

# ( 成果例示 ) がん特異抗原を標的する抗体付加ミセルの作用機序

背景及び課題: 抗がん剤内包ミセルはPhase1からPhase3まで遂行中。Phase3の一部はH27年中に結果公表予定。

抗体・抗がん剤複合体 (ADC)は50種以上の臨床開発が遂行中 (FDA発表)であるが、抗体の機能を保持するために抗がん剤の付加は抗体1分子に対し3個までと限られ、通常の抗がん剤のADCはすべて失敗に終わっている。

組織因子Tissue factor (TF)は種々のがん細胞、腫瘍血管内皮、腫瘍間質に発現している。

研究の方法: 抗原に一旦結合したら離れにくい抗TF抗体の樹立した。

抗TF抗体を現在phase1施行中のエピルビシン内包ミセル表面に結合し、物理化学的特性を評価した。

TF強発現、低発現がん細胞に対する効果を評価した。

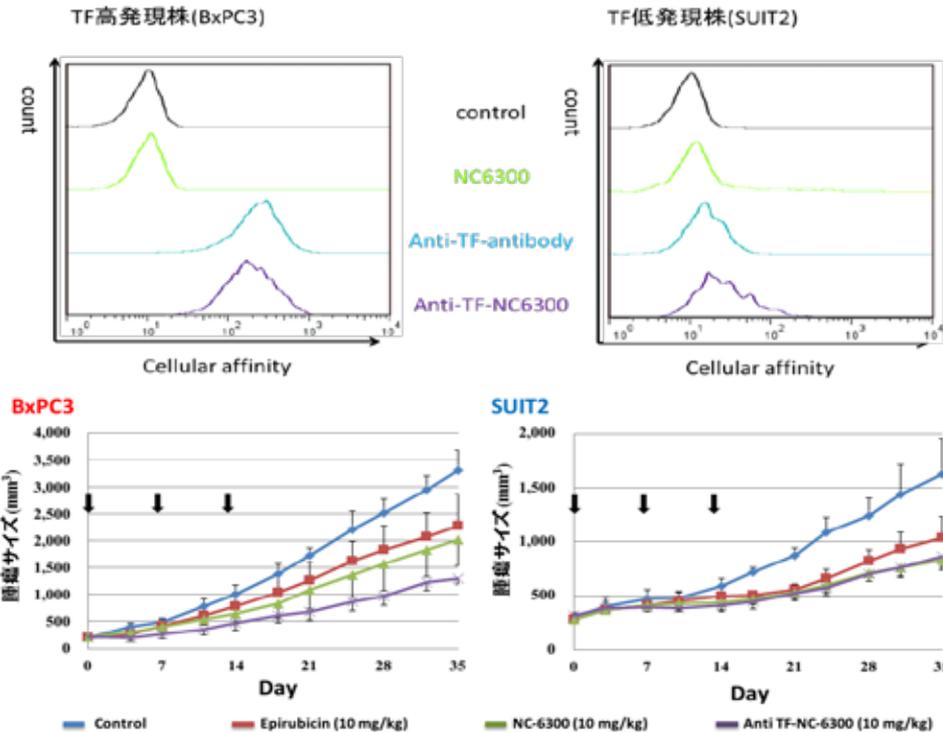
研究の成果: 抗TF抗体がミセル1粒子に3個ついた、抗体付加抗がん剤内包ミセル (AMC)を作製した。

粒子径は100nmサイズであった。

AMCはがん細胞表面のTFに結合し、効率良い細胞内移入が確認された。

TF発現がん細胞において、AMCは抗体無しのみセル製剤より有意な抗腫瘍効果の増強を示した。低発現細胞では両者に有意差は認められなかった。

H26年に企業導出に成功した。



成果の普及・利活用: 企業はGMP製剤作製を開始し、国立がん研究センターは臨床開発の標的である脳腫瘍と膵がん非臨床モデルにおいてPOCを取得中。純国産のAMCの技術基盤ができたことにより、既存、新規の種々の抗体による抗体・ナノ粒子のハイブリッドの作製に応用可能である。ミセル製剤は国際治験が続行中であり、同じ治験組織を利用し、国際展開が可能と考える。

# 研究分野 6 がん患者のQOLに関する研究

## 分野の概要:

【目的】QOLの科学的評価法の確立、QOLの障害を最小化した根治的がん治療体系の構築、再生医学を応用した治療後の機能再生法の開発、リハビリテーション並びに患者支援プログラムの開発、Cancer survivor に対する医療資源の整備により、がん患者のQOLの飛躍的向上を目指す。

【研究費・件数(3次対がんの中での割合)】  
2,475,137千円(5.9%)・63件(5.0%)

## 評価委員会からの主なコメント:

- QOLの科学的評価法の確立、患者のQOLを考慮した診断・治療法、がん患者支援プログラムの開発の一環としてのコミュニケーション技術研修法(CST)の開発とその実地利用などには見るべき成果があった。
- 新分野だけに達成は目立つが、これまで欧米と比べ遅れていたことに対する反省も踏まえ、質的レベルアップは今後の課題である。
- 研修プログラムの開発は研究であるが、普及は実践活動(事業)として今後、別途進めていく必要がある。

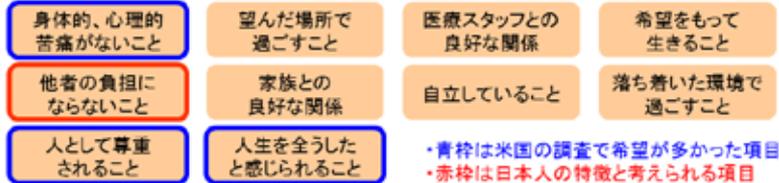
## 主な成果:

- 文化差の大きい終末期のQOL評価法(Good death尺度)を新たに確立した。このQOL指標は緩和ケアの大規模地域介入研究や全国調査で用いられ、アジア他言語版が作成されるなど波及効果が大きかった。また、欧米の代表的な身体・心理・社会的側面のQOL評価法の日本語版を作成した。
- 肛門機能温存術、頭頸部がん術後形成術等、根治かつ機能温存・再建を目指した治療体系を構築した。胃全摘術後及び食道切除術後患者に対し、グレリンによる食欲・体重減少等改善を実証した。六君子湯の薬理機序解明を進めた。
- 医師に対するコミュニケーション技術研修法(CST)を開発し、患者の抑うつ改善・医師への信頼感増加等、世界で初めてQOL改善効果を実証した。看護師向けのスピリチュアルケアプログラム等を開発し、有用性を実証した。全国のみならず、東アジアで普及している。
- 国際的にガイドラインのなかった終末期患者への輸液や鎮静に関して実証研究を国際的にも先駆けて行い、ガイドラインを策定し、さらに、ガイドラインの妥当性を検証した。
- Cancer survivorの悩みや負担を「静岡分類」として明らかにし、さらに地域医療資源の地図情報作成と提供体制を構築した。

## 日本人の「望ましい死」の概念

※調査対象:4都道府県の無作為抽出した一般人 2,548名、12緩和ケア病棟の遺族 513名

### 共通性が高い、望ましい死の構成要素



### やや共通性が高い、望ましい死の構成概念



### 共通性が低い、望ましい死の構成概念



・日本における「望ましい死」の概念が明らかにされたことにより、がん治療中の医学中心・医師中心・病院中心の体制だけでなく、終末期には患者中心、生活中心、チーム地域連携体制がより望ましいことが明らかになった。

# (成果例示) 患者の意向に基づいたがん患者対話研修プログラムの開発

**背景及び課題:** 患者や家族のQOLの維持・向上を目指す早期からの緩和ケアの実現には、患者と医師のコミュニケーションが大前提となる。がん対策基本法(H19.4.施行)により情報提供は進んできているとはいえ、本人の意向を十分に尊重し家族の心情などにも充分配慮が必要な、がんの診断結果や病状に関する適切な伝え方は充分確立されているとは言えない(がん対策推進基本計画H24.6.策定)。そこで、医師向けの効果的なコミュニケーション技術研修法(CST)の開発を行った。

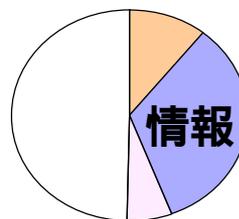
**研究の方法:** がんの診断結果などの情報を医師から伝えられる際の意向調査票を新規に作成し、それを用いて529名の患者調査を行った。その結果を踏まえて、医師に対するコミュニケーション技術研修法を開発し、H18~H19年に国立がん研究センターに勤務する30人の医師(中央値38歳、33~54歳)を対象に、模擬患者相手の2日間のロールプレイ研修を受けるグループと受けないグループに無作為に分けて実施した。その後、各医師が担当した実際の患者さんに心理検査を行い、気持ちのつらさの程度、医師への信頼感やコミュニケーションに対する満足度などについて601人から回答を得て、数値化して比較した。

**研究の成果:** 研修を受けた医師は、気持ちへの支援、話しやすい環境を設定する、わかりやすい情報の伝え方という点で研修を受けない医師に比べ、より良い患者への共感行動を示した。さらに、研修を受けていない医師が担当する患者さんと比較して、研修を受けた医師が担当する患者さんの気持ちのつらさは軽いこと、医師への信頼感が高いことを実証した。一方、研修を受けた医師は、コミュニケーションに対する自信も高く評価していた。

**成果の普及・利活用:** 厚生労働省委託事業により普及が加速しH19~H27.3.31の研修修了者は全国1,048名である。研修内容を3時間に短縮し緩和ケア研修会(修了者52,254名、H26.9.30)で利活用されている。患者と医師双方が均一な文化背景を有する韓国、台湾、中国に普及がはじまっており、さらに気持ちや家族を重視する文化圏で広がれば、患者の意向を尊重した、より安全ながん医療提供体制が整うものと期待される。

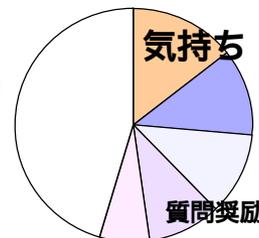
## 【がん告知の意向調査：日米比較】

米国  
351名



【米国：情報重視】

日本  
529名



【日本：気持ち重視】

## 【がん患者対話研修プログラム】

- ・ ロールプレイ8時間
- ・ 講義/討論2時間



・ 医師ががん患者さんの意向に添ったコミュニケーション技術を研修することにより、医師の共感的行動が増加するだけでなく、担当患者さんの気持ちのつらさが軽かったことを世界で初めて確認した。

# 研究分野 7 がんの実態把握とがん情報の発信に関する研究

## 分野の概要:

【目的】標準化された院内がん登録・地域がん登録システムを全国レベルでのがん死亡・罹患情報の一元管理につなげ、迅速で的確な動向分析・がん対策策定を可能にする。テレカンファレンスシステムにより、全国的ながん診療支援を図る。情報提供システムの構築および提供コンテンツの作成・評価に関する研究を行う。

【研究費・件数(3次対がんの中での割合)】  
3,260,653千円(7.8%)・75件(6.0%)

## 評価委員会からの主なコメント:

- 目的の趣旨をよく理解して着実な進歩を遂げている。但し、機敏性や迅速性には多少不足したところはあった。
- 地域がん登録・院内がん登録の標準化が進み、遅れていた領域がここまでのどり着いた点は評価される。今後、研究としての部分と事業としての部分の切り分けが必要と思われる。
- 情報発信が、患者や医療者の行動にどれだけ好影響をもたらしているかの評価が必要。広く流布・発信されている、科学的エビデンスが不十分な情報に対する対策に関する研究は不可欠。

## 主な成果:

1. 地域がん登録の標準登録様式・運用体制・処理手順・標準データベースシステムを整備して標準化を進め、事前・中間および10年後調査で状況を確認した。
2. 全国がん罹患モニタリング集計を実施し、全国罹患率推定(2004～2010年)・生涯がん罹患リスク推計の技術的検討と、推計値の報告を行った。
3. 院内がん登録の様式・体制・手順等の標準化とがん登録実務者研修会の内容の検討、登録支援システム(Hos-CanR)の開発・改善を進め、地域がん登録と院内がん登録の登録項目の共通化等の標準化を提案・推進した。
4. 都道府県がん診療連絡協議会を開催し、その傘下に臨床試験部会、がん登録部会、情報提供・相談支援部会、緩和ケア部会を設置した。
5. がん統計情報・各種がんの情報・がんの診療ガイドラインや基本パス情報・がん療養支援情報・緩和ケア病棟を有する病院の情報・がんの予防情報等を国立がん研究センター「がん情報サービス」に掲載、情報発信を大きく前進させた。
6. 遠隔画像診断および遠隔画像診断コンサルテーションシステムを構築し、診断困難例に対する遠隔コンサルテーションサービスを開始した。

診療ガイドラインデータベース、が診療連携拠点病院データベース、がんの臨床試験データベースなどを構築し、広く公開。



# (成果例示) 地域がん登録：10年間で進んだ標準化

## 背景及び課題：

登録の項目や手順が地域により異なり、罹患率・生存率などの地域間比較や全国値の算出が困難  
登録の精度が低く、国際的水準であるDCO（死亡情報で初めて気づいた症例の割合）10%以下を達成できていない。  
全国集計値の公表まで、時間がかかる。（5年～6年後）

上記利理由により、がん対策の評価にがん罹患データを利用することができない状況であった。

## 研究の方法：

標準登録票項目を確定し、標準データベース化要件定義を策定し、システム構築、さらに、標準データベース化要件定義に準拠したロジカルチェックシステムを作成するとともに、標準DBS導入支援、登録実務者の研修などを実施、

## 研究の成果：

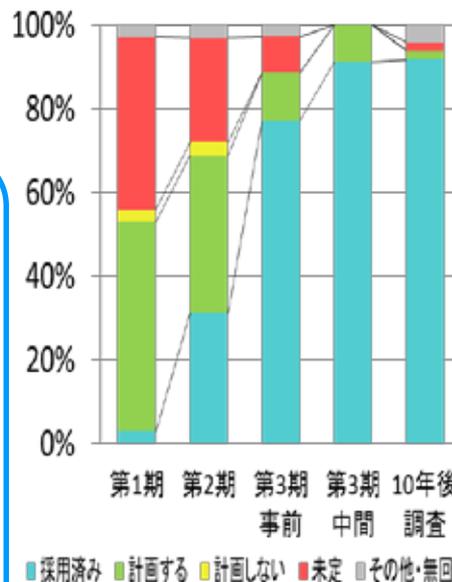
各都道府県の事業として、独自の項目について、独自のシステムで独自の作業手順により、独自の集計表・報告書が作成され、すべての都道府県で実施されていなかった地域がん登録について、標準登録表項目により、標準データベースシステムを用いて、標準作業手順により、標準集計表・報告書がまとめられるようになり、精度が大幅に向上されるとともに、全国データ集計作業が迅速化され、全都道府県で実施されるようになった。

## 成果の普及・利活用：

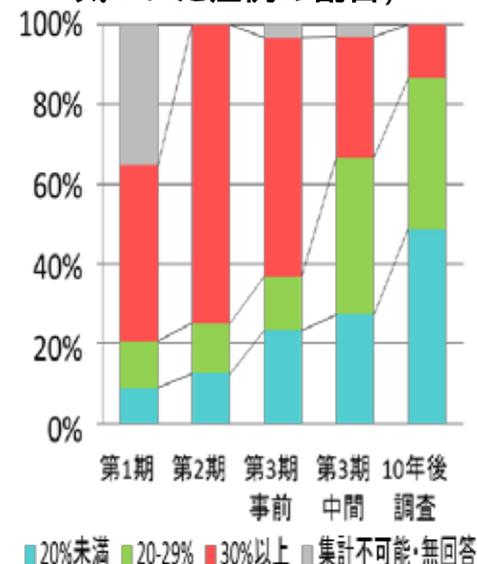
標準様式による精度の高い地域がん登録が全国で実施されることにより、罹患情報をがん対策の有効性の評価などに活用することが可能となるとともに、全国がん登録実施に向けた基礎情報を提供し、法制化を推進させた。

## 地域がん登録：10年間で進んだ標準化

### 標準登録項目への対応状況



### DCN(死亡情報で初めて気づいた症例の割合)



第1期事前:H16, 第2期事前:H18, 第3期事前:H21, 第3期中間:H23, 10年後:H25

# がん臨床研究分野 1 主に政策分野に関する研究

## 分野の概要:

【目的】全国的に質の高いがん医療水準の均てん化を推進することを目標に、がん医療に関する提供体制の整備や診療連携機能の促進、がん患者やその家族の療養の質の維持向上、がん予防やがん検診についての普及啓発等の政策課題に直結する研究について推進していく。

特に、平成20年度以降の研究事業については、「がん対策基本法」の成立及び「がん対策推進基本計画」の策定を踏まえた研究を進める。

【研究費・件数(3次対がんの中での割合)】

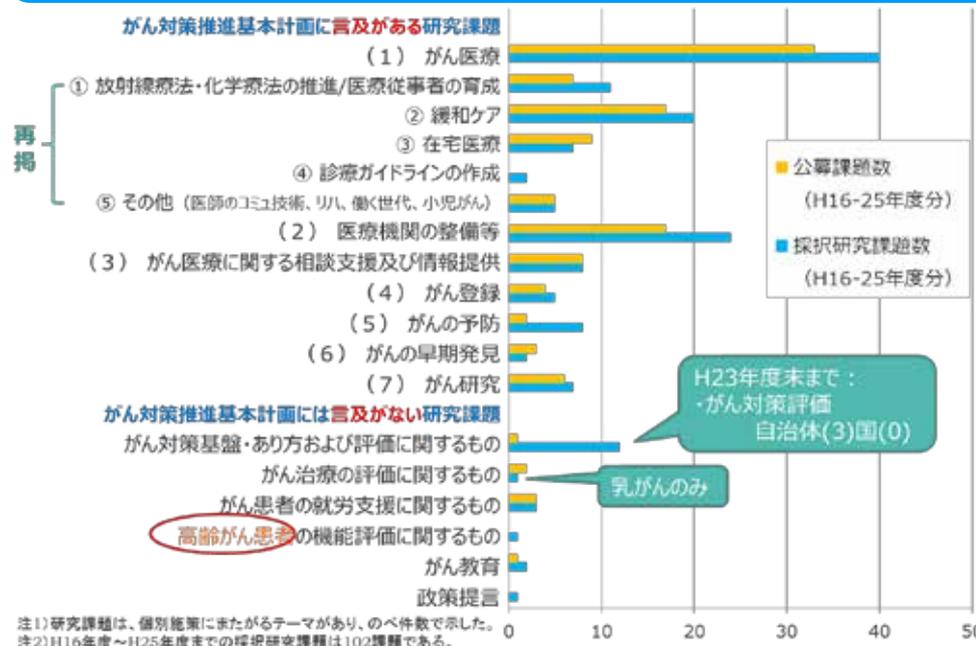
4,564,101千円(10.9%)・269件(21.4%)

## 評価委員会からの主なコメント:

- がん対策基本法・がん対策基本計画に則り、行政として緊急を要し、重要と考えられた研究課題が採用された。その結果、多岐にわたる研究が行われ、それぞれの課題に対する研究成果は得られてきている。しかし実施状況や進捗状況を把握する体制に欠けていた。
- 基本計画の柱の一つである緩和ケアの推進は研究対象として取り組みが難しい面もあるが、特に在宅緩和ケアの普及は国家戦略的に重要な意味を持っており、政策研究として不十分であったことは否めない。

## 主な成果:

H16～H25年度に採択された研究課題(102課題)について、H19年に策定された第一期「がん対策基本計画」に書かれている項目に添ってまとめ直す(各研究課題が別施策にまたがるものもあるため、のべ119課題について分類した)、99課題は、「がん対策基本計画」に対応した課題となっており、残りの20課題についても、H24年からはじまる第二期「がん対策基本計画」に関連した課題となっていた。このことから、H19年4月のがん対策基本法施行、同年6月策定のがん対策推進基本計画を踏まえ、H20年度公募要領から加えられた『「がん対策基本法」の成立及び「がん対策推進基本計画」の策定を踏まえた研究を進める。』ことについては、当初の目的に合わせて行われたと考える。



がん対策推進基本計画に基づいた  
当分野の公募課題と採択課題数の分布

# 政策分野の研究成果の還元・検討の場を持つことでのさらなる推進

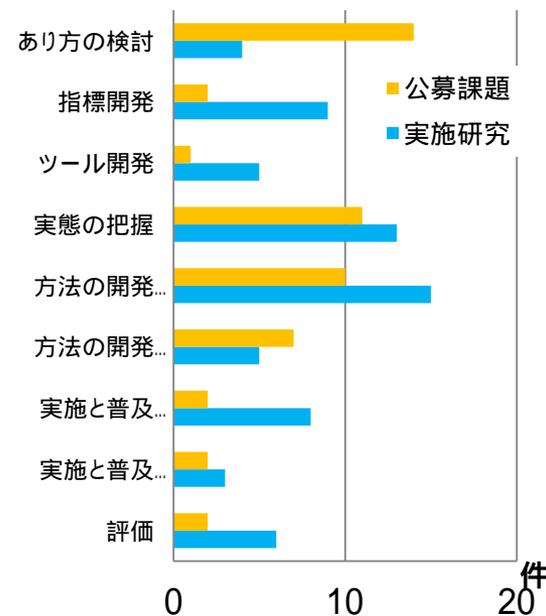
背景及び課題:平成16年度当初の「主に政策分野に関する研究」の目的(『より効果的・効率的な標準的がん医療技術(予防・診断・治療等)の確立を進めるとともに、質の高い大規模な臨床研究を実施する体制を整備する。また質の高いがん医療の均てん化を目指して専門医の研修方法や若手医師・協力者の活用等に関する研究を行うこと』)から平成20年度以降は、「がん対策基本法」の成立(平成19年4月施行)、「がん対策推進基本計画」(平成19年6月)の策定を踏まえ、『施策を推進する研究を進めること』が目的とされた。本政策分野の研究で、どのような成果が得られ、また得られなかった場合の原因として考えられる背景について整理し、今後の研究のあり方について考察を行った。

研究の方法:平成16年度から平成25年度までの公募課題(69課題)および採択研究課題(102研究)について、「がん対策推進基本計画」にあげられている項目ごとの研究採択・実施分布状況と、がん対策施策の推進に必要な研究の要素9段階( (体制等の)あり方の検討、 指標開発、 ツール開発、 実態の把握、 方法の開発(臨床研究の支援)、 方法の開発(科学的根拠のまとめ/各種ガイドラインの作成と更新)、 実施と普及(専門家に対する教育・研究・支援)、 実施と普及(一般国民に対する知識と情報の普及)、 評価)へ分類した公募および採択研究課題の各段階ごとの研究成果について検討を行った。

研究の成果:施策の推進に必要な研究の「検討段階」について全体の分布では、「実態の把握」・「方法の開発」で件数が多く、「実施と普及」・「評価」の段階の件数は少なくなっていた。当分野が時間を要する検討領域のため、全体としてその領域の研究がどこまで進み、どのような検討課題が残されているのか、総括する機能が不足していたと考えられる。しかし、緩和ケアチームを構成する医療従事者に対する教育プログラム、教育・啓発普及のためのマテリアル(PEACE)開発のように、拠点病院の整備指針に盛り込まれることで、全国の緩和ケア研修として活用に至っているものもあった。

成果の普及・利活用:研究成果を広く還元する場、施策検討の場にのぼるまでの道筋(仕組みや体制)をつくることで、政策分野に関する研究課題は、さらに推進が見込まれ、現場に活かされると考えられた。

公募課題および実施された研究の施策の推進に必要な研究の「検討段階」の分布 (H19～H25年度まで)



# がん臨床研究分野 2 主に診断・治療分野に関する研究

## 分野の概要:

【目的】我が国におけるがんの予防・診断・治療のエビデンスの確立に貢献し、必要な症例数の集積が可能な体制で実施される多施設共同臨床研究を採択し、転移性・再発性・進行がん等、難治性がんを含めたがんの標準的治療法、及び延命効果やがん患者の療養の質を向上させる効果的治療法の開発等を推進する研究を行う。

【研究費・件数(3次対がんの中での割合)】

11,630,682千円(27.8%)・419件(33.3%)

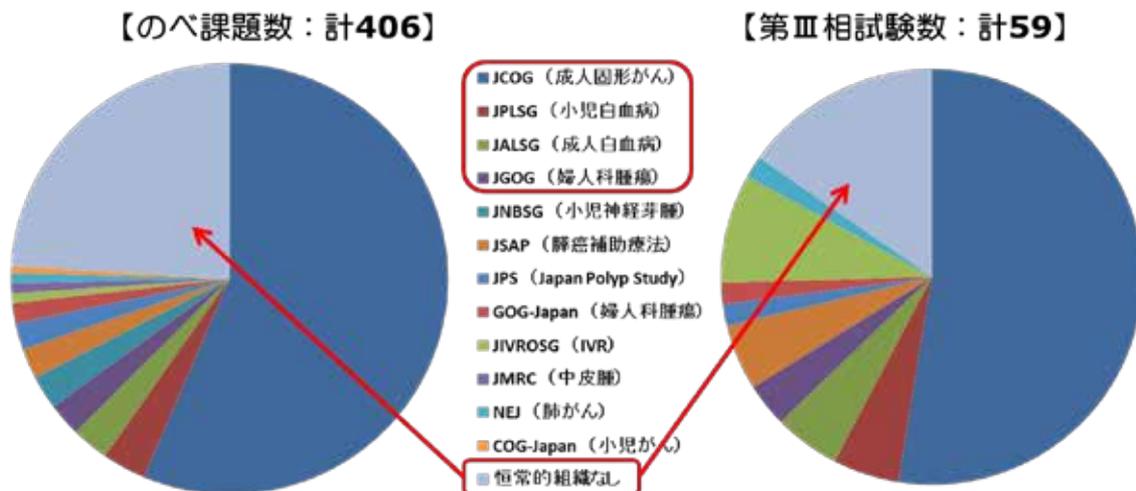
## 評価委員会からの主なコメント:

- 3次対がんにおいて、多施設共同研究の推進が課題採択にあたって常に重視されてきたことは評価されるべきである。この分野によりランダム化第Ⅲ相試験を含む多くの臨床試験が実施され、日本のがん臨床試験の質の充実と大きな進展がもたらされた意義は大きい。諸外国との共同研究や、各種がんの研究グループにはまだ課題があると思うが、目標はかなり達成されてきていると考えている。特にグローバルな共同試験も展開してきており、今後の進展が一層期待される。
- JCOGをはじめとした恒常的組織で行われた研究以外の臨床試験の進捗、品質管理は十分でなく、今後の課題である。

## 主な成果:

- 10年間にのべ406の採択課題により計59のランダム化第Ⅲ相試験が実施されたことから、「エビデンス確立に貢献する研究」が重点的に推進された。
- 平成18年度以降はがん種を特定しない課題設定となり、各研究組織が先行研究の進捗に応じて柔軟に応募できたことから、希少がんも含め、概ね全がん種に満遍無く課題採択がなされた(皮膚がんと甲状腺がんを除く)。
- 採択課題の76%、患者登録を完了した第Ⅲ相試験の89%(平成25年度報告書の記載に基づく)はJCOGを初めとする、恒常的・共同研究グループによるものであり、エビデンス創出につながる臨床試験には恒常的組織が必要であることが確認された。
- 分野2の研究の重要な成果の一つは各種診療ガイドラインへの収載である。研究代表者の自己申告に基づいて集計したところ、研究期間内に少なくとも13の各種診療ガイドラインに採用され、今後も追加される見込みである。

## 恒常的組織の必要性：研究組織別のべ課題数・第Ⅲ相試験数



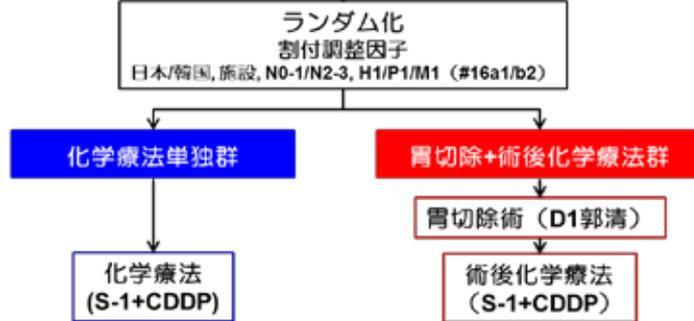
# (成果例示) 代表的な臨床試験：JCOG初の日韓国際共同研究

**背景及び課題：**遠隔転移を有し治癒切除不能な胃がんであっても、転移臓器が1つしかない場合には、腫瘍量の減少による延命効果を狙った胃原発巣切除(減量手術)が試みられてきた。レトロスペクティブな検討では延命効果があることが示唆されていたがランダム化比較試験によるエビデンスはなく、減量手術の是非は長年学会等で議論されてきた。もっとも多い胃がんではあるが希少な対象であるため、clinical question を共有し手術の技術レベルが同等である日韓両国が共同でランダム化比較試験により減量手術の意義を検証することとなった。JCOG初の日韓国際共同研究である(JCOG0705/KGCA01)。

(H20-がん臨床-一般-011、H23-がん臨床-一般-003「非治癒因子を有する進行胃癌に対する胃原発巣切除の意義に関する国際共同研究」  
主任研究者:辻仲利政)

## 研究の方法：

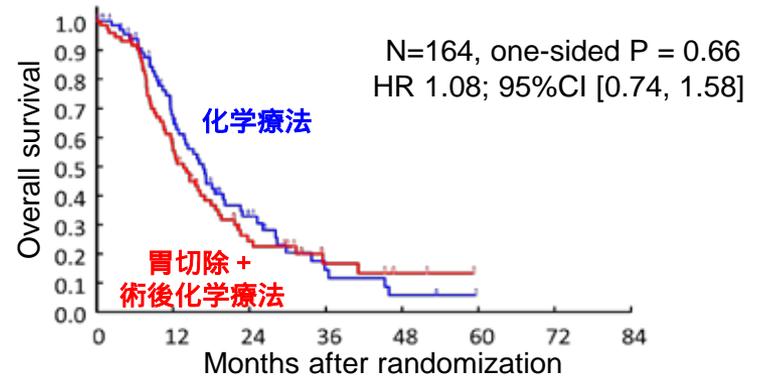
登録前CTおよび腹腔鏡検査 (or試験開腹術) にて、H1/P1/M1 (#16a1/b2) のいずれか1つの非治癒因子のみを有する治癒切除不能進行胃癌 (cT1-3, PS 0-1, 20-75 years, 未治療, 経口摂取可能)



Primary endpoint : 全生存期間  
Secondary endpoints : 無増悪生存期間、有害事象  
予定登録数 : 330例

## 研究の成果：

2013年9月、予定の半数の登録が得られた時点で行われた中間解析にて、胃切除+術後化学療法群の生存曲線が下回っており、効果・安全性評価委員会の中止勧告に基づいて試験中止・結果の早期公表に至った。



### 【結論】

非治癒因子を有する切除不能胃がんに対する減量手術は推奨されない。まず化学療法を行うことが標準治療である。

## 成果の普及・利活用：

2014年2月腫瘍外科学会 (Society of Surgical Oncology)、2014年3月日本胃癌学会、2015年5月米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology) にて発表、論文投稿中。日本胃癌学会「胃癌治療ガイドライン」の次回改訂時に採択見込み。