

# アメイジング・エビンゲンの魔術

国立がんセンター中央病院内科部長 西條長宏 氏

テラルメノジツキの素子

A portrait of Dr. Taro Ueda, a man with dark hair and glasses, wearing a blue shirt. He is looking slightly to his right with a neutral expression. The background is a plain, light-colored wall.

西條長宏氏　「西條」についてお話をすることになりました。

最近、EBMとテーラーメイド治療ということが非常に強調されていますが、まずは肺癌の治療におけるEBMについて、先生はどうお考えられていますか。

上田　肺癌は症例数も多く、治療方針の選択も比較的簡単なことから

この比較試験を中心として数多くの組織型ごと（非小細胞癌/小細胞癌）、病期ごとに標準的治療が確立されてきました。例えば小細胞癌に対する標準的化学療法としてエトポシド/シスプラチンがあり、それに同時限局型小細胞癌を行うことにより、生存率が飛躍的に向上するなど、この治療法は世界で認められています。

間隔の延長、根治率の向上がみられると証明されています。わが国の臨床試験も、このstate of the artの確立に寄与してきました。最近のJCOG (Japan Clinical Oncology Group) の報告では、エトボシド/シスプラチンよりCPT-11 (塩酸イリノテカイン)/シスプラチンの方がより有効とする結果が得られ

また、進行非小細胞癌に對しては、数多くの新規抗癌剤の開発を背景として、至適化療法レジメンをを目指しての比較試験が、わが国を含め多數行われました。プラチナ製剤を基本とし、それに新薬を組み合わせる併用化学療法が良いと考えられています。局所限局型非小細胞癌についても同様です。

については、化学療法と放射線治療の同時併用が良いと考えられていますが、現在はエビデンスを一步一歩踏み固めつつある状況と思っています。

**西條** 一方、肺癌に対するテラーメイド治療、個別化治療が現実になりました。これについてはいかがですか。

**上田 肺癌において個別化治療を行なう場合には、まず組織型、ステージなどによって層別化することが個別化の第一歩であると思います。例えば特殊な抗原を持つているグループによって個別化するなど、層別化の中にから分子を標的として個別化していく。その時にはじめに個別化治療という言葉が出てくるのではないかと思っています。**



提供 ● アストラゼネカ株式会社

と抗腫瘍効果の相関④新しい分子標的治療薬開発のヒントを目指したものと私は考えています。一方わが国では、基礎で開発したものをPhase Iに持ってくるまでのプロセスであると考えられている先生もいらっしゃると思いますが、先生はどういうに考えられていますか。

**上田** アメリカのFDAでは、translational research という言葉を狭義に使っていて、臨床試験へ移行するあたりの本当に患者さんに使うことがで起きるという目的意識のクリアなものだけにその言葉を使います。しかししながらわが国では、大学や研究機関の基礎研究を、いかにして臨床志向に持っていくかという意味で、基礎から臨床まで網羅的な言葉として

西條 アメリカでは、分子標的治療薬の場合は、そもそもある標的分子に対して作られた化合物ですから、それを生体に投与した時に、その標的分子に何か変化が起こって、腫瘍の縮小なりに結びついなところを証明する研究的な研究を含めて、translational researchという言葉を使つています。

明していくという意味でtranslational researchという言葉を一番よく使っていると思います。わが国ではgene therapy, cell therapy, immunotherapyなどの製薬メーカーがあまり開発したがらない研究を研究者主導で行う場合、これをtranslational studyと呼ぶことが多い、シンポジウムやワークショップで講論を立ててかみ合

この問題点を次のように整理します。まず①なぜ製薬メーカーが治療として開発しないかという問題点ですが、治療効果・コスト・標準化などの観点で見込みが乏しいと考えています。次に②研究者が最終的にsurvival benefitまでみるPhase III studyをやる覚悟があるのかの点は、インフ

ラストラクチャー、治療効果の評価法の観点から無理と思つてゐるし、さらに③product自身がGLP基準に達してなく、臨床試験に入るためには無理が多いなどです。それではこれら研究者たる見口がひけるがほひほ、いふとてのinternational studyのカテゴリーに入るか否かは、(2)の問題点をみておなじく見てみます。

上田 はい、私は(23)の問題が、クリアにされれば(これはきわめて困難であります)、基礎から臨床までを散発的にいろいろな研究機関で行うのではなく、translational research centerのようなシステムにおいて行うことが必要になつてくるのです。しかし暫どいたしません。

## 分子標的治療薬の評価

西條 現在、たくさんの臨床試験が行われていますが、そのほとんどがPhase I studyで、Phase IIからPhase IIIに入っている化合物はなかなかありません。Phase II、IIIに入っている見込みがある、あるいは入ってもいいというのはどのあたりで判断すべきでしょうか。

上田 分子標的治療薬は、Phase IIにおいて投与した時に、目的の標的が何が変化しているとか、作用を受けているということをサロゲート、あるいはモニタリングするようなシステムが明確に定められた場合は、Phase IIIに入っていていいのではないか、逆にモニタリングできないものは入ってはいけないかと思います。

西條 まさに先程お話をいたしましたFDAの言うtranslational studyが必要で、それがpositiveの時にはじめて前に進めるということがあります。抗癌剤の場合にはPhase IIでは腫瘍縮小効果をみますが、分子標的治療薬の場合には、Phase IIIにおける評価については、先生はどういうふうにお考えですか。

上田 私は分子標的治療薬というのを、単独で効果を示すほど金科玉条のものではないと思っています。ですから前臨床研究において、抗癌剤との併用で増強効果を示した場合に、

臨床試験に入り、Phase IIで毒性がなく、標的分子に変化があることを確認することができます。抗癌剤との併用療法を行なうことができるので併用療法を行ないます。

西條 分子標的治療薬は抗癌剤などの併用療法や術後補助療法などで評価して、実際に効果が証明されれば日常診療において使用されるようになるかもしれません。我々は実際にトライアルを行っているものとして、どの段階でどれくらいの効果が認められればPhase IIIでpositiveなデータを出せるのか、ということを考えなければならぬと思います。腫瘍が増殖せずにNC(no change)であれば延命につながるかもしれませんし、つながらないかもしれません。無治療ではPD(progressive disease)とNCの比が7:3くらいではないかと思ひます。分子標的治療薬を評価するにあたって、NCの症例の比率がどれくらい増加すれば本当に延命につながるかどうか、そのためが重要なfactorになるのではないかと思っています。1例や2例NC症例があつたとしても、グループ全体の生存期間の延長をもたらすとは考えにくいくらいです。单剤でも20~30%に腫瘍縮小効果が認められています。次にリップキシマブですが、これはB細胞性リバ腫治療薬の抗CD20モノクローナル抗体です。リッキシマブも单剤で効果が認められていますが、今後は、現在B細胞性リバ腫の標準治療とされていますCHOP療法に、リッキシマブのような抗体を併用する治療法が標準治療になつていくと思います。

西條 血液の分野ではもう1つ、ST1571についてお話をいただけますか。ST1571はチロシンキナーゼ阻害剤で、慢性骨髓性白血病(CML)に対して経口投与される薬剤です。CML患者において同じ議論を

したことがあります。進行癌に全く効かないものを術後投与するrationaleはなく、難しい選択と思われます。

上田 評価するにあたって、血管新生阻害薬やMMP(matrix metalloproteinase)阻害薬のような薬剤については、最初から腫瘍縮小効果を評価基準とすることは難しいのではないかという気がします。例えば血管新生阻害薬であれば、单剤でも他の抗癌剤との併用でも、ターゲットについている腫瘍において、血管新生が抑制されているということを確認しなければなりませんし、それからMMP阻害薬にしても、転移抑制をみるとための指標を確立しなければならないと思います。分子標的治療薬においては、単に腫瘍の大きさというもので評価するのではなくて、何か新しい科学的なモニタリングを確立させなければ、Phase IIIにまで入っていくことができず、いつまでたっても抗癌剤との併用療法を行なうことができなくなってしまいます。ですから、前臨床研究できちんと評価してから、臨床試験において抗癌剤と分子標的治療薬の併用療法を行なわなければならないと思います。

西條 そのために、translational research centerをやはり作らなければならぬと思います。

西條 現在、市販されている分子標的治療薬のトラスツズマブとリツキシマブについて少しお話いたしますか。

上田 トラスツズマブとリツキシマブはどちらも抗体療法にあたります。まず最初にトラスツズマブですが、これは乳癌治療薬のヒト化抗HER2モノクローナル抗体です(図1)。キ

## 期待される分子標的治療薬

西條 現在、市販されている分子標的治療薬のトラスツズマブとリツキシマブについて少しお話いただきますか。

上田 どちらも抗体療法にあたります。まず最初にトラスツズマブですが、これは乳癌治療薬のヒト化抗HER2モノクローナル抗体です(図1)。キ



図1・トラスツズマブ(ヒト化抗HER2モノクローナル抗体)の作用メカニズム

西條 まさに先程お話をいたしましたZD1839は、first lineにおいて、非小細胞癌に対する標準治療と考えられている。ZD1839はEGFR(epidermal growth factor receptor)チロシンキナーゼ阻害剤(図2)で、非小細胞癌に対して経口投与される薬剤です。分子標的治療薬は腫瘍を縮小しないという話でしたが、日欧2極で行われたPhase Iにおいて、初期段階からZD1839を投与することによって腫瘍縮小効果が認められたことには非常に驚きました。今のところ、わが国では腺癌に対するよく効いているようです。また、欧米で行われているPhase IIIでは、first lineにおいて、非小細胞癌に対する標準治療と考えられている。

西條 パクリタキセル/カルボプラチニ群、シスプラチニ/ゲムシタビン群と、ZD1839併用の有無で臨床効果を比較検討しています。すでに症例エンブリーは終了しましたが、この試験の結果、延命効果が認められれば、ZD1839は毒性も少ない薬剤であるため、非小細胞癌の治療において非常に有用な治療薬になるのではないかと思っています。

上田 肺癌で、とくに化学療法に抵抗性を示すような症例に対して、経口投与で効果を示すということは、本当に驚きだと思います。ところで、1つ教えていただきたいのですが、ZD1839はEGFRチロシンキナーゼ阻害剤なので、EGFRの発現が高い扁平上皮癌において、腫瘍よりも高い効果を示すように思います。しかし今のところわが国では、扁平上皮癌よりも腺癌によく効いているといふことです。これが、これについて先生は今まで教えていたときみたいのですが、

西條 ZD1839はEGFRチロシンキナーゼ阻害剤とともに、ト拉斯ツズマブも効果を示すことがあります。しかし今のように患者さんの死亡が報告されているのではないかと推測されます。ZD1839も副作用が少ないためには投与することはできませんが、分子標的治療薬は毒性があまり強くないために、薬剤を投与する対象にならない患者さんにも投与されないので、そのような患者さんの死が報告されています。ZD1839も副作用が少ないために、このようないい處をされてしまった可能性があることが危惧されます。

上田 分子標的治療薬は、本当に、薬剤を投与することが必要であるかどうかがわからぬ患者さんにも、副作用が比較的少ないことにより、安易に使用される可能性があるわけですね。

西條 そうですね。肺癌においても、ZD1839をはじめとする有望な分子標的治療薬が開発されていますので、EBMとテラーメイド治療を確立させるためにも、安全性も含めて、正確な評価方法を考えて、今後、分子標的治療の研究をさらに進めたいと思います。

本日はどうもありがとうございました。

## 特別企画●対談 肺癌のEBMとテラーメイド治療

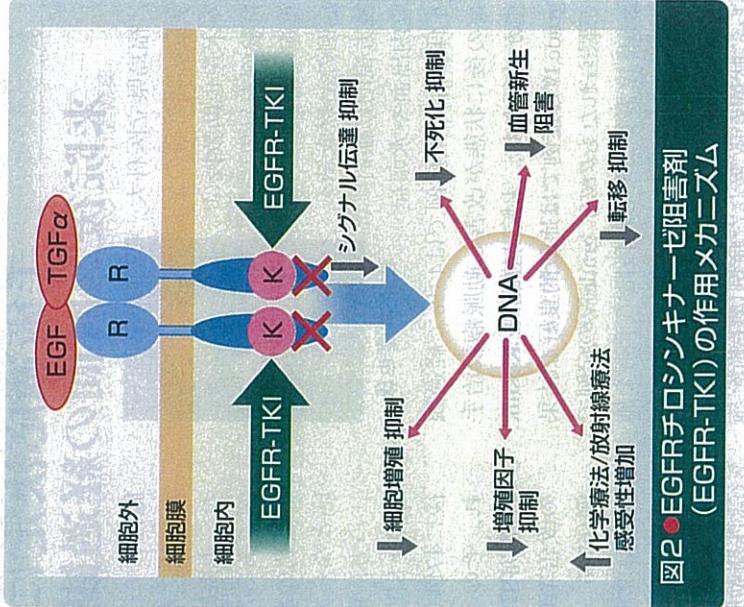


図2・EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)の作用メカニズム

西條 ST1571はAblタンパクチロシンキナーゼ活性を選択的に阻害することによって効果を発揮する薬剤です。ST1571は約1ヶ月経口投与することによって、CML患者の90%以上に効果が認められています。CML患者が認められているため、高齢者で骨髄移植が困難な患者さんに非常に適した薬剤であると思われます。

西條 肺癌領域における分子標的治療薬としてはアストラゼネカ社で開発されたZD1839という薬剤があります。ZD1839はEGFR(epidermal growth factor receptor)チロシンキナーゼ阻害剤(図2)で、非小細胞癌に対して経口投与される薬剤です。分子標的治療薬は腫瘍を縮小しないという話でしたが、日欧2極で行われたPhase Iにおいて、初期段階からZD1839を投与することによって腫瘍縮小効果が認められたことには非常に驚きました。今のところ、わが国では腺癌に対するよく効いているようです。また、臨床でもZD1839は、この基礎実験と同じような結果が得られるのではないかと思われます。この場合にも先ほどからお話を聞いていますtranslational researchが必要と思われる

西條 そうですね。分子標的治療薬が必需要はないのではないかと思われます。この場合にもまだ市販されますが、これががtranslational researchと考えています。

上田 すでに市販されている薬剤もありますし、これらの分子標的治療薬が実際に使えてくるようになります。そこで、臨床でもZD1839は、これは、今後の治療において非常に期待できそうですね。

西條 そうですね。分子標的治療薬を実際に使用するにあたって、少し気になつていることは、まだ市販されていない薬剤についてではあります。せんが、トラスツズマブが報告が多いといふことです。これはどういったことかと言いますと、従来の抗癌剤は毒性が強いために、PS(performance status)が3や4の患者さんは投与することはできませんが、分子標的治療薬は毒性があまり強くないために、薬剤を投与する対象にならない患者さんにも投与されないので、そのような患者さんの死が報告されています。ZD1839も副作用が少ないために、このようないい處をされてしまった可能性があることが危惧されます。

西條 そうですね。肺癌においても、ZD1839をはじめとする有望な分子標的治療薬が開発されていますので、EBMとテラーメイド治療を確立させるためにも、安全性も含めて、正確な評価方法を考えて、今後、分子標的治療の研究をさらに進めたいと思います。

本日はどうもありがとうございました。

16~17ページはアストラゼネカ株式会社の提供です