

第 20 回 H A B 研究機構市民公開シンポジウム

「大きく変わった肺がん治療」

日時：2012 年 5 月 19 日（土）13:30～17:00

会場：昭和大学 上條講堂

座長：泉 高司（第一三共株式会社）

深尾 立（千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長）

開会の挨拶	2
深尾 立 （千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長）	
肺がん外科治療の最前線	5
吉野 一郎 先生 （千葉大学医学部附属病院 呼吸器外科 教授）	
肺がんに対する薬物療法の進歩	55
関根 郁夫 先生 （千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部 准教授）	
新しい肺がん治療薬～分子標的薬を中心に	87
白根 正智 先生 （中外製薬株式会社 オンコロジー学術情報部）	
総合討論	122
あとがき	137
岡 希太郎 （東京薬科大学名誉教授）	

今日は3人の先生方にお話しいただきます。この冊子にありますように、肺がんは日本人のがん死の、最大の病気になってまいりました。かつては胃がんが大変な問題でしたけれど、いまは肺がんのほうがずっと増えてまいりました。いま肺がんもかなり治るように、薬も、非常にいい薬ができてきたということ。そういった薬は、いま申し上げましたようにヒトの組織を利用することでいい薬ができてきたということを皆さま方にご理解いただいて、元気な方は肺がんにならないように、また、肺がんでいらっしゃる方も希望は捨てないで闘病していただきたいというふうに思います。どうぞ皆さまよろしくお願いいたします。

叢書の目的

HAB 研究機構では身近な病気を主題に取り上げ、実際に治療や予防に当たっている医師や薬剤師、そして製薬企業で治療薬の開発を行っている研究者からご講演を頂く「市民公開シンポジウム」を開催しております。市民公開シンポジウムと本叢書を通じて、医療や医薬品開発研究の現状をご理解頂ければ幸いです。

そして、今日までにさまざまな薬が創り出されてきましたが、癌や糖尿病、認知症など、特効薬の創製が待たれる難病も数多くあります。従来の医薬品の開発方法では特効薬が作れなかった病気が、難病として残ったとも言えます。新しい医薬品の創製に、ヒトの組織や細胞がいかに貴重であり不可欠であるかをご理解して頂きまして、市民レベルで協力していくことの必要性を考えて頂ければ幸いです。

sample



肺がん外科治療の最前線

吉野 一郎 先生

(千葉大学医学部附属病院 呼吸器外科 教授)

略歴

- 1987年 3月 九州大学医学部 卒業
- 1987年 6月 九州大学医学部附属病院第二外科 研修医
- 1989年 4月 九州大学生体防御医学研究所 大学院生
- 1992年 8月 米国ハーバード大学外科 研究院
- 1995年 10月 産業医科大学第二外科 助手
- 1999年 4月 国立病院九州がんセンター 医員
- 2000年 4月 九州大学医学部附属病院第二外科 助手
- 2003年 9月 九州大学医学部附属病院第二外科 講師
- 2004年 4月 九州大学大学院医学研究院
消化器・総合外科学 助教授
- 2007年 10月 千葉大学大学院医学研究院胸部外科学 教授
- 2010年 4月 同 呼吸器病態外科学 (名称変更) 教授

学会活動

- 日本肺癌学会 常任理事
- 日本呼吸器外科学会 理事
- 日本外科学会 代議員
- 日本胸部外科学会 評議員
- 米国外科学会 正会員

資格

- 外科専門医、呼吸器外科専門医
- 日本外科学会指導医

<講演内容>

講演内容

- 1 肺がんとはどういう病気？
- 2 肺がんの診断と治療法
- 3 肺がん外科治療の実際

今日は3人演者がいるのですが、まず私は外科の話をしていただきます。ただ、その前に病気が分からないと難しいと思いますので、肺がんとはどういう病気かというところからまず話をさせていただいて、その次に診断と治療、そして外科治療はどのようなかということをお話しさせていただきたいと思います。

<肺がんとはどういう病気？>

- 1 肺がんとはどういう病気？

簡単に言いますと、肺にできる悪性腫瘍のことを「肺がん」といいます。悪性というからには、やはり命を脅かす病気ということで、周りの臓器にかみついていく、浸潤したり、遠くの臓器へ転移したりする腫瘍を悪性といいます。

肺癌とは

「肺にできる悪性腫瘍」

↓
このことです。

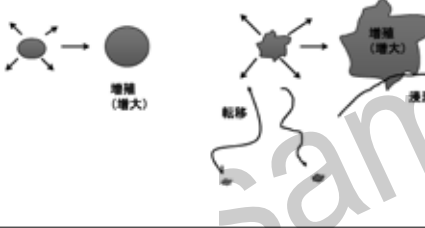
↓
周囲臓器への浸潤や
遠隔臓器への転移により
生命を脅かす病気

一般的に腫瘍というと、
良性と悪性があるわけですが
けれど、この悪性の部分が
がんです。良性腫瘍は大き
くはなりますけれど、悪
性腫瘍はそれだけではなく
て、いま言ったような転移
とか浸潤ということで体を
むしばんでいきます。

腫瘍

良性腫瘍

悪性腫瘍



いろんな臓器に、良性、
悪性の腫瘍ができるのです
が、例えば肺だと「過誤腫」、
乳腺だと「線維腺腫」、
胃だと「平滑筋腫」など
です。あまり耳慣れない病気が
良性腫瘍に多いと思いき
ますが、それもそのはずで、
率からいうとずっと悪性腫
瘍のほうが多いのです。

腫瘍

良性腫瘍

悪性腫瘍 = がん

肺
乳腺
胃
肝臓
大腸
子宮
卵巣
骨
血液

過誤腫
線維腺腫
平滑筋腫
血管腫
ポリープ
筋腫
嚢腫
骨嚢腫
多血症

肺癌
乳癌
胃癌
肝癌
大腸癌
子宮癌
卵巣癌
骨肉腫
白血病

癌
肉腫
白血病

悪性腫瘍全体を平仮名の
「がん」といまして、こ
の中に、漢字で書く「癌」
とか「肉腫」とか「白血病」
とか、これは血液のがんで
すけれど、そういったもの
が含まれています。

実際、肺がんの中にも肉腫みたいなものもありますので、最近では、肺がんの「がん」は平仮名で書くようになっていっています。今回の発表も、そういうような扱い方をしていきたいと思えます。

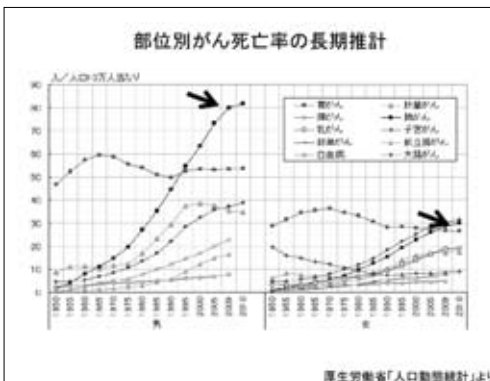
<主要死因別死亡率の長期推計>



これは主要死因別死亡率の長期推計ということで、厚生労働省の人口動態統計から見ています。この悪性新生物は悪性腫瘍のことです。これが年々増えていっているという図です。心疾患とか、脳血管疾患がこのくらいですけど、

ずいぶん引き離して、なおも増えているということです。

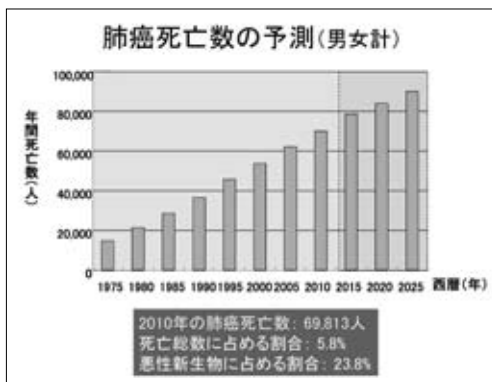
<部位別がん死亡率の長期推計>



では、どういったがんが増えているかということですが、先ほど深尾先生がおっしゃられたように、男性で肺がんが、このように右肩上がりで増えている。女性におきましては、大腸がんの次に多いというこ

とで、男女合わせると、1998年からトップとなっています。

<肺癌死亡数の予測（男女計）>

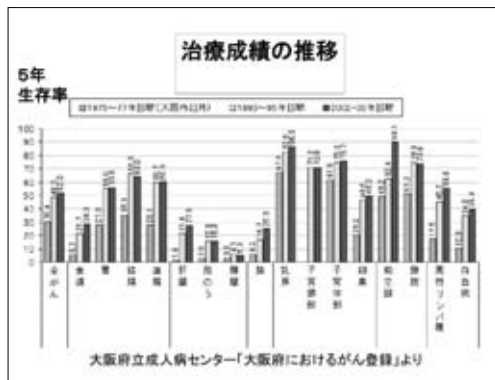


実際、どのくらい亡くなっているのかということですが、2010年では6万9813人が肺がんで亡くなっています。

実は、この表の2010年以降は推計だったのですが、ちょうど推測どおりの死亡数になっていて、やはり、この先も増えていくということが強く予想されます。

日本人というのは、だいたい年間115万人くらい亡くなれるということですが、その中の5.8%がこの肺がんで亡くなれる。がんの中では23.8%ということで、かなり大きな割合を占めています。

<治療成績の推移>



治療成績の指標の一つである「5年生存率」というものがあります。あまり聞きたくない言葉だと思えます。がんを患った人が5年後にどのくらいの割合で存命されているかという率です。これが高いほど治りやすいがんということになります。

最も早くからがん登録が進んでいた大阪府より出されていたデータでは、例えば、乳がんでは2002年から2003年の5年生存率が70%あり、治療しやすいがんという事が言えます。

肝臓がん、胆のうがん、膵臓がん、そしてここに肺がんがあります。この辺りは低いですね。要するに、治療があまりうまくいっていないがんという事になります。ただし、これは10年前のデータですので、肺がんについては、良くなってきているということを後からお示しできると思います。ただ、全体から見ると、まだまだ努力が必要などころだなと感じています。

肺がんとは

「肺にできる悪性腫瘍」

↓
のこです。

周囲臓器への浸潤や
遠隔臓器への転移により
生命を脅かす病気

復習ですけれど、肺がんとは肺にできる悪性腫瘍のことです。

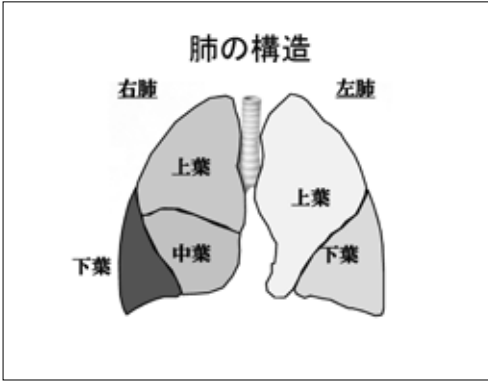
<肺>

肺

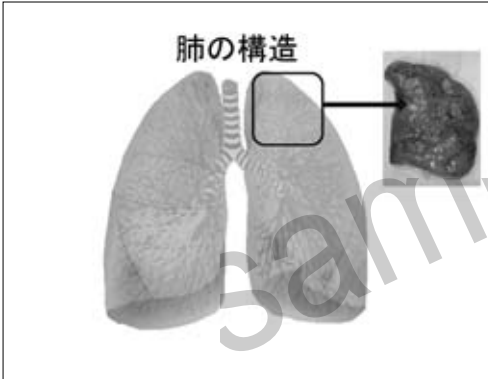


つまり、この胸の中の大きな部分を占める、右の肺、左の肺。心臓の両脇にある肺ですね。これは空気を吸う気管、のど元から気管に入って左右に分かれる。外の空気をいつも吸ったり、吐いたりして膨らんでいる肺です。ここにできる「がん」です。

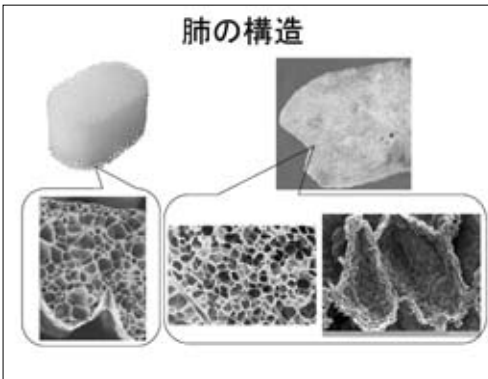
<肺の構造>



肺の構造を簡単にお示ししますが、肺というのは幾つかの部屋があります。色を変えているのが全部番地のようなものです。もうちょっと簡単に言いますと、右は上葉、中葉、下葉。左は、上葉と下葉。左右非対称ですが、全部で5つの葉に分かれています。

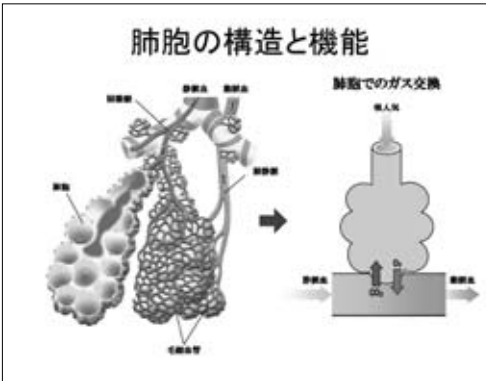


さらにこの中に、気管支というのがどんどん枝分かれして行って、二十数回分岐していますが、空気が隅々までいきわたるようになっています。



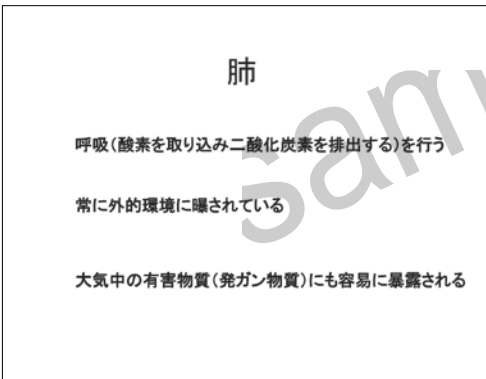
ずっと先までいくと肺胞というのがあって、こういうふうに細かい蜂の巣のような部屋がいっぱいあります。

<肺胞の構造と機能>



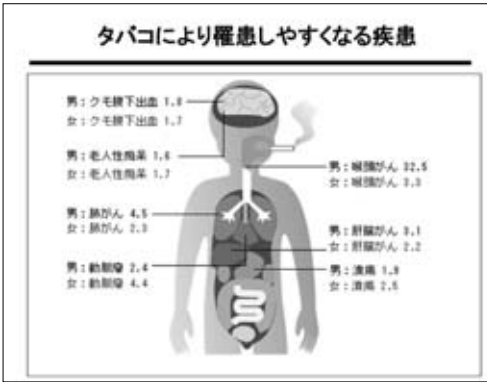
心臓から入ってくる血管、心臓へ帰る血管が肺胞の周囲に発達していて、外界の空気から酸素を取り込んで、体内の二酸化炭素を排出する、こういうガス交換に重要な肺循環があります。

<肺>



ということは、常に外の環境にさらされているということです。大気中の有害物質にも、容易に暴露されてしまうということが肺の特徴であり、弱点でもあります。

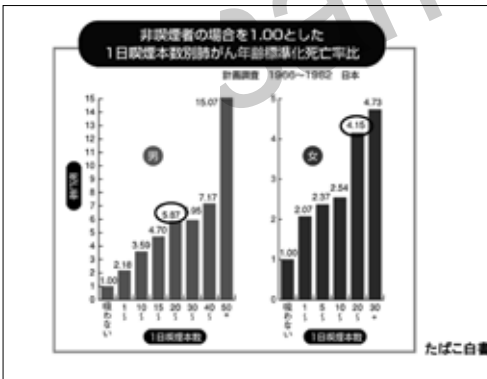
<タバコにより罹患しやすくなる疾患>



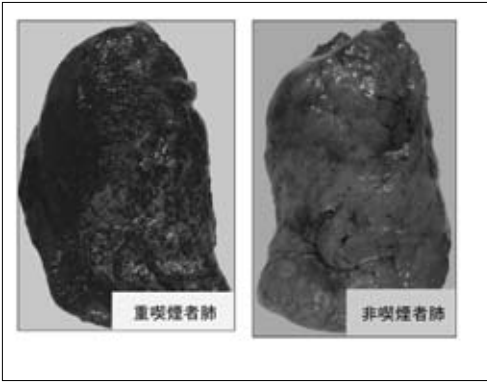
一番問題になるのは喫煙ですけれど、たばこの中の有害物質は直接影響するのが肺ということになりますが、それ以外にも全身の臓器に有害です。クモ膜下出血とか、老人性痴呆とか、がん以外のもの、動脈瘤とか、たばこを吸って

いない人に比べて何倍という数字はもう分かっています。

<非喫煙者の場合を1.00とした、1日喫煙本数別肺がん年齢標準化死亡率比>

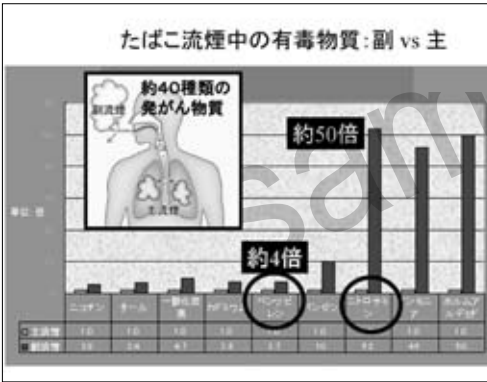


たばこ白書というのが厚労省から出されていますけれど、たばこを吸っていない人が、がんで死亡する確率を仮に1としたときに、20本吸っている男性は5.87倍、約6倍。女性でも4倍ちょっとということが統計的に示されています。



これが、たくさんたばこを吸った人の肺と、たばこを吸ったことのない人の肺です。黒いのが、いわゆる、たばこの中に含まれている炭粉ですね。そういったもので、こういうふうには肺のみかけまで変えてしまいます。

<たばこ流煙中の有毒物質：副 VS 主>




たばこの煙の中にどんなものが入っているのかということですが、「副」というのは、たばこを吸って吐いた煙、「副流煙」です。「主」というのが「主流煙」。たばこをダイレクトに吸った煙です。どちらが悪いかというと、吐いた

ほうに悪いものがいっぱい入っている。

例えば、ここにあるニトロサミンとか、あるいは、ペンツピレンとか、非常に発がん性の高い物質に関しては、吐いた煙のほうが4倍、50倍と、高いということが分かっています。こういった煙のことを考えると、吸った人だけではなく、周りにいた人まで影響を与えるというのがこの図です。

<タバコに含まれる有害物質>

タバコに含まれる有害物質		
気相	粒子相	毒物
発癌物質 ジメチルニトロソアミン エチルメチルニトロソアミン ジメチルニトロソアミン ニトロピロリジン 糖のニトロソアミン(4種) 塩化ビニール ウレタン	発癌物質 ベンツピレン メチルクリセン ベンゾフルオランセン ベンゾアントラセン ジベンゾアクリジン ビレン フルオランセン ベンツベリレン ナフタレン メチルインドール メチルカルバゾール ニトロソニコチン ニトロソアミン ナフチラミン ポロニウム ニッケル化合物 カドニウム化合物 ひ素	毒物 ニコチン アルカロイド類 フェノール クレゾール
毒物 ホルムアルデヒド シアン化水素 アクロレイン アセトアルデヒド 窒素酸化物 アンモニア ピリジン 一酸化炭素		4000種以上の化学物質 200種以上の有害物質

もうちょっと細かく見ますと、4千種類以上の化学物質がたばこの煙に含まれていて、200種類以上が有害物質で、明らかな発がん性があるものは、約40種類はあるということが分かっています。

がんは遺伝子の病気

喫煙と老化

は遺伝子の異常を引き起こす！

いま、がんは遺伝子の病気です。今日はあまり詳しく言いませんけれど、喫煙と老化が、そういった遺伝子の異常を引き起こしてがん化させるということが分かっています。

sample



肺がんに対する 薬物療法の進歩

関根 郁夫 先生

(千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部 准教授)

略歴

- 1989年 3月 千葉大学医学部卒業
- 1989年 4月 千葉大学医学部呼吸器内科 研修医
- 1990年 10月 栃木県厚生連塩谷病院 内科
- 1992年 10月 国立がんセンター東病院 呼吸器科 レジデント
- 1995年 6月 国立がんセンター東病院 呼吸器科 癌専門修練医
- 1997年 6月 千葉大学医学部呼吸器内科 研究生
- 1997年 7月 国立がんセンター中央病院 第一外来部 内科医員
- 2002年 4月 The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Hamon Center for Therapeutic Oncology Research 研究員
- 2003年 4月 国立がんセンター中央病院 第一外来部 内科医員
- 2004年 4月 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 11A 病棟医長
- 2010年 6月 国立がん研究センター中央病院
呼吸器腫瘍科呼吸器内科 病棟医長
- 2011年 7月 千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部 准教授

学会活動

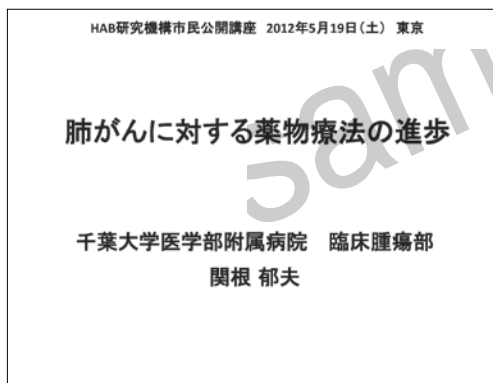
日本癌学会 評議員、日本臨床腫瘍学会 評議員、
日本肺癌学会 評議員、日本性差医学・医療学会 評議員、
米国臨床腫瘍学会 正会員

資格

総合内科専門医、呼吸器内科専門医・指導医、がん薬物療法専門医、
日医認定産業医

司会者：次は「肺がんに対する薬物療法の進歩」ということで、千葉大学臨床腫瘍部准教授の関根郁夫先生にお話しいただきます。

関根先生のご略歴は、1989年に千葉大学医学部をご卒業になりまして、千葉大学の呼吸器内科に入られ、その後がんセンターでいろいろ研修をされました。がんセンターでは、癌専門修練医になられまして、一路、肺がんの治療にまい進されまして、2002年にはテキサス大学に留学されて勉強されています。また国立がんセンターに戻られまして、2011年から千葉大学臨床腫瘍部の准教授となられております。では先生よろしく願いたします。



千葉大学関根でございます。大変ご丁寧なご紹介をありがとうございました。

私は今日この薬物療法に関して話をいたしますけれど、その前に、私は普段、患者さんと話をするときには、患者さんの状態を

見て、その患者さんに合った話をします。

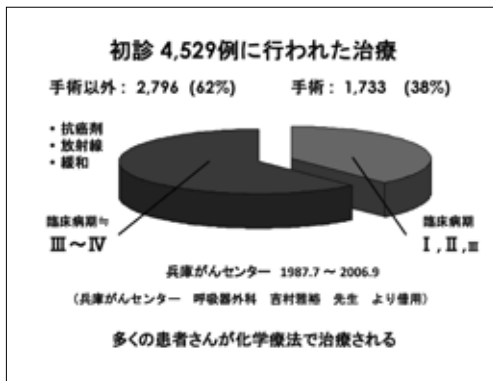
例えば、私が、この患者さんは化学療法をしたほうがいだろうと判断したけれども、患者さんがどうも乗り気がしないという場合には、化学療法をやりましょうよ、頑張ってみましょうよと話をします。あるいは、患者さんによっては、化学療法

をやりたいとおっしゃるけれども、実際には、化学療法をやらないほうがいい、緩和療法がいい、そういう患者さんもなかにはいらっしゃいます。その場合には、無理をしないほうがいいですよという話をします。

ですので、化学療法をしたほうがいいのか悪いのかという、その質問に対して、答えが、患者さんの状態によって180度変わるわけです。

今日のこのお話に関しては、皆さま方、たぶんいろんな方がいらっしゃって、化学療法をやったほうがいい人もいるでしょうし、そうでない方もいらっしゃるでしょう。私のほうとしては、それぞれの患者さんがどういう方かよく分からないので、一応、全ての方に対してのメッセージというかたちでお話ししたいと思いますが、その一つ一つの話が、全ての患者さんに当てはまるわけではなくて、この話は、この患者に当てはまる、この話は別の患者に当てはまる。全体として見ていただければ、全ての患者さんに当てはまる話をしたと思います。個々のことに関しては、そういった意味では当てはまらない部分があるかもしれませんが、ご了承ください。

<初診 4,529 例に行われた治療>



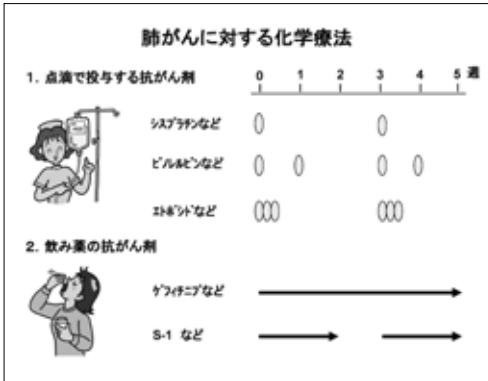
最初に、肺がんと診断がついたときに、どれくらいの患者さんが実際に手術を受けられて、どれくらいの患者さんが、手術ではない治療を受けたのかを示したグラフです。

実は、こういうデータはあまりないんです。と申しますのは、内科は内科で患者さんが来て、外科は外科で患者さんがいらっしゃるので、両方を一緒にしたデータというのはいらないわけです。その中で、この兵庫がんセンターの先生方には、私はよくお世話になっているものですから、ちょっとデータをお借りしました。

およそ 38%、先ほど吉野先生から 40%という話がありましたけれど、ここの施設では 38%の患者さんが最初に手術になりました。残りの 62%の患者さんが、手術以外の治療を受けたということになります。したがって大ざっぱに、3人中2人ぐらいは実は最初の段階で手術以外の治療を提示されるということになります。

その手術以外の治療というのは、抗がん剤や、放射線や、緩和療法ですけれど、多くの患者さんが化学療法で治療されるということになります。

<肺がんに対する化学療法>



化学療法はどうやるのかということですが、まずイメージを持っていただきたいと思います。

化学療法は大きく分けると、点滴で治療する場合と、呑み薬で治療を受ける場合があります。点滴の場合は、周期的に治療しま

す。例えば、このシスプラチンという薬ですと、3週間ごとに点滴をする。ビノレルビンですと2回やって、ちょっと間を空けて、また2回やってというように周期的に治療します。あるいはエトポシドの場合ですと、1日目、2日目、3日目と3日間連続で点滴して、この治療を3週間ごとに繰り返す、ということをやります。

最近は、こういった治療を、入院ではなくて外来でもすることも多いです。その場合には、例えばシスプラチンの治療の場合ですと、3週間に1回のみ外来に来てもらって治療することが、不可能ではありません。実際には、副作用の具合を見るために途中で来てもらうこともあります。一番うまくいった場合には、3週間に1回来てもらえば、それで治療は進むということになります。

エトポシドの場合ですと、3週間ごとに3日間来てもらうというかたちで治療することが可能です。

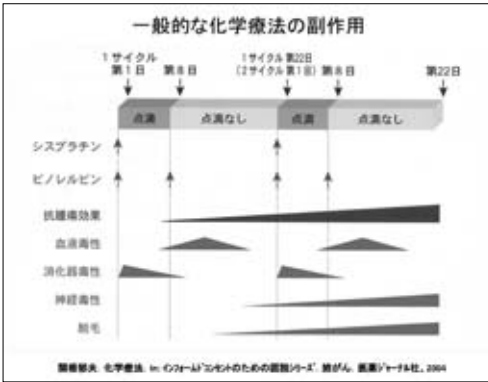
呑み薬の場合は、例えばゲフィチニブという薬ですと、毎日ずっと呑んでもらうのですが、S-1 という薬の場合ですと、2 週間呑んでもらって1 週間休む、2 週間呑んでもらって1 週間休む、というように治療していきます。

その場合には、このゲフィチニブという薬の場合ですと、3 週間ないし 4 週間に 1 回外来に来てもらう。S-1 といった薬の場合ですと、3 週間ごとに来てもらうというかたちになりまして、外来で治療できるようになりました。

ただし、国立がんセンターの場合でも、あるいは千葉大学の場合でも、1 コース目は入院で行うこともあります。それは、どれくらい副作用が出るか分からないので、1 コース目は慎重にやりたいということがあって入院でやるわけです。もちろん、最初から外来で化学療法を始めることもあります。

ほかの先生の場合はさまざまですが、最初から外来でやるという施設もあるでしょうし、あるいは1 コース目だけは入院でやることもあるでしょうけれど、ひと昔前みたいに、こういった治療を3 カ月も4 カ月も入院して行うということはないと思います。いまから二十何年前は、千葉大学でもそういう治療の仕方をしていましたけれど、今はそうではありません。

<一般的な化学療法の副作用>



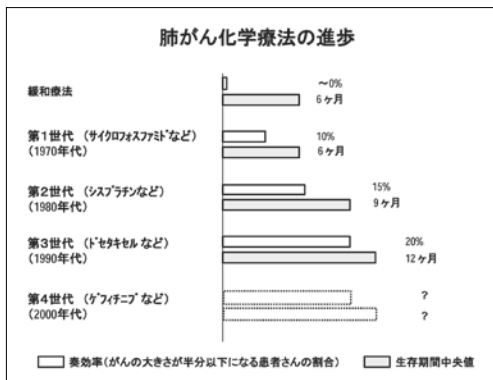
一般的には治療が周期的に行われるので、副作用も周期的に出てくるのが普通です。抗がん剤をこういうふうに点滴していくときに、これが1セットになります。1コースといますが、これが1コース目、2コース目とやっ

ていくわけです。そうすると副作用が、吐き気などは最初のうちに出ます。その後で、今度は白血球が少なくなって熱が出る、そんな副作用は次のここで出てきます。これらは周期的に出てきます。

ただし、しびれのような神経毒性ですとか脱毛といった副作用は、だんだんが増えてきます。それに対して治療効果というのは、やっぱりだんだんと、こういうかたちで出てきます。

ですので、このように周期的に出るということが分かりますと、最初の1コースを経験すると、だいたい、ああこんなものなんだと多くの患者さん、あるいは、われわれも分かりますので、そうすると2回目以降の対応がやりやすくなるわけです。

<肺がん化学療法の進歩>



1970年代、1980年代、1990年代、2000年代と、おおよそ10年ごとぐらいに、だんだん新しいタイプの抗がん剤が出てきました。

この白いバーは奏効率といまして、がんの大きさが半分以下になる患者

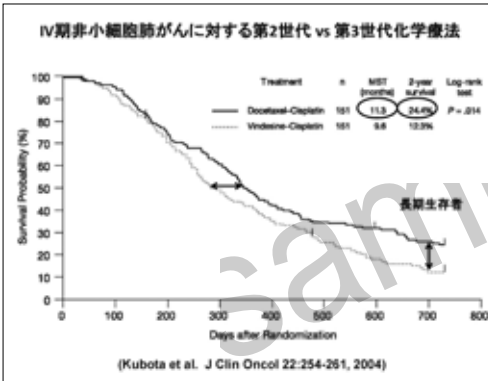
さんの割合を示しています。例えば第1世代、1970年代の薬ですと、奏効率は10%です。これは10人の患者さんにこの薬を使って、そのうち1人の患者さんでは、がんが半分以下に小さくなるのですが、残りの9人の方はそこまで小さくならないということです。

なぜ半分というところにこだわるかというと、半分まで小さくなると、患者さんはだいぶ楽になるからです。そういうことがあるので一応、半分という線で区切るんです。そうすると、第1世代のときには10%しかそういう患者さんはいなかったのですが、第2世代で15%、第3世代で20%。これは1剤でのデータですので、組み合わせるともうちょっと奏効率は高くなります。

がんが小さくなるということが、実は患者さんの生存期間と関係がありまして、どのくらい患者さんが元気でいられるかはすごく個人差があるのですが、この生存期間中央値というのは、その中で真ん中の人の数値を示しています。

これが第1世代のときには、緩和療法、特別にがんをたたく治療をしないような場合と、実は差がなかったんです。ですので、こういった薬を使うと、確かに10人中1人の患者さんではがんは小さくなるから、症状が楽になって意味があるのですが、最終的な、頑張ってる期間という意味では変わりがなかった。ところが、10年ごとに進歩してきて、1990年代で約1年という数字になります。これはあくまで平均的な数字です。

<IV期非小細胞肺がんに対する第2世代vs第3世代化学療法>

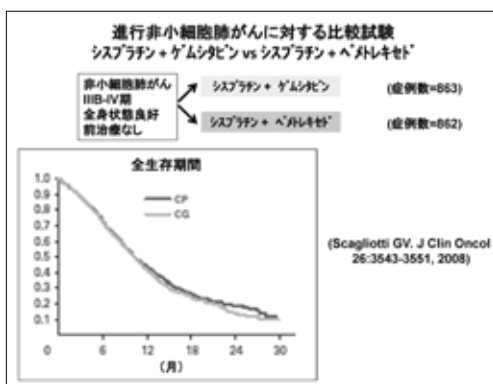


比較試験というのは、患者さんをくじ引きで2つに割り振って、あなたは1番目の薬で治療しましょう、あなたは2番目の薬で治療しましょう、それで経過を追っていく、そういう臨床試験のことを言います。

この臨床試験は非常に高い評価を受けたのですが、平均的にどれくらい改善したのかで見ると、この差はただか2カ月ぐらいしかないです。しかし、実際に約2年たった時点で、どれくらいの患者さんが元気でいらっしゃるかというと、これくらいの差があって、第3世代の化学療法の場合ざっと24%です。ですから約4人に1人の患者さんは2年の時点で元気だということです。これがひと昔前とは全然違うわけです。

<進行非小細胞肺癌に対する比較試験

シスプラチン+ゲムシタビン vs シスプラチン+ペメトレキセド>



同じような新しい抗がん剤、第3世代の抗がん剤と言われている中に、例えば、このペメトレキセドという新しい薬があるのですけれど、このシスプラチン+ゲムシタビンという化学療法と、シスプラチン+ペメトレキセドという

化学療法を比べてみると、同じ2年の時点で、どちらの治療でも約4人に1人ぐらいの患者さんはお元気ですが、両者の比較として見るとまったく差がないです。

<重篤な (grade 3-4) 副作用>

	シスプラチン+ペメトレキセド		シスプラチン+ゲムシタビン		P-値
	症例数	(%)	症例数	(%)	
血液毒性					
好中球減少	127	(15.1)	222	(26.7)	< 0.001
貧血	47	(5.6)	82	(9.9)	0.001
血小板減少	34	(4.1)	105	(12.7)	0.001
発熱性好中球減少					
発熱性好中球減少	11	(1.3)	31	(3.7)	0.002
吐き気	60	(7.2)	32	(3.9)	.004
嘔吐	51	(6.1)	51	(6.1)	1.000
脱水(軽症も含む)	30	(3.6)	17	(2.0)	0.075

(Scagliotti GV, J Clin Oncol 26:3543-3551, 2008)

ところが、副作用を見ると、左側が新しい薬ですけれど、好中球が少なくなったという患者さんの割合が、左は15%、右は26%ですから、少なくなっています。あるいは、血小板減少がきつい患者さんが、右は12.7%、左は4.1%で、

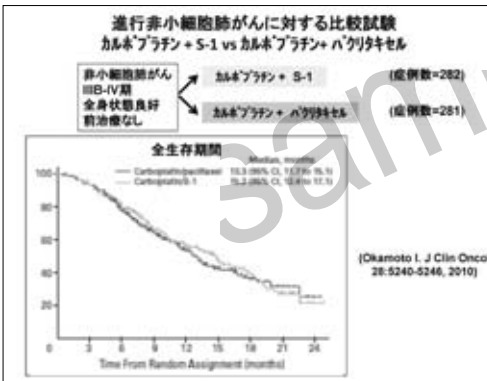
新しい薬の方が少ない。発熱性好中球減少を見ると、右が3.7%で、左が1.3%です。したがって、新しい薬の方が副作用は少な

くなります。ただし吐き気のほうは、どうも新しい薬のほうが古い薬よりも少し強いようです。

外来で治療を続けられない理由は、発熱性好中球減少が一番多いです。治療していく中で、途中で白血球が下がってしまって熱が出てしまう。そうすると緊急入院しなければいけなくなります。そういう患者さんの頻度が新しい薬の場合、約1%ですから、そうするとほとんどの患者さんが、外来で治療できるということが分かります。

<進行非小細胞肺がんに対する比較試験

カルボプラチン+S-1 vs カルボプラチン+パクリタキセル>



S-1 という薬もあります。この薬は、もともと胃がんのために開発された薬で、胃がんではもうずっと昔から非常にいい効果が得られることが分かっていたのですが、実はこの薬は、肺がんでも有効であることが分かりました。

このS-1 という薬は日本の製薬メーカーが開発した薬です。カルボプラチン+S-1 という薬と、カルボプラチン+パクリタキセルという薬を比較した試験があります。この図を見てみると、やはり効果は両群でまったく同じです。

<生活の質 quality of life >



しかし、副作用を比べるとやっぱり違うんです。例えば、この好中球減少で見ると、一番厳しいgrade4となっているものは、左のカルボプラチン+パクリタキセルでは、45%の患者さんがそういうことでしたけれど、右のカルボ

プラチン+S-1では、わずか3%です。

熱が出る頻度で見ると、左の薬では約7.4%の患者さんで熱が出たのですが、右はわずか1%です。ですので、99%の患者さんは安全に投与できていることになります。

もう一つ大きなポイントは、左の治療と右の治療の、quality of life (クオリティー オブ ライフ) といいます。生活の質に与える影響です。それを調べると、全体で見ると2つの治療で差はないのですが、しびれに注目すると、このパクリタキセルという薬はしびれがきつということが分かります。それが非常に不快で、治療を続けていくと生活の質がどんどん下がっていき、非常に大きな差が出ています。

つまり、しびれというのは生命に支障を来すような副作用ではないのですが、患者さんには非常に辛い副作用です。そういった副作用が極めて少ないということがあって、やはりそれも最近の薬の大きな特徴です。

sample



新しい肺がん治療薬 ～ 分子標的薬を中心に～

白根 正智 先生

(中外製薬株式会社 オンコロジー学術情報部)

略歴

- 1990年 3月 東京理科大学薬学部 卒業
- 1992年 3月 東京理科大学薬学研究科 大学院修了
- 1992年 4月 日本ロシュ研究所 研究員
- 2000年 3月 薬学博士号 取得
- 2001年 10月 会社統合により中外製薬株式会社研究員
- 2009年 10月 中外製薬株式会社オンコロジー学術情報部
現在に至る

学会活動

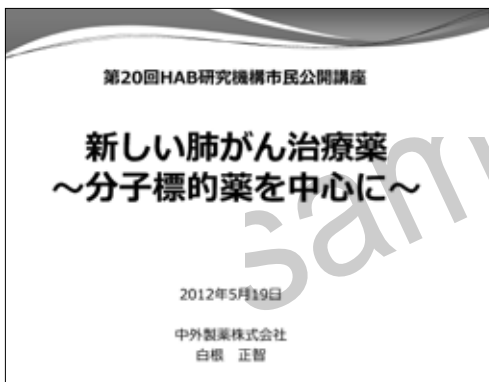
- 日本肺癌学会 正会員
- 日本乳癌学会 正会員

資格

- 薬学博士
- 薬剤師

司会者：では再開させていただきます。3つ目は、中外製薬株式会社 オンコロジー学術情報部の白根正智先生に、「新しい肺がん治療薬～分子標的薬を中心に」という演題でご講演いただきます。

白根先生は、東京理科大学薬学研究科の大学院をご卒業後、日本ロシュ、現在は統合のため中外製薬の研究者としてご活躍後、2009年から現在のオンコロジー学術情報部に移られ、新薬の研究・開発に従事されております。白根先生よろしくお願いいたします。



よろしくお願いいたします。
中外製薬の白根でございます。最初に、座長の深尾先生ならびに泉先生、このような場で発表させていただく機会をいただきましたことを、厚く御礼を申し上げます。また、土曜日の昼間にもかかわらず、こ

のようにご参集くださった皆さまにも、高い段からではございますが、御礼を申し上げさせていただきます。

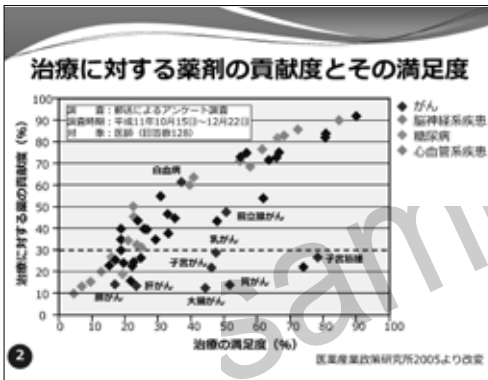
それでは私のほうで頂戴しましたお題、「新しい肺がん治療薬」ということで、分子標的薬を中心にお話しさせていただきます。

こちらは、一つ前にご発表くださいました関根先生のお話につながってくるところがございますので、その流れでご理解いただけると、非常に分かりやすいのではないかと思います。よ

ろしくお願いいたします。

なお、あらかじめお断りをしておきたいのですが、私は中外製薬の社員でございますので、なかなか他社さんの製品をお話しすることができないところがございます。したがって、うちの製品を例として扱わせていただいておりますことをご了解ください。

＜治療に対する薬剤の貢献度とその満足度＞



これは少し古いデータになりますが、いまから10年くらい前に、128名のお医者さんにご協力いただきまして、現在の治療の満足度と、それに対して薬の貢献度がどのようになっているのか、というアンケートを採らせていた

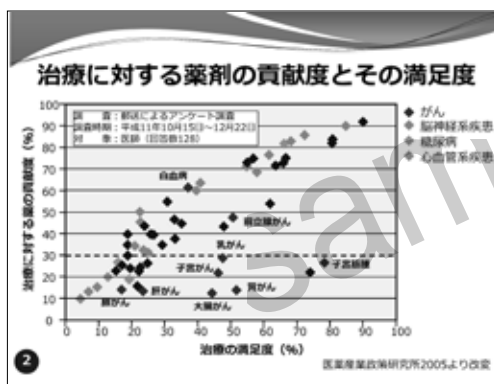
いただいたものをまとめたものになります。

対象としましては、がん、脳神経系疾患、糖尿病、心血管系疾患ということで、現在、国内で四大疾病と呼ばれているものを対象にしています。

これは高血圧、こちらは糖尿病となりますが、こういった疾患に対しては治療の満足度も高く、薬の貢献度も非常に高いということを意味しています。

逆にこちらは脳神経系の疾患となりますが、アルツハイマー病、パーキンソン病といった疾患は治療の満足度も低くて、薬の貢献も十分できていない、そういうグラフであるのご理解してください。

弊社のような製薬メーカーとしては、やはりこの辺りの治療法が確立できていないところ、あるいは、薬が十分貢献できていないところに対して、何か新しい薬を提供することによって社会貢献をする、そういったことが非常に大きな命題となってきます。



それでは、本日の主題である、がんではどうなのかといったところを見ていきたいと思います。こちらの赤い四角でお示しておりますが、このような分布を示しております。

外科的な手術の進歩、あるいは診断技術の進歩によって、治療の満足度が高いようながん種も幾つかありますが、治療に対する薬の貢献度の30%のところを線と引いてみると、多くのがんで、薬がまだ十分貢献できていないというのが現状です。

10年前のデータですが、その中でも特に肺がんは、十分に満足いく薬がなかったというのは、先ほどの関根先生のお話からもご理解いただけるのではないかと思います。

<化学療法剤の考え方>



化学療法剤の一般的な考え方を、まずお話しさせていただきます。これは細胞分裂の絵をお示しいたしました。細胞は、1つの細胞から染色体の複製が起こり、2つに分配されて、最終的に1つの細胞が2つになる。これは中学校や、

高校のころの生物で習われた方も多くいらっしゃるのではないかと思います。このようなシステムで細胞分裂が起っています。

多くのがん細胞は、異常な増殖能を持っていますが、この細胞分裂が非常に活発にぐるぐる回っていると考えられています。

そのために、従来の化学療法剤の多くは、例えば、この染色体の複製を抑える薬、あるいは、染色体が分配されるのを抑えるような薬、こういったところに作用することによって、細胞の増殖を抑えるというのが、主な作用機序になっています。

こういったかたちで、先ほどご紹介がありましたような薬が、化学療法剤として開発されてきました。

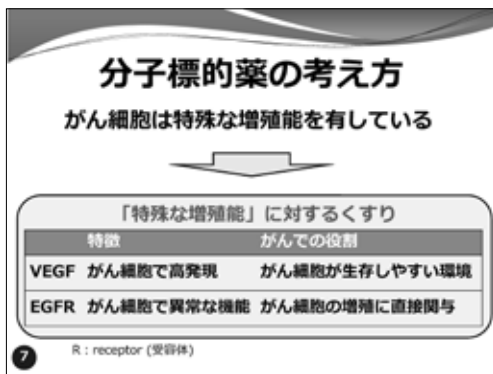
<化学療法剤の副作用>



しかしながら、正常な細胞においても細胞分裂が活発なところがあります。例えば、腸管の上皮細胞、あるいは骨髄細胞、あるいは毛根細胞。このように正常細胞でも細胞分裂が活発なところにも、化学療法剤は同じように作用してしまいますので、その結果、例えば、下痢、骨髄抑制、あるいは脱毛といった副作用が、化学療法剤の違いによって程度の違いはあるのですが、同じように起こってくるというのが、化学療法剤の非常に大きな問題です。

そこで、がんの増殖に特異的に作用しているものを見つけて、それをたたくことで、より選択的な治療薬ができるのではないかという考え方でつくられてきたのが、分子標的薬になります。

<分子標的薬の考え方>



がん細胞は特殊な増殖能を有している。つまり、その特殊な増殖能を決めているものを見つけて、それをたたいてやることによって、抗がん剤として開発していこうという考え方です。

< VEGF を標的とした薬剤 >



まず VEGF を標的とした薬剤についてお話しさせていただきます。

<がんは大きくなるために酸素や栄養素を必要とする >



がん細胞だけではなく、正常細胞も同様ですが、細胞が大きくなるため、あるいは、細胞が正常な機能を維持するためには、酸素や栄養素を必要とします。正常細胞の場合は、近傍にきちんと血管網が整っていますが、がん細胞の場合

は、もともとのような血管網が整っていないところで異常な増殖を開始するために、酸素や栄養素が十分に供給されません。そのために、がん細胞が大きくなるときには、VEGFなどの血管新生因子を分泌して、近くの血管から新しい血管をつくり出し、それから酸素・栄養素の供給を受けて大きくなるといったことが分かっています。

<さまざまながんで VEGF は過剰発現している>

さまざまながんで VEGF は過剰発現している

Excessive Expression of VEGF in Human Malignancies[†]

Cancer Type	Tumors* (%)	Correlations [‡]
Non-small-cell lung	45-55	Recurrence, survival
Colorectal	40-60	Recurrence, survival
Breast	30-60	Vascular density, relapse-free survival, overall survival
Prostate	30	Vascular density, relapse-free survival
Renal cell	30-100	Vascular density

[†]Percentage of tumors in which VEGF is excessively expressed.
[‡]Measures that correlate with excessive expression of VEGF.

Reprinted JG, Am J Health Syst Pharm 2004;11: 44-11

12

こちらは、さまざまながんで、その VEGF の発現を見たものです。これは手術でがんを取り除いた後に、その組織をすりつぶして、その中に VEGF の量がどれくらい含まれているかを調べることによって検討された結果になります。

例えば、非小細胞肺癌、大腸癌、乳がん、前立腺癌、腎がん、ここでは5つのがん種について検討されておりますが、これらのがん種いずれにおいても VEGF が、約半数以上の患者さんで高発現していることが分かりました。

つまり、このように、がん細胞で非常に高発現しており、がん細胞で発現するために、新しい血管をつくって、がん細胞の居心地がよいような環境をつくっている VEGF をたたいてやれば抗がん剤になるのではないかと？そういったことで作られたのが、これからお話しさせていただく薬になります。

＜血管新生阻害剤で期待される作用＞



血管新生を阻害する薬剤がどのようなかたちで効いているかというものを、漫画でお示ししました。がん細胞は、通常こういった状況になっていると考えられています。がん細胞は VEGF をたくさんつくり出すことによって、こ

のように腫瘍血管をたくさん作り出して、非常に居心地のいい状況になっているというイメージとなります。

ここに、この血管新生を阻害するような薬を同時に投与しますと、腫瘍血管がどんどん壊されていきます。これは戦国時代の城攻めで行われる、兵糧攻めに例えられるのですが、酸素や栄養素の供給源を断つことによって腫瘍をやっつけるというイメージです。

<ベバシズマブ：抗 VEGF モノクローナル抗体>

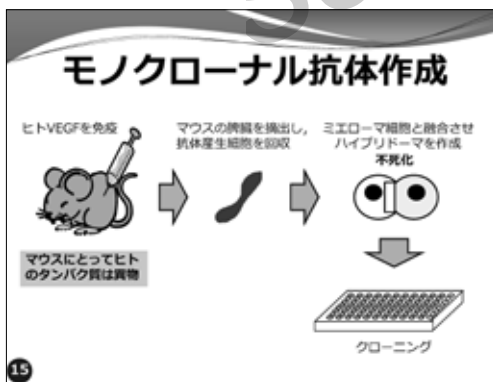


そこで、本日お話しさせていただくのがベバシズマブという、VEGF に対するモノクローナル抗体です。ベバシズマブは VEGF に結合することによって、VEGF が受容体に結合できなくなり、VEGF の作用を抑えることで抗腫瘍効果を

発揮しているという薬です。

こちらが、どういったかたちで創薬されてきたのかを、少しお話しさせていただきます。

<モノクローナル抗体作成>



ベバシズマブは、モノクローナル抗体です。本日は一般的なモノクローナル抗体のつくり方としてご説明いたします。

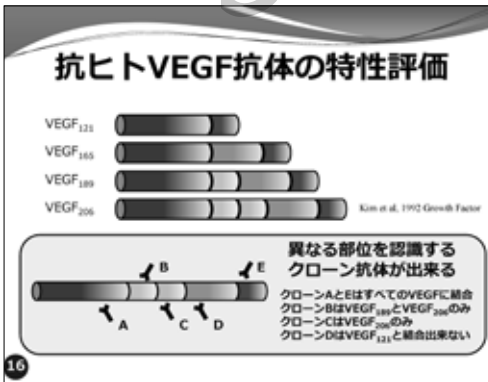
まず、モノクローナル抗体をつくる際には、ネズミにヒトの VEGF というタンパク質を注射し、「免疫」

ということを行います。これは、皆さんも予防接種等でワクチンなどを打たれることがあるかと思いますが、こうした外来の

タンパク質が入ってくると、ヒトや動物はそれに対する抗体をつくるという性質を持っていますので、これを実験的に応用した方法です。

ヒトの VEGF をネズミに 1 週間に 1 回、3 カ月ぐらい継続して投与すると、マウスにとってヒトのタンパク質は異物になるために、その異物に対する抗体が、ネズミの中でつくられます。その抗体をつくっている主な細胞というのは、リンパ球系の細胞になりますので、リンパ球系の細胞が非常に多く含まれているそのマウスの脾臓を取り出します。この脾臓からリンパ球を採ってくるのですが、このリンパ球そのままですと、なかなか長く生きることができません。そこでミエローマ細胞と呼ばれる白血病のがん細胞なのですが、こちらと融合させることによって細胞を不死化して、最終的にクローニングという方法で、その細胞一つ一つを単離してくるということを行います。

<抗ヒト VEGF 抗体の特性評価>



このときに、下のほうを先にご覧いただきたいのですが、このように VEGF というのは、200 個ぐらいのアミノ酸からできていますので、さまざまところを認識する。ここでは 5 つ書いていますが、A、B、C、D、

E といったさまざまところを認識する抗体、それを作りだしている融合細胞が実際にはできてきます。

sample