

第141回日本医学会シンポジウム

がん分子標的治療の進歩

期日 平成23年12月8日（木）

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

第141回日本医学会シンポジウム

がん分子標的治療の進歩

日時：平成23年12月8日(木) 13:00~17:00

場所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121 FAX 03-3942-6517

13:00 開会の挨拶 高久史磨 (日本医学会長)

13:10 序論：がん分子標的治療とは 前原喜彦
(日本癌治療学会/九州大学大学院 消化器・総合外科)

I. がん分子標的治療と関連学会の役割

(座長) 前原喜彦
(日本癌治療学会/九州大学大学院 消化器・総合外科)

13:15 1. 分子標的治療法開発における基礎研究の役割
野田哲生
(日本癌学会/(公財)がん研究会)

13:25 2. がん薬物療法専門医の役割
田村和夫
(日本臨床腫瘍学会/福岡大学
腫瘍・血液・感染症内科学)

13:35 3. がん分子標的治療とがん診療ガイドライン
前原喜彦
(日本癌治療学会/九州大学大学院
消化器・総合外科)

II. 基礎研究からがん分子標的治療へ

(座長) 野田哲生 (日本癌学会/(公財)がん研究会)

13:45 1. がん分子標的の探索から治療薬開発への展開とその現状
藤田直也
(公財)がん研究会がん化学療法センター
基礎研究部)

14:05 2. がん分子標的治療の効果とバイオマーカー探索

西尾和人
(近畿大学 ゲノム生物学)

Ⅲ. がん分子標的治療時代のがん臨床

(座長) 田村和夫
(日本臨床腫瘍学会/福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科学)

14:25 1. 血液がんにおける分子標的治療の開発と臨床

照井康仁
(がん研有明病院 化学療法科・血液腫瘍科)

14:45 2. 肺がんの分子標的治療

光富徹哉
(愛知県がんセンター中央病院 呼吸器外科部)

15:05 3. 消化器がん薬物療法における分子標的治療薬の位置づけ

吉野孝之
(国立がん研究センター東病院
消化管腫瘍科・消化管内科)

15:25 4. 分子標的治療と保険診療の問題点

古瀬純司
(杏林大学 内科学腫瘍内科)

15:45 休 憩

16:00 総合討論

(司会) 前原喜彦
(日本癌治療学会/九州大学大学院 消化器・総合外科)
野田哲生
(日本癌学会/(公財)がん研究会)
田村和夫
(日本臨床腫瘍学会/福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科学)

16:55 閉会の挨拶

門田守人(日本医学会副会長)

17:00 終了

第141回日本医学会シンポジウム組織委員

前原喜彦 野田哲生 田村和夫

I. がん分子標的治療と関連学会の役割

1. 分子標的治療法開発における基礎研究の役割

野田 哲生

日本癌学会理事長/(公財)がん研究会常務理事・がん研究所所長

20世紀のがん研究により、発がんの分子機構が明らかになり、その成果をもとに開発された分子標的薬が、実際にヒトがんの治療に高い有効性を示したことは、がんの基礎研究により積み重ねられた知見が正しいことを証明するものであった。その結果、今や、がんの薬物療法は分子標的薬の時代を迎えている。がんの基礎研究は、今後も、がん発生・進展の分子機構を明らかにし、優れた分子標的を開発研究者に提供することにより、がん分子標的薬の開発に大きく貢献することが期待されている。特に、20世紀のがん研究が「細胞の病気としてのがん」を主な解析対象として進展したのに対して、21世紀のがん研究は「個体の病気としてのがん」を解析対象としており、現在、がんの微小環境や幹細胞の解析

により得られている数々の分子標的は、今後のヒトがん根治療法確立の道を拓くと期待される。

一方、近年、上市されるがん分子標的薬は、その殆どが国外で開発されたものであるという事実があり、加えて、世界的に見ても、がんに関する新たな知見は次々と得られているにも関わらず、がんの分子標的薬時代の幕開けとなったチロシンキナーゼ阻害薬の有効性を再現するような新規分子標的薬が、なかなかがん患者さんの手元に届いていない、という懸念を持つ研究者がいることも事実である。このため、現在、国内のがん研究者、特にアカデミアにおけるがん研究者には、こうした懸念を打ち消し、さらに有効な分子標的薬開発を加速させる取り組みが求められている。

2. がん薬物療法専門医の役割

田村 和夫

日本臨床腫瘍学会理事長/福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科学教授

日本臨床腫瘍学会(JSMO)は、これまで586名のがん薬物療法専門医(以下専門医)を認定してきた、腫瘍外科医、放射線腫瘍医が局所の治療を対象としているのに対し、専門医はがん薬物療法を中心に全身的ながん治療を担当する。しかし、単に抗がん薬を投与するだけでなく、基本的な腫瘍学全般を理解した上で、それを臨床の場に応用する。すなわち悪性腫瘍の診断、悪性度の確定、病期決定、予後判定、患者・家族と治療法の決定、がん化学療法、緩和医療を他の関連科やサービスと連携し、チームを組んで専門医が中心となって全身的ケアを行う。

その背景には、日本人の2人に1人ががんに罹患し、3人に1人ががん死する国民病とも言える現状があり、がんの比較的早期の段階から進行期まで抗がん薬を使用する患者が多く存在している。その結果、進行がんのQOLの改善、生存期間の延長、切除例の治癒率が向上し、有効・安全域と毒性域の幅のせまい抗がん薬を安全で効果的に実施できる専門医が多く必要となった。また、分子生物学の進歩による分子標的治療の臨床導入が加速的に進み、高度の

薬理的・薬理遺伝学的専門知識が要求されてきている。したがって、専門医の基盤は内科で、腫瘍内科医が望ましい。その研修カリキュラムは、欧米の腫瘍学会ESMO/ASCOが作成したGlobal curriculum in medical oncology(J Clin Oncol 22:4616, 2004)を基本としている。専門医の役割、実施すべきことを列挙すると以下のようになる。

1. がん薬物療法に関する十分な基礎的知識(非臨床を含む)がある
2. がんに対する標準的治療が正しく実施できる
3. がん薬物療法に伴う副作用に適正に対処できる
4. 新しい治療法創生のための臨床試験が実施できる
5. 緩和医療・支持療法が出来る
6. がん治療に関するセカンドオピニオンが出来る。説明責任が果たせる
7. チーム医療を実施し、専門医やコメディカルが育成できる
8. 患者教育ができる。精神・社会的側面、倫理、医療経済について説明できる

3. がん分子標的治療とがん診療ガイドライン

前原 喜彦

一般社団法人日本癌治療学会理事長/九州大学大学院 消化器・総合外科教授

がんの分子標的治療はいくつかのがん種で標準的治療となりつつある一方で、ひとつの大規模な臨床試験によってもたらされたエビデンスにより標準治療が大幅に変更されることも稀ではない。さらにその効果や有害事象に人種差が存在すること等、分子標的治療の特有の問題も明らかになってきた。新しくもたらされたエビデンスを正確かつ迅速に、わが国の実情に沿って広く公開することはわが国のがん患者に福音をもたらすことは明らかである。

一方、欧米におけるがん診療ガイドライン策定が国家事業として行われているのに対し、わが国においては学会主導で行われてきた。その結果、希少がん種におけるガイドライン作成の遅れ、ガイドライン作成委員の選定やエビデンスの選択の方法等の作成に関する問題、作成されたガイドラインの評価などの取り組みに格差が生じてい

ることが指摘されている。

一般社団法人日本癌治療学会はがんの撲滅のため、異なる診療科の研究者が横断的な活動を行うわが国最大のがんの基幹学会である。このような立場から平成16年からがん診療ガイドライン委員会を立ち上げ、ガイドラインのインターネットのウェブ上公開を行う一方、ガイドラインの評価等の継続的な活動を行ってきた。ウェブ上に公開されたがん診療ガイドラインへのアクセス数は現在月あたり30,000件以上であり、増加し続けている。このことはガイドラインが会員や医師のみならず、国民一般にとっても重要な情報発信源となっている証である。

本講演においてはがんの分子標的治療がもたらしたがんの診療の変革とわが国のがん診療ガイドラインの在り方につき明らかにしたい。

II. 基礎研究からがん分子標的治療へ

1. がん分子標的の探索から治療薬開発への展開とその現状

藤田 直也

(公財)がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部部长

1990年代から、がんの特徴的な分子(これをがん分子標的と呼ぶ)を同定し、その機能解析を通じてがん分子標的の特異的な治療法(がん分子標的治療)を創製しようという研究が精力的に進められてきた。その成果として、既に多くのがん分子標的治療薬が臨床応用され劇的な治療効果をあげている。がん分子標的治療薬は従来の細胞毒性を指標に選択されてきた抗がん剤をベースとするがん化学療法概念を変えつつあり、これからの臨床におけるがん化学療法は、がん分子標的治療薬を中心に進むことは疑いも無い状況となっている。

こうしたがん分子標的治療薬の開発には、まず標的として有望な分子の探索と同定が必要である。次いで、見いだされた分子の詳細な機能解析を進めることで、治療薬開発に値する分子であるかどうかを初めて明確となる。わが国は、こうしたがんの基礎研究に実績があり、がん遺伝子の発見などで多くの基礎的成果を挙げてきた。しかし、これら分子を標的にしたがん分子標的治療薬の開発面では遅れをとっており、近年上市された多くのがん分子標的治療薬

は国外で開発されたものである。そのために、医薬品分野では輸入超過の傾向が続いており、2010年度の統計ではその超過額は1兆1千億円を超え、さらに増加傾向にある。

わが国の基礎研究者が発見・同定したがん分子標的に対して、有効ながん分子標的治療薬を国内で開発していくトランスレーショナルリサーチの重要性が増している。また最近では、がん分子標的治療薬が効かなくなるといった獲得耐性の問題がクローズアップされており、そういった臨床上の問題点を基礎研究者にフィードバックするリバーストランスレーショナルリサーチを介して、耐性機構の解明・耐性克服薬の開発も積極的に進めていく必要性が増している。このようながん分子標的の発見から治療薬開発、さらには耐性克服研究に至るまでの道のりに関して、基礎研究者でもがん分子標的治療薬候補物質の同定まで進めていくことが可能となりつつある現状を、がん転移分子を標的にした治療薬創製を進めている演者の経験も含めて紹介したい。

2. がん分子標的治療の効果とバイオマーカー探索

西尾 和人

近畿大学医学部 ゲノム生物学教授

がんの生物学的特性が明らかになるにつれ、がん細胞に特有の分子を標的にした抗がん薬(分子標的薬)の開発が進められ、現在では、各臓器がんにおいて数多くの分子標的薬が開発されている。バイオマーカーは、分子標的薬の有効性や副作用の有無を見積もるための指標であり、今日の分子標的薬の開発においては、臨床試験段階からバイオマーカーとの組み合わせによる同時開発が進められているものも数多くある。

また、分子標的薬が広まるにつれて、これまでのがん種ごとでの治療体系から、がん細胞における分子発現に基づいた癌種横断的な薬物療法の可能性も見えつつある。薬物療法におけるバイオマーカーの重要性は広く認知されているが、実際の臨床現場に使用可能なvalidateされたバイオマーカーはいまだ少ない。一方、オミックス研究とそのテクノロジーの進歩により、様々なバイオマーカー探索がおこなわれるようになってきている。オミックス研究により探索された候補マーカーの臨床応用の過程では、体外診断薬としての承認がひとつのメルクマールとなると思われる。しかし、

その道筋は我が国では必ずしもスムーズではない。バイオバンクの構築が望まれる。

我々は臨床研究の探索的付随的研究として、プロテオーム、糖鎖解析、トランスクリプトームの解析を実施してきている。最近では、分子標的薬の個別化医療のためのバイオマーカーセットの構築とバイオマーカー研究を推進するためのバンキングを始めている。

腫瘍組織を用いたCGH、エクソンアレイ、質量分析計を用いた半網羅的体細胞変異解析等も加え、統合解析することにより新たなマーカーが見出すことも開始している。

血中のリガンド探索において、血中HGFおよびヘパラン硫酸濃度がEGFR-TKIの効果予測因子になることを後ろ向き研究で見出したが、同マーカーを、前向き試験、層別化試験を経て臨床応用するための具体的な方法を検討している。

本発表ではこのような多施設臨床試験におけるバイオマーカー研究とその課題について報告する。

Ⅲ. がん分子標的治療時代のがん臨床

1. 血液がんにおける分子標的治療の開発と臨床

照井 康仁

がん研有明病院 化学療法科・血液腫瘍科 血液腫瘍担当部長

血液がんにおいて分子標的治療薬の進歩は目覚ましい。2000年に承認された、B細胞性リンパ腫のCD20分子に対する抗体医薬リツキシマブはB細胞性リンパ腫の治療概念と予後を大きく変え、リンパ腫治療に大きな革命を起こし、CD20陽性B細胞リンパ腫患者に多大な恩恵を与えてきた。慢性骨髄性白血病のbcr-aclに対するイマチニブは2001年に承認されたが、高い奏効性と生存期間の延長、骨髄移植数の激減をもたらした。骨髄腫の治療では、2006年にプロテアソームを標的としたボルテゾミブが承認され、治癒し難いと考えられてきた疾患に光明を与えた。

現在、第二、第三のリツキシマブ、イマチニブ、ベルケイドの開発が行われ、臨床試験が進行している。また、リンパ腫の分

野では、新規標的分子である細胞表面抗原CD4, CD22, CD30, CD52, CCR4に対する抗体医薬が開発され、抗体医薬の効果改善のための脱フコース化によるADCC活性の亢進や抗がん剤および放射性同位元素の抱合による殺傷効果増強などのバイオテクノロジーの開発も試みられている。しかしながら、B細胞系腫瘍に対してT細胞系腫瘍での分子標的薬の開発が遅れているのが現状である。

血液がんにおける様々な分子標的薬の開発が進む中、分子標的治療は、いかに完全奏効率を向上させ、奏効した状態をいかに維持させていくかという薬剤効果の質を追求する次のステージへと移行してきている。

2. 肺がんの分子標的治療

光 富 徹 哉

愛知県がんセンター中央病院副院長/呼吸器外科部部長

肺がんは年間70,000名近くの日本人の命を奪っており、依然として癌死亡原因の一位であり続けている。肺がんが難治である理由は、転移傾向が高いのにそれに対して十分有効な薬物がないためである。しかし、近年の上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の臨床導入は肺がんの診療の様相を一変させた。2004年春、肺がんの一部の症例にEGFR遺伝子の突然変異があることが発見され、このような症例でEGFR-TKIの劇的な奏効が期待できることが報告された。このような肺がんの生存はEGFR経路に強く依存しており(oncogene addiction), EGFRが阻害されると容易に細胞死がもたらされる。わが国発の二つの第III相試験(NEJ002, WJTOG3405)は、EGFR変異を有する肺がんにおける、これまでの標準治療であったプラチナ二剤治療に対してのEGFR-TKIの優位性を証明した。このような結果をう

けて2010年改訂された日本肺癌学会のガイドラインでは薬物治療選択のためにまずEGFR遺伝子検査を行うことが推奨されている。肺がんの遺伝子型(genotype)による個別化医療の実地臨床への取り込みの嚆矢となったわけである。2007年には自治医大のグループがALK遺伝子転座が新たな肺がんのaddicted oncogeneであることを発見した。ALK阻害剤による治療開発はめざましい速さで進捗し、2010年には第II相試験の結果が報告され、2012年には承認が得られる見通しである。さらに新規のoncogene addictionを見出して治療に応用しようとする研究がすすんでおり、肺腺がんではHER2変異, MET増幅, 扁平上皮がんではDDR2変異, FGFR1増幅などが治療標的として期待されている。本シンポジウムではこのようなaddicted oncogeneを薬理的に阻害する戦略を中心に肺がんの分子標的治療について論じたい。

3. 消化器がん薬物療法における分子標的治療薬の位置づけ

吉野 孝之

国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科・消化管内科医長

消化管がんに対する分子標的薬は、大腸がん領域において2004年以降臨床応用され、本邦では2007年4月にベバシズマブ(アバスチン[®])、2008年7月にセツキシマブ(アービタックス[®])、2010年4月にパニツムマブ(ベクティビックス[®])が承認された。また、胃がん領域においてもHER2陽性胃がんに対するトラスツズマブ(ハーセプチン[®])の有効性が報告され、2011年4月に承認された。現在、消化管がん領域では様々な分子標的薬の臨床試験が行われており、次々と新しい分子標的薬が実地臨床に導入されてくるものと予想される。

1. 大腸がんに対する分子標的薬

1.)ベバシズマブ

ベバシズマブはvascular endothelial growth factor(VEGF)に対するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGFによる血管新生のシグナルを阻害する。直接的な腫瘍血管新生阻害作用に加え、腫瘍血管透過性を改善させ腫瘍内間質圧を下げる事で抗がん剤の腫瘍内移行を容易にする。

最初にベバシズマブの有効性を示したのは、進行・再発大腸がんに対する1次治療として、IFL療法(CPT-11と急速静注の5-

FU併用療法)へのベバシズマブ併用の上乗せ効果が検証された。FOLFIRI療法、FOLFOX/XELOX療法との併用効果も検討され、1次治療、2次治療のいずれかにおいて併用が推奨される。

2.)セツキシマブ、パニツムマブ

セツキシマブは、epidermal growth factor receptor(EGFR)を標的とするヒト-マウスキメラIgG1モノクローナル抗体である。一方、パニツムマブは完全ヒトIgG2モノクローナル抗体である。

KRAS遺伝子変異が負の効果予測因子である事が確立し、各種ガイドラインでもKRAS野生型に限定して抗EGFR抗体の投与を推奨している。

2. 胃がんに対する分子標的薬

トラスツズマブはHER2を標的とする抗HER2ヒト化モノクローナル抗体である。HER2陽性の進行・再発胃癌に対する、1次治療としてのFP/XP療法へのトラスツマブの上乗せ効果を検討した試験から、有効性が確立した。本邦では2011年にHER2陽性の切除不能・再発胃がんに対するトラスツズマブが承認され、臨床導入されている。

4. 分子標的治療と保険診療の問題点

古瀬 純司

杏林大学医学部 内科学腫瘍内科教授

がん治療において薬物療法は、進行がんの治療、放射線療法との併用、さらに切除後の補助療法など大きな役割を果たしている。最近ではがんの分子生物学の進歩に伴い、多くの分子標的薬が開発されてきた。いまや新たに開発されるほとんどの薬剤が分子標的薬である。分子標的薬はターゲットとなる分子生物学的特性が明らかであり、標的分子がない腫瘍や病態は適応にならない。つまり、分子標的薬の登場により、がん薬物療法は各々の分子生物学的特性に応じた個別化治療の方向に向かっている。しかし、分子標的治療の導入により、さまざまな問題点や課題も生じてきている。そのひとつが医療コストや保険診療上の問題である。分子標的治療薬は膨大な開発費から一般に極めて高額である。高額医療に対

する施策として、高額療養費制度や高額療養費の融資制度などが設けられているが、それでも医療負担から治療を断念する患者さんも少なくない。病院側も高度ながん薬物療法を実施する病院はほとんどが入院診断群分類別包括払制度方式(DPC)を採用しており、入院での高額な薬物療法はほとんどがコスト割れ(赤字)での治療という問題を抱えている。そのため、標準治療と位置付けられた治療でも導入できない、あるいは入院期間の無駄な延長など、無理な診療にならざるを得ない状況も生じている。分子標的治療の最適な対象を明らかにし、適切な適応を確立するとともに、現状に見合った抜本的な保険診療制度の見直しが必要である。

総合討論

(司会) 前原喜彦

日本癌治療学会理事長/九州大学大学院 消化器・総合外科教授

野田哲生

日本癌学会理事長/(公財)がん研究会常務理事・がん研究所所長

田村和夫

日本臨床腫瘍学会理事長/福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科学教授