



NCI キャンサーブレティン2010年12月14日号 (Volume 7 / Number 24) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for December 14, 2010 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121410>

■特集記事

「タバコの煙がどのように病気を引き起こすかについて公衆衛生局長官からの報告」

■癌研究ハイライト

- ・受動喫煙により世界で年間 60 万人以上が死亡
- ・ゾレドロン酸は乳癌の無病生存期間を改善しない
- ・日焼け止めクリームは常用は浸潤性メラノーマのリスクを減らす
- ・メディケアの診療報酬の減額により低リスク前立腺癌に対するホルモン療法が減少
- ・肥満と死亡率の強い関連が判明
- ・急性骨髄性白血病の新たなタイプを同定
- ・癌検診の遵守と発見時の病期は人口統計により変化する

■特別レポート

「臨床試験によりホジキンリンパ腫治療に新しい選択肢が示唆された」

■FDA 最新情報

「FDA 諮問委員会が前立腺癌予防薬 2 剤に対し採決を行う」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

対談

注目の臨床試験

各分野のトピック

NCI ウェブサイト、Cancer.gov. 最新情報

その他の情報

特集記事

■ タバコの煙がどのように病気を引き起こすかについて公衆衛生局長官からの報告

先週、米国公衆衛生局長官の Dr. Regina M. Benjamin 氏から、タバコの煙がどのように病気や死亡を引き起こすかについての詳細報告書が発表された。基礎研究をまとめた 700 ページのレポートでは、直接的であれ間接的であれタバコの煙への暴露は、直ちに身体細胞にダメージを与え、病気や死亡の原因となり得ることが示されている。

「安全なタバコなど無いということがこの報告書で明確になっています」と米保健社会福祉省長官 Kathleen Sebelius 氏は 12 月 9 日の記者会見で述べた。短時間の受動喫煙への暴露ですら血管にダメージを与え、心臓発作などの心障害を引き起こす可能性がある。国としても「タバコが 1 本吸われるたびに、国民の健康が損なわれるのです」と同氏は語った。

本レポート『How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease』（タバコの煙がどのように病気を引き起こすか—喫煙に起因する疾患のための生物学および行動原理）は、歴代の公衆衛生局長官による、喫煙についての報告書の 30 本目である。このシリーズは、喫煙の有害性についてのエビデンスを綿密にまとめた 1964 年当時のレポートが転機となり始まった。その後のレポートは主にどの疾患が喫煙によって引き起こされるのかに焦点をあてたものであった。

今回のレポートは喫煙に関連するダメージがどのようにして起こるのかに主な焦点をあてた初めてのもので、炎症や酸化ストレスなど類似の分子メカニズムを通して、タバコの煙がほとんどすべての臓器に及ぼす悪影響を詳しく述べている。

「重要なのは全ての米国人が、喫煙がどのように身体に影響するかを理解することです」と Benjamin 氏は会見で述べた。一般の人々に対し喫煙による害の科学的な裏づけを説明することで喫煙を減らす試みを促すこと、また何度も禁煙に挑むことになる喫煙者が大半だが、禁煙を試みることをあきらめないように、喫煙によって自身の身体に何が起きているかを生物学的に理解する必要があると同氏は述べた。

Benjamin 氏の母親は喫煙者で癌のために死亡し、叔父は喫煙が原因の肺気腫により呼吸介助を要したという。禁煙するのに遅すぎることではなく、早ければ早いほうが良いのだと彼女は強調した。「禁煙によって、身体は

タバコから受けたダメージを修復するチャンスを与えられるのです」。

喫煙、あるいは受動喫煙では、7000 種類以上もの化学物質や化合物の複合混合物を身体に取り込むことになる。うち少なくとも 69 種類が発癌物質であることがわかっている。それらの発癌性化学物質への暴露のたびに DNA が損傷を受け、癌を生じさせる恐れがある。タバコの煙に含まれる他の化学物質には心臓障害や、肺気腫といった慢性的な肺疾患を招く可能性がある。

「各臓器に与える喫煙の害を列挙していくと、タバコの害についてのエビデンスは圧倒的なものになります。全く恐ろしい物質なのです」とジョンズホプキンス大学の頭頸部癌研究部門の部長で本レポートの筆頭学術監修者である Dr. David Sidransky 氏は述べた。

「それは、例えば若年の心臓発作といった私たちが考えてもみないような悪影響です。本当に恐ろしいです」。レポートでは、受動喫煙への暴露が乳幼児突然死症候群に関連しているとのエビデンスも掲載されている。生殖毒性にも言及しており、母親の喫煙による低出生体重児出産リスクの増加といった内容も含んでいる。低出生体重は乳幼児の死亡リスクを高める。

依存症の生物学的研究についても取り上げられている。「このレポートに掲載された研究では、依存症が生物学的、分子生物学的に信じがたいほど複雑であることが示されています。唯一の確実な答えは、タバコに決して手を出さないことです。分子生物学的にも、タバコ中毒になるかどうかは前もってわからないからです」と Sidransky 氏は述べた。

本レポートは研究者向けであるため、わかり易い言葉で要訳されたイラスト付きの冊子も用意され、スペイン語にも翻訳されることになっていると Benjamin 氏は述べた。1 ページにまとめられたレポートの要訳には、臨床医が患者の禁煙を手助けするためのアドバイスも書かれており、こちらも入手可能となっている。

Benjamin 氏は複数の臨床医を訪問し、訪問先の喫煙患者に、細胞と DNA レベルに変化が起きることを説明し、次のように述べた。「患者に情報を提供し、情報に基づいた決断をしてもらわなければなりません」。

複数の研究で、喫煙者の大半が禁煙したいと考えてお

り、禁煙プログラムやサービスが役に立つことが示されていると、保健社会福祉省の副長官 Dr. Howard K. Koh 氏は説明した。The national tobacco quitline (禁煙電話相談) 1-800-QUIT-NOW は、そのようなサービスの 1 つである。Comprehensive state tobacco control programs (州の包括的タバコ規制プログラム) や、受動喫煙への暴露から人々を守る州や地方の法律は有意な効果を上げている。カリフォルニア州は、包括的な州独自のプログラムの他に厳しい禁煙法を全米で一番古くから導入しており、肺癌発症率が他の州より速やかに低下していると Benjamin 氏は述べた。

それでも喫煙は依然として米国における回避できる死の 1 番の要因であり、毎年 440,000 人以上の人々が命を落とす結果を招いている。この新しいレポートは「蔓延する喫煙を終わらせるためのさらなる国家的な推進」への取り組みの 1 つであると Koh 氏は述べた。

このレポートの知見は、世界中の人々にも届くように期待されている。「公衆衛生局長官のレポートは米国や世界におけるタバコ規制への取り組みの、科学的な根拠

となります」と NCI のタバコ規制研究支部の Dr. Cathy Backinger 氏は述べた。「みなさんの癌リスクを減らす最善の方法は、タバコを吸わない、また他人からの受動喫煙を避けることであると、このレポートは強く訴えています」。

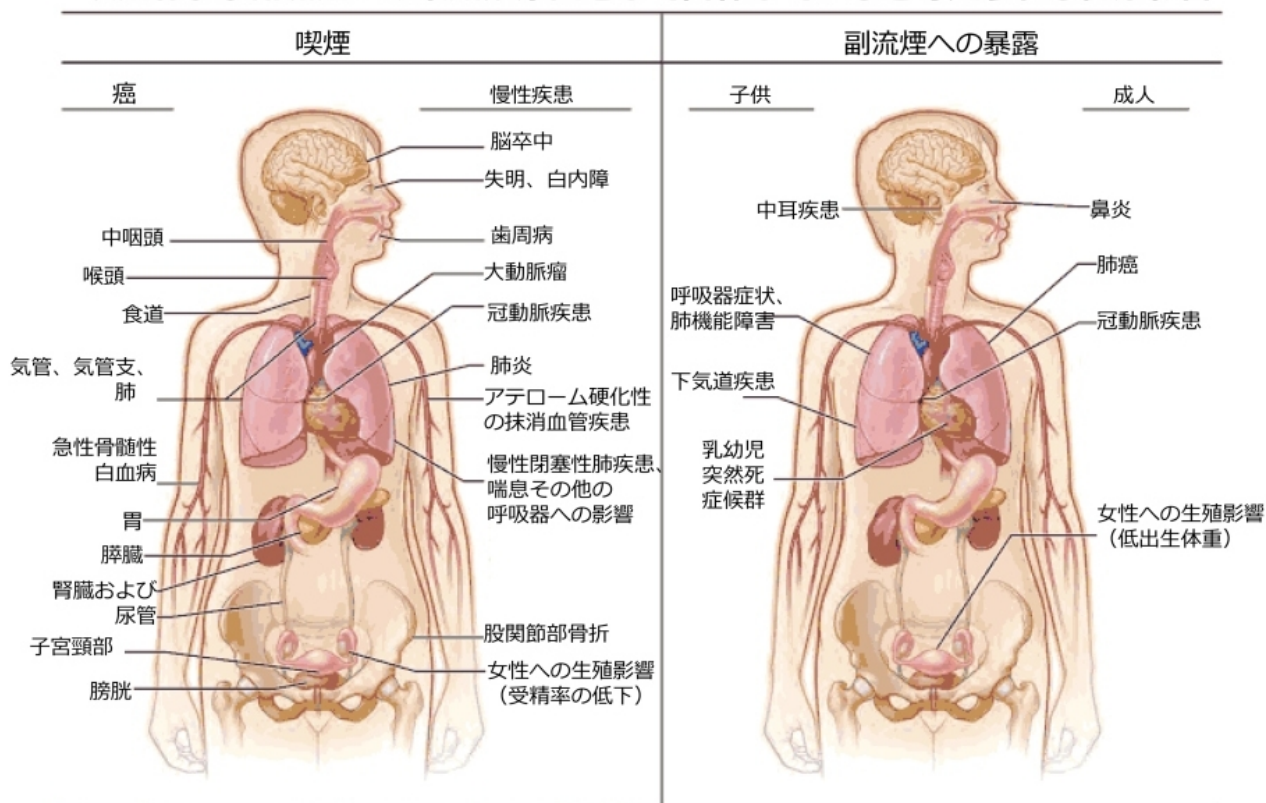
タバコに関する公衆衛生局長官の最初のレポートが 1964 年に発行されて以来、研究者らのあいだではタバコの煙がどのように病気を引き起こすのか理解が深まってきたと、最新のレポートの寄稿編集者で南カリフォルニア大学予防医学部およびノリス総合がんセンターの Dr. Jonathan Samet 氏は述べた。

今回のレポートは、タバコについてのメッセージにこれまでと根本的な違いはないが、依存症の生物学的仕組みや依存体質があるのかなどをさらに解明する取り組みに影響を与えると、Samet 氏は強調した。これらが解明されれば、タバコに関連する疾患予防の取り組みをさらに標的を絞って行えるようになる。「引き続きこの問題に注目してください」と同氏は述べた。

--- Edward R. Winstead

【原文右上部画像下キャプション訳】
ナショナルプレスクラブで記者に応じる
Dr. Regina M. Benjamin 氏 (Christopher Smith 氏提供写真) 【画像原文参照】

喫煙および副流煙への暴露が原因として関係していると考えられる健康影響



Source: U.S. Department of Health and Human Services 2004, 2006.

癌研究ハイライト

◆ 受動喫煙により世界で年間 60 万人以上が死亡

2004 年には世界で受動喫煙により 60 万人以上が死亡、障害調整生存年数(DALYs)の損失は 1000 万年以上と推計されると、関連研究では初めての結果が発表された。女性と子どもは男性よりも受動喫煙の影響を受けやすく、受動喫煙への暴露が原因で疾病に罹患したり死亡する可能性が高くなる。この**研究結果**は 11 月 25 日付 The Lancet 誌電子版に掲載された。

スウェーデンのストックホルムにある Karolinska Institute の Dr. Mattias Öberg 氏率いる研究者らは、世界青少年タバコ調査(Global Youth Tobacco Survey)と 1980 年から 2007 年に発表された 19 件の調査結果のデータを分析した。彼らは直接調査のデータがない国々には数理モデルを用いて、受動喫煙の影響による疾患の負担を推計した。研究チームは、比較リスク評価手法を用いて、汚染物質にさらされる人口の割合とその汚染物質が引き起こす既知疾病との相対リスクを基に研究を実施した。

研究者らは全世界で、子どもの 40%、非喫煙女性の 35%、非喫煙男性の 33%が受動喫煙にさらされると推定している。2004 年、受動喫煙が原因となって、379,000 人が虚血性心疾患で、165,000 人が下気道感染症で、36,900 人が喘息で、21,400 人が肺癌で

死亡した。このうち 47%が女性で 28%が子どもであった。

「これら(子どもの)死亡者の 3 分の 2 はアフリカと南アジアの子どもである。感染症とタバコとの相乗効果はこのような地域の子どものには[極めて]有害であると思われる。タバコを原因とする疾病の対策については感染症対策に取り組んでからの話であるという発展途上国での通念を一掃するために迅速な対応が求められる」と著者らは述べている。

「屋内の職場、公共の場所、公共の交通機関すべてを完全禁煙の空間にするために、タバコの規制に関する世界保健機関枠組条約(WHO Framework Convention on Tobacco Control)を早急に施行するべきである」と推奨している。

「この画期的な研究は受動喫煙とその破壊的な影響が世界的規模の問題であることを証明するものである。このような研究結果によって、非喫煙者は受動喫煙にさらされること—完全に回避できる健康被害—から確実に防御されなければならないという緊迫感が高まるであろう」と NCI タバコ規制研究支部の代表、Dr. Cathy Backinger 氏は述べる。

◆ ゾレドロン酸は乳癌の無病生存期間を改善しない

ステージ 2 または 3 の乳癌患者の標準術後補助療法にビスフォスフォネート剤**ゾレドロン酸**を併せて投与しても**無病生存期間**(DFS)は延長しないという第 3 相 **AZURE 試験**の結果が、12 月 9 日サンアントニオ乳癌シンポジウム(SABCS)で発表された。この試験結果はホルモン療法にゾレドロン酸を加えて投与した閉経前初期乳癌患者の無病生存期間に改善が認められたという以前の **ABC SG-12 試験**結果と相反するものである。

AZURE 試験の主任研究者 Dr. Robert Coleman 氏は、臨床試験 2 件の患者集団間に大きな違いがあることが大きなポイントであると述べる。AZURE の試験対象者は閉経前と閉経後の女性であったが、ABC SG-12 では試験対象者は閉経前の女性のみで、

試験の一環として閉経を早める治療薬ゴセレリン投与を受けていた。

AZURE 試験はイギリスの 174 カ所の治療施設で女性患者 3,360 人を対象とした。女性らは、標準術後補助療法グループ(化学療法、ホルモン療法、またはその両方を担当医師によって選択)と標準的術後補助療法に 5 年間のゾレドロン酸を加えて投与するグループに無作為に割り付けられた。

ほぼ 5 年の追跡調査後、両グループ間に無病生存期間(DFS)、**全生存期間**(OS)ともに差は認められなかった。しかし、あらかじめ計画されていたサブセット解析(一部の集団の解析)では、5 年以上前に閉経した女性では標準治療にゾレドロン酸を加えることによ

て DFS、OS が有意に延長したが、閉経前の女性にビスフォスフォネート製剤を加えることによる効果は認められなかった。SABCS で報告された ABCSB-12 試験の更新結果では、ゾレドロン酸投与を受けた女性に引き続き DFS の統計的に有意な改善が認められ、OS でも改善傾向にあることが示された。

「私たちの研究結果は ABCSG-12 でみられるものとは全く異なっており、その理由を解明する必要がある。私はどちらかが正しくてどちらかが間違っているとは考えない。なぜこのような異なった結果になったのかについて生物学的な考察をする必要があると思う。術後補助治療のビスフォスフォネート剤投与の効果は、骨の微小環境内のエストロゲン濃度が低いまたは抑

制状態でのみ認められるものであるという仮説が成り立つかもしれない」と Coleman 氏は述べた。

「これらのデータに基づくと、乳癌再発を抑制するための画一的な術後補助療法にゾレドロン酸を取り入れることが望ましいとは思われない。閉経状態によってもたらされる結果の違いは大変魅力的であるが決定的なものではない。AZURE 試験がこのテーマについて最終的な判断を下すものではない」とテキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンターの Dr. Sharon Giordano 氏は記者会見で述べた。ビスフォスフォネート剤を用いた乳癌的術後補助療法の大規模臨床試験として NSABP-34、Gain trial、NATAN trial および SWOG-S0307 が現在進行中である。

◆ 日焼け止めクリームは常用は浸潤性メラノーマのリスクを減らす

日焼け止めクリームを常用することによってメラノーマ発症のリスクを減らすというランダム化比較試験の結果が 12 月 6 日発行の Journal of Clinical Oncology 誌に掲載された。この臨床試験は日焼け止めクリームと最も致命的な皮膚癌であるメラノーマとの関連を検討した初めての前向きランダム化試験である。

クイーンズランド医学研究所所長 Dr. Adèle Green 氏はオーストラリア、クイーンズランドのある町に住む白人 1,621 人を対象にメラノーマの発症率を分析した。20 歳から 69 歳までの被験者を 2 群に分けた。1992 年から 1996 年にかけて、一方の群には日焼け防止指数 (SPF) 16 の広帯域日焼け止め剤を無制限に与え、毎朝、頭部、首、腕および手に塗り、また、大量に汗をかいた後や長時間日光にさらされた後には塗りなおすように指示した。もう一方の対照群には、SPF 指数もさまざまな日焼け止め剤を自分の裁量で使用し続けたが、日焼け止め剤を全く使用しない者もいた。

Green 氏ら研究者はその後 10 年にわたり被験者を追跡調査し、1993 年から 2006 年に新しく原発性メラノーマと診断された症例すべてを特定した。その結果、毎日日焼け止め剤を塗る集団に新規のメラノーマ 11 例を認めたが、これは参加者の裁量に任せた群の症例数 22 よりも 50% 少ないものであった。また浸潤性メラノーマの発症数は、日常的に日焼け止め剤を使用している集団の方が対照群よりも 73% 少なかった (3 例対 11 例)。

著者らは、この試験結果は統計学的には五分五分であ

ると指摘し、とりわけ浸潤性メラノーマに関する結果については「注意深く解釈すべき」と示唆している。しかし、「25 歳から 73 歳までの成人が SPF15+ の日焼け止め剤を日常的に 5 年間使用し続けると、最高で 10 年間原発性メラノーマの発症が抑えられるとみられる」と結論を出している。

ペンシルベニア大学医学大学院臨床疫学・生物統計学センターの Dr. Phyllis Bimotty 氏と Dr. Karen Glanz 氏は付随論説で、「私たちの知る限りでは、この試験結果は、成人が広帯域日焼け止め剤を常用すると浸潤性メラノーマの発症数が減るということを初めて強く裏づけるものである…。今後しばらくは、これほど大規模で緻密な臨床試験が実施されることはないであろう」と述べている。

さらに、「これまでは日焼け止め剤のメラノーマ防止に対する効果が明らかでなかったが、これからは研究者や臨床医が日焼け止め剤の使用を勧めるのを躊躇することはなくなる」。皮膚癌予防のためには、その他、紫外線にさらされることを避ける、日光から皮膚を防御する衣服を着る、皮膚の自己検診を定期的に行うことが大切であると述べている。

「この試験結果は、メラノーマのリスクを効果的に減らすために、日光から身を守る日常行動の一環としての日焼け止め剤が果たす役割の重要な根拠となるものである」と NCI の疫学・遺伝学部門の Dr. Margaret Tucker 氏はコメントしている。

◆ メディケアの診療報酬の減額により低リスク前立腺癌に対するホルモン療法が減少

Journal of the National Cancer Institute 誌電子版 12 月 3 日号によると、アンドロゲン除去療法に医師の診療報酬を減額したことで、転移性疾患患者への同療法の実施に変化はなかったが、低リスク前立腺癌男性患者に対する処方率は 40%減少した。

性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アゴニストを用いたアンドロゲン除去療法あるいは精巣摘除術(睾丸摘除術)は、転移性前立腺癌の標準治療である。現在、局在性疾患の患者に対する利点を示す研究はないが、「この治療の臨床的適応の有無が考慮されたかに関わりなく」、前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法の実施は 1990 年代に 3 倍以上増加したとミネソタ大学の Dr. Sean Elliot 氏は記した。2003 年のメディケア近代化法(Medicare Modernization Act)によって 2004 年～2005 年の間にアンドロゲン除去療法の診療報酬は 64%減額された。

研究者らは、**メディケアにリンクした SEER のデータベース**

スを用いて 1992 年～2005 年の間に前立腺癌と診断された 66 歳以上の 7 万 2 千人を上回る患者のデータを解析した。研究者らは、低リスク前立腺癌男性患者に対する AST 実施は 2003 年がピークで 10.2%、その後は 2004 年 7.1%、2005 年 6.4%と**統計的に有意な減少**を示すことを見出した。転移性疾患の男性患者に対する AST 実施は、支払い変更後も安定して 60%にとどまったと著者らは述べた。

糖尿病、循環器病、骨折、大腸疾患のリスク増加は、GnRH アゴニストの使用と関連しており、「これらの薬を有効性が期待される患者に使用することと効果が期待できない患者への使用を避けることの重要性を強調するものである」とブリガム&ウィメンズ病院およびハーバード大学医学部の Dr. Nancy Keating 氏は付随**論説**で述べた。本研究は、「GnRH アゴニストの診療報酬減額によって、おそらく過剰使用であった適応疾患への本剤使用がかなり減少した」ことを明らかにしたと同氏は記した。

◆ 肥満と死亡率の強い関連が判明

一連の研究の中で最大規模の研究により、過体重(太り気味)、肥満、死亡リスク増加の強い関連が立証された。また当研究では、死亡率リスクがもっとも低い体格指数(BMI)の範囲を同定し、標準体重の範囲にある患者は過体重の人に比し、多種の原因による死亡リスクが有意に低いことを過去の研究が示すことを確認した。当**知見**は New England Journal of Medicine 誌 12 月 2 日号で発表された。

肥満と過体重は、米国において引き続き健康上重要な問題である。米国の成人人口の約 3 分の 2 が過体重あるいは肥満であるが、これは BMI が 25 以上であることを意味している。

NCI および他の米国国立衛生研究所(NIH)臨床施設、他の米国および海外の医療機関、大学の研究者らは、長期にわたる前向きコホート研究 19 件から 146 万人のデータを収集した。本コホート研究の参加者は、白人かつ先進国出身者であるため、その研究成果を他の集団にあてはめることに限界があると研究者らは説明した。解析は、喫煙歴がなく、登録時に循環器疾患あるいは癌の既往歴のない参加者を中心に行われ、いくつかの過去の研究に影響を及ぼし

た死亡リスクに「強い交絡因子の可能性のあるもの」は除外したと当研究の筆頭著者で NCI の癌疫学・遺伝学部門の Dr. Amy Berrington de Gonzalez 氏は説明した。

概して、最も死亡率が低かったのは BMI が 20～24.9 の患者群であった。その数値を超えると、BMI が 5 単位上がるごとに死亡リスクは 31%上がった。死亡リスクは、BMI40 以上の重度肥満患者群で著しく増加した。このカテゴリーに該当した女性たちは死亡リスクが最も低い BMI のカテゴリーの女性たちと比べ、死亡リスクが 2.5 倍高かった。このリスクの関連性は、男性群でも同様であった。

過体重と肥満に合致する BMI 値において、BMI と死亡率の関連性は試験登録時 50 歳未満の参加者で最も強かったという。

癌特異的な死亡リスクは循環器疾患に関連した死亡リスクより少なかったが、当研究は癌全体のリスクを評価しただけであると同氏は語った。「過去の研究から、肥満と癌の関連は癌の種類によって異なることがわかっている」と同氏は続けた。そのため、例えば、肥

満は閉経後の乳癌と腎臓癌のリスク増加に強く関連するが、他の複数の癌とは関連がない。結果的に、癌

を単一の疾患としてとらえた場合、総合的な関連性は弱いと Berrington de Gonzalez 氏は述べた。

◆ 急性骨髄性白血病の新たなタイプを同定

急性骨髄性白血病(AML)患者のゲノムにおける後成的(エピジェネティック)変化を測定することによって、当疾患の生物学的に明確な亜型が同定された。それにより分子標的療法の新たな適応が可能になるかもしれない。DNA のメチル化のように後成的な変化の中にはコード配列を変えずに遺伝子活性に変化を及ぼす DNA への化学修飾がある。当研究では、腫瘍が遺伝子 IDH1 あるいは IDH2 の変異をもつ場合、主要な白血病関連遺伝子の発現変化など広範囲の DNA のメチル化が示されたと研究者らは Cancer Cell 誌 12 月 2 日号で報告した。

ワイル・コーネル大学医学部(Weill Cornell Medical College) サックラー生物医学・理学センターの Dr. Ari Melnick 氏と共同研究したチームはその結果に驚いた。というのは、IDH1 遺伝子と IDH2 遺伝子は細胞内代謝に関与していたが、これまで後成的な変化との係わりはわかっていなかったためである。しかし、変異した遺伝子は、異常な代謝物を産生する変異タンパク質をコードし、最終的に DNA のメチル化を促進するということが研究者たちは発見した。このメチル化促進により遺伝子に機能異常が生じ、造血細胞が白血病の特徴を呈する。

この発見に際して、研究者たちは AML 患者 750 人の腫瘍における遺伝子活性と DNA のメチル化を比較し

た。また同氏らは、AML および脳腫瘍の 1 形態である神経膠腫との関与が指摘されている IDH1 と IDH2 など選択した遺伝子の配列を調べた。IDH1 または IDH2 の変異がある患者の遺伝子発現パターンは他の AML 患者のパターンと異なるものではなかったが、後成面において明らかな差異が認められた。

その後の実験で、研究者らは変異した IDH1 および IDH2 タンパクにより産生された異常な代謝物が、本来 DNA のメチル化を減少させる TET2 と呼ばれる因子の機能を阻害することを発見した。また同氏らは、AML 患者の中には TET2 遺伝子を不活化する遺伝子変異をもつものがあり、これが IDH1 および IDH2 の変異のように DNA のメチル化の同様の異常なパターンを生じていることを示した。

「当研究は、エネルギーバランスに関与する遺伝子と癌の後成プログラムの異常が関連することを初めて明らかにした」とスローンケタリング記念がんセンターの Dr. Craig Thompson 氏および Dr. Ross Levine 氏と共同研究した Melnick 氏は述べた。さらに、この研究は遺伝子が発変する時、まったく新しい機能を獲得できることを示唆している。「この種の研究において重要なのは、予想外のことを予想することである」と Melnick 氏は述べた。

◆ 癌検診の遵守と発見時の病期は人口統計により変化する

3 種類の癌の検診、有病率、発生率について、米国内母集団ベースの新データによると、乳癌の約 3 分の 1 と大腸癌および子宮頸癌の半数は進行期で診断されたことを示している。このことは適切な時期に有効な検診によってそれらの癌を治療可能な早期に検出できた可能性があることを意味している。当知見は疾病対策センター(CDC)により MMWR Surveillance Summaries の 11 月 26 日号で報告された。

癌の発生率と有病率の傾向は、入手可能な最新データである 2004 年～2006 年の、州の癌登録から性、

年齢、人種／民族別に収集され、米国予防医療作業部会(USPSTF)推奨の検診方法の国内遵守率を反映する、行動リスク要因監視システム(Behavioral Risk Factor Surveillance System)の 2008 年の自己申告によるデータと比較した。

50～74 歳の女性の 82.1%以上が推奨された乳癌検診を受け、21～64 歳の女性の 87.6%が推奨された通りに子宮頸癌の検診を受けた。「検診実施率は、子宮頸癌検診と乳癌検診については横ばいのようなが大腸癌検診については着実に増えている」と研究者

らは記した。

全体として、50～75歳の男性の61.9%が推奨された通りに大腸癌検診を受けたが、若年男性(50～59歳男性52.6%)、アメリカインディアン／アラスカ先住民(53.0%)、アジア-太平洋諸島系米国人(50.7%)、ヒスパニック(46.5%)では受診率が低かった。上記グループについて受診率低下幅は男性ほど大きくはなかったが、同様の傾向が女性にも認められた。黒人男女は検診受診率が白人男女とほぼ同様に高かったが、他のすべてのグループに比べて大腸癌の発生率も高かった。

3種類の癌すべてについて発生率と有病率の傾向は地理的格差があったため、CDCの研究者らは、癌の制御を目指す州の癌予防担当者らに対して、これらの

傾向が人口統計的変数、効果のない検診、または検診で異常との結果が出た場合のフォローアップの悪さを反映するものかどうかについて国および州のデータを検証するよう提案した。研究者らは「社会的・経済的格差、検診の必要性に対する認識の欠如、医師のアドバイスの欠如、保険適応がないことが、癌検診の実施に歯止めをかける主要因である」と記した。

NCIは地域診療における検査過程を評価し、末期での癌発見に関連している要因にさらに洞察を加えるため、PROSPRと呼ばれる申請についての要望(request for application:RFA)を開始した。RFAは9～12の研究施設と1カ所の統計調整センターに5年以上資金提供する予定である。

特別レポート

■ 臨床試験によりホジキンリンパ腫治療に新しい選択肢が示唆された

第2相臨床試験の中間報告から、ブレンツキシマブ・ベドチンと呼ばれる臨床試験薬が、有効な治療の選択肢がほとんどない**ホジキンリンパ腫**患者の一部に対して奏効をもたらす可能性が示された。この試験結果は有望視されており、同薬剤の製造業者であるSeattle Genetics社は米国食品医薬品局(FDA)に対して2011年初頭に承認申請を行う予定である。試験結果は先週フロリダ州オーランドで行われた米国血液学会(ASH)の年次総会で発表された。

102人の患者を対象にして行われた臨床試験では、試験開始前の腫瘍サイズと比べて50%以上の腫瘍縮小(客観的奏効)が認められた患者は75%であり、3分の1の患者には完全な腫瘍退縮(完全奏効)が認められた。全体では、推定1年生存率は88%であった。

試験責任医師の米国シティ・オブ・ホープ総合がんセンター所属のDr. Robert Chen氏によれば、試験に参加したほとんどの患者が化学療法や造血**幹細胞移植**といった標準的な一次治療や二次治療で完全奏効に達することができなかったハイリスク患者であることを考えると、この抗腫瘍効果はとりわけ印象的であるという。Chen氏は記者会見で、ブレンツキシマブは「この状況を考えると、単剤治療薬としての有効性が

非常に高い」と述べた。

ホジキンリンパ腫の発症はほとんどが若年患者であり、臨床試験参加者の年齢の中央値は31歳であった。治療不応性の患者や自家造血幹細胞移植後に再発する患者の予後は一般に不良であると、記者会見でスタンフォード大学医療センターのDr. Ginna Laport氏は述べた。「通常、このような患者にしてあげられることがあまりないのです」と彼女は述べた。したがって、ブレンツキシマブの結果は「このような[患者]集団にとっては大きな突破口」である。

「このような患者に対してある程度の有効性を発揮する治療がないわけではないが、FDAがブレンツキシマブを承認したら、臨床現場の隙間をみごとに埋めるものとなるはずである」と、米国国立癌研究所(NCI)癌研究センター(CCR)のリンパ腫治療部門のDr. Wyndham Wilson氏は語った。「確実に救済化学療法として、移植後再発に対する第1選択薬となるでしょう」と彼は語った。

臨床試験参加患者はブレンツキシマブ(別名SGN-35)を、16サイクルを上限として、3週間に1回、30分間かけて静注投与された。副作用は限られており、グレードの低い悪心、倦怠感、末梢神経障害であ

った。末梢神経障害により治療を中断しなければならなかった患者は約 10%であり、この末梢神経障害は四肢の激しいヒリヒリする痛み(tingling)、灼熱痛、疼痛であることが多かった。しかし、大多数の患者でこのような症状は対処可能であり、多くの患者が治療を再開できたと Chen 氏は語った。

試験結果の背後にある技術

ブレンツキシマブは抗体-薬物複合体(ADC)である。CD30 タンパク質に向かう抗体が、MMAE と呼ばれる有力な化学療法薬に化学的に結合されている。CD30 タンパク質はホジキンリンパ腫の癌細胞表面に見つかることが多いが、正常細胞では 1%未満に存在するのみである。

癌治療薬として現在承認されているいくつかの抗体とは異なり、ブレンツキシマブに配合されている抗体自体にはホジキンリンパ腫に対する抗腫瘍効果がないと、試験責任医師のテキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンター所属の Dr. Anas Younes 氏は説明した。むしろ、「この抗体によって、化学療法薬を直接ホジキンリンパ腫細胞へ送り込むという選択的送達が可能となりました」と Chen 氏は説明した。

抗体を化学療法薬へと結びつけている物質も非常に重要であると、NCI の癌治療・診断部門の癌治療評価プログラム所属の Dr. Helen Chen 氏は説明した。「第一に必要不可欠な要素は、この結合物質が血液中でも強度の安定性を持っていないといけないということでした」と彼女は述べた。「細胞につく前に薬剤を放出されても仕方ないのです」。

Helen Chen 氏によれば、結合物質自身が、抗体部分を通じて付着する癌細胞のみを破壊できるか、もしくは薬剤部分を細胞外部から放出することで周囲の癌細胞を破壊できるか(しかしこの場合は正常細胞も破壊されてしまう可能性がある)という、いわゆる近接効果が発揮できるかを判断する。ブレンツキシマブは近接効果が発揮されるよう設計されている。

結合物質の設計と選択に加えて、選択する抗体の標的と抗体が付着する「細胞毒性ペイロード」により ADC の安全性と有効性が決まる、と彼女は続けて述べた。

FDA の承認を受けた最初の ADC の 1 つが、急性骨髄性白血病(AML) 治療薬の **ゲムツズマブ**(マイロターグ)であった。ゲムツズマブには化学療法薬オゾガマイシンと結合した抗 CD33 抗体からなる。しかし、ゲムツズマブは FDA が求める市販後試験で、化学療法薬

との併用治療において化学療法薬の単剤治療薬を上回る有効性が認められず、さらに重篤な肝障害を合併し死亡リスクが高まることが示されたため、**今年前半に市場撤退した**。ブレンツキシマブとは、標的とする細胞表面抗原が異なるのはもちろんのこと、ゲムツズマブの結合物質は旧世代のものであり、化学療法薬の系統も異なっていると Helen Chen 氏は指摘した。このようなことすべてが検証試験でのゲムツズマブの失敗につながったのだらうと同氏は語った。

数多くの ADC が研究段階にある。たとえば、HER2 標的抗体トラスツマブ(ハーセプチン)と化学療法薬 DM1 とを結合した ADC であるトラスツマブ-DM1 薬剤は、乳癌に関する複数の臨床試験で用いられている。NCI では CCR の Ira Pastan 研究室が細菌毒素に対する抗体と結合する数多くの ADC を開発した。このなかに HA22 と呼ばれる複合体があり、ヘアリー細胞白血病患者に対する効果が有望視されており、現在 MedImmune 社による開発が進められている。

将来を見据えて

ネブラスカ大学医療センター所属の Dr. Philip Bierman 氏はわくわくするような結果だと称した。「これが前進だということは疑いありません。この薬を皆が使いだすようになることには疑問の余地がありません」と彼は述べた。この結果が今後どんな意義を持ってくるかを、腫瘍専門医は今まで以上に関心を持って見守るだろうと彼は述べた。

ホジキンリンパ腫の標準的な一次治療である **ABVD 療法**と呼ばれる 4 剤併用化学療法と組み合わせて「この薬剤を前倒して使えるようになることを、みんなが待ち望んでいると思います」と彼は述べた。ABVD 療法は 1970 年代から用いられており、完全寛解がもたらされるのは患者の約 70~80%である。この非ホジキンリンパ腫治療に用いられる CD30 標的モノクローナル抗体について、「この薬は新たな **リツキシマブ** の様になりえます」と、Bierman 氏は述べた。(当初リツキシマブは三次治療薬としての有効性が認められたが、最終的には化学療法薬との併用治療により一次治療薬となった)。ABVD 療法と **ブレンツキシマブ** を **組み合わせた第 1 相試験** がすでに始まっている。

「ホジキンリンパ腫の目標は治癒です」と Wilson 氏は強調した。したがって、初回治療として化学療法と組み合わせたブレンツキシマブ治療の試験を行うことは、「治癒率が向上するかを確かめるためであり」、まったく理に適っていると彼は述べた。

また、ASH 年次総会では、ブレンツキシマブに関する

より小規模な第2相臨床試験の結果も発表された。この試験は未分化大細胞リンパ腫という非ホジキンリンパ腫の一部の型を対象として行われた。試験結果は類似しており、全員が再発性もしくは難治性である患者の87%が客観的奏効を達成し、57%が完全寛解

を得た。Seattle Genetics社はこの患者集団に対してもブレントキシマブの承認申請をFDAに行う予定である。

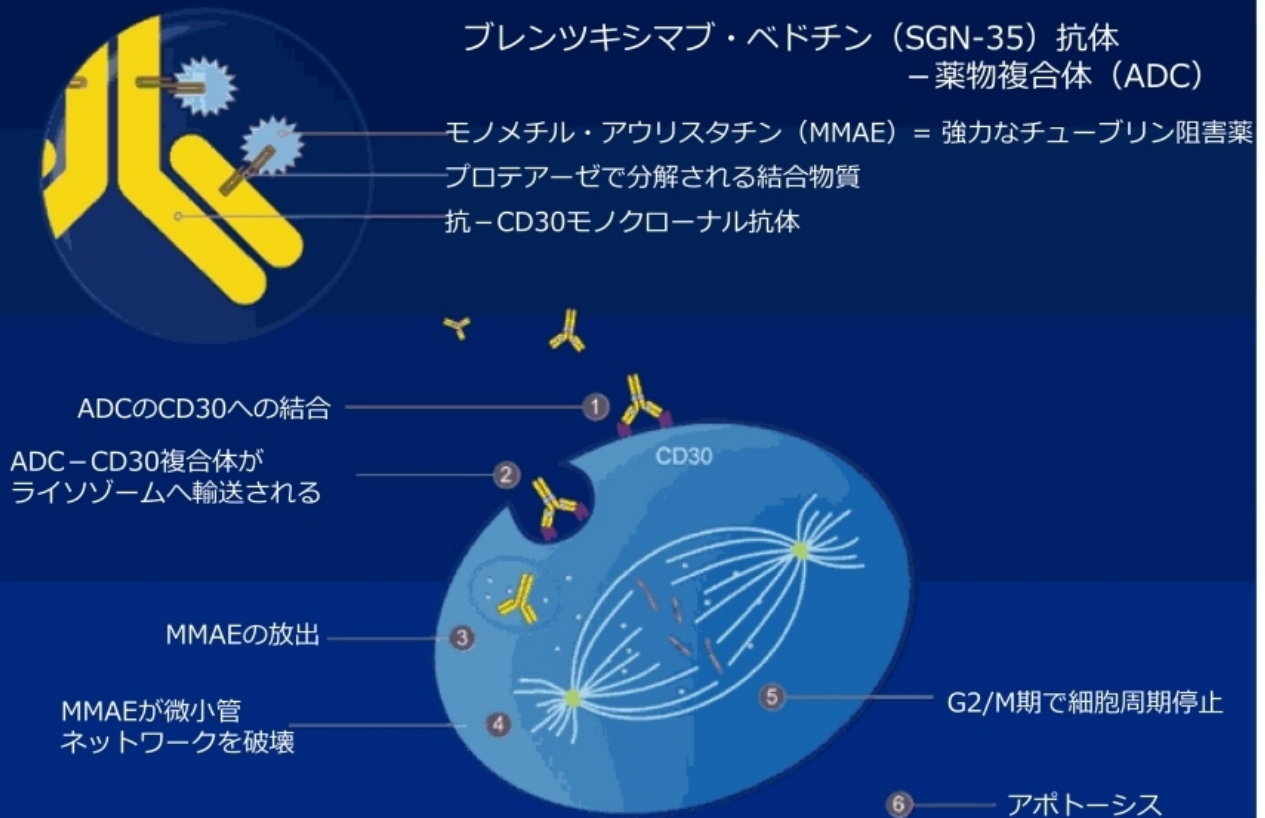
--- Carmen Phillips

関連記事: パノビノスタットがホジキンリンパ腫に有効である可能性も

ブレントキシマブだけが再発性・難治性のホジキンリンパ腫治療に有望視されている試験薬ではない。HDAC阻害薬として知られる系統の薬剤であるパノビノスタットに関する129人の患者を対象とした第2相試験では、この患者集団に対する強力な抗腫瘍活性が示された。このうち客観的奏効が認められた者は30人、完全奏効が5人であった。

これらの結果もASH年次総会で発表された。試験責任医師であるバルセロナのHoly Cross and Saint Paul病院所属のDr. Anna Sureda氏の報告によれば、最も問題のある副作用は生命を脅かす程度の血小板数の顕著な減少であった。しかし、治療の一時中断や用量の変更により患者は回復した。

ブレントキシマブ・ベドチンの作用機序



抗体-薬物複合体 (ADC) であるブレントキシマブ・ベドチンは、ホジキンリンパ腫細胞表面のCD30タンパク質へ結合することにより作用する。その後ADCはCD30と複合体を形成し、細胞内へ取り込まれる。細胞内ではADCの化学療法薬部分が放出され、腫瘍細胞を死滅させる。

FDA 最新情報

■ FDA 諮問委員会が前立腺癌予防薬 2 剤に対し採決を行う

米国食品医薬品局(FDA)の諮問委員会は、前立腺癌予防薬 2 剤の FDA 承認を推奨した。12 月 1 日に FDA の抗腫瘍薬諮問委員会(ODAC)は、2 つの大規模臨床試験である REDUCE 試験および NCI 支援の PCPT 試験について申請根拠の説明を聴取した。これはデュタステリド(Avodart[アボダート])およびフィナステリド(プロスカール[Proscar])それぞれの日常的使用が、定期的に前立腺特異抗原(PSA)検査または前立腺生検を受けている男性における前立腺癌のリスクを減少させるという効果を確認したともであった。両剤ともすでに良性の前立腺過形成治療については FDA に承認されている。

4 月に発表された REDUCE 試験の結果に基づいて、デュタステリドの製造元であるグラクソ・スミスクライン社は、前立腺癌リスクを低減する薬剤を市販するため FDA へ追加承認申請を行った。フィナステリドについて追加承認申請は提出されていないが、諮問委員会は、健康な男性において各薬剤の前立腺癌予防のためのリスク/ベネフィット比が適切であったかどうかの採決を求められた。フィナステリドの場合には、PSA が 3ng/mL 以下で 55 歳以上の男性における予防が申

請理由であり、デュタステリドの場合には、PSA は上昇しているが、以前の前立腺癌生検において陰性であった男性に対する使用という申請理由であった。

論議の中心は、両剤が癌を予防するとの臨床的意義に加え悪性度の高い癌の発生リスクを上昇させる可能性という二点で、いずれも FDA 担当者によりまとめられた概要書の中で強調されていた。テキサス大学健康科学センターサンアントニオ校の Dr.Ian Thompson 氏および PCPT 試験の責任医師は、実際に、フィナステリドが予防する癌の多くは臨床的に意義があり、悪性度の高い癌にみられた増加は少なくともある程度は検出力の向上によるものであったことを示唆する追跡調査の解析結果を述べた。フィナステリドおよびデュタステリドはともに前立腺を縮小させ、針生検による悪性度の高い癌の検出を容易にした。

フィナステリドに対する採決は全会一致で可決され、デュタステリドに対する採決も全会一致に近かった。FDA は諮問委員会の推奨に必ずしも縛られないが、FDA の承認決定は諮問委員会の採決結果に沿ったものとなる場合が多い。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ 対談【原文】

「 Dr. James Doroshov 氏に聞く」

IOM(米国医学研究所)は、NCI の依頼により臨床試験共同グループ計画の再評価を行い、今年の 4 月に「21 世紀の米国癌臨床試験システム:臨床試験共同グループ計画の再活性化」と題したレポートを発表した。共同グループ計画見直しの必要性和、IOM の勧告する臨床試験グループ統合の長期的な効果について、NCI 癌治療・診断部ディレクターの James Doroshov 氏に話を聞いた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121410/page4>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「乳頭型腎がんの腫瘍代謝を標的とする」

進行性遺伝性平滑筋腫症と腎細胞がん又は散在性乳頭型腎がん患者に対するベバシズマブおよびエルロチニブ第 II 相試験 (NCI-10-C-0114)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121410/page6>

◆ 各分野のトピック【原文】

「稀少がんに対する国際共同臨床試験の必要性—統計学上必要な症例数を確保する」
稀少がんは、がん全体例の3分の1の割合を占める。この割合は、今後増えるであろうと予測されている。統計学的に意味のある被験者数を確保するために、稀少がんの臨床試験については、試験基盤を共有し、情報を集約した国際共同試験が欠かせない。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121410/page7>

◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov. 最新情報【原文】

「NCI リカバリーアクトのウェブサイトで、小児期がんにおけるゲノム突然変異を特集」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121410/page9>

◆ その他の情報【原文】

「全米癌諮問委員会(NCAB)、今年度最後の委員会を先週開催」

12月7日、メリーランド州にて。議題やビデオはオンラインで閲覧可能。

議題：http://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ncab/156_1210/agenda.pdf

ビデオ：<http://videocast.nih.gov/summary.asp?Live=9726>

「NCIの新しい上級スタッフを発表」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121410/page10>



『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/000023291>

『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12月14日号

監修者名 野長瀬 祥兼 (工学/医学)

後藤 悌 (呼吸器内科/東京大学大学院)

寺島 慶太 (小児科/テキサス小児病院)

林 正樹 (血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院)

辻村 信一 (獣医学/農学・メディカルライター)

顧問 古瀬 清行 (呼吸器内科/JMT0:日本・多国間臨床試験機構)

久保田 馨 (呼吸器内科/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