



## 海外癌医療情報リファレンス

NCI キャンサーブレティン2012年10月2日号 (Volume 9 / Number 19) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for October 2, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100212>

### ■特集記事

「分子標的薬クリゾチニブは一部の進行肺癌患者に有益」

### ■癌研究ハイライト

- ・進行メラノーマには単剤療法より薬剤併用療法が効果的
- ・若年癌サバイバーの大きな障害は医療費
- ・化学療法後に腫瘍が消失した患者の多くが乳房切除術を受けている

### ■特別レポート

「Myc タンパク質が遺伝子発現を増幅: 新たな見解」

### ■クローズアップ

「乳癌分子像への理解を深める新たなツール」

### ■FDA 情報

「FDA が高密度乳腺組織の超音波画像診断システムを承認」

「進行した大腸癌の新たな治療薬を承認」

### ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

- ・ゲスト報告
- ・マルチメディア
- ・注目の臨床試験
- ・米政府議会情報
- ・その他の情報

# 特集記事

## ■分子標的薬クリゾチニブは一部の進行肺癌患者に有益

分子標的薬**クリゾチニブ**(ザーコリ)の初めての大規模臨床試験の結果によると、本剤は、一部の進行肺癌患者において、病状が進行することなく長期に生存を改善する。

ウィーン(オーストリア)で開催されている欧州臨床腫瘍学会(ESMO)で、9月30日(日曜日)、この臨床試験の初めての結果が発表された。

昨年、米国食品医薬品局(FDA)は、特定の遺伝子に変異がある進行非小細胞肺癌(NSCLC)の患者に対してクリゾチニブによる治療を承認した。この承認は、より小規模の非ランダム化試験の結果に基づいたものであり、この試験ではALK遺伝子再構成という特定の遺伝子に変異を有する患者の多くでクリゾチニブによる腫瘍縮小が認められた。

今までのところ、標準化学療法と比較して、クリゾチニブにより無増悪生存期間または全生存期間が延長するという結果は報告されていない。

「第1相および第2相臨床試験の結果は非常に注目すべきものでした」と、試験責任医師であるマサチューセッツ総合病院のDr. Alice Shaw氏は述べ、「高い奏効率であり、これは単剤としては素晴らしいものです」と続けた。

Show氏は、大規模ランダム化比較試験が必要と続けた。その理由は、クリゾチニブで得られた高い奏効率(腫瘍縮小率)が本当に患者にとって意味あるものであり、またALK遺伝子異常を有する患者にとってクリゾチニブがそれ以外の治療よりも有効であるかどうかを明らかにする必要があるからである。

第1相および第2相臨床試験の結果は非常に注目すべきものであった。高い奏効率であり、これは単剤としては素晴らしいものであった。

—Dr. Alice Shaw

「クリゾチニブを投与した患者にはかなりの効果がありました」と同氏は述べた。クリゾチニブ投与群の無増悪生存期間は7.7カ月であり、**ドセタキセル**(タキソテール)または**ペトレキセド**(アリムタ)投与群患者の3カ月と比較して2倍以上であった。

クリゾチニブの製造会社であるファイザー社が資金を提供し、21カ国105施設が参加したこの試験には、およそ350人の患者が登録した。本試験の適格患者は、ALK遺伝子再構成の腫瘍を持ち、初回治療後に増悪した進行NSCLC患者であった。複数の試験で、NSCLC患者のおよそ4~5%の腫瘍にこの変異が認められている。

この試験の結果はクリゾチニブの薬剤承認を決定させるに十分であり、実際にFDAは迅速審査により従来の薬剤よりも早い段階でクリゾチニブを承認した。このことは、クリゾチニブがALK遺伝子異常を有する患者に有用であり、従来の薬剤では得られなかった顕著な効果をもたらすことを意味している。

しかし、このような迅速承認にあたってFDAは、クリゾチニブが本当に臨床的に有用であることを確認すると同時に臨床的有用性を打ち消すような予期せぬ副作用が生じないことを示す大規模試験結果を要求していた。ファイザー社は、今回の試験結果をすでにFDAに通知し、また今後も入手でき次第すべてのデータを提供すると述べた。

### 全生存に関する問題

治療の最終目標は、もちろん、全生存期間が延びることである。この点に関して、この試験は、クリゾチニブが標準化学療法よりも全生存期間を延長するという結果を示していない。この試験のデザインに起因する部分が大きく、一部の研究者によるとクリゾチニブによる全生存の改善を示すことはできないだろうという。

この試験でドセタキセル群またはペトレキセド群に無作為に割り付けられた患者は、腫瘍進行が認められるとクリゾチニブ投与への移行が容認された。このクロスオーバー率は87%であったとShaw氏は記した。

まだ試験の初期段階であり、全生存期間について確定して言うことは何もない。しかし、化学療法群の87%もの患者が最終的にクリゾチニブ投与に移行した現状を見ると、「実に、化学療法群はまるでクリゾチニブ群のようです」と同氏は付け加えた。



Shaw氏は、進行肺癌患者を対象にしたクリゾチニブの初めての大规模臨床試験結果を発表した。

全生存の改善が示されなかったとしても、これらの患者のクリゾチニブに対する強い期待を削ぐものではないと、サイトマンがんセンター(セントルイス)の Dr. Ramaswamy Govindan氏は強調した。クリゾチニブにより全生存期間が延長することは「完全に可能」であるが、クロスオーバーのためにこの試験でそれを確認することは不可能であろうと、同氏は続け、「残念だが、現状ではクロスオーバーを許容しない試験は(倫理的に)無理だろうね」と述べた。

この試験では、本剤の安全性に関する新たな懸念は生じなかった。クリゾチニブの以前の試験と同様に、下痢や吐き気と並んで視覚障害(視野の端の方の光が尾を引くようだとしばしば表現される)が一番多い副作用であった。しかしながら、副作用により治療を中止した患者はクリゾチニブ群よりも化学療法群に多かった。

「症状の改善、新たな症状が出現するまでの期間の延長や全体的な生活の質など、どの面からみても、クリゾチニブは化学療法より優れていました」と Shaw氏は述べた。

「腫瘍内科医の立場からすると、本質的には不治の病を治療していく中でより質のよい生活を過ごしていると喜んでくれる患者と会うのは非常に嬉しいことです」と彼女は述べた。

### 耐性に打ち勝つ

これまでの結果から、クリゾチニブによる治療で腫瘍の完全消失を含む劇的な腫瘍縮小の後でさえ、ほとんどの場合で腫瘍の再増悪が認められる。

この状況は、EGFR 遺伝子に変異がある進行 NSCLC 患者に起きていることと似通っている。このような患者の多くは、最初はゲフィチニブ(イレッサ)またはエルロチニブ(タルセバ)に対して優れた反応を示すが、ほとんどの場合再増悪をすると、NCI の癌研究センターの Dr. Giuseppe Giaccone氏は説明した。

耐性機序として一つ考えられるのは、クリゾチニブが薬剤標的部に結合できないようにする新たな変異が生じるという機序である。「しかしこれが主要な機序

とは思えません」と Giaccone氏は述べ、EGFR 遺伝子や MET 遺伝子等の癌細胞の増殖に重要な役割を果たす遺伝子に異常が生じて、(クリゾチニブ耐性となって)腫瘍再増殖が生じると付け加えた。

クリゾチニブ耐性を克服する可能性のある方法については、すでにヒトを対象として試験を行っている最中である。

1 例をあげれば、ALK 遺伝子を標的とした第二世代の薬剤試験の初期データもこの ESMO 会議で発表された。試験薬 LDK378 を評価する小規模な第 1 相試験では、ALK 遺伝子変異陽性でクリゾチニブ治療後に再増悪した NSCLC 患者の 81%に腫瘍縮小が認められた。

クリゾチニブの研究室から臨床の場への急速な展開は、「現代創薬の偉大なモデル」である。

—Dr. Ramaswamy Govindan

他の(クリゾチニブ)耐性克服のアプローチとしては ALK 遺伝子と EGFR 遺伝子を両方も阻害する、という方法が考えられ、これには、両者を阻害する単一の薬剤を用いるか、それぞれの阻害剤の併用がある。例えば、EGFR 遺伝子と ALK 遺伝子に変異がある患者を含む進行肺癌患者に対するクリゾチニブと試験薬 dacomitinib(ダコミチニブ)の併用療法を評価する第 1 相試験に、Giaccone 氏らは参加している。ダコミチニブは EGFR 遺伝子や同じ成長因子ファミリーの他の遺伝子を阻害する。この第 1 相試験の初期結果も ESMO で発表された。

このような観点からすると、分子標的薬を併用することや患者を分子レベルでさらに細分化することがますます重要になるだろうと Giaccone 氏は強調した。

クリゾチニブがわずかの期間に研究室のレベルから臨床の現場で使用できるようになったことは、“現代の創薬の偉大なモデル”であり、“(薬剤が有効な)患者を選択することが(創薬にとって)極めて重要である”ことを示した、と同氏は続けた。

ALK 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者に対する一次治療薬としてのクリゾチニブを評価するために、NCI がスポンサーとなる多施設共同研究グループの試験がすでに立案されていると Govindan 氏は述べた。ファイザー社も、ALK 遺伝子再構成陽性の患者に対し一次治療としてクリゾチニブを評価する第 3 相試験の PROFILE1014 を開始している。

— Carmen Phillips

## ALK 遺伝子や EGFR 遺伝子を超えて

ESMO 会議で発表された他の初期段階の試験によると、ALK とは異なる遺伝子再構成を認める NSCLC 患者もクリゾチニブの効果が期待できるかもしれない。その試験では、ROS1 遺伝子再構成陽性(全 NSCLC 患者の 2%未満にしか認められないが)の進行 NSCLC 患者でも、クリゾチニブによりかなりの腫瘍縮小が認められた。

クリゾチニブは、「(この様な患者に対して)顕著な効果を示す。これは、ALK 遺伝子再構成がある患者でみられるのとほぼ一致している」と、この試験の責任医師でもある Shaw 氏は説明した。

もう 1 つの遺伝子である KRAS 遺伝子は、NSCLC で一番多い組織型である腺癌の患者で最も変異が多い遺伝子(監修者注:腺癌で最も頻度の高い変異は、欧米人では KRAS 遺伝子変異であるが、日本人をはじめとする東アジア人では EGFR 遺伝子変異である)であり、KRAS 遺伝子変異は予後不良と関係していることがいくつかの試験で示されている。ESMO 会議では第 2 相 GALAXY 試験の結果も発表されたが、これによると ganetespib(ガネテスピブ)は、腺癌患者と一次治療後に再増悪した KRAS 遺伝子変異陽性患者に対して標準化学療法よりはるかに効果があるかもしれないことが示唆された。

ガネテスピブは、他のタンパク質が正しく機能することを助ける「シャペロン」タンパク質である熱ショックタンパク質(HSP)90 を標的とする。これは第二世代の HSP90 阻害剤であり、第一世代の HSP90 阻害剤で問題となったような強い毒性をもたないものであると、この試験の責任医師であるウインシップ癌研究所(アトランタ)の Dr. Suresh Ramalingam 氏は述べた。

効果を確認する前にさらなる追跡調査が必要であると、同氏は注意を喚起した。別の分子標的薬である selumetinib(セルメチニブ)の臨床試験結果でも、KRAS 遺伝子変異の NSCLC 患者の生存を改善する可能性が今年すでに発表されている。

両試験は、待ち望んでいる期待の一部に応えるものである。「KRAS 変異陽性患者は、分子生物学的に分類すると肺癌の最大のグループです」と Ramalingam 氏は述べた。「彼らは、優れた治療オプションを心底必要としています」。

## 癌研究ハイライト

### ◆進行メラノーマには単剤療法より薬剤併用療法が効果的

2 種類の分子標的薬、dabrafenib(ダブラフェニブ)と trametinib(トラメチニブ)の併用療法はダブラフェニブの単剤療法よりも進行メラノーマ(悪性黒色腫)の進行を遅らせる可能性があることが、新たな研究によって示唆された。これらの結果は、9 月 29 日に 2012 年欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology Congress: ESMO)にて発表されると同時に *New England Journal of Medicine* 誌に掲載され、黒色腫を対象とした分子標的薬は単剤使用より併用の方が効果的で毒性も低いとのエビデンスがさらに増えることになる。

ダブラフェニブとトラメチニブは、細胞情報伝達経路の異なる部分を標的とする。黒色腫では、BRAF V600 と呼ばれる変異によってこの細胞情報伝達経路が変化している。BRAF の活性を阻害する単剤によって黒色腫は退縮するが、腫瘍は必然的に耐性を獲得する。

研究者らは、標的の異なる別の薬剤を追加することで、耐性の獲得と疾患の進行を遅らせることができるのではないかと考えた。

ランダム化第 2 相試験の第 1 部では、85 人を登録し、併用療法の安全性と試験で用いる用量を判定した。次に、3 つの治療群(ダブラフェニブ単剤群、ダブラフェニブ+低用量トラメチニブ群、ダブラフェニブ+高用量トラメチニブ群)のいずれかに 162 人を無作為割付けした。ダブラフェニブ単剤で疾患の進行した患者には、高用量のトラメチニブを治療に追加することが認められた。

無増悪生存期間の中央値は、ダブラフェニブ+高用量トラメチニブ群で 9.4 カ月であったのに対し、ダブラフェニブ単剤群では 5.8 カ月であった。1 年の追跡期間後、疾患進行がみられなかった患者は、ダブラフェ

ニブ+高用量トラメチニブ群で 41%であったのに対し、ダブラフェニブ単剤群では 9%であった。

全体的に見て、高用量併用群の患者の 79%が 1 年後に生存していた、と本試験の著者の 1 人である、オーストラリア黒色腫研究所の Dr. Georgina Long 氏は ESMO の記者会見で説明した。Long 氏は、「これまでわれわれは、転移性黒色腫で 12 カ月生存率がこれほど高かったのを見たことがない」と言った。

副作用は治療群によって異なり、いずれの群の患者でも、一時的または恒久的な減量が必要となることが多かった。また、二次性の皮膚有棘(ゆうきょく)細胞癌の発症率は、高用量併用群(7%)よりダブラフェニブ単剤群(19%)の方が高かったが、統計的有意差は認められなかった。発熱を来した患者は、高用量併用群で患者の大半(71%)であったのに対し、ダブラフェニブ単剤群では少数(26%)であった。

本試験は、本剤の製造元であるグラクソ・スミスクライン社が資金提供を行った。2 社の資金提供による併用療法の第 3 相試験が現在進行中である(参照 1、2)。

#### 関連記事:

- ・「[分子標的薬 dabrafenib が進行固形癌と脳転移に有望](#)」
- ・「[メラノーマ治療薬の耐性に関する新たな機序の発見](#)」
- ・「[メラノーマ患者に待望の新治療選択肢](#)」
- ・「[メラノーマ治療薬、ある種の腫瘍に予期せぬ影響をもたらす](#)」
- ・「[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](#)」

## ◆ 若年癌サバイバーの大きな障害は医療費

医療費に対する懸念から、多くの若年癌サバイバーが定期的な医療ケアを受けていないことが**新たな研究**で明らかになった。思春期小児および若年成人 (AYA) の癌サバイバーは、医療保険への加入を考慮したとしても、費用の不安から診療を先送りする可能性が高いことが、9 月 24 日付 *Cancer* 誌で報告された。

調査結果は AYA の癌サバイバーが深刻な結果に直面する可能性を示唆していると、著者らは説明した。「癌治療後の数年間における医療ケアは、サバイバーの二次癌、不妊、心臓の状況など**晩期副作用**の検査のためにも特に重要」と報告書で述べた。

医療費負担適正化法により、若年成人が加入できる医療保険が大幅に増えることは役立つが、「AYA の癌サバイバーに対しては、治療完了後の医療ケアへのアクセスを優先的に改善する必要がある」ことを、本研究の結果が示唆していると研究者らは続けた。

本研究は、15~34 歳の間に癌の診断と治療を受けた長期サバイバーに焦点をあてた。

調査の実施においては、米国疾病対策予防センター (CDC) の行動危険因子サーベイランスシステム ( Behavioral Risk Factor Surveillance System) から、2009 年のデータを利用した。このサ

ーベイランスは、州ごとに毎月電話で実施される全米規模の健康調査。本研究には、20~39 歳で癌診断から少なくとも 5 年経過している AYA の癌サバイバー(研究対象)979 人と、同じ年齢層で癌病歴のない約 6 万 7000 人(対照群)からの回答を含めた。

全体では、サバイバーの 34%が医療費の問題で定期的な医療ケアを先送りにしていたことが明らかになった。これに対して対照群で医療ケアを先送りしたのは 20%であった。医療費の問題が最も大きく影響した集団は、20 歳から 29 歳の女性サバイバーであったと、ユタ州のハンツマンがんセンターの Dr. Anne Kirchhoff 氏らは報告した。

AYA の癌サバイバーはまた、健康状態が悪いが、良くも悪くもないと答える率が高く(対照群では 9%に対し、AYA の癌サバイバーでは 27%)、精神的、身体的苦痛を感じる頻度が高かった。サバイバーの 40%は前年に定期健診を受けておらず、22%はかかりつけ医を持っていなかった。

#### 参考文献

- ・「[思春期小児および若年成人の癌サバイバーの多くに慢性的な健康問題や不健康な生活習慣がみられる](#)」
- ・「[特別号: 思春期小児および若年成人 \(AYA\) 癌](#)」

## ◆化学療法後に腫瘍が消失した患者の多くが乳癌切除術を受けている

NeoALTTO 試験データの再解析によれば、術前化学療法後に腫瘍が消失している乳癌患者の多くが、乳房温存療法ではなく、乳房切除術を受けている。この結果は 9 月 30 日に 2012 年欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) で発表された。

この第 3 相試験では、HER2 陽性乳癌患者をトラスツズマブ群、ラパチニブ群、または両剤併用群に無作為に割付け、18 週間、術前療法を行った。(両剤とも HER2 受容体を標的とする。)最初の 6 週間の後、抗 HER2 療法にパクリタキセルによる化学療法を追加した。

429 人のうち 160 人で、腫瘍が消失した(病理学的完全奏効)。しかし、病理学的完全奏効に達したかどうかは、その後を受ける手術の種類に影響を及ぼさなかった。3 剤全部を用いた群では、単一の抗 HER2 剤+パクリタキセルを用いた群に比べ、腫瘍が消失した割合は 2 倍にのぼったが、それらの患者が乳房切除術より乳房温存術を受けるという傾向はみられなかった。

それよりも、手術の種類最終的選択に対してより強い影響を及ぼすのは、化学療法前の腫瘍の特性であり、それは当初の腫瘍の大きさ、腫瘍がエストロゲン受容体を発現しているか、また最初に予定した手術の種類、腫瘍が多発性または多中心性であるかなどであった。

術前(ネオアジュバント)化学療法の主な目標の一つは、より大きい腫瘍を「縮小」して、より侵襲性の低い手術を可能にすることである。そのため、「特に術前化学療法で効果があった患者において、乳房温存術の役割に関し、明確なコンセンサスが求められる」とイタリア、ミラノのヨーロッパ癌研究所の試験責任医師である Dr. Carmen Criscitiello 氏は語った。

「これは、最終的には、乳房温存術の割合を高め、多くの患者が乳房切除術のような厳しい治療を受けずにすむようになるだろう」と同氏は結論づけた。

## 特別レポート

### ■Myc タンパク質が遺伝子発現を増幅:新たな見解

癌研究において最もよく研究されたタンパク質は、最もミステリアスなものでもある。

Myc タンパク質は細胞増殖に関わる遺伝子を調節し、多くの癌に関与している。何千もの研究が行われてきたが、研究者は、Myc が正常細胞および癌細胞においてどのように作用するのかについて、肝心の部分を未だ解明できずにいる。

しかし、2 つの新たな研究は、この領域の多くに新たな光を与え、いくつかの答えを示し、新たな疑問を投げかけた。これらの研究で示された Myc は、特定の遺伝子を活性化するというより、細胞内にあるほぼ全ての活性遺伝子の発現を明らかに増幅させた。

「細胞のいかなる作用も、Myc の影響でさらに増強されます」と、NCI 癌研究センターの Dr. David Levens 氏は述べた。Levens 氏は米国国立心肺血液研究所の Dr. Keji Zhao 氏と共同で、2 つの研究のうち一方を主導した。両研究は先週、Cell 誌で発表された。



増幅器として作用することにより、Myc タンパク質は細胞内にある全ての活性遺伝子の発現を増加させる。

#### 新たな展望

Levens 氏らは、分子的な「タグ」を用い、白血球細胞内の Myc 活性を追跡した。このアプローチにより、Myc は特定の遺伝子と選択的な相互作用を起こさな

いことが明らかになり、代わりにすでに発現しているほぼ全ての遺伝子上に確認された。

ホワイトヘッド・バイオメディカル研究所の Dr. Richard Young 氏は、2 つめの研究で、別の方法と細胞を用いて同様の結論に達した。「Myc の主要な役割が、細胞内で活性のある全ての遺伝子へ移動して可変抵抗器のように作用し、その遺伝子発現を増幅させることがわかりました」と Young 氏は述べた。

これらの研究は、“とてもよく行われた研究”とペンシルベニア大学アブラムソンがんセンターのディレクター Dr. Chi Van Dang 氏や、今回の研究に関与していない Myc 研究者らは述べた。「今回の研究は、調節が解除されたとき、相対的に強力な癌遺伝子がどのように働くかという、さらなる観点を提示しています」。

Mycの主要な役割は、細胞内で活性化している全ての遺伝子へ移動して可変抵抗器のように作用して、遺伝子発現を増幅させることだとわかりました。  
—Dr. Richard Young

しかし、今回のモデルは、Myc に関して論文で十分に立証されている知見の一部を説明していない、と Dang 氏は言う。

「例えば、Myc は細胞分化を阻害するということがわかっています」と述べた。「つまり、Myc は活性遺伝子の発現を単に増幅させるのではなく、細胞内の何かを抑制しているはずだということです。これら研究は、全ての活性遺伝子が増幅されるわけではないことを示しており、事実、最大 3 分の1の遺伝子は抑制されていました」。

もう一つの重大な疑問は、Myc がどのくらい高いレベルになれば癌に寄与する可能性があるかということ、と Dang 氏は述べた。「Myc をかなり増やしたときに、なお増幅器として作用するとしたら、不均衡な遺伝子発現を引き起こし、(RNA を変化させることによって)癌を引き起こすのでしょうか？」と疑問を投げかけた。

同様の疑問に対し研究者は長年時間を割いていたと、付随論説の筆者は述べた。これらの「将来性のある」研究により、初めて「Myc の理路整然とした全体像」が垣間見えた、と英国ケンブリッジ大学の Dr. Gerard Evan 氏らが論説に記した。

Myc に対するこの見解は、単一の転写サイン-すなわち、Myc によって一貫して活性化される一連の遺伝子があるのではないことを示している。なぜなら、新しいモデルによれば、Myc 活性が、細胞のタイプおよび Myc が活性化された時の細胞の状態に完全に依存するためである。

### 将来的な意義

もし今回の新たな知見が確認されれば、それは癌研究者にとって意義をもつ可能性がある。医薬品開発者は、特定の遺伝子に焦点を当てるより、Myc の遺伝子増幅作用に関与する細胞機構を破壊する戦略を立てるかもしれない、と Young 氏は述べた。

「もし Myc が細胞内にある全ての活性遺伝子を増幅しているとすれば、それらの遺伝子の一部を標的にする発想は成功しないでしょう」と述べた。「Myc が作用したあとを標的とする有益でしょう」。新しい研究結果から、Myc 自体を標的とする取組みが復活する可能性がある、と Young 氏は予測するが、他の転写因子と同様に Myc も標的としづらいことが証明されている。

研究者は Myc の作用経路を長期にわたり探し続けている。「われわれの知見は、Myc が発癌過程のどの段階にも関与することを示唆しています」と、Levens 氏は述べた。

この研究に着手する前、Levens 氏は、自身が Myc に関する大量の科学論文に何か新たなことを加えられるかどうか自問した。彼は現在、Myc の生物学に関して、数多くの不可解でしばしば矛盾する結果を統合して説明する新しいモデルを考えている。

「われわれの研究は、新しいというよりも集大成なのです」と彼は語った。「Myc について本当に新しい何かを語るのは困難です」。

— Edward R. Winstead

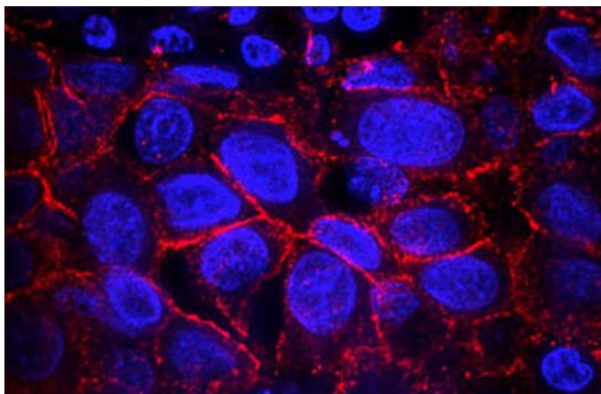
# クローズアップ

## ■乳癌分子像への理解を深める新たなツール

癌ゲノムアトラス(TCGA)研究ネットワークの研究者らは解析ツールを複数用いて、825人の女性の乳房腫瘍に関する分子学的研究を完了した。*Nature*誌に報告された最新結果では、乳癌の主な4つの分類が確認され、これらの疾患に潜在する生化学的変化に関する新情報が追加されている。

研究者らは、この腫瘍分類の特徴を明らかにするため6つの異なる技術を利用した。DNAとRNAの塩基配列決定に加え、DNAのメチル化パターンの特徴を明らかにするとともに腫瘍の遺伝子コピー数を数えた。本研究は腫瘍検体のタンパク質発現パターンを報告する最初のTCGA研究でもある。

これらの結果の統合により、乳癌の各分類の遺伝的異常およびエピジェネティックな異常を一覧でき、これらの腫瘍は多くの面において異なる疾患であるという考えが明らかになった。



HER2タンパク(赤)は乳癌細胞において細胞増殖の引き金になりうる(核は青で染色)

「今年 *Nature* 誌に掲載された本試験および他の5試験(乳癌ゲノムに関するもの)において、乳癌の基礎研究ならびにトランスレーショナル(臨床応用に向けた初期段階の)研究実施に向けた新たな行程表が示されました」と、セントルイスにあるワシントン大学医学部の Dr. Matthew Ellis 氏は述べ、「研究者らがこれらの結果を追跡調査するには10年かかるでしょう」とつけ加えた(囲み記事のリンクから試験アブストラクトを参照)。

過去の複数の研究では分類の一つである基底細胞様乳癌が、卵巣癌の一種に遺伝的に似ていることが示唆されていた。本 TCGA 研究においてこの考えが確認されるとともに、現在一部の卵巣癌で検討中の治療法をこれらの乳癌に対しても検討できるかもしれないことが示唆された。

「本知見は正に卓越したものです。これにより乳癌患者に対する最も適切な化学療法はなにかが(研究の著者らの間で)議論になりました」と Ellis 氏は述べた。その他の分類は luminal A、luminal B および HER2 過剰発現乳癌として知られている。

### さまざまな技術の活用

先週、癌研究に関する記者会見で NCI 部長の Dr. Harold Varmus 氏は、乳癌の4つの分類は以前から知られていたと述べ、目新しいことは、TCGA の研究者らが各分類に関して今まで以上に詳しく「遺伝的異常の概要」を示すため、複数の技術を用いたことであると述べた。

「私たちはこれまで同種の腫瘍については幅広い分析を行ってきたものの、こうした各分類に関してそれほど価値のある情報の保管庫を持っていませんでした。非常に重要な情報の宝庫です」という。

本研究では何百もの腫瘍を調査したため、一般的ではないがよく起こる変異を調べることが可能となった。これらの変異のうちの一部では、既存薬が腫瘍に奏効する可能性が示された。「本疾患の治療において、既存薬の再活用が重要になるでしょう」と Ellis 氏は述べた。

患者の2%にしか起こらない変異であるとしても、その変異を標的とした既存薬を試す臨床試験に十分な数の女性を登録できるほど、乳癌は一般的な疾患であると同氏は続けた。

腫瘍の BRCA1 と BRCA2 遺伝子の解析結果から、基底細胞癌様腫瘍患者の約20%は、PARP 阻害薬として知られる薬剤の候補者であるかもしれないと研究者らは述べた。トリプルネガティブ乳癌を含む基底細胞癌様腫瘍の治療は困難であり、また、特に若年女性とアフリカ系アメリカ人が罹患することが多い。

### 理解する(トランスレーション)段階

10%以上の患者で、TP53、PIK3CA、GATA3 の3つの遺伝子の変異がみられた。PIK3CA 遺伝子の欠陥が引き起こした変化を標的にした薬剤が開発されており、一部の乳癌患者を対象に試験が行われるであろう。しかし大規模臨床試験を計画し、実行するには何年もかかると、研究者らは注意を喚起した。

「この種の研究がいつ臨床に影響を及ぼすのか、人々は常に知りたがります。私どもはこれらを発見しましたから、現在は実用化する段階にあります」と、もう一人の研究リーダーであるノースカロライナ大学ラ



インバーガー総合がんセンターの Dr. Charles Perou 氏は述べた。

これらの新発見の多くは現在、臨床試験において検証することが可能である。例えばこの研究では HER2 陽性の腫瘍を有する患者には少なくとも 2 群あり、これらの群は治療に対して異なる反応を示す可能性が示されている。

「過去に行われた遺伝子発現に関する研究から着想を得ました。しかしプロテオミクスを含む TCGA の解析を統合した本結果は、いずれか一つの技術に基づく結果をはるかにしのぐ、説得力と示唆に富むものです」と Perou 氏は述べた。

Perou 氏は癌のサブ分類を鑑別するためにゲノム解析を用いた最初の研究のうちの一つの共著者である。

その研究は 2000 年に発表され、女性 42 人の乳房腫瘍遺伝子 8000 個の発現を解析するため、当時の新機器である DNA マイクロアレイを用いたものであった。

10 年以上が経ち、ゲノム研究の技術進歩は目覚ましかったと Ellis 氏は語った。現在欠けているのは、タンパク質と癌細胞の生化学に関する情報であると彼は考えている。

「次の 10 年で、私どもが DNA と RNA に関し過去 10 年に行った研究と同じやり方によってタンパク質を研究する必要があります」と同氏は述べ、「そうすることによって初めて、癌細胞の生化学の全体像を描くことができるでしょう」とつけ加えた。

### Nature 誌に掲載された 6 試験

- ・ヒト乳房腫瘍の包括的分子像
- ・乳癌サブタイプの変異と転座に関するシーケンス解析
- ・全ゲノム解析により、アロマターゼ阻害薬に対する乳癌の反応が明らかになる
- ・乳癌の癌遺伝子と変異プロセスの概要
- ・乳房腫瘍 2000 個のゲノムとトランスクリプトミクス構造より新たなサブグループが明らかになった
- ・原発性トリプルネガティブ乳癌のクローン変化と変異のスペクトル

— Edward R. Winstead

## FDA 情報

### ■FDA が高密度乳腺組織のための超音波画像診断システムを承認

米国食品医薬品局(FDA)はこの度、高密度乳腺組織の女性において標準的なマンモグラフィと併用する初の超音波装置、somo-v Automated Breast Ultrasound System(ABUS)を承認した。

somo-v ABUS は乳癌の症状がなく、マンモグラフィで癌が検知されておらず、手術や生検など超音波画像上で乳房の外観を変化させる処置を受けていない女性に使用可能となる。

高密度乳腺は、脂肪組織量が多い低密度乳腺と比較して、結合組織と乳腺組織の量が多い。乳腺密度の高い女性はマンモグラフィ検診受診者の約 40%に上ると推定される。この女性は乳癌を発症するリスクが

高く、発見されたときには癌が進行していて、治療が難しいことが多い。

結合組織と乳腺組織はほとんどの腫瘍と同様に白い領域に見えるため、乳腺密度の高い乳房のマンモグラフィ画像は読影が難しい。そのため、高密度の乳腺組織では小さい腫瘍が不明瞭になり、乳癌の発見が遅れる可能性がある。

somo-v ABUS は高周波の音波を乳房に直接あて、読影用に約 1 分間で乳房全体の画像を複数記録する。このシステムのソフトウェアは、評価のために乳腺組織の三次元画像を生成する。

乳腺密度が高くマンモグラフィの結果が陰性だった200人の女性について、放射線認定医がマンモグラフィ画像のみ、あるいはマンモグラフィ画像とsomo-v ABUS画像との併用で読影した臨床試験に一部基づいて、FDAはこれを承認した。somo-v ABUSで検出された腫瘍には、癌であるかどうか判定するために生検を実施した。その結果、マンモグラフィ画像と

ABUS画像を併用した場合、マンモグラフィ画像の場合と比べて乳癌の検出率が統計的に有意に上昇することが示された。

FDAは承認の条件として、ABUSを使用するための訓練を医師と検査技師に対して実施すること、品質管理基準を明確に規定したマニュアルを提出することをメーカーに要求している。

## ■ 進行した大腸癌の新たな治療薬を承認

FDAは、治療後に進行、転移した大腸癌患者の治療に薬剤 **regorafenib**(レゴラフェニブ: Stivarga)を承認した。レゴラフェニブは癌細胞増殖を促進する数種類の酵素を阻害する。

レゴラフェニブの安全性と有効性は、治療歴のある転移性大腸癌患者760人を対象とした単一の臨床試験で評価した。生存期間の中央値は、レゴラフェニブと支持療法(BSC)とを併用した患者では6.4カ月であるのに対し、プラセボとBSCとを併用した患者では5カ月であった。また、無増悪生存期間(PFS)中央値は、プラセボ群の1.7カ月に対し、レゴラフェニブ群の患者では2カ月であった。

レゴラフェニブは、本剤で治療した患者の中には臨床試験中に重度の致命的な肝毒性が生じた患者がいたことを、患者および医療従事者に知らせる黒枠警告付で承認されている。最も多くみられた副作用には脱力感、倦怠感、食欲減退、手足症候群、下痢、口腔内痛、体重減少、感染症、高血圧、および声量や声質の変化などがあつた。

本剤はFDAの**優先審査**プログラムで承認された。この審査は治療に大きな進歩をもたらす可能性のある薬剤や他に適切な治療法が存在しない場合に治療を提供できる薬剤を、優先的に6カ月で審査するものである

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ ゲスト報告【原文】

「Kathleen Sebelius 保健福祉省長官の乳癌啓蒙月間に関する声明」

今年10月は米国では乳癌啓蒙月間である。乳癌は米国の女性の癌死亡の中で2番目に多い癌である。Kathleen Sebelius 長官は乳癌啓蒙月間に関する声明の中で、乳癌との戦いにおける成功と課題を述べた。また、予防と早期発見の重要性を強調し、マンモグラフィーなどの受診率向上を訴えた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100212/page4>

### ◆ マルチメディア【原文:Podcast】

「NIH リサーチラジオ: バイオバンクの構築」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100212/page5>

### ◆ 注目の臨床試験【原文】

「早期乳癌に対する放射線療法のレジメンの比較」

早期乳癌患者における乳腺腫瘍摘出術後の加速小分割全乳房照射と同時ブーストの組み合わせと標準的全乳房照射とシーケンシャルブーストの組み合わせを比較するランダム化第III相試験(RTOG-1005)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100212/page9>

---

## ◆ 米政府議会情報【原文】

---

「オバマ大統領、2013 年前期の支出法案に署名」

「連邦議会議員連盟が小児癌サミットを主催」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100212/page10>

---

## ◆ その他の情報【原文】

---

「NCI ディレクター、癌研究の障害を語る」

「NCI 小冊子、“癌について知っておくべきこと” シリーズ最新版発行」

今回は、「乳癌」「肺癌」「前立腺癌」を更新。

同シリーズは <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/> で入手可能。

同シリーズの日本語版バックナンバーは <http://www.cancerit.jp/national-cancer-institute/pamphlet> から入手可能。

「NCI のスペイン語ニュースレターが発刊 3 年目を迎える」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100212/page12>

---

◆監修者: 田中文啓 (呼吸器外科/産業医科大学教授)

林 正樹 (血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院)

須藤智久 (薬学/国立がん研究センター東病院 臨床開発センター)

原文 堅 (乳癌/四国がんセンター)

小宮武文 (腫瘍内科/NCI Medical Oncology Branch)

◆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 週間毎に発刊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](mailto:cancer_bulletin@cancernet.jp) までお知らせ下さい。