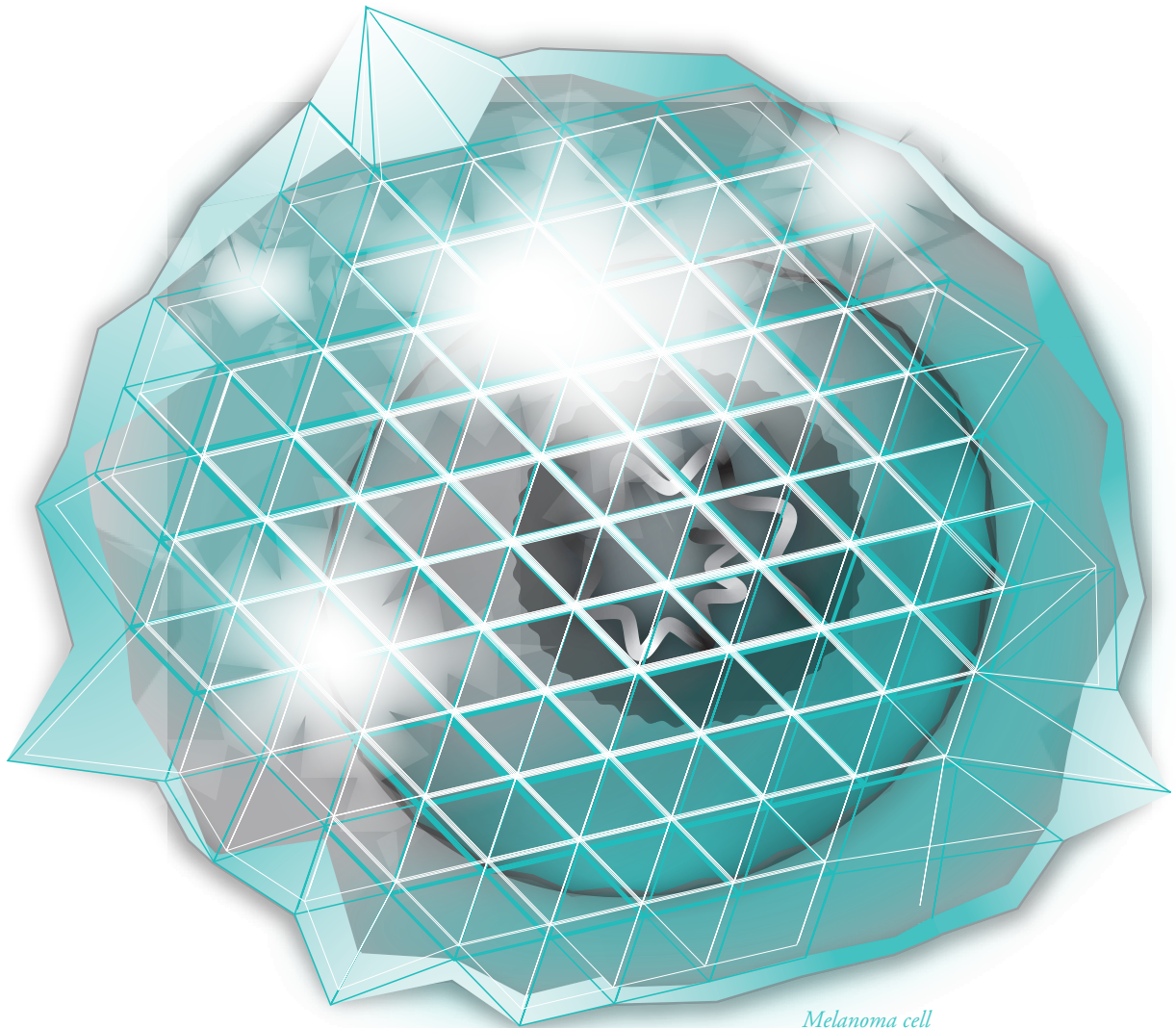


ビオス bios

VOL.27-IV

2022

NOV.



Melanoma cell

Contents

- 1 Interview**
上田泰己先生に聴く
「睡眠のメカニズムにせまる」
- 3 Perspective**
「糖尿病治療と仕事の両立支援
—療養・就労両立支援指導料を含めて—」
中島英太郎
- 7 Key Word**
「免疫チェックポイント阻害薬を用いた
悪性黒色腫の新治療」
吉野公二
- 9 EBM Update**
「乳癌におけるTrastuzumab Deruxtecan対
Trastuzumab Emtansineの比較試験」
「HER2変異を有する非小細胞性肺癌における
Trastuzumab Deruxtecanの成績」
畠 清彦
- 11 B's View**
「プログラム医療機器でも優先的審査の
スキームを用意」

上田泰己先生に聴く

東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻システムズ薬理学分野教授



上田泰己 (うへだ ひろき)

生命科学においては、2000年代からヒトゲノムやマウスゲノムの解読を軸にさまざまな研究が繰り広げられ、そのなかでシステム生物学という新たな研究分野が誕生した。システム生物学の概念は、生物をひとつのシステムとして捉え、その構成要素の同定から解析、制御、設計(再構成)を行い、生命現象を理解しようというものである。東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻システムズ薬理学分野教授の上田泰己先生は、2000年頃に登場したシステム生物学的アプローチを2010年頃より細胞レベル、マウスレベルから人を対象にしたものにシフトさせ、睡眠研究を牽引している。今号では上田先生のご研究の経緯と成果、その意義について伺いました。(インタビュー実施日は2022年8月23日)

2000年東京大学医学部卒業。2004年同大学大学院医学系研究科修了。2003年理化学研究所にてシステムバイオロジー研究チームのチームリーダー、2009年プロジェクトリーダー、2011年生命システム研究センターのグループディレクターを経て、2013年より東京大学大学院医学系研究科教授。現在、理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー、東京大学大学院情報理工学研究科・システム情報学専攻教授(兼任)。

体内時計から睡眠・覚醒リズムの研究へ

私たちのシステム生物学的アプローチによる研究は、2000年から2010年にかけて体内時計をテーマにしていました。その研究成果の一部をご紹介します。体内時計の性質は、①地球を模した約24時間周期であること②現地の日の出日の入りに合わせてリセットが可能であること③温度に左右されず周期は一定であること、の3つが知られており、定義にもなっています。そのなかで私たちは体内時計の仕組みをつくる時計遺伝子の回路の一端を明らかにし、体内時計が振動するメカニズムの一部を解明したあとに、特に3つ目の性質、温度補償性の謎に迫りました。温度補償性は最も難解な謎で、生物は皆、温度に依存しており、10度の温度上昇で酵素反応のスピードが約2倍速くなるにもかかわらず「なぜ体内時計は温度によって狂わないのか」というものです。私たちは1日の長さを決める仕組みの解明に取り組み、ある酵素の働きが1日の長さを決めており、その酵素はほとんど温度の影響をうけない特別なタイプであることを突き止めました。

このように体内時計そのものについては色々なことがわかってきましたので、2010年以降は体内時計とも深い関わりのある睡眠・覚醒リズムの研究へシフトしました。理由は、元々興味があった脳につながる研究テーマであり、体内時計に比べると研究が遅れている分野でもあったからです。

人を対象にした睡眠・覚醒リズム研究のための技術開発

体内時計の研究対象は、試験管の中の細胞や分子でしたが、睡眠・覚醒リズムは動物に起きる現象ですので、研究対象も個体や臓器になります。そこで私たちは研究のため

に必要な3つの技術を開発しました。1つは睡眠・覚醒を効率的かつ簡便に測定する技術です。従来、マウスで脳波を測定するためには脳に電極を留置する手術が必要で、手技の難しさや手術によるダメージなどの問題があり時間がかかっていました。そこで、私たちは非侵襲的手法による測定、すなわちマウスの呼吸を圧力センサーで測定し、寝息と覚醒時の呼吸の違いによって睡眠・覚醒を判定する方法を開発しました。2つ目は実験用の遺伝子改変動物を高速かつ自由自在に作製する技術です。従来、ノックアウトマウス、ノックインマウスをつくるには、何世代もの交配が必要でしたが、私たちは交配無しでつくることに成功し、これによって仮説検証にかかる時間を大幅に短縮することが可能になりました。3つ目は全身の全細胞解析を可能にする高度な透明化技術です。この技術は私たちの研究の対象である脳はもちろん、あらゆる臓器の透明化を可能にし、どういう状態のときにどの細胞が活動しているのかを調べることができるようになりました。

眠気を数える物質の特定

睡眠・覚醒リズムの研究で、最も特筆すべきは2016年に発表した「脳がなぜ眠るのか」の解明につながる発見です。私たちは、神経細胞のどれが眠るか、さらにどんな遺伝子が「眠り」に大事なのかを調べました。すると4つの遺伝子群にいきつき、いずれもカルシウムの出入りに関わるものとわかりました。カルシウムは陽イオンとして細胞の中に入ってくると神経細胞を興奮させることが知られていますが、一方では、別のタイプのチャンネルを活性化して細胞の中にある陽イオンを外に出してしまい、神経を休息させます。さらに眠気を数えているのは、カルシウムを感知して働くり

睡眠のメカニズムにせまる

ン酸化酵素であり、リン酸化状態によって眠気が増大したり減少したりすることがわかってきました。カルシウムは、さまざまな疾患や遺伝子との関わりがありますが、従来の見方を変える興味深い結果だと思っています。

日常生活における正確な睡眠測定から医療へ

睡眠・覚醒リズムの研究対象を‘人’に限った場合、生活の現場で睡眠・覚醒の状態を測ることが重要です。しかし従来の測定方法は、さまざまな電極の装備が必要で、普段の生活にはもち込めません。そこで私たちは先に紹介したマウスに対する簡便な睡眠測定技術を元にして、人に対する睡眠測定技術 ACCEL を開発し、2022 年 1 月に発表しました。この手法は、小さな腕時計型のウェアラブルデバイス(写真)を被験者に装着してもらい、加速度計によって腕の動きを測定し、睡眠・覚醒状態を読み取るというものです。睡眠判定精度は、90%以上の感度(睡眠状態を睡眠と判定する割合)と80%以上の特異度(覚醒状態を覚醒と判定する割合)を達成しており、簡便と正確性の両立を実現しています。ACCELを用いると約1週間のデータでその人の睡眠・覚醒のパターンが把握できます。レム睡眠、ノンレム睡眠の区別はつきませんが、睡眠量や中途覚醒の回数などによる睡眠の質の判定も可能になります。

2022年3月には、この手法を用いて英国の約10万人の加速度データを睡眠データに変換し、それを解析して16種類のパターンに分類したことを発表しました。なかには睡眠障害との関連が疑われる新たな睡眠パターンも含まれており、睡眠パターンの把握は、睡眠医療の新たなステージを拓く一方で、さまざまな疾患の早期発見や予防につながると考えています。

ACCELという睡眠測定技術は、開発当初から生活習慣病予防のための特定検診に睡眠測定を入れることを目標にしており、社会実装のために私は株式会社 ACCEL Stars(2020年設立、代表取締役 CEOは宮原禎氏)の創業に携わりました。同社のビジョンは「睡眠を解明し、新たな医療を創造する」であり、睡眠の把握から予防、診断、治療へとつながっていきたくて考えています。睡眠健診については、国の制度に組み込まれるにはもう少し時間がかかると思いますが、大手企業の職域検診や一部自治体では導入が始まっています。



写真 ウェアラブルデバイス

さらなる人の生命科学への挑戦

睡眠の制御機構は、①恒常性(睡眠量を一定に保つ仕組み)②概日時計による制御(例えば、睡眠不足でも朝になると目が覚めてくる仕組み)、③情動による制御(例えば、感情が高ぶったり緊急事態には眠気が吹っ飛ぶ仕組み)の3つが考えられます。①の恒常性が最も基盤となる仕組みで、これまでの研究でかなりのことがわかってきました。これを推し進めていけば、②や③も解明されていくと考えています。

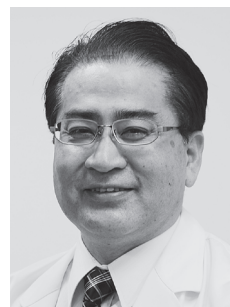
また睡眠は、ご周知の通りノンレム睡眠(深い眠り)とレム睡眠(浅い眠り)に分かれており、ノンレム睡眠に関しては私たちの研究でカルシウムの下で働くリン酸化酵素が重要な役割を担っていること、レム睡眠に関してはアセチルコリン受容体(記憶学習に重要とされる遺伝子)が必須であることがわかってきました。しかし2種類の睡眠が1日のうち何度も周期的に繰り返される理由はわかっていません。

このように睡眠に関する謎は残されていますが、今までの研究成果によりアプローチしやすくなりましたので、私たちははいよいよ「人はなぜ眠るのか」に迫りたいと考えています。睡眠の裏側には覚醒があり、覚醒の一部が意識だといわれていますので、睡眠の意義を知ることは人をより深く理解することにつながるでしょう。さらに10年単位では、人を対象に個体から社会集団を含めた生命科学の展開を考えています。これはさまざまなステークホルダーとの協業を実現しながら大きなチャレンジに発展していけると期待しています。

糖尿病治療と仕事の両立支援 —療養・就労両立支援指導料を含めて—

中島英太郎

中部ろうさい病院糖尿病・内分泌内科部長 / 治療就労両立支援センター両立支援部部長



なかしま えいたろう/1988年名古屋大学医学部卒業、同大学医学部第三内科入局。1997年ミシガン大学留学。2001年名古屋大学糖尿病・内分泌内科助手、准教授を経て、2008年より中部ろうさい病院糖尿病・内分泌内科・治療就労両立支援センター両立支援部部長(兼任)、名古屋大学医学部附属病院糖尿病内分泌内科臨床准教授。

はじめに

日本の人口の高齢化は世界でも類をみないスピードで進行していることはよく知られたことであり、今後就労年齢層1人が65歳以上の高齢者を1人支える肩車型の状況が想定されている(図1)。このため国はより多くの方に、より長く仕事をしていただく方向へと舵を切っている。これによって就業している高齢者が増えることとなり、当然、年齢とともに疾患有病率は急速に上がるため、何らかの疾患を抱えながら仕事に携わる方も急増すると予想されている。このような状況のなかで就労者が糖尿病の治療に真摯に取り組むためには、就労と治療の両立が円滑に行われていることが必要となる。本稿では、当院が厚生労働省の管轄する労働者健康安全機構

の労災病院として求められる、政策医療の一環としてここ数十年取り組んできた治療就労両立支援活動の紹介と、そのひとつの結実として2022年4月の診療報酬改訂にて認められた糖尿病での「療養・就労両立支援指導料」請求について述べたい。

糖尿病での両立支援の必要性と特徴

仕事をもつ糖尿病患者では、しばしば仕事と糖尿病治療の両立が困難な場合がある。J-DOIT2研究の報告¹⁾によれば、糖尿病患者の治療自己中断率は年間8.2%と高く、多くの患者が治療を自己中断しているのが現状で、その最も多い理由は「多忙さ」である。また患者によっては、職場での偏見を危惧して糖尿病であることを職場で隠していることもあり、このような場合では支援活動に

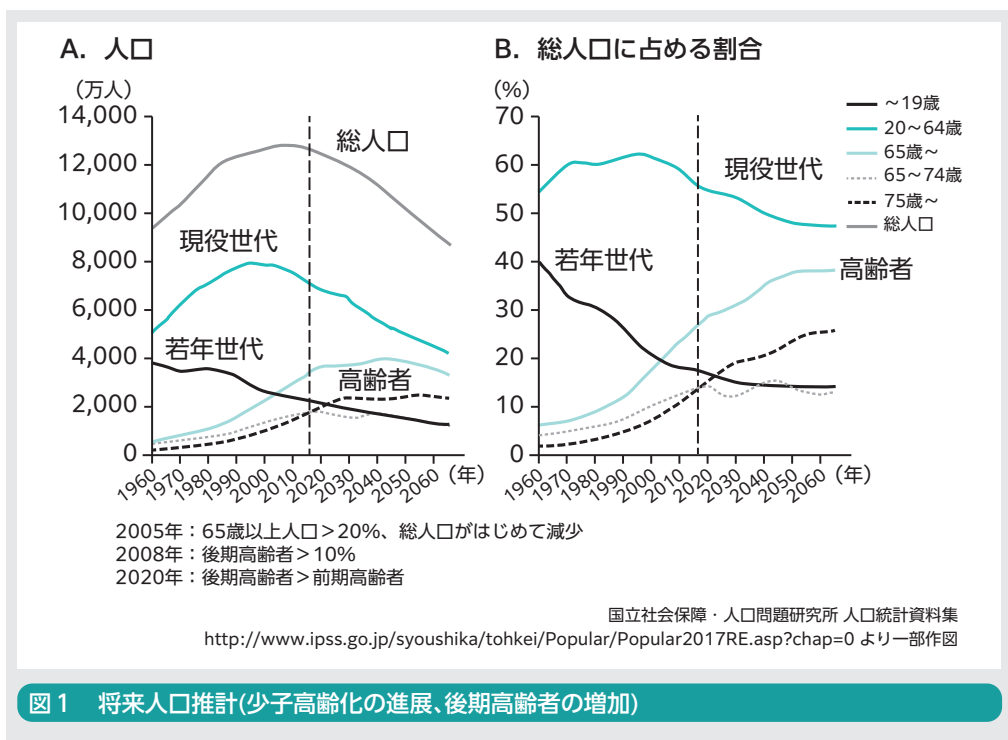


図1 将来人口推計(少子高齢化の進展、後期高齢者の増加)



図2 糖尿病両立支援手帳



図3 患者・主治医・企業の関係(目標)

困難さが伴う。就労糖尿病患者が治療に取り組むためには、治療と仕事との両立に医療者も配慮することが重要である。

糖尿病の両立支援を進めるうえで理解しておくべき疾患の特徴として、以下が挙げられる、①現在日本には1,000万人の患者が想定され²⁾、ありふれた疾患とされている、②検査しないとわからない、診断できない疾患、③がん、脳卒中やメンタル疾患と異なり症状に乏しく、急性合併症をのぞけば緊急性は伴わないため休業は不要で、さしあたりの就労には問題がないこと、④食べ過ぎ、飲み過ぎ、運動不足による生活習慣病に位置づけられ、自己責任の疾患と社会的に認識されていること(実際は2型糖尿病は遺伝因子の影響が大きく、1型糖尿病は自己免疫疾患。がん、心筋梗塞、脳梗塞も生活習慣病)、⑤慢性合併症発症までには数年から十数年かかり、今日の仕事に行けない他疾患とは異なり、就労に問題が生じるまでにタイムラグがあり、今日は問題なく就業可能なこと、⑥治らず一生つきあう病気、終わりのないストレス感より抑うつ傾向、自己効力感の低下が生じやすい、⑦インスリン療法を含めた薬物治療の困難さと低血糖症による生命の危機を含めたリスクへの恐怖、⑧無自覚性低血糖症合併患者では自動車免許取得と更新が出来ず、運転・操作業務や危険業務は困難であること³⁾、といった特徴があり、これらは就労と糖尿病治療との両立支援を行ううえで、大きな障害となっている。

糖尿病では患者が疾患自体により長期休職することはまれであり、糖尿病患者に対する両立支援の目的は復職よりも外来での治療継続・合併症進行予防が中心となる。また高齢就労糖尿病患者では、罹病歴が長く慢性合併症が進行している場合が多いこと、年齢による臓器

の機能低下のため、薬剤性低血糖に対しより脆弱になるなど特有の特徴があり、よりきめ細やかな配慮が必要である。

両立支援の全国実態調査と「糖尿病両立支援手帳」

われわれは、労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業「勤労者の罹患率の高い疾病の治療と職業の両立支援：就労と治療の両立・職場復帰支援(糖尿病)の研究・開発、普及プロジェクト(H21-H25)」において、仕事と糖尿病治療の実態の全国調査を行った⁴⁾⁻⁷⁾。結果は、①産業医の存在は患者の糖尿病性合併症の有病率に影響する、②職場の医療スタッフと糖尿病罹患従業員のコミュニケーションは不十分である、③糖尿病罹患によって仕事上困っている患者は約半数である、④重度の進行した慢性合併症の併発やインスリン自己注射療法中の就労糖尿病患者でより両立に困難さを感じている、⑤主治医と企業間の情報の共有はまったく不十分である、⑥産業保健スタッフとの積極的意思疎通を行いたい医師は4割にとどまるなどであった。これらの結果を得て、職場と主治医間の情報交換の必要性を感じ、「糖尿病両立支援手帳」を作成した(図2)。

糖尿病両立支援モデル事業

上記研究の終了後、2014年より当院を含めた労災病院では、職域連携を推進するため「糖尿病両立支援手帳」を用いて、職場と患者の治療状況や両立の問題点などを共有し対応していく支援事業(図3)を開始し、現在も行っている。この支援活動において重要なのは、職場

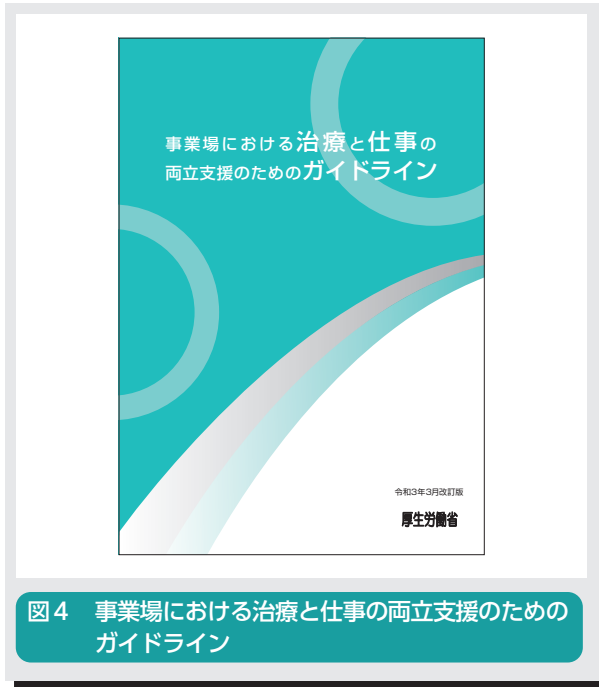


図4 事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン

の方を患者の糖尿病治療に巻き込むことであり、手帳はいわゆる交換日記型の情報共有ツールである。内容として全例で記載したのは、定期通院への配慮依頼である。われわれの印象では8割の糖尿病患者では通院への配慮があれば治療と仕事の両立が可能な場合が多いと思われ、残りはインスリン自己注射指導に関わる事項と低血糖への注意喚起、夜間勤務、運転・危険業務に対する依頼などが必要であった。中小企業においては必ずしも医療職の産業保健スタッフが在籍しているわけではないため、手帳の交換相手は医療職でない一般の上司であることも多いが、多くの職場より比較的良好な返答を得られている。

糖尿病での両立支援上の障害としてのスティグマ

職場との連携でしばしば障害となるのは、一般の方が糖尿病に対して「糖尿病は生活習慣病であって、本人の生活習慣の乱れの結果であり、自己責任だ」と思われていることである。免疫異常である1型糖尿病も一括りとされ、また2型糖尿病の発症には遺伝素因が大きく関わっていることは一般にはあまり認識されていない。当院の調査では産業保健スタッフの間でさえ一般社員と同様な先入観(イメージ)を有していた(未発表データ)。この問題はアメリカ糖尿病学会ではスティグマ(Stigma、烙印)として取り上げており、標準治療ガイドラインで一章を使っている。否定的な先入観あるいは偏見が職場での無理解につながり、仕事と糖尿病治療の両立支援のうえで障害となる。支援活動と同時に啓発を行いながら一般社会での認識を改善していくこと(患者の擁護＝

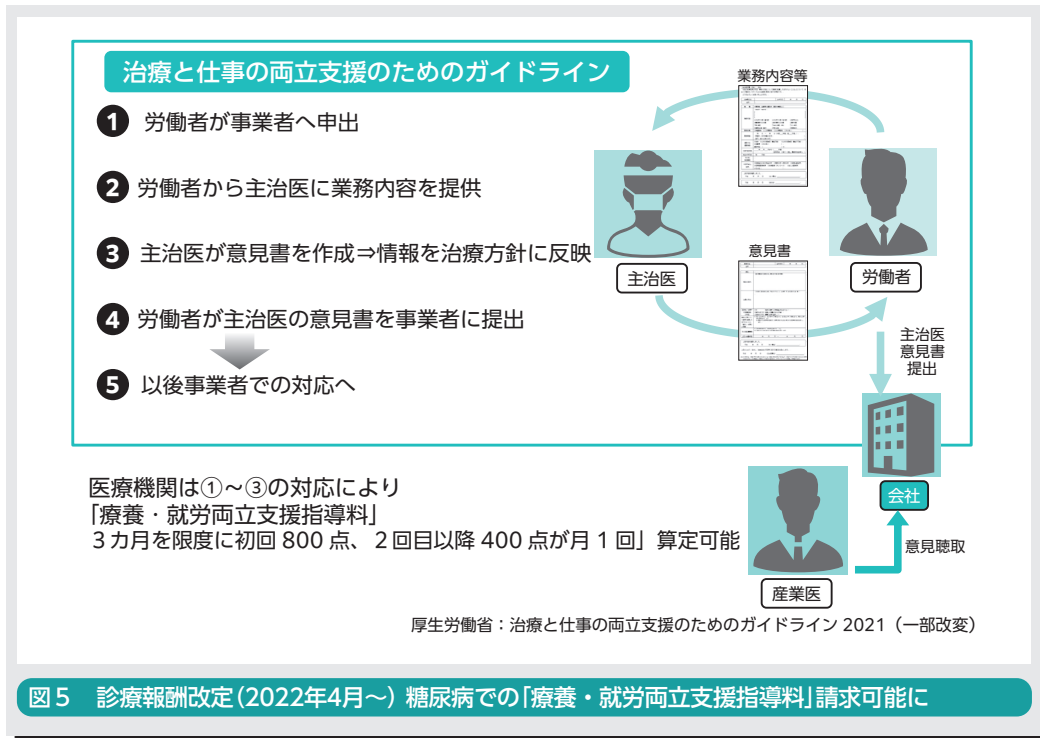
advocacy)も大変重要なことと思われる。日本糖尿病学会および日本糖尿病協会もアドボカシー委員会を設立(2019年11月)したところで、今後の啓発活動が期待される。

医療者に望まれる両立支援での対応

主治医は日常診療を行いつつ、患者の仕事上の問題点にもより留意する必要がある。患者の病態に応じて薬剤が選択されるが、患者の勤務に配慮した薬物選択も重要となる。就労との関係ではインスリン自己注射療法が最も問題となる。血糖を下げる効果は非常に高く有用であるが、インスリン量と食事や運動量とのバランスが崩れると、低血糖や高血糖のリスクが生じ業務に影響する。また勤務時間が不規則な場合では、食事時間も日々変わることインスリン自己注射のタイミングも不規則となり低血糖リスクが増加する。さらに無自覚性低血糖のある患者では、危険作業や高所作業、運転業務は安全配慮義務のうえで就業困難となりうる。したがって、主治医はインスリン等の低血糖リスクの高い薬剤の使用の必要性の再検討、勤務態勢に配慮した治療レジメンの選択、血糖管理状況による就労制限の必要性、夜勤やシフト制の勤務の可否などの判断が必要で、職場の環境整備(インスリン自己注射の場所、時間、低血糖時補食の許可)指導、糖尿病の啓発なども望まれる。

糖尿病で「療養・就労両立支援指導料」請求可能に

2018年4月に就労がん患者の主治医と産業医間で提携して治療方針の見直しを行うことに対して、新規で診療報酬上の保険点数が付き、また2020年度からは、脳卒中、肝疾患、難病等についても保険適応された。具体的には、主治医が産業医等からの情報を得て、患者の就労の状況を踏まえて治療計画の見直し・再検討を行う等の医学管理を行った場合に「療養・就労両立支援指導料」が算定可能となっていたが、糖尿病は対象疾患に含まれていなかった。しかし2021年3月に改訂が行われた厚生労働省発出の「事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン」(図4)⁸⁾に「糖尿病」における留意事項が追加されたことを受け、2022年度診療報酬改定で「糖尿病」が対象疾患に追加された。初回800点、3カ月を限度に2回目以降400点が月1回算定可能となり、その要件としては「当該患者と当該患者を雇用する事業者が共同して作成した勤務情報を記載した文書の内容を踏まえ、就労の状況を考慮して療養上の指導を行うとともに、当該患者が勤務する事業場の産業医、総括安全衛生管理者、衛生管理者、安全衛生推進者、衛生



推進者、衛生管理者又は保健師に対し、病状、治療計画、就労上の措置に関する意見等当該患者の就労と療養の両立に必要な情報を提供した場合に、月1回に限り算定する」(図5)である。なお両立支援コーディネーター研修(労働者健康安全機構が開催)を終了している看護師または社会福祉士などによる相談に対し「相談支援加算50点」もあり、積極的な活用が望まれる。この診療報酬を算定するためにカギとなるのが、支援の糸口となる勤務情報を記載した文書を患者から受け取ることで、この勤務情報提供の文書のひな形⁹⁾は厚生労働省HPよりダウンロード可能である。また当院で作成した糖尿病両立支援手帳(当院治療就労両立支援センターにご連絡いただければ無料配布可能)の活用でも様式的に保険請求可能である。

まとめ

われわれは以前より、両立支援の一環として職場と医療機関間の連携に取り組んでいる。がんなどとは異なり糖尿病患者が疾患自体により長期休職していることはまれで、糖尿病患者に対する支援は復職よりも治療継続に重点が置かれる。2022年4月より糖尿病での療養・就労両立支援指導料の請求が可能となったことにより、今後治療と仕事との両立支援活動が実臨床の場で普通の診療の一環として実施されていくことに期待したい。このような活動は就労糖尿病患者の働く意欲を高め、ひいては労働生産性の向上につながり、企業においても人材の募集時や貴重な人材の喪失を防ぐなど大きなメリ

ットとなると考えられる。

参考文献

- 1) 厚生労働省糖尿病戦略研究 J-DOIT2 (糖尿病診療2010)：(糖尿病対策). Japan Diabetes Outcome Intervention Trial
- 2) 日本医師会雑誌. 2010;139:S330.
- 2) 平成28年国民健康・栄養調査. 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h28-houkoku.pdf>
- 3) Nakashima E. Pitfalls of tightening driving regulations for diabetic patients. J Diabetes Invest. 2016;7:809-811.
- 4) 中島英太郎. 労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業「勤労者の罹患率の高い疾病の治療と職業の両立支援」. 就労と治療の両立・職場復帰支援(糖尿病)の研究・開発、普及プロジェクト結果. <https://www.research.johas.go.jp/booklet/pdf/2nd/12-2.pdf>
- 5) 中島英太郎. 糖尿病に罹患(りかん)した労働者の治療と就労の両立支援. 安全と健康. 2017;68:965-967.
- 6) 佐野隆久, 中島英太郎, 渡会敦子, ほか. 就労と糖尿病治療の両立. 産業医学ジャーナル. 2012;35:46-53.
- 7) Nakashima E, Watarai A, Sano T, et al: Study of the support of compatibility between work and medical care and of return to work in diabetic patients in Japan. Diabetologia. 2013;56:Suppl1,S460.
- 8) 事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン(令和3年3月改訂版)厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/content/11200000/000912019.pdf>
- 9) 「勤務情報を主治医に提供する際の様式例」(PDF版)厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11200000-Roudoukijunkyoku/0000198509.pdf>

1. はじめに

悪性黒色腫は1804年にフランス人が提唱した疾患で、その治療の難渋さからさまざまな治療がなされてきたが、十分な効果が期待できず、長らく新規薬剤が登場しない状況が続いていた。高齢化社会ならびに紫外線暴露量の増加で、海外では悪性黒色腫の患者数が年々増加傾向にあり、本邦でも10万人あたり3人と少ないながらも10年前より倍以上に増えている。このような状況下で悪性黒色腫に対する治療として、免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬が次々と登場し、閉塞した状態を大きく変えることになった。

2. 悪性黒色腫の治療変遷

切除不能進行期悪性黒色腫に対する治療の先駆けとして、海外では1971年にダカルバジンを用いた初めての臨床試験が行われ、1975年にFDAで承認されたが、その悪性度により思うような治療成績を治めることができず、1980年代にかけてダカルバジンを主体とした多剤併用へと治療内容が変わっていった。しかし、ダカルバジンを上回る薬剤の登場がなく、遠隔転移を生じる前、すなわち術後補助療法へと舵を切り、1995年にインターフェロン製剤が承認された。しかし残念ながら期待した結果とならず、その後悪性黒色腫に対する新規薬剤の登場がない時代がしばらく続くことになった。本邦も海外と同様の治療経過をたどり、ダカルバジンを進行期ならびに術後補助療法に使用していたが、5年生存率が10%未満と生命予後の延長に寄与することはできず、停滞した状態となっていた¹⁾(図)。

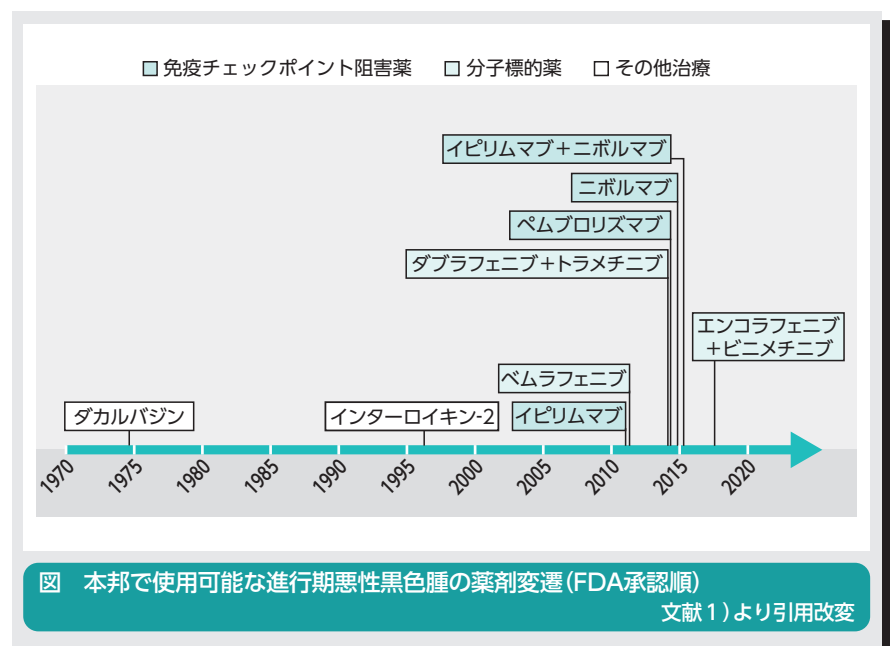
3. 免疫チェックポイント阻害薬の登場

2011年は切除不能進行期悪性黒色腫の治療を大きく変える転換期となる年となった。ダカルバジンを上回る治療効果を得たと、イピリムマブ(抗CTLA-4抗体)、次いでベムラフェニブ(BRAF阻害薬)がFDAで承認された。本邦では米国とは異なり、ニボルマブ(抗PD-1抗体)が2014年に世界に先駆けて承認をされ、2015年にイピリムマブも承認された。その後、2016年にベムプロリズマブ(抗PD-1抗体)、2018年にはニボルマブ+イピリムマブ併用療法と相次いでさまざまな免疫チェックポイント阻害薬が投与できる環境となった。一方、BRAF遺伝子変異陽性時に使用できる分子標的薬はBRAF阻害薬単剤療法からMEK阻害薬との併用療法へ移行し、現在、ダブルフェニブ+トラメチニブ併用療法、エンコラフェニブ+ビニメチニブ併用療法が用いられており、悪性黒色腫の治療は免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬が主流となっている。

免疫チェックポイント阻害薬の治

免疫チェックポイント阻害薬を用いた悪性黒色腫の新治療

療成績は海外第Ⅲ相臨床試験(Checkmate067試験)によると、ファーストライン治療においてニボルマブ+イピリムマブ併用療法およびニボルマブ単剤療法が、イピリムマブ単剤療法と比較して生存期間の持続的な改善を示し、90カ月におけるそれぞれの生存率は48%、42%、22%と報告されている。また、併用療法を施行し生存している患者の77%(138例中106例)が現在、無治療経過観察中である。同様の患者の割合は、ニボルマブ単剤療法群で70%(115例中80例)、イピリムマブ単剤療法群では45%(60例中27例)だった^{2),3)}。



よしの こうじ／1998年日本大学医学部卒業。2002年国立がん研究センター中央病院皮膚科任意研修、2004年同病院皮膚科がん専門修練医、2008年4がんと感染症センター都立駒込病院皮膚腫瘍科医長、2018年同病院皮膚腫瘍科部長を経て2022年より現職。



特に、奏功して完全消退を示すような症例では、その後治療を中止しても効果が持続する傾向にあるが、実臨床において奏功を示した時点で治療を中止することは推奨されていない。

4. 術後補助療法へ適応拡大

今までは切除不能進行期に対し免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬が使用されてきたが、リンパ節転移症例(ステージ3)に対し術後補助療法として2018年にニボルマブ、ペムブロリズマブが承認され、また分子標的薬のダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法も併せて使用できるようになった。それぞれの効果は、ニボルマブとイピリムマブを比較した第Ⅲ相ランダム化比較試験(Checkmate238試験)で、ニボルマブ群が有意にRFSを延長(HR 0.65, 97.56% CI 0.51~0.83, $p<0.001$)⁴⁾、またペムブロリズマブとプラセボを比較する第Ⅲ相ランダム化比較試験(EORTC1325/KEYNOTE-054)では、ペムブロリズマブ群が有意にRFSを延長した(HR 0.57, 98.4% CI 0.43~0.74, $p<0.001$)⁵⁾。一方、ダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法とプラセボを比較する

(COMBI-AD)はダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法群が有意にRFSを延長した(HR 0.47, 95% CI, 0.39~0.58, $p<0.001$)⁶⁾。このように悪性黒色腫の治療は切除不能進行期から術後補助療法へとステージの早い時期から治療を行う方向へと変わってきている。

ただし、本邦の悪性黒色腫は末端黒子型が多く、海外で多い表在拡大型とでは免疫チェックポイント阻害薬の効果が異なるといわれており、今後の課題となると思われる。

5. 悪性黒色腫における免疫関連有害事象

このように、免疫チェックポイント阻害薬の登場による進行期悪性黒色腫の治療成績は大きく向上したが、治療を行ううえで副作用、いわゆる免疫関連有害事象(irAE)の管理が重要視されている。ときに生命に関わるirAEを生じることがあり、そのマネジメントならびに再投与の適否を含め、多職種によるチーム医療が必要とされている。悪性黒色腫におけるニボルマブ+イピリムマブ併用療法におけるirAEの頻度(全グレード)は96%、グレード3以上では59%²⁾、一方非小細胞肺癌では、それぞれ76.7%、32.8%と報告されており⁷⁾、悪性黒色腫ではirAEの発生が多く、グレード3以上の割合が高い。その理由はイピリムマブの投与量とされ、悪性黒色腫は3mg/kgを3週間ごとに計4回投与、非小細胞肺癌では1mg/kgを6週間ごと投与となっており、用量依存性にirAEのグレードがイピリムマブで高まるためである。これらの点に留意して、PS、合併症等の患者背景を考慮した治療選択が必要となる。

6. おわりに

悪性黒色腫の治療はこのように進行期から術後補助療法へとステージの早い時期から治療を開始する流れとなっている。一方、安全性の面では術後補助療法中にグレード3以上の副作用が出現した場合のマネジメントがより重要となり、効果と安全性を加味し治療開始時期の選択をすることが必要となっている。

参考文献

- 1) Curti BD, Farries MB. Recent Advances in the Treatment of Melanoma. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 : 2229-2240.
- 2) Wolchok JD, Chiarison-Sileni V, Gonzalez R, et al : Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 ; 377 : 1345-1356.
- 3) Hoji FS, Chiarison-Sileni V, Lewis KD, et al : Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. 2022 ASCO annual meeting.
- 4) Weber J, Mandala M, Vecchio MD, et al : Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377:1824-1835.
- 5) Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al : Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22 : 643-654.
- 6) Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al : Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 ; 377 : 1813-1823.
- 7) Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al : Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 : 2020-2031.

乳癌におけるTrastuzumab Deruxtecان對Trastuzumab Emtansineの比較試験

Trastuzumab Deruxtecان versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer.

Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al: *N Engl J Med.* 2022;386:1143-1154.

■背景

乳癌ではHER2は長い間予後不良因子であった。1999年にTrastuzumabが導入され、奏効し、治療群は予後良好であるが、治療後の再発について新薬が望まれた。現在まで新規HER2陽性転移を有する乳癌の標準治療は、Pertuzumab+TrastuzumabとTaxaneとの併用を使用し、再発後についてはTrastuzumab Emtansine (TE) が標準治療である。この成績は、無増悪期間の中央値は9.6カ月間、生存期間の中央値は30.9カ月間。

■方法

DESTINY-Breast03試験は、第3相多施設共同ランダム化比較試験で、HER2陽性の非切除または転移を有する乳癌でTrastuzumab+Taxaneの治療後に増悪または術前補助療法として、または術後補助療法としてTrastuzumab+Taxaneを用いて6カ月間以内の増悪を1:1にwebで割り付けされた。脳転移があっても病状が安定、脳への前治療があっても症状がないか、治療を有しない例は登録可能。症状があるか、要治療例は除外した。除外項目は、前治療としてADCの既治療例、非感染性間質性肺疾患でステロイド治療例、画像診断で間質性肺疾患を除外不能例。Trastuzumab Deruxtecان (TDx) は、3週間ごとに5.4mg/kg体重あたり、Trastuzumab Emtansine (TE) は、3週間ごとに3.6mg/kg投与した。

■試験デザイン

プライマリエンドポイントは、盲検で独立評価委員会による無増悪期間、セカンダリエンドポイントは、全生存

率、全奏効率(独立評価委員会による判定または治験医師自身による判定での完全奏効+部分奏効)、無増悪期間(治験医師による)と安全性。統計解析方法: log rank test。

■結果

2018/7/20~2020/6/23の期間でHER2陽性転移を有する乳癌患者合計524例が登録され、261例がTDx、263例がTE群。

■効果

TDx群がTE群に比較して優れていた。独立評価委員会では無増悪期間の中央値でTDx群は到達せず、TE群は6.8カ月間、12カ月間の時点で増悪しなかった生存者は、TDx群75.8%、TE群34.1%、ハザード比0.28、現場医

師の評価でTE群7.2カ月間に対して、TDx群25.1カ月間で、ハザード比0.26。中間解析で、12カ月間の時点で、TE群の生存率85.9%、TDx群94.1%で、ハザード比0.55。全奏効率は、TE群34.2%、TDx群79.7%。完全奏効TE群8.7%と優れた結果であった。

安全性: 重篤な有害事象、TE群47例(18.0%)、TDx群49例(19.1%)。薬剤関連有害事象、TE群86.6%、TDx群98.1%、うちgrade3以上ではTE群39.8%、TDx群45.1%。間質性肺障害または肺炎(ILD)は、TDx群27例(10.5%)、TE群18例。投与開始からILD発症までの中央値は、168日(33-507日)。

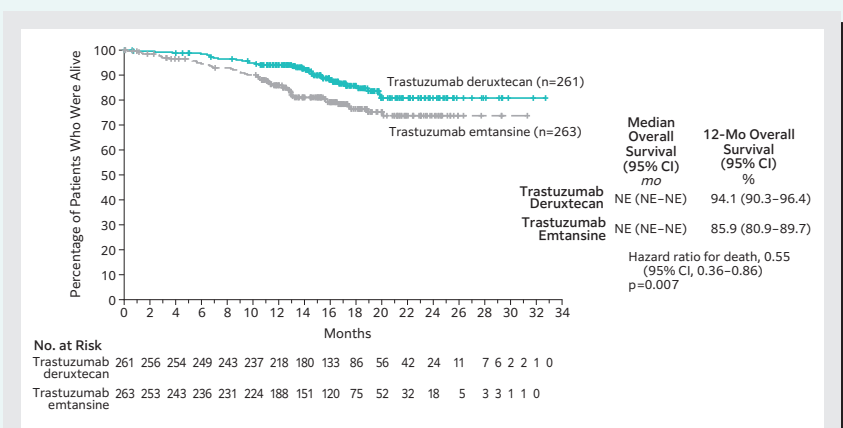


図 生存期間の中間解析

12カ月間時点での生存率をKaplan-Meier解析で示した。ホルモン受容体の有無、Pertuzumabによる前治療の有無、内臓病変の既往の有無などで層別化している。TDx群、TE群も生存期間の中央値は到達していないが、12カ月間の時点での生存率はTE群85.9%に対して、TDx群は94.1%と優れている。

乳癌におけるHER2発現は予後不良因子であったが、1999年以降Trastuzumabという薬剤の導入によりむしろ奏効し、予後の良好な因子となった。しかしTrastuzumab使用後の再発例についての治療は開発が進み、ADC (Antibody Drug Conjugate) も開発された。これまでのADCであるTEに対して、新たな薬剤TDxが優れているかどうかを検証し、後者が優れていることを示した。これで少なくともセカンドラインとして行われる標準治療が新たに改善されるだろう。

HER2変異を有する非小細胞性肺癌におけるTrastuzumab Deruxtecanの成績

Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer.

Li BT, Smit EF, Goto Y, et al: N Engl J Med. 2022;386:241-251.

■背景

非小細胞性肺癌は、最近標的治療により死亡率が低下してきたが、HER2(ERBB2)をコードする遺伝子変異が、非扁平非小細胞性肺癌で3%、女性、喫煙歴なし、若干若く、予後不良で、比較的脳転移率が高い。乳癌、胃癌ではHER2陽性例ではHER2標的治療ができたが、非小細胞性肺癌では承認されていない。現在の標準治療や免疫療法は、セカンドライン以降では効果は限定的。免疫チェックポイント阻害剤も効果は7-20%。HER2抗体Trastuzumabと化学療法の併用では、落胆させる結果であったが、患者選択において分子基準が明確ではなく、HER2蛋白の高発現がまれで、HER2遺伝子の高発現がまれで、チロシンキナーゼ阻害剤とHER2抗体薬との併用や、抗体抗がん剤複合体ADCのひとつ、Trastuzumab Emtansine(TE)が若干の奏効例があったことから、Trastuzumab Deruxtecan(TDx)は、TrastuzumabにトポイソメラーゼI阻害剤を抱合し、テトラペプチドを介したもので、抗体と薬剤の比が8と高く、放出されたあとはDNA障害と細胞死をきたし、周囲の細胞も傷害する。転移を有するHER2陽性乳癌、胃癌に多くの国で承認されている。First-in-human臨床試験で11例中、72.7%に奏効した。

■試験デザイン

多施設2コホート、第2相、北米、日本、ヨーロッパの21カ国でDESTINY-Lung01試験を行った。HER2過剰発現またはHER2遺伝子変異の非小細胞性肺癌で、非切除または転移を有する非扁平非小細胞性肺癌および標準治療後に再発したり、抵抗性の患者で、RECIST version 1.1で一つ以上の測定病変を有する例を登録した。標準治

療の種類については問わず、ECOG-PSは0または1、無症状の脳転移はあっても登録可能で、ステロイドまたは抗凝固剤を投与している場合は除外。HER2変異は、腫瘍組織で現場の検査施設で検出された患者。遺伝子変異またはHER2遺伝子増幅は、OncoPrint Target試験(Thermo Fisher Scientific)による。増幅の基準は、4を超えるものとした。HER2タンパク発現は、PATHWAY anti-HER2(4B5)(Ventana Medical Systems)を用いた。判定は胃癌におけるHER2陽性基準を転用し、0:陰性、1+:微弱またはほとんど検出されない、2+:弱くから中等度陽性、3+:強陽性。除外基準:前治療として、HER2抗体医薬またはHER2のADCによる治療を受けているもの、HER2チロシンキナーゼ阻害剤は使用していても登録可能とした。間質性肺炎で、ステロイド治療歴があるか、画像診断でほかの肺疾患と鑑別できない例は除外。TDxは3週間ごとに6.4mg/体重静脈投与した。

エンドポイント:プライマリエンドポイントは、RECIST version1.1で、独立評価委員会による奏効率、セカンドエンドポイントは奏効期間、疾患制御期間(完全奏効、部分奏効、安定の和)、無増悪期間、全生存期間。奏効に至る期間と奏効のバイオマーカーを探索する。

安全性:有害事象は、NCI-CTC-AE version 5.0で記載、間質性肺炎は独立評価委員会によって評価。

統計解析:有効性および安全性は、少なくとも1回TDxの投与を受けた患者すべてで、0例を登録し、さらに50例を加えて90例。

■結果

2018/5/30~2020/7/21で登録され、91例。前治療レジメン数は中央値では2、うち95%は白金中心の治療、66%は、PD1またはPDL1に対する抗体医薬の治療。2021/5/3のデータカットオフ時、治療期間の中央値6.9カ月間、15例(16%)がまだ治療中。経過観察期間の中央値13.1カ月間。91例中、50例(55%)で奏効、うち1%完全奏効、49例部分奏効。合計92%が疾患制御された。奏効期間中央値9.3カ月間、無増悪期間中央値8.2カ月間、全生存期間中央値17.8カ月間。データカットオフ時点で、47例(52%)が死亡。CNS転移例、33例で無増悪期間の中央値7.1カ月間、全生存期間の中央値13.8カ月間。安全性:91例中、88例(97%)に有害事象、大部分はGrade1/2であり、20%以上のものは、消化管系、血液系事象、食欲低下、脱毛。Grade3/4では、42例(46%)にあり、好中球減少(19%)、貧血(10%)、13例はgrade5で死亡、うち2例は薬剤関連。重篤な有害事象は18例(20%)に生じ、23例(25%)は薬剤関連事象で中止。12例(13%)に間質性肺炎、5例(5%)に間質性肺障害、合計31例(34%)は減量した。独立評価委員会による薬剤関連間質性肺障害では24例(26%)。

バイオマーカー探索:91例全例でHER2変異はあり、86%はエクソン20の変異、ほかにエクソン19または20におけるキナーゼドメインまたはエクソン8の細胞外ドメインは頻度が低かった。HER2蛋白は、免疫組織化学検査で発現を検討。53例中44例に1+~3+と発現、9例で未検出。HER2遺伝子増幅は45例中2例に認められた。

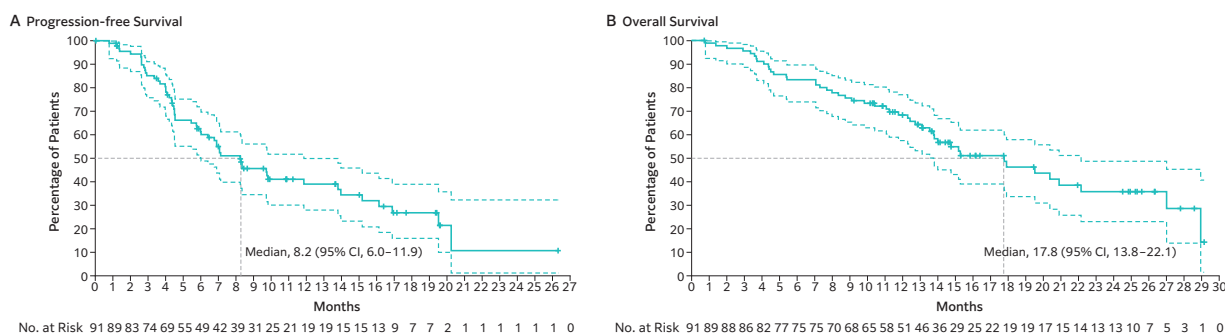


図 無増悪期間と生存期間のKaplan-Meier 解析
Aは無増悪期間を示し、データカットオフの時点では、91例中41例が増悪し、15例は死亡、35例が追跡されている。Bは生存期間を示している。91例中データカットオフ時点で47例が死亡、44例が追跡された。

解説

転移を有するHER2陽性乳癌に続いて、転移を有するHER2陽性胃癌にTrastuzumabが承認されてきたが、今回はさらに先の論文でTDxがTEに比較して優れており、HER2抗体医薬のなかでもさらに新たな治療が標準治療になった。HER2陽性非小細胞性肺癌では、HER2ADCのひとつTDxの第2相試験で、優れた成績を示した。HER2陽性非小細胞性肺癌の症例数が少なく、乳癌に比較すると課題は多かったが、陽性基準については今回胃癌と同じ基準で行われており、優れた結果が得られたことは大きい。現在行われている臨床試験、DESTINY-Lung02というランダム化割付け第2相試験の結果に期待される。

プログラム医療機器でも 優先的審査のスキームを用意

日本発の革新的プログラム医療機器の早期実用化へ 「優先審査」を実施

厚生労働省は、科学技術の進展に伴い、人工知能(AI)技術など、最先端のデジタル技術を活用したプログラム医療機器の開発が急速に進み、新たな診断・治療の手段として期待されていることを受け、「プログラム医療機器の優先的審査」の実施を決めた。

2022年度は「試行的」に実施することとし、企業からの申請、指定状況などを踏まえ、2023年度以降に「恒久化」するかどうかを含め、別途方針を示す。日本発の画期的な製品開発を促すための優先審査は2015年に医薬品からスタート、その後、医療機器、体外診断薬、再生医療等製品を対象を拡大した。従来は通知ベースで、「先駆け審査指定制度」として運用してきたが、医薬品医療機器等法(薬機法)の改正に合わせ、一定の条件を満たしたものを「先駆的医薬品・医療機器」として法律上明確化するなど、政府を挙げて医療に用いる、日本発の画期的な製品の実用化を後押ししている。

優先審査の「恒久化」 状況を踏まえて判断へ

プログラム医療機器は、2013年の薬機法改正で、単体プログラムについても法律の規制対象とした。規制対象となる医療機器プログラムは、医療機器としての目的があり、意図したとおり機能しない場合、患者や使用者の生命・健康に影響を与えるおそれがあるものと定義している。厚生労働省は、規制対象となるプログラム医療機器かどうかを判断しやすいよう、判断基準をガイドラインとして明示したほか、厚生労働省とPMDA(医薬品医療機器総合機構)のそれぞれが実施しているプログラム医療機器に関する相談を「総合相談」として、一元的に受け付け窓口を設置するなど、開発のスピードアップを促してきた。

ただ、富士フイルム株式会社が2021年の規制改革推進

会議「医療・介護ワーキング・グループ」に提出した資料をみると、AIを搭載した医療機器の承認状況は、国内で20件程度に対し、優先審査や簡易化を進める米国では130件程度。「6～7倍程度の大きな開きがある」(2021年7月末現在)ことから、一層の取り組みが求められていた。

今回の優先審査の試行的実施は、政府が今年6月に閣議決定した、「新しい資本主義実行計画フォローアップ」を受けたもの。フォローアップでは、「プログラム医療機器の実用化の促進のため、2022年度中に、革新的なプログラム医療機器を指定し優先的に承認審査を行う制度を試行的に導入する」と明記していた。

優先審査の指定を受けるための要件は、①治療法、診断法又は予防法の画期性、②対象疾患にかかる医療上の有用性、③世界に先駆けて日本で早期開発および承認申請する意思と体制—があることを、すべて満たさなければならない。これにより、製造販売承認申請から承認までの総審査期間を「6カ月以内」に半減させる。

また厚生労働省は、医療上の有用性の具体例として、「根治率の向上や合併症の軽減等を可能とする治療計画支援プログラム」、「重篤な疾患の早期発見を可能とする疾病診断用プログラム」、「既存の治療薬の減量が可能な疾病治療用プログラム」、「既存の侵襲が非常に高い検査・診断法と同等の検査・診断が侵襲なく実施できる疾病診断用プログラム」などを列挙した。なお先駆的医療機器の指定制度では、3要件のほか、「対象疾患の重篤性」を求めているが、プログラム医療機器の特性に馴染まないことから、要件化を見送った。

【関連ホームページ】

● https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000179749_00004.html
(厚生労働省「プログラム医療機器について」)

図 先駆け審査指定制度

