



NCI キャンサーブレティン2011年11月29日号 (Volume 8 / Number 23) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for November 29, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/112911>

■特集記事

「メラノーマ治療薬の耐性に関する新たな機序の発見」

■癌研究ハイライト

- ・腫瘍専門医アンケート調査—進めぬ癌の疼痛管理
- ・HPV ワクチン有効性と交叉防御能
- ・前立腺神経内分泌癌の遺伝子研究

■スポットライト

「予期せぬ合併症：妊娠中の癌治療」

■クローズアップ

「リスクの解釈：消費者直販(DTC)の遺伝子検査」

■FDA 情報

「FDA がベバシズマブの転移性乳癌への適応取り消し」

「急性リンパ球性白血病(ALL)の治療薬として新たな種類のアスパラギナーゼを承認」

「骨髄線維症の治療薬として Ruxolitinib(ルクソリチニブ)を承認」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

研究者に聴く

特別レポート

注目の臨床試験

その他の情報

特集記事

■メラノーマ治療薬の耐性に関する新たな機序の発見

研究者らは、進行癌患者に、一時的ではあるものの劇的な効果を示す標的治療、vemurafenib[ベムラフェニブ](Zelboraf)による治療において、メラノーマ細胞が耐性となり得る新たな機序を発見した。数例において、本剤により腫瘍が縮小ないし消失することもあるが、決まって効力を失う。

スローンケタリング記念がんセンターの Dr.David Solit 氏らのチームは、実験室にて長期間にわたりメラノーマ細胞を薬剤に曝露させることで、ベムラフェニブが標的とする変異 BRAF タンパクの短縮型を、耐性細胞が作り出すことを知った。短縮型タンパク-中間部分がないは薬剤存在下でも活性化していることを、研究者らは 11 月 23 日 *Nature* 誌電子版にて報告した。

「これは、メラノーマ腫瘍が薬剤の効果を無にするというよく知られる機序です」と Solit 氏。このような機序で耐性腫瘍がある患者 19 人の内 6 人が、短縮型のタンパクを持ったとしている。「この発見が、さらに有効な治療へとつながることを期待しています」。

ベムラフェニブは、V600E として知られる BRAF 遺伝子の変異によって活性化された増殖促進シグナルを阻害する。8 月に米国食品医薬品局(FDA)は、この変異がある切除不能あるいは転移性メラノーマを持つ患者に対する治療薬としてベムラフェニブを承認した。この変異は、メラノーマの約 60%でみられる。

この実験において、Solit 氏らは BRAF V600E タンパクの短縮型はスプライシング変異によるものであることを発見した。つまり、それらは遺伝子から転写された RNA のプロセッシングで起こる変化を通じて生じるということである。

「これは、BRAF 自体の構造的変化に作用する BRAF 阻害剤の最初の耐性機序を同定した重要な実験なのです」。この実験には参加していないがメラノーマ患者の治療に従事している、ペレルマン・ペンシルベニア大学医学部の Dr.Ravi Amaravadi 氏は述べた。

この耐性機序が、他の提唱された耐性機序と比較して、どのくらい広範かを判断するのが重要だろうと Amaravadi 氏はつけ加えた。

現在のところ、研究者らはベムラフェニブ耐性腫瘍においてのみ BRAF V600E タンパクのこの型を発見している。選択的スプライシングは BRAF に対して特異的で、他のスプライシングには影響を及ぼさないと彼らは考えており、これは変異あるいはエピジェネティックな変化から生じていることを示唆している。

「概念的に、われわれはあらゆる薬剤に対する耐性の新しい型を発見しました」と Solit 氏は言う。「他の標的治療にも生じるとともに、薬剤の効果はなくなるが、その機序は異なります」。

例えば、イマチニブ(グリベック)またはエルロチニブ(タルセバ)のような薬剤では、薬剤がその標的分子と結合するのを阻む新たな遺伝子変異を腫瘍が獲得したときにしばしば耐性が生じるが、これらの耐性機序が発見されたことにより、ダサチニブ(スプリセル)のような、イマチニブが結合できない BCR-ABL キナーゼの変異型と結合できる第二世代の薬剤の開発に、この知識が利用された。

「これは、BRAF自体の構造的変化に作用するBRAF阻害剤の最初の耐性機序を同定した重要な実験なのです。」

Dr.Ravi Amaravadi氏

ベムラフェニブでは、短縮型 BRAF タンパクが、薬剤の存在下で増殖シグナルを活性化する複合体を細胞内に形成する。その耐性を克服するため、研究者らはさらに効力のある薬剤を開発し、複合体を破壊する方法の探索を試みている、と著者らは記している。

別の戦略として、異なるタンパクを標的とする薬剤の併用があげられ、すでに取り組まれている。例えば 6 月に、研究者らは、BRAF と同様のシグナル経路の一部である、第二のキナーゼ MEK を阻害する薬剤と BRAF 阻害剤との併用を検証した、早期臨床試験からのポジティブな中間結果を報告した。その結果、MEK 阻害剤との併用は、BRAF の薬剤耐性を持つ短縮型の進行を抑えるまたは遅らせる可能性があるとした。

「本試験結果に基づき、われわれは、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用は、どちらかを単独で用いた場合と比較して、より有効で毒性が低いという仮説をたてました」と Solit 氏は語る。「しかし、この概念を検証するためには、ランダム化比較試験が必要です」。

ベムラフェニブ耐性の原因となる付加的機序の同定と同様に、ベムラフェニブに対する耐性を引き起こす RNA プロセッシング変化の分子基盤を完全に特徴付けるためにも研究が必要である。RNA プロセッシング変

化に対応するために薬剤が開発されれば、これらの薬剤はベムラフェニブと併用して投与されるであろう、と Solit 氏はいう。

Amaravadi 氏は、これに賛同する。BRAF スプライスバリエーションにより生じた分子的变化の背景に応じた新薬の開発は、「BRAF 阻害剤の臨床的有用性を有意に延長するだろう」と予測した。

「本試験は、潜在的によくみられる耐性機序として RNA プロセッシングを同定した」と共著者であり NCI 癌研究センターの Dr. Tom Misteli 氏は述べている。この知見は、疾患の機序としての選択的スプライシングの重要性を示唆する研究を増加させるだろう、と氏はいう。

「スプライシング変異による疾患数は増えているが、治療戦略として RNA プロセッシングを標的としようとするわれわれの努力は現時点では十分ではありません。RNA 療法は、大部分が未開拓。だが、有力な治療戦略を与えてくれます」と Misteli 氏は話す。

—Edward R. Winstead

【原文上段画像下キャプション訳】

写真左から

ベースライン・2カ月・6カ月

進行メラノーマ患者の腹部腫瘍(赤で囲った部分)の CT スキャン。癌はベムラフェニブに対し反応を示すが、治療 6 カ月後には進行

(画像提供: マサチューセッツ総合病院 Dr. Keith Flaherty 氏)

癌研究ハイライト

◆ 腫瘍専門医アンケート調査—進まぬ癌の疼痛管理

米国の腫瘍専門医は癌の疼痛管理について十分な教育を受けておらず、最適な疼痛管理を行うことに多くの障壁を感じていることが国の調査で明らかにされた。これは、ニューヨークのベスイスラエル医療センターの Dr. Brenda Breuer 氏らによる調査の結果であり、11 月 15 日に *Journal of Clinical Oncology* 誌電子版で発表された。

この調査は、1990 年に Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 臨床試験団体が実施した調査を部分的に踏襲したものであり、発表された論文に付随する論説によると、腫瘍専門医らの疼痛管理に対する姿勢および実施内容は過去 20 年の間に「ほとんど進歩しておらず、憂慮すべき状況であることが判明した」という。それでも、この 20 年間に癌の疼痛管理に関するガイドラインが作成されて普及したこと、疼痛管理に関する継続的な研修をよく目にするようになったこと、疼痛管理の専門家への問合せが増加したことを論文著者らは指摘している。

Breuer 氏らは、無作為に選択した各地域を代表する 2,000 人の腫瘍専門医に無記名アンケートを郵送し、610 人(32%)から有効回答を得た。

調査に回答した腫瘍専門医らは、癌の疼痛緩和に関する自分自身の専門性については高スコア(0 から

10 までのスコアで中央値 7)をマークしたが、自分の同僚については、疼痛管理のためのオピオイド(麻薬系製剤)処方に関して自分より消極的であると評価した。また、疼痛管理の基本原則には回答者のほとんどが賛同したが、臨床での対応が難しい場合について出題したシナリオ 2 題への回答からは、オピオイドに関する知識が不足している腫瘍専門医が多いように思われると、論文著者らは報告している。

1990 年の調査と同じく、「十分な疼痛管理を行ううえで最大の障壁は、疼痛評価が不十分であること、患者が疼痛を報告することを嫌がること、患者が鎮痛薬の服用を嫌がることである」という腫瘍専門医の認識は変わっていない」と Breuer 氏らは述べている。さらに、1990 年の ECOG による調査以来 20 年にわたって「疼痛管理教育(医学部在学中およびレジデンス期間中)に対する評価の低さはほとんど変わっていない」。

「十分な癌の疼痛管理が世界的に求められているにもかかわらず、この分野に関する技術が不足している腫瘍専門医はいまだに多い」と、論説の著者であるノースウエスタン大学の Dr. Jamie H. Von Roenn 氏(ECOG 調査の筆頭著者)と、サンディエゴホスピス緩和医療科の Dr. Charles von Gunten 氏はいう。「患者が当然受けるべきケアを提供するには、疼痛管

理教育を各フェローシッププログラムに取り入れるだけでなく、教育で学んだことを実践するよう腫瘍専門医に期待しなければならない」。

(JCO ポッドキャストで詳細を提供している。このポッドキャストでは、テキサス大学 MD アンダーソンがんセ

ンターの緩和ケア・リハビリテーション科長 Dr. Eduardo Bruera 氏が調査の結果を説明し、調査で明らかにされた問題の一部について提言を行っている。)

◆ 試験で確認された HPV ワクチンの有効性と交叉防御能

ヒトパピローマウイルス(HPV)16 型および 18 型のワクチンであるサーバリックスの試験の最終結果から、子宮頸部の前癌病変に対するこのワクチンの著しい予防効果が接種から 4 年後も持続していることが示された。ワクチン接種時点で HPV への曝露が認められなかった若い女性ではほぼ完全な予防効果が得られた。予防効果はワクチン接種被験者全体に対しては低くなり、また接種時点の年齢が高いほど効果は低かった。これらの試験結果は、接種前の感染に対してはワクチンが無効であることを示すものである。

このほか、標的としていない HPV 亜型 4 種類に対してもワクチンの部分的な予防効果が認められた(HPV 16 型および 18 型は世界の子宮頸癌の約 70%を占めているが、癌を引き起こす HPV 亜型は 15 種類も存在する)。PATRICIA(Papilloma Trial against Cancer in Young Adults)試験から得られたこれらの結果は、11 月 9 日に *Lancet Oncology* 誌の電子版で 2 本の論文として発表され、[こちら](#)と[こちら](#)で抄録が閲覧可能である。

PATRICIA 試験には、14 カ国で 15 歳から 25 歳までの若年女性 18,644 人が組み入れられ、サーバリックスを 3 回接種する群または A 型肝炎ワクチンを 3 回接種する対照群のいずれかにランダムに割り付けられた。2009 年 7 月に公表された[中間解析の結果](#)では、ワクチンによりグレード 2 以上の子宮頸部上皮内腫瘍(CIN2+)のリスクが大きく低下することが示された。

ワクチン接種から 4 年が経過した今回の最終解析の結果では、HPV 曝露が認められなかった女性において、HPV 16 型および 18 型に関連したグレード 3 以上の子宮頸部上皮内腫瘍(CIN3+)に対するサーバリックスの完全な予防効果が認められた。また、同じ女性の集団では、他の HPV 亜型による CIN3+に対してもワクチンの強力な予防効果がみられた。サーバリックスを 1 回以上接種した女性被験者全体(接種前から HPV に曝露していた可能性がある女性を含む)に対してもワクチンによる若干の予防効果が認められた。

サーバリックスを 1 回以上接種した女性におけるワクチンの有効性

	接種前に HPV 曝露が認められなかった女性	接種時点で HPV に曝露していた可能性がある女性
HPV 16 型または 18 型関連 CIN3+に対する効果	100%	45.7%
HPV の型にかかわらず、すべての CIN3+に対する効果	93.2%	45.6%
すべての子宮頸部上皮内腺癌に対する効果	100%	76.9%

ワクチンは、HPV-33、HPV-31、HPV-45 および HPV-51(いずれも癌を引き起こす亜型)に対する交叉防御能を示した。この交叉防御能は、ワクチンのアジュバント(免疫系を刺激する物質)または各種の HPV 亜型の表面に存在するタンパク質が類似していることに起因するものではないかと研究者らは推測している。

論文に付随する[論説](#)では、NCI の[コスタリカ HPV ワクチン試験](#)に携わっていた NCI 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Mark Schiffman 氏および Dr. Sholom Wacholder 氏が、PATRICIA 試験の結果の重要性に言及している。また、「現在、公衆衛生の観点からの HPV ワクチン研究における最も重要な問題は、ワクチン接種に関する現実的な側面である」ことにも触れている。子宮頸癌の 90%を占める開発途上国でのワクチン接種を促進するには、次世代の HPV ワクチンの価格引き下げ、1 回の接種で予防効果を発揮することや、常温で安定であることなどが必要になると、両氏は説明している。

参考文献:「第二の子宮頸癌ワクチンは別型のヒトパピローマウイルス(HPV)を予防」、「発展途上にある HPV ワクチンの使用と受入れ (Use and

Acceptance of HPV Vaccine Still a Work in Progress)」

◆ 前立腺神経内分泌癌に関する遺伝子研究からの手かがり

非常にまれではあるが悪性度が高い前立腺癌である前立腺神経内分泌癌 (NEPC) で重要な役割を果たしていると思われるシグナル伝達経路が同定された。この発見に基づき、同定されたシグナル伝達経路を阻害する薬剤を検討したところ、2 つのモデル系で抗癌効果が認められた。この結果が *Cancer Discovery* 誌の 11 月号に発表されている。

NEPC が前立腺癌に占める割合は小さく、ほとんどの場合は前立腺癌のホルモン治療後に発生する。この疾患の原因について理解を深めるため、ワイルコーネルがんセンターの Dr. Himisha Beltran 氏は、NEPC 患者 7 人、前立腺癌患者 30 人、良性前立腺 5 人の組織検体から遺伝子発現パターンの特性を検討した。

NEPC と前立腺癌の比較では、特定の遺伝子の発現に「劇的な差」がみられるとともに、一部の遺伝子のコピー数にも差が認められた。疾患への関与が疑われる特に興味深い遺伝子が 2 つ特定された。オーロラキナーゼ A というタンパク質をコードし、他の癌との関連が指摘されている AURKA 遺伝子と、もう 1 つの癌関連遺伝子 MYCN である。

AURKA 発現と NEPC との関連は、良性前立腺組織と別の大規模な患者集団から得られた前立腺腫瘍組織を解析することにより確認された。Beltran 氏は、AURKA と MYCN のタンパク産物が連携して前立腺癌細胞における NEPC の特性を誘導するとの結論を下している。

現在、複数のオーロラキナーゼ阻害剤の評価が臨床試験で進められており、Beltran 氏は、このうち 1 剤を、実験室で培養した前立腺癌細胞および NEPC 細胞とこれらの細胞由来の腫瘍を異種移植したマウスにより検討した。実験では、NEPC 培養細胞に対する阻害剤の作用は認められたが、前立腺癌

細胞に対する作用は認められなかった。マウスでは、NEPC の異種移植片に対しては阻害剤による縮小効果がみられたが、前立腺癌の異種移植片に対する縮小効果はみられなかった。また、阻害剤の投与により神経内分泌細胞のマーカー発現が抑制された。

「次のステップは臨床試験の開始である」と Beltran 氏は述べているが、同氏によると、NEPC には標準治療が存在せず、ほとんどの患者は診断から 1 年以内に死亡する。この点について、AURKA および MYCN 遺伝子の発現はごく一部の前立腺癌患者でも増加しており、こうした患者もオーロラキナーゼ阻害剤の臨床試験の被験者候補になりうると Beltran 氏は説明している。

これまでの試験から、NEPC と前立腺癌の起始細胞は共通している可能性があると考えられている。たとえば、前立腺癌でよくみられる遺伝子再構成は、NEPC でもほぼ同じ出現率であることが知られている。NEPC の正確な症例数は不明であるが、これは、進行前立腺癌患者が NEPC の診断手段である生検を必ずしも受けていないことも一因である。

Beltran 氏は、長期のアンドロゲン除去療法が、前立腺癌細胞の NEPC への形質変換を促進していると考えられる証拠を提示している。このことから、「最近、新しいきわめて強力なアンドロゲン除去療法が臨床に導入されたため、NEPC の発症率は上昇する可能性がある」と考えられることを同氏は指摘した。

NCI 早期発見研究ネットワークを率いる Dr. Sudhir Srivastava 氏は、「今回の試験は、定期的なスクリーニングでは通常見逃される前立腺神経内分泌癌の発見に向けた足がかりとなる。前立腺神経内分泌癌の生物学を理解することは、このまれな疾患の臨床マネジメントの改善につながる」との見解を述べた。

スポットライト

■ 予期せぬ合併症：妊娠中の癌治療

カリフォルニア州フォートウナに住むトリーナ・ポケット (Trina Pockett)さんは、当時 23 歳、2 歳の子どもの母親であり、鎖骨の下のしこりに気づいた時は第 2 子を妊娠中であった。しこりに痛みはなかったため、しばらくの間は気に留めていなかった。しこりがなくならず医師に診てもらったところ、緊急での生検実施となった。

診断結果は衝撃的なものであった。彼女は、若年層に最も多くみられるがん種の一つである免疫系のがん、ホジキンリンパ腫を患っていた。がんはすでに頸部、胸部、胃に転移しており、医師はただちに化学療法を開始することを勧めた。

ポケットさんは、突如として、自分自身が極めて小さい集団の一員となったことを悟った。すなわち、米国において毎年推定で 3,500 人が妊娠中にがんと診断される、その集団である。どの患者と医師にとってても、この診断結果は激しいジレンマを引き起こす。治療が遅れば、母親の命が危険にさらされるかもしれない、治療を進めれば胎児に害をもたらす恐れがあるからである。

厳密な試験がない

妊娠 1000 件あたりのがん(乳癌、子宮頸癌、リンパ腫およびメラノーマが最も一般的)の発症割合は、約 1 件である。妊娠中の癌はまれな事例であるため、たいいの医師は出くわすとしても少なく、指針を与えるような厳密な試験結果を提供している医学文献もわずかしかない。

「妊娠中のがん患者にとっての意義ある研究を実施するのは、非常に難しいのです」と Dr. Clifford Hudis 氏(スローンケタリング記念がんセンター・乳癌診療科部長)は述べ、20 年以上に及ぶ診療の中で大まかにみて、「毎年または 2 年毎」に 1 人の割合で妊娠中の乳癌患者を診ているという。

妊娠中のがんがまれであることに加えて、胎児に対する化学療法リスクについての懸念が、妊娠中のがん患者を対象とした臨床研究を実施する上で深刻な障壁となっている、と NCI 癌治療評価プログラム・婦人科癌治療の元部門長である Dr. Ted Trimble 氏は説明する。

「試験のスポンサーの大半は、その作用機序が先天異常や胎児死亡を引き起こしかねないようないかなる薬剤の試験にも、妊婦の参加を促すことを快く思いません」と Trimble 氏は述べる。

女性の出産年齢が 30 代、40 代にまで引き延ばされるにつれて(がんリスクがまだ低いとはいえ、徐々に上昇し始める年齢)、妊娠中のがんの診断が増加していくと予測する研究者もいる。スウェーデンの研究者らの**推定**によれば、妊娠中または出産後 2 年以内に乳がんと診断される割合は、1963 年から 2002 年の間に 2 倍以上に増加している。

DNA への毒性

動物実験では、化学療法薬が奇形を引き起こすことが知られている。先天異常のリスクは、臓器器官が形成される妊娠初期に最も高くなる。

「化学療法薬の使用は、急速な細胞分裂の阻害を意味します。すなわち、DNA への毒性があると考えられています」と Dr. John J. Mulvihill 氏(オクラホマ大学保健科学センター・癌遺伝学専門医)は説明する。

1984 年より Mulvihill 氏は、Registry of Pregnancies Exposed to Chemotherapeutic Agents(化学療法薬の曝露があった妊娠に関する登録制度)の管理に携わっており、1950 年以降の医学文献からがん治療を行った妊婦 845 人の転帰データを集積している。「大規模な集団ベースのデータではありません」と氏は述べる。「それよりも、まれな臨床経験の収集といえるでしょう」。

「確かに妊娠初期に化学療法の曝露があった胎児では、19%過剰に奇形がみられています」と、Mulvihill 氏は続ける。「妊娠中期および後期での曝露については、出産間近に化学療法が実施されれば白血球数の減少などの一時的な影響を引き起こし得るのですが、その点を除けば有害作用を増加させることはないようです」。

妊婦に対して臨床試験を実施する上での障害を考えると、登録簿のデータを基にした試験というのは、制約もあるとはいえ、出生前に化学療法に曝露された子どもの転帰について最も優れた利用可能なエビデンスをもたらしてくれるのだと、Trimble 氏は述べる。

「患者と癌専門医らは、妊娠状態を続けながら癌治療を成功させることは可能なのだと知る必要があります。」

— Dr. Elyce Cardonick氏

楽観視できる理由

「妊娠初期が過ぎると、先天異常に関する懸念よりも、臓器または脳機能障害の危険性に関する懸念が大きくなります。脳は妊娠期間を通して発達し続けるからです」と Dr. Elyce Cardonick 氏(米国ニュージャージー州カムデン Cooper University Hospital・母体胎児医学専門家)は述べる。

Cardonick 氏は、Pregnancy & Cancer Registry(妊娠とがんの登録制度)の管理に携わっており、1997 年から、がんを患っている妊婦 300 人近くの情報を収集し、247 人の母親と子どもについて長期追跡中でもある。同氏の行った試験やその他からは、楽観視できる理由も幾分示されている。一般に、出生前に化学療法に曝露された子どものほうが、そうでない子どもよりも、先天異常または発生異常の頻度が高くなるということはないようである。

メキシコの研究者らは、妊娠中、血液腫瘍によって化学療法を受けた母親の子ども 84 人(うち 38 人は、妊娠初期に化学療法を受けた)を詳しく追跡した。追跡期間の中央値は 18 年であった。この結果、いずれの子どもも肉体的および神経学的に正常であり、学校での行動も普通であった。自らの子どもを産んでいる者もあり、12 人の 2 世代目の子孫が試験集団に加わった。

化学療法よりも、早産のほうが、出生前に化学療法の曝露を受けた子どもの認知機能を損傷する可能性が高い。こうした報告が、9 月に開催された欧州の癌会議で、国際研究グループによってなされた。試験対象となった 70 人の子ども(生後 18 カ月～18 歳)のうち、47 人が早産であった。ほとんどの子どもは正常であったが、認知機能に問題のあった子どもの多くは早産であった。

試験責任医師である Dr. Frederic Amant 氏(University Hospitals Leuven in Belgium)は、化学療法が早産を引き起こすのかどうかは明らかでないが、多くのケースで早期産が誘発されたと述べている。「本試験の結果から、早産の誘発は避けられるべきだと言えるでしょう」。

2011 年米国臨床腫瘍学会(ASCO)の年次総会において、Dr. Jennifer Litton 氏(テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの乳癌専門腫瘍内科医)は、プロスペクティブな登録試験で、妊娠中期または後期に標準的な多剤併用化学療法レジメンによる治療を受けた女性らの子ども 41 人について報告した。

子どもたち(現在 1～21 歳)の状態は総じて良好である、と同氏は述べた。3～4%の子どもには先天異常があるが、これは出生前に化学療法の曝露を受けていない子どもの全国平均と同等の割合である。このコホート集団は、現在 90 人近くまで増加しており、Litton 氏らが現在も追跡中である。

MD アンダーソンの試験には、1989 年より現在までに、乳癌を患う妊婦 81 人が登録しており、試験開始時から同じ化学療法レジメンの 5-FU、ドキソルビシンおよびシクロホスファミドを用いている。一般的に、妊娠中の患者に対しては昔からある抗癌剤を用いることが多い。Trimble 氏によれば、これは新規治療法については、安全性データが欠如しているためであるという。

しこりを見逃さないで

Pregnancy & Cancer Registry のデータから、約 5 件に 1 件で医師ががん治療の開始前に妊娠中絶を勧めていることが示唆されると Cardonick 氏は述べる。同氏が聞いた話では、中絶をするように言われるのを恐れて、妊婦が医師にしこりやその他の異常を言わないこともあるようである。

「患者とがん専門医らは、妊娠状態を続けながらがん治療を成功させることは可能なのだと知る必要があります」と同氏は言う。「患者が、乳房のしこりやあざを医師に診せるのをためらうべきではありません」。

「がん専門医の多くが、患者が妊娠などしていないものとして治療しがりますが、大部分では妊娠中期および後期なら、そうすることも可能なのです」と同氏は続ける。「ただ、いくらかの調整は必要です。例えば、妊娠 34 週を過ぎての化学療法は実施すべきではありません。これは、もし患者の白血球数が低下しているときに陣痛が始まった場合、乳児が好中球減少症となって生まれる可能性があるためです」。

トリーナ・ポケットさんの主治医は、中絶も考慮するようには言ったが、妊娠を続けるという彼女の決断をサポートしてくれた。彼女は、娘のケイトちゃんが 6 週早産で生まれてくるまでに 4 サイクルの化学療法を受けた。出産後に化学療法を終え、その後放射線療法を受けた。

ポケットさんのがんは、2001 年から消滅している。およそ 4 週間にわたって新生児集中治療室で過ごしたケイトちゃんも、今では元気な 11 歳に成長し、獣医になることを夢見ている。3 人目の子どもノア君も 2004 年に出産した。

2009 年には、サンディエゴのハーフマラソンに出場し、個人的な目標も達成した。「化学療法を受けたこの街を走るの、とても特別なことだったわ」彼女はそう述べた。

— Eleanor Mayfield

がんと妊娠に関する資料

Collection of Outcomes Data for Pregnant Patients with Cancer

(妊娠中のがん患者の転帰に関するデータの収集)

妊娠中のがん患者 200 人の疾患の特徴、治療法および転帰に関するデータを収集した観察試験

Consortium of Cancer in Pregnancy Evidence

(妊娠エビデンスのがんの団体)

妊娠中のがんに対する診断、管理、生命予後および胎児の転帰に関するエビデンスに基づいた情報の概論

Hope for Two—The Pregnant with Cancer Network

(2 人分の希望—がんと闘う妊婦のネットワーク)

妊娠中になんと診断された女性のための患者間支援ネットワーク。可能な限り、どの女性も妊娠中に同じようながんの診断を受けた女性とペアを組む。

Pregnancy & Cancer Registry

(妊娠とがんの登録制度)

妊娠中になんと診断された女性とその子どものための機密登録であり、彼らの同意と主治医の協力のもと、毎年追跡される。

Primary Breast Cancer Occurring Concomitant with Pregnancy

(妊娠と同時に起こる原発性乳癌)

妊娠中に乳癌と診断された女性への標準的な多剤併用化学療法レジメンを評価するプロスペクティブな登録試験。試験の参加者は、分娩および出産の転帰、出生前に化学療法の曝露を受けた子どもの長期にわたる健康転帰について追跡される。

Registry of Pregnancies Exposed to Chemotherapeutic Agents

(化学療法薬の曝露があった妊娠に関する登録制度)

妊娠中の化学療法についての文献報告(1950 年から現在まで)および医師紹介例のデータベースであり、オクラホマ大学医学部で管理している。連絡先:Susan-Hassed@ouhsc.edu

【原文上段画像下キャプション訳】

妊娠中のがんはまれな事例であり、その発症頻度は妊娠 1000 件中 1 件程度である。

【原文下段画像下キャプション訳】

トリーナ・ポケットさんは、娘 Kate を妊娠中になんと治療を受けた

クローズアップ

■リスクの解釈: 消費者直販(DTC)の遺伝子検査

2009年冬、シャノン・バーマン(Shannon Behrman)氏はインターネットで遺伝子検査を申し込んだ。メラノーマのリスクの高い家系で、自分も受け継いでいるかどうか知りたかったからだ。消費者直販(DTC)の遺伝子検査の結果、メラノーマと自己免疫疾患のリスクは高いが、乳癌、パーキンソン病、他のほとんどの疾患のリスクは平均的であることがわかった。

バーマン氏は、医師や遺伝カウンセラーと相談せずに検査結果を受け取った。しかし、ほとんどの受診者と違うのは、バーマン氏は医師で、分子生物学の博士号を持ち、NCIの癌ゲノム学オフィスのヘルスコミュニケーション学の研究員であることだ。



頬スワブを使用して遺伝子検査用のDNAを採取する女性

遺伝子検査にはDNA検体が必要であるが、通常は頬の内側から採取する

DTC 遺伝子検査は、医師からの指示や遺伝カウンセラーとの相談なしで、顧客に直接営業して販売するDNA検査である。近年、遺伝子検査は新しい遺伝子検査会社が増え利用しやすくなっている。さらに、DTC 遺伝子検査の料金は下がり続けており、一般市民にも手

が届くようになっている。

DTC 遺伝子検査が一般に普及するにつれ、一般市民が遺伝カウンセラーの助けを借りずに自分の検査結果を正確に解釈できるかどうかに関する研究が行われている。

一般市民の観点

Public Health Genomics 誌に掲載された最新の研究によると、一般市民は DTC 遺伝子検査の結果が理解しやすいと考える傾向にあるが、結果を正しく解釈していない可能性がある。また、DTC 遺伝子検査の結果が医療についての意思決定をする上で役立つと考える度合いは、一般市民のほうが遺伝カウンセラーより高い。

本研究では、一般市民(ここでは、筆頭研究者の Facebook の友人)と米国遺伝カウンセラー学会の会員に、模擬的な DTC 遺伝子検査結果を解釈する

よう依頼した。しかし、筆頭研究者の Facebook の友人は、一般市民の代表サンプルとはいえない。全体的にみると、参加者は若年、白人、女性、高学歴という特徴があり、ほとんどが医療分野の職業に従事していた。これは偏りのある集団なので、研究結果では一般市民が DTC 遺伝子検査の結果を解釈するときに直面する問題が十分浮き彫りになっていない可能性がある。

ほとんどの参加者は、検査結果が高リスクと低リスクのどちらを意味しているか正しく解釈していたが、全体的にみて、理解度は遺伝カウンセラーより低かった。また、一般市民のほうが遺伝カウンセラーよりも検査結果への信頼度が高かった。

一般市民が DTC 遺伝子検査結果の意味を誤解した場合、自分の健康について必要以上に不安になったり、誤った安心感を持ったりする可能性が指摘されている。どちらの反応も、たとえば、検診を受ける習慣を根柢なく変えた場合に最終的に有害な結果を生むことになる。

第3の可能性

この研究結果は意外ではないと NCI の癌ゲノム学オフィスの Dr. Jean Claude Zenklusen 氏はいう。経験上、ほとんどの人が見たい現実しか見ないことを知っているからだ。「『リスクは低い、だがゼロではない』と言えば、『よかった、それなら問題ない』と受け取るのです」。多くの人は高リスクという検査結果をあまり気にしないが、中には過剰に心配する人もいるという。

ジョンズホプキンス大学ブルームバーグ公衆衛生大学院/国立ヒトゲノム研究所(NHGRI) **遺伝カウンセリ**ングトレーニングプログラムの Dr. Gillian Hooker 氏は、予想される第3の結果について指摘する。DTC 検査で高リスクという結果が出た場合に、受診者の行動に変化をもたらす可能性である。たとえば、ある疾患のリスクが高いことを示す検査結果を受け取った人がいて、そのリスクを低下させるようなエビデンスに基づく介入が利用できる場合、その人は行動を変える選択をして疾患のリスクを下げるができる。

バーマン氏にとって、DTC 遺伝子検査の結果、新たに明らかになった情報はなかった。「[メラノーマの高リスクは]私の家族歴から予測できたことです」という。まだ健康上の習慣を変えることも、遺伝カウンセラーに解釈を求めることもしていない。「ただ健康に気をつけ、日焼け止めを塗っているだけです」。

DTC 遺伝子検査の結果を解釈する上で大きな障害となるのが数学的リテラシーである。数学的リテラシーは、リテラシー(読み書きの能力)に類似するが、数字を正しく読み取って解釈する個人の能力を指す。Hooker 氏は、数学的リテラシーの問題を指摘する。「1%と 2%の違いが、自身の健康にどれほどの意味を持つのか想像するのは難しいことです。リスクコミュニケーション学の文献には、人々が紙に書かれているより大きくリスクを解釈することを示すデータがたくさんあります」と Hooker 氏はいう。

バーマン氏は、DTC 遺伝子検査の結果でも同様の問題があるという。「私のメラノーマのリスクの結果を見ると、リスクが 2 倍の 2.4%であることがわかります。平均的な人がこの数字を見たら、『リスクが 2 倍もある』と思うでしょう」。しかし、このような結果を受け取った場合、平均的な人の 2 倍のリスクといっても 2.4%であり、リスクはごくわずかであることに注意が必要である。

コミュニケーション学の研究者によると、リスク情報を伝える方法はどのように受け取られるかに影響を及ぼす。ある疾患に発症する可能性が、一般集団の『1000 人に 1 人』に対して、遺伝的な素因を持つ人では『1000 人に 2 人』であるという表現は、ある人が平均的な人と比べて『可能性が 2 倍』という表現より全体像をつかみやすい。前者の表現を絶対リスクといい、後者を相対リスクという。リスクコミュニケーション学の専門家の多くは、リスク情報を患者に伝える場合は絶対リスクの推定値を用いて、背景情報や意味のわかりやすい情報を提供しよう主張している。

「自分のゲノム情報は自由に入手できるべきです。しかし、企業には責任ある方法で伝える責任があります。」

—Dr. Jean Claude Zenklusen氏

パターナリズム(医療父権主義)

遺伝子検査結果の解釈の問題と誤解から生じ得る深刻な結果を考慮して、一部の企業は医師または遺伝カウンセラーを通じてのみ検査を提供している。バーマン氏は「[高リスクを示す結果が]生物学や統計学になじみのない人にどれほどの不安を与えるかは理解しています。高リスクとだけ書いてあったら、パニック状態になるでしょう」という。そして、医師を通じて自分の DTC 遺伝子検査を依頼したとしても、重大な障壁にはならなかっただろうとバーマン氏は語った。

医師を通じた手続きは、自分自身の遺伝情報を自由に入手する障壁となる可能性があるという意見もある。「パターナリズムに陥らないかという懸念もあります」と Hooker 氏はいう。パターナリズムとは、健康上の意思決定は医療提供者に委ねるのが最善という原理である。「私自身、葛藤があります。一般市民がどの程度まで自由に DTC 遺伝子検査を利用できるようにするのか、個人の自由に委ねるのは無責任なのか」。

Zenklusen 氏も中間の道をとる。「自分のゲノムは自分のものです。自分のゲノム情報は自由に入手できるべきです。しかし、企業には責任ある方法で[遺伝子検査の結果を]伝える責任があります。結果を伝える方法は、『過度に安心感を与えたり過度に不安を煽ったり』するものであってはなりません」。

Public Health Genomics 誌の研究では、調査を継続すべき領域として、リスクコミュニケーション、患者に遺伝情報を伝える最善の形式、SNP と疾患の関係、原因となる変異を検出するアルゴリズム、遺伝データを解釈するための計算、われわれのゲノムの他の修飾因子を挙げている。

— Emma J. Spaulding

FDA 情報

■FDA がベバシズマブの転移性乳癌への適応取り消し

11 月 18 日に、米国食品医薬品局(FDA)局長の Dr. Margaret Hamburg 氏は、**ベバシズマブ**(アバステン)の転移性乳癌の治療薬としての承認を取り消すという決定を**発表した**。2008 年 2 月に、FDA 医薬

品評価研究センター(CDER)は、この薬剤を製造する Genentech 社が 2 件の検証的臨床試験を実施することを条件に、**ベバシズマブのこの適応への迅速承認を行った**。

「残念なことに、この追加試験では当初のアバステンへの期待を確認することができませんでした」と Hamburg 氏は取り消しについて説明する記者会見で述べた。その 2 件の試験では、ベバシズマブは腫瘍の増殖をわずかに遅らせたが、延命や患者の QOL 改善は認められないことが示された。

これらのデータに基づいて、2010 年 7 月 1 日に、CDER の抗腫瘍薬諮問委員会(ODAC)は、FDA が転移性乳癌に対する**迅速承認を撤回するよう推奨**することを 12 対 1 で可決した。Genentech 社からの不服申し立てがあった後、今年 7 月にも、ODAC はこの適応の承認撤回への**推奨を変えることはなかった**。

「ときには、研究者、患者、業界、また FDA 自体が望みを抱いているにもかかわらず、厳しい試験の結果が期待はずれとなることがあります」と Hamburg 氏は記者会見で述べた。「アバステンが転移性乳癌の治療に用いられた場合にこれがあてはまります」心臓発作や心不全、重度の高血圧、出血などの考えられる重篤なベバシズマブの副作用を考慮すると、「そうしたリスクを正当化できる利益が乳癌患者にもたらされる証拠がないことは明らかです」と Hamburg 氏は説明した。

ベバシズマブは、転移性大腸癌・腎臓癌、進行した非小細胞肺癌、膠芽腫の治療薬として依然承認されている。Hamburg 氏は「FDA は医療現場を規制することはありません」と強調した。そのため、転移性乳癌に対してベバシズマブを用いるかどうかの最終決定は患者と主治医次第となる。「現在、この薬剤を乳癌治療に用いている患者には、リスクと利益について自分の腫瘍専門医と話し合うことを強く勧めます」とも述べた。

この先の試験により、ベバシズマブから利益を得られるであろう転移性乳癌の一部の患者集団が見つかる可能性はある。「Genentech 社がそのような試験を続けていくのは大変よいことだと思いますし、アバステンに反応する患者群が存在するという考え方を裏づける追加的データなどの新たな適応申請に対して、もちろん私たちは今後もオープンに受け入れるでしょう」と Hamburg 氏は語った。

関連記事:『**無増悪生存期間(PFS): 患者の利益か、基準の低下か?**』

■急性リンパ球性白血病(ALL)の治療薬として新たな種類のアスパラギナーゼを承認

11 月 18 日に、米国食品医薬品局(FDA)は、急性リンパ球性白血病(ALL)の治療薬として Erwinaze(エルウィナーゼ)を承認した。この薬剤はアスパラギナーゼの一種で Erwinia chrysanthemi という細菌由来であり、大腸菌由来の他のアスパラギナーゼにアレルギー(過敏)となった ALL 患者の治療に用いられる。

アスパラギナーゼは血漿中のアミノ酸であるアスパラギンを分解することによって白血病細胞を死滅させる。白血病細胞は正常細胞とは違ってアスパラギンを合成できないため、アスパラギンの枯渇は白血病細胞に選択的毒性がある。アスパラギンの活性レベルは白血病のコントロールと患者生存に相関していることが知られている。

FDA の承認は、2~18 歳の 58 人の患者を対象とした単一群の臨床試験の結果、また 1~66 歳の 574 人の患者を対象としたこの薬剤に対するアクセス拡大

プログラムの安全性解析に基づいてなされた。両試験の患者は、大腸菌由来のアスパラギナーゼとペグアスパラギナーゼ(化学修飾されたもう一種のアスパラギナーゼ)にアレルギー反応をおこしていた。

単一群の試験では、主要評価項目は、前もって決めたアスパラギナーゼ活性の閾値が投与後 48 時間または 72 時間の時点で維持されていた患者の割合であった。この試験の評価可能な患者全員がこれを達成した。

Erwinaze は週に 3 回、注射で投与する。Erwinaze での治療に関連する副作用には、重篤なアレルギー反応、肺炎、血中肝酵素の高値、血液凝固、出血、悪心、嘔吐、高血糖などがある。

Erwinaze は、米国内の患者数が 20 万人未満の疾患用の薬剤に与えられる指定であるオーファンドラッグ(希少疾病用医薬品)として指定されている。

■ 骨髄線維症の治療薬として Ruxolitinib (ルクソリチニブ) を承認

11月16日に、米国食品医薬品局(FDA)は中または高リスク骨髄線維症患者用として ruxolitinib [ルクソリチニブ] (Jakafi) を承認した。ルクソリチニブは、この骨髄疾患患者の治療用に特化した薬剤として初めて承認された。

骨髄線維症になると、骨髄が繊維組織に置き換わって、造血が肝臓や脾臓で行われるようになる。この疾患の特徴として、脾臓の腫大、貧血、白血球と血小板数の減少が認められる。症状としては、疲労、腹部不快感、肋骨下痛、腹部膨満感、筋肉痛・骨痛、そう痒、寝汗などがある。

骨髄線維症とその他の骨髄増殖性疾患は、JAK 1 および 2 と呼ばれるチロシンキナーゼ酵素の活性の亢進に関連していて、これらの酵素は細胞の成長と増殖、造血、免疫反応に関わるシグナル経路で重要な役割を果たしている。ルクソリチニブは、1日2回服用の錠剤で、JAK 1 および 2 に結合して阻害し、それが炎症と細胞増殖の減少につながる。

ルクソリチニブの安全性と有効性の評価は、計528人の患者を対象とした2件の臨床試験で行われた。両試験は、**利用可能な骨髄線維症の治療**に抵抗性であるか、同種骨髄移植に不適格な骨髄線維症の患者を対象とした。一方の試験ではルクソリチニブ投与または現在利用可能な最善の治療、もう一方ではルクソ

リチニブまたはプラセボの投与を行った。主要評価項目は、両試験とも脾臓の大きさが少なくとも35%減少した患者の割合であった。

どちらの試験でも、脾臓が35%以上縮小した患者の割合はルクソリチニブ群のほうで有意に高かった。ルクソリチニブ群の29%に対して利用可能な最善の治療の群では0%、またルクソリチニブ群の42%に対してプラセボ群では1%であった。プラセボ対照試験では、骨髄線維症関連症状が50%減少した患者の割合は、ルクソリチニブ群のほうがプラセボ群より高かった。

ルクソリチニブによる治療を受けた患者に認められた最も重篤な副作用には、血小板数減少、貧血、疲労、下痢、息切れ、頭痛、めまい、悪心があった。

ルクソリチニブはFDAの優先審査制度(現行の治療法よりも大幅な治療上の進歩が得られる、あるいは十分な治療法が存在しない場合の治療薬となる可能性のある薬剤を6ヵ月で迅速審査する制度)の下で審査された。

この治療薬は、米国内の患者数が20万人未満の疾患用の薬剤に与えられる指定であるオーファンドラッグ(希少疾病用医薬品)として指定されている。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ 研究者に聴く【原文】

「ユーイング肉腫の治療の改善に関する Dr. Mason Bond 氏との対談」

ブリティッシュ・コロビア大学小児科学教室の Dr. Mason Bond 氏は、ある小児腫瘍グループ臨床試験の責任医師を務める。この第3相臨床試験では、限局性ユーイング肉腫患者の標準治療に新しい薬剤の組み合わせを追加投与している。第2相試験では、ビンクリスチン、シクロホスファミド、トポテカンの組み合わせは、転移および再発した患者で他の組み合わせよりもよい反応を示した。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/112911/page4>

◆ 特別レポート【原文】

「薬剤耐性試験に癌細胞株を使うことに警鐘を鳴らす研究」

培養され研究に供される癌細胞株は癌の基礎研究になくてはならない存在であるが、NIHとNCIの研究者らが行った研究では、化学療法薬剤への耐性を調べる研究に確立された癌細胞株を使う際の限界が示唆された。さまざまな癌種において、薬剤耐性に関連する特定の遺伝子の発現が細胞株と腫瘍検体とは大きく異なっていた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/112911/page5>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「限局性ユーイング肉腫における新しい併用化学療法」

頭蓋外の非転移性ユーイング肉腫患者に対する標準化学療法に、硫酸ビンクリスチン、塩酸トポテカン、およびシクロホスファミドを追加投与するランダム化第 III 相試験(COG- AEWS1031)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/112911/page8>

◆ その他の情報【原文】

「米国癌諮問委員会(NCAB)、12月5～6日に会合」

「PLCO スクリーニング(前立腺癌・肺癌・大腸癌・卵巣癌検診)試験のデータと生物検体の使用に関する提案を募集中」

「公衆衛生の課題の解決を目指すシステム思考に関するサイバーセミナー」

12月14日開催。登録は [Research to Reality](#) のウェブサイトにて。

「医療関係者から一般大衆へのデータ説明に役立つワークブックを刊行」

「大リーグ、選手のタバコ使用を制限」

11月22日、大リーグと大リーグ選手会は、無煙タバコの使用制限を含む5年間有効な契約を発表した。

「禁煙を訴えるオバマ大統領のビデオメッセージ」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/112911/page10>

◆監修者： 須藤 智久 (薬学/国立がん研究センター東病院 臨床試験センター)

野長瀬 祥兼 (内科/社会保険紀南病院)、原文 堅 (乳腺科/四国がんセンター)

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

吉原 哲 (血液内科・造血幹細胞移植/兵庫医科大学病院)

◆顧問： 久保田 馨 (呼吸器内科/日本医科大学付属病院)

◆翻訳： 一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ JAMT (<http://www.cancerit.jp/>)

◆提供： NPO 法人 キャンサーネットジャパン (<http://www.cancernet.jp/>)

NCI Cancer Bulletin は、National Cancer Institute(米国国立がん研究所)より2週間毎に発行されるホームページ上で公開されている、最近の「がん」に関する重要な論文・発表を紹介する on line 情報誌です。お届けする「NCI キャンサープレティ日本語版」は、NCI から翻訳許諾を得て「一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ」が翻訳・監修し、NPO 法人 キャンサーネットジャパンが配信します。

翻訳に関しては、細心の注意が払われていますが、米国国立がん研究所、及び一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ、NPO 法人 キャンサーネットジャパンは、その正確性、安全性について保証するものではありません。同様に、翻訳文中にあるリンクに関しても、リンク先の情報を保証するものではありません。

また、記事中に紹介される薬剤・治療法には、本邦における未承認薬、及び適応・用法用量外に関する情報も含まれていることをご留意頂き、これらの情報に基づき生じる一切の医療上の責任を負いません。なお、翻訳文の著作権は一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツに帰属します。翻訳・記事に関するお問い合わせは、cancer_bulletin@cancernet.jp までお知らせ下さい。