

第1節 DDS 研究の動向と各種がん治療における DDS 開発へのメディカルニーズ

はじめに

がん治療の分野において、ナノ DDS 材料を用いて抗がん剤の体内分布を制御することにより、最大の抗腫瘍効果と副作用を最低限に抑制する治療が確立しつつある。Targeting DDS (標的指向性 DDS) は、大別すると、Passive Targeting (受動的・標的指向性) DDS と Active Targeting (能動的・標的指向性) DDS とに分類される。前者はキャリアー (薬物運搬体) の粒子径や親水性など物理化学的性質を利用して体内挙動を制御する方法である。これらは既に治療段階にある。とくに、キャリアーサイズを工夫することで、腫瘍血管からの漏出とリンパ管造成の未熟さによりもたらされる、EPR (Enhanced Permeation and Retention effect) 効果により病変部位に薬剤を集積させている。一方、後者はミサイルドラッグとも呼ばれ、一般的には、これらの DDS ナノ材料に各種リガンド (抗体、ペプチド、糖質など) を付け加えて積極的に標的組織への指向性を制御しようとする方法である。すでに承認された、あるいは臨床試験中の主な「薬剤+ナノ DDS テクノロジー」を表 1 に示す。

本節では、Passive Targeting (受動的・標的指向性) DDS と Active Targeting (能動的・標的指向性) DDS 医薬品に使われる主な薬物送達キャリアを概説しつつ、具体例と今後の展望について述べる。

表 1 すでに承認された、あるいは臨床試験中の主な「薬剤+ナノ DDS テクノロジー」
(I2TA (2009) TA Note 02 「ナノ DDS 医薬品の研究開発と社会への導入の現況」)

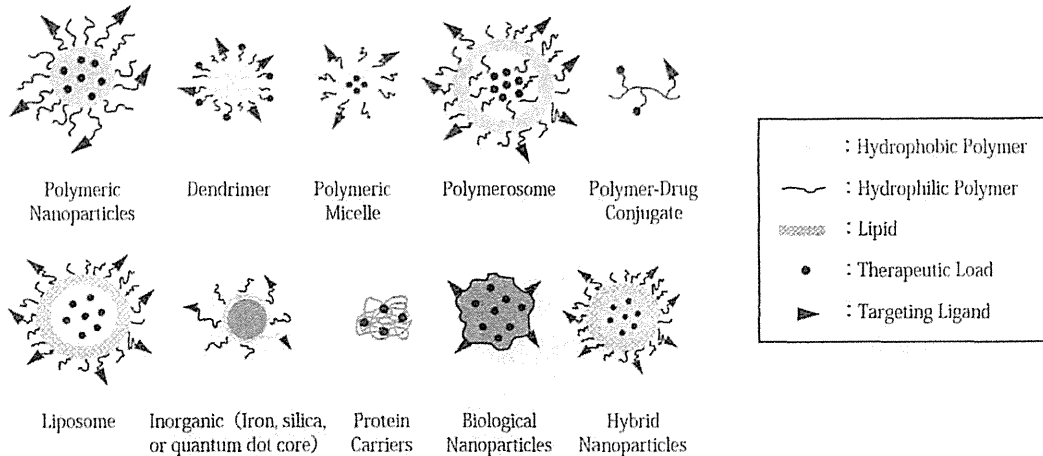
薬剤名 (一般名) / 開発コード名 (期待される有効成分)	対象疾患	ナノ DDS テクノロジー	現在の状況 (主な国/地域)
スマンクス [®] (ジノスタチンシチマラマー)	悪性腫瘍	ポリマー結合型物質	承認 (日本)
アムビゾーム [®] (アムホテリシン B)	真菌感染症	リポソーム	承認 (アメリカ, ヨーロッパ, 日本)
ビスダイネ [®] (バルテポルフィン)	加齢黄斑変性	リポソーム	承認 (アメリカ, ヨーロッパ, 日本)
ドキシル [®] (ドキシソルピシン塩酸塩)	悪性腫瘍	リポソーム	承認 (アメリカ, ヨーロッパ, 日本)
Myocet [®] (ドキシソルピシン塩酸塩)	悪性腫瘍	リポソーム	承認 (カナダ, ヨーロッパ)
DaunoXome [®] (ダウノルビシン塩酸塩)	悪性腫瘍	リポソーム	承認 (アメリカ, ヨーロッパ)
Oncaspar [®] (ベグアスバラカーゼ)	悪性腫瘍	PEG 化タンパク質	承認 (アメリカ)
Neulasta [®] (フィルグラスチム)	悪性腫瘍	PEG 化タンパク質	承認 (アメリカ)
ベガシス [®] (ベグインターフェロンアルファ・2a (遺伝子組換え))	ウイルス感染症	PEG 化タンパク質	承認 (アメリカ, 日本)
ベグイントロン [®] (ベグインターフェロンアルファ・2b (遺伝子組換え))	ウイルス感染症	PEG 化タンパク質	承認 (アメリカ, 日本)
ソマバート [®] (ベグビソマント)	先端巨大症	PEG 化タンパク質	承認 (アメリカ, ヨーロッパ, 日本)
マイロターゲ [®] (ゲムツスマブオゾガマイシン (遺伝子組換え))	悪性腫瘍	抗体結合型医薬	承認 (アメリカ, 日本)
ゼヴァリン [®] (イットリウム (90Y) イブリツモマブチウキセタン (遺伝子組換え))	悪性腫瘍	抗体結合型医薬	承認 (アメリカ, ヨーロッパ, 日本)
Abraxane [®] (パクリタキセル)	悪性腫瘍	アルブミン結合医薬	承認 (アメリカ, ヨーロッパ)
Genexol-PM [®] (パクリタキセル)	悪性腫瘍	高分子ミセル	承認 (韓国), 臨床試験中 (アメリカ)
SP1049C (ドキシソルピシン塩酸塩)	悪性腫瘍	高分子ミセル	臨床試験終了 (アメリカ)
エンブレル [®] (エタネルセプト (遺伝子組換え))	関節リウマチ	融合タンパク質	承認 (アメリカ, ヨーロッパ, 日本)
Ontak [®] (デニロイキンジフチトクス, デニロイキンディフチトクス, 遺伝子組換えインターロイキン-2 結合毒素)	悪性腫瘍	融合タンパク質	承認 (アメリカ)

[PEG: ポリエチレングリコール]

◻ : 日本で承認されているもの

1. Passive Targeting (受動的・標的指向性) DDS

1960年代に最初に登場したキャリアーは、リポソームとして知られており、DDSとしての利用目的に開発が推進された。加えてPEG化により、血中での安定性、免疫機構からのステルス機能が付与された。これらの開発は、種々の固形がんに適応症が認められているドキシソルピシン塩酸塩をリポソームに封入したドキシル[®]に集約された。現在、多くのキャリアー分子が本邦を含めて治験中であり、がん治療のDDSに用いられている、もしくは利用が想定されている。キャリアー分子には、リポソーム、高分子ミセル、生分解性ポリマー (polymersomes)、デンドリマー、蛋白キャリアー、無機ナノ粒子、水溶性高分子、ナノゲル、エマルジョン、マイクロスフェアなどが知られている (図1)。



高分子に薬剤を化学的に結合させる、高分子の集合体に薬剤を包み込ませる、脂質二分子膜ベジクルの内水相あるいは膜内に薬剤を入れる、などの方法で薬物の「キャリアー」(運び屋)となる。
(Drug Delivery (Handbook of Experimental Pharmacology). Springer; 1st Edition. Nanoparticle Technologies for Cancer Therapy, Frank Alexis, et al. より転載)

図1 DDSに用いられるキャリアー (薬物運搬体)

1.1 リポソーム

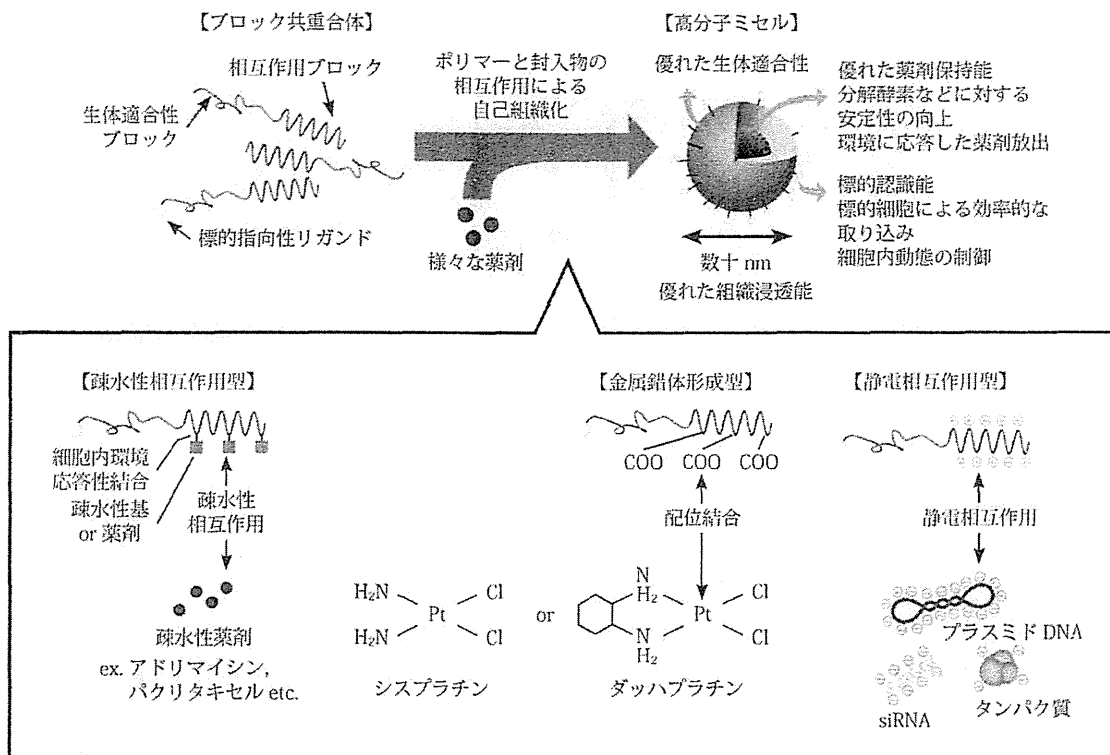
脂質二分子膜からなるリポソームは、生体の構成成分であるリン脂質を主成分としているため毒性が低い、生体内での不安定性や静脈内投与後の肝臓や脾臓などの細網内皮系 (RES) への取り込みがリポソームの実用化における課題とされてきた。リポソームを水溶性高分子ポリエチレングリコール誘導体 (PEG 誘導体) で修飾することにより、このオプソニン化が抑制され、マクロファージによる貪食作用を阻害し、この効果により血中滞留時間が延長され、薬物の投与量・投与回数を減らすことが可能となる¹⁾。一方、腫瘍組織では一般に血管透過性が充進しているため、全身投与されたPEG-リポソームは腫瘍組織に集積しやすい。この現象は Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果によるもので、PEG-リポソームのパッシブターゲティングメカニズムとして知られている。

ナノDDSの最新テクノロジーの具体例としては、リポソームに薬を封入する方法で、ドキシソルピシン塩酸塩 (アドリアマイシン) をリポソームに封入したドキシル[®]が2007年に承認されている (アメリカでは1995年に承認)。ドキシソルピシン塩酸塩は、アドリアシン[®]として、悪性リンパ腫、肺がん、消化器がん、乳がん、膀胱がん、骨肉腫などの治療に使われている。DDS化の成功によって、ドキシル[®]は新たにエイズ関連のカポジ肉腫、がん化学療法後に増悪した卵巣がんも適応症となった。ドキシル[®]はアドリアシン[®]よりも嘔吐や脱毛、心臓への悪影響などの副作用が軽減される。一方で、皮膚、特に圧迫部位へのドキシル[®]の集積が認められ、手掌・足底発赤知覚不全症候群などの副作用が報告されている。従って、PEG-リポソームの有用性を最大限に引き出すためには、リポソーム表面にがん細胞を特異的に認識する抗体やリガンドなどのターゲティング分子を修飾したアクティブターゲティング型リポソームの開発が必要となる。

1.2 高分子ミセル（ブロック共重合体）

親水性連鎖と疎水性連鎖から構成される両親媒性のブロック共重合体は、水中で高分子ミセルを形成し、さまざまな疎水性薬物を内包しながら水溶液中に安定に分散させることが可能である。1990年に入り、東京大学片岡教授を中心としたグループが世界に先駆けてブロック共重合体による高分子ミセルが薬物送達システム用キャリアとしてきわめて効果的であることを提案²⁾して以来、さまざまな高分子ミセルが設計されている（図2）。

現在、日本では、パクリタキセル内包高分子ミセル製剤NK105がPhase II試験を終え、乳がんと胃がんをターゲットとしてPhase III試験に入り³⁾、シスプラチン内包高分子ミセル製剤（NC-6004）はイギリスで⁴⁾、SN38 イリノテカン誘導体をミセル化したNK012が米国でPhase II試験が行われている⁵⁾。現在、siRNA（small interference RNA）を利用する核酸医薬のDDSとして、リボソームなどのキャリアを用いた、がんの核酸医薬の研究が進んでおり早急な開発が切望されている。



白金（プラチナ）を含むシスプラチンは金属イオンの錯体形成を用いて内包させており、SN38では薬そのものが高分子ミセルに結合している。パクリタキセルは物理的に吸着されて会合して中に入る（ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション（ナノバイオファースト）vol. 2, 2011. 特集 実用化に近づいたナノDDS, p. 6より引用）。

図2 高分子ミセルに抗がん剤を搭載する方法

1.3 ポリマー・デンドリマー

遺伝子デリバリーの研究でシンプルかつ高効率な遺伝子発現が可能なポリマー・デンドリマーは、poly-L-lysine (PLL), polyethylenimine (PEI), polyamidoamine (PAMAM) dendrimers, chitosan 等である。このようなポリマーと核酸の複合体を polyplex という。PEIは現在、最もシンプルかつ遺伝子発現効率の高いカチオン性ポリマーである。

PEIには直鎖型と分岐型が存在するが、直鎖型のほうが分岐型よりも高い発現効率かつ低い細胞毒性を示す。デンドリマーは規則的な多分岐構造をもつ球状の高分子化合物である（図3）。デンドリマー内部には薬物を閉じ込めることができ、また表面には多数の官能基を持つためDDSとして応用可能な素材である。1993年にポリアミドアミン (PAMAM) デンドリマーが培養細胞に対する遺伝子キャリアーとして作用することが報告された⁶⁾。水溶性が低い薬

剤に PAMAM デンドリマーを DDS として用いることにより水溶性が上昇し、薬剤のバイオアベイラビリティを改善することが可能である。抗癌剤のシスプラチンと非ステロイド系抗炎症剤のインドメタシンが PAMAM デンドリマーにカプセル化され、そのカプセル化効率と放出特性の研究が行われている。北海道大学の原島教授らは多機能性エンベロープ型ナノ構造体 (multifunctional envelope type nano device, MEND) を考案している⁷⁾。これは polyplex (PLL やプロタミン+ 遺伝子) と、DOPE, アニオン性の脂質を集合させたりポソームを調製し、これにステアリル化オクタアルギニンをアンカリングしたものである。このことにより、ターゲティングリガンドを MEND に修飾することが可能である。

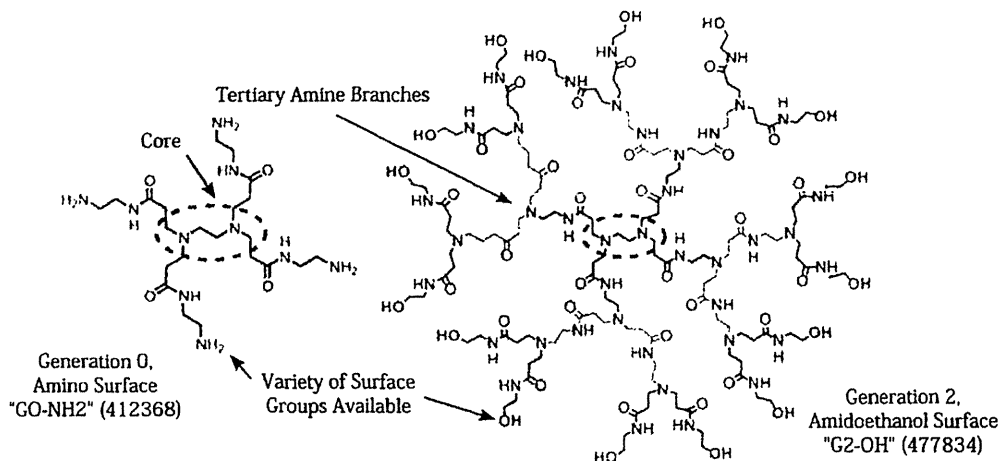


図3 PAMAM デンドリマーの構造

1.4 生分解性ポリマー

ポリグリコール酸 (PGA) やポリ乳酸 (PLA) およびその共重合体は、生分解性ポリマーの中で最も幅広く研究されてきた。PLA/PGA は、体内でエステル主鎖の単純な加水分解によって無害で非毒性の化合物に分解される生分解性ポリエステルであり、分解生成物は、腎臓によって排泄されるか、生化学的経路を通して二酸化炭素と水として排出される。これらは、外科縫合や吸収性インプラントとして利用されているが、規制当局によって安全、非毒性、かつ生体適合性があると判断されており、DDS への利用にも大きな関心が持たれている。

2. Active Targeting (能動的・標的指向性) DDS

Active targeting に関しては Trastuzumab Herceptin や Rituximab の成功を受け、抗体療法の臨床試験が盛んに行われているので、DDS を利用した抗体医薬について中心に述べる。

2.1 治療用抗体の作用機序と具体例

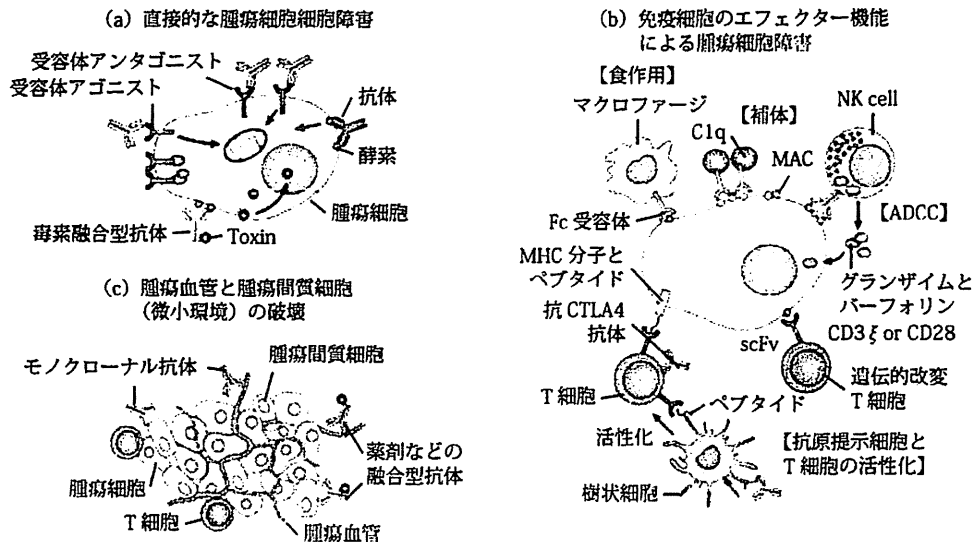
治療用抗体の作用機序は、大別すると、

- (A) 抗原や受容体の機能阻害
- (B) 免疫系の機能 (エフェクター活性) を介する
- (C) 抗体を担体として利用した薬剤等のデリバリー

に分けることができる (図 4)⁹⁾。(A) は、サイトカインや成長因子自身やその受容体などに直接的に結合して、それらの生理機能を阻害する中和抗体であり、癌領域では腫瘍組織において血管新生を促進する VEGF に対する抗体 (Bevacizumab) が知られる。(B) については、ADCC や CDC といった抗体特有のエフェクター活性を介したもので、癌治療用抗体の多くが該当する^{9,10)}。具体的には、乳癌治療薬である抗 HER2 抗体 (Trastuzumab)、非 Hodgkin リン

パ腫治療薬である抗 CD20 抗体 (Rituximab), 大腸・直腸癌治療薬の抗 EGF 受容体抗体 (Cetuximab, Panitumumab) が代表例である。

さらに, 抗体医薬は非常に高い抗原特異性を有するので, 単体での治療応用だけではなく, 細胞傷害性化合物, サイトカイン, トキシンや放射性同位元素のドラッグデリバリーの担体として有用である (ミサイル療法)。現在, 急性骨髄性白血病治療に Gemtuzumab ozogamicin (抗 CD33 抗体 - calicheamicin), 難治性の低悪性度, または, 濾胞性 B 細胞性非 Hodgkin リンパ腫の治療に Ibritumomab tiuxetan (^{90}Y -抗 CD20 抗体), 非 Hodgkin リンパ腫の治療に ^{131}I -tositumomab (^{131}I -抗 CD20 抗体) の 3 種が臨床応用され, いずれも血液腫瘍に対するものである。



抗体医薬は中和活性, ADCC や CDC などのエフェクター活性, アポトーシス誘導, 抗体に融合させた低分子化合物などの活性により作用を発揮する。

図 4 抗体医薬の作用機序 (Nature Reviews Cancer 12, 278-287 (April 2012) | doi : 10.1038/nrc3236 より改変)

2.2 融合型抗体に関して (ドラッグデリバリーの観点から)

(1) 抗癌剤融合体

葉酸阻害薬, ピンカルカロイド, アントラサイクリン系の抗癌剤が抗体と融合されている。現在, 臨床応用されているのは Gemtuzumab ozogamicin のみであり, CD33 陽性急性骨髄性白血病に適応がある¹¹⁾。現在, ドキソルピシン, DM1 (Maytansin), CC-1065, 第二世代タキサン系抗癌剤, monomethyl auristatin E¹²⁾ や Geldanamycin との融合剤が臨床試験に入っている。HER2 陽性進行乳癌, 転移性乳癌が適応の Trastuzumab-DM1 (T-DM1) や Hodgkin リンパ腫などの CD30 陽性リンパ腫に対する Brentuximab vedotin は, 非常に高い薬効と安全性が報告されている¹³⁾。

(2) 毒素融合体

Naptumomab estafenatox は, 癌転移抗原 5T4 に結合する抗体の Fab 断片に Staphylococcal enterotoxin A を結合したもので, 進行性の腎細胞癌に対し Phase III 試験中である。

抗体-毒素融合体の臨床応用の際に障壁は, 毒素が免疫原性を有しており反復投与できないが, 毒素の PEG 化やヒト化による改変で克服できる。実際, 抗 CD22 抗体と angiogenin の融合体¹⁴⁾, 抗 ErbB2 抗体とヒト膵臓 RNase の融合体¹⁵⁾ の臨床試験が開始されている。

(3) ADEPT (Antibody-directed enzyme prodrug therapy)

腫瘍が産生する抗原に対する抗体に酵素を結合させ, その酵素で抗癌剤のプロドラッグを活性化する治療法を ADEPT と称している¹⁶⁾。CEA 陽性腫瘍に対して, CEA に対する抗体断片, カルボキシペプチダーゼ G2 の融合タンパク質, 抗がん剤の bis-iodo phenol mustard のプロドラッグである ZD2767P に対して行われた Phase I 試験で有効性

を示唆する結果が得られている。

(4) サイトカイン融合体

サイトカインの全身投与は大量投与が必要となり重大な副作用が生じる。そこで、腫瘍に特異的な抗体とサイトカインを融合する方法が考案された。IL-2 と抗体の融合タンパク質は、in vivo で神経芽細胞腫、メラノーマ、大腸癌に対して効果を認めている。また、GD2 や EpCAM 抗体とヒト化 IL-2 を融合した蛋白が、転移性メラノーマや前立腺癌で治験され、NK 細胞の数、ADCC 活性の上昇を認めた。

ファイブロネクチンに対する scFv (single chain Fv : 可変領域 (Fv) をペプチドリンカーで結合した単鎖可変領域) と TNF α を融合した L19-TNF α は強力な抗腫瘍活性を示し¹⁷⁾、現在、標準全身療法に適さない再発または難治性の局所進行性または転移性結腸直腸癌患者を対象に Phase II 試験が行われている。

おわりに

ナノ DDS 医薬品の開発、特許申請が極めて盛んな状態になっており、本邦を含め欧米諸国で激しい競争が繰り広げられている。既存のナノ物質の洗練、新規 DDS の開発、遺伝子治療や再生医療への応用が行われている。製造コストを軽減でき、また、標的分子に対するフレキシビリティが高いことから、DDS キャリアを用いたがんの siRNA による核酸医薬の研究開発が重要である。

ナノ DDS 医薬品は新薬であるため薬価が高く可能性が高いが、標的特異性を出すことが可能となるため、最終的には医薬品の投与量が少なくなり、また、技術革新により大量生産が可能となれば、製造コスト自体は安くなると考えられる。

文 献

- 1) PEGylation, successful approach to drug delivery, *Drug Discovery Today*, Volume 10, Number 21, November 2005
- 2) M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, H. Ekimoto, C. Shibasaki, K. Kataoka, Toxicity and antitumor activity against solid tumors of micelle-forming polymeric anticancer drug and its extremely long circulation in blood. *Cancer Res.* 51, 3229-3236, 1991
- 3) Hamaguchi T, Matsumura Y, Suzuki M et al : NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumor activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *Br J Cancer*, 92 : 1240-1246, 2005
- 4) Uchino H, Matsumura Y, Negishi T et al : Cisplatin-incorporating polymeric micelles (NC-6004) can reduce nephrotoxicity and neurotoxicity of cisplatin in rats. *Br J Cancer*, 93 : 678-687, 2005
- 5) Burris HA III, Infante JR, Spigel DR, Greco FA, Thompson. DS et al. : A phase I dose escalation study of NK012. *J Clin. Oncol* 26 : (abstr 2538), 2008
- 6) J. Haensler and F. C. Szoka. Polyamidoamine cascade polymers mediate efficient transfection of cells in culture. *Bioconjugate. Chem.* 4 : 372-379, 1993
- 7) K. Kogure, H. Akita, Y. Yamada, H. Harashima, Multifunctional envelope-type nano device (MEND) as a non-viral gene delivery system, *Advanced Drug Delivery Reviews* 60 : 559-571, 2008
- 8) A. M. Scott, J. D. Wolchok & L. J. Old : Antibody therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer* 12 : 278-287, 2012
- 9) Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 21 : 3940-3947, 2003
- 10) Gennari R, Menard S, Fagnoni F, et al. : Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin. Cancer Res.* 10 : 5650-5655, 2004
- 11) Bross PF, Beitz J, Chen G, et al. Approval summary : gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin.Cancer Res.* 7 : 1490-1496, 2001

- 12) Sanderson RJ, Hering MA, James SF, et al. In vivo drug-linker stability of an anti-CD30 dipeptide-linked auristatin immunoconjugate. *Clin. Cancer Res.* 11 : 843-852, 2005
- 13) Alley SC, Okeley NM, Senter PD. Antibody-drug conjugates : targeted drug delivery for cancer. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 14 : 529-537, 2010
- 14) Krauss J, Arndt M AE, Vu BK, et al. Targeting malignant B-cell lymphoma with a humanized anti-CD22 scFv-angiogenin immunoenzyme. *Br. J. Haematol.* 128 : 602-609, 2005
- 15) De Lorenzo C, Arciello A, Cozzolino R, et al. A fully human antitumor immunoRNase selective for ErbB-2-positive carcinomas. *Cancer Res.* 64 : 4870-4874, 2004
- 16) Denny, W. A. Tumor-activated Prodrugs-A New Approach to Cancer Therapy. *Cancer Invest.* 22 : 604-619, 2004
- 17) Borsi L, Balza E, Carnemolla B, et al. Selective targeted delivery of TNF α to tumor blood vessels. *Blood* 102 : 4384-4392, 2003

日本臨牀 70 卷 増刊号 8 (2012 年 11 月 20 日発行) 別刷

分子標的薬

—がんから他疾患までの治癒をめざして—

II. 基礎研究

分子標的薬の作用機序・薬理作用

がん関連標的分子・標的経路

がん浸潤とその抑制

星野大輔

谷口博明

越川直彦

清木元治

II 基礎研究

分子標的薬の作用機序・薬理作用
がん関連標的分子・標的経路

がん浸潤とその抑制

Prevention of tumour invasion

星野大輔¹

谷口博明²

越川直彦¹

清木元治^{1,2}

Key words. : 浸潤, 接着, 運動, プロテアーゼ

はじめに

がんの浸潤, 転移過程は複雑であり, 様々な要因, 段階を経て生じる現象である. 今日までに臨床応用されてきた抗がん剤の多くが, いまだがんに対して有効な手段として位置づけ難い背景には, がん浸潤, 転移の分子機序そのものの理解が不十分であることが考えられる. しかしながら, 近年では実験動物を用いた '*in vivo* imaging' 技術の向上により, より詳細な浸潤, 転移の過程を生体内でリアルタイムに観察することが可能となっている¹⁾. しかし, 培養細胞系 (*in vitro*) や実験動物 (*in vivo*) を用いた研究とヒトの体内で生じるがん浸潤, 転移の共通点・相違点の理解など, 臨床応用されるまでに解決すべき点は多く残されている. 今後はこれらの理解を深めるとともに, 特になん浸潤, 転移成立そのものを左右する機序とは何かを知ることが, 有効な治療法確立に役立つと考えられる.

本稿では, 浸潤, 転移成立過程の中で共通すると考えられるステップと, それらに関与すると考えられる分子について言及しつつ概説していく.

1.2 細胞接着能低下

がんの90%以上は上皮細胞由来であるため, がん細胞が最初に行う行動は周囲の正常上皮細胞からの離脱である(図1-1.). 多細胞生物は, 細胞同士あるいは細胞と細胞外基質(ECM)の接着を介して組織形態を形成・維持している. 前者を細胞間接着, 後者を細胞-ECM間接着と呼び, 浸潤性がん細胞では細胞間接着性が低下し, 細胞-ECM間接着性が上昇している.

1) 細胞間接着

一部のがん細胞ではE-カドヘリンの発現抑制を介した細胞間接着の消失(上皮-間葉転換)により, 個々の細胞の自由度が上昇し, 運動性が亢進する. 上皮-間葉転換を起こしたがん細胞では, インテグリンの活性化やWntシグナル伝達経路の亢進を介して, 細胞-ECM間接着の上昇やMT1-MMPなどの浸潤促進タンパク質の発現亢進が起これり, 浸潤能を獲得する.

2) 細胞-ECM間接着

細胞は, 細胞膜上に発現するECM受容体であるインテグリンを介してECMに接着する. インテグリンの細胞内ドメインには多くの細胞骨格関連およびシグナル伝達関連分子が集積しており, 特に細胞接着斑と呼ばれる.

¹Daisuke Hoshino, Naohiko Koshikawa, Motoharu Seiki: Division of Cancer Cell Research, Institute of Medical Science, University of Tokyo 東京大学医科学研究所 腫瘍細胞社会学分野 ²Hiroaki Taniguchi, Motoharu Seiki: The Section of Antibody, Vaccine & Molecular Targeted Therapy Research 同 抗体ワクチン治療寄付部門

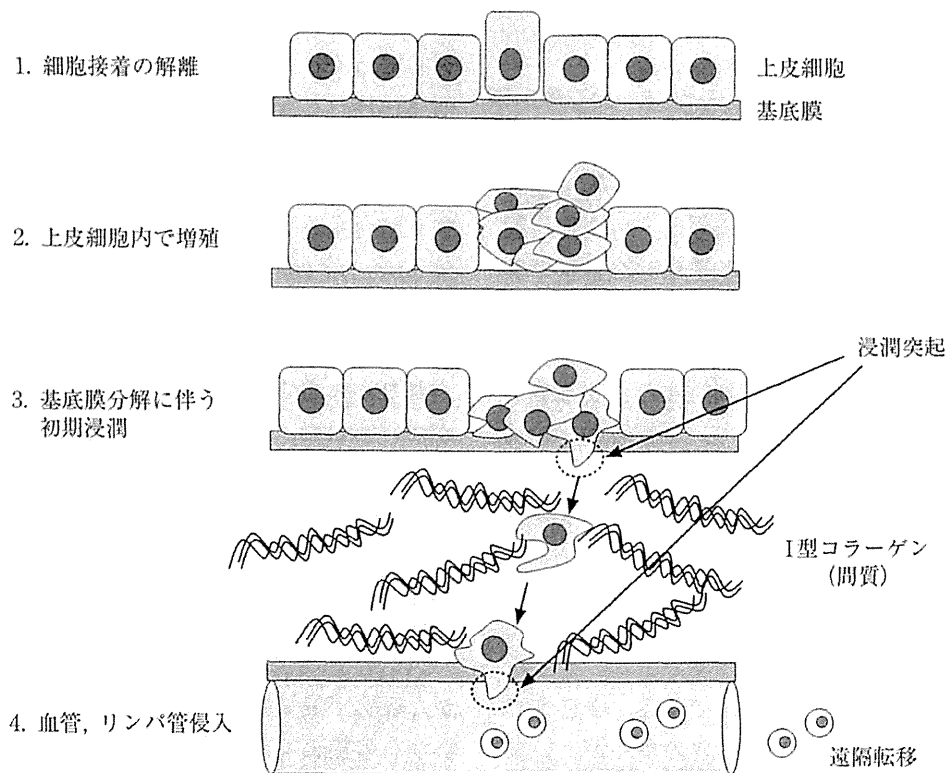


図1 がんの浸潤、転移ステップ

2 ECM分解能の亢進

1) 基底膜浸潤

上皮細胞由来のがん細胞は、まずその上皮内からの移動を始める。管腔臓器では、管腔内への播種と組織中への浸潤が考えられるが、転移成立のため、組織中へ浸潤する場合、最初に通過するのは基底膜である(図1-3.)。臨床においてがん細胞が進行期へと移行したことを裏づけるための最も重要な診断根拠は基底膜破壊の有無である。基底膜の主な構成成分は、IV型コラーゲン、ラミニンなどである。なかでも、IV型コラーゲンは基底膜特異的なコラーゲンとして注目され、IV型コラーゲン分解活性の有無が基底膜浸潤能を規定している。IV型コラーゲン分解酵素として、MMP-2, -3, -7, -9が同定されている。MT1-MMPは自身のもつラミニン分解活性に加え、MMP2を介したIV型コラーゲン分解活性との相乗的作用から浸潤に重要な分子として注目されている。

がん細胞は浸潤する過程で、移動に必要な最

小限のスペースを確保できる程度に、効率的にECMを分解していることが報告されている。このような浸潤先端部における構造体を浸潤突起と呼ぶ(図1-3.)。浸潤突起は培養ディッシュ上でのみ観察されるアーティファクトではなく、生体内においても*in vivo*イメージングを用いて観察されている²⁾。また、実験動物を用いたがん転移モデルでも浸潤突起の形成を阻害することでがん転移が抑制されることが報告されている²⁾。したがって、生体内でのがん浸潤メカニズムを反映したものであると考えられる。

2) 間質への浸潤

基底膜を通り抜けたがん細胞は、間質内を浸潤していく。がん細胞の間質への浸潤は、間質内の主要構成成分であるI型コラーゲンを分解することで行われる(図1-3.)。I型コラーゲン分解を担うタンパク質分解酵素として、MMP-1, -2, -9, -13, およびMT1-MMPが挙げられる。

MMP以外にも、ゼラチン分解性のプロテアーゼ複合体であるセパレーズやセリンプロテア

ーゼであるウロキナーゼなどの、細胞膜表層プロテアーゼの関与も報告されている。

3 血管への侵入と血管外への脱出

間質に深く浸潤したがん細胞は、再度基底膜浸潤機構を利用して、血管壁やリンパ管壁を突き破り、管腔内に侵入する(図1-4.)。侵入したがん細胞は血流・リンパ流に乗って移動し、転移先である微小循環系に到達する。がん細胞の大きさは20 μ m以上であり、毛細管の平均管腔が7 μ mであることから、大部分のがん細胞が物理的にトラップされ、その場にとどまると考えられている。多くが死に至るが、一部は何らかのメカニズムにより細胞死を免れ、管腔から逸脱することで、二次性増殖を開始することになる。

4 がん浸潤、転移成立に関与する分子を標的としたがん治療の現状

既存の抗がん剤はがん細胞の増殖を制御する作用を有している。しかしながら、がん治療において、増殖抑制する薬剤だけでなく、浸潤・転移を抑制する薬剤、血管新生を抑制する薬剤の併用が効果的治療につながるため、種々の分子標的に対する薬剤が開発されている。

例えば、MMP阻害剤やMMP活性化酵素であるウロキナーゼやプラスミンの阻害剤が開発されている。後者の代表例としては、ピクニン(ウリナスタチン)が挙げられ、ヒト卵巣がんの標準治療に併用すると生存期間が延長した³⁾。

また、多くの新薬が開発された血管新生抑制物質は、がん転移抑制作用を有している。既に臨床応用されているのは、抗VEGF抗体であり、そのほかにもHGFの分解産物であるNK4、アンギオスタチン、エンドスタチンなどが臨床試験中である。本稿では、特に開発が盛んであったMMP阻害剤について過去の反省を含め、今後の展望を述べる。

MMPは、がんの浸潤、転移、更には、腫瘍血管新生形成に重要な役割を果たすことから、

がんの分子標的治療薬としてMMP阻害剤は理想的であると考えられた⁴⁻⁶⁾。MMP低分子阻害剤(MMPI)とMMPの一般的な基質であるコラーゲンのペプチド配列からデザインされた化合物は、いずれもMMPの酵素活性中心のZn²⁺に強く結合する化合物である。これらのMMPIは*in vitro*、*in vivo*において、抗浸潤・転移効果、増殖抑制効果、腫瘍血管新生の抑制効果を示した。更に、従来の抗腫瘍薬の典型的毒性は認められなかったことから、臨床試験に大きな期待がかけられた。

しかしながら、臨床試験では期待されたようながん増殖抑制あるいは転移抑制に有意な効果が確認されなかった。更に、長期投与で出現する副作用である関節炎、筋肉痛、腱炎などが問題となり、臨床試験が中止された^{4,10)}(表1)。

MMPを分子標的とした治療が失敗に終わった主因は、異なるMMP間で活性中心近傍が特に高い相同性を有しており、開発当初のMMPIでは、特異的なMMPの阻害が困難であったことである。例えば、MT1-MMPはがん浸潤促進作用をもち、一方MMP8はがん抑制作用をもつことから、すべてのMMPを阻害する効果は非常に不明瞭となる。また、骨格筋や関節への副作用については、コラーゲン代謝に重要なMMP1の阻害の可能性がある。更に、ノックアウトマウスの解析から、MT1-MMPの阻害(骨、軟骨に異常をきたし、生後数週間以内に死亡)が骨、軟骨の副作用の原因とも推測されている。また、別の問題として、マウスにはヒトMMP1のホモログが発現しておらず、動物実験における副作用の評価が困難である。

現在では、特定のMMPを標的としたMMPIの開発が行われ、例えば、Zn²⁺結合部位近傍のS1'ポケットと呼ばれる部分がMMP阻害剤の酵素特異性に関係するため、S1'ポケット部分に結合するMMPIは、非特異的なMMPIで認められた関節炎、筋肉痛の副作用がなく、現在、炎症性疾患に対する臨床試験が行われている^{7,9-11)}。

近年、抗腫瘍効果を有するMT1-MMPに対する特異的阻害抗体(DX-2400)が完成した。

表1 MMPIの臨床試験(文献⁴⁾より改変)

Inhibitor	Company	Structure	Specificity	Clinical study
Batimastat (BB-94)*	British Biotech	Peptidomimetic	Broad spectrum	Phase III (terminated)
Ilomastat (GM-6001)	Glycomed	Peptidomimetic	Broad spectrum	Phase III (terminated)
Marimastat (BB-2516)	British Biotech; Schering-Plough	Peptidomimetic	Broad spectrum	Phase III (terminated)
Tanomastat (BAY-12-9566)	Bayer	Small molecule	Higher specificity towards MMP2, MMP3 and MMP9; does not target MMP1	Phase I (terminated)
Prinomastat (AG-3340)	Agouron; Pfizer	Small molecule	Broad spectrum	Phase III (terminated)
Metastat (COL-3)	Collagenex	Low-dose tetracycline derivative	Broad spectrum; higher specificity towards MMP2 and MMP9.	Phase II (terminated)
Neovastat (AE-941)	AEterna	Shark cartilage extract	Broad spectrum	Phase III (terminated)
BMS-275291	Bristol-Myers	Small molecule	Broad spectrum	Phase III (terminated)
MMI-270B (CGS-27023A)	Novartis	Small molecule	Broad spectrum	Phase I (terminated)
Trocade (Ro-32-3555)	Roche	Peptidomimetic	MMP1, MMP8 and MMP13	Phase I (terminated)
MMI-166	Shionogi	Small molecule	Broad spectrum	Phase I (terminated)

DX-2400はマウスレベルにおいて、MT1-MMPが発現している腫瘍に対して、抗浸潤・転移効果、増殖抑制効果、腫瘍血管新生の抑制効果を示した¹²⁾。

このように、分子生物学的観点から蓄積された新たな知見、解明された反省点を生かし、今後の分子標的治療におけるMMPIの展開に非常に期待がもたれている。

文献

- 1) Entenberg D, et al: Setup and use of a two-laser multiphoton microscope for multichannel intravital fluorescence imaging. *Nat Protoc* 6(10): 1500-1520, 2011.
- 2) Gligorijevic B, et al: N-WASP-mediated invadopodium formation is involved in intravasation and lung metastasis of mammary tumors. *J Cell Sci* 125(Pt 3): 724-734, 2012.
- 3) Kobayashi H, et al: The protease inhibitor bikunin, a novel anti-metastatic agent. *Biol Chem* 384: 749-754, 2003.
- 4) Overall CM, Kleinfeld O: Tumour microenvironment-opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and antitargets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 6: 227-239, 2006.
- 5) Overall CM, Kleinfeld O: Towards third generation matrix metalloproteinase inhibitors for cancer therapy. *Br J Cancer* 94: 941-946, 2006.
- 6) Yiotakis A, Dive V: Third-generation MMP inhibitors: recent advances in the development of highly selective inhibitors. In: *The Cancer Degradome: Proteases and Cancer Biology* (ed by Edwards D, et al), p787-810, Springer, New York, 2008.
- 7) Yiotakis A, Dive V: Synthetic active site-directed inhibitors of metzincins: achievement and perspectives. *Mol Aspects Med* 29: 329-338, 2008.

- 8) Fingleton B: MMP inhibitor clinical trials—the past, present and future. In: *The Cancer Degradome : Proteases and Cancer Biology* (ed by Edwards D, et al), p759–785, Springer, New York, 2008.
- 9) Roeb E. et al: The matrix metalloproteinase 9 (mmp-9) hemopexin domain is a novel gelatin binding domain and acts as an antagonist. *J Biol Chem* **277**: 50326–50332, 2002.
- 10) Xu X, et al: Matrix metalloproteinase-2 contributes to cancer cell migration on collagen. *Cancer Res* **65**: 130–136, 2005.
- 11) Tam EM. et al: Characterization of the distinct collagen binding, helicase and cleavage mechanisms of matrix metalloproteinase 2 and 14 (gelatinase A and MT1-MMP): the differential roles of the MMP hemopexin c domains and the MMP-2 fibronectin type II modules in collagen triple helicase activities. *J Biol Chem* **279**: 43336–43344, 2004.
- 12) Devy L, et al: Selective inhibition of matrix metalloproteinase-14 blocks tumor growth, invasion, and angiogenesis. *Cancer Res* **69**: 1517–1526, 2009.



第5章 開発薬事戦略のポイント

第9節 米国 FDA における抗がん剤の審査

長村 文孝

東京大学医科学研究所 先端医療開発推進分野 教授 医学博士

(株)技術情報協会

2014年6月発刊 「医薬品/医療機器の承認申請書の上手な書き方・まとめ方

～審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方～」抜刷

第9節 米国FDAにおける抗がん剤の審査

はじめに

米国 Food and Drug Administration (FDA) の抗がん剤の審査は、Center for Drug Evaluation and Research (CDER) の Office of Hematology and Oncology Products の review division で主に審査され、細胞療法等のワクチン療法や遺伝子治療が Center of Biologics Evaluation and Research (CBER) の Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGC) で審査されている。審査はこのようなFDAとしての組織、法に基づく審査システム、あるいはレギュラトリーサイエンス・レビューサイエンスに基づくガイダンスに基づく審査・判断に影響を受けながら行われる。本稿では、このように審査に影響を及ぼす背景と現況を中心に解説する。

1. 抗がん剤審査部門の組織

2003年に、CBERで審査されていた、がんに対する抗体、蛋白製剤、サイトカイン等の生物製剤の審査業務は、CDERに Office of Oncology Drug Products (OODP) が新設されたことにより設立された Division of Biologic Oncology Products に移管された。そのため、従来の承認審査である NDA (New Drug Application) に加えて生物製剤審査である BLA (Biologic License Application) の多くが CDER に移管されることとなった。これにより他の医薬品の抗がん剤と生物製剤の審査が同一のスキーム、同一の審査方式として統一されて行われる事となった。そして、医薬品は Division of Drug Oncology Products で、生物製剤は Division of Biologic Oncology Products で OODP の管理体制の基で審査される組織体制になった。また、Division of Medical Imaging and Hematology Products も造血器の悪性疾患を対象とした review division として新設された。2011年、OODP は Office of Hematology and Oncology Products (OHOP) に改組された¹⁾。OHOP は、Office の下に review division として① Division of Oncology Products 1 (DOP1)、② Division of Oncology Products 2 (DOP2)、③ Division of Hematology Products (DHP)、④ Division of Hematology Oncology Toxicology (DHOT) が組織された²⁾。各 Division の役割は下記の通りとなっている。

- ① DOP1：乳がん、婦人科がん、泌尿器がん、血液以外の支持療法の審査
- ② DOP2：消化管がん、肺・頭頸部がん、神経系がん、稀少がん、小児固形、悪性黒色腫・肉腫の審査
- ③ DHP：性血液疾患、血液系支持療法、小児血液疾患の審査
- ④ DHOT：非臨床試験の審査

上記の改組は、抗体製剤等においては他の NDA として審査される医薬品としての抗がん剤と、審査という観点から見た場合、臨床試験のデザインや評価において差異が認めにくくなっていること、抗がん剤との併用療法としての適応も増加していること、一次治療、二次治療等の標準療法として認められていることが多くなっていることから医薬品 (NDA) と生物製剤 (BLA) として区別する必要がほとんど無くなっていることから、疾患の専門性により基づいた審査が必要とされることから現状に即した改組といえる。また、従来は、スポンサー別に担当審査官が割り当てられている傾向があり、必ずしも医系審査官の医師としての専門によって割り当てられているわけではなかったが、この改組により専門性がより重視されることになる。近年、抗腫瘍薬として殺細胞性薬剤や抗体だけではなく、免疫応答修飾剤、免疫複合体、核酸医薬などの新しい概念の製剤が増加し、それに伴い非臨床試験の毒性評価等が年々難しくなってきたため、この分野の体制の強化が求められていたが、DHOT として一元化して審査をする体制となった。これにより、治験申請前の sponsor-FDA 間の申請内容に関する相談である pre-IND meeting の実施から IND 申請 (Investigational New Drug Application) の申請がより迅速化・効率化されることが期待されている。Division での審査は team leader を代表として、医系審査官、薬理・毒性審査官、化学審査官、生物統計審査官からなる review team が形成され、審査が行われる。IND 申請時から承認審査時までなるべく review team は変更しないようにするが、薬理・毒性審査官と化学審査官は特に初期の段階での役割が大きく、生物統計審査官は後期試験になるに従い重要性が増し、医系審査官は役割の大きさが IND 申請時から承認審査時まであまり変わらない、という開発の段階により各審査官の役割の比重が異なる特徴がある。

前述のようにがんワクチンと遺伝子治療はCBERのOCTGCが審査を担当する。特にこの分野では非臨床試験の実施項目、実施内容について、前例が無い、あるいはヒトにおける反応を予測するための動物モデルが無いか乏しい等の理由により非常に難渋することが多い。そのため、非臨床試験実施前の非公式ミーティングとして pre-pre-IND テレカンファレンスの制度が設けられている。このミーティングの結果より非臨床試験を行い、その結果を基に pre-IND meeting を経て IND 申請というスキームが設けられている。

2. 治験と審査の流れ

図1にFDAでの審査の大まかな流れを示す。

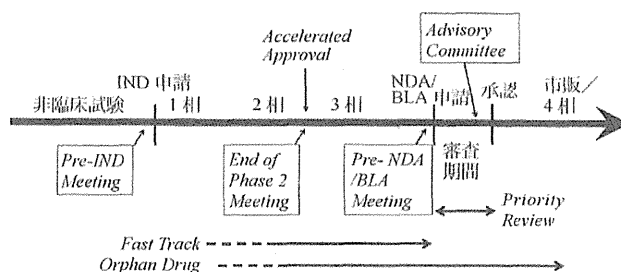


図1 FDAにおける審査の流れ

非臨床試験の結果を基に第一相試験の初回投与量、試験デザイン、安全性への配慮等を sponsor-FDA 間で検討する“Pre-IND Meeting”より公式 meeting が始まる。ただし、義務ではなく、“Pre-IND Meeting”を経ずに IND 申請が行われる場合がある。その後は、安全性での懸念が無い場合には“Hold”がかけられることはなく、第二相試験の結果を基に承認根拠を念頭に置いた第三相試験のデザインや承認のために必要なエンドポイント及びその評価方法を相談する“End of Phase II Meeting”が規定されている。NDA/BLA 申請前にはデータが承認審査に耐えるか、あるいは承認審査のポイントとなる論点の整理を目的とした“Pre-NDA/BLA meeting”が設定されている。審査期間中には、FDA が審査・承認を行う上で必要な意見を求めるために、外部委員から成り立つ Advisory Committee（抗がん剤の場合は Oncologic Drugs Advisory Committee）が FDA の要請により開催されることがある。有効性あるいは安全性に係わる判断あるいは承認について委員が YES/NO 形式で返答を行う。法的に FDA は Advisory Committee の意見に従う義務は無いものの、ほとんどの場合でその意見を尊重して承認に関する決定を行う。

抗がん剤では直接的に生命予後に係わる分野であるため、審査あるいは開発をより迅速に行うことが強く求められている。そのため、以下の制度が採用されている。

- ① Accelerated approval（迅速承認）：「重篤あるいは生命が脅かされる疾患」を対象として、臨床上の有用性、すなわち真のエンドポイントと強い相関を有するサロゲート・エンドポイント達成による承認であり第二相試験の結果であっても承認が可能となる。例えばヒストリカル・コントロールと比べた有意な奏効率（完全寛解＋部分寛解の割合）しかし、承認後の市販後臨床試験として臨床上の有用性を証明することが条件であり、満たせない場合には迅速承認の取り消しもありえる。
- ② Fast track（ファスト・トラック）：適応条件は、「重篤または生命に係わる疾患・状態への治療」かつ「アンメット・メディカル・ニーズへの対応となりうる可能性を示すこと」である。治験段階である IND の期間に適応され、FDA とスポンサー間のミーティングを迅速かつ効率的に実施し、当該医薬品の開発方針と申請について相談し、より早い承認につなげるシステムである。
- ③ Priority Review（優先審査）：既存の治療に対して大きな優越性を示す場合か、十分な治療法の無い疾患あるいは疾患の段階に対して治療法となりうる場合に指定される。通常の審査（standard review）では、FDA での審査期間が十ヶ月以内であるのに対し、優先審査に指定されると審査期間が六ヶ月以内に短縮される。

- ④ Orphan drug (オーファンドラッグ)：上記のように直接的に迅速化を図る制度ではなく、独占的販売権の付与、Prescription Drug User Fee (承認申請時の課金)の免除、開発費の税控除、研究費補助等のインセンティブによって開発を加速することが目的である。米国で年間患者数が20万人以内で、販売後5年以内で開発費用を回収する見込みがない「稀少疾患で、有効な標準療法に乏しい疾患(ステージ)であることが条件となる。標準療法の無くなった段階での多くのがんが対象となり得る。

このような制度を活用することが製薬企業としては重要であり、review divisionとの交渉が重要となる。そのためには、競合製品の最新情報、ヒストリカル・コントロールとなる論文・発表の精査が必要であり開発の初期からの十分な検討と、その解釈に対するFDAの見解を確認しておくことが重要となる。

3. 法制度とそれに基づく審査

FDAの法的根拠は“The Food and Drug Act (1906)”から始まる連邦政府法に拠っているが、幾つかの法が審査過程に関連している。例えば前述のOrphan Drugは1983年のOrphan Drug Actにより、承認申請時のUser feeは1992年から5年間の有限立法が延長されて現在に至るPrescription Drug User Fee Act (PDUFA)によって規定されている。PDUFAによりFDAに入る収入は全収入の約半分であり、これにより人員の増加、電子システムの構築が可能となっている。一方、PDUFAにより上述のpriority reviewが規定されている。

具体的に記載された連邦政府の規則集としてCode of Federal Regulations (CFR)が発出されている。治験・承認に関する規則はタイトル21にほぼまとめられている。FDAの決定として法的拘束力があるのは法(Act)とCFRであり、決定等を通知する文書には根拠となるAct, CFRの条項が通常記載される。CFRではInternational Conference on Harmonisation (ICH)の進展により、当該箇所をICHの内容を反映するように変更がなされてきている。しかし、CFRにおいては“Adverse Event”という用語は使用されているが、その定義は明記されておらず“Guidance”に記載されていたり、また、“Adverse experience”はCFRで定義が記載されているが、過量投与、薬剤の乱用あるいは離脱症状を含める等ICHとは必ずしも一致していない³⁾。また、“GMP”ではなく、以前から用いられている“current GMP (cGMP)”が依然として使用されている等の差異が認められる。CFRは審査面にも触れられており、第一相試験での“clinical hold”の要件は、“FDA may place a proposed or ongoing Phase I investigation on clinical hold if it finds that:(i) Human subjects are or would be exposed to an unreasonable and significant risk of illness or injury; (ii) The clinical investigators named in the IND are not qualified by reason of their scientific training and experience to conduct the investigation described in the IND; (iii) The investigator brochure is misleading, erroneous, or materially incomplete; or (iv) The IND does not contain sufficient information required under 312.23 to assess the risks to subjects of the proposed studies. (21CFR312.42)”のように詳細に記載されている。これは一例であるが、審査官としての業務遂行上CFRの熟読は必須とされており、逆に言えばCFRを理解することによって審査の法的な基盤と内容が理解できることとなる。

医薬品開発の技術的進歩の速度は著しく、新たな治療法開発に伴い、その実施方法や評価方法が問題となることがある。このような場合にFDAでは、FDAの考え方を示す資料として“Guidance”を発出する⁴⁾。これは製薬企業向けである“Guidance for Industry”あるいは製薬企業とFDAのスタッフ向けである“Guidance for Industry and FDA Staff”がタイトルにつけられるので対象を判別することができる。審査官は、通常この“Guidance”の記載に従って審査を行うが、この“Guidance”は、法的効力はないのでスポンサーは資料の収集や解釈あるいは独自の研究成果をもってFDAに対して実際の審査において“Guidance”の内容について反論することは可能である。抗がん剤の審査に関連した“Guidance”の例としては、“Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics”, “Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims”, “Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines”を挙げることができる。

4. 審査情報の収集

“Drugs@FDA”は、承認医薬品の概要や承認・添付文書履歴が掲載されているが⁵⁾、“Approval History, Letters, Reviews, and Related Documents”の項では“Review”として各審査官の審査報告書が掲載されているものがある。最近では審査報告書のフォーマットも統一され、目的とする情報を検索しやすくなっており、審査の方法あるいは解釈についても情報の収集を行うことができる。また前述の advisory committee はスポンサーとFDAのプレゼンテーションのスライドあるいは議事録も公開されている⁶⁾。このような手段で入手できる情報の例としては、膵がんの第一選択療法としてのエルロチニブを挙げることができる。従来、抗がん剤の生存期間の延長は最低一ヶ月程度が患者にとって意義のある期間であり、承認に際しては必要だろうとされていた。ところが、エルロチニブはゲムシタピンとの併用療法で約2週間の生存期間の延長で膵がんの一次療法として承認されている。この承認には advisory committee での検討が大きな影響を与えており、議事録によれば新たな選択肢の必要性に関する委員の意見がその根拠となっていたことがわかる⁷⁾。

結語

米国FDAでの抗がん剤の審査は、組織、法・ガイドライン及び関連した各種制度によって影響を受けている。これらを理解し、最新の審査報告書あるいは advisory committee の資料等を精査することにより審査の実際を類推することが可能であり、医薬品開発において非常に重要な情報であり活用することが勧められる。

文 献

- 1) <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm271501.htm>
- 2) <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm091745.htm>
- 3) 21 CFR 310.305, 314.80, 600.80
- 4) <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- 5) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- 6) <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/default.htm>
- 7) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html#OncologicDrugs>

がん患者の **サイコロジスト編**
こころに寄り添うために
サイコオンコロジーの基礎と実践

編著 大木桃代

(文教大学人間科学部心理学科教授)

真興交易(株)医書出版部

…66	サイコロジストへのメッセージ…69	
第4節	肝臓がん・胆道がん・膵臓がん ……(大野秀樹)…70	
1.	肝臓がん…70	2. 胆道がん…72
3.	膵臓がん…73	サイコロジストへのメッセー ジ…75
第5節	肺がん ……(鯉渕智彦)…76	
1.	肺がんの特徴…76	2. 肺がんの治療とその問題点…78
3.	実際の症例…80	サイ コロジストへのメッセージ…81
第6節	乳がん ……(武田泰隆)…82	
1.	わが国の乳がん…82	2. 乳がんとは…82
3.	乳がんの症状…83	4. 乳がんの診 断…83
5.	乳がんの治療…84	サイコロジストへのメッセージ…86
第7節	血液がん ……(加藤せい子・高橋 聡)…87	
1.	血液の概要と臨床上的特徴…87	2. 各疾患に対する治療法と成績…88
3.	各疾患 における治療合併症と治療に際しての注意点…90	サイコロジストへのメッセージ…91
第8節	その他のがん ……(長村文孝)…92	
1.	脳腫瘍…92	2. 泌尿器系のがん(腎がん, 膀胱がん, 前立腺がん)…93
3.	婦人 科のがん(子宮頸がん, 子宮体がん, 卵巣がん)…94	サイコロジストへのメッセージ… 95
第9節	小児がん ……(海老原康博)…96	
1.	小児がんの疫学…96	2. 小児がんの特徴…96
3.	小児がんの治療…97	4. 小児 がん診療の特徴…99
	サイコロジストへのメッセージ…100	
第10節	精神医学の知識 ……(山科 満)…101	
1.	代表的な精神症状…101	2. サイコロジストにも必要な精神科薬物療法の知識…104
	サイコロジストへのメッセージ…106	
第11節	緩和ケア ……(伊藤哲也・岩瀬 哲)…108	
1.	緩和ケアとその現状…108	2. 疼痛コントロールの標準的手法…109
3.	緩和ケア の特徴的な病態…109	サイコロジストへのメッセージ…112
第12節	がん関連の臨床研究 ……(長村文孝)…114	
1.	「臨床研究」, 「臨床試験」とは…114	2. 臨床研究とガイドライン等…115
3.	がん における予防の臨床試験…115	4. がん診断の臨床試験…116
5.	がんの治療法の臨床 試験…116	サイコロジストへのメッセージ…117
第3章	絶対に必要な看護学の基礎知識 ……118	
第1節	総論 ……(武村雪絵)…118	
1.	知っているようで知らない看護の仕事…118	2. 看護の役割・目的…118
3.	看護 の仕事の実際…119	4. 看護のプロセス…121
	サイコロジストへのメッセージ…121	
第2節	固形がん ……(小瀬美香)…123	
1.	固形がんの治療と経過…123	2. 手術療法と看護…124
3.	薬物療法と看護…127	4. 放射線療法と看護…128
5.	外来看護…129	サイコロジストへのメッセージ…130