



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

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の発生から2年を過ぎ、2022年1月13日時点で累計感染者数は3億1,769万4,803人、死亡者数は553万1,387人に上っています。昨年後半南アフリカに出現した新たな変異株による感染者数は記録的な数字です。オミクロン株はデルタ株に比較して重症化の割合が少ないことが報告されていますが、死亡数に低下傾向はみられず、今後も十分な対策が必要です。新型コロナウイルスによる影響は我が国のがん診療にも現れています。2020年のがん検診受診者数は前年に比較して大きく減少しました。また、大腸がん切除例も1割近く減少していることが報告されています。がん治療遅延による影響に関する研究のメタ解析では、手術や術後補助治療のわずか4週間の遅延が死亡割合に影響することが示されていて、今後のがん治療への影響が懸念されます。

しかし、この2年間、COVID-19病態の解明、有効なワクチン、治療薬の開発が急速に進みました。がん治療においても、細胞障害性抗がん薬、分子標的薬に加えて免疫チェックポイント阻害薬(ICI)が様々ながん種に用いられています。がんの発生に大きく関わる遺伝子異常を標的とした分子標的薬が腫瘍縮

小効果を示すことから、がんの縮小を引き起こす治療法は発生の根本に関わる可能性があります。免疫とがんとの関連については、10年以上前までは臨床医の中ではあまり考えられていませんでしたが、ICIの効果を目の当たりにして、認識が新たになったところです。また、ICIの効果に腸内環境が影響することが報告されています。身体の免疫機能を考慮した治療の開発とともに、がん予防についても免疫を考慮した研究・対策が必要でしょう。

オミクロン株の出現からもわかるように、パンデミックの収束には世界的な協力が不可欠です。がんを含めた人類の共通疾病に対しても世界的な協力が必要です。日本・多国間臨床試験機構ではその名のとおり、世界に役立つユニークな研究を進めていければと考えます。

トピックス

◆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 ESMO 2021(2021.9.17～9.21) にて、e-Poster 発表されました。また、第 62 回日本肺癌学会学術集会(2021.11.27) にて、発表されました。

◆予告

2022 年 6 月、JMTO ワークショップを名古屋で開催予定

試験関連

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
武内 進、久保田 馨

各施設の先生方の多大なご尽力を賜りまして、本試験は目標登録数を達成し、昨年の欧州臨床腫瘍学会年次総会 (ESMO Virtual Congress 2021) および第 62 回日本肺癌学会学術集会にて試験結果を発表することができました。厚く御礼申し上げます。本試験の概要を改めてご報告いたします。

背景：未治療進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者を対象として行われた溶媒 (クレモホール) 型 paclitaxel (PTX 200 mg/m², 3 週毎)+ carboplatin (CBDCA) と nab-paclitaxel (nab-PTX 100 mg/m², weekly)+CBDCA を

比較検討した第Ⅲ相試験での奏効割合(ORR)は、nab-PTX+CBDCA 群が 33.0%と対照群 25.0%に比較し有意に良好であった。無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、nab-PTX 群 6.3 ヶ月、PTX 群は 5.8 ヶ月で優越性は示されなかったが、非劣性が検証された。副作用に関しては nab-PTX 群で神経障害が有意に軽度であったが、貧血、血小板減少は nab-PTX 群で有意に多かった。また、治療の遅延は nab-PTX 群で 82% (PTX 群 54%)、減量は nab-PTX 46% (PTX 23%) と多く認めたことから、nab-PTX 100 mg/m², weekly は over dose である可能性がある。nab-PTX は腫瘍への移行が良好であることから、より低用量が有効で毒性も含め至適用量となる可能性がある。我が国では CBDCA との併用で weekly-PTX として 70 mg/m² が多く用いられ、その有効性が示されていることから、nab-PTX 70 mg/m² が至適用量の可能性がある。既治療進行 NSCLC 患者に対して、nab-PTX の初回治療での標準用量である 100 mg/m² と 70 mg/m² をランダム化することによって、nab-PTX 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した。

対象と方法：既治療進行 NSCLC, PS 0-1, 主要臓器機能が保たれた患者を、A 群：nab-PTX 100 mg/m² (days 1, 8, 15, 4 週毎), B 群：nab-PTX 70 mg/m² (days 1, 8, 15, 4 週毎) にランダム化した。主要評価項目は PFS、副次評価項目は全生存期間 (OS)、ORR、有害事象とした。結果：81 名が登録された。PFS、OS 中央値、ORR は A 群/B 群それぞれ 3.75/3.71 ヶ月、13.5/16.1 ヶ月、20.5/23.1% であった。Grade 3 以上の有害事象 A/B 群：57.5/41.5% であった。

結論：nab-PTX は既治療 NSCLC に対する有効な薬剤であり、毒性がより軽度であることから、NSCLC に対する nab-PTX の至適用量は 70 mg/m², days 1, 8, 15, 4 週毎であると考えられた。

『がんはどのようにしてできるのか？』

JMTO 理事長／京都大学 名誉教授

和田 洋巳

Otto Warburg は、癌細胞の代謝、光合成、呼吸の定量的調査の先駆者である。Warburg らは、1920 年代に、好気性条件下で、腫瘍組織が正常組織よりも約 10 倍多くのグルコースを乳酸に代謝することを示した。これは Warburg 効果として知られる現象である。

この現象の根底には、がんと『ミトコンドリア』の関係が深く関わっている。実際、多くの癌はミトコンドリア呼吸を維持しながらワールブルグ効果を示す。動物における悪性腫瘍の実験的産生は、生物学のおよび化学的方法のかなりの種類の薬剤の作用の結果として、今では何度も達成されている。純粋な形の発がん性化学物質は豊富に存在するが、悪性変化を引き起こす活性の正確な性質は不明である。メチルコラントレンなどの発がん物質の組織培養培地への添加による実験でも、基本的な悪性細胞変換の原因の発見には至っていない。

酸素欠乏による最初の注目すべき実験的癌誘発は、Goldblatt and Cameron によって記述された。酸素欠乏なしで維持された対照培養では、がん細胞は生じなかったが、断続的な酸素欠乏を起こす組織培養を長期間にわたって行った場合には、最終的に移植可能ながん細胞を得た。Slonaker-Addis 系統の 5 日齢ラットの心筋片に由来する 2 系統の線維芽細胞では、まれに異常な形態学的変化が生じ、腫瘍性変化を引き起こした。これは、培養物を窒素雰囲気中に繰り返し暴露した後にのみ起こり（嫌気生活）、同じラット心臓に由来する線維芽細胞の窒素暴露の無い対照培養物では発生しなかった。

心臓線維芽細胞を培養して、長期間断続的

な酸素欠乏にさらすと、通常は、細胞の 50 パーセント以上が破壊されるが、生き延びた細胞からがん細胞が誘導されるという実験結果である。

上記の条件下にある細胞は、酸化的リン酸化の程度が減少し、解糖でのエネルギー産生・代謝の形質が、不可逆的に蓄積されていく。この形質は何十年の間、経過しても、通常の酸化的リン酸化を取り戻すことができない。その後のすべての細胞分裂を通しても続くことがわかる。Warburg, O は解糖を『乳酸発酵』、酸化的リン酸化を『呼吸』と呼んでいる。この現象の本質は、『酸素欠乏』が生じると組織の『代謝』が変わってくるということである。この『代謝変化』はミトコンドリアを破綻させないことが原動力である。

(On the Origin of Cancer Cells, Science, 1956 Otto Warburg)。

このように癌化した細胞ではその膜表面にブドウ糖トランスポーター・GLUT1 が過剰発現してくる。癌細胞では通常細胞の 20-40 倍ほども発現しているといわれている。細胞内に取り込まれたグルコースは最終的には 2 つのピルビン酸分子に変換され、これが解糖の最終産物である。次のステップで、ピルビン酸は乳酸に変換され、アップレギュレートされた MCT4 トランスポーターを介して細胞外空間に輸送され、そこで細胞外環境の酸性化に寄与する (pH <6.8)。

癌細胞では、ミトコンドリア内での『酸化的リン酸化・OXPHOS』は起こらず、上記の機序から乳酸が過剰に産生される。

酸化的リン酸化の原料としてピルビン酸は用いられない。

このように、ほとんどの腫瘍では、「利己的な」代謝再プログラミングを開始し、それがワールブルグ効果として知られる現象である。遺伝子異常はその後のエピジェネティックな発現異常としてあらわれてくる。すなわち、発がんの最も初めに起こる現象は、解糖フラックスのかなりの加速であり、その結果とし

てエネルギー恒常性と電気化学的勾配を維持するための単位時間あたりの適切な ATP 生成である。その後、低酸素誘導因子-1 (HIF-1) の過剰発現が生じ、癌遺伝子の活性化 (cMyc、Ras)、腫瘍抑制因子の機能喪失 (変異型 p53、変異型ホスファターゼ、テンシン相同体 (PTEN)、サプレッサー機能を備えたマイクロ RNA およびサーチュイン) の活性化が、HIF-1 エピジェネティックメカニズムとの協力で生じてくる。

その後、ヌクレオチド、非必須アミノ酸、脂質およびヘキソサミンの生合成を促進する解糖系中間体の反応が生じ、ミトコンドリアへのピルビン酸の侵入の阻害がある。乳酸の過剰な形成と蓄積により、腫瘍の成長が促進され、抗腫瘍免疫の抑制を増強する。さらに、乳酸は正常酸素状態の癌細胞のエネルギー源として機能し、悪性の進行と従来の治療法への耐性を促進する。細胞質ゾルの乳酸塩は、主にアップレギュレートされた乳酸塩-プロトン共輸送体 (MCT4) を介して排出され、他の H⁺ トランスポーターと連携し、酸化代謝から CO₂ を水和して H⁺ と重炭酸塩を形成する。これらのプロトン排出メカニズムは、細胞外酸性化の原因であり、腫瘍を支持する血管径が不十分なので、細胞周囲環境の酸性度がさらに上昇する。

これが、腫瘍の悪性進行を推進し、従来の治療への耐性を促進する。

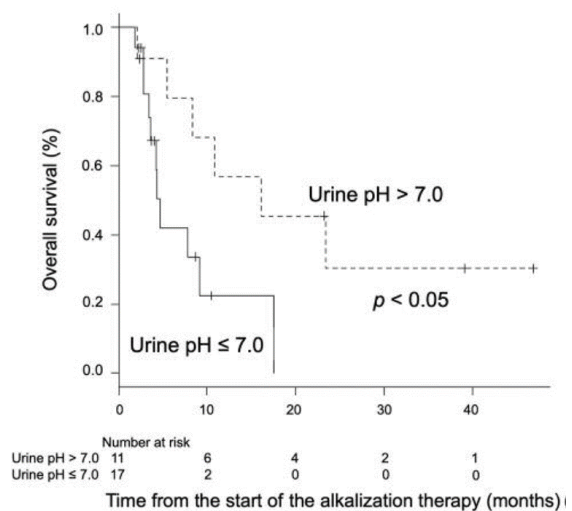
すなわち、組織の低酸素症が、がんが発症する前に発生する。一連の分子の複雑さにより、がん細胞は典型的な規制の制約から逃れ、持続的で制御されていない成長、浸潤、転移を確実にする。

解糖スイッチは発癌の初期のイベントであるので、がん治療においては血糖の立ち上がりの早い食品摂取はがんを増殖させることになる。全体として、ワールブルク効果、すなわち、酸素の存在下での好気性解糖、および原則として機能するミトコンドリアは、がん進行機構、従来の治療法への耐性、および患

者の転帰不良の主要な推進力を構成している。しかし、少数の腫瘍では、原発性ミトコンドリア欠損が、一部のクレブス回路酵素の変異とミトコンドリア ROS の過剰産生によるワールブルク効果と腫瘍の進行を促進する重要な役割を果たす可能性がある。

以上をまとめると、酸素供給が乏しくなる条件下で栄養が供給されていると、ミトコンドリア崩壊を回避して、自律的に生きる道を選択させられた細胞が、がんである、と言える (Physiol、2020 ppSYMPOSIUM REVIEW、Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding, Peter Vaupel^{1,2,3} and Gabriele Multhoff⁴)。

治療の根本は、酸性の腫瘍微細環境・TME のアルカリ化を行うことになる。この TME のアルカリ化は、現在の臨床検査手段では測定できないので、便宜的に用いることができる測定方法は患者の尿のアルカリ化を測定することである。



上図は、我々の 4 期膵臓がん治療成績を尿のアルカリ度で比較したものであるが、尿 pH が 7 以上に到達できなかった症例は全て 1 年半以内に死亡しているが、7 以上に到達できた患者では約 30% の 5 年生存率が得られている (ANTICANCER RESEARCH, 2020 Effects of Alkalinization Therapy on Chemotherapy

Outcomes in Metastatic or Recurrent
Pancreatic Cancer, REO HAMAGUCHI,
RYOKO NARUI and HIROMI WADA).

ちなみにがん細胞内 pH はアルカリ化しているが、正常細胞内 pH はほぼ中性である。ある肺癌培養の実験系では細胞内 pH が 0.4 上昇すればアドリアマイシン耐性が約 2000 倍に上昇するという報告がなされている (Keizer H. & Joenje H. JNCL,1989)。

これからのがん治療では、担癌者の体の条件を見ながら、それを調節して治療をする必要があることを認識することが重要である。

『JMTO の現状』

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

JMTO の最近の活動につき報告します。新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から昨年の定時総会や理事会はメール稟議となっております。2021 年 6 月に第 13 回定時総会が 9 月には理事会が開催されました。一昨年と昨年 6 月名古屋でのワークショップが中止となりましたが、今年度は 6 月 25 日 (土) に名古屋国際センター別棟ホールを予定しています。

現在以下の 4 試験の登録・解析はすでに完了しており、成果の報告作成中です。

(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。

(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。

(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。

(4) JMTO 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。

JMTO 単独主導の研究は現在ありませんが企業との共同研究が複数進行中です。

人事に関して JMTO 副理事長の藤田 民夫先生がご自身の意向により本年 6 月で退任されることになりました。長い間にわたりご活躍いただきありがとうございました。

『日本計量生物学会・試験統計家認定制度について』

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

2012 年末から高血圧症治療薬ディオバンを用いた臨床試験 (以下、ディオバン臨床試験) に関する論文の撤回、利益相反問題の発覚、データの改ざんを含む研究不正が社会的に大きく取り上げられた。ディオバン臨床試験に共通するのは、

- 1) データマネジメントの専門家を配置したデータの質管理体制が構築されていなかったこと
 - 2) 臨床試験の方法論 (科学性・倫理性、実施体制などのあらゆる側面を含む) を熟知した試験統計家が参画していなかったこと
 - 3) イベント判定の盲検性や中間解析の独立性を担保する手順書などが存在せず、試験事務局の医師や統計解析担当者などが、試験途中に重要なデータを自由に閲覧・編集できる状況にあったこと
- の 3 点である。

日本計量生物学会 (国際計量生物学会の日本支部として 1980 年 9 月設立, <http://www.biometrics.gr.jp/>) は、2013 年 9 月、ディオバン臨床試験の問題の核心を捉えた声明「臨床研究に関する日本計量生物学会声明」を公表した。学会には、わが国の大学・研究機関

や企業で働く多くの生物統計家が所属している（2021年11月時点の会員数：約830名）。この声明の中で重要なのは、「生物統計家は臨床試験そのものに関する専門家」という箇所である。1948年に英国MRC（Medical Research Council）による最初のランダム化臨床試験が報告されてから約50年間で、生物統計家の多大な貢献により臨床試験の方法論はほぼ確立したと言ってよいであろう。

「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」においては、臨床研究に係る法規制の必要性などが議論され、2014年報告書に「人材育成等について」の項が設けられ、生物統計専門家の人材育成の重要性とともに、前出の学会声明の内容が盛り込まれ、2017年4月から試験統計家認定制度が開始された。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うけることができ、併せて計量生物学の進歩と発展を図ること」である。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」と規定し、実務試験統計家と責任試験統計家の2種類を認定することとした。実務試験統計家は、「試験デザイン・統計解析計画書の策定」、「統計解析の実施」、「結果の解釈・報告」の3つの業務をすべて経験していることが要件である。責任試験統計家は、それに加えてデータセンターの運営など試験全体の質管理やデータモニタリング委員などの外部評価が行える水準が要求されることから、統計解析責任者として十分な実務経験が必要となる。2021年4月現在、責任試験統計家31名、実務試験統計家51名が認定されている。

医薬品医療機器等法に基づいて治験等を実施している企業においては、標準業務手順書の整備により、試験実施体制が確立、責任も規定されているが、大学・研究機関などがスポンサーの（医師主導治験以外の）臨床試験では、標準業務手順書が整備されておらず、試験実施体制も責任の所在も明確でないもの

が多くあった。2018年4月に臨床研究法が施行されたことにより、改善傾向にはあるが未だ不十分である。ディオバン臨床試験を教訓として、学会および大学・研究機関は、社会的な責任を自覚した信頼できる試験統計家を育成し、その社会的地位を確立するという使命を担うべきと考える。その上で、質が確保された臨床試験データに基づくエビデンスを社会へ提供していく必要がある。

ご報告

< 平成31年度・令和2年度 事業報告 >

(令和1年 / 2019年4月～令和3年 / 2021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)

→新規症例登録終了、認定臨床研究審査委員会(CRB) 定期報告申請、効果判定委員会開催、データ集積・解析 完了、CRB 終了報告提出

【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)

→論文投稿準備中

【予後調査研究】

- (5) 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)

→論文採択

2. 寄付・助成金の応募

平成 31 年度：5 件、12,396,164 円
令和 2 年度：2 件、13,685,257 円

3. 会員

- | | |
|------------|---|
| (1) 賛助会員入会 | (0 社) |
| (2) 正会員入会 | 平成 31 年度 (1 名)
令和 2 年度 (1 名) |
| (3) 理事就任 | (0 名) |
| (4) 賛助会員退会 | (0 社) |
| (5) 正会員退会 | 平成 31 年度 (6 名)
令和 2 年度 (2 名) |
| (6) 理事退任 | (0 名) |
| (7) 正会員総数 | 平成 31 年度 69 名
令和 2 年度 68 名
賛助会員総数 3 社 |

4. その他、開催報告等

- ・令和 1 年 5 月 25 日
社団第 39 回 (通算 74 回) 理事会開催
- ・令和 1 年 6 月 28 日
社団第 11 回定時総会開催 (名古屋)
- ・令和 1 年 6 月 29 日
2019 年 JMTO 臨床試験ワークショップ® 開催
(名古屋)

- ・令和 1 年 6 月 29 日
JMTO 臨床試験業績報告書(第 17 集)発行
 - ・令和 1 年 9 月 28 日
社団第 40 回 (通算 75 回) 理事会開催
 - ・令和 1 年 9 月
JMTO Newsletter No.21 発行
 - ・令和 1 年 11 月 29 日
JMTO LC14-01 施設訪問監査実施
 - ・令和 2 年 1 月 11 日
社団第 41 回 (通算 76 回) 理事会開催
 - ・令和 2 年 2 月 1 日
第 26 回 JMTO 倫理委員会開催
 - ・平成 31 年 4 月～令和 2 年 2 月
運営事務局実務者会議開催 (計 4 回)
 - ・令和 2 年 5 月 9 日
社団第 42 回 (通算 77 回) 理事会開催
(メール稟議)
 - ・令和 2 年 6 月 16 日
社団第 12 回定時総会開催 (書面決議)
 - ・令和 2 年 7 月
JMTO 臨床試験業績報告書(第 18 集)発行
 - ・令和 2 年 9 月 30 日
社団第 43 回 (通算 78 回) 理事会開催
(メール稟議)
 - ・令和 2 年 10 月 16 日
JMTO LC14-01 効果判定委員会実施
 - ・令和 3 年 3 月 31 日
第 27 回 JMTO 倫理委員会開催
(メール審議)
- 以上

< 令和 2 年度・令和 3 年度 事業計画 >

(令和 2 / 2021 年 4 月～令和 4 / 2022 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 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)

(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
(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 2 年 6 月

第 12 回 一般社団法人 日本・多国間臨
床試験機構 総会を書面決議で開催
令和 3 年 6 月

第 13 回 一般社団法人 日本・多国間臨
床試験機構 総会を書面決議で開催

5. JMTO 臨床試験業績報告書 (第 18 集)

令和 2 年 7 月発行

JMTO 臨床試験業績報告書 (第 19 集)

令和 3 年 7 月発行

6. 正会員の募集

7. 賛助会員の募集

8. 寄付募集

9. 各種研究費、グラントへの申請、応募

10. 研究公募及び国際会議研究会開催の公募

11. JMTO 理事会を 3 ヶ月おきに開催

12. JMTO 運営実務者会議を適宜開催

13. JMTO 倫理委員会開催

14. 各臨床試験の Newsletter 発行継続

15. 新規試験の立ち上げ検討

16. その他

以上

< 論文発表 2008.10-2022.2 >

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 (ビノレルピン+ゲムシタピン+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ピ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

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
産業医科大学病院長／第2外科
田中 文啓

2022年は年始から主としてオミクロン株による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が急拡大し、本原稿執筆時点(1月20日)では連日新規感染者が過去最高を更新しています。オミクロン株による重症化の可能性は低いものの、感染力が極めて強いことから、多くの社会機能維持者が感染陽性者または濃厚接触者となって出勤できず、当院でもCOVID-19以外の診療業務にも支障がでています。また、巻頭言で久保田先生も述べられているように、コロナ禍の影響でがん検診受診者減少やがん治療遅延が生じ、がん治療成績の悪化が懸念されます。ワクチンの追加接種の促進等により、コロナ禍が収束に向かうことが期待されます。

さて、がん治療の世界では相変わらず免疫チェックポイント阻害剤が注目を集めています。当初は殺細胞性薬剤による化学療法が無効となった進行がん患者さんに対する有効性が示されましたが、その後の臨床試験により進行がんに対する初回治療としての有効性が次々と示されました。私が専門とする肺癌においても免疫チェックポイント阻害剤が進行例に対する治療の中心となり、抗PD-1/PD-L1抗体単独やこれと化学療法の併用が初回治療として推奨されています。また最近では、免疫チェックポイント阻害剤同士の併用の有効性も示され、抗PD-1抗体(ニボルマブ)と抗CTLA-4抗体(イピリムマブ)の併用が進行非小細胞肺癌や悪性胸膜中皮腫に対して承認されています。

更に、免疫チェックポイント阻害剤はこのような進行例に加え、より早期例(局所進行例や切除可能例等)に対しても適応が広がってきました。非小細胞肺癌では、既に切除不能の

局所進行例に対して標準治療である放射線療法と化学療法の同時併用治療後に抗PD-L1抗体(デュルバルマブ)を維持療法として用いることにより生存を改善することが示され、既に新たな標準療法になりました。また昨年には非小細胞肺癌に根治手術を行った後に補助療法として抗PD-L1抗体(アテゾリズマブ)を用いることによって予後が改善することが示され、既に米国ではFDAがこれを承認しました。術前の導入療法としては、化学療法に抗PD-1抗体(ニボルマブ)を加えることにより病学的効果や予後が改善することも示されつつあります。今後、免疫チェックポイント阻害剤の周術期における使用が承認された場合、「どのような患者さんにどのように用いるのか?」、が臨床医にとって大きな問題となります。免疫チェックポイント阻害剤は、その効果が永く継続する(“tail plateau”)ことが特徴ですが、免疫関連有害事象も永く続く可能性があります。例えば、副腎機能不全が生じた場合には終生ステロイドの補充が必要となる可能性が高く、がんが治癒したとしてもステロイド長期投与による不利益は少なくありません。基本的に手術のみで治癒が期待できる患者さんに周術期治療として免疫チェックポイント阻害剤を用いるにあたっては、不可逆性の有害事象を生じる可能性と治療により得られる効果を良く考慮する必要があります。切除可能症例に対して最良の治療戦略を提供するためには、外科・内科・放射線科医等が手術や周術期治療について良く話し合うことが極めて重要で、免疫チェックポイント阻害剤の導入によりその必要性・重要性はより高まってきたと思います。

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：https://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