



NCI キャンサーブレティン2012年1月24 日号 (Volume 9 / Number 2) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for January 24, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012412/>

■特集記事

「遺伝子異常により稀な脳腫瘍の治療効果を予測」

■癌研究ハイライト

- ・BRCA 遺伝子変異を有する卵巣癌患者は、変異がない患者より予後が良好
- ・治験薬が治療歴のある転移性大腸癌患者の生存を改善
- ・エストロゲン代謝の違いが乳癌リスクに影響を及ぼす
- ・エピジェネティック研究で網膜芽腫の治療法が示唆される

■クローズアップ

「分子標的治療が進行腎癌に対する治療選択肢に」

■FDA 情報

「血中化学療法薬の毒性レベルを低下させるために、グルカルピターゼを認可」

「リンパ腫治療薬に対し、新たな警告を追加」

■～その他の記事タイトルと要約（原文）～

研究者に聴く

特別レポート

スポットライト

注目の臨床試験

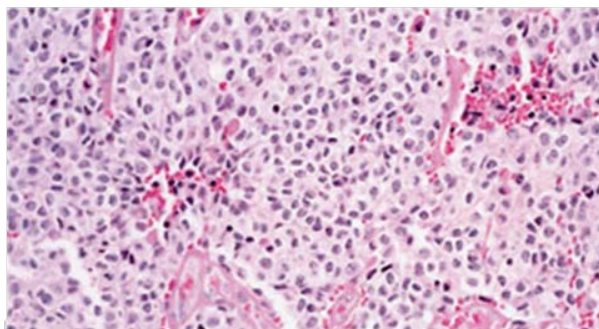
その他の情報

特集記事

■ 遺伝子異常により稀な脳腫瘍の治療効果を予測

放射線治療に化学療法を併用すると、悪性度の高い稀な脳腫瘍である乏突起膠腫患者の生存期間中央値が2倍となった。これらの患者全員に1p19q同時欠失(染色体1番短腕および19番長腕が同時に欠失する染色体異常)として知られる遺伝子異常が認められた。

第3相臨床試験から得た経過観察中央値11年のこの結果は、臨床試験に参加していない患者の標準治療に影響を与えるだけでなく、現在進行中のNCI支援による臨床試験にも変更をもたらす。NCIと米国腫瘍放射線治療グループ(RTOG)はこの結果について1月19日記者会見でこのように報告した(こちらこちら)。



乏突起膠腫組織片の細胞

1p19q同時欠失を有する腫瘍のある患者のうち、化学療法と放射線を併用した患者の生存期間中央値は14.7年、放射線療法のみを受けた患者の生存期間中央値は7.3年であった。

試験責任医師らは、他の脳腫瘍患者の治療に対する重要性を考慮し、学会発表に先立ち、通常とは異なる過程でこの結果を公表した。

「われわれは、患者が最も効果的な治療を確実に受けられるように、この情報を共有したいと考えました」と、本研究の統括著者でありRTOGグループ責任者であるエモリー大学のDr. Walter Curran氏は語った。RTOGは、RTOG 9402と呼ばれるこの臨床試験を、他の4つのNCI支援多施設共同臨床研究グループと共に実施した。

1994年に開始されたこの臨床試験では、乏突起膠腫患者291人が放射線治療単独の標準治療群か、放射線とプロカルバジン+ロムスチン+ビクリスチン(PCV)の多剤化学療法併用群にランダムに割り付けられた。

2006年に掲載された経過観察期間3年以上における結果では、化学療法併用群の患者に全生存期間の有益性は認められなかった。しかしながら、治療群に関係なく、1p19q同時欠失のある患者の生存期間は7年以上であり、同時欠失のない患者の2.8年よりも有意に長かった。

さらに長期間の11年にわたる経過観察に基づく新しい解析から、「化学療法と放射線の併用が奏効する患者を判断するマーカーとして、1p19q同時欠失という染色体構造を利用できる、強力な証拠を得ました」と、主席試験責任医師であるカルガリー大学(カナダ)のDr. Gregory Cairncross氏は述べた。

乏突起膠腫は脳の神経組織に形成される腫瘍で、脳と中枢神経系に発生する原発性腫瘍全体の約9%を占める。主に成人に発生し、発症年齢は平均35歳である。患者の約半数が1p19q同時欠失を含む腫瘍を有し、その腫瘍では染色体の1番と19番の一部が同時に欠失している。

新しい結果は「この染色体同時欠失を有する患者には、その生存率に与える有益性により、標準治療として初回治療から放射線と化学療法の併用を考慮すべきであることを示しています」と、Curran氏は述べた。

腫瘍の染色体のどちらか一方だけが欠失している患者(1pまたは19q)、あるいは欠失のない患者に関しては、放射線単独群と化学療法併用群の間に生存期間の差は見られなかった(単独2.6年、併用2.7年)。

今回の結果報告を受け、現在実施中の、1p19q同時欠失を有し、悪性の脳腫瘍である退形成性神経膠腫患者を対象とした、放射線治療単独療法群と薬物テモゾロミドを用いた放射線化学療法併用群を比較する、NCI支援のランダム化臨床試験への登録が即時中止された。この国際臨床試験はCODELと称され北アメリカとヨーロッパで患者が登録されていた。

「われわれの試験により、同時欠失のある患者では、放射線単独療法は化学療法を併用するよりも効果が劣ることが示されましたので、一刻も早くCODELへの患者集積を中断し、この臨床試験をいかに変更すべきか、ランダム化により放射線単独療法群に割り当てられた患者にいかに対応すべきかを検討することが必要となりました」とCairncross氏は電子メールで伝えた。

「われわれは、放射線と化学療法を併用した方が優れているという事実が判明した今となっては、もはやこれ以上1p19q同時欠失の腫瘍を有する患者を放射線

単独療法群に割り付け続けることはできません」と、NCI 支援多施設共同臨床研究グループが実施する臨床試験の監視機関である、NCI **癌治療評価プログラム**の Dr. Malcolm Smith 氏は述べた。「臨床試験に参加していない患者にとってもこの新情報は有益となるでしょう」。

Cairncross 氏らは 6 月にシカゴで開催される米国臨床腫瘍学会年次総会に向けて本臨床試験結果に関する発表抄録を提出した。

— Eleanor Mayfield

癌研究ハイライト

◆ BRCA 遺伝子変異を有する卵巣癌患者は、変異がない患者より予後が良好

BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子に変異をしている卵巣癌患者は、そのような遺伝子変異が生じていない患者に比べて生存率が良いということが、大規模多施設試験によって示されている。この研究は、BRCA1 遺伝子に変異がある患者より、BRCA2 遺伝子に変異がある患者の方が卵巣癌の予後が良いことを示した最初の強力な証拠でもある。この結果は 1 月 24 日付 JAMA 誌電子版に掲載された。

BRCA1 と BRCA2 遺伝子の遺伝性変異は、乳癌および上皮性卵巣癌、特に卵巣癌で一般的であり、遺伝性リスク要因の中で最強のものである。上皮性卵巣癌患者では、6~15%の患者にこれらの変異が認められる。研究結果に一貫性がなかったため、BRCA 遺伝子変異がある患者の変異のない患者と比べた相対的予後は、これまで不明のままであった。

「そもそも BRCA 遺伝子の変異は珍しく、かつ卵巣癌が比較的稀な癌でもあるため、この問題に対する確固たる証拠をもたらすのに十分な大規模研究をデザインすることは難しい」と、筆頭著者で NCI 癌疫学・遺伝学部門の **トランスレーショナルゲノミクス研究室**に所属しているカリフォルニア大学ロサンゼルス校の医学生である Dr. Kelly Bolton 氏は説明した。Bolton 氏らは、卵巣癌の生存者に関して、26 件の世界中の臨床研究データをまとめた。これには、

BRCA1 遺伝子あるいは BRCA2 遺伝子の遺伝性変異がある患者 1,213 人と遺伝子変異がない患者 2,666 人が含まれていた。1987~2010 年に、これらの患者をさまざまな期間で追跡調査をした。

研究チームの解析によると、卵巣癌の 5 年全生存率は、変異なし群は 36%、BRCA1 遺伝子変異群は 44%、BRCA2 遺伝子変異群は 52%であった。病期と診断時の腫瘍の悪性度、その他予後に影響を及ぼすと思われる要因で調整後、BRCA2 遺伝子変異群は変異なし群と比べて 5 年生存率が 2 倍であり、一方、BRCA1 遺伝子変異群の 5 年生存率は変異なし群と比べて 1.37 倍であることが明らかとなった。

「この結果は、BRCA1 遺伝子や BRCA2 遺伝子に変異がある人の腫瘍は生物学的に異なっているとの更なる裏付けをもたらし、これらは別々に治療すべきである」と Bolton 氏は述べ、「臨床試験のデザイン、特に BRCA1 遺伝子や BRCA2 遺伝子に変異を持つ患者を治療対象とする PARP 阻害剤のような薬剤の試験をするならば、これは非常に重要なことである」と続けた。

この知見は、ゆくゆくは臨床医が卵巣癌患者に対して考えられる予後を告知する時に使用できるかもしれないが、更なる研究が必要であると、Bolton 氏は付け加えた。

◆ 治験薬が治療歴のある転移性大腸癌患者の生存を改善

研究段階の薬剤 regorafenib(レゴラフェニブ)が、数種の治療法を受けた後に増悪した転移性大腸癌患者の生存期間を改善したという臨床試験**結果**が、先週開催された **2012 年米国臨床腫瘍学会の消化器癌シンポジウム**で発表された。

事前に計画されていた中間解析において全生存期間の中央値が 1.4 カ月延長したという結果を受け、本試験のデータ安全性モニタリング委員会は臨床試験を中止したと、試験責任医師で、ミネアポリスにあるメイ

ヨーククリニックがんセンターの Dr. Axel Grothey 氏は述べた。

CORRECT と呼ばれるこの試験には 760 人の患者が参加し、レゴラフェニブと最善の支持療法(疾患の治療はしないが、症状に対処する療法)の併用群と、プラセボと支持療法の併用群とに無作為に割り付けられた。レゴラフェニブは錠剤で、キナーゼとして知られるいくつかの特定の酵素を標的とする。キナーゼは細

胞の増殖や分裂といった腫瘍細胞のキーとなる働きを調節する。

レゴラフェニブの投与を受けた患者の全生存期間の中央値は 6.4 カ月で、プラセボを受けた患者では 5 カ月であった。試験の無作為化段階が中止された後、プラセボ投与を受けた患者群では、治療法を切り替えてレゴラフェニブ投与を受ける選択が可能となった。

およそ 3 分の 2 の患者は、この試験までに少なくとも 4 種類の治療法を受けていた。レゴラフェニブの一般的な有害事象には手足皮膚反応、倦怠感、下痢、高血圧などがあったが、薬物治療を行うことやレゴラフェニブの投与量を減らすことで管理は可能であったと Grothey 氏は説明した。

レゴラフェニブ投与を受けた患者のうち有意な腫瘍縮小があったのは 2% 以下であった。しかし、腫瘍増殖や症状の悪化が観察されなかったのは、プラセボ投与群の 15% に対し、レゴラフェニブ投与群では 44% であった。

Grothey 氏は次のように述べた。細胞毒性(癌細胞を殺す)を有する多くの化学療法薬や分子標的薬と異なり、レゴラフェニブは主に細胞増殖抑制作用を有すると考えられる。つまり細胞増殖を停止させる薬剤である。

主に細胞増殖抑制作用を有する他の薬剤も複数開発中である。治療有効性を評価する従来の方法、つまり腫瘍縮小といった効果判定基準は見直されるべきだと同氏は述べた。でなければ、腫瘍の増殖や進行を抑制するのに有用かもしれない「細胞増殖抑制作用をもつ薬剤を逸してしまう可能性がある」。

昨年、FDA(米国食品医薬品局)は、承認済み治療薬による複数の治療法を受けたにもかかわらず病勢進行した転移性大腸癌患者に対する薬剤としてレゴラフェニブ(製造元バイエル社)を「**迅速承認**」指定した。迅速承認のプロセスは、満たされないニーズがある疾患の治療法を、当局が迅速に処理するように指定するものである。

◆ エストロゲン代謝の違いが乳癌リスクに影響を及ぼす

1 月 9 日付 Journal of the National Cancer Institute 誌電子版に掲載された NCI の癌疫学・遺伝学部門の新たなデータによると、女性の身体作用や代謝に関わるホルモンであるエストロゲンは、閉経後乳癌のリスクに影響を及ぼすかもしれない。

閉経後女性では、エストロゲン濃度が高くなるのが乳癌リスク増加に繋がることが知られている。しかし実験室レベルでは、エストロゲンの代謝も乳癌リスクの上で重要である可能性が示されている。エストロゲン代謝物の役割については、2 つの主要な仮説が有力である。1 つ目は、特定の代謝物が、腫瘍の成長と増殖を刺激するというものであり、2 つ目は、特定の代謝物が、突然変異原として作用し、正常細胞を癌細胞に変え得る DNA 損傷を引き起こす。本研究は、エストロゲンの代謝が重要であり、2 つの仮説が信頼に足るものであることを確認するものである。

「疫学調査にて、血液中の関連代謝物を初めて同定したものであるため、これらの結果に対し非常に興奮し、大いなる関心を持っている」と、NCI 癌疫学・遺伝学部門の博士研究員であり本試験の筆頭著者である Dr. Barbara Fuhrman 氏は述べた。Fuhrman 氏は、閉経後女性の非常に濃度が低い状態でもエストロゲンそのものやその代謝物 15 種類を正確に測定する新しい液体クロマトグラフィー質量分析を使用した。

彼らは、**前立腺、肺、大腸及び卵巣 (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian : PLCO) 癌スク**

リーニング試験に参加した女性から採取した血液検体の分析を行い、後に乳癌を発症した閉経後女性の血液 277 検体と乳癌を発症しなかった閉経後女性の血液 423 検体を比較した。血液採取時にホルモン補充療法を行っていた女性はいなかった。

予想していたエストラジオールとの強い関係を除けば、個々のホルモンや代謝物濃度と癌リスクとの明らかな関係は判明しなかった。エストロゲンの 3 つの主要代謝経路と各物質との関係を考慮すると、互いの経路と代謝に利用できるエストロゲン総量とを比べた場合に一番明確なパターンが出現した。血中エストラジオールとは独立した因子として、2 つの代謝パターンが乳癌リスクに統計学的に有意に影響すると思われた。1 つのパターンは乳癌リスクを増加させ、もう 1 つは乳がんリスクを減少させた。これらのパターンの測定をこれまでに確立された乳癌リスク予測モデルに含めると、かなりの数の女性の計算上のリスクが大幅に変わった。

「これらの結果は研究的に大変興味があるところであるが、再現性が必要であり、今すぐ臨床に影響を及ぼすものではない」と、本試験の上級著者であり同じく癌疫学・遺伝学部門の Dr. Regina Ziegler 氏は述べた。「乳癌の原因においてエストロゲンが果たす複雑な役割はようやく解明され始めたばかりである。エストロゲン代謝の役割に関する知識を深めることで、化学的予防や治療法の新たな戦略を発見し、より精度の高い個々の乳癌リスクを予測できるようになるかもしれない」。

◆エピジェネティック研究で網膜芽腫の治療法が示唆される

小児癌である網膜芽腫の原因となる遺伝的変化およびエピジェネティックな変化(遺伝子配列以外の変化)についての新しいモデルに基づき、研究者らはこの稀な疾患を治療できる可能性のある戦略を特定した。Nature 誌 1 月 11 日付電子版で発表されたこのモデルでは、脾臓チロシンキナーゼ(SYK)と呼ばれるタンパク質を阻害することで、この眼の癌の患者に利益をもたらす可能性が示唆された。

SYK を阻害する複数の薬剤が、血液癌や他の疾患の治療を目的として開発中である。細胞培養や動物モデルにおいて、このうち 2 つの薬剤が網膜芽腫の細胞を死滅させるということを小児癌ゲノムプロジェクトの研究者らが発見した。

RB1 と呼ばれる遺伝子は、殆どの網膜芽腫で 2 つあるコピーの両方が不活化されているが、疾患の急速な悪化には分子レベルの他の変化が必要である。さらなる DNA 変化を特定するため、研究者らは患者 4 人の癌および正常組織のゲノム配列を決定した。

配列決定では疑わしい変異や構造変化は確認できなかった。しかし、本試験の上級著者である聖ジュード小児研究病院の Dr. Michael Dyer 氏は「大変な驚き」と述べ、「腫瘍がどうやってあのように急速に成長できるのかが疑問だった」と続けた。

一部を以前の研究に基づいてさらに解析を進める中で、著者らは DNA のメチル化やヒストン修飾といった

エピジェネティックな変化に焦点を当てた。これらの変化は、DNA 配列に変化を起こすことなく遺伝子活性を変化させる可能性があった。正常細胞と癌細胞のエピジェネティックなプロファイルを比較すると、疾患についての新たな手がかりが現われた。

SYK 遺伝子を含む網膜芽腫細胞中の複数の癌関連遺伝子が、エピジェネティックなメカニズムによって調節されていることがわかったのである。

SYK が眼で果している機能はわかっていないが、網膜芽腫の生存にとって重要な MCL1 と呼ばれるタンパク質を増やしている可能性がある。SYK を阻害することで、MCL1 の量を減少させ、網膜芽腫細胞の死を引き起こすことが出来るかもしれないと、著者らは述べた。

次のステップとして研究者らは、最も関連性の高い SYK 阻害剤である R406 と呼ばれる薬剤を眼に使用するための開発に取り掛かっている。新しい薬剤は眼の癌のための薬を増やす一つの方法をもたらさだろうと Dyer 氏は述べた。しかし現在開発中の薬剤について、研究者らは臨床試験を計画する前に毒性の可能性について評価する必要があると同氏は付け加えた。

その他のジャーナル記事:乳癌手術前に 2 種類の抗 HER2 剤による治療は 1 種類の治療より効果があるかもしれない

ラパチニブ(タイケルブ)とトラスツズマブ(ハーセプチン)を投与した HER2 陽性乳癌患者は、どちらか 1 剤のみを投与した患者と比べて効果があったことが NeoALLTO 試験で明らかになった。この結果は、1 月 16 日付 The Lancet 誌電子版に掲載された。

第 3 相試験では、455 人の患者をトラスツズマブ、ラパチニブ、あるいは両剤併用投与を術前 18 週間受ける群にランダムに割り付けた。6 週間後、抗 HER2 治療にパクリタキセルによる抗癌剤治療を加えた。二重 HER2 阻害治療は、ラパチニブまたはトラスツズマブ単剤治療で得られるより有意に高い抗腫瘍効果が得られたことが判明した。

2 種類の抗 HER2 剤を投与した患者のおよそ 50%は、手術時に乳房あるいは所属リンパ節の残留腫瘍が消失していたが、ラパチニブあるいはトラスツズマブ単剤を投与した患者では 30%未満であった。

これらの結果は、術前補充療法として抗 HER2 抗体であるトラスツズマブとパーツズマブの 2 剤による二重 HER2 阻害を検討する第 2 相試験と一致する。両試験は、「腫瘍が薬剤に対する耐性を獲得する前であると同時に最高の治療効果を得られるチャンスがある」乳癌の早期治療に対する新たな標的薬の研究支援をもたらすものであると、本試験の著者らは指摘した。

クローズアップ

■分子標的治療が進行腎癌に対する治療選択肢に

何十年もの間、腫瘍医らは進行腎癌患者の治療に楽観的になれなかった。しかし、この 15 年で、重要な発見により、腎臓以外へ転移した癌(転移性腫瘍)を治療し、より効果的な治療開発の新たな方向性を示す標的治療がもたらされている。

NCI 泌尿器腫瘍科長である Dr.W.Marston Linehan 氏は「われわれが 1980 年代初期に初めて腎癌の研究に着手した時、腎癌は単一の疾患だと考えられ、すべて同じように治療されていました」と述べた。

そのため、現在と同様に、外科手術が転移していない腎細胞癌(RCC:最も多くみられる腎癌)に対する初期治療であった。しかし、癌が転移すると患者は通例予後不良となり、多くは 1 年以内に死亡した。

ジョージタウン大学ロンバルディ総合がんセンターの研究者である Dr. George Philips 氏は「腎癌は容赦なく死をもたらす疾患だと考えられていました」と述べた。

従来の化学療法は腎癌に奏効しないため、進行腎癌患者はサイトカイン(インターロイキン-2 あるいはインターフェロン α のいずれか)で治療されたが、両薬剤は共に毒性の強い副作用を有していた、と Philip 氏は続けた。完全かつ持続的な奏効がみられたのは、高用量インターロイキン-2 で治療を受けた患者のうちわずか 5~10%の患者のみであった。

そういった患者の状態を改善するため、米国国立衛生研究所(NIH)の Linehan 氏らは、腎癌患者が複数いる家族の募集を開始した。「われわれが腎癌の遺伝子と考えていたものを確認したかったです」と Linehan 氏は述べた。「もし腎癌を発症させる遺伝子が解明できれば、それが標的治療によるアプローチの開発基盤となるかもしれない、ということがわれわれの願いでした」。

10 年後、研究者らはフォン・ヒッペル・リンドウ病(淡明細胞型腎細胞癌という特異的な組織型つまり細胞構築をもつ腎腫瘍が発生する遺伝性癌症候群)患者の VHL 遺伝子の変異を確認した。さらに、多くの非遺伝性淡明細胞型腎細胞癌においても、VHL 遺伝子に変異しているか発現していないことを突き止め、VHL 遺伝子が探していた腎癌遺伝子であることが示唆された。

この発見により、研究者らは VHL を標的とする治療を検証し、今日 6 品目の進行淡明細胞型腎細胞癌患者の治療薬が米国食品医薬品局(FDA)から承認されている。すなわち、血管内皮成長因子(VEGF)受容体阻害薬(ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ)、

VEGF 結合抗体(ベバシズマブ)、およびもうひとつの VEGF 制御因子である mTOR 経路の阻害薬(テムシロリムス、エベロリムス)である。これらの薬剤により、多くの患者が大きな恩恵を受けたが、治癒した患者はわずかであった。

多くの遺伝子、多くの疾患

腎明細胞癌のほぼ 75%が淡明細胞型である。しかし、それ以外にさまざまな組織型がみられる。そういった稀な癌の遺伝的原因を調べるため、Linehan 氏らは非淡明細胞型腎細胞癌の家系を調査した。こうした家系の中から、遺伝性乳頭状腎細胞癌(HPRC)という新たなタイプの腎癌が確認された。

HPRC の家系では、フォン・ヒッペル・リンドウ症候群の臨床的特徴はみられず、VHL 遺伝子変異もみられなかった。研究者らは、代わりに癌原遺伝子 MET の変異を確認し、異なる遺伝子が異なるタイプの腎癌を引き起こすことを初めて示した。

研究チームは、これが偶然かもしれない、他の RCC 組織型がさらに別の遺伝子の変異に関連するかもしれないと考えた。バート・ホッグ・デュベ症候群(多発的皮膚病変により特徴づけられる症候群)の家系を調査して、これらの患者に嫌色素性のオンコサイト様腎細胞癌が発症することを確認した。これまでの淡明細胞型や乳頭状腎細胞癌とは異なり、これらの腫瘍ではこのグループが命名した新規遺伝子である FLCN に変化が認められた。

さらに、別の研究グループが、遺伝性平滑筋腫症-腎細胞癌(Linehan 氏の研究グループが 1980 年代後期から研究していた非常に進行の速い腎癌)患者ではフマル酸ヒドラーゼ(細胞がグルコースからエネルギーを生み出すために使われ、代謝経路で重要な役割を果たす酵素)に変異が認められることを明らかにした。これまでに、異なる型の腎癌を引き起こす 15 種類の遺伝子が確認されている。

「現在では、腎癌は単一の疾患ではないことが明らかになっています」と Linehan 氏はコメントした。「腎癌にはたくさんのタイプがあり、それぞれが別の組織型をもち、異なる臨床経過をたどり、治療に対する反応性も違い、異なる遺伝子の変異により生じます。しかし、各遺伝子は基本的に同じ経路(酸素、鉄、栄養素、エネルギーを察知する細胞の能力)に関与しています。われわれは、腎癌は本質的に代謝性疾患であると結論付けました」。

より効果的な治療を求めて

新たに診断された患者のうち 20%は転移をきたすため、たとえその腫瘍が十分に研究された淡明細胞型腎細胞癌であっても、ゴールからは遠い、とダナファーマー・ハーバード癌センター腎癌プログラムのリーダーである Dr. Michael Atkins 氏はコメントした。

「われわれは、大部分の患者に持続的な効果を与えたいのです」と彼は述べた。

患者の治療成績を改善するために、最近の研究では、患者の癌の特性に基づいてどの治療を最初に行うべきか、現行治療での至適投与量とスケジュール、利用可能な治療を行う最適な順番を検討している。これらの腫瘍はきわめて血管が多いため、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) やポジトロン放出断層撮影 (PET) のような画像技術により、かすかな治療効果を確認し、状況に応じて治療を修正していくことが可能となりうる。

他のグループがより選択的な VEGF 受容体阻害薬を開発中である、と Atkins 氏は続けた。そういったより選択的な薬剤により、選択性の少ない薬剤に関連した副作用を避けながら、臨床医が相乗的な抗腫瘍活性を示す併用療法を行えるようになるであろう。免疫サイトカイン療法の効果は限られるため、新しくより強力な免疫療法の使用について検討をせまられている。

また、研究者らは、腫瘍が現行の治療に耐性を示す経路を解明し、そこを標的とする新薬の開発に努めている。同様に、非淡明細胞型細胞癌を制御する遺伝子の発見により、多数の有望な薬物標的がもたらされた。たとえば、Linehan 氏のグループはフマル酸ヒドラターゼを標的とした薬剤の臨床試験を行っている。

より稀な非淡明細胞型腎細胞癌を研究し、すべての腎細胞癌治療での全生存率の差をより厳密に評価するため、臨床試験のデザインを変更する必要があるかもしれない。さらに、**癌・ゲノムアトラス**などの計画では、新たな治療標的の開発を目的とし、腎細胞癌を制御する新たな遺伝子や経路を探し続けている。

「腎癌については、飛躍的な進展を遂げていると考えています」と Linehan 氏は述べた。「より向上しなければならなかった？もちろん！でも、わたしは将来について大変有望視していますよ」。

— Jennifer Crawford

【原文画像下キャプション訳】

- 〈上段〉淡明細胞型腎細胞癌 (画像提供 Nephron)
- 〈中段〉乳頭状腎細胞癌 (画像提供 Nephron)
- 〈下段〉オンコサイト様嫌色素性腎細胞癌 (画像提供 Nephron)

FDA 情報

■血中化学療法薬の毒性レベルを低下させるために、グルカルピターゼを認可

食品医薬品局 (FDA) は先週、化学療法薬 **メトトレキサート** (Abitrexate) が血中で有害な濃度に達した患者を治療するため、**glucarpidase** (グルカルピターゼ: Voraxaze) を承認した。

通常メトトレキサートは腎臓によって体外へ排出されるが、高用量のメトトレキサート投与患者では腎不全を発症することがある。グルカルピターゼは、メトトレキサートを体外に迅速に排出される毒性のない物質へと急速に分解する酵素である。

「高濃度のメトトレキサートに長時間曝露すると、腎・肝障害や重度の口内炎、腸内膜の損傷、発疹、さらに血球数低下により死亡することがある」と、FDA の医

薬品評価研究センターの血液・抗腫瘍薬製品室長 Dr. Richard Pazdur 氏は **ニュースリリース** で述べた。

グルカルピターゼは、オーファンドラッグに指定されている。この指定は米国で 20 万人未満が罹患する疾患や健康状態に対する治療薬に与えられる。

22 人を対象とした臨床試験において、グルカルピターゼの静注は 10 人で有効であった。すなわち、患者のメトトレキサート濃度が 15 分以内に危険なレベルを下回り、さらに 8 日間にわたりそのレベル未満に留まった (メトトレキサート濃度は NCI で感度・特異度の高い検査を用いて分析)。すべての患者でこの結果

を得たわけではないが、グルカルピダーゼは全患者でメトトレキサートの95%を排出させた。

別の臨床試験では、血中からのメトトレキサート除去に問題があった290人において、グルカルピダーゼの安全性を評価した。本試験でもっとも多くみられた副作用は低血圧、頭痛、悪心、嘔吐、紅潮、皮膚の感覚異常(知覚障害)であった。

これらの患者の多くは、NCIの**癌治療評価プログラム**が実施する例外的使用試験の参加者であった。この試験において、グルカルピダーゼは忍容性が良好で、血中メトトレキサート濃度を急速かつ著しく低下させることが示された。

■リンパ腫治療薬に対し、新たな警告を追加

食品医薬品局(FDA)は、リンパ腫治療薬 **brentuximab vedotin**(ブレンツキシマブ・ベドチン: Adcetris)に黒枠警告を追加し、稀ではあるが脳の重篤なウイルス感染症であり、死亡することもある進行性多巣性白質脳症(PML)の危険性を強調した。FDAはブレンツキシマブ・ベドチンと抗腫瘍薬**ブレオマイシン**の併用に対し、咳や息切れを特徴とする肺毒性リスクが上昇することから、新たに禁忌の警告を追加した。

2011年8月21日にFDAは、ブレンツキシマブ・ベドチンをホジキンリンパ腫および全身性未分化大細胞リンパ腫に対して認可した。この治療薬は、薬物に抗体を結合させることにより、薬物を標的リンパ腫細胞へと導く。本剤承認当時は、薬剤安全情報に1例のPMLが記載されていた。1月13日の**薬剤安全性通達**において、FDAはさらに2例のPMLを公表した。

PMLの徴候と症状は数週間から数カ月かけて進展することがある。気分変化あるいは日常行動の変容、錯乱、思考力低下、記憶障害、視覚・会話・歩行の変化、および体の片側における体力の低下または脱力などがありうる。PMLの徴候や症状がみられる患者は、ただちに医療専門家に知らせるべきである。PMLが疑われる場合はブレンツキシマブ・ベドチン治療を中断し、PMLの確定診断がついた場合は中止すべきである。

患者と医療専門家は、PMLの確定診断のついた患者も含めブレンツキシマブ・ベドチンによる重度副作用を、FDA MedWatch プログラムに**オンライン上**あるいは電話 1-800-332-1088 で報告することが求められている。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ 研究者に聴く【原文】

「NCI 女性研究者に聴く」

NCI 女性研究者アドバイザー委員会が年次のキャリア開発昼食会を開催した。NCI 女性研究者アドバイザーは、NCI の2つの内部研究グループ(癌研究センターおよび癌疫学・遺伝学部門)からの代表者で構成され、国立衛生研究所(NIH)女性研究者アドバイザー委員会の一角を成している。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012412/page4>

◆ 特別レポート【原文】

「ゲームだけではなくスーパーボウル:「正常」乳房の研究をサポート」

乳癌研究のアドボケートである Connie Rufenbarger 氏らの尽力でインディアナ大学サイモンがんセンターに設立された組織バンクは、乳房の病気を持たない女性からの「正常」な乳房組織の提供を受けている。今回のスーパーボウルに合わせて提供者を募るためのイベントが企画され、すでに数百人が事前登録を済ませた。正常な乳房組織は乳癌の理解を深めるための貴重な材料である。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012412/page5>

◆スポットライト【原文】

「正常細胞と癌細胞の成長を促進する新技術」

正常細胞と癌細胞を急速に成長させ、長期にわたって生存させる新しい培養法が発表された。Rho-キナーゼ阻害剤を使用するこの培養法は、高い細胞培養成功率を誇り、時には4個の細胞で培養に成功したという。細胞の増殖機序の解明などの課題はあるが、治療薬の開発期間の短縮などへの応用に期待が大きい。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012412/page6>

◆注目の臨床試験【原文】

「新規免疫療法剤のヒト初回投与試験」

成人難治性転移性悪性黒色腫と転移性腎細胞癌における、静脈内の組換えヒトIL-15の第Ⅰ相試験。(NCI-10-C-0021)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012412/page8>

◆その他の情報【原文】

「NIH、分子構造と疾病を研究する産官共同のラボを設立」

「癌医療格差是正センター、癌医療従事者の中の格差是正についてレポート」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012412/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 2012 年 1 月 24 日号

監修者名(記事順): 寺島 慶太 (小児科/テキサス小児病院)

勝俣 範之 (腫瘍内科、乳癌・婦人科癌/日本医大武蔵小杉病院)

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

榎本 裕 (泌尿器科/東京大学医学部附属病院)

林 正樹 (血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院)

顧問 : 久保田 馨 (呼吸器内科/日本医科大学付属病院)

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