

巻頭言

－ 乳癌診療の時代的変遷 －

日本乳癌学会名誉会長
冨永 健

乳癌に対する治療法はおおよそ百年の実証と経験を経て大きく変わりより良い方法が見い出されてきた。私の専門である乳癌では、外科的治療は単純切除⇒定形切除⇒拡大切除⇒縮小切除（部分切除）の経過をたどり、遂には薬物療法だけで癌が完全消失し手術が不必要となった症例もある。一方、手術及び各種補療法後15年以上経過して再発した症例も認められている。

内分泌療法は乳癌で特別な効果を示し、一世紀以上前から行われてきたが、外科的内分泌療法を経て数々の内科的療法が編み出され今日に至った。乳癌の遺伝子的パターンによる Luminal A type では内分泌療法がよく反応し予後も良好である。注目すべきは個人による内分泌環境の相違である。特に女性は月経の有無とその状態に大きく影響される。そのような基礎的変化がある上に、乳癌の発生—増殖—転移の様相は変化する。その治療には極めてきめの細かい配慮が必要である。

これまでは閉経前後で治療法を二大大別するぐらいであったのが、最近、より分割されるようになった。例えば閉経前では20代、30代、40代、50代で対応する内分泌療法は考え方も異なる。20～40代では妊娠、出産、授乳を考えに加えねばならない。これは人類にとっても大きな問題である。また癌である以上、妊婦の生死に関わる事柄でもある。

さらにそれを複雑にしているのは、乳房が両側にあることである。一方が癌になった場合、他方がどうなるか follow up のとき注意を要する。両側それぞれ独自の原発癌を発生する可能性も高いと考えられるので予防法も必要である。まして乳房温存術後の残存乳房の状態の follow も大切である。

抗癌化学療法においてもいろいろな薬剤が使用されるようになった。アドリアマイシン＋エンドキサン（AE）の時代から続いてタキサン類を用いた治療が最も盛んに行われるようになった。最近術前からホルモン剤を含め薬剤が使用されることもあり薬剤だけでも完全治癒（CR）が見られるようになったが、決定的なことを言う為には長年の経過観察を要する。多くの場合薬剤の短期投与が多いが、follow の期間も限られていることも多い。専門病院であっても長期にわたって組織的に行えるところはあまり見られない。乳癌の特性上このようなことは今後の課題である。最近分子標的治療剤としてトラスツズマブ等が Her2 陽性乳癌に用いられ優れた効果が見られている。長期投与も行われ成果を上げている。最近の報告で分子標的薬剤を複数併用しそれにタキサン類を加えて再発乳癌を完全治癒させた成績があり、癌の概念を覆させるような出来事である。更なる検討は必要である。

平均寿命が延び元気な人も多く見られるようになった現在、少なくとも癌治療後の追跡も、より長く行う必要性に迫られているようだ。

トピックス

◆JMTO PREV07-01 (研究名：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設定の為の無作為化比較試験)の研究成果が、第22回日本消化器関連学会にて、発表されました。(2014.10.23-26)

◆JMTO PCa10-01 (研究名：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)の研究成果が、第103回日本泌尿器科学会総会にて発表されました。(2015.4.18-21)

◆予告

平成28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

特別寄稿

「乳癌の臨床試験を考える」

JMTO 理事 池田 正

北里大学北里研究所病院プレストセンター
帝京大学医療共通教育研究センター

乳癌に限らず臨床試験のありようが大きく変わってきているように感じている。今から考えれば、私が臨床試験を始めた1980年頃はone fits allの概念で、すべての乳癌患者を対象に数千例から1万例を集積するような大規模臨床試験が行われていた。当時の層別化はほとんどが進行度(病期)で行われていた。その後エストロゲン受容体(ER)が臨床応用されるにつれ、殊にホルモン療法が関与した試験の場合にはERによる層別化が必須になった。このことは、ERは重要な予後因子かつ効果予測因子であり、きわめて理にかなった方法であった。ホルモン療法はいつてみれば

分子標的治療の先駆けと言え、ERはそのバイオマーカーだったために、種々の臨床試験を成功に導いた。

2000年にPerouらが乳癌をDNAパターン分類から4つのサブタイプに分類した。この分類は予後因子であるばかりでなく各種治療の効果予測因子でもあったためにまたたく間に全世界に広がった。現在ではまずサブタイプ分類してから次に病期を考えて治療方針を立てるようになってきている。したがって臨床試験も同じような設定で考えられるようになった。そのサブタイプ分類の中にbasal type(免疫組織化学的分類ではトリプルネガティブと呼ばれる)というものがあり、ホルモン療法もHer2関連分子標的治療薬も無効で、化学療法しか有効でない。その中でも種々の薬剤に対する感受性が異なる乳癌が混在することが分かってきた。そうすると、最近の臨床試験の流れからするとターゲットを絞って行うために、効果検証のためには効率が良いが、症例集積の効率は極端に悪くなる。この欠点を解消するためにいくつかのターゲットの異なる臨床試験を考えて同時に走らすことが合理的と考えられる。たとえばトリプルネガティブ症例がくれば、いくつかのバイオマーカーを測定してその中の亜分類に相当する臨床試験に割り振ることで、症例は必ずいずれかの臨床試験に入り、全体としてきわめて効率の良い症例集積を行うことができる。

このほか、あるサブタイプにおいては術前化学療法におけるpCRと予後とが良好な相関を示すことを利用して、症例数の多い原発癌の段階でバイオマーカーを組み合わせた術前化学療法の臨床試験にリクルートして、結果が基準を満たしたレジメンのみ次のステップpIIIに進ませるような戦略もすでに用いられている。

いずれにせよ個別化治療の時代にあつて、臨床試験においても如何に効率よく症例集積を行うべきかを考えなくてはいけないだろう。

平成 27 年 6 月 20 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：国立病院機構京都医療センター

三尾 直士)

1. 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. 第Ⅱ相試験

(1) 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またはペメトレキセド単剤療法とドセタキセルまたはペメトレキセド・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 大町 直樹

(司会：京都大学医学部附属病院 伊達 洋至)

(2) 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

大阪暁明館病院 平尾 佳彦

(3) 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、

プロトコル概要と進行状況

倉敷中央病院 吉岡 弘鎮

(司会：：日本乳癌学会 名誉会長 富永 健)

(4) LC14-01：既治療進行非小細胞肺癌患者に対する nab-paclitaxel：アブラキサン®の有効性・安全性・至適用量を検討するランダム化第Ⅱ相試験、プロトコル概要

日本医科大学付属病院 武内 進

(司会：京都府立医科大学大学院医学研究科

手良向 聡)

3. 教育講演 1

「肺癌における病理診断と遺伝子検査」

愛知県がんセンター中央病院

遺伝子病理診断部 谷田部 恭

(司会：愛知県がんセンター中央病院

篠田 雅幸)

4. 教育講演 2

「人を対象とする医学系研究に関する

倫理指針」

北海道大学大学院医学研究科

公衆衛生学分野 玉腰 暁子

(司会：国家公務員共済組合連合会大手前病院

河原 正明)

5. 教育講演 3

「原発不明がんの日本の現状」

国立がん研究センター中央病院

乳腺・腫瘍内科 公平 誠

(司会：産業医科大学病院 田中 文啓)

6. 教育講演 4

「肺がんのさらなる個別化医療へ向けて」

和歌山県立医科大学

内科学第三講座 洪 泰浩

7. 全体の総括と本年度の研究目標の提言

JMTO 副理事長 藤田 民夫

< 教育講演要旨 >

『肺癌における病理診断と遺伝子検査』

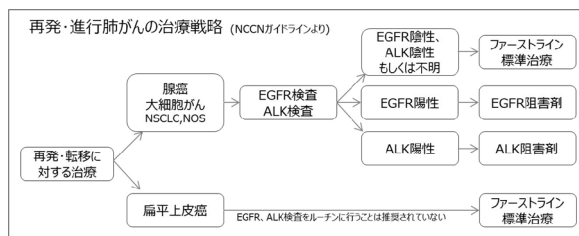
愛知県がんセンター中央病院

遺伝子病理診断部

谷田部 恭

これまでの殺細胞性抗癌剤を中心としたがん治療から、分子標的治療を取り入れることで著明な効果があげられている。しかしながら、固形腫瘍では、血液系腫瘍や軟部腫瘍とは異なり、腫瘍単位と遺伝子異常とが一对一の関係にないことが多く、遺伝子を解析し、その腫瘍にどのような分子標的治療が有用であるか検討する必要がある。肺癌は遺伝子異常に基づく分子標的治療がいち早く導入された固形癌の一つであり、遺伝子診断が治療方針決定に重要な役割を果たしている。これまでの肺癌治療では、小細胞癌と非小細胞癌とは全く異なった腫瘍であるかのごとく扱われ、それぞれで独立した治療戦略がとられていた。現在でもこの構図は残っているが、近年の化学療法の発達により、小細胞癌と非小細胞癌の隔たりが少なくなっている。これに対して、非小細胞癌では、分子標的薬であるベバシズマブおよび葉酸代謝拮抗剤のペメトレキセドの登場により、非小細胞癌間で腺癌と扁平上皮癌とを明瞭に分ける必要性に迫られるようになってきている。さらに、EGFR 遺伝子変異が陽性の場合にはEGFR チロシンキナーゼ阻害剤がきわめて有用であることが示され、本邦の非小細胞肺癌の30-40%を占めるEGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対し、目覚ましい効果をあげている。一方、ALK 阻害剤は、ALK 遺伝子融合を有する肺癌に著効することが示されており、肺腺癌の約4%を占めるに過ぎないこの集団をいかに抽出するかに焦点が当てられている。これらの知見から、進行再発肺癌においては、まず組織亜型での層別化の後、腺癌・大細胞癌に対してはEGFR・ALK 遺伝子変異検査を行い、

その結果によって治療戦略が決定される(図)。したがって、組織亜型と遺伝子変異の有無が、治療戦略が決定の重要な因子となっている。本教育講演では、遺伝子変異検査とともに、これら肺腺癌における病理遺伝子診断の実際について解説を試みつつ、他の腫瘍についての遺伝子診断についても概説したい。



『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』

北海道大学大学院医学研究科

公衆衛生学分野

玉腰 暁子

医学・医療の発展のためには、人を対象とした研究が不可欠である。ヘルシンキ宣言(2013年修正)ではこのことを一般原則において「医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである」と表現している。

日本では、人を対象とした研究を規制する法は存在せず、各種指針で対応されてきた。その1つである「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年策定)と「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年策定)は、それぞれ疫学研究と臨床研究に関して定められたものであったがその区分は必ずしも明確ではなかった。そこで、それぞれの5年の見直しのタイミングを機に統合が図られ、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」として2014年12月22日に告示され、2015年4月1日に施行された(モニタリング・監査に関しては2015年10月1日施行)。指針の基本方針は、①社会的及び学術的な意義を有する研究の実施、②研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保、

③ 研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価、④ 独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査、⑤ 事前の十分な説明及び研究対象者の自由意思による同意、⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮、⑦ 個人情報等の保護、⑧ 研究の質及び透明性の確保、である。

指針の統合により、疫学指針と臨床指針のどちらが適用されるのかと悩むことなく、人を対象とする医学系研究がより推進されることが望まれる。当日は、指針の改正点につき、紹介したい。

『原発不明癌の日本の現状』

国立がん研究センター中央病院
乳腺・腫瘍内科
公平 誠

原発不明癌（Cancer of unknown primary site: CUP）は組織学的に悪性腫瘍が確認されているが、臨床的に十分な全身検索を行っても原発巣が特定できない癌と定義される。原発不明癌は病変の部位や腫瘍の組織型が異なるさまざまな腫瘍が混在した不均一な疾患概念であり、その病態の成立機序は明らかにされていない。これまでの報告では原発不明癌は成人固形腫瘍の 3-5%を占めるとされるが、近年は欧米を中心に原発不明癌の患者数は減少傾向にある。しかしながら、本邦では、原発不明癌に関して精密な統計データはないものの、政府の人口動態の統計に基づくと緩やかな増加が続いている現状にある。

原発不明癌は古典的には、特定の治療がある予後良好群とそれ以外の予後不良群に分類され、予後良好群はおおよそ全体の 20%程度、一方その他大部分を予後不良群が占めていた。近年では、免疫組織化学や gene expression profiling などの診断技術の進歩により、原発不明癌の一部において原発臓器を推定できるようになっている。原発不明癌の治療は、特

定の治療がない予後不良群に対してはプラチナ製剤を含む併用療法が広く日常診療で用いられてきたが、現在では推定される原発部位に基づく治療選択も試されるようになっている。また、他のがんと同様に原発不明癌における標的治療（targeted therapy）も可能性が模索されており、海外では次世代シーケンサー等を用いた包括的なバイオマーカー検索も試されている。

本邦では、臓器別の診療体制が進んだ結果として、臓器が特定されない原発不明癌の受け皿は不明瞭であり、診療および研究面においてもその供給体制は十分に整っていない。がん診療全体の診療レベルが向上した現在こそ、各臓器のがんで得られた知見を統合して原発不明癌に対する最適解を得るために、各医療期間において多職種チームによる原発不明癌への対応が求められている。

『肺がんのさらなる個別化医療へ向けて』

和歌山県立医科大学
内科学第三講座
洪 泰浩

わが国における悪性新生物による死亡数において、肺がんが男性では第 1 位、女性では第 2 位となっており、治療成績の向上が喫緊の課題である。近年、その発症および進行に関与する重要な遺伝子異常が同定され、それらに対する分子標的薬剤の開発が進んでいる。進行非小細胞肺がんにおいては、上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR）遺伝子変異陽性例に対する EGFR 阻害剤、及び未分化リンパ腫リン酸化酵素（Anaplastic Lymphoma Kinase: ALK）融合遺伝子異常に対する ALK 阻害剤が標準治療として確立されている。

肺がんの個別化医療の実現のためには、治療標的となる遺伝子異常の検出が非常に重要であることは言うまでもなく、そのためには

低頻度変異アリの検出を可能とする、高感度および高精度の検出法の確立が不可欠である。加えて、上記の阻害剤に対する耐性獲得機序の解明も進んでおり、治療経過中におけるリアルタイムでのモニタリングの必要性も高まっている。その観点からも、侵襲性が低く、繰り返し採取可能な末梢血を中心とした液性検体を用いた診断（いわゆるリキッドバイオプシー）において、高感度検出系を利用した変異検出法の確立は意義があると考えられる。

本発表においては、既存の方法を凌駕する感度を実現したデジタルPCR技術を用いての変異検出法の確立及び複数の遺伝子変異を同時に検出できるマルチプレックス検出系の開発の取り組みについて紹介するとともに、我々が現在取り組んでいる液性検体を用いた診断法及び高感度変異検出法の臨床的意義を検討する研究について紹介したい。

< 講演要旨 >

1. 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。しかしその後も症例集積が改善されず試験完遂困難と判断した。このため試験中止申請を 2014 年 9 月に独立データモニタリング委員会へ提出し承認され、10 月 20 日試験中止となる。試験中止時点で 157 例が登録され現在データ収集を行っており今後最終的な解析を予定している。

2. 第Ⅱ相試験

(1) 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またはペメトレキセド単剤療法とドセタキセルまたはペメトレキセド・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

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 大町 直樹

本試験は70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。

ペメトレキセ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セ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セドを併用(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、ペメトレキセ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たが登録の進捗状況は厳しく、2015年6月の時点で22例の登録と厳しい進捗状況である。登録症例で重篤な有害事象重篤な有害事象(Grade4の発熱性好中球現象、感染症)が報告された。独立データモニタリング委員会からの指示にて、安全性の中間解析を行うこととなり統計責任者との検討の結果、20例登録された時点で解析を行い、結果を独立データモニタリング委員会に報告することとなった為現在中間解析を行いながら試験登

録を続行している。

これまでの報告から、高齢者に対するペメトレキセ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、新たにペメトレキセドをゲフィチニブに併用する薬剤の一つに組み入れるプロトコル改訂を行った。Beyond PD後の化学療法を選択肢が広がった事により登録完遂を目指すよう努力する。

(2) 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 平尾 佳彦

田中 宣道

大阪成人病センター 西村 和郎

名古屋大学 後藤 百万

京都府立医科大学 手良向 聡

【目的】日本人における去勢抵抗性前立腺癌に対するデキサメタゾンとドセタキセル併用療法の有効性および安全性を検討することを目的とした。

【対象と方法】日本・多国間臨床試験機構(JMTO)のPCa10-01試験に登録された外科的または薬物去勢後に、進行または再燃が確認された去勢抵抗性前立腺癌症例を対象とした。参加施設は20施設。ドセタキセル75mg/m²を点滴静注し、3週間隔で最大10コースまで行うことをプロトコル治療とした。同時にデキサメタゾン1mgを連日経口投与した。主要評価項目は50%PSA奏効率。副次評価は、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。

治療開始4サイクル以内では一過性のPSA上昇を示しても、病勢増悪がない限り、少なくとも4コースの治療を行った。

【結果】76例が登録され解析対象は安全性75例(99%)、有効性は69例(90.8%)であった。

年齢は中央値 71 歳(53~85 歳)、PSO 71 例(95%)、放射線治療歴あり 22 例(29%)、ホルモン療法 3 レジメン以上が 50 例(67%)であった。投与コースの中央値は 8 コース、投与期間中央値は 162 日、Relative dose intensity の中央値は 100%で 18 例が減量を、15 例が投与延期を要した。プロトコル完遂は 30 例で、平均投与回数 6.9 回であった。残り 45 例の主な中止理由は有害事象による担当医師の判断および被験者からの申し出であった。50%PSA 奏効率は 76.8% (95% C.I. : 66.9-84.9)で、本邦の第 2 相試験の 44.4%を大きく上回る結果が得られた。G3 以上の有害事象は好中球減少 73 例(97%)、白血球減少 61 例(81%)、リンパ球減少 15 例(20%)で、ドセタキセルに特徴的な有害事象(G3 以上)は発熱性好中球減少 3 例(4%)、末梢性感覚ニューロパチー 4 例(5%)、末梢性運動ニューロパチー 2 例(3%)、間質性肺炎 3 例(4%)であった。

【結語】ドセタキセル 75mg/m²/3 週 + デキサメタゾン 1mg 連日による化学療法では、高い 50%PSA 奏効率 (77%)が得られ、日本人におけるその有効性が示された。

主な有害事象は血液毒性であり、減量や 5 投与延期を要する症例が認められたが、投与コースの中央値は 8 コース、RDI の中央値は 100%と日本人における安全性、忍容性が示された。

(3) 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、プロトコル概要と進捗状況

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構
倉敷中央病院 呼吸器内科
吉岡 弘鎮

未治療進展型小細胞肺癌に対するアムルピシン(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 JMTO LC 08-01 は、2008 年 8 月より開始され、登録に 5 年 6 ヶ月を要したが、2014 年 1 月 15 日に目標症例数である 100 例目が登録された。2015 年 3 月に主要エンドポイントを含む主解析を行い、ヨーロッパ臨床腫瘍学会(ESMO)での発表(担当:近畿中央胸部疾患センター)及び論文投稿(担当:倉敷中央病院)に向けて準備中である。

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た。JMTO LC03-03 で決定された推奨用量に基づき、AMR と CPT-11 を併用する試験群では 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 コース繰り返した。

一方、対照群は本邦での標準治療であるシスプラチン(CDDP)と CPT-11 併用療法とし、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 コース繰り返した。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。

大変忙しい日常臨床の中で本試験にご参加いただいた 12 の医療機関の皆様にご心より感謝を申し上げます。学会発表や論文投稿に向けて引き続きご協力ご指導を御願いたします。

(4) LC14-01 : 既治療進行非小細胞肺癌患者に対する nab-paclitaxel : アブラキサン®の有効性・安全性・至適用量を検討するランダム化第 II 相試験

日本医科大学付属病院
化学療法科/呼吸器内科 久保田 馨
呼吸器内科 武内 進

既治療進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者に対

して、nab-paclitaxel：アブラキサン®の初回治療での標準用量である 100mg/m² と、通常のパクリタキセルで頻用されている 70mg/m² をランダム化することによって、アブラキサンの既治療 NSCLC に対する有効性と安全性および至適用量を明らかにすることを本試験の目的とする。本試験は既治療 NSCLC 患者を対象とし、これまでの既治療 NSCLC 患者に対する 2nd line の試験における無増悪生存期間 (PFS) 中央値が約 2 ヶ月であることより、主要評価項目を PFS とする。

タキサン系抗悪性腫瘍剤であるパクリタキセルはカルボプラチンとの併用で既治療 NSCLC を対象とした第Ⅱ相試験が行われ、奏効割合 36.7%、全生存期間 9.9 か月と良好であった。また、高齢者 NSCLC に対するカルボプラチン+分割パクリタキセル併用療法の第Ⅱ相試験でも、奏効割合 54.2%、病勢制御割合は 89.1%と良好であった。この結果より、パクリタキセルの既治療 NSCLC に対する有用性が示唆される。未治療進行 NSCLC 患者を対象として行われた第Ⅲ相試験では、通常パクリタキセル+カルボプラチンを対照群としてアブラキサン+カルボプラチンが比較検討され、全奏効割合は、アブラキサン+カルボプラチン群が 33.0%で、対照群 25.0%に比較し有意に良好であった。PFS 中央値は、アブラキサン群 6.3 ヶ月、標準パクリタキセル群は 5.8 ヶ月であり、アブラキサン群は通常パクリタキセル群に対して増悪又は死亡リスクを 9.8%軽減させた。日本人のサブ解析における PFS 中央値は、アブラキサン群 6.9 ヶ月、通常パクリタキセル群は 5.6 ヶ月であった。副作用に関してもアブラキサン群で有意に軽度であった。

これまでアブラキサンの至適用量を検討した試験は無い。我が国では weekly パクリタキセルとして 70mg/m² が多く用いられ、その有効性が示されている。これらの背景からアブラキサン 70mg/m² は至適用量である可能性が

ある。既治療進行 NSCLC に対する化学療法においては、最大耐用量を短期間投与するより、至適投与量をなるべく長期に投与する方が予後の改善に繋がることが期待される。アブラキサンの既治療 NSCLC に対する有効性と安全性および至適用量を明らかにする本試験の意義は大きいと考える。

ご報告

＜ 平成26年度 事業報告 ＞

(平成26年4月～平成27年3月)

1. 研究報告

【第Ⅱ相試験】

(1) JMTO 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

(財団法人倉敷中央病院 呼吸器内科 吉岡 弘鎮)
→データ集積完了、解析中

(2) 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)
→症例検討会開催、データ集積・解析、学会発表準備中

(3) 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またはペメトレキセド単剤療法とドセタキセルまたはペメトレキセド・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)
→施設登録・症例登録中

(4) JMTO LC-14-01: 既治療進行非小細胞肺癌患者に対する nab-paclitaxel: アブラキサン®の有効性・安全性・至適用量を検討するランダム化 第Ⅱ相試験

(日本医科大学付属病院 化学療法科/呼吸器内科 久保田 馨)

→JMTO 倫理委員会・プロトコル説明会開催、

試験実施計画書発行

【第Ⅲ相試験】

(5) 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)

→論文投稿準備中

(6) JMTO 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)

→施設登録・症例登録中止、データ集積中

【アウトカムリサーチと分子生物学的研究】

(7) 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

【診断】

(8) 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)

→論文投稿準備中

2. 寄付・助成金の応募

(1) 13 件、35,037,000 円

3. 会員

- (1) 賛助会員入会 (0 社)
- (2) 正会員入会 (7 名)
- (3) 理事就任 (1 名)

(4) 賛助会員退会 (0 社)

(5) 正会員退会 (8 名)

(6) 理事退任 (0 名)

(7) 正会員総数 80 名 賛助会員総数 3 社

4. その他、開催報告等

- ・平成 26 年 4 月 25 日
第 2 回 検討会開催 (JMTO LC12-01)
- ・平成 26 年 5 月 24 日
社団第 19 回 (通算 54 回) 理事会開催
- ・平成 26 年 6 月 20 日
社団第 6 回定時総会開催 (名古屋)
- ・平成 26 年 6 月 21 日
平成 26 年度 JMTO 臨床試験ワークショップ
開催 (名古屋)
- ・平成 26 年 6 月 21 日
JMTO 臨床試験業績報告書(第 12 集)発行
- ・平成 26 年 8 月 3 日
第 21 回倫理委員会開催(JMTO PC-035)
- ・平成 26 年 9 月 13 日
社団第 20 回 (通算 55 回) 理事会開催
- ・平成 26 年 10 月
JMTO Newsletter No.16 発行
- ・平成 26 年 11 月 14 日
第 3 回 検討会開催 (JMTO LC12-01)
- ・平成 26 年 12 月 6 日
社団第 21 回 (通算 56 回) 理事会開催
- ・平成 27 年 1 月 25 日
プロトコル説明会開催(JMTO LC14-01)
- ・平成 27 年 2 月 1 日
症例検討会開催 (JMTO PCa10-01)
- ・平成 27 年 3 月 7 日
社団第 22 回 (通算 57 回) 理事会開催
- ・平成 26 年 4 月～平成 27 年 3 月
運営事務局実務者会議開催 (計 6 回)

以上

＜平成27年度 事業計画＞

(平成27年4月～平成28年3月)

1. 研究計画

(1) JMTO 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)

(2) 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またはペメトレキセド単剤療法とドセタキセルまたはペメトレキセド・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)

(3) JMTO 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

(公益財団法人大原記念倉敷中央病院機構
倉敷中央病院 呼吸器内科 吉岡 弘鎮)

(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)

(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 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設定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)

(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) LC14-01：既治療進行非小細胞肺癌患者に対するnab-paclitaxelの有効性・安全性・至適用量を検討するランダム化第II相試験

(日本医科大学付属病院 化学療法科/呼吸器内科
久保田 馨)

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27年6月19日

第7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27年6月20日 平成27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13集)

平成27年6月20日発行

7. 正会員の募集

8. 賛助会員の募集

9. 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ヶ月おきに開催

13. JMTO運営実務者会議を1ヶ月毎に開催

14. JMTO倫理委員会開催

15. JMTO Newsletter No.17 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—2015.9 >

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.

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.

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

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;42:387-393

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 2013;146:788-795

LC07-01: 未治療 III B/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 (主任研究者: 河原正明, 副主任研究者: 久保田馨)

Kawahara M, Atagi S, Komuta K, Yoshioka H, Kawasaki M, Fujita Y, Yonei T, Ogushi F, Kubota K, Nogami N, Tsuchiya M, Shibata K, Tomizawa Y, Minato K, Fukuoka K, Asami K, Yamanaka T and The Japan Multinational Trial Organization. Carboplatin plus either docetaxel or paclitaxel for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. Anticancer Research 2013;33:4631-4637

JMTO 広報委員

産業医科大学 田中 文啓

今回の Newsletter には、乳癌に関する巻頭言(“乳癌診療の時代的変遷” 富永先生)と特別寄稿(“乳癌の臨床試験を考える” 池田先生)が掲載されている。乳癌は薬物療法とその個別化において、私が専門とする肺癌はもとよりあらゆる固形癌の中でも、最も進んだ領域の一つである。お二人の乳癌のエキスパートによる格調高い原稿は、あらゆる悪性治療の診療に取り組む関係者にとって示唆に富む内容である。

特に、池田先生の“いずれにせよ個別化の時代にあつて、臨床試験においてもいかに効率よく症例集積を行うべきかを考えなくてはいけないだろう。”という言葉は、臨床試験を計画・実施する JMTO 関係者にとって極めて重要である。分子マーカーにより薬物治療の効果が大きく異なる標的治療の臨床試験において、従来のような“無選択”集団に対する臨床試験は意味を無さなくなっていることは明らかである。例えば非小細胞肺癌の 5%程度にしか認められない ALK 陽性例に推奨される ALK チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)は ALK 陰性例(非小細胞肺癌の 95%)には無効である。従って非小細胞肺癌すべてを対象として ALK-TKI の効果を検証する臨床試験を仮に計画したとすれば、結果は“negative”となって ALK-TKI という限られた患者にとって極めて有用な薬剤は目の目をみずに終わったかもしれない。

また新薬の登場とバイオマーカーによる個別化は、患者の細分化によって個々の臨床試験の適格患者の確保を益々困難にする。実際に JMTO による肺癌領域の臨床試験のうち LC09-01 試験(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)や LC12-01 試験(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またはペメトレキセド単剤療法とドセタキセルまたはペメトレキセド・ゲフィチニブ併用療法のランダム化第 II 相試験)は、主任研究者や JMTO 関係者の努力にもかかわらず症例集積が進まずに中止に追い込まれた(前者 2014 年 10 月 20 日、後者 2015 年 8 月 31 日)。いずれの試験も臨床的意義の高い試験であったにもかかわらず、既治療例に対する免疫チェックポイント阻害剤やゲフィチニブ耐性(T790M 陽性)例に対する新規 EGFR-TKI 等の承認間近の新薬への期待が、症例集積が進まなかった要因の一つと推察される。新薬の開発状況や社会的情勢も良く見極めた上で、池田先生のお言葉のように“いかに効率よく症例集積をおこなうべきか”が臨床試験計画の上で極めて重要になりつつある。

そのような困難状況の中で、肺癌領域では 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)の症例集積が完遂された。症例集積が思うように進まない中、あらゆる努力を惜しまず目標症例登録にこぎつけられた主任研究者や試験関係者に心から敬意を表したい。また、新規臨床試験として LC14-01(既治療進行非小細胞肺癌に対する nab-paclitaxel : アブラキサン® の有効性・安全性・至適容量を検討するランダム化比較試験)が開始された。標的薬剤の話題ばかりが先行する昨今ではあるけれども、細胞障害性薬剤は現在も尚、肺癌薬物療法の中心である。両試験とも細胞障害性薬剤に関する意義深い臨床試験であり、LC08-01 はその結果発表が、LC14-01 は速やかな症例集積が期待される。

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

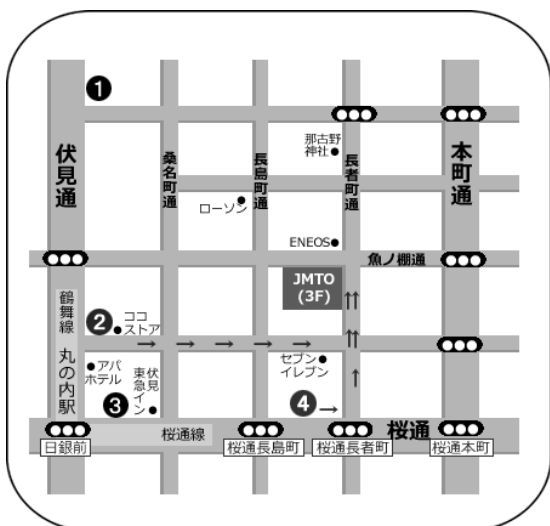
丸の内 P-A ビル 3F

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、丸の内にて下車 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

