



NCI キャンサーブレティン2011年10月4日号 (Volume 8 / Number 19) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for October 4, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100411>

## ■特集記事

「一部の進行乳癌患者に併用療法が利益をもたらす可能性」

## ■癌研究ハイライト

- ・HPV 関連の中咽頭癌発症率が上昇
- ・前立腺生検後の入院は高齢者に多い
- ・大腸内視鏡検診所見における性差を調査
- ・肝臓への化学療法剤送達が増進性黒色腫患者に有益である可能性
- ・禁煙補助薬の有効性が単一施設試験で証明
- ・関連記事：ゾレドロン酸は閉経後の乳癌女性に有益である可能性

## ■ゲスト報告

「NCI アドボカシー連携室長：アドボカシー参加型で研究を進める」

## ■特別レポート

「薬剤不足の原因と対策を探るワークショップ」

## ■各界のトピック

「NCI 総長主導消費者連携団体(DCLG)による臨床試験改善への取り組み」

## ■FDA 情報

「前立腺癌および乳癌患者に対する骨密度改善薬を承認」

## ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

対談

クローズアップ

注目の臨床試験

NIH 情報

米政府議会情報

NCI ウェブサイト Cancer gov 情報

その他の情報

# 特集記事

## ■一部の進行乳癌患者に併用療法が利益をもたらす可能性



2011年の欧州合同癌学会（European Multidisciplinary Cancer Congress）には、ヨーロッパにおける最新の基礎・トランスレーショナル・臨床試験の発表が集まっている。

2種類の抗癌剤の併用が、ホルモン療法に反応しなくなった閉経後の進行乳癌患者に対する新たな治療方法となるかもしれないことが、先週ストックホルム（スウェーデン）で開催された科学会議で発表された。

この試験的治療とは、**エベロリムス**（アフィニートル）と**エキセメスタン**の併用である。第3相臨床試験で、この併用療法を行った患者の無増悪生存期間の中央値は11カ月、対照であるエキセメスタン単独療法の患者ではおよそ4カ月であった。

「このベネフィットは注目に値します」と、欧州合同癌学会（European Multidisciplinary Cancer Congress）で試験結果を発表した主任研究員であるマサチューセッツ総合病院のDr. José Baselga氏は述べた。同氏によると、この試験に参加した多くはすでに複数の治療歴がある患者であった。

米国では、エベロリムスは進行腎臓癌と一部の膵臓癌に対する治療薬として承認されている。この薬剤は、多くの癌細胞で非常に活性化し、細胞の成長と増殖を促進するシグナル伝達経路に関与するmTORと呼ばれるタンパク質を阻害する。アロマトーゼ阻害剤であるエキセメスタンは、転移性乳癌の治療に用いられており、他のアロマトーゼ阻害剤に耐性が出た場合にも効果が期待できる。

これらの薬剤の併用は、進行乳癌患者に対する新たな治療の一つとなる可能性を示していると、Baselga氏は欧州会議で指摘した。また、**ビデオインタビュー**で、本試験は「おそらく、ER（エストロゲン受容体）陽性の転移性乳癌に対する一番有益な試験」であると述べた。

初期の中間解析結果により併用療法の無増悪生存期間の改善が示され、この7月、**BOLERO2**と呼ばれる本試験は中止となった。

「これらは素晴らしい結果です」と、本試験には関与していないNCI癌治療・診断部門の乳癌治療リーダーであるDr. Jo Anne Zujewski氏はコメントした。

全生存に関するデータはまだ公表されていないが、Zujewski氏は、この併用療法は一部の乳癌患者の新たな治療選択肢となる可能性があることに同意し、副作用は、ほとんどの場合対処可能であったと述べた。

本試験は、24カ国の724人の患者を対象として実施された。参加者全員がアロマトーゼ阻害剤（**レトロゾール**又は**アナストロゾール**）の服用経験があり、ほぼ半数は**タモキシフェン**そして3分の2は化学療法による治療を受けていた。

本試験のスポンサーであるノバルティス社は、本年中にエベロリムスのER陽性進行乳癌治療に対する承認申請を行う予定である。

「エベロリムスが（この新たな適応について）承認されないということはありません」と、エモリー大学ウィンシップ癌研究所、乳癌トランスレーショナル研究プログラムのディレクターであるDr. Ruth O'Regan氏は述べた。同氏も本試験には関与していない。

O'Regan氏は、この併用療法は、ホルモン療法に効果が認められなくなったER陽性進行乳癌の治療において化学療法に代わるものとなる可能性があると考えている。

ホルモン療法に耐性が生じている場合、さらに別のシグナル伝達経路が活性化しているのだと、O'Regan氏は説明した。急速に分裂する細胞をターゲットとする化学療法とは異なり、mTOR阻害剤は、成長促進シグナル経路をブロックする可能性がある治療の1つである。

多くの研究室内の試験では、このアプローチの可能性を示唆している。「今回の試験で素晴らしいのは、この戦略が有効であることが患者参加の試験によって確認できた点です」と、エベロリムスの臨床試験を率いたO'Regan氏は述べた。

この結果は、エベロリムスと乳癌に関する最近の知見を裏づけるものとなった。例えば、昨年12月のサンアントニオ乳癌シンポジウムでは、エベロリムスとタモキシフェンの併用療法試験がER陽性／HER2陰性の転移性乳癌に対して**有効であったこと**が公表されている。

そして 2009 年、Basela 氏らは、新たに ER 陽性乳癌と診断された患者に対して、レトロゾールに**エベロリムスを併用**した治療は、レトロゾール単独より効果があったと発表した。

次のステップは、「このデータを消化」することであるが、「mTOR 阻害は、ER 陽性乳癌のすべての病期において重要な役目を果たしていると思います」と、Baselga 氏はストックホルムにて述べている。

—Edward R. Winstead



ストックホルム（スウェーデン）で開催された2011年の欧州合同癌学会（European Multidisciplinary Cancer Congress）で臨床試験結果を発表するDr. José Baselga氏。

## 研究ハイライト

### ◆ HPV 関連の中咽頭癌発症率が上昇

ヒトパピローマウイルス(HPV)感染が、頭頸部癌の一種である中咽頭扁平上皮癌の罹患率上昇の原因となっている可能性があるとのエビデンスが新たな研究で示されている。この傾向が続いた場合、2020 年までに HPV 陽性の中咽頭扁平上皮癌が米国の HPV 関連癌として最も発症率の高い子宮頸癌を上回る可能性があることをこの研究は示唆している。この知見は、10 月 3 日付 Journal of Clinical Oncology 誌電子版に発表された。

中咽頭扁平上皮癌は当初、1 つの疾患として考えられていたが、現在では 2 つの異なる腫瘍型(HPV 陽性と HPV 陰性)として認識されている。HPV 陰性腫瘍は喫煙およびアルコール摂取と関連づけられており、比較的高齢で診断され、予後不良であるとされる。一方、HPV 陽性腫瘍は性行動に関連するリスク因子があり、比較的若年層で診断され、生存率が高い傾向がある。

同じ著者による以前の**研究**では、他の口腔癌の発症率が低下したにもかかわらず、中咽頭扁平上皮癌の診断率は 1970 年初頭から上昇が続いていることが示された。「口腔癌の発症率は低下すると予想していた」と、筆頭著者である NCI 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Anil Chaturvedi 氏は説明した。「なぜなら、米国ではこれらの癌の強力なリスク因子である喫煙率が低下したからである。同時期中咽頭癌発症率の上昇は、別のリスク因子がある可能性を示唆している。われわれは、HPV 感染が中咽頭癌発症率の上昇につながっていると仮定した」。

腫瘍の HPV 陽性率を経時的に評価するため、研究者らは SEER **Residual Tissue Repository (RTR) program**(残存組織保存プログラム)の 3 つの登録簿から組織標本を入手して使用した。また、いくつかの分子技術を用い、1984 年から 2004 年までに採取され

た 271 の中咽頭扁平上皮癌腫瘍組織から、HPV の DNA、ウイルス量および mRNA を検出した。

腫瘍標本の HPV 陽性率(HPV-DNA 検査により評価)は 1980 年代後半の 16.3%から 2000 年初頭の 72.7%に急増したことを研究者らは発見した。「この上昇は、オーラルセックスの増加など、性行動の変化を反映している可能性がある」と、上級著者であるオハイオ州大学の Dr. Maura Gillison 氏は**プレスリリース**で述べている。

研究者らはまた、1980 年代後半から 2000 年初頭の間、人口当たりの HPV 陰性の中咽頭扁平上皮癌発症率は 50%に低下した一方で、HPV 陽性癌は 2 倍以上になったことも発見した。

HPV 陽性、中咽頭扁平上皮癌の患者は、同 HPV 陰性患者と比較して若年男性が多く、放射線治療を受けた場合は特に、長期生存率が良好であった(生存期間中央値は HPV 陰性患者の 20 カ月に対して 131 カ月)。しかし、「HPV 関連癌は必ず治癒するというわけではない」とジョンズホプキンス大学の Dr. Arlene Forastiere 氏は述べている。「そのため、われわれは HPV 関連癌の患者群を分子遺伝学的に解明しようとしている最中である」。

これらの知見によって中咽頭扁平上皮癌の治療がただちに変わる可能性は低いが、HPV 陽性、中咽頭扁平上皮癌を対象として調査する臨床試験に登録できると Forastiere 氏は述べる。

HPV 陽性腫瘍の大多数は 16 型 HPV の DNA を保持していたことから、検診技術が現在ないため、この型に対する曝露前のワクチン接種が男女ともに有益である可能性がある。しかし、ワクチン接種の有効性および対費用効果を評価する試験が必要であると Chaturvedi 氏は補足した。

## ◆ 前立腺生検後の入院は高齢者に多い

新たな研究によると、前立腺生検を受けた65歳以上の男性は、同生検を受けていない男性より、30日以内に重篤な合併症により入院する傾向が高かった。近年、特に感染合併症の発症率が大幅に上昇していることを、ジョンズホプキンス大学医学部の研究者らが9月22日付 Journal of Urology 誌 **電子版で報告した**。

研究の実施にあたり、Dr. Edward Schaeffer 氏らは、前立腺生検を受けたメディケア受給者約17,500人および同生検を受けていないメディケア受給者約135,000人の1991年から2007年までの診療記録を分析した。データはNCIの **SEER データベース**より取得した。

全体では、生検を受けた男性の6.9%が初回の生検から30日以内に入院していた。これに対し、対照群では無作為に選択した日付から30日以内に入院していた男性はわずか2.9%であった。前立腺生検を受けた男性が重篤な細菌感染により入院するリスクは2.5倍以上高く、細菌感染とは無関係な合併症のリスクは8倍以上高かった。

生検を受けた男性が研究対象期間中に感染とは無関係な理由で入院した割合は比較的一定なままであったが、2000年から2007年までに感染関連の合併症で入院した割合は急上昇していると Schaeffer 氏は述べた。この知見は、国内で泌尿器科医が事例として報告していること、すなわち、前立腺生検後に抗生物質耐性感染症を発症する男性の数が増加していることを裏づけていると思われる。

「20年前は耐性菌の問題はなかった」と Schaeffer 氏はある。現在のエビデンスではこの問題が深刻化する可能性を示唆しているため、Schaeffer 氏はこのように続けた。「われわれはこの問題をうまく制御しなければならない」。

前立腺生検実施前の男性は通常、感染予防のために抗生物質の投与を受ける。ジョンズホプキンス大学の研究チームは、ノースウェスタン大学フェインバーグ医学部の研究者らと共同で、抗生物質耐性菌種の生検前検査によって感染率が低下するかどうかを調査している。また、同チームは、ジョンズホプキンス大学の **監視療法** (※PSA 監視療法) プログラムに登録され、定期的に前立腺生検を受けている低リスク前立腺癌男性における感染率の調査にも着手した。

年間で100万人以上のメディケア受給者が前立腺生検を受けており、そのほとんどが前立腺癌検診の結果によるものであると、この研究の著者らは述べ、同様の所見がランダム化臨床試験でも見られたならば、前立腺生検を受けた患者の24人に1人が30日以内に合併症により入院していたことになるかと補足している。

「前立腺生検は無害な手技であると考えられていることが多いが、これらの知見はリスクの可能性がこの手技に関し、リスク対利益比を患者ごとに評価する重要性を強調するものである」とし、臨床医は前立腺生検を考えている患者と合併症の可能性について話し合う必要があると結論している。

## ◆ 大腸内視鏡検診所見における性差を調査

オーストリアの大規模研究により、大腸内視鏡検診で検出された異常な増殖性病変の保有率は年齢を問わず女性よりも男性の方が高いことが示された。9月28日付 JAMA 誌で報告されたこの研究 **結果** は、男性と女性では初回の大腸内視鏡検診の至適年齢が異なる可能性があることを示唆している。

米国やオーストリアなどの多くの国のガイドラインでは、平均的なリスクのある男女には50歳から **大腸癌検診** を受けることを推奨している。ポリープまたは腺腫、特に進行性腺腫として知られる前癌性の増殖性病変の発見および除去には大腸内視鏡検査が用いられる。大腸内視鏡検査では、一般的に治療可能性の高い初期の大腸癌も検出できる。

「この研究は重要である...が、米国における検診の推奨事項を変更する理由にはならない。1つの報告であり、

米国民に対する影響は不明である」と癌検診の専門家であり、NCI 癌制御・人口学部門の治療プロセス研究科主任である Dr. Stephen Taplin 氏は述べている。

ウィーン医科大学の Dr. Monika Ferlitsch 氏率いる今回の研究では、2007年から2010年までに全国的な大腸内視鏡検診プログラムの参加者44,350人から得られた所見を分析した。研究対象集団の51%を女性が占め、年齢の中央値は女性が60.7歳、男性が60.6歳であった。

Ferlitsch 氏らは、大腸内視鏡検査で検出された腺腫、AA および大腸癌の割合は年齢を問わず女性より男性の方が高く、大腸内視鏡検査で大腸癌が検出されるリスクは男性が女性の2倍であることを発見した。検出された進行性腺腫の罹患率は45~49歳の男性と55~59歳の女性で同程度であった。腺腫、進行性腺腫およ

び大腸癌の発見のために検診を受けなければならなかった患者数の平均は、男性より女性の方が有意に高かった。

「より広範囲の疾患検診の従事者の間では年齢以外に基づく推奨の個別化について考えることに関心が集まっている。この研究はこの分野での研究の限界に挑み始めている」と Taplin 氏は述べている。

しかし、研究結果は「オーストリアよりも多様で食習慣の異なる集団など、他の集団で再現されなければならな

い」とし、米国の SEER プログラムにおける癌に関する統計結果では、男性の大腸癌罹患率は女性をわずかに 3 分の 1 しか上回っていないことにも言及した。

Taplin 氏は、NCI が PROSPR と呼ばれる多施設共同研究プログラムに着手しており、このプログラムには、米国の地域診療の場における、リスク因子の異なる人々を対象とした癌検診の利益とリスクに関する研究も含まれると補足した。

## ◆ 肝臓への化学療法剤送達が増進性黒色腫患者に有益である可能性

肝臓に転移した眼の黒色腫(眼内あるいはブドウ膜黒色腫)を患う患者にとって、新技術が、現行の治療法より効果的に疾患の進行を遅らせる可能性があることを、新たな研究が示唆している。その技術は、経皮的肝灌流と呼ばれ、化学療法剤を直接肝臓へ送達させ、体内の他の部位に薬剤の影響を受けさせないようにするものである。

眼内黒色腫は、肝臓への転移が頻繁に起こり、有効な治療がないため患者のほとんどが数カ月以内に死亡している。

「これは、眼内黒色腫から肝臓に転移した患者において、臨床的有益性を示す初めての治療である」とピッツバーグ大学がん研究所の Dr. James Pingpank 氏は **新たな発表** の中で話している。氏は、局所化学療法とも呼ばれるその手法を試した試験の結果を、先週スウェーデンのストックホルムで開催された **European Multidisciplinary Cancer Congress** (欧州合同癌学会) で発表した。

第 3 相臨床試験では、93 人の患者が、局所化学療法または研究者によって選ばれた最適な療法を受けるようランダムに割りつけられた。肝臓に疾患が転移するまでの期間の中央値は、局所化学療法を受けた患者群では 8.1 カ月であったのに対し、対照群では 1.6 カ月であった。

**NCI にて開始され**、他の米国内の医療センター 9 カ所に拡大された試験でも、全無増悪生存期間の中央値において有益性を示した。内訳は局所化学療法群で 6.1 カ月に対し対象群では 1.6 カ月であった。ほとんどの患者が 80% 以上の日常の機能的状態を維持し、治療終了後には全ての機能が回復したと Pingpank 氏は話した。

はじめに最適な代替療法を受けた患者で疾患の転移が進行し続けた場合には、局所化学療法に移行することが許された。「これらの患者は、先に別の治療を受けた後であっても、局所化学療法からの有益性を得ることができた」と共同で試験を行った、NCI 癌研究センター (CCR) の Dr. Marybeth Hughes 氏は伝えた。

薬剤メルファランを送達させるため、医師らは肝臓へ薬剤を運ぶ動脈カテーテルを経皮的に挿入して、肝臓からの血流を捉え、血液が体内の他部位に戻る前の血液から薬剤を取り除く。本技術は、大手術で起こる合併症を回避し、必要であれば繰り返すことが可能である。

「われわれは、本治療法が、本疾患を持つ患者のための最先端の癌治療法だと考えている」と Pingpank 氏は新たな発表の中で述べている。しかし、体内の他部位に転移するリスクが高い場合は特に局所化学療法の転移癌患者への適用は論争を呼ぶかもしれない、と注釈を加えた。

肝臓に転移した他の癌に対して同様のアプローチが用いられる可能性がある。学会で Pingpank 氏らは転移性神経内分泌腫瘍の患者に対する経皮的肝灌流の第 2 相臨床試験の良好な結果を報告した。

メルファランを送達させ濾過するための装置は、あらゆる悪性肝臓腫瘍に対しての使用が欧州においては承認されているのに対し、米国では、黒色腫に対してのみ承認が保留されている、と研究者は話した。

## ◆ 禁煙補助薬が単一施設試験で有効性を証明

単一施設におけるランダム化比較対照試験において、禁煙補助薬シチシンは、喫煙を控えている参加者においてプラセボと比較して効果が高かった。ポーランド・ウォルシャールのマリー・スクウォドフスカ・キュリー記念がんセンターで行われた試験の結果は、9月29日付 New England Journal of Medicine 誌に掲載された。

シチシンは、ニコチン依存症と関わりがあり、禁煙補助薬バレニクリンの第一標的となっている  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン性アセチルコリン受容体と結合する。シチシンは欧州数カ国で40年以上にわたり禁煙の支援に役立っているが、動物実験の結果において、シチシンを使用した禁煙の支援は、ヒトにおいて有効性が限られることが示唆されている。

研究チームは、740人の参加者を25日間シチシン投与とプラセボ投与を受ける群にランダムに割り付けた。参加者は全て最小限のカウンセリングを受けた。試験終了後12カ月の時点で、シチシン投与群で31

人、プラセボ群では9人の参加者が禁煙を継続しており、禁煙率は8.4%対2.4%であった。禁煙状態であることは呼気中の一酸化炭素濃度を計測することで確認した。

シチシン群では、プラセボ群より消化器系の有害事象が多かったが、他の有害事象および死亡率は両群とも同様であった。

「より集中的な行動上のサポートとシチシンの組合せは、禁煙成功率を高めるであろう、また、治療期間を延ばせば効果はより改善される可能性がある」と著者は述べている。さらに、他の禁煙補助薬のコストに比べシチシンの低コストにも触れている。「行動のサポートとシチシンの組合せ療法は、低所得および中所得国の喫煙者にとって魅力的な選択肢になるであろう」。

NCI タバコ規制研究支部の支部長代理である Dr. Michele Bloch 氏は、「シチシンと行動面の対策の組合せは有望で、さらに調査する価値がある」と述べている。

### 関連記事：ゾレドロン酸は乳癌を患う閉経後女性に有益である可能性

第3相臨床試験の計画されたサブセット解析は、標準の補助療法を受けているステージ2、3の閉経後乳癌女性患者に対し、ビスフォスフォネート製剤である**ゾレドロン酸**の追加が転帰を改善することを示した。試験にエントリーした3,360人の女性患者全体(の解析結果)ではゾレドロン酸の追加は転帰を改善しなかった。

しかし、試験登録の5年以上前に閉経した女性の一部で、ゾレドロン酸投与を受けた女性の5年全生存率は85%であり、標準補助療法のみでの女性においては79%であった。

**AZURE 試験**でのこれらの発見は、9月25日付 New England Journal of Medicine 誌電子版で発行され、**2011年同日開催の欧州合同癌学会**で発表された。全試験集団において、ゾレドロン酸投与群で**顎骨壊死**が確認された例が17例、その疑いがある例が9例あり、対照群では認められなかった。

閉経後女性間での全生存率における有益性は、「わずかではあるが有意に増加している」と主任研究医師 Dr. Robert Coleman 氏は記者発表の中で語っている。発見そのものは決定的ではないが、「他の試験の内容および追加データが年内に発表されることを期待する」。氏はそれが診療を変えると確信している。

## ゲスト報告

### ■ NCI アドボカシー連携室長:アドボカシー参加型で研究を進める



癌とはいくつかの疾病の集合体であり、高度に複合的な疾患であると研究者や臨床医は理解を深めるようになった。それにしたがって癌の研究や治療アプローチの再編もなされた今日、癌のアドボケート(※サイト注:患者や家族、

およびその他の癌の支援者や組織)たちは、効果的なアドボカシー(※癌支援活動)もまた複合的で多面的な事業であり、アドボケートが果たしうる役割は多岐に及ぶことを認識するに至った。

NCI のアドボカシー連携室(Office of Advocacy Relations; OAR)の使命は、癌のアドボカシー活動を支援することである。そのために、OAR では、さらに効率よく癌研究を推進し、患者の転帰を改善する方法を見つけるために、米国国立癌研究所(NCI)がアドボカシー界と力を合わせる機会を探し出し、円滑な協働を推進してきた。OAR の重要業務は、アドボケートに自らの持つ経験・知恵・思いを伝えるために必要な、情報やツールおよび機会を提供することである。

従来の方では、癌アドボケート、さらに言えばあらゆる病気のアドボケート一般は、患者とその家族を支援し啓発を行うと考えられてきた。これらの役割は、癌アドボカシー界にとって今なお肝要である。

しかしながら、ここ十年來、癌アドボケートたちはそれ以外にも重要な役割を果たしてきた。たとえば、**研究過程への参画**(※リサーチ・アドボケート)や、癌の研究・治療に影響する公共政策の策定などにかかわってきたのである。そこに含まれる活動の例を挙げれば、ピアレビュー委員としての任務、研究者とのまたは研究者同士の協力形成、研究資金の提供、情報収集・情報伝達・広報の担当、政策立案者・研究者・患者会との情報交換などである。

OAR は、臨床試験のデザイン、研究計画の審査、また、たとえば NCI 地域がんセンタープログラム(Community Cancer Centers Program)や SPORE(優良研究特化プログラム)など広範な研究活動に患者全体としての視点を取り入れることを目指す NCI の研究者や職員とアドボケートをつなぐ。

NCI 総長主導消費者連携グループ(Director's Consumer Liaison Group: DCLG)は、地域の利害関係者だけで構成された NCI の連邦助言委員会であるが、ちょうど先週、癌の臨床試験に対する最先端のアプローチを学び議論するために**会合をもった**ばかりである。その会合において DCLG のメンバーは、臨床試験の過程を深く吟味することができた。とりわけ、ゲノム学の進歩がいかに臨床試験の新アプローチをもたらしているかを、NCI、米国食品医薬品局(FDA)、そして地域の研究者から学んだ。

これは、単なる教育のための教育ではない。患者のため家族のために尽力している DCLG のメンバーは、患者や家族全体の経験に根ざした活動により、そこで学んだことを地元を持ち帰り、新規臨床試験の設計や参加者募集の助けとなるように生かすことができるのである。

OAR では、癌研究を進展させ、患者の転帰を改善するという NCI の使命をさらに推進するために前進し続けている。その原動力となっているものには、たとえば、NCI のリサーチ・アドボケート・ワーキンググループ

(Advocates in Research Working Group; ARWG)が今年出した**報告書**などがある。数年前に DCLG が設立した ARWG の任務は、癌アドボカシー界を巻き込むための NCI における全般的努力を検証し、その効率化と強化をはかる方法を助言することであった。

ARWG の報告書はいくつかの重要な勧奨事項を含んでおり、OAR 主導で NCI がその多くを実施しようと努力している。

改善策のひとつは、より充実したアドボケートのための訓練プログラムを作ることをめざしたものである。その第一歩として、NCI、米国国立衛生研究所(NIH)、アドボカシー団体、学会などが作成したトレーニング用の教材を集めたオンライン・レポジトリ(※集約サイト)を開発中である。これは、アドボケートが臨床試験過程ならびに研究結果を理解および伝達できるよう助け、リサーチ・アドボケートとしてもっと有効に参画できる方法を見いだすのに役立つツールや教材を集約した中核として機能するものとなる。来年にはウェブサイトを立て、運用を開始することを目指している。

OAR は召集者として、NCI 内部、および外部の利害関係諸団体との間に提携すべき領域を見いだすという、固有の役割をもつ。OAR は最近、NCI のいくつかのオフィスおよび数多くの疾患別アドボカシー組織と協力して、それらをまたがって資金提供を受けて遂行されている研究の分析を行った。その目的は、研究の空隙や、進展を阻害する障壁を取り除くために、どうすれば諸組織が協働できるかを明らかにすることであった。

OAR の最終的な任務は、癌研究を進展させて癌患者、サバイバー、家族によりよい結末をもたらすような関係やパートナーシップを構築することである。今日、癌研究事業においてアドボケートはかつてないほど重要なパートナーであり、アドボケートの関与はこの先、さらに欠かせないものとなるであろう。



Shannon Bell

—Shannon Bell (NCI アドボカシー連携室長)

関連記事:「**ASCO での癌アドボケートたち～目的に向けてつながる**」

# 特別レポート

## ■ 薬剤不足の原因と対策を探るワークショップ

先週開催された米国食品医薬品局 (FDA) 出資のワークショップにおいて、多数の薬品不足が深刻となりつつあり、患者医療に影響が広がっているとの声が多数聞かれた。供給不足の薬剤には抗生剤、麻酔薬、静脈栄養剤などがあり、その中でも抗癌剤が一番不足しており、それによる癌医療への影響が終日議論の中心であった。

米国保健福祉省次官補の Dr. Howard Koh 氏が会議聴聞会の参加者に対して、抗癌剤の不足、とりわけ、多くの癌治療の中心的な役割を担う、従来行われている治療に用いられる抗癌剤の不足によって、多くの NCI 出資の臨床研究が遅れたり中止されたりしていることが述べられた。そのわずか数日後、このワークショップは行われた。

9月26日のワークショップでは主要な関係者である医師、病院グループ代表、患者、製薬会社代表などが集まり、薬剤不足の原因を理解し、記録に残る限りこれまでで一番大規模で、いくつかの薬剤については一番長く続く(薬剤)不足の解決策を話し合った。

多くの参加者が、薬剤不足による患者への影響が広がっていると報告したが、FDAからは良い報告もなされた。製薬会社と協力し、今年は99の新たな薬剤不足を防ぐことができたということであった。

### 癌医療への影響

薬剤不足は10年以上前から日常的に起こり始めたが、近年悪化している。FDAによると、不足する薬剤数は2005年以降3倍になった。2010年は178の薬剤が不足し、2011年はさらに悪化するだろうと、FDA 薬剤不足プログラムの調整役の Dr. Edward Cox 氏は述べた。

現在不足している化学療法剤には、数十年前からある5-FU、ビンクリスチン、ダウノルビシン、シタラビン、ロイコボリンなどがあり、それらの薬剤は白血病、精巣腫瘍、大腸癌の標準治療で用いられてきた。それらのほとんどは無菌注射剤であり、後発品も利用可能である。実際多くの場合、ブランド薬品はもはや生産されなくなっていると、ジェネリック薬品協会代表である Dr. Ralph Neas 氏は述べた。

有効な化学療法剤が使用できない場合、腫瘍内科医は代替薬として効果が少なく、しばしば副作用が多い薬剤を使用せざるを得ないと、ジャクソンビルにあるメイヨークリニックの Dr. Lawrence Solberg 氏は述べた。結果として、患者の苦痛は増大していると同氏は続けた。

Diane Hamlin 氏と16歳の娘である Abagale 氏が経験したことは、薬剤不足が患者にとってどういう意味を持つのかを分かりやすく示している。Abagale 氏は2011年3月に急性骨髄性白血病(AML)と診断された。AMLに高い効果を持つ薬剤のひとつであるダウノルビシンが不足しており、Abagale 氏の主治医は代わりにドキシソルビシンを使用せざるを得なかった(ただしドキシソルビシンも現在不足している)。

有効な化学療法剤が使用できない場合、腫瘍内科医は代替薬として効果が少なく、しばしば副作用が多い薬剤を使用せざるを得ない

彼女の口腔、喉、胃において薬によって起こった粘膜炎症は重度であり、Abagale 氏は常に痛みにさらされたため大量の鎮痛薬を服用し、静脈から栄養を補給しなければならなかった。ほぼ1カ月間続いたこの試練は「私にとって非常につらい時期」であったと Abagale 氏は語った。

### 原因と影響

経済力、規制、生産など全ての問題が薬剤不足に影響していると FDA の医薬品評価研究センターの所長補佐である Dr. Douglas Throckmorton 氏は述べた。不足の54%を占める最大の原因は、医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準(good manufacturing practices)の不適合や薬剤バイアル中の粒子状物質など、品質や生産に関するものである。

その他の要因としては、生産中止や業界再編(不足中の無菌注射剤を生産している会社は7社のみ)、薬剤合成に必要な天然原材料の供給不足、生産能力不足などがある。

例えば Johnson & Johnson 社は9月23日に同社ウェブサイトにおいて、ドキシル(ドキシソルビシンが脂肪の殻であるリポソームに包まれている)の供給が数カ月の間制限されると発表した。理由は現在の生産会社が今後数年間の生産サービス契約から脱退する意向を示したため、新しい生産会社との契約に移行するためである。



先週のワークショップにおいて Neas 氏などの生産会社代表者たちは、生産会社再編が薬剤不足に対して重大な影響を与えたかどうかを議論した。無菌注射剤の生産会社大手 Teva Pharmaceuticals 社の Jonathan Kafer 氏は過去 2 年間の不足のピークは複数の会社での生産問題と同時に起こっていると指摘した。

ただし生産問題が対処されても、薬剤はすぐには供給されないと Kafer 氏は強調した。無菌注射剤は生産工程が複雑であり、生産が再開されても広く普及するには数カ月かかると同氏は述べた。

薬剤不足による厄介な問題として、いわゆるグレーマーケット(主流の供給プロセスに属さない二次流通業者)の拡大が多くの参加者から聞かれた。これらの業者から入手した薬剤の安全と信頼性には疑問があり、またそのような業者はしばしば法外な値段を請求することがあると、複数の参加者が注意を促した。

プレミア・ヘルスケア・アライアンスの Bryant Mangum 氏は、同団体の 42 の急性期病院で調査を行ったところ、18 のグレーマーケット業者が取り寄せ注文あるいは利用できない薬剤の提供申し出を 1,750 回程度行っていたと報告した。そのような薬剤の平均利幅は 650%であり、最大では(血圧の薬に対して)4,553%、またシタラピン(3,980%)やロイコポリン(3,170%)も劣らず高かった。

FDA スタッフやその他の参加者は、病院や開業医にグレーマーケット業者から薬剤を購入しないようにし、疑わしい業者は州の薬事委員会、FDA の MedWatch プログラム、州や地元の機関に報告するように注意を求めた。

#### 解決策を求めて

薬剤不足に関する **2010 年 11 月のサミット**後、現在の不足への対処法と将来の不足の回避や軽減について提言を行うために代表者によるワーキンググループ(検討会)が招集された。

提言のひとつとして、FDA、産業界、病院、臨床医の間で潜在的な薬剤不足についてしっかりと早期に連

絡を取り合うことがあげられた。また、不足しやすい薬剤を特定する基準や、そのような薬剤の代替の供給源を確保するプロセスを確立することも提言された。先週の会議では、小児ワクチンに対して疾病管理予防センターで用いられている方式のように、重要な薬

この問題を解決するためにはひとつの方法だけでは無理です。非常に複雑な問題なのです  
—Dr. Erin Fox氏

剤は国が在庫をストックすることが提言された。

多くの参加者が、FDA が今年だけで 100 程度の薬剤の不足を回避したことを称賛した。また製薬会社は、生産における問題を早期に当局に報告し、重要な薬剤の適切な供給を確保するために規制審査を早めることを要求することで大きな役割を果たしたと、FDA の薬剤不足プログラム副主任の Capt. Valerie Jensen 氏は述べた。

下院と上院に提出された生命に関わる薬剤へのアクセスを確保する法案(Preserving Access to Life-Saving Medications Act)が可決されれば、生産障害や生産中止を早期に通知することが求められるようになるであろうと、米国医療薬剤師会の Joseph Hill 氏は述べた。

薬剤不足を緩和するためには多くの関係機関の協力と変化が必要であると、ユタ大学薬剤情報サービス所属の Dr. Erin Fox 氏は述べた。「この問題を解決するためにはひとつの方法だけでは無理です。非常に複雑な問題なのです」と同氏は語った。

—Carmen Phillips

関連記事:「**化学療法剤の継続的な不足による懸念**」

## 各界のトピック

### ■ NCI 総長主導消費者連携団体(DCLG)による臨床試験改善への取り組み



NCI 総長主導消費者連携団体(DCLG: **Director's Consumer Liaison Group**)は、アドボカシー活動のリーダーから構成される連邦

諮問委員会である。彼らは NCI を助けて、臨床研究における科学的側面以外での障壁を特定したり、利害関係者と連携し意思疎通を図る場で助言や見解を提供しているリーダーたちである。9 月 21~23 日にワ

シントン D.C. でその会合が開催され、臨床試験過程の最新化および向上を図るため NCI の取り組みにおけるアドボケートの役割について意見を聴取し議論がなされた。

NCI のアドボカシー広報室 (OAR: Office of Advocacy Relations) が統括する DCLG の 16 人のメンバーは、癌解明における科学の進歩によっていかに臨床研究の実施方法が変わってきたかについて、NCI 他の研究者によるプレゼンテーションに耳を傾けた。議論の内容は、ゲノム学および免疫学における発見、新たな画像技術、腫瘍の経路を標的とする薬剤の開発、標的化治療の診断法および治療法の同時開発、臨床試験のアダプティブデザイン、および第 0 相 (フェーズゼロ) 臨床試験などであった。

### より効果的な臨床試験デザイン

試験がどのようにデザインされるかにより、検証される治療法の成功が左右される場合がある。癌ゲノムミクスおよび細胞のメタボロミクス (細胞の生化学的代謝過程の研究) の最新知見を利用して、第 2 相試験で新治療が奏効するとみられる患者を特定することができれば、その後の第 3 相試験は、それらの遺伝子および代謝プロファイルをもつ患者に治療対象を絞ってデザインすることで、広範な集団では隠れていたであろう結果が顕著に現れうる。特有の分子プロファイルを有する患者に効果がある薬剤では、こうした的を絞ったアプローチにより有効性を示せる可能性が高く、より小規模でよりコスト効率の高い第 3 相試験が可能となる。

しかし、このアプローチを実行するには障害がある。例えば、そのようなタイプの患者を探し出すためには、新たに癌と診断された患者に対して、こうした試験についての説明が必要であることや、大多数が適格とならない可能性を前提に試験参加者を募集しなければならないことなどが挙げられる。サミュエル・ワックスマン癌研究財団の Survivor and Patient Advocacy Programs (サバイバーおよび患者のアドボカシー・プログラム) の事務局長で DCLG グループ長の Gwen

Darien 氏は、より効果的な臨床試験へ向けての改善案をサポートするために、アドボカシー団体がこうした重要な課題にどのように関与できるかについてグループ討論を行った。

### 治験審査委員会の教育

NCI 癌研究センターの臨床科学部長 Dr. Lee Helman 氏が強調した他の主要課題は、治験審査委員会 (IRB) の教育の必要性である。各治験実施施設および医療施設において臨床試験デザインの承認に関与する IRB だが、このような研究的試験の要件の変化に対応していない可能性があること、特に、癌の分子標的薬の効果を評価する鍵となる遺伝子および他の分子データを同定するためには、患者から生物検体を採取する重大な必要性があることを同氏は述べた。

最新臨床試験の技術面について「アドボケートは、相対的なリスクとベネフィットに関して患者の視点から IRB 委員を教育するため、IRB と接触しさらにその一員となる必要があります」と OAR 局長の Shannon Bell 氏は提案した。スーザン G・コーメン乳がん財団のアドボケート兼ボランティアで DCLG メンバーである Cheryl Jernigan 氏は、アドボケートが IRB 参加者のトレーニングおよび認定を行う全国の専門家組織を指定することを提案している。実現すれば、現代の抗癌剤試験デザインの要件について IRB 委員への教育が可能となり、それらの組織はアドボカシー団体のよきパートナーとなると思われる。

DCLG メンバーは、他にも臨床試験に関する重大なアドボカシーの問題点を特定している。臨床試験における患者の分子スクリーニングへの保険払い戻しの支援、および癌の分子標的薬で利益を得る患者の判定に必要な遺伝子およびバイオマーカーのデータの重要性を医療従事者や患者へ教育すること、そして癌患者において、臨床試験への参加が不適格とみなされる肥満などの癌以外の健康上の問題が深刻化していることに対する解決策の必要性などが挙げられる。

—Bill Robinson

## FDA 情報

### ■ 前立腺癌および乳癌患者に対し、骨密度改善薬が承認

米国食品医薬品局 (FDA) は、骨折リスクが高い患者群の骨量増加に対し、**デノスマブ** (商品名: プロリア Prolia、エクスジーバ Xgeva) の適応を承認した。適応追加されたのは、アンドロゲン除去療法を受けてい

る非転移性前立腺癌男性と、術後または補助療法としてアロマターゼ阻害剤療法を受けている乳癌女性である。

デノスマブは、骨吸収を担う細胞の形成、活性化、および生存に関連するタンパク質である RANKL に結合して骨吸収を阻害するモノクローナル抗体である。

承認は、2 件のランダム化、二重盲検、プラセボ対照多国籍試験の結果に基づく。

ホルモン除去骨量減少 (HALT) 試験には、アンドロゲン除去療法を受けている非転移性前立腺癌男性約 1,500 人が登録した。また、アロマトーゼ阻害剤による補助療法を受けてきたホルモン受容体陽性乳癌の閉経後女性 252 人が登録した 2 年間の臨床試験においても、デノスマブは試験された。

どちらの試験においても、6 カ月毎に 60 mg を注射することで、プラセボに比べて骨塩量増加が認められた。前立腺癌男性においても、デノスマブにより椎体骨折の発生率が低下し、首や腰を含む他の部分の骨密度も増加した。デノスマブ治療を受けた患者で頻度が高かった有害事象は、関節痛および背部痛であった。

FDA は、骨折のリスクが高い閉経後女性の骨粗鬆症治療、および固形癌の骨転移患者の骨関連事象予防に対し、デノスマブをすでに承認している。

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ 対談【原文】

「癌研究におけるアドボケートの役割について Dr. Jane Perlmutter 氏との対談」

Dr. Jane Perlmutter 氏は乳癌サバイバーであり、癌研究のアドボケートとして精力的に活動している。アドボケートの主要な役割は、癌研究が患者のニーズに応えるよう働きかけることだと語る。そのためには研究を批評するのではなく、「どのように研究結果を患者に反映できるか」「どうすれば迅速に患者にもたらすことが出来るか」「もっと患者に便利な試験スケジュールにできないか」など、研究や臨床試験に対してさまざまな質問を投げかけることが重要であるという。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100411/page5>

### ◆ クローズアップ【原文】

「HIV 陽性患者が罹患する癌の変化と共に変わる臨床試験」

HIV 陽性患者が罹患する癌の種類は、近年大幅に変化した。以前は AIDS の特徴とされるカポジ肉腫などの癌が大半を占めていたが、抗レトロウイルス療法の進歩および患者の高齢化と共に、まったく別の種類の癌が多く見られるようになった。従来は HIV 陽性というだけで臨床試験から事実上除外されていたが、HIV 感染が死の病ではなく慢性病として管理できるようになったことから、臨床試験の参加基準が再評価されている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100411/page7>

### ◆ 注目の臨床試験【原文】

「進行性メラノーマにおける補助薬としてのイピリムマブ」

ハイリスクのステージ 3B、3C、または 4 (M1a, M1b) のメラノーマ患者における補助薬としてのイピリムマブと高用量の遺伝子組み換え型インターフェロン Alfa-2b を比較するランダム化第 III 相臨床試験 (ECOG-E1609)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100411/page8>

### ◆ NIH 情報【原文】

「NIH 所内研究プログラムの新ウェブサイト公開」

国立衛生研究所 (NIH) の所内研究プログラム (IRP) のウェブサイトが刷新された。これは IRP として初めての各分野の研究を統一したウェブサイトとなる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100411/page11>

### ◆ 米政府議会情報【原文】

「癌研究の情報を各所で両院議員らと共有」

さまざまなイベントや NCI への議員らの訪問が行われ、癌の診断、治療、および臨床試験の現状などの情報が NCI メンバーと議員との間で共有された。

「議会の歳出委員会が Labor-HHS (労働・保健福祉・教育) 議案を提出」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100411/page12>

## ◆ NCI ウェブサイト Cancer gov 情報【原文】

### 「オンラインの食事記録ツールを更新」

オンラインで食事の内容を記録するツール、ASA24 (Automated Self-Administered 24-Hour Dietary Recall) システムの正式バージョンがリリースされた。このウェブベースのツールによって、食事研究の参加者が、摂取した食事の内容をより正確に記録できるようになる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100411/page13>

## ◆ その他の情報【原文】

「ホワイトヘッド研究所の Dr. Rudolf Jaenisch 氏が科学栄誉賞 (National Medal of Science) を受賞」

「NCI の Dr. James Gulley 氏が Presidential Early Career Award for Scientists and Engineers を受賞」

「米国癌諮問委員会 (NCAB) の新しい委員を任命」

「NCI Research to Reality (癌研究者と臨床医を結ぶコミュニティ支援プログラム) サイバーセミナー開催」  
10 月 18 日のセミナーのテーマは、ラテンアメリカ系住民の間の癌格差と介入の必要性について (登録は <https://researchtoareality.cancer.gov/> にて)

「中小企業革新研究 (SBIR) プログラムで癌研究の資金援助対象企業を募集」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100411/page14>

### 『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 10 月 4 日号

監修者名 (記事順): 上野 直人 (乳癌/MDアンダーソンがんセンター)  
榎本 裕 (泌尿器科/東京大学医学部附属病院)  
大淵 俊朗 (呼吸器外科/福岡大学医学部)  
林 正樹 (血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院)  
後藤 悌 (呼吸器内科/東京大学大学院医学系研究科)  
須藤 智久 (薬学/国立がん研究センター東病院)  
辻村 信一 (獣医学・農学/メディカルライター)

顧問 : 久保田 馨 (呼吸器内科/日本医科大学附属病院)

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