。

希少がんホットライン

検索

患者さん、ご家族、医療者の方へ

希少がんについて迷っておられること、不安などがあれば、「希少がんホットライン」にご相談ください。

“まれ”ながん

病理診断が  
難しい

治療法が  
わからない

当センターを  
受診したい

など



国立がん研究センター 希少がんセンター

●築地キャンパス 中央病院 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

●柏キャンパス 東病院 〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

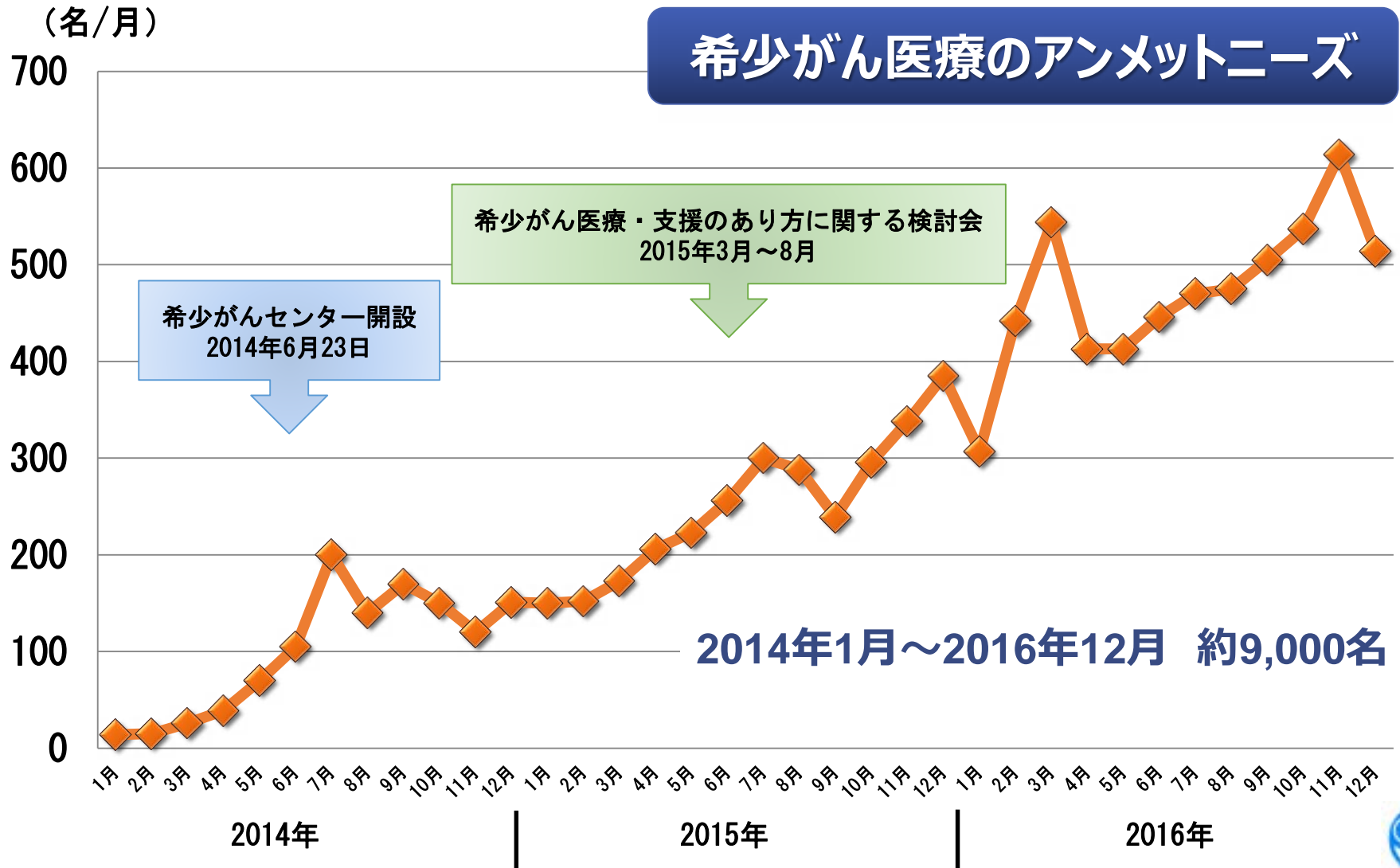
URL <http://www.ncc.go.jp/jp/rcc/index.html>



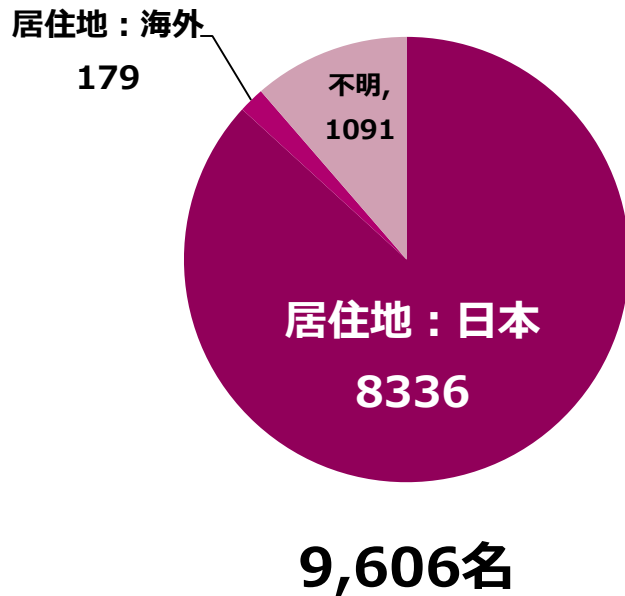
- 専任の看護師が担当
- 相談は無料
- 相談内容の秘密は厳守



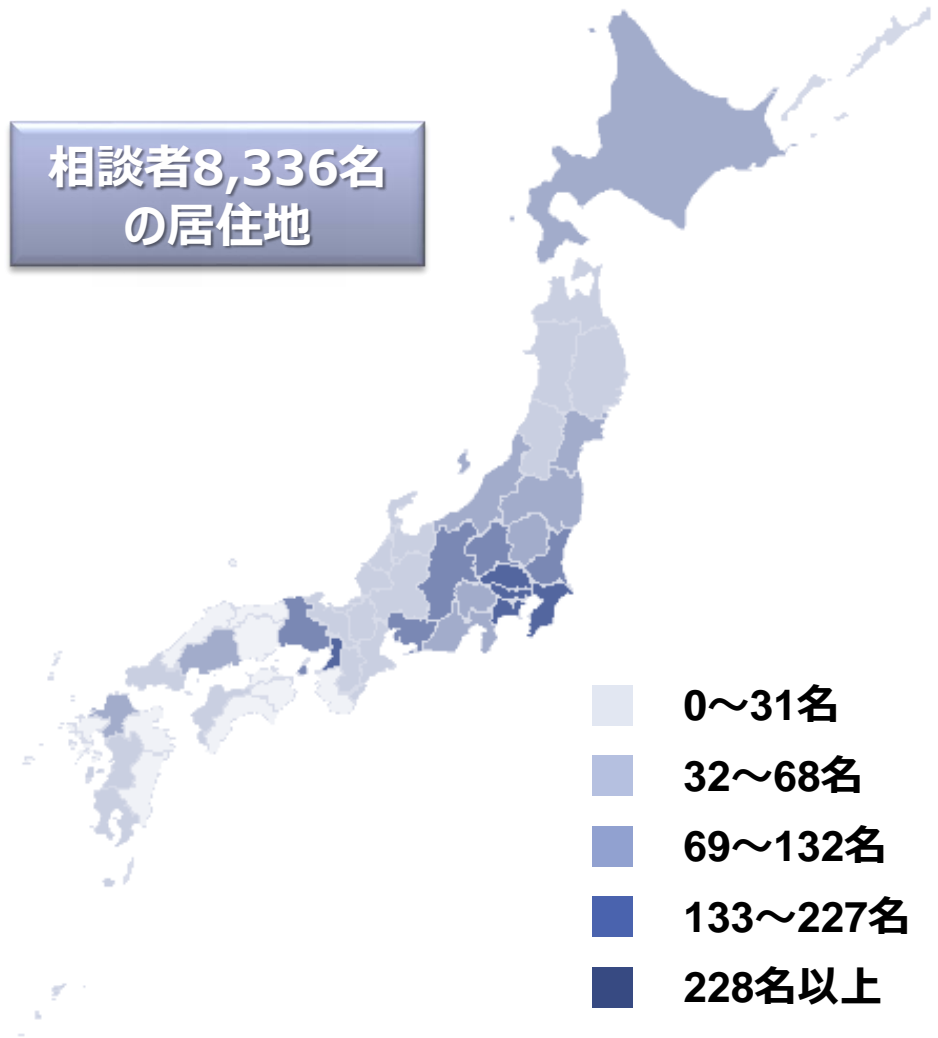
# 希少がんホットライン 新規相談者数



# 希少がんホットライン 相談者

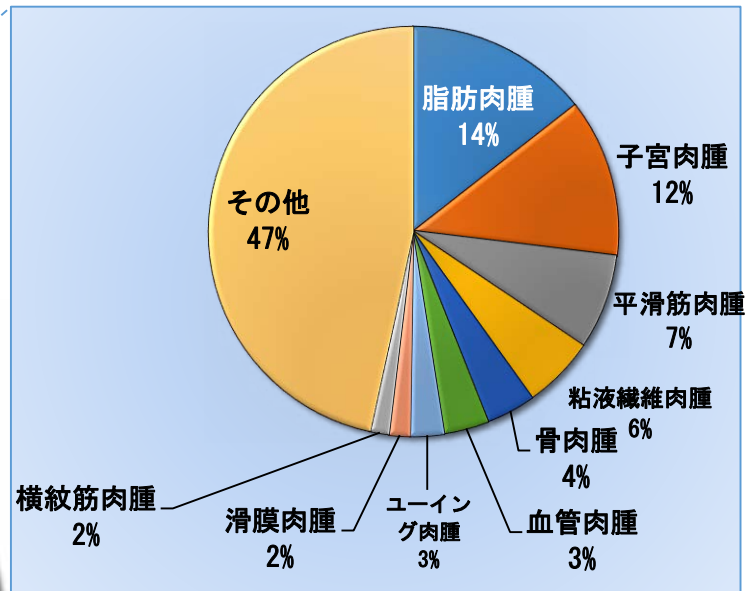
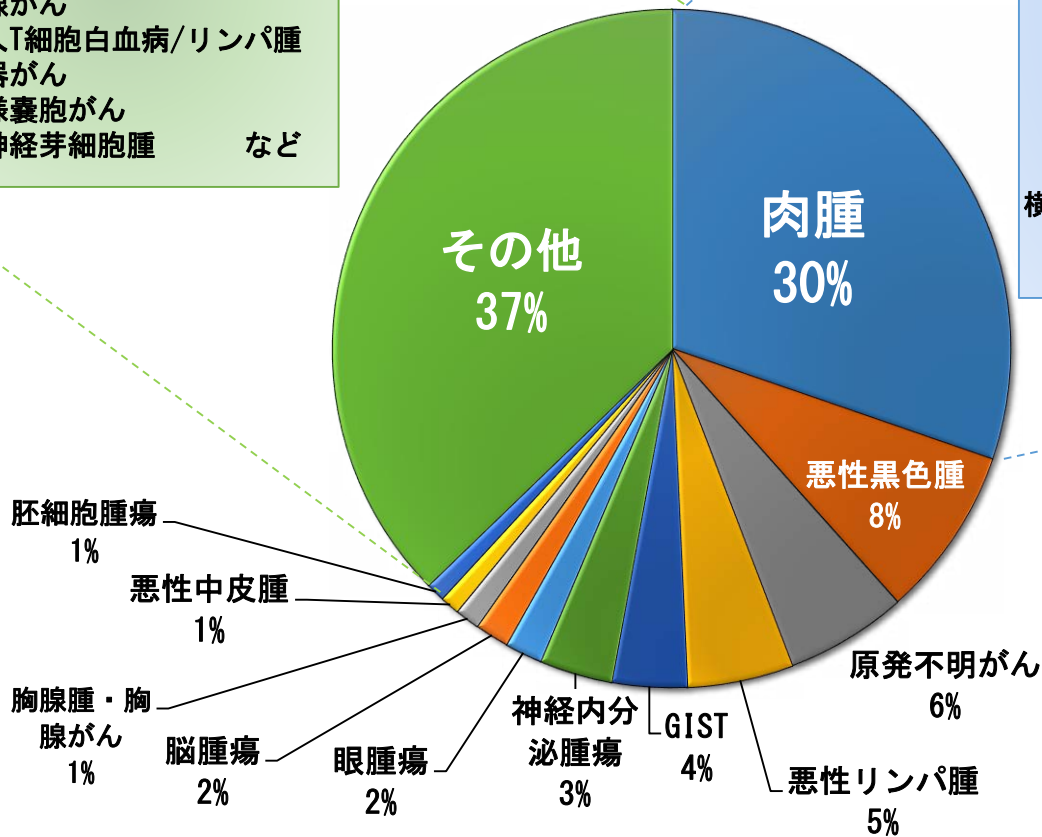


相談者8,336名  
の居住地



# 希少がんホットライン 相談時の病名

- 尿管がん
- 副腎がん
- 神経内分泌がん
- 小腸がん
- 乳房外パジェット病
- 汗腺がん
- 成人T細胞白血病/リンパ腫
- 聴器がん
- 腺様嚢胞がん
- 嗅神経芽細胞腫 など



# 希少がんホットライン 相談後①

何科を受診？

希少がんホットライン  
03-3543-5601

どこを受診？

他の医療機関  
院外ネットワーク

脳脊髄腫瘍科

眼腫瘍科

頭頸部腫瘍科

乳腺・腫瘍内科

呼吸器内科

消化管内科

肝胆膵内科

骨軟部腫瘍科

皮膚腫瘍科

血液腫瘍科

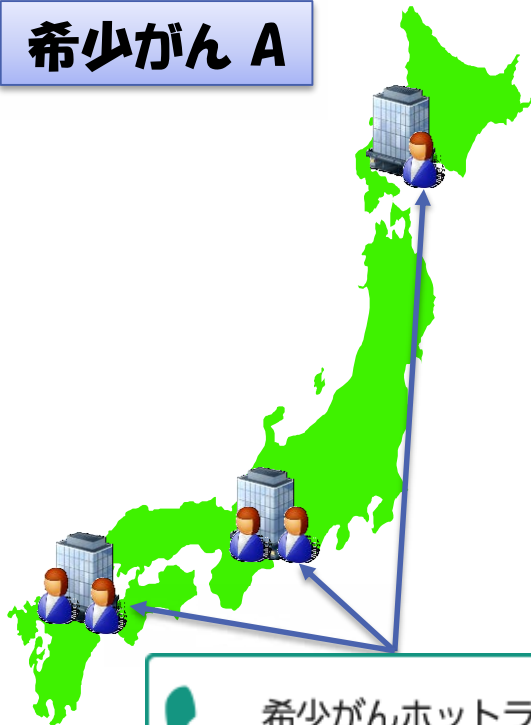
など

カンファレンス・診療支援



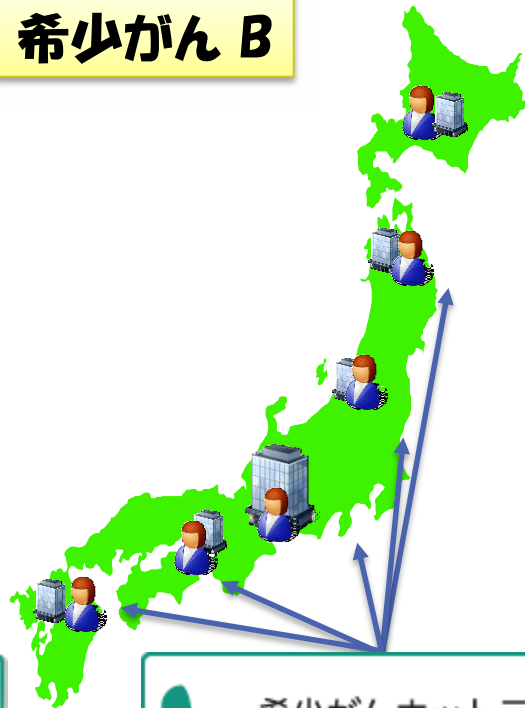
# 希少がんホットライン 相談後②

希少がん A



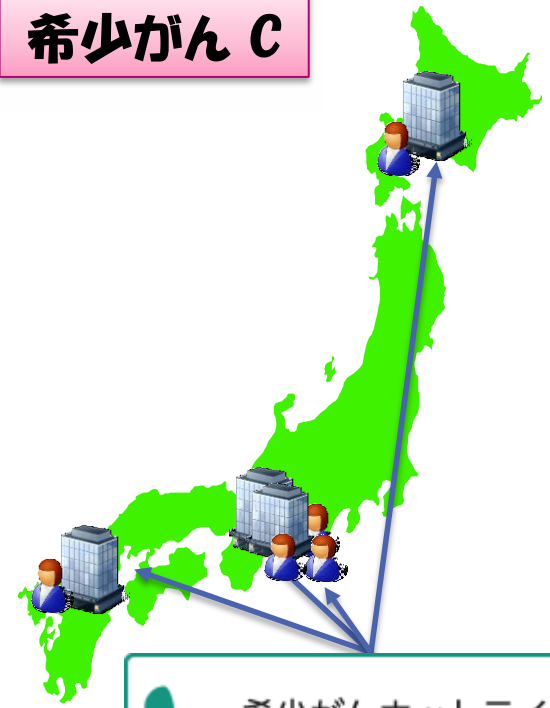
希少がんホットライン  
03-3543-5601

希少がん B



希少がんホットライン  
03-3543-5601

希少がん C



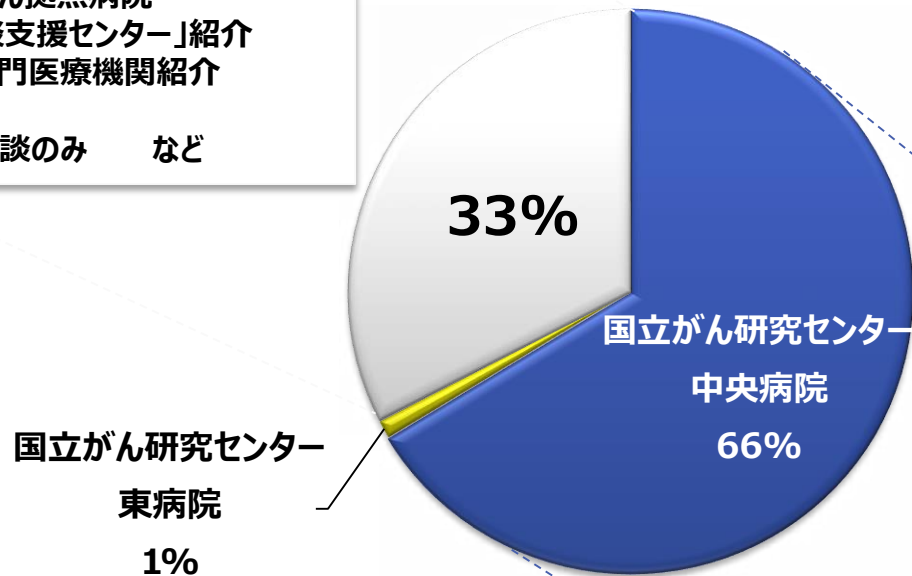
希少がんホットライン  
03-3543-5601

- 希少がんセンターの希少がん診療に携わる医師の持つ専門医のネットワークを用いて紹介
- がん診療連携拠点病院以外の医療機関もあり

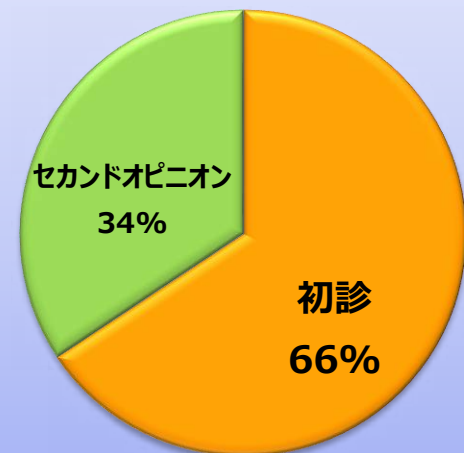


# 希少がんホットライン 相談後の転帰

- がん診療連携拠点病院  
「がん相談支援センター」紹介
- 小児がん拠点病院  
「相談支援センター」紹介
- 他の専門医療機関紹介
- 死亡
- 電話相談のみ など



## がん研究センター診療の内訳 (4,808名)

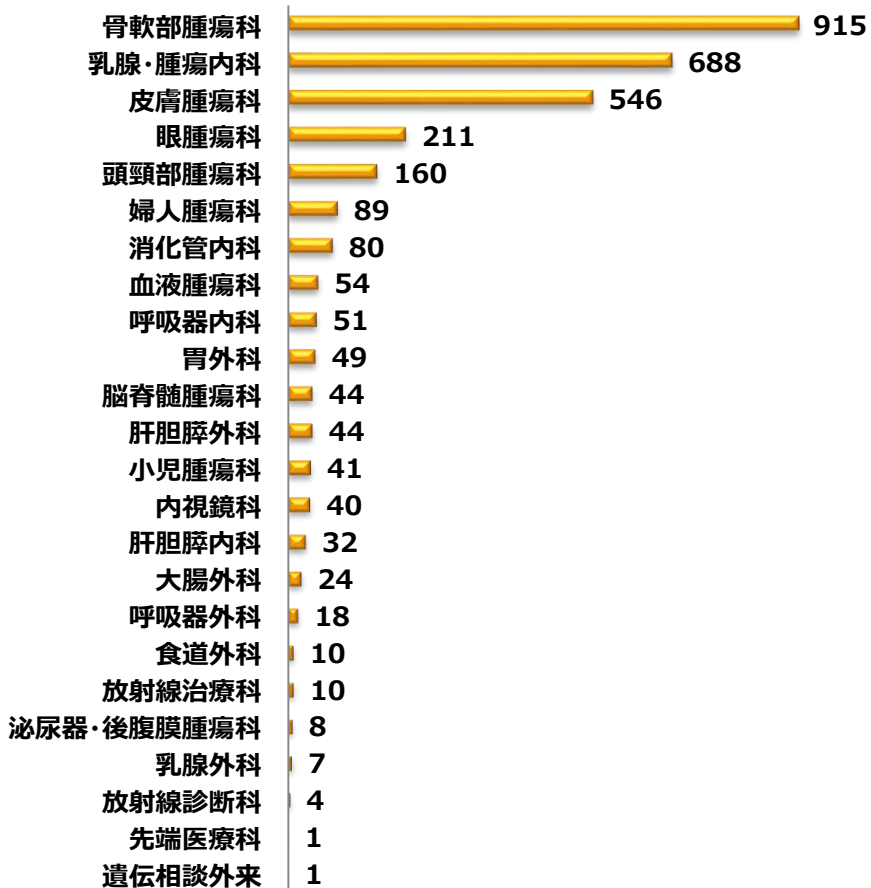


2014年1月～2016年7月 約7,241名

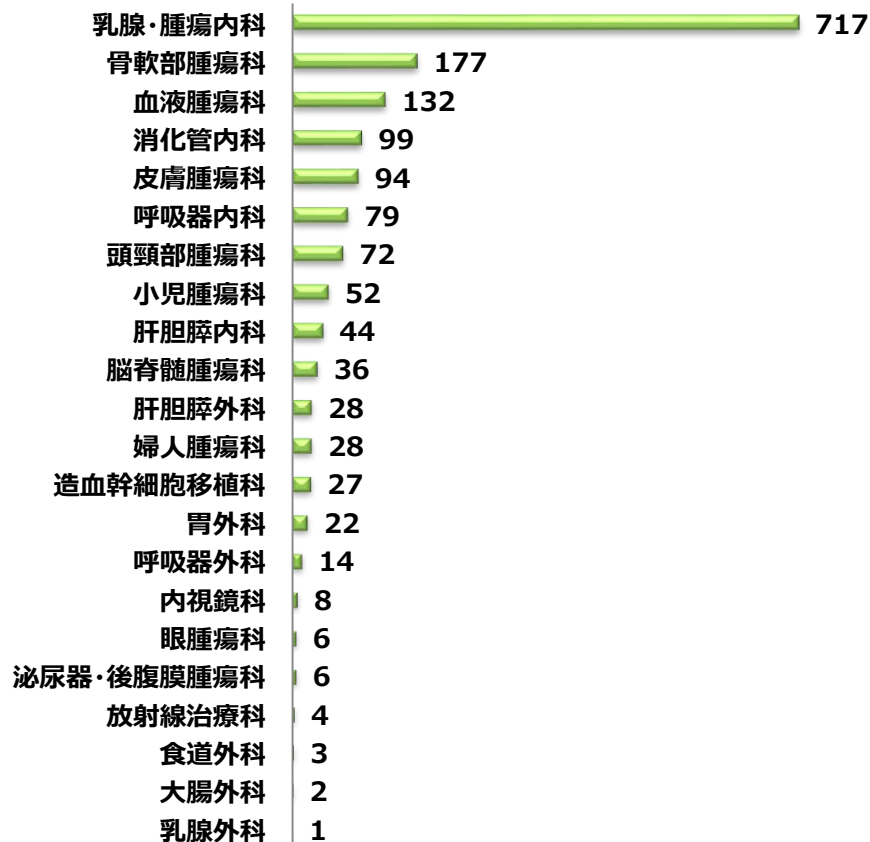


# 国立がん研究センター病院内トリアージ

初診 3,157名



セカンドオピニオン 1,651名



2014年1月～2016年7月 約4,808名



# 希少がんMeet the Expert



国立がん研究センター医師など希少がんに関する専門家による  
セミナー（平成29年1月～毎月開催）

【場所】希少がんセンター待合室

【参加費】無料

【対象】患者さん・ご家族

【募集人数】20～40名

【形式】講義およびQ & A

【運営】国立がん研究センター、NPO法人（キャンサーネット  
ジャパン）企業（がん情報サイト「オンコロ」）共催

\* 参加できない全国の患者さんに対してセミナーの様様を  
Web動画配信





悪性黒色腫



胚細胞腫瘍



肉腫 (総論)



悪性胸膜中皮腫  
胸腺腫・胸腺がん



肉腫  
(骨の肉腫)



脳腫瘍



神経内分泌腫瘍



消化管間質腫瘍  
(GIST)

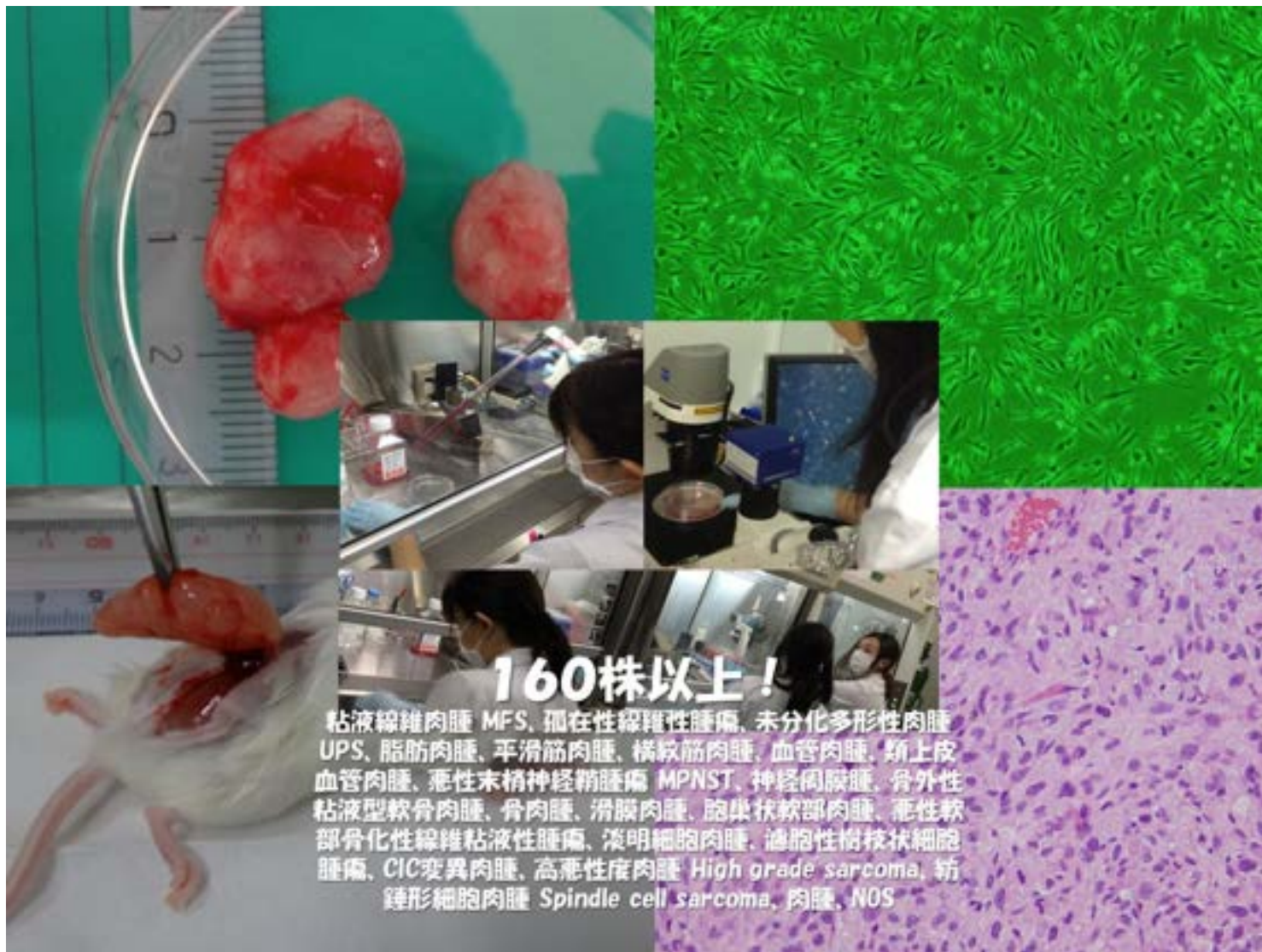


小腸がん



原発不明がん

# 基礎研究 希少がんモデルの作成



---

1. 希少がん オーバービュー

**2. 希少がんセンター**

3. 希少がん 治療開発への取り組み

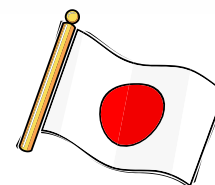


# 臨床研究・開発の促進

To encourage the medical development for rare cancers, the relevant government authorities have taken several measures.

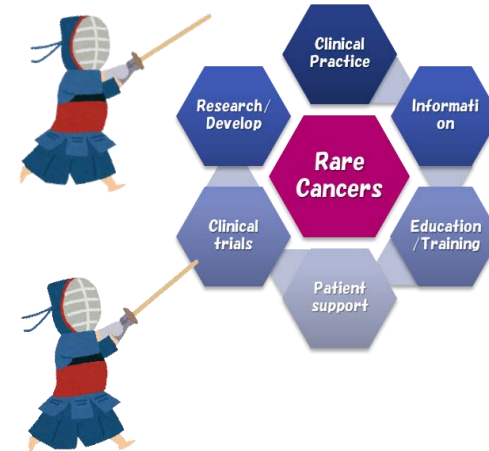
## 厚生労働省 (MHLW)

- クリニカル・イノベーション・ネットワーク
  - 疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備



## 希少がん対策専門部会 (PMDA)

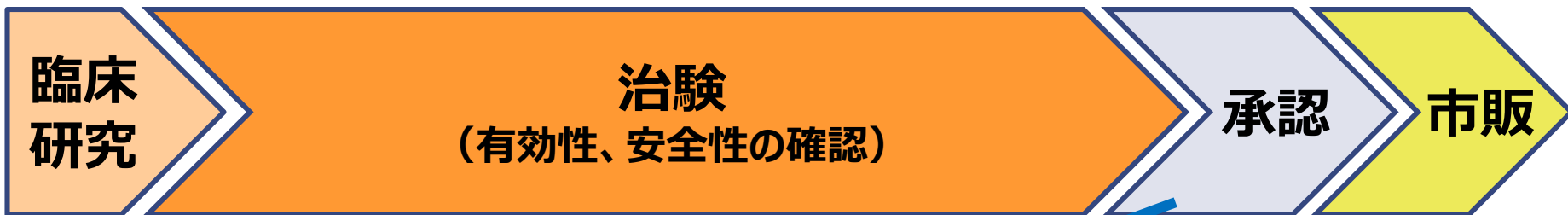
- 「希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 -アカデミアおよびレギュラトリーサイエンスの視点から」
  - “希少がん”と“希少フラクション”の定義
  - 革新的科学技術の応用 (NGS, iPS, immunology)
  - 希少がんに対する臨床試験 (Basket trial, Umbrella trial, N-of-1 trial, adaptive design, Bayesian methods)
  - 希少がん臨床試験の体制整備



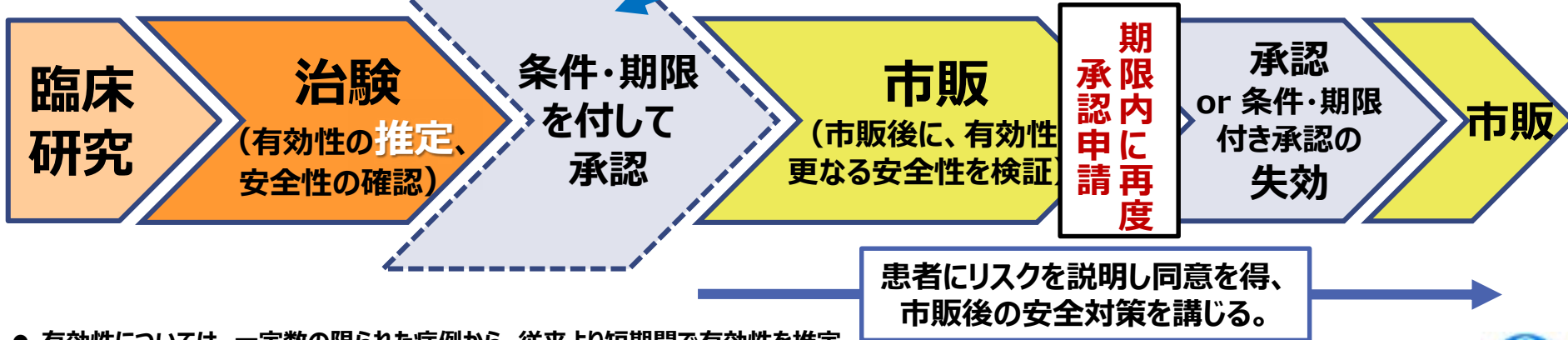
# 条件付き早期承認制度 (厚生労働省 H29年10月20日)

重篤で有効な治療方法が乏しい疾患の医薬品で、**患者数が少ない等**の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するもの

## 【通常の承認審査】



## 【条件付き承認制度】



- 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。



# MASTER KEY プロジェクト

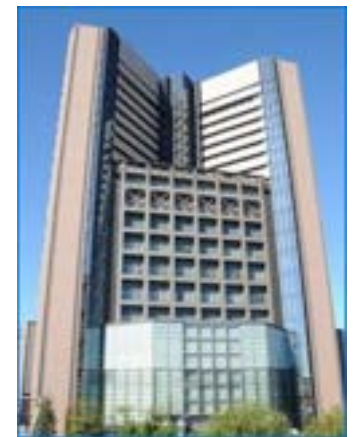
Marker Assisted Selective Therapy in Rare cancers: Knowledge database Establishing registry Project

## ◆希少がんの効率的な治療開発

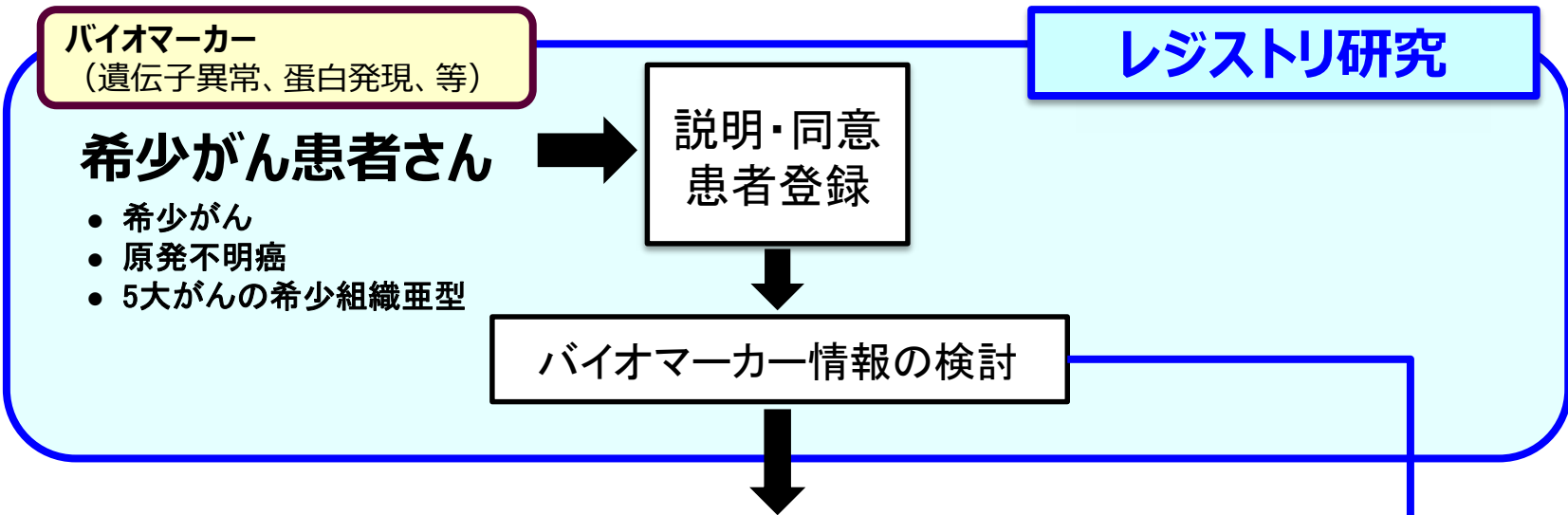
- ✓ 前向きに希少がん患者を網羅的に登録し、信頼性の高いデータベースを構築する（**レジストリ研究**）
  - 希少がんの特性・予後の解明、参照データとして研究開発に活用
- ✓ バイオマーカー（遺伝子異常、蛋白発現等）に基づいた**治験を実施**
  - 先進的な研究診療への参加機会：医師主導治験・企業治験

## ◆産学共同の治療開発基盤の構築（2017年度：11社参加）

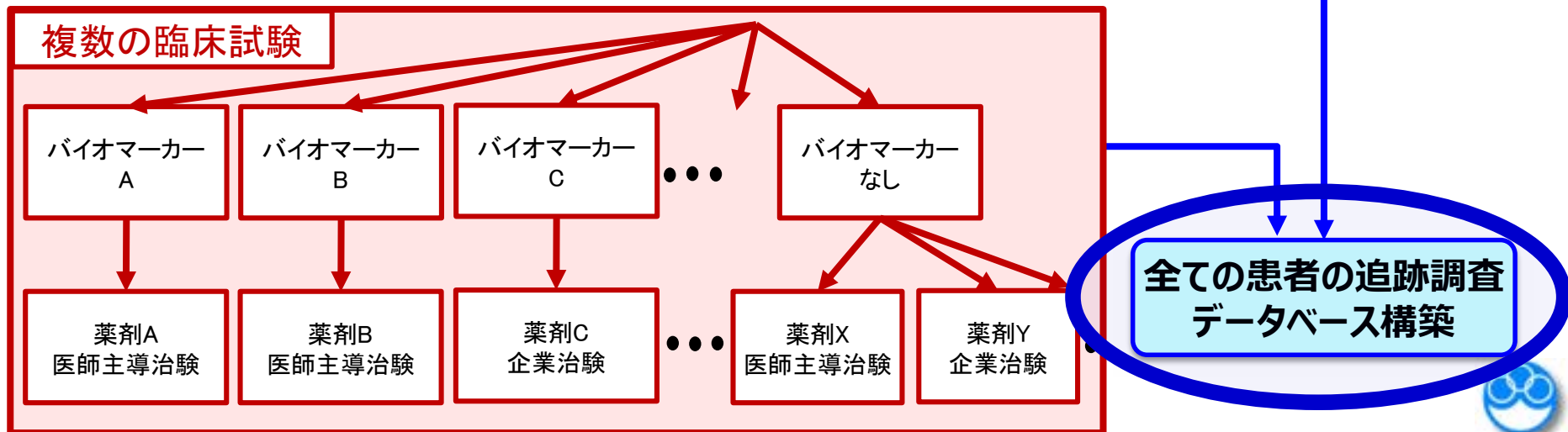
- ✓ 国立がん研究センター.....**レジストリ研究&治験**を実施
- ✓ 製薬企業.....シーズと研究資金の提供  
治療薬の開発、治験の実施



# MASTER KEY プロジェクト



バイオマーカーに基づき**臨床試験**へ参加



# 超希少がんに対する臨床開発 OSCAR trial

## 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

A clinical trial of nivolumab (Opdivo®) in patients with unresectable Clear cell sarcoma and Alveolar soft part sarcoma : OSCAR trial

診断名	症例数
脂肪肉腫	2,325
悪性線維性組織球腫	1,352
不詳	563
平滑筋肉腫	456
粘液線維肉腫	420
滑膜肉腫	369
悪性末梢神経鞘腫瘍	272
横紋筋肉腫	174
線維肉腫	127
骨外性Ewing肉腫	108
骨外性軟骨肉腫	101
血管肉腫	85
類上皮肉腫	82
低悪性度線維粘液性肉腫	81
胞巣状軟部肉腫	67
明細胞肉腫	61
骨外性骨肉腫	45
悪性血管周皮腫	25
悪性顆粒細胞腫	11
硬化性類上皮線維肉腫	10
悪性(腎外性)rhabdoid腫瘍	6
悪性グロムス腫瘍	4
悪性間葉腫	4
悪性腱滑膜巨細胞腫	4
Kaposi肉腫	2
DSRCT	2

全国軟部腫瘍登録一覧表 2008-12  
(日本整形外科学会/国立がん研究センター)

全国で  
5年間に128例  
⇒25例/年  
さらに適格例は少

治験を成功させるためには  
1. 試験デザインの工夫  
2. 患者リクルートの工夫  
3. +α

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  
ベイズ流デザイン

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 : バイオマーカー研究  
疾患レジストリーデータを用いた有効性の解析など

治験実施施設

国立がん研究センター中央病院  
愛知県がんセンター中央病院  
国立病院機構大阪医療センター  
岡山大学病院



# OSCAR trial –Cooperative work–



## 研究開発チーム

国立がん研究センター(NCC)  
中央病院・研究所  
医師主導治験の企画・実施・  
ARO・TRセントラルラボ機能

NCCH  
愛知県がんセンター中央  
国立病院機構大阪医療センター  
岡山大学病院  
治験実施

平川 (生物統計：名大病院)  
ベイズ流デザインの立案・運用

AMED

資金提供  
⇔  
意見交換

PMDA

臨床評価法の議論  
包括連携協定

厚労省

CIN事業指示

臨床研究中核  
拠点病院や  
全がん協病院の支援

承認申請

小野薬品  
工業

治験薬提供  
⇔  
試験成績

## 疾患レジストリ・試験グループ

情報提供  
⇔  
患者登録  
疾患情報



全国骨・軟部腫瘍登録事業

情報提供  
⇔  
患者登録  
疾患情報



JMOG  
骨軟部肉腫治療研究会  
全国約90施設

情報提供  
⇔  
患者登録  
疾患情報



肉腫早期開発コンソーシアム

情報提供  
⇔  
患者登録  
疾患情報



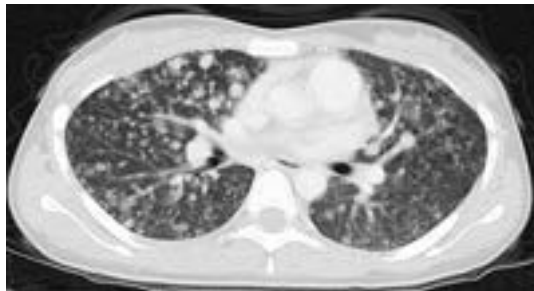
NCC希少がんセンター



# OSCAR trial 進捗状況



明細胞肉腫



胞巣状軟部肉腫

25 cases/year  
Super rare cancer

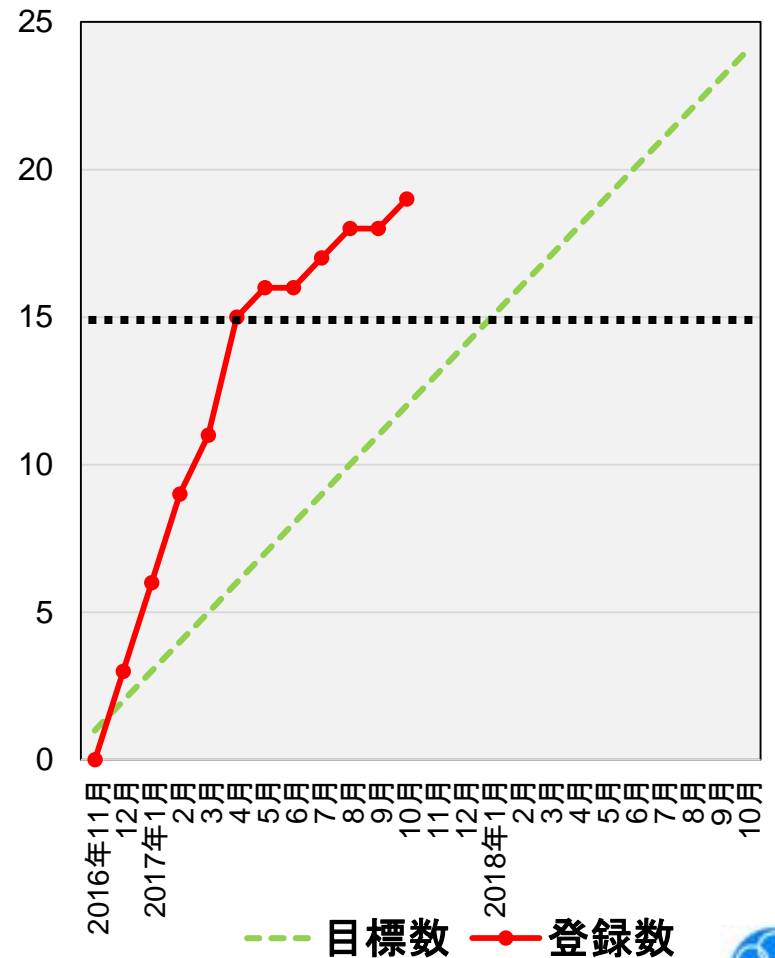


- Stakeholders
- Research core
- Real world
- Patients

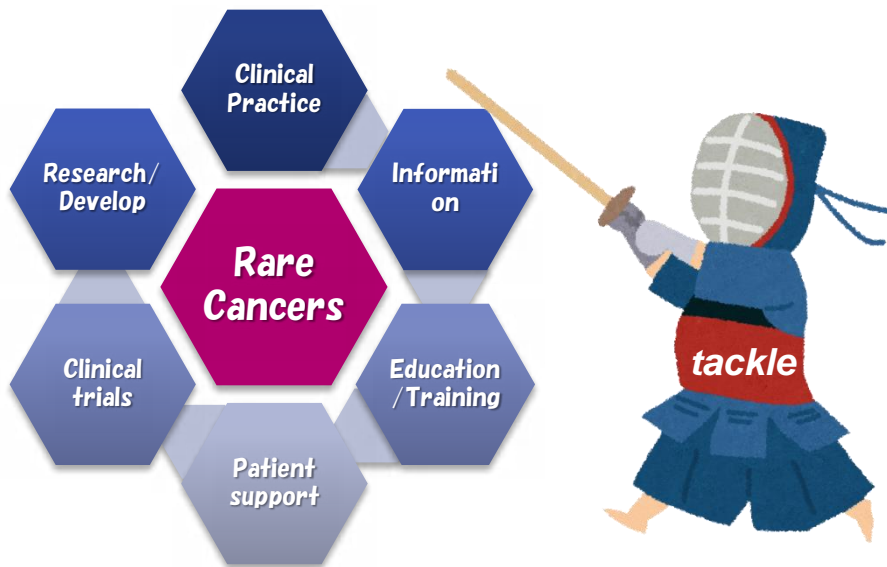


**Collaboration  
&  
Passion!!**

## Total Accrual



# Tackle together!



## Difficulties in Rare Cancers

1. 希少がん オーバービュー
2. 希少がんセンター
3. 希少がん 治療開発への取り組み



Although there are a lot of obstacles for the improvement of medicines in Rare Cancers, Let's cooperate and tackle together !

