

# 臨床研究法制化に対応する 医師主導臨床試験グループの方向性

埼玉医科大学国際医療センター

婦人科腫瘍科

藤原恵一

神奈川科学技術アカデミー (KAST)

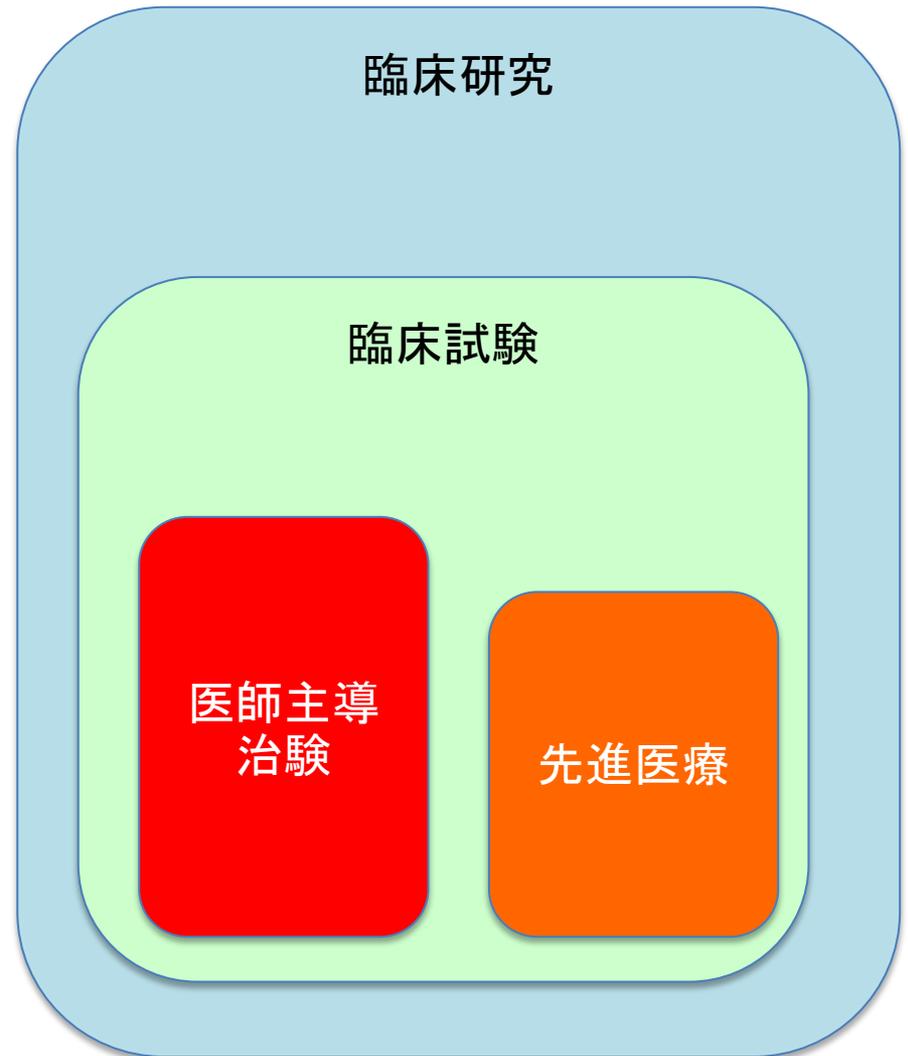
グローバルヘルスリサーチセンター (GHRCC)

青谷恵利子

# 日本の医師主導臨床研究

## 種類

- 臨床研究
- 研究者主導臨床試験
- 先進医療
- 医師主導治験



# 医師主導治験

- GCP/薬事法遵守
  - 必須
- Funding
  - まあまあ
- 施設CRCの支援
  - 少ない資金でも支援が得られる施設限定でしか行えない

# 先進医療

- 倫理指針
  - 違反すると大きな問題になる
- Funding
  - かなりイマイチ
- 施設CRCの支援
  - 期待できないことが多いが、最近は状況が改善しつつある？

# 一般臨床試験

- 倫理指針
  - 遵守できているのか疑わしいものも多い
- Funding
  - ほぼ絶望的
    - 公的資金 競争率が↑↑↑
    - 企業との契約研究 → 企業との紐付き研究となる傾向が↑
- 施設CRC支援
  - ほぼ0

# 医師主導臨床試験 新たなハードル

## 研究倫理の法制化

- 反対意見
  - 時期尚早
  - 日本の研究環境にはなじまない
- 現実的には
  - 倫理指針違反が続出するようでは、法制化せざるを得ない

# 臨床研究法制化に対応するには

- 研究者の意識改革
  - － 被験者保護
- 研究インフラ(特に施設の)整備
  - － チーム医療の徹底
  - － 人材育成と確保
- 研究資金確保

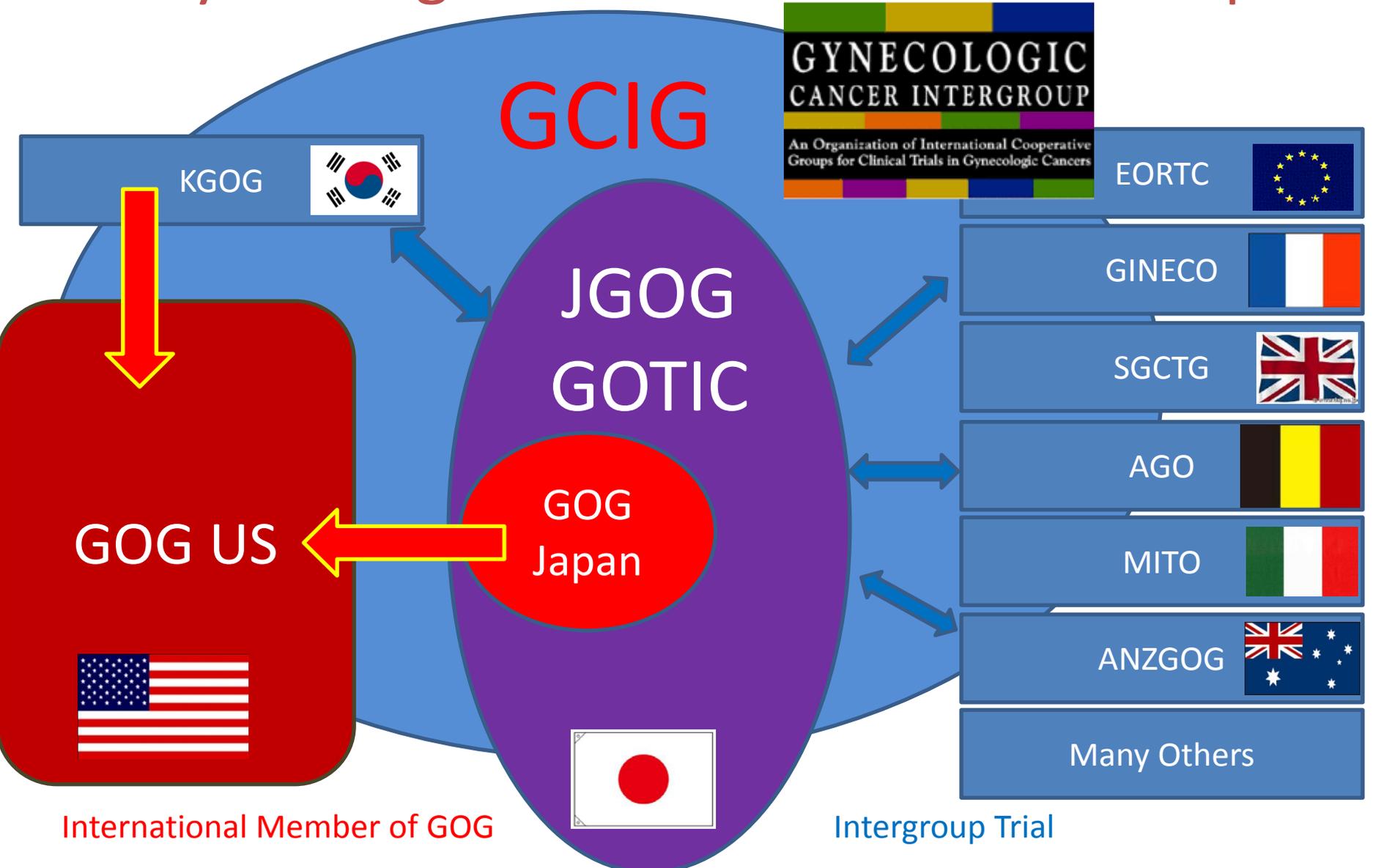
# 婦人科がん領域における臨床試験

- 2003年以降国際共同臨床試験に参加してきた
- もちろんGCP遵守で
- 医師主導治験、先進医療など、我が国の新たな臨床試験体制ともからませてきた
- Why?
- How?

# 婦人科がん領域で国際共同試験が盛んな理由

- 婦人科癌の発生頻度が中途半端
  - 製薬会社の優先順位は必ずしも高くない
  - オーフアン指定できるほど希でもない
- 高頻度癌腫の開発が一段落した後、複数の会社から開発相談が来る
- この傾向は日本だけではなく、世界的問題

# Relationship of Global Network for Gynecologic Cancer Clinical Trial Group





# GOG Japan

## HISTORY

- 2001 Paperwork for participation
- 2002 GOG **Provisional Member**
- 2003 First patient enrollment from JP
- **2004 First NCI Audit**
- 2005 GOG **Full Member**  
First GOG protocol concept submitted from a JP investigator, approved, but later tabled
- 2006 First GOG committee member (Phase I committee) from JP
- 2007 GOG-0218 as an investigator-initiated, indication-directed international trial in Japan: Drug supply/import from NCI  
**Second NCI Audit**
- 2008 First Japanese co-chair of GOG study (GOG-9917)
- 2010 First chemo-radiation trial  
GOG/ACRIN study (imaging study)
- 2013 **Third NCI Audit**

# ① GOG-Japan Accrual as of March, 2015

Rare Tumor

先進医療B

医師主導治験

Phase	Diagn ostic	III	III	II	III	III	😊	II	II	Diagn ostic	III	II	I	I	Diagn ostic (Secondar y analysis)	Total
GOG Study ID	171	174	175	187	209	213	218	232B	233 (ACRIN)	237	263	268	275	9917	8007	
2003	29	1	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
2004	35	1	0	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	39
2005	28	1	15	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	45
2006	-	3	14	0	5	-	-	0	-	-	-	-	-	0	-	22
2007	-	-	-	0	30	-	0	3	-	-	-	-	-	3	-	36
2008	-	-	-	0	17	-	18	0	-	-	-	-	-	2	-	37
2009	-	-	-	0	7	-	26	-	-	-	-	-	-	0	-	33
2010	-	-	-	0	-	5	-	-	-	27	1	-	-	-	-	33
2011	-	-	-	1	-	25	-	-	0	50	9	-	-	-	-	85
2012	-	-	-	0	-	4	-	-	4	67	5	22	-	-	(49)	102
2013	-	-	-	0	-	7	-	-	2	56	2	23	0	-	-	90
2014	-	-	-	-	-	0	-	-	-	80	0	-	2	-	-	82
2015	-	-	-	-	-	1	-	-	-	21	-	-	-	-	-	22



17 participating institutions in Japan

**Total 656+α**

# GOG Japanを通じての学び

- GCP準拠の品質管理
  - 必要なインフラ整備
    - 施設対応は不可能
    - 北里大学臨床試験コーディネーティング部門に中央管理を委託
  - これができているおかげで、後の国際共同治験がスムーズに施行可能となる
- Face to Face Discussionの重要性
  - プロトコル作成段階でのホットディスカッションポイントの認識
  - 科学的視点の違いの認識
  - 日本のニッチの発見
- 共同作業を行った仲間ならではの連帯感
  - 行った試験の共同著者
  - 新たな共同プロジェクトの提言 → Study Chair, co-chair

# GOG Japan/GCIG活動を通じた 最も重要な学び

- 海外グループの代表は、サイエンスに通じているだけでなく、臨床試験グループの運営のプロである
  - 日本では、プロトコルが出来れば臨床試験が可能と考えている医師が多い
  - 海外グループの代表は、サイエンスはもちろん、試験の遂行、グループ運営のKnow-Howに精通している  
Clinical Trialist
    - アカデミックトライアルグループのインフラ整備の重要性と医師に対する教育が重要
      - Funding: Public and Private
      - 薬剤提供の交渉
      - etc, etc.

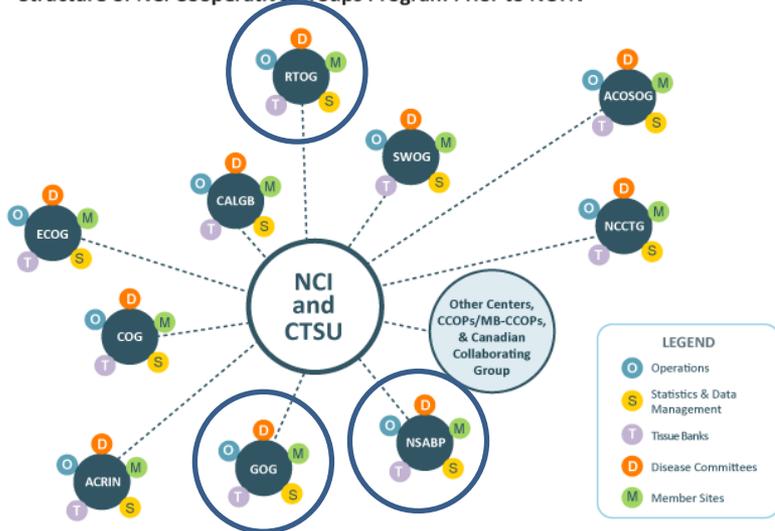
# GOG Japanにおけるインフラ整備が 可能だった理由

- 人材に恵まれた
  - ICH-GCPに精通
  - 英語によるコミュニケーション能力
  - スタディコーディネーターとしての能力
  - 上昇志向
- 医師柔軟性

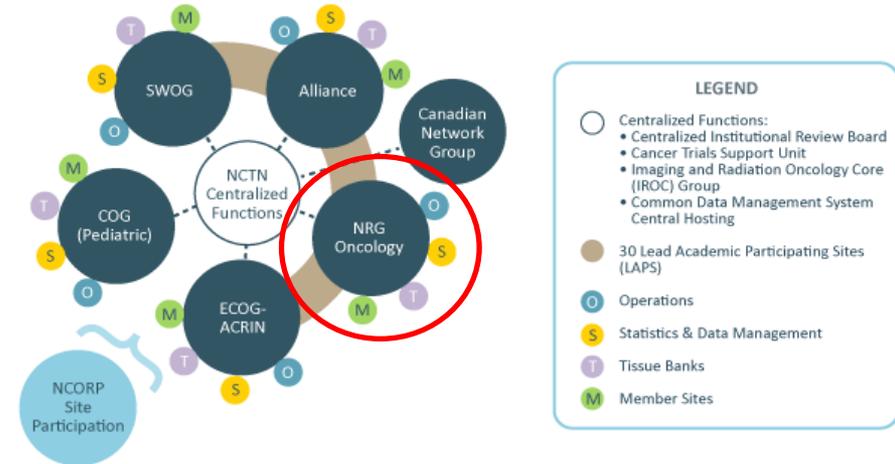
# GOG→NRG Oncology

- 米国NCI傘下の臨床試験グループのいくつか  
が合併 (National Clinical Trials Network  
NCTN)

Structure of NCI Cooperative Groups Program Prior to NCTN



NCI National Clinical Trials Network Structure



# GOG→NRG Oncology

- 米国NCI傘下の臨床試験グループのいくつかが合併 (NCTN: National Clinical Trial Network)
  - NSABP
    - COG (Children Oncology Group)
  - RTOG
    - SWOG
  - GOG
    - ECOG-ACRIN
    - Alliance for clinical Trials in Oncology

# NRG Oncology-JAPAN 組織図

**NRG Oncology-JAPAN  
コーディネーティングセンター**

公益財団法人  
神奈川科学技術アカデミー  
グローバルヘルスリサーチ  
コーディネーティングセンター

ディレクター  
池田正樹



研究実施主体

- Main Member Institution
  - 埼玉医科大学国際医療センター
- Affiliate Member Institutions
 

東京慈恵会医科大学附属病院	独立行政法人 国立病院機構	広島大学病院
鹿児島市立病院	四国がんセンター	新潟大学医歯学総合病院
慶應義塾大学病院	東北大学病院	琉球大学医学部附属病院
近畿大学医学部附属病院	北海道大学病院	兵庫県立がんセンター
国立国立がん研究センター中央病院	呉医療センター・中国がんセンター	群馬大学医学部附属病院
鳥取大学医学部附属病院	岩手医科大学附属病院	がん研有明病院
- Pending
  - 静岡県立静岡がんセンター

**【研究者】**  
\* 各施設の参加グループ毎にPIを指名 (1~3名)  
\* NCI Investigator登録

**【研究支援者】**  
\* CTET登録

運営委員会

- 臨床試験コンソーシアムとしてのNRG Oncology-JAPANの意思決定を行う委員会
- 各グループより3名ずつ選出された合計9名の研究者とコーディネーティングセンターの代表者により構成

プロトコル審査委員会

効果・安全性評価委員会

監査委員会

Legacy NSABP  
腫瘍内科／外科グループ

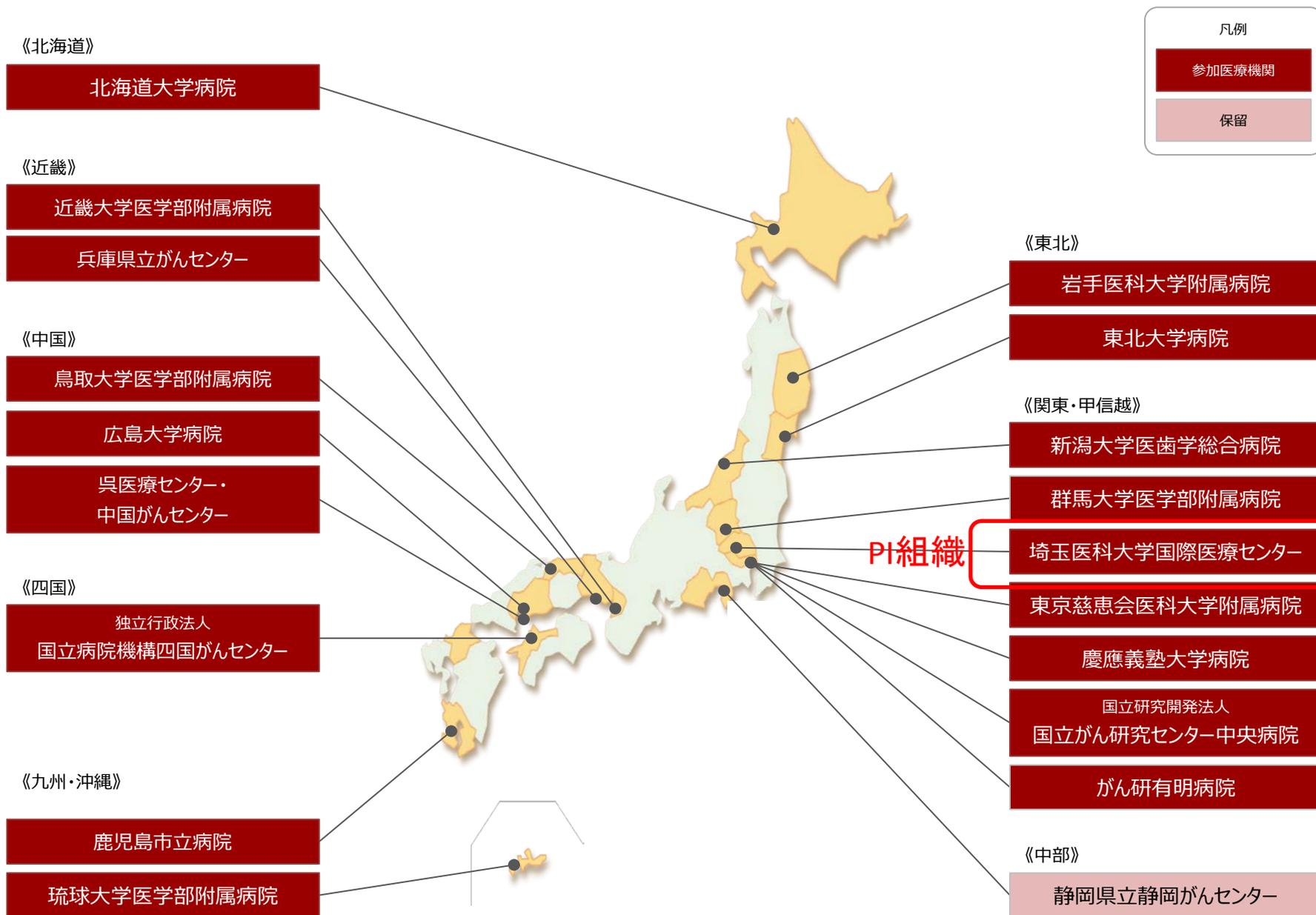
国立がん研究センター  
企画戦略局長 / 同中央病院腫瘍内科  
【グループ代表】 藤原康弘

Legacy RTOG  
放射線治療グループ

群馬大学医学部附属病院  
放射線科 教授／診療科長  
【グループ代表】 中野隆史

Legacy GOG + GOG Foundation  
婦人科腫瘍グループ

埼玉医科大学国際医療センター  
婦人科腫瘍科 教授／部長  
【グループ代表】 藤原恵一



# 米国NCI主導「National Cancer Trials Network (NCTN)」との国際共同試験

## NRG Oncology-Japan

### 背景：

- 米国NCI主導のCooperative GroupのひとつであるGynecologic Oncology Group (GOG)の正規メンバーとして、2002年以降、婦人科がん研究グループ「GOG-Japan」がGOG試験に参加してきた。(15研究に参加、症例登録数は650以上)
- 米国Cooperative Groupsは2014年にNCI主導で「National Clinical Trials Network (NCTN)」へと移行、体制再編された。
- GOGを含む3つのCooperative Groupが「NRG Oncology」に統合され、婦人科がんだけでなく、全がん種をカバーするようになった。
- 「NCTN」は、Cooperative Groupの問題点を改善すべく、効率的で協働的な臨床試験体制の構築を目標とする。
- 日本でも、婦人科腫瘍グループ・放射線治療グループ・腫瘍内科/外科グループの3つのグループで構成される「NRG Oncology-Japan」の設立準備が進行中である。(2015年7月設立予定)



### NRG Oncology-Japan 組織図(予定)：



### 直面している問題

#### ① 予算確保の難しさ

NCTN試験に症例登録すると当該グループより、1症例あたり約25万円～30万円の研究費が支給される。だが、この研究費だけで臨床試験実施は困難。特に医師主導治験として実施する場合、外部資金の確保が必須

#### ② グローバル人材育成の遅れ

次世代のグローバル臨床研究人材の育成について、中長期的な育成計画が必要

国レベルでの新たな対策に期待!!

### NRG Oncology研究の意義およびメリット

- NCIが無償提供する「国内未承認薬や適応外薬」を用いた臨床試験への参加が可能となり、本邦のがん患者に新薬や適応外薬をいち早く届ける道が開かれる。
- 本邦における承認取得やがん治療ガイドラインの改訂などの具体的な「成果」としてがん患者に還元できる。
- 国際標準の臨床試験品質管理に関する具体的な情報を得る機会が増え、実体験から学ぶことで日本の医療機関における臨床研究体制整備推進の一助となる。

# 婦人科癌臨床試験体制

- 北関東婦人科癌臨床試験コンソーシアム  
(Gynecologic Oncology Trial and Investigation Consortium: GOTIC)
- NRG Oncology Japan
- コーディネーティングセンター
  - 神奈川科学技術アカデミーグローバルヘルスリサーチセンター (KAST GHRCC)

# Our Projects

- GOTIC

- iPoccc試験 先進医療B
- LUFT試験 企業契約研究
- iPLAS試験 臨床試験
- Symptom Benefit 臨床試験 (オーストラリアと共同)
- ALIENOR 臨床試験 (フランスと共同)
- PAOLA試験 医師主導治験 (フランスと共同)
- VTE試験 企業契約試験

- GOG/NRG Oncology Japan

- GOG218 医師主導治験
- GOG268 医師主導治験
- GOG213 先進医療B
- B51試験 臨床試験
- NRG-004 医師主導治験

# 問題点

- 医師主導治験
  - モニタリングなどQA/QC
- 先進医療
  - Funding
  - QA/QC
- 医師主導臨床試験
  - FUNDING!
  - 中央支援組織
    - コーディネーティングセンター・データセンター
  - 施設の支援体制
  - 臨床研究保険

# 医師主導治験

- QA/QC
  - モニタリングの程度・頻度の基準がない
  - 人材不足
    - アカデミアと企業CROとの賃金格差
    - 害虫による治験費用の高騰

# 先進医療

- Funding
  - 健康保険承認を前提としているので、医師主導治験に準じた予算計画が必要
- QA/QC
  - モニタリングの頻度、精度の基準がなく模索状態
  - 施設における支援体制にばらつきが大きい
    - 規制当局は、支援体制が整っていることを前提としているが、現実には追いついていない施設が多い
    - CRCまたは支援人材が一人でもいれば、品質管理は格段に上がるが、その認識が施設側に乏しいところが多い

# 医師主導臨床試験

- FUNDING!
  - 大問題
- 中央支援組織
  - 多施設共同試験の場合、コーディネーティングセンター・データセンターは充実してきているが、小グループの場合、これを設定せずに試験をやろうとしていることがほとんど
- 施設の支援体制
  - まことにお粗末
- 臨床研究保険
  - まったく未解決

# 我が国の研究倫理基準への疑問 -1-

- 欧米では、被験者保護の観点から不都合があった都度、規制を高めてきた
- 我が国では、それを上回る完璧な精度を目指して、不必要に高いハードルを設定しているように見える

(例) 個人情報保護の理由でIDをCRFに入力できない

- 照合表をつくることにより、エラーが発生する危険、紛失の危険が一つ増える
- 正確なデータの確保の意義と、ほとんど起こりえない個人特定の試みの可能性とのバランスが悪すぎる

## 我が国の研究倫理基準への疑問 -2-

- 高いハードルをクリアするには、人手がかかるが、それを賄うための原資はどうやって確保するのか
  - 臨床研究中核病院・拠点病院?????
  - 認定IRB

# 臨床研究中核病院・拠点病院に 関する疑問

- 周辺地域の臨床研究を支援できているのか？
- 自施設の研究者を十分支援できているのか？

# iPocc Trial

Stage II to IV  
Ovarian, primary  
peritoneal, or  
fallopian tube  
cancer

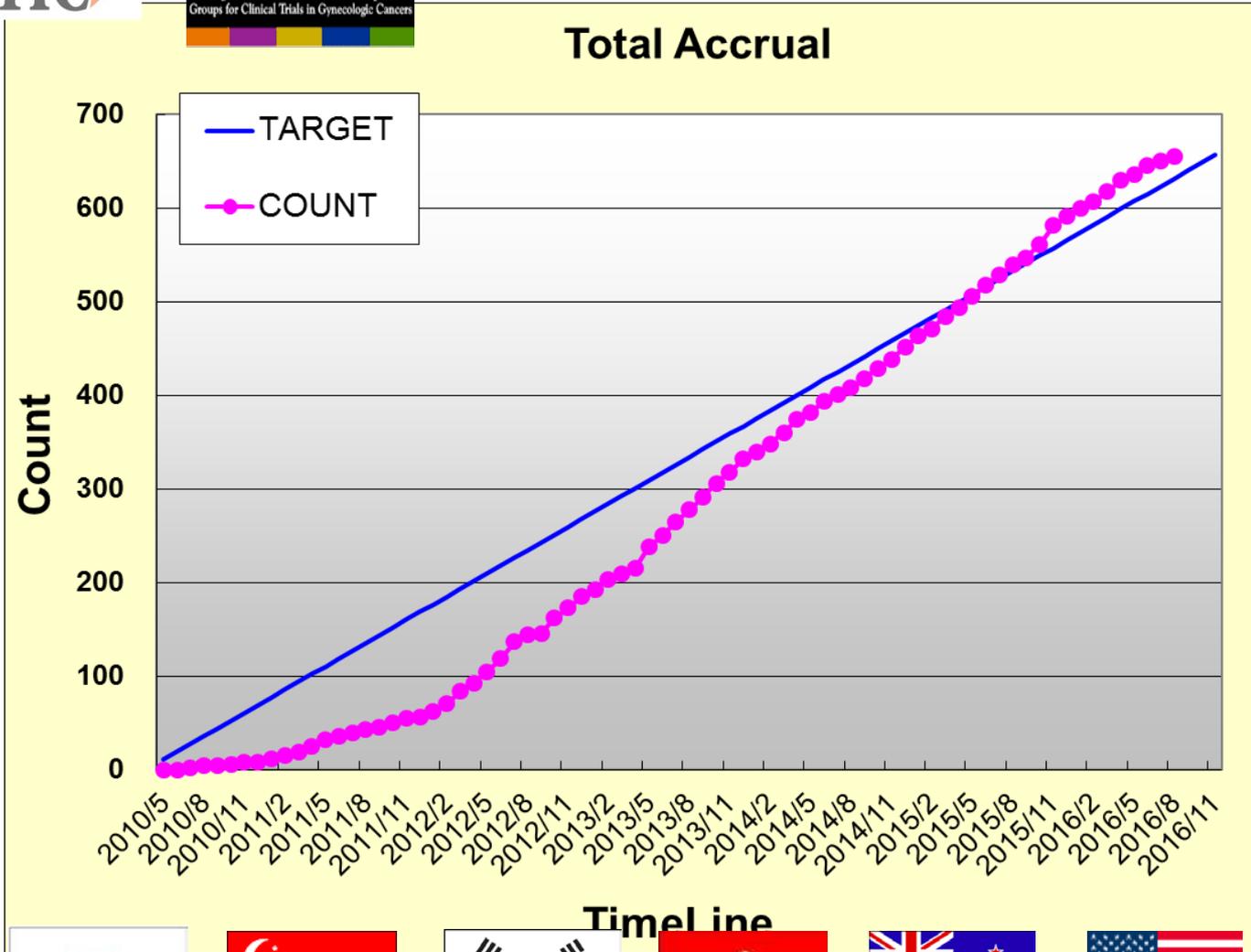
Including  
Suboptimal/Exploratory  
Laparoscopy  
Cases  
IDS Allowed

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>/1h IV, **weekly**, Cycles 1-6  
Carboplatin AUC 6 **IV**, Day 1, Cycles 1-6

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>/1h IV, **weely**, Cycles 1-6  
Carboplatin AUC 6 **IP**, Day 1, Cycles 1-6

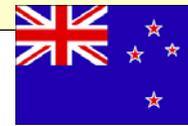
- **Accrual goal: 654 pts**
- **Primary Endpoint: PFS**
- **Secondary Endpoints: OS, Toxicity, QOL, Cost/Benefit**



Total 655:



Singapore 32, KGOG 10, NZ 4, USA 4, Hong Kong 2



No. (登録数の多い順)	施設名	登録症例数
1	埼玉医科大学国際医療センター	147
2	東京慈恵会医科大学附属柏病院	69
3	東京慈恵会医科大学附属病院	38
4	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	32
5	東京慈恵会医科大学附属第三病院	28
6	自治医科大学附属病院	27
7	<a href="#">National University Hospital Singapore</a>	25
8	兵庫県立がんセンター	21
9	新潟大学医歯学総合病院	19
9	新潟県立がんセンター 新潟病院	19
10	東海大学医学部附属病院	18
11	市立貝塚病院	16
12	埼玉医科大学総合医療センター	15
13	筑波大学	14
13	大阪成人病センター	14
14	済生会長崎病院	10
15	横浜市立市民病院	8
15	三重大学医学部附属病院	8
15	弘前大学医学部附属病院	8
15	Korea Cancer Center Hospital	8
16	岩手医科大学附属病院	7
16	JA広島総合病院	7
16	KK Women's and Children's Hospital	7
16	福井大学医学部附属病院	7
16	呉医療センター	7
17	九州医療センター	6
17	群馬県立がんセンター	6

No. (登録数の多い順)	施設名	登録症例数
18	A大学病院	5
18	B大学病院	5
19	C大学病院	4
19	鳥取市立病院	4
19	University of Pittsburgh	4
19	University of Otago-Christchurch	4
20	群馬大学医学部附属病院	3
20	市立三次中央病院	3
20	順天堂大学医学部附属順天堂医院	3
20	京都府立医科大学附属病院	3
20	Shinchon Severance Hospital	3
20	愛知県がんセンター中央病院	3
21	沖縄県立中部病院	2
21	奈良県立医科大学附属病院	2
21	昭和大学病院	2
21	D大学病院	2
21	Queen Mary Hospital	2
21	大阪医科大学附属病院	2
22	栃木県立がんセンター	1
22	癌研有明病院	1
22	東京女子医科大学東医療センター	1
22	兵庫医科大学病院	1
22	静岡県立静岡がんセンター	1
22	神戸市立医療センター中央市民病院	1
22	愛媛大学医学部附属病院	1
22	鹿児島市立病院	1
23	三重県立総合医療センター	0
23	山口大学医学部附属病院	0
23	鳥取大学医学部附属病院	0
23	姫路赤十字病院	0
合計登録数		655

# 認定IRBに関する疑問

- 年間100以上の介入研究の審査
  - 介入研究の研究者支援が十分できていることを審査できているのか
  - もし、研究者支援ができているのなら、その支援を可能としているFundingはどのように得ているのか

# 本日の結論

- **FUNDING!!!!!!**
- 臨床試験グループに限らず、臨床研究法制化に対応するためには、研究施設が法を遵守できるような体制整備が必須。
- そのために必要な原資をどのように確保するのか？

# Thank You !!



**ご静聴ありがとうございました。**