

厚生労働科学研究研究費補助金
がん臨床研究事業

がん臨床研究の戦略的推進及び
効率的均てん化のための研究
(1/2)

主任研究者 西條 長宏

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成17年(2005年) 4月

厚生労働科学研究研究費補助金
がん臨床研究事業

がん臨床研究の戦略的推進及び
効率的均てん化のための研究
(1/2)

主任研究者 西條 長宏

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成17年(2005年) 4月

目 次

I. 総括研究報告		
がん臨床研究の戦略的推進及び効率的均てん化のための研究	-----	1
西條長宏		
II. 分担研究報告		
1. がん臨床研究の戦略的推進と効率的均てん化のための研究	-----	14
西條長宏		
2. 日本癌治療学会におけるがん治療の効率的均てん化に関する研究	-----	17
佐々木常雄		
3. 臨床腫瘍学講座におけるがん治療の効率的均てん化に関する研究	-----	19
福岡正博		
4. 臨床研究を行うためのインフラストラクチャーの整備に関する研究	-----	21
竹内正弘		
5. 臨床腫瘍学講座におけるがん治療の効率的均てん化に関する研究	-----	26
佐々木康綱		
6. 臨床腫瘍学講座におけるがん治療の効率的均てん化に関する研究	-----	28
秋田弘俊		
7. 研究成果の均てん化に関する研究	-----	30
吉川裕之		
8. 研究成果の均てん化に関する研究	-----	33
笹子 充		
9. 研究成果の均てん化に関する研究	-----	36
大津 敦		
10. 研究成果の均てん化に関する研究	-----	39
田村友秀		
11. 共同研究グループ (JCOG) における臨床研究の戦略的推進のための研究	-----	42
福田治彦		
12. 病理診断の均てん化	-----	44
松野吉宏		
13. 日本臨床腫瘍学会におけるがん治療の効率的均てん化に関する研究	-----	47
大江裕一郎		
14. 全がん協におけるがん治療の効率的均てん化に関する研究	-----	50
土屋了介		
15. 共同研究グループ (JACCRO) における共同研究推進のための研究	-----	52
吉本賢隆		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	55
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	63

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

がん臨床研究の戦略的推進及び効率的均てん化のための研究

主任研究者 西條 長宏 国立がんセンター東病院副院長

研究要旨 臨床研究の戦略的推進のためには、研究者グループ、データセンター、および臨床試験審査委員会・効果安全性評価委員会など各種委員会の3つの成分より構成される研究グループが必要である。JCOG、WJTOGなどはこれらの組織を基盤とし積極的研究活動を行い成果を挙げてきている。また、わが国初の医師主導治験のモニタリング等、データセンターの役割分担を行い、その具体的導入に大きな役割を果たしてきた。今年度は医師主導治験の安全性情報管理体制を整備している。またJCOGは約50の臨床試験に関与し年間登録数は1,000～1,500例と増加している。効率的均てん化のためには卒前、卒後教育の充実が必須である。臨床腫瘍学講座のある大学は少ないが他施設からの医師による講義も含め臨床腫瘍学の集中講義を具体化してきた。また、卒後教育としては日本臨床腫瘍学会（JSMO）、JCOG、および全がん協を中心とした専門病院が臨床腫瘍医の養成を目的として、コアカリキュラムの作成、教育セミナーの実施、臨床研究グループへの参加の促進等を行った。JSMOは発足後3年で会員数が3,200名を越した。更にJSMOは教育研究施設を110施設、および暫定指導医約1,100名を認定するとともにNPO法人化し専門医認定医機構による認定の体制を整えた。又、JCOGの各臓器別研究グループでは参加者が各々150～200名となり均てん化に寄与した。

分担研究者	西條 長宏 国立がんセンター東病院 副院長	大津 敦 国立がんセンター東病院 部長
	佐々木常雄 東京都立駒込病院 副院長	田村 友秀 国立がんセンター中央病院 部長
	福岡 正博 近畿大学医学部 教授	福田 治彦 国立がんセンターがん予防・ 検診研究センター 室長
	竹内 正弘 北里大学薬学部 教授	松野 吉宏 国立がんセンター中央病院 医長
	佐々木康綱 埼玉医科大学 教授	大江裕一郎 国立がんセンター中央病院 医長
	秋田 弘俊 北海道大学 教授	土屋 了介 国立がんセンター中央病院 副院長
	吉川 裕之 筑波大学 教授	吉本 賢隆 国際医療福祉大学附属三田病 院乳腺センター センター長
	笹子 充 国立がんセンター中央病院 部長	

A. 研究目的

従来わが国では臨床試験の結果を尊重し、標準的治療を確立しようとする気運も乏しくエビデンスをもたない治療法がもてはやされる傾向が強かった。ことに対照群をもたないパイロット研究がメディアのサポートの下、簡単に市民権を獲得し一方、重要な第 III 相試験の研究成果はみむきもされないことが多い。すなわち、まず研究者、メディア、患者の意識改革が必須と思われる。また、卒前・卒後に臨床腫瘍学を系統的に教える大学の講座は極めて限定されているとともに教育を行う土台となるカリキュラムが殆どなく、学会においても詳細なカリキュラムに基づく教育プログラムの必要性は認識されずカリキュラムに基づく教育セミナーなどは一部の学会を除いては殆ど行われてこなかった。このような状況下でわが国の臨床研究は大半メーカーが行う治験に頼るとともに研究者主導の臨床研究は JCOG 等一部のグループなどによるものを除き遅々として進まなかった。また、臨床研究の成果は大半外国における研究のエビデンスに依存していた。今回の研究では多施設研究グループを整備し最も緊急性を要する研究テーマを検討し研究を遂行するために必要な条件を明らかにし、それを具体化する。また、効果的な教育カリキュラムを具体化し、それに基づくセミナーを行う。厳格な専門医制度を導入する。また全がん協・政策ネットワーク加入病院・特定機能病院にて実技を教育する。このように研究体制の整備により優れた臨床研究が推進されると思われる。また臨床腫瘍学を系統的に教育する体制を整備することにより臨床研究成果が効率よく均てん化されると思われる。

B. 研究方法

臨床研究の戦略的推進とその成果の均てんを目指し、まず国内における臨床研究の戦略的推進に寄与しつつある研究グループの実状と問題点を整理する (JCOG, JACCRO)。①国内に必要な研究グループの数と分布を検討する。②各研究グループについて創成時の経済的基盤および現在に至る過程およびインフラストラクチャーの現状を調査し今後必要と思われる整備項目を明らかにする。③各研究グループが活発に研究展開をできるためのインフラストラクチャー具体化のための必要条件を検討する。

「がん臨床研究事業・診断治療分野に関する研究」の各研究グループで研究すべき研究テーマを

検討する。研究成果の均てんのためには EBM に基づくガイドラインの作成に加えそれを実行する組織造りが必要と思われる。また緻密な教育研修カリキュラムを作成、教育セミナーを実行する必要がある。わが国では様々なガイドラインも存在するとともに必ずしも全てのガイドラインが役に立っているとは言えない。特に学会ではガイドラインを作成してもそれを守らない研究が許容されている。均てんに必須のガイドラインの在り方を検討する。

臨床腫瘍学の教育は全がん協に加入しているがん専門病院 (全がん協)、大学における臨床腫瘍学講座 (北海道大、近畿大、埼玉医大)、一般病院の臨床腫瘍科、および臨床腫瘍学に関する学会などによって行っていると思われる。各組織が如何なるカリキュラムに基づきどのような講義、セミナーを行っているかを検討する。現在の学会には教育に関する意識が乏しいため、その意識改革を目指す。ASCO、ESMO の教育カリキュラムをベースとしてグローバルな教育カリキュラムを作成する。今後このカリキュラムに基づく教育を普遍化するための必要条件を検討する。

これらの過程において臨床腫瘍専門医制度の導入は必須と思われるため“効率的かつ効果的ながん専門医の育成に関する研究”班と共同しその具体化を目指す。また、臨床腫瘍学は独立した専門体系として必須と思われるため、学会、文部科学省、メディアを通じその認知のための努力を行う。

(倫理面への配慮)

動物実験においては各施設の動物倫理委員会の承認の後、動物実験指針にのっとり、必要最小動物数を用いるとともに適正な飼育を行う。ト殺は苦痛を伴わないよう配慮するとともに大きな腫瘍を担癌状態で長期飼育し苦痛を与えるような事はしない。臨床試験は GCP に準じ全てのプロトコールは各施設の臨床試験審査委員会の許可の下に行う。また効果安全性評価委員により研究の続行中止などに関するアドバイスを受ける。

C. 研究結果

1) 臨床研究の戦略的推進に寄与しつつある研究グループ (JCOG, WJTOG) の実状と問題点を整理するとともにわが国の臨床研究における最適な無作為化方法を探索してきた。①研究グループを構成するに当り創成時の経済的基盤および現在に至る過程、現在のインフラストラクチャーの

現状を調査し今後必要と思われる整備項目を明らかにした。アイデアの提案からプロトコルコンセプトの承認、フルプロトコルの完成、症例登録の過程は最低 0.5~1.0 年かかっている。これを短縮しタイムリーに研究を開始するためには研究グループ自身の強化とともにデータセンター側のプロトコルマネジメントの強化が必要と思われた。また症例の登録は Web 登録体制を確立し eCRF の使用の導入などにより至便性、効率性が向上し、登録数および試験数の増加をもたらすものと思われた。更に入力ミスの改善に伴いデータの質的向上に寄与すると示唆された。②平成 15 年 7 月に施行された「医師主導の治験の実施の基準に関する省令」により、医師・医療機関主体の臨床研究の結果が、医薬品承認申請データとして活用できるようになった。医師主導型治験では、(1) 先端医療研究に基づく医薬品、(2) 小児用医薬品や難病治療薬などの必要性が高い分野の医薬品、(3) 国内未承認の海外医薬品など、医療的・社会的に必要性が高いが、市場性が低いような新薬の開発が期待されている。この基準に準拠した臨床研究を行うためには、(1) 科学的な治験実施計画書などを作成できる医師を教育・配置、(2) 薬剤師、看護師などの治験協力者の教育・配置、(3) 臨床研究の質を向上するためのデータセンターの設置・拡充、などの基盤整備が急務であった。現在、臨床研究を支援してきた JCOG、JACCRO、社団法人北里研究所臨床薬理研究所などのデータセンターの拡充により、プロトコルの立案、CRF の作成、CRF データのデータマネジメント業務に関しては、医師主導型臨床試験に対応可能な状況が整ってきた。医師主導治験では、以上の業務のほかには有害事象に関する業務も重要となる。なぜならば、当該臨床試験で発生した有害事象のデータ収集・整理・報告だけでなく、海外で発生した有害事象もその対象となるためである。膨大な有害事象の資料から適切かつ迅速な対応が必要となる。いずれの組織においても、その経験および基盤は十分とはいえない。社団法人北里研究所薬理研究所では、「再発あるいは治療抵抗性のある c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験」の登録、データマネジメントおよび安全性情報の収集・検討・評価・その結果にもとづく対応と以上の業務で発生したデータの管理を行ってきた。(福田、竹内、福岡、西條)

2) 研究成果の均てんのためには EBM の実践の

ため研究でえられた成果に基づくガイドラインの作成が必須である。各領域別のがん治療指針の現状と問題点は整理されてきたが、新しくえられたエビデンスをタイムリーにガイドラインへ組み込んできた。がん診療ガイドラインは、一般臨床医向けの邦文による治療アルゴリズム、治療ガイドライン、重要論文(構造化抄録)から構成されるものとし、国民への貢献の糸口となることを考慮し、公開はインターネット上に無料で行うこととした。日本癌治療学会はガイドライン作成の組織体制としてがん診療ガイドライン委員会を立ち上げた。その中の幹事委員会は本事業の基本方針案等を策定し、領域担当分科会では領域担当委員・協力委員・評価委員を各学会・研究会から推薦、当該領域のガイドラインを作成することとした。がん種別領域は胃がん、肝がん、口腔腫瘍、骨軟部腫瘍、小児がん、小児白血病、食道がん、膵がん、造血器腫瘍、大腸がん、胆道がん、頭頸部腫瘍、乳がん、脳腫瘍、肺がん、泌尿器科腫瘍、皮膚がん、婦人科腫瘍としそれぞれのガイドラインを作成、さらに放射線、症状緩和、医薬品プロフィール、支持療法、副作用対策、代替療法はその他の領域としてガイドラインを作成することとした。さらに独立してがん診療ガイドライン評価委員会をつくり、公開する内容の妥当性を評価することとした。また、抗がん剤適正使用ガイドラインのワーキンググループを立ち上げ、がん診療ガイドラインの薬物療法の標準治療として位置づけられる抗がん剤適正使用ガイドラインの作成にあたることとした。2004 年 10 月に行われた第 42 回日本癌治療学会総会 特別企画「各領域別のがん治療指針の現状と問題点」では 16 のがん領域の学会代表からガイドライン作成の進行状況の報告がなされた。完成度の高い領域とまだ作成へ向けてスタートしたばかりの領域がみられたが、今回の日本癌治療学会からの呼びかけにより、ほとんどの学会でガイドライン作成の必要性が理解され、作成作業に入っていることが明らかとなった。以上より、2005 年 5 月ころに完成度の高い胃がん、乳がんの診療ガイドラインの公開が予定され、さらに他領域においても、完成されたものから順次公開してゆくこととなった。(佐々木^{*)})

3) JCOG はグローバルな観点からも質の高い臨床研究成果を挙げてきている。臨床試験での quality control は必然的に診療レベルの向上と普及をもたらしている。JCOG 参加グループの中に

は、すでに十分な研究成果のあるグループと今後成果の期待されるグループにわかれる。JCOG から発信されるエビデンスの均てん化の手段は JCOG 参加施設のネットワークを通し均てん化されている。又、JCOG 内での均てん化の試みとして教育講演を行ったり、若手の会を造ったりして均てん化している。消化器内科グループではメンバー数も 200 名を越すようになり急速に活性化されている。また JCOG 内で QA/QC の考え方についてお互いに切磋琢磨することにより更に質の高い研究が可能となっている。JCOG 成果の普及は国際誌、国内誌、国内外の学会、研究会、ガイドラインなどを介し行われているが、JCOG として特別な方策はもっていない。班員あるいは、パラメディカルを対象としたセミナーは行われているものの組織的にメンバー以外に対する教育は学会等に委ねている。今後の課題としては、JCOG 参加施設を中心とした地域連携の強化、ガイドライン作成への関与、学会と直接連携した教育体制、行政当局との連携などを如何に具体化するかにあると思われる。わが国での新薬開発の遅れがわが国の標準的治療同定の遅れに直結していると思われ JCOG は医師主導治験を通して均てん化に一役買う必要がある。(田村、大津、西條、吉川)

4) 大学においてがん診療の均てん化を具体化するためには、臨床腫瘍学教室を全国の大学に設立させること、臨床腫瘍学を学生教育コア・カリキュラムの中に独立した分野として組み込まれるよう多方面の努力を行うこと、医師国家試験における臨床腫瘍学としての出題を促すこと、そして一般臨床の中での臨床腫瘍医の位置付けを確固たるものとする必要があると思われる。大学病院内における癌診療体制の整備が急がなければならない。日本人の 3 分の 1 が癌により死亡している現在においても大半の進行がん患者は外科医により内科的治療を受けて死を迎えている。ここで問題となるのは、中途半端な知識に基づいた不適切な抗癌剤化学療法が日本全国の大学病院で容認されていること(実地医療としての抗癌剤化学療法の診療レベルの低下)、片手間の診療であるがために臨床研究は皆無であるか、あったとしてもその質的レベルは低くわが国における癌治療の質を維持してゆくことができないことである。とはいえ、癌薬物療法を主たる任務とする内科医(腫瘍内科医)の人数はいまだ限られており、すべてのがん患者の内科的治療を外科医よ

り譲り受ける体制に無い。比較的余裕のある外科医と極めて限られた人数の腫瘍内科医の数的不均衡をいかに短期間に効率的に質を高めながら是正してゆくかが最も大きな課題と思われる。この点で最も重要なのが、大学病院における癌診療体制の見直しであると思われる。したがって、腫瘍内科、臨床腫瘍科の各大学内設置を強く求めるべきであると同時に、腫瘍内科が主たる固形癌・血液悪性疾患の診療を引き受けることを可能とするようなスタッフ数の配置を大学病院に求めるべきである。また、厚生労働省はこのように環境整備された医療機関におけるがん治療のみを将来的に認めるという方針を打ち出すべきである。また、大学病院における癌薬物療法の卒後教育は皆無である。体系的な教育を受けるためには、国立がんセンターなどのレジデントに応募するほかは無いのが現状である。日本臨床腫瘍学会の専門医制度委員会では、研修認定施設の条件として日本臨床腫瘍学会が定める教育プログラムにのっとった施設内での教育プログラムの設定を申請施設に求めている。この機を用いて、大学医学部における臨床腫瘍医、あるいは腫瘍内科医の育成に関する施設内教育プログラムを設立、実行運用を求めるべきと考える。(秋田、福岡、佐々木^廣)

5) 従来臨床系学会では教育に関する意識が乏しかった。日本臨床腫瘍学会はその意識改革を目指すとともに、ASCO、ESMO 教育カリキュラムをベースとしてグローバルな教育カリキュラムを作成するとともにこのカリキュラムに基づく教育を始めた。日本臨床腫瘍学会はがん薬物療法を中心とした治療によるがんの治癒率およびがん医療の質の向上を目指す、会員数約 3,200 名(2005 年 4 月現在)の学会である。会員数は 2003 年 2 月の第 1 回総会開催時の約 700 名から急増している。会員は腫瘍内科医を中心に、外科医、放射線科医、産婦人科医、基礎研究者などの医師のみならず薬剤師、看護師、CRC、製薬企業の開発関係者などの職種より構成されている。全会員のうち医師の割合は約 85% である。日本臨床腫瘍学会ではわが国のがん薬物療法のレベルを向上させる為に、専門医制度を 2003 年度より発足させており、日本臨床腫瘍学会の専門医制度は、臨床腫瘍学の進歩に即するがん薬物治療に精通する優れた医師を養成し、医療の向上を図り、国民の福祉に貢献することを目的としている。国民が求めている専門医制度は、専門知識が乏しいまま

がん化学療法を実施している医師をそのまま「専門医」として追認するのではなく、質の高い真の「専門医」を育成することであるのは明らかであり、日本臨床腫瘍学会はその実現を追求している。2005年11月には第1回の専門医認定試験が実施される予定であるが専門医認定試験に先立ち、2003年度からは暫定指導医、2004年度からは認定研修施設の申請受付を開始している。2003年度には450名より暫定指導医の申請があり443名が2004年4月1日付けで暫定指導医として認定されている。2004年度には約709件の暫定指導医申請および123件の認定研修施設申請があり、書類審査の後、2005年4月1日付けで認定した。日本臨床腫瘍学会では専門医育成の為の教育セミナーを年2回(過去4回)開催している。これはAセッション、Bセッションよりなる教育セミナーを合計で3日間開催し、臨床腫瘍学の総ての領域をカバーしようとするものである。各セミナーとも毎回400~800名の参加者があり、腫瘍生物学、疫学、生物統計学、臨床試験の方法論などの臨床腫瘍学の総論と各臓器腫瘍に関する各論の講義が実施されている。各講義ともにその分野における専門家が講演し、スライド原稿、シラバスなどの資料が参加者へ配付されている。内容的には自画自賛の自己データを提示する講演ではなく、世界的なstate of the artを明確に示す極めて教育的な内容となっている。今後も年2回の教育セミナーを継続する予定で、2005年3月に横浜、2005年8月に札幌で開催することが決定されている。将来認定される専門医の広告を可能にする為、学会の法人化を進めてきた。平成16年8月2日付けで東京都に特定非営利活動(NPO)法人日本臨床腫瘍学会の設立を申請し、平成16年11月24日付けで認証を得、登記を終了した。2005年度の専門医試験実施に向けて現在試験問題の作成が進められている。造血器、呼吸器、消化管、肝・胆・膵、乳房、婦人科、泌尿器科、頭頸部、骨軟部、皮膚癌、中枢神経、胚細胞腫瘍、原発不明癌、分子生物学、生物統計学、臨床薬理学・薬理学、行政・臨床試験、倫理・インフォームドコンセント、放射線診断学、支持療法・緩和ケアの各分野の専門家に問題作成を依頼している。専門医認定試験は2005年11月に実施する予定で、筆記試験および面接試験を行うことになっている。初年度の認定者は、100~200名程度を想定しているが、将来的には専門医の数を米国のMedical Oncologist約9,000名の半数程度である3,000~

4,000名を専門医として認定したい。この場合も、専門医の質の確保を最優先とし、認定のレベルを下げて数を増やすような方策は避けるべきである。(福岡、大江、西條)

6) 病理診断の分野では必要な数の医師が極めて不足しているとともにQA、QCの重視される分野においては均てん化のための必須条件を検討し、その具体化に向けた取り組みを開始した。がんの臨床研究における病理診断精度を保証し、さらにその研究成果の均てん化を推進するためには、病理診断を支える二本の柱(診断の拠点化・中央化、診断技能や情報の普及)とともに強化する必要がある。病理専門医は全国でもおよそ1,800人程度であり、限られた人的資源を有効活用して効率よく活動するためには、日本病理学会や多施設共同臨床研究グループなどの他組織と協調する必要がある。日本病理学会は主に会員を対象とする診断支援活動として、種々の臓器領域の病理専門家診断コンサルテーションを事業として行ってきた。今年度、コンサルタント間の診断精度の標準化を目指した新たな試みとして、各臓器病理診断チームを構築することを決定し、現在各チームで人選を行っているところである。各チームは全国からのコンサルテーションに対して分担して回答・報告を行うばかりでなく、定期的にチーム内相互の診断基準の確認や情報共有のための検討会をもつこと、コンサルテーション症例のなかから教育的意義の深い症例の標本をチーム内で選択・蓄積して学会員に供覧することを主たる業務とする。がんの病理診断についても新システムの中で、精度向上や診断標準化が行われていくと期待される。教育的症例の標本を集積した病理標本ライブラリーの構築を進めている。これまでに、種々の臓器がんにわたって主として中央病院症例の教育的症例・希少例を中心に、解説を付した画像資料を作成・収集した。併せて、いくつかの臓器がんで当院レジデント教育用に準備した標本の一部を複製し、公開の準備を進めている。(松野)

D. 考察

がん臨床研究の戦略的推進はわが国にとって従来スポイルされてきた部分を充填するために極めて重要な課題である。莫大な研究費をつぎ込む必要のあることは異論のない所であるが、インフラストラクチャーを完成させるに必要な人材の養成が重要かつ最も困難な部分である。全てが

大学における臨床腫瘍学講座の不備（内科学における臨床腫瘍学の欠落に基づく）に集約される。均てん化についてもまず臨床腫瘍学に対する動機付けの機会が本人が自主的に参加する会に限定される事を考えると、臨床腫瘍学講座のない状況下での均てん化は至難の業と思われる。しかし急速に現状が変化するとも思えないため、臨床腫瘍学講座の欠落した状況下でなしうる事を考える必要がある。レベルの低い医療を均てん化してしまうと取り返しのつかない事となる現状では学会が教育の中心的役割を担うと思える。国立がんセンターを中心とする全がん協病院の活性化も必要であるが手段が明確でないとともにパッションが感じられない。一方、JCOGのような組織で参加施設を中心とした教育と連携の強化も極めて重要と思われる。学会が中心となる教育とJCOG組織がカップリングすることが均てん化の具体化には最も役立つと思われる。

E. 結論

本研究班の目的を最も効率よく果しうるのは各大学に臨床腫瘍学講座が新設されることである。それまではJCOGや日本臨床腫瘍学会等パッションのあるグループがその代行を行うことにより当初の目的に少しでも近づきうると期待される。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saijo, N. What are the reasons for negative phase III trials of molecular-target-based drugs? *Cancer Sci.*, 95(10): 772-776, 2004.
- 2) Saijo, N., Horiike, A. Topoisomerase I inhibitors in small-cell lung cancer. The Japanese experience. *Oncology*, 18(7 suppl 4): 11-16, 2004.
- 3) Saijo, N. Adjuvant lung cancer trials using UFT based chemotherapy. *Lung Cancer*, 46: Suppl.1, S14-S15, 2004.
- 4) 西條長宏, 福岡正博, 原田実根, 大江裕一郎. 臨床腫瘍専門医制度. *Cancer Frontier* 6: 6-12, 2004.

- 5) 西條長宏, 大津 敦, 上岡 博, 大江裕一郎. がんの外來化学療法. *MEDICO* 35: 263-272, 2004.
- 6) Takahashi, T., Sasaki, T. et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreas*, 28: 65-69, 2004.
- 7) Yamamoto, N., Fukuoka, M., Negoro, S., Nakagawa, K., Saito, H., Matsui, K., Kawahara, M., Senba, H., Takada, Y., Kudoh, S., Nakano, T., Katakami, N., Sugiura, T., Hoso, T., Ariyoshi, Y. for the West Japan Thoracic Oncology Group. Randomized phase II study of docetaxel/cisplatin versus docetaxel/irinotecan in advanced non-small cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Study (WJTOG9803). *Br J Cancer*, 90: 87-92, 2004.
- 8) Kurata, T., Tamura, K., Kaneda, H., Nogami, T., Uejima, H., Asai, G., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Effect of retreatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance. *Ann Oncol.*, 15: 173-174, 2004.
- 9) Kurata, T., Tamura, K., Yamamoto, N., Nogami, T., Satoh, T., Kaneda, H., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Combination phase I study of nedaplatin and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: *Br J Cancer*, 90: 2092-2096, 2004.
- 10) Kaneda, H., Tamura, K., Kurata, T., Uejima, H., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 46: 247-254, 2004.
- 11) Herbst, RS., Fukuoka, M., Baselga, J. Timeline: Gefitinib-a novel targeted approach to treating cancer: *Nat Rev Cancer*, 4: 956-965, 2004.
- 12) Kakiuchi, S., Daigo, Y., Ishikawa, N., Furukawa, C., Tsunoda, T., Yano, S., Nakagawa, K., Tsuruo, T., Kohno, N.

- Fukuoka, M., Sone, S., Nakamura, Y. Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). *Hum Mol Genet.*, 13: 3029-3043, 2004.
- 13) 山本亘,長島文夫,佐々木康綱:全身状態の悪い患者および高齢者に対する胃がん化学療法.消化器の臨床, 7(6); 647-652, 2004.
- 14) 藤田健一, 安藤雄一, 奈良林至, 宮敏路, 長島文夫, 山本亘, 佐々木康綱:抗がん薬の適正かつ安全な使用に向けて 臨床薬理 in press
- 15) Fumiyoshi Ohyanagi, Yuichi Ando, Fumio Nagashima, Masaru Narabayashi and Yasutsuna Sasaki. Acute gefitinib-induced pneumonitis. *Int J Clin Oncol* 9: 406-409, 2004.
- 16) Dosaka-Akita H, Miyoshi E, Suzuki O, Itoh T, Katho H, Taniguchi N. Expression of N-Acetylglucosaminyltransferase V is associated with prognosis and histology in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res*, 10 (3): 1773-1779, 2004..
- 17) Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 Expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin Cancer Res*, 10 (8): 5094-5100, 2004.
- 18) Fujieda M, Yamazaki H, Saito T, Kiyotani K, MA Gyamfi, Sakurai M, Dosaka-Akita H, Sawamura Y, Yokota J, Kunitoh H, Kamataki T. Evaluation of CYP2A6 genetic polymorphisms as determinants of smoking behavior and tobacco-related lung cancer risk in male Japanese smokers. *Carcinogenesis*, 25(12): 2451-2458, 2004.
- 19) Hashida H, Miyamoto M, Cho Y, Hida Y, Kato K, Kurokawa T, Okushiba S, Kondo S, Dosaka-Akita H, Katoh H. Fusion of HIV-1 tat protein transduction domain to polylysine as a new DNA delivery tool. *Br J Cancer*, 90 (6): 1252-1258, 2004.
- 20) Kikuchi J, Yamazaki K, Kinoshita I, Asahina H, Imura M, Kikuchi E, Konishi J, Shinagawa N, Oki H, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Phase I trial of carboplatin and weekly paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.*, 34 (9): 505-509, 2004.
- 21) Nakamura Y, Yamazaki K, Oizumi S, Nakashima M, Watanabe T, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Expression of RCAS1 in human gastric carcinoma: A potential mechanism of immune escape. *Cancer Sci.*, 95 (3): 260-265, 2004.
- 22) Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, Miyasaka K, Kikuchi E, Dosaka-Akita H, Nishimura M. CT-guided transbronchial biopsy using an ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation. *Chest*, 125 (3): 1138-1143, 2004.
- 23) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K and Taketani Y. Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma; Proposal for Patients Selection. *Br J Cancer*, in press
- 24) Onda T, Kamura T, Ishizuka N, Katsumata N, Fukuda H, Yoshikawa H: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Jpn J Clin Oncol*, 34(1): 43-45, 2004.
- 25) Onda T, Katsumata N, Tsunematsu R, Yasugi T, Mushika M, Yamamoto K, Fujii T, Hirakawa T, Kamura T, Saito T, Yoshikawa H. Cisplatin, Paclitaxel and Escalating Doses of Doxorubicin (TAP) in Advanced Ovarian Cancer: a Phase I Trial. *Jpn J Clin Oncol*, 34(9): 540-546, 2004.
- 26) Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R and Kamura T. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: A multivariate analysis. *Annals of Thoracic Surgery*, 77(4): 1179-1182, 2004.
- 27) Etoh, T., Kanai, Y., Ushijima, S., Nakagawa, T., Nakanishi, Y., Sasako, M., Kitano, S., and Hirohashi, S. Increased DNA Methyltransferase 1(DNMT1)

- Protein Expression Correlates Significantly with Poorer Tumor Differentiation and Frequent DNA Hypermethylation of Multiple CpG Islands in Gastric Cancers. *American Journal of Pathology*, 164: 689-699, 2004.
- 28) Ushijima, T., and Sasako, M. Focus on gastric cancer. *Cancer Cell*, 5: 121-125, 2004.
 - 29) Kinoshita, T., Nashimoto, A., Yamamura, Y., Okamura, T., Sasako, M., Sakamoto, J., Kojima, H., Hiratsuka, M., Arai, K., Sairenji, M., Fukushima, N., Kimura, H., and Nakajima, T. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 (TS-1; tegafur, gimeracil, oteracil potassium) for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 7: 104-109, 2004.
 - 30) Hartgrink, H.H., van de Velde, C.J.H., Putter, H., Bonenkamp, J.J., Klein Kranenbarg, E., Songun, I., Welvaart, K., van Krieken, J.H.J.M., Meijer, S., Plukker, J.T.M., van Elk, P.J., Obertop, H., Gouma, D.J., van Lanschot, J.J.B., Taat, C.W., de Graaf, P.W., von Meyenfeldt, M.F., Tilanus H., and Sasako, M. Extend Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22:2069-2077, 2004.
 - 31) Sano, T., Sasako, M., Yamamoto, S., Nashimoto, A., Kurita, A., Hiratsuka, M., Tsujinaka, T., Kinoshita, T., Arai, K., Yamamura, Y., and Okajima, K. Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *Journal of Clinical Oncology*, 22: 2767-2773, 2004.
 - 32) Degiuli, Sasako, M., Calgaro, M., Garino, M., Rebecchi, F., Mineccia, M., Scaglione, D., Andreone, D., Ponti, A., and Calvo, F. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial. *EJSO*, 30: 303-308, 2004.
 - 33) Sayegh, M.E., Sano, T., Dexter, S., Katai, H., Fukagawa, T., and Sasako, M. TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist? *Gastric Cancer*, 7: 140-148, 2004.
 - 34) Sasako, M. Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int J Clin Oncol*, 9: 346-351, 2004.
 - 35) Katai, H., Sasako, M., Sano, T., and Fukagawa, T. Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality. *Surgical Oncology*, 13: 235-238, 2004.
 - 36) Saka, M., Mudan, S.S., Katai, H., Sano, T., Sasako, M., and Maruyama, K. Pancreaticoduodenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 8: 1-5, 2005.
 - 37) Tahara, M., Ohtsu, A., Fujimoto, J., et al., Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients treated with bolus 5-fluorouracil. *Oncology Report* 11: 9-15, 2004.
 - 38) Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Katori, N., Jinno, H., Hasegawa, R., Kaniwa, N., Sawada, J., Komamura, K., Ueno, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Kitamura, Y., Kamatani, N., Minami, H., Ohtsu, A., Shirao, K., Yoshida, T., Saijo, N. UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75(6): 501-505, 2004.
 - 39) Shirao, K., Ohtsu, A., Takada, H., et al., Phase II study of S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*, 100: 2355-2361, 2004.
 - 40) Muto, M., Ohtsu, A., Yoshida, S. Treatment strategies for esophageal

- stricture before or after chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer. *Digestive Endosc*, 16: S5-S8, 2004.
- 41) Shirao, K., Hoff, PM., Ohtsu, A., et al., Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol*, 22: 3466-474, 2004.
 - 42) Muto, M., Nakane, M., Ohtsu, A., et al., Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer*, 101: 1375-1381, 2004.
 - 43) Yamao, T., Shimada, Y., Ohtsu, A., et al., Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneal disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG9603 trial. *Jpn J Clin Oncol*, 34: 316-322, 2004.
 - 44) Fukushima-Uesaka, H., Sai, K., Ohtsu, A., et al., Genetic variations of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population. *Drug Metabol Pharmacokin*, 19: 320-326, 2004.
 - 45) Ohtsu, A. Non-surgical treatment for primary gastric lymphoma. Educational program book. The joint meeting of the Japanese Society of Hematology and the Japanese Society of Clinical Hematology, pp 77-83, 2004.
 - 46) Yoshida, M., Ohtsu, A., Boku, N., et al., Long-term Survival and Prognostic Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancer Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study. *Jpn J Clin Oncol*, 34: 654-659, 2004.
 - 47) Ohtsu, A. Current status and perspectives of chemoradiotherapy: esophageal cancer. *Int J Clin Oncol*, 9: 444-450, 2004.
 - 48) Nagashima, F., Ohtsu, A., Yoshida, S., et al., Japanese nation-wide post marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 8: 6-11, 2005.
 - 49) Ohtsu, A. Chemotherapy for advanced unresectable gastric cancer. *Diversity of Gastric Cancer*, 2005 (in press)
 - 50) Ohtsu, A. Current status and future prospect of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005 (in press)
 - 51) Arao, T., Fukumoto, H., Takeda, M., Tamura, T., Saijo, N., Nishio, K. Small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor as a target for ZD6474. *Cancer Res.*, 64(24): 9101-9104, 2004.
 - 52) Taguchi, F., Koh, Y., Koizumi, F., Tamura, T., Saijo, N., Nishio, K. Anticancer effects of ZD6474, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in gefitinib ("Iressa")-sensitive and resistant xenograft models. *Cancer Sci.*, 95(12): 984-989, 2004.
 - 53) Goto, K., Sekine, I., Nishiwaki, Y., Kakinuma, R., Kubota, K., Matsumoto, T., Ohmatsu, H., Niho, S., Kodama, T., Shinkai, T., Tamura, T., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Yoshida, K., Sugiura, T., Matsui, K., Saijo, N. Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, 91(4): 659-665, 2004.
 - 54) Fukushima-Uesaka, H., Saito, Y., Watanabe, H., Shiseki, K., Saeki, M., Nakamura, T., Kurose, K., Sai, K., Komamura, K., Ueno, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Hanai, S., Nakajima, T., Matsumoto, K., Saito, H., Goto, Y., Kimura, H., Katoh, M., Sugai, K., Minami, N., Shirao, K., Tamura, T., Yamamoto, N., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N., Kitamura, Y., Kamatani, N., Ozawa, S., Sawada, J. Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. *Hum. Mutat.*, 23(1): 100, 2004.
 - 55) Koizumi, F., Kanzawa, F., Ueda, Y., Koh,

- Y., Tsukiyama, S., Taguchi, F., Tamura, T., Saijo, N., Nishio, K. Synergistic interaction between the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa") and the DNA topoisomerase I inhibitor CPT-11 (irinotecan) in human colorectal cancer cells. *Int J Cancer*. 108(3): 464-472, 2004.
- 56) Yamamoto, N., Tamura, T., Murakami, H., Shimoyama, T., Nokihara, H., Ueda, Y., Sekine, I., Kunitoh, H., Ohe, Y., Kodama, T., Shimizu, M., Nishio, K., Ishizuka, N., Saijo, N. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic study of docetaxel: dosing based on body-surface area compared with individualized dosing based on cytochrome P450 activity estimated using a urinary metabolite of exogenous cortisol. *J. Clin. Oncol.*, 23(6): 1061-9, 2005.
- 57) Mori, K., Aoyagi, K., Ueda, T., Danjoh, I., Tsubosa, Y., Yanagihara, K., Matsuno, Y., Sasako, M., Sakamoto, H., Mafune, K., Kaminishi, M., Yoshida, T., Terada, M., and Sasaki, H. Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 313: 931-937, 2004.
- 58) Oshiro, Y., Kusumoto, M., Matsuno, Y., Asamura, H., Tsuchiya, R., Terasaki, H., Takei, H., Maeshima, A., Murayama, S., and Moriyama, N. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *Am. J. Roentgenol.*, 182: 87-91, 2004.
- 59) Asamura, H., Nakagawa, K., Matsuno, Y., Suzuki, S., Watanabe, S., and Tsuchiya, R. Thymoma needs a new staging system. *Interact. Cardiovascul. Thorac. Surg.*, 3: 163-167, 2004.
- 60) Tobinai, K., Igarashi, T., Itoh, K., Kobayashi, Y., Taniwaki, M., Ogura, M., Kinoshita, T., Hotta, T., Aikawa, K., Tsushita, K., Hiraoka, A., Matsuno, Y., Nakamura, S., Mori, S., and Ohashi, Y. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.*, 15: 825-834, 2004.
- 61) Sekiguchi, N., Nishimoto, J., Tanimoto, K., Kusumoto, S., Onishi, Y., Watanabe, T., Kobayashi, Y., Asamura, H., Kagami, Y., Matsuno, M., and Tobinai, K. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: A single-institution clinical study in Japan. *Int. J. Hematol.*, 79: 465-471, 2004.
- 62) Onishi, Y., Matsuno, Y., Tateishi, U., Miyagi Maeshima, A., Kusumoto, M., Terauchi, T., Kusumoto, S., Sekiguchi, N., Tanimoto, K., Watanabe, T., Kobayashi, Y., and Tobinai, K. Two entities of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma based on radiologic and immunophenotypic findings. *Int. J. Hematol.*, 80: 43-51, 2004.
- 63) Tateishi, U., Muller, N.L., Johkoh, T., Onishi, Y., Arai, Y., Satake, M., Matsuno, Y., and Tobinai, K. Primary mediastinal lymphoma characteristic features of the various histological subtypes on CT. *Comput. Assist Tomogr.*, 28: 782-789, 2004.
- 64) Nakagawa, K., Matsuno, Y., Kunitoh, H., Maeshima, A., Asamura, H., and Tsuchiya, R. Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest*, in press.
- 65) Ohe, Y., Niho, S., Kakinuma, R., Kubota, K., Ohmatsu, H., Goto, K., Nokihara, H., Kunitoh, H., Saijo, N., Aono, H., Watanabe, K., Tango, M., Yokoyama, A., Nishiwaki, Y. A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as 3 consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Ann Oncol*, 15: 45-50, 2004.
- 66) Sekine, I., Nokihara, H., Horiike, A., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin (254-S) and paclitaxel in patients with

- unresectable squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer*, 90(6): 1125-1128, 2004.
- 67) Niho, S., Ohe, Y., Goto, K., Ohmatsu, H., Matsumoto, T., Kubota, K., Kakinuma, R., Nishiwaki, Y. Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 34: 69-73, 2004.
- 68) Sekine, I., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treat. Rev.*, 30(4): 359-368, 2004.
- 69) Takano, T., Ohe, Y., Kusumoto, M., Tateishi, U., Yamamoto, S., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Risk factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer*, 45(1): 93-104, 2004.
- 70) Minami H, Ohe Y, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Nishiwaki Y, Nokihara H, Sekine I, Saijo N, Hanada K, Ogata H. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 22: 2901-2908, 2004.
- 71) Sekine, I., Noda, K., Oshita, F., Yamada, K., Tanaka, M., Yamashita, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Sumi, M., Saijo, N. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.*, 95(8): 691-695, 2004.
- 72) Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 9: 435-443, 2004.
- 73) Ohe Y, Negoro S, Matsui K, Nakagawa K, Sugiura T, Takada Y, Nishiwaki Y, Yokota S, Kawahara M, Saijo N, Fukuoka M, Ariyoshi Y. Phase I-II Study of Amrubicin and Cisplatin in Previously Untreated Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Ann Oncol* 16: 430-436, 2005.
- 74) Yamamoto N, Tamura T, Murakami H, Shimoyama T, Nokihara H, Ueda Y, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Kodama T, Shimizu M, Nishio K, Ishizuka N, Saijo N. Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Docetaxel: Dosing Based on Body-Surface Area Compared With Individualized Dosing Based on Cytochrome P450 Activity Estimated Using a Urinary Metabolite of Exogenous Cortisol. *J Clin Oncol*, 23: 1061-1069, 2005.
- 75) Ishikura, S., Ohe, Y., Nihei, K., Kubota, K., Kakinuma, R., Ohmatsu, H., Goto, K., Niho, S., Nishiwaki, Y., Ogino, T. A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) after induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III Non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61: 1117-1122, 2005.
- 76) Hichiya, H., Tanaka-Kagawa, T., Soyama, A., Jinno, H., Koyano, S., Katori, N., Matsushima, E., Uchiyama, S., Tokunaga, H., Kimura, H., Minami, N., Katoh, M., Sugai, K., Goto, Yl., Tamura, T., Yamamoto, N., Ohe, Y., Kunitoh, H., Nokihara, H., Yoshida, T., Minami, H., Saijo, N., Ando, M., Ozawa, S., Saito, Y., Sawada, JI. Functional Characterization of Five Novel CYP2C8 Variants, G171S, R186X, R186G, K247R and K383N, Found in a Japanese Population. *Drug Metab. Dispos.*, Feb 16, 2005. *in press*
- 77) 加藤晃史、大江裕一郎。肺がん。今月の治療 12: 63-65, 2004.
- 78) 貫和敏博、大江裕一郎、工藤翔二、曾根三郎。肺癌治療における gefitinib (イレッサ) の臨床的有用性と問題点。呼吸 23: 98-109, 2004.
- 79) 加藤晃史、大江裕一郎。肺癌の大規模臨床試験とエビデンス。最新医学 59: 178-189, 2004.

- 80) 中山 俊、大江裕一郎. III期非小細胞肺癌の治療選択. Lung Cancer Today 2004 春号: 10-12, 2004.
- 81) 加藤晃史、大江裕一郎. 日本における大規模比較臨床試験. 治療学 38: 657-661, 2004.
- 82) 高野利実、大江裕一郎. ゲフィチニブの臨床:EBMを求める今後の臨床試験. 現代医療 36: 2089-2094, 2004.
- 83) Sakurai, H., Maeshima, A., Watanabe, S., Suzuki, K., Tsuchiya, R., Miyagi Maeshima, A., Matsuno, Y., and Asamura, H. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: Histopathological minimal invasion and prognosis. Am. J. Surg. Pathol., 28: 198-206, 2004.
- 84) Suzuki, K., Tsuchiya, R., et al, Combined Resection of Superior Vena Cava for Lung Cancer Carcinoma: Prognostic Significance of Patterns of Superior Vena Cava Invasion. Ann Thorac Surg, 78: 1184-1189, 2004.
- 85) Watanabe, S., Tsuchiya, R., et al, Recent Results of Postoperative Mortality for Surgical Resections in Lung Cancer. Ann Thorac Surg, 78: 999-1002, 2004.
- 86) Tamura, M., Tada, T., Tsuji, H., Yoshimoto, M., Takahashi, K., Tada, K., Tanabe, M., Kutomi, G., Sekine, Y., and Kasumi, F. Clinical study on the metastasis to the eyes from breast cancer. Breast Cancer, 11:65-8, 2004.
- 87) Nishimura, S., Takahashi, K., Gomi, N., Tada, K., Makita, M., Tada, T., Iwase, T., Yoshimoto, M., Akiyama, F., Sakamoto, G., and Kasumi, F. What is the predictor for invasion in non-palpable breast cancer with microcalcifications? Breast Cancer, 11: 49-54, 2004.
- 88) Yoshimoto, M., Tada, K., Hori, H., Morota, A., Tanabe, M., Nishimura, S., Makita, M., and Sakamoto, G. Improvement in the prognosis of Japanese breast cancer from 1946 to 2001 - An institutional review. Jpn. J. Clin. Oncol., 34: 1-6, 2004.
- 89) Nishidate, T., Katagiri, T., Lin, M.L., Mano, Y., Miki, Y., Kasumi, F., Yoshimoto, M., Tsunoda, T., Hirata, K., and Nakamura Y. Genome-wide gene-expression profiles of breast-cancer cells purified with laser microbeam microdissection: Identification of genes with progression and metastasis. Int. J. Oncol., 25: 797-819, 2004.
- 90) Koizumi, M., Nomura, E., Yamada, Y., Takiguchi, T., Makita, M., Iwase, T., and Yoshimoto, M. Radioguided sentinel node detection in breast cancer patients: comparison of 99mTc phylate and 99mTc rhenium colloid efficacy. Nucl. Med. Commun., 25: 1031-1037, 2004.
- 91) Koizumi, M., Nomura, E., Yamada, Y., Takiguchi, T., Ishii, M., Yamashita, T., Tada, K., Nishimura, S., Takahashi, K., Makita, M., Iwase, T., Yoshimoto, M., and Kasumi, F. Improved detection of axillary hot nodules in lymphoscintigraphy in breast cancer located in the upper lateral quadrant with additional projection imaging. Nuclear Medicine, 18: 707-710, 2004.

2. 学会発表

- 1) Sasako, M., Sano, T., Sairenji, M., Arai, K., Kinoshita, T., Yamamoto, S., and Ishizuka, N., Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Left thoraco-abdominal approach (LT) compared with abdominal and transhiatal approach (AT) for cardia or sub-cardia cancer. Results of a surgical randomized controlled trial (JCOG9502). 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), New Orleans, U.S.A., 2004. 6.
- 2) Sasako, M., Fukagawa, T., Katai, H. and Sano, T. D2 dissection is regarded as standard treatment for curable advanced gastric cancer in Japan. XXXIV World Congress of the International College of Surgeons, Quito, Ecuador, 2004. 10.
- 3) Tsuburaya, A., Sasako, M., Furukawa, H., Fukushima, N., Fujitani, T., Tanemura, H., and Yamamoto, S., Gastric Cancer

Surgical Study Group of JCOG. Preoperative adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: A multicenter phase II study by Japan Clinical Oncology Group(JCOG0001). 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium: Multidisciplinary Approaches to Gastrointestinal Malignancies and Premalignancies, Hollywood, Florida, U.S.A, 2005. 1.

- 4) Miyashiro, I., Furukawa, H., Sasako, M., Yamamoto, S., Nashimoto, A., Nakajima, T., Kinoshita, T., Kobayashi, O., and Arai, K., Gastric Cancer Surgical Study Group. No survival benefit with adjuvant chemotherapy for serosa-positive gastric cancer: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with cisplatin followed by oral fluorouracil in serosa-positive gastric cancer. Japan Clinical Oncology Group 9206-2. 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium: Multidisciplinary Approaches to Gastrointestinal Malignancies and Premalignancies, Hollywood, Florida, U.S.A, 2005. 1.
- 5) 大津 敦「第 76 回日本胃癌学会総会」
・ Recent clinical trials for metastatic gastric cancer in Japan
・ 補助療法～胃癌治療がトライン改定について～
- 6) 大津 敦「第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会（同時開催）」
・ Non-surgical treatment for primary gastric lymphoma

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

がん臨床研究の戦略的推進と効果的均てん化のための研究

分担研究者 西條 長宏 国立がんセンター東病院副院長

研究要旨

本研究の推進のためには現在存在する臨床研究の基盤整備状況を把握し、その強化方法を各々の立場で明らかにするとともに、わが国全体としての政策の在り方を明らかにする必要がある。研究の効果的均てん化のための組織造りは国による制度の整備が必須であるものの制度を効率よく動かすためのパッションが必須と思われる。大学病院での腫瘍学講座の在り方、学会によるガイドラインの整備、カリキュラムの作成、教育セミナーの実施等、全国がんセンター病院における教育体制の構築等が必要である。

A. 研究目的

日本臨床腫瘍学会をベースとして学会が、がん臨床研究効果を効果的に均てん化するためにはどのような努力が必要かを明らかにし、それを具体化する。

B. 研究方法

わが国には内科学の教育体系の中に臨床腫瘍学講座が欠落しているため、臨床腫瘍医が育成される土台が存在しない。この状況の改善のためには、臨床腫瘍学講座の新設が必須である。しかし、その具体化は遅々としている。このような状況下で臨床腫瘍学を効率よく教育するためには全国のがんセンター病院および学会が系統的プログラムを作成し、それに基づく教育セミナー等を定期的実施するとともにその評価を行う必要がある。日本臨床腫瘍学会を軸足としてそのモデルの作成を行うこととした。

C. 研究結果

日本臨床腫瘍学会は 1993 年に発足、2002 年まで年に 1~2 度、主として臨床試験を中心とした教育シンポジウムを行ってきた。しかし会員数の伸びは思わしくなく（500~600 名）、研究成果の均てん化には程遠い状況であった。2002 年 3 月にその強化のために学会として生まれかわり、年次総会での教育プログラムの充実、厳しい相互批判に加え、ASCO/ESMO 臨床腫瘍学コアカリキュラムを採用し、そのカリキュラムに基づくセミナーを定期的に行うとともに、どの程度その内容を

を理解できたかについて臨床腫瘍専門医の認定試験を行うこととした。そのためのステップとして 2003 年には暫定指導医を 443 名認定した。また 2004 年度は暫定研修施設を 110 施設認定するとともに、700 名近い暫定指導医を認定した。教育セミナーについては既に 4 回行い組織としても NPO 法人化し専門医認定のための準備を整えた。この過程において会員数は 2003 年 2 月 600 名、2004 年 4 月 1,500 名、2005 年 4 月 3,200 名と 5 倍に増加した。教育セミナーは人数制限を行って常期に早期に定員に達している。このようにがん臨床研究の成果を効率よく均てん化する体制づくりに成功した。

D. 考察

わが国の臨床腫瘍学を更に発展させ、欧米レベルに追いつくためにはやはり臨床腫瘍学講座の新設が必須と思える。しかし、ない状況下においても努力次第ではかなりの実力をもつ臨床腫瘍医を短期間に養成することは不可能ではないことが示された。

E. 結論

学会は、ミッションを明らかにし強力な戦略プランをたてることにより、がん臨床研究成果の均てん化に貢献しうることが実証された。

F. 論文発表

- 1) Arao, T., Fukumoto, H., Takeda, M., Tamura, T., Saijo, N. and Nishio, K. Small in-frame deletion in the epidermal

- growth factor receptor as a target for ZD6474. *Cancer Res.*, 64(24): 9101-9104, 2004.
- 2) Taguchi, F., Koh, Y., Koizumi, F., Tamura, T., Saijo, N., and Nishio, K. Anticancer effects of ZD6474, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in gefitinib ("Iressa")-sensitive and resistant xenograft models. *Cancer Sci.*, 95(12): 984-989, 2004.
 - 3) Saijo, N. Summary of the ASCO-JSCO joint symposium. *Int. J. Clin. Oncol.*, 9(5): 343-345, 2004.
 - 4) Saijo, N. What are the reasons for negative phase III trials of molecular-target-based drugs? *Cancer Sci.*, 95(10): 772-776, 2004.
 - 5) Fukushima-Uesaka, H., Sai, K., Maekawa, K., Koyano, S., Kaniwa, N., Ozawa, S., Kawamoto, M., Kamatani, N., Komamura, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Tomoike, H., Ueno, K., Minami, H., Ohtsu, A., Shirao, K., Yoshida, T., Saijo, N., Saito, Y. and Sawada, J. Genetic variations of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, 19(4): 320-326, 2004.
 - 6) Sekine, I., Noda, K., Oshita, F., Yamada, K., Tanaka, M., Yamashita, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Sumi, M., Saijo, N. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.*, 95(8): 691-695, 2004.
 - 7) Goto, K., Sekine, I., Nishiwaki, Y., Kakinuma, R., Kubota, K., Matsumoto, T., Ohmatsu, H., Niho, S., Kodama, T., Shinkai, T., Tamura, T., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Yoshida, K., Sugiura, T., Matsui, K. and Saijo, N. Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, 91(4): 659-665, 2004.
 - 8) Minami, H., Ohe, Y., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Kakinuma, R., Nishiwaki, Y., Nokihara, H., Sekine, I., Saijo, N., Hanada, K., Ogata, H. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? *J. Clin. Oncol.*, 22(14): 2901-2908, 2004.
 - 9) Takano, T., Ohe, Y., Kusumoto, M., Tateishi, U., Yamamoto, S., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer*, 45(1): 93-104, 2004.
 - 10) Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Katori, N., Jinno, H., Hasegawa, R., Kaniwa, N., Sawada, J., Komamura, K., Ueno, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Kitamura, Y., Kamatani, N., Minami, H., Ohtsu, A., Shirao, K., Yoshida, T., Saijo, N. UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75(6): 501-505, 2004.
 - 11) Saijo, N., Horiike, A. Topoisomerase I inhibitors in small-cell lung cancer. The Japanese experience. *Oncology*, 18(7 suppl 4): 11-16, 2004.
 - 12) Sekine, I., Nokihara, H., Horiike, A., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin (254-S) and paclitaxel in patients with unresectable squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer*, 90(6): 1125-1128, 2004.
 - 13) Taguchi, F., Kusaba, H., Asai, A., Iwamoto, Y., Yano, K., Nakano, H., Mizukami, T., Saijo, N., Kato, H., Nishio, K. hnRNP L enhances sensitivity of the cells to KW-2189. *Int. J. Cancer*, 108(5): 679-685, 2004.
 - 14) Sekine, I., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treat. Rev.*, 30(4): 359-368, 2004.
 - 15) Ohe, Y., Niho, S., Kakinuma, R., Kubota, K., Ohmatsu, H., Goto, K., Nokihara, H., Kunitoh, H., Saijo, N., Aono, H., Watanabe, K., Tango, M., Yokoyama, A., Nishiwaki, Y. A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer in

- elderly patients. *Ann. Oncol.*, 15(1): 45-50, 2004.
- 16) Fukushima-Uesaka, H., Saito, Y., Watanabe, H., Shiseki, K., Saeki, M., Nakamura, T., Kurose, K., Sai, K., Komamura, K., Ueno, K., Kamakura, S., Kitakaze, M., Hanai, S., Nakajima, T., Matsumoto, K., Saito, H., Goto, Y., Kimura, H., Katoh, M., Sugai, K., Minami, N., Shirao, K., Tamura, T., Yamamoto, N., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N., Kitamura, Y., Kamatani, N., Ozawa, S., Sawada, J. Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. *Hum. Mutat.*, 23(1): 100, 2004.
- 17) Koizumi, F., Kanzawa, F., Ueda, Y., Koh, Y., Tsukiyama, S., Taguchi, F., Tamura, T., Saijo, N., Nishio, K. Synergistic interaction between the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa") and the DNA topoisomerase I inhibitor CPT-11 (irinotecan) in human colorectal cancer cells. *Int. J. Cancer*, 108(3): 464-472, 2004.
- 18) Saijo, N. Adjuvant lung cancer trials using UFT based chemotherapy. *Lung Cancer*, 46: Suppl.1, S14-S15, 2004.

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

分担研究報告書

日本癌治療学会におけるがん治療の効果的均てん化に関する研究

分担研究者 佐々木 常雄 東京都立駒込病院 副院長

研究要旨

日本癌治療学会は臨床腫瘍医が治療内容を患者に提示する際に必要な情報を提供する目的で「がんの診療ガイドライン」を作成することとした。これにより、患者、臨床医の双方が情報を共有することができ、患者や家族の理解、納得がより深くなり、有用で効率のよいインフォームドコンセントの成立に繋がることが考えられる。その結果、本邦のがん医療の質と成績が向上するものと確信される。本年は各領域のがんの診療ガイドラインの作成が進み、そのうち4領域の抗がん剤適正使用ガイドラインが公表された。

A. 研究目的

「より良い医療を患者に提供する」ことの担保として、治療にあたる医師は、治療内容を適切に患者に提示することが求められるが、がん診療ガイドラインは、臨床腫瘍医が治療内容を患者に提示する際に必要な情報を提供する目的で作成される。本邦のがん医療の質と成績の向上につながるものが最終目的である。

B. 研究方法

がん診療ガイドラインは、一般臨床医向けの邦文による治療アルゴリズム、治療ガイドライン、重要論文（構造化抄録）から構成されるものとし、国民への貢献の糸口となることを考慮し、公開はインターネット上に無料で行うこととした。

日本癌治療学会はガイドライン作成の組織体制としてがん診療ガイドライン委員会を立ち上げた。その中の幹事委員会は本事業の基本方針案等を策定し、領域担当委員・協力委員・評価委員を各学会・研究会から推薦いただき、当該領域のガイドラインを作成することとした。がん種別領域は胃がん、肝がん、口腔腫瘍、骨軟部腫瘍、小児がん、小児白血病、食道がん、膵がん、造血器腫瘍、大腸がん、胆道がん、頭頸部腫瘍、乳がん、脳腫瘍、肺がん、泌尿器科腫瘍、皮膚がん、婦人科腫瘍としそれぞれのガイドラインを作成、さらに放射線、症状緩和、医薬品プロフィール、支持療法、副作用対策、代替療法はその他の領域としてガイドラインを作成することとした。

さらに独立してがん診療ガイドライン評価委員会公開する内容の妥当性を評価することとした。また、抗がん剤適正使用ガイドラインのワーキンググループを立ち上げ、がん診療ガイドラインの

薬物療法の標準治療として位置づけられる抗がん剤適正使用ガイドラインの作成にあたることとした。厚生労働省委託事業として抗がん剤適正使用ガイドライン（案）は2002年6月に公表されたが、この案を更新するものである。領域担当委員・協力委員・評価委員は各学会・研究会から推薦いただき、ワーキンググループを本委員会内に設置した。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

本ガイドライン作成にあたって、がん関連各領域の学会に趣旨を説明し、本事業への参加および領域委員等の選出を依頼した。幸い、各関連学会から参加いただき、ガイドライン作成の作業に入った。診療ガイドラインがほぼ出来上がっている領域もあったが、これからガイドライン作成の検討に入る領域もみられた。2004年10月に行われた第42回日本癌治療学会総会 特別企画「各領域別のがん治療指針の現状と問題点」では16のがん領域の学会代表からガイドライン作成の進行状況の報告がなされた。完成度の高い領域とまだ作成へ向けてスタートしたばかりの領域がみられたが、今回の日本癌治療学会からの呼びかけにより、ほとんどの学会でガイドライン作成の必要性が理解され、作成作業に入っていることが明らかとなった。以上より、2005年5月ころに完成度の高い胃がん、乳がんの診療ガイドラインの公開が予定され、さらに他領域においても、完成されたものから順次公開してゆくこととなった。

抗がん剤適正使用ガイドラインは厚生省（現厚生労働省）委託事業「抗がん剤適正使用ガイドライン」（案）を各領域において担当委員及び協力