

NCI キャンサーブレティン2010年2月23日号 (Volume 7 / Number 4) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for February 23, 2010 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022310>

### ■特集記事

「一部の早期乳癌女性において短期の放射線治療は有効かつ安全である」

### ■癌研究ハイライト

- ・乳癌において低線量放射線療法は QOL への害が少ない
- ・交代化学療法とソラフェニブ療法は進行腎臓癌に有効
- ・DNA の増加や消失を数千の腫瘍において解読する研究
- ・マイクロ RNA が乳癌の転移を促進する仕組みを解明

### ■クローズアップ

「化学療法による末梢神経障害」

### ■FDA 最新情報

「画像診断の不要な放射線被曝の低減に向けた対策」

「慢性リンパ球性白血病の治療にリツキシマブを承認」

「FDA が貧血治療薬のリスク管理プログラムを発表」

### ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

- ゲストディレクター報告
- 特別レポート
- 注目の臨床試験
- 地域情報
- その他の情報

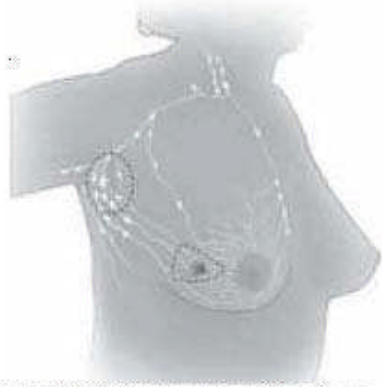
## 特集記事

### ■一部の早期乳癌女性において短期の放射線治療は有効かつ安全である

少ない回数で 1 回線量を増やす照射法が、一部の早期乳癌女性にとって標準的な放射線治療の代替になるかもしれない。少分割照射放射線療法と呼ばれるこの照射方法を評価する試験において、少分割照射による長期毒性の増加は認められず、また、生存率、局所再発率とも、標準的な放射線治療を受けた女性と同等の結果を得たと報告されている。乳癌患者に対する少分割照射放射線治療に関する研究では、過去最

長の追跡調査結果を有する試験の結果が New England Journal of Medicine 誌 2010 年 2 月 11 日号に発表された。

乳房温存手術(BCS)と術後放射線療法との併用療法は、ほとんどの早期乳癌女性において全乳房切除術の安全な代替療法として定着している。この療法に



乳房温存手術(BCS)では、腫瘍がある乳房の一部のみ、また時には腋窩リンパ節を切除する。この画像の点線は、BCSの際に切除される可能性のある組織を例として示したものである。癌再発リスクを軽減するためにはBCS後に全乳房照射を実施すべきであるということが臨床試験のエビデンスで示されている。

において放射線療法はきわめて重要であり、腫瘍再発リスクを大幅に低減させることが、長期データにより示されている。

しかしながら、北米の早期乳癌女性の約3分の1は、BCS後に放射線治療を受けていない。「乳房温存手術の件数は増加しているが、乳房温存手術後に適切な放射線治療を受けている患者数は実際のところ減っています」とカナダのオンタリオ州にあるマクマスター大学、腫瘍学教授の Dr. Timothy Whelan 氏は述べた。

治療基準に対する順守がこのように徹底していない理由はいくつもあり複雑であるが、標準的な放射線療法は5週間で25回の分割照射を要するため、すでに手術を終えホルモン療法あるいは化学療法を開始している多くの患者にとってさらに大きな負担となるという事実がその理由にあげられる。少分割照射による放射線治療は、標準的な放射線治療よりも負担が少ないと思われるため、本研究結果が米国の乳癌治療に直接的な影響を与えるかもしれないと考える腫瘍医もいる。

## 従来の見解を見直す

「1960年代、いくつかの放射線治療施設で、少分割照射による放射線治療が初めて実施されました。しかし、研究者らが総線量を減らさなかったため、毒性の増加が認められ、その後、小線分割照射を行うことに対して非常に消極的になりました」と Whelan 氏は語った。

Ontario Clinical Oncology Group 臨床試験団体の研究者らは、1993年から癌が周辺のリンパ節に転

移していなかった早期乳癌女性 234 人を、世界的に標準である照射方法(50 Gy/25 分割/5 週間での全乳房照射)または少分割照射スケジュール(42.5 Gy/16 分割/3 週間での全乳房全照射)のいずれかの治療群に無作為に割り付けた。患者は、主治医が必要と認めた場合は、ホルモン療法または化学療法、あるいはその両方を受けた。

治療実施後 10 年での局所再発率(同側乳房内の再発率)は、標準的な放射線治療群では 7.5%、少分割照射群では 7.4%であった。10 年生存率も、両群ともほぼ同等で、標準的な放射線治療群は 84.4%、少分割照射群は 84.6%であった。

晩期毒性作用は経時的に増大したが、有意な群間差は認められなかった。治療後 10 年の時点で、放射線照射に起因する皮膚のトラブルがみられなかった患者は、標準的な放射線治療群では 70.5%、少分割照射群では 66.8%であった。いずれの群においても心臓関連死はほとんど発生しなかった。本試験の看護師の評価による全体の美容的結果が最良または良好であった患者は標準的な放射線治療群では 71.3%、少分割照射群では 69.8%であった。(ブレティン本号の癌研究ハイライト(日本語訳)を参照)

「われわれは少分割照射による毒性の増加を非常に懸念していたため、多大な努力を払って被験者を長期間追跡しました。その結果、毒性は多少あるにしろ、標準的な放射線治療でみられる毒性と同等であることを幸いにも示すことができました」と Whelan 氏は述べた。

## 少分割照射の適用は慎重に検討すべきである

放射線腫瘍医らは、これらの研究結果を治療に取り入れることを検討しているが、米国国立癌研究所(NCI)癌治療診断部門の臨床放射線腫瘍学支部主任である Dr. Bhadrasain Vikram 氏は、次のように警告した。「これらの研究結果を、この試験の適格患者(切除断端陰性で、腋窩リンパ節への放射線照射が不要の患者)以外の患者にあてはめることはできないことを理解しなくてはなりません」。

また、これらの研究結果を、乳房部分照射に適用してはならない。乳房部分照射は、少分割照射を行うが、現在のところ臨床試験で試験中の実験的技法であると同氏は説明した。

しかし、試験適格基準に当てはまる女性に対する全乳房照射の場合、「きわめて確証的なデータであり、この照射方法が有用であることを示しています」と放射線

に関する臨床試験協力団体 Radiation Therapy Oncology Group の乳房委員会の長であり、ウィスコンシン医科大学の放射線腫瘍学部の教授である Dr. Julia White 氏は語った。「これは、一部の患者に対する米国の治療法に影響を与えたいと思います。また、それによって最も恩恵を受けるとされる患者は、標準的な放射線治療を非常に負担に感じている女性たち、すなわち放射線治療を受けるために遠距離通院し、

乳房切除術を選択する可能性のある女性たちであると思います」

---Sharon Reynolds

## 癌研究ハイライト

### ◆乳癌において低線量放射線療法は QOL への害が少ない

英国では、早期乳癌の女性に対して術後に少分割放射線療法(照射回数を減らし、一回当たりの線量を増やす)を用い、より低線量の放射線で治療されることが多い。2月5日発行の Lancet Oncology 誌オンライン版の報告によると、5年間の追跡調査の結果、この療法は女性のボディ・イメージなど QOL への弊害が標準的な線量の治療法に比べてわずかに少なかった。

英国癌研究所の Dr. Penelope Hopwood 氏らは乳癌放射線治療の標準化試験(Standardisation of Breast Radiotherapy: START) A または B に参加した 2,208 人の女性のデータをレビューした。START A 試験では乳癌女性は、補助放射線療法として 5 週間で 50Gy を 25 分割で照射される国際的標準療法、もしくは 5 週間で 39Gy または 41.5Gy を 13 分割で照射される療法に無作為に割り付けられた。START B 試験では乳癌女性は標準療法、もしくは 3 週間で 40Gy を 15 分割で照射する短期間の少分割放射線療法に無作為に割り付けられた。

両試験に参加した女性は乳房切除手術もしくは乳房温存手術(BCS)を受けており、試験 A では 78%、試験 B では 88%の女性が BCS を受けていた。大半の参加女性は乳房の大きさは中程度であり、腋窩リンパ節郭清はしているが腋窩への放射線照射は行ってい

ない。6 カ月間隔で、参加者に胸、肩、腕における痛み、腫脹、硬直、感覚、また同時に皮膚障害、ボディ・イメージに関するアンケートを行った。また、写真で記録を残し、研究者が客観的に胸部や皮膚の変化を評価できるようにした。

低線量の放射線照射(39Gy または 40Gy)を受けた女性は、2 つのより高線量(41.5Gy または 50Gy)の治療を受けた女性よりも、5 年後の皮膚状態は良好であった。少分割放射線療法を受けた女性は、標準療法を受けた女性と比較して 5 年後の QOL は同等であった。他の特定の症状で少分割放射線療法を支持する相違点がいくつかあったが、これらは統計学的に有意ではなかった。

「患者によるこれらの評価は、正常胸部組織への副作用が比較的少ない少分割放射線療法を支持するエビデンスを強固にする」と著者らは述べている。しかし、補助照射として少分割放射線療法と標準放射線療法のどちらを受けたかに関わらず、40%の女性は 5 年後のボディ・イメージに対して中等度から高度の不安があり、また、ほぼ 1/3 の女性が腕や肩に重度の痛みがあることから、外科治療や放射線療法後の QOL に関する患者による結果報告をさらに調査する必要性が明確に示された。

## ◆Chemo-switch とソラフェニブ療法は進行腎臓癌に有効

分子標的薬であるソラフェニブ(ネクサバル)と、chemo-switch(※薬剤の投与法を途中で切り替えるの意)療法」という方法を組み合わせた 3 剤療法が、進行腎細胞癌(RCC)の治療に有効である可能性が小規模第 2 相臨床試験によって示唆された。この治療法を受けた患者の無増悪生存期間(腫瘍の増大なしに生存した期間)と奏効率は、スニチニブ(スーテント)などの転移腎細胞癌に対する第 1 の治療を受けた場合と同等であった。この結果は Lancet Oncology 誌オンライン版で 2 月 15 日に発表された。

研究者らは患者に従来の化学療法、つまりゲムシタビン(ジェムザール)を最大耐量で投与した後、メトロノミック化学療法(metronomic chemotherapy)という頻回で低用量の化学療法をカペシタビン(ゼローダ)とソラフェニブで行った。メトロノミック化学療法とソラフェニブはどちらも腫瘍血管新生を阻害する。化学療法終了後もソラフェニブの投与を続けた患者もいた。

バルセロナにある Mar-IMIM 大学病院の Dr. Joaquim Bellmunt 氏が指揮する試験に参加した 40 人の患者は、未治療であり、転移腎細胞癌に対し

て一般的に行われる免疫賦活療法であるインターロイキン 2 やインターフェロン α を用いた治療の適応ではなかった。

試験期間中に半数の患者は部分寛解(30%以上の腫瘍縮小)し、17 人は不変であった。無増悪生存期間の中央値は、これら 40 人の患者では 11.1 カ月であり、全ての効果データを利用できた 34 人の患者では 12 カ月であった。研究者らによると、副作用は「軽度から中等度」であったが、7 人の患者は副作用で治療を完全に中止している。

本試験は、規模が小さく無作為化されていない等の欠点はあるが、この治療戦略は将来の試験において「さらに研究される価値がある」と、NCI 癌研究センターの泌尿器腫瘍学支部の Dr.Ramaprasad Srinivasan 氏は述べた。これらは転移腎細胞癌の初回治療として用いるソラフェニブの最も強力な結果であり、「ソラフェニブ単独療法で期待されていた効果よりも優れている」と同氏は指摘した。

## ◆DNA の増加や消失を数千の腫瘍において解読する研究

DNA コピー数変化として知られる、特異な種類の遺伝的変化を同定するために、数千の腫瘍を用いて大規模分析が行われた。これらの変化は、癌増殖中に染色体の領域が不適切に増幅あるいは欠失された時に起こる。今回の新しい試験により、コピー数変化の種類と程度を、これまでで最も包括的に捉えられるようになる可能性がある。

1 種類の腫瘍でみられるコピー数変化は、他のいくつかの腫瘍においても同様にみられることが多い、と研究者らは Nature 誌 2 月 18 日号で報告した。「癌を引き起こす遺伝的変化は種類の違う癌でも共通であることは以前からわかっていたが、本研究によってこの現象の理解が深まった」とダナファーバー癌研究所の主任研究者である Dr. Matthew Meyerson 氏は述べた。

今回の分析は 26 種類、3,100 個の癌で行われた。いくつかの癌では 150 以上の染色体領域で増幅や欠失が認められ、これまでコピー数変化と関連付けられ

ていなかった領域も多く含まれていた。これら染色体領域のどの DNA 部分が癌を悪化させるのか、また単に存在するだけで癌には影響しないのはどの部分なのかを同定するために、さらなる研究が必要である。

最もよくみられたコピー数変化は、染色体の比較的小さい部分(約 180 万 DNA 単位、つまりヒトゲノムの 0.03%の大きさ)もあれば、染色体腕や染色体全体の長さのずっと大きな部分もあった。コピー数変化の中には、MCL1 遺伝子や BCL2L1 遺伝子などの細胞死を制御する遺伝子ファミリーは、他のものよりも多く含まれていた。

「特定の病気ではコピー数変化が決定的に重要なことが解り始めている」と NCI 副所長である Dr. Anna Barker 氏は述べた。この研究内容で大規模な試験の結果が得られれば、癌において最も重要な変化を同定しようとする時に役立つだろうと、彼女は付け加えた。これらの研究を促進するため、著者らは研究データを Tumorscape のウェブサイトで公開している。



## ◆マイクロ RNA が乳癌の転移を促進する仕組みを解明

MiR-9と呼ばれるマイクロ RNA(以下 microRNA ※遺伝子の活性を制御する小さな RNA 分子)が、乳癌が他部位へ転移したり、生き延び増殖するために栄養を集める能力に重要である可能性があることが、Nature Cell Biology 誌オンライン版で 2 月 21 日に報告された。

ホワイテッド・バイオ医療研究所の Dr. Robert Weinberg 氏らは、乳癌細胞株において、miR-9 は細胞間接着や組織形成に働くタンパク質である E-カドヘリンの発現を抑制することを明らかにした。この結果は、腫瘍細胞が上皮間葉移行 (EMT) と呼ばれる形質転換を起こし、原発巣から離れ他の組織に浸潤する能力を獲得するということを意味すると、Dr. Li Ma 氏は述べている。よく知られた癌遺伝子である MYC によって、この microRNA が活性化されることも明らかになった。

研究者らは、乳癌マウスモデルを用いてこれらの活性パターンを確認し、普段は転移しない乳癌を移植したマウスモデルにおいて miR-9 を増加させると、多くの小さな肺腫瘍が出来ることを示した。逆に、特に転移しやすい乳癌を移植したマウスにおいて、miR-9 を阻害すると転移が減少した。

乳癌細胞株や乳癌マウスモデルを用いた実験によっ

て、miR-9 が、転移に加えて、腫瘍細胞における  $\beta$ -カテニンタンパクの活性化などのカスケード活性化を引き起こすことも示された。 $\beta$ -カテニンタンパクは、腫瘍血管新生で主要な役割を果たす VEGF の産生を導く。miR-9 を発現する乳癌細胞を移植したマウスの腫瘍では腫瘍中やその周辺に血管が豊富であった。

しかし研究チームは、E-カドヘリンを抑制し  $\beta$ -カテニンを活性化することは VEGF 活性増加に「必要だが十分ではない」ことを明らかにし、この効果に必要な他の miR-9 の標的が存在すると指摘した。

そのような標的のひとつは  $\alpha$ -カテニンであるかもしれないと、オーストラリア、アデレードの癌生物学センター所属の Dr. Yeesim Khew-Goodall 氏と Dr. Gregory J. Goodall 氏は付属解説で述べている。 $\alpha$ -カテニンタンパクは細胞中で  $\beta$ -カテニンの近くに存在し、VEGF 産生を導く  $\beta$ -カテニンの活性化を阻害することができる。

また、オーストラリアの研究者らは、miR-9 は転移性の乳癌や肝臓癌では活性があるが、限局性の乳癌や肝臓癌では活性がないことがほかの研究で示されており、この分子は複数の腫瘍において転移を促進する可能性があることも指摘した。

## クローズアップ

### ■化学療法による末梢神経障害

末梢神経障害は通常手・足先から始まり腕や脚に徐々に広がっていく。ピリピリ感やしびれ感のように感じられることもあれば、激痛や焼けるような痛み、あるいは温度に過敏になる場合もある。鋭い刺すような痛みがあり、シャツのボタンを留める、財布の中の硬貨を取り出す、歩くなどの正常な日常的動作が困難になることがある。これらの状態は化学療法による末梢神経障害 (CIPN) と呼ばれ、化学療法を受けた癌患者の 30~40% がこのような症状を経験すると推定される。

CIPN は、癌患者が治療を早期に中止する最も多い理由の一つである (CIPN の原因となる薬剤は囲み記事を参照)。一部の人では、化学療法を減量するか一時的に中断することにより症状が軽減され、数週間以内に痛みが和らぐ。しかし、それ以外の人では、化学療法中止後に症状が何カ月も何年も続き、永久に持続することさえある。

「末梢神経障害は著しく衰弱させる副作用とされます」と NCI 癌予防部門の緩和ケアプログラム責任者

Dr. Ann O'Mara 氏は説明し、「誰に発症するか、どの程度対処できるのか、われわれは予測することができません。予防や治療の観点から、この問題には多くの課題があります」と述べた。

臨床試験以外では、通常別のタイプの神経痛と似た方法、すなわち理学療法、マッサージや鍼などの補完療法、およびステロイド、抗うつ薬、抗てんかん薬、激痛に対するオピオイド(麻薬様物質)などの薬物療法の組合せにより、CIPN 症状を管理する。しかしこれらの治療法は本当に CIPN に有効であることが立証されておらず、実際末梢神経障害の治療に使用する薬剤のすべてはそれ自体に副作用がある。

## 神経障害を伴う生活

Cynthia Chauhan 氏は患者擁護活動家で癌コミュニティで精力的に活動している。彼女は、NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)、SWOG (Southwest Oncology Group) など NCI が支援する臨床試験グループに助言するいくつかの理事会・委員会に加わり、トランスレーショナル乳癌研究共同体 (Translational Breast Cancer Research Consortium) の患者擁護ワーキンググループ (Patient Advocate Working Group) の共同議長を務めている。また、末梢神経障害の辛さや現在の治療法の弱点もよく理解している。

2つの癌を経験した癌サバイバーである Chauhan 氏は約 15 年前に自然発生した特発性ニューロパチーと呼ばれる末梢神経障害を抱えて生きている。症状は、手足の激痛、激烈なしびれ感、ピリピリ感、および感温性の欠如などである。母親はステージ IV の卵巣癌治療中に慢性 CIPN を発症し、現在痛みのため睡眠がきわめて困難である。「母は神経障害を引き起こした薬剤なしには生きていられなかったでしょう。だから、その事実をもってマイナス面とのバランスをとっているのです」と Chauhan 氏は述べた。

続けて「私はもともと楽観主義者です。持っていないものではなく、持っているものに目を向けたいのです。私はまだ歩けますし手も使えます。私はアーティストですから私にとって手は大切なものです。今も手が使えるということはとても素敵なことです」と述べた。

彼女は神経障害に対しいくつかの薬物療法を試したが、いずれの全身薬も耐え難い副作用を引き起こした。現在彼女はリドガームパッチおよび誘導イメージ療法と瞑想により痛みに対処しており、誘導イメージ療法と瞑想は主に痛みから気をそらす役割をしているという。「何も痛みを止める術がありませんでした。常に私に

つきまといます。薬の効く人がいることは知っています。とても精通した医師の下で有効な薬物療法が見つければ、それは素晴らしいことです」「でも、わたしたち現在症状のある者には、基礎的、トランスレーショナルな研究がもっと行われることが必要なのです」。

### CIPN に関連する化学療法薬

- 白金化合物(シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン)
- ビンクリスチン
- タキサン系(ドセタキセル、パクリタキセル)
- エポチロン系(イクサベピロン)
- ボルテゾミブ
- サリドマイド
- レナリドミド

## 痛みを理解する

Chauhan 氏がメンバーとなっている NCI の **症状管理・健康関連 QOL 運営委員会** は、昨年メリーランド州ロックビルで会合を開き、これらの問題について議論した。この運営委員会は NCI に助言をするいくつかの委員会の 1 つで、臨床試験の効率を改善して、提案された治療仮説が迅速に患者の新しい検診、治療、予防の選択肢になるように活動する。

何が実際に CIPN を引き起こすのかについては、細胞レベルや組織レベルでまだほとんど推測の域を出ていない。周囲の体液の塩濃度が変化するため、または塩で神経インパルスが誘発されるチャネルが機能しなくなるため、神経が感作されるとの証拠がある。これらまたは別の変化が実際に神経構造を損傷している可能性がある(上の画像参照)。

「基礎的な病因は化学療法薬ごとに、また患者間でも異なるため、CIPN の原因を明らかにして予防・軽減する方法を特定するためには、臨床試験に加えて動物モデルを用いた研究がさらに必要です」と、ミネソタ州ロチェスターのメイヨークリニック乳癌研究部門の教授であり、運営委員会の議長である Dr. Charles Loprinzi 氏は述べた。

「多面的なアプローチが必要」と説明し、「動物で何が CIPN を引き起こしているか、どのような薬剤が予防と治療に有用であるかをさらに解明できれば一必ずしもその薬剤がヒトでも全く同じとは限りませんが、有望な化合物を選別する機会を得られるでしょう。動物で症

状をうまく軽減できる化合物は、ヒトを対象にした臨床試験に進める可能性があります」。

## 適切な説明方法を

Dr. Susan Niebur 氏は、母親として、炎症性乳癌のサバイバーとして自身の経験を記録しているブログ「Toddler Planet」に、「今までこれが発症しなかったのはとてもラッキーでした、本当に…。これはまさにこの 10 週間受けてきた化学療法(タキソール)の副作用と思われる。これが今週化学療法を中断している理由です」と、2007 年に末梢神経障害の経験を綴った。

「願わくば 1 週間の休薬期間に私の体が回復し痛みが軽減するといいいのですが…。すでに、私の脚は私が考えている以上に反応しており、左足を感じるができるのです(車椅子はいやです!)。わたしの右足は膝の上まで今なおピリピリして触ると痛いのですが、これもこの数日間ですなくなることを願っています」。化学療法の中止後 2 年以上、Niebur 氏はなお右足と時々手に残存性の神経障害を抱え、「現在これは主にしびれ感で、何よりも厄介なものです」と E メールに記した。

Niebur 氏が記述したような化学療法中および終了後の患者自身による転帰報告(PRO)は今後の CIPN 研究の重要な要素となるとされる。NCI が開発し、臨床試験で癌治療による有害作用の記録に通常使用されるツール CTCAE(有害事象共通用語規準)は、「この症状を十分理解する上で適切ではない」とし、「医療従事者が患者の症状を要約するのではなく、患者に自身の症状を直接記録してもらうのがはるかに望ましいのです」と Loprinzi 氏は述べた。

PRO には通常、様々な症状についてかなり詳細で正確な情報が含まれる。運営委員会は、EORTC-QLQ-CIPN20 と呼ばれる 20 項目の患者への質問票を含むいくつかのツールを特定し、これによりこのレベルの情報をより収集できるであろう。

## 今後の臨床研究

いくつかの新薬は CIPN または糖尿病や HIV に関連する神経障害の患者を対象にしたパイロット試験で有効性を示し、運営委員会は、その中のいくつかの有望な薬剤について、大規模プラセボ対照ランダム化臨床試験で引き続き検討することを推奨している。これらの

臨床試験の一部はすでに患者登録を開始しているが、他はまだ計画段階である。これらの臨床試験に関する詳細な情報は NCI のホームページでみるができる。

CIPN に関連する痛みの治療に有望と考えられる薬剤として抗うつ薬デュロキセチン(本号の「注目の臨床試験(原文)」参照)とベンラファキシンがあり、いずれもセロトニン/ノルエピネフリン再取り込み阻害薬である。その他の有望な薬剤は局所筋弛緩薬バクロフェン、抗うつ薬アミトリプチリン、鎮痛薬ケタミンである。

CIPN の発症を防ぐために、委員会は以下の薬剤の臨床試験を進めることを推奨した。静注カルシウムとマグネシウムは、オキサリプラチンの投与を受けた患者が参加した臨床試験で、CIPN 症状をプラセボの約半分に減少させた。グルタチオンと呼ばれるペプチドは、重金属に結合すると考えられ、白金製剤による化学療法を受けた患者を対象にした小規模な臨床試験で有望な結果を示した。アセチル-L-カルニチンは、動物モデルおよび糖尿病と HIV 患者で有効であった。他に抗酸化剤  $\alpha$  リポ酸がある。

薬理ゲノミクス試験も CIPN を発症しやすい患者の特定に役立つと期待されている。そのような試験がメイヨークリニックで計画され、タキサンやカルボプラチンの代謝を調節する遺伝子の変化が各人の CIPN 発症リスクにどのような影響を及ぼすかを検討する予定である。

「私は医療および研究を行う上で比較的慎重な人間ですが、この分野に関しては非常に高揚しています。われわれはまさに取りかかろうとしているのです。今後数年で試験結果が明らかになり、1 つか 2 つ、あるいはもっと多くの薬剤が患者に利益をもたらすと確信しています」と、Loprinzi 氏は述べた。

---Brittany Moya del Pino

# FDA 最新情報

## ■画像診断の不要な放射線被曝の低減に向けた対策

米国医薬食品局(FDA)は2月8日、広く用いられている3種の画像診断、すなわちコンピュータ断層撮影(CT)、ポジトロン断層法(PET)などの核医学検査ならびに透視診断による不要な放射線照射を減らす**新たな方針**について発表した。

CTなど電離放射線を用いる診断法が過剰に用いられ、検査の放射線量の管理がなされないことなどにより、一般集団全体の不要な癌リスクの一因となる可能性について近年研究者らの間で**懸念が高まっている**。

FDA 医療機器・放射線保健センター長の Dr. Jeffrey Shuren 氏は今回の方針を発表するプレスリリースで、「米国人が画像診断により被曝する放射線量は過去20年間で急激に増加した。FDA 方針の最終目標は、

画像診断の利益を支持しつつも、リスクを最小限に抑えることである」と述べている。

今回の方針で、画像診断装置の安全な利用(検査ごとに放射線量を最適化するなど)の推進、情報を得たうえの判断(放射線照射をともなう検査実施の妥当性について適切な説明をするなど)のサポート、放射線被曝に関する患者への啓発を行う。

FDA は CT および透視装置の製造元に対し、必要条件として機器の設計に新しい安全装置を導入すること、より安全な技術を開発すること、医療従事者が安全に使用できるよう適切な研修の実施要請から始める予定である。FDA は 3 月 30 日および 31 日に開催される公開の集会で要件の詳細内容について意見を募集する。

## ■慢性リンパ球性白血病の治療にリツキシマブを承認

FDA は慢性リンパ球性白血病(CLL)患者の治療に**リツキシマブ**(リツキサン)の使用を承認した。今回の承認は、CLL 未治療の患者に対する化学療法剤**フルダラビン**および**シクロホスファミド**との併用、または既承認薬が奏効しない患者への治療に適応とされている。リツキシマブは癌細胞表面の特異的抗原 CD20 に対するモノクローナル抗体である。リツキシマブが CD20 に結合することで、CD20 を発現する細胞に対し体内の免疫応答を引き起こす。

今回の FDA 承認は **2 件の臨床試験結果に基づいており**、いずれの試験でもリツキシマブと化学療法剤 2 種の併用により患者の腫瘍増殖を伴わない生存期間、すなわち無増悪生存期間の統計学的有意な改善が

認められた。完全寛解(癌の徴候がまったくない状態)率は、両試験ともにリツキシマブ+フルダラビン+シクロホスファミド投与群でフルダラビン+シクロホスファミド投与群のおよそ 2 倍となった。一方、3 剤併用投与群では一部の重篤な副作用の発生率が有意に高かった。

FDA は発表のなかで、リツキシマブは 2008 年以來 CLL 治療に承認された 3 番目の治療薬であると述べている。2008 年 3 月に FDA は CLL 患者の初期治療薬として**ベンダムスチン**(トリアンダ)、2009 年 10 月には治療に反応しない CLL 患者を対象に**オフアツムマブ**(Arzerra)を承認している。



## ■FDA が貧血治療薬のリスク管理プログラムを発表

赤血球生成促進剤(ESA)という抗貧血薬を癌患者に処方する医療従事者は、FDA の新たな要請により**リスク管理プログラム**に参加を義務づけられる。同プログラムは、癌患者への薬の適切な使用について医療従事者への研修の実施、および薬のリスクとベネフィットやFDA 承認を受けた適応について患者と話し合った記録文書の作成を求めている。また、医療従事者は患者に対し治療情報を提供し、ESA のリスクとベネフィットについて説明しなければならない。

今回の要請は、ESA のメーカーであるアムジェン社が FDA との合意のもとに実行するリスク評価・軽減戦略(REMS)プログラムの一環である。ESA にはエポエチンアルファ(プロクリット、エポジェン)およびダルベポエチンアルファ(アラネस्प)がある。

癌患者の研究データで ESA と死亡リスク上昇および腫瘍増殖の加速との関連性が**示された**ことを受け、FDA が実施した一連の規制措置としては今回が最新のものである。

FDA は、今回の要請により「多忙な医療従事者に新たな責任を負わせるものと承知している」と、FDA 医薬品評価研究センター(CDER)抗腫瘍薬製品室長である Dr. Richard Pazdur 氏は新プログラムについての会見で述べた。しかし癌患者にとってみれば、ESA 治療による利益と不利益のバランスは「微妙なところ

である」と Pazdur 氏は話す。実際、ESA 治療のリスクの可能性を理由として、化学療法中で治療の転帰が見込まれる患者には現在は**適応外となっている**。このリスク管理プログラムにより、患者が「置かれた状況で最善の選択ができる」ようになる、と Pazdur 氏は強調した。

ESA を癌患者に処方したい医師は、アムジェン社運営の APPRISE と呼ばれる研修・認証のプログラムを修了する必要がある。APPRISE に参加しない医療従事者は癌患者に ESA を処方することが禁じられる。

また、各病院も APPRISE プログラムに参加し、ESA を処方する院内の従事者が確実にプログラムに参加、遵守するシステムを確立しなければならない。医療従事者および病院の APPRISE 参加登録は 3 月 24 日に開始予定で、研修および認証までの期間は 1 年以内。その後 3 年ごとに再登録が必要となる。

ESA の REMS プログラムは「FDA にとっては新たな試みとなる」と CDER 抗腫瘍生物製剤部門の Dr. Patricia Keegan 氏は説明した。FDA はこれまで複数の薬を対象とした REMS を要請したことはなく、複数の適用がある承認薬の一つの適応だけを対象とした REMS を要請したこともなかった、と Keegan 氏は述べた。ESA は腎臓病や HIV 治療に関連した貧血のコントロール目的にも承認されている。

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ゲストディレクター報告【原文】

「放射線腫瘍学の活用による、治療効果の最大化と副作用の最小化」

Dr. Bhadrasain Vikram、Dr. James Deye、Dr. C. Norman Coleman の三氏が語る。放射線療法は、今世紀初頭から癌治療に使用されてきた。高用量の放射線治療は、癌細胞を死滅させるが、正常な細胞への影響も大きい。また、放射線治療による副作用の問題もある。3D 放射線治療など、新しい高用量照射技術が開発されているが、臨床試験を通して公的研究機関とデータを共有し合うことで、より良い治療効果を上げることができるであろう。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020310/page4>

---

## ◆特別レポート【原文】

---

### 「癌バイオマーカーの個別化」

ジョンズホプキンスキンメルがんセンターの研究者らは、DNA シーケンス技術を駆使し、臨床適用実現に向けて、個々の癌に対応した生物学的マーカーを開発している。染色体再配列と呼ばれる遺伝子変異を明らかにするため、次世代 DNA シーケンス技術を用いている。すでに、大腸癌患者においてバイオマーカーを用い、血中から癌による DNA 変異を検出することに成功している。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022310/page55>

---

## ◆注目の臨床試験【原文】

---

### 「化学療法により生じた末梢神経障害の疼痛治療」

化学療法により生じた疼痛を伴う末梢神経障害を有する癌患者における塩酸デュロキシセチンのランダム化第 III 相試験。(CALGB-170601)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022310/page7>

---

## ◆地域情報【原文】

---

### 「癌予防を目的とした子供の肥満対策」

先月、米国保健福祉省(HHS)の公衆衛生局長 Dr. Regina Benjamin 氏とミシェル・オバマ大統領夫人が、正しい食生活と運動の推進により、子供の肥満を防止するキャンペーンを発表した。子供の肥満が近年増加しており、子供の頃から肥満であると、成人も肥満となる可能性が高い。また、肥満は心臓病や糖尿病などの慢性疾患だけでなく、癌のリスクも増加させることから、子供の肥満対策は癌予防の観点からも重要である。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022310/page8>

---

## ◆その他の情報【原文】

---

「NCI の 2011 年度予算要求がウェブ上で閲覧可能」

「2 月 18 日、米国癌諮問委員会(National Cancer Advisory Board: NCAB)、  
2010 年度年次総会がベセズダにて開催」

「NCI、11 施設に癌システム生物学の研究費を助成」

「2 月 2 日大統領諮問委員会が一連の癌発症率の格差について発表」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022310/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>

すべての記事タイトル訳が読めます。

『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2010年2月23日号

監修者名 平 栄 (放射線腫瘍医/武蔵村山病院)  
九鬼貴美 (腎臓内科)  
辻村信一 (獣医学・農学、メディカルライター)  
小宮武文 (胸部内科医/NCI研究員・ハワード大学病院)  
林 正樹 (血液・腫瘍内科医/敬愛会中頭病院)  
顧問 古瀬 清行 (JMT0:日本・多国間臨床試験機構)  
久保田 馨 (肺内科/国立がんセンター中央病院)

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