

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

研究代表者 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 中川 和彦

## 1. 本年度の研究成果

本臨床試験プロトコールは、現在、全 13 参加施設において IRB および遺伝子倫理委員会を通過し、登録可能となっている。2008 年 11 月より症例登録が開始され、2009 年 11 月 19 日現在、30 症例の症例登録を得ている。DNA 発現解析実施施設に検体が到着してから推定原発巣の結果を通知するまでの期間中央値は 7 日で、次第に期間短縮化が可能となりつつある。また、抽出 RNA の収量とその質については近畿大学医学部ゲノム生物学教室において順次モニターされており、これまでのところ DNA 発現解析をする上で問題はないと判断されている。つまり、原発不明癌患者より腫瘍検体を採取し、解析機関への送付、DNA 発現解析の実施、DNA 発現解析結果に基づく原発巣の推定、原発巣推定結果の報告、報告結果に基づく無作為化割付、割付結果の参加施設への報告、割付結果に基づく治療の実施という本臨床試験で計画された一連の複雑な実施手続きの実施可能性が明らかとなった。また、一年間で 30 症例の登録が得られたことは、今後 3 年間以内での目標症例数 120 例の登録可能性を示すことができた。これまで登録された 26 症例で DNA 発現解析により推定された原発巣の内訳は、胃がん 11 例、膵癌 4 例、リンパ腫 3 例、胆嚢癌 2 例、肺腺癌 2 例、頭頸部癌 1 例、卵巣癌 1 例、腎がん 1 例であった。

## 2. 前年までの研究成果

初年度の計画として研究組織と運営組織の確立、本臨床試験のデザインを確定し、第 2 年度にプロトコールを完成、参加施設における審査後、症例登録を開始することを目標としており、下記の通り研究をすすめた。

1. 研究組織：原発不明がんの診療を現在実施している 13 医療実施機関の参加により「原発不明がん共同臨床研究グループ」を設立した。本年度、癌研有明病院が新たに本研究に参加することとなった。
2. 運営組織：非営利活動法人西日本がん研究機構（NPO-WJOG）と委託契約を締結し本研究における登録業務、データマネージメント業務を委託した。登録、検体送付、結果解析、無作為化に関して、研究事務局、データセンター、実施施設、DNA 発現解析実施実施研究所との連携の確認作業を完了した。
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に関しては、東京大学生物統計学科伊藤洋一講師及び東京大学医学系研究科博士課程倉橋一成氏により作成された新しいアルゴリズムを本臨床試験にて用いることとした。
4. 臨床試験プロトコールと患者同意説明文書のひな型を作成し、参加施設に郵送、施設倫理審査委員会の審査を受けている。試験デザインの変更に伴い、本臨床試験での臨床的仮定は以下のごとく変更された。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 年生存率を 35%と仮定した。それに対して、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、 $\beta$ エラーを 0.2、 $\alpha$ エラーを 0.2、登録期間 3 年、追跡期間 2 年で実施すると見積もった。この場合に必要とされる症例数は各群 57 例となった。逸脱例も考慮して total 120 例を登録することとした。2009 年 3 月 1 日までに 9 つの参加施設にて審査を終了しており、8 症例の登録を受けていた。

5. 検体からの RNA の抽出と DNA 遺伝子発現解析は順調に行われた。組織検体より抽出された RNA の品質は良好であり、8 症例ともに遺伝子発現解析は可能であった。当初の計画通り、第 2 年時に臨床試験を開始することができた。次年度に向けて症例登録を加速させて本臨床試験の完遂を目標としていた。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

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。

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。

### 4. 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研究実施計画書は、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。

### 5. 発表論文

1. Kurata T, Kashii T, Takeda K, Seki N, Tsuboi M, Kobayashi M, Satoh T, Nakagawa K, Fukuoka M. A phase I study of topotecan plus carboplatin for relapsed SCLC: WJTOG trial. J Thoracic Oncol, 2009, 4:644-648.
2. Takeda K, Negoro, S., Tamura, T., Nishiwaki, Y., Kudoh, S., Yokota, S., Matsui, K., Semba, H., Nakagawa K, Takada, Y., Ando, M., Shibata, T., Saijo, N. Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). Annals of Oncology, 2009, 20:835-841.
3. ○ Nobuyuki Yamamoto, Masahiro Ando, Masaaki Kawahara, Masahiro Fukuoka, Hisanobu

Niitani. Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, given weekly x 3 times in patients with advanced solid tumors. *Cancer Science*, 2009, 100; 316-321.

4. O Kunitoh, H., Tamura, T., Shibata, T., Nakagawa, K., Takeda, K., Nishiwaki, Y., Osaki, Y., Noda, K., Yokoyama, A., Saijo, N. A phase-II trial of dose-dense chemotherapy in patients with disseminated thymoma: report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9605). *British Journal of Cancer*, 2009, 3(101); 1549-1554.
5. Tsujino K, Kawaguchi T, Kubo A, Aono N, Nakao K, Koh Y, Tachibana K, Isa S, Takada M, Kurata T. Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(8); 994-1001.
6. Ueda K, Nitta H, Ono M, Takeuchi A. Estimating mortality effects of fine particulate matter in Japan: a comparison of time-series and case-crossover analyses. *J Air Waste Manag*, 2009, 59(10); 1212-1218.
7. Takezawa K, Okamoto I, Yonesaka K, Hatashita E, Yamada Y, Fukuoka M, Nakagawa K. Sorafenib inhibits non-small cell lung cancer cell growth by targeting B-RAF in KRAS wild-type cells and C-RAF in KRAS mutant cells. *Cancer Res*, 2009, 69(16); 6515-21.
8. Matsumoto, K., Arao, T., Tanaka, K., Kaneda, H., Kudo, K., Fujita, Y., Tamura, D., Aomatsu, K., Tamura, T., Yamada, Y., Saijo, N., Nishio, K. mTOR signal and hypoxia-inducible factor-1 alpha regulate CD133 expression in cancer cells. *Cancer Res*, 2009, 69(18); 7160-4.
9. O Koji Takeda, Toyoaki Hida, Tosiya Sato, Masahiko Ando, Takashi Seto, Miyako Satouchi, Yukito Ichinose, Nobuyuki Katakami, Nobuyuki Yamamoto, Shinzoh Kudoh, Jiichiro Sasaki, Kaoru Matsui, Koichi Takayama, Tatsuhiko Kashii, Yasuo Iwamoto, Toshiyuki Sawa, Isamu Okamoto, Takayasu Kurata, Kazuhiko Nakagawa, Masahiro Fukuoka. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib versus continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol*, 2009; inpress.
10. Minami H, Kawada K, Sasaki Y, Tahara M, Igarashi T, Itoh K, Fujii H, Saeki T, Ozawa K, Sato H. Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice. *Cancer Sci*, 2009, 100; 144-149.
11. Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, Hirata T, Kouno T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Hirakawa A, Matsumoto K, Yamanaka Y, Arioka H, Fujiwara Y. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer*, 2009, 100(1); 50-55.
12. Maegawa, M., Arao, T., Yokote, H., Matsumoto, K., Kudo, K., Tanaka, K., Kaneda, H., Fujita, Y., Ito, F., Nishio, K. Epidermal growth factor receptor lacking C-terminal autophosphorylation sites retains signal transduction and high sensitivity to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Sci*, 2009, 100(3); 552-7.
13. Satoh T, Okamoto I, Miyazaki M, Morinaga R, Tsuya A, Hasegawa Y, Terashima M, Ueda S, Fukuoka M, Ariyoshi Y, Saito T, Masuda N, Watanabe H, Taguchi T, Kakihara T, Aoyama Y, Hashimoto Y, Nakagawa K. Phase I study of YM155, a novel survivin suppressant, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(11); 3872-80.
14. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(13); 9472-89.
15. Takeda, K., Negoro, S., Tamura, T., Nishiwaki, Y., Kudoh, S., Yokota, S., Matsui, K., Semba, H., Nakagawa, K., Takada, Y., Ando, M., Shibata, T., Saijo, N. Phase III trial of docetaxel plus

- gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). *Annals of Oncology*,2009,20(5);835-841.
16. O.I. Sekine, Y. Ichinose, Y. Nishiwaki, N. Yamamoto, M. Tsuboi, K. Nakagawa, T. Shinkai, S. Negoro, F. Imamura, K. Eguchi, K. Takeda, Y. Itoh, H. Jiang, T. Tamura, N. Saijo & M. Fukuoka. Quality of life and disease-related symptoms in previously -treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel. *Ann Oncol*,2009,20(9);1483-1488.
  17. DiMaio,M.,Chiodini,P,Georgoulas,V., Hatzidaki,D.,Takeda,K,Wachters,FM., Gebbia,V.,Smit,EF.,Morabito,A., Gallo,C.,Perrone,F,Gridelli,C. .Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer..*J Clin Oncol*,2009,27(11);1836-1843.
  18. Iwasa T,Okamoto I,Suzuki M,Hatashita E,Yamada Y,Fukuoka M,Ono K,Nakagawa K.Inhibition of insulin-like growth factor 1 receptor by CP-751,871 radiosensitizes non-small cell lung cancer cells..*Clin Cancer Res* ,2009,15(16);5117-25.
  19. Okabe T, Okamoto I, Tsukioka S, Uchida J, Hatashita E, Yamada Y, Yoshida T, Nishio K, Fukuoka M, Janne PA, Nakagawa K.Addition of S-1 to the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib overcomes gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cell lines with MET amplification..*Clin Cancer Res*,2009,15(3);907-13.
  20. Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, Kojima K, Sakurai T, Mishima Y, Kuniyoshi R, Taniyama A, Yokoyama M, Sakajiri S, Takeuchi K, Watanabe C, Takahashi S, Ito Y, Hatake K. .Identification of CD20 C-terminal deletion mutations associated with loss of CD20 expression in non-Hodgkin's lymphoma.. *Clin Cancer Res* ,2009,15(79);2523-30.
  21. OShimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Mukai H, Katsumata N, Sunada Y, Watanabe T, Hausheer FH..Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02..*Support Care Cancer*,2009,17(12);1483-1491.
  22. Katsumata N, Watanabe T, Minami H, Aogi K, Tabei T, Sano M, Masuda N, Andoh J, Ikeda T, Ishizuka N, Takashima S.Phase III trial of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC), docetaxel, and alternating AC and docetaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer, Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9802)..*Ann Oncol*,2009,20 (7);1210-1215.
  23. Okamoto K, Tsurutani J, Terashima M, Okamoto I, Nakagawa K.Zoledronic acid-induced regression of multiple metastases at nonskeletal sites..*Ann Oncol*,2009,20(4);796-7.

6. 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・学位及び専攻科目及び現在の専門	④所属研究機関(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	熊本大学医学部・1983年卒・医学博士・臨床腫瘍学・内科学	近畿大学医学部内科学腫瘍内科学部門・臨床腫瘍学・内科学	教授
西尾 和人	原発不明がん特定アルゴリズムの作成および検証	和歌山県立医科大学・1986年卒・医学博士・分子生物学	近畿大学医学部ゲノム生物学・分子生物学	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・医学博士・臨床腫瘍学	近畿大学医学部内科学腫瘍内科学部門・臨床腫瘍学・内科学	准教授
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	広島大学医学部1990年卒・医学博士・臨床腫瘍学・呼吸器学	近畿大学医学部内科学腫瘍内科学部門・臨床腫瘍学・内科学	准教授
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	名古屋大学医学部・1996年卒・臨床腫瘍学	国立がんセンター中央病院第1領域外来部・腫瘍内科	医員
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	広島大学医学部・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・肺癌化学療法	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	三重大学医学部1994年卒・腫瘍内科学	国立がんセンター東病院、抗がん剤の臨床開発、臨床腫瘍学	乳腺科医師
三輪 啓介	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	久留米大学医学部・1994年卒・医学博士・臨床腫瘍学	埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科	講師
高橋 信	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	東北大学大学院医学系研究科・2005年卒・医学博士・臨床腫瘍学	東北大学病院・腫瘍内科(東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野)	助教
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1989年卒・医学博士・臨床腫瘍学	静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科・固形癌の内科的治療	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	旭川医科大学医学部医学科・1994年卒・腫瘍内科	栃木県立がんセンター・腫瘍内科	腫瘍内科医長
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・医学博士・呼吸器内科学・臨床腫瘍学	千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学	准教授
竹内 文乃	原発不明がん特定アルゴリズムの作成および検証	東京大学大学院医学系研究科健康科学看護学専攻・2005年修了・保健学修士 生物統計学	東京大学大学院情報学環・学際情報学府	助教
南 博信	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	名古屋大学医学部 1986年卒業、内科学	神戸大学医学部附属病院、腫瘍内科	特命教授
高橋 俊二	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	東京大学医学部1983年卒・医学博士・血液内科、腫瘍学、内科内分泌学	財団法人癌研究会有明病院化学療法科	乳がん骨転移担当、原発不明がん担当部長
洪 泰浩	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・1996年卒・臨床腫瘍学	静岡県立静岡がんセンター	新規薬剤開発・評価研究部 部長