

するための緊急の治療を要さない。

- ・早期開発の段階で増悪後にも抗腫瘍効果を発現しうることが示唆されている。

ただし、本当に増悪後に抗腫瘍効果が得られるかどうかは治療継続の意思決定の段階では知ることができないため、その後まったく抗腫瘍効果がなく増悪するリスクを含めインフォームド・コンセントの段階で十分に患者に説明することを求めている。

おわりに

臨床試験とは「比較」である。比較の際には比較対照にも使えるモノサシで効果を測る必要があるが、これまでの免疫療法の評価法は、免疫療法の効果を最大化するような視点で作られてきた傾向があり、この「比較」の視点が抜け落ちている。免疫療法のproof of conceptを確かめる段階、早期のスクリーニングの段階ではそれでも問題は少ないが、一定の薬効があることが確かめられ、続いて従来の標準治療との「比較」を行う段階となれば、いかに精密に免疫療法「以外」の治療法と比較するか、ということが重要となる。近年の免疫療法の発展には目を見張るものがあり、近い将来、各種のがんでも免疫療法が標準治療の一つとして導入される時代が来ると思われるが、その際にはいかに万人が納得するような客観的、中立的な評価法で有効性を示すことができるか、ということが、免疫療法が新たな標準治療として確固たる地位を築く上でのカギになると思われる。

補遺：なお、本稿の内容は、独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費26-A-4(主任研究者：飛内賢正)に基づく研究成果によるものである。

文 献

- 1) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines. 2011. Available from: URL: <http://www.fda.gov/downloads/biologics/bloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/vaccines/ucm278673.pdf>.
- 2) Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009; 15: 7412.
- 3) 山本精一郎. がん治療研究におけるランダム化第II相試験の意義. 血液・腫瘍科 2007; 54: 100.
- 4) 日本免疫治療学研究会レギュラトリーサイエンス委員会. がん免疫細胞療法用臨床試験ガイダンス. 2014. URL: <http://jrai.gr.jp/wp/wp-content/uploads/2014/05/GuidanceV1.pdf>.
- 5) 日本バイオセラピー学会. がん治療用ペプチドワクチンガイダンス. 2012. URL: <http://jsbt.org/misc/2012%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%80%E3%83%B3%E3%82%B9%E6%9C%80%E7%B5%82%E7%89%88.pdf>.
- 6) 江場淳子, 中村健一, 柴田大朗, 福田治彦. Immune Related Response Criteria (irRC)—背景, 定義, 問題点, JCOGはどう考える? 腫瘍内科 2013; 12: 372.

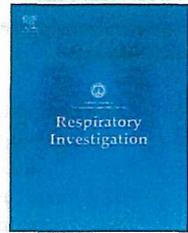
* * *



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Review

Current status and future perspectives of cooperative study groups for lung cancer in Japan



Yuko Kawano^{a,r,w}, Isamu Okamoto^{b,q,r,w,*}, Haruhiko Fukuda^c,
 Yuichiro Ohe^{d,q,r,v}, Shinichiro Nakamura^e, Kazuhiko Nakagawa^{f,q,r},
 Katsuyuki Hotta^{g,q,s}, Katsuyuki Kiura^{g,q,s}, Yuichi Takiguchi^{h,t,u,x},
 Hideo Saka^{i,q,r,u}, Hiroaki Okamoto^{j,q,r,v}, Koichi Takayama^{a,r,w},
 Hiroshi Semba^{k,r,w}, Kunihiko Kobayashi^{l,t,x}, Hirotugu Kenmotsu^{m,q,r},
 Masahiro Tsuboi^{n,q,r,v}, Nobuyuki Yamamoto^{o,q,r}, Toshihiro Nukiwa^{p,t,x},
 Yoichi Nakanishi^{a,b,r,w}

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 April 2014

Received in revised form

6 June 2014

Accepted 17 June 2014

Available online 24 July 2014

Keywords:

Lung cancer

Clinical trial

Cooperative group

Intergroup trial

ABSTRACT

The performance of scientifically and ethically valid prospective clinical trials is the only means by which to obtain reliable clinical evidence that can improve clinical practice and thus the outcome of patients with lung cancer. The efficacy of treatment for advanced lung cancer remains limited; many cooperative study groups for lung cancer have been established in Japan since 1990s, and they have completed several landmark investigator-initiated clinical trials. This review highlights eight active Japanese cooperative study groups for lung cancer and summarizes their achievements made through clinical trials. In addition to their benefits, the existence of multiple study groups for a single disease such as lung cancer presents several challenges including the provision of infrastructure to ensure the scientific integrity of trial results, the unnecessary duplication of effort and the wasting of limited resources, and the accrual and completion of large-scale phase III trials in the shortest possible time. Collaboration among Japanese cooperative groups has recently increased in order to overcome these challenges. Although institutional barriers to the performance of such large intergroup trials remain, further harmonization and collaboration among cooperative groups will be vital in allowing Japanese investigators to make further important contributions for the development of new lung cancer therapies.

© 2014 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

^aResearch Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

^bCenter for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

^cJapan Clinical Oncology Group Data Center, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

^dDivision of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

Contents

1. Introduction	341
2. Clinical Trial Groups in Japan	341
2.1. Japan Clinical Oncology Group	341
2.2. West Japan Oncology Group	341
2.3. Okayama Lung Cancer Study Group	343
2.4. Tokyo Cooperative Oncology Group (TCOG)	343
2.5. Central Japan Lung Study Group	344
2.6. Thoracic Oncology Research Group	344
2.7. Lung Oncology Group in Kyushu	345
2.8. North East Japan Study Group	345
3. Conclusions and future perspectives	345
Conflict of interest	345
Acknowledgments	346
References	346

(footnote continued)

^eWest Japan Oncology Group Data Center, 1-5-7-304 Motomachi, Naniwa-ku, Osaka 556-0016, Japan

^fDepartment of Medical Oncology, Kinki University Faculty of Medicine, 377-2 Ohno-higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan

^gDepartment of Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

^hDepartment of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Inohana 1-8-1, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

ⁱDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center, 4-1-1 Sannomaru, Naka-ku, Nagoya 460-0001, Japan

^jDepartment of Respiratory Medicine and Medical Oncology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, 56 Okazawa-cho, Hodogaya-ku, Yokohama, Kanagawa 240-8555, Japan

^kDivision of Respiratory Disease, Kumamoto Regional Medical Center, 5-16-10 Honjyo, Chuo-ku, Kumamoto 860-0811, Japan

^lDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Saitama 350-1298, Japan

^mDivision of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, 1007, Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

ⁿDivision of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

^oThird Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, 811-1 Kimiidera, Wakayama 641-8510, Japan

^pSouth Miyagi Medical Center, 38-1 Aza-Nishi, Ogawara, Shibata-gun, Miyagi 989-1253, Japan

^qJapan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan

^rWest Japan Oncology Group (WJOG), Japan

^sOkayama Lung Cancer Study Group (OLCSG), Japan

^tTokyo Cooperative Oncology Group (TCOG), Japan

^uCentral Japan Lung Study Group (CJLSG), Japan

^vThoracic Oncology Research Group (TORG), Japan

^wLung Oncology Group in Kyushu (LOGiK), Japan

^xNorth East Japan Study Group (NEJSG), Japan

*Corresponding author at: Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. Tel.: +81 92 642 5378; fax: +81 92 642 5389.

E-mail addresses: yukokawa@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp (Y. Kawano), okamotoi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp (I. Okamoto), hrfukuda@ncc.go.jp (H. Fukuda), yohe@ncc.go.jp (Y. Ohe), nakamura.coo@wjog.jp (S. Nakamura), nakagawa@med.kindai.ac.jp (K. Nakagawa), khotta@md.okayama-u.ac.jp (K. Hotta), kkiura@md.okayama-u.ac.jp (K. Kiura), takiguchi@faculty.chiba-u.jp (Y. Takiguchi), saka@hosp.go.jp (H. Saka), hi01-okamoto@city.yokohama.jp (H. Okamoto), koichi-t@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp (K. Takayama), semba@krmc.or.jp (H. Semba), kobakuni@saitama-med.ac.jp (K. Kobayashi), h.kenmotsu@scchr.jp (H. Kenmotsu), mtsubo@za2.so-net.ne.jp (M. Tsuboi), nbyamamo@wakayama-med.ac.jp (N. Yamamoto), toshinkw47@gmail.com (T. Nukiwa), yoichi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp (Y. Nakanishi).

Abbreviations: JCOG, Japan Clinical Oncology Group; SCLC, small cell lung cancer; ED, extensive disease; OS, overall survival; WJOG, West Japan Oncology Group; NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor; PFS, progression-free survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor; OLCSG, Okayama Lung Cancer Study Group; TCOG, Tokyo Cooperative Oncology Group; NPO, nonprofit organization; NEJSG, North East Japan Study Group; CJLSG, Central Japan Lung Study Group; TORG, Thoracic Oncology Research Group; LOGiK, Lung Oncology Group in Kyushu

1. Introduction

Lung cancer is the most common cause of death from cancer in Japan, being responsible for more than 70,000 deaths annually. Most individuals with lung cancer are already at an advanced stage of the disease at the time of diagnosis. Chemotherapy is the mainstay of treatment for such patients, but their median survival time is limited to ~15 months [1,2]. The development of new treatment strategies to improve the clinical outcome of individuals with this challenging disease is thus a priority.

The establishment of more effective treatments for advanced lung cancer requires the performance of scientifically and ethically valid prospective multicenter clinical trials. The first professional cooperative study group for lung cancer research in Japan was the Japan Clinical Oncology Group (JCOG), which was formed in 1990. Several other cooperative study groups for lung cancer were subsequently established to promote and support multicenter clinical trials of new treatments for this disease. Recently, the “Study for Enhancement of Quality and Efficiency of Cancer Therapeutic Development Research via Collaboration among Cooperative Groups and Designated Cancer Care Hospitals” was established to enhance collaboration of eight selected Japanese cooperative groups for lung cancer. It is supported by the National and Cancer Research Development Fund (26-A-22) and is chaired by Haruhiko Fukuda and Nobuyuki Yamamoto. For this review, we collected information about eight cooperative study groups by direct interviews. This review describes the current status and future challenges of investigator-initiated clinical trials for lung cancer.

2. Clinical Trial Groups in Japan

2.1. Japan Clinical Oncology Group

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) was launched in 1990 as a cooperative study group to perform multicenter clinical trials for cancer in Japan (Fig. 1, Table 1). It remains the only Japanese cooperative group supported primarily by a governmental research fund. Staff at the headquarters of JCOG, which includes a Data Center (director, Haruhiko Fukuda) and an Operations Office (director, Kenichi Nakamura), work closely with individual investigators to support the operational aspects of clinical trials. They thus provide help with protocol development, patient registration, reporting of adverse events, data management, and statistical analysis as well as perform regular (twice a year) central monitoring and site visit audits.

The individual study groups of JCOG are currently divided into 16 categories on the basis of specific tumor type or treatment modality. Among them, the Lung Cancer Study Group (LCSG) consists of 38 institutions distributed throughout the country and has conducted several practice-changing clinical trials, in particular for small cell lung cancer (SCLC). The first chair of LCSG was Nagahiro Saijo (1982–2002), who was succeeded by Tomohide Tamura (2002–2014) and then by Yuichiro Ohe (elected in 2014). One of the landmark trials

performed by LCSG was a randomized phase III trial comparing cisplatin plus irinotecan with cisplatin plus etoposide (the standard treatment at the time) in chemotherapy-naïve patients with extensive disease (ED)-stage SCLC (JCOG9511) [3]. The trial was terminated early because the planned interim analysis showed a highly significant improvement in overall survival (OS) for patients treated with cisplatin plus irinotecan compared with those who received cisplatin plus etoposide. Although two subsequent large phase III trials in the United States failed to show a significant difference in OS between these two regimens, cisplatin plus irinotecan is now considered the standard regimen for previously untreated patients with ED-SCLC in Japan.

The number of elderly SCLC patients continues to rise with the growing geriatric population, with ~50% of individuals with SCLC now 70 years of age or older. JCOG performed a phase III trial comparing split doses of cisplatin (25 mg/m², days 1–3) plus etoposide (80 mg/m², days 1–3) (SPE regimen) with carboplatin (area under the curve=5, day 1) plus etoposide (80 mg/m², days 1–3) (CE regimen) in elderly (>70 years of age) or high-risk patients with ED-SCLC (JCOG9702) [4]. Although thrombocytopenia of grade 3 or 4 occurred more frequently in the CE arm than in the SPE arm (56% versus 14%, $P < 0.01$), both regimens were found to be feasible and active, yielding a median OS of ~10 months. On the basis of the results of this phase III study, the CE regimen is now commonly used for elderly untreated patients with ED-SCLC. JCOG has recently initiated a randomized phase III trial comparing carboplatin plus irinotecan with the CE regimen for elderly (≥ 70 years) chemotherapy-naïve patients with ED-SCLC (JCOG1201) (Fig. 2A).

2.2. West Japan Oncology Group

The West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) was established in 1992 as an expert group specific for lung cancer (Table 1). It was initially named the West Japan Lung Cancer Study Group, and it subsequently became the West Japan Oncology Group (WJOG) after joining gastrointestinal and breast

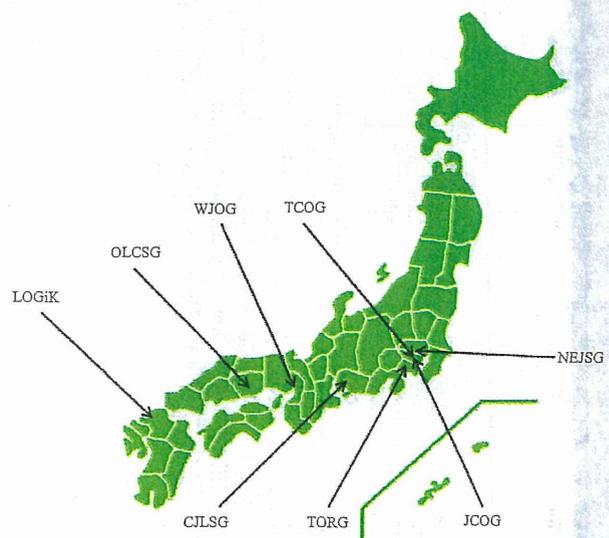


Fig. 1 – Cooperative study groups for lung cancer in Japan.

Table 1 - Characteristics of the clinical study groups for lung cancer in Japan.

Group	Year established	Chairman	Number of facilities	Allowance for personal membership	Number of members	Data center	Financial resource	Phase III studies	References
JCOG	1990	Yuichiro Ohe	38	+	4600	+	A	+	[3,4]
WJOG	1992	Yoichi Nakanishi	187	+	1000	+	A, C, D, E	+	[1,5,6]
OLCG	1995	Katsuyuki Kiura	20	+	110	-	D	+	[7]
TCOG	2001	Minoru Kurihara	37	+	77	-	C, D, E	+	[8,9]
CJLSG	2003	Hiroshi Saito	30	+	100	-	A, B, C, D	-	[10-12]
TORG	2004	Koshiro Watanabe	52	+	90	+	C, D	-	[13-16]
LOGIK	2004	Hiroshi Semba	89	+	322	-	F	-	[17,18]
NEJSG	2006	Toshihiro Nukiwa	108	+	20	-	A, C, D	+	[19-21]

A: National grant; B: Other grant; C: Donation; D: Membership fee; E: Consigned research fund; F: Clinical Research Support Center Kyushu. Japan Clinical Oncology Group, JCOG; West Japan Oncology Group, WJOG; Okayama Lung Cancer Study Group, OLCG; Tokyo Cooperative Oncology Group, TCOG; Central Japan Lung Study Group, CJLSG; Thoracic Oncology Research Group, TORG; Lung Oncology Group in Kyushu, LOGIK; North East Japan Study Group, NEJSG.

cancer groups in the late 2000s. Hiroshi Ariyoshi, the original chair of WJTOG, was succeeded in 2004 by Masahiro Fukuoka, who in turn was succeeded in 2009 by Yoichi Nakanishi. The missions of WJOG are to carry out clinical trials and to educate oncologists and patients with regard to appropriate cancer treatments and clinical studies. The data center was initially set up in 1998 at Kinki University Faculty of Medicine under the direction of Kazuhiko Nakagawa, and it subsequently relocated to Namba, Osaka, in 2004 (Fig. 1). At present, the WJOG Data Center is staffed by eight data managers led by Shinichiro Nakamura and ensures the adequacy, integrity, and quality of the data for patients enrolled in clinical trials. A total of 187 institutions across the country participate in clinical lung cancer research performed by WJOG.

WJTOG performed a multicenter, randomized, open-label, phase III trial (WJTOG3405) of first-line treatment with gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) positive for activating mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene [5]. The study demonstrated the superiority of gefitinib over cisplatin plus docetaxel in terms of its primary end point of progression-free survival (PFS). This was the first published report establishing the proof of concept that molecularly targeted agents are far more effective than conventional chemotherapy when administered to the appropriate genetically defined patient population. WJOG is currently conducting a phase III trial for patients with completely resected EGFR mutation-positive NSCLC of p-stage II or III. In this trial (WJOG6410L), patients are randomized to receive gefitinib (250 mg/day, 2 years) or cisplatin plus vinorelbine (four cycles), and the primary end point is disease-free survival.

WJOG also has two ongoing phase III trials of continuation maintenance therapy for advanced NSCLC. In WJOG5610L, patients with advanced nonsquamous NSCLC negative for EGFR mutations are initially treated with the combination of pemetrexed, carboplatin, and bevacizumab (Fig. 2B). Those individuals who complete four cycles of this treatment without disease progression are then randomized to receive bevacizumab alone or bevacizumab plus pemetrexed, with the goal of identifying an optimal maintenance regimen that improves OS. WJOG recently completed a multicenter randomized phase III study comparing carboplatin plus S-1 with carboplatin plus paclitaxel as a first-line treatment in patients with advanced NSCLC [1]. The primary objective of this Lung Cancer Evaluation of TS-1 (LETS) study—determination of the non-inferiority of carboplatin and S-1 compared with carboplatin and paclitaxel in terms of OS—was met. On the basis of the trial results, the Japanese guidelines for lung cancer treatment were updated to include carboplatin plus S-1 as one of the standard platinum-based regimens for first-line treatment of advanced NSCLC. Subsequent survival analysis according to histological subtype of NSCLC revealed that carboplatin plus S-1 showed a tendency to improve OS, with a 3.4-month increase in median OS compared with carboplatin plus paclitaxel (14.0 months versus 10.6 months; hazard ratio of 0.713 and 95% confidence interval of 0.476–1.068), for patients with squamous NSCLC [6]. This outcome is of particular interest because of the limited therapeutic options available for this patient population compared with patients with nonsquamous cell carcinoma. On the basis of

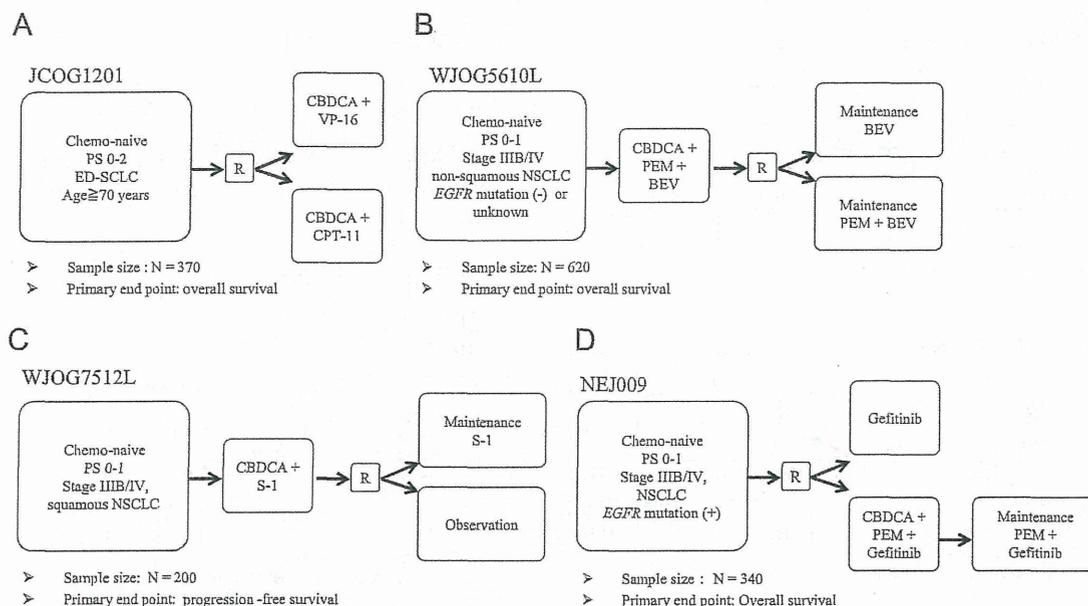


Fig. 2 – Ongoing phase III trials for advanced lung cancer in Japan. (A) JCOG1201. (B) WJOG5610L. (C) WJOG7512L. (D) NEJ009. Abbreviations: PS, performance status; R, randomization; CBDCA, carboplatin; VP-16, etoposide; CPT-11, irinotecan; PEM, pemetrexed; BEV, bevacizumab.

these results, WJOG is now conducting a randomized phase III trial for squamous NSCLC (WJOG7512L) (Fig. 2C), in which patients treated with four cycles of carboplatin plus S-1 are randomized to receive single-agent S-1 maintenance therapy or observation. Depending on the outcome, this would be the first study to establish the benefit of maintenance therapy for patients with squamous NSCLC.

Collaboration with JCOG is also an important activity of WJOG. JCOG1210/WJOG7813L, a randomized phase III trial comparing single-agent docetaxel with pemetrexed plus carboplatin followed by pemetrexed maintenance for elderly (\geq 75 years) individuals with nonsquamous NSCLC, is ongoing (Fig. 3A).

2.3. Okayama Lung Cancer Study Group

The Okayama Lung Cancer Study Group (OLCSG) was founded in 1995 to conduct multi-institutional clinical trials and now consists of 20 institutions in the Chugoku and Shikoku districts affiliated with the former Second Department of Internal Medicine at Okayama University Medical School (Table 1). During the last two decades, the group has published more than 20 research studies, some of which have been included in meta-analyses of prophylactic cranial irradiation in patients with SCLC and of thoracic irradiation and chemotherapy in those with limited disease SCLC. More recently, OLCSG performed a phase III trial of cisplatin, docetaxel, and concurrent thoracic irradiation in patients with locally advanced NSCLC (OLCSG 0007), the results of which informed the Japanese guidelines for the treatment of NSCLC [7]. The data for OLCSG 0007 were managed at Okayama University and Aichi Cancer Center Research Institute, whereas the statistical analysis was performed at the latter institution. OLCSG has not outsourced

data management to an independent external data center, but it is now planning to do so for better quality assurance.

Over the last decade, substantial progress has been made in the development of genotype-based targeted therapies for advanced NSCLC. The discovery of somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR and of the association of such mutations with a high response rate to EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) such as gefitinib and erlotinib has had a profound impact on the treatment of metastatic NSCLC. This molecular basis for therapy selection may also be applicable to patients with locally advanced NSCLC, for whom targeted therapies remained to be established. OLCSG and LOGiK (see Section 2.7) are now conducting an intergroup trial to evaluate induction therapy with single-agent gefitinib followed by cisplatin, docetaxel, and concurrent thoracic irradiation for patients with EGFR mutation-positive locally advanced NSCLC (Fig. 3B).

2.4. Tokyo Cooperative Oncology Group (TCOG)

The Tokyo Cooperative Oncology Group (TCOG) was established in 1972 for the purpose of performing multi-institutional cooperative clinical trials of treatments for inoperable cancers of various organs, with Kiyoji Kimura (a former vice director of National Cancer Center Hospital) as its first organizer (Table 1). Its early research results with N1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) in 1974 and with 5-fluorouracil (5-FU) in 1975 led to the approval of these agents for clinical use in Japan. On the basis of its active clinical studies and continuing educational activities including monthly medical conferences and annual summer seminars, the group was certified as a nonprofit organization (NPO) by the Tokyo Metropolitan Government in 2001. The first leaders included Hisanobu Niitani as president and five other directors.

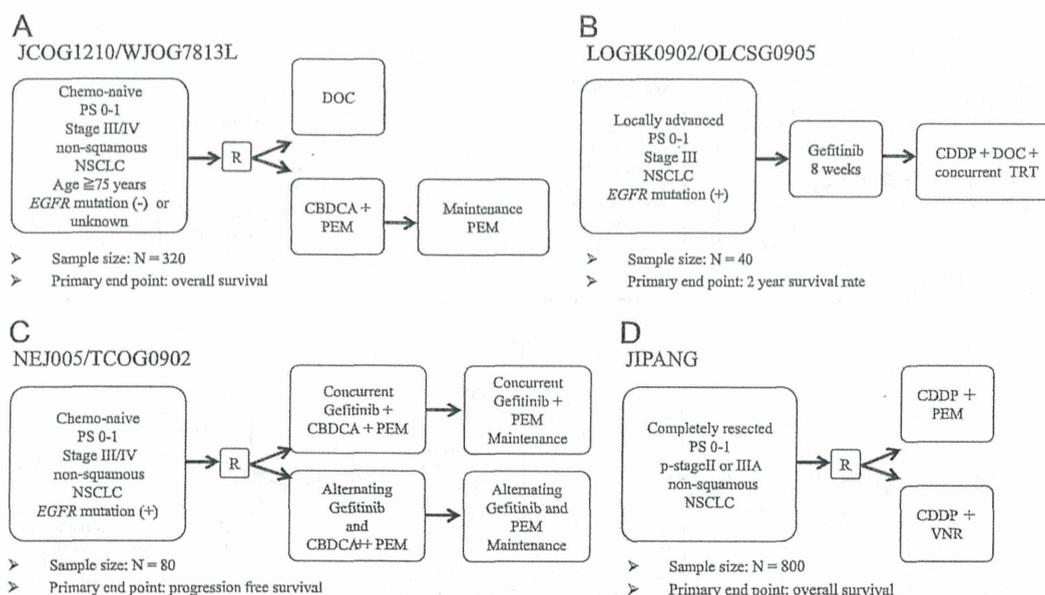


Fig. 3 – Recent intergroup trials for lung cancer in Japan. (A) JCOG1210/WJOG7813L. (B) LOGIK0902/OLCSG0905. (C) NEJ005/TCOG0902. (D) JIPANG. Abbreviations: PS, performance status; R, randomization; DOC, docetaxel; CBDCA, carboplatin; PEM, pemetrexed; TRT, thoracic radiotherapy; p-stage, pathological stage; CDDP, cisplatin; VNR, vinorelbine.

TCOG now consists of 37 institutions and is currently conducting clinical trials mostly in thoracic and gastrointestinal oncology. It has a clinical trial registration center and six committees for academic planning, clinical trial planning, clinical trial evaluation, overall trial monitoring, data and safety monitoring, and statistical analysis. For phase I and II studies, data management is carried out by the clinical trial registration center, and statistical considerations and analysis are the responsibility of the principal investigators with voluntary consultation of the statistical analysis committee. Because of a shortage of human resources, however, data management and statistical analysis for phase III studies are largely outsourced. TCOG has held monthly conferences for the past 33 years with ~70 participants at each meeting and annual summer seminars for the past 14 years with ~500 multidisciplinary team professionals in attendance. It has published >30 research articles on clinical trials in Japanese or English, which were accompanied by presentations at various medical conferences including those of the Japan Society of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology, and European Society for Medical Oncology [8,9]. Since 2006, TCOG has also cooperated with the North East Japan Study Group (NEJSG, see Section 2.8) on lung cancer trials, with more than seven trials to date (Fig. 3C).

2.5. Central Japan Lung Study Group

The Central Japan Lung Study Group (CJLSG) was established in 2003 as an NPO to promote the prevention and diagnosis of, the performance of clinical trials for, and education about respiratory diseases (Table 1). The first chairperson of the group was Kaoru Shimokata. CJLSG consists of 30 facilities located mainly in central Japan, and most of its members are medical doctors who work in regional or university hospitals.

CJLSG is supported by member fees and donations, and it holds educational seminars on several aspects of respiratory medicine including clinical trials, bronchoscopy, and clinical statistics for young doctors.

CJLSG has published the results of several clinical trials in international scientific journals [10-12] and is currently conducting 14 trials related to pneumonia, molecular biology, supportive care, and chemotherapy in lung cancer patients. CJLSG is now planning PREDICT1, a prospective observational survey of predictors of responses based on the analysis of blood samples for chemotherapy with carboplatin plus pemetrexed in patients with nonsquamous NSCLC.

2.6. Thoracic Oncology Research Group

The Thoracic Oncology Research Group (TORG) was founded as an NPO in 2004 (Table 1). It currently consists of 52 collaborative institutions, and it is chaired by Koshiro Watanabe; the TORG has published four studies to date [13-16]. The TORG data center promotes quality control of clinical trials by contributing to patient registration, data collection and management, and central monitoring. The monitoring reports are submitted to and reviewed by an independent monitoring committee and study investigators on a semiannual basis. Interim analysis is performed when a preplanned number of patients have been enrolled during the study period. In addition, TORG has taken appropriate advice from several biostatisticians when conducting new clinical trials or analyzing trial data.

TORG has seven and 11 trials in accrual and follow-up phases, respectively. Although TORG has no experience in conducting large-scale randomized trials, three studies have registered 100 or more patients. The policies of TORG are to initiate

well-designed and timely clinical trials as soon as feasible and to finish the trials adequately and as rapidly as possible.

2.7. Lung Oncology Group in Kyushu

The Lung Oncology Group in Kyushu (LOGiK) was established in 2004 as a voluntary cooperative group to perform multi-center clinical trials for thoracic malignant diseases, mainly lung cancer, and is headquartered at the Research Institute for Diseases of the Chest at Kyushu University (Fig. 1, Table 1). It comprises a large network of medical oncologists, thoracic surgeons and physicians, radiologists, pathologists, and biostatisticians at public and private institutions across the country, although most LOGiK member institutions are located in Kyushu districts. As of 10 January 2014, the group had 322 members affiliated with 89 medical institutions. The operational policy of the group is decided at regularly held board meetings. Plans for clinical trials can be proposed by any member of the group and are discussed in detail by the protocol committee and, as necessary, by the pathology committee or radiology committee. The activities of the group are funded and supported by the Clinical Research Support Center Kyushu (CREs Kyushu), whose services include various aspects of clinical trials such as registration and assignment of patients, trial monitoring, collection of case report forms, and data cleaning. The biostatistics committee at CREs Kyushu meets regularly with contact biostatisticians to analyze clinical trial data or provide advice for trial planning. LOGiK has conducted various phase II and feasibility trials for lung cancer [17,18] and currently has 13 active clinical trials.

2.8. North East Japan Study Group

In January 2006, 35 institutions belonging to four Japanese regional groups in Hokkaido, Tohoku, Saitama, and Tokyo joined together to conduct a phase II study (NEJ001) and a phase III study (NEJ002) of patients with EGFR mutation-positive NSCLC screened with the peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp method developed by Koichi Hagiwara (Table 1). This North East Japan Study Group (NEJSG) was established with the assistance of Hisanobu Niitani, who was the chairperson of TCOG. Together, NEJ001 and NEJ002 showed that EGFR-TKI treatment conferred long-term PFS and a better quality of life and thereby helped to open the door to personalized medicine in the field of lung cancer [19–21]. NEJSG became an NPO in December 2010 for the performance of clinical studies in which biological investigation is important. The aim of NEJSG is to develop, conduct, coordinate, and stimulate translational and clinical research to improve the management of lung cancer and related problems and to increase the survival and quality of life of affected individuals. At present, 108 institutions located in the original four regions as well as in two additional regions (Tochigi and Niigata) are active in NEJSG studies.

NEJSG is currently conducting a randomized phase III study comparing single-agent gefitinib with the combination of carboplatin-pemetrexed and gefitinib followed by continuation maintenance therapy with pemetrexed and gefitinib in patients with advanced nonsquamous NSCLC positive for

activating mutations of EGFR (Fig. 2D). The primary end point of this study is the OS.

3. Conclusions and future perspectives

Although only eight cooperative study groups in Japan are reviewed here because of space limitations, several other Japanese groups are also conducting clinical trials for lung cancer. The establishment of multiple study groups to perform clinical trials for this single disease is indicative of the high priority given to the development of new treatment strategies for lung cancer through such trials in Japan, but it also presents several challenges. First, it may be difficult for all such groups to be associated with a data center that maintains data quality, ensures the scientific integrity of trial results, and minimizes the risk to enrolled patients. Second, the number of clinical trials that target small subsets of patients with specific driver oncogenes, specific histological subtypes of lung cancer, poor performance status, or advanced age is increasing. Overlap in such trials performed by different groups and institutional overlap among clinical trial groups do not represent optimal use of limited resources. Third, the number of groups that are able to complete phase III trials is limited to date, given the large sample size required and the complexity of data management for such trials. The division of roles in each cooperative study groups is essential to improve efficiency of clinical trials in Japan.

To overcome these challenges, Japanese cooperative groups have increased the extent of their collaboration. Indeed, several intergroup clinical trials for advanced NSCLC (including those performed by JCOG and WJOG, NEJSG and TCOG, and OLCSG and LOGiK) are now ongoing (Fig. 3A–C). In addition, seven Japanese cooperative groups are working together to conduct a large randomized phase III trial comparing cisplatin plus vinorelbine with cisplatin plus pemetrexed in patients with completely resected nonsquamous NSCLC of p-stage II or III (Fig. 3D). The primary end point of this study is the OS, and a total of 800 patients will be enrolled. The study, named JIPANG, was designed to test a new application of pemetrexed to adjuvant chemotherapy in Japan. Smooth implementation of such intergroup studies requires abundant funds; however, Japan does not seem to have an effective national funding system for cooperative study groups. In United State of America, the National Cancer Institute has provided enormous funds for the consolidation of several cooperative groups and the merging of groups focused on a single disease site or modality with multidisciplinary groups.

Although institutional barriers to the performance of such large intergroup trials remain, further harmonization and collaboration among cooperative groups will be important in allowing Japanese investigators to generate new data that can change clinical practice and improve the clinical outcome of lung cancer patients.

Conflict of interest

Isamu Okamoto received honoraria from Pfizer Co., Eli Lilly K.K., and Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.; Yuichiro Ohe

received honoraria from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Eli Lilly K.K., and Daiichi Sankyo Co., Ltd. and research funding from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Pfizer Co., AstraZeneca K.K., and Merck Serono, Eisai; Kazuhiko Nakagawa received honoraria from Abbott Japan Co. Ltd., Eli Lilly K.K., Takeda Bio Development Center Ltd., Daiichi Sankyo Co. Ltd., AstraZeneca K.K., Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd., and Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., and research funding from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., AstraZeneca K.K., Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., and Daiichi Sankyo Co. Ltd. and subsidies from Daiichi Sankyo Co. Ltd., Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., and Ono Pharmaceutical Co. Ltd.; Katsuyuki Kiura received honoraria from Pfizer Co., Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., and Eli Lilly K.K., and research funding from Pfizer Co., Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Novartis Pharmaceutical K.K., and Daiichi Sankyo Co. Ltd. and subsidies from Sanofi K.K. and Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.; Yuichi Takiguchi received honoraria from AstraZeneca K.K., Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Sanofi K.K., and Titan Ltd.; Koichi Takayama received honoraria from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Eli Lilly K.K., Pfizer Co., and AstraZeneca K.K. and research grants from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Eli Lilly K.K., Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd., and Pfizer Co.; Masahiro Tsuboi received honoraria from AstraZeneca K.K., Eli Lilly K.K., Johnson and Johnson, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., and Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.; Nobuyuki Yamanoto received honoraria from Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Pfizer Co., Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., AstraZeneca K.K., and Ono Pharmaceutical Co. Ltd.; Toshihiro Nukiwa received honoraria from Shionogi Pharmaceuticals and Boehringer Ingelheim Co. Ltd., research funding from AstraZeneca K.K. and Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., and other fees from Sekisui Diagnostics; Hideo Saka received research funding from Daiichi Sankyo Co. Ltd., Ono Pharmaceutical Co., AstraZeneca K.K., Novartis Pharmaceutical K.K., Eisai Co., Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd., and Eli Lilly K.K.; Hiroaki Okamoto received research funding from Eli Lilly K.K., Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., and Dainippon Sumitomo Pharma; the other authors have no conflict of interest.

Acknowledgments

This study was supported in part by the National Cancer Center Research and Development Fund (26-A-4).

REFERENCES

- [1] Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol* 2010;28:5240-6.
- [2] Satouchi M, Kotani Y, Shibata T, et al. Phase III study comparing amrubicin plus cisplatin with irinotecan plus cisplatin in the treatment of extensive-disease small-cell lung cancer: JCOG 0509. *J Clin Oncol* 2014;32:1262-8.
- [3] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
- [4] Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97:162-9.
- [5] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
- [6] Yoshioka H, Okamoto I, Morita S, et al. Efficacy and safety analysis according to histology for S-1 in combination with carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: updated results of the West Japan Oncology Group LETS study. *Ann Oncol* 2013;24:1326-31.
- [7] Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 2010;28:3299-306.
- [8] Katakami N, Takiguchi Y, Yoshimori K, et al. Docetaxel in combination with either cisplatin or gemcitabine in unresectable non-small cell lung carcinoma: a randomized phase II study by the Japan Lung Cancer Cooperative Clinical Study Group. *J Thorac Oncol* 2006;1:447-53.
- [9] Takiguchi Y, Tada Y, Gemma A, et al. Phase I/II study of docetaxel and S-1, an oral fluorinated pyrimidine, for untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;68:409-14.
- [10] Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:985-95.
- [11] Kitagawa C, Saka H, Kajikawa S, et al. Phase I and pharmacologic study of weekly amrubicin in patients with refractory or relapsed lung cancer: Central Japan Lung Study Group (CJLSG) 0601 trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1379-85.
- [12] Suzuki R, Yamamoto M, Saka H, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel with meloxicam. *Lung Cancer* 2009;63:72-6.
- [13] Onoda S, Masuda N, Seto T, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol* 2006;24:5448-53.
- [14] Seto T, Yamanaka T, Wasada I, et al. Phase I/II trial of gemcitabine plus oral TS-1 in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Thoracic oncology research group study 0502. *Lung Cancer* 2010;69:213-7.
- [15] Takiguchi Y, Seto T, Ichinose Y, et al. Long-term administration of second-line chemotherapy with S-1 and gemcitabine for platinum-resistant non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Thorac Oncol* 2011;6:156-60.
- [16] Niho S, Ikeda N, Michimae H, et al. Feasibility trial for adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin followed by single agent long-term administration of S-1 chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0809. *Br J Cancer* 2013;109:545-51.
- [17] Ebi N, Semba H, Tokunaga SJ, et al. A phase II trial of gefitinib monotherapy in chemotherapy-naïve patients of 75 years or

- older with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1166–71.
- [18] Yano T, Yamazaki K, Maruyama R, et al. Feasibility study of postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 (tegafur, gimeracil, oteracil potassium) for non-small cell lung cancer-LOGIK 0601 study. *Lung Cancer* 2010;67:184–7.
- [19] Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1394–400.
- [20] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380–8.
- [21] Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist* 2012;17:863–70.

特集

血液腫瘍に対する臨床試験のinfrastructure—現状の問題点と今後の方向性

JCOGにおける研究プロセスの効率化とアクティビティ向上のための取り組み*

中村 健一**
福田 治彦**

Key Words : clinical trial, cooperative group, protocol development, intergroup study

JCOGの概要

1. JCOGの概要とミッション

日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group, JCOG)は、国立がん研究センターがん研究開発費「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(26-A-4):主任研究者飛内賢正」および厚生労働科学研究費による研究班が中心となった多施設共同臨床試験グループである。国立がん研究センター多施設臨床試験支援センターがデータセンター/運営事務局機能を担い、すべてのJCOG試験を直接支援している。

JCOGのミッションは「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療である標準治療を確立する」(JCOG基本規約)¹⁾ことであり、これまでに35のJCOG試験の結果が各種がんのガイドラインに採用されている。

2. JCOG試験の特徴

ミッションが「標準治療の確立」であるため、実施する試験は必然的に第III相試験が多くなる。2014年4月現在登録中のJCOG試験は36であるが、そのうち25試験(69%)がランダム化第III相試験, 7試験(20%)が非ランダム化検証的

試験であり、残りはランダム化第II相試験が2, 単群第II相試験が1, 第I相試験が1となっている。JCOG試験で用いられる治療モダリティという観点では、薬物療法のための試験は半数以下で、手術や放射線治療を組み合わせた集学的治療の試験が多いことが特徴である²⁾。

2013年の年間登録患者数は16グループあわせて2,827人であり、2006年の年間登録数1,219人に比べると2倍以上に増加している。

3. 研究グループと参加医療機関

現在JCOGには16の研究グループが存在する。リンパ腫グループや胃がんグループといった疾患別のグループのみならず、放射線治療グループや消化器内視鏡グループといったモダリティ別グループが存在することがJCOGの特徴である。近年では、これらのJCOG内の研究グループが集学的治療のintergroup studyを行う機会が増えてきている。

JCOG試験には研究グループごとに参加施設(診療科)が存在する。研究グループの参加施設数は無制限ではなく、参加施設数を増やすには、該当グループで「現在登録中の試験について登録ゼロ施設が2施設以下」でないといけないというルールが存在する。これは無制限に参加施設を増やすとデータセンター側での管理の手間が増えるという実務上の問題に加え、参加施設数を増やしても必ずしも登録数増加につながらないこと

* Acceleration of study process and future direction of Japan Clinical Oncology Group.

** Kenichi NAKAMURA, M.D. & Haruhiko FUKUDA, M.D.: 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG運営事務局・データセンター〔〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1〕; JCOG Operations Office/Data Center, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

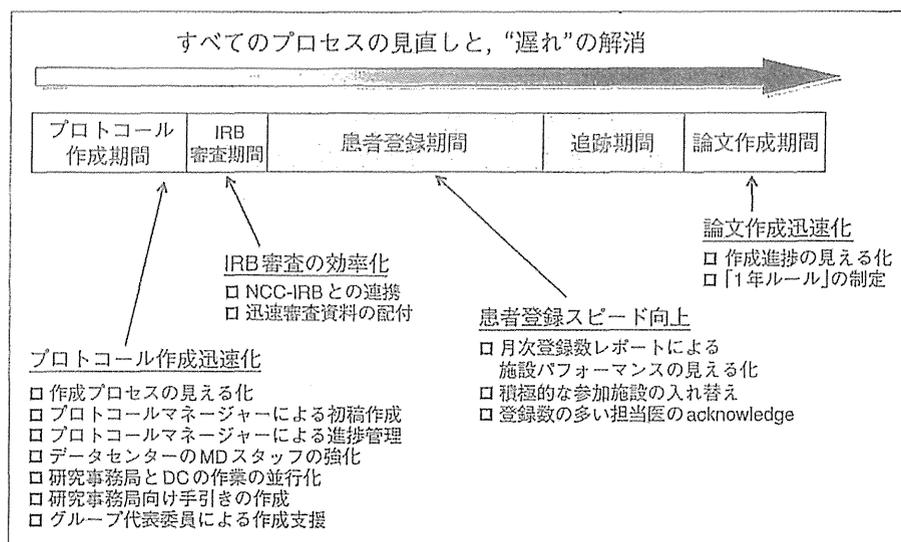


図1 研究プロセスの効率化、迅速化の取り組み

が経験上知られているためである。多くの患者登録を見込める施設が存在すれば、登録数の少ない施設との「入れ替え」は可能であるため、このルールを上手く活用してグループ全体の活性化につなげることが望まれる。

4. 中央支援機構

JCOG データセンター/運営事務局は国立がん研究センター多施設臨床試験センターとNPOがん臨床研究機構(NPO-CORE)が共同して運営にあたっている。スタッフは合わせて40名あまりであるが、フルタイムの生物統計家2名と医師6名が専任で業務にあたっている点の特徴である。委員会機能を含めた詳細は他稿を参照されたい³¹⁾。

JCOGにおける研究プロセスの迅速化・効率化に向けた取り組み

臨床試験、特に第III相試験では、計画立案から結果の論文化に至るまでに長期間を要する。このいわば「臨床試験の一生」は、プロトコール作成、IRB審査、患者登録、治療と評価、追跡、解析、結果公表といった各ステップに分けることができるが、各ステップでの非効率性の解消とプロセスの迅速化は、臨床試験から得られたvalueを迅速に社会へ還元するという意味において決定的に重要である。この一連のプロセスの進捗

の遅れは、JCOGにとって最重要の問題の一つであり、特にプロトコール作成の遅れは以前から内外からの批判を受けてきた課題であった。

米国でもがんの臨床試験を管轄するNational Cancer Institute (NCI)が、がんの臨床試験の非効率な運営を問題視し、NCIから委託を受けたInstitute of Medicine (IOM)が³²⁾、2010年に包括的な勧告としてIOMレポート“A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century”⁴⁾を公表している。この中でプロトコール作成や患者登録の遅滞が大きな問題として取り上げられ、プロトコール作成期間の期限の設定や、登録不良試験の中止ルールといった施策がIOMレポートに基づき実行されている。

JCOGでも臨床試験のプロセスで生じる非効率性の解消を重大な問題と捉え、数年前から以下に示すような改善の取り組みを行っている(図1)。

1. プロトコール作成：迅速化プロジェクト

試験実施プロセスの中でもプロトコール作成期間が長いことはJCOGにとっての大きな問題であった。JCOGではプロトコールを臨床試験における品質管理(quality control)の最重要ツールと位置づけているため、プロトコール作成段階で研究事務局と中央支援機構のスタッフ(医師)が綿密にプロトコールの内容を検討し作成する体制を

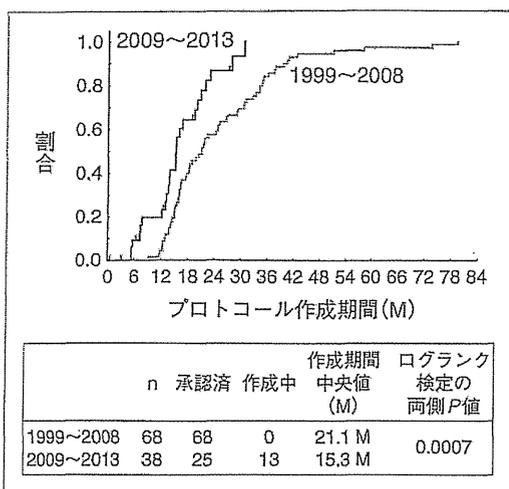


図2 迅速化プロジェクト前後のプロトコール作成期間の比較

とっており、加えてすべてのプロトコールは、プロトコール審査委員会での peer review を経た上で承認する体制となっている。これらの体制はプロトコールの質の向上には非常に有効であったが、これらの質の追求は作成期間の延長につながる傾向にあり、実際1999～2008年までに承認された68プロトコールのプロトコール作成期間(コンセプト承認からプロトコール承認までの期間)を集計したところ作成期間の中央値は実に1年9か月であった⁵⁾。

2009年からプロトコール作成迅速化プロジェクトを開始し、図1に示すようなさまざまな手立てを講じてきた結果、2009～2013年までに承認された38プロトコールの作成期間中央値は1年3か月にまで短縮されている(図2)。現在もプロトコール作成期間中央値が1年を切ることを目標に迅速化の試みを継続中である。

2. IRB 審査：セントラルIRB

「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)⁶⁾では、「共同研究であって、すでに主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究計画を他の共同臨床研究機関が実施しようとする場合の臨床研究計画の審査」を迅速審査とすることができると規定された。しかしこれまでのJCOG試験では倫理審査委員会(IRB)審査の手続きは試験ごと、施設ごとで異なっており、必ずしもこの迅速審査の制度が

表1 1999年以降に開始となった51のJCOG試験における登録完了状況

Status	試験数
登録完遂	34(68%)
予定登録数に満たない段階で 中間解析で終了	8(16%)
予定登録数に満たない段階で 登録ペース不良で終了	4(8%)
途中で登録数を変更	4(8%)

活用されていなかった。

そのためJCOGでは全JCOG試験に参加する国立がん研究センターのIRB審査承認を「主たる研究機関による承認」と位置づけ、中央支援機構のスタッフが国立がん研究センターのIRBへの審査依頼支援を行い他の参加施設に可及的速やかに迅速審査資料を配付できる体制を構築した。この方式を導入した後の6試験では、JCOGにおけるプロトコール承認から迅速審査資料配付までの期間中央値が1か月半であった⁷⁾。この6試験において迅速審査を活用している施設の割合は25.6%(42/164施設)とまだ少ないが、多施設共同試験のプロトコールをすべての参加施設のIRBでフル審査するのはリソース配分の観点から適切とはいえないため、今後もこの試みを継続する予定である。

3. 患者登録：月次登録数レポート

患者登録ペースが遅く、途中で中止になる試験が多いことは米国でも先述のIOMレポートの中でも重要な問題としている。JCOGでの実態を調べたところ、1999～2012年に登録開始となった50試験のうち登録ペース不良で試験中止になったのは4試験(8%)のみであったが(表1)、計画どおりのサンプルサイズの登録を完了したランダム化第III相試験(13試験)のうち、予定登録期間内に登録が終了した試験はなく(表2)、13試験の実登録期間/予定登録期間を算出したところ中央値が150%(範囲112～252%)という結果であった。つまりランダム化第III相試験では予定登録期間内で登録が終了した試験はなく、計画より1.5倍の期間がかかっているという結果であった(最近のJCOG試験では予定登録ペースで登録されているランダム化第III相試験が増えつつある)。

表2 登録を完了した34試験での登録ペース

試験の種類	登録ペース	試験数
単群試験	登録期間内	10
	登録期間を超える	7
ランダム化第II相試験	登録期間内	1
	登録期間を超える	3
ランダム化第III相試験	登録期間内	0
	登録期間を超える	13

この事実を受けて患者登録ペース向上のためのいくつかの試みを開始している。1点目は月次登録数レポートの発行である。これは登録中の全JCOG試験を対象に、グループ別の月次登録数、各グループでの施設別登録数、各試験での施設別登録数を一覧表にしたものである。従来から、登録数を研究事務局が逐次閲覧できるシステムはあったが、登録状況のグループ内での周知は研究事務局に委ねられており、必ずしもすべての試験で定期的な周知は行われていなかった。そのため、中央支援機構から毎月レポートを発行することで、研究事務局が簡便かつ確実にグループ内での周知を行えるようにすることがこのレポートの狙いである。レポートでは、グループ全体の登録状況、試験ごとの登録状況が一目で見ることができ、また、全グループの情報が入っているため他グループのアクティビティとの比較も可能である。このレポートを毎月研究グループのkey memberに配信するとともに、JCOGウェブサイト(JCOG研究者のみ閲覧可能)にアップロードすることで、登録アクティビティの見える化を図っている。

また、毎月発行しているJCOG News(メールマガジン)で前月登録数が多かった担当医をacknowledgeし、さらに毎年1回開かれるJCOG総合班会議において年間登録数が多かった担当医を表彰するなど、登録に対するインセンティブを少しでも上げる工夫を行っている。

登録アクティビティ向上のための参加施設の入替えや、登録が進むような魅力的な試験の立案は研究グループがイニシアチブを取るところであるが、これらの取り組みを研究グループが行いやすくなるよう中央支援機構からも積極的な働きかけを行っている。

4. 論文作成：1年ルール

試験結果を迅速に社会に還元するためには速やかな論文文化が望まれるが、結果の学会発表から論文文化までが必ずしも速やかに行われているわけではない。米国の代表的な多施設共同臨床試験グループであるECOGでも、154の第III相試験の学会発表から論文公表までの期間に、2年9か月(中央値)を要していたと報告されている⁹⁾。JCOGでも1991～2010年までに主たる解析が行われた76試験を検討したところ、論文文化された試験の割合は64%(49/76)にとどまり、論文文化された試験でも主たる解析から論文公表までの期間中央値は2.5年(範囲：0.6～8.9年)という結果であった⁹⁾。

これを受けてJCOG中央支援機構では、本格的に論文作成状況の管理を開始し、作成状況を研究グループのkey memberに定期的に公開して見える化を図ることとした。また、具体的な論文作成期間短縮のための工夫として「1年ルール」を設けた。これは、主たる結果の学会発表から論文初稿作成までの期間を1年以内とし、1年以内に初稿を作成しなければ筆頭著者を交替するというルールである。このルールを導入後、ほぼすべてのJCOG試験で1年以内に初稿が作成されるようになった。その後、初稿作成後の論文投稿作業が遅れる例が散見されたため、初稿のreviewから論文投稿までの期間を半年以内にするという「半年ルール」を新たに設け、迅速に論文文化が進むようJCOG全体での取り組みを進めている。

これらすべての研究プロセスの見直しと「遅れ」の解消に向けた取り組みは、一度実施すれば終了するものではない。臨床試験のプロセスは、しばしば工場の生産ラインになぞらえられるが、研究プロセスの効率化、迅速化は、この工場の生産ラインを円滑に回転させるための不断の品質管理活動であるといえる。組織が巨大化するにつれ、業務プロセスの複雑化や非効率化は必発であり、これらを解消するための取り組みは今後も継続的に実施する必要がある。

JCOGのアクティビティ向上 のための取り組み

JCOGは1990年に設立されて以来20年余の歴史を持ち、その歴史の中で恒常的なデータセンターによるモニタリングや監査をはじめとした研究支援の体制を整え、多くの第III相試験の結果により新たな標準治療を創出してきた。また、組織が大きくなるにつれて生じがちな研究プロセスの冗長化を効率化する取り組みは前項で述べたとおりである。

今後のJCOGの課題としては、従来の集学的治療の標準治療確立に加え、まずは個別化治療の視点を取り入れた治療開発体制を整備することがあげられる。また、それに加えて希少がんや難治がん、高齢者といった製薬企業任せでは治療開発が進まない領域での治療開発にもより積極的に取り組む必要がある。これらの課題は平成26年4月に文部科学大臣、厚生労働大臣、経済産業大臣の3大臣連名で発出された「がん研究10か年戦略」であげられた研究課題と軌を一にするものであり、JCOGはほぼ100%公的研究費で運営されている臨床試験グループとして、これらの課題に積極的に取り組んでいく必要がある。

特にさまざまな driver mutation が発見され、個別化治療の発展が期待される中、これらを効率的にJCOG試験に組み込んでいく体制づくりが必要不可欠である。この視点から、現在JCOGで行っている取り組みのいくつかを以下で紹介する。

1. バイオバンクの構築

JCOG試験への登録患者の試料の収集、解析はこれまでも試験単位では行われていた。しかし試験ごとで計画書や収集手順が異なり標準化されていないことが問題であったため、JCOG共通のプロトコルに基づき試料を定められた機関に保管する「JCOGバイオバンク」の体制を構築した。2013年7月から血液検体の収集を開始し、2014年3月現在7試験でJCOGバイオバンク共通プロトコルに基づくバンキングが行われている。実際のバンキングは開始したところであるが2014年3月までにすでに100検体弱の収集が行われており、今後、参加試験、収集検体数ともに

増加する見込みである。

JCOGバイオバンクに保管された試料の利用についてはJCOG研究者以外にも門戸が開かれているが、検体使用の優先順位づけは該当試験を実施している研究グループのグループ代表者が研究のvalueを吟味して行う規定としている。

詳細は本特集の金戸らの稿を参照されたい。

2. 先進医療制度下の試験の推進

従来研究者主導で適応拡大を目指した試験を実施するには医師主導治験を行う必要があったが、先進医療B制度(旧高度医療評価制度)の創設とともに、先進医療制度下での研究者主導試験を行うことで適応拡大を目指せる道が開かれた。以前は多くの研究者が「JCOGでは未承認薬、適応外薬を用いた試験はできない」という誤った認識を持っていたが、現在JCOGでは先進医療制度下の試験を積極的に推進しており、ニーズがあれば医師主導治験にも対応可能である。

すでにJCOGでは先進医療制度の試験を1試験実施中であり、別の1試験は開始直前、さらに2試験はプロトコル作成中である。今後JCOG試験の中に占める先進医療制度下の試験の割合は増えることが予想されるため、先進医療制度下の試験に対応できる支援スタッフの補強・育成も重要な課題である。

3. 共同試験の推進

個別化治療の発展に伴い、臨床試験の対象は細分化される傾向にある。この細分化された集団に対して迅速に試験を完遂させるためには、各臨床試験グループの患者登録能を強化するとともに、共同試験を円滑に実施する体制の整備は不可欠である。

国内の共同試験としては西日本がん研究機構(WJOG)との共同試験をすでに5試験実施している。若干の手間は増え、データマネジメントや運営上の細かな改善点は存在するものの、相互の信頼関係も醸成され、ほぼroutine業務の一環として共同試験が実施可能な体制が整ったところである。今後もall Japanで取り組むべき肺がん、消化器領域の試験が存在する場合には積極的にWJOGとの共同試験は考慮していく方針である。

また、国内共同試験を円滑に進めるためには、データセンターの手順の情報共有や標準化が有

用である。本稿では詳細を割愛するが、現在国内の6つの臨床試験グループ(JALSG, JCOG, J-CRSU, JGOG, JPLSG, WJOG)で、有害事象報告や監査の共通ガイドラインづくりを進めており、これらのガイドライン作成により国内グループの手順の標準化が進むことが期待される。

共同試験には単一のデータセンターにデータを収集する“single data center型”と、それぞれのグループのデータセンターにデータを収集し、後で統合解析を行う“multiple data center型”が存在する。前者のメリットはデータセンター間でデータ形式やデータマネジメントの手法などを擦り合わせる必要がないことであるが、自グループ外の参加施設の施設情報、研究者情報を管理する必要があり、それらの施設からの有害事象報告や監査についてもマネジメントする必要がある。これらのデメリットを考慮して、現在のところJCOGでは後者の“multiple data center型”を基本としているが、国際共同試験ではデータの質や施設マネジメントの観点から“single data center型”を求められる場合があり、“single data center型”への対応は今後の課題である。

JCOGでは、これまで韓国、米国と2試験の国際共同試験を実施しているが紙面の都合上、詳細は割愛する。国際共同試験とすることで確実にデータの質は落ちる上に、国別で治療効果に差がみられることはよく知られたデメリットである。にもかかわらず、個別化治療で細分化された治療開発を迅速に進めるには国際共同試験は避けては通れない課題であり、特に人種間差が少ないであろう韓国や台湾といった信頼できるアジア諸国との国際共同試験の体制構築を積極的に行っていく必要がある。

4. EDC(Electric Data Capture)システムの導入

これまでJCOGでは施設の研究者に対する負担増の懸念から紙のCRFでデータ収集を行ってきた。2012年2月時点で、JCOG参加554施設中、CRCがCRFを記入している施設は108施設(19%)にすぎず、いまだ8割の施設では医師自らがCRF記入を行っているのが現状である。

しかし一方で、JCOG全体で患者登録数およびそれに伴うCRFの枚数が飛躍的に増大しているという問題がある。実際2006年時点ではJCOG

全体の年間登録数は1,219例であったが、2011年時点での年間登録数は2,744例であった。また、追跡調査時に扱うCRFの枚数も2006年の20,775枚から2011年の48,325枚とこちらも急増している。今後も患者登録の増加が見込まれる中、人員増での対応も限界があり、データ収集と施設への問い合わせをより効率的に行うべく、2012年にEDCシステムの導入を決定した。2014年3月現在、患者登録のweb化はほぼ完了し、現在追跡調査のweb化および、一部試験での全CRFのweb化を進めているところである。

EDCシステムの導入には研究者の手間などのデメリットも存在するが、メリットとしてはEDC化によってこれまでリソースと優先順位づけの観点から実施できなかったComparative Effectiveness Researchの実施の可能性がある。たとえばJCOG試験へ登録されなかった患者についても最低限の背景情報と予後情報を収集し、臨床試験結果の一般化可能性を検討するといったタイプの一種のコホート研究についてEDCシステムを活用することが期待される。また、共同試験を行う際に“single data center型”のデータセンターを担うにはEDCシステムは必須であり、共同試験の観点からもEDCシステム導入のメリットはあると考えられる。

おわりに

本稿では詳細について触れることはできなかったが、このほかにも各グループにおける対象別の治療開発戦略を俯瞰する「治療開発マップ」の作成・公開や、既存のJCOG試験のデータを用いた「副次的解析」の推進など、JCOGでは研究の効率化や価値の最大化に資する取り組みを多面的に行っている。

これまであげてきた研究プロセスの効率化やアクティビティ向上のためのさまざまな取り組みは、米国ではNCI主導でトップダウンの形でさらに包括的かつ徹底的に実行されている。2015年4月に発足予定の「日本医療研究開発機構(いわゆる日本版NIH)」にその役割が期待されるが、現状NCIのような臨床試験グループを管理、支援する組織が日本では存在しない以上、各臨床試験グループが自助努力で研究プロセスの効率化、

アクティビティの向上に取り組む必要がある。さらに、そのノウハウを日本の臨床試験グループ間で情報共有することが重要であり、本稿がわが国の各臨床試験グループにおける「カイゼン」活動の一助となれば幸いである。

本稿の内容は、独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 26-A-4(主任研究者：飛内賢正), 26-A-22(主任研究者：福田治彦)に基づく研究成果によるものである。

文 献

- 1) JCOG 基本規約[cited 2014 Apr 18]. Available from : URL : http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_01.pdf.
- 2) 國枝太史, 中村健一, 柴田大朗, ほか. 日米欧のがん共同研究グループの試験における治療モダリティの比較 (JCOG1103-A). 日本癌治療学会 2011. 抄録番号 OS104-4.
- 3) 中村健一, 福田治彦. JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ). 腫瘍内科 2010 ; 6 : 283.
- 4) Institute of Medicine. A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century : Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program. 2010. Available from : URL : <http://iom.edu/Reports/2010/A-National-Cancer-Clinical-Trials-System-for-the-21st-Century-Reinvigorating-the-NCI-Cooperative.aspx>.
- 5) 木村 綾, 中村健一, 水澤純基, ほか. 多施設共同臨床試験におけるプロトコール作成期間の検討. 日本癌治療学会 2013. 抄録番号 109-4.
- 6) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針 [cited 2014 Apr 18]. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>.
- 7) 中村健一, 水澤純基, 阿部 純, ほか. 多施設共同臨床試験におけるセントラル IRB システムの導入と審査期間の検討. 日本癌治療学会 2013. 抄録番号 O109-3.
- 8) Go RS, Meyer CM, Mathiason MA, et al. Nature and outcome of clinical trials conducted by the Eastern Cooperative Group (ECOG) from 1977 to 2006 [abstract]. J Clin Oncol 2010 ; 28(15_suppl). Abstract No. 6069.
- 9) 片山 宏, 中村健一, 水澤純基. JCOG論文迅速化プロジェクト. 日本癌治療学会 2011. 抄録番号 PS130-4.

* * *

特集

血液腫瘍に対する臨床試験のinfrastructure—現状の問題点と今後の方向性

がん多施設共同臨床試験 とバイオバンク：現状の 問題点と将来*

金戸 啓介**
高島 淳生**
中村 健一**
福田 治彦**
松村 保広***

Key Words : biobank, tumor repository, JCOG, clinical trial, cooperative group

はじめに

JCOG バイオバンク (Japan Clinical Oncology Group Biorepository) は, JCOG 試験に登録された患者を対象に, ① 事前に計画された試料解析研究の有無によらず試料を収集し, ② 試料を JCOG バイオバンクで一括保管し, ③ 将来実施される試料解析研究に対して試料および診療情報を提供することを目的としたプロジェクトで, 2013年7月より運用を開始した(図1).

2014年3月末までにJCOGの11試験が参加し, 約80名分の試料が登録された。

2014年度は約400～500名分の試料登録が見込まれる。

本稿では, JCOG バイオバンク設立の経緯や特徴, 問題点と将来について述べる。

JCOG バイオバンク設立の経緯

JCOG では, 従来ホルマリン固定標本の未染色プレパラートを収集して行う免疫染色による研究や, 凍結試料を用いた遺伝子解析などといった試料解析研究が実施されてきたものの, いずれも試

験単位で個別に計画され実施されたものであり, 計画時の使用目的に限定されたものであった。

しかし, 近年の分子生物学の発展はめざましく, 試料解析研究計画時や実施中に見出されていなかった分子生物学的知見が, 終了時には新たに判明していることも多く, 臨床試験ごとに使用目的を限定した試料では, 必ずしも十分価値の高い試料解析研究が行えなくなってきた。

さらに, 試験ごとに試料を収集するには, そのつど実施体制の構築が必要となるが, 試験ごとの体制構築は試料収集や保管の効率が悪いだけでなく, 試料の収集・保管を担当する研究者の負担も大きい。

このような背景から, 臨床試験ごとや専門領域別グループごとではなく, JCOG 全体で共通の仕組みとしての JCOG バイオバンクの必要性が1990年代後半から繰り返し議論されてきた。

2000年代になり JCOG バイオバンクの重要性の認識がさらに高まったため, 国立がん研究センター内, JCOG 試料解析研究委員会, JCOG 病理委員会などで議論を重ね, 2011年に国立がん研究センター東病院臨床開発センター内に JCOG バイオバンクを設置し, 2013年7月に運用を開始した。

* Current status and future perspective of JCOG Tumor Repository.

** Keisuke KANATO, Ph.D., Atsuo TAKASHIMA, M.D., Kenichi NAKAMURA, M.D. & Haruhiko FUKUDA, M.D.: 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局・データセンター [〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; Japan Clinical Oncology Group Operations Office, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

*** Yasuhiro MATSUMURA, M.D., Ph.D.: 国立がん研究センター東病院臨床開発センター新薬開発分野

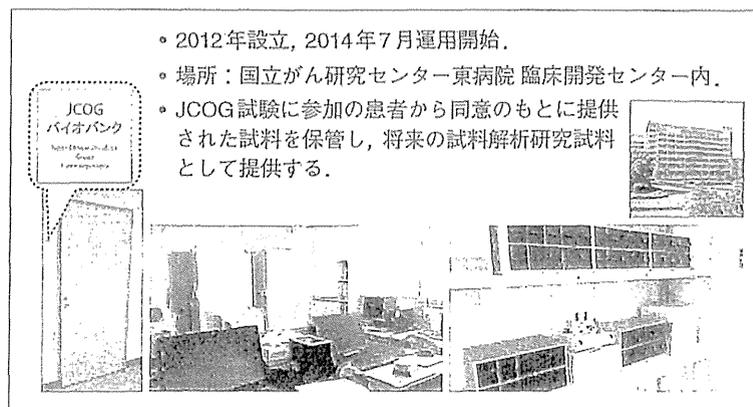


図1 JCOG バイオバンク

JCOG バイオバンクの特徴

1. 事前に計画された試料解析研究の有無によらずあらかじめ試料を収集する

JCOG 試験の患者登録中や患者登録終了以降に、重要な分子生物学的知見が明らかとなり試料解析研究が計画されることがあるが、試験開始後に新たに試料を収集しようとしても、試料の採取が不可能な場合や患者から同意を得ることが困難な場合が多い。

そうした状況を回避し、収集された試料から得られる知見の科学的価値を高めるためには、将来行われる試料解析研究の内容をあらかじめ限定しない、いわゆる包括的同意を患者から得た上で、試料提供を受ける仕組みが必要である。

JCOG バイオバンクでは、試験特有の事情により研究事務局/研究代表者やグループ代表者が希望しない場合を除いて、原則としてすべてのJCOG 試験を対象として、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、試験開始とともに各患者からあらかじめ試料を収集する。

試験開始時点から試料収集を行うことにより、1 試験あたりの収集試料の数を最大化して試料解析研究の精度が高められるだけでなく、原則すべてのJCOG 試験を対象とすることで、同一疾患を対象とした複数のJCOG 試験や、同じ薬剤を用いた複数のJCOG 試験の横断的な統合解析が可能となる。

2. 試料を一括保管する

多数の医療機関から試料収集を行おうとした

場合、各医療機関における試料処理過程や試料保存環境に施設間差があることが予想されるが、そうした試料の質的な相違は、将来実施される試料解析研究において正しい結果を得るのに障害となる可能性がある。

JCOG バイオバンクでは、試料の処理・搬送を一業者に一括委託するとともに、JCOG バイオバンクを国立がん研究センター東病院臨床開発センター内で一括管理し、試料の質的な相違の最小化と、全体的な作業の効率化を図っている。

3. 試料は質の高い診療情報と紐づいている

試料解析研究において正しい結果を得るためには、質的なバラツキが小さい試料とともに、質(精度)の高い診療情報が必要不可欠である。

JCOG 試験では、試験実施計画書の一定の適格規準を満たす患者のみを対象とし、規定に従った治療を行い、同じ規準を用いた有効性と安全性の評価が行われている。さらに、収集された診療情報はJCOG データセンターによりデータクリーニングが行われており、日常診療における診療情報に比べて、担当医の医学的意思決定や評価の偏りに起因するデータの系統的なバイアスの小さい診療情報を有している。

JCOG バイオバンクの概要

JCOG バイオバンクの概要を以下1~5に示す(図2)。

JCOG バイオバンクでは、試料登録、抽出、バイオバンクへの入庫、試料解析研究機関への出庫といった一連の流れをJCOG Web Entry System

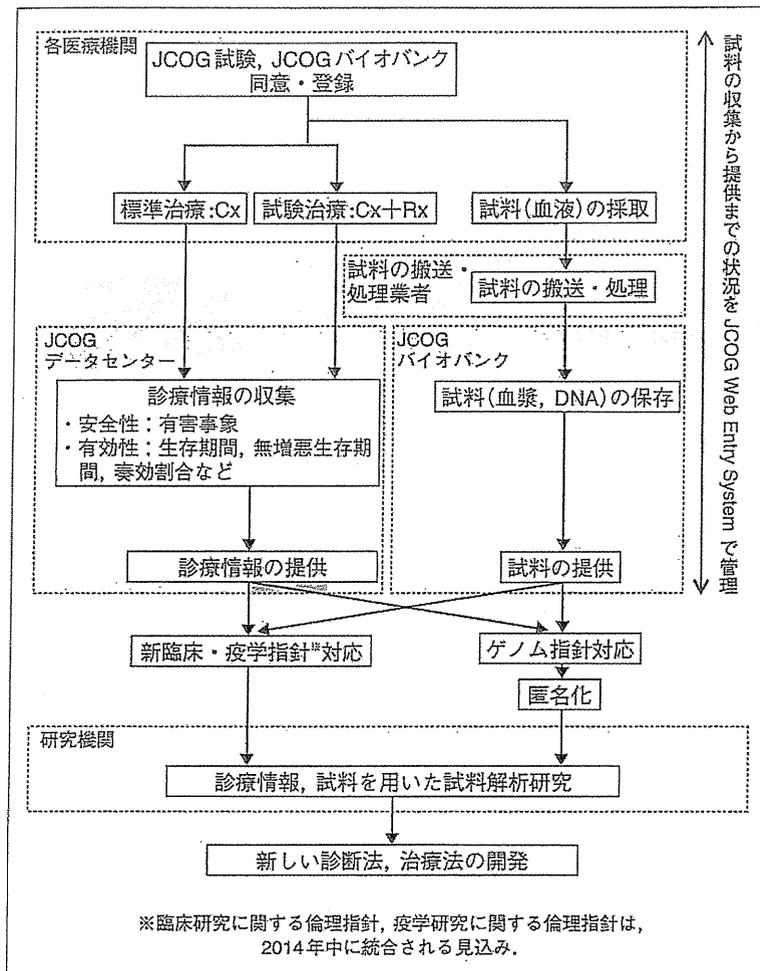


図2 JCOGバイオバンク試料収集から将来利用されるまでの流れ

で一括管理している。これは、米国のがん臨床試験グループである Southwest Oncology Group (SWOG) の Specimen Tracking System をモデルとした¹⁾。

1. 対象

JCOG 試験に登録された患者のうち、JCOG バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意が得られた患者を対象としている。

2. 試料

(1) 血液(全血) 14 ml

(2) 日常診療における保存病理組織

保存病理組織の収集については、現在、同意を取得するのみとしている。

収集形態、収集のタイミング、各医療機関への

インセンティブ等詳細を詰めた上で運用を開始する(現在調整中)。

3. 方法(試料の収集・保管・提供)

(1) 試料の収集

① 試料の登録

患者からの同意取得後、担当医は、JCOG web tracking system で患者登録に続いて試料登録、および送付用の試料収集伝票をダウンロードする。

② 試料の採取、提出

血液(全血)：あらかじめ医療機関に配布した専用採血管を用いて血液 14 ml を採取する。採取後、試料収集伝票とともに試料搬送・処理業者へ提出する。