

巻頭言

一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構 理事 安宅 信二

肺癌臨床試験に携わって

プラチナ製剤など殺細胞性抗癌剤は現在でも肺癌治療において中心的な薬剤である。近年、肺癌治療においては初回化学療法後につづく維持療法のエビデンスや術後補助化学療法の導入など日常臨床が大きく変化している。EGFR 遺伝子変異やALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤により治療成績は飛躍的に向上し、さらに抗PD-1/PD-L1抗体など免疫チェックポイント阻害剤による一層の進歩が期待される。組織型や遺伝子検査による個別化治療がますます進むことが予想される一方、適切な治療を適切な症例に提供するためより迅速で正確な検査方法の確立も急務である。

新たな標準治療の開発において臨床試験は必須であり、試験の計画、運営においても整備が進んでいる。今では当たり前になったが、各施設での倫理審査、仮説を証明するための統計的考察、有害事象報告や効果・安全性評価の手順、利益相反、知的財産権など多岐にわたり試験実施計画書に記載されるようになった。そして試験が適切に行われ、信頼できるか監査も行われている。また、これらの研究は公的機関へ試験登録され、情報が公開されるようになった。臨床医として多忙な日常業務にもかかわらず研究者は時間や人手、費

用もかかる臨床試験を誰のため、何のため行っているのだろうか？

先日、我々が計画中である臨床試験の事前相談を受ける機会があった。相談先の臨床医、生物統計家数名と試験について議論させていただいた。そのやり取りの中で「結果としてこの試験で患者さんにどのようなメリットがあるのか？」という素朴な質問があった。以前にもこの様な質問は頂いたことがある。研究者の計画する試験は研究者の興味が主体であり、がんの臨床試験では生存の向上を目指すことが多い。しかし患者側にとっては治療法が簡便であったり、治療費が安価であったり、より副作用の少ない治療法の開発を望んでいるのかもしれない、実際治療を受ける立場からの意見を反映する必要性を考えさせられた。

米国ではすでに取り入れられているが、患者自身が試験計画時点から参画し、患者目線からの意見を反映することが行われている。研究者、関連組織、製薬企業からの利害、市場原理が最優先とならない様、患者代表者・支援者からの意見を積極的に取り入れる必要があると思われる。



トピックス

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

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 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、2013 ACSにて発表されました。

Hata H, Yamaguchi T, Hasegawa S, Nomura A, Hida K, Nishitai R, Yamanokuchi S, Yamanaka T, Sakai Y. A randomized, multicenter, open-label phase III trial of oral and parenteral versus parenteral antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic colorectal surgery: The Japan-Multinational Trial Organization PREV 07-01 2013 ACS (abstract #SP07-2)

◆予告

平成 27 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 26 年 6 月 21 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Ⅱ相試験

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

倉敷中央病院 吉岡 弘鎮

(2) LC12-01: ゲフィチニブ単剤療法増悪後の EGFR 遺伝子変異陽性高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセル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)

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

大阪暁明館病院 平尾 佳彦

2. 第Ⅲ相試験

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：京都府立医科大学大学院医学研究科
手良向 聡)

3. 話題提供

「第三相比較臨床試験：統計的な基礎 QOL について」

名古屋大学附属病院 先端医療・
臨床研究支援センター
安藤 昌彦

(司会：東海大学東京病院 富永 健)

4. 新規試験

(1) PC-035：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：近畿中央胸部疾患センター 安宅 信二)

5. 教育講演 1

「癌治療における口腔ケアの役割について」

奈良県立医科大学 口腔外科学講座
青木 久美子

(司会：名古屋記念病院 藤田 民夫)

6. 教育講演 2

「がん性呼吸困難に対する診断と治療の組み立てかた：現場の知恵とワザ」

JCHO 中京病院 緩和支援治療科
吉本 鉄介

(司会：産業医科大学病院 田中 文啓)

7. 教育講演 3

「老化から癌化への転換に重要な解糖系ユビキチン制御機構」

京都大学医学部附属病院 高齢者医療ユニット
近藤 祥司

8. 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

< 教育講演要旨 >

『癌治療における口腔ケアの役割について』

奈良県立医科大学 口腔外科学講座
青木 久美子

悪性腫瘍に対する周術期や化学療法中に、口腔内管理を行うことは、全身および口腔内合併症予防に有用であるとされ、平成 24 年度からは、「周術期口腔機能管理」として保険診療報酬としても評価されるようになりました。しかし、実際に治療前から口腔内管理を受けている患者は未だ少ないと思われます。「周術期口腔機能管理」は原疾患の治療をされる医師からの紹介がなければ始まりません。歯科で行われる口腔機能管理に対し理解を深めていただくために、今回は下記の 3 つについてお話しさせていただきました。

①口腔ケアの本来の意義

「口腔機能管理」の主な処置は、「口腔ケア」、いわゆる口腔清掃です。歯科の領域において口腔清掃は、う蝕や歯周病予防のために行われる基本的な治療です。歯の周囲に歯垢や歯石となって付着した口腔内細菌を除去することを言います。歯垢や歯石は一度除去しても、必ず再び付着するため、毎日のセルフケアや定期的な歯科受診は、う蝕の予防や歯周病の治療のために必要となります。口腔内細菌は宿主の生体防御機能が低下することにより、口腔内および全身の感染症の原因となるため、口腔清掃は疾患に罹患してから必要なものとクローズアップされていますが、本来は少なくとも歯があり続ける限り、すべての人に必要な治療です。このような背景を理解いただき、治療前から、有害事象が出現する前からの歯科受診を患者に説明いただければ、治療による口腔内合併症の予防となり得ると考えます。

②癌化学療法中の口腔ケアの効果

癌化学療法中の口腔内有害事象である口腔粘膜炎の増悪予防に、口腔ケアは効果を示します。その基本は歯ブラシによるセルフケアの徹底と歯科医師、歯科衛生士による専門的口腔清掃が中心となり、決して特別なものではありません。骨髄抑制による宿主の生体防御機能の低下によって増悪する粘膜炎に対し、歯垢などを除去することで、口腔内細菌の2次感染による症状の悪化を予防する可能性があります。

③骨吸収抑制剤関連顎骨壊死について

骨転移に対し、ゾレドロン酸、デノスマブを使用する前には、「投与前に口腔衛生状態を良好に保つことの重要性を患者に十分認識させると同時に、適切な口腔管理により顎骨壊死のリスクファクターとなる要因を可及的に除いておく。(ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー：改訂追補 2012 年版より)」とされています。一度生じてしまうと患者のQOLを著しく低下させる有害事象です。口腔内細菌の感染が一つの原因であると考えられているため、すべての症例に口腔ケアは行われるべきと考えます。治療前から行うことは勿論、継続することが重要です。

『がん性呼吸困難に対する診断と治療の組み立てかた：現場の知恵とワザ』

JCHO 中京病院 緩和支援診療科

吉本 鉄介

がん性呼吸困難の診断と治療は、その発生頻度の高さと本人・家族に与える身体・心理ダメージの大きさから緩和・支援治療において非常に重要なテーマである。しかし現時点では、疼痛に対するWHO方式治療法のようなゴールド・スタンダードのケアが確立していない。それは中等度以上の安静時呼吸困難は予後が短く、各症例で病態が異なる事が多

いので、エビデンスとなる良質かつ臨床に還元できるような臨床試験が倫理的に困難であるのが理由であろう。治療に反応しないため、セデーションを要する事が多い病態でもあるが、肝心の「手をつくした」である事を保障する方法も明らかでない。よって、臨床の「現場（最前線）」では、がん治療医のみならず緩和ケア医も強いタイムプレッシャーのもとで医療センス・経験・読んだ成書・聞いた講義などで個々対応していると推測される。

「なんらかの」系統的な治療のニーズはこのように高いため、我々の院内緩和ケアチームは米国臨床腫瘍学会(ASCO)による呼吸困難緩和のカリキュラムを補填・変更したメソッドを試作した。最初の5年間の自己監査(Audit)において、中等度以上の呼吸困難コンサルト93例を平均8.5から3.1に有意低下($p < 0.0001$)を確認できたので、我々の「現場の知恵(セオリー)とワザ(スキル)」を聴講して頂く治療医の方々が緩和治療を行う際の情報提供として提供したい。

我々のケア戦略は、1)部分的にでも反応する病態・疾患を診断しケアする、2)ケア不能または反応時間が長ければ対症療法施行、の2段階である。1)では診断リストとBody Chartingというツールを作成した。2)では、酸素投与、非薬物療法、オピオイド、抗不安薬の4つの対症療法を、ASCOカリキュラムを参考に作成したオリジナル・アルゴリズムに沿って施行する、というタイムプレッシャーに対応しうるシンプルなデザインであり、呼吸困難の病因(コマンド・セオリー)に沿っているので、非がん症例にも同様に有効と思われる。

エビデンスは乏しくとも「何らかの」系統的呼吸困難ケアで医療者のストレス・自責の念も軽減することが期待される。知恵とワザが、聴講して頂く諸兄の、ひいては患者・家族のお役にたてば幸いである。

『老化から癌化への転換に重要な解糖系ユビキチン制御機構』

京都大学医学部附属病院 高齢者医療ユニット
糖尿病内分泌栄養内科 近藤 祥司

老化研究は 1960 年代頃よりテイクオフした。数多くの老化仮説も存在する中で、特筆すべきは、「ストレス老化（テロメア非依存性細胞老化）は細胞癌化に対する生体防御システムである」という新概念の誕生である。様々な「ストレス老化シグナル」と呼ばれる発癌性化学物質や環境ストレスにより、細胞や遺伝情報に障害が生じた場合、細胞は、「チェックポイント」という防衛システム(生体バリアー)を働かせて、細胞老化を誘導することにより、異常な細胞の蓄積や癌化(悪性化)を防いでいるという概念である。

我々は、レトロウィルス cDNA ライブラリーを用い、ストレス細胞老化抑止スクリーニングの結果、解糖系酵素 PGAM（ホスホグリセリン酸ムターゼ）を長寿遺伝子として単離し、解糖系亢進により、酸化ストレス軽減しストレス老化回避できることを見出した。同時に他のグループも、癌細胞における PGAM の重要性を報告した（乳癌抗がん剤スクリーニングでの PGAM 阻害薬の発見、癌特異的解糖系酵素 PK-M2 による PGAM 活性化、PGAM 不活性化による癌縮小効果など）。

癌における解糖系代謝の重要性は、ワールブルグ効果（解糖系亢進）で知られている。よって、癌における解糖系制御機構の解明は喫緊の課題である。低酸素で活性化される転写因子 HIF-1 が解糖系亢進をもたらすことがよく知られているが、PGAM は HIF-1 で制御されない唯一の例外である。よって、PGAM 制御は謎が多かった。

我々は、PGAM の分子制御機構解明に取り組み、Pak1 キナーゼによるリン酸化が癌遺伝子 Mdm2 によるユビキチン化を促進するとい

う転写後制御を見出し、最近報告した。これは、癌遺伝子 Mdm2 による解糖系ユビキチン化制御が、ワールブルグ効果において重要という世界最初の報告となった(Mikawa et al. JCB 2014)。

< 話題提供講演要旨 >

『第三相比較臨床試験：統計的な基礎と QOL について』

名古屋大学医学部附属病院
先端医療・臨床研究支援センター
安藤 昌彦

臨床試験の目的は「比較すること」であり、何らかの形で、研究対象とする治療法の比較基準として用いる他の治療（対照）を必要とする。対照には大きく分けて同時対照と外部対照があるが、第三相試験では必ず同時対照が必要であり、多くの場合は並行群（試験治療群とは別の集団により構成される同時対照）との比較を行う。

対象患者は試験治療群と同時対照群にランダムに割り付けられる。ランダム化は第三相試験の礎石であり、治療結果に影響を及ぼす既知・未知の要因が試験治療群と同時対照群で均等に分布することが期待できる。しかし単純なランダム化のみによってこうした比較可能性を保つには多くの症例数が必要であり、がん治療の臨床試験においてはしばしば、既知の重要な予後因子について積極的に群間のバランスをとるべく、層別化ランダムブロック法や最小化法などを用いた割付が行われる。

第三相試験におけるアウトカムは、患者が直接受け取ることでできるメリットであることが必要となる。プライマリエンドポイントは多くの場合、生存期間である。こうした「ハードな」エンドポイントを用いることから、がん治療の第三相試験は、ブラインドを行わないオープン試験として行われることが

一般的である。そのため、Quality of Life (QOL) など患者が直接受け取ることでできるメリットであっても主観的な指標については、セカンダリエンドポイントとして取り扱われることが多い。

QOL 調査については、複数のオンコロジーグループで QOL 事務局を運営する経験を含めて解説する。QOL は経時的に繰り返し測定するものであり、その過程で評価欠損の発生は現実的に不可避である。欠損値を含む繰り返し測定データを取り扱うことのできる統計モデルにより、得られたデータを全て利用した解析を行うのが一般的である。欠損値に何らかのデータを補完する場合もある。患者の死亡や全身状態悪化などによる QOL 評価欠損の発生が多いほど結果の解釈が難しくなるため、そうした欠損を最小限にする測定デザインを事前に十分考慮することが肝要である。

< 講演要旨 >

1. 第Ⅱ相試験

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

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 JMTO LC 08-01 は、2008 年 8 月より開始され、鋭意登録をすすめてきた。症例集積が予定を下回ったために試験期間の延長を要したが、皆様のご協力にて 2014 年 1 月 15 日に 100 例目の症例登録が無事終了し、現在経過観察期間に入っている。

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。

2014 年に JCO に未治療進展型小細胞肺癌を対象とする CDDP/AMR 療法の CDDP/CPT-11 療法に対する非劣性を検証する JCOG0509 の結果が掲載されたが、皆様ご存知のとおり毒性が強く Negative study であった。未治療小細胞肺癌に対する化学療法は、ここ 10 年で大きな進歩がなく、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。AMR と CPT-11 併用療法の有用性を検討する本試験の結果が期待される場所である。

症例をご登録いただいた 12 の医療機関の皆様 に心より感謝を申し上げます。また、引き続き、患者さんのフォローアップおよび試験データの Web 入力につきまして何卒よろしくお願い申し上げます。

(2) LC12-01 : ゲフィチニブ単剤療法増悪後の EGFR 遺伝子変異陽性高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセル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 75 歳以上の EGFR 遺伝子変異を有する高齢者進行非小細胞肺癌を対象とした、ゲフィチニブ治療耐性後の有効かつ実行可能なセカンドライン治療の確立を目指すことを目的として計画された。ゲフィチニブ治療で増悪が認められた場合でも、治療を中止せずに継続することの有用性が示唆されている。ゲフィチニブ治療増悪後に、治療を切り替えるのがよいのか、ゲフィチニブ治療を継続しながら、別の抗癌剤を併用するのがよいのかを検討する本試験は、いわゆるゲフィチニブ治療における beyond progressive disease (beyond PD)治療の有用性を検討する試験であるといえる。

ペメトレキ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ているが、2014 年 6 月の時点で 14 例の登録と厳しい進捗状況である。また、Grade4 の重篤な有害事象が 1 例報告されており、安全性に関する中間解析を行う予定である。これまでの報告から、高齢者に対するペメトレキ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。beyondPD 後の化学療法の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。

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

奈良県立医科大学 平尾 佳彦
田中 宣道
名古屋大学 後藤 百万
大阪成人病センター 西村 和郎

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

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

までの期間、dose intensity およびプロトコル完遂率とする。

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

【統計解析】本邦の第Ⅱ相試験では、44.4% (95% CI, 27.9–61.9%) の 50% PSA 奏効率が得られている。本試験においても同程度の有効性が得られと仮説を立て、登録目標を 75 症例に設定した。登録期間を 1 年間延長し 2014 年 2 月 24 日に最終登録症例は 76 症例になり登録を終了した。2014 年 5 月時点で症例固定は 49 症例で、今秋に統計解析を行い、解析終了後、逐次、この成果を学術誌と学会で広報する。

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

2. 第Ⅲ相試験

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

国家公務員共済組合連合会 大手前病院
腫瘍内科 河原 正明

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
内科 安宅 信二

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

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

ご報告

< 平成25年度 事業報告 >

(平成25年4月～平成26年3月)

1. 研究報告

【第Ⅱ相試験】

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

→ 論文採択

(2) 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)

→ 症例登録終了、データ集積中

(3) 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)

→ 症例登録終了、データ集積中

(4) 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

【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)

→ 学会発表、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

【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

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

→ 論文採択

【診断】

(9) 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

【その他】

(10) JMTO PC-034:エルロチニブ+ベバシズマブ、ゲフィチニブ CBDCA+S-1 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)

→ プロトコルコンセプト非採択

(11) JMTO PC-035: nab-paclitaxel(アブラキサン) 第Ⅱ相試験(日本医科大学付属病院 化学療法科 久保田 馨)

→ プロトコルドラフト作成中

2. 寄付の応募

(1) 17 件、40,495,000 円

3. 会員

(1) 賛助会員入会 (0 社)

(2) 正会員入会 (5 名)

(3) 理事就任 (0 名)

- (4) 賛助会員退会 (0社)
- (5) 正会員退会 (5名)
- (6) 理事退任 (0名)
- (7) 正会員総数 81名 賛助会員総数 4社

4. その他、開催報告等

- ・平成 25 年 4 月 20 日
検討会開催 (JMTO LC12-01)
- ・平成 25 年 5 月 18 日
社団第 16 回 (通算 51 回) 理事会開催
- ・平成 25 年 6 月 21 日
社団第 5 回定時総会開催 (名古屋)
- ・平成 25 年 6 月 22 日
平成 25 年度 JMTO 臨床試験ワークショップ
開催 (名古屋)
- ・平成 25 年 6 月 22 日
JMTO 臨床試験業績報告書(第 11 集)発行
- ・平成 25 年 6 月 22 日
進捗会議 開催 (共同研究)
- ・平成 25 年 9 月 7 日
社団第 17 回 (通算 52 回) 理事会開催
- ・平成 25 年 10 月
JMTO Newsletter No.15 発行
- ・平成 25 年 12 月 7 日
社団第 18 回 (通算 53 回) 理事会開催
- ・平成 26 年 3 月 21 日
プロトコル作成委員会開催 (JMTO PC-035)
- ・平成 25 年 4 月～平成 26 年 3 月
運営事務局実務者会議開催 (計 9 回)

以上

< 平成26年度 事業計画 >

(平成 26 年 4 月～平成 27 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 (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 誠記)

(8) PC-035 : 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 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 26 年 6 月 20 日

第 6 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 26 年 6 月 21 日 平成 26 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 12 集)

平成 26 年 6 月 21 日発行

7. 正会員の募集

8. 賛助会員の募集

9. JMTO 事務局運営費の寄付募集

10. 各種研究費、グラントへの申請、応募
11. 研究公募及び国際会議研究会開催の公募
12. JMTO 理事会を 3 ヶ月毎に開催
13. JMTO 運営実務者会議を毎月開催
14. JMTO 倫理委員会 開催
15. JMTO Newsletter No.16 発行
16. 各臨床試験の Newsletter 発行継続
17. 新規試験の立ち上げ検討
18. その他

以上

< 論文発表 2008.10-2013.9 >

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

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

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

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

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

Teramukai S, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of

Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *European Journal of Cancer* 2009;45:1950-1958.

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

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

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

Isa S, et al. Serum osteopontin levels are highly prognostic for survival in advanced non-small cell lung cancer: results from JMTO LC0004.

Journal of Thoracic Oncology 2009;4:1104-1110.

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

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

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

BMC Research Notes 2009; 2:157.

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(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
東京慈恵会医科大学 落合 和徳

臨床研究と経済的支援

JMTO の事業の柱は臨床研究（試験）の支援である。ホームページには「本機構の主な目的は、疾病の診断、治療および予防に関する臨床試験、特に多施設あるいは多国間で共同して実施されるランダム化比較臨床試験、を支援することです。」と明確に記されている。昨年、高血圧治療薬の臨床試験の諸問題が報道をにぎわせ、製薬企業から支援を受けた臨床研究の信頼性を揺るがす事態に発展し、国を挙げて臨床研究のあり方に関する検討が行われた。その中で議論があまり行われなかったのは、臨床研究（試験）にかかる経費の問題である。教室単位で行われる臨床研究ならともかく、大規模な第Ⅲ相試験遂行に必要とする経費は巨額である。新薬の開発に関する各フェーズがどのようなものか、国民の理解は深まってきたと思われるが、試験遂行にかかる経費に思いをはせる人はどのくらいいるだろうか？臨床試験に参加している医師でさえ、どの程度理解しているか、はなはだおぼつかない。

JMTO が実施するようきちんと管理された臨床研究（試験）には、公的資金が投入されることが望ましい。決して十分な額は期待できないが、これは国がこの方面にどれだけ関心を持っているかをはかる一つの指標でもあり今後の推移は興味深い。しかるに国は今後医師主導の研究においても治験に準ずる GCP への準拠を求める方向にある。臨床研究の質を求めているわけである。実際に国が援助している研究費で、臨床試験を適正に運用するに要する専門職や、事務局運営を賄うこ

とは可能だろうか？求めるものとそれを支えるインフラ整備に対する予算に乖離があることは明らかである。では不足分をどう補うかである。そのためには製薬メーカーの支援が欠かせない。

日本製薬工業協会は 2011 年 1 月 19 日「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」を策定（2013 年 3 月 21 日改定）し、そのなかで「研究開発型製薬企業の使命は、新薬の継続的な研究開発と安定的な供給を通して世界の医療と人々の健康に貢献し、「患者参加型医療の実現」に寄与することです。この使命を果たすため、(中略) 製薬企業と大学等の研究機関・医療機関等との連携は不可欠なものとなっています。」と述べている。日本製薬工業協会に所属する会員会社には、今後とも JMTO などの準公共的な臨床研究支援機構に対する支援の透明性を保つということを条件にきちんと行ってほしいものである。しかるに 2014 年 4 月 22 日同協会が「製薬企業による臨床研究支援の在り方に関する基本的考え方」を会員会社に示した。内容をみると、「誤解のないような形で支援しなさい」と読める。しかし聞き及ぶところによると、以来、奨学寄付金が減額されたり、一般寄付は行わない方針をとる企業が増えているらしい。これが事実だとすると「基本的考え方」が悪い方向に拡大解釈されているのではないかと危惧せざるをえない。

研究の質を担保するためには研究者個人のモラルが大切であることは言をまたないが、そのほか事務局やデータセンターの果たす役割が大きく、これらに対する経済的支援が必須であることも事実である。日本の臨床研究の成果が世界に発信されるためにも、各メーカーには継続的な支援をお願いしたいところである。

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