

平成 28 年度 医療研究開発推進事業費補助金  
成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 未承認医薬品等臨床研究安全性確保支援事業  
(英語) Support program for ensuring safety of clinical research of unapproved  
drugs and medical devices

補助事業課題名： (日本語) 国立がん研究センター東病院 臨床研究中核病院整備事業  
(英語) Development project of center for novel oncology research and clinical  
trial by National Cancer center hospital east.

補助事業担当者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 病院長 大津敦  
所属 役職 氏名： (英語) Atsushi Ohtsu Director National Cancer Center Hospital East

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)  
分担課題名： (英語)

補助事業分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 補助事業代表者による報告の場合

和文

ARO を中心に実施される未承認薬等を用いた臨床研究における副作用等の安全性情報の管理・評価・集計体制として以下の（1）～（4）、患者申出療養制度に対応して（5）、臨床研究中核病院として更に強化すべきと考えられる事項（6）についても整備を実施し、（7）普及啓発活動も実施した。

### （1）安全性情報の管理・評価・集計/相談・支援体制の整備

#### 1) 安全性管理部門の設立

臨床研究で発生する安全性情報等の一括管理体制の整備を行った。

#### 2) 安全性評価体制の構築

医師による安全性情報評価の実施、効果安全性評価委員会事務局機能の構築を実施した。

#### 3) 安全性情報の集計機能の強化

上記 1) 2) で収集評価した情報を、治験安全性最新報告（DSUR）などへ取りまとめる体制整備を行った。

#### 4) IRB 事務局機能の強化

### （2）安全性情報の収集体制の整備

#### 1) モニタリング機能の強化

医師主導治験におけるモニタリング業務（平成 28 年度 9 試験）にて安全性情報の収集体制を構築した。

#### 2) EDC による安全性情報の収集機能の強化

Web による安全性情報収集システムの運用手順を整備した

### （3）安全性情報の報告体制の整備

臨床研究コーディネーター等より安全性情報が適切に報告される体制を強化した。

### （4）安全性管理システム全体の評価・改善（QA）体制の整備

上記（1）～（3）が適切に実施されているかを管理・評価するための Quality Management System（QMS）体制の整備を行った。

### （5）患者ニーズに基づく臨床研究の計画立案に関する体制の整備

患者ニーズに基づく臨床研究に関して、手順書などの整備、エビデンス調査体制、各種調査への対応などを行った。

### （6）臨床研究中核病院として強化すべき事項

CDISC 導入に対する、手順種・マニュアル・テンプレート・プログラムの整備を行った。

個人情報保護に関する認証システム等のサーバーの整理を行った。

### （7）普及啓発活動

「第 6 回 がん新薬開発合同シンポジウム～臨床研究の新時代の幕開け～」を開催し 346 名が参加した。

To establish safety information management system, National Cancer Center Hospital East conducted the following projects (1) to (4). In addition, project (5) for “kanja mooshide” (patient requested) medical treatment system, (6) to enhance core clinical research hospital function, and (7) publicity activities were conducted.

(1) Development of safety information management

The object was attained through following 1) to 4) subprojects

- 1) Establishment of safety information management section
- 2) Development of safety information review system
- 3) Development of safety information statistics system
- 4) Enhancement of IRB office function

(2) Development of safety information collection system

The object was attained through following 1) to 4) subprojects

- 1) Enhancement of monitoring function in clinical trials through 9 Investigator initiated IND trials
- 2) Construction of safety information collection system using web system

(3) Development of safety information reporting system

The object was attained by enhancing Clinical Research Coordinator (CRC) support

(4) Development of quality management system including safety information management system.

The object was attained by establishment of quality management system for all clinical trials

(5) Development of support function for “kanja mooshide” (patient requested) medical treatment system

The operation and organization were established.

(6) Enhancement core clinical research hospital function

SOPs, templets, and standard programs for CDISC were prepared.

Security system server for personal information protection was induced

(7) Publicity

The seminars of industry-government-academia collaboration for developing novel anti cancer treatment was held with 346 participants

- ・ 補助事業分担者による報告の場合

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 23 件)

1. Hatogai K, Fujii S, Kojima T, Daiko H, Doi T, Ohtsu A, Ochiai A, Takiguchi Y, Yoshino T. Concordance between PIK3CA mutations in endoscopic biopsy and surgically resected specimens of esophageal squamous cell carcinoma. BMC Cancer. 2017 Jan 9;17(1):36.

2. Nagatani Y, Shitara K, Bando H, Kuboki Y, Okamoto W, Kojima T, Yoshino T, Nishida T, Ohtsu A, Doi T. Clinical outcomes of patients with gastrointestinal stromal tumor in phase I clinical trials. *BMC Cancer*. 2016 Nov 14;16(1):889.
3. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Nogami N, Matsumoto S, Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Ishii G, Nomura S, Sato A, Ohtsu A, Ohe Y, Goto K. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):42-50.
4. Shitara K, Ohtsu A. Advances in Systemic Therapy for Metastatic or Advanced Gastric Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Oct;14(10):1313-1320.
5. Kasi PM, Kotani D, Cecchini M, Shitara K, Ohtsu A, Ramanathan RK, Hochster HS, Grothey A, Yoshino T. Chemotherapy induced neutropenia at 1-month mark is a predictor of overall survival in patients receiving TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer: a cohort study. *BMC Cancer*. 2016 Jul 13;16:467.
6. Hatogai K, Kitano S, Fujii S, Kojima T, Daiko H, Nomura S, Yoshino T, Ohtsu A, Takiguchi Y, Doi T, Ochiai A. Comprehensive immunohistochemical analysis of tumor microenvironment immune status in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):47252-47264.
7. Bando H, Doi T, Muro K, Yasui H, Nishina T, Yamaguchi K, Takahashi S, Nomura S, Kuno H, Shitara K, Sato A, Ohtsu A. A multicenter phase II study of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). *Eur J Cancer*. 2016 Jul;62:46-53.
8. Hatogai K, Fujii S, Kojima T, Daiko H, Kadota T, Fujita T, Yoshino T, Doi T, Takiguchi Y, Ohtsu A. Prognostic significance of tumor regression grade for patients with esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. *J Surg Oncol*. 2016 Mar;113(4):390-6.
9. Shitara K, Doi T, Nagano O, Imamura CK, Ozeki T, Ishii Y, Tsuchihashi K, Takahashi S, Nakajima TE, Hironaka S, Fukutani M, Hasegawa H, Nomura S, Sato A, Einaga Y, Kuwata T, Saya H, Ohtsu A. Dose-escalation study for the targeting of CD44v(+) cancer stem cells by sulfasalazine in patients with advanced gastric cancer (EPOC1205). *Gastric Cancer*. 2017 Mar;20(2):341-349.
10. Hatogai K, Yano T, Kojima T, Onozawa M, Fujii S, Daiko H, Yoda Y, Hombu T, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Local efficacy and survival outcome of salvage endoscopic therapy for local recurrent lesions after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol*. 2016 Feb 27;11:31.
11. Kotani D, Shitara K, Kawazoe A, Fukuoka S, Kuboki Y, Bando H, Okamoto W, Kojima T, Doi T, Ohtsu A, Yoshino T. Safety and Efficacy of Trifluridine/Tipiracil Monotherapy in Clinical Practice for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Experience at a Single Institution. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Sep;15(3):e109-15.
12. Kuboki Y, Yamashita S, Niwa T, Ushijima T, Nagatsuma A, Kuwata T, Yoshino T, Doi T, Ochiai A, Ohtsu A. Comprehensive analyses using next-generation sequencing and

immunohistochemistry enable precise treatment in advanced gastric cancer. Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):127-33.

13. Ikeda M, Sato A, Mochizuki N, Toyosaki K, Miyoshi C, Fujioka R, Mitsunaga S, Ohno I, Hashimoto Y, Takahashi H, Hasegawa H, Nomura S, Takahashi R, Yomoda S, Tsuchihara K, Kishino S, Esumi H. Phase I trial of GBS-01 for advanced pancreatic cancer refractory to gemcitabine. Cancer Sci. 2016 Dec;107(12):1818-1824.
14. Zenda S, Kojima T, Kato K, Izumi S, Ozawa T, Kiyota N, Katada C, Tsushima T, Ito Y, Akimoto T, Hasegawa Y, Kanamaru M, Daiko H. Multicenter Phase 2 Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil With Concurrent Radiation Therapy as an Organ Preservation Approach in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Dec 1;96(5):976-984

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Preliminary safety data from KEYNOTE-059: Pembrolizumab plus 5-FU and cisplatin for first-line advanced gastric cancer. 口演, Ohtsu A, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/29, 国内
2. Activities in new oncology agent development in Japan. 口演, Ohtsu A 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/29, 国内
3. New oncology agents development in NCC. 口演, Ohtsu A, ARO 協議会第 4 回学術集会, 2016/8/31, 国内
4. Topic 1: Immunotherapy for gastric cancer. 口演, Ohtsu A, the 19th CSCO Annual Meeting in 2016, 2016/9/24, 国内
5. Multi Disciplinary Treatment in Upper Gastro-Intestinal Cancers. 口演, Ohtsu A. 第 54 回日本がん治療学会学術集会, 2016/10/6, 国内
6. Immune checkpoint inhibitors in gastric cancer. Part two: First-line treatment of gastric cancer. 口演, Ohtsu A, ESMO-Asia 2016, 2016/12/20, 国外  
Onset of neutropenia as an indicator of treatment response in the phase 3 RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with metastatic colorectal cancer. (Abstract 775). ポスター発表, Ohtsu A, ASCO-GI : 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017/1/21, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がん治療最前線, 大津敦, 技術同友会 第 528 回例会 2017/3/14, 国内

(4) 特許出願