

17-19 臨床試験登録患者検体の有効利用に関する検討に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 大津 敦

研究成果の要旨

当研究班の目的は、わが国において最も質が高くかつ大規模な多施設共同研究を展開している Japan Clinical Oncology Group (JCOG) での臨床試験や企業主導開発治験への登録例の臨床検体収集および保管システムを構築し、これらの臨床試験に付随した correlative study の実施体制を確立することである。本年度は、JCOG 臨床試験での検体収集保管システムに関しては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の三省共通倫理指針に基づいた遺伝子解析研究ポリシーおよび検体バンク運用規定の原案作成と実際の検体バンク整備を行った。企業主導開発治験での検体収集に関しては、現状の施設側との受託契約の形式では、開発治験登録例で企業側の収集とは別個に施設独自で収集・保管を行うことは極めて難しいと判断され、新たな契約形式の検討が必要と考えられた。現在、個人情報保護法の見直しや日本製薬工業協会での指針策定が進んでおり、その状況の推移をみながら、新しいシステムの構築を検討する予定である。

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
大津 敦	国立がんセンター東病院 部長	臨床試験登録患者検体の有効利用に関する研究
塚崎 邦弘	長崎大学大学院 助教授	血液悪性腫瘍に対する臨床試験登録患者検体の有効利用システムの確立
中西 幸浩	国立がんセンター研究所 室長	組織検体の効率的保存法と病理診断用残余検体の有効利用の研究
西尾 和人	国立がんセンター研究所 室長	開発臨床試験登録患者検体を用いた correlative study 実施体制の確立
小澤 壯治	*1慶應義塾大学医学部 講師 *2藤田保健衛生大学 教授	外科系臨床試験における登録患者検体の有効利用システムの確立
山本精一郎	国立がんセンター研究所 室長	多施設共同臨床試験登録患者情報と患者検体情報の効率的リンク法の確立
大野 真司	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医長	臨床試験検体を用いた tissue bank と data base のネットワーク構築

*1：平成17年4月1日～平成17年11月31日

*2：平成17年12月1日～平成18年3月31日

研究報告

1 研究目的

近年の分子標的治療薬を中心とした新規抗がん剤開発は目覚しく、様々な治療成績向上をもたらしている。一

方で腫瘍組織を用いた発現遺伝子・蛋白解析と治療効果・毒性との相関解析(correlative study)は、治療の個別化や次代の新規薬剤開発などにおいてその重要性が強く認識されている。本研究を進める上では大規模な多施設共同臨床試験登録例で解析を行うことが最も正確かつ

効率的であるが、わが国ではその基盤整備が海外と比べ著しく遅れている。さらに昨今の新薬開発治験の global 化により、日本人の検体が多数海外に流出する事態も生じている。この格差は基礎医学・薬学・生体工学など広範な分野での遅れにつながる可能性も懸念されており、大規模な correlative study の基盤整備は急務である。本研究の目的は、わが国において最も質が高くかつ大規模な多施設共同研究を展開している Japan Clinical Oncology Group (JCOG) での臨床試験や企業主導開発治験への登録例の臨床検体収集および保管（バンキング）システムを構築し、これらの臨床試験に付随した correlative study の実施体制を確立することである。本研究により基盤整備が確立されれば、臨床・基礎医学・薬学・生体工学など広範囲の研究への応用が期待される。

2 研究方法

1) JCOG 臨床試験登録例での検体収集・保管システムの構築：本システム構築のために、各臨床試験グループのおよびデータセンターの担当者を交えた検討を行い、検体解析研究の実施に向けた基盤整備を行う。

2) 企業主導開発治験登録例での correlative study の可能性の検討：実際に開発治験に携わる施設研究者および解析研究者に加え、企業側の担当者を交え情報の収集を行い、現状の問題点の抽出と基盤整備の方策を検討する。

3 研究成果

本年度は、JCOG 臨床試験での検体収集保管システムに関しては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の三省共通倫理指針に基づいた遺伝子研究ポリシーの原案作成を行い、同時に JCOG 多施設共同試験における検体バンクシステムを構築する上での様々な問題点の検討を行った。特に問題となったのは、①遺伝子倫理審査を行えない施設も少なからず存在すること、②個人情報保護と検体搬送作業が煩雑な点、③検体バンク保管システムの構築、④検体解析研究プロトコル審査体制の構築、⑤監査システムの構築などである。これらの問題点への対応として、①の倫理審査に関しては中央施設での代理審査委任を行うこと、②に関しては検査会社等への委託により個人情報匿名化作業かつ搬送作業の煩雑さを軽減することでの対応を図った。③に関しては、国立がんセンター東病院内に JCOG 検体バンクを設置し、同時に検体解析に関する個人情報保護を目的とした JCOG 検体解析研究個人情報管理室を設置することとし、必要機材の設置とその

実務人員確保の準備を進めている。④に関しては、通常の JCOG 臨床試験プロトコル審査と同様の流れで対処し、必要に応じて当研究班員を中心とした JCOG 遺伝子解析研究小委員会メンバーが審査に関与するシステムとした。⑤に関しては、施設内の監査は三省共通倫理指針に従って各施設単位で行うこととし、JCOG 検体バンクと検体解析個人情報保護管理室のみの監査を JCOG 遺伝子解析研究小委員会メンバーが行うこととした。これらの対応をもとに、現在 JCOG 検体解析研究ポリシーおよび検体バンク運用規定の最終案を作成中であり、まもなく JCOG 運営委員会審査への提出を行う予定である。現在 JCOG 大腸がん外科グループで計画中的である大腸がん肝転移切除後の補助化学療法の意義を問う第Ⅲ相比較試験の付随研究として計画されている検体解析研究のプロトコル作成を通して、上記システムの構築を予定している。

一方、企業主導の開発治験における correlative study での検体バンクシステムに関しても 17 年度の班会議を通して検討を行ったが、現状では多くの困難な障壁が存在する。企業主導開発治験は薬事法の下で行われるため、基本的に三省共通倫理指針の適用範囲外とされている。特に、近年の開発治験はグローバル化が進み、国内外での個人情報保護のガイドラインの差が大きな影響を及ぼしている。また、知的財産権の問題もあり、各研究施設では法律的な対応が難しく、企業側と対等の契約を結ぶことは困難である。検体収集・保管に関する個人情報の保護に関しては、現在日本製薬工業協議会でその指針を作成中であり、基本的には欧米と同様の規準となる見込みである。しかしながら、昨今の新規抗がん剤の多くが分子標的治療薬であることから、proof of concept の実証が重要であり、製薬企業は多くの治験でそのための検体収集・保管を積極的に推進している。企業としても、当該新薬の効果と安全性を詳細に検討し、その詳細を明らかにする必要があることから、correlative study の実施は極めて重要な解析と認識されている。現状の施設側との受託契約の形式では、開発治験登録例で企業側の収集とは別個に施設独自で収集・保管を行うことは極めて難しいと判断され、新たな契約形式の検討が必要と考えられた。

4 倫理面への配慮

ヒト組織を用いた研究のため、倫理面に関する配慮には三省共通「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従う。ヒト組織がゲノム解析研究に提供されるための前提として、提供者の善意にもとづく自発的な

意思と、提供者個人情報の厳重な保護、研究計画の公正な審査、研究成果の社会への公開などが求められている。本研究は、本指針の主旨に配慮して進めるとともに、個人情報保護法を遵守し、倫理面でも最大限の配慮を行う。また、臨床試験に関してもすべて「ヘルシンキ宣言」に基づいた試験実施計画書に則って行われる。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Koyama, S., Ohtsu, A., et al., Novel polymorphism in the NR3C1 (glucocorticoid receptor) gene in a Japanese population. *Drug Metabol Pharmacokin* 20: 79-84, 2005
2. Dewan, Z., Tsukasaki, K., et al., Efficient intervention of growth and infiltration of primary ATL cells by an HIV protease inhibitor, ritonavir. *Blood*, 107(2), 716-24, 2006.
3. Hasegawa, H., Tsukasaki, K., et al., Dihydroflavonol BB-1, an extract of natural plant *Blumea balsamifera*, abrogates TRAIL resistance in leukemia cells. *Blood*, 107(2), 679-88, 2006.
4. Tominaga, K., Nakanishi, Y., et al., Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum*, 48:92-100, 2005.
5. Nishizawa, A., Nakanishi, Y., et al., Clinicopathologic significance of dysadherin expression in cutaneous malignant melanoma: immunohistochemical analysis of 115 cases. *Cancer*, 103:1693-1700, 2005.
6. Igaki, H., Nakanishi, Y., et al., Necessity of new surgical strategy for clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus. *Br. J. Cancer*, 92:1235-1240, 2005.
7. Nitori, N., Nakanishi, Y., et al., Prognostic significance of tissue factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 11:2531-2539, 2005.
8. Fujimoto, Y., Nakanishi, Y., et al., CD10 expression in colorectal carcinoma correlates with liver metastasis. *Dis. Colon Rectum*, 48:1883-1889, 2005.
9. Takada, H., Nakanishi, Y., et al., ADAM23, a possible tumor suppressor gene, is frequently silenced in gastric cancers by homozygous deletion or aberrant promoter hypermethylation. *Oncogene*, 24:8051-8060, 2005.
10. Batistatou, A., Nakanishi, Y., et al., Involvement of dysadherin and E-cadherin in the development of testicular tumours. *Br. J. Cancer*, 93:1382-1387, 2005.
11. Kyzas, P.A., Nakanishi, Y., et al., Dysadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma: association with lymphangiogenesis and prognostic significance. *Am. J. Surg. Pathol.*, 30:185-193, 2006.
12. Nishizawa, A., Nakanishi, Y., et al., Syringoid eccrine carcinoma with apparently aggressive transformation: case report and review of the literature. *Int. J. Dermatopathol.*, in press.
13. Nishizawa, A., Nakanishi, Y., et al., Muir-torre syndrome with intriguing squamous lesions: case report and review of the literature. *Am. J. Dermatopathol.*, in press.
14. Eguchi, T., Nakanishi, Y., Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Modern Pathol.*, in press.
15. Park, S., Nishio, K., et al., Gene expression profiling of ATP binding cassette (ABC) transporters as a predictor of the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, (in press)
16. Shimoyama, T., Nishio, K., et al., Reference profiling of the genomic response induced by an anti-microtubule agent TZT-1027 (Soblidotin) in vitro. *Pharmacogenomics J.*, (in press)
17. Kimura, H., Nishio, K., et al., Epidermal growth factor receptor mutations in serum as a predictor of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, (in press)
18. Sakai, K., Nishio, K., et al., Dimerization and

- the signal transduction pathway of a small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor. *FASEB J.*, 20:311-313, 2006.
19. Sekine, I., Nishio, K., et al., A literature review of molecular markers predictive of clinical response to cytotoxic chemotherapy in patients with lung cancer. *Int. Thoracic Oncol.*, 1:31-37, 2006.
 20. Arao, T., Nishio, K., et al., ZD6474 inhibits tumor growth and intraperitoneal dissemination in a highly metastatic orthotopic gastric cancer model. *Int. J. Cancer*, 118:483-489, 2006.
 21. Ando, K., Nishio, K., et al., Enhancement of sensitivity to tumor necrosis factor α in non-small cell lung cancer cells with acquired resistance to gefitinib. *Clin. Cancer Res.*, 11:8872-8879, 2005.
 22. Nishio, K., et al., Translational studies for target-based drugs. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 7:s90-s93, 2005.
 23. Kimura, H., Nishio, K., et al., Plasma MIP-1 β levels and skin toxicity in Japanese non-small cell lung cancer patients treated with the EGFR-targeted tyrosine kinase inhibitor, gefitinib. *Lung Cancer*, 50:393-399, 2005.
 24. Korfee, S., Nishio, K., et al., The role of DNA-microarray in translational cancer research. *Curr. Pharmacogenomics*, 3:201-216, 2005.
 25. Shimura, M., Nishio, K., et al., Element array by scanning X-ray fluorescence microscopy after cis-diamminedichloro-platinum(II) treatment. *Cancer Res.*, 65:4998-5002, 2005.
 26. Yanagihara, K., Nishio, K., et al., Development and biological analysis of peritoneal metastasis mouse models for human scirrhus stomach cancer. *Cancer Sci.*, 96:323-332, 2005.
 27. Nishio, M., Nishio, K., et al., Gefitinib treatment affects androgen levels in non-small-cell lung cancer patients. *Br. J. Cancer*, 92:1877-1880, 2005.
 28. Koizumi, F., Nishio, K., et al., Establishment of a human non-small cell lung cancer cell line resistant to gefitinib. *Int. J. Cancer*, 116:36-44, 2005.
 29. Yamamoto, N., Nishio, K., 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, 2005.
 30. Abe, M., Yamamoto, S., et al., CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis with neuroblastomas. *Cancer Research*, 65(3), 828-34, 2005.
 31. Horstmann, E., Yamamoto, S., et al., Risks and Benefits of Phase I Oncology Trials: 1991-2002, *New Engl J Med*, 352, 895-904, 2005.
 32. Kodera, Y., Yamamoto, S., et al., Identification of risk factors for the development of complications following extended and super-extended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg*, 92, 1103-9, 2005.
 33. Ishikura, S., Yamamoto, S., et al., Japanese Multicenter Phase II Study of CHOP Followed by Radiotherapy in Stage I-III, Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Stomach. *Cancer Science*, 96, 6, 2005.
 34. Takano, T., Yamamoto, S., et al., Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 23(28), 6829-37, 2005.
 35. Masuda, T., Ohno, S., et al., Detection of occult cancer cells in peripheral blood and bone marrow by quantitative RT-PCR assay for cytokeratin-7 in breast cancer patients. *Int J Oncology*, 26, 721-730, 2005.
 36. Kataoka, A., Ohno, S., et al., Team approach to providing the multidisciplinary medical treatment derived by the patients and their family. *Breast Cancer*, 12(1), 21-25, 2005.
 37. Iwata, H., Ohno, S., et al., Interim Analysis of a Phase II Trial of Cyclophosphamide, Epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) Followed by Docetaxel as Preoperative Chemotherapy for Early Stage Breast Carcinoma. *Breast Cancer*, 12, 99-103,

2005.

38. Saeki, T., Ohno, S., et al., A Japanese phase I study of continuous oral capecitabine in patients with malignant solid tumors. Int J Oncol, 10, 51-57, 2005.

日本語論文

1. 片岡明美、大野真司、宇都宮徹、森正樹 分子マーカーによる検査法の発展 治療学、vol.39 no2. p139-145、出版 ライフサイエンス、2005.
2. 片岡明美、大野真司、井上博道、村上茂、有山寛、江崎泰斗 乳癌の血清Her2 測定の臨床的意義とトラスツズマブ治療効果予測、治療monitoringへの有用性 癌の臨床 51 p 251-256、2005.