

■特集記事

「難治性白血病患児に新たな選択肢」

■癌研究ハイライト

- ・前立腺癌の低侵襲手術は利点と欠点を有する
- ・肝臓癌の治療法選択につながるマーカーが発見される
- ・遺伝子変異が悪性度の高い小児癌と関連
- ・同一患者の原発腫瘍と転移腫瘍を分析
- ・前立腺の腫瘍微小環境は免疫細胞の機能を変化させる

■クローズアップ

「マンモグラフィによる乳癌過剰診断の可能性」

■FDA 最新情報

「HPV ワクチン 2 種に対する FDA 承認: サーバリックス(女子)、ガーダシル男子」

「腎臓癌の新しい標的治療を FDA が承認」

特集記事

■難治性白血病患児に新たな選択肢

10月5日付けの Journal of Clinical Oncology 誌電子版に発表された2つの臨床試験によると、現在の治療に反応しない形態の急性リンパ芽球性白血病(ALL)若年患者の一部に、新たな治療選択肢がもたらされる可能性がある。両試験は米国国立癌研究所(NCI)の支援で Children's Oncology Group (COG:小児腫瘍グループ)が実施したものであり、それぞれの試験で難治性がん患者にとって目覚ましい成果がもたらされた。

最初の研究では、フィラデルフィア染色体(Ph染色体)として知られる遺伝子変異に関連する稀な型の ALL を患う小児および若年成人に対して、従来型の強力な

化学療法に**イマチニブ**(グリベック)を追加すると、疾患の再発なく生存期間の延長がみられた。Ph染色体は、白血病細胞に Bcr-Abl と呼ばれる融合タンパク質を生成させ、その作用はチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)と呼ばれる種類の薬剤イマチニブによって抑制される。小児期 ALL 症例の5%未満が Ph染色体に関連しているが、従来型の治療で治癒を得るのはこの病型を有する患者のわずか40%程度に過ぎない。

カナダのバンクーバーにあるブリティッシュ・コロンビア小児病院の Dr. Kirk Schultz 氏が率いる COG 研究チームは、5つの患者集団(集団毎にイマチニブの治療期間が延長されていく)において、1~21歳の Ph

染色体陽性 ALL 患者 92 人の治療を行った。患者の転帰を、以前の COG 試験で標準化学療法を受けた同様の患者群の転帰と比較した。イマチニブ治療期間が最長(連続 280 日)の患者では、3 年後の無再発生存率は 80.5%であった。以前の試験で標準治療を受けた患者でこの転帰に至ったのはわずか 35%程度であった。

「イマチニブ併用化学療法を受けた患児の早期転帰において Schultz 氏とその研究チームが目にした著しい改善は、Ph 染色体陽性 ALL 患児はイマチニブなどの TKI 剤を含む治療を受けるべきである、という強力なエビデンスです」と NCI 癌治療評価プログラムの小児がん専門医である Dr. Malcolm Smith 氏はコメントした。

この転帰が持続することを確認するためにはより長期的な経過観察が必要であり、その結果をより大きい患者集団で確認するべきである、と Smith 氏は述べた。イマチニブもしくは**ダサチニブ**などの「第二世代」TKI が、Ph 染色体陽性 ALL 患児の化学療法に追加されることで、より効果を発揮するかどうかを判断するためにさらに研究が求められる、と同氏は付け加えた。

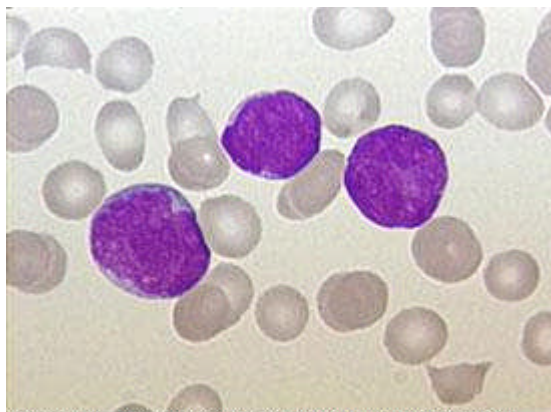
NCI の小児腫瘍学支部主任 Dr. Crystal Mackall 氏は、「今回の研究における 5 つの投与群のうち、イマチニブを最も多く投与された患者群のみに治療効果の増強が認められました。それにもかかわらず、注目すべきことは、この群において毒性の増加が全く見られなかったことです。毒性が増加することなく効果が現れることは癌治療において珍しいことですが、これがまさに効果的な標的療法を治療レジメンに組み込む際に期待される効果なのです」と言及した。

もう一つの研究では、小児を対象とする強力な多剤併用化学療法レジメンで治療された 16~21 歳の思春期および若年成人の ALL 患者は、成人を対象とする治療を施された患者よりも、生存期間が長くかつ無病期間も長かった。この年齢層の患者は、より若年の ALL 患児よりも転帰が不良となる傾向がある。

シカゴ大学小児病院の Dr. James B. Nachman 氏と COG の医師らは、寛解導入療法に速やかに反応した若者および若年成人の ALL 患者 164 人を対象として、**ビンクリスチン**、**ペグアスパラギナーゼ**、および**メトトレキサート**(静注)を含む多剤併用の標準的なもしくは強化された化学療法のいずれかの追加コースを受けるよう無作為に割り付けた。

強化された小児化学療法に割り付けられた患者のう

ち、89%が 5 年後も生存しており 81%に再発が認められなかった。標準的な小児化学療法に割り付けられ



急性リンパ芽球性白血病患児の血液に見られる癌細胞

た患者のうち、83%が 5 年後も生存しており 72%に再発が認められなかった。反応が速かった患者および反応が遅かった患者の両方(合計 262 人)では、78%が 5 年後も生存、72%に再発が認められなかった。

これらの研究結果は、これまでの研究から得たデータに加えて、小児用レジメンで治療される若年成人 ALL 患者の無再発生存率は成人用レジメンよりも 20~30%良好であることを示している、と著者らは記した。この違いの理由は分かっていない。考えられる説明としては、小児型レジメンでは、特定のタイプの抗白血病薬を組み合わせ、独特なやり方を行っていることが挙げられる、と Smith 氏は述べた。**現在進行中の試験**において、腫瘍内科医はこの COG 小児型レジメンで若年成人の ALL 患者を治療しているところであり、この点についてさらに明らかにされる可能性がある。

Nachman 氏らは、さらに、小児型レジメンをこの患者集団に用いる場合、第一寛解期に幹細胞移植を日常的に行うことは是認されないとみられると言及した。

今回の研究は、16~21 歳の ALL 患者は小児型 ALL レジメンで治療されるべきであるという説得力のあるエビデンスとなる、と Smith 氏は述べた。「成人用レジメンで治療を受けるこの年齢層の患者の転帰を小児用レジメンにおける転帰と比較した世界中のいくつかの研究は、いずれも、小児 ALL レジメンがより効果的であることを示しています」と同氏は付け加えた。

—Eleanor Mayfield

癌研究ハイライト

◆前立腺癌の低侵襲手術は利点と欠点を有する

前立腺癌男性において前立腺摘除を行うための、手術ロボットを用いた手技を含む低侵襲手術は、標準的な「開腹」前立腺摘除術よりも、いくつかの基準においては優れているが、失禁や勃起障害のリスクなど、他のいくつかの重要な結果においては劣っている。この研究は Journal of the American Medical Association 誌 10 月 14 日号で発表された。

2003 年から 2007 年の間に、すべての前立腺摘除術に対する低侵襲の前立腺全摘除術(MIRP)の割合は 1%から 40%以上にまで増加した。この増加は主にロボット手術の急速な普及によると研究者らは確信している。現在、**ロボット前立腺摘除術**は全 MIRP の 70%を占めると筆頭著者でボストンにあるブリガム&ウィメンズ病院の Dr.Jim C. Hu 氏は述べた。

この研究はランダム化臨床試験ではない。研究者らは NCI の SEER メディケアデータベースの医事請求データと診断データを用いて、MIRP を受けた男性 1,938 人と開腹手術を受けた男性 6,899 人を特定した。

MIRP と開腹手術が医師と患者においてどのような特性の違いがあるかを説明したうえで、研究者らは MIRP を受けた患者は入院日数が短く(2 日対 3 日)、輸血量が大幅に少なく、呼吸器や他の外科的合併症のリスクが低いことを明らかにした。しかし、泌尿生殖器合併症のリスクは術後 18 カ月において 2 倍以上であり、失禁のリスクは 30%増加し、勃起障害のリスクは 40%増加した。

追加の癌治療の必要性は両群間においておおむね同程度であり、どちらの手術も癌のコントロールという点では優劣はないことを示唆していると Hu 氏は説明した。またこの研究により、アフリカ系アメリカ人やヒスパニック男性では MIRP を受ける頻度は低いなどの MIRP に関係するいくつかの格差が明らかになった。

MIRP と比較した標準的な開腹手術に関する利用可能なデータを考慮すると、限局性前立腺癌の治療に手術を選択する男性にとって、開腹手術はこれまでどおり「標準的治療」であるべきだと Hu 氏は述べた。

◆肝臓癌の治療法選択につながるマーカーが発見される

肝臓の腫瘍にある小さな RNA 分子が、患者の予後判定の生物学的マーカーとなり、また、生物製剤インターフェロンの投与に適する患者の選別に利用できる可能性を示す**研究結果**が、New England Journal of Medicine 誌 10 月 8 日号に掲載された。この分子は、ヒトの遺伝子に約 1000 種類あるマイクロ RNA の 1 つである。マイクロ RNA は、数百ある遺伝子の活性を調節すると考えられている。

腫瘍における miR-26 と呼ばれるマイクロ RNA の量が少ない患者は予後不良ではあるが、他の患者よりインターフェロンによる恩恵を得られるとみられることが明らかとなった。マイクロ RNA は、何百もの遺伝子の活性を制御していると考えられており、一部は癌と関連がある。

「このマイクロ RNA は、腫瘍の悪性度がどのくらい高いか、また、インターフェロンが再発防止に効果のある

患者を識別するなど、医師にとって極めて有用であると考えている」と、NCI の肝臓癌発癌研究課(Liver Carcinogenesis Section)の主任で、この研究のリーダーである Dr. Xin Wei Wang 氏は述べた。この研究は、復旦大学(上海)、香港大学(中国)、オハイオ州立大学の研究者らと共に行われた。

本研究の本来の目的は、マイクロ RNA 量または発現の差が肝臓の 1 つである肝細胞癌の男女に見られる転帰の違いを説明できるかどうかを明らかにすることであった。この解析により、男女間に加え、悪性度の異なる患者間でも miR-26 の発現に差があることが判明した。

全体的として、miR-26 量の少ない患者群(男女とも)は、量の多い患者群より生存期間が短かった。両群の生存期間の差は、約 4 年であった。miR-26 量が少ない患者は予後不良ではあるが、これらの患者はイン

ターフェロンによる術後補助療法の効果をより得られるようであった。腫瘍の miR-26 量が少ない群において、インターフェロン投与群は、投与を受けなかった群より 7.7 年以上長く生存した。腫瘍での miR-26 量が正常の患者は、インターフェロンの効果がなかった。

miR-26 と予後あるいは治療反応との関係は、因果

関係を意味するものではないが、最近のマウス実験では miR-26 が腫瘍抑制因子として働く可能性を示すエビデンスを得られたと Wang 氏は指摘した。今後の研究は、別な患者群でマイクロ RNA を評価し、肝細胞癌の治療ターゲットとしての利用の可能性を調査することであるとも述べられている。

◆遺伝子変異が悪性度の高い小児癌と関連

骨格筋組織の発達をコントロールする遺伝子の変異により起こる悪性度の高い小児癌である横紋筋肉腫 (RMS) は、小児では診断時点で転移していることが多く、生存率が低い。研究者らは、RMS 患者の転移と予後不良に関連する線維芽細胞増殖因子受容体 4 (FGFR4) 遺伝子の変異を同定した。FGFR4 タンパクは、細胞増殖、成熟、生存の制御を助ける細胞内シグナル伝達に関与する受容体型チロシンキナーゼとして知られるタンパク質のファミリーに属している。この遺伝子は治療ターゲットになると、研究者らは考えている。この結果は、Journal of Clinical Investigation 誌 10 月 5 日付けで電子版に掲載された。

NCI、米国国立心臓肺血液研究所、ウエストミッド小児病院(オーストラリア)、全米小児病院(オハイオ州コロバス)の研究者らが本試験に参加した。これまでの研究は、RMS では FGFR4 遺伝子の発現量が高いことを示していた。この遺伝子は筋肉の発達中には活性があり、成人の筋肉では活性がないので、この研究チームは、FGFR4 遺伝子の発現が RMS に関与しているかどうかを調査した。マウスモデルを使い研究者らは、FGFR4 遺伝子発現を抑制することでヒトの

RMS 細胞の増殖と肺への転移を阻止したことを示した。ヒト RMS 腫瘍検体の FGFR4 遺伝子の塩基配列を決定したところ、タンパク質のチロシンキナーゼ部分に変異が起きている腫瘍が 7% 以上あることが判明した。これらの変異のいくつかは、タンパク質が過度に活性化する原因であった。受容体型チロシンキナーゼの活性を増加させる変異は既に別の癌で見られているが、研究者らは、RMS で受容体型チロシンキナーゼが変異しているのはこれが初めてであると指摘する。

一連の試験や動物試験で、2 つの FGFR4 遺伝子の変異が腫瘍増殖、RMS 細胞死の減少、RMS 細胞の転移能力の増強の原因であることを確認した。

肺胞および胎児の RMS で見られた変異は、STAT3 経路を介して作用すると思われた。これらの変異があるマウス RMS 細胞も、FGFR4 阻害剤の処理に対して感受性がより高かった。これは、「長期生存が難しい転移性 RMS の患者とオーダーメイド治療に直接に関連します」と、筆頭著者である NCI の小児腫瘍学支部の Dr. Javed Khan 氏は述べた。

◆同一患者の原発腫瘍と転移腫瘍を分析

次世代の DNA 解読技術を使い、カナダの研究者らは、同一患者から 9 年間隔で採取した 2 つの乳腺腫瘍の遺伝子変化を比較した。二次性腫瘍(転移)には、乳癌診断時に採取した腫瘍には見られなかった遺伝子変化があった。つまり、「著しい変化が病状の進行に伴って起る可能性がある」ことを示唆していると、研究者らは Nature 誌 10 月 8 日号で報告した。

「ゲノム量の点では、癌には著しい変化がありますが、

さらに原発癌はその始まりの時から不均一であった」と、BC がん研究所(バンクーバー)の主任研究員である Dr. Samuel Aparicio 氏は述べた。「何十年の間、癌細胞は不均一であるに違いないとわかっていたが、ここにきて、それが解明されようとしている。」

研究者らは、二次性腫瘍から 32 個の遺伝子変異を見つけた。このうち 19 個は原発癌にはなかったものであった。(この 19 の変異体は放射線治療の結果か、

あるいは腫瘍本来の進行の結果なのかは不明であった。)治療前および転移前の原発腫瘍にどのような変異があるのかを知ることにより、原発癌の原因となる遺伝子要因の発見を容易にする可能性がある、研究者らは述べた。

この知見について尋ねられた時、スローンケタリング記念がんセンターの Dr. Joan Massagué 氏は、「癌は本来偶然によって起こり、そしてどのようにでも体内で変化できるため、癌がさまざまな過程を経て変化し

ていくことが明らかになると予想される」と述べた。今回のような試験は、腫瘍の変化が「どのような状況でも起りうる」ことを示しているが、Massagué 氏は、特定の報告からより幅広い結論を出すことに対して警告している。

Massagué 氏は、米国癌学会(AACR)が主催した転移に関する最近の記者会見で意見を述べた。

◆前立腺の腫瘍微小環境は免疫細胞の機能を変化させる

腫瘍が免疫系から逃れるためにとる過程については依然として多くのことが解明されていない。このたび NCI 癌研究センターやフレッドハッチンソン癌研究センターの研究者らも参加するチームが、腫瘍特異的な免疫細胞がマウスの前立腺腫瘍微小環境に遊走してくると、通常の抗腫瘍活性から免疫抑制機能に切り替わることがあることを示した。この報告は Journal of Immunology 誌 10 月 15 日号に掲載された。

腫瘍特異的 CD8+T 細胞は、ひとたびマウスの前立腺腫瘍微小環境に入ると、非特異的 T 細胞を分裂増加させ腫瘍を攻撃させるという通常の免疫反応を阻止し始めることを研究者らは明らかにした。

この免疫抑制活性は、一つには腫瘍微小環境内の CD8+T 細胞が分泌する物質によって引き起こされるようであった。これらの物質のひとつである TGF-β は細胞の増殖や分化を制御し、癌や他の病気において役割を果たすタンパク質である。TGF-β に対する抗体を使うと、CD8+T 細胞の抑制作用への切り替えが阻

害された。

TGF-β がこの過程に必要などうかは明らかではないが、CD8+T 細胞は腫瘍微小環境に浸潤した後は免疫細胞を抑制するだけであったと研究者らは指摘した。それにひきかえ他の部位(この研究では同じマウスのリンパ節)から分離した CD8+T 細胞は非特異的 T 細胞の増殖を抑制できなかった。研究チームは、腫瘍微小環境における免疫抑制シグナルを、その領域に CD4+T 細胞を導入することによって止められることも明らかにした。CD4+T 細胞が追加されると、前立腺腫瘍から分離された CD8+T 細胞は他の T 細胞の増殖を抑制することはなくなり、分泌する TGF-β も少なくなった。

これらの発見から、著者らは「これらの経路を遮断する新しいアプローチによって、より持続的で効果的な抗腫瘍 T 細胞反応を引き起こすことが今以上に強化できるであろう」と結論した。

クローズアップ

■マンモグラフィーによる乳癌過剰診断の可能性

—読者リクエスト記事—

マンモグラフィーによる乳癌検診を支持する意見の根拠は明快に思われる。つまり、マンモグラフィーは症状

の現れる前に癌を検出できるということである。マンモグラフィーによる検診を受けた女性の方が受けていない女性よりも乳癌による死亡が少ないことが複数の臨床試験で示された。

しかし、マンモグラフィーで検出されたごく初期の乳癌のなかには、必ずしも増殖せず、生命にかかわる可能性が低いものがあるとしたらどうであろうか。害のない癌という概念は常識では考えられないことのように思えるが、このような癌は存在するのである。

癌の中には、まったく増殖しない、あるいは増殖が非常に遅いために臨床的に発見されないものがある。乳癌とは無関係な病因により死亡した40歳から70歳の女性に剖検研究を行うと乳腺腫瘍が見つかる。また、**2008年に行われた研究**では、ごく初期の浸潤性乳腺腫瘍には自然消退するものがあることが示唆され、物議を醸した。

過剰診断

患者の生存期間中に臨床上問題になることのない腫瘍の同定は、過剰診断として知られている。

「過剰診断により、そもそも治療する必要のない癌を“治療する”ことになる場合がよくあります」と国立衛生研究所(NIH)の疾患予防局長で癌検診専門家の Dr. Barry Kramer 氏は述べている。

進行する乳癌と進行しない乳癌とを医師が見分けることができないために、多くの場合、このような「過剰診断された」腫瘍に対して外科切除を行ったり、場合によっては放射線療法、化学療法、ホルモン療法を行ったりすることになる。したがって、なんの効果も得られない不必要な治療を受ける女性もいるが、毒性作用を及ぼすこともあり、著しい副作用が生じることも多い。

試験では、乳癌に加え、**前立腺癌**や肺癌などのいくつかの癌の検診で過剰診断が行われていることを強く示唆していると Kramer 氏は述べている。

乳癌の過剰診断がどの程度行われているかについては、正確には明らかになっていない。7月に British Medical Journal 誌に発表された論文では、マンモグラフィー検診で検出される腫瘍の3例中1例が過剰診断であったとデンマークの研究者らは推定している。この推定は、オーストラリア、カナダ、ノルウェー、スウェーデン、英国における公的なマンモグラフィー検診プログラムの導入前と導入後の乳癌発症率の解析結果に基づいている。

2006年の研究は、スウェーデンでのマンモグラフィー検診を受けた女性の25年にわたる追跡調査に基づいており、乳癌の6例中1例が過剰診断であると結論づけている。その他の研究では、過剰診断は5%から32%と推定されている。



マンモグラムは電離放射線を使用して乳房組織を撮像し、癌検診に用いられる。

「症例を未来から現在へ」

いくつかの要因により、乳癌の過剰診断の推定値が異なってくる可能性がある。1つは、マンモグラフィーで検出された初期の浸潤性腫瘍と**非浸潤性乳管癌(DCIS)**の両方を研究者が数に入れているか、それとも浸潤性腫瘍だけを数えているか、ということである。「浸潤性癌だけを数えているのであれば、推定値は低くなります。DCISも数に入れているのであれば、推定値は総じて高くなります」と Kramer 氏は述べている。

もう1つの要因は、癌の発症率の時間的傾向について研究者がどのように仮説を立てているかということである。「過剰診断が行われていなければ、(マンモグラフィーによって)将来診断されるはずの症例が現在診断されることになるはずですよ」と Kramer 氏は言う。言い換えれば、マンモグラフィーによって乳癌の症例が1例早期に検出されれば、後に検出される癌が1例少なくなるということである。

これがデンマークの研究者らの仮説であると NCI の統計研究・応用支部の Dr. Kathleen Cronin 氏は説明している。「彼らは、マンモグラフィー検診開始後に毎年診断される新しい乳癌症例の数はマンモグラフィー検診導入前と同じ傾向をたどっただろうと仮定したのです」と Cronin 氏は言う。

しかし実際には、マンモグラフィー検診プログラムが確立された時期とおおよそ一致する1980年代から2001年にかけて、新たに乳癌と診断された症例は年を追うごとに増加していたのである。出産年齢の上昇や閉経後のホルモン治療の使用など、乳癌発症リスク因子の変化も症例増加の一因となった可能性があることに Kramer 氏は言及している。過剰診断も一因となっている可能性がある。

分子的特徴

注目すべき点は何であろうか。デンマークの研究者らが乳癌の過剰診断の程度を過大推定したと考えてい

る研究者も多い。しかし、治療の必要のない一部の癌もマンモグラフィーによって診断されるということをほとんどの研究者が認めている。

過剰診断の程度はいまだ十分に推定されていないとすることを認識し、不必要で毒性作用を及ぼすことの多い治療を一部の女性が受けなくてすむようになることを願って、研究者らはマンモグラフィーによる乳癌の過剰診断率をより正確に推定する方法の開発に奮闘している。Cronin氏は、他の要因の中でマンモグラフィーがどのように乳癌発症率に影響を与えているかをさらに解明するために研究を行うNCI支援の研究者共同事業体(コンソーシアム)の科学コーディネーターである。

過剰診断は、集団における経時的な乳癌発症率を比較することにより、集団レベルで特定できる。関連データは乳癌サーベイランス・コンソーシアム(BCSC)およびNCIのメディケア・SEERデータベースで入手することができる。時系列データはこれらの研究の重要な側面である。BCSCは発足から15年以上にわたり、癌患者86,700人を含む女性2,017,869人の情報を収集してきた。

乳癌の過剰診断の問題を解決する1つの方法は、究極的には分子医学の発達から生まれるのかもしれないということに研究者らの意見は一致している。分子医学が発達すれば、マンモグラフィーによって検出された腫瘍を進行するものと進行しないと考えられるものに医師が識別できるようになる。

「将来的に問題とならない腫瘍を識別できれば、患者を不必要に治療することを避けられます」とNCIの癌バイオマーカー研究グループの主任であるDr. Sudhir Srivastava氏は言う。「また、分子的特徴に

基づいて進行性腫瘍と非進行性腫瘍とを識別することは、NCIの支援による早期発見研究ネットワークで現在行われている研究分野です」とSrivastava氏は説明した。

当面のところ、定期的なマンモグラフィー受診を継続すべきかどうか迷っている40歳以上の女性に対し、NCIの応用研究プログラムの乳癌検診専門家であるDr. Stephen Taplin氏は次のようなアドバイスをしている。

「現在では、治療方法が向上し、検診が広く行われるようになったため、20年前に比べて乳癌で死亡することがあらゆる年齢層で少なくなりました。1人の女性個人に対するマンモグラフィーの利点をはかる簡単な方法はありません。しかし、リスクの推定方法を向上させるために研究を行っています。明らかになっていることは、平均して、50歳から75歳までの女性では、マンモグラフィー検診を受けることで、乳癌で死亡する可能性が20%低下するということです。40歳から49歳までの女性では、死亡率の低下はみられるもののわずかであり、利点と害のどちらか大きいかについてはさらに不明です。」

「利点と害のどちらか大きいかは、それぞれの女性が担当の医師から意見を聞いて判断するのがいちばんいいでしょう」Taplin氏はこう続ける。「何が自分にとって大切かを考えてください。マンモグラフィーで異常が発見されたときにどう感じるか考えてみることです。それから自分自身にとってよいと思う判断をしてください。」

- Eleanor Mayfield

マンモグラフィーを用いた乳癌検診の利点と限界についての詳細は、以下のサイトを参照のこと。

乳癌検診 (PDQ®) :

(※財団法人 先端医療振興財団『癌情報サイト』日本語訳へリンク)

患者向けページ (日本語版)

http://cancerinfo.tri-kobe.org/for_patient/pdq/summary/JP/CDR0000257995.html

専門家向けページ(日本語版)

http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/summary/japanese.jsp?Pdq_ID=CDR0000062751

米国予防サービス作業部会 (U.S. Preventive Services Task Force)

乳癌検診に関する推奨事項(原文) <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/brcanrr.htm>

FDA 最新情報

■HPV ワクチン 2 種に対する FDA 承認: サーバリックス(女子)、ガーダシル(男子)

子宮頸癌および頸部前癌病変を予防する第二のワクチンを FDA が承認したことを、ワクチン製造業者(グラクソスミスクライン社、GSK)が先週発表した。承認は、6 カ月間にわたってワクチン(サーバリックス)の正規連続接種 3 回を行った被験者の 93%に前癌性病変の予防が示された大規模臨床試験のデータに基づいたものである。

サーバリックスは、ヒトパピローマウイルス(HPV)のうち、HPV16 型および 18 型を特異的に予防する二価ワクチン構造で、この 2 つの型は北米における子宮頸癌の原因の 3/4 を占めている。臨床試験データにおいても、HPV31 や他の腫瘍誘発性(発癌性)の HPV 型に伴う前癌性病変に対し、サーバリックスが弱い予防をもたらすことが示されていると GSK は声明で説明した。同社では、ワクチンは年内に米国内で接種可能になると見込んでいる。

先週、FDA は、HPV ワクチンであるガーダシルを男児における生殖器疣(いぼ、疣贅)予防の目的でも承認した。ガーダシルは、女兒および若い女性の子宮頸癌予防として既に承認済みであり、実際に用いられている。ガーダシルは四価ワクチンで、4 種類の HPV 型(16 型、18 型、6 型、11 型)による感染を特異的に予防する。HPV6 型および 11 型は、発癌性はないと考えられているが、生殖器疣の原因となる。

FDA は、16~26 歳の男性 4,000 人以上のランダム化臨床試験でガーダシルが HPV6 型および 11 型に

伴う生殖器疣贅に対して 90%の予防効果を示したデータに基づき、9~26 歳の男児・成人男性用としてガーダシルを承認した。FDA は、承認発表のプレス声明で、9~15 歳の少年の免疫反応を検討する試験が行われたことを説明し、「試験結果では、免疫反応は 16~26 歳の年齢群と同等に良好であることが認められ、本ワクチンは同等の有効性を有することが示された」と述べた。

HPV16 型感染と特定の種類の頭頸部癌、特に中咽頭癌(扁桃および舌根)の関連に関しては、多くの研究で明らかにされている。こうした癌はこの 10 年で罹患率が増加している。そのため、HPV ワクチン接種が男女双方に普及することによって、より広い癌予防効果をもたらす可能性があるという研究者らもいる。

HPV と頭頸部癌の関連性を特定した研究者の一人であるオハイオ州立大学の Dr. Maura Gillison 氏は、「ワクチン接種が HPV 関連扁桃癌の増加傾向を減少させる可能性は充分にある」と述べた。また、Gillison 氏は、ワクチン接種が経口 HPV16 感染を予防できるか検討する臨床試験が近い将来行われることを期待しているとも述べた。

FDA 認可ワクチンの投与を医学界に勧告する CDC 予防接種実施諮問委員会は、生殖器疣予防のため男性に HPV 予防注射を勧告するかどうか今週後半にも決定する予定である。

■腎臓癌の新しい標的治療を FDA が承認

先日 FDA がパゾパニブ(Votrient)を承認し、進行腎臓癌の治療には現在 6 種類の治療薬が使用可能となった。承認は、プラセボ投与患者と比較した無増悪生存率(PFS、腫瘍の増殖がみられない生存率)の改善を示した国際的な第 3 相臨床試験の結果に基づいて行われる。試験では、本剤による全生存期間の改善はみられなかった。

今月始め、FDA の抗腫瘍薬諮問委員会は、10 対 0

でパゾパニブの承認を可決した。この決定は、重度の肝損傷による死亡 3 例を始めとするパゾパニブに伴う副作用について、FDA 当局の審査スタッフから懸念が指摘されたにもかかわらず行われた。特に他に効果的な治療があることを考えると、この副作用は「対象母集団である患者におけるパゾパニブの利点/リスク比」についての疑問を呼び起こしたことを FDA 検討委員らは報告書に記載した。

試験の結果は、今年前半の米国臨床腫瘍学会年次総会で発表され、プラセボ投与患者群の PFS は 4.2 カ月だったのに対し、パゾパニブ投与患者群の PFS は 2 倍以上の 9.2 カ月であった。無増悪生存期間は、それまで無治療であった患者で最も大きな改善を示し、プラセボ群 2.8 カ月に対しパゾパニブ群 11.1 カ月であった。試験で最も多くみられたパゾパニブの副作用

は、下痢、高血圧、ALT 肝酵素上昇(肝損傷の一般的指標)であった。

現在、パゾパニブとスニチニブ(Sutent)を比較する企業主導の**第 3 相臨床試験**で患者登録が行われている。

『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10月20日号

監修者名 吉原 哲 (血液内科・造血幹細胞移植／兵庫医科大学病院)

榎本 裕 (泌尿器科医)

金田 澄子 (薬学)

九鬼 貴美 (腎臓内科)

林 正樹 (血液・腫瘍医／敬愛会中頭病院) 監修

顧問 古瀬 清行 (JMT0: 日本・多国間臨床試験機構)

久保田 馨 (肺内科／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