

## ■特集記事

「新治療薬イピリムマブにより進行黒色腫の生存率が改善」

## ■癌研究ハイライト

- ・慢性骨髄性白血病のさらなる治療選択肢が臨床試験により示される
- ・一部の浸潤性乳がん女性において乳房部分照射は安全である
- ・高齢の肺癌患者に対する多剤併用化学療法により生存期間が改善
- ・局所進行前立腺癌に対するホルモン療法に放射線療法を追加すると生存期間が延長する

## ■スポットライト

「肺癌：新薬とその将来を見据えて」

## ■クローズアップ

「生物学的見地から従来の化学療法剤を見直す」

## ■FDA 最新情報

「FDA-ASCO の教育モジュールによって治療薬へのアクセスを拡大」

## ■～その他の記事タイトルと要約（原文）～

ディレクター報告  
注目の臨床試験  
その他の情報

# 特集記事

## ■新治療薬イピリムマブにより進行黒色腫の生存率が改善

免疫系を標的とする試験段階の治療薬 **ipilimumab** (イピリムマブ)により、進行**黒色腫**(メラノーマ)患者の生存期間が現在予測される期間より延長となった。この結果は、他の治療を受けても疾患が進行した進行黒色腫患者において生存率改善が初めて認められた大規模ランダム化臨床試験から得られた。

イピリムマブ投与患者では、黒色腫に対していくらか活性が示された試験段階の治療ワクチンを投与した患者と比べ、生存期間が約4カ月間延長した。生存期間の中央値は、イピリムマブ投与患者では10.1カ月、一方、ワクチン投与患者では6.4カ月であった。シカゴで今月初めに行われた**米国臨床腫瘍学会(ASCO)の年次総会**における報告によると、この差は、統計学的に有意で

あり、進行黒色腫に対する有効な治療選択肢がないことを考えれば患者にとって臨床的意義は大きい。

同総会の本会議において、ロサンゼルスにあるエンジェルクリニックおよびリサーチ研究所の試験責任研究者 Dr. Steven O'Day 氏は、「われわれはついにこの疾患に関する良い知らせを得ることとなりました」と述べた。さらに、本試験は患者にとっての重要な進歩と癌における**免疫療法**の発展を示すものであると付け加えている。

676 人の患者を対象とした本試験では、3 群、すなわちイピリムマブ単独投与群、イピリムマブ+試験用ワクチン(黒色腫細胞上の抗原 gp 100 を標的とする)併用投与群およびワクチン単独投与群における結果を比較した。意外なことに、イピリムマブにワクチンを併用しても患者の生存期間は延長しなかった。実際は、イピリムマブ群の全生存期間中央値は併用群よりもわずかに延長した。

試験結果は、New England Journal of Medicine (NEJM) 誌電子版に 6 月 6 日付で**掲載され**、審査のために FDA に提出される予定である。同時に、多くの患者がこの試験段階の治療薬に興味を抱くであろうと考えられる。O'Day 氏によると、イピリムマブは、例外的使用(または救済使用: compassionate use)プログラムを介して一部の医療センターにて患者に提供されることになっている(ASCO および FDA は、医師が同プログラムを参照しやすくなるように新しい**電子版情報を最近掲載した**。同プログラムでは、臨床試験参加対象以外の重篤な疾患を有する患者に対して試験段階の治療薬を提供している)。

患者の大半は診断後 1 年以内に死亡するとされる転移性黒色腫において、研究者らは比較的長期間のベネフィットを示す良好なデータが示されたと注目している。イピリムマブ群では、1 年生存率および 2 年生存率はそれぞれ、46% および 24% であった。一方、研究者の報告によると、最近行われた黒色腫対象の試験における 1 年生存率は 22%~38% であった。

ペンシルベニア大学にて患者を治療しているが本試験には参加していない Dr. Lynn Schuchter 氏は、「われわれが受け持つ黒色腫患者にとって、これは非常に前向きな状況です。この試験によって一歩前進することになります」と述べた。

副作用の大半は管理可能であるが、イピリムマブが「強力な薬」であることを O'Day 氏は警告する。免疫系は、刺激されると健康な組織を攻撃する場合があります、発疹や大腸炎(大腸の炎症)などの合併症を引き起こされることや死に至ることもある。副作用の可能性について患者に説明する必要があり、総合的なチームで患者をモ

ニタリングすべきである。

NEJM に掲載された記事によると、「有害事象は、重症になる場合、長期に持続する場合、またはその両者の場合がありますが、大半は適切な治療で回復します」。これは、イピリムマブや他の免疫療法に関する進行中の試験のデータと一致する。こう述べるのは、NCI 癌研究センターの Dr. James Gulley 氏であり、癌に対する治療用ワクチンの臨床試験を複数主導している。ASCO 総会において、同氏の研究チームは、進行前立腺癌患者を対象として異なる試験用ワクチンとイピリムマブを比較する第 1 相試験の**結果**を報告した。

Gulley 氏は「癌の免疫療法にとって重要な年となりました」と述べ、初の癌治療ワクチン **sipuleucel-T**(プロベンジ[Provenge])が前立腺癌を対象として**最近承認された**ことを指摘した。黒色腫対象のイピリムマブ試験や治療用ワクチンに関する最近の試験における良好な成績に伴い、癌に対する免疫治療のアプローチについて企業や大学の研究者から注目が集まるであろうと同氏は予測する。

イピリムマブについての新たな発見は、その作用機序である。免疫細胞は体内の組織そのものを攻撃しないように制御されているが、同剤はその制御機能を解除することにより、免疫系に黒色腫細胞を攻撃させる。抗体であるイピリムマブは、CTLA4 とよばれる T 細胞表面上の分子に結合することで、この免疫系の制御の解除を行う。

本会議における試験の議論では、H.リー・モーフィットがんセンターおよびリサーチ研究所の Dr. Vernon Sondak 氏が、本剤について「黒色腫の長く暗いトンネルの先に見えた光」と表現した。Sondak 氏によると、転移性黒色腫における生存率の改善は 30 年間報告されたことがなく、同疾患に対する最も新しい薬剤インターロイキン-2 (IL-2) が承認されたのは 10 年以上も前のことであった。

しかし、Sondak 氏はまたイピリムマブについて解明すべき点が多く残っていることを警告した。例えば、同剤の最善の使用法、単独投与にすべきかまたは他の治療との併用にすべきかどうかという点、初回治療として使用すべきか二次治療として使用すべきかという点について、今後の試験で検討していく必要がある。

また、本剤および他の免疫療法が有用となる可能性のある患者を特定するためのマーカーが必要となる。Gulley 氏は「これは 100 万ドルの価値があるほどの問題で、すべての人がマーカーを探しているのです」と述べた。同氏の研究グループは、免疫療法を受ける患者での全生存率と関連するバイオマーカーについてレトロ

スペクティブ調査を行っているが、癌の免疫療法に関する効果指標として使用可能と証明されたマーカーはまだない。

本試験には参加していない NCI 癌治療・診断部門の Dr. Claudio Dansky Ullmann 氏によると、試験の対照群のために gp 100 を選択したことに疑問を抱く研究者もいる。なぜならば、同ワクチン単独では黒色腫に対する活性がほとんど認められていないからである。しかし、この病態において、確立したまたはより好ましい標準治療の対照薬は実際にはないと同氏は付け加えた。

NCI 共同研究グループとして黒色腫対象の試験を監督する Dr. Dansky Ullmann 氏によると、NCI にはイピリムマブ単独で、または他の免疫療法との併用療法、ひいては標的薬などの併用も視野に入れ、検証可能なさまざまな臨床試験の方法があるという。また、本試験で使用されたイピリムマブの用量は今後の試験で使われるであろう用量と比較すると比較的低いと考えられるため、さらに良好な結果が得られる可能性がある、と同氏は指摘している。

イピリムマブは、BRAF 阻害剤(PLX4032)などの分子標的薬と併用される可能性が高い。進行黒色腫患者を対象とした初期相の臨床試験では、患者の 70%でこの薬剤の効果が認められたが、効果の大部分は 6~8 カ月しか持続しなかった。一方 O'Day 氏によると、イピリムマブの効果が認められたのは患者の約 20~30%であったが、その効果にはより持続性が認められた。

確かに数年前は、このように黒色腫に対して併用療法を考慮することすらできなかった。O'Day 氏は、黒色腫の治療における最近の進歩の一因が本疾患の生態やその遺伝子学的経路に関する理解の深まりにあると考えている。

「現在、免疫療法の全体的な分野に道が開かれつつあります。私は、暗闇から光へと移行していると感じます」と、同氏は述べた。

---Edward R. Winstead

#### NEJM に掲載されたもう 1 つの記事： 黒色腫に対する標的薬と免疫療法の併用

非臨床試験の結果から、PLX4032 などの BRAF 阻害剤を用いた標的療法とイピリムマブや IL-2 などの免疫療法を併用することにより一部の黒色腫患者で効果が上がることが示唆されている。本試験では、標的薬を用いて黒色腫細胞を治療するとその細胞が免疫療法に対してより影響を受けやすくなると仮定した。また、研究者らによると、これは黒色腫腫瘍抗原の増加によって起こる可能性が示された。黒色腫腫瘍抗原は標的療法による治療後に最高 100 倍に増加し、この増加により免疫療法に対する腫瘍の感受性がさらに増加した。

マサチューセッツ総合病院の試験責任研究者 Dr. Jennifer Wargo 氏は「この試験は臨床前実験だが、黒色腫患者を治療するために標的療法と免疫療法を併用する根拠が得られた」と述べている。Wargo 氏によると、患者を対象として結果を検証するためにさらなる試験が行われており、本試験に基づいて臨床試験が計画されている。この所見は、Cancer Research 電子版に本日付けで掲載された。

# 癌研究ハイライト

## ◆慢性骨髄性白血病のさらなる治療選択肢が臨床試験により示される

2つの第3相臨床試験の短期間における中間結果によると、慢性骨髄性白血病(CML)患者が新たな初回治療を選択できるようになる可能性がある。ただ、標準的の一次治療であるイマチニブ(グリベック)と比較して、これらの薬剤が長期生存を改善するかどうかはまだ明らかではない。この情報は、新たにCMLと診断される患者が最適な治療を決定する際に重要になるだろうと述べる研究者もいる。

この2つの試験データは、シカゴで開催されたASCO年次総会で先週発表され、6月5日にNew England Journal of Medicine(NEJM)誌電子版に掲載された。

これらの試験はダサチニブ[*dasatinib*] (スプリセル [Sprycel])とニロチニブ[*nilotinib*] (タシグナ [Tasigna])をそれぞれイマチニブと比較した。これらの薬剤はイマチニブと同様、CMLを増悪させる分子であるBCR遺伝子とABL遺伝子の融合遺伝子を標的とする第二世代の薬剤である。この融合遺伝子は、CMLの特徴である白血球の過剰産生を促進する。両試験において、新しい治療薬のどちらかを投与された患者は、細胞遺伝学的完全寛解、つまり、BCR-ABL融合遺伝子を持つ染色体(フィラデルフィア染色体と呼ばれる)を含む細胞が完全に消失した割合が、イマチニブを投与された患者よりも高かった。また、ほとんど全ての癌細胞の消失を意味する分子遺伝学的大寛解(major molecular response)の割合も高かった。

519人の患者を登録したダサチニブとイマチニブを比較するDASISION試験では、12カ月経過観察した時点での細胞遺伝学的完全寛解率は、ダサチニブ投与患者で77%、イマチニブ投与患者で66%であった。分子遺伝学的大寛解率はそれぞれ46%、28%であった。

846人が登録したニロチニブを投与するENESTnd試験では、2種類の投与量のニロチニブとイマチニブを比較した。どちらかのニロチニブもしくはイマチニブを投与された患者の細胞遺伝学的完全寛解と分子遺伝学的大寛解の割合は、DASISION試験で確認された割合と同程度であった。両試験において、有害事象は非常に軽度であり、対処可能であった。

両方の薬剤とも、イマチニブに耐性化した、もしくは抵抗性のCMLへの治療投与がFDAによってすでに承認されているが、イマチニブよりも強力である。さらに、これらの薬剤に対しては、薬剤に抵抗性を持たせるBCR-ABL遺伝子の変異がイマチニブよりも少ないようであると、Dr.Charles Sawyers氏は説明した。同氏の研究は、史上初めて、最も成功した癌分子標的治療の1つであるイマチニブの開発につながった。

「この2つの試験における効果と有害事象に関するデータは、ダサチニブもしくはニロチニブがイマチニブよりも一次治療として優れていることを強く裏づけるものである」とSawyers氏はNEJM誌の付随論説で記している。しかし、イマチニブはあと数年でジェネリック薬として利用可能となり、「費用対効果に対する高まる要求」もあるので、CMLに対する一次治療の選択肢として残るかもしれないと同氏は指摘した。

2月にFDAは、ノバルティス社によって製造されるニロチニブをCMLに対する一次治療とするかどうかの優先審査を認定した。ダサチニブを製造するプリストルマイヤーズスクイブ社は、この薬剤をCMLに対する一次治療薬とする承認を得るため「DASISION試験のデータを世界中の健康機関に今年提出する準備中」であるとニュースリリースで発表している。

## ◆一部の浸潤性乳がん女性において乳房部分照射が安全である

9カ国、28の治療施設で行われたランダム化臨床試験において、乳房温存術中に1回の放射線照射を受けた乳癌女性の局所再発率は、術後に標準的な数週間の乳房全体への外照射治療(EBRT)を受けた女性

と同程度であった。このTARGIT-Aと呼ばれる試験の結果は、6月5日にLancet誌に掲載された。

ロンドンのユニバーシティーカレッジのDr.Jayant

Vaidya 氏らは、Intrabeam という装置を用いて、術中におよそ 20Gy の放射線を 1 回で乳房部分照射する群に 1,113 人の女性を、40~56Gy の放射線を 15-25 分割で照射する(治療の最後に追加照射する場合あり)EBRT を受ける群に 1,119 人を無作為に割り付けた。すべての女性は 45 歳以上であり、単発浸潤癌に対して乳房温存術の適応患者であった。最初から小葉癌とわかっている患者は登録から除外されたが、術中照射群で小葉癌、あるいはその他のハイリスク癌であると判明した患者(術中照射群の約 15%)は後に EBRT を追加で受けた。ホルモン療法、化学療法は両群で必要に応じて施行された。

治療後 4 年で、術中放射線療法群では 6 人、EBRT

群では 5 人の女性が治療を受けた乳房に癌が再発した。研究者らは今後も、両群の患者の局所再発や治療部位以外での新たな原発癌に対する監視を続ける予定である。

癌の再発、放射線療法の必要性、回復の速さといった事柄はどれも、患者が治療法を選ぶ際に考慮する事であると著者らは説明した。「放射線を用いた根治療法は、手術と同時に直後に、標的を定めた 1 回の術中照射で完了するので、患者の主な懸念のうち 2 つはすぐに満たされ、放射線治療施設から遠いことや治療の長期化を避けることを理由に乳房温存術ではなく乳房切除術を余儀なく選ぶ患者はより少なくなるだろう」と著者らは述べた。

## ◆高齢の肺癌患者に対する多剤併用化学療法により生存期間が改善

進行した非小細胞肺癌(NSCLC)の高齢患者は、単剤よりも 2 剤併用化学療法によって生存期間が改善する可能性がある、フランスの研究者らは ASCO 年次総会で報告した。この知見は、初めて厳密に高齢者だけを登録した肺癌臨床試験であり、70~89 歳の 451 人の患者が登録した第 3 相臨床試験から得られた。この試験は、全生存期間が単剤療法(ゲムシタビン(ジェムザール)もしくはビノレルビン(ナベルピン))群よりも 2 剤併用化学療法(カルボプラチン(パラプラチン)とパクリタキセル(タキソール))群の方が 4 カ月以上改善することが中間分析で明らかになった時点で早期終了した。

無作為に 2 剤併用化学療法に割りつけられた患者は、単剤療法群の患者に比べて、全生存期間の改善に加えて無増悪生存期間が長く、奏効率も高かったと、この試験を主導したフランス、ストラスブルグ大学病院の Dr. Elisabeth Quoix 氏は報告した。この有効な結果は、喫煙者やより高齢者といった予後不良患者の大半の小集団においても認められたと、同氏は報道発表で説明した。

2005 年にこの試験が始まった当時、ASCO 臨床ガイドラインは、進行した高齢肺癌患者に対しての治療は単剤療法を推奨していたと、Quoix 氏は指摘した。これらの新しい知見によって、「NSCLC の高齢患者に

対して新しい治療の考え方」が確立されたと同氏は述べた。

全生存期間の中央値は、併用化学療法では 10.4 カ月、単剤療法では 6.2 カ月であった。1 年生存率はそれぞれ 45%、27%であった。しかし、併用化学療法では、白血球の危険な減少である好中球減少症がほぼ 4 倍に増えるなど、有害事象が増加した。

最近の研究によれば、進行した高齢肺癌患者の大半は化学療法を受けず、受けたとしても単剤療法だけの場合が多いと、メリーランド大学グリーンバウムがんセンターの Dr. Martin Edelman 氏は試験結果発表の全体会議で説明した。同氏は、選択された併用療法薬や投与スケジュールなど、試験計画にいくらかの懸念を示したが、この試験や他の臨床試験によって、高齢患者に対するプラチナ製剤を基本とした併用化学療法の有効性は支持されており、「日々の実践で変更改善すべきである」と述べた。

スローンケタリング記念がんセンター胸部腫瘍科部長の Dr. Mark Kris 氏は併用化学療法を支持し、「70 歳以上の患者は、並存疾患や本人の希望などを考慮して、他の患者と同じように治療されるべきである」と述べた。

## ◆局所進行前立腺癌に対するホルモン療法に

### 放射線療法を追加することにより生存期間が延長する

国際共同第3相試験の結果によると、アンドロゲン除去療法(ADT)に**放射線療法**を追加すると、局所進行前立腺癌男性の死亡リスクを43%減少させることが判明した。このデータは先週シカゴで行われたASCO年次総会で発表された。

1995～2005年の間に、1,205人の男性がADT+放射線療法もしくはADT単独療法に無作為に割りつけられた。多くの男性の癌はステージT3～T4であった。追跡期間中央値6年の後、併用療法を受けた603人中51人、ADT単独療法を受けた602人中89人が死亡した。重篤な消化管有害事象の発生はどちらの群でも2%未満であった。しかし、放射線療法を受けた患者の方が、軽度の下痢と直腸出血が多かった。

「これらの結果から示唆されることは、このような患者の治療計画に放射線治療を加えることは、標準治療の一部になりうるとみられ、考慮されるべきである」と、筆頭研究者であり、プリンセスマーガレット病院とトロント大学所属のDr.Padraig R. Warde氏は述べた。

ADT+放射線療法を受けた男性は、ADT単独療法を受けた男性よりも10年間の前立腺癌死亡率は少ない(15%対23%)だろうと、研究者らは予測している。最終結果はあと数年で明らかになると期待される。

この試験はIntergroup T-94-0110試験として知られるが、カナダ国立がん研究所によって調整され、英国医学研究会議(Medical Research Council of the United Kingdom)と米国のSOG臨床試験協働団体が参加した。この試験はもともと1993年に計画されたが、「この結果は2010年でも意味があると確信している。未だに、高リスク患者の約50%がADT単独で治療されているのである」とDr.Warde氏は述べた。実際のところ、ここ10年の技術的な変化のために「この試験で使用されているよりもはるかに大量の放射線」を前立腺に照射することが可能になったので、本試験の放射線治療追加の効果は、過少評価されているかもしれないと、同氏は述べた。

#### その他の記事から:セレンは二次発癌(非小細胞肺癌)を予防しない

米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次総会で**発表された**試験結果によると、早期の非小細胞肺癌(NSCLC)で外科治療を受けた患者の二次原発肺癌の予防にセレンは有効でないことが明らかになった。NSCLC患者の1～2%で術後最初の1年間に二次原発腫瘍が発現する。

ECOGグループが主導する二重盲検多施設共同試験において、患者はプラセボもしくは200mgのセレン含有酵母を48カ月間毎日服用するよう無作為に割りつけられた。この試験は2000年に始まり約10年間継続したが、独立したデータ・安全性監視委員会によって試験データが分析され、セレン補充は期待された効果を生まないとみられると判断され、2009年の11月に早期終了した。

「この試験によって、サプリメントは薬であり、厳密に試験されて初めて有効かどうか判明することに改めて気づかされる」とスローンケタリング記念がんセンターのDr.Mark Kris氏はASCO報道発表で述べた。

# スポットライト

## ■肺癌:新薬とその将来を見据えて

Dr. Michael Weitz 氏の人生を変えることになった電話は母親からのものであった。2009年6月、夕方のニュースを聞き、同氏の母は試験中の抗がん剤で、ある患者の肺癌が消滅したと知った。彼女は息子に電話をかけ、**クリゾチニブ**と呼ばれる錠剤が治療に役立つかもしれないことを伝えた。

カリフォルニア州の救急医療担当医師で、タバコも吸わない Weitz 氏は、可能な治療がないかあらゆる方法を模索していた。3年前の49歳の時、3児の父である同氏は非小細胞肺癌(NSCLC)の診断を受けており、その骨や脳も同疾患によっていずれ侵されてしまうことになるのはわかっていた。化学療法、手術、放射線、および**エルロチニブ**(タルセバ)で治療を続けてきたが、今受けている治療がいつ奏効しなくなるか全くわからなかった。

そのとき聞いた新薬は大きな賭けであった。クリゾチニブの標的となる特異的な遺伝子変化が認められる肺癌は、100のうち5つにも満たなかったからである。しかし、Weitz 氏の左肺は切除されており、検査に使用できる腫瘍組織は十分にあった。解析用のサンプルが担当医師からマサチューセッツ総合病院へ送付され、検査結果が陽性であったことから同氏は治療に適格であると判断された。

Weitz 氏の腫瘍細胞には、一部の患者で本疾患を発現させるとされる2つの遺伝子(EML4 および ALK)の融合が存在していた。同氏は試験に参加し、2カ月後のスキャンでは癌細胞に著しい減少が認められた。次の検査までには、医師が「微小病変」とするレベルまで腫瘍は消滅していた。

「その結果は劇的なものでした」と Weitz 氏は先日語った。「この薬によって状況は一変しました」。同氏のこれまでの治療法と比較すると、副作用はほとんど起こっていない。同氏は、この標的療法のすばらしさは、「健康な細胞が破壊されていないことです。異常な細胞が攻撃されるだけなのです」と言及した。

### 職場への復帰

同疾患はいつでも再発する可能性があることはわかっているが、Weitz 氏は現在、職場復帰して以前のように働いている。研究に対する資金援助に尽力している

組織である全米肺癌財団(Lung Cancer Foundation of America)の科学諮問委員会にも加わった。一つにはこの支援活動のために、Weitz 氏は今月初旬、米国臨床腫瘍学会(ASCO)の**年次総会**が開催されるシカゴへ発った。

もう一つの理由は、彼が参加していたクリゾチニブ試験に関する発表を聞くことであった。結果は本会議で取り上げられたが、小規模の初期段階の試験にしては異例のことであった。しかし、結果は素晴らしいものであった。報告によると、治療から8週間後には、試験に参加した患者82人のうち87%に反応が現れ、多くの患者で腫瘍の縮小もしくは病勢安定が認められた。

「この試験は、私たちが最初の患者からわかったこと、つまりこの薬は患者にとって魅力的な選択肢であるということを裏づけるものです」と、試験結果の著者であるマサチューセッツ総合病院がんセンターの Dr. Alice Shaw 氏は述べた。しかしながら、同氏は、この特別なタイプの肺癌の自然史についてはほとんどわかっておらずさらなる研究が必要であると警告した。

EML4/ALK 融合遺伝子検査で陽性反応を示した100人を超える患者に対して、クリゾチニブが投与されているが、ほとんどの患者がまだ治療中であることから、試験の生存期間に関するデータはまだない、と試験結果を発表した韓国、ソウル大学医学部の Dr. Yung-Jue Bang 氏は言及した。

本会議での結果に関する議論の中で、メリーランド大学グリーンバウムがんセンターの Dr. Martin Edelman 氏は、すでに複数回の治療を受けた患者における同薬の「著しい効果」および「持続的な」反応について言及した。同氏は、「この早い時期での結果が後に大きく変化するとは思えません」と述べた。

### 生物学的マーカー

Edelman 氏は、いくつかの歴史的背景についても報告した。医師らによって**ゲフィチニブ**(イレッサ)に対する劇的な反応が観察された6年前、反応する可能性がある患者を同定する分子マーカーはまだ明らかになっていなかった。研究者らは、患者のサンプルをレトロスペクティブに解析することによって初めて、反応のバ

イオマーカー(EGFR 遺伝子の変異)を発見した。

クリゾチニブは異なる道を歩んできた。異常に活性化された ALK タンパク質を産生する EML4/ALK 融合遺伝子は、患者を選択するマーカーとして利用される。同薬は当初、c-Met と呼ばれるシグナル伝達タンパク質を阻害するために開発されたが、別のシグナル伝達タンパク質で、c-Met と同様に、チロシンキナーゼである ALK タンパク質に活性を示すことも明らかになった。

2007 年 8 月に肺腫瘍における融合遺伝子の存在が日本人研究者らから報告されたとき、その薬はすでに他の複数の癌で評価されていた。融合遺伝子の検査は、マサチューセッツ総合病院の研究者らによって迅速に開発された。数カ月のうちに、彼らは肺癌患者を試験に登録し、3 年足らずで、試験の暫定結果がニュースになった。

「この研究は、癌の生物学的特性を理解することの重要性を示しています」と、研究には関与していなかったが、スローンケタリング記念がんセンター胸部腫瘍科主任の Dr. Mark Kris 氏は述べた。同氏は、クリゾチニブは患者に投与したいと医師が常に思ってきた薬、つまりある患者の疾患の特異的な特徴に合う薬の一例であると続けた。

ASCO 会議で、一部の肺癌専門医らは、この致死的な疾患に対して前向きに取り組んでいくためのモデルとしてクリゾチニブについて議論していた。研究者らは、肺癌のサブタイプに内在する遺伝子変化を発見しかつこれらの変化に対する治療法を開発することによって、世界中で癌による死亡原因の第 1 位となっている疾患に立ち向かっていきたいと考えた。

クリゾチニブの場合、選ばれた患者に対してその劇的な効果を明らかにするためには、患者の腫瘍を検査することが絶対不可欠であった。絞り込みを行わない肺癌患者 100 人に対してこの試験が行われていれば、同薬は疾患に対してほとんどもしくは全く活性を示さない、という結論に達していたかもしれない。

Edelman 氏は、期待はずれの結果となった数多くの肺癌試験のスライドを表示して、標的薬の試験における患者選定の重要性を強調した。同氏は、「標的治療薬がその標的となる集団に投与されていたならば、いくつの試験で好ましい結果が得られていたことだろう」と言った。

より大規模なクリゾチニブ試験が計画中もしくは進行中であり、そこには PROFILE 1007 と呼ばれる第 3 相試験も含まれている。この試験では、ALK 融合遺伝

子陽性の再発 NSCLC 患者を対象として、クリゾチニブと標準的な二次化学療法を比較する。

## 特有の疾患

昨年、Shaw 氏らは、EML4/ALK 融合遺伝子を持つ患者のなかには同定可能な臨床的特徴を伴い、明らかに区別できる NSCLC の分類があると報告した。このような患者は、Weitz 氏と同様に、他の肺癌患者よりもはるかに若く、非喫煙者で、腺癌の形態をとる傾向にある。

融合遺伝子を持つ患者がすべてクリゾチニブに反応するとは限らないが、この患者はすべての ALK 標的薬剤に対して反応する可能性も高い。さらに、研究者らによると、遺伝子の融合が認められる患者の中には同薬に耐性を示すようになる患者もいた。

それでも、多くの患者の経過は良好である(1 人以上の患者がその薬を 20 カ月間服用してきた)。米国では毎年 20 万件を超す新たな肺癌が診断されているが、推計 1 万人の患者はこのような薬剤に適格であると推定される。「このような患者を見つけるのが私たち腫瘍専門医の仕事です」と Kris 氏は述べた。

昨年秋に開始された『肺癌遺伝子変異コンソーシアム(Lung Cancer Mutation Consortium)』と呼ばれるプロジェクトが、その役割を果たすことになるかもしれない。EML4/ALK 融合遺伝子を含む、標的薬がある 10 の遺伝子変化を対象として、国内の 14 施設において無料で患者の検査が実施される。患者は、各自の特別な腫瘍タイプに基づいて、適切な臨床試験に紹介される。

米国再生・再投資法案から助成金として 520 万ドルの資金援助を受けている、2 年計画のコンソーシアムプロジェクトでは、進行した肺腺癌患者 1000 人を対象として特定の変異の頻度を割り出すことを目指している。試験担当医師らはまた、特異的な変異と臨床的特徴・転帰との関連性を明らかにするために臨床情報の収集も行う。

「そのコンソーシアムは、ヒトゲノムに関する研究から得た知見を、どのようにして患者の治療薬に反映させていくかというものです」コロラド大学がんセンターの元総長でプロジェクトリーダーの Dr. Paul Bunn 氏は述べた。同氏は、例えば、癌ゲノムアトラスプロジェクトでは、2 つのタイプの肺癌におけるゲノム変化の特徴が明らかにされていること、そしてこれらの結果を用いてバイオマーカーによる治療法が開発されることに言及した。

## 「再び未来が」

肺癌の研究を推進する仕事で、Weitz氏は、他の慢性疾患と同じように本疾患に取り組む方法を開発する上で役立つ可能性がある」と述べ、患者に腫瘍の検査を受けるように勧めている。

同氏は、患者であることをチェスをすることに例える。「患者は数手先のことを考えなければなりません」と説明した。「そして今の治療法がうまくいかない場合に備えて、後ろのポケットには常にいくつかの治療法を準備しておく必要があります」。

とはいえ、近頃は癌以外のことも考えている。「友人や家族はとても協力的です」と同氏は語った。「3年以上にわたって、あふれんばかりの愛情に包まれてきました。今はエネルギーがありますし、旅行の計画を立てることも考えています。私に再び未来が戻ってきました」。

---

---Edward R. Winstead

# クローズアップ

## ■生物学的見地から従来の化学療法剤を見直す

予測バイオマーカー（薬剤の有効性を予測する腫瘍の生物学的特徴）の特定は、今や少なからず先進的抗癌剤開発の一部となっている。これは、大部分の新薬が、たとえば乳癌におけるHER2の過剰発現やメラノーマにおけるBRAFの変異のような特有の分子的性質、つまり、事実上のバイオマーカーを持つ腫瘍を標的に開発されるからである。

しかし癌の遺伝的な基礎知識が蓄積されるにつれ、いくつかの従来の化学療法剤の有効性も腫瘍の遺伝子構造に依存していることが明らかになってきた。従来の薬剤から実際に利益を得られる患者の予測に有用なバイオマーカーを特定することは、治療効果の得られない患者を薬剤の毒性から守り治療計画を向上させるであろう。

予測バイオマーカーの理想的な試験法はランダム化試験であり、この種の試験では対象の薬剤を投与される患者とされない患者がおり、また事前に候補の予測バイオマーカーが評価され確定している。このような試験により研究者は、そのバイオマーカーの有無により治療の有効性に差があるかどうか知ることができる。しかし、「薬剤がすでに広範囲に使用されている場合、その薬の使用を保留して、最初からランダム化試験を行うことは大変困難です」とNCIの癌治療・診断部門(DCTD)生物測定学研究所長のDr. Richard Simon氏は述べた。

### 過去の臨床試験を前向きに見る

承認薬を保留してランダム化試験を実施するという無理

難題を回避し、特定のバイオマーカーが抗癌剤の有効性を予測できるかどうか探究するために、研究者は「前向き・後ろ向き」解析と呼ばれる種類の研究手法に活路を見出した。この研究では、前向き・後ろ向き解析を行う前に別の実験に基づき選択された特定のバイオマーカーについて、過去のランダム化試験の参加者から採取された保存生体標本を分析する。

「重要なことは、前向き・後ろ向き研究は、事前に仮説を立てずに、標本間のバイオマーカーの違いを比較するような『情報漁り』になってはいけないこと」とSimon氏は説明する。氏は最近共同研究者のDr. Soonmyung Paik氏とDr. Daniel Hayes氏と共に、この問題についての提言を発表した。このような研究は時として再現できない疑陽性に陥る。「的を絞った解析をしなければいけません」とSimon氏は述べた。

最近、巧みに設計された前向き・後ろ向き研究によって、KRASと呼ばれる遺伝子に変異がある大腸癌患者には、EGFR遺伝子から産生されるタンパク質を標的にするセツキシマブ(エルビタックス)やパニツムマブ(ベクテビックス)が有用でないことが示された。

この類の研究手法は従来の化学療法剤を詳細に調べるためにも使われている。先月、メイヨークリニックの生物統計学・腫瘍学教授Dr. Daniel Sargent氏はフルオロウラシル(5-FU)に反応する潜在的予測バイオマーカーに関する研究結果を発表した。フルオロウラシルは、何十年もの間、大腸癌の化学療法の中心的役割を果たしてきた薬剤である。

彼らの研究グループは過去に前向き・後ろ向き解析を

使用して、DNA ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) をもつステージ II とステージ III の大腸癌の患者では 5-FU による治療が無効である証拠を見出した。研究者らはすでに、dMMR をもつ患者はミスマッチ修復機構が正常な同ステージの患者よりも予後がよいことに気づいていた。

「われわれは、手術後それ以上の治療が無効な大腸癌患者集団を特定する上で大変重要と思われる非臨床データに裏づけられた知見を持っていました」と Sargent 氏は述べた。「5-FU ベースの化学療法は、再発リスクの高い患者への手術後の標準オプションですので、しっかりとした提案を行うために、できるだけ多くの最高品質の証拠を得る必要性を感じていました」。

### リスクの分子的定義に向けて

研究者らは、ステージ II またはステージ III 大腸癌の患者を対象として手術後の 5-FU+レバミソール/ロイコポリンの化学療法を手術のみと比較した 5 件の第 3 相臨床試験で保管されていた生体標本を、国際的な協力を得て入手した。ミスマッチ修復の状態を 457 人で判別でき、うち 70 人が dMMR をもっていた。

以前の研究と同様、全体として 5-FU ベースの治療は、dMMR を持つ患者の再発予防に有用ではなかったが、正常な DNA 修復機構を持つ患者では確かに利益があることが明らかになった。

この知見は、今回と以前の解析データを統合してステージ II とステージ III の患者を別々に検討した場合でも成立する。

「FOLFOX 療法など現在のステージ III 大腸癌の治療法にオキサリプラチンが含まれているという事実から、この結果をステージ III の患者に臨床応用することはやや複雑です」と Sargent 氏は説明し、「5-FU にオキサリプラチンを追加することにより、ミスマッチ修復機構欠

損をもつ患者が 5-FU に対する抵抗性を克服するのかもしれない」と述べた。

しかしオキサリプラチンの有益性が示されていないステージ II の患者の場合、ミスマッチ修復機構欠損をもつ患者の予後が通常良好であることを考慮すると、「dMMR 腫瘍の患者で 5-FU ベースの化学療法が有用でないということは、これらの患者が 5-FU ベースの補助化学療法を受けるべきではないことを示している」と著者らは結論づけた。

「予後に対する dMMR の重要性は、別の 2 つの大規模な研究において十分示されている。ステージ II の dMMR をもつ患者に明白に治療効果がないという今回の観察結果と合わせると、Sargent 氏らの意見に賛同するのは妥当で、この予後良好群では化学療法の絶対的利益がほとんどないことから、補助化学療法を考慮対象外にすべきであることを示唆する」とオックスフォード大学の Dr. David Kerr 氏と Dr. Rachel Midgley 氏は付随の論説で述べた。

「当面 dMMR は、患者と医師がステージ II 大腸癌の補助化学療法を始めるかどうか決定するときに考慮する多くの因子の 1 つになるでしょう」と DCTD の消化器・神経内分泌治療学主任の Dr. Jack Welch 氏は述べた。「生物学的なリスク因子の評価と、インフォームド・コンセントに基づく患者による意思決定が、ともに今日のステージ II 大腸癌治療において重要な位置を占めます」と続け、「ゆくゆくはステージ II 大腸癌のリスクが完全に分子的に定義され、5-FU 以外にも許容範囲内の毒性の医薬品ができ、明確に定義された集団に対して比較的低リスクで相応の治療効果をもたらすのではないかと思います」と結んだ。

---Sharon Reynolds

## FDA 最新情報

### ■FDA-ASCO の教育モジュールによって治験薬へのアクセスを拡大

患者が重篤な、あるいは生命を脅かす疾患にかかっている、ほかに満足のいく治療法がない場合、医師は患者ケアのためにどのような選択肢を持っているだろうか。

臨床経過と病状によっては、患者は、その疾患または病態を治療する目的で試験中の薬剤投与を受けることができるかもしれない。治験薬の治療への使用は、拡大アクセス(治験用新薬利用範囲拡大制度)と呼ばれ、

1970年代から実施されてきた。しかし、この仕組みは広く知られておらず、医師もあまり利用していない。治験薬への拡大アクセスによって、FDA(米国食品医薬品局)未承認の治療薬を患者が利用できるようになる。必要条件の一つは、患者が重篤な、あるいは生命を脅かす疾患をもち、ほかに満足のいく治療法がない場合ということである。こうしたアクセス措置の目的は患者への治療である。

医師の多くは拡大アクセスの仕組みや申請の手順を知らないため、FDAは2009年8月に拡大アクセスに関する**新たなルール**を発表した。新ルールにより、治験薬の治療的使用承認に関する既存の規則がはっきりし、基準、申請の要件、拡大アクセスプログラムの安全対策についても概要が示された。

癌専門医に拡大アクセスとその申請手順に慣れてもらうため、FDAとASCO(米国臨床腫瘍学会)は教育モジュールを開発した。このモジュールでは、拡大アクセスそのものの説明に加え、治験薬を患者個人のために使用

できる拡大アクセスプログラムを申請する手順、ほかに満足のいく治療法がない患者のための選択肢、医師が拡大アクセスプログラムの依頼者になる場合の責任などの点が説明されている。

本モジュールは **ASCO University**(注:ASCO Universityは商標登録されたASCOのオンライン教育の場)ウェブサイトを利用可能で、会員であってもなくても無料で利用できる。拡大アクセスを申請する際によく用いられる規制用語の用語解説、拡大アクセスのチェックリスト、拡大アクセス申請時に使われる書式のテンプレートもある。

Dr.Richard Pazdur 氏  
FDA 抗腫瘍薬製品局(Office of Oncology Drug Products)長

Dr.Tamy Kim 氏  
規制関連業務担当(Regulatory Affairs)次長代理、  
FDA 抗腫瘍薬製品局

#### 患者に治験薬へのアクセスを提供しようという NCI の努力

NCIの癌治療評価プログラム(CTEP)は、患者に**臨床試験中の抗癌剤へのアクセス**を提供するプログラムを以前から持っている。CTEPの薬事管理部(Pharmaceutical Management Branch、PMB)の管轄化にある治療照会センター(Treatment Referral Center、TRC)は、臨床研究者が自分の患者のために新しい治療法を探している場合に連絡する部門である。TRCのスタッフは関連のある進行中の臨床試験を捜して情報を提供することができる。患者が臨床試験の参加基準に適格でない場合、TRCには治験薬への拡大アクセスを提供する仕組みがあり、「特例」という仕組みが一番よく用いられる。

CTEPの承認審査過程にある薬剤で、同時に製薬会社の協力が得られれば、CTEPは、立証済みの安全性プロファイルと特定の疾患に対する効果が立証済みの治験薬に一人の患者がアクセスできるようにする。こうした薬剤はCTEPに登録した治験責任医師すべてが利用可能である。1988年以来、CTEPは特例プログラムを通じて1万9千人を超える患者に治療を提供している。

# 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】

---

「分野を超えたチームワークによる癌研究」

Dr. Robert H. Wilttrout 氏(癌研究センター長)が語る。

AACR や ASCO 総会で世界中から報告されているように、今や癌研究は複雑で多岐に渡ることが明らかになっており、さまざまな科学分野との協働が求められている。そこで、最先端の科学研究の癌治療への応用を目的として、NCI は、大学の数学・物理学部、研究所や製薬業界との共同研究、国際的な研究者の相互交流促進等の協働研究プログラムを設立した。医学内外のチームワーク研究により、さらに発展した癌研究を目指すものである。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061510/page4>

---

## ◆注目の臨床試験【原文】

---

「膵臓癌切除患者に対する至適術後化学療法」

膵頭部を切除した膵臓腺癌患者に対する、塩酸ゲムシタビン術後化学療法において塩酸エルロチニブあり対なしの同一の化学療法レジメン実施後に、カペシタビンまたはフルオロウラシルを用いた化学放射線療法あり対なしを比較する第 III 相ランダム化試験 (RTOG-0848)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061510/page7>

---

## ◆その他の情報【原文】

---

「エール大学臨床研究センターと米国国立研究資源開発センター(NCRR)が、第 3 回臨床研究管理ワークショップを 6 月 21-22 日に開催」

「米国癌諮問委員会(NCAB)、6 月 22-23 日に会議を開催」

「癌サバイバーのための電話ワークショップ(3 回目)を 6 月 22 日に予定」

「小児癌に対する理解促進のための運営助成申請受付中」

「癌生物医学情報ネットワーク(caBIG)、9 月にワシントン D.C にて年次総会を予定」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061510/page9>

---

『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6月15日号

監修者名 辻村 信一（獣医学/農学博士、メディカルライター）  
林 正樹（血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院）  
原 文堅（乳腺腫瘍科/四国がんセンター）  
小宮 武文（呼吸器内科/NCI腫瘍内科学支部）  
後藤 悌（呼吸器内科/東京大学大学院）  
金田 澄子（薬学）  
顧問 古瀬 清行（呼吸器内科/JMTO:日本・多国間臨床試験機構）  
久保田 馨（呼吸器内科/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