



巻頭言

一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構 理事 久保田 馨

筆者が大学を卒業した 1983 年の日本の年間死亡数は 74 万人、出生数は 150 万人であった。すなわち年間 76 万人の人口増加を示していた。その後、2005 年に出生数と死亡数が逆転し、2015 年には死亡数 130 万人、出生数 100 万人と年間 30 万人の人口減少社会となった。今後も同様の傾向が予測されている。経済主体である人口の減少はそのまま経済の衰退につながる。

日本社会では「人生の仕舞い方」「終活」など、以前は口に出すことも憚れ、忌み嫌われた「死」について積極的に話すことが可能な状況になってきた。” Being Mortal “ (Atul Gawande 著. 邦訳 死すべき定め. 原井宏明訳 みすず書房 2016 年)が世界的ベストセラーになり、我が国でも、「死にゆく患者と、どう話すか」(國頭英夫著, 医学書院 2016 年)が出版され、高い評価を受けている。

このような社会の中で、がんの臨床試験は如何にあるべきだろうか。Precision medicine をさらに進め、医療の無駄を減少させると共に、治療対象患者の根治の割合や生存期間の改善を図ることは重要である。その他、現在

の治療を最適化することも特に医師主導臨床試験において考慮される。これまでの抗がん化学薬は、第 I 相試験での最大耐用量(MTD)、あるいはその一段階下の用量が選択され、第 II 相、第 III 試験が行われてきた。真に最適な用量があるとすれば、MTD から「最適用量」を差し引いた部分は、患者に無駄な毒性を与え、社会にも過剰なコストを負担させていることになる。現在 JMTO で行われている LC14-01 は適切な用量設定を目的とした試験である。仮に低用量が適切な用量となれば、毒性の減少と共により長期の病状制御も可能になりうる。

免疫チェックポイント阻害薬は高額なため、医師主導で新規の併用療法を開始することは困難な状況である。基礎データを元に適切な用量を決定する試験は免疫チェックポイント阻害薬においても今後必要になると考える。

トピックス

◆JMTO LC08-01 (研究名：未治療進展型小細胞肺癌を対象としたアムルビシン/イリノテカン併用化学療法とシスプラチン/イリノテカン併用化学療法の無作為化第Ⅱ相試験)の研究成果が、第57回日本肺癌学会学術集会(2016.12.21)にて、発表されました。

◆JMTO PCa10-01 (研究名：ホルモン不応性前立腺がん患者に対するドセタキセルとデキサメタゾンによる併用療法の有効性・安全性の検討)の研究成果が、*Japanese Journal of Clinical Oncology* に掲載されました。
(JJCO 2017;47:247-251)

◆JMTO LC17-01 (研究名：EGFR T790M 遺伝子変異陽性で癌性胸膜炎を伴う進行性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブ第Ⅱ相試験)のprotocols説明会を開催(2017.4.22 東京)致しました。

◆JMTO LC12-01 (研究名：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)の研究成果が、第15回本臨床腫瘍学会学術集会(2017.7.29)にて、発表されました。

◆予告

平成30年度JMTO臨床試験ワークショップを来年6月名古屋で開催予定

特別寄稿

「グレーゾーンから始まるイノベーション」

地独 神奈川県立病院機構 理事長

JMTO 監事

土屋 了介

がんの早期発見・早期治療が唱えられ、国立がんセンターをはじめとした各地のがんセンターが設立されてから約50年が経過し、医療者側から見ると、多くの成果が生まれた。しかし、患者・国民の目線で見ると、未だ、進行がんで発見されるがん患者さんも多く、道半ばと言える。

肺がんの検診は胸部X線検診から、胸部CT検診へと変わってきているが、画像診断であるので、異常陰影の発見は容易になったが、肺がんであるか否かの判断は相変わらず難しい。明らかに肺がん(クロ)か、非がん疾患(シロ)と断定できる陰影よりも、どちらとも判断できない陰影(いわゆるグレーゾーン)が多いのが現実である。最近では、AI(artificial intelligence)を用いた診断支援の研究が盛んで、より高い精度の診断が期待される。それでも、画像診断(影絵)の限界として、グレーゾーンが残ることになる。

検診結果の判定としては、肺がんと判定は「要精査」、非がんと判定は「経過観察」となる。肺がんと非がんと判断できかねる症例を全て精査とすることも忍びないので、一定の基準を設けて「経過観察」あるいは「3か月後に再検査」などとしている施設が多い。いずれにしろ、判定不能の症例はあくまで肺がん(クロ)の疑いが抜けないので、このグレーゾーンこそが今後の研究対象である。

一方、病院経営に携わるようになり、法律、条令、省令、局長通知などに縛られて仕事を

していると、これらの条文を読んでも、当該病院で行おうとする行為が該当するのかわからないのか判断に迷うことが経験されます。先程のAIの活用などは、薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）の対象になるのか否かの判断が、今後、問題になると思われます。すなわち、グレーゾーンが存在します。現時点で報告されているAIの利用は、あくまで診療の支援であり、最終判断は医師が行っていますので、薬機法の対象とはならない機能・作業と言えます。しかしながら、今後、応用が進展するに伴い、とりあえずの相談にと役所に行くと、即座に「薬機法の対象です」との回答が返ってくるのが期待できます。なぜなら、役所（行政）は法律と前例（判例）に基づいて判断するのが「良い役所」ですので、前例のないものについては、取り敢えずは「止める」のが役割だからです。日本のお役所は基本的にはまじめで良く機能していますので、新しいことは止めてくれると期待できるのです。

しかし、このグレーゾーンにこそ、新しい発見や、技術・技能・薬剤・器械の発明が隠れているのであって、イノベーターとしては自己責任で（顧問弁護士と相談して）チャレンジすべき領域と言えます。グレーゾーンと考えられる行為であっても、明らかな禁止事項がなければ罰せられることはないと確信して、新しいことにチャレンジすることをJMTOに期待します。後追いで、法律で禁止事項ができては逆っては適応されないのが正義の法治国家です。

平成 29 年 6 月 17 日(土)開催
JMTO 臨床試験ワークショップ

< 演 題 >

開会の挨拶

JMTO 理事長 和田 洋巳

(司会：国立病院機構京都医療センター

三尾 直士)

1. 第Ⅲ相試験

(1) LC09-01：再発非小細胞肺癌におけるドセタキセル単独とドセタキセル+TS-1 併用療法のランダム化比較試験、
プロトコル概要と進行状況

近畿中央胸部疾患センター 安宅 信二

2. 第Ⅱ相試験

(1) LC17-01：EGFR T790M 遺伝子変異陽性で癌性胸膜炎を伴う進行性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブ第Ⅱ相試験

近畿中央胸部疾患センター 園延 尚子

(司会：京都大学医学部附属病院 伊達 洋至)

(2) PCa10-01/PCa10-01A1：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、および予後調査

大阪暁明館病院 平尾 佳彦

(3) 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 安宅 信二

(司会：日本乳癌学会名誉会長 冨永 健)

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

日本医科大学付属病院 武内 進

(司会：産業医科大学病院 田中 文啓)

3. 教育講演 1

「Virtual-Assisted Lung Mapping

(VAL-MAP)による微小肺癌の診断と治療

：臨床研究の出口戦略としての一例」

東京大学医学部附属病院

呼吸器外科 佐藤 雅昭

(司会：愛知県がんセンター中央病院名誉院長

篠田 雅幸)

4. 教育講演 2

「がんと就労の両立—サバイバーシップの充実に向けて」

国立研究開発法人国立がん研究センター

名誉総長 堀田 知光

(司会：兵庫医科大学医学部医学科医療統計学

大門 貴志)

5. 話題提供

「臨床試験におけるデータ解析：ITT と時系列データ」

大阪市立大学大学院医学研究科

医療統計学 新谷 歩

(司会：国家公務員共済組合連合会 大手前病院

河原 正明)

6. 教育講演 3

「免疫チェックポイント阻害薬の現況」

日本医科大学大学院医学研究科

呼吸器内科学分野 久保田 馨

7. 全体の総括と本年度の研究目標への提言

JMTO 副理事長 藤田 民夫

< 教育講演要旨 >

『Virtual-Assisted Lung Mapping (VAL-MAP)による微小肺癌の診断と治療：臨床研究の出口戦略としての一例』

東京大学医学部附属病院

呼吸器外科

佐藤 雅昭

臨床現場には様々なアイデアや工夫があり、その一部は医師主導の臨床試験に進むことがある。しかし、こうした臨床研究を、研究の段階から実臨床へと進める方策、いわゆる「出口戦略」は一筋縄ではない。

微小肺癌の診断と外科治療のための Virtual-Assisted Lung Mapping (VAL-MAP) は、CT ガイド下肺マーキングに伴う致死的な空気塞栓の危険を回避する、という臨床上の必要性から 2012 年京都大学で開発した技術である。その簡便性と臨床上的有用性から、開発当初より、保険収載によって保険診療に落とし込むことを念頭において医師主導の自主臨床試験を進めた。全国 17 施設による多施設共同研究では 500 症例を集積するに至ったが、学会要望をあげたり、公知申請をすることはできても、評価療養としてより確実に保険収載へのロードマップを描くには不十分と考えられた。

そこで東京大学医学部附属病院では、臨床研究支援センターと協力して VAL-MAP の保険収載を目指した出口戦略を練り、先進医療 B としての多施設共同研究を目指すこととした。自主臨床試験と比べて遥かに厳格なプロトコール作成、厚生労働省の審査を経て 2016 年 9 月より試験開始となった。その過程では、モニタリング、監査の設定やプロトコール作成時点での生物統計家の参加、前向きデータ集積を不正なく行うための electric data capturing など、臨床試験の品質を保証するべ

き様々な対策をとることとなった。こうした準備は臨床医だけでは到底不可能であり、臨床試験を専門とする部署の関与が極めて重要な役割を果たした。また準備開始から試験開始まで約10か月を要したが、それでも厚生労働省やPMDAとの強固なパイプがなければ、さらに多くの時間を要していたと推測される。そして、こうした臨床試験の実施には数千万円の費用がかかるが、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）との契約なしには不可能であり、この資金獲得も東京大学の臨床研究ガバナンス部の協力なくしては極めて困難であったと思われる。

平成30年の診療報酬改訂時に保険収載を目指している本試験は2017年5月現在、症例集積が最終盤の正念場を迎えている。今後はデータ固定、総括報告書の策定、厚生労働省での審議等が控えており、先行きはまだ不透明である。とはいえ、こうした臨床試験を「出口」に向かって前向きに進めることができたのは、厚生労働省医政局、先進医療技術部会、先進医療会議の皆様、全国の研究協力施設、そして東京大学医学部附属病院の臨床研究支援センターの多大な協力があったのことであり、研究責任者として改めて感謝したい。

『がんと就労の両立 - サバイバーシップの充実に向けて』

国立研究開発法人国立がん研究センター
名誉総長 堀田 知光

がんは、かつて「死に直結する不治の病」として恐れられ、本人や家族はもとより周囲の人も「仕事などもってのほか」と考え、医療者も治療専念を優先し、就労への配慮は希薄であった。今日では早期発見や治療法の進歩により、限局したがんであれば手術療法や放射線治療で治癒可能となり、進行したがんであっても薬物療法での生存期間の延長が図

られ、通院での治療が一般的となりつつある。一方で、未だに、がんと診断された人の約半数が離職もしくは職場が変わるなど就労環境の変化を余儀なくされているとの報告がある。地域がん登録による全国推計値によれば、2016年に新たにがんと診断される患者数が100万人を超え、がんで死亡する人は37万4千人と予測されて、いずれも過去最高を更新している。がんの罹患数と死亡数の差は年々広がり、近年は年に60万人以上のがん体験者（がんサバイバー）が新たに増える状況にある。がん体験者にとって仕事は生活の糧や療養費を賄う活動であるばかりでなく、生きがいや社会とのつながりを保つかけがえのない営みである。社会経済的にみてもがん患者の約25%を占める生産年齢人口（20歳から64歳）の労働損失は年間約2兆円に相当するとの試算もある。さらに65歳以上で現役で活躍している就労者が増加している。

「治療と仕事の両立」に関しては、厚生労働省をはじめ、労働者健康安全機構、地方自治体、企業、団体など多方面の取り組みが進められ、多くの報告書、ハンドブック、冊子、ガイドライン等が公表されている。また関係者の研修も一定に行われている。2016年12月に成立した改正「がん対策基本法」において、事業主に雇用継続などの配慮が求める内容が盛り込まれている。しかし、職場や一般市民への浸透はまだ十分とは言えないのが現状である。

本講演では「がん患者・経験者の就労支援のあり方に関する検討会」の座長として報告書のとりまとめ、がん対策推進基本計画に基づく都道府県がん診療連携拠点病院連絡協議会の情報提供・相談支援部会の活動や国立がん研究センターの就労支援の取り組みなどの経験から、がんにおける治療と就労の両立の現状と課題、今後のあり方について考察したい。

『免疫チェックポイント阻害薬の現況』

日本医科大学大学院医学研究科

呼吸器内科学分野

久保田 馨

2014年7月に、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)であるニボルマブが根治切除不能な悪性黒色腫に適応を取得した。その後切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対して適応拡大された。同様にPD-1阻害薬であるペンブロリズマブは、悪性黒色腫およびPD-L1陽性の進行非小細胞肺癌に対して承認されている。ペンブロリズマブは腫瘍組織のPD-L1発現が50%以上の患者に対しては、初回治療としての投与が可能であり、米国では化学療法との併用についても承認された。ICIは優れた有効性を示す患者群が存在するものの、EGFR遺伝子変異のような治療の予測因子となるバイオマーカーは明確ではない。細胞障害性化学療法に比較して、grade 3/4の有害事象の頻度はICI群で低いが、様々な免疫関連有害事象が発現し、生活に支障をきたす事象が長期間持続する場合もある。また、高額な薬剤費は社会問題にもなった。

本セミナーにおいては、現在我が国で承認されているICI阻害薬に関するエビデンスを解説すると共に、臨床上問題となる有害事象とその対策について述べる。治療予測因子の現況についても報告する。

< 話題提供講演要旨 >

『臨床試験におけるデータ解析：ITTと

時系列データ』

大阪市立大学大学院医学研究科

医療統計学

新谷 歩

無作為比較試験を行う場合、Intention to treatの解析方法が原則として用いられます。これは治療しようとIntentionされたグループで解析するという意味ですが、実際に使われた薬剤ではなく、無作為に割り付けられた薬剤群でアウトカムを比較せよというルールです。つまり、介入群に割り付けられた人が介入を受けなくても、受けたとして解析しなければなりません。実際に投与された薬剤を無視して解析を行うわけですから、介入群に割り付けられたにも拘わらず介入を受けない、コントロール群に割り付けられたのに介入を受けてしまったというようなプロトコル逸脱が多ければ多いほど当然結果は有意差の出にくい方向に引っ張られることとなります。

プロトコル逸脱による負の効果を取り除くために逸脱時にデータをセンサリング(脱落させる)など、様々な副次解析が考えられます。本講演では、がん研究で多用される生存率解析についてプロトコル逸脱の対処法として用いられる統計的手法について数式を用いず解説します。また、死亡アウトカム以外の繰り返し起こりうるアウトカムについても、時間変動のコックス比例ハザードや競合リスク法を用いた解析など最新の解析法を紹介します。

< 講演要旨 >

1. 第Ⅲ相試験

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

国家公務員共済組合連合会 大手前病院

腫瘍内科 河原 正明

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

肺がん研究部 安宅 信二

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%と良好な成績であり、毒性に関しても忍容性があると考えた。

再発非小細胞肺癌に対し本併用化学療法の有用性が証明できればセカンドラインでも併用化学療法が標準的治療となる可能性があり試験を計画した。目的は前化学療法レジメンに対して抵抗性（無効）もしくは再発をきたした非小細胞肺癌に対し、2 次治療以降の化学療法としてドセタキセル+TS-1 併用の有用性を標準的治療法であるドセタキセル単独とランダム化比較において評価し、再発非小細胞肺癌における標準的治療法を確立することである。治療法は標準治療群としてドセタキセル 60mg/m² day1、3 週間隔、4 コース。試験治療群はドセタキセル 40mg/m² day1、TS-1 80mg/m² day 1-14、3 週間隔、4 コースである。目標症例数は 860 例で登録期間 3 年、追跡期間 2 年とした。本試験は症例集積が大変遅れており予定の登録期間では十分な登録がなされず登録期間延長申請を行った。しかしその後も症例集積が改善されず試験完遂困難と判断した。このため試験中止申請を 2014 年 9 月に独立データモニタリング委員会へ提出し承認され、10 月 20 日試験中止となる。試験中止時点で 157 例が登録され現在データ収集中である。今後、解析結果が判明したのち学会等で公表予定である。

2. 第Ⅱ相試験

(1) LC17-01 : EGFR T790M 遺伝子変異陽性で癌性胸膜炎を伴う進行性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブ第Ⅱ相試験

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター 安宅 信二
内科 園延 尚子

第 1 または第 2 世代の EGFR-TKI は EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対し優れた治

療効果を示すが、最終的には薬剤への耐性が生じ、病勢進行が認められ難治性になる。EGFR-TKI 治療に対する耐性発現で主要なものは EGFR 遺伝子の T790M 変異である。第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブは EGFR T790M 変異陽性非小細胞肺癌患者において高い奏効率を示し、現在標準治療となっている。

Ⅳ期の非小細胞肺癌の 15%に癌性胸膜炎を合併する。また EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌での悪性胸水貯留率は EGFR 遺伝子変異陰性例より高いとの報告がある。非小細胞肺癌患者において癌性胸膜炎合併例では非合併例と比較して予後が悪く、QOL を悪化させる。癌性胸膜炎の治療として、胸腔ドレナージや胸膜癒着術が一般的に行われるが、胸膜癒着術には発熱や胸痛などの合併症がみられることより患者負担が強く、胸膜癒着術を行わず簡便に癌性胸水を制御できる新たな治療法の開発が望まれている。

以上より、EGFR 遺伝子変異陽性患者において胸水コントロールに苦慮する場面は多い。癌性胸膜炎合併の EGFR T790M 遺伝子変異陽性肺癌患者において、第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブによる予後を検討する必要があるため、本試験を計画した。

目的は癌性胸膜炎を合併した EGFR T790M 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対する第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブ単剤治療における、治療効果と安全性を確認するとともにバイオマーカーの検索をすることである。主要評価項目は無増悪生存期間で、副次評価項目は奏効率、全生存期間、胸水制御期間、QOL 評価、安全性、血中・胸水の VEGF・FGF2・HGF・CXCL12 の測定である。予定登録数は 25 例で、登録期間 2 年、追跡期間 1 年としている。2017 年 4 月 22 日にプロトコル説明会を行い、現在試験を開始したところである。

(2) PCa10-01/PCa10-01A1 : ホルモン
不応性前立腺癌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、および予後調査

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

【目的】ドセタキセルとデキサメタゾンの併
用治療の有効性および安全性の検討した
JMTO PCa 10-01 試験では高い PSA 奏効率
(77%) が確認された。本試験の生命予後
について、予後調査として JMTO PCa 10-01 A1
を実施した。

【対象と方法】日本・多国間臨床試験機構
(JMTO) PCa10-01 試験対象症例 75 例中、
有効性解析対象集団 68 例、安全性解析対象集
団 74 例を対象とした。参加施設は 20 施設。
ドセタキセル 75 mg/m² を点滴静注し、3 週間
隔で最大 10 コースまで行うことをプロトコル
治療とした。同時にデキサメタゾン 1 mg を連
日経口投与した。主要評価項目はプロトコル
治療終了後の全生存率 (OS)。副次評価は、無
増悪生存率 (PFS)。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。プロトコル治療開始時点
を起点として、OS、PFS を Kaplan-Meier 法
にて解析した。観察期間中央値 : 980.0 日 (範
囲 : 24-1878 日)

【結果】有効性解析対象 68 例中 (M0:16 例、
M1:52 例)、観察期間中に 32 人が死亡した。
全生存期間中央値は 42.5 ヶ月。3 年全生存率
は 61% (95% C.I. : 0.47-0.72) で、M0 は 88%、
M1 は 54% であった。無増悪生存期間中央値
は 13.2 ヶ月。3 年無増悪生存率は 9%
(95% C.I. : 0.04-0.17)、M0:14%、M1:8% で
あった。プロトコル後の追加治療は 56 例

(82.4%) に実施され、ドセタキセル 17 例
(25%)、カバジタキセル 8 例(11.8%)、アピラ
テロン 21 例 (30.9%)、エンザルタミド 30 例
(44.1%)、BSC13 例 (19.1%) 等であった。
プロトコル治療終了後の有害事象は 36 例
(48.6%)にみられ、Grade3 以上は 18 例(24.3%)
であった。間質性肺炎による死亡例が 1 例認
められた。

【結語】ドセタキセル 75mg+デキサメサゾン
1mg による化学療法では、高い 50%PSA 奏効
率 (77%)が得られ、さらに生命予後について
も有効性が確認された。

(3) 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、

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
肺がん研究部 安宅 信二

本試験は 70 歳以上の EGFR 遺伝子変異を
有する高齢者進行非小細胞肺癌を対象とした、
ゲフィチニブ治療耐性後の有効かつ実行可能
なセカンドライン治療の確立を目指すことを
目的として計画された。ゲフィチニブ治療で
増悪が認められた場合でも、治療を中止せず
に継続することの有用性が示唆されている。
ゲフィチニブ治療増悪後に、治療を切り替
えるのがよいのか、ゲフィチニブ治療を継続
しながら、別の抗癌剤を併用するのがよいの
かを検討する本試験は、いわゆるゲフィチニブ
治療における beyond progressive disease
(beyond PD)治療の有用性を検討する試験で
あるといえる。

ペメトレキセドは非扁平上皮肺癌において、
単剤、白金製剤併用さらにファーストライン
治療やセカンドラインでもその有用性が示さ
れている薬剤である。高齢者におけるペメト

レキシ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シドを併用（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、ペメトレキシドも本試験のコンセプトに沿った抗癌剤の選択肢の一つであると考えている。

本試験は 2012 年 4 月より登録が開始され、予定登録数は 60 例で、2 年で登録達成を目指したが、2015 年 6 月の時点で 22 例の登録と厳しい進捗状況であった。このため高齢者においてはペメトレキシ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、新たにペメトレキシ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。しかしながら同様のコンセプトである第Ⅲ相試験 IMPRESS の結果がネガティブであったこと、レジメン追加したが症例集積が改善されなかったことなどにより試験完遂が困難と考えられた。このため試験中止申請を独立データモニタリング委員会へ提出、承認されたため 2015 年 8 月 31 日で試験中止となった。試験結果は 2017 年 7 月の臨床腫瘍学会で公表する予定である。

（4）LC14-01：既治療進行非小細胞肺癌患者に対する nab-paclitaxel：アブラキサン®の有用性・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 呼吸器内科
久保田 馨
武内 進

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

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

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

ラキサン 70mg/m²は至適用量である可能性がある。既治療進行 NSCLC に対する化学療法においては、最大耐用量を短期間投与するより、至適投与量をなるべく長期に投与する方が予後の改善に繋がることが期待される。アブラキサンの既治療 NSCLC に対する有効性と安全性および至適用量を明らかにする本試験の意義は大きいと考える。

ご報告

< 平成28年度 事業報告 >

(平成 28 年 4 月～平成 29 年 3 月)

1. 研究報告

【第Ⅱ相試験】

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

(財団法人倉敷中央病院 呼吸器内科 吉岡 弘鎮)

→学会発表、論文投稿準備中

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

(奈良県立医科大学 泌尿器科 平尾 佳彦)

→論文掲載

(3) JMTO LC12-01: ゲフィチニブ単剤療法増悪後の EGFR 遺伝子変異陽性高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルまたはペメトレキセド単剤療法とドセタキセルまたはペメトレキセド・ゲフィチニブ併用療法のランダム化比較第Ⅱ相試験

(近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター

安宅 信二)

→統計解析中

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

(日本医科大学付属病院 化学療法科/呼吸器内科

久保田 馨)

→施設登録・症例登録中

(5) JMTO LC-17-01: EGFR T790M 遺伝子変異陽性で癌性胸膜炎を伴う進行非小細胞肺癌に対するオシメルチニブ第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、JMTO 倫理委員会開催

【第Ⅲ相試験】

(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)

→データ集積中

【アウトカムリサーチと分子生物学的研究】

(7) JMTO OC01-01: 本邦における進行卵巣癌患者の予後調査—化学療法標準化の提言とその後の予後改善効果—

(東京慈恵会医科大学 産婦人科、臨床腫瘍部

落合 和徳)

→ 論文投稿中

【診断】

(8) JMTO LC07-02: 超音波気管支鏡下細胞診による肺癌患者の縦隔リンパ節転移の診断に関する妥当性試験

(兵庫医科大学 呼吸器外科 長谷川 誠紀)

→論文掲載

【予後調査研究】

(9) JMTO PCa10-01A1: 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)の予後調査

(大阪暁明館病院 名誉院長 平尾 佳彦)

→調査終了、データ集積中

2. 寄付・助成金の応募

- (1) 8件、18,229,818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 (5名)
(6) 理事退任 (0名)
(7) 正会員総数 87名 賛助会員総数 3社

4. その他、開催報告等

- ・平成28年5月28日
社団第27回(通算62回)理事会開催
- ・平成28年6月17日
社団第8回定時総会開催(名古屋)
- ・平成28年6月18日
平成28年度JMTO臨床試験ワークショップ
開催(名古屋)
- ・平成28年6月18日
第23回倫理委員会開催(名古屋)
- ・平成28年6月18日
JMTO臨床試験業績報告書(第14集)発行
- ・平成28年9月10日
社団第28回(通算63回)理事会開催
- ・平成28年9月
JMTO Newsletter No.18発行
- ・平成28年12月17日
社団第29回(通算64回)理事会開催
- ・平成29年1月21日
第24回倫理委員会開催(新大阪)
- ・平成29年3月25日
社団第30回(通算65回)理事会開催
- ・平成28年4月～平成29年3月
運営事務局実務者会議開催(計6回)

以上

< 平成29年度 事業計画 >

(平成29年4月～平成30年3月)

1. 研究計画

- (1) JMTO LC08-01: 未治療進展型小細胞肺癌を対象としたアムルビシン/イリノテカン併用化学療法とシスプラチン/イリノテカン併用化学療法の無作為化第II相試験
(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)
- (2) 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)
- (3) JMTO PCa10-01A1: 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)の予後調査
(大坂暁明館病院 名誉院長 平尾 佳彦)
- (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)
- (5) LC14-01: 既治療進行非小細胞肺癌患者に対するnab-paclitaxel: アブラキサン®の有効性・安全性・至適用量を検討するランダム化第II相試験
(日本医科大学付属病院 呼吸器内科 久保田 馨)
- (6) JMTO LC17-01: EGFR T790M遺伝子変異陽性で癌性胸膜炎を伴う進行非小細胞肺癌に対するオシメルチニブ第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
3. 厚労省(20指-7) JIPANG 試験参加
4. 平成 29 年 6 月 16 日
第 9 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 29 年 6 月 17 日 平成 29 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 15 集)
平成 29 年 6 月 17 日発行
7. 正会員の募集
8. 賛助会員の募集
9. 寄付募集
10. 各種研究費、グラントへの申請、応募
11. 研究公募及び国際会議研究会開催の公募
12. JMTO 理事会を 3 ヶ月おきに開催
13. JMTO 運営実務者会議を 1 ヶ月毎に開催
14. JMTO 倫理委員会開催
15. JMTO Newsletter No.19 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 2008.10-2017.8 >

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, 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.

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

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

(主任研究者: 畑 啓昭, 副主任研究者: 坂井義昭)

Hata H, Yamaguchi T, Hasegawa S, Nomura A,

Hida K, Nishitai R, Yamanokuchi S, Yamanaka T, Sakai Y. Oral and Parenteral Versus Parenteral Antibiotic Prophylaxis in Elective Laparoscopic Colorectal Surgery (JMTO PREV 07-01): A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Trial. *Ann Surg* 2016;263:1085-1091

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
(主任研究者: 長谷川誠紀, 副主任研究者: 田中文啓)
Tanaka F, Hasegawa S, Kondo N, Miyahara R, Date H, Atagi S, Kawahara M, Yamanaka T, Manabe T, Wada H. A Multicenter Feasibility Study of EBUS-TBNA for Potentially Operable Non-Small Cell Lung Cancer: The JMTO LC07-02 study (UMIN000001280)
Oncology Research and Treatment 2016;39:629-633

PCa10-01: ホルモン不応性前立腺癌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
(主任研究者: 平尾佳彦, 副主任研究者: 西村和郎, 後藤百万)
Tanaka N, Nishimura K, Okajima E, Ina K, Ogawa O, Nagata H, Akakura K, Fujimoto K, Gotoh M, Teramukai S, Hirao Y. The efficacy and safety of docetaxel-based chemotherapy combined with dexamethasone 1 mg daily oral administration: JMTO PCa 10-01 phase II trial.
Japanese Journal of Clinical Oncology 2017;47:247-251

編集後記

JMTO 広報委員
産業医科大学・第2外科
田中 文啓

がん治療の世界で最もホットな話題といえば、言うまでもなく抗 PD-1/PD-L1 抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害剤(ICI)である。昨年の JMTO 臨床試験ワークショップ教育講演での石田先生による免疫チェックポイントに関する基礎的なお話に引き続き、本年のワークショップでは臨床の立場から久保田馨先生に ICI の現況について教育講演をしていただいた。ICI の効果や有害事象はこれまでの薬物療法と異なった特徴があるため、正しく投与し副作用をマネジメントするためには、臨床家も免疫に関する基本的事項や ICI の作用機序などについて理解しておく必要がある。

筆者が専門の肺がんの領域でも ICI の役割は驚くべき勢いで拡大しており、およそ 30 年以上にわたって進行非小細胞肺癌に対する薬物治療の第一選択であったプラチナダブルット(プラチナ製剤を含む二剤併用)が、昨年公表されたランダム化比較試験(KeyNote024)の結果、PD-L1 強発現例ではその座を抗 PD-1 抗体である Pembrolizumab に譲り渡した。更についで先日スペイン(マドリッド)で行われた欧州臨床腫瘍学会(ESMO)では、局所進行非小細胞肺癌に対して化学放射線療法後に抗 PS-L1 抗体(Durvalumab)を投与することで無増悪生存期間が 3 倍近く(16.8 ヶ月 vs 5.6 ヶ月)と、顕著な改善を示したとのランダム化比較試験(PACIFIC 試験)の結果が公表され同時に *New England Journal of Medicine* 誌に掲載された。切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する標準治療は、”Furuse Trial”として知られる古瀬清行先生(前 JMTO 理事長)が

行われたランダム化比較試験(放射線治療と化学療法)の、逐次併用 vs 同時併用、J Clin Oncol 1999)によって化学放射線療法(同時併用)であることが示された。以来、20年間にわたって放射線線量の増量や分子標的製剤の併用・逐次使用等の様々の試みはことごとく実を結ばなかったが、その歴史が大きく変わった。現在、切除可能な早期非小細胞肺癌においても、術前や術後に ICI を用いることで手術成績の向上を図る多くの臨床試験が進行中であり、治療戦略の大きな変更につながるかもしれない。

一方で、がん薬物療法の中心は言うまでもなく現在も殺細胞性薬剤である。肺癌においても、現状で初回治療で ICI の適応となる PD-L1 強陽性の非小細胞肺癌患者さんは 1/4 以下であり、その他の多くの進行肺癌患者さんにとって標準治療は依然としてプラチナダブルレットである。また、ICI には自己免疫関連をはじめとする特有の有害事象があり、合併症などの点から ICI が投与困難な患者さんも少なくない。この点で、LC09-01(ドセタキセル vs ドセタキセル+TS-1) や LC14-01(アブラキサン)の至適用量検討試験)等は地道ではあるものの、多くの患者さんによりよき薬物療法を届けるための貴重な臨床試験である。このような、「小粒だけどピリリと辛い」臨床試験が実施できるのも JMTO の特徴であり、是非試験を完遂して成果を出していただきたい。

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

