

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

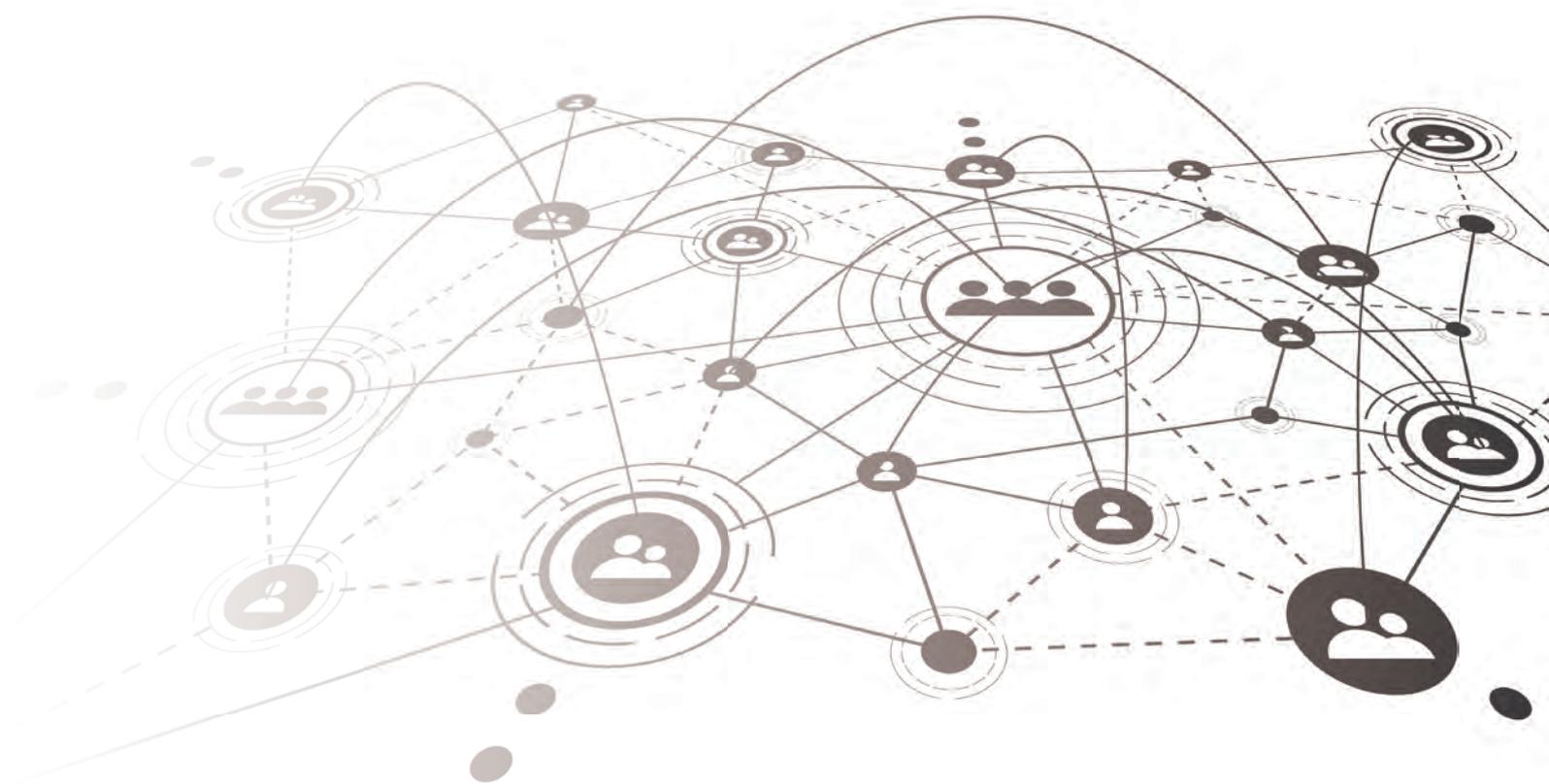
革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成30年度 成果報告会

革新的医療技術創出拠点
過去から未来 新たなステージへ

ポスター集

国立がん研究センター中央病院

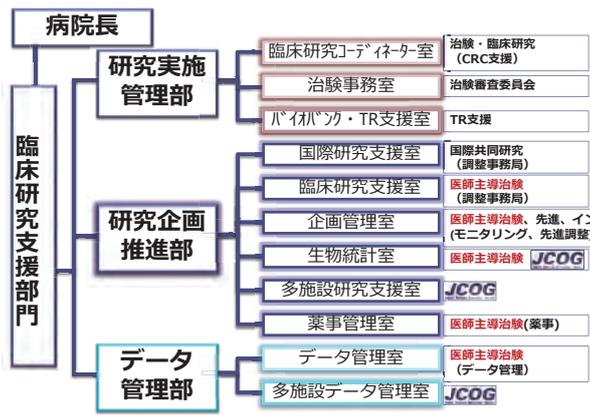




国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援体制



国がん中央 臨床研究支援部門



病院長

- 臨床研究支援部門**
 - 研究実施管理部**
 - 臨床研究コーディネーター室 (治験・臨床研究(CRC支援))
 - 治験事務室 (治験審査委員会)
 - バイオバンク・TR支援室 (TR支援)
 - 研究企画推進部**
 - 国際研究支援室 (国際共同研究(調整事務局))
 - 臨床研究支援室 (医師主導治験(調整事務局))
 - 企画管理室 (医師主導治験、先進、インハウス(モニタリング、先進調整))
 - 生物統計室 (医師主導治験 JCOG)
 - 多施設研究支援室 (JCOG)
 - 薬事管理室 (医師主導治験(薬事))
 - データ管理部**
 - データ管理室 (医師主導治験(データ管理))
 - 多施設データ管理室 (JCOG)

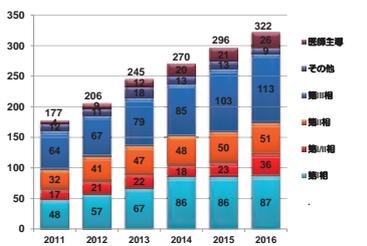
総勢約112名体制
からなる支援体制

TR研究～Phase I (FIH)
～Phase IIIへ至る、あらゆるphaseの臨床研究に対応

国がん中央の特色

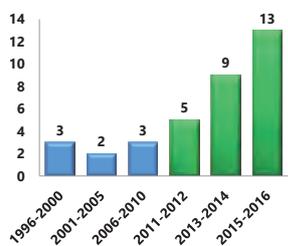
- TR研究～Phase I (FIH) ～III における一貫した開発体制と実績
 - FIH, Global FIH実施件数増加
 - アカデミアシーズFIH導入
 - 研究所と中央病院が共同でTsukiji TR-boardを開催。TR研究・POC取得体制の充実

開発層別の治験課題数



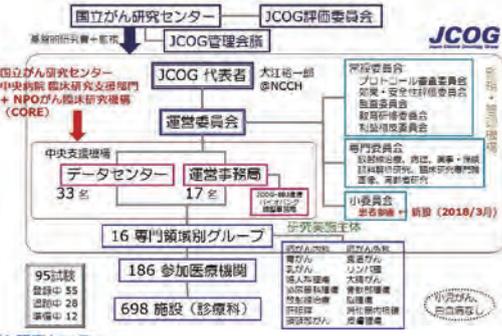
- 医師主導治験の支援体制と豊富な実績
 - 現在医師主導治験18試験を支援中

Total no. of FIH trials



- 他機関向けコンサルテーション
 - 各種コンサルテーション
 - 国際共同研究
 - 先進医療
 - 医療系ベンチャー

- ゲノム情報に基づく治療開発推進
 - NCCオンコパネルの先進医療
 - MASTER KEYプロジェクト：希少がんのレジストリ研究+バスケット医師主導治験
- 日本最大の臨床試験グループである日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の中央支援機構を担う





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



NCCオンコパネルの開発と 先進医療

TOP-GEAR project

OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム

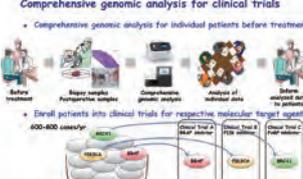


1st stage
 (基本システム構築・稼働性検証)

Comprehensive genomic analysis for clinical trials

Comprehensive genomic analysis for individual patients before treatment

Enroll patients into clinical trials for respective molecular target agents



TOP-GEAR: 歴史



NCCオンコパネル ver.4

+ NCCがスタムの多遺伝子パネル
+ ターゲットキャプチャー法 (Agilent SureSelect®)

Gene	Gene	Gene	Gene	Gene	Gene
ABL1	CDKN2A	ERBB2	ETV6	MLL2	NRAS
AKT1	CTSL	ESR1	FOXO1	MYC	NRXN1
APC	CTSC	ESR2	GATA3	MYD88	NRXN3
AR	CTSD	ESR3	GATA6	MYD88L	NRXN4
ARID1A	CTSL	ESR4	GATA7	MYD88L2	NRXN5
ARID1B	CTSL	ESR5	GATA8	MYD88L3	NRXN6
ARID1C	CTSL	ESR6	GATA9	MYD88L4	NRXN7
ARID1D	CTSL	ESR7	GATA10	MYD88L5	NRXN8
ARID1E	CTSL	ESR8	GATA11	MYD88L6	NRXN9
ARID1F	CTSL	ESR9	GATA12	MYD88L7	NRXN10
ARID1G	CTSL	ESR10	GATA13	MYD88L8	NRXN11
ARID1H	CTSL	ESR11	GATA14	MYD88L9	NRXN12
ARID1I	CTSL	ESR12	GATA15	MYD88L10	NRXN13
ARID1J	CTSL	ESR13	GATA16	MYD88L11	NRXN14
ARID1K	CTSL	ESR14	GATA17	MYD88L12	NRXN15
ARID1L	CTSL	ESR15	GATA18	MYD88L13	NRXN16
ARID1M	CTSL	ESR16	GATA19	MYD88L14	NRXN17
ARID1N	CTSL	ESR17	GATA20	MYD88L15	NRXN18
ARID1O	CTSL	ESR18	GATA21	MYD88L16	NRXN19
ARID1P	CTSL	ESR19	GATA22	MYD88L17	NRXN20
ARID1Q	CTSL	ESR20	GATA23	MYD88L18	NRXN21
ARID1R	CTSL	ESR21	GATA24	MYD88L19	NRXN22
ARID1S	CTSL	ESR22	GATA25	MYD88L20	NRXN23
ARID1T	CTSL	ESR23	GATA26	MYD88L21	NRXN24
ARID1U	CTSL	ESR24	GATA27	MYD88L22	NRXN25
ARID1V	CTSL	ESR25	GATA28	MYD88L23	NRXN26
ARID1W	CTSL	ESR26	GATA29	MYD88L24	NRXN27
ARID1X	CTSL	ESR27	GATA30	MYD88L25	NRXN28
ARID1Y	CTSL	ESR28	GATA31	MYD88L26	NRXN29
ARID1Z	CTSL	ESR29	GATA32	MYD88L27	NRXN30
ARID2	CTSL	ESR30	GATA33	MYD88L28	NRXN31
ARID3	CTSL	ESR31	GATA34	MYD88L29	NRXN32
ARID3B	CTSL	ESR32	GATA35	MYD88L30	NRXN33
ARID3C	CTSL	ESR33	GATA36	MYD88L31	NRXN34
ARID3D	CTSL	ESR34	GATA37	MYD88L32	NRXN35
ARID3E	CTSL	ESR35	GATA38	MYD88L33	NRXN36
ARID3F	CTSL	ESR36	GATA39	MYD88L34	NRXN37
ARID3G	CTSL	ESR37	GATA40	MYD88L35	NRXN38
ARID3H	CTSL	ESR38	GATA41	MYD88L36	NRXN39
ARID3I	CTSL	ESR39	GATA42	MYD88L37	NRXN40
ARID3J	CTSL	ESR40	GATA43	MYD88L38	NRXN41
ARID3K	CTSL	ESR41	GATA44	MYD88L39	NRXN42
ARID3L	CTSL	ESR42	GATA45	MYD88L40	NRXN43
ARID3M	CTSL	ESR43	GATA46	MYD88L41	NRXN44
ARID3N	CTSL	ESR44	GATA47	MYD88L42	NRXN45
ARID3O	CTSL	ESR45	GATA48	MYD88L43	NRXN46
ARID3P	CTSL	ESR46	GATA49	MYD88L44	NRXN47
ARID3Q	CTSL	ESR47	GATA50	MYD88L45	NRXN48
ARID3R	CTSL	ESR48	GATA51	MYD88L46	NRXN49
ARID3S	CTSL	ESR49	GATA52	MYD88L47	NRXN50
ARID3T	CTSL	ESR50	GATA53	MYD88L48	NRXN51
ARID3U	CTSL	ESR51	GATA54	MYD88L49	NRXN52
ARID3V	CTSL	ESR52	GATA55	MYD88L50	NRXN53
ARID3W	CTSL	ESR53	GATA56	MYD88L51	NRXN54
ARID3X	CTSL	ESR54	GATA57	MYD88L52	NRXN55
ARID3Y	CTSL	ESR55	GATA58	MYD88L53	NRXN56
ARID3Z	CTSL	ESR56	GATA59	MYD88L54	NRXN57
ARID4	CTSL	ESR57	GATA60	MYD88L55	NRXN58
ARID4B	CTSL	ESR58	GATA61	MYD88L56	NRXN59
ARID4C	CTSL	ESR59	GATA62	MYD88L57	NRXN60
ARID4D	CTSL	ESR60	GATA63	MYD88L58	NRXN61
ARID4E	CTSL	ESR61	GATA64	MYD88L59	NRXN62
ARID4F	CTSL	ESR62	GATA65	MYD88L60	NRXN63
ARID4G	CTSL	ESR63	GATA66	MYD88L61	NRXN64
ARID4H	CTSL	ESR64	GATA67	MYD88L62	NRXN65
ARID4I	CTSL	ESR65	GATA68	MYD88L63	NRXN66
ARID4J	CTSL	ESR66	GATA69	MYD88L64	NRXN67
ARID4K	CTSL	ESR67	GATA70	MYD88L65	NRXN68
ARID4L	CTSL	ESR68	GATA71	MYD88L66	NRXN69
ARID4M	CTSL	ESR69	GATA72	MYD88L67	NRXN70
ARID4N	CTSL	ESR70	GATA73	MYD88L68	NRXN71
ARID4O	CTSL	ESR71	GATA74	MYD88L69	NRXN72
ARID4P	CTSL	ESR72	GATA75	MYD88L70	NRXN73
ARID4Q	CTSL	ESR73	GATA76	MYD88L71	NRXN74
ARID4R	CTSL	ESR74	GATA77	MYD88L72	NRXN75
ARID4S	CTSL	ESR75	GATA78	MYD88L73	NRXN76
ARID4T	CTSL	ESR76	GATA79	MYD88L74	NRXN77
ARID4U	CTSL	ESR77	GATA80	MYD88L75	NRXN78
ARID4V	CTSL	ESR78	GATA81	MYD88L76	NRXN79
ARID4W	CTSL	ESR79	GATA82	MYD88L77	NRXN80
ARID4X	CTSL	ESR80	GATA83	MYD88L78	NRXN81
ARID4Y	CTSL	ESR81	GATA84	MYD88L79	NRXN82
ARID4Z	CTSL	ESR82	GATA85	MYD88L80	NRXN83
ARID5	CTSL	ESR83	GATA86	MYD88L81	NRXN84
ARID5B	CTSL	ESR84	GATA87	MYD88L82	NRXN85
ARID5C	CTSL	ESR85	GATA88	MYD88L83	NRXN86
ARID5D	CTSL	ESR86	GATA89	MYD88L84	NRXN87
ARID5E	CTSL	ESR87	GATA90	MYD88L85	NRXN88
ARID5F	CTSL	ESR88	GATA91	MYD88L86	NRXN89
ARID5G	CTSL	ESR89	GATA92	MYD88L87	NRXN90
ARID5H	CTSL	ESR90	GATA93	MYD88L88	NRXN91
ARID5I	CTSL	ESR91	GATA94	MYD88L89	NRXN92
ARID5J	CTSL	ESR92	GATA95	MYD88L90	NRXN93
ARID5K	CTSL	ESR93	GATA96	MYD88L91	NRXN94
ARID5L	CTSL	ESR94	GATA97	MYD88L92	NRXN95
ARID5M	CTSL	ESR95	GATA98	MYD88L93	NRXN96
ARID5N	CTSL	ESR96	GATA99	MYD88L94	NRXN97
ARID5O	CTSL	ESR97	GATA100	MYD88L95	NRXN98
ARID5P	CTSL	ESR98	GATA101	MYD88L96	NRXN99
ARID5Q	CTSL	ESR99	GATA102	MYD88L97	NRXN100
ARID5R	CTSL	ESR100	GATA103	MYD88L98	NRXN101
ARID5S	CTSL	ESR101	GATA104	MYD88L99	NRXN102
ARID5T	CTSL	ESR102	GATA105	MYD88L100	NRXN103
ARID5U	CTSL	ESR103	GATA106	MYD88L101	NRXN104
ARID5V	CTSL	ESR104	GATA107	MYD88L102	NRXN105
ARID5W	CTSL	ESR105	GATA108	MYD88L103	NRXN106
ARID5X	CTSL	ESR106	GATA109	MYD88L104	NRXN107
ARID5Y	CTSL	ESR107	GATA110	MYD88L105	NRXN108
ARID5Z	CTSL	ESR108	GATA111	MYD88L106	NRXN109
ARID6	CTSL	ESR109	GATA112	MYD88L107	NRXN110
ARID6B	CTSL	ESR110	GATA113	MYD88L108	NRXN111
ARID6C	CTSL	ESR111	GATA114	MYD88L109	NRXN112
ARID6D	CTSL	ESR112	GATA115	MYD88L110	NRXN113
ARID6E	CTSL	ESR113	GATA116	MYD88L111	NRXN114
ARID6F	CTSL	ESR114	GATA117	MYD88L112	NRXN115
ARID6G	CTSL	ESR115	GATA118	MYD88L113	NRXN116
ARID6H	CTSL	ESR116	GATA119	MYD88L114	NRXN117
ARID6I	CTSL	ESR117	GATA120	MYD88L115	NRXN118
ARID6J	CTSL	ESR118	GATA121	MYD88L116	NRXN119
ARID6K	CTSL	ESR119	GATA122	MYD88L117	NRXN120
ARID6L	CTSL	ESR120	GATA123	MYD88L118	NRXN121
ARID6M	CTSL	ESR121	GATA124	MYD88L119	NRXN122
ARID6N	CTSL	ESR122	GATA125	MYD88L120	NRXN123
ARID6O	CTSL	ESR123	GATA126	MYD88L121	NRXN124
ARID6P	CTSL	ESR124	GATA127	MYD88L122	NRXN125
ARID6Q	CTSL	ESR125	GATA128	MYD88L123	NRXN126
ARID6R	CTSL	ESR126	GATA129	MYD88L124	NRXN127
ARID6S	CTSL	ESR127	GATA130	MYD88L125	NRXN128
ARID6T	CTSL	ESR128	GATA131	MYD88L126	NRXN129
ARID6U	CTSL	ESR129	GATA132	MYD88L127	NRXN130
ARID6V	CTSL	ESR130	GATA133	MYD88L128	NRXN131
ARID6W	CTSL	ESR131	GATA134	MYD88L129	NRXN132
ARID6X	CTSL	ESR132	GATA135	MYD88L130	NRXN133
ARID6Y	CTSL	ESR133	GATA136	MYD88L131	NRXN134
ARID6Z	CTSL	ESR134	GATA137	MYD88L132	NRXN135
ARID7	CTSL	ESR135	GATA138	MYD88L133	NRXN136
ARID7B	CTSL	ESR136	GATA139	MYD88L134	NRXN137
ARID7C	CTSL	ESR137	GATA140	MYD88L135	NRXN138
ARID7D	CTSL	ESR138	GATA141	MYD88L136	NRXN139
ARID7E	CTSL	ESR139	GATA142	MYD88L137	NRXN140
ARID7F	CTSL	ESR140	GATA143	MYD88L138	NRXN141
ARID7G	CTSL	ESR141	GATA144	MYD88L139	NRXN142
ARID7H	CTSL	ESR142	GATA145	MYD88L140	NRXN143
ARID7I	CTSL	ESR143	GATA146	MYD88L141	NRXN144
ARID7J	CTSL	ESR144	GATA147	MYD88L142	NRXN145
ARID7K	CTSL	ESR145	GATA148	MYD88L143	NRXN146
ARID7L	CTSL	ESR146	GATA149	MYD88L144	NRXN147
ARID7M	CTSL	ESR147	GATA150	MYD88L145	NRXN148
ARID7N	CTSL	ESR148	GATA151	MYD88L146	NRXN149
ARID7O	CTSL	ESR149	GATA152	MYD88L147	NRXN150
ARID7P	CTSL	ESR150	GATA153	MYD88L148	NRXN151
ARID7Q	CTSL	ESR151	GATA154	MYD88L149	NRXN152
ARID7R	CTSL	ESR152	GATA155	MYD88L150	NRXN153
ARID7S	CTSL	ESR153	GATA156	MYD88L151	NRXN154
ARID7T	CTSL	ESR154	GATA157	MYD88L152	NRXN155
ARID7U	CTSL	ESR155	GATA158	MYD88L153	NRXN156
ARID7V	CTSL	ESR156	GATA159	MYD88L154	NRXN157
ARID7W	CTSL	ESR157	GATA160	MYD88L155	NRXN158
ARID7X	CTSL	ESR158	GATA161	MYD88L156	NRXN159
ARID7Y	CTSL	ESR159	GATA162	MYD88L157	NRXN160
ARID7Z	CTSL	ESR160	GATA163	MYD88L158	NRXN161
ARID8	CTSL	ESR161	GATA164	MYD88L159	NRXN162
ARID8B	CTSL	ESR162	GATA165	MYD88L160	NRXN163
ARID8C	CTSL	ESR163	GATA166	MYD88L161	NRXN164
ARID8D	CTSL	ESR164	GATA167	MYD88L162	NRXN165
ARID8E	CTSL	ESR165	GATA168	MYD88L163	NRXN166
ARID8F	CTSL	ESR166	GATA169	MYD88L164	NRXN167
ARID8G	CTSL	ESR167	GATA170	MYD88L165	NRXN168
ARID8H	CTSL	ESR168	GATA171	MYD88L166	NRXN169
ARID8I	CTSL	ESR169	GATA172	MYD88L167	NRXN170
ARID8J	CTSL	ESR170	GATA173	MYD88L168	NRXN171
ARID8K	CTSL	ESR171	GATA174	MYD88L169	NRXN172
ARID8L	CTSL	ESR172	GATA175	MYD88L170	NRXN173
ARID8M	CTSL	ESR173	GATA176	MYD88L171	NRXN174
ARID8N	CTSL	ESR174	GATA177	MYD88L172	NRXN175
ARID8O	CTSL	ESR175	GATA178	MYD88L173	NRXN176
ARID8P	CTSL	ESR176	GATA179	MYD88L174	NRXN177
ARID8Q	CTSL	ESR177	GATA180	MYD88L175	NRXN178
ARID8R	CTSL	ESR178	GATA181	MYD88L176	NRXN179
ARID8S	CTSL	ESR179	GATA182	MYD88L177	NRXN180
ARID8T	CTSL	ESR180	GATA183	MYD88L178	NRXN181
ARID8U	CTSL	ESR181	GATA184	MYD88L179	NRXN182
ARID8V	CTSL	ESR182	GATA185	MYD88L180	NRXN183
ARID8W	CTSL	ESR183	GATA186	MYD88L181	NRXN184
ARID8X	CTSL	ESR184	GATA187	MYD88L182	NRXN185
ARID8Y	CTSL	ESR185	GATA188	MYD88L183	NRXN186
ARID8Z	CTSL	ESR186	GATA189	MYD88L184	NRXN187
ARID9	CTSL	ESR187	GATA190	MYD88L185	NRXN188
ARID9B	CTSL	ESR188	GATA191	MYD88L186	NRXN189
ARID9C	CTSL	ESR189	GATA192	MYD88L187	NRXN190
ARID9D	CTSL	ESR190	GATA193	MYD88L188	NRXN191
ARID9E	CTSL	ESR191	GATA194	MYD88L18	



希少がんに対する MASTER KEY Project

研究背景：希少がんのアンメットメディカルニーズ

- ◆ 希少がんやcommon cancerの希少組織型は、common cancerと比較して治療可能な施設および治療開発の場が限られている。
- ◆ がん診療の目まぐるしい発展の中で希少がんの治療開発は遅れており、希少がんに対する標準治療の確立は今なおアンメットメディカルニーズの一つとして位置づけられる。
- ◆ 国立がん研究センター中釜齊理事長は、がん戦略の中で今後特に重点的に取り組むべき課題として、以下を掲げている（平成28年度）。
 - ・ アンメットメディカルニーズの課題解決のための研究・臨床体制の強化
 - ・ ゲノム情報に基づく個々に最適化された医療・先制医療提供体制の整備と政策提言
- ◆ 国立がん研究センターでは2014年に希少がんセンターを立ち上げ、希少がん患者に対して適切な診療機会を提供するための工夫・対策が始まっている。一方で、希少がんに対する治療開発はcommon cancerと比較すると相当遅れた状況にあり、臨床試験の数も限られている。そこで我々は、希少がん患者に専門的な治療を提供すると同時に、希少がんの臨床試験を効率よく展開していくことを目的に、MASTER KEYプロジェクトを立ち上げた。

MASTER KEYプロジェクト概要

Marker Assisted Selective Therapy in Rare cancers: Knowledge database Establishing registry Project

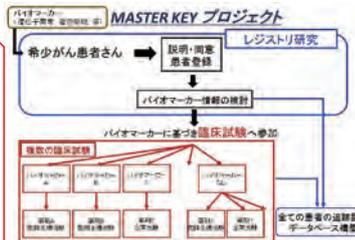
- 希少がんのレジストリ登録とバイオマーカーに基づく治療開発の基盤整備
- 希少がん患者のレジストリ登録とバイオマーカーに基づく治験への割り当てを包括的に行う研究

レジストリ研究の概要

- ◆ 目的
 - ✓ 希少がんの大規模で信頼性の高いデータベース構築
 - 希少がんの特性・予後の解明
 - 薬事申請の補助資料としての活用
 - ✓ バイオマーカー情報に基づく臨床試験への登録
 - 将来の研究の基礎となる参照データの確立
- ◆ 予定登録数：約200例/年
- ◆ 登録期間：5年以上（2017年5月～）
 - ✓ 希少がん開発の基盤として継続的な発展を目指す
- ◆ レジストリ研究対象患者
 - ✓ 1歳以上
 - ✓ 以下のいずれかの悪性腫瘍と診断されている
 - 希少がん（年間発生数が人口10万人あたり6例未満）
 - 原発不明がん
 - Common cancer（胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、肝臓がん、等）の希少組織型
 - 血液悪性腫瘍
 - ✓ 根治不能の進行がん
 - ✓ バイオマーカー情報を有している、又は今後検査実施予定

臨床試験の概要

- ◆ 臨床試験 設定の原則
 - ✓ 医師主導治験または企業治験
- ◆ 臨床試験の種類
 - ✓ バイオマーカーあり試験
 - がん種を限定せずバイオマーカーごとに試験の対象を設定
 - バイオマーカーに特異的に効果を発揮する治療薬を用いる
 - ✓ バイオマーカーなし試験
 - より広い対象に効果が期待できる薬剤を用いる



主なバイオマーカー検査

- ① NGS
 - NCC Oncopanel
 - FoundationOne
 - Guardant360
- ② NGS以外のDNA/RNA
- ③ 免疫染色
- ④ FISH

プロジェクト進捗

レジストリ研究登録数



実施中臨床試験

試験番号	試験名	治験種別	実施中	試験開始	試験終了	試験種別
1	BRCA1/2	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II
2	HER2	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II
3	MSI	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II
4	MSI	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II
5	MSI	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II
6	MSI	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II
7	MSI	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II
8	MSI	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II
9	MSI	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II
10	MSI	Chemotherapy	Active	2017/07	2017/11	Phase II

研究デザインと統計学的事項

- ◆ マスタープロトコール

本研究では、複数のがん種に対していくつかのバイオマーカーとその標的治療の組み合わせを評価する臨床試験を同時並行で実施し、それらを一元管理できる「マスタープロトコール」の方法論を利用。
- ◆ バスケット試験およびアンブレラ試験の特性

本研究は、対象である希少がん・希少組織型を一つのがん種と見なせば、アンブレラ試験の特性を部分的に有する。また、関心のあるバイオマーカー等の別に複数のがん種を対象とした単群試験を複数実施するマスタープロトコール試験であることから、多くの副試験はバスケット試験として行われる。
- ◆ ベイズ流臨床試験デザイン

臨床試験部分で実施される個々の試験の症例集積は、対象疾患の希少性より、きわめて困難である。そのため、一定期間内に登録可能な最小症例数と最大症例数を事前に指定し、その範囲で一定数の奏効例が認められれば、奏効率に対する統計的評価が可能となるベイズ流デザインを採用している。

産学連携・多施設共同

国立がん研究センターが有する先進的な研究開発のノウハウと研究支援機能、および製薬企業が有するシーズと開発戦略がコラボレーションすることにより、希少がんに対する新しい治療開発基盤の構築を目指す。

MASTER KEY プロジェクト 実施施設



2018年度協力企業名

アステラス製薬株式会社
エーザイ株式会社
小野薬品工業株式会社
杏林製薬株式会社
第一三共株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
ファイザー株式会社
Ignity, Inc.



国立がん研究センター中央病院 国際共同研究の推進

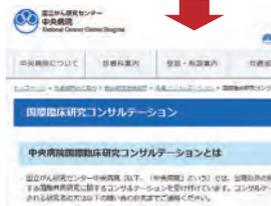
国際共同臨床研究推進 のための体制整備



- ◆ 臨床研究支援部門の中に国際研究支援室を設置し、国際共同研究の調整事務局機能を強化
- ◆ 国際臨床研究コーディネーター募集集中!

国際共同研究 コンサルテーション

- ◆ 2017/6からこれまでに、12件のコンサルテーションを実施
筑波大学、神戸大学、慶応大学、東京大学、愛知県がんセンター中央病院、都立駒込病院など
- ◆ ホームページにてChecklist for the feasibility of international trialsを公開中 <http://www.ncc.go.jp/ncc/>

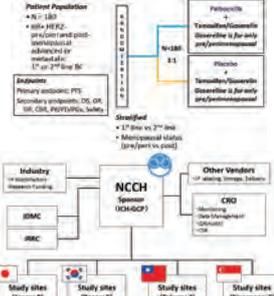


項目	確認すべき項目
General Information	
Is it a single study or parallel study? (One primary analysis or two primary analyses followed by the combined analysis?)	Does the leading group conduct all data management?
Does each group conduct data management separately and combine the data afterwards? (Single data center or multiple data centers)	Who is the sponsor of the study? (Leading group/investigator)
Does Japan join as one of the sites or as a clinical trial group?	What is the role of the Japanese representative? (e.g. Co-PI, national PI or just an investigator)
Schedule	
What is planned sample size (overall)?	What is planned sample size from Japan?
What is planned number of participating sites (overall)?	When is the expected date of first patient in (leading group)?
When is the expected date of first patient in (leading group)?	If the trial has already been started, what is the current accrual number?
When is the expected date of first patient in (Japan)?	Do you use a single protocol or multiple protocols?
Single protocol in English with Japanese? Appendix or multiple country-level protocols with common basic elements	
Protocol	

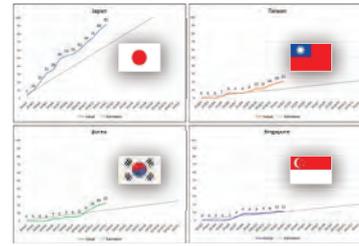
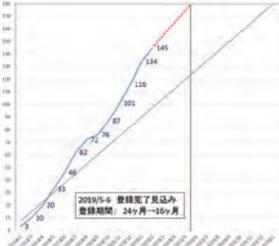
アジアへの展開

アジア4カ国での国際共同医師主導治験 (PATHWAY)

ClinicalTrials.gov Number: NCT03423199



- ◆ GCP準拠のRegistration-directed clinical trial (医師主導治験)
- ◆ 予定登録数: 180人、登録2年、追跡1.5年
- ◆ 製薬企業より治験薬・プラセボ・研究費の支援を受ける
- ◆ NCCHの役割: 試験全体のsponsor



症例登録状況(全体)
as of February 22nd, 2019

症例登録状況(国別)
as of February 22nd, 2019

ASIAN ONE Project (アジア5カ国の早期新薬開発ネットワーク)

- ◆ ASEAN諸国での規制要件、保険制度の調査を実施

訪問国	訪問施設	時期
香港	香港中文大学	2017/12
ベトナム	ベトナム国立がんセンター K3キャンパス	2018/1
インドネシア	国立がんセンター ガルマイス病院	2018/4
カンボジア	カルメット病院	2018/5
フィリピン	ホセ・レイエス記念医療センター-国立フィリピン大学附属フィリピン総合病院 セントルークス メディカルセンター	2018/6
インド	タタ記念病院	2018/8
ミャンマー	ヤンゴン総合病院	2018/10
マレーシア	マレーシア大学病院	2018/12
タイ	タイ国立がんセンター マヒドン大学ラマディボディ病院	2019/1

PMDA-ACT (PMDAアジア医薬品・医療機器薬事トレーニングセンター) への協力

- ◆ タイFDAにおけるSAKIGAKEセミナーでの講演 (2018/7)
- ◆ ミャンマーFDAにおけるSAKIGAKEセミナーでの講演 (2018/10)
- ◆ PMDA国際共同治験セミナーでの海外規制要件職員の施設訪問の受入れ (2019/1)



2019/1/23@ NCCH

JCOGとEORTC の連携強化

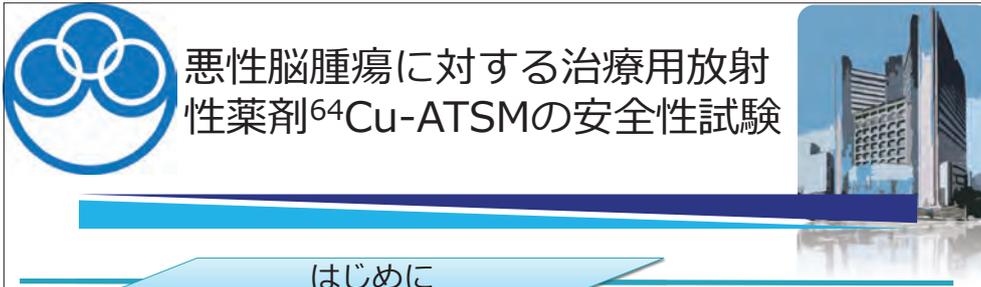
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (欧州最大のがん多施設共同試験グループ) との連携の深化による、様々なCollaboration

- ◆ Dream Study(大腸がん肝転移の画像診断研究)
- ◆ SURCARE program (外科試験基盤整備プログラム)
- ◆ 若手研究者がEORTC clinical fellowとして常駐シリエゾンとして機能
- ◆ EORTC-JCOG PRO/QOLワークショップの開催 (2018/9)
- ◆ QOL評価ツールの共同開発



EORTC-JCOG PRO/QOL Workshop
2018/9/1 @NCCH





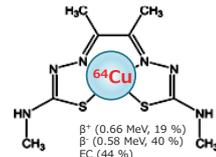
はじめに

- ◆ 膠芽腫 (glioblastoma multiforme, GBM)は予後不良の悪性脳腫瘍であり、現在、手術、放射線療法、化学療法などを組み合わせた治療が行われているが、多くが再発し、再発GBMに対しては現在有効な治療選択肢に乏しいことが臨床上の課題となっている。また、中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) や転移性脳腫瘍、悪性髄膜腫においても標準治療後の再発症例では有効な治療選択肢に乏しい。その原因として、腫瘍内部が低酸素化し、治療抵抗性になっていることが報告されている。
- ◆ これに対し、放射性Cu-ATSMは低酸素環境において放射性Cuが還元され腫瘍細胞内に蓄積することで、悪性度の高い再発GBMやPCNSLに対し高集積することが示されている。放射性Cuのひとつである ^{64}Cu は電子線やオージェ電子を放出するため腫瘍細胞殺傷効果が高く、 ^{64}Cu -ATSMを高用量で投与することによりそれらの悪性脳腫瘍に対する治療効果が期待される。
- ◆ そこで本研究では、標準治療の終了した再発GBM、PCNSならびに転移性脳腫瘍を対象として、 ^{64}Cu -ATSMの第I相試験を計画した。

非臨床POCと第I相試験

日本発シーズ： ^{64}Cu -ATSM

低酸素下の治療抵抗性腫瘍に集積し、高い治療効果を発揮する薬剤

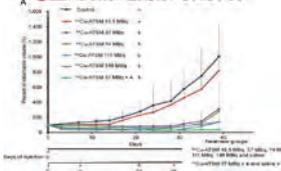


- ✓ サイクロトロンで製造可能
- ✓ 半減期12.7時間=デリバリー可
- ✓ β^+ 線, β^- 線, オージェ電子を放出

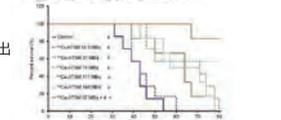
非臨床POC

膠芽腫移植腫瘍モデルにて

①腫瘍増殖を効果的に抑制



②生存を有意に延長



第I相試験：試験計画

対象：標準治療が終了し有効な治療法がなくBSCが検討される症例

- ①標準治療終了後のGBMまたはGrade III神経膠腫の再発症例
- ②標準治療終了後のPCNSL再発症例：
- ③転移性脳腫瘍のうち原発臓器に対する標準治療が終了しており、脳転移に対する外照射 (WBRT, SRT)手術の適応がない症例

プロトコル治療：

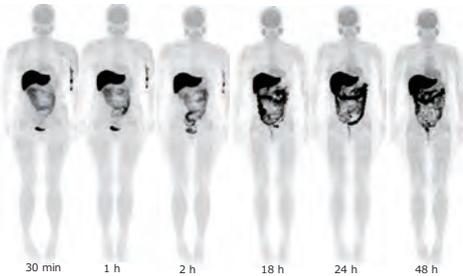


投与量はレベル1から、1コース1日目に1回、静注する。投与間隔は1週間を1コースとするが (コホートA)、DLTの発現に応じて2週間で1コース (コホートB) に移行。投与は4コースまたはDLTが発現するまで継続する。

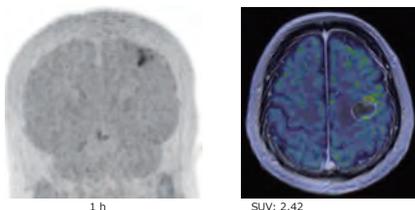
試験進捗

平成30年7月より登録受付中 (現在レベル1)

全身分布 (^{64}Cu -ATSM PET画像)



腫瘍への ^{64}Cu -ATSM集積



安全性に係る考察

これまでの進捗から、試験薬 ^{64}Cu -ATSMの安全性につき以下の通り推定された。

1. ^{64}Cu -ATSM投与による内部被ばくの推定
全身PET画像より、
実効線量当量は0.045-0.065 mSv/MBq
最も集積の高い臓器：肝臓
肝臓における内部被ばく：0.019-0.029 mSv/Mbq
2. 48時間までの尿中累積排泄率は1%未満、糞中累積排泄率は1.5 - 4.5%と推定される。
3. Sphere modelによる腫瘍線量：
0.0447 mGy/MBq と推定される。
4. 放射線管理区域からの退出
レベル1の投与量では全回とも退出に際し適用される線量基準以下であった。

初回投与量 (レベル1) 30 MBq/kgにおいて、

- ① ^{64}Cu -ATSM非臨床試験において、マウスSTD10の1/10である
- ② Cu-ATSM 及び ATSM 非臨床試験にて、投与量の約300倍で毒性無しであり、また、治験でも、これまでに有害事象は起きていないことから、治験を継続して実施している。

内膜肉腫に対するMDM2阻害薬を用いた医師主導治験



内膜肉腫に対するMDM2阻害薬 を用いた医師主導治験 (MADME PRINCERA)

JMA-II A00403



TP53遺伝子 MDM2遺伝子

TP53とMDM2の関係および細胞増殖との関連



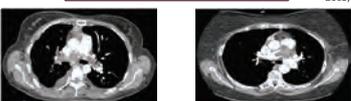
- p53は、腫瘍細胞での細胞周期停止、アポトーシス、細胞の老化を誘導する腫瘍抑制蛋白である。
- MDM2は、p53活性を制御する。
- p53-MDM2相互作用の阻害は、抗腫瘍効果を有するターゲットとして有望である可能性がある。

内膜肉腫の臨床像 および治療の概略

内膜肉腫は全身の大血管を原発とする非常に希少な疾患である。

- 内膜肉腫の約60-70%にMDM2増幅が報告されている。
- 遠隔転移がない場合には外科的切除が第一選択となり、多くの場合が大血管原発であることから、完全切除は困難であり根治は望めない。切除困難、切除後再発、遠隔転移症例への標準的な治療は確立していない。
- 実地臨床では細胞障害性抗癌剤のドキソルビシンや分子標的薬剤の pazopanib といった、通常の進行悪性軟部肉腫に対する一般的な化学療法が行われているが、いずれも腫瘍縮小効果はまず期待することはできず、急速な病勢進行を呈する。
- 極めて予後不良な超希少がんのひとつであり、診断後の生存期間は大動脈原発では約5-9ヶ月、肺動脈原発では約13-18ヶ月である。

内膜肉腫の画像例

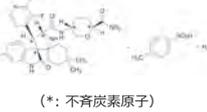


Clin. Sarcoma Res. 2015, 5(1):3

MDM2阻害剤 (DS-3032b) の開発状況

本試験で用いる薬剤 DS-3032b

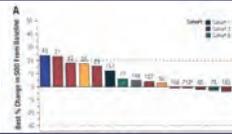
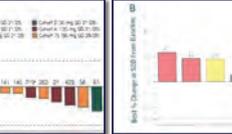
DS-3032bは、第一三共株式会社が開発した本邦発の、MDM2に対して高い選択的阻害活性を有する経口投与可能なMDM2阻害薬である。
(国際一般名: Milademetan)



(*: 不斉炭素原子)

分子式: $C_{26}H_{34}Cl_2FN_5O_4 \cdot C_7H_9O_3S \cdot H_2O$
分子量: 808.74

DS-3032bの抗腫瘍効果

Journal of Clinical Oncology 34, no. 15, suppl (May 20 2016) 2501-2501.

DS-3032bの開発状況 (国内・海外)

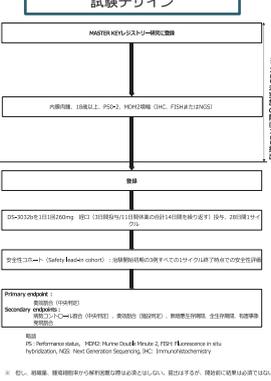
治験番号	実施国	対象患者	試験状況
1 NCT01877382	米国	固形腫瘍、悪性リンパ腫	進行中
2 NCT02319369	米国	再発・不応急性骨髄性白血病、ハイリスク骨髄異形成症候群、急性転化慢性骨髄性白血病	進行中
3 NCT02579824 (HS)	米国	再発・不応多発性骨髄腫	進行中
4 JapicCT1-142099	日本	固形腫瘍、悪性リンパ腫	終了
5 NCT02624228 (HS)	米国	再発・不応急性骨髄性白血病	開始前
6 NCT03552029	米国	FLT3-ITD変異陽性急性骨髄性白血病	進行中
7 NCT03671564	日本	再発・不応急性骨髄性白血病	進行中

内膜肉腫患者を対象とした DS-3032b単剤療法の医師主導治験

目的と対象症例群

- 目的: MDM2増幅を有する内膜肉腫を対象としたDS-3032bの有効性と安全性を検討する。Primary endpointを奏効例数とする。
- 対象: MASTER KEYレジストリーに登録された、MDM2増幅を有する内膜肉腫を対象とする。

試験デザイン



症例の組み入れ

安全性コホート

1コース (3例) → 安全性評価 → 追加の登録開始

登録期間

登録期間: 3年 (2018年12月~2021年11月予定)
追跡期間: 登録終了後1年
試験期間: 4年 (2018年12月~2022年11月予定)

予定登録数

予定登録数: 5例。最大解析対象集団として (登録期間中に5例を満たした場合は、登録期間内に最大10例まで登録することを許容する)。

現在の進行状況

2018年5月 R S戦略相談 事前相談

↓

2018年8月 R S戦略相談 対面助言

↓

2018年11月 治験審査委員会承認

↓

2018年12月 スタートアップミーティング

↓

2019年1月 1例目登録投与

↓

2019年2月 2例目登録投与



NCCH1712/MK003/JMA-IIA00364
ALK遺伝子異常を有する
希少がんに対する
アレクチニブの医師主導治験



ALK遺伝子異常による
発がん (ALKoma)

- ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) はインシュリン受容体型チロシンキナーゼファミリーであり、末梢性T細胞リンパ腫の亜型であるAnaplastic large cell lymphoma (ALCL)の原因遺伝子として知られていた
- 2007年に間野らによってALK遺伝子の転座によって発症する非小細胞肺癌が報告された
- ALK遺伝子の異常に伴う発がんが報告されている(表)
- いずれも希少がんであり、「年間発生率が人口10万人あたり6例未満のがん」である

表ALK遺伝子異常を有する希少がん

がんの種類	ALK遺伝子異常種類	頻度
ALCL	融合遺伝子	55%
IMT	融合遺伝子	50%
DLBCL	融合遺伝子	<1%
大腸がん	融合遺伝子	<1%
乳がん	融合遺伝子	<1%
腎細胞がん	融合遺伝子	<1%
神経芽細胞腫	遺伝子変異	10%
甲状腺未分化がん	遺伝子変異	<1%
神経芽細胞腫	コピー数増加	<1%
肉腫	コピー数増加	<1%

FoundationOne®
スクリーニング

- 腫瘍組織検体から抽出したゲノム DNA の遺伝子変異情報を解析
- がんの診断や治療に関連する 324 遺伝子の変異等を網羅的に検出する遺伝子変異解析プログラム
- 米国で2017年11月に承認
- 日本で2018年12月に承認



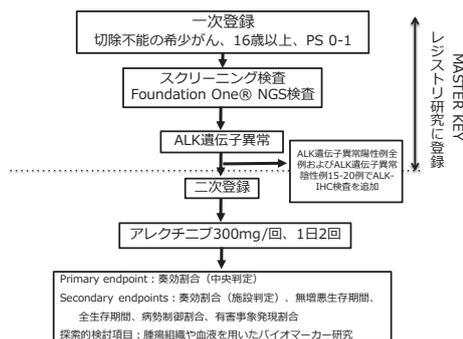
アレクチニブ
(アレセンサ®)

- 中外製薬株式会社により創出
- 日本が開発を先導し成長
- 非小細胞肺癌におけるALK阻害剤として、高い有効性・安全性が示されている
- 肺癌診療ガイドライン2018年度版でもALK阻害薬の第一選択

試験概要
シェーマ

概要

- MASTER KEYプロジェクトの副試験
- ALK遺伝子異常(融合遺伝子、活性化型遺伝子変異、コピー数増加)を有する切除不能の希少がん患者を対象に、アレクチニブの有効性及び安全性を評価
- ベイズ流デザインにて目標症例数を設定
- 登録期間3年での目標例数: 15~20例



主な適格規準
(二次登録)

- MASTER KEYレジストリ研究に登録
- FoundationOne®検査にて以下のいずれ
 - ①ALK融合遺伝子を有する
 - ②ALK活性化型変異を有する
G1128A、F1174L、F1174I、F1174S、R1192Q、F1245C、Y1278S、M1166R、I1171N、R1275Qなど
 - ③ALK遺伝子コピー数の増加を有する
- Performance Status (ECOG) が0または1

進捗状況

- 2018年7月開始
- 一次スクリーニング: 97例 (2019/2/8)
- 京都大学病院、他、参加予定
- 附随研究は国立がん研究センター研究所とタイアップ



生物統計家育成支援事業



事業の背景

- AMEDの支援を受け、**東京大学大学院***と連携しH30年度に入学した11名程の**修士学生の研修／実習を受け入れ**
- 医師主導治験・臨床試験等の経験豊富な**常勤生物統計家 8名が研修／実習を担当**



*学際情報学府 学際情報学専攻 修士課程 生物統計情報学コース

組織の特徴

- **中央病院、東病院の2つの臨床研究中核病院・がんゲノム医療中核病院**に加え、研究所、社会と健康研究センター等の様々な機能を有する組織の集合体
- 多様な研究や、科学の急速な進歩に伴い生じる治験・臨床試験のあり方の急激な変化に対応するノウハウを学ぶ
- **1996年から生物統計家を常勤研究員として雇用、生物統計学／生物統計家を重視する環境**
- 次の世代を担う若手医師等であっても容易に生物統計家への相談が出来る、費用負担無し・条件無しのコンサルテーション体制を用意
(生物統計家の無償奉仕ではなくセンターとして研究しやすい環境を提供)
- **高度な専門知識を有するデータマネージャー**をはじめとする臨床研究支援部門のスタッフ、専従で臨床研究支援に携わる医師、10名以上かつ多職種にわたるPMDA在籍経験者等のスタッフを擁する
- 10年以上前より継続的に大学院生等に対し様々な研修やOJTを実施
- 一般社団法人 **日本計量生物学会「責任試験統計家」の認定者3名所属**



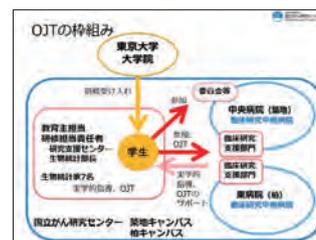
実施状況 (H30年度)

- **各研修・実習の達成目標・前提知識等を整理し体系化したカリキュラム・シラバスに基づき** 修士課程第一年次対象の研修・実習を行った

<H30年度に実施した研修／実習 (2019年1月時点)>

- **プロトコル立案段階の検討会議**(Protocol Review Committee) : 3 件
- **中間解析を審議する効果・安全性評価委員会** : 1 件
 - »2つのランダム化比較試験の検証的中间解析の審査を傍聴、その後、生物統計部スタッフと大学院生とで委員会の議論を題材として下記などを討論
 - 中間解析レポートに基づく審議 (closed session) での議論に関する解説
 - 中間解析の流れ、中間解析のタイミング、生存時間解析の手法、 α 消費関数などの方法論
 - 試験を有効中止、無効中止する際に考慮すべきポイント、無効中止の指標について
 - リスク・ベネフィット評価について
 - 効安における統計家の役割と重要性
 - 実務に関わる生物統計家は臨床的なことをどのくらい知っておく必要があるか
- **臨床試験論文の生物統計家、DM、支援を担う医師等によるレビュー会議** : 2 件
- **医師等の研究者に対する生物統計コンサルテーション** : 4 件
- **生物統計学や臨床研究に関するセミナー** : 14 件

など



多様な臨床試験計画・実施・解析・公表経験、ゲノム医療等の新たな動向を踏まえた次代の生物統計家育成への貢献を目指す