

第24回がん対策推進協議会
参考人発表

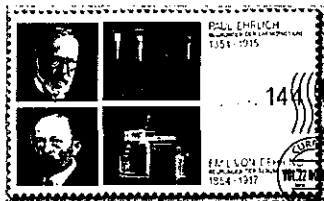
化学療法について

名古屋大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学
直江知樹

厚生労働省、平成23年9月9日(金)

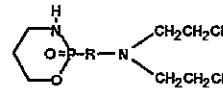
現在の薬物療法に繋がる概念の確立

- パウル・エールリヒ(1854年-1915年) 秦佐八郎(1873年-1938年)
- 化学療法
- 魔法の弾丸
⇒ 抗がん薬の発見と開発 (1946年-)
- エミール・アドルフ・フォン・ベリング(1854年-1917年) 北里柴三郎(1853年-1931年)
- 血清療法
⇒ ケラー&ミルステインによるモノクローナル抗体技術の開発 (1975年)、ヒト化技術など遺伝子工学技術の開発



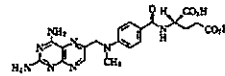
抗がん剤の発見は偶然から(1946-)

1. マスタードガス→ アルキル化剤

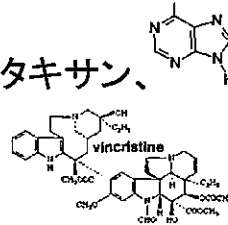


2. ビタミン拮抗剤→ メトトレキサート

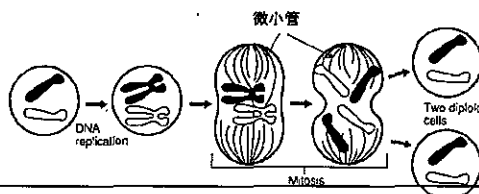
3. 核酸→ 核酸代謝拮抗薬



4. 植物由来→ ビンカアルカロイド、タキサン、
カンプトテシン



抗がん剤は細胞増殖抑制を指標にスクリーニングされ、結果的に細胞分裂にかかわるいずれかの分子を標的とする



抗がん剤の種類

- アルキル化剤
- 代謝拮抗剤
- 天然物
 - タキサン類
 - I型トポイソメラーゼ阻害剤
 - II型トポイソメラーゼ阻害剤
 - 抗生物質
 - ビンカアルカロイド

標的とされる分子群

- DNA二重鎖
- DNA合成、RNA合成
 - 微小管脱重合
 - I型トポイソメラーゼ
 - II型トポイソメラーゼ
 - DNA合成など
 - 微小管重合

いずれも腫瘍への特異性はなく、造血抑制をはじめとする毒性が高い

化学療法の発見から進歩、分子標的時代へ

1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

血液腫瘍にとって重要な抗がん剤の開発

アルキル化剤
代謝拮抗剤
抗生物質
ビンカ・アルカロイド

固形腫瘍にとって重要な抗がん剤の開発

タキサン
白金製剤
トポイソメラーゼ阻害剤
フッ化ピリミジン

チロシンキナーゼ阻害剤
(イマチニブなど)

抗体薬(「ラスズツマブ」
、リツキシマブなど)

治癒を目標とした治療理念
"Total-cell kill"

多剤併用療法

支持療法の進歩
5-HT3拮抗薬
G-CSF

術後補助化学療法

JCOG,
JALSG
創立

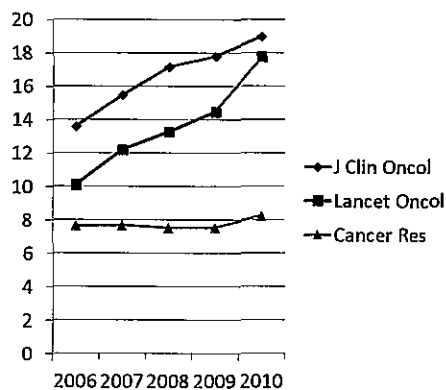
欧米における
多施設共同研究

臨床試験の大規模化・国際化

がん薬物治療への関心の高まり

- 1997年 新GCP施行
 - 治験環境の変化
- 多施設共同研究の活発化
 - エビデンス重視
- 新薬: 特に分子標的薬の登場
 - メーカーの熾烈な競争
 - 市場の拡大
- バイオマーカー研究の活発化
 - ゲノム医療
 - 個別化

医学ジャーナルのインパクトファクター



各種悪性腫瘍に対するがん化学療法の有効性

A群: 治癒が期待できる

化学療法単独で治癒が期待でき、がん化学療法が絶対適応となる。
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

B群: 延命が期待できる

化学療法単独での治癒は難しいが大半の症例で延命が十分に期待できる。再発予防目的の術後療法や集学的治療も行われる。
乳がん、卵巣がん、小細胞がん、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、前立腺がん、大腸がん

C群: 延命が期待できる

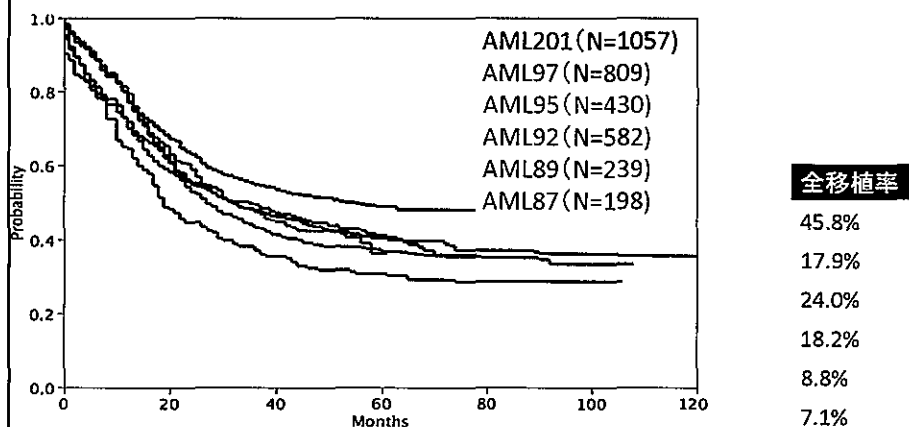
化学療法単独で治癒は得られない 延命効果は得られるがその割合はB群に比べると少なく、症状緩和、QOL改善も治療目標となる。
軟部組織腫瘍、頭頸部がん、食道がん、子宮がん、非小細胞肺がん、胃がん、膀胱がん

D群: 効果の期待が少ない

化学療法の有効性は低く、延命効果も不十分である。化学療法剤の適応は慎重に検討する必要がある。臨床試験における実施が望ましい。
悪性黒色腫、肺癌、肝がん、膵腫瘍、腎がん、甲状腺がん

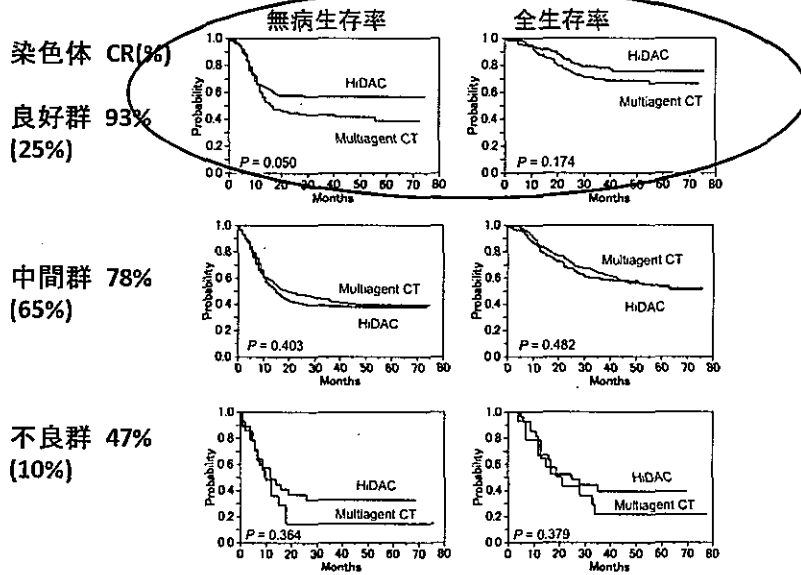
急性骨髄性白血病の全生存率 (1987-2008, JALSG試験)

- 移植例打ち切りにせず -



急性骨髄性白血病治療成績

(JALSG AML201研究、N=1057)



進行期非ホジキンリンパ腫における標準治療の模索

1993年: CHOPよりもより強力かつ多剤を併用した治療法はCHOPと同等の成績 (Fisher R, et al.)

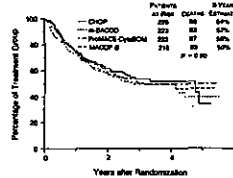
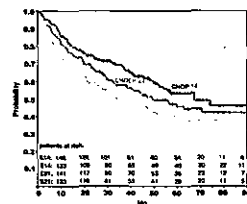
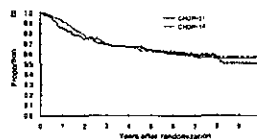


Figure 2. Overall Survival in the Treatment Groups. The three-year estimate is of overall survival.

2004年: CHOPの治療間隔を短縮したCHOP-14は高齢者で優れている (Pfreundschuh M et al.)

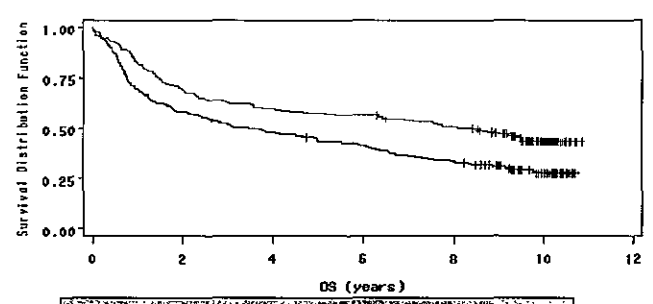


2011年: 高齢者も含めCHOP-14はCHOP-21と同等である (JCOG)、R-CHOPでも14日間隔と21日間隔は同等 (UK、GELA)



投与量を増やしても、抗がん剤を追加しても、さらにはサイクル間隔を短くしても、予後の改善は容易ではない

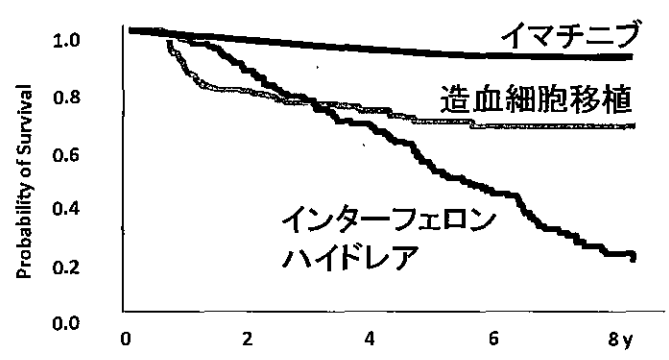
R-CHOPはCHOPに勝る(60才以上進行期DLBCLを
対象としたGELA試験長期成績)



リツキシマブの併用は予後を改善する!
CHOPの開発以来40年にして初めてCHOPを上回
ることが示され現在標準療法となったデータ

Coiffier B et al. Blood 2010;116:2040-2045

イマチニブ導入によって、慢性骨髄性白血病の
予後は著しく改善された

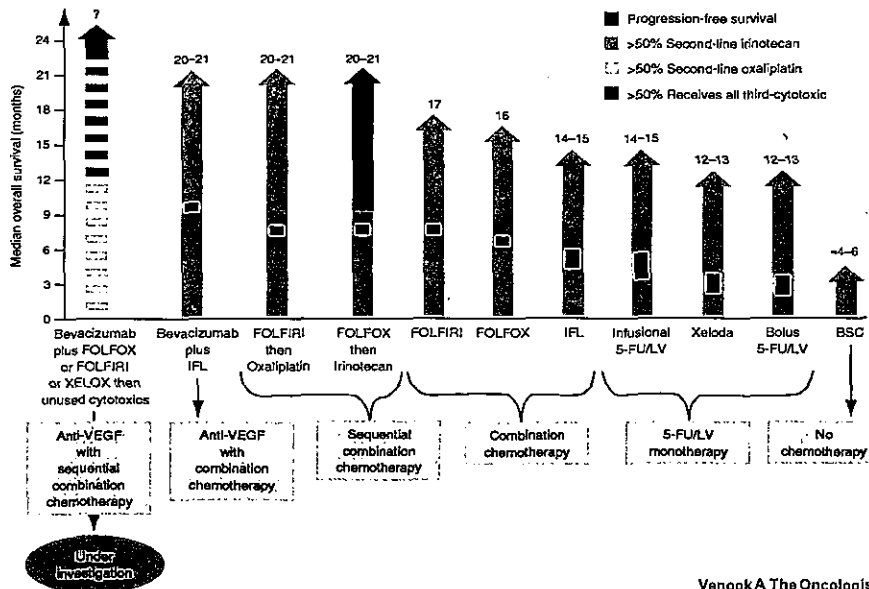


JALSG、造血細胞移植学会、IRIS data 2009

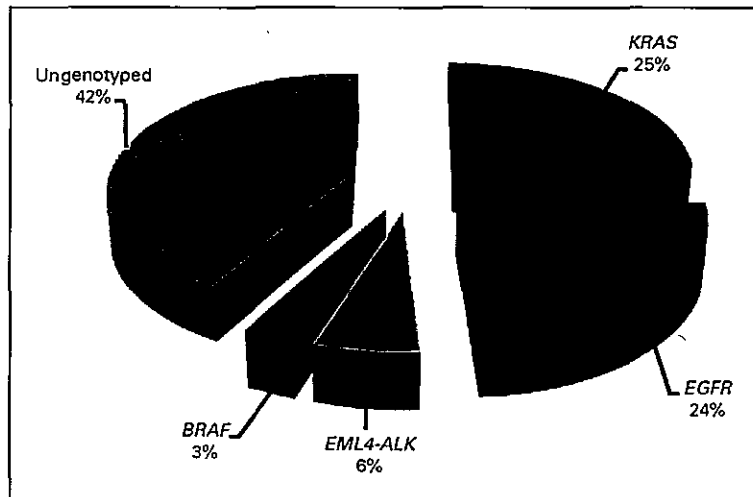
世界の大型医薬品売上ランキング (40億ドル超、2010年)

順	製品名	一般名	薬効等	メーカー	2010年	前年比	2009年
1	リビトール	アトルバスタチン	高脂血症/スタチン	ファイザー/アステラス他	12023	5%	12679
2	ブラビックス	クロビドグレル	抗血小板薬	サノフィ/BMS	9426	-5%	9905
3	レミケード	インフリキシマブ	リウマチ/クローン病他	1&1/メルク/田辺三菱	8065	13%	7143
4	アドエア/セレタイド	サルメテロール/フルチカゾン	抗喘息薬	GSK/アルミラル	8029	0%	8012
5	リツキシマン	リツキシマブ	非ホジキンリンパ腫	ロシュ/バイオジェン・アイテック	7833	13%	6959
6	エンブレル	エタネルセプト	関節リウマチ他	アムジェン/ファイザー/武田	7279	17%	6216
7	ディオバン/ニシス	バルサルタン	降圧剤/ARB	ノバルティス/イブセン	7074	4%	6801
8	アバステン	ベバシズマブ	転移性結腸がん	ロシュ/中外製薬	6867	9%	5994
9	クレストール	ロスバスタチン	高脂血症/スタチン	塩野義/アストラゼネカ	6834	29%	5306
10	ヒュミラ	アダリムマブ	リウマチ/クローン病他	アボット/エーザイ	6752	21%	5584
11	ハーセプチン	トラスツズマブ	乳がん	ロシュ/中外製薬	5770	7%	5073
12	セロクセル	フマル酸クエチアピン	統合失調症	アストラゼネカ/アステラス	5626	10%	5122
13	シングレア/キプレス	モンテルカスト	抗喘息薬	メルク/キヨーリン	5410	9%	4977
14	ジブレキサ	オランザピン	統合失調症	イーライリリー	5026	2%	4915
15	ネキシウム	エソメプラゾール	抗潰瘍剤/PPI	アストラゼネカ	4969	0%	4959
16	アクトス	ピオグリタゾン	2型糖尿病	武田薬品/イーライリリー	4946	14%	4342
17	ランタス	インスリングルタギン	糖尿病/インスリン	サノフィ・アベンティス	4651	9%	4414
18	エボジェン/エスポーブ/ロクリット	エポエチンα	腎性貧血	アムジェン/1&1/協和キリン	4590	-7%	4961
19	エビリファイ	アリビラゾール	統合失調症	大塚製薬/BMS	4485	10%	4060
20	グリベック	イマチニブ	抗がん剤	ノバルティス	4265	7%	3944
21	プロブレス/アタカンド	カンデサルタン	降圧剤/ARB	武田薬品/1&1/アルミラル	4220	8%	3906

転移性大腸がんに対する化学療法と生存の延長

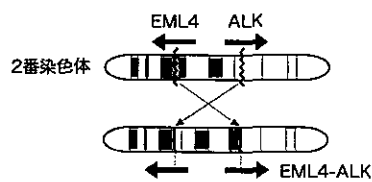


非小細胞肺癌における遺伝子異常：不均一性と分子層別治療の可能性



Paik P K et al. JCO 2011

「肺癌遺伝子」の発見とALK阻害剤の効果



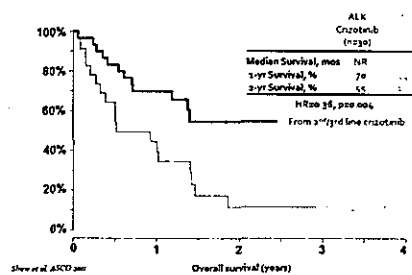
自治医大・間野ら 2007-2009



EML4-ALKはマウスで肺癌を起こす



A. Paw



開発の続くALK阻害剤: crizotinib/PF-2341066, AF802, CH5424802

現在までに日米で承認された主な分子標的薬 (2011.7.8)

一般名/商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
Rituximab/Rituxan*	CD20	B細胞性腫瘍	1997年	2001年
Trastuzumab/Herceptin*	Her2**	乳がん	1998年	2001年
Alemtuzumab/Campath*	CD52	慢性リンパ性白血病	2001年	治験中
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit**	CML, GIST, Ph+ALL	2001年	2001年
Gefitinib/Iressa	EGFR**	非小細胞肺癌	2003年	2002年
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003年	2006年
Bevacizumab/Avastin*	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん, グリオblastoma, 腎細胞がん	2004年	2007年
Cetuximab/Erbitux*	EGFR**	大腸がん, 頭頸部がん	2004年	2008年
Erlotinib/Tarceva	EGFR**	非小細胞肺癌, 膵がん	2004年	2007年
Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004年	2011年
Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases**	腎細胞がん, 肝細胞がん	2005年	2008年
Sumatinib/Sutent	Multi-kinases**	GIST, 腎細胞がん, NET	2006年	2008年
Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src**	CML, Ph+ALL	2006年	2009年
Panitumumab/Vectibix*	EGFR**	大腸がん	2006年	2010年
Vorinostat/Zolinza	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2006年	2011年
Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006年	Phase I/II
Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2**	乳がん	2007年	2009年
Temsirolimus/Torisel	mTOR**	腎細胞がん	2007年	申請中
Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl**	CML	2007年	2009年
Everolimus/Afinitor	mTOR**	腎細胞がん, 上下大巨細胞性星細胞腫, NET	2009年	2010年
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases**	腎細胞がん	2009年	Phase III
Romidepsin/Istodax	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2009年	未治験
Iplimumab/Yervoy*	CTLA-4	メラノーマ	2011年	Phase I
Vandetanib/Zactima	Multi-kinases**	甲状腺髄様がん	2011年	Phase III

ここまでのまとめ

- 化学療法で治癒の期待できる腫瘍についてはこれ以上を従来薬のみで求めるのは困難かもしれない。
- 欧米のエビデンスがそのまま適応できるとは限らない。
- 血液腫瘍では同種移植や分子標的薬の導入がブレイクスルーをもたらした。
- 固形腫瘍では化学療法で延命のエビデンスが増えている。しかし、根治術後のアジュバンド療法を除けば一般に治癒は困難である。
- 医療現場では進行・難治がんへの化学療法は、延命程度、症状緩和、本人の希望、とりまく環境などを総合的に考慮して決定される場合が多い。
- 難治がんへの画期的な薬剤の登場が待たれる。

がん対策基本法(平成18年)

- がんの予防及び早期発見の推進
 - がんの予防の推進
 - がん検診の質の向上等
- がん医療の均てん化の促進等
 - 専門的な知識及び技能を有する医師その他の医療従事者の育成
 - 医療機関の整備等
 - がん患者の療養生活の質の維持向
- 研究の推進等

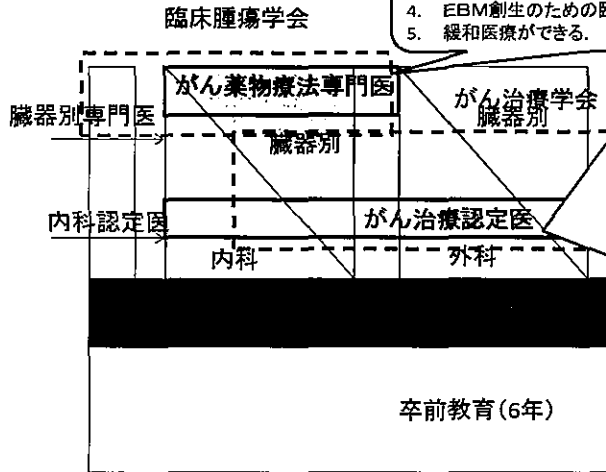
死因のトップにもかかわらず、がん医療をめぐる地域間で治療水準などに格差が生じている問題の解消を目指して、自治体を含めた総合的な取り組みを法制化した

改革と問題点

- がんプロなど、卒後教育システムの改革が行われた
- 外来化学療法室などの整備が進められた
- 学会では教育セミナーの充実、専門医制度の整備を行い、認定医制度もスタート
- 学会では実践と臨床研究を混同するような発表は少なくなった
- 多施設共同研究から多くの情報発信が行われるようになった
- 我が国の治験も国際レベルをある程度キャッチアップするようになってきた
- ドラッグラグの解消への取り組み
- 活躍できる場が増えているにもかかわらず血液内科を含め化学療法に精通した医師は圧倒的に不足、患者数の増加に追いつけるか？
- 進歩が早くフォローが大変(エビデンス、新薬、分子診断…)
- 診療科、地域、病院間の格差が広がっている
- 施設として化学療法に対する理解やコメディカルの協力が得られていない所もある
- 化学療法専門医の受け皿が少ない。専門医のスキルが十分生かされているか？キャリアパスが十分描かれているか？
- 学生教育での取り扱い
- 臓器別診療の壁

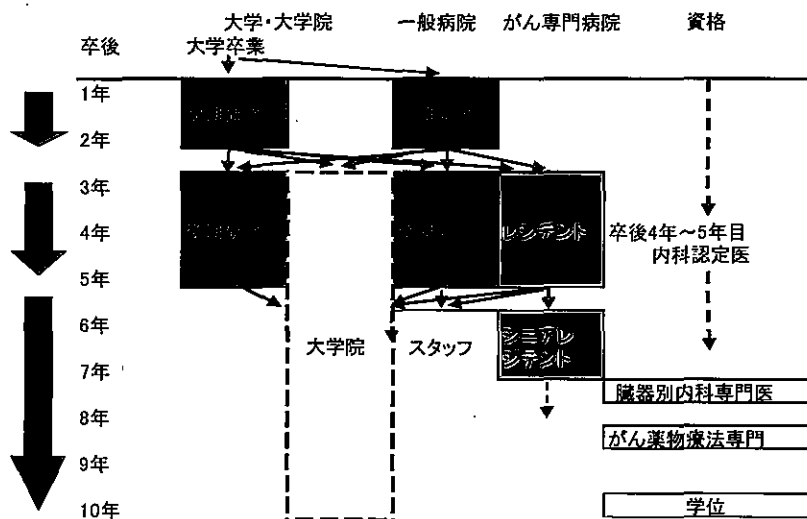
認定医・専門医制度

1. 薬物療法に関する十分な基礎的知識がある。
2. 標準的な治療を正しく理解し、実施できる
3. 癌化学療法に伴う副作用に適正に対処できる。
4. EBM創生のための臨床試験が実施できる。
5. 緩和医療ができる。

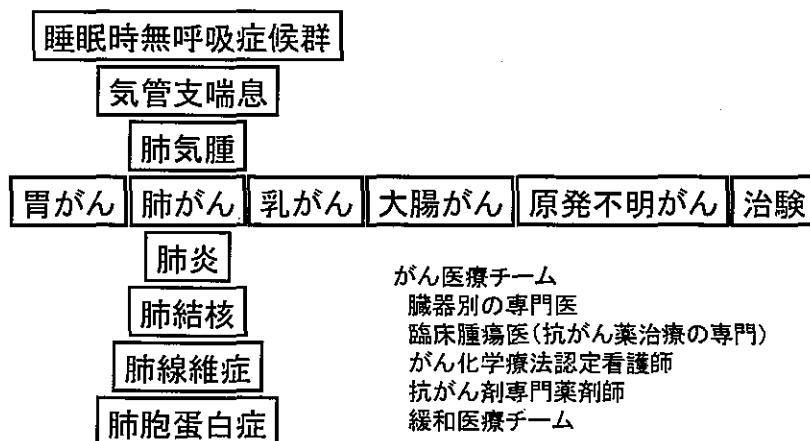


1. 薬物療法に関する十分な基礎的知がん治療の全相(初期診断から終末期医療まで)における標準的な医療内容に関して説明責任が果たせる。
2. 外科治療、薬物療法、放射線療法など各々の専門領域において、その標準的治療に対し、指導医・専門医との連携のもとに適正医療の継続に協力できる医師と認定するに必要不可欠な知識、医療経験を有する。
3. 外科治療、薬物療法、放射線療法など各々の専門領域において、先端医療(臨床開発研究)の内容が理解できる。
4. 標準的な治療を正しく理解緩和医療ができる。

臨床腫瘍医へのキャリアパス



がん診療の縦と横 肺がん:腫瘍内科?呼吸器内科?



名大病院化学療法部の紹介

<スタッフ>

- 医師 8名(うち大学院生4名)
- 看護師(研究をサポート) 1名

<仕事の内容>

- 外来化学療法室の運用
- 化学療法の相談
- 他のカンファレンスに参加
- 緩和ケアチーム
- 化学療法のレジメンを整備
- 「がんプロ」(がん専門家の育成)
- 抗がん薬の臨床試験(治験)



名大病院 外来化学療法室



名大病院外来化学療法室



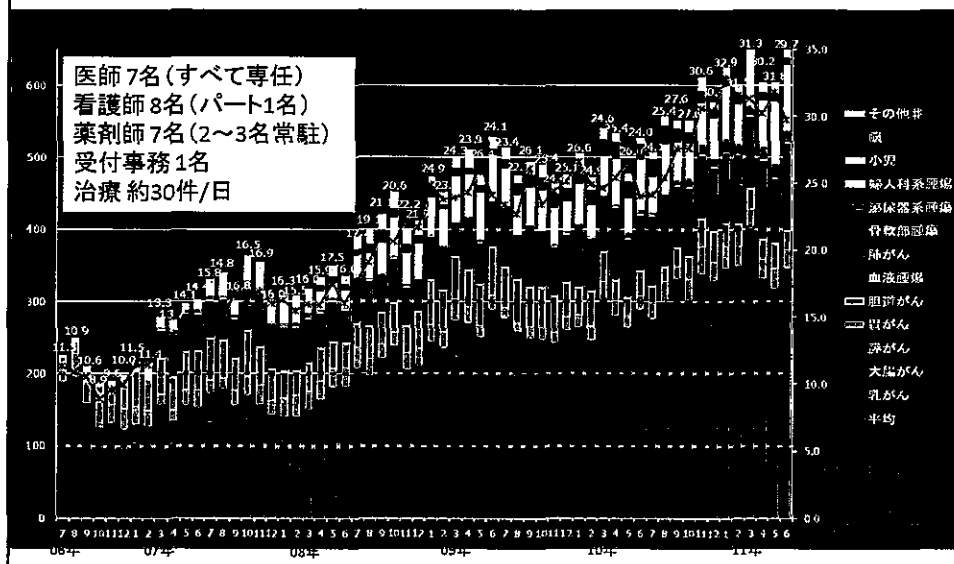
名大病院緩和ケアチーム
のカンファレンス(週1回)



朝の多職種カンファレンス



外来化学療法室での対象がん一覧



名大病院で化学療法部が関わる院内 定期カンファレンス



「食道がん」カンファレンス

*07年秋より院外公開

化学療法部・臨床試験
耳鼻科・放射線治療部合同
血液内科

小児科
呼吸器内科
泌尿器科(化学療法のみ)

消化器内科(適宜)
食道(2-3ヶ月に1回)*
脳外科(1/月)

乳腺外科*
婦人科・放射線治療部(隔週)
大腸(隔週)

呼吸器合同*
精神科・耳鼻科合同(1/月)

化学療法医のスタンスの違い

- 血液がん
 - 血液内科でのメインな疾患
 - 化学療法で治癒の得られる腫瘍
 - 移植医療も大きな役割
 - 多くは診断からターミナルまでケア
 - 基本的には内科間の連携
- 固形がん
 - 治癒は根治切除術のみ、外科にとってメインな疾患
 - 進行期や非切除例をすべて化学療法科で扱うのは限界
 - チーム医療の構築が急務

なぜ君は〇〇科を選んだのか？選ばなかったのか？

学生時代

何となくおもしろそうだった
先生が親切だった
研究できそうだった

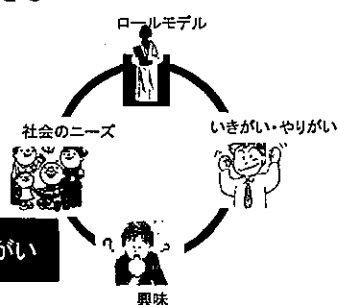
研修時代

先輩に誘われた
治療がよく効いた
患者に感謝された
治療チームが楽しかった
周りがみんな選んだ
学会で発表して興味が出てきた

- 興味がなかった
- 専門的すぎる
- 患者が少ない
- 開業に向かない
- 良い先生がいなかった
- 雰囲気が悪かった
- 3K職場だった: 死亡が多い
- 忙しすぎる

ニーズだけでは人材を増やすことは難しい

命に直結する責任 ⇔ やりがい



院内拠点としての化学療法部を整備することが必要

- 人材育成のみならず、院内拠点としての化学療法部など受け皿の整備が重要
- 診療科との連携をどう築くのがポイント
- コンサルテーション、レジメンの管理、緩和ケア、医療安全、地域連携、医学研究も担う
- 多職種によるチーム医療が発揮される場
- 次の世代の化学療法を担う人材育成の場