

～米国癌学会 (AACR) 特集～

■特集記事

「長期間の追跡調査によりラロキシフェンによる乳癌リスクの減少が確認」

■癌研究ハイライト

- ・マイクロ RNA がトラスツズマブ耐性および脳転移と関連
- ・糖尿病薬メトホルミンがマウスの肺癌を予防
- ・癌リスクの評価ツールには定期的な再調整の必要性
- ・気道細胞分析により癌リスクがもっとも高い喫煙者を特定
- ・ペプチドは化学療法剤が腫瘍の奥深く浸透する手助けをする

■特別レポート

「臨床試験によりさらに進められる肺癌治療の個別化」

■FDA 最新情報

「非小細胞肺癌に対する維持療法としてエルロチニブを承認」

「放射線治療機器の承認手続き変更を発表」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

- ・ ディレクター報告
- ・ ゲストディレクター報告
- ・ スポットライト
- ・ 注目の臨床試験
- ・ コミュニティ情報
- ・ 米政府規制情報
- ・ がん規制情報
- ・ その他の情報

特集記事

■長期間の追跡調査によりラロキシフェンによる乳癌リスクの減少が確認

ラロキシフェン(エビスタ)およびタモキシフェンの両薬は乳癌リスクが高い女性において乳癌の発症を大幅に低下させ、さらにラロキシフェンの副作用はタモキシフェン

より少なく軽いものであるとの大規模乳癌予防試験の長期追跡結果が、昨日、ワシントン D.C.で開催中の米国癌学会(AACR)年次総会で発表された。

NCI が支援をした STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifen) 試験のこの結果は、ほとんどの部分が 2006 年に発表された同試験の初期解析と一致するものであった。このときの結果により、最終的に FDA は乳癌リスクが高い閉経後の女性におけるリスク低減のためにラロキシフェンを承認した。同試験に参加した 19,000 人以上の女性をさらにほぼ 3 年間追跡したデータによると、ラロキシフェンは、浸潤性乳癌および非浸潤性乳癌に対する予防効果の面ではタモキシフェンより多少落ちるが、タモキシフェンより明らかに安全で子宮内膜癌などの稀な副作用リスクも大幅に減少した。

最新の STAR 試験の結果および選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) として知られる薬剤であるタモキシフェンとラロキシフェンの乳癌予防の全データは、「女性たちにとってよいニュース」であると、同試験を率いた NCI の共同研究グループである National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (全米乳癌・大腸癌術後プロジェクト) の Dr. D. Lawrence Wickerham 氏は述べた。彼は、「乳癌リスクが高い閉経後女性には、今ではそのリスクを減らす 2 つの選択肢があります」と述べた。

「これらのデータは、プライマリ・ケア (一般開業医による初期診療) に携わる人々にはとりわけよいニュースだと思います」と、ダナ・ファーマー癌研究所の『癌リスクと予防プログラム』の理事長である Dr. Judy Garber 氏は記者会見で述べた。特に骨粗しょう症の予防と治療 (これも FDA によって承認されている) にラロキシフェンを頻繁に投与し痛みを和らげていることを考慮すると、この結果は、「(乳癌リスク低減のために) プライマリ・ケア医がもっと頻繁にラロキシフェンについて話し合うことを促す」はずであると Garber 氏は述べた。

Wickerham 氏は、化学予防とも呼ばれる癌予防や癌リスク低減のために薬を服用する考えは、説得するのが難しいことだと認めた。彼は、「化学予防はまだ初期段階です」と述べ、「STAR 試験のこれらのデータは、心臓病予防などの分野で行われているのと同じレベルまで化学予防を引き上げるために重要なステップです」と続けた。心臓病予防分野では、高血圧や脂質異常といった心臓病の前段階の治療のために薬物療法が広く用いられている。

5 年間タモキシフェンを服用した乳癌リスクの高い女性は、プラセボを服用した同様のリスクの女性より 50% 近く乳癌リスクが減少したことを示した Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) の結果をうけて、タモキシフェンは 1998 年より乳癌リスク低減のための使用が認められている。しかしタモキシフェンは癌予防薬としての人気がない。タモキシフェンの服用が少ないのは、子宮内膜癌や危険な血栓のリスク増加といった潜在的な副

作用に対する心配が原因となっている。

しかし、タモキシフェンやラロキシフェンの潜在的リスクは誇張されてきていると、テキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンターの乳腺腫瘍内科学部門の学部長である Dr. Gabriel Hortobagyi 氏は記者会見で述べた。例えば、BCPT ではタモキシフェンを服用した女性の子宮内膜癌発症リスクの増加は有意ではあったが、そのリスクは 1% にも満たないものであった。

タモキシフェンと同様に、ラロキシフェンも臨床試験において乳癌リスクの減少を示唆している。その結果、STAR 試験は、(広く用いられている NCI の乳癌リスク評価ツールに基づき) 乳癌リスクが上昇した閉経後女性に対して大接戦なこの 2 剤をテストするために行われた。STAR 試験に参加した女性は、平均して乳癌の生涯リスクが 15% 高かった。参加者は、5 年間毎日どちらかの薬剤を服用するように無作為に割り付けられた。

追跡中央値 47 カ月の最初の STAR 試験解析の発表では、両剤は浸潤性乳癌のリスク低下において同等の効果であった。しかし最新の解析では、ラロキシフェンの効果は時間の経過とともに低下することが示唆されている。追跡中央値 81 カ月では、ラロキシフェンの浸潤性乳癌に対するリスク低下は、タモキシフェンの効果のおよそ 76% であった。非浸潤性乳管癌 (DCIS) や上皮内小葉癌として知られる状態を含む非浸潤性乳癌に関しては、初期解析では、タモキシフェンはラロキシフェンよりわずかに効果的であった。この結果はより長期の追跡にも当てはまったが、その差は縮まり、ラロキシフェンはタモキシフェンの効果のおよそ 78% であった。

副作用の面ではラロキシフェンは変わらず優れており、タモキシフェンを服用している女性と比較して、子宮内膜癌のリスクは 45% 少なく、深刻な血栓のリスクは 25% 低かった。

この知見は、「これらの薬剤の長期間のベネフィットを支えるエビデンス」を増大させると、ペンシルバニア大学アブラムソンがんセンター (フィラデルフィア市) の癌コントロールプログラムの共同理事長である Dr. Katrina Armstrong 氏は述べた。今必要なものは、「(ラロキシフェンやタモキシフェンを) 用いる障壁を理解するための積極的な取り組みと、これらの薬剤が適応であり選択肢となる女性を医療者が識別するのを助ける臨床的意思決定支援ツールの実施です」と、Armstrong 氏は続けた。(捕捉記事参照)

要するに、医療従事者、すなわちプライマリ・ケア医がこれらの決定を導くために、「リスクの層別化を行い、コレステロールのようなバイオマーカー無しに予防薬を処方することを安心しておこなう」ことに到達することであると

Armstrong 氏は続けた。

「タモキシフェンが乳癌リスク低減のために FDA の承認を得て12年後経った今でさえ」、ラロキシフェンやタモキシフェンを服用することについて、患者と「いまだそのような会話をするのを(多くの臨床医は)敬遠しています」と、クリーブランド・クリニック乳房センターのハイリスク・クリニックの共同理事長である Dr. Katherine Lee 氏は述べた。「私は毎日高リスクである女性を診察しています。つまり彼女たちは私から化学予防の説明を受け、そしてタモキシフェンやラロキシフェンがリスクを下げるための現在の選択肢であることを聞かされます」と Lee 氏は述べた。

こうした会話が敬遠される理由の一つは、臨床医と患者の両者の側で副作用の心配が再燃することであると Lee 氏は同意した。しかし、血圧やコレステロールの薬物療法と癌予防の薬物療法にはもう1つ決定的な違いがあると彼女は強調した。つまり、臨床医と患者の両者にとって経過観察が困難なエンドポイントである。「医師は数字を追いかけることを好みます」と STAR 試験の責任医師の1人である Lee 氏は述べた。「ラロキシフェンやタモキシフェンを服用しても変化する数字がありません。患者のリスクが改善しているかどうかを報告することができません。このことがさらに事態を難しくしているのです」。

--- Carmen Phillips

臨床医の意思決定支援ツール

ペンシルバニア大学アブラムソンがんセンターでは、臨床医が患者と乳癌の化学予防の選択肢の話し合いを補助するために、Armstrong 氏らが、プライマリ・ケア診療(※一般開業医による初期診療)を広めるための意思決定支援ツールを開発している。これらのツールによって、臨床医が家族の病歴や生殖リスクといった健康上のリスク評価から情報を入手し、中央の電子医療記録システムに組み込んである意思決定支援ツールにつなぐことができるようになる。

この試みは臨床段階で試験的に行われており、来年にはより広範囲に展開する予定である。希望は、「どの人がラロキシフェンあるいはタモキシフェンから最大の効果が得られる女性かを判断する核心が得られることです。つまりその人たちは絶対的利益が(罹患リスクの)閾値をはるかに超えており、薬物療法を提供されなければなりません」と Armstrong 氏は述べた。

もしこのような取り組みにより乳癌の死亡率減少を示すことが出来れば、「これは、医療者が患者の本当の個別化をさらに進めていく上で大きな推進力となると思います」。

癌研究ハイライト

◆マイクロ RNA がトラスツズマブ耐性および脳転移と関連

マイクロ RNA(miRNA)量の上昇と、HER-2 陽性乳癌患者の標的薬であるトラスツズマブ(ハーセプチン)耐性に関連があることが研究者により示された。別の研究チームはメラノーマ患者の脳転移から miRNA の '特性(signature)' を発見した。これは初期の原発腫瘍にも存在し、脳転移リスクの高いメラノーマ患者を識別可能にするかもしれない。これら2つの研究結果は昨日の米国癌学会(AACR)年次総会で発表された。

前者の研究は、実験的に miR-21 量を上げた HER-2

陽性乳癌細胞株は、miR-21 の少ない細胞株に比べ、トラスツズマブに耐性を有することがテキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンターの研究チームにより示されたもので、Dr. Dihua Yu 氏の研究室の大学院生 Sumiyah K. Rehman 氏が記者会見で今回の知見を発表した。トラスツズマブ治療に耐性である HER-2 陽性腫瘍患者のサンプルでも miR-21 量が増加していた、と Rehman 氏は説明した。

乳癌の細胞株およびマウスモデルのいずれにおいて

も miR-21 量を抑えることでトラスツズマブ感受性が上昇した。また、低量の miR-21 は癌抑制因子遺伝子 PTEN の発現量減少と関連していた。PTEN はすでにトラスツズマブ耐性との関連が示されている。今回の知見から miR-21 および PTEN の発現が「トラスツズマブ治療に反応するか否かのバイオマーカーになるかもしれない」と Rehmen 氏は述べた。

後者の研究は、ニューヨーク大学医学部の研究者らがメラノーマ患者集団 59 人の転移腫瘍サンプルを分析したところ、脳転移サンプルでは他の部位の転移と異なるレベルの miRNA の特性が 7 種確認された。この特性は別の患者集団 36 人のサンプルでも検証できた、と研究代表者の Dr. Eva Hernando 氏は報告

した。同じ患者の原発腫瘍からも、転移巣ほどではないが同種の RNA のうち一部の指紋が認められた。

細胞株およびマウスモデルでの研究で、遺伝子特性にある miRNA の一種 miR-199-3p のサイレンシングと関連してメラノーマ細胞が上皮細胞に接着し脳へ転移する能力を獲得することが示された。

Hernando 氏は、これら miRNA 特性により「(メラノーマ)患者で脳転移リスクの高い人を識別できるかもしれない」と述べ、これらの患者がサーベイランス強化や臨床試験への登録により識別される可能性を示した。これら関連する miRNA の一部は「新治療法の標的になるかもしれない」と Hernando 氏は述べた。

◆糖尿病薬メトホルミンがマウスの肺癌を予防

糖尿病薬メトホルミンにより、たばこに含まれる発癌物質に曝露されたマウス腫瘍の発生が予防されたことが AACR 年次総会で発表された。メトホルミン投与マウスでは、未処置マウスに比べ、ニコチン由来ニトロソアミンという発癌物質に曝露させた後の肺腫瘍の大きさが 53% 減少した。マウスにはヒトで効果を発揮する量の経口メトホルミンを 13 週間投与したという。

今回の結果を発表した代表研究者で NCI 癌研究センター所属の Dr. Phillip A. Dennis 氏は、「癌予防薬としてのメトホルミンは非常に興味深い」と述べた。「たばこに含まれる主要発癌物質に曝露したときに発生する肺腫瘍の半分以上を予防することができました。これは事実であり、大きな減少率です」。Dennis 氏のグループは FDA 承認薬メトホルミンを肺癌リスクがもっとも高い人に投与する臨床試験を計画しているという。

メトホルミンを注射によりマウスに投与したところ、薬

剤濃度は高くなり抗癌作用はさらに強くなった。結果、未投与群と比べ肺癌が 72% 減少した。この投与法は人での癌予防には適さないが、より強力な類似物質であればメトホルミン自体より効果的かもしれない、と Dennis 氏は指摘した。化学予防薬は何であれ毒性を最小限にすることが重要であるが、メトホルミンのマウスでの忍容性は良好であった。実のところ、処置したマウスの肝臓に毒性を示す徴候はなかったばかりか、未処置のマウスより健康であった。

今回の研究は肺癌予防でのメトホルミンの可能性を初めて示した研究と言えそうだが、乳癌のマウスモデルを用いた前臨床試験でも同様に効果ありとの結果が出ている。さらに、何十万人という 2 型糖尿病患者における疫学研究でも、メトホルミンを服用する患者では多くの癌のリスクが低下することが示されている。これらの結果はともに、癌のさまざまな臨床症状に対するメトホルミンの効果について研究する根拠となる、と研究者は述べた。

◆癌リスクの評価ツールには定期的な再調整の必要性も

一般にゲイル(Gail)モデルとして知られる女性の乳癌リスク評価のための統計ツールに、結果に影響を与えうる集団において常に変動する統計値を計上するためには、このようなツールを定期的に更新する必要が

あることが新たな研究で示唆されたと 4 月 5 日付オンライン版 Journal of Clinical Oncology 誌で報告された。

ゲイルモデルの追試研究によると、このツールは2つの集団ベースの大規模コホート研究における女性の浸潤性乳癌の患者数を過小評価していた。つまり、再調整されたモデルに基づく**タモキシフェン**や**ラロキシフェン**などの予防的化学療法の対象になったかもしれない少数の女性が、その推奨閾値に達しないことを意味していた。このコホート研究とは NIH-AARP Diet and Health Study（米国国立衛生研究所(NIH)-アメリカ退職者協会(AARP) 食生活と健康試験)および **Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial**[前立腺癌、肺癌、大腸癌、卵巣癌(PLCO)スクリーニング試験]であった。

アメリカ国立癌研究所 Division of Cancer Epidemiology and Genetics(癌疫学・遺伝学部門)の Dr. Ruth M. Pfeiffer 氏率いる研究者らは、この過小評価の主な原因は、ゲイルモデルを開発するのに用いられた乳癌罹患率(1983年から1987年のSEER データ)と、追試で用いられたコホート研究で対象となった期間における罹患率(1995年から2003年の NIH-AARP および 1993年から2006年の PLCO)との差異にあるとした。

アメリカにおける乳癌罹患率は1990年代に徐々に上昇し、2000年頃に横ばいになったが、更年期のホルモン治療が乳癌リスクと関連付けられた2003年以降に大幅に低下した。モデルのパフォーマンスは、それ

が1995年から2003年のSEER データ上の浸潤性乳癌の罹患率に更新された後、大きく改善したと研究者らは指摘する。ゲイルモデルは、追試が2003年から2006年のPLCO データに限定して適切に調整された。

多くの女性と医療関係者は、乳癌予防についての判断に必要な情報を得るために、乳癌リスク評価ツール(BCRAT:**Breast Cancer Risk Assessment Tool**)と呼ばれるゲイルモデルの一般公開バージョンを用いる。女性の病歴や出産歴だけでなく乳癌の家族歴も考慮に入れるこのツールは、SEER プログラムから得られる罹患率のデータを使って更新され、今後も定期的な更新が継続されると研究者らは言う。最新のSEER の罹患率は Gail モデルに組み入れられている初期の罹患率と類似しているため、更新を行うことが現在のBCRAT の結果に大きな影響を与えることはないと思われるが、将来的にさらに重要な役割を担う可能性がある。

「われわれの研究で、リスクモデルが臨床的判断の際に引き続き有用であることを保証するためには、モデルが定期的に更新されなければならないことがわかった」と Pfeiffer 氏は言う。「重要なのは、正確なリスク予測をするためには、モデルに影響を与える集団の統計変化に長期にわたって注意を払う必要があるということである」。

◆ 気道細胞分析により癌リスクがもっとも高い喫煙者を特定

喫煙者および元喫煙者の気道細胞にみられるあるシグナル伝達経路の異常な活性化は、肺癌発生の初期段階であることが研究者により確認された。さらに、前癌病変を有する患者でこのPI3Kという経路を阻害する化合物を特定した。ボストン大学医学部の Dr. Avrum Spira 氏およびユタ大学の Dr. Andrea Bild 氏らが率いる研究チームが4月7日の Science Translational Medicine 誌でこの知見を報告した。

同氏らは**以前の研究**で、患者の気道細胞の遺伝子80種類を分析することで喫煙者の肺癌の有無を区別できる可能性を示した。気管支鏡で採取した気道細胞は顕微鏡下では正常に見える場合もあるが、肺癌と関連する異常な遺伝子活性パターンを示す可能性もある。たばこに含まれる有毒物質が気道全体の細胞の遺伝子状態を変える可能性があり、この変化をとらえて診断に応用可能かもしれない、と研究者らは述べた。

多くの癌に関連するPI3K経路が活性化することを確認した後、研究者らはこの活性化に対抗する薬剤はないか探した。気管支異形成のある喫煙者における小規模な臨床試験で、ミオイノシトールという食物の一部に自然に含まれマウスでの抗癌作用を示した化合物を投与すると、大半の対象者で前癌病変が退縮した。病変が退縮した対象者ではPI3K経路の活性が減少し、病変に変化がなかった対象者では活性にも変化がなかった。

「これらの結果から、肺癌発生の初期における重大な可逆的イベントとして、喫煙者の気管支気道上皮細胞のPI3K経路が制御されなくなることが示唆され、比較的採取しやすい位置にある気道細胞の遺伝子解析により各個人に適応した化学的予防や治療が可能となるかもしれない」と研究者らは結論づけている。

初期の肺癌でPI3K経路の果たす役割を確認し、ヒトで

のミオイノシトール投与を評価する大規模試験が必要である。NCI は気管支異形成のある参加者を対象にミオイノシトールの第 2 相臨床試験を継続中である。この試験では、ミオイノシトールが肺の前癌病変を正常に回復

する能力の評価、肺癌および肺癌リスクのマーカ―の測定、安全性プロファイルの確立を行う。

◆ペプチドは化学療法剤が腫瘍の奥深く浸透する手助けをする

多くの抗癌剤は、それらを腫瘍に運ぶ血管からわずかに細胞数個分のところまでしか浸透せず、奥深くに存在する細胞を死滅させる抗癌剤の効果を制限している。カリフォルニア大学サンタバーバラ校の Dr. Kazuki Sugahara 氏率いる研究者らは、概念実証研究で iRGD と呼ばれる腫瘍浸透性ペプチドを数種類の一般的な化学療法剤とともに注射することにより、マウスの腫瘍細胞に到達する薬剤の量が大幅に上昇したと発表した。この結果は 4 月 8 日付 Science 誌で報告された。

iRGD は腫瘍血管の内側にあるタンパク質と結合するが、正常細胞内のタンパク質とは結合しない。iRGD は結合の際に、薬剤を血流から腫瘍細胞に輸送する能動輸送の過程を引き起こすとみられる。

研究者らは、ヒト腫瘍の異種移植片を有するマウスに化学療法剤とともに iRGD を注射した。これらを併用

することにより、ナノ粒子に埋め込まれたパクリタキセルの乳癌細胞における蓄積が単独投与時と比較して 12 倍に、前立腺癌細胞におけるドキソルビシンは 7 倍に、乳癌細胞におけるトラツズマブでは 40 倍に増加した。iRGD が化学療法剤と化学的に結合していない場合でもこのような増加がみられた。

iRGD の追加により薬効もまた増加した。たとえば、1mg/kg のドキソルビシンと iRGD を静脈注射すると、iRGD なしで 3mg/kg のドキソルビシンをマウスに投与した場合の腫瘍根絶と同じ効果が、毒性を高めることなく得られた。

「iRGD の併用は、癌治療研究の主要目的、つまり抗癌剤の副作用を抑えつつ有効性を増進させる方法となるかもしれない」と著者らは結んだ。研究者らは、ヒトにおける iRGD の安全性および有効性試験はまだ実施されていないと警告している。

その他の医療ジャーナル記事：小児癌治療を成功させるには

小児癌の統計の新たな分析は、米国で 1975 年から 2006 年の間に、主に新薬や改善された治療戦略、臨床試験における過去の投資のおかげで 38,000 例の小児の癌死が回避されたと推量する。しかし研究者らは 4 月 19 日付 Journal of Clinical Oncology 誌で、これらの疾患に対する臨床研究は岐路に立たされていると警告している。従来の化学療法の投与方法を最適化することで着実に転帰が改善できる時代は終わろうとしており、標的療法時代が始まったばかりだと著者らは記述する。

「われわれの進歩はペースを落としてしまったため、いまや小児癌の生態、それを制御する遺伝子、およびその経路をより深く理解する必要がある」と筆頭著者である NCI の癌治療評価プログラムの Dr. Malcolm Smith 氏は声明文で述べた。「これを理解することで、われわれは治療に利用可能な感受性を同定でき、癌と診断されたすべての子供たちのための根治的療法というゴールに向かって動き続けられるのである」。

この戦略の展望は、小児癌およびゲノム分析が専門の研究者を結集させた NCI 支援のプロジェクト Childhood Cancer TARGET Initiative (小児癌 TARGET イニシアチブ) などの初期の結果により実証されている。

特別レポート

■臨床試験によりさらに進められる肺癌治療の個別化

ワシントンDCで開催されたAACR年次総会において、腫瘍生検サンプルの分子解析および'アダプティブ(適応型)'デザインを用いて患者の特定の標的療法を決める、初めての肺癌臨床試験の暫定結果が発表された。BATTLEと称されるその試験では、患者の腫瘍サンプルを特定のバイオマーカーについて検査し、その解析に基づいて、治療標的がそれぞれ異なる4つの治療群の1つに患者を登録した。(下記の囲み記事参照)

BATTLE試験に登録された最初の97人の患者は、従来通りの方法で、4つの治療群の1つに無作為に割り付けられた。それ以降の新たな患者は、アダプティブサイズモデルと呼ばれる統計モデルに基づいて、治療群の1つに割り付けられた。そのモデルでは、バイオマーカー解析結果を用いるだけでなく、試験進行中にもすでに治療を終えた患者の結果が、モデルにフィードバックされて割り付けが行われた。

「このタイプの試験では有効性の徴候が早期に同定されることから、開発の効率化が期待されます」と日曜日に結果を発表したテキサス大学M.D.アンダーソンがんセンターのDr. Edward Kim氏は述べた。「ですから、全生存期間の1.5カ月延長を検証する大規模第3相試験を実施する代わりに」、より少数のより絞り込まれた試験対象集団で「薬剤に強い反応を示し、全体的な有効性を高めるマーカーを見つけることができるのです」。

しかし、Kim氏は、2004年に考案されたBATTLE試験は始まりにすぎないことを認めた。同氏は、「このタイプの試験モデルは、有用なバイオマーカーと適切な治療があるかどうか大きく左右されます」と述べた。そのいずれもが、疾患の進行した患者においては著しく欠落している。

BATTLE試験と同じように、乳癌に対して最近開始されたI-SPY2試験も、アダプティブデザインの統計モデルを採用している。しかし、I-SPY2試験では、より健康な患者集団を対象として術前の治療実施を研究している。

BATTLE試験には、300人を超える患者が登録された。AACR総会で発表された結果は、244人の患者データに基づいていた。試験の主要評価項目は、8週間の疾患制御率であった。試験対象患者の全生存期

Our hope is that this type of study will streamline development because it will identify efficacy signals earlier.

—Dr. Edward Kim

「このタイプの試験では有効性の徴候が早期に同定されることから、開発の効率化が期待されます。」

間は9カ月であったが、8週間の時点で疾患制御が良好でなかった患者の全生存期間中央値7.5カ月と比較して、疾患制御が8週間の時点で良好であった患者の全生存期間中央値は11カ月であった。4つの治療群それぞれの無増悪生存期間もしくは全生存期間のデータはまだわからない。

BATTLE試験の限定的な試験結果を解釈することは難しい、と米国国立癌研究所(NCI)癌研究センターの腫瘍内科学支部長で胸部腫瘍学課長であるDr. Giuseppe Giaccone氏は述べた。試験デザインにおけるいくつかの著しい限界がその主な理由である。例えば、Giaccone氏の説明によると、8週間の疾患制御は、肺癌臨床試験の有効な評価項目ではない。また、試験には対照群がないため、個々の薬剤の有効性を判断することが困難である(肺癌治療用としてFDAの承認を得ているのはエルロチニブ(タルセバ)のみである)。

本会議での発表で、コロラド大学がんセンター長のDr. Paul Bunn氏は、このように複雑な試験を実施した手腕を評価したが、ベキサロテン(ターグレチン)とエルロチニブを併用する理論的根拠などの、いくつかの懸念事項にも言及した。ベキサロテンは、皮膚T細胞リンパ腫の治療用として承認されているが肺癌における効果はまだ示されていない。

BATTLE試験は第2相試験であり限界はあるものの、非小細胞肺癌(NSCLC)患者から十分な組織サンプルを採取することの重要性をはっきりと示しているとKim氏は話した。現在、利用できる腫瘍サンプルがあるのは患者の20~30%にすぎない、と同氏は述べた。

適切な組織サンプルをあまねく入手することは研究に大いに役立つと、Kim氏は言及した。また、研究が進み、承認ないしは試験中の治療に対する反応を予測する可能性がある、エルロチニブに対するEGFR変異および試験中のALK阻害剤に対するEML4-ALK遺

伝子の融合などの、バイオマーカーが示されると、サンプルを用いてこれらのマーカーを検査して患者に効果をもたらす可能性が高い治療を提供することが可能になる。

BATTLE 試験での経験の一部に基づいて、M.D.アンダーソンがんセンターの研究者らは将来的に、「生検で採取できる組織量を最適化するための」転移腫瘍もしくは原発腫瘍の「適した部位」を同定する論文を発表するだろう、と Kim 氏は述べた。

類似する 2 つのアダプティブデザイン試験、BATTLE 2 および BATTLE 3 試験、がすでに進められている、と Kim 氏は述べた。BATTLE 2 試験は、BATTLE 試験と類似する患者集団を対象とするが、事前に示されるバイオマーカーへの依存度が低いことなど、デザインには多くの修正が加えられる。BATTLE 3 試験は、進行した NSCLC の初期治療を受ける患者を対象とする。

---Carmen Phillips

BATTLE 試験の薬剤およびマーカー—BATTLE 試験の患者腫瘍サンプルは、登録後に採取され、EGFR 遺伝子および KRAS 遺伝子などの変異、サイクリン D1 の過剰コピー（増幅）、もしくは VEGF などのタンパク質の発現を含む、11 の異なるバイオマーカーの存在について解析された。

試験では、エルロチニブ（タルセバ）、ソラフェニブ（ネクサバル）、バンデタニブ（ザクティマ）、もしくはエルロチニブとベキサロテン（ターグレチン）の 4 つが採用された。

FDA 最新情報

■非小細胞肺癌に対する維持療法としてエルロチニブを承認

FDA は先週、白金製剤ベースの初回化学療法後に癌の進行が認められない非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の再発予防にエルロチニブ (タルセバ) を承認した。維持療法とは、肺癌では特に問題となる再発または進行することを待つよりは、薬剤の初回化学療法の奏効を即座にフル活用することを目的とする新たなアプローチである。

この承認は、約 889 人の進行 NSCLC 患者を対象に実施された国際共同第 3 相臨床試験である SATURN 試験の結果を基に行われた。同試験で患者には、一次治療として 4 サイクルの白金製剤をベースとする化学療法を投与した。癌が進行しなかった患者は、その後エルロチニブ投与群またはプラセボ投与群に無作為化された。エルロチニブを投与した患者では、1.2 週の無増悪生存期間中央値の改善 (11.1 週間と比較して 12.3 週間)、全生存期間中央値で 1 カ月の改善 (11 カ月と比較して 12 カ月) が認められた。

EGFR (上皮成長因子) 経路を標的とするエルロチニブ

は、化学療法を 1 コース以上施行後に転移した局所進行性または転移性 NSCLC の治療に対し当初 2004 年に承認された。FDA の抗腫瘍薬諮問委員会 (ODAC) は、2009 年 12 月に 12 対 1 でこの承認事項一部変更申請を可決した。

2009 年 12 月の ODAC 諮問委員会の議長代理である、米国国立癌研究所の癌研究センターの Dr. Wyndham Wilson 氏は、エルロチニブのような治療薬が癌が進行する患者に有効であることが示された場合、早期維持環境において薬剤を使用することに単独の効果があることを臨床試験で示すことが研究者の義務である」と説明する。

「薬剤を投与されない対照群の患者において疾患が進行し始めたとき、エルロチニブ群への乗り換えを可能としない場合、維持療法群で認められた効果は、対象群の患者で投与されなかった治療薬が要因であり、要するに単なる薬剤の利用可能性によるものである。さらに

重要なことは、疾患進行時に投与されるのと比較して維持療法として投与される際、薬剤の有用性が大きくなければ、維持療法群の多くの患者は必要以上の治療が行

われ、血液凝固などの重大な副作用のリスクや治療上の不都合に曝されることになる」と、Wilson 氏は述べた。

■放射線治療機器の承認手続き変更を発表

FDA は直線加速器(癌治療用放射線発生装置)、放射線治療計画システム、および関連機器の製造業者宛 4 月 8 日付レターで、これらの製品は、必ずしも市場投入前の 510(k)承認プロセスの一環である第三者審査の対象とはならないと通告した。510(k)承認プロセスでは、製造業者は、新規の製品が同種の承認済市販機器と同等以上に安全かつ有効であることを示すよう要求されている。

医療機器の 510(k)第三者審査は、1997 年の FDA 近代化法で経費節減の方法として導入され、機器製造業者は、最終判断のみ FDA に残して、連邦政府以外の認可された機関で承認申請の審査を受けることができる。最近になって、この手続きが甘すぎるのではないかと調査されてきた。

FDA は、第三者審査の制限など、「放射線治療機器の安全性と安全な使用法の向上のためにいくつか対策を取っている」と、医療機器・放射線保健センター長の Dr. Jeffrey Shuren 氏は 4 月 8 日のレターに記している。1999 年 12 月 31 日から 2010 年 2 月 18

日までの間に、FDA は放射線治療機器に関する医療機器報告書(Medical Device Report)を 1,182 件受理したが、それらによって「設計上の欠陥や、安全対策の追加で軽減できたであろう使用上の誤りの結果生じたと思われる機器の問題が浮き彫りになった」と、Shuren 氏は記す。

直線加速器はこれらの問題報告書の 74%を占め、放射線治療計画システムが 19%、陽子線治療機器と放射線治療シミュレータを含む関連機器が 7%であった。合わせて 362 件の問題報告書がソフトウェアの問題に起因している。

FDA は放射線治療計画、医療用直線加速器、および関連機器に関する公開のワークショップ開催を計画している。新たな安全対策、安全と効果(なかでもソフトウェアについての)を適切に保証するための市場投入前試験の変更、ソフトウェア変更の市場投入前レビューなどが議論のテーマである。ワークショップ開催の日時は、米国政府官報(Federal Register)上に発表される。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ディレクター報告【原文】

「思いがけない受賞の喜び」

米国癌学会の第101回年次総会開会式で、NCI ディレクター、Dr. John E. Niederhuber 氏が、その研究者としての社会貢献が認められ、米国癌学会賞を受賞した。氏は、受賞のスピーチで、NCI の同僚への感謝の念を伝え、長年共に研究に励んできた癌研究者らの努力を讃えた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/042010/page4>

◆ゲストディレクター報告【原文】

「患者本位の医療研究を」

米国医療研究品質局(AHRQ)ディレクター、Dr. Carolyn M. Clancy 氏の報告

医療の品質が高いということは、患者の要求に合致した医療サービスを提供できるということである。良い治療とは、患者一人一人にとって満足のいく治療でなくてはならない。米国医療研究品質局は、治療効果の比較検証の研究を通じて、患者とその主治医が患者にとって最適な治療を選択するのをサポートしている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/042010/page5>

◆スポットライト【原文】

「進行性乳癌患者のゲノム研究による転移メカニズム解明の手がかり」

癌の進行に伴う癌細胞の変化を研究するため、脳転移した乳癌患者からの4つのDNAのゲノム解析が行われた。原発腫瘍と転移腫瘍の細胞を比較、研究することで転移癌の新しい治療法への応用が期待されている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/042010/page7>

◆注目の臨床試験【原文】

「ピオグリタゾン(糖尿病薬)の口腔前癌病変への適用を目的とする

第 IIB 相ランダム化プラセボ対照試験:コンソーシアム共同試験 (2009-0339)」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/042010/page8>

◆コミュニティ情報【原文】

「米国医学研究会(IoM)の特別委員会、NCI 共同臨床試験計画を見直す」

米国医学研究会(IoM)の特別委員会は、患者への医療サービスの質の向上を図るため、共同臨床試験のプロセス改善勧告を発表した。これには、次の4つの目標がある。

1. 試験デザイン作成、試験開始までの時間を短縮
2. 臨床応用可能性の高い基礎科学研究との協働を促進
3. 生存率やクオリティオブライフの向上が望める臨床試験へのサポート強化
4. 多くの医師、患者の臨床試験参加を促すための資金的援助

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/042010/page9>

◆米政府規制情報【原文】

「米下院委員会、無煙たばこに関する公聴会を開催」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/042010/page11>

◆がん規制情報【原文】

「NCI、癌研究に関する最新レポートを発表」

「NCI、SEER(NCIが提供する癌統計サイト)の新たな癌統計データを発表」

「NCI、がん規制情報の新しいメーリングリストを開始」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/042010/page12>

◆その他の情報【原文】

「癌の特性(signatures)研究への新規補助金の申請受付中」

問い合わせは、Dr. Tracy Lively (livelyt@mail.nih.gov)

または Dr. James V. Tricoli (tricolij@mail.nih.gov)まで。

「**BIO 国際会議で、NCI の癌研究援助について理解を深めよう**」

同会議は、シカゴで5月3日から6日まで開催。

「**NCI とクロアチア政府、医療関係者の協働協定を締結**」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/042010/page13>

『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://www.mag2.com/m/0000232914.html>

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2010年4月20日号

監修者名 原文堅（乳腺腫瘍医/四国がんセンター）
小宮 武文（呼吸器内科医/NCI 研究員・ハワード大学病院）
寺島 慶太（小児科医/テキサス小児がんセンター）
後藤 悌（呼吸器内科医/東京大学大学院医学系研究科）
林 正樹（血液・腫瘍内科医/敬愛会中頭病院）
平 栄（放射線腫瘍医/武蔵村山病院）
顧問 古瀬 清行（呼吸器内科医/JMTO: 日本・多国間臨床試験機構顧問）
久保田 馨（呼吸器内科医/国立がん研究センター中央病院）

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