



NCI キャンサーブレティン2012年6月12日号 (Volume 9 / Number 12) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for June 12, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061212>

## ■特集記事

「小児期 CT スキャンによるわずかな癌リスク上昇が研究で明らかに」

## ■癌研究ハイライト

- ・新たな薬剤トラスツマブ・エムタンシンが一部の乳癌治療の選択肢に(ASCO)
- ・術前化学療法と放射線療法が食道癌の生存率を改善
- ・一部の皮膚癌で分子標的薬ビスモデギブが有効
- ・研究から示唆されるリンパ腫治療の新たな選択肢(ASCO)
- ・末梢神経障害を伴う癌患者に有効な初の治療薬(ASCO)
- ・その他のニュース: 小児への放射線照射は低線量でも乳癌のリスクを高める可能性(ASCO) (囲み記事)
- ・その他のジャーナル記事: 世界的癌負担の変化予測(囲み記事)

## ■特別レポート

「肺癌などにおける免疫療法の可能性: 拡大する適応領域」

## ■FDA 情報

「転移性乳癌の治療薬として FDA がペルツマブを承認」

## ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

対談

注目の臨床試験

各界のトピック

NCI ウェブサイト Cancer.gov 情報

その他の情報

# 特集記事

## ■小児期 CT スキャンによるわずかな癌リスク上昇が研究で明らかに

小児期のコンピュータ断層撮影(CT)スキャンによる放射線曝露後 10 年間で、わずかながら白血病および脳腫瘍のリスクが上昇することが新研究により示された。本研究は NCI および英国ニューカッスル大学の研究者主導で行われたもので、原爆被爆者や偶発的に高線量の放射線に曝露された人などのモデルを用いず、CT 受検者を直接対象とした初の分析である。

今回の知見は 6 月 6 日付 *Lancet* 誌に掲載された。



CTは重要な診断法の1つだが、実施は必要なときに限り最小限の放射線量で実施すべきである。

しかし CT スキャンは非常に有益な診断法に変わりはなく、絶対リスクは低い、と著者らは強調している。「CT スキャンの実施が臨床上妥当であり、かつ適切な線量で行われるならば、CT スキャンによる利益はこのような小さなリスクをはるかに上回るでしょう」。NCI の放射線疫学主任研究員で今回の新コホート研究の上級著者である Dr. Amy Berrinton de González 氏はこう話している。

今回の研究のため、ニューカッスル大学健康・社会研究所の Dr. Mark Pearce 氏らは 1985 年から 2002 年にかけて、英国で 22 歳までに 1 回以上 CT スキャンを受けたことのある患者 17 万 5000 人のデータを収集した。英国の国民保健サービス適用病院の放射線科の記録を精査し、癌発生率および死亡率のデータを提供する登録制度と相互に参照した。

放射線に対しては骨髄と脳の感受性が特に高いことから、白血病と脳腫瘍に注目した。また、小児では細胞分裂および身体の成長が早いことから、成人よりも放射線感受性が高い。

CTスキャンの実施が臨床上妥当であり、かつ適切な線量で行われるならば、CTスキャンによる利益はこのような小さなリスクをはるかに上回るでしょう。

-Dr. Amy Berrington de González

CT スキャンの種類(たとえば頭部や腹部 CT スキャン)ごとに体内各器官に照射する放射線量が異なることから、各種 CT スキャンで骨髄および脳に吸収された推定線量と白血病および脳腫瘍のリスクの関連を評価した。

推定吸収線量に影響する他の因子としては患者の年齢および性別などがある。また、CT スキャンが行われた年も推定吸収線量に影響する可能性がある。これは 1980 年代、クリニックに導入されるようになってから CT の照射線量が大きく減ったためだ。

これらすべての因子を検討した結果、現在の CT 設定の場合、15 歳未満の頭部 CT スキャン 2~3 回の累積線量で脳腫瘍リスクが約 3 倍、5~10 回の累積線量で白血病リスクが約 3 倍となることが示唆された。

これらのリスクは大きく見えるかもしれないが、絶対リスクは非常に小さいものとどまると研究者らは結論づけている。そのリスクは、頭部 CT スキャンを 1 万人実施するごとに曝露後 10 年以内の白血病および脳腫瘍症例がそれぞれ 1 例増加する程度と推定される。

「公衆衛生上は大きな問題ですが、個人にとっては非常に小さな問題です」。 *Pediatric Radiology* 誌編集者でミンガン小児病院放射線科部長の Dr. Thomas Slovis 氏はこのようにコメントしている(同氏は本研究に関わっていない)。放射線照射が小児に害をもたらす可能性について保護者は心配するが「診断を行わないことによる害もある」と Slovis 氏は説明している。「CT が最善の検査であるならば間違いなく実施すべきです」。

「CT スキャンが不適当または不必要なときに限って、利益はなくリスクのみということになります」と Slovis 氏は付け加えた。さらに、過去 10 年にわたり、医療界では小児に対する不必要な医療放射線照射を削減し、可能な限り照射量を抑えた個人に合わせた画像診断を行ってきている、と同氏は述べた。

小児癌画像診断における放射線安全連合 (Alliance for Radiation Safety in Pediatric Imaging) が行う大規模な研修および患者支援の取り組みである「子どもに優しい画像診断」(Image Gently) キャンペーンには現在 70 医療機関が参加している、と同連合の運営委員でデューク大学放射線学および小児科学教授の Dr. Donald Frush 氏は説明している。

画像診断に直接携わるかに関わらず、「10 年前より今の方が皆、照射量の問題に気づいています」と Frush 氏は話す。「われわれは、参加機関の放射線技師および研修医に対しこのことも周知徹底しはじめたところですよ」。

さらに、「教育に加え、CT 機器や検査手順の大幅な改良で、1 回のスキャンに必要な照射量が減少しています」と同氏は付け加えた。

公衆衛生上は大きな問題ですが、個人にとっては非常に小さな問題です。

-Dr. Thomas Slovis

医療専門家らは、CT が臨床上の疑問を解決する最良の検査法である場合に限り実施されるようにすること、および放射線照射を要しない他の検査の方がよい選択肢となりうる場合もあることを理解するように努めている。例えば最近、米国内科専門医財団が行っている「賢く選ぼう」(Choosing Wisely) キャンペーンで、小児における虫垂炎の診断で CT より先に超音波

検査を検討するよう推奨されている、といったことがある。

「不必要な CT 検査は、不当な放射線曝露です」。Frush 氏はこのように述べた。

#### FDA、小児の画像診断機器に対する新指針を提案

米国食品医薬品局 (FDA) は、CT スキャナーなど新しい X 線画像診断装置の設計における小児に対する安全性について、メーカーに配慮を促す指針案に関しパブリックコメントを募集している。また、FDA は 7 月 16 日に産業界代表、医師、放射線技師、物理学者、患者支援者を集め指針案に関する公開討論会を開催する予定。

-Sharon Reynolds

参考記事:「画像診断による癌リスク」

詳しい情報: コンピュータ断層撮影 (CT): Q&A、放射線リスクと小児 CT (コンピュータ断層撮影): 医療従事者のための指針

## 癌研究ハイライト

### 新たな薬剤トラスツズマブ・エムタンシンが一部の乳癌治療の選択肢に

国際共同臨床試験の結果により、HER2 陽性転移性乳癌でトラスツズマブ (ハーセプチン) 分子標的薬による治療が奏効しなくなった患者に対し、近く新たな治療の選択肢が登場する可能性が示唆された。

治験薬のトラスツズマブ・エムタンシン (T-DM1) の投与を受けた患者は、化学療法剤のカペシタビン (ゼローダ) と分子標的薬のラパチニブ (タイケルブ) の投与を受けた患者よりも、無増悪生存期間が 3 カ月以上も延長した。T-DM1 は 1 件の例外を除き、カペシタビンとラパチニブの併用より、はるかに重篤な副作用が

少なかったと、本臨床試験の責任医師が先週行われた米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会で報告した。

「T-DM1 は、HER2 陽性乳癌にとって治療の重要な選択肢になる」と、本試験の責任医師でデューク大学デュークがん研究所の Dr. Kimberly Blackwell 氏は話した。

本薬剤の製造元であるジェネンテック社は、今年、転移性乳癌治療薬として T-DM1 の承認を FDA に申請すると話した。

T-DM1 は抗体-医薬抱合体で、乳癌細胞の HER2 受容体を標的にするモノクローナル抗体のトラスツマブを化学療法剤の DM1 と化学的に結合させたものである。

T-DM1 による治療を受けた患者の無増悪生存期間中央値は 9.6 カ月だったのに対し、カペシタビンとラパチニブの併用治療を受けた患者では、無増悪生存期間中央値が 6.4 カ月だったと Blackwell 氏は報告した。この結果は、臨床試験データの間解析をもとにしたものであった。全生存期間は両方の治療群で同程度であったが、解析時においては、2 年後の生存がカペシタビン+ラパチニブの対照群では 47%以上であったのに対して、T-DM1 投与群は 65%以上の患者が生存しており、T-DM1 の全生存に統計的な改善傾向がみられた。

T-DM1 の投与回数が増えると、血小板が危険なレベルに低下する(血小板減少症)可能性はあるものの、嘔吐、下痢、手足症候群といったその他の副作用は対照群の患者でより多く見られた。血小板減少症は投与量の減量で効果的に管理できる一方で、対照群ではより多くの患者が副作用のために投与量を減らざるを得なかったと Blackwell 氏は報告した。

「T-DM1 は、この患者集団に非常に有効である」と、ジョージタウン・ロンバルディ総合がんセンターの Dr. Louis Weiner 氏は全体会議で述べた。この薬剤を、他に可能な治療法とどう併用するのが最善かを解明するために、さらなる研究が必要だと Weiner 氏は続けた。

## ◆術前化学療法と放射線療法が食道癌の生存率を改善

手術前に化学療法と放射線療法を受けた食道癌患者は、手術療法のみ患者と比較して、生存期間が平均で 2 倍近く長いことがわかった。食道癌の術前化学療法に対する大規模ランダム化試験によるこの知見は、5 月 31 日付 *New England Journal of Medicine* 誌に報じられた。

術前にカルボプラチンとパクリタキセルによる化学療法、および放射線療法を受けた患者の全生存期間の中央値はほぼ 50 カ月だったが、手術療法のみを受けた患者の全生存期間は 24 カ月だった。

エラスムス大学医療センターの Dr. Pieter van Hagen 氏らは、食道癌または胃と食道の間の接合部に癌があり、他の臓器に転移していない患者 368 人を登録した。この臨床試験への登録者はほとんどが男性で、年齢中央値は 60 歳。患者は米国で一般的にみられる食道癌のタイプである腺癌か、世界的に最も高頻度に見られる扁平上皮癌かに関わらず、術前治療による効果が得られた。

これ以前に、食道癌における術前の化学療法と放射線療法の優位性を検証する目的で行われた臨床試験では、十分な数の患者を登録できず、決定的な結論を下すに至らなかった。「今回の試験を成功裏に完了させたことは目覚ましい業績であり、試験結果も術前療法を支持する高レベルの証拠とみなされるべきものだ」と、NCI 癌治療評価プログラムの消化器治療主任の

Dr. Jack Welch 氏はコメントした。なお、同氏は本臨床試験には関わっていない。

化学放射線療法群に無作為に割り付けられた患者は、カルボプラチンとパクリタキセルによる化学療法を 5 コースと放射線治療を併用した。その後、通常は術前治療完了から 4~6 週間後に手術を実施した。これは昨年米国で広く実施されている術前療法で、NCI が支援する共同グループが実施するいくつかの臨床試験でも標準治療として受け入れられていると Welch 氏は話した。たとえば HER2 陽性癌患者に、術前化学放射線療法と標的分子薬トラスツマブを併用した第 3 相試験があると同氏は説明した。

もうひとつの臨床試験では、最初にオランダの試験治療法か代替治療法にもとづく化学療法を行った後に PET スキャンにより患者を評価し、化学療法が奏効しなかった患者では放射線療法を併用した他の療法に切り替えた。両方の臨床試験において、試験医師は個々の患者にとって最善の結果が得られるよう、van Hagen 氏の試験で使用された化学放射線療法を試みたと Welch 氏は話した。

## ◆一部の皮膚癌で分子標的薬ビスモデギブが有効

FDAは1月、進行基底細胞癌の治療に**ビスモデギブ** [vismodegib] (Erivedge)と呼ばれる薬剤を承認した。基底細胞癌は最も多くみられるタイプの皮膚癌で、大部分は手術によって治療できるが、局所進行あるいは転移性の場合にはこれまで有効な治療がなかった。

ビスモデギブ承認の根拠となった臨床試験の最終結果は、*New England Journal of Medicine* 誌6月7日号に掲載された。付随**報告書**では、錠剤で摂取されたビスモデギブが基底細胞母斑症候群患者の腫瘍をいかに予防し、縮小するかが報告されている。基底細胞母斑症候群は遺伝性疾患で、何百、何千個の基底細胞癌を発症する。

「基底細胞癌患者とその治療、看護に当たるすべての人々にとって記念すべき日。この病気の治療において、これまでにない最大の進歩だ」と、マンチェスター大学のDr. John T. Lear氏は付随**論説**の中で述べた。しかし継続的な投与は、筋痙縮や脱毛、味覚消失など「顕著で頻繁な」副作用を起こす。

こうした副作用のために服用を中止する患者もいたとLear氏は明記した。患者のうち4分の1に重篤な有害事象が発生し、7人が死亡した。「この試験薬と、死亡の関連は不明である」と、研究者らは書いている。

投与スケジュールの変更で副作用を低減できる可能性があり、現在、調査が行われていると、基底細胞癌の臨床試験を率いたメイヨークリニックのDr. Aleksandar Sekulic氏は述べた。第2相試験で転移性癌患者の30%が部分奏効を得、局所進行性癌患者の43%が完全奏効または部分奏効を得た。この臨床試験には104人の患者が組み入れられた。

基底細胞母斑症候群の臨床試験は、41人の患者を組み入れたランダム化試験であった。ビスモデギブの投与を受けた患者は、1年あたり平均で2つの新たな基底細胞癌を発症し手術を必要としたが、プラセボが投与された患者は29の新たな基底細胞癌を発症した。しかしながら、ビスモデギブの投与を受けた患者の半数以上が副作用のために治療を中止した。いったん患者が服用をやめると、腫瘍は徐々に再発した。

「それでも、これらの患者にとって、この薬剤は人生を変える治療だと思う」と、本試験の筆頭著者であるスタンフォード大学のDr. Jean Tang氏は述べた。「しかし患者はこの薬を毎日服用することはできない」。同氏のチームは、この薬剤について最適な投与方法を探る2つ目の臨床試験を開始した。

この薬剤は、ヘッジホッグ・シグナル伝達経路を介して癌細胞を成長させる信号を阻止する。この経路は、毛包といった人体の特定の場所を除き成人組織では静止している。正常の細胞の経路も遮断するため、この薬剤は脱毛やその他の副作用を起こす可能性がある。

副作用は不快ではあるが、薬剤が標的に命中していることの表れだと、Sekulic氏は述べた。これらの試験は「重要な前進」であり、また「大抵の基底細胞癌は日差しからの十分な保護により予防できる」と同氏は付け加えた。

参考文献:「**稀な皮膚癌症候群患者に新薬がもたらす救いと希望**」、「**基底細胞癌の治療薬が優先審査を受けて承認**」

## ◆研究から示唆されるリンパ腫治療の新たな選択肢

ヨーロッパで行われた大規模臨床試験による最新の結果から、ある種のリンパ腫患者は化学療法剤**ベンダムスチン** (Treanda、日本商品名トリアキシン)と分子標的薬**リツキシマブ** (リツキサン)の併用により初期治療が行える可能性が示されている。試験における大部分の患者は濾胞性リンパ腫で、他はマンツル細胞リンパ腫または低悪性度(緩徐進行性)リンパ腫であった。

試験は新規に診断された患者514人を対象とし、その結果は試験責任医師であるドイツ・ギーゼン大学病

院のDr. Mathias J. Rummel氏によりASCO **年次総会**で発表された。

追跡期間中央値約4年経過時、ベンダムスチン+リツキシマブ併用療法を受けた患者は、標準的な一次治療(リツキシマブと**CHOP**と呼ばれる化学療法の併用、R-CHOP)を受けた患者に比べ、2倍以上無増悪生存期間が長かった(69.5カ月対31.2カ月)。

ベンダムスチン+リツキシマブの併用療法を受けた患者の無増悪生存期間は延長したが、全生存は2つの患者グループ間で差がみられなかった。そういったことから、同様のリンパ腫患者全てに対しこの併用療法

を新たな標準治療として推進することをためらう研究者もいるだろう、と NCI 癌研究センターリンパ腫治療部門主任である Dr. Wyndham Wilson 氏は述べた。同氏は今回の研究に関与していなかった。

ベンダムスチン+リツキシマブ併用患者の方が軽い皮膚症状の頻度は高かったが、神経障害や、好中球減少症として知られる深刻な白血球数減少などの主要な副作用はずっと少なかった。好中球減少症に対し顆粒球コロニー刺激因子での治療が必要だったのは、ベンダムスチン+リツキシマブ併用患者のうちわずか4%であったのに対し、R-CHOP 療法患者では 20%だった。

Rummel 氏は、ベンダムスチンを含む併用療法で全生存が改善しなかった理由として、第一に、R-CHOP

療法後に癌が進行した患者のおよそ半数がベンダムスチン+リツキシマブ療法に切り替わったこと、第二に、これらのリンパ腫型は緩やかに進行し生存期間が長いため、全生存期間の違いが明らかになるまでには長期間の追跡が必要であろうことなどを挙げた。

ベンダムスチンはドイツで開発され、ヨーロッパでは何十年も血液癌の治療に使用されており、米国では緩徐進行性リンパ腫の治療薬として承認されたが、リツキシマブを含むレジメンによる治療後に進行した癌に対してのみの使用に限られる。ベンダムスチンは慢性リンパ性白血病の治療薬としても承認されている。

## ◆末梢神経障害を伴う癌患者に有効な初の治療薬

第 3 相試験 (CALGB-170601) の結果から、**デュロキセチン** (サインバルタ) が、ある種の化学療法により引き起こされる疼痛性末梢神経障害の治療に有効であることがわかった。化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) への効果的な治療法を示す初のランダム化臨床試験の結果は、ASCO 年次総会で先週発表された。

CIPN は主に手や足で慢性的な疼痛、ピリピリ感、しびれ感を引き起こし、患者は日常的な活動能力が妨げられ、必要な量の化学療法を受けられなくなる。CIPN は、タキサン系と白金系製剤 (神経細胞に障害を与える) をベースとした化学療法を受けた癌患者の 20~30% に発症する。CIPN は、治療中止後数カ月間あるいは数年にも渡り、徐々に悪化することがある。

ミシガン大学の Dr. Ellen Lavoie Smith 氏は、過去に受けた **パクリタキセル** または **オキサリプラチン** での治療による末梢神経障害性の強い痛みが以前に報告されたことのある 18 歳以上の 181 人を対象として試験を行った。デュロキセチンを毎日服用している

患者のうちほぼ 60% で痛みの軽減が報告されたのに対し、プラセボを服用していた患者では約 40% だった。痛みが増悪したのは、デュロキセチン服用患者では 11% であったが、プラセボ服用患者では 28% であった。

もっとも多く報告された副作用は疲労で、プラセボ服用患者に比べ、デュロキセチン服用患者の方が有意に多かった。

「今回の試験は、プラセボに比べ、すでに発症した神経因性痛が統計学上有意に改善したことを初めて実証したものだ」と NCI 癌予防部門の Dr. Joanna Brell 氏は述べた。「糖尿病により引き起こされる痛みを伴う神経障害に対してはデュロキセチンが FDA により承認されているが、CIPN に対してはこのような治療はなかった」。デュロキセチンはうつ病の治療薬としても承認されている。

### その他のニュース:小児への放射線照射は低線量でも乳癌リスクを高める可能性

癌治療の一環として胸部に放射線を受けた小児癌サバイバーが後年に乳癌を発症するリスクは、以前から考えられていた以上に高い可能性が ASCO 年次総会でのデータにより示された。

スローンケタリング記念がんセンターの Dr. Chaya Moskowitz 氏は、小児期、青年期、若年期に胸部放射線を受けた女性 1,200 人以上が参加する小児癌サバイバー調査のデータを発表した。同氏は、20 グレイ (Gy:放射線吸収線量の単位) 以上の放射線を受けた女性のうち、ほぼ 4 分の 1 で 50 歳までに乳癌を発症し、そのうち約半数では 40 歳以前に癌が発症していた。また、低線量の放射線 (10~19Gy) を受けた女性の 7%でも 40 歳までに癌が発症していた。対照的に、一般集団の 20 歳女性が 50 歳までに乳癌を発症する確率は 2%未満だった。

現行の小児癌サバイバー向けガイドラインでは、通常 20Gy あるいはそれ以上の放射線を受けた患者に対してのみ乳房 MRI による早期検診を推奨しているが、低線量の放射線を受けた女性に対しての早期検診は推奨していない。

### その他のジャーナル記事:世界的癌負担の変化予測

国際癌研究機関 (IARC) の研究によると、2008 年に新規で癌と診断された 1,270 万人のうち 16% (約 200 万人) が感染因子 (ウイルス、細菌、寄生虫) によるものと推定された。感染症防止に対する現行の公衆衛生対策は、「世界における将来的癌負担へかなり貢献するだろう」と筆者らは結論づけた。彼らの解析は *Lancet Oncology* 誌 3 月 9 日号に掲載された。

2 つ目の研究では「感染に関連した癌の減少は、生殖、食事、ホルモン因子とかかわりが深い新たなケースの増加により相殺される」ことが示唆され、そういった癌には乳癌、直腸癌、前立腺癌などが挙げられる。癌パターン、健康、経済尺度といったさまざまなデータにより、研究者らは 2030 年には 2,220 万人の新規癌患者が発生し、2008 年から 75%増加すると算出した。彼らの研究結果は *Lancet Oncology* 誌 3 月 31 日号に掲載された。世界的な癌研究についての詳細は、NCI 世界保健センター (Center for Global Health) を参照のこと。

## 特別レポート

### ■肺癌などにおける免疫療法の可能性:拡大する適応領域

ASCO 年次総会で先週発表された 2 つの早期臨床試験の結果によって、腫瘍を攻撃するように免疫系を調整することが、ある種の癌の治療に役立つ可能性を示唆する追加的な証拠が示された。これらの試験結果は、6 月 2 日付 *New England Journal of Medicine* 誌 (*NEJM*, [こちら](#)と[こちら](#)) にも掲載された。

予備的ではあるものの、今回の結果は注目に値するという。なぜなら、これまで、非小細胞肺癌は免疫療法に極めて強い抵抗性があったが、いずれの臨床試験でも、治療の結果、非小細胞肺癌患者でかなりの腫瘍縮小がみられたからだ。試験責任医師らは説明する。しかも、腫瘍縮小が見られた患者の多くは、1 年ないしそれ以上の期間にわたって縮小を維持した。

「最近ではもっとも刺激的な試験結果だと思います」と、コロラド大学デンバー校の肺癌研究者で、いずれの臨床試験にも関与していない Dr. D. Ross Camidge 氏は言う。「このところ進展があったのは、分子別の亜型を同定して、それぞれに特異的な標的治療をすることでした。免疫療法は、そのような個々の分子標的療法の境界を越えて、現在開発中の治療パラダイムをすべて変えるかも知れないと期待されています」。

両試験はいずれも、いわゆる「チェックポイント」分子、つまり自分の体を攻撃しないように免疫反応を抑制する分子を標的とする試験薬の研究であった。腫瘍はチェックポイント分子を味方につけ、免疫系が腫瘍を消失させる力を弱める能力を手にする。

腫瘍縮小は、メラノーマと腎臓癌の患者でもみられた。過去の臨床試験では、これらの癌には免疫療法が効く可能性が示され、その適応で FDA が免疫療法を認可している。さらに、一方の試験薬を投与した卵巣癌患者 17 人中の 1 人でも、腫瘍反応が得られた。

### 免疫反応の発動

臨床試験を実施した 2 つの薬剤はモノクローナル抗体であり、一方は、活性化された T 細胞の表面にある PD-1 という受容体タンパクを標的とする。もう一方の薬は PD-L1 という PD-1 の結合相手(リガンド)を標的とする。PD-L1 は、多くの腫瘍および腫瘍の微少環境内の細胞において、炎症刺激に反応して通常よりも高い水準で発現する。

両薬剤とも Bristol-Myers Squibb 社が開発中であり、同社が両試験の主要な資金提供者であった。

昨年 FDA は、初の免疫チェックポイント分子阻害剤 **イピリムマブ** (Yervoy) を、進行性メラノーマの治療を適応として認可した。しかしながら、イピリムマブが標的とするのは、活性化された T 細胞の表面にある CTLA-4 という別のチェックポイント分子である。

試験参加者には、複数の治療にも関わらず腫瘍が増大した胃癌、乳癌、大腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、膵癌の患者も含まれていた。PD-1 標的薬の試験には 300 人近い患者が、PD-L1 標的薬の試験には 200 人強の患者が参加した。両試験とも、低用量から始めて投与量を漸増した。つまり、目立った副作用がみられない場合は、その後参加することになった患者には 1 段階多い量を投与することを繰り返した。

腫瘍反応の数だけではなく、持続性の点でもこれらの結果は興味深いものです、と PD-1 標的薬の試験責任医師であった ジョンスホプキンス大学医学部の Dr. Suzanne Topalian 氏は指摘する。PD-1 標的薬が有効で、かつ少なくとも 1 年以上追跡調査ができた患者 31 人中 20 人で、1 年以上腫瘍反応が持続した。

もっとも多い副作用は倦怠感、皮疹、下痢などであった。その他の比較的頻度が低い副作用、たとえば発熱などは、免疫系の活性化と一致していた。PD-1 試験の患者の 5%、および PD-L1 試験の 6% が、重大な副作用により治療を中止した。また、PD-1 標的薬を投与した患者のうち 3 人が、治療に起因する肺臓炎という制御できない肺の炎症によって死亡した。

「安全上、肺臓炎は気がかりです」と Camidge 氏は言う。また、認可免疫治療は何であれ、治療におけるリスクや想定される治療費を正当化するために、その薬からどの患者がもっとも恩恵を受けるかを予測する方法を見いだすことが必須であると付け加えた。

### 癌種別の奏効率

	抗 PD-1 試験	抗 PD-L1 試験
メラノーマ	患者 94 人中 26 人	患者 52 人中 9 人
腎臓癌	33 人中 9 人	17 人中 2 人
肺癌	76 人中 14 人	49 人中 5 人
卵巣癌	該当なし	17 人中 1 人

この課題に応えるために、Topalian 氏らは、PD-1 標的薬の臨床試験に登録された一部患者から、治療開始前に腫瘍標本を採取して調べた。その結果、PD-L1 を発現した患者の約 3 分の 1 に測定可能な腫瘍反応が見られたのに対し、PD-L1 発現のない患者はまったく腫瘍反応が見られなかった。PD-L1 を、治療反応性を予測するバイオマーカーとするには、まだまだ多くの研究が必要です、と Topalian 氏は強調した。

### 重要な経路

これらの臨床試験が免疫療法研究に与えた衝撃は大きいだろう、とカリフォルニア大学ロサンゼルス校ジョーンソン総合がんセンターの Dr. Antoni Ribas 氏は *NEJM* 誌の [論説記事](#) で述べた。

「これらの早期結果は、PD-1 や PD-L1 を阻害する抗体が免疫療法の抗腫瘍活性の新たな評価基準となる可能性があることを示唆している」と Ribas 氏は論じた。

PD-1 標的薬の追加的 2 相臨床試験が進行中であり、メラノーマ、非小細胞肺癌および腎臓癌の患者を対象とする 3 相臨床試験も計画中である。PD-1 経路の標的薬はまた、NCI [免疫治療臨床試験ネットワーク](#) の研究者らが実施する臨床試験の最優先候補である。

「われわれは、免疫系が癌を認識することを阻止している阻害経路の重要性を真に理解するところまで到達しました。これらの経路を遮断することで、免疫系に癌細胞を認識させ殺傷させることができるのです」と Topalian 氏は述べた。



さらに、「過去 2 年間にイピリムマブで報告された所見に加えて、これらの試験結果は癌治療としての免疫療法を確立したと思います」と同氏は付け加えた。

— Carmen Phillips and Jennifer Crawford

#### 【画像下キャプション訳】

メラノーマに対して最近認可された免疫治療薬の標的である CTLA-4 と同様に、PD-1 と PD-L1 は主にチェックポイントとして免疫応答を抑制する重要な分子経路の一部である。これらの分子の活性を阻害すれば、腫瘍細胞を攻撃する免疫系を発動することができる。

画像提供：New England Journal of Medicine 誌 ©2012 [画像原文参照]

#### 【画像内語句訳】

Priming Phase: 初期免疫段階

Effector Phase: エフェクター段階

Dendritic cell: 樹状細胞

T cell: T 細胞

Lymph node: リンパ節

Peripheral tissue: 末梢組織

Cancer cell: 癌細胞

MHC: 主要組織適合遺伝子複合体

TCR: T 細胞受容体

Activation signals: 活性化シグナル

Negative regulation: 抑制的調節

B7: 補助シグナル分子 B7

CD 28: 補助刺激受容体 CD28

Inhibitory signals: 抑制シグナル

Antibody: 抗体

画像提供：New England Journal of

Medicine 誌 ©2012 [画像原文参照]

## FDA 情報

### ■ 転移性乳癌の治療薬として FDA がペルツズマブを承認

FDA はペルツズマブ[pertuzumab](Perjeta)を他の部位への転移がある HER2 陽性乳癌女性に対する治療薬として承認した。これまでに抗 HER2 療法または化学療法を受けていない女性患者に対して、ペルツズマブを別の抗 HER2 療法であるトラスツズマブ(ハーセプチン)および化学療法剤ドセタキセル(タキソテール)と併用して使用することで承認された。

ペルツズマブはモノクローナル抗体であり、トラスツズマブの標的部位とは異なる HER タンパク質の部分を選択することによってその機能を果たすと考えられている。

本治療薬の長期的な供給という点について生産上の問題が影響する可能性があるため、FDA はそのような問題による影響のない供給方法に承認を制限している。本治療薬の製造業者であるジェネンテック社は、このような問題を適宜解決すべく取り組んでいると述べた。

本承認は、HER2 陽性転移性乳癌女性患者 808 人をペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル群またはトラスツズマブ+ドセタキセル+プラセボ群のいずれ

か一方に無作為に割り付けた第 3 相臨床試験の結果に基づいたものである。ペルツズマブ併用群の無増悪期間中央値はプラセボ併用群に比べて 6 カ月以上長かった(18.5 カ月対 12.4 カ月)。

ペルツズマブ併用群の患者での頻度の高い副作用は下痢、脱毛、感染防御白血球の減少、吐き気、疲労、発疹、および末梢神経障害であった。

本治療薬の承認条件には、患者および医療従事者に対して、先天異常および胎児死亡のリスクの可能性があると警告する警告欄が含まれている。治療を開始する前に妊娠の有無を確認しなければならない。

FDA はペルツズマブを優先審査により承認した。優先審査とは、治療を大きく前進させる可能性のある医薬品を 6 カ月間で迅速に審査するものである。

# その他の記事タイトルと要約(原文)

## ◆対談【原文】

「Dr. Patricia Steeg 氏との対話:

癌の転移予防を想定した治療法を検証できる試験デザインを提案」

乳癌で死亡する患者の多くは、その死亡原因が転移である。乳癌の転移を減少させるには、臨床試験の現在のシステムを変更しなければならない、とNCIの分子薬理学研究室で女性の癌部門を統括するDr. Patricia Steeg氏は主張する。現在のシステムでは、転移防止に有効な薬剤も臨床試験には失敗しうることから、Steeg氏は臨床試験の新しいデザインを提案している。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061212/page4>

## ◆注目の臨床試験【原文】

「腎臓癌における腎切除後のエベロリムスによる補助療法」

腎臓の全摘または部分切除を受けた腎細胞癌患者におけるエベロリムスとプラセボを比較するランダム化第III相試験(SWOG-S0931)。<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061212/page6>

## ◆各界のトピック【原文】

「ゲノムを活用した癌医療の発展」

DNAの塩基配列解析技術の臨床への応用を検討するワークショップがNCI癌診断プログラムの主催で開催された。DNAの塩基配列解析については、費用が十分に低下して標準的な検査として行われるようになる可能性もあるが、臨床応用に至るまでの道のりはまだ遠い。ワークショップでは、次世代の解析技術の活用方法や、臨床的判断を可能にするデータベースの必要性について議論された。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061212/page7>

## ◆NCI ウェブサイト Cancer.gov 情報【原文】

「NCI、癌管理ポータルサイトP.L.A.N.E.T.を刷新」

新しいデザインでは、癌制御に携わる医療従事者が、エビデンスに基づく癌制御プログラムをデザイン、実装、および評価するために必要な情報やツールを見つけることが容易になっている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061212/page9>

## ◆その他の情報【原文】

「NCI 癌予防部門の Dr. Barnett Kramer 氏、ASCO フェローを受賞」

「NCI の諮問委員会、総長主導消費者連携グループ、6月末に会合」

「癌サバイバーのための無料ワークショップを6月19日に開催」

今回のテーマは「変化する介護者の役割と責任」。

登録は <http://www.cancer.org/>にて。

「『〜ミクス』(ゲノミクス、プロテオミクスなど)分野のデータを生物学や臨床医療に統合するためのワークショップを開催」

「NCI の Dr. Tom Misteli 氏、フレミング賞を受賞」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061212/page10>

- ◆監修者： 廣田 裕（呼吸器外科／とみます外科プライマリケアクリニック）  
原野謙一（乳腺・婦人科癌／日本医科大学武蔵小杉病院）  
吉原 哲（血液内科・造血幹細胞移植／兵庫医科大学病院）  
田中謙太郎（呼吸器・腫瘍内科、免疫／テキサス大学MDアンダーソンがんセンター免疫学部門）  
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）

◆翻訳： 一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ JAMT (<http://www.cancerit.jp/>)

◆提供： NPO 法人キャンサーネットジャパン (<http://www.cancernet.jp/>)

NCI Cancer Bulletin は、National Cancer Institute(米国国立がん研究所)より2週間毎に発行されるホームページ上で公開されている、最近の「がん」に関する重要な論文・発表を紹介する on line 情報誌です。お届けする「NCI キャンサーブレイク日本語版」は、NCI から翻訳許諾を得て「一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ」が翻訳・監修し、NPO 法人キャンサーネットジャパンが配信します。

翻訳に関しては、細心の注意が払われていますが、米国国立がん研究所、及び一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ、NPO 法人キャンサーネットジャパンは、その正確性、安全性について保証するものではありません。同様に、翻訳文中にあるリンクに関しても、リンク先の情報を保証するものではありません。

また、記事中に紹介される薬剤・治療法には、本邦における未承認薬、及び適応・用法用量外に関する情報も含まれていることをご留意頂き、これらの情報に基づき生じる一切の医療上の責任を負いません。なお、翻訳文の著作権は一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツに帰属します。翻訳・記事に関するお問い合わせは、[cancer\\_bulletin@cancernet.jp](mailto:cancer_bulletin@cancernet.jp) までお知らせ下さい。