



巻頭言

一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構 理事 手良向 聡

ディオバン臨床試験事案が世間を騒がせてから約6年が経った。当時、厚生労働省の検討会では利益相反の問題が大きく取り上げられたが、それは本質ではない。また、マスメディアは「モニタリング」、「監査」についてほとんど言及せず、「データマネジメント」、「GCP (Good Clinical Practice)」に至っては全く記事にしなかった。研究責任者が臨床試験の方法論に関する知識を持っていれば、ここまでの事態は防ぐことができた。なお、利益相反が本質ではないと考える理由は、医薬品医療機器等法に基づく治験では、スポンサー（企業または医師・研究者）自らがデータを管理し、統計解析を行い、モニタリングを実施しているにもかかわらず、試験責任医師、統計解析責任者などの利益相反について問題になることはないし、その審査も行われていない。なぜなら、治験にはGCPの遵守が義務付けられているからである。臨床試験の国際標準はGCPしかなく、海外では「GCPの精神に則って」すべての臨床試験が行われているのである。治験、特定臨床研究、それ以外の臨床試験などと区別して、それぞれにスタンダードが存在するなど恥ずかしくて海外の人と話ができない。被験者の立場から見れば、そのような区別はまったく意味がない。

ディオバン臨床試験では統計解析担当者の能力が問題となったこともあり、我が国のほとんどの生物統計家が所属する日本計量生物学会は、2017年4月から「試験統計家 (trial statistician)」の認定制度を開始した。目的は「臨床研究の科学的かつ倫理的な質を高めることで、人々が有効かつ安全な医療の恩恵を受けることができ、併せて計量生物学の進歩と発展を図ること」、試験統計家を「臨床研究の統計的デザインと解析、統計家の行動基準に関し深い知識を有し、実践している者」と定義した。実務試験統計家と責任試験統計家の2種類を認定し、5年の更新制とした。統計家の行動基準、認定制度の詳細は学会ホームページ (<http://www.biometrics.gr.jp/recognition/index.html>) を参照いただきたい。

2019年4月現在、責任試験統計家30名、実務試験統計家23名が認定されている。この取り組みが信頼回復の一助になることを願う。

トピックス

◆JMTO LC09-01

(研究名：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) の研究成果が、第 59 回日本肺癌学会学術集会 (2018.12.1)にて、発表されました。

◆JMTO LC14-01

(研究名：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) 試験が臨床研究審査委員会(CRB)にて承認、jRCT にて公開されました。

◆JMTO PCa10-01A1

(研究名：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) の研究成果が、International Journal of Urology に掲載されました。

Tanaka N, Nishimura K, Okajima E, Ina K, Ogawa O, Nagata H, Akakura K, Fujimoto K, Gotoh M, Teramukai S, Hirao Y.
Docetaxel-based chemotherapy combined with dexamethasone 1 mg daily oral administration for castration-resistant prostate cancer: Long-term outcomes.
Int J Urol. 2019;26:797-803

◆予告

2020 年 6 月、JMTO ワークショップを名古屋で開催予定

2019 年 6 月 29 日(土)開催
JMTO 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

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：JMTO 専務理事 河原 正明)

2. 話題提供 1

「遺伝要因で体質をどこまで説明できるか」
名古屋大学大学院医学系研究科
看護学専攻 健康発達看護学講座
データサイエンス 中柄 昌弘

(司会：日本医科大学大学院医学研究科

久保田 馨)

3. 話題提供 2

「リアルワールドデータの活用－Pragmatic trial－」

日本イーライリリー株式会社 ハイイ医薬品領域
グローバル・イノベーション・リアルワールド・エビデンス

佐藤 昌代

(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 1

「がんの記述疫学研究：住民ベースのがん登録情報の活用」

愛知県がんセンターがん情報・対策研究分野

伊藤 秀美

(司会：国立病院機構近畿中央呼吸器センター
安宅 信二)

5. 教育講演 2

「がん免疫サイクルを考慮した複合がん免疫療法」

徳島大学大学院医歯薬学研究部
呼吸器・膠原病内科学分野
西岡 安彦

(司会：国立病院機構京都医療センター

三尾 直士)

6. 話題提供 3

「膵癌 KRAS/TP53 変異による
ARF6-AMAP1 経路の創出と癌免疫回避」

北海道大学大学院医学研究院
生化学分野 分子生物学教室
佐邊 壽孝

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 >

『がんの記述疫学研究：住民ベースのがん登録情報の活用』

愛知県がんセンターがん情報・対策研究分野
伊藤 秀美

疫学には分析疫学と記述疫学がある。分析疫学では明確に規程された人間集団において仮説を立てた上で病気に影響を与える要因を明らかにしていくのに対し、記述疫学では疫学特性（発生頻度、分布など）を人、場所、時間別に詳しく観察し記述する。がん記述疫学研究では、主に住民をベースとして収集された情報を活用し、罹患、死亡、生存率という 3 つの指標を、性別、地域別、経年変化などにより系統的に検討することでがんの動向を把握する。その成果は、がん対策の策定や評価、がん医療の評価に役立ち、またその成

果から生み出される仮説を検証する分析疫学研究へとつながる。

本講演では、これまでに取り組んできたがん記述疫学研究の中から、下記の 4 つの研究について概説する。

- ① がん対策の評価や仮説設定につながる研究：肺がん罹患の経年変化を組織型別（腺癌と扁平上皮癌）に観察し、タバコ消費量（フィルターなし・付き）との関連を評価した研究
- ② 仮説設定につながる研究：部位別の大腸がん罹患の経年変化と予後の検討した研究
- ③ 医療の評価に役立つ研究 1：分子標的薬の登場が慢性骨髄性白血病、多発骨髄腫の死亡率に影響を与えたかを評価した研究
- ④ 医療の評価に役立つ研究 2：前立腺癌の 5 年相対生存率に基づいた高齢者前立腺がんの治療について評価した研究

これらの研究で活用している住民ベースの情報のうち、がん罹患・予後情報は、現在日本では「全国がん登録」という制度によって収集されている。本制度は 2016 年より「がん登録等の推進に関する法律」に基づき実施されていて、全国の医療機関にがんを診断された人の情報の届出を義務づけることにより高い登録精度を保ち、がん罹患の実態を正しく把握することを可能にしている。がん医療の向上、がん予防、がん検診の推進のため、情報の活用と国民への成果の還元が、本制度の特徴でもある。この「全国がん登録」制度についても紹介する。

『がん免疫サイクルを考慮した複合がん免疫療法』

徳島大学大学院医歯薬学研究部
呼吸器・膠原病内科学分野
西岡 安彦

2018 年 12 月、抗 PD-1 抗体ペンブロリズマブと化学療法の併用療法、抗 PD-L1 抗体アテゾリズマブと化学療法の併用療法が、進行・

再発の非小細胞肺癌のファーストライン治療として承認された。肺癌薬物療法の臨床現場においても、いよいよ複合がん免疫療法が治療の選択肢として登場したことになる。もちろん肺癌免疫療法の主役は、免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitors: ICI）と呼ばれる抗 PD-1/PD-L1 抗体である。

現在、化学療法に限らず、血管新生阻害薬、分子標的治療薬に加え、免疫療法同士の併用療法も含め、ICI を基軸とした複合がん免疫療法の臨床試験、企業治験が驚くべきスピードで進められている。一方、このような ICI と併用される化学療法、血管新生阻害薬、分子標的治療薬は、免疫療法という視点から見て最適な薬剤、最適な投与量、最適な投与スケジュールになっているのであろうか？

今後、より効果的な複合がん免疫療法を確立するためにも、ICI の効果増強に繋がる最適な併用プロトコルを探求する試験が必要となる可能性がある。本講演では、複合がん免疫療法の作用増強を考える上で知っておくべきがん免疫の基礎を中心に、最近の報告も交え、免疫学的視点から複合がん免疫療法を考えてみたい。

< 話題提供講演要旨 >

『遺伝要因で体質をどこまで説明できるか』

名古屋大学大学院医学系研究科
看護学専攻 健康発達看護学講座
データサイエンス 中枋 昌弘

DNA の存在が明らかになって以降、疾患・体質に寄与する(関連する)遺伝的要因の探索が試みられ続けてきた。近年の測定技術の進歩の結果、ヒト DNA から全ゲノム中の一塩基多型(Single nucleotide polymorphism, SNP)を容易かつ安価に測定できるようになり、疾患・体質関連 SNP の探索研究に目覚ましい発

展をもたらした。このような研究はゲノムワイド関連研究 (Genome-wide association study, GWAS) と呼ばれ、最初期の GWAS から 10 年以上経過した現在も行われ続けている。

GWAS が始まってから、研究の規模は年々増大する一方である。最初期の GWAS 研究は数百例規模だったのに対し、近年の研究は数万～数十万例のスケールに及んでいる。また、研究規模の拡大に加えて、新たな遺伝統計学的手法も開発されてきた結果、疾患関連 SNP の探索以外にも、遺伝率の推定、メンデルランダム化による因果推論、遺伝子レベルに SNP を集約する解析(gene-based analysis)、遺伝相関(genetic correlation)等、従来の SNP 研究の枠組みを超えたゲノムデータ解析が可能となり、ゲノム研究の更なる進展が期待されている。

本講演では、演者が関与してきた尿酸や膵がんのゲノムワイド関連研究について最新の成果を紹介するとともに、これまでの SNP 研究から遺伝要因が体質をどこまで説明できるようになったか紹介していきたい。

『リアルワールドデータの活用－Pragmatic trial－』

日本イーライリリー株式会社 バイオ医薬品領域
グローバル・イニシアチブ・リアルワールド・エビデンス
佐藤 昌代

近年、実臨床（リアルワールド）におけるデータの多様な活用が期待されている。リアルワールドデータは、保険レセプトデータ、電子診療・カルテ情報、疾患や薬剤レジストリー情報などのデータベースだけではなく、健康調査や治療実態調査、外来受診や入院といった医療資源の活用状況や、患者の生活の質(Quality of Life: QOL)をはじめとする患者報告アウトカム情報など介入試験以外の様々な実臨床のデータを含む。昨今、GCP 新刷の検討がされており、ランダム化比較の実験的

な側面と実臨床の側面を融合する手法として、実際の臨床試験 Pragmatic (clinical) trial が提案の一つとして挙げられ関心が高まっている。従来のランダム化比較試験のような臨床試験では、介入が期待する効果 (Efficacy; 有効性) を示すかどうかを評価することに重きを置くため、結果の内的妥当性が高いが対象患者が限定的で外的妥当性への懸念がある場合がある。「臨床試験からの結果を自分の患者に広く臨床応用できるのか?」といった質問が出てくるかもしれない。また、例えば、実臨床において治療選択肢が複数ある場合、「いったいどの治療が自分の患者に最適なのか?」といった質問が出てくるかもしれない。こうした質問から発展したリサーチクエストへの対応に期待されるのが Pragmatic trial である。Pragmatic trial では、実際の医療の現場に限りなく近い状態で介入がどの程度有益な効果 (Effectiveness; 有用性) を示すのかを前向きに評価する。しかしながら Pragmatic clinical trial (実際の臨床試験) の定義は難しく、従来の臨床試験 (Explanatory clinical trial; 説明的臨床試験) とのはっきりした境界線はない。リサーチクエストに基づき、Explanatory の要素が強いのか Pragmatic の要素が強いのかといった両者間のスペクトラムでデザインが決まる。本ワークショップでは、Pragmatic trial に関して、現状と今後の展望についてお話ししたい。

『肺癌 KRAS/TP53 変異による

ARF6-AMAP1 経路の創出と癌免疫回避』

北海道大学大学院医学研究院

生化学分野 分子生物学教室

佐邊 壽孝

免疫 checkpoint inhibitors を用いた癌免疫療法が注目されている。一方、checkpoint 概念も含め、免疫学は大きく書き換えられつつある。例えば、exhausted T 細胞は幾つかの

subset に分けられ、再賦活化 (再活性化) にはそれぞれ異なった要件が存在すること、また、exhausted 状態と memory 状態とは互換性があること、さらには、T 細胞活性化に伴い代謝リプログラミングを起こすこと、サブセット間で代謝プログラムは大きく異なることが明らかにされている。

癌研究においても大きな進展があり、癌的遺伝子変異の主な標的は代謝プログラムであることが明確になった。即ち、炎症や虚血などの環境下であっても生存性を維持し増殖できるよう細胞内代謝をリプログラムすること、その際、十分な抗酸化能や DNA 修復能は維持することが、癌的遺伝子変異の本質と考えられる。転移再発癌の多くは、原発部とは異なる微小環境 (TME) を持つ。一方、癌細胞は様々に変化する TME に対応すべくゲノム編集を繰り返し、生存性を担保する。従って、ゲノム医療はこのような plasticity に対応したゲノム情報を得る必要がある。また、活性化 T 細胞と癌細胞とはグルコースに対し代謝競合 (metabolic competition) にあり、癌細胞が優位であること、多くの腫瘍部は acidosis を示すが、酸性 TME に対し、癌細胞は各種イオンチャンネル亢進やエピゲノムリプログラミング等によって対応できること、一方、免疫細胞も酸性条件下で生存・増殖できるが、サイトカイン放出機構が障害され十分に機能できないことも示されている。

プラチナ製剤のような抗がん剤であっても、その治療効果には免疫が必須である。また、TME における高濃度 ATP が樹状細胞抗原提示能に必須であり、ATP から adenosine までを含む purinergic system が免疫応答の基盤をなす。一方、抗がん剤が引き起こす癌細胞 necroptosis は TME を pro-tumor 形質に誘導する。上記を含め、このような最近の学問的知見は、癌細胞殺傷を第一義とした治療や創薬は様々な誤謬を含んでいることを指摘し、一方、創薬や治療に対する改善策を提示する。

ゲノム医学・医療が進む中、ゲノム変異 readout 像の実態解明は十分ではない。ゲノム変異の結果として、悪性度を駆動する分子装置やシグナル経路の同定なくして、有効な創薬、並びに、precision medicine に必要な biomarker 同定は困難である。ここではまず、免疫や癌に関する最新の知見の幾つかを概括し、まだまだ研究途上ではあるが癌免疫回避機構の分子的詳細に関する私たちの研究を紹介する。

< 講演要旨 >

第II相試験

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
武内 進

各施設の先生方の多大なご尽力を賜りまして、本試験は目標登録症例数を達成することができました。厚く御礼申し上げます。既治療 NSCLC に対するアブラキサンの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く、今後の結果を期待したいと存じます。以下に本試験の概要を再掲致します。

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 か月と良好であった。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。

ご報告

< 平成30年度 事業報告 >

(平成 30 年 4 月～平成 31 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)

→論文投稿準備中

(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)

→論文投稿準備中

(3) 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)

→認定臨床研究審査委員会(CRB)承認、jRCT公表、
施設登録・症例登録中

【第Ⅲ相試験】

(4) 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)

→学会発表、論文投稿準備中

【アウトカムリサーチと分子生物学的研究】

(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、臨床腫瘍部
落合 和徳)

→論文投稿中

【予後調査研究】

(6) 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)

→論文投稿中

2. 寄付・助成金の応募

(1) 7件、24,513,516円

3. 会員

- (1) 賛助会員入会 (0社)
- (2) 正会員入会 (0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 80名 賛助会員総数 3社

4. その他、開催報告等

- ・平成30年5月26日
社団第35回(通算70回)理事会開催
- ・平成30年6月15日
社団第10回定時総会開催(名古屋)
- ・平成30年6月16日
平成30年度JMTO臨床試験ワークショップ^o
開催(名古屋)
- ・平成30年6月16日
JMTO臨床試験業績報告書(第16集)発行
- ・平成30年9月29日
社団第36回(通算71回)理事会開催
- ・平成30年9月
JMTO Newsletter No.20発行
- ・平成30年12月8日
社団第37回(通算72回)理事会開催
- ・平成31年3月23日
社団第38回(通算73回)理事会開催
- ・平成30年4月～平成31年1月
運営事務局実務者会議開催(計4回)

以上

＜平成31年度 事業計画＞

(平成31年4月～令和2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

(大阪暁明館病院 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)

2. 他組織との共同研究

3. 厚労省(20指-7) JIPANG 試験参加

4. 令和元年6月28日

第11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. 令和元年6月29日 2019年JMTO
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17集)
令和元年6月29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.21 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 2008.10-2019.8＞

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方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

PCa10-01A1: JMTO 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) の予後調査

(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. Docetaxel-based chemotherapy combined with dexamethasone 1 mg daily oral administration for castration-resistant prostate cancer: Long-term outcomes.

International Journal of Urology 2019;26:797-803

JMTO 広報委員
産業医科大学・第2 外科
田中 文啓

がん治療における近年の最大の話題は言うまでもなく免疫チェックポイント阻害剤である。重要な免疫チェックポイント阻害分子 (CTLA-4 や PD-1) を発見し創薬への道を拓いた MD アンダーソン癌センターのアリソン教授と京都大学の本庶教授が昨年のノーベル医学生理学賞を受賞されたことは記憶に新しい。私の専門である肺癌においても、約 85% を占める非小細胞肺癌において免疫チェックポイント阻害剤は広く使用されている。当初、抗 PD-1/PD-L1 抗体は従来の化学療法が無効となった患者に対する二次治療以降に位置付けられた。その後、初回治療においても抗 PD-1 抗体(ペンプロリズマブ)が承認されたが、腫瘍における PD-L1 発現が強陽性の症例に限定されていた。しかしながら昨年、腫瘍における PD-L1 発現にかかわらず、化学療法と抗 PD-1/PD-L1 抗体の併用療法の有効性を示す複数のランダム化比較試験の結果が発表された。この結果、現在では非小細胞肺癌に対する初回治療として、免疫チェックポイント阻害剤単独(PD-L1 強陽性例)または化学療法との併用が標準治療として推奨されるに至った。更に小細胞肺癌においても化学療法と抗 PD-L1 抗体(アテゾリズマブ)の併用療法が最近(2019 年 8 月)承認され、進行肺癌に対する薬物療法の主役が従来のプラチナ製剤を含む化学療法から免疫チェックポイント阻害剤に”パラダイムシフト”した(西岡先生の教育講演要旨参照)。

このような免疫チェックポイント阻害剤の顕著な臨床効果は、がんの治療に変革をもたらしただけではなく、がんに対する我々の(少なくとも私個人の)理解を大きく変えた。すな

わち、体内で一個のがん細胞が発生して臨床上に認識されるまでに増殖する過程での、がん免疫とチェックポイントが果たす役割をこれまででは過小評価していた。直接がん細胞を攻撃するのではなく、がん免疫に対するブレーキであるチェックポイントを阻害するだけで腫瘍縮小が得られることは大きな驚きであった。またランダム化比較試験(PACIFIC 試験)で示された非小細胞肺癌に対する放射線化学療法後の抗 PD-L1 抗体(デュルバルマブ)の有用性は、放射線治療の効果におけるがん免疫の果たす重要性を示唆している。すなわち、放射線治療の効果は直接的にはがん細胞の DNA 損傷によるが、これにより惹起されたがん免疫の効果も大きいことが動物実験で示されている。また我々の臨床検体による検討 (Br J Cancer 2019) でも、1) 放射線化学療法後の腫瘍浸潤 CD8 陽性細胞密度が病理学的効果や予後に関連し、2) CD8 陽性細胞浸潤に応答的に腫瘍における PD-L1 発現する、ことが示された。つまり、直接的な DNA 障害によるがん細胞死に惹起された CD8 陽性細胞によるがん免疫は放射線治療の効果に大きく貢献しており、このがん免疫に対するブレーキである PD-L1 を阻害することにより治療効果の増強が期待されると考えられる。

以上のように、免疫チェックポイント阻害剤ががん治療の主役には躍り出たが、1) 有効例(または無効例)を選択する決定的なバイオマーカー、2) 重篤かつ永続的な有害事象とその対策、等の様々な課題が残されている。課題解決のためには、前向き臨床試験だけではなく実臨床におけるデータも極めて重要である(伊藤先生の教育講演要旨、佐藤先生の話題提供講演要旨参照)。がんとがん治療に対する理解がより深まり、より有用な治療法が開発されることが期待される。

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

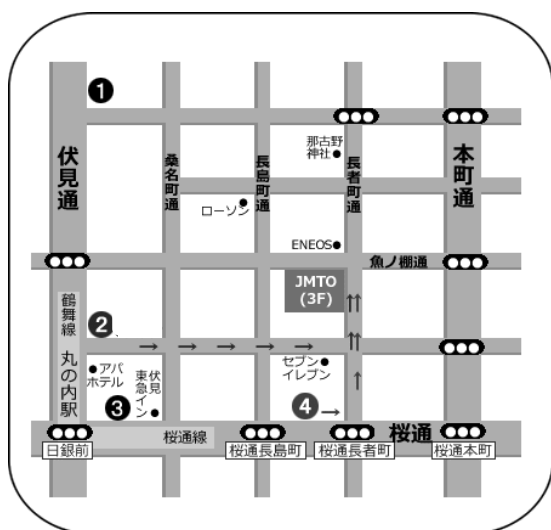
丸の内 P-A ビル 3F

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