



NCI キャンサーブレティン2012年2月7日号 (Volume 9 / Number 3) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for February 7, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020712>

## ■特集記事

「臨床試験で示された進行前立腺癌の新たな選択肢」

## ■癌研究ハイライト

- ・乳房温存手術後の追加手術に大きな差異
- ・前立腺癌治療の比較研究－新しい治療が優れているわけではない
- ・男性に多い HPV 口腔感染による頭頸部癌
- ・米国の癌検診受診率、国家の目標水準に及ばず
- ・子宮頸癌検診に自身で採取する HPV 検査法が有効かもしれない(訳略)
- ・遺伝子研究が小児脳腫瘍の謎をひもとく
- ・その他のジャーナル記事: CDC の諮問委員会が男性への HPV ワクチン接種の推奨を強化

## ■特別レポート

「進行性頭頸部癌に対する治療の複雑さが臨床試験で明らかに」

## ■FDA 情報

「基底細胞癌の治療薬、優先審査を経て承認」

「進行腎臓癌の治療薬が承認」

「FDA、稀な消化管癌の治療薬としてグリベックの適応を拡大」

## ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

ゲスト報告

研究者に聴く

スポットライト

注目の臨床試験

その他の情報

# 特集記事

## ■臨床試験で示された進行前立腺癌の新たな選択肢

進行前立腺癌の治療法に、まもなく新たに 2 つの選択肢が加わるかもしれない。米国サンフランシスコで先週開催された泌尿生殖器癌シンポジウム(2012 Genitourinary Cancers Symposium)で 2 つの第 3 相臨床試験の最新の結果が発表された。

これらの臨床試験では、MDV3100 とラジウム-223 (Alpharadin)という試験薬が転移を伴う去勢抵抗性前立腺癌男性の全生存期間を改善した。去勢抵抗性とは、腫瘍増殖を促進する体内のテストステロンを除去する治療に反応しなくなった状態をいう。

作用機序の異なるこれら 2 つの薬は、前立腺癌の腫瘍転移で最も頻度の高い骨転移の増殖を抑制した上に、重篤な副作用をほとんど引き起こさなかった。両試験とも、生存期間が改善したため早期終了となった。試験薬を投与されなかった群の患者にも終了後、実薬が提供された。

研究者らの予想どおりに米国食品医薬品局(FDA)が両薬を承認すれば、進行した去勢抵抗性前立腺癌に対して承認された治療法の数は、承認された化学療法剤がドセタキセル 1 つしかなかった 2004 年から 6 つに増えることになる。

進行前立腺癌の治療に対する FDA 承認薬

薬剤	承認された年	薬効分類
ドセタキセル	2004	化学療法剤
Cabazitaxel [カバジタキセル] (Jevtana)	2010	化学療法剤
Abirateron [アビラテロン] (Zytiga)	2011	CYP17 阻害剤 (テストステロンの 産生を阻害)
Sipuleucel-T [シプロイセル T] (Provenge [プロベンジ])	2011	免疫療法剤

FDA は、転移を有する去勢抵抗性前立腺癌の治療に対して MDV3100 とラジウム-223 を優先審査に指定して審査中である。優先審査指定は、現行の医療で治療ニーズに対処できない重大な疾患に対する薬物の審査を迅速化するために行われる。

「とてもエキサイティングな発表でした。進行した去勢抵抗性前立腺癌の患者に新たな選択肢が増え、それぞれの薬で作用機序が異なるので、さまざまな方法で癌を治

療できることとなります。患者にとって朗報です」とトーマス・ジェファーソン大学キンメルがんセンターの Dr. Leonard Gomella 氏はいう。Gomella 氏はいずれの臨床試験にも関与していない。

### 異なる薬で同様の結果

2 つの臨床試験のうち、規模の小さい ALSYMPCA 試験には、骨にのみ転移を有する進行性前立腺癌患者 900 人以上が登録された。ALSYMPCA 試験では、ラジウム-223 と最善の支持療法(BSC)を併用する群とプラセボに BSC を加える群が比較された。

ノルウェーの Algeta 社が開発したラジウム-223 は、 $\alpha$  粒子放射体と呼ばれる薬効分類としては初の薬剤で、この種の薬の中では現在最も臨床試験が進んでいる。この薬には「カルシウム類似作用」があるため、カルシウムと同様に、腫瘍に誘発された活発に変化する骨の領域を標的にする。この薬は骨転移を標的にデザインされていると、試験責任医師であるテュレーン大学がんセンターの Dr. A. Oliver Sartor 氏は記者会見で述べた。

進行した去勢抵抗性前立腺癌の患者に新たな選択肢が増え、それぞれの薬で作用機序が異なるので、さまざまな方法で癌を治療できることとなります。患者にとって朗報です。

—Dr. Leonard Gomella氏

ラジウム-223 は骨に取り込まれた後、100 ミクロン(0.1mm)未満の範囲にしか届かないごく低線量の  $\alpha$  線を放射する。Sartor 氏によると、この薬剤は腫瘍とその周辺組織に「きわめて限局的に」放射線を照射する。「ちょうど小さな爆弾のように、爆発してもその周りの組織にはほとんど影響を与えません」。

先週発表された結果は、臨床試験に参加した患者 805 人の中間解析の結果である。解析の結果、全生存期間の中央値は、ラジウム-223 投与群では 14 カ月であったのに対して、プラセボ投与群では 11.2 カ月であった。骨折や脊髄圧迫などの骨関連事象が発生するまでの期間の中央値も、ラジウム-223 投与群では 13.6 カ月と、プラセボ投与群の 8.4 カ月と比べて有意に延長した。

骨関連事象の発症を遅らせることは臨床的に重要であると、この試験には関与していないマサチューセッツ総合

病院の Dr. Philip Saylor 氏は述べている。「前立腺癌のこのような計り知れない負担は、骨格で生じます」。ラジウム-223 は、β 粒子放射体の試験薬で発生した骨髄抑制の問題を引き起こさないようにみえることも有望な徴候だという。

一方、AFFIRM 試験は、細胞のアンドロゲン受容体を標的にする薬物、MDV3100 を対象としている。

つい最近まで、体内のテストステロン値がきわめて低くても成長を続ける前立腺癌は、テストステロンの関与しないメカニズムを利用しているという考え方が主流であった。しかし、腫瘍細胞には「局所腫瘍部位でアンドロゲンを産生したり、アンドロゲン受容体を刺激して腫瘍増殖を促進する手段を見出す独自のメカニズムがある」ことが実験室レベルでの研究によって説得力をもって示されたと Gomella 氏はいう。

サンフランシスコを拠点とする Medivation 社と東京に本社を置くアステラス製薬が共同開発した MDV3100 は、テストステロンがアンドロゲン受容体と結合するのを阻害し、細胞内でアンドロゲン受容体が腫瘍増殖を誘導するタンパクの産生開始を阻害するという、2 つの経路で作用する。

これらの薬剤の併用や連続的な使用によって、今回発表された結果よりもさらに高い効果が得られる可能性もあります。

—Dr. A. Oliver Sartor氏

AFFIRM 試験に参加したのは、ドセタキセルでの治療後に増悪した去勢抵抗性前立腺癌の患者約 1,200 人である。全生存期間の中央値は、MDV3100 投与群で 18.4 カ月、プラセボ投与群で 13.6 カ月であった。

腫瘍が部分的または完全に縮小したのは、MDV3100 投与群の約 3 分の 1、プラセボ投与群の 1.3%であったと試験責任医師であるスローンケタリング記念がんセ

ンターの Dr. Howard Scher 氏は説明する。MDV3100 での治療により、画像検査によって測定された転移性腫瘍の進行を除外した生存期間も、2.9 カ月から 8.3 カ月へと大幅に延長した。

この結果を受けて MDV3100 は、ドセタキセル治療後に増悪した進行性去勢抵抗性前立腺癌患者の初回治療として「位置づけられる可能性が高い」と Scher 氏は述べている。

### 次のステップ:治療の順序と組み合わせ

去勢抵抗性前立腺癌の数種類の治療選択肢をめぐって、研究者と臨床医の間で議論の中心となっているのは、どのように使用するのが最善か、特に治療の順序についてである。

MDV3100 とラジウム-223 では作用機序が異なり、いずれも生存期間が延長したことから、2 つの薬を順次投与するのが特に有望なアプローチになり得る、とネバダ州総合がんセンターの Dr. Nicholas Vogelzang 氏は記者会見で述べた。

これには Sartor 氏も同意している。「付加的な効果、あるいはさらに相乗的な効果が得られるかどうかを試験で実証する必要があります。これらの薬剤の併用や連続的な使用によって、今回発表された結果よりもさらに高い効果が得られる可能性もあります」。

また、承認薬と試験薬との併用も優先度の高い研究課題である。無症候の患者において、シプロイセル T のような免疫療法と、アンドロゲンを標的とする新しい療法を併用するのは有益なアプローチであると Gomella 氏はいう。進行癌患者では、ラジウム-223 併用化学療法を組み込んだ治療が特に有効な可能性がある。

「もちろん、これは理論上の話にすぎません。しかし、今の段階ではこうした理論について議論できることは実に喜ばしいことなのです」。

— Carmen Phillips

## 癌研究ハイライト

### ◆ 乳房温存手術後の追加手術に大きな差異

新たな研究で、乳癌の乳房温存手術（BCS）後に腫瘍の残存が疑われる組織の除去（再切除）を行う追加手術を 1 回以上受けた女性の数は、外科医や病院

によって大きく異なることが明らかになった。ミシガン州グランドラピッズにあるリチャード J. ラックスがんセンターの Dr. Laurence E. McCahill 氏率

いる研究チームは、この差異による腫瘍再発率への影響の有無を特定することはできなかつたけれども、2月1日付 JAMA 誌で著者らは、「説明のつかない臨床上の大きな格差そのものが、質と対費用効果の高いケアに対する障壁となっている可能性がある」と述べている。

研究者らは、2003年～2008年に乳癌の診断を受け、バーモント大学または **HMO がん研究ネットワーク** の3施設（グループ・ヘルス、カイザー・パーマネンテ・コロラド、マーシュフィールドクリニック）のいずれかで初回温存手術を受けた女性に関するデータを統合した。この研究の適格対象者である女性2,206人のうち、23%に当たる509人が初回温存術後に1回以上の乳房手術を受けていた。これらの女性のうち、全乳房切除術を受けたのは190人（初回温存術を受けた女性の約8.5%）であった。

合計で311人（14%）の女性が、初回手術後に切除断端が陽性（手術部位に腫瘍細胞が一部残存していると病理医が判定）であったが、再切除術を受けた女性はこのうち約86%のみであった。

「切除断端の陽性所見が局所再発の長期リスクの上昇と相関していたことを考慮すると、この所見は注目に値する」と著者は述べている。

切除断端が陽性で再切除術を受けた女性の割合は、73.7%～93.5%と施設によって違いがあった。再切除術率も、0%～70%と外科医によって大きく異なっていた。こうした違いが、腫瘍の病理学的特徴、放射線療法の有無などの臨床的要因、女性個人の嗜好によって影響を受けるどうかは、この研究からは特定できなかった。

著者らの説明によれば、現在のところ、「明瞭（癌がない）」とみなされる腫瘍周囲の切除断端の適切な大きさに関するコンセンサスは存在しない。結果として、この研究では、幅1mm未満の病理学的に明瞭な断端を有する患者の半数近くと、1～1.9mmの明瞭な断端を有する患者の5分の1が再切除術を受けていた。

「患者の嗜好が差異の一部を左右している場合を含め、どの程度が臨床的に適切であるか、そして、手術教育や研修の良し悪しなどが媒介しうる要因に、実際どの程度が左右されているのかといった、この格差の背後にあるものを本当に理解するには、より多くの臨床研究を行う必要があることは明らかだと思われる」と NCI の癌制御・人口学部門の **結果調査研究科** 主任である Dr. Steven Clauser 氏は述べている。

## ◆ 前立腺癌治療の比較研究—新しい治療が優れているわけではない

さまざまな前立腺癌治療の便益と毒性を比較した2つの研究で、費用のかかる新しい治療法の方が必ずしも予後が良いわけではないことが示されている。この2つの有効性比較調査研究は、初めて新旧の治療法を直接比較したものである。この知見は **2012年泌尿生殖器癌シンポジウム** にて発表された。

ノースカロライナ大学チャペルヒル校の Dr. Ronald Chen 氏らは、**メディケアと連携した SEER データベース** を使用し、3種類の外照射療法（3次元原体照射法[3D CRT]、強度変調放射線治療[IMRT]、陽子線治療）のうちの1療法を受けたことのある、限局性前立腺癌男性12,000人超に関するデータを比較した。

3D CRT を受けた患者に比べ、IMRT を受けた患者は消化器系の副作用発現率が9%低く、股関節骨折の発現率が20%低く、癌の追加治療実施率が19%低かった。これらの差異は IMRT が癌をより効果的に制御することを示唆していると Chen 氏はシンポジウムの記者会見で説明した。

陽子線治療は IMRT よりも消化器系副作用の発現率が高く、癌の追加治療の必要性によって評価した癌制御率に改善は見られなかった。

「これらのデータに基づけば、陽子線治療が IMRT より優れていることを示す明らかな証拠はないと言えるだろう。また、（陽子線治療の）**費用の高さと毒性**が増加する可能性を考えると、この治療についてはさらに研究が必要です」と記者会見で司会を務めたネバダ州がん総合センターの Dr. Nicholas Vogelzang 氏は述べている。

**もう一方の研究**では、クリーブランドクリニックの Dr. Jay Ciezki 氏らが SEER を通じてメディケアのデータを用い、前立腺癌に対する外照射療法、近接照射療法、外科手術の有益性と毒性を比較した。研究者らは、これらの療法のうち、外照射療法が最も毒性が高く、費用がかかり、頻繁に使用されていたことに気づいた。

近接照射療法は毒性も費用も最も低かったが、患者のわずか12%でしか使用されていなかった。近接照射療法の使用が限られているのは、少数の一部の男性にしか適さないと当初考えられていたという事実



に起因する可能性があるが、「医師がより安心して（近接照射療法を）行える段階にきたと思われる」と Ciezki 氏は述べている。

「注目される比較有効性試験とその賛否」も参照のこと。

## ◆ 男性に多い HPV 口腔感染による頭頸部癌

オハイオ州立大学と NCI 癌疫学・遺伝学部門 (DCEG) の新たな研究によれば、口腔内ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染の罹患率は、米国では女性より男性の方が有意に高い。HPV 口腔感染は口腔咽頭癌、つまり舌の裏、のど、扁桃に生じる頭頸部癌の一部、の発生に関連するとされていて、その罹患率はここ数十年で劇的に上昇している。

本研究は、米国の男性と女性における HPV 口腔感染の罹患率を総合的に記録した最初のものである。先週の集学的頭頸部癌シンポジウム (Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium) で、全体的にみると、14~69 歳の人の約 7% に HPV 口腔感染がみられたと研究責任者 Dr. Maura Gillison 氏は報告した (しかし、口腔感染の罹患率は生殖管内感染の罹患率よりはるかに低い)。調査した人の約 1% に癌発症の危険がある HPV16 型の口腔感染がみられた。この結果は 1 月 26 日付の JAMA 誌電子版でも発表された。

全米健康栄養調査 (NHANES) のデータを用いて、14~69 歳の男女 5,600 人に洗口液でうがいをしてもらい検体の提供を受けて、調査を行った。研究参加者の口腔細胞に最も多くみられた HPV の型は 16 型で、これは口腔咽頭癌全症例の半分以上の原因となっている型である。

HPV 口腔感染率は、男性は女性の 3 倍 (10.1% 対 3.6%) で、年齢が高い男性の感染率が最も高いと Gillison 氏は記者会見で述べた。

HPV16 型の口腔感染率は、男性で 1.6%、女性で 0.3% であった。HPV 感染罹患率は、一日一箱を超える喫煙者と一生のうち 20 人を超える性交渉パートナーを持つ人で最も高かった。

Gillison 氏によれば、HPV に関連する頭頸部癌は女性より男性の方にはるかに多くみられる。この差は、HPV 口腔感染率が男性の方で高いこと、「特に HPV16 型感染率が女性に比べて男性は 5 倍超であること」で説明される可能性があるという。

なぜ男性の方が感染しやすいのかについて、Gillison 氏は次のように述べた。利用可能なデータによれば、「男性の方が HPV に感染しやすい...あるいは、いったん感染するとその感染が持続しやすい」ことが示されており、またこの 2 つの要因の組み合わせが原因かもしれない。

「HPV 関連口腔咽頭癌の感染率は、他の頭頸部癌とは対照的に、近年上昇中であるため、こうした知見は特に重要です。喫煙率も HPV 口腔感染率も男性の方が高いという知見は、なぜ口腔咽頭癌罹患率が女性より男性において高いのかを完全に解明するのに役立ちます」と上級著者である DCEG 感染・免疫疫学部 Dr. Anil Chaturvedi 氏はコメントした。

「HPV 関連の中咽頭癌発症率が上昇」も参照のこと。

## ◆ 米国の癌検診受診率、国家目標水準に及ばず

2010 年の乳癌、子宮頸癌、大腸癌検診の受診率は、保健社会福祉省が定めた米国人の健康改善と予防活動の効果の評価する政策指針ヘルシーピープル 2020 (Healthy People 2020) で示された国の目標より低くとどまった。この情報は 1 月 27 日付の罹患率・死亡率週報 (MMWR) で発表された。

国民健康インタビュー調査 (NHIS) の結果に基づいて、NCI 癌制御・人口学部門 (DCCPS) と米国疾病対策センター (CDC) の研究者らは、2000 年から 2010 年までの間に「子宮頸癌検診を受診した女性の割合は最新のデータではわずかに下降傾向となっているが、乳癌検診の受診率は経時的変化を示し

ていない、と推定される」と報告した。大腸癌検診の受診率は男女ともかなり上昇し、2010 年までは男女でだいたい同じであった。

「2010 年の米国癌検診受診率と 2020 年の目標受診率」

検診の種類	受診率 (%)	ヘルシーピープル 2020 目標
乳癌	72.4	81.1
子宮頸癌	83.0	93.0
大腸癌	58.6	70.5

報告では、この 3 種類の癌検診すべての受診率は白人や黒人よりアジア系の人のあいだで有意に低かった。ヒスパニックはヒスパニック以外の人に比べ、子宮頸癌と大腸癌検診の受診率が低いようであった。

「高い受診率は、教育水準、医療を利用できる度合と利用状況、米国在住年数と正の相関がみられた」とも研究者らは述べた。記事によれば、乳癌においては「過去 2 年間のマンモグラフィ検診の受診率は、米国に 10 年以上在住した移民女性は米国生まれの女性とほぼ同じ（70.3%対 73.1%）であったが、米国在住が 10 年未満の移民女性は 46.6%にすぎなかった」。

「ヘルシーピープルの目標は、米国におけるがん対策の進捗状況をチェックするために重要である。われわれの研究により、アジア系、ヒスパニック、もしくは健康保険を持たないか、いつも利用できる医療機関のない成人のなかで乳癌、子宮頸癌、大腸癌検診の利用者を増やす方法を見つけるという特有の必要性が示されている」と DCCPS 疫学者で研究の共同著者でもある Dr. Carrie Klabunde 氏は述べた。

## ◆ 遺伝子研究が小児脳腫瘍の謎をひもとく

致命的な癌である小児期の脳腫瘍に関する 2 件の遺伝子研究で原因と疑われる新因子が特定された。いずれの研究でも、細胞核内に DNA を格納させるタンパク質の遺伝子変異が高頻度で発見された。DNA 格納プロセスに変化が生じると遺伝子活性が変化し、癌化する可能性がある」と研究者は報告している。

1 月 29 日付 Nature 誌電子版に掲載された研究では、侵襲性が高い脳腫瘍の一種である多形性膠芽腫（GBM）患者の小児 48 人から腫瘍細胞を採取し、エクソーム（すべてのタンパク質をコードする DNA）の全遺伝子配列を決定した。その結果、ヒストンタンパク質の一種（H3.3）をコードしている H3F3A という遺伝子の 2 カ所に高頻度の突然変異の存在が明らかになった。

ヒストンは組み合わさってヌクレオソームという構造を構築し、その周囲に長鎖 DNA が巻きつくことで、クロマチンという圧縮された複合体を形成する。ヒストンは DNA と深く相互に作用していることから、ヒストンタンパク質の構造変化により遺伝子活性も変化する可能性がある。

最近の 2 件の研究（[こちら](#)と[こちら](#)）で、ヒストンの構造を変化させるタンパク質をコードする遺伝子の変異が癌と関連することを示す証拠が見出されている。Nature 誌に掲載の研究は、腫瘍細胞のヒストン遺伝子そのものにおける変異について初めて記載したものである。「ヒストンはある意味、遺伝情報の守護者といえる」。本研究を主導したマギル大学の Dr. Nada Jabado 氏は言う。

また、Jabado 氏は GBM 腫瘍細胞の一部でクロマチン再構成に関わる遺伝子の変異を発見した。クロマ

チン再構成とは、転写因子が DNA に接近できるようにクロマチンが「緩む」プロセスで、それにより発現していなかった遺伝子が転写されるようになる。小児 GBM ではクロマチン再構成にかかわる遺伝子経路に高い頻度で異常が見られる可能性があり、このことが期待される新治療法を探求する足掛かりとなるだろう、と著者らは結論づけている。

「われわれは若年者に発生する GBM の生物学的基礎を解明するスタートラインに立ったところである」と Jabado 氏は続けた。「これまでは、闇の中の研究を余儀なくされていた」。

これとは別の研究で、小児癌ゲノムプロジェクト（[Pediatric Cancer Genome Project](#)）の研究者は、びまん性内在性橋膠腫（DIPG）という小児癌患者 50 人から採取した腫瘍の 78%に H3F3A または近縁の遺伝子 HIST1H3B のいずれかに同様の変異があることを発見した。この知見は 1 月 29 日付 Nature Genetics 誌電子版で報告された。

「これほど高率に（患者試料に）遺伝子変異が見つかることはめったにない」。主著者で聖ジュード小児研究病院の Dr. Suzanne Baker 氏はこう述べた。「この遺伝子変異を研究すれば、DIPG の生物学について重要な知見が得られることを示している」。

Baker 氏はまた、今回の知見から、一部の癌でエピジェネティックな（DNA の後成的な修飾）プロセスが損なわれているのではないかとする説の信憑性が高まった、とつけ加えた。「ヒストンタンパク質の変化によりどのように癌となるか、またなぜ癌となるかを解明する研究に今こそ力が注がれることを期待している」。

## その他のジャーナル記事：米疾病対策予防センター（CDC）の諮問委員会が男性への HPV ワクチン接種の推奨を強化

米国疾病対策予防センター（CDC）の予防接種実施諮問委員会（ACIP）は、ヒトパピローマウイルス（HPV）四価ワクチン接種の推奨を、男児および若年男性に対象を拡大し、強化した。同ワクチンは本来、主に HPV 16 型に起因する肛門癌、陰茎癌、特定の種類の頭頸部癌のリスクを低下させるものである。最新の**推奨事項**は、昨年 10 月の罹患率・死亡率週次報告および 1 月 31 日付 Annals of Internal Medicine 誌電子版に掲載された。

ACIP は「11～12 歳の男児に（HPV の）定期接種を、13～21 歳の若年男性に追加接種を行う」ことを呼び掛けている。この推奨は、特に**ガーダシル**の接種を呼びかけたものである。ガーダシルは 4 種類の HPV（6 型、11 型、16 型、18 型）への感染を防ぐものであり、6 型と 11 型は陰部疣贅、16 型と 18 型は癌の原因となる。

また、ACIP は「以前にワクチン接種を受けていない 22～26 歳の男性で、免疫不全者、HIV 感染者、同性愛者のいずれの場合」にも HPV ワクチン接種を推奨している。

ACIP は 2010 年 1 月に行われた**前回の更新**で、9～26 歳の男性に陰部疣贅（性器いぼ）予防を目的としたガーダシル接種の消極的推奨（ワクチン接種を提案する比較的弱い勧告）を行った。

## 特別レポート

### ■ 進行性頭頸部癌に対する治療の複雑さが臨床試験で明らかに

欧州の大規模ランダム化臨床試験において、局所進行性切除不能頭頸部癌に対する加速放射線療法（放射線治療の治療期間を短く集中して照射する）は、化学療法の併用の有無に関わらず、欧米で標準治療とされている従来の放射線療法と化学療法の併用（化学放射線療法）に比べて病気が進行するまでの期間を延長しないことが明らかとなった。この試験の**結果**は、Lancet Oncology 誌電子版 1 月 18 日号で発表された。

米国の腫瘍放射線治療グループ（RTOG）により 2010 年に発表されたもう 1 つの試験でも**同様の結果**が示されたが、これら 2 つの研究チームは異なる結論を導き出した。このことは現在進行中の臨床試験や将来の共同研究に影響するだろう。

欧州の頭頸部癌放射線治療グループ（European Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et

Cou : GORTEC）の研究者らは、GORTEC 99-02 試験で 2 つの試験的療法を従来の化学放射線療法と比較した。参加した全患者は、ステージⅢもしくはⅣの頭頸部扁平上皮癌で、転移はないが切除不能例であった。

従来の化学放射線療法を受けた 244 人は、**カルボプラチン**と**フルオロウラシル**を用いた化学療法 3 サイクルと 70Gy の放射線を標準的な期間である 7 週間で受けた。

試験的療法の 1 つでは、245 人の患者が標準療法と同様の化学療法を 2 サイクルと放射線療法を 1 週間早めて行う「加速化学放射線療法」を受けた。もう 1 つの試験的療法では、242 人の患者が、合計 64.8Gy を 3.5 週間で照射する「超加速」放射線療法のみを受けた。（下表を参照）

### GORTEC 99-02 試験での治療群

治療群	放射線療法	化学療法
従来の化学放射線療法	70Gy を 7 週間で照射： ・ 1 日 1 回 2Gy、週 5 日	3 サイクルの ・ カルボプラチンとフルオロウラシル ・ 1 サイクルに 4 日間治療 ・ 各サイクルは、治療の第 1-4 日目、22-25 日目、43-46 日目

加速化学放射線療法	70Gy を 6 週間で照射： ・ 1 日 1 回 2Gy、週 5 日を合計 40Gy まで ・ 40Gy 以降は、1 日 2 回 1.5Gy、週 5 日に変更	2 サイクルの ・ カルボプラチンとフルオロウラシル ・ 1 サイクルに 5 日間治療 ・ 各サイクルは、治療の第 1-5 日目、29-33 日目
超加速放射線療法	64.8Gy を 3.5 週間で照射： ・ 1 日 2 回 1.8Gy、週 5 日	なし

## RTOG-0129 試験での治療群

治療群	放射線療法	化学療法
従来の化学放射線療法	70Gy を 7 週間で照射： ・ 1 日 1 回 2Gy、週 5 日	3 サイクルの ・ シスプラチン ・ 1 サイクルに 1 日治療 ・ 各サイクルは、治療の第 1 日目、22 日目、43 日目
加速化学放射線療法	72Gy を 6 週間で照射： ・ 1 日 1 回 1.8Gy、週 5 日・ 治療の最後 12 日間は最初の照射 6 時間後に、より限局した範囲に 1.5Gy 追加	2 サイクルの ・ シスプラチン ・ 1 サイクルに 1 日治療 ・ 各サイクルは、治療の第 1 日目、22 日目

加速照射法に関するこれまでの有望な試験に基づき、より集中させた照射は無増悪生存期間と病勢制御を改善すると著者らは仮定した。

しかし、今回の試験は「そのような利益はなく、化学療法と同時に行う 1 週間早めた加速照射法は従来の化学放射線療法と比べてさらなる利点はありませんでした」と著者らは述べた。治療 3 年後、従来の化学放射線療法群の患者の 37.6%が病勢の増悪なく生存したのに対し、加速化学放射線療法群では 34.1%であった。

超加速放射線療法群では従来の化学放射線療法群に比べて、病勢制御が悪く、治療 3 年後に病勢増悪なく生存していたのは 32.2%であった。これらの結果は驚きであり、「超加速放射線療法は従来の化学放射線療法と同等以上の効果があるかと期待していたのです」と著者らは述べた。

### 結果は同様だが、異なる結論

GORTEC 試験は「1 つの変数ではなく 2 つの変数を変えている、つまり放射線療法に加え化学療法も変

「すべての試験において、放射線と同時に化学療法を行うことの重要性が示されている」と同氏は強調した。化学療法単独では頭頸部癌に対して同等の抗癌効果は認められず、今回の 2 つの試験における加速化学放射線療法では放射線療法の期間の短縮により 3 サイクル目の化学療法のための十分な時間がなかった。

更されている」ので解釈が幾分難しいと、NCI の癌治療・診断部門放射線研究プログラムの臨床放射線科長である Dr. Bhadrasain Vikram 氏は説明した。

加速化学放射線療法群の患者は、3 サイクルではなく 2 サイクルの化学療法（その 2 サイクルの期間は長い）を受けたので、従来の化学放射線療法群の患者に比べて受けた化学療法は合計で 17%少なかったことになる。

同様の結果となった RTOG 試験 (RTOG-0129) においても化学療法の投与量は減量されていたが、それは有害事象に対する危惧のみが根拠ではないと、RTOG の研究者でオハイオ州立大学ジェームス総合がんセンター教授の Dr. Maura Gillison 氏は説明した。

すべての試験において、放射線と同時に化学療法を行うことの重要性が示されている。

-Dr. Maura Gillison氏

従来の化学放射線療法における 3 サイクルの化学療法を完遂できるだけ体力がある、進行性頭頸部癌患者は 60%であること、および RTOG-0129 試験では従来の化学放射線療法と加速化学放射線療法を受けた患者は同等の期間生存したことにより、「われわれの結果はそれなりの進歩となりました」と Gillison 氏は述べた。「関連する有害事象も同程度で、治療期間は 7 週間から 6 週間に短縮可能であり、



治療期間の短縮で 3 サイクル目の化学療法の必要がなくなりました」。

GORTEC の研究者らは加速化学放射線療法に利益を見出さなかった一方で、RTOG の研究者らは進行性頭頸部癌の臨床試験での標準療法として加速化学放射線療法を用いるようになった。

米国における臨床試験に対するこの決定は、現在の放射線療法の治療技術の変化にも影響を受けていると、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター放射線腫瘍科教授であり、RTOG 頭頸部委員会前委員長の Dr. K. Kian Ang 氏は説明した。強度変調放射線治療（IMRT）が普及してきており、放射線腫瘍医は RTOG-0129 試験よりも照射のための通院回数を減らすことができ、患者は治療を完遂しやすくなっていると、Ang 氏はつけ加えた。

### HPV 感染の有無により違いが生じる

ヒトパピローマウイルス（HPV）が口腔咽頭癌の重要な因子であるという最近の理解も、GORTEC 試験結果を現行の治療に応用することに制限を加えるものだとして Vikram 氏は述べた。その臨床試験は「HPV 感染の有無が『頭頸部癌』で非常に重要であることが認識される以前に開始されました。この臨床試験での腫瘍の 40~50%は HPV 陽性と考えられるが、残念なことに論文中にはそのことについて言及されておらず、施行された療法が HPV 陽性あるいは HPV 陰性の腫瘍患者に対してより効果的であるかどうかは不明です」と同氏は説明した。

口腔 HPV 感染が増加しつつあるので、患者を HPV 陽性、HPV 陰性の腫瘍で区別することは、今後の頭頸部癌の臨床試験でますます重要になるだろう。RTOG-0129 試験において、口腔咽頭腫瘍に HPV ウイルスが含まれていた患者は、HPV 陰性の患者に比べて治療反応性がずっとよいことが明らかとなった。

「何年も経てようやく、われわれは『HPV 陽性と HPV 陰性の腫瘍』は同じ狭い解剖学的領域に存在するにも関わらず、違う種類の癌を扱っていることを理解し始めたところです」と Ang 氏は述べる。

「HPV 陽性患者は現行の治療に比較的良好に反応するので、現在の主要目標の 1 つは有害事象を減らすことです。HPV 陰性患者に対しては、現行の治療への反応性が非常に悪いので、治療効果を高めるためにどのように治療を強化すればよいかを知りたいところです」。

HPVが口腔咽頭癌の重要な因子であるという最近の理解も、GORTEC試験結果を現行の治療に応用することに制限を加えるものだ。

「このように全く異なる目的があるので、『これら 2 つの疾患群』を同じプロトコルに入れることはできず、臨床試験を別々に行う必要があります」と同氏は続けた。RTOG は最近 HPV 陽性患者だけの初めての臨床試験（RTOG-1016）を開始し、シスプラチンの代わりに分子標的薬のセツキシマブを用いることで腫瘍を抑制しつつ副作用を減らすことはできないかを確認しようとしている。

大きな挑戦として「頭頸部癌は非常にまれであり、われわれはそれをさらに細かく分類しているところです。十分な患者を集めるためには国際的な臨床試験が必要になるでしょう」と Ang 氏は述べた。

国際的な資金提供、品質管理、腫瘍標本の輸送を始めると同時に、実際に何を試すべきかについて合意を得なければなりません。「研究者は、科学的に最も解明すべき問題は何であるかについて意見をまとめる必要があるでしょう」と Ang 氏は結論した。

—Sharon Reynolds

#### 【原文画像下キャプション訳】

放射線治療技師が患者に顔から肩までを固定するマスクを装着している。このマスクは頭頸部への放射線治療中に患者の頭部を固定する。

（写真は Daniel Sone 氏提供）[\[画像原文参照\]](#)

## ■基底細胞癌の治療薬、優先審査を受けて承認

先週、米国食品医薬品局（FDA）は、最も一般的な皮膚癌である基底細胞皮膚癌の成人患者を治療する目的で **vismodegib**〔ビスモデギブ〕（Erivedge〔エリベッジ〕）を承認した。本薬剤は外科手術や放射線治療が適応でない局所進行性の基底細胞癌患者や癌が転移している患者への使用を適応としている。

ビスモデギブは転移性の基底細胞癌を適応として FDA に承認された最初の薬剤であり、治療に多大な進歩をもたらす可能性のある薬剤に対し、6 カ月間の迅速審査を行う FDA の**優先審査プログラム**の下で評価が行われた。

本薬剤は 1 日 1 回投与の経口剤であり、大部分の基底細胞癌または毛包などごく少数の通常細胞で活性化している分子経路であるヘッジホッグ経路を阻害する。

ビスモデギブは、局所進行性または転移性の基底細胞癌患者 104 人を対象とした単一投与群の多施設共

同臨床試験において、その安全性および有効性が評価された。

本研究の主要評価項目は客観的奏効率であり、96 人の患者において評価が可能であった。転移性の基底細胞癌患者の 30%が部分奏効を示し、局所進行性の基底細胞癌患者の 43%が完全奏効または部分奏効を示した。

多く見られた副作用は筋けいれん、脱毛、体重減少、悪心、下痢、疲労、味覚異常、食欲減退、便秘、嘔吐、舌の味覚消失であった。

ビスモデギブは、患者や医療専門家に対し、胎児の死亡または重篤な先天異常のリスクのあることを警告する条件付きで承認された。そのため、治療を始める前に妊娠の有無を確認しなければならず、また患者にこれらのリスクや男女双方での避妊の必要性に関して警告しなくてはならない。

## ■進行腎臓癌の治療薬が承認

米国食品医薬品局（FDA）は最近、別の薬剤による一次治療で奏効が得られなかった進行腎臓癌（腎細胞癌）患者を対象とした治療薬として、**axitinib**（アキシチニブ：Inlyta）を承認した。

腎細胞癌は、腎尿細管の内層に発生する一種の腎臓癌である。アキシチニブは 1 日 2 回服用する錠剤で、腫瘍の増殖と癌の進行に関与するキナーゼと呼ばれるタンパク質を阻害することにより効果を示す。

「これは、2005 年以降に転移性または進行性の腎細胞癌の治療に承認された 7 番目の薬剤です」と、FDA 医薬品評価研究センターの血液腫瘍製品室長の Dr. Richard Pazdur 氏は**報道発表**で述べた。「これらの承認は転移性腎臓癌の**治療方式を大きく変化させ**、患者に複数の治療選択肢を提供します」。

アキシチニブの安全性および有効性は、一次全身療法途中または終了後に進行した 723 人の患者を対象にしたランダム化非盲検多施設共同臨床試験で評価された。その結果、アキシチニブの無増悪生存期間中央値は 6.7 カ月であったのに対し、標準治療（**ソラフェニブ**）では 4.7 カ月であった。

臨床試験で最も多く認められた副作用は下痢、高血圧、疲労、食欲減退、悪心、失声、手足症候群、体重減少、嘔吐、脱力、便秘であった。アキシチニブを服用した患者の一部で出血が認められ、死亡例もあった。未治療の高血圧や未治療の脳転移のある患者、および最近胃腸出血がみられた患者は、アキシチニブを服用すべきではない。

## ■FDA、稀な消化管癌の治療薬としてグリベックの適応拡大

米国食品医薬品局(FDA)は CD117 陽性消化管間質腫瘍(GIST)の外科的切除後の成人患者に対し、グリベック(イマチニブ)の適応を通常承認した。CD117、または Kit は、ほとんどの GIST でみられる分子マーカである。この承認では、標準的な 12 カ月間投与による治療と比較して、36 カ月間投与により全生存期間が延長することも注目された。

大規模なランダム化比較試験で、36 カ月間イマチニブを服用した GIST 患者では、12 カ月間イマチニブを服用した患者より全生存期間および疾患の再発なく生存した期間が有意に長かった。60 カ月時点で、12 カ月間イマチニブを服用した患者では 82%、36 カ月間服用した患者では 92%が生存していた。

グリベックは 2002 年に、転移性 GIST の治療に対し迅速承認を得た。続いて 2008 年、治癒切除(外科的除去)を受けたが再発の可能性が高い GIST 患者への補

助療法に対して迅速承認を得た。迅速承認の制度により、検証試験が行われている間に患者は有望な医薬品を早期に使用することができる。2008 年には、転移性 GIST への適応も通常承認を得た。

「この 10 年間のグリベックの開発により、医薬品の本当の有益性を明らかにするには承認後の追加試験が必要であることが浮き彫りにされました」と、FDA 医薬品評価研究センターの血液腫瘍製品室長である Richard Pazdur 医師は述べる。「グリベックは当初、転移性癌に対して承認されましたが、その後の本臨床試験により、長期間投与でより初期の癌でも生存期間を延長することが実証されました」。

グリベックを服用した患者に認められた主な副作用は、むくみ(浮腫)、悪心、嘔吐、筋攣縮、骨痛および筋肉痛、下痢、発疹、疲労、および腹痛であった。

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ ゲスト報告【原文】

「連携とリーダーシップを通じて健康な世界を」

毎年、世界中で推定 53 万人の女性が子宮頸癌を罹患し、その約半数がこの予防も治療も可能な疾病のために死亡している。子宮頸癌は、途上国の女性の主要な死亡原因の 1 つである。最近、北インドで実施された臨床試験では、8 年間の試験期間中に 1 回の HPV (大半の子宮頸癌の原因ウイルス) スクリーニングを受けた被験者は、対照群に比較して進行癌と死亡率が半減したことが示された。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020712/page4>

### ◆ 研究者に聴く【原文】

「Dr. Christopher Kinsinger 氏と Dr. Henry Rodriguez 氏、プロテオミクスデータの共同利用について語る」

昨年 9 月に、NCI の癌臨床プロテオミクス研究部門のワークショップが開催され、タンパク質を総合的に研究するプロテオミクスのデータを共同利用するための準備について議論された。今回両ドクターは、データを共同で利用する意義と課題を語った。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020712/page5>

### ◆ スポットライト【原文】

「点をつなげる: ネットワーク解析で公衆衛生研究者に見えるもの」

細胞を構成する分子間の複雑な相互作用と高校生の喫煙行動に影響する友達関係との間には、共通点は何もないように思える。しかし近年、分子のネットワークからソーシャルネットワークまで、各分野の研究者は複雑で多面的な問題を理解する上で、構成要素とそれぞれの関係や作用をネットワーク構造で理解するネットワーク解析の手法を応用するようになっている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020712/page7>

## ◆ 注目の臨床試験【原文】

「HPV 関連の中咽頭癌におけるセツキシマブと放射線治療」

ヒトパピローマウイルス関連の中咽頭癌の患者に対し、放射線治療にシスプラチンを併用する場合とセツキシマブを併用する場合を比較するランダム化第 III 相試験 (RTOG-1016)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020712/page8>

## ◆ その他の情報【原文】

「NCI、技術移転に関わる 2 つの功績で連邦研究所コンソーシアムの賞を受賞」

「Dr. Kevin White 氏、発生と癌におけるゲノムネットワークについて講演」

「NCI、トランスレーショナルゲノミクスに関するシンポジウムを開催」

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

「未成年者の禁煙を支援するスマートフォンアプリを公開」

このアプリ (QuitSTART) は、Smokefree Teen (<http://teen.smokefree.gov/>) の一環として Apple Store で公開中

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020712/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 2 月 7 日号

監修者名 (記事順):

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)

原文堅 (乳癌/四国がんセンター)

田中文啓 (呼吸器外科/産業医科大学)

寺島慶太 (小児科/テキサス小児病院)

中村光宏 (医学放射線/京都大学大学院医学研究科)

辻村信一 (獣医学・農学/メディカルライター)

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