

研究課題 原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究

課題番号 H19-がん臨床-一般-029

主任研究者 近畿大学医学部内科学腫瘍内内科部門 中川 和彦

[研究の目的]

原発不明がんを対象とした臨床試験の実施により、原発不明がんの診断と治療に関する基本的方針の啓蒙を図る。また DNA 発現解析により原発巣の推定を行う新しい治療戦略の画一的な従来の原発不明がん治療戦略に対する臨床的有用性を問う第 III 相比較試験の実施妥当性を無作為化臨床第 II 相試験にて評価する。

[期待される成果]

原発不明がんを対象とした臨床試験を企画・実施すること自体に重要な臨床的意義が期待される。すなわち、「原発不明がん」は臓器横断的診療体制を採る診療科（腫瘍内科）でなければ適切な診断・治療ができない象徴的な疾患である。我国の中核病院に臓器横断的診療体制を推進し、それを担う腫瘍内科医を育成するためには、がん臨床医が興味を示す優れた臨床研究を実施すること必要である。臨床試験の実施により、「広義の原発不明癌」の中から予後良好な患者群を適切・迅速に選別し、最も効果的な標準治療を実施することにより原発不明がん治療の成績向上が期待できる。更に、本臨床試験結果から以下のことが期待される。つまり、原発不明がんに対する現行の画一的な治療戦略から、遺伝子発現解析による原発巣の推定を通して、原発不明癌患者に対する個別化治療という新しい治療戦略への転換を促すことが期待される。

[研究の対象と方法]

本研究は、原発不明がんの特殊性を考慮して以下のごとく進める。

①第一段階：研究組織と運営組織の確立

1) 研究組織：現状では腫瘍内科を有する医療施設は少ない。当初、申請書に示した参加施設で共同研究組織を設立、プロトコール作成を開始する。その後、日本全国のがん薬物専門医に研究協力者を募る。遺伝子発現解析による原発巣の推定には、既存の遺伝子発現解析結果を有する基礎研究者、解析結果から原発巣を推定するアルゴリズムを構築する生物統計家の協力体制を確立する。

2) 運営組織：本研究の運営組織として、委託契約を締結して非営利活動法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構（NPO-WJOG）のデータセンター機能と効果安全性評価委員会による外部評価機能を使用する。また、国立がんセンター中央病院の病理研究者の本研究への協力を求め、病理診断の中央判定の実施を可能とする。このことにより参加施設の病理診断技術レベルの改善を図る。

3) 遺伝子発現解析データベースに基づく原発巣推定のアルゴリズム：近畿大学西尾の保持する過去の遺伝子発現解析データを用いて、アルゴリズム作成とその検証を東京大学伊藤らにより作成、検証される。

②第二段階：臨床試験実施計画書の作成と対象患者選択方法の確立

1) 臨床試験プロトコールの作成：臨床試験デザインに関しては参加施設の合意形成が重要である。これまでの原発不明癌を対象にした臨床試験（**phase II study** ばかりであるが）において、プラチナ製剤を含む化学療法での生存期間中央値は 6-10 か月と報告されている。したがって 1 年生存率は 35%と仮定する。それに対して今回、DNA チップを用いて原発巣を推定することでより個々の症例において標準的治療法を受ける可能性が高いものと推定し、1 年生存率を 50%と仮定した。βエラーを 0.02、αエラーを 0.05 とすると登録期間 3 年、追跡期間 2 年とした場合、各群 77 例必要となる。逸脱例も考慮して total 160 例必要となる。現在の参加施設（12 施設）の患者集積力は年間 80 症例であることから本試験は実施可能である。原発不明がんの診療指針の啓蒙のために、今後、更に参加施設を追加する。

2) 対象患者選択方法の確立：本研究参加施設の中でも考え方の相違が存在する。病理診断

を含めた医学情報に基づいて「予後良好な原発不明がん」を除外する統一基準を作成する。

3) 試験開始に当たっては、参加施設、班長協力者に集まって頂き、キックオフ・ミーティングを開催する。

③第三段階：臨床試験の実施

1) 症例登録とランダム割付：WJOG データセンターでの中央登録方式とする。登録票記入後、データセンターへ FAX にて登録、データセンターより配布された患者識別番号を用いて臨床検体を三菱安全科学研究所へ送付する。遺伝子発現結果は近畿大学医学部ゲノム生物学教室に送られ、完成されたアルゴリズムを用いて原発巣を推定する。推定結果は WJOG データセンターに送られ、データセンターは割付結果を実施施設に通知する。

2) 治療方法：

対照治療群：カルボプラチンとパクリタキセルの 2 剤併用療法

試験治療群：遺伝子発現解析にて推定された原発巣のあらかじめ定められた標準的治療を実施する。

3) 予定症例数：160 症例（各群 80 症例）

④実施期間と年次計画

1) 一年次：第一、第二段階で示す臨床試験実施の準備を行う。

2) 二年・三年次：第三段階であるランダム化臨床第 III 相比較試験を開始する。中間解析、定期モニタリングの実施。

3) 三年次：最終解析

【これまでの研究成果】

昨年申請時の試験デザインはシスプラチン単剤をコントロールとしてシスプラチンとドセタキセル併用療法の優越性を評価する比較第 III 相試験を予定していた。しかし、複数の評価委員より原発不明がんに対してシスプラチン単剤を標準的治療とすることについて倫理的問題を指摘された。第 1 回班会議を開催し臨床試験デザインについて検討した。結果、現時点での最重要事項は、より多くの腫瘍内科医師が興味を持てる（患者登録を促進できる）臨床試験を動かすことにより、原発不明がんの診断・治療の基本方針の均てん化の理解を普及させることである。参加施設の多くからシスプラチン単剤への倫理的懸念が表明されたため、DNA 発現解析により原発巣の推定を行う新しい治療戦略の画一的な従来の原発不明がん治療戦略に対する臨床的有用性を問う第 III 相比較試験の実施妥当性を無作為化臨床第 II 相試験に臨床試験デザインを変更することとした。現在、プロトコル作成中であり、WJOG データセンターと「症例登録、割付、データ管理、データ解析、委託条件」についての話し合い、遺伝子発現解析の実施と解析結果から原発巣の推定を行うアルゴリズムの開発を三菱安全科学研究所および東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻 生物統計学 伊藤陽一先生および倉橋一成先生と整備中である。2007 年中にプロトコルを完成させ、2008 年 1 月に第 2 回班会議をキックオフ・ミーティングとして開催し、臨床試験を開始する予定である。

【倫理面への配慮】

本研究では、抗癌剤感受性の高い予後良好な原発不明がん患者が本研究から最大限除外されるよう配慮する。さらに、ヘルシンキ宣言およびわが国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い、以下の事項を厳守する。

①研究実施計画書を WJOG プロトコル審査委員会で審査し、各施設の IRB 承認の得られた施設のみ症例登録を可能とする。

②全ての患者に説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書で取得する。

③データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。

④プロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

⑤本解析でおこなうマイクロアレイによる遺伝子発現解析はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の対象ではないが、指針の趣旨を尊重し、準じた管理を行うことにより個人情報等倫理的に十分に配慮する。

[発表論文]

1. ○Shimizu T, Satoh T, Tamura K, Ozaki T, Okamoto I, Fukuoka M, Nakagawa K. Oxaliplatin / fluorouracil / leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post approval Japanese population experience. *Int J Clin Oncol* 2007; 12(3):218-23.
2. Yasumasa Nishimura, Kazuhiko Nakagawa, Koji Takeda, Masahiro Tanaka, Yoshihiko Segawa, Kyoko Tsujino, Shunichi Negoro, Nobukazu Fuwa, Toyoaki Hida, Masaaki Kawahara, Nobuyuki Katakami, Keiko Hirokawa, Nobuyuki Yamamoto, Masahiro Fukuoka, Yutaka Ariyoshi. PHASE I/II TRIAL OF SEQUENTIAL CHEMORADIOTHERAPY USING A NOVEL HYPOXIC CELL RADIOSENSITIZER, DORANIDAZOLE(PR-350), IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER(WJOTG-0002). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2007; 69(3):786-92.
3. Tomohiro Ozaki, Kenji Tamura, Taroh Satoh, Takayasu Kurata, Toshio Shimizu, Masaki Miyazaki, Isamu Okamoto, Kazuhiko Nakagawa, Masahiro Fukuoka. Phase I Study of Combination Therapy with S-1 and Weekly Docetaxel for Advanced Gastric Cancer. *ANTICANCER RESEARCH* 2007; 27(4C):2657-66.
4. Tamura K, Nakagawa K, Kurata T, Satoh T, Nogami T, Takeda K, Mitsuoka S, Yoshimura N, Kudoh S, Negoro S, Fukuoka M. Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, which was administered to patients with advanced solid tumors on days 1 and 8 in 3-week courses. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60(2):285-93.
5. ○Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.*; 2007; 18(2):317-33.
6. Akashi Y, Okamoto I, Suzuki M, Tamura K, Iwasa T, Hisada S, Satoh T, Nakagawa K, Ono K, Fukuoka M. The novel microtubule-interfering agent TZT-1027 enhances the anticancer effect of radiation in vitro and in vivo. *British Journal of Cancer* 2007; 96(10):1532-39.
7. Okabe T, Okamoto I, Tamura K, Terashima M, Yoshida T, Satoh T, Takada M, Fukuoka M, Nakagawa K. Differential Constitutive Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Bearing EGFR Gene Mutation and Amplification. *Cancer Res* 2007; 67(5):2046-53
8. ○Tohru Shibata, Ryuta Koike, Kiyoshi Nakamatsu, Shuichi Kanamori, Ataru Okubo, Keiji Hiroi, Kiyomasa Nishimura, Kazuhiko Nakagawa, Masahiro Fukuoka. A Long-term Result by Hyperfractionated Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for Limited-stage Small Cell Lung Cancer (LD-SCLC): a Retrospective Analysis in a Single Institution. *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2(8):S832
9. ○Ozaki T, Tamura K, Satoh T, Kurata T, Shimizu T, Miyazaki M, Okamoto I, Nakagawa K, Fukuoka M. Phase I study of combination therapy with S-1 and weekly docetaxel for advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2007; 27(4C):2657-65.
10. ○Tamura K, Nakagawa K, Kurata T, Satoh T, Nogami T, Takeda K, Mitsuoka S, Yoshimura N, Kudoh S, Negoro S, Fukuoka M. Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, which was administered to patients with advanced solid tumors on days 1 and 8 in 3-week courses. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60(2):285-93.

研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位	④所属研究機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属研究機関における職名
中川和彦	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	熊本大学・1983年卒・医博	近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門・臨床腫瘍学	教授
岡本勇	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	熊本大学・1992年卒・医博	近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門・臨床腫瘍学	准教授
西尾和人	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	和歌山県立医科大学・1986年卒・医博	近畿大学医学部ゲノム生物学 分子生物学	教授
河野勤	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	名古屋大学・1996年卒	国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科	第1領域外来部・通院治療センター医師
倉田宝保	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	広島大学・1990年卒・医博	大阪医科大学 化学療法センター・癌化学療法	講師（准）
松本光史	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	京都府立医大・1999年卒業・臨床腫瘍学	兵庫県立がんセンター・腫瘍内科	医長
武田晃司	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	広島大学・1989年卒・腫瘍内科学	大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍科・癌化学療法	部長
向井博文	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	三重大学・1994年卒・腫瘍内科学	国立がんセンター東病院	外来部医師
宮 敏路	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	新潟大学医学部 1985年卒・医博・腫瘍内科学	埼玉医科大学腫瘍内科	准教授
石岡千加史	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	東北大学医学部 1984年卒・医博・内科学専攻	東北大学・加齢医学研究所・臨床腫瘍学（東北大学）	教授
山本信之	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	和歌山県立医科大学 1988年卒・医博	静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科	部長
山中康弘	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	旭川医科大学・1994年卒・腫瘍内科	栃木県立がんセンター・化学療法科・薬物療法	医長
瀧口裕一	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	千葉大学医学部・1983年卒・医博	千葉大学医学部附属病院・呼吸器内科学	講師