

■特集記事

「FDA が初の癌治療ワクチンを承認」

■癌研究ハイライト

- ・乳房組織が非浸潤性乳管癌(DCIS)再発に関連するバイオマーカー
- ・限局性癌患者で検出された末梢循環腫瘍細胞(CTC)
- ・公的保険加入患者における画像診断の費用とその使用が増加

■特別レポート

「S状結腸鏡検査は大腸癌の罹患率、死亡率を顕著に低下させる」

■クローズアップ

「同種幹細胞移植後の再発」

■FDA 最新情報

「広く使用されている前立腺癌治療薬の副作用を FDA が審議」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

- ゲストディレクター報告
- 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

■FDA が初の癌治療ワクチンを承認

先週 FDA が初の癌治療ワクチン sipuleucel-T[シプリューセル-T] (Provenge[プロベンジ]) を承認したことにより、癌免疫療法の分野は大きな進歩を遂げた。同ワクチンは、プラセボワクチンと比較して全生存期間の中央値が4カ月以上改善したことを示す第3相ランダム化試験(IMPACT)の結果に基づいて、一部の転移性前立腺癌男性を対象として承認された。しかし、ワクチン

製造の問題で、少なくとも今後12カ月間はワクチンの供給は極めて制限されたものになる。

FDAによる同ワクチンの承認はいくつかの段階で重要である。こう述べたのは、ダナファーバー癌研究所のLank Center for Genitourinary Oncology 所長で

IMPACT 試験の責任医師を務める Dr. Phillip Kantoff 氏である。同氏はさらに「今回の承認によって、免疫療法が癌治療として奏効し、癌全般でもうまくいく可能性があるという原理が初めて証明されたことになりま。研究者が本試験結果を足場として他の治療戦略と共に向上させていく機会と見なすことを期待します」と述べた。

また Kantoff 氏によると臨床的観点からは、進行前立腺癌を有する多くの男性のうちホルモン治療に反応しなくなった(ホルモン抵抗性または去勢抵抗性癌とも呼ばれる)患者は、比較的毒性のない新しい治療選択肢を得られることになる。このような患者に対する唯一の承認薬は化学療法剤の**ドセタキセル**(タキソテール)であるが、生存期間の改善は平均2.4カ月である。同氏は、「患者はこのワクチンによって意味のあるベネフィットを得られます。もちろん、癌の治癒ではありませんが、重大な臨床上の利益です」と述べた。

FDA は、無症候性または軽度の症状をもつ転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 500 人以上を登録した IMPACT 試験に対し、sipuleucel-T 承認への支援を要請した。全生存率が主要評価項目であった。3 月の米国臨床腫瘍学会(ASCO)生殖泌尿器癌シンポジウムで報告された最新の臨床試験結果によると、sipuleucel-T により3 年生存率の中央値がプラセボと比較して 40% 近く改善し(32.1% 対 23%)、全生存期間の中央値も 4.1 カ月延長した(25.8 カ月 対 21.7 カ月)。これらの結果は論文審査のある専門誌にはまだ掲載されていない。

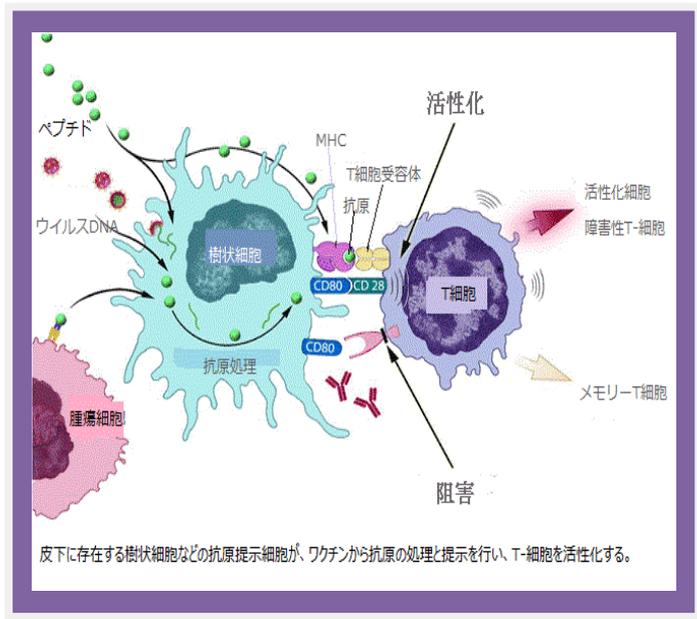
前立腺癌に対するさまざまな治療ワクチンの臨床試験のいくつかを主導した NCI 癌研究センターの Dr. James Gulley 氏によると(枠囲記事を参照のこと)、本承認は、免疫療法などの積極的治療法の概念を正当化するものであるという。免疫治療は癌細胞を攻撃するように免疫系を教育し、効果を得ることし意図しており、その反応は「今後数カ月または数年間持続する」。

本承認や数十年間にわたる研究にもかかわらず、Gulley 氏は免疫療法がいまだに発展途上であると認識している。「われわれは、効力が十分なワクチンをいかに開発するか、最も適格な患者集団がどのようなものであるか、および他の治療法との併用によってワクチンをどのように強化するかについて、現在研究を行っている段階です」と同氏は述べた。

異なるパラダイム

FDA の決定によって、sipuleucel-T およびその開発会社である Dendreon 社(シアトル)にとっていく分混沌としていた 15 年間の歴史に終止符がうたれた。

FDA は 2007 年、2 件の小規模なランダム化第 3 相試験の結果に基づいて同ワクチンの承認申請を却下した。これらの試験では、免疫刺激治療でも全生存率のわずかな改善が認められたが、腫瘍が増殖することなく生存率が改善する(無増悪生存期間)という主要評価項目を満たさなかった。この当初の決定において、FDA は細胞・組織・遺伝子治療諮問委員会(Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee)による承認勧告に従わず、前立腺癌支援団体の人々など多方面から非難を受けた。



免疫療法とそれ以外の癌治療法との真の違いが分かったのは、あのとき sipuleucel-T が承認されなかったことがきっかけだったと、免疫療法研究者でありジョンズホプキンス大学シドニー・キンメル総合がんセンターにて前立腺癌集学治療クリニックの副所長を務める Dr. Charles Drake 氏は話した。

同氏はさらに、「免疫療法に関してこれまでに得られたデータから、免疫療法によって患者の体内で新たなバランスが作られることが示唆されます。ワクチンの補助を受け、免疫系は腫瘍の増殖を抑制します。死んでいく腫瘍細胞もあるでしょうが、多くの腫瘍は増殖するためにさらに激しく戦わなければならなくなり、免疫系は腫瘍を抑制し続けるために闘う能力がさらに高くなります」と説明した。

他の開発中治療用癌ワクチンと異なり、sipuleucel-T は患者ごとに製造される。患者は治療の数日前に、血液から抗原提示細胞(APC)を分離するために白血球アフェレーシスと呼ばれる処置を受ける。この APC には、樹状細胞やマクロファージなどが含まれるが、これらの細胞は他の免疫細胞によって認識されて免疫反応を引

き起こすマーカー(すなわち抗原)を細胞表面上に「提示」している。

APC は Dendreon 社の施設に送付され、同社が独自に開発したタンパク質と共に培養される。最終的に作成されるのは、大半の前立腺癌細胞に認められる抗原(前立腺酸性フォスファターゼ:PAP)を取り込んだ何億もの「活性型」APC からなるワクチンである。このワクチンは、患者の担当医に戻され、患者に投与される。その目的は、PAP を発現する腫瘍細胞を抑制するために強力な免疫細胞(T細胞)を賦活化することである。患者は、4~6週間の治療コースにわたって3回の投与を受けるが、各投与毎に同様の製造工程が必要となる。

当初の課題

Dendreon 社によると、当初、本ワクチンの製造要件が患者への効果を限定することになるであろうと考えられていた。現在、同社の認可を得た製造工場はニュージャージー州にある1施設のみであり、25%の稼働率で製造している。Dendreon 社 CEO の Dr. Mitch Gold 氏が電話での説明で述べたところによると、ジョージア州とカリフォルニア州にそれぞれある2つの製造工場は2011年半ばまでに完成して本ワクチンの製造認可をFDAから受ける予定である。このことは、今後12カ月間は「需要が供給を上回る」ことを意味する。

同社社員の説明では今後1年間は、sipuleucel-T 臨床試験の承認施設である腫瘍科および泌尿器科の医療機関50施設にて、同剤を用いた治療が約2,000人の患者に対して施行可能である。3回の治療コースの費用は93,000ドルであり、民間保険会社やメディケア(公的保険)の適用となることを同社は期待している。

また、本ワクチンの最適な使用方法については疑問がある。Drake 氏の説明によると、IMPACT 試験では、

sipuleucel-T 投与終了後に追加治療(すなわちドセタキセル)を実施する根拠となる疾患進行を判定するため予め設定した項目がなかった。患者に多くの症状が現れるまでドセタキセルを投与しなかった場合もあった一方、ワクチン投与終了後すぐにドセタキセルを投与した場合もあった。

Drake 氏は、「副作用の観点、または明らかな腫瘍縮小や前立腺特異抗原の減少を引き起こす観点で、本剤は従来の化学療法剤とは異なります。したがって、どの時点で次の段階(すなわち化学療法や臨床試験)へ移行するべきであるか、正直なところ、まだ答えは得られていません」と述べた。

Sipuleucel-T は、早期の非転移性前立腺癌を有する男性を対象とする PROTECT 試験と呼ばれる第3相試験などのいくつかの臨床試験で評価されている。初期段階の疾患は免疫療法にとって最適な状況であると免疫治療分野の研究者らは考えている。

Drake 氏は、「承認を得たことで、これらの試験を開始することができました」と強調し、「承認されたことによって、他の治療法との併用でワクチンを使用することもできます。動物モデルでは、免疫療法は他の治療法と少なくとも相加的であり、時には相乗的でありうるため、今回の承認は、より早く併用を試みる足がかりになる」と述べた。

--- Carmen Phillips

もう1つのワクチン — 異なるアプローチ

NCI の研究者である Dr. Gulley 氏と Dr. Jeffrey Schlom 氏は、Prostvac と呼ばれるもう1つの前立腺癌ワクチンの開発を主導している。Prostvac は2010年後半に開始予定の国際共同第3相試験で評価されることになっている。FDA は先週、同剤をファストトラック指定とした。これは、開発および規制当局の審査を迅速化させるための動きである。

2件の独立した第2相ランダム化試験によると、sipuleucel-T と同様に Prostvac によって全生存率が改善したが、無増悪生存期間は延長しなかった。症状の軽度な転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした Kantoff 氏の主導する最新試験では、同治療ワクチンによって全生存期間の中央値がプラセボワクチンよりも

8.5 カ月延長した。

Prostvac は、NCI との共同研究および開発協力の一部としてドイツの Bavarian Nordic 社から販売されており、sipuleucel-T とは異なり、従来型の「既製の」治療薬である。こう説明するのは、さらに大規模な第 3 相試験で試験責任医師を務める予定の Gulley 氏である。

Prostavac では、免疫系を刺激することが知られている他の分子と共に送達媒体(ベクター)として 2 つのウイルスが使用される。各ウイルスベクターは、前立腺癌細胞によく認められる前立腺特異抗原 (PSA) を搭載している。したがって、本ワクチンは、共刺激分子とともに投与される異なる 2 つのウイルスベクターである。1 つ目は **vaccinia-PSA-TRICOM** であり、注射で 1 回投与し、免疫系を刺激して抗癌反応を起こさせる。もう 1 つは **fowlpox-PSA-TRICOM** であり、注射で数回投与され、繰り返し免疫系を活性化させる。

癌研究ハイライト

◆乳房組織が非浸潤性乳管癌(DCIS)再発に関連するバイオマーカー

Journal of the National Cancer Institute 誌 4 月 28 日付電子版の報告によると、非浸潤性乳管癌 (DCIS) 女性の乳房組織に認められる**バイオマーカー**によりその後の DCIS 再発および浸潤性乳癌のリスクを予測できるかもしれない。「興味深いことに、引き続き [浸潤性乳癌] を予測するバイオマーカーの組み合わせは DCIS を予測する組み合わせとは異なっていた」と、ワシントン大学医学部(セントルイス)の Dr. D. Craig Allred 氏は付随論説に記した。

カリフォルニア大学サンフランシスコ校およびサンフランシスコ退役軍人医療センターの研究者らは、SEER データを用いて、1983~1994 年に湾岸地域の 63 病院で DCIS に対して最初に乳腺腫瘍摘出術単独の治療を受けた女性 1,162 人を特定した。平均 7.5 年後に、838 人では再発していなかったが、170 人は浸潤性乳癌を発症し、154 人では DCIS が再発していた。最初の乳腺腫瘍摘出術で保存された組織試料を使用して、それまでに乳癌との関連がみられた多くの組織病理学的特性および分子マーカーの検査を実施した。

研究者らは、28%の女性で重要な 3 つのマーカー、p16、Ki67、COX-2 が発現していることを見出した。これらの女性では 8 年間の浸潤性乳癌リスクが

19.6%であったのに対し、これらのマーカーが陰性であった女性のリスクは 4.1%であった。

高い DCIS 再発リスクに関連する因子は、切除縁陽性または不明、および異なる 2 組のマーカーであった。異なる組み合わせのマーカーとは、1) p16 陽性 + Ki67 陽性 + COX-2 陰性、または 2) エストロゲン受容体陰性 + Ki67 陽性 + ヒト上皮増殖因子受容体 2 陽性である。これらのマーカーの組み合わせに加えて、触診で DCIS 病変が発見された女性の 15~20%では、**マンモグラフィー**で病変が検出された女性に比べて浸潤性乳癌のリスクが高く、これは他の試験と一致した。

「検出方法およびバイオマーカー p16、COX-2、Ki67 は浸潤性癌続発リスクの分類に使用でき、また補助療法を実施すべきか否かの決定に利用できる可能性がある」と筆頭著者である Dr. Karla Kerlikowske 氏らは説明した。

しかし、試験に含まれた女性が受けた治療法は乳腺腫瘍摘出術のみで、最新医療では一般的でないことなど、本試験には多くの限界があることを著者らおよび Allred 氏は指摘した。

◆限局性癌患者で検出された末梢循環腫瘍細胞(CTC)

マサチューセッツ総合病院の研究者らは、進行癌患者と同様に、限局性前立腺癌患者からも血中を循環する腫瘍細胞を分離した。これにより末梢循環腫瘍細胞(CTC)における遺伝子変化の特徴を明らかにでき、これはCTCを治療法選択の指針にして患者のケアの改善に利用するための重要なステップであると研究者らは強調した。この知見は Science Translational Medicine 誌 3 月 31 日号に発表された。

限局性疾患男性での CTC の発見は予想されていなかったが、これは単に初期癌の患者で細胞を捕らえられる感度の技術が今日に至るまで発達していなかったためであろうと、著者の一人 MGH およびハーバード大学医学部の Dr. Sunitha Nagrath 氏は指摘した。

彼女は研究の知見をワシントン DC で最近開催された米国癌学会の年次総会で発表した。同じ会議でオハイオ州立大学の研究者らは、乳癌患者で CTC を検出する新しい方法に関するポスター発表を行い、彼らも限局性疾患の女性で細胞を発見した。

「既存の技術に基づき CTC の性質に関するわれわれの考えを展開させているが、技術進歩によりそれらの前提が変化する可能性がある」と Nagrath 氏は述べ、「われわれが今までに発見したものは氷山の一角にすぎない。これらの細胞は、診断や早期発見のためだけでなく、非侵襲的に患者をモニターして長期間にわたり治療効果を確認できる大きな可能性を秘め、個別化医療の新時代における標的治療を可能にするとわれわれは信じている」と続けた。

マサチューセッツ総合病院の技術である CTC チップと呼ばれるマイクロ流体デバイスは未だ臨床使用できる状態ではないが、研究者らは様々なステージの前立腺癌患者 200 人を臨床試験に登録している。試験では、ある種の「液体生検」としてこれらの稀な細胞をモニターすることの予後および効果予測因子としての有用性を評価する予定である。

特に興味深いのは、前立腺癌管理の大きな問題のひとつである積極的な治療を要する早期癌患者とそれ以外の患者を区別できない問題の解決に CTC が役立つのではないかということである。

◆公的保険加入患者における画像診断の費用とその使用が増加

デューク大学臨床研究所の研究者らによると、高齢の癌患者における画像診断の利用が急速に増加し、その費用が癌治療全体の費用の伸びを上回る増加を示している。この報告は、Journal of the American Medical Association 誌 4 月 28 日号に掲載された。

大半の癌患者はメディケア(高齢者・障害者向け米国公的医療保険制度)に加入している。試験ではメディケア受給者の 5% サンプルからの請求を用いて 1999 ~ 2006 年の癌患者 10 万 954 人を特定し、診断後 2 年までの期間における画像利用について調査した。研究者らは画像診断が一般に使用される主要な癌、すなわち乳癌、肺癌、大腸癌、前立腺癌、白血病、リンパ腫の患者サンプルを選択した。これらの癌を合わせると、メディケアで支払われる癌の全費用の約 57% に相当する。

メディケア受給者 1 人当たりの陽電子放出断層撮影(PET)スキャン数は毎年 35.9~53.6% 増加していることが明らかになった。また、PET および他の 5 種類の画像技術の費用は年間 5.1~10.3% 増加し、それに対して癌治療全体の費用の伸びは毎年 1.8~4.6% であった。

試験期間中の PET 利用の増加は FDA がその使用の承認を複数の癌に拡大した時期と一致すると、研究者らは指摘した。程度はより小さいが、癌治療に対する他の高度な画像法の使用も毎年増加した。すなわち、骨密度スキャン(6.3~20.0%)、心エコー(5.0~7.8%)、磁気共鳴画像(MRI)(4.4~11.5%)、コンピュータ断層撮影(CT)スキャン(4.5~7.6%)、超音波(0.7~7.4%)で増加を示した。従来からの X 線検査は依然最も多く使用される画像法であるが、試験期間中の各癌患者グループでの使用は同程度、または

減少を示した。

筆頭著者 Michaela A. Dinan 氏は「高度な画像法の使用の増加が、技術の新規性、より良好な転帰、あるいは新しい財源への転換の結果であるのかは明らか

かではない」と記述した。さらに、2010年3月に議会を通過した医療制度改革法は画像検査に対する償還額の削減を目的とし、この取り組みの結果が今後研究領域として増加するであろうと指摘した。

その他の医学誌からの報告：乳癌のホルモン受容体検査の最新ガイドライン

乳癌のホルモン受容体検査結果の最大20%が、検査の実施方法や結果の解釈の違いにより不正確である可能性がある。米国臨床腫瘍学会(ASCO)と米国病理学会(CAP)が共同で作成した新しいガイドラインは、検査の実施と解釈基準の明確なアルゴリズムを示して偽陰性および偽陽性の割合を減少させることを目的としている。

ガイドライン(2007年に公表された前のガイドラインを更新)は Journal of Clinical Oncology 誌 4月19日付電子版に先行して公開された。医師、患者、第三者支払人、監督官庁の利益のために、ASCO および CAP は、印刷物、インターネット、学会開催時や、他の臨床団体との協力関係を通じて、その教育機会並びに使用を奨励する。さらに、病理学者や臨床検査技師用に CAP が開発している品質管理を奨励するための認証プログラムを提供する。

特別レポート

■S状結腸鏡検査は大腸癌の罹患率、死亡率を顕著に低下させる

55~64歳の間に行われるただ1回のS状結腸鏡検査が、大腸癌の罹患率と死亡率を低下させる有用なスクリーニング方法であると英国で17万人以上の患者が参加した研究(現在までに公表されたこの種類では最大のランダム化臨床試験である)の長期結果により明らかにされた。4月27日に Lancet 誌電子版に公表された上記の試験結果は、S状結腸鏡検査が大腸癌の罹患率、死亡率双方を低下させることを初めて実証した。

以前のランダム化試験によると、便潜血検査による定期検診は、大腸癌の罹患率と死亡率をわずかに改善させるとされている。しかしこれらの新しい試験結果によると、この年齢群でのたった1回のS状結腸鏡検査は「非常に大きな効果があり」、全体的な大腸癌の罹患率と死亡率をそれぞれ31%、43%低下させる、と臨床試験責任医師であるインペリアル・カレッジ・ロンドンの Dr. Wendy Atkin 氏は述べた。

本研究へ参加するために参加者はアンケートに答える必要があった。このアンケートは約37万人に送付され、検診の案内を希望するか否かが尋ねられた。この

案内を希望した群から、約3分の2(約13万人)が対照群へと無作為に割り付けられた(すなわち彼らは検診のための実際の案内を受け取っていない)。そして残り(約57,000人)の人々には検診の案内状が送付された。この後者の群の71%、約41,000人に対しS状結腸鏡検査が行われた。

検査が施行された参加者に小さなポリープが見つかったときには、それらは切除された。腺腫のようにハイリスクのポリープがあった参加者は大腸内視鏡検査を勧められた。先週公表された結果によると、参加者の経過観察期間は中央値11年であり、英国国営医療制度(NHS:National Health Service)による集中データベースを通じてこの経過観察は行われた。

下部結腸(あるいは遠位結腸)に限定して分析すると、大腸癌の罹患率はおおよそ50%、コントロール群に比較すると低下した。しかしこの部位の癌に関する死亡率については解析されていない。

検査を受けた後のこの部位の癌の罹患率は「非常に低く、今までのところ検診による予防効果が減少する

ことはほとんどないと思われる」と研究著者は記している。また、時間が経過するとともに癌罹患率と死亡率に与える影響が大きくなるだろうと期待される、と Atkin 氏は述べた。

「あらゆる癌検診に比較して、この便益が大きいということはいいニュースである。とりわけ乳癌のマンモグラフィや前立腺癌の PSA 抗原（前立腺特異抗原）と比較して」とノースカロライナ大学チャペルヒル校内科、疫学部の Dr. David Ransohoff 氏は本研究結果に対する解説を Lancet 誌へ記載している。しかし「この低下は大腸内視鏡に期待される基準には達していないし、ランダム化データに基づいたものでもない」としている。

本試験において、この S 状結腸鏡検査と大腸内視鏡検査（米国では一般的だが英国ではそうではない）との比較はしていない。大腸内視鏡検査は結腸の全範囲を観察することができる一方、S 状結腸鏡検査は結腸の下部 4 分の 1 から 2 分の 1 までしか観察できない、とカイザーパーマネンテ病院北カリフォルニア研究部門の胃腸科専門医・研究員の Dr. Theodore R. Levin 氏は説明した。

大腸癌の 60～70%は S 状結腸鏡で到達可能な結腸の範囲で生じる、と過去の研究から示唆されるので、この事実は必ずしも本研究の価値を下げるものではないと同氏は述べた。最大の影響を得るために最も有効な方法を探したため、本試験のデザインは「非常に目新しく革新的」であったと Levin 氏は続けた。

さらに向上させるためには？

「より頻繁に内視鏡検査を行うことが大腸癌のさらに大きな減少に結びつくかどうかという問題がある」と Ransohoff 氏は記した。NCI が主導した前立腺癌、肺癌、大腸癌、および卵巣癌（PLCO）スクリーニング試験によってこの問題に対する回答が得られるだろうと同氏は述べた。PLCO では 2 回の S 状結腸鏡検査を行う、すなわち試験開始時の 1 回目および 5 年後の 2 回目である。したがって、患者はより多くの大腸内視鏡検査を受けることになる。

熱心に検診をすればするほど、受診者をより多くのリスクに晒すことになってしまうため、より頻回な検診を

正当化するに十分な便益の大きさがあるかどうか重要な問題である、と Levin 氏は述べた。

米国では 50 歳以上の人々（ほとんどの集団が検診を始めるように勧められる年齢）にいかなる方法でも大腸癌検診を受診してもらうことさえ依然として困難な状況であり臨床的に大きな問題となっている。試算によると、この集団の検診受診率は約 55%である。2 月、大腸癌の最先端科学会議に参加した専門家パネルは、米国における大腸癌の検診受診率を改善するための戦略を確認した。検診受診率は、主に大腸内視鏡検査の使用増加により改善した。しかしアクセシビリティとスタッフ配置の問題から、本パネルでは大腸内視鏡検査のみで達成できる受診率には限界があると認識した。

また、大腸内視鏡検査が検診として最適な方法かどうかは不明確である。大腸内視鏡検査を行うことが大腸の上部から発生する癌の罹患または死亡のリスクを減らすかどうかは疑問であることが最近の研究によって提起されてきたことを Ransohoff 氏は説明した。同時に、大腸癌の検診方法に関する現行のガイドラインは混乱している。例えば、米国予防医療作業部会（U.S. Preventive Services Task Force）による直近の勧告では単一のいかなる検診方法（便潜血検査または注腸造影を含む）も特に優れているとはしていない。しかし米国大腸癌関連学会専門委員会（U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer）および米国がん協会（American Cancer Society）のガイドラインでは、現在提供されるどの方法よりも大腸内視鏡検査を推奨している。

PLCO に加え、S 状結腸鏡検査を用いた大腸癌のスクリーニング検査について現在 2 件の大規模ランダム化試験が欧州で進行中である。大腸内視鏡検査と S 状結腸鏡検査を対比して比較した試験の成功は非常に難しいだろう、と Levin 氏は述べた。S 状結腸鏡検査の有効性のために、両方の検査における統計的有意差を示すためには膨大な数の試験参加者が要求されるからである。

--- Carmen Phillips

クローズアップ

■同種幹細胞移植後の再発

造血幹細胞移植(HSCT)の分野は、1968年に重症複合型免疫不全症候群の患者に行われて最初に治療法が成功してから長い間進歩を遂げてきた。

白血病やリンパ腫といった血液癌患者の治療において、造血幹細胞移植は当初、高用量の化学療法と放射線治療を行うことを念頭に用いられていた。しかし現在では、移植片対白血病/リンパ腫(GVL)効果として知られる現象を利用するためにも腫瘍医は造血幹細胞移植を行う。GVL効果とは、適合ドナーからの(同種)移植片により産生された新しい免疫細胞が、患者の癌細胞を身体に対する脅威とみなして破壊し、疾患の再発率を低下させることである。

また同種移植の前には、患者の骨髄を完全に破壊しない強度減弱前処置が以前より一般的に使用されるようになってきている。これにより治療法自体が安全になり、死につながる治療のリスクが減る。強力な前処置を受けることが出来ない高齢患者に対しても、GVL効果の利点が利用されるようになった。

しかし残念なことに、このGVL効果にもかかわらず造血幹細胞移植後の死亡原因の1位は疾患の再発で、最終的には患者の3分の1以上が疾患の再発により死亡する。また強度減弱前処置による治療の場合、後に再発するリスクは、高用量の前処置を行った場合と比較して最大で2倍となり、治療中の死亡リスクの低減による生存期間に対する有効性を引き下げている。

造血幹細胞移植後に癌が再発した場合に患者が受けることができる唯一の標準治療はドナーリンパ球輸注(DLI)として知られる治療法で、さらなるGVL効果が起こることを期待して、ドナーから得た追加の免疫細胞を再注入する。しかしこの選択肢が有効なのは、患者の少数であり、その大半は慢性骨髄性白血病患者である。

このような理由で、造血幹細胞移植後の再発の問題に組織だったアプローチで対処するため、移植および腫瘍学会から各分野の指導者を集めて複数の新しい方針が検討されている。



読者リクエスト記事

造血幹細胞移植後の再発における指針をつくる

米国国立癌研究所(NCI)は、2009年11月に行われた「**第1回同種造血幹細胞移植後の再発における生物学および予防と治療についての国際研究会**」を主催した。

「私たちは移植に携わる人々を一つにまとめ、しかも斬新なアイデアを導入したいのです」と、テキサス大学M.D. アンダーソンがんセンターのDr. Sergio Giralt氏とともに研究会の共同座長を務めたNCIの癌研究センター(CCR)のDr. Michael Bishop氏は説明した。

研究会では重要な6つの焦点領域を取り上げ、そこでの議論から得た成果は2010年を通して発表される予定である(側面記事参照)。「私たちは移植に携わる全ての人のための手引書を作りたいのです。現在、科学的根拠に基づいて明らかになっていることと、これから目指すべき方向性を示したいのです。」とGiralt氏は述べた。

NCIでは移植後の再発の問題に対し、さらに組織的、体系的に取り組んでおり、この研究会はその努力の一端であるとCCRの小児癌支部の臨床局長であるDr. Alan Wayne氏は述べた。

「研究者らは長年にわたりこの問題に的を絞った臨床試験を行ってきました。しかし、試験の大部分は比較的特異な研究課題に対して個々の研究者により行われてきたのです」と同氏は説明した。「NCIの各部門やNIH(米国国立衛生研究所)の他の機関との垣根を越える組織化されたプログラムが本当にこれまでなかったのだとはっきりとしました」。

Bishop氏、Wayne氏、またCCRのDr. Nancy Hardy氏の主導の下、部門を超えた組織づくりを目指す新しいプログラムには腫瘍委員会を設け、医師は

研究グループに症例を提示し、臨床試験での治療法も含め治療の推奨を論議することができる。また同種造血幹細胞移植後の再発患者のための特別診察室も設置されている。

このチームはまた自然経過、生物学、同種造血幹細胞移植後の再発患者の治療法を患者の年齢や施設にとらわれず研究するために、専門的な手順書を作成中である。「患者をより体系的、組織的に臨床試験へ登録し、研究を進め、治療をするために、この手順書は骨組みの役割を果たすでしょう」と Wayne 氏は述べた。

このプログラムでは 6 つの新しい臨床試験が進行中であり、**そのうちの 1 つ**では再発後の DLI の有効性を増強するワクチンの能力を検証している。近い将来、

さらなる試験が予定されている。

「同種移植後に癌が再発し進行した患者で、施設内審査委員会が認めた臨床試験で治療を受けているのは現在 5%にも足りません」と Bishop 氏は言う。「移植後の死亡の主な原因として残っているものに対して体系的に取り組むために大いに研究を進めるべき領域なのです」。

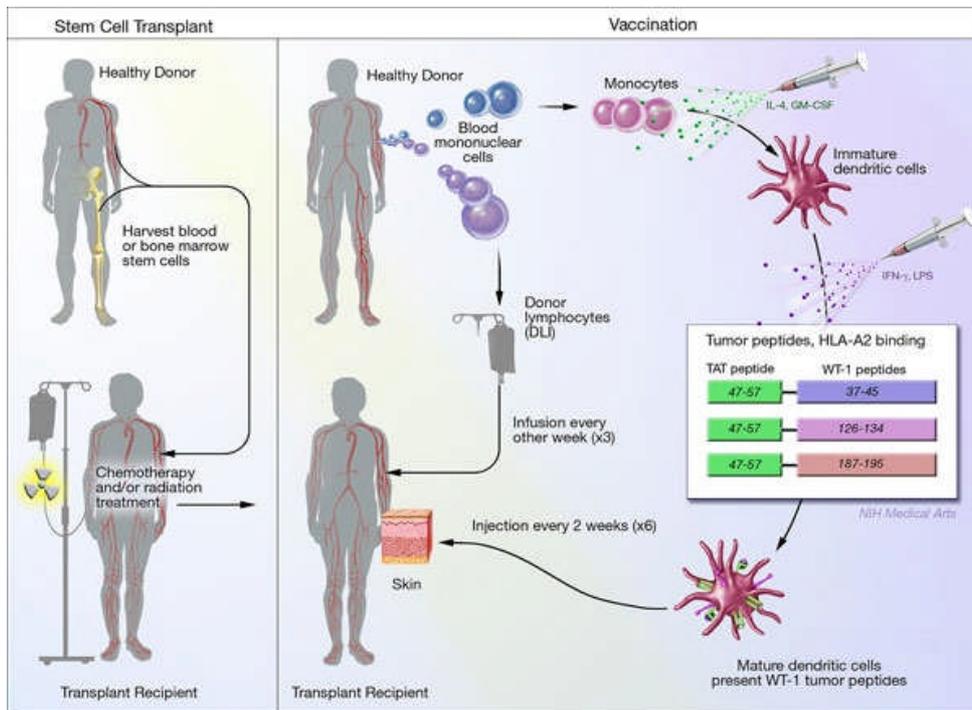
--- Sharon Reynolds

米国国立癌研究所(NCI)に後援された血液癌の再発に焦点をあてた国際研究会

メリーランド州ベテスタで開催された研究会には、移植専門医のみならず、腫瘍免疫学、腫瘍生物学、また血液癌の治療に対する非免疫療法的アプローチの分野で働く研究者ら、250 人以上が参加した。焦点となった領域は以下のとおり：

- 同種造血幹細胞移植後の癌再発の根本にある生物学：移植片対白血病効果に関係する要因
- 同種造血幹細胞移植後の癌再発の根本にある生物学：移植片対白血病効果に関係しない要因
- 再発の疫学と自然経過
- 再発予防に用いられるアプローチと治療法
- 同種造血幹細胞移植後の再発を監視するための方法とアプローチ
- 同種造血幹細胞移植後の疾患再発の治療

6 つの研究グループはそれぞれが、2010 年の **Biology of Blood and Marrow Transplantation** 誌上にレビュー論文を発表する。論文では、現在の医学知識、進行中の研究、また追加的な取り組みや共同研究の努力が最も必要とされる領域の概要を説明する。6 報の論文のうち、移植片対白血病の生物学と、再発の疫学および自然経過との 2 報がそれぞれ **2 月**と **4 月**の電子版に掲載された。



6つの臨床試験はNCIが同種造血幹細胞移植後に起きる再発の問題に的を絞り取り組んでいる新しいプログラムの一環である。NCI Cancer Bulletinの今号で取り上げている試験では、抗腫瘍ワクチンがドナーリンパ球輸注（DLI）の有効性を高める能力があるかを検証する。ワクチンは、血液癌細胞の多くが産生するWT1と呼ばれるタンパク質に対して免疫反応を起こさせるようデザインされている。正常細胞はこのタンパク質を産生しない。

FDA 最新情報

■ 広く使用されている前立腺癌治療薬の副作用を FDA が審議

FDA は昨日、前立腺癌の治療に広く用いられる性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニストに関連する健康被害の可能性があることを医療従事者に通達した。

当局のこの通達は、現在行われている複数の GnRH アゴニストの **評価試験** において、同薬が糖尿病、心臓発作、突然死のリスクのわずかな上昇と関連があると示されたことに基づいている。例えば、昨年スウェーデンで行われた **レトロスペクティブ研究** では、GnRH アゴニストの治療を受けた前立腺癌男性において致死的な心臓発作、そして直接死に至らない心臓発作、およびその他不整脈やの心不全などの心疾患のリスクがわずかに上昇することが明らかになった。

GnRH アゴニストは、一部の乳癌女性におけるエストロゲンと同じく腫瘍増殖を促進するホルモンであるテスト

ステロンの産生を阻害することで効果を現す。これらの薬剤治療によるリスクと利益を重視することに加え、FDA は、GnRH アゴニスト投与中の患者に対し、糖尿病および心血管系疾患の徴候を注意して監察するよう勧告している。当局は、現在進行中の評価研究では同薬剤がこれらの事象を引き起こすとは確認されていないと強調した。しかし、FDA として「これらの重篤な副作用のリスクが高まる可能性があることを患者や医療従事者に伝えることが重要である」と確信している、と FDA 医薬品評価・研究センターの抗腫瘍薬製品室（CDER）長 Dr. Robert Justice 氏は述べた。

現在、販売されている GnRH アゴニストは、Eligard、Lupron、Synarel、Trelstar、Vantas、Viadur、ゾラデックスであり、その他複数のジェネリック薬がある。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ゲストディレクター報告【原文】

「地域を拠点とした癌研究の基盤を設置し、癌治療を推進」

NCI 地域がんセンター計画(NCCCP)担当役員、Dr. Maureen R. Johnson 氏が語る。
2007年、NCIの地域癌センター計画により14州で16のがんセンターがスタートしたが、現在では22州、30センターまで増加した。この計画は、地域病院での癌研究を援助しその治療の質を高めることを目的としている。癌治療の格差是正、治療の質の向上、癌生存者の支援、新薬開発のための臨床試験促進、最新医療技術の積極的導入など多彩な内容を含むものである。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050410/page4>

◆注目の臨床試験【原文】

「再発血液癌患者を対象とするワクチン療法」

WT1 遺伝子を発現している血液悪性腫瘍患者に対する、WT1 ペプチド負荷免疫樹状細胞ワクチンとドナーリンパ球を投与するパイロット試験 (NCI-08-C-0051)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050410/page7>

◆米政府規制情報【原文】

「NIH ディレクター、下院予算小委員会で証言」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050410/page9>

◆がん規制情報【原文】

「NCIの研究助成金最新情報がオンライン上で閲覧可能」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050410/page10>

◆その他の情報【原文】

「NCI フレデリック(NCI-Frederick、生物兵器に対する防衛の解析・対策研究所)

春の研究会を5月5、6日に開催」

「Dr. Ruth Kirschsteinの科学研究とNIHへの貢献を讃える会を開催」

「第2回癌サバイバーのための電話によるワークショップを実施(5月18日)」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050410/page11>

『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>

『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5月4日号

監修者名 榎本 裕 (泌尿器科医)

辻村信一 (獣医師・農学/メディカルライター)

林 正樹 (血液・腫瘍内科医/敬愛会中頭病院)

鶴川邦夫 (消化器内科医/鶴川医院)

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/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