



## 巻頭言

### 一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構 副理事長 藤田 民夫

2009年6月20日、名古屋でJMTO臨床試験ワークショップが開催された。JMTOでの研究の進捗状況や新たな臨床研究の提案など幅広く報告が行なわれ活発に議論が行なわれた。教育講演としては「わが国における胸膜中皮腫の現況」と題して兵庫医科大学 呼吸器内科 中野孝司先生に、「肺癌における性差、人種差のインパクト」と題して近畿中央胸部疾患センター 内科の川口知哉先生に講演いただいた。さらに「第Ⅱ相試験の新規デザインとエンドポイント」と題して京都大学 探索医療センター検証部の手良向聡先生に、「婦人科領域の最近の話題」と題して東京慈恵会医科大学 産婦人科 岡本愛光先生に、話題提供していただいた。JMTO 会員にとって臨床研究の進め方について示唆多い内容であった。

JMTO では 2000 年の肺がん研究に始まり質の高い研究を展開し、その多くが The Lancet Oncology、European Journal of Cancer、Journal of Thoracic Oncology、Anti-Cancer Drug など海外専門誌に発表され、論文数も英文 14 編、邦文 14 編を数えるまでになっている。臨床研究はその質の高さが問われるが、これまでの研究が質の高いものであったことは海外専門誌への論文掲載から伺われる。さらに現在も研究で得た知見を論文として発表する努力を続けており、着々と JMTO の臨床研究の世界での認知度を高めている。これも会員の皆さんが研究意欲をもつ

て取り組み、その成果をまとめていただいた結果と感謝する次第である。

平成 20 年度に公益法人制度が改革された。制度改革にあわせ平成 21 年にこれまでの中間法人から一般社団法人に変更し、一般社団法人でも非営利で公益性の高い法人の為、公益社団法人と同様の取扱いとなり、収益事業所得以外は課税されない事となった。JMTO にとって臨床研究の推進にあたり、財政面で課税という負担がより少なくなったことは運営上極めて大きいことであり、JMTO の研究推進の基盤はかなり整備されたといつてよい。

一方、JMTO の資金調達面での不足感は相変わらず大きく、データマネジメントなどの研究支援体制は必ずしも磐石ではなく、むしろ脆弱といえる。JMTO における臨床研究を安定的に推進する為には、資金面を含めた運営基盤の確立、さらには臨床研究支援体制の強化は必須かつ喫緊の課題である。そのためにも今後はこれまでの体制を抜本的に見直すとともに、他の質の高い研究支援組織と緊密な連携のもとでの臨床研究推進体制の基盤整備を図る必要があると思われる。JMTO ではこうした基盤整備により、会員から提案されたより多くの臨床研究が実施できる体制を確立したいと考えている。

今後は JMTO 臨床試験ワークショップがこれらの研究の成果の発表の場となり、多くの研究者、さらには研究支援団体の参加を得て活発で有意義な議論を通じ、臨床研究に対する意欲昂揚の場となることを大いに期待したい。

平成 21 年 6 月 20 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 理事長 和田 洋巳

(司会:京都大学医学部附属病院 伊達 洋至)

2. 診断

(1) 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、プロトコル概要と進行状況

兵庫医科大学病院 田中 文啓

3. アウトカムリサーチ

(1) 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、プロトコル概要と進行状況

京都大学医学部附属病院 大久保 憲一

(司会: 国立がんセンター中央病院

久保田 馨)

4. 第Ⅱ相試験

(1) 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、プロトコル概要と進行状況

熊本大学 山本 豊

(2) 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、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

(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

(4) PC-030: 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)、プロトコル概要

広島大学医学部附属病院 永田 靖

(司会: 名古屋記念病院 藤田 民夫)

5. 話題提供 1

「第Ⅱ相試験の新規デザインとエンドポイント」

京都大学医学部附属病院 手良向 聡

(司会: 近畿中央胸部疾患センター

河原 正明)

6. 第Ⅲ相試験

(1) 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、プロトコル概要と進行状況

京都医療センター 畑 啓昭

(2) 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

(3) LC00-03-付随 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

京都大学医学部附属病院 手良向 聡

(4) LC00-03-付随 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症

京都医療センター 岸田 祐介

(司会: 東海大学東京病院 富永 健)

7. 話題提供 2

「婦人科領域の最近の話題」

東京慈恵会医科大学 岡本 愛光

(司会: 京都大学医学部附属病院 三尾 直士)

## 8. 教育講演 1

(1) 「わが国における胸膜中皮腫の現況」

兵庫医科大学 中野 孝司

(2) 「肺癌における性差、人種差のインパクト」

近畿中央胸部疾患センター 川口 知哉

## 9. 全体の総括と本年度の研究目標の提言

JMTO 専務理事 河原 正明

とデザインはお互いに密接に関係しているので、同時に議論すべきである

- イメージング・ツール、バイオマーカーを利用した方法論は今後大きく発展する可能性がある
- 早期臨床試験デザインについては、柔軟性という観点から、ベイズ流アプローチが有用である
- 倫理的かつ効率的な臨床試験を行い、正確な意思決定に結び付けるためには、臨床家と統計家の協力が不可欠である

### < 話題提供講演要旨 >

#### 第Ⅱ相試験の新規デザインとエンドポイント

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

従来の腫瘍縮小効果というエンドポイントでは評価できない可能性のある静細胞薬、あるいは分子マーカーに依存して効果が異なる分子標的薬を早期臨床試験でスクリーニングするための方法論は、最近 10 年間の臨床腫瘍学における大きなトピックであり、未だに議論が続いている。2009 年 3 月 15 日号の *Cancer Clinical Research* 誌に「第Ⅱ相試験の新規デザインとエンドポイント」という特集が生まれ、米国の著名ながん臨床試験の統計家 (SWOG の John Crowley、Michael LeBlanc、MD アンダーソン癌センターの Donald Berry、Peter Thall、メイヨクリニックの Daniel Sargent、NCI の Larry Rubinstein ら) による最新の議論がまとめられている。本講演では、本特集での議論を紹介し、がんの第Ⅱ相試験デザインに関する最新情報を提供するとともに、主に MD アンダーソン癌センターの統計家が強く推奨しているベイズ流アプローチの有用性について簡単な事例を用いて述べる。まとめは以下のとおりである。

➤ 第Ⅱ相臨床試験におけるエンドポイント

文献:

*CCR Focus*. Novel designs and end points for phase II clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2009;15:1866-1905.

手良向聡. 二値エンドポイントの単群臨床試験におけるベイズ流デザイン (総説). *計量生物学* 2008;29:111-124.

#### Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) で注目されている卵巣癌臨床試験

東京慈恵会医科大学  
産婦人科 岡本 愛光

GCIG は国際的な婦人科癌臨床研究を推進し、EBM に基づいた臨床の普及および教育的な活動を促進している国際婦人科癌協力機関である。現在米国の Gynecologic Oncology Group (GOG) を始めとする世界の 18 グループが参加しており、日本の Japanese GOG も 2004 年から正式に GCIG のメンバーとして参加が認められた。各グループより婦人科腫瘍医 4 名、統計学者 1 名、データマネージャー 1 名の参加が義務づけられている。American Society of Clinical Oncology (ASCO) や International Gynecologic Cancer Society (IGCS) などの学術集会に併せて GCIG の meeting が 1 年に 2 回の頻度で開催されている。そこで学術集会の

最新の Review が卵巣癌・子宮頸癌・子宮体癌・Translational Research・Harmonization などの Committee および Symptom Benefit Working Group・Rare tumor Working Group などの Working Group でなされ、婦人科癌領域の最新の世界的な方向性が決定されるといっても過言ではない。今回は婦人科癌の中でも卵巣癌に焦点を絞り、EORTC 55971/CHORUS (upfront surgery vs neoadjuvant chemotherapy)、CALYPSO (TC vs C+Caelyx)、SCOTROC 4 (Carbo Flat Dosing vs Inpatient Dose Escalation)、JGOG-3017 Clear Cell Carcinoma (CT vs CDDP+Irrinotecan) など最近注目されている臨床試験を紹介した。また最近は分子標的治療薬の臨床試験が増加していることから、Translational Research が含まれる AGO-OVAR12 (BIBF1120)、AGO-OVAR16/VEG110655 (Pazopanib) などの臨床試験を紹介した。今年の ASCO2009 の会長である Dr. Schlsky は今後の方向性を「がん患者は、生物学的、臨床的、経済的、社会的に一人ひとりが異なっており、画一的なアプローチは適さない。それゆえに個別化ケアが大切である」としており、なかでも生物学を強調している。そのためにも本邦でも組織バンクの設立が急務であり、日本人にあった効果予測因子バイオマーカーの開発が望まれる。

## < 教育講演要旨 >

### 我が国における胸膜中皮腫の現状

兵庫医科大学  
呼吸器内科 中野孝司

中皮腫は比較的稀な腫瘍であったが、世界的に急増する様になり、我が国の患者数は2006年に1000人を超え、もはや稀な腫瘍ではなくなった。呼吸器領域では肺癌に次いで多い悪性腫瘍である。胸腔鏡検査が普及し、従

来は殆どみることのなかった胸膜疾患が増え、臨床病態を明らかにする必要性が出ている。その一例が、atypical mesothelial hyperplasia である。

中皮腫は極めて難治性の悪性腫瘍であり、従来の中皮腫化学療法は悲観的であった。しかし、1990年以降には、抗中皮腫活性を有する抗癌剤が登場し、再現性のある治療法が生まれている。その中でも新規葉酸拮抗剤は優れた抗中皮腫活性を有し、第Ⅲ相試験で CDDP との併用で生存期間の延長が示され、CDDP+ペメトレキセド(PEM)併用療法に続く胸膜肺全摘術+術後全胸部照射の多施設共同試験が行われている。

我が国の 2<sup>nd</sup> line 化学療法の開発は HDAC 阻害剤で、世界的には抗メソテリン・キメラ型抗体での臨床試験が進んでいる。

## 肺癌における性差、人種差のインパクト

近畿中央胸部疾患センター  
内科 川口 知哉

Gefitinib の登場は肺癌の治療に大きな影響を与えている。非喫煙者、女性、アジア人に同薬剤が奏功するという事実は、性差、人種差が、肺癌の生物学的特性ひいては臨床像に影響を及ぼしている事を示唆している。

性差について：女性肺癌の予後は一般に良好である。国立病院機構肺癌研究会の約 27,000 人の database においても有意な差が認められた(病期、PS 等を含めた Cox 解析の結果：女性 vs. 男性, HR=0.797, 95%CI: 0.753-0.843, P<0.0001)。性ホルモンや EGFR 変異との関連が示唆されている。従来 of 抗癌剤に関する効果については性差があるかどうか一定ではない。しかし、EGFR 阻害剤については、女性の奏功率は高い。  
人種差：日本人は欧米人に比べて一般に予後



良好と考えられている。国立病院機構肺癌研究会の database と California Cancer Registry を用いた約 3 万人の非小細胞肺癌患者の大規模な疫学研究においても、Cox 解析の結果、日本人と白人において予後に差が認められた (Japanese vs. Caucasian, HR=0.9555, 95%CI: 0.917-0.995, P=0.0268)。

IDEAL と ISEL 等の臨床試験から Gefitinib がアジア人により奏功することが示された。EGFR 変異の頻度の差が要因の一つと考えられる。また、JCOG9511 と SWOG0124 の結果から、小細胞肺癌患者の cisplatin と irinotecan の効果や副作用に人種差がみられ、遺伝子多型との関連が報告されている。非小細胞肺癌においても、JMT0-LC0003, 0004 と SWOG0003 の common arm trial (carboplatin と paclitaxel) の経験を通じて、人種間の臨床的效果の差異に遺伝子多型が影響を与えている可能性を示した。

性差、人種差による肺癌の治療、臨床像の差異は本質かつ重要である。SWOG0424 のような大規模な分子疫学研究が望まれる。

## < 講演要旨 >

### 1. 第Ⅱ相試験

(1) 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 + アロマトラーゼ阻害剤 (Anastrozole) 併用療法の臨床効果の検討、プロトコル概要と進行状況

熊本大学 乳腺・内分泌外科

山本 豊

本試験は、閉経前、ホルモン受容体陽性乳癌の標準的内分泌療法である LH-RH analogue + tamoxifen (TAM) 併用療法に対して failure となった進行・再発乳癌患者に対する LH-RH agonist + anastrozole (ANA) 併用療法

の抗腫瘍効果ならびに有用性を検討する多施設共同第Ⅱ相試験である。内分泌反応性を有する進行・再発乳癌患者に対しては、QOL を維持しつつ長期コントロールを目的として、可能な限り内分泌療法を行うことが基本である。閉経前進行・再発乳癌に対する標準的内分泌療法は LH-RH analogue + TAM 併用療法であり、これに failure 後は 2 次療法として酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) を用いる。閉経前患者に対してはこの 2 療法のみであり、さらに長期の内分泌療法施行のため新たな治療法が必要とされている。閉経後進行・再発乳癌において ANA 等のアロマトラーゼ阻害剤 (AI) は TAM、MPA と比較し抗腫瘍効果および安全性とも同等以上であり、第一選択薬である。閉経前においても LH-RH analogue による卵巣機能抑制状態下では AI が有効であるという知見も集積され始めている。これらを踏まえ今回、LH-RH analogue + tamoxifen (TAM) 併用療法に対して failure となった閉経前、進行・再発乳癌患者に対する LH-RH agonist + anastrozole (ANA) 併用療法の有用性について検討することとした。主要評価項目は奏効率、副次的評価項目は無増悪生存期間、全生存期間、臨床的有用性、安全性である。登録期間は 2 年間で、目標症例数は 35 例である。2008 年 9 月より試験開始し、2009 年 4 月末での登録数は 7 例である。本ワークショップではプロトコルの概要、プロトコルの一部改訂状況、進捗状況、症例提示を行う予定である。

(2) 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

近畿中央胸部疾患センター 内科

河原 正明

目的は未治療ⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌患者を対象に、ドセタキセル/カルボプラチン併用療法の有効性と安全性を確認しファーストライ

ンのオプションに成り得るかを検討し、将来の分子標的薬あるいは新規開発抗癌剤との併用のプラットフォームとすることである。主要エンドポイントは無増悪生存期間（PFS）、副次エンドポイントは腫瘍縮小効果（奏効率）、生存期間（1年生存率・全生存期間）、および有害事象発生割合である。

非小細胞肺癌、放射線照射あるいは手術の適応とならないⅢB-Ⅳ期、PS0-1の症例が対象である。ランダム化によりドセタキセル+カルボプラチン群とパクリタキセル+カルボプラチン群のいずれかに2対1で割り付けた。登録予定症例数は90症例で、層別因子はPS、体重減少とLDHである。Webで登録を行なった。A群はドセタキセル60mg/m<sup>2</sup>+カルボプラチンAUC=6mg/mL・minを第1日目に静注し、3週毎に6コースまで繰り返す。B群はパクリタキセル200mg/m<sup>2</sup>+カルボプラチンAUC=6mg/mL・minを第1日目に静注し、3週毎に6コースまで繰り返す。後治療は増悪を確認するまで行なわない。この試験は2007年6月から開始され、2008年9月3日に目標症例数90例が登録されたので登録完了した。参加施設数は15である。現在病変計測評価中である。今後の予定としては、最小追跡期間1年以上症例の再転帰調査を6月末から開始して8月末に終了する。増悪・後治療・転帰までの全データを9月初旬に完了する計画である。

**（3）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とイリノテカンの併用化学療法の有用性を検討する無作為化第Ⅱ相試

験は開始され、現在症例登録中である。

本試験は、JMT0で行った既治療小細胞肺癌を対象としたアムルビシンとイリノテカン併用療法の第Ⅰ相試験LC03-03での有望な試験結果を受けて計画実行されている。LC03-03で決定された推奨用量に基づき、試験群ではアムルビシン90mg/m<sup>2</sup>を1日目、イリノテカン50mg/m<sup>2</sup>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とイリノテカン併用療法を置き、シスプラチン60mg/m<sup>2</sup>を1日目、イリノテカン60mg/m<sup>2</sup>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。本試験にてアムルビシンとイリノテカン併用療法が標準治療であるシスプラチンとイリノテカン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。

現在、倫理委員会承認済の9施設にて症例登録中であるが、2009年10月20日までの合計登録数は7施設からの18症例のみであり、進捗状況は予定をかなり下回っている。登録された18症例においては重篤な有害事象は報告されていない。

小細胞肺癌は、肺癌の中でも15%程度と比較的少ないため、JMT0参加施設の皆様方には試験完遂のため是非ともご協力を御願い申し上げます。

#### (4) PC-030 : 限局性小細胞肺癌に対する過分割照射法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相臨床試験

広島大学 大学院 放射線腫瘍学  
永田 靖

筆者らは限局性小細胞肺癌に対する過分割照射法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相臨床試験を計画している。

これは具体的にはKomakiらが推進する照射後半の時期に小細胞肺癌に対する1日2回照射法を用いた照射法の安全性と有効性の確立が目的である。

RTOG0239の最終的な臨床成績は解析されていないが、2003年10月より2006年5月までに72例の患者が登録された。

その中間解析結果では、注目された合併症については、Grade 3の食道炎が45Gy群では27%であったのに比べ、61.2Gy照射群では17%に軽減されていた。

このため米国においてCALGBとRTOGとの共同臨床試験として、45Gy/1.5GyX30回(1日2回照射)法と、70Gy/2Gy(1日1回照射)法と、そして最終的には61.2Gy/1.8Gy+1.8Gy/1.5Gy(後期1日2回照射)法との比較試験が開始された。

わが国においても同様の比較試験の開始を準備している。

## 2. 第III相試験

### (1) PREV07-01 : コンセプトと進捗状況

京都医療センター 外科  
畑 啓昭

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、JMT0のもと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。この方法は2002年にカナダから出されたメタアナリシスの結果でも推奨されている方法である。

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1群283例となった。2007年11月より試験開始、現在参加施設は3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年延長となった。2009年10月現在、登録症例数は234例となっている。今後登録施設を増やし、症例登録数の増加を目指していく予定である。

### (2) 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

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。国立病院機構肺がん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思われた。

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て 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/m<sup>2</sup> day1、3 週間隔、4 コースまで。試験治療群はドセタキセル 40mg/m<sup>2</sup> day1、TS-1 80mg/m<sup>2</sup> day 1-14、3 週間隔、4 コースまでである。目標症例数は 860 例で登録期間 3 年、追跡期間 2 年として現在症例集積中である。

### (3) LC00-03 付随 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

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

背景と目的：腫瘍の微小環境に存在する炎症

細胞が、癌の進行に不可欠な役割を担っていることが明らかになりつつある。本研究の目的は、進行非小細胞肺癌患者のベースライン好中球数、リンパ球数、単球数が予後に与える影響を調べることである。対象と方法：化学療法未施行の IIIb/IV 期非小細胞肺癌におけるランダム化試験（JMT0 LC00-03）の適格 393 例のうち、欠損データのない 388 例を解析対象とした。ベースライン時末梢血中の好中球数、リンパ球数、単球数と予後との関連を調べるために比例ハザード回帰モデルを用い、カットオフ値を選択するために最小 P 値法とブートストラップ再抽出に基づく推定法を用いた。結果：治療法と予後因子を調整後、好中球数と全生存期間（P=0.001）、無増悪生存期間（P=0.024）との間に統計学的に有意な関連（好中球数が多いほど予後が悪い）が認められた。一方、リンパ球数と単球数については予後との関連は認められなかった。好中球数の最適なカットオフ値を探索したところ、4,500/mm<sup>3</sup>であった（修正 P=0.0009、修正ハザード比：1.67、95%CI：1.09-2.54）。結論：質の高い臨床試験データを用いて、化学療法を受けた進行非小細胞肺癌患者でベースライン好中球数が独立した予後因子であることが確認された。好中球数は低コストで容易に測定でき、患者予後の有用な指標となる可能性がある。結果の再現性を確認するために、日本と米国でバリデーション研究を計画中である。

文献：

Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, Minato K, Mio T, Fujita Y, Yonei T, Nakano K, Tsuboi M, Shibata K, Furuse K, Fukushima M. 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.



#### (4) 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

京都医療センター 小児科  
岸田 祐介

背景と目的：固形悪性腫瘍に対する化学療法において、一般に dose intensity が高くなるほど全生存期間は延長し、画像上の寛解を認める割合は増えると考えられている。乳癌や肺癌の化学療法において、治療中に好中球減少を認めた群は認めなかった群に比し全生存期間が有意に長いとする報告はこれを支持する。一方で、dose intensity を上げることが必ずしも全生存期間の延長にはつながらないとする報告もある。本研究の目的は初回治療進行非小細胞肺癌患者において化学療法誘発性好中球減少が予後に与える影響を調べることである。

対象と方法：初回治療進行非小細胞肺癌におけるランダム化試験 JMT0 LC00-03 の適格 393 例のうちデータ欠損のない 387 例を解析した。全生存期間と治療中に認めた好中球減少の最悪のグレード、腫瘍縮小反応との関連を調べるために比例ハザード回帰モデルを用いた。さらに、生存期間が長く治療サイクル数が多い患者ほどグレードの高い好中球減少が起りやすいことにより生じるバイアスを除くため、治療開始後 126 日以内に死亡した症例は解析対象から除外し、最終的に 348 例を解析した（ランドマーク解析）。

結果：全患者を対象とした解析では好中球減少を認めなかった群に比し、好中球減少を認めた群は死亡リスクが低かった。治療群ごとの解析では、VGD 群ではグレード 2、3、4 の好中球減少を認めた群がグレード 0、1 の群に比し死亡リスクが低く（ $p=0.13$  0.05 0.05）、PC 群ではグレード 1、2 の好中球減少を認めた群が最も死亡リスクが低かった（ $p=$

0.02 0.06）。最悪の好中球減少のグレードと最良の腫瘍縮小反応との組み合わせによる解析では、統計学的に有意ではなかったが、VGD 群では腫瘍反応が Stable Disease でグレード 2～4 の好中球減少を示した群は腫瘍反応が Partial Response で好中球減少のグレードが 0 または 1 の群より死亡リスクが低く、PC 群においては Stable Disease でグレード 1～2、3～4 の好中球減少を示した群はどちらも Partial Response で好中球減少を認めなかった群に比し死亡リスクが低かった。

結論：初回治療進行非小細胞肺癌において化学療法誘発性好中球減少が予後因子であることが確認され、さらに画像上の腫瘍の反応よりも重要な予後因子である可能性が示された。

### 3. 診断

#### (1) 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、プロトコル概要と進捗状況

兵庫医科大学病院 呼吸器外科  
田中文啓

・肺癌の治療方針決定において縦隔リンパ節転移 (N2) の有無は極めて大きな意味を持つが、CT や FDG-PET といった画像診断における正診度は 80%程度と満足すべきものではない。従って適切な治療を行うためには N2 の病理学的診断が必須となるが、このためには全身麻酔を要する縦隔鏡(または胸腔鏡)検査が必要であり、検査の侵襲やコスト等の点から臨床実地ではあまり行われてこなかった。

・超音波気管支鏡下細胞診 (EBUS-TBNA) は局所麻酔下に施行しうる新しい検査手法であり、超音波ガイド下に縦隔リンパ節を経気管支的に穿刺して病理診断を行うことができる。そこで本臨床試験では切除可能非小細胞肺癌における EBUS-TBNA の妥当性を前向きに検討することにした。

・対象は臨床病期 T1-3N2M0 の非小細胞肺癌症例で、CT 上長径 3cm 以下の縦隔リンパ節腫大が 1-2 ステーションにとどまっていることとする。主要評価項目は EBUS-TBNA の N2 診断における感度であり、副次的評価項目は EBUS-TBNA の安全性と FDG-PET の N2 診断における感度と特異度とし、2 年間の登録期間に 25 例の集積を予定している。

・本プロトコルは JMO 倫理委員会で承認の後に 2007/12/25 に発効し、UMIN にも臨床試験登録済である (UMIN000001280)。2009/06/04 の時点で兵庫医科大学病院・国立病院機構近畿中央胸部疾患センターおよび京都大学医学部附属病院の 3 施設の倫理委員会で承認され、登録症例は 12 例である。

#### 4. アウトカムリサーチ

##### (1) LC05-01 : pN2 非小細胞肺癌完全切除症例に関するアウトカム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 呼吸器外科  
大久保 憲一

pN2-III A 期非小細胞肺癌手術症例を対象とし、臨床病理学的な予後因子の層別による術後療法の年次的な推移を検討し、効果的な補助療法の第 3 相試験の方向性を検索するためにアウトカムスタディを行う。

2000 年-2004 年の 5 年間に、前治療なし、初回治療として完全切除をうけた pT1-3N2M0 非小細胞肺癌症例の術前背景因子、手術術式、切除病理所見、術後補助化学療法、再発、予後について調査し、統計学的解析を行う。エンドポイント 1. 全生存期間、2. 無再発生存期間とし、予後因子を検討する。参加登録施設は 34 施設で、現時点で倫理委員会承認済施設 24、症例登録施設 10。2009 年 12 月までに症例集積を終える予定となっている。

## < 講演所感 >

### ワークショップを聴いての感想

一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構  
理事長 和田 洋巳

#### 1) LC07-02 EBUS利用の臨床試験について

超音波内視鏡が肺がんの縦隔リンパ節転移の確認に用いられた。

臨床病期における縦隔転移の確認できる可能性がある (cN2) が、術者の技量によりかなりその成績に差異が出そうな手技と感じられた。成績の均一化にはかなりの共同作業が必要であろう。この精度が確認できれば術前に N2 (縦隔リンパ節転移確認) の判定可能領域が広がり今後の治療成績により影響を与える。

#### 2) LC05-01 肺がん術後に判明したcN0-1・pN2 アウトカム調査について

数年前からの調査作業として計画され、現在登録作業が行われているが、web登録におけるシステム課題もあり集積数が少ない。しかしこの予後結果の分析によって現在満足な結果を得られていないpN2の術後補助化学療法の検討が可能となる。

(話題提供 1) 手良向聡先生の「第 II 相試験の新規デザインとエンドポイント」について Clinical Cancer Research (2009 March, 15) に発表された結果に基づいて話があった。

エンドポイントの決め方に問題点があるようだ。話題の内容は統計学のことで私の理解は不十分であるが、代替エンドポイント、ヒストリカルデータ、ランダム化第二相試験、バイオマーカー、enrichment factor 関連エンドポイント、頻度論アプローチ、ベイズ流アプローチ：弁証法的手段など興味深い話が行われた。

(教育講演 1) 中野孝司先生の「わが国における胸膜中皮腫の現況」について

胸膜中皮腫、胸膜・腹膜・心膜 (辜丸鞘膜)、胸膜プラーク、非特異的胸膜炎、癌化、低濃

度被爆住民など75%になる。これから解析すべき因子が多く存在するので大変興味深く思われる。

今さまざまな経験をし、知識の集積中であるがmolecular targeting の良いモデル分野になる可能性が高い。iRNAや小分子阻害剤などが候補になろう。

多くの知見を総括的に講演いただいた。今から分子医学の両面からの治療アプローチが行われると考えられる。おそらく基本的な病態は『アスベストによる刺激からの活性酸素発生』という視点からの分析が大切なことであろう。

(教育講演2) 川口知哉先生の「肺癌における性差、人種差のインパクト」について

肺癌の性差・人種差、喫煙歴についてお話頂いた。肺癌と人種差では、アジア系は予後がよい。UGT, GST, ABCB1, ERCC, EGFR。従来言われている自分たちの臨床経験に基づいた治療法の確立が望まれる。欧米の知識の受け売りではだめなことは人種の成り立ち、歴史、環境が大きく発癌と結びついていることが関係する。自分たちの臨床データを大切に解析してコホーションとの比較が重要であろう。

## 国際共同研究 (話題提供 2 司会担当)

東海大学東京病院 外科

富永 健

婦人科癌領域における GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) へ日本の group が、2004年より参加し、毎年 2 回 meeting が開かれ、婦人科領域の臨床研究が共同でおし進められているという報告が慈恵医大の岡本愛光医師から紹介された。

最近では、各種癌領域において同様の meeting が行われており、臨床研究の進歩が加速されている。各種の Consensus meeting もそのひとつである。

それらの会合では、色々な抗癌剤の使用方法について紹介され、討論が行われ評価する事が行われている。情報の交換が直接行われることから、時間的にも早く結論が得られる利点もある。効果的な方法で進められればなおよい。

しかし、わが国でも ICH (International Conference on Harmonisation) というところで、新薬の認可にあたり、各国の多数症例の臨床研究に少数の症例を加えて、承認を得るような臨床試験がまかり通っており、市販されてから実際に臨床の場で不都合が起こっている事がすでに認められている。

外国のデータをそのまま日本人にあてはめるのは間違いを起こす可能性がある。明らかな人種差が証明されることもある。最近では遺伝子レベルでの検討が行えるようになって進歩がみられ、患者にとって大きな利益と考えられる。

＜ 平成20年度 事業報告 ＞

(平成20年4月～平成21年3月)

1. 研究報告

【第Ⅰ相試験】

(1) 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 (京都大学大学院医学研究科 集学的がん診療学講座 三尾 直士)

→試験終了、論文投稿中

【第Ⅱ相試験】

(2) JMTO 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 (京都大学大学院医学研究科 集学的がん診療学講座 三尾 直士)

→試験終了、論文準備中

(3) JMTO 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Ⅱ相試験 (昭和大学附属豊洲病院 外科 富永 健)

→論文掲載

(4) 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 (独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター統括診療部 河原 正明)

→症例登録終了、データ集積中

(5) 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)

→試験計画書作成、キックオフ開催、施設登録・症例登録中

(6) 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+ アロマターゼ阻害剤 (Anastrozole) 併用療法の臨床効果の検討 (熊本市市民病院 乳腺内分泌外科 西村 令喜)

→施設登録・症例登録中、進捗報告会開催

【第Ⅲ相試験】

(7) JMTO 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 (独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター統括診療部 河原 正明)

→論文掲載

(8) 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)

→症例登録中

(9) JMTO PC-031 (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 (独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター統括診療部 河原 正明)

→コンセプト審査通過、JMTO倫理委員会審査通過・試験計画書作成、キックオフ開催

【アウトカムリサーチと分子生物学的研究】

(10) 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)

→試験終了、論文投稿中

(11) JMTO 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)

→試験終了、論文投稿中

(12) JMTO 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 (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)

→試験終了、論文投稿中

(13) 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)

→調査登録中

#### 【診断】

(14) 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)

→施設登録・症例登録中

#### 【付随】

(15) JMTO LC00-03 付随 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 (京都大学医学部附属病院 探索医療センター 手良 向 聡)

→論文採択

(16) JMTO LC00-03 付随 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症 (独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 小児科 岸田 祐介)

→論文作成中

#### 【その他】

(17) JMTO PC-030: 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)

→コンセプトシート作成中

## 2. 寄付の応募

(1) 6 件、27,600,000 円

## 3. 会員

- (1) 賛助会員入会 (3 社)
- (2) 正会員入会 (12 名)
- (3) 理事入会 (0 名)
- (4) 賛助会員退会 (1 社)
- (5) 正会員退会 (7 名)
- (6) 理事退会 (2 名)
- (7) 正会員総数 81 名 賛助会員総数 8 社

## 4. その他、開催報告等

- ・平成 20 年 5 月 24 日  
第 10 回 (通算 31 回) 理事会開催
  - ・平成 20 年 6 月 14 日  
プロトコル説明会開催 (LC08-01)
  - ・平成 20 年 6 月 20 日  
第 3 回 総会開催 (名古屋)
  - ・平成 20 年 6 月 21 日  
平成 20 年度 臨床試験ワークショップ開催 (名古屋)
  - ・平成 20 年 6 月 21 日  
臨床試験業績報告書 (第 6 集) 発行
  - ・平成 20 年 9 月 11 日  
先端医療開発特区申請 (不採択)
  - ・平成 20 年 9 月 13 日  
第 11 回 (通算 32 回) 理事会開催
  - ・平成 20 年 10 月  
Newsletter No.10 発行
  - ・平成 20 年 11 月 15 日  
第 18 回 倫理委員会開催
  - ・平成 20 年 12 月 6 日  
第 12 回 (通算 33 回) 理事会開催
  - ・平成 21 年 2 月 27 日  
受託業務提出 (株式会社ジェーンサイエンス)
  - ・平成 21 年 3 月 8 日  
進捗状況報告会開催 (BC08-01)
  - ・平成 21 年 3 月 28 日  
第 13 回 (通算 34 回) 理事会開催
  - ・平成 21 年 3 月 28 日  
プロトコル説明会開催 (LC09-01)
  - ・平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月  
運営事務局実務者会議開催 (計 10 回)
- 以 上

### < 平成21年度 事業計画 >

(平成 21 年 4 月～平成 22 年 3 月)

## 1. 研究計画

- (1) 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ピシ

ン併用化学療法の第Ⅰ相試験（京都大学大学院医学研究科 集学的がん診療学講座 三尾 直士）

(2) JMTO 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（京都大学大学院医学研究科 集学的がん診療学講座 三尾 直士）

(3) 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（独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター統括診療部 河原 正明）

(4) 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）

(5) 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+ アロマターゼ阻害剤（Anastrozole）併用療法の臨床効果の検討（熊本市市民病院 乳腺内分泌外科 西村 令喜）

(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 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（独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 統括診療部長 河原 正明）

(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 落合 和徳）

(9) JMTO 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）

(10) 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）

(11) 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）

(12) JMTO LC00-03 付随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（京都大学医学部附属病院 探索医療センター 手良向 聡）

(13) JMTO LC00-03 付随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症（独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 小児科 岸田 祐介）

(14) JMTO PC-030：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）

## 2. 平成 21 年 6 月 19 日

**第 4 回 有限責任中間法人 日本・多国間臨床試験機構 総会を名古屋で開催**

**3. 平成 21 年 6 月 20 日 平成 21 年度 臨床試験ワークショップを名古屋で開催**

**4. JMTO 臨床試験業績報告書（第 7 集）6 月発行**

**5. 正会員の募集**

**6. 賛助会員の募集**

**7. JMTO 事務局運営費の寄付募集**

**8. 研究公募及び国際会議研究会開催の公募**

**9. JMTO 理事会を 3 か月おきに開催**

**10. JMTO 運営実務者会議を 1 ヶ月毎に開催**

**11. JMTO 倫理委員会 開催**

**12. JMTO Newsletter No.11 発行**

**13. 各臨床試験の Newsletter 発行継続**

**14. その他**

以上

< 論文発表 2008.10-2009.9 >

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.

## 臨床研究に関する倫理指針と倫理教育

JMTO 広報委員

慈恵会医科大学

産婦人科、臨床腫瘍部 落合 和徳

厚生労働省は平成 15 年 7 月 30 日「臨床研究に関する倫理指針」を定め、平成 20 年 7 月 31 日全部改正が行われ、平成 21 年 4 月 1 日から施行されています。そもそもこの指針の目的は、社会の理解と協力を得て、臨床研究を推進するために、被験者の人権尊重などについて臨床研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項を定めたものです。前文の中に「臨床研究には極めて多様な形態があることに配慮して、この指針においては基本的な原則を示すにとどめており、研究責任者が臨床研究計画を立案し、その適否について倫理審査委員会が判断するに当たっては、この原則を踏まえつつ、個々の臨床研究計画の内容等に応じて適切に行うことが求められる。」また「医療の進歩は、最終的には臨床研究に依存せざるを得ない場合が多いが、臨床研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。」と書かれています。したがって適正なインフォームドコンセントの実施は不可欠になりますし、その説明と同意書の内容についても慎重に審議しなければならず、倫理委員会の責任が大変大きくなっています。

倫理審査委員会は「臨床研究の実施又は継続の適否その他臨床研究に関し必要な事項について、被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するため」に設置され、「臨床研究機関の長は、臨床研究計画がこの指針に適合しているか否かその他臨床研究の適正な実施に関し必要な事項について、あらかじめ、倫理審査委員会に審査を行わせなければならない。」としています。

この倫理委員会の委員に求められているのが臨床研究の倫理に関する教育・研修です。倫理委員会について定めた項の細則に「倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない。」とあり、努力目標ではありますが、今回の指針に盛りられています。しかしプロトコル立案者も、倫理委員会で審議検討される内容について十分理解したうえで研究計画を練る必要があります。被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点については研究立案者自らが慎重に検討しなければなりません。そのため「研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他臨床研究の実施に必要な知識についての講習その他必要な教育を受けなければならない。」と、臨床研究に参加する研究者自身も教育・研修の必要性について触れられています。

最近国際的な共同研究が各領域で活発に行われるようになってきました。そこに研究者として参加する場合には、研修歴の証明を求められます。<http://phrp.nihtraining.com/> にアクセスしてください。NIH の倫理教育を受け、試験にパスしますと certificate が web で発行されます。この certificate は国際的に通用しますので、JMTO 会員諸氏も挑戦されてはいかがでしょうか？

\*事務局よりお知らせ

当機構は、2009 年 6 月 19 日より名称が「一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構」に変更となりました。

**一般社団法人 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](mailto:jmto-adm@axel.ocn.ne.jp)

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