

JCOG ゲノム医療研究小委員会 報告書

~ JCOG でのゲノム医療研究活性化に向けた提言~

2019年12月14日

JCOG でのゲノム医療研究活性化に向けた提言(概要)

JCOG ゲノム医療研究小委員会は、JCOG における疾患横断的な試験の実施の可否や体制について検討すべきとする JCOG 改革タスクフォースの提言を受けて 2019 年 3 月に設立された。2019 年 6 月より 3 度のミーティングを重ね、以下に示す提言をまとめた。

詳細は「JCOG でのゲノム医療研究実施に向けた提言(詳細)」を参照して頂きたい。

1. 多施設、多がん種、マルチモダリティ、限られた資金で実施可能といった JCOG の強みを活かせるゲノム医療研究を重点的に実施すべきである
2. JCOG として疾患横断的な研究グループを新設するよりも、疾患横断的な多グループ共同のゲノム医療研究が可能となるような施設/研究者管理体制を構築すべきである
3. ゲノム医療の開発が進んでいない疾患領域では、疾患横断的な試験に限らず、疾患特異的なゲノム医療研究にも積極的に取り組むべきである
4. JCOG として恒常的なゲノム情報のスクリーニング体制を構築する優先度は低い
5. JCOG と C-CAT とが連携したゲノム医療研究の体制を模索すべきである
6. 本体研究の計画段階で、研究事務局と基礎研究者が議論できる体制を整備すべきである

なお、以上の提言を実行するために各提言の実施可能性も含めてゲノム医療研究小委員会と HQ が検討を行い、具体的な体制構築の進捗について、今後の運営委員会でゲノム医療研究小委員会より適宜報告する。

目次

【はじめに】.....	1
1 JCOG では、多施設、多がん種、マルチモダリティ、限られた資金で実施可能といった自らの強みを活かせるゲノム医療研究を重点的に実施すべきである.....	2
2 JCOG として疾患横断的な研究グループを新設するのではなく、疾患横断的な多グループ共同のゲノム医療研究が可能となるような施設/研究者管理体制を構築すべきである	3
2.1 疾患横断的グループの必要性	3
2.2 施設/研究者管理体制の見直しの必要性	3
3 ゲノム医療の開発が進んでいない疾患領域では、疾患横断的な試験に限らず、疾患特異的な研究にも取り組むべきである	4
4 JCOG として恒常的なゲノム情報のスクリーニング体制を構築する優先度は現時点では低い	4
5 JCOG と C-CAT とが連携したゲノム医療研究体制を模索すべきである.....	5
6 本体研究の計画段階で、研究事務局と基礎研究者が議論できる体制を整備すべきである ...	5
【参考資料:その他ゲノム医療研究小委員会で議論された論点】.....	7
JCOG ゲノム医療研究小委員会構成員.....	9

JCOG でのゲノム医療研究活性化に向けた提言(詳細)

【はじめに】

2019年3月2日にJCOG改革タスクフォースより行われた「JCOGの将来に向けた提言」のうち、「2. ゲノム研究小委員会を設立し、疾患横断的な試験の実施の要否や体制について検討すべきである」に基づき、JCOG ゲノム医療研究小委員会が設立された。「JCOGの将来に向けた提言」では、JCOGにおける疾患横断的な試験の実施の要否や体制について、下記の通り報告された(JCOG改革タスクフォースおよび「JCOGの将来に向けた提言」の詳細については、JCOG改革タスクフォース報告書を参照されたい)。

- 現時点では、具体的なバスケット試験の案件がないため疾患横断的なグループを作るのは現実的ではない
- しかし、少なくとも疾患横断的な試験のニーズを把握し、実施上の問題点を解決しておかなければ、具体的な案件が出てきた際に対応できず、資金獲得も困難である
- 小委員会のミッションは、JCOG以外の臨床試験グループやプロジェクトとの重複も考慮し、「そもそもJCOGで疾患横断的な枠組みを作って試験を実施するような体制を作っていくべきか？」から議論を始め、必要な医療機関側およびHQ側の体制などについて意見をまとめることとする

上記の提言に基づき、JCOGゲノム医療研究小委員会で3回にわたりミーティングが行われ、ここに提言をまとめた。

1 JCOG では、多施設、多がん種、マルチモダリティ、限られた資金で実施可能と
いった自らの強みを活かせるゲノム医療研究を重点的に実施すべきである

- 日本におけるゲノム医療研究の現状把握のため、企業治験、SCRUM-Japan、MASTER KEY project、国立がん研究センター中央病院主導で計画中の患者申出療養制度を用いたいわゆる「受け皿試験」について、未承認・適応外薬の開発状況を下図に整理した

	治療ライン	対象がん種の集団の大きさ		
		大	中	小
治験	一次治療	企業治験		MASTER KEY
	二次治療以降	SCRUM-Japan		
治験以外	全て	受け皿試験		

- 上図より、ほぼ全ての治療ラインとがん種が JCOG 以外の他組織の開発のスコープ内にあるため、JCOG が積極的にカバーすべき集団は存在しない
- ただし、これらのプロジェクト/試験がすべてをカバーできるわけではなく、特に他組織だけではゲノム医療の開発が十分に進んでいないがん種については、JCOG で開発するニーズが存在する。その他、JCOG 以外の他組織のスコープ外の研究として、既承認薬を用いた第 III 相試験や、未承認、適応外薬、手術、放射線治療を含んだマルチモダリティの試験があり得る
- こうした現状を踏まえ、他組織と比べた JCOG の強みを活かすうる研究の事例としては、下記の研究が考えられる。これらは一例であるが、こうしたゲノム医療研究を JCOG の各研究グループで積極的に検討すべきである

JCOG の強み	研究の例
多施設・多がん種	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 特定の薬剤(PARP 阻害薬等)による治療に不応の患者の遺伝子変異等の分布を調査する多施設・多がん種の大規模観察研究 ✓ 参加施設が限られた医師主導治験などでも、登録のためのスクリーニングは JCOG 参加施設全体で実施すると強みとなる
マルチモダリティ	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 企業では品質管理の難しい放射線治療と分子標的薬等を併用した、化学放射線療法の臨床試験
限られた予算に基づく臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 企業より薬剤提供のみを受け、先進医療 B の制度下で実施する臨床試験(多剤併用療法を想定)

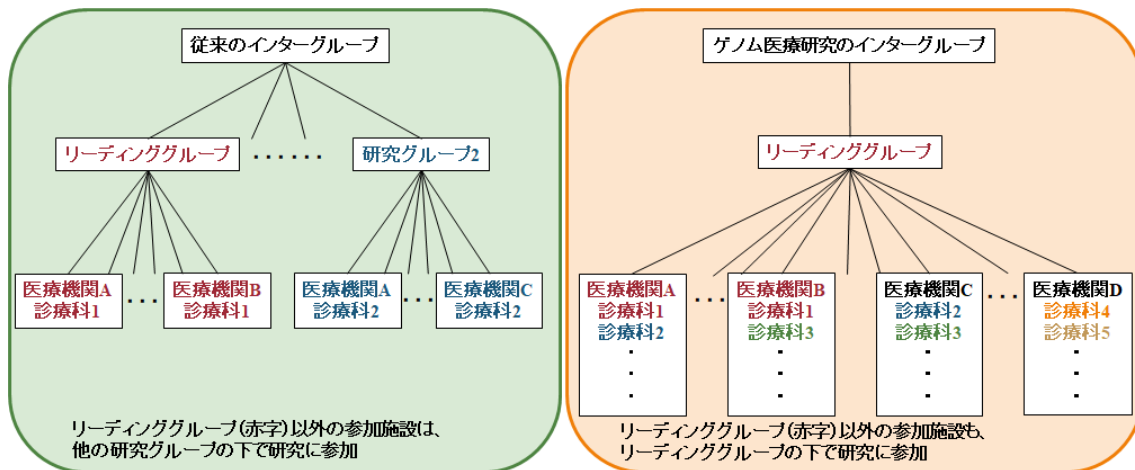
2 JCOG として疾患横断的な研究グループを新設するのではなく、疾患横断的な多グループ共同のゲノム医療研究が可能となるような施設/研究者管理体制を構築すべきである

2.1 疾患横断的グループの必要性

- 疾患横断的な研究のニーズは JCOG にもあるが、グループを構築するとなると具体的なアイデアがないとアクティビティも保てない。
- いずれかのグループが leading group として、当該グループを中心に疾患横断的な試験を実施する方が現実的である
- したがって、現時点では研究グループは新設せず、既存のインターグループスタディの体制を modify して疾患横断的な研究を実施すべきである

2.2 施設/研究者管理体制の見直しの必要性

- 従来 JCOG で実施されてきたインターグループスタディに参加するグループ数は、多くとも3グループ程度であった。しかし、疾患横断的なゲノム医療研究のデザインとして典型的なバスケット試験では、特定の遺伝子変異等が陽性の固形がん全てを対象とするため、従来のインターグループスタディと同様の体制で実施することになれば、登録する可能性のある全がん種の研究グループのインターグループスタディとなる(JCOG の全研究グループが参加すれば、16グループ)
- 従来のインターグループスタディにおいても、研究事務局の負担の大きさや、全参加グループでの合意を得るために必要な期間の長さが問題視されている。参加グループ数が増えれば、この負担や期間がさらに必要になるため、従来のインターグループスタディと同様の体制でゲノム医療研究を実施するのは現実的ではない
- そこで、少なくともゲノム医療研究については、リーディンググループのみを特定し、運営委員会で認められれば、他グループの施設が、試験特異的にグループや試験に一時的に参加できるような仕組みを構築することが必要である(下図参照)
- この際、リーディンググループ以外からの研究への参加を円滑に進めるために、グループ代表委員に少なくとも1名はゲノム医療研究担当委員を配置するのが望ましい。また、この仕組みを導入する場合には、研究事務局の負担軽減と意思決定の迅速化のため、リーディンググループのみで意思決定を行い、その他のグループには事後報告で可とする仕組みをあわせて導入すべきである
- ただし、具体的に実現可能な体制についてはゲノム医療研究小委員会と HQ の間で調整が必要である



3 ゲノム医療の開発が進んでいない疾患領域では、疾患横断的な試験に限らず、疾患特異的な研究にも取り組むべきである

- 肺がん等のゲノム情報に基づく治療開発の進んでいるがん種に関しては、多施設やマルチモダリティ等の JCOG の強みを活かす研究でなければ、JCOG で実施するニーズは乏しい
- 一方で、開発が進んでいないがん種では、JCOG で実施するニーズも存在する。特に、開発を進めるための探索的なエビデンスも存在しないがん種については、JCOG で探索的な研究を実施するニーズが存在する
- 疾患特異的な研究は必要資金を獲得すれば既存の JCOG の枠組みで実施可能であるが、未承認・適応外薬を用いた臨床試験の経験に乏しいグループも多い。他グループでの活動状況に関する情報収集や HQ のコンサルテーションを受けることにより、各グループで積極的にゲノム医療研究を進めるべきである

4 JCOG として恒常的なゲノム情報のスクリーニング体制を構築する優先度は現時点では低い

- 恒常的なゲノム情報のスクリーニング体制の役割としては、まず、患者および研究者の未承認・適応外の検査へのアクセスを容易にする役割がある
- 患者の未承認・適応外の検査へのアクセスの観点では、SCRUM Japan 等の他組織で恒常的なゲノム情報のスクリーニング体制が既に構築されているため、JCOG で新たに恒常的なゲノム情報のスクリーニング体制を構築する優先度は高くない
- 研究者の未承認・適応外の検査へのアクセスの観点では、未承認・適応外の検査が必要な臨床試験を計画する段階において、研究者と検査会社等の交渉を簡素化できることは大きなメリットである。ただし、標準治療不応が見込まれる状態の患者に対し、がん遺伝子パネル検査が保険適用となっていること、他組織で既に未承認・適応外の検査を用いたゲノム医療に関する研究が進んでいることを考慮すると、JCOG で実施するゲノム医療研究としては、未承認・適応外の検査を用いない研究が多いことが想定される。したがって、研究者の未承認・適応外の検査へのアクセスの観点でメリットがある研究

は少なく、データベース構築や検査費用の負担に関するコストに見合わないと考えられる

- 医師主導治験のゲノム情報のスクリーニング検査として、未承認・適応外の検査が用いられるケースは考えられるが、当面は試験ごとに体制を構築するのが現実的ではないか
- 以上より、現段階で JCOG においては、未承認・適応外の検査を目的に恒常的なスクリーニング体制を構築する優先度は現時点では高くない。ただし、未承認・適応外の検査を用いた研究が増えてきた場合には、ゲノム情報のスクリーニング研究用のプロトコルテンプレートの整備が必要である

5 JCOG と C-CAT とが連携したゲノム医療研究体制を模索すべきである

- 恒常的なゲノム情報のスクリーニング機能の役割の一つとしてゲノム情報の蓄積が挙げられる
- まず、臨床試験を計画する際には、対象集団の大きさの見積もりから実施可能性を検討することが重要である。しかし、ゲノム医療研究の場合、対象とする遺伝子変異等の頻度が明らかでないことも多く、実施可能性の検討が困難な場合がある。このとき、上述の恒常的なゲノム情報のスクリーニング体制が存在すれば、蓄積したデータを用いて対象集団の大きさを見積もることが可能である。また、JCOG で実施するゲノム医療研究の 1 つの類型である、施設数の多さを活かした観察研究についても、データが蓄積されていれば容易に実施可能である
- 一方で、JCOG 研究において主に実施が想定されるがん遺伝子パネル検査については、C-CAT がゲノム情報の蓄積の役割を担っている。必要に応じてデータを C-CAT から取得できるような体制を構築できれば、JCOG でゲノム情報を蓄積して所有しておく体制を構築する必要はない
- 以上より、JCOG は国立がん研究センターに HQ が存在する強みを活かし、C-CAT と連携した研究実施体制を模索すべきである
- C-CAT からデータを取得する体制として、例えば次のような手順の可能性について C-CAT と調整するなど、連携体制を模索する必要がある
 - i. JCOG 参加施設全体から、C-CAT への登録番号と、施設内で患者を特定するために必要な情報、その他集団を特定するために必要な情報を収集する
 - ii. 臨床試験の計画や観察研究のため必要なデータが生じた場合、C-CAT へデータ提供を依頼する。その際に、C-CAT への登録番号を提供することで、登録番号に対応する患者の情報のみ取得する
 - iii. 必要に応じて、予後や治療法等の情報を各施設から取得し、ii.で取得したデータと結合する

6 本体研究の計画段階で、研究事務局と基礎研究者が議論できる体制を整備すべきである

- ゲノム医療研究を実施する場合には、研究アイデアについて基礎研究者と議論したいというニーズがある。協力可能な基礎研究者を本体研究の研究者が探し、自ら交渉するのはハードルが高い
- 特にゲノム医療研究では附随研究が非常に重要であり、本体研究の登録開始時から漏れなく検体を集められるよう、迅速に附随研究の計画を立てる必要がある。本体研究のプロトコールに検体を集める計画を追加することも検討する
- JCOG として基礎研究者と附随研究について議論できる体制を整備しておけば、ゲノム医療研究以外の本体研究に附随する研究についてもメリットが大きい
- 例として、国立がん研究センター研究所では、臨床医が研究アイデアを提案し、基礎研究者と議論する場がある。JCOG としても、同様な仕組みを設けられないか検討すべきである
- まずは、国立がん研究センター研究所との連携について調整すべきである

なお、以上の提言を実行するために各提言の実施可能性も含めてゲノム医療研究小委員会とHQが検討を行い、具体的な体制構築の進捗について、今後の運営委員会でゲノム医療研究小委員会より適宜報告する。

【参考資料:その他ゲノム医療研究小委員会で議論された論点】

- 様々な薬剤を同時に評価するアンブレラ試験のようなマスタープロトコール型の臨床試験が実施できないか
 - 基本的に未承認薬を想定しているが、多数の薬剤が確保できる見込みがあるか
 - HQにかなりの負担がかかるため、アイデア次第であろう
 - MASTER KEY project と似た研究になるため、実施するとしても施設数等で差別化する必要がある
- 具体的な研究のアイデア
 - 単剤のバスケット試験は海外で既に進んでおり、最近では併用療法のバスケット試験が実施されようとしている。今から始めるのであれば、併用療法の準備をした方が良い
 - 患者申出療養の受け皿試験のような、薬へのアクセスを作る研究が良いのではないか
 - がん種横断的に試験を実施して、有望ながん種が出たら、そのがん種を expansion するような研究も考えられる
 - 多施設という JCOG の強みを活かし、企業治験等のスクリーニングだけ JCOG で実施するのも良いかも知れない
- がん種横断的に研究を実施するメリットが特に大きい希少がん(例えば肉腫)では、そもそも医師が少なく、1つの研究に対する医師の負担が大きいので、可能な限り負担の少ない仕組みが望ましい
- 企業に資金提供を打診する際、実施体制が説明できる必要がある
- 研究アイデア提案の場について
 - グループの中だけで話してもアイデアが出ないかもしれないので、がん種横断的に研究の相談ができる場があると良い
 - 1年に1回程度の頻度で委員会を実施して、製薬企業にも参加していただき、JCOG 研究者がアイデアをプレゼンするような場があっても良いかもしれない
- 疾患横断的な研究のニーズがあれば、ゲノム以外のテーマでも実施したい
 - 免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた患者を対象とした副作用の検討
 - 皮膚以外を原発とする臓器横断的に生じるメラノーマや複数のがん種からの転移性脳腫瘍
 - 中皮腫等の、どのグループから提案すべきか微妙な疾患
- 初めは通常の1グループで実施する研究として開始し、後から希望があれば他の疾患についても参加できるような体制が構築できないか
- 企業との交渉は、グループ代表者等、企業とのコネクションが強い人が担う必要がある。ただし、将来的にはHQに交渉専門の人員を配置して欲しい
- 適応内の検査によるスクリーニングについて、C-CATと連携できる可能性はないか
 - データ提供に時間がかかる可能性が高く、標準治療のない予後の悪い集団が対象なので、スクリーニングに用いるのは難しいかもしれない
 - ただし、特に希少がんでは、予後が良いが標準治療がないためがん遺伝子パネル検査

を使用する集団が存在すること、将来的には標準治療がある患者についてもがん遺伝子パネル検査が保険適用される可能性があることから、スクリーニングに関する C-CAT との連携も一部可能かもしれない

- 研究目的の混合診療を限られた予算で実施するために、施設訪問モニタリングを省略する等により、従来よりもデータの質を下げた治験が実施できないか
 - そのまま承認申請には使えない可能性が高いが、海外でのオフラベル使用には繋がりうる
- ゲノム医療研究のために混合診療を実施する方法としては、目的に応じて医師主導治験と先進医療 B のいずれかを選択するが、第 I 相あるいは第 II 相試験であれば原則として医師主導治験を第一選択となる
 - 医師主導治験と先進医療 B のメリット・デメリットについて下表に示した

	先進医療 B	医師主導治験
試験開始やプロトコール改訂に必要な期間	多くの会議通過を要するため長期間必要	短期間で可能
JCOG HQ で支援する場合に参加可能な施設数	20 施設程度まで	5~10 施設
求められるデータの質	治験と比較して低い	高い
資金の獲得しやすさ	企業からは獲得しにくい が、薬剤提供だけで実施可能	企業から獲得しやすい
研究目的	公知申請	承認申請

- ゲノム医療研究、特に疾患横断的な研究としては第 I 相あるいは第 II 相試験のニーズが多いことが想定される
- 試験開始やプロトコール改訂に必要な期間と、承認申請の資料への活用の観点から、企業からの資金提供や AMED の研究費を獲得し、原則として医師主導治験を実施することが望ましい
- 参加可能な施設数や獲得資金などを考慮した実施可能性の観点から、第 III 相試験であれば先進医療 B が現実的である

JCOG ゲノム医療研究小委員会構成員

委員長	後藤悌	国立がん研究センター中央病院/肺がん内科グループ
副委員長	上野誠	神奈川県立がんセンター/肝胆膵グループ
委員	荒川芳輝	京都大学大学院/脳腫瘍グループ
	池田貞勝	東京医科歯科大学
	市川仁	国立がん研究センター研究所
	岩間映二	九州大学病院/肺がん内科グループ
	清田尚臣	神戸大学医学部/頭頸部がんグループ
	小島隆嗣	国立がん研究センター東病院/食道がんグループ
	小林英介	国立がん研究センター中央病院/骨軟部腫瘍グループ
	谷川道洋	東京大学医学部/婦人科腫瘍グループ
	並川健二郎	国立がん研究センター中央病院/皮膚腫瘍グループ
	原文堅	がん研究会有明病院/乳がんグループ
	町田望	静岡県立静岡がんセンター/胃がんグループ
	松原伸晃	国立がん研究センター東病院/泌尿器科腫瘍グループ
	棟方理	国立がん研究センター中央病院/リンパ腫グループ
	山崎健太郎	静岡県立静岡がんセンター/大腸がんグループ
	事務局	小川岳人