

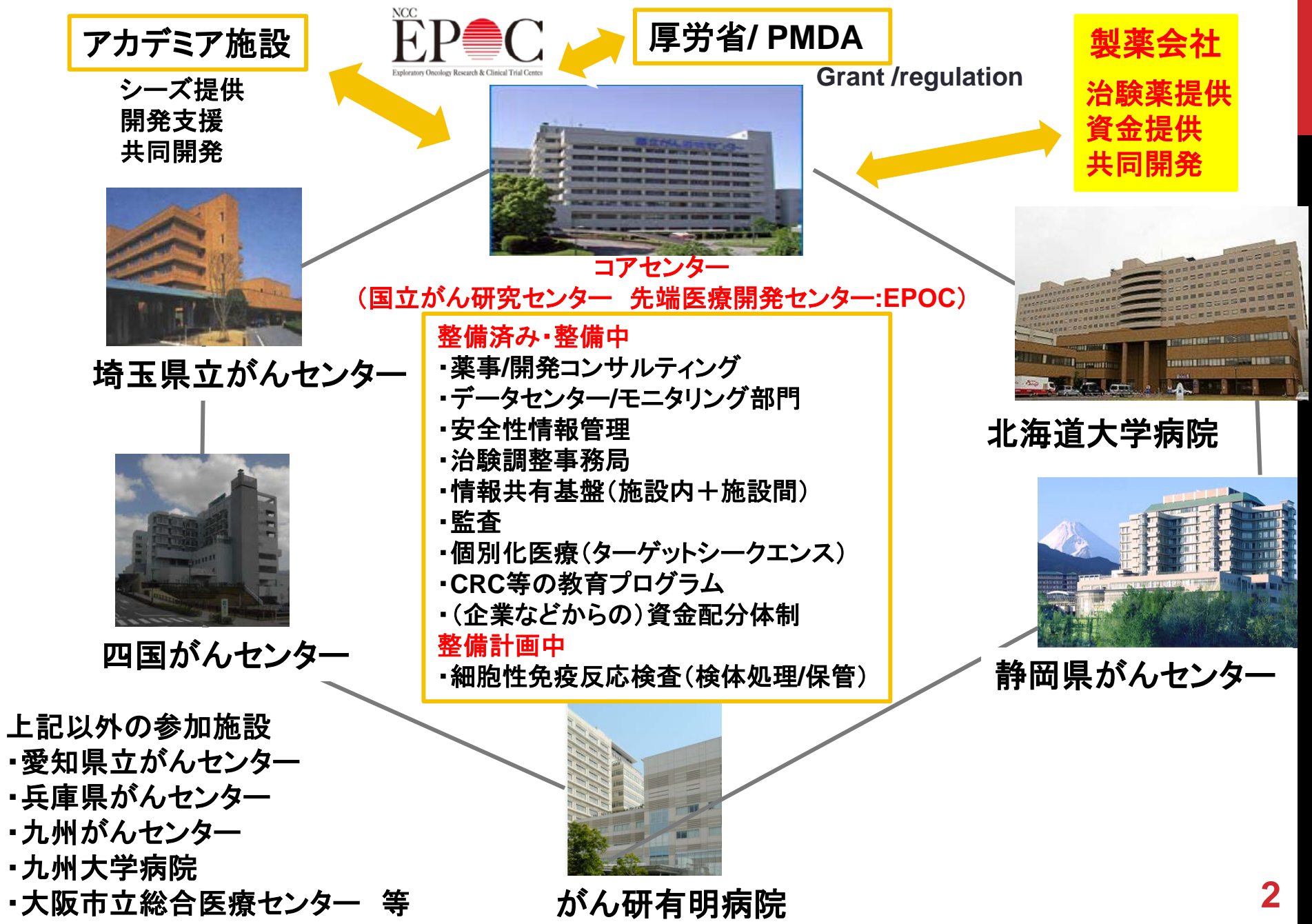
製薬企業と共同での 研究者主導臨床研究 (医師主導治験)

国立がん研究センター東病院 先端医療科・消化管内科

先端医療開発センター 新薬臨床開発分野

久保木 恭利

医師主導治験 (IIT) による早期開発型 ARO の構築



アカデミア施設

シーズ提供
開発支援
共同開発



埼玉県立がんセンター



四国がんセンター



厚労省/ PMDA

Grant /regulation



コアセンター

(国立がん研究センター 先端医療開発センター:EPOC)

整備済み・整備中

- ・薬事/開発コンサルティング
- ・データセンター/モニタリング部門
- ・安全性情報管理
- ・治験調整事務局
- ・情報共有基盤(施設内+施設間)
- ・監査
- ・個別化医療(ターゲットシーケンス)
- ・CRC等の教育プログラム
- ・(企業などからの)資金配分体制

整備計画中

- ・細胞性免疫反応検査(検体処理/保管)



がん研有明病院

製薬会社

治験薬提供
資金提供
共同開発



北海道大学病院



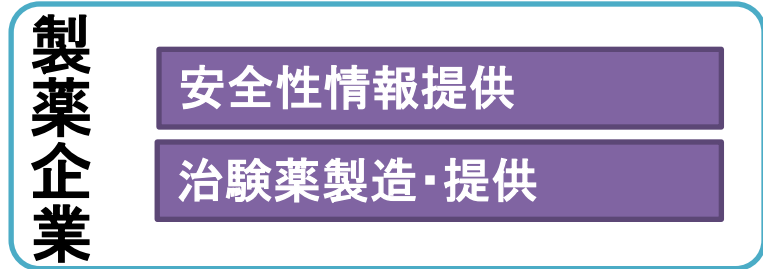
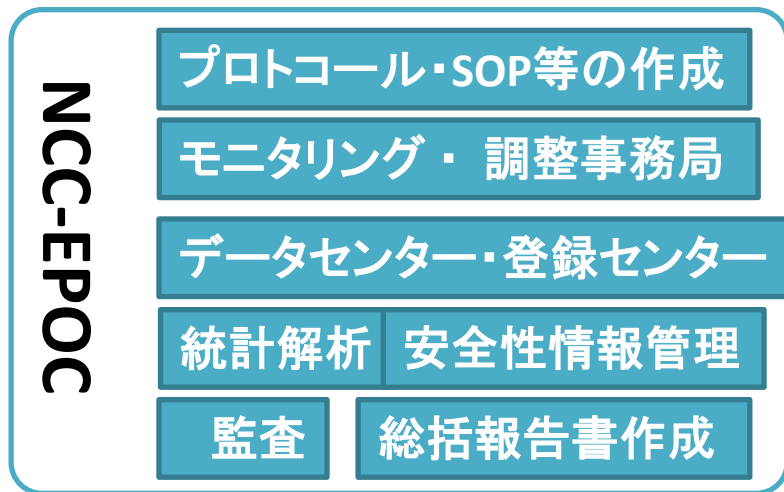
静岡県がんセンター

上記以外の参加施設

- ・愛知県立がんセンター
- ・兵庫県がんセンター
- ・九州がんセンター
- ・九州大学病院
- ・大阪市立総合医療センター 等

企業資金による契約型医師主導治験独立性の確保： NCC-EPOC

実施体制

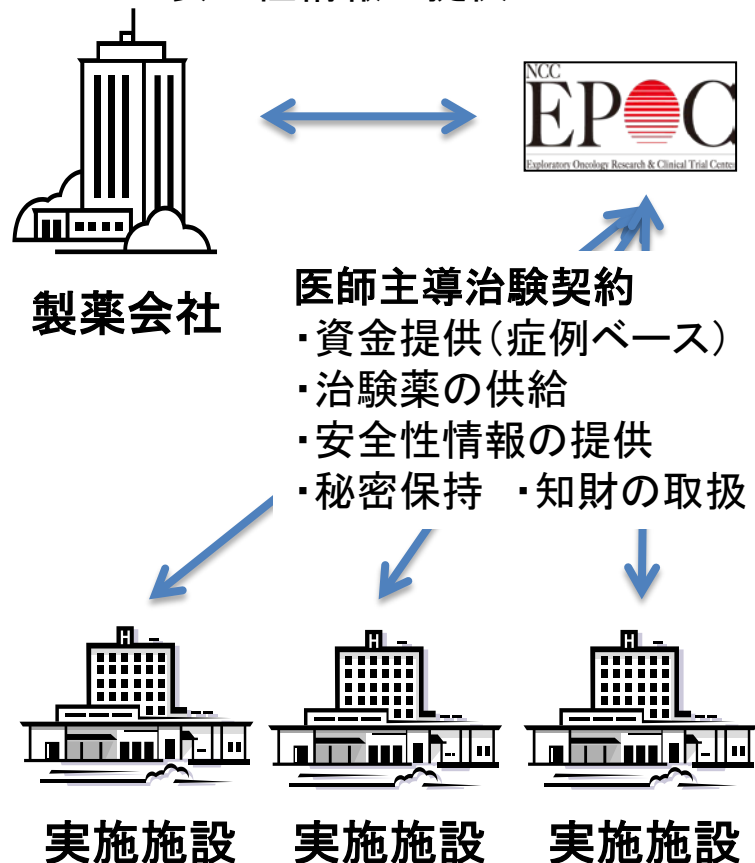


製薬企業(治験薬提供者)は
・治験薬・資金提供、試験計画承認は行うが、
・試験の実施/結果の解釈には関与しない。

契約締結

医師主導治験契約(≒共同研究)

- ・治験薬提供 ・資金提供 ・秘密保持
- ・成果物の取扱 ・知財の取扱
- ・安全性情報の提供



NCC-EPOCが管理する未承認薬医師主導治験 (2016/9)

No.	薬剤	対象	phase	資金	Status	備考
1103	TAS-102	胃癌	II	厚労科研費	試験終了	企業グローバルRCTへ (TAGS試験)
1206	GBS-01	膀胱癌	II	厚労科研費	試験終了	
1205	ペプチドワクチン	小児固形癌	I (FIH)	厚労科研費	試験終了	
1207	vandetanib	肺癌 (RET)	II	厚労科研費	登録終了	
1209	olaparib+ eriblin	乳癌	Ib	厚労科研費	試験終了	
1302	regorafenib	GIST	EAP	アクセス事業費	試験終了	承認
1303	BKM120	食道癌	IIa	企業資金	登録終了	
1306	GD2	神経芽腫	II	AMED科研費	登録終了	
1304	TAS-102+ Bmab	大腸癌	Ib	企業資金	試験終了	グローバル展開へ (ALEXANDRIA 試験)
1401	cabazitaxel	前立腺癌	EAP	アクセス事業費	試験終了	
1402	Neo eriblin	乳癌	II	企業資金	登録終了	
1405	vemurafenib	メラノーマ	EAP	アクセス事業費	試験終了	
1408	regorafenib	GIST	II	企業資金	試験終了	
1406	TDM-812	乳癌	I (FIH)	AMED科研費	登録中	
1411	HSP105ワクチン	食道・大腸癌	I (FIH)	AMED科研費	登録終了	
1403	LDK378	肺癌 (ALK)	II	AMED科研費	登録中	
1404	TAS102+Nintedanib	大腸癌	II	企業資金	登録終了	今後の展開につき相談中
1409	タミバロテン	小児癌	I	AMED科研費	登録終了	
1501	PF-05212384	肺癌(SCLC)	II	AMED科研費	登録中	

NCC-EPOC で今年度予定している未承認薬医師主導治験

No.	薬剤	対象	phase	資金	Status	備考
	BBI608+Pembrolizumab	大腸癌	I/II	企業資金	登録開始前	2016/10 開始
	Nivolumab +RT	直腸癌	I/II	企業資金	登録開始前	2016/09 開始
	CD4抗体 (アカデミアシーズ)	固形癌	I (FIH)	AMED科研費	準備中	今年度開始予定
	OBP-301 (もともとアカデミアシーズ) + α	固形癌 (食道癌)	I	企業資金	準備中	今年度開始予定
	Trastuzumab+Perutuzuma b	大腸癌	II	AMED科研費	準備中	来年度開始予定

* 来年度以降開始に向け他数試験考案中

企業治験ではなく、なぜ医師主導治験で？

1. 希少がんに対する未承認薬
2. 企業が展開しにくい、希少フラクションに対する未承認薬
3. 異なる企業同士(もしくはアカデミアシーズとの)の未承認薬を用いた併用療法
4. 未承認薬を使用した外科治療や放射線治療を含む集学的な治療
5. 企業が特許期限などの問題で開発資金の回収が難しいと判断している治療薬,未承認薬
6. 複数の希少フラクションに対して複数の企業の薬剤を展開し、当たりをみるプログラム

**科学的根拠に基づいた臨床効果を証明し、
企業へ導出し、承認申請を目指す**

企業治験ではなく、なぜ医師主導治験で？

1: 希少がんに対する未承認薬

→ **小児がん、肉腫、造血器腫瘍の一部など**

企業治験ではなく、なぜ医師主導治験で？

2: 企業が展開しにくい、希少フラクションに対する未承認薬

→RET陽性肺癌など (LURET study)

医師主導治験: LURET試験の概要



- 進行non-sq NSCLC
- RET融合遺伝子:
RT-PCRとFISHの両方陽性
- 20歳以上
- ECOG PS 0-2
- 1レジメン以上の化学療法歴



パデタニブ 300mg
1日1回経口投与
28日間を1サイクル
中止規準に該当するま
で投与を継続する

試験デザイン: 非盲検、単群、多施設共同第II相臨床試験
プライマリーエンドポイント: 奏効割合 (中央判定)
セカンダリーエンドポイント: 奏効割合 (担当医判定)、無増悪生存期間
病勢制御割合、奏効期間、全生存期間
有害事象、前・後化学療法の有効性

予定被験者数: 17例
治験期間: 登録期間2年、追跡期間1年
治験開始予定: 2013年2月
治験参加施設: 国内7施設



企業治験ではなく、なぜ医師主導治験で？

3:異なる企業同士(もしくはアカデミアシーズとの)の未承認薬を用いた併用療法

→*TAS-102(Taiho)+Bevacizumab(Chugai)*, *TAS-102(Taiho)+Nintedanib(Boeringer)*,
BBI608(DSP)+Pembrolizumab(MSD),
OBP-301+ α (X社)

3:異なる企業同士(もしくはアカデミアシーズとの)の 未承認薬剤を用いた併用療法

1) C-TASK FORCE (TAS-102 with Bevacizumab for mCRC) : EPOC 1304

TAS-102: 未承認薬(⇒治験中に承認): 国内企業

Bevacizumab: 承認薬: 国内企業

試験終了

2) N-TASK FORCE (TAS-102 with Nintedanib for mCRC) : EPOC 1404

TAS-102: 承認薬: 国内企業

Nintedanib: 未承認薬(欧州にて肺癌で承認): 外資企業

登録終了

3) SCOOP (BBI608 with Pembrolizimab for mCRC) : EPOC 1503

BBI608: 未承認薬(全世界で未承認): 国内企業

Pembrolizimab: 未承認薬(欧米にて他癌種で承認): 外資企業

登録開始

C-TASK FORCE

(2014.2-2015.7)

自ら治験を実施する者

国立がん研究センター
東病院
吉野 孝之

がん研有明病院
篠崎 英司

静岡がんセンター
山崎 健太郎

四国がんセンター
仁科 智裕

業務委嘱

受諾

研究資金提供者
大鵬薬品工業(株)

試験薬提供者
大鵬薬品工業(株)
中外製薬(株)

薬物動態測定
大鵬薬品工業(株)
Genentech
●望月 信夫 (NCCHE)

効果安全性評価委員会

東京慈恵会医科大学内科学講座; 相羽 恵介
愛知県がんセンター中央病院; 室 圭
国立がん研究センター東病院; 後藤 功一

画像中央判定委員

委員長1名、医員2名

バイオマーカー測定

大鵬薬品工業(株)
・SRL
・G&Gサイエンス
●土原 一哉 (NCCHE)

大鵬薬品工業との共同研究契約

治験調整委員会

吉野 孝之 (NCCHE): 委員長
久保木 恭利 (NCCHE): 事務局
佐藤 暁洋 (NCCHE)

治験調整委員会事務局

国立がん研究センター早期・探索臨床
研究センター臨床試験支援室

登録/モニタリング/安全性情報/データセンター/統計解析

国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター臨床試験支援室
データマネージャー担当者 長谷川裕美代表
統計担当者 野村尚吾
モニター・治験調整事務局担当者 福谷美紀代表

監査業務機関

国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター臨床試験支援室
監査代表者 桑木多佳子

N-TASK FORCE

(2015.7- on going)

自ら治験を実施する者

国立がん研究センター東病院 久保木 恭利
四国がんセンター 仁科 智裕
がん研有明病院 篠崎英司

静岡県立がんセンター 山崎 健太郎
埼玉県立がんセンター 原 浩樹
北海道大学病院 小松嘉人

業務委嘱

受諾

研究資金提供者

日本ベーリンガーインゲルハイム(株)

治験調整委員会

吉野 孝之 (NCCE): 委員長(代表)
久保木 恭利 (NCCE): 事務局
佐藤 暁洋 (NCCE)

治験調整委員会事務局

国立がん研究センター研究支援センター
研究企画部 企画支援室

試験薬提供者

大鵬薬品工業(株)
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)

薬物動態測定

大鵬薬品工業(株)
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)

登録/モニタリング/安全性情報/データセンター/統計解析
及び監査業務機関

国立研究開発法人国立がん研究センター 研究支援センター

SCOOP

(2016.10 - on going)

自ら治験を実施する者

国立がん研究センター
東病院
久保木 恭利

四国がんセンター
仁科 智裕

がん研有明病院
篠崎 英司

埼玉県立がんセンター
原 浩樹

北海道大学病院
小松嘉人

効果安全性評価委員会

委員長
香川大学医学部臨床腫瘍学講座;
辻 晃仁 教授
委員
静岡県立がんセンター; 山崎 健太郎 医長
国立がん研究センター東病院; 葉 清隆 医長

Translational Research
免疫TR分野(NCC EPOC)
大日本住友製薬(株)

Collaboration Research

業務委嘱



受諾

治験調整委員会

吉野 孝之 (NCCE): 委員長(代表)
久保木 恭利 (NCCE): 事務局
川添 彬人 (NCCE): 事務局
佐藤 暁洋 (NCCE)

治験調整委員会事務局

国立がん研究センター研究支援センター
研究企画部 企画支援室

研究資金提供者
大日本住友製薬(株)

試験薬提供者
大日本住友製薬(株)
MSD

薬物動態測定
• FRONTAGE INC.

登録/モニタリング/安全性情報/データセンター/統計解析
及び監査業務機関

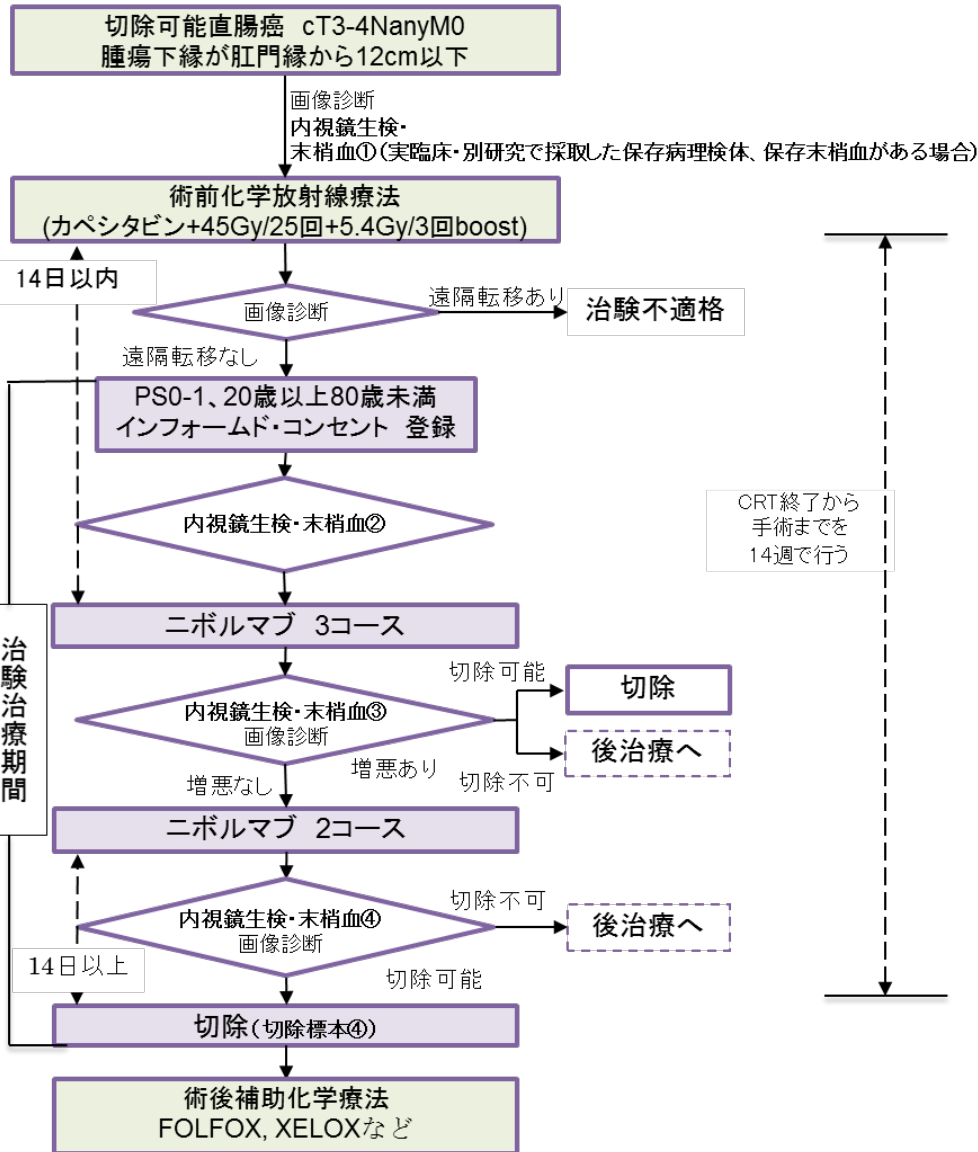
国立研究開発法人国立がん研究センター 研究支援センター

企業治験ではなく、なぜ医師主導治験で？

4. 未承認薬を使用した外科治療や放射線治療を含む集学的な治療

→ *Nivolumab+RT+ope, LDK378+ope*

VOLTAGE



【目的】

カペシタビンを用いた術前CRTを行った切除可能局所進行直腸癌患者を対象として、その逐次治療としての抗PD-1抗体薬であるニボルマブ単独療法と手術治療の安全性・有効性・POCを検討する。

【Primary endpoint】

MSS症例の pCR rate

【症例数】

第Ib相部分：3-6例、第II相部分：44-47例
合計：50例

【参加予定施設】

国立がん研究センター東病院
北海道大学病院

登録予定期間：2016年6月～2017年12月
研究予定期間：2016年6月～全登録症例の中央病理判定終了時

治験実施体制

自ら治験を実施する者

国立がん研究センター東病院
坂東 英明

北海道大学病院
小松 嘉人

効果安全性評価委員会

委員長: 弘前大学 佐藤 温 先生
委員: 帝京大学ちば総合医療センター
幸田 圭史 先生
委員: 東京大学 大庭 幸治 先生

病理中央判定委員会

委員長: がん研有明病院病理部 河地 洋先生
委員: Department of Pathology, Pellegrin University
Hospital, Bordeaux,
Anne Rullier 先生
委員: 北里大学病院 病理部 吉田 功先生

手術中央判定委員会

委員長: 札幌医科大学 教授 竹政 伊知朗 先生
委員: 岩手医科大学 講師 大塚 幸喜 先生
委員: 京都府立医科講師 中西 正芳 先生

バイオマーカー研究

- 西川 博嘉 (EPOC-免疫TR)
- 小野薬品工業

小野薬品工業との共同研究契約

業務委嘱

受諾

治験調整委員会

吉野 孝之 (NCCHE): 代表
伊藤 雅昭 (NCCHE): 副代表
坂東 英明 (NCCHE): 事務局
塚田 祐一郎 (NCCHE): 事務局
佐藤 暁洋 (NCCHE)

治験調整委員会事務局

国立がん研究センター東病院
臨床研究支援部門 臨床研究支援室

登録/モニタリング/安全性情報/データセンター/統計解析

国立がん研究センター臨床研究支援部門
データマネージャー担当者: 長谷川裕美
統計担当者: 野村尚吾
モニター担当者: 福谷美紀

監査業務機関

国立がん研究センター研究支援センター
監査代表者 桑木多佳子

放射線治療判定委員会

国立がん研究センター東病院
放射線品質管理室に設置

研究資金提供者

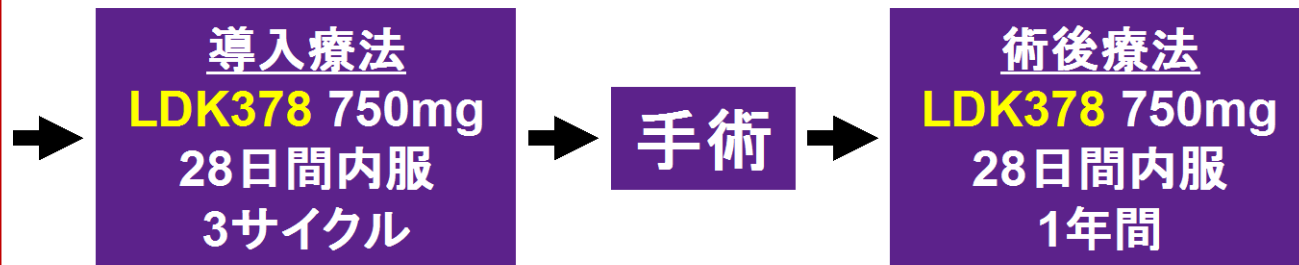
小野薬品工業

試験薬提供者

小野薬品工業

ALK融合遺伝子陽性のII/III期非小細胞肺癌に対するLDK378の導入療法と手術による集学的治療法の医師主導治験: SAKULA trial

- ALK陽性
- II/III期NSCLC
- 切除可能
- 20歳以上
- ECOG PS 0-1



試験デザイン: 非盲検、単群、多施設共同第II相臨床試験

プライマリーエンドポイント: 病理学的奏効割合

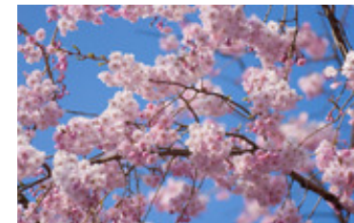
セカンダリーエンドポイント: 有害事象発生割合、無再発生存期間、全生存期間
奏効割合、病理学的完全奏効割合、手術施行割合
完全切除割合

予定被験者数: 19名

参加施設: 6施設

総研究期間: 5年(登録期間 2.5年)

治験開始: 2015年7月



企業治験ではなく、なぜ医師主導治験で？

5. 企業が特許期限などの問題で開発資金の回収が難しいと判断している治療薬

→*HER2陽性大腸癌に対する抗HER2薬など*

HER2陽性切除不能・再発大腸がん

(3) 医師主導治験

HER2陽性切除不能または再発結腸・直腸癌患者を対象とした
トラスツズマブ及びペルツズマブ同時併用療法の
有効性・安全性を評価する多施設共同臨床第II相試験

試験概要

- HER2陽性**大腸がん
- 標準化学療法不応・不耐
- 20歳以上
- ECOG PS 0-1

登録



トラスツズマブ
(初回8mg/kg, 維持6mg/kg)
+
ペルツズマブ
(初回840mg, 維持420mg)
3週毎 PDまで継続

【HER2陽性**】以下のうちいずれかを満たす

- HER2 IHC: 3+
- HER2 IHC: 2+ かつ HER2 FISH: HER2/CEP17 ≥ 2.0

HER2陽性切除不能または再発結腸・直腸癌患者を対象として、
トラスツズマブ+ペルツズマブ併用療法の有効性と安全性を評価する。

- ◆ 主要評価項目: 奏効割合(ORR)
- ◆ 副次的評価項目: 無増悪生存期間(PFS)、治療成功期間(TTF)、病勢制御割合(DCR)、全生存期間(OS)、有害事象発生割合、前化学療法の有効性

- ◆ 予定登録数: 29例*
- ◆ 予定参加施設: 7施設
- ◆ 試験期間: 登録期間2年、追跡期間1年

※奏効割合の期待値: 30%、閾値: 10%
有意水準片側 5%、検出力: 80%を想定し、
目標症例数を29例と設定

産学連携全国がんゲノムスクリーニング(SCRUM-Japan)患者レジストリ を活用した HER2陽性の切除不能・再発大腸がんを対象にした医師主導治験

- SCRUM-Japan GI-SCREEN による消化器がんのゲノムスクリーニングシステム及びSCRUM-Japan 患者レジストリ等の基盤を利用して、希少フラクションであるHER2陽性大腸がんの医師主導治験を実施する。
- 本研究内で得られたデータをSCRUM-Japan 患者レジストリに還元し、希少フラクションであるHER2 遺伝子増幅を有する大腸がん患者のヒストリカルデータを作成する。



- ◆ HER2陽性大腸がんに対する標準治療の確立
- ◆ SCRUM-Japan 患者レジストリ等の基盤を利用した、希少フラクションに対する医師主導治験を行うモデル及び体制基盤の構築
- ◆ 希少フラクションのヒストリカルデータを作成する基盤の構築



本邦における早期治療開発促進

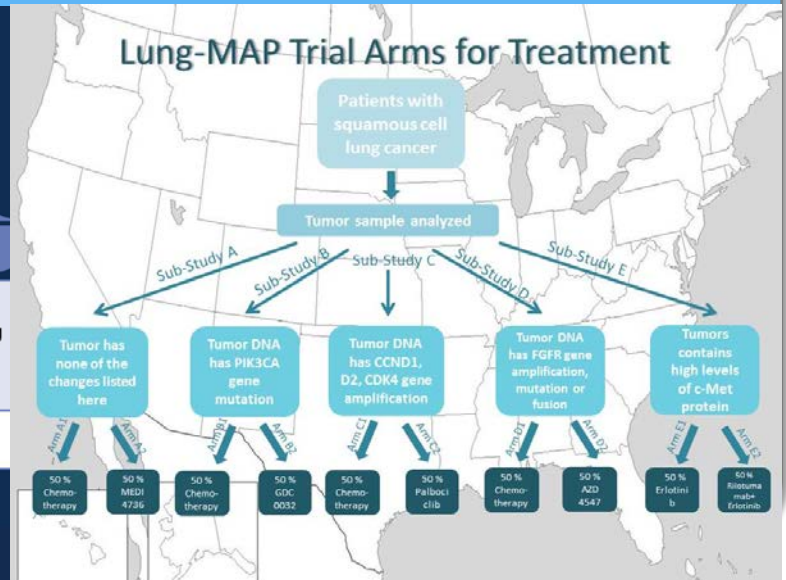
企業治験ではなく、なぜ医師主導治験で？

6. 複数の希少フラクションに対して複数の企業の薬剤を展開し、当たりをみるプログラム

→いわゆる*basket trial*, *umbrella trial*と言われるもの
I-SPY, *I-SPY II*, *Lung MAP*, *MyPathway*など

MyPathway: Study Design

MyPathway Study <i>Unique master protocol with multiple basket studies</i>				
	HER2	BRAF	Hh	EGFR
Molecular alteration	HER2 overexpression, amplification, or activating mutation	BRAF-activating mutation (V600E and others)	SMO-activating mutation, PTCH-1 loss-of-function mutation	EGFR-activating mutation
Treatment(s)	Trastuzumab + pertuzumab	Vemurafenib	Vismodegib	Erlotinib



治験準備開始

チーム形成

<研究体制>

- ・メンバー決定
- ・役割分担
- ・スケジュール

<実施内容の議論>

- ・試験デザイン
- ・被験者見積もり
- ・試験期間

など

治験関連書類作成

プロトコル、概要書、
説明文書、CRFなど

企業との折衝

安全性情報提供、
薬剤提供などの契約

院内関係部署との調整

診療科、CPC、薬剤部、
検査部、医事課など

外部機関との折衝

監査、モニタリング、
治験保険など

審査過程

対面助言 (PMDA)

IRB (院内)

治験届の提出

治験開始

治験開始への準備

-企業への企画(コンセプト)提案-

1. 医療者側（医師）と企業が *win-win* の関係になるコンセプトが重要

- 医療者: 患者への利益
- 企業: 開発戦略(予算、経済性、特許など)
- お互いが描くroad mapが合致する必要がある
- 育薬に対するお互いの思いを一緒にする必要がある

= 医師主導治験後の展開

2. 魅力的なトランスレーショナル研究

- 日本には各分野でトップクラスの基礎研究者がいる
- 企業主導の治験では行えない、実施しづらい付随研究も医師主導治験であれば研究者間の協力で実施可能
- 新たなscience newから新たな開発戦略を描き出せる可能性

治験準備開始

チーム形成

<研究体制>

- ・メンバー決定
- ・役割分担
- ・スケジュール

<実施内容の議論>

- ・試験デザイン
- ・被験者見積もり
- ・試験期間

など

治験関連書類作成

プロトコル、概要書、
説明文書、CRFなど

企業との折衝

安全性情報提供、
薬剤提供などの契約

院内関係部署との調整

診療科、CPC、薬剤部、
検査部、医事課など

外部機関との折衝

監査、モニタリング、
治験保険など

審査過程

対面助言 (PMDA)

IRB (院内)

治験届の提出

治験開始

企業との協議

1. 企業、担当者によって医師主導治験に対する理解、サポート形態は様々
 - 開発治験への理解
 - 国外からの治験薬輸入、それに対する対応
 - 安全性情報の取り扱い、報告体制（SAE, SUSAR, AESIなど）
 - 多施設への対応

企業側から見た医師主導治験に対する期待と課題/不安

期待

- 希少疾患での治験
- 未承認薬+未承認薬あるいは未承認+既承認の併用治験
(企業同士では交渉等で治験実施までに時間を要してしまうため)
- 国内のみならず, 更なるグローバル展開を意識した医師主導治験
- NGSやバイオバンクを活用した治験
- 開発の初期段階での新しいコンビネーションレジメンなどの可能性を検討
- 承認前の段階から, 企業側で開発の優先順位の低い適応症について, POC試験を実施
- 企業治験では実施しにくい生体サンプル採取を組み入れた試験でバイオマーカーなどを探索する試験を実施
- 複数の企業が関係する臨床試験を中立的立場から実施

企業側から見た医師主導治験に対する期待と課題/不安

不安

- 医師主導治験実施母体によって、医師主導治験の質や考え方のバラツキが大きく、臨床研究との相違点の理解不足が存在する
 - ✓ 計画書がGCPやICHガイドラインを遵守し、科学的及び倫理的に問題なく作成されているか？
 - ✓ モニタリング等でデータの品質が担保されているか？
- アカデミアの人材が不足しておりCROへの委託が多くなる結果、費用が企業治験並に高騰し、結果として企業が医師主導治験への投資を行わず、期待される薬剤の開発が希少疾患へ及ばなくなってしまう懸念
- 症例数の少ない適応症が中心となるため、インターグループ試験や、国際共同試験を積極的に進める必要があること
- 支援にあたって企業は薬剤特許満了までの期間を考慮するため、早期からの研究立案と提案が必要となる(企業側の支援意思決定の観点)

TAKE HOME MESSAGE

- ❖ 多くの企業がアカデミア主導の治験へのサポートにも積極的に参入。よりよい治療戦略を、より早く開発していく事が重要であり、企業シーズといえども、治療開発に企業主導、アカデミア主導の垣根は無くなりつつある。
- ❖ 異なる企業同士の治療薬併用や異なるmodalityとの併用、POC/TR研究が医師主導治験には期待されている。希少がん、フラクシオンに対しては将来的に国際共同試験の立ち上げができる組織構築も期待される。
- ❖ 企業シーズは、企業の開発戦略に大きく依存しているため、医師主導治験後のroad map (時にグローバル的視点で)が描けていないと、単なる研究者のための研究になってしまいかねない。医師主導治験考案の時期から、また治験実施中の間も常に、企業と情報交換を行い、先につながる育薬をしていく事が必要である。
- ❖ 調整事務局にかかる運営負担は人材面、金銭面で非常に大きい。企業によって社風やポリシーが異なるが、よりフレキシブルにサポートしていただく事を期待すると同時に日本における医師主導治験に関わる更なる人材育成、確保が必要である。



国立研究開発法人

国立がん研究センター

National Cancer Center Japan



ご清聴ありがとうございました

NCC
EPOC