

## ■特集記事

「試験的治療により神経芽細胞腫患者の生存期間が延長」

## ■癌研究ハイライト

- ・シヨウガが化学療法による嘔気の軽減に役立つ
- ・陰茎癌の病期診断に適したセンチネルリンパ節生検
- ・乳癌の脳転移に3つの遺伝子が関与
- ・DEAR1 遺伝子が早期発症乳癌に関わっているかもしれない
- ・ホルムアルデヒドは一部の血液癌の原因となりうるが、リスクは時間の経過とともに低下

## ■特別レポート

「数十年を経て、前立腺癌の術後補助放射線療法のベネフィットが明らかに」

## ■スポットライト

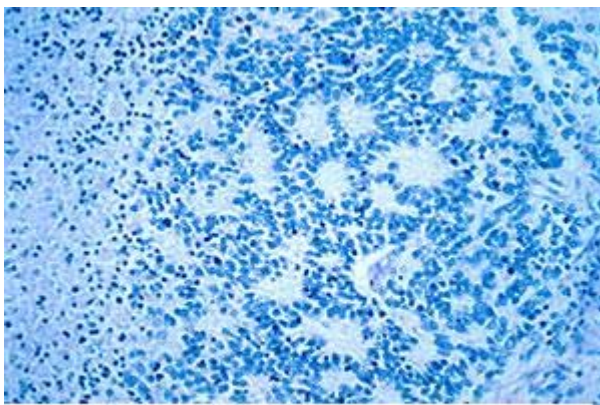
「注目される比較有効性試験とその賛否」

## ■FDA 最新情報

「ベバシズマブが再発神経膠芽腫の治療に承認」

# 特集記事

## ■試験的治療により神経芽細胞腫患者の生存期間が延長



ロゼット形性が認められる典型的な神経芽細胞腫の顕微鏡図

小児腫瘍グループ(COG)の研究者らは、先週、多くの幼児を含む再発リスクの高い神経芽細胞腫患者の

試験的治療において、無増悪生存期間が大幅に延長したと報告した。今回の試験責任医師であるカリフォルニア大学サンディエゴ校の Dr. Alice Yu 氏は、米国臨床腫瘍学会(ASCO)主催の記者会見で発表し、試験結果を踏まえてこの治療法(抗体による免疫療法)がハイリスク神経芽細胞腫患者の「新しい標準治療」となるものと述べた。

試験的治療の対象患者において早い段階でかなりの効果が認められたことから、NCI が支援する試験では無作為化が中止され、すべての登録患者が免疫療法を受けられるように変更された。「免疫療法の有効性が明らかになった神経芽細胞腫の患児に対してこの治療を利用できるように、努力しているところです」と COG 神経芽細胞腫委員会の議長でフィラデル

フィア小児病院の Dr. John Maris 氏は述べた。

神経芽細胞腫は、生後 1 年以内に診断される最も一般的な癌である。幼児期の交感神経系細胞が形成されるときに発生し、しばしば胸や腹に腫瘍となって現れる。全体で、1 歳未満の幼児の 5 年生存率は 90% 以上であるが、遠隔転移のある患者についてははるかに低くなっている。

2 週間後にオーランドの ASCO 年次総会でも発表される今回の試験は、再発のリスクを高くする特定の臨床学および生物学的要因を有する 220 人以上の患者を対象に実施された。試験の主な目的は、ハイリスク神経芽細胞腫の治療における ch14.18 モノクローナル抗体の役割を明らかにすることである。その抗体は、神経芽細胞腫細胞の表面に存在する GD2 として知られる糖脂質(糖質に付着する脂肪分子)と結合することによって腫瘍に対する免疫反応を刺激する。

試験対象者は全員、強化化学療法、手術、および幹細胞移植、そしてその後放射線療法を行う標準療法に反応していた。半数はその後、13 シスレチニン酸(RA)のみによる標準治療を受けるように無作為に割り付けられ、残りの半数は RA+試験的治療を受けた。試験的治療は、ch14.18 モノクローナル抗体+2つの免疫刺激性サイトカイン、GM-CSF と IL-2、の交互投与で構成された。

2 年後の無増悪生存率は、免疫治療群で 66%、標準治療群で 46%、また 2 年後の全生存率は、それぞれ 86%と 75%であった。免疫療法は、疼痛および血管漏出によって起こる体液貯留を含むいくつかの重大な副作用を伴ったが、Yu 氏によると、それらは「問題なく対処可能で可逆性のもの」であった。

今回の試験では、サイトカイン併用モノクローナル抗

体による免疫療法が有効な癌治療法であることを実証した初めての研究であるほか、初めてのことがいくつかある、と Yu 氏は指摘した。米国国立癌研究所(NCI)癌治療評価プログラム(CTEP)が ch14.18 モノクローナル抗体の臨床試験を支援しており、NCI フレデリックの NCI 生物製剤開発プログラム(BDP)がその治療薬を製造している。試験で患者の治療に使用されている ch14.18 の供給を NCI が担っている、と NCI 生物製剤資材調達支部主任の Dr. Stephen Creekmore 氏は語った。BDP はその製剤の生産を続けており、2010 年にはより多くの量が利用できるようになるだろう、と同氏は付け加えた。

NCI は、共同研究開発契約を通して ch14.18 を継続的に開発するために民間の協力者を求めている。今回の試験結果を踏まえて、数社のバイオ企業は商品化に向けたその抗体のさらなる開発に興味を示している、と CTEP 小児腫瘍支部副主任の Dr. Malcolm Smith 氏は述べた。

COG の研究は、神経芽細胞腫患児が有効な免疫療法を受けることができるように「オープンラベル(受ける治療が明らかにされる)」試験として継続する。NCI も COG を介して新たな ch14.18 臨床試験を支援し、COG はさらなる毒性および安全性データを収集して FDA への ch14.18 販売承認申請に一役を買っている。

COG の研究結果は、「進行性神経芽細胞腫の患児に新しい画期的な治療をもたらす、NCI および NCI が支援する研究者らによる抗体免疫療法 20 年以上に及ぶ研究の重大な一歩です」と Smith 氏は強調した。

— Carmen Phillips

## 癌研究ハイライト

### ◆ショウガが化学療法による嘔気の軽減に役立つ

ショウガを従来の制吐剤と一緒に摂取することにより、癌患者の化学療法に伴う嘔気(吐き気)を予防、あるいは軽減するのに役立つと研究者らが報告した。この結果はランダム化二重盲験プラセボ対照試験によるもので、これは化学療法に関連した嘔気におけるショウガの効果に関する最大の試験である。5 月 30 日に

フロリダ州オーランドで開催される ASCO 年次ミーティングで発表される。

「(栄養補助食品としての)ショウガが、化学療法に関連する嘔気に効果があることが判明した」と、先週の記者会見でこの結果を発表したロチェスター大学医療

センターの Dr. Julie Ryan 氏が語った。彼女は、あらゆる投与量において、ショウガはプラセボと比較して有意に嘔気を緩和したと述べた。

米国国立癌研究所の **Community Clinical Oncology Program** (地域臨床癌研究計画) の資金援助を受けたこの試験は、644 人の患者を対象におこなわれたもので、参加者のほとんどが女性で、乳癌、消化器癌、肺癌などの化学療法を受けていた。患者は、化学療法初日までの 3 日間と化学療法開始後の 2 日間を含む 6 日間、プラセボまたは 3 つの投与量 (0.5g、1.0g、1.5g) のうちいずれかの量のショウガ

を摂取した。また試験期間中、従来の制吐剤も投与されていた。患者は嘔気の程度を 1 から 7 までのスケールで、1 日 4 回評価した。

ショウガはいずれの投与量においてもプラセボよりも嘔気の緩和に効果があった。もっとも効果があったのは 0.5g または 1.0g の投与量で、化学療法初日に摂取された場合であった。効果は、24 時間にわたって線形的に減少していった。もっとも多い投与量では生物活性に必要な最大吸収量を上回るため、それほどの効果がないのではと研究者らは推測している。

## ◆陰茎癌の病期診断に適したセンチネルリンパ節生検

5 月 4 日の Journal of Clinical Oncology 誌電子版で発表された、オランダ癌研究所による新たな試験では、**センチネルリンパ節生検** (SLNB) が初期の陰茎癌の男性において、有効な**病期診断**であることが確認された。

脚の付け根のリンパ節の除去 (鼠径 [そけい] リンパ節郭清 [かくせい] と呼ばれる) は、しばしば明らかなリンパ節転移が認められない初期の陰茎癌患者に対し、検知されない転移の増殖を防ぐ目的で行われる。しかし、この手術は重大な長期的副作用をもたらし、また 75~80% の患者では不必要である可能性もある。

2 つの施設の研究者らは、先行研究で見られたような偽陰性の割合を減らすため、超音波画像診断その他の技術を用いて、改良された手術方法で 323 人の患者に SLNB を行った。原発腫瘍を除去するための術後のリンパ管のマッピングは 596 回 (ほとんどの患者で身体の内側に対して) 行われた。脚の付け根部分の 79 検体に腫瘍細胞陽性のセンチネルリンパ節が含ま

れており、これらの患者はただちに鼠径リンパ節郭清が行われた。SLNB 陰性の患者はそれ以上の手術は受けなかった。

中央値 17.9 カ月のフォローアップの後、全体での偽陰性率は 7% であった。SLNB 陰性の 6 人の患者で、脚の付け根に再発が見られた。また、改良された手法が 1 つ目の施設から次の施設に導入された際、学習曲線は見られなかったと研究者らは指摘した。2 つ目の施設で行われていた最初の手法でも偽陰性結果がやすいということではなかったのである。

フォローアップ期間が長くなれば、さらに偽陰性結果が明らかになるかもしれないと警告しながらも、著者らは「最新の手法を用いれば、陰茎癌に対するセンチネルリンパ節生検は、肉眼では発見できない転移があり、臨床的にはリンパ節転移陰性の患者を特定するのに適している……偽陰性のリスクと、選択的な鼠径リンパ節郭清の死亡率の両者を比較して検討すべきである」と結論づけている。

## ◆乳癌の脳転移に 3 つの遺伝子が関与

乳癌では腫瘍の外科的切除をして数年後に脳への転移が見つかることがある。このため乳癌細胞は脳へ転移するための特殊な能力を、おそらくはいくつかの遺伝子の活性化により獲得しているはずだ、と研究者らは示唆している。5 月 6 日付け Nature 誌電子版に掲載された**研究**によると、マウスにおいて乳癌の特殊能力獲得のプロセスに関わる 3 つの遺伝子がスローン

ケタリング記念がんセンター (MSKCC) の Dr. Joan Massagué 氏らにより同定された。

この研究はまだ初期の段階であるが、最終的には脳転移の予防および治療の新戦略につながることを期待されている。乳癌患者の生存期間が長くなり結果として乳癌の脳転移発生率が**上昇している**ことから、こ

これらの研究が必要とされている。

COX2とHBEGFの2種の遺伝子は乳癌細胞の脳への侵入を助けることが発見された。これらの遺伝子は以前から乳癌細胞の肺転移を助けることが明らかにされていた。乳癌の脳転移と肺転移に共通のメカニズムがあると考えれば、一部の患者で脳と肺の両方に転移することの説明がつくかもしれない、と研究者らは話した。

ただし、脳への有害物質到達を阻止している血液脳関門を癌細胞が通過するには、別のメディエーターによる助けが必要であると考えられる。第3の遺伝子と

して、ST6GALNAC5がその役割を果たしているかもしれない。これは本来脳組織内でのみ活性を有する遺伝子であるが、この遺伝子が乳癌細胞の「被覆(コーティング)」を促し、脳への侵入を可能にしているとみられると、研究者らは報告した。

本研究の筆頭著者でMSKCCのDr. Paula D. Bos氏は、「次のステップは、これら3つの遺伝子がどのようにして腫瘍細胞の脳転移を助長するかをさらに解明することです」と述べた。また、「これ以外の遺伝子が関係しているのもほぼ確実で、われわれのモデルを用いて新しい遺伝子の発見と評価をしていこうと考えています」と述べた。

## ◆DEAR1 遺伝子が早期発症乳癌に関わっているかもしれない

テキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンターの研究者主導の新しい研究で、乳房内で乳腺を構築する細胞の発生を調節する遺伝子が同定された。DEAR1と呼ばれるこの遺伝子は、早期発症乳癌症例の多くで変異しているか発現しておらず、局所再発のリスクが高い患者を識別するためのバイオマーカーとしても活用できるかもしれない。

Suppression subtractive hybridization (SSH) と呼ばれる技法を用いて DEAR1 という注目すべき遺伝子を同定した研究者らは、乳癌における同遺伝子の役割を明らかにするため、細胞株および組織サンプルで試験を行った。試験した8つの乳癌細胞株のうち6つは DEAR1 遺伝子が発現していないか減少していた。さらに、試験した原発性乳癌検体55件のうち13%は DEAR1 に変異が生じていた。

研究者らは遺伝子導入技術を用いて乳癌細胞株に再び DEAR1 を発現させた。DEAR1 がいない状態では60%以上の培養細胞系で大きく無秩序な組織が形成

されていたが、DEAR1 を導入すると80%以上の細胞が小さく正常な形状の組織を形成した。正常な乳腺細胞でも同遺伝子を不活性化させると正常な組織構造を形成できなくなり、乳癌細胞と似た形態となった。

閉経前の乳癌患者女性158人から得た組織サンプルをスクリーニングしたところ、56%のサンプルで DEAR1 発現が完全に欠失しており、このことは「今回調査した若齢集団における乳癌の家族歴と強く関連していた」という。DEAR1 発現の欠失は、治療を成功させることがもっとも難しいトリプルネガティブ乳癌とも有意に相関していた。

DEAR1 の発現は早期発症乳癌の局所再発に関する重要な予後マーカーでもあることから、著者らは DEAR1 発現量の測定値が「早期発症の乳癌患者を層別化する重要なマーカーとなり、フォローアップおよび術後補助療法において考慮することが可能となるかもしれない」と示唆している。

## ◆ホルムアルデヒドは一部の血液癌の原因となりうるが、

### リスクは時間の経過とともに低下

ホルムアルデヒドの曝露を受ける米国の工場勤務者を対象とした研究が現在進行中であるが、この研究で得られた追跡調査データは、ホルムアルデヒド曝露と血液系/リンパ系の癌による死亡リスクとが関連して

いる可能性があるとする過去の知見を裏づけるものであった。NCI研究者による最新の報告が5月12日付の Journal of the National Cancer Institute 誌電子版に掲載されており、この報告では前回の観察

期間を 10 年延長した 2004 年までのデータが含まれている。

NCI の**癌疫学・遺伝学部門**の研究者らは、1966 年以前からホルムアルデヒドを使用もしくは生産している工場 10 か所に勤務する 25,619 人の集団について 1980 年代から研究を続けている。研究者らはモニタリングのデータ、個人の仕事に関する情報など、様々な情報から工場勤務者のホルムアルデヒド曝露量を推定した。死亡率および死因を記録するため死亡診断書と National Death Index を利用した。

分析の結果を全体的に見た場合、ホルムアルデヒド曝露を受けた人のあらゆる原因による死亡リスクは米国国民全体と同程度であった。しかし、ホルムアルデヒド曝露が最大ピークの工場勤務者と曝露が最小レベルの工場勤務者を比較したとき、血液またはリンパ系の癌による死亡に関する**相対危険度**(RR)は 1.37

と統計的に有意な値になった。この数値は化学物質曝露ともっとも関連の強いホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病など特定の癌による死亡のリスクが大きく高まったことが反映されたものである。骨髄性白血病による死亡リスク増加率は 1.78、白血病全体では 1.42 であった。本研究において骨髄性白血病による死亡リスク上昇は初期に最大となり、その後は徐々に低下した。このパターンは偶然の産物かもしれないが、研究者によると曝露後比較的短期間で白血病の原因となることが知られている物質で同様なリスクのパターンがみられるという。

この関係は最大レベルのホルムアルデヒド曝露を受けた群と最低レベルの曝露を受けた集団とを比較したときのみ観察された。曝露レベルを平均強度や累積量により類別した場合には有意な関連はみられなかった。

#### カナリア基金と米国国立癌研究所

非営利の**カナリア基金**(Canary Foundation)と米国国立癌研究所の**早期発見研究ネットワーク**(EDRN)は、喫煙歴のない人の初期の肺癌を検知するバイオマーカーを見つけるために、資金提供での新たなパートナーシップを結ぶことを発表した。アメリカの 5 つの機関の研究者らはこの資金提供を受け、病気が進行した該当者らの細胞系や組織、血液サンプルなどの研究から開始する。EDRN とカナリア基金は、開始にあたって、それぞれ 100 万ドルの資金を提供する。資金提供を受けたプロジェクトを含めたより詳しい情報は**オンライン**で入手可能。

## 特別レポート

### ■数十年を経て、前立腺癌の補助放射線療法のベネフィットが明らかに

前立腺癌の多くはきわめて緩徐に進行するため、治療効果が明らかになるまで、文字通り何十年もかかることがある。このことに関して、テキサス大学保健科学センター・サンアントニオ校の泌尿器科部長の Dr. Ian Thompson 氏に尋ねてみよう。前立腺癌の手術後の放射線治療は実際に患者に役立っているのか、副作用を引き起こしているだけではないかどうかを確認するための試験を提案した 1985 年、彼はまだ駆け出しの若手の研究者だった。

前立腺を外科的に切除することを選択した前立腺癌患者の約 3 分の 1 は、術後、癌が前立腺部を越えて広がっていることが判明する。Thompson 氏と同僚ら

は、その当時に行われていた(術後補助)放射線療法の追加が転移性疾患の再発を遅延させ予防できるかどうかを確かめたかったのである。

The field is now convinced that there is a benefit from adjuvant radiation therapy for the right patients.

—Dr. Eric A. Klein

現在、放射線治療の分野では、適切な患者に対する補助放射線療法は有益であると考えられています

それから 20 年後、彼らはようやくその解答を得た。臨

床試験では、術後 12 週間以内に放射線療法を受けた患者において再発までの期間が延長し、放射線療法を受けなかった患者と比較して生存期間が長かった。SWOG 臨床試験団体主導の前立腺癌患者 425 人を対象としたランダム化試験の結果が Journal of Urology 誌 3 月号に掲載された。

このエビデンスは、ヨーロッパで実施された臨床試験での同様の結果により裏づけられている。これは、先週、ドイツの研究者らが Journal of Clinical Oncology 誌において、補助放射線療法（術後放射線療法）を受けた患者は受けなかった患者と比較して前立腺癌進行のリスクが減少したと報告したもので、SWOG 試験だけでも生存期間に関する十分なデータ報告を有しているが、他の結果もすべて同じ方向性を示している。

「ここまで来るのに 20 年かかりましたが、補助放射線療法を施行することで、癌が転移するリスクを減らし、また生存期間を約 2 年延長させることができるということがようやくわかりました。」と Thompson 氏は述べた。「前立腺癌のような一般的な疾患に関するこの新たな知見は、今後何年にもわたり何万もしくは何十万もの患者に利益をもたらすことになるでしょう。」

膨大な数の研究者の力を合わせた国際的協力と 1800 人以上の試験参加者の長期にわたる協力によりこの知見が得られたと Thompson 氏は述べた。SWOG 試験は米国およびカナダの研究者らによる共同試験で、それ以外の試験はドイツ癌協会および欧州癌研究治療機関 (EORTC) 主導によるものであった。

## 放射線治療をいつ行うか

「現在、放射線治療の分野では、適切な患者に対する補助放射線療法は有益であると考えられています」とクリーブランドクリニックのグリックマン泌尿器腎臓研究所の所長 Dr. Eric A. Klein 氏は述べた。しかし、これらの試験の成功により、より困難な問題が持ち上がっていると彼は話した。それは、放射線療法をいつ行えばいいのかということである。

具体的には、術直後の放射線療法と、のちに再発の徴候が現れた場合のみに行う放射線療法の有効性は同等かどうかということである。

研究に必要な時間や資金を考慮すると、この質問の答えを出すための臨床試験が実施されることはまずな

いだらうと研究者らは述べた。しかし RADICALS と呼ばれる英国とカナダの共同研究により、いずれその答えの手がかりが得られると思われる。RADICALS ではその研究の一部として、手術後に放射線療法を実施する群と、病勢が進行した時点で実施する救済放射線療法群を比較する研究も行っている。

放射線治療が必要ないであろう患者に治療を行わないために、再発の徴候が現れるまで放射線治療を施行しないことを推奨する医師もいる。結局のところ、すべての治療対象者が致死的な疾患を発症させるわけではなく、また再発をきたした者も前立腺癌のタンパク質マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) の血中濃度の上昇により再発が確認できるだけなのである。

どちらを選択するかは「まさに価値観の問題である」と Klein 氏は述べたが、一方、放射線療法には尿道狭窄などの副作用があり、これは治療が困難で、膀胱排尿障害または尿失禁と呼ばれる状態を招くこともあることを指摘した。

SWOG 試験では放射線療法群においてより多くの副作用が報告されたが、最初の数年以降は両群の QOL は同等であることが示された。病理報告書やその他の要因を踏まえて、放射線療法が最も有益であるのは再発リスクが最も高い患者たちであった。

しかし救済放射線療法の施行と生存期間の延長との相関を示すエビデンスは今のところ存在しないと Thompson 氏は警告する。そして同氏はこの試験結果から、再発したときには既に癌を制御するには遅すぎるかもしれないことも懸念している。

それにもかかわらず、Thompson 氏の担当する患者では補助放射線療法の適応患者の一部しか放射線療法を選択しない。術後の体調が良好で、副作用を回避することを望む患者は経過観察を選択することが多いが、癌を制御することを第一に望んでいる患者は、放射線治療を選択すると同氏は語った。どちらを選択するかは患者に委ねられている。

「医師として、われわれは患者のために尽力します。エビデンスにもとづいた医療の時代、前立腺癌患者に 3 つの臨床試験の結果を伝え、どの治療法が最も適しているのか彼らが決定できるようにすることがわれわれの責任です」と Thompson 氏は言った。

— Edward R. Winstead

## ■注目される比較有効性試験とその賛否

「パラシュートなしで飛行機から飛びおろるのが愚かなことだと証明するランダム化臨床試験など行われないう」というジョークがある。しかしながら、ランダム化臨床試験は、臨床医にとって、たとえば進行した大腸癌の治療や高血圧の管理などの医療ケアを決定する上で患者との話し合いに非常に重要なものである。

残念なことに、米国で提供されている治療や医療ケアの多く(一部の評価によると、すべての医療ケアのうち半数近く)は、その有効性を支持するエビデンスの大きな蓄積があるわけではないと、多くの医療専門家は

強調する。彼らによると、その結果は、不均衡であったり、地域性にて大きく異なる、または、高額な治療となるなどといった質の低い医療の場合もあるという。

こうしたジレンマに対する一つの改善方法が、中でも**医学研究所(IOM)**によって推奨された比較有効性研究(CER)である。議論もあるが、興味深いことに、最近発効された American Recovery and Reinvestment Act (ARRA: 全米復興再投資法)において得られた 11 億円(約 3 分の 1 は NIH に配分された)が CER に注ぎ込まれた。(下表参照)

### 活発になる CER 活動

ARRA より CER に割り当てられた 11 億ドルは 3 カ所に分割された:

- 米国医療研究・品質調査機構(AHRQ)に 3 億ドル
- 米国衛生研究所(NIH)に 4 億ドル
- その他の米国保健社会福祉省(HHS)の管轄機関に 4 億ドル

Brown 氏によると、NCI による CER 助成については、来月以降に発表される。ARRA 法案への応募条件として、IOM は、HHS が優先的に CER 助成を行う分野に関する報告書および推薦状を作成するよう求めている。IOM の報告書の締め切りは 6 月 30 日である。

実際に、ちょうど先週、**Friends of Cancer Research**(フレンズ・オブ・キャンサー・リサーチ)によって、癌研究における指導者会議が招集され、米国における CER の「新たなパラダイム」を求めた**報告書**を発表し、どのように、なぜそれが行われるべきかといった症例研究としての癌医療を提案している。

一方、NIH の研究所は、ARRA が提供する CER 助成への応募が殺到していることを報告している。NCI 癌制御・人口学部門の**医療サービス・経済学**支部長である Dr. Martin Brown 氏によると、NCI はまた、CER のためのインフラ整備の強化を予定しており、「このことは、この分野を大幅に前進させるものとなる」という。

### CER(比較有効性研究)とは何か？

CER とは、主に、特定の患者グループにおける一定

の状態を治療または管理するためのさまざまな選択肢の影響を評価するものと定義されている。理由として、臨床試験およびその他の試験は適切なケアを評価するのに役立つ反面、すべての試験には制限(マイナスイメージ)があると多くの研究者らは認めているためである。

Brown 氏は次のように述べる。「医療には多様なアプローチがあり、まさにたくさんのことを行っています。そして、しばしばどれが最善であるのかわからないといったことに遭遇します」例えば、進行癌患者のケアでは、こうした患者に「あらゆる治療や戦略がとられますが、われわれは、行われているケアに対して適切な舵取りを持っていません。」

シアトルにある Group Health Center for Health Studies(健康に関する試験のための集団医療センター)の Dr. Diana Buist 氏は、理想的には、比較有効性試験に、「実世界」のデータを調整して組み入れ

ることだという。というのも、ほとんどの臨床試験はしっかり管理され、均一な患者集団であるため、地域社会で治療を受けている大勢の患者を代表するものではないことが往々にしてある所以である。

NCI 支援の**乳癌サーベイランス・コンソーシアム試験**のもとでは、Buist 氏と共同研究者らは、地域のクリニックによる臨床試験を含めて、乳癌検診や診断に用いられる画像検査の比較有効性試験を行っている。「実地臨床における臨床試験は、多種多様な医療行為が存在する一患者、提供者、設備/診療所レベルにおいて一これらが、画像の結果に影響を与える。私たちは、多様性を減少させ、検診方法を最適にする地域医療における最も効率のよい乳癌検診を提供する方法を試みつつあります」と、同氏は言う。

通常の臨床試験とは異なり、比較有効性試験は、必ずしも二つの治療、医療手技に対してクリアな優劣の線引きを目的としているわけではないと、マサチューセッツ総合病院、臨床・経済学レビュー研究所の (ICER) Dr. Steven Pearson 氏は述べる。むしろ、これらの試験では有効性の全体像を見る場合も多い。

There are 18,000 randomized trials conducted every year and yet we always say we don't have enough good evidence.

—Dr. Steven Pearson

毎年、18,000件の臨床試験が行われ、それでもまだ確固たるエビデンスは十分得られないのです

たとえば昨年、ICER は、標準的な光学的大腸内視鏡とCT大腸画像(CTコロノグラフィーあるいは“仮想”大腸内視鏡)の比較有効性試験の結果を発表したが、この評価は、一定サイズのポリープを検出するという、大腸内視鏡の臨床試験における「有用性」の最終評価項目だけを目的としたものではなかった。この試験では、ポリープの検出に加え、むしろ死亡率、患者嗜好、検査料金および手技のリスクなどの各要因に関するデータが調査された。この**最終報告**は異なったシナリオによってCT大腸画像を格付けした。つまり、CT大腸画像検査に対するいくつかのあり得る保険償還レートによって、全く検診をしないグループおよび標準

内視鏡検査のグループに対する比較が行われたのである。

有効性を評価するため、こうしたより発展的なアプローチがどうしても必要だと Pearson 氏は言う。「毎年、18,000 件の臨床試験が行われ、それでもまだ確固たるエビデンスは十分得られないのです。」

### 全員を納得させることはできない

CER を支持する人々が多いが、医療制度の別の方面からは懸念も持ち上がっている。例えば、先月行われたホワイトハウスによる医療改正会議で、ファイザー社 CEO である Jeffrey Kindler 氏が、比較有効性試験の結果がそのまま保険補償内容の決定に反映されるのかどうかを問うた。

一部ではあるが、医療保険会社およびその加入者が CER を補償内容の決定に用いていることをハーバード大学医学部医療政策課主任で、メディケア(高齢者向け公的医療保険)、ブルークロス、ブルーシールドの医療保障諮問委員会のメンバーである Dr. Barbara McNeil 氏は説明した。

一部の腫瘍医も懸念を抱いている。「われわれは、より多くのデータを歓迎し、常に患者を治療するよりよい方法を模索しています」と、Community Oncology Alliance 代表であり、モンタナ州で開業する腫瘍医の Dr. Patrick Cobb 氏は述べるが、CER の結果が患者の治療選択肢を狭めてしまうのではないかと危惧している。「ある治療が、ほかの患者ではそうでなくても、その患者に対して、よりよい治療である場合があります。」

一方、Brown 氏の意見とは反対に、CER が(テーラーメイドでなく)“規定サイズ”の医療に繋がるのではないかというのは誤った概念である。「様々な方向から不均一性の問題を見ていくことを排除するといった性質は本来 CER にはない。研究責任者や助成金授与者らはこうした問題に関して専門家に報告しており、それは、NIH が CER に関与していくことの妥当性を認める十分な理由となるであろう。

—Carmen Phillips



## ■ベバシズマブが再発神経膠芽腫の治療に承認

米国食品医薬品局(FDA)は、致死的な脳腫瘍である**再発多形性膠芽腫**(GBM)患者に対して**ベバシズマブ**(アバステン)を迅速承認した。迅速承認とは、生命を脅かす疾病の治療を予備的なエビデンスに基づいて承認するものであり、真の臨床上の利益を確認するため、その後に追加試験を実施することが条件となっている。ベバシズマブは、腫瘍が成長する上で必要な新生血管の形成を阻害するモノクローナル抗体である。

この認可は、少数の患者に部分奏効が認められたが完全奏効に至った患者はいなかったという2つの初期相の臨床試験に基づくものであった。85人が参加した第1の試験は、約25%の患者に**部分奏効**(50%以

上の腫瘍縮小)が認められた。NCIが実施したもう1つの試験にはベバシズマブの投薬を受けた56人が参加をし、20%に部分奏効が認められた。再発多形性膠芽腫における1年生存率は、これまでの**救済化学療法**が約25%であったのに比べて、第1の試験は38%であった。

3月、FDAの抗腫瘍薬諮問委員会(Oncologic Drugs Advisory Committee)は、この疾病治療に対するベバシズマブの迅速承認を**満場一致で可決した**。新たに多形性膠芽腫と診断される患者を対象とするベバシズマブの**国際ランダム化第3相臨床試験**への登録が2009年中に開始される。

### 『NCI 広報誌キャンサーブレティン日本語版』

★メルマガ登録

<http://merumaga.yahoo.co.jp/Detail/7846/p/1/>

すべての記事タイトル訳が読めます。

### 『海外癌医療情報リファレンス』 <http://www.cancerit.jp>

NCIキャンサーブレティン2009年5月19日号

監修者名 九鬼 貴美 (腎臓内科医)  
後藤 悌 (呼吸器内科医/東京大学大学院)  
原 文堅 (乳腺腫瘍医/四国がんセンター)  
平 栄 (放射線腫瘍医/武蔵村山病院)  
古瀬 清行 (呼吸器内科医/日本・多国間臨床試験機構顧問)  
関屋 昇 (薬学博士)

顧問 古瀬 清行 (呼吸器内科医/JMT0:日本・多国間臨床試験機構)  
久保田 馨 (呼吸器内科医/国立がんセンター中央病院)

この翻訳に関して細心の注意を払っておりますが、全内容を保証するものではありません。

一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ