



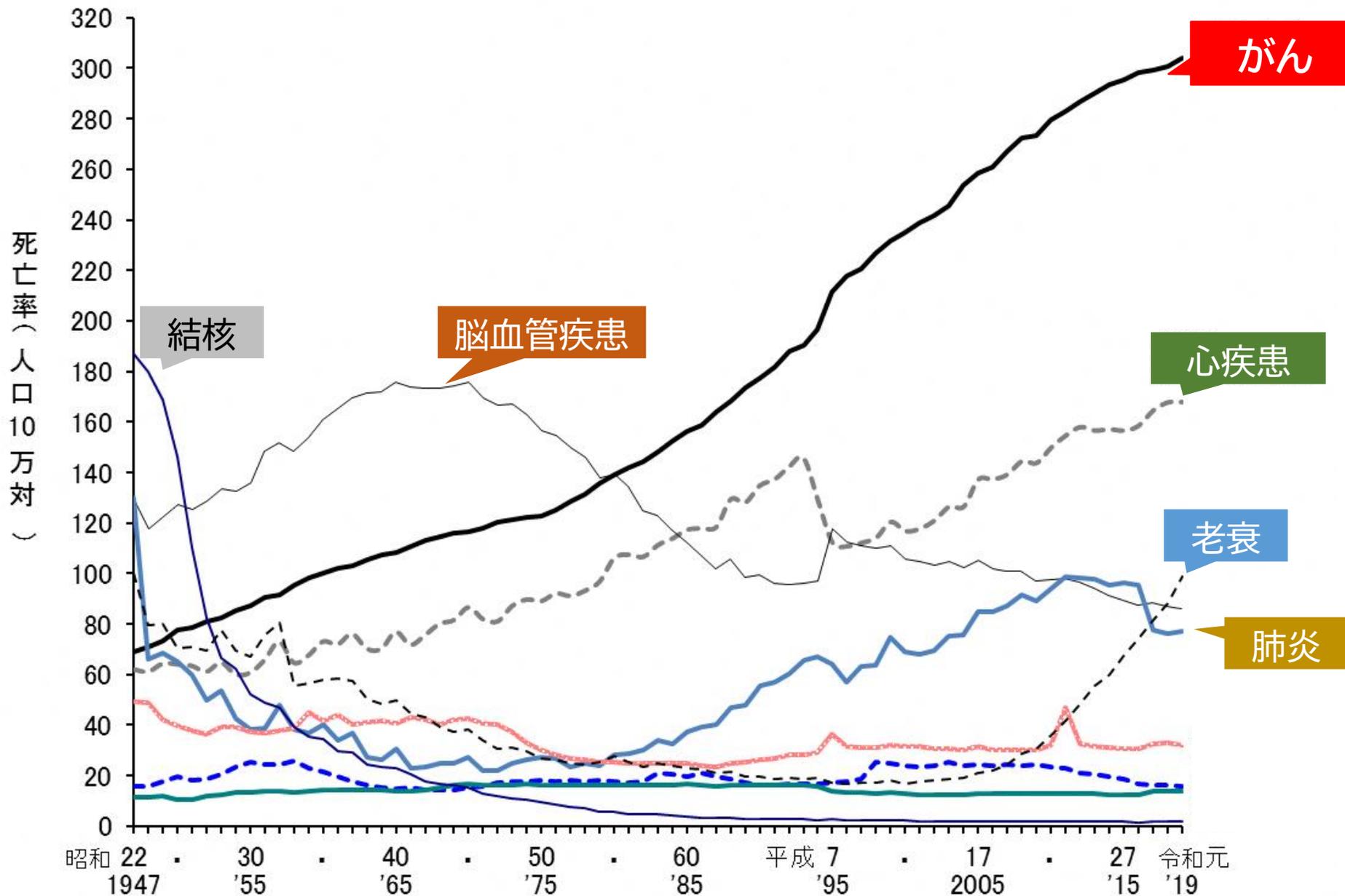
# 明治薬科大学

## 進歩する肺がんの薬物療法

～肺癌は個別化医療の最先端～

明治薬科大学 分析化学研究室  
准教授 鈴木俊宏

# 主な死因別にみた死亡率(人口10万対)の年次推移



# 最新がん統計

がん情報サービス

ganjoho.jp

## がん罹患数の順位(2019年)

	1位	2位	3位	4位	5位	
総数	大腸	肺	胃	乳房	前立腺	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸6位
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸5位
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸2位、直腸7位

## がん死亡数の順位(2020年)

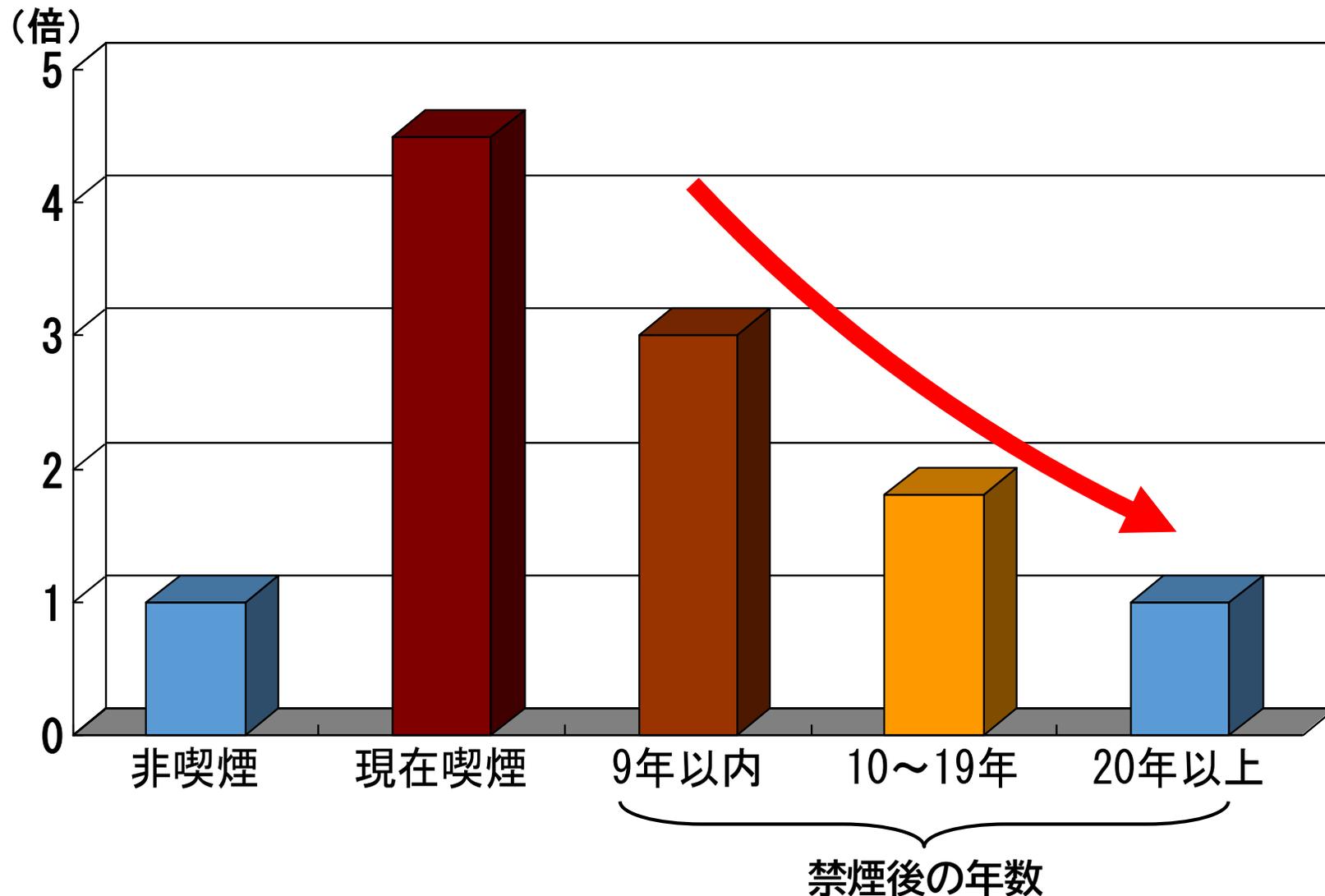
	1位	2位	3位	4位	5位	
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位
男性	肺	胃	大腸	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸10位

日本人が一生のうちのがんと診断される確率  
日本人ががんで死亡する確率は

2人に1人  
男性 4人に1人

女性6人に1人

# 禁煙による肺癌リスクの低下



喫煙者は非喫煙者の約5倍！！  
欧米では約10倍といわれている。

肺がんの高発年齢が50-60歳くらいなので、  
40歳までに禁煙すれば10年以上の禁煙期間が保てるので、肺がんのリスクは大幅に低減する。

# 喫煙指数(BI: Brinkman Index: **ブリンクマン指数**)

**(1日の喫煙本数) × (喫煙年数) = (喫煙指数)**

## 危険度ランク

- 400以上**肺癌**が発生しやすい状態
- 600以上**肺癌**の高度危険値
- 1000以上**喫煙者**の**喉頭癌**発症者平均値
- 1200以上**肺癌**に加え**喉頭癌**の危険性が激高

**\*\*本日の追記\*\***

40(50)代以上で、BIが400(500)以上の人は積極的に検診を受けましょう！



君たちの世代の禁煙に手遅れはありません

# 肺癌の検査と診断方法

- 問診
  - (呼吸器症状、転移の症状、体重減少、喫煙歴)
- 理学所見
  - (鎖骨リンパ節)
- 画像診断
  - 単純X線(胸部X線)
  - 胸部・上腹部CT(造影)
  - 脳MRI(造影)
  - PET/骨シンチ
- 病理検査
  - 喀痰細胞診
  - 気管支鏡検査、E-BUS(細胞診/組織診)
  - 経皮的針生検(CTガイド下)
- **バイオマーカー検査(非小細胞肺癌のみ)**
  - EGFR遺伝子変異・ALK融合遺伝子、ROS-1融合遺伝子
  - PD-L1タンパク質発現、BRAF

あなたの体には癌細胞があります！

癌かもしれない？から癌らしい...

何の病気か調べる

非小細胞か？小細胞か？細胞の顔つきがとても重要！

状態を把握して最適な治療を！化学療法決定にも重要

がんの進行状況の判断

治療方針決定

本日のキーワード

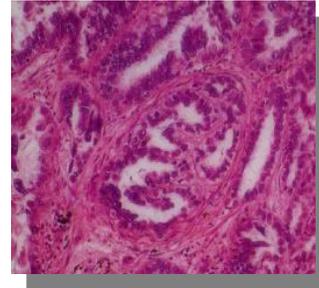
**肺癌の個別化医療 分子標的薬**

がんである確定診断

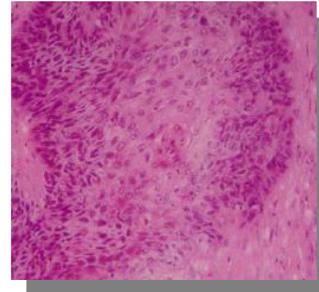
# 肺がんの分類 (顔つきで分ける)

## 非小細胞肺がん 85%

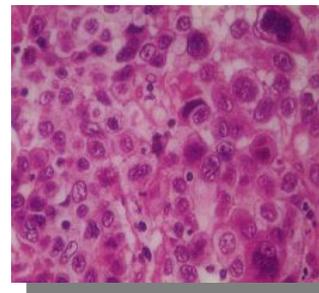
腺がん:50~60%,  
女性、非喫煙者に多い



扁平上皮がん:20~30%  
男性、喫煙者に多い



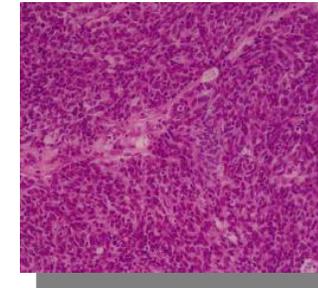
大細胞がん:5~10%



分子標的薬が効く癌が多い

## 小細胞肺がん 15%

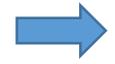
男性、喫煙者に多い



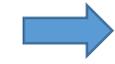
分子標的薬の効果あまり期待できない

# 肺癌の進行と治療

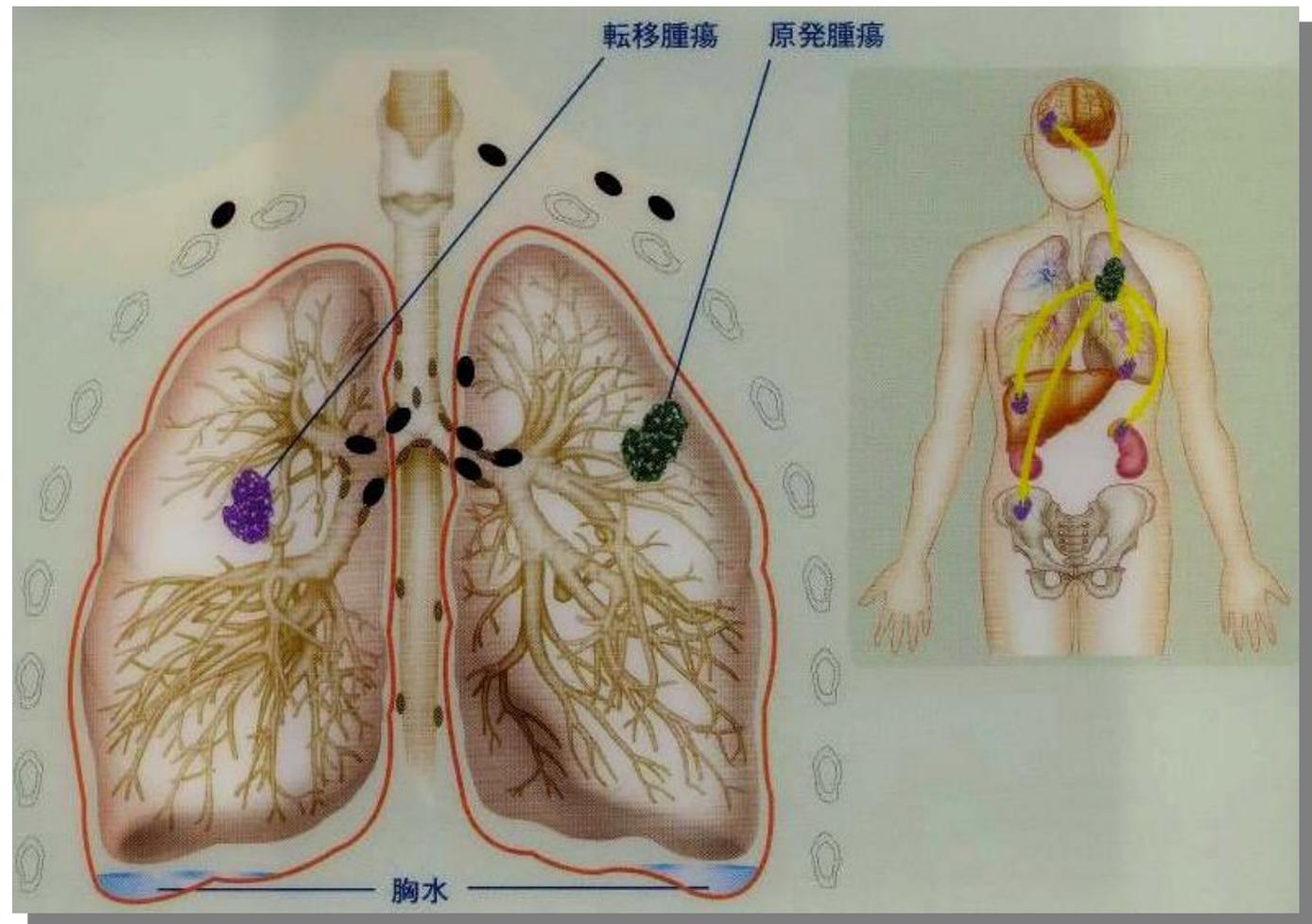
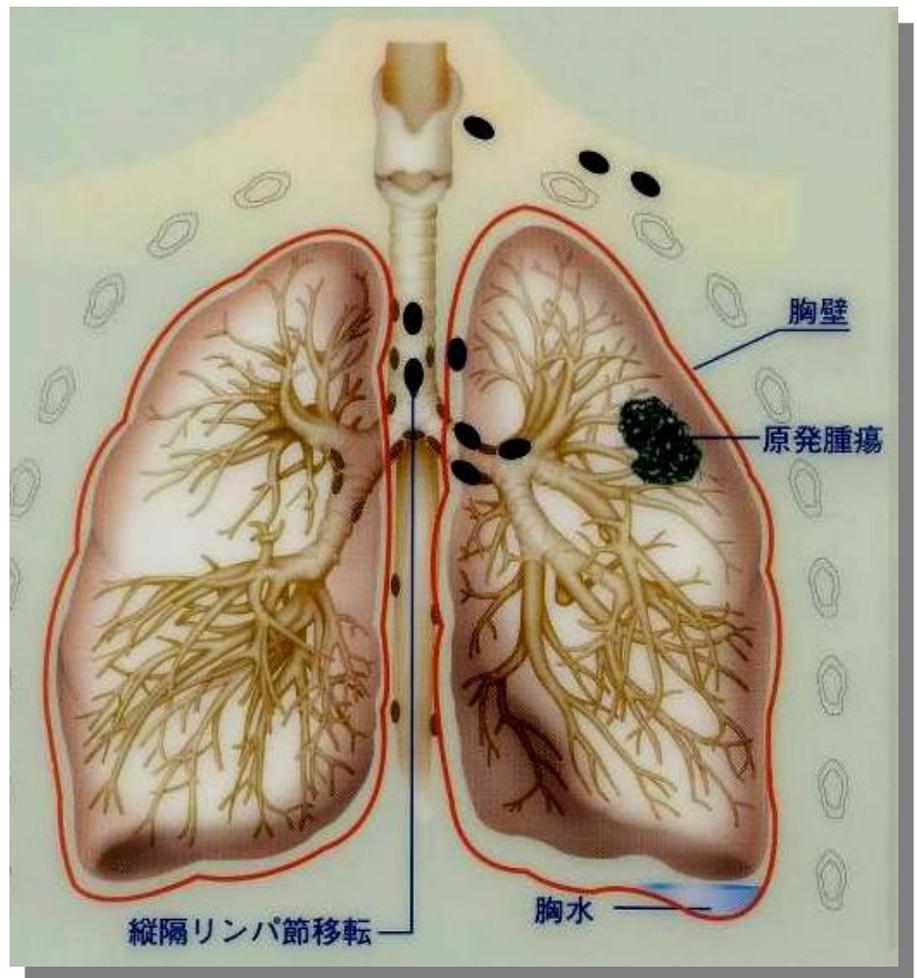
癌が局所に小さければ手術



放射線・化学療法の併用

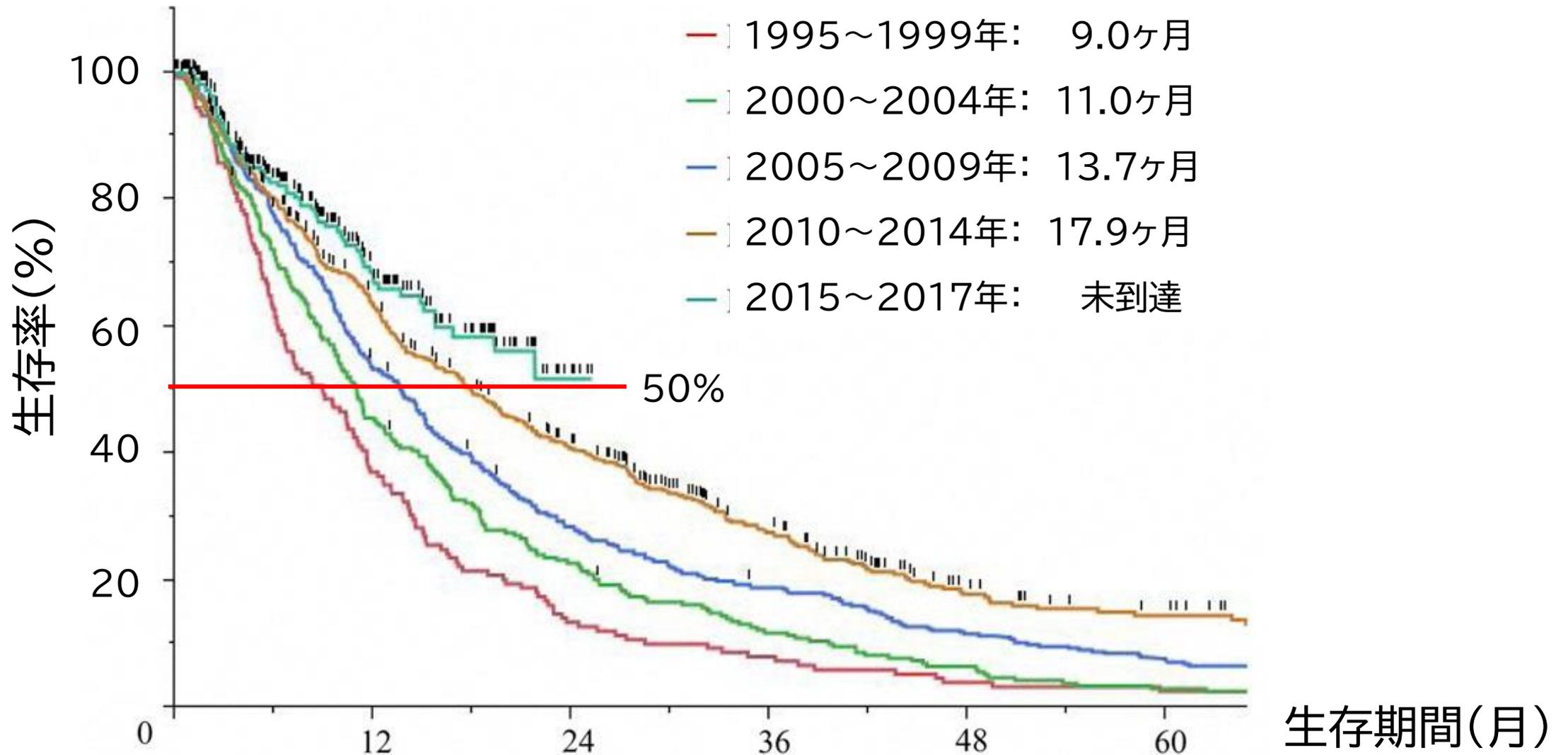


全身への効果も期待した化学療法

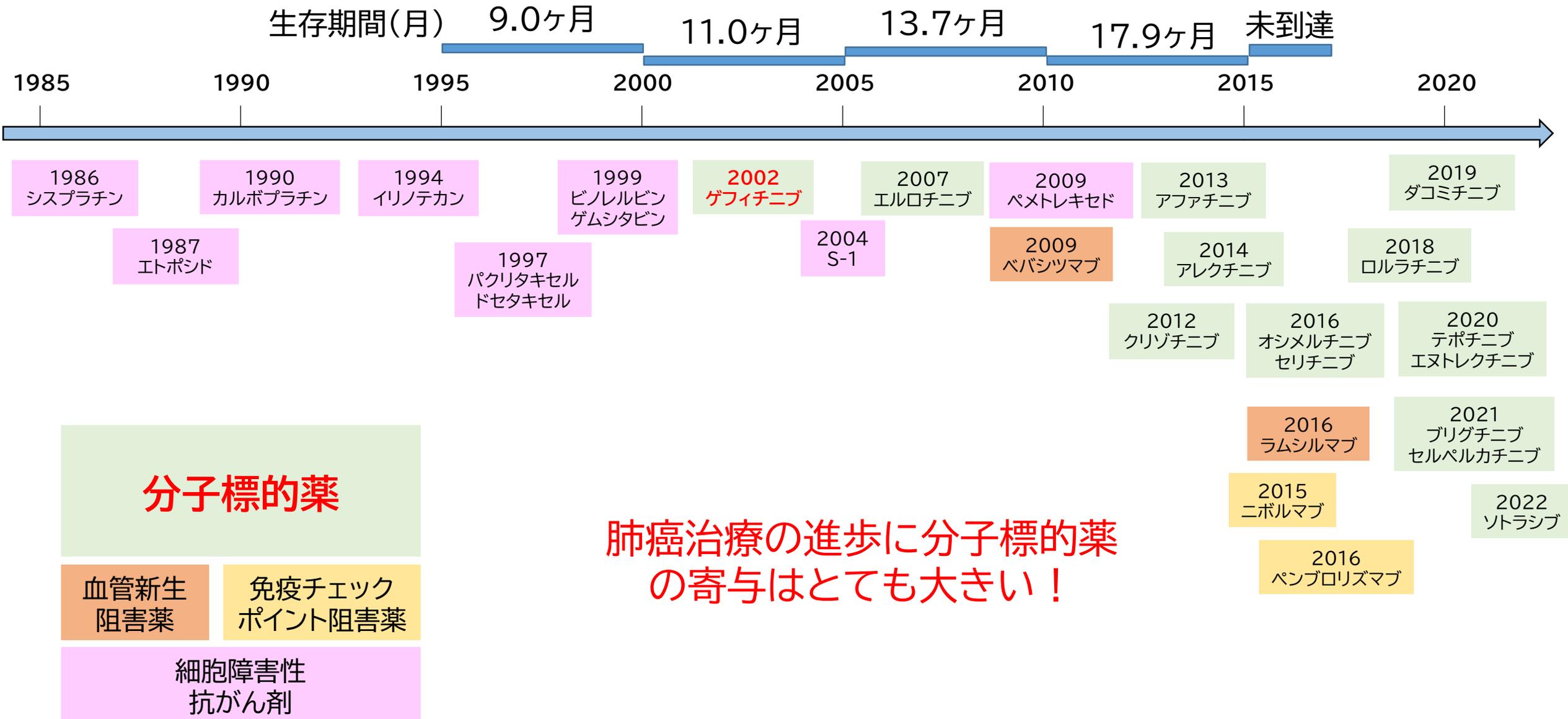


言うなれば、化学療法は癌治療の最後の砦

# この20年間におけるIV期非小細胞肺癌治療の進歩



# 非小細胞肺癌に効く治療薬の進歩と種類



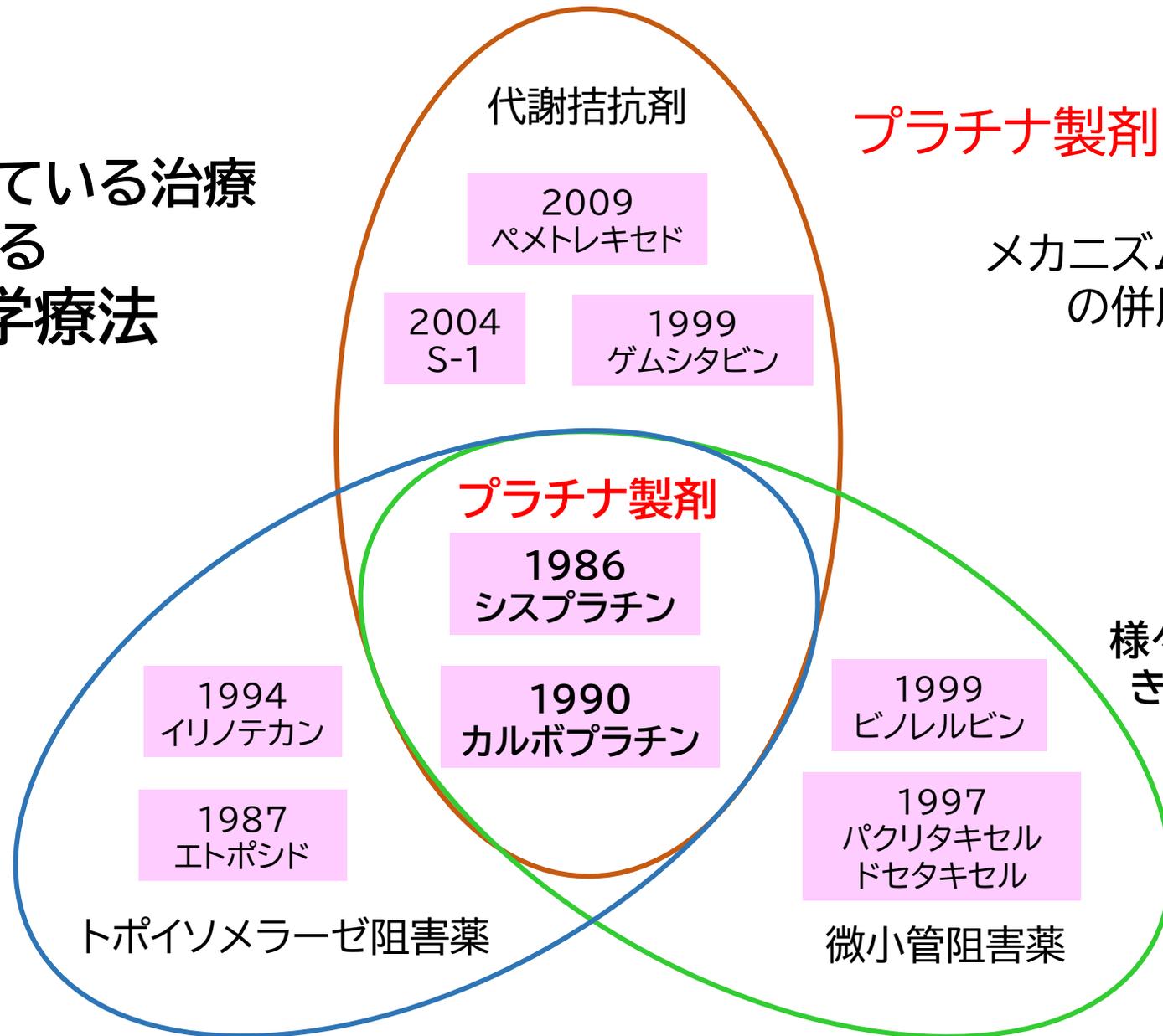
# 新しい治療がどんどん出てきた！！

- 細胞障害性抗がん剤
- 血管新生阻害薬
- 免疫チェックポイント阻害薬
- **分子標的薬** 近年めまぐるしい進歩

今日は、このお薬を  
中心にお話します。

# 細胞障害性抗がん剤の併用化学療法

古くから使われている治療  
いわゆる  
がんの化学療法



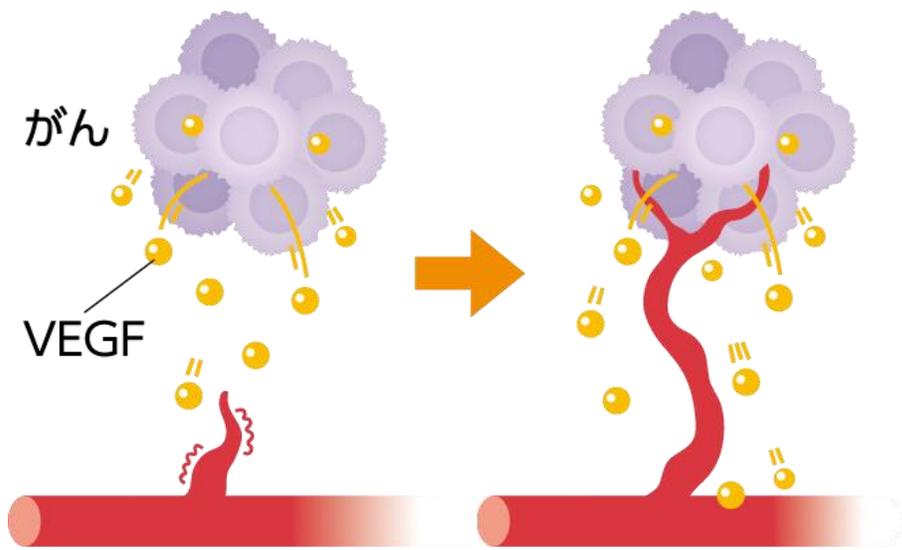
プラチナ製剤 + その他の薬

メカニズムが異なる薬  
の併用が基本

様々な抗癌剤の効果が期待できない場合、最後はこの治療に頼らざるおえない。

いわば、本当に最後の砦

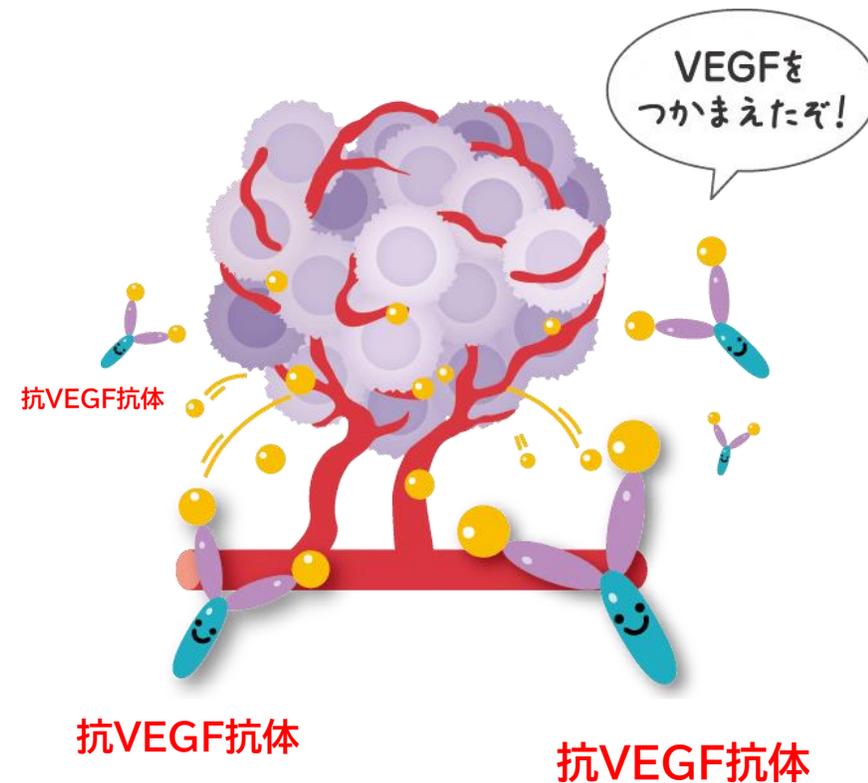
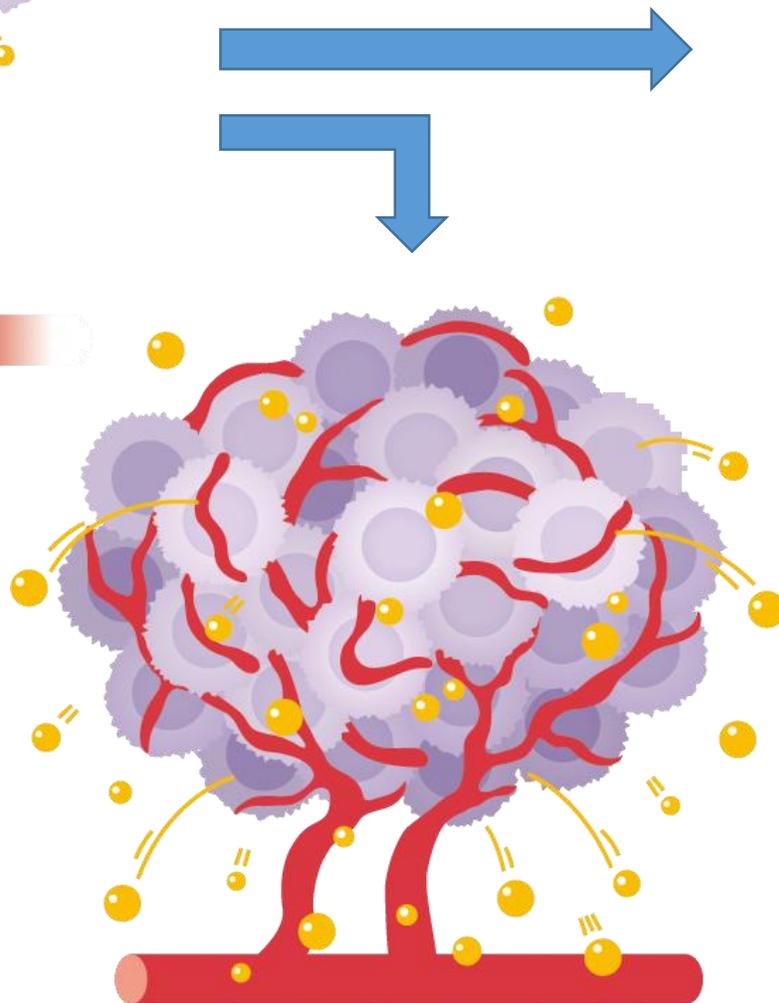
# 血管新生阻害薬の働き



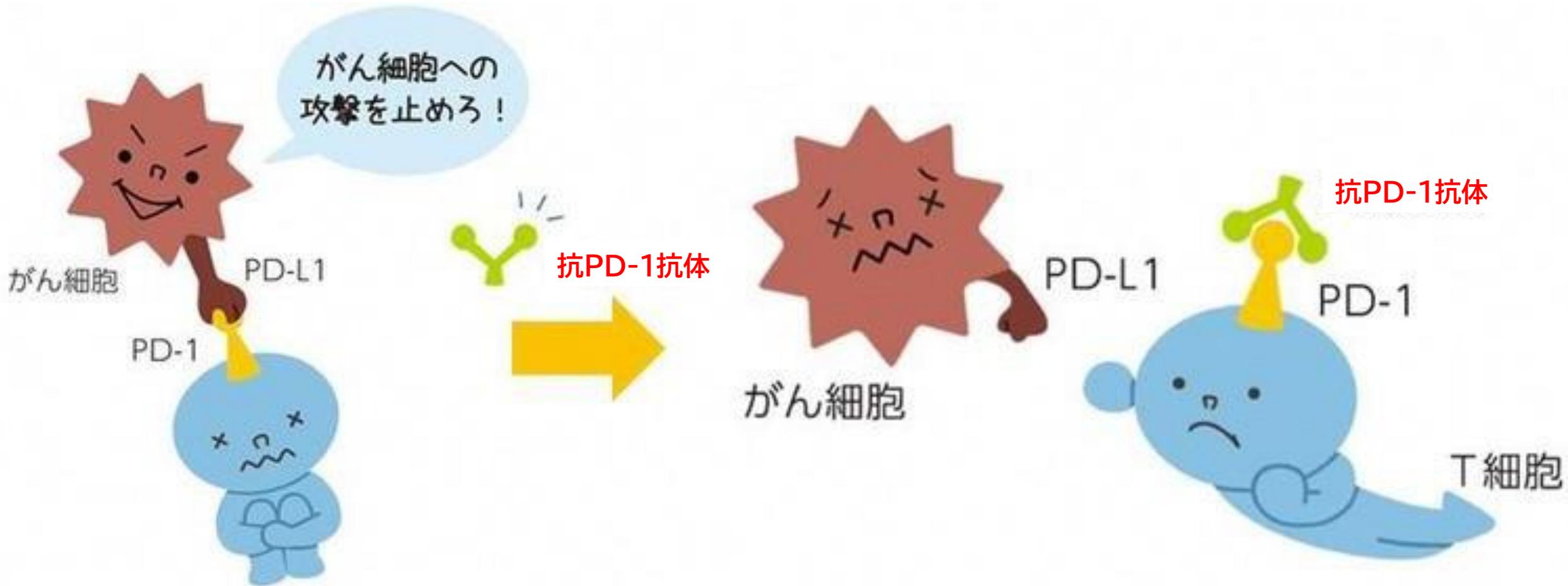
血管

VEGF(血管内皮増殖因子)  
これが新しい血管を作らせる

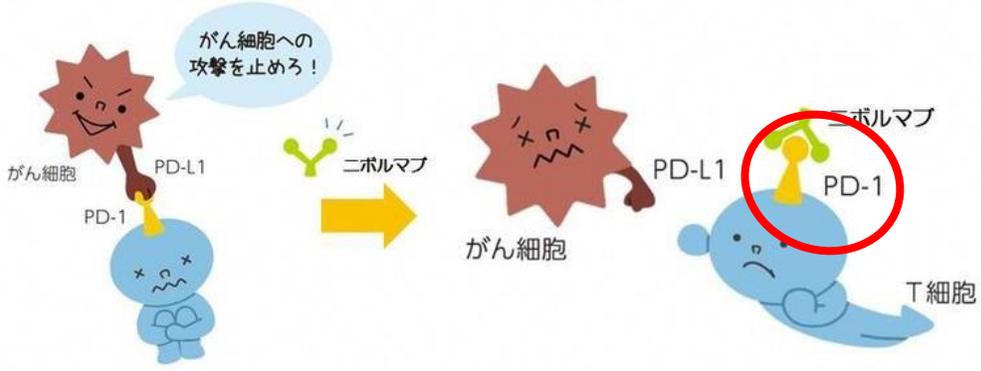
癌は、血管がないと大きくなれない。



# 免疫チェックポイント阻害薬の働き

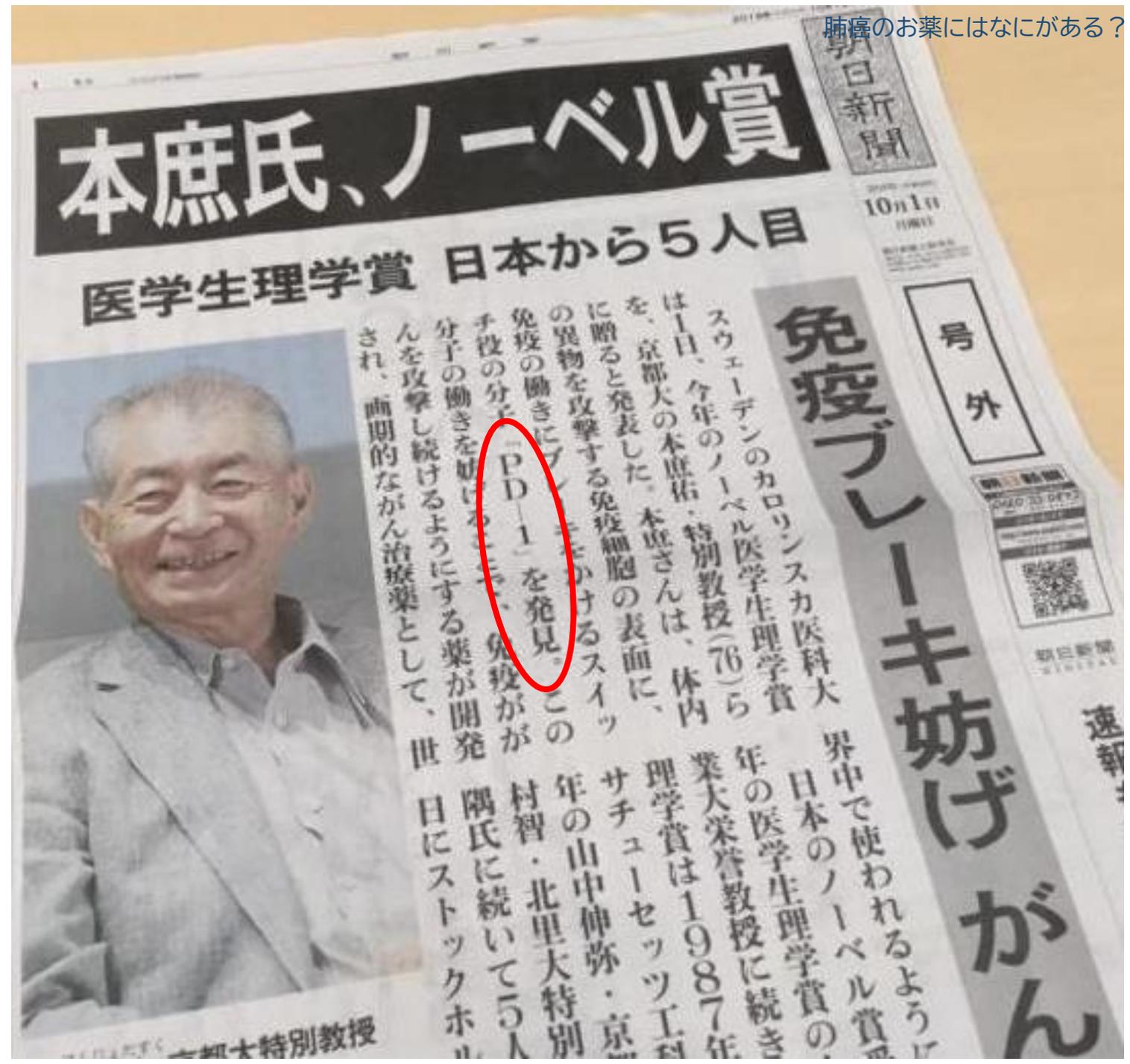


# この発見から薬が生まれた



医療の進歩にとって基礎研究はとても大切です。

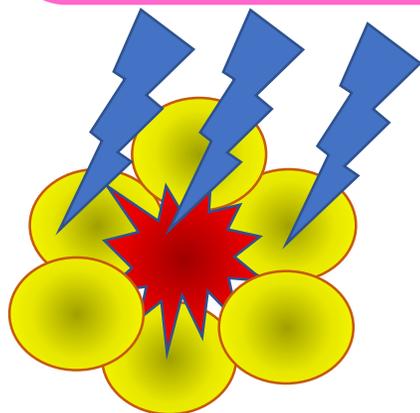
本庶佑先生 2018年  
ノーベル医学生理学賞 受賞  
朝日新聞 号外より



# 分子標的薬とは

～癌細胞が持っている標的を狙って攻撃する～

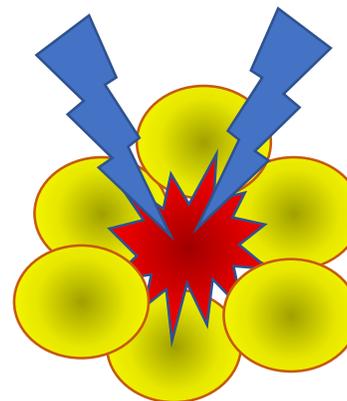
細胞障害性  
抗がん剤



増殖の速い癌細胞によく効くが、  
正常細胞にもダメージを与える。

絨毯爆撃

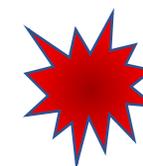
分子標的薬



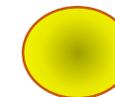
癌細胞特異的に攻撃する。  
正常細胞への影響が少ない。

ピンポイント攻撃

特定のターゲットをもった  
癌細胞を攻撃する



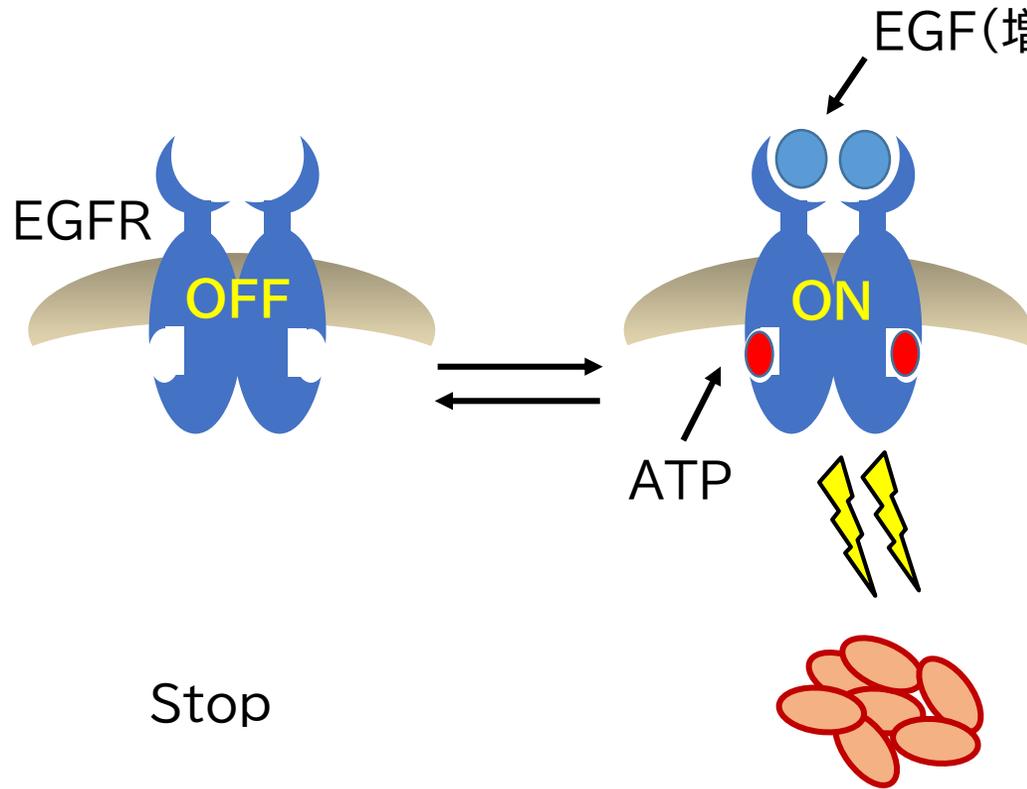
癌細胞



正常細胞

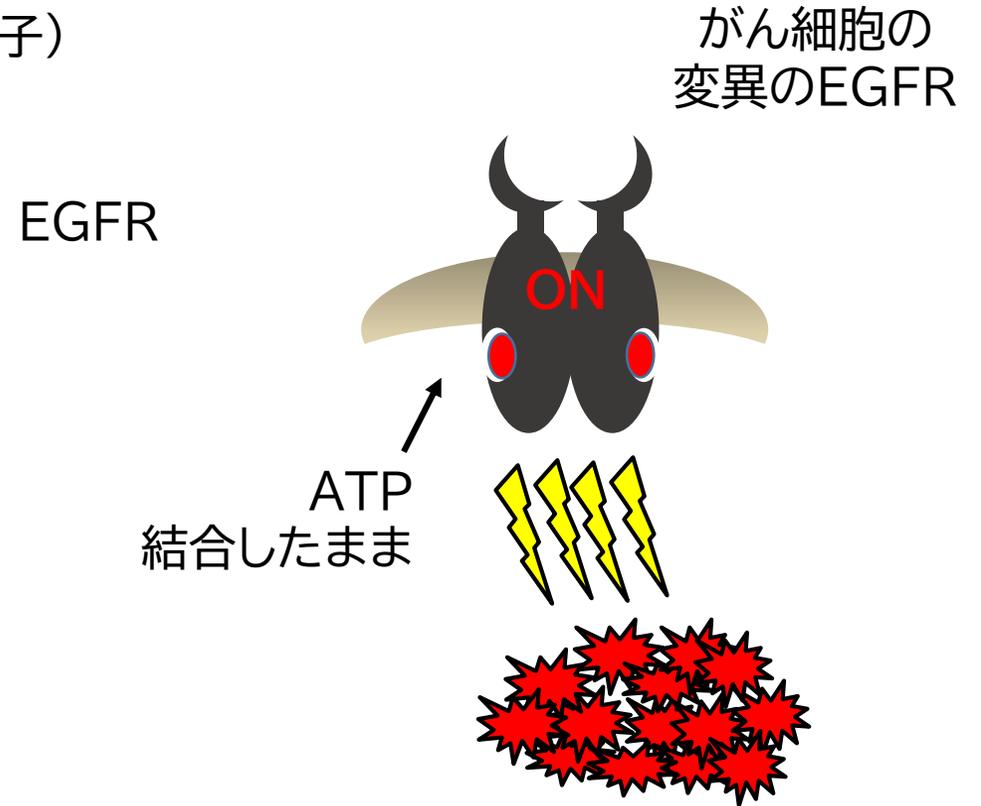
# 分子標的の例 EGFR遺伝子変異

正常なEGFR(増殖因子受容体)



EGFが結合することでスイッチが入る。  
細胞の増殖のON、OFFが調節できる。

ドライバー変異

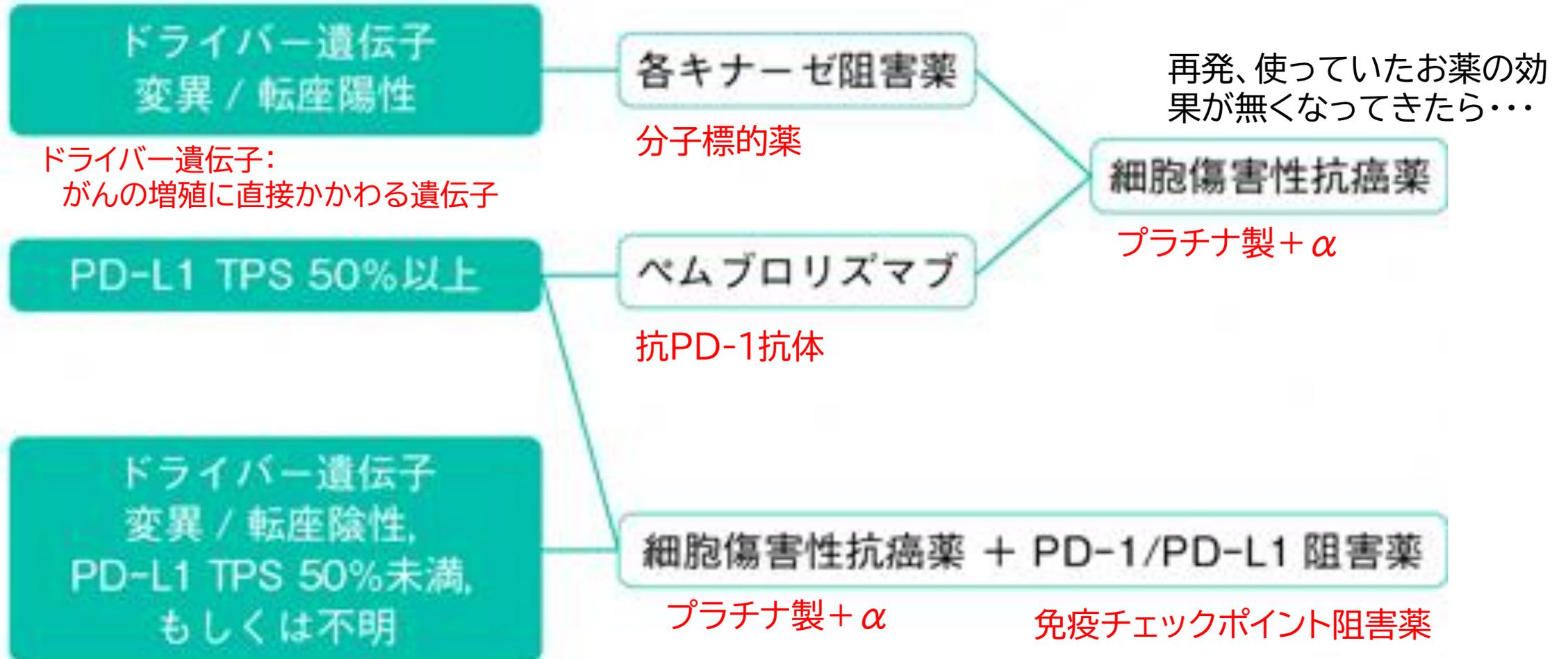


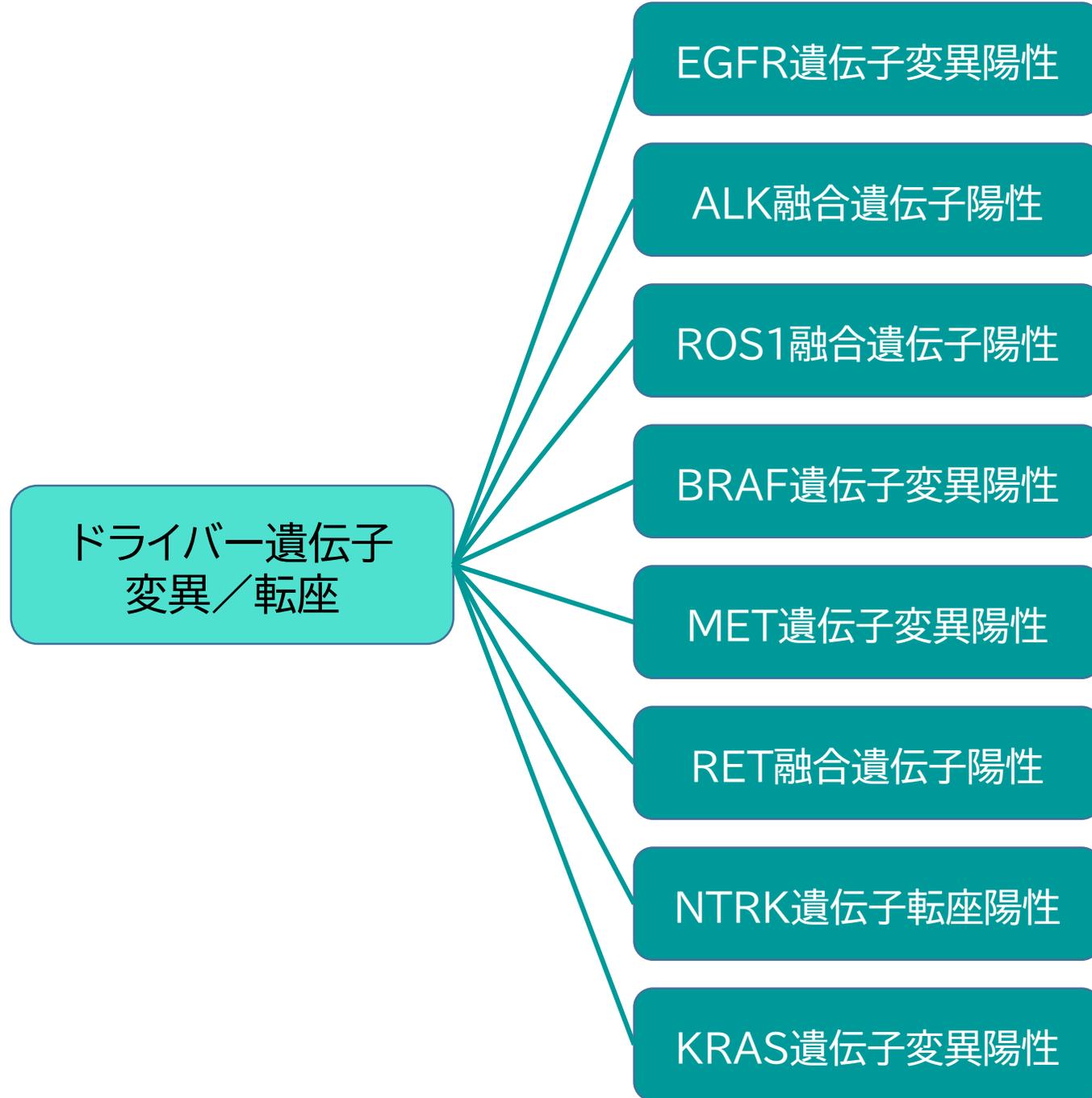
スイッチONになりっぱなし。  
細胞が増殖し続ける。これが癌



# IV期非小細胞肺癌の治療方針 肺癌学会のガイドライン2021

誰でも分子標的薬の効果が期待出来るわけではありません。





## 沢山のドライバー変異 が見つかってきた

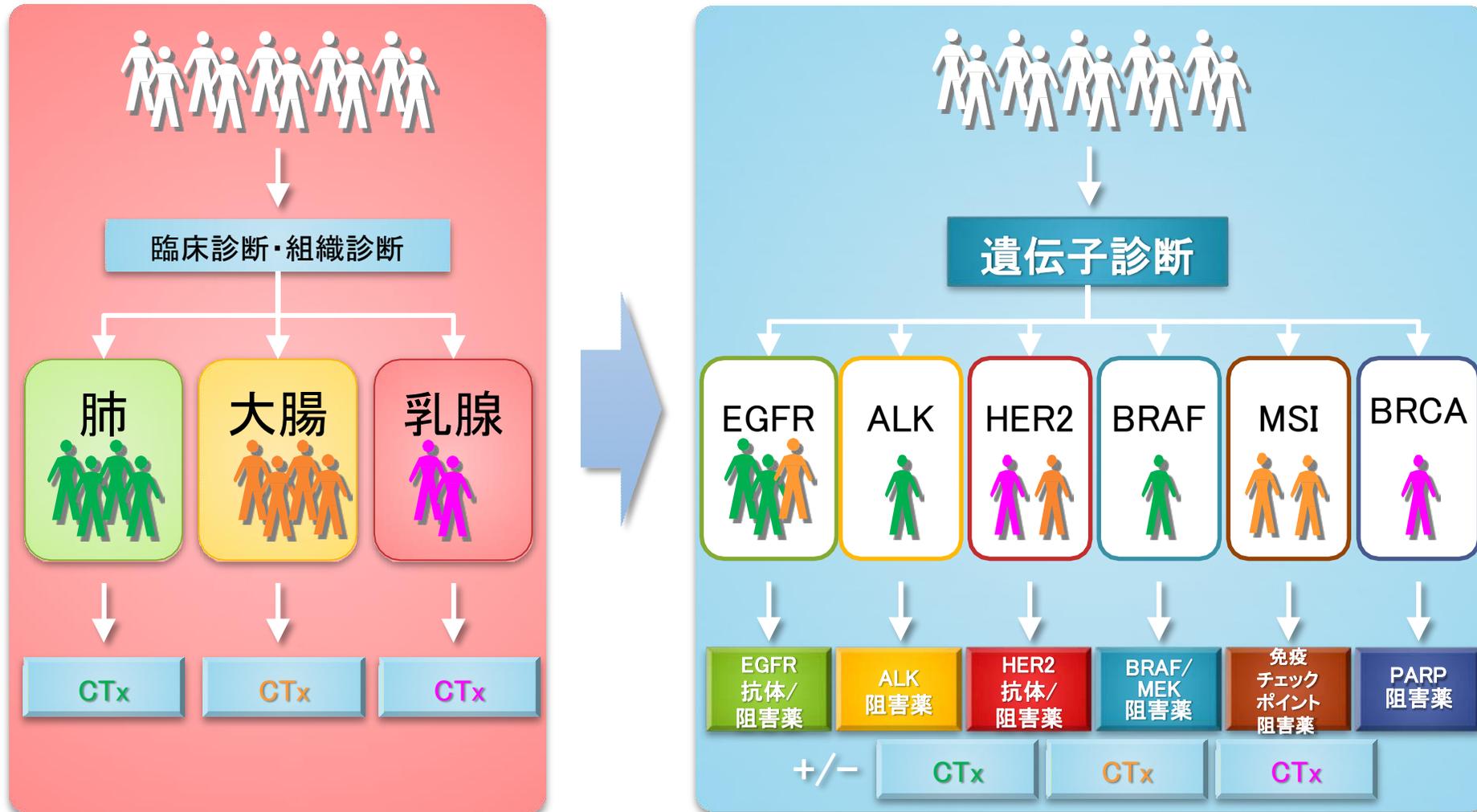
それぞれの分子標的に対する  
治療薬が必要  
新薬の開発



どのお薬をつかうのか？  
検査の充実

どちらもとても大事

がん治療は、臓器別・組織別に加えて遺伝子診断もする時代に！  
特に肺癌の領域はものすごく進歩しています。

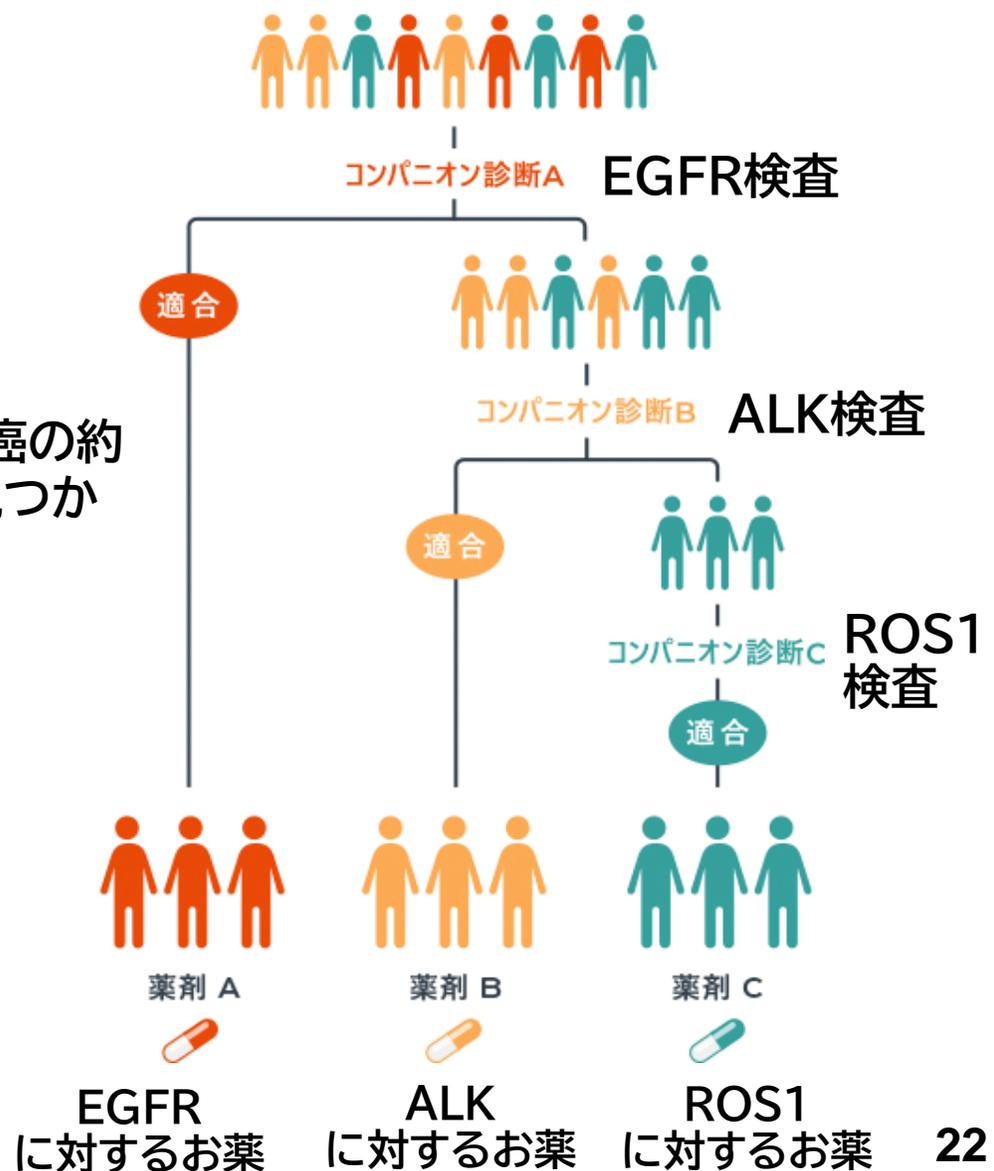


# こんなに沢山の遺伝子、何から検査するの？

EGFR遺伝子変異陽性	50%
ALK融合遺伝子陽性	5%
ROS1融合遺伝子陽性	1.7%
BRAF遺伝子変異陽性	1%
MET遺伝子変異陽性	4%
RET融合遺伝子陽性	2%
NTRK遺伝子転座陽性	0.5%
KRAS遺伝子変異陽性	13%

日本人肺腺がん患者さんにおけるドライバー遺伝子変異陽性の内訳

肺腺がんの70%程度、全肺癌の約半分でドライバー遺伝子が見つかります。



# 次世代シーケンス(NGS)とは？

大規模なデータ量を生み出すことのできる最初のシーケンス技術

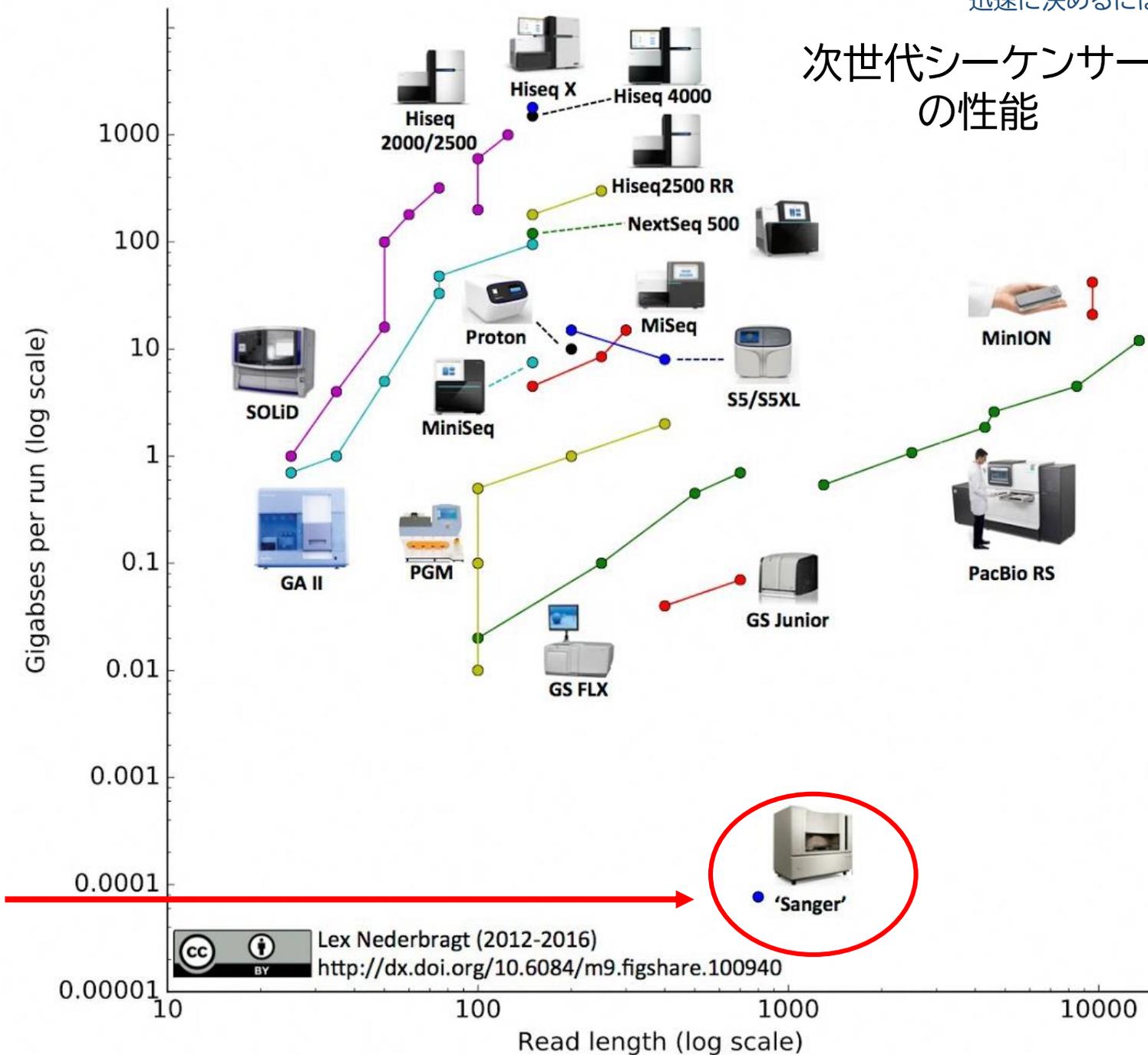
1回に得られるデータが多い  
沢山の遺伝子を一度に解析できる。

最近の機種では1回に～6T(テラ)ベース読めるものもある。

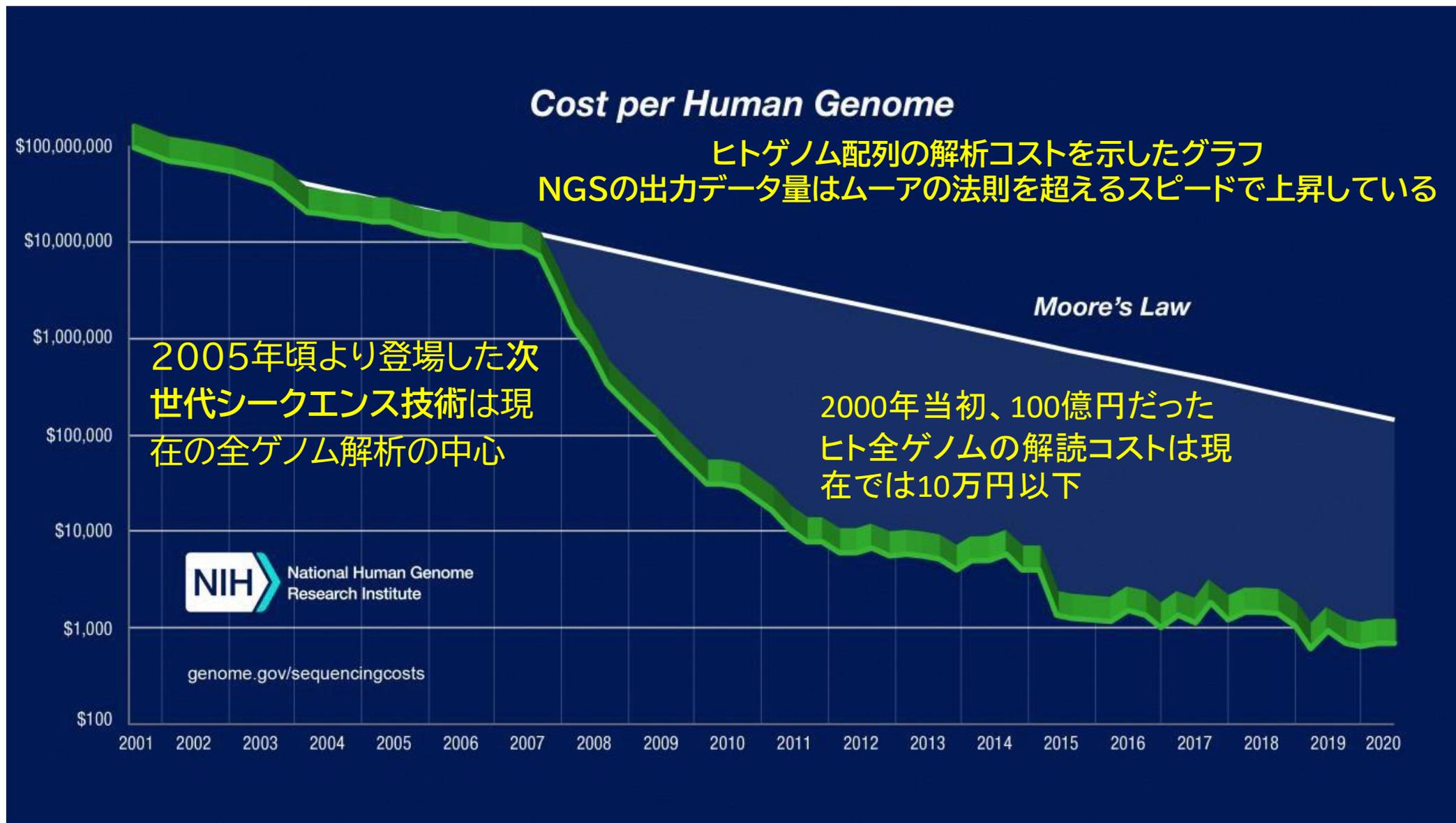
NGS以前の技術、サンガー法では、1度に読める長さは1kbase程度で100本程度が限界なので、一回の解析では 0.1M(メガ)ベースが限界だった。

現在の最大技術は、この6千万倍読める

## 次世代シーケンサーの性能



# NGSの発展により、ゲノム解析コストが低下



(<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>)

# 精密医療・個別化医療・がんゲノム医療

日本でもいよいよゲノム情報を医療に活用する時代が到来した

- **精密医療(Precision medicine)・個別化医療(Personalized medicine)**:患者のゲノムを解析し、その結果を治療方針の決定や疾病予防など健康管理に活用する医療。2015年米国オバマ大統領が宣言した”Precision Medicine Initiative”により加速
- **がんゲノム医療**:**がんの領域には精密医療が最も早期に導入された**

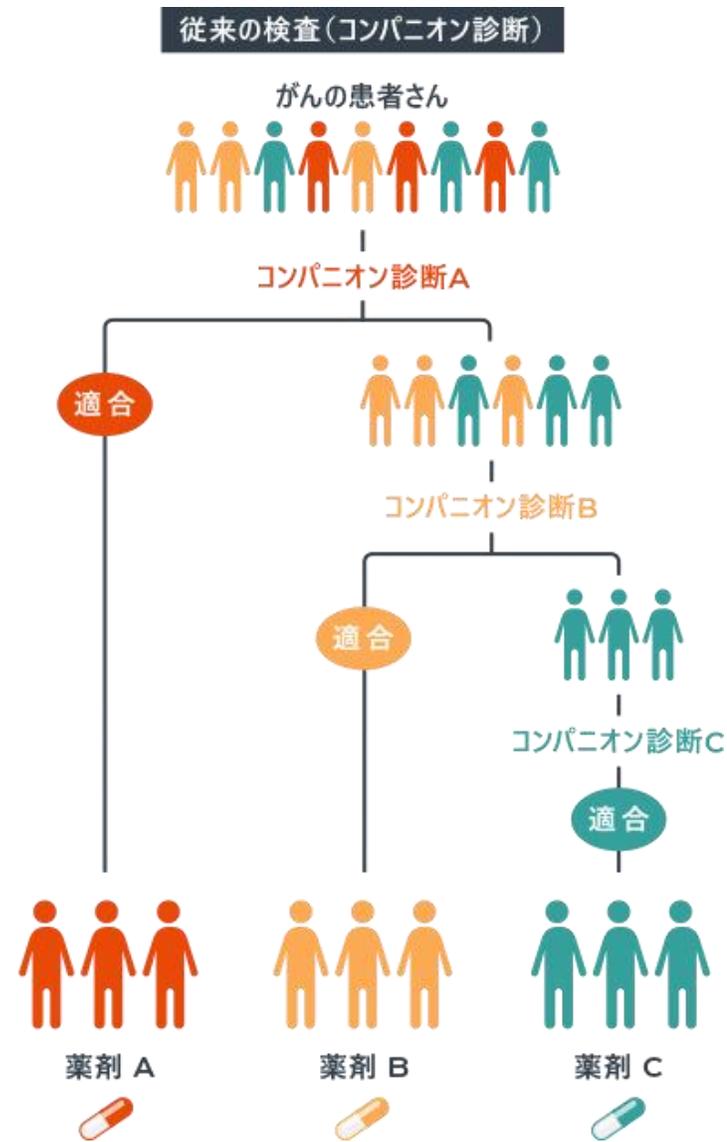
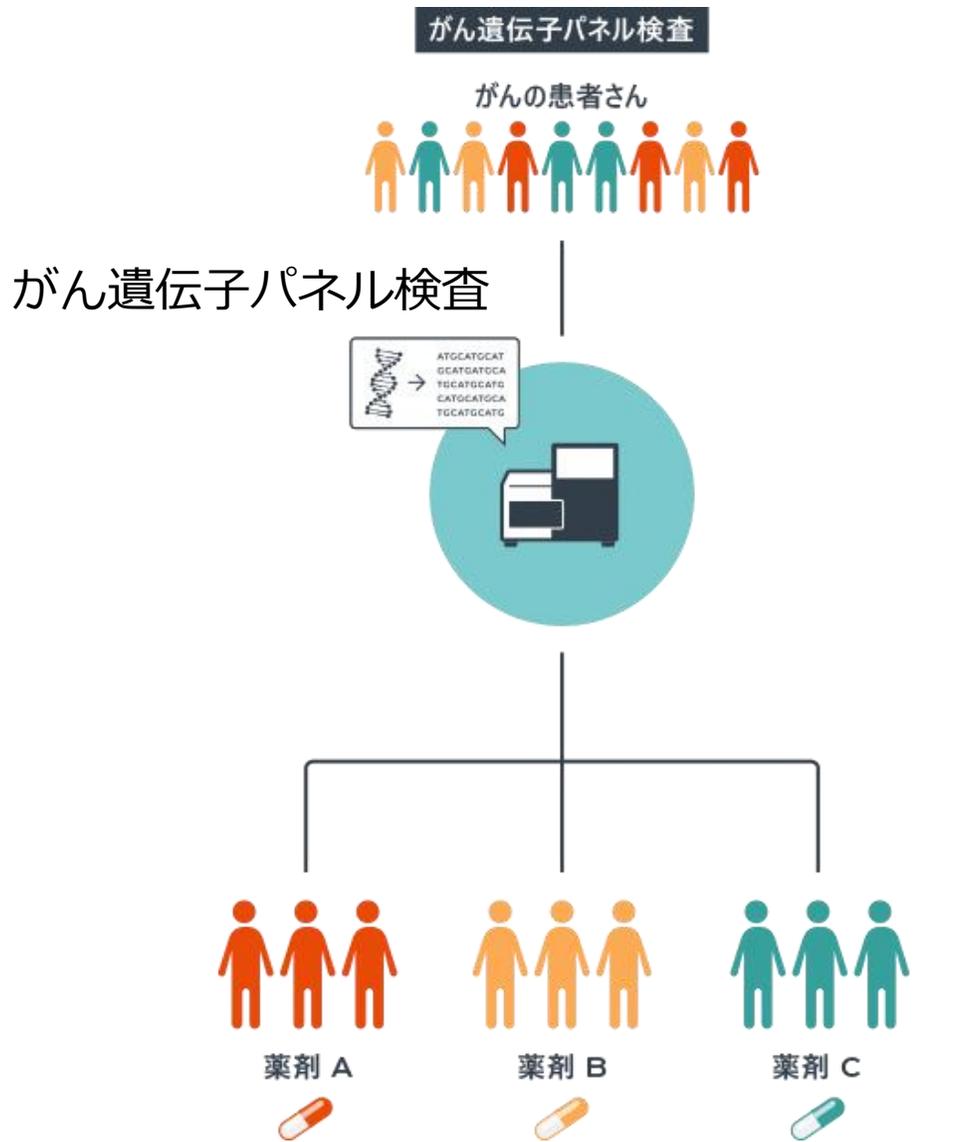
## Precision Medicine Initiative(2015)

100万人以上の米国市民からゲノム情報、環境、ライフスタイルなどのデータを集め、精密医療につなげることを目指す計画

- **米国でのがんゲノム医療**  
2017年11月にがんパネル検査FoundationOne® CDxとMSK-IMPACTをFDAが承認
- **日本でのがんゲノム医療**
  - **2019年6月に保険適用**
  - ✓ **がんパネル検査**



# がん遺伝子パネル検査とコンパニオン診断



従来のコンパニオン診断では、1回の検査で1種類の遺伝子変異を調べるため、対応する薬剤が見つかるまで、複数回の検査を実施することがあります。

次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer: NGS) で網羅的な解析を行うがん遺伝子パネル検査では、複数のがん関連遺伝子を一括で調べるため、1回の検査で遺伝子変異に応じた薬剤の選択が可能です。

# OncoGuide NCCオンコパネル システムでの検査対象遺伝子



国立研究開発法人  
国立がん研究センター  
National Cancer Center Japan

変異・増幅／機能喪失対象遺伝子					融合対象遺伝子
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN*		114 個
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

この遺伝子パネル検査には、  
現在のところ開発研究が進んでいるものの、  
お薬が市場にでていない標的遺伝子も含ま  
れています。



現時点で、肺癌学会のガイドライン  
に収載されているお薬

# がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院

ゲノム医療を必要とするがん患者が、全国どこにいても、がんゲノム医療を受けられる体制を構築するため、国が定めた整備指針に基づき、国が指定

## がんゲノム医療中核拠点病院（東京都3か所）

国立がん研究センター中央病院

東京大学医学部附属病院

慶應義塾大学病院

## がんゲノム医療拠点病院（東京都4か所）

国立成育医療研究センター

（公財）がん研究会有明病院

東京医科歯科大学病院

東京都立駒込病院

# がんゲノム医療連携病院

がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院と連携しつつ、遺伝子パネル検査による医療の提供、遺伝カウンセリングの実施やがんゲノム医療に関する情報提供などの役割を担っている。

がんゲノム医療連携病院(東京都 20か所)

東京慈恵会医科大学附属病院 虎の門病院 順天堂大学医学部附属順天堂医院

日本医科大学付属病院 聖路加国際病院 NTT東日本関東病院

東邦大学医療センター大森病院 東京医療センター 日本赤十字社医療センター

国立国際医療研究センター病院 東京医科大学病院 帝京大学医学部附属病院

日本大学医学部附属板橋病院 東京都立多摩総合医療センター

武蔵野赤十字病院 杏林大学医学部付属病院

東京女子医科大学附属足立医療センター 東京都立小児総合医療センター

昭和大学病院 東京医科大学八王子医療センター

EGFR遺伝子変異陽性



ALK融合遺伝子陽性



ROS1融合遺伝子陽性



BRAF遺伝子変異陽性



# 現在臨床で使用されている 肺癌の分子標的治療薬

MET遺伝子変異陽性



沢山のドライバー遺伝子が見つかってきたおかげで  
沢山の分子標的薬が開発されてきた

RET融合遺伝子陽性



飲み薬・・・？

NTRK遺伝子転座陽性



KRAS遺伝子変異陽性



ソトラシブ2022年承認薬価:120mg1錠 4,204円(1日薬価:33,634円)

# 本日のまとめ

- 肺癌はならないのが一番！ 予防に努めましょう。
- 肺癌の薬物療法は多岐にわたります。特に分子標的薬は日々進歩し、毎年新しいお薬が出てきています。
- 分子標的薬の使用にあたっては遺伝子診断が必要です。
- お薬によっては飲み薬もあります。専門医の診断を受け、適切な薬物治療は生活の質も向上します。
- 分子標的薬の進歩はめまぐるしく、日々変わってきます。薬剤師になる学生も常に勉強しています。また、我々もこのような研究を続け、癌が治る病気になる日を心待ちにしております。