

No.16-1
March, 2012

JAMTTC News Letter

JAMTTC・JSGDT合同シンポジウム2011
報告

JAMTTC

<http://jamttc.umin.jp/>



日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31
公益財団法人がん研究会がん化学療法センター内
TEL: 03-3520-0111 ext.5413 FAX: 03-3570-0484

目次

| | |
|--|----|
| 巻頭言..... | 1 |
| 日本がん分子標的治療学会（JAMTTC）年間スケジュール（2012年）..... | 2 |
| 理事立候補受付..... | 3 |
| 評議員推薦受付..... | 4 |
| 日本がん分子標的治療学会 鶴尾 隆 賞の公募..... | 5 |
| 第16回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催のお知らせ..... | 6 |
| 承認された分子標的抗がん剤一覧..... | 8 |
| 学会参加報告.....川田 学（微化研） | 10 |
| AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (2011 San Francisco) | |
| 学会参加報告.....西岡安彦（徳島大医） | 11 |
| AACR-NCI-EORTCとEORTC-NCI-ASCOに参加して | |
| JAMTTC-JSGDT合同シンポジウム報告..... | 13 |
| 日本がん分子標的治療学会 役員名簿..... | 30 |
| 歴代会長と学術集会開催記録..... | 32 |
| 会員数の推移..... | 32 |
| 会則..... | 33 |
| 入会申込書（個人会員・学生会員）..... | 37 |
| 入会申込書（法人会員）..... | 39 |

巻頭言

理事長 曾根三郎

JA高知病院・徳島大学大学院

がんは、世界的に死亡原因の第一位であり、がん克服に向けた取り組みが精力的に行われている。21世紀に入り、がん分子標的薬の臨床開発は欧米において目を見張るものがあり、現在、30近い分子標的薬が臨床の場で使われている。米国FDAが、2005年に提唱したDrug-Diagnostics Co-Development構想は、がん治療薬の臨床開発と同時に、治療効果予測のためのバイオマーカーの開発を求めるものであり、がんの個別化医療という観点からバイオマーカーの臨床開発は重要な課題となっている。事実、分子標的薬の開発と同時に効果予測のためのバイオマーカーの開発が医薬品承認の重要な条件となっている。

日本がん分子標的治療学会（JAMTTC）は学会設置後3年が経過し、本学会のミッションはますます大きくなっている。新規がん医薬品の開発から臨床への橋渡し研究を重視し、毎年冬にトランスレーショナルリサーチ（TR）ワークショップを開催し、ホットな話題について討議してきた。このような背景の中で、今回初めての試みとして、日本遺伝子診療学会（JSGDT）との合同シンポジウム2011が企画され、平成23年12月9日、東京の都市センターホテルにて開催された。今回の合同シンポジウム開催にあたっては、バイオマーカーをキーワードとした合同シンポジウムの提案が日本遺伝子診療学会からあり、本学会も賛同し、JAMTTC側から矢守隆夫先生を実行委員長として、JSGDT側から中谷 中先生が副委員長として運営委員会が組織され、「抗がん剤創薬のためのバイオマーカー開発と診断技術の現状と未来について」というテーマが設定された。合同シンポジウムには多数の参加者、特に企業サイドからの参加者が多く、バイオマーカー開発への関心の高さが伺われた。最新情報をもとに討議され、産学連携の重要性や本邦におけるバイオマーカー開発の必要性が指摘され、今後の課題が明らかになった点できわめて意義が大きかった。

TRワークショップは今までに7回開催されたが、本学会はTRワークショップを学術集会とは違う位置づけをしており、本学会のミッションである「分子標的治療によるがんの治癒をめざし、有望な分子標的として何を選択し、いかに治療へ応用するかについて、基礎および臨床の第一線の研究者が情報交換と討論をする場を提供すること」だけでなく、「基礎および臨床研究者、さらには企業において直接研究開発に携わっている研究者間の、新しい分子標的治療薬・分子標的に関する情報交換とその開発のむけた議論」が今後のがん分子標的治療薬の発展には不可欠であることを再認識し、継続して行くことが使命であると考えている。今後、TRワークショップは産学に限らず、官を含めた連携の中で、定期的で開催していく必要がある。また、他の関連学会との合同シンポジウムの企画もテーマに応じて今後の検討課題であることを強調しておきたい。

本学会学術集会の開催地は会員数が1000人規模ということもあり、大都市を離れて地方での開催も重点的に行われてきた。今年も北九州市で河野公俊会長のもとに第16回学術集会開催が予定されており、九州地区の分子標的治療研究に関する情報交換の場として大いに役立てほしいし、若手の会員数増大に結びつけてほしいと念願している。今後とも地方で活躍されている役員の方々には会長立候補をお願いしたい。

JAMTTCは、1993年（平成5年）、文部省がん重点研究の支援のもとに「癌化学療法分子標的」ワークショップをきっかけに、1996年（平成8年）にがん分子標的治療研究会として、12年間の活動を経て2008年（平成20年）11月1日付で日本がん分子標的治療学会（初代理事長 鶴尾 隆）が設立された。これまでの過去15年間、役員（理事と評議員）の多くは発足当初から学会運営にご尽力頂き、本学会の発展に寄与されているが、その反面、役員の高齢化が進み、若手の人材登用が進んでいない現実がある。今回、

理事並びに評議員の選挙が行われるのを契機に、本学会の趣旨に賛同される若手の会員の方々には是非とも自薦、他薦の形で立候補して頂き、本学会の活性化のためにご尽力頂ければとお願いしたい。

初代理事長に就任された故鶴尾 隆博士の功績を称える形で学術賞として創設された鶴尾 隆賞も3年目に入り、平成24年度の適任候補者の公募が行われている。今までにがん分子標的治療研究に多大なる貢献をされ、今後とも本学会の次世代を担って頂く若手会員の方を是非とも受賞候補者としてご推薦頂き、本学会のさらなる発展につなげて頂きたいと念願している。

最後に、事務連絡となりますが、本学会の運営に携わる理事および評議員の立候補受付と推薦受付を現在行なっています。4月20日事務局必着ですので、よろしくお願い致します。

日本がん分子標的治療学会（JAMTTC）スケジュール

2012年

3月 理事立候補受付期間（3月1日受付開始、4月20日締切）
評議員推薦受付期間（3月1日受付開始、4月20日締切）
ニュースレターNo.16-1発行

5月 鶴尾 隆賞推薦開始（7月末日締切）
第16回JAMTTC学術集会 抄録集を全会員に送付

5月28日（月） 理事選挙開票

6月27日（水） 第2回JAMTTC理事会、評議員会

6月27日（水）～29日（金）
第16回JAMTTC学術集会開催
会場：西日本総合展示場A1M3F（福岡県北九州市）
会員総会は学術集会同会期中に開催

7月上旬 会費請求書送付

9月上旬 ニュースレター No.16-2発行

9月20日（木） 第1回JAMTTC理事会（日本癌学会学術総会開催時）

11月下旬 第17回JAMTTC学術集会の演題募集要項を全会員に送付

2013年

1月22日（火） 第8回トランスレーショナルリサーチワークショップ開催
会場：都市センターホテル（東京都千代田区）

6月12日（水）～14日（金）
第17回JAMTTC学術集会開催
会場：京都

理事立候補受付

日本がん分子標的治療学会では、平成24年3月1日から自薦・他薦による理事立候補（基礎系3名・臨床系各3名、法人系1名）の受付を開始致します。

受付期間：平成24年3月1日～4月20日（事務局必着）

【理事立候補】

立候補資格：本会の評議員。会則で定める本会の役員定年を過ぎていないこと。

任期：3年（再任は妨げない。但し、連続しての再任は2期6年まで）

*理事の権利

1. 新会員の推薦
2. 新評議員の選出
3. 学術集会副会長（次期学術集会会長）の選出
4. 理事長候補者になること
5. 理事会での議決権
6. 研究奨励賞・鶴尾 隆 賞の受賞候補者推薦

*理事の責務

1. 理事会への出席
2. 学術集会をはじめとする本会の事業の運営方針を立案し、運営する。

*手続き方法

当会ホームページ理事立候補受付 (<http://jamttc.umin.jp/oshirase/riji.html>) をご覧になり、「理事立候補届出用紙」のPDF又はWORDファイルをダウンロードし、パソコン上でファイルに必要事項を入力してから印刷するか、あるいは用紙を印刷後に必要事項をご記入の上、締め切り期日までに下記事務局宛に簡易書留（メール不可）でお送り下さい。提出された書類はご返却いたしませんのでご了承下さい。

*選考方法

全評議員選挙によって選出後、理事会で承認。

*選考結果

選挙管理委員会による開票結果は、直ちに理事長に報告の上、理事会に報告します。その後、立候補者に速やかに結果を通知します。

*理事立候補届出用紙送付先

〒135-8550

東京都江東区有明3-8-31

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター内

日本がん分子標的治療学会事務局

TEL: 03-3520-0111 ext. 5413 FAX: 03-3570-0484

E-mail: jamttc@jfcr.or.jp

評議員推薦受付

日本がん分子標的治療学会では、平成24年3月1日から自薦・他薦による評議員推薦（若干名）の受付を開始致します。

受付期間：平成24年3月1日～4月20日（事務局必着）

【評議員推薦】

推薦資格：本会の個人会員。原則として、3年以上の会員歴があり、過去3年間に学術集会において1回以上発表実績のあること（共同演者でも可）。

任期：3年（再任は妨げない）

* 評議員の権利

1. 新会員の推薦
2. 理事選挙の投票
3. 理事・学術集会副会長（次期学術集会会長）の候補者になること
4. 評議員会での議決権
5. 研究奨励賞・鶴尾 隆 賞の受賞候補者推薦

* 評議員の責務

1. 評議員会を構成し、理事会の活動を補佐する。
2. 評議員の再任にあたっては、会員推薦状況、理事選挙投票状況、評議員会出席状況、学術集会演題提出状況等を参考に評価する。3年間に1回以上学術集会で発表すること（共同演者でも可）を必須条件とする。

* 手続き方法

当会ホームページ評議員推薦受付 (<http://jamttc.umin.jp/oshirase/hyougi.html>) をご覧になり、「評議員推薦用紙」のPDF又はWORDファイルをダウンロードし、パソコン上でファイルに必要な事項を入力してから印刷するか、あるいは用紙を印刷後に必要事項をご記入の上、締め切り期日までに下記事務局宛に簡易書留（メール不可）でお送り下さい。提出された書類はご返却いたしませんのでご了承下さい。

* 選考方法

理事会（学術集会開催時）にて選出

* 選考結果

選考結果は、該当者に速やかに通知します。

* 評議員推薦用紙送付先

〒135-8550

東京都江東区有明3-8-31

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター内

日本がん分子標的治療学会事務局

TEL: 03-3520-0111 ext. 5413 FAX: 03-3570-0484

E-mail: jamttc@jfcr.or.jp

- * 鶴尾 隆 賞の推薦を5月より開始致します。(7月末日締切)
推薦書は当会ホームページよりダウンロードできます。
(詳細はホームページ<http://jamttc.umin.jp/guide/tsuruo.html>をご参照下さい)

日本がん分子標的治療学会 鶴尾 隆 賞の創設

1. 学術賞の創設

鶴尾 隆博士(1943-2008)はがん分子標的治療研究において数多くの優れた業績をあげられると共に、がん分子標的治療研究会(1996)、続いて日本がん分子標的治療学会(2008)を主宰されてこの領域の研究振興に大きく貢献されました。日本がん分子標的治療学会は、鶴尾 隆博士のご功績を称え、がん分子標的治療研究の一層の推進を計るため、学術賞として「日本がん分子標的治療学会 鶴尾 隆 賞」を創設する。

鶴尾 隆 賞を運営するために、本学会は鶴尾 隆 賞基金を設立する。基金は寄付金によって賄われる。

2. 授賞対象者

がんの分子標的治療研究において顕著な業績をあげ、将来更なる研究の発展が期待される研究者を本学会の会員の中から毎年一名選んで授賞する。

3. 鶴尾 隆 賞の選考

(ア) 候補者の推薦

候補者資格は、継続して3年以上の会員歴を持つ日本がん分子標的治療学会の会員とする。

候補者の推薦は他薦とし、理事ならびに評議員は候補者一名を推薦できる。

(イ) 賞の選考

理事会が選考を行い、受賞者を決定する。

4. 賞状・賞金

賞は賞状ならびに副賞とし、基金から支出する。

5. 授賞式

(ア) 学術集会総会に続いて授賞式を行う。

(イ) 授賞式後、受賞講演を行う。

6. 基金の会計

基金の会計は学会会計と独立に行い、年度毎に会計報告を行う。

7. 本賞の設置

平成21年10月2日とする。

第16回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催のお知らせ

会 長 河野 公俊（産業医科大学）

主 題 次世代分子標的治療のための研究戦略

会 期 2012年6月27日(水)～29日(金)

会 場 西日本総合展示場 AIM3F
〒802-0001 福岡県北九州市小倉北区浅野三丁目8-1

内 容 **【指定】 基調講演**
Year in Review
シンポジウム1～5
【公募】 ワークショップ、一般演題（ポスター）
総会・研究奨励賞授賞式

参 加 費 学会総会 会 員 5,000円
学生会員 3,000円
非 会 員 10,000円
ミキサー 2,000円

スケジュール

| 6月27日(水) | | 6月28日(木) | | 6月29日(金) |
|----------|----|--------------------------------------|----|--------------------------------------|
| | 午前 | Year in Review シンポジウム1 ワークショップ | 午前 | Year in Review シンポジウム3 ワークショップ |
| | | ランチョンセミナー | | ランチョンセミナー |
| 基調講演 | 午後 | シンポジウム2 総会、鶴尾賞 ポスター討論 | 午後 | シンポジウム4 シンポジウム5 |
| | | ミキサー | | |

お問い合わせ 第16回日本がん分子標的治療学会学術集会事務局
産業医科大学分子生物学
〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
TEL: 093-691-7423,7200
E-mail: jamttc16@umin.ac.jp

日本がん分子標的治療学会

第16回学術集会

次世代分子標的治療のための研究戦略

2012年

6月27日(水)-29日(金)

北九州市
西日本総合展示場 AIM3F

北九州市小倉北区浅野3丁目8番1号
JR小倉駅新幹線口(北口)直結

学術集会会長

河野公俊

産業医科大学

■ 基調講演
Year in Review
シンポジウム
ミニシンポジウム

■ 一般演題応募分野
ワークショップ・ポスター

アポトーシス・オートファジー／遺伝子治療／
がん遺伝子産物／血管新生・低酸素／
ケミカルバイオロジー／細胞骨格／細胞周期／
腫瘍免疫／増殖因子・サイトカイン／
耐性因子・感受性因子／DNA複製・修復／
テロメア・テロメラーゼ活性／
転移・浸潤／転写因子／バイオマーカー／
分化誘導／ホルモン・レセプター／
がん幹細胞／マイクロRNA／臨床試験／その他

■ 一般演題募集<応募締切>
平成24年(2012年)2月28日(火) 正午
詳細はホームページをご覧ください。

事務局 産業医科大学分子生物学
〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
TEL: 093-691-7423,7200

JAMTTC

<http://jamttc16.umin.jp>

承認された分子標的抗がん剤一覧2012

1980年代に成し遂げられた多数のヒトがん遺伝子やがん抑制遺伝子の発見により、がんが遺伝子疾患であることが証明され、それ以来、これらの遺伝子の産物を標的とした抗がん剤の創薬が活発に進められてきました。その成果として、現在世界で30を超えるがん分子標的治療薬が承認されています。今や分子標的薬剤のファミリーは、抗がん剤の世界において、DNA作用薬、チューブリン作用薬、代謝拮抗剤などのクラシカルな化学療法剤ファミリーを凌ぐまでに成長しました。ここでは、これまでに承認された分子標的抗がん剤に関する情報を提供します。

次ページの表には、これまでに世界で承認されている主要な分子標的抗がん剤をまとめました（2012年2月3日時点）。本表にある30剤の内訳は、22剤が低分子医薬品、8剤がモノクローナル抗体医薬品です。なお本表には、毒素や放射性物質で標識した抗体医薬品、抗体以外のタンパク質医薬品、全トランス型レチノイン酸（ATRA）などの分化誘導薬剤、サリドマイド系薬剤は含まれていません。

本表の抗がん剤30剤の内19剤はプロテインキナーゼを標的としています。すなわち、TrastuzumabとLapatinibはHer2を、またGefitinib、Erlotinib、Cetuximab、PanitumumabおよびLapatinibはEpidermal growth factor receptor（EGFR）を、ImatinibはBcr-Ablとc-Kitチロシンキナーゼを標的としています。さらには2011年に承認されたCrizotinibとRuxolitinibはそれぞれALKとJAKチロシンキナーゼを標的としています。最近では、単一標的に対して作用する、いわゆる“ピュアー”な作用をもつ薬剤に続いて、複数のプロテインキナーゼに対して阻害作用をもつSorafenibやSunitinib、Pazopanib、Vandetanib、Axitinibといった“マルチターゲット”作用薬が登場しています。また、Imatinib耐性の慢性骨髄性白血病に有効な第二世代のBcr-Ablキナーゼ阻害剤であるDasatinibとNilotinibも承認されています。一方、セリン・スレオニンキナーゼ活性をもつmTORの阻害剤であるTemozolimumus、Everolimusが腎細胞がんを適応として承認されています。また同じくセリン・スレオニンキナーゼ活性をもつBRAF（V600E変異）の阻害剤であるVemurafenibがメラノーマを適応として2011年に承認されています。

なおプロテインキナーゼ標的以外の薬剤としては、エピジェネティクス標的薬のカテゴリーに属するDNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤のAzacitidine、Decitabine、またヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤のVorinostat、Romidepsinの合計4剤が承認されています。

プロテインキナーゼ標的薬、エピジェネティクス標的薬以外の承認薬としては、モノクローナル抗体医薬品として、CD20を抗原とするRituximab、CD52を抗原とするAlemtuzumab、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を抗原とするBevacizumab、RANKLを抗原とするDenosumab、CTLA-4を抗原とするIpilimumabが承認されています。また低分子医薬品としては、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibが承認されている他、2012年1月にはHedgehog（Hh）シグナル伝達経路の阻害剤であるVismodegibが承認されています。

なお前回のNews Letter（No.15-2）のご報告以降、Ruxolitinib、Axitinib、Vismodegibの3剤が新たに承認されています。

報告者： 長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部
水上 民夫（本学会評議員）

これまでに承認された主要な分子標的抗がん剤（2012年2月3日時点）

| 一般名/商品名 | 標的分子 | 適応がん種 | 米国承認年 | 日本承認年 |
|-------------------------|------------------|---------------------------------------|-------|------------|
| Rituximab/Rituxan * | CD20 | B細胞性腫瘍 | 1997 | 2001 |
| Trastuzumab/Herceptin * | Her2 ** | 乳がん | 1998 | 2001 |
| Alemtuzumab/Campath * | CD52 | 慢性リンパ性白血病 | 2001 | 治験中 |
| Imatinib/Gleevec | Bcr-Abl/Kit ** | CML, GIST, Ph+ALL | 2001 | 2001 |
| Gefitinib/Iressa | EGFR ** | 非小細胞肺癌 | 2003 | 2002 |
| Bortezomib/Velcade | Proteasome | 多発性骨髄腫, MCL | 2003 | 2006 |
| Bevacizumab/Avastin * | VEGF | 大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん グリオブラストーマ, 腎細胞がん | 2004 | 2007 |
| Cetuximab/Erbitux * | EGFR ** | 大腸がん, 頭頸部がん | 2004 | 2008 |
| Erlotinib/Tarceva | EGFR ** | 非小細胞肺癌, 膵がん | 2004 | 2007 |
| Azacitidine/Vidaza | DNMT | 骨髄異形成症候群 | 2004 | 2011 |
| Sorafenib/Nexavar | Multi-kinases ** | 腎細胞がん, 肝細胞がん | 2005 | 2008 |
| Sunitinib/Sutent | Multi-kinases ** | GIST, 腎細胞がん, NET | 2006 | 2008 |
| Dasatinib/Sprycel | Bcr-Abl/Src ** | CML, Ph+ALL | 2006 | 2009 |
| Panitumumab/Vectibix * | EGFR ** | 大腸がん | 2006 | 2010 |
| Vorinostat/Zolinza | HDAC | 皮膚T細胞性リンパ腫 | 2006 | 2011 |
| Decitabine/Dacogen | DNMT | 骨髄異形成症候群 | 2006 | Phase I/II |
| Lapatinib/Tykerb | EGFR/Her2 ** | 乳がん | 2007 | 2009 |
| Temsirolimus/Torisel | mTOR ** | 腎細胞がん | 2007 | 2010 |
| Nilotinib/Tasigna | Bcr-Abl ** | CML | 2007 | 2009 |
| Everolimus/Afinitor | mTOR ** | 腎細胞がん, 上衣下巨細胞性星細胞腫, NET | 2009 | 2010 |
| Pazopanib/Votrient | Multi-kinases ** | 腎細胞がん | 2009 | 申請中 |
| Romidepsin/Istodax | HDAC | 皮膚T細胞性リンパ腫 | 2009 | 未治験 |
| Denosumab/Ranmark * | RANKL | 多発性骨髄腫による骨病変及び 固形癌、骨転移による骨病変 | 2010 | 2012 |
| Iplimumab/Yervoy * | CTLA-4 | メラノーマ | 2011 | Phase I |
| Vandetanib/Caprelsa | Multi-kinases ** | 甲状腺髄様がん | 2011 | Phase III |
| Vemurafenib/Zelboraf | BRAF(V600E) ** | メラノーマ | 2011 | 未治験 |
| Crizotinib/Xalkori | ALK ** | 非小細胞肺癌 | 2011 | 申請中 |
| Ruxolitinib /Jakafi | JAK ** | 骨髄線維症 | 2011 | 2011 |
| Axitinib/Inlyta | Multi-kinases ** | 腎細胞がん | 2012 | 申請中 |
| Vismodegib/Erivedge | Hh signaling | 基底細胞がん | 2012 | 未治験 |

* 抗体医薬

** キナーゼ標的

AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (2011 San Francisco)

川田 学

公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所沼津支所

本学会は、抗がん剤の創薬研究のミーティングとしてEORTCとNCIが約20年間ヨーロッパで開催していたものに、1999年からAACRが参画することでその規模をより拡大し、現在米国とヨーロッパで年1回交互に開催されている。そうした経緯のためか、米国で開催される際には「AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics」、ヨーロッパで開催される際には「22nd EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics」と回数が標記されるなど微妙に異なっている。何れにせよ、本学会は抗がん剤の探索および開発の基礎研究がメインであり、新しいがん分子標的や抗がん剤のスクリーニング系、前臨床試験、PK&PD、Phase I ぐらいまでの臨床試験などの研究成果が発表される。日本国内の当該分野の学会と明らかに異なるのは、企業からの発表が非常に多い点である。このような特徴から、本学会から欧米諸国（日本も含めて）においてどのような分子標的が注目され薬剤が開発されているのか、その現状を知ることができる。

今年は、サンフランシスコのモスコーンセンターで11月12日から16日の5日間、参加者約3,000人、演題約750の規模で開催された。初日12日には、「Treatment of Premalignant Conditions」と「Clinical Trial Paradigms in the Era of Novel Therapies」の2つのEducational Sessionが行われた。13日には、Opening Plenary Sessionに続いて、「Novel Clinical Paradigms in Personalized Medicine」と「Lessons from the BRAF-Targeted Therapy of Melanoma」のPlenary Sessionが行われた。14日には、「Developing Novel Validated Preclinical Models」と「Mechanistic-Based Immunotherapy」のPlenary Sessionが行われた

後、「新しい分子標的」、「併用療法」、「PI3K」、「薬理ゲノム」のConcurrent Sessionが行われた。15日には、「The Epigenome as a Therapeutic Target」と「Targeting Tumor Stroma Interaction」のPlenary Sessionの後、「DNA損傷」、「幹細胞」、「遺伝学的分類」、「ホルモン療法」のConcurrent Sessionが行われた。最終日16日には、「Rational Cancer Drug Development for Targeted Drugs: The Interface Between Industry, Academia, and Regulators」と「Targeting Tumor Metabolism」のPlenary Sessionが行われた。最も演題数の多いポスター発表は、13、14、15日、毎日約250題の発表があり、午後と夕方にディスカッションが行われた。

全体的な印象であるが、例年Phase IやPK&PDの研究が非常に多い学会なのだが、今年は多少雰囲気異なっていた。BRAFやmTOR/PI3Kなどについては、plenary sessionも生まれ、一般演題も多数あったが、明らかにPhaseスタディーの発表が減るとともに、新薬の基礎研究の発表も非常に少なくなっていた。逆に、がん分子標的そのものの基礎研究の発表などが目立っていたが、新しいがん分子標的の発表はほとんどなかった。まとめると、開発中の新しいがん分子標的薬は一通りある程度Phaseスタディーに入り、次の標的探し、あるいは方向性を静観しているといった状態のようだ。その他話題となっていたものは、がん分子標的薬の併用療法が常識である実態、disease-based drug screeningの重要性など薬剤探索のラショナル、がん幹細胞を標的とした治療戦略、産官学の連携などであった。これらの問題は、日本国内の学会およびシンポジウムなどで頻りに採り上げられているものであり、世界共通の問題であると認識するとともに、是非日本から解決策を提示できるようにしていきたい。

AACR-NCI-EORTCとEORTC-NCI-ASCOに参加して

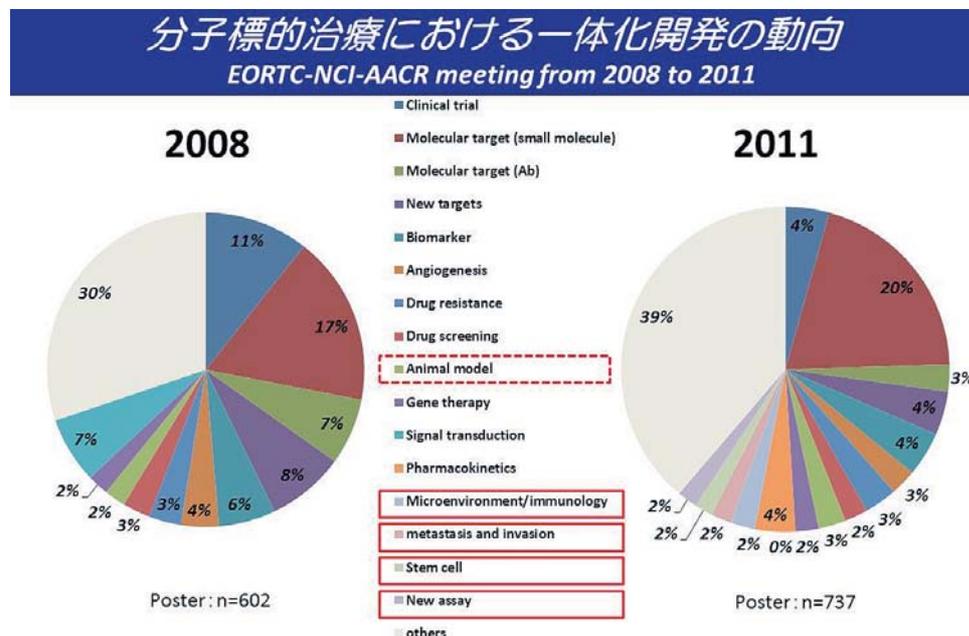
西岡 安彦

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野

平成23年12月9日のJAMTTCとJSGDT（日本遺伝子診療学会）による初めての合同シンポジウム開催を前に、バイオマーカー開発に関する最新の情報収集を行うため、AACR-NCI-EORTCとEORTC-NCI-ASCOの2つの会議に参加した。私自身が実際に参加したのはAACR-NCI-EORTCであるが、ホームページ上でEORTC-NCI-ASCOという会議を見つけ、その内容が「Molecular Markers in Cancer」というテーマであったことから興味を持ち、演題を登録して教室の先生に参加してもらった。

AACR-NCI-EORTCは毎年交互に米国とヨーロッパで開催され、分子標的治療薬開発に関する会議として定着してきた感があるよく知られた会議である。本年は、11月12日から16日までサンフランシスコで開催された。天候にも恵まれ、これまで以上の参加者が集い、最新のデータが発表されていた。特に本年は、8月にVemurafenib (Zelboraf®)とCrizotinib (Xalkori®)がその診断薬とともに承認され、FDAが2005年から進めてき

たDrug-Diagnostic Co-Developmentのコンセプトの成果が実った記念すべき年となったことから、この成果が強調されていた印象がある。本会議の概要についてはJAMTTC・JSGDT合同シンポジウムで発表させていただいたように、その発表内容を2008年と比較していくつかなの変化の見られた年であったと思う（下図）。従来発表の多いPhase Iの発表がやや少なくなり、新たな分野が一つのまとまりとして構成されてくるほど、徐々に標的研究がシフトしている感じを受けた。気になるキーワードは、「microenvironment」、「immunology」、「metastasis/invasion」、「stem cell」、「new assay」などであった。もちろん世界的規模で進められている各コンソーシアムによるゲノムプロジェクトからの成果もたくさん発表され、シンポジウムではそのプロジェクトに関する具体的な内容の発表が目立っていた。私にはかなり難易度の高い内容で、講演時間内で内容を理解できないものも多かった。全体の印象として、このような大規模プロジェ



クトから、これまで見逃していた既知の標的分子の再発見や横断的な解析による新たな領域の分子標的 (tumor metabolismなど) の発見、さらに最適な併用療法の発見が生まれてくる期待感を持った。

一方、EORTC-NCI-ASCOは第5回の会議で歴史が浅く、AACR-NCI-EORTCと比較して小規模の会議といえる。本年は10月27日から29日にかけてベルギーのブリュッセルで開催された。確かに規模は小さいもののいくつかの大きな特徴(=メリット)がある会議であると感じた。一つは、テーマが「Molecular Markers in Cancer」ということからわかるようにがんのバイオマーカーに絞った内容である点、二つ目は会議直前にチュートリアルコースが設定され、がんバイオマーカー開発の関係者に対する教育的講演が設定されている点である。さらに最も大きな利点は、これは会議の規模が小さいからこそ実現可能なことかもしれないが、全発表者に対してその発表内容を可能な限りPDF化することの許可をとり、参加者が会議終了後無料でそのPDFを閲

覧できることである。もちろん公表不可能な内容はカットされている。しかし、会議中に把握の困難な内容を後で整理できる点は非常に魅力的であり、今回私も多くの内容について正確な情報を得ることができた。2つの会議で共通した話題もあったが、EORTC-NCI-ASCOの会議では、臨床試験に関する発表はほとんどなかった。そういった意味では、がんのバイオマーカー開発のコンセプトやそのアプローチに関して腰を落着けて勉強してみたいという方に、後から復習も十分できるという意味でお勧めの会議である。総合的にみて臨床試験以外の内容として得られる情報量は、AACR-NCI-EORTC以上かもしれないと感じた。この両会議をそういった目で比較して参加する会議を選択してみるのもおもしろいかもしれない。ただしEORTC-NCI-ASCOは、抄録を送ってからアクセプトに至るまでに審査があるような印象で、すべての演題が採択されるかどうかについては何とも言えないが、来年の楽しみにしてはいかがだろうか。



「抗がん剤創薬のためのバイオマーカー開発と診断技術の現状と未来」を終えて

合同シンポジウム運営委員会

委員長 矢守隆夫 (がん研究会がん化学療法センター)

副委員長 中谷 中 (三重大学医学部)

がんの罹患率の増加によって、新しい抗がん剤開発への期待はますます大きくなっています。また、がんという病態の多様性を克服するためには、患者さんごとに最適の治療法を提供する個別化医療の確立が不可欠です。これらを実現するキーワードとして、「分子標的薬とバイオマーカー」があげられます。つまり、新しい分子標的薬を開発すること、同時に、それらを有効かつ安全に使うため効果と副作用を予測するバイオマーカーを開発すること、が重要であります。

これらの課題に焦点を当て、昨年12月9日(金)、都市センターホテル(東京)において、日本分子標的治療学会(JAMTTC)・日本遺伝子診療学会(JSGDT)合同シンポジウム2011「抗がん剤創薬のためのバイオマーカー開発と診断技術の現状と未来」を開催致しました。JAMTTCは、がんの分子標的治療を発展させることを目的とし、分子標的薬シード開発に向けた研究を推進しております。一方、JSGDTは、遺伝子関連技術の臨床応用推進を目的とし、最近はがん治療分野におけるバイオマーカー測定技術の開発に注力しております。立場は異なりますが、ともに最新のバイオサイエンス成果のがん医療への応用をめざす学会であります。本シンポジウムは、抗がん剤創薬のためのバイオマーカー開発という課題について、両学会が協同で現状を整理し将来への展望を開こう、という初めての試みでした。

当日は、総参加者数314名を数え、会場がほぼ満員となる盛況となりました。2011年7月14日に、FDAが今後開発される新薬に関して、適切な投与患者の選別が可能な遺伝子/バイオマーカー検査法の開発を推奨するための「コンパニオン診断薬の開発」に関するガイダンス案を公表し、パブリックコメントを求めました。ちょうどその直後に本シンポジウムが「抗がん剤創薬のためのバイオマーカー」をテーマに取り上げたので、タイムリーな話題として多くの方の興味を引いたものと思われます。ことに、参加者の8割近くを企業からの参加者が占めたことは、製薬企業、診断薬企業など関連業界の今回のテーマへの関心の高さを示すものでした。シンポジウムは、がん分子標的治療の臨床の第一人者である直江知樹教授(名古屋大学大学院医学系研究科)の基調講演から始まり、3つのセッションが組まれ、セッション1では基礎の視点からのバイオマーカーの課題、セッション2では臨床の視点からのバイオマーカーの課題、そしてセッション3では分子標的薬とバイオマーカーの一体化開発における課題が議論され、最後に総合討論が行われました。詳細は、本ニュースレター中の座長によるセッションサマリーをご覧頂ければと存じます。各分野の第一人者にご講演いただけただけにコンパクトで質の高い話題が提供され、また会場からも熱心な質疑があり、たいへん内容の濃いシンポジウムとなりました。このような成功裡に本シンポジウムを終えられたことは、主催者として望外の喜びであります。この成果を踏まえJAMTTCならびにJSGDTの両学会はともに連携して、わが国における抗がん分子標的薬とバイオマーカーの開発推進に貢献して行く所存です。

ご多忙にもかかわらずご講演くださった先生方にはあらためて心より厚く御礼申し上げます。また、ワークショップの準備と進行にご尽力いただきました運営委員ならびに座長の先生方、そして両学会の事務局の皆様に対しまして、この場を借りて深く感謝申し上げます。

開会の挨拶 曾根三郎 (JA高知病院、JAMTTC理事長)

基調講演 I

座長：矢守隆夫 (がん研究会がん化学療法センター)

がん治療のバイオマーカー：開発の現状と問題

直江 知樹 (名古屋大学大学院医学系研究科)

セッション I (基礎の視点から) 抗がん剤創薬におけるバイオマーカー開発の課題

I-1 ファーマコダイナミックマーカー

座長：清宮啓之 (がん研究会がん化学療法センター) ・ 横井治彦 (協和醗酵キリン株式会社)

創薬のGo/NoGo決定におけるファーマコダイナミックバイオマーカーの役割

水洗 慎司 (大鵬薬品工業株式会社)

Drug Discovery in the Ubiquitin – Proteasome Pathway

Joseph Bolen (Millennium Pharmaceuticals)

I-2 バイオマーカー開発の新機軸

座長：富田章弘 (がん研究会がん化学療法センター) ・ 平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社)

マイクロドーズ臨床試験の導入による創薬技術の革新

杉山 雄一 (東京大学大学院薬学系研究科)

蛍光プローブの精密開発によるin vivo迅速がん部位診断の実現

浦野 泰照 (東京大学大学院医学系研究科)

ALKoma Hunting

竹内 賢吾 (がん研究会がん研究所)

ランチョン・セミナー

座長：前川真人 (浜松医科大学医学部)

バイオマーカーの臨床開発から臨床運用までの成功例～ハーセプチンにおけるHer2のケース～

長村 義之 (国際医療福祉大学・病理診断センター)

基調講演 II

座長：野村文夫 (千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学)

バイオマーカー検査：適正運用のための技術および結果の質保証

登 勉 (三重大学大学院医学系研究科)

セッション II (臨床の視点から) バイオマーカー検査の適正な運用のための課題

座長：渡邊 淳 (日本医科大学附属病院ゲノム先端医療部) ・ 荻田泰誠 (理化学研究所・ゲノム医科学研究センター)

SNP検査および遺伝子変異解析の現況と課題 – 当部の自験例を含めて –

横田 浩充 (東京大学医学部附属病院・検査部)

がんの遺伝子関連検査における検体品質管理の標準化とその意義

宮地 勇人 (東海大学医学部・基礎診療学系)

ファーマコゲノミクス検査の精度管理 (home-brew検査から臨床検査へ)

中谷 中 (三重大学医学部附属病院・オーダーメイド医療部)

診療においてファーマコゲノミクス情報を活用するための課題

渡邊 淳 (日本医科大学附属病院ゲノム先端医療部)

セッション III 医薬品とバイオマーカーの一体化開発における課題

座長：中谷 中 (三重大学医学部附属病院・オーダーメイド医療部) ・ 西尾和人 (近畿大学医学部・ゲノム生物学)

分子標的治療における一体化開発への期待

西岡 安彦 (徳島大学大学院・ヘルスバイオサイエンス研究部)

バイオマーカーを用いた薬物療法の経済評価

津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科)

診断薬・製薬業界におけるコンパニオン診断法 (CoDx) の開発推進に向けた

インフラ整備に関する検討と提案

田澤 義明 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)

コンパニオン診断薬に関する規制当局の考え方

森 和彦 (医薬品医療機器総合機構)

追加発言 河野 修己 (日経バイオテク副編集長)

総合討論

座長：中谷 中 (三重大学医学部附属病院・オーダーメイド医療部)

西尾和人 (近畿大学医学部・ゲノム生物学)

閉会の挨拶 登 勉 (三重大学、JSGDT副理事長)

基調講演 I

がん治療のバイオマーカー：開発の現状と問題

演者：直江知樹（名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）

座長：矢守隆夫（がん研究会がん化学療法センター）

本シンポジウムのキーワードは、「抗がん剤創薬のためのバイオマーカー」である。このテーマの基調講演者として、名古屋大学大学院医学系研究科の直江知樹先生が登壇された。血液腫瘍治療に日夜取り組まれている第一人者の立場から、がん治療のバイオマーカー開発の現状と問題点についてご講演下さった。以下にご講演内容を要約する。

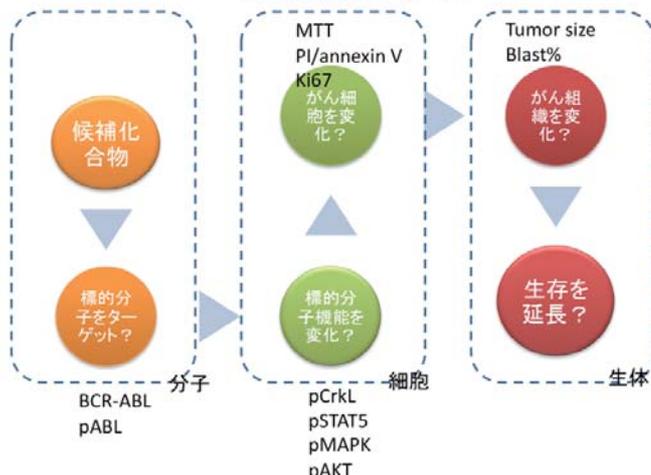
バイオマーカーは広い意味を持つ言葉であるが、ここでは「がん治療バイオマーカー」を、抗がん剤や分子標的療法における有効性と副作用、薬効の評価、あるいはがん患者の予後の予測などに有用なマーカーで、生体から得られる分子バイオマーカーのこととして話を進める。従来からの腫瘍マーカーは、バイオマーカーという目で見るとがんの早期診断や病型診断などに有用な診断バイオマーカー、あるいは、がんの治療反応性、進展、再燃をモニターするアウ

トカムマーカーと位置づけられる。バイオマーカーは、分子標的治療の開発の分野で特に注目されている。たとえば、分子標的薬の有効性バイオマーカーは、多くの場合、標的分子の存在や発現そのものである。乳がん HER2 に対するトラスツマブ、白血病 BCR-ABL に対するイマチニブなどはその代表例である。ただ、分子標的薬開発においては、これらの分子標的薬の標的への作用が標的分子の機能を変化させるか、それが細胞レベルの効果となるか、がん組織レベルの効果となるか、さらに生体の生命延長へつながるか、という各段階の予測や検証にはあらたなバイオマーカーが必要となる。大腸がんにおいて、KRAS 変異が抗 EGFR 抗体への抵抗性を示す例は、今後の分子標的治療の進歩がより一層のバイオマーカー研究に依存していることを意味している。

バイオマーカー：従来からの腫瘍マーカーとの違い？

- 疾患の性質と個体の特性を示し、患者にとって最適の治療法を示す指標
 - 特に分子標的治療の開発で注目
 - 出口（臨床開発、承認）が腫瘍マーカーより不透明
- **診断バイオマーカー**
 - 早期診断
 - 病型診断
 - 予想バイオマーカー
 - 薬剤選択
 - 副作用出現
 - 代謝バイオマーカー
 - 用量決定
 - **アウトカムバイオマーカー**
 - 反応性
 - 進展
 - 再燃

分子標的薬開発におけるバイオマーカー：RationaleとPOC



このようながんの生物学に基づくバイオマーカー（がんバイオマーカー）以外に、患者の個体差に基づく「がん患者バイオマーカー」がある。イリノテカン使用における UGT1A1 遺伝子多型がその例であり、患者の体質が抗がん剤の代謝過程に大きく影響し、副作用リスクに関わることを意味している。また初期医薬品開発における薬力学（PD）バイオマーカーは特定の薬理的反応を示すマーカーであり、投与方法最適化の研究で特に重要視されている。

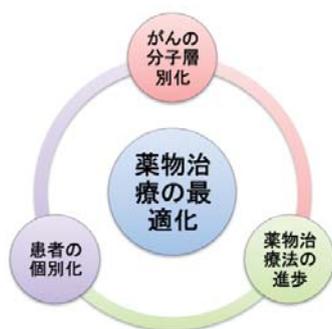
バイオマーカー開発の問題点として、以下の問題がある。まず、ヒト検体の収集に関わる問題として、収集する検体に疾患・治療・アウトカムの情報がリンクしていることが重要である。

また、インフォームド・コンセントやゲノム指针对応など倫理問題を解決すること、バイオマーカーの解析方法の標準化や知財問題、有用性を実証できるか、さらに、医療費に関わる保険承認の問題などもあげられる。バイオマーカー開発は、病態解析と薬剤開発のはざまにあって、研究展開の難しい領域であるが、薬物療法の最適化を実現するために必要な3つの要素、すなわち、がんの分子層別化、患者の個別化ならびに薬物療法の進歩、のいずれにとっても必要不可欠な重要課題である。臨床研究者としてはリバーストランスレーショナルリサーチとして関与できる領域といえるのでその面での積極的貢献を考えている。

バイオマーカー開発の問題点

- ヒト検体の収集に関わる問題: 疾患・治療・アウトカムの情報とリンクしていることが重要
- ICやゲノム指针对応など倫理問題
- 解析方法の標準化・知財問題
- 有用性を実証できるか？
- 出口(保険承認・・・)

まとめ



- バイオマーカー開発は、病態解析と薬剤開発のはざまにあって、真の開発者が不在！
 - 出口が見えづらい、製薬メーカーは関心薄い？
- ↓
- 臨床GがリバースTRとして関与しうる領域
 - エビデンスのあるものは保険診療でカバーされる検査として開発すべき

セッションI 抗がん剤創薬におけるバイオマーカー開発の課題
(基礎の視点から)

I-1 ファーマコダイナミックマーカー

座長：清宮啓之（がん研究会がん化学療法センター）
横井治彦（協和醗酵キリン株式会社）

新規な分子標的抗がん剤が、前臨床試験において想定メカニズムと有効性が証明され、安全性も確認されたとしても、ヒトではその通りになる保証はない。ファーマコダイナミックマーカー（以下、PDマーカー）は、薬剤がヒトにおいて実際に標的分子に到達して想定メカニズムに従った作用を示す指標となるとともに、その反応に基づく用量設定も可能にさせる。

そのような有用性の期待から、PDマーカーは現在の分子標的抗がん剤の大部分の早期臨床試験において取り込まれているが、実際にはその使用法や解釈には様々な問題があり、安易な使用を戒める識者も少なくない。

本セッションの2人の演者からは、製薬企業における洗練されたPDマーカーの使用例が示された。

水洗（大鵬薬品）は、PDマーカーの使用における問題点をわかりやすく整理し、その上でベストプラクティスと考えられる例を示し、開発

薬剤のGo/NoGoの判断に用いるために有用と考えられるPDマーカーのプロファイルを論じた。

PDマーカー解析では、調べる組織の選択が先ず問題となる。侵襲性は高いが確度の高い情報が得られる腫瘍組織、低侵襲だが評価が間接的となるサロゲート組織、各々の課題がある。また、アッセイ法にも固有の長短がある。演者は最近注目されるサロゲート組織を紹介しながら、これらを選択する上での注意点を論じた。

解析の解釈での問題点の一つは、標的阻害の指標となるPDマーカーと抗がん効果の指標となるバイオマーカー（早期薬効マーカー）が混同されること。演者による相違点の整理を表1に示したが、その混同から、臨床試験での役割や測定組織を誤ることがあるという。

また、PDマーカーは標的の近接した下流にある場合（たとえばmTOR阻害剤におけるpS6）は適切に設定しやすいが、下流が不明、もしくは多数ある場合などは設定が困難になる。

PDと早期薬効マーカーの違い

| 項目 | 薬力学(PD) | 早期薬効(Early efficacy) |
|-----------|--|---|
| 指標 | 薬剤による標的分子阻害率 | 治療に対する腫瘍の反応 |
| 臨床試験での役割 | ・MTDで標的分子阻害の有無から早期Go/NoGo決定 ・投与ドーズの最適化 | ・治療の早期段階での薬効判定 |
| バイオプシー | ・投与前及び後 ・投与前サンプルはArchival組織を使用のケース多い | ・投与前及び後 ・投与前サンプル: Archival組織使用のケース多い |
| マーカー変化(1) | ・感受性及び非感受性共に変化 | ・感受性癌のみ変化 |
| 標的との分子の関係 | ・標的分子にメカニズム的に近い(直接作用、同パスウェイ) | ・標的分子から距離的に遠い: アポトーシス、細胞死など薬効に直結 |
| 組織試料 | ・癌組織 ・サロゲート組織(皮膚、血液、毛根)で変化OK ・血液での癌組織由来の分子 | ・癌組織 ・サロゲート組織で本来変化は望まない ・血液での癌組織由来の分子 |

シカゴ大学Ratainらの批判論者が挙げるPDマーカーの問題点の一つは、解釈の際に統計的な考察が不足することであった。早期臨床試験では見落としがちだが、PDマーカーの挙動をもとにGo/NoGoの判断を下す際には、特に重要であろう。演者のグループでは、有意水準と検出力の目標値、ばらつき等アッセイの基本性能、被験者間の個人差等のファクターから、統計的に有意な結果が得られるような症例数を設定することで、この批判に答えている。

では、ファーストインクラスとなる新薬の早期臨床試験では、PDマーカーをどのように設定すべきか。次演者のBolen（ミレニウム・武田）が秀逸な実践例を紹介した。

プロテアソーム阻害剤ベルケイドの成功は、タンパク質のユビキチン分解系ががんの治療標的となることを証明している。Bolenらは、ユビキチン類似タンパク質（ubiquitin-like proteins: UBLs）であるNEDD8に着目、同活性化酵素（E1）であるNEDD8-activating enzyme（NAE）を阻害する化合物MLN4924を開発した。MLN4924はNEDD8に共有結合することにより、NAEの働きを阻害する。本剤は前臨床レベルで制がん効果を示したことから、現在、臨床第I相試験が進められている。

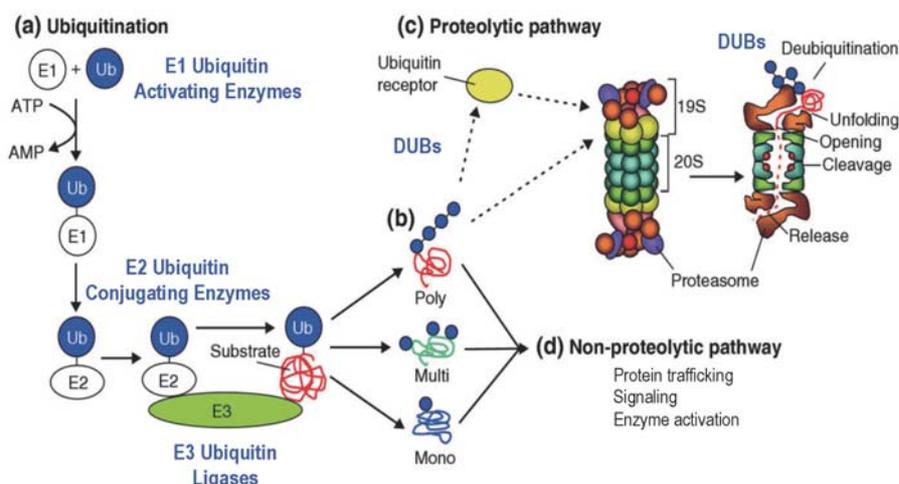
ベルケイドがプロテアソームを阻害し、広汎（bulk）なタンパク質の安定化をもたらすのに対し、MLN4924はユビキチンリガーゼ（E3リガー

ゼ）のうちNEDD8化で活性化するcullin-RINGリガーゼ（CRLs）のみを阻害する。これにより、Cdt1やNrf2といったCRL基質タンパク質の分解が選択的に抑制される。すなわち、MLN4924の薬力学的作用が及んだ細胞では、Cdt1やNrf2の増量が認められる。転移性黒色腫およびその他固形がんを対象とした第I相試験において、腫瘍生検の免疫組織染色によりこれらのタンパク質の増加を認めたことから、演者らは、本剤が生体レベルでNAE阻害薬として有効であり、PDマーカーとして下流の基質タンパク質が利用可能であると結論付けた。サロゲート組織である末梢血においても、NAE阻害を反映する転写変化を確認、薬力学的効果を裏付けている。

一方、本剤によって増殖が抑制されるがん細胞では、DNAの複製異常（re-replication）による多倍体化（>4N）に伴い、DNA 損傷応答性のアポトーシスが生じる。これらの現象の指標となるChk1のリン酸化、カスパーゼ-3の切断活性化などは制がん効果に直結するものであり、前演者の水洗が指摘したように（表1）、PDマーカーではなく、早期薬効マーカーに分類される。

Bolenらはさらに、NEDD8以外のUBLsと共有結合する化合物群を得ており、これらが新たな創薬シーズとなる可能性に言及した。今回の発表はCRL基質タンパク質がNAE阻害薬のPDマーカーになることを示しており、したがって、NEDD8以外のUBLsを標的とする薬剤において

Cellular Protein Homeostasis Regulation by the Ubiquitin – Proteasome Pathway



も、下流で影響を受けるE3リガーゼの基質タンパク質がPDマーカーとなることが示唆される。

以上のように、治験薬の早期臨床段階でのGo/NoGo判断には、確度とフィービリティ

の高いPDマーカーの設定が求められる。そのためには、標的分子の下流経路を基礎生物学的レベルで正しく理解しておく必要がある。

A Selective Inhibitor for a Ubiquitin-like Activating Enzyme

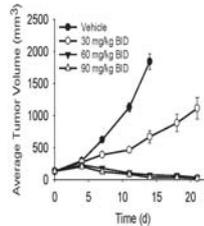


An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer

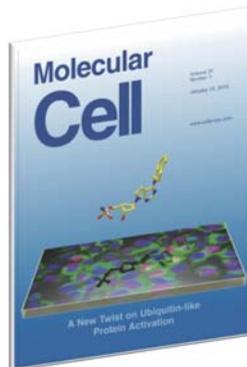
Teresa A. Soucy¹, Peter G. Smith¹, Michael A. Miholten¹, Allison J. Berger¹, James M. Gavin¹, Sharmila Adhikari¹, James E. Brownell¹, Kristine E. Burke¹, David P. Cardin¹, Stephen Critchley¹, Courtney A. Collins¹, Amanda Doucette¹, James J. Garmsay¹, Jeffrey L. Gaultin¹, Rachel E. Gershman¹, Anna R. Lublinsky¹, Alice McDonald¹, Nivedita Misra¹, Usha Narayanan¹, Edward J. Oltans¹, Stephanie Peluso¹, Manosarthi Razaee¹, Michael D. Sitschak¹, Tina Talreja¹, Michael P. Thomas¹, Tary Trause¹, Stepan Vyskocil¹, Gabriel S. Weatherhead¹, Jie Yu¹, Julie Zhang¹, Lawrence R. Dick¹, Christopher F. Claiborne¹, Mark Rolfe¹, Joseph B. Bolen¹ & Steven P. Langston¹

"The identification of proteins that are 'druggable', and of molecules that inhibit them, are unusual events that generate considerable excitement. On page 732 of this issue, Millennium reports just such a finding."

Ray Deshaies



MLN4924's Unique Mechanism of Enzyme Inhibition

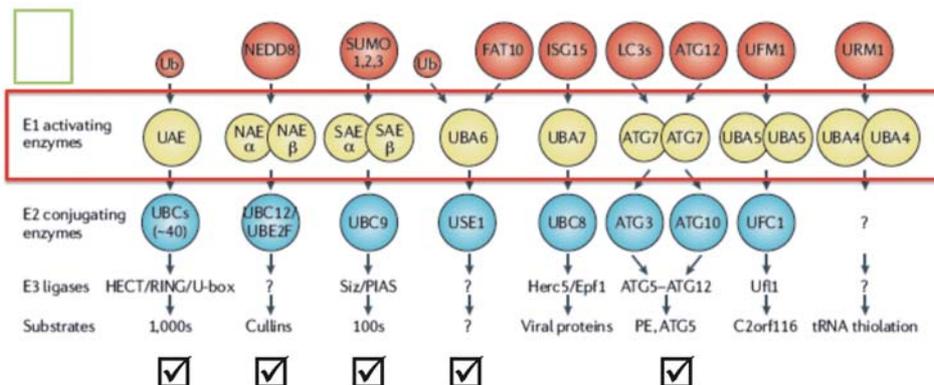


Substrate-Assisted Inhibition of Ubiquitin-like Protein-Activating Enzymes: The NEDD8 E1 Inhibitor MLN4924 Forms a NEDD8-AMP Mimetic In Situ

James E. Brownell¹, Michael D. Sitschak¹, James M. Gavin¹, Hua Liao¹, Frank J. Bruzzese¹, Nancy J. Bump¹, Teresa A. Soucy¹, Michael A. Miholten¹, Kaosheng Yang¹, Anne L. Burkhardt¹, Jingjie Ma¹, Hany-Kang Loh¹, Toshi Linggans¹, Dongyun Wu¹, Kristin B. Hansen¹, James J. Swales¹, Courtney A. Collins¹, Steven P. Langston¹, Stepan Vyskocil¹, Todd B. Sells¹, William D. Mathewes¹, Inche Vialan¹, Ping Li¹, Christopher F. Claiborne¹, Mark Rolfe¹, Joseph B. Bolen¹, and Lawrence R. Dick¹
¹Division, Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Lakeside Street, Cambridge, MA 02138, USA
 *Correspondence: james.brownell@mp.com
 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.12.024

".....unprecedented mechanism of inhibition and suggests a general strategy for selective inhibition of E1 pathways".

Human Genome Encodes 8 E1 Activating Enzymes



セッションI 抗がん剤創薬におけるバイオマーカー開発の課題
(基礎の視点から)

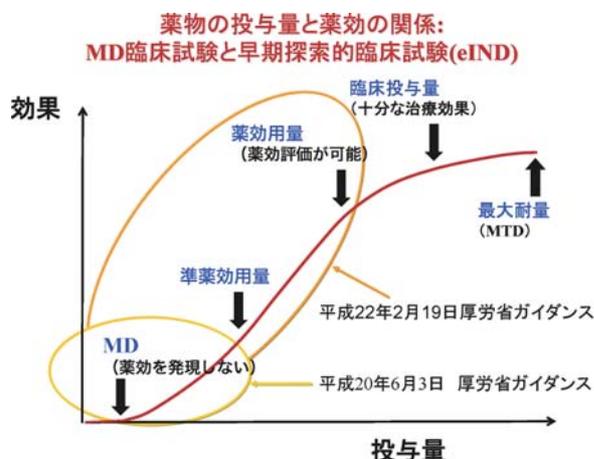
I-2 バイオマーカー開発の新機軸

座長： 富田章弘（がん研究会がん化学療法センター）
平井 洋（大鵬薬品工業株式会社）

2005年、米食品医薬品局によるDrug-Diagnostic Co-development構想の発表後、医薬品開発におけるバイオマーカーの重要性が広く認知されるようになった。昨今では「コンパニオン診断」という表記も広く使われるようになってきたように、新薬を有効に投与するための、バイオマーカーを用いた診断方法の同時開発が必須のものとなりつつある。なかでも、分子標的薬の開発が基軸となってきた抗がん

剤創薬においては、バイオマーカーは基礎研究の成果を臨床へ橋渡しする効率を上げ、個別化治療のための薬剤開発のプロセスを刷新するものとして中心的役割を果たすものである。本セッションでは、バイオマーカー開発に有用な新たな取り組みについて、ご紹介いただいた。

第1演者、杉山雄一先生（東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学）からはタイトル「マイクロドーズ臨床試験の導入による創薬技術



医薬品開発の臨床試験にPETを活用

治療薬の開発(治験)にPETを利用(MD, e-INDガイダンス設定)

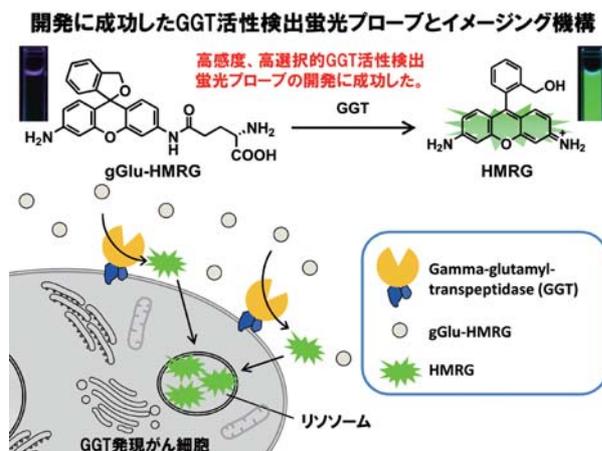
- (1) 開発化合物自身を標識して薬物動態 (MD)
- (2) 開発化合物の作用点をPETで測定 (MD, e-IND)
 - Proof of Mechanism や用量設定に
 - 被験者選択に
- (3) バイオマーカーをPETによって画像化
 - イメージングバイオマーカーによる有効性・安全性の評価に

(11)

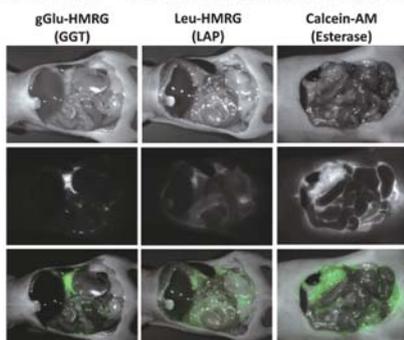
の革新」でご講演いただいた。現在の臨床試験では、臨床試験の段階まで到達した候補化合物のうち、最終的に医薬品として承認される確率はわずか8%という極めて深刻な状況にあり、新たに承認される医薬品の数は日米欧ともに年々減少している。マイクロドーズ(MD)臨床試験は、こうした臨床試験における低い成功確率を打開するための方法論として期待されている。発表では、我が国におけるMD臨床試験に関する動きについて、2008年厚労省より出されたMD臨床試験に関するガイダンス、また、2008年より開始されたNEDOプロジェクト「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として」を中心に紹介いただいた。加えて、MD試験よりは高い投与量をヒトに与え、proof of concept(POC)を得るため、そして最終的な至適投与量を決めるために実施される早期探索臨床試験(eIND)についても言及いただいた。こうした試みにより、既存の医薬品を用いて臨床投与量での薬物動態を予測できることが明らかになり、

また、医薬品の体内動態予測に関する速度論的な解析手法と、PETを用いた分子イメージング技術を含む種々の測定法によるMD臨床試験を融合させることによって、MD臨床試験の有効性、応用性を飛躍的に向上させる技術開発が進んでいる。省庁間の連携も進みつつあり、産学官連携と相まって、社会還元が大きく進もうとしており、今後のさらなる研究の発展を期待したい。

第2演者、浦野泰照先生（東京大学大学院医学系研究科）からはタイトル「経口プローブの精密開発によるin vivo迅速がん部位診断の実現」でご講演いただいた。PET, MRIなど従来のイメージングで利用されるプローブは、置かれた環境に関係なく常にシグナルを発する(Always ON)のため、それ自身のがん選択性が高くても、正常部位に分布してしまった大量のプローブに由来する大きなバックグラウンドシグナルが存在してしまう。演者らは、がん細胞に取り込まれて初めて蛍光を発する(Activatable)蛍光プローブの精密設計により、極めて高選択的かつ高感度ながんイメージングに取り組んでいる。また

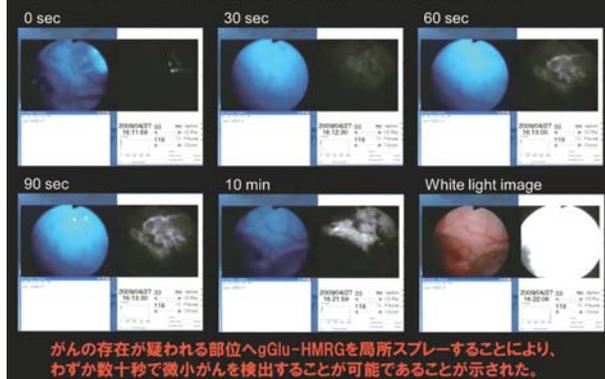


**各種アミノペプチダーゼプローブによる
in vivo播種がんイメージングの比較 (SHIN3腹腔播種モデル)**



gGlu-HMRG投与により、高感度、高選択的がんイメージングが達成された。

**開発に成功したGGT酵素活性検出蛍光プローブgGlu-HMRGの
内視鏡下散布による腹腔播種卵巣がんの迅速検出**



PET, MRIが検出可能ながんサイズはcmオーダーであるが、内視鏡検査・手術、開腹外科手術などで必要とされるmmオーダー検出を実現する方法としても期待される。どのようにしてがん選択性を出すのか、演者らはいろいろな戦略でアプローチしている。がん細胞に選択的に取り込まれた抗体医薬は最終的にはリソソームへと運搬される。リソソームは通常の細胞内環境に比べ弱酸性であることを利用し、弱酸性環境で初めて検出できる蛍光プローブを作成しHerceptinと融合した。その結果in vitro細胞実験、in vivoマウスモデルでがん細胞内に取り込まれたHerceptinを特異的に検出できた。またある種のがん細胞が持つアミノペプチダーゼ(発表ではgamma-glutamyltranspeptidase, GGT)に着目し、酵素処理依存に活性化するプローブをデザインした。これのがんモデルマウスの体内に噴霧することで肉眼的に識別困難な微小癌部位を検出することに成功した。

第3演者、竹内賢吾先生(がん研究会がん研究所、分子標的病理プロジェクト)からはタイトル「ALKoma Hunting」でご講演いただいた。がんの分子標的治療においては、その治療から利益を得る患者さんの選択、すなわち腫瘍中の標的分子を正確に同定することが重要である。発表では、最近その阻害剤、クリゾチニブが承認されたALKに関するアプローチが紹介された。ALK転座は最初肺がんでEML4-ALKが見出されたがそれには多くの融合点が存在する。演者らは

理論的に起こりうるバリエーションをカバーしたmultiplex RT-PCR法を考案し、既知、および未知のバリエーション同定を可能にした。高感度抗ALK免疫染色法(iAEP法)を開発することにより、従来困難であった免疫染色(IHC)によるEML4-ALK同定を可能にした。IHCはルーチンな病理では最もやさしい検出手段であり、EML4-ALKの簡便な検出が可能となった。さらにその染色パターンの違いを検討することにより、肺がんや他の癌腫、肉腫、リンパ種で新たなALK融合遺伝子発見に繋がった。またホルマリン固定組織用に最適化された5'-RACEシステムを開発し肺がんでKLC-ALKを新規同定した。ALK阻害剤が本格的に臨床で使われるようになり、上記のような技術を総合的に利用し、各種がんでのALK融合遺伝子の存在を検討することは重要であり、こうした研究によりALK阻害剤治療により利益を受ける患者さんをより多く見出すことに繋がると考えられる。さらに今後創製、開発される新たな標的の阻害剤に対しても同様なアプローチが重要になってくると考えられる。

本セッションでは“マイクロドージング臨床試験”、“イメージング”、“融合遺伝子検出”の3つの異なった視点から、抗がん剤創薬におけるバイオマーカー開発の新しいアプローチについてご紹介いただいた。こうした研究がうまく結びつくことにより、新しい有益な分子標的薬の創製とよりスムーズな開発に繋がって行くことが期待される。

ALK is a “promiscuous” gene.

| Year | Gene | Locus | ALK+ALCL | ALK+LBCL | IMT | NSCLC | RCC |
|------|----------------|----------|----------|----------|-----|-------|-----|
| 1994 | <i>NPM</i> | 5q35.1 | + | + | | | |
| 1999 | <i>TPM3</i> | 1p23 | + | | + | | + |
| 1999 | <i>TFG</i> | 3q12.2 | + | | | + | |
| 2000 | <i>ATIC</i> | 2q35 | + | | + | | |
| 2000 | <i>TPM4</i> | 19p13 | + | | + | | |
| 2001 | <i>CLTC</i> | 17q23 | + | + | + | | |
| 2001 | <i>MSN</i> | Xp11.1 | + | | | | |
| 2002 | <i>ALO17</i> | 17q25.3 | + | | | | |
| 2003 | <i>MYH9</i> | 22q13.1 | + | | | | |
| 2003 | <i>RANBP2</i> | 2q13 | | | + | | |
| 2003 | <i>CARS</i> | 11p15 | | | + | | |
| 2006 | <i>SEC31A</i> | 4q41 | | + | + | | |
| 2007 | <i>EML4</i> | 2p21 | | | | + | + |
| 2009 | <i>KIF5B</i> | 10p11.22 | | | | + | |
| 2011 | <i>SQSTM1</i> | 5q35.3 | | + | | | |
| 2011 | <i>PPFIBP1</i> | 12p11 | | | + | | |
| 2011 | <i>VCL</i> | 10q22.2 | | | | | + |
| 201? | <i>KLC1</i> | 14q32 | | | | + | |

基調講演 II

バイオマーカー検査：適正運用のための技術および結果の質保証

演者：登 勉（三重大学大学院医学系研究科 検査医学分野）

座長：野村文夫（千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学）

基調講演IIIは「バイオマーカー検査：適正運用のための技術および結果の質保証」と題して三重大学大学院医学系研究科検査医学分野の登勉教授がお話された。バイオマーカーは図1のように定義される。このうちゲノム・バイオマーカーは「正常な生物学的過程、発病過程、および/または治療的介入等への反応を示す指標となるDNAもしくはRNAの測定可能な特性」と日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）のE15ガイドライン「ゲノム薬理学における用語集」で定義され

ている。図2に示すようにFDA資料では十分に確立した性能特性を有する測定システムがあり、試験結果の生理学的、薬理的、毒物学的あるいは臨床的な意義を明確に示した科学的証拠がある場合には、それらのマーカーはValid Biomarkersと呼ぶ。そのうち、多施設での検証や学術団体等で広く認められているものをKnown Valid Biomarkersとし、そうでないものはProbable Valid Biomarkersとしている。さらに、臨床的意義は認められているものの、測定

Biomarkerとは

- 生体内の生物学的変化を把握するための指標となるもの
- 「正常なプロセスや病的プロセス、あるいは治療に対する薬理的な反応の指標として客観的に測定・評価される項目」(FDA)
- ゲノム・バイオマーカーは「正常な生物学的過程、発病過程、および/または治療的介入等への反応を示す指標となるDNAもしくはRNAの測定可能な特性」(ICH E15ガイドライン「ゲノム薬理学における用語集」)

図1

Biomarkerの分類

- **Known Valid Biomarkers**
 - ① 十分に確立した性能特性を有する測定システムがある。
 - ② 試験結果の生理学的、薬理的、毒物学的あるいは臨床的な意義を明確に示した科学的証拠がある。
 - ③ 広く、かつ多くの団体で認められ、証明されている。
- **Probable Valid Biomarker**

Known Valid Biomarkersの①と②には該当するが、広く学術団体で認められていないか、他の研究者や施設による証明がされていない場合、Probable Valid Biomarkersである。
- **Exploratory Biomarkers (valid, non-valid)**

臨床的意義については認められるが、Biomarker測定系が検証されていない。

図2

Evidence-Based Review of Genomic Tests

Generating Evidence for Genomic Diagnostic Test Development: Workshop Summary by Theresa Wizemann and Adam C. Berger, Rapporteurs; Roundtable on Translating Genomic-Based Research for Health; Institute of Medicine

| 検査の種類 | 検証機関 | 結果 |
|---|-------|---|
| HER2 testing in Breast Cancer | AHRQ | Weak evidence relating test result to treatment outcomes |
| Gene expression profiles for breast cancer | AHRQ | High quality retrospective clinical utility data for Oncotype DX |
| UGT1A1 genotyping for colorectal cancer patients | EGAPP | Insufficient evidence for or against testing |
| Genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) | EGAPP | Limited evidence |
| CYP450 for non-psychotic depression | EGAPP | Paucity of good quality evidence that testing is useful for SSRI outcomes |
| Genomic tests for ovarian cancer | EGAPP | No evidence that tests affect outcomes in asymptomatic women |

AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality
EGAPP, Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention

図3

系が無いか検証されていない場合には、Exploratory Biomarkersとされる。

ゲノムバイオマーカーの臨床的意義を厳密に評価するためにはその検査を実施することが最終的なoutcomeに正の効果をもたらすか否かも考慮されなければならない。講演ではAHRQ、EGAPPなどの検証機関によるEvidence-Based Review of Genomic Testsの例が紹介された(図3)。その例では大腸がん診療におけるUGT1A1 genotypingはinsufficient evidenceに分類されている。

米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)は遺伝子検査の評価プロセスをACCE wheelとして表している(図4)。検査妥当性(Analytic Validity)、

臨床的妥当性(Clinical Validity)、臨床的有用性(Clinical Utility)、倫理的法的社会的影響[Ethical, legal, and social implications(ELSI)]の4つを評価基準とし、それらの頭文字をとってACCEと表現している。講演ではこれらのACCEについてのわかりやすい説明があった。

さらに登教授はバイオマーカー検査の質保証に関するOECDやCDCによるガイドラインや本邦においてJCCLSから公表された遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドラインTentative Guideline(暫定文書)の説明を通してバイオマーカー検査の適正運用のための技術および結果の質保証についてわかりやすく解説された。

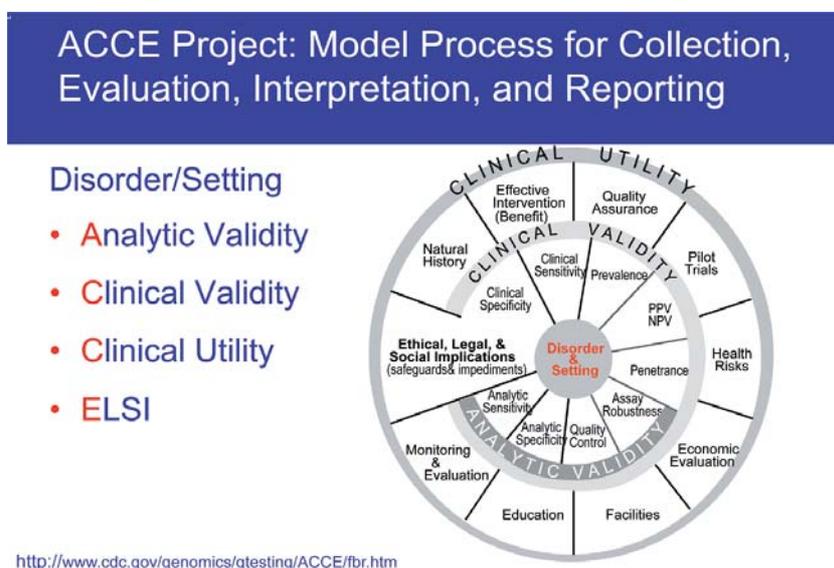


図4

セッションII バイオマーカー検査の適正な運用のための課題
(臨床の視点から)

座長：渡邊 淳 (日本医科大学附属病院・ゲノム先端医療部)

菟田泰誠 (理化学研究所・ゲノム医科学研究センター)

ファーマコゲノミクスに基づいて、個々の患者に、より安全で適切な薬物療法を提供するためには、遺伝子関連検査を臨床現場で適正に運用することが重要である。しかしながら、国内の現状としては、遺伝子検査の質保証のための環境整備が十分に進んでいるとは言えないことが大きな問題となっている。本シンポジウムでは、臨床にファーマコゲノミクスを積極的に導入されておられる4人の先生方に、遺伝子検査の実用化に向けての問題提起と、それに対して今後どう対処すべきかについてご講演いただいた。

横田浩充先生(東京大学医学部附属病院検査部)が所属する東大病院では、検査部と各診療科がPharmacogenomics Working Groupを構築し、SNP検査 (UGT1A1、CYP2C19、CYP3A5、CYP2C9、VKORC1) および造血器腫瘍遺伝子検査やk-rasなどの遺伝子変異解析を実施している。院内遺伝子検査の意義としては、短期間で検査結果を報告できること、患者情報を活用した検査情報の付加価値を提供できる点などを挙げ、実際に院内に導入するために求められる条件は、検査方法が迅速・簡便であることと、採算性の確保のために相当数の依頼があることとした。今後、コンパニオン診断としてのSNP検査および遺伝子変異解析のニーズはますます高まることが予想されるが、遺伝子検査の保険適用、診断薬のコストが普及のための課題であると結論づけた。

SNP検査、遺伝子変異解析法

| | |
|---------------------------------------|-----------------------|
| PCR-RFLP法 | Invader 法(Third Wave) |
| PCR-SSCP法 | LAMP法(栄研化学) |
| Allele Specific Primer-PCR法 | TRC法(東ソー) |
| PCR-MASA法 | ICAN法(タカラ) |
| ダイレクトシーケンス法 | SmartAmp法(ダナフォーム) |
| TaqMan probe法(ABI) | MLPA法(MRC) |
| Hybprobe法(Roche) | BeadArray (illumina) |
| PNA Clamp法 | Scorpion法 (DxS Ltd.) |
| SNaPshot 法 (ABI) | CycleavePCR法(タカラ) |
| Pyrosequencing法(Biotage社) | i-densy (アークレイ) |
| SNP-IT (SNPstream, Orchid Bioscience) | GENECUBE(東洋紡) |
| gFCS法(オリンパス) | |
| MassARRAY法 (Sequenom) | |

遺伝子検査の院内導入: 求められる条件
体外診断薬 → 保険適用 → 迅速・簡便であること
採算性 → 安価 → 相当の依頼があること

院内遺伝子検査の意義

<院内検査の利点>

- * 短時間で検査結果を報告できる
- * 患者情報を活用した検査情報の付加価値を提供できる
- * 診療における検査相談ができる
- * 横断的チーム医療(先進的検査)への関与ができる
- * 先進的医療に貢献→病院の経費削減に寄与できる

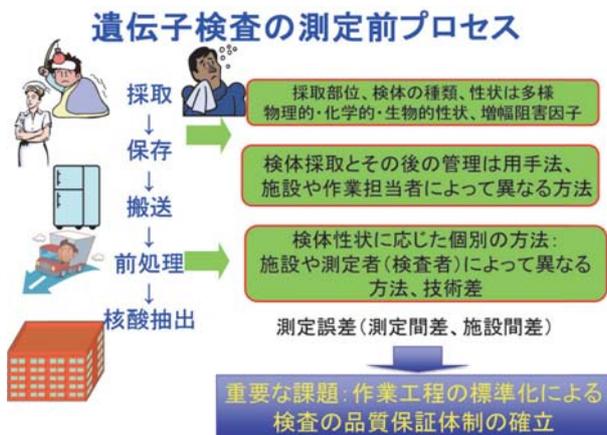
SNP検査、遺伝子変異解析の院内実施は有益か?
検査センターでの一括測定が合理的?

診療支援としての遺伝子検査

まとめ

オーダーメイド医療コンパニオン診断の広がり
↓
臨床検査としてのSNP検査および遺伝子変異解析のニーズはますます高まる
(検査センターでの実施が中心か?)
↓
この普及に対する制約要因として、検査の保険適用、診断薬のコストが課題である

宮地勇人先生(東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学)は、遺伝子関連検査では、測定標準化がなされていないことが問題となっていることを指摘した。測定精度を確保するためには、検体採取から試料の前処理までの測定前プロセスにおける作業工程の標準化、特に検体の品質管理技術が重要な課題であるとした。講演では、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)の遺伝子関連検査標準化専門委員会で作成された「遺伝子関連検査における検体品質マニュアル」が紹介された(<http://www.jccls.org/active/public2.html>)。本マニュアルでは、検体の採取、保存、運搬等の取扱いにおいて、推奨される運用方法が記載されており、検体品質不良を回避することによって、遺伝子関連検査の分析的妥当性の確保、測定精度の向上につながることを期待されると述べた。



JCCLS検体品質管理マニュアル(承認文書)

| 採取 | 保存(運搬) | 処理(取扱い) |
|-------------------|--------------------------|--|
| 体細胞遺伝子検査 遺伝子検査 | 遺伝子検査を反映する検体 ヘパリン混入回避 | 検体種類の保存 温度・時間 凍結融解の回避 核酸劣化の防止 10%緩衝ホルマリン固定 |
| | | 汚染の防止 洗浄(阻害的影響除去) 腫瘍細胞の分化 正常細胞混入の評価 ホルマリン固定組織 核酸抽出: カラム法 DNA純度 (OD260/280>2.0) DNA収量 (>16ng/μL) 白血病細胞: 分化に過度の溶血回避 |

中谷中先生(三重大大学医学部附属病院・オーダーマイド医療部)は、JCCLS遺伝子関連検査標準化専門委員会によって、遺伝子関連検査の質保証に係わる種々の事項について定められた「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン」(2010年12月)を紹介した。home-brewの検査も多く、遺伝子関連検査の問

題点としては、① 検査施設間でのデータの不整合が懸念されるため、分析的妥当性のある検査データが十分に得られていない ② 分析的妥当性が保証されていても臨床的妥当性、臨床的有用性を評価するために必要な多数の症例を収集する必要がある ③ 経済的・制度的な理由から検査実施体制の維持・継続が困難であることを挙げた。これらの質保証に関わる問題点を解決した上で、検査の標準化が行われ、十分な精度管理のできる検査システムの構築が急がれるとした。

渡邊(日本医科大学付属病院・ゲノム先端医療

質保証の必要性

1. 検査方法、検査機器の違い、測定者の技術の相違等多様な理由から検査施設間でのデータの不整合が懸念されるため、文献検索、再現性の検証等のデータについて検証は行われているものの、検査の一部については、分析的妥当性のある検査データが十分に得られているとは言えない状況にある。
2. 遺伝子関連検査については、研究から臨床レベルまで達するために長期間を要すること、さらに分析的妥当性が保証されていても臨床的妥当性、臨床的有用性を評価するために必要な多数の症例を収集することから、施設間での比較分析が困難な場合がある。
3. 臨床的妥当性、臨床的有用性が確立しても、受益者負担の仕組みがない等の経済的・制度的な理由から検査実施体制の維持・継続が困難となり、ますます実用化が遅れている状況にある。

検査の標準化

- 研究室から検査室へ -

- 臨床検査としての妥当性
 - 分析的妥当性
 - 検査法が確立しており、再現性の高い結果が得られるなど精度管理が適切に行われていること
 - 臨床的妥当性
 - 検査結果の意味付けが十分になされていること、感度(疾患があるときの陽性率)、特異度(疾患がないときの陰性率)、疾患の罹患率、陽性的中率、陰性的中率、遺伝型と表現型の関係
 - 臨床的有用性
 - 検査の対象になっている疾患の診断がつけられることにより、臨床上のメリットがあること
- 解析担当者の継続性
- 経済性・解析費用

臨床応用への道筋



部)は、ファーマコゲノミクス(以下PGx)検査は、わが国でも2008年11月にUGT1A1遺伝子検査が保険適用となり、先進医療適用例も増えつつある臨床現場での現状と課題について報告した。

診療(保険診療、先進医療)における遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)であるPGx検査に対しては、2009年3月に策定の後、同年11月、2010年12月と2回改訂された「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」(以下運用指針)を紹介した。一方で、現状ではPGx情報の取り扱いは医療機関ごとに異なる。とくに、① 該当検査が生殖細胞系列と体細胞系列のいずれかであるかの区別、② PGx情報を医療機関内で共有することの重要性、③ PGx検査は臨床検査と同様に「匿名化をしなくてもよい」点は各施設での理

解・判断が難しく、今後の周知が必要な点である。また、UGT1A1検査を受託している4衛生検査所においてもPGx情報の取り扱い(匿名化、親展の有無)、報告書の内容・取り扱いに幅を認めていた。

今後、診療においてファーマコゲノミクス情報を活用するためには、運用指針の対象となる医療機関、診断薬メーカー、衛生検査所と製薬会社がともに検討できる場が必要である。PGx検査の課題を明確にした上で方向性を示すことは、PGx情報を活用する現場での被検者と主治医のサポートを容易にし、PGx検査の普及と適正な利用の促進につながると期待されると述べた。

| 薬剤 | | 効果(効き方)の違い | | 副作用の違い |
|-------|----------|----------------------|----------------|-----------------|
| | | ベグインターフェロン +リバビリン | セツキシマブ | イリノテカン |
| 対象疾患 | | C型肝炎 | 大腸癌 | 抗がん剤 |
| 対象遺伝子 | | IL28B | KRAS | UGT1A1 |
| 遺伝子変化 | | 生殖細胞 | 体細胞 | 生殖細胞 |
| 報告年 | | 2009 | | 1998 |
| 米国 | 薬剤添付文書 | - | 2009.7 | 2005.8 |
| 日本 | 薬剤添付文書 | - | 2010.3 | 2008.6 |
| | 臨床ガイドライン | 2011(日本肝臓学会) | - | - |
| | 診療での取り扱い | 先進医療 2010.8 | 保険適用 2010.4 | 保険適用 2008.11 |
| | PGxの運用指針 | 適用 | 適用外 | 適用 |

ファーマコゲノミクス検査の運用指針

2009年3月24日

11月2日改定

2010年12月1日改定

5) PGx検査の実施・運用体制について (p.9)

「PGx検査を実施・運用しようとする施設で以下の課題についての方針を明きらかにする必要」

- (1) 実施予定のPGx検査が「PGx検査運用指針」の対象となる検査かの確認
- (2) 対象となる場合は、検査の対象が単一遺伝子疾患の診断に関わる遺伝情報を明らかにするか否か
- (3) インフォームド・コンセントの取得に際して、被検者への説明と同意を文書により行うか否か
- (4) PGx検査項目を、院内のオーダーリングシステムに掲載するか否か
- (5) PGx検査を検査センター等に外部委託する際に被検者(患者)氏名を匿名化するか否か
- (6) 院内電子カルテへPGx検査の結果を掲載するか否か
- (7) オーダーリングシステムや電子カルテへのアクセス制限をどのように設けるのか
(被検者(患者)に関わる診療情報の共有化と個人情報保護体制の整合性をどのように図るか)
- (8) PGx検査を実施する際に、医療機関に設置された倫理審査委員会による審査が必要か否か

セッション III 医薬品とバイオマーカーの一体化開発における課題

座長：中谷 中（三重大学医学部附属病院・オーダーメイド医療部）
西尾和人（近畿大学医学部・ゲノム生物学）

このセッションでは、医薬品とバイオマーカーの一体化開発について、バイオマーカー開発、医療経済の専門家、診断薬業界、規制当局という4つの立場から、現状や課題について御講演いただいた。

西岡安彦先生からは「分子標的治療における一体化開発への期待」と題して、アカデミアの立場から御講演頂いた。医薬品・診断薬の一体化開発の歴史、現状をゲフィチニブやクリゾチニブを例にあげて紹介された。この中でアカデミアの果たす役割として、バイオマーカー開発の基礎研究の重要性を話された。近年、オミックスをはじめとする網羅的探索システムを用いてデータ収集、解析が行われているが、複数のグループでデータを統合することも有用であろう。そのためには、コンソーシアムを形成しバイオマーカー開発にあたる環境整備の必要性を提言された。また、世界でも分子標的薬が注目され、精力

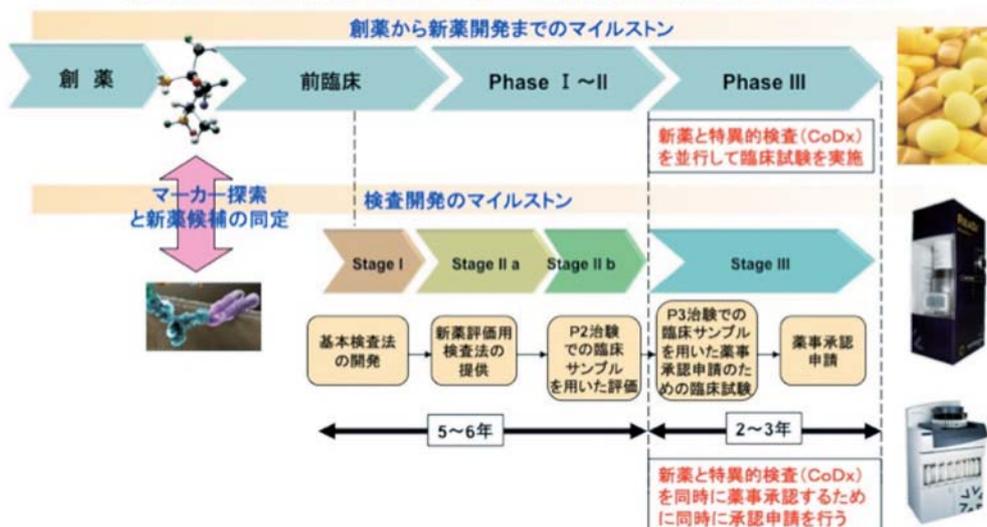
的に研究が進んでいるという欧州癌研究治療学会議「Molecular Targets and Cancer Therapeutics」における最新の情報が提供された。

津谷喜一郎先生からは「バイオマーカーを用いた薬物療法の経済評価」と題して、PGx検査に基づいた薬物療法の経済的効果についての御講演があった。PGx検査をヘルスケアシステムに組み込むには、臨床的エビデンス、経済的エビデンスが必要であり、その経済的エビデンスは社会全体に対する必要がある。K-Ras検査に基づいたセツキシマブ治療を具体例にして、その経済的エビデンスを明確化していただいた。さらに、PGx検査を発展させるには、関連企業にインセンティブを与え、PGx検査の価値を発揮させるとともに社会の健康アウトカムの向上を見据えた政策の必要性を提言された。

田澤義明先生からは「診断薬・製薬業界におけるコンパニオン診断法（CoDx）の開発推進に

創薬とCoDx同時開発のベストプラクティス

同時開発では、患者を層別するマーカーの決定と開示時期が非常に重要となる



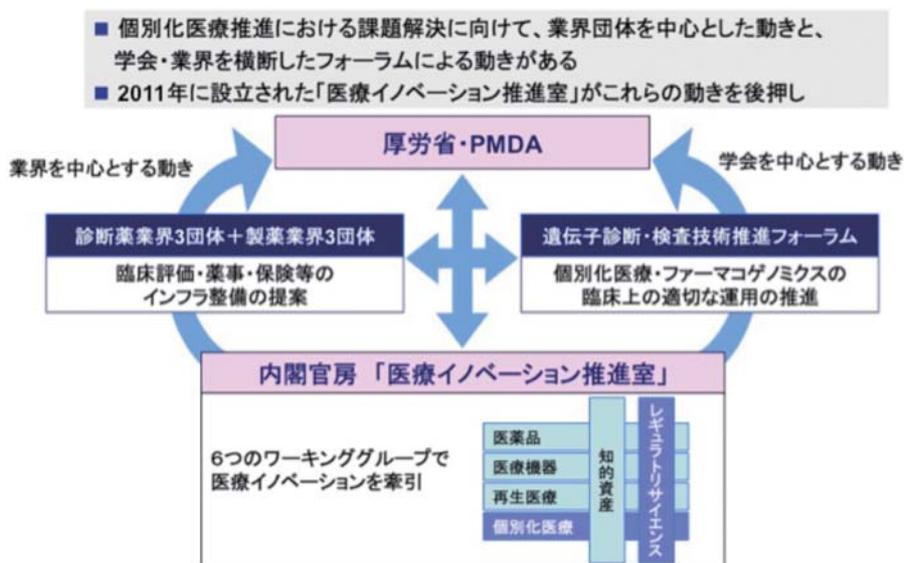
向けたインフラ整備に関する検討と提案」と題して、診断薬メーカーの立場で御講演いただいた。最近のベムラフェニブ、クリゾチニブあるいは国内の一体化開発の例をあげ、製薬メーカーと診断薬メーカーの共同開発の課題について言及された。米国では、創薬とコンパニオン診断薬の一体化開発に関してガイダンスが示されているが、本邦ではまだ示されていない。製薬業界、診断薬業界の連携だけでなく、産官学が協働して今後進めなければならないと提言があった。

森和彦先生からは「コンパニオン診断薬に関する規制当局の考え方」と題して、官の立場から御講演いただいた。医薬品・診断薬の一体化開発は今後進めてゆかなければならない。そのために、製薬業界、診断薬業界の連携も協力する一方、当局内部でも医薬品、診断薬の審査部局間の連携を密に取る必要がある。また、保険適応を見据えて、保険局との連携も重要と思われる。これらのために部局の横断的プロジェクトが進行している。さらに、革新的医薬品・医療機器の創出にも協力するための「薬事戦略相談」も活用していただきたいとの提言があった。

様々な立場から御講演いただいたが、その後のディスカッションでは、各業界における問題点とその解決方法が提示、議論された。「医薬品

とバイオマーカーの一体化開発」が必要であるということは共通認識であることが確認されたが業界によって若干の温度差があり、異業種間での理解は充分でないかも知れない。しかし、製薬業界においては、開発早期段階から、co-development を念頭においた開発を始めており、次世代のコンパニオン診断薬が本格化してくるものと思われる。今回、各分野の関係者が集まり、意見交換することは、お互いを理解するうえで有用であったと思う。今後は、産官学が連携して環境整備をしてゆかねばならないことを痛感した。

個別化医療推進に向けての政・官・産・学の動き



日本がん分子標的治療学会 役員

理事長

曾根 三郎 (JA高知病院・徳島大学)

副理事長

新津洋司郎 (札幌医科大学)

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

矢守 隆夫 (がん研究会がん化学療法センター)

理事

任期3年 (平成26年学術集会終了日まで)

今村 健志 (愛媛大学大学院医学研究科)

畠 清彦 (がん研究会がん化学療法センター)

富田 章弘 (がん研究会がん化学療法センター)

平岡 真寛 (京都大学医学研究科)

西尾 和人 (近畿大学医学部)

上仲 俊光 (エーザイ株式会社)

石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)

任期2年 (平成25年学術集会終了日まで)

杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部)

戸井 雅和 (京都大学大学院 医学研究科)

矢守 隆夫 (がん研究会がん化学療法センター)

矢野 聖二 (金沢大学がん研究所)

吉田 稔 (独立行政法人 理化学研究所 基幹研究所)

平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社)

曾根 三郎 (JA高知病院・徳島大学)

任期1年 (平成24年学術集会終了日まで)

上原 至雅 (岩手医科大学薬学部)

新津洋司郎 (札幌医科大学)

長田 裕之 (独立行政法人 理化学研究所 基幹研究所)

山口 俊晴 (がん研有明病院)

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社開発本部)

上田 龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

監事

渋谷 正史 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)

橋本 祐一 (東京大学分子細胞生物学研究所)

評議員

青木 裕子 (中外製薬株式会社)

岡田 全司 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター)

青山 剛和 (サノフィ・アベンティス株式会社)

岡本 勇 (近畿大学医学部附属病院)

赤羽 浩一 (第一三共株式会社)

長田 裕之 (独立行政法人 理化学研究所 基幹研究所)

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社開発本部)

小澤 敬也 (自治医科大学 内科学講座)

秋山 伸一 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

小野 真弓 (九州大学大学院薬学研究院)

秋山 徹 (東京大学分子細胞生物学研究所)

小俣 政男 (山梨県立中央病院)

新井 裕幸 (グラクソ・スミスクライン株式会社)

掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科)

安藤 俊夫 (埼玉医科大学総合医療センター)

片桐 豊雅 (徳島大学 疾患ゲノム研究センター)

石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)

加藤 淳二 (札幌医科大学)

石川 冬木 (京都大学 大学院生命科学研究所)

金倉 譲 (大阪大学大学院医学系研究科)

和泉 弘人 (産業医科大学医学部)

川田 学 (微生物化学研究会 微生物化学研究所)

磯江 敏幸 (協和発酵キリン株式会社)

川谷 誠 (理化学研究所基幹研究所)

一條 秀憲 (東京大学大学院薬学系研究科)

木村 晋也 (佐賀大学医学部 医学科内科学講座)

稲澤 譲治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)

桑原 一彦 (熊本大学大学院生命科学研究所)

井上 正宏 (大阪府立成人病センター研究所)

高後 裕 (旭川医科大学内科学講座)

今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科)

小路 弘行 (PRISM BioLab株式会社)

井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部)

河野 公俊 (産業医科大学医学部)

入村 達郎 (東京大学大学院薬学系研究科)

河野 通明 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

上田 龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

小坂 達朗 (中外製薬株式会社)

上仲 俊光 (エーザイ株式会社)

小平 浩 (株式会社ヤクルト本社)

上原 至雅 (岩手医科大学薬学部)

小林 淳一 (北海道大学大学院薬学研究院)

薄井 紀子 (東京慈恵会医科大学附属第三病院)

近藤 科江 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)

梅澤 一夫 (慶應義塾大学理工学部)

近藤 亨 (愛媛大学医学部プロテオ医学研究センター)

大谷 直子 (がん研究会がん研究所)

済木 育夫 (富山大学和漢医薬学総合研究所)

大塚 雅巳 (熊本大学大学院生命科学研究所)

西條 長宏 (近畿大学医学部腫瘍内科)

大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部)

酒井 敏行 (京都府立医科大学 大学院医学研究科)

阪口 薫雄 (熊本大学大学院医学薬学研究部)
 佐々木琢磨 (愛知学院大学)
 佐々木康綱 (埼玉医科大学国際医療センター)
 佐藤 昇志 (札幌医科大学医学部)
 佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所)
 佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部)
 珠玖 洋 (三重大学大学院医学系研究科)
 柴田 浩行 (秋田大学医学部)
 澁谷 正史 (東京医科歯科大学)
 島田 隆 (日本医科大学)
 島田 安博 (国立がん研究センター中央病院)
 嶋本 顕 (広島大学大学院医歯薬総合)
 清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部)
 清水 信義 (慶應義塾大学先端研)
 周東 智 (北海道大学大学院薬学研究院)
 首藤 紘一 ((財)乙卯研究所)
 辛 栄成 (アストラゼネカ株式会社)
 新家 一男 (産業技術総合研究所)
 杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部)
 杉山 雄一 (東京大学大学院薬学系研究科)
 清木 元治 (東京大学医科学研究所)
 清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター)
 関戸 好孝 (愛知県がんセンター研究所)
 瀬戸 加大 (愛知県がんセンター研究所)
 曾根 三郎 (JA高知病院・徳島大学)
 曾和 義広 (京都府立医科大学大学院)
 高井 義美 (神戸大学大学院医学研究科)
 高橋 俊二 (がん研有明病院化学療法科)
 田代 悦 (慶応大学理工学部)
 田中 真二 (東京医科歯科大学)
 田中 秀和 (塩野義製薬(株)創薬・疾患研究所)
 谷合 央 (日本イーライリリー株式会社)
 谷口 俊一郎 (信州大学大学院医学系)
 谷口 維紹 (東京大学大学院医学系研究科)
 田沼 靖一 (東京理科大学薬学部)
 田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬総合)
 玉田 満 (日東電工株式会社)
 田村 友秀 (国立がん研究センター中央病院)
 旦 慎吾 (がん研究会がん化学療法センター)
 照井 康仁 (がん研究会がん化学療法センター)
 戸井 雅和 (京都大学大学院医学研究科)
 富田 章弘 (がん研究会がん化学療法センター)
 内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)
 直江 知樹 (名古屋大学大学院医学系研究科)
 中川 和彦 (近畿大学医学部 腫瘍内科)
 中川 昌之 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
 中西 理 (武田薬品工業株式会社)
 中村 浩之 (学習院大学理学部)
 中村 祐輔 (東京大学医科学研究所)
 中森 正二 (国立病院機構大阪医療センター)
 新津洋司郎 (札幌医科大学)
 西尾 和人 (近畿大学医学部)
 西岡 安彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)
 西河 芳樹 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
 西谷 直之 (岩手医科大学薬学部)
 西山 正彦 (埼玉医科大学国際医療センター)
 野口 耕司 (慶應義塾大学薬学部)
 橋本 祐一 (東京大学分子細胞生物学研究所)
 畠 清彦 (がん研究会がん化学療法センター)
 花岡 文雄 (学習院大学)
 早川 洋一 (東京理科大学薬学部)
 板東 勝啓 (バイエル薬品株式会社オンコロジー事業部)
 平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社)
 平岡 真寛 (京都大学医学部附属病院)
 藤江 昭彦 (アステラス製薬株式会社)
 藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)
 藤原 康弘 (国立がん研究センター中央病院)
 伏谷 伸宏 (北海道大学大学院水産科学研究所)
 堀江 重郎 (帝京大学医学部泌尿器)
 本間 良夫 (島根大学医学部)
 前川 平 (京都大学医学部附属病院)
 前原 喜彦 (九州大学大学院)
 馬島 哲夫 (がん研究会がん化学療法センター)
 松島 綱治 (東京大学医学部大学院医学系研究科)
 松田 彰 (北海道大学 大学院薬学研究院)
 間野 博行 (自治医科大学)
 水上 民夫 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部)
 宮坂 昌之 (大阪大学大学院医学系研究科)
 宮澤 恵二 (山梨大学大学院医学工学総合研究部)
 宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)
 向田 直史 (金沢大学がん研究所)
 森 正樹 (大阪大学消化器外科)
 森野 富夫 (日本化薬株式会社)
 八木田秀雄 (順天堂大学医学部)
 矢口 信一 (全薬工業株式会社)
 八代 正和 (大阪市立大学大学院)
 安川 正貴 (愛媛大学大学院医学系研究科)
 矢野 聖二 (金沢大学がん研究所)
 山口 俊晴 (がん研有明病院)
 山添 康 (東北大学大学院薬学研究科)
 山本 雅 (東京大学医科学研究所)
 矢守 隆夫 (がん研究会がん化学療法センター)
 吉田 稔 (独立行政法人 理化学研究所 基幹研究所)
 渡邊 俊樹 (東京大学大学院新領域創成科学研究科)
 綿矢 有佑 (岡山大学大学院)

名誉会員

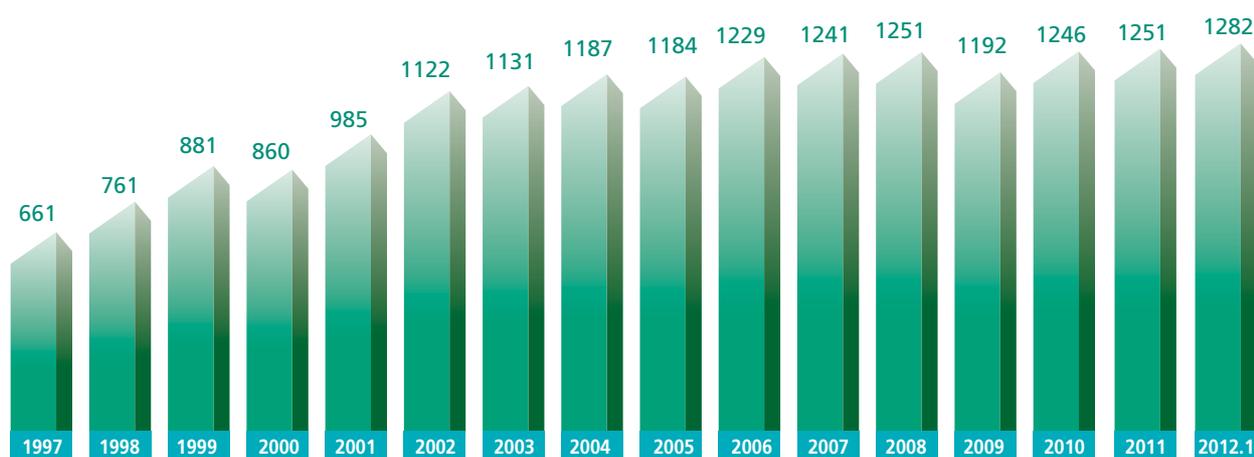
石塚 雅章 (微化研)
 加藤 隆一 (慶應義塾大学)
 金丸龍之介 (内科河原町病院)
 北川 知行 (がん研究会がん研究所)
 桑野 信彦 (九州大学大学院臨床薬学部門臨床薬学講座)
 菅野 晴夫 (がん研究会)
 杉村 隆 (国立がん研究センター)
 高久 史磨 (自治医科大学)

高橋 利忠 (愛知県がんセンター)
 竹内 富雄 (微化研)
 寺田 雅昭 (国立がん研究センター)
 豊島 聰 (医薬品医療機器総合機構)
 濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大学)
 福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
 村松 正實 (埼玉医科大学)

歴代学術集会会長と学術集会開催記録

| 会 長 | 学術集会 | 開催年 | 開催地 |
|----------------------------------|------|-------|-----|
| 1 鶴尾 隆 (東京大学分子細胞生物学研究所) | 第1回 | 1997年 | 東京 |
| 2 石塚 雅章 (微生物化学研究会化学療法研究所) | 第2回 | 1998年 | 東京 |
| 3 桑野 信彦 (九州大学医学部) | 第3回 | 1999年 | 福岡 |
| 4 上田 龍三 (名古屋市立大学医学部) | 第4回 | 2000年 | 名古屋 |
| 5 西條 長宏 (国立がんセンター中央病院内科) | 第5回 | 2001年 | 東京 |
| 6 新津洋司郎 (札幌医科大学医学部) | 第6回 | 2002年 | 札幌 |
| 7 上原 至雅 (国立感染症研究所) | 第7回 | 2003年 | 東京 |
| 8 秋山 伸一 (鹿児島大学医学部) | 第8回 | 2004年 | 鹿児島 |
| 9 平岡 真寛 (京都大学医学研究科) | 第9回 | 2005年 | 京都 |
| 10 矢守 隆夫 (癌研癌化学療法センター) | 第10回 | 2006年 | 東京 |
| 11 福岡 正博 (近畿大学医学部堺病院長) | 第11回 | 2007年 | 大阪 |
| 12 梅澤 一夫 (慶應義塾大学理工学部応用化学科) | 第12回 | 2008年 | 東京 |
| 13 曾根 三郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部) | 第13回 | 2009年 | 徳島 |
| 14 長田 裕之 (理化学研究所基幹研究所) | 第14回 | 2010年 | 東京 |
| 15 山口 俊晴 (がん研有明病院) | 第15回 | 2011年 | 東京 |
| 16 河野 公俊 (産業医科大学) | 第16回 | 2012年 | 小倉 |
| 17 戸井 雅和 (京都大学) | 第17回 | 2013年 | 京都 |

会員数の推移



* 入会のすすめ

がん分子標的治療研究は、がん治療領域において、これから一層重要な役割をもつと考えられます。

多くの研究者・企業の本学会へのご参加をお待ちしております。(入会申込書は37頁)

日本がん分子標的治療学会会則

平成20年11月1日制定
平成21年3月25日改正
平成21年10月2日改正
平成22年9月23日改正
平成23年6月22日改正

第1条（名称）

本会は、「日本がん分子標的治療学会」と称する。

英文名は、"The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer"（略称 JAMTTC）とする。

第2条（事務局）

本会の事務局は、東京都江東区有明3-8-31（公財）がん研究会がん化学療法センター（TEL: 03-3520-0111, FAX: 03-3570-0484）内に設置する。

第3条（目的）

本会は、がん分子標的治療によるがんの治癒をめざし、国内外において分子標的に関する基礎研究を推進し、その臨床応用を図ることを目的とする。

第4条（事業）

本会は、学術集会を年に1回をめぐりに開催する。学術集会では、がん分子標的治療に関する基礎研究と臨床応用研究の発表と討議を行う。そのほか、本会の目的達成に必要なシンポジウム等の事業を行う。

第5条（会員構成）

本会の会員は本学会の目的、事業に賛同し、所定の手続きを行った個人会員（学生を含む）または法人会員（法人格のない団体を含む）及び、名誉会員をもって構成する。名誉会員は本会の基本的な運営方針に意見を述べ、もしくは助言を行う。

第6条（法人会員）

1. 法人会員は、代表者1名を決め事務局に届け出なければならない。
2. 法人会員である法人に所属する者は、代表者を含め20人まで本会の事業に参加できる。この場合の個人は年会費を納めなくてよい。

第7条（役員）

1. 本会には、次の役員を置く。

| | |
|-------------------|--------|
| 理事長 | 1名 |
| 学術集会会長 | 1名 |
| 学術集会副会長（次期学術集会会長） | 1名 |
| 副理事長 | 数名 |
| 理事 | 21名 |
| 評議員 | 100名前後 |
| 監事 | 2名 |

2. 理事長は、本会を総括し、理事会では議長となる。
3. 学術集会会長は学術集会を開催し、評議員会、会員総会において議長となる。
4. 副理事長（総務担当、学術担当、財務担当等数名）は、理事長の会務を補佐する。理事長

に事故のある場合、副理事長（総務担当）がその職務を代行するものとする。理事長代行の任期は次期理事長選出までの期間とする。

- 理事は、理事会を構成し、学術集会をはじめとする本会の事業の運営方針を立案し、これを運営する。学会の効率よい運営のため、理事長の任命によって理事の中から各種担当理事を置くことができる。また、評議員の中から総務幹事1～2名を置くことができる。
- 評議員は、理事会の活動を補佐する。
- 監事は、下記の任務を遂行する。①学会の財産の状況監査 ②理事の業務の執行状況監査 ③財産の状況または業務の執行について法令、会則もしくは寄付行為に違反し、また、著しく不当な事項があると認めるときは、評議員会または主務官庁に報告する ④前号の報告をするために、必要があるときは評議員会を招集する。監事はその職務を果たすために理事会に出席する。
- 特任監事：理事長は必要に応じて特任監事を指名し、本人の了承を得て委嘱することができる。特任監事はその職務を果たすために理事会に出席する。
- 上記役員のほか、理事長の指名により本会の事業推進に必要な役職分担者若干名を置くことができる。

第8条（役員等の選任および任期）

- 理事長は理事の自薦、他薦の立候補者から理事会において理事の投票によって選出される。理事長の任期は、理事としての任期にかかわらず3年とし、2期までの再任を可とする。
- 学術集会会長および副会長（次期学術集会会長）：学術集会副会長（次期学術集会会長）は、理事の推薦により評議員の中から理事の投票によって選出され、評議員会で承認されるものとする。学術集会副会長（次期学術集会会長）の任期は、自身が学術会長を担当する学術集会の前々回となる学術集会の最終日の翌日より、自身が学術集会会長を担当する学術集会の前回となる学術集会の最終日までとする。
学術集会副会長（次期学術集会会長）は、自身が学術集会会長を担当する学術集会の前回となる学術集会の最終日の翌日より、学術集会会長に就任する。その任期は、担当学術集会最終日までとする。学術集会会長および学術集会副会長（次期学術集会会長）は理事会の構成員となる。
- 副理事長は、理事の中から理事長が推薦し、理事会の承認を得て選出される。副理事長の任期は、副理事長として選出されてから自身の理事としての在任期間内、もしくは理事長の在任期間のうち、いずれか短い方までとする。但し、再任は妨げない。
- 理事は評議員の自薦、他薦の立候補者から評議員の投票によって選ばれる。その任期は3年とし、再任は妨げない。但し、連続しての再任は2期6年までとする。理事会は各年、基礎系、臨床系理事各3名、法人系理事1名の合計21名および上記の学術集会会長、学術集会副会長（次期学術集会会長）で構成される。理事が定数を満たさない場合、理事長は評議員の中から理事を指名できる。この場合、理事会構成員の2/3以上の賛成と本人の同意を必要とする。
- 選挙において得票が同数の場合は年長者を優先する。
- 評議員は、個人会員の場合は、会員の自薦、他薦を受け、理事会の推薦により選任される。法人会員の場合は、法人会員の代表者が、理事会の推薦により選任される。その任期は3年とするが、再任は妨げない。
- 監事は理事会が評議員の中から指名し、本人の了承を得て委嘱する。監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
- 名誉会員は、理事の推薦を受け、理事会の推薦により委嘱されるものとする。
- 役員の任期は、別に規定のない限り、前回の年次学術集会最終日の翌日より起算し、任期満了年の学術集会最終日までとする。

第9条（会費）

会員は細則に定める会費（年会費、学術集会参加費等）を納める。会費は、主として本学会の

運営に充当されるものとする。なお、会費は、理事会で議決し、評議員会の承認により決定する。

第10条（会議および委員会）

1. 理事会：理事長を議長として開催する。理事会は理事の2/3以上の出席（但し委任状を有効とする）をもって成立する。
2. 学術集会：毎年1回、学術集会会長の下で開催される。
3. 評議員会：学術集会会長を議長として学術集会時に開催される。理事会、監査の結果の報告、ならびに諸事項の審議・決定を行う。評議員会は評議員の1/2以上の出席（但し委任状を有効とする）をもって成立し、議決には出席者の過半数を必要とする。理事長の要請、もしくは、理事会の議決があった時には、臨時の評議員会を開くことができる。以下の事項は評議員会の議決または承認を経なければならない。1) 事業、2) 予算・決算、3) 会則の改正、4) 学術集会会長・学術集会副会長（次期学術集会会長）の選出、5) 名誉会員の委嘱、6) その他の重要な事項
4. 会員総会：学術集会会長を議長として、毎年1回開催され、理事会・評議員会の決定事項を報告する。
5. 委員会：理事会の決定により各種委員会を設置する。

第11条（会計年度）

本会の会計年度は学術集会の最終日の翌日より翌年の学術集会の最終日までの約1ヵ年とする。

第12条（会則の改正）

1. 本会の会則の改正は、理事会の議決とその後開催される評議員会の承認に基づいて行われる。
2. 細則は理事会の議決により立案し、もしくは修正することができる。

第13条（役員の定年）

役員は65歳になる年の12月31日をもって定年とする。但し、65歳を超えても大学、研究所、病院等に正規に所属し、本人の希望があれば最長70歳になる年の12月31日まで役員をつとめることができる。定年になった理事が任期を残す場合、その年の理事選挙によって次点となった者が繰上げ当選し、残任期間に相当する期間、理事をつとめる。定年となる者が複数となり、その任期を残す期間が異なる場合、次点の上位の者から順に、残任期間を長くつとめる。評議員は残任期間がある場合でも当該評議員の補充はしない。

第14条（会の存続）

本会の存続は、理事会が3年ごとに討議する。理事会が、必要と認めれば本会は存続するものとする。本会の終了は、理事会がこれを議決し、その後開催される評議員会での議決承認および会員総会で出席会員総数の2/3以上の賛成を受けて決定する。

細 則

第1条 本会の運営に必要な事項は、この細則に定める。

第2条 細則の立案および修正は、会則第12条第2項により、理事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術集会参加費は次の通りとする。

1. 年会費 個人 5,000円、ただし、学生会員は2,000円とする。
法人 一口 200,000円とする。
名誉会員は会費を要しない

2. 学術集会参加費 会員 5,000円、ただし、学生会員は3,000円とする。
非会員 10,000円とする。
3. 学生会員資格は1年限りとし、継続はできない。ただし、再入会は妨げない。
4. 年会費を継続して2年滞納した会員（学生会員を除く）は、自動的に退会とする。
5. 年会費を滞納したため自動退会となった会員が再入会する場合は、滞納した2年分の会費も合わせて納めることとする。但し、留学等、正当な理由がある場合は会費を免除する。

第4条 会則第7条に定める役員は別記の通りとする。

第5条 会則第5条の個人（学生を含む）の入会に際しては、個人会員は当学会役員（理事、評議員、名誉会員）1名の推薦、学生会員は指導教官の推薦を必要とする。最終的な入会は理事会の承認により決定する。

第6条 評議員の選任要件

- 1 立候補者の信任要件：原則として、3年以上の会員歴があり、過去3年間に学術集会において1回以上発表実績のあること（共同演者でも可）。
2. 再任の要件：評議員の再任にあたっては、会員推薦状況、理事選挙投票状況、評議員会出席状況、学術集会演題提出状況等を参考に評価する。3年間に1回以上学術集会で発表すること（共同演者でも可）を原則とする。

日本がん分子標的治療学会 個人会員・学生会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

入会申込み要領

1. この申込書に必要な事項をご記入及び該当する事項に○を付け、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
記入漏れのある場合は再提出していただくこともございます。
2. 個人会員は当学会役員(理事、名誉会員、評議員)1名の、学生会員は指導教官の推薦文、署名、捺印が必要です。
3. 入会申込書受領後1週間前後で会費振込用紙をお送り致しますので、最寄りのゆうちょ銀行・郵便局よりお振込下さい。
4. 会費は個人会員5,000円、学生会員2,000円です。

(入会申込書 日本がん分子標的治療学会 事務局

送付先) 〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター内

TEL: 03-3520-0111 (内線: 5413) FAX: 03-3570-0484

私は、「日本がん分子標的治療学会」に 個人会員 学生会員 として参加致します。(いずれかに○)

| | | | | |
|--------|-------------|------------|------|-------------------|
| | 姓 | 名 | 学位 | 生年月日 |
| 氏名 | | | | 19 年 月 日 |
| | Family Name | First Name | 専門分野 | 基礎・臨床の別 |
| 英文 | | | | 基礎 ・ 臨床 |
| 所属機関 | | | TEL | |
| | | | FAX | |
| 所属機関住所 | 〒 | | | E-mail |

*連絡先(書類送付先)として所属機関と異なる住所を希望する場合には以下に記入して下さい。

| | | | | |
|-----|---|-----|--|--------|
| 住所 | 〒 | | | |
| TEL | | FAX | | E-mail |

| | | | | |
|-----|----|--|--|--|
| 推薦人 | 自署 | | | |
| 推薦文 | | | | |

日本がん分子標的治療学会 法人会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

入会申込み要領

1. この申込書に必要な事項をご記入いただき、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
2. 入会申込書受領後1週間前後で会費振込用紙をお送り致しますので、最寄りのゆうちょ銀行・郵便局よりお振込下さい。
3. 会費は200,000円です。

(入会申込書送付先) 日本がん分子標的治療学会 事務局
〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31
公益財団法人がん研究会がん化学療法センター内
TEL：03-3520-0111 (内線：5413) FAX：03-3570-0484

当社は、「日本がん分子標的治療学会」に法人会員として参加致します。

| | | | | |
|--------------|-------------|------------|--------|----------|
| 貴社名 | | | | |
| 部 課 名 | | | | |
| 住 所 〒 | | | TEL | |
| | | | FAX | |
| | | | E-mail | |
| 代 表 者 氏 名 | 姓 | 名 | 学位 | 生年月日 |
| | | | | 19 年 月 日 |
| 英 文 表 記 | Family Name | First Name | 専門分野 | |
| | | | | |

代表者を含めて20名以内の方のお名前をお届けください。(別紙)

住所、電話などが代表者と異なる場合には、別紙にリストを作成してください。

| | 姓 Family Name | 名 First Name | 学位 E-mail Address | 専門分野 |
|----|------------------|-----------------|----------------------|------|
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | | | | |
| 7 | | | | |
| 8 | | | | |
| 9 | | | | |
| 10 | | | | |
| 11 | | | | |
| 12 | | | | |
| 13 | | | | |
| 14 | | | | |
| 15 | | | | |
| 16 | | | | |
| 17 | | | | |
| 18 | | | | |
| 19 | | | | |
| 20 | | | | |

代表者以外の方のお名前は後日お届けいただいても結構です。