

巻頭言

理事長に就任して

- 臨床試験には夢と哲学を -

JMTO 理事長 寺島 芳輝

去る6月9日に開催された第3回 JMTO 総会において、古瀬清行前理事長からの SWOG との共同研究に専念するために、理事長辞任の申し出を受け、理事会で不肖私が推挙され、理事長として総会で承認された。この重責を果すためには理事、監事、顧問ならびに会員各位の協力がなければ、果すことができないので、改めて絶大なバックアップをお願いする次第である。

振り返ってみると、臨床試験に関与するようになってから、20年以上経っているが、アメリカ治療学会などに出席しても、わが国の発信する臨床試験の成績はきわめて少なく、何故、SWOG のように、EBM に基づいた多機関による大規模データを報告できないのかと常々疑問に思っていた。

一方、わが国には古くから“薬の匙加減”という名言が残されている。言うまでもなく、“薬の調合により、効くこともあれば、また、害を及ぼすこともある”という現在でもそのまま通用する伝統として生きており、いわば、臨床試験は“薬の匙加減”の現代版である。

このような伝統が今から100年前以上の明治初期に“臨床試験の嚆矢”としてすでに生かされていたことは驚きであり、その業績があまり知られていないことは残念である。明治維新以来、国を挙げての“追いつき追い越せ”のスローガンで、わが身を振り返る余裕がなかったためと考えられるので、少し光を当ててみたい。

明治時代、急激な富国強兵をめざしていた日本で、“脚気の予防と治療が国の命運を左右する一大問題であった”といっても、現在では想像もつ

かないことであろう。当時の海軍将兵の脚気罹患率が常に30%弱であり、軍艦の航海が不可能になることを考えれば理解できると思う。東京慈恵会医科大学を創立した高木兼寛は当時英国留学を終えて、東京海軍病院長に任命された。明治15年(1882年)軍艦「龍驤」には376名の乗組員がいたが、272日間の航海中に、実に169名に脚気が発生し、その内25名が死亡した。高木は英国海軍に脚気が1人も発生していないことから、当時の食事、山盛りの銀めし(白米)と塩辛い「たくわん」に原因があると推測し、種々の研究の結果、脚気の栄養説を樹立し、実際にその成果を確認することにした。すなわち、明治18年(1885年)軍艦「筑波」で「龍驤」と同じコースをとり、改良食を与えて航海したところ、333名中、脚気14名、死者0のきわめて優れた成績を挙げた。その14名も改良食を嫌ってとらなかったためであることも判明した。これがわが国における大規模かつ本格的な臨床試験の嚆矢と考えられる。この成績は、鈴木梅太郎、フンクヤエディー達により、ビタミンB1の研究がなされ、1926年、ヤンセンが最終的に結晶として取り出す40年前のことであったことを考えれば、わが国の誇るべき業績である。

南極大陸で、エイクマン岬と共に、高木岬として顕彰されていることも頷けることである。なお、日露戦争で、脚気は米飯を主体にした陸軍兵士に大きな損害を与えた。傷病死者37,200名中、脚気による死者は実に27,800名で、戦傷死者9,400名の約3倍であった。歴史に“もし”はないけれども、海軍が同様の食事をしていたら、日本海海戦は敗れていたかも知れない。また、高木の栄養説を否定した森林太郎(鷗外)ら陸軍軍医首脳との間に、脚気菌による感染など長い間、不毛の論争があったことも歴史に残されている。

わが国のこれからの学術研究体制を確立するには2つの方法があると私は考えている。

第1は米国のように、世界中から優秀な研究者を集め、自由に研究させることである。第2は“知識量”を重視する教育でなく、人文、社会科学など幅広く学び、自分の能力の発見の場となる“創造性”のある人材の養成である。わが国は多くの分野で“聖域なき構造改革”を求められている。若き研究者が臨床試験を通じ、人生について色々と考え、夢を画くことが私の責務と考えているのでその実現を切に願っている。

研究計画案紹介

研究課題「進行卵巣癌患者に対する癌化学療法標準化の提言とその後の予後改善効果」について

東京慈恵会医科大学 産婦人科
落合 和徳

卵巣癌の罹患数および罹患率は年々増加傾向にあり、2000年には約8,100人、年齢訂正罹患率8.0、2015年には約12,200人、同10.2に達すると推計されている。

卵巣癌患者の約半数を占める 期・期の進行癌の予後は不良で、5年生存率は20~30%程度である。罹患率増加のなかで、死亡率を低下させるためにはさらなる有効な治療法、とくに抗癌化学療法の改良が望まれるところである。シスプラチンは卵巣癌に対して有効な抗癌剤で、1970年代には本邦にも導入され広く用いられてきた。またシスプラチンの抗腫瘍効果は用量依存的で、予後も投与量に相関することが知られている(1)。

導入当初わが国でも欧米と同様、シスプラチンをベースとしたC(A)P療法(サイクロフォスファミド、(アドリマイシン、)シスプラチン併用療法)が主体として行われていたが、シスプラチンの投与量が比較的低かったことから、本法の成績に対して国際的評価を得るには至らなかった。そこでわれわれは、シスプラチンの1回投与量を35 mg/m²から70 mg/m²へ増量し、それでも副作用の増加はなく、また短期間の入院でなるべく

通常の生活に復帰するようサポートすることで、患者のQOLが著しく向上することを明らかにした(2)。またこの増量効果が予後改善につながることを示し(2)、その成績をSWOG Summit Meetingで発表したところ、国際的にも許容できる投与量であることが確認された(3)。しかしながらその後も本邦では比較的低用量で治療していた施設もあり、治療成績にバラつきが認められていたことから、われわれは卵巣癌の治療成績を施設間較差として報告した(4)。これによるとシスプラチンのDose Intensity(DI:1週間あたりの投与量(mg/m²))により治療成績に差異が認められ、17.5 mg/m²/weekをDI=1とした相対DI(RDI)0.9以上の施設の4年生存率が0.9未満の施設より有意に良好であった。この結果からわれわれは、施設間較差をなくすためにはシスプラチンのDIを0.9以上にすることが重要であると提言した。以降、これが本邦における卵巣癌化学療法における標準的シスプラチン量として多くの施設で受け入れられ実施され、約8年が経過した。

しかし最近、卵巣癌に対する化学療法はGynecologic Oncology Group(GOG)プロトコール#111で明らかにされたように、パクリタキセルとシスプラチン(TP療法)の併用化学療法が従来のサイクロホスファミドとシスプラチン(CP療法)の併用療法より有意な有効性を示した(5)ことから、世界的にもタキサン製剤を中心とした化学療法に推移しつつある。欧米のRandomized Control Studyの結果は尊重されなければならないが、タキサン併用時代に本格移行する前に、本邦のCAP,CP療法の成績を総括しておく必要がある。

研究方法としては寺島班構成21施設に参加を依頼し、1991年以降のCAP(CP)療法にて治療された進行卵巣癌症例の予後につきアンケート調査を行い、解析する予定である。卵巣癌の予後は病理組織型によっても異なることが知られているため、登録症例の病理診断はCentral Pathological Review Boardにて再検討を行うことで、病理診断によるバイアスをさけるように考えている。

本研究により practice guideline に基づく治療がいかに施設間較差を少なくし、結果的に癌患者の予後改善に貢献したかを検討する事になる。これは大変有意義なことと思われ、本邦の癌治療についても、エヴィデンスに基づいた practice guideline の必要性が明らかとなるであろう。

参考文献

- 1) Levin L, Hrynuik WM. Dose-intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1987;5:756-67
- 2) Ochiai K et al. Maximal Cytoreductive surgery and high dose cisplatin chemotherapy for the advanced ovarian cancer. *Asia Oceania J. Obstet Gynecol* 1993,19:375-81
- 3) SWOG-Japan Clinical Summit Meeting - Ovarian cancer (unpublished)
- 4) 寺島芳輝ほか 21 施設による進行卵巣癌の治療成績 - とくに治療法の相違による生存率の差異を中心に - *日産婦誌* 199345 : 363-70
- 5) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al.: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage and stage ovarian cancer. *New Engl. J. Med.* 334 : 1-6,1996

オーダーメイド化学療法の確立に向けて (JMTO LC00-04 試験の意義)

国立療養所近畿中央病院 内科
細江 重人

たとえば、我々は今、進行型非小細胞肺癌に対する併用化学療法レジメンをいくつか持っており、膨大な臨床試験の結果からそれぞれの効果や副作用プロファイルを知っています。しかし、目の前のこの患者にその治療が効くか、どの程度副作用が出るかをあらかじめ予測する事は不可能

であり、それゆえ患者毎に薬剤とその量を選択する事はできません。ヒトのゲノムの解読がほぼ終わったとされる今、ポストゲノムプロジェクトとして最も期待されている事は、患者一人ひとりの体質や癌の特性を遺伝子レベルでとらえ、その違いに応じた医療を提供する、いわゆるオーダーメイド医療でしょう。それに向けての最初のアプローチは、大規模な臨床試験に付随して患者検体の遺伝子の発現、構造異常を調べ、臨床データ(薬剤の効果や副作用)と比較検討する事です。現在、進行非小細胞肺癌の第 相比較試験(JMTO LC00-03)が行われており、それに付随して患者の血清と血球 DNA の異常を調べ、臨床データと比較検討するのが JMTO LC00-04 試験です。腫瘍の DNA はこわれて血清に溶け出しており、血清 DNA は腫瘍 DNA として用いる事ができ、さまざまな癌関連遺伝子の変異やメチル化を調べるソースとなり得ます。血球 DNA からは、その人個人の体質や薬剤代謝を、SNP 等や他の遺伝子多型として調べる事ができます。実際にはタキサン系抗がん剤の耐性に関する beta-tubulin 遺伝子の変異、アルキル化剤の効果に相関する MGMT1 遺伝子のメチル化等を調べる予定であります。また CYP1 遺伝子の多型が抗がん剤の代謝に関する事も解ってきました。検体は採取後すみやかに血清と血球を分離し、SRL 社を通じて JMTO 事務局にて新たに符号化され、匿名化されたのち、国立療養所近畿中央病院にて保管、解析されます。すなわち本研究を通じて得られる遺伝子の解析結果と臨床情報は、JMTO データセンターでのみ連結可能で、どの段階においても個々の検体に関する個人情報解析を行う研究者の目に触れることはなく、極めて厳重に保護されます。すでにアメリカやスペインを中心に GLIT(Genotyping Lung cancer International Study)と呼ばれる臨床試験が始まっています。コントロールアームではすべての症例に同じ化学療法を施行、実験アームでは遺伝子異常に基づいて薬剤を選択し、両群での治療効果(生存)を比較する前向き試験です。ただ、いわゆるエスニックなバックグラウンド、すなわち人種間の違いも考慮する必要性があり、欧米の

結果を待ってそれを鵜呑みにするよりもやはり我が国は我が国で独自に試験を進める事が望ましいと考えます。癌化学療法はもちろん、他の分野においても、個人の遺伝子情報に基づいた、個人を対象とした薬剤の選択、いわゆるオーダーメイド治療が必要とされる時代に入りつつあると言えるでしょう。皆様の、試験へのご参加、ご協力を期待しております。

第3回総会 特別講演

肺癌・乳癌患者の治療抵抗性評価 (SPECTによる *in vivo* 予測)

高知医科大学 放射線科
福本 光孝

癌患者の放射線・化学療法に対する予後や治療抵抗性を予測するための方法として、さまざまな *in vitro* assay が提唱されてきた。しかし、*in vivo* での予測手法は実験動物でのシステムに限定されており、個々の癌患者における治療への反応性や抵抗性を患者生体内で測定する手段はなかった。

心筋血流シンチグラム用製剤である ^{99m}Tc-tetrofosmin(テトロフォスミン)や ²⁰¹Thallium(タリウム)が腫瘍にも集積する性質を利用した腫瘍イメージングは、広く放射線・核医学分野で知られてきた。興味深いことに、P-糖蛋白(P-gp)による薬剤排泄機構を発現している薬剤耐性腫瘍細胞にいったん摂取された tetrofosmin は、P-gp によって早期に細胞外へ排泄されてしまうことが知られている。さらに P-gp のみならず、MRP や GSH などによる薬剤耐性機構と tetrofosmin の腫瘍細胞内動態も最近明らかになりつつある。

我々の開発した *in vivo* における predictive assay は、親油性の tetrofosmin に加えて親水性の tracer である Thallium を同時に患者に投与する dual-isotope SPECT で、2種類の tracer の腫瘍内動態を定量解析することで治療抵抗性を予測しようとするものである。

放射線治療および cisplatin+etoposide による化学療法開始前に 45 症例の肺癌患者が dual-isotope SPECT で分析された。その結果、低い tetrofosmin の残留指数を示す肺癌(18/20人)は放射線化学療法に抵抗性であり、高い残留指数を示す肺癌(21/25人)は治療に反応した。最終的に tetrofosmin の残留指数の cutoff は-15%であり、陽性反応的中率 84%、陰性反応的中率 90%、予測可能率 86%であった。さらに、-12.5%の cutoff を用いて放射線抵抗性の予測が可能になることを示す preliminary なデータが得られているが、今後の検討課題の一つである。

乳癌患者の化学療法(CAF)への反応性も上記の手法で予測可能である。肺癌における治療予後を分かつ tetrofosmin の cutoff は-15%であったが、乳癌患者では+15%が cutoff になった。低い tetrofosmin 残留指数の乳癌は CAF に反応せず(11/12人)、高い残留指数を有する乳癌は CAF への良好な反応が確認できた(15/18人)。したがって陽性反応的中率 83%、陰性反応的中率 92%、予測可能率 86%となる。

in vitro assay による化学療法の予後予測試験は、これまでの大規模研究から、good outcome を予測する陽性反応的中率が約 70%で、poor outcome の陰性反応的中率が 90%程度とされている。我々の提案する SPECT 画像による生体内予測試験の成績も *in vitro* の成績と同等のレベル予測精度を有する。

肺癌・乳癌を通じ、²⁰¹Thallium の定量は治療予後の予測に貢献しなかったが、²⁰¹Thallium は非常に優秀な腫瘍局在の表示手段として当該予測手法(特に定量作業)には欠くことができない。SPECT は特殊な画像技術ではなく、多くの一般臨床医がアクセス可能である。本法は患者生体内での予後予測手法であり、治療前に簡便に治療の可否が推定できることで、より効果的な治療戦略の立案に貢献できるだろう。検査時間は2回の scan に計 40 分程度を要するが、検査終了時点で治療への反応性が予測でき、臨床医と患者にとって非常に有益な検査手法と言える。しかし、tetrofosmin は腫瘍イメージング製剤としての使

用が我が国では認可されておらず、この点を克服したうえで治療抵抗性の予測試験の実用化を図らねばならないと考えている。

全身 FDG-PET による癌の診断

県西部浜松医療センター附属診療所

先端医療技術センター

鳥塚 達郎

1 はじめに

癌細胞が正常細胞に比べてブドウ糖代謝が亢進していることは古くから知られている事実である。ブドウ糖の類似化合物である Fluorodeoxyglucose をポジトロン放出核種 F-18 で標識した F-18 FDG (以下、FDG) が Metabolic Trapping により癌細胞内に集積する性質を利用して、PET による癌の陽性描出が可能となる。FDG-PET は 1980 年代初め頃よりさまざまな癌の診断に臨床応用されているが、PET の全身イメージングが実用化されることにより、この数年さらに広く普及してきている。

2 臨床的意義

1) 病期診断

全身 FDG-PET が最もその有用性を発揮するのは、病期診断、すなわち癌病巣の全身における進展範囲や転移の有無を評価することである。病期診断は癌の治療方針を大きく左右するために、治療前の全身検索はきわめて重要である。日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会・PET ワーキンググループが全国の PET 施設を対象に行ったアンケート調査によると、肺癌症例の 234 例中 42 例 (17.9%) で X 線 CT や MRI など他の画像診断で検出されなかった予想外の転移巣が FDG-PET により検出されており、治療方針の変更に関与していた。

2) 良性・悪性腫瘍の鑑別診断

当施設で肺腫瘍性病変 65 例を対象に FDG-PET による良性・悪性の鑑別診断を行った結果、肺癌 50 例中 43 例が FDG 陽性、肺良性病変 15 例中 12 例が FDG 陰性であり、正診率は 85% であった。FDG 偽陰性の 7 例は高分化型腺癌や気管支

肺胞上皮癌のような悪性度の低い肺癌であり、FDG 偽陽性の 3 例は炎症性病変であった。糖代謝の亢進は癌に特異的ではなく、結核、膿瘍、サルコイドーシスなどの活動性の炎症巣にも FDG が集積することが知られており、留意する必要がある。

3) 治療効果判定

化学治療あるいは放射線治療の効果判定は従来より X 線 CT や MRI が用いられており、腫瘍の大きさや形態の変化に基づいて評価されているが、残存腫瘍と瘢痕組織の鑑別に苦慮することもまれではない。FDG-PET では組織の代謝の変化を直接に捉えているため、腫瘍細胞の Viability をより正確に反映しており、治療効果判定の優れた指標となる。

4) 再発巣の診断

再発巣の診断も全身 FDG-PET の得意とするところである。とくに従来の形態画像では診断の困難な消化器癌術後の局所再発、正常大 (1cm 程度の大きさ) のリンパ節転移、骨転移、腸間膜や腹膜への転移・浸潤などを明瞭に陽性描出できるという利点がある。また治療後の経過観察中に血清腫瘍マーカーが上昇してきた場合の再発病巣の局在診断にもたいへん優れている。癌の再発巣は予想外の部位に発生することもまれではなく、一度の検査で全身検索が可能である FDG-PET 検査は有用性が高い。

3 今後の展望

欧米ではすでに FDG は保険適応となり、製薬会社による FDG の商業的供給も行われている。しかし、日本では FDG の施設外供給は認可されていないために、FDG-PET の普及が欧米に比べて遅れている。全身 FDG-PET の腫瘍診断能は高く、とくに治療前の病期診断や治療後の再発巣の診断には臨床的な貢献度は大きい。全身 FDG-PET を用いることによって他の不必要な画像検査の削減や治癒切除不能な手術の回避が可能となり、医療経済上の利益をもたらすことが期待される。日本においても FDG の保険適応と薬剤供給システムの確立により、FDG-PET がさらに普及することが望まれる。

理事・顧問就任 挨拶

理事就任の挨拶

日本赤十字社和歌山医療センター

吉田 修

私は泌尿器科が専門ですが、とくに腫瘍について診療、研究をしてきました。20世紀に泌尿器科臨床腫瘍学の中で最も進歩したのは、精巣腫瘍の治療だと思えます。私が医師になった40年前は、肺に転移があれば平均生存期間は約6ヶ月、長くても一年くらいでした。有効な治療法の無いまま、若い患者さん達の病状の進行をほぞを噛む思いでなすすべもなく見送らざるを得ない時代でした。

何とか出来ないものかと Actinomycin D を中心とした化学療法をいろいろ試み、はじめて肺転移を有する症例を完治し得たのは Vinblastine + Actinomycin D + Bleomycin のレジメンによってであります。このレジメンは VABI とよばれる Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) のグループによるものでした。

1970年代の中頃、cisplatin の効果が報告されたときは、その精巣腫瘍にたいする効果に目を見張る思いがしました。早速優れたレジメンが発表されましたが、とくに PVB 療法の Indiana 大学と、VAB レジメンに cisplatin を加えた VAB6 の MSKCC がこの領域で双璧をなしておりました。MSKCC では VAB シリーズは6までありますが、その成績はシリーズが進むにしたがって段階的に向上していきました。Indiana 大学のグループの成績も同様です。

このレジメンの改良に当たって、二つのグループの臨床試験はまことに見事なもので、同じようなことがなぜ日本では出来ないのか、大変残念に思ったものです。

今回回らずも JMTO 理事に就任いたしました。若いころ日本での臨床試験の困難さに切齒扼腕した想いを、ここで少しでもはらせたらと思っております。

理事就任の挨拶

昭和大学附属豊洲病院

富永 健

このたび日本・多国間臨床試験機構の理事に就任しました。これまで大阪大学微研時代から外科領域で癌化学療法を経験して参りました。最近の我が国における臨床試験の遂行は極めて困難で、多くの問題を抱えています。本機構に参加して、理事長以下、理事、顧問、監事の方々の手弁当での熱心な discussion を聞き、大きな感銘を受けました。また経理上、法律上も十分検討されている実情を知り、更に有意義に感じました。

Evidence based medicine には異論はありませんが、ヒトを対象にする以上、我々としては患者さんの volunteer 精神に負うわけであり、倫理上の問題を最重要視して臨床試験を行うべきであります。従って今後、何が何でも統計的立場からの判断だけで物ごとを評価してよいのかにも疑問があると思います。今後、さらに検討すべき課題と考えます。

現在、我が国における臨床開発の実状をみると、その脆弱さを感じずにはおれません。特に抗癌剤開発の領域においては、この瞬間にも亡くなって行く患者さんを思うと焦りさえ感じます。行政当局の guidance のまずさもありますが、それを黙って看過する我々医療担当者の責任もまた大きいと感じざるを得ません。

患者さんと医師が一体となり、新しい薬を創生する役割を果たす側と協力して一刻も早く、ひとつでも多くの役に立つものを世に送り出すことが肝要です。

本機構が十二分に活用されて、効率的な役割が果たされるよう念願する次第です。

顧問就任の挨拶

京都大学大学院医学研究科

腫瘍放射線科学

平岡 真寛

この度、JMTO の顧問に就かせていただきまし

た。大変光栄に存じております。この紙上を借りまして、私自身のご紹介と、今後の抱負について述べさせていただきます。私は、昭和 52 年に京都大学医学部を卒業後、放射線科に入局しました。3 年間の臨床研修を経て大学院に入りましたが、それ以来一貫して、癌の放射線治療、温熱療法の研究、診療を進めて参りました。放射線治療は癌に対する三本柱の一つとして、米国では癌患者の 50% に初回治療として行われています。振り返ってわが国を見ますと、初回治療患者の 15-20% にしか放射線治療が施行されておらず、本治療が本来なすべき役割を十分には果たしていない現状が伺い知れます。近年よく使われるキーワードに QOL(Quality of Life)があります。癌の治癒率が全体の平均でほぼ 50% に達した現在、救命するだけでなく社会復帰の可能な QOL の高い治療を提供することが重要になってきています。形態、機能を残せて、比較的侵襲の少ない放射線治療は、今後の高齢化社会の到来、QOL の重視される社会風潮の中で、より大きな役割を果たすべきではないかと考えており、その実現に努力致したいと思ひます。

JMTO は、質の高い多施設共同臨床試験を行うことを通じて、我が国発の evidence を発する目的で設立された機構と認識しています。

放射線治療に関する臨床試験は、日本では残念ながら活発には行われてはおりません。自ら症例を集めることが困難なこと、データを解析する組織が整っていないことが理由として挙げられます。米国では RTOG、EU では EORTC の中で、放射線治療単独あるいは手術、抗癌剤との併用治療に関する大規模な臨床試験が行われているのを以前からうらやましく思っていました。3 年前から、日本放射線腫瘍学会と深く連携する臨床試験組織として JROSG(Japan Radiation Oncology Study Group)が発足し、活動を開始しています。また、JCOG の中にも放射線治療委員会が発足しました。少しずつ臨床試験を行う組織が整い、また臨床試験に対する関心も高まっています。本機構には各臓器がんの専門家が揃っており、また臨床試験の立案、実施のサポート体制も急速に整いつ

つあるように見受けられます。この恵まれた環境を活用して、放射線治療に関係した臨床試験を立ち上げたいと希望しています。どうか、宜しくお願い申し上げます。

理事長辞任 挨拶

JMTO 理事 古瀬 清行

私は、1999 年 10 月の本機構の設立総会において会員の皆様のご推挙により初代の理事長に就任致しました。本機構の発足の端緒となりました我が国と米国の SWOG との間における進行非小細胞肺癌に対する化学療法の臨床第 Ⅲ 相試験を発足させることが私の初仕事でありました。このための基盤作りは 2000 年の 4 月から進行非小細胞肺癌の第 Ⅲ 相試験の発足を契機に開始し、同年 11 月に目的症例を登録し終了し、最終データを解析中であります。更に、2001 年 4 月から米国との共同研究であります大規模な第 Ⅲ 相試験を発足させました。この間、臨床試験に必要な要件を逐次整備して参りましたが、会員の皆様のご支援で現在ほぼ整ってきたようであります。しかしながら、この第 Ⅲ 相試験の進行と遂行には、より一層の努力が必要と感じられます。

私は、本年 6 月の第 3 回総会で理事長の任期終了となりました。今後は、理事としてこの第 Ⅲ 相試験を重点的に支援させて頂きたく同総会において理事長職の辞任を申し出ました。

短い期間に本機構が急速に発展出来たのは、偏に会員の皆様方の絶大なご指導、ご支援の賜物と深く感謝しております。ここに改めてお礼申し上げます。今後、私は、引き続き本機構の発展のために微力を尽くす所存でございますので、会員皆様方の益々のご指導、ご支援を賜りたく思ひます。

末筆ではありますが、新理事長、寺島 芳輝先生への一層のご支援をお願い致します。

研究報告

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

本年3月末から始まっております「進行非小細胞肺癌に対するビノレルピン+ゲムシタピン+ドセタキセルの3剤化学療法とパクリタキセル+カルボプラチンの2剤化学療法との臨床第 相 比較試験」の進捗状況をお知らせいたします。

平成13年8月3日の時点で21例の登録がありました。登録のあった施設は大阪府立病院、国立療養所近畿中央病院、大阪厚生年金病院、厚生連高岡病院、大阪府済生会中津病院、国立療養所道北病院、大阪警察病院、住友病院、小倉記念病院の9病院です。現在までに倫理委員会の承認を得て登録可能な病院数は36です。その他21病院が現在倫理委員会に手続き中です。登録規準を満たす症例は多くあると思われまますので是非エントリーのほどよろしくお願ひ申し上げます。

追加事項としてパクリタキセルの前投薬はパクリタキセル投与の当日からはじめてもよいようになったことと、新規抗癌剤の投与当日のみ、肝酵素に影響をあたえる併用薬の使用を差し控えることがあります。これでさらに外来での治療がやりやすくなったと思います。

これと平行して「進行非小細胞肺癌に対するビノレルピン+ゲムシタピン+ドセタキセルの3剤化学療法とパクリタキセル+カルボプラチンの2剤化学療法との臨床第 相 比較試験における治療感受性や予後に関わる遺伝子異常の研究」も同時に行っております。倫理審査がさらに必要ですが、こちらへの参加もよろしくお願ひします。なお、疑問点や登録しにくい状況などございましたらなんでもお知らせください。

第8回 US-Japan Clinical Trial Summit 報告

JMTO 顧問 福島 雅典

去る2001年4月5日から7日、京都市、都ホテル(蹴上)にて、日米の乳癌の指導的研究者・臨床医が集まり、第8回 US-Japan Clinical Trial Summit が開催された。

5日木曜日の夜は、レセプションと高台寺の夜桜で互いにリラックスし、翌6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26名、米国側17名で日米両国における乳癌の診断と治療について現状が示され、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日間を過ごした。やはり、乳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 統計センターの Green 博士による乳癌の臨床試験における統計的注意点についての講義に続いて、日本における乳癌の疫学的特徴(Shimizu.H)、診断や術後予後を予測するなどの遺伝子研究の現状(Weitzel.J.N, Noguchi.S, Emi.M.)、予防(Mamounas.E.P)、予後に関連するマーカー(Allred.D.C, Umemura.S, samura.Y, Liu.E.T, Toi.M)、生検や画像診断の役割。(Motomura K, Harms.S.T, Karg.D.N, Hiramatsu.H)、手術の最適化(Tajima.T, Koyama.H, Mamoumas.E.P, Kasumi.F, Fukuma.E, Sonoo.H, Perez.E.A)、DCIS(Solin.L.J, Ohuchi.N, Okazaki.A)と順に発表・討議は進んだ。翌7日は 東京大学の 大橋 靖男教授の癌研究における包括的サポートプロジェクトの紹介に続いて、放射線療法(Hiraoka.M, Pierce.L.J)、全身療法/内分泌/化学療法、補助化学療法など乳癌治療の現状と今後(Ito.Y, Ravdin.P.M, Tominaga.T, Gralow.J.R, Miura.S, Watanabe.T, Bearman.S.I, Saeki.T, Moipour.C.M, Kobayashi.T, Ravdin.P.M, Ikeda.T)について討議が行われ、癌研の霞富士雄博士と SWOG の Ravdin 博士により、それぞれ日本側・米国側の発表がまとめられすべてのスケジュールを終了した。

次回第9回 US-Japan Clinical Trial Summit Meeting は、2002年9月20日から22日にハワイ（カウアイ）で悪性リンパ腫をテーマに開催予定である。日本側のオーガナイザーは、東海大学堀田知光教授です。

これまでの10年間の US-Japan Clinical Trial Summit を通して、各腫瘍の臨床医のネットはすでに確立した。今後の10年間は共同研究推進に重点をおき、日米共通プロトコールによる臨床試験の実施のための実務的面で話し合いを順次、行っていく予定である。

活動報告

倫理委員会活動報告

JMTO 顧問 吉川 秀樹

JMTO 倫理委員会の発足

日本・多国間臨床試験機構（JMTO）が平成11年10月16日に設立されて以来、理事会、総会において、JMTO 倫理委員会の設置が検討され、平成12年10月28日、まず JMTO 倫理委員会標準業務手順書が作成された。この手順書には、本倫理委員会の目的と適応範囲、倫理委員会の責務、倫理委員会の設置及び構成、倫理委員会の業務、倫理委員会の運営、記録の保存などが明確に記載されている。本倫理委員会の責務は、1) 全ての被験者の人権、安全および福祉の保護を行うこと、2) 社会的に弱い立場にある者を被験者とする可能性のある試験には特に注意を払うこと、3) 倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から試験の実施及び継続などについて審査を行うこと、の3点に集約できる。平成12年11月、JMTO 理事長により直ちに倫理委員5名が指名され、活動を開始することになった。

JMTO 倫理委員会の活動

平成12年12月23日に第1回 JMTO 倫理委員会が開催された。委員は、医師2名、弁護士2名、医療過誤原告の会代表1名（計5名）から成り、委員全員の合意により小生が委員長に選出された。第1回の議題は、JMTO による最初の臨床試

験である進行非小細胞肺癌に対するビノレルビン+ゲムシタピン+ドセタキセルの3剤化学療法とパクリタキセル+カルボプラチンの2剤化学療法との臨床第 相比較試験（JMTO LC 00-03 試験）の審査であった。主任研究者よりプロトコール、説明文書、同意文書に関し説明があった後、本試験の倫理的問題に関し約3時間に及び、活発な質疑応答と審議が行われ、本臨床試験を修正の上で承認することと決定した。第2回は平成13年2月24日に開催し、第1回倫理委員会からの指示事項に対する回答書が主任研究者より説明され、修正の上で承認することに決定した。また、本臨床試験に附随する研究として、本試験に対する治療感受性や予後に関わる遺伝子異常に関する研究計画案（JMTO LC 00-04 試験）が主任研究者より提出されたので、慎重審議の結果、本研究についても、修正の上で承認することに決定した。

JMTO 倫理委員会への審査依頼

試験責任医師が所属する医療機関において、対象となる試験を倫理的、科学的に審査する機能がないう場合、医療機関の長（病院長）は当該審査を JMTO 倫理委員会に委託することができる。ただし、JMTO 倫理委員会が承認した場合、臨床試験のプロトコール、説明文書、同意文書については、JMTO 倫理委員会で、最終決定したものをそのまま実施し、変更はできないことを条件とした。各病院の試験責任医師は所属する病院長に試験薬概要書、試験実施計画書、症例報告書見本、患者同意説明文書など必要な審査資料を添付して、試験参加の希望を文書にて提出し、病院長は当該試験の倫理的、科学的審査を JMTO 理事長に文書で依頼する。JMTO 理事長は JMTO 倫理委員会に文書で依頼し、JMTO 倫理委員会での審査結果は文書で JMTO 理事長へ報告され、JMTO 理事長は審査結果を文書で病院長へ報告することとした。現在まで、JMTO 倫理委員会に対し、前述の JMTO LC 00-03 試験については、計8回、JMTO LC 00-04 試験については、計2回の試験審査依頼があり、それぞれ審議の上、試験を承認した。

JMTO 倫理委員会の今後

JMTO の活動が軌道に乗りつつあり、新たな臨床試験が次々と企画・立案されつつある。また、倫理委員会を持たない医療機関における臨床試験への参加も増加することが見込まれる。さらに、近年のゲノム・遺伝子解析研究に対する倫理的問題の審議など、新たな審議事項の増加が予想される。本倫理委員会のさらなる充実のためには、委員の増加が必要と考え、医師 1 名を増員し、今後さらに慎重・厳正な審議を行っていききたい。JMTO の益々の発展のために、現倫理委員一同、その重責に答えるべく、努力致す所存である。

領域別研究諮問小委員会について

JMTO 副理事長 藤田 民夫

JMTO における臨床研究は研究者によって作成されたプロトコルにより行われることになっている。プロトコル作成手順は news letter No.2 に紹介したが、ここに簡単に作成手順を紹介する。

JMTO での研究を希望する研究者は、まずプロトコルコンセプトとして研究企画を作成し、JMTO 理事長に審査を申請する。領域専門家の主査と、領域外専門家、生物統計専門家の副査各 1 名の計 3 人で審査が行われ、申請が承認されたコンセプトは申請者が中心となって JMTO の生物統計家などの支援を得てフルプロトコルとして完成し、最終承認過程を経て研究が開始される。以上がプロトコル完成までの過程である。

現在 JMTO では肺癌に対する臨床研究が行われ、引き続き念願の JMTO と SWOG との共同プロトコルが前理事長古瀬清行理事による指導的な役割で完成し、研究が進行中で着々と症例数を増やしている。本研究では更なる症例数増加を目標に、研究施設増加への努力が払われているところである。

JMTO における今後の研究のもととなるプロトコルコンセプトは、申請中のものと、承認を受けたものがあり、承認されたものについては新たなプロトコルの作成作業が進められているなど研究の基礎は着々と築き上げられつつある。

JMTO 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設立されたものであり、会員が質の高い臨床研究ができるよう支援することはその大きな役割の一つであることに異論を待たない。そもそも研究課題は最新の医学レベルに立脚したものでなくてはならず、その現状を把握できるのは各領域で研究を行っている専門家である。このような考えから JMTO では、研究推進を目的に、各領域別に専門家を組織し、継続的な研究課題の発掘を図ることとした。

今回提案されたのは理事長の諮問機関としての領域別研究諮問小委員会の構想である。現在のところ領域として婦人科、泌尿器科、整形外科、食道、胃、大腸、肺、肝、乳腺、放射線科、頭頸部、リンホーマを考慮しており、小委員会は各領域別に 4 名以内の専門家で構成し、最新の医学レベルに基づいた研究課題の掘り起こし作業を要請する予定である。活動方針はそれぞれの委員会の独自性に委ね、JMTO としては質の高いプロトコルコンセプトの提案、プロトコルの作成により JMTO での研究の促進につながることを大いに期待しているところである。

今後この構想に沿って人選を進め、小委員会のメンバー構成を決定する予定である。その後、早速発足会議を開催し、JMTO の設立趣旨、これまでの活動と研究の現状、あるいはこれからの研究の進め方、さらに領域別研究諮問小委員会の設置目的などについて報告し、理解を得た上で、早急に小委員会の活動を開始する予定である。

お知らせ

平成 12 年度 事業結果報告

- 1 . 第2回日本・多国間臨床試験機構総会を開催
- 2 . Japan-SWOG lung cancer chemotherapy trial 第 相試験
平成 12 年 11 月終了
平成 13 年 1 月、4 月 症例検討会
- 3 . Japan-SWOG lung cancer chemotherapy trial 第 相比較試験

- プロトコル委員会 毎月開催
- SWOG 及び JMTO メンバーでプロトコル擦りあわせ
- プロトコル説明会開催
- データセンター設立
- 4. 研究促進研究委員会活動、JMTO 標準業務手順書 (SOP) を作成
- 5. 倫理委員会の設立、開催
- 6. 賛助会員及び寄付の募集
- 7. 会員からの研究計画募集
 - Japan-SWOG lung cancer chemotherapy trial 第 相比較試験付随研究の承認
 - 最終プロトコル作成
- 8. 第 3, 4, 5 回理事会を開催
- 9. 新理事 2 名・新顧問 1 名・委嘱

賛助会費：			
100 万円	×	1 社	= 100 万円
20 万円	×	3 社	= 60 万円
一般寄付金：			
200 万円	×	1 社	= 200 万円
100 万円	×	1 社	= 100 万円
50 万円	×	2 社 + 1 名	= 150 万円
研究助成寄付金 (第 相試験)：			
100 万円	×	3 社	= 300 万円
200 万円	×	1 社	= 200 万円
合計金額 (+ +)：			1,110 万円

第 3 回 日本・多国間臨床試験機構総会議事録

日時：平成 13 年 6 月 9 日 (土) 午前 10 時～午後 5 時
 場所：名古屋豊田ビル (敬称略)

平成 13 年度事業計画

1. 第 3 回日本・多国間臨床試験機構総会を開催
2. US-Japan Clinical Trials Summit 開催
3. Japan-SWOG lung cancer chemotherapy trial 第 相試験、最終結果報告会、開催予定
4. Japan-SWOG lung cancer chemotherapy trial 第 相比較試験
 - 登録開始
 - 実務者委員会、開催
 - 参加施設の勉強会開催予定
5. 研究計画募集
 - Japan-SWOG lung cancer chemotherapy trial 第 相比較試験付随研究、
 - プロトコル作成、参加施設募集
 - 進行卵巣癌 プロトコルコンセプト提出、
 - プロトコル作成
 - Ewing 肉腫プロトコル案作成
6. 賛助会員及び各試験毎の寄付募集
7. 新理事 1 名委嘱
8. 理事会を 3 ヶ月おきで開催
9. 運営事務局移転関連
10. JMTO 概要改訂
11. News Letter No.3 発行

募金状況

(平成 12 年 4 月 1 日～平成 13 年 3 月 31 日)

議題：

- 総会[報告事項]
 - 1. 理事会報告 (第 4, 5, 6 回)
 - 2. 新理事：富永健、松浦秀博、吉田修、新顧問：吉川秀樹、平岡真真の紹介、富永健新理事の挨拶
 - 3. 平成 12 年度事業報告を承認
 - 4. 平成 12 年度決算報告を承認
 - 5. 平成 13 年 4 月、The 8th US-Japan Clinical Trial Summit, Breast Cancer in Kyoto の報告
 - 6. 倫理委員会報告
 - 7. JMTO 標準手順書の紹介
 - 8. 第 相試験：進行小細胞肺癌に対するピノレルピン+ゲムシタピン+ドセタキセルの 3 剤化学療法の結果の報告
 - 9. 平成 12 年度 Japan-SWOG lung cancer chemotherapy trial の第 相試験活動報告
 - 10. 募金状況の報告
 - 特別講演
 - (1) 肺癌、乳癌患者の治療抵抗性評価 (SPECT による in vivo 予測)
 - 高知医科大学放射線医学教室 福本光孝講師
 - (2) 全身 FDG-PET による癌の診断
 - 県西部浜松医療センター 鳥塚達郎医長
- 総会[協議事項]

- 11 . 平成 13 年度事業計画案を承認
- 12 . 平成 13 年度予算案を承認
- 13 . 領域別研究諮問小委員会 (仮称) 設置案を承認
- 14 . 平成 13 年度 Japan-SWOG lung cancer trial の事業予定の報告
- 15 . The 9th US-Japan Clinical Trial Summit for Lymphoma の予定の報告
- 16 . 今年度の任期の役員の再任を承認
- 17 . 本機構の NPO 申請についてしばらく当機構は「人格なき法人」を続ける
- 18 . 研究課題 (1) 「進行非小細胞肺癌に対するビノレルピン+ゲムシタピン+ドセタキセルの 3 剤化学療法とパクリタキセル+カルボプラチンの 2 剤化学療法との臨床第 相比較試験における治療感受性や予後に関わる遺伝子異常の研究」(国立療養所近畿中央病院 細江重人先生) について報告
- 19 . 研究課題 (2) 「進行性卵巣癌患者に対する癌化学療法標準化の提言とその後の予後改善効果」(東京慈恵会医科大学 落合和徳産婦人科教授) について討論する。本件はプロトコルコンセプトの審査が終了しており、プロトコル作りに着手する予定
- 20 . JMTO の概要改訂予定
- 21 . News Letter No.3 発行
- 22 . 理事長交代：古瀬清行理事長辞任、寺島芳輝新理事長就任の承認

事務局移転の案内

新事務所開設日：2001 年 10 月 9 日 (火)

所在地：〒532-0003

大阪市淀川区宮原三丁目 4-30

ニッセイ新大阪ビル 8 階

クイタイルズ・トランスナショナル・ジャパン K.K. 大阪事業所内

電話：06-6398-2031

FAX：06-4807-9813

E-mail：jmt0-adm@quintiles.co.jp

Home Page：http://www.jmto.org

編集後記

初代理事長の古瀬清行先生に代わり、寺島芳輝先生が新理事長に就任されました。古瀬先生は進行非小細胞肺癌の第 相試験を開始され、続いて米国との間で第 相試験を開始されるなど御活躍されておりますが、今後も本機構の発展のためご指導を賜りたいと思います。

第 3 回総会特別講演が福本、鳥塚両先生により行われた。福本先生は肺癌及び乳癌の治療抵抗性予測を dual isotope SPECT で分析され、臨床的に極めて高い有用性があることを指摘された。鳥塚先生は FDG・PET の腫瘍の存在診断能は高く、病期および再発の診断に有用であると報告された。

研究報告として河原正明先生より、肺癌内科プロジェクトの進捗状況が呈示され、現在 21 例の登録があるが、積極的なエントリーを要すると報告された。

落合先生は進行卵巣癌に対する C(A)P 療法のその後の成績を総括した上で、タキサンとシスプラチン併用を導入すべきとの見解が示された。

福島先生から第 8 回 US-Japan Clinical Trial Summit の報告があった。京都で本年 4 月 5 日～7 日、乳癌の診断と治療について質の高い討議がなされた。次回第 9 回はハワイで悪性リンパ腫をテーマに行われ、organizer は東海大学堀田知光教授です。

JMTO 副理事長、藤田先生は各領域の研究課題の掘り起こし作業をおこなうための領域別研究諮問小委員会の立ち上げを提案された。

吉川倫理委員長の報告では、今後の課題として倫理委員会を持たない施設の審査依頼やゲノム解析に関連する倫理的問題の審議のための委員増員の必要性が示された。

新理事として日本赤十字社和歌山医療センターの吉田修先生、昭和大学附属豊洲病院の富永健先生、顧問として京都大学大学院医学研究科腫瘍放射線科学の平岡真寛先生が就任され、抱負を述べていただいた。

以上、JMTO で行われている研究の進捗状況と第 3 回総会の概要ならびに人事関連について報

告しました。

JMTO 広報委員 北村 正次