

E. 結論

Psf3 が肺腺癌の予後予測因子となりうる可能性が示唆された。また I 期症例群においても予後不良が示されたことから術後補助療法の候補を選択するためのバイオマーカーとなる可能性も示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Psf3 is a novel prognostic biomarker in lung adenocarcinoma. Lung Cancer, 2012, epub ahead of print

2. 学会発表

Psf3 is a novel prognostic biomarker in lung adenocarcinoma. ESMO 2012 Congress 2012/9/29 Viena, Austria

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

WT1 がんワクチンの肺がん治療に関する研究

研究分担者 山下 素弘 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 第一病棟部長

研究要旨

肺がんの治療における診療状況を明らかにし、がんワクチン治療時の対照群としての診療状況を明らかにし、標準化の可能性を検討する。施設内での状況および再発状況、予後を診療録から後ろ向きに検討し、さらに他施設のアンケート調査も行い検討した。肺癌術後再発の多くは3年以内の再発であった。経過観察方法では施設間及び各担当医師間でも多様性に富むことが明らかになった。

A. 研究目的

肺がん免疫療法に向け、手術対象例を中心にその治療状況および術後補助治療状況を把握し、がんワクチン治療時の対照（コントロール）群としての診療状況を明らかにする。

頻度に統一したものは認めなかった。

肺癌術後再発の多くは3年以内の再発であった。経過観察方法は他施設（合計44施設）へのアンケート調査でも同様な傾向であることが明らかになった。

B. 研究方法

四国がんセンター部外科における術後病期別治療状況、術後補助治療状況を後ろ向きに検討した。診療録の記載から情報を抽出し、集計する。集計にあつては患者さんの氏名や生年月日、住所等の患者を特定できる情報は解析の対象としない。

D. 考察

同一施設内の担当医師間のみならず、施設間での経過観察における検査内容・項目・頻度などの多様性が大きかった。ワクチンによる免疫療法をはじめ各種臨床試験では検査内容・頻度など統一を図るため、これらをプロトコールで規定し、順守することが大切であることが示唆される。

（倫理面への配慮）

解析用の情報と患者を特定できる情報は区別して保管し、必要な場合は登録時に決定される登録番号を用いて匿名化し、データの照合を行うなど倫理面に配慮した。

E. 結論

日常臨床でも、治療後定期経過観察における標準的検査内容・評価内容の基本となるようなデータでは共通化すべきであると考えられる。

C. 研究結果

当施設での治療成績の現状と、術後補助治療状況を明らかにした。術後の補療法は診療ガイドラインに従いながら経過観察をするが、病期及び経時的に変化させているが、検査内容・項目・

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Factors affecting the local control of stereotactic body radiotherapy for lung tumors including primary

- lung cancer and metastatic lung tumors. Yasushi Hamamoto · Masaaki Kataoka · Motohiro Yamashita · Naoyuki Nogami · Yoshifumi Sugawara · Toshiyuki Kozuki · Shigeki Sawada · Hiroshi Suehisa · Syuichi Shinohara · Naomi Nakajima · Tetsu Shinkai. Jpn J Radiol. 29: , 2012.
2. Lung-cancer related chest events detected by periodical follow-up CT after stereotactic body radiotherapy for stage I primary lung cancer: retrospective analysis of incidence of lung-cancer related chest events and outcomes of salvage treatment.
Yasushi Hamamoto · Masaaki Kataoka · Motohiro Yamashita · Naoyuki Nogami · Yoshifumi Sugawara · Toshiyuki Kozuki · Shigeki Sawada · Hiroshi Suehisa · Syuichi Shinohara · Naomi Nakajima · Tetsu Shinkai
Jpn J Radiol. 30:171-175, 2012.
3. Shigeki Sawada, H.Suehisa, M. Yamashita. Current status of postoperative follow-up for lung cancer in Japan: Questionnaire survey by the Setouchi Lung Cancer Study Group-A0901. General Thoracic Cardiovascular Surgery 60 (2): 104-111,2012.
4. Shigeki Sawada, H.Suehisa, M. Yamashita. Inhalation of corticosteroid and β -agonist for persistent cough following pulmonary resection. General Thoracic and Cardiovascular Surgery 60(5); 285-288, 2012.
5. Naomi Nakajima, Yoshifumi Sugawara, Masaaki Kataoka, Yasushi Hamamoto, Takashi Ochi, Shinya Sakai, Tadaaki Takahashi, Makoto Kajihara, Norihiro Teramoto, Motohiro Yamashita, Teruhito Mochizuki.
Differentiation of tumor recurrence from radiation-induced pulmonary fibrosis after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer: characterization of 18F-FDG PET/CT findings. Ann Nucl Med. 26(10); Dec. 2012.
2. 学会発表
1. 末久弘, 山下素弘、岡崎幹生、古川公之、井野川英利、小谷一敏、水谷尚雄、安藤陽夫、三好新一郎. 胸壁軟骨肉腫手術症例の臨床病理学的検討. 第29回日本呼吸器外科学会総会.(24年5月 秋田)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌切除症例の予後を規定するバイオマーカーに関する研究

研究分担者 国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医長

竹之山 光広

研究要旨

病理病期 I 期腺癌切除例、256 症例の遺伝子変異 (*EGFR*, *K-ras*, *ALK*)の解析を行い、*K-ras* 変異は再発の予後予測因子であり、*EGFR* 変異は再発後の *EGFR*-TKI に対する治療効果予測因子であることを明らかにした。さらに、*BRAF* 遺伝子変異も追加解析し、結果を 2012 年の ESMO で発表した。WT1 がんワクチン術後補助療法のデザインのなかの割り付け因子の設定根拠に有用と考えられる。

A 研究目的

EGFR 遺伝子変異、*K-ras* 遺伝子変異および *EML4-ALK* 融合遺伝子変異は、肺腺癌の driver mutation であり、治療方針決定の上、不可欠な遺伝子情報である。病理病期 I 期の肺腺癌切除例の予後における、これらの遺伝子変異の意義を検討する。

B 研究方法

肺切除を施行した病理病期 I 期の 256 症例を対象とした。*EGFR* (Exons19,21)および *K-ras*(Codons12,13) は Fragment 解析とシーケンス法で解析し、*EML4-ALK* 融合遺伝子変異は multiplex RT-PCR 法および免疫組織化学染色法にて解析し、臨床病理学的因子及び予後との関連について検討した。

C 研究結果

EGFR 変異は 122 例(47.6%)、*K-ras* 変異は 14 例 (5.5%)、*EML4-ALK* 変異は 7 例(2.7%)、および *BRAF* 変異は 3 例 (1.8%)に認められた。*EGFR* 変異の有無と術後無再発生存期間 (DFS)・全生存期間(OS)に有意差はなく、*K-ras* 変異群は野生群に比し、DFS・OS とともに有意に不良であった。41 症例に再発が認められ、*EGFR*-TKI 投与群(n=24) において *EGFR* 変異型 (n=14)は、野生型 (n=10)と比して、有意に予後良好であった。

D 考察

I 期肺腺癌切除症例において、*K-ras* 変異は再発の予後予測因子であり、*EGFR* 変異は再発後の *EGFR*-TKI に対する治療効果予測因子である。今後、256 例の腺癌切除例のパネルを用いて、*ROS1* や *RET* などの希少 driver mutations や、epigenetics に関わる因子 (*JMJD2B* など)の解析を行う予定である。

E 結論

肺腺癌の I 期 (IA/IB)症例の遺伝子学的背景と予後解析から、今後の WT1 がんワクチンの術後補助療法のデザインのなかの割り付け因子の設定根拠に有用と考えられる。

F 研究発表

1.論文発表

- 1) Hanagiri T, Shigematsu Y, Kuroda K, Baba T, Shiota H, Ichiki Y, Nagata Y, Yasuda M, So T, Takenoyama M, Tanaka F. Antitumor activity of human gammadelta T cells transduced with CD8 and with T-cell receptors of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Science*, 103:1414-9, 2012.
- 2) Shikada Y, Yano T, Maruyama R, Takenoyama M, Maehara Y. Effective Utilization of Chest X-ray for Follow-up of Metastatic Lung Tumor due to Soft Tissue Sarcoma. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012 (Epub ahead of print).
- 3) Toyokawa G, Taguchi K, Ohba T, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y. First case of combined small-cell lung cancer with adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion and an exon 19 EGFR mutation in each histological component. *Journal of Thoracic Oncology*. 7:e39-41, 2012.
- 4) Toyokawa G, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Cystic brain metastasis of non-small-cell lung cancer successfully controlled with Ommaya reservoir placement. *International Cancer Conference Journal* 11(Nov):Doi 10.1007/s13691-012-0068-4, 2012.

2.学会発表

- 1) ESMO 2012 Congress (2012年9月28日-10月2日、Vienna), poster
Toyokawa G, Ohba T, Sugio K, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Hirai F, Taguchi K, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y.
The role of mutations of EGFR, K-ras, EML4-ALK, and B-RAF genes in resected pathological stage I lung adenocarcinoma.
- 2) 5th APLCC/3th ITMIG (2012年11月25-28日、福岡), oral
Morodomi Y, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Toyokawa G, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y
Response to first-line chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with the EML4-ALK fusion gene.
- 3) 5th APLCC/3th ITMIG (2012年11月25-28日、福岡), poster
Takenaka T, Toyozawa R, Hirai F, Inamasu E, Kojo M, Toyokawa G, Morodomi Y, Shiraishi Y, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y
Chemotherapy for advanced or recurrent thymic carcinoma.
- 4) 5th APLCC/3th ITMIG (2012年11月25-28日、福岡), poster
Kojo M, Yamaguchi M, Toyozawa R, Inamasu E, Toyokawa G, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y
Recurrence of Neuroendocrine Tumors in the Thymus 24 years After Total Excision:

A case report.

- 5) 5th APLCC/3th ITMIG (2012年11月25-28日、福岡), poster
Toyozawa R, Hirai F, Inamasu E, Kojo M, Toyokawa G, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T, Takeoyama M, Ichinose Y
Effectiveness of amrubicin for second-line or more chemotherapy for patients with recurrent thymic carcinoma.
- 6) 5th APLCC/3th ITMIG (2012年11月25-28日、福岡), poster
Inamasu E, Toyozawa R, Toyokawa G, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takeoyama M, Ichinose Y
Feasibility of concurrent whole brain radiation plus epithelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.
- 7) 5th APLCC/3th ITMIG (2012年11月25-28日、福岡), poster
Toyokawa G, Hirai F, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T, Takeoyama M, Ichinose Y
Gemcitabine and Vinorelbine as a Second-line Treatment and beyond for Malignant Pleural Mesothelioma in a Japanese Population.
- 8) 5th APLCC/3th ITMIG (2012年11月25-28日、福岡), poster
Shiraishi Y, Hirai F, Toyokawa G, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T, Takeoyama M, Ichinose Y
Efficiency of Cisplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab as First-line Treatment for Japanese Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Patients.
- 9) 5th APLCC/3th ITMIG (2012年11月25-28日、福岡), poster
Hirai F, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Toyokawa G, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T, Takeoyama M, Ichinose Y
A feasibility study of split-dose cisplatin and vinorelbine as adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer.
- 10) 第65回胸部外科学会定期学術集会 (2012年10月17-20日、福岡), ポスター
矢野篤次郎, 岡本龍郎, 竹之山光広, 福山誠一, 岡崎寛士, 前原喜彦
肺癌術後 oligometastases 再発に対する局所療法の意義.
- 11) 第53回日本肺癌学会総会 (2012年11月8-9日、岡山), ワークショップ
岡本龍郎, 丸山理一郎, 海老規之, 岸本淳司, 加藤雅人, 竹之山光広, 永松佳憲, 塚本修一, 赤嶺晋治, 佐伯祥, 一瀬幸人
高齢者非小細胞肺癌に対する TS-1 術後補助化学療法の認容性試験 (LOGIK-0901)
- 12) 第53回日本肺癌学会総会 (2012年11月8-9日、岡山), 一般口演
須田健一, 水内寛, 富沢健二, 伊藤志門, 北原大和, 島松晋一郎, 河野幹寛, 岡本龍郎, 竹之山光広, 光富徹哉, 前原喜彦

発症年齢と非小細胞肺癌の悪性度との関連

- 13) 第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年 11 月 8-9 日、岡山), 一般口演
河野幹寛, 伊藤謙作, 北原大和, 島松晋一郎, 須田健一, 岡本龍郎, 竹之山光広,
矢野篤次郎, 前原喜彦
喫煙者肺腺癌と非喫煙者肺腺癌間の分子生物学的差異に関する検討
- 14) 第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年 11 月 8-9 日、岡山), ポスター
島松晋一郎, 岡本龍郎, 北原大和, 河野幹寛, 吉田月久, 須田健一, 古賀孝臣,
竹之山光広, 前原喜彦
肺腺癌のごく近傍より発生した小細胞肺癌の一例

G 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
特にありません。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法に関する研究

研究分担者 吉田 純司

独立行政法人国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 外来医長

研究要旨

術後補助療法を行うべき対象を選定するための予後因子を同定することを目的として後ろ向きの症例研究を行い、腺癌の組織亜形、間質マクロファージ・線維芽細胞の形質、喫煙歴などが予後不良因子であることを報告した。将来の T 因子の定義、術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

A. 研究目的

肺癌術後補助療法として化学療法が確立されているが、その absolute benefit は5年生存率で10%程度にとどまり、副作用も看過できない。副作用が少なく効果の高い WT1 ペプチド免疫療法の臨床治験が待たれるが、術後補助療法を行うべき対象を選定するための予後因子を同定することを目的として後ろ向きの症例研究を行う。

B. 研究方法

当院での非小細胞癌完全切除症例を対象として、単変量解析、多変量解析を用いて予後不良因子を同定する。

（倫理面への配慮）既存のカルテから採集するデータを匿名化して検討するのみで、人権に抵触することはない。「疫学研究に関する倫理指針」、第3の1の(2)の[2]

のイ、「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に相当し、対象者からインフォームド・コンセントを受けないが、本研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は「疫学研究に関する倫理指針」に従って適切に管理し、その保護に努める。

C. 研究結果

別紙に示す論文で発表したように、通常の TNM 分類に加え、腺癌の組織亜形、間質マクロファージ・線維芽細胞の形質、喫煙歴などが予後不良因子であることを示した。また、高分解能 CT ですりガラス陰影を呈する小型腺癌に対して縮小手術を行った場合、晩期に局所再発が起きえることを示した。

D. 考察

現在の TNM 分類では、T 因子に

組み込まれている病理学的(顕微鏡的)所見は臓側胸膜浸潤のみであるが、上記した因子の予後に及ぼす影響も組み込んでいくことを検討すべきである。また、極めて早期と考えられている高分解能CTですりガラス陰影を呈する小型腺癌でも、縮小手術を積極的に行うことは危険である。

E. 結論

将来の TNM 分類では、組織型、組織亜型、組織分化度、血管浸潤、線維化間質などの影響も勘案して T 因子を定義すべきである。術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

F. 研究発表 別紙のとおり

1. 論文発表

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む) なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌の治療効果評価における三次元的CT体積測定法の有用性に関する研究

研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 富山憲幸 教授

研究要旨

肺腫瘍は周囲をCT濃度が大きく異なる肺組織に囲まれているため、腫瘍の抽出（セグメンテーション）が容易であり、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いることにより三次元的に体積を測定することができる。三次元的体積測定は、コンピュータを用いるため、測定者間の誤差が少なく、客観的に腫瘍全体の体積を測定できるため、腫瘍縮小効果の判定に大きく寄与できることが予想される。本研究では、非小細胞肺癌の治療効果判定に三次元的体積測定を応用し、RECISTと対比しながら、その有用性を検証する。この手法を確立し、WT1がんワクチンによる肺癌の治療効果判定に応用する。

A. 研究目的

非小細胞肺癌の治療効果判定には、主に固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）が用いられているが、RECISTでは腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次的に測定する。このため、腫瘍縮小効果を正確に反映していないことが指摘されていた。本研究では、ヘリカルCTから得られたボリュームデータとコンピュータ支援画像診断(computer assisted diagnosis: CAD)の最新技術を駆使して、肺腫瘍の三次元体積を測定し、腫瘍縮小効果を正確に評価してこれを検証することを目的とする。

B. 研究方法

昨年度に引き続いて、非小細胞肺癌病変の連続ボリュームCTデータを取得後、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いて腫瘍体積の三次元的測定と再現性の評価を行う。

また、RECIST 1.1 に準じて腫瘍最大径を計測し、三次元的体積測定法との対比・精度検証を行う。

（倫理面への配慮）

・本研究で扱う画像データ及び臨床データの取得にあたっては患者本人より文書によるinformed consentを取得する。

C. 研究結果

コンピュータ支援画像診断プログラムを用いた肺腫瘍の三次元的体積測定を腫瘍体積変

化率の評価に導入した結果、再現性よく微小な体積変化の検知が可能であり、現在引き続き、さらなる症例を蓄積中である。

D. 考察

RECIST 1.1 では腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次的に測定するが、腫瘍縮小効果判定の指標とするには精度の上で難点があることは否めない。また、腫瘍サイズを人が測定するため測定者間で測定誤差があり、たとえ同じ測定者であっても測定毎に誤差が生じる。現在、CT から得られるボリュームデータを 3 次的に画像解析することで、より精度高く、より客観的な指標が導出可能となった。近年、ヘリカル CT やマルチスライス CT の普及と高機能化が急速に進み、ボリュームデータの取得が容易となった。また、コンピュータ支援画像診断の進歩により、ボリュームデータを用いた様々な解析が可能となっている。今後、この三次元的 CT 体積測定法を WT1 がんワクチンによる肺癌の治療効果判定に応用する。

E. 結論

肺癌の治療効果評価において、三次元的 CT 体積測定法は有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yanagawa M, Honda O, Kikuyama A, Gyobu T, Sumikawa H, Koyama M, Tomiyama N. Pulmonary nodules: Effect of adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR) technique on performance of a computer-aided detection (CAD) system-Comparison of performance between different-dose CT scans. Eur J Radiol in press.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する標準治療に関する研究

研究分担者 坂本純一 東海中央病院 院長

研究要旨

非小細胞肺癌切除例に対する術後補助化学療法の有用性について、カルボプラチン+パクリタクセル療法と UFT 経口投与療法の有効性を比較検討する randomized phase III study を行っている
また、Stage II/IIIA の非小細胞肺癌の術後化学療法における S-1+CBDCA と S-1 単剤継続療法の認容性試験を開始した

A. 研究目的

我が国における肺癌補助化学療法の標準治療法の探索および進行肺癌に対する S-1 療法の有用性を検討し、WT-1 免疫療法の効果の評価にあたっての baseline 治療の探索を進めている。また、Stage II/IIIA の非小細胞肺癌の術後化学療法における S-1+CBDCA と S-1 単剤継続療法の認容性試験を開始した

B. 研究方法

瀬戸内肺癌研究会と協力して非小細胞性肺癌症例を randomize し、補助療法におけるカルボプラチン+パクリタクセル群と UFT 群の比較を行う。また、Stage II/IIIA の非小細胞肺癌の術後化学療法における S-1+CBDCA と S-1 単剤継続療法の認容性試験を開始した

（倫理面への配慮）

参加各施設の IRB の承認を得て臨床研究を行っている。

C. 研究結果

補助療法については、既に目標症例 401 例が 2010 年末までに集積され、patients' characteristics, compliance などの情報をまとめ、2011 年の国際肺癌学会で発表した。以後五年間のフォローアップを行って最終結果の解析を行う。
また、進行癌に関する治療法の探索では目

標症例の 85 例が登録され、近日中にデータの収集および解析を施行する予定である。

D. 考察

臨床試験によって、わが国の肺癌補助療法における WT-1 治療の best partner としての chemotherapy を選択することが可能になる。また、我が国における進行肺癌についても WT-1 との併用標準治療となる regimen の解析を行うことができる。

E. 結論

補助療法については 2016 年の最終生存期間の比較が待たれる。
また、進行肺癌については症例集積完了とともにデータ収集を行い、解析結果を得る

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙記載
2. 学会発表

International Association for the Study of Lung Cancer Meeting 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発
分担研究「肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法の臨床統計解析」

分担研究者 森田 智視 横浜市立大学学術院医学群 教授

研究要旨：肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発にあたり、臨床試験の役割とくに臨床統計解析の果たす役割について検討する。最近その適用が増えているランダム化第 II 相試験の試験デザインについて検討・評価を行った。

A. 研究目的

臨床試験は大きく第 I 相、第 II 相、第 III 相の 3 つの相に分けて段階的に実施される。とくに第 II 相の段階では、どういった治療法を開発するのかというコンセプトの証明を行うことが多い。試験の目的や臨床的リクエストに対応した試験デザインが開発され、実際に用いられてきている。本研究では第 II 相試験に注目し、新規に開発され実際の臨床試験において用いられているデザインについて検討する。

B. 研究方法

最初に基本的な第 II 相試験デザインを概括する。最近公表された試験デザインに関する論文をレビューし、有用だと思われるデザインについて詳細をまとめる。対象としたジャーナルは臨床試験デザインを多く取り上げている Clinical Trials とがん領域のものに限定する。

C. 研究結果

癌治療薬剤の第 II 相試験は、一般的に試験治療群一群を評価する、いわゆる

“単アーム”の形で実施されることが標準的である。第 I 相用量探索試験で設定された投与量における薬剤の有効性を調べるのが第 II 相試験の主目的である。有効性は、主に抗腫瘍効果で評価され、何例中何例に腫瘍縮小効果があったかという奏効率を計算する。腫瘍縮小での評価があまりなじまないような、例えば癌ワクチンの試験などでは、腫瘍が増大するまでの期間である無増悪生存期間や生存期間を主要評価項目として用いた方がより適切かもしれない。その場合、臨床的に重要だと考えられる時点（たとえば、6 か月や 1 年、2 年など）での無増悪生存割合や生存割合を評価することが多い。

第 II 相試験の段階で複数の新規治療法をランダム割付し（標準療法が含まれる場合もある）、より良い治療法を選択して第 III 相試験への移行を評価するための“ランダム化第 II 相試験” [1,2] が最近ではよく用いられるようになってきている。上記の単アーム試験を繰り返すことでは妥当な比較ができず、

ランダム化に基づく妥当な評価が重要になってきている。実施施設や地域を変えていくつもの新治療法の単アーム試験を繰り返した場合、たとえ試験への患者登録適格基準を同一にそろえたとしても医療スタッフの違いや患者の重症度分布が試験間で異なってくる可能性がある。そのため治療法間の比較可能性を担保することは難しくなるのである。Lee & Feng (2005) [2]は、1986年から2002年までに *Journal of Clinical Oncology* や *Cancer* など癌領域のメジャージャーナルに発表された論文のうち、ランダム化第Ⅱ相試験デザインを採用した266論文をレビューしている。発表数は経時的に直線的に増加し、主要な評価項目は抗腫瘍効果が多く(73%)、腫瘍増大までの時間を評価した試験も5%ほどあった。集積症例数は、7割の試験で30例~100例の規模であった、と報告している。

最近の細胞ターゲット薬剤開発の流れを受けて、バイオマーカー情報を考慮した試験デザインを用いた臨床試験が実施されるようになってきた。Zhouら(2008) [3]は、各患者のバイオマーカープロファイルを考慮しながらその時点までに観察されたデータを解析することによって、各治療群への割付確率を変動させる“アダプティブ(適応的)ランダム化第Ⅱ相試験”を提案している。効果がより期待できる治療群にそれぞれの患者が割り付けられる確率を高くする(重みを大きくする)ランダム割付を行うのである。さらに、有効性があまり期待できないと判断された治療法は試験途中で中止するという早期中止ルールもデザインに盛り込んでいる。試験の対象は臨床病期Ⅳ期の非小細胞肺癌患者であり、主要評価項目

は8週後の無増悪生存割合である。4つの治療群、群1: Tarceva、群2: 新規薬剤 A、群3: 新規薬剤 B、群4: Tarceva+Targretin を比較することが目的である。EGFR、K-ras、B-raf、VEGF、VEGFR、RXRs、cyclinD1 の情報をもとに次のような5つのグループを構成し、アダプティブランダム割付を実施する。ある患者が試験に登録された時、下のグループ1→5の順に、該当したグループに分類する。

1: EGFR (+)、2: K-ras (+) and/or B-raf (+)、3: VEGF (+) and/or VEGFR (+)、4: RXRs (+) and/or cyclinD1 (+)、5: 何れも (-)

試験途中のある時点でデータ解析を行い、グループ1に属する患者に対する8週後無増悪生存割合が群1~4でそれぞれ60%、30%、20%、5%と推定されたとする。Zhouらの方法を用いると、次に登録されてきた患者がグループ1に属していた場合の各群に割り付けられる重みはそれぞれ群1~4で0.50、0.25、0.17、0.08と計算される。すなわち50%の確率で群1に割り付けられ、群4に割り付けられる確率は8%と小さいものになる。これらの手順を繰り返すことにより、限られた症例数で複数のバイオマーカーを考慮した多群比較が実施可能となる。今後、このようなバイオマーカーを考慮した試験デザインの適用事例がますます増えてくることが予想される。

D. 考察

第Ⅱ相試験は、前の第Ⅰ相試験を受けて実施され、次の第Ⅲ相試験につなげるという点で非常に重要な位置にある。第Ⅲ相試験での成功・非成功を決定するといっても過言ではないだろう。今後、第Ⅲ相試験の成

功確率を高めるためのより優れた試験デザイン開発が望まれる。

現時点でなし

E. 結論

効率的に臨床開発を推進できる新規第Ⅱ相試験デザインの検討は重要である。

2. 学会発表

なし

F. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

3. その他

なし

[参考文献リスト]

- 1) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69:1375-1381.
- 2) Lee JJ, Feng L. Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *J Clin Oncol.* 2005; 23:4450-4457.
- 3) Zhou X, Liu S, Kim ES, Herbst RS, Lee JJ. Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer--a step toward personalized medicine. *Clin Trials.* 5, 181-93, 2008.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---------------------------|----------|---------|------|
| Tachino S, Fujiki F, Oka Y, Tsuboi A, Morimoto S, Lin Y, Tamana T, Kondo K, Nakajima H, Nishida S, Hosen N, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. | Functional human Th17 clones with WT1-specific helper activity. | Cancer Immunol Immunother | in press | | |
| Lin Y, Fujiki F, Katsuhara A, Oka Y, Tsuboi A, Aoyama N, Tanii S, Nakajima H, Tatsumi N, Morimoto S, Hosen N, Nishida S, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. | HLA-DPB1*05:01-restricted WT1332-specific TCR-transduced CD4(+) T lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells. | J Immunother | 36 | 159-70 | 2013 |
| Miyatake T, Ueda Y, Morimoto A, Enomoto T, Oka Y, Nishida S, Tsuboi A, Shirakata T, Oji Y, Hosen N, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H, Kimura T. | WT1 Peptide Immunotherapy for Gynecologic Malignancies Resistant to Conventional Therapies : a Phase II trial. | J Cancer Res Clin Oncol | 139 | 457-463 | 2013 |
| Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Tanaka Y, Fujiki F, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Maruno M, Myouji A, Enomoto T, Izumoto S, Sekimoto M, Kagawa N, Hashimoto N, Yoshimine T, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. | Biased usage of T cell receptor β -chain variable region genes of Wilms' tumor gene (WT1)-specific CD8(+) T cells in patients with solid tumors and healthy donors. | Cancer Sci | 103 | 408-414 | 2012 |
| Nakajima H, Oka Y, Tsuboi A, Tatsumi N, Yamamoto Y, Fujiki F, Lie Z, Murao A, Morimoto S, Hosen N, Shirakata T, Nishida S, Kawase I, Iisaka Y, Oji Y, Sugiyama H. | Enhanced tumor immunity of WT1 peptide vaccination by interferon- β administration. | Vaccine | 30 | 722-729 | 2012 |
| Chiba Y, Kinoshita M, Okita Y, Tsuboi A, Isohashi K, Kagawa N, Fujimoto Y, Oji Y, Oka Y, Shimosegawa E, Morita S, Hatazawa J, Sugiyama H, Hashimoto N, Yoshimine T. | Use of (11) C-methionine PET parametric response map for monitoring WT1 immunotherapy response in recurrent malignant glioma. | J Neurosurg | 116 | 835-842 | 2012 |

| | | | | | |
|---|--|------------------------------|-------|---------|------|
| Shirakata T, Oka Y, Nishida S, Hosen N, Tsuboi A, Oji Y, Murao A, Tanaka H, Nakatsuka S, Inohara H, Sugiyama H. | WT1 Peptide Therapy for a Patient with Chemotherapy-resistant Salivary Gland Cancer. | Anticancer Res | 32 | 1081-6 | 2012 |
| Hosen N, Matsuoka Y, Kishida S, Nakata J, Mizutani Y, Hasegawa K, Mugitani A, Ichihara H, Aoyama Y, Nishida S, Tsuboi A, Fujiki F, Tsumi N, Nakajima H, Hino M, Kimura T, Yata K, Abe M, Oka Y, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. | CD 138 - negative clonogenic cells are plasma cells but not B cells in some multiple myeloma patients. | Leukemia | 26 | 2135-41 | 2012 |
| Wada N, Zaki MA, Kohara M, Ogawa H, Sugiyama H, Nomura S, Matsumura I, Hino M, Kanakura Y, Inagaki H, Morii E, Aozasa K. | Diffuse large B cell lymphoma with an interfollicular pattern of proliferation shows a favourable prognosis: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. | Histopathology | 60 | 924-932 | 2012 |
| Ohno S, Okuyama R, Aruga A, Sugiyama H, Yamamoto M. | Phase I Trial of Wilms' Tumor 1 (WT1) Peptide Vaccine with GM-CSF or CpG in Patients with Solid Malignancy. | Anticancer Res | 32 | 2263-9 | 2012 |
| Nishioka M, Tanemura A, Nishida S, Nakano A, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Azuma I, Sugiyama H, Katayama I. | Vaccination with WT-1 (Wilms' Tumor gene-1) peptide and BCG-CWS in melanoma. | Eur J Dermatol | 22 | 258-259 | 2012 |
| Tamanaka T, Oka Y, Fujiki F, Tsuboi A, Katsuhara A, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Lin Y, Tachino S, Akatsuka Y, Kuzushima K, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. | Recognition of a natural WT1 epitope by a modified WT1 peptide-specific T cell receptor. | Anticancer Res | 32 | 5201-09 | 2012 |
| Shintani Y, Funakoshi Y, Inoue M, Takeuchi Y, Okumura M, Maeda H, Ohta M | Pathological status of mediastinal lymph nodes after preoperative concurrent chemoradiotherapy determines prognosis in patients with non-small cell Lung cancer. | Ann Thorac Cardiovasc Surg. | 8 | 530-5 | 2012 |
| Shintani Y, Ikeda N, Matsumoto T, Kadota Y, Okumura M, Ohno Y, Ohta M. | Nutritional status of patients undergoing chemoradiotherapy for lung cancer. | Asian Cardiovasc Thorac Ann. | 20(2) | 172-6 | 2012 |
| Inoue M, Hiyama K, Nakabayashi K, Morii E, Minami M, Sawabata N, Shintani | An accurate and rapid detection of lymph node metastasis in non-small cell lung cancer patients based | Lung Cancer | 78 | 212-218 | 2012 |

| | | | | | |
|---|--|---|---|-----------|------|
| Y, Nakagiri T, Susaki Y, Maeda J, Higashiyama M, Okami J, Yoshida Y, Ding J, Otomo Y, Okumura M. | ed on one-step nucleic acid amplification assay. | | | | |
| Funaki S, Sawabata N, Abulaiti A, Nakagiri T, Shintani Y, Inoue M, Minami M, Okumura M. | Significance of tumour vessel invasion in determining the morphology of isolated tumour cells in the pulmonary vein in non-small-cell lung cancer. | Eur J Cardiothorac Surg | 0 | 1-5 | 2012 |
| Arai H, Okudela K, Oshiro H, Komitsu N, Mitsui H, Nishii T, Tsuboi M, Nozawa A, Noishiki Y, Ohashi K, Inui K, Masuda M. | Elevated microsatellite alterations at selected tetra-nucleotide (EMAST) in non-small cell lung cancers--a potential determinant of susceptibility to multiple malignancies. | Int J Clin Exp Pathol. | 6 | :395-410. | 2013 |
| Asamura H, Hishida T, Suzuki K, Koike T, Nakamura K, Kusumoto M, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, Tsuboi M, Shibata T, Fukuda H; Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Surgical Study Group. | Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: Survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. | J Thorac Cardiovasc Surg. | 2013 Feb 7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.047. pii: S0022-5223(12)01595-4. | 2013 | |
| Honda T, Kondo T, Murakami S, Saito H, Oshita F, Ito H, Tsuboi M, Nakayama H, Yokose T, Kameda Y, Isobe T, Yamada K. | Radiographic and pathological analysis of small lung adenocarcinoma using the new IASLC classification. | Clin Radiol. | 68 | e21-6. | 2013 |
| Kajiwara N, Kakihana M, Usuda J, Ohira T, Kawate N, Ikeda N | Extended indications of robotic surgery for posterior mediastinal tumors | Asian Cardiovascular and Thoracic Annals | 20(3) | 308-313 | 2012 |
| Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N | Do tumors located in the left lower lobe have worse outcome in lymph node-positive non-small cell lung cancer than tumors in other lobes? | European Journal of Cardio-Thoracic Surgery | 42(3) | 414-419 | 2012 |
| Yamaguchi G, Takashi M, Tanaka M, Fujita K, Ohira T, Kuroda M, Ikeda N | Isolation of miRNAs that target EGFR mRNA in human lung cancer | Biochemical and Biophysical Research Communications | 420(2) | 411-416 | 2012 |
| Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N | Pathological Vascular Invasion and Tumor Differentiation Predict Cancer Recurrence in Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer After Complete Surgical Resection | J Thorac Oncol | 7(8) | 1263-1270 | 2012 |
| Kudo Y, Saji H, Shi | Impact of visceral pleura | Lung Cancer | 78(2) | 153-1 | 2012 |

| | | | | | |
|---|--|-------------------------------|---------|-----------|------|
| mada Y, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N | l invasion on the survival of patients with non-small cell lung cancer | | | 60 | |
| Nishimura T, Kato H, Ikeda N, Kihara M, Nomura M, Kato Y, Marko-Varga G | Cancer Phenotype Diagnosis and Drug Efficacy within Japanese Health Care | Int J Proteomics | 2012 | 921901 | 2012 |
| Shimada Y, Saji H, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N | Retrospective Analysis of Nodal Spread Patterns According to Tumor Location in Pathological N2 Non-small Cell Lung Cancer | World J Surg | 36(12) | 2865-2871 | 2012 |
| Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N | Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer | CHEST | 2013 | 10.1378 | 2013 |
| Murakami, S., Saito H., Sakuma, Y., Kondo T., Oshita F., Ito H., Tsuboi, M., Hasegawa, C., Yokose, T., Kameda, Y., Nakayama, H., Yamada, K. | Prognostic value of preoperative FDG-PET in stage IA lung adenocarcinoma | European Journal of Radiology | 81 | 1891-1895 | 2012 |
| Tsutani, Y., Miyata, Y., Nakayama, H., Okumura, S., Adachi, S., Yoshimura, M., Okada, M. | Prediction of pathologic node-negative clinical stage IA lung adenocarcinoma for optimal candidates undergoing sublobar resection | J Thorac Cardiovasc Surg | 144 | 1365-1371 | 2012 |
| 多田 弘人 | 肺非小細胞癌の術前・術後化学療法 | 医学のあゆみ | 240(13) | 1131-1134 | 2012 |
| 多田 弘人 | がん分子標的治療 | 日本肺癌学会総会誌 | 10(4) | 71-74 | 2012 |
| 多田 弘人 | UCIIおよびAJCC - TNM分類との比較 | 癌の臨床 | 58(2) | 77-81 | 2012 |
| 多田 弘人 | 非小細胞肺癌の非切除・再発例 | 臨床外科 増刊号 | 67(11) | 62-65 | 2012 |
| 吉野 一郎 多田 弘人 | よくわかる肺がん | 特定非営利活動法人西日本がん研究機構 | | 65-74 | 2012 |
| 多田 弘人 | 術後化学療法の進歩 | 臨床雑誌 内科 | 110(5) | 713-715 | 2012 |
| 多田 弘人 | 気道ステント雑感 | 気管支学 | 34(2) | 103-104 | 2012 |
| Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudo S, Senda H, Matsui K, Saka H, Kurata T, Nishimura Y, Fukuoka M | A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA non-small cell lung cancer | Cancer | 118(24) | 6126-6135 | 2012 |