

NCI キャンサーブレティン2011年7月26日号 (Volume 8 / Number 15) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for July 12, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/072611>

思春期小児および若年成人(AYA)の癌特別号

■映像

「がん研究の今 — 思春期小児および若年成人(AYA)の癌」

■特集記事

「思春期小児および若年成人(AYA)における癌生物学の解明」

「臨床試験は AYA 患者の癌ケア向上への架け橋」

「多くの若年癌サバイバーに、晩期合併症が長期的な問題を残す」

■癌研究ハイライト

- ・免疫化学的検査によるセンチネルリンパ節での乳癌細胞検出は生存率と関連しない
- ・放射線+短期ホルモン療法は早期前立腺癌男性の生存率を改善
- ・ホジキンリンパ腫試験、副作用が治療選択の鍵に

■FDA 最新情報

「ブレンツキシマブの迅速承認を諮問委員会が勧告」

■～その他の記事タイトルと要約(原文)～

ゲスト解説

特別号

インタビュー

その他の情報

動画

■ 「がん研究の今 — 思春期小児および若年成人 (AYA) の癌」

癌研究者、アドボケートおよび癌サバイバーが思春期および若年成人の癌 (AYA) の癌を紹介。AYA の癌は、小児癌や成人の癌に比べると関心が薄い。(日本語字幕版)



特集記事

■ 思春期小児および若年成人 (AYA) における癌生物学の解明

今年3月、思春期小児および若年成人 (AYA) の癌に特化した初の科学誌の創刊号が発行された。これは AYA の腫瘍学という新しい分野における画期的な出来事となった。しかし同号の**考察**で専門家が指摘しているとおり、この分野、とりわけ癌の生物学の解明という点で多くの課題が待ち受けている。

考察の中で、オレゴン州ベンドのセント・チャールズ地区がんセンター所属の Dr. Archie Bleyer 氏は AYA の腫瘍学の現状に懸念を示した。「私が何より問題だと思うのは、まだこの分野の研究が十分でなく、癌の生物学が解明されていないということです」と Bleyer 氏は述べた。「そのため、本来可能なはずの水準の治療方法がわからないのです」。

討論の参加者らは、研究に供される腫瘍サンプル数の不足により進展が遅いという意見で一致した。ほとんどのサンプルは臨床試験の際に採取されており、AYA に開かれた臨床試験の数が限られているためこれまでずっとサンプル数が不十分であった。だがこの状況も変わるかもしれない。

AYA の癌の生物学はまだ不明な点が多いが、最近出てきた研究結果でこの年齢に発生する癌に独特の遺伝学および生物学的特徴が示唆されている。現在までの研究成果のほとんどは急性リンパ性白血病 (ALL) 関連である。ALL は小児期でもっとも多い癌であるが、10代から若年成人にも発生する。

「ALLにはAYA特有の型が存在するというエビデンスは

増えていますが、それらのサブタイプのゲノミクスを明らかにする必要があります」。オレゴン健康科学大学の臨床研究担当教授でもある Bleyer 氏は述べた。

同氏は英国ニューカッスル大学の Dr. Christine Harrison 氏の研究に言及。Harrison 氏らは AYA の ALL 患者の一部で、若年層に典型的な遺伝的変異を発見した一方で、別の患者群でこれまでに知られていなかった変異を発見した。

腫瘍の特徴をつかむ

AYA の ALL 患者から得られた腫瘍サンプル 500 件以上のゲノム解析により、腫瘍の遺伝学的背景がより明らかになるかもしれない。この研究は現在進行中で、最近の解析では幼少年期 ALL 患者から 10 代および若年成人の患者にまで腫瘍サンプルの対象を拡大している。

本研究は幼年期と成人初期における ALL の生物学がどのように異なるかを理解するための重要な第一歩である、とコロラド小児病院・コロラド大学医学部の Dr. Stephen Hunger 氏は指摘する。同氏は Children's Oncology Group (COG: 小児腫瘍グループ) 臨床試験団体の ALL 委員会代表も務める。

本研究の代表者の一人でニューメキシコ大学がんセンター所長の Dr. Cheryl Wilman 氏によると、すでに研究で解明の手がかりがいくつか得られているという。例えば、AYA 患者の腫瘍の一部には、再発リスクの高い年長の小児 ALL 患者によく見られる遺伝的変異が見られた (AYA および高リスクである年長の小児患者では、幼少の ALL 患者の大多数に比べて転帰がよくない傾向にある)。

「研究の最終結果に非常に興味があります」と NCI 癌治療評価プログラムの臨床研究部門の Dr. Nita Seibel 氏は述べた。「今回の分析で、AYA における ALL は小児科領域で見られる治療に反応しやすい ALL とは異なる病気であるという前提を裏づける結果が出るかもしれません」。

AYA サンプルのゲノム解析の第一段階がまもなく完了する。「約 3 カ月で結果が出る予定です」と、研究の共同代表で聖ジュード小児研究病院の Dr. Charles Mullighan 氏は電子メールで述べた。

治療の標的候補を見つけ出す

Mullighan 氏および Willman 氏らは、転帰が芳しくない患者に的を絞って、AYA における癌生物学の解明と治療標的候補の同定を試みた。

ALLの遺伝子変異のスペクトルは年齢で変化するものと考えています。
— Dr. Cheryl Willman氏

この戦略は成果を上げつつあるとみられる。「小児科領域での研究」(Childhood Cancer TARGET Initiative の一部)で、JAK キナーゼ遺伝子ファミリーに属する癌関連の遺伝子変異が他の変異とともに確認された。JAK タンパクの活性を高める変異はいくつかの癌ですでに発見されており、JAK を阻害する薬剤が初期相の臨床試験に入っている。

「こういった変異の発見により標的治療の臨床試験を行うことができ、患者ケアの向上が期待されます」と Willman 氏は話す。最終的には成人腫瘍のゲノム解析も行っており、年齢層ごとに比較したいと考えている。

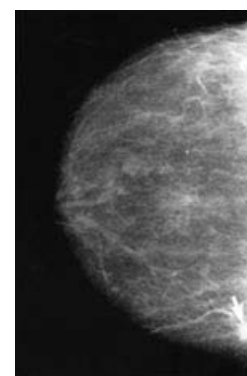
「われわれはこれらの癌における遺伝子変異のスペクトルは年齢で変化するものと考えています」と Willman 氏は述べ、ALL の研究が AYA における他の癌の研究モデルになるとの考えを示した。

AYA 生物学のワークショップ

2 年前、NCI とランス・アームストロング財団は AYA における癌生物学に関する研究集会を開催した。この集会では ALL の他に乳癌や大腸癌にも焦点を当てたが、AYA の癌に他と異なる生物学的特徴があるという明確なコンセンサスには至らなかった。

「その当時、生物学的な相違を示すもっとも有力なエビデンスは大腸癌におけるものだったのですが、一部は対象が限定的な小規模研究から得られたものでした」。本集会についての最近の論評の共著者で NCI 癌診断プログラムの Dr. James V. Tricoli 氏はこう述べた。「これまで、疑いのようなエビデンスというのがありませんでした」と言う。

論評の著者は、多くの分野でその背景となる AYA の癌



最近の研究で乳癌の生物学に年齢特異的な差はほとんどないことが示された。

生物学についてさらなる研究が必要だという意見で一致している。また、これらの年代による生物学的相違が癌の臨床特性に与える影響について調べることが重要だとも話している。

「患者にもっとも適切な治療を施し、過剰治療としないことを確実にするためにも、われわれは癌の生物学を理解する必要があります」とテキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの思春期小児および若年成人プログラム医長の Dr. Anna Franklin 氏は話している。その他、治療に対するコンプライアンスや、AYA の患者が直面する独特な**心理的および社会的問題**など生物学以外の要素も転帰に影響する可能性がある。

大腸癌における標準治療は年配の患者向けにデザインされているため、これらのレジメンが生物学的に異なる可能性のある若年成人に対し必ずしももっとも有効な治療となるとは限らない、と Franklin 氏は指摘した。同氏は若年成人の大腸癌研究を開始している。これは MD アンダーソンおよびコロラド大学研究者との共同研究で、新しく採取された組織サンプルおよび腫瘍バンク由来のサンプルを用いて、若年患者と老年患者の腫瘍の生物学的特徴を比較する予定である。

乳癌では、AYA 患者と、それ以降の世代に発症した患者の腫瘍との分子学的な相違はあったとしてもごくわずかしかが同定されていない。

「(研究集会の当時示された)ほとんどのエビデンスは、若年世代に発症した乳癌とそれ以上の世代で発症した乳癌を比較しても分子学的な相違が比較的少ないことを示唆していました」と NCI の癌生物学部門の Dr. Donald Blair 氏は指摘している。

乳癌の生物学に関する**最近の研究**でも、年代に特異的な相違はほとんど発見されず、この結論を支持する結果となった。年齢だけでは、乳癌特有の型やグレード以上に「生物学的複雑性の新たな一面を見いだすことはできない」と著者らは結論づけている。

しかし、若年世代ではそれ以上の世代に比べ侵襲性の強いタイプの乳癌と診断されることが多い、と本研究の統括著者でノースカロライナ大学ラインバーガー総合がんセンターの Dr. Carey Anders 氏は指摘する。「現時点でこのような相違が生じる理由は完全に解明されておらず、今後の研究も間違いなく意義があります」と同氏は電子メールで述べた。

同一患者の腫瘍を比較

未成熟の神経細胞に発生する癌である神経芽細胞腫

の生物学における研究でもゲノム学的アプローチが用いられている。神経芽細胞腫は主として乳幼児の癌であるが、若年成人が発症することもある。AYA の他の癌同様、若年成人の神経芽細胞腫は幼児よりも悪性の傾向がある。

「若年成人における神経芽細胞腫も幼年期のものとは生物学的特徴が大きく異なります」と NCI 癌研究所小児腫瘍科の Dr. Javed Khan 氏は述べた。

Khan 氏らのグループは最近、すでに複数の器官に転移した神経芽細胞腫患者の 19 歳女性から採取した 4 サンプルのゲノムのタンパク質コーディング領域 (exome と呼ばれる) すべての塩基配列を決定した。正常細胞、原発巣、および転移巣の exome を比較したところ、原発巣および 2 つの転移巣に共通の癌関連遺伝子変異が 6 個同定された。

「今回の知見はすべての腫瘍が共通の前駆細胞に由来し、3 年以上の治療を行った間にほとんど変化していないという仮説を裏づけるものでした」と Khan 氏は述べた。Khan 氏はこの結果を年内に論文として発表する予定だ。

AYA における癌の転帰が悪いことから、今後もこの分野での研究が必要だと Khan 氏は述べている。Khan 氏は AYA の癌 (特に肉腫) のゲノミクスについての研究集会を来年開催する計画だ。

臨床試験から見えてきたもの

ゲノム研究同様、**臨床試験**も AYA の癌の治療向上に欠かせない、と何人かの研究者は話している。たとえば ALL の場合、前向き臨床試験を行えば、AYA の ALL 患者が成人レジメンよりむしろ小児レジメンを受けるべきかと議論を解決する助けになるであろう。

ここ 10 年間で、AYA の ALL 患者の一部は小児レジメンで治療したほうが治療結果が良いことが研究でわかっている。この知見は臨床試験の後向き分析によって得られたものだが、その理由はまだわかっていない。

前向き臨床試験である **CALGB-10403 試験**がその答えを出すかもしれない。同試験は NCI の資金提供を受け、思春期小児および若年成人に対して小児レジメンを実施したときの治療効果と副作用を評価するものだ。「これまで AYA が小児科的な治療方法に関連する毒性を認容できるかという議論がありましたので、この試験はとても重要です」と Seibel 氏は話す。

欧州や、2001 年から 1~50 歳の ALL 患者には小児レ

ジメンが標準治療となっているダナファーマー癌研究所では前向き臨床試験が進行中である。

この研究結果がAYAのALLをどう治療するかのコセンサスにつながることを多くの医師が期待している、とダナファーマーの成人白血病科医長のDr. Daniel J. DeAngelo氏は述べた。同氏は地域の医師から若年成人の治療法について頻繁に電話相談を受けている。

「この疑問は地域での大きな懸念材料です」とDeAngelo氏は話す。全国総合がんセンターネットワーク(National Comprehensive Cancer Network)はこの問題について検討し何らかの勧告を出すと思われる、とDeAngelo氏は述べている。

若年成人は、何歳になれば若年でなくなるのでしょうか
—Dr. Daniel DeAngelo氏

いる。「若年成人は、何歳になれば若年でなくなるのでしょうか」とDeAngelo氏は言う。「いまだにまったくわからないのです」。

この疑問やその他AYAの癌に関する疑問に対する答えは今後数年の間に出てくる。その結果はJournal of Adolescent and Young Adult Oncology誌に掲載される。

「私は今後数年でAYAの癌の生物学的特徴はそれ以上の世代に発生する癌とは異なるということが証明されると確信しています」と同誌の編集者でカリフォルニア大学アーバイン校およびオレンジ郡小児病院のヒュンダイ癌研究所所属のDr. Leonard Sender氏は述べた。「確信はありますが、まずは科学で証明しなくては」。

—Edward R Winstead

難題

ダナファーマーの研究グループは同時にAYAにおけるALLの癌生物学の解明に取り組んでいる。この研究が、診断時にどの若年成人がALLの小児レジメンにもっとも反応するかを判定する遺伝子的あるいは生物学的検査法の開発につながればと期待している。

また、同研究者は刺激的な疑問をいくつか投げかけて

【右上画像下キャプション訳】

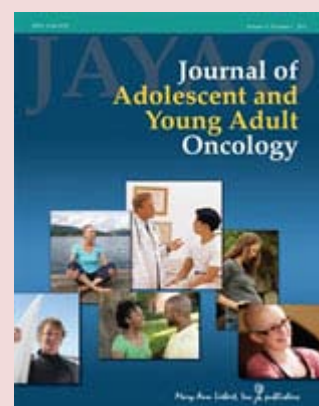
骨髄から採取したリンパ芽球(ALLにおける白血病細胞)。(画像提供:Dr. Charles Mullighan氏)

[画像原文参照]

AYAの腫瘍学に焦点を当てた新しい科学誌

AYAの癌患者およびサバイバーのケアを改善することを目標に新しい科学誌が今年5月に創刊された。Journal of Adolescent and Young Adult Oncology誌はAYAの癌の生物学や治療法に関する研究だけでなく、AYAが直面する社会心理学的な生存権に関する問題に関する研究も掲載する。

さらに同誌には進展著しいこの領域において意見が分かれる問題についての討論の場も設けられている。創刊号の全記事はオンラインで無料で入手可能。



■ 臨床試験は AYA 患者の癌ケア向上への架け橋

小児癌患者の生存率は過去 50 年間で劇的に上昇し、5 年生存率は 50 年前 10%未満であったが今日では 80%となった。同時に、思春期小児および若年成人 (AYA) 患者の治療進歩は停滞しており、5 年生存率は過去 30 年にわたって変化がなく約 70%にとどまっている。

25 年前、AYA 癌患者の予後は小児癌患者に比べて総じて良好であったが、この傾向はもはや現在の AYA 患者にはあてはまらない。AYA 患者でもっともよく見られる 20 の癌種のうち、1985 年以降生存率の改善を示したのは 8 種のみである。

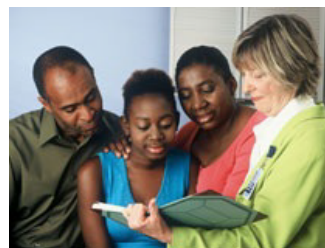
この治療や予後が向上しないのは、こうした小児治療の急速な進歩を小児腫瘍医にもたらした臨床試験への AYA 患者参加数が相対的に少ないためと考えられている。臨床試験に参加する AYA 患者がきわめて少数である主な原因の 1 つは、主要ながんセンターでさえ、この年齢層が参加できる臨床試験が少ないことが挙げられる。

例えば、ピッツバーグ小児病院 AYA オンコロジープログラムの代表である Dr. Peter Shaw 氏らによる 2007 年の研究によれば、この病院で 5 年間にわたり診断を受けた新患のうち、15 歳未満の全小児患者の 38%が臨床試験に参加したのに対し思春期後期の患者では 27%であった。15 歳以上の小児患者の 57%が臨床試験に登録しなかった理由は、参加できる臨床試験がなかったためであったことが判明したと 同氏は述べている。

「AYA 癌についてほとんど知られていないのは、患者が臨床試験に参加していないのが主な理由です。また AYA 患者が臨床試験に参加しない場合、研究者らは AYA 癌患者の治療や生存についての情報を集めることができないだけでなく、AYA の癌の病態を理解するための腫瘍標本もないということになります」と NCI 癌治療評価プログラム臨床試験部の Dr. Nita Seibel 氏はコメントした。

この見解は同様に、2006 年の NCI/LIVESTRONG 思春期小児および若年成人の癌医療進捗調査グループによる報告書にも表れている。この報告書は、AYA 癌患者の癌に対する医療の進歩を制限する要因として、臨床試験への参加不足を明らかにした。

全国で、研究者らは臨床試験にさらに多くの AYA を登録するため革新的な方法を試しており、望ましい臨床試験へのアクセスの拡大、患者ナビゲーション、地域へ



一部の思春期および若年成人には癌治療期間中彼らを支える家族の協力があるが、多くの患者は自分で医療システムを見つけなければならない。支援体制の欠如は、AYA患者の臨床試験登録への多くの障害の一つと示されている。

の働きかけ、研究医と地域医間の連携一を行っている。

小児と同様に AYA 患者を治療する

18~39 歳の患者は多くの癌種で、成人の治療法より小児の治療法の方が優れている可能性を示唆していることから、数年前に米国全体の研究者らによるレトロスペクティブ研究が始まった。

Blood 誌に掲載された 2008 年の研究で、シカゴ大学白血病プログラムの責任者である Dr. Wendy Stock 氏らは、現在は小児腫瘍グループ (COG) の一部である小児癌グループによる小児臨床試験か、CALGB 臨床試験団体による成人臨床試験のどちらかで治療を受けた 16~20 歳の 300 人を超える急性リンパ性白血病 (ALL) 患者の生存を調査した。

「小児科医が行っている治療法の方が好ましいという結果に有意差があることが判りました」と Stock 氏は語った。同様の結果はフランス、英国、オランダのレトロスペクティブ研究で示されている。

聖ジュード小児研究病院の研究者らにより 2010 年に発表された別のレトロスペクティブ研究では、副作用の懸念のため、従来年長患者には投与されてこなかった薬剤による小児治療法を受けた ALL の思春期後期患者の治療率が急激な上昇を示した。

2008 年の試験結果に基づき、シカゴ大学の研究者らと 3 つの成人多施設共同臨床試験団体 (CALGB、ECOG、SWOG) の共同研究者らは 16~39 歳の

ALL 患者を対象とした小児治療法を行う初の群間比較第 2 相臨床試験を計画した。当試験には計画された試験参加者数 300 人のうち 200 人が参加登録した。

この試験は少なくとも、検証中の仮説と同様に、その協力的体質において重要である。さまざまな癌種が対象となっている点についての質問に対して、「単純に（そうしないと）十分な数の AYA 患者がいないため、当モデルは、米国の臨床試験団体が共同で若年成人 ALL 患者を対象とした臨床試験を行おうとしているものです」と Stock 氏は説明した。

別の臨床試験では、ユーイング肉腫に対する小児治療法が若年成人に対して有効かどうかを検証している。この試験は NCI 癌臨床試験支援ユニットを通じて患者を募集している。同 NCI 癌臨床試験支援ユニットは、医師または所属医療センターが臨床試験協力団体の一員でない場合、同団体へのアクセスを医師らに許可するプログラムである。大部分の AYA 癌患者は研究医療機関ではなく、地域の腫瘍内科医による診察を受けており、通常は腫瘍内科医の多くは臨床試験協力団体に直接的なアクセス権がないことが多いため、こうした募集方法をとっている。

「患者が 10 代後半から成人初期までの場合、小児腫瘍専門医に連絡することを最初に考える腫瘍内科医はほとんどいません」と Shaw 氏は述べた。「腫瘍内科医は通常の成人（癌患者）としてのみ考えており、（彼または彼女が）小児臨床試験の基準に合格であるかということは考慮していません。2 マイル先または 2 つ先のビルにでも、自分の患者を登録できるかもしれない米国内 COG 試験の小児腫瘍医がいるかもしれないにもかかわらず、彼らは尋ねることさえ思いつきません」。

臨床試験に参加する AYA 患者が
きわめて少数である主な理由の 1 つ
は、主要ながんセンターでさえ、この
年齢層が参加できる臨床試験は少
数であるということが挙げられる。

癌の世界を先導する

興味深いことに、研究者らは一部の AYA 患者が小児治療法による治療で恩恵を得ていることをわかってはいるが、その全ての理由は理解されていないと Stock 氏は述べた。「治療（治療法）の差がそれほど意味があるかどうか、われわれでさえわかりません。治療の遵守にも差があるかも知れません。小児腫瘍専門医

には、小児癌ケアの向上への方法に組み込まれた、もっと良い支援ネットワークがあります」と彼女は説明した。

小児保険制度全体は、患者が自分で意思決定ができる、あるいは自身のケアで積極的役割を果たすことは予想されないという事実に立脚しているが、AYA 患者の大半が治療を受ける傾向にある成人医療はまさに正反対であり、患者は自助と自身の擁護者となることを望んでいることが前提とされている。

「子供たちは、両親がそばにいて、子供たちに服薬させたり予約を確認したりするため、これらの困難な治療をやり遂げます。高齢者には確立した支援ネットワークである家族、友人、隣人がいる傾向があります。しかし、若年成人、彼らの多くは自らそれをやらねばなりません」と Stock 氏は説明した。

試験実施施設のなかには、AYA 患者が標準治療を受けていようが臨床試験に登録されていようが、彼らがケアを受けているあいだ中、見過ごされることがないように確認し、患者をナビゲートする役割を担うところが次第に増えている。

「小児癌における数々の偉大な成功は、臨床試験に多数の小児癌患者が関与した結果だと考えます。それらの同じ原理を若年成人に適用すれば、われわれはさらに大きな成功を得られるでしょう」と修士号取得前のソーシャルワーカーで若年成人のためのウルマン癌基金の患者ナビゲーターである Elizabeth Saylor 氏は語った。彼女は 18～40 歳の若年成人患者に対する支援を確実にするため、メリーランド大学グリーンバウムがんセンターのソーシャルワークスタッフと多職種からなる医療チームと協力して働いている。

日々の業務において、Saylor 氏は AYA 支援チームの一員として、患者が臨床試験に参加しているか否かにかかわらず、必要がある限り患者が診察を受けるのを手助けし、確実に受診できるようあらゆることを確認し対応にあたっている。「われわれはそれぞれの交通手段を確認し、彼らの電話がわずかな時間で充電されることも確認しているのです。いつでも連絡がとれるように」と彼女は言った。

また Saylor 氏は、臨床試験参加のための補償範囲の交渉（若年成人は適切に補償されていない場合が多い）と、試験の柔軟性の交渉を支援している。彼らの多くは自分の小さい子供がいて、がんセンターから遠く離れた所で生活しているかもしれない。「彼らが地方のがんセンターあるいは診療所でも、自宅により近いところに通えるという臨床試験の側面があれば、可能な方法を見つけ出すよう試みています」と Saylor

氏は続けた。「若年成人が臨床試験の方法を遵守でき、しかも生計がたてられるようサポートする努力をしています」。

モニタリングと支援を増やすことによって臨床試験の治療遵守を改善できることが研究で明らかになっている。例えば、ALLのAYA患者を対象として小児治療法を検証している研究で、聖ジュード病院の研究者らは患者が自宅で服用することになっている薬剤を実際に服用しているか確認するため、被験者の血液を定期的に検査した。血中濃度が低下した場合、患者とその家族は治療に遵守する重要性に気づかされる。その注意喚起後、血中濃度はたいてい元に戻る。

地域社会に臨床試験を持ち込み、臨床試験に地域社会を持ち込む

臨床試験により多くのAYAを登録する際の主な障害は、AYAを対象とした臨床試験を提供する数少ない学術的施設から、彼らが広く分散していることと孤立していることである。「臨床試験の問題を解決するよう努力は続けられますが、われわれはAYAが診療を受けられる方法についてより大幅に実態を調べなければなりません。その問題を除いて臨床試験の問題は解決できません。」とCOGの思春期小児および若年成人委員会の前委員長であるDr. Karen Albritton氏は語った。

多くの試験実施施設では、AYAに対する専用プログラムを提供することによって学術研究医と地域内科医間のコミュニケーション障害の克服を試みている。Stock氏は、彼らのセンターに週に1度の若年成人外来を置くことを試みている。「若年成人照会の中心拠点を作ります。彼らは**心理社会的必要性**および**経済的問題**において特有な患者年齢層です」と彼女は述べた。「もし、われわれがAYA患者グループを支援する環境を作ることができ、そのようなものとして地域に広めることができたなら、われわれは照会を集め、臨床試験に患者を登録することがうまくできるかもしれません」。

Shaw氏はピッツバーグ大学で成人がんセンターの同僚らと協力してAYAプログラムを立ち上げ、最近、地域内科医に援助の手を差し伸べ始めた。「私は、AYA患者のために協力することの利点について話すつもりです。私は内科医に対して、自分のしていることをわかっていないと言っているわけではありません。われわれはただ臨床試験のチャンスと、患者が参加でき

る方法を彼らに熟知しておいて欲しいだけです」と彼は言った。

Albritton氏はクック小児医療センターおよび北テキサス大学健康科学センターで地域社会に根づいたAYA腫瘍学プログラムを開始するため、最近ダナファーバー癌研究所からテキサス州フォートワースへ転居した。「われわれは全国にある多くの町と同様に、民間の腫瘍専門医が配置された小児センターおよびいくつかの良い病院がありますが、統一された学術的腫瘍学プログラムはありません。どのようにしてわれわれはそのような地域社会の場にAYA患者を中心としたケアをもたらすことができるでしょうか」と彼女は問うた。

Albritton氏によると、彼らの解決方法は、小児病院と同様に地域の内科医に依存する分散型プログラム(いくつかの単一のセンターに集約されない)を立ち上げることである。「われわれには専門的知識がありますが地域社会と共有しないと無駄になる、一方、地域の内科医には患者がいて知識も経験もあるので、互いにパートナーになるべきだと考えました」と彼女は続けた。

小児癌における数々の偉大な成功は、多数の小児患者の臨床試験への関与に帰すると考えられ、それらの同じ原理を若年成人に適用すれば、われわれはさらに成功を得られるだろう。

—Dr. Elizabeth Saylor氏

「クック小児医療センターのAYAプログラムではなく、フォートワースのAYAプログラムです。これはわれわれ全員にとっての問題であり、地域の内科医が臨床試験にAYA患者を送ったとしても、内科医が彼らの患者を失うようには感じてほしくないのです。われわれが地域社会としてこのプログラムを立ち上げれば、すべての人にとって双方に利益のある状況になるでしょう」。

— Sharon Reynolds

HOPE 試験: AYA 癌について母集団ベースのデータ収集

2005 年、NCI およびランス・アームストロング財団により支援された進捗調査グループ (PRG) は AYA の癌の生存率改善にほとんど進歩がなかった理由を調査するため設立された。PRG の報告書は AYA 癌患者と癌サバイバーにおいてさらなる研究が絶対的に必要であることに初めて焦点を当てたものの1つである。

作業グループによって浮かび上がった主な研究プロジェクトの1つは、Adolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience (AYA HOPE: 思春期小児および若年成人の健康上の転帰と患者の体験) 研究と呼ばれる大規模コホート研究であった。しばしば重要な人生の移り変わりの中間にいるさまざまなグループである思春期小児および若年成人の間で癌はまれであり、彼らを試験に参加させるのは難しかった。「研究者らが調べたい情報を研究するために、十分な人々に試験に参加してもらうのはやりがいがあります」と NCI 癌制御・人口学部門の Dr. Ashley Wilder Smith 氏は述べた。

「これらの患者がどこで治療を受けているか、どのようなケアを受けているか、治療中と治療後の患者の体験はどのようであるか」を研究者らがさらに理解するため、大規模集団ベース研究は重要であると Smith 氏は述べた。AYA HOPE は AYA 癌患者と癌サバイバーを調査するための最良の方法を明らかにし、入院患者と外来患者の診療記録を収集するための実施可能な試験としてデザインされた。

当試験には NCI の SEER プログラムの癌登録機関 7 カ所から約 530 人の AYA 患者が参加した。当初の AYA HOPE 試験では診断後 6~14 カ月の患者を評価した。追跡調査は 1 年後に実施された。

今年前半に発表された当試験の最初の報告では、AYA 癌サバイバーを十分に分析するのに必要な情報の種類が集められたが、それは容易ではなくかなりの努力を要するものであった。

「これは、この年齢層の癌サバイバーを対象に行われた最大の集団ベース研究であり、われわれに次のステップへの一部について示唆を与えています」と Smith 氏は述べた。

AYA HOPE 試験による治療中の患者、臨床試験関連、健康に関連した生活の質、支持療法、情報の必要性など他の原稿は執筆中であると同氏は述べた。

— Carmen Phillips

■ 多くの若年癌サバイバーに、晩期合併症が長期的な問題を残す

「昨年の夏、数年に及ぶ化学療法中に投与を受けていたプレドニゾンが原因で、両側股関節の無血管性骨壊死と診断されました。秋には左股関節の除圧術 (core decompression) を受けましたが、それでも慢性的な骨痛は治りませんでした。私の年齢 (21 歳) を考慮して整形外科の主治医は人工股関節置換術を行うことを望んでおらず、そのため何も解決法が無いまま痛みから逃れられない状態です」。

—『stupidcancer.com フォーラム』への投稿メッセージより



参加している Karen Kinahan さん (左) と Julia Stepenske さん。STAR プログラムはノースウエスタン大学のルーリー総合がんセンターにおいて、小児癌の成人サバイバーに対して総合的な長期治療を提供している。

白内障、聴力損失、慢性疼痛、切断、下垂体機能低下症、骨壊死などの合併症は、癌サバイバーに認め

られる、癌自体およびその治療による数多くの晩期合併症のごく一部にすぎない。思春期小児および若年成人 (AYA) の癌サバイバーにとって、これらの疾患は生涯にわたる身体障害になり得る。AYA 癌サバイバーは小児癌サバイバーと同様に、心的外傷後ストレス障害および抑うつなどの精神医学的な問題だけではなく、二次発癌や心臓疾患のような生命を脅かす疾患を発症するリスクも高い。

残念ながら AYA 癌サバイバーの多くは、自分自身が晩期合併症のリスクが高いことについて気付いていないか、あるいは過小評価する機会が多いことが研究によって示されている。それは、このようなサバイバーが癌治療中や経過観察期間といった制約から解放された後に診察を受ける医師や医療関係者の多くに同じである。

いくつかの理由から AYA 癌サバイバーに関する研究は停滞している。毎年約 7 万人の AYA が癌と診断されており、データ不足は深刻な影響をもたらす。「大幅な知識のギャップがこの高リスク集団の治療を妨げています」と、スローンケタリング記念がんセンターの Dr. Kevin Oeffinger 氏および Dr. Emily Tonorezos 氏は Cancer 誌にて最近記している。

その一方、前向きな変化が進行中である。

例えば、以前より多くの小児病院やがんセンターが、治療による長期的な晩期合併症に対処できるよう支援するための部署を設置するようになった。また小児腫瘍グループ (COG: Children's Oncology Group) は、小児癌および AYA 癌サバイバーにおける頻度の高い晩期合併症のモニタリングおよび治療のための臨床ガイドラインなどの数々の資料を整備している。様々なアドボカシーや支援団体、とりわけ Planet Cancer (プラネット・キャンサー) や I'm Too Young for This! Cancer Foundation (‘がんには若すぎる!’ 癌財団) などは、AYA の患者やサバイバーを支援するプログラムを設けている。

また、AYA 癌サバイバーに働きかけて、自分自身の健康状態をモニタリングするために必要なステップを踏むようサポートし、晩期合併症のリスクを悪化させていないか確認するさまざまな方法を検証するための研究も始められつつある。

「介入研究への移行こそ、われわれが実施すべき重要な部分なのです。これまでいくつかの課題を提示してきました。今こそ、それらの課題に介入する方法を検証する必要があります」と、聖ジュード小児研究病院の Dr. Greg Armstrong 氏は述べた。

AYA癌サバイバーの多くは、自分自身が晩期合併症のリスクが高いことについて気付いていないか、あるいは過小評価する機会が多い

治療によって生命は救われ、また人生も変わる

小児癌サバイバー研究

(CCSS: **Childhood Cancer Survivor Study**) を含め、数多くの研究には AYA 参加者が含まれており、「小児癌のみではなく思春期小児および若年成人 (AYA) 癌の成人サバイバーであることが、実際にどのようであるかを示すことで、長期サバイバーシップというブラックボックスの蓋を開けることができました」と Armstrong 氏は語った。

つい先月、Armstrong 氏の主導する CCSS の研究により、小児期あるいは青年期に治療を受けたサバイバーは二次癌だけではなく三次癌さらに四次癌のリスクが高まることが示された。さらにこの集団におけるメラノーマ以外の皮膚癌の発症を新たな癌の重要なリスク因子として同定した。

このような結果や研究は正しい方向への一歩と言える。しかしさらに必要とされていることは AYA 患者における晩期合併症のより高度な知識であると、UCLA ジョンソン総合がんセンターの「患者およびサバイバー・プログラム (癌治療後の経過観察プログラム)」の副所長で小児腫瘍医の Dr. Jackie Casillas 氏は強調した。

「生物学的レベルでこれらの晩期合併症を引き起こしているものが何であるのかを理解する必要があります」と Casillas 氏は述べた。治療によって晩期合併症が引き起こされる生物学的機序をさらに理解することにより、それらのリスクを軽減しうる「薬理学的および行動学的な介入を含めて、可能な介入を識別するのに役立ちます」と Casillas 氏は述べた。

AYA 癌サバイバーの多くは晩期合併症の高リスクについて気づいていないか、あるいは過小評価する機会が多い。

AYA 癌サバイバーにおける晩期合併症の予防、あるいはその影響の最小化を支援することを目標とする研究が開始されつつある。例えば聖ジュード病院では、小児癌および AYA 癌サバイバーの喫煙者に対し電話による禁煙相談 (Quitline) の利用を奨励するための研究が進行中である。

またカリフォルニア州デュアルテにあるシティ・オブ・ホ

ープ総合がんセンターでは、Dr.MelaniePalomares氏らにより、低用量の**タモキシフェン**による治療が小児およびAYA **ホジキンリンパ腫**の女性サバイバーにおける乳癌のリスクを低下させるかを検証するための臨床試験が開始された。

シティ・オブ・ホープの癌サバイバーシップ・センターの所長でCOG 副委員長を務めるDr.SmitaBhatia氏によると、これらの女性は胸部に受けた放射線治療による乳癌のリスクが高いという。

自覚とモニタリングが重要な意味を持つ

18歳でバーキットリンパ腫と診断されたJoeSchneiderさんは、米国国立衛生研究所(NIH)臨床センターで臨床試験の一環として実施された治療を受けた。短期間ではあったが苦しい経験をした高用量の化学療法について思い出す。化学療法による嘔吐や倦怠感、その他の副作用は予想以上に深刻なものであった。「癌が再発したとしても、二度と治療を受けるつもりはありません」と現在35歳になったSchneiderさんは当時を振り返る。

小さい局在性の再発に対する手術および3年間のモニタリングを経て、彼の「癌システム」とでも呼ぶべき期間は終了した。

「『これからは自力で頑張ってください』と言われたようなものでした。それ自体が何を意味するのか実際には分かりませんでした」と彼は語った。

10年以上前のSchneiderさんの経験は今日においても珍しいものではないと、Casillas氏は認めている。「AYA癌サバイバーの多くは、治療後サバイバーシップとしてのケアへ移行する際、リスクに基づいた長期間のフォローアップを受けません」と同氏は述べた。

例えば使用する化学療法レジメンの種類によって、高血圧やうっ血性心不全のような心血管疾患に対し、多くのAYAは定期的にモニタリングを受けるべきであるとCasillas氏は説明した。

晩期合併症に対するモニタリングおよび調査への取り組みは、サバイバーが受けた治療の種類によって調整されるべきであるとBhatia氏は強調した。「大多数の晩期合併症は、特定の化学療法剤および放射線照射と実に明確な関連性があります」と同氏は続けた。例として、女性のホジキンリンパ腫サバイバーにおける**乳癌リスク**などが挙げられる。

癌のアドボカシーとして活躍するSchneiderさんは、

他のサバイバーとの交流によってさまざまに学んだ結果、自分自身の健康状態についてもっと慎重にモニタリングを行う必要があることを自覚した。彼はノースウエスタン大学のルーリー総合がんセンターの**STAR**と称する小児癌サバイバーおよび一部のAYA癌サバイバーのための長期治療プログラムに登録した。

SchneiderさんはSTARに登録して初めて、彼の癌治療の一部であった化学療法剤**メトトレキサート**の高用量使用には、長期間にわたる骨への有害な影響がありうることに気づいたと述べた。

今年10周年を迎えたSTARプログラムでは、特に小児癌の成人サバイバーに対して総合的な長期治療を提供している。STARは21歳までに癌と診断されたサバイバーのみの受け入れを行っているプログラムで、臨床専門看護師のKarenKinahan氏は説明した。

STAR参加者の約3分の2はシカゴのこども記念病院にて治療を受けており、当病院ではSTARプログラムの小児用バージョンを提供していると同氏は述べた。Kinahan氏は、ノースウエスタン大学プログラムの医長を務める一般内科医のDr.AaratiDidwania氏および成人プログラムの臨床心理学者であるDr.LynneWagner氏と密接に連携している。

STARに登録したサバイバーは、少なくとも年に一度診察を受け、治療が行われるか、もしくはCOG臨床ガイドラインに従って適格な専門家へ紹介されるとKinahan氏は述べた。プログラムには、サバイバーとその家族向けの晩期合併症や長期治療の問題に関する教育的な内容だけでなく、生活の質(QOL)や治療効果などの転帰を評価するための研究内容も含まれている。

「これまで自分自身で健康問題に対処してきた比較的年齢層の高いサバイバーの多くがわれわれのプログラムの存在を知り、大変喜んでくださいます。多くの方が『このようなものをずっと探していました』と言ってくさるでしょう」とKinahan氏は主張した。

過去から学ぶ

小児や思春期小児のサバイバーの長期的な治療およびQOLを改善するもう一つの構想として、**Passport for Care(PFC)**プログラムがある。テキサス小児がんセンターおよびベイラー医科大学が指揮を執るPFCは、小児または思春期小児のサバイバーの癌治療歴に関する詳細な概要を提供する、インターネットを利用したツールである。この情報は、個々の健康状態をCOGガイドラインに基づいてモニタリングし管理する

ための個別化された指針作成のアルゴリズムへと接続される。

「そのツールはサバイバーが知っておくべきあらゆる情報や、これからの人生を通して治療により何を導くべきなのかを提供しています」と、テキサス小児がんセンター総長で、同センターに所属する Dr. Marc Horowitz 氏と共同で PFC プログラムを開発した Dr. David Poplack 氏は説明した。「最も重要なことは、そのツールにより情報を主治医と共有する機会があたえられたことです。事実上、医師はだれでも癌サバイバーシップ(治療後経過観察)のエキスパートとなり得るのです」。

全国的な展開は既に始まっており PFC を現在導入している医療施設は 20 カ所を超える。このツールは全ての COG 施設でも利用可能であり、来年までにはほとんどの COG 施設で実際に使用されるだろうと予想していると Poplack 氏は述べた。適合したフォローアップのガイドラインや情報を含む「サバイバー・ポータル」および数々のソーシャル・メディア・ツールはほぼ

完成している。

PFC は 21 歳までに小児癌および思春期小児癌と診断された AYA サバイバーのニーズに対応している。AYA 集团のうち、年齢層の高い若年成人に影響を与える癌のサバイバーを対象とした臨床ガイドラインが発展するにつれて、それらが PFC へ導入される可能性もあることを Poplack 氏は述べた。

—Carmen Phillips

AYA癌サバイバーの多くは、治療後サバイバーシップとしてのケアへ移行する際、リスクに基づいた長期間のフォローアップを受けません。

—Dr. Jackie Casillas

AYA 癌患者に対する妊孕(にんよう)能についての懸念の呼び掛け

ある種類の化学療法や放射線治療などの癌治療は、男女どちらの AYA 癌患者にとっても妊孕能(生殖機能)に脅威を与える可能性がある。ほとんどの若年者は治療の結果不妊となることはないが、妊孕能への潜在的な影響は、心理的に強い衝撃を与える。特にその影響について認識しておらず、注意を向けていなかった場合には尚のことである。

実際に Science TaskForce of the LIVESTRONG Young Adult Alliance(リブストロング若年成人連盟科学部会)は、AYA 癌患者における将来的な妊孕能についての問題点を、この集団に向けた最優先の研究問題として特定した。

特にこの部会では「癌治療による生殖機能へのリスクおよび妊孕能温存の機会に関して、医療従事者(特に腫瘍内科医)と患者との間で行われるコミュニケーションの有無」に焦点を当てていると、同部会の一員でありシガン大学所属の Dr. Brad Zebrack 氏は述べた。AYA 患者が十分な情報を得た上で決断できるように、このような内容の会話は早期に行われるべきであるが、医師がそれを率先して行うことは少ない。

臨床において研究者らは、癌治療を受けている患者の妊孕能温存のための戦略を評価している。7月20日付の JAMA 誌に発表されたランダム化臨床試験の結果によると、閉経前早期乳癌女性のうち、化学療法中に合成性腺刺激ホルモン放出ホルモン製剤のトリプトレリンの投与を行った患者群は、投与を行わなかった患者群と比較して化学療法誘発性の早期閉経率が低いことが示された。

化学療法終了後 12 カ月の時点での早期閉経率は、化学療法単独群 133 人中では 25.9%であったのに対し、化学療法とトリプトレリン併用群 148 人中では 8.9%であった。

癌治療中の患者に対する受精能リスクおよび妊孕能温存についての詳しい情報は、『Preserving Fertility While Battling Cancer(癌と戦いながらの妊孕能温存)』を参照のこと。

—Elia Ben-Ari

癌研究ハイライト

◆免疫化学的検査によるセンチネルリンパ節での乳癌細胞検出は生存率と関連しない

標準的な組織染色に免疫化学的検査(抗体を用いる癌細胞検出技術)を加えたセンチネルリンパ節での乳癌細胞の検出は、乳癌治療後の生存率の予測に役立たないとみられる。米国腫瘍外科学会(American College of Surgeons Oncology Group:ACOSOG)によるZ0010試験の結果が、7月26日付JAMA誌電子版に発表された。

ジョン・ウェイン癌研究所(カリフォルニア州サンタモニカ)のDr. Armando Giuliano氏を中心とする126病院のACOSOGの研究者は、1999年5月~2003年5月にセンチネルリンパ節を同定できた早期乳癌の女性5,119人について、**前向き**観察研究を行った。

ほとんどの女性はI期のエストロゲン受容体陽性乳癌であった。91%は全乳房照射を、83%は化学療法を、68%は**ホルモン療法**を受けた。

ほぼ4分の1の女性において、標準的な組織染色でセンチネルリンパ節に癌細胞が検出された。残りの女性のうち85%が免疫組織化学的検査(IHC)を用いて評価された。そのうちの約10%の女性でIHCにより、標準的な組織染色で検出できなかったセンチネルリンパ節への潜在性転移(最初は検出されなかった)が認められた。しかし、IHCでリンパ節に癌細胞が検出された女性と検出されなかった女性の間**に全生存率の統計学的な有意差**は見られなかった。

検査可能な検体のある女性3,413人で免疫細胞化学検査という類似の検査を実施したところ、104人(3%)

の骨髄に潜在性転移が認められた。これらの癌細胞の存在は全生存率の低下と関連していた。しかし、年齢や腫瘍の大きさなど他の因子を含めて解析すると、潜在性骨髄転移と全生存率との相関は見られなくなった。骨髄転移陽性であった症例数が少ないことにより、統計的に有意でなくなったのかもしれないと、著者らは指摘した。

研究者はまた、Z0010試験のほとんどの患者が、免疫組織化学的検査所見にかかわらず米国での標準治療である術後全身療法を受けたと記載している。「したがって、未治療の微小転移の影響は不明であるが、現在の診療とは直接の関連性はない」と著者は記している。というのは、潜在性センチネルリンパ節転移を補助全身療法で治療したとしても生存率に影響を及ぼさないためである。

センチネルリンパ節のIHCは生存率の予測に有用ではなく、また骨髄の吸引生検を早期乳癌患者の日常診療に組み入れるよう推奨するほど潜在性骨髄転移の発生率は高くないため、これらの女性でのセンチネルリンパ節と骨髄の日常的な免疫化学的検査は「臨床的に妥当ではない」と、著者らは結論づけた。

「多くの検査室は現在センチネルリンパ節転移を探す免疫組織化学的検査を実施しているが、本試験はこの高額診療を支持しない」と、NCIの癌治療・診断部門の乳癌診療部長であるDr. Jo Anne Zujewski氏も賛同している。

◆放射線+短期ホルモン療法は早期前立腺癌男性の生存率を改善

NCIが支援する臨床試験によると、中等度リスクの早期前立腺癌の男性において、**放射線療法**と短期的な男性ホルモン低下療法によって、放射線療法単独の治療より全生存率が改善した。この試験**結果**は、New England Journal of Medicine誌7月14日号に発表された。

米国とカナダの212施設でRTOG(米国腫瘍放射線治

療グループ)により実施された試験に、限局性非転移性前立腺癌で、血清前立腺特異抗原(PSA)レベルが20ng/mL未満の患者約2,000人が登録された。患者は放射線療法のみ、放射線療法+短期(4カ月)アンドロゲン除去療法のいずれかの治療に無作為に割り付けられた。アンドロゲン除去療法では薬剤を用いてテストステロンの自然産生を劇的に低下させた。

放射線療法単独の参加者に比較して、アンドロゲン除去療法+照射を受けた参加者では、10年後の全生存率に統計学的に有意な改善がみられたことが報告された(57% vs 62%)。

アンドロゲン除去療法+放射線療法を受けた男性では、放射線療法単独の男性より、前立腺癌自体による死亡も少ないとみられた(4% vs 8%)。併用療法の優位性は主に中等度リスク疾患の患者に限られ、低リスク前立腺癌の男性では認められなかったと、研究者は述べた(中等度リスク疾患の男性ではグリーソンスコア、PSA、臨床病期が低リスク疾患の男性より高い)。

試験には、白人男性より前立腺癌リスクが高いといわれている黒人男性約400人が含まれていた。10年後の全生存率、前立腺癌自体による死亡率、生化学的再

発(アンドロゲン除去療法初期に低下したPSA値の再上昇)に関して、アンドロゲン除去療法追加の優位性は、白人男性と黒人男性で同程度であった。

「本試験は臨床治療にとって重要な意味を持つ」と、筆頭著者でRadiological Associates of Sacramento(カリフォルニア州にあるサクラメント放射線協会)のDr. Christopher U. Jones氏は述べ、「われわれは今や、従来の放射線療法へのアンドロゲン除去療法の追加により利益を得られるのはどの早期前立腺癌患者かということについて確かな科学的根拠がある」と続けた。しかし著者らは、今では放射線療法の新技術により、試験で使用したより高線量の照射が可能になっていることも指摘した。これに続くRTOG試験では、新照射法で治療した中等度リスク疾患の男性に、アンドロゲン除去療法を追加する意義について検討する。

◆ホジキンリンパ腫試験、副作用が治療選択の鍵に

進行ホジキンリンパ腫治療のための2つの方法は長期間の有効性についてほぼ同等であるが、片方の試験では治療に関連する死亡、不妊、二次癌のリスクがより高いなど、重度の副作用を伴うことが、臨床試験で示された。この知見はNew England Journal of Medicine誌7月21号に発表された。

イタリアの研究者は、試験でBEACOPPとABVDと呼ばれる2つの多剤併用化学療法のいずれかに無作為に割り付けた患者の転帰を比較した。なお、いずれの群でも必要な患者に対しては追加療法を実施し(初期療法後に残存腫瘍のある患者や完全寛解後に再発した患者は高用量サルベージ化学療法と自家造血幹細胞移植による治療を受けた)、これを含めて検討した。

Milan癌研究所のDr. Alessandro Gianni氏らは、最初の進行から7年間の無増悪率はBEACOPPの85%に対しABVDでは73%であることを見出した。しかし、7年生存率はBEACOPP群で89%、ABVD群で84%であり、統計学的に有意な差ではなかった。サルベージ療法後の全生存に関する転帰は両群で同程度であったが、副作用に関しては、ABVDに明らかな利点があった。

どちらか一方に生存上の利点がない場合、「2つの初期治療の決定をする際には、患者に両療法における得失を知らせるべき」と著者らは述べている。さらに、BEACOPP療法はABVD療法で治癒したであろう患者(患者の大半)を不必要に重度の毒性リスクにさらすことになるが、ABVD療法は一部の患者(本試験で

は8人に1人)で有害な重度の副作用を伴う高用量サルベージ治療が必要になると指摘した。

治療に反応したABVD群の患者の4分の3は、不妊、白血病リスク、より強いBEACOPP治療によるその他の毒性作用から免れたと、ブリティッシュコロンビア州癌機関(British Columbia Cancer Agency)のリンパ種センター臨床部長で付随論説著者であるDr. Joseph Connors氏は指摘した。本疾患の多くの患者は若年成人で、残りの人生を治療による有害な副作用を抱えて生きてゆかなければならない。

「本試験は、いずれかの治療法で多くの人々が救われることを示す」とConnors氏は述べ、「この知見は、多くの医師が実施していること、すなわち主要な治療法としてのABVDの使用を再確認するものであった」と指摘した。

しかし、さらに次のように続けた。「どちらの治療法を使用するかは決定はこの分野にとって未解決の問題であり、新しい試験がこの問題を実質的に解明するであろう」。ABVD法は数十年間使用されている一方、より強力なBEACOPP法は1990年代にドイツの研究者により開発された。

新しい知見は重要な原則をも打ち立てたとConnors氏はつけ加えた。「治癒も可能なこのような疾患について、治療転帰を比較する際に適切な方法は、単に初回治療の転帰を見るのではなく、全体的な管理戦略をみることである。全体を通してみる必要がある」

FDA 最新情報

■ブレンツキシマブの迅速承認を諮問委員会が勧告

米国食品医薬品局 (FDA) 諮問委員会は、**ホジキンリンパ腫**や未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) を有する一部患者に対し、薬剤ブレンツキシマブ・ベドチン (Adcetris) の迅速承認を満場一致で採択した。FDA はブレンツキシマブのこれら 2 つの適応に対し迅速承認とするかどうか、8 月 30 日までに決定しなければならないが、FDA が委員会の勧告に従う義務はない。

FDA のこの迅速承認プロセスは、医学的ニーズがいまだ満たされていない状態にある重篤な疾患に対し、有用と考えられる治療選択肢を提供するものである。これまでの複数の試験から得られた知見を検証し、この薬を通常の承認プロセスに移行するには、より規模の大きい複数の確認試験が必要となる。

抗腫瘍薬諮問委員会のこの投票結果は、自家幹細胞移植後に再発したホジキンリンパ腫患者ならびに、再発または難治性の ALCL 患者に対し、それぞれブレンツキシマブを試みた 2 つの第 2 相シングルアーム試験の結果に基づいている。いずれの場合も、この患者群に対し有効性が証明された治療法は少ない。この試験結果は、12 月に米国血液学会 (ASH) 年次総会で**発表された**。

ブレンツキシマブは抗体-薬物複合体、つまり化学的に薬物と結合させた抗体である。ブレンツキシマブの抗体成分は CD30 タンパク質を標的としている。CD30 タンパク質はホジキンリンパ腫と ALCL のほとんどの細胞表面に発現するが、癌細胞以外にはほとんどみられない。結合させた薬は化学療法薬 MMAE である。

ホジキンリンパ腫の 102 人を対象とした試験では、患者の 4 分の 3 で顕著な腫瘍縮小 (部分奏効) がみられ、3 分の 1 では腫瘍が消失した (完全奏効)。ALCL の 58 人を対象とした試験では患者の 86% で部分奏効、半数を少し上回る患者で完全奏効がみられた。

ブレンツキシマブを開発した Seattle Genetics 社は、

この薬剤に対し通常の承認を求めていた。しかし、「リスク対効果の評価を明確に理解するには、シングルアーム試験の結果では最適とはいえない」という理由から、FDA はこの薬剤をまずは迅速承認プロセスに進めることを勧告した、と FDA の医薬品評価研究センター (CDER) の抗腫瘍薬製品室 (Office of Oncology Drug Products) 長である Dr. Richard Pazdur 氏は述べた。

迅速承認は満場一致で採択されたものの、FDA ならびに数人の委員会メンバーは、ホジキンリンパ腫患者を対象として行われている第 3 相臨床試験 **ATHERA** は、十分な確認試験として適正にデザインされていないので、通常の承認を最終的に得るためには少なくとももう一つ別の試験が必要になるであろうと述べている。

「この薬剤が効くことには何の疑問もない」と、ODAC 議長である NCI 癌研究センターの Dr. Wyndham Wilson 氏は語る。しかし他に懸念されることとして、ATHERA 試験がデザインされた方法では、この薬剤の使用により治癒する可能性のある症例も含め、この薬剤によってもっとも恩恵をうけるであろう人々を同定しえないだろうと彼はつけ加えた。

FDA のスポークスマンによれば、FDA ならびにブレンツキシマブを開発・製造する Seattle Genetics 社は、ホジキンリンパ腫と ALCL に対してブレンツキシマブの通常の承認を得るため、確認試験の適正なデザインについてさらに議論を行う予定である。

「私共は通常の承認を得るための確認試験の一部とするよう AATHERA 試験ならびに他の臨床試験に、FDA とともに全力で取り組みます」と、Seattle Genetics 社の CEO Dr. Clay Siegall 氏は投資アナリストとの電話会議で語った。

— Carmen Phillips

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ゲスト解説【原文】

「青年および若年成人の癌に対する新たな理解に向けて」

オレゴン保健科学大学 Knight 癌研究所 AYA 腫瘍学プログラム医長 Dr. Brandon Hayes-Lattin 氏による報告。Lattin 氏は、28 歳で典型的な AYA の癌である精巣癌と診断され、AYA の癌治療や患者を取り巻く環境を直接体験したことを契機に、Knight 癌研究所に AYA 腫瘍学プログラムを設立するに至った。AYA の場合、癌の診断が遅れることが多く、AYA 特有の癌があるなど、他の年齢層とは異なる問題がある。NCI が発行したレポートでは、研究と治療において他の年齢層とのギャップを埋めるための提言を行っている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/072611/page2>

◆特集【原文】

「AYA を支える人々:癌がもたらす心理社会的困難との闘い」【原文】

Huong Do 氏は、大学を卒業してまもない 23 歳のときに治療抵抗性大細胞型 B 細胞リンパ腫という病名と向き合わなければならなかった。「癌であることを誰かに告げると、まったくの悲劇として受け止められることが悲しかった。」と言う。AYA の癌患者の多くは、病気や他の困難に向き合いながらも普通の日常を送りたいと切望している。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/072611/page6>

◆インタビュー【原文】

「Matthew Zachary との対話:同世代の癌患者のための活動」

ピアニスト Matthew Zachary 氏は、大学卒業前の 1995 年に脳腫瘍と診断された。当時の癌医療が目を向けていたのはおもに小児と高齢者だった。このときの経験から、彼は、若い癌患者のためのサポートコミュニティとすべく、I'm Too Young For This!癌基金(i[2]y)を設立した。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/072611/page7>

◆その他の情報【原文】

「NCI ディレクター、タウンホールミーティングを開催」

「NCI トランスレーショナル研究会議(Translational Science Meeting)セッションのビデオキャスト」

NCI トランスレーショナル研究会議 2011 が 7 月 28、29 日にワシントン DC. で開催された。会議のアーカイブは、<http://videocast.nih.gov/> で視聴可能。また、会議の詳細については、Web サイト (<http://ncitranslates.nci.nih.gov/>) にて。

「タイの Chulabhorn 王女、NCI との合意書に調印」

チュラポーン研究所(Chulabhorn Research Institute)の所長も務める Chulabhorn 王女は、NCI の創薬プログラムとの間で天然資源共同連携契約(Natural Product Collaboration Agreement)に調印した。

「NCI の早期発見研究ネットワークが NASA より受賞」

「執筆家でもある腫瘍学者 Dr. Siddhartha Mukherjee 氏が NIH で講演」

「NCI の癌研究センターのニュースマガジン CCR Connections 最新号を発行」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/072611/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>

『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7月26日号

監修者名（記事順）

寺島 慶太（小児科／テキサス小児病院）

須藤 智久（薬学／国立がん研究センター東病院 臨床開発センター）

北村裕太（内科／東京医科歯科大学医学部附属病院）

廣田 裕（呼吸器外科／とみます外科プライマリーケアクリニック）

林 正樹（血液・腫瘍内科／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