

年12月、いわゆる「被験者保護法」が成立した。その特徴として、①適用対象がきわめて包括的なこと、②倫理審査を公的な第三者機関が行うこと、③被験者にとって直接的利益がある研究とない研究を差別化していること、④試験実施の条件、弱者保護、補償責任などをすべて法律として明文化していること、などが挙げられる。

その後、体外受精児誕生を契機に生命倫理に関する議論が起こり、1994年、「被験者保護法」を改正するとともに、新たに生命倫理に関する三法（いわゆる「人体尊重法」「移植・生殖法」「記名データ法」）が成立した。「被験者保護法」と合わせて「生命倫理四法」と呼ばれ、他に類をみない格式の高さにより諸外国の規範となっている。

2001年、欧州連合（EU）では加盟国間の医薬品臨床試験の規制調和のため「EU臨床試験指令」を公布し、各国に立法を求めた。これを受け、それまでは規制法がなかった国々でも法整備が進んでいる。たとえば、英国は1968年の薬事法以来、患者対象の臨床試験には届出・許可制度があったが、医師による自主研究は例外扱いであり、また健常人対象の試験は適用外で自主規制に委ねられてきた。しかし「EU臨床試験指令」を受け、新たな規則が2004年より施行され、倫理審査制度なども含めて臨床試験に関する包括的な法整備が進んでいる^[29]。

しかるに日本では、治験は法規制されているが、一般臨床試験は依然として法の枠外にある。法的拘束力を有するのは治験のGCP省令だけであり、その他の指針には拘束力がない。研究方法に本質的な違いがないにもかかわらず、治験と一般臨床試験の扱いはまったく異なり、ダブル・スタンダード状態が続いているのである。

著者は、すべての臨床試験が法の下でGCPに準拠して行われるようになるべきだとかねてより考えてきた^{[30][31]}。

そう考える理由にはいくつかあるが、やはり第1の理由は被験者保護である。被験者から見ると、実験に参加するという意味では、治験も一般臨床試験も何ら変わりがない。それどころか、治験よりリスクの大きい一般臨床試験も十分あり得る。GCPに準拠する治験では被験者へのリスクは最小化できるが、一般臨床試験ではその保証がない。事実、臨床試験に関わる倫理的問題の多くは、治験以外の臨床試験の中で生じている。

第2の理由は、ダブル・スタンダード状態には無駄が多いことである。治験が法規制されている背景としては、被験者保護もさることながら、研究の質を保証

しないと医薬品開発の国際競争に取り残されるという市場経済的な理由も大きい。では、治験以外の臨床試験はGCPに準拠しなくてもよいとする現状は、経済効率という点で有利なのだろうか。GCPに準拠していない臨床試験は、いくら確かな成果が得られたとしても、新しい医療技術として国から承認を受けるためのデータとしては使えない。いかに学術的に優れた研究であっても、そこで得られた知識や技術を医療現場で生かすためには、再び最初から治験としてやり直すことが求められる。これは時間的にも経済的にも大きな無駄である。一方、GCPに準拠しない臨床試験を現状のように許していると、杜撰な臨床試験が横行して誤った結果が出回ることになり、無駄どころか社会に害をもたらす。

第3に、臨床試験を適切に法規制することは、研究者の安全を守ることにもつながる。現在、診療は医師法や医療法、治験は薬事法で規定され、両方とも法的根拠を有している。ところが一般臨床試験は、これを規定した法律がないため、いわば国から公認されていない行為なのである。たとえば、今の倫理指針には補償責任などに曖昧な点が多く、研究者は常に悩まなければならない。これが法規制されれば、法的根拠のない不安定なグレイゾーンで活動している研究者の行為が公に認められ、補償制度など必要なインフラ整備も進むであろう。

臨床研究全体を法規制することに関しては、以前より賛否両論があった。一方では、単なる倫理指針では遵守しなくても制裁されないので実効性がない、したがって法規制するべきだとする主張がなされ、私案も発表されている^[32]。他方、たとえガイドラインでも、遵守しないと何らかの行政上不利な取り扱い（たとえば公的研究資金が得られなくなるなど）を受けることになるため、実効性はあるという主張^[33]もある。

筆者としては、GCPのような詳細な規定まで法文化する必要はないが（厳格すぎる法律は健全な研究をも妨げる可能性がある）、倫理指針の根拠を与える基本法はあった方がよいと思っている。臨床研究を規制するための法律というより、健全な研究を促すために必要なことを定める法律であってほしい。具体的には、人を対象とする研究行為を法的に認め、その条件として国が認定したIRBによる倫理審査を義務づける。その基本法の下に、全行政機関共通の規則を整え、これに基づいて倫理審査を実施するのである。

研究の法規制などというと、煩瑣な手続きや他者の干渉を厭わしく思う医師・研究者の反発を招きそうだが、杜撰な研究や非倫理的な研究を淘汰し、優れた研究のみ能率よく推進するためには、誰もが認めるルールに従うことが必要である。

手続きが増えて一見遠回りに見えるが、規制に応じた研究基盤さえ整えば、結局はそちらの方が必要かつ有益な研究結果を確実に、しかも低コストで手にできる。また日本という国の信頼にもつながるということを理解するべきである。

おわりに

今日の研究倫理は戦後 60 年以上を費やして築かれてきたが、日本の状況はまだ未熟であり、さらなる改善と発展が望まれる。臨床研究全般を法でカバーすること、すべての臨床試験を GCP に準拠させること、倫理原則の下で指針を整理することなどが強く求められる。

[九州大学大学院医学研究院教授]

【引用文献】

(インターネット情報最終閲覧日→2012年11月7日)

- [1] チャールズ・R・ダーウィン, 長谷川真理子訳, 1999『ダーウィン著作集 1 人間の進化と性淘汰 (1)』文一総合出版.
- [2] Annas, G. J., Grodin, M. A., eds., 1992, *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation*. Oxford University Press.
- [3] アイリーン・ウェルサム, 渡辺正訳, 2000『プルトニウムファイル (上・下)』翔泳社.
- [4] 笹栗俊之, 池松秀之編, 2011『臨床研究のための倫理審査ハンドブック』丸善出版, 139-140 頁.
- [5] ドイツ人体実験指針. 生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編, 2007『生命倫理百科事典』丸善, 3077-3078 頁.
- [6] <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- [7] 笹栗俊之, 池松秀之編, 2011『臨床研究のための倫理審査ハンドブック』丸善出版, 141-146 頁.
- [8] Carlson, R. V., Boyd, K. M., Webb, D. J., 2004, *The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future*. *Br J Clin Pharmacol* 57, pp.695-713.
- [9] <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>
- [10] 笹栗俊之, 池松秀之編, 2011『臨床研究のための倫理審査ハンドブック』丸善出版, 50-60 頁.
- [11] デイヴィッド・J. ロスマン, 笹栗俊之訳, 2007, 研究 (人を対象とする), 歴史的側面. 生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編『生命倫理百科事典』丸善, 914-923 頁.
- [12] Rothman, D. J., 2003, *Strangers at the Bedside: A History of How Law and Bioethics Transformed Medical Decision Making (Second paperback edition)*. Aldine de Gruyter.
- [13] Harkness, J., Lederer, S. E., Wikler, D., 2001, *Laying ethical foundations for clinical research*. *Bull World Health Organ* 79, pp.365-372.
- [14] Jones, J. H., 1993, *Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment (New and expanded*

- edition) . Free Press.
- [15] Levine, R. J., 1986, *Ethics and Regulation of Clinical Research* (Second edition), Yale University Press.
- [16] 笹栗俊之, 柴田智美「診療と研究の境—臨床試験の倫理」, 山崎喜代子編, 2008『生命の倫理2: 優生学の時代を越えて』九州大学出版会, 297-328頁.
- [17] 笹栗俊之「臨床研究のインフォームドコンセント」, 白幡聡, 藤野昭宏編, 2010『小児のインフォームドコンセント』医薬ジャーナル社, 339-356頁.
- [18] http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf
- [19] 笹栗俊之, 池松秀之編, 2011『臨床研究のための倫理審査ハンドブック』丸善出版, 147-197頁.
- [20] トム・L. ビーチャム, ルース・R. フェイドン, 佐藤雄一郎訳「インフォームド・コンセント, I. インフォームド・コンセントの歴史」, 生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編, 2007『生命倫理百科事典』丸善, 475-481頁.
- [21] 東野利夫, 1985『汚名—「九大生体解剖事件」の真相』文藝春秋.
- [22] http://www.pmda.go.jp/ich/e/e6_97_3_27.htm
- [23] <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html>
- [24] 三瀬朋子, 2007『医学と利益相反—アメリカから学ぶ』弘文堂.
- [25] 仲正昌樹, 打出喜義, 安西明子, 仁木恒夫, 2006『「人体実験」と法—金沢大学附属病院無断臨床試験訴訟をめぐる』お茶の水書房.
- [26] Wells, F., Farthing, M., eds., 2008, *Fraud and Misconduct in Biomedical Research* (Fourth edition), Royal Society of Medicine.
- [27] 山崎茂明, 2007『パブリッシュ・オア・ペリッシュ—科学者の発表倫理』みすず書房.
- [28] 棚島次郎, 井上悠輔, 深萱恵一, 米本昌平, 2002「被験者保護法制のあり方(1), アメリカ, フランス, 台湾の現状と課題の検討から考える」『Studies 生命・人間・社会』6.
- [29] 栗原千絵子, 2004「EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則」『臨床評価』31, 351-422頁.
- [30] 笹栗俊之, 2005「「臨床研究法」の制定に向けて」『日本医事新報』4234, 22-25頁.
- [31] 笹栗俊之, 2007『私の視点「臨床試験: 系統立てすべてに法規制を」』朝日新聞.
- [32] 光石忠敬, 棚島次郎, 栗原千絵子, 2002「研究対象者保護法要綱案試案: 生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として」『臨床評価』30, 369-395頁.
- [33] 位田隆一「医療を規律するソフト・ローの意義」, 樋口範雄, 土屋裕子編, 2005『生命倫理と法』弘文堂.

シンポジウム「臨床薬理のアウトカム」

EBM データベースと日本の取組

Major database for clinical trials and clinical practice guidelines in Japan

内田 英二
Eiji Uchida

昭和大学研究推進室
Office for Promoting Medical Research, Showa University

1. EBMとは

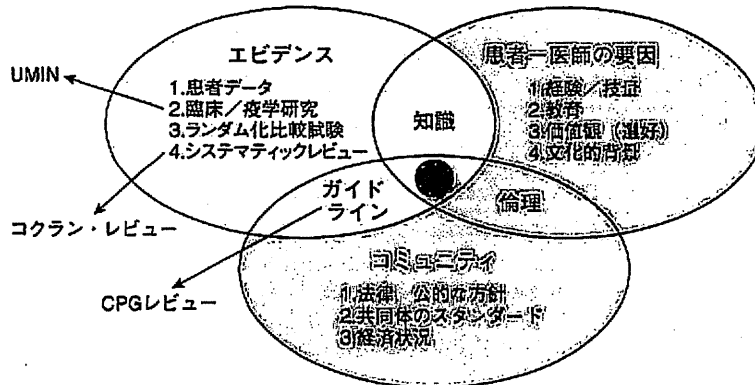
EBM (evidence-based medicine) の定義は、1996年には「現今の最良のエビデンスを、良心的、明示的、そして妥当性のある用い方をして、個々の患者の臨床決断を下すこと」であったものが、1999年には変わり、「リサーチから得られたエビデンスと臨床的専門技能と患者の価値観を統合したもの」とされ、患者の価値観が入り、かつ、具体的になりました。以前のほうが哲学的な表現です。

臨床現場では何をもって意思決定するか (Fig. 1)。

1つはエビデンスですが、それだけではなく医療者や病院は種々の法律で規制されており、それらが意思決定に影響します。医師の経験、技量、教育も非常に重要な要因です。専門家はガイドラインをつくり、患者さんにもオープンにされます。発表倫理、研究倫理、生命倫理などの問題も関わってきます。今日はエビデンスについて話しますが、その中でも日本語でアクセスできる情報として、臨床研究についてはUMIN (University Hospital Medical Information Network: 大学病院医療情報ネットワーク)、システマティックレビューとガイドラインについては公益財団法人日本医療機能評価機構のシステムについて紹介します。

Fig. 1 臨床決断の3要素

リサーチから得られたエビデンスと臨床現場の状況と患者の価値観を統合したもの



2. 日本の登録サイト：UMIN

2008年のヘルシンキ宣言の19項に「すべての臨床試験は最初の患者さんが入る前に登録されなければならない」という原則が入りました。2004年にはICMJE (International Committee of Medical Journal Editors: 医学雑誌編集者国際委員会) が、事前に登録していない臨床試験の結果は雑誌に載せないという声明を出しました。同年静岡での第25回日本臨床薬理学会で、私と長嶋悟先生でその問題についてのシンポジウムを行いました。

日本の臨床試験登録サイトはUMIN, JAPIC (Japan Pharmaceutical Information Center: 日本医薬情報センター), 日本医師会にあります。例

えば高齢者における収縮期血圧の降圧が脳卒中を予防するかについて、プラセボが8.3%, 降圧したほうが5%弱、追跡率が非常に高く、大変評価された論文があります*1。こうした情報を集めて、実施中の臨床試験の情報を公表しようとなったのが2004年です。

こうした動きを受けて、UMIN, これも津谷喜一郎先生が仕掛け人ですが、木内貴弘先生と一緒に立上げられました。私もregistryの項目をつくるのに参加しました。UMINの「CTR-臨床試験登録」をクリックし、下のほうの「登録・公開された全臨床試験の一覧」をクリックすると (Fig. 2), 登録された研究の数が出ます。5,858件です*2。2005年からなので、年間1,000件ほどがUMINに登録されています。JAPIC, 日本医師会を合わせると約7,000件ぐらいです。

Fig. 2 UMIN-CTR 試験情報の検索結果

たしか6年ほど前からなので
年間約1,000件が登録されている

試験ID	試験題目	研究機関	試験種別	試験開始日	試験終了日
UMIN00000001	インプラントによる耳鳴り治療の有効性に関する研究	自費人	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31
UMIN00000002	運動療法による肥満症の予防効果に関する研究	国立研究開発法人国立健康・栄養研究所	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31
UMIN00000003	高齢者の認知機能低下に対する予防効果に関する研究	国立研究開発法人国立健康・栄養研究所	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31
UMIN00000004	高齢者の認知機能低下に対する予防効果に関する研究	国立研究開発法人国立健康・栄養研究所	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31
UMIN00000005	高齢者の認知機能低下に対する予防効果に関する研究	国立研究開発法人国立健康・栄養研究所	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31
UMIN00000006	高齢者の認知機能低下に対する予防効果に関する研究	国立研究開発法人国立健康・栄養研究所	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31
UMIN00000007	高齢者の認知機能低下に対する予防効果に関する研究	国立研究開発法人国立健康・栄養研究所	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31
UMIN00000008	高齢者の認知機能低下に対する予防効果に関する研究	国立研究開発法人国立健康・栄養研究所	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31
UMIN00000009	高齢者の認知機能低下に対する予防効果に関する研究	国立研究開発法人国立健康・栄養研究所	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31
UMIN00000010	高齢者の認知機能低下に対する予防効果に関する研究	国立研究開発法人国立健康・栄養研究所	臨床試験	2004/01/01	2004/12/31

*1 SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991; 265 (24): 3255-64.
 *2 2011年11月24日現在, 6,649件。

コクラン・レビューもあります。津谷先生がJANCOG (Japanese Informal Network for the Cochrane Collaboration) というグループをつくって十何年になります。日本語訳等々をされていましたが、中国にコクランセンターができて、人がすごく必要になってきてこちらのほうが引き継いだようです。

今まで見ていたのはMindsのスタンダードで、Mindsプロフェッショナルというのもあります。こちらに入るにはIDとパスワードが必要です (Fig. 5)。「表から選ぶ」、「図から選ぶ」、「五十音から選ぶ」などがあります。表から選ぶとザッと出てきます。各疾患に対応して、「ガイドライン」、「コクラン・レビュー」、「トピックス」、

Fig. 4 医療情報サービス (Minds) の検索 (2)

The screenshot shows the Minds website search results for 'CKD'. At the top, there are navigation tabs for 'Mindsスタンダード' and 'Mindsプロフェッショナル'. Below that, there are search filters for 'ホーム', 'ガイドライン', 'トピックス', and 'CPGレビュー'. The main content area lists various medical conditions with checkboxes for selection. A box highlights 'CKD' with the text 'CKD見てみましょう' and '次はこちら'.

Fig. 5 医療情報サービス (Minds) の検索 (3)

The screenshot shows a table of medical conditions with checkboxes for selection. The table has columns for '疾患名' (Disease Name) and '医療提供者向け' (For Healthcare Providers). The conditions listed are: 23 高尿酸血症・痛風, 24 骨・関節病変感染, 25 骨髄腫, 26 CKD(慢性腎臓病), 27 歯科, 28 子宮頸癌, 29 子宮筋腫, 30 子宮内膜癌, 31 白血病(慢性骨髄性). A box at the bottom says 'こちらに入るにはIDとPWがいります'.

No	疾患名	医療提供者向け					一般向け	
		ガイドライン	Minds アブストラクト	コクラン・ レビュー	トピックス	CPG レビュー	ガイドライン やさしい 版	ガイドライン 図
23	高尿酸血症・痛風	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
24	骨・関節病変感染	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
25	骨髄腫	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
26	CKD(慢性腎臓病)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
27	歯科	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
28	子宮頸癌	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
29	子宮筋腫	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
30	子宮内膜癌	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
31	白血病(慢性骨髄性)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

「CPGレビュー」などをクリックして選べばいいのです。

CKDに関してはコクランのレビューはそれほどなかったのですが、胃がんを見ると、同じような形が出ます。面白いのは、ここに「クリニカルクエスチョン」のバーがあります。「切除可能な胃/下部食道の腺がんを有する患者において、周術期の epirubicin, cisplatin, fluorouracil 静脈内投与 (ECF) によるレジメンは外科切除のみに比べて有効か?」といったいくつかのクエスチョンが出てきてくれます。

エビデンスのデータベースを紹介しましたが、意思決定には、最初に Fig. 1 で紹介したように、情報だけではなく様々な要因も考慮していくことが必要です。その基本を理解することが一番重要かと思っています。

<質疑応答>

笹栗 Mindsのクリニカルクエスチョンへの回答はコクラン・レビューの和訳ですか。

内田 そのあたりは津谷先生がよくご存知かと思いますが、いかがでしょうか。

津谷 直接の担当ではありませんが、私は Minds に関係していますので、Minds の活動を少し歴史的な経緯を含めてお話しします。2002年4月に Minds を開設するためのタスクフォースが設置されました。その後2003年6月に診療ガイドライン選定委員会（現：診療ガイドライン選定部会）が立ち上がり福井次矢先生が担当されました。同時期に医学文献評価選定委員会（現：EBM普及啓発部会）が立ち上がり森實敏夫先生が担当され、そこでつくられているのが「Minds アブストラクト」です。

Minds website に最初の診療ガイドラインが出たのは2004年5月です。その1年ほど後、2005年4月に私は Minds の医療技術評価部会・部会長として関係するようになりました。その業務の1つがコクラン・レビューのアブストラクトの翻訳です。現在コクラン・レビューの総数は約4,500

です。コクランは NGO ですが、Wiley を通して世界的に提供しています。Minds は Wiley と契約し、日本語翻訳の権利を得ています。翻訳会社にまず素訳を作ってもらい、15人ほどのチームのメンバーがそれをチェックしています。2006年4月から Minds website で見られるようになりました。ただしすべてのコクラン・レビューの日本語訳ではなく、現在、約70の診療ガイドラインが Minds に収録されていますが、それに関係したコクラン・レビューのアブストラクトの訳で、全体の約1/4になります。

もう1つの業務は CPG レビューです。CPG は診療ガイドラインの英名の clinical practice guidelines の略です。これは同じ疾患に複数の CPG がある場合、それをレビューするものです。例えばアトピー性皮膚炎だと皮膚科専門医用のガイドラインと一般の医師用のガイドラインがあります。それらの違い、また海外のものとの違い。さらに今後こんなエビデンスがあるともっとよい診療ガイドラインになる。そのためにはこんな RCT (randomized controlled trial: ランダム化比較試験) が必要、といったことも書いています。

Minds の website で引用するとともに一時期、日本医師会雑誌の2007年4月号から連載で掲載されていましたが、15本ほど出たところで、内容が難しすぎると言われて休止になりました。その後は、第一三共提供の広告ページで「診療ガイドラインのガイド」のようなカラフルな構成のものとなっています。そういうわけで現在、CPG レビューは Minds の website のみでアクセス可能ということになります。

なお、以前は Minds を使いたい人全員が最初に登録を必要としましたが、2008年9月から登録は必要なくなり、その後ユーザーは急速に増えました。ログ解析も行っていますが、一番アクセスの多いコクラン・レビューは腰痛関連です。また褥瘡関係も多いです。歯科の領域も意外と使われています。

「クリニカルクエスチョン」は、この登録制度が存在していた頃に、検索を容易にするために作

られたものです。「クエスチョン」に対する「アンサー」としては、診療ガイドライン、Mindsアブストラクトなどを基にしています。現在は、登録制度がなくなったため、Googleでも直接Mindsの内容を検索できます。このため「クリニカルクエスチョン」はMindsの中では存在理由がはっきりしなくなっています。混乱するので将来は、整理する方向と聞いています。

またMindsは、厚生労働省の研究という形で日

本医療機能評価機構で動いてきましたが、本2011年4月からは公募制になりました。Mindsが入札に勝って、日本医療機能評価機構のEBM医療情報部が行っています。

内田 実はMinds以外にPMDA（医薬品医療機器総合機構）には重篤副作用マニュアルがあり、30～40ほどあると思いますので、こちらも活用していただければと思います。

* * *

PGx サンプルングの現状と今後の課題

Current status and issues of PGx sampling in Japan

内田 英二
Eiji Uchida

田代 志門
Shimon Tashiro

昭和大學研究推進室
Office for Promoting Medical Research, Showa University

1. PGx とゲノム指針

臨床試験でゲノム解析のためのサンプルングが行われるようになってきています。特に外資系の会社の場合すべての臨床試験でfuture sampling, 何を測定するか決まっていな段階で遺伝子解析用の試料, サンプルを収集する方針であるところもあります。日本の医療機関で治験におけるPGx (pharmacogenomics) サンプルングについての議論は十分に行われていません。治験の領域だけではなく, 遺伝子が究極の個人情報なのか (遺伝子例外主義), 遺伝子情報が医療情報と同レベルのものなのか, いろいろな意見があります。

厚生労働省ではゲノム薬理学を利用した治験についてQ&Aを出しています*。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(ゲノム指針)も参考にして, ということです。Q1, Q2, 特定されているもの, まだ特定されていないもの, 疾患関連遺伝子, そういうものの試料提供を含む治験の場合, 当該治験を行うことの適否その他治験に関する調査審議は治験審査委員会において行うことでよいかというQに対し, 「よい」と言っています。このQ&Aは, 治験の中にゲノム解析があ

るとゲノム指針の委員会と治験のIRBの二重審査をしているところがあったため, 治験のIRBだけでよいという行政の見解を明らかにしたものです。

2. DIAの動き

2011年9月にDIA (Drug Information Association) でimproving clinical trial sampling for future research (SFR) に関し, 日米欧の産官学でのワークショップがフィラデルフィアでありました。たまたま声がかかり, 私はPennsylvania大学にいたことがあり, 同大学のあるフィラデルフィアには30年ほど行っていなかったもので, これを機会に行くことにしました。

これはそのときに使ったスライドです。メインのスタディの同意と, 将来の研究へのadditional なインフォームドコンセントを得てサンプルを集める。何を測定するかは特定されていない。こういった試験が多くなっています。

3. 昭和大學病院のサンプルング

これはうちの病院の例です (Table 1)。将来の

* 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。ゲノム薬理学を利用した治験について, 平成20年9月30日 薬食審査発第0930007号。

研究のためのサンプリングをして解析するのは会社ですが、疾患のメカニズム、疾患の発生機序等に関する何らかの知見を与えてくれるかもしれません。新しい治療法の発見、手立てになるかもしれません。しかし私は目の前の患者の安全性を一番に考えています。SFRについて患者に説明し、納得してもらうには時間がかかり、難しいです。何を測られ、結果がいつ出て、その結果をどうするかは担当医師には知らされていません。そうはいっても説明文書を作るのは日本のGCPでは責任医師の責務です。よくわからないが患者に対して危害がないのならよいかという現場の感覚です。では患者は同意を求められた際にどう答えているか、これはうちの病院でサンプリングをしたときの結果です。私は2012年3月一杯で病院を辞めて別のことに従事しているのでその時点までのデータですが、34例に聞いて32例が承諾しています。

Table 1 An investigator's view (in a hospital)

<p>Sampling for future research (SFR) is not a research of my own.</p> <p>Although SFR may lead to a clue to understand a part of disease mechanisms and/or to produce of a new medicine <u>in future</u>, my concern is a quality of health of <u>my patients</u> in front of me.</p> <p>To perform a clinical trial and to secure patients' safety are my chief concern.</p> <p>To explain SFR with ICF takes a time to convince patients.</p> <p>I cannot explain what will be measured and how the results will be.</p>

Table 2 What patients think when asked for SFR

<p>Yes</p> <p>It is just a blood collection.</p> <p>It is a kind of donation so I will participate.</p> <p>I know this is not for me but for future patients.</p> <p>Since you asked me, I will agree.</p>
<p>No</p> <p>I would make the amount of blood taken the smallest.</p> <p>I would not support one company for its profit.</p>

承諾の理由を聞きました (Table 2)。単に血液を採られるのならよい。今後遺伝子の解析で有効性なり安全性なり、何らかの手がかりがつかめるかもしれないとなると donation のようなものだというのでよい。もちろん自分のためにならないが将来の患者のためになることがわかったからよい。先生が私に聞くのだから私はよい。私はこういう回答が一番好きです。

「No」と言う人もいました。採られる血液量なるべく少なくしてほしい。これを言われたのはリウマチの患者です。リウマチの治験は1回の採血で30～40ccのときがあります。高齢で血管も出ない人から30～40ccというのは本当に大変です。採られるほうも大変です。私はたまに循環器に行きますが、循環器の教授が私を捕まえるとフルセットで検査を出します。それでも大体30ccです。30cc採られるのはものすごくつらいです。

I would not support one company for its profit, 私は会社の利益になるためにそんなことはOKしないと。でも治験には入っているのです。

4. アメリカのサンプリング

アメリカのNIH (National Institutes of Health) のBioethics DepartmentのDavid Wendlerのチームが将来のためのサンプリングをどう考えるかについて調査しました (Table 3)。30試験で33,000人の回答がありました。多くの被験者が「yes」と答えています。20のstudyで80%以上の人が「どうぞ採ってください、差し上げます」と言っています。

3つのstudyでは嫌というほうが多かったのですが、その理由は especially method of obtaining samples, つまり採血をする、組織をとる、などの侵襲が嫌ということで、PGx, 遺伝子を解析さ

Table 3 IC and willingness to donate for FR

The vast majority of individuals want to decide whether their biological samples are used for research purposes (30 studies over 33,000 individuals).

When asked, vast majority of individuals willing to donate samples for research.

Of the 20 studies that assessed willingness, 17 found that at least 80% of respondents were willing to donate their samples.

In the remaining three studies, most unwilling respondents were concerned with factors other than research use, especially method of obtaining samples.

The majority of individuals were willing to provide one-time general consent and rely on IRBs to determine when their samples would be used in future research projects.

David Wendler, NIH, International Course on Research Ethics in Nagasaki, 2011

れるのが嫌ということではない、ということです。

多くの人たちが同意は一度だけでよいと言っています。将来の研究では改めてプロトコルを書いて倫理委員会を通します。そのときに再度説明同意が必要かというところまではいらぬということです。それはIRBを信頼しているからだということです。日本のIRBが信頼できるかどうかはわかりません。NIHのDavid Wendlerたちの調査によれば、ということです。

日本でIRBの側の考えについて聞いたところをまとめました。製薬企業がサンプルを取り扱う場合に製薬企業を信頼できるのか。例えばcodingをして匿名化するが、保管はどうするか。分析はどこで行うのか。それは書いていないのでわかりません。PGxをサンプリングするといってもサンプリングに対する責任者はいったい誰なのか、プロトコルの中に何も書いていません。SOP (standard operating procedure) があったとしても出てきませんから、誰が会社をチェックできるのか。Corporate social responsibility (CSR), すなわち企業倫理に対する疑念があるわけです。

匿名化するとしても、グローバル試験で、地域は特定されてしまうのではないかと。個人はわからないとしても、民族の特徴がわかってしまうかもしれない、という話も当然出てきます。

日本の厚生労働省は、倫理的配慮についてはゲノム指針を参考にして、と言いますが、GCPに

はゲノムに対しての具体的な記載が何もなく、困ってしまうわけです。

5. アジア、ヨーロッパのサンプリング

国立循環器病研究センターの松井健志先生らはアジアにおいてサンプリングがどのように考えられているか調査しました。倫理委員会委員、policy makers, 研究者に聞いています。China, Egypt, India, Korea, Japanでの調査です。Prospective consentが必要という意見とそうでない意見とが半分半分という結果です。サンプルを提供する人たちではなく、研究実施側の人たちが回答した形です。

ヨーロッパでは、28の国にそれぞれの法令があり統一されたものはありません。EUとしてfuture sampling, 遺伝子解析等に関しての統一した見解はありません (Table 4)。国際共同試験の場合に試験参加者全員から同意が得られればよいのですが、同意した人だけということだと、結果の妥当性に問題が出てしまいます。

6. アメリカのサンプリング： VAホスピタル

アメリカの例ですが、Veterans Administration (VA) Hospital, 退役軍人の病院は大変多くの症

Table 4 EU panel questions

<p>☒ How to improve the availability and biobanking capacity of clinical trials samples in Europe under the current legislation?</p> <p>☒ How to agree on internationally accepted and science-based quality criteria for samples?</p> <p>☒ The usual evidentiary standards for regulatory decision making (including pre-specification, replication, Type I error control etc) might be difficult to meet with many genomic sampling exercises. How should this apparent conflict be resolved?</p> <p>☒ How do Ethics Committees in Europe approach pharmacogenomics? Is there a region-specific approach?</p> <p>☒ How can we raise awareness for the need to unify criteria for acceptance of future use sample collection?</p>
--

PGx-DIA2011より

Table 5 米国VAホスピタルの例

<p>☒ Primary mission of the VA is to care for Veterans <i>To fulfill President Lincoln's promise "To care for him who shall have borne the battle, and for his widow, and his orphan" by serving and honoring the men and women who are America's veterans.</i></p> <p>☒ How do we make sure that the rights and welfare of veterans who participate in research are protected while at the same time allowing important research to proceed?</p> <p>☒ Current guidelines for specimen banking by for-profits:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Off-site storage waiver needed if specimens will be stored >90 days • Specimens may only be stored for 1 year past study closure • Banking for future unspecified use not permitted <p>☒ Several surveys of Veterans views on specimen and data sharing suggest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • General willingness to share • Less willing to share with industry • Concerns about sharing outside the US

PGx-DIA2011より

例数があります (Table 5)。アメリカだけで200以上のメディカルセンターと1,000以上のクリニックがあります。Department of Veterans Affairs (退役軍人省) では統一されたデータベースを持っています。Current guidelines for specimen banking by for-profitsと言っています。VAホスピタルは1年以上の保管は許しません。日本では15年、20年と言っています。今日本で行われている治験でのサンプリングをVAホスピタルは認めません。Banking for future unspecified use not permitted, 特定されていないものは認めませんと言っています。

退役軍人たちは情報をシェアしてよいというのは基本的にその通りだが、会社とはシェアしたくないと言っています。アメリカの会社は退役軍人からは好かれていないのがよくわかります。アメリカの会社が日本の医療機関に来てFDAの考えによると言っていると、FDAの考えに従ってアメリカ人は皆そうやっている日本人は思うかもしれませんが、逆で、会社だけがそう言っているのです。

Concerns about sharing outside the US, アメリカに集めるのはよいが自分たちのものを外に出したくないと言っているわけです。中国がサンプル

を出さないとよく言われますが、アメリカでも同様の意見があるというのが見えてくるわけです。Future samplingは当たり前だと思えることが間違いで、いろいろな問題があり、それを理解しておく必要があります。

7. ゲノム指針と個人情報保護法の関係

では日本でどうすべきか。遺伝子解析に関してある程度細かいことを規定しているのはゲノム指針ですが、今のゲノム指針では誰も研究したくなくなってしまう。研究者が研究したくないと思ったら科学は進みません。ゲノム指針を改正しようという動きが現在あります。遺伝子情報は究極の個人情報だとする人もいれば、メディカル情報と同じと考える人もいます。個人を特定する情報となると個人情報保護法が適用され、開示の問題と同意の問題が出てきます。個人情報保護法で開示を求められたら開示せざるを得ません。説明文書の中に結果が出てでも知らせませんと書いてあっても、患者、家族に開示を求められたら開示せざるを得ません。

指針を遵守することはよいのですが、指針に従って実施された研究も対象者からの訴えに対し、国の指針通りの研究であるとして防衛できません。指針は行政指導です。行政指導に従ったという理由だけで違法性が阻却されるわけではありません。これはもう判例になっています。仮にこれが法律だったなら不法行為にはなりません。

8. 個別法策定の動き

個人情報保護法だけで医療情報を取り扱うのは難しく、憲法における学問研究の自由の保障との関係を明確にできません。医療等における個人情報保護の個別法策定を目指すワーキンググループが設けられています。

ゲノム指針の改正は2012年秋ぐらいとの話がありました。先に延びるでしょう。臨床研究、ゲノム、疫学研究などは個人情報保護法に対応し

て2003年に全部改正され個人情報保護法に関する規定が指針に盛り込まれたのですが、特別法ができればこれらの規定は削除され、特別法に従うという1行で済むようになります。

いろいろな指針がばらばらになっているので調和しようという動きもあります。既存試料の扱いとして、ゲノム指針では、A群、B群、C群といった区別がありますが、これを廃止し、情報公開と倫理委員会承認で利用の道をひらこうということです。

患者がいない、どうしても同意を得ることができない場合、利用目的の通知、公開とか、連結不可能匿名化になれば問題ないのですが、拒否権を含む5つの条件（危険性や不利益が最小、公衆衛生の向上、代替不可能、拒否権の担保、同意困難）を満たした形で使えるようにしようという動きがあるようです。

9. ゲノム指針改正のポイント

ゲノム指針の改正では他の指針との調和に向けて動いています。特に既存試料の利用についてです。バンクという言葉をやめようという話があります。連結可能匿名化で他機関への試料の提供を可能にしようという形になっています。問題は同意の範囲、同意の撤回、遺伝情報の開示です。先ほどEU、アメリカの例を見せましたが、国際的にもまだいろいろな問題があります。

EJ Emanuelは臨床研究が倫理的であるための8つの項目を出しています（Collaborative partnership, Social value, Scientific validity, Fair subject selection, Favorable risk-benefit ratio, Independent review, Informed consent, Respect for human subjects）。彼は現在Pennsylvania大学の教授です。アメリカのオバマ大統領のコンサルタントのような立場です。コモン・ルールを変えようという大きな動きがアメリカにあります。もし改正がなされれば日本への影響は少なからずあるでしょう。

<質疑応答>

Q 治験の場合の匿名化は連結可能、不可能のどちらが多いのでしょうか。

内田 治験は連結可能匿名化です。医療機関がコードを持っています。遺伝子情報と患者の副作用情報との関連性を検討するには連結可能匿名化でなければ意味がありません。ただ現在のゲノム指針では、連結可能匿名化にするとそういう動きがほとんどできないぐらい制約されています。連結可能匿名化であっても遺伝子解析が行えるような枠組みを作っていこうと現在検討されています。

司会（長谷川） 私ども鳥取大学の施設では遺伝子解析は行わないということで審査にかかってくることが多いのですが、内田英二先生のところでは皆さん承諾されるということですか。

内田 どこまで深い話をしているかは別にしても、結論として承諾しています。

上村 私は開発の仕事もしていますが、個人的な意見ですが、future samplingでPGxがどんどん役に立つかという疑問を持っています。特定のターゲットを絞り込んでサンプリングをして遺伝子の多型を見ていくという仮説を持った試験があって、そこに目的があって責任者がいるような集め方をするのであれば何らかのデータが出てくると思います。しかし仮説もないままPhase Iか

らⅢまで闇雲に全部遺伝子を集めてもほとんど何の役にも立たないように思います。費用だけがかかっているのではないかという感覚があります。

その一方で、当たり前のようにやっているやめられない部分もあってやっているものもあるのだと思います。アメリカでも被験者によっては「冗談ではない」という方もいれば、内田先生の患者のようにあまり考えずに「頼まれたら何でもよい」、もともとボランティアで来られる方ですから「どうぞ」という方もいます。

倫理委員会やIRBの考え方で駄目というところもありますが、そのほうが却ってすっきりしてそのプロトコルではgenomic samplingはしない、あるいは特例である国に対してはやらないと認めざるを得ないという形もあります。必ずしも全部とっているわけではない、全部とりましようと言っているわけでもない、と個人的には思います。

内田 結局は会社の意思決定です。医療機関側は会社から依頼を受けて対応するので、全部の試験でのサンプリングをするのか、それがなぜか、会社の側できちんと検討してほしい。有効利用できるのかどうかは解析する側の問題です。医療機関側、被験者側にしてみれば、そういう可能性があるならば協力しましょう、くらいの意識です。無駄にしていることが知れたら大変な話になるでしょうが、無駄にはしていないと思います。

* * *

フッ化ピリミジン (Fluorouracil, S-1, Capecitabine) について

平島 詳典 白尾 国昭*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(11): 1603-1607, November, 2012]

Predicting Drug Efficacy-Fluorinated Pyrimidines (Fluorouracil, S-1 and Capecitabine): Yoshinori Hirashima and Kuniaki Shirao (Dept. of Medical Oncology, Oita University Faculty of Medicine)

Summary

The elucidation in recent years of intracellular signaling mechanisms related to cancer cell growth has been accompanied by increases in both drug development and biomarker research. While treatment strategies using biomarkers have been established and put to clinical use for various types of cancers and medications, most are limited to drugs targeting specific molecules, and none have been established for traditional cytotoxic drugs. For fluoropyrimidines, the standard drugs used in chemotherapy for gastrointestinal cancer, biomarker research has been conducted on targets such as thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), and thymidine phosphorylase (TP). The results of research on these targets have recently been reported, albeit retrospectively, in a number of additional studies and large-scale clinical trials. While some studies suggested that there is future potential for these targets, in general, it appears that there are insufficient data for their clinical application as biomarkers at present. Given the advances made toward the realization of personalized medicine, the discovery of biomarkers for fluoropyrimidines is of great importance and warrants further study. Key words: Fluorinated pyrimidine, Biomarker, Thymidylate synthase, Dihydropyrimidine dehydrogenase, Thymidine phosphorylase, Corresponding author: Yoshinori Hirashima, Department of Medical Oncology, Oita University Faculty of Medicine, 1-1 Iidaigaoka, Hasamamachi, Yufu, Oita 879-5593, Japan

要旨 近年、癌の細胞増殖に関する細胞内シグナル伝達機構が明らかになるにつれ、薬剤の開発と同時にバイオマーカーの研究が盛んに行われるようになった。実際に様々な癌または薬剤においてバイオマーカーを用いた治療戦略が確立し、臨床応用されているが、これらのほとんどは特定の分子標的治療薬に限られており、従来の細胞傷害性薬剤においては未だ確立したものが無いのが現状である。消化器癌の代表的治療薬であるフッ化ピリミジン系抗癌剤に関しては、以前よりバイオマーカー研究として thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), thymidine phosphorylase (TP) などの検討が行われてきた。最近、これらの研究成果をレトロスペクティブではあるが大規模臨床試験の付随研究で確認した成績がいくつか報告された。その結果、今後の方向性を示唆する報告もみられはしたが、現段階では臨床的に応用可能なバイオマーカーと認定するには未だ不十分というのが結論ではないと思われる。個別化医療が現実化しつつあるなかで、フッ化ピリミジン系抗癌剤のバイオマーカーを見いだすことは重要なことであり、今後のさらなる研究成果が期待されることである。

はじめに

バイオマーカーとは「悪性腫瘍における治療的介入がない場合の生物学的、病理学的自然経過の指標、もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的に測定される特性」と定義される¹⁾。通常前者は予後因子 (prognostic biomarker)、後者は治療薬の効果予測因子として臨床に应用される (predictive biomarker)。

これまでに非小細胞肺癌における *EGFR* 遺伝子²⁾ や *EML4-ALK* 遺伝子³⁾、乳癌・胃癌における *HER2* 遺伝子⁴⁾、大腸癌における *KRAS* 遺伝子⁵⁾、消化管間質腫瘍における *c-kit* 遺伝子⁶⁾、黒色腫における *BRAF* 遺伝子⁷⁾ などが、主に効果予測因子として治療法決定に際して臨床応用されている。しかしながらこれらバイオマーカーのほとんどは特定の分子標的治療薬に限られており、従来の細胞傷害性薬剤においては肺癌のベメトレキセドな

* 大分大学医学部・腫瘍内科学講座

て carboxylesterase (CE) により 5'-DFCR に変換され、その後肝臓および腫瘍組織で活性の高い cytidine deaminase (CyD) により 5'-DFUR に変換される。腫瘍組織内で 5'-DFUR はさらに TP によって fluorouracil に変換されることにより抗腫瘍効果を来す。なお CyD による 5'-DFUR への変換は腸管内では起こらず、また CyD は骨髄で発現が低いいため、腸管毒性や骨髄毒性は低く抑えられる。以上 capecitabine は TP を介して選択的に腫瘍組織内で fluorouracil を生成し、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。本剤のマーカーとしては TP との関係が数多く報告されている。

IV. フッ化ピリミジン系薬剤において 治療効果予測は可能か

前述のように各フッ化ピリミジン系薬剤の作用機序から、薬剤の抗腫瘍効果に影響を及ぼす重要な代謝関連酵素として、TS, DPD, TP などの基礎的・臨床的研究が数多く行われてきた。特に TS の腫瘍組織内発現量はフッ化ピリミジン系薬剤の効果を規定しており、TS が高発現の腫瘍では fluorouracil に抵抗性であることが報告されている¹⁰⁻¹³⁾。同様に腫瘍組織内における DPD の発現量は fluorouracil に対する感受性と負の相関を示す報告が多数を占める¹⁴⁻¹⁸⁾。また TP に関しては、腫瘍組織中の TP 発現量と capecitabine の感受性との相関が報告されている¹⁹⁻²²⁾。

さらに近年になると大規模臨床試験におけるバイオマーカー解析の結果が報告されるようになった。Sasako らは stage II/III 胃癌を対象とした術後化学療法としての S-1 の有用性を検証した無作為化第 III 相試験の付随研究として、腫瘍細胞内の TS および DPD 遺伝子の発現が測定可能であった 829 例について、各酵素の遺伝子発現量と生存期間との関連をレトロスペクティブに検討した。その結果、S-1 投与群において TS および DPD の発現が高い患者群は低い患者群に比較して有意に生存期間の延長を認めた (TS 高発現群; HR: 0.521, 95% CI: 0.319-0.850, DPD 高発現群; HR: 0.616, 95% CI: 0.416-0.914) こと²³⁾を報告した。また、進行胃癌に対する first-line として CPT-11+CDDP, S-1, fluorouracil を比較した無作為化第 III 相試験 (JCOG9912 試験) においても、バイオマーカーの付随研究が行われた。Yamada らは腫瘍内の TS, DPD および excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) の遺伝子解析が可能であった 365 人について、各酵素の mRNA 発現量と治療効果との関連をレトロスペクティブに検討した。その結果、TS 高発現例 (HR: 1.99), DPD 高発現例 (HR: 2.05), ERCC1 高発現例 (HR: 2.26) では、fluorouracil 群に比べ

て S-1 群で progression-free survival (PFS) が良好であり、DPD 低発現例では S-1 群よりも CPT-11+CDDP 群で PFS が良好であった (HR: 0.57, 95% CI: 0.32-1.01) が、DPD 高発現例ではそのような傾向はみられなかった (HR: 1.24, 95% CI: 0.76-2.04)²⁴⁾と報告している。さらに capecitabine に関しては、第 II 相試験ではあるが比較的規模の大きい臨床試験で治療効果と TP との関連性を検討した報告がある¹⁹⁻²²⁾。Meropol らは切除不能大腸癌に対する capecitabine+CPT-11 療法の第 II 相試験として腫瘍細胞の TP, DPD, TS の発現を治療効果との関連を報告した。登録患者 67 人中、免疫組織学的に検討が可能であった 58 例において TP 陽性群は、TP 陰性群に比較して生存期間中央値が有意に長く (原発巣: TP 陽性 vs TP 陰性=28.2 か月 vs 14.9 か月, $p=0.045$, 転移巣: 26.6 か月 vs 9.8 か月, $p=0.001$), capecitabine を含む併用療法における TP による効果予測の可能性について論じている。

また、TS の発現量に影響を及ぼす TS 遺伝子多型と fluorouracil の効果および毒性との関連性も報告されている。Horie らは TS 発現量において TS 遺伝子上のエンハンサー領域に存在する 28 塩基対の繰り返し配列の回数により規定され、3 回 (3R) のほうが 2 回 (2R) より TS の発現が高く、fluorouracil の薬効を落とすと報告した²⁵⁾。これら遺伝子多型と fluorouracil の薬効に関していくつか同様の報告があるが²⁶⁻²⁸⁾、一方で fluorouracil の毒性においては 2R のほうが強い傾向にあり、Schwab らは fluorouracil による治療を受けた 683 人の前向き観察研究において TS 遺伝子型が 2R/2R であった患者群では grade 3 以上の下痢の発生頻度が高いと報告している²⁹⁾。

以上のような報告は腫瘍内の TS, DPD, TP の発現がフッ化ピリミジン系薬剤の効果を予測するバイオマーカーになり得る可能性を示唆するものである。しかしながら、これらの検討はすべて基礎研究およびレトロスペクティブなデータの解析によるものであり、なかには相反する結果を示した報告もあることに留意しなければならない。また本稿では紹介できなかった他の酵素や遺伝子、新しい方法論での研究なども進んでおり、その結果が待たれるところである。

おわりに

抗 EGFR 製剤をはじめとする癌分子標的治療薬とバイオマーカー研究の連携は、これまで以上にバイオマーカーの重要性を知らしめるものとなった。しかしながら現在判明しているバイオマーカーのほとんどは分子標的治療薬に関するものであり、細胞傷害性薬剤においては

未だ日常診療において応用可能なものはないのが現状である。個別化治療の流れから、消化器癌の key drug であるフッ化ピリミジン系薬剤の薬効を予測するバイオマーカーの開発は必須であり、今後のさらなる検討が期待される。

文 献

- 1) Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69(3): 89-95, 2001.
- 2) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al*: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350(21): 2129-2139, 2004.
- 3) Soda M, Choi YL, Enomoto M, *et al*: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448(7153): 561-566, 2007.
- 4) Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, *et al*: Similarity of protein encoded by the human c-erb-B-2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* 319(6050): 230-234, 1986.
- 5) Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, *et al*: KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 66(8): 3992-3995, 2006.
- 6) Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, *et al*: STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 20(36): 5054-5058, 2001.
- 7) Bollag G, Hirth P, Tsai J, *et al*: Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* 467(7315): 596-599, 2010.
- 8) Duschinsky R, Plevin E and Heidelberger C: The synthesis of 5-fluoropyrimidines. *J Am Chem Soc* 79(16): 4559-4560, 1957.
- 9) Diasio RB and Harris BE: Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 16(4): 215-237, 1989.
- 10) Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, *et al*: Thymidylate synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach: a predictor for primary tumor response and overall survival. *J Clin Oncol* 14(1): 176-182, 1996.
- 11) Johnston PG, Lenz HJ, Leichman CG, *et al*: Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and are associated with response to 5-fluorouracil in human colorectal and gastric tumors. *Cancer Res* 55(7): 1407-1412, 1995.
- 12) Leichman L, Lenz HJ, Leichman CG, *et al*: Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for resistance to protracted infusion of 5-fluorouracil and weekly leucovorin in disseminated colorectal cancers: preliminary report from an ongoing trial. *Eur J Cancer* 31A(7-8): 1306-1310, 1995.
- 13) Leichman CG, Lenz HJ, Leichman L, *et al*: Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for disseminated colorectal cancer response and resistance to protracted-infusion fluorouracil and weekly leucovorin. *J Clin Oncol* 15(10): 3223-3229, 1997.
- 14) Beck A, Etienne MC, Chéradame S, *et al*: A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumour sensitivity to fluorouracil. *Eur J Cancer* 30A(10): 1517-1522, 1994.
- 15) Etienne MC, Chéradame S, Fischel JL, *et al*: Response to fluorouracil therapy in cancer patients: the role of tumoral dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *J Clin Oncol* 13(7): 1663-1670, 1995.
- 16) Ishikawa Y, Kubota T, Otani Y, *et al*: Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and messenger RNA level may be related to the antitumor effect of 5-fluorouracil on human tumor xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res* 5(4): 883-889, 1999.
- 17) Kiriwara Y, Yamamoto W, Toge T, *et al*: Dihydropyrimidine dehydrogenase, multidrug resistance-associated protein, and thymidylate synthase gene expression levels can predict 5-fluorouracil resistance in human gastrointestinal cancer cells. *Int J Oncol* 14(3): 551-556, 1999.
- 18) Soong R, Shah N, Salto-Tellez M, *et al*: Prognostic significance of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase protein expression in colorectal cancer patients treated with or without 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Ann Oncol* 19(5): 915-919, 2008.
- 19) Meropol NJ, Gold PJ, Diasio RB, *et al*: Thymidine phosphorylase expression is associated with response to capecitabine plus irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 24(25): 4069-4077, 2006.
- 20) Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, *et al*: Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53. *Cancer Chemother Pharmacol* 70(1): 25-32, 2012.
- 21) Lee S, Park YH, Kim KH, *et al*: Thymidine synthase, thymidine phosphorylase, and excision repair cross-complementation group 1 expression as predictive markers of capecitabine plus cisplatin chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 103(6): 845-851, 2010.
- 22) Unger KR, Romney DA, Koc M, *et al*: Preoperative chemoradiation for rectal cancer using capecitabine and celecoxib correlated with post treatment assessment of thymidylate synthase and thymidine phosphorylase expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(5): 1377-1382, 2011.
- 23) Sasako M, Terashima M, Ichikawa W, *et al*: Impact of the gene expressions of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase on survival in patients enrolled in the ACTS-GC study. *J Clin Oncol* 30(4s): abstr 52, 2012.
- 24) Yamada Y, Yamamoto S, Ohtsu A, *et al*: Impact of dihydropyrimidine dehydrogenase status of biopsy specimens on efficacy of irinotecan plus cisplatin, S-1, or 5-FU as first-line treatment of advanced gastric cancer patients in JCOG9912. *J Clin Oncol* 27(15s): abstr 4535, 2009.
- 25) Horie N, Aiba H, Oguro K, *et al*: Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 20(3): 191-197, 1995.
- 26) Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, *et al*: Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 1(1): 65-70, 2001.
- 27) Iacopetta B, Grieco F, Joseph D, *et al*: A polymorphism in the enhancer region of the thymidylate synthase promoter influences the survival of colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 85(6): 827-830, 2001.
- 28) Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, *et al*: Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation