

巻頭言

有限責任中間法人 日本・多国間臨床試験機構 理事長 和田 洋巳

JMTO は今年 2007 年 6 月 16 日(土)に『平成 19 年度臨床試験ワークショップ』を名古屋に於いて開催した。

第 1 相試験 1 題、第 2 相試験 7 題、アウトカムリサーチ 1 題、教育講演 3 題、第 3 相試験 2 題、分子生物学的研究 3 題、が講演、発表され活発な討論が行われた。その後河原正明専務理事による今後の活動方針が述べられ、秋の日米会議の詳細が報告された。最後に和田理事長からの全体の総括と今年度の研究目標への提言が述べられ閉会となった。

秋の日米会議は『Collaborative Clinical Cancer Trials Conference between the US and Japan in Karuizawa』として IASLC(韓国)の後軽井沢で開催されたが、台風の襲来に直撃され停電の中予定が大幅に遅れて開催された。

しかしながら Gastric Cancer の分野では秋田大学の佐藤誠二先生の報告や、韓国延世大学の Dr. Hyun C. Chung やソウル国立大学の Dr. Yung Jue Bang の参加もあり今後の共同研究などについて活発な討議が行われた。肺癌の内視鏡の話題として兵庫医科大学の田中文啓先生の超音波内視鏡の話題提供があり、オランダ V University の Dr. Sutedja が同じセッションで T、N についての話題を発表した。臨床試験のセッションでは Dr. Mary W. Redman, Dr. John J. Crowley, Dr. Ryosuke Tsuchiya が発表された。NSCLS のセッションでは Dr. Mitsudomi, Dr. Sonobe, Dr. Tsuboi,

Dr. Hasegawa, Dr. Roth, Dr. Goto のおのおの発表があった。Key Note Address は Dr. Saijo が行ってくれ第一日目の幕は閉じ後は夕食会になった。翌日午前 8 時から NSCLC 2 のセッションでは Dr. Gandara, Dr. Kubota, Dr. Mack, Dr. Fukuoka, Dr. Fukushima がおのおの熱のこもった発表をされた。NSCLC 3 のセッションでは Dr. Atagi, Dr. Ichinose, の発表があり、続いての SCLC では Dr. Nagata, Dr. Kubota, Dr. Mio, Dr. Lara が成果を述べた。最後のセッションでは『Prognostic Index of Ovarian Cancer and Ethnicity, Gender or Other Factor for innovating Therapy of Lung Cancer』として新しい分野に向けての発表があり、活発な討論で終了した。Closing Remarks は河原正明専務理事がこの会議の意義と参加者に対する謝辞を述べ盛会裏に終了となった。

今後国際間共同研究が進むことが期待される一年の活動といえる。



平成 19 年 6 月 16 日(土)開催
JMTO 臨床試験ワークショップ

< 教育講演要旨 >

原発性乳癌の分子プロファイルについて

京都大学大学院医学研究科外科学講座
乳腺外科学分野 戸井 雅和

乳癌の治療法の進展には目覚ましいものがありますが、その根幹を支えるのは、癌の分子プロファイルに基づく治療法の展開です。2000 年前後に行われたマイクロアレイ解析の結果、ヒト乳癌は幾つかのサブタイプに分類可能であることが判明しました。そしてその分類は経験的に構築された治療戦略、ホルモン療法と抗HER2療法に対する感受性に基づく治療法選択と組み合わせ、にぴたりと符合するものでした。その時点から、乳癌治療は新たな時代に入った気がします。

Unsupervised classification 分子プロファイルによれば、浸潤性乳管癌は表 1 の様な intrinsic subtype に分類されます。luminal-like, basal-like, ERBB2+, normal breast-like、さらに luminal group は luminal-A と luminal-B の 2 つに分類されます。予後をみると、basal-like と ERBB2+ の予後は悪く、luminal-A の予後が最も良好です。luminal-B はその中間となります。p53 遺伝の変異との関連も調べられ、basal-like と ERBB2+ ではそれぞれ約 80%、70% に変異がみられるのに対し、normal breast-like で 30% 程度、luminal-A では 10% 程度にとどまります。BRCA1, BRCA 2 の変異との関連では、BRCA1 遺伝子変異のある乳癌は basal-like に分類され、BRCA2 変異の乳癌は luminal-A に分類されたと報告されています。最近の研究では、この 4

つのタイプが再確認され、さらに新たなタイプ (IFN) が認められています。インターフェロン制御遺伝子の強発現がみられるグループで、STAT1 等の発現がみられています。新しいタイプ (IFN) が今後どのような治療法の対象になるのか大変興味あるところです。

luminal group に対してはホルモン療法を、ERBB2+タイプには抗 HER2 療法を基盤に、治療法を考慮することが標準的になり、その上で個別に化学療法を考慮するようになりました。化学療法の効果はホルモン受容体の有無により異なることは以前より知られていましたが、最近の研究では、さらに分子プロファイルを用いた検討が進んでいます。Oncotype DX™ や MammaPrint® は予後予測、治療効果予測に基づく化学療法の適応の判断に利用されるようになりました。その他、表 2 のような分子プロファイルの検討も進み、様々な用途への臨床応用が期待されています。集学的治療と個別化医療の発展へ向けて、これら分子プロファイルの開発・改良と臨床応用の重要性はますます高まっています。

表 1. 遺伝子発現パターンによる乳癌の分類 (intrinsic subtype)

Type	特徴
Luminal	ER+
Luminal-A	Highest ER α expression, GATA binding protein3
Luminal-B	ER とその他の転写因子発現が low moderate
Basal	CK5, CK17, laminin, fatty acid binding protein7
ERBB2+	ERBB2, GRB7
Normal breast-like	脂肪細胞や非上皮細胞に発現している遺伝子が強発現

表 2. 予後と治療効果予測を目的とした分子プロファイル

分子プロファイル	遺伝子	主対象	臨床応用	臨床試験
MammaPrint [®]	70	予後	ER+/-, LN+/-, 凍結組織	MINDACT
Oncotype DX [™]	21	ホルモン療法、化学療法	ER+, LN-, パラフィン組織	TAILORx
Rotterdam 76-gene signature	76	予後	ER+/-, LN-, 凍結組織	
Wound-response signature	512	予後		
Genomic grade	97	ホルモン療法		
Invasiveness gene signature	186	乳癌幹細胞		

ゲフィチニブの使用を考える(EGFR-TKI and beyond)

兵庫医科大学

呼吸器外科 田中 文啓

1, ゲフィチニブと非小細胞肺癌に対する非選択的投与

上皮成長因子受容体(EGFR)のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブは、“夢の新薬”として世界に先駆けて日本で2002年7月に認可された。ところが海外での第Ⅲ相試験(ISEL/SWOG0023)ではプラセボに対して有意な延命効果を、日本での第Ⅲ相試験(V15-32試験)では2nd-lineでドセタキセルに対して非劣性を示すことができなかった(その後、海外での同様の第Ⅲ相試験[INTEREST試験]ではドセタキセルに対して非劣性が示された)。また、ゲフィチニブ市販後に致死的な副作用である急性肺障害が高頻度に発生し社会問題となった(ケースコントロールスタディでのゲフィチニブによる急性肺障害の頻度は3.98%で、通常の化学療法剤に対するオッズ比3.23[投与開始0-4週では3.80、5-12週では2.51])。従って“選択されない”症例への投与は効果と毒性の両面から妥当ではなく、ゲフィチニブにより臨床的有用性が期待される“標的”症例の選択が重要である。

2, ゲフィチニブが有益な“標的”集団とは?

2004年4月にゲフィチニブの“真の分子標的”であるEGFR遺伝子の“活性化”遺変異が見出され、後向きの解析から“活性化変異”例ではゲフィチニブが奏功することが示唆された。両学会では変異例でのゲフィチニブの効果に関する前向き試験の結果が報告され、“活性化”変異例での奏功率は未治療と既治療を問わず70-80%と高率で、“活性化”変異がゲフィチニブによる腫瘍縮小の予測因子であることが示された。また、ゲフィチニブ投与例の中では変異(+)例が変異(-)例より際立っ

て予後良好であり、ゲフィチニブ非投与例では変異による予後の差は無く(または小さく)、変異(+)例ではゲフィチニブの腫瘍縮小効果が良好な予後につながるものがこれら後向きの研究の結果から示唆された。

しかしながら臨床実地では、“活性化”変異よりも簡便かつ容易な臨床背景因子に基づく効果予測が望ましい。従来ゲフィチニブは“腺癌、女性、非喫煙者”に有効とされていたが、両学会では非喫煙者、あるいは喫煙者であっても軽喫煙者(40-60箱年以下)ではゲフィチニブの効果が期待されることを示す多くの後向き研究が発表された。臨床背景に基づくゲフィチニブの有効性については、前向きの臨床試験(例:IPASS試験)での検証が待たれる。また同様のEGFR-TKIであるエルロチニブもゲフィチニブと“標的”症例は同じと考えられる。

3, ゲフィチニブ(エルロチニブ)を超えて

ゲフィチニブで腫瘍縮小が得られても、抵抗性変異(T790M)やMET増幅(Science2007)等によりいずれ腫瘍は再増殖する。このような耐性克服には不可逆性EGFR-TKIやMET阻害剤も期待されるが、もともとゲフィチニブが無効な例も含めると他の分子標的剤(特に血管新生因子VEGFやその受容体VEGFRを標的とした薬剤)に期待がかかる。直腸結腸癌に対して既に日本でも承認された抗VEGF抗体Bevacizumab(B)は、米国(ECOG4599/NEJM2006)に続いて欧州の第Ⅲ相試験(AVAiL/ASCO2007)でも有効性が示された(化療群のPFS中央値6.1月に対しB併用群は6.7月[7.5mg/kg]および6.5月[15mg/kg])。またVEGFRを含む複数のTK阻害剤(VEGFRとEGFRの阻害剤Vandatinib等)も期待されるが単剤での効果は十分ではなく化学療法との併用が検討されている。

切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法

愛知県がんセンター中央病院

薬物療法科 宇良 敬

切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法は、延命を目的とした治療の位置づけとなっている。大腸癌に対する Key drug は 5-FU のみの時代が長らく続いたが、1990 年代以降に、irinotecan、oxaliplatin など新規抗がん剤が登場した。これらの新規抗がん剤の導入により、延命目的の位置づけにかわりないもの大腸癌の生存期間は確実に改善した。その併用療法である FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法とも、持続静注による 5-FU/1-LV 療法との併用が必要であったため本邦においては実施困難であったが、2005 年に持続静注による 5-FU/1-LV 療法と oxaliplatin の承認が得られたことから、標準治療となった FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法を本邦でも実施可能となった。

本邦において FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法が臨床導入に先立ち、欧米では 2000 年以降に登場した分子標的治療薬によって治療成績はさらに改善し多くの臨床試験で行われ、臨床導入されていた。分子標的治療薬には bevacizumab と cetuximab が代表的なものとしてあげられる。これらの分子標的薬を加えた 5 種の Key drugs を標準治療の体系に組み入れるべく、多くの臨床試験が行われエビデンスが蓄積されつつある。現在のエビデンスでは bevacizumab は、二次治療における FOLFOX 療法への上乗せ効果が証明されているが、一次治療として無増悪生存期間は改善するが、明らかな全生存期間の改善が示されないなどエビデンスの解釈に注意を要する。また、bevacizumab を併用する一次治療が無効となったのちに、二次治療以降でも bevacizumab を併用すると生存期間が延長するとの後方視的検討も報告されており、bevacizumab を継続することの妥当性については、前向き臨床試験の結果を待つ必要がある。このように現

時点で bevacizumab の標準治療の体系における位置づけは流動的であり、今後も臨床導入に際してエビデンスの吟味が必要である。もうひとつの代表的な分子標的治療薬である cetuximab は、irinotecan 不応例に対する irinotecan との併用での上乗せ効果を示したことから臨床導入された。さらに二次治療のみならず、一次治療においての cetuximab の併用について臨床試験の検討がなされ、FOLFIRI 療法への上乗せ効果が示されたがわずかな差でしかなかった。また、bevacizumab と cetuximab との併用療法についても一次治療、二次治療のいずれにおいても臨床試験で評価中であり結果が待たれている。

本邦においては、2007 年に bevacizumab の承認が得られ、近日中には cetuximab の承認される可能性が高くなっている。本邦においても切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法は近年急速に進歩し、欧米の治療戦略からの遅れを取り戻すことが可能となってきた。しかし、上述したように欧米の標準的治療の体系化は、分子標的治療薬の登場によりまだ移行期にあるため、本邦において欧米の標準治療の体系を受け入れるには充分吟味が必要である。

< 講演要旨 >

第 I 相試験&第 II 相試験(前半)

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

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学療法の第 I 相試験：これは塩酸イリノテカンを 50mg/m², day 1,8 と固定し、アムルピシンを 80mg/m², day 1 を 10mg/m² ずつ増量する試験である。連続再評価法により増量した。奏効率は 33%であった。18 例が登録され、MTD をアムルピシン 100mg/m² として

試験を終了した。推奨用量は塩酸イリノテカン 50 mg/m², day 1,8 とアムルピシン 90 mg/m², day 1 であると報告された。

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相試験：未治療例を対象に塩酸イリノテカン 50mg/m², day1,8 とカルボプラチン AUC=2, day1,8 を 6 コース投与する試験で、7施設に参加で 45 例が登録され予定通りに終了した。奏効率 89.6%、著効率 12.5%、生存期間中央値 13.2 ヶ月と良好な成績であった。

上記の2つの研究を今後第III相試験にいかに進めるかが討議された。

RO04-01 局所進行肺癌に対する先行化学療法後少量ゲムシタビン・加速多分割放射線同時併用療法の第II相臨床試験：遠隔転移に対しゲムシタビン化学療法(1000mg/m²)を先行させ、加速多分割照射法による放射線治療(1.5Gy,b.i.d, 総量 45Gy)および少量ゲムシタビン (250mg/m²) 同時併用療法における有効性、安全性を検討する試験である。目標 36 例で現在登録が開始された。ゲムシタビン既治療症例が放射線科に紹介されてくること多い。この事が登録速度の遅れの原因の一つであると考えられた。プロトコルの登録規準は未治療例に限るとはなっていないのでこれらの症例も登録可能であるかが議論された。

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：Doxifluridine800mg/day を 14 日連日経口投与し、7 日間休薬する。Paclitaxel は day1,8 に 80mg/m²(1 時間)投与し、1 週間休薬、3 週毎 8 コース以上を目標に投与する。23 例が登録され 2 例の CR、12 例の PR で 60.8%の奏効率である。Time to progression は 6.9 ヶ月であった。MST にはまだ達していない。この試験は 2005 年 5 月 12 日 26 例が登録され終了しており、現在論文作成段階にある。

第II相試験(後半)&アウトカムリサーチ

京都大学大学院医学研究科

集学的がん治療学講座 三尾 直士

LC04-01 は局所型小細胞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相試験であり、京都大学医学部附属病院放射線科永田靖先生から現況報告が行われた。この試験は RTOG-0239 に準拠して、同じプロトコールで行う予定であるが、まだ RTOG-0239 のプロトコールがまだ完成していないためプロトコールの準備中の段階である。RTOG の予備的試験において死亡例が出ていることが報告された。RTOG のプロトコールをまち、死亡例に関する詳細を調べた上で、検討していくことが議論された。

LC07-01 は IIIB/IV 期非小細胞肺癌に対するドセタキセルとカルボプラチン併用療法をパクリタキセルとカルボプラチン併用療法をコントロールアームとして行うランダム化臨床第II相試験であり、近畿中央胸部疾患センター河原先生から進行状況に関する発表があった。ディスカッションでは、ドセタキセルとカルボプラチンの併用療法を比較する意義について議論が行われた。この研究はワークショップ開催時に開始されたばかりであったが、現在順調に進行中である。

PC-022 は LH-RH analogue+Tamoxifen 併用療法抵抗性ホルモン受容体陽性の閉経前乳癌患者に対して、LH-RH analogue (ゾラテックス) とアロマトラーゼ阻害剤 (アナストロゾール) の投与を行う臨床第II相試験計画であり、北九州市立医療センター 阿南先生より主として研究の背景・意義についての発表があった。試験薬の取り扱い・発生する費用の負担など研究の進行に関する議論がなされた。今後の研究プロトコールを作成してい

く予定となっている。

PC-027 は超音波気管支鏡を用いた縦隔リンパ節細胞診と縦隔橋・胸腔鏡または手術による縦隔リンパ節生検の結果を比較して超音波気管支鏡生検による診断の妥当性を検討する臨床第 II 相試験であり、研究プロトコールについて兵庫医科大学田中先生より説明があった。研究の性質から参加施設数を広げることの困難さや超音波気管支鏡をどのように扱うかなどが議論された。超音波気管支鏡は既に JMTO で準備済みであり、倫理委員会による審査を待ち、鋭意プロトコールを進めてゆくことが確認された。

LC00-04 は 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）の付随研究として、登録症例の遺伝子解析と治療感受性・予後を比較解析する研究であり近畿中央胸部疾患センター川口先生より結果の発表があった。LC00-03 登録症例中 79 例が本研究にも登録された。当初の研究計画では β tublin の変異などに関して解析する予定であったが、一部計画を変更、倫理委員会の承認を得て、SWOG と共同して薬物代謝酵素 CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, SXR, ABCB1 の遺伝子多型と抗癌剤の毒性、DNA 修復酵素 ERCC2 の遺伝子多型と抗癌剤の効果、予後との関係の比較解析を行った。結果は SWOG から ASCO にて発表されたばかりであったが、遺伝子多型の出現頻度に日米差があり、CYP3A4 と PFS, ERCC 2 と奏効率に相関がみられたという興味深い結果であり、今後の臨床研究においても同様の研究をすすめることを考慮すべきと思われた。

第 III 相試験

京都大学医学部附属病院
放射線科 永田 靖

JMTO LC04-01(phase II)

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)

本試験支援機構 : 有限責任中間法人
日本・多国間臨床試験機構

研究グループ :
主任研究者 : 京都大学医学部附属病院
放射線科 平岡 真寛
副主任研究者 : 京都大学医学部附属病院
放射線科 永田 靖
統計解析責任者 : (未定)

研究事務局 : 有限責任中間法人
日本・多国間臨床試験機構
事務局

試験進捗 : プロトコール検討中
登録開始日 : (未定)
登録終了日 : (未定)
追跡終了日 : (未定)

研究概要 : 計画中

アウトカムリサーチと分子生物学的研究

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

本セッションでは 3 つのアウトカムリサーチについて発表が行われた。

「OC01-01 進行卵巣癌患者の予後調査（発表者：多田春江先生）」は、2004 年 9 月に解析を終了し、論文化の段階に入っている。その第一報として新しい予後指標（PIEPOC：パイポック）に関する論文が JCO (Journal of Clinical Oncology) に採用されたことが報告された（掲載は 2007 年 8 月 1 日号、25 巻 3302-3306）。本論文では、まず年齢、PS、組織型、残存腫瘍径に基づく予後因子モデルを構築し、予後指標スコアから 3 つのリスク群に患者を分類した。モデル検証としては、1) モデルの適合度、2) 予測精度（校正、判別）、3) 一般化可能性を確認した。このようなヒストリカル・アウトカム調査のデータでも、1000 例程度のバイアスのない対象の選択、高水準のデータマネジメント、洗練された統計解析を行えば、国際的に一定の評価がされる可能性が高いという議論がなされた。

「LC03-02 イレッサの効果と安全性に関する調査（発表者：和田洋巳先生）」は、2005 年 12 月に解析を終了し、論文化の段階にある。重篤な急性肺障害・間質性肺炎の発生割合は 3.2%であったが、それらに関連する因子を見出すことはできなかった。反応割合は 18%であり、それとの関連が示唆された因子は、性別、前治療化学療法、ベースライン好中球数、組織型であった。急性肺障害の定義について国際的コンセンサスが必ずしも存在していないという議論もあり、本研究のような有害事象を主たるエンドポイントとしたアウトカム調査の難しさを感じた。

「p-N2 非小細胞肺癌完全切除例に関するアウトカム調査（発表者：大久保憲一先生）」は現在準備中であり、今後術後補助療法の臨

床試験を行うために必要な情報の収集を目的とした研究である。目標症例数である 1000 例の質の高いデータが収集されれば、洗練された統計解析によりデータから有益な情報が抽出されることが期待できる。



平成 19 年 9 月 7 日(金)・8 日(土)開催
Collaborative Clinical Cancer Trials
Conference between the US and Japan
in Karuizawa— Recent Results and
Future Directions of Common Arm
Trials —

< 講演要旨 >

1. Gastric Cancer

秋田大学医学部附属病院
消化器外科 佐藤 誠二

セッション 1 では、胃癌の化学療法を主に日本と韓国の現状を報告、紹介する形式で Discussion が行われた。本邦の切除不能および術後の胃癌化学療法は、経口抗癌剤 S1 の登場により、大きく前進した。本年になり ACTS-GC の試験結果から StageII/III 胃癌では術後 S1 単剤による補助化学療法が有効という結果が示された。さらに、ASCO2007 における本邦からの RCT である JCOG9902 と SPIRITS の結果を合わせて、本邦の切除不能胃癌の標準治療は S1/CDDP 併用療法となりつつある。

本セッションでは、以上の背景を踏まえて、日本側からは著者が、高度進行胃癌に対する術前 S1/CDDP 併用療法の Retrospective な治療成績を紹介した。術前 S1/CDDP 療法は切除可能な StageIII および、StageIV 規定因子が 1 因子のみ陽性の StageIV 症例に有効であった。特に StageIII では観察期間 3 年を超えて、無増悪生存率と全生存率がほぼ同じであり、根治成績の改善が十分に狙えることをうかがわせる内容であった。この結果を踏まえて、StageIII と StageIV の症例を対象に独立した 2 つの臨床試験を開始していることを紹介した。さらに切除可能高度進行胃癌 (c-StageIIIb) を対象とする術前 S1/CDDP 併用療法の日韓共同研究のオファーがなされた。

従来、韓国では胃癌の経口抗癌剤は

Capecitabine が一般的であり、本邦よりやや遅れて S1 の治療成績が評価され始めている。まず、Yonsei 大学の Chung 氏が、S1 単剤の韓国における治療成績が紹介された。一般に、日本人と比較して Caucasian は S1 で消化器症状を中心とした Toxicity が強く認められ、投与量は日本の 1/2 程度であることが知られている。しかし、韓国では、ほぼ本邦と同等の投与量が可能であり、Ethnic background が同じであることが示された。さらに S1 の治療成績も良好なことが確認されたという内容であった。次に Seoul National 大学の Bang 氏により、欧米諸国とアジアでは、胃癌の治療成績が大きく異なっていることが紹介された。これには、胃癌に対する外科治療の技術的格差が大きく影響しており、胃癌の治療成績向上のためには、胃癌の頻度が高く、胃癌の外科手技に精通した日本と韓国が積極的に臨床試験を行うことが重要との見解を示された。特に、韓国では胃癌患者をセンター病院に集中させて積極的に臨床試験により治療成績を向上させることを National project として取り組んでいることが紹介され、本邦の臨床試験に対する姿勢には改善の余地があることが痛感された。

このセッションをきっかけに日韓共同の臨床試験が立ち上げられることを期待させる内容であった。会議当日は軽井沢を大型台風 9 号が直撃した翌日であり、停電・断水の過酷な状況の中、出席者・スタッフの方々が一丸となって有意義な研究会を完遂できたことは誠に喜ばしい限りである。本会は多くの出席者の方々が肺癌を専門としているにもかかわらず、胃癌のセッションでも積極的に発言いただき、司会者として感謝したい。

2. Endoscopic Study for Lung Cancer

兵庫医科大学

呼吸器外科 長谷川誠紀

パンコースト腫瘍に対する VATS 併用アプローチ

兵庫医科大学呼吸器外科

長谷川誠紀、橋本昌樹、多久和輝尚、松本成司、奥村好邦、近藤展行、田中文啓

一側胸郭の形状は円錐に近い。頭部と体幹に連続性を持つすべての component（椎体・脊髄、気管、食道、神経など）は円錐の頂点である肺尖部近傍に集約される。このため、パンコースト肺癌切除術においては以下の特徴がある。

(1) あるアプローチでなければ操作不能（例、椎体は後方アプローチ、anterior apical tumor は前方アプローチ、など）。

(2) 1つのアプローチのみでは完遂困難な

場合が少なくない。

(3) どのアプローチを持ってしても、術野が深く狭く、視線と操作線が重なる。もともと多大な侵襲を伴う手術であるが故に、視野あるいは操作のための追加開胸などは極力避けたいところである。開胸術の場合、通常視線と操作線は同方向である。しかし、VATS はこれらと全く重ならないラインからの第2の視線あるいは操作線を提供できる。

例1：開胸前にまず VATS で胸腔内観察、播種や悪性胸水のないことを確認、さらに開胸肋間を決定。

例2：後方アプローチ・腹臥位にて椎体切除操作中、VATS 視下で食道を腹側に圧排して損傷を防止。

例3：前方アプローチ・仰臥位にて胸骨柄1/4切断操作中、VATS 視下で肺・血管を背側に圧排して損傷を防止。

case	age	sex	side	pathology	p-stage	approach	resection
1	60	M	Lt	pleomorphic	T3N0M0	posterior + VATS	LUL, rib (1st, 2nd)
2	46	M	Lt	Adeno	T3N0M0	posterior + anterior +VATS	LUL, rib (1st-3rd), transverse process (Th3)
3	69	M	Rt	Squamous	T4N0M0	posterior + VATS	RUL, rib (1st-4th), transverse process (Th1-3), vertebral body (Th 1-2)
4	54	M	Rt	Adeno	T3N0M0	Transmanubrial+VATS	RUL, mammarian vessels

2005年9月から現在までの2年間の4例のパンコースト腫瘍切除術全例で VATS を併用し、いずれのアプローチでも極めて有用であった。

3. Clinical Trials

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

本セッションでは臨床試験に関する 3 つの発表が行われた。

「Issues in the analysis of molecular epidemiologic and pharmacogenomic data (発表者: Dr. Mary W Redman)」では、最近ファーマコゲノミクス解析で用いられている用語(「予後」と「予測」の違い)が説明され、検証したい仮説と標本サイズとの関連が述べられた。データ解析においては、単純なモデルと複雑なモデルの使い分け、偽陽性と偽陰性のバランスに注意が必要であり、分子マーカーの解釈においては、公表バイアス(ポジティブな結果が多く公表されるバイアス)、再現性について留意すべきであり、バリデーション研究が重要であることが強調された。統計的方法(多重性の問題など)について会場からいくつかの質問があった。ただ、統計的議論を行う前に、目的(スクリーニングかバリデーションか)を明確にする必要があるのではないかと感じた。また、分子マーカーについては、再現性に乏しい個々の研究での議論ではなく全体を総合した議論が必要ではないかと感じた。

「Clinical Trial Designs for Targeted Agents (発表者: Dr. John Crowley)」は、分子標的薬に関する臨床試験デザインについての包括的なレビューであった。第 I 相では、用量-毒性曲線が単調でないことに注意が必要であり、第 II 相のエンドポイントとしては、DCR(病勢コントロール率)、PFS(無増悪生存期間)が候補となり得ることが示された。第 III 相において、分子マーカーの検証、および効果が期待できる部分集団の同定を目的とした場合、All Comers Design(全員をランダム化)、Marker+ Design(マーカー陽性者のみをランダム化)、Augmented Strategy

Design(マーカーに従って治療を行う群とマーカーを無視して治療を行う群にランダム化)の 3 つのデザインが考えられ、治療ストラテジーを比較したい場合には Strategy Design も有望であることが述べられた。個別化医療に向かって、臨床試験が治療ストラテジーの選択に直結する時代に入り、今までの臨床試験デザインを根本から考え直す必要があるのではないかと感じた。

「Perspective of Lung Cancer Management in Japan (発表者: Dr. Ryosuke Tsuchiya)」では、日本におけるがん対策の問題点(臨床腫瘍医・放射線医の不足、がん専門医療機関の分散化など)が指摘され、「Equalization」と「Integration」という政策のバランス、がん専門医療機関の適正配置と統合の重要性が述べられた。臨床試験はすでに産官学を巻き込んだ国際的な巨大産業であり、このような政策的な議論が不可欠であるとする。

4. Non-small Cell Lung Cancer -I

兵庫医科大学

呼吸器外科 田中 文啓

本セッションにおいては肺癌(主に非小細胞肺癌)の診断と治療における基礎的臨床的に重要な問題点に関して、6 人のエキスパートによる最新の知見についての発表が行なわれた。各演者の発表要旨は次の通りであるが、これらの研究成果に基づいて肺癌診療における革新的な進歩が期待される。

IV-1, EGFR および関連遺伝子の変異と肺癌の分子標的(愛知県がんセンター・光富徹哉先生)

ゲフィチニブやエルロチニブなどの上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)は、EGFR 遺伝子の活性型変異のある症例に対して約 80%という高い奏効率

を示すが、一旦奏功した後に抵抗性を獲得することが知られている。このような抵抗性獲得の機序として従来報告されてきた抵抗性変異(T790M)の出現のほか、MET 増幅が最近報告されこのような症例では MET 阻害剤の併用による耐性克服が期待される。また、EGFR 遺伝子変異例では EGFR-TKI は高い奏功率を示すが、これが生存延長に寄与するか否かについては現在進行中の WJOG による第 III 相試験により明らかにされるものと期待される。

IV-2, 京都大学での切除検体における EGFR 遺伝子変異の頻度(京都大学・園部 誠先生)

EGFR 遺伝子の活性型変異は EGFR-TKI の腫瘍縮小効果を予測する重要な因子であるが、日本を始めとする東アジア諸国では欧米と比較してその頻度は高いことが知られている。京都大学呼吸器外科で 2002-2006 年に得られた肺癌切除検体の中で EGFR 遺伝子変異は 32%の症例に認められ、その頻度は腺癌(49%)、特に非喫煙者の腺癌(75%)で高く、このような非喫煙者の肺癌に EGFR 変異が高い傾向は日本も欧米も同様であった。

IV-3, 肺尖部浸潤癌(SST)に対する術前化学放射線療法後に切除を行なう第 II 相試験(JCOG9806)の報告(東京医科大学・坪井正博先生)

SST に対して術前に 2 サイクルの化学療法(MMC+VDS+CDDP)と 45Gy の放射線治療と同時に行なう第 II 相試験(JCOG9806)が行なわれた。76 例が登録され、術前化学放射線療法後に 57 例(76%)が切除を受けた。12 例で病理学的完全奏功(CR)が得られた。術後の重篤な合併症は 8 例にみられ、治療関連死亡は 3 例であった。術後 3/5 年後の無再発生存率と全生存率はそれぞれ 49%/45%と 61%/56%であった。従って本プロトコル治療は SST に対して臨床的有用性の高い治療と考えられた。

IV-4, 開胸アプローチと VATS の組み合わせによる Pancoast 腫瘍に対する手術手技の工夫(兵庫医科大学・長谷川誠紀先生)

Pancoast 腫瘍は肺尖部胸壁に浸潤する肺癌であり、血管や神経などの重要臓器が浸潤部位を走行している上に術野確保が困難であるといった点からその外科的切除は容易ではない。そこで開胸術に VATS を組み合わせて胸郭外と胸腔内の両者から同時に視野を確保することにより、手術の安全度向上と手術侵襲低下を目指し 4 例の Pancoast 腫瘍症例に対して本法を行い良好な結果を得た。

IV-5, 臨床病期 I 期肺癌に対する定位放射線治療と外科切除を比較する国際共同ランダム化試験(Lung Cancer STAR Trial)(MD アンダーソン癌センター・Roth JA 先生)

臨床病期 I 期肺癌に対する標準治療は外科切除であるが、近年日米両国から定位放射線治療の有用性が報告され、手術に耐えられない I 期肺癌患者に対して外科切除と遜色ない定位放射線治療の局所制御率と生存率が示された。そこで、臨床病期 I 期(但し腫瘍径 4cm を超える T2 症例除く)肺癌に対して、切除と定位放射線治療を比較する国際ランダム化比較試験が企画された。

IV-6, 再発小細胞肺癌に対する現在の治療戦略と将来展望(国立がんセンター東病院・後藤功一先生)

小細胞肺癌は初回化学療法によく反応するが、大部分の症例は初回治療終了後 1 年以内に再発する。再発した後に行なわれる化学療法の効果は初回治療の効果とその奏功期間により規定され、二次治療の効果が期待できる“sensitive relapse”と期待しづらい“refractory relapse”に分けられる。二次治療レジメンとしては米国で唯一承認されている薬剤であるトポテカンが最もよく用いられているが、臨床試験ではイリノテカンやエトポ

シド単剤で良好な成績が報告されている。そこで“sensitive relapse”の小細胞癌症例に対してイリノテカン、シスプラチンとエトポシドを組み合わせたレジメン(PEI)に関する第II相試験を行なった。その結果奏効率は78%、全生存期間中央値は11.8ヶ月で1年生存率は49%という良好な成績を得た。現在“sensitive relapse”症例に対してトポテカン単剤とPEIを比較する第III相試験がJCOGで進行中である。

5. Key Note Address

有限責任中間法人 日本・多国間臨床試験機構
理事長 和田 洋巳

It was a great honor and pleasure for all of us to have the conference.

This conference was great meaning to collaborate between Japan and USA.

I hope that each investigator has the effort to make the good relationship.

Sincerely.

6. Non-small Cell Lung Cancer- II

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

Non - small Cell Lung Cancer-IIの座長を小生とDr.David Gandaraが受け持った。

先ず、Dr. David GandaraがRational for Common Arm Studiesというタイトルでcommon arm trialの重要性を発表した。日本とアメリカで実施された肺癌の臨床試験成績の効果と毒性に違いがあることより、治療法や登録基準に違いによることも考えられるが、Population-pharmacogenomicsに差異があることがもっともその原因と考えられると彼は推察している。

Dr. Kaoru Kubotaは日本で行われた602例が登録されたFACS (four-arm cooperative

study)の成績を発表した。シスプラチン+イリノテカン(IP)、カルボプラチン+パクリタキセル(TC)、シスプラチン+ジェムシタビン(GP)、シスプラチン+ビノレルビン(NP)の4群比較である。奏効率と生存に有意差はなかったが、IPと比べてその他のexperimental armのいずれとも非劣性は確認できなかった。すなわち、同等ともいえないという結論であった。河原はJMTO LC00-03とそれに平行して行ったQOL臨床試験の結果を報告した。LC00-03がcommon arm trialとして日本で行われたものである。すなわち、SWOGのS0003とのcommon armとしてカルボプラチン+パクリタキセルdoubletレジメンがある。Experimental armはジェムシタビン+ビノレルビン3コース後にドセタキセル3コース投与するtripletレジメンである。401例が登録された。奏効率はカルボプラチン+パクリタキセルarmで有意に高かったが、生存に関しては有意な差は認められなかった。すなわち、プラチナを含むdoubletが依然として標準的治療といえると結論した。カルボプラチン+パクリタキセルの治療成績に関しては、SWOGの成績と比べて日本の方が生存成績は良好であった(9ヶ月対14.1ヶ月)。QOL研究もLC00-03研究の途中から開始されFACT-L - Taxaneスコアの平均値の時間的な推移に有意な差がdoubletとtripletの化学療法間で認められた。パクリタキセルを含むほうがスコアは有意に悪化した。FACT-LとFACIT-Spiritualでは差がみられなかった。

Dr. Philip MackはSWOGのS0003とJMTOのLC00-03のpharmacogenomic analysisを報告した。これは今年ASCOで報告されたものである。パクリタキセルの代謝や抗癌剤によるDNA修復に日米間で差が認められた。しかし、症例数少なく、今後前向き研究が必要であることが報告された。

Dr. David Gandaraは今までの報告に引き

続き新しい Japan-SWOG common arm を提唱した。それは EGFR tyrosine kinase inhibitor である erlotinib をセカンドないしサード レジメンとして用いる研究である。その際に pharmacogenomic study および EGFR functional polymorphism も同時に行おうというものである。今後さらに詳細な具体的なプロトコル作成が予定されている。

Dr. Masahiro Fukuoka は日本での International trial を報告した。すなわち、ゲフィチニブの IDEAL1 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer) trial、IPASS(Iressa Pan Asian Survival Study) および Vandetanib の多国間研究を紹介した。今後非小細胞肺癌の抗がん剤研究には registration trial が行われることおよび医師主導臨床研究としての international trial を実施すべきであると述べた。

Dr. Masanosi Fukushima は SWOG - Japan が進めてきた今までのがん研究の経緯と日本でのより新しい clinical trial infrastructure とパラダイムおよび TRI (Translational Research Informatics Center) の現在と将来の役割を発表した。また、がんだけでなく、卒中、CVD、神経疾患や PET スクリーニングなどの診断の支援もおこなっていることを紹介した。

7. Non-small Cell Lung Cancer-III

九州がんセンター

統括診療部 一瀬 幸人

前治療歴を有する非小細胞肺癌患者におけるドセタキセルと S-1 併用化学療法の第 II 相試験

近畿中央胸部疾患センター 安宅信二

2005 年 1 月から 2006 年 5 月の期間、前治療歴を有する PS0,1 の 30 例の非小細胞肺癌を対象に、S-1 (80mg/m²経口投与、1-14 日) およびドセタキセル (40mg/m²静注、1 日目)

の併用化学療法 (3 週毎) が試みられた。7 例 (24%) に奏効が見られ、全体の間中生存期間は 11.8 ヶ月、1 年生存率は 42%であった。グレード 3,4 の毒性は好中球減少 (34.4%) を主とする骨髄抑制が見られるも他は低頻度であった。以上の結果より本療法は 2 次治療の有望なレジメの一つとなる可能性がある」と結論した。

進行していない非小細胞肺癌における術前・術後補助化学療法の本邦における試験結果と今後の傾向

九州がんセンター 一瀬幸人

UFT (テガフル、250mg/m²/日、術後 2 年間で内服) を用いた術後補助化学療法の第 III 相試験は完全切除された 999 例の術後病期 I 期、肺腺癌患者を対象に行われた。結果は UFT 治療群の生存が無治療観察群に比し有意に良好であった。また本試験を含めた 6 つの試験を集めたメタ解析でも同様な結果であった。現在術後病期 I-III A 期の症例を対象に UFT とゲムシタピンを比較する試験が行われている。術前化学療法についてはランダム化第 II 相試験 (JCOG) が行われシスプラチンとドセタキセルを用いた併用化学療法群がドセタキセル単独群より無増悪生存が良さそうである結果が得られている。従って本併用療法は JCOG における術前化学療法の比較試験において推奨されるレジメと見なされる。

8. Small cell Lung Cancer -LD-

京都大学 医学研究科

放射線医学講座 永田 靖

本セッションには、京都大学の永田 (筆者) と国立がんセンター東病院の久保田先生からの 2 演題が報告された。

まず、筆者らは「限局性小細胞肺癌に対する多分割照射法を用いた線量増加試験」の現状と展望を報告した。これは米国 RTOG0239

に準拠して、多国間共同臨床試験を行おうとするものである。

具体的には Dr. 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である。RTOG0239 の最終的な臨床成績は解析されていないが、既に本年末より米国において、45Gy/1.5GyX30 回 (1 日 2 回照射) 法と、70Gy/2Gy (1 日 1 回照射) 法と、61.2Gy/1.8Gy+1.8Gy/1.5Gy (後期 1 日 2 回照射) 法との比較試験が予定されている。

本報告では、この臨床試験をわが国で行う場合の長所と問題点を検討した。

一方で久保田先生は、限局性小細胞肺癌に対する JCOG 臨床試験の現状を報告した。具体的には JCOG9903 において、限局性小細胞肺癌に対する 45Gy+EP(CDDP+Etoposide) 同時化学放射線療法治療後に IP(CDDP+CPT-11) を継続投与する安全性と有効性を確認した。その結果、局所効果は 97% と非常に高く、また生存期間中央値も 20 月であった。その上で、有害事象も十分に臨床的に許容可能な範囲内であった。

現在は、JCOG0202 として 45Gy+EP (CDDP+Etoposide) の治療後のアジュヴァントとしての IP と EP との無作為比較試験が結果待ちの状況である。

9. Small cell Lung Cancer -ED-

京都大学大学院医学研究科

集学的がん治療学講座 三尾 直士

Collaborative clinical cancer trial: Session IX

このセッションでは JMTO で行った 2 つの進展型小細胞肺癌に関する研究: LC02-02 および LC03-03 に関する報告を三尾が行い、Dr. Lara からは JCOG9511 と SWOG0124 の薬理的・副作用に関する解析に関する発表が

あった。

LC03-03 は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 相試験である。塩酸イリノテカンは 50mg/m², day1,8 と固定し、アムルピシンを 80mg/m², day1 投与を 10mg/m² ずつ増量した。レベルの割り付けは連続再評価法により決定した。この試験には最終的に 18 例が登録され、レベル 2: AMR 90mg/m² が推奨容量として決定された。有害事象としては非血液毒性は少なかったが、容量制限毒性は好中球減少と発熱性好中球減少症であり、全体としても Grade3 以上の白血球減少が 66.7%, 好中球減少が 88.9% に見られた。全奏効率は 28.6% (4/18) であった。

LC02-02 は進展型小細胞肺癌に対して塩酸イリノテカン 50mg/m², day1,8 とカルボプラチン AUC=2, day1,8 を 6 コース投与する臨床第 II 相試験で、56 例が登録され、発表時点では観察期間中であった。中間解析結果では奏効率 89%、生存期間中央値 13.2 ヶ月 (11.8-19.8), TTP 5.09 ヶ月 (4.7-7.03) と良好な結果であった。有害事象としては Grade3 以上の好中球減少が 14.7%, 貧血 12.9%、主な非血液毒性としては食欲不振(2%), 悪心(2%) で全体として毒性は少なかった。

これら二つの研究に関しては今後どのように研究を進めていくかが議論され、現在日本での標準治療の一つと考えられているシスプラチンとイリノテカン併用療法をコントロールアームとして、LC03-03 の治療法と比較するランダム化試験について検討された。

Dr. Lara は最近登録が終了した SWOG0124 と JCOG9511 の有害事象の日米比較結果および SWOG9511 の登録症例のうち 169 例に関して行われた Pharmacogenomic study に関する紹介を行

った。SWOG0124 は JCOG9511 の結果を北米において確認するために行われているシスプラチンとエトポシド(PE)およびシスプラチンとイリノテカン(CI)の両群を比較する Phase III 研究であり、治療法は JCOG9511 と同じである。二つの研究における有害事象を比較すると CI 群・PI 群のいずれにおいても白血球減少・好中球減少・貧血は日本の方が多かった。Pharmacogenomic Study では薬物代謝・輸送および DNA 修復酵素の SNP 解析と有害事象の比較を行っており、ABCB1 C3435T と UGT1A1-3156 SNP がそれぞれ grade3 以上の下痢・好中球減少の出現頻度と関連したという結果であった。SWOG0124 は現在観察期間中であり今後は予後・治療効果とこれらの解析の比較をすすめていくとのことであり、結果が待たれる。

10. Prognostic Index of Ovarian Cancer and Ethnicity, Gender or Other Factors for the Innovating Therapy of Lung Cancer
京都大学大学院医学研究科
集学的がん治療学講座 三尾 直士

このセッションでは3つの研究に関する講演があった。

PIEPOC: A New Prognostic Index of Advanced Epithelial Ovarian Cancer –JMTO

OC01-01 演者：京都大学探索医療センター
検証部 手良向聡

手良向先生の講演は国内 24 施設において行ったレトロスペクティブ調査 (JMTO OC01-01)のデータを用いて、予後予測指標を作ったものである。JMTO OC 01-01 では 1994 年から 2000 年において治療されたⅢ,Ⅳ期の上皮性癌卵巣癌、768 症例が集積されている。全症例からランダムに選択して、538 症例の

Training sample と 230 例の Validation sample を作り、Training sample の解析を行ったところ、年齢・PS・組織型・残存腫瘍サイズの4つの因子が予後因子として残った。年齢 70 歳以上、PS : 1 または 2、組織型 mucinous または clear-cell に対して1点；PS 3 または 4 に 2 点の点数を与えスコアをつけ、点数に応じて low, intermediate, high (それぞれ 0-2 点；3 点；4-6 点)の 3 群に分けて解析を行うと、生存率と良好な相関が得られた。Validation sample でもこの結果は確認でき、全症例での検討では 5 年生存率は low : 0.83, intermediate 0.41, high 0.18 であった。今後この指標は prospective な研究による確認が必要があるが、臨床において有用なツールなることが期待される。

Significant influence of smoking status and gender on the clinical outcome in the patients with non-small cell lung cancer: comprehensive analysis of 25554 Japanese patients

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
川口 知哉

川口先生の講演は国立病院肺癌研究グループにおいて行われている肺癌登録データベースを用いて行われた大規模な研究である。研究の目的は喫煙・性別と非小細胞肺癌の予後の関係を明らかにすることであり、1990 年から 2005 年の間に登録された 30756 例中から、非小細胞肺癌であること、予後など必要な情報が記載されていることを条件として、25554 例を解析対象に行われた。結果としては、非喫煙者と女性は腺癌・良好な PS・早期癌が多く、肺癌特異的生存は他の群より長かった。また女性は初回化学療法の奏効率が高かった。この研究は癌登録システムにより大規模な疫学的研究が可能であることを示してくれた。

S0424 Molecular Epidemiology in women and men, Smokers and Never Smokers with SCLC

Dr. Gandara は SWOG で予定されている非小細胞肺癌における分子疫学的研究について講演された。この研究は非小細胞肺癌における男性 vs. 女性、喫煙者 vs. 非喫煙者の分子疫学的差異、特に発癌物質代謝とステロイドホルモン代謝について解析することを目的としており、検討項目としては臨床像とタバコの発癌物質の代謝に関係した遺伝子多型、p53・K-ras の突然変異、EGF pathway 解析、腫瘍細胞における DNA adduct, Steroid 産生・代謝に関する遺伝子多型、ER α / ER β 受容体, Her2-neu の遺伝子増幅が含まれている。研究計画では 740 症例を予定している。ディスカッションでは人種的な差異に関する検討も含めてはどうかという議論がなされた。今後日本人を対象とした同様な研究の可能性も考えられる。

ご報告

< 平成18年度 事業報告 >

(平成18年4月～平成19年3月)

1. 研究報告

【第 I 相試験】

(1) 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学療法第 I 相試験 (京都大学大学院医学研究科 集学的がん治療学講座 三尾 直士)

→試験終了

【第 II 相試験】

(2) 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 集学的がん治療学講座 三尾 直士)

→試験終了

(3) RO04-01 : 局所進行腺癌に対する先行化学療法後少量ゲムシタビン・加速多分割放射線同時併用療法第 II 相臨床試験 (京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛)

→施設登録・症例登録中

(4) 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 (昭和大学豊洲附属病院 外科 富永 健)

→試験終了、解析中

(5) LC04-01 : 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)

→プロトコル検討中

(6) 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 (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)

→施設登録・症例登録中

【第Ⅲ相試験】

(7) 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)

→最終結果報告会終了・投稿論文準備中

(8) 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)

→施設登録中・症例登録準備中

【アウトカムリサーチと分子生物学的研究】

(9) 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)

→Journal of Clinical Oncology 採録決定

(10) 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 (京都大学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

→論文投稿準備中

(11) 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)

→論文投稿準備中

(12) 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 (京都大学名誉教授 和田 洋巳)

→JMTO倫理委員会通過、プロトコル整備中

【試験中止】

(13) LC03-01：プラチナ製剤を含む化学療法既治療非小細胞肺癌に対するドセタキセルとゲフィチニブ併用化学療法の効果と検討 (京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

(14) LC01-01：非小細胞肺癌完全切除例に対する経口テガフル・ウラシル配合製剤を用いた術後補助化学療法の有効性に関する無作為化第Ⅲ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 外科 松村 晃秀)

(15) LC04-02：非小細胞肺癌における上皮増殖因子受容体(EGFR)遺伝子変異とゲフィチニブの効果に関するプロスペクティブ研究 (京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

(16) LC02-01：ⅢA期 N2 非小細胞肺癌に対する術前導入療法としてのパクリタキセルとカルボプラチンの少量分割投与の有効性の検討 (京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

(17) LC03-04：非小細胞肺癌に対する術前化学療法の効果予測因子と切除予後因子の検討：JMTO LC02-01 (ⅢA期 N2 非小細胞肺癌に対する術前導入療法としてのパクリタキセルとカルボプラチンの少量分割投与の有効性の検討)の附随研究 (京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

(18) LC04-03：非小細胞肺癌におけるゲムシタビンとティーエスワン併用化学療法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

(19) CC02-01：StageⅢの結腸癌治癒切除患者の術後アジュバント療法：「5-FU+アイソボリン+シメチジン」vs「5-FU+アイソボリン」の第Ⅲ相比較試験 (独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 院長 松本 純夫)

(20) CC03-01：大腸癌におけるシアリルルイス X およびシアリルルイス A 抗原発現レベルとシメチジンによる術後再発抑制効果に関する相関研究 (独立行政法人国立病院機構 東京

医療センター 院長 松本 純夫)

【JMTO倫理委員会審査】

(21) PC-022 : 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 (熊本市市民病院 外科 西村 令喜)

→コンセプト審査通過、JMTO倫理委員会審査書類準備中

(22) PC-027 : 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)

→JMTO倫理委員会再審査書類準備中

【コンセプト審査】

(23) PC-020 : 術後病期 pN2ⅢA 期非小細胞肺癌完全切除例に対する術後補助療法に関する prospective registry study (独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 外科 松村 晃秀)

→研究者コンセプト取り下げ

(24) PC-024 : 肺線癌における上皮増殖因子受容体(EGFR)遺伝子変異とゲフィチニブの効果に関するプロスペクティブ研究(京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 和田 洋巳)

→研究者コンセプト取り下げ

(25) PC-023 : 生体肝移植をめぐるドナーの意志決定過程と家族変容～ドナーの語りのGTAを通して～ (京都大学医学部附属病院 看護部 一宮 茂子)

→研究者コンセプト取り下げ

(26) PC-025 : 局所進行非小細胞肺癌に対する TS-1/CDDP/Radiation 併用療法の Phase II 試験 (京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛)

→研究者コンセプト取り下げ

(27) プロトコル別 メーリングリスト配信及び Newsletter 発行
新規発行なし

(28) 臨床試験の公募

新規応募なし

2. 寄付の募集

(1) 9件、30,300,000円

3. 手順書改訂

(1) JMTO倫理委員会規程 改訂

4. 会員

(1) 賛助会員入会 (1社)

(2) 正会員入会 (3名)

(3) 理事入会 (0名)

(4) 賛助会員退会 (0社)

(5) 正会員退会 (2名)

(6) 理事退会 (0名)

5. その他、開催報告等

・平成18年6月1日

臨床試験業績報告書(第4集)発行

・平成18年6月17日

第3回(通算24回)理事会開催(名古屋)

・平成18年6月30日

第1回総会開催(名古屋)

・平成18年7月1日

平成18年度臨床試験ワークショップ開催(名古屋)

・平成18年8月5日

第14回倫理委員会開催(新大阪)

・平成18年10月21日

第4回(通算25回)理事会開催(名古屋)

・平成19年1月20日

第15回倫理委員会開催(新大阪)

・平成19年1月27日

第5回(通算26回)理事会開催(名古屋)

・平成19年2月

Newsletter No.8発行

平成18年4月～平成19年3月(毎月末)
運営事務局実務者会議開催(計12回)

以上

< 平成19年度 事業計画 >

(平成19年4月～平成20年3月)

1. 研究計画

(1) 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学療法第Ⅰ相試験(京都大学大学院医学研究科 集学的がん治療学講座 三尾 直士)

(2) 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 集学的がん治療学講座 三尾 直士)

(3) RO04-01: 局所進行腺癌に対する先行化学療法後少量ゲムシタビン・加速多分割放射線同時併用療法第Ⅱ相臨床試験(京都大学医学部附属病院 放射線科 平岡 真寛)

(4) 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(昭和大学豊洲附属病院 外科 富永 健)

(5) LC04-01: 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)

(6) 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)

(7) 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)

(8) 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)

(9) 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)

(10) 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)

(11) 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)

(12) 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(京都大学名誉教授 和田 洋巳)

(13) PC-022 : 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(熊本市民病院 外科 西村 令喜)

(14) PC-027: 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)

(15) PC-029: 未治療進展型小細胞肺癌に対するアムルビシン/イリノテカン併用療法とシスプラチン/イリノテカン併用療法の無作為化比較第Ⅱ相試験(倉敷中央病院 呼吸器内科 吉岡 弘鎮)

2. 臨床試験ならびに国際会議研究会開催の募集

3. 寄付の募集

4. 会員の募集

5. 開催計画等

- ・ 平成 19 年 6 月 15 日

第 2 回総会 開催（愛知県名古屋市）

- ・ 平成 19 年 6 月 16 日

平成 19 年度臨床試験ワークショップ 開催
(愛知県名古屋市)

JMTO 臨床試験業績報告書 (第 5 集) 発行

- ・ 平成 19 年 9 月 7 日・8 日

Collaborative Clinical Cancer Trials
Conference between the US and Japan at
Karuizawa —Recent Results and Future
Directions of Common Arm Trials —
開催（長野県軽井沢市）

- ・ 平成 19 年 11 月

Newsletter No.9 発行

6. その他

- ・ 理事会を 3 か月おきに開催
- ・ 運営事務局実務者会議を毎月開催
- ・ 領域別研究諮問委員会を年 1 回開催
- ・ 倫理委員会開催
- ・ 臨床試験ごとの Newsletter 発行
- ・ その他

以上

編集後記

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

官僚の贈収賄事件がたえない。このような事件を見るにつけ、産学協同で臨床研究を行なうわれわれも国民から誤解されないよう襟を正して研究を遂行していかなければならないと思う。このたび日本癌治療学会（JSCO）および特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会（JSMO）が「がん臨床研究における利益相反に関する指針」を策定した。私自身も本指針策定に関与したのでJMTOの会員の方々にもこの場を借りてご紹介したい。

がん患者を対象とした臨床研究や、新規の医薬品・医療機器・技術を用いた臨床研究では、産学連携による研究・開発が行われる場合が少なくない。産学連携の重要性は日ごとに高まっており、またその必要性については社会が認めるところである。しかしながら産学連携による研究には、学術的・倫理的責任を果たすことによって得られる成果の社会への還元（公的利益）だけではなく、産学連携に伴い取得する金銭・地位・利権など（私的利益）が発生する場合がある。これら2つの利益が研究者個人の中に生じる状態を利益相反（conflict of interest : COI）と呼ぶ。利益相反はある意味での必然であり、この発生を悪とするものではない。むしろいかに利益相反をマネジメントするかが重要とされている。さらにここで何が問題かという点、利益相反状態が深刻な場合、研究の方法、データの解析、結果の解釈が歪められるおそれが生じることである。しかし一方、適切な研究成果であるにもかかわらず、公正な評価がなされないことも起こりうる。欧米では、多くの学会が産学連携による臨床研究の適正な推進や、学会発表での公明性を確保するために、

臨床研究にかかる利益相反指針を策定している。がんの予防・診断・治療法に関する研究・開発活動は近年、国際化の中で日米欧の共同研究のもと積極的に展開されており、本邦における利益相反指針の策定は急務とされていた。そのなかで他の学会に先んじてJSCO/JSMOが利益相反に関する指針を明確に示し、産学連携による重要な研究・開発の公正さを確保した上で、臨床研究を積極的に推進することは意義のあることといえよう。JMTOの臨床研究においても今後COIについての検討が必要と思う。

有限責任中間法人 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：075-241-4895

E-Mail：jmt0-adm@axel.ocn.ne.jp

URL:http://www.jmto.org

