

14 指 - 4 多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 福田 治彦

研究成果の要旨

本研究班は、データセンターと各種委員会の機能を担うことを通じて JCOG 臨床試験の品質管理・品質保証活動を行うとともに多施設共同研究体制確立のための方法論研究を行う。現在 JCOG は、13 研究グループ、約 190 医療機関約 400 診療科、27 の厚生労働省研究班からなる多施設共同臨床試験グループである。今年度年間登録数は 1518 例と漸増、のべ 69 のモニタリングレポートを作成した。効果・安全性評価委員会への有害事象報告は 50 件で、治療関連死亡は治療試験総登録数 1094 例の 0.8%と昨年度と同等であった。平成 13 年度に開始した監査は今年度から第 2 サイクルに入ったが依然「改善を要する重大な問題」も指摘されており、今後も恒常的な監査が必要である。放射線治療の品質管理活動により、照射規定の遵守状況はさらに改善傾向が続いている。5 年生存率の推移の日米対比で、化学療法を含む集学的治療が主体であるがん種では日本人の 5 年生存率が低いことから、併用化学療法や集学的治療開発の臨床試験の基盤整備が今後も重要であると思われた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
福田 治彦	国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長	多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究
下山 正徳	国立がんセンター中央病院客員研究員 / 財団法人日本公定書協会 研究員	多施設共同研究の質的向上に必要な研究者主導研究の制度化と監査に関する研究
石塚 直樹	*1 財団法人日本公定書協会 研究員 *2 国立国際医療センター研究所 室長	多施設共同研究の質的向上に必要な生物統計手法とプロトコール作成手法に関する研究
大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科 教授	多施設共同研究の質的向上に必要な科学的方法と教育に関する研究
藤原 康弘	国立がんセンター中央病院 医長	多施設共同研究の質的向上に必要な規制要件と研究者主導研究の制度化に関する研究
島田 安博	国立がんセンター中央病院 医長	多施設共同研究の質的向上に必要なモニタリング体制に関する研究
室 圭	国立がんセンター中央病院 医員	多施設共同研究の質的向上に必要なプロトコール審査体制に関する研究
大江裕一郎	国立がんセンター中央病院 医長	多施設共同研究の質的向上に必要な各種委員会機能と監査に関する研究
松野 吉宏	国立がんセンター中央病院 医長	多施設共同研究の質的向上に必要な病理診断の品質管理と品質保証に関する研究
石倉 聡	国立がんセンター東病院 医員	多施設共同研究の質的向上に必要な放射線治療の品質管理と品質保証に関する研究

*1：平成16年4月1日～平成16年7月31日

*2：平成16年8月1日～平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

本研究班は、各種がんに対する標準治療確立のための多施設共同研究を行う3つの指定研究班(14指-1,2,3)および厚生労働科学研究費20研究班等と共同してJCOG(Japan Clinical Oncology Group:日本臨床腫瘍研究グループ)を組織し、各グループが計画・立案する臨床研究に対する支援と品質管理/品質保証活動を行い、それを通じて多施設共同研究の科学的倫理的な質の向上のための方法論を確立することを目的とする。

2 研究成果

1) JCOG 研究機構

現在 JCOG は、がん研究助成金指定研究班3、同計画研究班3、厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」11研究班、同「第3次対がん総合戦略研究事業」9研究班により構成される13研究グループと、各種委員会とデータセンター機能を担う本研究班からなる共同研究グループであり、14指-2主任研究者西條長宏が統括する。約190医療機関・約400診療科が参加する。

2) データセンター(主任研究者・石塚分担研究者ほか)

JCOG データセンター(DC)は、平成13年度より厚生労働科学研究費データマネージメント推進事業費による財団法人日本公定書協会臨床研究データセンター築地分室と国立がんセンター研究所がん情報研究部がん臨床情報研究室(現がん予防・検診研究センター情報研究部臨床情報研究室)との協力により運用され、一部14指-4と第3次対がん総合戦略研究事業「効果的ながん情報提供システムに関する研究(若尾班)」の助成を受けている。

(1) プロトコール作成支援

JCOGでは、プロトコール作成に先だって、試験の背景やデザインの骨子を記述した「(プロトコール)コンセプト」が運営委員会で採択されなければならない。コンセプトの採択後、試験の実務責任者である「研究事務局」をDCの「プロトコールコーディネータ(PC)」「(医師)が支援してフルプロトコールが作成される。平成17年3月現在、運営委員会にてコンセプトが承認されプロトコール作成・審査段階にある研究は17(第III相試験11)である。PCは、研究事務局が記述する背景や目的、治療、評価の部分と、統計家が記述する試験デザインや統計関

連部分、データマネージャが記述するデータ収集部分、倫理的事項やモニタリング・監査、研究組織の記述をまとめ、整合性をとり、作業の進捗を管理する。

(2) 登録、追跡

平成17年3月現在、DCで管理中の試験は、登録中25(昨年同時期20)、登録終了追跡中13、追跡終了最終解析中7、最終解析後論文公表準備中24試験の計69試験である。年間総登録数(平成15年10月～平成16年9月)は1518例で、昨年度の1495例を上回った。

(3) 定期モニタリング

試験の科学性倫理性を確保するため、原則として年2回、登録中および追跡中の試験について、登録状況・治療経過・有害事象・不適格・逸脱・違反等の問題点を系統的に集計した定期モニタリングレポートを作成している。今年度はのべ69のモニタリングレポートを作成した。

(4) 中間解析と最終解析

第III相試験2つ(0106、0207)の中間解析と、追跡を終了した7試験(9206-2、9305、9505、9506、9508、9801、0104)の最終解析を行った。リンパ腫グループ(14指-1)のJCOG9801は成人急性T細胞性リンパ腫(ATL)に対する第III相試験であるが、最終解析にて新治療であるVCAP/AMP/VECP療法が標準治療Biweekly CHOP療法に生存期間で上回り、ATLに対する新しい標準治療と結論された。

(5) NCI-CTCAE v3.0 日本語訳完成

平成15年3月に米国NCIから発表された「Common Terminology Criteria for Adverse Event v3.0」の日本語訳を日本癌治療学会(JSCO)効果判定基準作成委員会で承認を受け、「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(CTCAEv3.0 日本語訳)」として完成し、JCOG ホームページで公開した。また、CTCAEv3.0 日本語訳の適正利用を図る目的で、使用上の注意等を記述した「解説と指針」を作成し併せて公開した。

3) 委員会活動

(1) 運営委員会(副委員長:主任研究者、事務局長:大江分担研究者)

JCOGの研究活動を統括する委員会であり、年4回の会合を持つ。主としてポリシー、各種規準、ガイドライン等の作成、研究体制や臨床研究の諸問題の検討、コンセプトの審査承認(JCOG試験としての実施許可)

各研究グループ活動の科学性倫理性の監視、施設新規参加の審査承認などを担っている。

(2) 臨床試験審査委員会(事務局長:室分担研究者)

コンセプトの予備審査、フルプロトコールの審査、最終解析レポートと総括報告書の審査等を行う。今年度は、コンセプト10件、フルプロトコール7件、最終解析レポートと総括報告書3組の審査を行った。

(3) 効果・安全性評価委員会(委員長:島田分担研究者)

登録開始後に試験の第三者的監視を行う委員会である。具体的には、有害事象報告の審査、プロトコール改正・改訂の審査、モニタリングレポートの審査である。

有害事象報告システムは、治療関連死亡を含む重篤な有害事象や予期されない有害事象の情報を速やかに収集し、その重要性和緊急性に応じて試験登録の一時停止や施設への情報の周知を行い、同様の有害事象を未然に防ぐとともに、有害事象とプロトコール治療との因果関係を第三者的に検討し、不可避の事象であったのか、プロトコールや施設に原因があり再発が予防できる事象であったのかを判断、必要に応じて改善勧告等を行うことで試験参加患者のリスクの最小化を図るシステムである。

今年度は50件の有害事象報告があった。30日以内の死亡報告7例中3例、31日以降の死亡報告8例中6例が治療関連死亡(治療との因果関係がpossible以上)と判断された。治療関連死亡計9例は、診断の妥当性研究を除く治療試験の年間登録総数1094例の0.8%に相当する(一昨年1.5%、昨年0.8%)。

また、これまで研究事務局管理であったため管理が不十分であり、施設監査の際にしばしば改訂前のプロトコールが使用されていることが判明することもあったため、プロトコールのバージョン管理を効果・安全性評価委員会事務局で中央化し、JCOGホームページの「研究者専用サイト」から参加施設の研究者が常時最新版プロトコールをダウンロードできるようにした。

(4) 教育研修委員会(委員長:主任研究者、委員:大橋分担研究者)

JCOG臨床試験の質の向上を目的として、JCOG参加施設の医師、CRCを対象とした教育プログラムを企画・実施する委員会である。今年度は長寿科学振興財団の支援を得て、平成13年度の第4回セミナーと平成14年度の第5回セミナーの内容を「がん臨床試験方法論の基礎と応用-JCOG臨床試験セミナー記録集-」として刊行し、JCOG参加施設の研究者やCRCに無償配布した。

(5) 監査委員会(委員長:下山分担研究者、事務局長:大江分担研究者)

臨床試験の科学性倫理性の向上を目的として参加医療機関への訪問監査を行う委員会である。第2サイクルとなった今年度は、11医療機関65施設(診療科)95症例に対する訪問監査を実施した。監査委員会で報告書の審査が終了した監査結果のうち5件で「重大な問題があり改善を要する」とされた。5件の「重大な問題があり改善を要する」ものは、他施設の病理診断で登録したが、借用標本をレビューした結果、病理診断が変更され不適格となった、プロトコールに規定されていない別の抗がん剤を使用していたにも関わらず規定の抗がん剤を投与したとCRFに記載、説明同意文書を施設書式に従って書き直した際に第三者の直接閲覧の項目が欠落した、

判断ミスによる不適格例の登録2件である。以上の案件は運営委員会に報告され、それぞれ対策が講じられた。

(6) 放射線治療委員会(事務局長:石倉分担研究者)

平成15年度よりJCOGでは、登録時の診断画像と照射計画フィルムのコピーを治療早期に施設から収集してプロトコール遵守状況をチェックし、逸脱が見られる場合には施設放射線治療医にフィードバックをかける品質管理プログラムを開始した。同プログラム最初の試験である限局型小細胞肺癌に対するJCOG0202では、違反は施設からの登録1例目に集中しており、登録2例目以降は少ないことから、フィードバックによる改善効果が見られている。累積違反割合も、最初の4半期の24%から最新4半期の13%まで漸減が続いており、本プログラムによる試験参加患者の安全性向上と試験結果の信頼性の向上が得られつつある。また、放射線治療グループのJCOG0403「T1NOMO非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の第II相試験」では米国Advanced Technology QA Consortiumとの共同プロジェクトとして3次元画像を用いた品質管理を開始しており、JCOGの放射線治療の品質管理・品質保証が国際標準準拠であることが欧米でも認知されるに至った。

(7) 病理委員会(委員長:松野分担研究者)

登録患者の適格性判定において極めて重要である病理診断に関する品質管理・品質保証を行う委員会である。今年度は欧米の共同研究グループにおける病理中央診断パネルの運営について調査した。European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)にならって、各専門領域グループ別に1名の病理専門家を選定して「グループ病理責任者」とし、当該グループの病理中央診断パネルの運営やプロトコール中の病理学的事項の検討の中心とすることとした。

(9) プロトコール検討小委員会(PRC:委員長-石塚分

担研究者)

平成 13 年度より、運営委員会審査に先立ってコンセプトを検討する体制となった PRC は、今年度 10 のコンセプトを検討した。会議での議論を円滑に行うため、議論の進め方を 試験の対象 その対象に対する標準治療

今回評価する試験治療 エンドポイント 研究デザイン 順に行うよう標準化した。ただし、試験の「対象」-「治療」-「評価」は相互に密接に関連しているため、しばしば議論は ~ を行きつ戻りつするが、特に を十分に議論することによって適切な の設定が容易になることが経験的に明らかとなってきた。また、しばしば「 その対象に対する標準治療」の議論に長い時間が割かれるが、「標準治療は何か？」を十分に検討する過程で、適切な対象選択、試験治療の設定、エンドポイントが明確になるためこの議論は非常に重要である。

(10) 薬事小委員会(委員長：藤原分担研究者)

平成 15 年度の薬事法改正により可能となった「医師主導治験」を JCOG として実施するための検討を行う委員会である。今年度は、日本医師会治験推進研究事業により実施中の「再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第 相試験」(治験調整医師が藤原分担研究者)の経験に基づいて、医師主導治験の実施上の問題点とその解決策を検討した。

主な事項は、「自ら治験を実施する者」が行っている副作用(有害事象)報告は治験薬提供者である製薬企業が行っている報告と重複しているため、当該医師主導治験における有害事象の報告のみで十分であること。治験に係る特定療養費の支給対象外の経費(いわゆる“支給対象外経費”)(抗癌剤の治験の場合、併用される抗癌剤、制吐剤、有効性判定のための検査・画像診断料など)については、厚生労働科学研究費からの支出が認められていないため、厚生労働科学研究費等で行う医師主導治験においては、特定療養費部分の拡大と支給対象外経費について研究費からの拠出を可能とする必要があること。

施設訪問モニタリングを業者に業務委託する経費は現在の厚生労働科学研究費等の研究費の年額を遙かに超えるため、欧米の共同研究グループや JCOG が標準としている「中央モニタリング」と「監査」による品質管理を許容すべきであること。 現在公式には保険診療としての「研究的診療」は保険医療費担当規則で禁じられているが、厚生労働省等の公的研究費の助成のもとで行われる臨床試験は特定療養費制度の対象とし、公式に保険診療下で臨床試験が実施できる枠組みが必要であること、である。JCOG では、切除不能食道癌に対して計画中の JCOG

第 1 号の医師主導治験を実際に準備していく中でこれらの諸問題解決に向けての提言を行っていく予定である。

4) 委員会活動以外の研究成果:(下山分担研究者)

図 1: 日米の 5 年生存率の推移

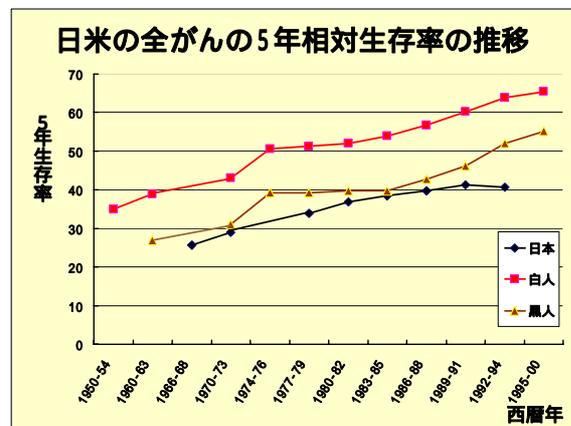


図 1 は 1950 年以降の日米のがん統計データを用いて日米両国の 5 生率の推移を経時的に示したものである。米国では白人・黒人ともに 1980 年代以降、継続的な上昇傾向にあるが、日本では 1980 年代後半から横ばいであり上昇傾向が見られない。この原因を探索するために原発部位別の日米対比(表 1)を試みた。

表 1: 日米の原発部位別の 5 年生存率

腫瘍の原発部位	2003 年報告		1993 年報告	
	日本	米国	日本	米国
全部位	40.6	62.4	36.9	52
口腔・咽頭	48.7	57.4	46.4	53.4
食道	18.5	13.2	12.6	8.7
胃	47.2	21.8	39	15.8
結腸	57.6	61.2	40.4	57
直腸	53.6	61.8	42.9	54.3
肝臓	14.9	5.6	3.2	4.9
胆嚢	11.7	15.8		
膵臓	4.4	4.2	2.7	2.9
喉頭	75	64	68.4	69.1
肺	13	14.9	10.3	13.4
乳房	79.7	86.4	78.7	77.5
子宮頸	66.5	72.5	70.5	67.3
子宮体	68.6	84.9	72	84
卵巣	34.9	52.2	30.2	38.7
前立腺	52.8	97.2	51	74.7
精巣	89.4	95.7		
膀胱	67.3	82.3	67.1	79
甲状腺	84.7	96	79.7	93.7
ホジキンリンパ腫	42.9	82.8	38.2	76.3
非ホジキンリンパ腫	37.9	53.3	29.4	51.4
白血病	27.7	47.1	20.3	35.9

2003 年と 1993 年のデータは、日本ではそれぞれ 1993-95 年と 1981-83 年のもの、アメリカでは 1993-95 年と 1981-86 年のものによる。

日本の 5 生率が高く、かつ上昇傾向があるがん種は、食道癌、胃癌、肝癌、喉頭癌であり、いずれも日本が得意の外科手術が中心であるがん種である。一方、日本の 5 生率が低く米国に比して上昇傾向が乏しいがん種は、

乳癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、前立腺癌、膀胱癌、ホジキン・非ホジキンリンパ腫、白血病であり、前立腺癌を除けば、いずれも多剤併用化学療法を含む集学的治療が標準となっているがん種ばかりである。つまり、「手術で治る癌」になった日本の患者は米国の患者より優れた治療が受けられるが、逆に「手術で治らない癌」になった患者は米国の患者より劣った治療しか受けられないことになる。これは、“がん手術の名人ランキング”が週刊誌を賑わす一方で「腫瘍内科医」不足が国会で議論される等から伺える現在の「世論」を裏付けるデータと言える。

この日米格差にはさまざまな要因があるだろうが、最大の原因と思われる点は、米国では国家機関である NCI (National Cancer Institute) が自ら抗がん剤開発を行い、日本での治験届に相当する FDA (Food and Drug Administration) への IND (Investigational New Drug) 申請を 2003 年現在 145 件も保有する世界最大の抗がん剤開発のスポンサーであるのに対し、日本での抗がん剤開発はもっぱら製薬企業に依存していることであろう。

また、集学的治療の開発においても、米国では NCI がスポンサーである 9 つの共同研究グループが、標準治療の進歩につながるエビデンスを創っている。世界の標準治療が決まるとされている米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) の Plenary Session の演題のうち約 6 割が NCI 共同研究グループの発表であり、標準治療のエビデンスの 6 割を NCI 共同研究グループが創っていることになる。そして製薬企業の治験やトランスレーショナルリサーチも含む全米のがん臨床試験の登録患者の約 6 割がやはり NCI 共同研究グループの臨床試験に参加している。これらから、図 1 と表 1 の日米格差の要因として、「国としての抗がん剤開発」と「共同研究グループ」に関する彼我の格差が大きいと思われる。

3 倫理面への配慮

JCOG は「ヘルシンキ宣言」と「臨床研究に関する倫理指針」遵守を謳い、目標として ICH-GCP 準拠を掲げている。倫理規範の遵守状況は DC と各種委員会が監視する。ヘルシンキ宣言の主な項目への対応は以下のとおり。

科学的妥当性：コンセプト審査により臨床的根拠と試験デザインが妥当と判断された研究のみ実施を許可し、国際標準の方法論に従って研究を実施する。

資格を有する研究者のみが参加：運営委員会承認を受けた施設のみが JCOG 試験に参加でき、かつ事前に登録された担当医しか患者登録が行えない。

プロトコルの第三者的委員会による審査：JCOG 臨床試験審査委員会審査・承認に加えて、施設 IRB の承認書が確認されなければ患者登録が行えない。

被験者の危険性と利益の勘案：リスク/ベネフィットバランスが、プロトコル審査で検討され、試験実施中は効果・安全性評価委員会により監視される。

プライバシー保護：追跡が年余に及び、二次的な附随研究のための追加追跡もあり得る JCOG 試験では、施設で発行する登録番号を用いた場合、研究者の人事異動等により患者の同定が不可能になるリスクが無視できないことから、やむを得ず患者同定にカルテ番号を用いている。そのため個人情報漏洩の危険を最小化する努力を最大限行っている。

十分知らされた上での同意：説明同意文書は臨床試験審査委員会と施設 IRB で審査承認を受けなければならず、患者同意は施設訪問監査で確認される。

正確な結果の発表：論文公表時には、DC が発表内容の正確性や結論と考察の妥当性を確認する。

本報告書で示した 14 指-4 のすべての活動が臨床試験の倫理性を確保する活動である。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Takenaka K, Shimoyama M et al, Phase III study of ranimustine, cyclophosphamide, vincristine, melphalan, and prednisolone (MCNU-COP/MP) versus modified COP/MP in multiple myeloma: A Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9301. *Int J Hematol* 79: 165-173, 2004.
2. Kinoshita T, Shimoyama M et al, A randomized controlled trial investigating the survival benefit of dose-intensified multidrug combination chemotherapy (LSG9) for intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9002. *Int J Hematol* 80: 341-350, 2004.
3. Hagino A, Ohashi Y et al, Statistical Comparison of Random Allocation Methods in Cancer Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*; 25: 572-584, 2004.
4. Yamaguchi T, Ohashi Y, Adjusting for Differential Proportions of Second-line Treatment in Cancer Clinical Trials. Part : Structural Nested Models and Marginal Structural Models to Test nd

14 指-4 多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究

- Estimate Treatment Arm Effects. *Statistics in Medicine*; 23: 1991-2003, 2004.
5. Yamaguchi T, Ohashi Y, djusting for Differential Proportions of Second-line Treatment in Cancer Clinical Trials. Part 1: An Application in a Clinical Trial of Unresectable Non-small-cell Lung Cancer. *Statistics in Medicine*; 23: 2005-2022, 2004.
 6. Morita S, Ohashi Y et al, Phase I Study of Combination Therapy of Oral Fluorinated Pyrimidine Compound S-1 with Low-dose Cisplatin in Patients with Unresectable and/or Recurrent Advanced Gastric Cancer: a Novel Study Design to Evaluate Safety and Efficacy. *Jpn. J. of Clinical Oncology*; 34(3):159-161, 2004.
 7. Yamao T, Shimada Y et al, Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneally disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the gastrointestinal oncology study group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial. *Jpn. J. Clin. Oncol*, 34: 316-322, 2004.
 8. Hosokawa A, Shimada Y et al, Long-term survivor of gastric small cell carcinoma. *Hepato-gastroenterology*, 51:1567-1570, 2004.
 9. Goto A, Shimada Y et al, Phase I/II study of irinotecan, 5-fluorouracil, and l-leucovorin combination therapy (modified Saltz regimen) in patients with metastatic colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol*, 9:364-368, 2004.
 10. Hosokawa A, Shimada Y et al, Prognostic significance of thymidylate synthase in patients with metastatic colorectal cancer who receive protracted venous infusions of 5-fluorouracil. *Int. J. Clin. Oncol*, 9:388-392, 2004.
 11. Yonemori K, Shimada Y et al, Retrospective analysis of clinical results and predictors of response in chemo-naive patients with advanced gastric cancer treated with S-1, an oral fluoropyrimidine derivative, as single-agent chemotherapy. *Gastric Cancer*, 7:204-210, 2004.
 12. Yoshida M, Shimada Y et al, Long-term Survival and Prognostic Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancers Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study. *Jpn. J. Clin. Oncol*, 34:11 654- 659, 2004.
 13. Matsumura Y, Muro K et al, Phase I and pharmacokinetic study of MCC-465, a doxorubicin (DXR) encapsulated in PEG immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer. *Ann Oncol* 15: 517-525, 2004.
 14. Kaku T, Muro K et al, Quaternary ammonium-linked glucuronidation of tamoxifen by human liver microsomes and UDP-glucuronosyltransferase 1A4. *Biochemical Pharmacology* 67: 2093-102, 2004.
 15. Muro K et al, A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 15: 955-959, 2004.
 16. Hamaguchi T, Muro K et al, Antitumor effect of MCC-465, pegylated liposomal doxorubicin tagged with newly developed monoclonal antibody GAH, in colorectal cancer xenografts. *Cancer Sci* 95: 608-613, 2004.
 17. Nakano H, Muro K et al, Regioselective monosulfation and disulfation of the phytoestrogens daidzein and genistein by human liver sulfotransferases. *Drug Metabol Pharmacokin* 19: 216-226, 2004.
 18. Shirao K, Muro K et al, Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: Joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 22: 3466-3474, 2004.
 19. Hosokawa A, Muro K et al, Long-term survivor of gastric small cell carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 51: 1567-1570, 2004.
 20. Hosokawa A, Muro K et al, Prognostic significance of thymidylate synthase in patients with metastatic colorectal cancer who receive protracted venous infusion of 5-fluorouracil. *Int J Clin Oncol* 9: 388-392, 2004.
 21. Goto A, Muro K et al, Phase I/II study of irinotecan, 5-fluorouracil, and l-leucovorin combination therapy (modified Saltz regimen) in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 9: 364-368, 2004.

22. Matsumura Y, Muro K et al, Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. Br J Cancer 91: 1775-1781, 2004.
23. Ohe Y et al, A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as 3 consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. Ann Oncol 15: 45-50, 2004.
24. Sekine I, Ohe Y, et al, Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin (254-S) and paclitaxel in patients with unresectable squamous cell carcinoma. Br J Cancer 90: 1125-1128, 2004.
25. Niho S, Ohe Y, et al, Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. Jpn J Clin Oncol 34: 69-73, 2004.
26. Sekine I, Ohe Y, et al, Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. Cancer Treat Rev 30: 359-368, 2004.
27. Takano T, Ohe Y, et al, Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. Lung Cancer 45: 93-104, 2004.
28. Minami H, Ohe Y et al, Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? J Clin Oncol 22: 2901-2908, 2004.
29. Goto K, Ohe Y et al, Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. Br J Cancer 94: 659-665, 2004.
30. Sekine I, Ohe Y, et al, Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. Cancer Sci 95: 691-695, 2004.
31. Ohe Y, Chemoradiotherapy for lung cancer: current status and perspectives. Int J Clin Oncol 9: 435-443, 2004.
32. Ohe Y, et al, Phase I-II Study of Amrubicin and Cisplatin in Previously Untreated Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. Ann Oncol 16: 430-436, 2004.
33. Yamamoto N, Ohe Y, et al, Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Docetaxel: Dosing Based on Body-Surface Area Compared With Individualized Dosing Based on Cytochrome P450 Activity Estimated Using a Urinary Metabolite of Exogenous Cortisol. J Clin Oncol 23: 1061-1069, 2004.

日本語論文

- 佐藤暁洋、福田治彦、多施設共同臨床研究グループの組織構築と運営. Surgery Frontier 11 (2): 114-118, 2004.
- 加幡晴美、福田治彦、山本精一郎、大橋靖雄、National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0) 日本語訳JCOG版の信頼性の検討. 癌と化学療法. 31(8)、1187-1192、2004.
- 福田治彦、新美三由紀、石塚直樹訳、米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践、医学書院、東京、2004.
- 下山正徳、がん臨床試験の25年：日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) の歴史から見る地平 (ホリゾン) 。遙か (創刊号) : 26-37、2004.
- 下山正徳、抗癌剤 - 温故知新：細胞毒性抗癌剤の歴史を知り今後を展望する。Mebio Oncology 1 (3) : 12-27、2004.
- 大橋靖雄、臨床統計学・臨床試験を中心として 数理科学 ; 3(489) : 60 - 67、2004 .
- 大橋靖雄、日本の医療情報伝達分野における問題点。薬理と治療 ; 32(10) : 707-710、2004 .
- 藤原康弘、Translational Research を成功させるために - 臨床試験の体制整備 - 特集 / 臨床薬理と Translational Research 2. 臨床薬理 35(3) : 129-133、2004 .
- 藤原康弘ほか、医師主導治験について 特集 がん治療とDDS. Drug Delivery System 19(5) : 453-460、2004 .
- 藤原康弘、医師主導型治験 - 乳腺疾患 state of arts 第4章社会医学別冊. 医学のあゆみ、520-523、2004 .
- 藤原康弘、医師主導型治験の今後の発展と問題点- 特集小児科・小児外科領域における臨床試験. 小児外科 36(7) : 855-858、2004 .

14 指-4 多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究

12. 藤原康弘、特集 1 適応外医薬品を考える 4. 医師の立場から 2) がん治療薬を中心に. 医薬ジャーナル 40(7): 108-113, 2004 .
13. 名嶋弥菜、室 圭、食道癌の治療「放射線化学療法」へるす出版 消化器外科 27: 91-97, 2004 .
14. 室 圭、食道癌治療のフロントライン - 内科の立場から - 日本気管食道科学会 「認定医通信」 第 28 号、2004 .
15. 室 圭、進行および切除後再発食道癌に対する Nedaplatin+5FU併用療法の第II相臨床試験 - JCOG9905 - 篠原出版新社 癌の臨床 50 : 269-275, 2004 .
16. 室 圭、食道癌 CDDP+5FU療法、CDGP+5FU療法。エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック p164-169, 2004 .
17. 加藤晃史、大江裕一郎、肺がん . 今月の治療 12: 63-65, 2004 .
18. 貫和敏博、大江裕一郎ほか、肺癌治療における gefitinib(イレッサ)の臨床的有用性と問題点 . 呼吸 23: 98-109, 2004 .
19. 加藤晃史、大江裕一郎、肺癌の大規模臨床試験とエビデンス . 最新医学 59: 178-189, 2004 .
20. 中山 俊、大江裕一郎、III期非小細胞肺癌の治療選択 . Lung Cancer Today 2004 春号: 10-12, 2004 .
21. 西條長宏、大江裕一郎ほか、がんの外来化学療法 . MEDIC035: 263-272, 2004 .
22. 加藤晃史、大江裕一郎、日本における大規模比較臨床試験 . 治療学 38: 657-661, 2004 .
23. 西條長宏、大江裕一郎ほか、臨床腫瘍専門医制度 . Cancer Frontier 6: 6-12, 2004 .
24. 高野利実、大江裕一郎、ゲフィチニブの臨床 : EBM を求める今後の臨床試験 . 現代医療 36: 2089-2094, 2004 .
25. Mori K, Matsuno Y et al, Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings. Biochem. Biophys. Res. Commun., 313: 931-937, 2004.
26. Tobinai K, Matsuno Y et al, Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. Ann. Oncol., 15: 825- 834, 2004.
27. Ogura M, Matsuno Y et al, Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin s lymphomas: results of a Japanese phase II study. Int. J. Hematol., 80:267-277, 2004.
28. Matsuno Y et al, Papillary adenocarcinoma. In: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Muller-Hermelink & Curtis C. Harris, (eds.), , pp.183, 2004.
29. 松野吉宏、多施設共同臨床試験における病理診断中央化の現状とそのあり方、病理と臨床、22(11): 1172-1176, 2004.