

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：

(日本語)

がん領域の Clinical Innovation Network 事業による超希少がんの臨床開発と基盤整備を行う総合研究

(英語)

Comprehensive research for clinical development and infrastructure development of super-rare cancers through the Clinical Innovation Network project of the oncology

研究開発実施期間：平成 28 年 4 月 1 日～令和 4 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 米盛 勸

(英語) Kan Yonemori

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院 腫瘍内科・科長

(英語) National Cancer Center Hospital Department of Medical Oncology・Director

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

英文：1 ページ程度

希少がんに対する治療開発とその基盤整備、ならびにトランスレーショナルリサーチを実施するための研究チームを立ち上げ、明細胞肉腫ならびに胞巣状軟部肉腫、HER2 陽性子宮癌肉腫、MDM2 陽性内膜肉腫といったいずれも極めて希少な悪性疾患に対して複数の医師主導治験を実施した。本研究では、希少疾患領域の治験で適用可能なベイズ流アプローチについても研究開発を進めた。ベイズ流アプローチは、小規模臨床試験から得られた結果の確からしさを定量的に評価し得る新たな選択肢になると期待されている。本研究では、いくつかの医師主導治験においてベイズ流アプローチの適用を検討し、その妥当性について規制当局と議論した。また、研究期間中にマスタープロトコルを用いた効率的な医薬品開発の考え方が提唱され、バスケット型臨床試験デザインについても研究開発を進めた。また同時に、こうした医師主導治験をトランスレーショナルリサーチと続けて実施することで、日本における超希少がん治療開発の魅力を世界へ発信することも目的としている。具体的研究内容としては、医師主導治験を軸とする臨床試験グループの設置ならびにノウハウの共有、超希少がん患者のレジストリーデータベースの構築、超希少がん患者検体由来の xenograft (PDX: Patient Derived Xenograft) モデルライブラリーの構築ならびに薬効試験等の実施、トランスレーショナルリサーチの標準化などが挙げられる。

研究第一弾として切除不能な明細胞肉腫・胞巣状軟部肉腫に対して、日本国内から開発が進められた免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの有効性を検証する OSCAR trial (UMIN 000023665) を 2016 年 11 月より開始し、2018 年 1 月に登録を終了した。本試験は多施設合同医師主導治験として国内 4 施設 (国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院、愛知県立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) にて実施した。超希少がんの登録リクルートについては特定非営利活動法人骨軟部肉腫治療研究会 (JMOG) と連携し、また日本整形外科学会ならびに骨軟部腫瘍登録とも連携することで、当初予定していた 2 年間の治験登録期間を大きく前倒しして終了することが可能であった。登録リクルートについては、日本整形外科学会以外にも本腫瘍を診療する機会があることから、日本皮膚悪性腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会の各学術集会以て研究の枠組みを発表したことも症例登録促進の一助となったと考えられる。また、肉腫の患者会であるタンポポとも協力して治験に関する情報開示を患者へ向けて発信したことや、IRB 承認の上で様々なメディアに情報を開示したことも症例登録を円滑にした要因と考えている。本研究は統計学的設定にベイズ法を採用しており、最大登録数を 25 例と設定した上で、2 年間で実際に登録できた症例数を以て治験薬の有効性を検証している。最終的には明細胞肉腫 11 例、胞巣状軟部肉腫 14 例の計 25 例が登録され、ニボルマブの有効性が検証された。有効性に関する中央判定では明細胞肉腫で X 例、胞巣状軟部肉腫で Y 例の有効例が確認された。また安全性についても同時に検証され、既存の報告を上回るような毒性は確認されなかった。本研究ではトランスレーショナルリサーチとしてニボルマブの有効性と血中動態の関連性についても検討しており、いずれの結果も 2020 年の国際肉腫学会にて報告している (Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting (2020 年 11 月、フロリダ、USA))。本研究結果については現在論文を作成中である。明細胞肉腫ならびに胞巣状軟部肉腫のデータレジストリについては、本研究中に立ち上げられた希少がんのレジストリ研究である MASTERKEY Project に登録を行い、今後データの活用を検討している。とくに治験に参加していない症例のレジストリーデータについては、今後超希少がんに対する開発基盤整備を実施するうえで、承認申請において利用可能なヒストリカルコントロールとなる可能性を秘めており、十分な検討が必要である。

研究第二弾としては標準薬物療法を終了した HER2 陽性子宮癌肉腫に対して、日本国内から開発が進められた抗体薬物複合体である DS-8201a (エンハーツ) の有効性を検証する STATICE trial (UMIN 000029506) を 2018 年 1 月より開始し、2020 年 6 月に登録を終了した。本試験は多施設合同医師主導治験として国内 7 施設 (国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院、埼玉医科大学国際医療センター、静岡県立がんセンター、愛知県立が

んセンター中央病院、兵庫県立がんセンター、四国がんセンター、九州がんセンター)にて実施した。OSCAR trialで得た経験より、九州、四国、本州から満遍なく治験参加ができるような体制を構築した。超希少がんの登録ルートについては日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会の学術集会で治験の枠組みに関する発表を実施すると同時に、婦人科臨床試験グループ (GOTIC、JCOG 婦人科グループ) や子宮体がん患者会 (原千晶よつばの会)とも協力し、治験に関する情報開示を実施した。本研究については各種医学雑誌に積極的に原稿を投稿し (癌と化学療法、日本臨牀、腫瘍内科)、周知を図ったことが治験登録促進の一助となったものと考えている。また、治験実施中に薬剤投与量が変更になったため、登録症例数が増加されるという変更があったものの、結果的には最大 35 例の症例登録に対して期間内に 34 例の症例が登録された。本研究は子宮癌肉腫に HER2 陽性という新しい概念を組み込み、その評価法を確立することも目標とした。HER2 の評価法については乳がんと胃がんに関するものが米国腫瘍学会/米国病理学会 (ASCO/CAP) から提唱されているが、STATICE trial で HER2 タンパク発現に関するスクリーニングが実施された 84 例を対象として評価法を考察し、HER2:1+以上が X%、2+以上が Y%という結果について論文を投稿した (Virchows Arch. 2021, Jan 9, DOI: 10.1007/s00428-021-03017-5)。登録された 34 例の有効性解析については奥羽州臨床腫瘍学会学術集会 (ESM02021) で発表を実施し、現在論文も作成中である。また、同時にトランスレーショナルリサーチとして実施した、HER2 陽性子宮癌肉腫患者由来の xenograft (PDX) における DS-8201a の薬効試験についても重要な前臨床研究として、同じく ABC 学術集会 2021 での発表ならびに論文投稿を予定している。子宮癌肉腫のデータレジストリについては、本研究中に立ち上げられた希少がんのレジストリ研究である MASTERKEY Project に登録を行い、今後データの活用を検討している。とくに MASTERKEY Project に登録された子宮癌肉腫のレジストリーデータについては、STATICE trial に参加していない症例を中心としてヒストリカルコントロールとして承認申請などで利用できる可能性を秘めており、超希少がんの開発基盤整備に欠かすことができない研究内容と考えている。

研究第三弾としては MDM2 陽性内膜肉腫に対して、日本国内および海外で開発が進められている MDM2 阻害薬の DS-3032b の有効性を検証する MADAME PRINCEA 試験 (JMA-IIA00402) を 2018 年 12 月から開始し、2020 年 7 月に登録を終了した。DS-3032b が早期開発段階にある薬剤であり、有害事象への対応などといった安全面および、内膜肉腫はこれまでの研究対象の中でもさらに希少な悪性疾患であることから疾患の集積を目的とし、国立がん研究センター中央病院単施設でのみ登録を実施した。本試験では、適格基準および除外基準に遺伝子情報を含んでいるが、2019 年 7 月からがん遺伝子パネル検査 (プロファイル検査) が保険収載されたことが登録に寄与したことが考えられる。11 例が登録され、現在、投与症例の管理を行っている。内膜肉腫は大血管および心臓を原発にすることが大半をしめ、非常に予後の悪い腫瘍であることが知られているが、有効性に関しては現在までに後方視的研究のケースシリーズ、散発的なケースレポートがあるのみであった。日常診療においては、肉腫の標準治療薬の 1 つであるアドリアマイシンが 1 次治療として選択されることが多いが、十分な効果は見込めず、アドリアマイシンによる心毒性の懸念から使用困難な症例も多いことから、アンメットメディカルニーズの腫瘍である。これまでに前向き研究で奏効が確認された薬剤が存在しないことから、本研究の結果については十分な解析が必要である。結果については欧州臨床腫瘍学会学術集会 (ESM02021) での発表を実施し、論文投稿を現在予定している。内膜肉腫のデータレジストリについては、本研究中に立ち上げられた希少がんのレジストリ研究である MASTERKEY Project に登録を行っており、今後データの活用を検討している。内膜肉腫は MDM2 遺伝子増幅以外にも、EGFR 遺伝子変異、PDGFR 遺伝子変異、CDKN2A/2B 遺伝子変異などが後方視的研究で報告されているが、正確な頻度などは知られておらず、本研究でえられた内膜肉腫のバイオロジーが今後の内膜肉腫治療の開発に寄与することも期待される。

Comprehensive research for clinical development and infrastructure development of super-rare cancers through the Clinical Innovation Network project of the oncology

This research project named as Comprehensive research for clinical development and infrastructure development of super-rare cancers through the Clinical Innovation Network project of the oncology performed three investigator-initiated trials for super rare cancers utilizing this clinical trial network, translational research infrastructure and supported by the MASTER Key Project in Japan. Clinical development for super rare cancers have difficulty for reasons that 1) the insufficient biological or clinical information to consider candidate investigational drug and to plan clinical trial design, 2) difficulty to distribute clinical trial information to patient and physician and rapid patient enrolment, 3) uncertain information for threshold of efficacy of regulatory approval for primary endpoint of single arm clinical trial for orphan disease especially in super rare population. The statistical researchers in the project consider to utilize Bayesian statistical approach for planning clinical trial and discuss with regulatory agency to promote understanding and make actual clinical development case example in Japan. The translation research researchers in the project discussed with clinical investigators to select target investigational drug from potential clinical development candidate drugs and to plan investigator-initiated clinical trial from the data of performed to exploratory research in the samples from both clinical practice and trials. The final goal of research aimed to submit new drug application to the regulatory agency based on the fine result in investigator-initiated clinical trials of this project. The project finally established the strategic method and practical knowhow in the field of clinical development of super rare cancer in Japan and world.

The first trial was Phase II trial of Nivolumab for metastatic or recurrent clear cell sarcoma and alveolar soft part sarcoma (UMIN 000023665) . The trial performed at 4 clinical trial sites and enrolled 25 patients including 11 patients with clear cell sarcoma and 14 patients with alveolar soft part sarcoma. The result of clinical trial was presented in Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting 2020. The publication of clinical trial result was planning.

The second trial was Phase II trial of Trastuzumab dextertucan for HER2 positive metastatic or recurrent uterine carcinosarcoma (UMIN 000029506) . The trial performed at 7 clinical trial sites and enrolled 34 patients with HER2 positive status from 1+ to 3+. This clinical development included evaluation of biomarker to enrich patient population and examined appropriate method and evaluation criteria for positive status definition for future development of Companion diagnostics. The result of clinical trial was presented in European Society of Medical Oncology Annual Meeting 2021. The publication of clinical trial result was planning.

The third trial was Phase II trial of Milademetan for intimal sarcoma (JMA-IIA00402) . The trial performed at National Cancer Center Hospital, Tokyo only and enrolled 11 patient with intimal sarcoma. The result of clinical trial was presented in European Society of Medical Oncology Annual Meeting 2021. The publication of clinical trial result was planning.

The duration of patient enrollment period in all three investigator-initiated clinical trials was short compare with planning period at the planning of clinical trial according to collaboration with academic societies related field, the MATER KEY project, clinical trial group and patient advocacy group.