



NCI キャンサーブレティン2012年2月21日号 (Volume 9 / Number 4) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for February 21, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022112>

## ■特集記事

「リンチ症候群のスクリーニング検査、米国の各がんセンターで対応に差」

## ■癌研究ハイライト

- ・エビデンスに反し、卵巣癌検診を推奨する医師も
- ・リンチ症候群は乳癌および膵臓癌リスクを高める
- ・肺癌に対する術後放射線治療は生存率を改善しない
- ・血小板レベルが高い卵巣癌患者は予後が悪い

## ■各界のトピック

「癌免疫療法の開発強化に向けた臨床試験ネットワーク」

## ■ニュース速報

「FDA が命にかかわる抗癌剤の供給強化に乗り出す/FDA ニュース」

## ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

癌研究者プロフィール

注目の臨床試験

その他の情報

# 特集記事

## ■リンチ症候群のスクリーニング検査、米国の各がんセンターで対応に差

大腸癌や子宮内膜癌などの癌リスクが上昇するリンチ症候群という状態の有無を調べるスクリーニング検査実施について、米国内の癌医療機関ごとに大きく対応が分かれていることが新研究で示された。

複数の異なる団体から診療ガイドラインが出されており、いずれも大腸癌と新規に診断された患者に対し、腫瘍サンプルを採取してリンチ症候群の遺伝子マーカーの検査を実施するよう推奨しているが、どの患者を検査対象とすべきかなど細かい点で異なっている(下表参照)。本研究は2月20日付 Journal of Clinical Oncology 誌電子版

に掲載されたもので、リンチ症候群のスクリーニング検査の実態を把握する初の試みである。回答した医療機関のうち、何らかの検査を全例に実施していると回答したのは42%にとどまり、全例検査の実施を計画中としたのは16%であった。

NCI 指定の総合がんセンター（大半は癌診療を提供するとともに基礎および臨床研究も実施する大規模な大学付属病院）では、小規模病院や地域の癌対策事業よりもはるかに高率でこの検査を実施していることも研究で明らかとなった。

NCI の資金提供を受けた本研究では、シティ・オブ・ホープがんセンターおよびオハイオ州立大学総合がんセンターの研究者が、NCI 指定総合癌センター全 39 施設と、米国外科医師会公認の民間癌医療機関および地域ベースの癌対策事業からランダムに選択して調査を行った。調査に回答した NCI 指定総合がんセンター24 施設のうち、71%の施設が大腸癌患者に対し腫瘍サンプルの検査（reflex testing）を全例に実施していると回答した。対照的に、小規模な地域ベースの癌対策事業で実施していると回答したのはわずかに15%であった。

「新治療法などと同様、リンチ症候群の全例スクリーニングが広く受け入れられるには時間を要するでしょう」。本研究の統括著者でシティ・オブ・ホープ臨床癌遺伝学部門の Dr. Deborah MacDonald 氏はこう述べた。「全例検査は普及してきているとは思いますが、医療機関や研究機関がスクリーニング検査についてもっとよく知る必要があるのは明らかです」。

## リスクのある全患者を特定

リンチ症候群は遺伝性非ポリポーシス大腸癌とも呼ばれ、DNA ミスマッチ修復（MMR、[動画](#)参照）という DNA 修復プロセスに関連する複数の遺伝子の変異によって発生する。大腸癌症例のうちリンチ症候群に関連する癌は2~4%である。大腸癌のほかリンチ症候群関連癌は50歳以下に発生することが多い（今号の[関連記事](#)を参照）。

リンチ症候群関連癌の特定が重要なものには多くの理由がある、と Macdonald 氏および筆頭著者の Dr. Laura Beamer 氏は述べている。リンチ症候群の診断いかんで大腸の外科的切除範囲が変わるほか、女性の場合はリンチ症候群関連子宮内膜癌および卵巣癌のリスクを下げるために子宮または卵巣の摘出を希望する場合もある。

フォックス・チェイスがんセンター（フィラデルフィア）消化器リスク評価プログラム代表の Dr. Michael Hall 氏は、診断がリンチ症候群関連癌治

療後のサーベイランスや、患者の近親者にも大きな影響を与えるかもしれないと述べた。近親者もリンチ症候群である確率が最大50%あり、一般的集団よりも徹底したスクリーニング検査を要する可能性がある。

「ここがまさに重要なところですよ」と Hall 氏は述べた。「スクリーニング検査によって癌リスクが高い人を特定することができます」。

## 複雑な仕事

検査は1種類または2種類行うことが多い。DNA マイクロサテライト不安定性（MSI）検査と免疫組織化学（IHC）検査があり、いずれも MMR 遺伝子の変異が疑われる分子変化を同定する。検査で異常が検出された場合は、通常 DNA 変異分析を実施して MMR 遺伝子変異の存在を確定する。

どの患者をリンチ症候群スクリーニング検査の対象とするかが各診療ガイドラインで細かな相違があるのと同様に、各癌医療機関でも（大規模施設でさえも）スクリーニング検査に対する考え方に差があることがわかった。

回答を寄せた総合がんセンターには、IHC 検査だけを行う施設もあれば、MSI 検査だけを行う施設、あるいは両方を行う施設もあった。シティ・オブ・ホープでは新規に癌と診断された60歳未満の患者全員から腫瘍サンプルを採取して IHC 検査を実施し、必要に応じ MSI 検査も実施する。リンチ症候群スクリーニングの最前線に行くオハイオ州立大では、2006年より大腸癌と新規診断された患者は年齢に関係なく IHC 検査を実施している。

「今後の追加研究で最良かつ費用対効果に優れたスクリーニング法が確立され、将来的に統一されることを強く期待します」。本研究の共著者でオハイオ州立大学臨床癌遺伝学プログラムの Heather Hampel 氏はこのように述べた。

施設の規模に関係なく、リンチ症候群スクリーニングの仕組み確立は難しく、1年以上かかるだろう、と Hall 氏は指摘している。腫瘍サンプルをどのように検査をするか、また検査陽性の場合患者にどう伝えるかを決定しなければならない。小規模施設では検査や遺伝子カウンセリングに必要な資源が少ないことが多く、スクリーニング法の確立が難しいのも至極当然である。

そしてスクリーニング検査を実施しても、目的どおりリンチ症候群患者を特定できる保証はない、と Hall 氏は強調した。「その大きな理由の一つに、何人の患者が実際に来院して遺伝子カウンセリングを受け、遺伝子検査を受けてくれるのかという問題があります」と Hall 氏は話す。例えば2009年のオハイオ州での[研究](#)では、IHC 検査によりリ

ンチ症候群が疑われた患者のうち、結果の追跡のため遺伝子カウンセラーの予約をとったのはわずか4人に1人であった。

本研究を推進し、統一したスクリーニング法を確立するために、Hampel 氏および他の3機関の代表者が最近 **リンチ症候群スクリーニングネットワ**

**ーク**を最近立ち上げた。Hampel 氏によると、同ネットワークはスクリーニング結果を匿名で追跡することができるデータベースのほか、検査統一に向けた癌対策プログラムに関する教材を作成しているという。

### リンチ症候群スクリーニングの臨床ガイドライン

ガイドライン名	年	備考
改訂ベセスダ基準 (Revised Bethesda Guidelines)	2004	NCI が支援した学術会議で制定
診療・予防における遺伝学を応用した評価 (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention)	2009	CDC のワーキンググループによる勧告
全米総合癌ネットワーク大腸癌検診ガイドライン (National Comprehensive Cancer Network Guidelines on Colorectal Cancer Screening)	2011	登録 (無料) が必要

—Carmen Phillips

#### 【原文左上図キャプション訳】

損傷した DNA 鎖を修復するため二重らせんを酵素が取り囲んでいる。このような損傷を修復するための分子がないと細胞が癌化する可能性がある。この DNA 修復過程を制御する遺伝子の変異がリンチ症候群の特徴である (図はワシントン医科大学 Tom Ellenberger 氏による)。

## 癌研究ハイライト

### ◆ エビデンスに反し、卵巣癌検診を推奨する医師も

卵巣癌検診は有益ではないことを示すエビデンスが多数存在するにもかかわらず、医師の3人に1人は卵巣癌検診を有効だと考えていることが、最近発表された臨床医を対象とする調査により判明した。Annals of Internal Medicine 誌2月7日号に掲載されたこの調査結果は、偽陽性の結果を受けて不必要な手術や処置を受け、そのために不要な費用も発生するという検査リスクにさらされる女性がいることを示唆している。

個人のリスクの程度にかかわらず、卵巣癌検診を支持している医療団体はない。さらに米国予防医

療作業部会は2004年から定期的な卵巣癌検診には**反対しており**、また昨年は**卵巣癌検診を不可とするさらなるエビデンス**が明らかになった。卵巣癌検診には、経膈超音波検査か CA-125 血液検査、あるいはその両方が用いられている。

今回の調査では、家庭医、一般内科医、産婦人科医が、女性の定期健康診断に関する事例を含む質問書に回答した。全体では、65%が中程度のリスクを持つ女性に対しては「時々」または「ほとんど常に」卵巣癌検診を勧めるか、検診の実施を指示したと回答した。また29%は、低リスクの女性

に対しても、同様に検診を勧めるか指示したと回答した。さらに回答者の 24%は、中程度リスクの女性には恒常的に（ほとんど常に）検診を指示するか勧めるかし、6%はリスクの低い女性に対しても同様の対応をしたと答えた。医師は、患者が卵巣癌検診を希望するという状況で、検診を指示すると答える傾向が高かった。

「卵巣癌検診ではリスクが利益を上回ることを考えると、これらの調査結果は懸念を呼ぶ」と、研究責任者でワシントン大学の Dr. Laura-Mae Baldwin 氏は話した。「医師は時々、検診の利益がリスクを上回るという（科学的な）証拠が示される前に、検診に積極的になりがちである」。

すべての調査がそうであるように、今回の調査にも潜在的な偏りが含まれていると、NCI 癌予防部門主任で [Physician Data Query \(PDQ\)](#) の検診と予防編集委員会編集長を務める Dr. Barnett Kramer 氏は説明する。それでも、検診実施に関

する現行の勧告から医師がしばしば逸脱することや、「検診の有効性が広範に信用されている」ことへの懸念に対し、同氏は同意した。

「この調査に回答した医療従事者の中でかなりの人が、[昨年発表された](#)卵巣癌検診に関する唯一のランダム化比較試験において、一般集団への卵巣癌検診で卵巣癌による死亡は減少しなかったという結果を認識していないのかもしれない」と、Kramer 氏は電子メールに書いた。「そればかりかこの比較試験で、検診に伴う害が示されたのである」。

今回の調査は「卵巣癌検診に関する利益と不利益のバランスで明らかになっていることに関し、医療従事者への啓蒙努力を高める」必要があることを示していると、同氏は続けた。

## ◆ リンチ症候群は乳癌および膵臓癌リスクを高める

リンチ症候群家系を対象とした初の前向きコホート研究で、この遺伝性疾患を持つ患者は乳癌および膵臓癌の高いリスクを有しているという現在までで最も強力なエビデンスが示された。また本試験から、リンチ症候群家系の一員であっても、この疾患を引き起こす遺伝子変異を持たない血縁者では、癌発症リスクは一般集団と同様であることも初めて明らかにされ、これらの患者ではより集中的な癌のスクリーニングは必要ないことが示唆された。さらに本試験によって、以前からこの疾患に関連があると考えられていたいくつかの癌の発症リスクが高いことも確認された。[本試験結果](#)は2月13日付 *Journal of Clinical Oncology* 誌に発表された。

リンチ症候群は、4つのミスマッチ修復遺伝子 (MMR) のうちの1つにおける遺伝的変異が原因となる。MMR 遺伝子は細胞分裂に向けた細胞の遺伝物質複製時に生じる DNA 修復に関与している。この変異を有する患者は大腸癌およびその他いくつかの癌の発症リスクが通常よりも高いことが知られており、一般的には若年でこれらの癌の診断を受ける ([関連記事参照](#))。

しかし、これまでの研究ではこれらの患者の膵臓癌リスクについて一致したエビデンスは得られておらず、乳癌リスク上昇についても、「弱い、あ

るいは状況的なエビデンスしか」示されていないと、統括著者であるメルボルン大学（オーストラリア）の Dr. Mark Jenkins 氏は電子メールで述べた。

Jenkins 氏、Dr. Aung Ko Win 氏らは、乳癌、大腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌など多数の癌について、変異保有者がそれらの癌を将来発症するリスクを推定するために、NCI の大腸癌家系登録から MMR 変異保有者とその血縁者で変異の非保有者を追跡調査した。その結果、変異保有者は、癌種によって通常の 4~30 倍の発症リスクを有していることが明らかになった。

リンチ症候群の患者は通常、一般集団よりも若年時に、そしてより頻繁に大腸内視鏡検査を受けるよう勧められる。「リンチ症候群の女性患者にマンモグラフィー検査を推奨すべき年齢や、MRI といった方法が正当かどうかを決定するには、幅広い年齢層における乳癌発症リスクのさらなる解明が必要である」と Jenkins 氏は述べた。

## ◆ 肺癌に対する術後放射線治療は生存率を改善しない

高齢の肺癌患者では、外科手術後の放射線治療が生存率を改善しない可能性があることが、NCI の支援による試験結果で示された。本試験は、65 歳以上で隣接リンパ節に転移しているステージⅢの非小細胞肺癌（NSCLC）患者のみを対象としていた。その結果、術後または補助療法として放射線治療を受けた患者と、受けていない患者の生存率に差が認められなかった。この研究は 2 月 13 日付 Cancer 誌電子版に掲載された。

Dr. Juan Wisnivesky 氏が率いるニューヨークのマウントサイナイ医科大学の著者らは、NCI の SEER メディケアデータベース上の 1,300 人を超える患者の後向き解析を行った本研究で、術後放射線療法が無進行生存期間または生活の質（QOL）を改善したかどうかを判定できなかったことを認めた。

隣接リンパ節に転移している NSCLC 患者では、長期生存率が著しく低下すると著者らは述べているが、補助放射線療法がそのような患者の生存率を改善させることを示すような臨床試験データはないと Wisnivesky 氏はインタビューで指摘した。

しかし本試験では、半数以上の患者が術後に放射線治療を受けている、と同氏は続けた。術後の化学療法も受けている患者集団や、治療を受けた時期別（試験全体では 1992～2005 年に治療を受けた患者を対象とした）など、特定の集団に限定した解析でも、得られた結果は同じであった。

「放射線療法が生存率の改善につながることを期待していたが、われわれのデータを見る限り、そうではないようだ。また、（放射線）治療はコストやリスクを伴わないわけではない」と Wisnivesky 氏は述べた。

試験は不完全なデータでの後ろ向き試験であるため、慎重に解釈すべきである、と NCI 癌研究センターの Dr. Giuseppe Giaccone 氏は強調した。しかし、術後放射線療法による生存率の差は、あるにしても「小幅にすぎない」ことをデータは示している、とも述べた。

現在ヨーロッパでは Lung ART という第 3 相試験が実施されており、同じ患者集団で術後放射線療法が全生存率を改善するかについての検討が行われている。

## ◆ 血小板レベルが高い卵巣癌患者は予後が悪い

過剰に高い血小板レベルは卵巣癌患者の生存率の低さと関係することが、新たな研究により判明した。NCI から一部資金提供を受けたこの研究では、血小板レベルが上昇（血小板増加）した卵巣癌患者は、血小板レベルが基準値の卵巣癌患者と比較して、無増悪生存期間および全生存期間に関する予後が著しく悪く、診断時に癌がより進行している傾向にあることが明らかになった。この知見は、New England Journal of Medicine 誌 2 月 16 日号に発表された。

研究者らは 600 人以上の卵巣癌患者の血液サンプルを分析し、血小板増加と生存期間との関連を明らかにした。卵巣癌のマウスモデルを使った実験でもこの知見が確認され、腫瘍が血小板の増加をもたらす潜在的なメカニズムが示唆された。

本研究の統括著者でテキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Anil Sood 氏によれば、本知見は卵巣癌治療に新たな道を開く可能性があり、血小板レベルを診断や予後を判断するためのマーカーとして使える可能性もある。ただし、「これ

らすべての知見をさらに精査し、発展させるには、まだ多くの研究が必要である」と、同氏は注意を促した。

また研究者らは、それ以外にも血小板増加が、血小板産生を調節するホルモンであるトロンボポエチンレベル、およびトロンボポエチンの生成を増やす可能性のあるサイトカインのインターロイキン-6（IL-6）レベルの上昇にも関係することをつきとめた。

マウスモデルの実験で、研究チームは腫瘍細胞から分泌される IL-6 とトロンボポエチンが、血小板増加や腫瘍の成長を促す「フィード・フォワード・ループ」の重要な要素であることを発見した。さらに IL-6 を標的にする siltuximab（シルツキシマブ）と呼ばれる開発段階にあるモノクローナル抗体は、マウスの卵巣癌腫瘍の成長を遅らせ、またシルツキシマブを化学療法薬のパクリタキセルと併用するとさらに効果的であることを示した。

大規模な多施設試験の一部として実施された小規模臨床試験では、シルツキシマブの3週間投与で18人の卵巣癌患者の血小板が顕著に減少した。

血小板が腫瘍の成長をいかに促進するかに焦点を当てた試験など、さらなる研究が続いていると

Sood氏は説明する。卵巣癌患者に対する抗IL-6治療の初期段階の臨床試験も計画されていると同氏は話した。

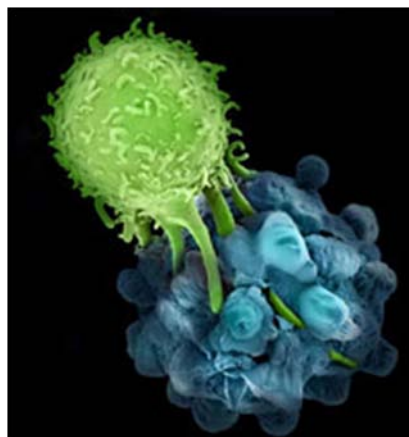
## 各界のトピック

### ■免疫療法パイプライン強化のための臨床試験ネットワーク

NCIが出資し主導する新たな戦略のもと、抗腫瘍免疫反応を活性化させる癌治療法の開発を加速させるため、最初の臨床試験が年内に開始される予定である。癌免疫療法試験ネットワーク(CITN)には、**米国屈指のがんセンターと大学27施設**から一流の癌免疫療法研究者が参画して、有望な薬剤の発見、およびその薬剤をテストする試験を立案し実施することを目的として共同研究を行っている。

CITN試験で最初に扱う免疫療法薬が選択され、複数の試験が開始に向け進行中である。「幅広い合意を得て、この分野の経験と『英知』を結集し、」最初の2剤にはインターロイキン-15(IL-15)とCP-870,893を選択したと、CITNの試験責任医師で、シアトルのフレッド・ハッチンソンがん研究センター内にあるCITN中央運営・統計センター(COSC)の部長であるDr. Martin A. “Mac” Cheever氏は述べた。

全てのCITN試験は第1相あるいは第2相試験となる予定である。本ネットワークの目的は、新規治療法が臨床的に有効かどうかを最終的に判定する大規模第3相試験において検証する薬剤パイプライン(道筋)を確立することであると、共同研究者Dr. Kim Margolin氏とともにネットワークで日常業務を行うCheever氏は述べた。これらの試験には、どの患者が治療に反応するかを示すバイオマーカーを探したり、治療がどの程度免疫反応を刺激するかを評価したりする相関研究が組み込まれる予定である。これらは、Cheever氏の共同研究者であるDr. Mary L. “Nora” Disis氏の指導のもとで行われる。



T細胞(緑)が癌細胞(青)を破壊

「概念実証や患者の利益を速やかに示すことができ、最終的には系統立った認可への道筋の確立に有用な試験をデザインすることが目標です」と、Cheever氏は述べた。

#### 研究分野が連携

腫瘍を破壊するために患者自身の免疫システムを用いるという概念は、数十年間研究者らを魅了し続けている。しかしつい最近まで、患者自身の癌に対する免疫反応を高めることに注目した治療法は、一部の患者には有効であるものの、幅広く効果を示す治療を多く提供することはできなかった(患者の免疫システムを回復させたり補ったりする血液・骨髄移植は、長年にわたり白血病やリンパ腫の治療法として高い有効性を示している。さらに**トラスツズマブ** [ハーセプチン] など一部のモノクローナル抗体は、抗腫瘍免疫反応を高めることが効果の1つであるとされている)。いくつかの出来事が重なりこの分野が前進したと、NCIの癌治療・診断部門(DCTD)に所属し、NCIでのCITNプログラム責任者であるDr. William Merritt氏は述べた。なかでも重要なのは腫瘍免疫学への理解と、腫瘍に対する免疫反応

を修飾することが知られる薬剤に対する理解が大いに進んだことであるという。

大きな転機は、2007 年に行われた NCI 主催の第 1 回免疫療法薬ワークショップであった。このワークショップには、さらなる研究・開発を行うため、もっとも有望な免疫療法薬を確認すべく、一流の癌免疫学者が一堂に会した。120 以上の候補薬の中から 20 の薬剤を選んだ。開発薬剤のさらなる優先順位付けに役立てるため、NCI は追加のワークショップを開催し、異なる治療法で複数の研究者らに幅広く用いられる可能性が最も高い薬物を選択することを強調したと、Cheever 氏は述べた。

さらに、「この最初のワークショップから全てが始まり発展しました」とつけ加えた。

優先順位付けのワークショップを数回経て間もなく、免疫療法研究者らの 1 グループが NCI の部長 Dr. John E. Niederhuber 氏に、優先順位が高い薬物の開発を進めるため NCI の支援を強化するよう説得したと、Merritt 氏は回想した。Niederhuber 氏と DCTD の責任者が合意して CITN の概念が誕生したのである。

さらに、米国食品医薬品局 (FDA) は昨年、2 つの癌免疫療法薬を認可した。すなわち**進行メラノーマ治療**におけるイピリムマブ (Yervoy) と**進行前立腺癌に対するシプリューセル-T** (Provenge) である。

これら薬剤の認可のインパクトは計り知れないものであったと、スローンケタリング記念がんセンターの Dr. Jedd Wolchok 氏は述べた。「診療所で投与可能であり、製薬会社や業界にとって満足のいく免疫療法の実現は、この分野をまさに変化させました」という。

実験や初期の臨床試験で一定の有用性を示した、研究段階にある様々な免疫療法の試験に、臨床の研究者らがアクセスすることは昔から困難であった。例えば企業がある薬物を開発したとしても、その薬物を癌以外の疾患に用いるための開発を優先させたり、多剤併用療法の 1 つとしての開発を優先させたりする。

有用性が大きな障壁であるのは明白であった、とシカゴ大学医療センターの CITN 研究者である Dr. Thomas Gajewski 氏は述べた。

この状況はいまや変化しつつある。多くの企業が、研究に使用する薬剤の製造や、新しい免疫療法の

試験薬を開発することにこれまで以上に関心をもっていると、Wolchok 氏は述べた。数社では免疫腫瘍学部門を置くようになった。

「われわれは癌免疫療法研究者のコミュニティとして、企業がこれらの薬剤をテストする際に手助けできるよう慎重に準備しておく必要がある、それこそが CITN が果たしうる大きな役割である」と続けた。

### 連携が科学を前進させる

研究者と研究センター間にネットワークがあると、「タイムリーに試験を開始することが可能である。各研究施設で自らの試験を行う資金を得るため、個々の研究交付金を待つ必要がありません」と Merritt 氏は述べ、ネットワーク内の多くの施設が各臨床試験に参加するため、患者の登録と試験の完了を大幅に迅速化できることにも言及した。

しかしネットワーク化による利点の可能性は試験の迅速化をはるかに超えるものである、と Gajewski 氏は強調した。

「ネットワークにより、データが共有され、データの管理および統計解析法は全て統一されます」と彼は述べた。「データ公表の前に、皆で情報を交換するでしょう。このような研究者による相互作用の可能性は計り知れません。研究者間およびプロジェクト間でアイデアがもっと容易に広まるでしょう」。

NIH が出資しフレッド・ハッチンソンが携わる別の臨床試験構想であり、国立アレルギー・感染症研究所の支援を受ける HIV ワクチン試験ネットワークからの人的支援により、CITN は大いに利益を得た、と Cheever 氏は述べた。CITN と、これに類似した国際的癌免疫療法試験ネットワークであり、Wolchok 氏が主導する癌ワクチン共同研究機構との間で、すでに共同研究の可能性が議論されている。

CITN は 5 年間の資金提供を受けており、企業や慈善団体から追加の資金を得るために議論を進めていると Cheever 氏は述べた。

最初の試験を計画し実施することが重要なステップであると、Merritt 氏は述べた。しかしまだ始まったばかりである。「CITN ワーキンググループとその運営委員会は、次に進める薬剤群の試験構想を議論中です。これまでの進展に、私は大いに勇気づけられています」という。

— Carmen Phillips

## 最初の治療薬

免疫療法薬は多くの種類が開発されており、IL-15 のような T 細胞および NK 細胞成長因子、T 細胞を刺激するか樹状細胞を活性化する薬物、イピリムマブのようないわゆる免疫チェックポイント阻害剤、さらに腫瘍により分泌され免疫系を抑制する因子を阻害または無効とする薬物などが含まれる。

CITN 主導の臨床試験で用いられる最初の 2 剤は、2007 年のワークショップで特定された 20 種類の薬物の中から選択され、IL-15 および CP-870,893 と称される樹状細胞活性化モノクローナル抗体となるであろう。

ヒトに初めて IL-15 を投与する臨床試験が、Dr. Thomas Waldmann 氏と Dr. Kevin Conlon 氏により、NCI において最近開始された。Waldmann 氏は、約 18 年前に IL-15 を発見したグループのメンバーである。この初めての臨床試験では、NCI - フレデリックキャンパスにある薬物製造施設において、NCI が IL-15 を製造している。IL-15 に関する CITN 試験は、Waldmann 氏と Conlon 氏による試験とは別に実施されるものであるが、CITN の試験責任医師らは Waldmann 氏と緊密に協力して IL-15 の開発に携わっていると Cheever 氏は記した。

ファイザー社製の CP-870,893 は、特定の免疫細胞表面に存在する CD40 抗原を標的とし、既に小規模第 1 相臨床試験において進行性膵臓癌患者を対象にその有効性が示されている。CITN 試験は、ペンシルベニア大学の Dr. Robert Vonderheide 氏の主導により、手術可能な膵臓癌患者に対する術前治療として CD40 標的抗体の試験を実施する。

他にも、サイトカイン IL-7、および特定の免疫細胞表面に存在する免疫チェックポイントタンパク質 PD-1 を標的とする開発中の薬物など、数種の治療法に関する試験実施の計画および交渉が進行中である。

## ニュース速報

### ■ FDA が命にかかわる抗癌剤の供給強化に乗り出す/FDA ニュース

FDA ニュース :2012 年 2 月 21 日

#### オバマ大統領による行政命令に基づく公示

米国食品医薬品局 (FDA) は、今後の薬剤不足を防ぐためのオバマ大統領による行政命令に基づき、命にかかわる抗癌剤の供給増加のための一連の施策を本日発表した。

FDA 局長の Margaret A. Hamburg 医師は話す。「薬剤不足は患者にとっては恐怖です。オバマ大統領は、薬剤不足の未然防止が現政権の最優先事項であると明言しました。FDA と製薬業界、その他の関係者の協力によって、今後、抗癌剤を待っている患者や家族、薬剤不足を心配している患者や家族に必要な薬剤が入手可能になります」。

抗癌剤ドキシル (ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤) の深刻な不足およびメトトレキサートの急

速な供給低下に対応し、FDA は米国内の患者が利用可能な供給量増加に必要な積極的対策をとった。ドキシルに関しては、代替薬の Lipodox [リポドックス] (ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤) が仮輸入されることになっており、数週間のうちに薬剤不足が解消され患者需要が完全に満たされることが期待される。メトトレキサートについては、すでに発表された対応策のほか、FDA は新規製薬会社の防腐剤無添加メトトレキサートを新たに承認し、供給がさらに強化され、この重要な薬剤の不足回避が期待される。FDA はメトトレキサート不足の問題に対処するために、申請審査を早めた。

さらに、処方薬不足に関するオバマ大統領の行政命令に応じて、FDA は本日、薬剤不足または供給停止になる可能性のある問題について、FDA に対



して義務的にまたは自発的に報告する際の詳しい要件に関する業界向けドラフト・ガイダンスを発行した。2011年10月31日付けオバマ大統領の行政命令および同日のFDAから製造会社に対する**公式書簡**によって早期通知の重要性に対する認識が高まり、業界からの薬剤不足の可能性に関する自発的通知が6倍に増加した。2011年には医薬品計195品の不足が回避された。行政命令の発令以降、FDAは医薬品114品の不足を回避している。

FDAが施行の自由裁量権を行使して、化学療法薬リポドックスがドキシルの代替薬として輸入されることになっている。ドキシルは、白金系抗癌剤を含む化学療法が無効となった卵巣癌の治療をはじめ、複数の治療レジメンに用いられている。また、エイズ関連カポジ肉腫や多発性骨髄腫にも適応がある。FDAは、これから始まるリポドックスの供給によって患者需要を十分に満たすことができると見込んでいる。

リポドックスに関するFDAの自由裁量権行使は、一時的なものであり、サン・ファーマ社およびその正式な販売会社であるキャラコ製薬に特定されている。

非承認薬の海外からの一時的な輸入は、患者にとって重要な承認薬が不足し、その不足がFDA承認薬によって時機を逃すことなく解消できない稀な場合に考慮される。

必要な医薬品を輸入しようとする会社があれば、FDAは海外で承認された薬剤を評価し、薬剤の品質と国内の患者に対する大きな危険がないことを確認する。このような評価が良好な場合にのみ、FDAは施行の自由裁量権を行使し、海外の医薬品が米国市場に一時的に輸入される。

メトトレキサートは各種の癌のほか重篤な疾病の治療に必要な薬剤のひとつであり、FDAはこれまでに多くの企業に協力を求めて、患者需要をもれなく満たすために供給を維持することに成功してきた。防腐剤無添加メトトレキサートは、急性リンパ性白血病(ALL)の小児患者の髄腔内(脳および脊髄周囲の体液に注入する)治療および骨肉腫に対する大量療法に必要である。

まず、FDAはAPP Pharmaceuticals社によって製造された防腐剤無添加メトトレキサート後発品を優先審査し承認した。この製品が3月には入手可能となり、無期限にその状態が続くことを期待している。次に、ホスピーラ社が追加供給分の出荷を早めたために新製品が31,000瓶、つまり1か月以上の需要を満たすに十分な量となり、本日米国内の病院および治療センター数百カ所に発送される。FDAはこれ以外のメトトレキサート製造会社とも積極的に取り組んでおり、マイラン製薬やサンド株式会社をはじめとする会社が患者需要に応えるために生産増大に力を入れている。

APP社の防腐剤無添加メトトレキサートに関する申請は、すでに承認済みの後発品で同社が以前に製造停止した製品の申請を補完するものである。FDAは(最大手の製造会社Bedford/Ben Venue社が任意に工場を閉鎖したことによって)メトトレキサートの供給に問題が生じる可能性があることに気がつき、どのようにすれば不足分を埋める援助ができるのかを探るために他社に接触をはかった。

APP社の申請承認の前、Ben Venue社の任意閉鎖に続いて、FDAはBen Venue社と協力して、生産済みの防腐剤無添加メトトレキサートに関して安全性を確認した後、出荷に取り組んだ。この供給分はすでに利用可能となっており、FDAおよび一般民の要求に応じて他社もメトトレキサートの生産増大に取り組んでいるため、緊急用にあてられることになる。

現政権はまた、2011年10月31日に全処方薬に関して不足をFDAに報告することを求めるとともに、その要件を施行する新たな権限をFDAに与える超党派の法律を支持することを発表した。薬剤不足対策プログラムに十分に取り組むには生産力の追加が必要である一方、FDAへの早期通知が増えれば、薬剤不足の発生率およびその期間の対処に大きなプラスの影響をもたらすことが可能である。

詳しい情報については以下を参照のこと:

[Drug Shortages](#)(薬剤不足)[原文]

[Drug Shortage Guidance](#)(薬剤不足に関するガイダンス)[原文]

Labeling for Doxil (doxorubicin hydrochloride liposome injection) (ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤ドキシルの医薬品表示)[原文]

February 21, 2012, Letter to Healthcare professionals regarding doxorubicin(2012年2

月21日付けのドキソルビシンに関する医療従事者向け書簡)[原文]

Labeling for methotrexate(メトトレキサートの医薬品表示)[原文]

## その他の記事タイトルと要約 (原文)

### ◆ 癌研究者プロフィール【原文】

「癌研究者は語る／Dr. Gordon Hager 氏」

NCI 癌研究センターの受容体生物学と遺伝子発現研究所チーフ Dr. Gordon Hager 氏は、長年、細胞内の遺伝子調節の解明に取り組んできた。癌は調節機能に異常を来した細胞の「たがが外れた」状態であるが、現在では、このプロセスをリアルタイムで観察できるようになった。さらに、修復不能な DNA の突然変異とは異なり、その異常状態を修正できるようになる可能性もあるという。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022112/page4>

### ◆ 注目の臨床試験【原文】

「転移性乳癌における原発腫瘍の外科的切除」

IV 期の乳癌患者における早期局所療法として、無治療の原発腫瘍に対する外科手術と標準的な緩和療法を比較するランダム化第 III 相試験 (ECOG-E2108)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022112/page5>

### ◆ その他の情報【原文】

「米国癌諮問委員会 (NCAB)、2月27～28日に会合」

「NCI 総長主導消費者連携グループ (DCLG) が年初の会合を開催 (2月29日～3月1日)」

議題は抗がん剤の不足や NCI におけるアドボケートの活動などで、会議は一般にも公開。

「臨床試験ポータルサイトとアプリを公開開始」

新しいポータルサイト「NIH 臨床研究試験とあなた」

(<http://www.nih.gov/health/clinicaltrials/index.htm>) は、臨床試験に参加する際のリスクと利点、臨床試験を探す方法、試験参加を検討する場合に尋ねるべき質問事項などの情報を提供する。iPhone、iPad 用のアプリ NCITrials@NIH では、NCI 癌研究センターの臨床試験リストを提供する。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022112/page7>

『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 2012 年 2 月 21 日号

監修者名(記事順): 斎藤 博 (消化器内科・検診/国立がんセンター がん予防・検診研究センター)

勝俣範之 (腫瘍内科、乳癌・婦人科癌/日本医大武蔵小杉病院)

廣田 裕 (呼吸器外科/とみす外科プライマリーケアクリニック)

田中謙太郎 (呼吸器・腫瘍内科、免疫/テキサス大学MDアンダーソンがんセンター免疫学部門)

顧問 : 久保田 馨 (呼吸器内科/日本医科大学付属病院)

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ーツ