



NCI キャンサーブレティン2011年5月17日号 (Volume 8 / Number 10) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for May 17, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051711>

### ■特集記事

「新しい化学療法レジメンで進行膵臓癌患者の生存期間が延長」

### ■癌研究ハイライト

- ・メディケア(米公的保険)受給者は大腸内視鏡検査を必要以上に受けていることが明らかに
- ・前立腺癌に対する外科手術 vs. 待機療法についての新たな研究データ
- ・マンモグラフィ定期検診で、次の検診との間に見つかる乳癌は悪性度が高い
- ・患者が申告する家族の癌既往歴は往々にして不正確である

### ■特別レポート

「稀な皮膚癌におけるウイルスの発見と治療への応用」

### ■クローズアップ

「分子標的薬併用療法に大きな期待、しかし多くの課題も」

### ■FDA 最新情報

「FDA が膵内分泌腫瘍治療薬を承認」

### ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

米政府議会情報

その他の情報

# 特集記事

## ■ 新しい化学療法レジメンで進行膵臓癌患者の生存期間が延長

もっとも致命的なタイプの癌の1つである転移性膵臓癌の患者に対する**第3相臨床試験**で、4剤併用による化学療法レジメンが過去最長の生存期間延長をもたらした。FOLFIRINOXというこの化学療法を受けた患者では、現在の標準治療である**ゲムシタビン**投与を受けた患者に比べて生存期間が約4カ月延長した(11.1カ月対6.8カ月)。

本試験はフランスの48病院で実施され、**結果**は5月12日付 New England Journal of Medicine 誌に掲載された。

このレジメンで用いる薬剤は**フルオロウラシル**(5-FU)、**ロイコボリン**、**イリノテカン**、**オキサリプラチン**である。重大な副作用があるため転移性の癌患者すべてに適しているわけではない、と一部の膵臓癌研究者は注意を促している。それでもいわゆる全身状態(パフォーマンス・ステータス)が良好であれば、今回のレジメンが治療対象候補患者の標準治療となりそうだと研究者らは述べている。

「奏効率、全転帰からみて、進行膵臓癌患者で得た結果としては今回の結果は明らかに最高のものです」。ノースウエスタン大学ロバート・H・ルリー総合がんセンターの Dr. Al Benson 氏はこう述べた(同氏は本研究には関与していない)。「ただし、強い毒性を生じる可能性もある併用法であるため、このレジメンを患者に検討するには注意喚起が必要です」とも話している。

本試験の結果は予想外の結果とも言えた。過去数十年間、膵臓癌患者に対しさまざまな化学療法剤を単独または種々の併用法として投与する試験が行われてきたが、病勢進行や生存期間に与える影響は常にごくわずかであるかゼロであった。

それでも医師および患者は治療のリスクとベネフィットをはかりにける必要がある、と NCI 癌治療・診断部門の Dr. Jack Welch 氏は強調した。「しかし現在までの膵臓癌研究の成果を考えると、FOLFIRINOX レジメンのベネフィットは誇張してもしすぎることはないでしょう」。

### 試験デザインおよび患者選択

フランスで実施された本試験は効果的なデザインが採用されている、と Welch 氏は述べた。本研究には最終

的に患者 342 人が参加したが、当初はもう少し小規模のランダム化**第2相臨床試験**としてスタートした。88 人目の患者までに得られた抗腫瘍効果をもとに、フランスの同研究チームは本研究を拡大し、第2相臨床試験の患者を今回の第3相臨床試験における患者集団に組み入れた。

「現在までの膵臓研究の成果を考えると、FOLFIRINOX レジメンの利益は誇張してもしすぎることはないでしょう」。—Dr. Jack Welch

試験に参加した患者の全身状態を通常用いられる 0~5 の**スケール**で評価すると、全員が 0 または 1 であった。転移性膵臓癌患者のおよそ 20~25% がこのカテゴリーに属し、FOLFIRINOX による治療を受ける候補となりうる、とバーバラ・アン・カルマノス癌研究所(デトロイト)の Dr. Philip A. Philip 氏は説明している。

本試験の FOLFIRINOX 群では全生存期間の改善に加え、腫瘍の退縮が少しでも見られた患者は 3 分の 1 近くに及んだ。対してゲムシタビン群は患者の 9% にすぎなかった。

昨年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次集会で報告された本試験の**生存期間に関する初期の結果**をもとに、「地域の腫瘍医もだんだんとこのレジメンを日々の診療で採用しつつある」と Philip 氏は述べた。

FOLFIRINOX レジメンに関連する重大な副作用には好中球減少症、末梢神経障害、消化管症状などがある。ただし、ゲムシタビン群で副作用のために本研究から脱落した患者はさらに多い、と本研究代表で Centre Alexis Vautrin およびナンシー大学の Dr. Thierry Conroy 氏は電子メールで指摘している。

全身状態以外に、患者の年齢(76歳未満)および肝機能をもとに本レジメンの候補とするかが決まる、と Conroy 氏は解説した。

FOLFIRINOX レジメンでは好中球減少症リスクが高いため、胆管ステントを留置した患者で実施する場合

は慎重に進める必要がある、と Benson 氏は付け加えた。膵臓癌患者では膵頭に形成された腫瘍が胆管を閉塞して小腸への胆汁排出を妨げることが多く、胆管ステントの留置も普通に行われる。ステントはこの閉塞を緩和するため留置される。

胆管ステントを留置した患者では、好中球減少症を起こした場合、感染症から致命的な血液内の感染である敗血症に進行するリスクが高まる、と同氏は述べた。

### 低毒性の併用法を求めて

本試験の結果は喜ばしいニュースではあるが、進行膵臓癌についてはまだ研究すべき課題が山積している、と Philip 氏は強調し、「新薬の開発にあたっては、このレジメンに耐えられないような、全身状態がさらに悪い患者を無視してはなりません」と述べた。

研究者らは FOLFIRINOX レジメンの成功を足掛かりに次を見据えている。たとえば Conroy 氏らは、早期の膵臓癌と診断され外科的手術で腫瘍切除を予定している患者のごく一部で術後補助療法として本レジメンを試すことを計画している。

FOLFIRINOX の成果は調査研究の新たな道を開いた、と Welch 氏は強調した。FOLFIRINOX を骨格として他

の治療法、特に毒性の重ならない標的治療と組み合わせるなどがある。また、このレジメンは 4 薬がすべて不可欠なのか、用量を調節して効果を維持して重大な副作用を少しでも軽減できないかなど、徹底的に分析して効果を最大化する必要がある。

「長年のあいだ化学療法の骨格といえばゲムシタビンがすべてでした」と Welch 氏は語る。「今は、より柔軟に考えることができます」。

—Carmen Phillips

### 【原文中段画像下キャプション記】

膵臓癌の中でもっとも多い型の腺癌を示す病理切片標本。この診断を受けた膵臓癌患者のうち 5 年以上生存するのは 5%未満である。(写真: Ed Uthman) [画像原文参照]

## 癌研究ハイライト

### ◆ メディケア(米公的保険)受給者は大腸内視鏡検査を必要以上に受けていることが研究で明らかに

メディケア受給者の約 4 分の 1 が大腸内視鏡による大腸癌検診を推奨頻度よりも多く受けていることを示唆する最近の研究結果が発表された。こうした受給者には 80 歳以上の受給者も多く含まれている。この年齢層にとって、検査に伴うリスク(腸穿孔や感染等)は利益をしばしば上回ることがあるので、高齢者にとって不要かもしれない大腸内視鏡検査が行われているのは、「非常に憂慮すべきこと」だと、本研究の著者たちは述べている。

テキサス大学医学部ガルベトン校の Dr. James Goodwin 氏らによるこの研究の結果は 5 月 9 日付 Archives of Internal Medicine 誌電子版に掲載され

た。

これまでの研究は、大腸癌検診の受診が十分でないことを示すものであったが、今回の研究は、ある特定の集団を対象に現行の推奨回数よりも頻繁に大腸内視鏡検査を受けているかどうかについて調べている。癌関連組織や公衆衛生グループは、ほぼ一様に、大腸内視鏡検査で陰性結果が出たあとは、以後 10 年間、大腸内視鏡による検査を受けないよう勧めている。

本研究では、2000 年から 2008 年までの期間におけるメディケア受給者から無作為にサンプル集団を抽出し、彼らのメディケア請求書や加入申請データを分析した。

研究著者らによると、メディケア請求書に大腸内視鏡検査が何回目であるのか正しく入力されていないケースが多く、大腸内視鏡検査を初めて受けたのか、それとも2度目以降だったのかを同定する調整作業も行われた。

2001年から2003年までの間に大腸内視鏡検診を初めて受け、陰性判定が出た2万4,000人以上のメディケア受給者のうち、約46%が以後7年間のあいだに再び大腸内視鏡検査を受けていた。また、このうちの約43%が、「早期に再検査を受けるはっきりとした理由がなく」、つまり、2度目以降の大腸内視鏡検査も検診目的であったことを示唆している、と研究者たちは指摘している。

また、初回の検診で陰性結果が出た80歳以上の3分

の1が、7年以内に検診目的だと思われる大腸内視鏡検査を再度受けていた。「大腸内視鏡検査の再受診率が顕著に増加する変曲点が3年目と5年目に見られることから、何か症状が出たからではなく、あらかじめ決められたスケジュールで再検査を受けていた可能性がある」ことが、今回の分析で明らかになった。

多くの理由から、不適切あるいは医学上不要な大腸内視鏡検査を制限することは重要であると、研究者たちは述べている。彼らはまた、不要な大腸内視鏡検査は、患者を不必要なリスクにさらし、余計な費用を負担させるだけでなく、不必要な検査によって「適切なスクリーニングを受けていない人たちが適切な大腸内視鏡検査を受ける機会を増やす」ために使うことが出来るはずの財源を拘束している、と指摘している。

## ◆ 前立腺癌に対する外科手術 vs. 待機療法についての新たな研究データ

ランダム化臨床試験の長期追跡調査結果によれば、早期前立腺癌と診断された65歳未満の男性に対しては、外科手術が望ましい治療選択肢かもしれない。しかしながら、いくつかの理由により、この調査結果を米国で早期前立腺癌と診断された男性に当てはめるには限界があると一部の研究者が指摘している。

New England Journal of Medicine 誌の5月5日号に発表されたこの試験結果は、スウェーデン、フィンランド、およびアイスランドで実施され、早期前立腺癌と新たに診断された男性695人を、直ちに前立腺の外科的除去(根治的前立腺摘除術)を受ける群、もしくは、待機療法(今日広く監視療法と呼ばれるものよりも非集中的な従来の方法)を受ける群に無作為に割り当てた。65歳未満の参加者で直ちに外科手術を受けた患者の全生存率ならびに前立腺癌特異的生存率は待機療法群よりも高く、前立腺癌による死亡リスクは、待機療法群の患者のそれより51%低かった。(15年間の追跡調査期間中、65歳未満の参加者のうち、外科手術群の患者28人、待機療法群の患者49人が前立腺癌により死亡した。また、参加者全体では、外科手術群の患者55人、待機療法群の患者81人が前立腺癌により死亡した。)

ウプサラ大学病院の Dr. Anna Bill-Axelsson 氏らは、全参加者では、患者1人の死亡を防ぐために約15人の患者の治療が必要であったと報告したが、一方、65歳未満の参加者では、患者1人の死亡を防ぐために必要な治療患者数は約7人であった。

マサチューセッツ総合病院がんセンターの Dr. Matthew R. Smith 氏は、この臨床試験は、「早期前

立腺癌の患者の多くに効果的な治療が必要であり、また、それが可能であることを示す重要な根拠を提供した」と付随論説で述べている。しかしながらこの知見は、「PSAスクリーニングで発見される低リスクの早期前立腺癌患者には関連性がないと思われる」と注意を促した。「米国では早期前立腺癌の大多数がPSAスクリーニングによって発見されるが、このスウェーデンの臨床試験では、PSAスクリーニングで発見された患者は全体のわずか5%程度であるためである」。

外科手術にせよ、その他の一般的な療法にせよ、前立腺癌の治療は失禁や勃起障害など重篤な副作用をもたらし得るものだ、とNCIでPhysician Data Query (PDQ) の Screening and Prevention 編集委員(Editorial Board)長を務める Dr. Barry Kramer 氏は説明する。「PSAスクリーニングは、仮にスクリーニングを受けなかったとしても健康に害を起すことはないであろう癌を非常に多く検出するため、PSAで発見された癌患者にとっては、直ちに外科手術を受けることの利益・不利益の比は、大きく異なるとみられる」と同氏は続けた。

さらに、この臨床試験で採用された待機療法のプロトコルは、米国で広く採用されている、より集中的な監視療法のプロトコルとは顕著な違いがある。この臨床試験の待機療法群の患者に対しては、前立腺癌の進行を示唆する明確な症状が発現した場合にのみ、治療(経尿道的前立腺切除術)が考慮された。

一方、米国で行われている監視療法プログラムでは、PSA検査と直腸指診を含む検査が年に2回、加えて、

年1回かその他の頻度で定期的に前立腺の生検が実施される。こうした検査の結果、前立腺癌の進行を示す徴候が観察された場合には、外科手術や放射線による治療処置がとられることになる。

最近の**観察研究**によると、PSAスクリーニングで早期前立腺癌と診断された男性のうち、監視療法を選択した患者の前立腺癌特異的生存率は、手術療法を選択した患者のそれとほぼ同等であった。

限局性前立腺癌の患者を対象に外科手術と待機療法を比較する**PIVOT**と呼ばれる米国の大規模ランダム化臨床試験の結果が年内に発表される見込みである。こ

のPIVOT試験では大多数の参加者がPSA検診により前立腺癌と診断された患者であることから、こちらの臨床試験の結果のほうが現在の米国における状況に適用しやすいはずだ、とKramer氏は述べている。

#### 更新情報

上述のPIVOT臨床試験の研究結果が5月17日にAmerican Urological Association (AUA=米国泌尿器科学会)の年次総会で発表された。追跡調査12年目の時点で、外科手術群と待機療法群の全生存率および前立腺癌特異的生存率は、ほぼ同等であった。

## ◆ マンモグラフィ定期検診で、次の検診との間に見つかる乳癌は悪性度が高い

定期的なマンモグラフィ検診で、次の検診との間で見つかる乳癌は、中間期癌として知られている。この中間期癌は、マンモグラフィ検診で見つかる乳癌より、悪性度が高く予後が悪いことが多い。これらのハイリスクには、**病期**がより進行している、悪性度がより高い、腫瘍が大きい、エストロゲン/プロゲステロン受容体が発現していないなどの特徴があると、5月3日付Journal of the National Cancer Institute 誌電子版に**掲載された**。

キャンサーケア・オンタリオのDr. Victoria Kirsh氏は、この結果は、より高精度な検診方法の必要性と、マンモグラフィ検診と検診の間に女性自身による乳房チェックの必要性を強調していると結論した。

研究者らは、1994~2000年の間に“オンタリオ乳癌検診プログラム”で検診を受けた患者の乳癌の特徴を比較した。この解析には、見逃された中間期癌患者87人、本来の中間期癌患者288人、マンモグラフィ検診により癌が発見された患者450人が含まれていた。見逃された中間期癌とは、マンモグラフィにより検出されていたが、読影の難しさやエラーによって見逃された癌であった。本来の中間期癌とは、最後の検診時、あるいは再

検診時においてさえ検出されなかった癌であった。

これらの腫瘍には、明らかな相違点が認められた。検診で見つかった癌と比較して、本来の中間期癌は、腫瘍サイズは直径2cm以上で約4倍、ステージ1に比べステージ3~4が4倍以上、低分化癌(細胞の顔つきが非常に悪い癌)が3倍以上、増殖速度の速い癌(進行が早い癌)が約3倍、エストロゲン/プロゲステロン受容体が陰性である傾向が2倍であった。見逃された中間期癌も検診で見つかった癌と比べて腫瘍サイズが大きく、分化度が低く、リンパ節浸潤の傾向が強かった。

この解析の対象者は、50歳以上の主に白人女性であった。若年者あるいはさまざまな人種の場合でも、同様な結果が得られるかどうかは明らかではない。共同著者であるDr. Anna Chiarelli氏は電子メールで、「マンモグラフィでは発見できない癌が少数例ある」と説明し、この研究は、「女性は自身の乳房の状態を知っておく必要があり、マンモグラフィ検診と検診の間に乳房に何らかの症状が現れた場合には、主治医の診察を受けるべきである」ということを再認識させる役割を果たすものであると続けた。

## ◆ 患者が申告する家族の癌既往歴は往々にして不正確である

癌の家族歴をもとに、あるいはある程度の参考にして癌検診や予防方法を提案する医師にとって、正確な癌の家族歴情報を得ることは重要である。しかし今日に至るまで、これらの既往歴の正確性について、医師

は明確な裏づけが得られない。5月11日付Journal of the National Cancer Institute 誌電子版に掲載された**研究**は、一般の人が親族の特定の癌の既往について尋ねられた時の答えは、往々にして不正確であ

ることを示唆している。

NCI の癌疫学・遺伝学部門の Dr. Phuong Mai 氏は、もっとも多い 4 つの癌である、乳癌、大腸癌、肺癌、前立腺癌に関する家族歴報告の信頼性について調査を行った。全般的に、癌の家族歴がないという報告は非常に正確だが、親族間の特定の癌に関する報告の正確性は、低いものから中程度のものまで癌種によって異なることが明らかとなった。正確性が最も高いのは乳癌で、最も低いのは大腸癌であった。さらに、二等親血縁者より一等親血縁者の家族歴の方が概して正確であった。

癌検診や予防の提案は、家族歴を一部分考慮した個人のリスクレベルに基づいて行われるため、正確な家族歴が重要であると Mai 氏は記している。不正確な家族歴は不正確なリスク評価を導く可能性があり、その結果、不要な検診を受ける人や反対に必要な検診を受けられない人がでる恐れがある。

最近まで NCI の癌制御・人口学部門に所属していた Dr. Louise Wideroff 氏が始めたこの研究は、2001 年以降の Connecticut Family Health Study (コネチカット州の世帯に対する無作為な電話調査) のデータを利用した。この調査は、コネチカット州の 1,019 世帯が、一等親と二等親血縁者合せて 20,578 人のさまざまな癌の既往歴を報告したものであった。

次に研究者らは、死亡者の親族や代理人に直接面談

をした他に、州の癌登録、メディケアのデータベース、米国死亡指数、死亡診断書、医療施設の記録報告などのデータを用いて親族 2,605 人の一部を無作為に選択し、報告された症例の確認を行おうと試みた。

Mai 氏は、「われわれは、癌であるなしに関わらず家族の既往歴について可能な限り知ることを強く奨励し、これらの貴重な記録の収集と保存を率先して行うつもりである」と語った。「そして、医師は、家族に癌患者がいると患者から報告を受けた場合には、そのことを確かめる必要があるかもしれないことを認識しなければならない」と語った。

しかし診断を確定することは、時間や費用がかかるうえ、難しいこともある。そのような検証は、将来的には、電子医療記録の利用によって容易になるかもしれないと Mai 氏は記した。

医師は、「適度の懐疑心をもって」患者の家族の既往歴情報を受けとめる必要があると、ダナファーバー癌研究所の Dr. Rachel Freedman 氏と Dr. Judy Garber 氏は付随論説に記した。「患者の既往歴は慎重に聞く必要があるが、患者が話していること、なかでも本人や親族のケアに影響を及ぼす可能性がある特定の情報は、より注意深く聞く必要がある」と彼らは結論している。

## 特別レポート

### ■ 稀な皮膚癌におけるウイルスの発見と治療への応用

2005 年の春、ジョージ・キャンベルさんは妻とカリフォルニアで休暇を過ごしているときに、左前腕に瘤(こぶ)があるのに気づいた。この瘤は特に色も痛みもないものであったが、これまでなかったものであった。57 歳の米国空軍退役軍人であるキャンベルさんはサウスカロライナ州の自宅へ戻って、この瘤を医師に切開してもらい、この一件は終わったと思っていた。

しかし、1 カ月後、瘤は元の大きさの 4 倍となった。その時医師は瘤とその周りの皮膚の一部も切除した。8 人の病理医が彼の組織を調べたところ、キャンベルさんに診察が下った。メルケル細胞癌(MCC)という稀で

はあるが悪性度の高いタイプの皮膚癌であった。

この疾患は免疫系に障害がある場合や高齢者に発症しやすい。腫瘍は日光によく当たる皮膚領域に発症しやすく、紫外線曝露が危険因子の 1 つであると考えられている。米国では毎年約 1,600 人がメルケル細胞癌と診断されている。多くのメルケル細胞癌患者と同様、キャンベルさんの住んでいる近くにもこの疾患の治療に精通した腫瘍専門医はいなかった。そこで彼はボストンへ行き、その当時ダナファーバー癌研究所にいた Dr. Paul Nghiem 氏や他の専門医らが治療計画を立てた。2 週間後にキャンベルさんは手術を受け、

それ以降、彼には癌は発生していない。

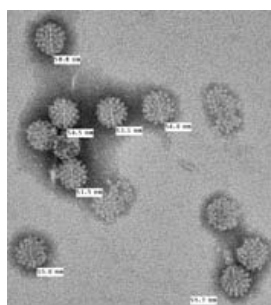
「私はラッキーなほうです。癌が初期に見つかったので、私は再発リスクが少ないとされる10%の症例に当たります」と彼は語った。この疾患は進行度の早い場合が多く、患者の約半数は診断から5年後まで生存することができない。

### 研究の急速な進歩

2008年以降、メルケル細胞癌に新たな知見が加わった。研究者らが、10の腫瘍のうち8つにこれまで知られていなかったウイルスを発見したのである。この知見は多くのグループにより追認されており、いまではこのウイルスは、この疾患において、すべてとはいかないまでもほとんどの症例に関わっている。

「過去3年間に、癌生物学者はこの疾患を根底からひっくり返しました」とピッツバーグ大学癌研究所の Dr. Patrick Moore 氏は述べた。Moore 氏は同研究者の Dr. Yuan Chang 氏とともに、今ではメルケル細胞ポリオーマウイルス(MCV)と呼ばれるウイルスを発見した研究チームをこれまで引っ張ってきた。「本当に癌を発症させるウイルスがあるということが発見すれば、研究ペースは一気に加速します」と Moore 氏は述べた。同氏のチームは1994年には**カポジ肉腫**を発症させるウイルスも発見している。「新しいデータはどれも、ウイルスが癌を発症させる複雑な図式をどのようにみればいいのかを示してくれます」。

ほとんどの人々は小児期に MCV に感染するが、ウイルスが癌を発症させることはめったにない。ある一連の分子レベルでの事象が起こらなければ腫瘍の発達には至らないが、これらの事象はほとんど起こらない。最初の一步はウイルスへの免疫制御が失われることである可能性が高いと、ウイルスと癌に関する**最近の記事**で Chang 氏と Moore 氏は指摘している。



メルケル細胞のポリオーマウイルス様粒子電顕写真

### 実験的な血液検査による再発の検出

どのように人の免疫系がウイルスに反応するかを理解することから、新たな診断ツールが生み出され、ひいては新しい治療につながっていく。現在、ワシントン大学の Nghiem 氏と同僚らは、少数の患者において、臨床的に判明する前の段階で癌の再発を発見できる

実験的な血液検査を開発した。

この血液検査により、研究者らは患者がウイルスのタンパク質(抗原)に反応して産生される抗体値のモニタリングが可能になった。これらの値が治療後には低下し、再発時には上昇するといったように、癌の程度により変動する傾向にあるということは昨年**報告された**。

最近では、なんの異常も感じていなかったが、この検査で抗体値が基準値よりわずかに上昇していた患者に対し画像検査を行ったところ、腫瘍が確認されたという症例もある。「この検査により、医師は癌の治療を、なにより早期に開始できるようになるでしょう」と Nghiem 氏とともに研究をしている Dr. Jayasri Iyer リサーチフェローは述べた。

「免疫反応はこの疾患を見通す唯一の窓です。これ以外にも、腫瘍抗原への免疫反応を通じて検出可能な癌があるのかどうか、われわれにはまだわかりません」と Nghiem 氏は語り、より大規模な試験による追試が必要であると付言した。

### 免疫を基盤とした治療へ向けて

最近、別の研究で、Nghiem 氏らは、なぜ一部の患者の治療成績がよいのかということの説明する1つの要因を特定した。腫瘍が免疫細胞によって包囲、侵入されている患者の治療成績は、そうでない患者の場合より良好であった。

「ここからわかることは、これらの症例で治療成績や生存に関する転帰を判定するには、腫瘍に対する免疫反応を誘発する身体能力が重要であるということです」と Nghiem 氏は述べた。

これらの**所見**は、メルケル細胞癌に関する付随**報告**とともに、最近 Journal of Clinical Oncology (JCO) 誌に発表された。どちらの研究も、MCV 感染を受けた患者の免疫系の「読み出し」に予後情報が含まれている可能性がある結論づけている。

これらの研究は「MCV がこの癌で病因を担っていることを示すさらなる証拠でもあります」と NCI 癌研究センター(CCR)の Dr. Christopher Buck 氏は述べた。同氏は CCR の細胞腫瘍研究室長兼 NCI 副所長である Dr. Douglas Lowy 氏とともに、同号の JCO に掲載された本研究に関する**論説**を記載している。

それだけでなく、いつかヒトの免疫系を使って癌をなくすることができるかもしれないという希望をこの研究は示している、と Buck 氏は続けた。「ウイルスはいくつかの癌を引き起こしますが、喜ばしいことに、ウイルス

はこの疾患をやっつけるための治療に利用できる場合も多いということです」と彼は述べた。

Moore 氏もこの点には同意見である。「いまやわれわれはこの腫瘍がウイルスによって発症することを知りました。われわれはこのウイルスに特異的に反応する免疫を刺激する方法を探しています」と述べ、彼の研究グループや他のグループがこのアプローチで研究を行っていることを指摘した。

### 患者には、新たな診断基準が

免疫を基盤とした治療は何年も先のことになるだろうが、近年、医師らの報告により一変したこの疾患についての認識は、メルケル細胞癌患者にも利益をもたらしている。メルケル細胞癌の新しい診断基準が 2009 年に承認されたが、この基準は保険会社が保険適用範囲に関する決定を行う際にしばしば用いられるものである。

従来診断基準では、メルケル細胞癌は現在実施されているような精密検査や画像検査を必要としない悪性度の低い皮膚癌の一部とされていたため、医師の指示する検査は保険適用外であった。

診断基準の開発にともに尽力した Iyer 氏は次のように述べた。「新しい診断基準により大きな違いが生まれました。患者は保険会社から治療の承認を得られるようになるだけでなく、いまや研究者はメルケル細胞癌の発症をより容易に追跡できるようになります」。

### 患者と専門家をつなぐ役割

Dr. David Shuster 氏は昨年「メルケル細胞癌との戦い」と題したブログを書いている。ここ数年に生じたもう一つの変化は、稀少疾患を患う人々が経験や情報を共有する 1 つの方法としてのインターネットの利用の増加である。遡ること 2005 年に George Campbell 氏が手術からの回復を待っていた時、彼はオンライン討論の場を創り出し、メルケル細胞癌を患う人々のグループを支援しようと思いついた。当初は参加したいと思う人はいるのだろうかと思っていたが、いまやこの支援グループには世界中に 460 人以上の積極的な会員がいる。

この支援グループは、多くの新規診断患者がこの疾患に精通した専門医を見つけられるように支援している。70 歳のカリフォルニアの画像診断医である Dr. David Shuster 氏はそのような患者の 1 人だ。1 年前に彼がメルケル細胞癌と診断されてから、彼の息子が支援グループを見つけ、居住地に最も近い専門医である Nghiem 氏と連絡を取った。

数週間後に Shuster 氏はシアトルに飛び、現地の医師と新たな治療計画を立てた。それから彼はカリフォルニアの実家に戻り、Nghiem 氏の監督のもと、自宅近くの医師による放射線治療を受けた。

治療は奏効したが、再発は 2 回起こった。治療選択肢を考慮した後、今月初頭に Shuster 氏は化学療法を開始した。リストサーブの人々や自身のブログである「メルケル細胞癌との戦い」の読者に支えられて安らぎを得た、という。

彼はインタビューの中で、次のように述べている。「化学療法に進もうと決断したとき、避けられないものを先延ばしにするだけなのではないか、自分をぐったりさせるだけなのではないかと思いました」。

「でも、支援グループの人から聞いた逸話的な話がいくつもあって、化学療法だけで何年間も生き延びた方がおられるのです。これは私に希望を与えてくれました」。

— Edward R. Winstead

#### 【原文中段画像下キャプション訳】

ジョージ・キャンベルさん(2005年5月)左前腕の小さな瘤(こぶ)は、後にメルケル細胞癌と診断されることになる。(写真提供:George Campbell氏)

[画像原文参照]



# クローズアップ

## ■ 分子標的薬併用療法に大きな期待、しかし多くの課題も

過去 10 年間で癌治療が大きく進歩した点として、癌細胞特有の異常を標的とする**イマチニブ**(グリベック)のような薬剤が導入されたことが挙げられる。しかし、このような薬を単剤で使用したときに、癌細胞がこの抗癌作用をすり抜けるようになることが少なくない。たとえば、1つのシグナル伝達経路からの癌増殖促進シグナルが遮断されると、腫瘍は他の経路を活性化することがある。

非臨床試験のエビデンスではあるが、分子標的薬を組み合わせると同時に複数の経路を遮断すると、薬剤耐性の発現を防いだり遅らせたりする可能性が示唆されている。研究段階の 2 種類の分子標的薬で、その一方または両方が単剤での抗癌効果がほとんどまたはまったくみられなかったにもかかわらず、併用すると相乗的な抗腫瘍効果が認められる場合もあった。



研究段階の分子標的薬を併用する臨床試験を実施するには、いくつかの障壁がある。

しかし、研究段階の分子標的薬を併用する臨床試験を実施するには、いくつかの大きな障壁がある。米国の薬剤開発システムは、単剤での試験を前提にデザインされている。はじめに安全性を評価する試験を行い、次により大規模の試験で有効性を評価する。薬剤は、米国食品医薬品局(FDA)の承認を受けてはじめて他の治験薬との併用試験が可能になる。

異なった製薬会社の 2 種類の新薬で試験を実施しようとする、また別の障壁に突き当たる。このような状況では、「業務上の問題、法律上の問題、責任の問題、知的財産権の問題などが持ち上がり、あまりにも厄介なので誰も触れたがらない」と NCI 指定のオハイオ州立大学総合がんセンター長である Dr. Michael Caligiuri 氏はいう。

今月初め、Caligiuri 氏は、NCI、FDA、製薬会社、その他の癌関連組織の代表が一同に会する**抗癌剤開発円卓会議**を主催した。この会議は、2 種類以上の有望な研究段階の抗癌剤を共同開発する際に生じる障壁を克服するための勧告の策定を目指している。この会議の勧告は、年内に発表される見込みである。

### 指針の草案

FDA の医薬品評価研究センター長である Dr. Janet Woodcock 氏によると、新薬を共同開発する際の問題の 1 つは、それぞれ別に開発、試験する場合と比べて薬剤の安全性と有効性に関する情報の提供が少なくなることである。

だが、患者にとってより有効性の高い薬剤の組み合わせを見つけることによって得られる利益は、その問題点を補って余りあるという。このため、2010 年 12 月に FDA が発表した**指針の草案**では、2 つ以上の治験薬を併用する臨床試験は次の場合にのみ許可されるとしている。

- 併用に説得力のある生物学的な根拠が存在する場合  
一たとえば、薬剤が同じ分子経路の異なる標的を遮断する、複数の経路を遮断する、耐性を低下させる方法で標的を遮断する、低用量での投与が可能であり、毒性が低減されるなど
- 前臨床試験または予備試験において、単剤での使用と比較して、併用のほうが相加作用が大きい、応答が長く持続することが示唆される場合
- 薬剤の個別開発が有効でないとする説得力のある理由がある場合  
一たとえば、単剤療法では耐性ができやすい、一方または両方の薬剤が単独では効果が低い可能性があるなど

### 適応的な臨床試験デザイン

併用療法の候補となる新しい分子標的薬の絶対数の多さだけでも、現在の薬剤開発システムの対応能力を超えていると、多組織の代表が集結した円卓会議で何人かが発言していた。メルク研究所の腫瘍臨床研究副所長である Dr. Eric Rubin 氏の試算によると、10 種類の新薬の可能な組み合わせをすべて順番に試験していくとおよそ 90 年かかるという。

「単発的な単剤の試験を何年もかけて完了させるよう

なやり方をこれ以上続けることはできません」と Woodcock 氏はいう。「複数の標的、複数の癌、腫瘍内の複数の活性化された経路に対して、効果的に臨床試験をデザインする方法の検討が必要なのです」。

Rubin 氏は、このような複雑な状況に対処するために必要な「適応的な」臨床試験デザインのモデルとして最近の 2 つの試験を引き合いに出している。BATTLE 試験では、非小細胞肺癌患者から採取した腫瘍検体で特異的なバイオマーカーを調べ、この分析結果に基づいて、異なる分子標的薬療法を実施する 4 つの治療群のいずれかに患者を登録している。

もう 1 つは初期の乳癌女性を対象とした I-SPY2 試験で、バイオマーカーを用いて、標準的な術前化学療法と併用して治験薬を投与した場合に利益を得る可能性のある患者を特定する。この試験の参加者は、エストロゲン受容体と HER2 の状態などの因子から再発リスクが高いと判断された患者である。

#### モデル契約

NCI の癌治療評価プログラム (CTEP) が開発したテンプレートは、異なる製薬会社が所有する研究中的分子標的薬の共同開発をしばしば妨げる知的財産権の

問題を解決するためのモデルとして役立つと、CTEP を監視する NCI の癌治療・診断部門 (DCTD) 長である Dr. James H. Doroshow 氏は述べている。

複数の標的、複数の癌、腫瘍内の複数の活性化された経路に対して、効果的に臨床試験をデザインする方法の検討が必要なのです。—Dr. Janet Woodcock氏

CTEP のモデル契約では、すべての共同研究者は、薬剤併用試験から発生する知的財産権に対して、対価を払い、非独占的な、使用料無料のライセンスを供与される。NCI は現在、このような共同開発の契約を 80 以上のパートナー企業との間で 100 以上の新薬に対して結んでいる。CTEP は最近、同様の契約をバイオマーカー研究に広げることを提案した。

— Eleanor Mayfield

#### 分子標的薬の共同開発における科学的難題を克服するために

NCI は、分子標的薬の併用療法開発のための科学的難題に取り組む研究団体向けのリソースを準備している。

たとえば、これまでは分子標的薬療法の臨床効果を評価する標準化された分析法がなかった。NCI は、分子標的薬の作用機序を評価する 50 以上の分析法を現在開発中である。これらの分析法は承認後、無償で研究団体に公開される。

NCI は、新たな化合物と上市済みの抗癌剤との併用試験を行う研究者が利用できる「セットメニュー」も開発した。FDA が承認した約 100 種類の癌治療薬を組み合わせ、研究団体が無償で利用できるようになっている。このリソースに関する情報と入手方法については、DCTD の創薬プログラムのウェブサイトに掲載されている。

Doroshow 氏によると、米保健社会福祉省の法律顧問室は、最近まで NCI が研究目的で特許医薬品を購入または合成することを禁じていた。しかし、この方針は 2009 年に改正され、NCI は *in vitro* 実験用に 300 以上の研究中的薬剤を入手した。現在実施中のプログラムでは *in vitro* 実験で効果を確認する目的で、研究者が特定の組み合わせの薬剤を利用することが可能である。

NCI 研究者は、所内のヒト腫瘍細胞株スクリーンで治験薬と承認薬をさまざまな濃度で組み合わせた有効性の推定値のモデル化も行っている。この施設では、60 のヒト癌細胞株を有し、抗癌作用が期待される化合物のスクリーニングがなされている。このデータは 1 年以内に公開される予定である。最も有望な組み合わせが動物モデルで検証され、その後の臨床試験に進むものが特定される。

# FDA 最新情報

## ■ FDA が膵内分泌腫瘍治療薬を承認

米国食品医薬品局 (FDA) は、手術による摘出が不可能または転移した膵内分泌腫瘍 (PNET) の治療に **エベロリムス** [everolimus] (アフィニトール [Afinitor]) を承認した。米国での年間患者診断数が 1,000 人に満たないこの稀な膵臓癌の治療薬としてはまだ 2 番目の承認薬である。

今回の FDA による承認は、進行した PNET 患者を対象とした最近のランダム化試験の **成績** にもとづき行われた。エベロリムス投与群患者はプラセボ投与群患者と比較し、無増悪生存期間が平均 6.4 カ月長かった。

エベロリムスはまた、腎細胞癌や、良性脳腫瘍の一

種である上衣下巨細胞性星細胞腫の治療にも承認を受けている。本剤は哺乳動物におけるラパマイシン標的 (mTOR) のシグナル伝達経路を阻害し、細胞増殖及び血管新生を妨げる機序をもつ。主な副作用には、発疹、下痢、疲労、及び腹部痛などがあり、また腎不全を含め、重篤な合併症も報告されている。

エベロリムスは、PNET の治療に FDA 抗腫瘍薬諮問委員会が最近承認を **推奨** した 2 種類の標的治療薬の 1 つである。

さらに詳しい内容については、過去のブレティン記事「**稀な膵臓癌に標的治療が効果**」に記載している。

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ 注目の臨床試験【原文】

「小児脳腫瘍患者に対するレナリドミドおよび放射線療法」

びまん性内在性橋グリオーマおよび高グレードグリオーマ小児患者に対するレナリドミドと放射線併用療法の第 I 相試験 (NCI-10-C-0219)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051711/page7>

### ◆ 米政府議会情報【原文】

「上院予算小委員会で、NIH に対する公聴会開催」

上院予算小委員会の 2002 年の予算案に関する公聴会で、Dr. Francis Collins 氏は、NIH に割り当てられた予算がもたらしている米国民の健康とアメリカ経済への有益な結果について証言した。ゲノムアトラスなどの NIH が支援する最新の生物科学研究の臨床応用研究により、疾病の予防・治療に貢献し、また、雇用創出にも大きな役割を果たしていることを強調した。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051711/page9>

## ◆ その他の情報【原文】

「元 NCI ディレクター、Dr. John E. Niederhuber 氏の肖像画が完成」

「Dr. Philip Castle 氏、フレミング賞を受賞」

「マイノリティー向けの皮膚癌情報」

「2011 年度米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で、NCI の専門家が語る」

シカゴの McCormick Place で、6 月 3 日から 7 日まで開催

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051711/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/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 2011 年 5 月 17 日号

監修者名 (記事順)

畑 啓昭 (消化器外科/京都医療センター)

榎本 裕 (泌尿器科/東京大学医学部附属病院)

原野 謙一 (乳腺科・腫瘍内科/国立がん研究センター中央病院)

大淵 俊朗 (呼吸器・乳腺分泌・小児外科/福岡大学医学部)

林 正樹 (血液・腫瘍科/敬愛会中頭病院)

顧問 : 古瀬 清行 (日本・多国籍臨床試験機構 JMT0)

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