

環境省石綿健康被害救済小委員会ヒアリング
医師主導治験の方法と必要経費

一般社団法人 中皮腫治療推進基金代表理事
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門主任教授

中川和彦

2022年10月21日

利益相反開示

筆頭発表者名：中川和彦

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反は以下のとおりです

講演料：日本イーライリリー(株)、MSD(株)、杏林製薬(株)、小野薬品工業(株)、アストラゼネカ(株)、ファイザー(株)、アステラス製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)

企業アドバイザリーボード：杏林製薬(株)、ファイザー(株)、小野薬品工業(株)、日本イーライリリー(株)

研究費・奨学寄付金：小野薬品工業(株)、サイオネス・ヘルス・クリニカル(株)、Eisai.Inc.、IQVIAサービシーズ・ジャパン(株)、第一三共(株)、大鵬薬品工業(株)、MSD(株)、アストラゼネカ(株)、エイツーヘルスケア(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、ブリistol・マイヤーズ・スクイブ(株)、アステラス製薬、協和発酵キリン(株)、日本イーライリリー(株)、ファイザー(株)、アイコンジャパン、インヴェンティブ・ヘルス・ジャパン合同会社、シンバイオ製薬、Gritstone Oncology,INC.アツヴィ合同会社、シミックシフトゼロ、中外製薬(株)

近年の中皮腫治療の変化と限界

- ペメトレキセド、免疫チェックポイント阻害剤の登場
- 新薬開発と新治療法の開発
 - ✓ 中皮腫での治療標的の探索と分子標的治療の開発
 - ✓ 免疫チェックポイント阻害剤と複合療法の開発
- 希少疾患という限界
 - ✓ 症例登録の困難性
 - ✓ 製薬企業の適応拡大
 - ✓ 医師主導臨床試験への資金提供
- **臨床試験数を増やす方策が必要**
 - ✓ **中皮腫治療推進基金の設立**
 - ✓ 治療研究促進のための経済基盤の整備
 - ✓ 研究者と患者会の連携促進

一般社団法人中皮腫治療推進基金とは

設立：2022年1月28日

団体の目的

当法人は、中皮腫患者と家族がおかれている治療、療養上の困難を克服するため、**治療研究や臨床試験(治験)等への財政支援**のための活動を行うとともに、患者、家族、医療者及び研究者への支援活動並びに社会一般への啓発活動を行い、もって中皮腫医療の振興に寄与することを目的とし、次の事業を行う。

1. 中皮腫克服に有望な治療研究、臨床試験(治験)等に取り組む研究者及び研究団体への支援事業(以下、「支援事業」という。)
2. 支援事業遂行のための「中皮腫克服ロードマップ」作成事業
3. 支援事業に関する情報提供、情報発信及びコンサルティング
4. 支援事業のための寄付及び募金活動
5. 支援事業に関わる物品及びサービスの販売
6. 前各号に附帯関連する一切の事業

基金のメンバー

- **代表理事 中川 和彦(近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門教授)**
- 理事 長谷川 誠紀(兵庫医科大学呼吸器外科診療部長)
- 理事 村松 昭夫(大阪アスベスト弁護団団長)
- 理事 右田 孝雄(中皮腫サポートキャラバン隊理事長)
- 監事 位田 浩(アスベスト訴訟関西弁護団事務局長)

適応拡大への要望

(長谷川先生のスライド)

●ニボ＋イピの適用制限撤廃

✓全ての患者さんが医療の進歩を享受

●ニボ＋イピと他の抗癌剤との併用

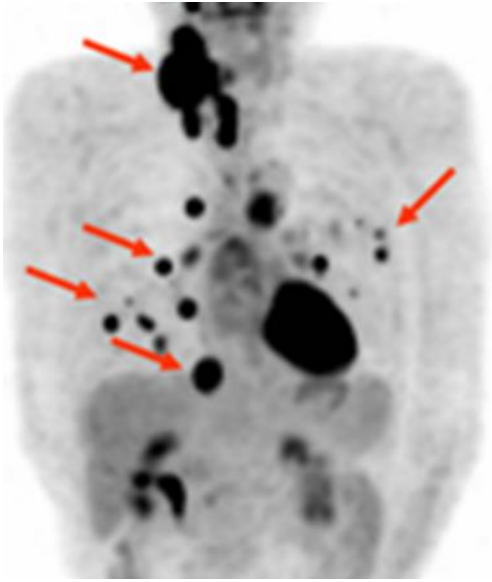
✓CM9LA治療

✓肺癌では承認

●シスプラチン＋アリムタ＋ニボルマブ

✓中皮腫に対してすでに医師主導臨床試験が行われ、好成績

原発不明がんに対する治療開発



十分な検索にも関わらず、原発巣が不明で組織学的に転移巣と判明している悪性腫瘍のこと。(日本臨床腫瘍学会編 原発不明がん診療ガイドライン)
全固形がんの5%程度。

予後不良であり全生存期間の中央値は約9か月程度

原発不明がんに対して承認されている治療薬はない

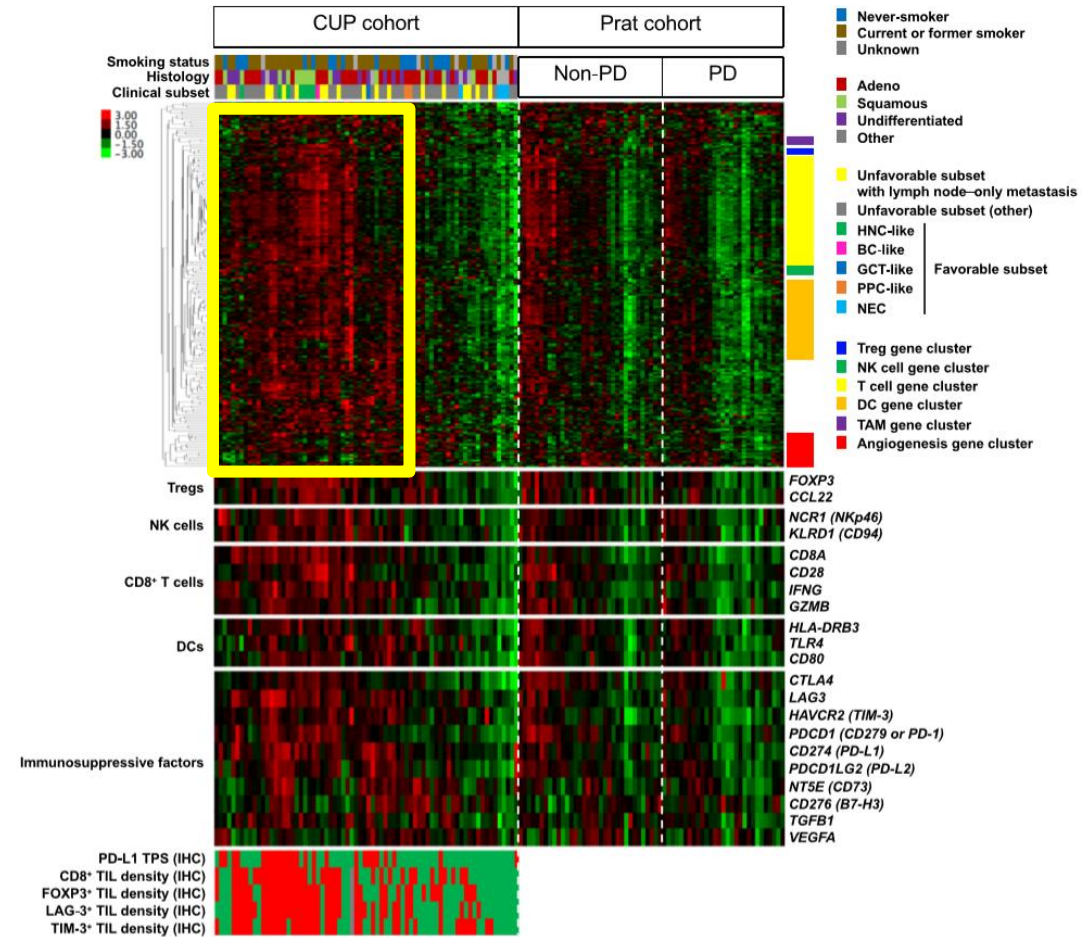
プラチナ併用療法はみなし標準治療

免疫チェックポイント阻害剤は高価であるため使いにくい

原発不明がんにおける腫瘍微小環境

- CUP予後不良群の腫瘍組織検体(n=72)の解析
- nCounter® PanCancer Immune Profiling Panelを用いた730種類の免疫関連マイクロアレイ遺伝子発現解析

CUPにおいて**免疫関連遺伝子を高発現する集団が一定割合存在**し、免疫チェックポイント阻害薬が既に標準治療となっている癌腫(NSCLCや悪性黒色腫等)と同程度の頻度である



Haratani et al. *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2019) 7:251
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0720-z>

Journal for Immunotherapy
of Cancer

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site

Koji Haratani¹, Hidetoshi Hayashi^{1*}, Takayuki Takahama^{1,2}, Yasushi Nakamura¹, Shuta Tomida⁴, Takeshi Yoshida¹, Yasutaka Chiba³, Takahito Sawada⁶, Kazuko Sakai², Yoshihiko Fujita², Yosuke Togashi⁷, Junko Tanizaki⁸, Hisato Kawakami¹, Akihiko Ito³, Kazuto Nishio² and Kazuhiko Nakagawa¹

原発不明がんに対する医師主導治験の提案

コンセプトを近畿大学内で検討

202016年11月 16年12月 治験薬提供企業にProposal提出

提出したコンセプト

**既治療原発不明癌に対するニボルマブの
有効性・安全性を検討する第II相試験**

An Open Label Phase II Study of

**Nivolumab the anti-PD-1 antibody in Japanese Subjects with
pretreated Cancer of Unknown Primary (NivoCUP)**

臨床試験概要書

【研究代表者】
中川 和彦
近畿大学医学部腫瘍内科
〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2
Tel: 072-366-0221 Fax: 072-360-5000
E-mail: nakagawa@med.kindai.ac.jp

【研究事務局】
林 秀敏
近畿大学医学部腫瘍内科
〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2

1. 背景

1-1 原発不明癌とは
原発不明癌とは、名前のごとく十分な検索を行ったにもかかわらず転移のみ指摘され、原発巣が不明の癌を総称して呼ばれている。頻度としては全癌症例のうち3-5%くらい存在するとされる。これらの症例は実際にはいずれかの原発から発生している点から heterogeneity の強い population であり、概して予後不良とされており生存期間中央値 (MST) は6-12か月と考えられている。治療としては、転移のみ存在していることから一般的には全身療法である化学療法が適応となることが多く、局所療法である手術や放射線治療は化学療法との併用での集学的治療の一環として行われるか、あるいは適応にならないことが多い。

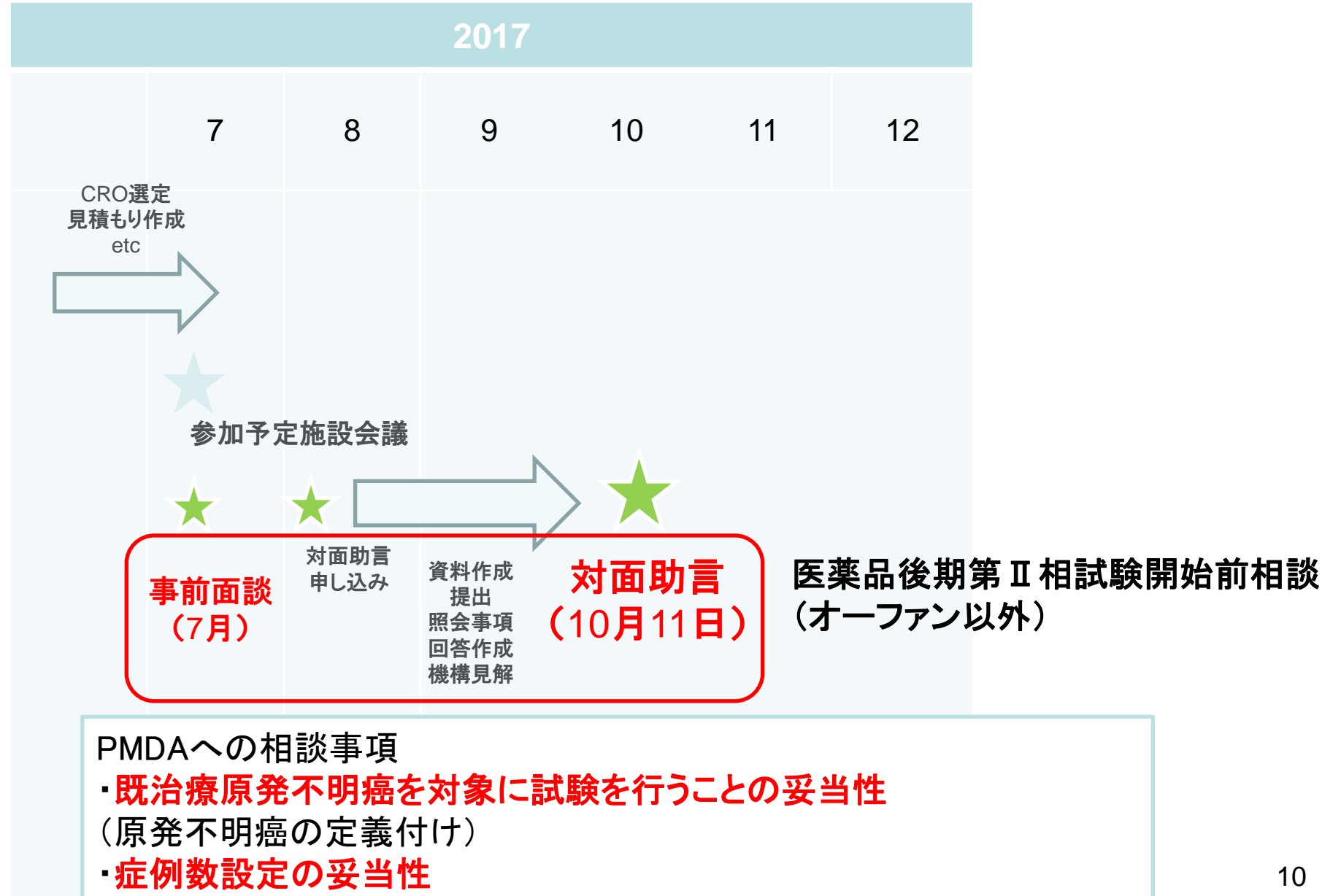
これまでに原発不明癌の治療に関するいくつかの臨床試験が報告されているが、これらの検討では肉腫や悪性リンパ腫、悪性黒色腫などは除外され腺癌や未分化癌、扁平上皮癌などの上皮性腫瘍のみを対象にする、いわゆる狭義の原発不明癌を対象とすることが一般的である。

過去の報告では死亡後の剖検において 50~80%の症例で原発巣が判明した事が報告されている。剖検における原発巣を検索した最も大規模なものとして、1944~2000年に診断された884例の原発不明癌症例の原発巣を検討した研究が報告されており、原発巣としては肺(20%)、膵(17%)、肝・腎(6%)、大腸・性器(5%)、胃(4%)、膀胱/尿管・乳腺(1%)などが挙げられている(表)。¹⁾

Primary Site	Percentage
Lung	20%
Pancreas	17%
Liver/bile duct	6%
Kidney/Adrenal	6%
Colorectal	5%
Genitals	5%
Gastric	4%
Bladder/Ureter	1%
Breast	1%
Other	8%
not found	27%

2017年2月 社内審査にて資金提供が承認
2017年4月 プロトコルの1st draft作成開始

2-1. 経過報告



PMDAからの主な照会事項

● いかに原発不明がんを定義づけるか？

背景：**原発不明がんに対する保険適用薬剤が無い。**
病名が曖昧（そもそも症候群）

・・・ガイドラインを根拠として、他科診察を適格基準に必須とした。

● 原発不明がんの推定患者数？

背景：適応拡大を目的とした希少疾患に対する**シングルアームの第2相試験が妥当**か？（日本での推定患者数の報告なし）

・・・海外での報告頻度を、日本で新たに癌と診断された患者数(罹患全国推計値(上皮内がんを除く))は862,452人で乗じて推定。

相談事項1：対象患者について

当初の対象予定集団：

相談事項 1：対象患者について

相談事項 1-1：選択・除外基準について

相談事項 1-2：二次治療以降の原発不明がんを対象とすることについて

機構からの回答：

今後の開発計画を検討する目的の探索的な位置付けとして実施される本試験において、**相談者の提示する対象患者を設定することは可能**と考える。

なお、原発不明がんに対する一次治療として明確な有効性を示した標準的な治療はないこと及び対象となる原発不明がんは希少な疾患であることを考慮すると、

一次治療の患者を含めることを勧める。

相談事項2：症例数設定について

- ✓ 閾値及び期待奏効率（下記参照）
- ✓ 有意水準2.5%（片側）、検出力80%
- ✓ 二項分布に基づく正確な方法

- ✓ 必要症例数=38例
- ✓ 登録後の不適格症例などを考慮して目標被験者数=45名

相談者は、本試験において、奏効率の①閾値及び②期待値をそれぞれ以下のとおり設定した上で、片側有意水準2.5%及び検出力80%を満たすために必要な症例数は38例であることから、脱落例を考慮し、本試験の目標症例数を45例と設定する予定である。当該設定について、機構の意見を聴きたい。

閾値：5%

根拠) 癌領域でのプラセボによる奏効率は2.7%と報告される¹⁾ [1\) J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 1;95\(1\):19-29.](#)
このため対象患者集団に対するニボルマブの閾値奏効率を3%強程度に設定するのが妥当と考える。

期待奏効率：20%

根拠) ニボルマブの他癌種における奏効率は10-30%と報告されており、20%の奏効率を期待することは妥当であると考えます。

機構からの回答：

探索的な位置付けとして実施される本試験において、**相談者の提示する目標症例数を設定することは可能**と考える。

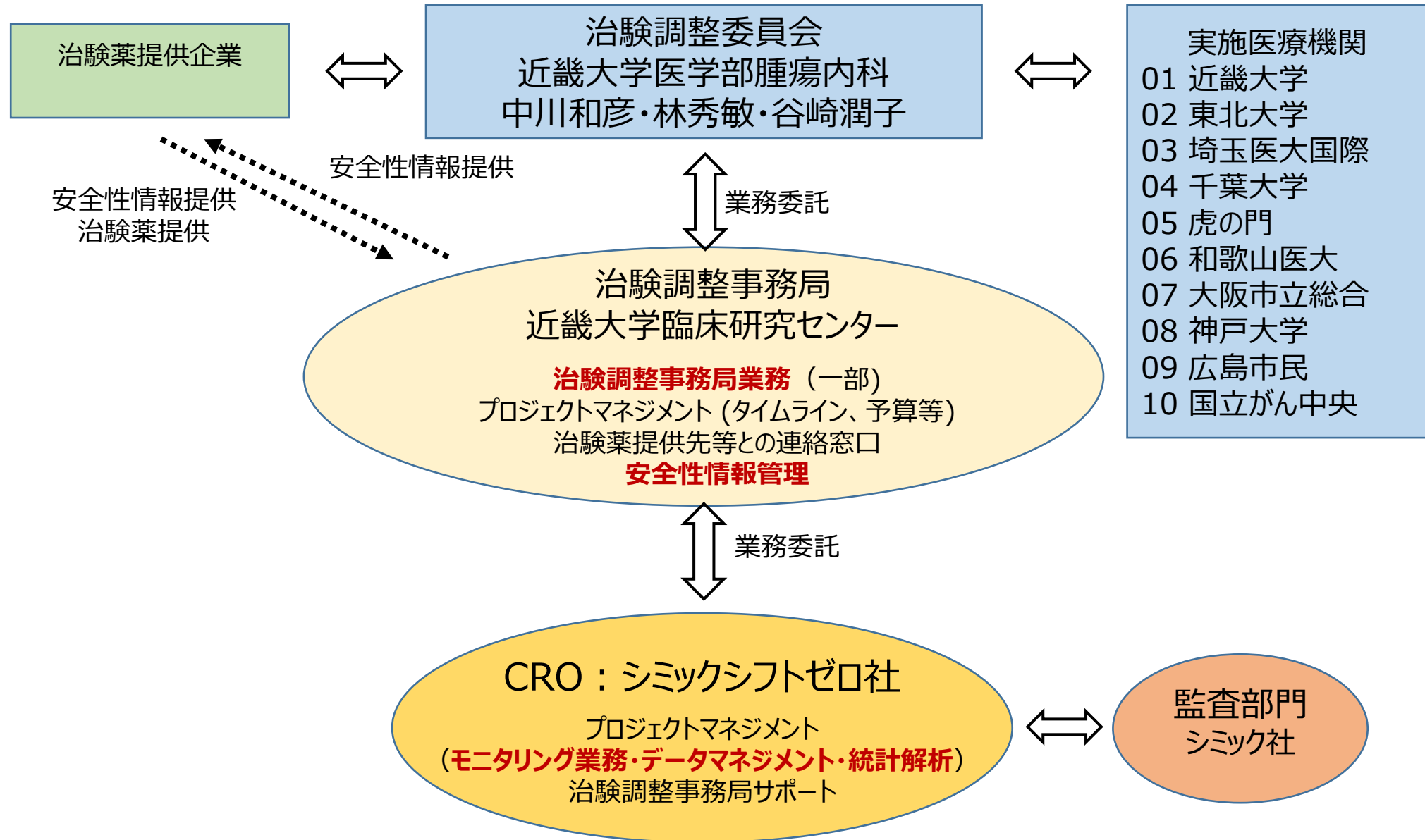
医師主導治験開始まで

2017年11月 対面助言を通過、書類作成のBoost up!

2018年2月 治験届提出、スタートアップミーティング、First patient in



実施体制



医師主導治験バスケット試験 コスト試算：2022年3月28 WJOGバスケット委員会

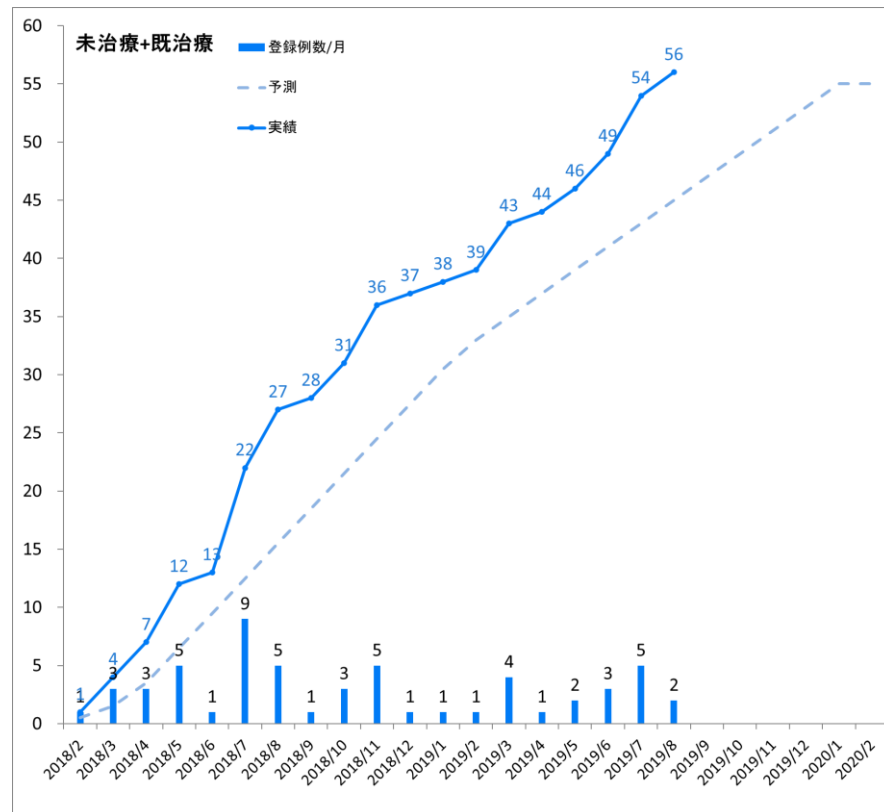
前提条件：

- 15症例数、登録期間 1年、追跡期間 2年、10 施設数
- 治験調整事務局、モニタリング業務、Data Management、統計解析、安全性情報管理、CSR、治験薬管理はCRO等に委託
- **イメージングCROによる画像中央判定運営費用、CDISK費用、TR費用、翻訳費用等は含まず。**

	ベースケース
合計	186,770,000円
研究費以外 計	173,270,000円
治験調整事務局	63,940,000円
モニタリング	42,060,000円
Data Management	17,030,000円
統計解析	12,240,000円
その他の委託業務 (PV管理・監査・CSR・治験薬管理)	16,900,000円
WJOG 管理・運営費	17,700,000円
その他 (保険、全体会議)	3,400,000円
研究費 (90万円/例)	13,500,000円

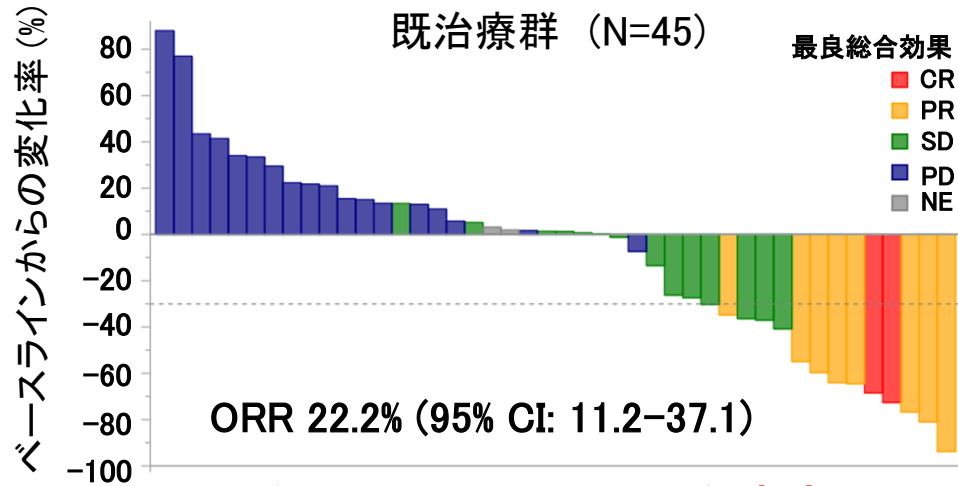
経過

- 試験開始（2018年2月）から登録終了日（2019年9月）までの約1年6か月で56例を登録

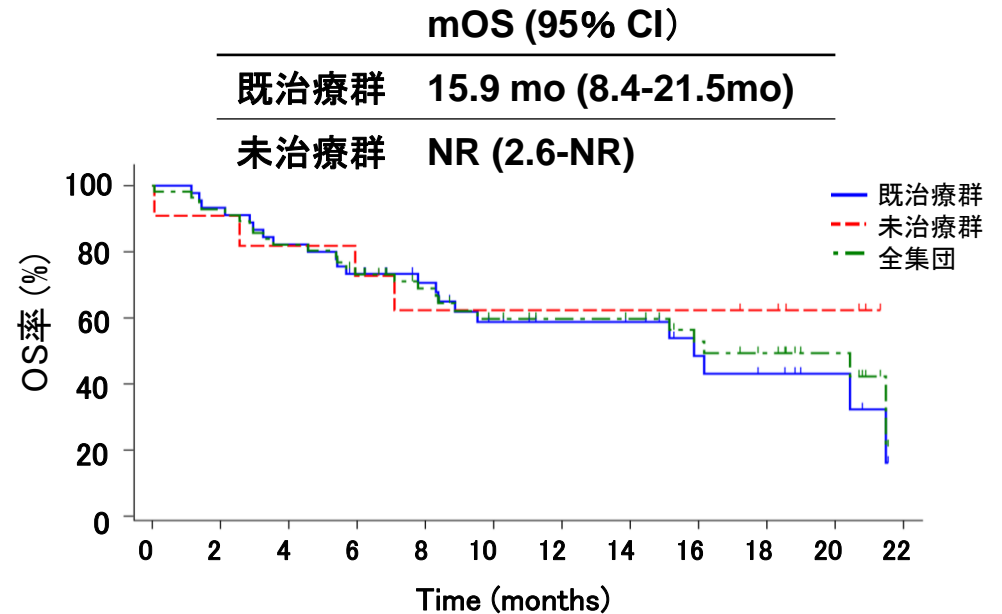
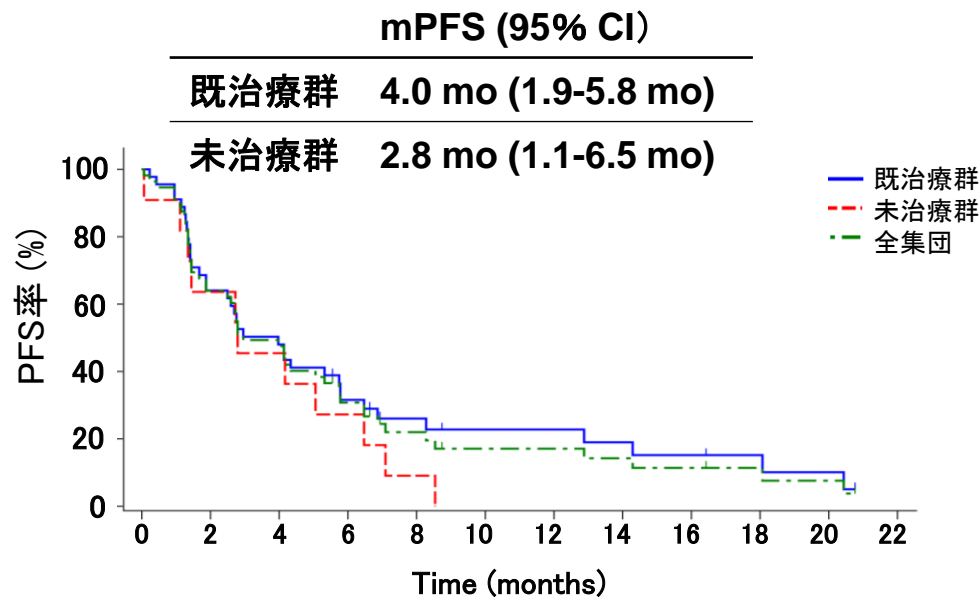
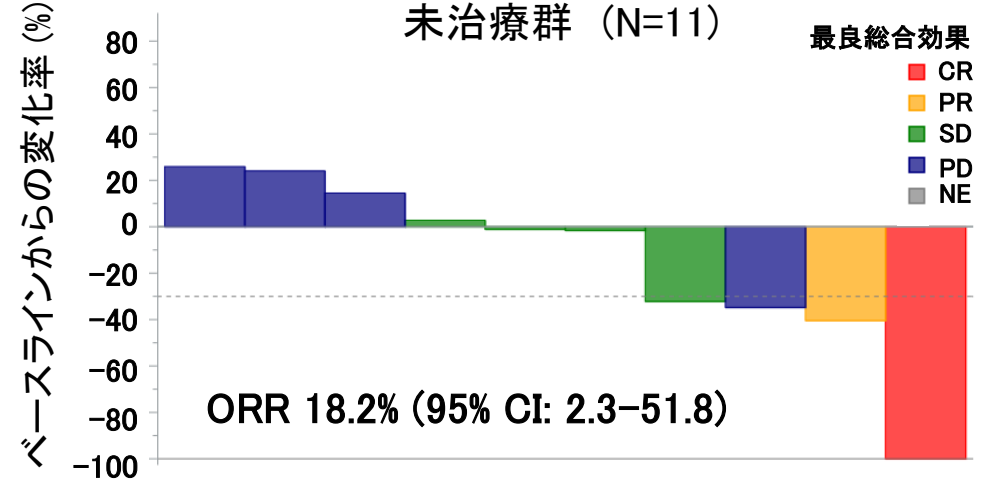


国立がん研究センター中央	13
近畿大学	10
千葉大学	5
大阪市立総合医療C	5
東北大学	4
静岡CC	4
名古屋医療C	3
慶應大学	2
兵庫CC	2
昭和大学	2
埼玉医大	1
虎ノ門	1
神戸大学	1
愛知CC	1

NivoCUP試験 有効性

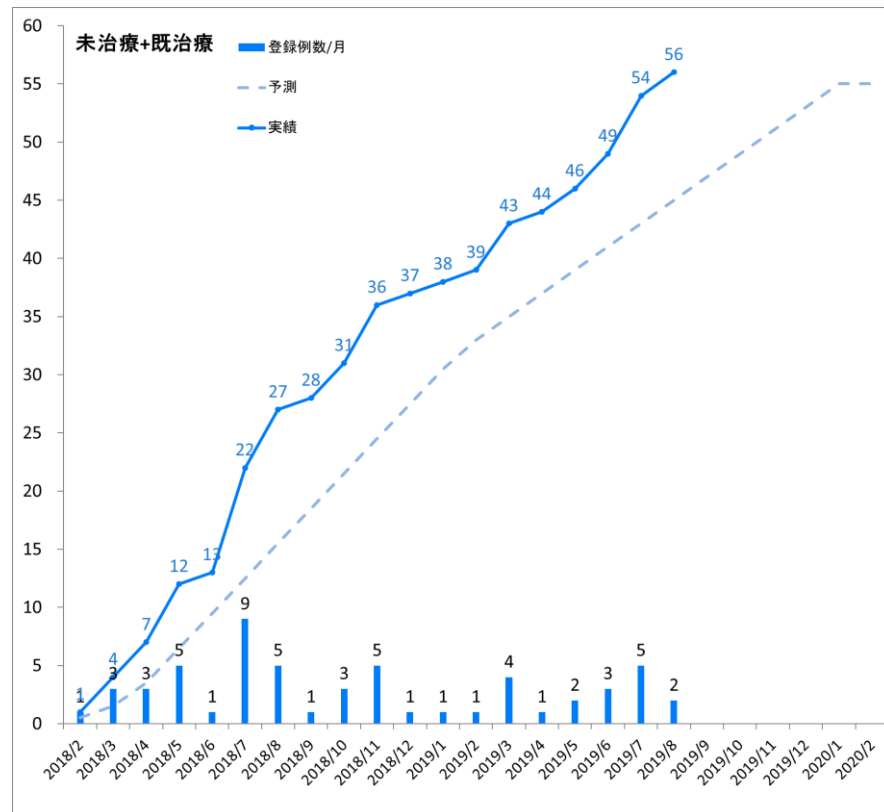


主要評価項目のORRを達成



経過

- 試験開始（2018年2月）から登録終了日（2019年9月）までの約1年6か月で56例を登録
- 2020年6月ASCOで発表
- 2021年12月24日に**原発不明がんに適応追加**



国立がん研究センター中央	13
近畿大学	10
千葉大学	5
大阪市立総合医療C	5
東北大学	4
静岡CC	4
名古屋医療C	3
慶應大学	2
兵庫CC	2
昭和大学	2
埼玉医大	1
虎ノ門	1
神戸大学	1
愛知CC	1

環境省石綿健康被害救済基金からの研究助成

- **日本社会と行政からの治療開発への強力なメッセージ**
 - ✓ 行政からの発信が重要
 - ✓ 製薬企業との交渉に強力な援護
 - ✓ 助成額の問題ではなく、助成金は具体的な意思の表明
- **製薬企業意思判断を変える**
 - ✓ 営業判断から社会倫理的判断へ
 - ✓ グローバル競争から日本国内判断
- **厚労省、PMDAとの問題解決に向けた意見交換**
 - ✓ 事前面談の機会
 - ✓ 様々な問題解決方法（治験、通知、、、）