

巻頭言

一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構 理事 三尾 直士

私事ながら、京都大学から現職の京都医療センターに移動して2年半になる。京都大学は京都市の北部、京都医療センターは南部に位置し、その距離は僅かに8kmで同じ私鉄の路線上に位置している。8kmという距離は通勤・通学を考えるとかなり近いと思えるのだが、京都医療センターに移動して肺癌症例の違いに驚いた。肺癌のうち小細胞肺がん・扁平上皮癌は喫煙との因果関係が深く、腺癌は低い。米国・西ヨーロッパでは喫煙率の減少に伴い10数年まえから肺癌の罹患数は減少しており、喫煙との関連が深いこの2つの組織型が減少している。日本でも喫煙率は減少傾向にあり、癌の罹患数もようやく峠を超えた感がある。京大では小細胞肺がん・扁平上皮癌の頻度が下がっている実感があり、扁平上皮癌で典型的な症例は珍しいと感じるほどであった。ところが、京都医療センターにくると、今でもこのふたつの癌が多く、かつ、過去10年間ぐらいの記録をみても減少傾向がはっきりとは見て取れないのである。当然合併症にも違いがあり、多くが気腫肺を背景としており、循環器系などの依存症も多く、ガイドラインにのっとった医療ができる余地は少ない。地域の差というだけでなく、高齢や併存症のために活動性が低下している患者は近くの病院に行き、活動性の高い患者は癌という深刻な病気において医療圏を超えて大学病院へいくという要素も大きい。しかしながら、

公にはあまり論じられない地域差というものは明らかにあった。改めて呼吸器という臓器、そして呼吸器の疾患は大きく環境に影響されるということを痛感する。

高齢者の肺癌に対する臨床研究の少なさが指摘されてから、10年位の間高齢者を対象とした臨床研究プロトコルは増加し、エビデンスもある程度でき始めている。肺機能がどうしようもないほど悪い人や、いくら言ってもタバコをやめられない患者さん。大学病院にいては視野に入っていない、こういう患者さんを前にして困ることはガイドラインどおりの医療は難しいということであり、エビデンスがないということである。実際の臨床に適用できる事がガイドラインの必須条件なら、こういう患者さんを対象としたエビデンスづくりも必要かなと考えている。



トピックス

◆JMTO BC08-01 (研究名 : LH-RH analogue+ Tamoxifen 併用療法抵抗性ホルモン受容体陽性閉経前進行・再発乳癌患者に対する LH-RH analogue +アロマトーゼ阻害剤 (Anastrozole)併用療法の臨床効果の検討) の研究成果が、Oncology Reports 2013 に掲載されました。

Nishimura R, Anan K, Yamamoto Y, Higaki K, Tanaka M, Shibuta K, Sagara Y, Ohno S, Tsuyuki S, Mase T, Teramukai S.

Efficacy of goserelin plus anastrozole in premenopausal women with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: Results of the JMTO BC08-01 phase II trial.

Oncology Reports 2013; 29:1707-1713

◆JMTO LC05-01 (研究名 : p-N2 非小細胞肺癌完全切除例症例に関するアウトカム調査)の研究成果が、Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery に accept されました。

Sonobe M, Date H, Wada H, Okubo K, Hamakawa H, Teramukai S, Matsumura A, Nakagawa T,

Sumitomo S, Miyamoto Y, Okumura N, Takeo S, Kawakami K, Aoki M, Kosaka S, and The Japan-Multinational Trial Organization.

Prognostic factors after complete resection of pN2 non-small cell lung cancer.

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (Epub ahead of print : 2013.9 月)

◆JMTO LC07-01 (研究名 : 未治療ⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌に対するドセタキセル+カルボプラチン併用療法のランダム化第Ⅱ相臨床試験) の研究成果が、Anticancer Research に accept されました。

◆予告

平成 26 年度 JMTO 臨床試験ワークショップ
を来年 6 月名古屋で開催予定

平成 25 年 6 月 22 日(土)開催
JMTO 臨床試験ワークショップ

< 演 題 >

開会の挨拶

JMTO 理事長 和田 洋巳
(司会 : 京都大学医学部附属病院 伊達 洋至)

1. 第Ⅱ相試験(1)

(1) LC08-01 : 未治療進展型小細胞肺癌を対象としたアムルビシン/イリノテカン併用化学療法とシスプラチン/イリノテカン併用化学療法の無作為化第Ⅱ相試験、プロトコル概要と進行状況

倉敷中央病院

吉岡 弘鎮

(2) LC12-01 : ゲフィチニブ単剤療法増悪後の EGFR 遺伝子変異陽性高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセル単剤療法とドセタキセル・ゲフィチニブ併用療法のランダム化比較第Ⅱ相試験、プロトコル概要と進行状況
近畿中央胸部疾患センター 浅見 和弘

(司会 : 産業医科大学病院 田中 文啓)

(3) PCa10-01 : ホルモン不応性前立腺がん患者に対するドセタキセルとデキサメタゾンによる併用療法の有効性・安全性の検討、プロトコル概要と進行状況

奈良県立医科大学附属病院 田中 宣道

(司会 : 名古屋記念病院 藤田 民夫)

2. 教育講演 1

「陽子線治療の現状と今後の展望」

名古屋市立西部医療センター
名古屋陽子線治療センター
陽子線治療科 荻野 浩幸

(司会：金沢大学附属病院

先端医療開発センター 手良向 聡)

3. 話題提供

「連続再評価法とその周辺」

兵庫医科大学 医学部医学科 数学教室
大門 貴志

(司会：国家公務員共済組合連合会

大手前病院 河原 正明)

4. 第Ⅲ相試験

(1) LC09-01：再発非小細胞肺癌におけるドセタキセル単独とドセタキセル+TS-1 併用療法のランダム化比較試験、プロトコル概要と進行状況

近畿中央胸部疾患センター 安宅 信二

(2) PREV07-01：腹腔鏡補助下大腸切除術における予防的抗菌薬投与法設定の為の無作為化比較試験第Ⅲ相試験、プロトコル概要と進行状況

京都医療センター 畑 啓昭

(司会：近畿中央胸部疾患センター 安宅信二)

5. 教育講演 2

「肺がんの分子標的薬耐性とその治療戦略」

金沢大学附属病院がん高度先進治療センター
金沢大学がん進展制御研究所

腫瘍内科 矢野 聖二

(司会：名古屋記念病院 藤田 民夫)

6. 教育講演 3

「名古屋大学が進める先端医療開発」

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・
臨床研究支援センター/脳卒中医療管理センター
名古屋大学 予防早期医療創成センター/
細胞生理学研究所 水野 正明

7. 全体の総括と本年度の研究目標の提言

JMTO 理事 三尾 直士

< 教育講演要旨 >

『陽子線治療の現状と今後の展望』

名古屋市立西部医療センター
名古屋陽子線治療センター
陽子線治療科 荻野 浩幸

陽子線は水素原子を加速することで発生させる放射線の一種である。現在放射線治療の主流である X 線は体表面近くにエネルギーのピークがくるのに対し、陽子線ではブラッグピーク (Bragg peak) と呼ばれる加速の程度に応じた深さでエネルギーのピークを生じさせることができ、しかもそこで止まる性質があるため、病変より深部の正常組織に照射される線量を極端に落とすことができる。放射線治療の最重要課題のひとつは正常組織に照射される線量を出来る限り少なくし、かつ腫瘍への照射線量を多くする方法を探索することであるが、陽子線はその物理的特性から、合目的方法と言える。この治療は当初眼球の悪性黒色腫などの限られた疾患に対して行われていたが、CT の発明以降治療対象疾患が広がり、さらには呼吸によって移動する腫瘍への照射法が開発されたことで、現在では肺癌や肝臓癌などを含む多くの疾患を対象に治療が行われるようになっている。

最近の話題としては現在多くの施設で行われているブロードビーム法と呼ばれる方法よりもさらに正常組織への照射線量を落とすことが期待されるスポットスキニング法と、その技術を応用した強度変調陽子線治療 (Intensity Modulated Proton Therapy; IMPT) がある。スポットスキニング法とは、コンピュータで制御した電磁石を高速に切り替えることで病巣を塗りつぶすように陽子線を照射する方法である。現在行われているブロードビーム法では患者ごと、また照射する

方向ごとにボラスやコリメータと呼ばれるオーダーメイドの器具の作成が必要であるが、これらの作製により放射性廃棄物が増えること、製作に時間がかかること、中性子が増加する可能性があることなどが問題点として挙げられているのに対し、スポットスキニング法ではこれらの製作が不要であり、さらには正常組織の高線量域を減少することが期待される。また、治療計画時に逆演算法（インバースプラン法）を用いることで正常組織の線量制約をあらかじめ指定することができるIMPTへの応用も期待されている。

『肺がんの分子標的薬耐性とその治療戦略』

金沢大学附属病院 がん高度先進治療センター
金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科
矢野 聖二

わが国の悪性新生物による死亡原因の第1位である肺がんの分子標的薬として、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（ゲフィチニブおよびエルロチニブ）や血管新生阻害薬（ベバシズマブ）に加え、2012年には肺腺がんの約5%にみられるALK融合遺伝子陽性肺がんに対しALK阻害薬（クリゾチニブ）が認可された。これらの薬剤により、日常臨床においても一定期間病勢の制御が得られるようになり、いまや分子標的薬は肺がん治療に欠かせない新たな治療モダリティになった。

しかし一方では、肺がんは分子標的薬に対しても最終的には初期耐性あるいは獲得耐性により増悪してしまうことから、治療成績の更なる向上のためには分子標的薬耐性の克服が必要不可欠である。近年、EGFR遺伝子変異を有する症例のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬耐性やEML4-ALK融合遺伝子を有する症例のALK阻害薬耐性のメカニズムは、驚くべきスピードで解明されてきている。

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の耐性機

構としては、EGFR遺伝子のゲートキーパー変異（T790M二次的遺伝子変異）や、Met遺伝子増幅やHGF過剰発現による側副耐性シグナルの活性化、がん細胞の上皮間葉移行（EMT）形質の獲得などが明らかにされた。さらに、ALK阻害薬の耐性機構として、ALK遺伝子のゲートキーパー変異（L1196M）やALK遺伝子増幅なども報告されている。耐性克服薬として、変異型EGFR選択的阻害薬やより活性の高いALK阻害薬、HGF90阻害薬などが創薬され、すでに国内外で臨床試験も行われている。

新たな初期耐性機構として、昨年BIM遺伝子多型によるEGFR-TKI耐性が報告された。BIMはEGFR変異肺がんのアポトーシス誘導に必須の蛋白質で、その多型は東アジア人特異的に13%程度の個体にみられる。EGFR変異肺がん細胞は個体が有しているBIM遺伝子多型の結果BIM蛋白発現が低下しEGFR-TKIに耐性となるが、我々はヒストン脱アセチル化酵素阻害薬（ボリノスタット）の併用によりBIM蛋白質発現を回復させ、耐性を解除できることを見出した。これらの成果を基に、「BIM遺伝子多型に起因するEGFR変異肺癌のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究」として平成25年度の厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）を獲得し、多施設共同臨床第1相試験を医師主導治験（中部先端医療開発円環コンソーシアムの支援を受ける）として実施するための準備を現在行っている。

本セミナーでは、このような肺がんの分子標的薬耐性の分子機構や耐性克服薬についてオーバービューしたい。

『名古屋大学が進める先端医療開発』

名古屋大学医学部附属病院
先端医療・臨床研究支援センター
水野 正明

我が国は、2007年、65歳以上の高齢者が全人口の21%以上を占める「超高齢社会」に世界で最初に突入しました。これに伴い、政治、経済、生活といったあらゆる社会基盤が大きく、かつ急激に変化しつつあります。医療においても脳卒中後遺症、心筋梗塞後遺症、糖尿病、腎疾患などの慢性疾患が増大し、今や国民医療費に占める65歳以上の割合は50%を超えています。そのため、超高齢社会にも負けない、新しい医療を持続的に創出し続けるための基盤整備とそれを支える人材育成が急務となっています。

しかしながら我が国の先端医療開発は先進諸国の中では、いわゆる「一人負け」の状態です。こういった状況を打開するため、政府は「新成長戦略」でライフイノベーションを掲げ、2012年6月には「医療イノベーション5か年戦略」を、7月には「日本再生戦略」をそれぞれ打ち出し、我が国における先端医療開発の重要性を国内外に発信しています。

名古屋大学ではこれに応えるべく、2010年、シーズ発掘から保険診療に至るまでのプロセスを一気通貫的に支援する組織として先端医療・臨床研究支援センターを立ち上げ、学内外の多職種・異業種連携を強化し、先端医療開発を強力に推し進めてきています。また、2012年には文部科学省の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」と厚生労働省の「臨床研究中核病院事業」にそれぞれ採択され、さらなる向上に努めています。

本講演では、こうした名古屋大学の取り組みを紹介し、我が国における先端医療開発のあり方について皆さんとともに考えたいと思っています。

< 話題提供講演要旨 >

『連続再評価法とその周辺』

兵庫医科大学 医学部医学科 数学教室
大門 貴志

新しい抗がん剤の臨床開発・評価過程における第I相試験では、非臨床試験の成績に基づいてその薬剤を初めてヒト（がん患者）に投与し、その薬剤の安全性を検討する。とくに、そこでは、薬動学・薬力学的評価、治療効果の観察、分子標的薬剤の場合にはとくに治療効果を予測するマーカーの探索を副次的な目的としながら、安全面で許容される用量の上限として「最大耐容量 (maximum tolerated dose, MTD)」を推定し、後続の第II相試験で推奨される用量を決定することが主な目的となる。

MTDを決定するためのデザインは、臨床家からの要請を意識しながら現実に直面する課題や問題に挑戦し解決すべく、数多く提案されているが、用量と毒性発現の関係構造にモデルを仮定しないかするかに応じて、「アルゴリズムに基づく (algorithm-based) もしくはルールに基づく (rule-based) デザイン」と「モデルに基づく (model-based) デザイン」に分類される。これまでは、前者の代表旗手としての「3+3 デザイン」が用いられることが多かった。ただし、このデザインが標的としている毒性発現水準は、(臨床医によってしばしば信じられている) 33%よりも下回るなどいくつかの難点が指摘されており、このデザインを積極的に支持できる統計的な根拠はないといっても過言ではない。それ故、このデザインが依然として用いられている理由は、その扱いやすさが大きな理由であるとおもわれる。

3+3 デザインの代替デザインとして、モデルに基づくデザインの代表旗手である「連続再評価法 (continual reassessment method, CRM)」がすでに提案されている (O'Quigley et al. Biometrics 1990; 46: 33-48)。CRMは、用量と毒性との関係構造に作業モデル (統計モデル) を仮定し、患者の治療に用いた用量とそのもとの毒性発現に関して蓄積されたデータでそれを逐次的に更新し再評価することで用量探索を行うことができる。このことは、アルゴリズムに基づくデザインにはない魅力であ

り利点であるといえ、実際のところ、3+3 デザインの諸種の難点を解決できる。ただし、この CRM にもその実地での適用にあたっていくつかの問題点や限界があり、CRM の修正版をはじめ、CRM の拡張版及び関連デザインの研究開発が行われてきた。

本報告では、3+3 デザインとその問題点をはじめ、その代替デザインの一つとして提案された CRM の着想、概念、性質、論点、実行手順、問題点などに言及する。そのもとで、CRM の修正版、拡張版、関連デザインのいくつかを紹介し、いくつかの留意点を述べて結びに代えた。

< 講演要旨 >

1. 第 II 相試験

(1) LC08-01 : 未治療進展型小細胞肺癌を対象としたアムルビシン/イリノテカン併用化学療法とシスプラチン/イリノテカン併用化学療法の無作為化第 II 相試験、プロトコル概要と進捗状況

倉敷中央病院 呼吸器内科
吉岡 弘鎮

2008 年 8 月より未治療進展型小細胞肺癌に対するアムルビシン (AMR) とイリノテカン (CPT-11) の併用化学療法の有用性を検討する無作為化第 II 相試験を開始し、現在症例登録中である。

本試験は、JMTO で行った既治療小細胞肺癌を対象とした AMR と CPT-11 併用療法の第 I 相試験 JMTO LC03-03 での有望な試験結果を受けて計画実行されている。JMTO LC03-03 で決定された推奨用量に基づき、試験群では AMR 90mg/m² を 1 日目、CPT-11 50mg/m² を 1 日目と 8 日目に投与し 3 週間を 1 コースとして 4~6 コース繰り返すスケジュールとしている。一方、対照群として本邦での標準治療とされるシスプラチン (CDDP) と CPT-11 併用療法を置き、CDDP 60mg/m² を 1 日目、CPT-11 60mg/m² を 1 日目、

8 日目、15 日目に投与し 4 週間を 1 コースとして 4~6 コース繰り返す標準的スケジュールとしている。本試験の主要エンドポイントは全生存期間 (1 年生存率)、副次エンドポイントは無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、安全性である。目標症例数は試験群 50 例、対照群 50 例の合計 100 例である。本試験にて AMR と CPT-11 併用療法が標準治療である CDDP と CPT-11 併用療法を上回る見込みがあると判断されれば、それを検証するための第 III 相試験への展望が開かれると期待される。

昨年、新たに日本医科大学付属病院にご参加いただき、現在、倫理委員会承認済の 13 施設にて症例登録中である。2013 年 5 月 31 日までの合計登録数は 93 症例であり、登録開始から約 5 年経過し、あと一息というところまで来ており、今年中の登録終了を目指している。これまでに安全性に関する大きな問題は報告されていない。

未治療進展型小細胞肺癌を対象とする AMR/CDDP (AP) 療法の CDDP/CPT-11 療法に対する非劣性を検証する JCOG0509 (第 III 相試験) の結果が ASCO2012 で報告されるも、Negative study であった。また ASCO2013 では、中国より AP 療法の CDDP/Etoposide 療法に対する非劣性を検証する第 III 相試験 (Abstr 7507) が報告されたが、こちらも Negative study であった。このように小細胞肺癌に対する化学療法は、最近は進歩に乏しく、より有効な化学療法の開発が強く求められているのが現状である。よって AMR と CPT-11 併用療法の有用性を検討する本試験は、登録に時間はかかっているが、十分に意義を有している。

JMTO 参加施設の皆様方には試験完遂に向けて引き続きご協力を御願い申し上げます。

(2) LC12-01 : ゲフィチニブ単剤療法増悪後の EGFR 遺伝子変異陽性高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセル単剤療法とドセタキセル・ゲフィチニブ併用療法のランダム化比較第 II 相試験

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
肺癌研究部 安宅 信二
腫瘍内科 浅見 和弘

本試験は 75 歳以上の EGFR 遺伝子変異を有する高齢者進行非小細胞肺癌を対象とした、ゲフィチニブ治療耐性後の有効かつ実行可能なセカンドライン治療の確立を目指すことを目的として計画された。ゲフィチニブ治療で増悪が認められた場合でも、治療を中止せずに継続することの有用性が示唆されている。ゲフィチニブ治療増悪後に、治療を切り替えるのがよいのか、ゲフィチニブ治療を継続しながら、別の抗癌剤を併用するのがよいのかを検討する本試験は、いわゆるゲフィチニブ治療における beyond progressive disease (beyond PD) 治療の有用性を検討する試験であるといえる。

ペメトレキシドは非扁平上皮肺癌において、単剤、白金製剤併用さらにファーストライン治療やセカンドラインでもその有用性が示されている薬剤である。高齢者におけるペメトレキシドの初回治療としての有用性を検証した報告はないものの、大規模な第 III 相試験のサブセット解析の結果からは、高齢者においてはドセタキセルより無増悪生存期間が延長されていることが報告されている。最近本邦から、EGFR-TKI 増悪後にペメトレキシドを併用(上乘せ)することが有用であることが報告された。単アームの第 II 相試験の結果ではあるものの、前述のサブセット解析の結果や、ゲフィチニブ治療の対象のほとんどが非扁平上皮癌であることなどを勘案すると、ペメトレキシドも本試験のコンセプトに沿った抗癌剤の選択肢の一つであると考えている。

本試験は 2012 年 4 月より登録が開始され、予定登録数は 60 例で、2 年で登録達成を目指しているが、2013 年 5 月の時点で 5 例の登録と厳しい進捗状況である。また、Grade4 の重篤な有害事象が 1 例報告されており、安全性に関する中間解析を行う予定である。これまでの報告から、高齢者に対するペメトレキシドによる治療も有用

であり、ゲフィチニブ治療との併用の有用性も報告されていることから、本試験では、新たにペメトレキシドをゲフィチニブに併用する薬剤の一つに組み入れることを検討している。併用する抗癌剤にペメトレキシドを選択肢に加えることにより、今後進捗状況の劇的な回復が見込めるものと考えており、プロトコル改訂を行い計画通り 2 年で登録完遂を目指すよう努力する。

(3) PCa10-01 : ホルモン不応性前立腺がん患者に対するドセタキセルとデキサメタゾンによる併用療法の有効性・安全性の検討、プロトコル概要

奈良県立医科大学 泌尿器科
田中 宣道
平尾 佳彦
藤本 清秀

【背景】ドセタキセルは前立腺癌に対して全生存率の延長が確認され、本邦において承認されている唯一の抗癌剤である。一方、デキサメタゾン単独治療は、0.5-2 mg/日の投与で 28-62%に 50% PSA 減少が認められることが報告されている。本邦で広く用いられているデキサメタゾンとドセタキセルを併用した場合の有用性の情報は十分ではないことから、3 週間隔のドセタキセル 75 mg/m² にデキサメタゾンの連日経口による治療を併用する有効性および安全性を検討するため、本試験を計画した。

【目的】主目的として、ホルモン不応性前立腺癌に対するドセタキセル (75 mg/m²) とデキサメタゾンを併用した場合の抗腫瘍効果を 50%PSA 奏効率により検討する。副次目的として、安全性、PSA フレア、生化学的再発までの期間、dose intensity およびプロトコル完遂率とする。

【対象と方法】外科的または内科的去勢後に、進行または再燃が確認されたホルモン不応性前立腺癌症例を対象とする。適格基準を満た

し除外基準に合致しない症例に対して、文書による試験参加同意を得た後に、ドセタキセル 75 mg/m²を点滴静注、これを3週間隔で最大10コースまで繰り返す。同時にデキサメサゾン 1mg を連日経口投与とする。治療前に比しPSAが50%以上低下した状態を50% PSA奏効と定義し、奏効例においてPSA nadir 値から25%以上の上昇、かつ2ng/mL 以上の上昇をPSA failure と定義する。治療開始4サイクル以内には一過性のPSA 上昇を示すことが報告されており、許容できない有害事象の発生あるいは病勢の増悪がない限り少なくとも4コースの治療を行う。

【統計解析】本邦の第II相試験では、44.4% (95% CI, 27.9–61.9%) の50% PSA 奏効率が得られている。本試験においても同程度の有効性が得られと仮説を立て、期待奏効率45%、閾値奏効率30%とし、 α エラー5%、 β エラー20%の条件下で片側検定を実施する場合、奏効率が30%を下回る確率が5%未満であることを確認するために少なくとも72例が必要となる。脱落及び除外例を5%程度考慮し、目標症例数を75例と設定した。試験開始後2013年6月7日現在62例が登録された。

【倫理的事項】本研究は、ヘルシンキ宣言(2008年 ソウル改訂)に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針(2008年 厚生労働省)、並びに試験実施計画書を遵守して実施する。

2. 第III相試験

(1) LC09-01: 再発非小細胞肺癌におけるドセタキセル単独とドセタキセル+TS-1 併用療法のランダム化比較試験

国家公務員共済組合連合会 大手前病院
腫瘍内科 河原 正明
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
内科 安宅 信二

初回化学療法後、再発もしくは無効例の非小細胞肺癌において標準的治療法はドセタキセルなどの新規抗がん剤単剤治療である。しかしその治療成績は十分でなく、新たな治療法の開発が必要である。国立病院機構肺癌研究会の多施設共同研究として再発非小細胞肺癌に対するドセタキセル、TS-1 併用化学療法の臨床第I/II相試験を行った。30例が登録され適格例は29例であった。奏効率24.1%、生存期間中央値11.8ヶ月、1年生存率41.8%の成績であった。主な毒性は血液毒性でありグレード3以上の好中球減少が34.5%にみられた。非血液毒性はグレード3以上として発熱2例、下痢1例、口内炎1例、脳梗塞1例、間質性肺炎1例であった。間質性肺炎の1例は死亡し治療関連死と考えられた。本併用化学療法は奏効率が高く、生存にもその効果が期待できると考えられた。

再発非小細胞肺癌に対し本併用化学療法の有用性が証明できればセカンドラインでも併用化学療法が標準的治療となる可能性があり試験を計画した。目的は前化学療法レジメンに対して抵抗性(無効)もしくは再発をきたした非小細胞肺癌に対し、2次治療以降の化学療法としてドセタキセル+TS-1 併用の有用性を標準的治療法であるドセタキセル単独とランダム化比較において評価し、再発非小細胞肺癌における標準的治療法を確立することである。治療法は標準治療群としてドセタキセル 60mg/m² day1、3週間隔、4コース。試験治療群はドセタキセル 40mg/m² day1、TS-1 80mg/m² day 1-14、3週間隔、4コースである。目標症例数は860例で登録期間3年、追跡期間2年とした。本試験は症例集積が大変遅れており予定の登録期間では十分な登録がなされず登録期間延長申請を行った。2012年6月に3年間の延長が承認され現在症例集積中である。

(2) PREV07-01 : コンセプトと進捗状況

国立病院機構 京都医療センター 外科
畑 啓昭
京都大学医学部附属病院 消化管外科
坂井 義治

近年、CDCのガイドラインに従った抗菌薬の予防投与や感染対策が広くなされるようになったと同時に医師側の意識も改善し、手術時の創感染 (SSI:surgical site infection)の頻度はかなり少なくなっている。しかし大腸術後の SSI については、未だに 10%台の発生率が平均となっており、まだまだ改善の余地があると思われる。我々は、京都医療センターでの 500 例以上の手術症例を検討し、現時点での global standard とされる方法よりも、さらに SSI の発生率を下げる可能性をもった方法の優越性を検証すべく、Phase III の臨床試験を開始した。

大腸手術の SSI 予防は、術前・術中のみの経静脈的抗菌薬投与方法 (IV 群) が global standard とされている。一方我々の検討では、術前日の経口抗菌薬投与+術前術中の経静脈的抗菌薬投与方法 (IV/Oral 群) の方がさらなる SSI の予防効果を示すと考えられた。

以上より、IV 群に対する IV/Oral 群の優越性を示す RCT を企画した。手術方法・手技による影響を減らすため、腹腔鏡下大腸切除術のみを対象とし、参加施設を限定して行うこととした。IV 群の SSI 発生率を 10%、IV/Oral 群の発生率を 4%、 $\alpha=0.05$ $\beta=0.20$ として両側検定とし、必要症例数は両群で 566 例となった。

2007 年 11 月より試験開始、現在参加施設は 5 施設で、予定登録期間は 2 年半であったが、症例集積の遅延より登録期間が 2 年延長となり、2011 年 11 月に 584 例をもって症例集積が完了となった。30 日後の追跡・CRF 回収も全例で終了、現在データクリーニング、統計解析もおわり、結果を 2013 年 American College of Surgeons, annual congress で発表予定である。

ご報告

< 平成24年度 事業報告 >

(平成24年4月～平成25年3月)

1. 研究報告

【第Ⅱ相試験】

(1) JMTO LC07-01: 未治療ⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌に対するドセタキセル+カルボプラチン併用療法のランダム化第Ⅱ相臨床試験 (国家公務員共済組合連合会 大手前病院 腫瘍内科 河原 正明)

→ 論文準備中

(2) JMTO LC08-01: 未治療進展型小細胞肺癌を対象としたアムルピシン/イリノテカン併用化学療法とシスプラチン/イリノテカン併用化学療法の無作為化第Ⅱ相試験 (財団法人 倉敷中央病院 呼吸器内科 吉岡 弘鎮)

→ 施設登録・症例登録中

(3) JMTO BC08-01: LH-RH analogue + Tamoxifen 併用療法抵抗性ホルモン受容体陽性閉経前進行・再発乳癌患者に対する LH-RH analogue+ アロタマーゼ阻害剤 (Anastrozole) 併用療法の臨床効果の検討 (熊本市民病院 乳腺内分泌外科 西村 令喜)

→ 学会発表、論文採択

(4) JMTO PCa10-01: ホルモン不応性前立腺がん患者に対するドセタキセルとデキサメタゾンによる併用療法の有効性・安全性の検討 (奈良県立医科大学 泌尿器科 平尾 佳彦)

→ 施設登録・症例登録中

(5) JMTO LC12-01: ゲフィチニブ単剤療法増悪後の EGFR 遺伝子変異陽性高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセル単剤療法とドセタキセル・ゲフィチニブ併用療法のランダム化比較第Ⅱ相試験 (近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 安宅 信二)

→ キックオフ、施設登録・症例登録中

【第Ⅲ相試験】

(6) JMTO PREV07-01 : 腹腔鏡補助下大腸切除術における予防的抗菌薬投与方法の無作為化比較試験第Ⅲ相試験 (独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 外科 畑 啓昭)

→学会発表準備中

(7) JMTO LC09-01 : 再発非小細胞肺癌における Docetaxel 単独と Docetaxel+TS-1 併用療法のランダム化比較試験 (国家公務員共済組合連合会 大手前病院 腫瘍内科 河原 正明)

→ 施設登録・症例登録中

【アウトカムリサーチと分子生物学的研究】

(8) JMTO OC01-01 : 本邦における進行卵巣癌患者の予後調査—化学療法標準化の提言とその後の予後改善効果— (東京慈恵会医科大学 産婦人科、臨床腫瘍部 落合 和徳)

→ 論文投稿中

(9) JMTO LC05-01 : p-N2 非小細胞肺癌完全切除例症例に関するアウトカム調査 (京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 伊達 洋至)

→ 論文投稿中

【診断】

(10) JMTO LC07-02 : 超音波気管支鏡下細胞診による肺癌患者の縦隔リンパ節転移の診断に関する妥当性試験 (兵庫医科大学 呼吸器外科 長谷川 誠紀)

→学会発表準備中

2. 寄付の応募

(1) 18 件、59,400,000 円

3. 会員

- (1) 賛助会員入会 (0 社)
- (2) 正会員入会 (6 名)
- (3) 理事就任 (0 名)
- (4) 賛助会員退会 (0 社)
- (5) 正会員退会 (5 名)
- (6) 理事退任 (0 名)
- (7) 正会員総数 81 名 賛助会員総数 4 社

4. その他、開催報告等

- ・平成 24 年 5 月 12 日
社団第 12 回 (通算 47 回) 理事会開催
- ・平成 24 年 5 月 19 日
プロトコル説明会開催 (LC12-01)
- ・平成 24 年 6 月 22 日
社団第 4 回定時総会開催 (名古屋)
- ・平成 24 年 6 月 23 日
平成 24 年度 JMTO 臨床試験ワークショップ°
開催 (名古屋)
- ・平成 24 年 6 月 23 日
JMTO 臨床試験業績報告書(第 10 集)発行
- ・平成 24 年 6 月 23 日
第 3 回検討会開催 (LC07-02)
- ・平成 24 年 7 月 21 日
研究者会議開催 (LC09-01)
- ・平成 24 年 9 月 15 日
社団第 13 回 (通算 48 回) 理事会開催
- ・平成 24 年 9 月
JMTO Newsletter No.14 発行
- ・平成 24 年 12 月 1 日
社団第 14 回 (通算 49 回) 理事会開催
- ・平成 25 年 3 月 16 日
社団第 15 回 (通算 50 回) 理事会開催
- ・平成 24 年 4 月～平成 25 年 3 月
運営事務局実務者会議開催 (計 8 回)

以上

< 平成25年度 事業計画 >

(平成 25 年 4 月～平成 26 年 3 月)

1. 研究計画

(1) JMTO LC07-01 : 未治療ⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌に対するドセタキセル+カルボプラチン併用療法のランダム化第Ⅱ相臨床試験 (国家公務員共済組合連合会 大手前病院 腫瘍内科 河原 正明)

(2) JMTO LC08-01 : 未治療進展型小細胞肺癌を対象としたアムルピシン/イリノテカン併用化学療法とシスプラチン/イリノテカン併用化学療法の無作為化第Ⅱ相試験 (財団法人 倉敷中央病院 呼吸器内科 吉岡 弘鎮)

(3) JMTO PREV07-01 : 腹腔鏡補助下大腸切除術における予防的抗菌薬投与法設定の無作為化比較試験Ⅲ相試験 (独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 外科 畑 啓昭)

(4) JMTO LC09-01 : 再発非小細胞肺癌における Docetaxel 単独と Docetaxel+TS-1 併用療法のランダム化比較試験 (国家公務員共済組合連合会 大手前病院 腫瘍内科 河原 正明)

(5) JMTO OC01-01 : 本邦における進行卵巣癌患者の予後調査 —化学療法標準化の提言とその後の予後改善効果— (東京慈恵会医科大学 産婦人科 落合 和徳)

(6) JMTO LC05-01 : p-N2 非小細胞肺癌完全切除例症例に関するアウトカム調査 (京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 伊達 洋至)

(7) JMTO LC07-02 : 超音波気管支鏡下細胞診による肺癌患者の縦隔リンパ節転移の診断に関する妥当性試験 (兵庫医科大学 呼吸器外科 長谷川 誠紀)

(8) JMTO PCa10-01 : ホルモン不応性前立腺がん患者に対するドセタキセルとデキサメタゾンによる併用療法の有効性・安全性の検討 (奈良県立医科大学 泌尿器科 平尾 佳彦)

(9) JMTO LC12-01 : ゲフィチニブ単剤療法増悪後の EGFR 遺伝子変異陽性高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセル単剤療法とドセタキセル・ゲフィチニブ併用療法のランダム化比較第 II 相試験 (近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 安宅 信二)

2. 他組織との共同研究

3. 厚労省(20指-7) JIPANG 試験参加

4. 平成 25 年 6 月 21 日

第 5 回 一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構 総会を名古屋で開催

5. 平成 25 年 6 月 22 日 平成 25 年度 JMTO 臨床試験ワークショップを名古屋で開催

6. JMTO 臨床試験業績報告書 (第 11 集)

平成 25 年 6 月 22 日発行

7. 正会員の募集

8. 賛助会員の募集

9. JMTO 事務局運営費の寄付募集

10. 各種研究費、グラントへの申請、応募

11. 研究公募及び国際会議研究会開催の公募

12. JMTO 理事会を 3 ヶ月毎に開催

13. JMTO 運営実務者会議を毎月で開催

14. JMTO 倫理委員会 開催

15. JMTO Newsletter No.15 発行

16. 各臨床試験の Newsletter 発行継続

17. 新規試験の立ち上げ検討

18. その他

以上

< 論文発表 2008.10—2013.9 >

BC02-01 : 進行・再発乳癌に対するパクリタキセル+ドキシフルリジン併用化学療法による臨床第 II 相試験 (主任研究者: 富永健, 副主任研究者: 木村盛彦, 西村令喜)

Nishimura R, et al. Efficacy of doxifluridine combined with weekly paclitaxel therapy in the treatment of advanced or recurrent breast cancer: results of the JMTO BC01 phase II trial. *Anti-cancer Drugs* 2008;19:911-915.

LC00-03 : 進行非小細胞肺癌に対するビノレルビン+ゲムシタビン+ドセタキセルの 3 剤化学療法とパクリタキセル+カルボプラチンの 2 剤化学療法との臨床第 III 相比較試験 (主任研究者: 河原正明, 副主任研究者: 小河原光正)

Kubota K, Kawahara M, et al. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncology* 2008; 9:1135-42.

LC00-03 付随解析 1: 進行非小細胞肺癌における独立予後因子としてのベースライン好中球数 (研究実施者: 手良向聡, 岸田祐介, 北野俊行, 福島雅典)

Teramukai S, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in

advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *European Journal of Cancer* 2009;45:1950-1958.

LC00-03 付随解析 2: 初回治療非小細胞肺癌における予後因子としての化学療法誘発性好中球減少 (研究実施者: 河原正明, 岸田祐介, 手良向聡, 福島雅典)

Kishida Y, Kawahara M, et al. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer: results from Japan Multinational Trial Organization LC00-03. *British Journal of Cancer*, 2009;101:1537-1542.

LC00-04: 進行非小細胞肺癌に対するビノレルビン+ゲムシタビン+ドセタキセルの3剤化学療法とパクリタキセル+カルボプラチンの2剤化学療法との臨床第III相比較試験(JMTO LC00-03)における治療感受性や予後に関わる遺伝子異常の研究 (研究代表者: 川口知哉, 共同研究者: 河原正明, 手良向聡, 伊佐俊一, Gandara D, Mack PC)

Isa S, et al. Serum osteopontin levels are highly prognostic for survival in advanced non-small cell lung cancer: results from JMTO LC0004. *Journal of Thoracic Oncology* 2009;4:1104-1110.

Gandara DR, Kawaguchi T, et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics. *Journal of Clinical Oncology* 2009;21:3540-3546.

LC03-02: ゲフィチニブ (イレッサ) による有害事象および効果に関するレトロスペクティブ調査 (主任研究者: 和田洋巳, 副主任研究者: 田中文啓, 三尾直士)

Nakagawa M, et al. Interstitial lung disease in gefitinib-treated Japanese patients with non-small cell lung cancer – a retrospective analysis: JMTO LC03-02.

BMC Research Notes 2009; 2:157.

JMTO LC03-03: 前治療歴のある小細胞肺癌患者を対象とした塩酸イリノテカンとアムルビシン併用化学療法の第I相試験 (主任研究者: 三尾直士)

Kawahara M, Mio T, Daimon T, Kubo A, Komuta K, Fujita Y, Sasaki Y, Mishima M, Fukushima M, Furuse K A phase I study of amrubicin (AMR) and fixed-dose of irinotecan (CPT-11) in relapsed small cell lung cancer (SCLC) -Japan Multinational Trial Organization (JMTO) LC0303. *Journal of Thoracic Oncology* 2012;7:1845-1849

LC00-03QOL (BRI LC03-01): 進行非小細胞肺癌に対する3剤化学療法 (ビノレルビン+ゲムシタビン+ドセタキセル) と2剤化学療法 (パクリタキセル+カルボプラチン) との臨床第III相比較試験 (JMTO LC00-03) 登録患者のQOL評価研究

Kawahara M, Tada H, Tokoro A, Teramukai S, Origasa H, Kubota K, Shinkai T, Fukushima M and Furuse K Quality-of-life evaluation for advanced non-small-cell lung cancer: a comparison between vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus paclitaxel plus carboplatin regimens in a randomized trial: Japan Multinational Trial Organization LC00-03 (BRI LC03-01) *BMC Cancer* 2011;11:356.

LC02-02: 進展型小細胞肺癌に対する塩酸イリノテカン・カルボプラチン毎週投与による第II相臨床試験 (主任研究者: 三尾直士, 副主任研究者: 田端千春)

K. Okishio, T. Mio, M. Kawahara, H. Yoshioka, K. Yanagihara T. Daimon, K. Furuse A Weekly combination of carboplatin and irinotecan for previously untreated extensive disease small cell lung cancer, results of minimum follow-up of 3 years: A multi-center phase II trial JMTO LC02-02.

Japanese Journal of Clinical Oncology 2012 May; 42(5):387-93

BC08-01: LH-RH analogue+ Tamoxifen 併用療法抵抗性ホルモン受容体陽性閉経前乳癌患者に対する

LH-RH analogue+ アロマターゼ阻害剤

(Anastrozole) 併用療法の臨床効果の検討

(主任研究者: 西村令喜, 副主任研究者: 山本豊, 阿南敬生)

Nishimura R, Anan K, Yamamoto Y, Higaki K,

Tanaka M, Shibuta K, Sagara Y,

Ohno S, Tsuyuki S, Mase T, Teramukai S.

Efficacy of goserelin plus anastrozole in premenopausal women with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: Results of the JMTO BC08-01 phase II trial.

Oncology Reports 2013; 29:1707-1713

LC05-01: p-N2 非小細胞肺癌完全切除例症例に関するアウトカム調査 (主任研究者: 伊達洋至, 副主任研究者: 大久保憲一)

Sonobe M, Date H, Wada H, Okubo K, Hamakawa H,

Teramukai S, Matsumura A, Nakagawa T,

Sumitomo S, Miyamoto Y, Okumura N, Takeo S,

Kawakami K, Aoki M, Kosaka S, and The

Japan-Multinational Trial Organization.

Prognostic factors after complete resection of pN2 non-small cell lung cancer.

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery

(Epub ahead of print : 2013.9月)

編集後記

バルサルタン事件に思う

JMTO 広報委員

東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座

落合 和徳

東京慈恵会医科大学(慈恵医大)は、さる7月30日、製薬会社ノバルティスファーマの降圧剤ディオバン(一般名バルサルタン)を使った臨床研究の論文データが人為的に操作されていたなどとする中間報告を発表した。大変残念な出来事である。

「JIKEI Heart Study」という研究では、約3千人の患者のデータをもとにディオバンが他の降圧剤より心臓病や脳疾患の予防に有効と発表していた。心臓病や脳疾患の発症数は操作されていないが、血圧値が操作されたとみられるデータは相当数にのぼり、論文としての信頼性は失われたとしている。調査委員は、データの操作は解析段階で行われたとして、解析を全面的に委ねられていたノバルティスファーマ元社員が操作に関与した疑いが強いとした。これらについて元社員はデータ改ざんの実や、解析への参画を否定している。

厚労省はこれら一連の問題に対応するため「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」を設置し、8月9日に省内で初会合を開いた。検討委員では、9月末をめどに、原因の究明や再発防止策などについて、一定の方向性を出す方針であったが、9月30日現在、まだ報告はない。

その間9月6日LANCET誌はOnline版で、「Jikei Heart Study (Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease)」を撤回したと発表した。同試験は、2007年4月にLANCETに掲載され、通常治療にバルサルタンを追加投与することで得られる心血管イベント抑制

効果は、降圧効果だけでは説明できない、と同剤の有用性が報告されていた。

LANCET 誌に掲載されて間もなく、この試験結果を紹介するノバルティスファーマ社の全面広告が新聞紙面を飾った。それを見てわたしは、なにか誇らしい気持ちを覚えたことを記憶している。自分の所属する大学から、このような臨床研究成果が世界にむけて発表されている、これを主導する研究者は日々同じ病院で働く仲間たちであった。その日に今日の顛末をだれが想像したであろうか。

今回の一連の事件は我々の行う医師主導の臨床研究の信頼性を著しく傷つけた。また製薬メーカーからの資金提供による研究のありかたについても国民の目はますます厳しくなるであろう。事実、慈恵医大の研究代表者の講座にはノ社から計 8,400 万円の寄付があった。COI のマネジメントが問われる中で、研究の公正、中立性に影響しなかったのか誰もが注目する点である。

現在、臨床研究に関して信頼性や質をどのように担保するか、また国が進める産学共同研究のあり方、製薬企業との透明性を確保する策、臨床研究に対する信頼回復などの喫緊の課題が山積している。今後厚労省の検討委員会を中心に検討が進められると思うが、臨床研究という医学の進歩に欠かせない分野について国民への啓発の必要性を痛感しているところである。

JMTO でおこなう臨床試験が本邦の臨床試験の模範となるよう、関係各位の今後のさらなる努力に期待したい。

一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構(JMTO)

住所：〒460-0002

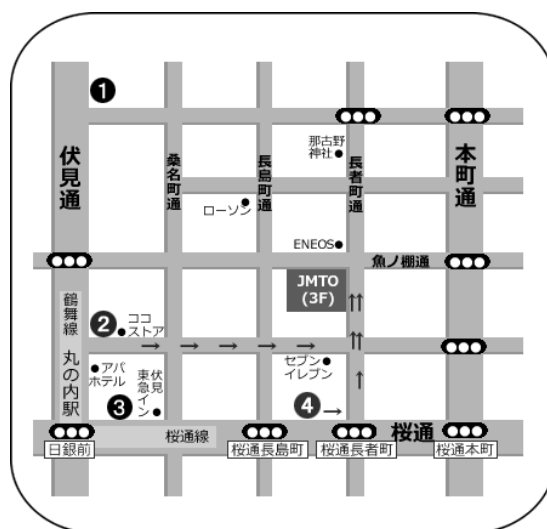
名古屋市中区丸の内二丁目 14 番 10 号
丸の内 P-A ビル 3F

電話：052-218-3301

FAX：052-265-9523

E-Mail：jmt0-adm@jmt0.org

URL：http://www.jmt0.org



■名古屋駅よりお越しの場合

名古屋駅にて地下鉄桜通線(野並行き)に乗り換え、丸の内下車 4 番出口を道なりに進み、最初の交差点を左折、2 つ目の十字路手前、白い 4 階建 P-A ビル 3F。
(出口より徒歩 3 分)

※地下鉄鶴舞線の場合、2 番出口より徒歩 5 分。

開業時間：

午前 9 時～午後 5 時

土日、祝祭日、年末年始は休み