

NCI キャンサーブレティン2011年9月20日号 (Volume 8 / Number 18) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for September 20, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/092011>

■特集記事

「コスタリカの HPV ワクチン研究で癌予防への理解深まる」

■癌研究ハイライト

- ・若年女性に対する乳房温存手術は切除術に替わる治療法として容認できる
- ・蛍光プローブは外科医が卵巣癌を見つけるのに役立つ
- ・ナース・プラクティショナーや医師助手は予想される腫瘍部門の労働力不足を補うことができる
- ・BRCA1 タンパク質が腫瘍抑制因子として機能する仕組みが示された
- ・胃癌に関連する細菌は直接的に DNA 損傷をもたらす

■スポットライト

「さらに個別化に向かう乳癌ホルモン療法」

■クローズアップ

「公表されない第3相癌臨床試験:否定的な結果の排除か？」

■各界のトピック

「骨髄異形症候群に関する最先端科学シンポジウム開催」

■FDA 最新情報

「医薬品不足に対し保健当局が声明を発表」

「癌治療部門の再編」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

対談

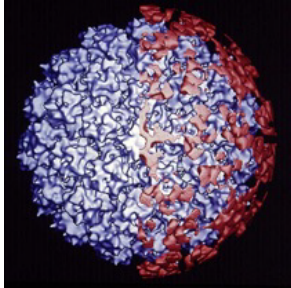
注目の臨床試験

NCI ウェブサイト Cancer.gov 最新情報

その他の情報

■ コスタリカの HPV ワクチン研究で癌予防への理解深まる

発癌性のヒトパピローマウイルス(HPV)持続感染を予防するワクチンに関する研究で、一連の新しい知見から同ワクチンの有効性が確認され、新たな研究に道が開かれた。これらの成果は異なる 3 本の報告として公表され、HPV ワクチンは以前に考えられていたよりも投与が簡単かつ安価で、予想外の効果があることも示唆された。



HPVワクチンに含まれるウイルス様分子(青)は感染性はなく、免疫機構を刺激してHPV感染を予防する抗体(赤)を産生させる。

3 本の報告はいずれもコスタリカで進行中の**サーバリックス**(Cervarix)の臨床試験をもとにしたものである。これらの新しい知見は、世界各国の子宮頸癌予防ワクチン接種プログラム策定の取組みに追い風となるかもしれない、と研究者らは述べている。

「われわれの試験結果および他の試験結果は、ワクチンが非常に有望であることを示しています」と試験の代表の一人で、NCI(米国国立癌研究所)癌疫学・遺伝学部門の Dr. Allan Hildesheim 氏は述べた。「しかも、ワクチンの効果は子宮頸癌だけにとどまらない可能性も示唆されています」。

HPV 感染は、子宮頸癌以外に肛門癌、膣癌、外陰癌、陰茎癌、口腔咽頭癌を発症させる可能性がある。サーバリックスは、感染予防に米国食品医薬品局(FDA)から現在承認されている 2 種の HPV ワクチンのうちの 1 つで、もう一方が**ガーダシル**(Gardasil)である。

1 つ目の研究では、サーバリックスで規定となっている 3 回接種よりも少ない接種回数で同等の予防効果が示された。この結果が確認されれば、ワクチン接種がより簡便かつ安価となり、これは子宮頸癌発症率が高い途上国では特に重要な要素である。

コスタリカ HPV ワクチン臨床試験の **2 つ目の研究**では、最終的に肛門癌の原因となる肛門の HPV 感染が、同ワクチンにより予防される可能性が示された(2011 年 9 月 6 日号キャンサーブレティン記事『**臨床試験で**

HPV ワクチンにより肛門癌予防の可能性が示される』(原文)を参照)。

ワクチンで他の型の HPV も予防できる可能性

3 つ目の研究で、サーバリックスは、同ワクチンが標的とする HPV16 型および 18 型の持続感染予防に非常に効果が高いことが確認された。また、従来ワクチンの効果対象となっていない発癌性 HPV(31 型、33 型、45 型)に対する「交差予防」効果のエビデンスも示された。

「今回示されたワクチン接種による追加効果の可能性については、当初は考えていませんでした」と Hildesheim 氏は述べ、以前に交差予防効果を示唆するエビデンスが報告されていたことに触れた。

本研究は 9 月 9 日付 Cancer Discovery 誌電子版に掲載されたもので、ワクチンの効果は性交渉を開始する前の若い女性に接種したときに最大となることも示した。

「HPV への曝露は性交渉の開始と同時に起こるので、その時点以後のワクチン接種では感染予防の機会を失うことになります」。本研究の統括著者で、コスタリカでの研究の元代表で現在国際癌研究機関(IARC)の Dr. Roland Herrero 氏はこのように述べた。

年齢に関するこの知見は過去の研究と一致している、とエモリー大学医学部の Dr. Kevin Ault 氏は述べている。Ault 氏は HPV の研究者で、今回の研究には関わっていない。「歳をとるにつれ HPV への曝露量が累積します。ウイルス曝露後にワクチン接種を受けても効果はないでしょう」。

接種回数が少なくても予防できる可能性

サーバリックスの 2 回接種、あるいは 1 回だけの接種でも感染予防できる可能性が発見されたのも、本研究が「現実の世界」で行われたからである。試験に参加した女性の多く(約 20%)は、妊娠やその他の健康上の理由で 1 回または 2 回しか接種しなかった。

しかし、少なくともワクチン接種 4 年後までは、ワクチン接種を受けた女性すべてが等しく予防されたことが

わかった。この結果は 9 月 9 日付 Journal of National Cancer Institute 誌電子版に掲載された。

「この研究は素晴らしい概念実証となりました」、とマギル大学医学部の Dr. Eduardo Franco 氏は述べた。Franco 氏も HPV を研究しているが、本研究には関わっていない。「推奨より少ない回数の投与でも病気に対する予防効果が維持されると推測されることから、多くの国でこの投与方法が採用されるのではないのでしょうか」。

4 年後の研究終了時点で、研究者らは対照群の女性に対し HPV ワクチンの接種を提案した。今後、試験参加者の追跡を行い、予防効果が何年持続するかを確認する。

今回の結果が確認されれば、ワクチン接種プログラムのコストは下がる。「われわれの結果は公衆衛生にとって非常に重要な意味を持つものですが、まだ解決されていない疑問も多くあります」と本研究の第一著者で NCI 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Aimée Kreimer 氏は述べた。

たとえばワクチン 1 回接種または 2 回接種で HPV 感染に対する予防効果がどれくらい持続するかは不明である。さらに今回の知見は、異なるワクチンや、栄養状態がよくない、免疫力が弱いなど異なる集団には適用できないかもしれないと著者らは注意喚起している。

より安価で持続可能な子宮頸癌予防

「今回の研究はコスタリカのように子宮頸癌検診プログラムを実施している国にとってはさほど重要ではありませんが、子宮頸癌の発生率が高く検診を行っていない国にとっては非常に重要なものです」と Franco 氏は話した。ワクチン接種回数を減らした女性で前癌

病変の発生率が下がることを示すためには、さらなる追跡調査が必要、と Franco 氏は付け加えている。

今回の研究は「より安価で持続可能な子宮頸癌予防プログラムへの重要な道筋をつけるもの」とニューメキシコ大学の Dr. Cosette Marie Wheeler 氏は付随の論説で書いている。



コスタリカ・グアナカステ州のコスタリカ HPV ワクチン臨床試験チーム（2004年の試験開始当時）

子宮頸癌の多い途上国でワクチン接種プログラムを実施できる国はほとんどない、と Herrero 氏は話す。しかし、一部の集団だけでもワクチン接種ができれば、どの集団がもっともワクチンの恩恵を受けられるかを知るべき、と Herrero 氏は指摘している。今回の研究結果は、性交渉開始前の若い女性層がその集団と考えられることを示している。

「25 年以上前にわれわれが研究を始めた頃は、HPV が子宮頸癌の原因であることがわかったばかりでした」と Herrero 氏。「現在は非常に多くの手法と知識があり、子宮頸癌に対して介入できるようになりました」。

– Edward R. Winstead

「現実の世界」で HPV ワクチンの試験をする

サーバリックスともうひとつの FDA 承認 HPV ワクチンであるガーダシルの安全性および効果はワクチンメーカーの資金援助による臨床試験で確立されている。それにもかかわらず、NCI の研究者および長く協力関係にあるコスタリカの研究者は現実の世界で独立したワクチンの試験を実施した。

コスタリカというひとつの地域を設定して行った試験の目標は、子宮頸癌予防プログラムの導入に役立つデータを収集すること、と Herrero 氏は話した。「われわれの結果は、この高価なワクチンを可能な限り有効に使ったワクチン接種プログラムを計画する人に役立つでしょう」。

このランダム化臨床試験は2004年に開始され、コスタリカの2地域で18歳～25歳の女性7,466人(その地域の女性の約3分の1)を登録して行われた。参加者にはサーバリックスまたはA型肝炎ワクチン(対照)を接種した。対照群女性には、4年後にHPVワクチンが提供された。

研究者は今後も参加者の追跡調査を継続する。「地域単位での臨床試験は、ワクチンの理論的な効果だけでなく、明確に定義された集団におけるワクチン接種の効果を調べる道を提供するものとなります」とHildesheim氏は話す。

癌研究ハイライト

◆ 若年女性に対する乳房温存手術は切除術に替わる治療法として容認できる

40歳未満の女性で、乳房温存手術は、乳房切除術と比較して局所再発率および全生存率において劣っていないと、2つの後ろ向き調査の結果で示された。乳癌と診断された時点での年齢の若さは、癌再発の危険因子と考えられており、若い乳癌女性の多くが治療法として乳房切除術を選択する。

この研究はサンフランシスコで開催された2011年米国臨床腫瘍学会(ASCO)の乳癌シンポジウムで発表された。「これらの研究は、乳腺腫瘍摘出術と放射線療法を併用する乳房温存手術が、若い女性にとって素晴らしい選択肢であり、また好ましい方法でもあるだろうという見解を支持するものである」と、NCI 癌治療・診断部門の乳癌治療部長である Dr. Jo Anne Zujewski 氏は述べた。同氏はこの研究には参加していない。

マサチューセッツ総合病院の Dr. Juliette Buckley 氏が主導した最初の調査で、研究者らは、1996年～2008年に同病院でステージ1～3の乳癌で治療を受けた若年女性628人の医療記録を精査した。治療後の追跡調査期間の中央値は6年であった。この間、乳房温存手術を受けた女性の7.1%、乳房切除術を受けた女性の7.5%に局所再発が生じた。この数値の差は統計学的に有意なものではない。

本調査で観察された局所再発率はこれまでの研究結果よりも低かったと研究者らは述べた。この新しい結果は「乳腺腫瘍摘出術は若い女性にとってまさに安全な選択肢である」ことを示唆していると Buckley 氏は記者会見で語った。「乳癌の遺伝的リスクが明らかに

なったこと、乳癌検診の進歩、全身治療や放射線療法の向上が、私たちが示した若年乳癌女性における全生存期間の延長に寄与したと考えられる」と同氏は説明した。

テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Usama Mahmood 氏が主導した2番目の調査で、研究者らは NCI の SEER データベースから、1990年～2007年にステージ1あるいはステージ2の乳癌と診断された20歳～39歳の女性14,760人のデータを調べた。乳房温存手術を受けたすべての患者が放射線療法を併用していた。10年後の全生存率は、乳房温存手術を受けた女性では83.5%、乳房切除術を受けた女性では83.6%であり、実質的に同じであった。

「乳癌の早期ステージにある若い女性への治療では、乳房温存手術と乳房切除術で生存率が同程度であることがわかった」と Mahmood 氏は述べた。「この結果は、患者は治療法を選択に関して医師から適切な助言を受けるべきであり、生存率がよいと決めてかかって乳房切除術を選択すべきではないことを注意喚起するものである」。

この記者会見の司会を務めたスローンケタリング記念がんセンターの Dr. Andrew Seidman 氏は以下のようにつけ加えた。「一般的な通念を定期的に見直すことは非常に大切なことである。これは乳癌を患った若い女性にとって乳房切除術が必要だという、これまでの通念の重要な見直しである」。

◆ 蛍光プローブは外科医が卵巣癌を見つけるのに役立つ

Proof of concept (概念実証) 試験において、上皮性卵巣癌細胞に結合するようにデザインされた蛍光プローブの使用により、手術中に腹腔内の微細な癌組織が安全に可視化され、外科医が癌細胞を取り除く助けとなった。葉酸受容体 α と呼ばれるプローブの標的は、正常細胞には見られないが、90~95%の卵巣癌に見られる。試験はヒトを対象とした初めてのもので、オランダのグローニンゲン大学の Dr. Gooitzen M. van Dam 氏が率いた。結果は9月18日付 Nature Medicine 誌電子版に発表された。

卵巣癌は腹腔内に広がることが多く、この微細な癌組織を肉眼で見つけたり手術中に検出することは困難である。癌細胞の可視化を進め、外科医がより多くの癌細胞を取り除くのを可能にすることを目的として、研究者らは造影剤を検討した。この薬剤は、蛍光灯下で緑色に発光する化合物(フルオレセインイソチオシアネート)を結合させた葉酸からできている。

研究者らは手術前の女性10人にこのプローブを注射した。術中、外科医は腹腔内の癌細胞を探る標準検査を行なった。次に3台のカメラシステムを使い蛍光画像を撮影して検証した。これは手術の手順を妨げるものではなかった。外科医が肉眼と蛍光プローブで特

定した癌が疑われる全ての細胞を取り除いた後、残存する癌細胞がないかを見るため2回目の蛍光画像を撮影した。次に残っている蛍光細胞の生体標本を採り、プローブが誤った陽性結果を示していないか(正常細胞に結合して腫瘍細胞と誤認していないか)を確認した。

患者のうち9人は葉酸受容体 α を発現した腫瘍を有し、すべての患者の腫瘍細胞で手術中に蛍光色素が検出された。隣接部位の正常細胞では蛍光色素は見られなかった。「画像ガイドによるリアルタイムの蛍光腫瘍細胞の切除(直径1ミリ以下)が可能であり、またすべての蛍光細胞が悪性であることが確認された」と著者らは記した。患者1人の腫瘍は葉酸受容体 α を発現しておらず、カメラシステムはこの患者の腹腔内で腫瘍細胞を検出しなかった。

「腫瘍標的蛍光剤の使用は外科手術用画像にパラダイムシフトをもたらすかもしれない」と著者らは述べた。癌細胞の徹底的な切除により術後の転帰を改善できる可能性がある。この結果を確認し、プローブの使用が診断や外科的治療を改善できるかを判断するためには大規模試験が必要であると Van Dam 氏らは結論付けた。

◆ ナース・プラクティショナーや医師助手は予想される腫瘍部門の労働力不足を補うことができる

癌患者のケアにおいて、ナース・プラクティショナーや医師助手を日常的に活用することは、米国で予測されている腫瘍医の不足に対する実践的な解決策となるとみられることが、新しい調査でわかった。9月15日付 Journal of Oncology Practice 誌によれば、このやり方で診察を受けている患者は、ケアに対して「非常に満足して」おり、腫瘍医、ナース・プラクティショナー、医師助手も共同でケアを提供できることについて「非常に満足している」という。

「腫瘍医と医師以外の医療提供者(NPP)による、協調的で統合された癌医療は、非常に成功を収めたモデルであることを調査は示している」と ASCO の労働力

諮問委員会(Workforce Advisory Group)の副委員長である Dr. Dean Bajorin 氏は述べた。

この調査は ASCO の Study of Collaborative Practice Arrangement initiative(共同医療実務管理構想研究)からの支援を得て行なわれた。ASCO は、2020年までに腫瘍医が大幅に不足するという、同組織が以前に発表した見通しを受けて、この試みを2009年3月に立ち上げた。

この調査研究の最初のパートでは、癌診療226件についての国の調査から、NPP が日常的に治療に参加している例を特定した。次に研究規模や地域が異なる

31 件の小集団について分析したが、完全なデータが得られたのは 27 件であった。全体の調査グループでも同様であったが、今回の調査グループにおいても大半は開業医による診療であった。(大学病院における診療はこの調査から除外された)

いずれの調査グループでも、NPP は日常的に、診察時の患者の介助、痛みや症状の管理、患者指導や相談、また寛解した患者の経過観察ケアの提供などの任務を遂行していた。ほとんどの患者が NPP による診療を受けていると認識していることを、調査は示している。

医師と NPP による共同ケアへ向けて最も多く使われる方法は、調査のリーダーである Oncology Metrics (医療調査会社 Altos Solutions 社の 1 部門)の Elaine Towle 氏らが incident-to-practice model (ITPM) と称するモデルであった。このモデルでは、NPP は腫瘍医に頼らずに患者の診療を行い、

患者の診療に先立ちケアプランについて腫瘍医と話し合いをしておく)、腫瘍医はオフィスにいて、必要があれば相談に応じられるようにしておく。

今回の調査グループでは、診療の 60% で NPP が全ての医師と共に診療に当たっていた。この割合を 20% 増やすことで、特定の医師のみと働く NPP による診療よりも、この体制がより効果的になるとみられる。

ITPM には他にも優れた点があると著者らは説明した。「個人診療の場合、ITPM の方法をとれば、NPP のサービスについても医師が診察したと同様の満額の診療報酬をメディケアに対し請求できる」。もし、これらの診療を NPP の登録番号で請求すれば、診療報酬は医師の診療報酬体系の 85% になると著者らは強調した。

◆ BRCA1 タンパク質が腫瘍抑制因子として機能する仕組みが示された

BRCA1 遺伝子の変異は、女性の乳癌と卵巣癌の生涯発症リスクを高めることが知られているが、この遺伝子によってコードされるタンパク質がどのように腫瘍形成の抑制に関与するかについては、いまだに研究が続けられている。9 月 8 日付 Nature 誌に発表されたソーク生物学研究所の Dr. Inder Verma 氏らによる研究には、いくつかの手がかりが示されている。

研究者らはマウスとヒトの乳癌細胞を用いて、BRCA1 タンパク質をもたない細胞に生じる一連の異常を同定した。ここで示された知見を要約するならば、BRCA1 タンパク質は、「誘起」すなわち転写が起こると細胞に損傷を与える可能性のある DNA 反復配列の伸張を「抑制」することで、細胞ゲノムの完全性の維持に役立っているということである。

BRCA1 がないと凝縮された状態を維持できなくなる染色体領域が存在することを研究者らは見出した。(構成的ヘテロクロマチンと呼ばれる)このような領域は、正常な状態では互いに強く結合しているため、この DNA 反復配列の伸張は抑制されている。しかし BRCA1 が存在しないと、細胞がこの反復領域から比較的多量の RNA を産出する可能性が生じる。

この RNA の活性によりゲノムの安定性が低下し、発癌段階への進行が決定づけられる。「細胞がこの非コード RNA を多量に作り出すと、DNA 損傷につながりかねな

い」と、共著者である Dr. Quan Zhu 氏は述べた。「このタイプの損傷が癌を発生させると考えられている」。

BRCA1 タンパク質のもつ腫瘍抑制効果の根底にあるのが、凝縮状態にある染色体領域の境界の維持にあると考えられると、英国ケンブリッジ大学にあるハッチンソン/MRC 研究所 (Hutchison/Medical Research Council Research Centre) の Dr. Ashok Venkitaraman 氏は同誌に併載された解説記事に記している。今回示された知見は、この分野での「躍進的進歩であると歓迎されるかもしれない」と同氏は付言した。

過去 15 年間に、BRCA1 タンパク質の正常機能について、DNA 損傷修復機能や、転写補助機能などを示唆する研究が数多くあった。今回の知見は、数多くの細胞機能で果たしているこのタンパク質の役割を理解する枠組みを提供するものであると Verma 氏らは考えている。

多かれ少なかれ、今回のマウスとヒトの細胞での観察結果は、これまで BRCA1 に関して行われてきた研究に沿ったものであると研究者らは記している。「BRCA1 欠損に関連してこれまで何年にもわたって報告されてきた細胞に関する問題を、われわれはすべて観察した」と共著者である Dr. Gerald Pao 氏は述べた。

今回の研究で認められた DNA 反復配列の活性化は、マウスとヒトのいずれの癌細胞でも認められた。「BRCA1 遺伝子の生殖細胞系変異の保因者において、このような活性化が癌の発生を促進させるかどうか、そ

して、そのメカニズムはどういうものであるかについては、まだ明確ではない」と Venkitaraman 氏は記した。それにもかかわらず、この研究によって「腫瘍抑制についての興味深い新たな経路が明らかとなった」としている。

◆ 胃癌に関連する細菌は直接的に DNA 損傷をもたらす

胃に生息する細菌であるヘリコバクター・ピロリによる感染からどのように癌が生じるかを説明するのに有用な新たな研究が示された。ヘリコバクター・ピロリ感染は、胃癌の危険因子の中で最も危険性の高いものである。研究者らはヘリコバクター・ピロリの感染により、胃上皮細胞の核にある DNA の二重らせん鎖の両方の切断が誘発されることを見出した。こうした DNA 二重鎖の切断は胃上皮細胞の DNA 損傷修復機能を活性化するが、ヘリコバクター・ピロリ感染が長期化するとこのメカニズムへの負担が大きくなりすぎ、胃癌発生に関与する変異が誘発される可能性がある。

チューリッヒ大学の Dr. Anne Müller 氏と Dr. Massimo Lopes 氏は、この知見を 9 月 6 日付米国科学アカデミー紀要電子版で報告した。

「ヘリコバクター・ピロリに感染したヒトの生検検体では、胃粘膜細胞での変異発生率が高くなっており、同じことが動物モデルでも示された」と電子メールで Müller 氏は述べた。しかしながら、このような変異を生じさせる「機序については、ほとんどわかっていない」。

研究者らは DNA の完全性を解析する技術を用いて、実験室で培養した細胞をヘリコバクター・ピロリにさらすと、ヒト胃癌細胞とマウスの正常な胃上皮細胞において DNA 二重鎖の切断が生じることを示した。著者らによれば、二重鎖の切断は細胞の損傷の中で最も有害なものであるが、この切断が起こる頻度はヘリコバクター・ピロリへの曝露の程度と期間によって異なる。

また研究者らは、DNA 損傷は、ヘリコバクター・ピロリの生菌と宿主細胞の直接接触に依存し、この細菌が分泌する毒素などの因子に起因しないことを示した。

「われわれの研究は、変異を生じさせる原因として直接的な DNA 損傷を挙げる数少ない研究の一つである」と Müller 氏は記した。他の研究では、慢性的なヘリコバクター・ピロリ感染から炎症が生じ、そこから活性酸素種として知られる化学物質の産生誘導により、間接的な DNA 損傷が起こるとされている。活性酸素種は DNA を酸化するが、今回の研究では酸化の関与は否定された。

ヘリコバクター・ピロリが抗菌薬によって排除されると、ほとんどの DNA の切断は細胞によって効率よく修復されるが、ヒト胃癌細胞をヘリコバクター・ピロリに 48 時間以上連続的に曝露すると、DNA 修復機能の洪水状態になるようである。「不正確な DNA 修復により生じると考えられる DNA 損傷が、…胃癌に顕著な特徴である遺伝的不安定性と頻繁な染色体異常の一因なのかもしれない」と著者らは記した。

胃癌におけるヘリコバクター・ピロリの機能に特化した研究を行っているバンダービルト大学医療センターの Dr. Richard Peek 氏は、「このような知見から、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法を併用せずに炎症を軽減させる治療を行っても、この病原体への反応として生じる DNA 損傷の予防には効果がないであろうことがわかる」と論評した。

スポットライト

■ さらなる個別化に向かう乳癌ホルモン療法

エストロゲン受容体陽性腫瘍を発症した閉経後女性の多くは、初期ステージの乳癌治療の後、その再発を

予防または遅らせるためにアロマターゼ阻害剤や**タモキシフェン**などの薬剤の使用を選択する。ところが、そ

それぞれの患者にとって最善の治療法を選択することは困難で、その理由のひとつに、相反する科学的根拠があることがあげられる。

たとえば、**ASCO などのガイドライン**によると、全ての閉経後女性がアロマターゼ阻害剤を単独で、あるいはタモキシフェン投与の前後いずれかに使用するべきであると推奨しているが、それが最も有効な治療法であるとは示していない。

確実な勧告とするには、最終的に現在進行中の臨床試験の結果から判断することになるであろう。その結果が出るまでの間、医師は治療法を選択に際し、患者の病歴および各薬剤の副作用の可能性を考慮すべきであると、新しい**研究**は示唆している。

いずれの選択肢も非常に優れた治療法であると、またひとつ証明された

—Dr. Tito Fojo

9月7日付 Journal of the National Cancer Institute (JNCI) 誌に掲載された研究によると、これらの薬剤に関する既知の情報がおおむね確認された。つまり、タモキシフェンと比較すると、アロマターゼ阻害剤を長期間使用した場合、心疾患発症率と骨折発症率は上昇したが、血栓発症率と子宮内膜癌発症率は低下した。

アロマターゼ阻害剤とタモキシフェンの使用は、しばしば術後補助内分泌療法といわれ、体内でのエストロゲン生成を阻害し、エストロゲンによる乳房腫瘍成長の促進を阻害することを目的とする。エストロゲンはもともと体内で分泌されるホルモンで、乳癌増殖の原因となりうる。

この新しい結果から、医師にとってその薬剤の乳癌再発予防効果以上に重要な選択基準があることが明確になったと、本研究の著者は述べた。

「これらの補助療法のリスクは比較的低いので、医師は副作用の考慮にそれほど多くの時間を費やしません」と試験責任医師であるプリンセス・マーガレット病院(カナダ・トロント)の Dr. Eitan Amir 氏は述べた。

しかしこの2つの治療法に関連した明らかに重大な副作用が存在し、医師は治療を選択する前に、これら毒性に対していずれかのリスクを持つ患者を特定できなければならないと指摘している。

“切り替えを恐れない”

これらの抗ホルモン療法を用いた7つの臨床試験から、研究者らは、あるタイプの治療法から他のものへと切り替えれば、各薬剤の生じうる副作用の蓄積を軽減できる可能性があり、多くの女性がより軽度の副作用で最大の有用性を得ることができる、と結論づけた。

「われわれはひとつの治療法が万人に適するというフリーサイズのような治療法が、すべての女性に効果的とは言えないと認識しています」と、付随**論説**「乳癌における補助内分泌療法—切り替えを恐れるな (Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer: Don't Ditch the Switch)」の共著者であるピッツバーグ大学癌研究所の Dr. Shannon Puhalla 氏は述べた。

「腫瘍医として、われわれは常に癌の再発を防ぐことを念頭に置いています。患者の死亡や病状悪化を引き起こす癌以外の原因に目を向けることが重要です」と Puhalla 氏は続けた。彼女らがその論説中に記したように、臨床医が各患者に最適な治療を選択する際に、参考となるこの分野のリスクモデルが必要である。

「現在の研究はホルモン療法の個別化に向けての第一歩です」と彼女は述べる。

術後補助内分泌療法による重大な副作用はまれではあるが、心疾患歴など特定の身体状態にある患者で

腫瘍医として、常に癌の再発予防を重視しているが、癌以外の病状悪化や死亡の原因に目を向けることが重要です

—Dr. Shannon Puhalla

はより高い頻度で副作用が生じる可能性がある。

「今回の研究により、いずれの選択肢も患者にとって非常に優れた治療法であると、またひとつ証明されました」と NCI **癌研究センター**の Dr. Tito Fojo 氏は述べた。彼は今回の研究には関わっていない。「ゆえに

毒性を考慮したうえで各患者に最適の薬剤を選択することが医師の責務となるのです」。

アロマターゼ阻害剤の謎

いくつかの臨床試験によれば、タモキシフェンよりもアロマターゼ阻害剤の方が癌の再発までの期間（無病生存期間または無再発生存期間）を延長する。しかしアロマターゼ阻害剤が全生存率を改善することを証明する試験は存在しない。

研究者らは、アロマターゼ阻害剤の蓄積毒性が乳癌以外の死亡原因となっているかもしれないという仮説を立てた。その仮説を検証するために、腫瘍増殖促進ホルモンを抑制している 3 万人以上の女性に適用された治療に関連する、6 種類の有害事象リスクを評価した。

その分析結果によると、アロマターゼ阻害剤は一次治療に用いられた場合には無病生存期間を改善するが、その蓄積毒性が、全生存率に対する有益性が認められない理由であることが示唆された。

Amir 氏はその結果を予備的知見にとらえるべきであり、検証を要すると強調した。確証が得られるまでの間は可能性のある副作用リスクについての情報を明確に患者に説明しなければならないと述べた。

「ただ乳癌予防に対する評価だけでなく、薬剤の副作用の特徴を含めて、もっと全体的な評価として患者に提供することが重要です」と Amir 氏はつけ加えた。

—Edward R. Winstead

クローズアップ

■ 公表されない第 3 相臨床試験：否定的な結果の排除か？

癌研究において第 3 相臨床試験は、癌治療の有効性を支持する最高水準のエビデンスを提示する「ゴールド・スタンダード」である。通常、このような試験には多くの施設で数百人の患者が参加し、完了までには何百万ドルもの費用と何年もの時間が費やされる。最も重要なのは、公表された第 3 相臨床試験の結果が、特定の組織型や病期に対する標準治療を実質的に変える可能性があることである。

腫瘍医にとって最大規模の学会、ASCO 年次総会では、診療を変える可能性のある臨床試験結果がしばしば初めて紹介され、その後、より具体的な詳細を盛り込んだ報告が査読誌で公表される。



結果が否定的であったり結論に達しなかった第 3 相臨床試験の多くは査読誌に公表されず、このことがパブリケーション・バイアスを助長している。

しかしながら、新たな調査によると、ASCO 年次総会で抄録として発表された第 3 相臨床試験のおよそ 10 件に 1 件が、その後 6 年以上経過しても公表されないままであることが明らかになった。23,000 人を超え

る癌患者が参加したことになるこれらの未公表臨床試験の多くは、否定的（ネガティブ）な結果に終わったか、結論に達しなかった—つまり、臨床試験での試験治療が標準治療あるいは対照治療よりも優れているということを示すことができなかつたのである。

パブリケーション・バイアス（出版バイアス）

これまでの研究により、肯定的（ポジティブ）な結果を得た臨床試験—試験治療が標準治療あるいは対照治療よりも優れていることを示すことができたもの—は、結果が否定的あるいは結論に達しなかった試験よりも公表される傾向が高い、と述べるのは、Journal of Clinical Oncology 誌 8 月号に発表された研究の統括著者でプリンセス・マーガレット病院（カナダ・トロント）の Dr. Monika Krzyzanowska 氏である。肯定的な研究結果が選択的に公表される傾向は、パブリケーション・バイアス（出版バイアス）として知られている。

「否定的な結果を得た研究が公表されないと、治療のベネフィットが過大評価され、不適切な治療法の決定

により患者に悪影響が及ぶかもしれません」と Krzyzanowska 氏は述べる。

以前行われた研究で、Krzyzanowska 氏らは、1989 年～1998 年の ASCO 年次総会で抄録として発表された第 3 相臨床試験 510 件のうち 26 パーセントが、その後 5 年以内に論文発表されなかったことを明らかにした。今回の研究では、1989 年～2003 年の ASCO 年次総会で発表された第 3 相臨床試験 709 件を対象を拡大して解析を行った。

「否定的な結果は、肯定的な結果と同様に重要なこともあるのです」と、NCI 癌治療評価プログラム長である Dr. Jeff Abrams 氏は述べる。「否定的な知見が科学的な論文として公表されなければ、他の研究者らはそのアプローチがすでに試され、失敗に終わったことを知らないままに重複した研究に時間を費やし、誤った方向に進んでしまうかもしれないのです」。

重要な疑問

公表されない臨床試験の大部分は、乳癌、消化器癌、血液癌、肺癌の治療法に関するものである。その試験の抄録の評価依頼を受けた各癌種の専門医らによると、その大部分が重要な臨床的疑問を呈するものであり、時機を逸せず公表されていれば、臨床診療に影響を及ぼしていたであろう、という。

この専門医らの意見は主観的である、と Krzyzanowska 氏は認めている。「古いものでは 15 年以上前に行われた、過去の試験の臨床的影響の可能性を、レトロスペクティブに評価するのは困難なことです」。

未公表の臨床試験に携わった研究者らは、結果を公表しない理由として、時間、資金、その他の資源不足を挙げることが多い。試験結果を公表するために論文を提出したが、却下されたという研究者もいた。

臨床試験結果を公表しないということは、試験への参加が科学的知見の発展につながるという信念を少なくともある程度は持って登録を決めた患者と研究者の間の「暗黙の契約を破る」ものである。同時に、研究者と資金提供機関の間の信頼関係も壊すものであり、これは今後の臨床試験への資金提供に悪影響を及ぼす可能性がある、と Krzyzanowska 氏らは記している。

「“ネガティブ”という言葉は、結果の公表を妨げる心理的障壁です」と述べるのは、オープンアクセス、オンライン査読誌である Journal of Negative Results in

Biomedicine 誌の編集長を務める、ハーバード大学医学部の Dr. Bjorn R. Olsen 氏である。「編集者も査読者も、その分野を前進させると信じられる研究結果を求めています。否定的な知見を報告している論文の公表が却下されるのは、その結果が試験デザインや実施に欠点があったためであると査読者や編集者が考えるからかもしれません」と付け加えた。

結論に達しなかった試験や否定的な結果を得た試験を公表しないのは、科学にとっての損害です。

— Dr. Jeff Abrams 氏

試験の登録

2007 年以降、法律により米国内の 1 カ所以上の施設において開始されるすべての臨床試験（第 1 相試験を除く）は、公的に利用可能なデータベースである [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) に登録しなければならない。また、試験依頼者は 2008 年以降、試験終了後 1 年以内に結果の要約を [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) に提出しなければならない。

このような要件を設けることにより、試験結果が査読誌に公表されなくても、その知見の要約は研究者、患者、そして世間全体の目に触れることができる、と Abrams 氏は説明した。

Krzyzanowska 氏は、癌治療に特化した否定的な結果を掲載する雑誌も、問題解決の一助となるかもしれないという。しかし Abrams 氏は、否定的な結果のみを扱った雑誌が読者の関心を引くか、という点に疑問を呈している。より良い方法として彼が推奨するのは、否定的な結果が得られた試験に関する短報を掲載するよう医学雑誌に働きかけることである。こうすることで、公開されないだろうと信じ、否定的な試験の長い論文を書く事に時間を費やしたくないであろう研究者たちに、インセンティブを与えることができるかもしれない。このような短報は抄録よりも多くの情報を提供できる。

「結論に達しなかった試験や否定的な結果を得た試験を公表しないのは、科学にとっての損害です」と、Abrams 氏は述べた。

—Eleanor Mayfield

公表の遅延:遅れとはどのくらいか？

Krzyzanowska 氏らは、ASCO 年次総会での抄録発表後 6 年間公表されていない試験の他に、13 パーセントが抄録発表後 5 年以上経過して公表されていたことを明らかにした。

試験結果が診療に与える影響は、時機を逸せずに公表されるか否かに左右される、と彼女は説明する。

さらに、「250 語の抄録では、試験の主要な結果にごく簡単に触れるのみですが—その結果が抄録発表と最終的な論文発表までの間に発展することもあるのです。臨床医と資金提供機関の多くが論文の公表を待っているのは、それが試験に関するより詳細な情報を提供するだけでなく専門家により厳密に査読されているからなのです」。

抄録が中間の試験結果を発表するものであった場合、十分なデータを得るために時間が必要なため、公表の遅延は理解できる、と Krzyzanowska 氏は述べた。「十分な研究が実施されている場合は、診療に影響を与えることを目標とするのならば、抄録の発表から論文公表まで 5 年以上の遅延は長すぎる、とする意見が大勢を占めるでしょう」。

各界のトピック

■ 骨髄異形症候群に関する最先端科学シンポジウム開催

米国国立心肺血液研究所(NHLBI)と NCI はこのほど、骨髄異形症候群(MDS)に対する理解を深め、より効果的な治療法の開発促進に有効な研究分野を特定すべく、骨髄異形症候群に関する**最先端科学シンポジウム**を開催した。

MDS は、患者の骨髄が正常な赤血球または白血球を作ることができず、重度の貧血や感染症を引き起こすまれな症候群である。MDS 患者のうち、約 30%が最終的に急性骨髄性白血病(AML)へと移行するが、こうした形質転換を起こす遺伝子変化や AML に移行しない患者における MDS の悪化要因となる遺伝子変化は明確に理解されていない。

今回のシンポジウムについて、国立心肺血液研究所の所長代理である Dr. Susan Shurin 氏は、新たな治療法の開発に向け MDS の原因となる生物的、環境的な要因の理解を深める「行動への呼びかけ」だと説明した。また多くの国々から参加者が集まったことも、「骨髄異形症候群と骨髄不全全般に関する研究努力が世界的に行われている」ことの表れだと述べた。会議での共通した話題は、この症候群が比較的希少で

あることから、MDS 研究には国際的な協力が不可欠であるということだった。

シンポジウムの講演者らは、現在ある限られた治療法の中で患者をいかに有効に治療するか、MDS の生物学および病態生物学、そしてこの症候群を起こす**複雑な遺伝的要因とエピジェネティクス(非遺伝的、後成的)要因**など、骨髄異形症候群の分野で理解されていること、されていないことについて説明した。

複雑な疾患

研究者はかなり以前より MDS が遺伝的に複雑であることを認識していた。骨髄細胞で同一の染色体異常を持つ患者でも、大きく異なる臨床転帰を示すことがある。しかし 3、4 年前まで MDS に関与する遺伝子は、おそらく 3 つしか判明していなかったとフランスのアビシエンヌ大学病院の Dr. Pierre Fenaux 氏は述べた。

同氏によれば、この数年、マイクロアレイ法や高性能遺伝子配列決定法の利用により、専門家らは細胞のエピジェネティクスな状態に影響するものも含め、

MSD における最も一般的な染色体異常でより多くの遺伝子を特定してきたという。

このシンポジウムで発表した研究者らは、MDS のより完全な遺伝的および非遺伝的な特性を知ることで、特定の異常を標的にした新たな治療法を設計し、また予後判断における現行システムを改善することへの期待を表明した。

講演では、現在明確になっていない分野についても取り上げられた。すなわち、**癌幹細胞**が白血病を引き起こすと想定されているように、MDS は「MDS 幹細胞」に起因するのか、また場合によっては骨髄微小環境や免疫システムが MDS を促す可能性があるのか、MDS の発症および進行におけるマイクロ RNA の役割、そして特発性の MDS と化学療法薬剤など化学物質への曝露による MDS の違い(続発性 MDS または治療誘発性の MDS)などである。

疾患発症と進行の要因であり、それゆえに治療の標的となる細胞的事象は、AML に移行する MDS と、血球数の減少(血球減少症)に特徴づけられる MDS との間で異なる可能性もあるとオックスフォード大学の Dr. Sten Eirik W. Jacobsen 氏は述べた。会議の出席者らは、MDS を異なる疾患を組み合わせた症候群として研究することの重要性を主張した。

研究資金の優先づけ

多くの討議で、重点的な研究資金の投入により効果が見込める分野への言及があった。そうした分野の一つとして、ニューメキシコ大学がんセンター長の Dr. Cheryl William 氏は、遺伝的研究およびエピジェネティクス研究を行うため、適切な患者同意に基づき、十分な情報のある生物検体および適切な対照用試料を含む高品質な組織バンクの設置が急務だと述べた。同大学で William 氏が率いる研究グループは、NCI の TARGET (**Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments**: 効果的な治療確立のための治療応用研究の取り組み)イニシアチブで、こうした組織バンクの構築を支援した。

比較的にまれな病気なので、MDS 研究には国際的な協力が不可欠

このような資源は、遺伝子変異やエピジェネティクスな変化、骨髄微小環境、そして病気が進行した際の健全な血液を造る幹細胞の運命を含む、MDS の完全な生物学的特性を解明するのに必要だと講演者らは話した。より良質な MDS 細胞株とより多くのマウスモデルも、この疾患の基本的なメカニズムを理解するための研究に役立つという。

MDS に見られるすべての遺伝子変異やエピジェネティクスな変化の臨床的意義を、大規模な前向き集団研究により検証する必要がある、それには研究資金と共同作業が必須である。遺伝情報に基づいた MDS の新たな治療法を検討する臨床試験も、新たな治療が有効だと想定される遺伝的特性を持つ患者に限定して登録する必要があるかもしれないと、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Guillermo Garcia-Manero 氏は述べた。

また、現在は治療法がほとんどないことから、どのような研究でもその重点は新たな治療に近づくものであるべきだと、多くの研究者が強調した。既存の薬剤は病気の進行を数カ月から数年遅らせるだけで、唯一、同種幹細胞移植(SCT)が根治治療になる可能性があるが、リスクの高い治療法である。MDS の患者のほとんどは 70 歳以上で他の疾患も抱えているため、SCT が治療の選択肢となることは比較的少ないと Garcia-Manero 氏は強調した。

「(今は研究用の)有効なツールがあるので、適切な資源とインフラストラクチャーがあれば、大きな前進を遂げることができると思う」と、ジョンズホプキンス大学の Dr. Steven D. Gore 氏が締めくくった。

— Sharon Reynolds

【画像下キャプション訳】

異常な血小板をつくる骨髄異形症候群患者の骨髄細胞(写真提供:米軍病理学研究所)

《画像原文参照》

■ 医薬品不足に対し保健当局が声明を発表

米国内の医薬品不足の解決に向けた9月9日の関係者会議を受けて、米国食品医薬品局(FDA)局長 Dr. Margaret Hamburg 氏と健康担当次官補の Dr. Howard Koh 氏は、医薬品不足を最小限に抑え、患者を保護し、「この深刻な問題」の解決に努力する **声明文** を発表した。

FDA はこの問題を分析するとともに、勧告を含む報告書を発表する予定である。提案の一つは、医薬品製造業者が医薬品不足に歯止めをかけ、医薬品供給の継続性を向上させるために、近い将来にありうる医薬品の供給停止や中止を報告するというしくみである。

FDA は医薬品製造業者と協力して、医薬品不足の解消につとめている。例えば、FDAは医薬品不足を回避するために新たな製造所、新しい生産ライン、および

新しい原材料の供給業者の承認審査を迅速に処理している。

「この重要な公衆衛生上の問題を速やかに解決する方法はありません。対処するには多面的なアプローチを必要とします」と、Hamburg 氏ならびに Koh 氏は語った。「米国人向け薬剤の供給に関与するすべての関係者は、必要な薬剤を患者が必ず入手できるようにする責任があります」。

医薬品不足に関する議論は、9月26日のFDA **公聴会** にて継続される予定である。

このテーマに関する追加情報が **FDA 薬剤不足ウェブサイト** にて閲覧可能である。

関連記事:「**化学療法剤の継続的な不足による懸念**」

■ 癌治療部門の再編

FDA の医薬品評価研究センター(CDER)は先週、抗腫瘍薬製品室の **再編を発表** した。再編および名称変更後の組織である血液・腫瘍製品室(OHOP)は、主に疾患部位による4部門から編成された。

抗腫瘍薬製品第1部門は、乳癌、婦人科癌、泌尿生殖器癌の治療法ならびに、非血液癌の支持療法の評価を担当する。

抗腫瘍薬製品第2部門は、消化器癌、肺癌、頭頸部癌、神経腫瘍、まれな癌、小児の固形癌、メラノーマおよび肉腫に関する治療法の評価を担当する。

血液製品部門は成人および小児の血液癌を担当する。血液学、腫瘍学および毒性学部門は、癌治療に関わる非臨床薬理学ならびに毒性学上の問題の評価を担当する。

OHOP は抗腫瘍薬製品室の室長であった Dr. Richard Pazdur 氏が室長となる予定である。「この再編は、FDA を主要な癌治療センター、大学機関、米国国立癌研究所の組織体制と直線的にそろえるものである」と、ニュースリリースでPazdur氏は述べた。この再編により、癌治療法の評価プロセスにおける「効率向上」が期待される、と CDER のセンター長 Dr. Janet Woodcock 氏はつけ加えた。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ 対談【原文】

「NCI グローバルヘルスセンターのディレクターDr. Ted Trimble 氏との対談」

今年初めに設立された NCI のグローバルヘルスセンターのディレクターに任命されて間もない Dr. Ted Trimble 氏が、グローバルヘルスセンター設立の理由などについて語った。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/092011/page4>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「前癌状態から多発性骨髄腫への自然経過の研究」

意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (MGUS) およびくすぶり型骨髄腫 (SMM) の自然歴の研究 (NCI-10-C-0096)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/092011/page7>

◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov 情報【原文】

「リカバリーアクトウェブサイトで相対的有効性研究のトレーニングを特集」

相対的有効性研究は腫瘍学の分野で特に重要性が増している。癌の発見と治療はめざましく進歩しているとはいえ、特定の患者集団に最も有効なスクリーニング法や治療法を選択することは重要な課題である。相対的有効性研究によって、この選択による影響を評価するフレームワークを提供することができる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/092011/page10>

◆ その他の情報【原文】

「2 つの NCI センターと癌予防部門で新たな人事」

「Dr. Norm Coleman 氏が Service to America メダルを受賞」

NCI の放射線研究プログラムのディレクターである Dr. Norm Coleman 氏は、日本の原発事故に関連する緊急医療計画策定の功績により同賞を受賞。

Dr. Coleman 氏のビデオ <http://www.cancerit.jp/9912.html>

「ディレクター・消費者連携グループ (DCLG) が今週会合を開催」

「NCI と保健福祉省 (HHS) が禁煙を支援するモバイルサービスを開始」

サービスの中には、登録者に対して禁煙のアドバイスや動機付けとなる情報を携帯メールで送信するサービスなどがある。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/092011/page11>

『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2011年9月20日号

監修者名（記事順）

原野 謙一（乳腺・腫瘍内科／国立がん研究センター中央病院）

小宮 武文（呼吸器内科／NCI Medical Oncology Branch）

石井 一夫（ゲノム科学／東京農工大学）

原 文堅（乳腺科／四国がんセンター）

須藤 智久（国立がん研究センター東病院 臨床開発センター）

吉原 哲（血液内科・造血幹細胞移植／兵庫医科大学病院）

辻村 信一（獣医学・農学博士／メディカルライター）

顧問 : 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