

## 巻頭言

一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構  
理事 伊達 洋至

### ロボット支援下手術の幕開け

2018年4月から、肺癌に対する肺葉切除術と縦隔腫瘍をロボット支援下に行うことが、保険適応となった。といっても、どこの施設でも行えるわけではない。新しい技術を安全に広めていくために、施設基準、術者の基準などの厳しい規則がある。京都大学呼吸器外科では、2011年からロボット支援下手術を導入した。最初の10例こそ公費であったが、以降は自費診療であったため、7年間で行ったロボット支援下手術は、約60例にとどまった。それでも、日本で有数の症例数であった。2018年4月に保険適応となってからは、毎週のようにロボット支援下手術を行っている。いつも見学者が訪れ、京都大学医学部附属病院に一台しかない手術用ロボットは、各科から引っ張りだこである。

術者は、コンソールと呼ばれる操縦席のようなところに座って、ロボットを操る。3Dの視野、手ぶれ防止機能、多関節機能など、これまでの胸腔鏡手術に比べると、圧倒的に繊細かつ柔軟な操作が可能となった。まるで、術者は患者の胸の中に入って手術しているような感覚である。

一方で、欠点もある。まず、触覚がない。つまり、どのくらいの強さで把持しているか、つかんでいるものの弾力性や堅さは、目で見て判断するしかない。また、ロボットはまだまだ巨大かつ高価である。保険点数は、胸腔鏡下手術と同じ設定となっているため、病院の持ち出しは大きい。

ロボット支援下手術が、胸腔鏡下手術よりも有効であるという科学的エビデンスはない。20年前に胸腔鏡下手術が導入されたときに、開胸手術との比較が散々議論された。いまでは、日本の肺癌手術の70%が胸腔鏡下手術となっていて、その有効性を疑う者はいないであろう。ロボット支援下手術が、胸腔鏡下手術と同じ道をたどるのかどうか、注目が集まっている。

私は、20歳代で開胸手術を覚え、30歳代で胸腔鏡下手術を覚えた。そして、50歳代でロボット支援下手術に出会った。新しい技術に出会い、それをマスターすることは、外科医にとって最高の喜びである。そして、新しい技術は、より安全で低侵襲な手術として患者に利益のあるものでなくてはならないという大原則を忘れないように肝に銘じている。

## トピックス

### ◆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、第55回日本癌治療学会学術集会(2017.10.21)にて、発表されました。

### ◆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、発表されます。

### ◆予告

平成31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

### 「自身の道を振り返って」

大阪暁明館病院  
名誉院長 平尾 佳彦

大学奉職時代は附属病院という看板を背負って患者の紹介を受け、癌を中心とした先端医療に専念してきました。と言っても1980年代以降、泌尿器科学が急速に発展する激流に身を任せてきたと言っても過言ではありません。診断では種々の断層画像診断とPSA等の腫瘍マーカーが、治療では開創手術から経尿道的・腹腔鏡下手術が、また種々の排尿障害治療薬や抗癌剤、さらに分子標的・免疫療法等、全ての分野が急速に発展・変貌し、自身が好むと好まざるに関わらず対応を強いられた日々でありました。

時の流れに従い、自分の可能性を信じて最善を尽くしてきましたが、専門性を追求する余裕もなく、今となっては何が自分の専門領域であったか、その答えは出せません。医師に求められる知識と技能はその地域の医師密度に比例すると言われ、医師密度が高い基幹病院では狭くても深い知識と卓越した技能が重用されます。しかし、医療の進歩はめざましく、自身の専門領域にいつパラダイムシフトが起きるかもしれないことを常に念頭におくことも必要かもしれません。

同時に診療での意志決定も大きく変わり、従来の paternalism から十分な説明に基づく患者の承諾が強く求められるようになり、Evidence-based medicine の概念が普及し、エビデンスの軽重が大きな判断材料になります。エビデンスの多くはランダム化比較試験(RCT)に基づいていますが、実臨床ではRCTになじまない医療を選択せざるを得ないことも多々あります。とくにQOL疾患で診療して

いる患者での治療継続・中断に関するエビデンスは今後の大きな課題といえます。今まで実臨床での課題を解消するために種々の公的助成を得て、携帯式尿流量計や光力学診断を応用した自動細胞診機器の開発に携わり、初期の目的は達したものの有用性の検証等の作業が課題に残っています。実臨床においてはエビデンスの形成が容易と見込めても、労力と費用を要する臨床試験を組織するハードルは高く、この解決が今後の課題と考えています。

日本・多国間臨床試験機構が、先端医療のみならず日の当たりにくい領域においても、我が国の臨床医学の発展ならびに医療の向上のために、さらに寄与されますことを祈念いたします。

平成 30 年 6 月 16 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

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

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：日本医科大学大学院医学研究科

久保田 馨)

### 3. 教育講演 1

「がん免疫療法の現状と今後の展開」

名古屋大学大学院医学系研究科

分子細胞免疫学 西川 博嘉

(司会：近畿中央胸部疾患センター

安宅 信二)

### 4. 話題提供

「なぜベイズを使わないのか！？臨床試験  
デザインのために」

京都府立医科大学大学院医学研究科

生物統計学 手良向 聡

(司会：愛知県がんセンター中央病院名誉院長

篠田 雅幸)

### 5. 教育講演 2

「ヘリコバクター・ピロリ除菌後と感染陰性  
者の上部消化管疾患」

愛知県がんセンター中央病院

院長 丹羽 康正

(司会：国立病院機構京都医療センター

三尾 直士)

(司会：名古屋記念病院名誉院長 藤田 民夫)

### 6. 教育講演 3

「SBM に基づく癌治療」：4 期がんは本当に  
治らないのだろうか？

JMTO 理事長／京都大学名誉教授

和田 洋巳

### 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 >

### 『がん免疫療法の現状と今後の展開』

名古屋大学大学院医学系研究科  
微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学  
国立がん研究センター研究所  
腫瘍免疫研究分野  
/ 先端医療開発センター 免疫 TR 分野  
西川 博嘉

1世紀程前に W. Coley が免疫応答により悪性腫瘍が退縮することを見いだしてから、がん免疫研究は up and down を繰り返しながら発展を遂げてきた。その研究成果の一つである免疫チェックポイント阻害剤の悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌をはじめとする様々ながん種への臨床導入により、がん免疫分野は新たな局面を迎えている。しかし、これらの免疫チェックポイント阻害剤単剤で臨床効果が認められる患者は 20-30%程度であるため、レスポンドを識別するバイオマーカーの同定、およびノンレスポンドで過剰もしくは不足している免疫応答を解明し、より効果的ながん免疫療法の開発が求められている。

がん細胞は、免疫系からの攻撃を受けにくい免疫原性の低い（自己もどきの）がん細胞を選択する（免疫選択）とともに、生体に備わっている様々な免疫抑制機構を用いて免疫系から逃避（免疫逃避）することで、生体内で増殖し臨床的「がん」となる。よってそれぞれのがん患者で、発がん過程での免疫選択と免疫逃避のバランスにより、免疫的に hot および cold と呼ばれる違いが生じ、これが、免疫チェックポイント阻害剤の臨床効果につながる事が明らかになってきている。

以上より、今後は個々のがん患者のがん細胞の特性をゲノム解析により明らかにするとともにがん局所での免疫応答を統合的に検討することで、個々の患者のがん微小環境に十分に配慮した治療開発が必要である。

### 『ヘリコバクター・ピロリ除菌後と感染陰性者の上部消化管疾患』

愛知県がんセンター中央病院  
院長 丹羽 康正

かつてわが国において胃がんは国民病とも言われていたが、ピロリ菌(*Hp*)の発見とその除菌治療によって大きく変化した。*Hp* 抗体の陽性率をみても、食生活や生活習慣の変化によって急速に低下しており、かつては 60~70%の感染率であったものが、最近の若年者では 5~10%にまで低下している。近年、胃癌の治療は、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) や腹腔鏡的胃切除術、さらにはロボット補助外科切除術の開発が進み、低侵襲手術が普及した。*Hp* 陽性者の除菌適応は 2000 年に胃・十二指腸潰瘍を対象にしてから徐々に拡大し、2013 年からは内視鏡検査で萎縮性胃炎を認めた患者に対し、*Hp* 除菌治療が保険で認められるようになった。こうした政策や技術的な進歩により胃癌は早期に克服できる印象となった。

しかし、最近の胃癌罹患数や死亡率をみると、特に高齢者で死亡率の変化は認められない。臨床現場では *Hp* 除菌後に発見される胃癌が目立ち、従来の形態とは異なり、「胃癌らしくない胃癌」が数多く報告されるようになってきた。また、除菌後から胃癌が発生するまでの期間が 10 年を超す症例もあり、ESD で切除し除菌した後も一定数の胃癌が発見されている。一方、*Hp* 感染陰性者から発生する胃癌の報告例が散見され、従来とは異なった視点での胃癌診断をする必要がある。幸い、2016 年より対策型胃がん検診に内視鏡検査が含まれるようになり、新しい展開が期待される。*Hp* 感染率の低下に伴い、消化性潰瘍の全体数は減少しているものの、薬剤性潰瘍や特発性潰瘍の比重が増加している。

また、*Hp* 陰性時代の上部消化管疾患には、逆流性食道炎、食道バレット腺癌、機能性デ

イスペプシアがあげられる。但し、こうした疾患は食道バレット腺癌が極端に増加することはなく、欧米と異なる疾患像があるように思われる。

本講演では *Hp* 除菌後胃癌を中心に、感染陰性者も含めた最近の上部消化管疾患について紹介した。

## 『SBMに基づく癌治療：4期がんは本当に治らないのだろうか？』

JMTO 理事長／京都大学 名誉教授  
和田 洋巳

今のがん治療で問題点は多くあるが、4期癌が治らないということは本当に正しいのだろうか？4期癌を治すためには今何が必要だろうか？現在のがん治療学の概念は、パストゥール・コッホの時代の細菌学に学んだ『皆殺しの治療』という古い考えで作りあげられている。この考えでの限界が今の4期癌は治らないというところに行きつく。それゆえ今後の癌治療については、新しい概念の創生が重要と考えられる。現在のEBMが持つ限界に対して、問題点の抽出を行う必要がある。EBMは演繹的解決を与えるのであるが、現在ある限界を乗り越えてゆくことはできない。ここ10数年で分子生物学の知識は膨大に集まってきており、新しい分子生物学に基づく知識で新しく仮説を作る必要がある（これは帰納的作業であり、この作業をアウフヘーベン・止揚という）。

科学に基づくSBM (Science Based Medicine) で方向性・ベクトルを決め、臨床試験を行い、もう一度、新しいEBMを確立する時が来ている。

がん患者さんの食生活にはかなり共通した特色がある。男の患者さんは多飲酒・肉食好き・飲酒後の下痢軟便・時には加えてタバコを好み、女の患者さんは甘い物（洋菓子・クリームが多いケーキ類）好き・便秘気味・最

近はこれに加えて飲酒を好んで行う。このような食生活をするとう腸内細菌叢が変わり、代謝された胆汁酸が発癌物質を産生しだす (Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome, Shin Yoshimoto et al. & Naoko Ohtani Nature 2013)。

上に述べたような生活を継続していると、ヒトは加齢とともに体の中に各種の慢性炎症（肥満・便秘・下痢・糖尿病・血管障害など）を生じる。その部位で細胞は脱落壊死と再生を繰り返し、その結果として、自律的に生きる形質を獲得する細胞が生じてくるが、これは Mitochondrial retrograde signaling・逆行性信号という名で呼ばれる。

これはミトコンドリアから核への情報伝達手段であり、イーストではすでにこれにかかわる遺伝子 RTG が見つかっており、炭化水素と窒素の再調整を始めるミトコンドリア機能不全のセンサーとして作用する。この信号は mTOR と結びつき成長を促すが詳細はまだ不明である。哺乳類ではこのカスケードは  $Ca^{2+}$  イオンが関与し、NFB, NFAT, ATF の活性化を促す。逆行性信号は浸潤行動を誘導し、正常細胞に腫瘍細胞性格を誘導すると言われる。原理的にはさまざまな原因によるミトコンドリア内膜電位  $\Delta \Psi_m$  の破綻がミトコンドリア  $Ca^{2+}$  吸収に影響を与え、ATP 利用可能性が減弱するために、自律的に解糖を用いてエネルギー産生を行いだす細胞が生じると考えられる (Mitochondrial Signaling: Review The Retrograde Response, Molecular Cell, Vol. 14, 1-15, April 9, 2004)。

生命体の中の、代謝現象はすべて化学反応で説明しようという1930年代の『アーヴィン・シュレーディンガー』の提唱以来、生命体内代謝研究は、分子生物学として発展してきた。その結果としてがん細胞はプロトン勾配を用いて生きていくということも明らかになってきている (ニック・レーン)。がんの生

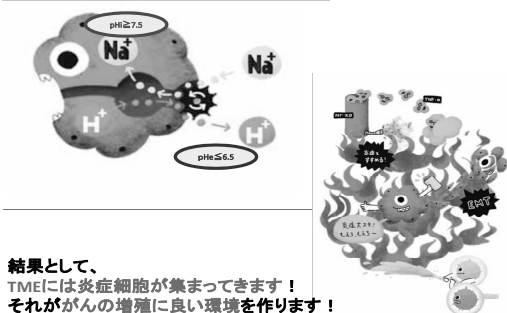
きる仕組みは以下の3点に纏められる。

①急速で大量のATP産生、②次世代産生の部品のためのマクロモレキュール生合成、③化学反応の制御のための厳重なレドックス状態維持。この状態を保つために癌細胞は自立分裂・増殖を行う。

何十年もの間、癌の細胞内pH (pHi) は酸性であると考えられてきた。しかし、ここ数年間の報告では、膜電位の減少により示されるように明確にすべてのがん細胞質内はアルカリ偏移傾向を示している。すなわちがん細胞内pH (pHi) は約7.8のアルカリであり、癌細胞周囲微細環境 (pHe) は約6.8の弱酸性である。pHiが上昇するには、膜表面でのポンプ・NHE-1が活性化する必要があるが、ほぼすべてのがんでこの活性は上昇している。NHE-1が活性化すると①細胞悪性転換、②細胞増殖・細胞分裂周期上昇、③遺伝子異常・癌遺伝子発現、④増殖因子活性化、⑤解糖活性上昇、⑥DNA合成活性化、⑦細胞移動活性化、⑧血管新生活活性化、⑨転移能上昇、⑩多剤耐性遺伝子活性化が生じる。

即ちこのガンが生育する環境を変えて、癌が生育しにくい体内環境を整えなければ現在の多くの治療があまり有効性を示さないことが判ってきている。がん細胞内pH (pHi) のアルカリ性と、癌細胞周囲微細環境 (pHe) の弱酸性 (約6.8) が大きな問題であり、このpH格差をなくすことが治療の前提となる。このためには食事で体質を変え、適切ながん細胞内・外環境を整えることが必要で、そうして初めてがん治療の効果が出てくる。

**がん細胞内pHはアルカリです！  
そのため、がん細胞外微細環境・TMEは酸性になります！**



## < 話題提供講演要旨 >

### 『なぜベイズを使わないのか！？臨床試験デザインのために』

京都府立医科大学大学院医学研究科

生物統計学

手良向 聡

臨床試験の方法論は1950年からの約30年間でほぼ確立し、そこでは統計的評価の方法として頻度流の仮説検定・推定が主に用いられてきた。しかしながら、近年の計算技術の発展に伴い、ベイズ流接近法の利用が拡大している。米国の食品医薬品局 (FDA) では医療機器の臨床試験にベイズ流統計学を積極的に活用するため、2010年にガイダンスを作成した。そこには、「ベイズ流統計学は、証拠が集まるにつれて、その証拠から学習を行う一つの接近法である。臨床試験において、伝統的な (頻度流の) 統計的方法是、デザイン段階でのみ、先行試験からの情報を用いることが可能である。その後、データ解析段階では、これらの試験からの情報は正式な解析の一部としてではなく、それを補足するものと見なされる。対照的に、ベイズ流接近法は、関心のある数量に関する事前の情報を現在の情報と正式に結合するために、ベイズの定理を用いる。ベイズ流の考え方は、事前情報と試験結果とを一つの連続的なデータの流の一部と見なすことであり、そこでの推測は新しいデータが利用可能になるたびに更新されていく。」と述べられている。

ベイズ流接近法は、確率だけですべてを表すという単純さ、データを逐次評価する際の柔軟さ、頻度流接近法よりも複雑な問題を扱えるなどの面から優れている。ただし、臨床試験デザインの観点からは、効率的なスクリーニングを重視する探索的臨床試験にはベイズ流接近法の相性がよく、最終的に有効性を確認することを重視する検証的臨床試験には

頻度流接近法の相性がよいという側面もあり、状況に応じて使い分けることが必要である。本発表では、標本サイズ設定、中間モニタリングなどについて、頻度流とベイズ流の違いを明らかにしながら、ベイズ流統計学を用いた臨床試験デザインについて解説を行う。

## < 講演要旨 >

### 1. 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**

一般社団法人日本・多国間臨床試験機構  
専務理事 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/m<sup>2</sup> day1、3 週間隔、4 コース。

試験治療群はドセタキセル 40mg/m<sup>2</sup> day1、TS-1 80mg/m<sup>2</sup> 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 例が登録され解析結果を今年の肺癌学会で公表予定である。

### 2. 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

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/m<sup>2</sup> と、通常のパクリタキセルで頻用されている 70mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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。

目標症例数まであとわずかであり、完遂まで各施設の先生方の御協力を何卒、宜しくお願い申し上げます。

## ご報告

### < 平成29年度 事業報告 >

(平成 29 年 4 月～平成 30 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)  
→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)

→統計解析完了、学会発表、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)

→施設訪問監査実施、施設登録・症例登録中

(4) 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)

→プロトコル説明会開催、施設登録・症例登録、試験中止

##### 【第Ⅲ相試験】

(5) 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・解析 完了

##### 【アウトカムリサーチと分子生物学的研究】

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

(東京慈恵会医科大学 産婦人科、臨床腫瘍部  
落合 和徳)

→論文投稿中



## 【予後調査研究】

(7) 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)  
→データ集積・解析 完了、学会発表、論文投稿準備中

## 2. 寄付・助成金の応募

(1) 7件、42,486,042円

## 3. 会員

- (1) 賛助会員入会 (0社)
- (2) 正会員入会 (6名)
- (3) 理事就任 (0名)
- (4) 賛助会員退会 (0社)
- (5) 正会員退会 (7名)
- (6) 理事退任 (0名)
- (7) 正会員総数 86名 賛助会員総数 3社

## 4. その他、開催報告等

- ・平成29年4月22日  
プロトコル説明会開催 (JMTO PC-036)
- ・平成29年5月27日  
社団第31回 (通算66回) 理事会開催
- ・平成29年6月16日  
社団第9回定時総会開催 (名古屋)
- ・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  
開催 (名古屋)
- ・平成29年6月17日  
JMTO 臨床試験業績報告書(第15集)発行
- ・平成29年9月30日  
社団第32回 (通算67回) 理事会開催
- ・平成29年9月  
JMTO Newsletter No.19 発行
- ・平成29年12月16日  
社団第33回 (通算68回) 理事会開催
- ・平成30年3月17日  
社団第34回 (通算69回) 理事会開催

・平成29年4月～平成30年1月

運営事務局実務者会議開催 (計4回)

以上

## < 平成30年度 事業計画 >

(平成30年4月～平成31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)
- (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. 平成 30 年 6 月 15 日  
第 10 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 30 年 6 月 16 日 平成 30 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 16 集)  
平成 30 年 6 月 16 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.20 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 2008.10-2018.8 >

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

JMTO 広報委員

産業医科大学・第2 外科

田中 文啓

がん治療の世界は今、免疫チェックポイント阻害剤全盛の時代である。私の専門である呼吸器悪性腫瘍の分野においても、非小細胞肺癌に引き続いてこのたび胸膜中皮腫にまで適応が拡大された。

進行非小細胞肺癌においては、当初は細胞障害性治療薬投与後の二次治療以降での適応であったが、一昨年に発表されたランダム化比較試験(KEYNOTE-024 試験)の結果を受けて現在では PD-L1 発現強陽性例については従来の標準治療であるプラチナ製剤を含む二剤併用化学療法ではなく抗 PD-1 抗体ペムプロリズマブ単剤が初回治療として推奨されている。更に本年になって、PD-L1 の発現状況に関わらずプラチナ併用化学療法に抗 PD-1/L1 抗体を加えることの有用性を示すランダム化比較試験の結果が相次いで発表され、今後は免疫チェックポイント阻害剤を含む併用療法が臨床実地に導入されると予想される。

更に、免疫チェックポイント阻害剤はより早期の非小細胞肺癌に対しても多くの臨床試験で有用性の検討が行われており、昨年発表されたランダム化比較試験(PACIFIC 試験)では局所進行例に対する同時化学放射線治療後の維持療法としての抗 PD-L1 抗体デュルバルマブの有用性が示され我が国でも既に承認された。更に切除可能例についても術前の抗 PD-1 抗体ニボルマブ投与の有用性を示すパイロット試験の結果が New England Journal of Medicine (2018 年 378 巻: 1976-1986)に掲載され、我々外科医にも大きなインパクトを与えた。現在行われている、術前導入療法や術後補助療法に関するランダム化比較試験の結果が待たれるところである。

さて、免疫チェックポイント阻害剤の臨床使用が拡大するにしたがって懸念されるのが、非有効例(または有効例)の予測と免疫関連有害事象である。免疫チェックポイント阻害剤の有効例は非小細胞肺癌全体では20%程度以下であり、過半数の症例では効果がみられない。腫瘍細胞におけるPD-L1発現が現在承認されている唯一のバイオマーカーであるが、これも不完全な指標である。腫瘍における遺伝子変異量(Tumor mutation burden, TMB)がより有用な効果予測因子として提唱されているが、次世代シーケンサー(NGS)による評価が必要である点等から実用化はされていない。また有効性の評価が画像的に時に困難である点など、免疫チェックポイント阻害剤の“見切り時”も臨床家を悩ませる点である。

また、従来の細胞障害性薬剤と全く異質の免疫関連有害事象の早期発見と対応も、臨床的には大きな問題である。すなわち、免疫関連有害事象は全身のいずれの臓器にも発生しうると同時に、免疫チェックポイント阻害剤投与後長期間経過後もいつの時期にも起こりうる。これに適切に対処するには、すべての診療科を巻き込んだ施設をあげての体制づくりが必要である。また、治癒を目指す切除可能例においては特に、免疫チェックポイント阻害剤の効果と永続的に続くかもしれない有害事象のリスクを念頭に、患者さんへの十分な説明のもとにインフォームドコンセントの取得が求められる。

最後に、免疫チェックポイント阻害剤のより有効な臨床での活用にはトランスレーショナルリサーチが極めて重要である。今回の教育講演では、西川先生が基礎の立場からがん免疫と免疫チェックポイント阻害剤に関する貴重なお話をしていただいた。お話の内容を今後のトランスレーショナルリサーチに活かしていきたい。

## 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

