

巻頭言

JMTO 副理事長 藤田 民夫

平成 11 年 10 月 16 日、大阪淀川区に「疾病に関する診断、治療そして予防の多国間共同研究を進展させ、並びにその研究者相互の協力の促進を図り、もってわが国の臨床科学の発展並びに医療の質の向上に寄与することを目的」として日本・多国間臨床試験機構が設立された。会員は 20 名、古瀬清行理事長が会を代表する。設立後 1 年弱と間もないが、古瀬理事長の下、会員一同、組織基盤の充実に向けて着実に作業を進めているところである。

3 ヶ月毎に行なわれる理事会において、組織基盤の確立に向け着実に課題を解決しつつあり、臨床研究の推進、研究バックアップ体制の確立への努力が行なわれている。また、この一年の間に設立総会を含め 2 回の総会が開かれ、会の運営、臨床研究の進め方などについて積極的な議論がなされた。第 2 回の総会ではこれからの臨床研究の方向性を知る上で貴重な pharmacogenomics に関する教育講演がメディバンク株式会社社長の橋本易周先生によって行なわれた。講演後も講師と会員との間で熱い討論が交わされるなど、会員にとって研究意欲の向上につながる有意義な企画であった。

第 2 回の総会で賛助会員の募集と寄付の規定が採択された。当機構の理念に賛同する方々に、少しでも多くの方に賛助会員になってもらい、寄付を募ることは当機構の経済的基盤強化となり、さらに目標達成につながる。是非会員の皆様のこうした活動へのご協力もいただきたいと願っている。

しかしなんと言っても当機構の最大の目標はわが国での臨床研究の促進である。すなわち成熟

した研究者の手による臨床研究の募集と、その実施への支援こそが当機構の真の役割である。こうした観点から JMTO 内に設置された研究推進委員会では臨床研究に必要な組織整備を急いでいるところである。組織整備の当面の課題は、JMTO 倫理委員会、プロトコール作成、安全性評価、モニタリング、出版、広報活動などについての標準手順書の作成である。

1980 年、当時愛知県がんセンター内科福島雅典先生とアメリカの代表的癌研究グループである SWOG の Coltman 会長との間で合意され開始された SWOG-JAPAN summit は既に 10 回以上重ねられた。毎年異なるテーマで、専門領域の違う日米の優秀な研究者を集め、活発な意見交換を行ない、わが国での研究向上に大きく寄与してきた。その福島雅典先生には現在 JMTO 顧問をして頂いているが、先の平成 12 年 4 月京都大学大学院の薬剤疫学教授に就任された。これは JMTO の生物学統計部門が一層強化されることになり、今後の当機構の研究推進の上からは極めて大きい。また、次の SWOG-JAPAN summit は既に平成 12 年度(平成 13 年 2 月)には京都で乳癌をテーマとして企画されることが決まっており、この summit は JMTO の会員のこれからの研究課題の掘り起こしの原点となることが期待されることから、これからも継続開催されることを望むところである。

現在の JMTO の活動、臨床研究の進捗状況についてであるが、JMTO の会員は多くが臨床研究のエキスパートであることから、着々と作業が進み、これまでの SWOG との関わりから共同で肺癌に関するプロトコール作りも進み、第 1 相試験がまもなく開始される予定である。この臨床研究の実施に向け研究体制の整備が急がれるが、本臨床研究が本機構のもとで実施され、その成果が上がることを期待したい。こうした海外との共同臨

床研究が成功することは、次の臨床研究への足がかりともなり、研究者の自信にもつながるからである。すでに第二回総会ではいくつかの臨床研究のアイデアが出されている。是非これらの関係者がそのアイデアをさらに練って、プロトコル作成に結び付け、臨床研究の実施に移していただくようお願い次第である。機構としてはこれらプロトコル作成への支援を通じ、JMTO 内での臨床研究の活性化を図っていきたく考えている。JMTO での臨床試験はまだ緒についたばかりであり、JMTO がこれらの研究を支援、推進するにはまだまだ多くの会員や資金が必要である。そのために JMTO 設立の趣旨を広く浸透し、多くの優秀な研究者の賛同を得る必要があるが、一朝一夕に達成することはできない。地道に質の高い臨床研究を行い、評価を得ていくことが大切で、こうした地道な活動により、必ずや、機構の趣旨に賛同する会員や賛助会員は徐々に増えていくものと信じたい。会員の皆様とともに質の高い臨床研究を通じ、JMTO の臨床試験の活性化を図り、ひいてはわが国の臨床研究の発展、さらに医療の質の向上を目指していきたくと思う。

研究計画案紹介

Ewing 肉腫の治療における日韓共同研究

三重大学 整形外科 内田 淳正

Ewing 肉腫は小児に発生する高悪性の骨腫瘍で、組織発生起源の不明な小円形細胞肉腫である。悪性骨腫瘍の中では、骨肉腫、軟骨肉腫に次いで多い腫瘍であるが（骨髄腫は除く）、悪性骨腫瘍自体が稀な腫瘍であるためわが国の年間の登録患者数は 30-40 名である。系統的化学療法導入以前は 5 年生存率は 10% 以下と予後不良の腫瘍であった。しかし近年、画像診断の進歩、免疫組織化学や遺伝子診断の応用などの診断精度の向上、さらには化学療法、放射線療法、広範腫瘍切除術などの治療法の確立により、その治療成績の改善は著しい。最近の欧米の報告では ifosfamide, doxorubicin, vincristine, actinomycin D などの薬剤を中心とした化学療法と局所の放射線療法

および外科的切除術で 60% 前後の 5 年生存率が得られている。しかし、わが国の多くの施設では 5 年生存率が 40% 前後とする報告が一般的である。骨肉腫や軟骨肉腫などの他の悪性骨腫瘍においては、わが国と欧米の治療成績について大きな差異がないことから、化学療法 actual dose intensity や手術における切除縁の設定に相違があるとは考えられない。また、現在わが国において行われている Ewing 肉腫の治療は、一般的には良好な成績を報告している欧米の施設の方法を参考にしたプロトコルを採用しており、両者間で治療の方法論に大きな相違があるとも考えがたい。

それでは欧米とわが国の Ewing 肉腫の生物学的動態が異なるのか？ 米国の疫学調査で Ewing 肉腫の発生頻度は白人に多く、米国在住の東洋人や黒人には少ないと報告している。また、正確な調査ではないが、わが国の本腫瘍は欧米に較べて体幹発生（脊椎、骨盤）の比率が高いと考えられるデータもみられる。一方、病理組織学的あるいは分子生物学的解析においてわが国と欧米の症例に相違を見いだしたとする報告はない。真の原因は闇の中である。

そのためアジアでの共同研究の必要性が生じてくる。現状のアジアで日本の整形外科腫瘍学のレベルに大きな差がないのは韓国、台湾、シンガポールと旧香港であろう。整形外科腫瘍学会では韓国との間で定期的に交流会を開催しているため、情報の交換は容易であり、相互に多くの友人関係が既に形成されている。従って日韓共同研究の基盤はできあがっているものと思われる。

Ewing 肉腫の治療成績については韓国側もわれわれと同じような印象を持っているため、共同の治療プロトコルで研究を展開することに困難はないものと考えている。本年 7 月に熊本で開催される日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会で韓国側と予備会談を持つ予定である。

会員の先生方の御意見を伺えれば幸いである。

塩酸イリノテカンの下痢予防に関する研究

国立がんセンター東病院 呼吸器科

久保田 馨

2000年 ASCO 肺癌領域で最も大きな話題になった発表の一つは、我が国から報告された、進展型小細胞肺癌 (ED-SCLC) に対するランダム化比較試験です (Noda K et al. Proc. ASCO 19: 483a, 2000)。標準治療であるシスプラチン+エトポシド (PE) に比較し、シスプラチン+イリノテカン (CP) が有意に生存を延長させたことを示しました。この 20 年間 ED-SCLC に対して生存期間を有意に延長させたとの報告は少なく、延長を認めたとする報告でも試験レジメンでの毒性が強く、ED-SCLC に対して一般的に受け入れられるものではありませんでした。今回の報告では血液毒性は試験レジメンである CP 群でより軽度で、治療完遂率にも差を認めませんでした。但し重篤な下痢は CP 群に多く、重篤な毒性の発生が CP 群に多いことは下痢による全身状態の悪化が関係していると考えられます。イリノテカンは肺癌以外の癌腫でも用いられており、下痢の予防が可能となればイリノテカンは risk/benefit の面で極めて良好な薬剤になると考えられます。Kobayashi らは hamster の腸上皮細胞およびヒト大腸がん細胞 HT29 を用いて pH と細胞毒性の関係を検討し、アルカリ側ではイリノテカンと SN-38 のラクトン環が開環体となり、吸収速度が遅く、より細胞毒性が低いことを示しました (Kobayashi K. Int. J. Cancer. 83: 491, 1999)。このことから腸管をアルカリ化することによって腸上皮細胞に対する毒性が軽減されることが期待されます。また Kobayashi らは経口腸管内アルカリ化と排便コントロールを組み合わせた方法 (OA&CD) を考案し、イリノテカン+シスプラチン併用療法を行った 69 例中、コントロール群で grade3/4 の重篤な下痢を 9.2% に認めたのに対し、ランダム化試験ではありませんが、OA&CD 群 37 例では重篤な遅発性下痢を認めなかったと報告しています (Kobayashi K. Proc. ASCO 18: 492a, 1999)。その他血液毒性も OA&CD 群で軽度でした。この OA&CD 法の問題点は経口 5-HT₃ 受容体拮抗剤、重曹、酸化マグネシウム (カマ) 等 5 種類の薬剤

の服用や pH7 以上の水を 1 日 1500ml 以上飲水すること等かなり煩雑で患者の負担が大きい点です。またカマの服用でむしろ下痢を誘発する可能性も問題点の一つです。今回、イリノテカンの下痢予防における腸管アルカリ化の意義を prospective に検討することを目的に重曹の服用有無のランダム化比較試験を提案しました。イリノテカンを用いた化学療法を受けるがん患者を対象とし、primary endpoint を重篤な遅発性下痢としました。コントロール群はメトクロプラミドおよび便秘傾向の場合カマの投与を行い、腸管内アルカリ化群はこれに加えて重曹 1.8g 3x をイリノテカン投与日から 4 日間投与するものです。重曹は double blind として行いたいと考えています。このような簡便な方法で重篤な毒性の発生が予防できれば極めて意義深いものであると思います。

切除不能 3 期非小細胞肺癌に対する放射線治療・化学療法のフランスグループとの共同研究

健康保険組合連合会大阪中央病院

古瀬 清行

切除不能 3 期非小細胞肺癌に対する放射線治療・化学療法は、導入化学療法後に放射線治療の併用が標準的な治療と位置づけられていたが、我々の両療法の同時併用と継時併用の比較試験において同時併用が有意に生存に良好であることを証明して以来、両者の同時併用が切除不能 3 期非小細胞肺癌の治療の世界的な目標となっている。この成績を踏まえて、我々が使用した化学療法のレジメンは、CDDP, VDS, MMC であったが、この中の VDS を生存にインパクトのある vinka alkaloid の vinorelbine に代え、放射線治療は、slit course を continuous にスケジュールを変更してより強力なレジメンとして国立療養所近畿中央病院、河原先生を中心に第 1 相試験を開始している。この治療後に docetaxel を併用する予定である。年内には第 1 相試験終了予定であり、終了次第フランスのグループと第 2 相試験を開始することを確認している。この共同研究は、協和発酵、日本化薬、フランスピエールファブレ社が

協力の予定である。フランスのグループを選んだ理由は、米国では MMC の毒性が嫌われているので、MMC の使用に抵抗のないグループを選んだ。

気管支内腔超音波断層法の臨床応用に関する国際共同研究

国立療養所広島病院 呼吸器外科
栗本 典昭

消化器疾患の深達度診断などでは、高周波超音波内視鏡が有用であることは、多くの報告が示している。我々は、1994 年から、軟性、硬性気管支鏡の鉗子口より挿入した細径プローブによる気管支腔内から走査する超音波断層法 (Endobronchial Ultrasonography, EBUS) を開始し、現在まで 1100 例を経験した。本法の適応は、1) 気管、気管支腫瘍の深達度診断、2) 肺門部腫瘍、肺動静脈との位置関係、浸潤診断、気管、気管支周囲のリンパ節描出、転移診断、3) 肺末梢病変の位置診断、質的診断 (良悪性診断) であり、深達度診断、肺末梢病変の位置診断を中心に、症例を重ねてきた。まず、今まで我々の行ってきた研究結果を、最後に今回の“EBUS による気管支周囲リンパ節転移”について述べる。

細径超音波プローブは、多くは外径 2.4mm、20MHz、mechanical radial type (UM-3R、OLYMPUS) を用いた。

臨床例で、気管から亜区域枝までの深達度診断は、プローブの周囲に装着したバルーンで気管支内腔面との間の空気を排除し行う。亜区域枝より末梢では、外径 2.4mm のプローブと気管支内腔面は全周にわたり接することになり、バルーンを必要とせず、臓側胸膜直下まで誘導可能である。

気管、気管支腫瘍の深達度診断

気管、気管支の腫瘍性病変での深達度診断は、PDT を代表とする気管支内視鏡治療、また手術適応を決定するうえで、最も大切な所見である。本法しかできず、最も必要とされる適用はこの深達度診断である。本法による深達度診断を理解していただくため、(1) 針刺し実験による気管支壁正常層構造の同定、(2) 気管支深達度診断の症例提示を示す。

(1) 針刺し実験による気管支壁正常層構造の同定

針刺し実験では、超音波診断層像での針の点状高エコーと病理組織像での針穴を対比し、断層像での層構造が病理組織像のどの層に一致しているか検討した。気管、主気管支などの肺外気管支の軟骨部、区域気管支などの肺内気管支では、5 層構造を示し、内腔より、第 1 層 (高エコー) は境界エコー、第 2 層 (低) は上皮下組織、第 3 層 (高) は気管支軟骨内側縁の境界エコー、第 4 層 (低) は気管支軟骨、第 5 層 (高) は気管支軟骨外側縁の境界エコーであった。肺外気管支の膜様部は、第 1 層 (高) は境界エコー、第 2 層 (低) は平滑筋、第 3 層 (高) は外膜に一致していた。

(2) 気管支深達度診断の症例提示

1994 年 8 月より 1997 年 5 月までの、EBUS で壁深達度診断を行った肺癌切除症例 22 例を対象とした。浸水下での摘出標本の高周波超音波画像、標本全割による病理組織学的所見での深達度診断、両者の一致率を検討した。22 病変の内、一致していたのは、21 病変、95.5% であり、残りの 1 病変では超音波画像の方で過大評価していた。

肺末梢病変の位置診断

気管支鏡施行時での肺末梢病変の位置診断は、レントゲン透視で行うしか方法がなかった。しかし、気管支鏡施行時に末梢までプローブを挿入して描出することで、プローブに接して病変が存在していることがわかる。現在、ブラシ鉗子を挿入する感覚でプローブを挿入し、どの気管支が最も病変に関与しているのか、どの気管支から組織細胞を採ってくるべきかという情報を、気管支鏡検査施行時に、リアルタイムに得ることができるようになった。本法を用いる前の気管支鏡施行した 200 例での細胞組織学的確定診断は、158 例 (79%)、本法使用の 200 例では 170 例 (85%) と 6% 上昇した。肺末梢病変の診断への細径超音波プローブ使用は、Hurter らが報告している。Hurter らの報告では、肺末梢病変 26 例中 19 例で描出可能であり、他の診断機器による所見へ追加できる情報を得たと報告している。

そこで今回の研究テーマは、“EBUS による気管支周囲リンパ節の転移診断の有用性の検討”である。気管支周囲リンパ節の転移診断は、今まで

の CT での検討は 60%内外の正診率であり、満足のいくものではなかった。研究の意義、目的は、EBUS ではどの大きさのリンパ節まで描出できるのか、リンパ節の形態、内部エコーを病理組織と対比、CT より正診率は上がるのかを、検討項目としたい。エンドポイントは、EBUS による診断基準の作成である。研究期間は、1-2 年とし、参加施設は、国立療養所広島病院、国立療養所再春荘病院、EBUS 臨床検討会に入っている日本の施設、Thorax Klinik (Heidelberg, Germany)、USA の数施設である。研究支援団体は、オリンパス光学工業であります。

第 2 回総会 特別講演

テーラーメイド医療

株式会社メディバンク 橋本 易周

はじめに

ゲノム解析が急速に進み疾患の発症機序等について分子レベルでの解明が進むと、ゲノム情報に基づく病態に的確に反応する新規作用機序の医薬品が開発されると考えられる。また、代謝等に関する遺伝子情報は個々の患者に合う薬剤を選ぶことを可能にしたり、医薬品の用法・用量の決定に利用できるようになると思われている。これらの情報は診断や予防にも利用され、直接創薬に役立つだけでなく、病気の予防や、医学や医療の進歩にも大きな貢献をすると期待されている。21 世紀には、遺伝子解析情報に基づいて研究開発された新薬や、遺伝子解析情報に基づいた疾患予防や、個人個人にあった医療などが現れ、医療のあり方が大きく変化すると期待されている。

遺伝子解析手段

ヒトゲノムプロジェクトは順調に進み、2003 年にはヒトゲノムの全塩基配列が解読される見込みである。これらの遺伝子情報を利用して様々な遺伝子解析方法が考案され利用されてきている。これらの方法は大きく分けて 2 種類の解析方法に基づいている。一つは遺伝子の発現様式を解析する方法、もう一方は、遺伝子の多型性に基づいた遺伝子解析である。

遺伝子発現パターンを解析する手段としては DNA アレイ方法が大きな注目を受けてきている。この方法では、フィルターやガラスに高密度に遺伝子断片をスポットし、目的の組織や細胞から抽出した RNA を標識し、フィルターやガラスにスポットされた DNA 断片との特異的結合を解析し、遺伝子の発現を解析する方法である。この方法では従来に比べ、多くの遺伝子の発現様式が簡単にすばやく解析できることが特徴である。

遺伝子の発現解析は、主に疾患の原因探索や分類、さらに疾患診断や治療のモニター、新薬の研究開発においては前臨床試験のモニターなどに用いることができると考えられる。その一方で遺伝子の多型性は、疾患関連遺伝子の探索や、個々の人の疾患に対するリスクの予期や、治療に対する感受性を予期するのに利用できると考えられる。伝子多型解析は、遺伝子配列での一塩基遺伝子配列の多様性を解析する方法である。この一塩基遺伝子配列の異なりを遺伝子マーカとして利用し、遺伝子多型を解析する方法が最近急速に広がってきている。この一塩基遺伝子配列の多様性は SNP (スニップ)と呼ばれている。SNP は遺伝子の全領域で見られ、平均でおおよそ 1000 塩基に一つの SNP が存在すると言われている。この割合で SNP が存在すると、我々の全遺伝子には、一千万以上の SNP が存在することになる。これらの SNP をマーカーとして個人個人の遺伝子の多様性を調べ、疾患関連遺伝子の同定や、薬剤に副作用を示さない人と副作用を示す人とを区別しようとしたり、個々の人に見合った適切な薬剤の量を見つけ出すことができると考えられている。ただし現実には、このようなアプローチで遺伝子解析を行う際、いくつかの問題点が考えられる。まず一千万の SNP を検出し、その SNP が遺伝子 (特に染色体)のどこの位置にあるかマップするのは、とても大きな規模のプロジェクトになる。この点を解決するために 10 社以上の欧米製薬企業が協同で、2 年間で 30 万の SNP を検出し、それらの遺伝子上の位置を確定 (マッピング)するプロジェクトを開始している。プロジェクトは順調に進んでおり、おそらくプロジェクト開始後、2 年後には 30 万個の SNP の検出とマッピングは終了すると思われる。このプロジェクトで検出お

よびマッピングされた SNP のデータは定期的に一般に公開されている。さらに克服されるべき問題点は、疾患関連遺伝子の同定や、薬剤に副作用を示さない人と副作用を区別しようとしたりするためには、数百人の遺伝子を解析する必要がある。この遺伝子解析には数千、数万の SNP が解析される必要がある。すなわち天文学的な数字の SNP が解析され、さらにそれらのデータと臨床データや個人データとの相関が解析されなければならない。このような天文学的な SNP を我々の手が届くコストで解析する技術は、いまだ現れていない、さらにこれほど多数の変数の相関を解析するコンピューターソフトは存在していない。今後の開発に期待するところである。

遺伝子多型解析の応用

酵素やレセプターを含め多くの生体内物質には、それぞれの個人による多様性が見られる。このような生体内タンパクが薬剤としての化合物のターゲットになる際、それらのターゲット分子の構造的な違いにより薬効が異なってくる。さらに、ターゲット分子以外においても生体内タンパクにより薬効が影響を受けるケースもあると思われる。これらの分子も薬効に影響を及ぼす重要な要因となる。このような生体内タンパクの多様性は遺伝子の多様性として検出することが出来る。すなわち遺伝子の発現パターンや遺伝子の多様性を調べることにより化合物の薬効を推測できる可能性がある。このような考えに基づいて、新薬評価の際、前もって特定遺伝子の多型を調べることにより、薬剤が投与される人にその薬剤有効性を予測しようという考えがある。臨床試験などで化合物が有効と思える人を特定して試験を行うなど、遺伝子多型あるいは遺伝子発現パターンを解析し、臨床試験が効率よく行われるようにする計画もある。さらにこれらの薬は、遺伝子の解析により有効な人と有効でない人とを判別して投与されることになる。

遺伝子の多様性や疾患に関する研究が進み、疾患関連遺伝子の発見、疾患の再分類・細分化、創薬ターゲットの発見・評価、薬剤反応性に関わる遺伝子の同定等が進むと予想される。更に、薬物に関する毒性・代謝等に関わる遺伝子研究、スクリーニング系の開発が進み、非臨床試験の効率化も

図られると推測される。例えば、薬剤のスクリーニングに創薬ターゲットの発見に用いたスクリーニング系を用いたり、遺伝子発現パターンにより毒性や副作用の発現を予測したり、薬物動態の予測、薬物相互作用に係わる分子の遺伝的多様性の解析などといったことが行われるようになると予想される。

新薬の臨床開発においては、候補新薬に有効である人たちを前もって選択し、新薬の臨床試験を行えるため、臨床開発段階においてはコストと時間が短縮され、リスクも軽減されると期待されている。化合物が主に一つの代謝酵素によって代謝される場合には用量設定の際にその多型の集団を用いること等により、これまでより正確に化合物の安全域、治療域を決められると期待される。さらにその後の試験で、有効性を示す人と示さない人を区別するマーカーや基準が明らかになれば、被験者のタイプ分けや不適当な患者の除外等により、有効性と上市確率の向上が期待される。初期段階では試験計画が複雑になったり、余分にコストがかかるかもしれないが、現在最もコストと時間がかかっている大規模臨床試験の症例数を減少できることにより、大幅にコストと期間が短縮されるのではないかと期待される。また、各段階で科学的根拠に基づいたハードルが設定されることにより臨床後期での開発中止のリスクも減少すると予想される。

また新薬研究開発のプロセスにおける国際基準統一のもとに医薬品の研究開発を進めていくには、これまで以上に世界的に普及している科学技術や、行政動向に注視し、より科学的、効率的な新薬の研究開発・申請を進めていく必要がある。これまで人種により薬物に対する反応性や副作用発現が異なるという理由のもとで、自国以外で新薬を申請する際には人種差を考慮して新たにその国で臨床試験を行うこと等が必要であった。しかしながら、遺伝子多型性の解析により薬剤の代謝や吸収、排泄さらには、化合物のターゲット分子の人種間による遺伝子多型情報が利用できれば、異なる国や人種に対する薬剤の臨床試験のやり方も大幅に変化するものと思われる。

薬剤副作用の軽減

1994 年の米国においては、約 220 万人の薬によ

る副作用患者が発生し、10.6 万人が死亡しているとの調査結果が示されている。これは心疾患、癌、脳卒中に次いで死因の 4 番目であったという報告がなされた。これによる社会的・経済的損失は膨大である。

WHO では副作用を「(医薬品に対する生体の)意図しない有害反応で、予防・診断・治療の目的で人体に通常用いられる用量で発現するもの」と定義している。これら副作用は、遺伝子多型解析により、副作用を起こす人を予知して、これらの副作用を未然に防ぐことができるのではないかと期待されている。

ここで述べたように、遺伝子解析により、医療費が抑制でき、さらに医療の質の向上が達成されるかもしれない、という期待があり、オーダメイド医療には大きな期待がかかっている。

顧問就任 挨拶

骨軟部腫瘍臨床研究の現状と展望

JMTO 顧問 吉川 秀樹

この度、大阪厚生年金病院院長、小野啓郎先生の御推挙により、JMTO 顧問に就任させて頂きました。若輩の私にとりましては、身の引き締まる思いが致しますが、日本の癌研究・癌治療の向上を切に希望する一医師として、本組織の発展に全力を尽くし努力する所存であります。特に、骨軟部腫瘍領域は、発生頻度が低い上に、疾患が多彩であり、病理診断の面でも、確定診断が困難な未分化肉腫が多く存在します。しかし、日本では、依然として各施設が、独自に診断・治療を行い、成績を競っている現状であり、この領域こそ精度の高い系統的な日本・多国間臨床研究が必要であります。

原発性骨腫瘍の中でもっとも頻度の高い骨肉腫をいかに治療するかは、整形外科腫瘍学において最大のテーマのひとつであります。骨肉腫の生命予後は化学療法の導入により飛躍的に向上し、化学療法導入前には 10 から 20%であった 5 年生存率が、アドリマイシン、メソトレキセート、シスプラチンによる化学療法の導入後 60%を超

えるまでに改善しました。1980 年代の終わりから 90 年代には種々の薬剤の組み合わせやその投与方法(動注 vs 静注、化学療法効果増強剤、化学療法効果判定に基づき複数のオプションを持つレジメンなど)が主として論じられるようになりました。また新しくイフォスファミド大量療法が導入され、その有効性が証明されてきました。しかし、今後の更なる生存率の改善、初診時肺転移例をどう救うかと言うことに関しては現在やや頭打ちの感があり、2000 年代の深刻な課題であると考えられます。

骨肉腫の治療成績を考えるに当たって、生命予後以外に整形外科的には患肢の予後、機能も重要な問題です。原発性悪性骨腫瘍は年少者に多く、患児の成長過程において脚長差をはじめとして種々の問題を抱えており、切断術、回転形成術、関節固定術、延長可能人工関節置換術、仮骨延長法など種々の方法が試みられています。ここでも、最適治療法の確立のためには、より大規模な臨床研究が必要であることを痛感しております。

整形外科で扱う腫瘍すなわち骨軟部腫瘍は良性、悪性の原発性骨腫瘍、軟部腫瘍に加え、転移性骨腫瘍が含まれます。癌の治療成績の向上に伴い、骨転移症例はますます増加しつつあります。骨転移は激しい疼痛をもたらすばかりでなく、病的骨折により歩行不能になったり、脊椎転移では脊髄麻痺を引き起こし、著しく患者の QOL を損ないます。しかし“骨転移を有する癌患者は末期である”という認識、部位が多岐多様であり確立された治療指針が無かったこと、合併症や術中出血などの問題があり積極的な治療が行われず、ただ疼痛対策のみが行われる傾向にありました。骨転移患者の quality of life (QOL) の向上を含めた集学的治療(外科的治療、化学療法、放射線治療)のための基本的指針の確立が急務であります。未だこの分野の精度の高い臨床研究は少なく JMTO を基盤とした多国間臨床研究が是非必要であると考えます。

診断面では、90 年代にはユーイング肉腫や滑膜肉腫をはじめとする種々の骨軟部腫瘍で特異的染色体転座に伴う融合遺伝子の形成が相次いで明らかとなり、RT-PCR 法が補助診断法として利用されつつあります。これらの融合遺伝子は、各

肉腫特異的であり、腫瘍の発生原因と密接な関係にあります。従って、融合遺伝子を用いた遺伝子診断はもちろんのこと、融合遺伝子をターゲットとした遺伝子治療の可能性があります。残念ながら、各肉腫の発生頻度は低く、この領域の臨床研究にも、より大規模な日本・多国間臨床試験が必要であると考えます。

日本国内の多施設共同研究としては、厚生省班研究を母体とした『骨肉腫統一化学療法プロトコールによる治療、NECO シリーズ』『Ewing 肉腫に対する統一化学療法プロトコールによる治療』や骨肉腫勉強会を母体とした『新規腫瘍用人工膝関節の開発』『悪性線維性組織球腫に対する統一化学療法プロトコールによる治療』などがあります。残念ながら、日本・多国間臨床研究は未だ実施されていません。三重大学整形外科内田教授が JMTO で企画された『日韓 Ewing 肉腫臨床研究』の実施を門出として、次々と企画・立案を行い、本領域での日本・多国間臨床研究を発展させ、診断・治療に貢献させたいと考えます。

研究報告

第 7 回 US-Japan Clinical Trial Summit 報告 JMTO 顧問 福島 雅典

去る 2000 年 2 月 11 日から 13 日、マウイ島、ハイアットリージェンシー マウイリゾート・カーナバリビーチにて、日米の大腸癌の指導的研究者・臨床医が集まり、US-Japan Colorectal Clinical Trial Summit Meeting が開催された。本会議は予定されていた第 7 回 US-Japan Clinical Trial Summit である。

11 日金曜日夜は恒例のカクテル&レセプションで互いにリラックスし、翌 12 日朝食に続いて 8 時から会議のセッションが始まった。参加者は日本側 22 名、米国側 15 名で日米両国における大腸癌の診断と治療の State-of-the-art が示され、質の高い活発な討議に参加者は一様に刺激・啓発され、充実した 2 日間をすごした。やはり、大腸癌についても日本における外科的アプローチ優位の研究・診療体制が浮き彫りになった。

SWOG 統計解析センター Benedetti 博士による大腸癌臨床試験における統計的注意点についての講義と、武藤徹一郎癌研副院長による日本における大腸癌治療のレビューに続いて、大腸癌発生における遺伝子研究の進歩 (Furukawa.Y, Fenoglio-Preiser.C.M) と COX-2 阻害薬による化学予防 (Taketo.M.M, Ahnen.J.D, Lenz.H)、早期発見と内視鏡手術 (Kudo.S, Whitehead.R.P.) そして腹腔鏡手術の進歩 (Araki.Y, Konishi.F, Stauffer.J.S, Watanabe. M, Estes. N.C, Hansen. P.D.)、手術の最適化 (Sugihara.K, Hirai.T, Maeda.K, Mori.T, Morita.T) と順に発表・討議は進んだ。翌 13 日は補助療法 (Kodaira.S, Saito.N, Haller. D.G.)、新薬 (Macdonald.J.S) に続いて再発癌 (Kato.T, Moriya.Y, Takahashi.K)、肝転移の治療 (Arai.Y, Kemeny.M.M, Venook.A, Yasui.K)、そして進行癌に対する化学療法 (Shimada.Y, Ohtsu.A) について発表・討議が行われ、加藤知行愛知県がんセンター副院長と St.Vincent's Comprehensive Cancer Center の Macdonald 博士により、それぞれ日本側・米国側の発表がまとめられ全てスケジュールを終了した。Meeting Summary は今回のオーガナイザー加藤知行博士と Macdonald 博士により出版予定である。

次回第 8 回 US-Japan Clinical Trial Summit Meeting は、2001 年 4 月 5 日 - 7 日に京都、都ホテル (蹴上) で、乳癌をテーマに開催予定である。日本側オーガナイザーは癌研霞富士雄博士です。

肺癌内科プロジェクト (SWOG-JAPAN LUNG CANCER TRIAL) の進捗状況

国立療養所近畿中央病院内科
河原 正明

前回のレターでも報告しましたが、平成 10 年 11 月に SWOG (Southwest Oncology Group) の Dr. David Gandara から、日米で独立して行う

B, 期非小細胞肺癌の化学療法第 相試験で、共通の reference arm を設けるというデザインの共同研究が提案されました。それを受けて、日本の第 相試験を準備中です。Reference arm

(common arm) は SWOG の標準治療である Carboplatin(AUC = 6)+ Paclitaxel(225mg/m²)、day 1, (3 週毎) 6 コースです。Paclitaxel は日本では 210mg/m² までが承認用量ですが、SWOG ではこれを少し超えた 225mg/ m² の用量で施行されます。この用法用量につき当院で研究ですが、予定の 10 例が登録されました。今年の肺癌学会総会にその結果を報告する予定です。今までのところ投与可能と判断しております。今後の第

相試験におけるもう一方の治療法は Gemcitabine (800mg/ m²)/Vinorelbine (20mg/ m²), day 1,8, (3 週毎) の 3 コース後 Docetaxel (60mg/ m²)、day 1, (3 週毎) 3 コースの non-platinum triplet です。この第 相試験は現在までに 15 症例が登録されています。最初登録のスピードが遅かったので、当院の細江医師からアンケートによりその理由をお聞きしているところです。お気づきの点がありましたらご連絡ください。

さる 5 月 22 日 ASCO (American Society of Clinical Oncology) の学会期間中に開催地 New Orleans にてこのトライアルの打ち合わせがありました。出席者は SWOG 側は Dr.Coltman, Gandara, Crowley, Gumerlock , Toi, 日本側は古瀬、河原、久保田医師でした。Common Arm Trial としてこれを進めていくことに同意が得られました。なお、来る 9 月に東京で 9 th World Conference on Lung Cancer が開かれますが、その開催期間(11 日 15 日)中に SWOG のスタッフと第 相試験についてのミーティングが行われます。日米の生物統計学者 (biostatistician) を交えてのミーティングが主たるものです。これでほぼ第 相試験の骨格が決定されると思います。今年 11 月頃からスタートしたいと考えております。各施設での受け入れ体制の整備の程宜しくをお願いします。ご意見ございましたらお寄せください。

JMTO 標準手順書 紹介

JMTO 副理事長 藤田 民夫

1 . はじめに

JMTO の設立の理念は、「世界最先端の臨床試験、臨床研究を実行することにより、その時点のトップレベルの医療を患者さんに提供することを保障し、医療の質向上に貢献」することである。そのためにわが国での臨床研究の再活性化が JMTO の当面の課題である。研究を質的に検証しながら推進するために組織されたのが研究推進委員会である。臨床研究において、世界的に ICH-GCP の精神を遵守することが基本となっており、研究推進委員会ではこうした点を考慮しながら担当各委員のもとでの標準手順書作りを開始した。JMTO の設立後間もないが現在 SWOG との臨床研究のプロトコール作りが進んでおり、間もなく研究が開始される予定である。

標準手順書作りにあたり、幸いに手本にすべきものが国内外にさまざまあるが、これらの資料を見ていて感ずることは我々自身の意識改革が必要であるということである。現在 SWOG のクリニカルリサーチマニュアル(CRA)などを参考に、先達の知恵を借りながら土台作りを行なっている。しかし、何せ今は小所帯なので、この体制でも運用できる手順書作りメンバーの方々の知恵を集め作業にあたっているところである。今回古瀬理事長からの要請を受けて、これら手順書作成の取り纏め作業にあたってきたので、その進捗状況について報告する。

2 . 標準手順書作りの担当

手順書作りは、研究推進委員会の構成メンバーであるプロトコール委員の河原正明先生、効果・安全性評価委員の古河洋先生、薬事・法務委員の佐々木寛先生、モニタリング委員の篠田雅幸先生、出版委員の小野佳成先生、広報委員の北村正次先生に担当いただいた。

3 . 手順書作りの進捗状況

(1) プロトコール委員

JMTO において研究のプロトコールコンセプトの提出に始まって、プロトコールが完成されるまでの過程の手順を明確にした。特に JMTO もプロトコールコンセプトの作成者に早期から生物学的統計学者、あるいは領域専門学者の支援に関わることのできる体制を想定して作られている。この手順によりいかに多くの研究テーマをプ

ロトコールとして完成し、実施していくかが今後の課題である。

(2) 効果・安全性評価委員

第2回総会で、プロトコルを作る際の安全性評価に関する標準的なフォーマットを作ることが提案されたので、その作成作業に入っている。また、プロトコル毎に「効果・安全性評価委員会」を組織し、プロトコル作成時、有害事象発生時、プロトコル終了時における委員会の対応についての手順を明確にした。

(3) 薬事・法務委員

臨床研究を行なう場合、研究参加施設は実施に先立って通常倫理的な審査を行なうが、倫理審査委員会がない病院ではそれを他施設に委ねなければならない。こうした問題を解決する目的でJMTO内に倫理委員会を設置することになった。現在、JMTO内に設置される倫理委員会がJMTOで作成された全てのプロトコルを審査することとして、手順書が作成されている。

倫理委員会の委員構成をどうするかが課題となり、アメリカに民間レベルの臨床研究を審査する審査機関があることを知った。その審査機関は臨床研究を審査し、「承認、保留、非承認」の結果を2週間以内に出すという。こうした審査機関の存在はまさに驚きであったが、こうした点も参考に1名のJMTO内部委員と、5名のJMTO外部委員からなるJMTO倫理委員会を組織することとし、設置に向けて作業に入ったところである。

(4) モニタリング委員

モニタリングは臨床研究における倫理的な問題のチェックに不可欠であるという考えから、症例報告書とon siteの検証を実施することを原則として手順書の作成が行なわれている。しかしon siteのモニタリングを全例に行なうのは人的にもかなりの困難が予想され、その実施にあたってはさまざまな工夫が必要と考えられる。

(5) 出版委員

他の委員会から提出されたものの出版が主たる出版委員会の役割である。しかし、今後JMTOが月刊誌、定期誌を出すようになると、レフリー制度をどうするかなどが課題となり、今後はこうした問題も考えながら手順書作りを行なう必要がある。

(6) 広報委員

既にnews letterのNo.1の発行を終えており、この版がNo.2である。しかし、いずれはホームページの作成など、JMTOの設立趣旨を広く伝える方法についても検討が急がれる。

4. おわりに

標準手順書の作成は現在進行中であり、この号が発行されるころには手順書は完成しているものと思われるが、作成時点での作成意図や、問題点などはある程度ご理解いただけたかと思われる。研究推進委員会の活動はあくまで臨床研究の活性化が目的であり、これらの手順書が円滑な臨床研究推進のために少しでも寄与することが研究推進委員全ての願いである。

お知らせ

- ・生物統計コンサルテーションについて
アカデミックな研究者を対象に、京都大学社会健康医学系専攻薬剤疫学教室では、生物統計相談室を開設して、統計解析を含めた生物統計に関するコンサルテーションを試験的に行っています。ご依頼はメールにて受け付けます。
薬剤疫学教室 助教授 浜田知久馬
(hamada@pbh.med.kyoto-u.ac.jp)
まで、ご連絡ください。
薬剤疫学教室で検討の上、お返事申し上げます。
- ・日本・多国間臨床試験機構概要(平成11年11月6日発行)の改訂を年内に行う予定です。ご要望がありましたら、事務局までご連絡ください。
- ・会員の方で研究計画ご提出を希望される方はJMTO研究計画申請用紙(用紙は事務局にあります)にご記入頂き事務局までお申し込みください。
- ・賛助会員(団体・会社・個人等)を募集しております。申し込み書類一式は事務局で準備致しておりますのでご連絡ください。

- ・第5回理事会を10月28日(土)開催予定です。

規約 改訂箇所

旧 第2条

本会の事務所は、大阪市淀川区西中島五丁目5番15号に置く

改訂 第2条

本会の研究業務運営事務所は、大阪市淀川区西中島五丁目5番15号に、総務経理事務所は、名古屋市中区丸の内二丁目14番10号に置く

改訂

第15条第1項

1行目「各号の1に」を「各号の1つに」に変更

第20条第2項

1行目「各号の1に」を「各号の1つに」に変更

第21条第1項及び第2項

「前条第3項」を「前条第2項」に変更

第29条第2項

1行目「各号の1に」を「各号の1つに」に変更

第30条第2項

前条第2項第2号又は第3号として追記

平成11年度事業結果報告

1. 経理事務局：野田公認会計士事務所
2. 運営事務局：クインタイルズ大阪事業所
3. 募金を開始
4. SWOG-Japan Lung Cancer Trial の準備試験
 - (1) 進行肺癌に対する carboplatin/taxol のパイロット試験終了
 - (2) 進行肺癌に対する vinorelbine/gemcitabine のパイロット試験終了
 - (3) 進行肺癌に対する 25 施設参加による第2相試験 (vinorelbine/gemcitabine/taxotere) プロトコール作成
Data Management の方法を確立
参加募集、25 施設が参加
3月より症例登録を開始
5. 平成12年2月 US-Japan Clinical Trial Summit for Colorectal Cancer Meeting を

ハワイで開催

6. News Letter 創刊号の発行
7. 研究計画募集

平成12年度事業計画

1. 第2回日本・多国間臨床試験機構総会を開催
2. SWOG-Japan lung cancer trial 第2相試験進行
3. SWOG-Japan lung cancer trial 第3相試験を11月に開始予定
4. SWOG-Japan lung cancer trial 第3相試験のプロトコール委員会、毎月開催
5. SWOG-Japan lung cancer trial 第3相試験の Data Management 設立
6. 研究促進研究委員会の設立
プロトコール委員会、モニタリング委員会、安全性評価委員会、薬事・法務委員会、広報委員会、出版委員会
7. 賛助会員及び寄付の募集
8. 会員からの研究計画募集
9. 理事会、3ヶ月毎に開催
10. 倫理委員会設立
11. JMTO 標準手順書の作成

募金状況

(平成11年12月 平成12年9月)

募金趣意書送付製薬企業数：20社

募金額：

500万円	1社
200万円	2社
100万円	1社
50万円	2社+1名
10万円	2社

合計金額：1,170万円

第2回日本・多国間臨床試験機構総会議事録

日時：平成12年6月3日(土)

午前10時 - 午後5時

場所：名古屋豊田ビル

出席者：会員13名(欠席者7名、委任状あり)

議題：

・総会、〔報告事項〕

1. 理事会報告（第 1, 2, 3 回、緊急）
2. 平成 11 年度事業報告
3. 平成 11 年度決算案は、原案どおり承認
4. 平成 12 年 2 月、The 7th US-Japan Clinical Trial Summit for Colorectal Cancer in Maui の報告
5. SWOG-Japan lung cancer chemotherapy trial の進捗状況の報告
6. 募金状況の報告
7. 平成 12 年 9 月 SWOG-Japan lung cancer workshop は都合により延期

・特別講演

演題：Pharmacogenomics の現況と将来
 演者：メディバンク株式会社 社長
 橋本 易周 先生

・総会、〔協議事項〕

8. 規約の一部を改訂
9. 平成 12 年度事業計画案の承認
10. 平成 12 年度予算案の承認
11. 賛助会員及び寄付等に関する運用要項の承認
12. 倫理委員会の設置
13. JMTO 手順書作成案は、藤田 副理事長のもとで最終案を作成予定
14. SWOG-Japan lung cancer trial の平成 12 年度の事業予定の報告があり、化学療法第 3 相試験が年内開始予定
15. The 8th US-Japan Clinical Trial Summit for Breast cancer を平成 13 年 2 月に京都で開催予定
16. 小野 啓郎 先生から顧問の辞退及び後任として大阪大学 吉川 秀樹 教授の推挙が理事長宛に申請された。総会において 2 件とも了承され、吉川 秀樹 教授に顧問の委嘱をお願いすることを満場一致で決定

・会員からの研究計画提案

1. Ewing 肉腫の日韓共同研究
 内田 淳正、三重大学、整形外科
2. 進行非小細胞肺癌に対する次期 Trial の提案
 久保田 馨、国立がんセンター東病院、呼吸器内科

3. 切除不能 3 期非小細胞肺癌に対するフランスグループとの共同研究
 古瀬 清行、健康保険組合大阪中央病院
4. 早急に導入すべき米国で開発中、承認済み医薬品
 福島 雅典、京都大学大学院、薬剤疫学教室
5. 気管支内腔超音波断層法の臨床応用
 栗本 典昭、国立療養所広島病院、外科

第 3 回理事会議事録

日時：平成 12 年 4 月 28 日（金）

午後 3 時 - 5 時

場所：クイントイルズ大阪事業所

議題：

- (1) 第 2 回理事会議事録案の承認
- (2) 平成 11 年度事業報告案の承認
- (3) 平成 11 年度決算案の承認
- (4) 募金の進捗状況及び問題点
- (5) 賛助会員及び寄付等に関する運用要項の承認
- (6) クイントイルズとの業務提携業務提携契約書及び請求書の承認
- (7) 運営事務局事務職員の本年 4 月から採用を承認
- (8) 平成 12 年 2 月ハワイにおける US-Japan Colorectal Cancer Clinical Trial Summit の結果報告
- (9) SWOG-Japan lung cancer trial の準備状況
- (10) 規約の一部改訂の承認
- (11) 平成 12 年度事業計画案の承認、
- (12) 平成 12 年度予算案の承認
- (13) 倫理委員会の設立
- (14) 各委員による業務手順書作成
- (15) 会員からの研究計画案の募集
- (16) 会員の拡大
- (17) 平成 12 年 9 月 SWOG-Japan lung cancer summit の延期
- (18) 平成 13 年 2 月 US-Japan Clinical Trial Summit for Breast Cancer を京都にて開催予定

編集後記

JMTOは設立後1年を迎え、組織基盤の充実と臨床研究の推進およびバックアップへの努力がなされています。今回、新しい研究計画としてEwing肉腫に対する日韓共同研究(内田淳正先生)、塩酸イリノテカンの下痢予防に関する研究(久保田馨先生)、切除不能3期非小細胞肺癌に対するフランスとの共同研究(古瀬清行先生)、気管支内腔超音波診断層法の国際共同研究(栗本典昭先生)が紹介され、徐々に進展が見られています。

吉川秀樹先生が顧問に就任され、今後、骨肉腫の治療に貢献したい旨、抱負を述べられました。

研究報告としては福島雅典先生による第7回US-Japan Clinical Trial Summitの報告があり、今回は大腸癌について活発な討論が行われました。来年度の第8回は乳癌をテーマに開催されます。このmeetingは米国と日本の治療法の違いを知る上で極めて意義が大きいと思われます。この他、肺癌内科プロジェクト(SWOG-JAPAN Lung Cancer Trial)の進捗状況が報告されました。

JMTO副理事長の藤田民夫先生の御努力により、標準手順書が作成されており、臨床研究の活性化と推進の助けとなるよう願いが込められています。

次回には、さらに新しい臨床研究が数多く紹介できることを期待しています。

JMTO 広報委員 北村 正次