

cancer patients and their family members to know what sort of distresses they will face. It is useful for them to become brave in their fight against cancer. Second, it will help medical staff and people in society who deal with cancer to understand cancer patients' distresses and inquiries. Data presented by this study will be informative for people responsible for the medical, psychological and social care of cancer patients and their family members, and the classification of distresses will enable medical staff to be educated on this matter more effectively and precisely. Third, information plays an important role for healthy people in society to know cancer patients' distresses. This makes it possible for society to develop social infrastructure that will lead to the alleviation of patients' distresses.

With regard to the limitations of the present study, the classification category alone is not enough to alleviate various distresses of cancer patients and family members. Recommendations and suggestions for each distress will be required. Based on the present classification category, we are now developing a

database called 'Questions and Answers for Cancer Patients' Distresses'.⁽²⁾ The database enables medical staff to learn patients' and family members' distresses and to implement high-quality consultation in cancer clinics.

Acknowledgments

The authors thank cancer patients and the research team who participated in the Questionnaire Survey on Research into the Anxieties and Burdens of Cancer Sufferers. This investigation was supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare for Research into the Improvement of Cancer Treatment in Japan, by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare for the Third-term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control, by a Grant-in-Aid for Cancer Research (16S-3) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, by a Grant-in-Aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology for the Cooperation of Innovative Technology and Advanced Research in Evolutional Area, and by a Grant-in-Aid from the Shoriki Foundation.

References

- 1 Yamaguchi K. Joint Study Group on the Sociology of Cancer. A report on research into the anxieties and burdens of cancer sufferers - The views of 7885 people who faced up to cancer. Nagaizumi-chou, Shizuoka. Shizuoka Cancer Center, June 1, 2004. Available from URL: http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/taiken_koe_eng.pdf (English version); http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/taiken_koe_jpn200609.pdf (Japanese version); http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/taiken_koe_chi.pdf (Chinese version); http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/taiken_koe_kor.pdf (Korean version); http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/taiken_koe_por.pdf (Portuguese version).
- 2 Ishikawa M, Takada Y, Hamazaki R. Everything you need to know about cancer: collection of Q & A no. 1 - medical expenses and economy/employment edition. Nagaizumi-Chou, Shizuoka: Shizuoka Cancer Center, March 1, 2005. Available from URL: http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/yorozu_QandA_eng.pdf (English version); http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/yorozu_QandA_jpn.pdf (Japanese version); http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/yorozu_QandA_chi.pdf (Chinese version); http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/yorozu_QandA_kor.pdf (Korean version); http://www.scchr.jp/yorozu/pdf/yorozu_QandA_por.pdf (Portuguese version).
- 3 Yamaguchi K. Overview of cancer control programs in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32 (Suppl): 22S-31S.

assessing depression in a considerable proportion of patients, we based our conclusion on the HADS: depressed mood was associated with an increased likelihood of requesting euthanasia. In our discussion we add that depressed mood as assessed by the HADS has been shown to be predictive of the development of a clinical depression in cancer patients at the end of life.

We are sure Schäfer et al agree with us that we can draw the clinical conclusion that early detection of depressed mood is important for quality at the end of life for patients and their relatives.

Marije L. van der Lee

Department of Clinical Psychology, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Johanna G. van der Bom

Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Nikkie B. Swarte and A. Peter M. Heintz

Department of Gynecology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Alexander de Graeff

Department of Medical Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht the Netherlands

Jan van den Bout

Department of Clinical Psychology, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

REFERENCES

1. van der Lee ML, van der Bom JG, Swarte NB, et al: Euthanasia and depression: A prospective cohort study among terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 23:6607-6612, 2005
2. Swarte NB, van der Lee ML, van der Bom JG, et al: Effects of euthanasia on the bereaved family and friends: A cross sectional study. *BMJ* 327:189-192, 2003
3. Swarte NB: Euthanasia among hospitalised cancer patients and the consequences for the bereaved. Utrecht University, 1999
4. Van der Heide A, Deliens L, Faisst K, et al: End-of-life decision-making in six European countries: Descriptive study. *Lancet* 362:345-350, 2003

DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5078

Authors' Disclosures of Potential Conflicts of Interest

The authors indicated no potential conflicts of interest.

Promising New Treatment Schedule for Gefitinib Responders After Severe Hepatotoxicity With Daily Administration

TO THE EDITOR: In the November 20, 2005, issue of *Journal of Clinical Oncology*, Ho et al¹ speculated that gefitinib-induced hepatitis with subsequent necrosis and fibrosis is inevitable when gefitinib is reinitiated with once-daily dosing, even with concurrent corticosteroids, necessitating treatment withdrawal despite marked clinical benefit.

To date, gefitinib-induced hepatitis has received little attention. However, in four phase I trials,²⁻⁵ hepatotoxicity was a dose-limiting toxicity of gefitinib, as was diarrhea. Furthermore, in the Iressa (AstraZeneca, London, United Kingdom) Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (IDEAL 1) trial,⁶ 2% of patients receiving

gefitinib alone at a dosage of 250 mg per day had grade 3 or 4 elevations of hepatic enzymes necessitating cessation of treatment. Therefore, countermeasures should be developed so that gefitinib-responders can continue treatment despite hepatotoxicity.

From September 2002 through December 2005, we administered oral gefitinib, 250 mg once daily, to 87 previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) at our institution. One of these patients, a 61-year-old nonsmoking Japanese woman with lung adenocarcinoma, showed grade 2 elevation of hepatic enzymes after receiving gefitinib for 8 weeks. She had no previous history of liver disease or metastasis to the liver. The WHO performance status (PS) remained 0. During this period, a near complete response (CR) of the primary tumor and multiple lung metastases was confirmed. However, when gefitinib was discontinued owing to hepatotoxicity, the adenocarcinoma progressed and liver function improved in the following 4 weeks. As did Ho et al, we reinitiated gefitinib while carefully monitoring liver function; however, liver function deteriorated again to grade 2 within 1 week and to grade 3 over the following 5 weeks. Therefore, gefitinib was withdrawn for a second time despite the adenocarcinoma having regressed within 2 weeks of reinitiation. In the 6 weeks following withdrawal, liver function normalized but the lung cancer progressed. At this time, mutation analysis of lung cancer specimens obtained before first-line chemotherapy showed the presence of exon 19 deletion (at codons 746 through 750) of the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene.⁷ Because the patient was a non-smoking Japanese woman with a PS of 0 and mutation-positive adenocarcinoma that had not responded to previous platinum-based chemotherapy, we believed continuing the molecular targeted therapy was reasonable.⁶⁻⁸ Then, unlike Ho et al, we reinitiated oral gefitinib, 250 mg once every 5 days, after receiving full informed consent for an unproven treatment schedule. Within 2 weeks, a near CR of the cancer was achieved with, at most, grade 1 elevation of hepatic enzymes. So far, a near CR with stable grade 1 hepatotoxicity has been maintained for 8 weeks with gefitinib administered according to this promising new treatment schedule.

Our hypothesis for the expected reduction of hepatotoxicity when gefitinib is administered once every 5 days is as follows. (1) Development of hepatitis depended on the dosage of gefitinib in the IDEAL 1 trial,⁶ where grade 1 to 4 elevations of hepatic enzymes were more common in patients receiving a dose of 500 mg per day (24%) than in patients receiving 250 mg per day (13%). (2) Furthermore, such hepatic toxicity was more common in Japanese patients (22%) than in non-Japanese patients (4%).⁶ Considering that, on average, Japanese patients weigh less than American patients, the reduced dosage of gefitinib might be preferable in Japanese patients, especially in those responding to gefitinib, although hepatotoxicity might also be due to ethnic differences in the hepatic metabolism of gefitinib. (3) In two phase I trials the maximum plasma concentration (C_{max}) and the area under the plasma concentration time curve (AUC) were dependent on the number of consecutive days gefitinib was administered,^{2,3} such that the C_{max} and the AUC following administration of gefitinib at a dose of 225 mg per day for 14 consecutive days were 2.3-fold and 3.0-fold, respectively, those following a single 225 mg dose.³

Similarly, our hypothesis for the expected response to the reduced dose of gefitinib administered according to such a schedule is as follows. (1) When gefitinib was administered intermittently (for 14 consecutive days, every 28 days) to patients with NSCLC in two phase

I trials, partial response (PR) was observed in 22% to 25% of patients, and stable disease (SD) was observed in 9% to 19% of patients,^{2,3} without tumor regrowth being observed during the off treatment period. These results suggest that the efficacy of gefitinib would be maintained when treatment must be interrupted owing to any toxicity developing from continuous administration. (2) The mean terminal half-life ($T_{1/2}$) was not dependent on the number of consecutive days gefitinib was administered in two phase I trials,^{2,3} where, obviously distinct from above-mentioned pharmacokinetics of C_{max} and AUC, the $T_{1/2}$ of 40 ± 8 hours after administration of gefitinib for 14 days at 225 mg per day was almost equal to the $T_{1/2}$ of 30 ± 5 hours after administration of a single 225 mg dose.³ (3) Antitumor activity was not dependent on the dosage of gefitinib in previous clinical trials.^{2-6,8} In fact, PR rates achieved with doses of 250 mg per day and 500 mg per day were 18% and 19%, respectively, in the IDEAL 1 trial⁶ and 12% and 9%, respectively, in the IDEAL 2 trial.⁸ Furthermore, even when the dosage of gefitinib was less than 250 mg per day, PR or SD was achieved in all four phase I trials.²⁻⁵ In particular, SD was maintained in one patient with NSCLC who received 50 mg of gefitinib per day for 14 consecutive days every 28 days. (4) In addition to a previous response to a lower dose of gefitinib, predictors of a favorable response to gefitinib identified in the IDEAL 1 and 2 trials were Asian ethnicity, female sex, nonsmoker status, good PS, and adenocarcinoma.^{6,8} Moreover, a high *EGFR* gene copy number, identified by fluorescence in situ hybridization, and somatic mutations of the *EGFR* gene are possible surrogate biologic markers for response to gefitinib.⁷ Therefore, patients who have responded to daily gefitinib but have severe hepatotoxicity should be considered as candidates for treatment with our regimen if they also have several factors predicting a favorable response.

We have since treated a second Japanese nonsmoking woman with lung adenocarcinoma and a PS of 1 who showed grade 3 elevation of hepatic enzymes after daily administration of gefitinib. She has maintained SD and grade 0 hepatotoxicity with our new schedule for gefitinib. Regrettably, we have no evidence that our gefitinib schedule confers a survival benefit. Therefore, we believe clinical trials are warranted to evaluate this intermittent schedule following severe hepatotoxicity from daily administration of gefitinib, through the comparison of overall survival rates stratified by the presence of either *EGFR* gene mutations or high *EGFR* gene copy number. We recommend our intermittent schedule for patients who have responded to daily gefitinib but have discontinued treatment because of severe hepatotoxicity, especially if they have several factors predicting a favorable response.

Nobuhiko Seki and Kazutsugu Uematsu

Division of Medical Oncology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Reishi Shibakuki

Division of Diagnostic Pathology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Kenji Eguchi

Division of Medical Oncology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan

REFERENCES

- Ho C, Davis J, Anderson F, et al: Side effects related to cancer treatment: CASE 1. Hepatitis following treatment with gefitinib. *J Clin Oncol* 23:8531-8533, 2005
- Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al: ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in

patients with solid, malignant tumors. Results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 20:2240-2245, 2002

3. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, et al: Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol* 14:922-930, 2003

4. Basejga J, Rischin D, Ranson M, et al: Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 20:4292-4302, 2002

5. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, et al: Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: Results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 20:3815-3825, 2002

6. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 21:2237-2246, 2003

7. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al: Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:643-655, 2005

8. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA* 290:2149-2158, 2003

DOI: 10.1200/JCO.2006.05.7109

Authors' Disclosures of Potential Conflicts of Interest

The authors indicated no potential conflicts of interest.

IN REPLY: The strategy of Seki et al of intermittent gefitinib dosing to decrease the risk of recurrent hepatic toxicity appears to have worked well in their case with both successful control of tumor and reduction in toxicity. This approach deserves additional exploration and documentation.

The current dosing scheme for gefitinib was based on the data from the Iressa (AstraZeneca, London, United Kingdom) Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (IDEAL) 1 and 2 trials; similar efficacy but higher toxicity was observed with the 500 mg dose, consequently 250 mg was selected as the recommended dose.^{1,2} Preclinical work with gefitinib determined an IC_{50} of 0.054 μ M (24 ng/mL) with the oral squamous cell carcinoma cell line, KB.³ Pharmacokinetic evaluation of gefitinib demonstrated an elimination $t_{1/2}$ of 48 hours with a large volume of distribution (1,400 L). Plasma levels for clinically relevant doses, 150 mg to 600 mg, ranged from a steady-state trough concentration of 122 ng/mL to 774 ng/mL.^{4,5} Comparison of drug levels in the plasma and tumor indicated that the gefitinib level was 12-fold higher in mouse xenograft tumors and 42-fold higher within the tumor in breast cancer patients.⁶ While multiple daily dosing resulted in a maximum plasma concentration 2- to 2.5-fold higher than a single dose, plasma levels greater than the IC_{50} were achieved with a single administration.⁷ Thus, intermittent dosing is a potentially feasible approach to therapy. As Seki et al point out, two groups have employed this strategy; Negoro et al performed a phase I study with gefitinib treatment daily for 14 days every 28 days with a maximum tolerated dose of 700 mg and response rates comparable with IDEAL 1 and 2.⁸ The second group performed a phase III study of high-dose erlotinib weekly with phase II efficacy results anticipated.⁹

It may be that the molecular characteristics of the patient's tumor may also influence the effect of an intermittent dosing approach. The patient of Seki et al was Asian with an epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletion mutation. Retrospective series have suggested that patients harboring EGFR activating mutations are exquisitely

CASE REPORT

Gefitinib-induced lung injury successfully treated with high-dose corticosteroids

TAKASHI SETO,¹ NOBUHIKO SEKI,¹ KAZUTSUGU UEMATSU,¹ TOSHIMORI TANIGAKI,¹ SUMIE SHIOYA,¹ TOSHIKI KOBOYASHI,² SHINOBU UMEMURA³ AND KENJI EGUCHI¹

¹Division of Pulmonary Medicine, ²Division of Diagnostic Radiology and ³Department of Pathology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Gefitinib-induced lung injury successfully treated with high-dose corticosteroids

SETO T, SEKI N, UEMATSU K, TANIGAKI T, SHIOYA S, KOBOYASHI T, UMEMURA S, EGUCHI K. *Respirology* 2006; 11: 113–116

Abstract: A 55-year-old man was treated with gefitinib for disseminated pleural lesions, 1 year after resection of the left lower lobe for non-small cell lung cancer. After 6 weeks of continuous daily treatment with oral gefitinib, he developed dyspnoea on exertion and a non-productive cough. CXR and CT revealed focal areas of ground-glass opacity (GGO) in the right upper lobe. Despite gefitinib being discontinued, high-resolution CT revealed extension of GGO and restructuring of lung parenchyma, suggesting acute interstitial pneumonia. Transbronchial biopsy revealed acute-phase diffuse alveolar damage. After administration of methylprednisolone pulse therapy (1 g/day intravenously) for three consecutive days, the areas of GGO shrank on high-resolution CT and symptoms resolved. Diffuse alveolar damage caused by gefitinib can be successfully treated in the early phase with high-dose corticosteroids. Patients receiving gefitinib should be carefully examined for symptoms and undergo CT if their condition deteriorates.

Key words: acute interstitial pneumonia, early detection, gefitinib, non-small cell lung cancer.

INTRODUCTION

Gefitinib is a novel, molecular-targeted drug for the treatment of non-small cell lung cancer. It targets epidermal growth factor (EGF) receptor (EGFR) tyrosine kinase to block the signal transduction pathway implicated in the proliferation and survival of cancer cells.^{1,2} Randomized, double-blind phase II trials^{3,4} in Japanese patients with non-small cell lung cancer, previously treated with platinum-based chemotherapy, have shown response rates of up to 18.4% and symptomatic improvement rates of up to 40%.³ Daily treatment with oral gefitinib is generally well tolerated and is therefore suitable for long-term administration. The most common adverse effects associated

with gefitinib are an acne-like rash, diarrhoea, nausea, vomiting and anorexia, most of which are mild and reversible with discontinuation of treatment.^{5–7} Recently, however, deaths due to gefitinib-induced lung injury have been reported in Japan.⁸

The authors report a case of acute lung injury induced by gefitinib that was detected in the early phase with high-resolution (HR) CT and transbronchial lung biopsy, and successfully treated with high-dose corticosteroid therapy.

CASE REPORT

A 55-year-old man presented with dyspnoea on exertion. Two years earlier, at another institution, he had undergone resection of the left lower lobe for a well-differentiated adenocarcinoma of the lung (p-T2N1M0, stage IIB). Twelve months later he developed a left-sided malignant pleural effusion. Following intrathoracic instillation of OK-432, daily treatment with oral gefitinib (250 mg/day) was commenced. At this time his CT scan showed no lung tissue abnormality (Fig. 1a). Six weeks after initiation of treatment with gefitinib he developed dyspnoea on

Correspondence: Takashi Seto, Division of Pulmonary Medicine, Tokai University School of Medicine, Boseidai, Isehara City, Kanagawa 259-1193, Japan.
Email: seto-t@is.icc.u-tokai.ac.jp

Received 30 June 2004; invited to revise 14 October 2005; revised 1 December 2004; accepted 22 December 2004 (Associate Editor: Se Hwa Yoo).

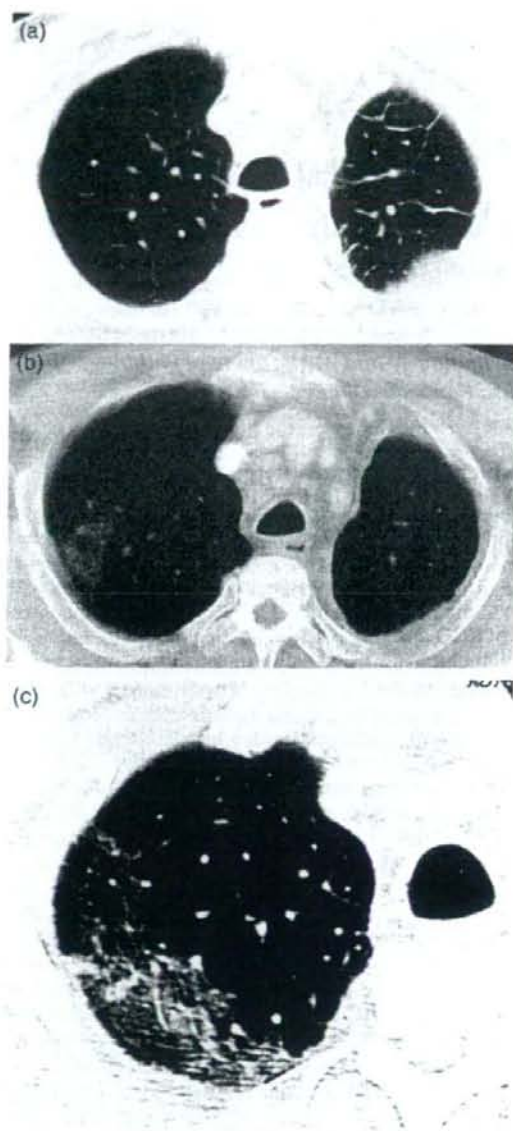


Figure 1 Chest CT scan (a) at the start of gefitinib treatment. No abnormalities were visible in the right upper lobe. (b) Chest CT scan 6 weeks later, when symptoms developed. Focal areas of ground glass opacity were detected in the posterior segment of the right upper lobe. (c) Chest CT scan 10 days after gefitinib had been discontinued. High-resolution CT revealed traction bronchiectasis and architectural distortion in addition to ground glass opacity, suggesting an acute interstitial pneumonia pattern.

exertion with a dry cough. Gefitinib was then stopped. The patient had no history of medical problems other than lung cancer, and he was not taking any regular medication other than gefitinib. He was

an ex-smoker (three packs/day for 35 years) and designed automobile bodies with fibre-reinforced plastic.

The initial CXR demonstrated a left-sided pleural effusion and increased patchy opacification in the right upper lung field, which corresponded to focal areas of ground glass opacity (GGO) in the posterior segment of the right upper lobe on CT (Fig. 1b). He was afebrile and his leucocyte count ($7.7 \times 10^9/L$: neutrophils, 65.6%; lymphocytes, 25.0%; eosinophils, 5.1%) and hepatic and renal function were all normal. Serum levels of LDH (538 IU/L; normal range: 230–410 IU/L) and KL-6 (1640 U/mL; normal range: <500 U/mL) were markedly increased, but levels of surfactant protein-D (34.2 ng/mL) were within the normal range (<110 ng/mL).

There was an increased alveolar arterial difference of oxygen (AaDO₂) of 49.8 mm Hg. His FVC was 2.07 L (61.4% of predicted), his FEV₁ was 1.50 L (78.5% of predicted), and he had a decreased D_{LCO} of 9.73 mL/min/mm Hg (50.3% of predicted) and a D_{LCO}/alveolar volume of 3.37 mL/min/mm Hg/L. A drug lymphocyte stimulation test for gefitinib was negative.

A HRCT scan, 10 days after gefitinib had been discontinued, revealed extension of the GGO into the right upper lobe with superimposed traction bronchiectasis and architectural lung distortion (Fig. 1c). Furthermore, GGO was detected in the right lower lobe. These findings suggested acute interstitial pneumonia (AIP).

Transbronchial biopsy of the posterior segment of the right upper lobe showed enlarged and swollen alveolar epithelial cells with infiltration of lymphocytes, neutrophils and eosinophils in the slightly thickened alveolar septa without hyaline membranes. These findings indicated early diffuse alveolar damage. Pathological organisms were not found in the biopsy specimen or in the sputum or other samples obtained at bronchoscopy (Fig. 2).

The pathological findings from transbronchial biopsy and the HRCT images both supported a diagnosis of gefitinib-induced lung injury, and the authors did not perform open lung biopsy so as to facilitate earlier initiation of treatment. High-dose corticosteroid treatment was started with 1 g/day of methylprednisolone administered intravenously for three consecutive days followed by 60 mg/day of oral prednisolone. The daily dose of oral prednisolone was decreased by 10 mg per week, depending on the patient's response.

Dyspnoea and cough resolved 5 days after commencement of treatment with methylprednisolone, and a CXR taken 8 days after the start of treatment showed a small scar-like lesion in the right upper lung field. A CT scan after 21 days demonstrated a small scar-like lesion without GGO in the right upper lobe. Spirometry after 3 weeks of treatment showed a FVC of 1.91 L (56.7% of predicted) and an improved D_{LCO} of 13.43 mL/min/mm Hg (69.4% of predicted; D_{LCO}/alveolar volume, 4.46 mL/min/mm Hg/L). Arterial blood gas analysis in room air revealed a decreased AaDO₂ of 24.8 mm Hg. With these improvements, the daily dosage of prednisolone was reduced by 10 mg per month. The patient was followed up for 6 months

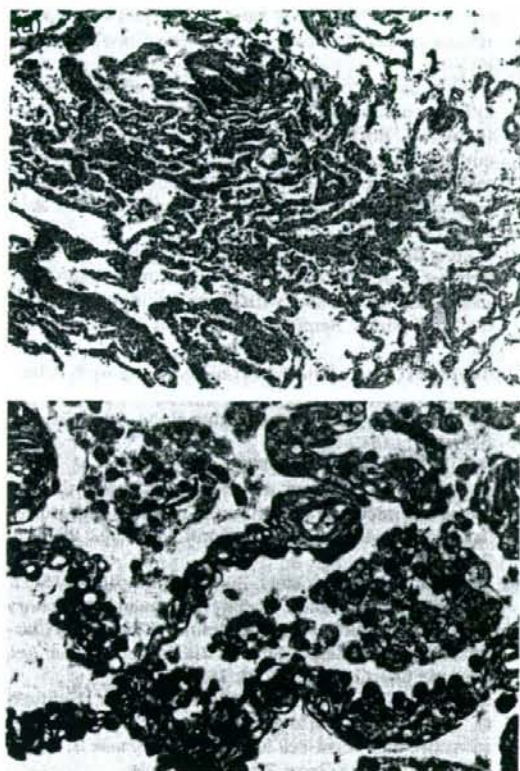


Figure 2 Photomicrographs of transbronchial lung biopsy specimens showing enlarged and swollen alveolar epithelial cells with infiltration of lymphocytes, neutrophils and eosinophils in slightly thickened alveolar septa, consistent with the early stage of diffuse alveolar damage. Haematoxylin-eosin stain; original magnification: $\times 30$ (a), $\times 150$ (b).

after the start of treatment with corticosteroids and remained well.

DISCUSSION

An expert committee of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan has found that gefitinib caused interstitial lung disease in 358 of approximately 19 000 patients treated (1.9%), with a mortality rate of 0.6%. However, the rate of lung injury due to gefitinib is not significantly higher than that of other chemotherapeutic agents.

Acute lung injury may be secondary to the production of various cytokines, oxidants and growth factors. Members of the EGF family have been implicated in the repair of pulmonary damage.^{9,10} Therefore, inhibition of EGFR-mediated signalling by gefitinib may impair the repair of bronchioloalveolar epithelium and thereby exacerbate lung injury.^{11,12}

Daily treatment with gefitinib is effective for patients with advanced non-small cell lung cancer who have not responded to platinum-based chemotherapy, and is likely to remain a popular treatment. Although the incidence of lung injury due to gefitinib is low, the number of patients with gefitinib-induced lung injury is likely to increase. Therefore, a strategy for dealing with this is required.

The case in the present report suggests that lung injury induced by gefitinib can be treated and cured using high-dose corticosteroids, if detected early. When dyspnoea on exertion developed in this patient 6 weeks after administration of oral gefitinib, CT was immediately performed and gefitinib discontinued. Ten days after discontinuation, HRCT showed progression of lung injury, which was compatible with an AIP pattern. Transbronchial lung biopsy suggested early-stage alveolar damage or AIP.¹³ Treatment with high-dose corticosteroids resolved the lung injury, symptoms and the GGO lesions on HRCT, and increased AaDO₂ and D_{LOO} on pulmonary function testing. Such recovery is possible when lung injury is detected and treated in the early phase of diffuse alveolar damage, before progression to the fibrotic phase of AIP.

Detection of drug-induced lung damage is difficult. In the INTACT 1¹⁴ (cisplatin and gemcitabine with or without gefitinib) and INTACT 2¹⁵ (carboplatin + paclitaxel with or without gefitinib) phase III studies of gefitinib, similar rates of drug-induced dyspnoea were observed. In addition, radiographic images may be modified by coexisting lung disease, such as lymphangitis carcinomatosa, respiratory tract infection and postradiation pneumonitis, in addition to the lung toxicity related to prior chemotherapy. Although CT findings in patients with drug-induced lung injury are usually non-specific, CT imaging features are occasionally suggestive of certain types of lung injury, including the pulmonary fibrosis pattern, the AIP pattern, the organizing pneumonia/eosinophilic pneumonia pattern and the hypersensitivity pattern.¹³ In this patient, HRCT was helpful for detecting the AIP pattern. If symptoms of impaired respiration develop in patients being treated with gefitinib, CT should be performed immediately.

Determining risk factors for lung injury is important. Inoue *et al.* have suggested that gefitinib-induced pulmonary injury often occurs in patients with pulmonary comorbidities accompanied by high expression of EGFR.⁸ The West Japan Thoracic Oncology Group, which includes the authors' institution, compared patients in whom gefitinib did (63 patients) and did not induce lung injury (1622 patients). Multivariate analysis showed that risk factors for gefitinib-induced lung injury were smoking habit, male sex and the coexistence of idiopathic pulmonary fibrosis or interstitial pneumonia. Furthermore, they found that risk factors for death due to lung injury were early onset (within 2 weeks) and poor performance status.¹⁶

To effectively follow up patients treated with gefitinib and to prevent deaths from gefitinib-induced lung injury, further prospective studies must be per-

formed to determine what, if any, other risk factors there are for lung injury.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Dr Isamu Okamoto and Dr Kazuya Ichikado of the First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine, for their helpful suggestions.

REFERENCES

- Artega CL, Johnson DH. Tyrosine kinase inhibitors-ZD1839 (Iressa). *Curr. Opin. Oncol.* 2001; **13**: 491-8.
- Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin. Cancer Res.* 2001; **7**: 2958-70.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; **21**: 2227-9.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; **290**: 2149-58.
- Baselga J, Rischin D, Ranson M *et al.* Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J. Clin. Oncol.* 2002; **20**: 4292-302.
- Ranson M, Hammond LA, Ferry D *et al.* ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; **20**: 2240-50.
- Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML *et al.* Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; **20**: 3815-25.
- Inoue A, Saijo Y, Maemonda M *et al.* Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; **361**: 137-9.
- Madtes DK, Busby HK, Strandjord TP, Clark JG. Expression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor is increased following bleomycin-induced lung injury in rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1994; **11**: 540-51.
- Madtes DK, Rubenfeld G, Klima LD *et al.* Elevated transforming growth factor-alpha levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; **158**: 424-30.
- Hardie WD, Prows DR, Leikauf GD, Korfhagen TR. Attenuation of acute lung injury in transgenic mice expressing human transforming growth factor-alpha. *Am. J. Physiol.* 1999; **277**: L1045-50.
- Hardie WD, Prows DR, Piljan-Gentle A *et al.* Dose-related protection from nickel-induced lung injury in transgenic mice expressing human transforming growth factor-alpha. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; **26**: 430-7.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; **165**: 277-304.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C *et al.* Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 2004; **22**: 777-84.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH *et al.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J. Clin. Oncol.* 2004; **22**: 785-94.
- Takeda K, Yamamoto N. An epidemiological survey for interstitial lung disease induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; **41** (Suppl. 2): 250.

Pulmonary Adenocarcinoma Associated with SAPHO Syndrome Difficult to Differentiate from Multiple Bone Metastasis

Reishi Shibakuki^{1,2}, Takashi Seto^{1,5}, Kazutsugu Uematsu¹, Kenji Shimizu¹, Nobuhiko Seki¹, Makiko Nakano⁴, Hiroshi Ishii⁴, Mayuko Ohta¹ and Kenji Eguchi¹

Abstract

The patient was a 57-year-old man with a chief complaint of anterior chest pain who was diagnosed with clinical stage IV (c-T2N2M1) non-small-cell lung cancer (adenocarcinoma). Tenderness in the sternoclavicular joint, acne, periodontitis, and palmoplantar pustulosis were evident, and SAPHO syndrome was diagnosed. SAPHO syndrome is a rare disorder that results in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteomyelitis. Bone scintigraphy showed tracer accumulation in the costal cartilage, sternoclavicular joint, and cervical vertebrae 6-7. Although the bone lesions of SAPHO syndrome were difficult to differentiate from bone metastasis of pulmonary adenocarcinoma, metastatic bone tumors were ruled out by magnetic resonance imaging, computed tomography, and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. There have been no previously reported cases of lung cancer with comorbid SAPHO syndrome. We report such a case and discuss the relevant literature, particularly that concerned with the evaluation of bone lesions.

Key words: Non-small-cell lung cancer, SAPHO syndrome Metastatic bone tumor

(DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1628)

Introduction

SAPHO syndrome is a rare disorder (1) manifested by synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteomyelitis. Because most patients with SAPHO syndrome are relatively young, it is rarely seen as a complication of a malignant disease (2), and there have been no reported cases of lung cancer with comorbid SAPHO syndrome. We treated such a patient and encountered difficulty evaluating the bone lesions. Bone scintigraphy, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), and fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) were used for the bone lesion evaluations. The case is presented below, along with a brief discussion of the related literature.

Case Report

A 58-year-old man had experienced occasional pain in the anterior chest, in particular, the sternoclavicular joint, for approximately 20 years. The pain increased in June 2003, and the patient was examined by a local physician, who noted an abnormality on chest radiography. The patient was referred to and examined at the respiratory medicine department of this hospital in August 2003 for definitive diagnosis. He had been treated for lumbar intervertebral disk herniation, sinusitis, and pyorrhea. He had a history of smoking 80 cigarettes/day for 35 years (22 to 57 years of age), without alcohol consumption. His father died of lung cancer; his mother had hepatocellular carcinoma.

Physical findings on presentation: height, 181 cm; weight, 100 kg; blood pressure, 156/105 mmHg; pulse rate, 90/min;

¹Department of Medical Oncology, Tokai University School of Medicine, Isehara. ²Department of Pathology, Tokai University School of Medicine, Isehara. ³Department of Diagnostic Radiology, Tokai University School of Medicine, Isehara. ⁴Department of Respiratory Disease, Tokai University School of Medicine, Isehara and ⁵Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka
Received for publication November 1, 2005; Accepted for publication March 25, 2006

Correspondence to Takashi Seto, Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, 3-1-1 Notame, Minami-ku, Fukuoka 811-1395



Figure 1. Face acne and plantar pustulosis, and at the anterior chest wall, swelling of the sternum and its articulations with mild pain and tenderness.

heart sounds, no murmur with regular beats; respiratory sounds, no crackle; bulging and tenderness of the right sternoclavicular joint were seen. Superficial lymph nodes and liver/spleen were not palpable, and there were no abnormal neurological findings. Acne of the face, limbs, and trunk was seen, along with impetigo of the bilateral palms and soles (Fig. 1).

Laboratory findings on presentation: There were no abnormal findings on the hemogram or blood chemistry tests, c-reactive protein was negative, and the sedimentation rate was 15 mm/hr. Among tumor markers, carcino-embryonic antigen was elevated, at 35.6 ng/mL.

Chest radiography showed nodular opacities in the right middle lung field and left lower lung field. Chest CT (Fig. 2) showed a 30×25 mm spiculation and a nodular opacity with vascular convergence in the right S3, a 25×25 mm nodular opacity with smooth margins in the left S9, and small diffuse nodular opacities in the both lung fields. The right paratracheal lymph node and pretracheal lymph node were enlarged to 20×20 mm and 25×20 mm, respectively. Primary lung adenocarcinoma in the right S3 and metastasis in the left S9 were diagnosed by transbronchial biopsy and CT-guided percutaneous biopsy.

Cranial MRI revealed a single 8-mm metastatic brain tumor in the right temporooccipital lobe, and this was diagnosed as clinical stage IV (c-T2N2M1).

Bone scintigraphy (Fig. 3) revealed RI uptake in the cervical region, bilateral sternoclavicular joints, and right ribs 6 and 7. No laterality was seen in RI uptake in the bilateral sternoclavicular joint, and high signal intensity was seen in

this area in T1-weighted MRI images, which suggested hyperostosis. The uptake in right ribs 6 and 7 was localized to the articular cartilage and was attributed to ossification. CT of the cervical vertebrae (Fig. 3) revealed a bone defect (right deviation of the endplate) in C-7. Although no opacity was seen in the defect, opacities were seen in the surrounding vertebral body. Similarly, MRI (Fig. 3) showed diffuse opacities in the vertebral body of C-6 and opacity of the vertebral body periosteum, and osteitis and bone erosion were diagnosed. CT revealed consolidation at the margin of the bone defect in C-6, which is atypical of bone metastasis.

Chemotherapy consisting of cisplatin 80 mg/m² on day 1 and gemcitabine 1000 mg/m² on days 1 and 8 was started in September 2003, and was performed every 3 weeks for 3 courses. Because cervical pain increased during this period, imaging studies of the bone lesions were repeated. Although bone scintigraphy showed an increase in RI uptake in the cervical region as compared with pretreatment uptake, CT and MRI showed no change, and FDG-PET showed no uptake in this region. The response to chemotherapy was evaluated as partial response (PR) for the evaluable lesions, with no clinical evidence of bone metastasis of pulmonary adenocarcinoma.

After treatment, no pronounced changes were seen in the acne of the face, trunk, and limbs; in the cystic rash on the palms and soles; or in the bony prominence in the area of the sternoclavicular joint.

Of the symptoms synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteomyelitis, 3 were present in this case. Therefore, pulmonary adenocarcinoma associated with SAPHO syn-

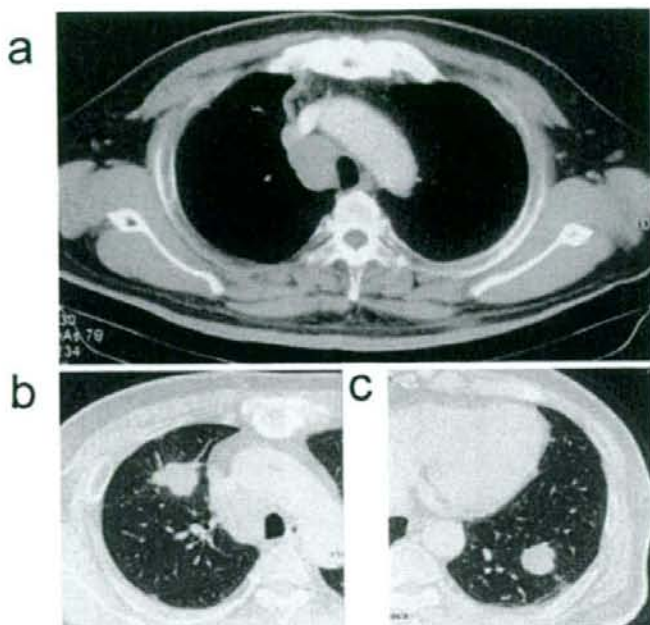


Figure 2. a) The right paratracheal lymph node and pretracheal lymph node were enlarged to 20×20 mm and 25×20 mm. b) Chest CT showing nodular opacity (30×25 mm) with speculation and vascular convergence in the right S3. c) Chest CT showing nodular opacity (25×25 mm) with smooth margins in the left S9.

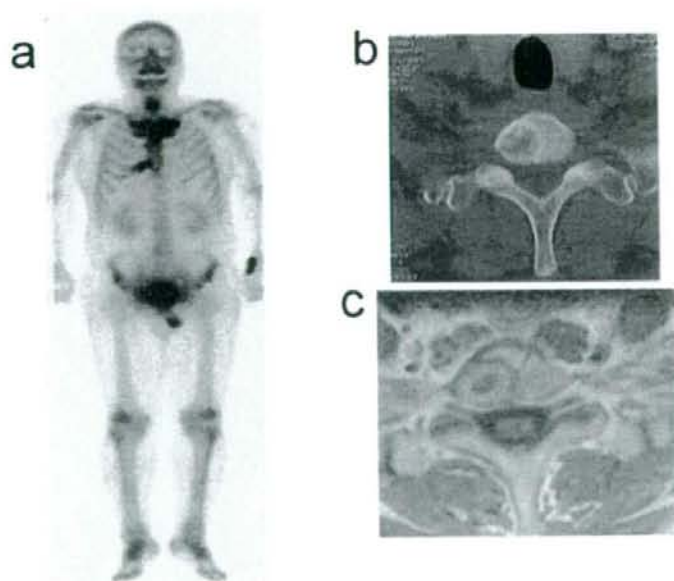


Figure 3. a) The whole-body radio nuclide scan showing the uptake in the cervical spine and bi-lateral sternoclavicular joints, and the right ribs 6 and 7. b) CT of the cervical vertebrae showing a bone defect in C-7. c) MRI (gadolinium-enhanced T1WI) of the cervical vertebrae showing diffuse opacities in the vertebral body of C-6 and opacity of the vertebral body periosteum.

drome was diagnosed, and the cervical lesion was diagnosed as hyperostosis resulting from osteomyelitis of SAPHO syndrome. The lung cancer lesions continue to show a PR to the treatment which consisted of oral gefitinib at 250 g/day for 12 months or longer after the 3 courses of chemotherapy.

Discussion

SAPHO syndrome, first identified in 1987 by Chamot et al, is a disorder of unknown etiology that is manifested by synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteomyelitis (1). Although there have been a relatively large number of cases of SAPHO syndrome reported in Japan and Europe, there have been few reports describing SAPHO syndrome in a systematic manner, such as in epidemiological terms. Diagnostic criteria for SAPHO syndrome were proposed by Kahn and Kahn in 1994 (2). Hyperostosis is most likely to occur at the lower ribs (34%), pelvis (14%), and chest wall including the clavicle (13%); and chest pain is the chief complaint in many cases (3, 4). Skin lesions including psoriasis, cellulitis, and suppurative hidrosadenitis have been reported as complications of this syndrome, appearing as pseudoabscesses that are neutrophilic on pathological examination. Although association with ankylosing spondylitis has also been proposed and association with HLA has been suggested because spondylosis and arthritis are seen in SAPHO syndrome, these associations are still controversial (5, 6). Between 1987 and 2004, 111 occurrences of complications were reported in 339 patients with SAPHO syndrome. There were many reports of SAPHO syndrome with comorbid autoimmune disease, including 24 cases of comorbidity with chronic rheumatoid arthritis and 20 cases of comorbidity with inflammatory abdominal disorders (5 cases of Crohn's disease, 4 cases of ulcerative colitis, 2 cases of Behcet's disease). Because SAPHO syndrome occurs in relatively young

individuals, it is not frequently associated with malignant disease. The only one reported case of comorbidity with a malignant disease was of osteosarcoma (7). In the present case, the patient had neither autoimmune disease nor inflammatory abdominal disorder. And the hypertrophic osteoarthropathy is a paraneoplastic syndrome, with no periostosis found in the tubular bone, particularly in the tibia and femur. We therefore assessed the lung adenocarcinoma as a simple association with the SAPHO syndrome in the present case.

Bone lesions seen in the present case were excessive bone formation in the sternum, clavicle, and ribs; ossification of the costal cartilage; and excessive bone formation of the cervical vertebrae resulting from osteomyelitis. However, FDG-PET permitted the bone lesions of SAPHO syndrome to be differentiated from metastatic bone tumors. Although FDG-PET and bone scintigraphy detect metastatic bone lesions in non-small-cell lung cancer with equal sensitivity, specificities of 98% and 61% have been reported for FDG-PET and bone scintigraphy, respectively, and false-negative rates of 1% to 2% have been reported for FDG-PET (8). The accuracy rates of FDG-PET and bone scintigraphy for bone metastases of lung cancer were significantly different (94% with FDG-PET and 85% with bone scintigraphy; $p < 0.05$) (9).

This is the first reported case of SAPHO syndrome associated with lung cancer, and it is therefore difficult to raise this case as an example of how bone lesions in SAPHO syndrome can be differentiated from lung cancer bone metastases. However, in the treatment of lung cancer bone metastases associated with systemic disease, consideration should be given to performing examinations such as FDG-PET, and care should be taken to avoid radiation therapy and other unnecessary treatments that may induce complications.

References

- Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 54: 187-196, 1987 (in French; abstract in English).
- Kahn MF, Kahn MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 8: 333-362, 1994.
- Marshall H, Bromilow J, Thomas AL, Arden NK. Pamidronate: a novel treatment for the SAPHO syndrome?. *Rheumatology (Oxford)* 41: 231-233, 2002.
- Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine* 68: 245-251, 2001.
- Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 29: 159-171, 1999.
- Dumolard A, Gaudin P, Juvin R, Bost M, Peoc'h M, Phelip X. SAPHO syndrome or psoriatic arthritis? A familial case study. *Rheumatology* 38: 463-467, 1999.
- Legrand E, Audran M, Rousselet-Chapeau MC, et al. Iliac osteosarcoma in a patient with SAPHO syndrome. *Rev Rhum English Ed* 62: 139-141, 1995.
- Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 25: 1244-1247, 1998.
- Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 44: 317-325, 2004.

緩和医療の期待と現実—そして今後

Perspectives of palliative medicine in malignant diseases



特集

江口 研二
EGUCHI Kenji

対がん戦略

Key words がん緩和医療 支持療法 QOL

本稿については、がん緩和医療—臨床医は牧師か—という課題(仮題)をいただいていた。なかなか味のある仮題であるが、一方では、がん緩和医療の認識に関して医療関係者や医学研究者の間にも大きなギャップのあることを感じた。本稿では本邦におけるがん緩和医療の現状を総論的に考察した。

がん緩和医療の定義と特徴は何か

はじめにがん緩和医療の定義について述べる。本邦でのがん緩和医療は、終末期医療におけるホスピスケアの導入が初めて行われた約20年前に比べ、緩和医療を巡る社会情勢、その診療体制、患者側の認識などが急速に変貌しつつある。がん緩和医療に関しては、単に終末期患者を対象にするものではなく、がんを疑われた、あるいはがんという診断がついた時点から、すでに患者やその家族に対する支持療法の必要性が生じるものと認識されている。診療内容については、緩和医療の大きな領域をしめる疼痛対策、サイコオンコロジー(精神腫瘍学)などのがんに伴う身体症状・精神症状の緩和だけでなく、抗癌剤・放射線・手術療法などの治療に伴う副作用対策(狭義の支持療法)も重要な分野となっている。

さらに最近では、「予防的な」緩和医療が言葉と

して使用され始めており、これは患者の日常生活機能(Activity of Daily Life: ADL)を明らかに低下させるような事象が高い確率で予測される場合に、予防的に行われる治療のことである。すなわち、転移性骨腫瘍による病的骨折などの事象に関する予防的な薬剤などがあげられる。

がん緩和医療の本質は何か

患者の症状の評価は生活の質(Quality of Life: QOL)に代表されるように、医療者による客観的な評価だけでなく、患者の主観的な評価を加味して考える必要がある。緩和医療における療法の評価には、患者自身のアウトカム評価を必要とする。治療の副作用に対する患者自己記入式スコアと担当医師のつけたスコアが乖離するという事実は、嘔気、末梢神経障害、脱毛など、症状緩和や支持療法の分野で数多く報告されている。治療に際して、生命を脅かす副作用の軽減以外に、患者自身の「今、つらい症状」を優先的に軽減する対策を素早く講じることが、医師には要求されており、こ

れこそが緩和医療の原点と考えてよい。

がん緩和医療の克服すべき大きな課題となっているがん性疼痛を例にあげても、体温表と同じように、経時的に記入できる患者自己記入式疼痛スコア表を臨床現場で活用し、鎮痛処方調節を行うべきである。ベットサイドでは、他の医療スタッフからの報告や問い合わせを待つだけではなく、朝夕回診などで患者の表情や会話から苦痛の程度を把握し、それに対する対策を患者と積極的に話し合うべきである。その後時間経過でどのように対策が功を奏しているのか情報を把握し、さらに対策を更新する必要がある。このような医師と患者の認識のギャップを少なくすることが、がん緩和と治療技術の力量といえる。

緩和医療の進歩を支えるものは何か

最近、使用しうるオピオイド製剤の多様化や、新しい制吐剤などの臨床導入、さらには、CYP3A4、2D6などの薬剤代謝酵素遺伝子多型による薬効差の問題など、がん緩和医療の分野も従来からの経験的な医療のみならず、科学性と情報化の間われる時代になってきた。すなわち、診断法、治療法に関する日進月歩の新しい知見を消化し、がん緩和医療の日常臨床の質をどのように担保しうるかは、すべての緩和医療に携わる医療関係者にとって重要な問題となっている。

がん治療に伴う副作用に関する支持療法は、1980年代以降のリコンビナント顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)や5HT₃Rに作用する新規制吐剤の導入などにより、急速に変わってきた。これらについて、ASCO(American Society of Clinical Oncology www.ASCO.org), MASCC(Multinational Association for Supportive Care in Cancer www.mascc.org), 本邦でのがん関連学会のガイドラインがある。G-CSFにより、好中球減少時の感染リスクは低減され、薬剤のコンプライアンスも向上した。しかし、G-CSFを利用した治療法ががん患者の生存に寄与するエビデンスは少な

い。また、治療に伴う貧血の問題は倦怠感などQOLの低下をきたしているが、全身倦怠感など実際の症状は、症状の鋭敏な評価尺度の欠如と、日常臨床での医師の関心度の低いことで、医療関係者には過小評価されている。貧血改善目的のリコンビナントErythropoietinは、治療誘因性の貧血の改善に有益だが、血小板減少に対するThrombopoietinは、明らかな有用性を検証できず、臨床導入は中止されている。

最近、薬物代謝酵素CYP2D6の遺伝子多型が、制吐剤の薬理作用に影響を与える報告であり、急速代謝型の遺伝子多型を有する患者では制吐剤の血中濃度を保てず、制吐効果が不良であるとされた。薬物代謝酵素の遺伝子多型は、その頻度や種類に人種差もみられ、実際に臨床問題となるのか、個人ごとにきめ細かい治療法の選択をしなければならぬのかはまだ不明な点が多い。CYP2D6で代謝される薬剤には、コデインなども含まれるが、さらに、CYP3A4が主な代謝経路に作用する薬剤として、抗がん剤も含めがん医療で使用されている薬剤は非常に多く、その相互作用にも注意する必要がある。

サブスタンスPに作用するNK-1R阻害剤もとくに抗がん剤による遅発性嘔吐に有用と数年以上前から欧米では使用されているが、日本ではまだ製造承認申請中の段階である。

未承認薬の臨床導入や適応拡大のための治験は、企業の決断にかかっている。しかし、迅速に治験を進めることや治験以外の臨床試験から質の高い治療法のエビデンスを作ることは、緩和医療に携わる医師の責務といえる。10%プロカインの製造中止、ケタミンの麻薬指定などの最近の事例は、日常頻用されている緩和医療の治療法にもエビデンスの存在が必須であることを明確に示している。従来の緩和医療では、治療法の評価は個々の事例に対しての有用性が決め手であり、したがって多数例での機械的な臨床試験でのエビデンスはそぐわないというような意見も多かった。しかし、現在の薬物相互作用、有害事象などの問題

や、保険適用のない使用方法などの問題は、そのまま放置できるものではない。日本における緩和医療の臨床試験をもっと効率よく進める体制(試験計画の立案、審査体制、研究資金調達、臨床試験支援スタッフ確保など)を整える必要がある。また、もっとも重要なことは、緩和医療に携わる医師が、これらのことを積極的に自覚することである。

がん緩和ケアチームの整備

社会的な要請に押される形で、入院患者に対するがん緩和ケアチームの保険診療加算が開始され、また在宅ホスピス診療報酬の改定など、がん緩和医療を取り巻く医療情勢が非常に変化しつつある。しかし、現実的にはマンパワーの問題で、がん患者を専門とする精神科医がわが国には数えるほどしかいないこと、またケアチームのスタッフを養成する体系的なシステムもないことなど医療機関における加算のとれるチームは非常に少ない。また、入院患者しかケアチーム診療に該当しないことなどの制度的なひずみが存在する。緩和ケア外来と地域ネットワークの役割分担は緩和医療の根幹をなすものとして、整備されなければならないものである。

緩和ケアチーム立ち上げの2年間で自験例から得たこととして、医療機関の長が、がん緩和医療を組織として実施するという方針を明らかにすること、緩和ケアチームを支える院内各部門の支援が容易に得られることなどが、ケアチーム活動の成功の鍵となった。実際のユーザーとなる患者・家族そして、主治医などの医療スタッフが、ケアチームの存在意義を感じるにより、院内での需要は確実に増えていく。診療科によって依頼数の多寡が異なることは当然と考える。主治医が把握している診療依頼内容と実際の緩和ケアチームが判断した問題点が異なることや、当該患者の間

題点として指摘しうる点が多岐にわたることなど、主治医判断との乖離も、ケアチームの存在意義を示しているものと考えられる。

おわりに—緩和医療の今後に向けて

平成17年には、日本緩和医療学会の会員数が5,000名を超えた(<http://www.jspm.ne.jp>)。がん緩和医療に対する関心は医療者の間にも広まっていると判断できる。しかし、医師については、出身診療科が複数であり、がん緩和医療の質的な保証となる教育とその評価体制については、さまざまな意見があった。いまでも臨床腫瘍医と緩和医療医との考え方の差などをことさら強調する意見もあるが、患者家族が多様化した要望を投げかけてくる現在では、臨床腫瘍医、緩和医療医を問わず、基本的にはがん医療の知識および基本的な診療技術については、修得すべきであると考えられる。日本緩和医療学会では、社会的な要請も考慮し、体系的な教育研修制度の確立と専門医療スタッフ認定制度の整備を始めた。具体的には、2種類のカリキュラムからなり、米国での Education in Palliative and End-of-Life Care-Oncology (EPEC-O www.EPEC.net) にならって、各地域での教育担当者を養成するトレーナーズセミナー(数十名対象セミナー)と、全会員を対象とした教育研修カリキュラム修得用のセミナー(年2回開催)を計画し開始した。また、この教育研修カリキュラムについては、がん緩和医療関連の諸研究団体との交流も検討している。教育研修制度の確立は、がん緩和医療の質の向上に最も資するものと考えられる。

がん緩和医療の診療内容としては、がん拠点病院や訪問診療による在宅ホスピスなど医療機関の役割分担と連携を充実させた地域ネットワークが、患者家族に対する福音になるものと考え、人材のリソースなどの確保が重要になる。

特集

本邦における肺がん臨床試験の実際

肺がんの臨床試験における
インフォームドコンセント*

江口 研二**

Key Words: informed consent, clinical trials, lung cancer

インフォームドコンセントの
歴史と理念^{1)~3)}

医療におけるインフォームドコンセントの適切な邦訳はないが、内容としては、診療行為について医師がわかりやすい十分な説明を行い、患者がその説明内容を理解し、その行為に同意するプロセスとされている。日本では、1970年に北里大学 孝一教授の医事法制学に関する著書でインフォームドコンセントという言葉が紹介された。第2次世界大戦後に制定された、人を被験者とした医学研究に関する国際的な倫理規範にニュルンベルグ綱領(1947年)がある。この綱領では、医学研究への参加には、被験者の自発的な同意が前提とされた。世界医師会によるヘルシンキ宣言(1964年)では、人を被験者とした研究に際し、研究者による十分な説明と被験者の強制されない自発的な同意すなわちインフォームドコンセントを実施することが義務づけられた⁴⁾。ヘルシンキ宣言は、2000年エディンバラ改訂により遺伝子研究に用いる人体から採取した試料をも対象に含むこと、プラセボ使用の二重盲検試験の許される条件についての新たな指針を修正追加されている。インフォームドコンセントの前提となる生命倫理の3つの

基本原則は、善行の原則(患者にとっての利益、幸福)、正義の原則(公平であること)、自律性の尊重(個人の尊重、自己決定権)から成る。医師は、医療の本質である個々の患者にとっての最善の医療を優先し、医療処置による危害を避け被験者(患者)に利益を与えるよう常に努力することが要求されている(善行)、すべての人々が公正に処遇されることを遵守する(公平)、さらに患者自身が自由意志で最良と思う決定を行い、医師はこれを遵守する(自律性)、この3原則を前提として行われるものである。

一般医療における患者の権利については、1972年米国病院協会「患者の権利章典に関する宣言」、1981年の世界医師会リスボン宣言などで、患者の尊厳を守り、患者の自己決定権を尊重することが盛り込まれた。本邦では、1989年から1990年にかけて厚生省や日本医師会の委員会報告などで、末期医療における告知に関する指針が公表された⁵⁾。1995年には、医療におけるインフォームドコンセントの指針として厚生省の検討会(柳田邦男座長)報告が「元気の出るインフォームドコンセントをめざして」という副題にて公表された⁶⁾。一般診療におけるインフォームドコンセント自体は法制化されていないが、関連する法規としては、医療法第1条4項、医師法第23条、保険医療機関療養担当規則第14条などに医師の責務が規定されている。すなわち患者と医師との十分な信頼関係のもとに適切な医療の提供、

* Informed consent in clinical trials for lung cancer.

** Kenji EGUCHI, M.D.: 東海大学医学部医学科内科学系腫瘍内科(〒259-1193 伊勢原市望星台); Medical Oncology, Tokai University School of Medicine, Isehara 259-1193, JAPAN

表1 患者にとって不利な情報の説明での留意点

- ・現在までの診療で、①確かなこと、②不確かだが可能性の高いこと、③将来起こりうるかもしれない推測的なこと、を明言して説明する
- ・将来の事象に関して、内容の不確実性も明らかにし、経過がうまくいく場合のシナリオとうまくいかない場合のシナリオにつき説明内容に幅をもたせる
- ・今後の経過において、それぞれの患者のリスク因子・既往歴などから予測される事象なども含めて説明する
- ・自身の病気に関する患者の認識度を診療時に見極めておく
- ・検査結果や確定診断は、できるだけ早くに患者に知らせる
- ・精神的な支援のため、暖かい、共感的な態度や言動を維持する
- ・不利な情報の開示など、医師としての話し方の専門技術を修得しておく

(文献^{7)~9)}より引用改変)

わかりやすい説明行為・療養指導などが義務づけられている。さらに民法第656条では、準委任契約として診療委託契約上での説明・同意の取得が義務づけられている。

コミュニケーションの技術^{7)~9)}

がんなど患者に不利な医療情報に関して、新聞社による一般人に対する大規模な意識調査では、本人へのがん告知希望の割合は2001年には約8割に増えている。さらに他の報告でも病院を受診した約9割の人が、がんなどの自分に不利な病気であっても自身への説明を希望した。患者にとって不利な情報の告知は是か非かでなく、その情報をどのように伝えるかであり、信頼感の維持と医師の対話技術が必須である。コミュニケーションギャップの改善のために、医師は、患者の視点を理解して患者との対話を続けていく必要がある。進行がんなどの完全治癒を期待できない場合、治療は日常生活の支障となる症状の緩和を目的としていることなど、当面の治療目標、治療期間などの見通しを具体的に患者に説明しておくことは患者と医師の協力関係を維持する上で重要である。

患者への説明の際に嘘や楽観的、誇張的な話を言っただけではいけないが、患者に生きる望みを失わせるような接し方・話し方は避けるべきである。常に患者が希望(その時期の病状に対応した治療目標)をもって病気に立ち向かい、かつその後の療養への気力を落とさせないように説明し、その後の患者や家族の相談にも十分対応すべきである(表1)。不利な情報でも知りたいのか知りたくないのかについて、患者の希望を予診票で

聞いておくことも目安にはなるが、自分の置かれた状況に大きな変化があったとき、患者の初めの希望が不変であるというわけでもない。患者が希望する人を同席させ、一緒に病気の説明を受けることは、共通の説明内容を複数の人が認識することになるので望ましい。説明用紙を用いて、イラストなどでわかりやすく説明し、患者や家族が理解しやすいように時間的余裕をつくる。たとえ患者や家族が治療について医師に任すと表明している場合にも、インフォームドコンセントの内容を簡略化してはならない。患者の理解度も時折確認しておく。

生命予後については、単に平均的な予後予測数字のみでなく、その不確定な要素や、その患者についての既往歴や随伴疾患から予想される種々のリスク因子などを具体的に提示しながら内容に幅をもたせて説明する。また、予後説明後の精神的、身体的支援についても最大限に対応することを説明に追加しておく。地域医療の中で医療機関の役割を明らかにして、専門病院、一般病院、かかりつけ医、介護センターなどの患者にとって便利でわかりやすい連携体制を作る必要がある。

セコンドオピニオンとは、患者が自発的に主治医以外に他の専門医の意見を聞くことであり、そのような希望を表明したときには、現在までの資料や説明内容に関する文書を快く手渡すことが必要となる。セコンドオピニオンを受ける医師にとっても患者・家族の話だけでは治療経過が正確にわからないことが多く、的確な情報提供は重要である。説明の際には、世界的に検証されている「標準的な治療方法」のメリット、

表2 患者が同意前に理解しておく必要のある事項

- 1 病気がなにか、放置しておいてよいか
- 2 自分の病気に関連して特定の目的で実施される処置はどのようなものか
- 3 自分の問題を解決するのに、他の方法はあるか
- 4 標準的な方法、従来当該施設で行われていた方法
- 5 勧められた方法および他の方法の長所と短所、この方法がベストか
- 6 この方法の危険性、副作用、後遺症
- 7 この方法の内容と経済的、身体的な負担
- 8 この方法を受け入れなければどうなるか
- 9 説明されたことについて、身内や友人に自分の言葉で説明できるか
- 10 自分の疑問すべてに医師から十分答えてもらったか
- 11 同意書に使用されている語句は自分で理解できたか
- 12 提示された治療の担当医師が誰で、どのような組織で行うのか
- 13 自分の自由意志で決定する
- 14 この方法で自分に得る利益は、被る可能性のある危険性を上回ると思う
- 15 自分が望まなければ、この方法に同意しなくてもよい
- 16 今後の見通し

臨床試験ではさらに上記の事項に追加して下記のような条項について説明を受けて理解することが必要となる。

- 1 試験の目的と意義
- 2 自分が参加する場合の自分へのメリットデメリット
- 3 参加は自由意志で決めうる
- 4 途中撤回も自由である
- 5 不参加、途中撤回でもその後の治療に不利益を被らない
- 6 試験参加の場合の費用負担
- 7 試験内容(治療内容)期間など
- 8 健康被害の場合の治療費や補償に関する事項
- 9 プライバシーの保護
- 10 試験の成果や結果についての情報還元の有無
- 11 提供試料などに関する特許事項など

デメリットをまず説明することは必須であり、保険診療で認められる治療方法などについても言及すべきである。それらをせずに、たとえば自分たちの興味で行っている治療方法を勧めることは、的確なセコンドオピニオンとはいえない。

医療におけるインフォームドコンセントで一番重要なことは患者の視点に立つ配慮である。患者の自己決定のためには、医療につきまとう本質的な不確実性に関する判断を患者自身で認識する必要がある。患者と医師との信頼関係の上に相互のコミュニケーションを充実させ、専門医の適切な裁量権と患者の自律性の両者を生かすことが重要である。たとえば、肺がん症例でも、エビデンスとおりの標準的治療にあてはまる症例は少なく応用問題のような患者の方が多い。その場合に治療にさまざまな選択肢があり、同一の患者に対してその時点で外科、内科、

放射線科など専門の違いにより、勧める治療法が異なってくることも日常臨床の現場では多い。また、患者の医療行為に対する価値観が多様化しており、医師のみの価値観を押しつけることには無理がある。そこで医療におけるインフォームドコンセントが重要となる(表2)。

臨床試験に関する インフォームドコンセント^{10)~15)}

新しい予防・診断方法、新薬開発や新しい治療法の導入、標準的な治療法の普及、quality of life(QOL)あるいは医療コストを考慮した治療方法の確立は、医療の進歩に不可欠である。臨床試験は、人を対象とした予防・診断・治療法の効果・価値を臨床試験計画書(プロトコール)に基づき、前向きに明らかにするために行われる科学研究である。臨床試験は、できるかぎり合理的なデザインと質の高い内容であること、

被験者となる患者の権利を保障する倫理規範を満たすことが要求される。臨床試験の意義は、医療技術の科学的・合理的な有用性を評価することであり、この評価が医療におけるエビデンスになる。「良い治療法」と言われるには成績の公表と客観的評価を経たものでないかぎり普遍的には通用しない。各種治療方法に関するstate of the artの概念は、「標準的治療方法」と評価のまだ定まっていない「実験的な治療方法」との区別を明らかにするものであり、治療法の妥当性に関する有益な示唆を与える。

患者への説明には、臨床試験に関する十分な知識が必要である。臨床試験には、新規薬剤の開発と臨床導入(市販承認目的)に伴う治験と、医師の研究グループによる市販後薬剤などを用いた臨床試験などがある。新規薬剤の治験は、薬事法に基づいて行われるもので、厚生省が1989年に「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(good clinical practice; GCP)を定め、1990年に「GCPマニュアル」を公布した。その後GCPに基づいた治験のあり方について日欧米の行政・薬業等の関係者の協議が行われ、新規医薬品の開発導入に関する国際的な基準が整備された(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)。このICHの取決めに準拠して国内法として整備された改正薬事法(1996年)に基づく新GCPの厚生省令が1997年に公布されわが国での治験ガイドラインとなった。この新GCPでは、被験者保護の原則が重視され、被験者への説明内容の強化と文書による説明と同意書を義務づけた(表2)。また、製薬企業(治験依頼者)、治験契約施設(医療機関)とそのIRB(治験審査委員会)、研究者(治験責任医師)などそれぞれの業務と責任が明確化された。新GCP下の質の高い治験データは、各国の薬剤審査承認過程を促進することになる。

公的研究費などを用い専門医グループが企画する治療の臨床試験は、市販薬剤の新しい投与方法や新しい組み合わせ方法、あるいは他の治療方法との新しい組み合わせ治療(集学的治療)など、治癒を目指したより良い標準的治療法を開発するために立案されることが多い。したがって、

新薬の導入に劣らない重要な試験である。企業でなく医師が適応外医薬品の治療試験を行って適応拡大の申請を行う場合に関しては、治験の枠組みの中で、医師主導の臨床試験として実施可能となるように2002年7月に薬事法が一部改正された。このような臨床試験研究を行う場合、この臨床試験を治験並みの精度で科学的・倫理的に適正に行うためには、治験におけるGCPと同様に、臨床試験プロトコル作成から試験実施そして報告業務まで膨大な労力と資金が必要となっている。これらの範疇に入る研究以外の研究、すなわち現在、人を対象とした医療研究のほとんどは、医師が自主的に行う治療試験などであり、本邦では、「臨床研究の倫理指針」に規制されていることになる。これらの組織における臨床試験研究を行う場合、臨床試験を科学的かつ倫理的に適正に行うために、質の高いプロトコルの作成、IRBでの審査承認、実施時の精度保証など、臨床試験に関する最低限のルールを遵守することが要求されており、透明性のある研究費の確保と研究組織、患者の人権の保障が必須である。

最近も起こっている医療倫理の問題

医療倫理やインフォームドコンセントが身近な診療現場に起こる問題であることは、最近のいわゆる分子標的薬であるEGFR阻害剤イレッサ[®]に関して起こった一連の社会事象からもわかる。類似薬のないユニークな作用機序を有する新規薬剤の場合、それまで明らかになっているエビデンスの範囲内で一般治療を実施すべきである。医師には冷静で合理的な判断に基づく診療を行う義務がある。新規抗がん剤を使用する医師としては、抗がん剤の臨床試験成績を熟知しておくべきである。現在、抗がん剤単剤で承認され、製造承認後の実地臨床で、新規抗がん剤と他の抗がん剤との併用療法や投与スケジュールの変更が試みられる。これらの臨床試験は治験以外であればIRBの審査承認が必要で、臨床研究の倫理指針に準拠することになる。医師の裁量権の範囲内という認識の「ためし」の治療ではない。抗がん剤のリスクを考えると、医師の裁量権を理由に日常診療の範囲で行うべきものではない。

なお、適応拡大のための臨床試験は、当然GCP準拠ということでありIRBの審査承認を受けることが、被験者たる患者の権利を保障する意味でも必要である。最近、医師の企画するランダム化比較第Ⅲ相試験の際に、どの治療アームも使い慣れた薬剤だからといって患者の承諾を得ずして試験治療を行っていたという事例が訴訟となっているが、ヘルシンキ宣言の理念は日常診療の中でも問いかけてられている問題であり、患者の視点も考えることが医療倫理の基本である。

遺伝子研究のICをめぐる^{16)~20)}

本邦では、2000年に産官学共同プロジェクトとしてのミレニアムプロジェクトに伴う疾患関連・薬物反応遺伝子解析研究について「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」(厚生科学審議会先端医療技術評価部会)が、また、ユネスコの「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」などに基づいた科学技術庁科学技術会議声明倫理委員会による「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」が公表された。2001年には文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省合同の検討委員会報告による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が公表され、2002年6月には「疫学研究に関する倫理指針」が文部科学省厚生労働省の2省合同の指針として公表された。さらに治療関連の指針として、文部科学省と厚生労働省の合同告示が2002年3月に公表された。3省合同ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針は、人間の尊厳と人権の尊重、社会の理解と協力を基本とし、被験者個人の人権を保障しつつ、市民の健康と福祉に貢献しうる社会的に有益な研究としてのヒトゲノム・遺伝子解析研究の推進を目指したものである。ヒトゲノム・遺伝子解析研究とは、研究対象となる試料の提供者の個体を形成する細胞に共通に存在して、その子孫に受け継がれうるヒトゲノムおよび遺伝子の構造または機能を、その試料を用いて研究することであり、研究に用いる試料提供のみの行われる場合も含まれる。この指針の概要は、インフォームドコンセント(試料提供者に対する十分な説明と提供者の十分な理解の上で提供者が自発的に解析研究用の試料提供に

同意する)を基本とし、試料提供者の個人情報の保護を徹底すること、倫理審査委員会が適切に組織され運営されていること、研究の適正性および透明性を確保すること、遺伝性疾患に配慮することである。疫学研究は研究対象者の生活習慣など個人情報を収集する作業が多く、一般的に、医師のみならず多数の関係者が関与する研究である。ヘルシンキ宣言に基づく計画を倫理審査委員会が審査する。法律の規定に基づく調査、試料としてすでに連結不可能匿名化されている情報のみを用いる疫学研究、手術・投薬などの医療行為を伴う介入研究はこの指針の対象とならない。なお、がん登録事業は、都道府県が実施主体となって行う保健事業であり、この指針は適用されない。ただし、これらのデータが利用されるような分析・仮説の検証を伴う疫学研究には、指針が適用される。がん登録事業の計画審査には実施主体である地方公共団体が定める審議会などの活用が考えられている。3省合同指針では一般診療で採取された試料を対象としていないが、一般診療での試料と研究としての採取試料との区別がつきにくい場合がある。通常診療として得られた試料についても提供者の人権を考慮した取扱いが必要である。一般診療での試料に関する指針は、遺伝学的臨床検査に関するガイドライン[(案)2001年3月]が日本人類遺伝学会、日本産婦人科学会、家族性腫瘍研究会など関連8学会共通ガイドライン案として公表されている。2005年4月には、個人情報保護法の実施により、疫学研究の倫理指針、遺伝子治療研究に関する指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針などがすべて改正された。

その骨子は、個人情報の取扱いについて研究機関の長の監督責任を明らかにしていること、個人情報保護の措置として、安全管理者の設置、委託者に関する監督指導、データ内容の正確性の確保、苦情相談に関する対応機関、個人情報に関する当該提供者からの訂正・追加・削除要求に対する規定などを定めている。ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針では、研究の進展に関する事項すなわち、多施設共同研究での倫理審査手続きの明確化、ICの手続き、地域・集団

を対象とした研究での透明性の確保、海外との共同研究の場合の指針運用などについても規定を追加している。

現状では、臨床試験関連の最新知見に関する市民の関心を高めるような医療者側の工夫や、新しい診療技術の確立のための合理的な試験方法などを一般人に理解してもらう方が非常に不足している。倫理指針を真に実効あるものとするには、臨床医の臨床試験関連情報に関する認識度の向上、試料提供医療機関の医師も含めて研究に携わる医師に医学研究の倫理に関し再認識させること、一般市民に対してわかりやすい適切な臨床試験の情報をさまざまな手段を通して常に提供し続けること、などが非常に大切なことである。

文 献

- 1) Appelbaum PS, Lidz CW, Meisel A. 杉山弘行・訳 インフォームド・コンセント. 東京: 文光堂; 1994.
- 2) 伊藤直哉. 生命と医療の倫理学 現代社会の倫理を考える 2. 東京: 丸善; 2003.
- 3) 星野一正. 医療の倫理(岩波新書201). 東京: 岩波書店; 1991.
- 4) 光石忠敬・訳. ヘルシンキ宣言. 世界医師会総会, ヘルシンキ1964, 東京1975, ベニス1983, ホンコン1989 改訂版. 臨床評価 1994; 22: 289.
- 5) 日本医師会生命倫理想談会報告. 「説明と同意」についての報告. 日本医事新報 1990; 3430: 109, 3431: 112, 3432: 118.
- 6) 柳田邦男・編. 元気の出るインフォームドコンセント. 東京: 中央法規; 1995.
- 7) Okamura H, Uchitomi Y, Kakizoe T, et al. Guidelines for telling the truth to cancer patients. Japanese National Cancer Center. Jpn J Clin Oncol 1998; 28: 1.
- 8) Faulkner A, Maguire P. 兵頭一之介, 江口研二・共訳. がん患者・家族との会話技術. Talking to Cancer Patients and Their Relatives. 東京: 南江堂; 2003.
- 9) Girgis A, Sanson-Fisher RW. Breaking bad news: consensus guidelines for medical practitioners. J Clin Oncol 1995; 13: 2449.
- 10) 日本製薬工業会医薬品評価委員会・編. 厚生省令第28号, 薬務局長通知430号, 審査課長通知445号, 安全課長通知68号, 新GCP関連資料集. 東京: ミクス社; 1997. p. 89.
- 11) 江口研二・編. がん医療での臨床試験のインフォームドコンセント. 東京: 南江堂; 1998.
- 12) 砂原茂一. 臨床医学研究序説 方法論と倫理. 東京: 医学書院; 1988.
- 13) Pocock SJ. コントローラー委員会・監訳. クリニカルトライアル. 東京: 篠原出版; 1989.
- 14) Leventhal BG, Wittes RE. Research methods in clinical oncology. New York: Raven Press; 1988.
- 15) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成15年7月. 平成16年12月28日改正.
- 16) 厚生科学審議会先端医療技術評価部会. 遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針. 平成12年4月.
- 17) 科学技術会議声明倫理委員会. ヒトゲノム研究に関する基本原則について. 平成12年6月.
- 18) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の施行について. 12 文科振第266号, 科発第146号, 平成13.03.27製局第3号. およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 平成13年3月29日. 平成16年12月28日改正.
- 19) 疫学研究の倫理指針. 文部科学省・厚生労働省告示第2号. 平成14年7月. 平成16年12月28日改正.
- 20) 遺伝子治療研究に関する臨床指針. 文部科学省厚生労働省告示第1号. 平成14年3月. 平成16年12月28日改正.

* * *