

2021 年度

未来がん医療プロフェッショナル養成プラン事業

ゲノム医療者養成コース

緩和ケア医療者養成コース

がん化学療法特論（基礎と臨床）

臨床腫瘍薬学特論

事業報告書

東京薬科大学

目次

はじめに	1
2021 年度東京薬科大学がんプロ事業概要	2
未来がん医療プロフェッショナル養成プランコース履修要項	3
2021 年度臨床腫瘍薬学特論講義内容	8
2021 年度コース履修申請書	13
2021 年度臨床腫瘍薬学特論 主な講義内容	
日本薬科大学 臨床薬学分野 教授 勝山 壮 先生 「抗がん剤誘発性末梢神経障害の発症機序と治療法」	17
山梨県立中央病院 薬剤部 花輪 和己 先生 「コンパニオン診断に基づくがん薬物療法と がん患者の感染について」	28
城西大学薬学部 薬学科 薬品作用学研究室 准教授 袁 博 先生 「亜ヒ酸の作用とその臨床応用」	42
飯山赤十字病院 薬剤部 調剤兼製剤課長 滝澤 康志 先生 「在宅患者に対するがんの薬物治療と緩和ケア」	51
株式会社クリニカルサポート東京本社 代表取締役社長 橋本 ひろ美 先生 「抗がん剤の臨床治験と CRC」	60
日本赤十字社和歌山医療センター薬剤部 製剤管理係長 藤原 大一郎 先生 「がんゲノム医療連携病院における薬剤師の関わり」	68

はじめに

「未来がん医療プロフェッショナル養成プラン」は早いもので、最終年度である5年目の活動が修了いたします。最終年度となった2021年度は、薬学研究科薬学専攻博士課程臨床薬学コースの「臨床腫瘍薬学特論」講座を前年度に引き続き開講いたしました。本講座はゲノム医療者養成コース推奨講義と緩和ケア医療者養成コース推奨講義から構成され、2021年度は6月より随時、本学教員や多彩な外部講師を招聘し、がんゲノム医療における基礎医学の領域や、がん緩和ケアの領域に特化した人材育成を実施して参りました。

「臨床腫瘍薬学特論」は、残念ながら本年度も新型コロナウイルス感染症禍に伴い、予定していた講義はすべて遠隔地会議システムにて実施いたしました。さらに本年度の特徴として、長野県立こども病院との連携による稀少がん領域の補填を行うとともに、AYA世代の乳がん治療に特化した講義、緩和医療領域におけるチャプレンの役割、在宅医療にも焦点を当て、プログラムの強化を計ってまいりました。その方法が功を奏し、第1回目から第17回目（19回目までを予定）までの講義では博士課程大学院生のべ51名、学部生のべ113名、薬剤師のべ150名、計のべ314名の受講者を得ることができました。また、遠隔地会議システムによる市民公開講座・シンポジウムを開催し48名の参加を得ることもできました。さらに本年度も薬剤師部会の活度を継続させ、3回の会議を開催するとともに、薬剤師部会としてのワークショップや市民公開講座の共催を実施できるまでに至りました。

本事業の教育プログラム・コース修了者のキャリアパス構想は、ゲノム医療者養成コースではがん専門薬剤師、大学教員を、緩和ケア医療者養成コースでは緩和薬物療法認定薬剤師、緩和ケアに特化した薬剤師を想定しています。しかしながら何のキャリアパスにおいてもそこへ到達するまでには時間を要することに加え、実務経験が求められる分野もあり5年間の事業期間では実現が難しいものも存在しています。さらに残念ながら、がんプロ事業自体は本年度をもって一旦終了となり、1年間のブランクを経て再度復活することが期待されています。そこで薬剤師部会では、がんプロ終了後も薬剤師部会の中で培われてきた信頼関係や人脈を生かし、事業終了後もそのコミュニティを活用することでがん治療における薬剤師間の連携を強めていく体制を維持して参る予定です。

未来がん医療プロフェッショナル養成プランの「遺産」が、今後も脈々と引き継がれ続けることを期待するばかりです。

2022年3月

東京薬科大学薬学部

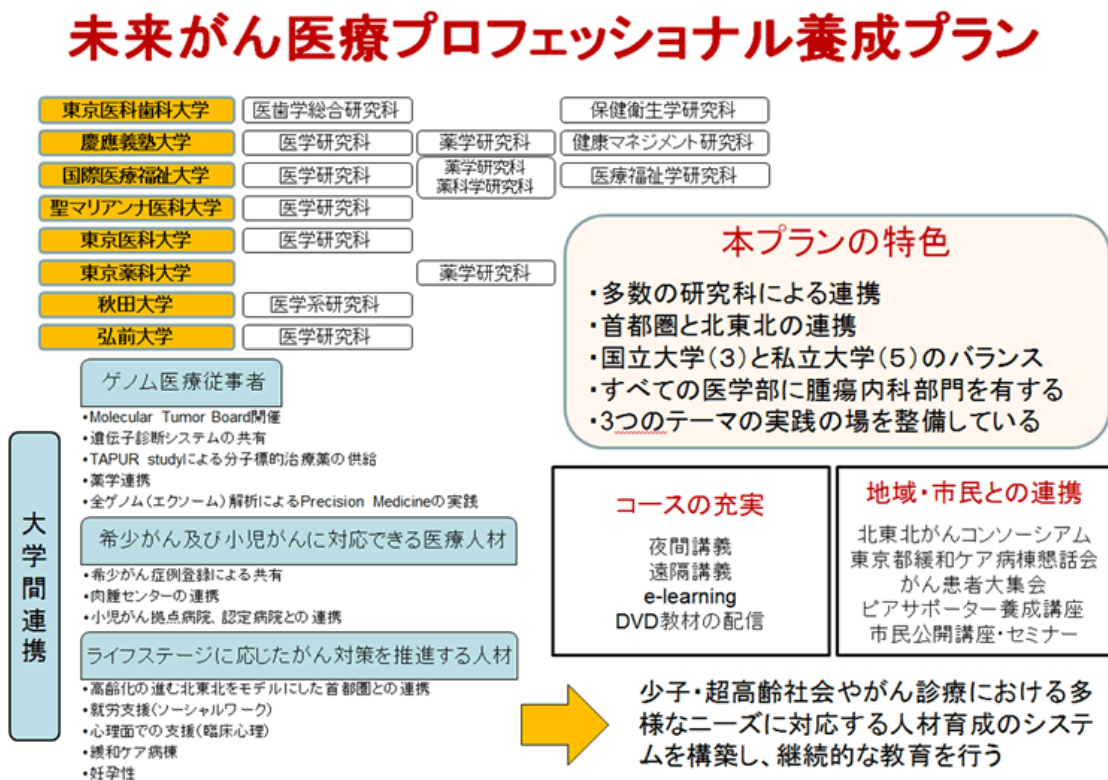
未来がん医療プロフェッショナル養成プラン事業主担当教授
がん指導・がん専門薬剤師

下枝 貞彦

【事業の概要】

これまでに、2期にわたるがん対策推進基本計画と併走する形で、がんプロフェッショナル養成プラン、がんプロフェッショナル養成基盤推進プランが実施されました。特に後者によって多くの医学部に化学療法、緩和ケア、地域医療などの講座が新設され、従来の診療科を横断する人材養成体制の構築と全国的ながん教育の均霑化が整備されてきました。本プランは、これまでに養成した人材およびシステムを最大限に活用し、さらに新たな枠組みによって未来志向のがん医療者を養成することを目的に計画したものです。本プランの特徴は、「連携」と「実践」であり、すなわち、各々の大学が各自のネットワークを利用し、さらに構成8大学間での密な連携を構築することによって、がんゲノム、小児がん、希少がん、多様なライフステージへの対応などについてのコースワークに加えて、実践の場所を大学間で補完し実効性を伴う人材育成が可能となるように設計しています。

【概要図】



東京薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻博士課程
「未来がん医療プロフェッショナル養成プラン」
コース履修要項

2021年4月1日

東京薬科大学大学院薬学研究科

【東京薬科大学の開講コース】

1. 緩和ケア医療者養成コース（大学院・インテンシブ）

<対象者>

大学院

薬学研究科薬学専攻博士課程臨床薬学コース大学院生

インテンシブ

薬剤師および訪問看護師、ケアマネージャー、栄養士を含むその他の医療人

<修業年限（期間）>

大学院 : 4年

インテンシブ : 4年を目途とする

<養成すべき人材像>

- ① がん薬物療法の支持療法としての緩和ケア（非がん疾患の緩和ケアとの比較も含めて）を理解し、最新のがん薬物療法における知見を踏まえた緩和ケアを実践できる薬剤師
- ② 様々な年齢（小児、AYA世代、高齢者など）、場面（在宅、緩和ケア病棟、外来、就労など）における緩和ケアについて理解し、薬物療法における処方提案や職種間連携体制を構築できる薬剤師
- ③ 職種横断的な部門の構成員として、がん治療を俯瞰しマネジメントを行うことができる薬剤師

<修了要件・履修方法>

大学院

各自の専門領域必修科目および下記の追加必修項目を含めて、30単位以上を履修し、学位論文を提出の上、審査、最終試験に合格すること

インテンシブ

所定の講義科目6単位の履修（実習科目の選択も可能）2単位程度をゲノム医療者養成コースまたは緩和ケア医療者養成コース（インテンシブ）に充てる。本学薬学研究科薬学専攻博士課程臨床薬学コース大学院生に対する認定制度に準拠した履修者の評価を行い、コース修了後は本学薬学研究科より修了証を発行する。

<履修科目等>

大学院

《必修科目》がん薬物療法の実習（連携大学医学部附属病院における見学実習）2単位を含む所属分野の必修26単位

《選択科目》医薬品情報学、薬物治療学（がんのシステム生物学概論、抗がん剤薬理学概論、緩和ケア、がん臨床研究 等）から4単位

インテンシブ

《選択科目》医薬品情報学、薬物療法学（がんの生物システム学、緩和医療概論、緩和医療実践、がん化学療法を含む）から4単位

<指導体制：大学院>

本学大学院の緩和医療実践分野を中心に、がん専門薬剤師の資格を有する教授を含めた当該分野の指導教員が指導を行う。東京医科歯科大学医学部附属病院緩和ケア病棟で本学大学院生を対象とした2～4週間の臨床実習を実施する。臨床実習では緩和ケアの実践を学び、薬物療法の現状を踏まえた専門薬剤師としての素養を身に付けさせる。さらに、東京医科歯科大学で行われる、大学院生を対象とした緩和ケアの基礎から臨床までの講義を受講させ、緩和ケアに関する幅広い知識を修得させる。

<指導体制：インテンシブ>

本学大学院の緩和医療実践分野を中心に、がん専門薬剤師の資格を有する教授を含めた当該分野の指導教員が指導を行う。臨床実習では緩和ケアの実践を学び、薬物療法の現状を踏まえた専門薬剤師としての素養を身に付けさせる。さらに、東京医科歯科大学で行われる、大学院生を対象とした緩和ケアの基礎から臨床までの講義を受講させ、緩和ケアに関する幅広い知識を修得させる。

<教育プログラム・コース修了者のキャリアパス構想>

緩和ケアに従事する薬剤師（緩和薬物療法認定薬剤師等）

<受入開始時期>

令和2年4月

2. ゲノム医療者養成コース（大学院）

<対象者>

大学院

薬学研究科薬学専攻博士課程臨床薬学コース大学院生

<修業年限（期間）>

大学院 : 4年

<養成すべき人材像>

- ① がんゲノム医療における基礎医学の知識を身につけ、トランスレーショナルリサーチの現場で基礎研究者と協働できる薬剤師
- ② プレシジョンメディシンの実践において、ゲノム診断の結果を適切に解釈し治療に反映することのできる薬剤師（Molecular Tumor Board 構成メンバー等）
- ③ プレシジョンメディシンの実践において、患者・家族に対して適切な情報提供・共有をし、治療を継続できる薬剤師

<修了要件・履修方法>

大学院

各自の専門領域必修科目および下記の追加必修項目を含めて、30単位以上を履修し、学位論文を提出の上、審査、最終試験に合格すること

<履修科目等>

大学院

《必修科目》がん薬物療法の実習（連携大学医学部附属病院における見学実習）2単位を含む所属分野の必修26単位

《選択科目》医薬品情報学、薬物治療学（がんの生物システム学、緩和医療概論、緩和医療実践、がん化学療法を含む）から4単位

<指導体制：大学院>

本学大学院のがん化学療法分野を中心に、がん専門薬剤師の資格を有する教授を含めた当該分野の指導教員が指導を行う。また、連携大学である東京医科大学は本学姉妹校であり、同大学附属病院の10の診療科を中心に、本学大学院生を対象とした2～4週間の臨床見学実習を実施している。これらの診療科にてがん治療の実践を学び、もって専門薬剤師としての素養を学生に身に付け

させる。さらに、東京医科歯科大学で行われる、大学院生を対象としたがん治療の基礎から臨床までの講義を受講させ、がん治療に関する幅広い知識を修得させる。

<教育プログラム・コース修了者のキャリアパス構想>
がん専門薬剤師

<受入開始時期>
令和3年4月

【コースの履修について】

文末にある「コース履修申請書」を東京薬科大学薬学事務課に提出する

【問い合わせ先】

〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1

東京薬科大学 薬学事務課 大学院担当

TEL : 042-676-7312 (ダイヤルイン) Mail : ygakuji-ml@toyaku.ac.jp

がんプロシラバス

種別:緩和ケア医療者養成コース(大学院・インテンシブ)・ゲノム医療者養成コース(大学院)

科目名:臨床腫瘍薬学特論

(Advanced Topics in Pharmaceutical Oncology)

注) この講義は東京薬科大学講義室から、関連施設への遠隔ライブ配信も併せて行う予定です。

1. 担当教員

科目担当責任教員

下枝 貞彦 東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 教授

科目担当教員:(講義順)

中川 沙織 新潟薬科大学薬学部 薬品分析化学研究室 准教授

畔蒜 祐一郎 東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 助教

石橋 健一 女子栄養大学栄養学部 生体防御学研究室 准教授

平田 尚人 東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 准教授

勝山 壮 日本薬科大学臨床薬学分野 教授

萬谷 摩美子 医療法人愛和会愛和病院 薬局長

花輪 和己 山梨県立中央病院 薬剤部

袁 博 城西大学薬学部 薬学科 薬品作用学研究室 准教授

大和 孝明 特定医療法人新生病院 チャプレン

石川 友貴 長野県立こども病院薬剤部 主任

降幡 知巳 東京薬科大学大学院薬学研究科 個別化薬物治療学教室 教授

下枝 貞彦 東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 教授

杉浦 宗敏 東京薬科大学大学院薬学研究科 医薬品安全管理学教室 教授

滝澤 康志 飯山赤十字病院 薬剤部 調剤兼製剤課長

橋本 ひろ美 株式会社クリニカルサポート東京本社 代表取締役社長

藤原 大一郎 日本赤十字社和歌山医療センター薬剤部 製剤管理係長

田所 弘子 神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん分子病態学部

内山 将伸 福岡大学筑紫病院 薬剤部 主任

2. 主な講義場所

東京薬科大学医療薬学研究棟3階講義室

* :所属施設からの講義担当者による遠隔講義を予定

3. 授業目的・概要等

授業目的

がん薬物療法の基礎と臨床を中心にその現状を理解すると共に、問題点や課題を克服するための対処法や、今後の研究に関する考え方を修得する。

概要

緩和ケア分野では、がん薬物療法の支持療法としての緩和ケアを理解し、最新のがん薬物療法における知見を踏まえた緩和ケアを実践するための講義を行う。特に、様々な年齢(小児、AYA 世代、高齢者など)、場面(在宅、緩和ケア病棟、外来、就労環境など)における緩和ケアについて理解し、職種横断的なマネジメントを行うことを理解する。

一方、ゲノム医療分野では、トランスレーショナルリサーチの現場で基礎研究者と協働できるよう、プレシジョンメディシンの実践において、ゲノム診断の結果を適切に解釈し治療に反映することのできる能力や、患者・家族に対して適切な情報提供を行い、治療を継続できるための能力を養う。

4. 授業の到達目標

1. がん緩和ケアやがんゲノム医療の実際とその科学的基盤について説明できる。
2. がん緩和ケアやがんゲノム医療における職種横断的なマネジメントについて概説できる。

5. 授業の方法

講義形式による。

6. 授業内容

令和3年6月18日(金)18時30分～20時00分

新潟薬科大学薬学部 薬品分析化学研究室 准教授

中川 沙織 先生

「がん治療におけるゲノム解析の分析方法」

令和3年6月25日(金)18時30分～20時00分

東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 助教

畔蒜 祐一郎 先生

「深在性真菌症に対する個別化治療」

令和3年7月9日(金)18時30分～20時00分
女子栄養大学栄養学部 生体防御学研究室 准教授
石橋 健一 先生
「がんゲノムと免疫療法」

令和3年7月30日(金)18時30分～20時00分
東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 准教授
平田 尚人 先生
「薬剤師による Cardio-Oncology の実践」

令和3年9月3日(金)18時30分～20時00分
日本薬科大学 臨床薬学分野 教授
勝山 壮 先生
「抗がん剤誘発性末梢神経障害の発症機序と治療法」

令和3年9月17日(金)18時30分～20時00分
医療法人愛和会愛和病院 薬局長
萬谷 摩美子 先生
「緩和ケアにおける薬学的アプローチ」

令和3年9月24日(金)18時30分～20時00分
山梨県立中央病院 薬剤部
花輪 和己 先生
「コンパニオン診断に基づくがん薬物療法と
がん患者の感染について」

令和3年10月8日(金)18時30分～20時00分
城西大学薬学部 薬学科 薬品作用学研究室 准教授
袁 博 先生
「亜ヒ酸の作用とその臨床応用」

令和3年10月29日(金)18時30分～20時00分
特定医療法人新生病院 チャプレン
大和 孝明 先生
「スピリチュアルケア はじめの一歩」

令和3年11月12日(金)18時30分～20時00分

長野県立こども病院薬剤部 主任

石川 友貴 先生

「小児がんの薬物治療と緩和ケア」

令和3年11月22日(月)18時30分～21時10分

東京薬科大学大学院薬学研究科 個別化薬物治療学 教授

降旗 知巳 先生

「これまでとこれからのがんゲノム医療 前編」

令和3年11月24日(水)18時30分～21時10分

東京薬科大学大学院薬学研究科 個別化薬物治療学 教授

降旗 知巳 先生

「これまでとこれからのがんゲノム医療 後編」

令和3年11月25日(木)18時30分～21時10分

東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 教授

下枝 貞彦 先生

「がん専門薬剤師による支持療法」

令和3年11月26日(金)18時30分～21時10分

東京薬科大学大学院薬学研究科 医薬品安全管理学教室 教授

杉浦 宗敏 先生

「がん化学療法と緩和医療」

令和3年12月3日(金)18時30分～20時00分

飯山赤十字病院 薬剤部 調剤兼製剤課長

滝澤 康志 先生

「在宅患者に対するがんの薬物治療と緩和ケア」

令和3年12月17日(金)18時30分～20時00分

株式会社クリニカルサポート東京本社 代表取締役社長

橋本 ひろ美 先生

「抗がん剤の臨床治験とCRC」

令和4年1月21日(金)18時30分～20時00分

日本赤十字社和歌山医療センター薬剤部 製剤管理係長

藤原 大一郎 先生

「がんゲノム医療連携病院における薬剤師の関わり」

令和4年2月18日(金)18時30分～20時00分

神奈川県立がんセンター 臨床研究所がん分子病態学部

田所 弘子 先生

「悪性腫瘍に対するゲノム・プレシジョン医療の基礎知識」

令和4年2月25日(金)18時30分～20時00分

福岡大学筑紫病院 薬剤部 主任

内山 将伸 先生

「高齢者がん薬物療法における薬剤師の関わり」

7. 成績評価の方法

出席状況とレポートまたは小テストによって評価する。

8. 準備学習などについての具体的な指示

総合基礎および抗がん剤薬理学概論 I、II で取り扱った内容について、復習をしておくことが望ましい。

9. 参考書

講義によってプリント等を配布する場合がある。筆記用具のみ持参。

10. 履修上の注意事項

11. オフィスアワー

毎週金曜日午後 14:00～16:00

科目責任者: 下枝貞彦 東京薬科大学臨床薬理学教授室(東京薬科大学医療薬学研究棟2階)

12. 備考

診療ガイドラインの改定や新薬の発売状況、社会的環境の変化などに応じ、特別補講を行うことがある。

東京薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻博士課程

「未来がん医療プロフェッショナル養成プラン」

コース履修申請書

申請日 : _____

学生番号 : _____

氏名 : _____

所属 : _____

連絡先（携帯） : _____

連絡先（メールアドレス） : _____

	緩和ケア医療者養成コース（大学院生）
	緩和ケア医療者養成コース （インテンシブコース）
	ゲノム医療者養成コース（大学院生）

※希望するコースに「○」印を記入

東京薬科大学薬学事務課大学院担当

Mail : ygakuji-ml@toyaku.ac.jp

TEL : 042-676-7312

東京薬科大学大学院薬学研究科 薬学専攻博士課程 未来がん医療プロフェSSIONAL養成プラン

ゲノム医療者養成コース・緩和ケア医療者養成コース

令和3年度 臨床腫瘍薬学特論

会場：東京薬科大学医療薬学研究棟3階講義室ほか（日程により変更）



JR中央線「豊田駅」南口下車、スクールバス8分
京王線「平山城址公園駅」下車 バス約8分または徒歩約18分
京王相模原線「京王堀之内駅」下車、バス約8分

参加申込お問合せ先

192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1

東京薬科大学薬学部 臨床薬剤学教室 下枝 貞彦

TEL・FAX 042-676-6697 shimoeda@toyaku.ac.jp

令和3年6月18日（金） 18時30分～20時00分
新潟薬科大学薬学部 薬品分析化学研究室 准教授
中川 沙織 先生
「がん治療におけるゲノム解析の分析方法」

令和3年6月25日（金） 18時30分～20時00分
東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 助教
畔蒜 祐一郎 先生
「深在性真菌症に対する個別化治療」

令和3年7月9日（金） 18時30分～20時00分
女子栄養大学栄養学部 生体防御学研究室 准教授
石橋 健一 先生
「がんゲノムと免疫療法」

令和3年7月30日（金） 18時30分～20時00分
東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 准教授
平田 尚人 先生
「薬剤師によるCardio-Oncologyの実践」

令和3年9月3日（金） 18時30分～20時00分
日本薬科大学 臨床薬学分野 教授
勝山 壮 先生
「抗がん剤誘発性末梢神経障害の発症機序と治療法」

令和3年9月17日（金） 18時30分～20時00分
医療法人愛和会愛和病院 薬局長
萬谷 摩美子 先生
「緩和ケアにおける薬学的アプローチ」

令和3年9月24日（金） 18時30分～20時00分
山梨県立中央病院 薬剤部
花輪 和己 先生
「コンパニオン診断に基づくがん薬物療法とがん患者の感染について」

令和3年10月8日（金） 18時30分～20時00分
城西大学薬学部 薬学科 薬品作用学研究室 准教授
袁 博 先生
「亜ヒ酸の作用とその臨床応用」

令和3年10月29日（金） 18時30分～20時00分
特定医療法人新生病院 チャブレン
大和 孝明 先生
「スピリチュアルケア はじめの一步」

令和3年11月12日（金） 18時30分～20時00分
長野県立こども病院薬剤部 主任
石川 友貴 先生
「小児がんの薬物治療と緩和ケア」

令和3年11月22日（月） 18時30分～21時10分
東京薬科大学大学院薬学研究科 個別化薬物治療学 教授
降旗 知巳 先生
「これまでとこれからのがんゲノム医療 前編」

令和3年11月24日（水） 18時30分～21時10分
東京薬科大学大学院薬学研究科 個別化薬物治療学 教授
降旗 知巳 先生
「これまでとこれからのがんゲノム医療 後編」

令和3年11月25日（木） 18時30分～21時10分
東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 教授
下枝 貞彦 先生
「がん専門薬剤師による支持療法」

令和3年11月26日（金） 18時30分～21時10分
東京薬科大学大学院薬学研究科 医薬品安全管理学教室 教授
杉浦 宗敏 先生
「がん化学療法と緩和医療」

令和3年12月3日（金） 18時30分～20時00分
飯山赤十字病院 薬剤部 調剤兼製剤課長
滝澤 康志 先生
「在宅患者に対するがんの薬物治療と緩和ケア」

令和3年12月17日（金） 18時30分～20時00分
株式会社クリニカルサポート東京本社 代表取締役社長
橋本 ひろ美 先生
「抗がん剤の臨床試験とCRC」

令和4年1月21日（金） 18時30分～20時00分
日本赤十字社和歌山医療センター薬剤部 製剤管理係長
藤原 大一郎 先生
「がんゲノム医療連携病院における薬剤師の関わり」

令和4年2月18日（金） 18時30分～20時00分
神奈川県立がんセンター 臨床研究所がん分子病態学部
田所 弘子 先生
「悪性腫瘍に対するゲノム・プレジジョン医療の基礎知識」

令和4年2月25日（金） 18時30分～20時00分
福岡大学筑紫病院 薬剤部 主任
内山 将伸 先生
「¹⁴C高齢者ががん薬物療法における薬剤師の関わり」

東京薬科大学

未来がん医療プロフェッショナル養成プラン

市民公開講座・シンポジウム

「医師、薬剤師、看護師から見た がん治療の現在そして未来」

2022年1月29日（土）

15:00～17:00 参加費：無料

場所：新型コロナウイルスへの感染リスクを回避するため、インターネットを介した遠隔地会議システム（Zoom）による市民公開講座・シンポジウムとなります。

～AYA 世代（思春期・若年成人）患者とともに歩む医療支援を考える～

AYA 世代（思春期・若年成人）患者を取り巻く様々な変化が、がん治療にどのような変化を生じさせると考えられるのか、各講師による意見交換を行います。

講 師

武蔵野赤十字病院 産婦人科 副部長
塚本 可奈子 先生

聖路加国際病院 薬剤部 がん専門薬剤師 アシスタントマネージャー
高山 慎司 先生

杏林大学医学部付属病院 看護部 がん看護専門看護師
近江 圭祐 先生

参加をご希望される方は、

『お名前』、『お名前（フリガナ）』、『お電話番号』、『メールアドレス』を含むメールをご作成の上、
ygakuji-ml@toyaku.ac.jp までご送信ください。

お申込み後、事務局より、本市民公開講座・シンポジウム専用URLをメールにてお送りいたします。
（受講申込みはネット申込みのみとなります。）

定員：先着200名

参加費：無料

お申込み受付期間：1月26日（水）まで

主 催：学校法人 東京薬科大学

参加申込みお問合せ先

192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1

東京薬科大学薬学部 臨床薬剤学教室 下枝 貞彦

TEL 042-676-7312 ygakuji-ml@toyaku.ac.jp

ご参加される方のインターネット接続環境によっては、映像、音声が不安定になる場合があります。
アプリ等の操作方法、接続の不具合等につきましては本学では対応いたしかねますので、予めご了承ください。

東京薬科大学大学院薬学研究科 薬学専攻博士課程 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン

ゲノム医療者養成コース・緩和ケア医療者養成コース

令和3年度 臨床腫瘍薬学特論 Up To Date 特別補講

会場：東京薬科大学医療薬学研究棟3階講義室ほか（日程により変更）



JR中央線「豊田駅」南口下車、スクールバス8分
京王線「平山城址公園駅」下車 バス約8分または徒歩約18分
京王相模原線「京王堀之内駅」下車、バス約8分

参加申込お問合せ先

192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1

東京薬科大学薬学部 臨床薬理学教室 下枝 貞彦

TEL・FAX 042-676-6697 shimoeda@toyaku.ac.jp

【ゲノム医療】

令和4年2月10日（木）18時30分～20時00分

順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授

佐瀬 一洋 先生

「Cardio-Oncology の基礎と臨床」

【緩和ケア】

令和4年2月24日（木）18時30分～20時00分

地域医療機能推進機構（JCHO）九州病院 薬剤部

吉国 健司 先生

「がんサバイバーに対する

心臓リハビリテーション」

抗がん剤誘発性末梢神経障害の発症機序と治療法

日本薬科大学薬学部
臨床薬学分野/医療ビジネス薬科学
教授 Ph.D. 勝山 壮

はじめに

がん化学療法の多様化により様々な治療計画が開発され、がん化学療法に伴う副作用の一つとして末梢神経障害を高頻度で起こす抗がん剤がある。

末梢神経障害は、手足のしびれや痛みを主な症状としており、患者本人の自覚、訴えにより医療従事者に認知されるため、発見時には末梢神経障害が進展している場合もある。



「しびれがこんなに辛いものとは」。

手足のピリピリ感は、次第に痛みに変わった。

2019・1・17
読売新聞

本日の内容

- ・末梢神経障害を誘発しやすい抗がん剤の種類、症状について
- ・抗がん剤の投与によって末梢神経症状が起こる発症機序について
- （ビンクリスチン、パクリタキセル、オキサリプラチンなどを例に）
- ・対処法について
- ・末梢神経障害とグリア細胞、ERKとの関連について、実験データ（動物実験）も含めて
- ・実際の抗がん剤の誘発性末梢神経障害動物実験データについて

○末梢神経障害を誘発しやすい抗がん剤の種類

CIPN

(chemotherapy-induced peripheral neuropathy)

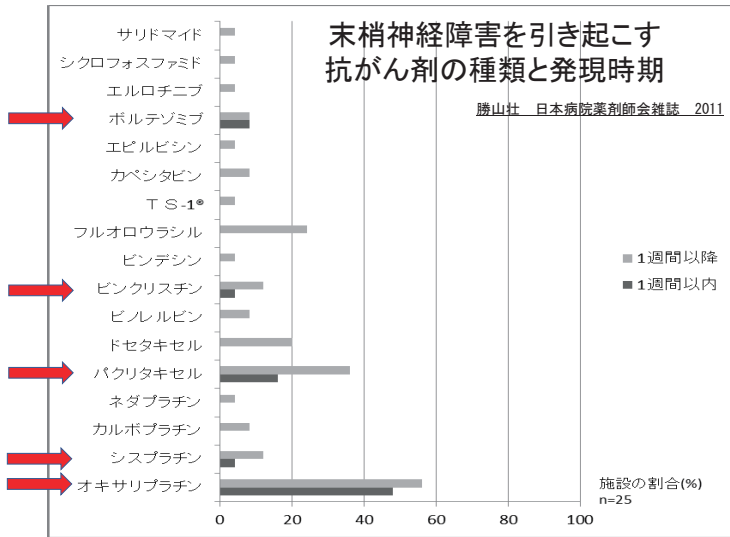
白金製剤・・・シスプラチン、オキサリプラチン
タキサン系・・・パクリタキセル、ドセタキセル
ビンカルカロイド系・・・ビンクリスチン、ビンブラスチン
プロテアソーム阻害薬・・・ボルテゾミブ

などが知られています。



オキサリプラチン (エルプラット®点滴静注液)	パクリタキセル (タキソール®注射液)
ドセタキセル (タキソテール®点滴静注用)	ビンクリスチン (オンコビン®注射液)
ボルテゾミブ (ベルケイド®注射液)	エリプリン (ハラヴェン®静注)
カルボプラチン (パラプラチン®注射液)	ビンブラスチン (エクザール®注射液)
ビンデシン (注射用フィルデシン®)	ピノレルピン (ナベルピン®注)
ネダプラチン (アクプラ®静注用)	フルオロウラシル (5-FU®注)
シスプラチン (ランダ®注、プリプラチン®注)	

※薬剤添付文書上の明記に基づき記載



CIPNの症状

- CIPNの症状は、障害される末梢神経の種類に応じて分けられる。
- 感覚神経の障害による四肢末端のしびれ、痛み。
- 触覚/温冷覚や振動覚・位置覚に対する錯感覚や感覚障害など。
- 運動神経障害（筋萎縮、筋力低下、弛緩性麻痺など）や
- 自律神経障害（便秘、腹痛、発汗障害、排尿障害など）

患者が訴える代表的な症状として

- 手や足先がピリピリとしびれる、痛い
- 文字が書きづらい
- パソコンやスマホが操作しづらい
- ボタンがとめにくい、はずしにくい、靴下がはけない
- PTPシートから薬が出しにくい
- 冷たいものが触れない
- 物をよく落とす
- しびれて歩きにくい
- 健康サンダルや砂利の上を歩くような感覚
- 舌や唇の感覚がおかしい
- 食べ物が飲み込みにくい など

CIPNの発症率は、抗がん薬の種類や評価する時期により異なるが、およそ30~60%と推測されている。しかし、これらが一律に同様の症状を呈するのではない。

特に、オキサリプラチンでは投与直後から数日以内に、寒冷被曝により誘発される特有の急性末梢神経障害が生じる。また、パクリタキセルにおいても、投与数日以内に70%以上の患者でパクリタキセル関連急性痛症候群と呼ばれる一過性の関節痛や筋肉痛が発生することが知られており、CIPNの重症度とも相関することが報告されている。

パクリタキセル

高用量で使用した場合は、初回投与後1~3日程度で発症することがある

ビンクリスチン

ビンクリスチン投与後2か月以内に発症する。1回の投与量が2 mg以上で高度な神経毒性生じやすい。

オキサリプラチン

急性症状：投与直後から1、2日以内に発症する
蓄積性症状：700~800 mg/m²を超えると発現リスクが高まる

ボルテゾミブ

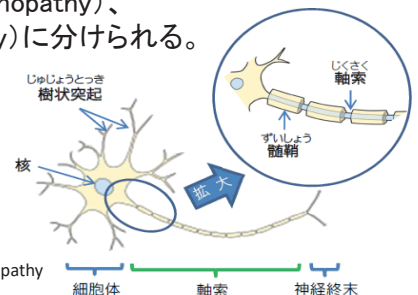
1.0 mg/m² あるいは 1.3 mg/m² を週2回、2週を1サイクルとして、総量 30 mg/m² (約5サイクル) 位で発症しやすくなる。

動物実験でもほぼ一緒(後ほど)

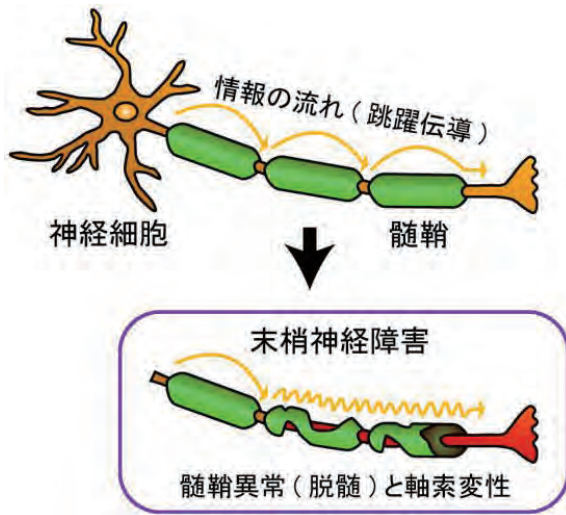
○抗がん剤の投与によって末梢神経症状が起こるメカニズム分類(病理組織学的)

末梢神経障害の発症機序には、病理組織学的障害による分類にて、

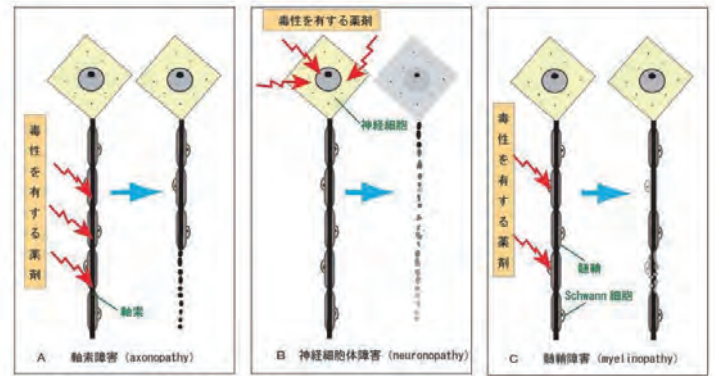
- 軸索障害 (axonopathy)、
- 神経細胞体障害 (neuronopathy)、
- 髄鞘障害 (myelinopathy) に分けられる。



https://survivorship.jp/peripheral_neuropathy/summary/02/index.html



https://www.nips.ac.jp/release/2017/02/post_337.html



厚生省重篤副作用疾患別対応マニュアル

軸索障害

病変の主は、軸索であり神経細胞体は比較的保たれ、**二次的に髄鞘が障害される。**

臨床的には手袋-靴下型の感覚障害や遠位の筋萎縮を呈する。微小管阻害作用による軸索輸送障害である。原因となる抗がん剤は、タキサン系やビンカルカロイド系がある。



神経細胞体障害

病変の主は、**神経細胞体で後根神経節が障害されるため、二次的に軸索や髄鞘の再生がみられず、回復は悪い。**よって投与中止後も回復が見込めないことが多い。顔面や体感などの軸索長の短い神経も障害されることも多い。原因となる抗がん剤は、白金系抗がん剤のシスプラチンやオキサリプラチンである。



髄鞘障害

病変の主は、髄鞘であり軸索と神経細胞体は比較的保たれる。髄鞘が一時的に脱落しても、軸索が比較的保存されているため**早期に薬剤を中止すれば、回復は良好である。**運動障害を呈することが多い。末梢神経伝導速度の低下や時間的分散、伝導ブロックを示す。感覚障害は軽微なことが多い。原因となる薬剤は、アミオダロン塩酸塩やタクロリムスなどがある。

ビンクリスチン誘発性末梢神経障害の特徴

発症機序:ビンカルカロイドは末梢神経の微小管と結合し、チューブリンの重合が阻害され、**軸索変性が起こるとされる。**障害された軸索に対して軸索の修復や再生を障害する。

発症時期:投与後 2 ヶ月以内に発症する。

パクリタキセル誘発性末梢神経障害の特徴

臨床症状: 手指の異常感覚で発症する。多くは四肢遠位部の障害が主体となり、痛覚や触覚が強く障害される。高用量を投与すると、投与早期から発症し、感覚障害の程度もより高度となる。手の動きにくさ、運動後の下肢の筋痙攣が運動症状の初期にみられる。筋力低下は手指や手首の伸筋、足の背屈が障害されやすい。7~10日の経過で急速に進行することもある。運動障害に引き続き便秘、尿閉などの自律神経障害が起こることがある。

薬剤の投与中止により、神経症状は障害の高度な例を除き徐々に回復する。発症の初期で中止すれば筋力低下は急速に回復し、異常感覚も中止後4週以内に軽快する。

発症機序: パクリタキセルはチューブリンに結合し、非可逆的に微小管重合を促進し、異常微小管束を形成することにより正常の軸索輸送が障害される。

臨床症状: 用量依存性の感覚性神経障害をきたす。手指のしびれ感で発症することが多い。四肢遠位部優位の焼けるような異常感覚、全感覚に及ぶ感覚障害、腱反射消失、感覚性運動失調、自律神経症状などを起こし、筋力低下は軽度である。

発症時期: 高用量で使用した場合は、初回投与後1~3日程度で発症することある。

オキサリプラチン誘発性末梢神経障害の特徴

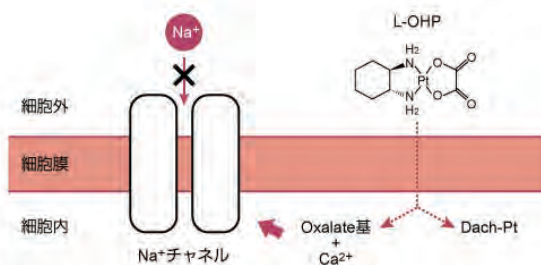
①急性症状: 本剤の投与直後から1、2日以内に、ほとんど全例(85~95%)の症例に手、足や口唇周囲部等の異常感覚(末梢神経症状)があらわれる。また、1~2%の症例では、呼吸困難や嚥下障害を伴う咽頭喉頭感覚異常があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復するケースが多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。

②慢性症状: 四肢末梢の手袋靴下型の軽度のしびれ感で発症する。総投与量が増加するにつれ、しびれ感、痛み、異常感覚が近位部に広がり、不可逆性となる。運動機能は通常は障害されない。

症状が高度になると感覚性運動失調を呈することもある。薬剤中止により80%の症例では一部症状の改善がみられ、40%の症例で6~8ヶ月後には完全に回復する。後根神経節細胞にオキサリプラチンが蓄積し、細胞の代謝や軸索原形質輸送が障害されることにより起こる。

発症機序は、神経細胞の細胞膜にて oxalate と Ca がキレートを形成し、Na チャネル流入を阻害することによってとされている。



ボルテゾミブ誘発性末梢神経障害の特徴

発症機序: ボルテゾミブは、細胞内に存在する酵素複合体「プロテアソーム」を阻害することで抗骨髄腫細胞作用を発揮する。プロテアソームは、細胞内で不要となったタンパク質を分解する酵素であり、細胞周期に重要な役割をもつ。

ボルテゾミブの末梢神経障害の発症機序は十分に解明されていないが、後根神経節細胞におけるボルテゾミブ蓄積による代謝障害などが発症に関与すると言われている。

臨床症状: **四肢末梢の手袋靴下型のしびれ感、痛みで発症**する。腱反射が消失し、深部感覚も障害される。運動機能は下肢遠位が軽度障害されるが、中等度～高度障害される例も存在する。末梢神経障害は約35%の症例で発症する。

発症時期・発症要因: 発症時期は、1.0 mg/m² あるいは1.3 mg/m² を週2回、2週を1サイクルとして、総量30 mg/m² (約5サイクル)位で発症する。

基礎疾患として悪性腫瘍による栄養障害、糖尿病、慢性アルコール中毒患者で発症の危険性が高い。

○CIPNに対する対処法について

CIPNが発現した際、自他覚症状を基準に有害事象共通用語規準で末梢神経障害のグレード2あるいはグレード3まで重症度が増すと、**原因薬物の減量、休止あるいは中止を考慮する必要がある**。オキサリプラチンの場合、一度休薬して、ある一定のサイクル後に投与を再開する**Stop and Go方式**を取り入れることによりがん治療に影響を及ぼすことなくCIPNの発現率を低下できると一部報告されている。

Tournigand C. et al., J. Clin. Oncol., 24, 394-400 (2006)

Grade 1	軽症; 症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

生命を脅かすことのない有害事象はGrade1~3で表すといったように、必ずしも5段階で評価するとは限らない

近年、非薬物療法として、**手足冷却療法が注目されている**。これは、**抗がん薬点滴中および前後に冷却グローブおよびソックスで手足を冷却することにより**、投与直後の四肢末端の血中濃度のピークを抑え、末梢神経末端への分布を抑制するというもので、**パクリタキセルによるCIPNに対して予防効果が見られることが報告されている**。

Hanai A. et al., J. Natl. Cancer. Inst., 110, 141-148 (2018)



薬物療法

米国臨床腫瘍学会が発表したガイドライン

唯一、科学的根拠のあるCIPN治療薬としてセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) **デュロキセチン**がある。また、三環系抗うつ薬や**ガバペンチン**、**プレガバリン**も治療選択肢として可能としている。

Hershman D. L. et al., J. Clin. Oncol., 32, 1941-1967 (2014)

国内、日本がんサポーターケア学会
「がん化学療法に伴う末梢神経障害マネジメントの
手引き2017年版」が発表

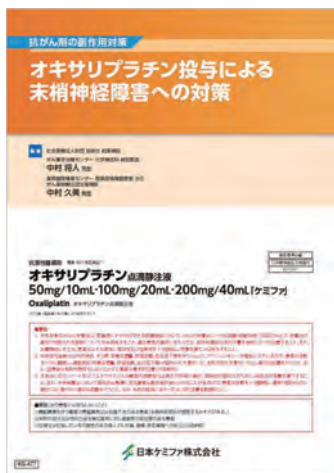
弱い提案としてデュロキセチン、有効性は明らかでないが投与を否定しないものとして、ビタミンB12、プレガバリン、NSAIDs、オピオイドを挙げている。しかし、有効性が不明なビタミンB12を除き、いずれも CIPNの症状の1つである痛みを抑制するに過ぎず **CIPN発症に対する予防薬は今のところない。**

がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き2017年版
日本がんサポーターケア学会編（金原出版）（2017）

国内では、オキサリプラチンによるCIPNに対して漢方薬である牛車腎気丸やCa/Ma製剤が用いられることが多かった。

牛車腎気丸やCa/Ma製剤の有効性を示す論文も多数報告されたが、最近のシステマティックレビューおよびメタ解析により、**その有効性は否定されている。**

Hoshino N. et al., Int. J. Clin. Oncol., 23, 434-442 (2018)
Kuriyama A., Endo K., Support. Care Cancer, 26, 1051-1059 (2018)
Ruo A. et al., Exp Ther Med, 5, 933-937 (2012)
Loprinzi CL, et al., J Clin Oncol, 10, 997-1005 (2014)



痛みの種類

侵害受容性疼痛

侵害刺激や発痛物質が侵害受容器を刺激して生じる痛み
⇒ 熱刺激、冷刺激、機械的刺激、化学的刺激 など

神経障害性疼痛

神経の損傷あるいはそれに伴う機能異常によって起こる痛み
⇒ アロディニア 痛覚過敏

心因性疼痛

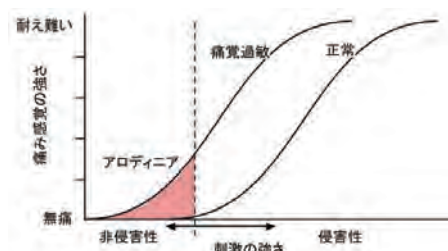
器質的要因はなく心理的要因によって起こる痛み
最近では「身体表現性疼痛障害」とも呼称されている

アロディニア

明らかに正常な皮膚に、通常では痛みを起こさないような刺激を与えても、痛みが生じることです。アロディニアでは、触られたり、圧迫されたり、温かいものや冷たいものが触れたりしただけで、痛みを感じます。衣服や寝具が触れる、風があたるなどの軽微な刺激でも痛みを感じます。

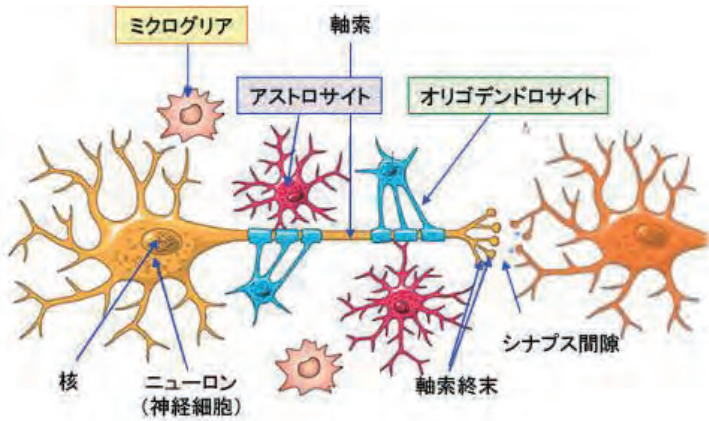
痛覚過敏

痛み刺激に対する痛みを、通常感じる程度以上に強く感じる事です。痛覚過敏は、アロディニアとともに生じることが多いです。



グリア細胞は主に3種類

アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア



https://blog.goo.ne.jp/kfukuda_ginzaclicin/e/3600423774bdfbabff599c197beb8af

グリア細胞は、ヒト脳ではニューロンの10倍もの多数を占める。このグリア細胞は、ニューロンの物理的支持細胞と考えられていたが、ニューロンの活動を制御しているとして注目を集めている。特に、グリア細胞で最大数を占めるアストロサイトは、ニューロンに寄り添い、シナプスを覆うように存在し多くの神経伝達物質受容体を発現している。ミクログリアについては損傷を受けたニューロンの除去や修復機能など多様な機能は認められていた。中枢神経系で食作用を示し免疫のほか異常代謝物などの回収を担う細胞である。

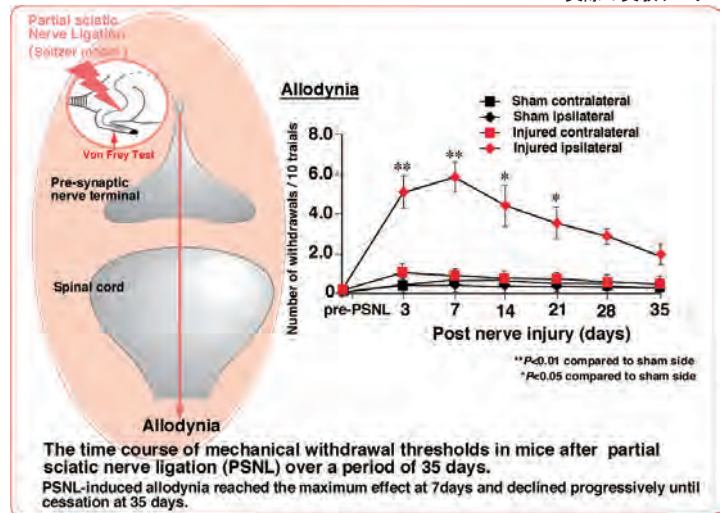
神経障害性疼痛と脊髄後角内のERKとの関係

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK)カスケードは、細胞増殖、成長、分化、形質転換およびアポトーシスなどの多種多様な細胞プロセスを制御する複雑なシグナル伝達ネットワークを形成します。MAPキナーゼは、分子のアミノ酸の一次配列の相同性に基づいて細胞外シグナル調節キナーゼ (Extracellular Signal-regulated Kinase, ERK)、p38、JNK(c-Jun N-terminal kinase) に分類される。

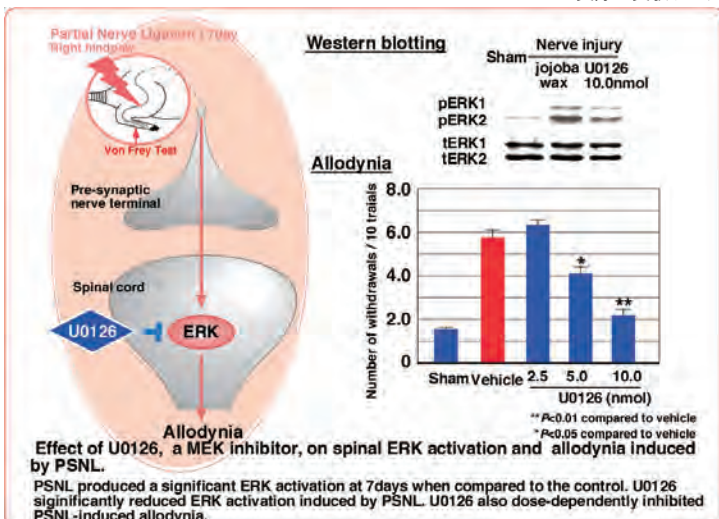
ERK1/2が神経系に及ぼす多くの影響が報告された、疼痛伝達物質によってERKが活性化されることが報告されている。

T. Komatsu, et al., *Neurosci Lett.* 686:127-132 (2018)
 T. Komatsu, et al., *Neuropharmacology*, 61, 608-613 (2011)
 R.R. Ji, et al., *J. Neurosci.*, 22, 478-485 (2002)

実際の実験データ



実際の実験データ



パクリタキセル

高用量で使用した場合は、初回投与後1~3日程度で発症することがある

ビンクリスチン

ビンクリスチン投与後2か月以内に発症する。1回の投与量が2mg以上で高度な神経毒性生じやすい。

オキサリプラチン

急性症状：投与直後から1、2日以内に発症する
 蓄積性症状：700~800 mg/m²を超えると発現リスクが高まる

動物実験では？ 実際の実験データをお示します。

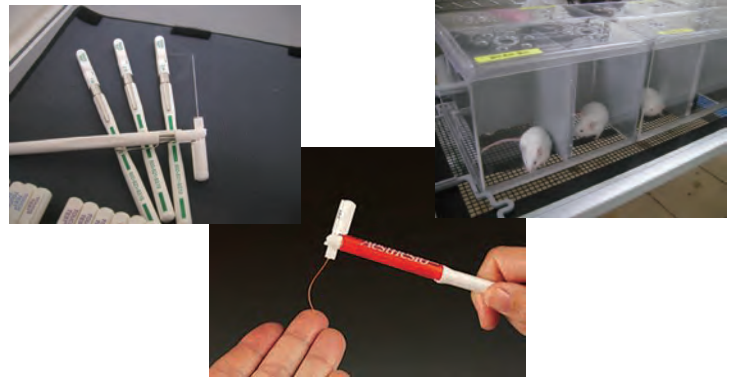
実際の動物実験データをお示します。

• 実験方法
von Freyテスト

- 抗うつ薬の効果
抗がん剤誘発性末梢神経障害に対するSSRI、SNRIの比較検討
- 抑肝散の効果
パクリタキセル誘発性末梢神経障害に対する抑肝散の効果検討

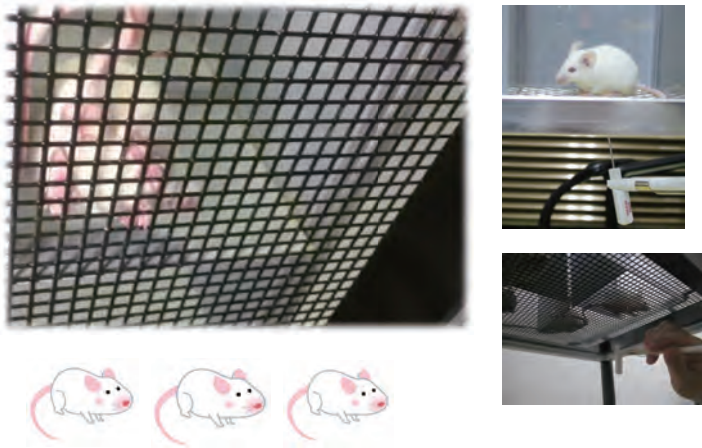
von Frey test

von Freyテストにより痛覚過敏の程度を検査することができる。特に、機械刺激性アロディニアが強く発症することがこのモデルの特徴である。

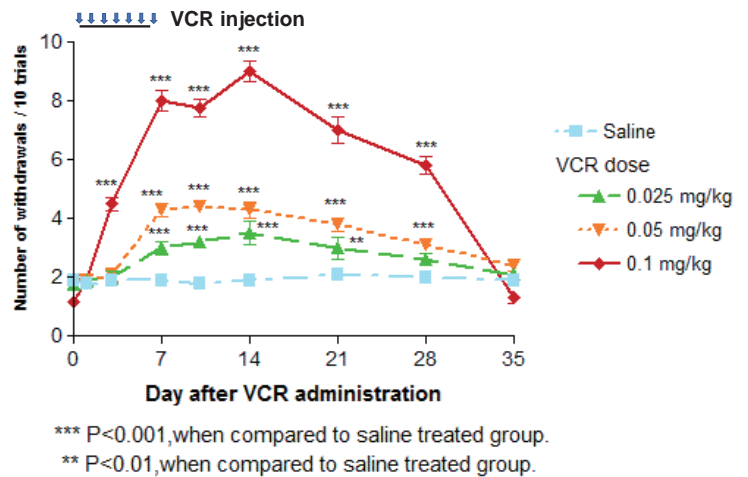


von Frey test

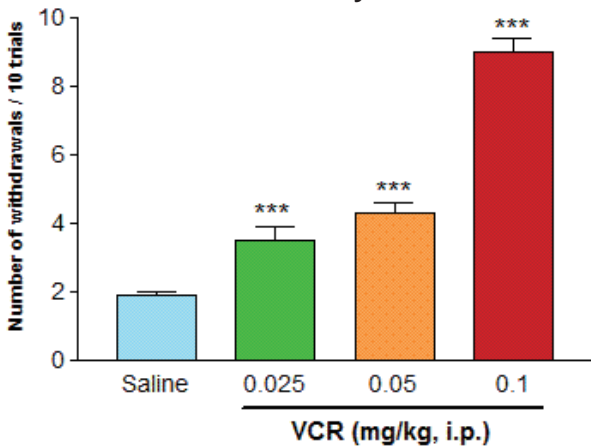
網の下からラットやマウスの足底に対して垂直にvon Frey Hairが曲がるまで押しつけ、動物が足をあげる機械刺激の閾値を測定する。



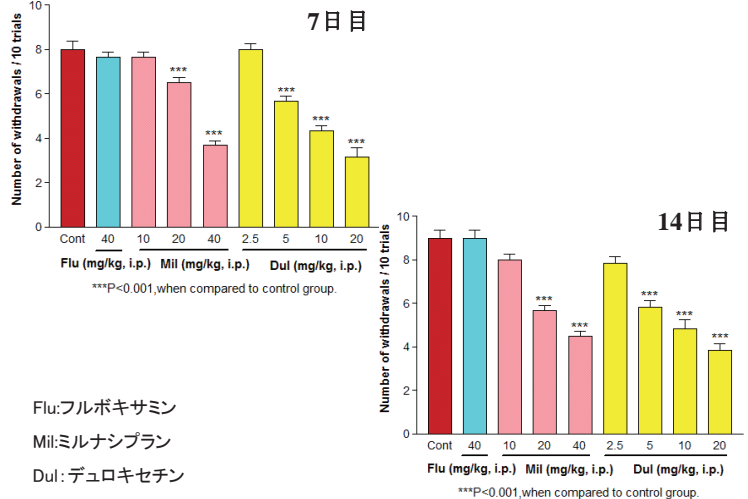
動物実験のデータ(ビンクリスチン CIPN)



14 days

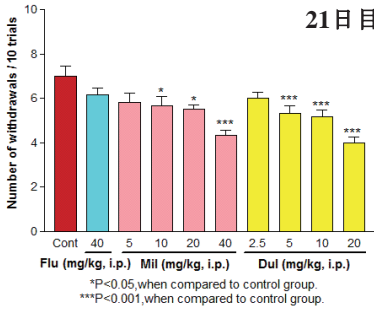


動物実験のデータ(ビンクリスチン+抗うつ薬 併用投与)

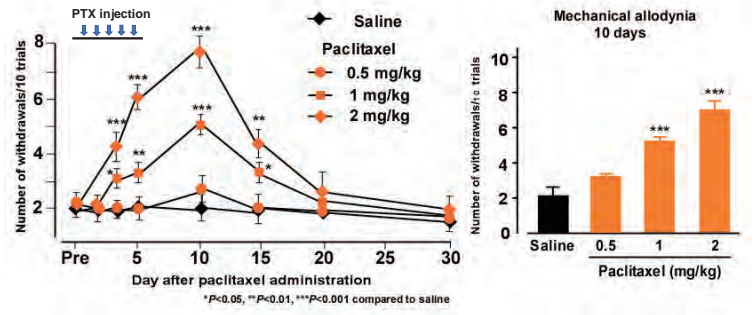
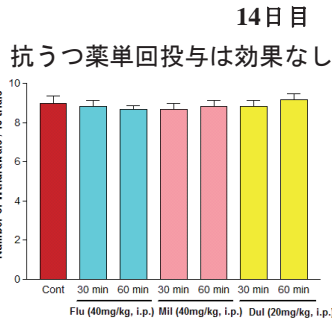


動物実験のデータ(パクリタキセル CIPN)

21日目



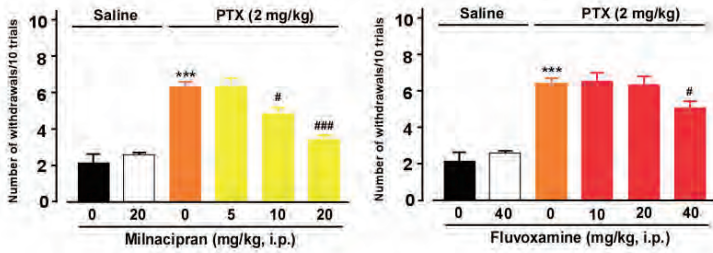
14日目



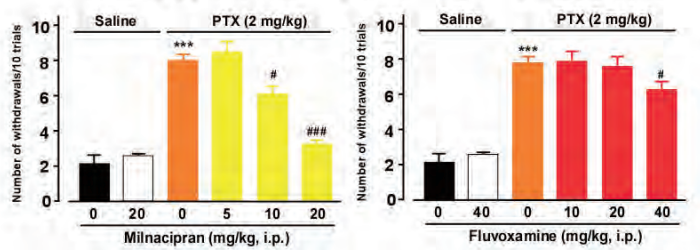
動物実験のデータ(パクリタキセル+抗うつ薬 併用投与)

動物実験のデータ(パクリタキセル+抗うつ薬 併用投与)

5日目

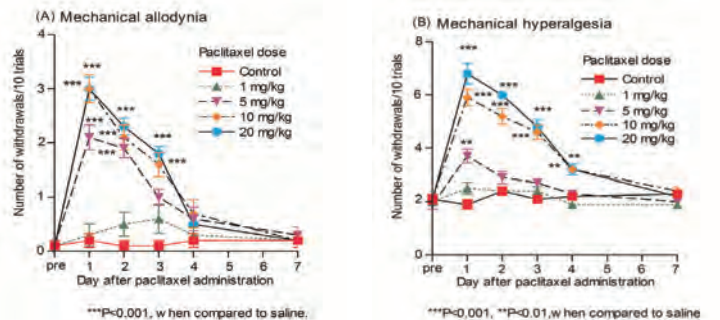
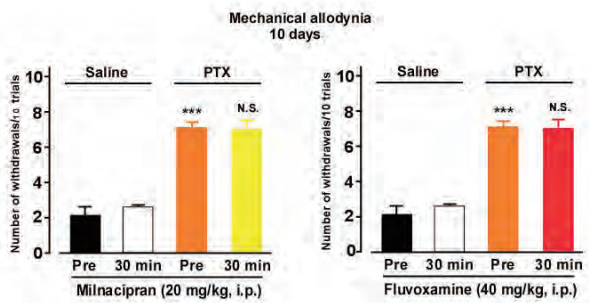


10日目



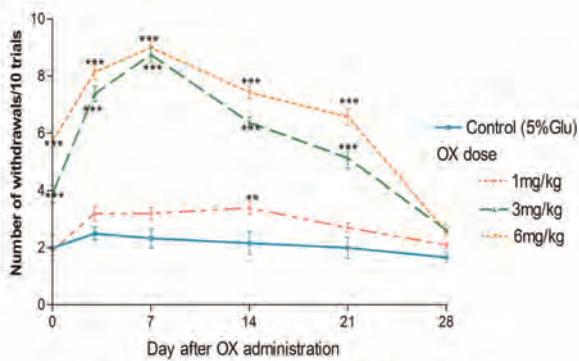
抗うつ薬単回投与は効果なし

動物実験のデータ(高用量パクリタキセル CIPN)



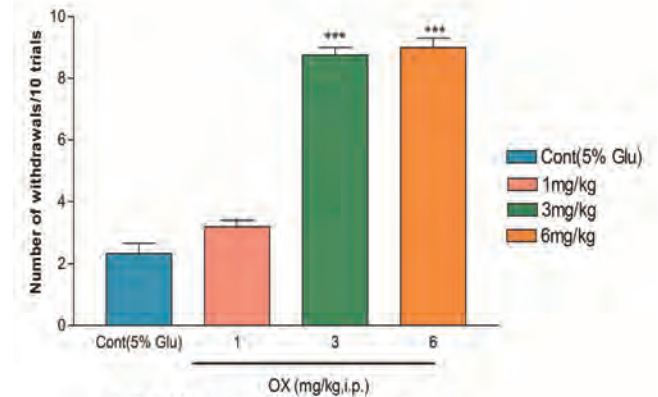
動物実験のデータ(オキサリプラチン CIPN)

OX single injection



***P<0.001, when compared to 5%glu treated group.
**P<0.01, when compared to 5%glu treated group.

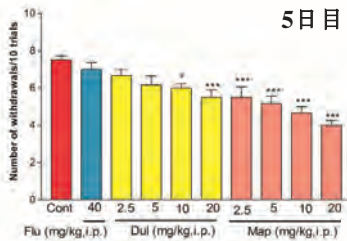
7days



***P<0.001, when compared to control group.

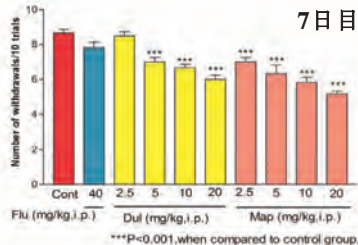
動物実験のデータ(オキサリプラチン+抗うつ薬 連続投与)

5日目



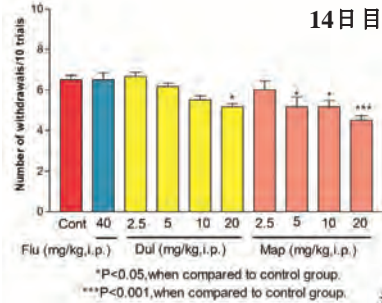
*P<0.05, when compared to control group.
***P<0.001, when compared to control group.

7日目



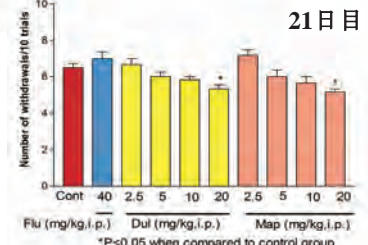
***P<0.001, when compared to control group.

14日目



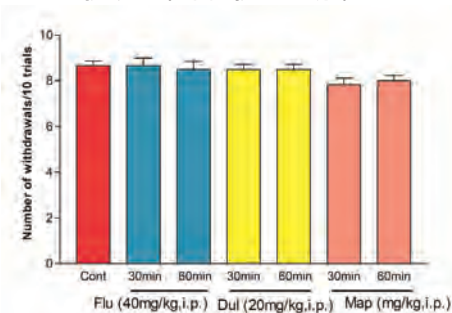
*P<0.05, when compared to control group.
***P<0.001, when compared to control group.

21日目



*P<0.05, when compared to control group.

抗うつ薬単回投与は効果なし



Flu:フルボキサミン

Map:マプロチリン(脳内のノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、その働きを増強する作用)

Dul:デュロキセチン

動物実験のデータ(抗がん剤+抗うつ薬)

1、抗がん剤誘発性末梢神経障害モデルに対して、**単回投与**では抗うつ薬は、**有意な抑制効果を持つことはなかった。**

2、SSRIは、**連続投与**によっても**効果が得られず**、SNRIや四環系の抗うつ薬によって抑制効果が見られたが**正常値まで抑制効果を示すことはなかった。**

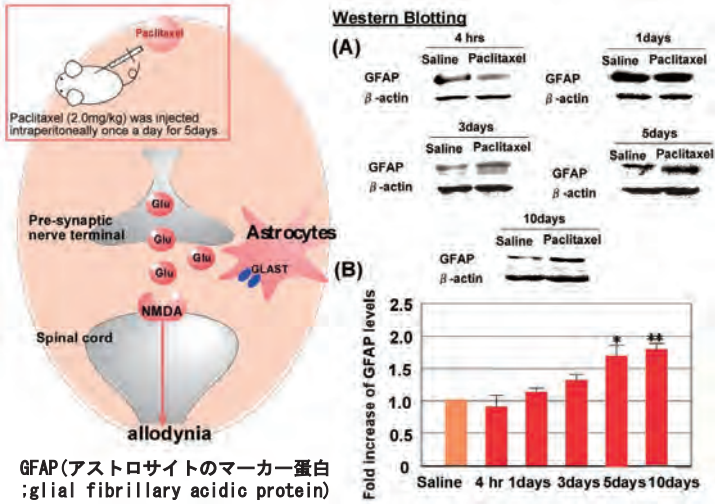
3、抗うつ薬の継続的な投与かつ、**ノルアドレナリン作動性神経の有意が考えられる。**

Katsuyama S et al., Biomed Res 34 105-111 2013

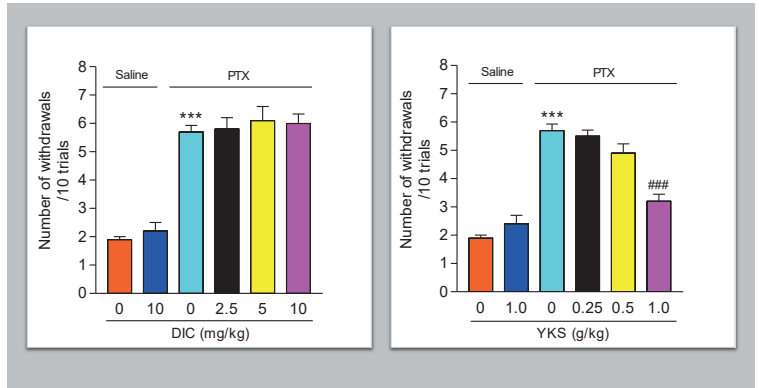
Katsuyama S et al., ISRN Pain Article ID 915464, 7 pages 2014

Katsuyama S et al., Journal of Japan Mibyou Association 22(3) 1-7 2016

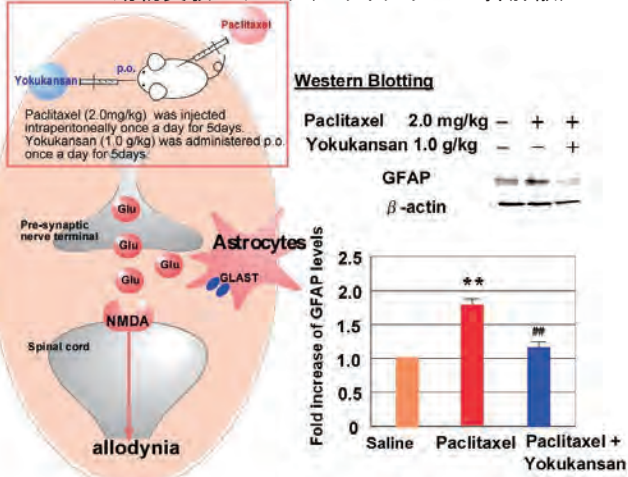
動物実験のデータ(パクリタキセルとグリア細胞)



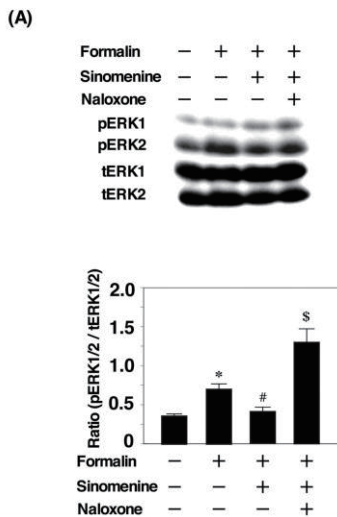
動物実験のデータ(パクリタキセル誘発性末梢神経障害5日目+ジクロフェナクナトリウム、抑肝散)



動物実験のデータ(パクリタキセル+抑肝散)



抑肝散がパクリタキセル誘発性のアストロサイト活性を抑制する
Katsuyama S et al., Journal of Japan Miyou Association 24(1) 42-46 2018



シノメニンが、疼痛を抑制しかつERKの抑制に関与

おわりに

CIPNによる痛みに対してデュロキセチンやガバペンチン、プレガバリンなどの神経障害性疼痛治療薬が用いられるが、その効果は限定的であり、CIPNを予防できる薬は現在ない。今後、CIPNの発現機構がより詳細に解明され、より優れた治療法あるいは予防法が開発されることを期待する。

抗がん薬 大まかな分類

- 化学療法: がん細胞を攻撃し、殺傷したり増殖を抑える

がん種や進行度(病期)、治療歴などによって、用いられる抗がん剤の種類は異なる。複数の抗がん剤を組み合わせているのが基本
腸や皮膚、毛根、骨髄など、活発に増殖する正常細胞にも影響を及ぼす

- ホルモン療法: がん増殖を促すホルモンの分泌やがん細胞への作用を抑える

乳がんや子宮体がん、前立腺がんなどの治療に用いる

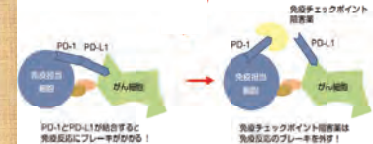
- 分子標的療法: がん増殖に関連する遺伝子やタンパク質を標的とする

正常な細胞への影響が少ない



- 免疫療法: 免疫が持っている機能を回復させ、がん増殖を抑える

がん細胞が免疫にかけているブレーキを外す作用を持つ
皮膚障害や甲状腺機能障害、神経障害など、さまざまな免疫関連の副作用が報告されている



個別化治療・プレシジョンメディスン (Precision medicine: 精密医療)

一人一人の遺伝子情報や、体質、生活環境、
ライフスタイルにおける違いを考慮して、
疾病予防や治療を行うこと

背景には遺伝子変異の探索機器類の
技術進歩と変異種データ蓄積の成果

がんゲノム医療

遺伝子の変異情報に基づいたがん医療のこと

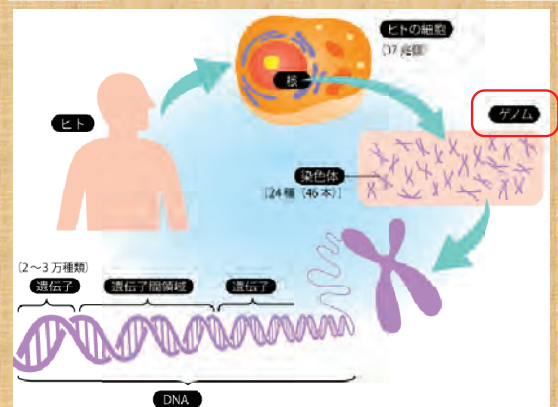
遺伝子の変異に基づいて、より効果が
高い治療薬を選択すること

分かり易く説明すると

がんは、それぞれ生じている遺伝子の変異により、
抗がん薬への感受性などの性質が大きく異なる

そこで個々の患者さんのがん遺伝子の変異を検査し、
最適な治療法を選択する

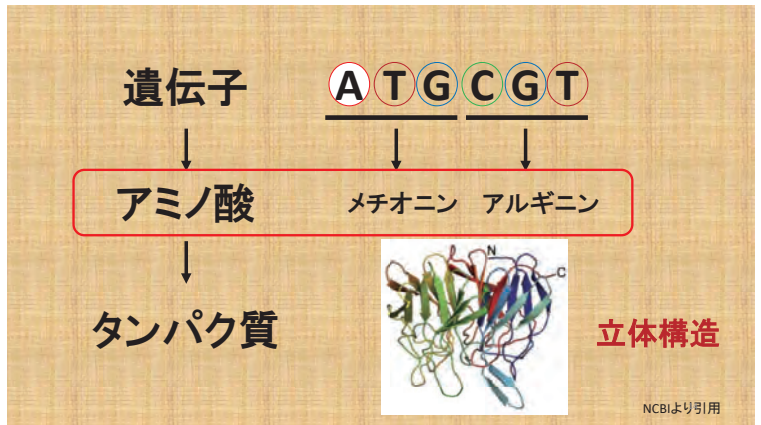
このようながんゲノム医療は、がんの治療成績を
大きく改善すると期待されている



ゲノム Genome

“Gene” ”-ome”
遺伝子 集まり

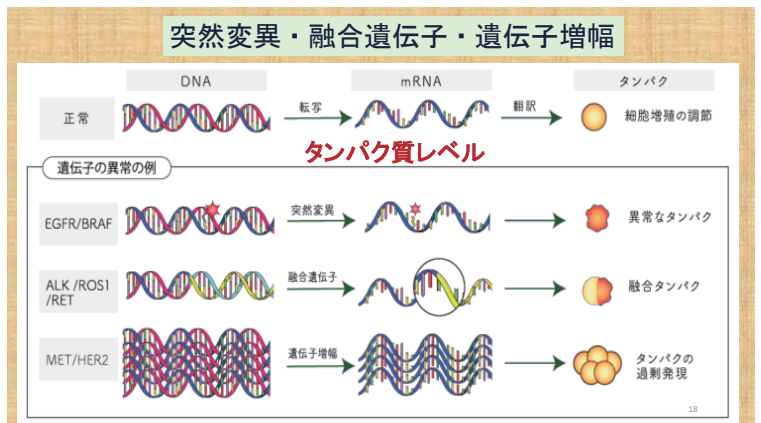
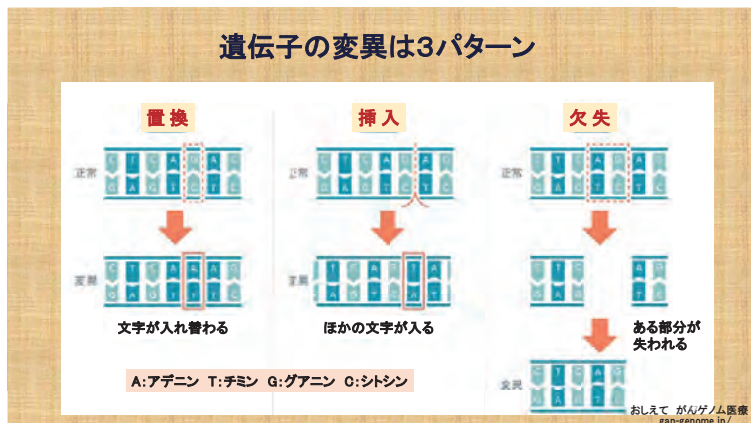
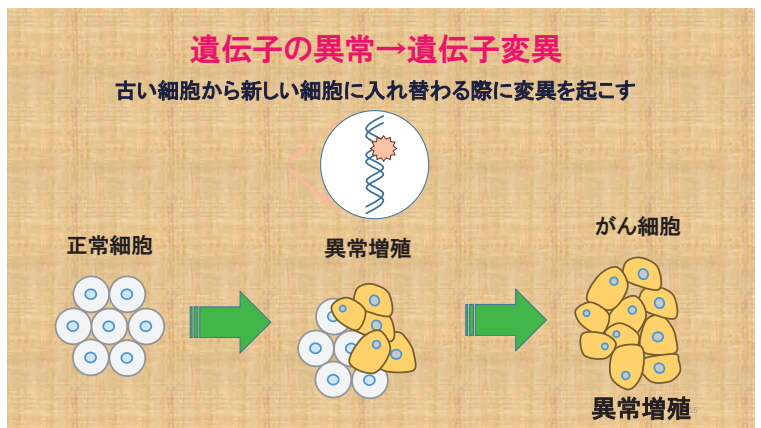
遺伝子をはじめとした遺伝情報の集まり



コドン表

		2文字目				
		U	C	A	G	
U	UUU	フェニルアラニン	UCU	チロシン	UGU	システイン
	UUC		UCC	チロシン	UGC	システイン
	UUA	ロイシン	UCA	終止	UGA	終止
	UUG		UCG	終止	UGG	トリプトファン
C	CUU		CCU	プロリン	CCU	プロリン
	CUC	ロイシン	CCC	プロリン	CCG	プロリン
	CUA		CCA	プロリン	CCG	プロリン
	CUG		CCG	プロリン	CGG	アルギニン
A	AUU		ACU	アスパラギン酸	AGU	セリン
	AUC	イソロイシン	ACC	アスパラギン酸	AGC	セリン
	AUA		AAA	リシン	AGA	アルギニン
	AUG	メチオニン	GAU	アスパラギン酸	GGU	グリシン
G	GUU		GCC	アラニン	GGC	グリシン
	GUC	バリン	GCA	アラニン	GGA	グリシン
	GUA		GAA	グルタミン酸	GGA	グリシン
	GUG		GCG	グルタミン酸	GGG	グリシン

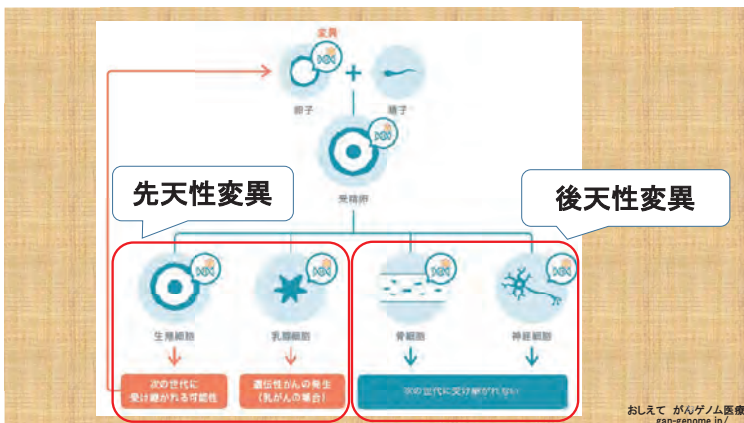
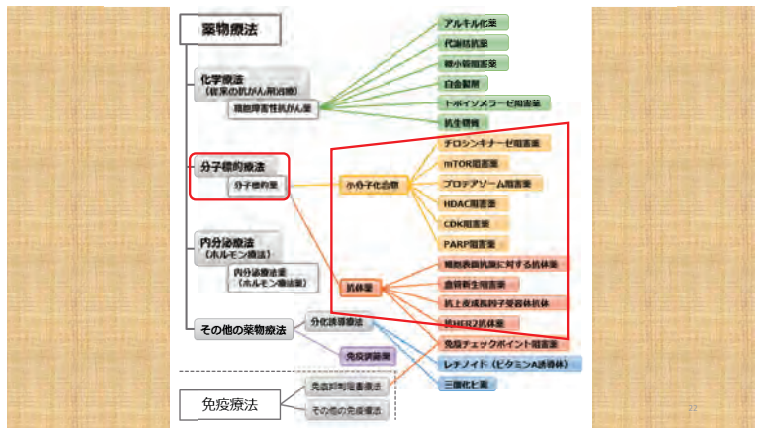
引用: <http://iss.jaxa.jp/kiboexp/theme/first/protein/about/what.html>



融合遺伝子・遺伝子増幅



がん細胞における
特徴的な遺伝子変異が判明すれば
がん細胞のみへ抗がん治療できる可能性がある



がん診療における遺伝子検査には2つのタイプがある

1. がん細胞で生じている遺伝子配列検査
→ 体細胞遺伝子検査
2. 生まれつき持っている遺伝子配列検査
→ 生殖細胞系遺伝子検査

1. 体細胞遺伝子検査

生活習慣などが原因で後天的に生じたがんリスクを診断

2. 生殖細胞系列遺伝子検査

親から受け継いだがんリスクを診断

がんの

『約82%は後天的』な遺伝

『約18%は先天性』な遺伝

家族性腫瘍 (familial tumor): 血縁のある家族の中で発生している人が多いがん
家系でがんの異常集積がみられる

食生活や生活環境といった環境要因によっても引き起こされ、
遺伝によるものだけではない
家族集積を認める悪性腫瘍は5から10%存在する



遺伝性腫瘍 (hereditary tumor): 持って生まれた遺伝の影響を強く受けて発生するがん

生殖細胞(卵子または精子)に生じた遺伝子の変化で、生まれてくる子のすべての細胞のDNAに受け継がれる

遺伝子変異の因子

正常細胞

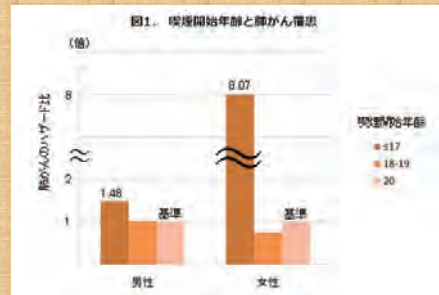


- ・加齢
- ・喫煙
- ・化学物質
- ・放射線
- ・ウイルス感染
- ・活性酸素
- ・突発性
- など

がん細胞



喫煙期間が長いほど、喫煙本数が多いほど、生涯の喫煙量
(喫煙年数と本数の積)が多いほど、肺がん発生リスクが高い



多目的コホート研究 (JPHC研究) | J Epidemiol. 2010年 20巻 128-135

新型タバコの分類と種類

分類	種類	
タバコ製品	加熱式タバコ	
	高温加熱式	IQOS [®] 、glo [®] 、ブルーーム・エス [®]
	低温加熱式	ブルーーム・テック [®] 、ブルーーム・テック・プラス [®]
非タバコ製品 (電化製品)	ニコチン非含有電子タバコ [®]	

※: 日本ではニコチン含有電子タバコの販売は許可されていません

世界保健機構 (WHO) がレビューした複数の研究では

- 1) 電子タバコ使用者の呼出煙中のニッケルやクロムなどの重金属濃度は、燃焼式タバコの呼出煙よりも高い。主流煙中に燃焼式タバコとほぼ同レベルのニコチンや揮発性化合物 (アクロレイン、ホルムアルデヒド)、約3倍のアセナフテン (多芳香環炭化水素物) 等の有害物質が含まれていることが報告されている
- 2) PM2.5、ニコチン、アセトアルデヒド、ホルムアルデヒドなどの濃度は燃焼式タバコの呼出煙中より低い、通常の大気中濃度の14-40倍 (PM2.5)、10-115倍 (ニコチン)、2-8倍 (アセトアルデヒド)、20%高い (ホルムアルデヒド) とされている

個々の研究とメタアナリシスによる相対リスク

Study	Year	Design	Sex	受動喫煙による発がんリスク RR or OR [95% CI]
Hirayama T	1984	Cohort	Women	1.45 [0.98, 2.15]
Nishino Y et al.	2001	Cohort	Women	1.00 [0.69, 4.72]
Ozasa K	2007	Cohort	Women	1.06 [0.68, 1.65]
Ozasa K	2007	Cohort	Men	0.45 [0.09, 2.23]
Kurahashi's N et al.	2008	Cohort	Women	1.34 [0.81, 2.21]
Akiba S et al.	1986	Case-control	Women	1.50 [0.87, 2.59]
Akiba				1.59 [0.79, 3.19]
Inoue				1.14 [0.61, 2.11]
Shimizu				1.02 [0.58, 1.81]
Sobue				1.63 [0.83, 3.01]
Seki T et al.	2013	Case-control	Women	1.31 [0.99, 1.73]
Seki T et al.	2013	Case-control	Men	1.29 [0.34, 4.90]

肺がんは1.28倍、虚血性心疾患は1.3倍、脳卒中は1.24倍
発症する可能性がある

Overall (Fixed-effects model)
Heterogeneity: $I^2 = 6.07$ with $df = 11$, $P = 0.87$, $I^2\text{-squared} = 0.00\%$

受動喫煙により肺がんリスクは、約1.3倍上昇する
 $p < 0.05$

タバコをやめるメリット

禁煙してから経過時間	健康上の好ましい変化
20分以内	心拍数と血圧が低下する
12時間	血中一酸化炭素濃度が低下し正常値になる
2-12週間	血液循環が改善し肺機能が高まる
1-9カ月	咳や息切れが減る
1年	冠動脈性心疾患のリスクが喫煙者の約半分に低下する
5年	禁煙後5-15年で脳卒中のリスクが非喫煙者と同じになる
10年	肺がんのリスクが喫煙者に比べて約半分に低下し、口腔、咽喉、食道、膀胱、膵臓、膀胱がんのリスクも低下する
15年	冠動脈性心疾患のリスクが非喫煙者と同じになる

世界保健機関「たばこ使用者のための禁煙ガイド」(2014年)

タバコをやめた後の寿命変化

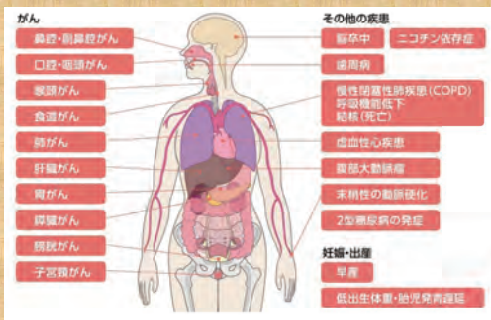
禁煙の時期	喫煙を続けている人と比較したメリット
30歳頃	寿命が約10年長くなる
40歳頃	寿命が9年長くなる
50歳頃	寿命が6年長くなる
60歳頃	寿命が3年長くなる
生命に関わる疾患の発症後	心臓発作の発症後に禁煙すれば、次の心臓発作が起きる可能性を50%低下させるなど、 迅速な効果がある

C. 禁煙によって、呼吸疾患（喘息ほか）や中耳炎など、受動喫煙関連の多くの小児病の過度のリスクを減らすことができる

D. 禁煙によって、性的不妊、不妊、早産、低出生体重児、流産の可能性が低下する

世界保健機関「たばこ使用者のための禁煙ガイド」(2014年)

多環芳香族炭化水素(PAHs)やたばこ特異的ニトロソアミン類をはじめとする、発がん物質が約70種類含まれる



厚生労働省「喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書」(2016年)

がんゲノム医療

遺伝子情報から効果のある薬を選ぶ
進行がん患者の長期生存を目指す

効果のある薬を選ぶために、がん細胞の遺伝子変異を探索するのに、**コンパニオン診断**を行う

コンパニオン診断とは

治療薬の選択等に用いられることにより個別化医療に資する診断薬

特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用されるものであって、当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品であること

厚生労働省医薬食品局審査管理 薬食審査発0701第10号

特定の抗がん薬の有効性や安全性を高めるために、その使用対象患者に該当するかどうかをあらかじめ確定する臨床検査のこと

2011年頃から普及



特定の薬剤に対応する遺伝子変異をコンパニオン診断薬で検査



特定の薬剤に対応した遺伝子変異あり

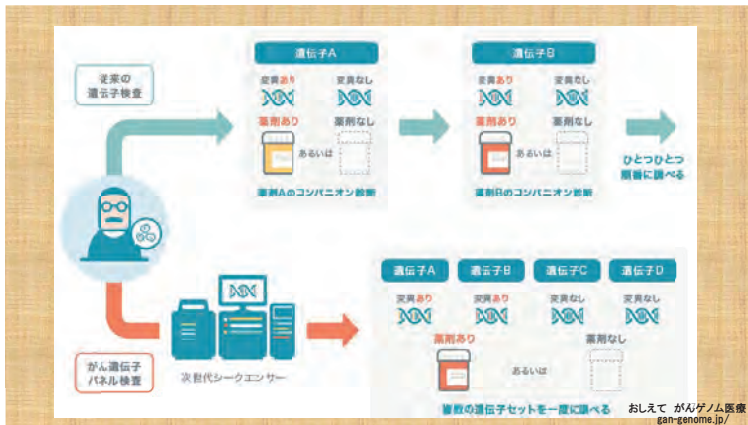
特定の薬剤の使用を検討



特定の薬剤に対応した遺伝子変異なし

他の治療法を検討

おしえて がんゲノム医療 gan-genome.jp/



従来の遺伝子の検査は
単一遺伝子を一部のみ
 から
 遺伝子パネル検査へ
数十～数百遺伝子を全領域に

2019年6月保険適応

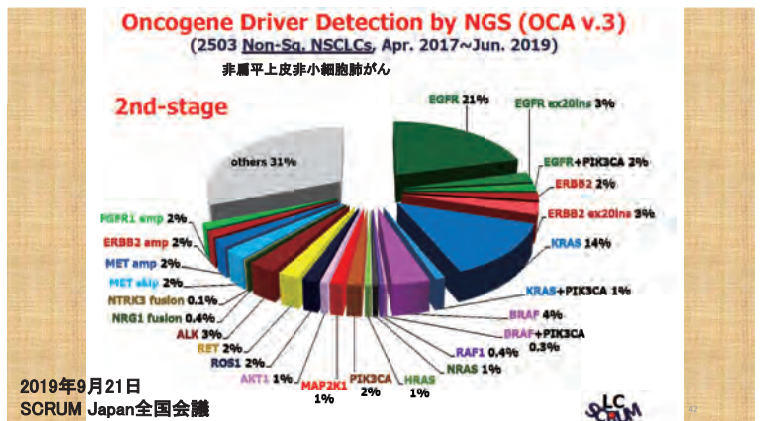
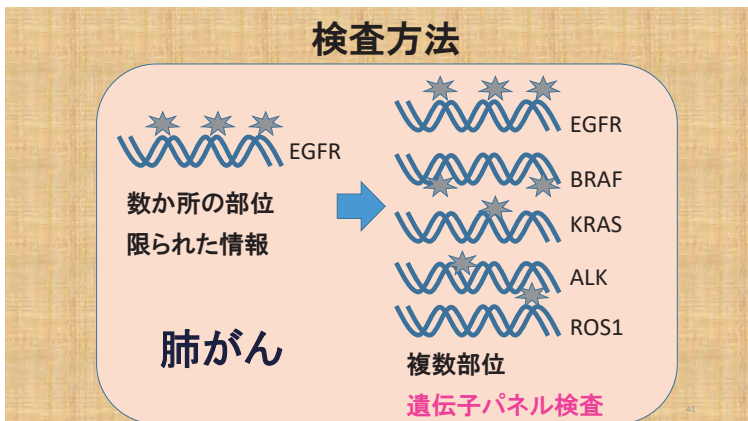
OncoGuide
NCCオンコパネル
(シスメックス)

FoundationOne CDx
(中外製薬)

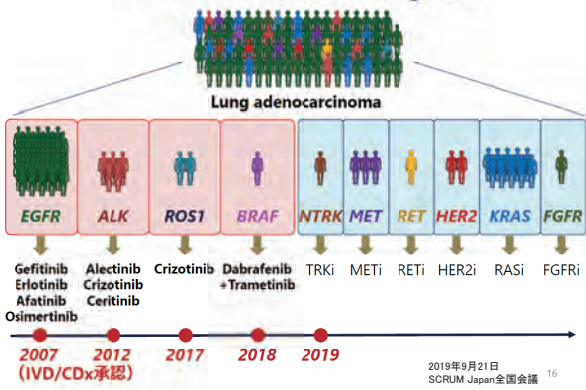
オンコマインDx Target test
(サーモフィッシュャーサイエンティフィック)

	NCCオンコパネル	Foundation One [※]	OncomineDx
費用	56万円	56万円	11万千円
対象	標準治療が困難	標準治療が困難	初回治療
癌種	固形がん	固形がん	肺癌
試料	がん組織	がん組織・血液	がん組織
施設基準	がんゲノム中核拠点・拠点・連携病院	がんゲノム中核拠点・拠点・連携病院	指定なし
期間			
遺伝子数	114	324	46 (コンパニオン診断:4)
TMB	○	○	×
MSI	×	○	×
生殖細胞系変異	○	×	×

※ゲノムプロファイル検査として使用した場合
 各社HPまたは添付資料より引用



Precision Medicine for Lung Cancer



がんの種類	調べる遺伝子	調べる組織	主な薬剤 国内の肺癌ガイドラインに 記載の有無があるものを
悪性黒色腫	BRAF 遺伝子		ダブラフェニブ、ベムラフェニブ
胃がん	HER2 遺伝子		トラスツズマブ イマチニブ、エヌニブ、 レゾニブ
大腸がん	K-RAS 遺伝子 RAS 遺伝子 BRAF 遺伝子	がんの組織	セツキシマブ、パニツマブ※1 セツキシマブ、パニツマブ※1 セツキシマブ、パニツマブ※1
肺がん	ALK 融合遺伝子 EGFR 遺伝子 ROS1 融合遺伝子 BRAF 遺伝子		クリゾチニブ ゲフィチニブ、エルロチニブ、 アファチニブ クリゾチニブ ダブラフェニブ
乳がん	HER2 遺伝子 BRCA1/2 遺伝子		トラスツズマブ トラスツズマブ※2 タラシニブ
血液がん	BCL2 遺伝子	血液 / 尿・脊髄液	ボルネテニブ、キザリニブ※2
急性骨髄性白血病	FLT3 遺伝子		ボルネテニブ、キザリニブ※2
慢性骨髄性白血病	Mycer BCR-ABL 融合遺 伝子	血液 / 骨髄液	イマチニブ、ニロチニブ、ダサチ ニブ、ボスチニブ、ボナチニブ
好酸性増多症 慢性好酸球性白血病	FGFR3 融合遺 伝子		イマチニブ※2
膵臓がん、がん化家 増法薬に増強した 進行・再発の場合	マイタロサチラニド 不安定性のマーカ-5 領域 NTRK 融合遺伝子	がんの組織	ベムプロスマブ エヌトクニブ※2

遺伝子	変異・融合	対応薬剤	1924 遺伝子	融合・変異 遺伝子 (13 遺伝子)	
ABL1	CDK11	HRAS	ATAP	PCLE	AKT2
ACTH4	CDKN2A	IDH1	MPC9	PRKCI	AKT1
AKT1	CHKE3	IDH3	AWC	PTCH1	BRAF
AKT2	CNEBRP	IGF1R	MPCN	PTEN	ERBB4
AKT3	DNAL	IGFBP2	IPF1	PLC1	FOPR2
ALK	CTV4B1	G37P	W2	RAG2	FGFR3
APC	DLG3	JAK1	NFE2L3BP2	RAO51C	NRG1
ARAF	IGFBP2	JAK2	NDST1	RAP1GAP1	NRAS
ARID1A	IGFBP4	JAK3	NCTCH3	RBI	NRXN2
ARID2	ING1	NM5A/UTK	NOTCH3	RET	NTRK3
ATM	EP300	KEAP1	NRAS	RNDA	PDGFRA
ATMIN	ERBB3-HER2	KIT	NRG1	ROS1	RET
AXL	ERBB3	KRAS	NTS2	SETBP1	ROS1
BLM1	ERBB4	MAP2K1/MEK1	NPRK1	SAT1D	
BRIP1	ESR1/ER	MAP2K3/MEK3	NTRK2	SH2B3	
BRD1	ESR2	MMP24	NTRK3	SHARCA1/BRG1	
BCL2L1/BLM	F-box/7	NAP2K1	PALB2	SHARCB1	
BRAF	FGFR1	MAP2K4	PARP1	SMO	
BRIAP1	FGFR3	MOM2	PDGFRA	STAT3	
BRIAP2	FGFR3	MOM4	PDPFR8	STK1/CLK1	
CCND1	FGFR4	MGN1	PDCD3A	TDR1	
CDKN2A	FLT3	MET	PKM3H	TRCF1	
CDKN2A-1	DNM1	MHJ1	PANX1P	TSC2	
CDKN2B	GNAS	MGN2	PDL2	TKL	
CDKN3	DNAS	MDSH	PIN1T		

Foundation One[®]

非小細胞性肺癌

DNA
RNA

EGFR 遺伝子変異

ALK 融合遺伝子

ゲフィチニブ
エルロチニブ
アファチニブ
オシメルチニブ
タモチニブ

クリゾチニブ
アレクチニブ
セリチニブ
ロルラチニブ

乳がん

DNA
ERBB2 遺伝子増幅

トラスツズマブ
ヘルツマブ

大腸癌

DNA
KRAS/NRAS 遺伝子変異

セツキシマブ
パニツマブ

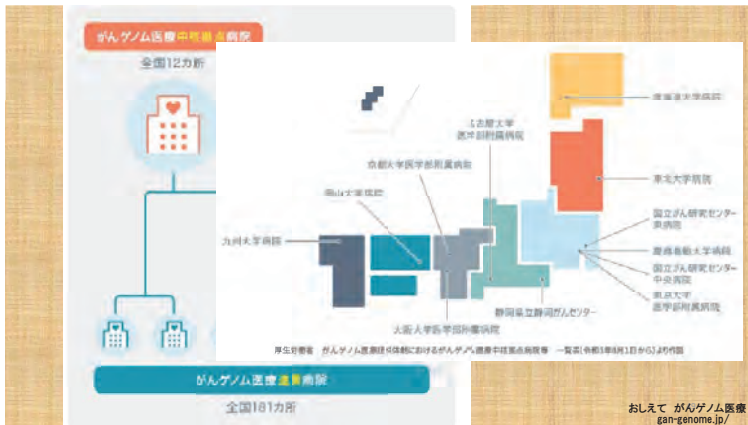
悪性黒色腫

DNA
BRAF 遺伝子変異

ダブラフェニブ
トラメチニブ
ベムラフェニブ

31薬剤

No.	剤名	剤型	薬効	承認情報	添付文書の記載内容	コンパニオン診断薬等の情報	検査項目
1	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験
2	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験
3	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験
4	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験
5	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験
6	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験
7	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験
8	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験
9	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験
10	アムピシリンナトリウム 錠	アムピシリンナトリウム錠	抗感染薬	特許 特許	特許 特許	添付文書の記載内容	抗菌薬感受性試験

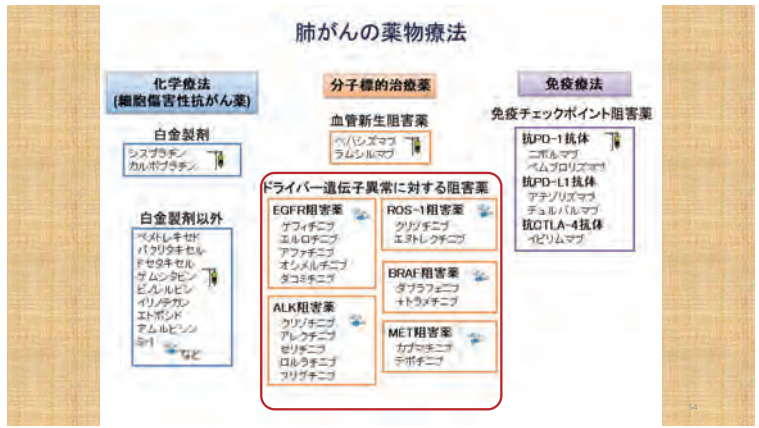
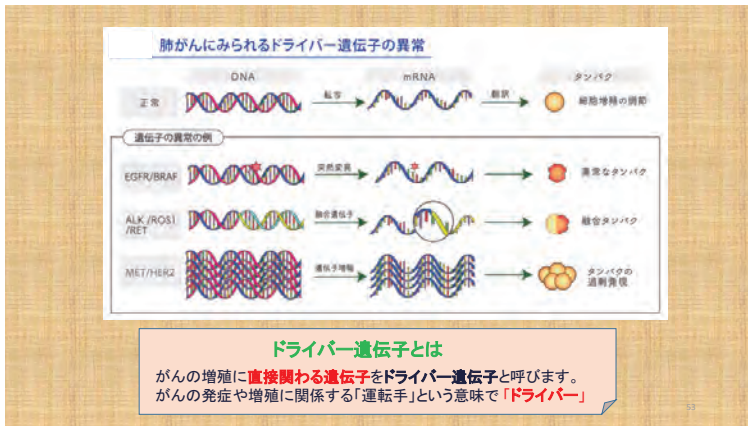
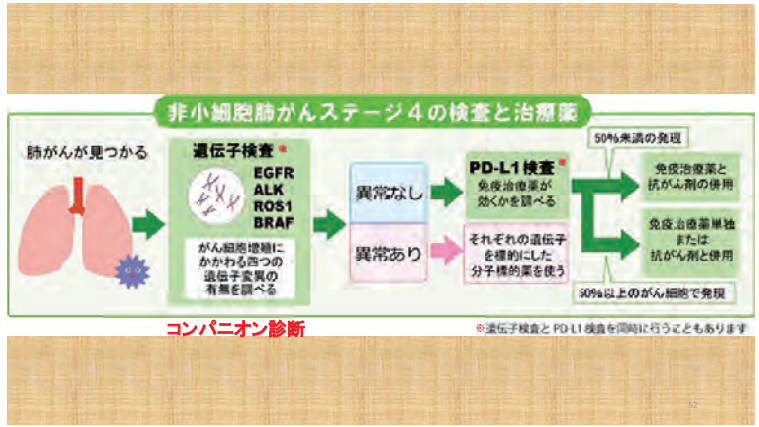


地域	施設名	種別
千葉県	国立がん研究センター-千葉病院	中核拠点病院
	千葉大学がんセンター	拠点病院
	千葉中央病院	連携病院
	千葉大学医学部附属千葉病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
	千葉中央病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
	千葉大学医学部附属病院	連携病院
東京都	東京医科歯科大学	中核拠点病院
	国立がん研究センター-中央病院	中核拠点病院
	東京大学医学部附属病院	中核拠点病院
	がん研有会 がん研有会	拠点病院
	東京大学医学部附属病院	拠点病院
	東京大学医学部附属病院	拠点病院
	国立がん研究センター-中央病院	拠点病院
	国立がん研究センター-中央病院	拠点病院
	国立がん研究センター-中央病院	拠点病院
	国立がん研究センター-中央病院	拠点病院
	国立がん研究センター-中央病院	拠点病院
	国立がん研究センター-中央病院	拠点病院
	国立がん研究センター-中央病院	拠点病院
	国立がん研究センター-中央病院	拠点病院
	神奈川県	国立がん研究センター-横浜病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
慶応義塾大学		拠点病院
山梨県		国立がん研究センター-山梨病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院
	山梨大学	拠点病院

課題

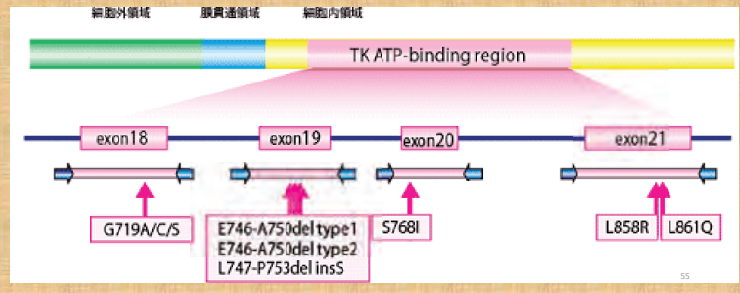
がん細胞における
特徴的な遺伝子変異が判明すれば
がん細胞のみへ抗がん治療できる**可能性**がある

がん細胞の遺伝子変異が判明したとしても
その変異に対する治療薬が全て存在するわけではない

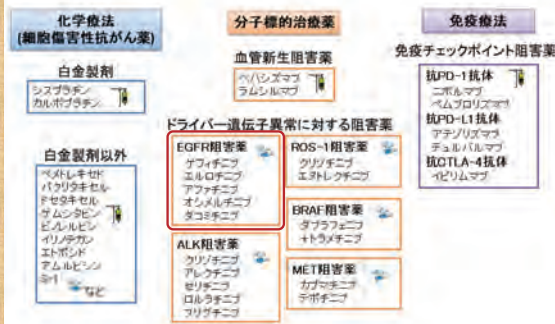


EGFR遺伝子変異

driver mutation



肺がんの薬物療法



<チロシンキナーゼ阻害薬>

- ・ゲフィチニブ (イレッサ®)
 - ・エルロチニブ (タルセパ®)
 - ・アファチニブ (ジオトリフ®)
- 第1,2世代 TKI内服薬

耐性変異出現
T790M

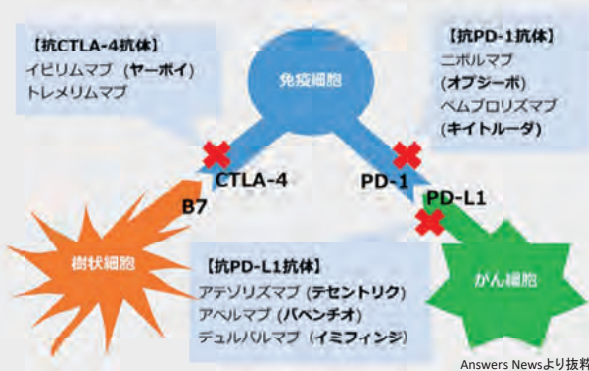
オシメルチニブ (タグリッソ®)



コンパニオン診断

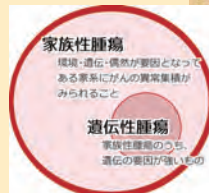
※遺伝子検査とPD-L1検査を同時に行うこともあります

免疫チェックポイント阻害薬の作用機序



家族性腫瘍 (familial tumor): 血縁のある家族の中で発生している人が多いがん
家系でがんの異常集積がみられる

食生活や生活環境といった環境要因によっても引き起こされ、
遺伝によるものだけではない
家族集積を認める悪性腫瘍は5から10%存在する

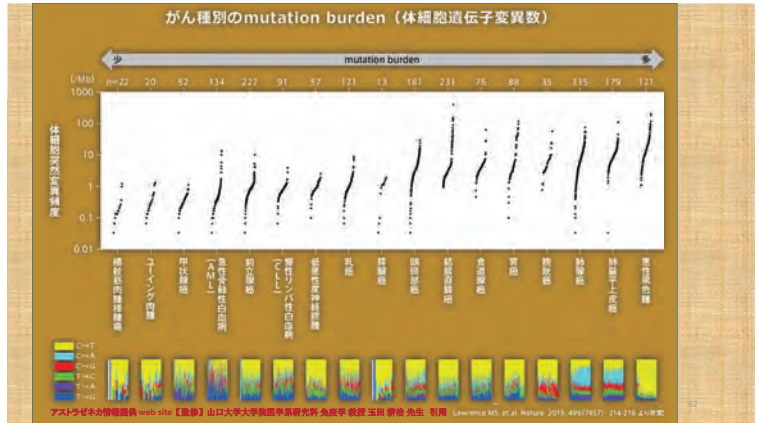


遺伝性腫瘍 (hereditary tumor): 持って生まれた遺伝の影響を強く受けて発生するがん

生殖細胞 (卵子または精子) に生じた遺伝子の変化で、生まれてくる子のすべての細胞のDNAに受け継がれる

がん診療における遺伝子検査には2つのタイプがある

1. がん細胞で生じている遺伝子配列検査
→ 体細胞遺伝子検査
2. 生まれつき持っている遺伝子配列検査
→ 生殖細胞系列遺伝子検査



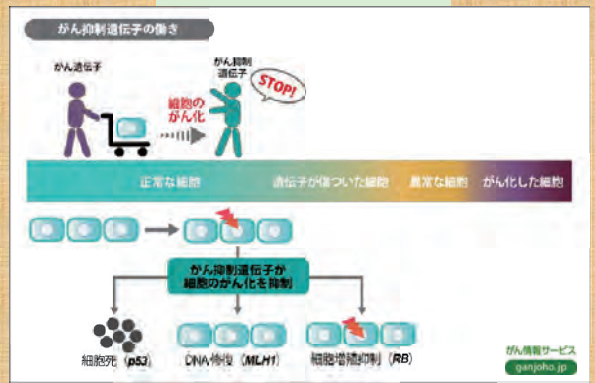
免疫



- 肺がん 悪性黒色腫 腎臓がん
ホジキンリンパ腫 膀胱がん
- 頭頸部がん 卵巣がん
胃がん 乳がん
膵臓がん 大腸がん
- 前立腺がん 甲状腺がん
急性骨髄性白血病 (AML)

遺伝子変異

がん抑制(修復)遺伝子



がん抑制(修復)遺伝子
tumor suppressor gene

遺伝子	機能	疾患
MLH1	ミスマッチ修復	遺伝性非腺腫性大腸がん
MSH2	ミスマッチ修復	遺伝性非腺腫性大腸がん
MSH6	ミスマッチ修復	遺伝性非腺腫性大腸がん
PMS2	ミスマッチ修復	遺伝性非腺腫性大腸がん
BRCA1	相同組換え修復	家族性乳がん
BRCA2	相同組換え修復	家族性乳がん
p53	転写因子	網膜芽細胞腫

MSI とは

MicroSatellite Instability (MSI)
マイクロサテライト不安定

< マイクロサテライト >

- ・ DNAの中で1~数塩基の塩基配列が繰り返される部分
- ・ ヒトDNAには反復するDNA配列が数100カ所に広く散在

— GAGAGA—
— CTC TC T— 二本鎖が対になって繰り返す配列

< マイクロサテライト不安定とは >

遺伝子の複製ミスが生じた際に**修復機構**に欠損があり、遺伝子複数のミスが生じ、遺伝子の異常が積み重なった不安定な状態

< 修復機構 >

遺伝子を修復する機構の一種として、『DNAミスマッチ修復機構 (MMR : Mismatch Repair)』が存在し、この機構の欠損が『ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR : Mismatch Repair Deficient)』

がんの発生に関わる遺伝子の変異はひとつとは限らず、変異が多様である複数の遺伝子変異の「がん関連遺伝子」が存在する
「**遺伝子パネル検査**」では、複数のがん関連遺伝子の変異を一度に解析できるため、それぞれのがんの特徴を詳しく知ることができる



多くの遺伝子の変異を網羅的に調べる遺伝子パネル検査は、その結果の解釈に、広く治療に係る医学的判断を求められることから、多数の専門家からなる**エキスパートパネル***で検査結果を議論し、個々の患者さんに最適な治療を選択することが求められる

* :がん薬物療法、遺伝医学、カウンセラー、病理学の専門家
遺伝子パネル検査結果に基づいて治療方法について検討する会議

オラパリブ(リムパーザ®) 2018年4月

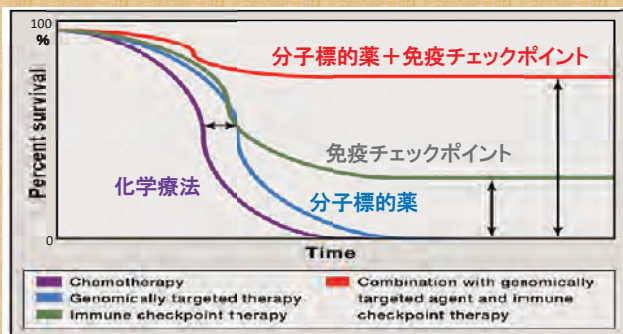
* 2020年12月

- ・白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
- ・BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
- * 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法
- ・がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
- * BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌
- * BRCA遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

ペムプロリズマブ(キイトルーダ®)

- ・悪性黒色腫
- ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- ・再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- ・がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- * がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)
- ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- ・再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- ・がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌
- ** 治療切除不能な進行・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
- ** PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

生存曲線



Sharma P et al. Cell. 2015 Apr 9;161(2):205-14.

がんと感染

- **免疫力低下**
 - ・がんによる影響
 - ・治療による影響
- **防御機能の脆弱化**
 - ・皮膚からによる影響
 - ・粘膜からによる影響

▶免疫力低下

- ・がんによる影響
栄養摂取低下
貧血
体力低下
- ・治療による影響
手術
抗がん薬
放射線

▶防御機能の脆弱化

- ・皮膚からによる影響
皮膚表面(角質層)の波状
中心静脈カテーテル、点滴ライン
- ・粘膜からによる影響
口腔粘膜
食道・胃粘膜(上部消化管粘膜)
小腸・大腸粘膜(下部消化管粘膜)

粘膜障害を発現する リスクが高い抗がん薬

- ・代謝拮抗薬(フルオロウラシル、カペシタビン)
- ・アルキル化剤(シクロホスファミド、イホスファミド)
- ・プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチン)
- ・タキサン(ドセタキセル、パクリタキセル)
- ・ビンカアルカロイド(ビノレルビン)

がんそのものによる浸潤や閉塞, 手術, 放射線療法,
化学療法, カテーテル挿入



自分の体表面や管腔内にいる微生物が体内に侵入し,
感染を引き起こす

抗がん薬によって腸管粘膜のバリアが破綻して、腸管内に
常在していた腸内細菌やカンジダがbacterial translocation
を引き起こす

がん性腹膜炎

進行した腹腔内臓器の腫瘍が粘膜を破り(穿孔)、
腹腔外へ臓器内容物が漏出することにより炎症
を引き起こす

早期に適切な治療を行わないと、重症感染症と
なり死亡することがある

腹腔内臓器: 胃がん、小腸・大腸がん、肝がん、
卵巣がん、膵がん、胆道がん etc.

がん患者さんはあらゆる感染症のリスクにさらされる

一番感染に罹患するがん種
特有の感染症の問題も多い

<造血器腫瘍>

- ・急性骨髄性白血病・・・「好中球減少」
- ・多発性骨髄腫・・・「液性免疫低下」
- ・T細胞性悪性リンパ腫・・・「細胞性免疫低下」

好中球減少

- ・ 抗がん薬治療
- ・ 放射線治療



好中球減少において検出される菌種

グラム陽性菌	グラム陰性菌
コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS)	大腸菌: <i>Escherichia coli</i>
黄色ブドウ球菌: <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA, MRSA)	緑膿菌: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
腸球菌: <i>Enterococcus</i> 属	クレブシエラ: <i>Klebsiella</i> 属
肺炎球菌: <i>Streptococcus pneumoniae</i>	エンテロバクター: <i>Enterobacter</i> 属
緑色連鎖球菌: <i>Streptococcus viridans</i>	シトロバクター: <i>Citrobacter</i> 属
A群β溶血性連鎖球菌 <i>Streptococcus pyogenes</i> (Group A Streptococcus; GAS)	アシネトバクター: <i>Acinetobacter</i> 属
B群β溶血性連鎖球菌 <i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B Streptococcus; GBS)	ステノトロフォモナ マルトフィリア: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

がん種(臓器)により発現しやすい感染

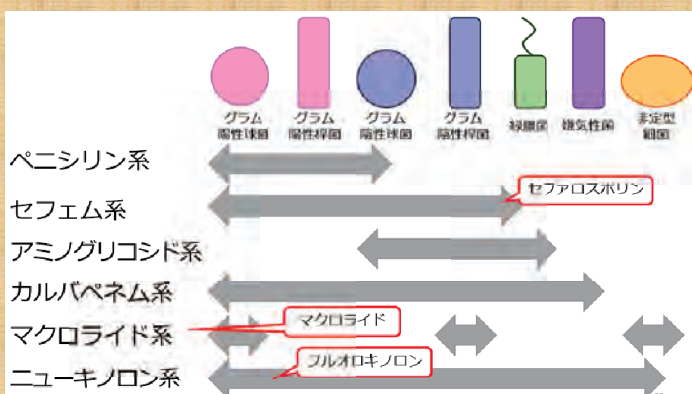
肺がん・・・気道閉塞で起きる閉塞性肺炎
胆管がん、膵がん・・・胆道系の閉塞で起きる閉塞性胆管炎
左側結腸がん・・・腹腔内感染や穿孔性腹膜炎
尿管がん・・・閉塞性尿路感染症

<治療>

- ・ 手術(閉塞の解除, 瘻孔閉鎖術・切除術)
- ・ ドレナージ(胸腔、腹腔、胆嚢・胆道)
- ・ スtent留置(閉塞部位を拡げる)

固形がんに伴う感染

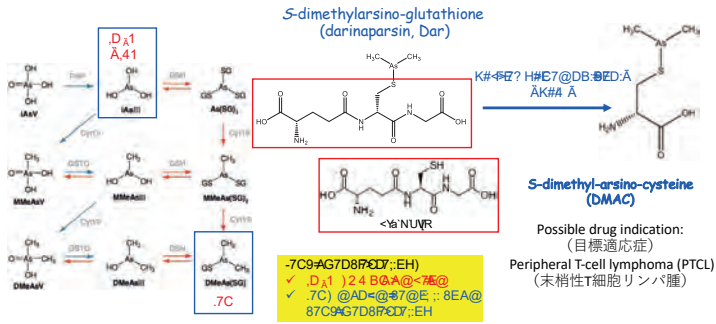
- ・ 手術による皮膚や粘膜・管腔のバリア破綻
- ・ 化学療法, 放射線治療による消化管粘膜や気道粘膜のバリア破綻
- ・ 中心静脈カテーテル挿入
- ・ 胃瘻や腸瘻造設に伴う皮膚・粘膜バリア破綻



- 適切な抗菌薬を選択
- 適切な投与量
- 適切な投与期間
- 適切な投与ルート

米国感染症学会 (IDSA) および米国医療疫学会 (SHEA)

Organic arsenic compound (darinaparsin)



g Kumagai, Y., and Daigo Sumi, D. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 47, 243-262 (2007)

g Garnier et al., Mol Pharmacol 85(4), 576-585. (2014)
 g Romero-Canelon, L., and Sadler, P.J. PNAS. 112, 4187-4188 (2015)
 g Ogura et al., Jpn J Clin Oncol, 51(2):218-227 (2021).

As₂O₃ (ATO) の血液がんにおける抗腫瘍活性および臨床応用

Cause of acute promyelocytic leukemia (APL)

Blood cell differentiation

Characterization:
Rapid increase in immature white blood cells, rapid progression and accumulation of the malignant cells

Symptoms:
Anemia, thrombocytopenia and coagulopathy, enlargement of the spleen, disseminated intravascular coagulation (DIC)

Schematic PML-RARα formation

PML: promyelocytic leukemia (transcriptional regulator) anti-oncogene

RARα: retinoic acid receptor α associated with development, differentiation, homeostasis of hematopoiesis

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Blood_cells_differentiation_chart.jpg

Wang ZY and Chen Z, Blood 111, 2505 (2008)

Conventional therapy for acute promyelocytic leukemia

Physiological concentration (0.01 μM)

Pharmacological concentration (0.1-1 μM)

Conventional therapy:
All-*trans* retinoic acid (ATRA) alone or combination with chemotherapy

Outcomes:
90% de novo APL patients achieved complete remission, and 70% of them have been cured.

Issues:
30% of patients relapse and become resistant.

Arsenic trioxide (ATO)-based regimen for relapsed and refractory APL patients

CoR, nuclear receptor corepressor; RXR, retinoid X receptors; RARE, retinoic acid response element; CoA, nuclear receptor coactivator; Ac, acetylated histones

Fang J et al., Cancer Biol Ther. 1, 614 (2002)

レチノイド製剤：タミバロテン錠、トレチノインカプセル

Application of arsenic trioxide (As₂O₃, ATO)

Prescribed method

Remission induction therapy	Complete remission	Consolidation therapy
Administration of ATO by intravenous infusion 0.15mg/kg/day	Drug withdrawal 3-6 weeks	Administration of ATO by intravenous infusion 0.15mg/kg/day
ATO 寛解導入療法		ATO 地固め療法
Maximum of 60 times		25 times in 5 weeks

Trisenox®

ATO (As^{III}) has shown a remarkable clinical efficacy in the treatment of relapsed and refractory APL patients, whereas its side effect are still a serious concern.

To provide better therapeutic protocols for individual patient

- Transporters associated with the uptake and efflux of arsenic
- Speciation of ATO metabolites in clinical biological samples from APL patients undergoing ATO treatment
- Combination of arsenic and natural products

Pathways of uptake and efflux, and biotransformation of arsenic (inorganic arsenic) in mammalian systems

Uptake

Efflux

AS3MT: arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase; **GSTO**: glutathione S-transferase; **SAM**: S-adenosylmethionine

Yuan B et al., Application of arsenic trioxide therapy for patients with leukemia, In: Sun HZ (Ed.), Biological Chemistry of As, Sb and Bi. John Wiley & Sons, New York, 2011, pp. 263-292.

*>CA246<<B247>46>CA2C:?:>B

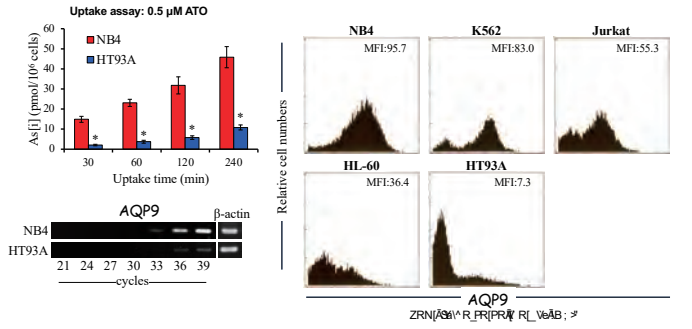
ICP-MS (analytical conditions)

Instrument	ELAN DRC-e/PerkinElmer
RF power	1500 W
Nebulizer gas flow	1.0 L/min
Mode	DRC
Reaction gas	O ₂
Cell gas flow	0.9 mL/min
Monitor ion	AsO ⁺ (m/z 91)



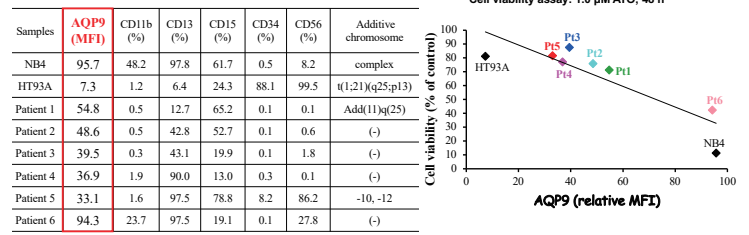
Yoshino Y, Yuan B et al., Anal. Bioanal. Chem. 393, 689 (2009)

AQP9, a predictive marker for the successful outcome of ATO treatment-1



Result:
The rank order for the expression levels of AQP9: NB4 > K562 > Jurkat > HL-60 > HT93A
 Iriyama N, Yuan B et al., *Oncol Rep.* 29, 2362-2368 (2013).

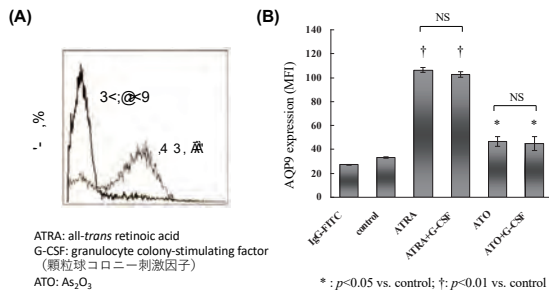
AQP9, a predictive marker for the successful outcome of ATO treatment-2



Result:
The expression levels of AQP9 were positively correlated with ATO-induced cytotoxicity in the APL cell lines and the primary APL cells from patients

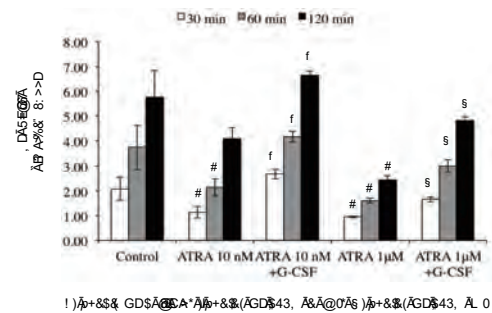
add: 由来不明の過剰染色体部分 (Additional material of unknown origin)
 p: 染色体短腕 (Short arm of chromosome)
 q: 染色体長腕 (Long arm of chromosome)
 Iriyama N, Yuan B et al., *Oncol Rep.* 29, 2362-2368 (2013).

Upregulation of AQP9 expression in HT93A cells by ATRA and ATO



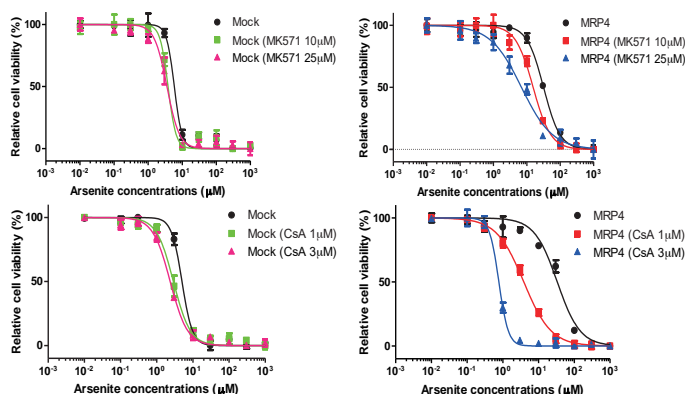
HT93A cells were treated with 1 μM ATRA, 0.125 μM ATO and 50 ng/ml G-CSF, alone or in combination, for 7 days.
 (A) Representative histogram of AQP9 expression in HT93A cells is shown. Cells were treated with 1 μM ATRA for 7 days followed by AQP9 staining.
 (B) Effects of ATRA and ATO in the presence or absence of G-CSF on AQP9 expression.
 Iriyama N, Yuan B et al., *Oncol Rep.* 28, 1875-1882 (2012).

As[intra] in HT93A cells treated with ATRA alone or in combination with G-CSF



As[intra] in ATRA+G-CSF-treated HT93A cells exposed to ATO. After treatment with 10 nM or 1 μM ATRA in the presence or absence of 50 ng/ml G-CSF for 7 days and followed by exposure to 0.5 μM ATO for 30, 60 and 120 min, As[intra] was measured.
 Iriyama N, Yuan B et al., *Oncol Rep.* 28, 1875-1882 (2012).

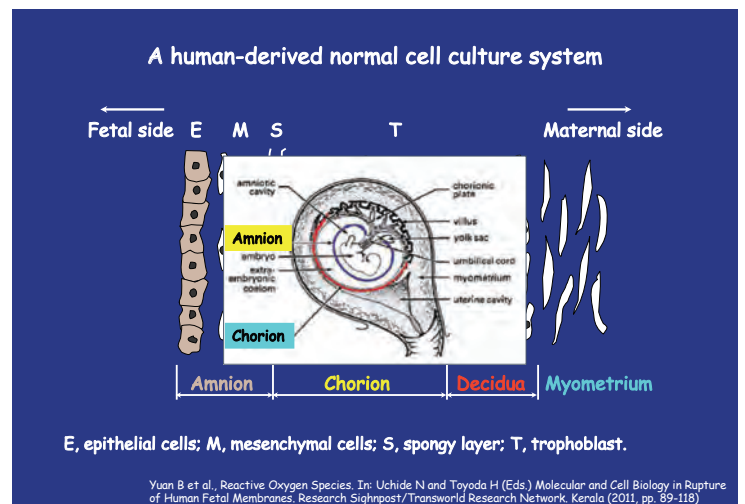
Effects of As^{III} on MRP4 overexpressing HEK293 cells and Mock cells



Result: MRP4 could be one of major contributors to arsenite resistance

MK571, an inhibitor of MRP4
 Cyclosporin A, (CsA), a broad-spectrum inhibitor of ABC transporters

Yuan B et al., *Oncol Rep.* 35, 147-154 (2016).



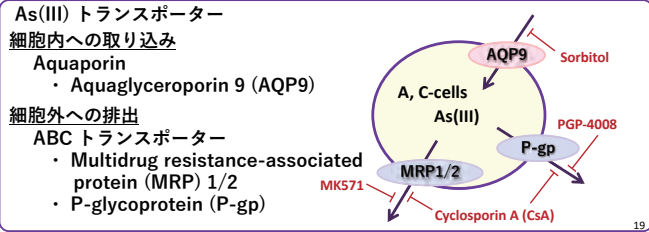
ヒト卵膜由来初代培養細胞

絨毛膜細胞 (Chorion cells, C-cells)
羊膜細胞 (Amnion cells, A-cells)

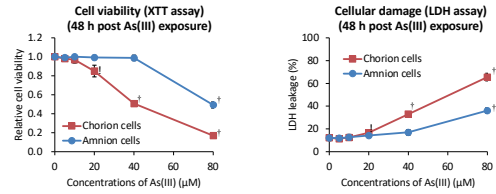
In vitro 細胞応答解析系

- ・外的刺激 (e.g. 酸化ストレス) に対する応答性が異なる
- ・As(III) は酸化ストレスの誘導により細胞死を引き起こす

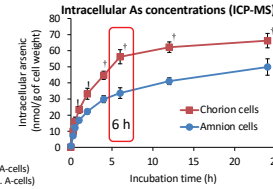
正常細胞に対する As(III) の作用を検討する上で優れたモデル



結果 C-, A-cells における As(III) の殺細胞作用の比較



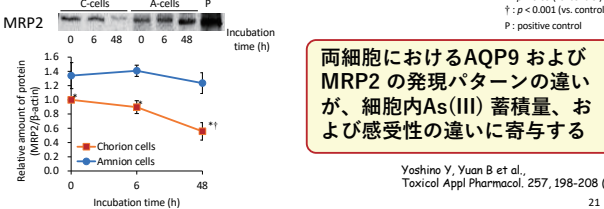
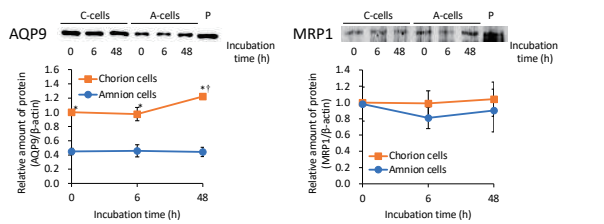
C-, A-cells における細胞内 As(III) 量の比較



C-cells と A-cells の As(III) 感受性の差に細胞内への As(III) 蓄積量の違いが関与する可能性

Yoshino Y, Yuan B et al., Toxicol Appl Pharmacol. 257, 198-208 (2011)

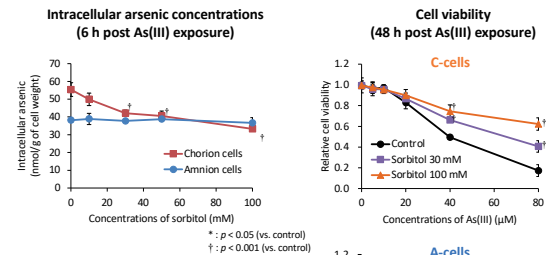
C-, A-cells における As(III) トランスポータータンパク質発現解析



両細胞における AQP9 および MRP2 の発現パターンの違いが、細胞内 As(III) 蓄積量、および感受性の違いに寄与する

Yoshino Y, Yuan B et al., Toxicol Appl Pharmacol. 257, 198-208 (2011)

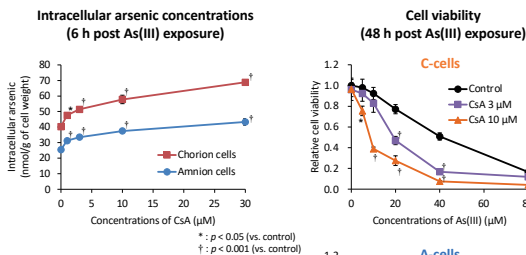
As(III) 感受性への影響 ~AQP9 阻害による細胞内 As(III) 量および As(III) 感受性の変化~



AQP9 が C-cells における As(III) の取り込みに関与する
C-cells と A-cells の As(III) 感受性の違いに寄与する

Yoshino Y, Yuan B et al., Toxicol Appl Pharmacol. 257, 198-208 (2011)

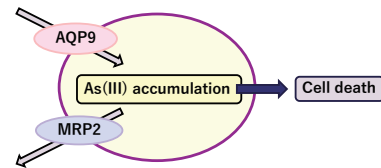
As(III) 抵抗性への影響 ~MRP1/2 阻害による細胞内 As(III) 量および As(III) 感受性の変化~



MRP2 が C-, A-cells における As(III) の排出に関与する
C-cells と A-cells の As(III) 抵抗性に寄与する

Yoshino Y, Yuan B et al., Toxicol Appl Pharmacol. 257, 198-208 (2011)

- ・細胞内ヒ素量と As(III) 感受性・抵抗性との相関が示唆された
- ・As(III) に対する感受性に AQP9、抵抗性に MRP2 が寄与することが示唆された



AQP9、MRP2 が As(III) の殺細胞作用を予測するパラメータの一つとなり得る

As(III) トランスポーターが副作用を予測するパラメータとなる得る可能性が考えられる

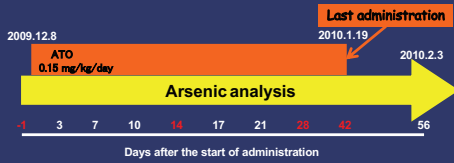
Patient's data and treatment protocol

Patient 1

- 49 years old Japanese, female
- Height 159.0 cm/Weight 67.0 kg

Clinical history

- Developed initial APL in September, 2003
- Achieved complete remission by ATRA
- Relapsed into APL in April, 2005
- Achieved complete remission by ATRA
- Relapsed into APL in November, 2009
- No critical complications

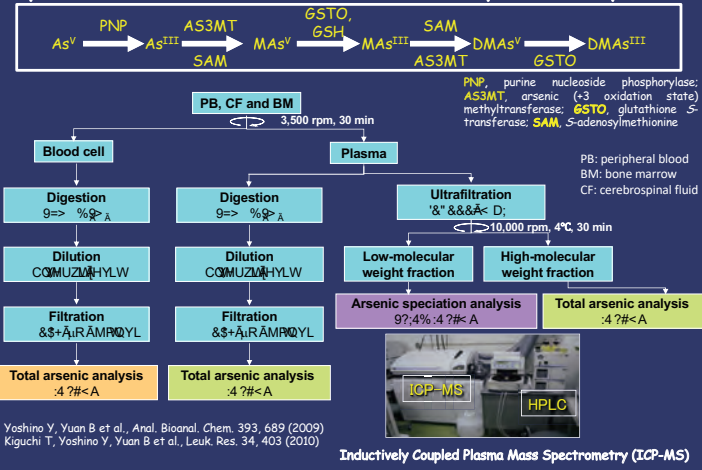


Preparations of clinical samples [collected just before (within 30 mins) the start of daily administration]

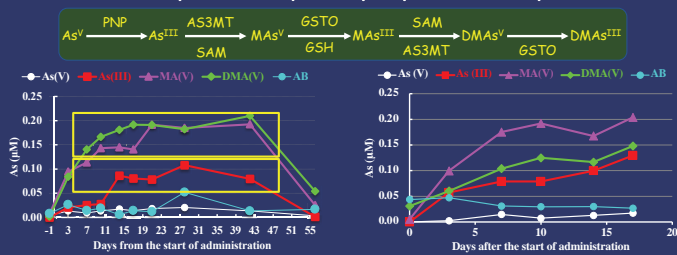
- Peripheral blood (PB) samples were collected before treatment (day -1), and 3, 7, 10, 14, 17, 21, 28, 42, 56 days after the start of administration
- Bone marrow (BM) aspirations were collected before treatment (day -1), and 14, 28, 42 days after the start of administration

Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B et al., J. Hematol. Oncol. 5, 1 (2012)

Speciation of ATO metabolites in clinical samples of APL patient



Arsenic species analysis in peripheral blood plasma



Results:

The PB plasma concentrations of methylated arsenic metabolites substantially increased after the start of administration, while those of inorganic arsenic were still kept at a low level, followed by substantially increase on the day-14 after administration.

Patient

- 49 years old Japanese, female
- Height 159.0 cm/Weight 67.0 kg
- No critical complications

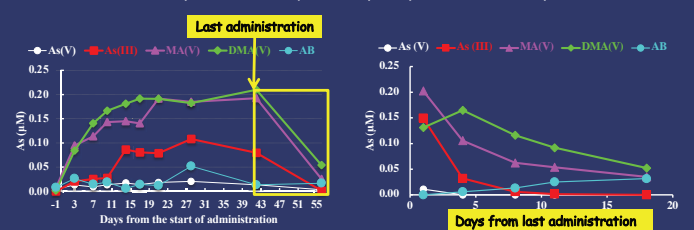
Patient

- 57 years old Japanese, male
- Height 159.0 cm/Weight 53.0 kg
- Discontinuation of ATO administration due to QT interval prolongation

Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B et al., J. Hematol. Oncol. 5, 1 (2012)

Yoshino Y, Yuan B et al., Anal. Bioanal. Chem. 393, 689 (2009)

Arsenic species analysis in peripheral blood plasma



Results:

The concentrations of inorganic arsenic and methylated arsenic metabolites in PB plasma started decreasing markedly from the last administration (day 42).

Patient

- 49 years old Japanese, female
- Height 159.0 cm/Weight 67.0 kg
- No critical complications

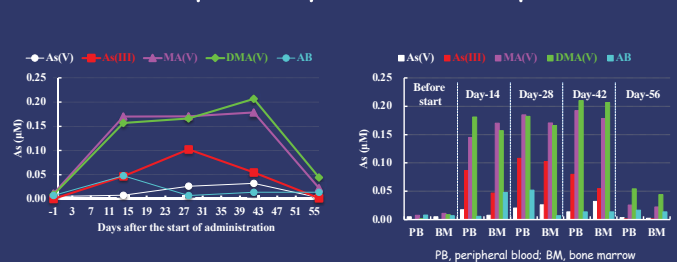
Patient

- 57 years old Japanese, male
- Height 159.0 cm/Weight 53.0 kg
- Discontinuation of ATO administration due to QT interval prolongation

Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B et al., J. Hematol. Oncol. 5, 1 (2012)

Yoshino Y, Yuan B et al., Anal. Bioanal. Chem. 393, 689 (2009)

Arsenic species analysis in bone marrow plasma

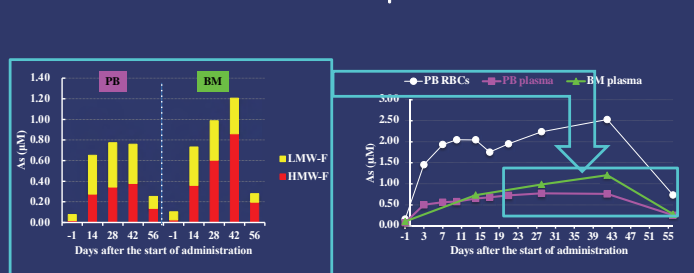


Results:

The arsenic speciation profiles between PB and BM plasma showed a close similarity throughout the remission induction therapy, although a slight difference in the concentrations of respective arsenic metabolites was observed at each time point.

Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B et al., J. Hematol. Oncol. 5, 1 (2012)

Total arsenic concentrations in high molecular weight fraction of PB and BM plasma



PB, peripheral blood; BM, bone marrow;
LMW-F, low molecular weight fraction
HMW-F, high molecular weight fraction

Results:

The total concentrations in HMW-F were much higher in BM plasma than those in PB plasma, indicating that the underlying reason for a higher total arsenic concentration in BM plasma than in PB plasma is attributed to the difference in the amount of arsenic contained in HMW-F.

Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B et al., J. Hematol. Oncol. 5, 1 (2012)

Summary

The behaviors of arsenic speciation suggested for the first time that arsenic speciation analysis of PB plasma could be predicative for BM speciation.

These results may further provide not only significance of clinical application of ATO, but also a new insight into host defense mechanisms in APL patients undergoing ATO treatment, since HMW proteins-bound arsenic complex could be thought to protect BM from the attack of free arsenic species.

三価ヒ素化合物と天然物由来物質との併用による抗腫瘍活性

illustration of cellular redox homeostasis (細胞酸化還元恒常性維持)

産生系:
RPTJOTSK...
< #6B4!7AOLBSKTUOKFBVIEZQR
@/AIXYV...HSKAA=2579ATUR+XLA
=> EIAJRUQI

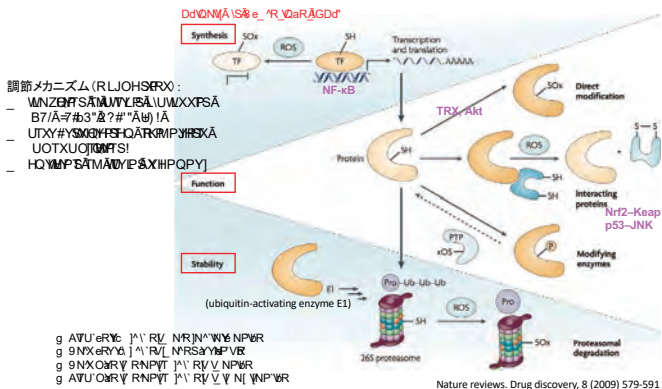
ROS/RNSの不均衡

1H:63D:F7ACDB7CC
(酸化的ストレス)

消去系:
8?E' AIZYHCFSLILWPKHXLB @MZYHCFSLILWPKHXLB
9@ET'ANZYHCFSLILWPKHXLB @EYANZYHCFSLILWPKHXLB
8 A9VAKZYHCFSLILWPKHXLB @EYANZYHCFSLILWPKHXLB
B@ET'AYDPLKTSA TUPPLKIO@BYAYDPLKTSA WLKZJLKIOAE>
HSYOBLAIRKHLS

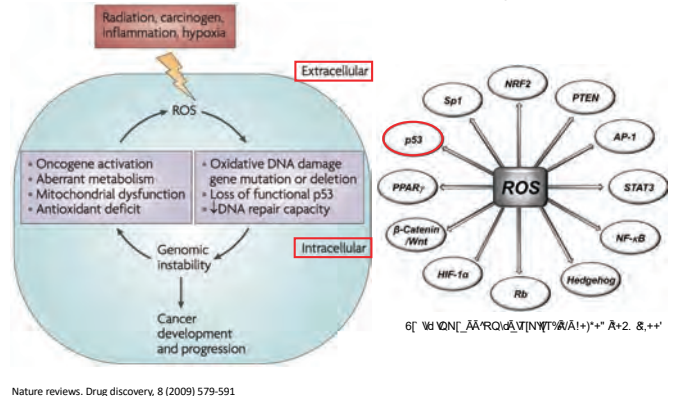
Nature reviews. Drug discovery, 8 (2009) 579-591

/65?G"=65:2C65A=?5D<2C:??>A7A@A?C6:>A7D>4C:??>B
(酸化還元を介したタンパク質の機能調節)



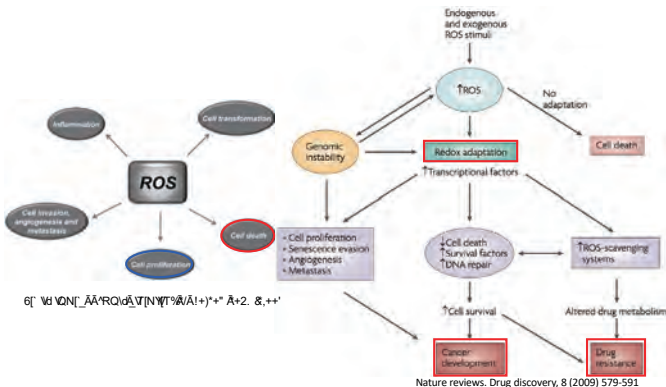
?W^AWYPE&A^AMZLKAYRODB^AY&XWPE&AMW^DAB?^AWYPE&Y]WPSAOTXUJNFTSI ^AZRZPYPS

196AE:4:?DBA4H4<6A?7A/.0ABCA6BB&:>A42>46A
(がんにおける酸化的ストレスの悪循環)



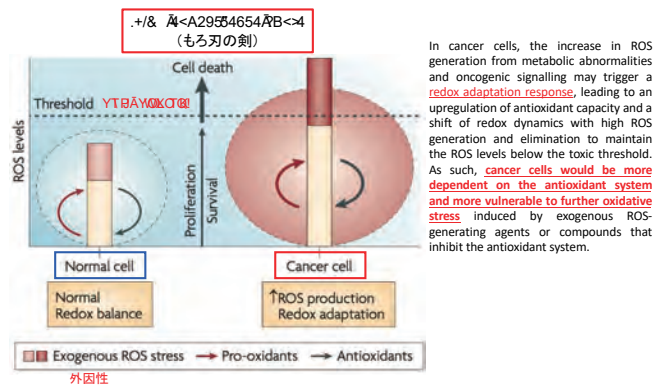
34

/65?G^A252@C2C:??>A:>A42>46A^A6EB>CA2>5A5AD8AA6B:BC2>46
(がん発生および薬物耐性における酸化的ストレス適応)



35

(2>46AA65?G^A3:??>8H
(がんレドックスバイオロジー)



36

12A86C:>8Å42>46AA46<<BÄC9A?D89Ä/.0"=65:2C65Ä=6492>:B=B
 (/0 を介するメカニズムでがん細胞を攻撃する)

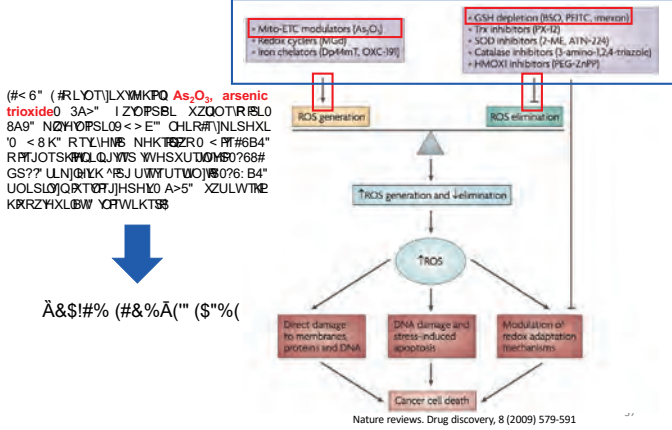


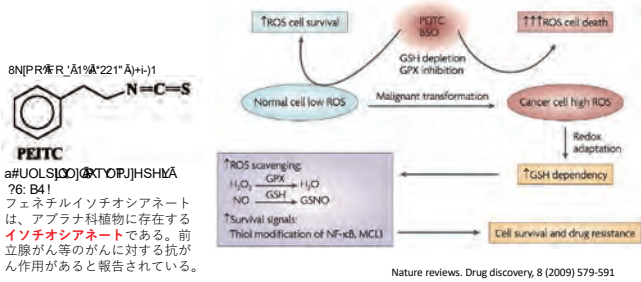
Table 1 | Major ROS-modulating agents Nature reviews. Drug discovery, 8 (2009) 579-591

ROS-modulating agents	Mechanism of action	Current status*	Refs
Exogenous ROS-generating agents			
Motexafin gadolinium (gadolinium heptasulfonate)	Pro-oxidant catalyst that induces intracellular superoxide formation and inhibits TrxR, and preferentially accumulates in tumour cells	Phase II studies in combination with radiation therapy in brain metastases and chemotherapy in haematological malignancies	106
β -Lapachone (AKG 501)	Undergoes futile redox cycles catalysed by intracellular NQO1	Phase III studies in tumours overexpressing NQO1	157
Inhibitors of the antioxidant system			
Buthionine sulfoximine	Inhibits GSH synthesis Enhances As_2O_3 activity	Phase III studies in combination with As_2O_3 or melphalan	159
Imexon	Depletes the GSH pool by binding to thiols	Phase I/II studies as single agent or in combination with docetaxel and gemtuzumab	160
Phenylethyl isothiocyanate	Conjugates and exports GSH outside cancer cells Inhibits GPx and TrxR	Preclinical studies in haematological malignancies	84
Mangafodipr	SOD1 catalase and GSH reductase inducer—increases H_2O_2 levels in cancer cells but acts as antioxidant in normal cells	Phase II studies in combination with chemotherapy in liver cancer	161
2-methoxyestradiol	Inhibits SOD leading to superoxide accumulation Inhibits tubulin polymerization	Phase II studies in prostate, ovary, brain and renal tumours	174
Tetraethoxyborate (ATN-224)	Inhibits cytosolic SOD1	Phase II studies in melanoma, myeloma, prostate and breast carcinoma	162
Multiple mechanisms of action			
As_2O_3	Inhibits GPx and TrxR Inhibits the mitochondrial respiratory chain	Approved for the treatment of relapsing acute promyelocytic leukaemia Phase II study suspended	103, 163
Unknown mechanism of action			
Eleclisind (STA-4783)	Induces rapid ROS accumulation in cancer cells leading to apoptosis Enhances paclitaxel activity	Preliminary evidence of activity in combination with paclitaxel in metastatic melanoma Phase II study suspended	113, 114

YG.1-WFG.89C9A?Ä 5" Ä 10-Ä =@H*CBÄ-2KÄ@H*CBÄ)FKY7G(Ä.1-ÄLFC=BD)FKY(Ä)ÄM*ÄB@FÄPÄPÄÄ 38
 03 1&7)Ä2 :ÄB*FBÄKDF.IGH 7G.&Ä15Ä79BÄÄKL=BÄD?G61+ÄD.FCKÄ?ÄGÄH?ÄHÄ?ÄMÄDÄ.CKÄ.F.IGH 7G.5

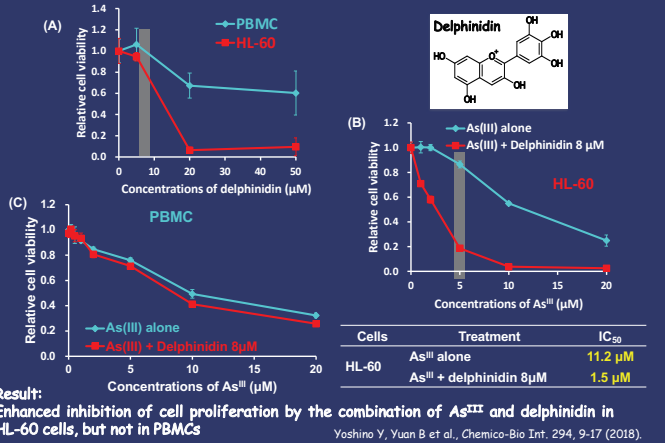
/65?G"=75D<2C:>8ÄBCA2C68:6BÄC?ÄB6<64C:E6<HÄ;:<<Ä42>46AA
 ?E6A4?=6Ä5AD8ÄA6B:BC2>46#

(レドックス調節戦略による選択的に殺細胞と薬物耐性克服)



The increase in basal ROS generation renders **cancer cells highly dependent on antioxidant systems** such as GSH and, therefore, vulnerable to agents that abrogate the antioxidant system.
Normal cells which have lower levels of basal ROS outputs and are less dependent on the GSH system, can tolerate suppression of the GSH system by PEITC or BSO.

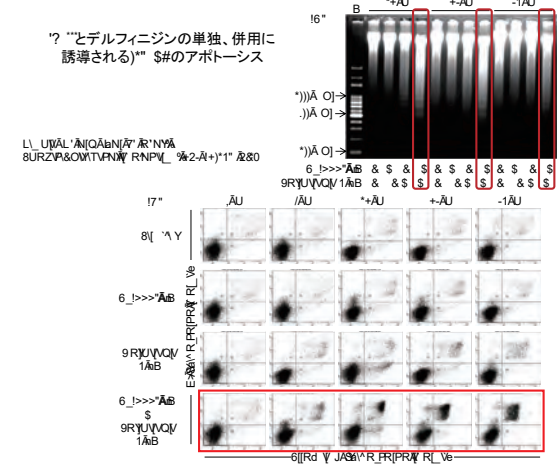
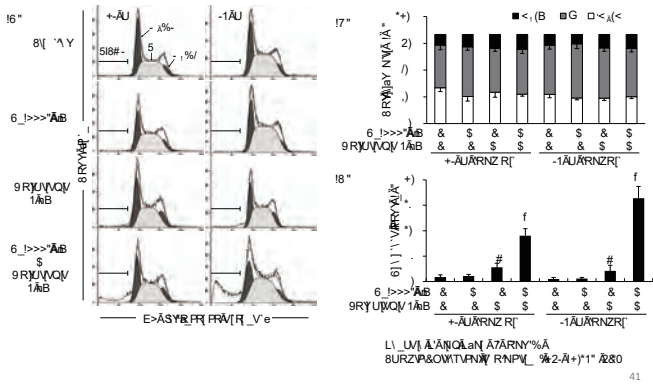
三価に素化合物と天然物由来物質との併用による抗腫瘍活性
 Potential candidate agent in combination with ATO



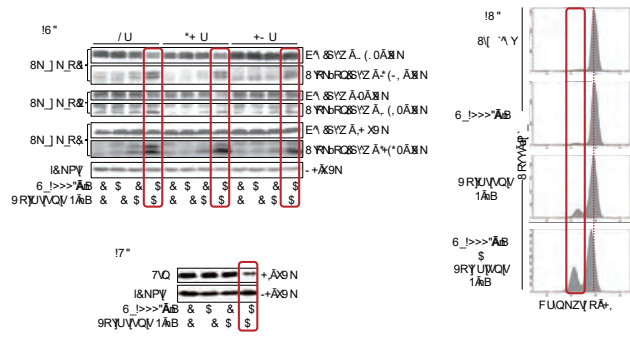
?;3?576Ä5ID@D@HÄDÄ@ÄA?Ä5@>4;73D:@?ÄG:D:ÄBÄÄÄ393?;CDÄ-#(%Ä57==CS
 (-#(%の細胞周期に対する)C>とデルフィニジンの単独、併用の影響)

'=<@-787ÄA3@Ä8;Ä**\$Ä8599Ä1@ÄB8Ä?'"1.4Ä459=78;84Ä9@>5ÄÄÄ3<28;1@>;

"? ""とデルフィニジンの単独、併用に誘導される)"" \$のアポトーシス



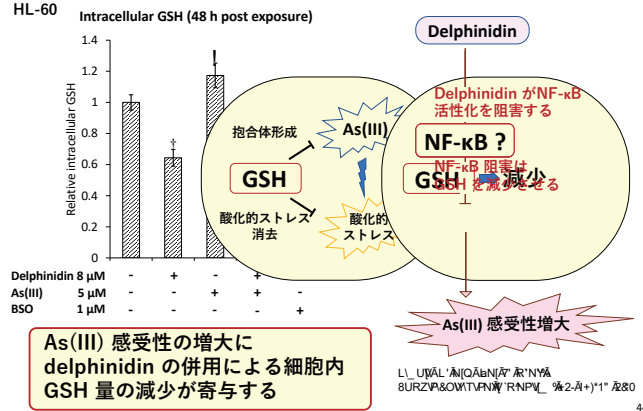
+3CA3C7G35D;F3D:@?A3?6AD:7@#0C3C@5;3D76AG;D:A*:6AD6?A:~#(%A57==CA
DB73D76AG;D:A..A3?6A67=A.;?;6;?A3=@?7A@BA:~A5@>4?3D:@?S
(C?>?delphinidinの単独、併用によるカスパーゼ活性化、ミトコンドリア電位の低下)



LI_UJ\A\A\O\A\N\A7\A\RN\%A
BURZ\PA\OW\TV\N\W\RN\PM_%2-A+?1*~A&80

43

併用による殺細胞作用増強メカニズムの解析
~ Delphinidin の細胞内グルタチオン (GSH) 量への影響 ~

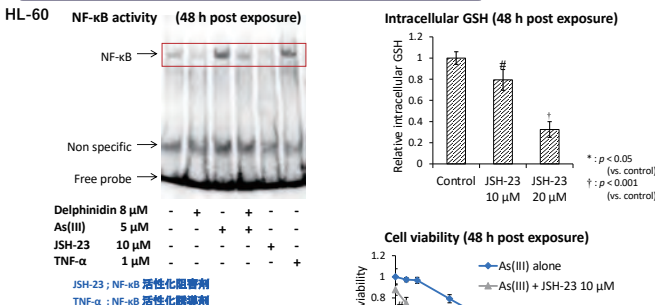


As(III) 感受性の増大に delphinidin の併用による細胞内 GSH 量の減少が寄与する

LI_UJ\A\A\O\A\N\A7\A\RN\%A
BURZ\PA\OW\TV\N\W\RN\PM_%2-A+?1*~A&80

44

併用による殺細胞作用増強メカニズムの解析
~ Delphinidin の NF-κB 活性への影響 ~



As(III) 感受性の増大に delphinidin による NF-κB 活性抑制を介した、細胞内 GSH 量の減少が寄与する

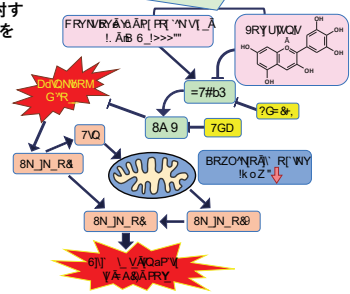
LI_UJ\A\A\O\A\N\A7\A\RN\%A
BURZ\PA\OW\TV\N\W\RN\PM_%2-A+?1*~A&80

45

Summary

Delphinidin itself decreased NF-κB binding activity and intracellular GSH ([GSH]), and further returned As(III)-triggered enhancement of NF-κB binding activity and increment of [GSH] to control level, ultimately sensitized HL-60 cells to As(III)-mediated cytotoxicity

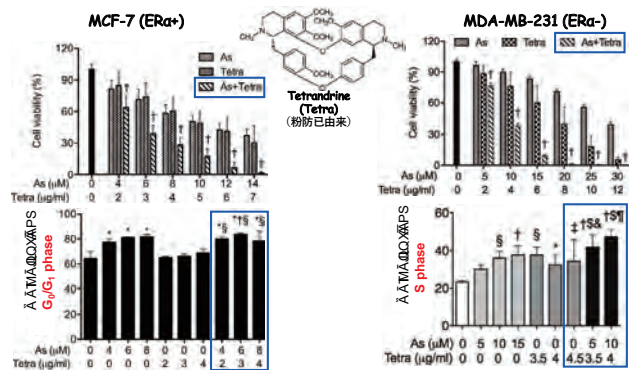
As(III) と delphinidin 併用
↓
As(III) 抵抗性の HL-60 に対する顕著な殺細胞作用の増強を認めた



As(III) と delphinidin の併用が治療効果の増強を目指す上での有用な候補となり得る

46

Synergistic cytotoxic effects of As^{III} and tetrandrine in human breast cancer cell lines

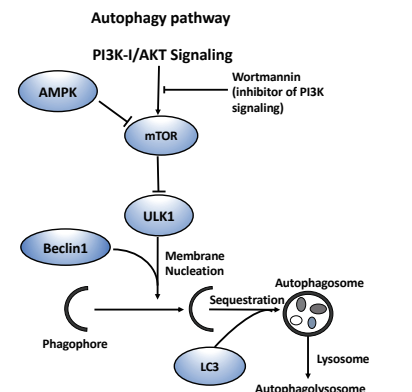


Result:
G₀/G₁ arrest and S phase arrest contributed the synergistic cytotoxicity in MCF-7 and MDA-MB-231 cells, respectively.

Yao M.J, Yuan B et al., Int J Oncol. 51, 587-598 (2017)

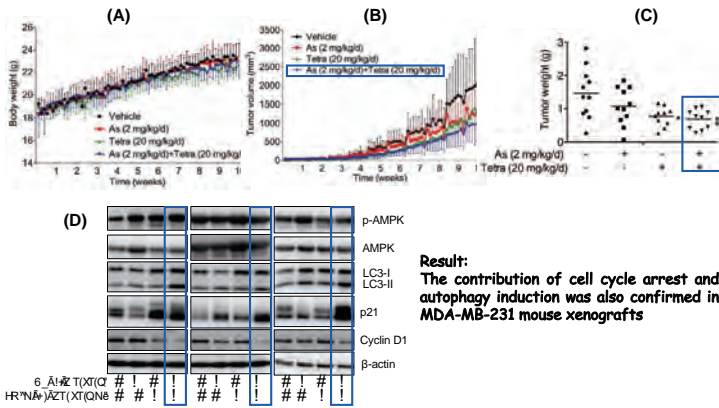
Yuan B et al., Cancer Cell Int. 18, 113 (2018).

Expression profile of autophagy-related proteins in breast cancer cells treated with As^{III} and Tetra



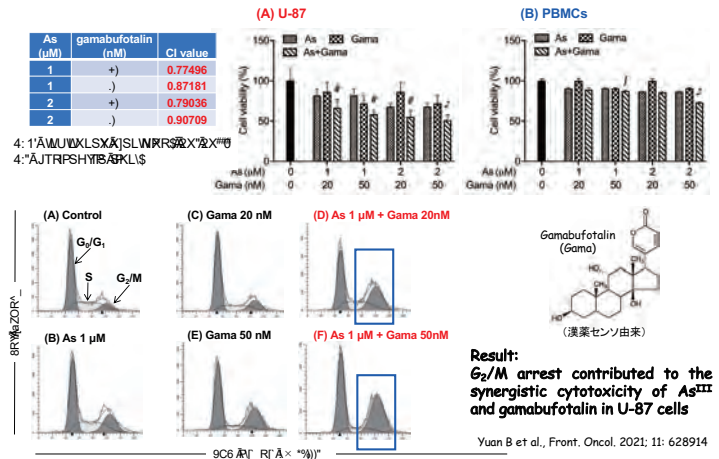
6BE@#BE&P\W\RO\A\ R\A\N\ R\A\Z\H\DF\A\Z\NZZ\N\A\N\TR\A\SN\N\Ze\PH\A
IA@%Z\NZZ\N\A\N\J\UNT\Te&V\N\Y\A\N\ R

Antitumor activity of As^{III} alone and in combination with Tetra in MDA-MB-231 mouse xenografts



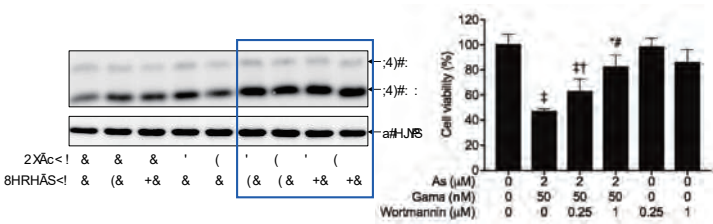
Yuan B et al., Cancer Cell Int. 18, 113 (2018).

Synergistic cytotoxic effect of As^{III} and gamabufotalin in U-87



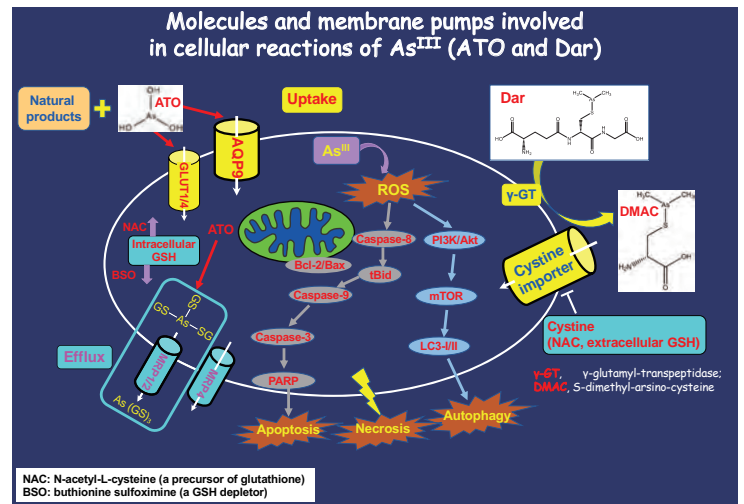
Yuan B et al., Front. Oncol. 2021; 11: 628914

Involvement of autophagic cell death in the cytotoxicity of U-87 cells treated with the combination of As^{III} and gamabufotalin



Wortmannin, a potent autophagy inhibitor

Yuan B et al., Front. Oncol. 2021; 11: 628914



ご静聴ありがとうございました！



日本赤十字社

2021年12月3日
臨床腫瘍薬学特論



本演題発表に関連し、開示すべき
利益相反関係にある企業等はありません。

在宅患者に対するがんの薬物治療と緩和ケア

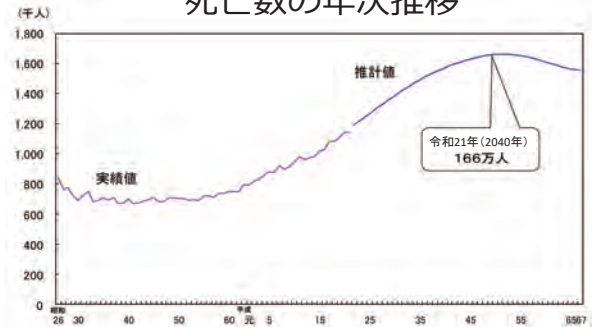
日本赤十字社 飯山赤十字病院 薬剤部 滝澤康志



日本の現状



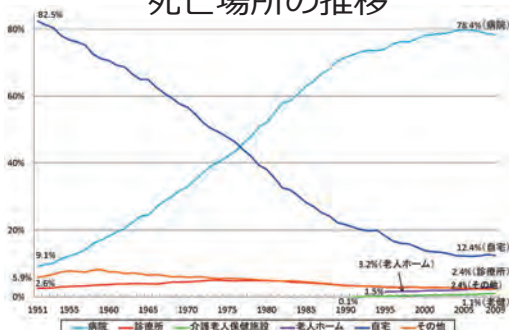
死亡数の年次推移



出典：平成21年までは厚生労働省「人口動態統計」、平成22年以降は国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口(平成19年1月現在)」、厚生労働省「死亡・死亡中絶」



死亡場所の推移



出典：厚生労働省「人口動態統計」



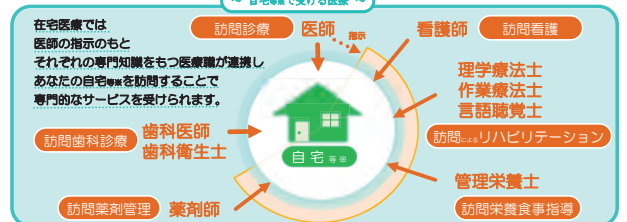
在宅医療

通院が難しくなったときや、
退院後、自宅[※]でも医療を
受けられます。

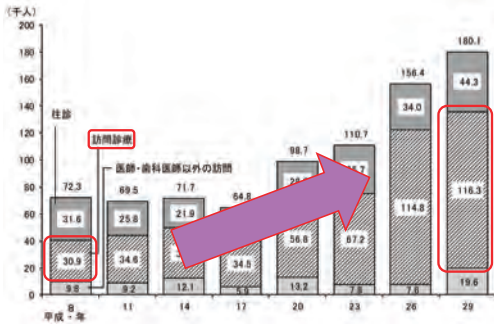
- ケース1 通院が困難となり、通院から自宅等[※]での在宅医療へ
- ケース2 病状が進むなどで入院し、退院後に自宅等[※]での在宅医療へ

在宅医療
～自宅[※]で受ける医療～

※ 例えば、年齢・疾患・病状によって、自宅のほか高齢者住宅等の対応も有り、医療を受けることも可能。



在宅医療を受けた推計外来患者の年次推移



人生の最終段階における医療に関する意識調査

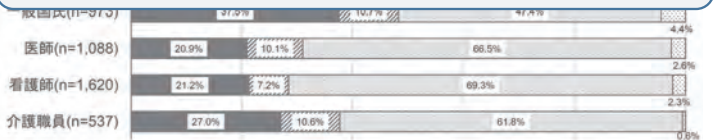
- ① 末期がんで、食事や呼吸が不自由であるが、痛みはなく、意識や判断力は健康なときと同様の場合
 <もしあなたが以下のような病状になった場合、どのような医療・療養を希望しますか。>
 —あなたの病状—
 末期がんと診断され、状態は悪化し、今は食事がとりにくく、呼吸が苦しいといった状態です。しかし、痛みはなく、意識や判断力は健康な時と同様に保たれています。
 —医療上の判断—
 「回復の見込みはなく、およそ1年以内に徐々にあるいは急に死に至る」とのことです。

平成30年3月 人生の最終段階における医療の普及・啓発の在り方に関する検討会
https://www.mhlw.go.jp/tokei/list/dl/saisyuiyo_a_h29.pdf

どこで過ごしながら医療・療養を受けたいですか。

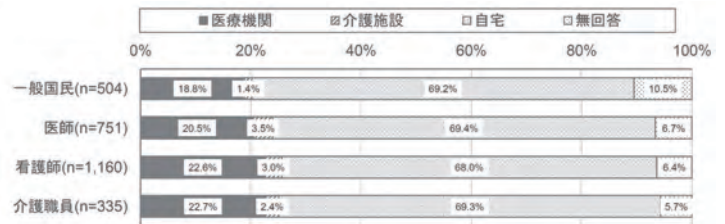
① 末期がんで、食事や呼吸が不自由であるが、痛みはなく、意識や判断力は健康なときと同様の場合

一般国民 37.4% → 47.4%↑



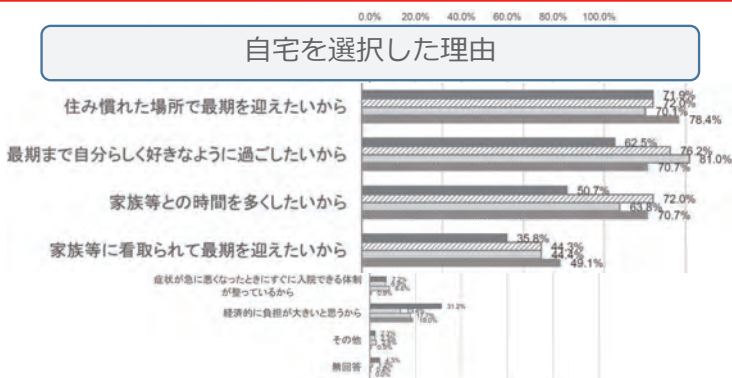
平成30年3月 人生の最終段階における医療の普及・啓発の在り方に関する検討会
https://www.mhlw.go.jp/tokei/list/dl/saisyuiyo_a_h29.pdf

どこで最期を迎えることを希望しますか。 (「自宅」で医療・療養を受けたいと回答)

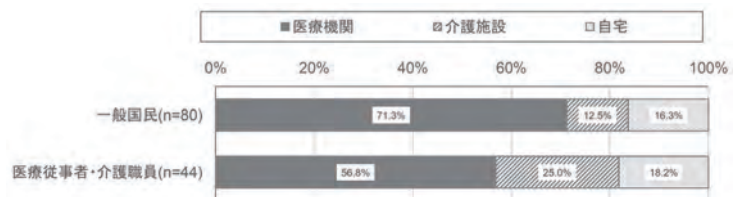


平成30年3月 人生の最終段階における医療の普及・啓発の在り方に関する検討会
https://www.mhlw.go.jp/tokei/list/dl/saisyuiyo_a_h29.pdf

自宅を選択した理由

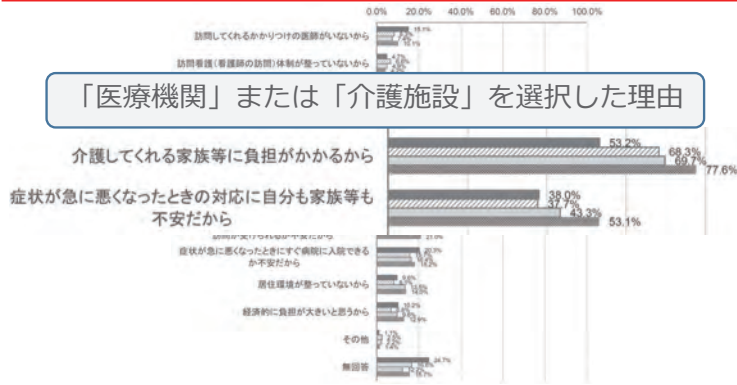


どこで最期を迎えることを希望しますか。 (「医療機関」または「介護施設」と回答)

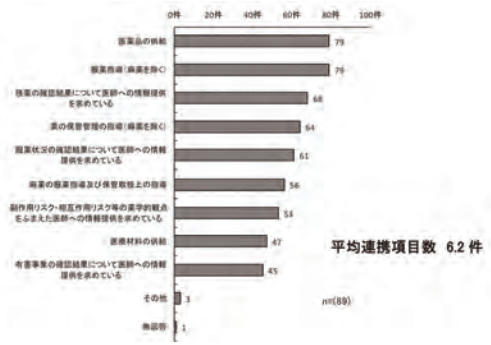


「医療機関」または「介護施設」と回答した者のうち、この設問に回答した者は一般国民の約2割、医療従事者・介護職員約1割未満であったため参考資料として集計した。

平成30年3月 人生の最終段階における医療の普及・啓発の在り方に関する検討会
https://www.mhlw.go.jp/tokei/list/dl/saisyuiyo_a_h29.pdf



在宅医療における薬局との連携



在宅医療はチーム医療

チーム医療 (薬剤師)

近年、医療技術の進展とともに薬物療法が高度化しているため、医療の質の向上及び医療安全の確保の観点から、チーム医療において薬剤師の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが非常に有益である。

また、後発医薬品の種類が増加するなど、薬剤に関する幅広い知識が必要とされているにもかかわらず、病棟や在宅医療の場面において薬剤師が十分に活用されておらず、注射の調剤(ミキシング)や副作用のチェック等の薬剤の管理業務について、医師や看護師が行っている場面も少なくない。

H24/20 医政局0403(第1号) 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について

チーム医療 (薬剤師)

- ① 薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査オーダーについて医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師と協働して実施すること。
- ② 薬剤の選択、投与量、投与方法、投与期間等について医師に対し、積極的に処方提案すること。
- ③ 薬物療法を受けている患者(在宅の患者を含む。)に対し、薬学的管理(患者の副作用の状況の把握、服薬指導等)を行うこと。

H24/20 医政局0403(第1号) 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について

チーム医療 (薬剤師)

- ④ 薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し、必要に応じて薬剤の変更等を提案すること。
- ⑤ 薬物療法の経過等を確認したうえで、医師に対し、前回の処方内容と同一の内容の処方提案すること。
- ⑥ 外来化学療法を受けている患者に対し、医師等と協働してインフォームドコンセントを実施するとともに、薬学的管理を行うこと。

H24/20 医政局0403(第1号) 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について

チーム医療（薬剤師）

- ⑦ 入院患者の持参薬の内容を確認した上で、医師に対し、服薬計画を提案するなど、当該患者に対する薬学的管理を行うこと。
- ⑧ 定期的に患者の副作用の発現状況の確認等を行うため、処方内容を分割して調剤すること。
- ⑨ 抗がん剤等の適切な無菌調剤を行うこと。

チーム医療（薬剤師）

薬剤師以外の医療スタッフが、それぞれの専門性を活かして薬剤に関する業務を行う場合においても、医療安全の確保に万全を期す観点から、薬剤師の助言を必要とする場面が想定されることから、薬剤の専門家として医療スタッフからの相談に応じることができる体制を整えることが望まれる。

薬物治療管理（PBPM）

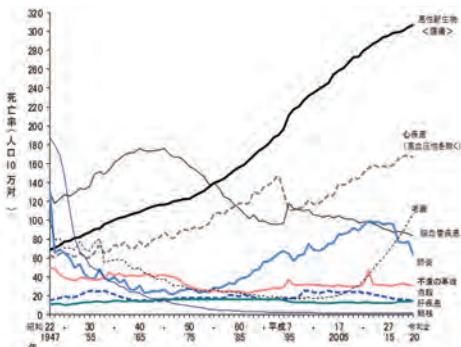
日本病院薬剤師会が推奨するプロトコールに基づく薬物治療管理(Protocol Based Pharmacotherapy Management: 以下、PBPM)とは、医師・薬剤師等が事前に作成・合意したプロトコールに基づき、薬剤師が薬学的知識・技能の活用により、医師等と協働して薬物治療を遂行することである。

PBPM の実践は、薬剤師の専門性の発揮によって薬物治療の質の向上や安全性の確保、さらには医師等の業務負担軽減に寄与し、今後のチーム医療の発展に大きく貢献するものと期待される。

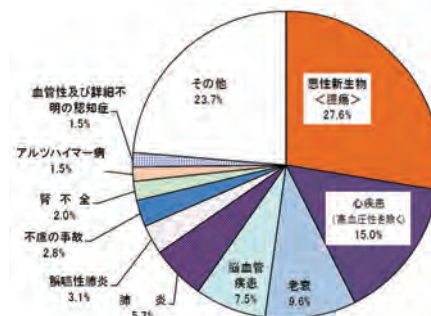
がん治療の考え方



主な死因別にみた死亡率（人口 10 万対）の年次推移(令和 2 年)



主な死因別死亡数の割合（令和 2 年）



Cure と Care

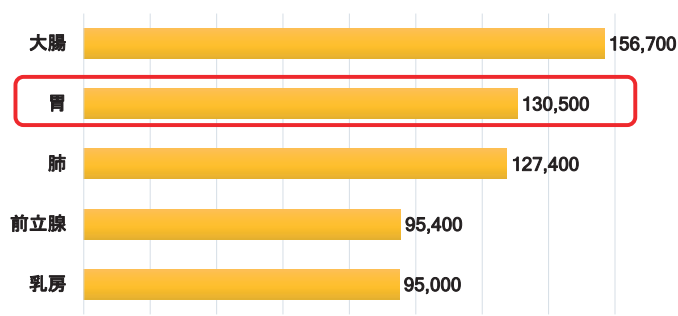
Cure: 治す、治療する。

Care: やわらぐ、癒す。

Cure 治す

胃がん

2021年がん罹患率予測（全体）



がん罹患率予測(2021年): https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html

胃癌治療ガイドライン2021年 術後補助化学療法

胃癌の術後補助化学療法は、ACTS-GC試験により pStage II / III 胃癌において手術単独群と比較したS-1を用いた術後補助化学療法の有効性が報告されている。

JCOG1104試験によってpStage II 胃癌に対して、S-1の1年間投与が標準治療であり、その良好な治療成績が示された。

この2つの試験結果より、1年間のS-1単独療法が推奨される。

ACTS-GC

Stage II, III gastric cancer

■ 手術+S-1(1年間服用)

■ 手術単独

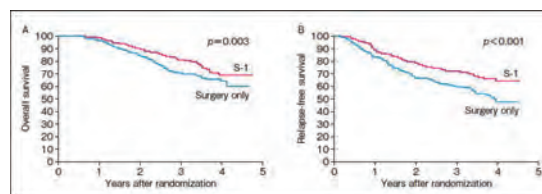


図1 ACTS-GC試験における全生存曲線 (A) と無再発生存曲線 (B)

【文献より引用】

Sakamachi S et al for the ACTS-GC Group: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 377:1019-1029,2017

ACTS-GC

プロトコルに基づき
投与が継続できた
群間を比較検討している
結果である！

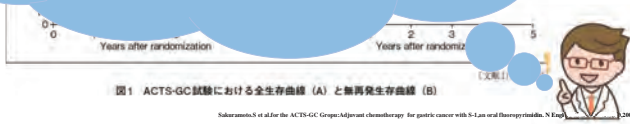


図1 ACTS-GC試験における全生存曲線 (A) と無再発生存曲線 (B)

Sakuramoto S et al. For the ACTS-GC Group: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1 as oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2017;376:1231-41.

ACTS-GC試験からみる投与継続の重要性

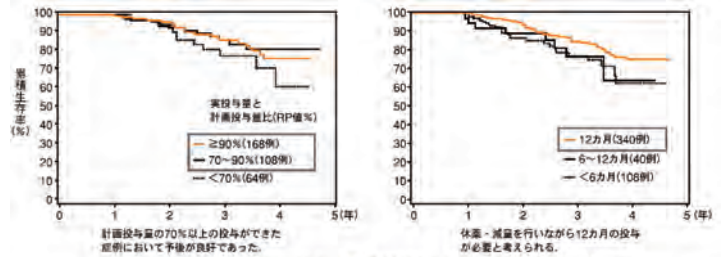


図1 ACTS-GC試験におけるS-1服用コンプライアンス・投与継続別の生存期間

(参考文献：日本癌治療学会誌 43：321，2008)

化学療法の継続性を高めることで生存期間の延長が期待できる。

胃がんperspective 2(2)146-149, 2009

血液毒性以外のS-1の副作用

順位	副作用	発現率
1	食欲不振	33.9%
2	悪心	22.3%
3	倦怠感	22.3%
4	下痢	18.7%
5	口内炎	17.1%
6	嘔吐	7.8%
全体		87.2%

ナーエスワン薬台 インタビューフォーム：原敬史

抗がん剤による悪心・嘔吐の治療意義

- 悪心・嘔吐は、抗がん剤の副作用のなかで、患者にとって最もつらい症状の一つである。
- 悪心・嘔吐が持続すると脱水、電解質異常や低栄養を引き起こす。
- 患者のQOLおよび全身状態を維持し、治療を継続するためには悪心・嘔吐のコントロールが必須である。

「がん診療レジデントマニュアル 第7版」 編集：国立がんセンター内科レジデント、医学書院（一部改変）

制吐薬治療適正使用ガイドライン

Clinical question 1

経口抗癌薬による悪心・嘔吐をどのように治療するか？

Answer

「何らかの支持療法」→「休薬」→「減量」
Grade3以上の悪心・嘔吐を発現させない。

悪心・嘔吐の危険因子

1. 女性
2. 若年者
3. 飲酒量の少ない人
4. 心配性 等

① Tsimoi M et al. Methodology of antiemetic trials: a review. Ann Oncol. 1991; 2:107-14.
② Bolla P et al. Anticancer activity of high doses of metoclopramide combined with metoprolol versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients: a randomized double-blind trial of the Italian Chemotherapy Group for Clinical Research. J Clin Oncol. 1997; 15:145-9.
③ Sullivan DR et al. Dexamethasone-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. N Engl J Med. 1983; 309:796.
④ Sakurai T et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a prospective study. J Clin Oncol. 2003; 21:1117-21.
⑤ Terasa K et al. Treating the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. Int J Clin Oncol. 2013; 18:111-7.
© 製薬企業 発売がん治療薬、心療科に2017悪心・嘔吐の予防と治療に関する最新ガイドライン 2016.10.10

おまけ



炊飯ジャーのそばに食品と一緒に



陽の当たる窓際



粉碎した薬は吸湿しやすい



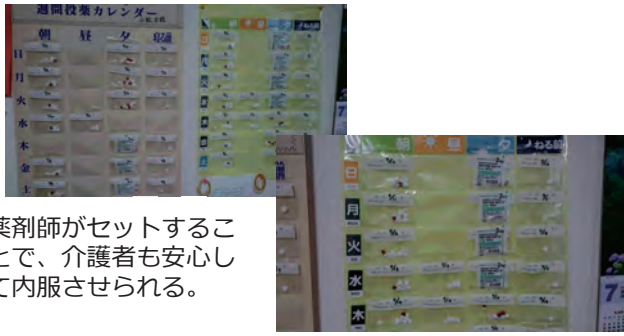
胃瘻のバックも窓際



あるお宅の薬の状況



投薬カレンダーでの管理



薬剤師がセットすることで、介護者も安心して内服させられる。

薬の保管場所



陽の当たらない場所に置いてもらい、いい状態で保管できた。



ご清聴ありがとうございました



抗癌剤の臨床治験とCRC

株式会社クリニカルサポート
石田 郁子
北森 絢子

自己紹介

- 石田 郁子
- 2016年 東京薬科大学 薬学部卒業、薬剤師国家資格取得
(医療衛生薬学科 医薬品安全管理学教室)
 - 2016年 株式会社クリニカルサポート入社
 - 2016-2017: 呼吸器内科 (肺がん、結核)、リウマチ科
 - 2017-2019: リウマチ科、皮膚科 (アトピー、乾癬)、高齢診療科 (アルツハイマー)
 - 2020-現在: 血液内科 (AML、リンパ腫、MDS)、婦人科 (子宮内膜症)

これまで担当し、承認された薬剤

- サチユロ錠 (ベダキリン)
- ヒュミラ (アタリムマブ) の適応拡大: 壊疽性膿皮症

自己紹介

- 北森 絢子
- 2006年3月 星薬科大学卒業、薬剤師国家資格取得
 - 2006年4月 SMOへ入社
 - 2006-2009 クリニック、循環器専門病院にてCRC業務
 - 2009-2018 私立大学病院へ派遣、院内CRCとして治験事務局・治験薬管理・CRC業務 (循環器、膠原病など)
 - 2018- 株式会社クリニカルサポートへ入社 (血液リンパ系腫瘍、血液疾患、肝細胞癌など)

これまで担当し、承認された薬剤

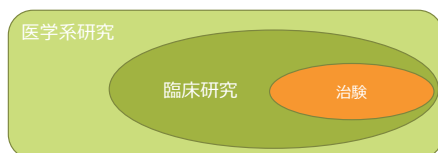
- ラジレス (アリスキレン)
- イグザレルト (リバロキサパン) ROCKET-Study
- リクシアナ (エドキサパン) ENGAGE-AF Study
- ブラレント皮下注 (アリロクマブ) レバーサ皮下注 (エボロクマブ)

目次

- なぜ医学研究が必要か
- 抗がん剤特有の開発ステップ
- 抗がん剤治験の具体的な流れ (準備・実施)
- 研究をするなら: 医学研究に適用される法令・指針
- ヘルシンキ宣言・ベルモントレポート
- 患者中心の医療を目指して

ヒトを対象とした医学系研究の必要性

- ヘルシンキ宣言 序文
- 「医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである」
- 現在行われている標準治療は研究・開発の積み重ねでつくり上げられてきたものであり、よりよい標準治療やガイドラインの確立を目指して臨床研究や治験を含む研究が行われている



エビデンス・レベル: 信頼度の目安

(参考: 診療ガイドライン作成の手引き2014)



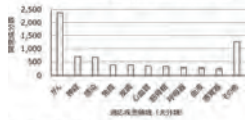
医薬品開発のトレンド

がんを対象とした薬剤が最多

かつては生活習慣病治療薬などブロックバスターと呼ばれる薬剤の開発がメインだったが、がんや希少疾患を対象とした薬剤の開発トレンドが変化

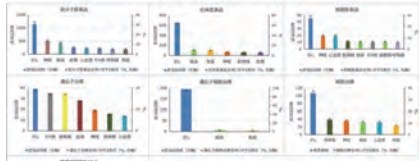
医薬品開発パイプラインのモダリティと適応症に関する調査より
 著：医薬産業政策研究所 主任研究員 健井英之
<https://www.jpma.or.jp/opir/news/062/05.html>

図1 開発品（全体）の適応疾患領域



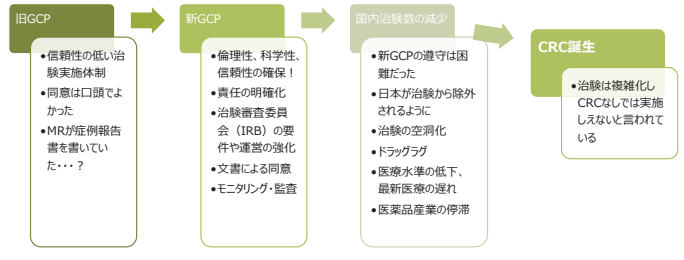
注) その他を除く上位10領域を抽出した。
 出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成

図2 モダリティ別・開発品の適応疾患領域



出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成
 注1) 各モダリティで開発中の薬剤について、5%以上の占有率を占める適応症を示している（適応症の数/全1%以上）。
 注2) 詳細については Appendix 1を参照。

CRCの誕生



Clinical Research Coordinator



試験コーディネーター

CRCとは、Clinical Research Coordinatorの略で、試験コーディネーターとも呼ばれています。



そのほか、製薬企業や院内各部署とも常に連携を取り合いながら、幅広い人たちの中心となって働く、試験を進行するうえで欠かせないキーパーソンなのです。

Site Management Organization

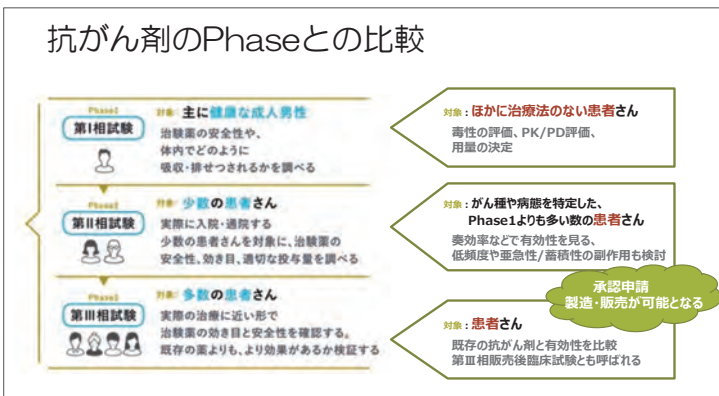
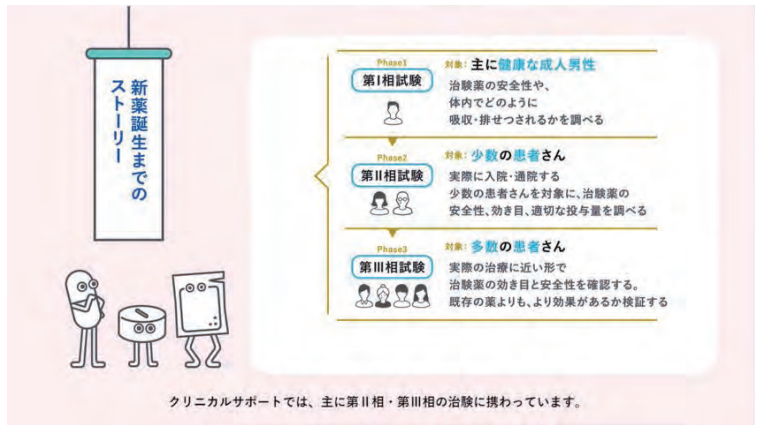
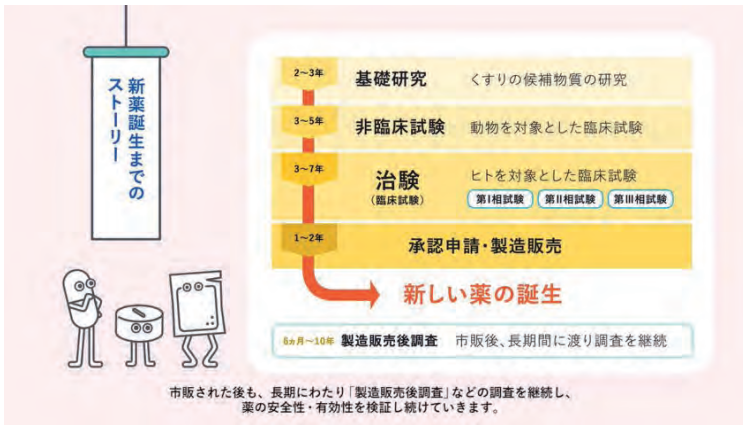


試験施設支援機関

SMO事業とは、新薬開発に必要な「試験」において、主に医療機関を対象にさまざまなサポートを行う事業です。



そのほかにも試験には、IRB<試験審査委員会>とよばれる組織が存在し、常に試験の妥当性及び参加者の人権・安全性を審査しながら慎重に試験を進めています。



抗がん剤の第 I 相臨床試験

- 患者対象、治験薬単群、非盲検
- 評価項目の一つには用量制限毒性 (DLT)がある。CTCAEという基準で、試験によっても違いはあるが、Grade 3以上の非血液学的毒性あるいはGrade 4以上の血液学的毒性が出現した場合、等の設定がされている。
- まずは少人数の患者さんを対象に試験を進め、DLTの評価によって推奨用量を決定しそのまま試験を進めるか、用量漸増や減量のうえ次のコホート実施とするか検討される。3+3デザインがよく見られる。
- 薬物の体内動態と薬理効果の関連性について調べるため、PK・PD採血が頻回に設定されている。

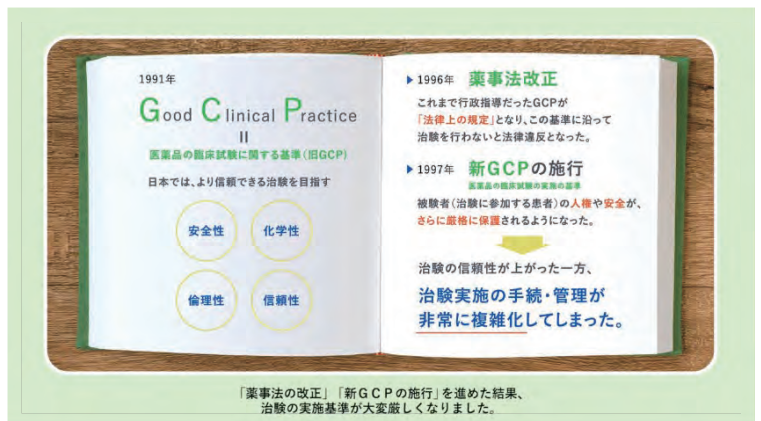
拡大治験/医師主導治験

◆ 拡大治験

- 有効性・安全性を評価するために行われる、通常の治験の対象とならない患者さんに対して行われる。
- 必要な薬の承認/保険適用までの期間を待つことができない生命に重大な影響がある疾患で、有効な既存の治療法が存在しない場合に、人道的見地から実施されることがある。

◆ 医師主導治験

- 医療上の必要性に基づき、製薬企業では開発が進まないような医薬品・医療機器等について、医師自ら行う。



GCPに則って治験を実施するために

《GCPで医療機関に求められている手順書》

- ・治験に係わる標準業務手順書
- ・治験審査委員会標準業務手順書

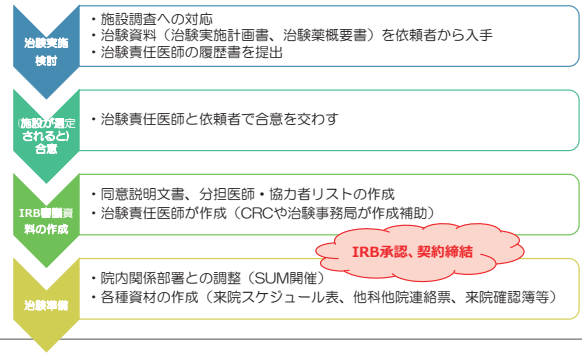
《その他》

- ・治験薬/治験機器/治験製品の管理に関する標準業務手順書
- ・モニタリング・監査標準業務手順書 等

《逸脱の記録と対策》 critical：深刻 major：重大 minor：軽微

- ・再発防止策を講じ、適宜手順書を改訂し対応する。
- ・逸脱の事実を記録し、必要に応じてIRBにて報告される。
- ・やむを得ない理由による「緊急回避の逸脱報告書」がある。

治験業務の流れ～治験開始前～



治験業務の流れ～治験開始前～

通常とは異なる対応について協議

薬剤部との打ち合わせ

- ・トレーニング：試験概要の確認、治験薬や治験使用薬、併用注意・禁止薬、同種同効薬
- ・処方方法：マスタの表示名や項目設定（増減量やレスキューにも対応）
- ・調剤：調剤に必要な資材の搬入可否、調剤方法、調剤依頼時間、調剤可能者
- ・調剤後：使用済み治験薬や空箱の取り扱い
- ・搬入：時期、搬入数、日程調整者、当日の対応者、システム登録者、アカウント
- ・保管：サイズ確認、保管庫の決定、温度確認・記録方法、ロッカー搬入要否
- ・Log：全体/被験者毎の出納表や温度確認記録を施設版にカスタマイズ
- ・その他：薬剤師全体に周知するための資料作成

打ち合わせ最後にTraining logとDelegation & Signature Logへ署名

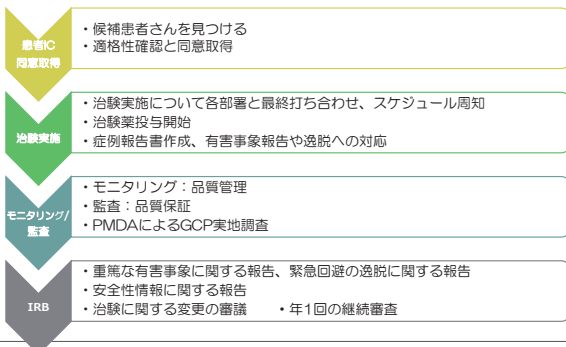
治験薬管理手順書に則り、施設運用に近付けるようにすり合わせる

治験業務の流れ～治験開始前～

医局SUM

- ・試験概要確認：適格性基準、来院スケジュール、治験薬
 - ・服薬指導：過量投与時や飲み忘れ時の指導
 - ・依頼者報告：重篤な有害事象発現時の対応（24時間以内）
 - ・アカウント登録：IRT、EDC、Central Lab、評価用電子端末、データアップロード用サイト等
- WebトレーニングとCertificateの発行、保管
- ・診察での評価：評価方法について確認
- 打ち合わせ最後にTraining logとDelegation & Signature Logへ署名
- ★PIはDelegateする全スタッフの業務開始日をDelegation logへ記載し署名

治験業務の流れ～治験中～



Informed Consent

- ・Informed Consent を実施し、同意書に署名いただく（自由意志）
- ★患者さんはいつでも治験中止を希望することが可能
- 十分に検討する時間を確保しているか、質問に回答しているか
- ・治験実施計画書の改訂や新たな安全性情報入手により同意説明文書の改訂が必要とされた場合、治験を継続するか意思確認を行う。
- ・説明書についてはGCPでも規定
- 記載事項：治験の目的・方法、利益と不利益、いつでも参加を取りやめることができる旨、補償、費用、秘密保全等
- 平易な表現を用いるように
- ・既存の医薬品を使用する場合より、患者は治験薬に対する不安が大きい
- ・メリットとデメリットを適切に伝える

治験という
明るい選択肢

治験にご参加いただく場合

保険診療

診察代
くすり代
その他

製薬企業が負担
検査費用

治験薬の同種同効薬も製薬企業が負担

※このうち、7～9割が保険適用、1割～3割が患者さん自己負担分

保険外併用療養費制度が適用される

最先端の医療ともいえる治験に、少ない自己負担で参加できるということは、患者さんにとって大きな機会でもあります。

治験という
明るい選択肢

同種同効薬 + 検査費用が軽減される

通常診療の医療費

診察代
くすり代
検査費用
その他

治験参加後の医療費

診察代
くすり代
その他

同種同効薬分自己負担減

※このうち、7～9割が保険適用、1割～3割が患者さん自己負担分

負担の少ない医療費で、最先端の医療を受けるチャンス

これらすべて、いい面も悪い面もしっかりとお話ししたうえで、治験への参加は、患者さんの自由意思で決定されます。

エビデンス・レベル：信頼度の目安
(参考：診療ガイドライン作成の手引き2014)

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

IV 分析疫学的研究 (コホート研究)

IV 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

適応される法令や指針の違い

ニルンベルグ綱領(1947)
ナチスドイツによる非倫理的な人体実験への反省から医学研究における人体実験の倫理指針
医学研究においては自発的同意が絶対

ヘルシンキ宣言(1964)
世界医師会
ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則
被験者の福利>科学的社会的利益
データベース登録(2008追加)

ベルモントレポート(1979)
米で発表された報告書
ニルンベルグ綱領をさらに突き詰め、「人格の尊重」「悪悪(善行)」「正義」倫理三原則が提示された

旧GCP(1989通知、1991実施)

ICH-GCP(1996)
日米EU医薬品規制調和国際会議
新薬承認審査の基準を国際的に統一し、不要な試験の繰り返しや非効率を防止し、より早く薬を患者に届けることが目的

新GCP(1997通知、1998実施)

法令等の成り立ち

法律

政令

省令

告示

通知

法令

法：国会の決議で制定 (薬機法、臨床研究法、個人情報保護法)

政令：内閣が閣議決定により制定する命令 (施行令)

省令：各省大臣が法律を施行するために発令する命令 (GCP省令、臨床研究法施行規則)

通知：法令のいわゆる運用通知を主務省が示したものの

臨床研究法(2018/4) ※厚生労働省H.P.臨床研究法 概要より

ディオバン事件

<法律の概要>

臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはしめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする。

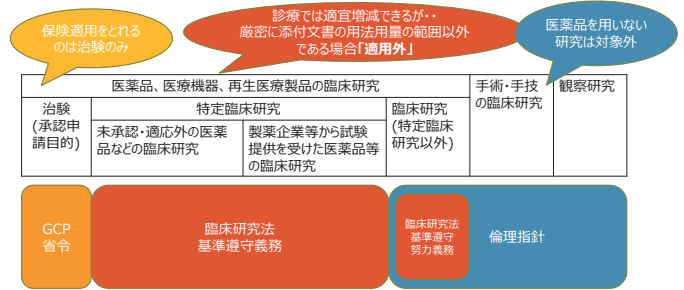
<法律の内容>

- 以下の特定臨床研究を実施する者に対して、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報の保護、記録の保存等を義務付け。
- ※ 特定臨床研究とは、薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究・製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究
- 特定臨床研究を実施する者に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付け。
- 特定臨床研究以外の臨床研究を実施する者に対して、①の実施基準等の遵守及び②の認定臨床研究審査委員会への意見聴取に努めることを義務付け。

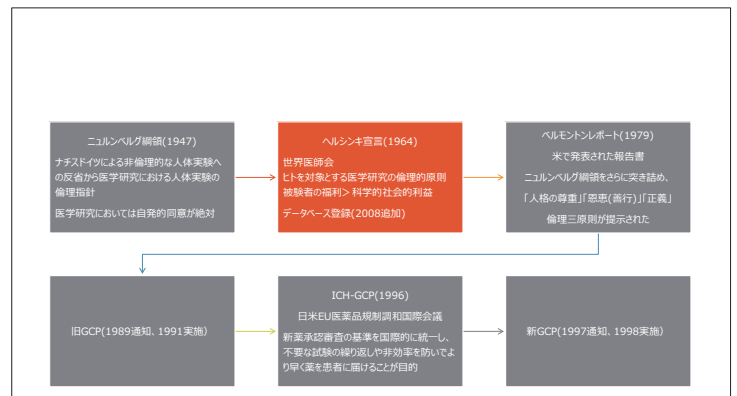
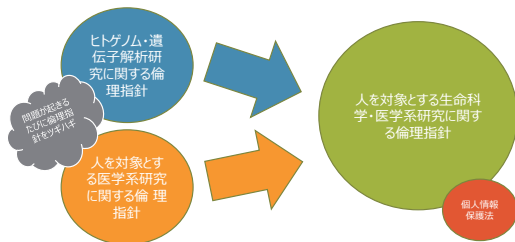
臨床研究法(2018/4)

- **重篤な疾病等が発生した場合の報告**: 認定臨床研究審査委員会に報告して意見を聴くとともに、厚生労働大臣にも報告することを義務付け。
 - 実施基準違反に対する指導・監督: 厚生労働大臣は改善命令を行い、これに従わない場合には**特定臨床研究の停止を命じることができる**。
- 製薬企業等の講ずべき措置
- 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対して**資金を提供する際の契約の締結を義務付け**。
 - 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等（※詳細は厚生労働省令で規定）の公表を義務付け。

臨床研究法の対象となる「臨床研究」の定義



人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (2021/3)へ統合!



ヘルシンキ宣言 2013フォルタレザ改訂 (抜粋) ※日本医師会訳より

- 序文
- WMA(WORLD MEDICAL ASSOCIATION)の使命の一環として、本宣言は主に医師に対して表明されたものである。WMAは人間を対象とする医学研究に関与する**医師以外の人々に対してもこれらの諸原則の採用を推奨する**。
- 一般原則
- 私の**患者の健康を私の第一の関心事とする**、医師は、医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである
 - 医学の進歩は**人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づく**ものである
 - 医学研究は、環境に害を及ぼす可能性を最小限にするよう実施されなければならない
 - 研究参加の結果として損害を受けた被験者に対する**適切な補償と治療**が保証されなければならない

ヘルシンキ宣言 (抜粋)

- リスク、負担、利益
- 人間を対象とする医学研究は、その目的の**重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわせる場合に限り行うことができる**
 - **リスクを最小化させるための措置が講じられなければならない**。リスクは研究者によって**継続的に監視、評価、文書化**されるべきである
 - リスクが適切に評価されかつそのリスクを十分に管理できるとの確信を持ってない限り、医師は人間を対象とする研究に関与してはならない。潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合または明確な成果の確証が得られた場合、医師は**研究を継続、変更あるいは直ちに中止すべきかを判断**しなければならない

中間解析 実施状況の評価、報告

ヘルシンキ宣言（抜粋）

社会的弱者グループおよび個人

- あるグループおよび個人は特に社会的な弱者であり不適切な扱いを受けたり副次的な被害を受けやすい。すべての社会的弱者グループおよび個人は個別の状況を考慮したうえで保護を受けるべきである。
- 研究がそのグループの健康上の必要性または優先事項に応えるものであり、かつその研究が**社会的弱者でないグループを対象として実施できない場合に限り**、社会的弱者グループを対象とする医学研究は正当化される。さらに、そのグループは研究から得られた知識、実践または治療からの恩恵を受けるべきである

学生・職員
生活保護受
給者

タスキギ事件(1972)
米タスキギで行われた黒人男性を被験者とした梅毒の経過を未治療のまま観察する研究。ヘンリンが標準治療として1947年に確立した後も継続していた非倫理的

認知症患者

ヘルシンキ宣言（抜粋）

科学的要件と研究計画書

- 人間を対象とする医学研究は、**科学的文献の十分な知識**、その他関連する情報源および適切な研究室での実験ならびに**必要に応じた動物実験に基づき**、**一般に認知された科学的諸原則に従わなければならない**。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない
- 人間を対象とする各研究の計画と実施内容は、**研究計画書に明示され正当化されなければならない**。研究計画書には関連する倫理的配慮について明記され、また**本宣言の原則がどのように取り入れられてきたかを示す**べきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、起こり得る**利益相反**、**被験者に対する報奨**ならびに研究参加の結果として損害を受けた被験者の**治療**および/または**補償**の条項に関する情報を含むべきである。

ヘルシンキ宣言（抜粋）

研究倫理委員会

- 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため研究開始前に関連する研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会には、その機能において**透明性**がなければならない。研究者、スポンサーおよびその他いかなる**不適切な影響も受けず適切に運営**されなければならない。(略) 研究倫理委員会は、進行中の研究をモニターする権利を持たなければならない。研究者は、委員会に対して**モニタリング情報とくに重篤な有害事象に関する情報を提供**しなければならない。委員会の**審議と承認を得ずに計画書を修正してはならない**。研究終了後、研究者は研究知見と結論の要約を含む**最終報告書**を委員会に提出しなければならない。

重篤な有害
事象の報告

実施計画書
の事前承認

終了報告

ヘルシンキ宣言（抜粋）

プライバシーと秘密保持

- 被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密保持を厳守するためあらゆる予防策を講じなければならない
- インフォームド・コンセント
- 医学研究の被験者としてインフォームド・コンセントを与える能力がある個人の参加は自発的でなければならない。
 - 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に**依存した関係にあるかまたは同意を強要されているおそれがあるか**について特別な注意を払わなければならない。
 - インフォームド・コンセントを与える能力がない被験者候補のために、医師は、**法的代理人から**インフォームド・コンセントを求めなければならない。
 - バイオバンクまたは類似の貯蔵場所に保管されている試料やデータに関する研究など、個人の特定が可能な人間由来の試料またはデータを使用する医学研究のためには、**医師は収集・保存および/または再利用に対するインフォームド・コンセントを求めなければならない**。

ヘルシンキ宣言（抜粋）

プラセボの使用

- 新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている治療と比較考量されなければならない
- 証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる；あるいは、説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として**重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合**。
- この選択肢の乱用を避けるため徹底した配慮がなされなければならない。

ヘルシンキ宣言（抜粋）

研究登録と結果の刊行および普及

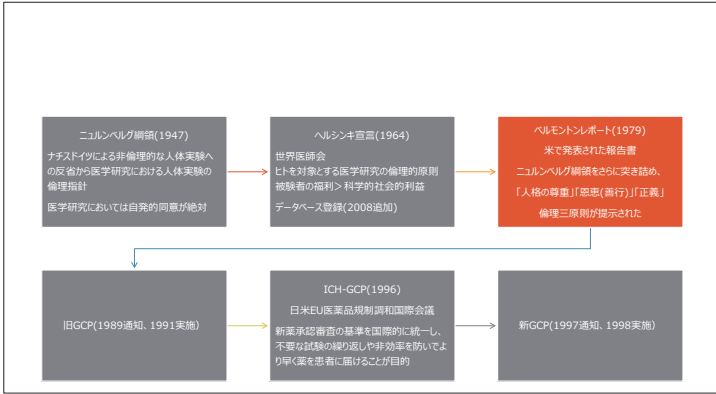
- 人間を対象とするすべての研究は、最初の被験者を募集する前に一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
- すべての研究者、著者、スポンサー、編集者および発行者は、**研究結果の刊行と普及に倫理的義務を負っている**。研究者は、人間を対象とする**研究の結果を一般的に公表する義務を有し報告書の完全性と正確性に説明責任を負う**。すべての当事者は、倫理的報告に関する登録されたガイドラインを遵守すべきである。**客観的処理および結論に達しない結果も肯定的結果と同様に、刊行または他の方法で公表されなければならない**。資金源、組織との関わりおよび利益相反が、刊行物の中には明示されなければならない。

臨床における未実証の治療

- 個々の患者の処置において**証明された治療が存在しない**かまたは**その他の既知の治療が有効でなかった場合**、患者または法的代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めたうえで、医師の判断において、その治療で**生命を救う**、**健康を回復する**または**苦痛を緩和する**望みがあるのであれば、**証明されていない治療を実施**することができる。この治療は、引き続き**安全性と有効性を評価**するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての事例において**新しい情報は記録され、適切な場合には公表されなければならない**。

出版バイアス

COI



ベルモントンレポート(1974)

「研究対象者保護のための倫理原則および指針」

- ・ニュルンベルグ綱領をさらに突き詰め米で発表された報告書、米国内の倫理綱領
- ・研究と医療の区別、いかなる倫理的問題も普遍的な三原則のいずれかにあてはめることができることを示した。

「研究と医療の区別」：わずかでも研究の要素が含まれていれば、被験者を保護するために、審査を受けるべき

「人格の尊重」：インフォームドコンセント（情報、理解、自発性）：被験者保護

「恩恵(善行)」：リスクと利益の評価：被験者の利益、社会への利益

「正義」：対象者の選定：分配の公平性

タスキギ事件(1972)

TGN1412事件(2006)

- ・TGN1412はT細胞のCD28レセプターに対する協力的なアゴニスト作用を持つヒトモノクローナル抗体であり、B細胞性慢性リンパ性白血病や関節リウマチの治療薬として開発が行われていた
- ・2006年3月英国 健康人対象First-in-human trialで動物実験での安全性が確認された量の500分の1という少量であったにもかかわらず、実薬を投与された6名全員が重篤な有害事象（サイトカインストーム等）によりICUへ緊急入院し、4名が多臓器不全に陥った。

失敗要因:

- 計画書の不遵守 (2分間隔で8名投与)
- インフォームドコンセントの不備
- 未熟な審査、実施体制

First-in-human trialを安全に実施するために

- ・試験概要：血液腫瘍を対象としたワクチンのDLT評価を目的とした第 I 相試験
- ・ヒトに初めて投与するFirst-in-human trial
- ・いわゆる 3 + 3 デザイン。コホート毎に依頼者側のメディカルモニターや各施設の責任医師が参加したDLT評価会議で検討。
- ・実施計画書では各コホートで時期をずらして投与するように規定
- ・しかし、さらに・・・初回申請時、治験審査委員会により以下の条件つき承認に
 - 「1例のDLT評価期間が終了するまでは次の症例の組み入れは不可」
 - 「日本で何例目であるかを説明した上で同意取得すること」

近年の動向 Patient Centricity/Patient Involvement

「患者中心」

患者を取り巻く医療機関、規制当局、製薬企業の 3 者が「患者を常に中心に据え、患者に焦点をあてた対応を行い、最終的に患者本人の判断を最大限に尊重すること」

欧米ではすでに規制当局による患者の声を活かした医薬品開発が進んでいる！

「患者から直接またはその家族や患者団体を通じて入手した患者の声を活かす」

最近のがん治療 ~治験も治療の選択肢に~

- ◎「がん遺伝子パネル検査」

がん細胞に起きている遺伝子の変化を調べることで、がんの特徴を知り、遺伝子の変化にあわせた治療法を選択することで、がんの効果的に対処できると考えられています。

「がん遺伝子パネル検査」の結果を参考に、新しい薬剤や治療法の治験・臨床試験への参加が検討されることもあります。
- ◎「臨床試験」に関する情報の公開

～患者さんやご家族が、情報を得られるように公開されています～

①がん情報サービス <https://ganjoho.jp>
国立がん研究センターがん対策情報のwebサイトです。がんや臨床試験について、さまざまな情報を得ることができます。【がん情報サポートセンター】
ネットを利用しない患者さんやご家族でも、情報を得ることが可能です。
0570-02-3410 (03-6706-7797)

②オンコロ <https://oncololo.jp>
3Hメディソリューション株式会社/3Hクリニカルライアル株式会社が運営するwebサイトです。治験・臨床試験を中心とする、がん医療情報を患者さん・ご家族・またがん医療に関わる方々に対し発信をしています。

がんゲノム医療連携病院における 薬剤師の関わり

日本赤十字社和歌山医療センター
薬剤部 藤原大一郎



東京薬科大学大学院薬学研究所 薬学専攻博士課程
未来がん医療プロフェッショナル養成プラン
ゲノム医療者養成コース・緩和ケア医療者養成コース
令和3年度 臨床腫瘍薬学特論
2022/01/21

利益相反の開示

発表者名: 藤原 大一郎

私は今回の演題に関連して、
開示すべき利益相反はありません。

特定の検査、承認外及び未承認薬の使用を
推奨するものではありません。

病院の概要

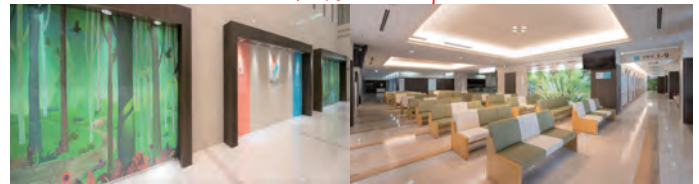


和歌山市小松原通四丁目20番地
開設年月日 明治38年(1905年)4月1日
許可病床数 873床

- 指定・認定
 - 高度救命救急センター
 - 和歌山県総合災害医療センター
 - 第一種・第二種感染症指定医療機関
 - 臨床研修指定病院
 - 地域がん診療連携拠点病院(高度型)
 - がんゲノム医療連携病院
 - 地域医療支援病院
 - 地域周産期母子医療センター
 - エイズ治療拠点病院
 - 日本赤十字社国際医療救援拠点病院
 - 病院機能評価(一般病院2.3rd G:Ver2.0)認定
- etc...

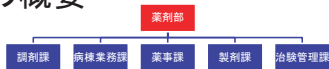


2021年1月12日 Open



薬剤部の概要

- ◆ 常勤薬剤師 50名(うち、育休2名、時短勤務8名)
- ◆ その他スタッフ 2名(+SPD 3名)



- | ◆ 専門・認定薬剤師など (2021年4月時点) | ◆ 認定施設 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 日本医療薬学会/指導薬剤師 1名 日本医療薬学会/認定薬剤師 2名 日本医療薬学会/がん専門薬剤師 4名 日本医療薬学会/がん指導薬剤師 2名 日本臨床腫瘍学会/外来がん治療認定薬剤師 3名 日本病院薬剤師会/がん薬物療法認定薬剤師 1名 日本病院薬剤師会/感染症制御認定薬剤師 1名 日本病院薬剤師会/病院薬学認定薬剤師 30名 日本医療情報学会/上級医療情報技師 1名 日本静脈経腸栄養学会/NST専門療法士 3名 | <ul style="list-style-type: none"> 日本医療薬学会 認定薬剤師制度 研修施設 日本医療薬学会 がん専門薬剤師認定制度 研修施設 日本医療薬学会 薬物療法専門薬剤師制度 研修施設 日本医療薬学会 地域薬学ケア専門薬剤師 研修施設 日本薬剤師研修センター/認定薬剤師 9名 日本薬剤師研修センター/小児薬物療法認定薬剤師 2名 日本アンチドローピング機構/スポーツファーマシスト 4名 日本腎臓学会/腎臓病薬学指導士 1名 日本化学療法学会/抗がん剤化学療法認定薬剤師 2名 糖尿病療養指導士認定機構/糖尿病療養指導士資格取得薬剤師 1名 日本循環器学会/心不全療養指導士 2名 日本病院会/診療情報管理士 1名 日本病院薬剤師会/認定指導薬剤師 13名 日本薬剤師研修センター/認定実務実習指導薬剤師 13名 etc... |

本日の内容

- がんとがん治療について
- がんゲノム医療とは
- がんゲノム医療における薬剤師の関わりについて
- 今後のがん治療について(私見等)

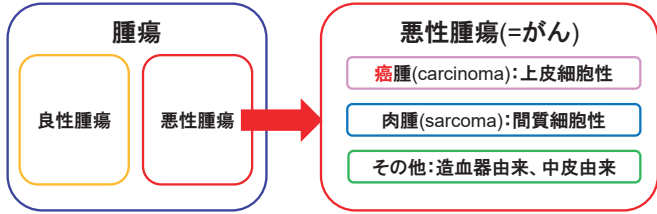
がんとは



Cancer Krebs

辞書的には...

1. 悪性腫瘍の総称。
2. 特に、上皮性の悪性腫瘍。
3. 比喩的に、機構・組織などで、取り除きがたい難点。



がんの統計

生涯でがんに罹患する確率

• 男性
65.0% (2人に1人)

生涯でがんで死亡する確率

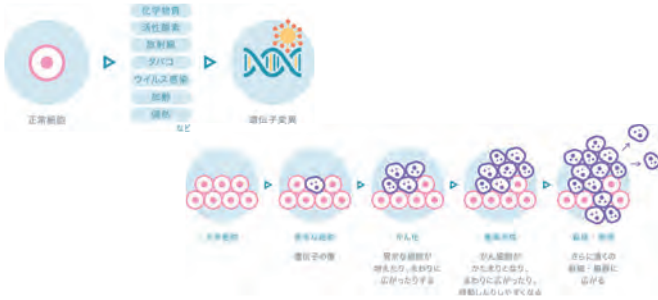
• 男性
26.7% (4人に1人)

• 女性
50.2% (2人に1人)

• 女性
17.8% (6人に1人)

2018年データに基づく累積罹患リスク および 2019年データに基づく累積死亡リスク 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」より作成

がん → 遺伝子の変異で起こる疾患



がん治療



切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム

一次治療の方針を決定する際のプロセス

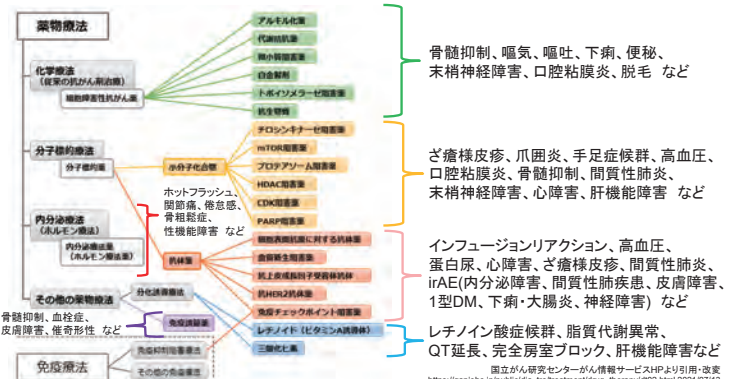
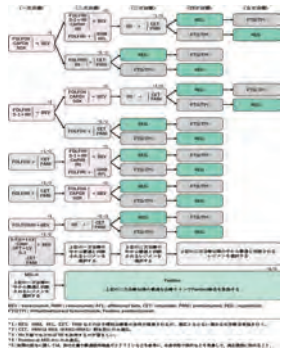
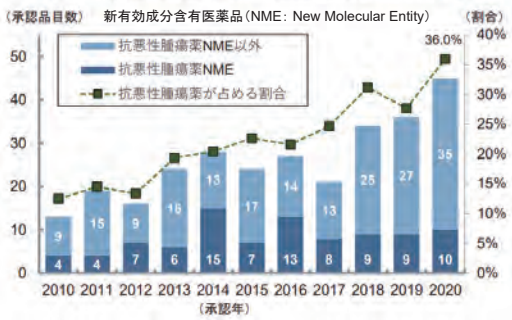


図8 抗悪性腫瘍薬承認品目数の年次推移



吉田昌生, 日本で承認された新医薬品とその審査期間 - 2020年承認実績と過去10年の動向調査 - より引用

外来がん薬物療法における薬剤師の関わり



令和2年度診療報酬改定 エー7-1 緩和ケアを含むむねの高いがん患者の評価 (エー7-2)

外来がん化学療法の質向上のための総合的な取組

医療機関

診療 処方化学療法

レジュメ (処方内容) 登録時、他の医療機関へ転送するよう指導

患者の状態に合わせた 実数計算転送

薬剤師

連携

薬局

処方箋照会

レジュメ情報等に基づく調剤業務、薬剤師への必要情報提供

薬局

処方箋照会

レジュメ情報等に基づく調剤業務、薬剤師への必要情報提供

質の高い外来がん化学療法の評価

【新】連携実数計算 180点(月1回)

患者にレジュメ(治療内容)を提供し、患者の状態を踏まえた必要な指導を行うとともに、地域の薬局薬剤師を対象とした研修会の実施等の連携体制を整備している場合の評価を新設。

外来化学療法患者の評価の質の向上

外来化学療法患者は、副作用による体調不良等により、実数計算指導を計画的に実施することができないことから、患者個々の状況に合わせたきめやかな実数計算が継続的に実施できるよう、**外来化学療法指導資料について、実数計算実数**。

薬局でのレジュメを活用した実数計算等の評価

【新】特定薬剤管理指導実数 100点(月1回)

以下の取組を評価

- 患者のレジュメ等を把握した上で必要な実数指導を実施
- 次の診療時までの患者の状況を把握し、その結果を医療機関に情報提供

厚生労働省保険局医療課 令和2年度診療報酬改定の概要 令和2年3月5日版 より引用

がん化学療法レジュメ一覧

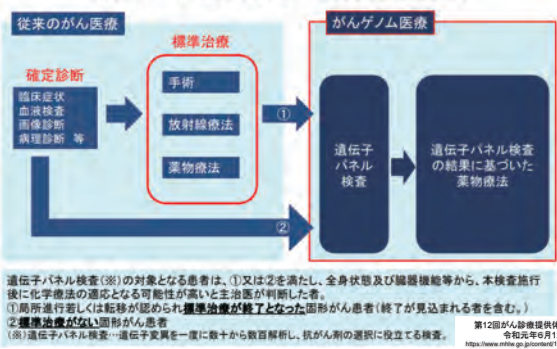
がん薬物療法を受ける患者さんの適切な薬物管理のために、がん化学療法レジュメを掲載しています。ご不明な点がございましたら、薬剤師までお問い合わせください。TEL:073-422-4171(代)

【ご利用にあたっての注意事項】
患者さん・一部の方への情報提供を目的としたものではありません。適切な薬物管理の実施以外を目的とした使用や開示制限は禁止します。投薬量・投薬スケジュール等は、患者さんの状態によって変更される場合があります(2021年1月7日現在)

病名	薬	剤	量	頻	注
148000000					
148000001					
148000002					
148000003					
148000004					
148000005					
148000006					
148000007					
148000008					
148000009					
148000010					
148000011					
148000012					
148000013					
148000014					
148000015					
148000016					
148000017					
148000018					
148000019					
148000020					
148000021					
148000022					
148000023					
148000024					
148000025					
148000026					
148000027					
148000028					
148000029					
148000030					
148000031					
148000032					
148000033					
148000034					
148000035					
148000036					
148000037					
148000038					
148000039					
148000040					
148000041					
148000042					
148000043					
148000044					
148000045					
148000046					
148000047					
148000048					
148000049					
148000050					
148000051					
148000052					
148000053					
148000054					
148000055					
148000056					
148000057					
148000058					
148000059					
148000060					
148000061					
148000062					
148000063					
148000064					
148000065					
148000066					
148000067					
148000068					
148000069					
148000070					
148000071					
148000072					
148000073					
148000074					
148000075					
148000076					
148000077					
148000078					
148000079					
148000080					
148000081					
148000082					
148000083					
148000084					
148000085					
148000086					
148000087					
148000088					
148000089					
148000090					
148000091					
148000092					
148000093					
148000094					
148000095					
148000096					
148000097					
148000098					
148000099					
148000100					

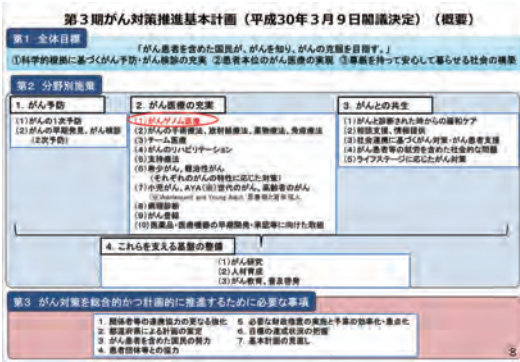
<https://www.wakayama-med.jrc.or.jp/department/yakuzai/index.html> 2021/12/31

遺伝子パネル検査を用いたがん医療の流れ



本日の内容

- がんとがん治療について
- **がんゲノム医療とは**
- がんゲノム医療における薬剤師の関わりについて
- 今後のがん治療について(私見等)



第1期がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議(資料)より引用
<https://www.mnhw.go.jp/content/10901000/000341604.pdf> 2019/12/05

がんゲノム医療とは



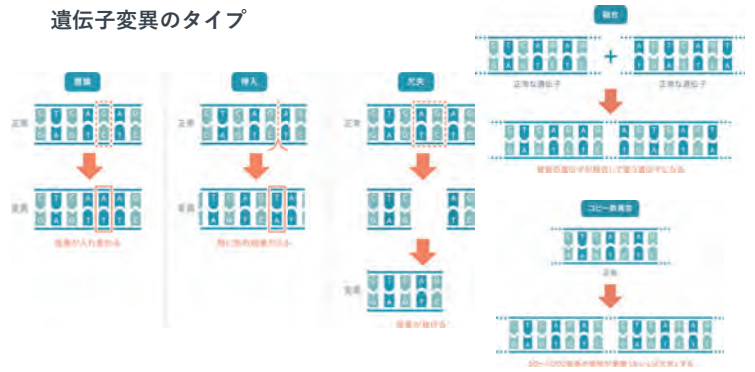
- ・ がんゲノム医療は、**遺伝子情報に基づくがんの個別化治療の1つ**です。
- ・ がんゲノム医療は、一部が保険診療として、**標準治療がないまたは終了したなどの条件を満たす場合に行われています**。
- ・ がん遺伝子パネル検査は、**合う薬があるかどうかを調べる検査**です。
- ・ がん遺伝子パネル検査を受けても**必ず治療法が見つかるわけではありません**。
- ・ がん遺伝子パネル検査は、「がんゲノム医療中核拠点病院」、「がんゲノム医療拠点病院」、「がんゲノム医療連携病院」で行われています。
- ・ がん遺伝子パネル検査の結果、本来目的とする個別化治療とは別に**がんになりやすい遺伝子を持っていることがわかる場合があります(二次的所見)**。

国立がん研究センターがん情報サービスHPより引用・改変
https://ganicho.jp/public/dia_tre/treatment/genomic_medicine/genmed02.html 2021/07/13



国立がん研究センターがん情報サービスHPより引用
https://ganicho.jp/public/dia_tre/treatment/genomic_medicine/genmed02.html 2021/07/13

遺伝子変異のタイプ



保険診療におけるがんゲノム医療の対象は？

- ・ 本検査は、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者を含む。)であって、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者に対して実施する場合に限り算定できる。
保医発0531第1号 令和元年5月31日 より引用
- 1. 標準治療実施後に進行が確認され、次の治療を探索している固形癌の患者
(=標準治療が終了した固形癌の患者、終了見込みの固形癌の患者)
- 2. 原発不明癌の患者
- 3. 標準的な治療法が確立されていない希少がん患者
上記に該当し、全身状態が良好な患者さん
(=本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者)

008 がんゲノムプロファイリング検査はいつ行うべきか
標準治療終了後の患者を対象として包括的ながんゲノムプロファイリング検査を行う時期を想定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する。
エビデンスレベル: 低
推奨度: Expert consensus opinion (SR: 1, R: 8, ECO: 12, NR: 2, A: 4)

標準治療終了後の患者を対象として包括的ながんゲノムプロファイリング検査を行う。マッチした薬剤を投与することが治療改善するかを検討したランダム化比較試験である SHIVA 試験では、手術の改善は得られなかった。他方、後ろ向きコホート研究では、必ずしも標準治療終了後の患者のみを対象にしていないものが多く、対照群と比べ手術の改善が報告されている。がんゲノムプロファイリング検査をどのようなタイミングで行うことで手術の改善が期待できるかを比較検討した試験はなく、今後の検討課題であるが、効果や副作用の異なる薬剤の併用には注意を要するものの、標準治療終了後に選んだランダム化比較試験ではがんゲノムプロファイリング検査を行うことによる有効性が示され、他方対象を制限しない研究では有効性が示唆されていることから、がんゲノムプロファイリング検査の対象を標準治療終了後に制限する科学的根拠には乏しいと判断した。

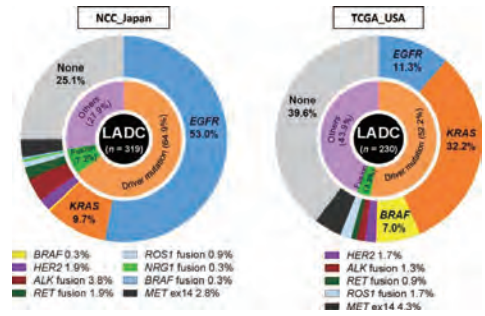
希少がんや原発不明がんなど、標準治療が確立していない固形がん患者には、治療法の選択の一助とすることを想定し治療開始前の実施が推奨される。

標準治療が複数にわたるがん種の場合においても、新規薬剤の臨床試験は初期治療を対象とするものもあること、得られた検査結果によっては治療方針の決定に影響しうること、標準治療の終了を待つ間に患者の全身状態および臓器機能等が変化し治療のチャンスが減少する可能性があることなどから、治療タイミングのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を想定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する。

次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療がイグザン
日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 2020年5月15日 第2版 より引用



肺腺癌患者における遺伝子学的変異



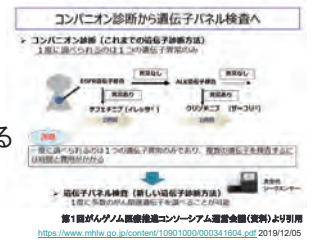
Motonobu Saito, et al. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. Cancer Sci. 2016 Jun; 107(6): 713-20.

遺伝子変異を有する肺腺癌に対する分子標的薬

EGFR遺伝子変異陽性	ゲフィチニブ(イレッサ) エルロチニブ(タルセバ) アファチニブ(ジオトリア)
ALK融合遺伝子変異	オシメルチニブ(オシメルチニブ) ダコニチニブ(ビジンプロ) アレクテニブ(アレクセサ) クリゾチニブ(ザコーリ) セリチニブ(ジカチア) ブリダチニブ(アルブリグ) ロルラチニブ(ローブレナ)
ROS1融合遺伝子変異	クリゾチニブ(ザコーリ) エストラテチニブ(ロズリートレク)
BRAF遺伝子変異陽性	ダブラフェニブ(タフィナラ) + トラメチニブ(メキニスト)
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性	テボチニブ(テボミト) カプマチニブ(タプレクタ)
RET融合遺伝子変異陽性	セルベルカチニブ(レップゾイモ): 2021/12~
KRAS G12C遺伝子変異陽性	ソトララビ(AMG510): 2021/12 末、薬事-食品衛生審議会医薬品部会にて承認

従来の遺伝子検査の問題点

- 組織は限られており、1つずつ検査を行うことで検体不足となり検査不可となる可能性がある
- 結果が出るまでに時間を要する
- 調べられる遺伝子数が限られている



オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム

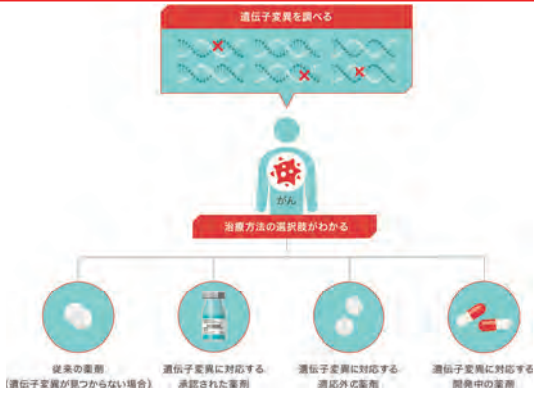
次世代シーケンシング (NGS) 技術を用いたコンパニオン診断システム
本品は、下記の医薬品の**非小細胞肺癌患者**への適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。

- BRAF V600E変異**
ダブラフェニブメシル酸塩と
トラメチニブジメチルスルホキシド付加物の併用投与
- EGFR遺伝子変異**
ゲフィチニブ
エルロチニブ塩酸塩
アファチニブマレイン酸塩
オシメルチニブメシル酸塩
- ALK融合遺伝子**
クリゾチニブ
アレクテニブ塩酸塩
- ROS1融合遺伝子**
クリゾチニブ
エストラテチニブ
- RET融合遺伝子**
セルベルカチニブ



<https://www.thermofisher.com/jp/ja/home/about-us/news-gallery/release/2019/06/06319.html> 2022/01/01
<https://www.thermofisher.com/jp/ja/home/about-us/news-gallery/release/2021/12/120121-02.html> 2022/01/01

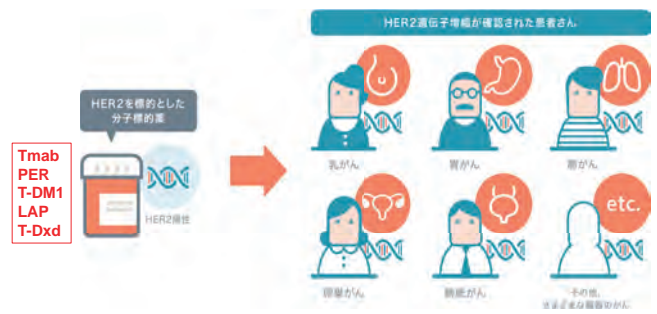
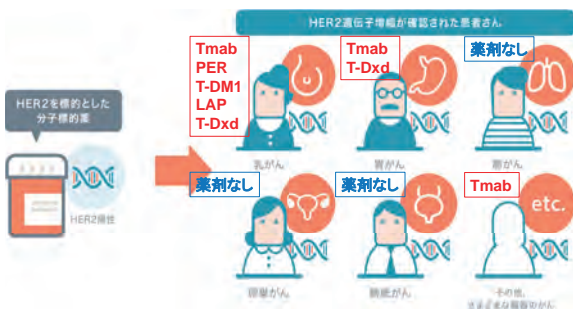




HER2遺伝子増幅によって起こる細胞内の変化



中外製薬株式会社 HPより引用
<https://chugai-pharm.jp/pr/npr/11/info/biomarkerher2/> 2021/1/27



HER2に対する分子標的薬がさまざまな臓器のがんで効果を示す可能性



がん遺伝子パネル検査のメリット、デメリット

- メリット
 - より効果が高く、副作用が少ない治療を選択できる可能性がある
- デメリット
 - がん治療に役立つ情報が得られない可能性がある
 - 次世代に受け継がれるかもしれない遺伝子の変化や治療中のがんと直接関係がない他の遺伝子疾患になりやすいかどうかかわかる可能性がある

がん遺伝子パネル検査(保険診療)

パネル検査の種類	対象遺伝子数	使用する検体	診療体系
OncoGuide™ NCCオンコパネル システム	124	①腫瘍組織 (FFPE) ②非腫瘍細胞 (全血)	2019/06~ 
FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	324	ホルマリン固定パラフィン 包埋組織切片 (FFPE検体)	2019/06~ 
FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	324	末梢全血検体	2021/08~ 

検査費用: 56万円 → 16万8千円(3割負担の場合)...高額療養費制度の適用

OncoGuide™ NCCオンコパネル システム

がん種	遺伝子	がん種	遺伝子	がん種	遺伝子	がん種	遺伝子
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM

- 国立研究開発法人国立がん研究センターと共同開発した、がんゲノムプロファイリング用の検査システムです。
- がん種を特定せず、固形がんを解析対象としています。
- がん関連の124遺伝子に関するプロファイルを取得し、データベースと照合して遺伝子異常(変異: SNV, InDel, 増幅: CNA, 再構成: Rearrangement)を検出し、その臨床情報と合わせて提供します。
- 腫瘍組織の対照として同一患者の非腫瘍細胞(全血)を用いるため、遺伝子多型を除外することが可能です。

Synex HP より引用・改変
<https://products.synex.co.jp/products/genetic/AK401170/index.html> 2022/01/01
<https://products.synex.co.jp/products/genetic/AK401170/apac.html> 2022/01/01

FoundationOne® CDx/ がんゲノムプロファイル

がん種	遺伝子	がん種	遺伝子	がん種	遺伝子	がん種	遺伝子
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM

がん種	遺伝子	がん種	遺伝子	がん種	遺伝子	がん種	遺伝子
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM
ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM	ADCA	ATM

コンパニオン診断に対応するがん種と国内承認薬

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アフィニチニブ(腫瘍増殖抑制剤) エルロチニブ(酪氨酸キナーゼ阻害剤) オシメルチニブ(酪氨酸キナーゼ阻害剤) アレクザニブ(酪氨酸キナーゼ阻害剤) クリゾチニブ(酪氨酸キナーゼ阻害剤) セリクチニブ(酪氨酸キナーゼ阻害剤) ダブラフェニブ(酪氨酸キナーゼ阻害剤)
EGFRエクソン20 T790M変異	非小細胞肺癌	カマテマブ(EGFR阻害剤)
ALK融合遺伝子	非小細胞肺癌	カマテマブ(EGFR阻害剤)
ROS1融合遺伝子	非小細胞肺癌	カマテマブ(EGFR阻害剤)
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異	非小細胞肺癌	カマテマブ(EGFR阻害剤)
BRAF V600E及び V600K変異	悪性黒色腫	トラメチニブ(酪氨酸キナーゼ阻害剤) ベムプロリスマブ(酪氨酸キナーゼ阻害剤)
ERBB2コピー数異常 (HER2遺伝子増幅)	乳癌	トラスツズマブ(抗体) エンフォツムマブ(抗体) ネオプラミン(抗体) カマテマブ(抗体)
KRAS/NRAS野生型	結核・直腸癌	セツズマブ(抗体) エンフォツムマブ(抗体) ネオプラミン(抗体) カマテマブ(抗体)
高頻度マイクロサテライト不安定性	結核・直腸癌	ニボルマブ(抗体) ペムプロリスマブ(抗体) アトラスチニブ(抗体)
腫瘍遺伝子変異高スコア	固形癌	ニボルマブ(抗体) ペムプロリスマブ(抗体) アトラスチニブ(抗体)
NTRK1/2/3融合遺伝子	肺腺癌	エンフォツムマブ(抗体) ネオプラミン(抗体) カマテマブ(抗体)
BRCA1/2遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ(抗体)
BRCA1/2遺伝子変異	乳癌	オラパリブ(抗体)
FGFR2融合遺伝子	胆管癌	ベムプロリスマブ(抗体)

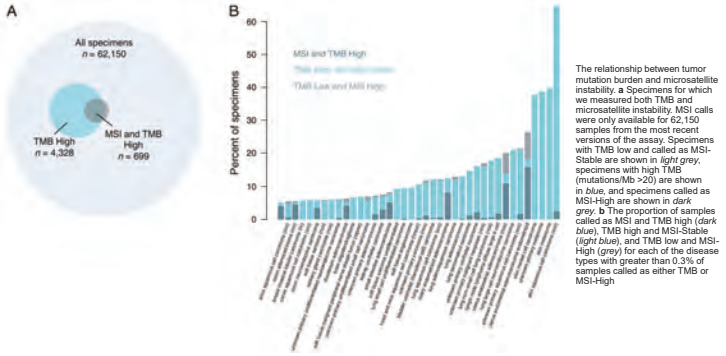
MSI(Microsatellite instability)とTMB(Tumor mutation burden)

Q: MSIとTMBの違いは？

A: **MSI**は、DNAにおける塩基対合エラーの修復(ミスマッチ修復)の状態を推察することを目的としています。ミスマッチ修復に異常を修する場合、ミスペアや単純な繰り返し配列の挿入・欠乏を引き起こされます。そのため、連続塩基領域や複数塩基の繰り返し配列のマイクロサテライト領域においてその影響は顕著となり、繰り返し塩基のばらつきがより頻度で生じるマイクロサテライト不安定状態を引き起こされます。

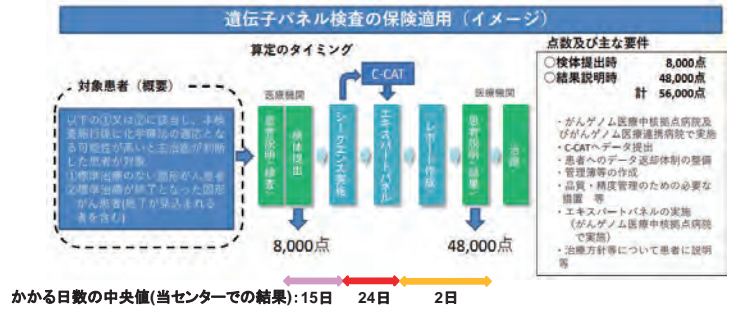
一方、**TMB (遺伝子変異総量)**は腫瘍の遺伝子変異の多寡を評価しています。全エクソ解析の場合は、単純に検出された総変異数を有効なシーケンス領域で割った値(変異数/Mbase)となりますが、遺伝子検査パネルの場合はシーケンスを行っている領域がせまいため、その影響を排除する補正が行われTMB値が出されていると考えられます。TMB値が高い場合、その原因は上記のミスマッチ修復異常だけではなく、MSI、TMBともにhighの患者では、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できます。

→がん細胞が持っている遺伝子変異の数
がんゲノム医療コーディネーター研修会(2020/10/25(日)WEB開催)におけるQ&Aより引用・改変 <http://www.jsmco.jp/qqa.html>



Zachary R, et. al Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. Chalmers et al. Genome Medicine (2017) 9:34

遺伝子パネル検査の保険算定について



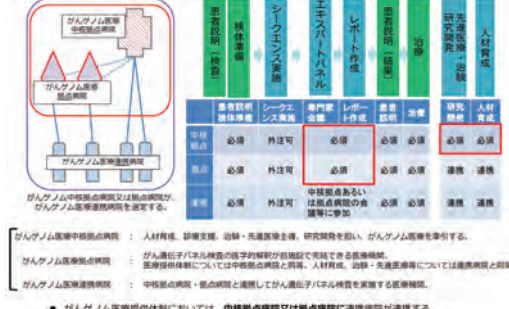
第118回社会保険審議会医療保険部会 参考資料3
https://www.nhi.go.jp/content/12401000/000517337.pdfより引用・改変 2019/12/05

がんゲノム医療中核拠点病院等



第3回がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ
令和3年12月21日 資料1より引用

がんゲノム医療中核拠点病院等の機能



第3回がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ
令和3年12月21日 資料1より引用

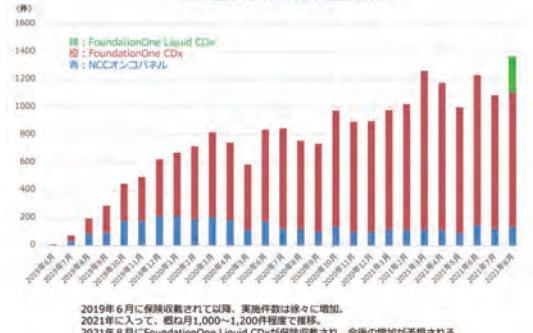
がんゲノム医療連携病院 (185カ所)

令和3年12月1日時点

都道府県	がんゲノム医療連携病院	がんゲノム医療連携病院	がんゲノム医療連携病院	がんゲノム医療連携病院	がんゲノム医療連携病院
北海道	札幌医科大学	旭川医科大学	釧路医科大学	帯広医科大学	旭川医科大学
東北	仙台大学	盛岡大学	岩手大学	宮城大学	秋田大学
関東	東京大学	慶応義塾大学	東京医科歯科大学	順天堂大学	聖隷聖医院
中部	名古屋大学	岐阜大学	愛知県立大学	静岡県立大学	富山大学
近畿	大阪大学	京都府立医科大学	兵庫県立大学	徳島大学	香川県立医科大学
中国	岡山大学	広島大学	山口大学	徳島大学	香川県立医科大学
四国	高松大学	愛媛大学	高松大学	高松大学	高松大学
九州	九州大学	熊本大学	鹿児島大学	鹿児島大学	鹿児島大学

第3回がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ
令和3年12月21日 資料1より引用

がん遺伝子パネル検査件数

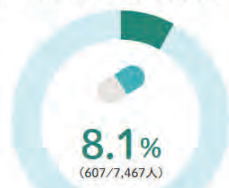


第3回がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ
令和3年12月21日 資料1より引用

がん遺伝子パネル検査を受けて
新しい治療が見つかった[※]患者さんの数



がん遺伝子パネル検査を受けて
新しい治療が見つかった[※]患者さんの割合



※ここでは、エキスパートパネルで提示された治療薬を投与された症例とします。
2019年9月1日～2020年8月31日の実績（厚生労働省の調査による）
https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/ より引用 2021/07/05

がんゲノム情報管理センター

(国立がん研究センターに位置・Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT)

C-CATの主な役割

1. がんゲノム診断の質の確保・向上
2. がんゲノム医療に関する情報の共有
3. 研究開発の促進

C-CAT調査結果 統計情報

調査対象 2020年9月1日～2020年10月31日

項目	件数	割合
C-CATに登録された患者数	7,467	100%
35,000遺伝子パネル検査を受けた患者数	2,999	40.2%
結果が報告された患者数	2,812	36.3%

<https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/library/statistical/> より引用 2021/12/27

C-CAT集積情報の診療への利用と研究への活用

C-CAT集積データ

- 診療情報** (診療コード、性別、年齢、がん部位区分、検査項目、病理診断結果、免疫染色、遺伝子検査結果等) → **診療検索ポータル (R2年度9月より試行版公開)** → 診療・遺伝子情報の組み合わせ検索 → 結果の表示・ダウンロード → がんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院 ⇒ 診療方針の検討、医療連携/患者転院対応
- 変異情報** (保険検査で報告される遺伝子変異) → **利活用検索ポータル (R3年度より開始予定)** → 診療・遺伝子情報の組み合わせ検索 → 結果の表示・ダウンロード → がんゲノム医療中核拠点等、他のアカデミア、企業 ⇒ 研究、臨床試験・治療立案等
- 保険検査で報告される遺伝子変異 (FASTQ, BAM)** → **利活用クラウド (R4年度以降開始予定)** → 各利用者の固有スペース → 診療/ゲノムデータの高速解析/ゲノム元データ情報解析 ⇒ 解析結果のみダウンロード可

第4回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議 令和3年3月5日 資料1 より引用

利活用検索ポータル

遺伝子変異と診療情報の組み合わせで検索

全国のがんゲノム病院におけるリアルタイムでの変異陽性患者の把握が可能
→ 治療・臨床研究・創薬開発の促進

データを用いたAI研究等
→ 新しい診断・治療法の開発

薬剤の市販後調査データとしての活用
→ がんゲノム医療の適正化

利用許諾については情報利活用審査会が審査
成果および知的財産権は、利用者に帰属

利用価格
企業 アカデミア: 年間780万円(税込)
公的研究費研究は無償

C-CAT調査員情報登録 <https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/>

二次的所見(SF/PGPV)

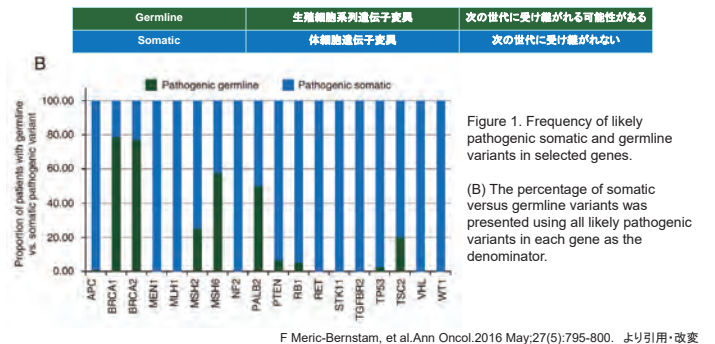


SF: Secondary findings
PGPV: presumed germline pathogenic variant

遺伝子名	疾患名	日本での臨床的意義(データベース等の記載)	備考
BRCA1	遺伝性乳癌卵巣癌症候群	遺伝性乳癌卵巣癌症候群診療の手引き 2017年版	**
BRCA2	遺伝性乳癌卵巣癌症候群	遺伝性乳癌卵巣癌症候群診療の手引き 2017年版	**
MLH1			
MSH2	Lynch 症候群	遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 第4版(大腸癌研究会)	
MSH6			
PNP2			
UBE1	常染色体劣性遺伝性		
MECP1	多発性内分泌腺腫1型	多発性内分泌腺腫診療ガイドブック 2013年	
RET	多発性内分泌腺腫2型	多発性内分泌腺腫診療ガイドブック 2013年	
SOX1	網膜母細胞腫	小児がん診療ガイドライン 2016 第5章網膜母細胞腫	
VHL	Van Hippel Lindau 病	VHL 病診療ガイドライン	

※大腸癌診療ガイドライン、小児がん診療ガイドライン、多発性内分泌腺腫診療ガイドブック等に記載されている疾患

「がん遺伝子パネル検査二次的所見開示ガイドライン」(2019)より引用



- もし、自身が遺伝子パネル検査を行って二次的所見が見つかったら...
- もし、家族(親・兄弟姉妹・子ども等)が遺伝子パネル検査を行って二次的所見が見つかったら...



あなたはその結果を知りたいですか？

令和2年度診療報酬改定(3月1日) 遺伝子検査を含むがんの遺伝子検査の評価(1)

遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する治療等の評価

➤ 遺伝性乳癌卵巣癌症候群の症状である乳癌や卵巣・卵管癌を発生している患者における、BRCA遺伝子検査、遺伝カウンセリング、乳房切除及び卵巣・卵管切除等について評価を行う。

<p>検査</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 遺伝性乳癌卵巣癌症候群が疑われるものに対する全腫瘍遺伝子パネルのBRCA遺伝子検査について新たな評価を行う。(※) BRCA1/2遺伝子検査 血液を採集とするもの 20,800点 	<p>遺伝カウンセリング</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 遺伝カウンセリング加算の対象検査にBRCA1/2遺伝子検査を追加 ➤ がん患者指導管理料の新設 (※)がん患者指導管理料 二 医師が遺伝子検査の必要性和について文書により説明を行った場合 3,000点
<p>手術</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 乳癌患者に対する対側の乳房切除術、卵巣・卵管切除術を評価 ➤ 卵巣癌患者に対する乳房切除術を評価 ※1乳癌患者、卵巣・卵管切除術等実施後に乳がん手術については、遺伝性乳癌卵巣癌症候群診療費に別添付の書類を提出し、手術費に別添付の書類を提出する。 	<p>フォローアップ</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 乳房切除術を選択しなかったものに対するフォローアップとして、乳房MRI加算を算定できるような要件を算定する。(※2等) 乳房の癌性腫瘍が疑われる患者に対して、手術後及び術式を決定するための乳房MRI検査を必要とする。乳房MRI検査に代えて乳房超音波検査及び乳房マンモグラフィ検査を使用して乳房を管理した場合には算定しない。

遺伝性乳癌卵巣癌症候群の評価のイメージ

厚生労働省保険局医務課 令和2年度診療報酬改定の概要(技術的事項) 令和2年3月5日版 より引用

BRCA遺伝子変異によって起こる細胞内の変化



中外製薬株式会社 HPより引用
<https://chugai-pharm.jp/pr/npr/1/info/biomarker/brca/> 2021/12/27

ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害薬

図 糖鎖組み換え修復機構に対するオラパリブ薬剤療法における作用



●オラパリブの作用機序
 オラパリブはPARPの強力な阻害剤である。PARPを阻害することによって一本鎖切断を担う塩基除去修復が働くのを防ぐ(①)。修復されないDNAの一本鎖切断は、DNA複製の過程で二本鎖切断に至る(②)。糖鎖組み換えができない細胞種では、二本鎖切断を修復できずに細胞死に至る(③)。

医薬品インタビューフォームより引用

- ・ オラパリブ:リムパーザ®
- ・ ニラパリブ:セジューラ®

がんゲノム医療で注目されている職種



認定遺伝カウンセラー



臨床検査技師(病理)

あれ!?

薬剤師は、がんゲノム医療で何を
 してるの!?



本日の内容

- がんとがん治療について
- がんゲノム医療とは
- がんゲノム医療における薬剤師の関わりについて
- 今後のがん治療について(私見等)

人材の教育・育成

学年	コース	修業年限	修業内容	卒業・修了 (卒業後)
1年次	基礎医療コース	1年	がんの発生機構、診断、治療に関する基礎知識、がんゲノム医療の意義、がんゲノム医療の現状、がんゲノム医療の課題、がんゲノム医療の展望、がんゲノム医療の倫理、がんゲノム医療の法規制	【がんゲノム医療】 がんゲノム医療の意義、がんゲノム医療の現状、がんゲノム医療の課題、がんゲノム医療の展望、がんゲノム医療の倫理、がんゲノム医療の法規制
2年次	がんゲノム医療連携コース	2年	がんゲノム医療連携コースの意義、がんゲノム医療連携コースの役割、がんゲノム医療連携コースの運営、がんゲノム医療連携コースの評価、がんゲノム医療連携コースの発展	【がんゲノム医療連携コース】 がんゲノム医療連携コースの意義、がんゲノム医療連携コースの役割、がんゲノム医療連携コースの運営、がんゲノム医療連携コースの評価、がんゲノム医療連携コースの発展
3年次	がんゲノム医療連携コース	3年	がんゲノム医療連携コースの意義、がんゲノム医療連携コースの役割、がんゲノム医療連携コースの運営、がんゲノム医療連携コースの評価、がんゲノム医療連携コースの発展	【がんゲノム医療連携コース】 がんゲノム医療連携コースの意義、がんゲノム医療連携コースの役割、がんゲノム医療連携コースの運営、がんゲノム医療連携コースの評価、がんゲノム医療連携コースの発展
4年次	がんゲノム医療連携コース	4年	がんゲノム医療連携コースの意義、がんゲノム医療連携コースの役割、がんゲノム医療連携コースの運営、がんゲノム医療連携コースの評価、がんゲノム医療連携コースの発展	【がんゲノム医療連携コース】 がんゲノム医療連携コースの意義、がんゲノム医療連携コースの役割、がんゲノム医療連携コースの運営、がんゲノム医療連携コースの評価、がんゲノム医療連携コースの発展

23

第4回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議
令和3年3月5日 資料1 より引用

**がんゲノム医療
がんゲノム医療コーディネーター養成**

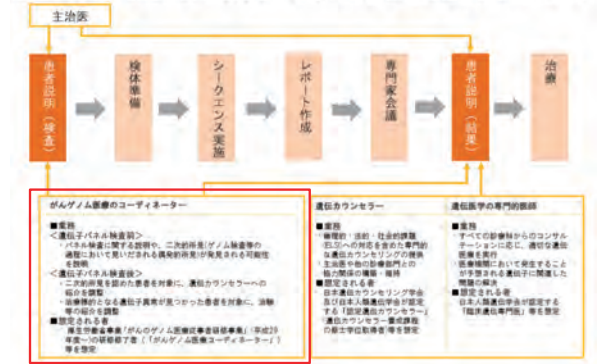
対象

がんゲノム医療中核拠点病院
がんゲノム医療連携病院
がんゲノム医療拠点病院 及び
それ以外のがん診療連携拠点病院
小児がん拠点病院等に勤務する

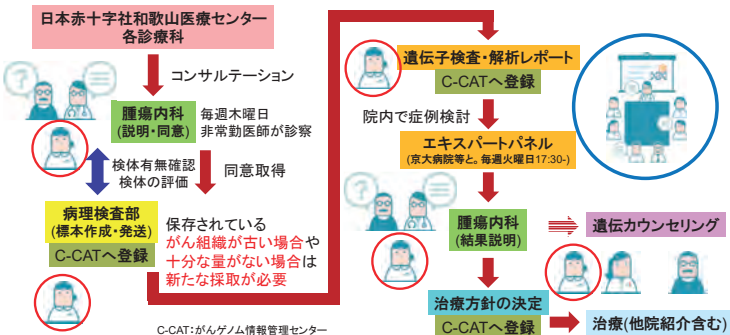
- 看護師
- 薬剤師
- 臨床検査技師
- 遺伝カウンセラー

<http://www.jsmcoct.jp/coordinator.html>

遺伝子パネル検査に関するカウンセリングに係る職種の業務について



当センターにおけるがんゲノム医療の流れ



エキスパートパネル

- 主治医より症例提示
- ① 患者背景(年齢、臨床診断、病理組織診断、既往歴、家族歴、現病歴等)
- ② 画像
- ③ 遺伝子パネル検査の結果、治療候補薬の有無
- ④ 国内治験・臨床試験の情報
- ⑤ Secondary findings
- ⑥ 考察(文献的考察を加えて)
- ⑦ 結果の要約(国内承認薬剤、国内治験、Secondary findings等、自施設でのカンファレンス結果)



- 参加病院
- 京都大学医学部附属病院
 - 福井大学医学部附属病院
 - 滋賀県立総合病院
 - 京都桂病院
 - 京都第二赤十字病院
 - 京都府立病院
 - 大阪医科大学附属病院
 - 関西医科大学附属病院
 - 天理大学附属病院
 - 愛媛大学医学部附属病院
 - 日本赤十字社和歌山医療センター
 - 滋賀医科大学附属病院
 - 京都府立病院
 - 京都第一赤十字病院
 - 京都第二赤十字病院
 - 大阪赤十字病院
 - 神戸市立医療センター中央市民病院
 - 和歌山県立医科大学附属病院
 - 佐賀大学医学部附属病院

エキスパートパネルの構成員

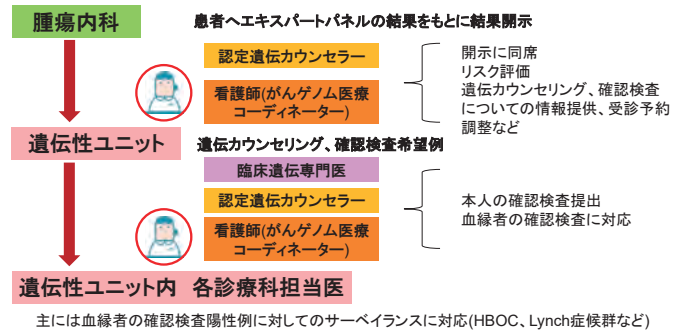
がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院

- がん薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有する診療領域の異なる常勤の医師が複数名含まれている。
- 遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師が1名以上含まれている。
- 遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者が1名以上含まれている。
- 病理学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師が複数名含まれている。
- 分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家が1名以上含まれている。
- 自施設で遺伝子パネル検査を実施する施設については、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析等に必要バイオインフォマティクスに関する十分な知識を有する専門家が1名以上含まれていること。
- 小児がん症例を検討する場合には、小児がんに関する専門的な知識を有し、かつエキスパートパネルに参加したことがある者が1名以上含まれていること。
- 対象患者の主治医又は当該主治医に代わる医師が参加すること。

がんゲノム医療連携病院

- エキスパートパネルが開催される際には、がんゲノム医療連携病院の主治医又は当該主治医に代わる医師が参加し、示された内容について、患者に説明できる体制が整備されていること

二次的所見(SF/PGPV)が認められた場合の流れ



当センターにおけるがんゲノム医療コーディネーターの役割分担

がんゲノム申し込み→患者説明→検体提出

看護師 ... 説明への同席、補足説明。C-CATへの入力テンプレート作成を主治医へ依頼。

臨床検査技師 ... C-CAT登録、中外ポータルサイトに依頼入力、伝票作成。テンプレートをもとにC-CAT入力、主治医にエキスパートパネル用の病歴、画像スライド作成依頼。

結果返却後→エキスパートパネルの準備、実施→開示

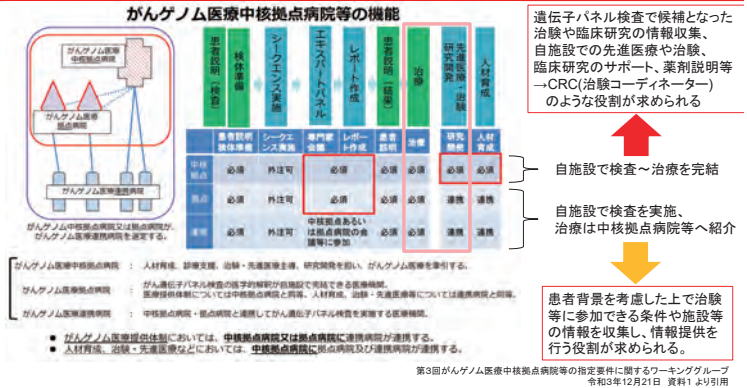
臨床検査技師 ... 結果のアップロード、電子カルテへの取り込み。

薬剤師 ... レポートをもとに有効性が期待できる薬剤及び候補となった治療・臨床研究について調査。

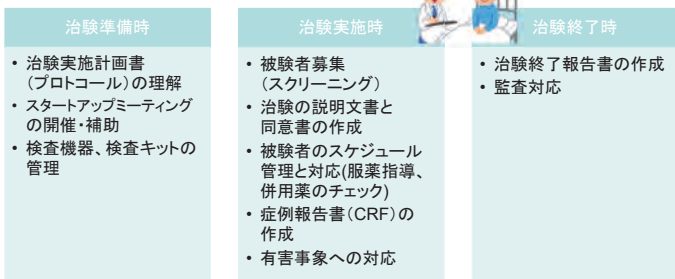
認定遺伝カウンセラー ... 二次的所見についての評価。

看護師 ... 結果説明の日程調整、開示時同席、補足説明。必要時遺伝カウンセリング調整。

薬剤師に求められる役割は？



治験業務

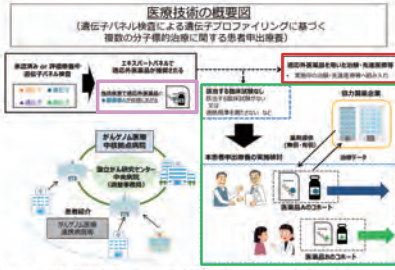


がんゲノム医療における私(連携病院の薬剤師)のお仕事は...

- ① 解析レポートによって臨床的に有効性が期待できる候補となった薬剤に関する情報提供
- ② 解析レポートによって候補となった治療・臨床研究の登録状況、登録基準、実施施設等についての情報提供



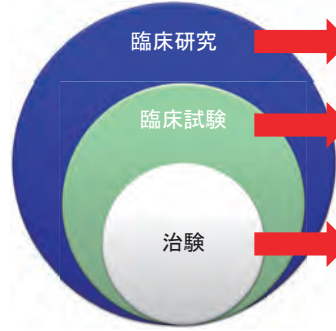
がんゲノム医療の出口(治療)



- 1. 自費診療(自由診療)**
高額な薬剤を用いる可能性が高いため、実際は困難なことが多い。適応外使用となるため倫理的ハードルが高い。
- 2. 治験・臨床研究等**
遺伝子パネル検査結果、C-CATレポート、エキスパートパネルの結果をもとに参加可能か検討。
- 3. 患者申出療養制度**
NCCH1901: 遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養。

※ 国立がん研究センター中央病院が全国の拠点病院と協力し、がんゲノム医療中核拠点病院としてがんゲノム医療の推進を図っています。
※ 国立がん研究センター中央病院が全国の拠点病院と協力し、がんゲノム医療中核拠点病院としてがんゲノム医療の推進を図っています。
※ 国立がん研究センター中央病院が全国の拠点病院と協力し、がんゲノム医療中核拠点病院としてがんゲノム医療の推進を図っています。

臨床研究、臨床試験、治験とは



- 臨床研究** → ヒトを対象に行われる医学研究
 - 製薬企業から資金の提供を受けて行われる臨床研究
 - 国内で(未承認)あるいは(適応外)の、医薬品等を用いて行われる臨床研究
 - **特定臨床研究**
- 臨床試験** → 臨床研究のうち、安全性・有効性を評価する目的で行われるもの
- 治験** → 臨床試験のうち、国(厚生労働省)から承認を得る目的で行われるもの
 - 企業治験
 - 医師主導治験

抗がん薬の治験

	第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅲ相
主な目的	MTD推定、RD決定 Proof of concept バイオマーカー	特定がんでの腫瘍縮小効果の推定と安全性評価	新治療を現在の標準治療と比較して、新しい標準治療を決定
デザイン	3例コホート (フィボナッチ変法) CRMなど	一段階デザイン 二段階デザイン ランダム化第Ⅱ相	優越性試験 非劣勢試験
代表的なプライマリエンドポイント	有害事象 (DLTの有無)	奏効割合(率)	生存期間
参加施設	単施設(専門病院)	多施設(専門病院)	多施設 (専門病院・一般病院)
患者数	10~20人	40~100人	200~数千人

安藤雄一ら Jpn J Clin Pharmacol Ther 2016; 47(2):68-73 より引用・改変

検査結果: 解析レポート(例: Foundation one)

https://chuagai-pharm.jp/content/dam/chuagai/product/1116cdv/report-fullmock/00c/F1CDx-Report-Fullmock.pdf より引用・改変 2021/04/29

解析レポート(例:C-CATレポート)

https://www.ncc.go.jp/dpc_cat/jitsumushya/020/pdf/C-CAT_sample_20210326_Ver2.5NQP.pdf より引用・改変 2021/04/29

国内の治験情報の収集

- Clinical Trials.gov**
ClinicalTrials.gov
https://clinicaltrials.gov/ 2021/04/29
- 臨床研究情報ポータルサイト**
臨床研究情報ポータルサイト
https://rctportal.nih.go.jp/e/ 2021/04/29
- Japan Registry of Clinical Trials (JRCT)**
JRCT
https://jrct.nih.go.jp/ 2021/04/29
- iyaku Search**
iyaku Search
https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/Search.jsp 2021/04/29

治験情報収集時の問題点

- ・ **レポートの内容が必ずしも最新の情報ではない**
 - 登録状況が「募集中」となっているにもかかわらず登録が終了している。
 - 複数の癌種が対象となる場合、一部の癌種では登録が終了している。
 - レポートには記載のない実施施設が候補となる。
- ・ **レポートに記載されている治験情報が明らかに対象外**
 - 1st lineや、neoadjuvantとしての治験情報が候補として記載される。
 - 乳癌ではサブタイプが一致しない。
- ・ **公開されていない治験情報の存在**
 - 変異(mutation)と増幅(Amplification)の違いによる参加の可否。

候補となる治験が存在する場合はレポート等に記載された連絡先に連絡し、追加情報の提供を依頼する。

治験情報収集時の問題点

- ・ **Phase 1 試験の取り扱いについて**
 - エキスパートパネルでは、通常Phase1試験が積極的に推奨されることは少ない。
 - Phase 1試験については特許等の問題から非公開となっている情報も多く、情報収集が行いにくい。
- ・ **海外の治験・臨床試験の取り扱いについて**
 - 通常、日本人が海外の治験に参加することは非常にハードルが高い。
 - 日本国籍以外(外国籍)の方が日本で遺伝子パネル検査を行った際に、海外の治験・臨床試験の取り扱いをどうすれば良いか。
- ・ **いつまでフォローアップを行うか**
 - 検査実施時は治験候補なしでも、新たな治験等が開始される可能性も。

参加/除外基準における問題点

- ・ Performance Status → 0または1のことが多い(試験によって2まで可)
- ・ 予後予測 → 3ヶ月以上、6ヶ月以上等と規定される場合がある
- ・ 治療歴 → 同効薬を使用していると対象外となる場合がある。
- ・ 肝腎機能 → 規定内に保たれている(規定内とは...?)

標準治療を終了した患者さんが条件を満たすにはハードルが高い

- ・ 治験情報については機密事項も多く、治験実施施設に問い合わせても詳細な情報を得ることは困難(通常は治験依頼者が窓口となることが多いが、Guardant 360@レポートで連絡先として治験実施施設が記載されていた例)。
- ・ 地方の病院から治験/臨床研究を多く行っている都市部の病院への紹介する場合、少しでも情報を持った上で、患者の身体的、金銭的な負担を軽減したい。



患者申出療養制度とは

○本邦医療者を対象に、従来治療法として使用しにくい副作用の少ない治療薬や患者さんの思いに応えるため、患者さんからの申出を基盤とする形となればならぬと、将来的に保険適用につながるための「患者の権利を保護することを目的」としています。

○本制度は、国において安全性・有効性等を確認すること、保険収載に向けた実施計画の作成を臨床研究申請書に添付し、国において承認すること、及び実施状況等の報告を臨床研究申請書に添付することにより、保険診療中実施される中に行われます。

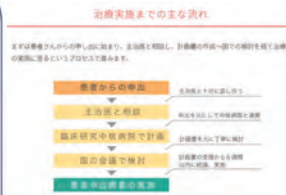
○患者申出療養として実施されることと認定される標準療法の類型と、それに近い対応は以下のとおりです。

- ① 国で承認されている標準療法の承認計画が承認された患者の患者に対する標準療法の使用
- ② 国で承認されている標準療法の承認計画が承認された患者の患者に対する標準療法の使用
- ③ 国で承認されている標準療法の承認計画が承認された患者の患者に対する標準療法の使用
- ④ 国で承認されている標準療法の承認計画が承認された患者の患者に対する標準療法の使用

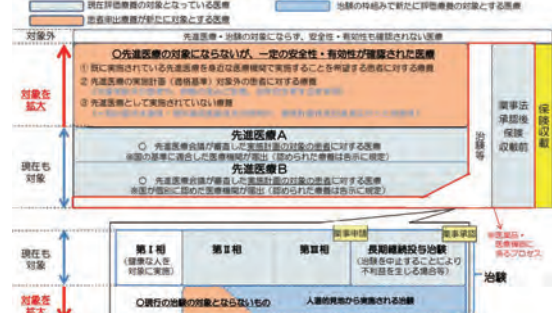
○患者申出療養として認められた標準療法の使用については、実施計画の承認を受けた患者から相談があった場合は、① 既存の承認計画を変更することによって対応を求めると② 新たな実施計画を作成することによって対応を求める場合があります。

○国外の臨床研究の形式で実施することが無い場合にも、実施計画の作成を求めることとしています。

○費用については、承認標準療法の承認計画の承認を受けた「患者申出療養」に係る費用は全額自己負担となります。「患者申出療養」以外の、一般の診療と共通する部分(診察・検査・投薬・入院料等)については保険が適用されます。



患者申出療養の対象となる医療のイメージ



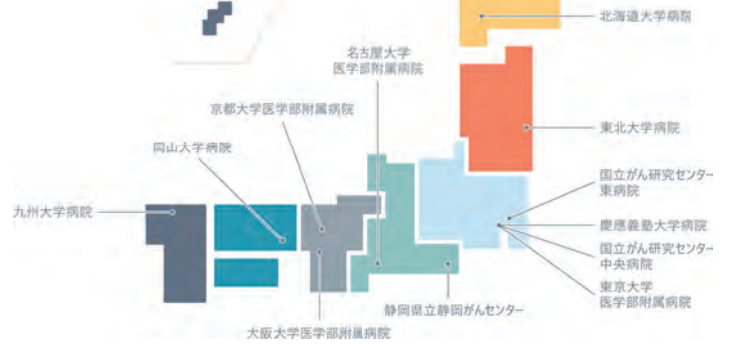
研究段階の医療にかかる費用負担

種類	研究段階の医療の費用 (研究のために行われる検査や試験期間中に使用される試験薬など)	患者負担なし [※]
(1) 企業診断	検査負担なし [※]	
(2) 新たな診断	検査負担なし [※]	
(3) 拡大診断	検査負担あり	
(4) 遺伝子検査	試験により患者負担あり	
(5) 先進医療A	患者負担あり	
(6) 先進医療B	試験により患者負担あり	
(7) 遺伝子・研究用医薬品試験 (先進医療Bおよび患者負担費を要す)	試験により患者負担あり	
(8) 患者申請治療	患者負担あり	

※試験期間中、また新たな検査にかかる費用については患者負担となります。試験期間中にかかる薬剤費は患者負担（保険適用外の薬剤など）については患者負担となります。

国立がん研究センターがん情報サービスHPより引用・改変
https://ganjoho.jp/med_prof/cancer_control/medical_treatment/ctct_details.html 2021/07/24

がんゲノム医療中核拠点病院（2021年12月時点）



NCCH1901 (受け皿試験) 医薬品リスト 2021年5月27日版

試験名	薬名	承認済医薬品	試験薬	試験種別	
第25回	抗がん剤	シタラビジン	シタラビジン 100mg	シタラビジン 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	フルオロウラシル	フルオロウラシル 500mg	フルオロウラシル 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
第26回	抗がん剤	シタラビジン	シタラビジン 100mg	シタラビジン 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	フルオロウラシル	フルオロウラシル 500mg	フルオロウラシル 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬
	抗がん剤	5-FU	5-FU 500mg	5-FU 200mg試験薬	試験薬

【実施期間】
2019/09/01～2028/08/31 予定
(追跡期間・解析期間を含む)

【研究の委託先】(2021年7月現在)

委託先	受託数
国立がん研究センター中央病院	30
国立がん研究センター東病院	18
国立がん研究センター西病院	27
国立がん研究センター南病院	15
国立がん研究センター北病院	11
国立がん研究センターがん対策研究センター	21
国立がん研究センターがん対策研究センター	28
国立がん研究センターがん対策研究センター	28
国立がん研究センターがん対策研究センター	12
国立がん研究センターがん対策研究センター	14
国立がん研究センターがん対策研究センター	8
国立がん研究センターがん対策研究センター	200

第25回、第26回患者申出委員会議 資料より引用・改変
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingyo/other-hoken_348199.html 2021/12/28

がん遺伝子パネル検査を活用する新たなスキームで行うことにより、希少な遺伝子異常を有する患者さんへの治療開発を推進することが期待される。

<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/RCT2031210043>

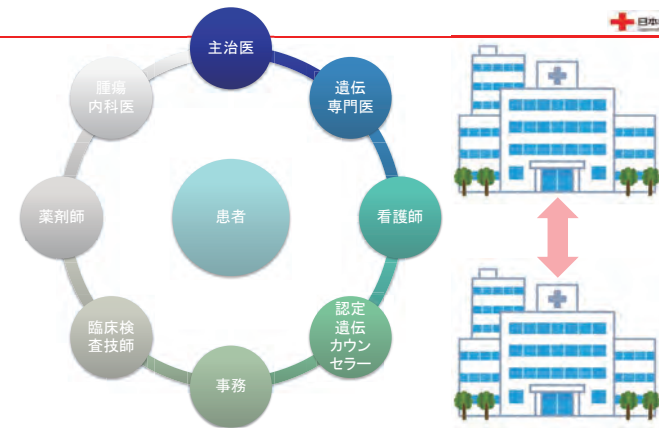
薬剤師の強み

- 患者申出療養制度による治療 } がんゲノム医療中核拠点病院
- 普段の副作用管理
- 原疾患による症状の管理
- 緊急時のプライマリケア } がんゲノム医療連携病院

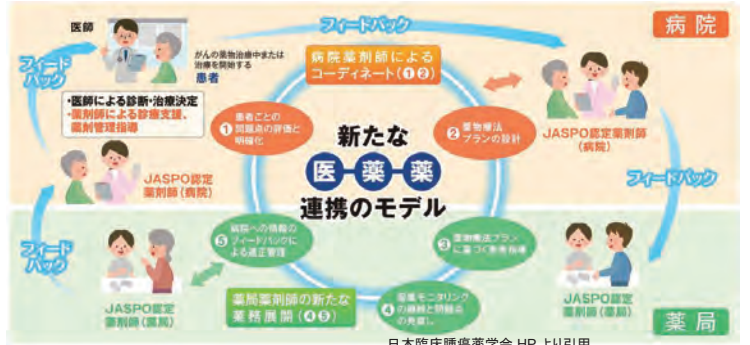
- 日常業務のなかで、複数の診療科において使用される薬剤についての知識(用法・用量、副作用、作用機序等)を有する。



- がんゲノム医療では、主治医が日常診療において使用する経験のない薬剤が使用されることがあり、臨床薬剤師が医師と共働して、薬物療法を実践していくことができる。



JASPO「外来がん治療認定薬剤師」の役割イメージ



日本臨床腫瘍薬学会 HP より引用
https://jaspo-oncology.org/apacc/certification/ 2021/01/05



専門医療機関連携薬局数
全数 74 (令和3年11月30日時点)

地域	数	地域	数	地域	数
北海道	3	東京都	7	徳島県	1
青森県	1	神奈川県	9	香川県	0
岩手県	1	新潟県	0	大分県	1
宮城県	4	山梨県	0	静岡県	3
秋田県	0	福島県	2	千葉県	0
山形県	2	茨城県	0	東京都	3
福島県	0	群馬県	1	東京都	0
茨城県	2	栃木県	1	東京都	0
栃木県	1	群馬県	0	東京都	0
群馬県	4	東京都	4	東京都	0
埼玉県	3	東京都	0	東京都	0
千葉県	4	東京都	0	東京都	0

厚生労働省 HP 薬局・薬剤師に関する情報 より引用
 【薬局の区分に係る専門性の認定を行う方法】
 ①薬局の区分：3/6

区分	専門性の名称	認定資格要件
一般診療薬局	臨床薬剤師(調剤)	令和3年6月30日
日本臨床薬学学会	臨床薬剤師(調剤)	令和3年6月30日
一般診療薬局	臨床薬剤師(調剤)	令和3年6月30日
日本臨床腫瘍薬学会	臨床薬剤師(調剤)	令和3年6月30日

がんゲノム医療で期待される薬剤師の役割

- 未承認・適応外となる抗がん薬の使用に関する管理・運用
- 遺伝子変異と抗がん薬の選択が正しいか確認→処方監査
- 感受性あるいは臓器移行性の観点から適切な分子標的治療薬の選択
- 遺伝カウンセリングを含む服薬指導時の適切なアドバイス

滋賀医科大学教授・医学部附属病院薬剤部長 寺田 智祐 氏
がんゲノム医療と薬剤師 医薬ジャーナル 54(2), 229-231 (2018)

本日の内容

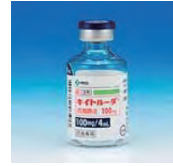
- 未承認・適応外使用の薬剤を使用時の服薬指導
→最新の抗がん薬に関する知識を身につけ、投与される薬について十分な情報提供
- 患者からの遺伝子変異と遺伝に関する質問に対して適切な情報提供
- 医師主導治験、先進医療による新薬開発
- 臨床研究の実施に関与
- CRCとしての治験参加や試験計画立案への参加
- がんとがん治療について
- がんゲノム医療とは
- がんゲノム医療における薬剤師の関わりについて
- 今後のがん治療について(私見等)

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課医療機器審査課監言 渡利彰浩 氏
がんゲノム医療の最近の動向について ファルマシア 55(4), 302-304 (2019)

がん種横断的適応を有する抗がん薬



臓器別のがん治療から、遺伝子変異に合わせたがん治療へ



【効能・効果】
がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)
<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/> 2019/12/05
<https://www.msdconnect.jp/medinfo/kytruda.html> 2019/12/05



【効能・効果】
NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/rozlytrek/roz_osimertinib.pdf 2019/12/05
https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/rozlytrek/roz_osimertinib.pdf 2019/12/05

「詳細は最新の添付文書をご覧ください」

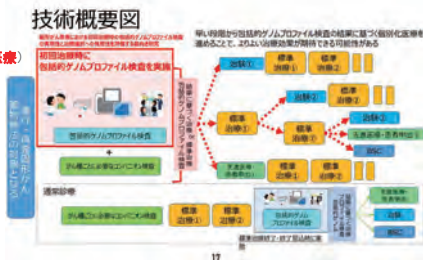
固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究

UMIN000040743

【NCCH1908】
Upfront NCCオンコパネル(先進医療)

国立研究開発法人
国立がん研究センター

・近い将来における
がん治療?



厚生労働省 第84回先進医療会議 別紙5 より引用
<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000603879.pdf> 2021/08/01

3	造血器腫瘍遺伝子パネル検査(仮称)(大塚製薬株式会社)	<p>① 本品は、造血器腫瘍において特徴的な遺伝子変異を検出するとともに、RNA を測定することで臨床的に重要な融合遺伝子の検出率を向上させている。また、造血器腫瘍に対して遺伝子プロファイリングを使用目的とした既承認の遺伝子パネル検査は事例が乏しく画期的である。</p> <p>② 造血器腫瘍は、固形がんに対して化学療法が奏効する割合が一般的に高いとされるが、依然として再発率は高く、予後不良となる症例も少なくなく、生命に重大な影響がある重要な疾患である。</p> <p>③ 網羅的な遺伝子変異プロファイルを取得することで、造血器腫瘍の診断、治療選択、予後予測に資する広範な情報が一度に取得できる。</p> <p>④ 国内での臨床試験を経て、世界に先駆けて日本で承認申請を行う予定である。</p>
---	-----------------------------	--

厚生労働省 先駆的医薬品指定制度 令和2年6月19日(金)別紙 指定品目より引用・改変
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11859.html 2021/08/03

・今後、造血器腫瘍に対する遺伝子パネル検査も?

がんゲノム医療 課題と対策について

【とりまとめの要点】

1. 保険診療下でがんゲノム医療の実施には各医療機関では多くの医療資源(人的リソースと時間)を投入しており、多くのコストがかかっていると同時に施設間格差もある。特に治療にアクセスした場合、治療に関わるコストは大きい。医療現場の負担とリスク増から継続しにくく、効率的かつ安全な運用ができるよう早急に運用の見直しと実施体制を改善すべきである(診療報酬の適正化)。このため、実態としては検査料と技術料に分けて請求できることが望ましい。算定できない実態や損失など、今後検討していく。治療への組み入れなど治療へつなげる割合は、施設間格差や地域格差があるため、実態データで病院毎(中核拠点、拠点、連携など)、地域の情報も分析・検討する必要がある。
2. 患者死亡時や他院入院時に算定できない問題を解決すべきである。
3. がんゲノム医療に携わる業務を整理し、適正な人材育成と実情にあった配置を早急に進めるべきである。
4. がんゲノム医療に関わる幅広い業務を整理し、適正な人材育成と配置のために予算措置や保険算定上の措置が望まれる。このため、既存の教育事業の資材共有や、非医療職も含めた教育機会の設置なども含めた、一元的な教育システムの構築が重要である。
5. がんゲノム医療実施後の実態調査については「厚生労働省 瀬戸班(東京大学)と連携することになった。がんゲノム医療の実態調査研究に関して、瀬戸班連携して調査を行うことについて検討を進める。

第4回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議(令和3年3月5日)資料より引用

保険診療下でのがんゲノム医療の課題に関する要望書

【保険診療下でのがんゲノム医療の課題に関する要望の概要】

日本臨床腫瘍学会は、以下の関連学会*と連名で令和4年度診療報酬改定に向けて、再評価に関する要望書を提出しております。その概要は以下の通りです。

1. がんゲノムプロファイリング検査の実施タイミングと対象において、標準治療終了後に限定せず、コンパニオン診断も含めて適切なタイミングに実施できるようにすること
2. 診療報酬の建て付けにおいて、検体提出時8,000点、結果説明時48,000点の算定タイミングを適切にし、コンパニオン診断としての使用時や患者死亡時などにおいて病院の負債にならないようにすること
3. 検体の管理と評価について、適切な医療技術に対する診療報酬を設定すること

令和3年12月27日 日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌学会 より引用



保険診療下でのがんゲノム医療の課題に関する要望書
令和3年12月27日 日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会 より引用

まとめ

- 遺伝子パネル検査を行うことで半数以上の患者において遺伝子変異が検出されるが、実際治療に結びつくのは約10-20%程度である。
- 実際に治療に結びついた場合であっても、治験・臨床研究を多く行っている都市部の病院(中核拠点病院や大学附属病院、がんセンター等)に紹介し、治験や臨床研究に参加するという流れが予測され、その場合、紹介後の患者状態を把握することが困難となる。
- 以前は国立がんセンター中央病院のみで実施されていたNCCH1901(患者申出療養)の実施設が中核拠点病院に拡大されたことで、地方からもアクセスしやすくなり、治療に繋がる可能性がある。

まとめ

- 患者/患者家族にとって最後の希望となっている場合も多い。検査の結果、自費診療のみが選択肢となった場合、効果の不確実性、副作用、高額な治療費用等、新たな苦悩を患者/患者家族に与える可能性がある。
- 新たな遺伝子パネル検査の開発が進んでおり、今後さらにはがんゲノム医療が広がる可能性がある。
- 今後、がんゲノム医療に関する知識や医療制度に関する知識は通常のがん診療においても必要となることが予測される。
- 中核拠点病院・拠点病院・連携病院、それぞれの立場により求められる役割は異なる。がんゲノム医療においては、メディカルスタッフだけでなく、事務スタッフを含めた多職種によるチーム医療が求められる。



<https://www.cancergenomenet.jp/>

<https://www.e-precisionmedicine.com/>

Take Home Message

- がんゲノム医療は、まだまだ発展途上で課題はあるものの、未来のがん医療を大きく変革させるポテンシャルを有しています。
- がんゲノム医療特有の専門用語や解釈、倫理的配慮等、初めて取り組むにはハードルが高い部分もありますが、薬剤師が関わる部分の本質は薬物療法であり、それはこれまで臨床の場で積んできた多くの癌種、抗がん薬及び支持療法に関する経験がベースとなっています。

Take Home Message

- 現時点で薬剤師が、実臨床で直接がんゲノム医療に積極的に関与できる部分は少ないかもしれませんが、未来のがん薬物治療への準備の段階であると思います。
- 患者さんにより効果的かつ安全な薬物療法を提供できるよう薬剤師がこれまで行ってきたことに加えて、新たに何ができるのか引き続き考えていく必要があると思います。
- 本日の内容が、がんゲノム医療に一歩足を踏み出すきっかけとなれば幸いです。