



Newsletter

発行：一般社団法人
日本・多国間臨床試験機構
編集：JMTO 広報委員

2012年9月発行

No.14

巻頭言

一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構 理事長 和田 洋巳

この1年を振り返ってJMTOの活動を見ると、様々なことが行われてきた。その結果いくつかの学会報告と学術雑誌掲載ができた。しかしながら医師主導臨床試験を計画・維持継続することはかなりの努力がいる。色々な領域の先生方の日常臨床上の問題点を検証するには各先生方の多大の努力とともにそれなりの経費の工面が重要である。元理事長・名誉顧問の古瀬清行先生はそれらのことをほとんど個人の力でやってこられたが昨年にご冥福を心よりお祈りしたい。

しかしながら患者さんに優しい医療の開発は現場感覚を持つ医師でしかできないということも事実と思う。私は今までの医療活動を『自分や家族が受けたい医療の創生』という基本姿勢の元に行ってきたが、今現場では本当にこれでよいのかと思う医療が行われているのもしばしば気づかされている。患者さんたちが病院で医師に会うのが、診察を受けるのが怖いとしばしば私に伝える事実を見ると『マニュアル医師』が多く出てきているのだと思う。そのようなことから医療の本質を考えて人間は生物・生命体である、患者は心・意思を持っているということをできるだけJMTOの活動から発信できればと願っている。

今年の臨床試験ワークショップは教育講演にお二人の基礎癌研究のエキスパートをお願いした。北海道大学生化学講座教授・佐邊壽

孝先生には『乳癌における発癌初期段階からの全身播種の分子機構とその予測バイオマーカー』を、名古屋大学病理病態学講座教授・豊國伸哉先生には『過剰鉄と発がん』のお話を基礎的な観点から、また話題提供としてNPO法人キャンサーネットジャパン理事・事務局長・柳澤昭浩先生には『インターネットにおけるがん医療情報：最近の動向』という最近の患者さんたちの情報収集の関わり方についてお話を頂いた。これらの話ではできれば若い医師たちに聞いてほしいものである。

活動を続けることが自分たちの意思の発信であるということを思いながら今後も継続してゆきたい。



トピックス

◆第 48 回 米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology – ASCO) 2012 で 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 +アロマターゼ阻害剤 (Anastrozole)併用療法の臨床効果の検討) の研究成果が発表されました。

Reiki Nishimura, Keisei Anan, Yutaka Yamamoto, Kenji Higaki, Maki Tanaka, Kenji Shibuta, Yasuaki Sagara, Shinji Ohno, Shigeru Tsuyuki, Takahiro Mase, Satoshi Teramukai. A multicenter phase II trial of an LH-RH analogue plus an aromatase inhibitor in premenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue plus tamoxifen: JMTO BC08-01.

◆JMTO LC02-02 (研究名 : 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) の研究成果が Japanese Journal of Clinical Oncology 2012 に掲載されました。

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

◆予告

平成 25 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 24 年 6 月 23 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. 第Ⅱ相試験(1)

(1) 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

国家公務員共済組合連合会 大手前病院
河原 正明

(2) 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

(司会 : 名古屋記念病院 藤田 民夫)

(3) 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

熊本市市民病院 西村 令喜

(4) 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：産業医科大学病院 田中 文啓)

3. 教育講演 1

「乳癌における発癌初期段階からの全身播種の分子機構とその予測バイオマーカー」
北海道大学大学院 医学研究科 佐邊 壽孝

(司会：国家公務員共済組合連合会

大手前病院 河原 正明)

4. 話題提供

「インターネットにおけるがん医療情報：最近の動向」

NPO 法人キャンサーネットジャパン

柳澤 昭浩

(司会：京都大学医学部附属病院 手良向 聡)

5. 第Ⅱ相試験(2)

(5) LC12-01：ゲフィチニブ治療増悪後の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

近畿中央胸部疾患センター 浅見 和弘

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

(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

(司会：兵庫医科大学病院 長谷川 誠紀)

7. 教育講演 2

「過剰鉄と発がん」

名古屋大学大学院医学系研究科

豊國 伸哉

(司会：京都医療センター 三尾 直士)

8. 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

産業医科大学病院 田中 文啓

9. 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 園部 誠

10. 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 >

『乳癌の発癌初期段階からの全身播種の分子機構とその予測バイオマーカー』

北海道大学大学院 医学研究科

医学部生化学講座

佐邊 壽孝

従来、癌の浸潤転移は悪性度が十分に進行してからおこると考えられてきたが、最近、動物実験的証明と共に、ヒトにおいて発癌の初期段階であっても癌化細胞の全身的播種は十分起こり得ることが指摘されている。発癌初期から播種した細胞は、骨髄や播種先で稀に生き残り、場合によっては10年20年にも及ぶ休眠状態の後、さらなるゲノム変異の蓄積や周囲環境からの作用等によって、癌的増殖を開始するものが現れると考えられる。また、悪性度が進行してからの転移であっても、転移先において時を経てから癌的増殖を再開するケースが多いことも指摘されている。乳癌は癌の中で最もバイオインフォマティクスが進んでおり、発癌初期播種の研究も乳癌を中心に進んでいる。癌細胞におけるこのような初期播種や長期休止の分子メカニズムの解明は、外科的手術など初期治療後の「予後予測バイオマーカー」を提示し、同時に、『予測される予後に見合った治療』をする為の分子標的群の提示に大きく寄与すると考えられる。

EMTは、上皮細胞が一過的に繊維芽細胞様になり運動性や浸潤性を獲得する過程であり、個体発生や乳腺などの組織リモデリングに必須である。EMTでは、E-カドヘリンが不活性化され、インテグリンが活性化される。上皮癌の播種にもE-カドヘリンの不活性化とインテグリンの活性化が必須である。EMTに関与するサイトカインは幾つかあるが、乳癌の場合、病理標本のコホート解析からTGF β 1とそのシグナルが最も高頻度で関与している事が報告されている。

私どもは、乳癌の浸潤転移において、EGFRなど一連の受容体型チロシンリン酸化酵素(RTKs)の下流で作動するArf6を中心とした癌特異的経路の存在を明らかにした。この経路は、RTKに結合しArf6を活性化するGEP100、活性化したArf6のeffectorとして働くAMAP1からなる。この経路において、AMAP1はPRKD2に結合して β 1インテグリンのリサイクリングに関与し、一方、EBL5に結合して浸潤仮足形成やE-カドヘリンのエンドサイトーシスに関与する。ここでは、このGEP100-Arf6-AMAP1-Ebl5経路がTGF β 1刺激よっても活性化されること、並びに、その活性化にp53変異が必須であることを述べる。このArf6経路が乳癌温存療法における早期再発と統計的有意に相関することも示す。

『過剰鉄と発がん』

名古屋大学大学院
医学系研究科病理病態学講座
生体反応病理学/分子病理診断学
豊國 伸哉

鉄は地球上のすべての生命体にとって必須の重金属であり、脊椎動物ではヘモグロビンとして酸素運搬を担っている。鉄欠乏は貧血を起こすが、触媒鉄は生体内におけるフリーラジカル産生の主要原因とも考えられ、鉄過剰は逆に発がんのリスクとなることが判明し

てきた。遺伝性ヘモクロマトーシス、ウイルス性肝炎、子宮内膜症による卵巣癌に関しては、過剰鉄の関与を示す多くの証拠がある。

私たちはこれまで、ラットモデルを基盤として鉄発がんの分子機構の解明に取り組んできた。鉄ニトリロ三酢酸による腎癌モデル、アスベスト投与による中皮腫モデル、鉄サッカレート投与による中皮腫モデルを開発した。鉄キレート剤である鉄ニトリロ三酢酸を腹腔内に投与すると、腎近位尿細管にフェントン反応に基づく酸化的傷害を起こし、高率に腎臓癌を発生させる。このモデルの解析により、CDKN2A/2B がん抑制遺伝子のホモ欠損をはじめとする種々の発がん機構を明らかにし、酸化ストレス発がんにおいて標的遺伝子の存在を示した。その結果より、ゲノムには酸化ストレスに対して脆弱な部位があるという「オキシゲノミクス」という概念を提唱している。

アスベスト繊維による中皮腫発がんの分子機構解明に取り組んでいるが、奇しくもこれも鉄発がんであり上記と同じゲノム変化を起こすことが判明している。さらに、アスベストに形状が酷似する人工素材である多層カーボンナノチューブによる中皮腫発がんにおいても同様のゲノム変化がおこることを明らかにした。現在、すでにアスベストに曝露されたひとの中皮腫予防の観点から実験を進めている。さらに、卵巣の発生する子宮内膜症と卵巣癌の発症に関するデータも呈示する予定である。

鉄過剰状態の作成を目指し β -actinプロモーターによるSLC11A2(十二指腸からの鉄吸収に関わる鉄トランスポーター)のトランスジェニックマウスを作成したところ、思いがけず通常食では異常表現形を見いだせなかった。ところが鉄過剰食にしたところ、消化管全域の出血性潰瘍を認めた。このことは、食餌内容物に鉄が多いときには、十二指腸上皮でSLC11A2の発現を低下させるフィードバック

クが十二指腸上皮細胞の保護に重要であることを示唆している。このように、鉄の出納管理が極めて厳密であることを考慮すると、体内あるいは細胞内鉄の制御が今後、疾患予防に関する大きな課題となる。

< 話題提供講演要旨 >

『インターネットにおけるがん医療情報：

最近の動向』

NPO 法人 キャンサーネットジャパン

理事・事務局長

柳澤 昭浩

総務省による平成22年末の通信利用動向調査によれば、インターネットの利用者数は、対前年比54万人増の9,462万人に達し、人口普及率は78.2%となっている。また、近年の特徴として、高齢者の伸長が大きく、70歳以上の年齢階級でも増加が見られている。

このような事から、がん患者が病気、治療、医療施設などの情報を得る情報源の第1位としてインターネットを利用していると報告されており、我々のNPOが全国各地で実施するがん医療セミナーのアンケート結果からも、ここ数年は、地域に関わらずがん医療情報を得る情報源の第1位はインターネットである。

しかしながら、インターネット上における情報は玉石混交で、医療提供者側と医療受益者側である患者・家族の情報の非対称性にも起因し、患者・家族が正しい情報を得る事が難しい状況にある。欧米においても、これらの問題が指摘されており、インターネット上の正しい情報を判断する指標に関する検討、またインターネット上のヘルスケア情報発信サイトの認証(HON code)などが普及してきている。

更に、近年の特徴的な動向として、Facebook、twitter、YouTubeなどのソーシャルメディアの急速な普及は、医療提供者側の情報提供、

医療受益者側の情報収集にも変化をもたらしてきており、米国においては医療施設、学会、公的機関のソーシャルメディアの積極的な利用が報告されている。

日本においても、様々な携帯端末、タブレット型端末の普及にも起因し、ここ最近のソーシャルメディアの利用が増加しており、これらの動向を鑑み、インターネット上における最近の動向と今後について紹介する。

< 講演要旨 >

1. 第II相試験

(1) 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

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

目的は未治療III B/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上で登録を行った。A群はドセタキセル60mg/m²+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/m²+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。背景因子としては、平均年齢 67 歳、M/F 比 77/23%、病期ⅢB/4/再発 34/54/12%、Ad/Sq/others 59/26/16% であった。成績としては、A 群/B 群の奏効率 (95%CI) 22(13-34)/33(19-51)%、無増悪生存期間中央値 (95%CI) 4.8/ (3.9-7.2) /5.1(4.4-6.4)mo、1 年生存率 60/60%、生存期間中央値(95%CI) 17.6(10.2-22.9) (/15.6(9.3-20.8)mo)であった。血液毒性では G3 以上の好中球減少 88/60%が A 群で多くみられ、非血液毒性では G2 以上の末梢神経障害 3/37%、筋肉痛 0/13% および関節痛 2/20% が B 群で多くみられた。ドセタキセル+カルボプラチン群で治療関連死と思われる 1 例が主治医より報告された。試験治療との関連では、JMTO は not definite but possible とした。以上よりドセタキセル+カルボプラチンは現在の進行非小細胞肺癌の標準レジメンになりうる事が証明された。

(2) 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。

現在、倫理委員会承認済の 12 施設にて症例登録中であるが、2012 年 5 月 31 日までの合計登録数は 78 症例であり、登録開始からもうすぐ丸 4 年であるが、症例集積は終盤にさしかかっている。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。

2012 年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)では、未治療進展型小細胞肺癌を対象とする CDDP/AMR 併用療法の CDDP/CPT-11 併用療法に対する全生存期間における非劣性を検証する第Ⅲ相試験 JCOG0509 試験の結果が本邦より報告された。2 回目の中間解析の結果、これ以上試験を続けても非劣性を証明できる見込みがないと判断され試験中止となり、CDDP/AMR 併用療法は標準治療にはならなかった。このように小細胞肺癌に対する化学療法は近年進歩に乏しく、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。多少時間がかかっても AMR と CPT-11 併

用療法の有用性を検討する本試験を完遂する意義は十分にあると考えられる。

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。

(3) 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

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) 併用療法に対して抵抗性を示した、進行・再発乳癌患者に対する LH-RH analogue + anastrozole (ANA) 併用療法の有効性及び安全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・再発乳癌患者に対する治療は、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な内分泌療法は LH-RH analogue と TAM の併用療法であり、これに無効な場合は 2 次内分泌療法として酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) が選択される。

閉経前患者に対しての内分泌療法は通常この 2 種類であり、さらに長期コントロールのため新たな治療法が必要とされている。

閉経後の進行・再発乳癌患者において ANA 等のアロマターゼ阻害剤は、TAM, MPA と比較し抗腫瘍効果および安全性とも同程度以上であり、第一選択薬として認知されている。アロマターゼ阻害剤は閉経前患者においても LH-RH analogue による卵巣機能抑制状態下で有効であるという報告があり、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

のガイドラインでも治療選択肢の一つとして言及されている。これらを踏まえて本試験を計画・実行した。

結果:2008 年 9 月から 2010 年の 11 月までに国内 10 医療施設から合計 37 例の患者が登録された。有効性評価の結果、主要評価項目である奏効率は 18.9%であった。副次的評価項目については、23.5 カ月 (中央値) の追跡期間で無増悪生存期間 (中央値) は 7.3 カ月、臨床的有用率は 62.2%であった。副作用は 8 例合計 13 件に発現したが、全てグレード 2 以下であり、中止症例も無く忍容性に問題はなかった。

この最終結果は、第 48 回 米国臨床腫瘍学会 (2012 ASCO) で公表した。

(4) 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

【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及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2012年7月5日現在、51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。

(5) 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

75歳以上の高齢者進行非小細胞肺癌の初回治療法として、ドセタキセル治療は標準的治療とみなされている。高齢者では急速な病勢進行でPSの低下をきたすことや、治療の有害事象の遷延などにより、PSおよび臓器機能が保たれたままセカンドライン療法が行われるケースは少ない。治療が限られている高齢者進行非小細胞肺癌では、最も有効かつ認容性のある治療を初回治療で導入することの意義は大きい。

ゲフィチニブはEGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対して、極めて高い有効性が示されてきた。75歳以上の進行非小細胞肺癌の初回治療でも、初回治療としてのゲフィチニブの有効性と安全性が示されており、EGFR遺伝子変異を有する高齢者進行非小細胞肺癌では、ゲフィチニブ治療は初回治療として適切な選択である。

ゲフィチニブ治療に反応が認められても、その多くは1年程度で増悪が認められる。肺癌はヘテロなクローンの集合体であり、ゲフィチニブ治療中に腫瘍が増大しても、ゲフィチニブで増殖が抑制されているクローンが残存している可能性が示唆されている。その意味で、ゲフィチニブ治療耐性後も引き続きゲフィチニブ治療を継続することには意義がある。ゲフィチニブ耐性後の治療法の確立は、同時にセカンドライン治療の確立につながることから、治療法の確立が遅れている高齢者にとって意義が大きいと考え本試験を計画した。

本試験はEGFR遺伝子変異を有する高齢者非小細胞肺癌における、ゲフィチニブ治療耐性後の有効かつ実行可能な治療の確立を目指すものである。ゲフィチニブ耐性後に直ちにドセタキセル治療(60mg/m²、1回/3週)に

切りかえる群を reference arm とし、ゲフィチニブ治療を継続しながらドセタキセル治療 (60mg/m², 1 回/3 週) を上乗せする治療の有用性をランダム化比較にて検討する。60 例の症例登録を計画しており、現在登録可能施設は 23 施設である。ゲフィチニブ初回治療を積極的にいき、計画通り 2 年で登録完遂を目指すよう努力する。

3. 第Ⅲ相試験

(1) 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、固定が終わり、統計解析にデータを送ったところである。

(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

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 3年が経過したが 2012年 6月 8日までに 112例の登録に過ぎない。登録期間延長ならびに試験計画の変更も考慮し参加施設全体で検討する予定である。

4. 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

産業医科大学病院 第二外科

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例の集積を予定した。
- ・ 本プロトコルは JMTO 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 2010/02/24 に予定症例 25例の集積を終了した。病理検体の外部評価が終了し、現在解析中である。

5. 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

京都大学医学部附属病院 呼吸器外科

園部 誠

【目的】術前治療のない pN2-3A 非小細胞肺癌完全切除例の治療成績を検討し、一般的な N2 肺癌の成績の現状、予後因子、術後療法の効果を検討する。

【対象と方法】2001/1-2004/12 に手術された ECOG PS 0-1、他に生命予後を規定する疾患がなく、術前治療のない pT1-3N2M0、stage 3A 非小細胞肺癌完全切除例を、参加 25施設より収集、全生存期間(OS)、無再発生存期間(DFS)を endpoint として予後因子を検討した。多変量解析には Cox モデルを適用し、P < 0.05 を有

意とした。

【結果】登録例のうち最終的に 496 例(M: 325 例、F: 171 例、26-86 yr、PS 0: 404 例、PS 1: 92 例)が適格。cI 期: 295 例、cII 期: 69 例、cIII 期: 132 例。葉切/二葉切(気管支形成含む): 462 例、全摘: 34 例。腺癌 347 例、扁平上皮癌 110 例、大細胞癌 17 例、腺扁平上皮癌 12 例。pT1: 191 例、pT2: 256 例、pT3: 49 例。補助化学療法なし: 200 例、点滴抗癌薬使用: 211 例、UFT 内服: 85 例。術後縦隔照射 163 例。5yr DFS: 24.2%、5yr OS: 44.8%。DFS では pT (OR: pT1/2/3 で 1/1.32/2.03)、N2 single station / multistation (OR: 1/1.36)、N2 skip / non-skip (OR: 1/1.30)が独立した予後因子であった。OS では性別 (OR: F/M で 1/1.36)、PS (OR: 0/1 で 1/1.37)、腫瘍径 (OR: 1.12 per 1 cm increase)、pT (OR: pT1/2/3 で 1/1.37/2.22)、N2 localized / extended (OR: 1/1.39)が独立した因子であった。

【結語】pT 因子とリンパ節転移パターンが腫瘍側の予後因子となった。また OS では、ホスト側因子の性別、PS が予後因子に加わった。術後治療の必要性の判断や層別化にこれらの因子を考慮する必要がある。

上記内容を、現在論文投稿中である。

ご報告

< 平成23年度 事業報告 >

(平成23年4月～平成24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)

→論文採択

【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)

→論文採択

(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 (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

(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)

→施設登録・症例登録中

(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 (熊本市民病院 乳腺内分泌外科 西村 令喜)

→第 2 回効果判定委員会開催、データ集積・解析、学会発表準備中

(6) 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

(7) JMTO LC12-01(PC-033): 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)

→プロトコルドラフト作成委員会開催、JMTO 倫理委員会審査、試験計画書作成

【第Ⅲ相試験】

(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)

→ 症例登録終了、データ集積・解析中

(9) 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】

(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 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)

→ 調査登録終了、論文投稿中

【診断】

(12) 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)

→ 症例登録終了、データ集積、解析中

【その他】

(12) JMTO PC-030 : 限局型小細胞肺癌に対する放射線照射線量増加法のランダム化第Ⅱ相試験

(CALGB 30610/ RTOG 0538 準拠) (広島大学病院 放射線科 永田 靖)

→ 中止

2. 寄付の応募

(1) 18 件、26,970,000 円

3. 会員

- (1) 賛助会員入会 (0 社)
- (2) 正会員入会 (4 名)
- (3) 理事就任 (0 名)
- (4) 賛助会員退会 (0 社)
- (5) 正会員退会 (1 名)
- (6) 理事退任 (0 名)
- (7) 正会員総数 80 名 賛助会員総数 4 社

4. その他、開催報告等

- ・平成 23 年 5 月 21 日
社団第 8 回 (通算 43 回) 理事会開催
- ・平成 23 年 5 月 29 日
第 2 回効果判定委員会開催 (BC08-01)
- ・平成 23 年 6 月 17 日
社団第 3 回定時総会開催 (名古屋)
- ・平成 23 年 6 月 18 日
平成 23 年度 JMTO 臨床試験ワークショップ 開催 (名古屋)
- ・平成 23 年 6 月 18 日
JMTO 臨床試験業績報告書 (第 9 集) 発行
- ・平成 23 年 9 月 24 日
社団第 9 回 (通算 44 回) 理事会開催
- ・平成 23 年 9 月 30 日
DM 会議開催 (PREV07-01)
- ・平成 23 年 10 月
JMTO Newsletter No.13 発行
- ・平成 23 年 12 月 3 日
社団第 10 回 (通算 45 回) 理事会開催
- ・平成 24 年 1 月 14 日
プロトコルドラフト作成委員会開催 (PC-033)
- ・平成 24 年 3 月 10 日
第 20 回倫理委員会開催(PC-033)
- ・平成 24 年 3 月 24 日
社団第 11 回 (通算 46 回) 理事会開催
- ・平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月
運営事務局実務者会議開催 (計 8 回)

以 上

＜平成24年度 事業計画＞

(平成24年4月～平成25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 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)

(4) 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)

(5) 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)

(6) 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)

(7) 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)

(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)

(9) 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)

(10) 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 の検討

3. 平成24年6月22日

第4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

4. 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を名古屋で開催

5. JMTO 臨床試験業績報告書(第10集) 平成24年6月23日発行

6. 正会員の募集

7. 賛助会員の募集

8. JMTO 事務局運営費の寄付募集

9. 各種研究費、グラントへの申請、応募

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ヶ月毎に開催

12. JMTO 運営実務者会議を毎月で開催

13. JMTO 倫理委員会 開催

14. JMTO Newsletter No.14 発行

15. 各臨床試験の Newsletter 発行継続

16. その他

以上

＜論文発表 2008.10-2012.8＞

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 Epub ahead of print (2011.12.1)

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

編集後記

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

今回の北海道大学大学院 佐邊壽孝氏の教育講演『乳癌の発癌初期段階からの全身播種の分子機構とその予測バイオマーカー』は大変興味深い示唆に富んだ内容だった。乳癌のみならず種々のがんで晩期再発例に遭遇する。その機序は確かに通常の転移再発機構では説明のつかないことが多い。むしろ発癌の初期段階におこった癌細胞の全身的播種巣で生き残った細胞が10年20年にも及ぶ休眠状態の後、癌的増殖を開始する可能性が示された。そこには当然ゲノム変異の蓄積や周囲環境からの作用等があるだろうが、初期治療後のいわゆる地固め療法、維持化学療法などの意義が改めて問われることになる。休眠から永遠に目覚めることのない癌細胞は存在するのだろうか？そのような細胞を果たして癌細胞と呼んでいいのだろうか？

また名古屋大学大学院 豊國伸哉氏の講演『過剰鉄と発がん』も関心深いテーマであった。地球上のすべての生命体にとって必須の「鉄」の過剰が発がんのリスクとなるというのだ。たしかに私の専門領域の子宮内膜症性卵巣嚢胞に明細胞癌が多発するとう事実は以前から知られていた。本邦では子宮内膜症罹患者が急増している。40年前、アメリカ留学から帰国した教授が、アメリカでは20代の子宮内膜症症例があると大変びっくりされていたことを思い出す。当時の日本では子宮内膜症は40代50代の疾患であった。しかし、今はどうであろうか？20代の患者も多く、現在日本は子宮内膜症大国となっている。卵巣嚢胞の中に貯留した鉄成分が長期にわたって刺激し続けることで癌化が起こるとすれば、若年の子宮内膜症性卵巣嚢胞は明細胞癌発生に

とって絶好の環境となる。明細胞癌の全卵巣癌に対する比率は欧米が約 5%であるのに対し、本邦では約 15%と 3 倍になっている。その原因究明が待たれるが、明細胞癌は標準的化学療法が効きにくいことが気付きである。そのうえ今まで行われた大規模な欧米の臨床試験では、明細胞癌の頻度が低いことからか層別化されることもなく、さして注目もされてこなかった。しかし、この明細胞癌に着目して本邦が主導した国際臨床試験が行われている。婦人科腫瘍の世界で初めて組織型を特化した試験である。これはまさにテイラーメイド治療の先駆けであり、結果が期待される場所である。生命体にとっての必須物質と癌化、遠大なテーマであるが今後の研究の発展を祈りたい。

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