

# 静岡がん会議

## 2006

新しい薬剤の開発とバイオマーカー

平成19年2月10日(土)

**静岡県立静岡がんセンター研究所**

主催：静岡県・静岡県立静岡がんセンター

## 開催趣旨

静岡県立静岡がんセンターでは、平成17年度に静岡がんセンター研究所を開所し、がんを上手に治すための医療技術の開発や患者家族の支援技術の開発と共に、ファルマバレープロジェクト（富士山麓先端産業集積プロジェクト）の推進をしているところです。これまでに、大学との共同研究による新しいがん治療法や診断法の確立に向けて取り組んでいます。

今年度の「静岡がん会議」は、「新しい薬剤の開発とバイオマーカー」をテーマに開催します。米国国立がん研究所がん研究センター副所長のジョセフ E.トマシェフスキ氏より、米国における抗がん剤開発や新しい薬剤開発のガイドライン、バイオマーカーの意義などについてお話しいただきます。また、韓国のがん患者の約半数を診療しているソウルの代表的な5つの病院から腫瘍内科の専門家をお招きし、韓国における抗がん剤治療の現状とバイオマーカー研究の進展についてお話しいただきます。さらに、国立がんセンター、静岡がんセンター及びファルマバーレーセンターの専門家からは、我が国における現状についての講演をいたします。



静岡県立静岡がんセンター総長 山口 建

## 静岡がん会議2006 | 平成19年2月10日(土) 静岡がんセンター研究所 しおさいホール

## プログラム

### テーマ：「新しい薬剤の開発とバイオマーカー」

10:00	開会挨拶 静岡県知事 石川 嘉延
10:10	実行委員長挨拶 静岡がんセンター総長 山口 建
10:25	基調講演 「薬剤開発におけるバイオマーカーの意義」 ジョセフ E.トマシェフスキ（米国国立がん研究所がん研究センター副所長）
11:55	講 演 1 「抗がん剤開発とバイオマーカー」 井上 謙吾（ファルマバーレーセンター所長）
12:25	昼 食 (50分)
13:15	講 演 2 「韓国におけるバイオマーカー研究の現状」 ラ ソンヨン（ヨンセがんセンター、同大学医学部副教授）
13:40	講 演 3 「韓国における抗がん剤治療の現状」 チャン ヒョンチョル（ヨンセがんセンター、同大学医学部教授）
14:05	講 演 4 「韓国国立がんセンターにおける腫瘍内科の活動」 ハン ジヨン（韓国国立がんセンター主任研究員）
14:30	講 演 5 「サムソン医療センターにおける腫瘍内科の活動」 アン ミョンジュ（サムソン医療センター、ソンギュンガン大学医学部教授）
14:55	講 演 6 「アサン医療センターにおける腫瘍内科の活動」 キム ソンベ（アサン医療センター腫瘍内科副教授）
15:20	休 憩 (15分)
15:35	講 演 7 「国立ソウル大学における腫瘍内科の活動」 キム テユ（ソウル大学医学部副教授）
16:00	講 演 8 「JCOGの活動」 福田 治彦（国立がんセンター研究所部長、JCOGデータセンター長）
16:25	講 演 9 「日本における消化器がんの抗がん剤治療の現況」 朴 成和（静岡県立静岡がんセンター消化器内科部長）
16:55	講演 10 「日本における肺がんの抗がん剤治療の現況」 山本 信之（静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長）
17:25	講演 11 「中国における新薬申請登録のプロセスと臨床試験の要求」 陳 功祥（浙江大学教授、第二付属病院臨床診断センター所長）
17:55	閉会挨拶
18:30	交 流 会 (希望者)

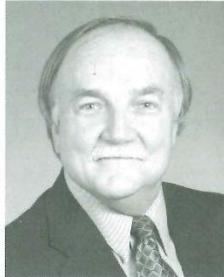
# 講師プロフィール／講演要旨

## 基調講演

### 薬剤開発におけるバイオマーカーの意義

#### 講 師

ジョセフ E.トマシェフスキ (米国国立がん研究所がん研究センター副所長)



#### 経歴・研究活動等

1970-1972	ワシントン市 ウォルターリード陸軍病院 ウォルターリード陸軍研究所 医化学部 生化学者及び保安管理者 米陸軍化学部隊 キャブテン
1972-1975	メリーランド州 ベセスダ米国国立衛生研究所 (NIH) 国立関節炎研究所 (NIA) 特別研究員
1975-1979	メリーランド州 フレデリックがん研究センター 化学発癌プログラム 化学合成分析部門
1981-1982	メリーランド州 ロックビル Tracor Jitco社 科学部 化学部長
1984	メリーランド州 ベセスダ 米国国立衛生研究所 国立農場衛生科学研究所 (NIH) 毒物学研究検査プログラム 運用部 プロジェクト委員長 化学マネージャー
1985	バージニア州 マックリン・バトルコロニーブ研究所 毒物学プログラム 次長
1985-1986	バージニア州 アレクサンドリア Environmental Health Research and Testing社 毒物科学部 副部長
1994	メリーランド州 ベセスダ 米国国立衛生研究所 国立がん研究所 (NCI) がん診断・治療科 治療開発プログラム 毒物学部 化学管理部長
1994-現在	メリーランド州 ベセスダ 米国国立衛生研究所 国立がん研究所 がん診断・治療部門 毒物・毒理学部 化学管理部長
2004-2005	メリーランド州 ベセスダ 米国国立衛生研究所 国立がん研究所 がん診断・治療部門 治療開発プログラム 学部長代理 (2004/5/5-2005/9/3)
2005-現在	メリーランド州 ベセスダ 米国国立衛生研究所 国立がん研究所 がん診断・治療部門 副所長 (2005年6月26日より)

## 講演 1

### 抗がん剤開発とバイオマーカー

#### 講 師

井上 謙吾 (ファルマバレーセンター所長)



#### 経歴・研究活動等

1966	熊本大学薬学部卒業
1966	協和发酵工業(株)入社
2001	協和发酵工業(株)退社
2003-現在	ファルマバレーセンター所長
2005-現在	静岡県立大学客員教授 東京農工大学客員教授

がん治療における分子標的薬剤の開発にあたっては、薬剤の薬理及び標的を明確にした上で、前臨床試験の段階から薬物動態(PK)と動的薬理学(PD)が分析可能となっていることが望ましい。また、候補物質の発見から臨床評価までの時間を短縮するために、初期段階で、人体薬理研究が応用されることが期待されている。FDAの新規治験薬開発指針は、新しい抗がん剤を早期に検定することを望む方向としている。NCIは、またフェーズ・ゼロ(Phase 0)と呼ばれる早期薬物開発の新しいプログラムも開発している。その主な指標は前臨床のモデルにおける腫瘍増殖の静止あるいは縮小に関連し、開発の続行か否かを決定するための薬理学的変化である。これらのプログラムについて述べる。

## 講演 2

### 韓国におけるバイオマーカー研究の現状

#### 講 師

ラ ソンヨン (ヨンセがんセンター、同大学医学部副教授)



#### 経歴・研究活動等

1995-1998	韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 臨床調査特別研究員
1998-2000	テキサス大学 サンアントニオ健康科学センター がん療法研究センター 薬物開発部 臨床調査特別研究員
2001-2006	韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 がん転移研究センター 助教授
2006-現在	韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 がん転移研究センター 副教授

がん診断と治療の分野において、バイオマーカーの研究が盛んである。それらは、1) 発がん危険性の高い患者識別 2) がんの早期効率的発見 3) 予後バイオマーカー 4) 治療効果及び副作用予測のためのバイオマーカー 5) モニタリングのバイオマーカー などに分類される。

また、薬物動態学の確立や標的患者の識別への応用も重要な課題である。さらに、ゲノム、DNA、RNA、タンパク質、それらの組み合わせなど、複合的なバイオマーカーについての検討も進んでいる。一方で、バイオマーカーを臨床に応用する妥当性について十分な評価が得られていないことも事実である。本講演では、韓国におけるバイオマーカー開発の現状といろいろな取り組みについて紹介する。

### 講演3

## 韓国における抗がん剤治療の現状

### 講 師

チャン ヒョンチョル(ヨンセがんセンター、同大学医学部教授)



#### 経歴・研究活動等

1989-1991	韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学 臨床治療特別研究員
1992-1993	ワシントン市 ジョージタウン大学 医学部 ロンバルディ癌センター 内科 臨床薬理学科 内科腫瘍学 博士号特別研究員
1994-1998	ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学科 助教授
1999-2003	ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学科 副教授
2004-現在	ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学科 教授
2005-現在	国立バイオチップ研究所 所長
2005-現在	ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学科 学科長

韓国は単独の民族的背景をもつ国である。毎年十万人ががんに罹患し、死亡者数は年間五万人にのぼり、死因の第一位を占める。がんの発生率はいまだ増加傾向にあり、胃がん、肝細胞がん、肺がん、結腸直腸がん、子宮頸がん及び乳がんが主ながんである。がんの化学療法は、現在では科学的根拠に基づく治療へと急激に変化を遂げている。韓国内科腫瘍学会は、第3相試験またはメタ分析から要約されたASCO、NCCN、NICE、NCI、EORTC、及びESMO等のガイドラインを採用している。集学的治療におけるチームアプローチ、コミュニケーション、治療施設へのアクセス、及びインフォームド・コンセントなどについては、内科腫瘍学協会でも良好に議論されるようになった課題である。また、アジア太平洋地域で新しい治療法を開発するにあたって、初期段階の臨床試験を支援する準備が整いつつある。

### 講演4

## 韓国国立がんセンターにおける腫瘍内科の活動

### 講 師

ハン ジヨン(韓国国立がんセンター主任研究員)



#### 経歴・研究活動等

1999-2001	韓国カトリック大学医学部 カンナム セントメアリー病院 腫瘍学部 助教授
2001-現在	韓国国立がんセンター 肺がん研究科 主任研究員
2003-2004	米国 テキサス州ヒューストン テキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンター 胸部/頭頸部腫瘍学部 客員助教授

イリノテカーンの投与を受けた韓国人非小細胞肺がん患者についての分析結果を述べる。遺伝子型-PKの関連分析では、UGT1A1\*6/\*6 (n=6)、UGT1A7\*3/\*3 (n=6) と UGT1A9-118 (dT) 9/9 (n=11) がかなり低い AUCSN-38G/AUCSN-38比率(それぞれP=0.002、0.009and0.001)で関連していた。連鎖不平衡(LD)分析では、UGT1A7変異体は UGT1A1\*6 (D'=0.85, r2=0.63) と UGT1A9\*22 (D'=0.95, r2=0.88) に高い関連性があり、それはハプロタイプ分析において実証された。UGT1A1\*6/\*6の患者では、抗腫瘍効果が低く、重度好中球減少症の発生率が高かった。UGT1A9-118 (dT) が同じく重度の下痢発生率が高い傾向を見せたが、抗腫瘍効果は乏しかった。生存率分析において、UGT1A1\*6/\*6の患者は、極めて低い無増悪生存率(P=0.001)及び全生存率(P=0.017)を有していた。これらの調査結果は、UGT1A1\*6と UGT1A9\*22遺伝子型がSN-38 グロクロン酸化にとって重要な可能性があり、またイリノテカーンに関連した重度な毒性と関係している可能性を示唆していると考えられた。

### 講演5

## サムソン医療センターにおける腫瘍内科の活動

### 講 師

アン ミョンジュ(サムソン医療センター、ソングギュンガン大学医学部教授)



#### 経歴・研究活動等

1985-1986	韓国 ソウル ハンヤン大学病院 インターン
1986-1989	韓国 ソウル ハンヤン大学病院 レジデント
1991-1993	韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 臨床研究員
1993-1995	米国 ニューヨーク スローンケタリング記念がんセンター 博士号特別研究員
1995-1999	韓国 キョンギドウ ハンヤン大学キュリー病院 内科 助教授
2000- 2004	韓国 ソウル ハンヤン大学病院 内科 副教授
2005- 2006	韓国 ソウル ハンヤン大学病院 内科 教授
2006-現在	韓国 ソウル ソングギュンガン大学医学部 サムソン医療センター 内科 教授

SMCの血液腫瘍学部門(HMO)は、SMCがんセンターにおいて中心的な役割を担っている。がん患者に最高品質の治療を提供するため、また国際的ながんセンターとの協働によりHMOは積極的に多くの臨床試験に参加している。2007年現在、スポンサー主導型研究と研究者主導研究を合わせ、国内外を含む80もの臨床研究が実施されており、韓国における最高の臨床研究センターと呼べる。2005年以来、世界初のe-IRBを有し、また2006年10月には、AAHRPPによって全面的に認証された最初の研究所となった。基礎がん研究においても継続的な開発を行っており、厚生省によって資金を供給される医療ナノ治療開発センター、肺がんバイオマーカー開発、細胞老化研究、がん幹細胞研究などが含まれる。やがて、サムソンがんセンターが完成するが、この結果、がんの臨床研究における更なる進歩が期待されている。

# 講師プロフィール／講演要旨

講演6

## アサン医療センターにおける腫瘍内科の活動

講師

キム ソンベ(アサン医療センター腫瘍内科副教授)



### 経歴・研究活動等

1987-1988	韓国 ソウル イファ女子大学病院 インターン
1988-1991	韓国 ソウル イファ女子大学病院 レジデント
1993-1995	韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 血液学科／腫瘍学科 特別研究員
1996-1998	韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 血液学科 講師
1998-2002	韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 血液学科／腫瘍学科 助教授
1999-2000	米国 21702 メリーランド州 フレデリック 国立衛生研究所 国立がん研究所 特別研修員
2002-現在	韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 腫瘍学科 副教授

EGFR(上皮増殖因子受容体)、VEGF(血管内皮増殖因子)、TS(チミジル酸生成酵素)及びERCC1(除去修復差補群1)タンパク発現の効果を評価し、また限局性食道がん患者における病的反応予測と術前化学放射線治療(CRT)後の成果を予測するために18F-FDG PETスキャンの効力を査定した。結果を要約すると、高いERCC1発現は、局所進行食道がん患者において、化学放射線抵抗と関連している可能性がある。ERCC1陰性腫瘍の術前CRTの利点は、更なる研究において究明されるであろう。18F-FDG PETは病理的反応を予測し、術前化学放射線治療施行後の手術前に、手術を避けることができるサブグループを選び出す為の重要な手段として使用可能であろう。

講演7

## 国立ソウル大学における腫瘍内科の活動

講師

キム テュ(ソウル大学医学部副教授)



### 経歴・研究活動等

1986-1987	韓国 ソウル ソウル国立大学病院 インターン
1990-1994	韓国 ソウル ソウル国立大学病院 内科医学部 レジデント
1994-1995	韓国 ソウル ソウル国立大学病院 血液学科／腫瘍学科 臨床特別研究員
1995-1998	韓国 ソウル 韓国がんセンター病院 内科医学部 部長
1998-2000	米国 ボストン ハーバード大学医学部 ダニアーバーがん研究所 大学研究員
2000-2004	韓国 ソウル大学医学部内科 講師
2004-2005	米国 ゲーンズビル フロリダ大学 生物科学及び分子生物学 非常勤助教授
2004-現在	韓国 ソウル大学医学部内科 副教授

EGFR(上皮増殖因子受容体)チロシンキナーゼ抑制剤(TKIs)は、東アジアの民族性、女性、腺がんまたは細気管支肺胞がん組織学及び非喫煙者の病歴において重要な抗腫瘍活性を示している。しかし、これらの患者において、EGFR TKIに敏感な遺伝子の変異がしばしば発見されるまでは、これらの治療有効群の存在する根拠はあいまいなまだった。2004年に、EGFRにおける突然変異は薬剤効果と重要な関係があり、有効性予測に役立つことが示唆された。EGFR変異体細胞系における試験管内の実験は、選択チロシン残基のりん酸化反応を明らかにし、また情報伝達経路の下流活性化に起因していることを明らかにした。これらの成績は、EGFR TKI療法におけるさまざまな分子臨床目標を我々に提供した。こうした治療対象集団の選別により、肺がんにおける治療成果の改善が期待される。

講演8

## JCOGの活動

講師

福田 治彦(国立がんセンター研究所部長、JCOGデータセンター長)



### 経歴・研究活動等

1987	神戸大学医学部卒業
1995	国立がんセンター中央病院内科医員
1998	国立がんセンター研究所 がん情報研究部 臨床情報研究室長
1999-現在	Japan Clinical Oncology Group (JCOG) データセンター長
2006	国立がんセンター がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部長

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)は、がん患者への薬物療法、手術、放射線治療、およびそれらを組み合わせる集学的治療を評価する研究者主導の臨床試験を行う多施設共同臨床試験グループであり、厚生労働省研究費の33研究班の任意の集合体である。日本全国約200医療機関が参加し、登録中の試験約25と準備中の試験約20を含む計90の臨床試験を実施している。JCOGデータセンターの組織と活動について紹介する。

# 講師プロフィール／講演要旨

講演6

## アサン医療センターにおける腫瘍内科の活動

講師

キム ソンベ(アサン医療センター腫瘍内科副教授)



### 経歴・研究活動等

1987-1988	韓国 ソウル イファ女子大学病院 インターン
1988-1991	韓国 ソウル イファ女子大学病院 レジデント
1993-1995	韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 血液学科／腫瘍学科 特別研究員
1996-1998	韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 血液学科 講師
1998-2002	韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 血液学科／腫瘍学科 助教授
1999-2000	米国 21702 メリーランド州 フレデリック 国立衛生研究所 国立がん研究所 特別研修員
2002-現在	韓国 ソウル ウルサン大学 アサン医療センター 腫瘍学科 副教授

EGFR(上皮増殖因子受容体)、VEGF(血管内皮増殖因子)、TS(チミジル酸生成酵素)及びERCC1(除去修復差補群1)タンパク発現の効果を評価し、また限局性食道がん患者における病的反応予測と術前化学放射線治療(CRT)後の成果を予測するために18F-FDG PETスキャンの効力を査定した。結果を要約すると、高いERCC1発現は、局所進行食道がん患者において、化学放射線抵抗と関連している可能性がある。ERCC1陰性腫瘍の術前CRTの利点は、更なる研究において究明されるであろう。18F-FDG PETは病理的反応を予測し、術前化学放射線治療施行後の手術前に、手術を避けることができるサブグループを選び出す為の重要な手段として使用可能であろう。

講演7

## 国立ソウル大学における腫瘍内科の活動

講師

キム テュ(ソウル大学医学部副教授)



### 経歴・研究活動等

1986-1987	韓国 ソウル ソウル国立大学病院 インターン
1990-1994	韓国 ソウル ソウル国立大学病院 内科医学部 レジデント
1994-1995	韓国 ソウル ソウル国立大学病院 血液学科／腫瘍学科 臨床特別研究員
1995-1998	韓国 ソウル 韓国がんセンター病院 内科医学部 部長
1998-2000	米国 ボストン ハーバード大学医学部 ダニアーバーがん研究所 大学研究員
2000-2004	韓国 ソウル大学医学部内科 講師
2004-2005	米国 ゲーンズビル フロリダ大学 生物科学及び分子生物学 非常勤助教授
2004-現在	韓国 ソウル大学医学部内科 副教授

EGFR(上皮増殖因子受容体)チロシンキナーゼ抑制剤(TKIs)は、東アジアの民族性、女性、腺がんまたは細気管支肺胞がん組織学及び非喫煙者の病歴において重要な抗腫瘍活性を示している。しかし、これらの患者において、EGFR TKIに敏感な遺伝子の変異がしばしば発見されるまでは、これらの治療有効群の存在する根拠はあいまいなまだった。2004年に、EGFRにおける突然変異は薬剤効果と重要な関係があり、有効性予測に役立つことが示唆された。EGFR変異体細胞系における試験管内の実験は、選択チロシン残基のりん酸化反応を明らかにし、また情報伝達経路の下流活性化に起因していることを明らかにした。これらの成績は、EGFR TKI療法におけるさまざまな分子臨床目標を我々に提供した。こうした治療対象集団の選別により、肺がんにおける治療成果の改善が期待される。

講演8

## JCOGの活動

講師

福田 治彦(国立がんセンター研究所部長、JCOGデータセンター長)



### 経歴・研究活動等

1987	神戸大学医学部卒業
1995	国立がんセンター中央病院内科医員
1998	国立がんセンター研究所 がん情報研究部 臨床情報研究室長
1999-現在	Japan Clinical Oncology Group (JCOG) データセンター長
2006	国立がんセンター がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部長

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)は、がん患者への薬物療法、手術、放射線治療、およびそれらを組み合わせる集学的治療を評価する研究者主導の臨床試験を行う多施設共同臨床試験グループであり、厚生労働省研究費の33研究班の任意の集合体である。日本全国約200医療機関が参加し、登録中の試験約25と準備中の試験約20を含む計90の臨床試験を実施している。JCOGデータセンターの組織と活動について紹介する。