



巻頭言

JMTO 理事長 和田 洋巳

この機構が設立されたのは 1999 年（平成 11 年）10 月である。設立目的として『日本および多国間における疾病の診断、治療、そして予防に関する臨床試験を実行し、臨床科学の発展並びに医療向上に寄与する』と謳われている。今日まで多くの臨床試験をスタートさせ、その中からいくつかの成果があがってきている。2004 年（平成 16 年）8 月には発足時の 6 名の理事が 14 名と増え、組織の強化を図ってきているところである。

現在実施中の肺癌非手術症例の化学療法臨床試験 LC00-03 は、日米でのクロスアームトライアルで順調に動いており、会の趣旨に則った国際共同研究である。2004 年度までに肺癌領域 11 本、卵巣癌 1 本、大腸癌 2 本、乳癌 1 本、放射線領域 1 本、と合計 16 本のプロトコルを支援し、本年度は肺癌 2、放射線 1 とすでに 3 本のプロトコルコンセプト公募があり本年度試験開始に向け JMTO SOP に基づき鋭意準備中である。

しかしながら一方では中止にいたった臨床試験もあり、今後の JMTO の組織としての足腰の強化が望まれる。

ひとつには JMTO 法人化である。社団法人化の動きが福島雅典理事を中心として作業が行われているのでその成果が待たれるところである。ついで望まれるのは、すべてが医師主導の臨床試験ではかなり困難な場合があるということ認識し、また、それらの克服方法を考えることである。JMTO の経済的基盤は、現在はドネーションと言う形をとってい

るが、必要に応じては委託研究も受けることも考えてよいかと思える。JMTO ではその実施についてのかなりの条件を有しているが、基本的な問題点としては症例集積システムが各医師に委ねられていることである。『治験期間の大幅な短縮』と『データの質の保証』が図られれば、今後 JMTO は日本から国外にも発信できる強力な臨床試験機構としての存在感を増すものである。委託研究を受けるとなれば SMO(Site Management Organization) 機能を有することが重要となる。

また、後一つには新 GCP(Good Clinical Practice)に準じた臨床試験監視システムを完備することも必要である。モニタリングの重要性なども勉強してゆく必要があるし、それに準じた病院群を設定することも大きな課題となる(新 GCP については『がんと化学療法』1998 年・第 25 巻 5 号 645 - 690 頁を参照)

これからの日本での臨床試験機構が健全に機能するために JMTO が負う意義と義務は大きい。

平成 16 年 6 月 19 日(土)開催
JMTO 臨床試験ワークショップ
講演要旨

JMTO 第 I 相と第 II 相試験の総括と在り方

近畿中央胸部疾患センター

内科

河原 正明

平成 16 年度 JMTO 臨床試験ワークショップが平成 16 年 6 月 19 日(土)に京大会館で行われた。

第 I 相試験が 1 件あった。京都大学医学部

附属病院呼吸器内科の三尾直士先生から「LC03-03：前治療歴のある小細胞肺癌患者を対象とした塩酸イリノテカンとアムルピシン併用化学療法の第 I 相試験、プロトコル概要と進行状況」が報告された。これはアムルピシンを通常の 3 日間連続分割投与でなく 1 日投与とした場合の dose-escalation study である。血液毒性が少ないことが見込まれるという仮説によっている。イリノテカンは 50mg/m², day 1,8 投与を行う。アムルピシンは第 1 日目投与で 3 週サイクル、2 コース行う。アムルピシンはレベル 1 の 80mg/m² から 10mg/m² ずつ増量する。5 施設が参加予定である。現在はレベル 2 のアムルピシン 90mg/m² にステップアップして試験が行われている。

第 II 相試験として以下の 4 題が報告された。熊本市市民病院外科の西村令喜先生は「BC02-01：進行・再発乳癌に対する paclitaxel/Doxifluridine 併用化学療法による臨床第 II 相試験プロトコル概要と進行状況」を報告した。Doxifluridine は dThdPase により活性化され 5-FU に変換される Pro-drug である。Doxifluridine は 800mg/day, 14 日間連日経口投与し 7 日間休薬する。day1, 8 に paclitaxel 80mg/m² を 1 時間点滴し 1 週間休薬する。プライマリーエンドポイントは腫瘍縮小効果である。目標症例数は 90 症例である。昨年 5 月 7 日から登録が開始、本年 5 月 28 日の時点で 8 施設から 15 例が登録されている。登録予定症例数は 90 症例である。

京都大学医学部附属病院呼吸器外科の田中文啓先生は「LC02-01: IIIA 期 N2 非小細胞肺癌に対する術前導入療法としてのパクリタキセル及びカルボプラチンの少量分割投与の有効性の検討、プロトコル概要と進行状況」を報告した。術前にパクリタキセル 70mg/m² 及びカルボプラチン AUC=1.25mg/mL/min の少量分割投与 (day1,8,15,22,29,36) を行う試験である。プライマリーエンドポイントは奏効

率である。まだ試験は開始されていない。

京都大学医学部附属病院呼吸器内科の三尾直士先生は「LC02-02：進展型小細胞肺癌に対する塩酸イリノテカン・カルボプラチン毎週投与による第 II 相試験」を報告した。これは小細胞肺癌のセカンドライン治療に用いた塩酸イリノテカン (50mg/m², day1,8) ・カルボプラチン (AUC=2, day1,8) 毎週投与法をファーストラインとして用いる多施設共同試験である。一昨年 12 月から開始され、本年 5 月の時点で 2 施設から 4 症例が登録されている。目標症例数は 50 例である。

京都大学医学部附属病院放射線科の大屋夏生先生は「RO04-01：局所進行非切除非遠隔転移腺癌に対する少量 Gemcitabine 放射線同時併用法：3 週間化学療法先行 3 週間加速多分割照射法の無作為化第 II 相臨床試験、プロトコル概要」を報告した。治療方法は先行化学療法ゲムシタピン 1000mg/m²/week を 3 週間投与し、その後加速多分割照射 1 日 2 回照射、一回線量 1.5 Gy, 総線量 45Gy+ゲムシタピン 250mg/m²/week 併用する。35 例を目標症例数と設定した。プライマリーエンドポイントは奏効率、無増悪生存期間、局所効果と多数あげられている。更に検討を加えてプロトコル作成中である。

プロトコルは少しずつではあるが、承認されてきている。また臨床試験の構造基盤は着実に充実してきている。問題としては登録速度がある。 / 相試験では参加施設が少なくても実施可能な場合があるが、参加施設および登録数がすくないのが実情である。参加意欲を鼓舞させるべく、さらなる改善が望まれる。

がん臨床試験における統計学的考察
富山医科薬科大学
統計・情報科学講座
折笠 秀樹

1 . がん臨床試験の統計学的考察

がんの臨床試験については昨年リリースされた、EMA のガイダンス (Note for Guidance on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man) が大変参考になるだろう。例えば、Phase I 試験では初期用量の設定の仕方、用量漸増の諸方法、治療コース数の設定、各用量での患者数などが述べられている。Phase II 試験は一般的に非ランダム化試験となるが、できるだけ少数例で実施するようにと書かれている。また、レスポンスは外部の独立読影委員会が実施すべきとある。他のエンドポイントとして、time to treatment failure, time to disease progression, time to response も記録すべきとされる。生死はすべての患者について追跡し、死亡した場合には死因を特定することも推奨されている。さらに、症状や QOL についての評価も触れている。Phase III 試験では、適切なエンドポイントとして progression (or recurrence or relapse) free survival, overall survival, response rate, symptom control/QOL とある。比較アームの設定についても示唆があり、要因デザインについても書かれている。非劣性では同等域の設定、Adjuvant では追跡期間の考察、症状判定ではレスポンス判定者とは別の人が実施することなどが書かれている。

続いて、今年の3月頃に全米でニュースとなったアロマターゼ阻害薬の臨床試験結果(N Engl J Med, March 11, 2004)を事例にして、その計画法及び解析法におけるポイントを解説した。さらに、本邦で承認に難儀をしている Letrozole の早期乳がんに対する臨床試験

(N Engl J Med, November 6, 2003)についても、その統計学的ポイントについて説明した。

2 . RECIST と WHO 基準の
比較について

WHO によるレスポンスの定義は 1979 年に提案されたが、2000 年になって RECIST 基準が提唱された。それは CT や MRI といった技術の進歩に対応したものである。両者の一致率は ≈ 0.95 という報告もある。腫瘍が完全な円形だと想定すると、WHO に比べて RECIST では PR が SD へ、PD も SD へ判定されがちになることを示した。実際例でも RECIST では SD が増え、PD が減りがちであった。両者の基準を比較した論文(J Clin Epidemiol. 57: 358-365, 2004) では、円形でない楕円形の場合についてもシミュレーションで考察したが、同様の傾向であった。結論としては、RECIST を用いると PR 症例が減り Response rate が従来よりも低くなる傾向があるため、従来薬にとっては不利なデータが出ることに注意されたい。逆に RECIST により SD 判定例が多くなるため、angiogenesis を伴うような薬剤ではより好ましいデータが出ることも知っておく必要があるだろう。

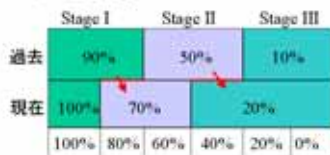
3 . Stage migration について

Stage migration とは、1985 年に初めて Albert Feinstein が使った用語である(N Engl J Med 312: 1604-1608, 1985)。治療成績が見かけ上良くなっているとき 3 つの可能性が考えられる。第一は治療法が向上したため、第二は患者背景が違いため、そして第三が Stage migration である。患者層が軽くなると (Zero-time shift と呼ぶ) 全体としての治療成績は一般的に良くなる。患者背景としてステージ分類し、その中で治療成績を比較すれば消える。層別しても向上している場合、次

に Stage migration の可能性を疑わないといけ
ない。これは図で示したように、同一症例
でもステージ分類が異なるために生じるバイ
アスである。過去はステージ 1 に分類された
症例の半分が、現在ではステージ 2 に分類さ
れる状況を図は示している。

図. Stage migration の概念

・ CTやMRIの登場により、感度よく腫瘍の検出が
できるようになり、そのため生じる影響(バイアス)
のことを言う



これは技術進歩の結果、細かく腫瘍を観察で
きるようになったためと思われる。そうする
と、ステージ 1 の半分がステージ 2 に Migrate
してしまったため、ステージ 1 の中で生存率
は 90% から 100% まで向上したかに見え
る。しかし、これはステージ 1 でもステージ
2 寄りの患者がいなくなった (ステージ 2 へ
Migrate した) だけの話である。こうした判断
を誤らないためには、まず患者背景の分布が
異なっていないかを確認する。次に、Staging
の判定手法は変化していないかを確認する。
例えば、臨床所見による判定だと変化はある
かもしれないが、病理所見であれば変化はな
いかもしれない。

4 . Bayesian の考え方について

Bayesian の考え方を臨床試験に生かすとい
う論文が、Science(303: 784-786, 2004)に掲載
された。但し、この考え方を臨床試験に応用
しているのは米国でもまだ MD Anderson だ
けのようである。Bayesian について従来から
多くの論争があったが、かなり解消されてき
たように思われる。事前情報を確率分布とし
て入れる際に主観が入るという議論には、大

雑把な一様分布を仮定すればよいし、現実に
事前情報のない状況で臨床試験をするのは珍
しいと反論できる。第二に、事後分布を求め
るために想定するモデルの選択が主観的すぎ
ると言うが、尤もらしいモデルかどうかを統
計学的に確認する方法もあると反論できる。

医療機器の審査を見ると、米国では
Bayesian が主流になりつつある。稀な疾患(少
数例しかできない)に対する臨床試験、逐次
型デザインを伴う臨床試験では Bayesian が
有用とされている。従って、トランスレーシ
ョナルリサーチでの活用が期待されるところ
である。また、Strict Bayesian ではなく
Empirical Bayesian であれば受け入れられる
と言う統計学者も増えている。統計ソフトも
使用法が便利になるなど、Bayesian への追い
風が吹いていることは事実である。

トランスレーショナルリサーチから 臨床試験への提言

京都大学医学部附属病院
呼吸器外科
田中 文啓、和田 洋巳

非小細胞肺癌の治療に関する臨床試験の立
案において極めて重要と考えられる基礎的研
究成果がトランスレーショナルリサーチにお
いて明らかにされてきた。そこで術後補助療
法と進行癌に対する分子標的治療における重
要な基礎的知見とこれらに基づいた提言を述
べてみたい。

1) 非小細胞肺癌術後補助療法：テーラメ ード治療の可能性

非小細胞肺癌術後補助療法は従来無効とさ
れていたが、2003-2004 年に米国癌治療学会
(ASCO)等で発表された複数の第 III 相試験の
結果(下表)により術後補助療法の有効性が証
明され、現在では術後補助療法は、特に I-II

期といった早期症例においては、“a new standard of care”とされその評価が確立した。日本においても 2003 年に制定された肺癌診療ガイドラインが早くも 2004 年 10 月に改定され、術後補助療法は“IB,II 期には強く勧められる”または“III 期には勧められる”とされた。

Trials [ASCO year]	病期	術後化学療法	5年生存率	p 値
BLT [2003]	I-III	(-) CDDP-based	ND ND	0.98
IALT [2003]	I-III	(-) CDDP-based	40.4% 44.5%	0.03
JBR-10 [2004]	IB-II	(-) CDDP+VNR	54% 69%	0.011
CALGB 9633 [2004]	IB	(-) CBDCA+Pac	59% (4 年) 71% (4 年)	0.028
JLCRG [2003]	I	(-) UFT	85% 88%	0.04

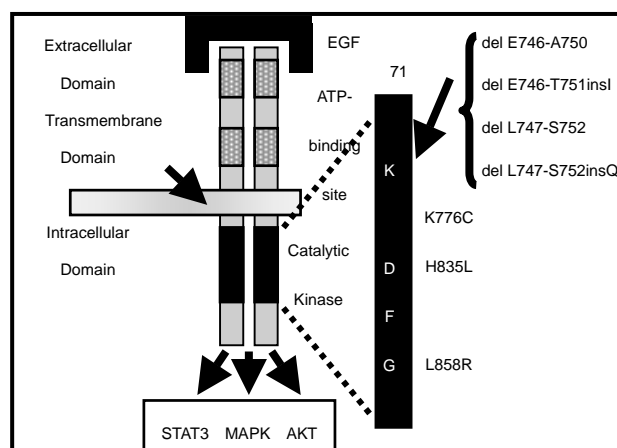
(田中文啓、竹中一正、柳原一広、和田洋巳。肺癌 44 : 211、2004 より)

しかしながらここで完全切除されたすべての患者に術後補助療法が必要なわけでもないし、またすべての患者に術後補助療法が有効なわけでもなく、“術後補助療法が必要とされる/または術後補助療法の有効性が期待される”患者の選定が今後重要な課題になってくる。我々は切除標本の遺伝子発現・変異プロファイルを詳細に検討した結果、p53 異常やアポトーシス関連因子・血管新生や関連因子、等が非小細胞肺癌術後の UFT 投与の効果に影響することを明らかにしてきた。特にアポトーシスを抑制し血管新生を促進する COX-2 が術後の UFT 投与の有効性の最も大きな影響を与える因子であり、COX-2 の発現が強い症例では UFT は無効であった(Tanaka F, et al. JCO 22; 848s [ASCO #9556], 2004)。このこ

とは COX-2 発現に基づくオーダーメイド治療の可能性を示唆するものであり、COX-2 低発現の場合には術後には UFT 投与のみで、COX-2 高発現の場合には UFT に加えて COX-2 阻害剤の併用が有効であるかもしれない。このような事象を臨床試験で明らかにしていく必要がある。

2) 進行非小細胞肺癌に対する分子標的治療

上皮増殖因子受容体(EGFR)に対する分子標的治療薬ゲフィチニブ(イレッサ)は、化学療法既治療の進行非小細胞肺癌に有効な薬剤として 2002 年に認可されたが、その効果が腫瘍における EGFR 発現と関連しないことから、分子標的薬としての位置づけが疑問視されていた。2004 年春に、EGFR の細胞内に位置するチロシンキナーゼドメインにおける遺伝子変異(下図)が認められる場合にゲフィチニブの著明な効果が認められることが明らかとなり、またこのような EGFR 遺伝子変異は日本人の女性・腺癌の患者に高頻度に認められることから、肺癌治療に携わる医師に大きなインパクトを与えた。EGFR 遺伝子変異と効果の相関はゲフィチニブと同様の EGFR 阻害剤エロチニブでも報告され、今後は EGFR 変異とゲフィチニブ/エロチニブの効果の相関を検証するプロスペクティブな臨床試験が必要となる。



これとともに EGFR 阻害剤と化学療法剤の併用についても新たな知見が報告された。INTACT1/2 や TALENT/TRIBUTE 臨床試験で見られたようにゲフィチニブやエロチニブと化学療法剤の同時併用は効果の増強が認められなかったが、この点に関して米国 UC Davis Cancer Center の Gumerlock 博士らは興味ある基礎研究結果を今年の ASCO で報告した。すなわちエロチニブと化学療法剤ドセタキセルの併用において、併用のタイミングが重要であってドセタキセルを先行投与した後にエロチニブを投与したときに始めて併用効果が明らかになることを示した。同様の結果はゲフィチニブの場合にも報告されており、ゲフィチニブ/エロチニブと化学療法剤の併用に関する臨床試験プロトコルを考える上で、併用のタイミング(すなわち化学療法剤先行投与)の重要性を示唆するものである。

SWOG における進行中の

トランスレーショナルリサーチの紹介

大阪市立大学大学院医学研究科

呼吸器病態制御内科学

木村 達郎

2002 年 4 月より 2004 年 3 月まで、University of California, Davis, Cancer Center のガンダーラ先生のもとに留学させていただきました。そこで SouthWest Oncology Group (SWOG)の一員として研究に従事しました。SWOG のトランスレーショナルリサーチのゴールとしては

分子生物学的マーカーを指標にした臨床的治療効果、予後の検討

薬剤のシグナル伝達への影響の検討

分子標的薬剤のさらなるメカニズムの追求

基礎データを基に分子標的薬剤を用いた臨床試験を企画、確立

が挙げられます。詳細には、

■ 薬剤はどの分子を標的にしているのか？ (遺伝子、蛋白解析)

■ 本当に TARGET に作用しているのか？ (腫瘍細胞、代替組織の検討)

■ 下流のシグナル伝達系に作用しているのか？ (シグナル伝達系)

■ それにより抗腫瘍効果が得られているのか？ (投与タイミング)

を研究する必要があります。

SWOG では、SWOG9925 (Lung Cancer Specimen Submission Protocol) というプロトコルがあり、Tissue Blocks, Slides/Frozen, Peripheral Blood, Buccal Cells 等の検体を処理された形にてバーコード管理して Tissue Bank に保存するというプロトコルです。このプロトコルは最新の事項に対応できるように随時、改定されており、臨床試験ではこの SWOG9925 を利用したトランスレーショナルリサーチを行っております。

まず、の例として SWOG9509 におけるトランスレーショナルリサーチが挙げられます。

(Kelly, et al, *J Clin Oncol*, 2001)

SWOG9509 は Paclitaxel+Carboplatin vs. Vinorelbine +Cisplatin の比較第 III 相試験です。この臨床試験に付随して、分子生物学的マーカーとして、免疫染色にて p27,

Tubulin-III、p53, ERCC1、Ki-67 の発現と予後との相関を検討した結果、それぞれにおいて有意差はありませんでした。ところがそのうち異常が 2 つ以下、または、3 つ以上に分割すると 2 つ以下の群において $p = 0.0025$ と有意に予後良好という結果が得られました。

(Galvin, et al, *ASCO*, 2004)

次に の例として SWOG0126 におけるトランスレーショナルリサーチを紹介します。

この Study は イレッサ (Gefitinib) を肺胞上皮癌 (BAC) に投与し予後を検討するプロトコルです。BAC は一般に EGFR と HER2

がともに強発現しており EGFR, HER2, AKT, MAPK 等 EGFR 下流のシグナル伝達系の影

響を検討した結果、予後とは pMAPK において有意な相関がみられました。(Gandara, et al, *Clin Cancer Res*, 2004)

最後に の例として第 I 相臨床試験である Docetaxel OSI-774 および、CDDP→UCN-01 を紹介します。前者では Docetaxel 先行投与が、後者では CDDP 先行投与が有意に殺細胞効果があるという *in vitro* の結果をもとに、臨床にて投与スケジュールの検討を行っております。さらに後者では患者検体を採取し、UCN-01 のターゲットである PKC, CDKs, Chk の発現、変化をも検討しています。(Mack, et al, *Clin Cancer Res*, 1999, Kimura, et al, ASCO, 2004, Mack, et al, ASCO, 2004)

結論ですが、分子標的薬剤の確立には腫瘍の分子生物学的性質のさらなる解明が急務であり、また、臨床試験において、組織、血中マーカー、サロゲートマーカー等の分子生物学的追求を行う必要があります。これらの結果と、実際の臨床での治療効果、予後との解析が必要と思われま。

留学を終えた今となって、これらの研究においてアメリカと比し日本で今後の課題として

- ラボと臨床との親密な連携
- Tissue Bank、データセンター、コーディネーター、リサーチナース等ハード面の整備
- 豊富な、人材、時間、資金
- 臨床試験(トランスレーショナルリサーチ)に対する一般社会の理解
- 新規抗癌剤の Phase I study のスムーズな導入

を整備していく必要があると思います。

第 相試験の総括と第 相試験の在り方

国立がんセンター東病院

呼吸器科

久保田 馨

“State of the Art”という言葉があります。これはある technology, art, science 等における最新の到達段階を意味するものです。20 世紀の半ば以降に用いられるようになった言葉ですが、様々な意味で「英語圏」の思想を表していると思います。一つは「科学技術」は年を追う毎に進歩するものであるという考えです(この「思想」が正しいとすれば、アポロの人類月面着陸は無かったとの主張には妥当性がある様に思います)。また”the Art”における”the”の使い方もこの言葉を理解する上で重要だと思えます。Youngest science(学問として最も未熟の意)と云われていた医学・医療の分野でもこの言葉がよく用いられる様になりましたが、我が国では state of arts 等の間違い英語が時にみられます(こんな英語は無い)。また、”state-of-the-art”となると形容詞となり、少々意味が異なってきますので、使用にあたっては注意が必要です。

さて、ある疾患の”state of the art”とは標準治療とほぼ同意と考えられます。新しい標準治療が生まれるためには、その時点での標準治療と比較検討する第 III 相試験を行うことが必須です。ここで重要なことは「ランダム化」です。第 II 相試験あるいは観察研究で良好な結果であったものが、ランダム化試験で否定されたことは臨床試験の歴史の中で枚挙に暇がありません。このことは、ランダム化の無い試験結果が如何に患者選択等バイアスの多いものであるかを示しています。「ランダム化」無しでは、「医学は長い間、まったくの当て推量と粗野な経験主義に基づいてきた。人間の営みのなかで、これ以上に非科学的なものを想像するのは困難な程である。」とルイス・トーマスが指摘した 20 世紀前半以前の医

学の暗黒時代に逆戻りとなります。

JMTO では現在 3 つの第 III 相試験が進行中です。LC00-03 は IIIB/IV 期の進行非小細胞肺癌を対象としています。非プラチナ製剤の 3 剤併用の意義を検討するユニークな試験デザインであり、結果が大いに待たれるところです。試験治療は 3 コースのビノレルピン + ゲムシタビンの後に 3 コースのドセタキセルを逐次投与するレジメンで、コントロール群はパクリタキセル + カルボプラチンです。コントロール群の治療レジメンを SWOG の第 III 相試験と全く同一にし、適格規準や評価規準等も、SWOG プロトコールと同一にした common-arm trial として、コントロール群の結果を比較検討することもその目的の一つとしています。最近では上皮増殖因子受容体の突然変異の割合等、人種間の違いに大きな興味を持たれており、この研究はその意味でも重要です。予定登録症例数 400 例のところ、2004 年 9 月現在で約 320 例が登録され、完遂まで後一踏ん張りといったところです。

LC01-01 は完全切除が行われた非小細胞肺癌 II, IIIA 期を対象とし、UFT を用いた術後補助療法の意義を検討する試験です。今年の ASCO 以来、肺癌の術後補助化学療法に対して大きな興味を持たれています。UFT はこれまで I 期での検討が殆どですので、LC01-01 は極めて重要な試験ですが、プラチナ製剤を含む術後補助化学療法で明らかな予後改善を示した報告が今年の ASCO でなされたこと、対象となる患者数が少ないこと等から登録が進んでいません。現時点での標準治療を研究者間で検討した上で、今後本プロトコールをどうするかを決定する必要があります。

CC02-01 は III 期結腸癌完全切除後の術後補助化学療法にシメチジン追加の意義を検討する試験です。本試験も登録が進まないことが問題となっています。また、理論的には術後早期の投与が望ましいと考えられるにも関わらず、本試験では投与開始が 15-29 日になっ

ていることが問題とされています。第 III 相試験では negative な結果になった場合には、検討する治療法の意義が明確に否定されるようにデザインする必要があります。CC02-01 が negative な結果になった場合に「投与開始」が問題となる様では困ります。試験治療が最適化される様、再度試験デザインを検討する必要もあるかもしれません。

トランスレーショナルリサーチ 共通倫理審査指針

(財)先端医療振興財団

常務理事

村上 雅義

今日、先端的な医療技術の実用化のためにトランスレーショナルリサーチ(以下 TR)の重要性が謳われ、国を挙げて TR が推進されつつある。TR は、非臨床試験を終えて初めてヒトに新たな医療技術を適用する際の研究領域であり、被験者保護の観点から、その実施には、科学的正当性、倫理的妥当性が厳格に保証されなければならない。そのためには研究審査のプロセスが大変重要となる。そこで、本稿では、2003 年 8 月 1 日に実施された 5 大学 1 機関による第 2 回トランスレーショナルリサーチ懇話会の合意に基づき作成された「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」(Clin Eval 31(2)2004:487-495、http://www.tri-kobe.org/DCTM/data/TREthi cGuidelines_final_PDF.pdf)を紹介するとともに、研究倫理の審査を行う上での注意事項について述べる。

研究倫理及びその倫理審査の枠組みについて記されたレポートといえば、1978 年米国の National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research の答申(ベルモント・レポート)がある。これは、1974 年に米国国家研

究法が施行されたのにもない作成されたもので、これをもとに 1981 年 DHHS 連邦行政令 45CFR46 (Common rule と呼ばれている) が制定された。本レポートに、倫理 3 原則として広く知られた、Respect for Persons (人格の尊重) Beneficence (善行) Justice (正義) が記述されている。この 3 原則にもとづき研究倫理審査が行われることになるが、注意すべき点は、倫理性だけを議論するのではなく、その前に科学的正当性が担保されなければならないということである。そして、「リスク」と「ベネフィット」が天秤にかけられ結論が出される。このことから研究の倫理水準の評価は、常識や善意程度のものでできる単純な作業ではなく、系統的なアプローチが必要となる。

本邦において、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「特定胚の取扱いに関する指針」、「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」などといった、先端的医療技術の臨床研究に対するガイドラインが制定されてきた。さらに、これらの指針ではカバーできない新たな医療技術を補う指針として「臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年厚生労働省告示第 255 号)」が定められた。TR の実施に当たっては、基本的にこれらの指針を遵守して行うことになり、研究倫理審査のための委員会の設置も必須である。ただし科学技術・学術審議会の生命倫理・安全部会から報告書「機関内倫理審査委員会の在り方について(平成 15 年 3 月 20 日)」にあるように、機関内での倫理審査に関して、審査の範囲(委員会の責任はどこまでなのか明確でないなど) 審査の方法(何に基づいて審査すべきか明確でない、審査基準を示す指針、規則、法律が理解されていない場合があるなど) 委員の構成、委員会の事務局、委員の育成、情報の公開、経費について問題提起がなされている。このような背景を踏まえ、研究倫理審査

が形式的に実施されないよう系統的なアプローチを詳細に記述したのが、共通倫理指針(前述)である。

本指針には、倫理審査の標準業務手順が定められている。倫理審査委員会への提出を求める書類として 試験薬/試験製品概要書、プロトコル(臨床研究実施計画書) 被験者への説明・同意文書、重篤な有害事象発生時の対応マニュアル)を明示するとともに、倫理審査手順として、書類と必要項目の確認、試験薬/試験製品概要書の系統的審査(3項目) プロトコルの系統的審査・全体的ポイント(5項目) 個別ポイント(16項目) 被験者への説明・同意文書の系統的審査(3項目) 重篤な有害事象発生時の対応マニュアルの系統的審査(3項目)を記述しているので是非参考にしていきたい。

アウトカムリサーチと分子生物学的研究の総括と今後の在り方

～統計学的視点から～

京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻薬剤疫学教室
松井 茂之

アウトカムリサーチと分子生物学的研究は、ともに、臨床研究で重要な役割を担っている。アウトカムリサーチは、実地臨床での治療実態・治療成績を把握することで、問題を同定し、将来の臨床試験で検証する仮説の生成に役立つ。分子生物学的研究では、診断や予後予測のための精度の高い分子生物学的マーカーの開発が重要である。両者とも、臨床研究としての厳密な規準を用いた周到かつ綿密な計画が必要であることはいうまでもない。

アウトカムリサーチでは、追跡不能、データの欠損、施設間での診断・評価基準の違い、データの記録形式の違いなど様々な問題があり、これらは種々のバイアスをもたらす。バイアスの多くは、事後の統計解析で解決でき

るものではなく、研究の計画、及び、実施段階で対処するのが原則である。この点でレトロスペクティブ研究の限界は大きく、プロスペクティブ研究が必要になる。ただし、レトロスペクティブ研究は、バイアス因子の同定に有効であり、プロスペクティブ研究のプレスタディーとしては有効である。しかし、たとえ綿密に計画されたプロスペクティブ研究であっても交絡の問題までは解決できない。近年、交絡因子の調整のための統計的手法はかなり複雑なものも含めて整備されつつある。しかし、すべての交絡因子を観察することは不可能であるし、仮に観察できたとしても交絡メカニズムのモデリングは極めて困難である。統計解析による交絡因子の調整は決して完全なものではなく、これは十分大きなサンプルサイズをもつことで解決できるものでもない。これは観察的研究がゆえの限界である。

一方、分子生物学的研究、特に、分子生物学的マーカーの開発では、候補マーカーのスクリーニングから候補マーカーのバリデーション、施設間での再現性の評価、そして、十分な数の被験者を対象とした確証的研究といったいくつかのフェーズが必要であり、臨床応用に至るまでの道のりは非常に長い。最近報告されている新規分子生物学的マーカーのほとんどは、初期のスクリーニング研究からのものであり、バリデーション研究からのものはほとんどないのは非常に残念である。この分野の生物統計の世界的権威である米国NCIのRichard Simonは、今から10年ほど前に分子生物学的マーカー開発における統計的原則をまとめ、バリデーションの重要性を強調した(Simon & Altman, Br J Cancer 1994; 69: 979-985)。しかし、最近の報告で彼自身が認めているように、10年たった今でも状況はさほど変わっていないようである。臨床応用を目的とした分子生物学的マーカーでは、目の前にある(スクリーニング)研究だけでなく、それに続く(バリデーション)研

究も含めて、いかに開発のストラテジーをたてるかが重要となる。そこでは、臨床家と統計家の密接な連携が不可欠である。

領域別研究諮問委員会 拡大会議 総括

京都大学医学部附属病院
探索医療センター検証部
福島 雅典

平成16年2月14日、領域別研究諮問委員会拡大会議を東京で開催した。全国より、JMTOメンバーを含めて104名が参加し、婦人科領域、泌尿器科領域、肺癌領域、食道癌領域、大腸癌領域、乳癌領域、胃癌領域、膵臓癌領域、各領域から日本における研究の現状と試験計画が提案され、活発な討議が行われた。領域別研究諮問委員会拡大会議は、disease committeeの全体会議というべきもので、各領域の標準治療によるstate of the artとその革新のために必要な新たな臨床試験の提案とその討議を中心として行われており、今回で第2回である。

卵巣癌については、1992年に寺島によって全国調査が行われて以来、その治療成績の向上についてわが国にはエビデンスがなかった。今回、落合らによってJMTO OC01-01が実施され、過去10年間に5年生存率が、28.37%から47.5%に向上していることが判明した。この結果は、既に2004年のASCOで発表されている。880症例の解析が進んでおり、2005年のASCOでも発表予定である。今後、卵巣癌については、現在のスタンダードであるカルボプラチン+タキソールを越える新しいプロトコルの開発が課題である。

泌尿器科領域については、西山より、京大、名大、奈良医大の過去10年の膀胱癌の治療成績が示された。膀胱癌に対して、M-VACないしはそれに準ずる治療(MEC、PAM)をした場合に、治療成績はstate of the artに達するが、そうでない場合の治療成績は劣っていることが判明

している。M-VAC はシスプラチンが入っており、入院が必要な治療であるため今後は M-VAC に代わる外来の治療レジメンの開発が課題である。

肺癌領域では、UFT の術後アジュバントとしての評価が確定し、病理病期 IB に対しては、UFT の投与が予後の向上に有意差をもって効果があることが確認された。また、肺癌に対するプラチナ製剤ベースの術後アジュバント化療を、ほぼスタンダードとして投与すべきことが ASCO でも指摘された。しかしながら、UFT の効果とプラチナ製剤をベースとした化学療法での生存曲線に及ぼす効果は異なっている。UFT ではコントロールと比べて生存曲線は年々離れていくのに対して、シスプラチンをベースとした化学療法では、生存曲線は収束している。このことは、殺細胞効果とは別の UFT 効果、例えば免疫等の host への作用を予想させるものである。いずれにせよ、術後アジュバントは外来治療の時代に入っており、今後、UFT の効果を一層増強するような補助薬の開発、あるいはプラチナ製剤をベースとした化学療法に UFT の効果が上乗せできるかどうかは課題である。

食道癌に対しては、山名から免疫細胞療法の早期臨床試験の予備的結果が報告され、杉原からは、大腸癌に対する UFT+LV+CPT-11 併用療法の早期臨床試験の提案があった。

乳癌領域に関しては、池田より、現在世界中で行われている臨床試験の review が極めて明快になされた後、今後の展望が示された。乳癌については、非常に多くの臨床試験がなされており、また二次治療、三次治療、さらに四次治療と、多岐にわたっている。現在の標準治療に不応となった乳癌を対象に新しい治療法が開発が、今後のポイントである。一つは、ハーセプチンの効果を増強する薬の発見、ないしは開発、また、ハーセプチン無効の症例に対する新しい治療法が開発が治療成績の向上の鍵である。

胃癌領域においては、TS-1 がその基軸薬剤である。TS-1 に何を組み合わせるか、最も安全で効果の強いものが今後のスタンダードである。今回、小寺によって術前化学療法の効果について

結論を得るべく第 Ⅲ 相試験が提案された。現在のところ、TS-1 に組み合わせる抗癌薬の候補として、シスプラチン、タキソール、CPT-11 が第 Ⅱ 相試験レベルでほぼ結果が出尽くしたが、これらは一長一短であり、投与方法の検討を含め今後の課題である。我国は胃癌の治療成績は世界のトップレベルであり TS-1 をベースとした最もオプティマな治療法としては、外来で投与可能な MTX、タキソール、CPT-11、カルボプラチンの併用療法の検討が課題である。

膵臓癌について砂村より、放射線増感剤を用いた術中放射線療法の提案があった。膵癌に対してスタンダードの化学療法薬は、ゲムシタピンであるので、ゲムシタピン+放射線療法が今後の優先的な検討課題である。また膵癌に対して 5FU+シスプラチンの効果についても早急に結論を得るべきである。また TS-1+X の評価も緊急の課題である。

各領域について活発な討議が行われたが、焦点をしばった上で多施設が結集して優先順位の高い臨床試験を効率的にこなしていくことが最も重要であり、各研究者ベースの関心と研究費ベースの取り組みは、今後克服していかなければならない。そのような意味からの JMTO への積極的なプロトコルの提案が強く勧められる。

平成 15 年度(平成 15 年 4 月～平成 16 年 3 月)
事業結果報告

1. 「がん第 相試験の新しいデザイン:
CRM」勉強会開催(平成 15 年 5 月 10 日)
2. 第 5 回日本・多国間臨床試験機構総会及
び臨床試験ワークショップを(財)先端医療
振興財団(神戸 TRI)で開催(平成 15 年 6
月 27 日)
3. JMTO 臨床試験業績報告書(第 1 集)
発行(平成 15 年 6 月)
4. JMTO と(財)先端医療振興財団と業務委
託契約書締結(平成 15 年 8 月 1 日)
5. JMTO 1st US-Japan Biostatistics
Workshopを(財)先端医療振興財団(神
戸 TRI)で開催(平成 15 年 9 月 26 日)
6. JMTO 領域別研究諮問委員会拡大会議を
東京にて開催(平成 16 年 2 月 14 日)
7. JMTO 研究公募に関する標準手順書発効
8. 国際会議・研究会開催に関する「運営委員
会細則」施行
9. 研究報告
前治療歴のある小細胞肺癌患者を対象
とした塩酸イリノテカンとアムルピシン併
用化学療法の第 相試験
(京都大学医学部附属病院 呼吸器内
科 三尾 直士)

プロトコル発効 2004.2.27、試験開始

プラチナ製剤を含む化学療法既治療非
小細胞肺癌症例に対するドセタキセルと
ゲフィニチブ併用療法の効果の検討(京
都大学医学部附属病院 呼吸器外科
和田 洋巳)

検討中

A 期 N2 非小細胞肺癌に対する術前
導入療法としてのパクリタキセルとカル
ボプラチン少量分割投与の有効性の検
討(京都大学医学部附属病院 呼吸器

外科 和田 洋巳)

プロトコル発効 2004.2.27、試験開始

非小細胞肺癌に対する術前化学療法の
効果予測因子と切除予後因子の検討:
JMTO LC02-01(A 期 N2 非小細胞
肺癌に対する術前導入療法としてのパ
クリタキセルとカルボプラチンの少量分
割投与の有効性の検討)の付随研究
(京都大学医学部附属病院 呼吸器外
科 和田 洋巳)

プロトコル発効 2004.2.27、試験開始

非小細胞肺癌完全切除例に対する経口
テガフル・ウラシル配合製剤を用いた
術後補助化学療法の有効性に関する無
作為化第 相臨床試験
(国立療養所近畿中央病院 外科 松村
晃秀)

施設登録、症例登録中

進展型小細胞肺癌に対する塩酸イリ
ノテカン・カルボプラチン毎週投与による
第 相臨床試験(京都大学医学部附属
病院 呼吸器内科 三尾 直士)

施設登録、症例登録中

Stage の結腸癌治療切除患者の術後
アジュバント療法:「5-FU+アイソボリン+
シメチジン」vs「5-FU+アイソボリン」の第
相比較試験(藤田保健衛生大学坂文
種報徳会病院 外科 松本 純夫)

施設登録、症例登録中

大腸癌におけるシアルルリス X および
シアルルリス A 抗原発現レベルとシメ
チジンによる術後再発抑制効果に関す
る相関研究(藤田保健衛生大学坂文種
報徳会病院外科 松本 純夫)

施設登録、症例登録中

進行・再発乳癌に対する Paclitaxel/
Doxifluridine 併用化学療法による臨床第
相試験(昭和大学豊洲附属病院 外科
富永 健)

施設登録、症例登録中

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
(国立療養所近畿中央病院 内科 河原
正明)

症例登録中

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
(JMTO LC00-03)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 内科 川口 知哉)

症例登録中

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
(東京慈恵会医科大学 産婦人科、臨床
腫瘍部 落合 和徳)

調査中

イレッサ(ゲフィニチブ)使用患者の効果と
安全性に関するレトロスペクティブ調査(京
都大学医学部附属病院 呼吸器外科
和田 洋巳)

調査中

プロトコル別 Newsletter 発行

・CAT Newsletter < LC00-03 >

(2003.7.8、2003.9.5、2003.11.5、
2003.12.15、2004.1.28、2004.3.1、
2004.3.22)

・OCOR Newsletter < OC02-01 >
(2003.5.7、2003.7.11)

・BC02-01 Newsletter(2003.7)

・LC03-02 Newsletter(2003.12.22)

10. 賛助会員及び各試験の寄付の募集

11. 正会員入会(田中 文啓、難波 清、信友
浩一)計3名入会(順不同、入会順)

12. 理事会開催(第13、14、15回)

13. JMTO Newsletter No.5 発行
(平成15年10月)

14. 概要改訂版発行(第4版)

(平成15年12月)

15. JMTO 運営事務局実務者会議開催

(毎月)

16. JMTO 倫理委員会を開催

(第7、8、9、10回)

(2003.7.12、2003.9.27、2003.12.7、2003.2.7)

17. 倫理委員会運営に関する検討会議開催

(平成16年2月7日)

平成16年度(平成16年4月～平成17年3月)

事業計画

1. 第6回 日本・多国間臨床試験機構 総会
を開催(平成16年6月18日)

2. 平成16年度臨床試験ワークショップを京都
で開催(平成16年6月19日)

3. JMTO 臨床試験業績報告書(第2集)
発行(平成16年6月)

4. 研究計画

[LC00-03]

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(国立病院機構
近畿中央胸部疾患センター 内科 河原
正明)

[LC00-04]

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

(JMTO LC00-03)における治療感受性や予
後に関わる遺伝子異常の研究(国立病院機
構 近畿中央胸部疾患センター 内科
川口 知哉)

[OC01-01]

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
(慈恵会医科大学 産婦人科、臨床腫瘍部)

- 落合 和徳)
- [LC01-01]
非小細胞肺癌完全切除例に対する経口テガフル・ウラシル配合製剤を用いた術後補助化学療法の有効性に関する無作為化第相臨床試験(国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 外科 松村 晃秀)
- [CC02-01]
Stage の結腸癌治癒切除患者の術後アジュバント療法:「5-FU+アイソボリン+シメチジン」vs「5-FU+アイソボリン」の第 相比較試験(藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 外科 松本 純夫)
- [BC02-01]
進行・再発乳癌に対する Paclitaxel/Doxifluridine 併用化学療法による臨床第相試験(昭和大学豊洲附属病院 外科 富永 健)
- [LC02-01]
A 期 N2 非小細胞肺癌に対する術前パクリタキセルとカルボプラチンの少量分割投与の有効性の検討(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)
- [LC02-02]
進展型小細胞肺癌に対する塩酸イリノテカン・カルボプラチン毎週投与による第 相臨床試験(京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 三尾 直士)
- [LC03-01]
プラチナ製剤を含む化学療法既治療非小細胞肺癌症例に対するドセタキセルとゲフィニチブ併用療法の効果の検討(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)
- [CC03-01]
大腸癌におけるシアリルルイス X およびシアリルルイス A 抗原発現レベルとシメチジンによる術後再発抑制効果に関する相関研究(藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 外科 松本 純夫)
- [LC03-02]
イレッサ(ゲフィニチブ)使用患者の効果と安全性に関するレトロスペクティブ調査(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)
- [LC03-03]
前治療歴のある小細胞肺癌患者を対象とした塩酸イリノテカンとアムルピシン併用化学療法の第 相試験(京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 三尾 直士)
- [LC03-04]
非小細胞肺癌に対する術前化学療法の効果予測因子と切除予後因子の検討:JMTO LC02-01(A 期 N2 非小細胞肺癌に対する術前導入療法としてのパクリタキセルとカルボプラチンの少量分割投与の有効性の検討)の付随研究(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)
- [RO04-01]
局所進行非切除非遠隔転移肺癌に対する少量 Gemcitabine 放射線同時併用療法 3 週間化学療法先行 3 週間加速多分割照射法の第 2 相臨床試験(京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛)
5. 賛助会員の募集
 6. JMTO 事務局運営費の寄付募集
 7. 研究公募及び国際会議研究会開催の公募
 8. JMTO 理事会を 3 ヶ月おきに開催
 9. JMTO 運営実務者会議を 3 ヶ月毎に開催
 10. JMTO 領域別研究諮問委員会を年 1 回開催
 11. JMTO 倫理委員会隔月開催
 12. JMTO Newsletter No.6 発行
 13. 各臨床試験の Newsletter 発行継続
 14. 2005 年 2 月、第 10 回 US-Japan Clinical Trial Summit Meeting GI Cancer at Maui 開催
 15. 社団法人化にともなう設立準備委員会設置

第6回総会議事録

日時:平成16年6月18日(金)

午後5時～午後6時半

場所:京大会館

1. 理事会(第13、14、15回)の報告
2. 平成15年度事業報告 承認
3. 平成15年度決算報告 承認
4. JMTO プロトコル、プロトコルコンセプトの進捗状況報告
5. JMTO 倫理委員会 審査報告
6. JMTO 倫理委員会標準業務手順書改訂報告
7. JMTO プロトコル標準業務手順書改訂報告
8. JMTO 領域別研究諮問委員会 活動報告
9. JMTO 領域別研究諮問委員会 標準業務手順書 改訂報告
10. JMTO 研究公募に関する標準手順書 発効報告
11. JMTO 国際会議・研究会開催に関する「運営委員会細則」施行報告
12. JMTO 正会員 報告
13. JMTO Newsletter5 発行報告
14. 平成16年度事業計画(案) 承認
15. 平成16年度予算(案) 承認
16. 規約改訂について説明 承認
17. 理事増員、選任について 協議の後、条件付き承認
18. JMTO 社団法人設立準備委員会設置について 承認

JMTO プロトコル公募について

プロトコルは、今後 JMTO ホームページから募集致します。

詳しくは、JMTO ホームページ
(URL:<http://www.jmto.org>) をご参照下さい。

JMTO事務局

所在地：〒606-8507

京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学医学部附属病院

探索医療センター検証部内

電話：075-752-3446

FAX：075-752-3447

E-Mail：jmto-adm@axel.ocn.ne.jp

URL：<http://www.jmto.org>

JMTOデータセンター

所在地：〒650-0047

神戸市中央区港島南町

1丁目5番地4

(財)先端医療振興財団

臨床研究情報センター

臨床研究運営部内

電話：078-303-9115

FAX：078-303-9117

E-Mail：jmto-dc@tri-kobe.org

URL：<http://www.tri-kobe.org>

編集後記

新年明けましておめでとうございます。会員の皆様、よい年をお迎えのこととお慶び申し上げます。早いもので JMTO が設立されてからもう 5 年経ちました。JMTO 設立当初に立てた計画は予定通り実行されたでしょうか？1 - 2 年を目標とした短期計画、3 - 5 年をめどとした中期計画、10 年以上を単位とした長期計画、こう考えてみますと、当初目論んだ中期計画までがどのように実施されたかを検証しなければならない時期に達したことになります。10 年計画として考えられた事柄も、すでに道半ばに達していることになり、中間評価の時期になります。こうして 5 年経過した今、JMTO のこれからの方向性については和田理事長が巻頭言で述べてられています。組織の基盤体制の更なる強化が望まれるところです。多くの研究事業の推進には経済的な裏づけが必要です。年頭にあたり会員の皆様のますますのご活躍と JMTO の発展を祈念いたします。

JMTO 広報委員：落合 和徳