

GOG/NRG Oncology Japan での医師主導臨床試験 (アカデミアが実施する意義)

兵庫県立がんセンター腫瘍内科

松本光史

神奈川科学技術アカデミー

青谷恵利子

埼玉医科大学国際医療センター婦人科腫瘍科

藤原恵一

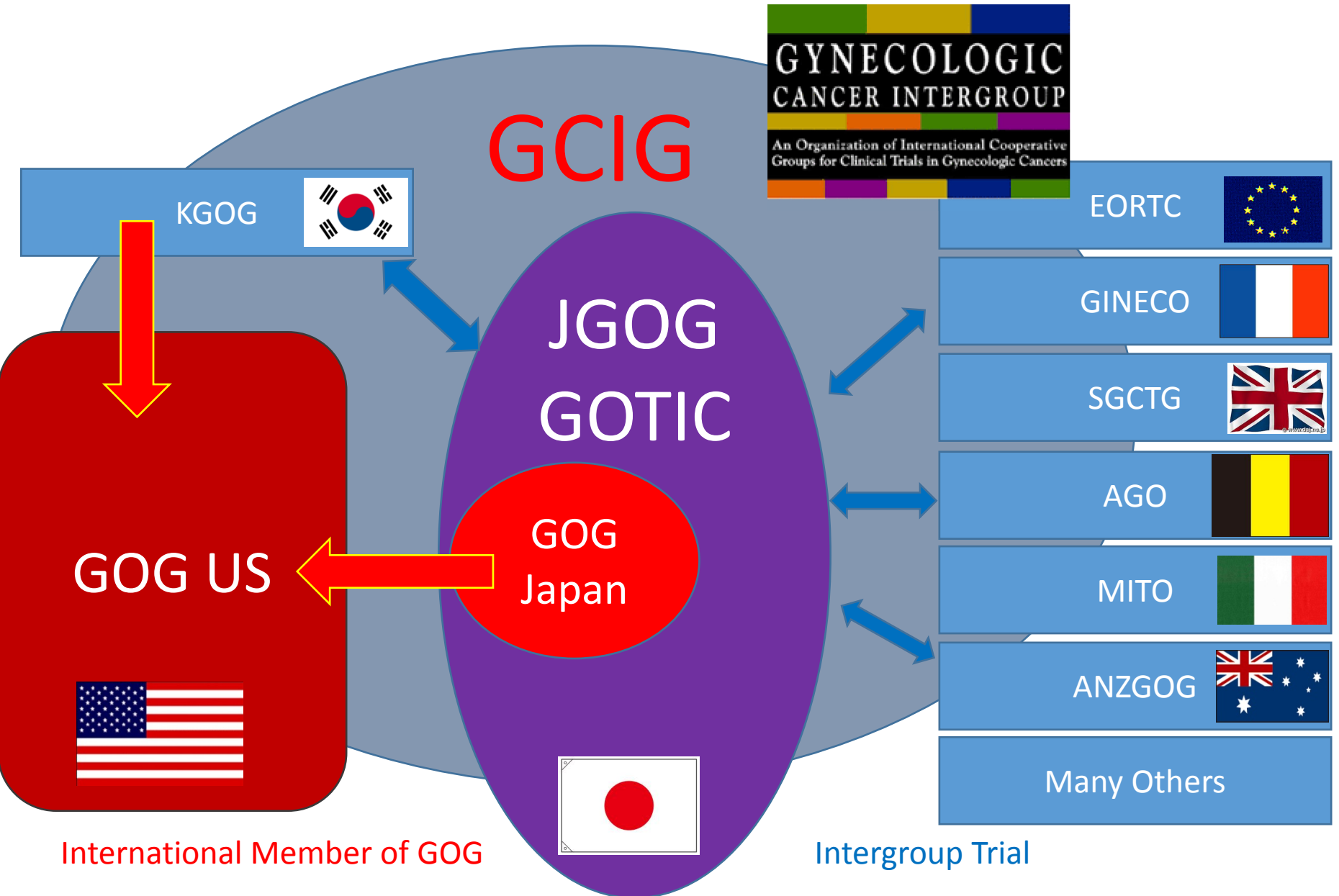
本日のお話

- GOG について
- GOG Japanの足跡
- NRG Japanへの移行

婦人科がん領域で国際共同試験が盛んな理由

- 婦人科がん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
 - オープン指定できるほど希でもない
- 高頻度がん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

Global Relationship



Gynecologic Oncology Group (GOG)

- 1970年2月20日設立
- 婦人科癌に特化した米国の多施設共同臨床試験グループ
- NCIスポンサーの癌臨床試験グループで唯一の婦人科がんを対象とするグループ
- NCI Support ⇒ March 1, 2014 NRGへ移行

GOG Member施設

- Active GOG member:
 - Parents: 65
 - Affiliates: 184
 - Community Clinical Oncology Program 19
- International Provisional members:
 - UK (2001)
 - Australia/New Zealand (2001⇒2004 Full member)
 - Japan (2002 ⇒2005 Full member)
 - Nordic Society (2003)
 - Korea (2005)

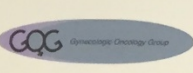
17 18 19 20
24 25 26 27

NORTH MALE ATOLL
Kaafu Atoll

GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP
86th Semi-Annual Meeting in San Diego, CA
January 24 - 27, 2013

FINAL PROGRAM

170126
GOG



Gynecologic Oncology Group
84th Semi-Annual Meeting
January 26 - 29, 2012 - San Diego, CA

Final Program



Celebrating over 40 Years of Excellence in Clinical Research

Gynecologic Oncology Group Administrative Office
Four Penn Center - Suite 1020 - 1600 John F. Kennedy Blvd - Philadelphia, PA 19103
Phone - 215-854-0770 - Fax - 267-295-9485 Website - www.gog.org

NRG
ONCOLOGY

Advancing Research. Improving Lives.

NRG ONCOLOGY SEMIANNUAL MEETING



FINAL PROGRAM

JULY 10 - 13, 2014
HYATT REGENCY CHICAGO
CHICAGO, ILLINOIS

FINAL PROGRAM

FEBRUARY 6 - 9, 2014 - NRG ONCOLOGY SEMI ANNUAL MEETING
MANCHESTER GRAND HYATT
SAN DIEGO, CALIFORNIA

NRG
ONCOLOGY

NRG Oncology Semiannual Meeting

Advancing Research. Improving Lives.

Final Program



Atlanta Marriott Marquis
Atlanta, Georgia
January 21 - 23, 2016

NRG ONCOLOGY
SEMIANNUAL MEETING

FINAL
AGEND
PROGRA

NRG
ONCOLOGY

Advancing Research. Improving Lives.

February 5 - 8, 2015
Manchester Grand Hyatt
San Diego, California

GOG members

- Gynecologic Oncologists
- Medical Oncologists
- Radiation Oncologists
- Immunologists
- Pathologists
- Statisticians
- Social Scientists
- Basic Scientists
- Ethicists
- Nurses
- Data Managers

GOG Committees

- Ovarian
- Uterine Corpus
- Uterine Cervix/ vulva
- Quality of Life
- Data Management
- Nursing
- Information Technology
- Translational research

GOG Quality Assurance

- Correctness
 - More than 90% Eligible
- Timeliness
 - More than 85% CRF submission, any time point
- Evaluation
 - Twice a year
- Membership Requirement
 - Probational → Kicked out

GOGについて

- NCI sponsor cooperative groupの一つ
- 婦人科がんに関しては世界最大の臨床試験G
- GCIGの誕生を受けて、国際共同を推進してきた
- 日本は2002年に参加
- 婦人科腫瘍医、腫瘍内科医、放射線治療医に加え統計家、基礎研究者、情報科学者、リサーチナースなどが議論
- 新陳代謝の仕組み

本日のお話

- GOGについて
- **GOG Japanの足跡**
- NRG Japanへの移行

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
Preparing GOG/ACRIN study (imaging study)

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	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

International Collaboration Trial への参加のRationale

インフラ整備
できてます

- 国内での議論のみでは問題の解決にならず
- 黒船の襲来を期待できず

• 黒船に乗船

- 国際レベルでの自分たちの位置を正確に認識する
- Clinical TrialのInternational Standardに身を置く
- 方法論を学ぶ



GOG参加のメリット

医師／研究者として

- 多施設共同臨床試験グループの運営について、実地トレーニング
- JGOGの国際的認知度UP
- Protocol development “Hot discussion”
⇒ 日本の”ニッチ”が解る
- Personal Communication/ Discussion
⇒ 人脈とInfoの拡大
- State of the Science Meeting, Consensus Conference
⇒ 国際治療戦略会議への参加機会
- 日本からProtocol Concept Proposal ⇒ **“Accepted”**

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
 - これができていたおかげで、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.

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	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

GOG268

- III期/IV期の卵巣明細胞癌を対象とした、TC療法+テムシロリムスの第2相試験
- 主要評価項目は1yDFS、症例数は当初45名
- 日本での承認申請のために、「日本から45名、それ以外の地域から45名登録」と症例数変更
- 実際に日本からの45名は2年で登録完了
- 試験結果はASCO2016で公表予定
- TRも進行中

GOG218

上皮性卵巣癌
腹膜癌
FIGO III-IV期

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Arm I (標準治療群)

Paclitaxel 175mg/m²
Carboplatin AUC 6
q 3weeks x 6
Placebo
2サイクルから開始, q 3weeks x 5

Placebo
q 3 weeks x 16

Arm II (同時併用Bevacizumab群)

Paclitaxel 175mg/m²
Carboplatin AUC 6
q3weeks x 6
Bevacizumab 15mg/kg
2サイクルから開始, q 3weeks x 5

Placebo
q 3 weeks x 16

Arm II (同時併用+維持療法Bevacizumab群)

Paclitaxel 175mg/m²
Carboplatin AUC 6
q3weeks x 6
Bevacizumab 15mg/kg
2サイクルから開始, q 3weeks x 5

Bevacizumab 15mg/kg
q 3 weeks x 16

医師主導型治験の特徴

臨床試験と比較して・・・

- ・厚生労働大臣への治験計画届の提出が必要
- ・「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」**GCP省令”の遵守”**が必要

→

- ・プロトコール、IC文書などGCPに準じた内容の作成
 - ・各業務のSOPの作成
 - ・補償に対する対応
 - ・品質管理 (モニタリング)品質保証 (監査)
 - ・安全性情報に関する対応
 - ・総括報告書の作成
- etc.....

医療機関の支援体制が重要

- 全施設が協力して実施する「医師主導治験」
- SOPの整備、安全性情報のハンドリング、IRB審議資料の準備、様々な契約などにおいて、治験管理室、CRCの協力が不可欠
- 院内各部署の協力要請
 - 検査室
 - 薬剤部(治験薬管理)
 - 病院会計
- IRBの教育

GOG-0218試験参加を通じての学び

- 開発治験における婦人科領域のプライオリティの低さを克服するための新たな方法となる可能性
- 国際共同治験の実施体制の整備と運営
 - 薬剤輸入の流れと品質管理
 - 国内外の安全性情報の交通整理

婦人科がん領域における臨床試験 現状と今後

• 現状

- 世界的規模で遅れている
- 我が国と先進諸国との違い
 - 我が国でのPhase II Study ほぼ 0
 - 米国でのPhase II Screeningは粛々に行われている

• 今後

- 我が国のみならず、先進諸国においても、一国単独で開発試験が行われる可能性はきわめて低く、国際共同試験以外に新薬開発の道はない。
- アカデミア研究グループ主導の承認試験が加速
 - GOG218 bevacizumab (GOG)
 - ICON7 bevacizumab (MRC/GICG)
 - OVAR 16 pazopanib (AGO/GCIG)
 - SOLO2 olaparib (GINECO/GCIG)
 - NRG-GY004 cediranib (NRG)

GOG Japanについて

- 13年間で、15試験に656人を登録した
- 医師主導治験、先進医療のスキームを活用して、「未承認薬をNCIから入手、本邦承認取得」の流れを作れた
- 日本人のPI、日本へのauthorshipも生まれた
- 各施設に、「アカデミックトライアルのグローバルスタンダード」を注入できた
- 人的資源の不足が今後の課題

本日のお話

- GOG とは
- GOG Japanの足跡
- **NRG Oncology Japanの今後**

GOG→NRG Oncology

背景：

- 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」が設立された 2015年

GOG→NRG Oncology

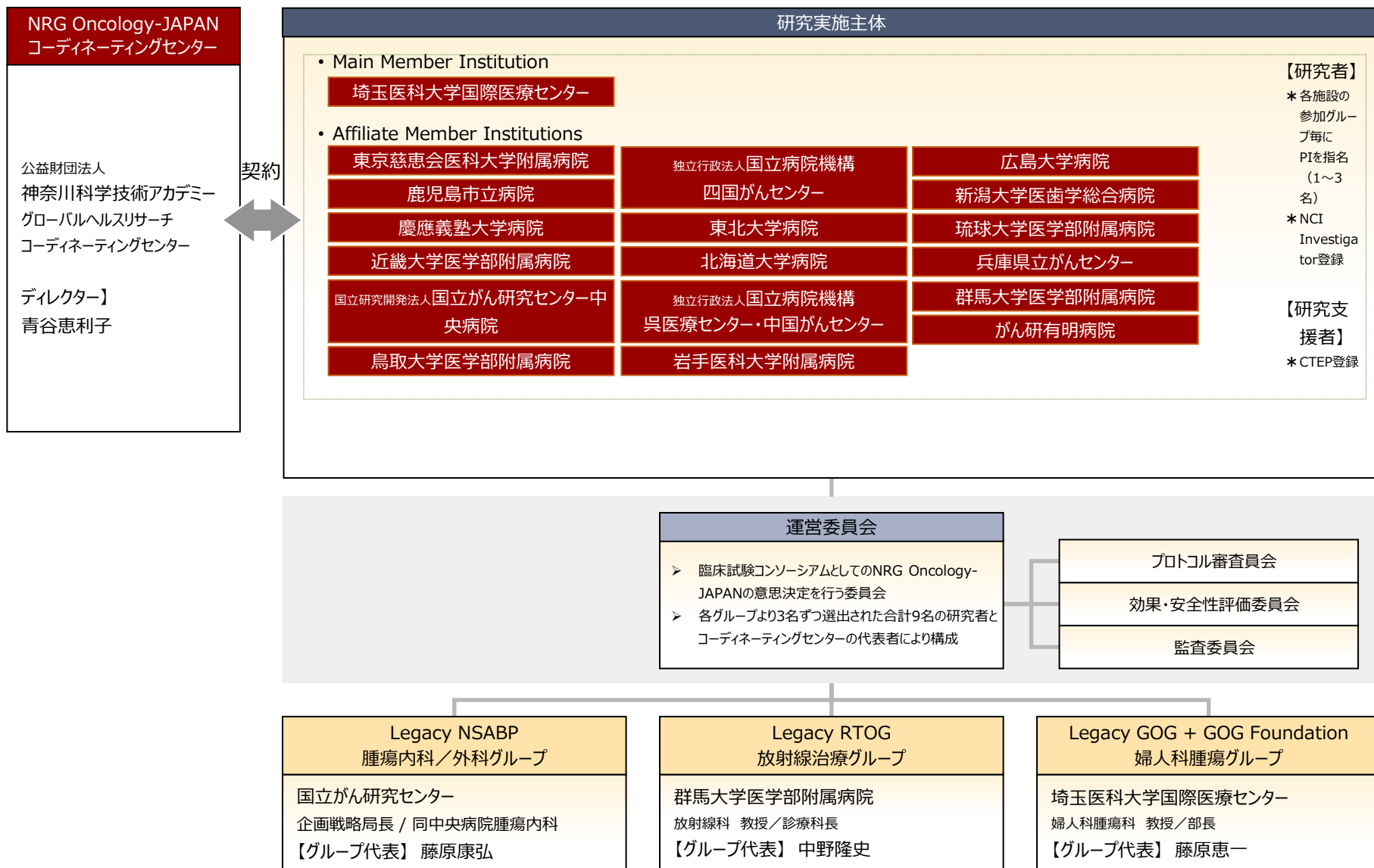
- 米国NCI傘下の臨床試験グループのいくつかが合併
 - NSABP
 - RTOG
 - GOG

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
 - NSABP
 - RTOG
 - GOG

NRG Oncology に参加する意義

- NCI主導の臨床試験を行うことで、国際レベルのエビデンスの確立に貢献できる。
- 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。



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

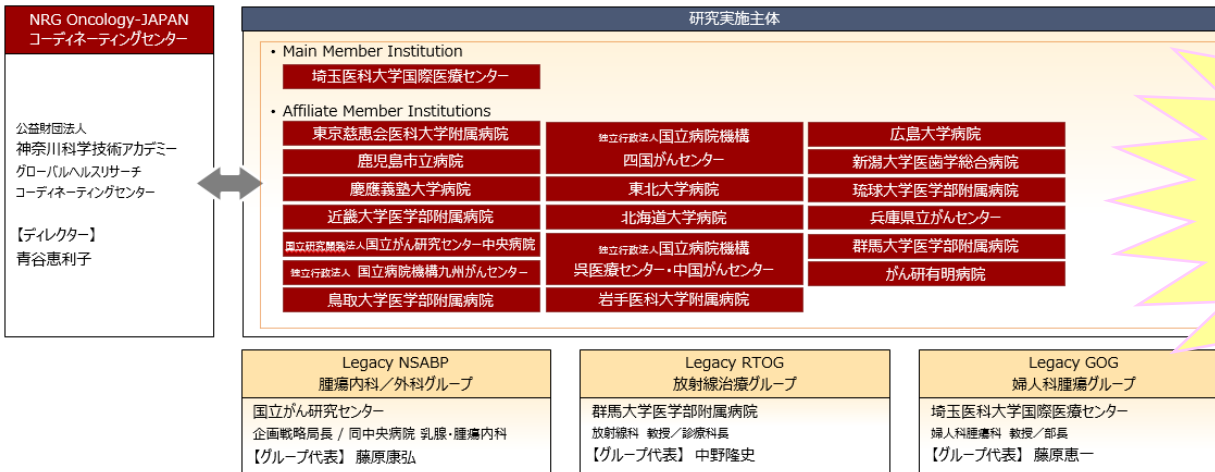
NRG Oncology-Japan

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。

NRG Oncology Japan First Trial

- **Breast Cancer Adjuvant Radiation Therapy Trial (B-51)**

NCI Protocol #: NSABP B-51/RTOG 1304

Local Protocol #: NSABP B-51/RTOG 1304

NCI Version Date: July 10, 2013

Protocol Date: July 10, 2013; Update #1: April 16, 2014

Protocol Title: A Randomized Phase III Clinical Trial Evaluating Post-Mastectomy Chestwall and Regional Nodal XRT and Post-Lumpectomy Regional Nodal XRT in Patients with Positive Axillary Nodes Before Neoadjuvant Chemotherapy Who Convert to Pathologically Negative Axillary Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy

Clinically T1–3, N1 Breast Cancer
Documented Positive Axillary Nodes by FNA
or by Core Needle Biopsy

Minimum of 12 Weeks of Standard Neoadjuvant Chemotherapy
Plus Anti-HER2 Therapy for Patients with HER2-Positive Tumors

Definitive Surgery with Histologic Documentation of Negative Axillary Nodes
(Either by Axillary Dissection or by Sentinel Node Biopsy ± Axillary Dissection)

STRATIFICATION

- Type of surgery (mastectomy, lumpectomy)
- Hormone receptor status (ER-positive and/or PgR-positive; ER- and PgR-negative)
- HER2 status (negative, positive)
- Adjuvant chemotherapy (yes, no)
- pCR in breast (yes, no)

RANDOMIZATION

Arm 1

(Groups 1A and 1B)*, **

No Regional Nodal XRT

- *Group 1A Lumpectomy:* No regional nodal XRT with WBI
- *Group 1B Mastectomy:* No regional nodal XRT and no chestwall XRT

Arm 2

(Groups 2A and 2B)*, **

Regional Nodal XRT

- *Group 2A Lumpectomy:* Regional nodal XRT with WBI
- *Group 2B Mastectomy:* Regional nodal XRT and chestwall XRT

NRG Oncology Japanの今後

- Legacy GOGに遅れること12年、Legacy NSABPやLegacy RTOGへの参加の道、ひいてはNCI sponsorの全てのco-operative group trialへの参加の道が開かれた
- 課題は山積しているが、婦人科腫瘍での成功パターンを参考にできる
- まずは一つ、具体的な成果を出すことが重要
→ NSABP B51試験を軌道にのせる