

17 指-5 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 200 医療機関約 400 診療科、32 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 1887 例と増加、のべ 74 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 38 件で、治療関連死亡割合は治療試験総登録数 1539 例の 0.3%と昨年度よりも低下した。施設訪問監査は平成 16 年度から第 2 サイクルを実施中であるが「重大な問題があり改善を要する」とされた割合は、平成 13 年度の 9%から漸減傾向が続いており今年度は 2%であった。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。医師主導治験に関する規制要件の変更がなされ、既承認薬の適応拡大等、患者リスクが高くない治験はより簡便なプロセスで実施できるようになったが、患者リスクが高いまったくの新薬の治験においては、やはり科学的な方法論に基づいて安全管理がなされなければならない。

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	国立がんセンター研究所 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	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に関する研究
山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科 助手	多施設共同研究の質的向上に必要な生物統計手法に関する研究
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	* ¹ 国立がんセンター中央病院 医員 * ² 愛知県がんセンター中央病院 部長	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
伊藤 芳紀	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放射線治療の品質管理と品質保証に関する研究

17 指-5 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

平岡 真寛	京都大学医学部附属病院 教授	多施設共同研究の質的向上に必要な高精度放射線治療の精度管理に関する研究
白土 博樹	北海道大学病院 助教授	多施設共同研究の質的向上に必要な高精度放射線治療の精度管理に関する研究
山本 精一郎	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的向上に必要な生物統計手法と教育・倫理審査委員会に関する研究
柴田 大朗	国立がんセンターがん予防・検診研究センター 研究員	多施設共同研究の質的向上に必要な生物統計手法と規制要件に関する研究
佐藤 暁洋	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作成の方法に関する研究
加幡 晴美	国立がんセンター中央病院 看護師	多施設共同研究の質的向上に必要なデータマネージメントに関する研究
太田 章夫	NPO法人日本臨床研究支援ユニット 正会員	多施設共同研究の質的向上に必要なコンピューターシステムに関する研究

*1：平成17年4月1日～平成17年12月31日

*2：平成18年1月1日～平成18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5つの指定研究班（17指-1～5）を中心に、計画研究班や厚生労働科学研究費の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、各研究班が計画・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4班、同計画研究班5班、厚生労働科学研究費第3次対がん総合戦略研究事業-がん臨床研究事業研究班22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、JCOG代表者として17指-2主任研究者西條長宏が統括する。約200医療機関から約400診療科が参加している。

2) データセンター

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がん予防・検診研究センター情報研究部との協力により運用され、一部17指-5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18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22（第III相試験10）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、作成作業の進捗を管理する。

（2）登録、追跡

平成18年3月現在、DCで管理中の試験は、登録中24（昨年同時期25）、登録終了追跡中17、追跡終了最終解析中5、最終解析後論文公表準備中27試験の計73試験である。年間総登録数（平成16年10月～平成17年9月）は1887例で、昨年度の1518例を大きく上回った。

（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。今年度は前期 38、後期 36 のべ 74 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 6 つ (0202、0102、0203、0205、0106、0207) と第Ⅱ相試験 2 つ (0306、0402) の中間解析と、追跡を終了した 2 試験 (9806、0111) の最終解析を行った。中間解析審査では、0102 (婦人科腫瘍グループ子宮頸癌) と 0207 (肺がん内科グループ非小細胞肺癌) の 2 つの第Ⅲ相試験に対して中止勧告が効果・安全性評価委員会から出された。0102 は無効中止、0207 は有効中止である。

(5) その他の活動

上記の DC のルーチン業務に加えて今年度は、JCOG 第 1 号となる医師主導治験準備の一環として、各部門の標準業務手順書 (SOP) を整備し、また個人情報保護法対応として「JCOG プライバシーポリシー」を作成した。後者は運営委員会審査中であり、承認され次第、公開・発効予定である。

3) 委員会活動

(1) 運営委員会

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①ポリシー、各種規準、ガイドライン等の作成、②研究体制や臨床研究の諸問題の検討、③コンセプトの審査承認 (JCOG 試験としての実施許可)、④各研究グループ活動の科学性倫理性の監視、⑤施設新規参加の審査承認などを担っている。コンセプトは 10 件を審査、うち 9 件を承認した。

(2) プロトコル審査委員会

従来、プロトコルコンセプトとプロトコルの検討・審査は、グループ代表者クラスの研究者を中心とした臨床試験審査委員会と、教育目的を兼ねて若手研究者を中心としたプロトコル検討小委員会の二重体制を取ってきたが、平成 17 年 9 月よりプロセスの単純化による効率化を目的にこれら 2 つの委員会を併合改組して「プロトコル審査委員会 (PRC)」とし、PRC がコンセプトの予備審査とフルプロトコルの審査を行う体制とした。この体制変更に伴い、試験終了時の最終解析レポートと総括報告書の審査は効果・安全性評価委員会が行うこととした。今年度は PRC 改組前後通算で、コンセプト 13 件の予備審査、フルプロトコル 7 件の審査を行った。

(3) 効果・安全性評価委員会

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、①有害事象報告の審査、②プロトコル改正・改訂の審査、③中間解析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 38 件の有害事象報告があった。30 日以内の死亡報告 6 例中 2 例、31 日以降の死亡報告 2 例中 2 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 4 例は、診断の妥当性研究を除く治療試験の年間登録総数 1539 例の 0.3% に相当する。治療関連死亡割合の年次推移を見ると、平成 14 年度 1.5%、15 年度 0.8%、16 年度 0.8%、今年度 0.3% と減少傾向にあり、JCOG 全体としてリスク管理が機能していると考えられた。

(4) 教育研修委員会

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。今年度は 2 年ぶりに医師・CRC 向けのセミナーを 9 月に実施し、医師 73 名、CRC 47 名、計 120 名の参加があった。内容は、がん治療開発の全体像、最低限の統計知識、研究倫理の基礎、品質管理と品質保証、医療機関における JCOG 試験支援体制、組織論であった。我国にはこうした臨床試験方法論の系統的な教育材料は乏しく、より広く利用できる形で公表されるべきと考え、講義資料を JCOG ホームページの研究者専用サイトに公開した。臨床試験の教育においては、単発の講義の寄せ集めではなく、一定の内容を系統的に含む「教材」として開発するという視点が必要と思われた。今後も基本的枠組みは同様とし年々改善を加えて教材としての開発を継続する。

(5) 監査委員会

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。平成 16 年度から第 2 サイクルの監査を行っており、今年度は 10 医療機関 34 施設 (診療科) 53 症例に対する訪問監査を実施した。今年度は、書面同意が割付後で、登録前の同意取得が確認できない事例が 1 件あり、「重大な問題があり改善を要する」とされた。監査実施症例数のうち「重大な問題があり改善を要する」とされる割合は、平成 13 年度 9%、14 年度 8%、15 年度 3%、16 年度 3%、17 年度 2% と減少傾向が続いており、継続的な監査活動により科学性倫理性

の向上が得られていると思われる。

(6) 放射線治療委員会

平成 14 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。治療早期のチェックとフィードバックを行う（適合性検討）4 試験での違反割合は、JCOG0202:20/203-8.7%、JCOG0301:2/40-5.0%、JCOG0303:1/46-2.2%、JCOG0402:0/5-0%と新しい試験ほど低く、かつ同じ試験（JCOG0202）でも時間と共に漸減しており、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。

(7) 病理委員会

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。病理中央診断結果は、それが施設の病理診断と異なった場合、施設病理医にとって、今後の病理診断の参考になる有用な情報になり得る反面、診断の誤りを指摘するものと受け止められかねないデリケートな情報でもある。今年度、病理委員会は、これまでリンパ腫グループの試験で実施してきた病理中央診断の結果を整理して各施設へ通知した。通知にあたっては、病理中央診断が事後的なコンセンサス診断であること、診療においては施設診断が第一義であり、たとえ中央診断の結果と異なっても直ちに診療録の訂正が必要となるものではないこと、各施設での今後の検討の参考として報告するものであることを明記した。また、疑義照会にはグループ病理責任者が当たることとして、連絡先を併せて通知した。その結果、結果返送からおよそ 8 ヶ月経過した現時点までに受けた照会は 1 件で、施設診断と中央診断が不一致であったことから中央診断内容の詳細報告を求めたものであり、中央診断の記録から当該症例の詳細内容を抜粋して報告した。病理中央診断は施設病理医の理解と協力がなくしては行えないため、今後も施設病理医との良好な協力関係を保つ努力が必要である。

4) 委員会活動以外の方法論的研究

委員会活動以外の研究の主な成果を述べる。

(1) EORTC との対比

欧州最大のがん臨床研究グループである European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) データセンターへの留学経験に基づく、山口分担任研究者の EORTC と JCOG の統計家の業務の対比の報告を元に主任研究者の考察を加えた。統計家の人数は JCOG

が 5 名（常勤 3）、EORTC が 10 名（常勤 9）。JCOG では 2 人と 3 人の 2 チームが 13 グループを担当しているのに対し、EORTC では原則 1 人でグループを担当し、10 人が 18 グループを担当するため 1 人が 1~2 グループを担当する体制である。両組織とも、統計解析業務における統計家の役割は同様であり、JCOG では作成する「解析計画書」は EORTC では作成しない、JCOG では中間解析で 2 名の統計家がダブルプログラミングで結果を確認するが EORTC では 1 名の統計家のみの解析である等の若干の違いがある程度である。また、JCOG では複数名のチームでグループを担当することでダブルチェックが可能なメリットがあるが、1 人の統計家が担当するグループが多いことで各がん種に対する専門知識の習得には不利であり一長一短があると思われる。より大きく異なるのは解析業務以外での役割であり、JCOG では統計部門チーフが JCOG 教育委員会委員長でもあることから内外の教育プログラムに関する統計家の関与が大であるが、EORTC では副センター長の統計家が品質管理の責任者であり、品質保証の責任者も統計家であることから、放射線治療の品質保証も含めて、品質管理・品質保証活動に関する統計家の役割が大きい。JCOG においても放射線治療の品質保証や施設訪問監査のプロセスへの統計家の関与を強めて確率論的方法の導入を検討する価値があると思われる。

(2) 研究者主導臨床試験の法規制の海外動向

日本では治験以外の研究者主導臨床試験に関する法規制は存在せず、唯一、「臨床研究に関する倫理指針」が根拠法を持たない大臣告示として存在するのみである。

米国では公的な研究費による研究者主導臨床試験は、「コモンルール」と呼ばれる被験者保護を規定した法令（Code of Federal Regulations Title 45 Part 46）等の法規制を受けることで、被験者保護が担保されると同時に法的に認知されていることは広く知られている。

ヨーロッパでは国毎に体制はさまざまであったが、2001 年 4 月に欧州共同体（EU）は、臨床研究の質確保を目的として「EU 臨床試験指令（Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use）」を公布し、ヒトを対象とするすべての介入的試験（interventional trial）に対して、①GCP の原則を遵守、②倫理委員会に加えて規制当局への届出と事前審査での承認、③規制当局に

よるGCP査察の実施等を規定した。これにより日米欧三極で研究者主導臨床試験に対する法規制がないのは日本のみとなった。

(3) 医師主導治験に関する規制の動向

厚生労働省「治験のあり方に関する検討会」は、平成17年9月の中間まとめとして以下を厚生労働省に提案した；① 一定の条件を満たす場合には、欧米既承認の被験薬を海外から調達して治験を行うことができる；② 治験届に係る欧米既承認の被験薬の概要書は、一定の条件を満たす場合には、主要な部分以外は日本語に翻訳せずに英文のままを用いることができる；③ 欧米既承認の被験薬の添付文書を用いて当該被験薬の管理を行うことができる；④ 多施設共同治験における治験中の副作用・感染症症例報告書については、一定の条件を満たす場合には、各実施医療機関からの報告を1つにまとめて規制当局に提出できる；⑤ 国内既承認の被験薬の効能追加に係る副作用・感染症症例報告については、治験実施医療機関内で発生した投与時に予測できなかった未知の副作用等による死亡又は死亡のおそれのある症例、未知の重篤な症例等を規制当局への報告対象とし、海外における副作用等症例を報告対象から除外する；⑥ 一定の条件を満たす場合には、治験のモニタリングと監査を同一医療機関の者が行うことができる；⑦ 治験の総括報告書は、自ら治験を実施する者の監督下において、その実務作業を外部機関に委託することができる。

検討会のこれらの提案を受けて厚生労働省は、平成17年10月25日付けの医薬食品局審査管理課長通知、および12月28日付けの厚生労働省令により、医師主導治験を巡る諸規制の変更を行った。

今回の規制要件の変更により、企業治験と医師主導治験との間で、必須文書の用意や安全性情報の取り扱い、モニタリングに関する要求水準等に関して差が生じ、医師主導治験においてより治験が実施しやすい制度となったと言える。これは、企業による開発が進まない領域における適用拡大等を企図した試験の場合は合理的な制度と言えるが、一方で、完全な新薬を開発する場合においても医師主導治験であれば、適用拡大における治験と同様のリスクに対する備えで治験が実施出来るとの誤解を与えることが懸念される。

一口に治験と言っても、①完全な新薬で海外でも未承認の場合、②完全な新薬だが海外では何らかの効能で既承認の場合、③国内で他効能にて承認されており適用拡大を図る場合、それぞれで、治験に参加する被験者のリスクには大きな差がある。

これまでに医薬品医療機器総合機構に提出された医師主導治験の治験届数は、公表されている範囲で11試験であるが、そのうち上記①が3件、②が2件、③が6件である。③や②、特に③に該当する医師主導治験が企業治験より簡便なプロセスで実施されることには科学的倫理的妥当性があると思われるが、①については医師主導治験が企業治験よりも患者リスクが低い根拠は何もない。

企業治験の例であるが、2006年3月に英国において実施された第I相試験において、数分間隔でほぼ同時に治験薬を投与された6名の被験者に投与数時間の間に相次いで重篤な副作用が発生し生命が危険にさらされる事故が発生した (BMJ 332:677-678, 2006.)。第I相試験では通常単一施設で、1例ずつ反応を観察しながら瀬踏みしつつ投与することは、単なる制度上の形式論ではなく、科学的知見の限界を踏まえ、かつ被験者に対する危険性を最小化するための方法論上の基本的な配慮であるが、このような基本がないがしろにされていた可能性がある。

規制の緩和に伴い、より迅速な医薬品の開発が可能となりつつあるが、そのような制度上の変化が医療の向上に繋がるためには、不確実性やリスクに対する科学的な取り組みが必要であり、緩和された要件によって生じ得るリスクを方法論上、適切にコントロールするという視点を導入する必要がある。

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。

①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。

②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。

③プロトコールの第三者的委員会による審査：JCOGプロトコール審査委員会審査・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。

④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、プロトコール審査で検討され、試験実施中は効果・安全性評価委員会により監視される。

⑤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。

⑥十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ない、患者同意は施設訪問監査で確認される。

⑦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 17 指-5 のすべての活動が臨床試験の倫理性確保につながる活動である。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Yamamoto N, Ishizuka N, 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(6):1061-9, 2005.
2. Yokomizo K, Ishizuka N, et al. Randomized controlled trial to evaluate radiotherapy +/- endocrine therapy versus endocrine therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401. *Jpn J Clin Oncol* 35(1):34-6, 2005.
3. Atagi S, Ishizuka N, et al. Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol* 35(4):195-201, 2005.
4. Tsuchiya R, Ishizuka N, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 129(5):977-83, 2005.
5. Misuno S, Yamaguchi T, et al. The overlap coefficient for assessing the similarity of pharmacokinetic data between ethnically different populations. *Clinical Trials* 2:174-181, 2005.
6. Sylvester R, Yamaguchi T. Bladder Cancer Clinical Trial Design. In *Textbook of Bladder Cancer*. London: Taylor & Francis Medical Books 2005.
7. Ishikura S, Muro K, Ito Y, et al. A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with T4 esophageal cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9908) *Esophagus* 2: 133-137, 2005.
8. Hosokawa A, Shimada Y, Muro K, et al. Small cell carcinoma of the esophagus. Analysis of 14 cases and literature review. *Hepatogastroenterology* 52: 1738-1741, 2005.
9. 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, 2005.
10. Noguchi M, Matsuno Y, et al. Reproducibility of the diagnosis of small adenocarcinoma of the lung and usefulness of an educational program for the diagnostic criteria. *Pathol Int* 55(1): 8-13, 2005.
11. Sekiguchi N, Matsuno Y, et al. Follicular lymphoma subgrouping by fluorescence in situ hybridization analysis. *Cancer Sci* 96(2): 77-82, 2005.
12. Minami Y, Matsuno Y, et al. Prognostication of small-sized primary pulmonary adenocarcinomas by histopathological and karyometric analysis. *Lung Cancer* 48(3): 339-348, 2005.
13. Yamazaki S, Matsuno Y, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 49(2): 217-223, 2005.
14. Tobinai K, Matsuno Y, et al. Phase II study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 24(1): 1-7, 2005.
15. Takahashi F, Matsuno Y, et al. Adenocarcinoma of the thymus: mucinous subtype. *Hum Pathol* 36(2): 219-223, 2005.
16. Maeshima A, Matsuno Y, et al. Histologic

- prognostic factors for small-sized squamous cell carcinomas of the peripheral lung. Lung Cancer, in press.
17. Morizane C, Ito Y, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. Oncology 68:432-7, 2005.
 18. Yonemori K, Ito Y, et al. Pro-gastrin-releasing peptide as a factor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation. Cancer 15:811-6, 2005.
 19. Nagata Y, Matsuno Y, Hiraoka M et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:1427-31, 2005.
 20. K. Takayama, M. Hiraoka et al. Treatment planning of stereotactic radiotherapy for solitary lung tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:1565-71, 2005.
 21. 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
 22. Horstmann E, Yamamoto S, et al. Risks and Benefits of Phase I Oncology Trials: 1991-2002 New Engl J Med 352:895-904, 2005.
 23. 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.
 24. Tsubono Y, Yamamoto S, et al. No Association between Fruit or Vegetable Consumption and the Risk of Colorectal Cancer in Japan: JPHC Study. Br J Cancer 92(9):1782-4, 2005.
 25. 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):349-52, 2005.
 26. Tateishi U, Yamamoto S, et al. Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma. Jpn J Clin Oncol 35(8):444-52, 2005.
 27. Uyama Y, Shibata T, et al. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan, Clinical Pharmacology and Therapeutics 78(2):102-13, 2005.
 28. Ono S, Shibata T et al. New drug approval times and clinical evidence in Japan, Contemporary Clinical Trials 26 (6), 660-72, 2005.
 29. Kitano S, Sato A, at al. Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. Jpn J Clin Oncol 35(8):475-7, 2005.
 30. Ikeda S, Ohe Y, Shimada Y, et al. Functional Analysis of Four Naturally Occurring Variants of Human Constitutive Androstane Receptor. Mol Genet Metab 61: 1117-1122, 2005.
 31. Takano T, Ohe Y, Matsuno Y, 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: 6829-6837, 2005.
 32. Takano T, Ohe Y. Erlotinib in lung cancer. N Engl J Med 353: 1739-1741, 2005.
 33. Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer. Expert Opin Pharmacother 6: 2793-2804, 2005.
 34. Takayama K, Hiraoka M et al. Treatment planning of stereotactic radiotherapy for solitary lung tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:1565-71, 2005.
 35. Mizoroki F, Shimoyama M, et al. A phase II study of VEPA/FEPP chemotherapy for aggressive lymphoma in elderly patients, Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9203. Int J Hematol 83: 55-62, 2006.
 36. Asamura H, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. J Clin Oncol 24(1): 70-75, 2006.
- 日本語論文
1. 福田治彦 JCOG臨床試験の現状, 癌化学療法update, 中外医学社 2005, p p 340-348.

2. 福田治彦 臨床試験の科学性を担保するための必須条件, 癌治療の新たな試み新編III, 医薬ジャーナル社 2005, p p 680-692.
3. 福田治彦, 山下紀子JCOGを通じて考えること, 臨床研究・生物統計研誌 25(1): 40-49, 2005.
4. 佐藤暁洋, 福田治彦 臨床試験に必要な組織と人, 呼吸器外科 7(5): 438-442, 2005.
5. 斉藤勇, 佐藤暁洋, 福田治彦 新しい毒性判定規準 (CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版), 呼吸器外科 8(3): 259-265, 2005.
6. 下山正徳 日本におけるがん臨床試験の活性化と研究基盤整備は何故必要かーがん治癒率向上のためにー 癌の臨床 51: 589-615, 2005.
7. 藤原康弘 医師主導治験 癌化学療法 update中外医学社 東京 2005, pp318-323.
8. 藤原康弘 ほか 医師主導型治験の現状と問題点 血液・腫瘍内科 51(1): 113-120, 2005.
9. 山口拓洋 再生事象データの解析. 計量生物学 2: 81-117, 2005.
10. 島田安博 大腸癌化学療法の現状, 日本メディカルセンター, 大腸疾患NOW 2005: 117-127, 2005.
11. 松原淳一, 島田安博 大腸癌化学療法ー新たな標準治療体系, 医学のあゆみ, 215: 434-439, 2005.
12. 島田安博 大腸癌治療ガイドライン, 医師用 2005年, 大腸癌研究会編, 金原出版株式会社, 2005.
13. 安井久晃, 島田安博, ほか 切除不能進行・再発大腸癌患者の初回化学療法例を対象としたフルオロウラシル/1-ロイコボリンとオキサリプラチン併用療法 (FOLFOX 6) の臨床第II相試験, MEDICAMENT NEWS 第1853号 第43回日本癌治療学会特集, 2005.
14. 島田安博 切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス, 大腸がん標準化学療法の実践, FOLFOX/FOLFIRI療法の実践, 島田安博 編, 金原出版, 2006, pp11-20.
15. 島田安博 FOLFOX, FOLFIRIの保険請求の実践, 大腸がん標準化学療法の実践, FOLFOX/FOLFIRI療法の実践, 島田安博 編, 金原出版, 2006, pp87.
16. 加藤 健, 島田安博, 室 圭 ほか 大腸癌の新しい化学療法, オキサリプラチン, アバスタチン™ (ペバシズマブ). Pharma Medica 特集 大腸癌をめぐる最新の話 23: 51-53, 2005.
17. 中野絵里子, 大江裕一郎 ほか 進行非小細胞肺癌の化学療法. 加藤治文ほか編. MOOK2004-2005 肺癌の臨床. 篠原出版新社, 東京, 2005, pp237-245.
18. 大江裕一郎. 臨床腫瘍専門医. 西條長宏編. インフォームドコンセントのための図説シリーズ がん薬物療法における支持療法. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2005, pp74-76.
19. 西條長宏, 大江裕一郎, ほか 腫瘍内科学の進歩と変遷. 金倉讓編. 臨床腫瘍内科学入門, 永井書店, 大阪, 2005, pp1-5.
20. 室 圭 ほか, 食道がんのケアQ&A 化学療法, 放射線療法Q&A, 消化器外科NURSING メディカ出版 10(3): 50-56, 2005.
21. 加藤 健, 室 圭 術後がん化学療法とクリニカルパスー外来化学療法へ向けてー 食道癌術後化学療法とクリニカルパス 永井書店 外科治療, 2005, p p 92.
22. 名嶋弥菜, 室 圭 進行再発胃がんに対するがん化学療法がもたらす症状緩和の効果と限度 メディカルレビュー社 がん患者と対症療法 16(1): 42-47, 2005.
23. 名嶋弥菜, 室 圭 1) 食道癌 ライフ・サイエンス社 Progress in Medicine 8月号 「V. がん薬物療法の実践 4. 消化器癌」 25(8): 2059-2065 2005.
24. 室 圭, 進歩する標準治療 食道がん 週刊医学のあゆみ 癌の化学療法ー最新治療コンセンサス 医歯薬出版株式会社, 215(5): 420-427, 2005.
25. 前島新史, 松野吉宏, 前癌性 (前浸潤性) 病変, 特に異型腺腫様過形成 (AAH) の病理診断, 疫学・発見・診断・治療, MOOK 肺癌の臨床 2004-2005, 篠原出版新社, 2005, pp. 61-66.
26. 二村聡, 松野吉宏, 低悪性度B細胞性リンパ腫, 図説・悪性リンパ腫ー病理医から臨床医に向けてー (2), 血液フロンティア, 15(4): 107-121, 2005.
27. 高野真吾, 松野吉宏 ほか, 若年者気管原発小細胞癌の1例, 肺癌, 45(2): 133-137, 2005.
28. 松野吉宏, 血液腫瘍の診断, 血液腫瘍-MIC-M診断から治療まで-, 谷脇雅史編, 先端医学社, 東京, 2005, pp. 72-79.
29. 伊藤芳紀, 骨転移痛に対する放射線療法の現状と新しい試み. 緩和医療学 7(4): 366-373, 2005.
30. 堀明子, 柴田大朗, 医薬品医療機器総合機構における抗がん剤の承認審査, Cancer Frontier 7: 187-194, 2005.