



がん薬物療法の基本



国立がん研究センター東病院 消化管内科 医長
医薬品開発推進部 部長
坂東 英明



- がん薬物療法の基本的概念
- エビデンスを構築する臨床試験
- 遺伝子パネル検査とprecision medicine



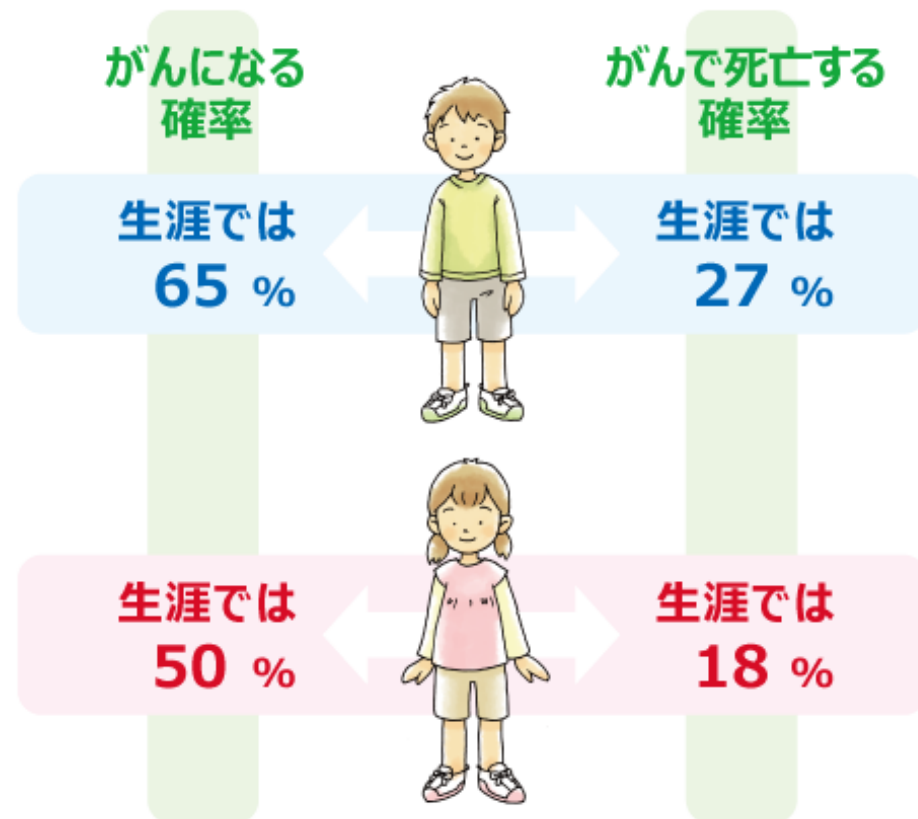
- がん薬物療法の基本的概念
- エビデンスを構築する臨床試験
- 遺伝子パネル検査とprecision medicine

がんという病気について



累積罹患リスク

累積死亡リスク



日本人の2人に1人は一生のうちに何らかのがんにかかる

● 2019年の罹患数が多い部位は順に

	1位	2位	3位	4位	5位
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮
総数	大腸	肺	胃	乳房	前立腺

男性は：前立腺がん、大腸がん、胃がん

女性は：乳がん、大腸がん、肺がん

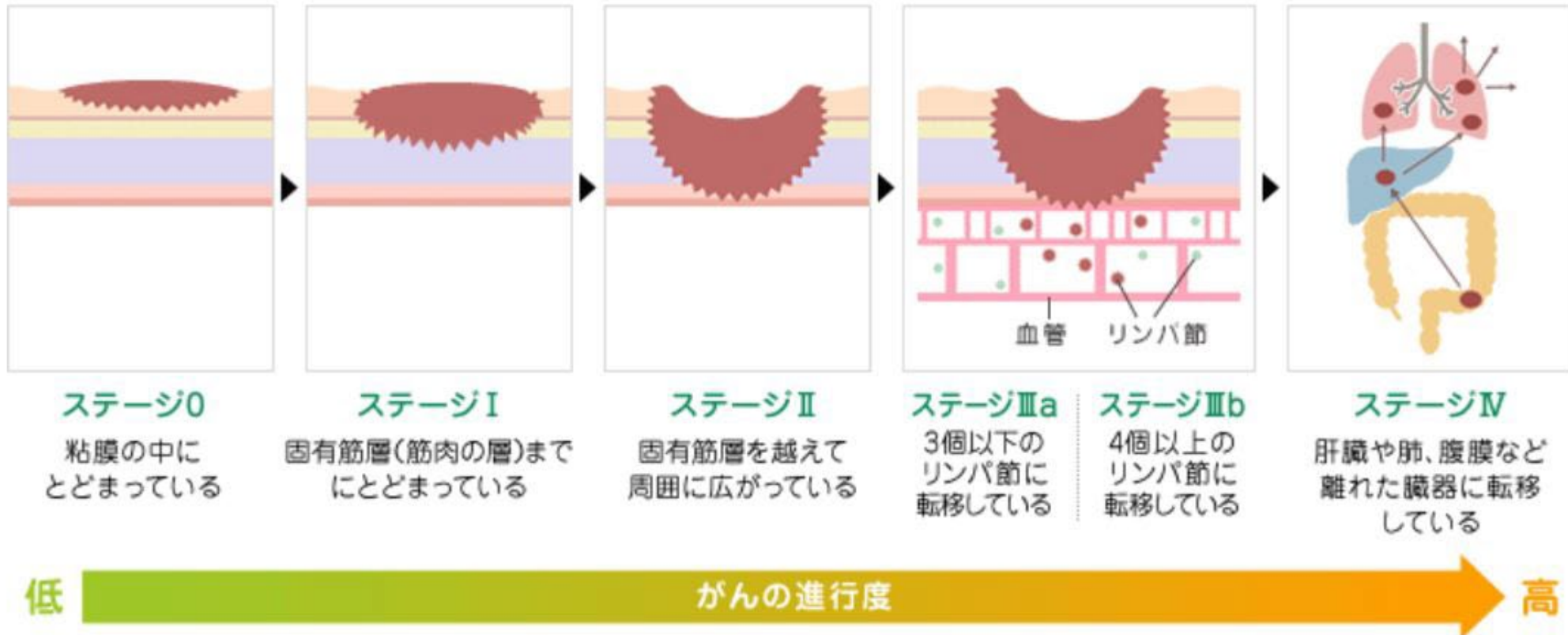
● 2021年の死亡数が多い部位は順に

	1位	2位	3位	4位	5位
男性	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃
総数	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓

男性は：肺がん、大腸がん、胃がん

女性は：大腸がん、肺がん、膵がん

がんの病期：TNM分類（大腸がんの場合）



出典：大腸癌治療ガイドラインの解説（金原出版）

深達度、リンパ節転移の有無、遠隔臓器転移の有無で決まります

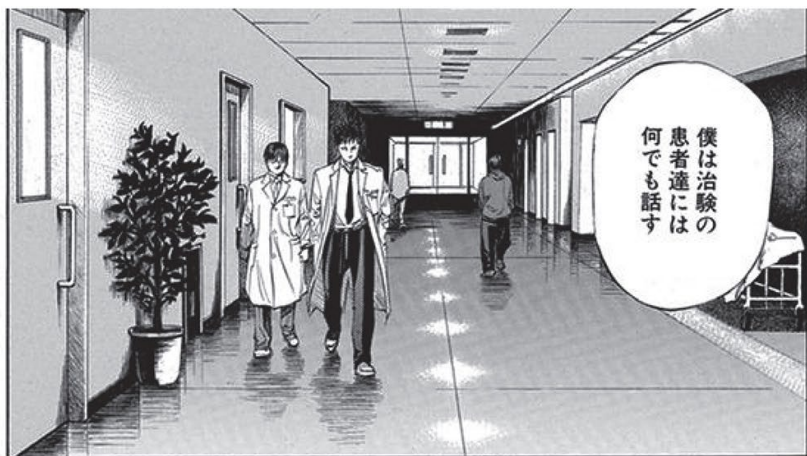
がん薬物療法を行うのは、主にステージ4の患者さんです。

ステージIVの患者さん（一般論）



- 多くの方は手術による切除ができず、根治治療はできない。
- がん薬物療法が第一選択になるが、治療の目標は病気の進行を抑えて、**延命を目指すこと**。
- 高齢者の方が多く、**治療効果と副作用のバランス、患者さんの価値観**も治療において重要。
- がんによる痛みやその他の症状を抱えている方も多く、それらも含めた全人的な対応が重要になる。





対象作品：佐藤秀峰 『ブラックジャックによろしく』
第45話「告知のセオリー」、第46話「笑顔の裏側」より

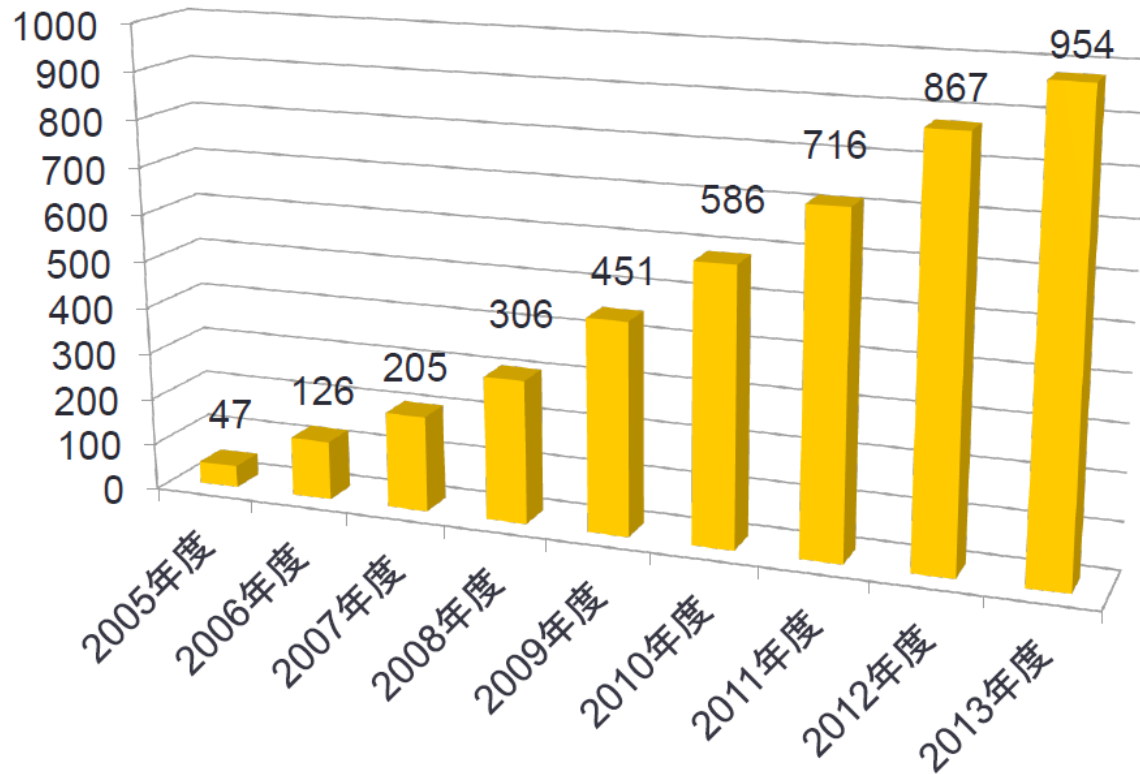


- **がん薬物療法**を学び実践する学問
- 臨床腫瘍学、基礎医学、臨床薬理学等を習得する
- 診療科・職種横断的チームの中でリーダーシップを発揮する
- **科学的な研究手法による臨床試験**を実施し、結果に対する批判的吟味を行い、Evidence based medicine (EBM)を実践する

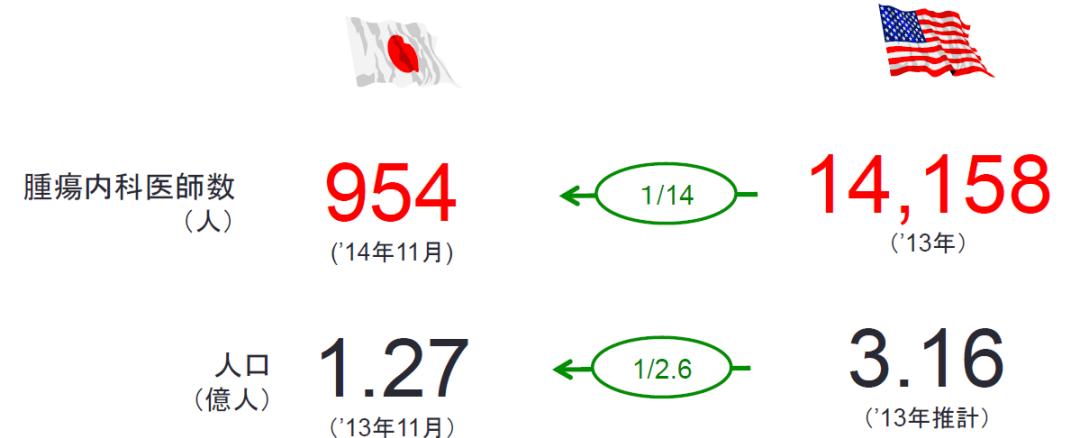


少し前の漫画ですが、残念ながら未だに正しい…。

対象作品：佐藤秀峰 『ブラックジャックによろしく』
第45話「告知のセオリー」、第46話「笑顔の裏側」より



- 腫瘍内科医数の日米比較 -



http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/workforce_information_system_01172014.pdf
<http://www.japan-senmon-i.jp/data/>
<http://quickfacts.census.gov/qfd/states/00000.html>
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.htm>

1,618名 (2023年4月1日現在)

専門家が極めて少ないのが現状です。

化学療法 (Chemotherapy)

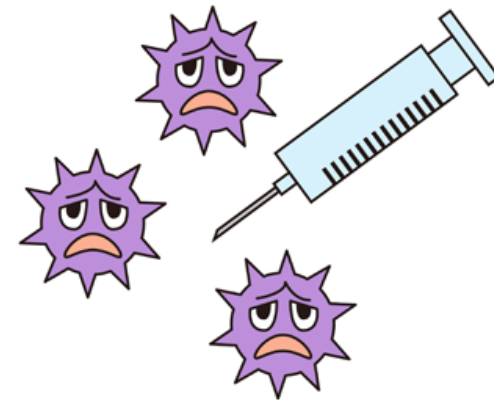


パウル・エールリヒ

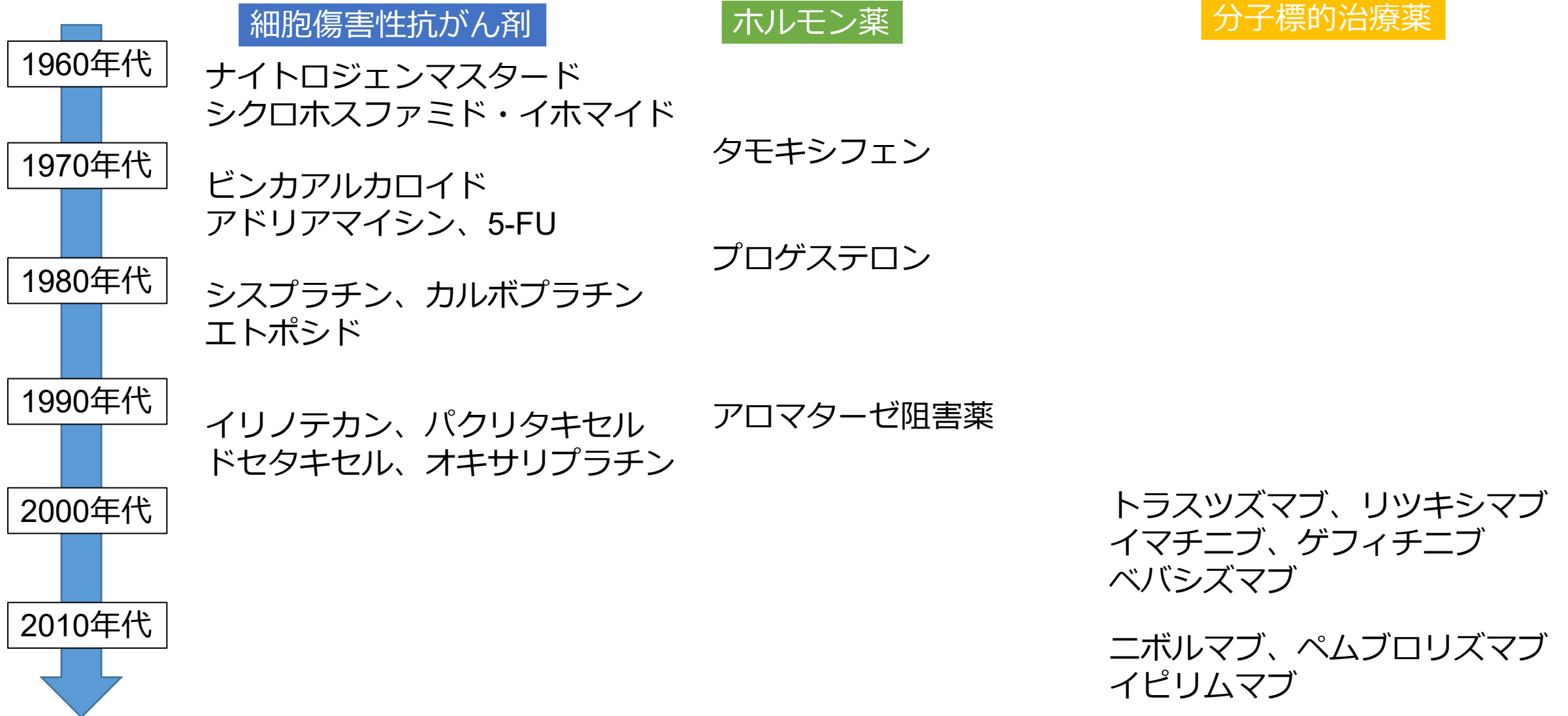
1908年
ノーベル生理学・医学賞
(ドイツの細菌学者・生化学者)

化学療法 (chemotherapy) という用語,
特効薬 (magic bullet) という概念

「宿主に悪影響を与えず病原体を攻撃する」
抗菌療法の特性を『化学療法=魔法の弾丸』
として提唱した.



抗がん剤の歴史

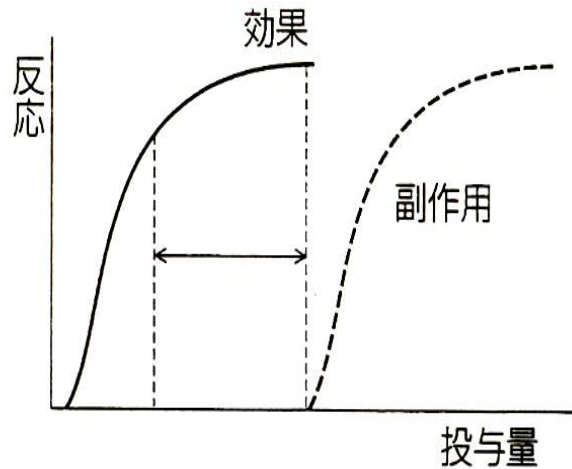


現在の治療開発の主体は、分子標的薬です。

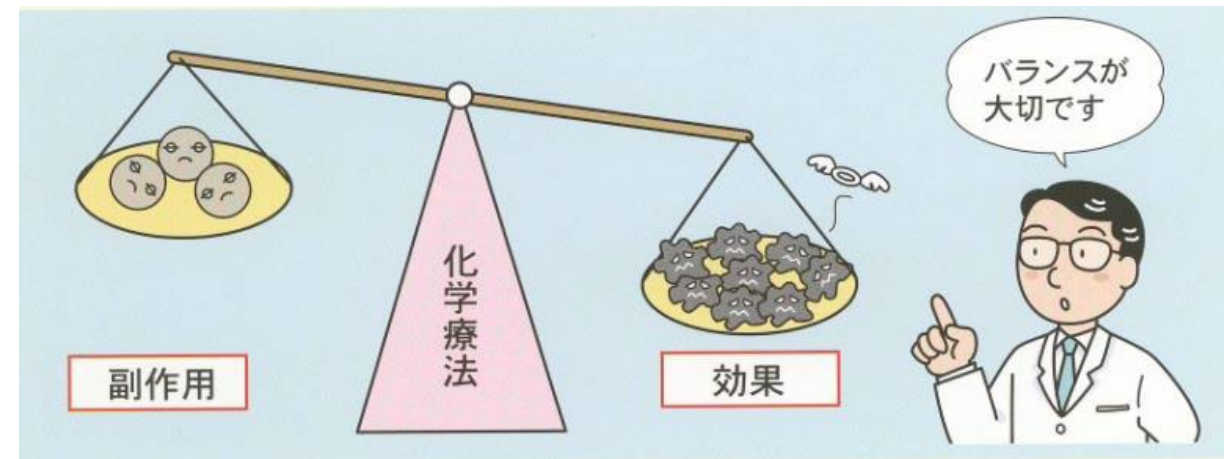
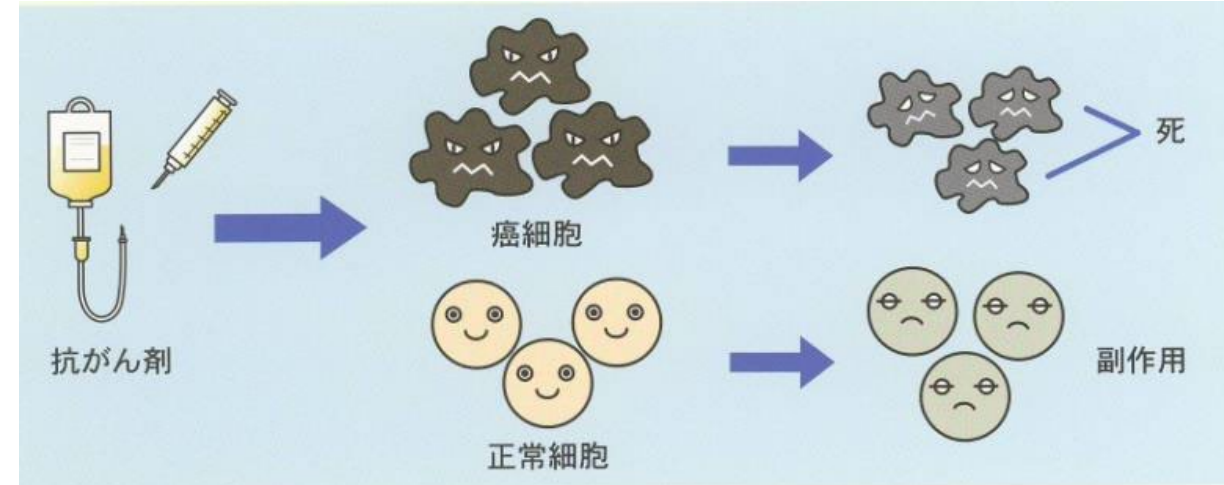
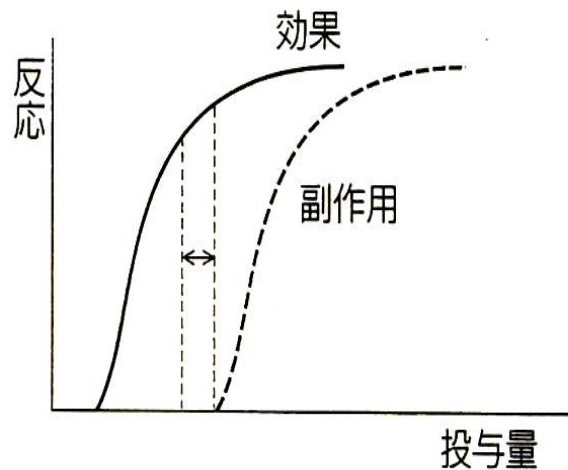
抗がん剤の特徴



抗がん剤以外の薬 (一般的な薬)



抗がん剤

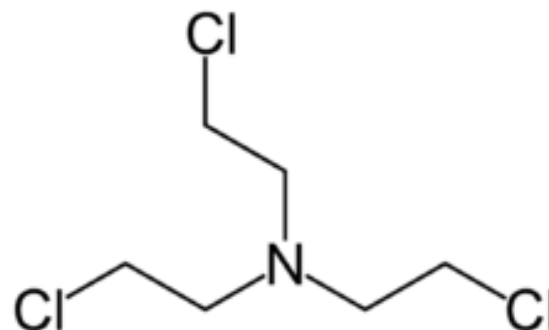


用量および有効性は、効果と副作用のバランスの中で決まります。

ナイトロジェンマスタード

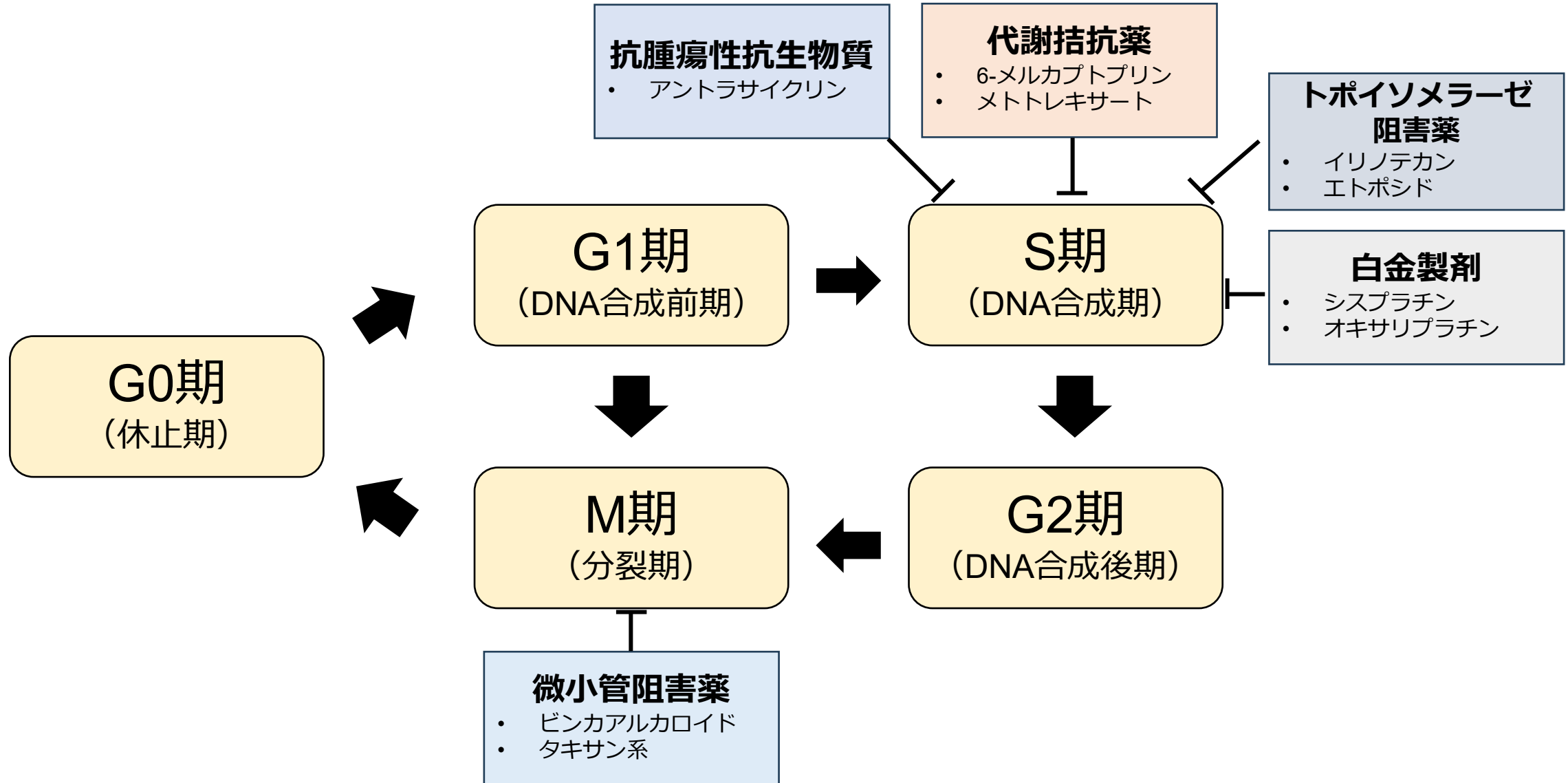


- 化学兵器のびらん剤の一つ。化合物としてはアミン類であり、第一次世界大戦で使われたマスタードガスの硫黄原子を窒素に置き換えた分子構造である。
- また、細胞毒性に着目して使用された最初の抗がん剤であり、白血病や悪性リンパ腫の治療薬として使われていた。クロロエチル基がDNAをアルキル化することによって核酸の合成を妨げ抗腫瘍効果を現す。



抗がん剤の始まりは毒ガスとも言えます。

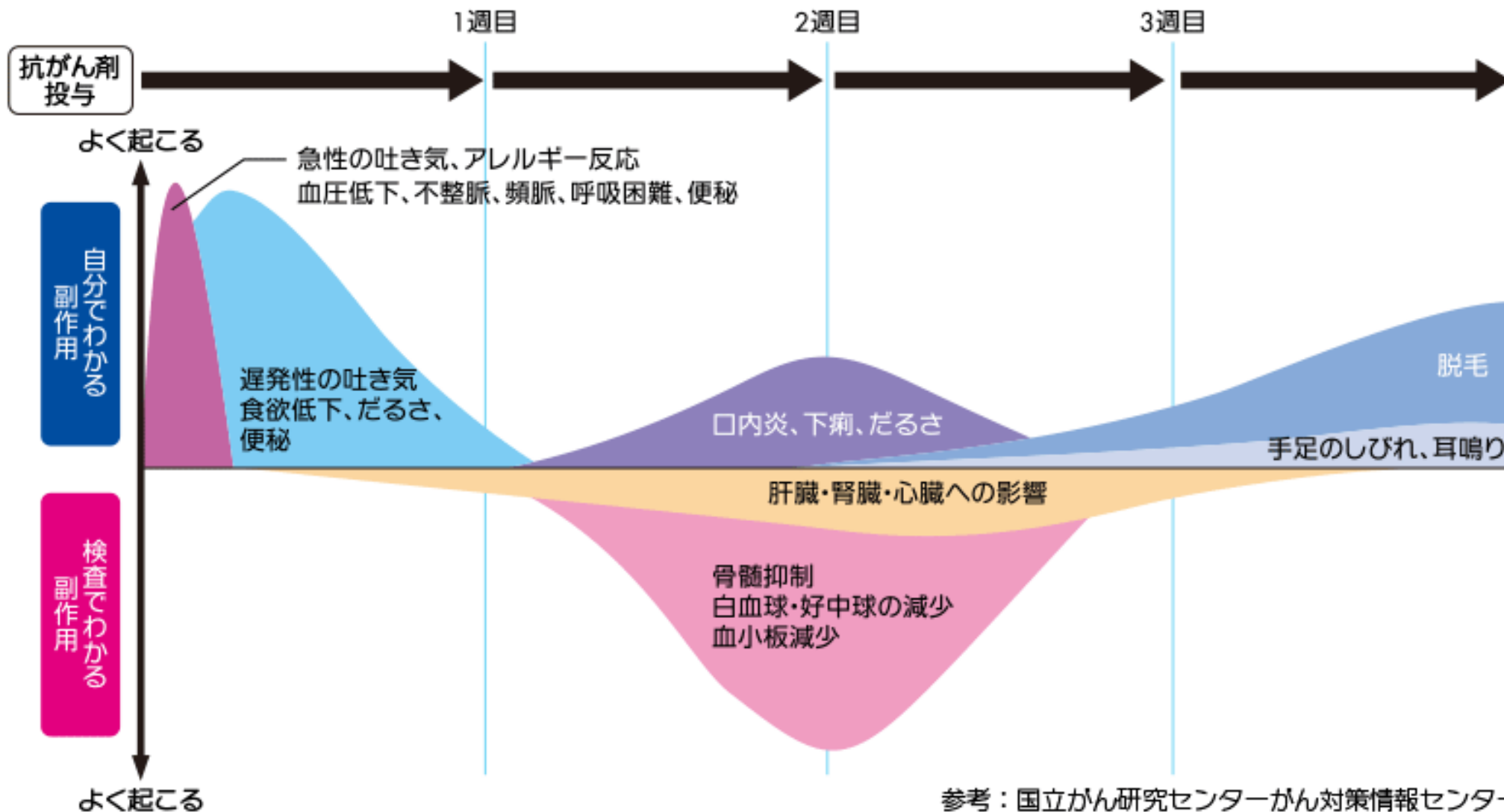
細胞傷害性抗がん剤



細胞傷害性抗がん剤の副作用



代表的な副作用の発現しやすい時期



分子標的薬



治療標的がしっかり定まっている薬剤

その構造により「小分子化合物」と「抗体薬」に大別される

小分子化合物 主に内服	抗体薬 主に点滴	
<ul style="list-style-type: none">・ EGFR-TKI・ ALK阻害薬・ mTOR阻害薬・	<ul style="list-style-type: none">・ 抗EGFR抗体薬	腫瘍自体を標的
<ul style="list-style-type: none">・ VEGFR阻害薬・	<ul style="list-style-type: none">・ 抗VEGF抗体薬・ 抗VEGFR抗体薬・ 抗PD-1抗体薬・	



A群: 治癒が期待できる

急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（中・高悪性度）、胚細胞腫瘍、絨毛がん

C群: 症状緩和が期待できる

軟部組織腫瘍、頭頸部がん、食道がん、子宮がん、非小細胞肺がん、胃がん、大腸がん、膀胱がん、前立腺がん、膵臓がん

B群: 延命が期待できる

乳がん、卵巣がん、小細胞肺がん、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（低悪性度）、慢性骨髄性白血病、骨肉腫

D群: 効果の期待が少ない

悪性黒色腫、肝臓がん、脳腫瘍、腎がん、甲状腺がん

そして、治療成績は確実に伸びています。



A群: 治癒が期待できる

急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（中・高悪性度）、胚細胞腫瘍、絨毛がん

C群: 症状緩和が期待できる

骨肉腫、軟部組織腫瘍、頭頸部がん、食道がん、子宮がん、腎がん、肝がん、胆道がん、膵がん、脳腫瘍、甲状腺がん、前立腺がん

B群: 延命が期待できる

乳がん、卵巣がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、大腸がん、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫（低悪性度）、胃がん、膀胱がん、悪性黒色腫

D群: 効果の期待が少ない

なし

2018年 ノーベル生理学・医学賞

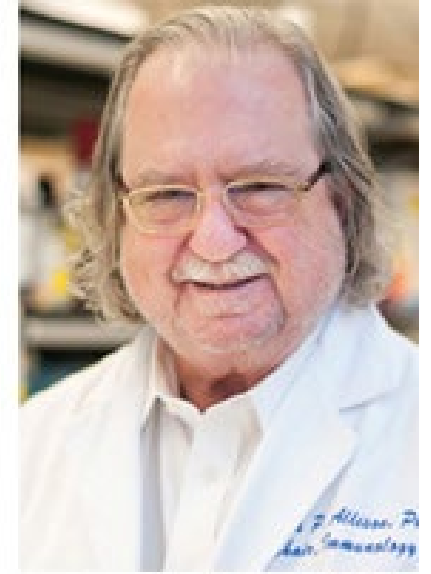


がんの治療は、長らく「手術，放射線照射，化学療法」の3本柱と言われてきた。2018年ノーベル生理学・医学賞は，4本目の柱である「免疫療法」を打ち立てた，**京都大学特別教授の本庶佑氏と米テキサス大のアリソン（James P. Allison）教授**に贈られた。

本庶氏とアリソン氏は，がんを攻撃する体の免疫系にブレーキをかける仕組みをつきとめ，そのブレーキを解除する「免疫チェックポイント阻害剤」を発見した。それまで打つ手立てがなかった進行したメラノーマなどに対する治療の選択肢となり，がん治療の新たな可能性を開いた。



本庶佑京都大学特別教授



J.アリソン米テキサス大学教授



がん免疫サイクル：7つのステップ



プライミング・活性化

• **抗CTLA-4抗体**

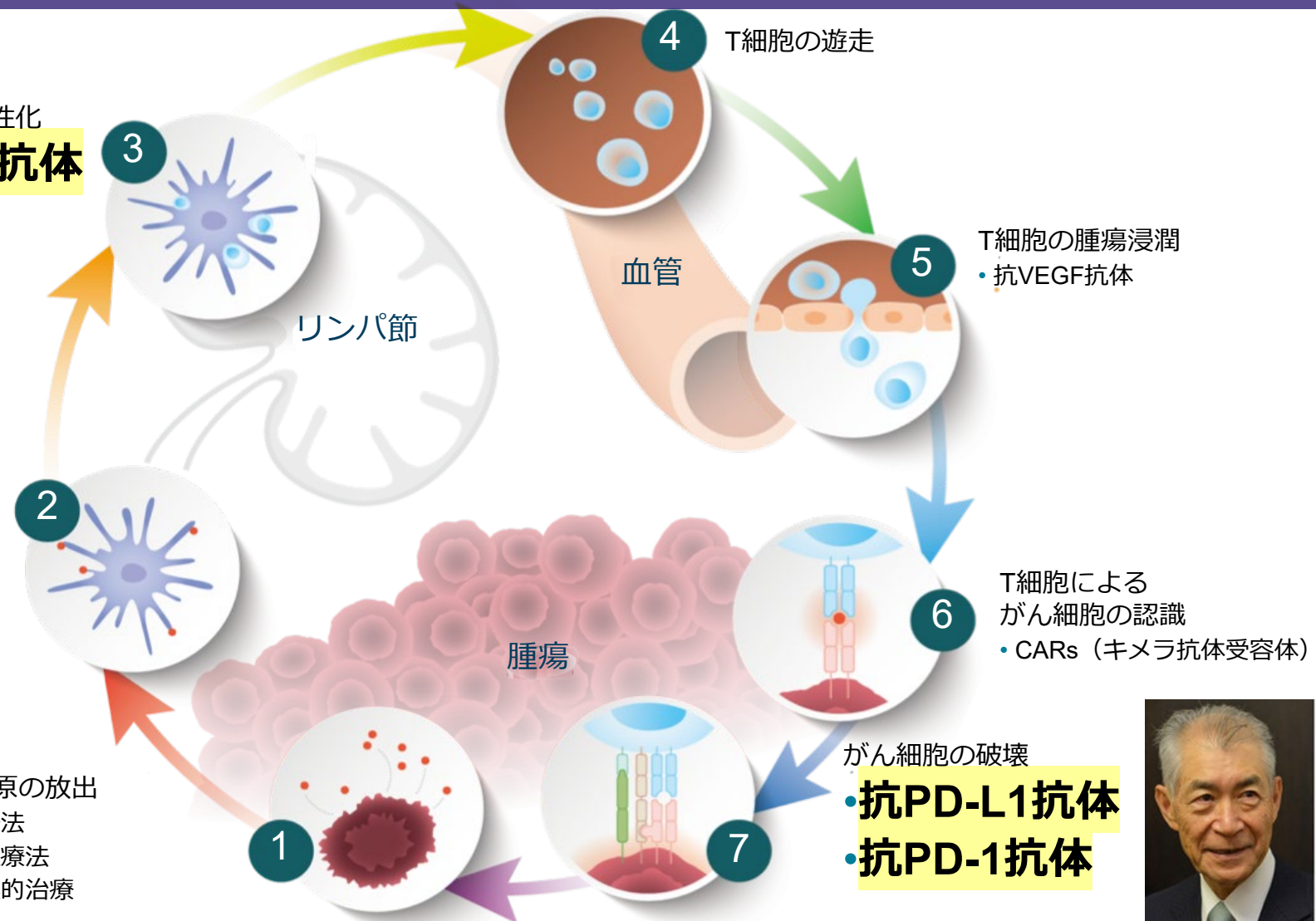
• IL-2

がん抗原の提示

- IFN- α
- 顆粒球単球コロニー刺激因子

がん抗原の放出

- 化学療法
- 放射線療法
- 分子標的治療



がん細胞の破壊

• **抗PD-L1抗体**

• **抗PD-1抗体**



本庶佑京都大学特別教授

ニボルマブ（オプジーボの場合）

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前補助療法

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マ

イクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

根治切除不能な進行・再発の食道癌

食道癌における術後補助療法

原発不明癌

尿路上皮癌における術後補助療法



様々な癌種で承認されています。

本日のAgenda



- がん薬物療法の基本的概念
- エビデンスを構築する臨床試験
- 遺伝子パネル検査とprecision medicine



- **XXXというワクチン治療**

- 作用機序は？ 製造方法は？ 製造から投与までの品質管理は？

- **20人のがん患者に投与したところ10人でがんが小さくなりました。**

- どのようながん種で？ 別の治療はしていたのか？

- 20人で有効かわかるの？

- **副作用はなく、安全な治療です。**

- 副作用の評価方法は？ 評価の期間は？

- **費用は前金で300万円です。**

- 金持ちしかできないの？ 参加する人にバイアスがかかるのでは？



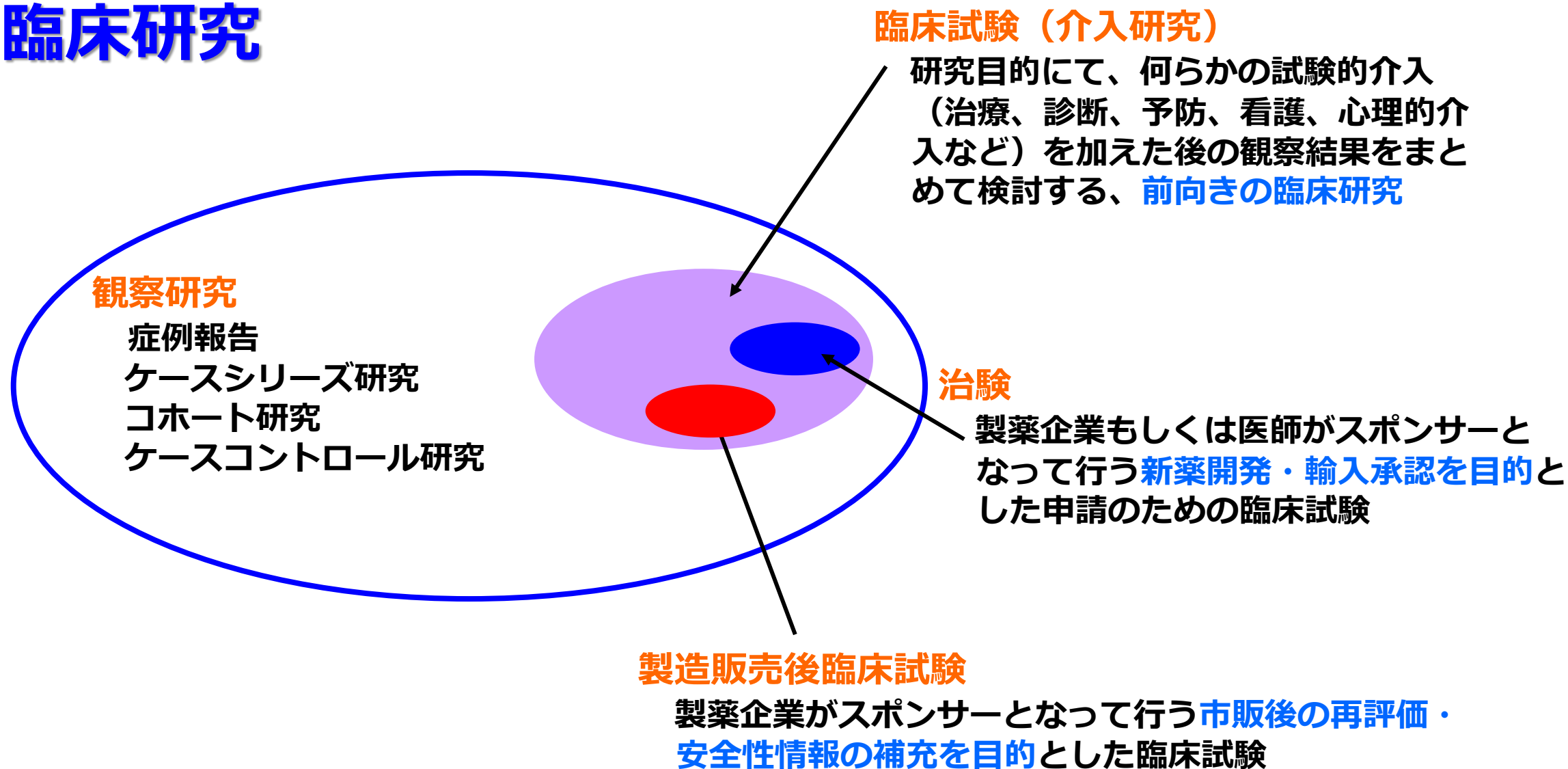
ヒトを対象（がん領域では患者を対象）に行われ、かつある特定の医学的条件に合致する将来の患者に対して、最適な治療法を明らかにすべく企図された前向きに計画された研究（計画的実験）。

- ✓ 新薬／新治療法を科学的かつ倫理的に開発する唯一の方法
- ✓ 試験治療は、対象患者にとって適切な治療法のひとつ
- ✓ 参加するのは自分の意思で参加を決めた患者さんのみ

“治験”と“臨床試験”



臨床研究



治験のルール「GCP」



法律・「GCP」で定められているルール

- ・ 治験の内容を国に届け出ること
- ・ 治験審査委員会で治験の内容をあらかじめ審査すること
- ・ 同意が得られた患者さんのみを治験に参加させること
- ・ 重大な副作用は国に報告すること
- ・ 製薬会社は、治験が適正に行われていることを確認すること

治験審査委員会



厚生労働省のホームページより抜粋

試験の相とエンドポイント



	Phase I	Phase II	Phase III
目的	Phase II に進むかどうかを決める	Phase III に進むかどうかを決める	標準治療を決める
	<ul style="list-style-type: none">• Phase II でのレジメン（用量/用法）を決める• 毒性を目安に増量試験	<ul style="list-style-type: none">• 有効性のスクリーニング• 毒性プロファイルの充実• single arm、時にRCT	<ul style="list-style-type: none">• 総合的なBenefit /Risk評価
Primary endpoint	毒性 (MTD, DLT)	奏効率	全生存期間
Secondary endpoint	奏効率	無再発生存期間 毒性 etc.	無再発/増悪生存期間 毒性 etc.
症例数	20例程度	40～100例	200～3000例
参加施設	単施設 (～少数施設)	中規模 (専門病院主体)	大規模 (一般病院主体)

抗がん剤開発の流れ



Phase I

目的：毒性によるスクリーニング

用量設定

被験者数：10～30名程度

Phase II

目的：有効性によるスクリーニング

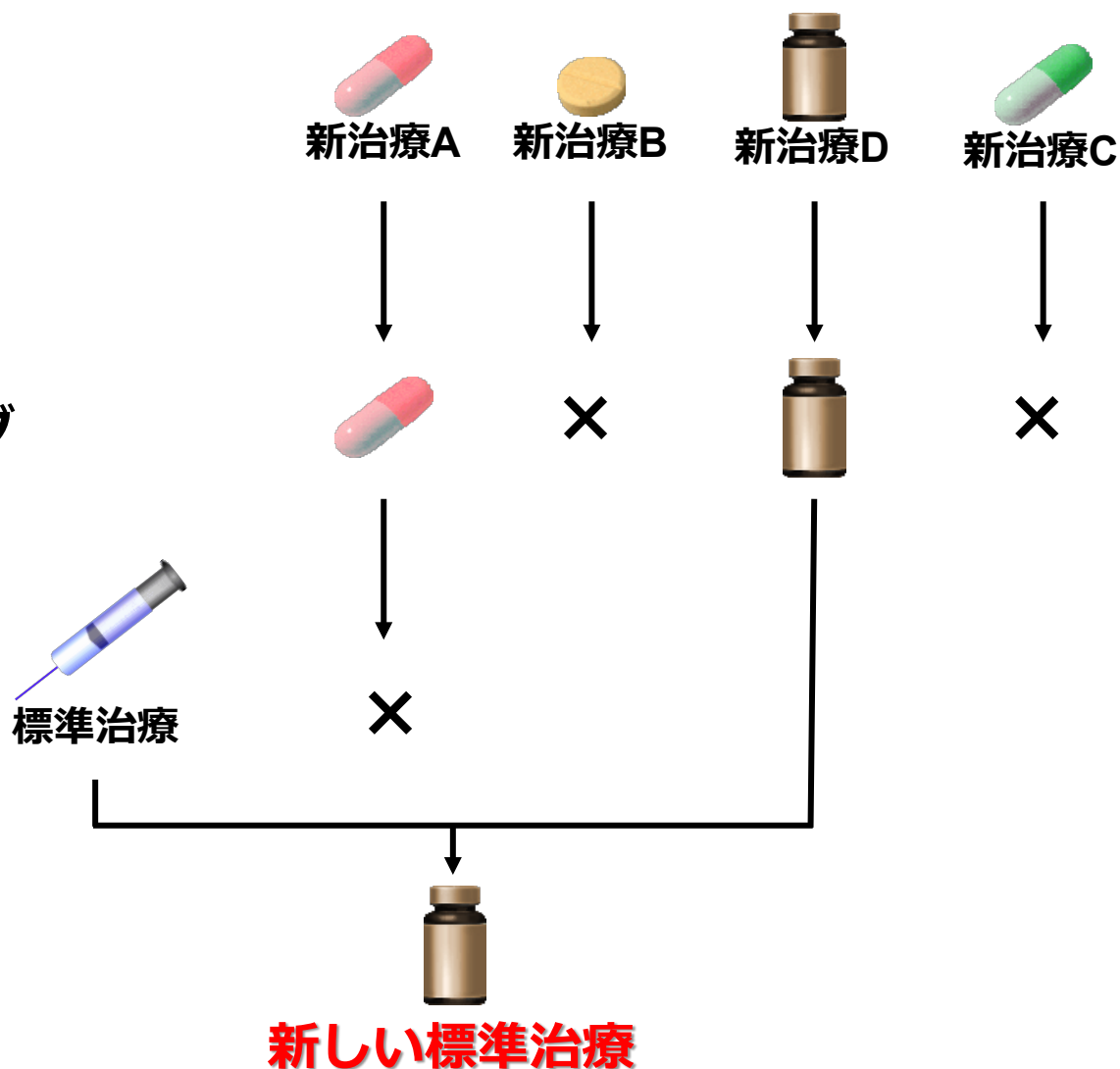
毒性評価

被験者数：40～80名程度

Phase III

目的：標準治療の決定

被験者数：数百から数千名規模



抗がん剤が承認されるまで



承認に確率

0.1%以下

基礎実験（細胞、動物実験）

「薬剤Aががんに効きそう」

3.4%

第Ⅰ相試験

「安全性と薬物動態」（数名）

6.7%

第Ⅱ相試験

「安全性と治療効果」（数十名）

35.5%

第Ⅲ相試験

「安全性と効果」（数百名）
...ランダム化比較試験

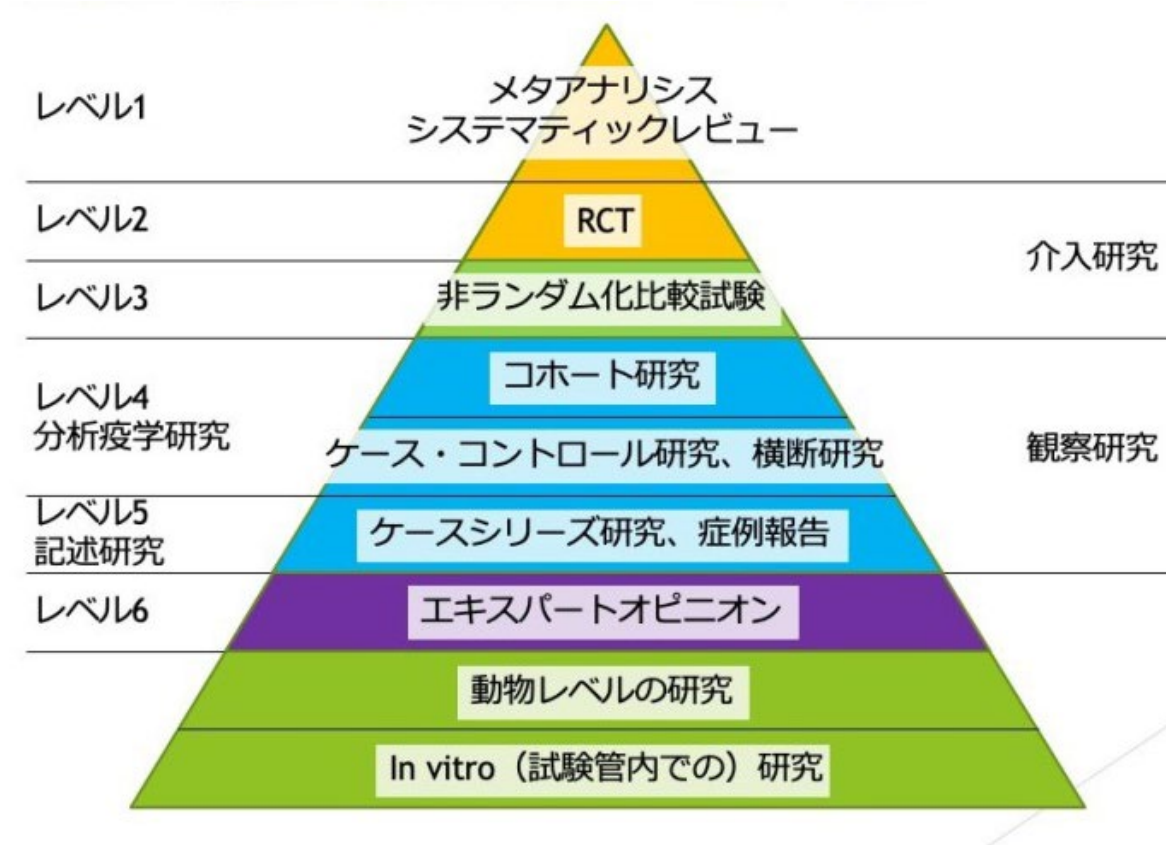
承認・販売

保険診療で使用できるお薬 = エリート です

臨床試験とEBM (evidence- based medicine)



I	システマティック・レビュー／RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）
IVb	分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
V	記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見



本日のAgenda

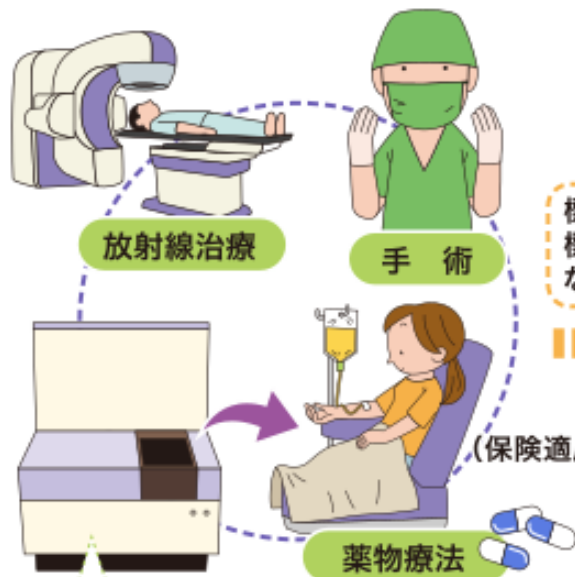


- がん薬物療法の基本的概念
- エビデンスを構築する臨床試験
- 遺伝子パネル検査とprecision medicine

がんゲノム医療とは



標準治療



がん遺伝子検査

大腸がん、乳がんなどの一部のがんでは、医師が必要と判断した場合に、1つまたはいくつかの遺伝子を調べ、診断したり、検査結果を基に薬を選んで治療したりすることがすでに行われています。

がんゲノム医療

ゲノム情報に基づく
薬物療法
(臨床試験など)

標準治療がないがん
標準治療が終了した
などの場合

がん遺伝子パネル検査

主にがんの組織を用いて
多数の遺伝子を同時に調べ、検査結果を
基に治療できることがあります。

パネルって？

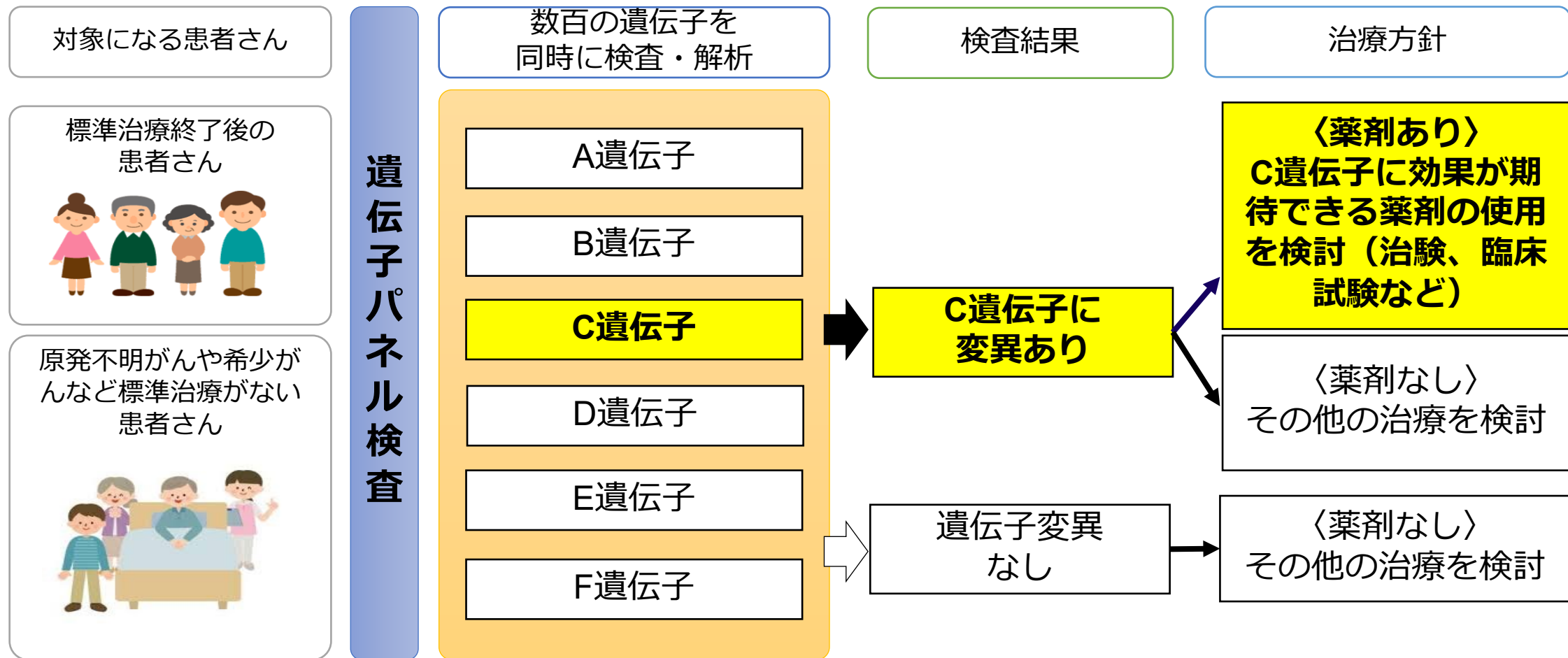
パネル【panel】の解説

- 1 鏡板。羽目板。また、一定の寸法や仕様で作られた板。「部屋をパネルで仕切る」
- 2 カンバスの代用とする画板。また、それに描いた絵。パネル画。
- 3 展示するために写真などを貼る板。また、その写真。
- 4 「パネルディスプレイ」の略。
- 5 婦人服の身頃(みごろ)やスカートなどに縦にはめ込んだり、重ねて垂らしたりする別布や飾り布。
- 6 配電盤の一区画。
- 7 委員会。審議会。討論会。調査団。また、特にWTO（世界貿易機関）の紛争解決小委員会。
- 8 アンケートなどの調査をするために、あらかじめ募集・依頼した回答者の一団。

「重要なものをひとまとめにしたもの」
くらいの意味でしょうか。

**がんゲノム医療は、がん遺伝子パネル検査で「網羅的」に調べた
遺伝子情報に基づいて行う、がんの個別化治療です。**

頻度の低い異常をまとめて調べてしまおう

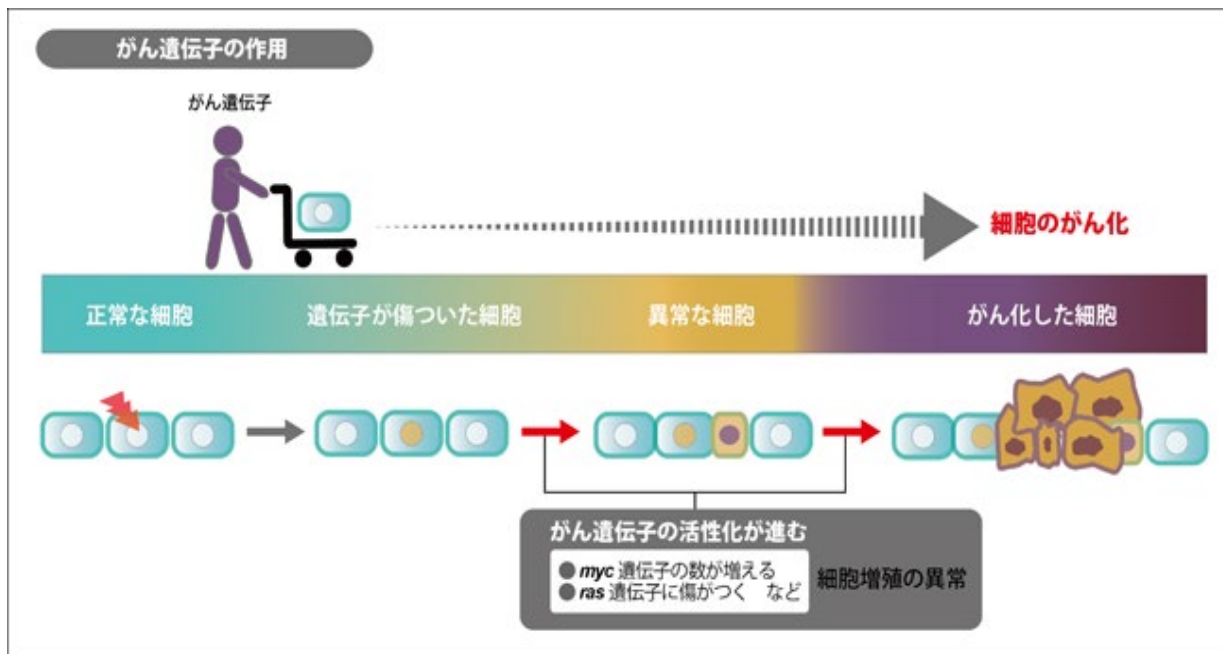


現在の対象は、「標準治療終了後（見込まれる）の患者さん」
または「原発不明がん・希少がんの患者さん」

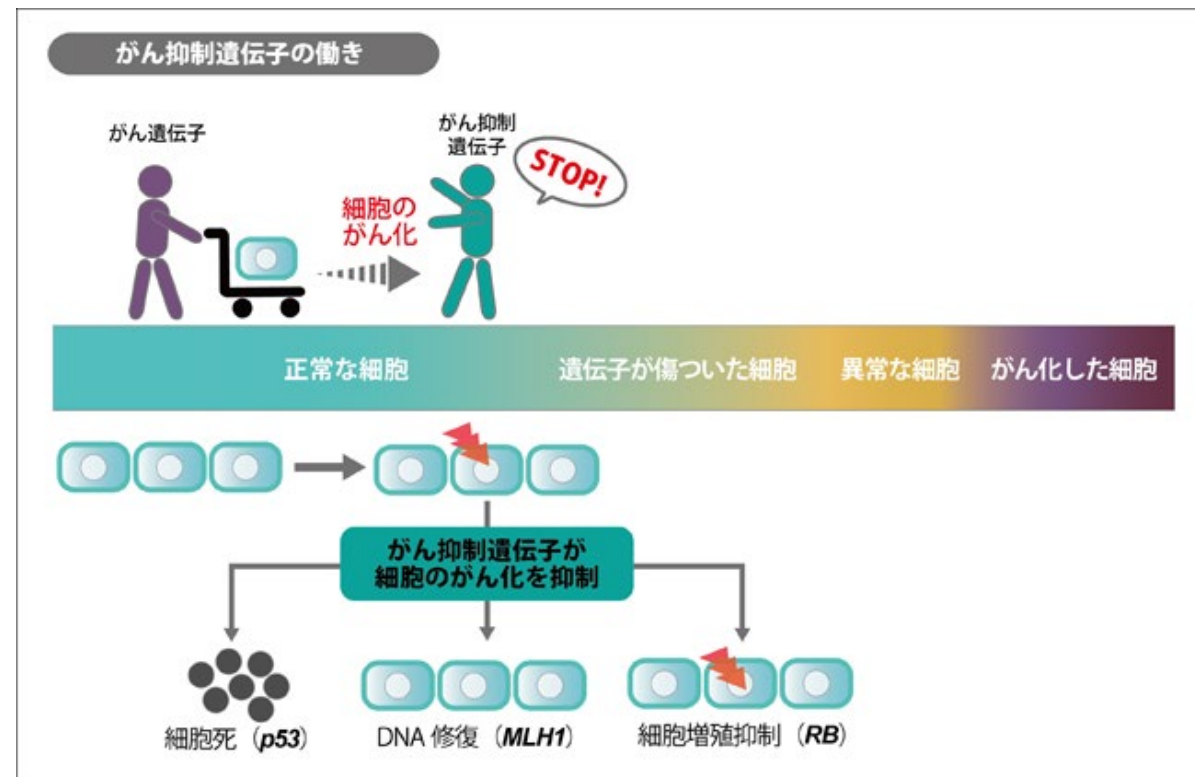
がん遺伝子とがん抑制遺伝子



がん遺伝子（ドライバー遺伝子）



がん抑制遺伝子

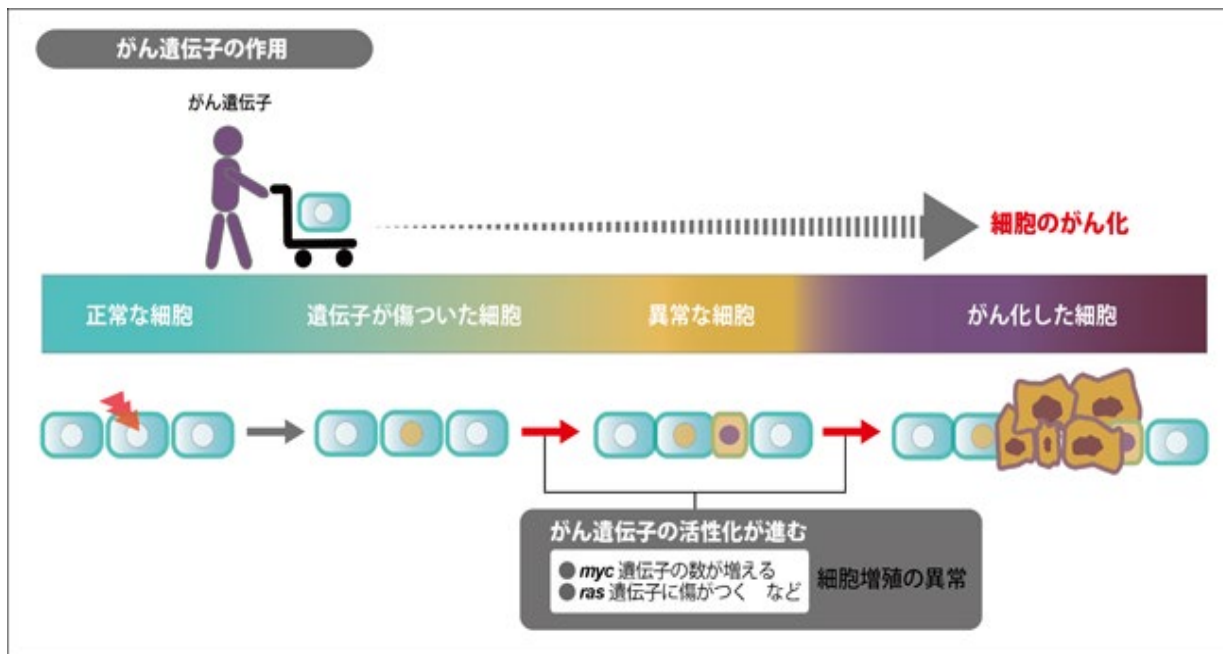


車でいうと、
ずっとアクセル踏みっぱなし

がん遺伝子とがん抑制遺伝子

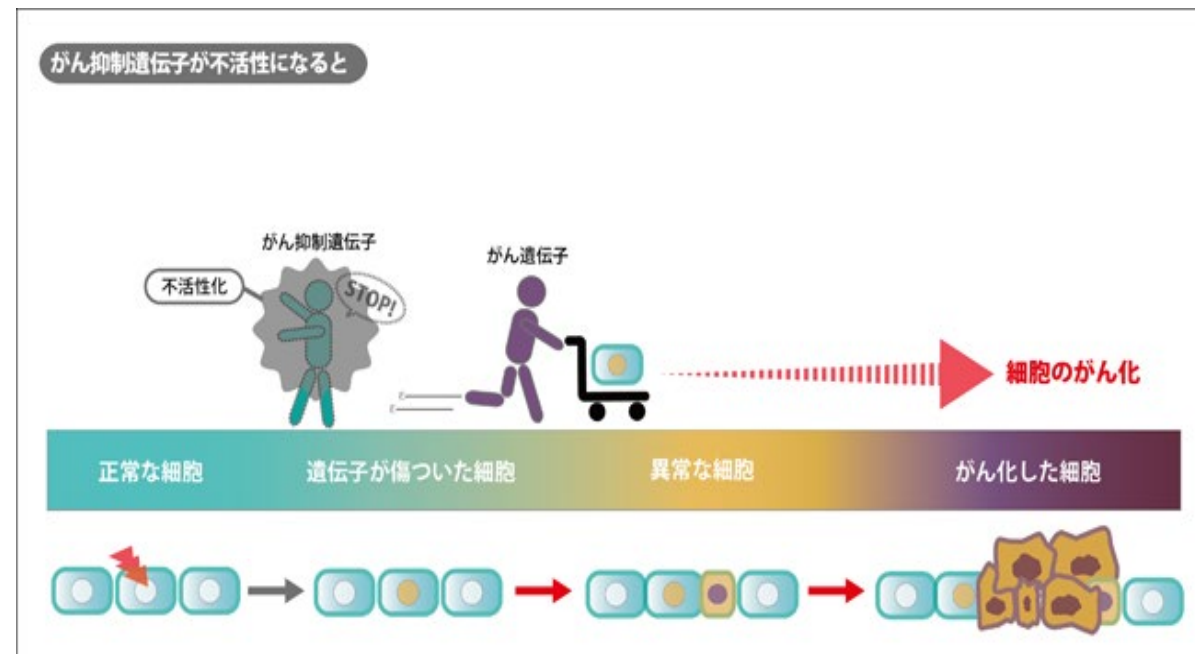


がん遺伝子（ドライバー遺伝子）



車でいうと、
ずっとアクセル踏みっぱなし

がん抑制遺伝子



車でいうと、
ブレーキが壊れてしまった

遺伝性腫瘍についても検討が必要です。



遺伝性のがん
(病的変化あり)

一般のがん
(病的変化なし)



故障

①



故障

故障

がん化

ブレーキが2
つとも壊れる



故障

①



故障

②



故障

故障

がん化

ブレーキが2
つとも壊れる

本来遺伝子パネル検査は、治療選択のための検査



その目的とは異なり、患者さん（およびご家族）の癌になりやすさ（遺伝性腫瘍）がわかってしまうことがある（二次的所見と言います）。

多くは、がん抑制遺伝子の生まれつきの異常。
すべてのがん患者さんのごく一部の方が該当します。

遺伝性腫瘍への関心を高めたアンジー・ショック



2013年、アンジー効果

「がんの発症率には個人差があるが、私の場合、医師によると遺伝子検査で乳がんが87%、卵巣がんが50%と推定される。この現実直面し、リスクを最小限に抑えるために積極的な行動をとることにした」

2013年5月14日 ニューヨークタイムズ誌から引用・改変

家族歴（母と母方祖母：卵巣がん、叔母：乳がん）があり、遺伝学的検査でBRCA1の病的バリエーションを検出したため、37歳で両側乳房切除、39歳で卵管・卵巣摘出

アンジェリーナ・ジョリーさんが両乳腺切除手術 遺伝性がん予防で
(2013年5月14日)

家族が乳がんの女性、遺伝子変異3割 リスク予測に期待
(2013年6月)

がん遺伝子パネル検査 実施の流れ

検査説明・同意、検体提出



検査説明・同意

医師による同意・説明
CGMC*による補助説明

検体提出（組織・血液）

どの検体を選ぶかは、
主治医と病理医の判断

費用は1検査あたり56,000点になります。



*CGMC：がんゲノム医療コーディネーター
当院では、薬剤師、看護師、検査技師で構成



国立がん研究センター
がんゲノム情報管理センター
National Cancer Center
Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics

遺伝子パネル検査



がん組織を使った検査



OncoGuide NCCオンコパネル
(固形がんの124の遺伝子異常)



FoundationOne CDx
(固形がんの324の遺伝子異常)



GenMineTOP
(固形がんの737の遺伝子異常)

血液を使った検査



Guardant360 CDx
(固形がんの74の遺伝子異常)

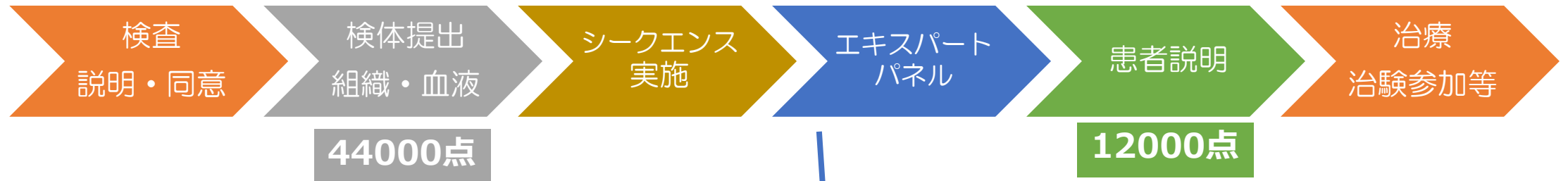


FoundationOne Liquid CDx
(固形がんの324の遺伝子異常)

がん組織を用いた検査と血液を用いた検査が承認されています。

がん遺伝子パネル検査 実施の流れ

シーケンス実施・エキスパートパネル



エキスパートパネル

- 検体の品質確認
- キュレーション（整理・抽出）
 - 遺伝子変異を確定させる
- アノテーション（解釈・意義）
 - 治療薬の探索
 - 推奨治療の決定



がん遺伝子パネル検査 実施の流れ

患者説明・治験参加等



44000点

患者説明

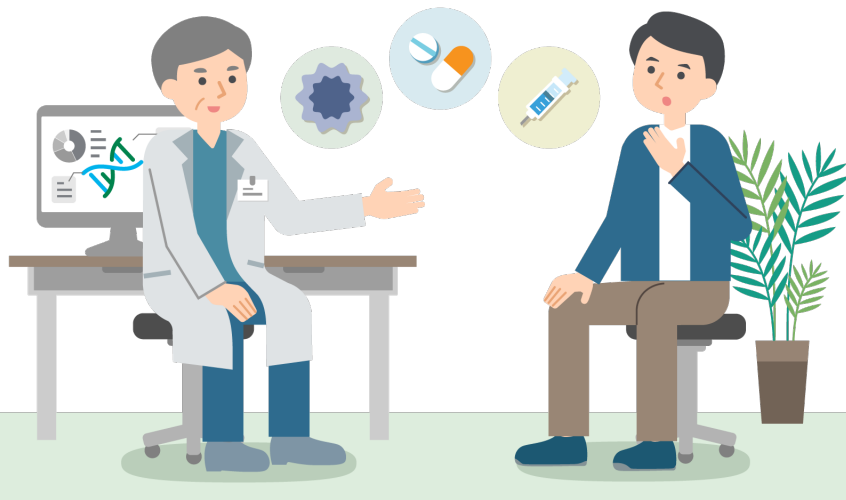
- 医師による結果返却
- CGMC*による補助説明
- 遺伝専門医、遺伝カウンセラーによるサポート

12000点

治療 治験参加等

10～20%の患者が下記に該当

1. 保険診療下での治療
2. 治験
3. 患者申出療養制度下での臨床試験
4. その他の臨床試験
5. 自由診療



国立がん研究センター
がんゲノム情報管理センター
National Cancer Center
Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics

*CGMC：がんゲノム医療コーディネーター
当院では、薬剤師、看護師、検査技師で構成



ご静聴ありがとうございました。
hbando@east.ncc.go.jp