

患者市民参画がなぜ必要か？ 医療機関の立場から

国立がん研究センター中央病院
国際開発部門/臨床研究支援部門
中村 健一



国立がん研究センター
中央病院
National Cancer Center Hospital

NCCにおけるPPI活動

- JCOGにおける患者市民参画
 - 全16グループで意見交換会を定期的に行う
 - JCOG患者市民セミナーを年2回開催(入門編・発展編)
 - 患者市民参画ポリシー策定
 - Lay summary作成
- MASTER KEYプロジェクトにおける患者市民参画
 - RCJ(日本希少がん患者ネットワーク)との連携
 - 患者登録促進
 - 新規企業説明会での応援演説
 - 共催セミナーの開催(希少がんコミュニティ オープンデー)
 - 厚労省への要望書の共同提出



MASTER KEYプロジェクトを含む希少がんの臨床研究を知る一日

希少がんコミュニティ オープンデー

オンライン配信あり 参加費無料

5/21 SUN 13:00-16:10
Onsite Online ハイブリッド開催

参加申込み こちらのURL
<https://bit.ly/41lwGht>
または右のQRコードからどうぞ

展示ブース出展予定企業
KAO A/P-1 ネットイフォー IQVIA SHI/EIDO RARE CANCERS JAPAN LEMONADE STAND

会場 国立がん研究センター 築地キャンパス 研究棟1階大会議室、セミナールームAB (東京都中央区築地5-1-1)

国立がん研究センター 中央病院



Stakeholder engagement

- 一般的なプロダクト開発の文脈で発達してきた方法論
 - なぜStakeholder engagementが重要か？
 - **顧客理解**: 顧客ニーズを理解し、顧客満足度を高め、売上増につなげる
 - **リスク管理**: 予期しない問題やリスクを早期に捉え、予防する
 - **ビジネスインサイト**: 隠れた市場動向、競争状況、技術進歩などのビジネスインサイトを把握し、商品開発に利用する
 - **信頼関係の構築**: ステークホルダーとの長期的な信頼関係を構築し、ビジネスを成功へ導く
 - **イノベーションの促進**: 異なるステークホルダーからのアイデアや視点は、新たなイノベーションにつながる可能性がある
 - 強制的にやらされるのではなく、「**やった方が得**」なので拡がりを見せている

✓ 医薬品開発のPPIも「**やった方が得**」にならないと拡がらない

事例：治療の優先順位は？

- 第1回JCOG患者・市民セミナーより

- Xがんの新しい治療法の臨床試験を「計画中」です
 - 標準治療を行った時の5年生存割合は60%です
 - 標準治療を行った場合、治療中は15%の患者さんで1日5回以上の下痢、10%の患者さんで食事できないほどの口内炎が発生します。また、10%の患者さんで手足にしびれや痛みが生じます
 - 治療費として1か月16万円かかります
- 臨床試験でひとつだけ新しい治療法が試せるとすると、どの治療法が優先されますか？
 - A) (副作用や費用は同じで)5年生存割合が75%になる治療法
 - B) (効果や費用は同じで)副作用の頻度が半分になる治療法
 - C) (効果や副作用は同じで)治療費が半分になる治療法
 - D) その他

- ✓ 研究者はほぼ全員(A)有効性を選択
- ✓ 患者・市民の多くは(B)安全性を選択

ジョハリの窓

■ 対人関係における気づきのモデル

	自分が知っている	自分が気づいていない
他人が知っている	開放の窓 (公開された自己) ✓ 周囲との円滑なコミュニケーションが可能となる	盲点の窓 (見えていない自己) ✓ 自分では気づかなかった長所を理解できる
他人は気づいていない	秘密の窓 (隠された自己) ✓ 誤解を減らしたり、信頼・協力を得やすくなる	未知の窓 (誰も知らない自己) ✓ 成長、能力開発のヒントとなる

✓ 「開放の窓」を拡げることが対人関係改善のコツ

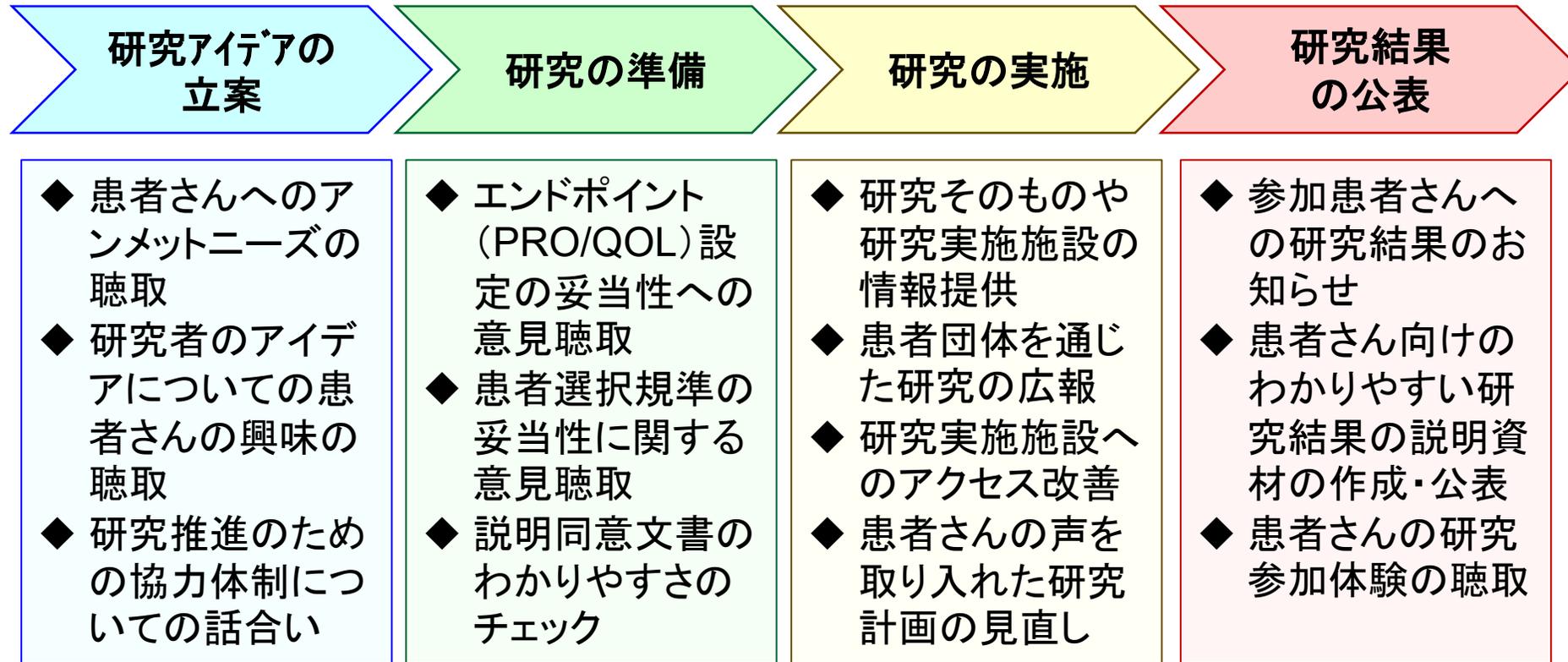
PPIにおけるジョハリの窓

- 「開放の窓」を拡げることが大事

	研究者は知っている	研究者は気づいていない
患者さんは知っている	開放の窓	盲点の窓 研究者が気づかない患者さんのニーズの把握
患者さんは気づいていない	秘密の窓 臨床試験、研究活動への理解を深める(対話・広報)	未知の窓 対話を通じて、隠れされた真のニーズの掘り起こし

✓ 研究者と患者・市民との「協働」によって、より良い研究のアイデア創出を

患者市民参画:何ができる??



✓ 研究計画段階での意見交換だけがPPIではない

新しいICH-GCPでのPPIに関する記述

(ICH-E6 Draft Guidande 2023年5月19日公開)

- Sponsorは試験計画段階で患者等のstakeholdersからのインプットを考慮する
 - 3.1.3. **Sponsors should consider inputs from** a wide variety of **stakeholders**, for example, **healthcare professionals** and **patients**, to support the development plan and clinical trial protocols as described in ICH E8(R1) and when developing the informed consent material and any other participant-facing information.
- 患者向けの試験結果の説明(いわゆるlay summary)の作成も考慮
 - 2.9.3. Where relevant, **the investigator should inform the participant about the trial results** and treatment received when this information is available from the sponsor after unblinding, with due respect to the participant's preference to be informed
 - 3.17.2. Consideration should be given to providing the investigator with information about the final treatment taken by their participants for blinded trials and a brief summary of the overall outcome of the trial. **Where this information is provided to participants**, the language should be **non-technical, understandable** to a layperson and non-promotional.

✓ 強制ではないが、stakeholderからのインプット、患者向けの説明を推奨

Lay summaryの例(JCOG1305)

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

JCOG1305
初発進行期ホジキンリンパ腫治療の非ランダム化検証的試験
結果のまとめ

JCOG1305 試験へのご参加ありがとうございました！

ホジキンリンパ腫に対する治療に関する臨床試験(JCOG1305)にご参加いただき、誠にありがとうございました。

このたび、データ解析を行い、試験の主要な結果を2022年12月に開催された国際学会(米国血液学会)で発表しました。試験にご参加いただいた皆さまにご報告します。

1. この臨床試験の経緯について

この臨床試験は、「ホジキンリンパ腫」と診断された方を対象として、有効性が高い治療法を調べることを目的としています。具体的には以下の治療法の効果を調べました。

- ABVD療法を2コース行った後にPET検査(中間PET)を行います。
- ABVD療法が十分に効いている場合はABVD療法を4コース行います。
- 十分に効いていない場合は別の治療(増量 BEACOPP療法)に切り替えます。

② それぞれの治療後にリンパ腫病変が残っている場合には放射線療法を行います。

※治療後に効果判定を行い、病変が残っている場合には放射線療法を行います(放射線療法を受けた患者さんは、増量 BEACOPP 療法では1人、追加 ABVD 療法では2人でした)

治療名	使用薬剤
ABVD 療法	ドキシタキソール、プレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
プレオマイシン、エトポシド、ドキシタキソール、シクロホスファミド	
増量 BEACOPP 療法	ビンクリスチン、プロカルバジン、ブレドニゾロン

JCOG1305 試験に参加されたみなさまへ 2023年3月10日 JCOG リンパ腫グループ 1 / 4

2. 結果について

2022年6月のデータ解析では、2015年11月20日から2020年2月1日に登録された93人の患者さんを対象として解析しました。

解析(1) すべての登録患者さんを対象として集計する **2年無増悪生存割合***
解析(2) 中間PETが陽性の患者さんを対象として集計する **2年無増悪生存割合***
※2年無増悪生存割合(登録から2年後に病変が悪化することなく生存している人の割合)

すべての登録患者さんを対象として集計した2年無増悪生存割合が75%を上回ることで、中間PETが陽性の患者さんを対象として集計した2年無増悪生存割合が35%を上回ることを調べる設定で、105人の患者さんの登録を目標としました。

主な結果 (1) 無増悪生存割合 すべての患者さん (92人)	主な結果 (2) 無増悪生存割合 中間PET陽性患者さん (19人)
2年無増悪生存割合 84.8%	2年無増悪生存割合 84.2%
80% 信頼区間 79.2-88.9	80% 信頼区間 69.7-92.1
95% 信頼区間 75.7-90.7	95% 信頼区間 58.7-94.6

主な結果 (1) 登録患者さん全体の2年無増悪生存割合が75%を上回りました
解析の結果「すべての登録患者さんを対象として集計した2年無増悪生存割合が75%を上回る」が満たされ、「ABVD療法2コース後の中間PET検査の結果、効果が十分でない場合に強い治療に切り替える」という治療が有効であることが示されました。

主な結果 (2) 中間PET検査陽性患者さんの2年無増悪生存割合が35%を上回りました
解析の結果、「中間PET検査が陽性であった患者さんを対象として集計した2年無増悪生存割合が35%を上回る」が満たされ、「中間PET検査の結果、効果が十分でない時に行う増量 BEACOPP 療法も有効であることが示されました。

JCOG1305 試験に参加されたみなさまへ 2023年3月10日 JCOG リンパ腫グループ 2 / 4

3. 副作用について

もっとも懸念していたプレオマイシンによる肺毒性(肺機能障害)は9人の患者さんに起こりました。9人のうち8人の患者さんで、肺毒性出現後にプレオマイシンを中止しましたが、肺毒性のために死亡された患者さんはいませんでした。

その他の副作用として、高トリグリセリド血症(高脂血症の一種)、肝機能障害(AST(肝酵素)上昇)、心臓液貯留を伴う心タンポナーデ(心臓のまわりに水が溜まって心臓が圧迫される)が計3人(3%)の患者さんで起こりました。骨髄抑制(白血球減少、好中球減少、リンパ球減少)はいずれも予想していた範囲内であり回復しています。

二次がんとして、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が1人(1%)の患者さんに発生しました。

	肺毒性	骨髄抑制 好中球減少	リンパ球減少
導入 ABVD 療法	2%	11%	46%
追加 ABVD 療法	5%	12%	37%
増量 BEACOPP 療法	16%	100%	100%

4. この臨床試験でわかったこと

この臨床試験の結果、ABVD療法2コース後の中間PET検査の結果により治療を替える(効果が十分でない時に増量 BEACOPP 療法(6コース)に変更)することが有効であることがわかりました。

5. この臨床試験が計画された経緯

ホジキンリンパ腫に対する標準治療は、ABVD療法です。ABVD療法は多くの患者さんに治療が期待できる治療ですが、2015年時点で、十分に効かない患者さんがいることもわかっていました。しかし、この試験を計画した時も2023年現在もまだ、治療を始める前にABVD療法が効かない患者さんを見分ける方法は見つかりません。

そこで、ABVD療法を2コース行った後に、ABVD療法の効果を調べ、効いていない場合には別の強力な治療に切り替えることで、より多くの患者さんで治療が得られないかと考え、世界中のリンパ腫治療の専門家が検討を重ねてきました。その中で当時もっとも期待されていたのが、ABVD療法を2コース行った後に、「PET検査」を行って、治療が効いていないと判断された場合に、より強い治療「増量 BEACOPP 療法」に替える方法でした。

そのため、JCOGのリンパ腫グループは、治療途中のPET検査の結果により治療を変更することが本当に良い治療であるかを詳しく調べるため、この臨床試験を行いました。2015年11月20日に登録を開始し、2020年2月1日までに93人の患者さんが登録されました。

JCOG1305 試験に参加されたみなさまへ 2023年3月10日 JCOG リンパ腫グループ 3 / 4

6. この臨床試験の今後の予定と掲載サイト情報について

●今後の予定
この臨床試験の結果は、2022年12月に開催された国際学会(米国血液学会)で発表いたしました。今後、論文公表を予定しています。
また、現在10年間の追跡調査期間中です。引き続き、追跡調査へのご協力をお願い申し上げます。追跡調査の結果は2031年冬を目途に国際学会で発表、論文公表を予定しています。
※ 学会発表、論文公表ではあなただけを特定できる情報は含まれません。

●掲載サイト情報
この臨床試験の概要は以下のサイトに公開しています。
JRCT 臨床研究等提出・公開システム情報: jrct.niph.go.jp
臨床研究実施計画番号: JRCT#031180218
<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/JRCT#031180218>
掲載サイト「JRCT」で検索-臨床研究等提出・公開システム
JRCT サイトで「JCOG1305」で検索

JCOG ウェブサイト試験概要: www.jcog.jp
<http://www.jcog.jp/document/1305.pdf>

※ 臨床研究等提出・公開システム、JCOG ウェブサイトであなただけを特定できる情報は含まれません。

改めて、JCOG1305 試験にご参加頂いたことに感謝を申し上げます。

<用語解説>
新増悪(新たな病変) 試験に登録してから病変が悪くなることなく生存している患者さんの割合
PET検査 がん細胞はとどまることなく活発に増殖しているため、大量の栄養素を必要とし、正常細胞に比べて3-8倍のブドウ糖を取り取りとまっています。PET検査はこの性質を利用して、PET陽性とは、ホジキンリンパ腫の腫瘍細胞にブドウ糖がたくさん集まっていることを表します。PETが陽性であれば腫瘍細胞が残っている治療があまり効いていない可能性があります。

JCOG1305	Interim PETに基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対する ABVD 療法および ABVD/増量 BEACOPP 療法の非ランダム化検証的試験
JCOG1305 研究代表者	永井 愛和 国立病院機構名古屋医療センター 血液内科
JCOG1305 研究事務局	橋本 茂 愛知県がんセンター 血液・細胞療法部
担当医名	施設名

JCOG 運営事務局/JCOG 患者参画委員会
東京中央区築地5-1-1 国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

JCOG1305 試験に参加されたみなさまへ 2023年3月10日 JCOG リンパ腫グループ 4 / 4

- ✓ Lay summary: 参加いただいた患者さん向けのわかりやすい試験結果の説明(4ページ)
- ✓ 患者委員の協力のもとに作成
- ✓ 今後JCOGでは、主たる解析が終了した試験についてlay summaryを作成する方針

産学患の共同要望書で規制緩和が実現

◆ 「希少がん・希少フラクションに対するコンパニオン診断薬の規制緩和および既承認医薬品利用に関する要望書

2022年5月13日

厚生労働大臣 後藤 茂之 殿
医薬・生活衛生局長 鎌田 光明 殿

一般社団法人日本希少がん患者会ネットワーク関連団体一同
一般社団法人全国がん患者団体連合会
国立がん研究センター中央病院
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
MASTER KEY プロジェクト研究者・参加企業一同

希少がん・希少フラクションに対するコンパニオン診断薬の規制緩和および
既承認医薬品利用に関する要望書



- ✓ 希少がん・希少フラクション開発のボトルネックになっていた、コンパニオン診断薬に関する規制緩和の要望書
- ✓ 患者会・業界団体・アカデミアが共同で提出

→ 2023年2月に規制緩和の通知が発出

- ✓ 医師主導治験で開発された医薬品で、承認申請時にコンパニオン診断薬の同時申請ができない場合、がんゲノムプロファイリング検査の結果が用いることができれば、当該医薬品の一部変更申請を先行して行ってもよい

希少がんを対象として自ら治験を実施する者による医薬品の治験 によって開発された特定のバイオマーカーに基づき投与される医薬品の承認申請に係る 取扱いに関する留意事項(薬生機審発0224第1号. 令和5年2月24日)

“Tokenism”にならないように

■ Tokenismとは？

- 数合わせのための表面上の参加。「やってるフリ」
- 患者や市民が臨床試験の設計、運営、評価などのプロセスに参加しているように見せかけているだけで、実際にはその意見やフィードバックが真剣に考慮されていない状況

■ 一方で、患者の声を最終的に取り入れるかどうかは試験の実施主体 (regulatory sponsor) の責任

- 企業治験なら企業、研究者主導試験なら研究者
- 多様な患者の声を全て採用できるわけではないが、「聞き置くだけ」や「都合の良いところだけ利用する」(=tokenism) にならないような心構えも必要

患者発案・医師主導治験の事例



- 医師主導治験(WJOG12819L) KISEKI trial:
 - 2018年8月 オシメルチニブが肺癌一次治療に適応拡大
 - 適応: EGFR遺伝子変異(+)の非小細胞肺癌
 - 二次治療以降はEGFR T790M変異陽性に限定
 - 数万人いる変異陰性患者は置き去りに
 - 肺がん患者会(ワンステップ)からWJOGに対して「T790M変異陰性患者に対して治験ができないか？」という提案
 - 第I相試験では陰性患者の20%程度に奏効例あり
 - WJOG研究者が製薬企業と交渉
 - 一度断られるも患者会も参加したグローバルHQとの交渉で合意
 - Fundingは製薬企業、公的資金、患者会資金から
 - 2020年8月、WJOG医師主導治験開始

KISEKI trialの結果

- 主要評価項目の結果がpositive
 - 奏効割合: 29.1% (95%信頼区間, 17.6-42.9%)
 - 信頼区間下限が閾値9%を上回り、期待値25%をも上回る
- 副次的評価項目もfavorableな結果
 - PFS 4.07か月、OS 13.73か月
 - Grade 3以上の有害事象: 32.7%
 - それなりに高い数字だが既知で管理可能なもの
- 今後、一次治療後に進行したEGFR陽性NSCLCの、T790M陰性に対する適応拡大につながることが期待される

- ✓ 患者と研究者が一体となって適応拡大につながる結果を生み出した
- ✓ Tokenismに陥らず、患者のニーズを起点に具体的成果に結びつけた素晴らしい事例

Take home messages

- PPIは義務感ではなくお得感で動かす
- 企業・研究者が気づいていないインサイトの掘り起こしが第一歩
- 計画段階の意見交換だけがPPIではない
 - 患者登録促進、わかりやすい結果の説明、セミナー開催、規制緩和など
- Tokenismにならないような心構えが大事

Thank you for your kind attention!!