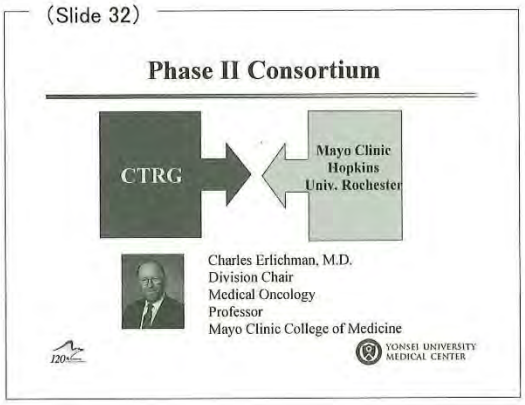
(Slide 32)

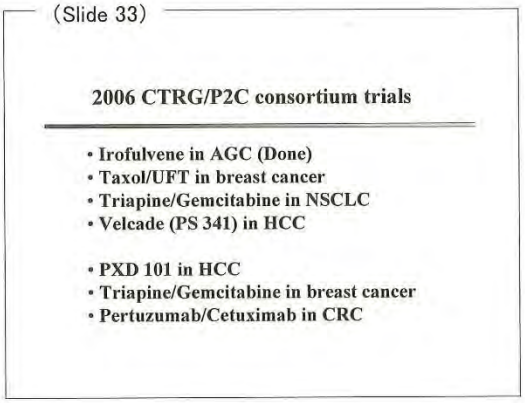



And this team belongs to the Phase II consortium of NCI.NCI has several phase II consortiums in the United States, and we belong to the Mayo Clinic Phase II Consortium. So we are CTRG in Asian-Pacific area, and collaborate with the United States with these phase II consortium system.

(和訳)

このCTRGがNCIの第2相コンソーシアムに参加しています。NCIはアメリカで複数の第2相コンソーシアムを有しています。我々はメイヨ・クリニック第2相コンソーシアムに参加しています。まとめますと我々はアジア・太平洋地域でのCTRGで、第2相コンソーシアムシステムにおいてアメリカと協力しています。

(Slide 33)




In CTRG phase II consortium in 2006, we did this clinical trials, and right now we are doing this kind of new drug work, which is supported directly from the sponsor or NCI. We also develop our own IIT trials.

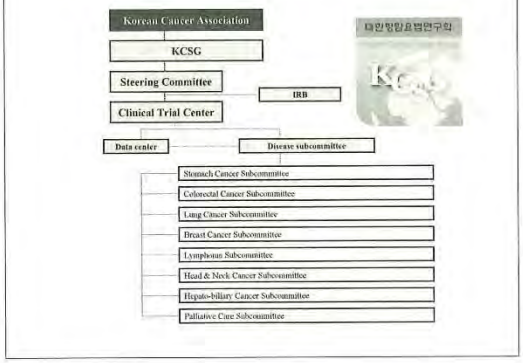
(和訳)

CTRGの第2相コンソーシアム2006年におきましてはこういった臨床治験を行いました。今、新薬に関してこうした取り組みを行っているところで、これは直接NCIやスポンサーからの支援を頂いています。また、それとは別に我々独自の形でのIIT治験も行っています。

(Slide 34)




(Slide 35)




I am going to introduce the one multiinstitutional team of Korean Medical Oncology Society which is a real one team - this we call: KCSG. The KCSG belongs to the Korean Cancer Association. With steering committee, the KCSG has clinical trial center, IRB, data center, and 8 specialized disease subcommittees. All the IIT based clinical trials are being developed by this team, and we do the clinical trials by the whole Korean medical oncologists as a one team.

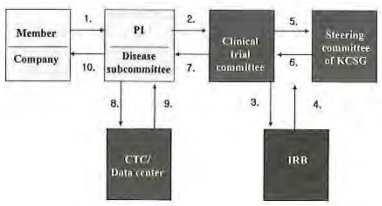
(和訳)

韓国がん学会の複数施設が協力しているチームをご紹介いたします。本当に一つのチームでこれはKCSGと呼ばれています。これは韓国がん協会の下にありまして、運営委員会があって臨床治験センターがあります。IRBやデータセンターもあります。8つの病別専門小委員会があります。IITベースの臨床治験がこのチームによって開発されています。全ての治験は、韓国の腫瘍内科医が一つのチームとなって行っています。

(Slide 36)




(Slide 37)

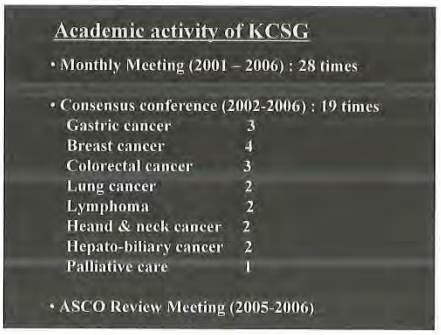



One example is the team of breast cancer. Our final goal is to make this kind of multinational, multidisciplinary clinical team in each subcommittee

(和訳)

この学際的なチームの例として乳がんに関して取り組んでいるものがあります。我々の最終目的は、このような多国籍で学際的な臨床チームを各小委員会に作ることです。

(Slide 38)

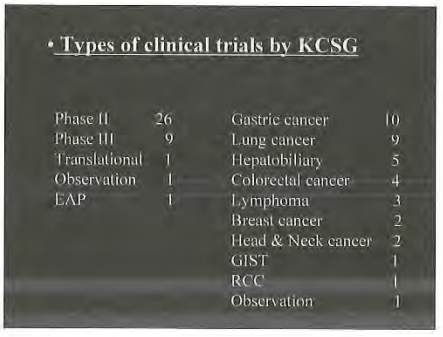



As one of the academic team, we did monthly meetings for the past five years 28 times the monthly meeting. And we do consensus conference to make sort of consensus ideas in entire medical oncologists of the country and to make guidelines for each cancer type. And we also do ASCO Review meetings yearly.

(和訳)

学問的な活動ということで言えば、月に1回会議を開き、最初の5年間に関しては月例会議を28回開きました。またコンセンサス会議を開き、国中の腫瘍内科医間でコンセンサスを取り、それぞれのがんのタイプに関してのガイドラインを設けました。加えて年次ASCOレビューミーティングも行っています。

(Slide 39)




These are the types of clinical trials being done by KCSGs and for 3 years we have dealt with 40 types of clinical trials in different cancer types. At first, we started sponsors initiating clinical trials

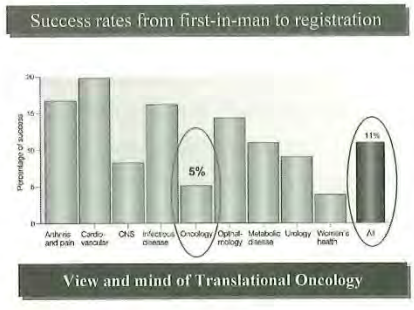
but right now it has totally changed to investigator initiating clinical trials since 2005.
(和訳)

臨床治験としては、KCSGが行ったものはこういうものがあります。過去3年間におきまして、様々ながんのタイプに関して40種類の治験を行って参りました。最初はスポンサーが始めたものが中心でしたが、今は状況が全く変わり、2005年現在の状況では医師が主導型の治験となっております。

(Slide 40)



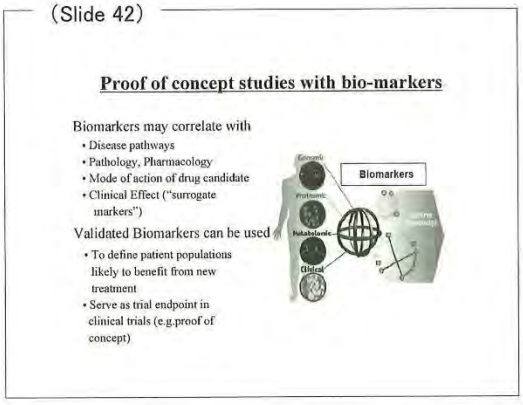

(Slide 41)




And in the biomarker studies, as Dr. Inoue mentioned, in the cancer field, the survival rate or success rate of the new drug is only 5%. Which means, we need very strong translational oncology in this field.
(和訳)

バイオマーカー研究に関して言えば、井上先生がおっしゃいましたように、がんの分野に関しては生存率、或いは新薬の成功率は5%に過ぎません。ということは、この分野ではトランスレーショナルオンコロジーが強力にならなければいけないということになります。

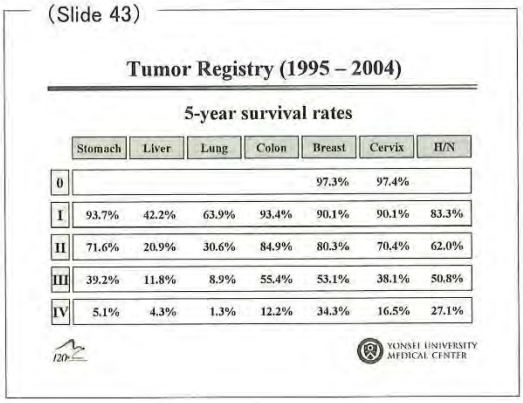
(Slide 42)




For the biomarker study, we want to use biomarker to select sub-specialized patient populations for special treatment or to use for the endpoint.
(和訳)

バイオマーカー研究に関して、患者の中で特定の群を選んで特別な治療を行っていく、またエンドポイントとして使用する為にバイオマーカーを使っています。

(Slide 43)



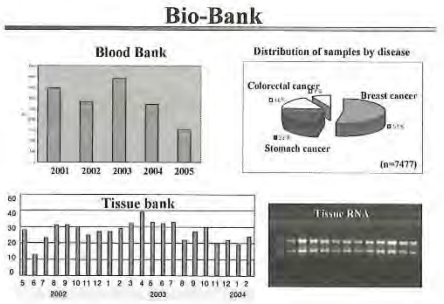

| | Stomach | Liver | Lung | Colon | Breast | Cervix | H/N |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | | | | | 97.3% | 97.4% | |
| I | 93.7% | 42.2% | 63.9% | 93.4% | 90.1% | 90.1% | 83.3% |
| II | 71.6% | 20.9% | 30.6% | 84.9% | 80.3% | 70.4% | 62.0% |
| III | 39.2% | 11.8% | 8.9% | 55.4% | 53.1% | 38.1% | 50.8% |
| IV | 5.1% | 4.3% | 1.3% | 12.2% | 34.3% | 16.5% | 27.1% |

We have a tumor registry system in our institution for the last 10 years. For each cancer type, for each cancer stage, we have specialized 5 year survival data, which means we have more than 95000 patient files of data. So this is very strong data to do clinical trials and translational research.

(和訳)

我々の施設におきましては、過去10年間において腫瘍の登録制度を作りました。各がんのそれぞれの段階に関しまして、5年生存率に関するこのようなデータをつけており、95,000人以上の患者のデータがあります。臨床治験とトランスレーショナルリサーチを行う際の強力なデータとなります。

(Slide 44)

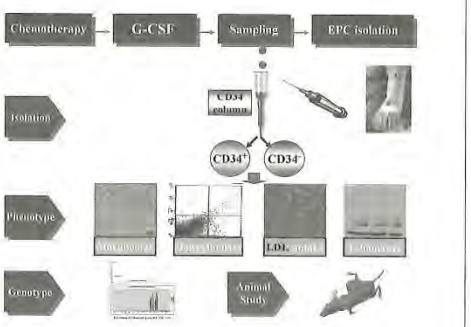



And we also have a bio-bank - like the blood bank and the tissue bank. We have some tissue quality check system and this is the number of sample of blood in these specifics. So, we are trying to get the blood or bio-samples in each clinical trial during subsequent cycles of the treatment.

(和訳)

また、血液バンクや組織バンクといったバイオバンクもあります。そして、組織の品質のチェックシステムがあります。こちらは血液サンプルの数を示しています。このように、血液標本等のバイオサンプルを各臨床治験からその治療においても得ていくわけです。

(Slide 45)

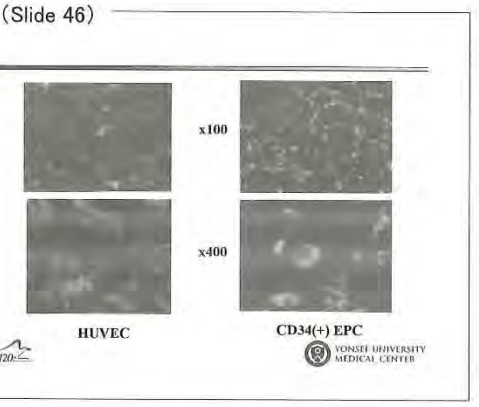



One example is this one in gastric cancer. In gastric cancer we do TAXOTERE chemotherapy and use prophylactic G-CSF to prevent leukopenia. And with this system, in the blood, there are so many CD34 positive cells which might have EPCs. With this treatment, we could select the $CD34^+$ cells in the blood of the patient and tested whether or not it is developed into a real endothelial cell.

(和訳)

例えばこの例は消化器がんの場合です。消化器がんに関しては、タキソテールでの化学療法を行って、さらに白血球減少の予防を図る為にG-CSF投与を行います。このケースでは血液中にCD34陽性の細胞が多いということで、EPCが存在する可能性があります。そこで、患者の血液中のCD34陽性細胞を取り出して、本当にこれが内皮細胞なのかどうかをチェックしました。

(Slide 46)



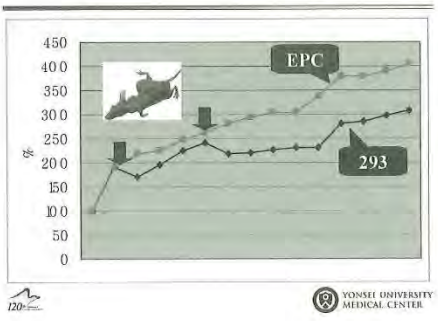

One example is a LDL uptake experiment - the

HUVEC cells uptake LDL very well, a yellow color like this. And EPC cells in patient's blood in gastric cancer, they uptake this LDL very well, so we guess this is a real biochemical activity of endothelial cells.

(和訳)

例えば、このLDLアップテイク実験でありますけれども、HUVEC細胞はよくLDLを取り込みます。このように黄色で示されています。こちら消化器がん患者の血液中のEPC細胞ですが、こちらもLDLがよく取り込まれています。ということから、確かにこれは内皮細胞の生化学反応だということがわかります。

(Slide 47)

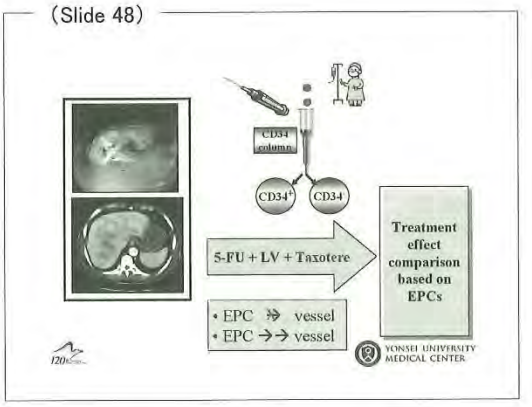



And we put this EPC into nude mice. This is the gastric cancer cell line with control cell line treatment. And this is the gastric cell line supported by EPCs. With EPC support the tumor grows more rapidly than the control group which means this EPC might be devoted to cancer angiogenesis

(和訳)

そこで、このEPCをヌードマウスに移植しました。消化器がんのセルラインですけれども、こちらは対照群です。そしてこちらがEPCでサポートされた消化器がんのセルラインですが、腫瘍が急速に対照群と比べて拡大してきました。ということは、これが腫瘍の血管新生に関連していることがわかります。

(Slide 48)

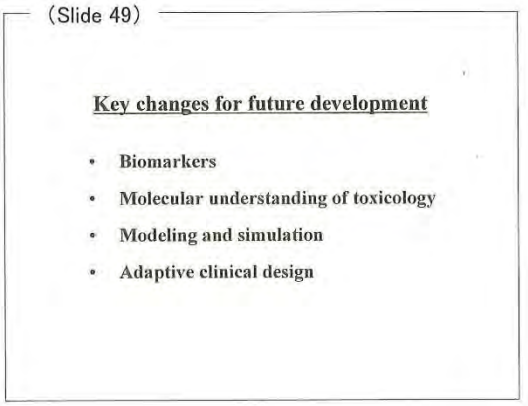



And with this system, to see whether these circulating EPCs really have some prognostic or predictive effect in chemotheraphy - we get the blood from the patient and evaluated the CD34 and other endothelial surface markers in cancer patients during the chemotheraphy.

(和訳)

EPCが化学療法の予後因子や予測因子になるかどうかということから、治療群から血液サンプルを取り、CD34、その他内皮細胞表面のマーカーについてチェックをいたしました。

(Slide 49)




So these are the summaries for the Korean cancer teams for the biomarker study.

Korean cancer teams are very eager to develop the biomarker study, which is being done by Korean Chemotherapy Study Group with clinical trials. And we want to do molecular understanding of toxicology and Korean medical

oncologies want to do modeling in the simulation with the PK and PD study with this system - to make a real adaptive clinical trial design for biomarkers and new clinical drug development purposes. Thank you for your attention.

(和訳)

さて、サマリーに入りたいと思います。韓国のがん研究チームにおきましては、熱心にバイオマーカーの研究を進めたいと考えています。臨床治験と共に、韓国化学治療研究グループは今これを進めているところであり、また毒性についても分子的理解を深めていきたいと思っています。そして腫瘍内科医としては、モデルおよびシミュレーションを行ってPK/PDの検討を行いたいと考えています。そして、それをバイオマーカーの為の適用可能な臨床治験デザインと、新薬の開発に繋げていきたいと考えております。ご清聴、ありがとうございました。

# Medical Oncology Groups in National Cancer Center
# 韓国国立がんセンターにおける腫瘍内科の活動

韓国国立がんセンター責任(主任)研究員
ハン ジヨン



Chief Scientist, National Cancer Center, Korea
韓国国立がんセンター 責任(主任) 研究員
Han, Ji-Youn
ハン ジヨン

Curriculum Vitae (経歴):

1999-2001 Assistant Professor of the Department of Internal Medicine, Division of Oncology, Kangnam St. Mary's Hospital, College of Medicine, the Catholic University of Korea
韓国カトリック大学医学部 カンナム セントメアリー病院 内科腫瘍学部 助教授

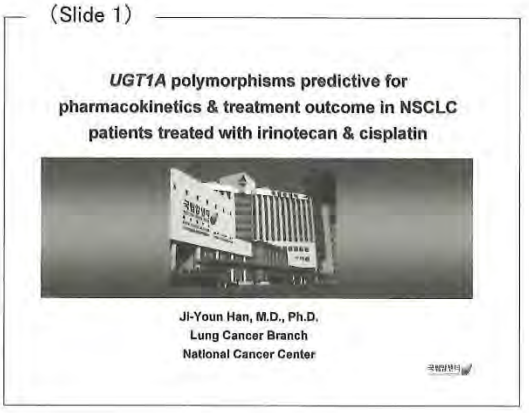
2001-Present Chief Scientist , Lung Cancer Branch, National Cancer Center
韓国国立がんセンター 肺がん研究科 責任(主任) 研究員

2003-2004 Visiting Assistant Professor, Department of Thoracic/Head and Neck Medical Oncology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
米国 テキサス州ヒューストン テキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンター 胸部/頭頸部腫瘍学部 客員助教授

Before I present my data I will introduce my institution, and this slide is kindly borrowed from Dr. Yamaguchi. My institution was established in 2001. It is composed of three big centers: hospital, research institute, and this is the new centre for early cancer detection and prevention. And the hospital is composed of seven centers, depending on the major organs such as lung cancer centre, gastric cancer centre etc. I work in the lung cancer centre, as a medical oncologist.
(和訳)

データをご紹介する前に、私共のセンターについて手短にご紹介したいと思います。このスライドは、実は山口先生からお借りしたものです。私共の施設は2001年に設立されました。3つの主な施設やセンターから構成されています。病院と研究所、そしてこちらが新しいセンターで、がんの早期発見と予防を目的とするセンターです。病院は7つのセンターから構成され、肺がんセンター、消化器系がんなど主な臓器毎に分かれております。私は肺がんセンターで腫瘍内科医として勤務しています。

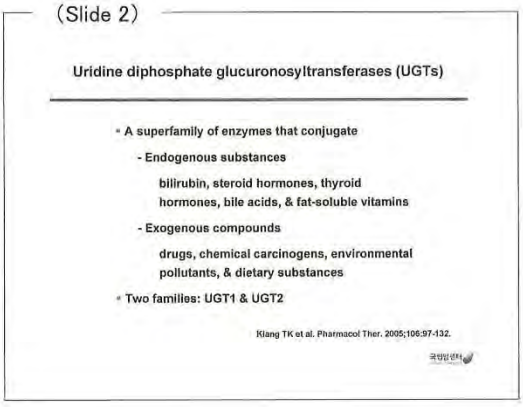
(Slide 1)




Today I will present UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in non-small cell lung cancer patients, treated with irinotecan... and cisplatin.
(和訳)

本日は、薬物動態学のためのUGT1A多型現象予測、及び韓国人の非小細胞肺がんの患者に関するイリノテカンとシスプラチンを使用した治療成果ご紹介したいと思います。

(Slide 2)

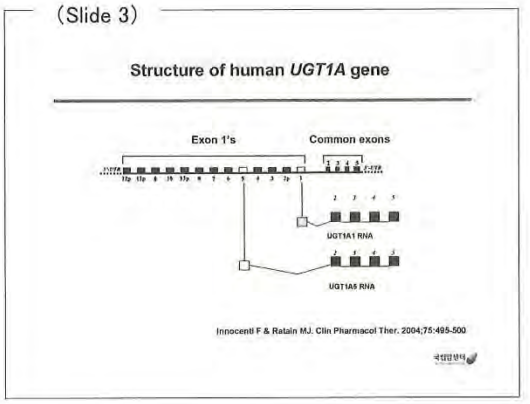



UGT is UDP glucuronosyl transferase. It is a superfamily of enzymes that conjugate many endogenous substances such as bilirubin, steroid hormones, thyroid hormones, bile acids, and fat-soluble vitamins, and exogenous compounds such as drugs, chemical carcinogens, environmental pollutants and dietary substances. It is composed of two families, UTG1 and UTG2. Currently a total of 17 UGT isoforms are characterized.

(和訳)

UGT は UDP グリクロン酸転移酵素で、これは多くのこの内因性物質と結合します。ビリルビンやステロイドホルモン、甲状腺ホルモン、胆汁酸、脂溶性ビタミンなどと結合するスーパーファミリーとなっています。また外因性化合物、例えば薬物や、化学的発がん物質、環境汚染物質、食事の物質とも結合します。UGT1とUGT2の二つのファミリーで構成されています。現在、合計 17 のUGT アイソフォームの特徴が明らかにされています。

(Slide 3)

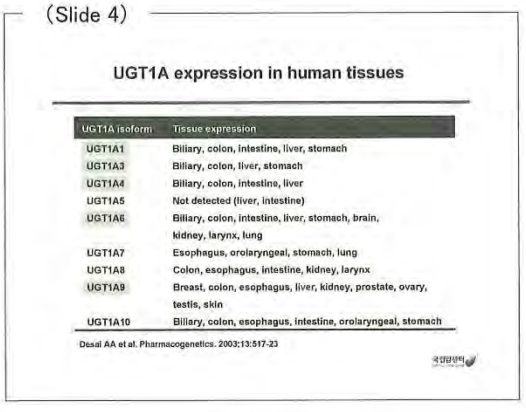



UGT1A enzymes are coded by a single UGT1A gene locus located at chromosome 2. It is composed of a unique exon 1 and four common exons from 2 to 5. These exons are common to every UGT1RNA. And transcription combines unique exon 1 and common exon 2-5, and yield unique UGT1 RNA transcripts.

(和訳)

UGT1Aの酵素は、単一のUGT1Aの遺伝子でコードされており、第二染色体に位置しています。その構成は1つの特異的なエキソン1およびエキソン2から5の4つのcommon exonで、できています。これらのエキソンは、全てのUGT1RNAに共通のものです。そして、転写はこの特異的なエクソン1とエキソン2から5の4つのコモンエキソンを合わさり、特異的UGT1RNA転写産物が生み出されます。

(Slide 4)



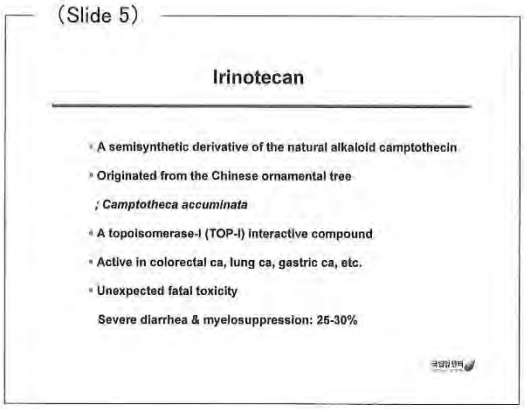

UGT1A enzymes have tissue-specific expression patterns. Most of the UGT1A isoforms are

expressed in the liver. The liver is the major organ with UGT1A expression. However, some isoforms such as UGT1A7, 8, and 10 are exclusively expressed in extra-hepatic organs.

(和訳)

さて、このUGT1Aの酵素ですが、組織限定的な発現パターンを持っています。UGT1Aのアイソフォームの発現はほとんど肝臓です。肝臓内がこのUGT1Aの主な発現場所なのです。しかしUGT1A7、8、10などの幾つかのアイソフォームに関しましては、例外なく肝臓外で発現しています。

(Slide 5)

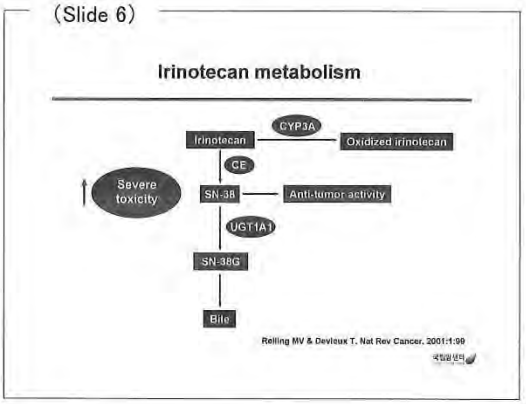



Irinotecan is semisynthetic derivative of the natural alkaloid camptothecin and it is originated form the Chinese ornamental tree, but it was developed in Japan, so I think that all of you may be very familiar with Irinotecan. It is a topoisomerase-I (TOP-I) inhibitor, and active in colorectal cancer, lung cancer and gastric cancer. However it has a very wide inter-patient variability in PK and subsequent pharmacology effects and toxicity. So it is frequently associated with unexpected fatal toxicity, such as sever diarrhea, and neutropenia. So Irinotecan is an excellent candidate for pharmacogenetic study.

(和訳)

イリノテカンは、植物由来のアルカロイドカンプトテシンの半合成誘導体です。中国の観葉樹から取れるものですが、開発は日本で行われたので、イリノテカンについては皆さんよくご存知の事と思います。これはトポイソメラーゼⅠ(TOP-Ⅰ)抑制剤で、肺がんや直腸がん、消化器がんによく適用されています。しかしながら、これは広く患者毎のばらつきがあり、PKやその他の薬理学的な効果、それから毒性においても異なります。例えば重篤な下痢、或いは好中球減少症など予想外の致命的毒性とも関連付けられております。このイリノテカンは、薬理遺伝学の研究に相応しい候補物質です。

(Slide 6)

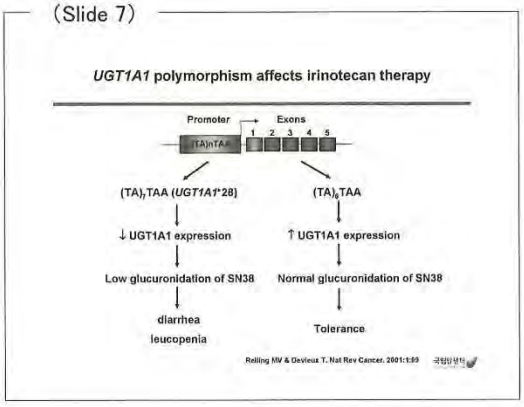



Irinotecan is metabolized in the liver. Irinotecan is a prodrug. It is not an active agent so it should hydrolyze to SN-38, the active metabolite by carboxylesterase and then it converted to SN-38 gluconate (SN-38G) by UGT1A1 in the liver and then it is eliminated by biliary excretion. Because SN-38 is an active metabolite it can cause toxitcity when it damages the normal organs such as GI mucosa or bone marrow cells. So in case of decreased glucuronidation of SN-38, it can increase the concentration of SN-38, and it is frequently associated with increased severe toxicity.

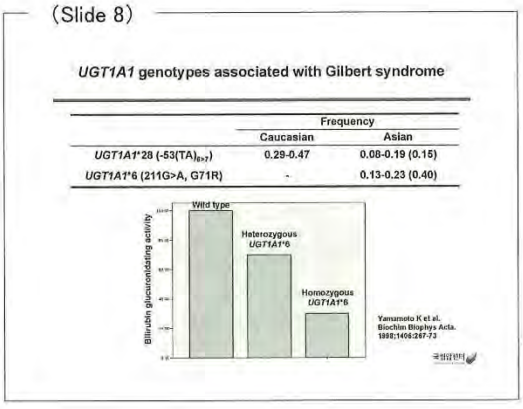
(和訳)

イリノテカンの代謝は肝臓で行われます。イリノテカンは一種のプロドラッグです。これは活性物質ではないので、カルボキシルエステラーゼにより活性代謝物質であるSN-38へと加水分解され、肝臓においてUGT1A1によりグルコン酸SN-38(SN-38G)に変換されます。そしてその後、胆汁中排泄により除去されます。このSN-38は活性代謝物質ですので、GI粘膜や骨髄細胞等の正常な臓器を傷けるなど、毒性を発する場合があります。よって、SN-38のグルクロン酸化が減小した場合、SN-38の濃縮がおこる可能性があり、それはしばしば高い毒性と関連づけられています。

(Slide 7)




(Slide 8)




Among several isoforms, UGT1A1 is the most extensively studied one. In the promoter region of UGT1A1, TA repeat number of TATA Box is inversely correlated with the UGT1A1 expression. In case of a wild type with TA-6 repeat number, this normally express UGT1A1and most patients are tolerable with Irinotecan-based chemotherapy. However, in patients with UGT1A1*28, with TA-7 repeat, in that case the expression of UGT1A1 is decreased, so it results in the low glucuronidation of SN-38, so in that case patients are frequently associated with severe diarrhea, and leukopenia. The clinical significance of UGT1A1*28 is well-established, especially in a Caucasian population.

(和訳)

さて、幾つかのアイソフォームの中でも、UGT1A1は最もよく研究されているものです。このUGT1A1のプロモーター領域TATAボックスにおけるTAリピート数は、UGT1A1の発現率と逆相関しております。例えば、TAリピート数6のワイルドタイプを持つ場合、これは正常なUGT1A1の発現がみられ、ほとんどの患者に関してはイリノテカンをベースにした化学療法に忍容性があります。しかしながら、TAリピート7のUGT1A1*28を持つ患者の場合は、UGT1A1の発現が減っており、SN-38のグルクロン酸化が減弱します。その場合のような患者に見受けられるのは、しばしば重篤な下痢、或いは白血球減少症です。UGT1A1*28の臨床的な意義は既によく確立されており、これは特に白人の場合にそうなります。

However the prevalence of UGT1A1*28 in an Asian population is very low. In contrast, UGT1A1*6 are more common. Like UGT1A1*28, UGT1A1*6 is associated with bilirubin glucuronidating activity. In subjects with heterozygous for UGT1A1*6 it is associated with a 30% decrease in the bilirubin glucuronidating activity and in subjects with homozygous it is associated with a 60% decrease in bilirubin glucuronidating activity. So this finding suggests that in Asian population, UGT1A1*6 may be more important than UGT1A1*28.

(和訳)

UGT1A1*28は、アジア人の場合非常にプレバレンスが低く、UGT1A1*6が、よりプレバレンスが高いです。UGT1A1*28と同様に、このUGT1A1*6もビリルビンのグルクロン酸化活性に関係しています。そして、UGT1A1*6をヘテロ接合で有する患者の場合、ビリルビンのグルクロン酸化の活性が30%減、またホモ接合で有する場合、ビリルビンのグルクロン酸化の活性が60%減少しております。ですから、この治験からは、アジア人におきましてはUGT1A1*6の方がUGT1A1*28よりも重要性が高いように示されています。

(Slide 9)

SN-38 glucuronidation by UGT1A isoforms: in vitro

| UGT source | Relative $V_{max}$ (pmol/h/mg) | Apparent $K_m$ (μM) | Catalytic efficacy ($V_{max}/K_m$) |
|---|---|---|---|
| Hepatic | | | |
| UGT1A1 | 2571 ± 159.9 | 7.5 ± 3.9 | (343) |
| UGT1A6 | 30.8 ± 6.9 | 11.6 ± 5.2 | 3 |
| UGT1A9 | 220.5 ± 17.9 | 0.7 ± 0.2 | (315) |
| Extrahepatic | | | |
| UGT1A7 | 479.2 ± 11.1 | 1.2 ± 0.1 | (399) |
| UGT1A8 | 216.2 ± 32.6 | 20.3 ± 4.5 | 11 |
| UGT1A10 | 256.9 ± 13.7 | 31.5 ± 9.2 | 8 |

Gagne JF et al. Mol Pharmacol 2002;62:608-17

This table shows in vitro data of the SN-38 glucuronidation activity by UGT1A isoforms, and you can find that the catalytic efficacy, which represents the SN-38 glucuronidation efficacy among the hepatic or extrahepatic isoforms. UGT1A1 and UGT1A9 have a major role in SN-38 glucuronidation and among the extrahepatic UGT1A isoforms, UGT1A7 has a major role in SN-38 glucuronidation activity.

(和訳)

この表は、UGT1Aアイソフォームによる SN-38のグルクロン酸化活性の試験管でのデータです。ご覧のように、肝臓内外のアイソフォームのSN-38グルクロン酸化活性を示す触媒作用が出ています。主にUGT1A1とUGT1A9が、SN-38のグルクロン酸化活性を、また肝臓外ではUGT1A7が主にSN-38のグルクロン酸化活性を促していることがわかります。

(Slide 10)

Study purpose

An exploratory analysis of the association between the polymorphisms of *UGT1A* genes and the pharmacokinetic of Irinotecan, toxicity, and clinical outcome.

So based on this data, we conducted a pharmacogenetic study to analyze the association between UGT1A polymmorphisms and Irinotecan pharmacokinetic toxicity and tumor response or survival in Korean patients.

(和訳)

これらのデータを基に、我々は薬理遺伝学的研究を行い、UGT1A多型現象と、イリノテカンの薬物動態的毒性及び腫瘍反応、そして韓国人の患者における生存率との関連を調べました。

(Slide 11)

Phase II study of irinotecan & cisplatin in patients with advanced NSCLC

**Eligibility**

- Stage IIIB with pleural effusion & stage IV
- ECOG PS 0-2
- No prior chemotherapy

**Treatment Schedule**

Irinotecan 80 mg/m² IV on day 1 & 8
Cisplatin 60 mg/m² IV on day 1
Repeat every 3 weeks

Han JY et al. Cancer. 2006;106: 873-80

We obtained blood samples from patients who enrolled in a Phase II study of Irinotecan plus cisplatin chemotherapy. In this study patients received Irinotecan 80mg/m² on day 1 and day 8, and cisplatin 60mg/m² on day 1. This treatment was repeated every 3 weeks, and patients received this treatment as first-line chemotherapy.

(和訳)

我々は、イリノテカンとシスプラチンを用いた化学療法の臨床試験第2相に入っている患者から、血液サンプルを得ました。この中で、1日目と8日目にイリノテカン80mg/㎡、そして1日目にシスプラチン60mg/㎡を患者に投与し、この治療を3週間ごとに繰り返しました。この治療は患者にとってのファーストライン治療でした。

(Slide 12)

**Patient characteristics**

| | No of patients (n=81) |
|---|---|
| Median age (range) | 59 (29-76) |
| Male : Female | 61 : 20 |
| ECOG PS 0 | 33 (41%) |
| PS 1 | 39 (48%) |
| PS 2 | 9 (11%) |
| Histology Adenocarcinoma | 62 (76%) |
| Squamous cell ca | 15 (19%) |
| Undefined | 4 (5%) |
| Stage IIIB | 17 (21%) |
| IV | 64 (79%) |

In this study, a total of 81 patients were enrolled. The median age was 59 years old. Most patients were male, had good performance status, adenocarcinoma, and stage 4 disease.

(和訳)

このスタディには81例の患者が参加し、平均年齢は59歳でした。ほとんどは男性で、パフォーマンスステータスは良く、がんは腺がん、第4期の患者でした。

(Slide 13)

**Irinotecan pharmacogenetics & *UGT1A* polymorphisms**

- Hepatic *UGT1A*
  - *UGT1A1*
  - *UGT1A6*
  - *UGT1A9*
- Extrahepatic *UGT1A*
  - *UGT1A7*

We selected four UGT1A isoforms - UGT1A1, 6, 7, and 9. Previously I mentioned that although UGT1A7 is extrahepatic UGT1A, but it has a major role in *in vitro* data, so we selected UGT1A7, too.

(和訳)

次に4つのUGT1Aアイソフォームを選びました。まずは、UGT1A1、6、7と9です。また、先に申しました通り、UGT1A7は肝臓外のUGT1Aですが、UGT1A7は試験管データにおいて効果的であったので、これも選びました。

(Slide 14)

**The fine scale map of *UGT1A* family & SNPs**



This is the fine scale map of UGT1A family and SNPs, we found.

(和訳)

そして、この詳細マップはUGT1Aファミリーと SNPsを見たものです。

(Slide 15)

***UGT1A* genotypes & allele frequency**

| Gene | Polymorphisms | Allele frequency | HWE *P* |
|---|---|---|---|
| *UGT1A9* | -118(T)$_{10}$/(T)$_9$ (*22) | (T)$_{10}$:(T)$_9$=0.6:0.4 | .232 |
| *UGT1A7* | N129K (*1, *2, *3,*4) | T:G=0.6:0.4 | .225 |
| | R131R, Q, K (*1, *2, *3,*4) | C:A=0.6:0.4 | .225 |
| | | G:A=0.6:0.4 | .225 |
| | W208R (*1, *2, *3,*4) | T:C=0.7:0.3 | .911 |
| *UGT1A1* | -3279T>G (*60) | T:G=0.8:0.2 | .606 |
| | -53~-42(TA)6/(TA)7 (*28) | (TA)$_6$:(TA)$_7$=0.9:0.1 | .999 |
| | 211G>A (*6) | G:A=0.8:0.2 | .471 |

Han JY et al. J Clin Oncol 2006;24: 2237-44

Among 40 SNPs, we found, I will summarize the 5 SNPs those have most important clinical significances.

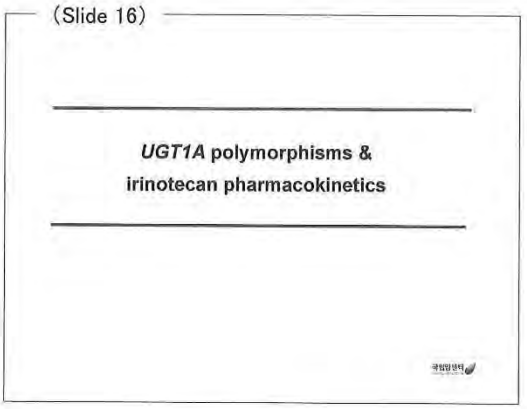
The allele frequency of these polymorphisms are comparable with the Japanese population. However, as expected, the allele frequency of *28 is very low in this study and there was no homozygosity of UGT1A1 *28 in this study.

(和訳)

検出されたこれら40のSNPsの中から、臨床的に重要性があるものとして5つのSNPsについてお話し致し

ます。これらの多型のアレル頻度は日本の母集団と同程度です。しかしながら、想定したとおり、*28 のアレル頻度は非常に低く、UGT1A1*28 をホモ接合で有するケースはこの研究では見られませんでした。

(Slide 16)

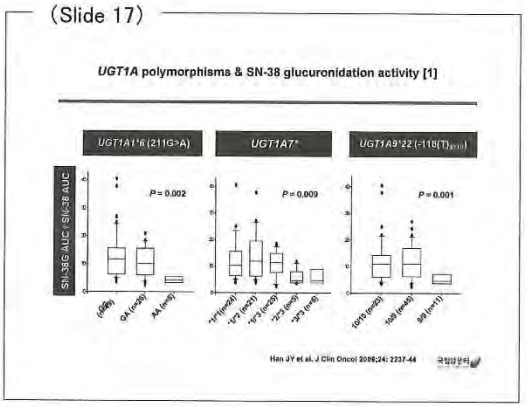



First of all, I will show you data about the UGT1A polymorphisms and the Irinotecan pharmacokinetics.

(和訳)

最初に、UGT1A多型とイリノテカンの薬物動態性に関するデータをご紹介いたしましょう。

(Slide 17)

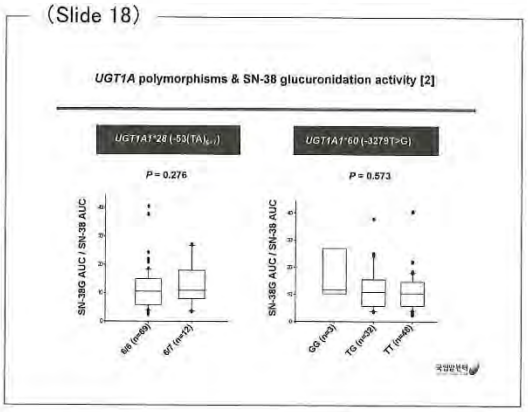



Among 5 SNPs we found, UGT1A1*6, UGT1A7* and UGT1A9*22 is associated with SN-38 glucuronidation activity. It is represented as the ratio between SN-38G AUC to SN-38 AUC. And patients with homozygous UGT1A1*6 showed a significantly decreased glucuronidation activity. And in case of UGT1A7*, patients with a *2/*3 or *3/*3 showed significantly decreased glucuronidation activity. And in case of UGT1A9*22, patients with *1/*1 showed significantly decreased glucuronidation activity. So these findings showed that UGT1A1*6, UGT1A7*3 and UGT1A9*22 may be important for determining the glucuronidation activity.

(和訳)

5つのSNPsの中で、UGT1A1*6、UGT1A7*、それからUGT1A9*22は、SN-38のグルクロン酸化活性と関係があり、SN-38GのAUCとSN-38のAUCの間の比率として示されています。そして、UGT1A1*6をホモ接合で有する患者において、グルクロン酸化活性が大きく減っております。UGT1A7*に関しては、*2/*3もしくは*3/*3を有する患者の場合グルクロン酸化の活性が大きく減っています。そして、UGT1A9*22については、*1/*1を有する患者の場合にグルクロン酸化活性が大幅に減少しています。この結果を見ると、UGT1A1*6とUGT1A7*3、そしてUGT1A9*22が、グルクロン酸化活性を決定づけるにあたり、とても重要である可能性があるということです。

(Slide 18)




Previously I mentioned that there was no homozygosity for UGT1A1*28 - only 12 patients have heterozygosity for UGT1A1*28, and this was not significantly associated with SN-38 glucolonisation activity. UGT1A1*60 also showed no significant relationship.

(和訳)

先に、UGT1A1*28ホモ接合のケースが見られなかった事を話しました。患者のうち、12名のみがUGT1A1*28をヘテロ接合で持っていましたが、これはSN-38のグルクロン酸化活性とあまり関係がありません。

UGT1A1*60も有意な関係がないことがわかりました。

(Slide 19)

Haplotype analysis

(Slide 20)

Haplotypes frequency

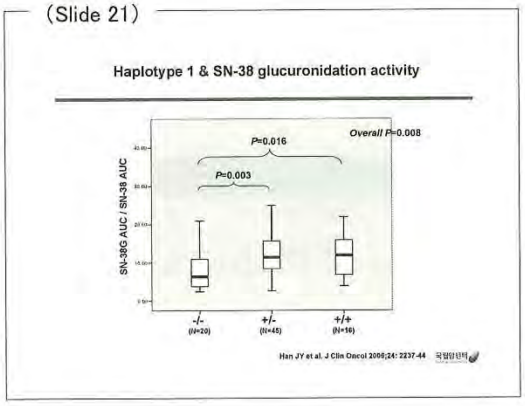
| HAP | UGT1A9*22 -118(T)9>10 | UGT1A7* | UGT1A1*60 -3279T>G | UGT1A1*28 -53(TA)6>7 | UGT1A1*6 211G>A | Frequency (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | TCGT (*1) | T | 6 | G | 47.5 |
| 2 | 9 | GAAC (*3) | T | 6 | A | 20.4 |
| 3 | 9 | GAAT (*2) | G | 6 | G | 14.8 |

To clarify the effects of those SNPs on pharmacokinetics, we constructed haplotype models using those 5 SNPs. This is the summary of the most commonly observed 3 haplotypes, which acount over 80% of all haplotypes found in this study.

(和訳)

これらSNPsの薬物動態性に関する効果を明らかにする為に、これら5つのSNPsを使ったハプロタイプモデルを作りました。このスライドが示しているのは、今回の研究で見られた全てのハプロタイプの内、その80%以上を占める、3つの代表的なハプロタイプのサマリーです。

(Slide 21)

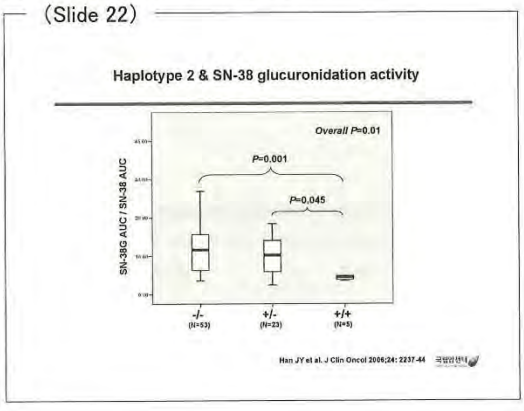



In case of haplotype 1, patients without haplotype 1 showed significantly decreased SN-38 glucuronidation activity compared with hetero or homozygosity for haplotype 1.

(和訳)

ハプロタイプ1に関してですが、ハロタイプ1を有さない患者においては、ハロタイプ1のヘテロ接合性もしくはホモ接合性を有する場合と比べて、SN-38グルクロン酸化活性が有意に減少しています。

(Slide 22)




However in haplotype 2, patients with homozygosity for haplotype 2 showed significantly decreased SN-38 glucuronidation activity.

(和訳)

しかしながら、ハプロタイプ2を見てみると、ハロタイプ2のホモ接合性を有する患者の場合、SN-38のグルクロン酸化活性が有意に減少しています。

(Slide 23)

**Haplotype**

| HAP | UGT1A9*22 -118(T)9>10 | UGT1A7* | UGT1A1*60 -3279T>G | UGT1A1*28 -53(TA)6>7 | UGT1A1*6 211G>A |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | TCGT (*1) | T | 6 | G |
| 2 | 9 | GAAC (*3) | T | 6 | A |

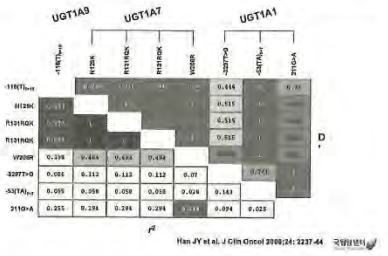
If you compare the difference between the haplotype 1and haplotype 2, haplotype 2 has the important SNPs, UGT1A9*22, UGT1A7*3 and UGT1A1*6. So these findings also demonstrate that these SNPs are important for determining SN-38 glucuronidation activity.

(和訳)

ハプロタイプで1と2を比較いたしますと、ハプロタイプ2の方が重要なSNPsを持っています。それらは、UGT1A9*22、UGT1A7*3、UGT1A1*6です。この結果は、グルクロン酸化活性を決定づけるにあたり、これらのSNPsがとても重要である事を示しています。

(Slide 24)

**Linkage disequilibrium analysis**




Because UGT1A7 is an extrahepatic UGT1A isoform, and SN-38 glucuronidation mainly occurs in the liver, we should find out if that whether the effect of UGT1A7*3 may be associated with the linkage with other hepatic UGT1A isoforms. The linkage disequilibrium analysis show that UGT1A7*3 is mainly linked with UGT1A9*22and UGT1A1*6. So these findings suggest that the pharmacogenetic effect of UGT1A7*3 may be associated with a strong linkage with these hepatic UGT1A isoforms.

(和訳)

さて、UGT1A7は肝臓外のUGT1Aアイソフォームであり、SN-38のグルクロン酸化は主に肝臓で起こるので、UGT1A7*3の作用が他の肝臓内のUGT1Aアイソフォームとのリンケージと関連があるかどうかを調べなくてはいけません。連鎖不均衡解析によると、UGT1A7*3は主にUGT1A9*22及びUGT1A1*6と連鎖しています。よって、この治験結果を見るとUGT1A7*3の薬理遺伝学的効果はこれら肝臓内のUGT1Aアイソフォームとの強いリンケージに関連がある可能性があります。

(Slide 25)

***UGT1A* polymorphisms & toxicity**

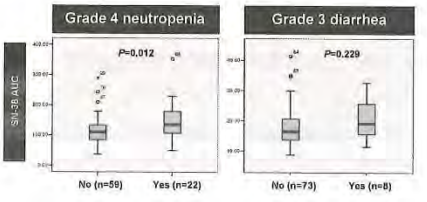
Next I will show you the data with toxicity.

(和訳)

次に毒性のデータを見ていただきたいと思います。

(Slide 26)

**SN-38 AUC & toxicity**




Among the several PK parameters we found

that only SN-38 AUC is associated with toxicity.
(和訳)
これらの複数のPKパラメーターが出ておりますけれども、SN-38のAUCのみが毒性との関連を示しています。

In this study, the most commonly observed toxicity was grade 4 neutropenia, which occurred in 27% of patients. And grade 3 diarrhea developed in only 10% of patients. Patients with grade 4 neutropenia showed significant increase in SN-38 AUC than patients without this toxicity. In case of grade 3 diarrhea, it showed a trend for increased SN-38 AUC but it was not statistically significant.
(和訳)
このスタディの中で最もよく見られる毒性はグレード4の好中球減少症で、27%の患者に見られております。このグレード4の下痢に関しては、10%の患者にしか見られておりません。グレード4の好中球減少症を有した患者は、同毒性がない患者と比べると、SN-38のAUCが大きく増加しているのが分かります。また、グレード3の下痢に関しましてはSN-38のAUC増加傾向が見られますが、これは統計的に有意とは言えません。

(Slide 27)

***UGT1A* genotypes & grade 4 neutropenia**

| | | Grade 4 neutropenia | | |
|---|---|---|---|---|
| | | No | (%) | *P* |
| | Overall | 22/81 | (27) | |
| *UGT1A9*22* | 10/10 | 3/23 | (13) | |
| | 10/9 | 14/45 | (31) | 0.108 |
| | 9/9 | 5/11 | (45) | |
| *UGT1A7* | *1/*1, *1/*2, *1/*3 | 16/70 | (23) | |
| | *2/*3 | 3/5 | (60) | 0.084 |
| | *3/*3 | 3/6 | (50) | |
| *UGT1A1*60* | -/- | 11/46 | (24) | |
| | -/+ | 9/32 | (28) | 0.269 |
| | +/+ | 2/3 | (67) | |
| *UGT1A1*6* | -/-, -/+ | 18/75 | (24) | 0.044 |
| | +/+ | 4/6 | (67) | |
| *UGT1A1*28* | 6/6 | 18/69 | (26) | 0.726 |
| | 6/7 | 4/12 | (33) | |

So now, we show you the data with the genotype and toxicity. In case of grade 4 neutropenia, we found that only patients with UGT1A1*6 homozygosity showed significantly higher incidence of grade 4 neutropenia.
(和訳)
次に遺伝子型と毒性に関するデータをご覧下さい。グレード4の好中球減少症の場合を見て参りますと、UGT1A1*6をホモ接合で有する患者のみにグレード4の好中球減少症例がより高い確率で見られることがわかります。

(Slide 28)

***UGT1A* genotypes & grade 3 diarrhea**

| | | Grade 3 Diarrhea | | |
|---|---|---|---|---|
| | | No | (%) | *P* |
| | Overall | 8/81 | (10) | |
| *UGT1A9*22* | 10/10 | 2/23 | (9) | |
| | 10/9 | 2/45 | (4) | 0.058 |
| | 9/9 | 3/11 | (27) | |
| *UGT1A7* | *1/*1, *1/*2, *1/*3 | 5/70 | (7) | |
| | *2/*3 | 1/5 | (20) | 0.087 |
| | *3/*3 | 2/6 | (33) | |
| *UGT1A1*60* | -/- | 5/46 | (11) | |
| | -/+ | 3/32 | (9) | 0.823 |
| | +/+ | 0/3 | (0) | |
| *UGT1A1*6* | -/-, -/+ | 7/75 | (9) | 0.475 |
| | +/+ | 1/6 | (17) | |
| *UGT1A1*28* | 6/6 | 7/69 | (10) | 0.999 |
| | 6/7 | 1/12 | (8) | |

In case of grade 3 diarrhea, we found that patients with UGT1A9*1/*1 showed a trend for higher instance of grade 3 diarrhea.
(和訳)
グレード3の下痢については、UGT1A9*1/*1を有する患者により高い頻度でグレード3の下痢が見られる事がわかりました。

(Slide 29)

***UGT1A* polymorphisms & tumor response**

Next I will show you the data about tumor response.
(和訳)
さて、次のデータは腫瘍反応であります

(Slide 30)

**UGT1A genotypes & tumor response**

| | | Tumor responder | | |
|---|---|---|---|---|
| | | No | (%) | P |
| | Overall | 36/77 | (47) | |
| UGT1A9*22 | 10/10 | 7/21 | (33) | |
| | 10/9 | 25/44 | (57) | 0.109 |
| | 9/9 | 3/10 | (30) | |
| UGT1A7 | *1/*1, *1/*2, *1/*3 | 34/67 | (51) | |
| | *2/*3 | 2/5 | (40) | 0.086 |
| | *3/*3 | 0/5 | (0) | |
| UGT1A1*60 | -/- | 16/44 | (36) | |
| | -/+ | 19/30 | (63) | 0.066 |
| | +/+ | 1/3 | (33) | |
| UGT1A1*6 | -/-, -/+ | 36/72 | (50) | 0.038 |
| | +/+ | 0/5 | (0) | |
| UGT1A1*28 | 6/6 | 29/65 | (45) | 0.531 |
| | 6/7 | 7/12 | (58) | |

In this study 41% of patients showed partial responses. We found that patients with homozygosity for UGT1A1*6 showed no tumor response and it was statistically significant.

(和訳)

このスタディの中で41%の患者につきましてPRが出ております。そして患者の中でUGT1A1*6をホモ接合で有する患者は全く腫瘍反応を示さない事を発見しました。これは統計的に重要な意味を持ちます。

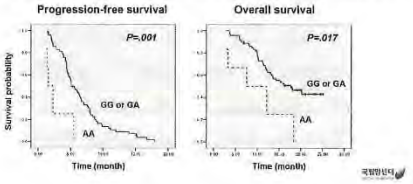
(Slide 31)

**UGT1A polymorphisms & survival**

(Slide 32)

**Survival by UGT1A1*6**

| UGT1A1*6 (211G>A) | PFS Median (M) | PFS 95% CI | OS Median (M) | OS (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| GG or GA (n=75) | 5.1 | (4.0-6.2) | 17.7 | (11.9-23.5) |
| AA (n=6) | 1.6 | (0.7-2.5) | 7.6 | (0.0-16.1) |




Finally we evaluate the association with survival and we found that patients with UGT1A1*6 homozygosity showed significantly decreased progression-free survival and overall survival. This is a univariate analysis.

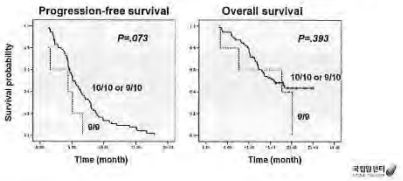
(和訳)

最後に生存率との関連を見て参りました。ご覧のように、UGT1A1*6をホモ接合で有する患者は無増悪生存率と累積生存率が大幅に減少している事が分かりました。これは単変量解析です。

(Slide 33)

**Survival by UGT1A9*22**

| UGT1A9*22 (-118T9-10) | PFS Median (M) | PFS 95% CI | OS Median (M) | OS (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| 10/10 or 10/9 (n=72) | 6.4 | (5.5-7.4) | 17.0 | (15.2-18.8) |
| 9/9 (n=5) | 3.8 | (1.8-5.9) | 13.8 | (6.7-20.9) |




Because UGT1A9*22 is also important, so we evaluate the effect of this on the survivor - it showed a trend for decreasing the progression-free survival however it was not statistically significant and it has no effect on overall survival.

(和訳)

UGT1A9*22も重要ですので、生存者に関してその

作用を評価しています。このように無増悪生存率に減少傾向が見られますが、統計的には有意性がなく、また累積生存率に関しては全く影響がない事がわかりました。

（Slide 34）

**Multivariate analysis**

| | | PFS | | | OS | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | RR | 95% CI | P | RR | 95% CI | P |
| ECOG PS | 0 or 1 | 1 | | | 1 | | |
| | 2 | 1.458 | .565-3.758 | .436 | 3.694 | 1.249-10.924 | .018 |
| Stage | IIIB | 1 | | | 1 | | |
| | IV | 1.622 | .888-2.962 | .116 | 2.492 | .998-6.226 | .051 |
| Histology | nonSQ | 1 | | | 1 | | |
| | SQ | 2.399 | 1.268-4.540 | .007 | 2.147 | .983-4.689 | .055 |
| Gender | Male | 1 | | | 1 | | |
| | Female | .650 | .361-1.172 | .152 | .660 | .294-1.484 | .315 |
| *UGT1A1*6* | -/- or +/- | 1 | | | 1 | | |
| | +/+ | 3.740 | 1.082-12.934 | .037 | 1.374 | .399-4.738 | .615 |
| *UGT1A9*22* | 10/10 or 10/9 | 1 | | | 1 | | |
| | 9/9 | 2.656 | 1.019-6.917 | .046 | 1.771 | .610-5.148 | .294 |

Next, we conducted the multivariate analysis, and we included other clinical factors. We found that histological type, UGT1A1*6 and UGT1A9*22 is predictive for progression-free survival. However in overall survival, only performance status is statistically significant.

（和訳）

続いて、多変量解析を行いました。この分析の中に、他の臨床因子を含めました。組織型、UGT1A1*6、及びUGT1A9*22が無増悪生存に対する予測因子であるが、累積生存においてはパフォーマンスステータスだけが統計的有意性を持つことがわかりました。

（Slide 35）

**Summary**

- In genotype-PK association analysis, the *UGT1A1*6/*6*, *UGT1A9*-118(T)$_{9/9}$*, & *UGT1A7*3/*3* were associated with significantly lower SN-38 glucuronidation activity, which was substantiated in haplotype analysis
- In LD analysis, the *UGT1A7* variants were highly linked with the *UGT1A1*6* & *UGT1A9*22*.
- Patients with the *UGT1A1*6/*6* showed lower tumor response and higher incidence of severe neutropenia.
- In multivariate analysis, *UGT1A1*6* & *UGT1A9*22* alleles were predictive for progression-free survival.

So in summary, in genotype-PK association analysis, the UGT1A1*6 homozygosity and UGT1A9*1/*1, and UGT1A7*3 homozygosity were associated with a significantly lower SN-38 glucuronidation activity, and this effect was observed in haplotype analysis, too. In LD analysis the UGT1A7 variants are highly linked with UGT1A1*6 and UGT1A9*22. So the effects of UGT1A7*3 may be strongly linked to these hepatic UGT1A isoforms.

And patients with UGT1A1*6 homozygosity showed lower tumor response rate and higher incidence of grade 4 neutropenia and showed poor survival.

（和訳）

では、サマリーに入りたいと思います。ゲノタイプPK関連解析においては、UGT1A1*6ホモ接合性とUGT1A9*1/*1、そしてUGT1A7*3ホモ接合性は有意に低いSN-38グルクロン酸化活性と関連がありました。そしてこの作用はハプロタイプの分析の中でも見られました。LD解析では、UGT1A7のバリアントはUGT1A1*6、そしてUGT1A9*22と高いリンクを示しています。よってUGT1A7*3の作用はこれらの肝臓内UGT1Aアイソフォームと強いリンクがあると思われます。それから、UGT1A1*6ホモ接合を有する患者は低い腫瘍反応率と多数のグレード4の好中球減少症を示し、生存率が低いことがわかりました。

（Slide 36）

**Conclusions**

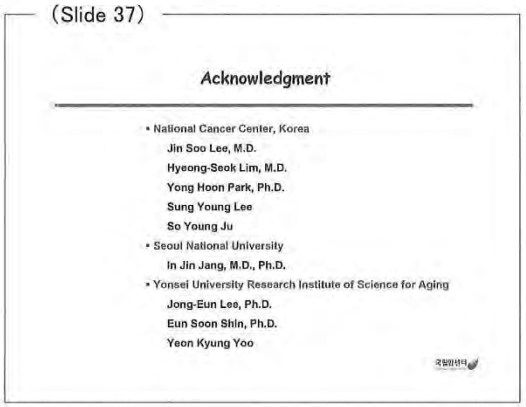
- The *UGT1A1*6* and *UGT1A9*22* genotypes are functionally important for SN-38 glucuronidation & may be useful for pharmacogenetic prediction of tumor response and survival outcome of East Asian NSCLC patients treated with irinotecan-based chemotherapy.

So in conclusion, we can say that UGT1A1*6 and UGT1A9*22 genotypes are functionally important for an Asian population for SN-38 glucuronidation so it can be used for optimizing the Irinotecan-based chemotherapy in East-Asian population.

(和訳)

結論に入りたいと思います。一言言えることは、UGT1A1*6、そしてUGT1A9*22のゲノタイプがアジア人患者におけるSN-38のグルクロン酸化活性にとっては機能的に重要だと思われます。東アジア人患者に対するイリノテカンベースの化学療法を最適化する為に役立つ情報だと思います。

(Slide 37)




I'd like to thank my colleagues from The National Cancer Centre, Seoul National University, Yonsei University and finally I'd like to advertise a slide for the upcoming world conference - actually this year's World Conference of Lung Cancer will be held in South Korea, in September. As you know that Shizuoka Airport will be opened very soon and it is very near from here to Seoul, I think it takes less than 2 hours. So I hope that all of you attend this meeting and have a chance to enjoy yourselves at the same time in South Korea. Thanks.

(和訳)

改めて、韓国国立がんセンター、国立ソウル大学、ヨンセ大学の関係者に感謝を表したいと思います。ここで、このスライドを使って少しPRをしたいと思います。9月に韓国で世界肺がん会議が予定されています。ご存じのように、間もなく静岡空港がオープンとなりソウルへは2時間以内と、とても近くなります。この9月の学会に是非お越しいただきたいと思います。また韓国での滞在を楽しんで頂きたいと思っています。ご静聴ありがとうございました。

(Slide 38)



# Medical Oncology Groups in Samsung Medical Center
# サムソン医療センターにおける腫瘍内科の活動

サムソン医療センター・ソンギュンガン大学医学部教授
アン ミョンジュ



Professor, Division of Hematology-oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, School of Medicine
サムソン医療センター・ソンギュンガン大学 医学部血液腫瘍学部門教授

**Myung-Ju Ahn**
**アン ミョンジュ**

Curriculum Vitae(経歴):

1985-1986 Internship in Medicine, Hanyang University Hospital, Seoul, KOREA
韓国 ソウル ハンヤン大学病院 インターン

1986-1989 Residency in Internal Medicine, Hanyang University Hospital, Seoul, KOREA
韓国 ソウル ハンヤン大学病院 レジデント

1991-1993 Clinical fellowship in Hematology-Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, KOREA
韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 臨床研究員

1993-1995 Postdoctoral research fellowship, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, U.S.A.
米国 ニューヨーク スローンケタリング記念がんセンター 博士号特別研究員

1995-1999 Assistant Professor, Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Hanyang University KURI Hospital, Kyunggi-do, KOREA
韓国 キョンギドウ ハンヤン大学キュリー病院 血液腫瘍学部門 助教授

2000- 2004 Associate Professor, Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Hanyang University Hospital, Seoul, KOREA
韓国 ソウル ハンヤン大学病院 血液腫瘍学部門 副教授

2005- 2006 Professor, Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Hanyang University Hospital, Seoul, KOREA
韓国 ソウル ハンヤン大学病院 血液腫瘍学部門 教授

2006- Present Professor, Division of Hematology-oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, KOREA
韓国 ソウル ソンギュンガン大学医学部 サムソン医療センター血液腫瘍学部門 教授

(Slide 1)

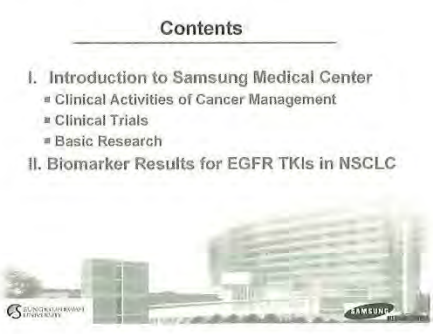



I'd like to talk about the current development in oncology research at Samsung Medical Center.

(和訳)

本日は、サムソン医療センターにおける腫瘍学研究の開発状況についてお話しします。

(Slide 2)




The first part of my talk will be an introduction of Samsung Medical Center including clinical activity of cancer management, and clinical and basic researches. I am going to present our recent data of biomarker results for EGFR TKIs in NSCLC

(和訳)

先ず、初めにサムソン医療センターの紹介、センターにおけるがん治療臨床活動、そして臨床及び基礎研究について申し上げます。次いで、上皮細胞増殖因子レセプターチロシナーゼ抑制剤(EGFR TKIs)を用いた非小細胞肺がん(NSCLC)のバイオマーカーの最近のデータをお見せいたします。

(Slide 3)

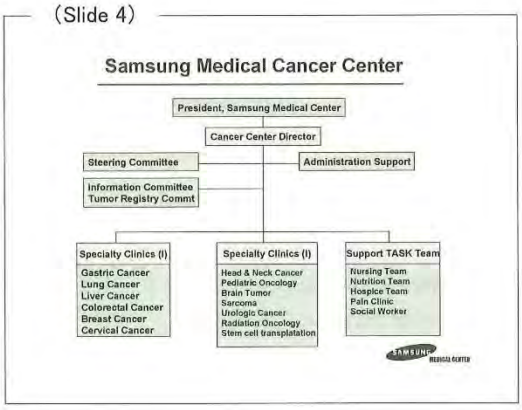



The Samsung Medical Center was founded in November 1994. We have about 340 faculty members including MD and PhD. The mission of the Samsung Medical Center is providing the best quality of care to all patients through medical practice, research and education. The Samsung Medical Center is now one of the leading medical centers in Korea. The photo on the right side shows the new Cancer Center Building which is under construction now. This new Cancer Center will open in January next year.

(和訳)

1994 年 11 月設立の SMC では、PhD を含めて約 340 人のメンバーがいます。SMC の使命は、医療活動、教育、研究を通じて最高の医療を全ての患者に提供することであり、今や韓国におけるトップの医療センターの一つです。右の写真は現在建設中のがんセンタービルで、来年1月に開設予定です。

(Slide 4)

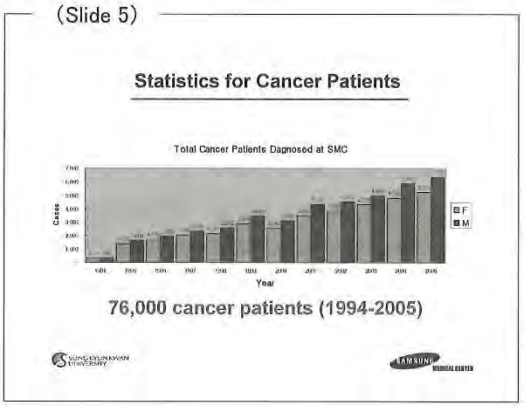


This is the organization of Samsung Medical Cancer Center, from the cancer center director down, we have the Steering Committee, Information and Tumor Registry Committee and we will also have Specialty Clinics for each common cancer. We also have a task force team to support the clinics such as Nursing, Nutrition, Hospice, and Social Workers.

(和訳)

こちらがサムソン医療がんセンターの組織図です。センター長の下に運営委員会と情報及び腫瘍登録委員会、そして一般的な癌腫に対応する各専門クリニック、それらをサポートする看護、栄養管理、ホスピス、ソーシャルワーカー等の特別チームが置かれています。

(Slide 5)

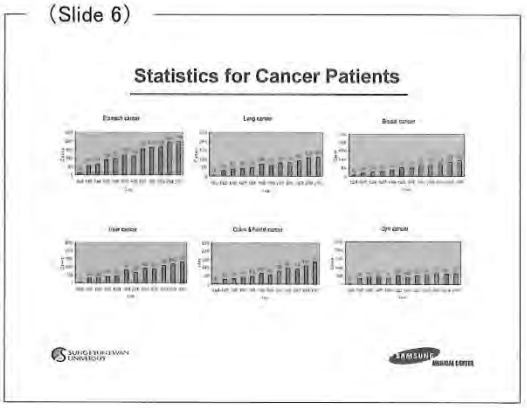



From 1994 to 2005 about 76,000 cancer patients have been taken care of at our center. As you can see here the number of patients who have been cared at Samsung Medical Center is increasing rapidly every year. Samsung Medical Center is famous for outstanding and well-established multi-disciplinary team approach for cancer management.

(和訳)

1994年から2005年までに、約7万6,000人のがん患者が私共のセンターでケアを受けています。ご覧のように、患者数は毎年大幅に増加しています。MSC では、卓越したて複合的がん医療を行うことで定評があります。

(Slide 6)

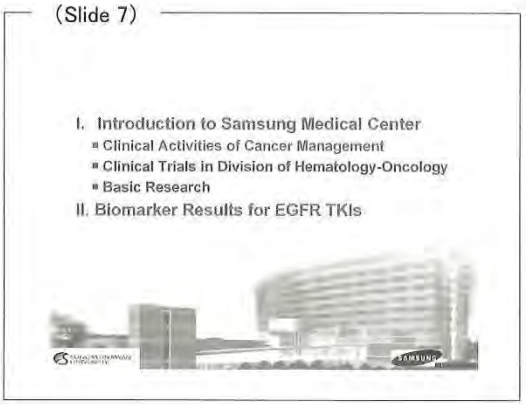



The most common cancers in our center are gastric, lung, breast, liver, colon / rectal, and gynecological cancer. In 2006, 2,000 of gastric cancer, 1,100 of lung cancer, 900 of breast cancer, 1,300 of liver cancer, 2,000 of colon / rectal cancer, and 600 of gynecological cancer patients were cared at our center.

(和訳)

最も一般的ながんとしては、胃がん、肺がん、乳がん、肝がん、結腸直腸がん、そして婦人科がんとなっています。昨年は、胃がん2,000例、肺がん1,100例、乳がん900例、肝がん1,300例、直腸・結腸がん2,000例、そして婦人科系がん約600例の治療実績があります。

(Slide 7)



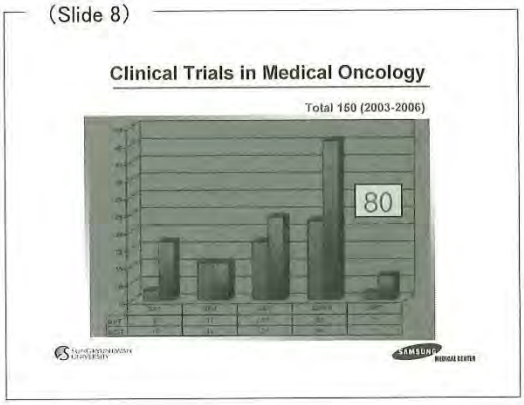

The division of Hemato-Oncology is playing a central role in the clinical research as well as in the basic research.

(和訳)

臨床試験においても、また基礎研究においても、血液

腫瘍内科が中心的役割を果たしています。

(Slide 8)

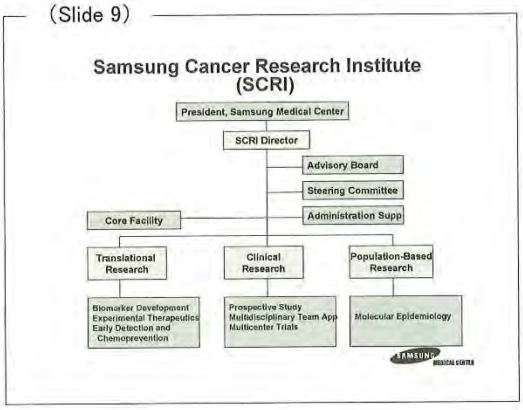



As a part of the efforts of providing the best quality-of-care for cancer patients, the Division of HMO is actively involved in many clinical trials, international or domestic. The number of clinical trials is increasing every year. Now, about 80 clinical trials including SIT and IIT are ongoing. We have good qualified Clinical Trial Center (CTC), which is the best one in our country. We have the world-first e-IRB since 2005 and are also the first institute to be fully certified by the AAHRPP in Oct, 2006.

(和訳)

最高のケアをがん患者に提供する取り組みの一環として、血液腫瘍内科では様々な国内外の臨床試験に積極的に参加しています。臨床試験の数は毎年増えており、今現在で製薬会社主導、医師主導を合わせて約80 の治験が進行中です。また優秀なスタッフの揃う国内随一の臨床試験センターがあります。さらに 2005 年からは世界に先駆けて e-IRB を導入しており、2006 年10 月には AAHRPP 初のフル認証を得ています。

(Slide 9)

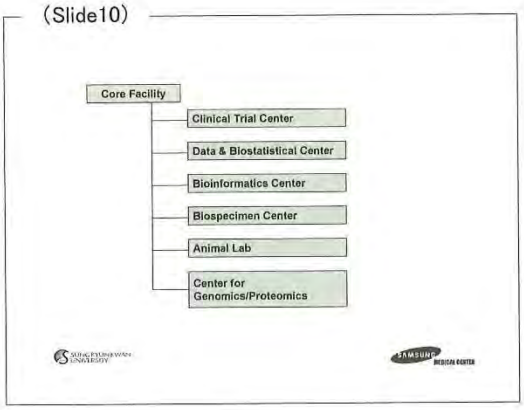



There is also a steady and continuous development in basic cancer research, especially diverse translational research. The organization of SCIR is composed of translational research, clinical research and population-based research section.

(和訳)

がんの基礎研究、特に多様なトランスレーショナル・リサーチにおいては着実に開発を続けています。サムソン・キャンサー・リサーチ・インスティテュートSCIRにはトランスレーショナル・リサーチ、臨床研究、そして集団ベース研究のセクションがあります。

(Slide10)



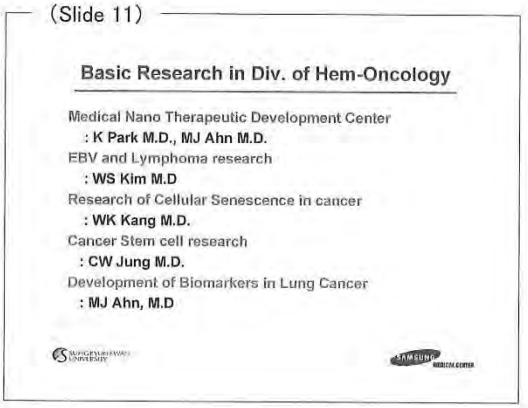

We will have more intensified core facility such as clinical trials center, data and management center, bioinformatics, biospecimen center, animal lab, and center for genomics and proteomics.

(和訳)

さらに中心となる強化施設として、臨床試験センター、

データ管理センター、バイオインフォマティックスセンター、バイオスペシメンセンター、動物ラボ、そしてゲノミクス・プロテオミクスのセンターなどを予定しています。

(Slide 11)

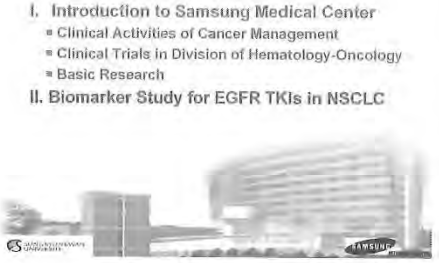



The main basic research filed in Division of HO are:
The Medical Nano Therapeutics Development Center funded by the Ministry of Health and Welfare, by Park
EBV and lymphoma development by WS Kim
Research of cellular senescence by WK Kang
Cancer stem cell research in Hematopoietic malignancy by CW Jung
And I am interested in the Development of Biomarkers in Lung cancer.

(和訳)

血液腫瘍内科における主な基礎研究分野ですが、先ず医療ナノ治療開発センター(Nano Therapeutic Development Center)、これは厚生省の支援を受けPark先生が担当しております。そしてEBV・リンパ腫研究をKim先生、それから細胞老化研究をKang先生、造血器悪性腫瘍におけるがん幹細胞研究をJung先生がそれぞれ担当しています。そして私の研究は肺がんにおけるバイオマーカー開発です。

(Slide 12)

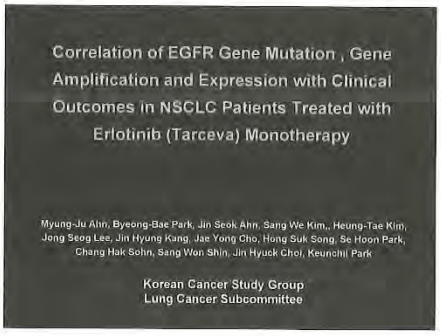



I'm now going to move onto my results.

(和訳)

では私の研究成果についてお話しします。

(Slide 13)

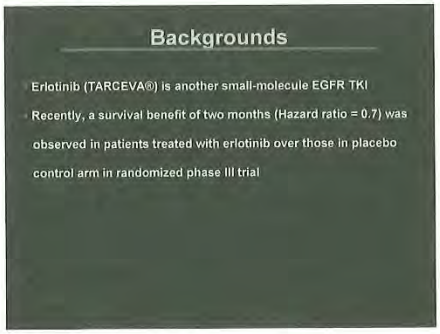



As part of my recent research work I would like to present the correlation of EGFR gene mutation, gene amplification and protein expression with clinical outcomes in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with Erlotinib Monotherapy. The study was conducted by Lung cancer subcommittee of Korean Cancer Study Group.

(和訳)

先ず、私の最近の研究の中でも、EGFR遺伝子変異、遺伝子増幅、及びたんぱく質発現と、エルロチニブ単独投与を受けた非小細胞肺がん患者(NSCLC)の臨床転帰との相関関係について発表いたします。この研究は、韓国がん研究グループ(KCSG)の肺がん小委員会として行ったものです。

(Slide 14)

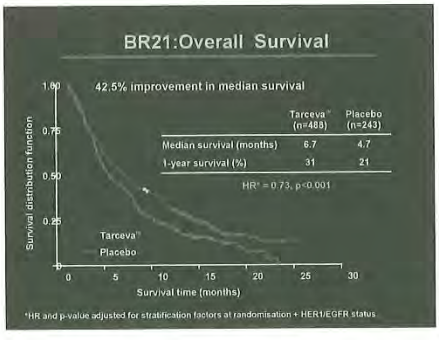



Erlotinib is another small molecule EGFR TKI and the recent randomized phase III trial which is called BR21 showed the survival advantage of 2 months in patients treated with erlotinib compared with those treated with a placebo.

(和訳)

エルロチニブは小分子上皮細胞増殖因子レセプターチロシナーゼ抑制剤(EGFR TKI)の一つで、最近行われた BR21 と呼ばれる無作為化第Ⅲ相比較臨床試験ではエルロチニブ投与患者に偽薬投与群と比較して2カ月の延命効果が認められました。

(Slide 15)

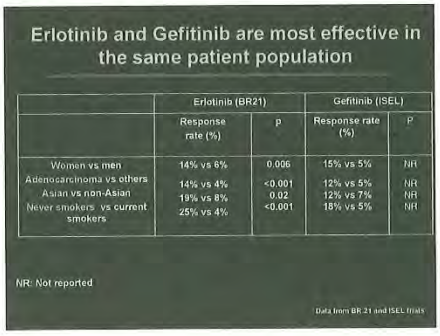



As you can see here in the BR21 study Overall survival was significantly longer for patients on erlotinib arm at 6.7 months compared to 4.7 months for placebo. Also HR was 0.73 for highly significant. 31% of patients treated with erlotinib were alive at 1 yr.

(和訳)

ご覧のように BR21 ではエルロチニブ(タルセバ)投与患者の全生存率は6.7ヶ月で、偽薬投与群の4.7ヶ月と比較して有意差があります。またハザード比(HR)は0.73と有意差が見られ、エルロチニブ投与患者の1年生存率は31%です。

(Slide 16)

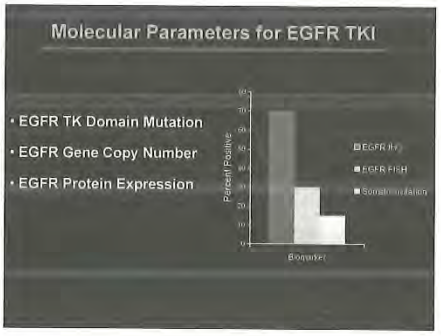



It has been known that several clinical parameters like Females, Adenocarcinoma, Asian population and people who have never smoked are good predictable markers for higher response to EGFR TKI such as Erlotinib and Gefitinib. So as you can see here in the BR21 study, the patients with these clinical parameters have a higher response compared with those patients without those parameters.

(和訳)

また、臨床パラメータを見ますと、女性、腺がん、アジア人、そして非喫煙者というのがエルロチニブやゲフチニブといった EGFR TKI に対し、良い予測マーカーであることがわかりました。この BR21 でもこれらのパラメータ群は、それ以外の群と比較して高い効果が報告されています。

(Slide 17)

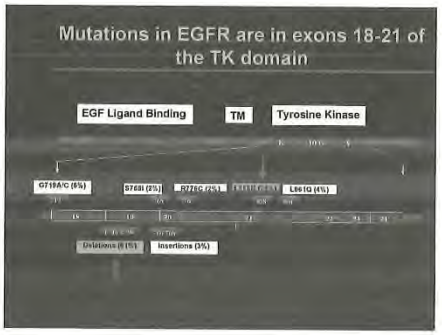



The most commonly studied molecular markers are EGFR TK domain mutation, gene copy number, protein expression. EGFR tyrosine kinase (TK) gene domain mutation is 10% positive in the Western population, and 30% positive in the Asian population. The second one is the EGFR Gene Copy Number by FISH which is about 30% positive. The last is the EGFR Protein Expression which is 70% positive for the tumor samples.

(和訳)

最も一般的に研究されている分子マーカーとしては、EGFR TK ドメイン変異、遺伝子コピー数、たんぱく質発現があります。EGFR チロシンキナーゼの遺伝子ドメイン変異は欧米で10%、アジア人で30%が陽性。二つ目は FISH 法を用いた EGFR 遺伝子コピー数の増加で、30%。最後に EGFR 蛋白発現は7割の患者で陽性でした。

(Slide 18)

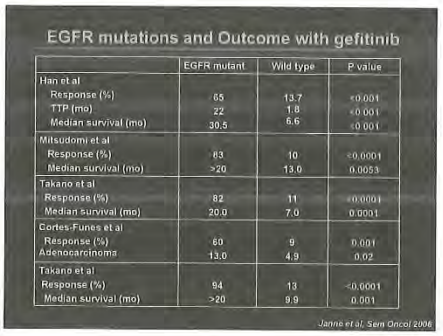



EGFR mutation is found mainly in exon 18 through 21 of TK domain. The most common mutations is exon 19 deletion, followed by exon 21, 18.

(和訳)

EGFR の遺伝子変異は、主として TK ドメインのエクソン配列 18−21 で見られます。一番多く見られるのがエクソン19の欠失、そしてエクソン21、18の転変異です。

(Slide 19)

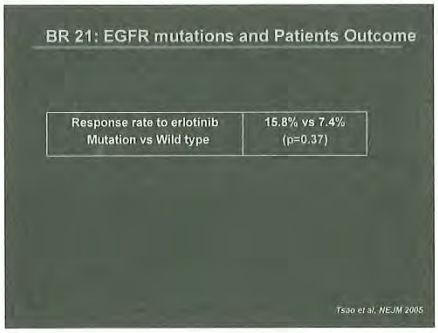



Extensive studies have revealed that there is a strong correlation between EGFR mutation and clinical outcome when treated with EGFR TKI. Actually most of the studies were performed in patients treated with gefitinib. As shown here, the response rate is significantly higher in patients with EGFR mutation compared to wild type (60-94% vs 9-13%, and also overall survival was also significantly longer for patients with EGFR mutation.(13-30 months vs only 5-13 moths)

(和訳)

広範な研究の結果、EGFR TKI を投与した場合に臨床的転帰と EGFR 変異との間に強い相関が認められています。実際にはこれらの研究ではほとんどの場合、EGFR TKI でもゲフィチニブが使用されております。ご覧のように、奏効率は野生型の 9-13% と比較して EGFR の遺伝子変異がある方が 60-94%と有意に高く、全生存率も野生型で 5-13 ヶ月であるのに対して、遺伝子変異のある場合に 13-30 ヶ月と有意な延長効果を示しています。

(Slide 20)

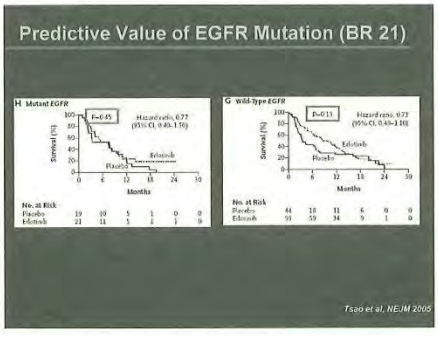



However in the BR21 study for the molecular analogies there is no difference in response rate to Erlotinib between patients with EGFR mutations and the wild type. The P value was not significant.

(和訳)

しかし、BR21 の分子解析では、エルロチニブの奏効率に関して、EGFR の変異の有無では有意差は認められませんでした。P 値に有意性はありませんでした。

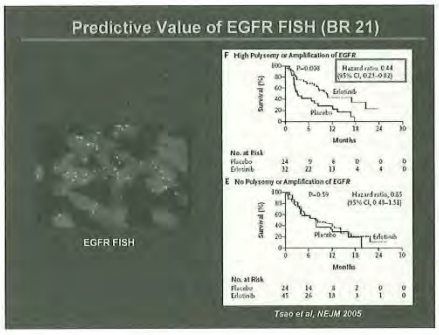
(Slide 21)




And also in contrast to gefitinib study, there was no survival benefit in paitents with EGFR mutation when treated with erlotinib.(和訳)

またゲフィチニブの場合と違い、エルロチニブを投与した場合で EGFR 変異の見られる患者には延命効果がありませんでした。

(Slide 22)

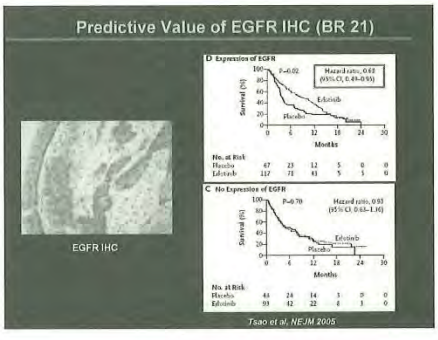



However, the EGFR gene copy number by FISH was significant predictive factor for the prolongation of survival.

(和訳)

しかしFISH 法による EGFR 遺伝子のコピー数は、延命効果の有意な予測因子となっています。

(Slide 23)

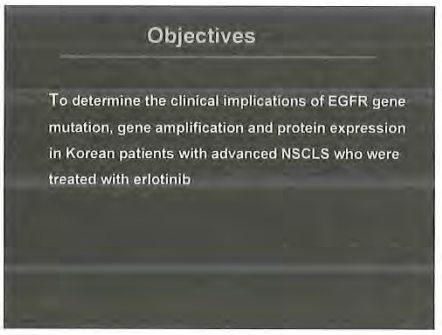



And also EGFR protein expression by IHC also showed strong predictive marker for prolongation of survival.

(和訳)

また、IHC 法による蛋白質発現も延命効果の強い予測因子であることが認められます。

(Slide 24)




In the BR21 study most of the patients are from the Western or European study, so I would like to see the ethnic difference between the Western and Asian population, so this study was conducted to determine the clinical implication of these molecular markers in Korean patients with advanced NSCLC who were treated with Erlotinib.

(和訳)

BR21 では患者のほとんどが欧米人ですので、欧米人とアジア人の間に民族差があるかどうかを検討したいと思います。そこで今回の研究では韓国人の進行 NSCLC 患者にエルロチニブを投与し、これら分子マーカーの臨床的意義を決定しました。

(Slide 25)

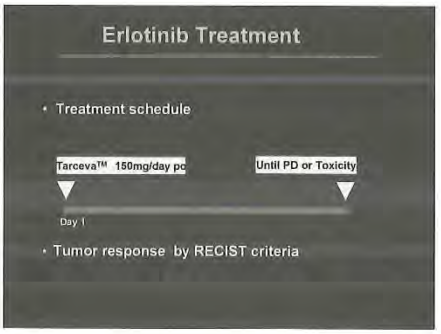



This study is a prospective, open-labeled multi-center phase II trial, and 12 institutes from the Korean Cancer Study Group participated this study.

(和訳)

この研究はプロスペクティブ臨床であり多施設第 2 相臨床非盲検試験の形式で、韓国がん研究グループの 12 機関が参加して行われました。

(Slide 26)

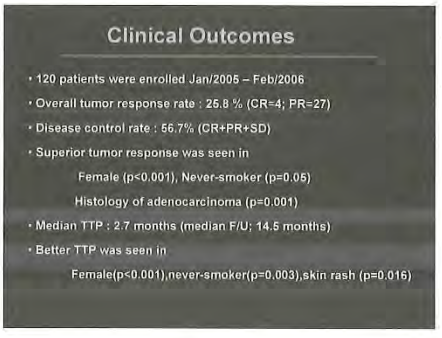



The previously treated, metastasis or relapsed patients of NSCLC were eligible. The eligible patients received 150mg of TARCEVA™ per day orally until disease progression or development of toxicity. Tumor response was accessed by RECIST criteria.

(和訳)

前治療患者、転移患者、または再発患者を対象とし、タルセバ 150mg を 1 日使用量として経口投与、増悪まで、または毒性発現まで投与いたしました。そして、RECIST を使って効果判定を行いました。

(Slide 27)



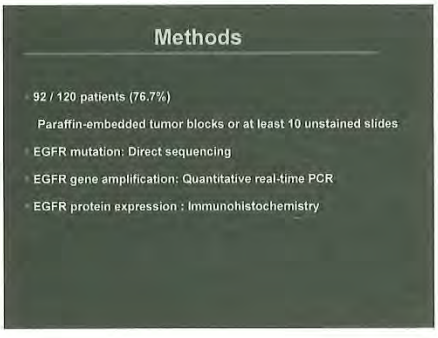

A total of 120 patients were enrolled between January 2005 and February 2006. The overall

tumor response rate was 25.8%. The disease control rate was 56.7%. Higher tumor response rate was seen in Females, People who had never smoked, and People with histology of Adenocarcinoma. With a median follow up duration of 14.5 months, the median TTP was 2.7 months, but higher TTP were found in Females, People who had never smoked, and People with a skin rash.

(和訳)

2005年1月から2006年2月までに全部で120例が組み入れられ、奏効率は全体で 25.8%でした。病勢コントロール率は56.7%、女性, 非喫煙者、腺がんの組織構造をもつ患者に効果が高くなっています。平均経過観察が14.5カ月で、増殖抑制期間は平均2.7ヶ月ですが、女性、非喫煙者、皮疹のある患者の増殖抑制期間に特に効果が見られます。

(Slide 28)

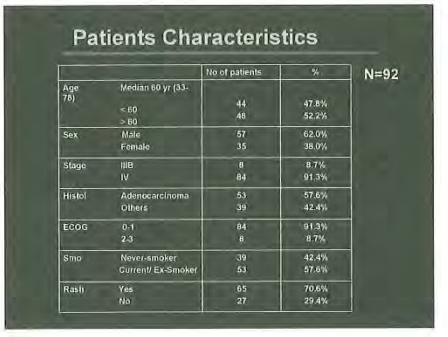



We were able to collect 92 samples from 120 patients, which is 76.7%. We could get the tissues from the paraffin block or 10 unstained slides. We performed 3 different biomarkers. EGFR mutation was performed by direct sequencing, For EGFR gene amplification, we used quantitative real-time PCR instead of FISH. For EGFR protein expression, we used Immunohistochemistry.

(和訳)

そこで92の検痰を120例から採取することができました。これは 76.7%に相当いたします。そこで、パラフィン切片あるいは10枚以上の未染標本から組織を取り出し、3つのバイオマーカー分析を行いました。EGFR の遺伝子増幅には、FISH 法ではなく、定量リアルタイムPCR法を用いました。EGFRの蛋白レベルの発現には免疫組織化学法を用いました。

(Slide 29)



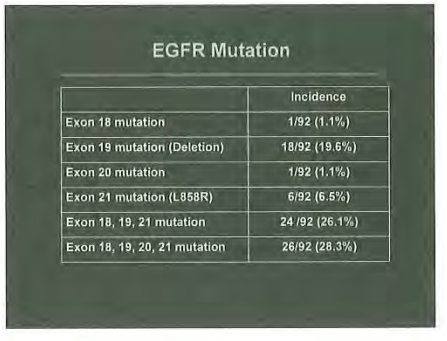

| | | No of patients | % |
|---|---|---|---|
| Age (78) | Median 60 yr (33-) | | |
| | < 60 | 44 | 47.8% |
| | > 60 | 48 | 52.2% |
| Sex | Male | 57 | 62.0% |
| | Female | 35 | 38.0% |
| Stage | IIIB | 8 | 8.7% |
| | IV | 84 | 91.3% |
| Histol | Adenocarcinoma | 53 | 57.6% |
| | Others | 39 | 42.4% |
| ECOG | 0-1 | 84 | 91.3% |
| | 2-3 | 8 | 8.7% |
| Smo | Never-smoker | 39 | 42.4% |
| | Current/ Ex-Smoker | 53 | 57.6% |
| Rash | Yes | 65 | 70.6% |
| | No | 27 | 29.4% |

For the 92 patients characteristics, the median age was 60 years, 62% were male, 91% were stage IV, 57% were Adenocarcinoma, 90% were ECOG 0-1, 42% had never smoked and 60 patients developed skin rash during the Erlotinib treatment.

(和訳)

これは患者92人の特徴ですが、年齢中央値60歳で、62%が男性、91%がステージ 4、57%が腺がん、90%が ECOG の0から1、40%が喫煙未経験の非喫煙者、60%がエルロチニブ治療中に皮疹を起こしました。

(Slide 30)

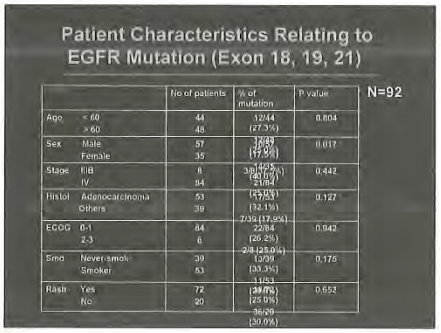



| | Incidence |
|---|---|
| Exon 18 mutation | 1/92 (1.1%) |
| Exon 19 mutation (Deletion) | 18/92 (19.6%) |
| Exon 20 mutation | 1/92 (1.1%) |
| Exon 21 mutation (L858R) | 6/92 (6.5%) |
| Exon 18, 19, 21 mutation | 24 /92 (26.1%) |
| Exon 18, 19, 20, 21 mutation | 26/92 (28.3%) |

Considering exon 18, 19 and 21, twenty-four of 92 patients (26.1%) had EGFR mutations. One

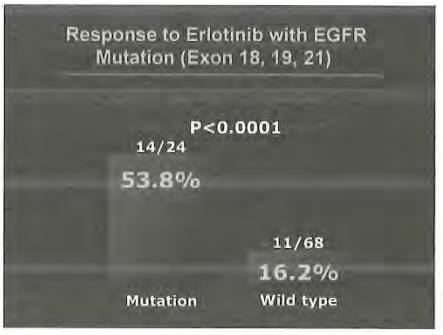
patient had both exon 18, and 21. Including exon 20, 27.1% of patients had EGFR mutation.
The most common mutation is found in exon 19, followed by exon 21 and exon 18.
(和訳)
エクソンの 18、19、及び 21 について見てみますと、患者 92 人のうち26．1%にあたる 24 人に EGFR の遺伝子変異が見つかっております。一人の患者はエクソン 18 と 21 の両方に変異が見られました。
エクソン 20 も含めると変異は患者の 27.1%に見られます。変異が最もよく見られたのはエクソン 19、次いでエクソン 21 と 18 です。

(Slide 31)



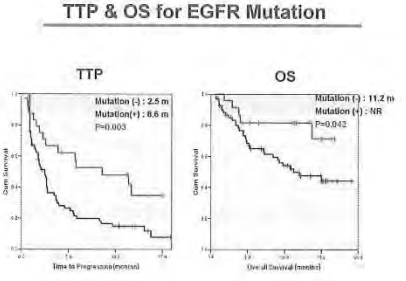

This is the patient characteristics relating to EGFR mutation, as you can see here more mutations were found in females which is significant different, and we found a higher mutation rate in Adenocarcinoma and people who had never smoked but the difference is not significant.
(和訳)
EGFR の遺伝子変異に関して患者の特徴をあらわしたものです。変異が多かったのは女性で、有意差があります。また、腺がん、非喫煙者も比較的変異が多く見られるものの有意差はありません。

(Slide 32)




From the intent to treat analysis for all the 92 patients, 25 of 92 (25.7%) showed tumor response to erlotinib. The response rate to erlotinib in patients with EGFR mutation was 54% vs 16% for patients with wild type. Which was significantly different.(和訳)
全 92 患者の包括解析では 25.7%にあたる 25 人はエルロチニブに腫瘍反応が見られました。EGFR 遺伝子変異のある患者の奏効率は 54%、それに対して野生型では 16%で、その差は統計学的に有意です。

(Slide 33)




With a median follow-up of 10.6 months, the median time to progression for patients with EGFR mutation was 8.6 months, in contrast only 2.5 months for wild type, which is statistically significant with p=0.003. And also there is a significant difference in OS in patients with mutation.
(和訳)

次に、平均経過観察は 10.6 ヶ月で、変異の見られた患者の平均増殖抑制期間は 8.6 ヶ月で、野生型がわずか 2.5 ヶ月であることと比較すると統計学的に大いに有意差があり、P 値は 0.003 となります。変異患者については全生存期間にも有意差があります。

(Slide 34)

EGFR Amplification

| | Incidence |
|---|---|
| Patients with amplification | 36 /88 ( 40.9%) |

Secondly for the EGFR gene amplification we found 41% of patients were positive for EGFR gene amplification.

(和訳)

次が遺伝子増幅ですが、患者の 41%において認められています。

(Slide 35)

Response to erlotinib with EGFR Amplification

N=88

| | No of pts | No of evaluable | Overall response | P value |
|---|---|---|---|---|
| Normal | 48 | 47 | 8/48 (16.7%) | 0.027 |
| Amplification | 40 | 40 | 15/40 (37.5%) | |

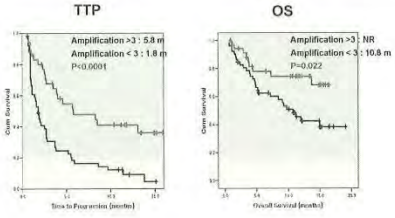
The response rate to Erlotinib in patients with the EGFR gene amplification was 37.5% versus 16.7% for patients without amplification, which is significantly different.

(和訳)

EGFR 遺伝子増幅のある患者の奏効率 37%、に対して増幅のない患者は 16%であり、有意差があります。

(Slide 36)

TTP for EGFR Amplification




We also found that the time to progression and overall survival was significantly different between EGFR gene amplification and without amplification.

(和訳)

また、増悪抑制期間と全生存期間でも遺伝子増幅がある場合とない場合に有意差がありました。

(Slide 37)

EGFR Immunohistochemistry

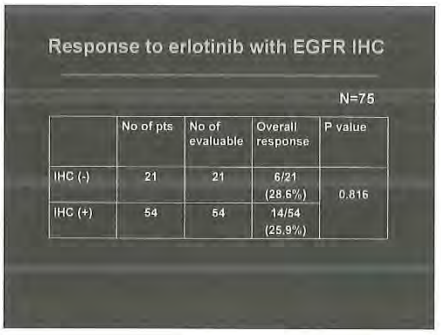
| | Incidence |
|---|---|
| Patients with EGFR IHC | 54/75 ( 72.0%) |

Finally, we found that 72% of patients were positive for EGFR protein expression.

(和訳)

最後に、患者の 72%が EGFR、蛋白発現も陽性でした。

(Slide 38)

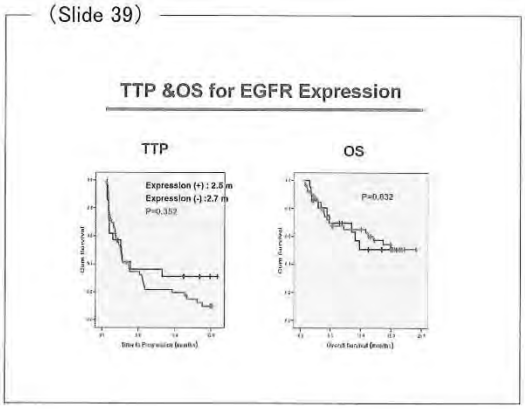



In contrast to BR21 results, we could not find any difference in response rate between IHC positive and negative group, the P value was not significant.

(和訳)

しかし、BR21 の結果とは対照的に、IHC 法の陽性と陰性グループの奏効率に関しては差がなく、P 値にも有意差はありませんでした。

(Slide 39)

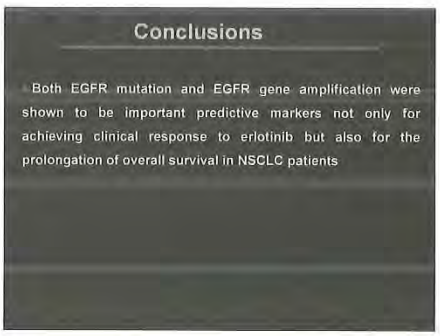



Also we did not see any difference in TTP or OS according to EGFR protein expression.

(和訳)

また、増殖抑制期間ならびに全生存期間も蛋白発現の有無による差がありませんでした。

(Slide 40)




So in conclusion we found that these EGFR gene mutations and EGFR gene amplification were shown to be important predictable markers not only for attributing clinical response to Erlotinib but also for the prolongation of time to progression and survival in Korean NSCLC patients. So based on this, these two molecular markers as well as known clinical parameters should be considered for the identification of patients to benefit from Erlotinib in NSCLC patients.

(和訳)

結論としまして、EGFR の遺伝子変異と遺伝子増幅の 2 つが予後マーカーとして重要であるということ。韓国人非小細胞がん患者において、この 2 つがエルロチニブの臨床反応の要因となるだけでなく、増殖抑制期間や全生存期間に関しても重要であるということがわかりました。ですからこの結果に基づき、既知の臨床パラメータはもちろん、これら 2 つの分子マーカーも使って患者の評価を行うことが NSCLC 患者に対するエルロチニブの有効利用において重要と考えます。

(Slide 41)




(Slide 42)




So I would like to thank all the investigators who participated in this trial and I'll stop here and thank you for your attention. Thank you.

(和訳)

最後に治験に携わった全ての先生方に感謝を申し上げ、終わらせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

# Medical Oncology Groups in Asan Medical Center
# アサン医療センターにおける腫瘍内科の活動

アサン医療センター腫瘍内科教授
キム ソンベ



Associate professor, Asan Medical Center
アサン医療センター腫瘍内科准教授
Sung-Bae Kim
キム ソンベ

Curriculum Vitae(経歴):

1987–1988 Internship, Ewha Womans University Hospital, Seoul, Korea
韓国 ソウル イファ女子大学病院 インターン

1988–1991 Residency, Internal Medicine, Ewha Womans University Hospital, Seoul, Korea
韓国 ソウル イファ女子大学病院 内科レジデント

1993–1995 Fellowship, Hematology/Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Korea
韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 血液学科／腫瘍学科 特別研究員

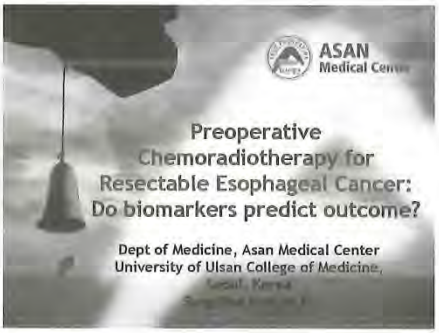
1996–1998 Instructor, Hematology/Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Korea
韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 血液学科／腫瘍学科 講師

1998–2002 Assistant professor, Hematology/Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Korea
韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 血液学科／腫瘍学科 准教授

1999 –2000 Postdoctoral fellow, Dept.of Experimental Transplantation and Immunology
National Cancer Institute, NIH, Frederick, MD 21702, USA
米国 21702 メリーランド州 フレデリック 国立衛生研究所
国立がん研究所 試験的移植/免疫科 博士研究員

2002– Present Associate professor, Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Korea
韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 腫瘍学科 准教授

(Slide 1)

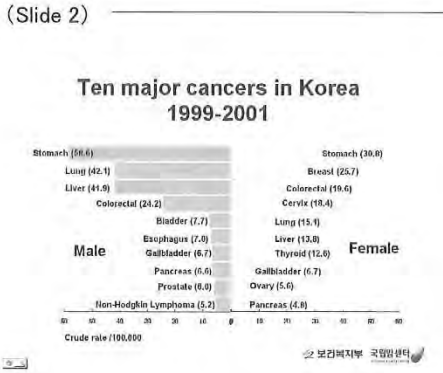



Firstly, I'd like to talk about my scientific talk related to biomarkers, then I'll introduce my institute.

(和訳)

先ずはバイオマーカーに関連したお話から入り、その後、私共の施設の紹介をさせていただきたいと思iます。

(Slide 2)




We applied biomarker in preoperative chemo-radiotherapy (CRT) setting in Esophageal cancer to predict treatment outcome.

According to cancer statistics 2002, Esophagus cancer was the 6th most common tumor in male cancer. Worldwide it is the 9th most common tumor. Now it is the 7th most common tumor in

Korea, so yearly- 1500 new patients develop.
(和訳)

術前の化学放射線療法(CRT)を食道がんの手術前に行うことに関し、バイオマーカーで転帰が予測できるかについてです。がん統計2002年で、食道がんは男性では第5位となっています。世界的には第9位で、韓国では第7位となっています。毎年、1,500人の新しい患者が発症しています。

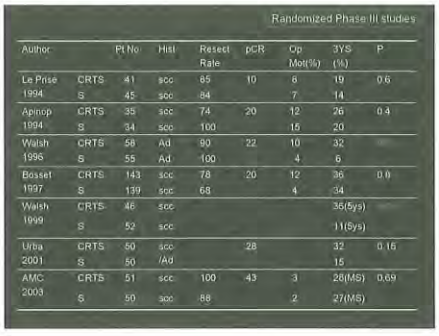
(Slide 3)




The rationale for trimodality therapy are based on these facts that although surgery is the standard care in Esophageal cancer treatment but the outcome of the surgery alone is poor- 5 year survival less than 20%. This trimodality is good in early control of micrometastatic disease with chemotherapy, and it facilitates surgical resection by downsizing tumors and patients could tolerate chemo-radiation therapy in a pre-op setting better than a post-op setting.
(和訳)

そこでこのような3併用療法を行うことの理由としてはこういったものが挙げられます。先ず手術というのが、食道がんにおいては標準的なケアとなっていますが、しかし、手術のみでは5年生存率が20%を切るというように生存の状況が良くない。この 3 併用療法の場合、微小転移をしている病変部に関して早期に化学療法を施し、腫瘍を小さくしておく、或いはダウンステージすることによりまして、外科手術が容易にできることになります。また、術後よりも術前の化学放射線療法の方が患者の側における忍容性が高いということもあります。

(Slide 4)



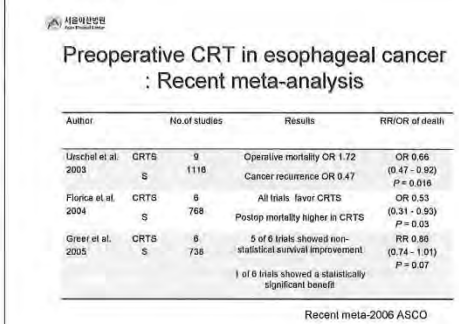
Randomized Phase III studies

| Author | | Pt No | Hist | Resect Rate | pCR | Op Mot(%) | 3YS (%) | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Le Prise 1994 | CRTS | 41 | scc | 85 | 10 | 6 | 19 | 0.6 |
| | S | 45 | scc | 84 | | 7 | 14 | |
| Apinop 1994 | CRTS | 35 | scc | 74 | 20 | 12 | 26 | 0.4 |
| | S | 34 | scc | 100 | | 15 | 20 | |
| Walsh 1996 | CRTS | 58 | Ad | 90 | 22 | 10 | 32 | |
| | S | 55 | Ad | 100 | | 4 | 6 | |
| Bosset 1997 | CRTS | 143 | scc | 78 | 20 | 12 | 36 | 0.9 |
| | S | 139 | scc | 68 | | 4 | 34 | |
| Walsh 1999 | CRTS | 46 | scc | | | | 36(5ys) | |
| | S | 52 | scc | | | | 11(5ys) | |
| Urba 2001 | CRTS | 50 | scc | | 28 | | 32 | 0.16 |
| | S | 50 | /Ad | | | | 15 | |
| AMC 2003 | CRTS | 51 | scc | 100 | 43 | 3 | 26(MS) | 0.69 |
| | S | 50 | scc | 88 | | 2 | 27(MS) | |

These are representatives of Phase III studies comparing chemo-radiation following surgery with surgery alone. Sample sizes of these studies are small - only 2 studies show significant survival advantage favoring chemo-radiation followed by surgery.
Our interim analysis data did not show statistically significant survival benefit. But, there was a trend toward survival advantage favoring chemo-radiation followed by surgery compared with surgery alone. Pathologic CR rate of chemo-radiation followed by surgery was almost 20 to 40%.
(和訳)

ここに典型的な第3相を示しています。手術だけの場合と、術前に化学放射線療法を行った場合を比較しています。サンプルサイズが小さく、術前化学放射線療法が優位である例は2件のみはありますが、ここにおいて生存率で有意差が出ています。中間解析において有意な生存率の差は出ていません。しかし手術のみのケースと比較してみると、生存率において術前化学放射線療法が優位である傾向は見られました。術前化学放射線療法を施した場合の病理学的CR率は約20%から40%でした。

(Slide 5)

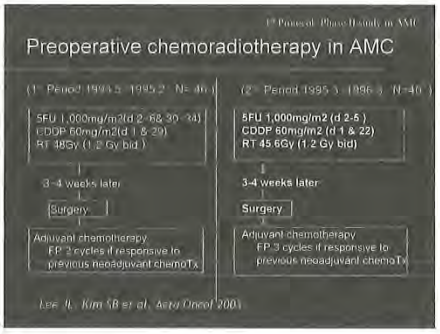



When we reviewed the recent meta-analysis on comparing chemo-radiation followed by surgery with surgery alone, there was a statistically significant survival advantage in pre-op chemo-radiation, but there was also significant higher mortality.

(和訳)

術前化学放射線療法を行ったケースと、手術のみ行ったケースに関して、メタ解析を最近行いました。術前化学放射線療法を行った場合の生存率に改善が見られ、これは統計的に有意であります。しかし手術後の死亡率が高いという結果が出ています。

(Slide 6)

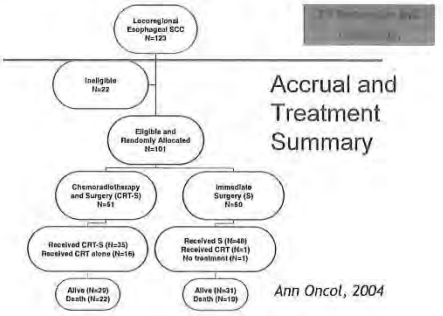



We have performed pre-operation chemo-radiation since 1993, patients with localized esophageal cancer received 2 cycles of 5FU + CDDP (Cisplatin) concurrently with radiation and 3 weeks, 4 weeks later, the patients received surgery. Patients who showed a response to previous neoadjuvant chemoradiotherapy - patients were treated with additional 2 more cycles of chemotherapy in adjuvant setting. In the second period, 1 cycle of 5FU was omitted and radiation dose was decreased to increase the compliance.

(和訳)

術前の化学放射線療法は93年以来行ってきました。早期食道がんに関しまして、5-FUとCDDP(シスプラチン)、そして放射線療法を2サイクル行い、その3週間、4週間後に手術を行うということをやってきました。そしてネオアジュバント化学放射線療法に対して応答があった患者に対しては、さらにアジュバントという形で化学療法をもう2サイクル続けました。第2期には患者のコンプライアンスを高める為に、5-FUを1サイクル削り、放射線量も減らしました。

(Slide 7)

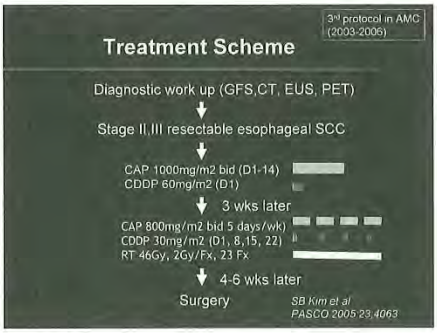



Based on Phase II study, we performed a Phase III study. Patients were randomized into either pre-operative chemo-radiation or surgery alone.

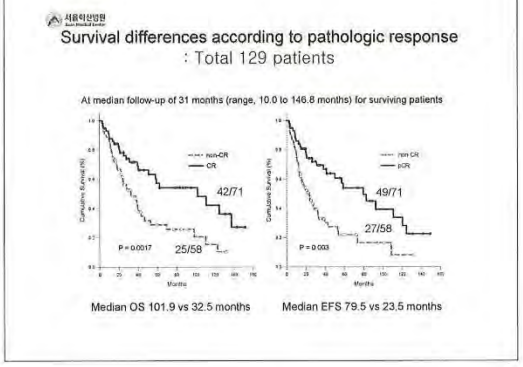
(和訳)

第2相の研究に基づき、第3相の研究を行いました。ランダムに術前の化学放射線療法を行うか、或いは手術だけという形で比較を行いました。

(Slide 8)




(Slide 9)




The main reason which our phase III data did not show significant survival advantage was that there was a 31% drop out rate in pre-operative chemo-radiation group.It was because hospital admission became very difficult, so we needed to modify chemo-therapy regimen that can be performed on outpatient clinics.

So, patients received 1 cycle of induction chemotherapy therapy, composed of oral 5FU(CAP) and CDDP then concurrently chemo-radiation and then received surgery.

(和訳)

ただ、この第 3 相のデータでは生存率での有意な改善が見られませんでした。術前化学放射線療法を受ける患者のグループに 31%のドロップアウトがあったのが主な理由で、これは患者の入院が困難になったからでした。そこで、化学療法のレジュメを変える必要が出てきました。

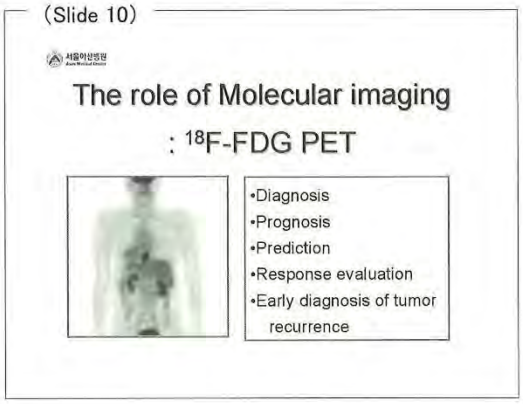
これは外来のクリニックでできるようにしたもので、この導入化学療法を1サイクル行い、経口で5-FU(CAP)とCDDPそしてこの化学放射線療法を行い、そして手術を行うという形にしました。

When you look into the survival data of patients who received chemo-radiation followed by surgery, it was a total of 129 patients with median follow-up of 31 months. Patients who achieved a pathologic CR showed better survival and better event-free survival compared to patients who did not achieve pathologic CR (the non-CR group).

(和訳)

合計 129 例の術前化学放射線療法を受けた患者の生存率に関して、中央フォローアップを 31 カ月間行ったものです。病理学的 CR を有した患者の場合、生存率もまた、イベントフリー生存率でも改善が見られています。非 CR 群と比べて改善が見られています。

(Slide 10)




Identification of biomarkers helps to predict or differentiate patients who will get benefits from this kind of pre-operative chemoradiation from those patients who will not get much benefits. In

our case, pathologic CR was 50%. Therefore, if we could predict outcome of those patients before surgery, we might have those patients not to receive surgery.

(和訳)

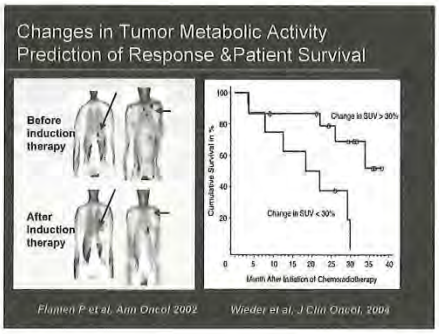
バイオマーカーの同定は、患者の中で術前化学放射線療法を行った場合にメリットがある患者とそうでない患者の見極めに役立ちます。我々の場合ですと、病理学的CR率は50%でした。そこで、患者に関して先ず、手術前に予測を行うことができれば、手術を受けなくて良い患者をそこで振り分けることができるわけです。

FDG-PET has played an important role in oncology, generally it has been used in diagnosis, prognosis, prediction and response evaluation.

(和訳)

FDG-PETというものが重要な役割を果たします。オンコロジーにおいて診断、予後、予測、またその応答の評価に関して一般的に使われています。

(Slide 11)

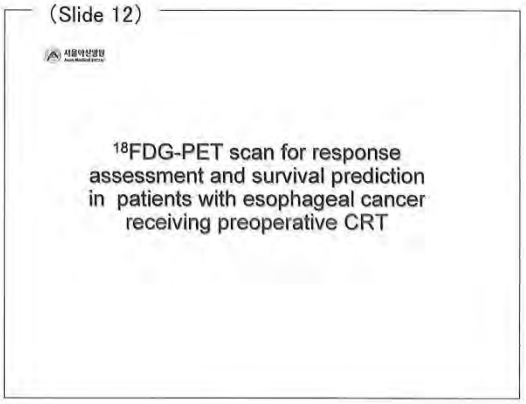



In Esophageal cancer, it (PET scan) has been shown that changes of tumor metabolic activity could predict response and patient survival outcome.

(和訳)

それ(PET scan)により、食道がんの場合、腫瘍代謝活性の変化を見ることで患者の応答と生存率を予測できることが知られています。

(Slide 12)

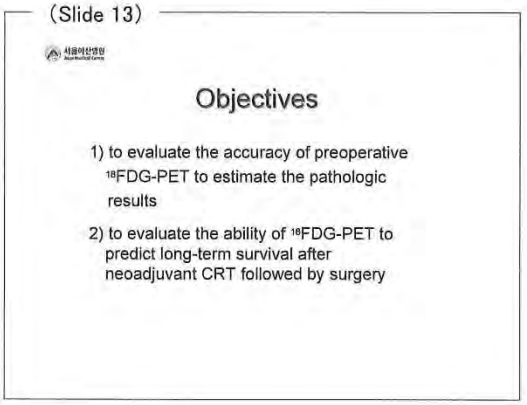



So we investigated that - what is the role of this FDG-PET with respect to the response assessment and survival prediction in patients with esophageal cancer.

(和訳)

そこで私達はこのFDG-PETを調査しました。食道がんの患者の応答を査定し、生存の予測する事に関して、これがいかなる役割を果たしているのかを検討しました。

(Slide 13)




So the study aims were to evaluate the accuracy of the pre-operative PET to estimate the pathological results, and to predict long-term survival.

(和訳)

術前のPETを使いまして、病理的な結果ならびに長期的な生存についての予測の正確性の評価を目的とした研究を行いました。

(Slide 14)

서울아산병원

## Patients and Methods

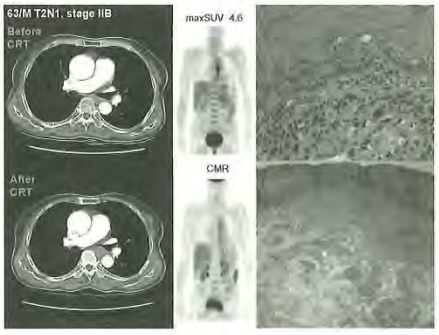
- Eligibility criteria (N= 62)
- A part of prospective phase III and phase II trials
  - Untreated, biopsy proven esophageal squamous cell carcinoma
  - Clinically resectable (AJCC Stage IIA , IIB and III)
  - Acceptable operative risk for esophagectomy
  - ECOG performance status 0 ~ 2
- Patients treated with preoperative CRT
- Consecutive patients who had pre- and post-treatment endoscopy, CT, FDG-PET scan, EUS (pre)

So, all of 62 patients received neoadjuvant chemo-radiation followed by surgery. Stage II and III patients were included, and stage I patients were excluded. Diagnostic work up included an endoscopy, CT, and PET scan.

(和訳)

62名の患者が組み入れられました。全て、この術前の化学放射線療法を受けた後に手術を受ける患者さんで、ステージ2と3でありました。ステージ1の患者さんは除外しました。診断は、内視鏡やCT及びPETスキャンを使って行いました。

(Slide 15)




This patient, who was treated with pre-operative chemo-radiation. When we compared the CT scan before and after, we could not clearly demonstrate the benefit of the neoadjuvant chemo-radiotherapy with CT scan. Rather, thickness of the esophageal wall was more prominent after chemo-radiation. But, when you compared the response with PET scan, the abnormal uptake in esophagus disappeared and similarily, tumor cells here disappeared after chemoradiation.

(和訳)

この患者は、術前に化学放射線療法で治療した例です。CTスキャンを比較してみます。前後で比較すると、この術前補助療法の効果は明らかではなく、むしろ療法後には食道壁の厚みだけが目立っています。しかしPETスキャンで応答を見てみますと、療法後には食道内の異常集積がなくなっているのがわかります。また、腫瘍細胞も見えなくなっています。

(Slide 16)

서울아산병원

### Accuracy of post-CRT examinations to estimate of residual disease

| | sensitivity | specificity | PPV | NPV | Accuracy |
|---|---|---|---|---|---|
| Endoscopy with biopsy * | 30.4% | 100% | 100% | 66.7% | 70.9% |
| CT | 84.8% | 16.7% | 58.37% | 44.4% | 57.9% |
| PET | 51.2% | 66.7% | 78.6% | 63.6% | 70.5% |
| PET/CT /Endoscopy | 76.4% | 82.1% | 83.9% | 74.2% | 79.0% |

* Considered in primary tumor only

When each diagnostic tools of left column were compared, the values to predict the residual disease in terms of sensitivity, specificity, and accuracy were not enough, but when PET scan was combined with conventional diagnostic tools of CT and endoscopy, the values of sensitity, specificity and accuracy went up.

(和訳)

各診断の手段を使って、この病変部がどの程度残留しているかの推定を行いました。その場合、感度、特異度、正確度については十分ではありませんでした。しかし、PETスキャンと従来型の診断手段であるCTスキャンや内視鏡を併用して使っていきますと、感度、特異度、正確度の値が上がりました。

(Slide 17)

서울아산병원

## Univariate analysis

| | Disease Free Survival | | | Overall Survival | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | HR | 95% CI | P | HR | 95% CI | P |
| Tumor length by PET | | | 0.07 | | | 0.09 |
| <4cm | 1 | | | 1 | | |
| ≥4cm | 2.19 | 0.92 – 5.21 | | 2.32 | 0.86 – 6.24 | |
| Clinical Stage | | | | | | |
| Stage IIA | 1 | | 0.056 | 1 | | 0.20 |
| Stage IIB | 2.41 | 0.7 – 8.16 | | 2.95 | 0.59 – 4.13 | |
| Stage III | 3.43 | 1.17 – 5.24 | | 3.15 | 0.77 – 4.94 | |
| Endoscopy | | | 0.68 | | | 0.74 |
| biopsy negative | 1 | | | 1 | | |
| biopsy positive | 1.13 | 0.28 – 5.00 | | 1.30 | 0.29 – 5.80 | |
| NCRT | | | 0.009 | | | 0.14 |
| CR | 1 | | | 1 | | |
| RD (residual disease) | 3.83 | 1.40 – 10.48 | | 2.23 | 0.77 – 6.42 | |

When we did perform the univariate analysis, the complete response after the neoadjuvant chemo-radio therapy (NCRT) was a significant factor in terms of disease free survival.

(和訳)

単変量の解析を行った際、ネオアジュバントの化学放射線療法(NCRT)を行った後のCRが無病生存の重要な因子でした。

(Slide 18)

서울아산병원

## Univariate analysis

| | Disease Free Survival | | | Overall Survival | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | HR | 95% CI | P | HR | 95% CI | P |
| Max-SUV of primary tumor | | | 0.09 | | | 0.57 |
| <7 | 1 | | | 1 | | |
| ≥7 | 2.16 | 0.89 – 5.22 | | 1.33 | 0.5 – 3.56 | |
| No. of PET-positive LN | | | 0.51 | | | 0.26 |
| ≤ 0, 1 | 1 | | | 1 | | |
| ≥ 2 | 1.48 | 0.47 – 4.62 | | 1.74 | 0.67 – 4.51 | |
| Δ SUV % | | | 0.016 | | | 0.023 |
| <80% | 0.29 | 0.11 – 0.79 | | 0.28 | 0.09 – 0.84 | |
| ≥80% | 1 | | | 1 | | |
| PET response | | | 0.007 | | | 0.022 |
| CMR | 1 | | | 1 | | |
| No CMR | 3.28 | 1.38 – 7.8 | | 3.18 | 1.18 – 8.56 | |

SUV changes less than 80% compared to base-line, was the significant factor to predict the disease free survival and over-survival of PET response. Also a significant factor to predict disease free survival and overall survival.

(和訳)

またベースラインと比べて、80%未満のSUV変化が無病生存、またOSに関して重要な因子であり、PETレスポンスもOSとDFSの重要な因子でした。

(Slide 19)

서울아산병원

## Multivariate analysis

| | Disease Free Survival | | | Overall Survival | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | months | HR | P | Months | 95%CI | P |
| Δ SUV % | | | 0.025 | | | 0.64 |
| <80% | 17.1 | 1 | | 24.2 | 1 | |
| ≥80% | 31.4 | 0.25 | | Not reached | 0.52 | |
| PET response | | | 0.006 | | | 0.033 |
| CMR | Not reached | 1 | | Not reached | 1 | |
| No CMR | 17.4 | 3.58 | | 22.38 | 3.09 | |

When we performed the multivariate analysis, complete metabolic response was the only significant factor to predict disease free survival as well as the overall survival.

(和訳)

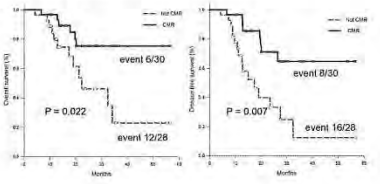
一方、多変量解析を行いました。コンプリートメタボリックレスポンスのみが、DFSおよびOSを予測する上で有意であることがわかりました。

(Slide 20)

서울아산병원

## Survival differences according to metabolic response

Median F/U duration 19.3 months (3.9~57.1 months)
Four cases of perioperative mortality were excluded




So, with the follow up of 19.3 months, patients who showed complete metabolic response showed a significantly better overall survival and event-free survival.

(和訳)

19.3カ月のフォーローアップにおいて、患者の中でCMRを示した患者には、優位なOS、EFSが見られました。

(Slide 21)

## Conclusion

- CRT response assessed by $^{18}$FDG PET is strongly correlated with pathologic response.
- The FDG-PET is promising noninvasive tool to predict long-term survival after preoperative CRT and surgery.

In conclusion, response to chemo-radiation assessed by PET scan was strongly correlated with the pathological response - it was a promising noninvasive tool to predict long-term survival.

(和訳)

結論いたしますと、CRTの応答をPETスキャンで評価することが、病理的応答と強い相関があることがわかりました。また、長期的な生存を予測できる非侵襲性ツールとして期待がもてることがわかりました。

(Slide 22)

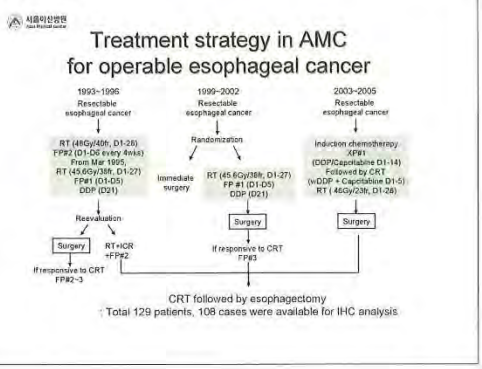
Prognostic value of ERCC1, TS, VEGF and EGFR for preoperative CRT in localized esophageal cancer

Now I move on to the small molecules which are known to be related to resistance of chemo-therapy and radiation therapy. ERCC1 is known to be related to CDDP metabolism and TS is a target enzyme for 5FU

(和訳)

さて、化学放射線療法と放射線療法の忍容性に関係がある事が知られている小分子の話に移りたいと思います。ERCC1はCDDPの代謝と関係がある事は分かっています。そしてTSは5-FUの標的酵素です。

(Slide 23)




Out of 129 patients who received preoperative chemoradiation in our institute, endoscopic biopsies, which were performed initially at the diagnosis of the cancer of 108 cases were available

(和訳)

我々の施設で術後の化学放射線療法を受けた129名の患者の内、108例に内視鏡生検を行い、がんの診断を行いました。

(Slide 24)

## Patients characteristics

| | No. of patients (N=108) | % |
|---|---|---|
| Age (yrs) | 63 (43 ~ 73) | |
| Median (range) | | |
| Sex, Male : Female | 93 : 15 | 86.1 : 13.9 |
| Preoperative chemotherapy | | |
| FP # 1& 45.6Gy/38fr | 51 | 47.2 |
| FP # 1 ~ mFP2-46Gy/23fr | 57 | 52.8 |
| ECOG PS | | |
| 0 | 13 | 12.0 |
| 1 | 69 | 63.9 |
| 2 | 12 | 99.9 |
| Weight loss | | |
| > 10% | 13 | 12.0 |
| ≤ 10% | 38 | 35.2 |
| none | 55 | 50.9 |
| Primary location | | |
| Upper 1/3 | 4 | 3.7 |
| Middle 1/3 | 50 | 46.3 |
| Lower 1/3 | 54 | 50.0 |
| Clinical stage | | |
| Stage IIA | 31 | 28.7 |
| Stage IIB | 27 | 25.0 |
| Stage III | 46 | 88.3 |
| Pathologic Response | | |
| CR | 49 | 45.4 |
| RD (residual disease) | 59 | 54.6 |

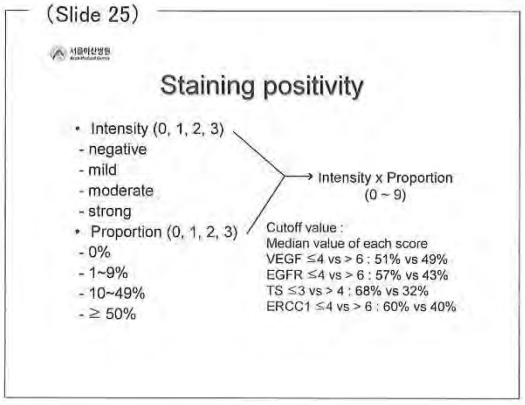
Male was a predominant in Esophageal cancer - and 50% of patients showed weight-loss. Lower esophageal cancer comprised 50%, mostly stage III, and pathologic CR was 45%.

(和訳)

食道がんに罹患するのは男性が圧倒的に多く、51%に体重減少が見られました。この下部食道がんが50%

でほとんどがステージ3でした。そして病理学的CRが45%という状況でした。

(Slide 25)

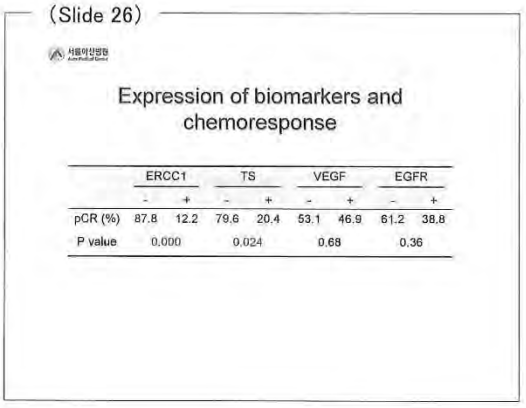



Considering intensity and proportion, we scored the cutoff value of immuno-histochemistry based on the median value.

(和訳)

強度と割合を考慮しながら、中央値に基づいて免疫組織化学的カットオフ値を記録しました。

(Slide 26)




| | ERCC1 | | TS | | VEGF | | EGFR | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | - | + | - | + | - | + | - | + |
| pCR (%) | 87.8 | 12.2 | 79.6 | 20.4 | 53.1 | 46.9 | 61.2 | 38.8 |
| P value | 0.000 | | 0.024 | | 0.68 | | 0.36 | |

ERCC1 and TS were the significant factors to predict response of chemoradiation.

(和訳)

化学放射線反応を予測する際に、ERCC1とTSは重要な因子です。

(Slide 27)

Logistic Regression Model for Pathologic CR

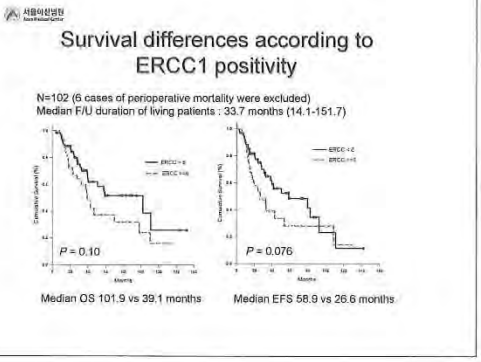
| Factors | | N | Relative Risk | *P-value* | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Clinical stage | II<br>III | 58<br>50 | 0.39<br>1 | 0.056 | 0.15 ~ 1.11 |
| ERCC1 | ≤ 4<br>> 4 | 65<br>43 | 0.075<br>1 | 0.000 | 0.03~0.22 |
| TS | ≤3<br>>3 | 74<br>34 | 0.36<br>1 | 0.060 | 0.12 ~ 1.04 |
| Dysphagia | ≤mild<br>>moderate | 66<br>42 | 0.84<br>1 | 0.760 | 0.27 ~ 2.57 |
| Size of primary tumor | ≤ 5cm<br>>5cm | 77<br>31 | 0.69<br>1 | 0.503 | 0.24 ~ 2.0 |

Multivariate-analysis showed that ERCC1 was the only significant factor to predict pathologic CR.

(和訳)

一方、多変量解析を行ったところ、ERCC1のみがpCRを予測する上で有意な因子でした。

(Slide 28)

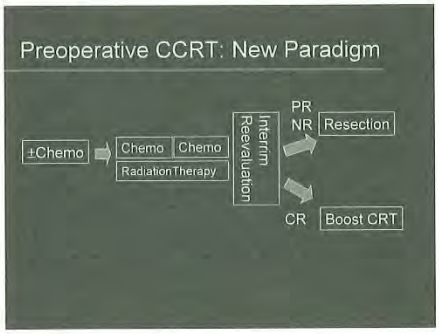



But ERCC1 was not significantly shown to predict a long-term survival, but there was a trend.

(和訳)

ERCCは長期生存に関しての有意差を示すものではありませんが、ただ、その傾向は読み取れました。

(Slide 29)




So our next plan is to identify (classify) chemoradiation sensitive or resistant subgroups during neoadjuvant chemo-radiation. Patients who show complete response (CR) will proceed into the boost chemo-radiation. Patients who do not show parial or no response, then proceed into surgery.

(和訳)

我々の次のプランをお話したいと思います。ネオアジュバントの化学放射線療法を行っている期間に、化学放射線に敏感なグループと忍容性があるグループを分けたいと思っています。即ちレスポンスがない、或いはPRの場合には切除を行うと。そしてCRである場合にはさらにCRTを行うことを計画しています。

(Slide 30)

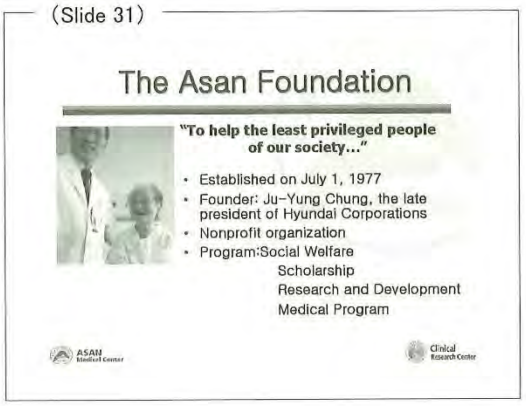



Here is our multi-disciplinary esophageal team. It was initially organized by the gastroenterologist, professor Min in 1993.

(和訳)

こちらが我々の食道研究チームです。元々は93年に胃腸科専門医であるミン教授が作られた組織で、この学際的なチームで研究を行っています。

(Slide 31)




Now I will move on to an introduction of our institute.

ASAN Foundation was made by Chung Ju-Yung who was the president of the Hyundai Corporation.

(和訳)

それでは我々の施設をご紹介させていただきます。アサン財団はヒュンダイ(現代)社の社長のチョン・ジュヨン(鄭周永)氏が創設したものです。

(Slide 32)



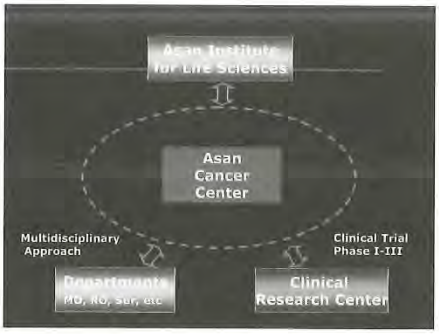

The first building of my hospital was established in 1989. The second building was expanded in 1995. A very new building is under construction, so as of now, we have 2200 bed capacity, but when the new building is established

the total bed capacity will be 2800. This is a clinical cancer center, and this is our basic/translational research institute. Behind our hospital, there is the Han River running across Seoul.

(和訳)

最初の大学の建物ができたのは1989年で、二つ目は95年にできました。新しく建設中の建物もあります。現在は2,200床ですが、建設中の建物が完成しますと全部で2,800床となります。こちらが臨床センターで、こちらが基礎研究およびトランスレーショナルリサーチを行う所です。後ろを流れているのが、ソウルの中心部を流れている川、ハンガン(漢江)です。

(Slide 33)

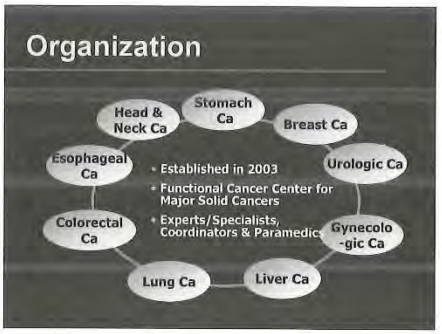



Our ASAN Cancer Center is composed of the clinical department, clinical research center and the translation research center. 3 organizations work together, interrelated.

(和訳)

アサンがんセンターは、臨床部門、臨床研究センターおよびトランスレーショナルリサーチを行っている施設と、この3つの組織で構成されています。この3施設が協力しています。

(Slide 34)




Cancer groups were organized according to cancer-specific types, and a functional cancer center was established in 2003, but it did not have a separate building.

(和訳)

がんのグループですが、それぞれのがんのタイプに応じて構成されています。機能別がんセンターは2003年にできましたが、当時は指定されたスペースがあるということでもなく、それぞれ機能グループに応じた形で活動を行っていました。

(Slide 35)



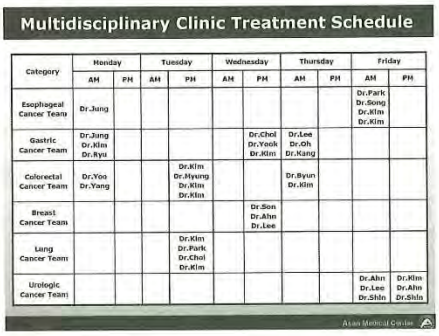

So one of the examples is the Esophageal Cancer Group, which I belong to. The head of this group is now a surgeon and a radiation oncologist is the secretary of this group.

And multi-disciplinary team members gather to discuss what the sequence of the treatment, what treatments will be best for specific individual patients.

（和訳）

私が所属している食道がんグループを例に挙げると、ここのヘッドをやっている人は外科担当者。そして腫瘍内科医がセクレタリーを務めています。いろいろな分野の専門家が集まり、どういった順序で治療を行っていくか、また、ある特定の患者に対してどういう治療法を選択するか等の検討を行います。

（Slide 36）



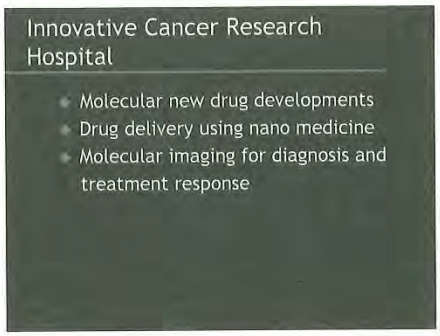

| Category | Monday | | Tuesday | | Wednesday | | Thursday | | Friday | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM |
| Esophageal Cancer Team | Dr.Jung | | | | | | | | Dr.Park<br>Dr.Song<br>Dr.Kim<br>Dr.Kim | |
| Gastric Cancer Team | Dr.Jung<br>Dr.Kim<br>Dr.Ryu | | | | | Dr.Choi<br>Dr.Yook<br>Dr.Kim | Dr.Lee<br>Dr.Oh<br>Dr.Kang | | | |
| Colorectal Cancer Team | Dr.Yoo<br>Dr.Yang | | | Dr.Kim<br>Dr.Hyung<br>Dr.Kim<br>Dr.Kim | | | Dr.Byun<br>Dr.Kim | | | |
| Breast Cancer Team | | | | | | Dr.Son<br>Dr.Ahn<br>Dr.Lee | | | | |
| Lung Cancer Team | | | | Dr.Kim<br>Dr.Park<br>Dr.Choi<br>Dr.Kim | | | | | | |
| Urologic Cancer Team | | | | | | | | | Dr.Ahn<br>Dr.Lee<br>Dr.Shin | Dr.Kim<br>Dr.Ahn<br>Dr.Shin |

Before a new building is established in 2008, what we are doing now is that every cancer team members gather at the same office/clinic, and if patients come to that office/clinic, they can see a multi-disciplinary team physicians at one time. This kind of session is being held 1 or 2 times in a week.

（和訳）

2008年に新しい建物が完成しますが、現在のところはこのようになっています。全てのがんの担当チームが同じオフィス/クリニックに配置され、そこに来た患者さんは、一度にいろいろな分野の専門家に診てもらえるわけです。週1回ないし2回、このような学際的なセッションがあります。

（Slide 37）

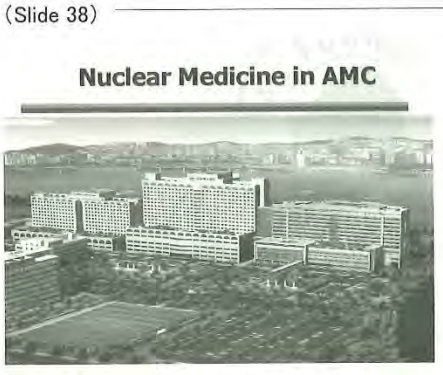



This year our hospital was selected as the government-nominated innovative cancer research hospital. We received a grant amount equivalent to 20 million US dollars for 5 years. Our research teams are organized to focus on 3 topics: Molecular new drug development, drug delivery using nano medicine, and molecular imaging.

（和訳）

今年、我々の病院は革新的ながん研究を行う病院として政府より指定を受けました。政府から5年の間、米ドルで2,000万ドル相当の資金を得て、研究チームでは3つのテーマに取り組むことになりました。分子創薬、ナノメディスンの技術を使ったドラッグデリバリー、そして分子イメージングの3分野です。

（Slide 38）

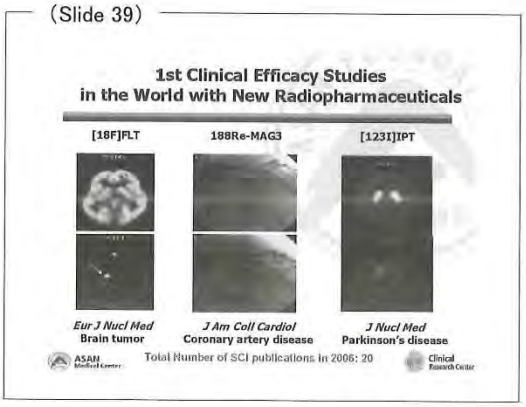



The Nuclear Medicine department is strong in their research activities

（和訳）

アサンメディカルセンターでは核医学部門にも力を入れています。

(Slide 39)

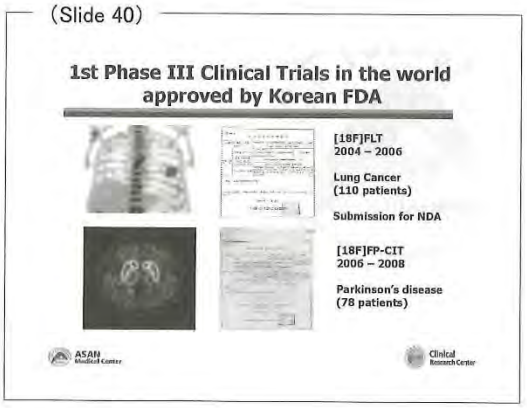



The first clinical efficacy study was performed with new radiopharmaceuticals in brain tumors, coronary artery disease and Parkinson's disease.

(和訳)

脳腫瘍、パーキンソン病、冠動脈疾患に対して新しい放射線医薬を使い、それに関する初めての臨床効能研究が行われています。

(Slide 40)

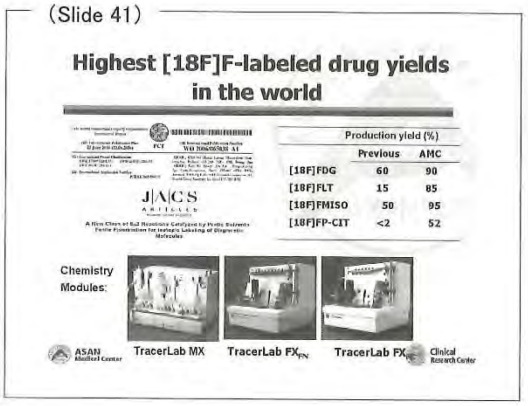



And they also performed the first Phase III Clinical Trials in the world in Lung Cancer and Parkinson's disease.

(和訳)

また、世界で初めての第3相の臨床治験として、肺がんとパーキンソン病を対象としたものが行われています。

(Slide 41)

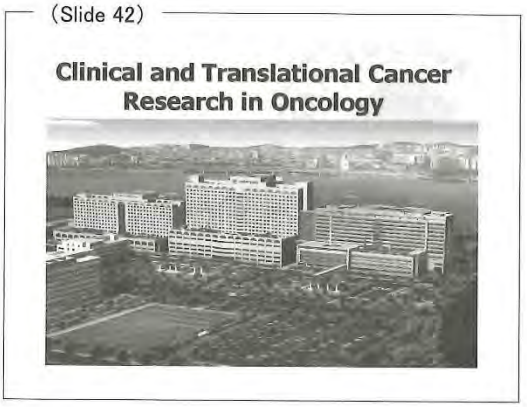



The radionuclide production yield is very high, almost 80-90%. And they are planning of clinical implemented new lab for clinical studies.

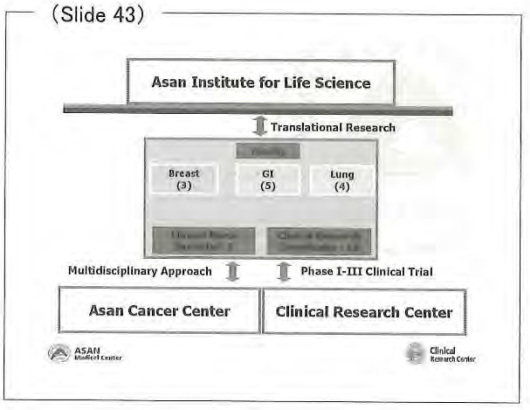
(和訳)

アサンのセンターでは、放射性核種の生成率も高く、約80%から90%という大変高いレベルで、新しい臨床ラボがこういう臨床的研究の為につくられました。

(Slide 42)




(Slide 43)

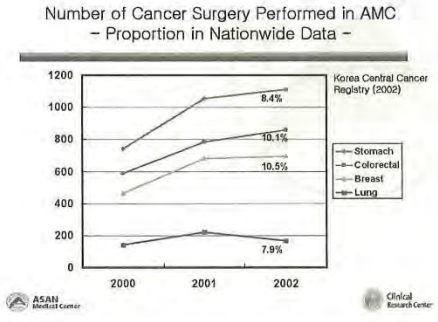


Now I'd like to introduce my division. What are the activities of the Clinical and Translational Cancer Research in division of medical oncology. Twelve faculties are working and there are 7 clinical nurse specialists and 15 clinical coordinators.

(和訳)

私が所属している部署は腫瘍内科で、臨床およびトランスレーショナルリサーチを行っていくところです。専門医 12 人、臨床看護専門士が7名、そして臨床研究コーディネーターが 15 名おります。

(Slide 44)

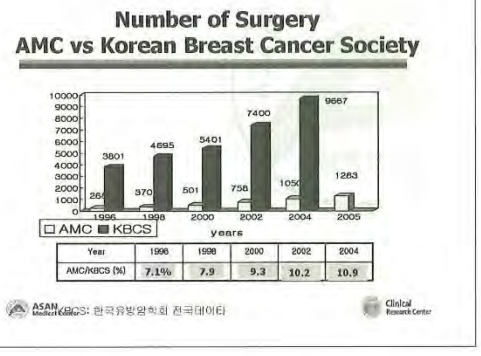



When you look into the data, the number of cancer surgery performed in the ASAN Medical Center, Stomach Cancer is 8.4%, Breast Cancer is 10.5%.

(和訳)

ここに我々のセンターで行ったがんの手術数を示しています。胃がんが8.4%。乳がんが10.5%となっています。

(Slide 45)

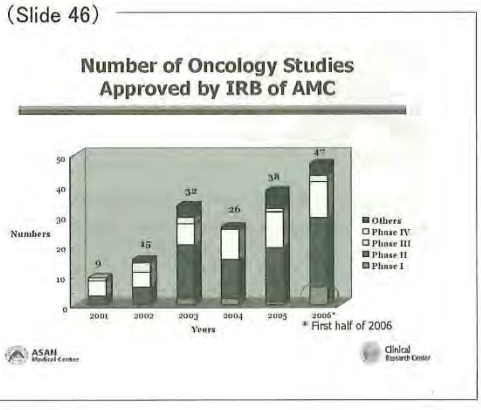



In 2005 we performed 1200 surgeries in our center.

(和訳)

2005年は1,200例の手術が行われました。

(Slide 46)

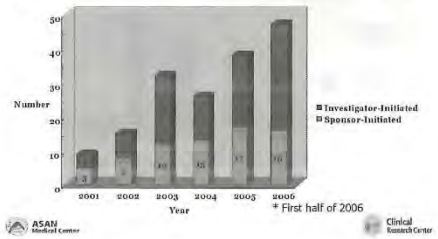



The number of oncological studies is increasing as the years go by, and now the proportion of Phase I is incorporating steadily.

(和訳)

また、オンコロジーの分野での研究件数も年々増加しています。第1相の組み込み数も着実に増加しています。

(Slide 47)

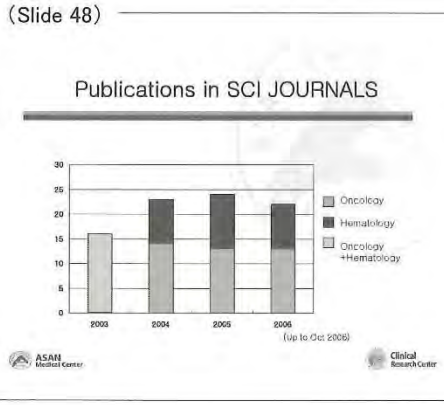



Moreover, oncology studies either investigator-initiated or sponsor-initiated approved by the IRB are increasing steadily.

(和訳)

また、IRBで承認されたオンコロジーの研究件数に関しても医師主導型のもの、或いはスポンサー主導型のもの、両方ともに増えております。

(Slide 48)




And the publications in SCI Journals are increasing. Actually before 2004 our division had worked together with hematology but since 2004, oncology and hematology has been separated.

(和訳)

また、ジャーナルにおける発表、論文数も増えております。2004年以前は、我々の部門は血液学の専門と協力して行ってきたわけですが、2004年以降、腫瘍内科と血液内科が分かれました。

(Slide 49)




There are many excellent investigators working in our group.

(和訳)

優れた研究者が我々のグループで検討を行っています。

(Slide 50)



Thank you very much.

(和訳)

ご静聴ありがとうございました。

# Medical Oncology Groups in Seoul National University
# 国立ソウル大学における腫瘍内科の活動

ソウル大学医学部副教授
キム　テユ



Seoul National University
ソウル大学医学部副教授
Tae-You Kim
キム　テユ

Curriculum Vitae(経歴):

1986-1987 Intern, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
韓国 ソウル ソウル国立大学病院 インターン

1990-1994 Resident in Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
韓国 ソウル ソウル国立大学病院 内科医学部 レジデント

1994-1995 Clinical Fellow in Hematology/Oncology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea 韓国 ソウル ソウル国立大学病院 血液学科／腫瘍学科 臨床特別研究員

1995-1998 Chief in Section of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea
韓国 ソウル 韓国がんセンター病院 内科医学部 部長

1998-2000 Research Fellow, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA
米国 ボストン ハーバード大学医学部 ダナファーバーがん研究所 大学研究員

2000-2004 Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
韓国 ソウル大学医学部内科 講師

2004-2005 Adjunct Assistant Professor, Department of Biochemistry & Molecular Biology, University of Florida, Gainesville, USA
米国 ゲーンズビル フロリダ大学 生化学及び分子生物学 非常勤助教授

2004-Present Associate Professor, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
韓国 ソウル大学医学部内科 副教授

(Slide 1)




Since I was told to prepare an introduction for our division of Seoul National University Hospital, in the first part of my talk, I am going to introduce our division, and then in the second part, I would like to show some of our clinical, translation, and basic research.

(和訳)

私は、国立ソウル大学の腫瘍内科の活動についてお話申し上げたいと考えております。先ず、私共のこの部門の教室の紹介、それから臨床研究とトランスレーショナル研究、そして基礎研究についての活動をご紹介したいと思います。

(Slide 2)




This picture is a real image of our hospital which was built around 30 years ago. The medical college is located here and the building behind it is the clinical research center. This is our old hospital located in front of main building and the cancer research institute is located here. This hospital is located very close from downtown, 10 or 20 minutes by car depending on the traffic.

(和訳)

これが、我々の病院です。設立されましたのは約 30 年前ですから非常に古い大学です。私共の大学の医学部がこちらにございまして、この建物の後ろにあるのが臨床研究棟です。これがこの建物が建つ前の古い病院で、我々のがん研究所はこちらにございます。この病院は大変中心街に近いところにあり、交通事情にもよりますが、中心街から車で 10 分から 20 分です。

(Slide 3)

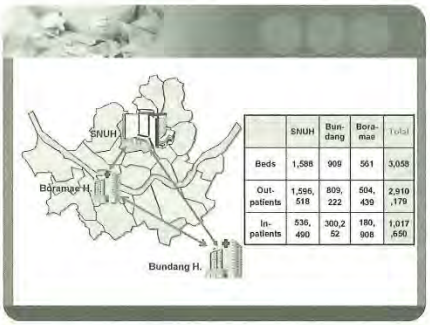



This is our hospital and this is our College of Medicine Research Institute, and we have the small cancer center unit inside this hospital and we have the specialized out patient clinic and out patient chemotherapy center like the Shizuoka cancer center. And recently, we have two more new hospital. This is Seoul National University Boramae Hospital and Bundang Hospital which are located in the south side and outside of Seoul, respectively.

(和訳)

こちらが病院で、こちらが研究所です。この病院の中にがんセンターの小病棟、外来のクリニック、静岡がんセンターと同様の外来の化学療法センターもあります。また最近ではソウル大学の新しい病院が他に 2 つできています。ソウル南部にある Boramae 病院と郊外の Bundang 病院です。

(Slide 4)

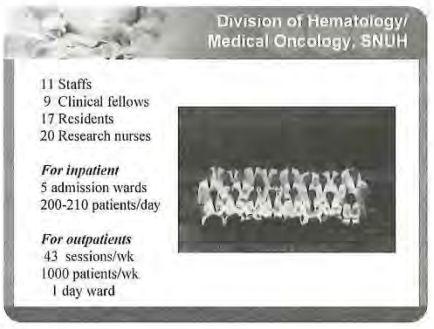



In terms of the size, the total number of beds is around 3,000 and our hospital is the largest one in Korea.

(和訳)

全部合わせますと、病床数は約 3,000 床で、現時点では規模で全国一大きい病院です。

(Slide 5)




So this is a picture of our Division of Hematology and Medical Oncology. There are 11 staff; 7 onocologists and 4 Hemotologists. In 2006 we have 9 Clinical Fellows, and 17 residents who want to major in oncology after training. And we also have 20 research nurses who work as a CRA (clinical research coordinators). For in-patients, we have around 200 patients who stay in the hospital and around 1,000 patients in our patient setting, everyday.

(和訳)

こちらが腫瘍血液内科です。腫瘍担当 7 名、血液担当 4 名で 11 名のスタッフで、教授は私の上司、ジュバン(Yung-Jue Bang)先生です。2006 年に 9 名のフェローが入りまして、レジデントは 17 名です。この人達は腫瘍内科医を目指しています。あとは CRA も 20 名います。入院患者は約 200 名が随時入院しております。外来では毎日 1,000 名ぐらいの患者さんを診ております。

(Slide 6)

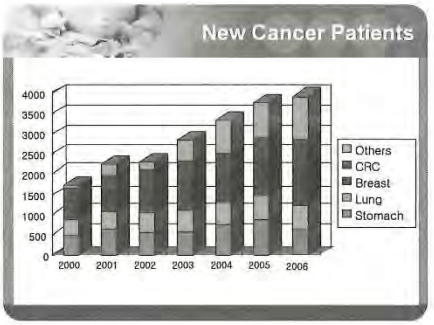



This is the number of patients who visit our division. This blue bar indicates the solid tumor patients and the red bar for hematologic patients. The number of patients is annually increasing. In 2006, the number of patients with solid tumor is reached to around 10,000.

(和訳)

これが私共の受診患者数です。ブルーが腫瘍内科、オレンジが血液内科です。患者数は毎年増加しており、2006 年で固形がんの患者数はすでに 1 万人に近づいております。

(Slide 7)




In terms of the type of cancer, as you can see, the portion of the colorectal cancer (CRC) patients is increasing, and breast cancer is also increasing, and lung cancer is a little increasing, and gastric cancer is decreasing a little. These types of cancer compose the major cancer patients who visit our institute.

(和訳)

がんの内訳では、結腸直腸がんの比率が増えており、乳がんも増えています。胃がんは若干増えていますが、胃がんは減少しています。この 4 つが我々が診る患者の間で主要ながんになります。

(Slide 8)

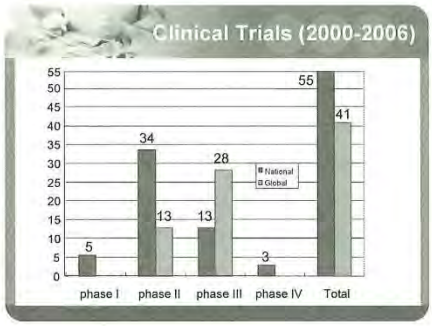



This is a picture of the entrance gate of our Clinical Trial Center, and we are very proud that this Clinical Trial Center is the first specialized organization for clinical research in our country. This center was built in order to facilitate academic clinical research, and also to support industrial clinical research and development. This center has a research ward with 24 beds, out-patient clinic and the facilities including pharmacy, clinical lab, pharmacodynamic lab and the pharmacoepidemiologic lab.

(和訳)

こちらの写真は臨床試験センターの玄関です。わが国では臨床試験を専門とした第一号で、学術的な臨床研究の推進とともに、企業の臨床研究開発の支援も行っています。研究棟には24床ありまして、あと外来クリニック、薬剤部、臨床検査室、それから薬力ラボ、薬力疫学ラボ等々があります。

(Slide 9)

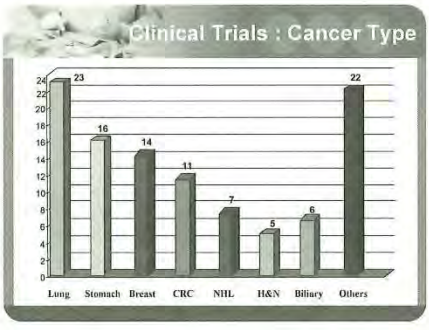



With the cooperation of the clinical trials center, the number of clinical trials we have performed is around 100 at this time. The blue bar indicates the domestic and this orange bar indicating the global trials at 55 and 41. These are 34 domestic and 13 global trials in Phase II, and in case of Phase III trials, we have participated in 28 global trials.

(和訳)

臨床センターの協力の下、これまでの臨床試験の数がトータルで約100になっています。このブルーの棒が国内治験で、オレンジ色は国際共同治験を示しそれぞれ実施数は 55、41、となっています。第2相では国内34、国外13、第3相では28件の海外での治験に参加しました。

(Slide 10)




Based on the type of cancer, lung cancer was the most and next was stomach, breast and colorectal cancer in order.

(和訳)

次にこれは、がん種毎に見ておりますが、一番多いのが肺がん、次が胃がん、そして乳がん、大腸がんとなっています。

(Slide 11)




In the meantime, we have performed 8 Phase I trials and we are really proud that most phase trials in Korea were done by our group. I'm going to show you one of the trials later.

(和訳)

今までに8つの第1相試験を行って参りましたが、韓国での第1相試験はほとんどうちのグループが行っています。後で、一例をご紹介したいと思います。

(Slide 12)




This slide shows the title of the global trials, that we have participated in the past 6 years.

(和訳)

ここに国際共同治験として、過去 6 年間に我々が参加したものを列挙しています。

(Slide 13)




(Slide 14)




Not just the participation in clinical trials, but in case of this trial which is testing the chemotherapy plus Herceptin anti-HER 2 antibody, Professor Bang who is the chief of our division, is leading this trial as a principal investigator (PI). These are the global trials sponsored by Rosche Co.. In other global trial of sunitinib in the metastatic gastric cancer, Professor Bang is also PI of the trial.

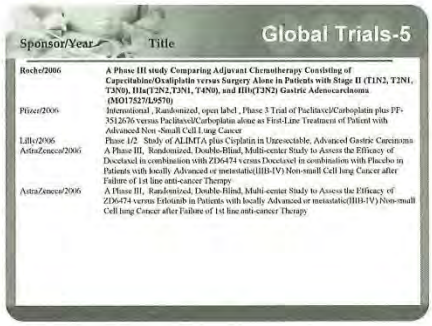
(和訳)

多くの国際共同治験に関与して参りました。ただ参加しているのみならず、胃がんでの抗 HER2 抗体のハーセプチンの治療等の試験ではうちのボスのバン(Bang)教授が PI、この治験統括医師として試験を実行しています。これは Rosche 社の試験です。その他にも転移性がんにおけるスーテントを対象とした、国際共同治験でもバン(Bang)先生がこk治験統括医師となっています。

(Slide 15)




(Slide 16)

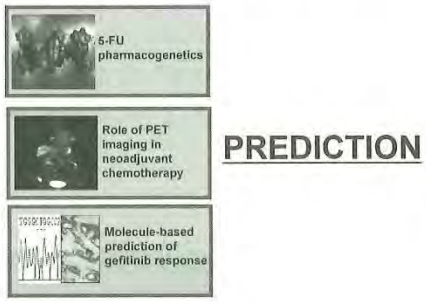



I am going to move to the next slide. This is another global trial which compares adjuvant chemotherapy vs. the surgery alone with the resected gastric cancer. Professor Bang is the PI of this trial. So, we are actively involved in performing of global trials.

(和訳)

これはまた別のグローバル試験です。切除胃がんのアジュバント療法と手術のみとの比較です。この治験はBang 先生が PI となって行っているものです。このようにして、我々も積極的に世界共同治験に参加しています。

(Slide 17)

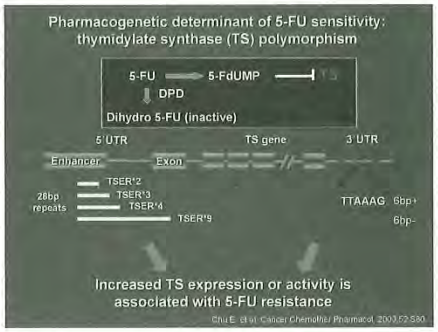



I'm now going to move to the second part of my talk. One of the main protocols of the translation and basic research is how we can predict the therapeutic outcome for chemotherapy. I'm going to briefly show pharmacogenetics, PET imaging and predictive target of gefitinib response.

(和訳)

次に第 2 部に移りたいと思います。我々の仕事の多くはトランスレーショナルリサーチ、また基礎研究もそうですが、がん患者における安全性の転帰をいかに予測するかという問題は非常に重要です。先ず 5-FU の薬剤遺伝子学と PET の画像の役割、また分子学的にゲフィチニブ効果を予測することについてです。

(Slide 18)

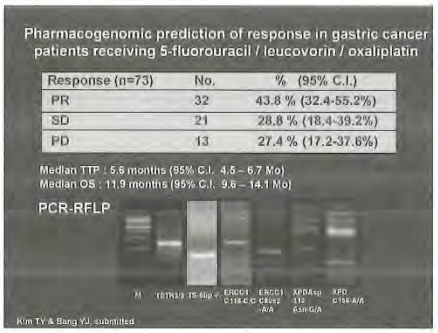



TS is a target of the 5-FU, and genetic polymorphism of increased repeat number of this enhancer including 6-base pair and 3'-UTR contributes to the increased expression or activity of TS, resulting in 5-FU resistance.

(和訳)

5-FU について日本は詳しいと思いますが、TS、これが 5-FU 系の薬剤の標的であります。遺伝子の多型としましてはエンハンサーにも 6 塩基や 3'UTR にもありますし、TS の発現や活性に関係し、5-FU に対する耐性につながります。

(Slide 19)



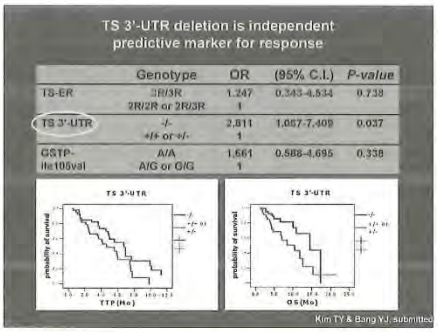

We treat the metastatic gastric cancer patients with 5-FU, leucovorin and oxaliplatin. The response rate is 43.8%. We also did molecular study by performing this PCR-RFLP study, in order to see the genetic change of various target genes of chemotherapy agents.

(和訳)

これが背景ですけれども、転移性の胃がんの患者さんを対象としての 5-FU、ロイコボリン、オキサリプラチンの検討を行いました。

奏効率は 43.8%、これが生存です。同時に分子学的な検討も加えました。この PCR-RFLP を行い、様々な標的遺伝子の変化を検討いたしました。これがこの治療のターゲットです。

(Slide 20)

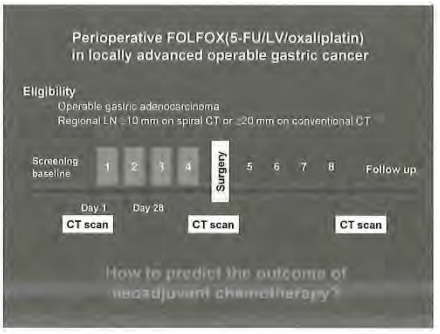



As a result, we found that TS -3'-UTR 6-base pair deletion is significantly associated with better response to 5-FU containing chemotherapy. It shows a tendency of the prolongation of survival. This analysis may be helpful to identify the patient who will benefit from this 5 FU containing chemotherapy.

(和訳)

その結果、一つの遺伝子、これは TS 3'非翻訳領域(UTR)の6塩基対の欠失ですが、こちらがあると、5-FU 系の化学療法レジメンの効きが良く、延命効果に繋がることがわかりました。この方法を用いることによりまして、5-FU 系のレジメンの有効例の予測をすることができます。

(Slide 21)



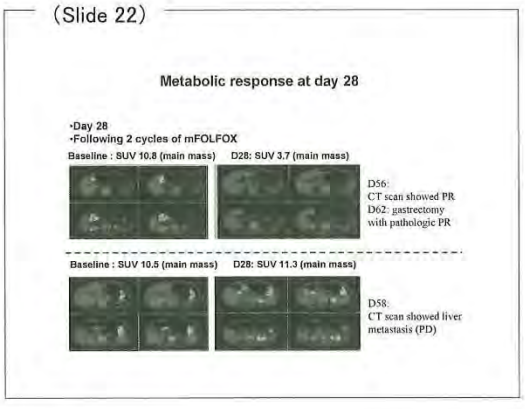

The other way of the prediction is to use metabolic imaging. In our ongoing neoadjuvant Folfox chemotherapy trial, surgery is planned after 4 cycles of chemotherapy. The CT scan was a

planned baseline and after 4 cycles of chemotherapy just before surgery, but the problem you know very well, is that not all patients respond to chemotherapy. Some patients may progress during neoadjuvant chemotherapy, so we need to identify these patients at earlier time before surgery.

(和訳)

もう一つの予測に使うのが代謝を見る画像診断法です。これはネオアジュバント療法ですが、現在進行中の試験の結果です。これはネオアジュバントの FOLFOX ですが、これを4サイクルやって手術をして術後の化学療法、また4サイクルやって、CTを撮ります。CTは治療前と4サイクルの後、つまり手術の直前にも撮ります。ただ一つ問題は、このような術前化学療法では全例が奏効するわけではなく、一部この術前化学療法でPDも出てきます。ですから、もっと早い段階で手術まえにどのようにしたらそれを見極めることができるかということです。

(Slide 22)




One of the ways to use metabolic imaging is PET. The 2 examples show 2 different patients. This is a baseline and this is the PET, which was taken after two cycles of Folfox at day 28. As you see here, the SUV value of significantly decreased from 10.8 to 3.7. Actually, this patient showed partial response after two more cycles of Folfox before surgery and then received successful gastrectomy with pathological PR. In contrast, in case of this patient, after 2 cycles, the SUV has rather increased. After two cycles before surgery, the CT scan showed new liver metastasis.

(和訳)

その為に代謝、つまりPETを使った画像診断。これら2例は別々の患者のものです。こちらは治療前、こちらがPETを2サイクル、FOLFOXを終えたところで、28日目に撮りました。これがSUVの値ですけれども、10.8から3.7と、この集積の低下が認められます。放射線学的な効果は、これは2サイクル後ですけれども、手術、全摘を行って病理学的CRが得られました。

(和訳)

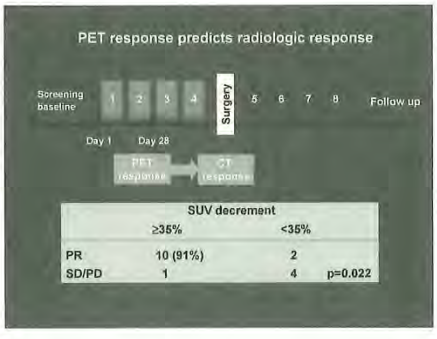
一方で、これが治療前のSUVと2サイクル後、この患者の場合は少しSUVが上がっています。2サイクル後に手術をしましたが、CTを見ると、新しく肝転移が認められます。

This suggested that the PET imaging helped to identify the responsive patient to chemotherapy.

(和訳)

つまり、PETを行うことは化学療法の効果を見る上で重要です。

(Slide 23)

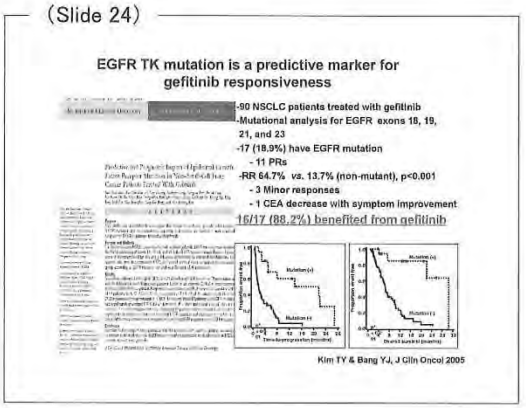



These studies are still ongoing and in the preliminary analysis, we found that metabolic response which is defined by decrement mode 35% form the baseline showed actually good correlation with the radiologic response.

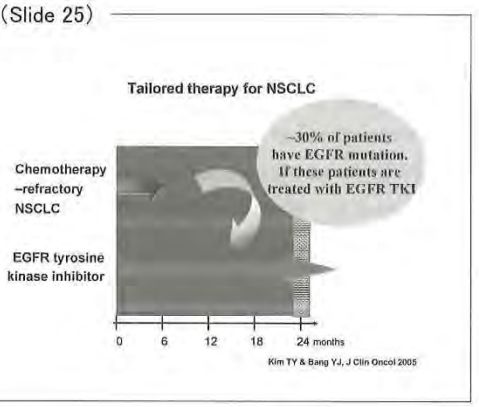
(和訳)

これはまだ進行中の試験で、まだ初期的な結果ですが、35%の減少で定義される代謝系反応があり、治療前からの変化を見ると、薬剤効果の間に大変良い相関が認められるということを示しております。

(Slide 24)




(Slide 25)




The other part of the of the prediction issue is that EGFR TK and gefitinib. For non small cell lung cancer (NSCLC) patients who are refractory to 2nd or 3rd line chemotherapy, we treated with gefitinib and we analyzed that 19% of the patients carried EGFR TK mutation, and most patients showed a response or a minor response. The tumor marker was decreased symptom improvement, so around 90% patients are actually benefited from gefitinib. These patients who had the EGFR-TK mutation showed the significant prolongation of survival.

(和訳)

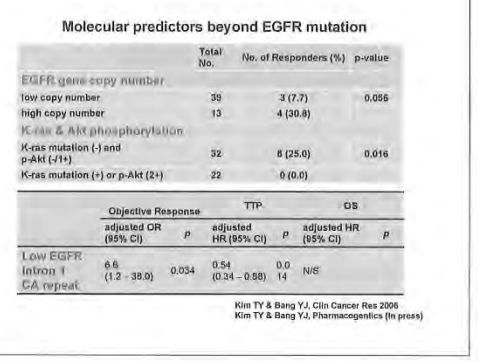
そういう予測といい意味でもう一つの問題は、EGFR TK とゲフィニチブです。 EGFR－TKI に用いることができます。非小細胞肺がんでもやはり 2 次化学療法、3 次化学療法が無効な患者さんにゲフィチニブを使って治療すると、同じ変異が認められました。これは、患者の 19%に EGFR の変異があったことを示しています。ほとんどの患者が効果を示しています。一部はマイナーな効果ですが、腫瘍マーカーが低下、症状が改善、全部で約 90%がゲフィチニブで効果ありとなっています。また、EGFR の変異のある患者でも有意な生存の延長が認められています。

We expect that 30% of Korean lung cancer patients carry the EGFR TK mutation. If we select this patient, and treat with EGFR TK inhibitor, the survival duration will be prolonged more than 4 times longer. That would be a good tailored therapy for the lung cancer patients.

(和訳)

韓国の肺がんの患者さんの 3 割に EGFR の変異があると考えていますので、これらの患者を選択して、EGFR TK 阻害剤を処方すれば生存期間を 4 倍以上の延長できるでしょう。そうなれば肺がん患者一人ひとりに対応した治療が可能です。

(Slide 26)




In addition to EGFR mutation, EGFR gene amplification or absence of K-ras mutation is very significantly associated with gefitinib response. Recently, we also found that repeat of the EGFR intron 1 CA is also associated with good response to gefitinib. There are many things behind the

gefitinib sensitivity related to EGFR, but at this time, the EGFR-TK mutation, amplification and K-ras mutation are the most important parts to predict to response of Iressa.

(和訳)

また EGFR の変異に関して、遺伝子の増幅、あとは K-ras の変異の欠如とか、それがゲフィチニブの効果に非常に関係あること、さらに最近、EGFR のイントロン 1 のリピート、つまりCAリピートが短いことも、やはりこの胆膵がんの効果が良いとわかりました。つまり EGFR のゲフィチニブの効果はもちろん EGFR に関係があるわけですが、変異と増幅、そして K-ras 変異が、イレッサの効果の予測に非常に重要であることがわかりました。

(Slide 27)

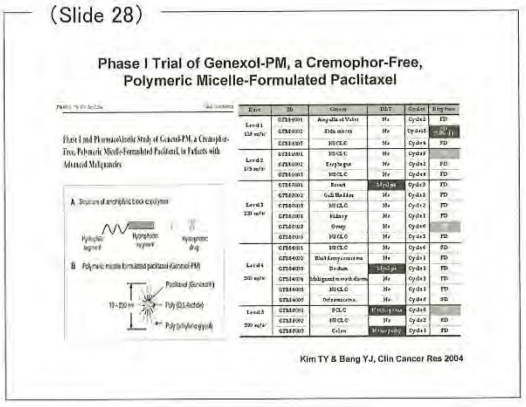



The next part of my talk is that we are also very interested in developing new therapeutics, and I'm going to show some examples here. One is that paclitaxel, one of the most representative anti-cancer agents, is very hydrophobic, and thus it should be formulated with the cremophore. But cremophore is responsible for hypersensitivity and neuropathy which are the main side effects for this paclitaxel.

(和訳)

それでは、次に新しい治療薬についての例を幾つか示したいと思います。その一つがパクリタクセルです。パクリタクセルは代表的な抗がん薬ですが、非常に疎水性が高いということで、これにクレモホールを加えて製剤化していますので、過敏性反応、神経障害等の副作用はそれが主な原因です。

(Slide 28)

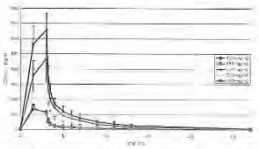



One of the Korean pharmaceutical companies made the new paclitaxel, which is called the Genexol-PM. This is paclitaxel which is formulated with polymeric micelle instead of cremophor, so cremophor-free polymeric micelle paclitaxe. Genexol PM is the nano-meter size and thus a kind of the nano drug delivery system. We performed the Phase I trial and dose limited toxicities were myalgia and neuropathy, but there was no hypersensitivity. We didn't use any pre-medication or steroid for medication.

(和訳)

そこで新しいパクリタクセルの製剤の Genexol-PM が開発されました。パクリタクセルの方はクレモホールを使っていますが、このパクリタクセル製剤は、クレモホールの代わりにポリメリックミセル(Polymeric Micelle)を使っています。それが、Genexol -PM と呼ばれるパクリタクセルの製剤で、ナノメーターサイズで一種のナノ薬剤送達システムと言うこともできますが、第1相試験を行いました。そうすると、例えば、毒性が少なく、筋肉痛や神経障害はあったもののステロイド等を前投与しなくても、過敏反応等は起こらないということです。

(Slide 29)



Genexol-PM shows several advantages over Taxol in terms of no premedication, higher MTD (390mg/m²), and anti-tumor activity. The recommended dosage for a subsequent phase II study is 300 mg/m² every 3 weeks. Currently, phase II trials for patients with anthracycline-resistant MBC and pancreatic cancer are underway

Kim TY & Bang YJ, Clin Cancer Res 2004

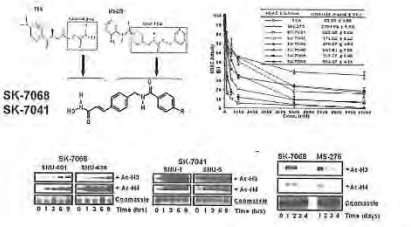
We also observed responsive cases in patients who previously failed to Taxol. This is a result of the PK study and this drug showed the various advantages of the Taxol in terms of no premedication, and the delivery of higher MTD and good antitumor effect in case of Taxol resistance, and currently the Phase II trials of the breast cancer and the pancreatic cancer of our country and the United States are underway.

(和訳)

またそれまでこのタキソールが使えなかった患者にも使える。これは PK の検討によってわかったことで、タキソールと比較いたしまして前投薬が要らず、そしてタキソールの耐性があっても、高濃度な移行ということで、少なくとも現在乳がんと膵がんの第2相試験が韓国とアメリカで行われています。

(Slide 30)

Synthetic hybrid HDAC inhibitor




Kim TY & Bang YJ, Clin Cancer Res 2005

The next slide is the histone deacetylase (HDAC) inhibitor. The HDAC inhibitor is one of the new anticancer agents which activate tumor supressors which are silenced in cancer by the epigenic changes such as DNA methylation and the chromatin remodelling.

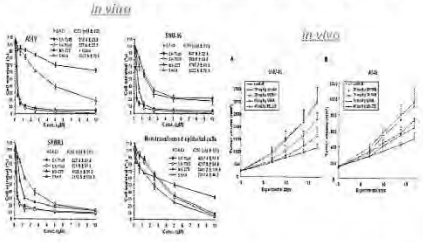
In order to develop the more effective HDAC inhibitor, the SK company, this is one of the companies inour country, made many types of the hybrid HDAC inhibitors and then we selected these because these HDAC inhibitors showed a good acetylation effect.

(和訳)

次は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害物質 HDAC の阻害薬ですが、これは新しいクラスの薬であります。例えば、DNA のメチル化やクロマチンのリモデリング等のように、遺伝子外の修飾の影響により起こる変化に対処します。わが国の SK という会社で、いろいろなハイブリッド型の HDAC インヒビターを使っていますが、この薬剤を選んだのは HDAC の阻害効果が良い、また、アセチル化効果も良いことがわかったからです。

(Slide 31)

Potent anti-proliferation effect of SK-7068 & SK-7041



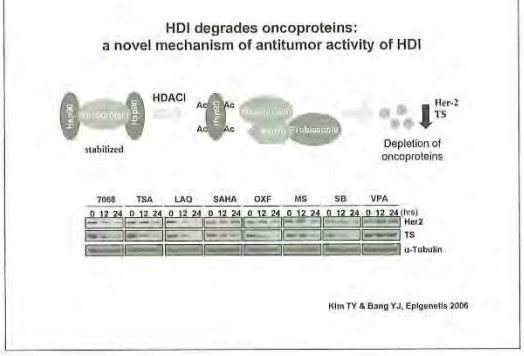

Kim TY & Bang YJ, Clin Cancer Res 2005

And this *in vitro* and *in vivo* study showed that compared to the parental compound, the HDAC inhibitor type showed better anti-proliferation effect *in vitro* and *in vivo*. This drug would be a good candidate for the development for cancer therapeutics.

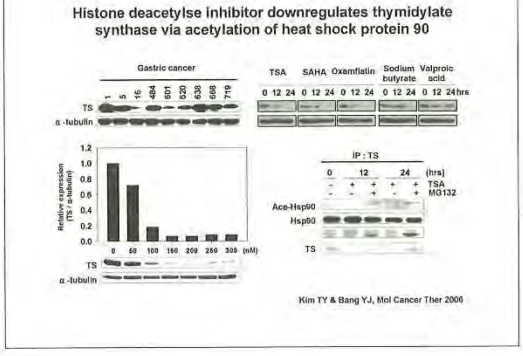
(和訳)

その母核と比較いたしまして、in vitro でも in vivo でも、より良い増殖抑制活性が認められていますので、これはがんの治療薬として是非開発すべきと考えています。

(Slide 32)




(Slide 33)




Through these studies, we come to know novel antitumor activity of HDAC inhibitor. In principle, HDAC inhibitors acetylate histone by inhibiting the HDAC activity. But we found that HDAC inhibitor can acetylate not only histone but also non-histone protein such as heat shock protein 90 (Hsp 90). Hsp 90 is very important for stabilizing of the various oncoproteins. We found that if you treat with HDAC inhibitor, Hsp 90 is acetylated and lost its chaperon activity, and this oncoprotein is degraded by protein proteosome pathway. We found that the various HDAC inhibitors can down regulate client proteins of Hsp 90 and we also become to know that thymidylate synthase (TS) was decreased by the treatment of the HDAC inhibitor.

(和訳)

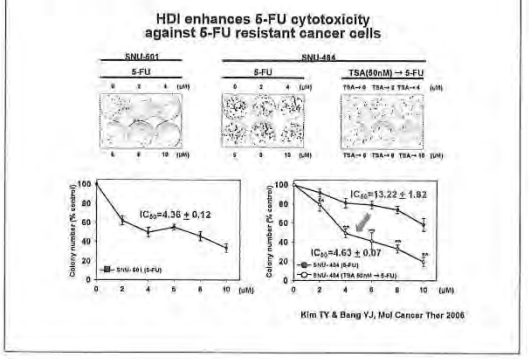
これらの研究を通してHDAC阻害剤の新しい抗腫瘍作用がわかってきました。これはHDACの抑制によってヒストンのアセチル化を促進するわけです。ただ、ヒストンだけでなく、ヒストンではないタンパク質も、例えば、Hsp90 もアセチル化します。Hsp90 はさまざまながん蛋白を安定させるのに非常に重要です。ですから、HDAC阻害剤を処方するとHsp90はアセチル化し、シャペロン活性が失われます。そこでプロテアーゼの経路の様々な遺伝子の活性化が抑制されます。HER2 も然りで、この Hsp90 をシャペロンとして利用しています。TSもやはり減少します。

So, this is the expression of the TS, gastric cancer cell line, TS proteins are overexpressed in most gastric cancer cells and after treatment with HDAC inhibitor, the TS expression is decreased in a time-dependent way. After treatment with HDAC inhibitor, Hsp 90 is increased and the TS protein is decreased. So this suggest novel antitumor effect of HDAC inhibitor. Namely, oncoproteins such as TS are downregulated by HDAC inhibitor.

(和訳)

TS の発現を見ています。これは胃がんの細胞株ですが、タンパクの過剰な発現、マウスの胃がんの細胞株で認められ、HDAC インヒビターで治療しますと、TS が時間に依存して減少します。これはウェスタンブロットで見ています。これは HDAC インヒビターで治療しますと、Hsp90 が上がって、TS のタンパクレベルが低下します。新しい抗腫瘍作用の機序、HDAC に関してそれが示されました。TS のような腫瘍タンパクが、HDAC インヒビターでダウンレギュレーションを受けることがわかったわけです。

(Slide 34)

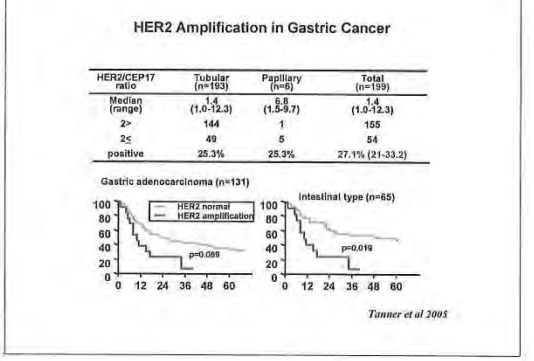



We translated this finding to see whether this approach may overcome 5-FU resistance by decreasing TS expressions. We found as expected that in a 5-FU sensitive cell line, this is MTT and IC50 value and this is 5-FU resistant cell line. We treated the HDAC first and then followed by a 5-FU and then we found that IC50 of MTT is shifted to the left. IC50 is decreased to a level similar to that of 5-FU sensitive cell line. This is published in the last month, and one of the HDAC inhibitors, SAHA is approved by the FDA a couple of months ago. So we can expect that we may apply this approach to circumvent 5-FU resistance.

(和訳)

この薬剤は、もしかすると、TS 発現が減少することで5-FU 毒性の克服に役立つかもしれないと考えています。この 5-FU、これが感受性株で、これはMTTです。濃度IC50 で、これが 5-FU 耐性の細胞株です。HDAC、そして 5-FU という順番で使うと、この MTT IC50 が左に移行していますので、これは感受性のある細胞株と同じように反応するようになりました。これは先月発表され、HDAC の阻害薬の一つが SAHA と申しまして、2カ月ほど前に、FDA の承認が下りました。ですから我々も、こういったアプローチを耐性克服のために応用できるであろうと考えています。

(Slide 35)

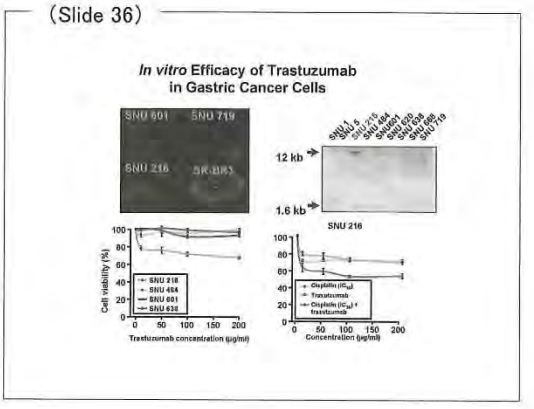



The last thing is HER in gastric cancer. HER 2 is amplified in 20- 30% of gastric cancer, and especially in case of the intestinal type, the amplification frequency gets higher.

(和訳)

最後に、胃がんの HER2 についてお話をしたいと思います。胃がんではHER2が約20%強で増幅していることがわかっています。特に、腸型の胃がんでは増幅が多いと理解されています。

(Slide 36)



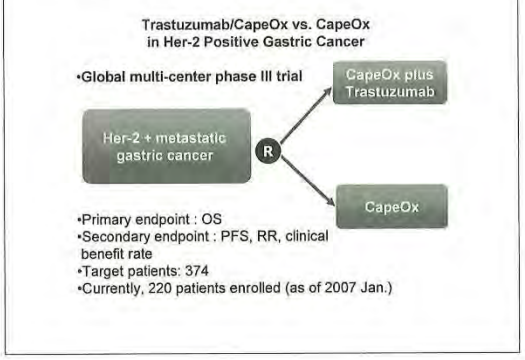

We found that out of 9 gastric cancer cell line, SNU216 cell line shows the amplification of HER2 and, this cell line shows the sensitivity to Herceptin compared to the other cell line and also shows synergy to Cisplatin.

(和訳)

9 つの胃がん細胞株のうち、これが SNU216 ですが、HER2 の増幅が FISH で認められました。これはサザンブロットでも認められましたが、他の細胞株よりもハーセ

プチンに反応し、シスプラチンとの相互作用があります。

(Slide 37)

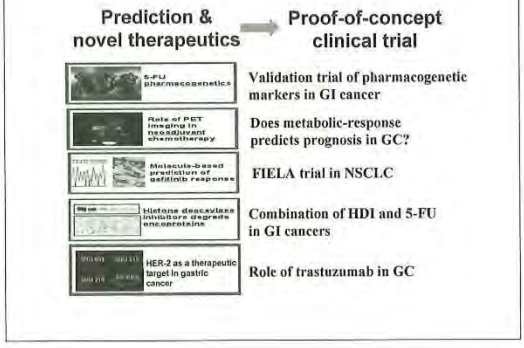



So based on our *in vitro* data. Roche Co. agreed to sponsor this Proof-of-Concept Phase III clinical trial which compares Capecitabin plus Oxaliplatin, versus chemotherapy plus Herceptin in HER 2 amplified metastatic gastric cancer and target patients are 374 and currently 220 patients enrolled.

(和訳)

この *in vitro* のデータ例によって、ロッシュとしてはこの化合物に関しまして、第3相POCをサポートしようということになりました。この試験では HER2、増幅のある転移性のがんに対する化学療法、プラス、ハーセプチンとCapecitabinとOxaliplatinの併用による治療との比較を行います。そのターゲットとしまして、374 患者で当面220名が組み入れられたところです。

(Slide 38)




This is a very good example of the success of the transition from the pre-clinical study to the proof-of-concept clinical trials. In the meantime, we have focused on the prediction and the development of the novel therapeutics. Now we need to move to the proof-of-concept clinical trials. We are doing PET metabolic imaging study in the neoadjuvant setting, and also the Herceptin study in gastric cancer, and the first line Iressa trial in EGFR mutant NSCL cancer. We also have a plan for combination approach by using HDAC inhibitor to overcome 5-FU resistance.

(和訳)

これはやはり前臨床から臨床への、それも POC への移行の良い例だと思います。先ずこの予測と、新しい治療薬を開発に重点をおいています。POC 治験に向かう必要があります。例えば、PETを使った代謝を見る検討やハーセプチンの検討も行っています。これは、胃がんでハーセプチンを使うということです。この EGFR の変異のある場合の NSCL におけるイレッサの検討もあります。また今後は5-FU耐性克服のためのHDACの阻害物質の使用との併用等を計画しています。

(Slide 39)




This is my last slide. We try to integrate all these things for the development of oncology in our country. Thank you very much for your attention.

(和訳)

それでは、最後のスライドになりました。こういったことすべてをうまく結び付けてわが国における腫瘍学の発展に寄与すべく努力しております。ご清聴、ありがとうございました。

# JCOGにおける活動
# Activities of Japan Clinical Oncology Group

国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部長
JCOG データセンター長
福田　治彦

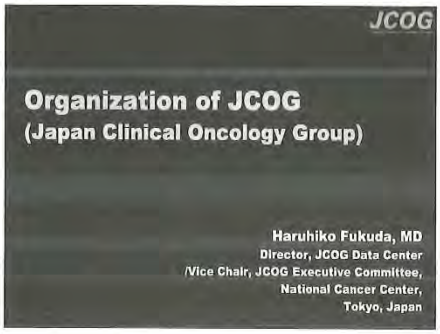


国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部長
JCOG データセンター長
Chief, Clinical Trial and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center
/Director, Japan Clinical Oncology Group Data Center
福田　治彦
Haruhiko Fukuda

経歴 (Curriculum Vitae) :

| | |
|---|---|
| 1987 | 神戸大学医学部卒業<br>Graduated from Kobe University School of Medicine |
| 1995 | 国立がんセンター中央病院内科医員<br>Medical Staff, Department of Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital |
| 1998 | 国立がんセンター研究所 がん情報研究部 臨床情報研究室長<br>Head, Clinical Information Section, Cancer Information and Epidemiology Division, National Cancer Center Research Institute |
| 1999–Present | JCOG データセンター長<br>Director, Japan Clinical Oncology Group Data Center |
| 2006–Present | 国立がんセンター がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部長<br>Chief, Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center |

（スライド1）

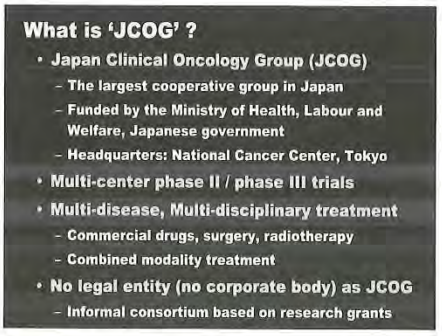



国立がんセンターの福田です。私は JCOG という研究グループのデータセンターの責任者、ならびに JCOG の最高意思決定機関の運営委員会の副委員長をやっております。本日は JCOG を代表してご紹介をさせていただきたいと思います。

(英訳)

I'm Fukuda of the National Cancer Center. JCOG is the research organization for which I am the Data Center Director of. I am also the vice chair of the JCOG Executive Committee, and this is the major decision making body so on behalf of JCOG. I'd like to introduce JCOG to you.

（スライド 2）



先ず、JCOGとは何かから始めさせていただきます。フルネームはJapan Clinical Oncology Groupで、JCOG(ジェイコグ)と呼んでおり、日本で一番大きな研究グループです。多施設共同研究グループのことをcooperative groupと呼びますので、以下、そのように呼ばせていただきます。JCOGの財源はほぼ100%近くを厚生労働省の研究班としていただいておりまして、中央機構が国立がんセンターにあります。基本的には多施設共同での第Ⅱ相試験、および第Ⅲ相試験を行っています。それらは多くのがん腫を対象に、複数の治療法を組み合わせた集学的治療(Multi-disciplinary treatment)の臨床試験であり。基本的には製薬企業さんの治験ではなく、全て研究者主導の臨床試験(investigator-initiated trial)です。市販の抗がん剤の併用化学療法、手術手技の評価の臨床試験、そして放射線治療の評価の臨床試験や、それらの治療を組み合わせた集学的治療の臨床試験をやっている集団ということになります。JCOG全体としては法人格を持っておらず、現在、厚生労働省の33の研究班の非公式な集合体、同好会のようなものであると考えていただければ結構です。

(英訳)

It stands for Japan Clinical Oncology Group, abbreviated as JCOG. It is the largest cooperative group in Japan. 'cooperative group' is a research organization in a form of a consortium. Almost 100% of funding for JCOG comes from the Ministry of Health, Labor and Welfare, so in short the Japanese Government funds it. The headquarters are located in the National Cancer Center in Tokyo. We mainly conduct multi- center phase II and phase III trials. Those trials are not industry-sponsored, but investigator-initiated trials aiming to evaluate combined modality treatments (multi-disciplinary treatments) against various types of cancer, which include commercial drugs combination, surgery, radiotherapy. JCOG itself has no legal entity or corporate body; it can be defined as an informal consortium based on 33 research grants from the Ministry of Health Labor and Welfare.

(スライド3)

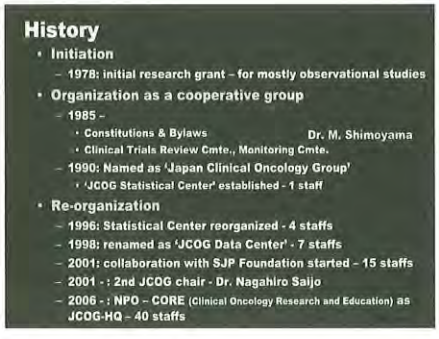



ミッションステイトメントは単純です。がんに対して有望な新しい治療法を考案し、それを科学的、倫理的に適切な臨床試験で評価をし、ゴールとして、がんの患者さんに一番良い標準治療をお届けするということを大真面目にやっているグループと言えます。

(英訳)

Our mission statement is simple; we develop promising new treatments regimens against cancer and evaluate them by scientifically sound and ethically valid trials. Our goal is to establish the best standard treatments for cancer patients.

(スライド4)




JCOGの歴史の始まりは30年前に遡り、最初の臨床研究の大きな研究班が1978年に立ち上がりました。ただし、その頃は、前向きの臨床試験ではなく、観察研究が中心でした。前向きの臨床試験を行うcooperative groupとしての組織化は1985年に始まりました。初代JCOG代表者の下山正徳先生が、基本的な規約と2つの核となる委員会をお作りになりました。1990年に欧米

流の組織化を目指し JCOG と命名しました。同時に、1人のパートタイムのスタッフからなる JCOG 統計センターを国立がんセンターに設置しました。1996 年に、私が実務管理を命ぜられて、統計センターの再構成を、当時 4 名から始めました。その後、徐々にメンバーを増やし、1998 年にはデータマネージメントの重要性をアピールする目的で「JCOG データセンター」と改称しました。

(英訳)

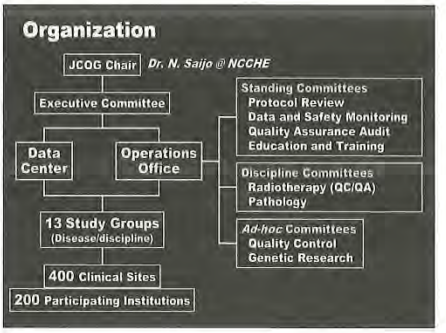
Here is our history. We were established 30 years ago through our initial research grant raised in 1978. But there was no prospective study, but only retrospective observational studies. The core structure was organized as a cooperative group in 1985. The first JCOG Chair, Dr. Masanori Shimoyama, established the Constitutions-and-Bylaws and the 2 core committees. In 1990, to formalize the Group in a western style of cooperative group, it was renamed as "Japan Clinical Oncology Group", and the JCOG Statistical Center was established at the National Cancer Center. Initially one part-time staff was assigned to Statistical Center. In 1996, I joined to be in charge of the Statistical Center, and started reorganization with 4 staff members, and then increased the staffs by step-by-step. We renamed Statistical Center as "JCOG Data Center" in 1998 to emphasize the importance of data management.

次の転機は2001年です。財団法人日本公定書協会との連携が始まり、その財団の職員としてスタッフを雇用することができるようになって、本格的な拡充が可能となりました。また、この年、下山先生のご退官に伴いまして、第2代 JCOG 代表者に西條長宏先生がなられて今日に至ります。その後、事情により日本公定書協会との連携が2006年度に終了しましたので、スタッフを雇用する法人格を持つ為に、急遽 NPO を 2006 年 10 月に立ち上げました。特定非営利活動法人がん臨床研究機構(Clinical Oncology Research and Education : CORE)と言います。現在はこの NPO-CORE と、国立がんセンターとが連携して、JCOG の中央機構を運営しています。

(英訳)

In 2001, collaboration with the Society of Japanese Pharmacopoeia Foundation (SJPF) was started, and it enabled us to hire people with social benefit. We have 15 staffs in Data Center at that time. Dr. Nagahiro Saijo was assigned as the second JCOG chair in 2001 by the retirement of Dr. Shimoyama. Unfortunately, the collaboration with SJPF was expired at 2006, and we established a non-profit organization named Clinical Oncology Research and Education (CORE). We now have 40 staffs at the JCOG headquarters. That's our gross history.

(スライド 5)




JCOG 全体の機構は欧米の cooperative グループをモデルに作られた為、欧米の cooperative グループとほぼ同じです。大きく 3 つのパートで考えていただければわかりやすいかと思います。先ず一つ目が 13 の専門領域に分かれたグループ、それに参加する北海道から沖縄まで全国約 200 の病院、診療科単位で 400 の診療科からなる「研究実施主体」であります。二つ目のパートが、これらの研究者が考案して実施する臨床試験を支援する中央機構であるデータセンターと運営事務局です。三つ目のパートが、第三者的、もしくはピアレビューの形式で臨床試験を監視する機構としての各種の委員会です。プロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、教育研修委員会等があります。これらを運営委員会が統括し、運営委員会を JCOG 代表者の西條先生が統括します。

(英訳)

Here is the organizational structure of JCOG

which is similar to European and American cooperative group. There are 3 major parts, the first is the 'investigators' belonging 13 disease-oriented or discipline-oriented study groups, investigators are from approximately 200 participating institutions (hospitals) all over the Japan, from Hokkaido to Okinawa. Each study group initiates and conducts clinical trials.

The Data Center and The Operations Office support investigators to conduct trials. The Operations Office coordinates activities by each committee, such as Protocol Review Committee, Data and Safety Monitoring Committee, Quality Assurance Audit Committee, Education and Training Committee. Also JCOG has two Discipline Committees, Radiotherapy Committee and Pathology Committee. These committees are supervised by JCOG Executive Committee, and Dr. Saijo represents all of JCOG activities.

（スライド 6）

| 13 Subgroups (Study Groups) | |
|---|---|
| Lymphoma Study Group | 1978 – |
| Japan Esophageal Oncology Group | 1978 – |
| Lung Cancer Study Group | 1982 – |
| Gastric Cancer Surgical Study Group | 1984 – |
| Lung Cancer Surgical Study Group | 1986 – |
| Gastrointestinal Oncology Study Group | 1985 – |
| Breast Cancer Study Group | 1985 – |
| Gynecologic Cancer Study Group | 1995 – |
| Colorectal Cancer Study Group | 2001 – |
| Urologic Oncology Study Group | 2001 – |
| Bone and Soft Tissue Tumor Study Group | 2002 – |
| Radiation Therapy Study Group (intramural) | 2003 – |
| Brain Tumor Study Group | 2003 – |

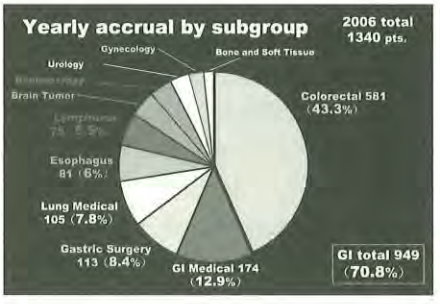
カバーしているがん腫を見ていただく為に、できた年代毎にグループのリストを付けました。
（英訳）

This slide shows the list of study groups in a chronological order by the year of establishment.

リンパ腫グループと食道がんグループが最古参で、肺がん内科、胃がん外科、肺がん外科、消化器がん内科、乳がん、婦人科腫瘍までが中間世代、大腸がん、泌尿器、骨軟部腫瘍、放射線治療、脳腫瘍がニューカマーのグループであります。皮膚がんと白血病、小児がんを除くほぼすべてのがん種の臨床試験ができる状態になっています。
（英訳）

Japan Esophageal Oncology Group and Lymphoma Study Group are the oldest group, Lung Cancer Study Group, Gastric Cancer Surgical Study Group, Lung Cancer Surgical Study Group, Gastrointestinal Oncology Study Group, Breast Cancer Study Group and Gynecologic Cancer Study Group are the intermediates. And, Colorectal, Urologic, Bone and Soft Tissue Tumor, Radiation Therapy and Brain Tumor study group are the newcomers. Skin cancer, pediatrics and leukemia are not covered by JCOG.

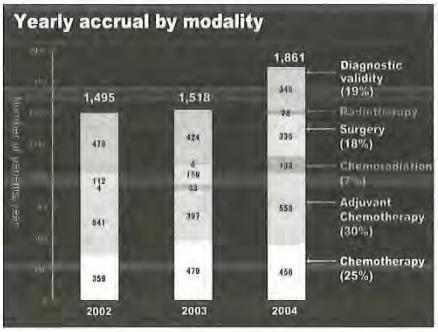
（スライド 7）



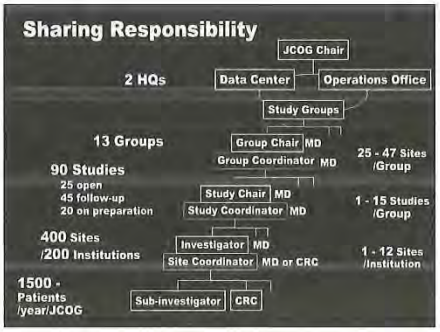

活動のアクティビティにはグループ間で差があります。現在、年間登録患者数が最も多いのは大腸がん外科グループで、患者登録総数の約4割を占めています。消化器がん内科、胃がん外科と続き、肺がん内科を挟んで食道がんが来ますので、現在 JCOG の登録患者数の 7 割が消化器系のグループでカバーされていることとなり、消化器中心のグループになってきました。
（英訳）

There is a difference in activities among study groups. The Colorectal group is the most active, and share more than 40% of yearly accrual, followed by GI Medical, Gastric Surgery, Lung Medical, and Esophagus. So, over 70% of the patients are accrued by the gastrointestinal groups.

(スライド 8)




(スライド 9)




治療法(modality)別の患者さんの登録数では、純粋な化学療法の臨床試験、ほとんどが併用化学療法ですけれども、それは約 4 分の 1 です。術前、術後どちらかの補助化学療法つまり手術と化学療法を組み合わせた治療が約3割ともっとも多く、研究者主導臨床試験ならではの、手術主義評価の臨床試験も2割ぐらいあります。ここに「Diagnostic validity」と書いてあるのは直接治療のインターベンションに対する評価ではなく、治療方針を決定する画像診断等の診断の妥当性研究のことで、こうした研究も行っています。

(英訳)

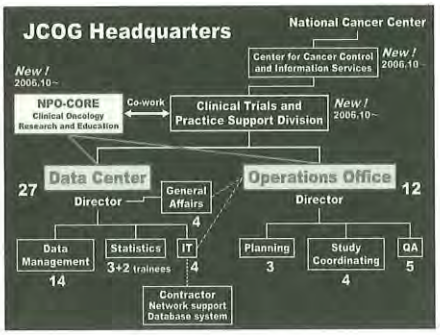
As for the yearly accrual by modality, the proportion of registered patients for pure chemotherapy trial, which are mostly combination chemotherapy trials, is about a quarter. The largest proportion is seen in adjuvant chemotherapy trials, 30%. The surgical trials, which are unique in investigator-initiated trials, share 20% of accrual. We also have 'diagnostic validity' study, which is not aimed to evaluate intervention directly, but to evaluate diagnostic procedures influencing clinical decision making.

役割分担はヒエラルキー構造を持っておりまして、各グループレベルにはグループを代表するグループ代表者(Group Chair)とグループ事務局(Group Coordinator)を置く二頭体制をとっています。試験レベルの責任者は研究代表者(Study Chair)と呼んでいて、それを研究事務局(Study Coordinator)がサポートする二頭体制。施設レベルでも、治験における「治験責任医師」に相当します研究責任者(Investigator)と、その下で施設コーディネーター(Site Coordinator)がサポートする二頭体制の構造をとっています。患者登録中の試験 25、準備中の試験 20 を含めると、13 グループ全体で合計 90 の試験を同時並行で実施しています。年間登録患者数は約 1,500 前後です。グループごとの参加施設数は 25～47 で、グループごとに1ないし15ぐらいの試験を実施、診療科としては各病院ごとに 1 から 12 の診療科が参加していることになります。

(英訳)

Scheme of sharing responsibility in JCOG is hierarchical. Each group has a Group Chair and Group Coordinator. At the study level, we have Study Chair and Study Coordinator. At the institution level, we have Investigators and Site Coordinators. Those persons are working by sharing their responsibilities. In total, we have 13 study groups, manage 90 studies, including 25 open trials and 20 trials in preparation. Yearly accrual is approximately 1500 patients. Each study group has 25 to 47 clinical sites, and 1 to 15 studies. Each hospital has 1 to 12 clinical sites.

（スライド10）




中央機構の構造ですが、これも欧米の cooperative group をモデルにして作りましたので、基本的には欧米の cooperative group と同じです。国立がんセンターには、昨年の 10 月にがん対策情報センター（Center for Cancer Control and Information Services）という組織が新たに作られました。私が部長を務めます「臨床試験・診療支援部（Clinical Trials and Practice Support Division）」の対外支援プロジェクトの一貫として、JCOG データセンターと JCOG 運営事務局の機能を担っております。39 名のうち国家公務員は 5 人のみで、残りのスタッフのうち多くがこの NPO の職員として雇用されていますので、国立がんセンターの私の部と NPO が連携をして、この 2 つの機能を果たすという構造になっています。

（英訳）

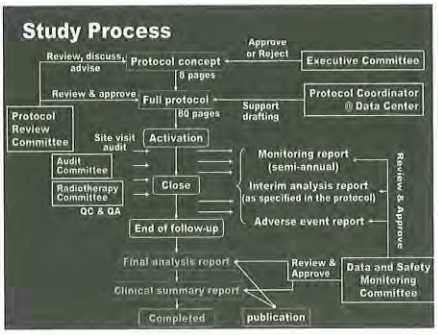
This scheme shows the oraganizational structure of JCOG headquarters, which is similar to western cooperative groups again. At the National Cancer Centre last year in October 'the Center for Cancer Control and Information Services' was established. I'm Chief of 'the Clinical Trials and Practice Support Division'. As parts of the extramural research projects of our division, we manage JCOG Data Center and JCOG Operations Office. We only have 5 governmental officials out of the 39, so most of the remaining staffs are employed by the NPO-CORE.

セクションの構成もアメリカ流であり、データセンターはコアとなるデータマネージメント部門と統計部門、IT 部門、総務部門、それから運営事務局は、各種の委員会の事務局を務めますが、企画調整部門と、研究支援部門というプロトコールを作るのをサポートする部門、および監査を行う品質保証部門という役割分担になっています。

（英訳）

Section structure is also modeled by the western cooperative groups. Data Center has Data Management section, Statistics section, IT section and General Affairs section. Operations Office has Planning section, Study Coordinating section, which supports protocol drafting, and Quality Assurance section.

（スライド11）




この図は臨床試験のプロセスと各種の委員会の関わりを示したものですが、大きく 3 つに分けて、試験の準備段階（黄）、試験実施中（水色）、試験の終了段階（ピンク）になります。

研究グループ側が作るプロトコールコンセプトという試験概要がプロトコール審査委員会（Protocol Review Committee：PRC）でレビューされ、批判とアドバイスを受けます。その結果を基に運営委員会（Executive Committee）で審査がなされ、コンセプトが承認されるか却下されるかが決まります。概ね承認されますが、年に 1 回ぐらいは却下されることがあります。承認されたコンセプトはフルプロトコール（full protocol）に進むことができ、プロトコールコーディネーターがプロトコール作成のお手伝いをします。フルプロトコールは再び PRC で審査、承認され、JCOG としての承認になります。さらに各施設の IRB の審査、承認を得た後、承認施設毎に試験の患者登録が開始されます。

試験の実施中は、データセンターが年 2 回作成しますモニタリングレポート、ならびにプロトコールで決められた時に行う中間解析のレポートが効果・安全性評価委員会(Data and Safety Monitoring Committee: DSMC)で審査をされ、監視を受けます。有害事象報告(Adverse event report)も、この DSMC で審査されます。

(英訳)

The study processes of the JCOG trials can be categorized into 3 gross steps, preparation step, on-going step, and finalizing step.

At the preparation step, a study group develop a protocol concept, and it is reviewed, discussed and advised by the Protocol Review Committee (PRC). Based upon the review results by PRC, the Executive Committee reviews the concept and decides whether it is approved or rejected. Sometimes it can be rejected. The approved concept can proceed to full-protocol drafting step. The Protocol Coordinator in the Operations Office assists drafting the protocol. The final draft of full protocol is reviewed and approved by PRC on behalf of JCOG, and the approved protocol by JCOG is distributed to the investigators, and is reviewed by the Institutional Review Board (IRB) in each participating institution. After confirmation of IRB approval, the patient registration process is activated by site.

During on-going step, the Data Center provides the monitoring reports semi- annually, and also provide the interim analysis reports as specified in the protocol. Adverse event report is also reported to and reviewed by the DSMC.

試験が終りますと、データセンターが最終解析レポートをグループと DSMC に提出し、グループが臨床的な考察を加えた総括報告書を作成します。それらが再度 DSMC で審査・承認されて試験が終了、論文化に至るという体制です。

(英訳)

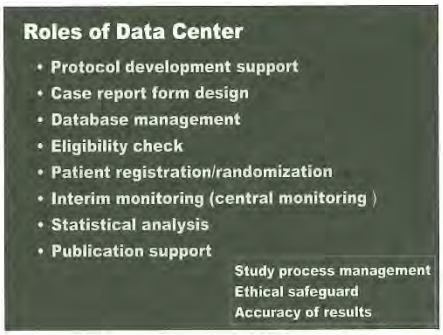
After the final follow-up, Data Center submits a final analysis report to the study group and DSMC. The study group writes a clinical summary report based on final analysis report. Final analysis report and clinical summary report are submitted to and reviewed by DSMC. When DSMC approves both of the reports, the study is finalized and proceeds to publication process.

また、試験実施中に、別の切り口として、監査委員会による施設訪問監査や、放射線治療委員会による放射線治療の品質管理と品質保証を行う仕組みがあります。全体として、各委員会が試験のそれぞれのプロセスを監視、もしくはピアレビューで相互批判することによって、臨床試験の科学性と倫理性を保っている仕組みになっています。

(英訳)

During on-going step, the Audit Committee does site visit audits and the Radiotherapy Committee provides quality control and quality assurance. Each committee shares responsibility in ensuring scientific validity and ethics in all JCOG trials through monitoring, reviewing documents independently or peer-review.

(スライド12)

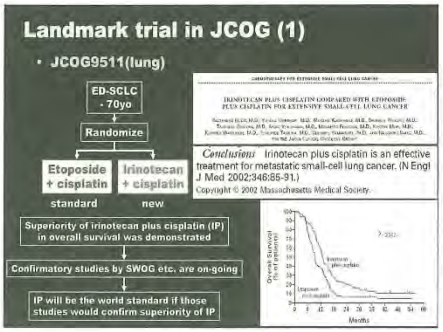



JCOG の核であるデータセンターの役割はこの様にサマライズされると思います。プロトコール作成のサポート、ケースレポートフォームのデザイン、データベースの管理、個々の患者さんにおける適格性のチェックとその上での患者さんの登録とランダム割付。試験中は中央モニタリングとして定期的なモニタリングを行うことと統計解析。そして論文化のサポートまで試験全体にわたります。これらのスタディプロセスの管理を通じて、倫理のセーフガードとして働いていますし、結果の正確性を担保

するという役割も果たしています。
（英訳）

The roles of the Data Center are listed here: protocol development support, case report form design, database management, eligibility check, patient registration and randomization, interim central monitoring, statistical analysis, and publication support. Through entire study process Data Center acts as an ethical safeguard and assures accuracy of trial results.

（スライド13）



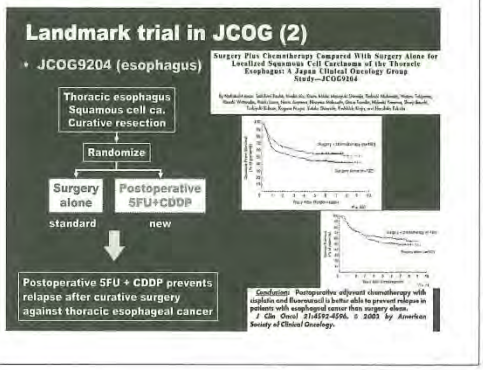

続いて、代表的な JCOG 試験の例をいくつか示します。

これは化学療法どおしの比較で、最も有名な JCOG9511 という試験です。進展型の小細胞肺がんの患者さんをランダム化して、標準治療であるエトポシド+シスプラチンという 2 剤併用の化学療法と、新しい治療のイリノテカン+シスプラチンという併用化学療法を比べました。結果、イリノテカン+シスプラチン群が標準治療のエトポシド+シスプラチンに大きく生存期間で上回りましたので、我々としては、イリノテカン+シスプラチンが新たな、より良い標準治療であると結論付けました。
（英訳）

Now turning to the landmark trial in JCOG, I will introduce you to some of the examples.

This is an example of chemotherapy comparison, the most famous trial in JCOG, JCOG9511 by Lung Cancer Study Group. The patients with ED-SCLC were randomized either to etoposide + cisplatin or to irinotecan + cisplatin, which was a 'toxic new' regimen. The irinotecan + cisplatin showed a significant superiority to etoposide + cisplatin in overall survival. So we concluded that the irinotecan plus cisplatin is a new standard therapy.

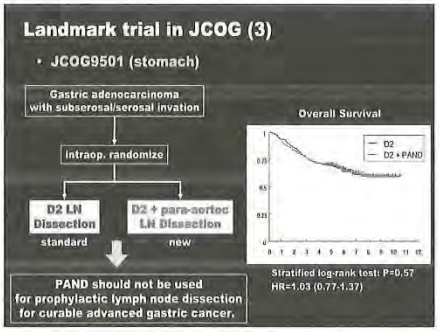
（スライド14）




次は集学的治療の試験です。手術と化学療法の組み合わせの例で、食道がんに対する JCOG9204 という試験です。胸部扁平上皮癌で根治的切除を受けた患者さんをランダム化して、標準治療である手術単独、つまり術後は何もしない治療と、手術後に 5-FU とシスプラチンを加える術後化学療法を比較したものです。こちらが結果ですが、無病生存期間（再発と死亡がイベント）と生存期間、いずれも 5-FU シスプラチンの方が上回りましたので、術後根治的切除を受けた胸部食道がん患者さんには術後の 5-FU＋シスプラチンが新しい標準治療だと結論しました。
（英訳）

Here is an example of a multi-modality therapy trial, that is JCOG9204 by esophageal group. Patients with squamous cell carcinoma in thoracic esophagus with curative resection were randomized either to surgery alone or to post-operative 5FU+CDDP(cisplatin). Post-operative 5FU+CDDP showed superiority to surgery alone in disease-free survival as well as overall survival. Therefore, we concluded that postoperative 5FU+CDDP is a new standard treatment.

（スライド15）




（スライド16）




最後の例が、研究者主導臨床試験ならでは、の手術手技の評価の試験であります。胃がんの患者さんに対する JCOG9501 という試験です。漿膜下もしくは漿膜浸潤を有する胃がんの患者さんを術中に適格性を確認した上で、術中に電話登録してランダム化し、標準的な D2 レベルのリンパ節郭清と、拡大郭清である傍大動脈リンパ節の郭清を比較しました。結果は、当然、拡大郭清術に合併症が多いわけですが、合併症が多い治療にも拘わらず、生存期間に差がない、延命のベネフィットがないということで、拡大リンパ節郭清はこういう患者さんにはやるべきではないと結論付けました。

（英訳）

The final example is a unique one, that is pure surgical comparison, JCOG9501 for gastric cancer. Patients with gastric adenocarcinoma with subserosal or serosal invasion were intraoperatively randomized either to standard D2 lymph node (LN) dissection or to extended D2 + para-aortic LN dissection. And, of course, complications tend to be higher in extended dissection, however, there was no difference in overall survival. So we concluded that extended para-aortic LN dissection should not be used, especially prophylactically.

以上、このように、研究者主導臨床試験をやっているグループでありますが、まだまだ発展途上でありまして、今後とも精進して、できるだけ多くの患者さんに貢献するエビデンスを出していきたいと思いますので、よろしくご支援のほどをお願いいたします。ご清聴、どうもありがとうございました。

（英訳）

So we are the 'group' conducting these kinds of investigator-initiated clinical trials. We are still developing, and we have to keep the maximal efforts in order to provide much more evidences helpful for cancer patients.

Thank you very much for your kind attention.

# 日本における消化器がんの抗がん剤治療の現況
# Current Status of Cancer Chemotherapy for GI Cancers in Japan

静岡県立静岡がんセンター消化器内科部長
朴　成和



静岡県立静岡がんセンター消化器内科部長
Chief, Division of Gastrointestinal Oncology
Chief, Coordination Office of Clinical Trial, Shizuoka Cancer Center
朴　成和
Narikazu Boku

略歴（Curriculum Vitae）：

1987　東京大学医学部卒業
Graduate from University of Tokyo

1987－1988　東京大学病院 研修医
Resident in Tokyo University Hospital

1990－1991　東京大学附属分子細胞学研究所 研究生
Research Fellow in Institute of Molecular and Cellular Biosciences, University of Tokyo

1992－2002　国立がんセンター東病院 内視鏡部 医員・医長
Staff physician of Division of Digestive Endoscopy and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East

2002　静岡県立静岡がんセンター 消化器内科部長
Chief of Division of Gastrointestinal Oncology
Chief of Coordination Office of Clinical Trial, Shizuoka Cancer Center

（スライド1）




本日、会全体としましてはバイオマーカーを中心に、新薬開発という夢のある話が続いておりますが、私に与えられた演題が「日本における消化器がんの抗がん剤治療の現況」ということですので、足元を見るような話をさせていただきます。あまり夢はないかもしれませんが、ご容赦いただきたいと思います。

（英訳）

Today we will mostly discuss the use of biomarkers for new drug development and treatment. However I was asked to talk about the GI cancer treatment in Japan. Instead I would like to talk what we are doing right now, not about our future plans.

（スライド2）



先ず、胃がんから進めたいと思います。

(英訳)

Let's start with gastric cancer.

(スライド3)

**Clinical Outcomes of Each Chemotherapy Regimen - JCOG Study -**

| Study No. | Regimen | n | RR | MST | 2-ys (%) | 5-ys (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8501 | FTM | 50 | 8 | 6 | 2 (4) | 0 |
| | UFTM | 39 | 21 | 7.1 | 1 (3) | 1 (3) |
| 8804 | 5'FP | 49 | 35 | 8.1 | 8 (16) | 2 (4) |
| 8903 | EAP | 42 | 55 | 9.3 | 6 (14) | 3 (7) |
| 9001 | FP | 46 | 43 | 7.4 | 5 (11) | 2 (4) |
| 9205 | UFTM | 67 | 9 | 6 | 3 (4) | 0 |
| | FP | 100 | 36 | 7.7 | 7 (7) | 0 |
| | 5-FU c.i. | 104 | 12 | 6.7 | 7 (7) | 1 (3) |

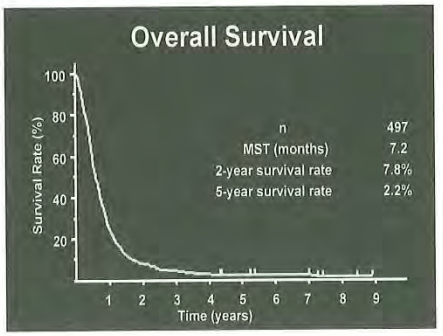
RR: response rate (%) MST: median survival time (months)

このスライドは、先ほど福田先生からご紹介がありました、JCOG の消化器がん内科グループで行ってきた胃がんに対する試験内容を示したものです。フェーズⅡやフェーズⅢを含んだものでありますが、85 年から様々な臨床試験をやって参りました。奏功率は低いもので8%、高いもので 55%という結果が得られており、生存期間の中央値を見ますと、大体押し並べて8カ月前後です。2年生存率は 10%足らずで、5年生存率、胃がん化学療法でも少しは治る方がいらっしゃるのは変わりませんでした。

(英訳)

Here is a slide talking about JCOG which was described by Doctor Fukuda before. Here is a list of studies done by this group including phase II and phase III since 1985. We have tried many clinical trials and the response rate varies from 8 to 55%. If you look at the median survival time it's about 8 months and the 2 year survival is less than 10% and the 5 year survival is...well there are some people whose approach is secure even with chemotherapy.

(スライド4)




この全例を合わせたものの生存曲線がこの図で、全体で 497 例、生存期間中央値が 7.2 カ月。2年生存率は 10%少し切って、100 人のうち1人か2人は化学療法で治る、5年生存するというのが 1990 年代初めまでの胃がんの化学療法の成績であります。これを何とか超えていきたいと考えております。

(英訳)

And this is the overall survival of all those cases 497 cases altogether, MST 7.2 months, 2 year survival 7.8% and 5 year survival 2.2%. So maybe 1 or 2 out of 100 people may survive or may be cured only with the chemotherapy. We would like to do better than this.

(スライド5)

**RCTs in Advanced Gastric Cancer**

| Year | Group | No. of Pts | Survival |
|---|---|---|---|
| 1988 | GITSG | 94 | FAMe = FAT = FAP |
| 1991 | EORTC | 206 | FAMTX > FAM |
| 1992 | MSKCC | 60 | FAMTX = EAP |
| 1993 | Korea | 298 | F = FP = FAM |
| 1994 | NCCTG | 252 | F = FAMe = FAP |
| 1995 | EORTC | 274 | FAMTX = FP = ELF |
| 1997 | UK | 274 | CEF > FAMTX |
| 1999 | JCOG | 278 | F = FP > UFTM |
| 2003 | U.S. | 230 | DCF > CF |

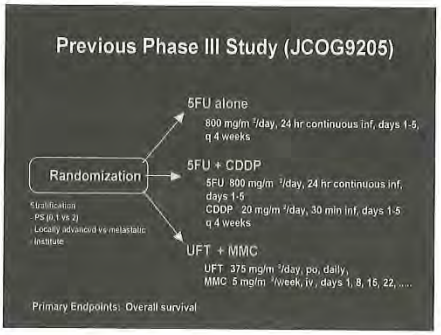
次にこれは最近まで行われてきました胃がんに対する化学療法の第3相比較試験の一覧であります。略語で申し訳ないのですが、強調したい点は、韓国での 5-FU と 5-FU+シスプラチンの比較。それから、米国での 5-FU と 5-FU+アドリアマイシン、シスプラチンで

すけれども、基本的には 5-FU とシスプラチンの併用。我々JCOG でやって参りました試験もふくめて 5-FU と 5-FU シスプラチンの併用を比較しています。この三つの試験において、どれも 5-FU 単剤を上回ることができませんでした。5-FU とシスプラチンのコンビネーションの化学療法が 5-FU 単剤を上回ることができなかったことが再現性をもって示されております。5-FU は 1957 年に開発されておりますから、50 年間全く進歩がなかったと解釈することさえできます。

(英訳)

This is the gastric cancer phase III data and the list of phase III studies. What I want to emphasize here is that 5FU versus 5FU+CDDP (Cisplatin) was discussed by a doctor from Korea and 5FU versus 5FU+CDDP (FP), 5FU versus UFT+MMC (UFTM) in those 3 studies we couldn't do better than 5FU monotherapy. 5FU+CDDP repeatedly failed to beat 5 FU monotherapy so with regards to 5FU-containing therapy there is no progress so far.

(スライド6)

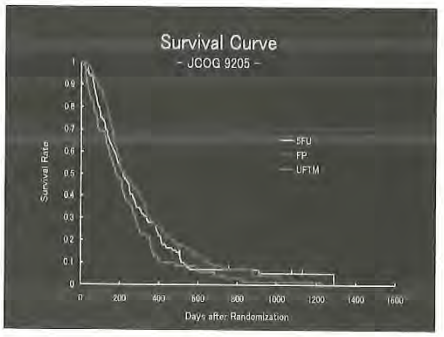



そのうちの一つ、我々がやって参りましたJCOG9205 ですが、先ほどの福田先生のピボタルなJCOG の紹介から外されて少し残念でしたが、9205 という試験、5-FUを5日間持続静注するものをコントロールとしまして、5-FUとシスプラチンの併用の比較です。UFT と MMC は簡便で、外来でもできるということで入っていたのですが、中間解析の段階で、5-FU に対しても勝たないであろうという推測ができましたので、途中でドロップアウトしております。よって、基本的にはこの二つの試験の比較だと思っていただければ良いと思います。

(英訳)

This is JCOG9205 which was excluded from the introduction by Dr. Fukuda s 5FU+CDDP and UFT+MMC (Mitomycin C) because it is easy to use, you can do it through outpatient clinics, but interim findings have shown that there is a very small likelihood that it will do better than 5FU monotherapy therefore this particular arm was discontinued.

(スライド7)

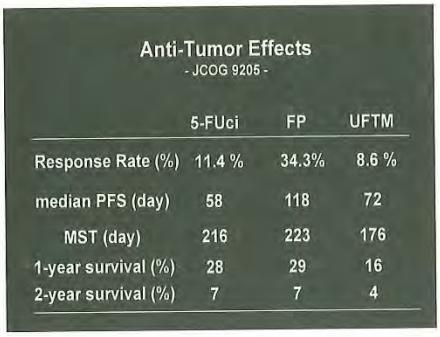



生存曲線をお示しいたしますが、ブルーのラインが5-FU 単剤でピンクが 5-FU とシスプラチンの併用療法です。5-FU＋シスプラチン、微妙に上に行っていますが、当然有意差はありません。

(英訳)

Here is the survival curve. Blue is 5FU monotherapy, pink is 5FU+CDDP (FP). Well there is a difference, but it is far from a significant level.

（スライド8）

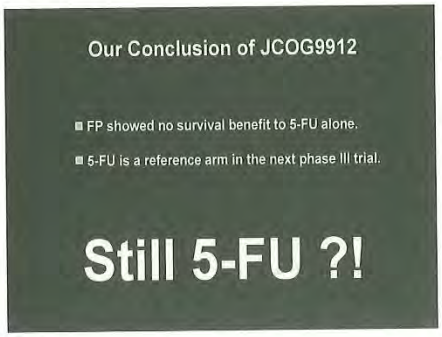



具体的な数字としまして 5-FU と 5-FU シスプラチンですが、奏功率が 11%に対しまして、5-FU シスプラチンが 34%、奏功率は3倍になっています。無増悪生存期間も 5-FU が約2カ月に対しまして、シスプラチンを加えますと4カ月ということで、ここまでは5-FUシスプラチンの方が優位に勝ってはいるのですが、生存期間中央値はほぼ7カ月と横に並んでおりますし、1年生存率、2年生存率は全く変わらないという結果でありました。

（英訳）

Here is a table: 5FU+CDDP and 5FU mono has a response rate of over 10% whereas FP has 34%, over 3 times and the progression for survival 2 months versus 4 months with the CDDP. So far it seems that 5FU+CDDP is better but if you look at the median time of survival it's the same and year survival shows no difference.

（スライド9）

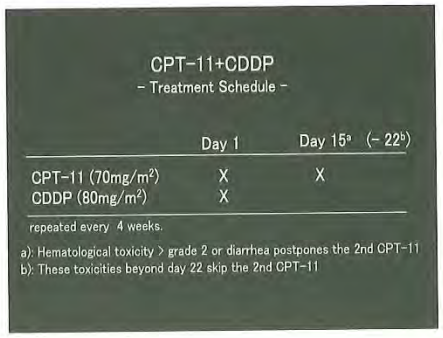



我々の 9205 の結果は Still 5-FU であると。先ほど申しましたように、5-FU を超える薬剤は今のところなかったというのが 90 年代前半までの結果でした。

（英訳）

The result of 9205 was still 5FU monotherapy in the late 90s. No drug did any better than 5FU in the early 90s.

（スライド 10）

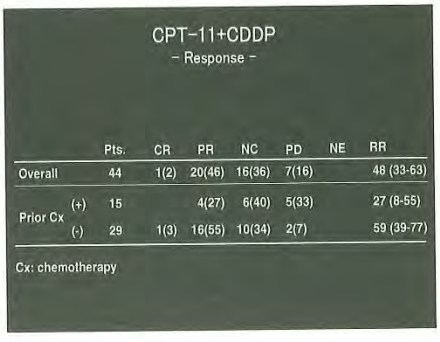



90 年代後半に入りましてイリノテカン、これは日本で開発されたお薬ですが、シスプラチンとのコンビネーションのフェーズ I からフェーズ II と行って参りました。治療法はここに記述のとおりですが、CPT-11 も Day1、Day15。シスプラチンを Day1に入れて4週毎に繰り返すという治療法です。

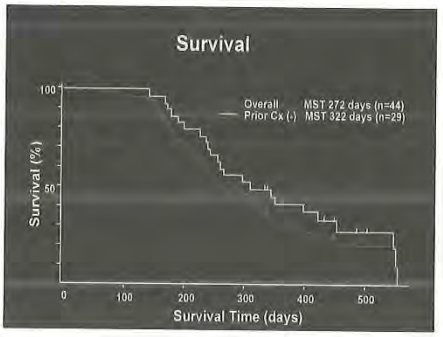
（英訳）

In the late 90s CPT-11 (Irinotecan) was developed in Japan with CDDP in phase I to phase II. And here is the regimen, CTP11 on day 1 and day 15, CDDP on day 1 with 4 weeks regimen repeated.

（スライド 11）



(スライド 12)

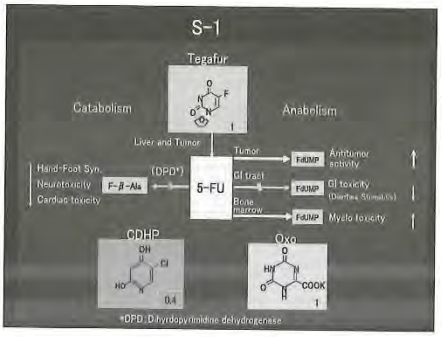



フェーズⅡですので、初回化学療法例の 29 例だけに注目していただきますと、奏功率が 59%という結果でありましたし、生存曲線も、この青が初回化学療法例の方ですけれども、生存期間中央値が約 11 カ月、10 カ月を超えました。98 年にこの結果を発表した当時は、これこそ次の胃がんの化学療法を進歩させるものだろうと、期待感がすごく大きく、本当に興奮いたしました。

(英訳)

This is phase II so 29 cases of first line in this group had a response rate of 59%.
If you look at survival curve this blue is the first line chemotherapy and the MST longer than 9 months when this was reported. It was felt that this is the future of chemotherapy for Gastric cancer and we are all excited about it.

(スライド 13)

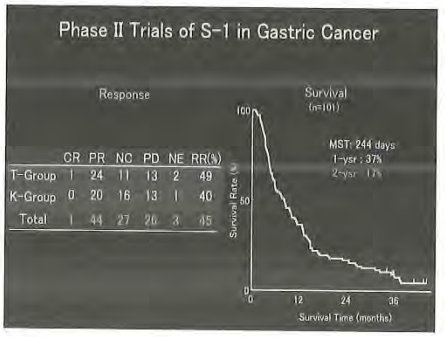



それとほぼ同時に、先ほどから随分出ています有名な S-1 は、経口のフッ化ピリミジン製剤であります。

(英訳)

Maybe at the same time, the new drug S-1 was developed as the oral 5FU.

(スライド 14)

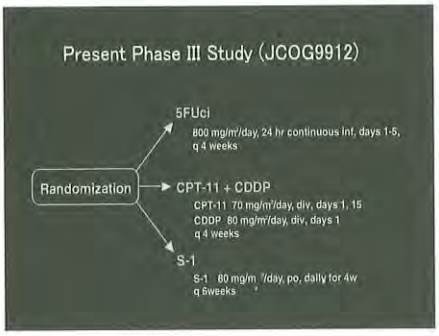



こちらも治験で二つのフェーズⅡが行われまして、トータル 100 例あります。奏功率は合わせますと 45%で、経口剤で、単剤で 45%の奏功率を出すのは、ものすごく良好な成績だと思いましたし、生存曲線を見ますと、生存期間の中央値は約8カ月であります。ここだけ見れば、所詮は 5-FU 単剤であまり大したことはないかなと思っていたのですが、2年生存率が 17%ありました。これは過去の我々の 9205 までの時代からしますと約2倍、2年生存が 20%に届いたというのがこの時の印象で、この二つの薬に関しましては非常にプロミシングだろうということで、9912 という試験をその後計画いたしました。

(英訳)

The phase II studies done with this S-1 and in total 100 cases with a response rate 42%, and its very rare for monotherapy to do as good as this. If you look at the survival curve the median survival time is about 8 months so not so impressive but this is as much as you can do with 5FU monotherapy. 2 year survival 17% and that is about double compared to the 1990s. So these drugs look very promising.

（スライド 15）




9205 から生き残った 5-FU 単剤をコントロールアームに置きまして、CDDP（シスプラチン）と CPT-11 の併用療法、S-1 の3群の比較試験であります。CDDP（シスプラチン）と CPT-11 の併用療法は毒性が強いものですから、5-FU に対してプライマリーエンドポイントはオーバーオールサバイバルであり 5-FU に対して優越性を示すことができるかを検証しました。S-1 は経口剤で簡便でありますので、5-FU に対して非劣性が証明できるかという3群の比較試験が行われました。

（英訳）

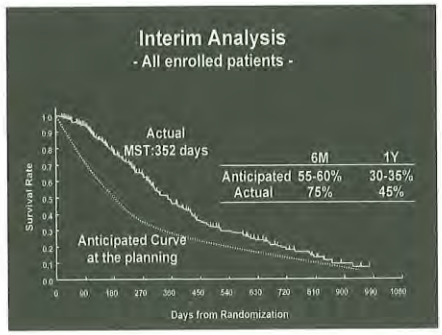
Then 9912 was planned and from 9205 and the controlling arm CDDP, CPT-11 and S-1, 3 arm study was undertaken. CPT11 CDDP is quite toxic compared to 5FU whether or not it is easy to use. S-1 is an oral agent and easy to use so we thought that maybe we can demonstrate non-inferiority when compared to 5FU.

去年の1月に 700 例の患者登録が終わり、今年1月、つい先日に最終追跡のケースレポートフォームを全て回収いたしました。3月に最終解析を行って、今年5月の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で結果を発表する予定です。

（英訳）

By January last year 700 patients had already been enrolled, this year in January the last case report was collected, in March the final analysis will be complete and in May it will be published. It will be reported in ASCO in the United States.

（スライド 16）




これは中間解析の段階の時のサバイバルカーブであります。この黄色の点線は 99 年時代、過去のデータに基づいて、大体このぐらいのサバイバルカーブを描くだろうと予測していたのがこの黄色でありまして、中間解析の段階で3群は合わせたものですが実は生存期間の中央値はちょっと違って 352 日と、1年弱まで延びておりました。最終解析に近いところでも、大体この数字は変わっておりません。第3相試験でサバイバルメリットを示した薬剤はまだありませんが、実際には7カ月、8カ月であった胃がんの患者さんの生存期間が約1年になってきたことが示されました。

（英訳）

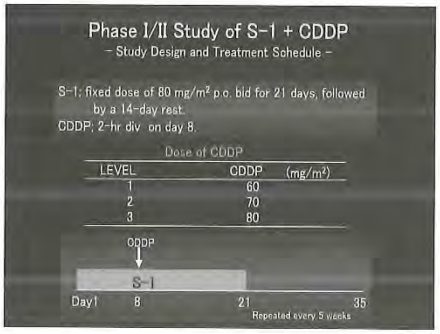
At the time of interim analysis this was the survival curve based on the past historic data-based projection. This is the showing closed year of elongation of median survival- what I want to say here is if there is no drug with survival benefits in phase III those with gastric cancer will live less than a year now.

実感としまして、私が国立がんセンターで勉強し始めた頃には、胃がんの患者さんを半年何とかすれば平均値を超えたかなと安堵していたのですが、今は1年何とかしないと申し訳ないまでになっております。

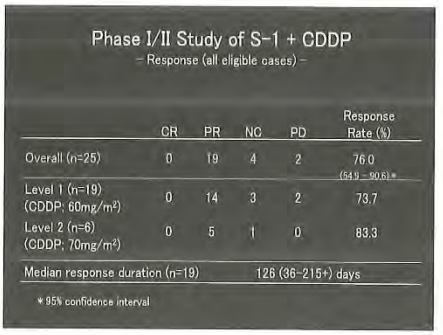
（英訳）

When I was a resident at the National Cancer Center 6 months was a long survival but now we have to do better than that.

(スライド 17)




(スライド 18)



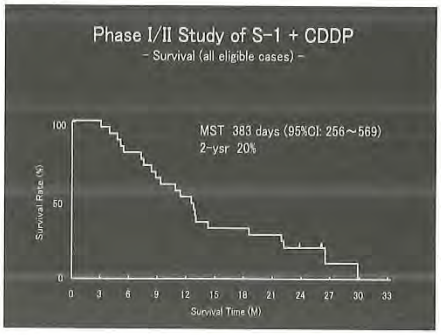

続きまして日本の現状としまして、S-1とシスプラチンの併用療法のフェーズⅠ、Ⅱをやって参りました。スケジュールはここに書いてありますので詳しくは申しませんが、フェーズⅠ、Ⅱですので症例数は少なく高々25例でありますが、奏功率が 76%です。これはずば抜けて高い奏功率であります。胃がんに対して化学療法は効かない、効かないと言われていましたが、これだけの奏功率が得られる時代になりました。

(英訳)

Now I want to talk about S-1+CDDP which is very typical in Japan. Here is a schedule and I will not go into the details.

This phase I and II so it's a very small study. 25 cases gave a response rate of 76% which is outstanding. We also thought there may be a role to play for Chemotherapy as far as gastric cancer is concerned and there is.

(スライド 19)

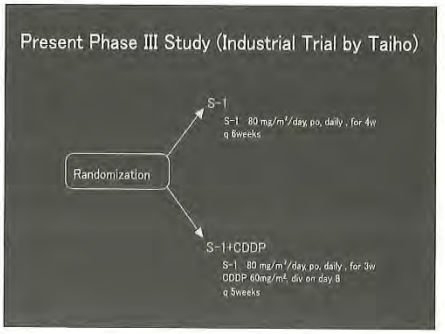



生存期間も 25 例ですので、信頼性はそんなに高くはありませんが、初めて1年を超えるようになって参りました。

(英訳)

The reliability is not so high but for the first time the survival is longer than a year. So what will we do after this study?

(スライド 20)



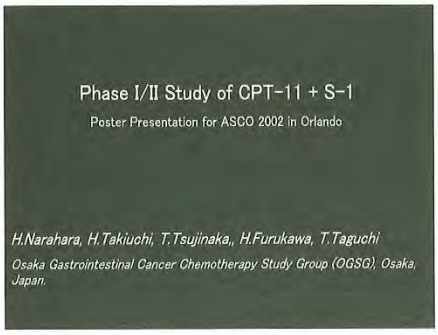

この結果を受けまして、これは大鵬薬品工業が市販後に臨床試験としてやられたものですが、S-1とS-1＋シスプラチンの比較値、第3相の比較試験が行われました。こちらも結果が出たと聞いております。結果はオープンにされておりませんが、今年の米国臨床腫瘍学会でこの結果が公表されるということです。

(英訳)

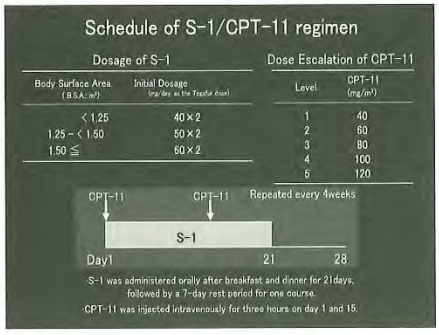
Well this is the post-marketing study done by Taiho, S-1 versus S-1+CDDP, the phase III comparative outcome is available. Even if I did know I cannot tell you as it is not published

yet, but there is going to be a report about it in ASCO this year.

（スライド 21）




（スライド 22）

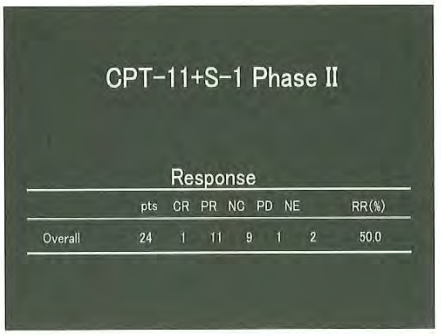



さらにもう一つ、S-1 と CPT-11 の併用療法についてもフェーズⅠ、Ⅱからスタートいたしました。

（英訳）

And then another one is S-1+CPT-11 again, and this is starting with phase I too.

（スライド 23）

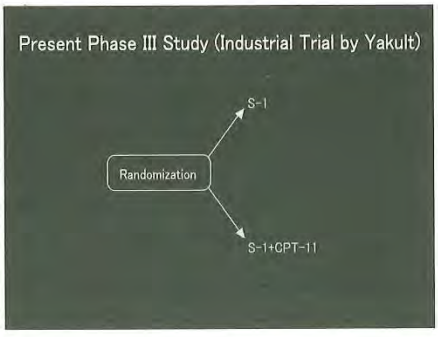



奏功率50%でした。ほぼ大体、S-1のコンビネーションをしたものは奏功率が 50%を超えると思われます。

（英訳）

The response rate is 50% so with s-1 the response rate is always over 50% with whatever the partner drug may be.

（スライド 24）

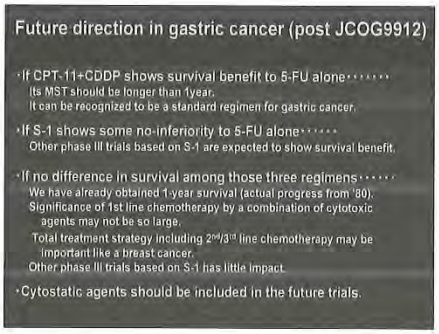



これもヤクルト本社が S-1 と S-1/ CPT-11 の比較試験を行い、今年の夏に最終解析が行われると聞いております。というわけで、今年は S-1 がベースになっている胃がんの第3相試験、日本から三つの結果が出ました。世界にインパクトのあるようなエビデンスを発信できればと願っております。

（英訳）

The S-1+CPT-11 registration will be completed and later this year the final analysis will be done. So from Japan 3 gastric cancer studies will be reported using S-1 and I hope there will be an interesting impact on the other countries.

(スライド 25)




ここでちょっと我田引水になるかもしれませんが、9912 はとても意義深いスタディだと思っております。我々の仮説でありますCPT-11とCDDPの併用療法が5-FU に対しまして、サバイバルベネフィットを示すことができれば、3がんを合わせたものがすでに1年近いわけですから、勝者であるCDDP(シスプラチン)は、必ず MST(生存期間中央値)は1年を超えるであろうと。そうしますと、スタンダード、新たな標準治療として認識して良いであろうと考えます。

(英訳)

Now if I give compliment to myself I believe that 9912 is a very significant study. When CPT-11 is combined with 5FU it is supposed to be superior in terms of survival benefits but the winner is CTP-11 and CDDP, so it should achieve long than a year median survival therefore it should become established as the standard therapy.

またS-1がS-FUに対しまして非劣性を証明することができれば、今、大鵬やヤクルトがやっていらっしゃるような、S-1をベースにしたプラスアルファの比較試験の結果を期待したいと思っております。万が一、そんなことはあってほしくないんですけれども、CPT-11、CDDPの優越性も、S-1の非劣性も示すことができず、三つが全くの横並びであったら、先ほども申しましたように、第3相試験で優越性を示さなくても、我々はすでに実地医療で1年間の生存期間を手に入れております。

(英訳)

If S-1 proves the non-inferiority compared with 5FU I think that S-1based comparative study results done by Taiho and Yakult right now will be very interesting. And CPT-11 and S-1 if they fail if all 3 are equal then what to do next. That's the worst scenario. In phase III even if we failed with the shortest inferiority in the clinical practices we have achieved longer than a years survival.

これは間違いなく進歩であります。ただ、1次治療、ファーストラインの化学療法のインパクトが、胃がんに対してそれほど大きくないであろうと考えます。もちろん新薬の導入はここに望まれてくるわけですけれども、もう一つの考え方といたしまして、乳がんと同じ様にセカンドライン、サードラインの化学療法まで含めたトータルなトリートメントストラテジィ(治療戦略)を構築していく必要があると考えております。

(英訳)

This is a fact, so this should be used as the first line therapy and if the effect is not so good then the impact is small on gastric cancer, but of course we have to wait for the new drug. As is the case for breast cancer we should consider the whole picture, including second and third line therapies.

ただ、S-1がS-FUに非劣性を示すことができなければ、大鵬とヤクルトのやっておられる試験は全く意味がなくなるという恐れもあります。もちろん新薬の開発はグローバルなレベルで、特に分子標的薬を中心として、我々も今、どんどん参画している途中であります。

(英訳)

And I am sorry but if S-1 fails to show non-inferiority against 5FU then the studies done by Taiho and Yakult will be meaningless. Of course the new drug development has to be done on global levels and we are targeting the other molecular therapies and participating in that.

（スライド 26）

Randomized phase III trial comparing
S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients (pts) after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC study)

M. Sasako, T. Yamaguchi, T. Kinoshita, M. Fujii, A. Nashimoto, H. Furukawa, T. Nakajima, Y. Ohashi, S. Sakuramoto, H. Imamura, for the ACTS-GC group

もう一つ、我々にとり今年一番インパクトがあった試験であります。今年のすでに先月行われましたASCO-GI シンポジウムで笹子先生が発表されましたが、ステージⅡ、Ⅲの胃がんの患者さんに対しましての術後補助化学療法であります。

（英訳）

And I'd like to talk about another study that was reported this year at the ASCO GI symposium last month. Dr. Sasako reported this. This is the stage II and III cancer patients post-operative adjuvant chemotherapy.

（スライド 27）

**Study design**

Curative gastrectomy (D2)

within 6 weeks after surgery

Central Randomization (dynamic balancing)
Adjustment factors : stage (II, IIIA, IIIB), Institution

S-1 80-120 mg/day**
4 wks administration with 2wks off in each course for 12 months

Surgery alone
(No further therapy)

** Body surface area ($m^2$)
< 1.25 80mg/day
1.25 - < 1.5 100mg/day
>= 1.5 120mg/day

*Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 13th ed,1999

スタディデザインは非常に単純ですが、D2覚醒を行った胃がんの患者さんに対しまして、1年間S-1を飲み続ける群と手術単独群の比較であります。

（英訳）

This study arm is very simple but after D2 lymph node dissection, year-long S-1 versus surgery alone.

（スライド 28）

**Compliance : S-1**

| Period | Compliance (n=517) |
|---|---|
| 3 months | 87.4% |
| 6 months | 77.9% |
| 9 months | 70.8% |
| 12 months | 65.8% |

Reasons for discontinuation by 12 months
- Patient's withdrawal (adverse events etc.) 71 pts
- Doctor's decision (adverse events or complications) 72 pts
- Relapse or second cancer 27 pts

約3分の2の方が1年間飲みきりましたので、コンプライアンスも非常に良いと思っております。

（英訳）

In one year compliance was achieved for one third of the patients therefore the result is quite good.

（スライド 29）

**Adverse events (1)**

| | S-1 (n=517) | | Surgery alone (n=526) | |
|---|---|---|---|---|
| | Grade 3 | Grade 4 | Grade 3 | Grade 4 |
| Leukocytes | 1.2% | 0% | 0.4% | 0% |
| Hemoglobin | 1.2% | 0% | 0.6% | 0.2% |
| Platelets | 0.2% | 0% | 0.4% | 0% |
| AST | 1.7% | 0% | 3.2% | 0.2% |
| ALT | 1.2% | 0% | 3.0% | 0.2% |
| Total bilirubin | 1.4% | 0.2% | 1.0% | 0.2% |
| Creatinine | 0% | 0% | 0.2% | 0.2% |

*NCI-CTC (Ver.2.0)

（スライド 30）

**Adverse events (2)**

| | S-1 (n=517) | | Surgery alone (n=526) | |
|---|---|---|---|---|
| | Grade 3 | Grade 4 | Grade 3 | Grade 4 |
| Stomatitis | 0.2% | 0% | 0% | 0% |
| Anorexia | 5.8% | 0.2% | 1.5% | 0.6% |
| Nausea | 3.7% | - | 1.1% | - |
| Vomiting | 1.2% | 0% | 1.3% | 0.6% |
| Diarrhea | 3.1% | 0% | 0.2% | 0% |
| Rash | 1.0% | 0% | 0.4% | 0% |
| Fatigue | 0.6% | 0% | 0.6% | 0% |

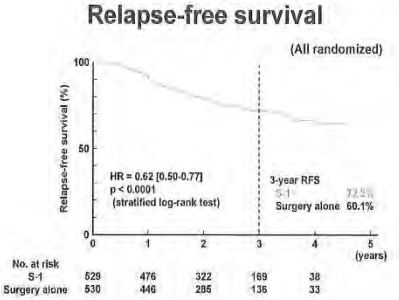
Hand-foot syndrome (S-1 group) Grade 1/2: 1.4%, Grade 3/4: 0%
*NCI-CTC (Ver.2.0)

グレード3、4の血液毒性はほとんど起こっておりません。貧血だけは5%を超えますけれども、重篤な副作用はほとんどないと言える治療内容です。

(英訳)

And in terms of the toxicity grade 3 and 4 hematology toxicity was not experienced, except for anemia, significant and very severity was not observed.

(スライド 31)

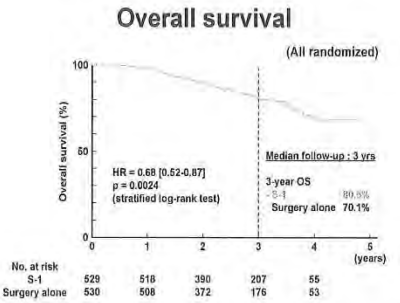



こちらが無再発生存期間です。有意にピンクの S-1 群が surgery alone に勝っております。

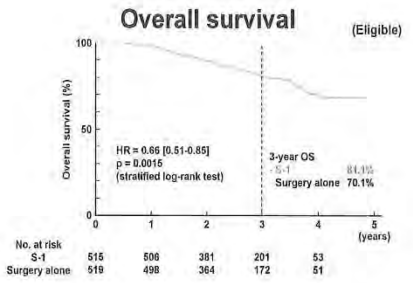
(英訳)

This is a relapse-free survival. The pink S1 group shows a better result. Comparing two could show significant (manner?).

(スライド 32)




(スライド 33)

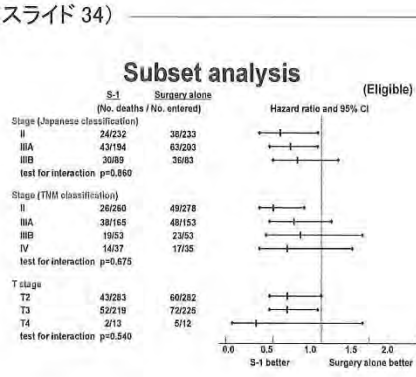



こちらはオーバーオールサバイバルです。中間で公表になった試験結果ですので、3年ぐらいまでのところで見ていただきますと、3年生存率、surgery alone が70%。これは欧米の成績からしますと圧倒的に良い surgery alone の成績です。さらに S-1 を飲んでいただくことで、10%の生存率の向上が得られたということです。この結果の公表を受けまして、我々は実際の実地医療でも S-1 による術後補助化学療法が標準であると今考えております。

(英訳)

For overall survival the interim result of surgery alone is 70% if you take a look at the 3 year timing, which is better than western countries and yet the S-1 group shows even better survival of over 80%. Therefore S-1 possible adjuvant therapies are considered to be quite effective when used in clinical practices.

(スライド 34)



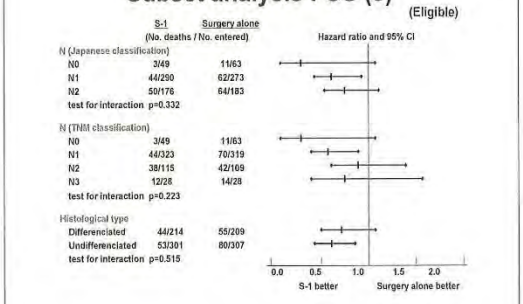

これは、もうちょっとくどいですが、サブセットですね。

日本の胃がん取扱い規約によるステージと、UICC のTNM のステージでのサブセットを見ています。あとTステージ等も含めていますけれども、どのサブセットを見ましてもS-1 群の方が有利な結果でありました。

（英訳）

In this subset the ESSE, Japanese classification as well as the T stage showed a better result for S-1 in whichever subset class you might look at.

（スライド 35）




こちらも同様です。リンパ節のステージ、N ステージ、日本の取扱い規約、UICC、それから組織型、全部におきましてS-1 の方が良かったと言われています。

（英訳）

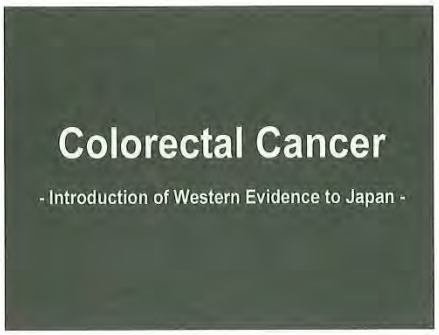
This is true for the lymph node, Japanese classification, TNM classification and histological type and for all those variables our results were better.

日本は胃がんに関しましては、とにかく S-1 を中心に、今年はいろいろなインパクトのあることが発表できるようになって参りました。

（英訳）

As far as gastric cancer is concerned S-1 would be the focal point for which Japan would be expected to produce various publications.

（スライド 36）

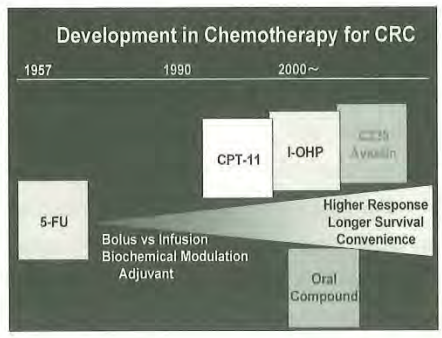



続きまして、大腸がんに関しましては、欧米よりもやはり遅れておりますので、何とか海外から得られたエビデンスを日本に導入したいと考えております。

（英訳）

Now turning to colorectal cancer, we are behind the western countries so based upon the evidence in the rest of the world we want to introduce our good results.

（スライド 37）




このオーバービューですけれども、胃がんと同じように 5-FU だけの時代が 1990 年代後半まで続いておりましたが、CPT-11、オキサリプラチン、最近では分子標的薬の登場によりまして、大腸がんの化学療法の成績は飛躍的に進歩しております。

（英訳）

Here is the overview. The 5FU was used alone up until the late 1990s then it was used with CDDP and molecular targeted therapies and so on, thus the treatment has improved

dramatically.

（スライド 38）

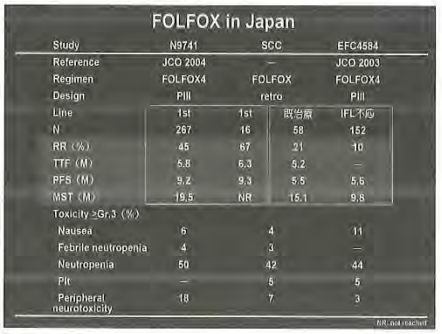



ただ、日本の現状を見ますと、FOLFOX、もしくはFOLFIRI という治療法が標準治療のファーストチョイスとして選ばれることが臨床診療に根付いておりますがCPT-11 が少し毛嫌いされている傾向があります。それから、未だに日本での経口のフッ化ピリミジン剤が非常に根強く残っておりますのと、あと、ここが欧米より遅れている部分は、カペシタビン、セツキシマブ、ベバシズマブ、パニツマブのような欧米で使えるようなお薬の日本への導入が遅れています。

（英訳）

And in Japan FOLFOX and FOLFIRI are the first choice for this standard regimen or treatment, but CPT-11 seems to be unfamiliar and in Japan the pyrimidine orally administered seems to be popular. Cape, C-225, Bevacizumab, Panitumumab and those drugs already available in America or Europe are not available in Japan. This is a point that we are behind in.

（スライド 39）




FOLFOX に関しましては、日本での臨床試験が全く行われずに保険承認がされましたけれども、導入と同時に日本で使ってみて、海外と同じ成績が出るかどうかを評価しなくてはと思い、我々の成果を示します。N9741 と EFC4584 は欧米で行われた試験です。SCC というのは静岡がんセンターの略で、当院で行ってきた成績をレビューしたものです。ファーストラインで使った場合とセカンドライン以降で使った場合の奏功率、恐らく生存期間等がほぼ同じでありますし、既治療例でも同じであります。毒性に関しましても、欧米よりひどいという結果は全く得られておりませんので、日本と欧米での人種間差はそれほど大きなものではないだろうと考えられました。

（英訳）

For FOLFOX the clinical trial was not carried out at all yet it was approved. So in a sense it was evocative so we followed the result to see if the results were comparable to the countries where the trials were undertaken.

The SCC was Shizuoka Cancer Center and the result of the treatment shown was when it was used for the first line and the second line and onwards. The response rate, progression free survival results were quite comparable, same with toxicity and the result was quite comparable to western countries therefore in this case the difference in terms of ethnicity was not that different.

（スライド 40）

FOLFIRI in Japan

| | Phase II | SCC | V308 |
|---|---|---|---|
| No. of pts | 45 | 24 | 109 |
| Eligibility | 1st & 2nd | 1st | 1st |
| R.R. (%) | 39 | 50 | 56 |
| PFS (Mos) | NR | NR | 8.5 |
| OS (Mos) | NR | NR | 21.5 |
| DI for CPT-11 | 88.9% | 91.5% | 85.9% |
| Neutro ≥ Gr. 3 | 50% | 54% | 24% |
| Gr. 4 | 25% | 25% | 9% |
| Diarrhea (≥Gr. 3) | 4% | 0% | 14% |

FOLFIRI の方も同様です。FOLFIRI は CPT-11 が持続静注の 5-FU とロイコボリンの保険適用が通った時に JCOG（国立がんセンター）、我々も入りましてフェーズⅡを行ったのと、これは当院での実地医療の結果であります。欧米から報告されている結果と比べて、奏功率がほとんど同じですし、薬物強度（dose intensity）もほぼ同じでした。

（英訳）

The same applies to FLOFIRI the CPT-11 the infusional type was registered in the phase II trials that were carried out back then at Shizuoka Cancer Center too, and the results were quite similar to American and European results.

ただ、CPT-11 の方に関しましては欧米でグレード3、4の好中球減少症が欧米では 24%、合わせて 33%ですね。3分の1の症例に対しまして、日本人では8割近く出てくるということがありますので、若干、好中球減少症に関しましては日本人で強く出る傾向があるかもしれません。ただ、下痢に関しましては、逆に欧米では 14%という報告が出ていますのに対し、日本人では 5%以下であるということで、トキシシティ（toxicity）のプロファイルが違うと考えることもできると思います。

（英訳）

However the grade 3 and grade 4 neutropenia was found in 1/3 of all patients but in the case of the Japanese nearly 80% of the patients experienced neutropenia. Therefore as far as neutropenia goes the ratio was higher but diarrhea, on the contrary, was as high as 14% in the West but less than 5% in Japan which may be explained by the different toxicity profile.

（スライド 41）

Effects of TS-1 to 5-FU, CPT-11 failure : Compared to LV5FU2

| | TS-1 | LV5FU2 | |
|---|---|---|---|
| | SCC | Vanderbilt | Sloan-Kettering |
| No. of pts | 26 | 151 | 104 |
| Eligibility | 5-FU, CPT-11 refractory | IFL refractory | 5-FU, CPT-11 refractory |
| R.R. (%) | 8 | 0 | 2 |
| PFS (Mos) | 2.8 | 2.7 | 2.4 |
| OS (Mos) | 12.7 | 8.7 | 11.4 |
| Neutro ≥ Gr. 3 | 4% | 5% | - |
| Gr. 4 | 4% | - | 1% |
| Diarrhea (≥Gr. 3) | 15% | 3% | 6% |
| H&F Sx (≥Gr. 3) | 0% | 1% | - |

もう一つは、また S-1 に戻ってしまうのですが、これは5-FUとイリノテカンが効かなくなった患者さんに対して、こちらは持続静注の 5-FU ですね。LV5FU2 というレジメンを行った時の結果と S-1 を 5-FU, CPT-11 refractory に対して使った結果です。5-FU をこの時に使ってもほとんど効かない状況でしたが、奏功率が 10%近く出ており、やはり S-1 は持続静注の 5-FU と少し違った作用があるのかなと感じております。

（英訳）

Now going back to S-1 again this is 5FU and CTP-11 refractory patients LV5U2. The infusional 5FU was administered and when the 5FU refractory patients were administered with this the response rate was higher therefore it may have some different mechanism of action compared to infusional 5FU.

（スライド 42）

S-1 Monotherapy as first-line treatment for mCRC

| Author | Dose (mg/m²) | RR (%) | PFS (mo) | OS (mo) | Gr 3/4 toxicity (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Ohtsu [1] | * 40 b.i.d. | 35 | - | 12 | neutropenia (13) |
| Shirao [2] | * 40 b.i.d. | 39.5 | 5.8 | 12 | anemia (7.9) |
| Van de Brande [3] | ** 40 b.i.d. | 24 | 4.9 | - | diarrhea (38) |

1. Br J Cancer (2000), 2. Cancer (2004), 3. Br J Cancer (2003)
* 4 weeks on 2 weeks off
** 4 weeks on 1 week off

今、新薬に関しましてはどうしても治験ということになりますし、最近はグローバルの波が大きくなりましたので、医師主導の臨床試験として、日本ではS-1中心にならざるを得ないのが現状であります。

(英訳)

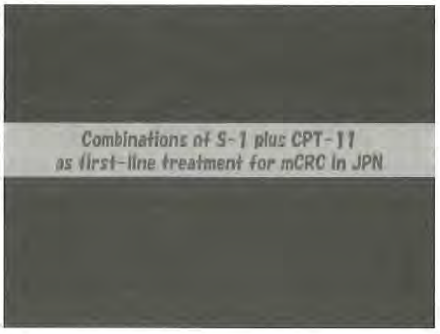
For new drug development clinical trial is crucial and nowadays global clinical trials are performed.

これは大腸がんのS-1の単剤での成績をお示ししたものですが、日本から2報、海外から1報出ております。30%を超える奏功率が出ていますが、生存期間は12カ月ぐらいで、5-FU単剤の限界というような感じがありました。

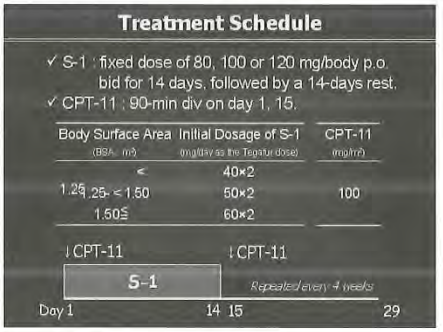
(英訳)

Therefore the investigator-lead trials tend to center around S-1 and shows monotherapy of S-1. In this case the response rate is higher than 30% and survival time is 12 months. And this ensures the limits of 5FU monotherapy.

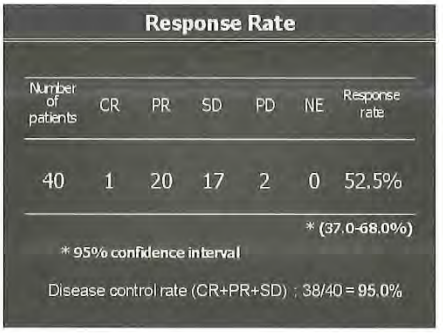
(スライド43)




(スライド44)




(スライド45)

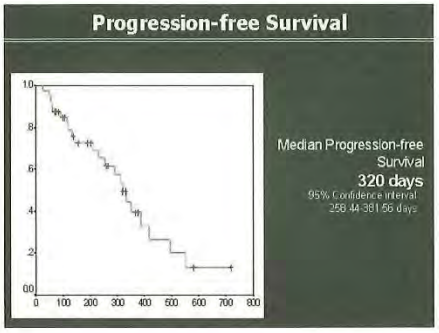



それを受けまして、CPT-11との比較併用を大腸がんで第2相試験が行ったのがこちらであります。これは北海道の小松先生達が報告されたものですけれども、奏功率52%。大腸がんで52%ですから、FOLFIRIを若干上回るぐらいの奏功率を示すことができております。

(英訳)

So when this is combined with the CPT-11 in the phase II trial for colorectal cancer a response rate of more than 50% which is higher than FOLFIRI was achieved, according to doctors in Hokkaido.

（スライド 46）




こちらは無増悪生存期間です。まだセンサードケースが多いのでインマチュアな成績ですが、320 日という成績も非常に注目されるデータであると思います。

（英訳）

This shows progression-free survival therefore I have to say the observation period is quite sort and it is quite impressive that the median progression-free survival period is 320 days.

（スライド 47）

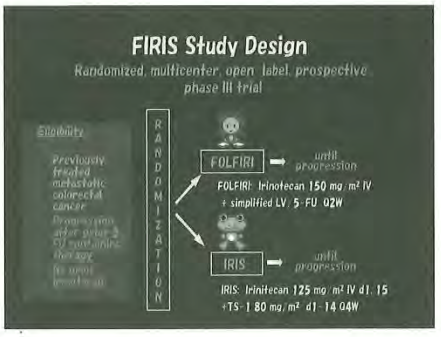



この結果を受けまして、一つが大腸がんの初回化学療法例としまして、FOLFOX に対する S-1 と CPT-11 の併用の比較試験がようやくスタートいたしました。

（英訳）

As a result S-1 and CPT-11 combination trials were started to compare it with FOLFOX.

（スライド 48）




もう一つは 5-FU、もしくはオキサリプラチンに failure した患者さんに対しまして、FOLFIRI 療法と S-1、CPT-11 の比較試験が行われております。日本で切除の大腸がんに対して行われた初めての第3相試験であり、約1年間の登録期間が過ぎて 200 例の登録がありました。予定どおり来年一杯ぐらいで登録完了ができるであろうと思っております。日本でも大腸がんの第3相試験もできるんだなというふうに、少しずつ自信が出てきているところであります。

（英訳）

There is another trial too- the comparison between FOLFILI and Iris. I have to say for unreceptive colorectal cancer this is the first phase III trial and after one year the cases were registered and by next year we will enroll the necessary number of patients therefore if there are enough patients enrolled we can carry out a phase III trial for colorectal patients here in Japan.

（スライド 49）

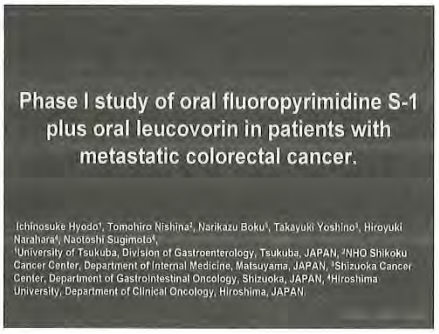


S-1 が持続静注の 5-FU をリプレイすることができるかが我々の興味でもあります。

(英訳)

Thus we have started to gain confidence as to whether the S-1 can replace or be combined with infusional 5FU. That's a current point of interest and something we are keeping a secret.

(スライド 50)

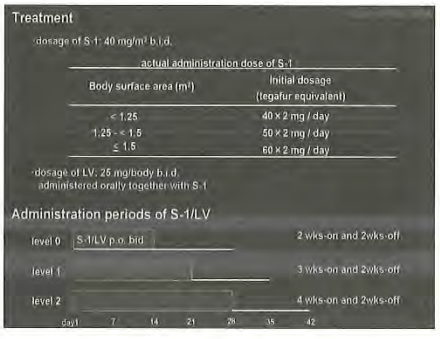



S-1 とロイコボリンも組み合わせとしましては 5-FU 系の経口剤に対して、経口のロイコボリンを併用するというシンプルなコンセプトで始まったんですけれども、フェーズⅠの結果を去年に、ESMO で発表させていただきました。

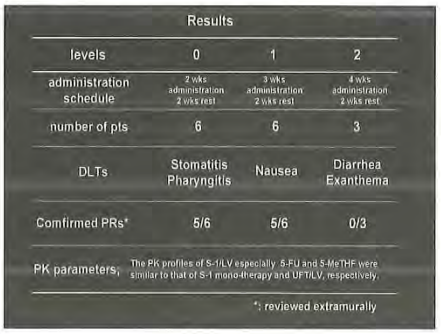
(英訳)

S-1+oral Leucovorin is a simple concept and the result was published last year.

(スライド 51)




(スライド 52)

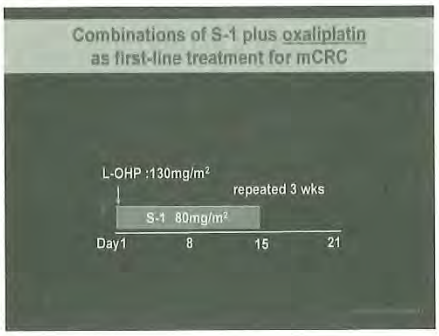



量は、S-1とロイコボリンの量はフィックスしたままスケジュールを2週飲むか、もしくは3週飲むか、4週飲み続けるかというようなスケジュールを調整してやり、結局は2週飲んで2週休むのがリコメンドドースに決定したんですけれども、レベル0、1、2とありまして、DLT、Dose Limiting Toxicity は口内炎や下痢が主なものだったのですが、レベル0、レベル1におきまして、6分の5という奏功率を得られております。レベル2ではちょっと毒性が強くて続けられずに、3分の0となりましたが、これはフェーズⅠの結果を発表しまして、フェーズⅡの登録が、今、全て終了いたしました。S-1 とロイコボリンをベースにして、今後さらに次のコンビネーションを考えていきたいと考えております。

(英訳)

S-1 and Leucovorin was fine except for the duration of the administration whether one week or 2 weeks or 3 weeks or 4 weeks. 2 weeks on and 2 weeks off was found to be the recommended dose for levels 0, 1 and 2. Those limiting toxicity such as domititus and diarrhea were most significant in level 2 the response rate was 5/6 and 5/6 for level 0 and level 1, although the level 2 was 0/3. But S-1 Leucovorin based combinations is to be considered now that the registration of the patients is over.

（スライド 53）

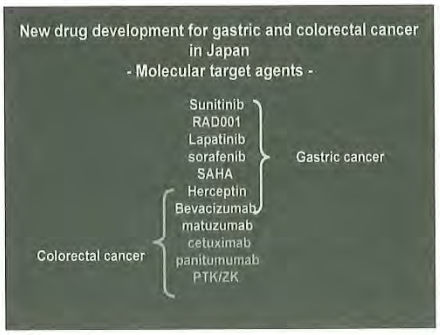



あと、S-1＋オキサリプラチンのフェーズⅡも登録が終了して結果が間もなく発表されるだろうと思います。

（英訳）

Also we soon expect to see the results published for the Oxaliplatin as a first line treatment for colorectal cancer.

（スライド 54）




最後にニュードラッグの話になりますが、分子標的薬に関しましてここに示します。国内だけでやっているものは少なくて、ほとんどが外資系の会社からの治験であります。先ほどからご発表がありましたように、韓国の先生方等を含めまして、我々もグローバルな試験に参加させていただいているというのが現状であります。

（英訳）

Here is a list of new drugs that are currently under development. Many are carried out by the foreign capital pharmaceutical companies, a few of them are being carried out only in Japan, and in fact we are part of the global clinical trials including those presented by Korean speakers

（スライド 55）




今もやっぱり海外の外資系で、大きな会社の力はニュードラッグの開発についてはすごく大きなものがありますが、大腸がんに関しましては欧米に何とか追い付くしかありませんので、欧米のグローバル試験に入っていきたいと思います。ただ、胃がんはアジアに多い疾患でありますので、アジアのパワーを何とか世界中に持っていきたいということで、それが本当の意味の ICH ではないかと今考えております。以上です。ご清聴、ありがとうございました。

（英訳）

Lastly as a conclusion at present new drug development is under control and influenced by global drug companies. To catch up with western countries we should consider active participation in global trials which are lead by western countries but when it comes to gastric cancer this is something that is more prevalent in Asia therefore we should take the initiative among Asian countries and I believe that would lead to ICH in the real sense of the word. Thank you for your attention.

# 日本における肺がんの抗がん剤治療の現況
# Current Status of Cancer Chemotherapy for Lung Cancers in Japan

静岡がんセンター呼吸器内科部長
山本　信之

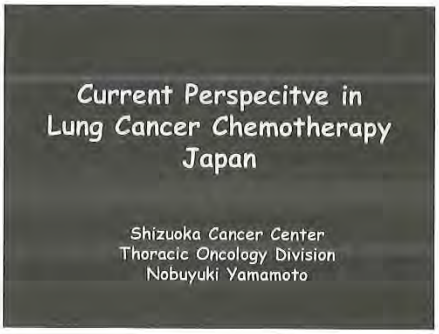


静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長 Chief, Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center
山本　信之
Nobuyuki Yamamoto

経歴(Curriculum Vitae):

| | |
|---|---|
| 1989-1991 | 和歌山県立医科大学研修医<br>Trainee, First Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University Hospital |
| 1992-1997 | 国立がんセンター中央病院 レジデント及びがん専門修練医<br>Resident and Chief Resident, Division of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital |
| 1997-2002 | 近畿大学医学部腫瘍内科 助手<br>Staff, Department of Medical Oncology, Kinki University School of Medicine |
| 1999-2002 | 近畿大学医学部腫瘍内科 講師<br>Associate professor, Department of Medical Oncology, Kinki University School of Medicine |
| 2002 | 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長<br>Chief, Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center |

(スライド1)

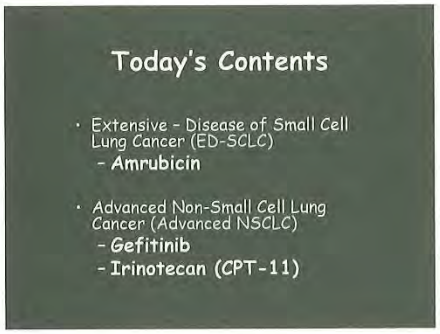



望月先生、過分なご紹介をどうもありがとうございました。静岡がんセンターの呼吸器内科の山本です。本日は『日本における肺がん治療の現況』という題でお話しさせていただきます。特に日本で開発されたお薬、もしくは日本に馴染みの深いお薬についてお話しさせていただきたいと思っております。

(英訳)

Thank you Dr. Mochizuki for your very kind introduction, I'm the chief of thoracic oncology division. The title of my presentation is current perspectives in lung cancer and chemotherapy in Japan. Let's especially focus on drugs developed in Japan or ones we're familiar with here in Japan.

（スライド2）

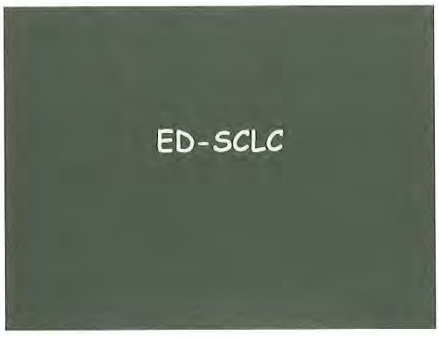



具体的に言いますと、ここに挙げておりますように、進展型小細胞肺がんに対するアムルビシンの効果、あとは、進行非小細胞肺がんに対するゲフィチニブ（イレッサ）、もしくはイリノテカンについての試験の結果を報告させていただきます。

（英訳）

Specifically you see here Amrubicin is the effective medicine for extensive disease of small cell lung cancer (ED-SCLC) and for the advanced non small-cell lung cancer (advanced NSCLC) there is the Gefitinib (Iressa) as well as the Irinotecan (CPT-11), so we'd like to see the effectiveness of these drugs.

（スライド3）

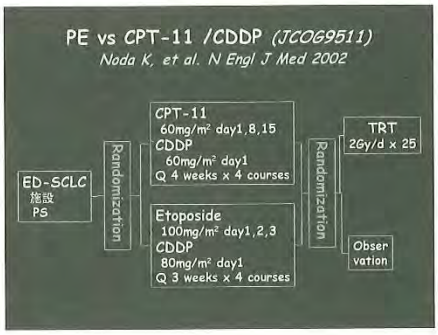



先ずは、進展型小細胞肺がんについてであります。

（英訳）

Whose trial is ED-SCLC?

（スライド4）

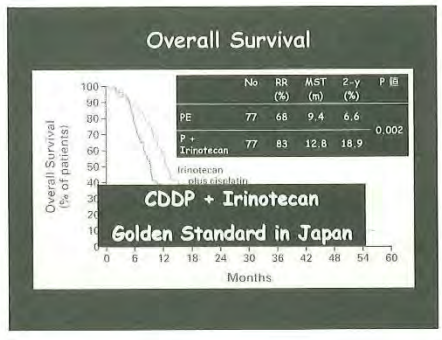



これは先ほど JCOG の福田先生が説明されたトライアルでありますが、進展型小細胞肺がんについてはシスプラチンとエトポシドの併用療法が標準的医療として確立されておりました。日本におきましては、シスプラチン＋イリノラカンがインベストゲーショナルアームとして開発され、この第Ⅲ相試験が JCOG で行われました。

（英訳）

Well Dr. Fukuda from JCOG explained to us about this trial earlier, in ED-SCLC, A combination of Cisplatin(CDDP) and Etoposide is established as a standard therapy. CDDP + CPT-11, was developed as this investigational arm, and a phase III study was conducted as Dr. Fukuda explained to us.

（スライド5）



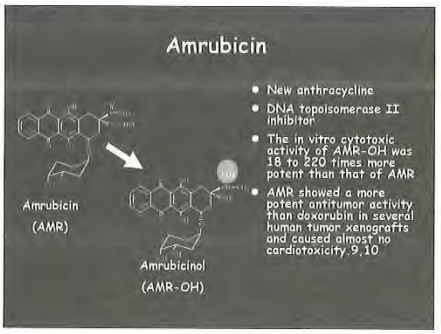

結果は先ほど福田先生が示されたとおりで、シスプラチン＋エトポシドに対してシスプラチン＋イリノテカンは優位に勝っていました。生存期間中央値（MST）で示しますと、シスプラチン＋エトポシドが 9.4 カ月であったの

が、シスプラチン＋イリノテカンになりますと、12.8カ月となり、3ヶ月延びたということで、少なくとも日本におきましては、進展型小細胞肺がんに対する標準的治療方法はシスプラチン＋イリノテカンと認識されております。

（英訳）

And the CPT-11 + CDDP is significantly better than Etoposide + CDDP, at Median Survival time (MST), 3 month extension was done, and observed. I think now in Japan, for ED-SCLC CDDP + Irinotecan are good combinations, so it's the golden standard in Japan.

（スライド6）




その後、多分、これはまだ日本でのみ発売されているお薬でアムルビシンという抗がん剤が開発されました。これは新規のアントラサイクリン系抗がん剤であります。

（英訳）

Amrubicin (AMR) is the only drug marketed and available in Japan. That is a new anthracycline drug.

（スライド7）

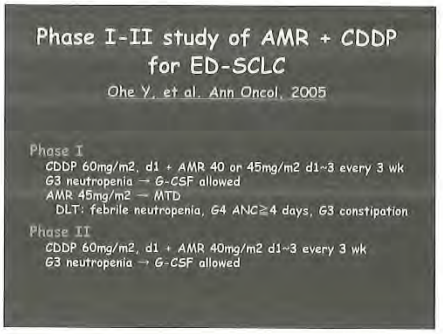



未治療の進展型小細胞肺がんに対してこのアムルビシン単剤の第Ⅱ相試験が行われました。その結果は、MST が 11.7 カ月と、非常に優れた成績が報告されております。

（英訳）

The phase II study for untreated ED-SCLC was conducted using AMR. Excellent results were reported with MST of 11.7 months.

（スライド8）

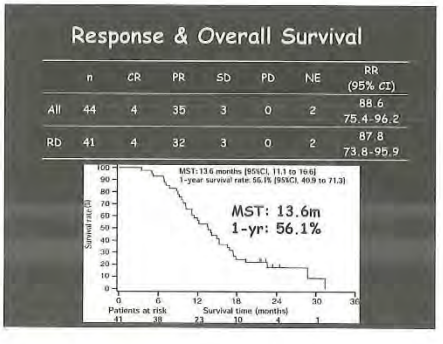



アムルビシン単剤で優れた成績が報告されましたので、その後にシスプラチンとの併用下における第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われております。

（英訳）

This is a standalone monotherapy, single agent result, although a phase I-II study was conducted in combination treatment as well.

（スライド9）



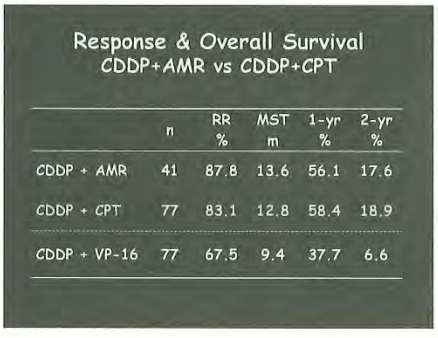

これはその結果ですが、44 例の患者さんがこのスタディに登録されました。奏効率は 88.6%と、非常に良好で、さらに MST が 13.6 カ月という結果が得られており

ます。

（英訳）

With CDDP + AMR combination which 44 patients were enrolled in, we achieved results of 88.6%, very good response rate (RR), and MST of 13.6 months.

（スライド10）

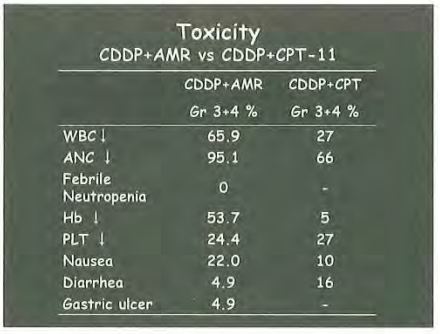



このシスプラチンとアムルビシンの併用療法のフェーズⅡの結果をこれまでのスタディの結果と並べますと、世界標準であるシスプラチン＋エトポシドの奏効率は約67%、MSTが9.4カ月。今、日本の標準であるシスプラチン＋CPT-11の奏効率が83%、MSTが12.8カ月でありますので、シスプラチン＋アムルビシンの奏効率の88%、MSTの13.6カ月は、この中で最も優れている可能性があります。

（英訳）

This is combination of CDDP and AMR compared to the standard CDDP + Etoposide (VP-16) which has 67.5% RR, 9.4 months MST, and the CDDP + CPT-11 which has 83.1% RR and 12.8 months MST. 88% RR and 13.6 months MST of the CDDP + AMR is the most excellent among those 3 groups.

（スライド11）

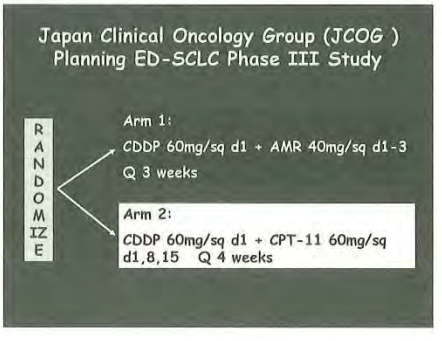



副作用ですが、シスプラチンとアムルビシンの併用療法は、シスプラチンとイリノテカンに比較して血液毒性は強く出るものの、下痢が極端に少なく、総合的に見ると、シスプラチンとイリノテカンの併用療法よりも副作用が少ないのではないかとも思われております。

（英訳）

So what about the adverse effects or toxicity with this CDDP + AMR versus CDDP + CPT-11? You see some toxicity and a marked reduction of diarrhea, although generally speaking the CDDP + CPT-11 is less toxic.

（スライド12）



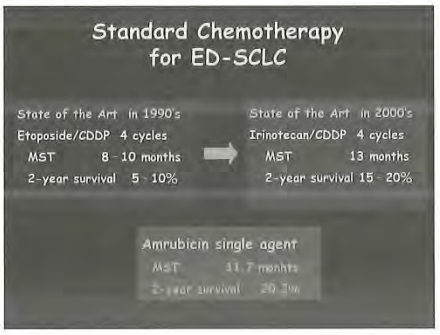

これらの結果から、今、JCOGでは進展型非小細胞肺がんに対して、シスプラチン＋イリノテカンとシスプラチン＋アムルビシンの第Ⅲ相試験が計画されており、今年度には始まる予定になっております。

（英訳）

JCOG is currently doing the planning for the ED-SCLC phase III study. This fiscal year we'd

like to launch this project for the phase III study.

（スライド13）




今までの治療成績を MST でみてみますと、シスプラチン＋エトポシドとシスプラチン＋イリノテカンのちょうど中間ぐらいの成績がアムルビシン単剤で得られると思われます。

（英訳）

This is the summary of our results so far: The Amrubicin for a single agent is between the two.

（スライド14）

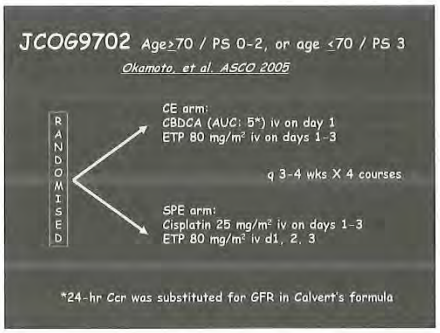



よって、シスプラチンが使えないような高齢の患者さんに対して、アムルビシン単剤の検討が行われるようになりました。

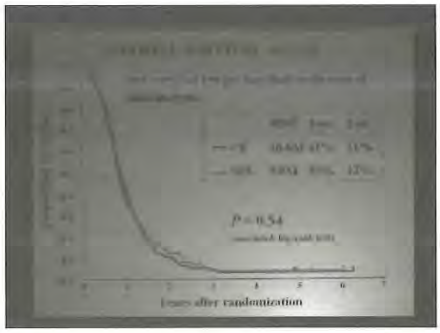
（英訳）

For the patients that CDDP cannot be administered such as elderly or unfit patients, now Amrubicin is being considered.

（スライド15）




（スライド16）




これは JCOG で行なわれました 70 歳以上の高齢者の進展型小細胞肺がんに対する比較試験であります。カルボプラチンとエトポシドの併用療法とシスプラチン少量分割療法とエトポシドの併用療法の２群を比較した試験ですが、その結果は、生存曲線は 2 群とも全く変わらないということでした。

（英訳）

Look at the chart of elderly and you see the ED-SCLC in comparison, so you can see there are two groups here, the arms up, Carboplatin (CBDCA) + Etoposide (ETP) group (CE), and down, CDDP + ETP group (SPE) comparing them. As a result the survival curve is not different between the two groups.

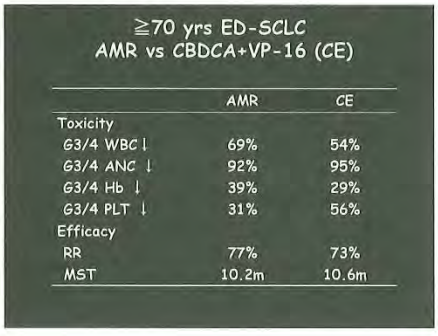
ただ、シスプラチンとの併用と比較すると、カルボプラチンとの併用療法はやはり毒性の点で勝っている。要するに、副作用が少ないことがわかりましたので、高齢者の小細胞肺がんに対する標準的化学療法は、カルボ

プラチン＋エトポシドであると考えております。

（英訳）

However compared to the CDDP combination group (SPE), the CBDCA combination group (CE) is less toxic, less adverse effects are observed. Therefore for the elderly patients with non SCLC the standard could be CBDCA + Etoposide.

（スライド17）

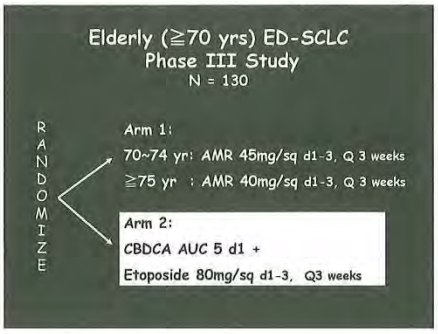



このカルボプラチン＋エトポシドの治療成績とアムルビシン単剤の治療成績を並べて書きますと、アムルビシン単剤でも血液毒性はまずまず出るのですが、血小板減少についてはカルボプラチン＋エトポシドよりも優れています。さらに、アムルビシン単剤でカルボプラチン＋エトポシドとほぼ同じ奏効率および生存期間の延長が認められるということが予想されております。

（英訳）

Here are more results of the combined agents of CBDCA + Etoposide versus a single agent AMR. There appears to be no reduction of toxicity, but better neutropenia or platelet reduction with the single agent. It almost achieved the same level of RR or MST extension with the CE group.

（スライド18）




そのため現在70歳以上の進展型小細胞肺がんの患者さんに対しまして、カルボプラチン＋エトポシドをリファレンスアームにしまして、アムルビシン単剤の効果を見る第Ⅲ相試験が進行中であります。

（英訳）

This is the outcome we are expecting for the current phase III study of AMR. For elderly ED-SCLC patients 70 years or older, CBDCA + Etoposide is a reference arm and you see the arm1 and arm 2 in comparison with this phase III study.

（スライド19）



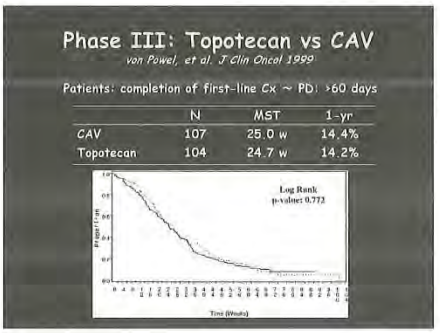

アムルビシンというお薬はアントラサイクリン系のお薬です。作用機作としては古いですが、最近は小細胞肺がんに対してアントラサイクリン系の抗がん剤が使われることは先ずないので、再発の小細胞肺がんに対しても効果が予想されます。

（英訳）

Amrubicin (AMR) is the anthracycline drug, so

it has the long established mechanism action, but for SCLC this anthracycline drug hasn't been used recently so it might be good for relapsing cases of SCLCs.

（スライド 20）




再発の小細胞肺がんは Sensitive relapse と Refractory relapse に分類されます。Sensitive relapse は、一度抗がん剤治療をして一旦縮少したにも拘らず、再発した小細胞肺がんの患者さんのことをさします。

（英訳）

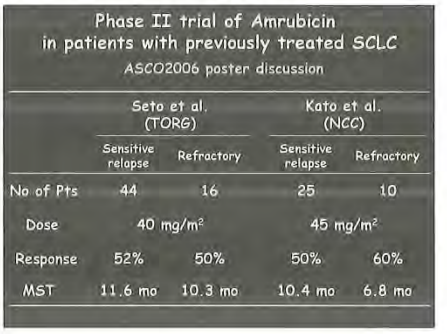
Relapse cases of SCLC are divided between sensitive and refractory relapse. A sensitive relapse is observed after the reduction occurred for some SCLC patients.

トポテカン単剤と、CAV 療法という、3剤併用療法を比較したところ、生存期間の差が見られませんでした。この結果から、Sensitive relapse の小細胞肺がんに対しては、トポテカン単剤療法が標準的治療の一つであることが世界的に認知されるようになりました。ただ、トポテカン単剤の治療成績は、MST で約6カ月ということで、まだまだ十分ではありません。

（英訳）

Topotecan is a single agent verses CAV which is 3 drugs in combination. No difference between Topotecan versus CAV. So for sensitive relapse of SCLC group this Topotecan single agent drug could be a standard. Globally I think this is now recognized, but the result of the Topotecan alone is about 6 months of MST which is not sufficiently long enough.

（スライド 21）




2006 年の ASCO (米国臨床腫瘍学会)で、再発の小細胞肺がんに対するアムルビシンの治療成績が日本から2つ報告されております。一つは、投与量を 40mg/㎡にしたもの。もう一つは投与量を 45mg/㎡にしたもので、この 45mg/㎡というのが日本における未治療の小細胞肺がんに対する承認用量であります。いずれの治療成績からもわかりますように、こっち側が Sensitive relapse で、こちら側が Refractory であります。Refractory というのは前の治療に効かなかった患者さんですが、いずれも奏効率は 50%、MST が 10 カ月ということで、Sensitive のみならず、Refractory でもアムルビシンの効果が高い可能性が示されました。

（英訳）

The results of Amrubicin and related drugs were presented by 2 Japanese speakers last year at ASCO 2006. A dose of 40mg versus 45mg in each male. This 45mg is the approved dose for these untreated SCLC patients. You can see the sensitive relapse here, and in the refractory case, it didn't respond to the previous treatment. The response rate is 50% in both cases, with an MST of almost 10 months, so for the relapse case it's sensitive but even for the relapse Amrubicin shows its possible effective in refractory cases.

（スライド 22）

Phase II trial of Amrubicin
in patients with previously treated SCLC
ASCO2006 poster discussion

| | Abst#7060 Seto et al. | Abst#7061 Kato et al. |
|---|---|---|
| No of Pts | 60 | 35 |
| Dose | 40 mg/m² | 45 mg/m² |
| G4 leukopenia | 20% | 44% |
| G4 neutropenia | 55% | 71% |
| Febrile neutropenia | 5% | 35% |
| G3 Plt ↓ | 20% | 38% |
| G3 anemia | 33% | 38% |
| TRD | 0 | 1 |

アムルビシンは小細胞肺がんに対しては 45mg/㎡で承認されておりますけれども、そのまま再発の小細胞肺がんに使用すると、Febrile neutropenia が 35%に生じます。高々5ミリ落とすだけでこれが 7 分の 1 の 5%に減ることがわかって参りましたので、再発の小細胞肺がんにアムルビシンを使用する場合には、現時点では 40mg/㎡という投与量が推奨されております。
（英訳）

However, for Amrubicin in previously treated cases, when the 40mg dose is used, febrile neutropenia is reduced to 5%, which is 1/7 compared to the approved 45mg dose. The 40mg /m² is now the current recommended dose.

（スライド 23）

Proposal Phase III Study
for Relapsed SCLC

RANDOMIZE
- Sensitive case
  - Amrubicin
  - Topotecan or Reinduction
- Resistant case
  - Amrubicin
  - Gemcitabine (CPT, Paclitaxel, BSC)

これらの結果を受けまして、今現在、我々が考えているスタディとしては、Sensitive relapse のケースに対してはアムルビシンとトポテカンの比較試験、Resistant case (Refractory case)に対しては、アムルビシンとその他のゲムシタビンやイリノテカン等の抗がん剤との比較試験を考えております。
（英訳）

Now we propose that phase III study of Amrubicin compared with Topotecan or reinduction, and for resistant cases (refractory case Amrubicin versus Gemcitabine or (Irinotecan).

（スライド 24）

Advanced NSCLC

続きまして、進行の非小細胞肺がんの治療方法についてお話しさせていただきます。
（英訳）

Now I'd like to go on to advanced NSCLC.

（スライド 25）

Chemotherapy for NSCLC

| | 1980～1985 | 1986～1990 | 1990～1995 | 1995～2000 | 2000～ |
|---|---|---|---|---|---|
| Platinum | CDDP | | CBDCA | 3rd Generation Regimens | |
| Other | VDS<br>Etoposide<br>MMC | | | Irinotecan<br>Paclitaxel<br>Docetaxel<br>Gemcitabine<br>Vinorelbine | ALIMTA<br>TS-1 |
| | 2nd Generation Regimens | | | | |
| Target | | | | | Gefitinib<br>Erlotinib<br>Cetuximab<br>Bevacizumab |

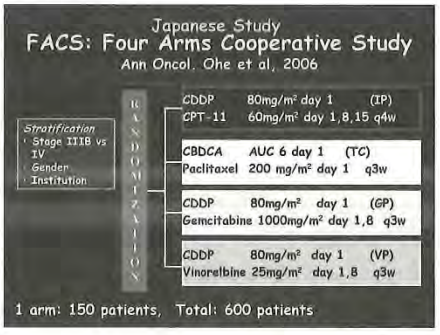
これは非小細胞肺がんの化学療法の歴史であります。1980 年代にシスプラチンが開発され、進行の非小細胞肺がんの化学療法の歴史が始まりました。80 年代はこのシスプラチンとビンデシン等との併用療法が標準的治療とされ、これは第 2 世代レジメンと呼ばれております。1990 年代に入り、イリノテカン、パクリタクセル、ドセタキ

セル、ゲムシタビン等々の薬が開発され、シスプラチンもしくはカルボプラチンとこれらのお薬の 2 剤併用療法が第 3 世代レジメンとして開発されております。第 2 世代レジメンよりも第 3 世代レジメンの方が効果が高いことがわかっておりますので、非小細胞肺がんの標準的治療方法はこの第 3 世代レジメンになります。ただ、この第 3 世代レジメンはいろいろな組み合わせが考えられる為、どの組合せが最も適切かということについての検討が 1990 年代の後半から 2000 年ぐらいにかけて世界各地で行われました。

(英訳)

This shows the Chemotherapy history for NSCLC in the 1980s when CDDP was developed, and for the advanced cases chemotherapy started in 80s with CDDP + VDS which was a standard at that time. They are called second generation regiments. Then in the 1990s the Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel, and so on were developed. CDDP or CBDCA in these drugs like Irinotecan and so on could combine into drug arms into a so-called 3rd generation regime. And at the moment, rather than 2nd generation regimes the 3rd generation regimes that show higher efficacy, therefore this has been chosen to become the standard. However these 3rd generation regimes can have different combinations- which combination is optimal?- during the latter half of the 90s the consideration started and through to the early 2000s global studies were conducted.

(スライド 26)

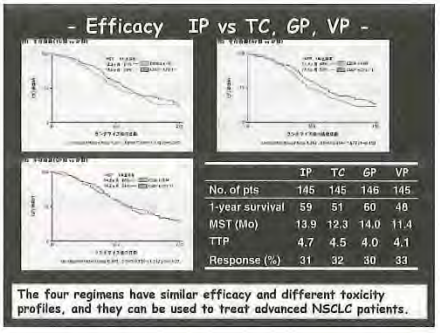



我が国でも FACS という臨床試験がおこなわれました。シスプラチン＋イリノラカンを標準的治療法としまして、カルボプラチン＋パクリタクセル、シスプラチン＋ゲムシタビン、シスプラチン＋ビノレルビンのこの 3 群を比較する第Ⅲ相試験であります。結果はここに示したとおりです。

(英訳)

In Japan the study that is called FACS (Fours Arm Cooperative Study), announced in 2006 Annals of Oncology. CDDP + Irinotecan (IP group) is regarded as the standard, and CBDCA + Paclitaxel (TC group), CDDP + Gemcitabine (GP group), and CDDP + Vinorelbine (VP group), those 4 groups are compared as shown here.

(スライド 27)




他の国々から報告されている試験と同様に、この四つの治療方法は差がなかったということで、第 3 世代レジメンはどれを使っても同じような効果であることが日本においても確認されました。ただ、日本人はやはり欧米人に比べて長生きです。このような患者さんの MST は欧米人では8カ月から 10 カ月でありますけれども、日本人はカルボプラチン＋タキソールで 12 カ月の MST があることがわかりました。

(英訳)

You can see that the other countries also reported similar results. When the 4 arms compared them there were no differences among those 4 groups. Whichever combination of the 3rd generation regimens is used will achieve the same efficacy, but Japanese have a longer survival compared to Westerners, they have 8months to 10 months MST. The CBDCA + Paclitaxel combined

have 12months MST. The yardstick is set around 12 months MST.

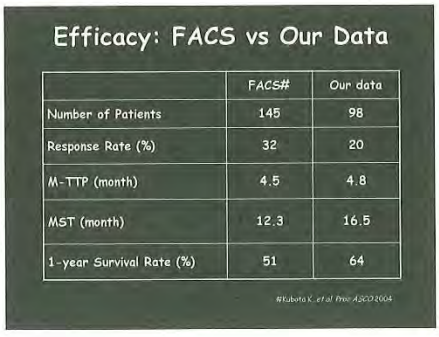
（スライド 28）




静岡がんセンターでの治療成績を調べる為に、FACS 研に登録された患者さんと全く同じ対象の患者さんで、カルボプラチンとタキソールをやった総勢 98 人の患者さんについての予後調査を行いました。
（英訳）

These are the results of a study we explored at the Shizuoka Cancer Center, similar patients to the FACS patients population was used. CBDCA combined with Paclitaxel. There were 98 patients enrolled in this study.

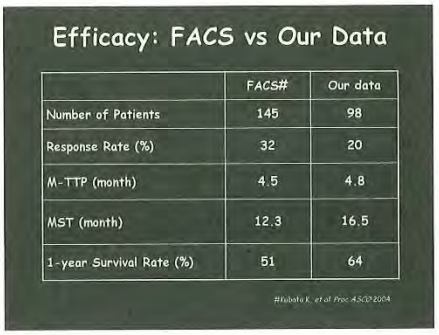
（スライド 29）




これは FACS 研との対比であります。
（英訳）

You can see the comparison of FACS and our data.

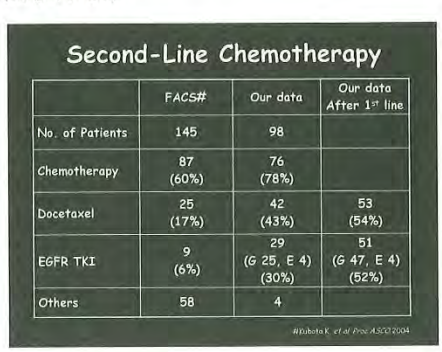
（スライド 30）




注目すべきは median Time To Progression と MST で、median Time To Progression は FACS と同じであります。即ち、カルボプラチン タキソールは、同じような患者さんを選択すれば、日本中どこへ行っても同じような治療成績が得られるということであります。ただ、MST は、FACS 研に比べて、静岡がんセンターの方が 4 カ月優れております。これは、2 次以降の化学療法が他の施設とうちでは違う可能性があると思われました。
（英訳）

M-TTP (median time to progression) and MST is noteworthy, it's identical to FACS using CBDCA and Paclitaxel. If you choose the same population, a similar result can be achieved anywhere in Japan. However as for MST ours was 4 months longer than FACS. For this MST we compared after first line chemotherapy with those of the other facilities.

（スライド 31）

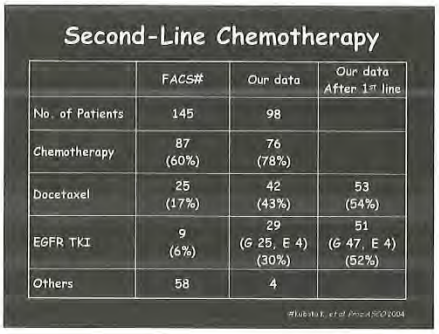



FACS 研で行われた 2 次治療と、静岡がんセンター

で行われた2次治療を調査した結果を示します。
(英訳)

So, next the results of FACS compared with our second line treatments.

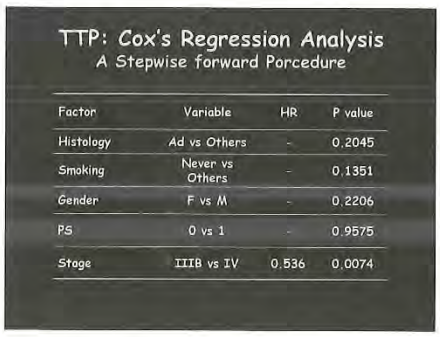
(スライド32)




見ていただければわかりますが、FACS 研ではドセタキセルを2次治療として使った患者さんが 17%、イレッサを含む EGFR TKI を使った患者さんは6%しかいませんでしたが、静岡がんセンターではドセタキセルを使った患者さんが50%で、EGFR TKIも52%の患者さんで投与されておりました。
(英訳)

As you can see clearly at FACS Docetaxel was used 17%, EGFR TKI (eg; Gefitinib) 6% of the patients. In out case Docetaxel was sued for 54% of the patients, and 52% used EGFR TKI. That's the difference in terms of treatments used.

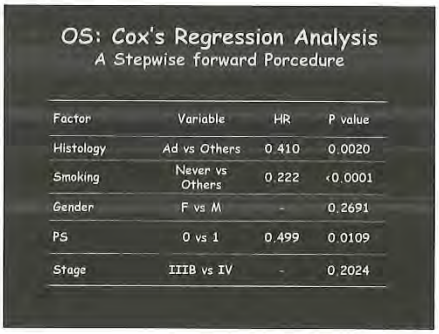
(スライド33)




Time To Progressionに関わる因子について多変量解析で調べてみました。Time To Progression に関しては、ほとんどどの因子も有意な関連はありませんでした。
(英訳)

In terms of survival time to progression (TTP), the factors were analyzed using multivariate approach. Most factors were not significantly related with TTP.

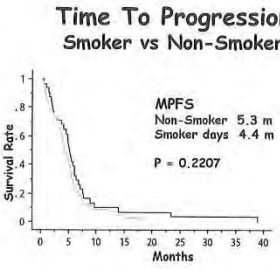
(スライド34)




生存期間については、腺がんの患者さんや非喫煙者が長生きする傾向にありました。これは皆さんご存じのように、EGFR TKI に効果の高いと言われる患者集団であります。
(英訳)

Overall survival of patients with adenocarcinoma the patients tend to live longer and non-smokers tend to live longer. As you may know EGFR TKI is considered to be effective for these patients, especially for non-smokers.

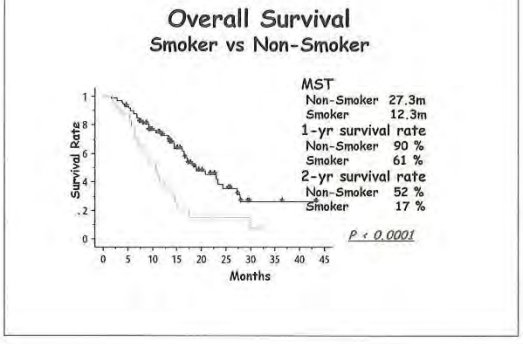
(スライド35)



実際、非喫煙者と喫煙者で Time To Progression を見てみますとほとんど変わりません。要するに、カルボプラチンとタキソールの併用療法の効果は喫煙歴には無関係だということになります。
(英訳)

In the case of smokers versus non-smokers there is no significant difference in the time to progression regardless of their smoking experience.

(スライド 36)

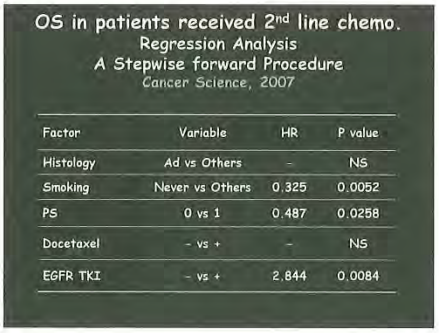



生存期間で見てみますと、喫煙者のMSTは 12.3 カ月。これは普通の成績であります。ただ、驚くべきことに、非喫煙者の MST は 27.3 カ月でした。要するに、非喫煙者に対しては通常の治療成績の 2 倍から 2.5 倍の延命効果が静岡がんセンターでは得られています。

やはりこの結果から見ると、2 次治療以降で患者を選択して EGFR TKI を投与することが患者さんの寿命を延ばすことに繋がる可能性が高いと思われます。
(英訳)

However in the case of overall survival the smokers MST is 12.3 months, just over average, but surprisingly the non-smoker MST is 27.3 months, meaning that they live 2.5 times longer than those of the case of standard treatment Shizuoka Cancer Center. Therefore after second line for particular patients if we select EGFR TKI it could result in longer survival.

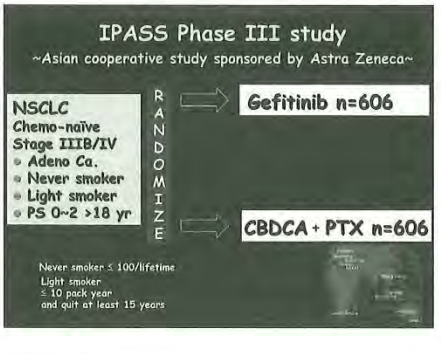
(スライド 37)




実際、多変量解析で 2 次治療を受けた患者さんでどの因子が生存期間に効いているかを検討してみたところ、喫煙歴とかPSも残ってくるのですが、やはり EGFR TKI の治療歴も関連することがわかりました。やはり選択した患者さんにおいては、EGFR TKIを投与することが患者さんの寿命を延ばすことに繋がるだろうと現時点では考えております。
(英訳)

In fact according to multivariate analysis we examined the factors prolonged overall survival of the second line recipients They were identified in terms of smoking history and PS, but above all the EGFR TKI was considered to be significant so for selected patients EGFR TKI administration results in longer survival.

(スライド 38)




現在、IPASS スタディがアジアで行われております。これは、先ほど申しました EGFR TKI に効きそうな患者さんを選んで、イレッサとカルボプラチン＋パクリタクセ

ルを比較する試験であります。EGFR TKI に効きそうな患者というのは腺がんでNever smoker、もしくはLight smoker の患者であります。残念ながら韓国の先生方は参加されておりませんが、全体で 1,200 例の試験であります。Primary Endpoint は Time To Progression であります。この結果が出ますと、これら腺がん、Non-smoker の患者さんに対して、EGFR TKI が本当に優れているかどうかがわかるだろうと思っております。
(英訳)

In order to further explore this aspect the Asian Cooperative study, IPASS is going on to look at the patients that are most likely to benefit from EGFR TKI compared to CBDCA + Paclitaxel. Korea is not part of the study but 1200 patients are to be enrolled and the time to progression is the endpoint and in adenocarcinoma and never smoking patients would be the focus.

この腺がん、もしくは非喫煙者の患者さんが何故、EGFR TKI に効くのかということで、先ほど韓国の先生方の報告がありました EGFR 遺伝子変異がこれらの患者さんに多いことがわかって参りました。
(英訳)

Why is EGFR TKI effective for adeno-carcinoma and never-smokers? The EGFR TK mutation patient was reported by Korean speakers earlier and we found out there were more patients that had the EGFR TK mutation.

(スライド 39)

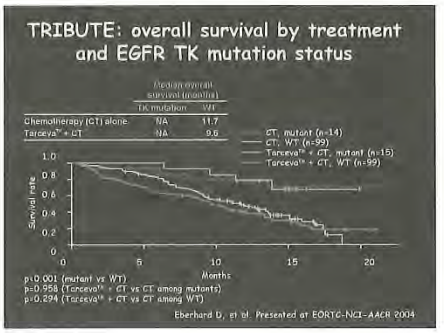
**Prospective Phase II trials of EGFR-TKI for NSCLC pts with EGFR mutations**

| Study | Response rate | TTP |
|---|---|---|
| Spanish trial oral #7020 | 82% (31/38) | 13.3 months |
| WJTOG0403 Poster discussion #7073 | 75% (21/28) | ND |
| Sutani et al. Poster discussion #7076 | 78% (21/27) | 9.4 months |
| Morikawa et al. Poster discussion #7077 | 62% (21/34) | 9.7 months |
| Sunaga et al. Poster #7183 | 83% (15/18) | ND |
| Cumulative response rate: 75% (109/145) | | |

EGFR 遺伝子変異のある非小細胞肺がんに対する EGFR TKI の第Ⅱ相試験の結果が去年の ASCO で幾つも報告されております。ここに WJTOG と書いてあるのは、私が属している West Japan Thoracic Oncology Group というグループの略称ですが、EGFR ミューテーションを有する患者さんにイレッサを投与したところ、リスポンスレートが 75%あることがわかりました。複数の臨床試験グループも同じような成績を報告しております。全部まとめてみますと、やはり 75%あるということで、ミューテーションを持っている患者さんに対してイレッサはかなりの腫瘍縮小効果があることが再確認されております。
(英訳)

Some phase II study of gefitinib for NSCLC with EGFR mutation were presented by ASCO last year . WJTOG stands for the West Japan Oncology Group which I belong to. The response rate was 75% for those EGFR TK mutation patients (WJTOG0403). Similar results were reported by other groups as well. Therefore overall the response rate is around 75%. For those patients with mutations, Gefitinib is quite effective.

(スライド 40)

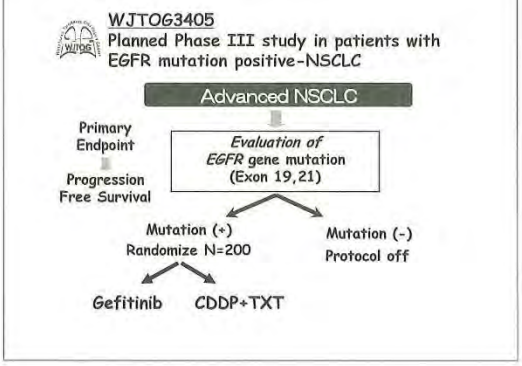



しかし、EGFR の遺伝子変異は予後因子である可能性があります。これは、通常の抗がん剤にタルセバ(EGFR-TKI)をプラスマイナスした比較試験の生存曲線であります。上 2 つのサバイバルカーブがEGFR 遺伝子変異のある患者さんの生存曲線です。即ち、抗がん剤のみがこの赤です。オレンジ色は抗がん剤にタルセバを加えているものです。 EGFR 遺伝子変異を有している患者さんは、別に EGFR TKI を投与しなくても、普通の化学療法だけで長生きする可能性があり、予後

因子である可能性があります。そのため、実際 EGFR 遺伝子変異のある患者さんに対する EGFR TKI の効果を検討するために第Ⅲ相試験を行う必要があります。
(英訳)

However for patients with EGFR TK mutation, this could be the prognosis factor. One possibility was showed in Tarceva's (EGFR-TKI) phase III study which was compared between chemotherapy and chemotherapy + Tarceva. Here is the survival curve. The top two red and orange lines are the ones with EGFR TK mutations. Red is chemotherapy alone. Orange is chemotherapy + Tarceva. Patients with EGFR TK mutations tend to live longer even without EGFR TKI. It could be a prognosis factor. Phase III has to be carried out to determine whether EGFR TKI really is effective for patients with EGFR TK mutations.

(スライド 41)




現在、我々WJTOG で行っているのは、EGFR 遺伝子変異、エクソン 19 のディレーションと 21 のポイントミューテーションでありますが、このミューテーションがある患者さんだけを選択して、イレッサとシスプラチン+ドセタキセルの比較試験を行っております。
(英訳)

We are now looking at the patients with the EGFR mutations, exon 19 and 21 deletions, to compare Gefitinib and CDDP+ Docetaxel (TXT) combinations in WJTOG.

(スライド 42)




次は高齢者の非小細胞肺がんについてお話しさせていただきます。
(英訳)

Next we have elderly patients with non-SCLC.

(スライド 43)

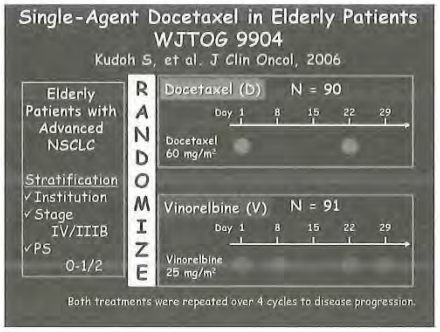
Randomized Phase III Study in elderly NSCLC patients

| | Regimen | n | MST(w) | 1-yr(%) |
|---|---|---|---|---|
| ELVIS | BSC | 81 | 21 | 14 |
| | VNR | 80 | 28 | 32 |
| SICOG | Gem/VNR | 60 | 29 | 30 |
| | VNR | 60 | 18 | 13 |
| MILES | VNR | 233 | 37 | 41 |
| | Gem | 233 | 28 | 26 |
| | Gem/VNR | 232 | 32 | 31 |

高齢者の非小細胞肺がんの患者さんに対しては、ビノレルビンの単剤療法が世界的な標準療法として認識されております。
(英訳)

Vinorelbine (VNR) is recognized as the standard treatment.

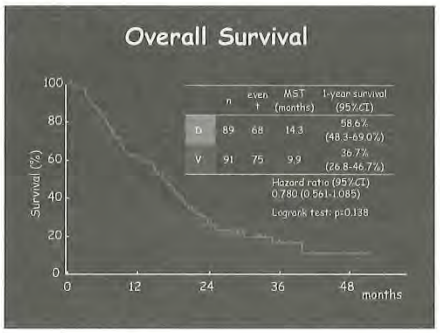
（スライド 44）




そこで、我々WJTOG のグループは、世界標準であるビノレルビンに対してドセタキセルがどれぐらい効果があるのかを調べる為の第3相試験を行いました。
（英訳）

In that group the phase III trial was carried out comparing Vinorelbine and Docetaxel to see the efficacy.

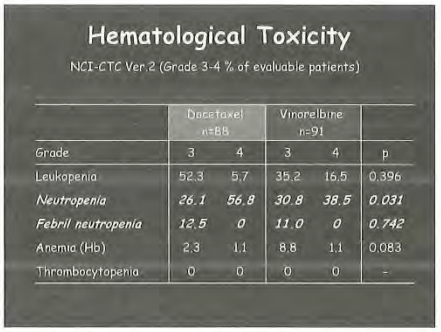
（スライド 45）




結果は、高齢者の非小細胞肺がんに対してビノレルビンはMST が約 9.9 カ月であるのに対して、ドセタキセルは 14.3 カ月ということで、ビノレルビンに比べてドセタキセルの方が延命効果が優れていることを確認しております。
（英訳）

The Docetaxel was resulted in 14.3months of MST, which was found to be more effective that Vinorelbine 9.9 months.

（スライド 46）




| | Docetaxel n=88 | | Vinorelbine n=91 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Grade | 3 | 4 | 3 | 4 | p |
| Leukopenia | 52.3 | 5.7 | 35.2 | 16.5 | 0.396 |
| *Neutropenia* | *26.1* | *56.8* | *30.8* | *38.5* | *0.031* |
| *Febril neutropenia* | *12.5* | *0* | *11.0* | *0* | *0.742* |
| Anemia (Hb) | 2.3 | 1.1 | 8.8 | 1.1 | 0.083 |
| Thrombocytopenia | 0 | 0 | 0 | 0 | - |

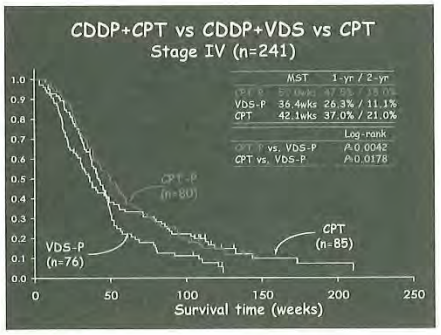
ただ、ドセタキセルではグレード 3-4 の好中球減少は約 80%、発熱性好中球減少は 13%に生じ、高齢の患者さんにこれだけの血液毒性が生ずることはあまり良いことではありません。
（英訳）

But the hematological toxicity like neutropenia was found among 80% of the patients and febrile neutropenia occurred in 13% of the patients with Docetaxel. Because toxicity to hematology is so frequent among elderly patients, it is not favorable.

（スライド 47）



（スライド 48）

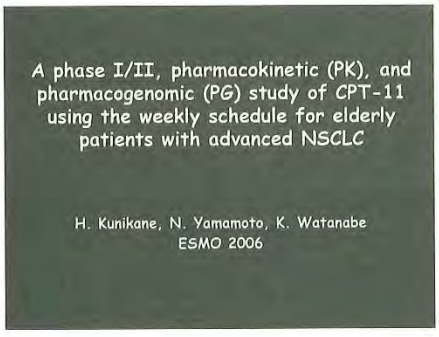



イリノテカンは進行非小細胞肺がんの第Ⅲ相試験において、シスプラチンビンデシンよりもイリノテカン単剤の方がMSTは優れておりました。よって、イリノテカン単剤療法は、一世代前のシスプラチン併用療法よりも治療効果が高いと考えております。

（英訳）

In the case of CPT-11 (Irinotecan) for advanced non-SCLC Phase III study CDDP + VDS (VDS-P group) was found to be inferior in terms of MST compared to CPT-11 alone, so CPT-11 monotherapy was found to be better compared to the earlier generations of combination therapies.

（スライド 49）

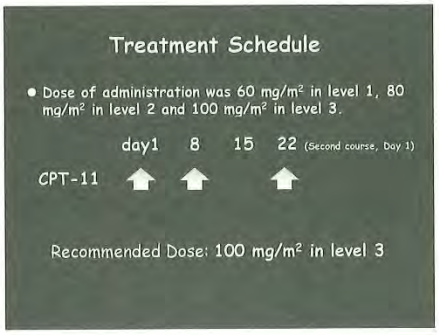



そこで我々はイリノテカン単剤を高齢者の非小細胞肺がんの患者さんに行う第Ⅰ・Ⅱ相試験を行い、去年のESMOで報告しました。

（英訳）

The phase I II study of CPT-11 for Elderly patients was performed and reported at ESMO last year.

（スライド 50）




高齢者非小細胞肺がんのイリノテカンの推奨投与量は100mg/㎡でした。

（英訳）

Among elderly non-SCLCs, they recommended a dose of 100mg/m² in level 3.

（スライド 51）




第Ⅱ相部分でのMSTは461日ということで、非常に良好な治療成績を得ております。

（英訳）

The MST was 461 days, which is favorable in a phase II part.

(スライド 52)

**Other Single Agent Chemotherapy for Elderly NSCLC**

| | Regimen | n | MST(w) | 1-yr(%) |
|---|---|---|---|---|
| ELVIS | BSC | 81 | 21 | 14 |
| | VNR | 80 | 28 | 32 |
| MILES | VNR | 233 | 37 | 41 |
| | Gem | 233 | 28 | 26 |
| | Gem/VNR | 232 | 32 | 31 |
| WJTOG JCO, 06 | VNR | 90 | 43 | 37 |
| | Docetaxel | 91 | 62 | 59 |
| Yamamoto | CPT-11 | 37 | 66 | 57 |

これを従来の報告と並べて書いてみますと、例えばドセタキセルの MST が 62 週です。イリノテカンの MST は 66 週、1 年生存率も同じようなものであり、ドセタキセルと比べて勝るとも劣らない治療成績です。
(英訳)

When this is compared to conventional reports, for example, Docetaxel MST is 62 weeks. Irinotecan MST is 66 weeks. The 1 year survival rates are quite comparable of Docetaxel. Therefore, it is not inferior to Docetaxel.

(スライド 53)

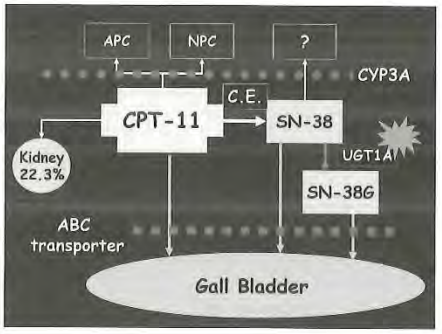
**Comparison of Toxicity**

| | Docetaxel n=88 | CPT-11 n=37 |
|---|---|---|
| Grade | 3/4 (%) | 3/4 (%) |
| Leukopenia | 58 | 24 |
| Neutropenia | 83 | 27 |
| Febril neutropenia | 13 | 0 |
| Anemia (Hb) | 6 | 11 |
| Nausea | 10 | 11 |
| Vomiting (G2/3) | 0 | 1 |
| Diarrhea (G2/3) | 5 | 8 |

しかも、血液毒性はドセタキセルに比べて極端に少なく、発熱性好中球減少は一例もありませんでした。問題となる重篤な下痢ですが、ドセタキセルよりは高い傾向にありますものの、それほど大きな差を認めておりません。なので、イリノテカン(CPT-11)単剤は高齢者の非小細胞肺がんに対する新しい治療方法と成り得ると考えております。
(英訳)

And in terms of the toxicity it is much less than Docetaxel, no case of febrile neutropenia at all. And more cases of severe diarrhea were experienced among more patients than Docetaxel, but the difference was not significant. Therefore, the Irinotecan (CPT-11) monotherapy for Elderly non-SCLC patients could become the new therapy.

(スライド 54)




この臨床試験で先ほどハン先生が行われたようなイリノテカン(CPT-11)のファーマコゲノミクスの検討を行っております。即ち、UGT1A1 の polymorphism について検討いたしました。
(英訳)

In this study CPT-11 is now examined in terms of the pharmacogenomics as presented by Dr. Han, that is to say the UGT1A1 polymorphism was examined.

(スライド 55)

**UGT1A1 Polymorphism & Toxicity**

UGT1A1*28 → Severe Toxicity

↓

Diagnosis Kit
UGT1A1*28 polymorphism
Homo: CPT-11 dose ↓

| Author | No. pts | Method | Results |
|---|---|---|---|
| Anda Y Cancer Res, 00 | 118例 | Retrospective | Homo: Risk of G4 WBC, G3 diarrhea→7.2 times |
| Innocenti J Clin Oncol, 04 | 62例 | Prospective | Homo: Risk of G4ANC, → 9.3 times |

UGT1A1 の*28 のホモ接合体があると、イリノテカンの重篤な血液毒性が生じやすいことがすでに確認されており、米国では、イリノテカン投与の前には UGT1A1 の*28 の polymorphism を調べることが推奨されております。
(英訳)

The UGT1A1*28 homozygousity could result in severe toxicity in CPT-11. It is already confirmed. The examination of UGT1A1 *28 is recommended before Irinotecan treatment in U.S.

(スライド 56)

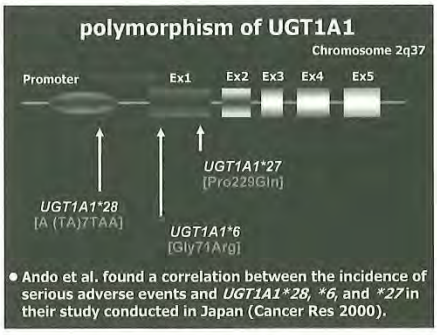
**Frequency of UGT1A1*28 polymorphism**
Beutler E, et al. ProNAS, 1998

| Polymorphism | Frequency US vs Japan |
|---|---|
| *28 Homo (7/7) | 11% 2% |
| *28 Hetero (6/7) | 55% 28% |
| *28 Wild (6/6) | 34% 70% |

UGT1A1 の*28 のホモ接合体の頻度は、欧米では約 11%あるのに対し、日本人では2%しかありません。そのため、日本ではこれだけを調べても CPT-11 の毒性の軽減には繋がらないと思われます。
(英訳)

UGT1A1*28 homozygousity was found in 11% of the patients in western countries, but only 2% in Japan. Therefore the CPT-11 toxicity alleviation cannot result from examining *28 alone in Japan.

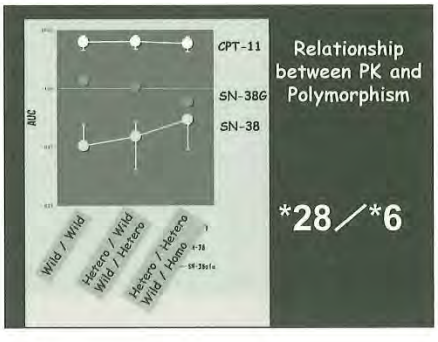
(スライド 57)




今回の、我々の高齢者臨床試験中では*28 だけではなくて、UGT1A1 の*6 や*27 についても検討しております。
(英訳)

In our elderly patient study *6 as well as *28 and *27 were also examined.

(スライド 58)




これがイリノテカンの薬物動態と UGT1A1 polymorphism のサマリーです。*28 と*6 の両方ともワイルドな場合は SN-38 の AUC がこれぐらいです。SN-38 グルクロン酸抱合体の AUC がこのぐらいであります。どちらかがヘテロな場合、若干 SN-38 の AUC が上がりますがそう大したことはありません。
(英訳)

Here is the summary of the PK and UGT1A1 polymorphism of irinotecan. *6 and *28 polymorphisms were examined. In wild/wild cases the SN-38 AUC is related to this. This Green line is the level of the SN-38AUC. But either one of

them is heterozygous so SN-38 AUC rises but not significantly.

この臨床試験では*28 のホモは見つからなかったのですが、*6 のホモが見つかりました。*6 のホモの場合は SN-38AUC がかなり高くなります。また、ホモではなくても、*28 のヘテロと*6のヘテロが両方共存する場合、SN-38 の代謝が低下し、ホモ接合体と同じぐらい SN-38AUC が上がるということが確認されております。
(英訳)

In our study the *28 homozygosity was not found but the *6 homozygosity was found. In the presence of *6 homozygousity, SN-38 AUC rises, therefore, even when is it's not homozygousity, *28 heterozygousity and *6 heterozygosity when both present SN-38 metabolism is compromised resulting in higher SN-38 AUC.

(スライド 59)

Relationship of the incidence of adverse events to UGT1A1 gene polymorphism

| | UGT1A1*28/UGT1A1*6 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Wild/Wild | Wild/Hetero Hetero/Wild | Homo Hetero/Hetero | P |
| Leukopenia | 0.0% | 27.3% | 40.0% | 0.006 |
| Neutropenia | 5.0% | 18.2% | 40.0% | 0.0039 |
| Diarrhea | 5.0% | 18.2% | 0.0% | NS |

Adverse events ≥grade 3 during the first course (%)

実際、血液毒性を見てみますと、*6 のホモか、もしくは*28、*6 どちらもヘテロな場合には、その他と比べて白血球減少、好中球減少が有意に高頻度に生じました。
(英訳)

In reality in terms of the toxicity the heterozygosity for both *28 and *6, neutropenia and leucopenia were far found to have a significantly higher ratio than the other patients.

(スライド 60)

UGT1A1*28 & UGT1A1*6

| UGT1A1*28 | UGT1A1*6 Wild N=23 | Hetero N=11 | Homo N=3 |
|---|---|---|---|
| Wild N=30 | 20 (56%) | 8 (24%) | 2 (6%) |
| Hetero N=6 | 3 (8%) | 3 (8%) | 0 |
| Homo N=0 | 0 | 0 | 0 |

(スライド 61)

UGT1A1*28 & UGT1A1*6

| UGT1A1*28 | UGT1A1*6 Wild N=23 | Hetero N=11 | Homo N=3 |
|---|---|---|---|
| Wild N=30 | 20 (56%) | 8 (24%) | 2 (6%) |
| Hetero N=6 | 3 (8%) | 3 (8%) | 0 |
| Homo N=0 | 0 | 0 | 0 |

*6 のホモだけを見ると、6%ぐらいしかいないので、これだけを除外してもあまりイリノカラン(CPT-11)の副作用の軽減には繋がりません。この両方ともヘテロの患者さんは8%おり、この 2 つの集団を合わせると 14%になりますので、この 14%の患者さんに対して CPT-11 の投与を考慮することによって、CPT-11 をより安全に投与できると考えております。
(英訳)

In other words *6 homozygosity alone is only 6% even when the CPT-11 is excluded the adverse event cannot be alleviated. The 8% are hetrozygosity for both so when they're combined its 14% therefore we should take into consideration whether to administer CPT-11 for 14% of the patients that will result in safer administration of CPT-11.

（スライド 63）




以上です。ご清聴、どうもありがとうございました。

（英訳）

Thank you for your attention.

# 中国における新薬の申請のプロセスおよび臨床実験の要求
# The process of Application for New Drug Registration a demand for a clinical trial in China

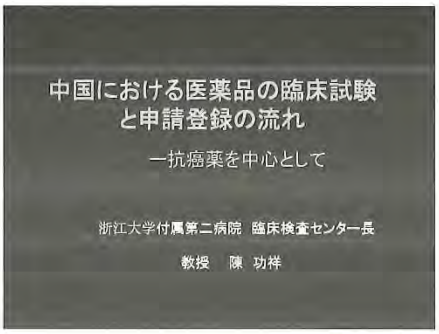
浙江大学付属第二病院 臨床検査センター長
陳　功祥



浙江大学教授、第二付属病院臨床診断センター所長
Professor, Zhejiang University
Director, Center for Clinical Laboratories, 2nd Affiliated Hospital of Zhejiang University
陳　功祥
Gong Xiang Chen

経歴（Curriculum Vitae）：
1983-1986 日本 静岡大学農学部 修士課程
Master's course, Faculty of Agriculture, Shizuoka University, Japan
1986-1990 日本 京都大学農学部 博士号
Ph.D. Faculty of Agriculture, Kyoto University, Japan
1990-1992 米国 ケンタッキー大学 ポスト・ドク研究員
Post Doc Researc Fellow, University of Kentuck, USA
1992-2002 米国 プロクターアンドギャンブル社 研究開発部 研究主幹
Senior Scientist, R&D, Procter & Gamble, USA
1996-2002 日本 プロクターアンドギャンブル社 神戸テクニカルセンター 研究開発部 研究主幹
Senior Scientist, Japan Technical Center, Procter & Gamble Japan.

（スライド1）

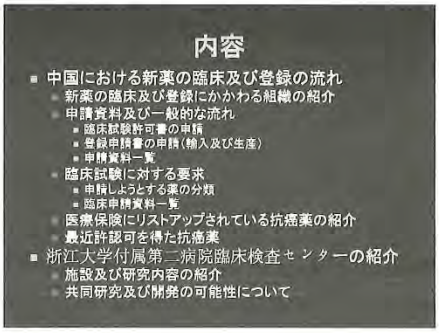



『中国における新薬の申請のプロセス、および臨床実験の要求』について話させていただきます。

（英訳）

Let me go to the substance and theme, the process of application for new drug registration and the requirement for clinical trials in China.

（スライド2）




この講演に主に興味を持っていただけるのは、中国にこれから進出しようとする日本の製薬会社の方々ではないかと思いますので、日本語で話させていただきます。

（英訳）

I will speak in Japanese. Those people who are

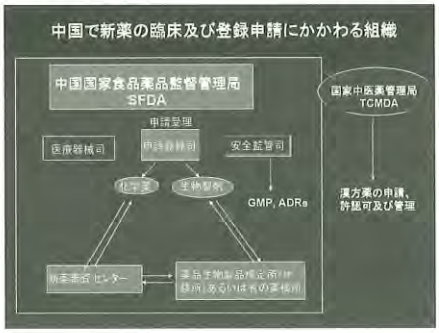
interested, I think Japanese people, especially pharmaceutical company people of Japan who are interested in the Chinese market as well as Chinese research activities in the future. So, I will speak in Japanese.

先ず内容としては、中国の全体のトピックですね。関わる組織と臨床申請資料とその流れです。臨床試験に対する要求と、現在、中国で使われている抗がん薬の紹介です。あと、もし時間がございましたら、私がやっている研究と、さらに、私は大学の教授以外に実は静岡のある会社と中国でベンチャー企業を起こしていますので、その経験から今までの仕事の紹介をさせていただきます。

（英訳）

First, this is the content of today. This is content of today, how this flow of process of this clinical trial for the new drug as well as registration, the demand for clinical trials in Japan and some of the oncological drugs already used in China. If there is enough time let me touch up on some of the research I was in charge of. In addition to being a professor, I also have a venture business with a company in Shizuoka. This venture exists in China. Based on my academic career as well as my experience as a venture business member I would like to touch up on those points.

（スライド3）




先ず、中国での新薬の申請についてです。臨床の申請と上梓する申請ですね、製造、許認可に関わる組織全体はアメリカのFDAを真似して、中国の国家のFDA。その下に各省、日本で言えば県レベルのFDAもありまして、それらも許認可の申請に関わっております。先ずは、組織としてFDAの各司です。日本語で言えば、部だと思いますが、医療機器関係ですと医療機器、薬ですと、薬の申請登録、安全監督関係はGMPです。日本やアメリカのGMPは第三者許認可審査ですけれども、中国は政府許認可となっております。

（英訳）

First, the application for new drugs. Clinical process for application of approval. This organization in China is similar to the American FDA. There is a Chinese state FDA. Under the central government FDA there are provincial FDAs. Those provincial FDAs are also involved in the authorization process. Then there is the division, for example the medical equipment division. For pharmaceutical products there is this division for the pharmaceutical products. For the safety GMP related division as well. In the U.S and Japan, the third party actually monitors and approved GMP. In China the central government does that as well.

薬の場合は、化学薬と生物製剤に分けられています。化学薬は簡単におわかりいただけると思いますが、生物製剤は、ワクチンや血液製剤等がその分野に入ります。その他に、今回の会議のテーマはバイオマーカーということですので、いわゆる医療機器の部分も入ります。そのバイオマーカーの一部分は、いわゆる診断試薬のようなものです。診断試薬はほとんど医療機器なのですが、その一部分をもし免疫反応を使って診断をする時は生物製剤となってしまうのです。ですから、中国の特別な事情により診断試薬は医療機器と薬の両方に分けられております。

（英訳）

Chemically synthesized products versus the biologics are separated. When you talk about biologics it usually entails blood products or vaccines. In addition, there is a so-called biomarker as a main topic for today's discussion. That is in the category of medical equipment as well. Some parts of biomarkers are regarded as

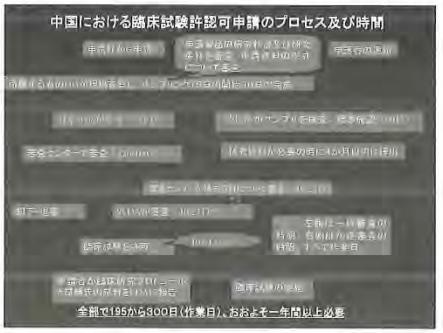
the diagnostic reagents which are mostly regarded as the medical equipment in China. If it uses some of this immune reaction for diagnosis then that is now categorized as the biologics. The diagnostics could be sub-divided; one as medical equipment, the other, biologics. This is a kind of unique situation in China.

申請の受理後は、資料と技術データは新薬の審査センターに回します。製品については、規格に合っているかどうか、製造、検定が合理的かどうか。その審査、物の審査は、国の場合は中国薬品生物製品検定所、略して中検所と言います。英語で言うと、Chinese Institute of Pharmaceutical and Biological Products、略してNIPBPです。このNIPBPという言葉はよく出てきます。その他に、中国には漢方薬の歴史もありますから、国もやっぱり漢方薬は保護したいわけです。長い歴史上においてずっと使ってきたものですから。その管理・監督は、別にTCMというTraditional Chinese Medicineです。そのアドミニストレーションがありまして、その漢方薬の申請、許認可と管理が携わっています。ただし、外国の会社がその漢方薬の流れに乗るのは多分不可能だと思いますが、こっちの方は考えていただいた方が良いと思います。

(英訳)

After the application file is received then data materials are sent to the review center. Whether the products satisfy the standard requirements, whether production manufacturing rational are not reviewed. In the case of China there is the pharmaceutical products manufacturing. Chinese Institute of Pharmaceutical and Biological Products. (Inaudible) NIPBP (Inaudible) often comes up. Due to a historical reason, we have Chinese herbal medicine as well. The government wants to protect the traditional Chinese herbal medicine. There is a separate method dual section that the TCMDA, traditional Chinese Medicine Demonstration. That is in charge of the herbal medicine.–

(スライド4)

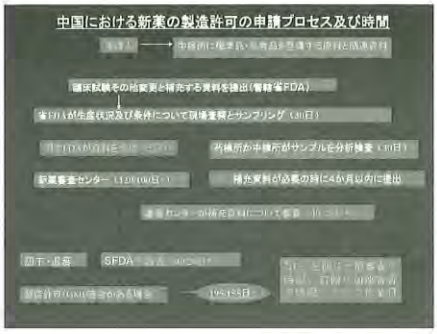



先ず、臨床試験のINDです。臨床試験の許認可のことです。そのプロセスは、申請会社から所属する、中国の各地方の省に資料を提出し、現場査察をします。何を査察するかと言いますと、研究開発の状況、製造した環境ですがGMPに適合しているかどうかです。あと、申請資料のフォーマットです。内容については審査しませんが、フォーマットを申請して、それがOKならサンプリングをして、5日から30日間、これは全てワーキングです。そして、SFDAに送ります。受理すればサンプリングをNIPBPに、資料を審査センターに送ります。審査センターで大体120日かかります。ここにスター(*)がついている100日というのは加速審査で、特別な、国が大事な薬と認定する場合です。例えばこの間のSARSのような場合は、加速、グリーンパス等を使って、もっと短期化することもできます。通常の場合は、そのように加減されることはありません。それがOKなら、臨床試験の許可が全て下りるわけです。SFDAで最後の結論を出しますが、大体40日間です。全て合わせると195日、約1年近く要します。ただし、ここに私の実際上の経験からのコツがあります。ここで審査してそのまま通すわけにいきません。きっとコーリングが来ます。質問事項が来るのです。そしていわゆる補充資料が要求されます。それらを4カ月以内に提出しないといけないのです。提出したら戻しますが、その審査は40日ほどかかります。しかし、それで全て終るわけではありません。再び同じプロセスを循環する可能性があります。実はそこがネックになっているのです。いかに審査センターと前もって交渉ではないけれども、コミュニケーションですね。中国はコミュニケーションを大事にする国ですから、先ずコミュニケーションをとることにより、時間どおりにするということなのです。全体的には190。一番最短の場合で1年間ぐらいは必要です。

（英訳）

For the clinical trial, the application filing and processes and so on, you need to submit applicant files and documents to the provincial FDA. The provincial FDA does this insight inspection about R&D situation or the production environment, whether the GMP is compliant or not. Then the application dossier formats are checked. If that is approved, then sampling is done. All that is done in 5 to 30 days, orders should be done. If the national state FDA accepts this then the samples are sent to NIPBP and the materials are sent to the review center and it takes about 120 days. That is the expedited review. If the government gives priority to some of the drugs, like in the case of SARS, the particular effective drugs are given priority. It's called 'Green Pass', 'Accelerated Path'. There is a more expedited way as well, but usually there is no other fast track. If everything goes through OK then clinical trial approval is given. If the SFDA gives the final of the review, that is 40 days additional. The total process takes 195 days. It's almost a year, but 195 days. However, in reality, according to my own experience, you have to have a certain knack about it because it's not so simple. Quite often they send us queries. Supplemental materials are required by the officials which must be submitted in 4 months. After that is submitted and has been returned, it takes an additional 40 days. It's not everything. You have to go through the whole process again sometimes. That's the bottle neck of this review process. How do the review center and you have good communication is important. In China, communication is so emphasized. You have to have good communication with the government officials. That will affect the overall time required for approval. The shortest is 195 days. All those "days" are working days. Therefore, usually 300 days. Almost a year or more is necessary.

（スライド5）



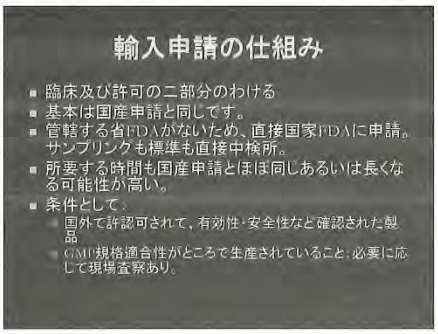

あと、製造許認可になってしまいますが、全て臨床試験等も終って、全てパスしました。そうすると、同じく提出するのです。管轄するFDAと、臨床試験と、その他変更、或いは補充する資料を提出して、それがOKかどうか、もう一度現場査察に来るのです。そして、もう一度サンプリングして、また受理と。ほぼ同じプロセスを通って、NIPBPを通って、そこでまた審査、ほぼ同じ時間ぐらいです。ここで一番大事なのはNIPBPになってしまいます。何故かと言いますと、製造プロセスですから、製造の時にこの検査規定やプロセスが合理的かどうかを判断するわけです。それを今回はこっちよりもこっちと前もってコミュニケーションをとって、会社から出したプロセスやドキュメンテーションがすぐ通るように、前もって予め、或いは共同研究のような形で先ず合意をとると簡単と言うか、時間どおりに通るということなのですが、ほぼ同じようなことになります。

（英訳）

Turning to this approval for the production. All the approval was given for clinical trials. Then you have to apply for the permit for the production. You submit that to provincial and central SFDA. Then you get another site field inspection. You do sampling again. The documents are then received again by the state FDA. You go through this process again. Then you have to go through the NIPBP. It takes more time as shown here. The most important in this process is NIPBP which is about this production manufacturing. Whether it is rational or not should be judged for manufacturing. Rather than this, I think you have to have better prior

communication with the NIPBP. The document applications submitted from the company should be well accepted by the NIPBP like a joined collaboratory study with NIPBP. If they have a prior consent to you then it is more likely that your applied documents are accepted by them easily. Then we go through the final process until the review is completed and approval was given.

（スライド6）

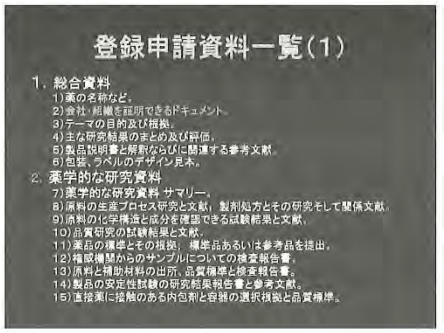



日本の皆さんの場合は、多分輸入申請になるのですが、輸入申請の仕組みはほぼ同じで、臨床および許認可の2部分に分かれます。基本は国産申請と同じです。ただし、今回は管轄する省レベルのFDAが関わらない為に、直接国家FDAに申請します。サンプリングも直接に中検所、NIPBPに提出します。所要する時間も国産申請とほぼ同じ、もしくはもっと長くなる可能性があります。外国での発売や副作用の状況等、いろいろ聞かれますので、その補充資料を事前に十分準備した方が良いと思います。もちろんその条件としては、国外で許認可されて、しかも有効性、安全性等が確認された製品であること、さらに、GMP規格の適合性がとれているところで作っている商品です。必要に応じて現場査察もあります。これは薬の場合ですが、診断試薬が薬として一部を管理していますから、その時は日本では診断試薬は医療機器と管理されていますので、GMPではなく、多分ISO13485ではないでしょうか。その時は、この国ではGMP適合ではないというような証明を出したら良いでしょう。

（英訳）

In the case of Japanese entities we have to apply for the import. The system for the import application is similar, and application is permitted. Basically it's the same as the domestic manufacturing application. Now, the provincial FDA is not involved in the import application. You directly apply to the state FDA. Sampling is submitted directly to the NIPBP. The time required takes more than that of domestic production sometimes because side-effects and others were scrutinized because of import consideration. We have to have sufficient time in mind. Its condition is already approved outside and efficacy and safety were already confirmed overseas. GMP standard compliance is crucial. The factory has to be certified in terms of compliance with the GMP. If necessary, field inspection is carried out by the authority. Some of the pharmaceutical drugs are regarded as a diagnostic reagent. Then these diagnostics are regarded as medical equipment. In that case, ISO013485 certifications might be necessary as a GMP conformance validation.

（スライド7）



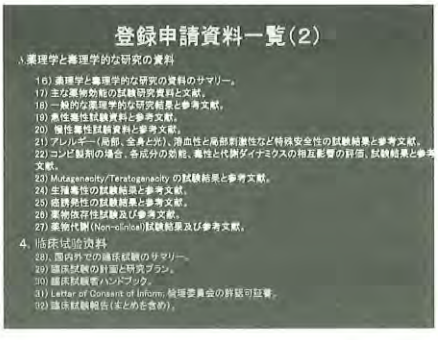

申請登録の資料はたくさんありますが、大体4部分に分けられます。先ずは全般的な資料と薬学的な研究資料です。一番目に非常に大事なのは、会社、或いは組織を証明できるドキュメンテーションです。多分日本の会社で輸入しようとする場合、そのドキュメンテーション、GMP適合とかISO適合、日本で許認可されているか、重視されているか等の全ての証明書を中国の日本駐在大使館からもらっておきます。それがないと受け付けてもらえず、その場で却下される可能性があります。あとは

製品の説明書、パッケージング、ラベル、或いはそのデザインの見本等です。薬学的な研究は、その薬の作り方です。原料生産のプロセス、そのリファレンスです。原料を同定する化学工場、成分を確認できる試験結果等々があります。これは、薬学的な研究資料です。

（英訳）

There are lots of dossiers that you have to submit. It could be divided into 4 sections. First is the comprehensive overall material, forth is the pharmaceutical study material. The most important thing is the document which demonstrates your company's organization. Maybe you are trying to import from a Japanese company. Then, is your company really authorized ISO or GMP, like ISO certificate or the GMP compliant. Chinese embassies in Japan should give certification documents otherwise it might not be accepted packaging or designed sample, all of these are necessary. Pharmaceutical research related material include, for example, the raw material production process to identify the raw material, the chemical structure of the raw material and the test result to confirm the ingredients. All of these literatures, documents and dossiers have to be submitted in terms of pharmacological aspects.

（スライド8）

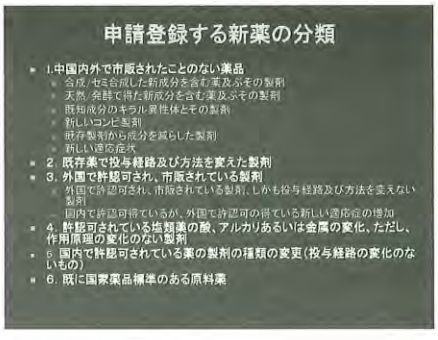



3番目は、薬理学と毒理学です。要するに、毒性です。Acute Chronic toxicology的なデータとレファレンスです、アレルギーとかです。コンビネーションの製剤の場合、各成分の効能、毒性と代謝のダイナミクスです。PD等の資料が必要となっております。その他に、MutagenecityとTeratogenecityの試験結果と参考文献です。そういう資料はおそらく日本でも全く同じだと思います。最後に臨床試験をします。臨床試験の結果、外国の輸入での場合は、外国での臨床試験のサマリーとか、中国国内でやった時の臨床試験計画とプランです。最初の臨床報告で大事なのは、中国もinformed consent(同意書:letter of consent)です。あと、倫理委員会の許認可というのが必要になってきます。

（英訳）

The third aspect is pharmacology and the toxicological research results like chronic or acute toxicological research data and reference information like allergy information. In the combination compound you have to have each ingredient efficacy as well as toxicological aspects as well as the metabolic dynamics results as well as mutagenecity or teratogenecity results and reference materials and literatures all have to be submitted. Finally, item 4 is the clinical trial results. If you are importing the products from overseas then the foreign clinical trial results summary have to be submitted if you are planning that in China. The plan and the research plan have to be submitted. What is important in China is informed consent. Letter of Consent of Inform or the ethics comities permits has to be documented and submitted.

（スライド9）



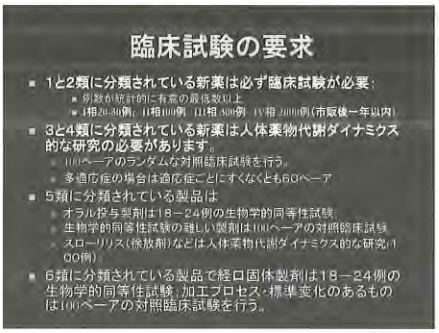

次に、その臨床試験について要求することになるのですが、それは申請しようとする薬によって違ってきます。

分類によって要求レベルが違います。中国で薬として分類されるのは大体6種類になるのですが、一番と二番は非常に臨床試験が要求されるのです。一番は要するに、中国国内で市販されたことのない薬ですから、それは合成か天然か、或いは発酵か、その方法に拘らず、新しい化学アイデンティティを持っているもの、或いはそれを含む製剤です。それが全部新しい新薬です。その他に、成分をいろいろ変えたり、或いはchirality、光学異性体を使った場合、新しい適応症を加える時とそういうものを使った場合です。もう一つは、既存薬で投与経路および投与方法を変えた時の製薬、それが高い分類に入ります。その他に大体3番と4番は市販されて、投与経路をちょっと変えたり、或いは適応症を増加したりする時はその下になります。さらに、もうすでに許認可を得ているもの、例えば、塩類の薬です。NaClと例えますと、塩としますと、マイナスイオンが有効成分だと言いますと、ナトリウムをカリウムに変えた場合、作用機構は変えないでという変更は4番になります。5番の国内で許認可されている薬の種類で製剤の形を変えるわけです。タブレットをカプセルにしたりとか、投与経路は変わらないです。全部オーラルケア、テイクです。6番は一番簡単ですでにあるものです。

（英訳）

Finally, I have to apply for the clinical trial for this new drug, depending upon the category your classification of the drug concerned, it's a different type of the requirement imposed upon you. There are 6 types: Type 1 and 2, the clinical trials tend to be required. In other words, these are new kinds of drugs which were never marketed in China before. Whether that is synthesis, semi-synthesis or the fermentation was used for the production or it is a known chemical identity or not, as long as it contains some new chemical substances and so on. In addition, whenever compositionis changed, or new combinations or isomer was used, or a new indication to be added, new drug application is required. In other cases, s it an existing drug but it is the administration channel or the route was changed. These are categorized into high priority requirements, item 3 and 4. It's already marketed and approved overseas. Maybe the administration channel or route has been changed or it's already approved the products. But if it's a sort of based acids like NaCl then minus ion is an effective ingredient if the sodium is changed with the potassium. Then the mechanism action has not been changed. Then you have to submit the document. The other one is the formulation if the tablet has been changed to capsule. Then that also has to be submitted as well. Item 6 is rather simple that existing raw material in China.

（スライド10）



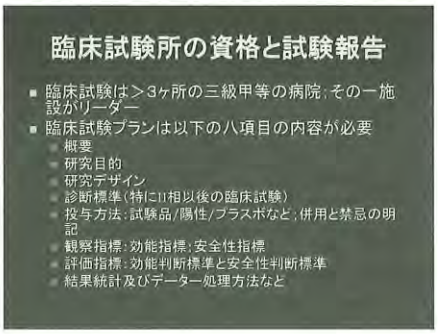

それによって臨床試験の要求が違ってくるわけです。1と2に分類されている新薬は必ず臨床試験が必要です。その例数は統計的に有意の最低数です。臨床試験は国際的な習慣に従いまして、フェーズⅠ、Ⅱ、Ⅲです。この全く新しいさっきの文例の中の1番の1、2、3は第Ⅳ相が必要です。いわゆる、市販後1年以内に行います。その例数も2,000例です。3と4に分類されている新薬は、いわゆる人体のPDかPKです。そういうデータが必要で、そういう研究です。しかも、ペーアでランダムな対照臨床試験を行います。適応症の多い場合は、適応症毎に少なくとも1種類につき60ペアです。5番に分類されているものは、大体生物学的な同等性の試験を証明できる場合は簡単に済ませます。それができない場合は、100ペアの対照臨床試験です。痴呆性の製剤等を使う場合は、PKとPD的な研究の100例ほどのデータということです。

（英訳）

Depending on the level or category, the requirement is different. Item 1 and 2 you always have to have the clinical trial. The statistical

significant data has to be submitted again according to the international practice. Here all phases of clinical trials (phase 1, 2 and 3), have to be completed. We are talking about a brand-new product, that is item 1. Item 1, 2, 3, phase IV is required within 1 year of the post-marketing period has to be done. Category 3 and 4 new drugs, PD or PK data are needed of humans. Pair and random with control trial has to be done. In the case of change of the indication for 1 indication, 60 pairs. Category 5 mostly. Biological equivalence test has to be demonstrated. If you can't demonstrate, then 100 pairs have to be used for the clinical control trial. If you use the slow release type, the PK/PD type study is necessary for 100 cases. That's about it.

（スライド 11）

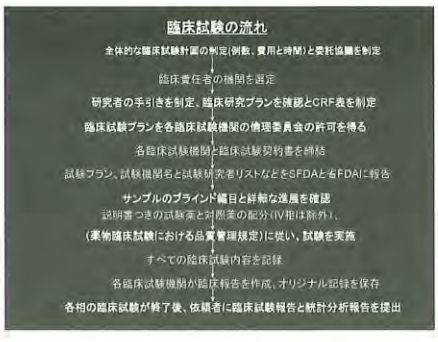



あと、臨床試験をする資格と臨床試験報告ですが、臨床試験が行われるところは少なくとも3カ所で、中国の病院の分類で三級甲等と、ほぼ一番高い病院です。その上に、本当に珍しい、三級特等という病院もありますが、三級甲等がほとんど一番高い病院です。しかも、FDA、前もって臨床試験、薬の臨床試験が行われる資格を持っている病院。三級甲等の中でもその資格を持っていない病院もありますので気を付けた方がいいです。ただし、診断試薬はその限りではありません。診断試薬は三級甲等の病院でいいです。時には省レベル以上のCDCの実験室で行われてもいいです。実験室は3カ所ですが、そのうちの1施設がそのリーダー、まとめ役ということです。実際に臨床試験を行いますが、その臨床試験のプランを提出します。そのプランは、大体多分皆さんご存じだと思いますが、非常に国際的に一般的なものです。診断標準とか投与方法とか、観察の指標、効能を評価するような判断基準です。

（英訳）

Where are those clinical trials done, their qualifications and so on and the reports of the test results to be made? At 3 location centers, clinical trials have to be carried out. These Chinese hospitals, which are designated as a top ranking ones, the so-called class 3 "ko" or the class 3 special category. Top classed Chinese hospitals of 3 locations or more have to be used for these clinical trials. Prior to the clinical trial of the drugs the hospitals have to be qualified to do those clinical trials by the FDA in China. Some of the top ranking hospitals are not qualified to do clinical trials but these diagnostic reagents could be carried out at the ordinary top ranking hospitals or at the CDC test labs as well for small scale trials. Among the 3 facilities, 1 center will serve as the leading center. The plan for clinical trial has to be submitted. I'm sure you know what it entails. This is maybe international standardized type of these items included. For example, the diagnostic criteria and administration method. Then efficacy indicators and safety indicators and evaluation indicators and so on.

（スライド 12）



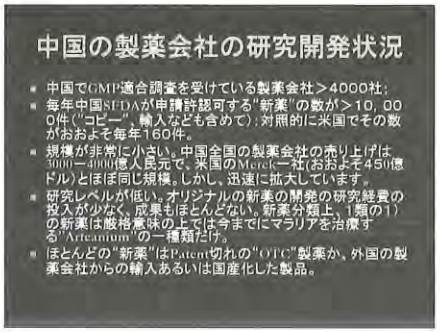

この非常に忙しいスライドは臨床試験の流れです。ポイントとしては、その計画と非常に先ず大事なのは、臨

床試験のプランと臨床試験機関の倫理委員会の許可を得ることです。そして、契約がないといけません。それらがないと後で困ります。そこから臨床試験等をずっと行っていきますが、途中でもし何か問題が発生しましたら、さっき申しましたようにFDAとコミュニケーションをとりながらやっていくということです。試験後、各相の臨床試験が終了後、依頼者に臨床試験報告と統計報告、分析報告を提出します。オリジナルの記録とCRFは、後で査察する可能性がありますので、全て保存しておきます。

(英訳)

This is such a busy flow which shows the clinical trial process. What is important is that this clinical trial plan, as well as the ethics committee's approval must be given first. The contract has to be concluded for sure. After that the clinical trial will be conducted going through this process. If a problem is detected or some unplanned event occurs, then you should have good communication with the FDA. After finishing all these phases of clinical trials, then the clinical trial results as well as the statistical results were submitted and the CRF original records have to be maintained otherwise later on maybe checking might take place, an investigation might take place by the authorities.

(スライド 13)



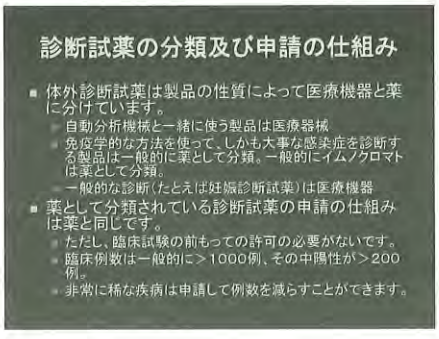

ここまで中国での臨床試験の要求と薬の申請、許認可の流れについて紹介して参りましたが、中国での製薬会社の研究開発、いわゆる新薬の申請はちょっとお恥ずかしいのですが、GMP適合調査を受けている製薬会社は4,000社です。アメリカでは200社しかありません。本当に小さな会社がたくさんあるのです。もちろん診断試薬も製薬会社と分類されている為にその数が増えているということもあります。その上に、申請数がものすごく多いです。年間の申請数は3万件以上でしょう。中に、通ったのは1万件。もちろんそれは全て新薬ではありません。コピーもの、輸入もの、或いは製剤を変えたものらがほとんどです。対照的に、米国ではその数が年間多分160件ぐらいで規模が小さいです。中国全国の製薬会社の、製造元の売り上げは3,000から4,000億人民元で、これはMerck(メルク)ではなくてファイザーです。ファイザーの売り上げは大体年間450から500億ドルぐらいです。人民元のレートは8ですから、全国の製薬会社がアメリカの1会社と同じです。非常に恥ずかしいことです。ただし、規模は迅速に拡大しています。毎年20%ぐらい、もしくはそれ以上拡大しています。原因として研究レベルが低いこと、そしてオリジナルな新薬の開発と研究経費の投入が少なく、成果もほとんどありません。さっき私が新薬の分類の1類の中の1、或いは2で分類、本当の意味の新薬を今まで中国の歴史では、私から見ると1種類しかないのではないでしょうか。それは、マラリアを治療するArteaniumです。これだけなのです。他はほとんどコピーものか、外国のパテントの切れたもの、或いは外国からの輸入商品がほとんどです。逆に言えば、外国の製薬会社のオポチュニティーが大きいということです。

(英訳)

These are requirements of the trial in China and the sort of approval and the filing process in China. R&D of the new drug in China is something that I am a bit ashamed of. Chinese companies, there are over 4000 companies who are conducting GMP compliant type studies, but it's so tiny companies. They are so-called pharmaceutical companies; we have a huge number of so-called pharmaceutical companies, not big ones. They have huge numbers of applications they file every year. Over 30,000 filings every year, sometimes 10,000 cases. It is not all these new discovery. Some are copy products some are just copy products or different formulations. On the other hand, in the U.S it's only 160 application filings per year. As I said, the scale of the companies is so small in China. Total

sales of all the pharmaceutical companies in China produce only 300 to 400 billion RMB. What about the comparison with Pfizer? Pfizer achieves about 45 billion dollars of sales per year. Of course the exchange rate is about 8, but it's almost the same level. Just Pfizer alone it's annual sales is identical to the entire Chinese pharmaceutical company's sales revenue per year. But every year they are growing in size 20% annually. They are getting bigger. Of course their research level is so low. Original new drug discovery and R&D investment is so low, they don't have much development results. In the classification I said class 1, item 1 that is a full-fledged innovative new discovery drug. From Chinese history, there is only 1 discovery by a Chinese company. That is Arteanium that is an anti-malaria drug. All the rest are originally developed drugs or copy drugs or maybe the switch OTC or maybe drugs originally developed overseas. In other words, foreign companies have big potential or opportunity in China on the other hand.

（スライド 14）




診断試薬は薬と分類しているものもありますので、その診断試薬、体外診断試薬は、すでにお話しましたように、製品の性質によって医療機器と薬に分けられます。自動分析機械と一緒に使う製品は医療器械と。免疫学的な方法を使って、しかも大事な感染症を診断する製品は薬と分類されます。一般的にイムノクロマトは薬です。一般的な診断、例えば妊娠診断試薬は医療機器です。薬として分類されている診断試薬の申請の仕組みは薬とほぼ同じです。ただし、これは非常に大事でありますが、臨床試験は、前もっての許可の必要がありません。自分で製品が完成したらすぐに臨床試験に入るわけです。いわゆるInvestigational New Drag（IND）が必要ないわけです。しかし、例数が異常に多いです。一般的に1,000例以上で、その中に陽性の例が200例以上です。例えば、非常に稀な疾病、例えばSARSのようなサンプルが採れないです。そうすると例数を減らすことができます。

（英訳）

Some of the diagnostics are classified as drugs depending upon the nature that are classified as medical equipment as well. Automatic analyzer is classified as medical equipment but if it uses the immune system or the diagnostic product for the infectious disease like immunochromatography type product is categorized as a drug. General diagnostics are regarded as medical equipment. Its evaluation is almost the same as the drugs but there is no need for the prior permit to do the clinical trial because you already produced and completed the production. Then you start the clinical trial. We don't need IND. There are a huge number of cases required, 1000 cases or more. More than 200 positive cases are required. In some of the rare diseases, like SARS, where you don't get enough sample cases, you could reduce the required cases.

（スライド 15）




ちょっと本当にざっくばらんに、今中国で使われている抗がん剤です。しかも保険適用のものは、これは

DNAと化学的に総合作用する薬はこんなにたくさんあります。

(英訳)

Here is a list of the psychotoxic agents used in China covered by insurance. Those are the drugs that interact with DNA. There are numerous drugs available.

(スライド 16)




これは核酸の合成に影響を与える薬と、核酸の転写に影響を与える薬です。マイクロチューブ、蛋白合成に影響する薬です。

(英訳)

Those affecting the nucleic acid synthesis (Inaudible) transcription (Inaudible) affecting drugs as well as the microtube protein synthesis affecting drugs and other drugs are all covered by insurance.

(スライド 17)

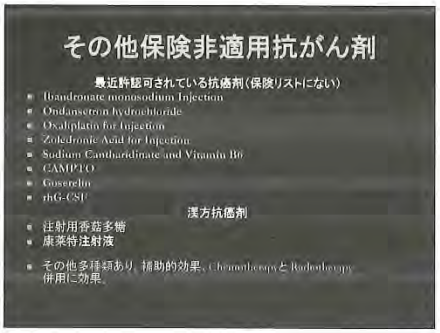



その他にいろいろな他の機構を持っている薬です。これらは全て保険が利きます。保険が利くということは、ある程度もうすでに使っているわけです。

(英訳)

They are used in rather significant volume. There are those that are not covered by insurance that were recently approved a license.

(スライド 18)



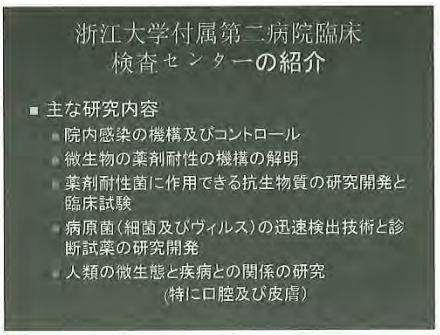

その他に、最近保険で非適用ということは、最近許認可されたものもあります。これはその例です。その他に漢方薬の抗がん剤が多数あります。抗がん剤と言っても、実は漢方薬は治療というよりも、総合作用、その人間の機能とか、免疫機能を総合調整するわけです。特にケモセラピーです。補助的な効果。ケモセラピーとかラジオセラピーです。ラディエーションセラピー後の副作用を抑えるようなものがたくさんあります。TCMDAで、漢方薬の管理機構から多くの許認可を得ています。治療というよりも併用ということで、そういうふうなものが出ております。ちなみに、この康莱特注射液は漢方薬のじっこうエキスから抽出したもので、去年こちらで鄭先生が紹介された薬です。浙江省の製薬会社が出しています。結構売れ行きは良いようです。

(英訳)

Here is an example of the list of such drugs. In addition there are some traditional herbal medicine type anti-cancer drugs. There are many of them, but many of them are to boost up the immune reaction. It is especially to compliment chemotherapy and radiotherapy. After chemotherapy and radiotherapy to suppress adverse events, for instance TCMDA, herbal medicine. Herbal medicine is administered

therefore not for the treatment per say, it is to supplement the chemotherapy and radiotherapy. For instance, here is an injectable that was developed and marketed by a company called Kanlite as introduced by Dr. Zheng who came last year. This company is in Hangzhou, Zhejiang province and it sells quite well. It is also based on the traditional herbal medicine.

（スライド 19）

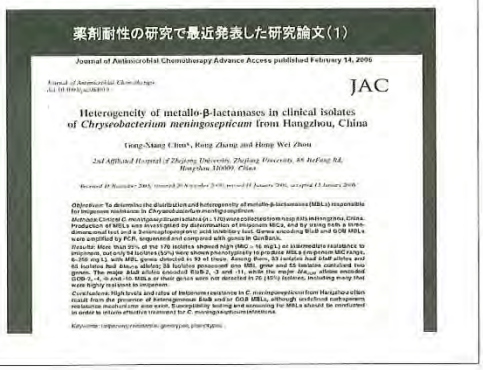



最後になりましたが、臨床検査センターでは、去年も何人か発表・講演しております。うちの大学の私の病院は、2,000人以上のスタッフと1,600床をもつ大きな病院です。私はそこの臨床検査センターのセンター長です。臨床検査センターには免疫化学の他にもいろいろありますが、私の専門は微生物です。主な研究は、院内感染と薬剤耐性関係の研究が多いです。その他に、先ほどのようなベンチャーもやっており、商品化に向けて研究しています。病原菌、バクテリアおよびウイルスのrapid diagnosis productです。その研究開発を実際にやっています。

（英訳）

By the clinical laboratory center I believe reports were made last year there are more than 2000 staff with 1600 beds. I am the director in charge of the clinical test center, the laboratory. My specialty is microbiology. Researches are also carried out. .Our research effort are focusing on noscomical infection as well as the drug resistant bacteria as well as the possibility of the development of novel antibitics. For instance, rapid diagnosis technology for the pathogen, such as virus, is what we are currently looking into.

（スライド 20）

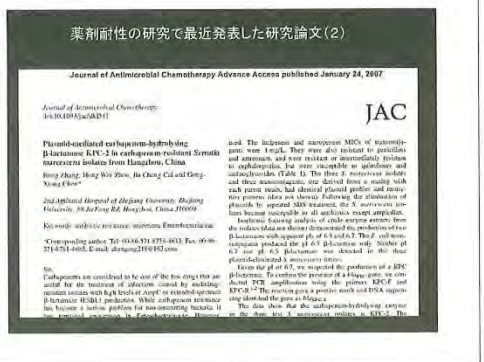



これは私が最近の薬剤耐性の研究でJACに出した論文ですが、これは浙江省で非常に大きな問題になっていますChryseobacterium meningosepticum という院内感染、微生物の薬剤耐性の遺伝子、その分布や流行を調査した論文です。

（英訳）

This is a recently published paper on the drug resistance. Now days in Hangzhou province the chryseobacterium meningosepticum infection has become a major problem.

（スライド 21）




また最近出した論文ですが、KPCという、カルバペネム、抗生物質の中で、もしそれが効かないとほとんどの薬が使えないぐらいの薬剤耐性菌が出てきています。その中の遺伝子を持っているKPCが世界で初めてセラチアの中で検出した、それを報告したものですが、その論文の投稿後すぐに、この遺伝子を持った微生物が爆発流行してしまって、40何株と5種類以上の菌から検出

されました。今、そのホモロジーや、流行の仕組み、分子生物学的な研究を今やっと終わって、JACに投稿しています。

(英訳)

This is another example. KPC, that is the enzyme which is resistant against the carpabenam antibiotics that are often used and if it is not effective then the no drug could be administered and yet there are some bacteria that have resistance against it. We have identified the carbapenem-resistant Serratia with KPC-2. After that we saw an explosive spread of more than 50 strains identified. Currently we are looking into molecular biology type studies. This work has been published in JAC.

(スライド 22)




(スライド 23)




こちらは実験室の紹介です。P3レベルのラボを持っている病院は、多分中国では他にないと思います。これはかなりハイリスクな微生物も使えるような実験室、結核菌とかレジオネラ菌とかいろいろと使えます。

(英訳)

Here are snapshots of our center. The P3 lab is only found in our hospital because we handle very high risk bacteria such as TB and Legionella among others.

(スライド 24)




(スライド 25)




(スライド 26)



（スライド 27）

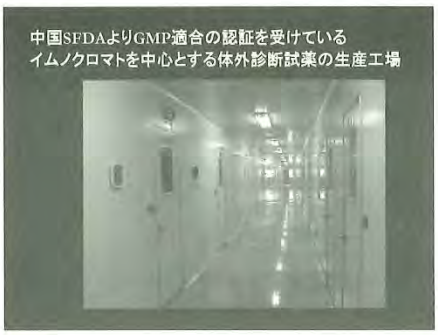



最後になりましたが、私のもう一つの顔は、ベンチャー企業、日本の沼津のTauns社という合弁で設立した体外診断試薬の研究開発と生産を一体化した会社GENESISの社長です。杭州市の経済開発区で、大体敷地5,000坪ほどの土地に今、従業員は大体100名ほどいます。

（英訳）

I have another hat in addition to be a professor: I am managing a venture business that was jointly established with the Tauns of Numazu for *in vivo* diagnostics. With a 5000 thousand "tsubo" wide area, with 100 people. Right now I serve as president of this company named Genesis.

（スライド 28）




それは、FDAからGMP適合の認証を受けているイムノクロマトを中心とする体外診断試薬の生産工場の中の一角です。

（英訳）

We received the GMP compliant certification and we produced the *in vivo* diagnostics focusing in immunochromotography.

（スライド 29）




それが、中国SFDAより許認可を得ているインフルエンザの迅速診断試薬です。それは、輸入と中国国産の両方です。そのプロセスを全て私が通ったからです。今までの仕組みとか流れが非常に詳しいのは私の経験から出てきたものです。

（英訳）

Here is the other product that is approved by the Chinese SFDA for influenza. The rapid detection diagnostic kit. This is based upon the long use and experience.

（スライド 30）




あとは結核菌の迅速診断試薬とかです。今まではどちらかと言いますと、感染症の診断試薬の研究開発と、市場展開をしてきたわけですが、これからはもっと分野を広げて、がんマーカーとか、他の病気の診断試薬にも

手を広げたいと思っています。この機会をもちまして、皆さんからもしそういうふうなネタ、或いは中国でこれから展開しようとするものがありましたら、是非ともよろしくお願いいたします。

(英訳)

Also here is another rapid detection kit for TB. So far we've been working on studies on infectious diseases and commercialization. We want to wide the scope of our studies to start the development of the diagnostics of other types. Therefore, if you have any good ideas on your site or if you have an expectation to launch your operation in China, please consult with us.

(スライド 31)




中国の浙江省は静岡県と姉妹都市であり、美しい西湖があります。皆様、是非とも西湖、杭州にいらしてください。どうもありがとうございました。

(英訳)

Our province is in a sister relationship with Shizuoka city. Therefore, please do come to Hangzhou to enjoy our beautiful scenery. Thank you for your attention.

# 静岡がん会議２００６

新しい薬剤の開発とバイオマーカー

平成 19 年 2 月

## 記　録　集

発行

静岡県・静岡県立静岡がんセンター