

研究要旨: がんの易罹患性に関する遺伝的素因の解明によって、高リスク者を対象とする発症予防と早期診断を目指した予防医学が重要となる。現職の医療者が遺伝医療に関する最新の情報を習得する場として、がん予防に関する教育を目的とするインターネットを利用した e-learning システムを開発している。本システムはストリーミングサーバー上にがん予防に関するコンテンツをアップロードしておき、聴取者がインターネットを利用していつでもアクセス可能であると共に、試験問題に回答し、達成度の評価が可能な双方向のシステムとなっている。本年度は日本家族性腫瘍学会主催の家族性腫瘍カウンセラー養成セミナーの講義内容を基に BRCA1・BRCA2 遺伝子変異により生じる遺伝性乳癌・卵巣癌等の遺伝性腫瘍について、散発性腫瘍との違い、疫学、分子遺伝学、診断、治療および予防等についての e-learning システムを構築している。

A. 研究目的

がんの易罹患性に関する遺伝的素因の解明によって、高リスク者を対象とする発症予防と早期診断を目指した予防医学が重要となる。医師、看護師等を含む現職の医療者が遺伝医療に関する最新の医学的知識を習得する場として、がん予防に関する教育を目的とするインターネットを利用した e-learning システムを開発している。

B. 研究方法

本システムはストリーミングサーバー上にがん予防に関するコンテンツをアップロードしておき、聴取者がインターネットを利用していつでもアクセス可能であると共に、試験問題に回答し、達成度の評価が可能な双方向のシステムとなっている。本年度は欧米において遺伝性腫瘍に関する臨床応用が最も進んでいる疾患である遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)を対象として、文献的考察とエビデンスレベルに関する検討を行った後、日本家族性腫瘍学会の協力を得て、同学会が主催する家族性腫瘍カウンセラー養成セミナーの講義内容を基に BRCA1・BRCA2 遺伝子変異により生じる遺伝性乳癌・卵巣癌等の遺伝性腫瘍について、散発性腫瘍との違い、疫学、分子遺伝学、診断、治療および予防等についての e-learning システムを構築した。

(倫理面への配慮)

本研究は文献等で報告されている遺伝性腫瘍とがん予防に関する情報を統合し、医師、看護師等の医療従事者向けに提供することを目的として行われる。利用される情報はすべて

公知のエビデンスに基づくものであり、個人情報等を含めた倫理的問題は生じないように配慮されている。

C. 研究結果

- 1) BRCA1 あるいは BRCA2 を Key word として HBOC に関する文献を Pubmed で検索した結果、1993 年から 2005 年前半までの間に合計で 4542 報の論文が見いだされた。特に、1999 年から 2001 年までは年間 400 報以上、2002 年度以降は年間 500 報以上の論文が欧米を中心に報告されている。一方、日本から報告されている論文は全期間を通じて 31 報であり、全体の中に占める比率はわずか 0.7%であった。
- 2) BRCA1 あるいは BRCA2 変異陽性例の乳癌あるいは卵巣癌発症に関する危険率(浸透率)推定の方法として、乳癌・卵巣癌多発家系を対象とする Family-based study、乳癌・卵巣癌罹患症例を対象とする Hospital-based study、一般集団を対象とする Population-based study 等による研究が報告されている。初期の研究では Family-based study が行われていたため、BRCA1 への連鎖が確認されている家系では 70 才までに乳癌あるいは卵巣癌に罹患するリスクはそれぞれ 87%、44%と高率であった。一般集団を対象とする研究では、BRCA 1/2 の変異が一般集団の 2.5%に認められるアッシュケナージ系ユダヤ人を対象とした疫学研究により、70 才までに乳癌あるいは卵巣癌に罹患するリスクはそれぞれ 56%、16%と報告されている。家族歴と無関

係に選択された症例研究のメタアナリシスの結果では、BRCA1/2 遺伝子変異に関連した70才までの乳癌の罹患リスクは26%から56%、卵巣癌では4.5%から36%と推定されている。以上の報告より、BRCA1/2 遺伝子変異陽性例の乳癌・卵巣癌への罹患リスクは一般集団に比較して高率であることは当然であるが、民族、地域、適用された研究手法等による結果の違いが認められることが明らかとなった。

- 3) 一方、これまでの報告から抽出された共通の特徴として、BRCA1 遺伝子変異陽性例では BRCA2 遺伝子変異陽性例に比べ、発症年齢が低く、乳癌卵巣癌の発症リスクも高い傾向が認められた。乳管内乳癌あるいは境界悪性卵巣腫瘍等の病変では BRCA 1/2 遺伝子変異の陽性率は低い傾向があり、リスク評価の際の基礎的資料となる病歴、家族歴等の調査の際に、病期や組織型等の手術時の情報も考慮すべきと考えられた。
- 4) BRCA1/2 変異陽性症例では、初発乳癌治療後10年以内の対側乳癌の発症リスクは約40%と報告されている。対側乳癌と卵巣癌の発症予防を目的とする卵巣摘出術の実施が欧米では治療の選択肢として考慮されている。一方、予防的卵巣摘出術実施後20年以内に腹膜に癌を発症するリスクは3.5%と報告されており、低率ではあるが、予防的卵巣切除を行っても、術後に癌を発症するリスクが指摘されている。最近、BRCA1/2 遺伝子変異陽性例においても、初発乳癌術後のタモキシフェン内服が対側乳癌発症のリスクを軽減させる可能性が報告されており、今後、予防的内分泌療法が選択肢となる可能性も考えられる。
- 5) HBOC に関するこれまでの報告に加え、遺伝子診断、遺伝カウンセリング、散発性の乳癌卵巣癌の疫学、診断、治療、予防等についても専門家に講義を依頼した。これらの内容を編集したものをストリーミングサーバーを利用して配信可能なシステムとした。各講義の内容をインターネットを通じて受講者が学習可能とし、重要な文献等の資料にもアクセス可能とし、試験問題への

回答を通じて達成度評価が可能なシステムを構築中である。

D. 考察

遺伝性腫瘍は若年での発症、家系内多発、多重多発がんへの罹患等の特徴を示し、がんの一次予防から三次予防までを含めた重要なターゲットと考えられる。日本人を対象とした研究でも、乳癌の約1割に家族歴が認められており、その中には単一遺伝子疾患である HBOC が含まれているケースが少なからずあるものと推測されるが、医療の現場での関心は未だ低いのが現状である。今回の検討では、研究手法や対象集団の違い等を考慮しても、明らかな遺伝的素因を有する疾患の場合、非常に精度の高いリスク評価が可能となることが明らかとなった。遺伝的素因に関する情報は今後のがん予防を考える上で、極めて重要と考えられる。

一方、日本人を対象とする HBOC に関する情報は全体のわずか0.7%と欧米に比較して余りにも少なく、日本人に関するエビデンスは不十分である。しかし、インターネットを利用した情報検索により、誰でも瞬時に世界中の医療情報が利用可能な現在、欧米から流入する圧倒的に大量の情報を適切に紹介することは極めて重要と考えられる。今回の研究では、HBOC 等の遺伝性乳癌と散発性の乳癌を比較し、疫学、予防、診断、治療等に関して、専門家の講義をインターネット上で提供する e-learning システムを構築した。今後はモニターとして、医師、看護師、学生等の限定された医療関係者を対象に公開し、その達成度等の評価を行う予定である。

E. 結論

遺伝性乳癌卵巣癌を対象として、遺伝子診断、遺伝カウンセリング、疫学、予防、診断、治療等についての情報を e-learning を通じて医療者向けに提供するシステムを構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwata T, Sugano K, et al., Frequent immune responses to a cancer/testis antigen, CAGE, in patients with

- microsatellite instability-positive endometrial cancer. *Clin Cancer Res*, 11(10): 3949-57, 2005.
- 2) Chihara Y, Sugano K et al., Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer caused by allelic loss and/or methylation of the ABO gene. *Lab Invest*, 85(7): 895-907, 2005.
 - 3) Aoki M, Sugano K et al., A genetic variant in the gene encoding the stress70 protein chaperone family member STCH is associated with gastric cancer in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun*, 335: 566-74, 2005.
 - 4) 佐久間威之、菅野康吉. hMLH1 の遺伝子変異が明らかとなった HNPCC の 1 例. 家族性腫瘍, 5: 45-50, 2005.
 - 5) 村上好恵、菅野康吉. 遺伝カウンセリング. 消化器外科, 28: 609-613, 2005.
 - 6) 菅野康吉 NCC-ST-439 XII.腫瘍マーカー. 日本臨床, 63: 681-683, 2005.
 - 7) 菅野康吉 遺伝カウンセリングケースレポート17 網膜芽細胞腫. 小児科診療, 68: 1938-1940, 2005.
 - 8) 菅野康吉 海外論文紹介第 67 回 リンチ症候群 (遺伝性非ポリポーシス大腸癌) のスクリーニング. *G. I. Research*, 13 : 75-77, 2005.
 - 9) 菅野康吉 遺伝性大腸癌の遺伝子診断とインフォームド・コンセント. 早期大腸癌, 9: 501-506, 2005.
 - 10) 菅野康吉 家族性がん, 遺伝子異常とがん. *medicina*, 60: 1888-1892, 2005
 - 11) 菅野康吉 HNPCC. *ゲノム医学*, 5: 95-100, 2005.
 - 12) 菅野康吉 家族性腫瘍 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望—. 日本臨床, 65 巻増刊号: 191-195, 2005.
- 2.学会発表
- 1) 権田憲士、菅野康吉: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplication (MLPA) 法による MSH2 および MLH1 遺伝子のゲノム欠失および重複の検出 第8回東北家族性腫瘍研究会学術集会 平成 17 年 1 月 29 日 仙台国際センター(仙台).
 - 2) 菅野康吉:『遺伝性腫瘍の診療と研究』(講演)第8回東北家族性腫瘍研究会学術集会 平成 17 年 1 月 29 日 仙台国際センター(仙台).
 - 3) 菅野康吉:急性間欠性ポルフィリン症の発症前診断 第 29 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 平成 17 年 5 月 28 日 はまぎんホール(横浜).
 - 4) 菅野康吉:成人に発症する癌の易罹患性検査(ランチョンセミナー)第 29 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 平成 17 年 5 月 29 日 はまぎんホール(横浜).
 - 5) 権田憲士、菅野康吉、他: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法による MSH2 および MLH1 遺伝子のゲノム欠失および重複の検出 第 11 回日本家族性腫瘍学会学術集会 平成 17 年 6 月 24 日 コラッセ福島(福島).
 - 6) Sugano K et al.: Multiinstitutional study for hereditary nonpolyposis colorectal cancer based on genetic counseling clinic in Japan. International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours Hilton Newcastle Gateshead (Newcastle).
 - 7) 菅野康吉、千原良友、他:膀胱がんにおける A 型血液型抗原の発現と ABO 遺伝子プロモーター領域のメチル化の検討 第 25 回日本分子腫瘍マーカー研究会 平成 17 年 9 月 13 日 北海道厚生年金会館(札幌).
 - 8) 権田憲士、菅野康吉、他:アムステルダム基準に合致する遺伝性非ポリポーシス大腸癌症例における MSH2 および MLH1 遺伝子のゲノム構造異常の解析(ポスター) 第 64 回日本癌学会学術総会 平成 17 年 9 月 14 日 札幌プリンスホテル国際館パミール(札幌).
 - 9) 菅野康吉、他:癌の遺伝カウンセリング実施施設の連携による遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)の遺伝子診断に関する多施設共同研究(ワークショップ) 第 64 回日本癌学会学術総会 平成 17 年 9 月 15 日 札幌市教育文化会館(札幌).
 - 10) 前田耕史、菅野康吉: Allelic imbalance に対する遺伝子検査においてゲノム DNA 量が検査精度に及ぼす影響(ポスター) 第 64 回日本癌学会学術総会 平成 17 年 9 月 15 日 札幌プリンスホテル国際館パミール(札幌)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hori K, Kuroda T, <u>Oyama H</u> , Ozaki Y, Nakamura T, Takahashi T.	Improving Precise Positioning of Surgical Robotic Instruments by a Three-Side-View Presentation System Telesurgery.	Journal of Medical Systems	Vol29, No6	661-670.	2005 Dec
Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> and Komori M	Interaction Model between Elastic Objects for Haptic Feedback considering Collisions of Soft tissue	Computer Methods and Programs in Biomedicine (Elsevier Science)	Vol.80, No.3	216-224	2005
Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> and Yoshihara H,	MVL: Medical VR Simulation Library	Proc. Medicine Meets Virtual Reality 13 (MMVR13)	(MMVR13)	273-276	2005
Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> and Yoshihara H,	Study of spatial anisotropy in finger's haptic perception for advanced palpation training	Proc. of Computer Aided Surgery			2006 (To appear)
Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> and Yoshihara H	Design and Implementation of MVL: Medical VR Simulation Library	ACM SIGGRAPH poster			2005
Kuroda Y, Nakao M, Kuroda T, <u>Oyama H</u> and Yoshihara H	Shape Perception with Friction Model for Indirect Touch	IEEE proc. of World Haptics		571-572	2005

Oyama H, Watanabe H.	A computational structured guideline for the prevention and early diagnosis of multiple primary esophageal carcinoma.			ISCaP Symposium in Kyoto	2005. (Invitation lecture)
Shinohara N, Oyama H, Matsuya S, Ohe K	A Computational Method for Identifying Medical Complications based on Hospital Information System Data	Proceeding of The 7th China-Japan-Korea Joint Symposium on Medical Informatics		133-134	2005.
Katsumura Y, Shinohara N, Matsumoto S, Imamura T, Oyama H	A data mining method for discovering casual relationships between harmful chemicals and clinical symptoms	Proceeding of The 7th China-Japan-Korea Joint Symposium on Medical Informatics,		125-127	2005
Katsumura Y, Shinohara N, Matsumoto S, Imamura T, Oyama H	An estimation of relationship between harmful chemicals in blood and physical observations using data mining,	第 25 回医療情報学連合大会 (第 6 回日本医療情報学会学術大会)			2005.11.24-26.
日紫喜光良, 小山博史	がん予防情報の個別最適化検索手法の開発に向けた情報提供プラットフォームの開発。”	第 1 2 回日本がん予防研究会		34	2005.7 (岐阜)
日紫喜光良, 田村卓郎, 小山博史	がん予防薬ターゲット探索のためのサイト「GenoCache」の開発.	第 1 2 回日本がん予防研究会		44	2005.7 (岐阜)
松谷司郎, 小山博史, 篠原信夫	医療情報処理への時制データベース適用上の技術的課題-ATSQL2とその実装 TimeDB を例として-	医療情報学	25(2)	119-130	2005
黒田嘉宏, 中尾恵,黒田知宏, 小山博史, 吉原博幸	触診スキルにおける指操作と知覚精度に関する考察	ヒューマンインタフェースシンポジウム	2005 論文集	101-104	2005

黒田嘉宏, 中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, 吉原博幸	間接形状知覚の実験を目的とした仮想環境における摩擦力提示手法	システム制御情報学会	第 49 回大会 講演論文集	653-654	2005
黒田嘉宏, 中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, 吉原博幸	触診 VR シミュレーションと機能のライブラリ化		第五回日本 VR 医学会 学術大会抄録集	13	2005
黒田嘉宏, 中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, 吉原博幸	医用 VR シミュレーションライブラリ MVL によるシミュレータ構築 (学術奨励賞 受賞)		日本バーチャルリアリティ学会 第 10 回大会 論文集	536-537	2005
松谷司郎, 小山博史, 篠原信夫	医療情報処理への時制データベース適用上の技術的課題-ATSQL2 とその実装 TimeDB を例として-	医療情報学	25(2)	119-130	2005
篠原信夫, 石坂崇, 石井義興, 小山博史, 大江和彦	時制データベースを用いた検体結果データウェアハウスの構築	第 25 回医療情報学連合大会 (第 6 回日本医療情報学会学術大会)			2005.11.24-26.
宮井恵理子, 篠原信夫, 松谷司郎, 小山博史	病院情報システムからの電子的個別奨励安全性報告に関する検討,	第 25 回医療情報学連合大会 (第 6 回日本医療情報学会学術大会)			2005. 11. 24-26.
日紫喜光良, 小山博史	がん予防情報の個別最適化検索手法の開発に向けた情報提供プラットフォームの開発	第 25 回医療情報学連合大会 (第 6 回日本医療情報学会学術大会)			2005.11.24-26.
小林隆司, 松本伸哉, 松谷司郎, 田島文一, 笹川力, 小山博史	:データマイニング手法による運動測定項目と検診項目の関連性考察-運動測定項目を入れた新しいHRAモデル構築の検討,	第 25 回医療情報学連合大会 (第 6 回日本医療情報学会学術大会)			2005.11.24-26.
白瀧宏之, 安藤雄一, 倉田正, 佐々木康綱, 小山博史	CellML を基にした薬物動態モデリング	第 25 回医療情報学連合大会 (第 6 回日本医療情報学会学術大会)			2005.11.24-26.

日紫喜光良, 小山博史	がん予防薬ターゲット 探索のためのサイト「 GenoCache」の開発	第 25 回医療 情報学連合大 会（第 6 回日 本医療情報学 会学術大会）			2005.11.24-2 6.
篠原信夫, 小山 博史, 高橋幸太 郎, 八代貴史, 大 江和彦, 永井良 三	電子カルテシステムか らの救急外来機能評価 用クリニカルインディ ケータ自動算出の検討 三	第 25 回医療 情報学連合大 会（第 6 回日 本医療情報学 会学術大会）			2005.11.24-2 6.
小山博史	情報技術の医療（とく に生活習慣病）への応 用—個別化医療と電子 的診療ガイドライン	第 5 回糖尿病 教育資源共有 機構年次学術 集会			2005.8.5-200 5.8.6.
篠原信夫, 小山 博史, 松谷司郎, 大江和彦	医療安全管理のための 病院情報システムの特 ランザクシオンデータ の利用	第 2 回社会技 術研究シンポ ジウム			2005.3.2-3.
Shinohara N, Oyama H, Matsuya S, Ohe K	A Computational Methd for Identifying Medical Complications based on Hospital Information System Data.	Proceedings of CJK-MI Conference 2005(Chinese Hospitals 9(Suppl)),		133-134	2005.2.
小山博史	オーダーエンتریシ ステムと電子カルテ	Surgery Frontier	Vol.12, No.1	80-84	2005
大江和彦	カルテが持つべき機能 やデータ規格の標準化 が必要.	日本医事新報	No.4213 16		2005
大江和彦	医療データの電子化と 標準化.	厚生労働統計 通信	第 26 号		2005
大江和彦	電子カルテと医療情報 .	EPS Magazine 2005	Vol.2	53-56	2005.6
大江和彦、 山本隆一 (対談)	標準化・コスト・セキ ュリティから電子カル テを読み解く.	月刊新医療	Vol.32 No.7	40-43	2005.7
波多野賢二、 大江和彦	電子カルテと医療情報 の標準化.	Medical Science Digest	31(7)	9(243)-11(2 45)	2005
大江和彦	我が国の医療情報シス テムの方向性	映像情報メデ ィカル	37(13)	1347-1352	2005.12

大江和彦	医療情報の標準化と普及	医療情報学	25(Suppl), 20		2005
大江和彦	臨床医学オントロジーとターミノロジー	医療情報学	25(Suppl)	131-132	2005
光石豊、遠藤徹、河添悦昌、高田真美、田中勝弥、美代賢吾、大江和彦	診断報告書における病理医から臨床医へのリクエスト表現の分析.	医療情報学	25(Suppl)	688-691	2005
波多野賢二、田代朋子、大江和彦	合成語病名用語に対するICDコードマスターの開発	医療情報学	25(Suppl)	943-944	2005
荒牧英治、今井健、柏木聖代、梶野正幸、美代賢吾、大江和彦	自然言語処理による臨床医学オントロジーの自動構築の試み	医療情報学	25(Suppl)	966-969	2005
今井健、荒牧英治、柏木聖代、梶野正幸、美代賢吾、大江和彦	自然言語処理を用いた画像診断所見オントロジー構築の試み.	医療情報学	25(Suppl)	972-975	2005
篠原信夫、石坂崇、石井義興、小山博史、大江和彦	時制データベースを用いた検体検査結果データウェアハウスの構築	医療情報学	25(Suppl)	998-999	2005
張宇、小野木雄三	診療ガイドラインに従った患者支援システム開発の試み	医療情報学	25(suppl.)	in print	2005
小野木雄三	診療ガイドラインと臨床情報システム	Surgery Frontier	Vol.12, No.1	85-88	2005
小出 大介	がん予防薬情報データベースの開発	臨床薬理	36(Suppl)	s280	2005
Koide D, Peskin E	New uses for computer in medical education, clinical practice, and patient safety in the US and Japan	Progress in Informatics.	1(2)	3-15	2005
小出大介	医療安全の実践である薬剤疫学-その発展に必要なファクター-	薬剤疫学	10(Suppl)	s32-3	2005

小出大介	日本発のエビデンス産生と教育プログラム	Japanese Pharmacology & Therapeutics.	33(5)	413-415	2005
小出大介, 陳俊成, 小山博史	がん予防薬情報データベースの開発	第26回臨床薬理学会年会			2005年12月3日,別府
小出大介	医療安全の実践である薬剤疫学-その発展に必要なファクター	第11回日本薬剤疫学会学術総会			2005年11月13日,福井
Abe M, Yamamoto S, et al.	CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis with neuroblastomas.	Cancer Research	65(3)	828-34	2005
Hanaoka T, Yamamoto S, et al.	Active and passive smoking and breast cancer risk: observational cohort study.	Int J Cancer	114(2)	317-22	2005
Horstmann E, Yamamoto S, et al.	Risks and Benefits of Phase 1 Oncology Trials: 1991-2002	New Engl J Med	352	895-904	2005
Kodera Y, Yamamoto S, et al.	Identification of risk factors for the development of complications following extended and super-extended lymphadenectomies for gastric cancer.	Br J Surg	92	1103-9	2005
Tsubono Y, Yamamoto S, et al.	No Association between Fruit or Vegetable Consumption and the Risk of Colorectal Cancer in Japan: JPHC Study.	Br J Cancer	92(9)	1782-4	2005
Ishikura S, Yamamoto S, et al.	Japanese Multicenter Phase II Study of CHOP Followed by Radiotherapy in Stage I-III, Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Stomach.	Cancer Science	96	6	2005

Hashimoto K, <u>Yamamoto S</u> , et al.	Learning from a visit to the JNCI editorial office.	Learning from a visit to the JNCI editorial office.	35	162-164	2005
Kabuto M, <u>Yamamoto S</u> , et al.	A Case-Control Study of Childhood Leukemia and Residential Power-Frequency Magnetic Fields in Japan.	Int J Cancer			(in press)
Tateishi U, <u>Yamamoto S</u> , et al.	Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma.	Jpn J Clin Oncol	35(8)	444-52	2005
Takano T, <u>Yamamoto S</u> , et al.	Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer.	J Clin Oncol	23(28)	6829-37	2005
Ishihara J, <u>Yamamoto S</u> , Iso H, Inoue M	Tsugane S. Validity of a self-administered food frequency questionnaire (FFQ) and its generalizability to the estimation of dietary folate intake in Japan.	Nutrition Journal		4:26	2005
<u>Yamamoto S</u> , Tsugane S	Soy and breast cancer prevention : SOY in Health and Disease Prevention, Sugano M (Ed.),	CRC Press,	Boca Raton		2005

Matsumura Y, Hayashi K, Liang CY, Yamaji Y, Marui E, <u>Yamamoto S</u> , Sugishita C, Sugai Y.	Relationship between alcohol consumption and cognitive function in the community living elderly people in Japan.	Health and Nutrition, Japan. IEA,			August, 2005
Marui E, Liang Chun Yu, Yamaji Y, Matsumura Y, Hayashi K, Yamaji Y, <u>Yamamoto S</u> , Sugai Y, Sugisita C.	Daily Life Styles and Intellectual Functions in Community-living Elderly People.	IEA,			Augsut, 2005
<u>Hishiki T</u> , Tamura T, <u>Oyama H</u>	GenoCache: a genomics and cancer chemoprevention portal.	AMIA annual symposium, Washington DC			Oct 22-25 2005
<u>Hishiki T</u> , <u>Oyama H</u> .	GenoCache: a Genomics and Cancer Chemoprevention Portal. American Medical Informatics Association (AMIA)	2005 Annual Symposium.	Washington D.C.		2005/10/25
<u>日紫喜光良</u>	配列データの関連情報：文献からの抽出と相互運用性.	国立遺伝学研究所共同研究会「生物情報資源の相互運用性	三島		2005
大久保公策, <u>日紫喜光良</u>	ポストゲノム時代に高まるバイオ自然言語処理への期待	バイオ自然言語処理最新事情 5.ゲノムデータの機械解釈. 情報処理	46(2)		2005
Aoki M, <u>Sugano K</u> , et al.	A genetic variant in the gene encoding the stress70 protein chaperone family member STCH is associated with gastric cancer in the Japanese population	Biochemical and Biophysical Communication	335	566-574	2005

Chihara Y, Sugano K, et al.	Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer caused by allelic loss and/or methylation of the ABO gene	Laboratory Investigation	85	895-907	2005
佐久間威之、 菅野康吉	hMLH1 の遺伝子変異が明らかとなった HNPCC の 1 例.	家族性腫瘍、	5	45-50	2005
村上好恵、 菅野康吉	遺伝カウンセリング	消化器外科	28	609-613	2005
菅野康吉	NCC-ST-439 XII.腫瘍マーカー	日本臨床	63	681-683	2005
菅野康吉	遺伝カウンセリングケースレポート 17 網膜芽細胞腫.	小児科診療	68	1938-1940	2005
菅野康吉	海外論文紹介 2005. 第 67 回 リンチ症候群 (遺伝性非ポリポーシス大腸癌) のスクリーニング.	G. I. Research	13	75-77	2005
菅野康吉	遺伝性大腸癌の遺伝子診断とインフォームド・コンセント	早期大腸癌	9	501-506	2005
菅野康吉	家族性がん, 遺伝子異常とがん.	medicina、	60	1888-1892	2005
菅野康吉	HNPCC	ゲノム医学	5	95-100	2005
菅野康吉	家族性腫瘍 遺伝子診療学-遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望-	日本臨床	65 巻増刊号	191-195	2005
権田憲士、 菅野康吉	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法による MSH2 および MLH1 遺伝子のゲノム欠失および重複の検出	第 8 回東北家族性腫瘍研究会学術集会			平成 17 年 1 月 29 日 仙台国際センター (仙台)
菅野康吉	『遺伝性腫瘍の診療と研究』(講演)	第 8 回東北家族性腫瘍研究会学術集会			平成 17 年 1 月 29 日 仙台国際センター (仙台)

菅野康吉	急性間欠性ポルフィリン症の発症前診断	第 29 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会		平成 17 年 5 月 28 日 はまぎんホール (横浜)
菅野康吉	成人に発症する癌の易罹患者検査 (ランチョンセミナー)	第 29 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会		平成 17 年 5 月 29 日 はまぎんホール (横浜)
権田憲士、菅野康吉、他	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法による MSH2 および MLH1 遺伝子のゲノム欠失および重複の検出	第 11 回日本家族性腫瘍学会学術集会		平成 17 年 6 月 24 日 コラッセ福島 (福島)
Sugano K et al. :	Multiinstitutional study for hereditary nonpolyposis colorectal cancer based on genetic counseling clinic in Japan.	International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours		Hilton Newcastle Gateshead (Newcastle)
菅野康吉、千原良友、他	膀胱がんにおける A 型血液型抗原の発現と ABO 遺伝子プロモーター領域のメチル化の検討	第 25 回日本分子腫瘍マーカー研究会		平成 17 年 9 月 13 日 北海道厚生年金会館 (札幌)
権田憲士、菅野康吉、他	アムステルダム基準に合致する遺伝性非ポリポーシス大腸癌症例における MSH2 および MLH1 遺伝子のゲノム構造異常の解析 (ポスター)	第 64 回日本癌学会学術総会		平成 17 年 9 月 14 日 札幌プリンスホテル国際館パミール (札幌)
菅野康吉、他	癌の遺伝カウンセリング実施施設の連携による遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) の遺伝子診断に関する多施設共同研究 (ワークショップ)	第 64 回日本癌学会学術総会		平成 17 年 9 月 15 日 札幌市教育文化会館 (札幌)
前田耕史、菅野康吉	Allelic Imbalance に対する遺伝子検査においてゲノム DNA 量が検査精度に及ぼす影響 (ポスター)	第 64 回日本癌学会学術総会		平成 17 年 9 月 15 日 札幌プリンスホテル国際館パミール (札幌)

IV. 研究成果の刊行物・別刷

SPECIAL ARTICLE

Risks and Benefits of Phase 1 Oncology Trials, 1991 through 2002

Elizabeth Horstmann, B.A., Mary S. McCabe, R.N., M.A., Louise Grochow, M.D.,
Seiichiro Yamamoto, Ph.D., Larry Rubinstein, Ph.D., Troy Budd,
Dale Shoemaker, Ph.D., Ezekiel J. Emanuel, M.D., Ph.D.,
and Christine Grady, R.N. Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Previous reviews of phase 1 oncology trials reported a rate of response to treatment of 4 to 6 percent and a toxicity-related death rate of 0.5 percent. These results may not reflect the rates in current phase 1 oncology trials.

METHODS

We reviewed all nonpediatric phase 1 oncology trials sponsored by the Cancer Therapy Evaluation Program at the National Cancer Institute between 1991 and 2002. We report the rates of response to treatment, of stable disease, of grade 4 toxic events, and of treatment-related deaths.

RESULTS

We analyzed 460 trials involving 11,935 participants, all of whom were assessed for toxicity and 10,402 of whom were assessed for a response to therapy. The overall response rate (i.e., for both complete and partial responses) was 10.6 percent, with considerable variation among trials. "Classic" phase 1 trials of single investigational chemotherapeutic agents represented only 20 percent of the trials and had a response rate of 4.4 percent. Studies that included at least one anticancer agent approved by the Food and Drug Administration constituted 46.3 percent of the trials and had a response rate of 17.8. An additional 34.1 percent of participants had stable disease or a less-than-partial response. The overall rate of death due to toxic events was 0.49 percent. Of 3465 participants for whom data on patient-specific grade 4 toxic events were available, 14.3 percent had had at least one episode of grade 4 toxic events.

CONCLUSIONS

Overall response rates among phase 1 oncology trials are higher than previously reported, although they have not changed for classic phase 1 trials, and toxicity-related death rates have remained stable. Rates of response and toxicity vary, however, among the various types of phase 1 oncology trials.

From the Department of Clinical Bioethics, Warren G. Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (E.H., E.J.E., C.G.); the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York (M.S.M.); the Cancer Therapy Evaluation Program, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Rockville, Md. (L.G., S.Y., L.R., T.B., D.S.); and the Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo (S.Y.) Address reprint requests to Dr. Grady at the Warren G. Magnuson Clinical Center, Bldg. 10, Rm. 1C118, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-1156, or at cgrady@nih.gov.

N Engl J Med 2005;352:895-904.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

THE ETHICAL ISSUES RAISED BY PHASE 1 oncology trials have been debated for decades.¹⁻⁶ These trials enroll patients with advanced cancer whose disease is usually refractory to available treatment in order to evaluate the safety and toxicity of new therapeutic agents, to establish the pharmacokinetic properties of those agents, and to determine a safe dose for subsequent testing.⁷ Published reviews report that a tumor response occurs in 4 to 6 percent of the participants in these trials and that about 0.5 percent of participants die as the result of toxicity.⁸⁻¹⁶ Critics of such trials cite these data when raising concerns about the poor prospect of benefit and the potential for severe harm. Some contend that the enrollment of patients with advanced disease in risky research studies with little chance of direct benefit exploits a vulnerable population.¹⁷ The response rates of 4 to 6 percent and the toxicity-related death rate of 0.5 percent continue to be viewed as representative of phase 1 oncology trials, but these rates are based on reviews of single-agent trials. They do not take into full account the development of new types of anticancer agents, trials of combinations of agents, new trial designs, or improvements in supportive care, and they do not present a comprehensive picture of the benefits and risks associated with phase 1 trials.¹⁸⁻²⁰

To better inform the discussion of the risks and benefits involved in phase 1 oncology trials, we reviewed studies that began between 1991 and 2002 and were sponsored by the Cancer Therapy Evaluation Program of the National Cancer Institute, the major sponsor of phase 1 oncology trials in the United States. Reflecting the full spectrum of phase 1 oncology trials, our review included trials of chemotherapeutic agents and newer, targeted agents such as antiangiogenesis factors, vaccines, and gene therapies; trials of combinations of agents, including some already approved by the Food and Drug Administration (FDA); and published and unpublished trials. To extend our understanding of the benefits and risks associated with phase 1 oncology research, data on stable disease and grade 4 toxic events are reported in addition to conventional measures of outcome.

METHODS

All nonpediatric phase 1 oncology trials sponsored by the Cancer Therapy Evaluation Program that began between 1991 and 2002 were eligible for this

review, including trials that evaluated solid tumors and hematologic cancers and trials conducted at the National Institutes of Health (NIH) Clinical Center and other institutions around the United States. Excluded were phase 1–phase 2 trials, trials of radiation therapy alone, of stem-cell or bone marrow transplantation, of supportive care without anticancer agents, and of therapies for diseases other than cancer (e.g., human immunodeficiency virus disease).

The staff of the Cancer Therapy Evaluation Program plan, review, coordinate, and oversee clinical trials of investigational anticancer agents.²¹ The program receives comprehensive trial data at regular intervals from investigators and actively monitors all trials through routine data submission and periodic audits. Between 1991 and 2002, data from phase 1 trials sponsored by the Cancer Therapy Evaluation Program were monitored by five different sources: the Clinical Trials Monitoring System, the Clinical Data Update System, the Annual Update System, the Quarterly Data Update, and Study Summary reports.

The Clinical Trials Monitoring System, which has been managed for the Cancer Therapy Evaluation Program by Theradex since 1979, is a database of electronically submitted case-report forms for first trials of agents in humans as well as trials of combinations of investigational new drugs and at least one FDA-approved drug that may be associated with a risk of overlapping toxic effects. Extensive data are submitted every two weeks for quality control and are maintained in a relational KnowledgeMan database (Micro Data Base Systems). Each participating institution is audited for quality assurance three times a year.

The Clinical Data Update System, managed by Capital Technology Information Systems, has received electronic data according to course of therapy and according to patient every three months since 1998. The Clinical Data Update System is generally used for late phase 1 trials of agents whose toxicity profile has been established in earlier studies. Data are maintained in a relational Oracle database. Before 1998, summary data for these trials were submitted as paper reports yearly (by the Annual Update System or by Study Summary reports), quarterly (by Quarterly Data Update), or twice a year in printed trial summaries prepared by the cooperative groups. For trials monitored by the Clinical Data Update System, the Annual Update System, Study Summary reports, and Quarterly Data Update,

each institution is audited every three years. Auditors examine the consistency of reporting, including references to source documents concerning toxic events among subjects and assessments of responses. Data reported in this article include selected variables from the database of the Cancer Therapy Evaluation Program and combine data from the program's five monitoring sources. A subgroup of 110 trials, primarily those monitored by the Annual Update System, was excluded because complete data in regard to toxicity were unavailable. None of the excluded trials were from the Clinical Trials Monitoring System's database of studies involving agents used for the first time in humans, studies involving agents filed as investigational new drugs with the FDA, or other early phase studies. The Cancer Therapy Evaluation Program provided the data on May 16, 2003.

Trials were grouped by an experienced investigator of phase 1 trials into one of six categories according to the mechanism of action of the agent or agents under investigation: cytotoxic chemotherapeutic agents, immunomodulators, receptor-transduction or signal-transduction agents (including those affecting gene reexpression), antiangiogenesis agents, gene-transfer agents, and vaccines. Each of these categories was further subdivided into four types of trials: those for single investigational agents, for multiple investigational agents, for both investigational and FDA-approved agents, and for only those agents approved by the FDA. Trials involving multiple investigational agents with different mechanisms of action were grouped according to the agent predicted to be the most toxic. Thus, any trial involving a combination of therapies that included a chemotherapeutic investigational agent was coded as a chemotherapy trial, and any trial that included an immunomodulating investigational agent but no chemotherapeutic agents was categorized as an immunomodulator trial. Trials that included both investigational and FDA-approved agents were categorized according to the mechanism of action of the investigational agent. For purposes of classification, radiation was considered an FDA-approved agent.

In cases in which the study title identified a specific disease, the study was considered disease-specific. Studies of single investigational cytotoxic chemotherapeutic agents were labeled "classic" phase 1 trials. Studies of agents being used in humans for the first time were selected from all five databases. These included the very first study of an agent con-

ducted after the agent was filed as an investigational new drug with the FDA and trials that were initiated within seven months of the first study, before any information was available about dose-limiting toxicity from the very first trial.

Potentially beneficial effects of agents under investigation were categorized as complete response, partial response, less-than-partial response, and stable disease. Response to treatment was reported for each protocol according to guidelines of the World Health Organization (WHO),²² the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,²³ or other established criteria approved by the Protocol Review Committee of the Cancer Therapy Evaluation Program. A complete response was defined as the disappearance of a tumor; a partial response as an overall 50 percent reduction in the tumor, measured as the sum of the products of the two longest diameters (according to the WHO criteria), or as an overall 30 percent reduction in tumor size, measured as the sum of the longest diameters (according to guidelines of the Response Criteria in Solid Tumors); and stable disease as neither a partial response nor progressive disease.²³ For this analysis, less-than-partial response and stable disease are combined into one category.

Toxicity was reported with the use of the Common Toxicity Criteria.²⁴ Protocols specified which version of these criteria were used, depending on when the protocols were initiated. All deaths reported by investigators as "possibly," "probably," or "definitely" related to treatment were considered toxicity-related deaths. Data on patient-specific grade 4 toxic events that were available from the Clinical Data Update System are reported; for the other trials, only the data on cumulative toxicity according to trial were available.

STATISTICAL ANALYSIS

Response rates, death rates, and rates of grade 4 toxic events were calculated for participants who were assessed according to trial category (i.e., therapeutic modality, single agent or combination, disease-specific or not, and first-in-human or other). Rates were calculated by dividing the total number of events (responses, deaths, or grade 4 toxic events) by the total number of patients assessed for response or toxicity. Response rates and toxicity-related death rates were also calculated for three-year intervals to evaluate trends. For the subgroup of trials monitored by the Clinical Data Update System, the percentage of patients who had grade 4

toxic events and the average number of grade 4 toxic events per affected patient were reported. Comparisons of response rates and of toxicity-related death rates — in particular, between the current sample and prior samples — were made descriptively. Calculation of statistical significance was intentionally avoided in cases where patient samples may have been divergent and hypothesis test-

ing not prospectively defined. Statistical analyses were performed with the use of SAS software, version 8.02.

RESULTS

The sample of 460 phase 1 oncology trials sponsored by the Cancer Therapy Evaluation Program

Table 1. Rates of Response to Treatment in Phase I Oncology Trials.

Trial	No. of Trials	No. of Patients Assessed for Response	Rate of Response			
			Overall Response (Complete and Partial)	Complete Response	Partial Response	Stable Disease and Less-Than-Partial Response
						percent
Total	460	10,402	10.6	3.1	7.5	34.1*
Cytotoxic chemotherapy						
One investigational agent	92	2,341	4.4	1.5	2.9	40.8
Multiple investigational agents	12	273	11.7	1.5	10.3	27.5
Combination of investigational and FDA-approved agents	88	2,251	16.4	5.6	10.8	31.3†
FDA-approved agents only	29	792	27.4	8.0	19.4	27.2†
Immunomodulator						
One investigational agent	13	203	11.3	3.0	8.4	35.5
Multiple investigational agents	28	651	6.9	2.2	4.8	22.3†
Combination of investigational and FDA-approved agents	19	392	26.0	5.6	20.4	26.7†
Receptor or signal transduction						
One investigational agent	51	1,347	3.2	0.7	2.5	39.3
Multiple investigational agents	7	81	7.4	1.2	6.2	27.2
Combination of investigational and FDA-approved agents	61	935	11.7	2.1	9.5	37.4
Antiangiogenesis						
One investigational agent	15	335	3.9	0.6	3.3	31.0
Combination of investigational and FDA-approved agents	9	135	14.8	5.2	9.6	37.0
Gene transfer						
One investigational agent	7	89	3.4	0	3.4	30.3
Combination of investigational and FDA-approved agents	1	3	0	0	0	0
Vaccine						
One investigational agent	15	265	3.4	3.0	0.4	24.9
Multiple investigational agents	7	198	1.0	1.0	0	35.4
Combination of investigational and FDA-approved agents	6	111	5.4	2.7	2.7	19.8

* For 630 of 10,402 participants, data on stable disease and less-than-partial response are not reported. The percentage was calculated with 9772 as the denominator.

† Percentages were calculated with a denominator adjusted to exclude participants for whom data on stable disease and less-than-partial response were unavailable.

that opened between 1991 and 2002 included 11,935 participants. All participants were assessed for toxicity, and 10,402 were assessed for a response (Table 1). Trials of cytotoxic chemotherapeutic agents accounted for 48.0 percent (221) of all trials and for 54.4 percent (5657) of participants assessed for response. Trials involving receptor transduction or signal transduction were the second-largest group (119 trials, or 25.9 percent), representing 22.7 percent (2363) of participants assessed for response. There were only eight trials involving gene transfer, with 92 participants (Table 1).

RESPONSE RATES

Among the trials of all types of agents, 10.6 percent of the 10,402 participants assessed for response had either a partial or a complete response to therapy. Of these, 7.5 percent had a partial response and 3.1 percent had a complete response. In addition, 34.1 percent of the participants in phase 1 trials had either stable disease or a less-than-partial response (Table 1).

Response rates varied according to the type of agent used and the characteristics of the trial (Table 1). The overall response rate was 3.0 percent among trials of vaccines and 13.6 percent among studies of immunomodulators (data not shown). Furthermore, response rates varied within categories according to the type of trial. For classic phase 1, single-agent chemotherapy studies, the overall response rate was 4.4 percent. The rate among chemotherapy studies involving more than one investigational agent was 11.7 percent; for combinations of investigational and FDA-approved agents, the rate was 16.4 percent; and for phase 1 trials including only FDA-approved chemotherapeutic agents, the rate was 27.4 percent (Table 1). A similar variation was seen in the other categories of trials (Table 1). The response rate among 3420 participants in 184 disease-specific trials was 19.3 percent; among trials that were not specific to disease, the rate was 6.3 percent.

Response rates also varied over time, with the highest rate (19.5 percent) occurring in 1992 and the lowest (5.0 percent) in 1995. When the rates were grouped according to three-year periods, a downward trend in complete and partial responses was noted (18.3 percent for 1991 to 1993 and 9.4 percent for 2000 to 2002). However, when stable disease was taken into account, the rate remained relatively constant over time (34.6 to 51.3 percent) (Fig. 1).

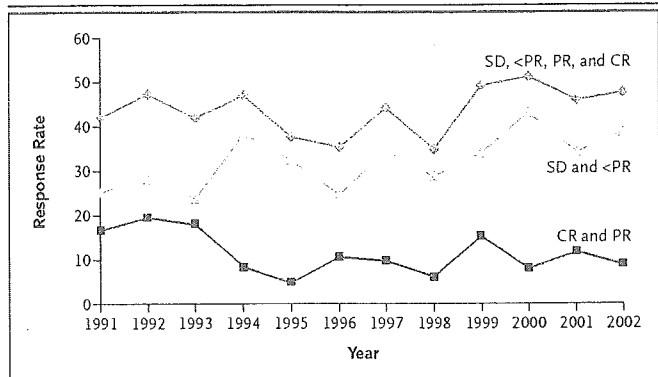


Figure 1. Response Rates According to Year.

Response to therapy was classified as complete (CR), partial (PR), less than partial (<PR), or as stable disease (SD). When the rates were grouped according to three-year periods, a downward trend was observed for complete and partial responses, but when stable disease and less-than-partial responses were taken into account, the rate remained relatively constant over time.

TOXICITY

Among the 11,935 participants in all 460 phase 1 studies, there were 58 deaths (0.49 percent) that were determined to be at least possibly related to the treatment (Table 2). Of those deaths, 18 were reported as definitely related to the treatment and 7 as probably related (for a combined toxicity-related death rate of 0.21 percent). When calculated in three-year intervals for 1991 through 2002, the toxicity-related death rate remained relatively constant (range, 0.45 to 0.61 percent). Of the 58 deaths, 43 (74.1 percent) occurred in participants in chemotherapy trials, with the highest toxicity-related death rate (0.77 percent) occurring in trials involving both investigational and FDA-approved agents (Table 2). Classic phase 1 trials of single investigational chemotherapeutic agents had a toxicity-related death rate of 0.57 percent. Thirteen deaths were reported among trials of receptor-transduction or signal-transduction agents (0.47 percent) and one death each among trials of immunomodulators (0.07 percent) and antiangiogenesis factors (0.17 percent). There were no reported deaths in phase 1 gene-transfer or vaccine studies.

In a subgroup of 168 studies that involved 3465 patients assessed for toxicity, 14.3 percent of participants had had grade 4 toxic events; an average of 1.9 grade 4 events occurred per affected patient (Table 3). On average, trials of chemotherapeutic agents were associated with the highest rate of tox-