



巻頭言

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 内科 河原 正明

JMTO 設立の経緯として SWOG-Japan Clinical Trial Summit Member は結集して、重要な研究を多国間で共同して推進し、医学の発展、医療の向上を図るべき、全く新しい臨床試験支援組織として、1999年10月に設立された。そして2005年8月8日にはさらなる発展に寄与する為、「有限責任中間法人 日本多国間臨床試験機構」へ組織変更された。JMTOの最初の試験として SWOG-Japan Common Arm Trial が行われた。この大規模臨床試験の第III相試験は途中登録の遅延もあったが、やっと昨年登録終了し2006年のASCO(American Society of Clinical Oncology)の学会でその結果をオーラルプレゼンテーションで報告することが出来た。それはひとえに、この試験

に参加された諸施設の先生がたの努力や患者様および家族の方の協力によるものである。この主試験は終了したが、副試験としては日米間の遺伝子異常の違いがあるのかの検討も現在なされている。JMTOの目指すものは腫瘍研究に限っていないが、今後も腫瘍に対する臨床試験が多くを占めると思われる。今後、腫瘍の治療に遺伝子情報などを加えることによってひとつの臓器癌をさらに区分して治療するような personalized medicine が発展していくものと思われる。これは乳癌、gastrointestinal stromal tumor, や glioblastoma の腫瘍においてすでに実行されている。小生の関与している肺癌治療においてはまだ立ち遅れているのが現状である。これには bench to bedside というアプローチを採り入れてよくデザインされた研究を行う必要がある。そのためにも JMTO の M(multinational)が意味する多国間の協力関係を進めながら研究を進めていくことを期待したい。



**平成 18 年 7 月 1 日(土)開催
JMTO 臨床試験ワークショップ**

< 演 題 >

1. 開会の挨拶

JMTO 専務理事 古瀬 清行

(司会：名古屋記念病院 藤田 民夫)

2. 第 相試験

(1) 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ピシン併用学療法の第 相試験、プロトコル概要と進行状況

京都大学医学部附属病院 三尾 直士

(司会：京都大学医学部附属病院
三尾 直士)

3. 開会の挨拶

JMTO 専務理事 古瀬 清行

(司会：名古屋記念病院 藤田 民夫)

4. 開会の挨拶

JMTO 専務理事 古瀬 清行

(司会：名古屋記念病院 藤田 民夫)

5. 第 相試験

(1) 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ピシン併用学療法の第 相試験、プロトコル概要と進行状況

京都大学医学部附属病院 三尾 直士

(司会：京都大学医学部附属病院
三尾 直士)

6. 第 相試験

(1) 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 相臨床試験、プロトコルの概要と進行状況

京都大学医学部附属病院 三尾 直士

(2) R004-01：局所進行腺癌に対する先行化学療法後少量ゲムシタピン・加速多分割放射線同時併用療法の第 相臨床試験、プロトコル概要と進行状況

京都大学医学部附属病院 澁谷 景子

(3) BC02-01：進行・再発乳癌に対する Paclitaxel/Doxifluridine 併用化学療法による臨床第 相試験、プロトコル概要と進行状況

熊本市市民病院 西村 令喜

(4) 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、プロトコル概要

熊本市市民病院 西村 令喜

(5) LC04-01：限局型小細胞性肺癌患者に対する、多分割照射を用いた高線量胸部放射線治療および同時併用化学療法についての第 II 相試験 (RT0G-0239 準拠)、プロトコル

京都大学医学部附属病院 永田 靖

(6) 超音波気管支鏡生検による肺癌患者の縦隔リンパ節転移の診断、プロトコル概要

兵庫医科大学病院 田中 文啓

(7) 未治療 B/ 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第 相臨床試験、プロトコル概要

近畿中央胸部疾患センター 河原 正明

(8) 討論：上記の第 相試験と第 相試験の総括と第 相試験と第 相試験の在り方

近畿中央胸部疾患センター 河原 正明

(司会：近畿中央胸部疾患センター
河原 正明)

7. 第 相試験

(1) LC00-03：進行非小細胞肺癌に対するピノレルピン+ゲムシタピン+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 相比較試験、プロトコル概要と進行状況

近畿中央胸部疾患センター 河原 正明

(2) 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 相試験、プロトコル概要

京都医療センター 畑 啓昭

(3) 討論：上記の第 相試験の総括と第 相試験の在り方

国立がんセンター東病院 久保田 馨
(司会 東京慈恵会医科大学 落合 和徳)

8. アウトカムリサーチと分子生物学的研究

(1) OC01-01：進行卵巣癌患者に対する癌化学療法標準化の提言とその後の予後改善効果、プロトコル概要と進行状況

東京慈恵会医科大学 落合 和徳
(2) LC03-02：イレッサ(ゲフィチニブ)

使用患者の効果と安全性に関するレトロスペクティブ調査、プロトコル概要と進行状況

京都大学医学部附属病院 中川 正嗣

(3) LC00-04：進行非小細胞肺癌に対するビノレルビン+ゲムシタピン+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 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、プロトコル概要と進行状況

近畿中央胸部疾患センター 川口 知哉

(4) LC05-01：pN2-stageIIIA 非小細胞肺癌治療切除例症例に関する術後生存率のレトロスペクティブ調査、プロトコル概要と進行状況

京都大学医学部附属病院 平田 敏樹

(5) 討論：アウトカムリサーチと分子生物学的研究の総括と今後の研究の在り方

京都大学医学部附属病院 手良向 聡

(司会：昭和大学附属豊洲病院 富永 健)

9. 生物統計レクチャー

(1) Phase II Study -ランダム化のデザイン論-

九州がんセンター 山中 竹春

(2) 進行卵巣癌の新しい予後指標

(PIEPOC): JMTO OC01-01

京都大学医学部附属病院 手良向 聡

(司会：京都大学医学部 福島 雅典)

10. 教育講演

(1) 大腸癌の周術期補助療法

東京医科歯科大学 植竹 宏之

(2) 乳癌最近の治療

東京都立駒込病院 戸井 雅和

(3) 肺癌補助化学療法

九州がんセンター 一瀬 幸人

11. 全体の総括と本年度の研究目標への提言

京都大学医学部附属病院 和田 洋巳

以上

< 講演要旨 >

第 相試験と第 相試験の総括と第 相試験と第 相試験の在り方

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
内科 河原 正明

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ピシン併用学療法(第 相試験)：これは塩酸イリノテカンを 50mg/m², day 1,8 と固定し、アムルピシンを 80mg/m², day 1 を 10mg/m² ずつ増量する試験である。連続再評価法により増量した。報告時 15 例の登録で奏効率は 37% であった。(その後 18 例まで登録され、MTD をアムルピシン 100mg/m² として試験終了した。)

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 2 相試験：塩酸イリノテカン 50mg/m², day1,8 とカルボプラチン AUC=2, day1,8 を 6 コース投与する試験で、43 例が 6 月 2 日時点で登録された。(この試験もその後 45 例が登録され終了した。)

R004-01 局所進行腺癌に対する先行化学療法後少量ゲムシタピン・加速多分割放射線同時併用療法(第 相臨床試験)：遠隔転移に対しゲムシタピン化学療法(1000mg/m²)を先行

させ、加速多分割照射法による放射線治療 (1.5Gy, b.i.d, 総量 45Gy) および少量ゲムシタピン (250mg/m²) 同時併用療法における有効性、安全性を検討する試験である。目標 36 例で現在登録が開始された。BC02-01 進行再発乳癌に対する Paclitaxel/Doxifluridine 併用化学療法による臨床第 Ⅲ 相試験: Doxifluridine 800mg/day を 14 日連日経口投与し、7 日間休薬する。Paclitaxel は day1, 8 に 80mg/m² (1 時間) 投与し、1 週間休薬、3 週毎 8 コース以上を目標に投与する。23 例が登録され 2 例の CR, 12 例の PR で 60.8% の奏効率である。Time to progression は 6.9 ヶ月であった。MST にはまだ達していない。この試験は 2005 年 5 月 12 日で終了しており、論文作成中である。

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: 対象は LH-Rh + tamoxifen に抵抗性を示した閉経前女性でホルモン受容体陽性 ± PgR () である。昨年も議論となったが、アロマターゼ阻害剤の保険適応は閉経後であるが、LH-Rh analogue によって閉経となった患者に用いられるかであった。この試験を進めていく上では閉経状態持続のチェックが大切であろう。

LC04-01 限局型小細胞性肺癌患者に対する、多分割照射を用いた高線量胸部放射線治療および同時併用化学療法についての第 II 相試験 (RTOG-0239 準拠): 放射線治療として大きな照射野で 28.8Gy/1.8Gy を 16 日間、次いで 23-26 日目は午前は大きな照射野、午後は縮小照射野で 1.8Gy, b.i.d. で 4 日間、その後に脊髄を遮蔽したブースト照射野で 1.8Gy, b.i.d. の 5 日間、総線量 61.2Gy を 5 週間で照射する。化学療法として、シスプラチン 60mg/m², day1 + エトポシド 120mg/m², day1-3 を 3 週毎 2 コース投与し、その後同化学療法を days 43-45, days 64-66

に行なう。11 月の RTOG との打ち合わせ後開始予定とのことである。

超音波気管支鏡生検による肺癌患者の縦隔リンパ節転移の診断: CT で縦隔リンパ節腫大 (腫大リンパ節 1-2 ステーション) のある切除可能肺癌が対象である。EBUS-TBNA 到達可能位置の症例である。プライマリーエンドポイントは EBUS-TBNA による N 2 診断の感度である。現在プロトコル作成中である。未治療 B/ 期非小細胞肺癌に対するカルボプラチン/ドセタキセル併用療法の第 Ⅲ 相試験: 未治療 B/ 期非小細胞肺癌を対象に Docetaxel+ CBDCA の有効性と安全性を確認しわが国でのファーストラインのプラットフォームになりうるかを検討するものである。これも現在プロトコル作成中である。

以上の第 Ⅲ 相試験で終了したのは小細胞肺癌の第 Ⅲ 相試験と乳癌治療の第 Ⅲ 相試験である。その他の試験は現在検討中あるいは作成中のものである。プロトコル完成が望まれる。

アウトカムリサーチと分子生物学的研究

総括と今後の在り方 ~ 統計学的視点から ~

京都大学医学部附属病院

探索医療センター検証部 手良向 聡

本セッションで発表された 2 つのアウトカムリサーチに統計解析責任者として関与している立場から、経過と反省点 (今後の課題) について述べ、考察したい。

「OC01-01 進行卵巣癌患者の予後調査」は、2001.7 ~ 2002.7 にプロトコル、症例報告書 (CRF)、データ収集システム作成、2002.8 からデータ収集を開始した。2003.12 に中間で解析 (694 例)、2004.7 に最終データ固定、2004.9 から最終解析 (880 例)、論文化を行っている。本研究の反省点は、データを収集したにもかかわらず、用量強度 (Dose Intensity) の解析を行えなかったことである。

SWOG 統計センターの Dr. John Crowley らは「いかなる用量強度の解析も役に立つ科学的解釈を導かないことを理解してくれることを期待する」、「用量強度に関する疑問に対する答えは用量強度をランダム化する試験によってしか得られないのである」と著書“Clinical Trials in Oncology”の中で述べている。確かに DI と予後との関連があった場合の解釈は困難である。例えば、「再発して治療を中止した患者は予後が悪い」、「減量が必要となるような毒性を経験した患者は予後が悪い」、さらに「治療を遵守する意思の強い患者は予後が良い」という解釈も可能である。つまり、DI も予後も治療の結果であることが問題であり、このようなデータを正しく解析する手法は未だ確立されていないといえない。DI に関する新しい解析手法の開発は統計家にとって大きな課題である。

「LC03-02 イレッサ調査」は、2003.4～2003.7 にプロトコル、CRF 作成、2003.8 からデータベース作成、データ収集開始、2005.5 に中間で解析（425 例）、2005.11 に最終データ固定、2005.12 から最終解析（526 例）、論文化を行っている。本研究の反省点は、中間時点で行ったリスク因子に関する多変量解析の結果と最終時点の解析結果が一致しなかったことである。これは、イベント（有害事象）数が 30 例から 39 例に増えただけで大きく結果が変わるほど、多変量解析本来が不安定であることに起因する。アウトカムリサーチは臨床試験と異なり、中間時点でデータ解析を行うことについて、プロトコルで明確に規定されておらず、安易に行う傾向がある。今後アウトカムリサーチを中間で発表する際には、比較的安定した単変量の結果をメインとし、多変量解析のような不安定な結果を生む解析は最終解析まで行わないという戦略が必要であると感じた。

アウトカムリサーチの目的は、実態の把握、予後因子の探索、効果予測因子の探索であり、

実施のポイントは、「必要かつ十分な調査項目に絞る」、「データ管理・解析のスピードと質を確保する」、「データ固定前の発表では安定した結果のみを示す」の 3 点である。また、今回のレトロスペクティブ調査ではデータ収集開始からデータ固定まで約 2 年が必要であった。この期間を如何に短縮できるかも今後の課題である。

最近、バイオマーカー研究が盛んに行われている。臨床開発にバイオマーカーを用いる目的は 2 つある。1 つは代理エンドポイントとして、疾患の活動性の指標として治療効果を確認するため（参考：Teramukai et al. Clin Cancer Res 2006;12:139-143）もう 1 つは、効果予測の指標として治療前に効果がありそうかどうかを予測するためである。後者の場合、バイオマーカーの予後性（prognostic）、予測性（predictive）という概念が重要となる。予後性とは、治療法に依存しないでバイオマーカーの陽性と陰性で予後が異なるという性質であり、予測性とは、バイオマーカーの陽性での治療効果と陰性での治療効果が異なる（統計的交互作用がある）という性質である。バイオマーカーの有用性を議論する際には、これらの概念を正確に区別し、正しい統計手法を用いてそれらを主張する必要がある。

本年臨床試験ワークショップにおいて

統括と本年度の研究目標への提言

京都大学医学部附属病院
呼吸器外科 和田 洋巳

今回の臨床試験ワークショップは、教育講演、生物統計レクチャー、現在 JMT0 で支援しております臨床試験、アウトカムリサーチ、及び現在提案されている臨床試験について、発表、討議を行い、昨年同様、大変実りのある会議となりました。

ご多用の中、ご講演頂いた先生、ご出席者

の方にはこの場を借りまして改めまして、厚く御礼を申し上げます。

今回発行致します Newsletter に河原 正明先生、久保田 馨先生、手良向 聡先生の統括がありますので、ここでは抜粋して総括いたします。

まず、第 相試験から、現在の膵臓癌の臨床成績の低さが懸念される中、副主任研究者 澁谷 景子先生が発表された「局所進行膵臓癌に対する先行化学療法後少量ゲムシタピン・加速多分割放射線同時併用療法の第 相臨床試験」は大変重要な試験でありますので、是非とも症例集積にご尽力頂きたいと思えます。

また、熊本市民病院 西村 令喜先生には、「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」プロトコル概要についてご講演頂きましたが、試験薬で使用する Anastrozole は閉経後乳癌患者のみ保険適応とされる為、JMT0 が今まで支援してきた臨床試験の経験を生かし、メーカーからもサポート頂きながら、スムーズに試験薬を搬入、試験遂行出来るよう努力したいと考えております。

「超音波気管支鏡生検による肺癌患者の縦隔リンパ節転移の診断」を兵庫医科大学 田中 文啓先生からご講演頂きました。超音波気管支鏡の使用について、出席者の先生から赤字損失が出るのではないかの意見もありましたが、購入・管理手段について工夫を凝らせば問題ないと思えます。PET との相関も含めて一日も早く臨床試験を開始頂きたいと思えます。

第 相試験の中では、「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 相試験」について 畑 啓昭先生からご提案頂きました。JMT0 では癌の分野に特化することでなく、それ以外

の分野についても支援が出来るように今後も努力していききたいと思います。

アウトカムリサーチでは、「OC01-01：進行卵巣癌患者に対する癌化学療法標準化の提言とその後の予後改善効果」に関して、手良向 聡先生が新しい Prognostic Index という概念で講演頂きました。これをもとに prospective study を提案し、そこにどのような治療方法を盛り込むかという、新しい方向性が outcome research から生まれてくるように感じましたし、とても興味深く拝聴しました。

また、京都大学医学部附属病院 中川 正嗣先生にご講演頂きました「イレッサ (ゲフィチニブ) 使用患者の効果と安全性に関するレトロスペクティブ調査」が、論文投稿予定ですが喫煙の問題についてもう少し検討頂きたいと思えます。

尚、「LC00-04：進行非小細胞肺癌に対するピノレルピン+ゲムシタピン+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 相比較試験 (JMT0 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」のご講演の際に、川口 知哉先生が「ethnicity」という言葉を使っておられましたが、近年、5-FU の代謝が Caucasian と Asia では全く違い、dose reduce しないと Caucasian の方はもたないと言われており、男女性別においても違う可能性があると思えます。gender、ethnicity のバックグラウンドをみたうえで、様々なプロトコルを提案していかなくてはならないと時期がきていると思えます。

教育講演の中で、東京医科歯科大学大学院 植竹 宏之先生にご講演頂きました「大腸癌の周術期補助療法」は、5-FU +leucovorin (LV) がひとつの標準治療とされていますが、コンティニアスとポーラスのインフュージョンがあるが、コンティニアスでいれるという意味は、ポーラスが良いというわけではない

がコンティニアスも問題で、そういう意味では UFT、TS1 が有効で大きく変わることが出来れば興味深く、その意味合いはサーカディアンでの代謝の問題があると考えられます。特に夜間での 5-FU の代謝酵素の活性が低下するといわれておりますので、このような点も検討する必要があります。それから考えますと、経口内服をするのは非常に楽と考えます。

また、「乳癌最近の治療」として東京都立駒込病院 外科 戸井 雅和にご講演頂きました。

乳腺に関しては、目まぐるしく変化しており、将来他の癌領域のモデルケースになるのではと期待しております。ER、Her-2 ポジティブティ、ネガティブティで治療方針が変わってきているという結果が明瞭に出てきましたが、バルクでひとめとめにものをやるということは、他の癌治療もそろそろ考ええないといけないと痛感いたしました。

九州がんセンターの一ノ瀬 幸人先生にご講演頂きました。ケモセラピーが、A 期に対して標準でありうるか？ということは日本では agree されていない。ではこれを証明出来るかとしても、症例の集積が集まらないという実情であります。

アジュバンドに関して意見を申し上げますと、

B 期に関しては、シスペースのものが効かなくて、UFT が効くとなれば、TS-1 との比較試験をしても良いですし、TS-1 の投与方法を見直し、休薬の時期が増えれば UFT の副作用に関しても避けることが出来るかもしれないのではないかと考えます。これは日本で出来るトライアルの一つではないかと思えます。

ただ、TS-1 を効果可能病変がある治療 dose そのものでアジュバンドにもっていくかどうかはファーマコダイナミクスとったほうが良いかとも思えます。

また、本年 JMT0 は、LC00-03：進行非小細

胞肺癌に対するピノレルピン + ゲムシタピン + 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（研究者：河原 正明先生）OC01-01：進行卵巣癌患者に対する癌化学療法標準化の提言とその後の予後改善効果（落合 和徳先生）の 2 試験を今回 2006 年 ASCO に発表致しました。先生方のご尽力に心から敬意を表したいと思います。

最後に、有限責任中間法人 日本・多国間臨床試験機構は、古瀬 清行専務理事の開会の挨拶にもございましたように、現在、paradigm shift を迎えております。その中でも、JMT0 で支援する臨床試験のデータ集積（データマネジメント）を JMT0 独自で行うことが出来るよう、WEB 上で実施できるよう現在構築中でありあります。

今後も、クオリティの高い、様々な領域の臨床試験を提案支援していきたいと考えております。何卒ご指導、ご鞭撻の程宜しく御願ひ申し上げます。

乳癌最近の治療

東京都立駒込病院

外科・臨床試験科 戸井 雅和

はじめに

乳癌はきわめて多彩な病態を呈する癌であるが、その生物学的な多様性に対応しながら、治療法を選択したり組み立てたりすることが、最近の分子生物学の進歩や新しい治療法の導入によって可能になってきた。予後と治療の効果を予測しながら、個々の病態・状況に応じて集学的なアプローチを考慮することが定着しつつある。手法的にはまだ初歩的であるものの、個別化集学的治療という診療概念が成立し、その大枠の中で様々な試みや診療技術の開発が行われている。固形癌の治療におけるひとつのモデルになるのではないかとと思われる。

ER/HER2 カテゴリと治療法選択

マイクロアレイを用いた解析において、estrogen receptor (ER)発現とHER2発現は最初に分類されるクラスターである。このような分子生物学的な解析と治療法の開発は必ずしも直結して行われたわけではないが、結果的にみると、主要な腫瘍の形質にみあう治療標的が的確に選択され、その標的に特異的な治療法が開発されたことになる。

現在の一般臨床においては、ER陽性・陰性/HER2陽性・陰性を常に意識しながら治療法の選択や組み合わせを行っている。ER陽性であればホルモン療法、HER2陽性であれば trastuzumab をまず念頭におき、治療を組み立てる。これらの治療法に関しては、適応決定は比較的容易で、判断に困るのは併用療法の選択、投与開始の時期、投与期間などである。化学療法は、ER/HER2 をまたいで用いられるが、予後に及ぼす効果がERとHER2それぞれの発現状況によって異なるため、ER/HER2よりなる4つのカテゴリを考慮して治療法を選択することになる。

ホルモン感受性と化学療法感受性

1995年のEarly Breast Cancer Trialists Collaboration Group (EBCTCG)のメタアナリシスにおいて、CMF(cyclophosphamide, methotrexate, 5FU)を中心とした化学療法の再発抑制に及ぼす効果はER陽性乳癌とER陰性乳癌で異なることが明らかにされた。ER陰性乳癌における化学療法の相対的高感受性はアンストラサイクリンを用いたレジメンにおいても認められ、2000年に行われたEBCTCGメタアナリシスにおいて立証された。タキサンに関してはまだ議論のあるところである。AC(adiamycin, cyclophosphamide) paclitaxelの逐次型レジメンを用いた臨床試験の解析からはpaclitaxelの追加に

よる再発抑制効果の増強はER陽性乳癌よりもER陰性乳癌において有意に大きいことが示されている。しかしながら、2006年に行われたタキサン全体に関するEBCTCGのメタアナリシスではER陽性乳癌においても高い再発抑制作用が認められている。微妙な違いではあるが、このような違いが何に起因するのか、現在検証作業が進められている。術前に同様なレジメンを用いた場合には、ER-/HER2+, ER-/HER2-, ER+/HER2+, ER+/HER2-の順に高い病理学的抗腫瘍効果がえられる。従って、タキサンの場合、直接的な抗腫瘍効果には差があるが全体的な再発抑制効果には差がない可能性がある。仮にそうであれば、タキサンによるホルモン療法の効果に対する修飾や宿主のもつ抗腫瘍防御作用への影響などを考慮する必要があるかもしれない。

2.1 遺伝子シグナチャー

化学療法の役割について、現在もっとも議論が多いのは、再発リスクがintermediateでER+/HER2-のフェノタイプを有する乳癌に対する化学療法である。本来、10年の生存率が85%前後を期待でき、化学療法に対する感受性が相対的に低いサブグループであるため、治療によりもたらされる利益と不利益のバランスが微妙である。そこで、新たな分子生物学的なマーカーを用いて、このサブグループをさらに細分化して化学療法の役割を明確にしようとする試みが進んでいる。2.1 遺伝子シグナチャーはNational Surgical Adjuvant Breast Bowel Project (NSABP)のPaik Sらが開発したバイオマーカーセットであるが、このマーカーを用いると上述の亜群をホルモン療法存在下で予後に関してさらに3群に分類することができるといわれる。より再発リスクの高い群、中程度、リスクの低い群であるが、ホルモン療法の

効果が期待できない高リスク群では 化学療法を中心に、90%以上の10年生存率が期待できるような低リスク群ではホルモン療法単独を推奨できるとしている。そこで議論になるのは中程度の亜群である。今年、米国NCIは再発リスクがintermediateでER+/HER2-、さらに21遺伝子シグナチャーによる再発リスク中程度のサブグループを対象にホルモン療法単独と化学療法ホルモン療法の大規模比較試験を行うと発表した。1万例近い規模で全米をあげて行う予定であるとしている。欧州も同様な臨床試験を企画しており、ER/HER2のカテゴリの中での細かい分類作業が世界的に進められている。

HER2 陽性乳癌の治療

HER2 陽性乳癌は本来増殖が速く、転移能も高い予後不良の乳癌と位置づけられてきた。再発した場合、治療抵抗性が高く、2年以上の生存率はきわめて低いことが知られていた。それが抗HER2療法trastuzumabの導入以来大きく変わろうとしている。すなわち、予後不良、治療抵抗性のサブグループが、予後良好も期待できる治療感受性のサブグループになりつつある。2005年から2006年に相次いで発表されたtrastuzumabの術後補助療法に関する臨床試験の成績をみると、HER2 陽性乳癌の再発リスクを40%・50%程度軽減せしめることが明らかにされている。治療標的を明確に絞り選択的に特異的な治療法を集学的に施行した場合、きわめて高い抗腫瘍効果がえられることを示している。現在、さらなる治療成績向上を目指して、HER family受容体のtyrosine kinase阻害剤を用いた臨床試験が計画中である。

Double negative, ER-/HER2-, 乳癌の治療

ER-/HER2-のDouble negative乳癌は消化管の腫瘍に近い分子プロファイルを示すbasal cell typeなどの亜型を含み、ホルモン療法や従来型の化学療法が奏効しにくいサブグループである。現在、このDouble negative乳癌を対象にした新しい治療法の開発が行われている。既存の薬剤ではプラチナ製剤、ごく近い将来には血管新生阻害剤が臨床試験において検証される予定である。その他、このサブグループを対象にした新規薬剤の開発も進んでいる。

まとめ

腫瘍の特性に基づいた治療法の開発が現実化したことは大きい。ホルモン療法に続き抗HER-2療法というもうひとつの治療軸ができたことで、乳癌の薬物療法は新しい段階に入ったといえる。ER/HER2カテゴリの概念が成立し、考える道筋が明確になってきた。分子生物学的背景ともよく符合し、バイオマーカーを用いたさらに細かい腫瘍特性のプロファイリングも可能になっている。特性の細分化はさらに進み、細分化されたサブグループに応じた特異的な治療法が今後さらに開発されてくると推測される。治療標的の細分化が進めば、治療対象は狭まり、同時に治療の有用性を検証するために必要な例数も増加する傾向にある。そのため、臨床試験はますますグローバル化している。今後は、個別化医療の有用性をいかに的確にかつ効率的に検証するか、というような臨床試験のデザインに関する議論も深める必要があると思われる。

大腸癌の周術期補助療法

東京医科歯科大学大学院
応用腫瘍学、腫瘍外科学
植竹 宏之・杉原 健一

近年、転移・再発大腸癌症例に対する化学療法の治療効果は改善してきているが奏効率は 30-40%で、また、化学療法のみで治癒する症例は殆ど見られない。一方、治癒切除後であっても術後には 15%~20%が再発することから術後補助化学療法は重要であり、適応症例や有効なレジメンについて十分に検討する必要がある。1980年代から National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) を始めとする臨床試験によって大腸癌に対する術後補助化学療法の有効性が検討された。その結果、Stage 結腸癌に対して 5-FU +leucovorin (LV)を術後 6ヶ月投与(静注)するレジメンが標準的補助療法として世界的に認知された。1990年代半ば以降、進行・再発症例に対し CPT-11 や oxaliplatin (L-OHP) を 5-FU+LV と併用することにより高い奏効率が得られ生存期間が改善することが示された。その結果を受

けて補助化学療法においてもこれらのレジメンを用いた臨床試験が行なわれた。Bolus あるいは infusional 5-FU+LV と、これに L-OHP を加えたレジメンとを比較した臨床試験(MOSAIC, NSABP C-07)では、L-OHP 併用療法の有効性が確認された。一方、5-FU+LV と CPT-11 との併用効果は示されなかった (CALGB89803, ACCORD2, PETACC-3)。

我が国においては経口 5-FU 剤による術後補助化学療法の meta-analysis では、Stage 大腸癌において、手術単独群と比較して再発率および死亡率の有意な減少が示された。また NSASCC-RCT によって、UFT 単剤投与が Stage III 直腸癌に対する補助化学療法として有効であることが示された。現在、JCOG 0205 MF により、bolus 5-FU+LV と UFT+経口 LV の比較臨床試験が行なわれている。

今後は分子マーカーなどによって補助化学療法「必要群」と「非必要群」の選別を行なう研究や、「必要群」における適切な治療レジメンの選択が重要になると考える。



ご報告

< 平成17年度 事業報告 >

(平成17年4月～平成18年3月)

1. 研究報告

【第 相試験】

(1) 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ピシン併用学療法第 相試験(京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 三尾 直士)

施設登録・症例登録中

【第 相試験】

(2) BC02-01: 進行・再発乳癌に対するPaclitaxel/Doxifluridine 併用化学療法による臨床第 相試験(昭和大学豊洲附属病院 外科 冨永 健)

症例登録終了、データ集積中

(3) 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 相臨床試験(京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 三尾 直士)

施設登録・症例登録中

(4) RO04-01: 局所進行膀胱癌に対する先行化学療法後少量ゲムシタピン・加速多分割放射線同時併用療法の第 相臨床試験(京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛)

JMTO 倫理委員会通過、症例登録準備中

(5) LC04-01: 限局型小細胞性肺癌患者に対する、多分割照射を用いた高線量胸部放射線治療および同時併用化学療法についての第II 相試験(RTOG-0239 準拠)(京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛)

プロトコル検討中

【第 相試験】

(6) LC00-03: 進行非小細胞肺癌に対するビノレルピン+ゲムシタピン+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 相比較試

験(独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 内科 河原 正明)

2006年6月 ASCO 発表

【アウトカムリサーチと分子生物学的研究】

(7) OC00-01: 進行卵巣癌患者に対する癌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)

論文作成中

(8) LC03-02: イレッサ(ゲフィチニブ)使用患者の効果と安全性に関するレトロスペクティブ調査(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

論文投稿中

(9) LC00-04: 進行非小細胞肺癌に対するビノレルピン+ゲムシタピン+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 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(独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 内科 川口 知哉)

症例登録終了

(10) LC05-01: p-stage IIIA, N2 非小細胞肺癌完全切除例症例に関する予後のレトロスペクティブ調査(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

準備中

【試験中止】

(11) LC02-01:

A期 N2 非小細胞肺癌に対する術前導入療法としてのパクリタキセル及びカルボプラチン少量分割投与の有効性の検討(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

(12) LC03-04: 非小細胞肺癌に対する術前化学療法の効果予測因子と切除予後因子の検討: JMTO LC02-01(A期 N2 非小細胞肺癌に対する術前導入療法としてのパクリタキセルとカルボプラチンの少量分割投与の有効性の検討)の附随研究(京都大学医学部附属病院

呼吸器外科 和田 洋巳)

(13) CC02-01: Stage の結腸癌治癒切除患者の術後アジュバント療法:「5-FU+アイソボリン+シメチジン」vs「5-FU+アイソボリン」の第 相比較試験(独立行政法人国立病院機構 国立医療センター 院長 松本 純夫)

(14) CC03-01:大腸癌におけるシアリルルイス X およびシアリルルイス A 抗原発現レベルとシメチジンによる術後再発抑制効果に関する相関研究(独立行政法人国立病院機構 国立医療センター 院長 松本 純夫)

(15) LC04-03:非小細胞肺癌におけるゲムシタピンとティーエスワン併用化学療法の第 / 相臨床試験(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

【コンセプト審査】

(16) PC021:超音波気管支鏡生検による肺癌患者の縦隔リンパ節転移の診断(兵庫医科大学病院 呼吸器外科 長谷川 誠紀)

コンセプト審査中

(17) PC022: 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+ アロマトーゼ阻害剤 (Anastrozole) 併用療法の臨床効果の検討(熊本市市民病院 外科 西村 令喜)

コンセプト審査中

(18) PC025:局所進行非小細胞肺癌に対する TS-1 /CDDP/ Radiation 併用療法の Phase 試験(京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛)

コンセプト審査中

(19) PC026: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 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)

コンセプト審査中

(20) PC028:未治療 B/ 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第 相臨床試験(独立行政法人国立病院

機構 近畿中央胸部疾患センター 内科 河原 正明)

コンセプト審査中

(21) PC023:生体肝移植をめぐるドナーの意志決定過程と家族変容 ~ドナーの語りのG T Aを通して~(京都大学医学部附属病院 看護部 一宮 茂子)

研究者コンセプト取り下げ

(22) PC024:肺腺癌における上皮増殖因子受容体(EGFR)遺伝子変異とゲフィチニブの効果に関するプロスペクティブ研究(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

研究者コンセプト取り下げ

(23) プロトコル別 メーリングリスト配信及び Newsletter 発行

CAT Newsletter:第4巻第2号(通巻31号)

SCLC Newsletter:第1巻第6号(通巻6号)~第1巻12号(通巻13号)

BC02-01 Newsletter:第1巻第5号(通巻5号)

CC02-01 Newsletter:第1巻第4号(通巻4号)~第1巻5号(通巻5号)

(24) 臨床試験の公募

(25) 各臨床試験の寄付の募集

2. 手順書改訂

(1) 独立データモニタリング委員会(旧 効果安全性評価委員会)手順書改訂

(2) プロトコル委員会 標準手順書改訂

(3) モニタリング手順書 改訂

(4) JMTO 倫理委員会規程 改訂

(5) 細則 施行

3. 会員

(1) 賛助会員募集 (1 社入会)

(2) 正会員大幅募集 (38 名入会)

(3) 理事入会 (1 名入会)

(4) 理事退会 (1 名退会)

4. その他、開催報告等

- ・ 平成 17 年 4 月 1 日
運営事務局事務所移転（京都市中京区）
- ・ 平成 17 年 4 月 23 日 第 20 回
JMTO 理事会開催（名古屋）
- ・ 平成 17 年 6 月 11 日
第 21 回 JMTO 理事会開催（名古屋）
- ・ 平成 17 年 7 月 1 日
第 7 回 JMTO 総会開催（名古屋）
- ・ 平成 17 年 7 月 2 日
平成 17 年度 臨床試験ワークショップ開催
- ・ 平成 17 年 6 月
JMTO 臨床試験業績報告書（第 3 集）発行
- ・ 平成 17 年 8 月 8 日
「有限責任中間法人 日本・多国間臨床試験
機構」へ組織変更
- ・ 平成 17 年 9 月 17 日
第 1 回（22 回）JMTO 理事会開催
- ・ 平成 17 年 12 月 17 日
第 2 回（23 回）JMTO 理事会開催
- ・ 平成 17 年 1 月
JMTO Newsletter No.7 発行
- ・ 平成 18 年 3 月 19 日
JMTO 第 13 回 倫理委員会開催
- ・ 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月（毎月
月末）JMTO 運営事務局実務者会議開
催（計 12 回開催）
- ・ 個人情報保護規程の施行
- ・ 臨床試験の統計的デザインなどに相談
窓口の設置（ホームページ）

< 平成 18 年度 事業計画 >

（平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月）

1. 研究計画

（1） 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ピシン併用学療法第 相試験（京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 三尾 直士）

（2） BC02-01: 進行・再発乳癌に対する Paclitaxel/Doxifluridine 併用化学療法による臨床第 相試験（昭和大学豊洲附属病院 外科 富永 健）

（3） 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 相臨床試験（京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 三尾 直士）

（4） RO04-01: 局所進行膵癌に対する先行化学療法後少量ゲムシタピン・加速多分割放射線同時併用療法の第 相臨床試験（京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛）

（5） LC04-01: 限局型小細胞性肺癌患者に対する、多分割照射を用いた高線量胸部放射線治療および同時併用化学療法についての第 II 相試験（RTOG-0239 準拠）（京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛）

（6） LC00-03: 進行非小細胞肺癌に対するビノレルピン+ゲムシタピン+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 相比較試験（独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 内科 河原 正明）

（7） CC02-01: Stage の結腸癌治療切除患者の術後アジュバント療法: 「5-FU+アイソボリン+シメチジン」vs 「5-FU+アイソボリン」の第 相比較試験（独立行政法人国立病院機構 国立医療センター 院長 松本 純夫）

（8） OC00-01: 進行卵巣癌患者に対する癌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）

（9） LC03-02: イレッサ(ゲフィチニブ) 使用患者の効果と安全性に関するレトロスペクティブ調査（京都大学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳）

（10） LC00-04: 進行非小細胞肺癌に対するビノレルピン+ゲムシタピン+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 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(独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 内科 川口 知哉)

(11) LC05-01: p-stage IIIA, N2 非小細胞肺癌完全切除例症例に関する予後のレトロスペクティブ調査(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

(12) CC03-01: 大腸癌におけるシアリルルイスXおよびシアリルルイスA抗原発現レベルとシメチジンによる術後再発抑制効果に関する相関研究(独立行政法人国立病院機構 国立医療センター 院長 松本 純夫)

(13) PC021: 超音波気管支鏡生検による肺癌患者の縦隔リンパ節転移の診断(兵庫医科大学病院 呼吸器外科 長谷川 誠紀)

(14) PC022 : 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(熊本市民病院 外科 西村 令喜)

(15) PC025: 局所進行非小細胞肺癌に対する TS-1/CDDP/ Radiation 併用療法の Phase 試験(京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛)

(16) PC026: 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 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)

(17) PC028: 未治療 B/ 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第 相臨床試験(独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 内科 河原 正明)

2. 平成 18 年 6 月 24 日

「日米協同研究会開催」の検討会、開催

3. 平成 18 年 6 月 30 日 第 1 回 有限責任中間法人 日本・多国間臨床試験機構 総会開催

4. 平成 18 年 7 月 1 日 平成 18 年度 臨床試験ワークショップ 開催

5. JMTO 臨床試験業績報告書(第 4 集) 6 月発行

6. 正会員の募集

7. 賛助会員の募集

8. 理事増員

9. JMTO 事務局運営費の寄付募集

10. 研究公募及び国際会議研究会開催の公募

11. JMTO 理事会を 3 ヶ月おきに開催

12. JMTO 運営実務者会議を 1 ヶ月毎に開催

13. JMTO 領域別研究諮問委員会を年 1 回開催

14. JMTO 倫理委員会 開催

15. JMTO Newsletter No.8 発行

16. 各臨床試験の Newsletter 発行継続

17. その他

有限責任中間法人 日本・多国間臨床試験機構

住所: 〒604-0925

京都市中京区寺町通御池上る

上本能寺前町 474

日宝御池ビル 6 階

電話: 075-241-4894

FAX: 075-241-4985

E-Mail: jmto-adm@axel.ocn.ne.jp

URL: <http://www.jmto.org>



編集後記

JMTO 広報委員

東京慈恵会医科大学

産婦人科、臨床腫瘍部 落合 和徳

News Letter 8号をお届けしました。薬の量と効果は相関するというのが薬理学の基本中の基本です。本号の中でJMTOの多くの研究で統計解析を担当されている京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部の手良向氏は用量強度 (Dose Intensity: DI) の解析の難しさを述べています。卵巣がんで用いられるシスプラチンには、投与量と生存期間に正の関連が認められることが知られ、高単位化学療法の概念が導入され、本邦でも寺島らの研究でこの点が明らかとなりました。当時は各施設で用いていたシスプラチン

の投与量が異なっていたため、生存率に施設間較差があり、シスプラチンの投与量の違いがその一因であるという結論でした。その後の検証をJMTO OC01-01で行なってきたわけですが、後方視的研究には限界があります。手良向氏は「用量強度に関する疑問に対する答えは用量強度をランダム化する試験によってしか得られない」という Dr. John Crowley らの言葉を引用しDI解析の難しさを示しています。確かにDIと予後との関連があった場合の解釈は単純なものではありません。DIも予後も治療の結果であり、このようなデータを正しく解析する手法の確立は今後の化学療法の研究成果を正しく判断する上できわめて重要です。このような解析手法を検証することもこれからのJMTOの大切な仕事でしょう。

