



## 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12月11日号 (Volume 9 / Number 24) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for December 11, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121112>

### ■特集記事

「10年間のタモキシフェン療法により乳癌再発が減少し、生存期間が改善する」

### ■癌研究ハイライト

- ・乳癌再発時の術後化学療法が生存率を改善
- ・新しい標的薬(レゴラフェニブ)が進行したGISTの病勢を弱める
- ・両側乳房切除が増加する理由を探索する研究
- ・高用量の乳癌治療薬(フルベストラント)が生存期間を延長
- ・非侵襲的な腎臓癌検査により外科手術の必要性が減少

### ■特別レポート

「薬剤抵抗性の白血病に期待される治験薬ポナチニブ」

### ■FDA 情報

「FDA が進行前立腺癌治療薬アビラテロンの適応を拡大承認」

「FDA が稀な甲状腺癌の治療薬カボザンチニブを承認」

### ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

- ・スポットライト
- ・注目の臨床試験
- ・癌研究者プロフィール
- ・その他の情報

# 特集記事

## ■ 10年間のタモキシフェン療法により乳癌再発が減少し、生存期間が改善する

大規模国際共同臨床試験の結果によれば、一部の乳癌患者では、最初の治療後に補助療法として**タモキシフェン**(ノルバデックス)を10年間服用することにより、5年間のみの服用よりも、乳癌再発、死亡の減少につながる。

この ATLAS 試験の結果は、サンアントニオ乳癌シンポジウム (SABCS) で発表され、12月5日付 *Lancet* 誌で公表されたが、臨床診療を変える可能性があるという研究者らは述べた。

1996~2005年に、ほぼ7,000人のエストロゲン受容体陽性の早期乳癌患者がこの試験に登録した。5年間のタモキシフェン服用後、参加者は、タモキシフェンをさらに5年間継続する群と服用を中止する群のいずれかに無作為に割り付けられた。

タモキシフェン治療開始後5~9年目では、両群で結果にほとんど差がなかった。この結果は、5年間のタモキシフェン療法により、その後数年の再発と死亡リスクが大幅に低下することを示した他のタモキシフェン補助療法の試験の知見と一致する。これは、試験責任医師の一人である英国・オックスフォード大学の Dr. Richard Gray 氏が「持越し効果」と呼ぶものである。

タモキシフェンをより長期間服用することで結果の改善がみられるのは10年の時点を超えた場合のみであると、Gray氏はSABCSの記者会見で述べた。タモキシフェンを5年間服用した女性に比べて、10年間服用した女性では、タモキシフェン開始後10~14年目の乳癌再発リスクは25%低く、乳癌による死亡リスクはほぼ30%低かった。

全体では、タモキシフェン治療開始後5~14年目の再発リスクおよび死亡リスクは、10年間服用した人のほうが5年間服用した人よりも低かった。(表を参照)

### 5年間または10年間のタモキシフェンによる補助療法開始後5~14年目の乳癌再発および死亡

	5年	10年
再発リスク	25.1%	21.4%
乳癌による死亡リスク	15.0%	12.2%

タモキシフェンには、のぼせ、疲労、血栓症や子宮内膜癌のリスク上昇などの副作用がともなう場合がある。しかし、より長くタモキシフェンを服用した人に、子宮内膜癌罹患や死亡などの重篤な副作用の大幅な増加

はないと Gray 氏は報告した。5年間服用した人に比較した10年間服用した人の子宮内膜癌による死亡の絶対リスク上昇は0.2%であった。

どのような治療でもリスク・ベネフィット(利益)比は必ず真剣に考えなくてはならないと同氏は強調した。だが、延長タモキシフェン治療の場合、「リスクはベネフィットよりもはるかに小さいのです」と論じた。

少なくとも1件の他の延長タモキシフェン療法の試験で、ATLAS試験と反対の結論が示された。このずっと小規模な試験(患者数約1,200人)は、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP:米国乳癌・大腸癌アジュバント・プロジェクト)により1980年代初期~1990年代中期にわたって米国で実施された。この試験では、タモキシフェンによる補助療法を5年を超えて継続しても乳癌再発や死亡リスクは低下しないことが示された。

なぜこの試験で異なる結果が出たのかは不明である。しかし、ATLAS試験のほうが規模が大きく、追跡期間も長く、より信頼がおけると言う研究者らもいる。

ATLAS試験の結果は、エストロゲン受容体陽性の早期乳癌で「閉経前の女性に大きな直接的な影響」があるだろうと、記者会見の司会を担当したテキサス大学サンアントニオ校健康科学センターの Dr. Peter Ravdin 氏は述べた。

タモキシフェンを5年間服用した女性に比べて、10年間服用した女性では、タモキシフェン開始後10~14年目の乳癌再発リスクは25%低く、乳癌による死亡リスクはほぼ30%低かった。

この患者集団は、毎年米国で乳癌と診断される女性の多数を占め、約3万~3万5千人にあたる。エストロゲン受容体陽性の早期乳癌で閉経後の女性は、タモキシフェンの後にアロマターゼ阻害剤による治療を受ける場合が多い。しかし、閉経前の女性にはアロマターゼ阻害剤は効果がないため、このような患者にはタモキシフェンが標準治療であると Ravdin 氏は説明した。

「10年間(のタモキシフェン治療)は5年間よりも優れていることを臨床的証拠が示していると、私たちは今(閉経前の患者に)伝えることができます」。

しかし、タモキシフェンを延長使用する決定は決してわかりやすいものではないと同氏は強調した。

補助療法が終わったずっと後に再発するリスクが高い人、たとえば癌がリンパ節に浸潤している人や腫瘍が大きい人などは、「確実に(タモキシフェン)治療継続の有力候補者です」と同氏は述べた。しかし、どの時点でも再発リスクが低い人が「5年を超えてタモキシフェンを服用したくないと決めるのも理にかなっているでしょう」とも語った。

この知見は閉経後の女性にも影響があるだろうと、ジョージタウン・ロンバルディ総合がんセンターの乳癌プログラム共同責任者 Dr. Claudine Isaacs 氏は述べた。

閉経後の女性に対してアロマターゼ阻害剤による5年間の補助療法が行われることが多い。(一部の女性は、タモキシフェン服用後5年間アロマターゼ阻害剤を用いる。)しかし、かなり多くの人々が副作用のためアロマターゼ阻害剤に耐えられないので、ATLAS試験の結果から、一部の臨床医とその閉経後の患者はタモキシフェンによる補助療法の期間を延長することが適切かどうかを考えることになるかもしれないと、Isaacs氏は指摘した。

アロマターゼ阻害剤を受けられる閉経後の女性に対しても、ATLAS試験の知見は別の疑問を提起すると、

がんセンターロンドンの Dr. Trevor Powles 氏は *Lancet* 誌の付随論説で述べた。

「5年間の(アロマターゼ阻害剤)レトロゾールによる治療が、10年間のタモキシフェン治療に比べて長期ベネフィットに関して優れていることを示唆するデータはありませんが、10年間のタモキシフェン治療には再発と死亡の長期リスク低下という点では立証された効果があります」と Powles 氏は書いている。

乳癌サバイバーであり癌患者支援者である AnneMarie Ciccarella 氏は、「Chemobrain」ブログのある投稿記事で、タモキシフェンによる補助療法の候補者である人は、閉経前か後かに関係なく、自分の選択肢について慎重に考えるよう促した。「主治医と話し合しましょう。質問しましょう。この試験があなた自身の状況にどう影響するのかを理解しましょう」と書いている。「一律の答えはないことをおぼえておきましょう」。

— Carmen Phillips

参考文献:「[さらに個別化に向かう乳癌ホルモン療法](#)」

【画像下キャプション訳】 ATLAS試験の結果が発表された2012年サンアントニオ乳癌シンポジウムには90を超える国々から7,500人以上が参加した。[[画像原文参照](#)]

## 癌研究ハイライト

### ◆乳癌再発時の術後化学療法が生存率を改善

乳癌が再発したものの近傍組織以外への転移がみられない女性では、術後に化学療法を受けたほうが無病生存率と全生存率が良好であることが新たな研究で示された。最も高い効果が得られるのは、エストロゲン受容体(ER)陰性腫瘍の患者群であると思われる。この CALOR 試験の結果が、12月6日、[サンアントニオ乳癌シンポジウム\(SABCS\)](#)で発表された。

「これは、補助化学療法がこの群の患者に効果があることを示した最初のランダム化対照試験」と、スイス、ルツェルンのルツェルン州立病院の腫瘍内科部長であり、CALORの共同委員長をつとめる Dr. Stefan Aebi 氏は記者会見で述べた。

Aebi 氏らは、以前に乳房温存術または乳房切除術を受けて、後に局所再発または領域再発をきたした162人の女性を、補助化学療法を受ける群(85人)と受けない群(77人)にランダムに割り付けた。この試験では、3~6カ月の併用化学療法が推奨されたが、化学療法の内容は患者の主治医の選択にゆだねられた。治療担当医師は、必要に応じて患者に放射線治療、ホルモン療法、または抗HER2療法を実施することもできた。

試験は計画よりも患者数が少なかったが、統計的に有意な差が認められた。中央値5年間追跡後の再発リスクは、化学療法を受けた女性では受けなかった女性の41%であった。全生存率は化学療法を受けた患

者のほうが受けなかった患者より高く、死亡リスクは59%であった。(表参照)

腫瘍タイプで層別化すると、ER 陰性腫瘍群では、化学療法を受けた群の無病生存率は、化学療法を受けなかった群と比べて顕著な差がみられた。ER 陽性腫瘍群では、適切なホルモン療法が実施され、化学療法の有無にかかわらず再発が非常に少なかった。したがって、化学療法の効果の大部分は ER 陰性腫瘍群でみられた。

これらの結果は「一般的な化学療法剤を用いた ER 陰性群での劇的な改善を示している」と NCI の癌治療・診断部門の乳癌治療学の長 Dr. Jo Anne Zujewski 氏は述べている。同氏はこの試験には関与していない。「これは小規模な患者群の治療法を変えるであろう」。

この試験は一部 NCI から研究助成を受けた(U10-CA-37377、U10-CA-69974、U10-CA-12027、U10-CA-69651、CA-75362)。

#### [化学療法の有無と無病生存率と全生存率]

	化学療法あり	化学療法なし	P 値 (0.05 以下なら統計的に有意)
5 年時の無病生存率	69%	57%	0.0455
ER 陰性	67%	35%	0.007
ER 陽性	70%	69%	0.87
5 年時の全生存率	88%	76%	0.02
ER 陰性	79%	69%	0.12
ER 陽性	94%	80%	0.12

## ◆新しい標的薬(レゴラフェニブ)が進行 GIST の病勢を弱める

新しい経口薬の**レゴラフェニブ** [regorafenib] (Stivarga) が、難治性の進行消化管間質性腫瘍(GIST)の病勢進行を遅らせるかもしれない。11 月 22 日、*Lancet* 誌に発表された国際臨床試験の結果から、レゴラフェニブによる治療を受けた患者は、プラセボ投与を受けた患者よりも疾患が増悪せずに長く生存(無増悪生存)したことが示された。

GIST は比較的稀な癌で、その多くは KIT あるいは PDGFRA(血小板由来増殖因子 α 受容体)キナーゼのシグナル伝達経路を活性化する変異によって引き起こされる。このタイプの GIST は標準的化学療法に対して抵抗性で、癌が転移していない場合は手術で切除されることが多い。

チロシンキナーゼ阻害剤である**イマチニブ**(グリベック)は、手術不能な GIST に対する最初の治療薬として承認された。しかしイマチニブによる治療を 2 年受けると大半の GIST は抵抗性を獲得する。イマチニブ抵抗性腫瘍の患者は、次に**スニチニブ**(スーテント)による治療を受けるが、通常 1 年以内に腫瘍はスニチニブに対しても抵抗性をもち増悪する。このようにイマチニブとスニチニブの両方に抵抗性を有する GIST 患者には他の標準治療の選択肢がない。

以前の第 2 相試験の結果に基づき、ダナファーマー癌研究所の Dr. George D. Demetri 氏は、転移あるいは手術不能な GIST を有し、イマチニブおよびスニチニブ

による治療を受けていた患者においてレゴラフェニブをプラセボと比較した。複数のキナーゼを阻害するレゴラフェニブは 9 月に転移大腸癌の治療薬として承認された。

今回のランダム化プラセボ対照第 3 相試験には、進行した GIST 患者 199 人が参加した。そのうち 133 人はレゴラフェニブ群に、66 人はプラセボ群にランダムに割り付けられた。レゴラフェニブ投与を受けた患者は増悪せずに生存し、その期間の中央値はプラセボ投与を受けた患者の 0.9 カ月に対し、レゴラフェニブ群は 4.8 カ月であった。全生存期間については最初にレゴラフェニブの投与を受けた患者と、最初にプラセボの投与を受けた患者との間に差はなかった。しかしながら著者らは、この結果はクロスオーバーの影響を受けていると示唆する。すなわちプラセボ群の 85%は疾患が増悪した後レゴラフェニブ投与に切り替えられたのである。

レゴラフェニブを投与された全ての患者に有害事象が発現した。対照群の 14%に対し、レゴラフェニブ群では 60%を超える患者が薬剤関連の重篤な有害事象を報告した。

「イマチニブおよびスニチニブの治療が無効となった患者に常にこの薬を使用するという考えには説得力がある」と付随論説の著者は記述した。Demetri 氏は次のように述べた。「2000 年以前は一様に治療不能であっ

た疾患に対処できる 3 番目の分子標的薬を開発してきたことは励みとなる」。

本薬剤の製造元である Bayer Healthcare Pharmaceuticals 社は、GIST 治療薬としてレゴラフェニブを FDA(米国食品医薬品局)に申請した。

この試験は Bayer HealthCare Pharmaceuticals および NCI から部分的に資金援助を受けている(NCI 消化器癌 SPORE 助成金 1P50CA127003-05)。

## ◆両側乳房切除が増加する理由を探索する研究

一方の乳房に癌が発見されて両側の乳房切除術を受けた女性の約 75%が、健側(対側)の乳房に新たな癌を発症するリスクが低いにもかかわらずこの選択をしていたことを示す、集団ベース研究の新たな結果が発表された。癌の再発への心配が大きいほど、予防的対側乳房切除術(CPM)と呼ばれる、癌に罹患していない側の乳房の切除につながっている。

11 月 30 日、サンディエゴで開催された米国臨床腫瘍学会(ASCO)の医療の質シンポジウムで、ミシガン大学の Dr. Sarah Hawley 氏が患者へのアンケートと SEER 癌登録データの解析から得られた結果を発表した。

健側の乳房に新たな乳癌を発症するリスクが増大することで知られる臨床的危険因子として、BRCA1/BRCA2 遺伝子変異や乳癌または卵巣癌の強い家族歴があるが、このような危険因子を持つ女性は乳癌と診断された患者のごく一部である。しかし、過去の SEER データ解析を含む複数の研究で、米国で CPM を受ける乳癌患者の割合が増加していることが示されている。

CPM を選択する理由を解明するために、Hawley 氏は、デトロイトとロサンジェルスで SEER 登録データに基づいて、乳癌と診断された人種や民族の多様な女性約 1,500 人を対象に調査を実施した。乳房切除術を受けた女性 564 人のうち、107 人が CPM を受けた。残りの女性は乳房温存術を受けている。

この 2 つのグループの回答を比較すると、再発について「非常に心配である」と回答した女性では、「やや心配である」または「まったく心配でない」と回答した女性に比べ、CPM を受けていた人が約 2 倍であった。

また、BRCA1 または BRCA2 遺伝子変異の検査結果が陽性の場合には陰性の約 10 倍が、第一度近親者に 2 人以上の乳癌患者がいる場合は乳癌の強い家族歴を持たない場合の約 4.5 倍が CPM を受けていた。CPM によって、これらの臨床的危険因子を持つ女性で健側の乳房に新たな乳癌を発症するリスクは低下するものの、原発癌の再発リスクが低下することは証明されていない。

「この結果は、多くの女性が実際には必要のない両側の乳房切除を選択していることを示唆している」と Hawley 氏は述べている。「CPM がどのようなリスクと利益をもたらすのか、またもたらさないのかを、選択する女性が十分かつ明確に理解しているかどうかを確認したい。何を選ぶかは個人の決断であるが、十分な情報を得た上で決めるべきである」。

Hawley 氏らは引き続き調査データを解析中であるが、なぜ女性たちが CPM を選ぶのか、考えられるこのほかの理由はまだわかっていない。

ASCO のシンポジウムで、11 月 30 日の記者会見の進行役をつとめた、ノースウエスタン大学腫瘍学研究者の Dr. Jyoti Patel 氏は、「この研究は、予防的乳房切除を受けるかどうかの決定において、患者とどのようにコミュニケーションをとるか再検討すべきであることを示唆している」と述べている。

この研究は、NCI から研究助成を受けた(CA088370、CA109696)。

追加情報:「[増加する予防的両側乳房切除への懸念](#)」

## ◆高用量の乳癌治療薬(フルベストラント)が生存期間を延長

高用量のフルベストラント (Faslodex) を投与された進行乳癌女性は、低用量を投与された女性より生存期間が延長することが、大規模臨床試験の最新の結果から示された。高用量の 500 mg はすでに 10 年間臨床で使用されているが、新たな試験結果により一部の女性の生存期間に有益性をもたらす証拠が示された。

CONFIRM と呼ばれるこの試験では、**タモキシフェン** (ノルバデックス) などによる内分泌療法の治療歴があり、乳癌が再発または進行した、閉経後の転移性 ER 陽性乳癌女性を対象に 2 種類の用量のフルベストラントを投与した。フルベストラント 500 mg を投与された女性の生存期間の中央値は 26.4 カ月、250 mg では 22.3 カ月で、4 カ月以上の統計的有意差があった。

この結果は、12 月 5 日、SABCS で発表された。

この国際試験には 700 人以上の女性が登録され、フルベストラント 500 mg 投与群と 250 mg 投与群にランダムに割り付けられた。250 mg は 2002 年、最初に米国食品医薬品局 (FDA) に承認された用量である。

FDA は、無増悪生存期間が統計的に有意に改善することを示した CONFIRM 試験の**最初の結果**に基づいて、2010 年に 500 mg の用量を承認した。高用量群では全生存期間も改善したが、その時点での差は統計的に有意ではなかった。

長期の追跡によって、全生存期間の有益性が統計的に有意になった。しかし、イタリア、プラート病院の試験責任医師 Dr. Angelo Di Leo 氏は SABCS の記者会見で、全生存期間は事前に計画されていなかった探索的解析の結果であるとして注意を促した。

たとえそうであっても、最初の解析結果と最新の解析結果を比較すると、2 つの解析結果には「完全に一貫性があり」、フルベストラント「500 mg を投与された群で、生存期間を延長するという同じ結論に達している」と同氏は続けた。

有害な副作用の発生率は、高用量のフルベストラントを投与された群 (8.9%) で、250 mg 投与群 (6.7%) より若干高かったが、統計的に有意な差ではなかった。

FDA による 2010 年の承認後、用量 500 mg がこの患者群の標準的な治療用量となった。「したがって、この試験は現在の治療法を変えるものではない」とジョージタウン大学ロンバルディ総合がんセンターの Dr. Claudine Isaacs 氏はいう。「しかし、この用量にさらに裏付けを与え、生存期間に有益性をもたらすことを示唆している」。

## ◆非侵襲的な腎臓癌検査により外科手術の必要性が減少

最近の研究によると、陽電子放射断層撮影/コンピュータ断層撮影 (PET/CT) に新しい放射性トレーサー薬を用いると、腎臓癌で最も多いタイプの腎明細胞癌 (ccRCC) を正確に検出できるかもしれない。14 の医療施設で実施された非盲検**試験**が 12 月 3 日付 *Journal of Clinical Oncology* 誌で発表された。

「(私たちが知る限りでは) この試験は悪性腫瘍を検出する分子イメージングバイオマーカーの臨床現場における初めての検証となる」と研究者らは記した。

研究者らは、腎臓に腫瘍を有し腎切除 (腎摘出術) を予定されている患者 195 人における 2 種類の画像法を比較した。すなわちヨード  $^{124}\text{I}$  ( $^{124}\text{I}$ )-ギレンツキシマブ (girentuximab) を用いた PET/CT 画像と、造影 CT (CECT) による画像の 2 種類である。 $^{124}\text{I}$ -ギレンツキシマブは、ほとんどの ccRCC 細胞の表面にみられる抗原に結合する。

コロンビア大学医療センターの Dr. Chaitanya Divgi 氏が率いる研究者らは、 $^{124}\text{I}$ -ギレンツキシマブを用いた PET/CT 検査は CECT 検査よりも感度が高く (平均感度: 86.2% 対 75.5%)、ccRCC 腫瘍を検出する特異度も高かった (平均特異度: 85.9% 対 46.8%)。

本結果が追加の試験で確認され、米国食品医薬品局 (FDA) から承認を受けた場合は、この新しい画像診断法により、癌と疑われる腎臓腫瘍を評価するために現在用いられている針生検や腎摘出術といったより侵襲性の高い手法を使う必要性を減らせるかもしれない。 $^{124}\text{I}$ -ギレンツキシマブ PET/CT 診断は、医師が患者への最良の治療法を決めるために役立ち、また虚弱な人、高齢者あるいは他の健康状態のために手術にリスクを伴う人にとっても特定の恩恵をもたらす可能性があると、研究者らは述べた。

## ■薬剤抵抗性の白血病に期待される治験薬ポナチニブ

ポナチニブ[ponatinib]という治験薬が、他の薬剤に抵抗性になった慢性骨髄性白血病(CML)患者の新しい治療選択肢となるかもしれないと、アトランタで行われた米国血液学会(ASH) **年次総会**で日曜日に発表された。現在の治療に抵抗性の、一部の急性リンパ性白血病(ALL)患者にもポナチニブが有効である可能性がある。

ポナチニブは変異を持たない BCR-ABL 融合タンパクだけでなく、薬剤抵抗性に関わる変異をもつ多くの種類の BCR-ABL タンパクも阻害するように設計された。このタンパクはフィラデルフィア染色体という遺伝子異常により作られ、CML の特徴である白血球の過剰産生を促進する。

「ポナチニブは薬剤抵抗性のために治療選択肢がなくなった患者に対する治療として非常に良いでしょう」と試験責任医師の一人であり、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Jorge Cortes 氏は述べた。「われわれの試験において、この薬剤は常に高い奏効率を示しました。その中には強力な前治療を受けた患者も含まれます」。

この知見は、再発あるいは治療抵抗性 CML または BCR-ABL を発現するフィラデルフィア染色体陽性 ALL 患者約 500 人が参加する現在進行中の第 2 相臨床試験から得られたものである。患者の 90%は以前に少なくとも 2 種類の BCR-ABL 阻害剤(**イマチニブ**[グリベック]、**ダサチニブ**[スプリセル]、**ニロチニブ**[タシグナ]など)を投与されていた。

これらの薬剤に対する抵抗性はしばしば BCR-ABL タンパクの変異に起因している。ポナチニブは化学的構造の特徴により、CML 患者の約 20%で認められる T315I を含む既知の BCR-ABL の変異全てに対して効果があるようである。

### 一致する結果

全体で見れば、この新たな結果は同じ研究者らによって最近行われた第 1 相試験結果と矛盾しないものであった。その **試験**は *New England Journal of Medicine*(*NEJM*)誌 11 月 29 日号で発表されたが、65 人の CML 患者と 5 人のフィラデルフィア染色体陽性 ALL 患者を含む 81 人の治療抵抗性の血液癌患者が参加した。

両試験において、1 日 1 錠服用するポナチニブによる治療中は、完全な血液学的効果(全ての血球数が正常)を認めた。さらに重要なことに、多くの患者で完全な細胞遺伝学的効果(フィラデルフィア染色体を持つ細胞が検出されない)が認められたと研究者らは述べた。

「第 1 相試験の間、現在使用できるとの治療でも病気が進行する患者において効果がみられることに興奮しました。治療困難な患者におけるこの薬剤の効果は本当に特筆すべきことです」と共著者でありユタ大学ハンツマン癌研究所の Dr. Michael Deininger 氏は述べた。

ポナチニブによる副作用には用量依存性の膵臓の炎症があるが、ほとんどの症例でコントロール可能であると研究者らは述べた。他の副作用として発疹があるが、これも多くの場合コントロール可能である。

この結果は「非常に有望」であると、インペリアルカレッジロンドンの Dr. John M. Goldman 氏は *NEJM* 誌の付随 **論説**においてコメントしている。同氏によればポナチニブは「CML を治療する最もよい手段になる可能性がある」第 3 世代チロシンキナーゼ阻害剤である。

### 新しい治療が必要

米国食品医薬品局(FDA)は現在の治療に抵抗性の CML またはフィラデルフィア染色体陽性 ALL に対する治療薬としてポナチニブを審査し、2012 年 12 月 14 日、この適応でポナチニブを **承認**した。

「CML に対する現在の治療はとても効果的であるが、長期的には悪化する患者もいる」と Cortes 氏は述べた。

CML 患者の約 25%は、イマチニブが無効もしくは抵抗性を示すようになる。抵抗性の多くは BCR-ABL タンパクにおける変異によるものであり、イマチニブが結合できなくなる。これらの患者の約半数は第 2 世代 BCR-ABL 阻害剤であるダサチニブやニロチニブで効果が認められる。しかし、導入時にはこれらの阻害剤が有効であった多くの患者は、最終的にはこれらの薬剤に対しても抵抗性になる。

ポナチニブはこれらの弱点を克服するように分子学的にデザインされていたので、臨床的に評価することが魅力的な薬剤でした、と Cortes 氏は説明した。「この薬剤はわれわれが期待したとおりに作用し、とても効果的でした」。

さらに研究を行い、ポナチニブの効果がどれくらい長く続くのか、また長期使用時に毒性があるのかなどを調べる必要がある。一次治療としてのポナチニブの使用に関するデータはない。しかし慢性期 CML と新しく診断された患者において、**ポナチニブとイマチニブを比較**する試験が開始されている。

「ポナチニブが認可されれば、ダサチニブやニロチニブによる治療が奏効しなかった患者に対する非常に効果的な治療がすぐにできるようになるかもしれません」と Deininger 氏は述べた。

ポナチニブは他にも適応疾患があるかもしれない。この薬剤は BCR-ABL に加え KIT、PDGFRA、FGFR1、FLT3 などの多くのチロシンキナーゼを標的とし、これらのタンパクの遺伝子に変異がある腫瘍の治療に役立つかもしれないと Goldman 氏は述べた。

「ポナチニブによって、癌に対する分子標的薬を用いた治療の成功に一步近づくことになるかもしれません」と同氏は結論した。

—Edward R. Winstead

この研究の一部は米国国立衛生研究所により助成を受けている(CA016672)。

#### 【図キャプション訳】

パネル A: ポナチニブ(青色と黄色の球)が標的タンパク(メッシュで表示)の隙間の結合部位にはまり込んでいる。

パネル B: 三つ組の結合部(黄色)はポナチニブ(青色)特有の構造であり、これにより他の BCR-ABL 阻害剤の限界を克服できる。

[ 図 提供 : *New England Journal of Medicine* 誌 ] 【画像原文参照】

## FDA 情報

### ■FDA が進行前立腺癌治療薬アビラテロンの適応を拡大承認

転移を伴う去勢抵抗性前立腺癌の患者において、化学療法前に**酢酸アビラテロン** [ abiraterone acetate ] (商品名 : Zytiga) による治療が可能となった。米国食品医薬品局 (FDA) は、12 月 10 日、アビラテロンの**適応を拡大承認した**。

FDA は当初、2011 年 4 月、**ドセタキセル**による化学療法後に進行がみられた前立腺癌患者への使用に対しアビラテロンを**承認した**。アビラテロンはテストステロンの合成を抑制する経口の錠剤である。

テストステロンは前立腺癌の増殖を促進することから、前立腺癌の進行を遅らせるために、テストステロンの合成を抑制あるいはテストステロンの作用を遮断する薬剤や手術が用いられている。しかし、ほとんどの前立腺癌は、最終的にこれらの治療に対し抵抗性を示すようになる。そういった去勢抵抗性前立腺癌は、たとえテストステロン値が極めて低くても増殖し続ける。アビラテロンは、精巣、副腎、そして前立腺癌の腫瘍組織自体でアンドロゲンが合成されるのを阻害することにより、抵抗性を示す腫瘍を治療するよう設計されている。

適応拡大に関するアビラテロンの安全性と有効性は、化学療法を受けていない進行性の去勢抵抗性前立腺癌患者 1,088 人を対象とした臨床試験により確立された。患者は、アビラテロンまたはプラセボのいずれ

かの投与を受けた(いずれもステロイドである**プレドニゾン**との併用)。

試験は、患者が死亡するまでの期間(全生存期間)と、画像検査により腫瘍増殖が認められなかった期間(画像診断による無増悪生存期間:rPFS)を測定するように計画された。

この試験の中間結果は、*New England Journal of Medicine* 誌 12 月 10 日号で発表された。FDA のニュースリリースに引用された最新解析によると、アビラテロン投与群の全生存中央値が 35.3 カ月であったのに対し、プラセボ投与群では 30.1 カ月であった。未発表の最新結果でも、アビラテロンが rPFS を延長することが示された。プラセボ群の rPFS の中央値は 8.3 カ月であり、まだアビラテロンの rPFS 中央値に達していない。

報告されたうち最も頻度の高かった副作用には、疲労、関節の腫脹または違和感、体液貯留による腫脹、ほてり、下痢、嘔吐、咳、高血圧、息切れ、尿路感染症、挫傷などがあった。

最も多くみられた検査値異常は、赤血球数減少、アルカリホスタファーゼ値の上昇(他の重篤な医学的問題の徴候である可能性がある)、血中脂肪酸、血糖値、肝酵素値の上昇や、血中のリンパ球、リン酸値、カリウム値の減少などであった。

### ■FDA が稀な甲状腺癌の治療薬カボザンチニブを承認

FDA は、体の他の部位に転移した甲状腺髄様癌の治療薬としてカボザンチニブ [ cabozantinib ] (商品名 : Cometriq) を**承認した**。

甲状腺髄様癌は稀な種類の甲状腺癌である。この癌は、血中のカルシウム濃度を正常に維持するカルシトニンというホルモンを産生する甲状腺細胞から発生す



る。カボザンチニブはキナーゼ阻害薬で、髄様癌細胞の発生や増殖に關与する異常なキナーゼタンパク質を遮断する。

「今回と 2011 年 4 月の(バンデタニブの)承認以前は、この稀で治療が難しい癌に罹った患者にとっての治療法の選択肢は限られていました」と FDA 医薬品評価研究センター血液腫瘍製品室長である Dr. Richard Pazdur 氏はニュースリリースで述べた。

カボザンチニブの安全性と有効性は、甲状腺髄様癌患者 330 人を対象とした臨床試験によって確立された。カボザンチニブで治療を受けた患者は、癌の進行なく生存期間が延長され、一部の患者では腫瘍の縮小が認められた。

カボザンチニブが投与された患者の無増悪生存期間の中央値は 11.2 カ月だったのに対し、プラセボが投与された患者の中央値は 4 カ月であった。カボザンチ

ニブ治療群のうち 27%に腫瘍の縮小がみられ、中央値約 15 カ月の間その反応が継続したのに対し、プラセボ投与群ではどの患者においても腫瘍の縮小はみられなかった。カボザンチニブによる治療では患者の生存期間延長は認められなかった。

本薬剤は、使用により一部の患者で大腸に重篤かつ致死的な出血、穿孔、瘻孔が生じたことについて、枠組み警告を表示し、患者および医療従事者に対して注意喚起を行うことを条件に承認された。

最も頻度の高かった副作用には、下痢、口腔の炎症あるいは痛み、手足症候群、悪心、疲労、高血圧の発症あるいは悪化、腹痛、便秘などがあつた。最も多くみられた検査値異常は、肝酵素の上昇、カルシウム値およびリン値の低下、白血球および血小板の減少などであつた。

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆スポットライト

「比較腫瘍学: 犬はいろいろな意味で人間の最良の友」

(CCR Connections 掲載記事より)

NCI 癌研究センター比較腫瘍学プログラムが出資する比較腫瘍学臨床試験コンソーシアムは全米の獣医科大学 20 校と提携して、癌と診断されたペットの犬で臨床試験を行い、人間に対する新治療法開発や創薬研究への応用を目指している。犬の癌は遺伝学的にも生物学的にもヒトの癌との類似性が高く、犬は人間より短命で癌の進行も速いため試験評価がしやすいと同時に、ペットにも最先端の治療を施せるなどの利点がある。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121112/page5>

### ◆注目の臨床試験

「ハイリスクくすぶり型骨髄腫患者の治療」

無症候性ハイリスクくすぶり型多発性骨髄腫の患者におけるレナリドミド対観察のみの第 III 相ランダム化試験 (ECOG-E3A06)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121112/page6>

### ◆癌研究者プロフィール

「Dr. Titia de Lange: テロメアの作用と癌」

ロックフェラー大学アンダーソン癌研究センター所長 Dr. Titia de Lange のテロメア研究の原点は、16 歳の時、新聞で見た染色体の電子顕微鏡写真。DNA 操作、遺伝子クローニング、癌におけるゲノム不安定性と研究を進めるうち、テロメア研究に傾倒していった。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121112/page7>

### ◆その他の情報【原文】

「オバマ大統領、米国癌研究諮問委員会(NCAB)の新メンバーを任命」

「NCI、臨床研究者リーダーシップ賞受賞者 12 名を発表」

---

「米国癌研究諮問委員会(NCAB)、11月28、29日の会合でNCI資金提供パターン、各種プログラム最新状況について協議」

子宮頸癌予防のため、ヒト・パピローマウイルスワクチンの接種率を上げる必要性も紹介された。

「NCI2012年度予算案をオンラインで発表」

米国大統領と議会に提出される *The National Cancer Program: Managing the Nation's Research Portfolio* には、NCIの年間計画、予算案、癌研究概要をはじめ、NCIの癌研究プログラム、さまざまな癌に対する各種戦略とその進捗状況などが記載されている。

「NCIの電子ブックが携帯サイトで利用可能に」

NCIの患者向け教育出版物が携帯サイト [m.cancer.gov](http://m.cancer.gov) からスマートフォン、タブレット、電子ブックリーダーでダウンロード、閲覧できるようになった。

「NCIの格差研究年間報告書を発行」

NCIのCenter to Reduce Cancer Health Disparities(CRCHD:癌治療に関する格差縮小を目指すセンター)が2011年度年間報告書を発行。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121112/page9>

---

『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12月11日号

★メルマガ登録 <http://www.mag2.com/m/0000232914.html>

監修者名(記事順): 上野直人(乳癌、幹細胞移植・細胞療法/MD アンダーソンがんセンター)

原文堅(乳癌/四国がんセンター)

東光久(血液癌・腫瘍内科領域担当/天理よろづ相談所病院)

吉原 哲(血液内科・造血幹細胞移植/兵庫医科大学病院)

榎本 裕(泌尿器科/東京大学医学部附属病院)

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