2016/10/15
JCOG臨床試験セミナー

がん治療開発の流れと JCOGの役割

国立がん研究センター中央病院　臨床研究支援室/
JCOG運営事務局
中村 健一

営利目的でのご利用はご遠慮ください。
ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

アウトライン

- がん治療開発の流れ
  - 最近の抗がん剤市場の動向
  - Cooperative Groupの仕組み
  - 治療開発におけるJCOGの役割
- 臨床試験の種類と特徴
  - 医師主導治験
  - 先進医療制度下の臨床試験
- 臨床試験グループの協調と連携
  - グループ間の試験アイデアの情報共有
  - 試験実施手順の標準化（JCTNガイドライン）

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

2000年代の抗がん剤市場

- 抗がん剤は「美味しくない」市場
  - 開発が難しい
    - 自然界のシーズを標的とした開発がメイン
    - 薬事承認へ至る成功確率が他疾患より低い
  - マーケットが比較的小さい
    - がん患者では薬剤使用期間が限られる
    - がん種ごとに薬事承認を得る必要がある

- 新薬がなかなか登場しない
  - 研究者主導試験の役割が相対的に大きかった
    - 既存薬の組み合わせ
    - 既存薬と手術、放射線治療との組み合わせ

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

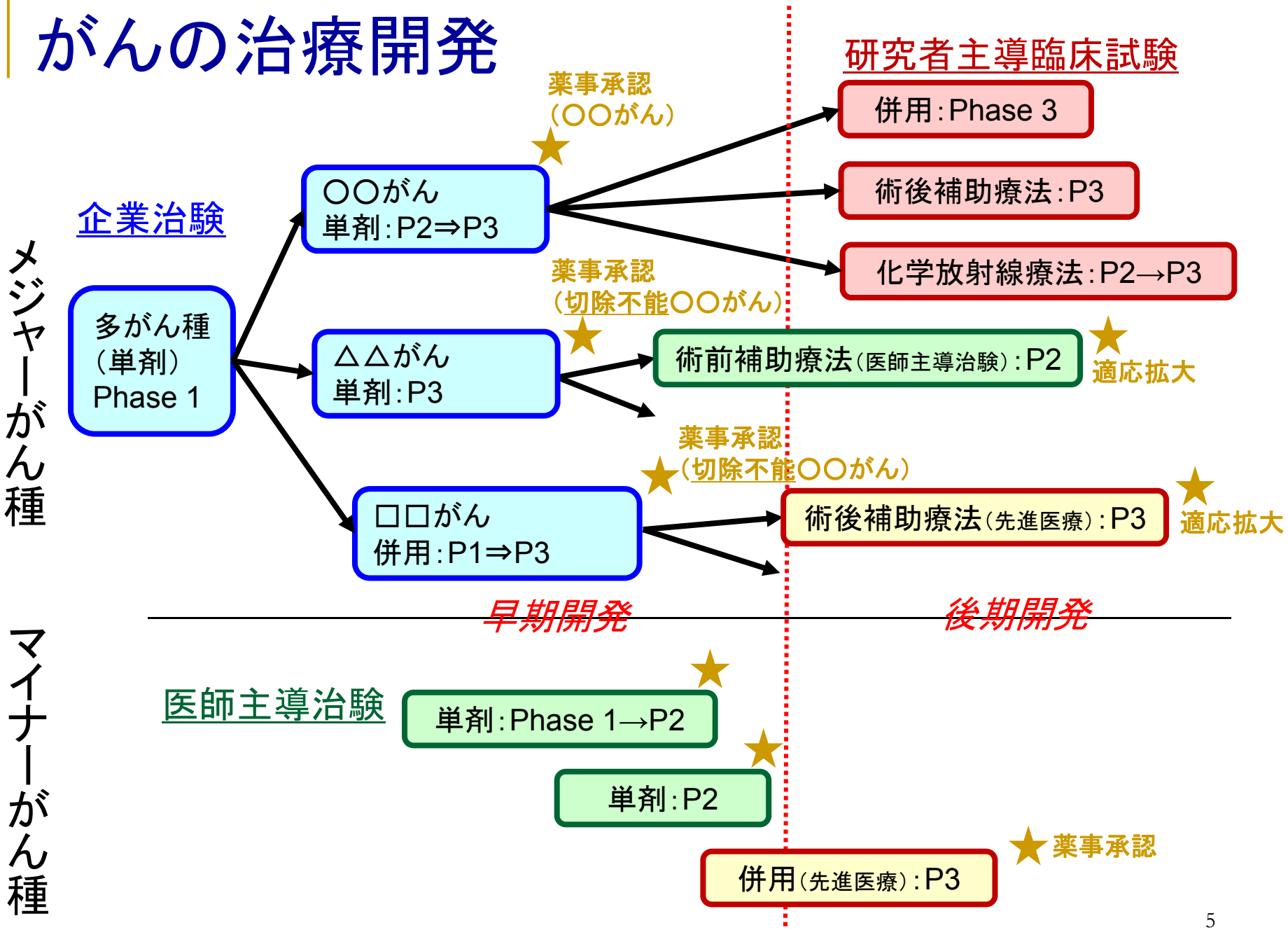
抗がん剤市場の急激な変化

- 国内売上高100位以内の薬剤
  - 2009年：9品目
    - リュープリン（663）、グリベック（449）、ゾラデックス（360）、ハーセプチン（237）、エルプラット（230）、アリミデックス、リツキサン、アバスチン、ジェムザール
  - 2015年：16品目
    - アバスチン（938）、リュープリン（538）、アリムタ（381）、ハーセプチン（327）、グリベック（302）、ティーエスワン、リツキサン、ゾラデックス、イクスタンジ、エルプラット、オプジーボ、アブラキサン、タシグナ、カソデックス、ベクティビックス、イレッサ
  - 上記5薬剤の売上高合計も1939億→2486億と増加
- 2016年度はオプジーボ単独で1260億円（！）の売上予想
  - 各製薬企業が抗がん剤開発に積極的に

（日刊薬業2016/8/24）

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

がんの治療開発



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

企業が実施しない臨床試験の例

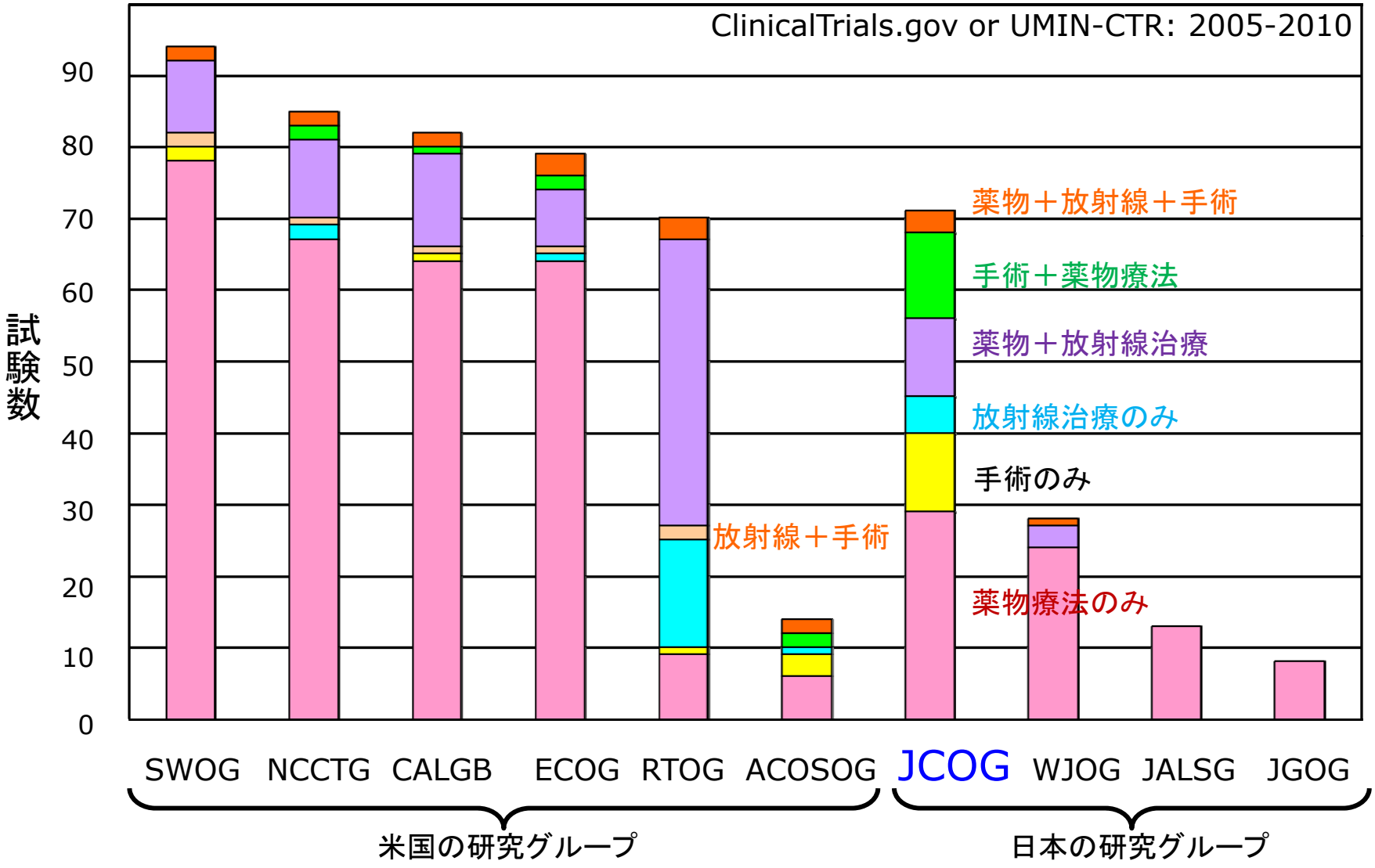
- 術後補助 vs. 術前補助の第III相試験
  - 例：JCOG9907（食道がん）
    - 切除可能食道がん　術後化療 vs. 術前化療 ⇒ 5年OSが12%改善
- 薬剤の投与期間を比較する試験
  - 例：JCOG1104（胃がん）
    - Stage II胃癌　術後S-1 12か月投与 vs. 6か月投与
- 希少がんを対象とした試験
  - 例：JCOG1111（リンパ腫）
    - 成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）　経過観察 vs. IFN+AZT
- ライバル社の薬剤どうしの直接比較
  - 例：JCOG0910（大腸がん）
    - Stage III大腸癌　術後Capecitabine vs. 術後S-1 ⇒ DFSでS-1が劣る
- 手術や放射線療法を含んだ集学的治療の臨床試験
  - 例：JCOG1315（放射線治療/肝胆膵）
    - 切除可能肝細胞癌　陽子線治療 vs. 肝切除
- 高齢者に対する臨床試験
  - 例：JCOG0803/WJOG4307L（肺がん内科）
    - 高齢者非小細胞肺癌　ドセタキセル vs. ドセタキセル+シスプラチン
      ⇒ ドセタキセル+シスプラチンが劣る

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

がんの多施設共同試験グループ

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

試験のモダリティ内訳のグループ間比較



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

集学的治療の試験ーなぜ少ない？

- 経済的なincentiveが働かない
  - 薬物の臨床試験は直接的な経済的見返りあり
    - 新規抗がん剤の開発は、製薬産業振興、雇用促進、輸出増加につながる
  - 手術・放射線治療の臨床試験は直接の経済的見返りなし
    - 患者の予後は延びるが産業振興にはならない
      - 予後が良くなれば医療費削減
    - しかし手術・放射線治療を受ける患者数は多い

- 日本でも集学的治療の試験の研究費獲得が困難に
  - ディオバン事件を受けて、使途を明確にしない「奨学寄付金」は減少
  - 研究費提供企業に対して何らかのメリットがなければ、企業からの研究費獲得が困難に
    - 公的研究費を中心に活動を行うJCOGの役割は重要

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

まとめ: 最適化医療時代のJCOGの役割は？

- 製薬企業・他グループができない/やらない臨床試験を行う
  - 術前 vs. 術後
  - 治療期間の短縮
  - 希少がん
  - 類薬の直接比較
  - 高齢者
  - 集学的治療

- 状況に応じて先進医療や医師主導治験を活用
  - 希少がんへの適応拡大
  - 切除「可能」がんへの適応拡大
    - 薬剤提供が必須のため製薬企業との連携も必要

- 最適化医療（Precision Medicine）時代への対応
  - バイオバンクジャパン（BBJ）への試料収集
  - 既存のJCOG試験の試料を用いたトランスレーショナル研究

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

臨床試験の種類と特徴

- 医師主導治験、先進医療

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

研究の種類

臨床研究

観察研究

症例報告　　ケースシリーズ研究
ケースコントロール研究　　コホート研究
使用成績調査

介入研究≒臨床試験

企業主導臨床試験
- 企業治験
- 製造販売後臨床試験

研究者主導臨床試験
- 医師主導治験
- 先進医療制度下の臨床試験
- 上記以外の研究者主導臨床試験

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

医師主導治験とは？

- 治験とは？
  - 医薬品・医療機器の薬事承認申請のための臨床試験

- 申請データとするため薬機法*に基づくGCP省令（法律）に従う必要がある

  * 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

  - GCP省令：国際的な治験の実施手順であるICH-GCPに準拠
    - モニタリング、監査などデータの質に関する規定や、データの信頼性確保に関する規定が医学系指針より厳しい

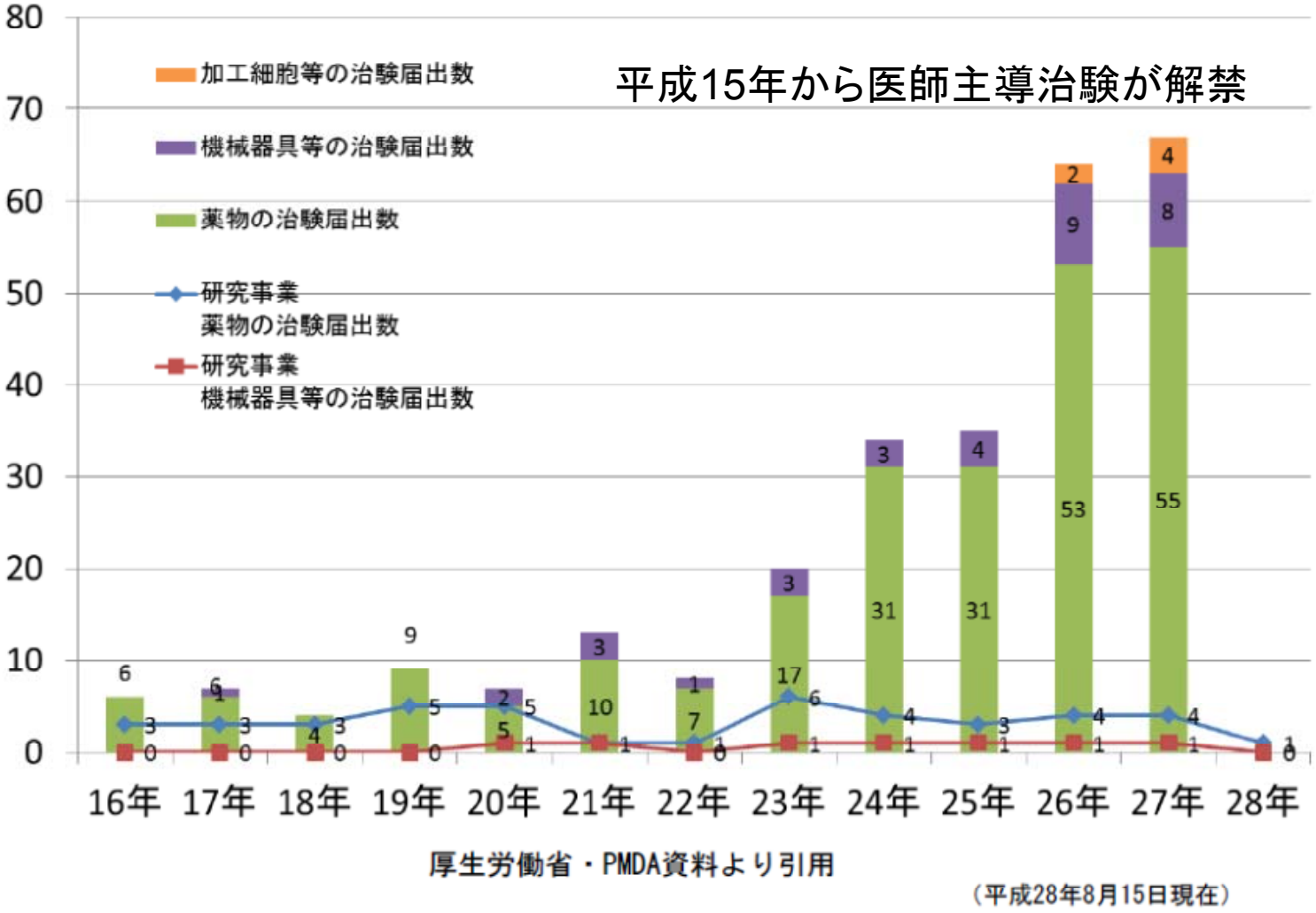
- 研究者主導試験との違いは？
  - 医師自らに課せられた業務が多い
    - 実際には調整事務局スタッフが必須
  - 必然的に多くの研究費が必要

多くのSOPの準備
治験届の提出
綿密なモニタリング・監査
治験薬管理
PMDA有害事象報告
詳細な総括報告書
etc.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

医師主導治験の治験計画届数

（23年からはプロトコル数として表示）



日本医師会治験促進センターHPより引用

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

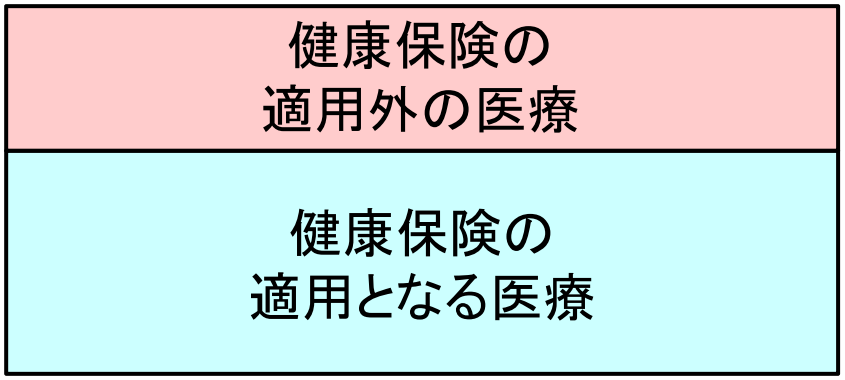
JCOGで医師主導治験は可能？

- 過去に実績あり
  - JCOG0604
    - 臨床病期II/III（T4を除く）食道癌に対するS-1+CDDP同時併用化学放射線療法の第I/II相試験
    - 参加施設：医師主導治験に対応可能な5施設
    - モニタリングの方法や有害事象報告など、様々な手順をGCP省令にあわせた形で実施

- 今後は？
  - 参加施設数や患者数を絞れば実施可能
  - 研究開始前の研究費獲得が必須
  - 国がん中央の医師主導治験支援チームと連携
    - 通常のJCOG試験と進め方が異なるため要相談

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

混合診療とは？ -先進医療の前に



- ✓ 両方の費用を混ぜること（混合診療）は、原則不可（一部例外あり*）
- ✓ 保険適用外の治療を受ける場合は、全額自費が基本

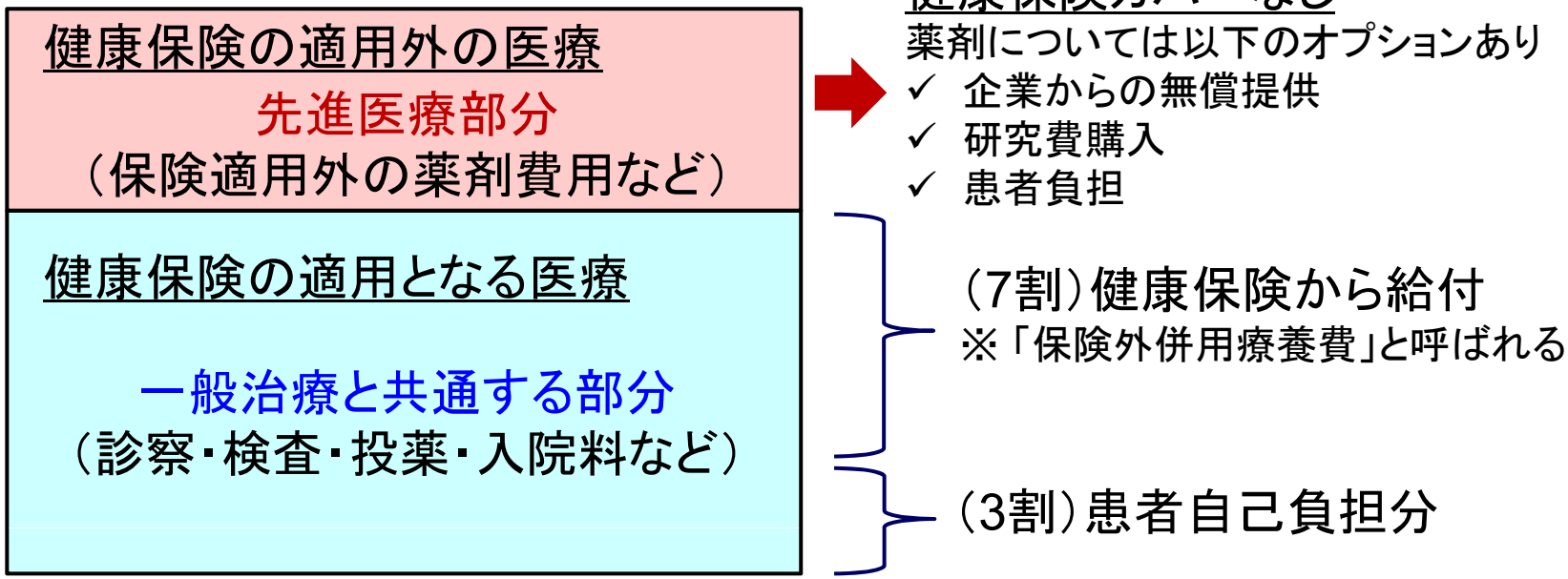
* 差額ベッド代や評価療養など

- 混合診療解禁のメリット
  - 保険が適用されない新しい治療法を受けられる
  - 医療費の国庫負担が削減できる
- 混合診療解禁のデメリット
  - 有効性・安全性が担保されない治療法が広まる
    - 副作用が生じた場合の医療費が増える
  - 保険が適用されない治療法が受けられるのは富裕層のみ
    - 保険適用の治療法しか受けられない層との医療格差
    - 国民皆保険制度の崩壊
  - 薬事承認、保険収載を受けるインセンティブがなくなる

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

先進医療とは？

- 先進医療では混合診療下に臨床試験の実施が可能



  - 先進医療通知と医学系指針に従う必要あり
    - 薬剤承認申請データには使えない

◆ 先進医療とは、薬事承認に関する制度ではなく、健康保険の適用外薬の扱いを解決するための制度
◆ この制度がなければ、保険適用外薬を用いた臨床試験は自由診療（≒全額自己/研究費負担）で行う必要あり

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

JCOGにおける先進医療の臨床試験

試験番号	グループ	進捗状況	対象	治療
JCOG1111	リンパ腫	登録中	成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）	経過観察 vs. インターフェロンα/ジドブジン
JCOG1114	脳腫瘍	登録中	中枢神経系悪性リンパ腫	大量MTX後RT vs. テモゾロミド+RT
JCOG1301	胃がん	登録中	HER2陽性胃癌	術前CS vs. 術前CS＋トラスツズマブ
JCOG1308	脳腫瘍	登録中	再発膠芽腫	BEV vs. BEV＋用量強化テモゾロミド
JCOG1315	放治・肝胆膵	先進申請準備中	切除可能肝細胞癌	陽子線治療 vs. 肝切除
JCOG1502	大腸・肝胆膵	先進申請準備中	小腸癌切除後（Stage I/II/III）	経過観察 vs. 術後FOLFOX
JCOG1503	大腸がん	JCOG内審査中	大腸癌切除後（Stage II/III）	標準術後化療 vs. 標準術後化療＋アスピリン

◆ 保険適用のない薬剤を用いて臨床試験を行い、適応拡大（薬事承認）、保険適用を目指す

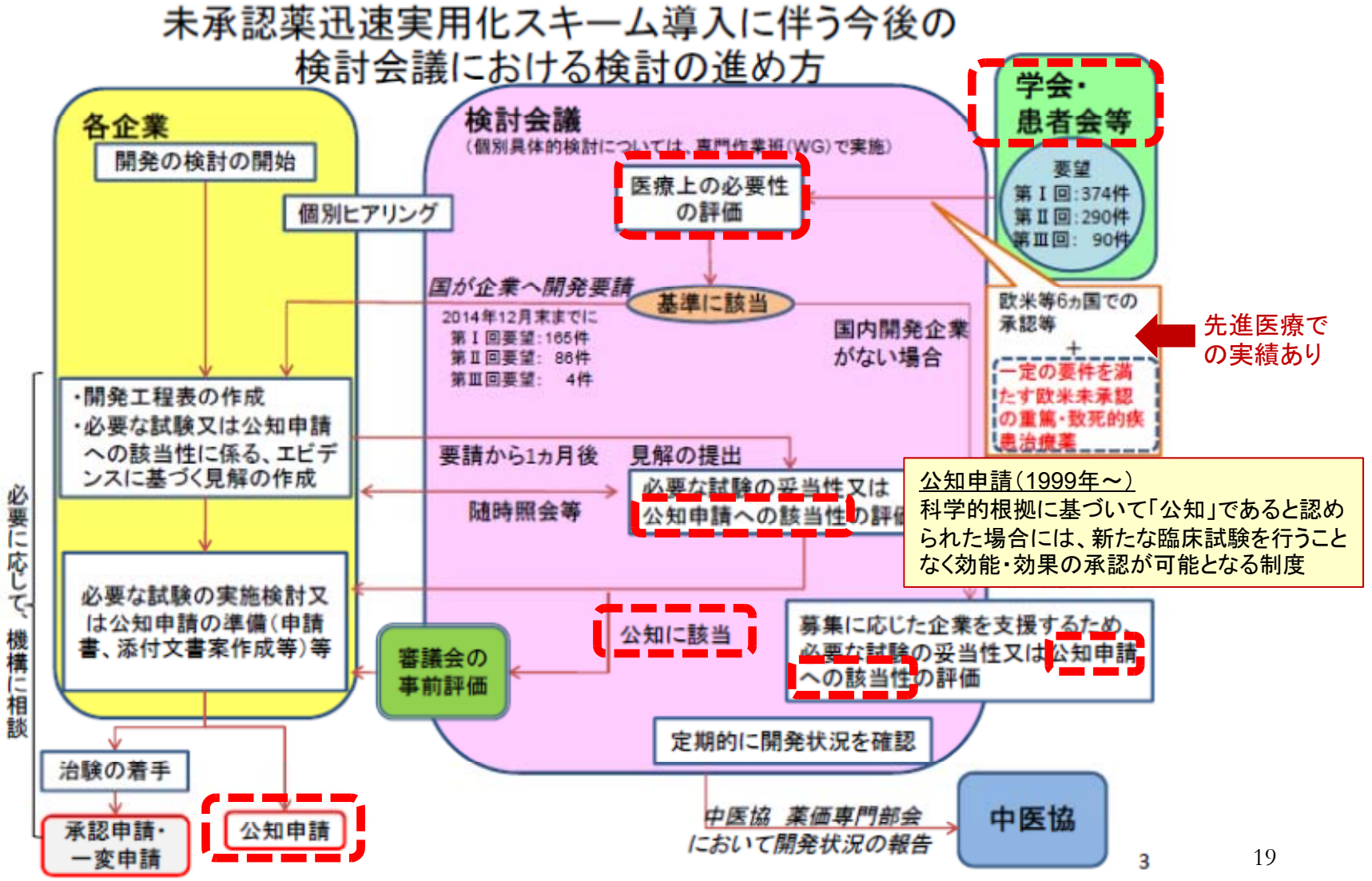
※ JCOG1315：陽子線治療は薬事承認あり。保険収載のため先進医療Bでの試験が必要条件に

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

先進医療:薬事承認が得られるの？

- 未承認薬･適応外薬検討会議を経た公知申請

2015年1月23日
「未承認薬･適応外薬検討会議」資料より

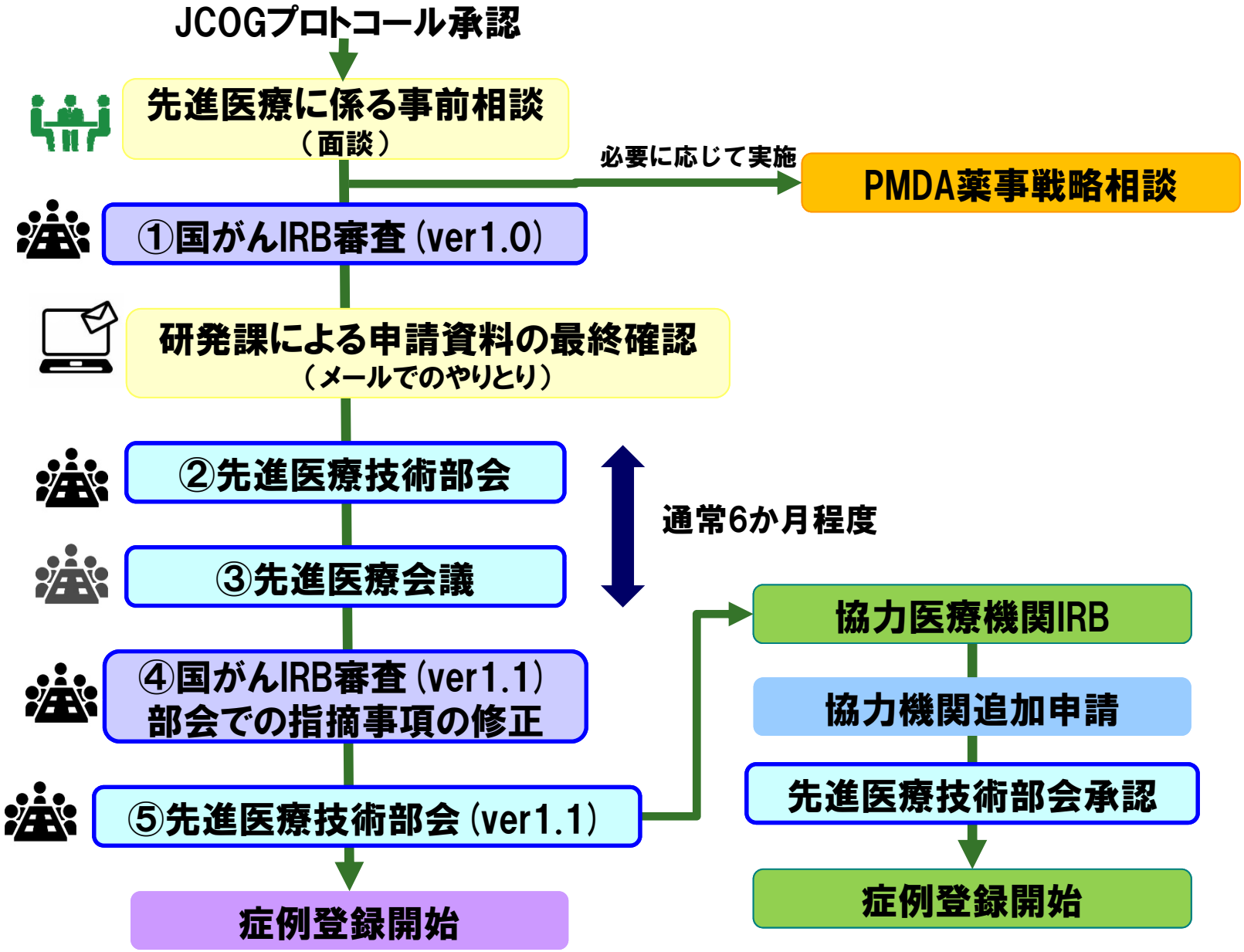


公知申請（1999年～）
科学的根拠に基づいて「公知」であると認められた場合には、新たな臨床試験を行うことなく効能･効果の承認が可能となる制度

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

先進医療：時間も手間もかかる



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

まとめ：医師主導治験・先進医療の特徴

	法令・指針	主な目的	薬事承認申請データへの利用	混合診療
医師主導治験	薬機法 GCP省令	未承認薬・適応外薬の薬事承認申請目的の臨床試験	○	○
先進医療	先進医療通知 医学系指針	健康保険が適用されない薬剤（≒未承認薬・適応外薬）を併用した臨床試験	×（公知申請の可能性あり）	○
通常の研究者主導試験	医学系指針	既承認薬や手術・放射線治療を用いた、標準治療確立のための臨床試験	×	×

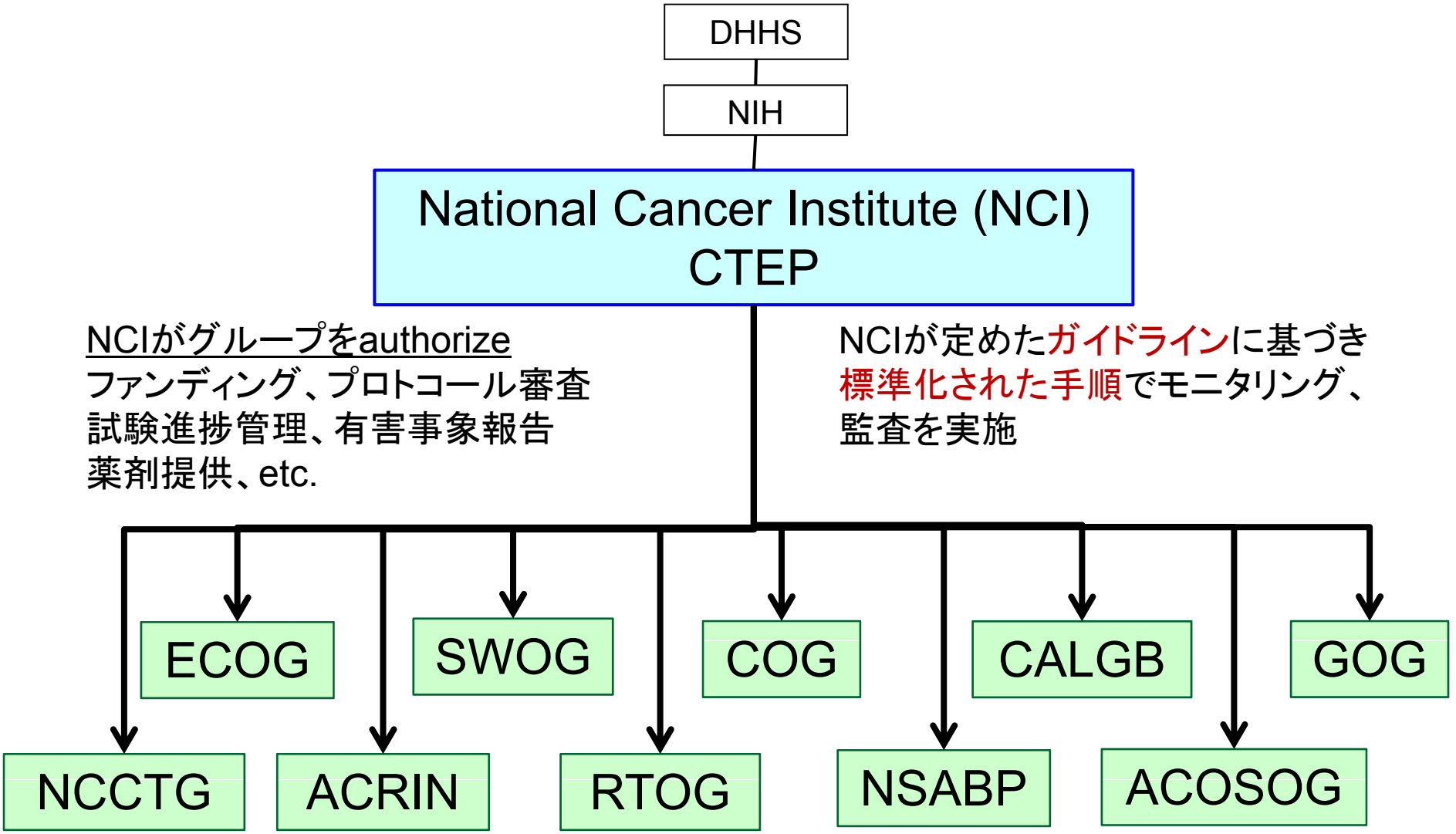
- 医師主導治験と先進医療の使い分けは？
  - 確実に薬事申請につなげたい場合は医師主導治験
  - 先進医療が用いられる状況
    - 治験を見据えた探索的な段階
    - 患者数/参加施設が多く、薬事申請へ至る可能性を犠牲にしても、コスト面から医師主導治験が難しい場合

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

臨床試験グループの協調と連携

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

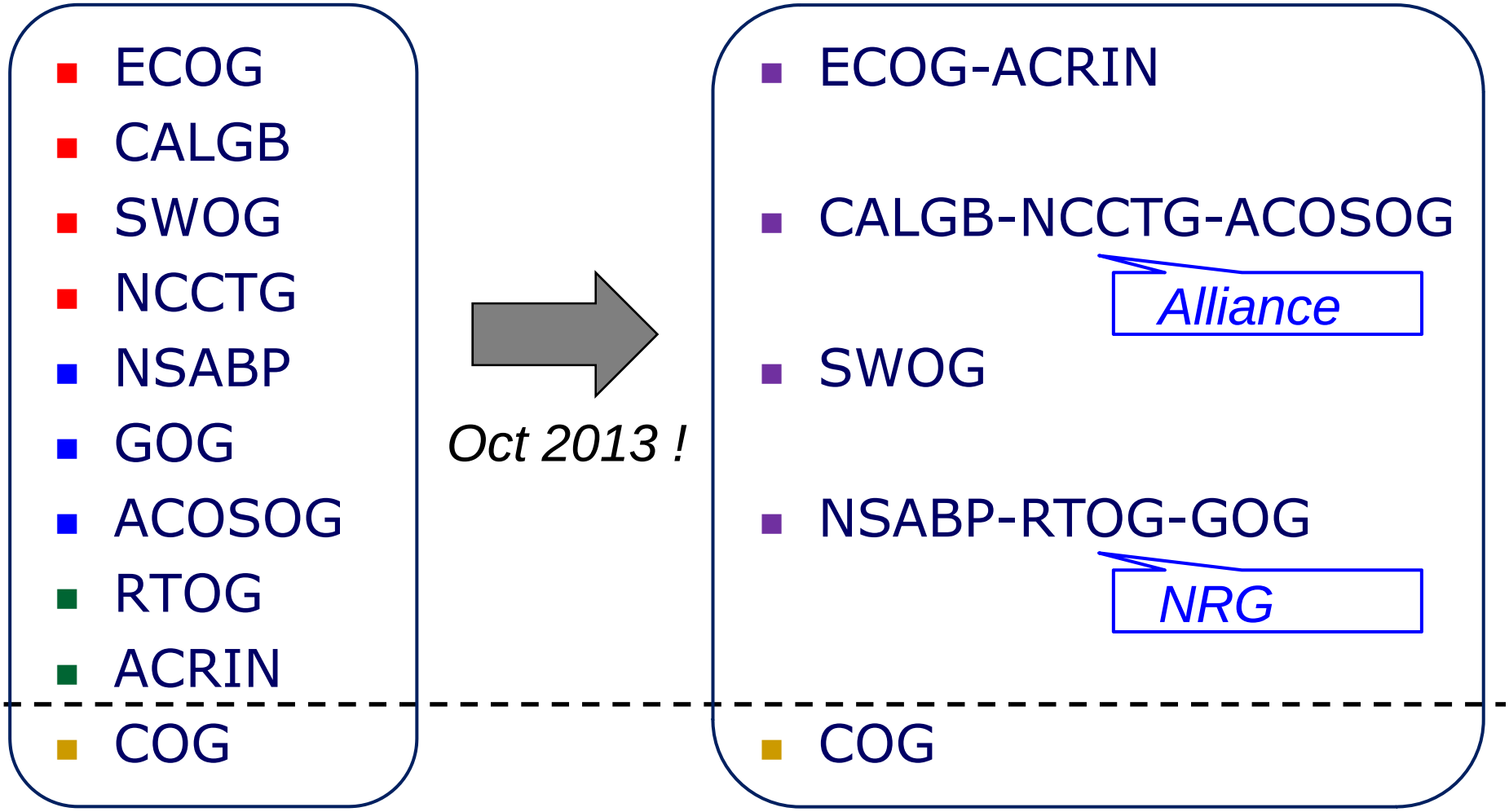
米国のCooperative Groupの体制



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

米国のCooperative Group再編



- Adult Groupは4つへ集約
- すべてのグループはmulti-disease, multi-modalityに対応

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

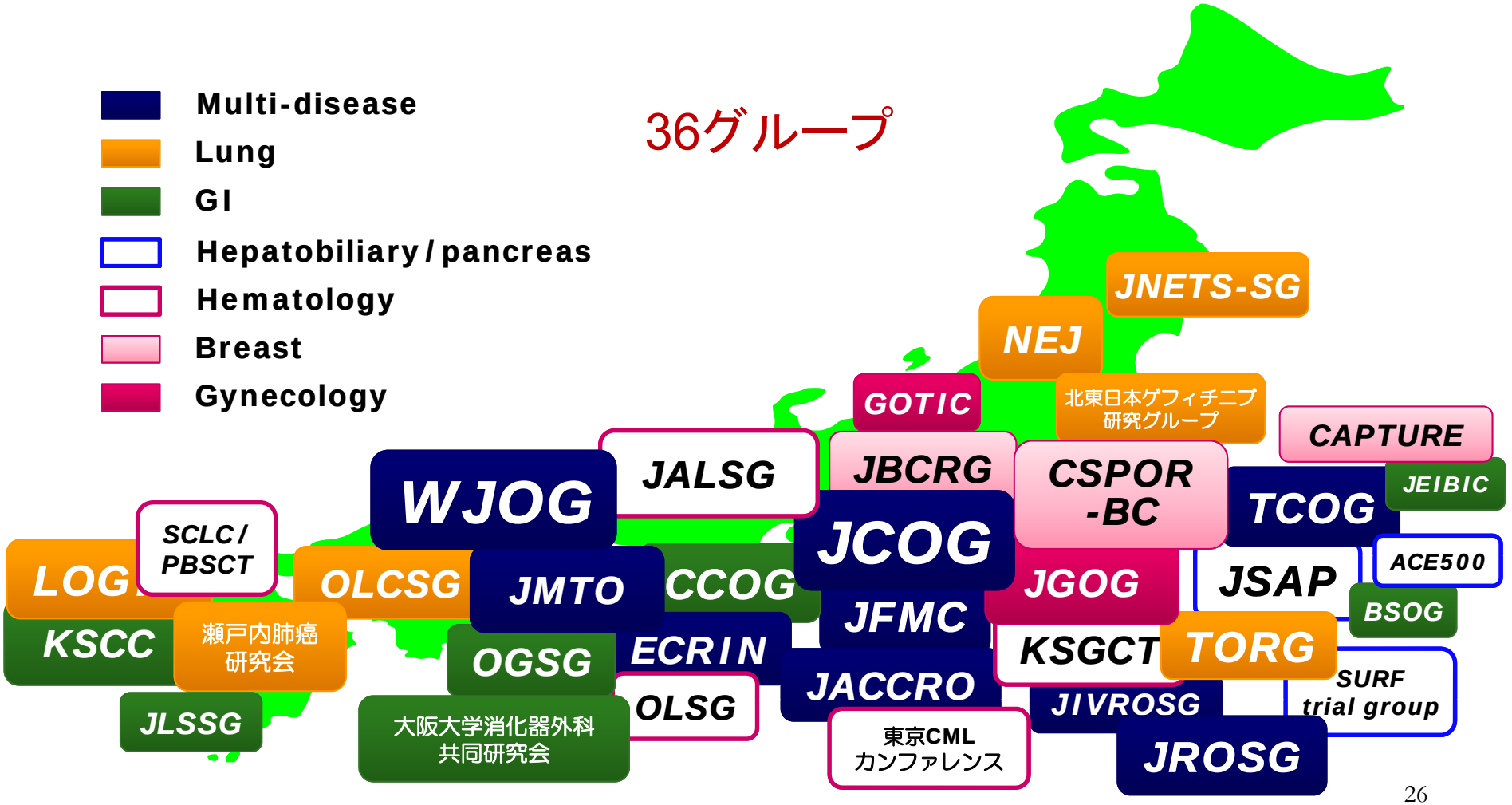
Cooperative Group再編の狙い

- グループの集約化
  - 少数のMulti-disease Groupへ集約化し、無駄を省きつつ、競争原理は維持
    - 類似の試験コンセプトの重複を排除
    - Fundの「選択と集中」
    - 参加施設の集約による登録スピード加速
- データセンター業務の標準化
  - 全グループ共通の患者登録システム（OPEN）
  - 全グループ共通の有害事象報告システム（CTEP-AERS）
  - 全グループ共通のEDC System（Medidata Rave）
  - 全グループ共通のCRF（標準化）
- システムの標準化により、グループ間の相互登録システムを構築（CTSU）
  - 例：SWOG参加施設からもNRGの試験へ患者登録可能

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

UMIN-CTRに第III相試験を登録しているグループ

(Oct 2012)

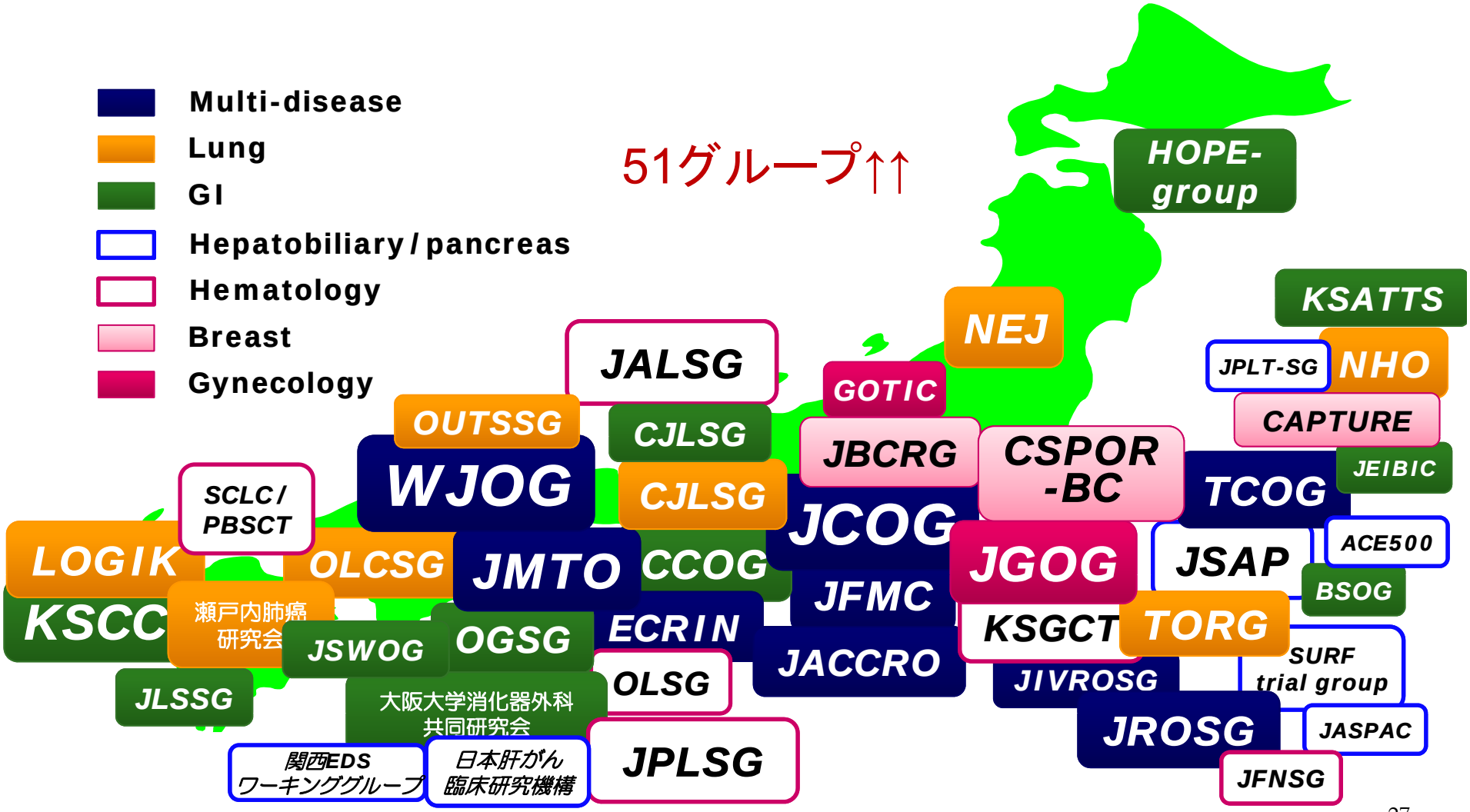


営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

UMIN-CTRに第III相試験を登録しているグループ（Update）

(Jul 2016)

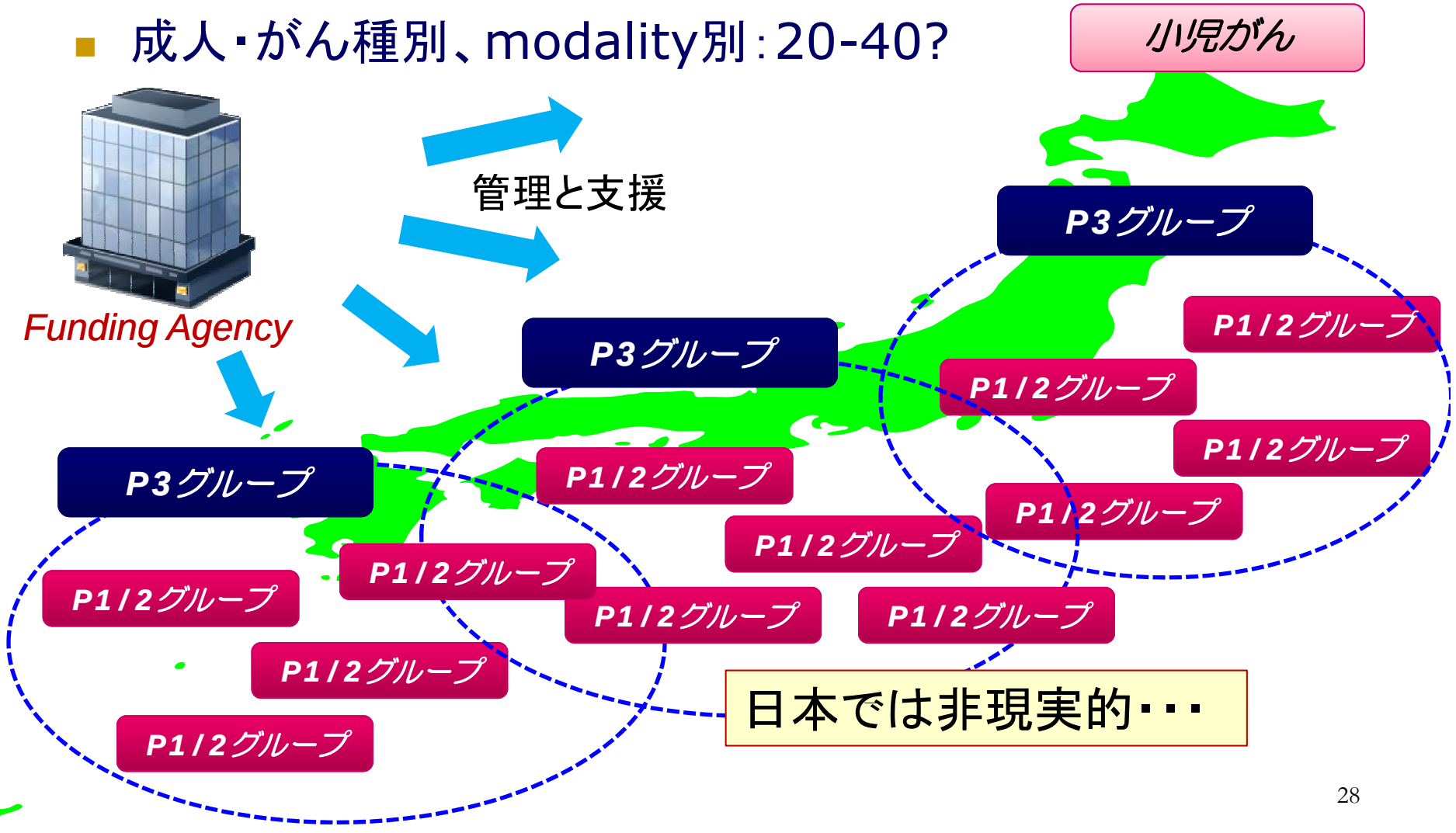


営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

米国のモデルをそのまま持ってくると・・・

- 成人・多がん種のP3グループ：3つ？
- 成人・がん種別、modality別：20-40?



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

日本でもできる方策は？

- 情報共有 communication
  - 無駄な重複の回避
  - 共同試験の促進
- 役割分担 role sharing
  - P1/2グループとP3グループの縦のつながり
  - P1/2グループどうし、P3グループどうしの横のつながり

→福田班 山本小班（肺がん）、朴小班（消化管がん）でグループ間のコンセプト情報共有・共同試験促進のためのウェブサイト構築

- 標準化 standardization
  - 各グループにおける手順の標準化
    - 患者登録、EDC、SAE報告、モニタリング、監査 、データ形式etc.
  - 標準化が進めば共同試験の促進にもつながる

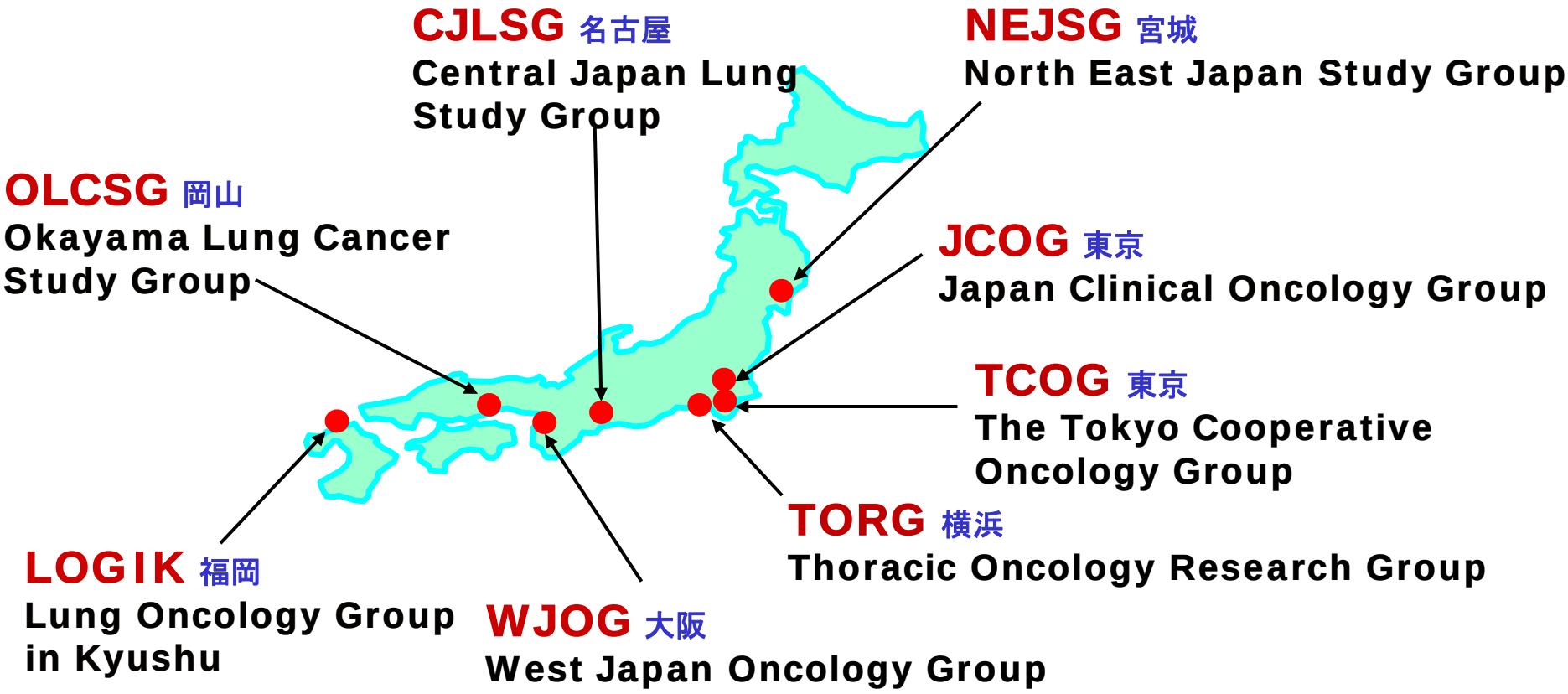
→福田班中村小班でのJCTN共通ガイドラインづくり

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

NCCがん研究開発費26-A-22福田班
肺がんグループ連携小班（山本信之小班）

- グループの医師間の情報共有（H20～）

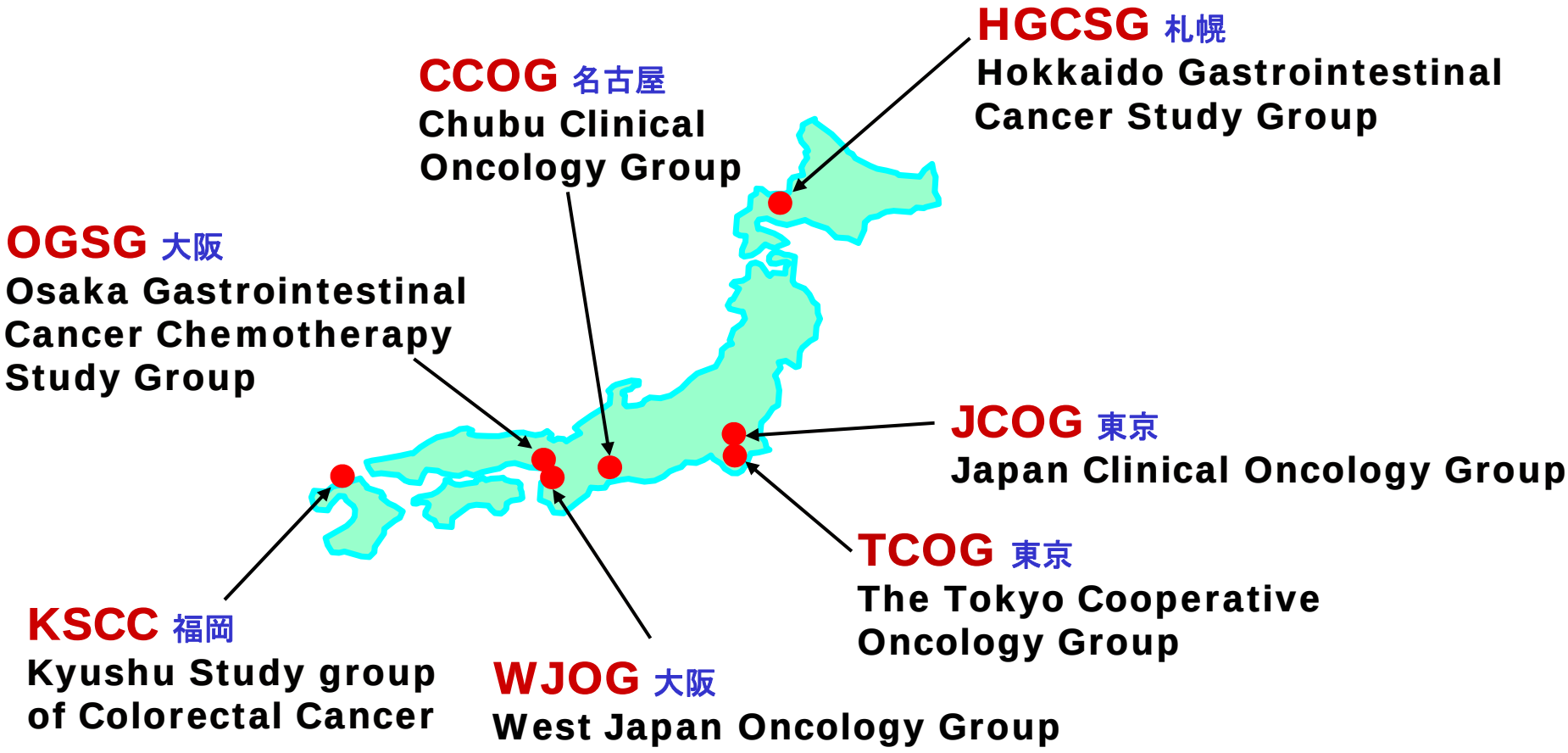


コンセプトを相互閲覧 → 無駄な重複回避・インターグループスタディ推進
この枠組みを利用して7グループによる共同試験を実施（JIPANG試験ほか）

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

がん研究開発費26-A-22福田班
消化管がんグループ連携小班（朴成和小班）

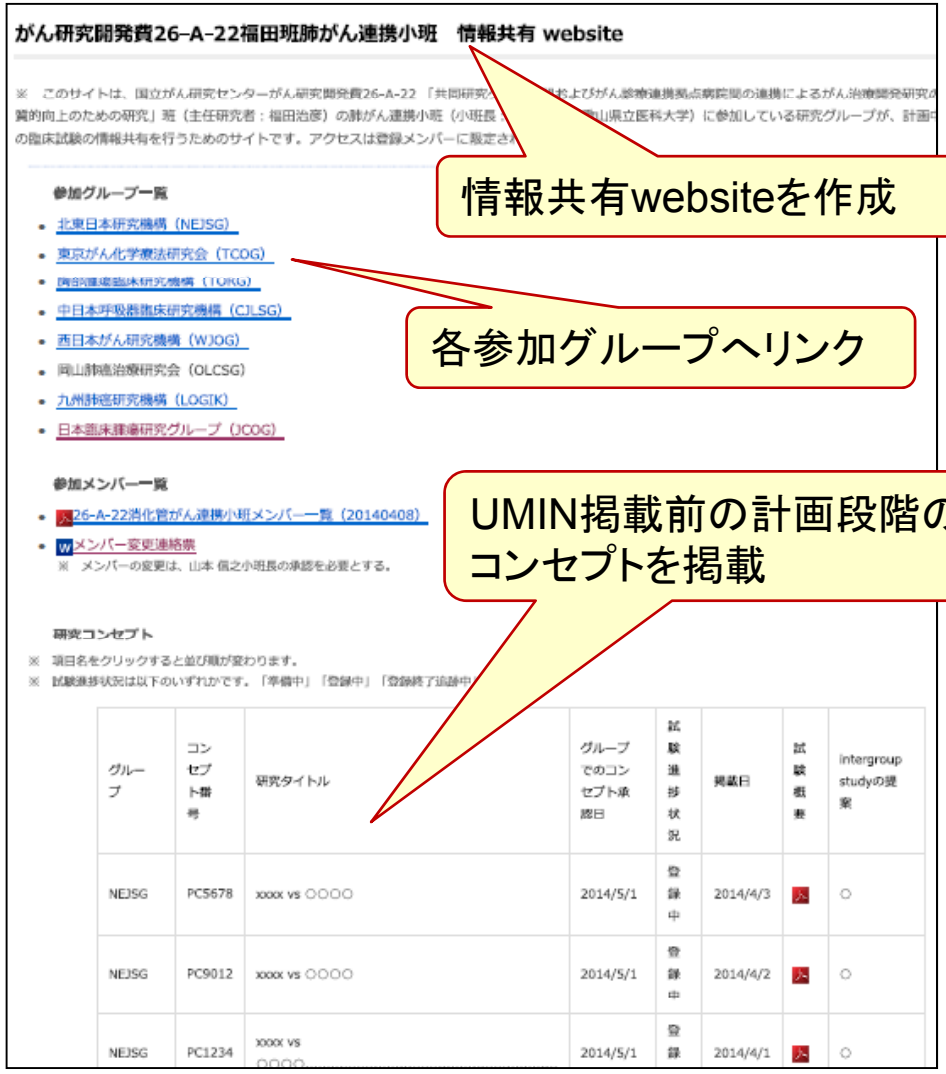
- グループの医師間の情報共有（H20～）



コンセプトを相互閲覧 → 無駄な重複回避・インターグループスタディ推進
共同試験の第一号が開始（RINDBeRG試験）

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

朴小班、山本小班の狙い

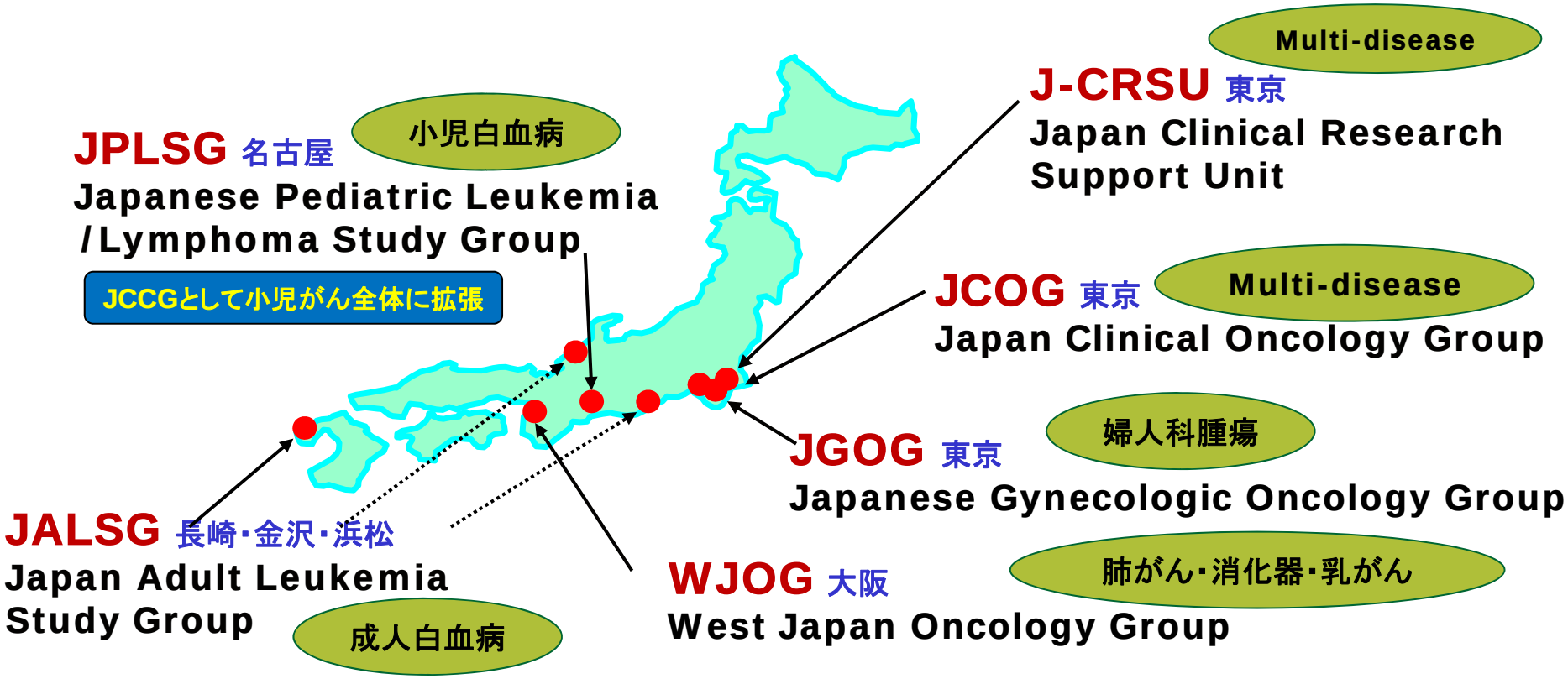


- 国内の有志グループで、試験計画段階でコンセプトを共有
  - 無駄な重複の回避
  - 共同試験の促進
  - 効率的なP3グループへのpromising regimenの導出
- 定期的に情報交換のための会議を開催

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

がん研究開発費26-A-22福田班
データセンター連携小班（中村健一小班）

- 試験実施手順の標準化（H20～）
  - プロトコール、モニタリング、中間解析、CRF、監査、有害事象報告 etc.

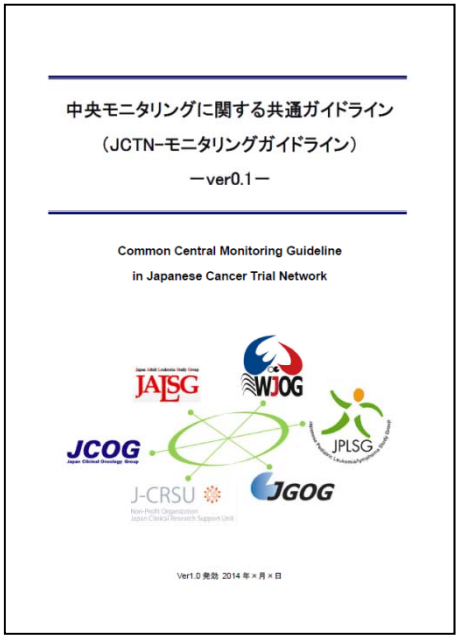


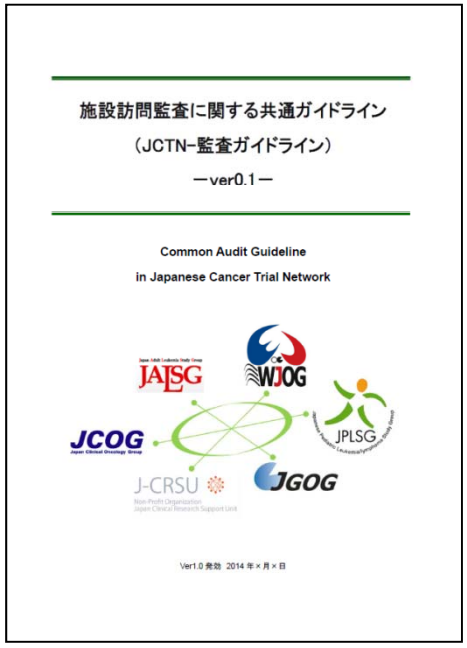
有害事象報告・モニタリング・監査の共通ガイドライン作成
→ 統合指針にあわせて公開済み

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

JCTN共通ガイドライン

- JALSG, JCOG, J-CRSU, JGOG, JPLSG, WJOGの6グループ共通のガイドライン
  - モニタリング、監査、有害事象報告
  - 目的：Phase IIIグループでの手順の標準化
  - ﾓﾆﾀﾘﾝｸﾞﾚﾎﾟｰﾄの雛形、監査ﾁｪｯｸｼｰﾄも付録としてWordﾌｧｲﾙで公開





営利目的でのご利用はご遠慮ください。

JCTNウェブサイト（www.jctn.jp）

Take home messages

- がん治療開発におけるJCOGの役割
  - 製薬企業がやらない/できない臨床試験を行う
  - 患者ニーズにこたえるには研究者主導試験が不可欠
  - 状況に応じて柔軟に先進医療や医師主導治験を活用

- JCOGだけではすべてを担えない
  - 臨床試験グループ間の情報共有・役割分担が必要
  - 実施手順の標準化により、研究の質向上と、治療開発の効率化を図る

Thank you for your kind attention!!

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/