

## 「世界との連携」 特別号

### ■解説

「科学が文化と出会うところ:保健外交のわざ」

### ■「世界との連携」記事

「国際医療サービス【原文】」

### ■NCIの国際癌研究一覧

### ■癌研究ハイライト

- ・前立腺癌のホルモン療法によって大腸癌リスクが高まる可能性
- ・リンチ症候群に対する検診は命を救い、費用効果的との報告
- ・貧血治療薬がトラスツズマブの抗癌作用を阻害する可能性
- ・メラノーマ治療薬に対する耐性原因の可能性に関する報告
- ・頭頸部癌に対する放射線治療は聴力低下を引き起こすかもしれない

### ■FDA 最新情報

「末期乳癌の治療に新たな選択肢が追加される」

「デノスマブが癌患者の骨関連疾患の予防に承認」

### ■CMS(公的保険メディケア・メディケイドセンター)情報

「メディケア諮問委員会、プロベンジ(前立腺癌免疫療法薬)データを審議」

### ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

NCI ウェブサイト Cancer.gov. 最新情報

その他の情報

# 解説

## ■ 科学が文化と出会うところ: 保健外交のわざ

癌への理解や癌患者の治療に関する研究、訓練、コミュニケーション、また癌発症のリスクが高い人々への情報提供という活動において国際的な連携がなされているが、このNCI キャンサーブレティン特別号では、NCIがそれをどのように支援しているのか、その一端をお伝えする。こうした連携はわれわれの成功には不可欠である。癌はきわめて大きな問題なので、できる限り包括的な方法で取り組めるようにあらゆるアイデアを結集させなくてはならない。

これが、米国にとって臨床研究における国際的な連携が何にもまして重要になっている理由の一つである。しかし、研究者や組織は、最優先であるデータの得られる協力関係に加え、驚くほどの、そして持続性のある相互利益を生み出すことができる自分たちのプロジェクトの他の一面について計画する時間を割くべきである。

途上国では癌のもたらす負担が大きいことが多いが、その途上国の仲間たちと手を組む先進国の代表者たちは、大使の役割を果たしている。われわれが当たり前と考えている技術、制度、情報を得ようと途上国の協力者たちが苦闘しているかもしれないことを、大使としてのわれわれは認識する必要がある。

もう一つ考えるべき重要な点は、われわれの連携のプロトコルである。米国国立衛生研究所(NIH)や他の米国連邦機関は、臨床研究に参加する被験者を保護するための政策や予防手段を堅持し、データの正確性やそのモニタリングに努めているが、それらの多くは、国境を越えて施行するのは困難かもしれない。われわれは、米国内と同様に、国外での研究においても「ベストプラクティス(最良の医療)」を奨励し、推進しなくてはならない。

そして、外国の協力者たちとやりとりするとき、彼らの習慣、文化、国全体としての特徴、法律や規則を、地元の地域社会や地方、国のレベルで尊重しなくてはならない。あらゆるプロジェクトにより、彼らの研究の基盤や能力(たとえば生物検体の集積の場など)を強める機会が生み出される。さらに、われわれのやりとりは、プロとしての相互の尊敬の上になりたかねばならず、外国の協力者たちはチームの欠かせない一員である。このことは、計画、実施、データ解析、発表のなかで明らかにすべきである。

つまり、こうした連携は科学に貢献すべきであるが、ま

た国家間の関係を強化し両国の研究能力を増大させ、他の模範となる必要もある。

そうした国際的な連携はどのようなものだろうか。今月はじめ、**米国—ラテンアメリカ癌研究ネットワーク**(the United States—Latin America Cancer Research Network)は、新たな乳癌パイロットプロジェクトを開始して、その良い例を示した。

この研究には、アルゼンチン、ブラジル、チリ、メキシコ、ウルグアイの20以上の病院と研究機関のスタッフが参加し、ラテンアメリカのステージIIまたはIIIの乳癌患者の分子プロファイルの分布を検討することを目的とする。試験担当医師らは、この患者たちの腫瘍の分子プロファイルとネオアジュバント(術前)療法の効果との相関を明らかにしようとしている。

乳癌には、さまざまな遺伝子または臨床的特徴をもつ多くの分類型があることはすでにわかっている。また、先進国の女性よりもラテンアメリカの女性に乳癌が少ないことも知られている。この研究の対象者の遺伝的特性、分子プロファイル、臨床効果から学ぶことによって、乳癌の分類法やさまざまな型に対する最適な治療法の決め方などについて理解が深まるだろう。

このプロジェクトの保健外交は細部に宿っている。研究デザイン、臨床プロトコル、インフォームドコンセントおよび症例報告書の作成は、公衆衛生、国際業務、マネージメント、法律、経済という各分野から集まる委員会を通じて国際的パートナーと協力して行った。協力者たちはワークショップやオンラインセミナーに参加し、生物検体採取、病理学、バイオマーカー評価、治療効果の評価の標準手順の開発に寄与した。

既にバイオバンク、ITシステムを持つ国の中にはあったが、ラテンアメリカの参加5カ国は、この研究で集める検体の保管のためのベストプラクティスと生物情報工学(バイオインフォマティクス)計画とシステムに基づいて自国内にこうしたインフラを確立することになる。

要するに、米国や他の先進国で標準となりつつある最新のゲノム技術、応用技術を取り入れた臨床試験を将来、彼らが行えるように、われわれは彼らの研究のインフラを強化しているのである。

インフラ改善は、国際研究協力における良い外交の一要素でしかない。(他の要素については補足記事を参照)最終目標は、われわれの協力者を同等のパートナーとし、彼らにはまだないかもしれない訓練や応用技術などの分野の発展を強化することだ。

こうした協力を推進しながら、継続的に重きを置くべきは科学であり、癌患者とその医師たちの利益である。これ

がエリート主義とリーダーシップの違いであり、このリーダーシップこそが真のパートナーシップをつくる。

---Dr.Jorge Gomez

NCI ラテンアメリカ癌プログラム開発室 (Office of Latin American Cancer Program Development)  
責任者

### 研究パートナーシップの強化法

- 相手国の文化、保健医療、研究ネットワークについて学び、パートナーの能力を知る。
- 組織としてのコミットメントを深めるために、協力者との個人的関係を培う。
- 文化的特性について意思疎通をはかる。言語は単なる技術的障壁にすぎない。本当の障壁は、相手国の文化、習慣を尊重する方法で意思疎通する方法にある。
- 現場での訓練、分かち合い、教育のあらゆる機会をとらえる。
- 施設、研究者、患者に今後も役立ち仕組みを残す。
- 短期の訪問を通じ、あらゆるレベルで研究者たちが交流できる機会をつくる。
- 相手国の研究者と協力してデータ管理、解析計画をつくる。
- 公表、論文著者、国内外の学会発表などについて、あらかじめ合意しておく。これによって、公平な土壌が確立され、相互の信頼と尊敬を築ける。
- 予算計画だけでなく、他の協力形態のための資金を計画する集まりへの出張も含める。
- 相手国の法律や規制に従う。米国被験者保護局 (Office of Human Research Protections) や研究先の IRB (倫理委員会) の方針や規則に従う。

# 「世界との連携」要旨

(以下、要旨のみ)

## ◆国際医療サービス【原文】

### 「バングラデシュにおける癌治療の進展」

Dr. Richard Love 氏 を代表とする国際乳癌研究財団(IBC RF)は、バングラデシュで放射線治療センターの開設に携わっている。IBC RF は、すでにバングラデシュで、地元と協力して無料の乳房クリニックを開設した。同医師と IBC RF は、17 年間ベトナム、フィリピン、モロッコなどの経済的に豊かでない国々で、文化の差を乗り越えて、放射線治療や低コストで副作用の少ない治療法を提供してきた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/113010/page3>

### 「人的資源の育成: 発展途上国における癌治療・研究を指導する癌専門家チーム」

New England Journal of Medicine 誌の最新号によると、現在の癌発生率の傾向からすれば、2020 年までには癌の大半は発展途上国で発生するようになるという。これらの国々では、もっとも基本的な癌治療や放射線機器すら入手できない。そのため、これらの国々では、優秀な医師や研究者が最新設備のある施設での仕事や招聘の機会を得て海外へ流出するという事態に直面している。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/113010/page4>

### 「ラテンアメリカの癌コミュニケーションの関係者が NCI のワークショップに参加」

11 月 11、12 日にリオデジャネイロで NCI とブラジルがん研究所とスーザン・G・コーメン・フォー・ザ・キュア(米国乳癌団体)共催の「メディアにおける癌研究: 南北アメリカ科学ジャーナリズムのためのワークショップ」が開催され、ラテンアメリカ 5 カ国および米国より 40 名を超えるジャーナリストやコミュニケーション関係者が参加した。これらの国は、昨年発足した [United States-Latin America Cancer Research Network \(US-LA CRN\)](#) 参加国である。癌研究や治療の最新情報および最新医療技術の評価をどのように行っていくかが話し合われた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/113010/page5>

### 「癌治療における文化の相違を考える」

回復の見込みのない小児癌患者とその家族に終末期ケアについて話すことは、腫瘍外科医にとって最も困難な役割の一つである。特に患者の文化背景によって、その死生観、痛みに対する考え方などが多様であるため緩和ケアに対する考え方も異なってくる。他国を横断的に医療を行うには、患者やその家族の文化を尊重して医療に反映させる「文化能力」が重要である。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/113010/page6>

# NCI の国際癌研究一覧

(注:各名称とも便宜上翻訳したものです。各詳細説明は省略しています。原文をご覧ください)

## 基礎および臨床研究

- ・AIDS Malignancy Consortium(AMC) 「エイズ悪性腫瘍コンソーシアム(AMC)」
- ・Rapid Access to Preventive Intervention Development (RAPID)  
「予防剤開発への迅速アクセス(RAPID)」
- ・The Chernobyl Tissue Bank (CTB) 「チェルノブイリ組織バンク(CTB)」
- ・Cohort Consortium 「コホート・コンソーシアム」
- ・The Breast and Prostate Cancer Consortium「乳癌・前立腺癌コンソーシアム」
- ・Epidemiology and Genetics Research Program (EGRP)  
「疫学・遺伝学研究プログラム(EGRP)」
- ・International epidemiological Databases to Evaluate AIDS (IeDEA)  
「エイズ評価のための国際疫学データベース(IeDEA)」
- ・Post Genome-Wide Association Initiative 「ポスト・ゲノム・ワイド関連イニシアチブ」

## バイオインフォマティクス

- ・Biometric Research Branch (BRB) - ArrayTools 「バイオメトリック研究支部(BRB)-ArrayTools」
- ・cancer Biomedical Informatics Grid (caBIG®) 「癌生物医学情報科学グリッド caBIG® 」

## 受け入れ・インフラの整備

- ・Centers for AIDS Research (CFAR) program 「AIDS 研究センター(CFAR)プログラム」
- ・Ireland-Northern Ireland-NCI Cancer Consortium (AICC)  
「アイルランド-北アイルランド-NCI 癌コンソーシアム(AICC)」
- ・Middle East Cancer Consortium (MECC) 「中東癌コンソーシアム(MECC)」
- ・Office of Latin American Cancer Program Development (OLACPD)  
「ラテンアメリカ癌プログラム開発局(OLACPD)」
- ・United States-Latin America Cancer Research Network  
「米国-ラテンアメリカ癌研究ネットワーク」
- ・Office of China Cancer Programs (OCCP)  
「中国癌プログラム局(OCCP)」

## 癌制御・予防

- American Russian Cancer Alliance (ARCA) 「米国-ロシア癌アライアンス(ARCA)」
- ・Breast Health Global Initiative (BHGI) 「胸部健康グローバルイニシアチブ(BHGI)」
- ・Chemopreventive Agent Development Research Group 「化学予防剤開発研究グループ」
- ・InterSCOPE Consortium 「インターSCOPE コンソーシアム」(ウェブサイトなし)

## 癌の発見・診断

- ・AIDS and Cancer Specimen Resource (ACSR) 「エイズ・癌検体リソース(ACSR)」
- ・Early Detection Research Network (EDRN) 「早期発見研究ネットワーク(EDRN)」
- ・The International Cancer Screening Network (ICSN) 「国際癌検診ネットワーク(ICSN)」
- ・International Leukemia/Lymphoma Molecular Profiling Project 「国際白血病/リンパ腫分子プロファイリングプロジェクト」

## 癌治療

- ・International Clinical Trials 「国際臨床試験」

・International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR)

「国際癌治療・研究ネットワーク(INCTR)」

・Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM)

「癌補完代替医療局(OCCAM)」

---

**基金** (NCI は米国と協同で癌研究を行う海外の研究者らに資金援助している。詳細は以下の通り)

・Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS) Funding Opportunities

「癌制御・人口学部門(DCCPS)資金提供」

・International Research Grants Portfolio 「DCCPS 国際研究助成金ポートフォリオ」

・Office of China Cancer Programs Funding Opportunities 「中国癌プログラムに対する資金援助」

・Office of International Affairs Funding Opportunities 「国際財政支援局」

---

## 医療の質

・International Palliative Care Resource Center (IPCRC) 「国際緩和ケアリソースセンター(IPCRC)」

---

## 研修

・Ireland-Northern Ireland-NCI Cancer Consortium Fellowships and Training

「アイルランド-北アイルランド-NCI 癌コンソーシアムのフェローシップおよび研修」

・NCI's Summer Curriculum in Cancer Prevention 「NCI の癌予防夏季カリキュラム」

・NIH Visiting Program 「NIH 訪問プログラム」

・Short-term Scientist Exchange Program (STSEP) 「短期研究者交換プログラム(STSEP)」

・United States-Japan Cooperative Cancer Research Program (USJCCRP) 「米国-日本共同癌研究プログラム(USJCCRP)」

---

## 地域別プログラム

### アフリカ

・Centers for AIDS Research (CFAR) Program 「エイズ研究センター(CFAR)プログラム」

・Ghana Prostate Cancer Study 「ガーナ前立腺癌研究」

・Strengthening Capacity for Research for HIV-Associated Malignancies in Africa

「アフリカ HIV 関連癌研究の基底強化」

### アジア

Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM)

「癌補完代替医療局(OCCAM)」

・Office of China Cancer Programs (OCCP) 「中国癌プログラム局」

・Shanghai Women's Health Study 「上海・女性の健康スタディ」

・Studies among workers exposed to benzene in China 「中国労働者のベンゼン曝露スタディ」

・U.S.-India Activities on Prevention of Sexually Transmitted Infections and HIV/AIDS

「米国-インド性感染症および HIV/AIDS 予防活動」

・United States-Japan Cooperative Cancer Research Program (USJCCRP)

「米国-日本共同癌研究プログラム(USJCCRP)」

### カナダ

・Childhood Cancer Survivor Study 「小児癌サバイバースタディ」

### ヨーロッパ

・Ireland-Northern Ireland-NCI Cancer Consortium (AICC)

「アイルランド-北アイルランド-NCI 癌コンソーシアム(AICC)」

### ラテンアメリカ

・Office of Latin American Cancer Program Development (OLACPD) 「ラテンアメリカ癌プログラム開発局(OLACPD)」

・United States-Latin America Cancer Research Network 「米国-ラテンアメリカ癌研究ネットワーク」

### 中東

・Middle East Cancer Consortium (MECC) 「中東癌コンソーシアム(MECC)」

# 癌研究ハイライト

## ◆ 前立腺癌のホルモン療法によって大腸癌リスクが高まる可能性

大規模後ろ向き集団研究によると、男性ホルモンを低下させる前立腺癌の治療が大腸癌のリスクを高める可能性が示唆された。テストステロンや PSA 値を下げるために性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アゴニストや精巣を外科的に取り除く手術 (精巣摘除術) による治療を受けた男性では大腸癌のリスクが 20~40% 増加した。これらの**研究結果**は、Journal of the National Cancer Institute 誌電子版 11 月 10 日号で報告された。

SEER-Medicare データベースで確認できた約 108,000 人の前立腺癌患者のうち半数以上が、1993~2002 年の間にアンドロゲン除去療法を受けていた。これら患者のうち 90% は GnRH アゴニストによる治療を受け、残りは精巣摘除術を受けていた。前立腺癌の診断後、約 5 年間追跡調査が行われていた。

肥満、糖尿病、放射線治療などの交絡因子を調整する

と GnRH アゴニストには用量反応効果があり、治療期間が長いほど大腸癌リスクが高まることを研究者らは見出した。大腸癌リスクは、ホルモン療法を受けていない前立腺癌患者と比較すると、GnRH アゴニスト療法を 13~25 カ月間受けた患者では 19%、25 カ月以上受けた患者では 31%、精巣摘除術を受けた患者では 37% 上昇した。

筆頭著者であるスイスの Kantonsspital St. Gallen の Dr. Silke Gillissen 氏らは、アンドロゲン値と大腸癌リスクが逆相関することは生物学的に妥当であると述べた。「アンドロゲン受容体は人間の大腸の正常組織にも悪性組織にも存在する。様々な動物実験において、アンドロゲン投与は大腸癌発生を抑制し、アンドロゲン除去は大腸癌発生を促進する」と筆者らは記している。さらに、米国では毎年約 50 万人の男性がアンドロゲン欠乏症を発症するので、この事実は「前立腺癌の分野にとどまらずより大きな意味を持つだろう」と述べた。

## ◆ リンチ症候群に対する検診は命を救い、費用効果的との報告

大腸癌や子宮体癌 (子宮内膜癌) などの癌に罹患しやすくなる遺伝疾患に対して遺伝子検査を含む検診を大規模に行うことは、命を救い、費用効果的であることが新しい**研究**によって示唆された。このリンチ症候群という疾患は、4 つの遺伝子の変異が原因であり、これらの遺伝子産物は DNA ミスマッチ修復に関わる。DNA ミスマッチ修復の欠陥により、異なる種類の癌発生だけでなく、複数の癌の同時発生や、しばしば若年での発癌リスクも高まる。

Cancer Prevention Research 誌電子版 11 月 18 日号で発表されたこの研究では、Archimedes というコンピューターシミュレーションモデルを用いて、米国の人口を反映する大規模集団における癌発生率や死亡率が、リンチ症候群に対する 20 種類の検診方法を行うことでどのように影響されるかを分析した。各検診方法は、リスク評価を開始する年齢と遺伝子検査を実施するかどうかのリスク閾値が異なっていた。

PREMM1、2 というリスクモデルを用いて、25、30、

35 歳の人々のリスク評価を行い、DNA ミスマッチ修復遺伝子に変異を持つ確率が 5% 以上の場合は遺伝子検査を追加する検診法により、大腸癌は 12.4%、子宮体癌は 8.8% も低下する可能性が判明した。この検診法にかかる質調整生存年 (quality-adjusted life year) 当たりの平均コストは 26,000 ドルであり、マンモグラフィなどの一般的な検診法と同程度であったと、共著者であるミシガン大学の Dr. Stephen Gruber 氏はこの研究の記者会見で述べた。

この研究により、(リンチ症候群の検診は)「どのように行うのが医学的に最も効果的で、また費用対効果が高いのか」が明らかになると、筆頭著者であるユタ州の Huntsman Cancer Institute の Dr. Randall Burt 氏は言った。リンチ症候群の患者に適切な検診を行えば、大腸癌による死亡リスクは一般人口と同程度まで減少すると、同氏は付け加えた。

いくつかの試算によると、米国では 375 人に 1 人程度がリンチ症候群であると、オハイオ州立大学総合がん

センターの Heather Hempel 氏は会見で述べた。現在の検診は、リンチ症候群で起こりうる癌が診断された患者に限定して行われていると、Hempel 氏は言った。同氏は今回の研究には参加していない。もし患者に特徴的な遺伝子変異が見つければ、その家族は同じ変異がないかどうか検査を受ける。しかしこの方法でさえ現在も実施は困難であると、Hempel 氏は強調した。

今回の結果は、コンピュータ・シミュレーションモデルのみに基づくことに注意することは重要であると、NCI の癌制御・人口部門の Dr. Martin Brown 氏は述べた。また、費用対効果の観点からすると、このモデルにはメディケアにおける費用だけが考慮され、追加の自己負担金、検査や関連処置にかかる時間は考慮されていないと、同氏は指摘した。

## ◆ 貧血治療薬がトラスツズマブの抗癌作用を阻害する可能性

癌患者の貧血や疲労感に対して投与されることがある遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) が、トラスツズマブ (ハーセプチン) の抗癌作用を阻害する可能性があることが、テキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンターの Dr. Zhen Fan 氏が指導する研究者らによって Cancer Cell 誌 11 月 16 日号で報告された。トラスツズマブは HER2 タンパクを過剰発現する乳癌の治療に用いられている。

乳癌細胞株を用いた実験において、10 のうち 4 つの細胞株が HER2 と、rHuEPO の天然型であるエリスロポエチンの受容体 (EpoR) の両方を発現している事が判明した。また HER2 陽性乳癌患者の組織検体では、15 のうち 13 検体で EpoR が見つかった。EpoR と HER2 両方を発現する 3 つの乳癌細胞株を、トラスツズマブを加えて培養すると細胞の生存と増殖は低下した。しかし、これらの細胞株を rHuEPO とトラスツズマブ両方を添加して培養すると、治療を生き延びた細胞の割合は 3 つ全ての細胞株で大きく増加した。同様に、トラスツズマブの細胞移動と浸潤に対する阻害作用は、rHuEPO 存在下では低下した。

EpoR と HER2 両方を発現する腫瘍をマウスに移植し、トラスツズマブで治療を行うと腫瘍は縮小もしくは増殖が停止した。治療に rHuEPO を追加すると、無治療の

場合よりはゆっくりであるが、腫瘍は増殖を続けた。

著者らは、トラスツズマブが阻害する経路と相互作用し再活性化させるような細胞シグナル経路を rHuEPO が活性化することを発見した。さらに rHuEPO は、トラスツズマブの癌細胞への効果を仲立ちする PTEN という癌抑制遺伝子を不活化するようである。

この阻害が臨床の場でも起こるかを調べるために、HER2 を過剰発現している転移乳癌患者で、トラスツズマブと rHuEPO 両方を投与された 37 人の女性と、rHuEPO は用いずトラスツズマブのみ投与された 74 人の診療記録を調べた。治療開始後 1 年目において病勢が悪化することなく生存していた患者割合は、トラスツズマブのみ投与された場合は 40% であったが、トラスツズマブと rHuEPO 両方投与された場合は 19% であった。

著者らはこの分析は後ろ向き研究であり、患者数も少ないと警告している。rHuEPO を投与されていた女性は、血球数を増やす必要のない患者よりも重症であった可能性があり、このことは生存率データに影響する。今回の観察結果を確かめるために、「前向き臨床試験が必要である」と著者らは記した。「もし確認されれば、われわれの発見は HER2 を過剰発現する乳癌患者の臨床診療に大きな影響があるだろう」と著者らは結論した。

## ◆ メラノーマ治療薬に対する耐性原因の可能性に関する報告

複数の初期臨床試験で PLX4032 と呼ばれるメラノーマに対する新薬の展望が公表されたが、数カ月後には、2 つの研究でこの新薬が一部の患者では最終的に作用しない原因が調べられた。癌治療では単剤での分子標的療法に対する耐性は時間とともにほぼ不可避であると考えられている。Nature 誌 11 月 24 日号に掲載され

たこれらの新たな研究は、PLX4032 に対する耐性原因かもしれない分子変化を示し、この耐性を克服する戦略を提案している。

PLX4032 は、BRAF 遺伝子の V600E として知られている変異に起因する MARK 経路を通る過活性細胞シグ



ナリングを阻害する。薬剤耐性によく認められるメカニズムの1つは、薬剤の結合を防止する二次変異である。しかし Nature 誌に掲載された2つの研究は、BRAF 遺伝子で二次変異が生じない場合に薬剤耐性が起きる可能性を示唆した。

ダナファーマー癌研究所の Dr. Levi Garraway 氏らによる1つ目の研究では、臨床的に関連のある耐性メカニズムとこの耐性を克服する方法を特定するための戦略を示した。この戦略を用いて、研究者らは MARK 経路の活性化を導く COT と呼ばれるタンパク質をコード化している遺伝子の変異を特定した。COT の発現は、PLX4032 または MEK 阻害剤による治療後に再発した患者から採取したメラノーマ細胞と組織の PLX4032 耐性と関連していた。(MEK は MAPK 経路の成分である)。

PLX4032 使用後に再発した一部の患者は、すでに MAPK 経路が再活性化されているという仮定に基づいて MEK 阻害剤の第2相臨床試験に参加していると、カ

リフォルニア大学(ロサンゼルス)の Dr. Roger Lo 氏が率いる2つ目の研究の筆者らは記した。Lo 氏のチームは、メラノーマ患者12人中5人が MAPK 経路の活性化により PLX4032 に対する耐性を獲得していたことを発見した。これは、N-RAS と呼ばれる発癌遺伝子の変異、または、成長因子受容体 PDGFR-beta 値が増加したことが原因とみられた。

両試験の筆者らによると、多数の経路をターゲットとする併用療法は、この耐性に打ち勝つことが可能かもしれない。Science Signaling 誌11月23日号に掲載された3つ目の試験の結論も同様であった。マサチューセッツ総合病院がんセンターとハーバード大学医学部の Dr. Jeffrey Settleman 氏率いるチームは、BRAF 遺伝子の余分なコピー(増幅)が MEK 阻害剤と BRAF 阻害剤の耐性原因であることを突き止めた。追加試験は、MEK と BRAF を共に阻害することで、この耐性メカニズムを克服できる可能性、あるいは、防止できるかもしれないことを示唆した。

## ◆ 頭頸部癌に対する放射線治療は聴力低下を引き起こすかもしれない

放射線治療を含む頭頸部癌に対する治療はしばしば聴力低下を引き起こし、その障害はかなりの割合で永久的である可能性があるとの、ブラジルの研究者らによる研究結果が Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery 誌11月号に掲載された。

この症例対照試験には282人が参加した。症例群の対象者は、化学療法の併用如何を問わず放射線治療を行った頭頸部癌患者で聴覚系が照射範囲に含まれていた。対照群は、健康な人や聴力障害を引き起こす治療を受けていない癌患者であった。両群とも年齢中央値はほぼ61歳であった。

追跡調査中央値7年以上で、標準的な聴力検査方法による測定の結果、症例群ではおよそ72%に聴力低下が起こったのに対して対照群ではおよそ49%であ

ったと、A.C. Camargo 病院(ブラジル・サンパウロ)の聴覚部門の Christiane Schultz 氏らは発表した。

両群で一番多く起こった聴力低下は内耳障害(感覚神経)に関連していたが、重大な聴力低下に関しては対照群より症例群の方が統計的に有意であった。さらに症例群では、重度の障害を意味する聴力低下の報告(規定の質問票による)ははるかに多かった(19.1%対2.8%)。

聴力低下は社会的孤立や精神的な抑うつを招く可能性があるため、この副作用に注意することは重要であると研究者らは記した。さらに、「癌治療を受けた患者の生活の質に対する懸念は必然的に大きくなってきており、聴力低下の判定はより良い社会復帰を可能にするためのそのような研究の一部となるべきである」と述べている。

# FDA 最新情報

## ■ 末期乳癌の治療に新たな選択肢が追加される

米国食品医薬品局(FDA)は、末期乳癌に対して、2種以上の化学療法での治療歴のある女性における転移乳癌の治療薬として、**メシル酸エリブリン** (Halaven)を承認した。

エリブリンは海綿動物(クロイソカイメン、学名 Halichondria okadai)由来の合成化合物である。本剤は微小管形成を阻害することにより、癌細胞の増殖を抑制すると推定されている。エリブリン注射剤による治療の条件は、早期または末期乳癌に対するアントラサイクリン系およびタキサン系薬剤による治療歴があることである。

FDAによるエリブリンの承認は第3相試験(EMBRACE試験)のデータに基づいている。6月に行われた米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次総会で発表された予備**結果**によると、エリブリン投与群の全生存期間の中央値は、対照群の中央値より2.5カ月長かった。エリブリン投与群の全生存期間の中央値は13.1

カ月であり、単剤投与群では10.6カ月であった。

本試験は、化学療法レジメンを過去に2種以上受けている転移乳癌の女性患者762人を対象とした。患者は、エリブリン投与群または腫瘍専門医が選択した薬剤での単剤治療群に無作為に割り付けられた。

主な副作用は、感染防御白血球の減少(好中球減少)、貧血、白血球数の減少(白血球減少)、抜け毛(脱毛)、倦怠感、悪心、衰弱(無力症)、神経損傷(末梢神経障害)、および便秘であった。

「他の薬剤で治療歴のある進行末期乳癌患者の治療選択肢は限られています」とFDA医薬品評価研究センター抗腫瘍製品室長のDr.Richard Pazdur氏は声明で述べた。「Halavenは生存期間延長に明らかかな有効性を示しており、女性患者にとって重要な新しい選択肢となります」。

## ■ デノスマブが癌患者の骨関連疾患の予防に承認

モノクローナル抗体製剤である**デノスマブ**は、骨折リスクが高い閉経後女性の骨粗鬆症の治療を目的として2010年6月に承認されたが、固形腫瘍からの骨転移を有する患者における骨関連事象の予防を目的として、より高用量での追加承認を取得した。臨床試験においてデノスマブは、さまざまな種類の癌患者が骨折や脊髄圧迫を発現したり、骨痛のための手術や放射線治療の必要性が生じたりするまでの期間を延長したという点で、**ゾレドロン酸**(ゾメタ)より優れていた。

デノスマブは、癌患者への投与時(製品名:Xgeva)と、骨粗鬆症患者への投与時(製品名:Prolia)では安全性プロファイルが異なっている。また、骨粗鬆症患者にはデノスマブ60mgを6カ月に1回投与癌患者には4週間に1回デノスマブ注射剤120mgを投与す

るのに対し、癌患者ではXgevaがより高用量で頻回の投与となる。

「Xgevaは、癌による骨合併症を減少する目的の既承認薬とは作用機序が異なります」とFDAのDr.Richard Pazdur氏は言う。総計5723人の患者を対象とした3つの国際的な大規模臨床試験では、乳癌の女性患者と前立腺癌の男性患者の治療において、デノスマブがゾレドロン酸より優れていた。これらの薬剤は、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、腎癌、小細胞肺癌などの癌患者では同等の有効性を示していた。しかしながら、デノスマブは多発性骨髄腫または、その他の血液癌の患者に対する適応では承認されていない。

## ■ メディケア諮問委員会、プロベンジ(前立腺癌免疫療法薬)データを審議

11月17日、メディケア諮問委員会は前立腺癌免疫療法薬 sipuleucel-T[シプロイセル T](市販名:プロベンジ [Provenge])に対して比較的強く支持することに合意した。メディケアの科学的根拠開発・保険適用範囲諮問委員会(Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee; MEDCAC)は、現存のデータによりプロベンジが米国食品医薬品局(FDA)の承認した適応において有効であることを概ね認めた。FDAの承認したプロベンジの適応は、疾患症状がほとんどないか皆無である転移性前立腺がん患者男性への治療に対してである。委員会の決定は今年前半に設立された米国全国保険適用範囲分析会議(National Coverage Analysis; NCA)の一部として行われたものであり、NCAがシプロイセル T 治療をメディケアの保険適用範囲内に収めるかどうかを判断することになる。

2010年4月にFDAはシプロイセル T を承認した。この承認はIMPACT試験と呼ばれる第3相臨床試験結果に基づいて行われた。この治療は患者自身から採取した白血球から調整した細胞を用いた治療であるため、自己由来細胞免疫療法と呼ばれるが、転移性のホルモン不応性前立腺癌患者男性の全生存期間の中央値を、プラセボ投与の対照群よりも4.1カ月延長させた。またこの治療による重篤な副作用はほとんど認められなかった。

担当者によれば、この治療では4~6週間に3回行われるワクチン接種が行われ、その総費用は93,000ドルであるが、この治療を全国のメディケアを扱う保険業者すべてに対し保険適用範囲として扱わせるかどうかという問題についていくつかの疑問が生じたため、NCAが発足したという。

委員会では当該治療に関する一連の提議案に対して、1から5までの評価点をつけるやり方で投票が行われた。賛同しかねると思われる場合は1、高く評価する場合は5と評価する。症状のないか軽度の転移性前立腺癌患者男性における全生存期間の延長を裏づける科学的根拠の正当性に関する提議案では、委員会の平均評価点は3.6であった。また、ブルークロス・ブルーシールド技術評価センターによって独自に行われた技術評価では、シプロイセル T の有効性を裏づける科学的根拠は「中等度」であった。

委員会はシプロイセル T の全生存期間延長を示す臨床試験結果により、重度症候性の転移性前立腺癌患者男性や非転移性前立腺癌患者男性などに対する、いわゆる適応外使用が期待されるかという点に関しては否定的であった。この提議案に対する委員会の平均評価点は1.2であった。

会議のパブリックコメントの間、医学的専門家や患者団体代表はシプロイセル T への支援強化をロクに訴えた。シプロイセル T 以外の転移性ホルモン製剤不応性前立腺癌に対する唯一の承認薬である化学療法治療薬のドセタキセルには強い毒性があり、使用をためらう患者が多いと何人かの発表者がコメントした。カリフォルニアの前立腺癌専門医グループのDr. Mark Scholz氏は、「今や比較的全身状態が悪い患者に対しても、生活の質を落とすことなく投与できる効果的な治療薬が存在するのです」と述べた。

しかし委員会での議論のなかで、委員からはシプロイセル T とFDA承認を得た臨床試験に関する数々の質問が出された。そのなかで、IMPACT試験のシプロイセル T 投与群に含まれる多くの男性患者が最終的にドセタキセル投与へと移行したという事実は全生存期間の数値を混乱させるものではないかといった疑念があった。しかし、今年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)の年次総会で示された試験データの追加解析によれば、シプロイセル T 治療による全生存期間への影響はドセタキセル投与とは独立してみとめられるものであり、コロンビア大学のハーバート・アーヴィング総合がんセンターのDr. Daniel Petrylak氏は委員会に対して述べた。

また、プラセボ投与群のうち約3分の2が(増悪所見が認められた時点で)シプロイセル T 投与に移っており(「クロスオーバー」)、将来の使用可能性のため試験への登録時に採取・凍結保存されていた自己細胞から調整した免疫治療薬の投与を受けているため、これが全生存期間にどのような影響を与えているかは不明であるとの意見を表明した委員も数名いた。しかし、デューク大学総合がんセンターのDr. Daniel George氏は、今後予定されている会議で発表される解析結果で凍結製剤の投与を受けた患者で生存期間の延長が認められたことが示されるだろうと述べた。

「いずれにせよ、プロベンジの[生存期間]延長効果は低くなるでしょう」と Dr. George 氏は述べた。

FDA との合意に基づいて、シプロイセル T の製造業者である Dendreon 社はシプロイセル T の有効性と副作用

用を監視するため、1,500 人以上の患者を対象とした「登録試験」を実施していると、同社の医学担当責任者である Dr. Mark Frohlich 氏は述べた。

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov. 最新情報【原文】

「NCI の YouTube に動画を追加」

「リカバリーアクトのウェブサイト、禁煙計画を掲載」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/113010/page11>

### ◆ その他の情報【原文】

「癌疫学・遺伝学部門主任研究員 Dr. Elaine Ron を追悼」

「病因学・早期マーカー研究プログラム(EEMS)、前立腺、肺、大腸、卵巣の各癌の生物標本使用を受諾」

「次回 NCAB(全米癌諮問委員会)、12月7日に開催」

「大統領癌諮問委員会、癌研究の未来について討議」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/113010/page12>

### 『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2010年11月30日号

監修者名 井上 進常 (小児腫瘍科/首都医校教員)

榎本 裕 (泌尿器科/東京大学医学部付属病院)、

関屋 昇 (薬学)

辻村 信一 (獣医学/農学博士・メディカルライター)

顧問 古瀬 清行 (JMT0:日本・多国間臨床試験機構)

久保田 馨 (呼吸器内科/国立がん研究センター中央病院)

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