

## 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

### I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) MSI-H/dMMR 切除可能尿路上皮癌に対する抗 PD-1/PD-L1 阻害剤に関する研究開発  
(英語) Study of anti-PD-1/PD-L1 inhibitor for MSI-H/dMMR resectable urothelial carcinoma

研究開発実施期間: 令和6年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 塩田 真己  
(英語) Shiota Masaki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人九州大学・大学院医学研究院泌尿器科学分野・准教授  
(英語) Associate Professor・Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences・Kyushu University

### II 研究開発の概要

#### 1. 臨床試験プロトコル作成:

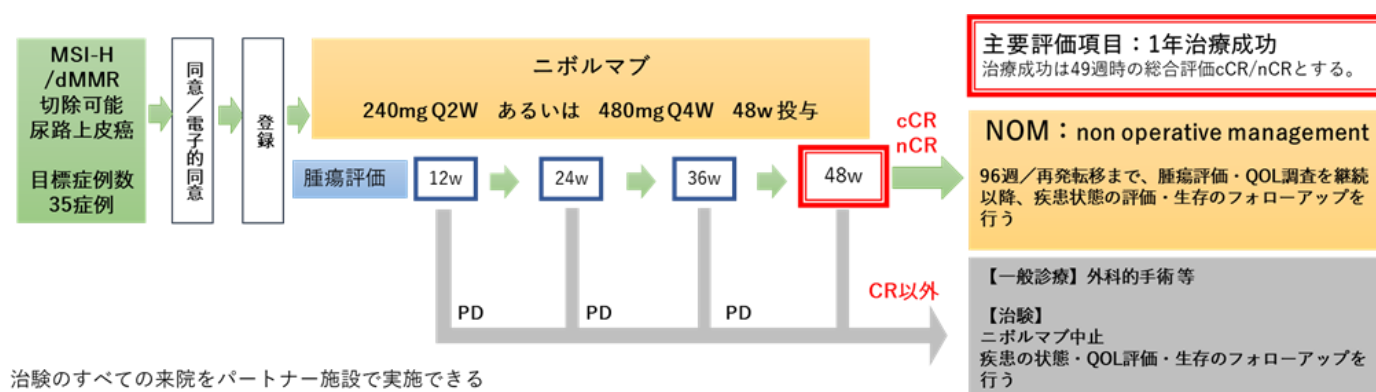
医師主導治験計画を以下に示す。PMDA 戦略相談（事前面談）を2024年7月2日に、RS 戦略相談（対面助言）を2024年10月22日に実施し、最終合意した。治験計画の策定にあたり、リンチ症候群の患者団体から本開発コンセプトや治験内容に関してニーズを聴取し反映した。本医師主導治験の実施体制として、6医療機関を選定し各治験責任医師と治験計画を合意した。

- 試験デザイン: 多施設共同・単群・非盲検試験
- 試験治療: 48週の抗 PD-1/PD-L1 阻害剤治療
- 主要評価項目: 1年治療成功割合
- 副次評価項目:
  - 無増悪生存期間
  - 治療成功生存期間（施設判定）
  - 無イベント生存期間

無病生存期間  
無遠隔転移生存期間  
全生存期間  
有害事象  
治療完遂  
救済切除症例に対する根治切除  
EORTC QLQ-C30  
EQ-5D-5L

- 必要症例数：35 例

図 1. 医師主導治験の概要



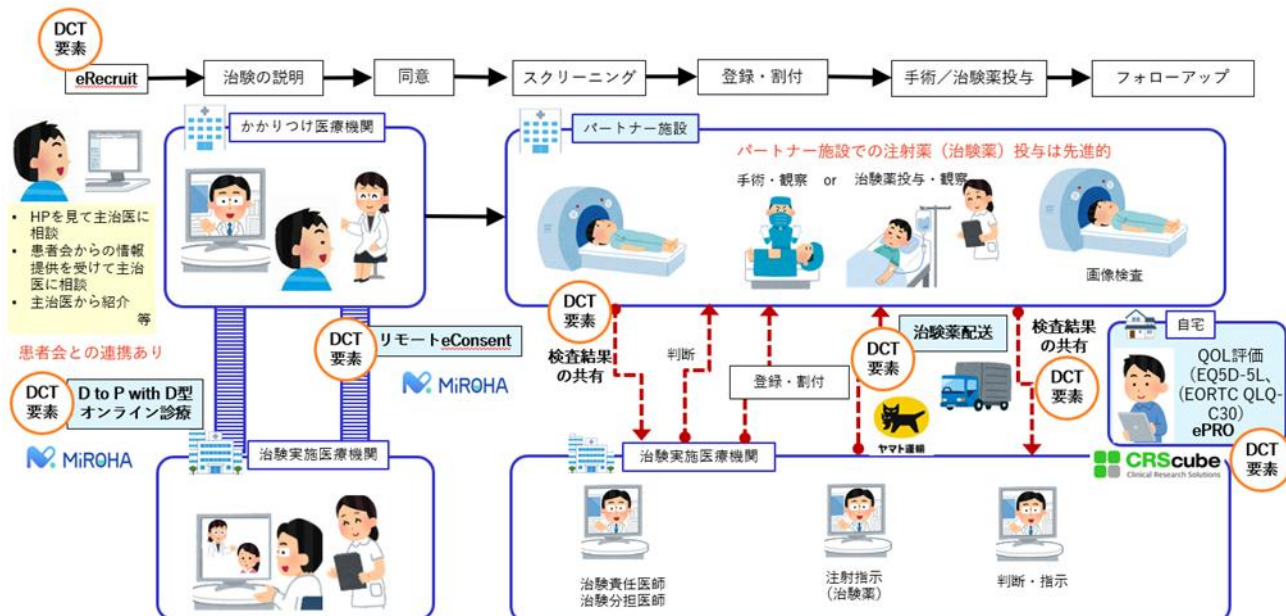
同時に、希少癌である本対象疾患の患者組み入れを促進するため、切除可能 MSI-H または dMMR を有する尿路上皮癌のスクリーニングとして、MSI-H 検査を実施する観察研究についてプロトコルの作成を行い、実施体制の構築を行った。

本研究開発課題においては、RS 戦略相談（対面助言）にて合意したプロトコルでは、治療成功割合を主要評価項目とし、無増悪生存期間や QOL 指標（EORTC QLQ-C30、EQ-5D-5L）を含む多面的な副次評価項目を設定したことにより、治療効果を包括的に検証することを可能とした。また、対象疾患が希少癌であることから、症例集積の促進を目的としたスクリーニング観察研究の実施及び患者会との連携等を通じて、MSI-H 検査を用いた患者同定の効率化を図った点も特筆される。

## 2. 分散型臨床試験（DCT）の活用：

本治験の対象となる希少癌患者の組み入れを促進するため、eRecruitment、リモート eConsent、オンライン診療、サテライト施設への被験薬配送等を柱とした、患者中心の臨床試験環境を整備した（図 1）。ePRO/eClinRO システムでは、REDCap や CRSCube で模擬運用環境の構築および動作確認を実施し、患者負担の軽減とデータ品質の向上を両立するシステムの可能性を確認した。eRecruitment では、患者向けと医師向けの 2 社のベンダーを比較検討し、円滑な患者登録を実現する基盤を構築した。eConsent では、REDCap と MICIN のシステムを用いたデモ環境を検証し、必要な機能が実装されていることを確認した。治験薬配送では、安全かつ確実な配送を実現するための手順を構築し、シミュレーション配送にて適切に温度管理ができていることを確認した。

図 2. DCT 体制の概要



このように、本研究開発課題においては、対象疾患が希少癌であることを踏まえ、分散型臨床試験（DCT）の要素を積極的に導入し、地理的・身体的制約により臨床試験への参加が困難であった患者の参画を促進する仕組みを整備した。加えて、リンチ症候群の患者団体との意見交換会を通じて、患者やその家族からの意見・要望を収集し、プロトコル案の改善に反映させたことは、患者中心の臨床研究のあり方を体現するものであり、社会的受容性および倫理的妥当性の高い臨床試験実施のモデルケースとなる。

#### 1. Development of Clinical Trial Protocol:

The investigator-initiated clinical trial plan is outlined below. A preliminary meeting for the PMDA strategic consultation was held on July 2, 2024, followed by a face-to-face RS strategic consultation on October 22, 2024, during which the final agreement was reached. In developing the trial plan, input was gathered from a patient advocacy group for Lynch syndrome regarding the development concept and trial content, and their needs were reflected in the plan. For the implementation of this investigator-initiated trial, six medical institutions were selected, and the trial plan was agreed upon with the principal investigators at each site.

- Study Design: Multicenter, single-arm, open-label trial
- Study Treatment: 48-week treatment with anti-PD-1/PD-L1 inhibitors
- Primary Endpoint: Treatment success at one year
- Secondary Endpoints: Progression-free survival, Treatment success survival (institution-assessed), Event-free survival, Disease-free survival, Distant metastasis-free survival, Overall survival, Adverse events, Treatment completion, Curative resection in salvage surgery cases, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L
- Sample Size: 35 patients

At the same time, in order to promote patient enrollment for this rare cancer, a protocol was developed and an implementation structure was established for an observational study that conducts MSI-H testing as a screening method for resectable urothelial carcinoma with MSI-H or dMMR.

In this research and development project, the protocol agreed upon during the face-to-face RS strategic consultation defined treatment success rate as the primary endpoint. Additionally, multiple secondary endpoints were established to allow comprehensive evaluation of treatment efficacy,

including progression-free survival and quality of life measures (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L). Notably, given the rarity of the target disease, efforts were made to enhance patient identification through the implementation of a screening observational study and collaboration with patient advocacy groups, thereby streamlining MSI-H testing for patient selection.

## 2. Utilization of Decentralized Clinical Trials (DCT):

To facilitate the enrollment of patients with this rare cancer in the clinical trial, a patient-centered clinical trial environment was established, centered on eRecruitment, remote eConsent, telemedicine, and delivery of investigational drugs to satellite sites.

For the ePRO/eClinRO system, mock operational environments were built and tested using REDCap and CRSCube, confirming the potential to reduce patient burden while improving data quality. Regarding eRecruitment, two vendors—one targeting patients and the other targeting physicians—were evaluated and compared, leading to the establishment of an effective foundation for smooth patient enrollment.

For eConsent, demonstration environments using systems from REDCap and MICIN were verified, confirming that the necessary functionalities were properly implemented. In terms of investigational drug delivery, procedures were developed to ensure safe and reliable transportation, and simulation deliveries confirmed appropriate temperature control throughout the process.

In this research and development project, considering that the target disease is a rare cancer, elements of decentralized clinical trials (DCT) were actively incorporated to create a system that promotes participation of patients who have faced challenges in joining clinical trials due to geographical or physical limitations.

Furthermore, through consultation meetings with patient advocacy groups for Lynch syndrome, feedback and requests from patients and their families were collected and reflected in the refinement of the study protocol. This approach embodies the principles of patient-centered clinical research and serves as a model case for conducting socially acceptable and ethically sound clinical trials.