



■特集記事

「学問分野の横断一癌への疑問を探求する」

■癌研究ハイライト

- ・がん罹患者および死亡者数は引き続き減少傾向にあることが最新調査で示された(原文参照)
- ・慢性骨髄性白血病でイマチニブ治療を受けている患者の死亡リスクは一般的集団の死亡リスクと同等
- ・放射線治療後の二次癌のリスクは小さい
- ・隣臓癌を外部から狙い撃つ免疫療法
- ・乳癌ゲノム塩基配列から薬物応答性をみる
- ・2種類の分子標的薬併用の安全性が早期試験で明らかに
- ・悪性中皮腫を早期に発見できる検査

■特別レポート

「閉経期エストロゲン補充療法の利益とリスクは年齢により異なることが WHI の解析から示唆」

■スポットライト

「稀な皮膚癌症候群患者に新薬がもたらす救いと希望」

■FDA 最新情報

「後期メラノーマに対する新たな治療法を FDA が承認」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

クローズアップ

注目の臨床試験

メディケア・メディケイドセンター(CMS)最新情報

政府議会最新情報

その他の情報

特集記事

■ 学問分野の横断—癌への疑問を探求する

週末からフロリダ州オーランドで米国癌学会 (AACR) 年次総会が開催されている。Dr. Elizabeth Blackburn 氏は、「(癌研究において) 容易なことはほとんど行われました」と述べた。現在、「癌研究全体」としてはこれまでよりずっと学問横断的になり、このようにして新たなフロンティアが探求されていくのだとも述べた。

AACR の会長であり、テロメアに関する先駆的な研究でノーベル賞を受賞している Blackburn 氏は、今、生命科学、自然科学、工学が一つになりつつあると言う。「別の学問分野であると思っていたものが一緒になってきたのを私たちは繰り返し見えています」。

Blackburn 氏が記者たちに述べるのは、テロメアの短縮化や慢性的な心理ストレスと特定の癌リスクとの関連性を調べる新しい研究のことである。この研究は、まだ初期段階であるが、以前であれば協同することがなかったであろう各分野の研究者たちが力を合わせていることの一例である。

今回の AACR 年次総会では、こうした例が数多くある。総会のテーマは「革新と協同：進歩への道」である。

「チーム研究という概念は重要です」と言うのは、マサチューセッツ総合病院がんセンターの Dr. José Baselga 氏である。基礎科学の研究者と臨床医の協力が増えているだけでなく、これまでなら競争相手だったかもしれないさまざまな機関の研究者たちが、今ではプロジェクトの始めからデータを共有しつつあるとも述べた。

この総会のプレナリーセッションでは、基礎研究が癌の発見、治療、予防の新たなツールに転換しつつあるとの講演がいくつか行われた。NCI 総長 Dr. Harold Varmus 氏も、同氏が予算が不確実な時代の「緊急課題」と呼ぶ事柄について、次のように語った。これには、NCI 臨床試験協同グループ (NCI Clinical Trials Cooperative Groups) の再編成、癌ゲノミクスのための新たなセンター(この分野の多様な取り組みを監督する)、世界医療のための新たなセンターや癌予防などである。

「よい科学はよい疑問から生まれる」と NCI の 'Provocative Questions Project (刺激的な疑問プロジェクト)' に関する短い議論の中で Varmus 氏は述べた。このプロジェクトでは、癌研究界に一石を投じる癌関連課題を創造的に検討するため、重要な疑問でありな

がら答えが明白でないものを専用ウェブサイトで集める。Varmus 氏は、聴衆にオンライン討議に加わるよう呼びかけた。

先週、「癌に関する連邦年次報告書 (the Annual Report to the Nation on the Status of Cancer)」が発行された。新たに診断された癌(発症率)と癌による死亡が両方とも継続して減少したことが報告された。注目すべきことに、女性における肺癌死亡率が過去数十年間で初めて下がった。

プレナリーセッションでの講演で、国際肺癌学会 (the International Association for the Study of Lung Cancer) 常任理事の Dr. Paul Bunn, Jr. 氏は、このニュースを歓迎した。しかし、肺癌症例の半数は元喫煙者において発症しており、喫煙をやめた人の肺癌リスクを低下させる新たな手段が必要であると述べている。

Bunn 氏は、iloprost [イロプロスト] という薬剤が元喫煙者の肺組織の損傷修復に効果があるかを調べる臨床試験の結果を発表した。研究者らは、気管支内異形成 (endobronchial dysplasia) と呼ばれる異常な細胞を用いて、薬剤の効果を評価した。彼らは、ある予防的化学療法剤が気管支内異形成に及ぼす効果を測定することにより、その薬剤が効果的であるかを予測できると結論づけた。

予防的化学療法剤候補とその有効性を評価するためのマーカー(因子)を特定するためには「チーム研究という手法はきわめて重要です」とテキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Waun Ki Hong 氏は、各個人に適した肺癌予防手法について、プレナリーセッションで講演した。

新しい技術によって臨床試験をデザインする方法にも変化が促されていると述べたのは、やはり MD アンダーソンの Dr. John Heymach 氏である。「これまでは、(研究の過程で) 興味深いアイデアが浮かんだら、再度立ち戻って腫瘍を調べ解明しようとしていただろう。」だが、現在の目標は、できる限り多くの情報を前向きにとらえることであると彼は語った。

Heymach 氏は、数年後には、日常的に腫瘍の全ゲノムシーケンス解析が行われるだろうと予測した。この方向への第一歩として、AACR 年次総会で、エストロゲン受容体陽性乳癌女性 50 人の腫瘍を解析した **早期結**

果が報告され、この疾患の遺伝子の異質性が示された。

今後期待されるのは、後ろ向きではなく、治療の初期に全ゲノム解析を行い、医師が患者の腫瘍の遺伝子変化に基づいて治療法を選択できるようになることであると臨床試験責任医師のワシントン大学医学校の Dr. Matthew Ellis 氏は述べた。

癌との闘いを考えたとき、まず思いつくのは癌治療である、と Blackburn 氏は述べた。「しかし、私たちはもっと

予防について考えなくてはなりません」。予防とは、癌が徐々に進行していく前に食い止めるという意味でのきわめて早期の予防、そして疾患を克服した人における再発予防という意味でもありと同氏は語った。

これは「死への軌跡をゆっくりと展開する癌の生態を妨害する」という考えであり、「裏にある生態をぜひとも解明しなくてはならないのです」と Blackburn 氏は述べた。

癌研究ハイライト

◆ 慢性骨髄性白血病でイマチニブ治療を受けている患者の死亡リスクは一般的集団の死亡リスクと同等

イマチニブ(グリベック)を服用し2年以上の寛解が得られた慢性骨髄性白血病(CML)患者の死亡リスクは、一般的な集団と差がないことが国際的研究で明らかになった。イタリアの Milano-Bicocca 大学の Dr. Carlo Gambacorti-Passerini 氏が率いた Imatinib Long-Term (Side) Effects (ILTE) 試験は、イマチニブの長期的な効果についての独立した初めての調査研究である。この研究結果は3月21日付 Journal of the National Cancer Institute 誌電子版に掲載された。

同研究は、5大陸27病院でイマチニブを2年間投与した時点で寛解となっていた患者832人を登録して行われた。追跡期間の中央値は患者の登録後4年で、これはイマチニブ投与開始から約6年に相当する。追跡期間中にイマチニブに関連する重篤な副作用が認められた患者は27人のみであった。半数以上の患者で QOL に関わる軽度の副作用が1回以上あり、そのうち68%はイマチニブと関連している可能性があった。一方、副作用により治療を中止した患者はわずか2.3%だった。

治療開始後6年の時点で患者の95%は寛解を維持していた。この間に20人が死亡したが、CMLの進行に関連した死亡は6人のみであった。「今回観察されたCML患者の死亡率と、一般的なイタリア人集団における死亡率を比較しても差はない」と著者らは記述している。

本研究における患者の高い生存率は、「イマチニブがCMLの臨床経過に絶大な治療効果を与えることと、イマチニブ治療に関連した腫瘍発生は無視できるほど小さいことを証明するものである」。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の Dr. B. Douglas Smith 氏は付随論説でこのようにコメントした。

Smith 氏は、相当数の患者(478人)がイマチニブを二次治療として受けていること、およびこれらの患者の90%は一次治療としてインターフェロン治療を受けていることを指摘し、データのさらなる分析を行って、インターフェロンが今回観察された長期間の寛解に一役買っていたかどうか確認するのがよいのではないかと提案している。

◆ 放射線治療後の二次癌のリスクは小さい

固形癌に対しては通常よく**放射線治療**が行われるが、固形癌の治療後5年以上生存した成人を対象とした研究で、平均12年の追跡期間中に二次的な固形癌が発生した患者は9%であった。これらの二次癌のうち放射線治療に関連するとみられるものは約8%であった。NCIの癌疫学・遺伝学部門のDr. Amy Berrington de González氏を代表とする本研究の**結果**が3月29日付Lancet Oncology誌電子版に掲載された。

この種では初となる総合的な解析において、Berrington de González氏らは1973年から2002年までにSEER登録プログラムのうち9カ所に記録されている約65万人分の成人患者データを調査した。放射線治療を受けた患者は初発の癌の種類によって23%~79%まで差があった。

研究者らは、一次治療として放射線治療を受けた患者と受けていない患者を比較したときの二次癌発生にかかる相対リスクを計算した。放射線照射に関連した二次癌発生の相対リスクは一次癌の種類によって異なり、精上皮腫の生存者でもっとも高かった。年齢、最初の診断

からの時間、診断された時期などの因子を補正し、研究対象とする期間に観察された二次癌60,721例のうち、約3,300例は放射線治療が影響した可能性があると推定された。

本研究はまた、放射線治療に関連する二次癌全体の絶対リスクを初めて報告しており、放射線治療を受け15年生存した患者1,000人につき約5人に放射線治療と関連する癌が発生すると推定している。「放射線治療に関連する二次癌発生の絶対リスクが極めて低いことを医師が患者に伝える際、この数字が使えるであろう」。Berrington de González氏はこのように説明した。

強度変調放射線治療(IMRT)などの新しい放射線治療技術においては、正常組織に従来技術と異なるパターンで放射線が照射されることになるため、今後、これらの治療法のリスクを確認するための研究が必要となる。以前の**研究**で「二次癌のリスクはIMRTを受けた患者のほうが高い可能性がある」という懸念が示されており、「今後この治療法による曝露についてリスク評価をする研究が必要」と同氏は結論づけている。

◆ 膵臓腫瘍を外部から狙い撃つ免疫療法

初期相の臨床試験で、進行膵臓癌患者の新しい治療選択肢につながると期待される有望な結果が報告された。今回の治療法は臨床試験医師らの予想と異なり、主に周辺組織に変化を加えることで癌を攻撃し効果を発揮したとみられている。本**知見**は3月25日付Science誌電子版に掲載された。

今回の第1相臨床試験はファイザー社の依頼で行われたもので、進行膵臓癌と新たに診断された患者21人を対象とした。進行膵臓癌患者は現在の治療法はほとんど効果がなく、5年後生存率も5%未満である。患者には化学療法剤**ゲムシタピン**と、免疫細胞表面のCD40受容体に結合するCP-870,893というモノクローナル抗体を投与した。

全体で、患者4人で腫瘍がいく分退縮し(部分奏効)、11人で腫瘍の増殖が停止した(病勢安定)。**無進行生存期間**中央値は5.6カ月、**全生存期間**中央値は7.4カ月で、いずれも現在の標準治療であるゲムシタピン単独投与を行った患者で従来みられた数値より改善している、と試験責任医師でペンシルベニア大学ア

ブラムソンがんセンターのDr. Robert Vonderheide氏は説明した。

研究者らは抗CD40抗体によりT細胞が刺激され腫瘍を攻撃すると予想していたが、治療に反応した患者2人から採取した腫瘍サンプルを分析したところ、T細胞がほとんどもしくはまったく存在しなかった。一方、他の免疫細胞であるマクロファージが多数存在することを発見した。マクロファージは腫瘍が免疫機構からの攻撃をかわすのを助けると一般的に考えられてきた。

これらの患者で何が起きているかを調べるため、研究者らは遺伝的に膵臓癌を発症するよう作出されたマウスにCD40を標的とする同様の抗体を投与した。この抗体は腫瘍の外側にあるマクロファージに結合することが判明した、とVonderheide氏は述べた。この結果、マクロファージは「その性質を変え、傷害する性質を帯びようになり、すみやかに腫瘍内に移動していく」と同氏。さらに、マウスにおいて「腫瘍細胞そのものが死んでいたほか、腫瘍周辺の間質もマクロファージの攻撃を受けほとんど消失しかかっていた」という。

今回の知見は予備的なものであり、この治療法の作用機序や、どの治療法と併用するのが最善かを解明するためにはさらなる研究が求められる、と Vonderheide 氏は説明している。アブラムソンの研究チームは、T 細胞を刺激して腫瘍を攻撃させる他の

試験薬と併用し、今回用いた抗体を転移メラノーマ患者に投与する別の第 1 相臨床試験をまもなく開始する。

◆ 乳癌のゲノム塩基配列から薬物応答性をみる

研究者らは、エストロゲン受容体(ER)陽性乳癌患者 50 人から採取した腫瘍の全ゲノム配列を調べ、その遺伝子変化を網羅的に明らかにした。AACR 年次総会で発表されたこの研究の目的は、抗エストロゲン薬に反応する腫瘍としない腫瘍があるのはなぜかを説明する遺伝子的な要因を明らかにすることにある。

ER 陽性乳癌女性患者は、タモキシフェンやアロマターゼ阻害剤などの抗エストロゲン薬の投与を受けることで腫瘍の増殖が抑制され、外科的切除が容易になったり手術や放射線治療後の腫瘍の再発予防が可能となる。しかし、治療は必ずしも有効なわけではなく、耐性のある腫瘍の場合は良好な結果が見込めない。抗エストロゲン療法への耐性の根底にある遺伝子的要因は明らかになっていない。

この疑問を解明するために、ワシントン大学医学部(セントルイス校)の Dr. Matthew Ellis 氏は、ER 陽性乳癌女性患者 50 人の腫瘍のゲノムと正常なゲノムを分析した。患者は、術前療法としてのアロマターゼ阻害剤の効果を確かめる 2 つの臨床試験の参加者であった。患者は、生検の後に 3 種類のアロマターゼ阻害剤のいずれかを投与され、その後手術を受けた。50 人中 26 人は腫瘍がアロマターゼ阻害剤に反応し、24 人は反応しなかった。

Ellis 氏によると、約 10 兆の DNA の塩基配列を解析したが、「ありとあらゆる変異の集まり」であることがわかり、変異にはありふれたものと、稀なものがあつた。

この分析で検出された癌と関連する可能性のある変異のうち、圧倒的多数は腫瘍の 5% 未満で発見された。

「乳癌は驚くほど複雑である」と Ellis 氏はいう。「この DNA 塩基配列には、これまで見たことのない新たな生物学的な発見がいくつもあつた」。研究で発見された変異と抗エストロゲン療法への応答性との関連を調べるプロセスがすでに開始している。

変異がよくみられる遺伝子には、PIK3CA と TP53 があつた。さらに、患者の 10% で腫瘍抑制遺伝子のひとつである MAP3K1 が欠損していた。この遺伝子は他の癌との関連性が指摘されてきたが、今回初めて乳癌との関連性が言及されたという。

半分の腫瘍に PIK3CA の変異がみられたことは大きな発見である。これにより、乳癌において PIK3CA 変異を抑制することが治療上重要である可能性が示された。年次総会で結果を説明したダナファーマー癌研究所の Dr. Matthew Meyerson 氏は述べている。

また、Meyerson 氏によると、この研究とは別に彼のグループは乳癌において MAP3K1 の変異による不活性化がしばしばみられることを発見しており、「Ellis 氏は注目すべき結果を立証している」。この研究で、次世代シーケンシング法を用いた乳癌のゲノム分析を癌の臨床試験に導入することの妥当性が示された、と Meyerson 氏は述べている。

◆ 2 種類の分子標的薬併用の安全性が早期試験で明らかに

ターゲットの異なる 2 種類の分子標的薬を併用する小規模臨床試験で肯定的な結果が得られたことが AACR 年次総会で発表された。それぞれの薬は、癌において活性化する別の経路を標的としている。併用療法に抗腫瘍効果がある可能性は過去のいくつかの

研究でも示されていた。研究者によると、このレジメンはおおむね良好な忍容性を示し、副作用は単剤で使用した場合と同程度であった。

この併用療法は、癌で最も頻繁に変異がみられる

RAS/RAF/MEK 経路と PI3K 経路を標的としている。併用する薬剤はいずれもジェネンテック社製で、GDC-0973 は MEK 経路を阻害し、GDC-0941 は PI3K 経路を標的とする。

「これらの経路の変化は大半の腫瘍で見られるものである」と、この知見を発表したサラキャノン研究所(ナッシュビル)の Dr. Johanna Bendell 氏は述べている。Bendell 氏によると、研究者は、薬剤を併用すると相乗効果が得られるのではないかと考えて試験を行ったが、併用によって患者への毒性が高まることを懸念していた。

少なくともこの研究ではそのようなことはなかった。最も多かった副作用は、下痢、倦怠感、発疹、悪心、嘔吐であったが、大半は軽度であった。

臨床試験に登録された 27 人の患者のうち、5 人で腫

瘍サイズが縮小した。内訳は、メラノーマが 2 人、前立腺癌が 1 人、非小細胞肺癌が 2 人であった。肺癌の 1 人とメラノーマの 2 人は 6 カ月間にわたって**病勢安定**(SD)をみた。

この臨床試験は進行中で、研究者は引き続き至適用量を調べ、抗腫瘍作用を観察していく予定である。

「(癌の)複数の経路に打撃を与えると効果が高くなると多くの人が考えている。これは先駆的な研究である」と、この研究の記者会見の司会をつとめたトランスレーショナル・ゲノム研究所の Dr. Daniel Von Hoff 氏は述べている。

Bendell 氏は、他の企業がこれらの分子標的治療薬を併用する臨床試験を開始するだろうと予測している。異なる企業が製造した 2 種類の薬物の試験には新たな課題が増えるということもつけ加えた。

◆ 悪性中皮腫を早期に発見できる検査

血液中の 13 のタンパク質をマーカーとしたパネルを作成して検討した結果、アスベストに曝された人の悪性中皮腫をごく初期のステージでも発見できる可能性があるという研究成果が AACR 年次総会で発表された。この研究では、血液検体中のタンパク質に結合するアプタマーと呼ばれる DNA 分子を用いた技術の一部に利用した。

この研究で使用した検査は、この研究に資金提供をしているコロラドの SomaLogic 社が開発した。この検査で、アスベスト曝露歴があり悪性中皮腫を発症した 90 人の患者と、アスベスト曝露歴があるが健康な 80 人の参加者(対照群)から採取した血液検体を分析した。75%の検体の分析結果から、ニューヨーク大学ランゴン医療センターの Dr. Harvey Pass 氏率いる研究チームが中皮腫患者の血液検体に通常みられるが、対照群の検体にはみられないタンパク質パネルを特定した。Pass 氏の研究室は、NCI の早期発見研究ネットワーク(EDRN)の助成を受けている。

この「トレーニングセット」のバイオマーカーパネルには、中皮腫患者と対照群を 80%の**感度**と 100%の特異度で識別し、早期中皮腫患者 19 人中 15 人を検出・得たと Pass 氏は述べている。同様の結果は、残る 25%の検体(バリデーションセット)からも得られた。

記者会見で Pass 氏は、アスベスト曝露により発症した中皮腫患者 38 人とアスベスト曝露歴がある健康な対照群 62 人の検体で構成される、別の盲検化したバリデーションセットでの検査性能に関するデータも提示した。このセットでは、マーカーパネルは 92%の感度と 92%の特異度を示した。

悪性中皮腫患者の多くは、一般に進行した病期(または進行した“段階”)で診断され、治療が奏効することは少ない。そのため、疾患を早期の段階で発見できる方法は重要である。「初期の中皮腫なら、長期生存が期待できるからである」と Pass 氏は説明した。

現在の悪性中皮腫の罹患率は米国で年間約 3,000 人と低い。しかし、Pass 氏によると、1940 年から 1979 年の間に米国だけで推定 2,750 万人が職業上アスベスト曝露を受けており、潜伏期間が長いことから、中皮腫の罹患率がピークを迎えるのは今から 20 年経過して以降になると考えられている。

Pass 氏へのインタビューによると、検査の有効性を確認するための追加の試験が計画されており、性能を向上させるために検査でさらに多くのアプタマーを加えることにしている。

特別レポート

■ 閉経期エストロゲン補充療法の利益とリスクは年齢により異なることが

WHI の解析から示唆

女性の健康イニシアティブ(WHI)による長期追跡調査のデータから、閉経に伴う症状や症状を治療するためのホルモン補充療法について利益および乳癌リスクを含むリスクに関する重要な新情報が得られた。結果は4月5日付 JAMA 誌に発表された。

この試験によると、全体として、子宮摘出術を受けた閉経後女性の中で結合型ウマエストロゲン単独投与を平均6年間受けた女性に対する死亡、冠動脈性心疾患、大腸癌および股関節骨折あるいはその他の重篤な健康問題のリスクにおける影響は、プラセボ治療と比較して少ないかまたはゼロであることがわかった。エストロゲン単独治療は、乳癌リスクの統計学的有意な減少と関連していた。

「年齢群および子宮摘出を受けているか受けていないかにより『エストロゲン単独治療』の結果は大きく異なる」と Dr. Andrea LaCroix 氏。

しかし、エストロゲンの影響は年齢により目立った相違がいくつかあった。エストロゲン補充療法によって50代の女性の心疾患および死亡リスクが低下したが、70代の女性ではこれらのリスクが目立って上昇した。対照的に、エストロゲン投与に関連する乳癌リスクの低下は年齢に関係なく見られた。

1993年に開始された WHI のエストロゲン単独臨床試験では50歳から79歳までの女性10,739人(全員が閉経後で子宮摘出術を受けていた)がランダム化割付けされ、毎日エストロゲンまたはプラセボが投与された。エストロゲン投与の女性で卒中と血栓のリスクが高まったため試験は2004年に中止された。試験参加者のほぼ80%が試験中止後もモニターされることに同意した。もっとも新しい解析では試験参加者のほぼ11年にわたる追跡調査が含まれている。

この試験結果で「エストロゲンは多臓器系に影響を及ぼし多くの疾患リスクを変化させる」という概念が強化された、と試験の臨床試験責任医師でシアトルのフレッドハッチンソン癌研究センターの LaCroix 氏は述べた。「年齢群と子宮摘出を受けているかいないかにより『エストロゲン単独療法』の結果は大きく異なります」と同氏。

患者が実際に治療を受けていた時に見られた卒中や血栓のリスクの上昇は、治療をやめた後見られなくなったと試験の著者は指摘した。

この解析は現在進行中の大規模な試みにおける直近の情報で、癌のリスクや死亡に対する影響といった閉経期ホルモン補充療法のリスクとベネフィットをより決定的に確立するためのものである。例えば WHI による先の試験では、エストロゲンとプロゲステロン併用療法は肺癌による死亡と同様乳癌の発生および死亡を増加させることが明らかに示された。さらにちょうど2カ月前に英国の研究者が Million Women Study (MWS) から得た長期追跡調査について行った発表によると、エストロゲンとプロゲステロン併用療法を閉経直後に開始した場合、子宮摘出を受けていないにもかかわらず乳癌リスクが上昇することが示された。

NCI の癌予防部門およびその WHI 連絡機関部門の Dr. Leslie Ford 氏によると、WHI のエストロゲン単独試験の初期解析では乳癌リスクは減少する可能性が示唆されたが、この傾向は長期追跡調査によりようやく統計的有意に達した。厳密に言うと、現在の解析によって示唆されるのは、閉経を経て子宮摘出を受けた女性に6年間毎日エストロゲンが投与された場合、10000人中8人の乳癌症例が減ったということである。

さらに WHI の試験結果は、MWS による最近のいくつかの試験結果の一部と対照的である、とセントルイスのワシントン大学医学部の Dr. Emily Jungheim 氏と Dr. Graham Colditz 氏は付随論説に書いている。MWS で実施されたのは観察的な試験であり WHI のエストロゲン単独試験のようなランダム化臨床試験ではないが、ここでは閉経後5年以内にエストロゲン単独療法を開始した女性で乳癌リスクが上昇したとされている。また、論説著者は WHI の試験では参加した時点での年齢が60歳以上の女性が68%であった点を指摘した。

「こういった事実と Million Women Study の試験結果を踏まえ出てきた重要な問題は、WHI の母集団が、若い女性の『閉経期ホルモン補充療法』に関連する乳癌リスクについて決定的な結論に達するのに妥当な集団であるか否かということである」と論説では記され

ている。

Ford 氏はいくらか相反する所見について認めていたが、WHI 試験結果は大規模ランダム化臨床試験から得たものであることを強調した。ランダム化臨床試験は最も高いレベルのエビデンスであり、よって臨床的な決定を告示するのに用いられる標準的方法とみなされている。

WHI のエストロゲン+プロゲステロン臨床試験の初期の試験結果で、併用療法に伴う乳癌および重篤な心疾患リスクの上昇が示されたため、閉経期ホルモン補充療法の利用は 2000 年代初頭から減り続けている。それ以来ホルモン補充療法利用の低下と平行して乳癌発生率も減少したためこれらは関連づけられている。

乳癌リスクに関しては、WHI のエストロゲン単独臨床試験のこの結果は、子宮摘出術を受けたことのある若い閉経後女性がエストロゲン補充療法を受ける場合または検討する場合に再確認する機会を与えるだろう

と Ford 氏は考える。「若い女性にとってできるだけ短い期間、最低用量のエストロゲンを使用する現在のガイドラインに従う方が安心できるでしょう」と同氏は述べた。

しかし、Ford 氏、LaCroix 氏ともに、年配の女性にとっては、いかなる種類の閉経期ホルモン補充療法で得られうる利益もリスクを上回ることはないという点で合意した。

「われわれが得たデータは、年配女性におけるホルモン補充療法の利用は危険である可能性があることを明確に示している」と LaCroix 氏は述べた。

---Carmen Phillips

スポットライト

■ 稀な皮膚癌症候群患者に新薬がもたらす救いと希望

折にふれ、Julie Breneiser さんは鏡を見るのを一切やめてしまうことがあった。皮膚の病変やおびただしい手術痕を見たくなかったからだ。2 年前、当時 53 歳の Breneiser さんは 6 カ月にわたり毎月、病巣を取り除くために手術を受けた。「治療を受けるたびに私は欠勤を余儀なくされ、自分の外見についていちいち他人に説明しなければなりません」と彼女は振り返る。

ペンシルベニア州東部に住む Breneiser さんと 10 代の子ども 2 人は、基底細胞癌(BCC)という病変を生じやすい稀な疾病である基底細胞母斑症候群(BCNS)を患っている。この遺伝病の患者は、何百何千という BCC が発生することがあり、他の健康問題が生じることもある。

つい最近までは、手術だけが唯一の治療法であった。しかし、昨年、Breneiser さんは GDC-0449 という経口の治験薬を用いる臨床試験に参加していた。同遺伝性症候群を引き起こす遺伝子変異がある場合、ヘッジホッグ経路に異常な活性化が生じるが、この薬は、ヘッジホッグシグナル伝達経路経由の癌の増殖指令



Julie Breneiserさんと子息は基底細胞母斑症候群という遺伝病を患っている。

を阻害する。

この治療は Breneiser さんに劇的な成果をもたらした。「おかげで私の人生が一変しました。この臨床試験は、いつか、私の子どもたちや何千人もの基底細胞母斑症候群患者の人生を見ちがえるものにしてくれるかも知れません。この臨床試験に参加することによって、圧倒的に力づけられました」と彼女は語る。

Breneiser さんが 2010 年 1 月にこの薬の服用を始めて以来、臨床試験開始時にあった BCC の 60% が消失した。掌には BCNS 患者によくみられる小陥凹があったが、それも消失した。

41 人が登録したこの臨床試験の参加者は、彼女以外にも、同様の奏効がみられた。昨年 12 月、この臨床試験のモニタリング委員会は、この薬には明らかな有用性があると結論づけ、臨床試験のランダム化部分の簡略化を認めた。

“目を見はる”中間結果

小児病院オークランド研究所の Dr. Ervin Epstein, Jr. 氏は 4 月 3 日、**米国癌学会 (AACR) 年次総会** のプレナリーセッションのオープニングで GDC-0449 臨床試験の早期結果を発表した。GDC-0449 は新たな腫瘍の増殖を阻害し、既存の腫瘍を縮小して、手術が検討されるような大きな病変の数を著しく減らしました、と同氏は報告した。

「この薬は欠損した遺伝子の機能を代替し、その役割をしっかりと果たします」と BCNS を 25 年間研究してきた Epstein 氏は述べた。「基本的に腫瘍は溶け去ってしまうのです」。

これは「目を見はる」結果だ、とトランスレーショナル・ゲノム学研究所の Dr. Daniel Von Hoff 氏はプレナリーセッションで述べた。同氏は、2009 年 AACR 年次総会において、進行性 BCC 患者を対象とする GDC-0449 の初の臨床試験の有望な**結果**を発表した。

自らの BCNS 治療経験にもとづき、同氏は同症候群が患者をひどく苦しめると強調した。患者は、人前に出ることを避けて引きこもりがちである。この新薬は「正真正銘の画期的新薬」であるとも同氏は述べている。

本剤の副作用は、脱毛、味覚障害、筋けいれん等であった。これらの副作用のために 1 年以内に服用の中断を選択する患者もいた。服用を中断すると、数カ所の病変が再発・再燃した。

「まだ完成にはほど遠いですが、これは進捗の素晴らしい一里塚です」と Epstein 氏は述べた。Julie Breneiser さんをはじめ臨床試験登録患者の約半数の治療に当たった、コロンビア大学医療センターの Dr. David Bickers 氏は、共同研究者のひとりである。

基礎的知見から臨床的可能性へ

今後の研究においては、さまざまな投与量・投与計画によって、本剤の副作用を軽減しつつ同様の効果を得ることができないか試すことになるかと本研究の筆頭著者であるスタンフォード大学医学部の Dr. Jean Tang 氏は指摘した。

長年、手術適応である稀少疾患に対する標的治療薬の開発に投資する意欲をみせる製薬会社はなかった。

しかし、2004 年にいくつかの罹患率の高い癌にヘッジホッグ経路が関連するという研究が出され、一夜にして多数の製薬会社がヘッジホッグ経路阻害剤の開発に乗り出した。現在、それらの新薬の臨床試験が少なくとも 20 数件進行中である。なかでもジェネテック社の GDC-0449 (別名 Vismodegib) は、もっとも開発が進んでいる。

Epstein 氏は、10 年におよぶ研究を経て 1996 年に BCNS を引き起こす**遺伝子変異を同定した** 2 つの研究チームのうち一方を率いる。長年にわたるモデル生物のヘッジホッグ経路研究によって、新治療の開発を進めるために必要な基礎的知見がもたらされた。

「これは、分子生物学の基礎的知見にもとづいて臨床的有用性が得られた素晴らしい一例です」と Epstein 氏は言う。「このきわめて稀な疾病における遺伝子特定の試みが、のちに、患者数の多い癌の臨床試験につながるなどとは思いませんでした」。

今日の研究が可能になったのは「いくつかの並外れた考察と新薬開発」のおかげだが、臨床科学もまた重要な役割を果たした、と Von Hoff 氏は言う。

「(研究においては)、新薬が有用である見込みがもっとも高い患者を見いだすことが必要でした」と同氏は指摘した。

BCC を発症する遺伝的傾向が強い患者において、GDC-0449 の予防効果は 1 年以内に明らかとなった。「本研究は、腫瘍負荷の高い患者や遺伝的傾向の強い患者に焦点を合わせた予防医学研究を実施する、これまでにない方法を示唆しています」と Tang 氏は述べた。

「われわれはある支援団体から多大な援助を得ています」と彼女は続けた。家族内に複数の患者がいる 575 家族が参加する「基底細胞癌母斑症候群ライフサポート・ネットワーク」は、この疾患に関する情報提供と合わせて、臨床試験参加者募集を援助してきた。

「ひとりぼっちじゃない、というのが私達のメッセージです」と同ネットワーク理事長の Kristi Burr 氏は言う。同ネットワークは、臨床試験参加者を支援し、フェイスブックやツイッターなどのソーシャルメディアを通じて、遠方に住む人や引きこもりがちな人の輪を拡げている。

「今日も明日も、あなたはあなたの人生を生きるべきだ、と私達は伝えています」と Burr 氏は言う。「この病気に縛られているわけにはゆきません。そして、新治療は束縛から解放してくれるのです」。

Julie Breneiser さんは、ヘッジホッグ経路阻害剤の治療によって、過去の手術痕がきれいになり、目立たなくなった。定期的に繰り返し手術を受ける必要がなくなり、家族とともに過ごしたり、障害児支援に携わる

仕事をしたりする時間的ゆとりができた。「しかも、鏡に映る自分の姿が好ましく思えてきました！」と彼女は語った。

--- Edward R. Winstead

関連記事: 「[癌標的治療—ヘッジホッグと呼ばれる標的を撃つ](#)」

【原文中段画像下キャプション訳】

多数の基底細胞癌のある患者の GDC-0449 治療前(左)と治療後(右)の画像。

(画像提供: 小児病院オークランド研究所 Dr. Ervin Epstein, Jr. 氏) [[画像原文参照](#)]

FDA 最新情報

■ 後期メラノーマに対する新たな治療法を FDA が承認

米国食品医薬品局(FDA)は、3月25日、転移性メラノーマ(黒色腫)治療薬 ipilimumab [イピリムマブ] (Yevoy) を承認した。承認に先立ち 676 人の患者を対象とした試験が行われ、本薬を投与した患者の全生存期間中央値は治験薬である治療用ワクチンを投与した患者に比べ 4 カ月長かった。

イピリムマブは CTLA4 と呼ばれる T 細胞表面の分子に結合する抗体で、免疫細胞が自分の体のメラノーマ組織および細胞を攻撃することを阻害している抑制機構を取り除く役割を果たす。

免疫系が刺激を受けることによる有害事象および副作用の可能性があり、発疹、大腸炎(大腸の炎症)、死亡などの合併症を引き起こす可能性もあるが、有害事象のほとんどが治療可能なものである。

FDA 抗腫瘍薬製品室室長の Dr. Richard Pazdur 氏は次のように述べている。「末期メラノーマは非常に厳しいもので、治療の選択肢がほとんどなく、これまでのところいずれの治療も患者生存期間を延長させませんでした。イピリムマブは、転移性メラノーマ患者の生存期間の延長に明白な効果があるとして FDA が承認した初めての治療法です」。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ クローズアップ【原文】

「多発性骨髄腫のゲノム解析が新たなゲノム研究への道を開く」

稀な血液癌である多発性骨髄腫のゲノム解析試験がかつてない規模で行われ、この稀な血液癌の遺伝子配列が解析された。同疾患の発症に関係する遺伝子の変異体が判明し、これからの研究課題となる他の遺伝子変異とその経路についても明らかになった。この研究は、Nature 誌 3 月 24 日号に発表された。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040511/page6>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「転移ホルモン抵抗性前立腺癌に対する血管新生阻害剤」

転移性の去勢抵抗性前立腺癌における TRC105(モノクローナル抗体)の第 I/II 相試験(NCI-10-C-0062)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040511/page7>

◆ メディケア・メディケイドセンター(CMS)最新情報【原文】

「CMS、sipuleucel-T のメディケア適応を承認」

メディケア・メディケイドセンターでは、癌ワクチン sipuleucel-T (プロベンジ)のメディケア適応に関する文書を発表した。同文書では、Provenge が無症候あるいは低症候性の去勢抵抗性前立腺癌の治療に効果があると認め、メディケアを適応させるのが適当であると確認した。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040511/page9>

◆ 政府議会最新情報【原文】

「議会関係者らが癌研究トレーニングプロジェクトを視察」

3 月 18 日、議会関係者と癌研究関係者が、NCI が推進している癌研究トレーニングプロジェクトを視察した。同プロジェクトは、科学研究の臨床応用のケーススタディーとして前立腺癌研究を利用し、参加型の学習を可能にする。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040511/page10>

◆ その他の情報【原文】

「NIH、肥満防止・治療対策を計画」

「癌免疫治療ネットワーク(CITN)に、北米 27 カ所の施設を選出」

「癌サバイバーのための、無料電話ワークショップ」

パート1から4まで、火曜日の米東部夏時間 1:30 p.m. から 2:30 p.m. に開催。

参加費、電話料金は無料。登録は、[CancerCare Web site](#) まで。

各パートの日程は、以下の通り。

パート 1:「科学療法と脳」4 月 12 日

パート 2:「治療終了後の体重変動」5 月 10 日

パート 3:「介護者のストレス解消法」6 月 4 日

パート 4:「再発の不安と遅発作用」7 月 12 日

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040511/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2011年4月5日号

監修者名（記事順）

後藤 悌 （呼吸器内科／東京大学大学院医学研究科）

吉原 哲 （血液内科・造血幹細胞移植／兵庫医科大学病院）、

田中 文啓 （呼吸器外科／産業医科大学教授）

林 正樹 （血液・腫瘍内科／敬愛会中頭病院）

小宮 武文 （呼吸器内科／NCI Medical Oncology Branch）

金田 澄子 （薬学）

顧問 : 古瀬 清行 （日本・多国籍臨床試験機構（JMT0）顧問）

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