プロジェクト名	Visioによる症例報告書(CRF)作成支援	作成者	青柳　宏	更新者	青柳　宏
ドキュメント名	概要設計	作成日	2010/03/23	最終更新日	2010/04/22
シート名	対象の症例報告書				

No	症例報告書(※1)			パターン	優先度(※2)	コメント
	主	副				
8	追跡調査	25	治療継続内容	試験ﾃﾞｻﾞｲﾝ	B	
		26	転帰		A	ほぼ定型
		27	増悪	試験ﾃﾞｻﾞｲﾝ	A	ほぼ定型
		28	二次癌		A	ほぼ定型
		29	後治療	試験ﾃﾞｻﾞｲﾝ	A+B	ほぼ定型
		30	有害事象	治療, 毒性	A	ほぼ定型
9	DLT報告書	31	DLT報告書	試験ﾃﾞｻﾞｲﾝ	A+B	

※1　症例報告書について
本取り組みにおける症例報告書種類および分類については、上記の限りではございません。
ご相談の上で、必要があれば症例報告書種類および分類を変更いたします。

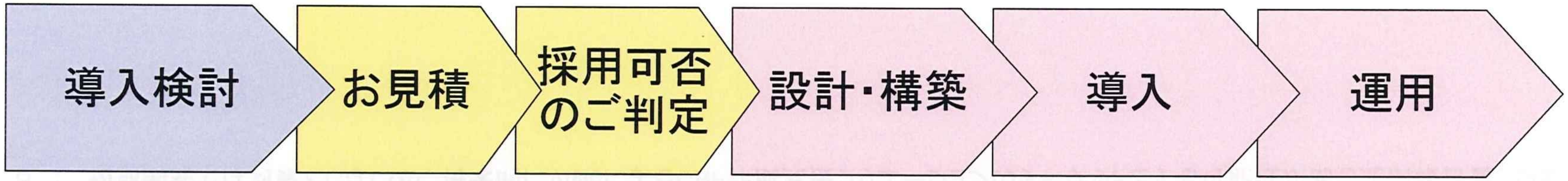
※2　優先度について
優先度については、相談・協議の上で確定させていただきます。
A ： Visioによる CRF作成支援ソリューションのターゲットとする症例報告書、シェイプ。
B ： 初期開発では対象としないが、将来的にVisioによるCRF作成支援ソリューションのターゲットとする可能性がある症例報告書、シェイプ。

Copyright(c) 2010. TAKT SYSTEMS, INC. All rights reserved.

プロジェクト名	Visioによる症例報告書(CRF)作成支援	作成者	青柳　宏	更新者	青柳　宏
ドキュメント名	概要設計	作成日	2010/03/23	最終更新日	2010/04/22
シート名	構築作業について				

5. 構築作業について

5-1. 「Visioによる症例報告書(CRF)作成支援」の今後の進め方について



■「導入検討」フェーズ
- 2010年3月までに進めて参りましたフェーズです。
- 本ドキュメント「概要設計」の内容に関するご承認を以って、完了といたします。

■「お見積」および「採用可否のご判定」
- 「導入検討」フェーズにて作成された「概要設計」の内容を前提とした弊社作業のお見積を作成し、提出いたします。
- 弊社ご提案の採用可否をご判定いただきます。

■「設計・構築」フェーズ
- 症例報告書作成支援ソフトウェアのベースコンポーネント(汎用シェイプ、背景、テンプレート、変数定義ファイル)の設計・構築を行います。
- 症例報告書作成支援ソフトウェアの運用支援ツール(変数定義シート、ソフトウェアのインストーラー)の構築・設計を行います。
- ターゲットとする症例報告書を選定し、症例報告書作成の際に必要なシェイプの設計・構築を行います。
  ⇒ ターゲットとする症例報告書につきましては、サンプル帳票のご提供をお願いいたします。
- 症例報告書作成支援ソフトウェアのマニュアルを作成いたします。

■「導入」フェーズ
- 症例報告書作成支援ソフトウェアによる特定試験用症例報告書の作成を実践し、実際の運用への適合を判定します。
- 業務適合に不足している機能については、補完・修正を行います。

■「運用」フェーズ
- 症例報告書作成支援ソフトウェアによる症例報告書作成を実業務で運用いただきます。
- 貴院での業務運用に必要なサービスをご提案し、実施いたします。(現時点では、特定の成果物定義はございません)

Copyright(c) 2010. TAKT SYSTEMS, INC. All rights reserved.

プロジェクト名	Visioによる症例報告書(CRF)作成支援	作成者	青柳　宏	更新者	青柳　宏
ドキュメント名	概要設計	作成日	2010/03/23	最終更新日	2010/04/22
シート名	構築作業について				

5-2. 作業スケジュールについて

※「設計・構築」フェーズ以降のスケジュールについて記載いたします。
※ 2010年7月に開始することを仮定としたスケジュールです。

No	フェーズ	対象	7月			8月			9月			10月			11月			12月			1月			2月		
			上	中	下	上	中	下	上	中	下	上	中	下	上	中	下	上	中	下	上	中	下	上	中	下
1	設計・構築	ベースコンポーネント																								
1-1		汎用シェイプ	設計			製造																				
1-2		背景	設計				製造																			
1-3		テンプレート	設計				製造					評価														
1-4		変数定義ファイル	設計						作成																	
2		変数定義シート	設計						製造																	
3		症例報告書用シェイプ																								
3-1		登録票				設計			製造																	
3-2		腫瘍縮小効果判定				設計			製造			評価														
3-3		有害事象				設計			製造																	
3-4		治療前報告							設計			製造						評価								
3-5		経過記録							設計			製造			評価											
3-6		検査							設計			製造														
3-7		終了報告										設計			製造											
3-8		追跡調査										設計			製造											
3-9		DLT報告書										設計			製造											
4		オプション																								
		Annotated CRF出力機能				設計						作成														
		症例報告書記入マニュアル出力				設計						作成														
5		インストーラー													作成											
6		インストールマニュアル													作成											
7	導入	特定試験向けパイロット運用																			試験運用 評価					
8	運用	本番運用開始																						本番運用		

Copyright(c) 2010. TAKT SYSTEMS, INC. All rights reserved.

5-3. 「設計・構築」「導入」フェーズの成果物

■「設計・構築」フェーズ

【症例報告書作成支援ソフトウェアのベースコンポーネント】
- **症例報告書作成用テンプレートファイル**
  ※ 汎用シェイプ、各種症例報告書作成用シェイプ、背景、症例報告書作成支援ソフトウェア用Visioメニューを含みます。
- **変数定義ファイル(XMLファイル)**

【運用支援ツール】
- **症例報告書作成支援ソフトウェアのインストーラー**
- **変数定義用Excelシート**

【その他】
- **症例報告書作成支援ソフトウェアのインストールマニュアル**
- **汎用シェイプの基本設計書**
  ※ A4用紙2～3枚程度。シェイプの構成、設定可能なプロパティを記載した定義書です。
- **各種症例報告書作成用シェイプの基本設計書**
  ※ 症例報告書種類毎にA4用紙 3～5枚程度。シェイプの構成、設定可能なプロパティ、シェイプ用のオプション定義画面を記載した定義書で
- **変数定義用Excelシートの基本設計書**
  ※ A4用紙2～3枚程度。変数定義用Excelシートでの定義項目、記入方法に関する定義書です。
- **変数定義ファイルの構文定義書**
  ※ A4用紙2～3枚程度。変数定義ファイルの記述ルールに関する定義書です。

■「導入」フェーズ

※「設計・構築」フェーズの成果物の改訂版。

Copyright(c) 2010. TAKT SYSTEMS, INC. All rights reserved.

III.　研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		佐藤 隆美、藤原 康弘 他 編	がん治療エッセンシャルガイド	南山堂	東京	2009	
藤原 康弘	最新がん治療の光と影	木村 廣道 監修	東京大学医学・薬学・工学系公開講座⑤ 医療イノベーション日本の実力	かんき出版	東京	2009	54-61
藤原 康弘 (分担執筆)	産官学から見た新規抗がん剤の開発状況のまとめと問題点	日本がん分子標的治療学会 編	がん分子標的治療研究実践マニュアル	金芳堂	東京	2009	22-31
若尾文彦	わが国のがん対策の動向	日本臨床腫学会 編	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2009	163-167
若尾文彦	がん診療の現状と地域連携－わが国のがん対策について	岡田晋吾、谷水正人編	パスでできる！がん診療の地域連携と患者サポート	医学書院	東京	2009	9-17
若尾文彦他	地域連携コーディネーター養成講座	武藤正樹 著・編	地域連携クリティカルパスと退院支援	日本医学出版	東京	2010	印刷中
山本精一郎	分子標的治療薬の臨床試験	西條長宏	インフォームドコンセントのための図説シリーズ分子標的薬	医薬ジャーナル社	大阪	in press	
山下紀子	臨床研究における臨床研究専門職の役割	西條長宏	がん化学療法・分子標的治療 update	中外医学社	東京	2009	478-483

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤暁洋、近藤直樹、藤原康弘	臨床研究倫理指針の改正について	腫瘍内科	3	233-237	2009
山下紀子、藤原康弘	改正された「臨床研究に関する倫理指針」の解説	分子細胞治療	8	217-221	2009
藤原康弘	高度医療評価制度について	Cancer Frontier	11	214-217	2009
平田泰三、藤原康弘	改正臨床研究に関する倫理指針について	Cancer Frontier	11	218-221	2009
藤原康弘	Medical writing への期待　医療従事者の立場から	臨床医薬	26	541-550	2009
山下紀子、藤原康弘	臨床試験登録と結果の公開	腫瘍内科	4	256-264	2009
山下紀子、藤原康弘	改正された臨床研究に関する倫理指針の基本理念	日本病院薬剤師学会誌	46	343-346	2010
Hirata T, Shimizu C, Yonemori K, Hirakawa A, Kouno T, Tamura K, Ando M, Katsumata N, Fujiwara Y.	Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer.	Br J Cancer	101	1529-1536	2009
Shien T, Akashi-Tanaka S, Miyakawa K, Hojo T, Shimizu C, Seki K, Ando M, Kohno T, Taira N, Doihara H, Katsumata N, Fujiwara Y, Kinoshita T.	Clinicopathological features of tumors as predictors of the efficacy of primary neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer.	World J Sur	33	44-51	2009
中村健一、山下紀子、福田治彦	CTCAE　ver 4.0	腫瘍内科	印刷中		2010
高島淳生、山下紀子、福田治彦	がん臨床試験における被験者保護と研究倫理	血液・腫瘍科	印刷中		2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
若尾文彦	相談支援センターの機能	日本医師会雑誌	138	327-328	2009
若尾文彦	がん対策基本法とがん医療	診断と治療	97	2182-2187	2009
若尾文彦	患者さんががんをわかりやすく理解するために-「がん情報サービス」と「がん患者必携」	CLINICIAN	印刷中		2010
Tanai C, Nokihara H, Yamamoto S, et al.	Characteristics and outcomes of patients with advanced non-small-cell lung cancer who declined to participate in randomised clinical chemotherapy trials	Br J Cancer	100	1037-42	2009
Yoshikawa T, Yamamoto S, et al.	Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer	Br J Surg	96	1015-22	2009
Okusaka T, Yamamoto S, et al.	Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial	J Hepatology	51	1030-6	2009
Itoh K, Kinoshita T, Yamamoto S, et al.	Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan.	Int J Hematol.	released online		
山本精一郎	分子標的治療薬の評価	日本臨牀	67	430～437	2009
山本精一郎	バイオマーカーを用いた臨床試験計画	腫瘍内科	4	40～47	2009
山本精一郎	個別化治療開発の臨床試験デザイン	最新医学	64	1874 ～1879	2009
山本精一郎	バイオマーカーを用いた臨床試験デザイン	がん化学療法・分子標的治療 update		359～363	2009
山本精一郎	研修医からの質問　Q&A	臨床腫瘍プラクティス	5	426～427	2009
山本精一郎	がん臨床試験の生物統計学	産科と婦人科	77	495～502	2010
山本精一郎	研究倫理と被験者保護：国内外における現状と今後の方向性	血液・腫瘍科	in press		

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小関 満、塩谷 香奈、古田 耕	品質管理の観点からみた治験業務と臨床検査部の共生 国立がんセンター中央病院臨床検査部における治験業務の経験	臨床病理	57	827～833	2009
寺門 浩之、中濱 洋子、藤原 康弘	Global Development 実践上の課題－臨床上のオペレーション上の問題点(1) ケーススタディ：施設の取り組み CRC の立場から	臨床医薬	26	99-106	2010
Kato H, Sato A, et al	A Phase Ⅱ Trial of Chemoradiotyherapy for Stage Ⅰ Esophageal Squamous Cell Carcinoma:Japan Clinical Oncology Group Study(JCOG9708)	Jpn J Clin Oncol	39	638-643	2009
近藤直樹、佐藤暁洋、高田幸一	非臨床試験に対する薬事規制(GLP と非臨床に関するガイドライン)	Drug Delivery System	25	52-57	2010
Fujiwara, Y(コメント)	Japan Works To Shorten "Drug Lag," Boost Trials of New Drugs	Jornal of National Cancer Institute	102	148-151	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

第4講座

「最新がん治療の光と影」

国立がんセンター中央病院
臨床試験・治療開発部長
藤原康弘

1……がん治療　～最近の進歩～

1 講座の概要

当講座の前半では「最近のがん治療の進歩」として、分子標的薬、抗体医薬などの新薬、がん予防、バイオマーカーの登場と個別化医療についてお話します。そして後半で「国民皆保険制度と高額抗がん剤」について考えます。近い将来、直面する問題として、収入や資産にあった治療を許容するのか、それとも現行の国民皆保険のなかで、ドラッグラグに悩まされながらそこそこの医療を受けるという選択をするのかという問題です。お金がなければいい医療が受けられないという、米国の価値観を私たちが受け入れられるかどうかを考えることにいたします。

2 抗がん剤薬剤開発の歴史

最近のがん治療の進歩についてお話します。がんに対する抗がん剤の開発は、1940年代の毒ガス由来のアルキル化剤、ナイトロゲン・マスタードの使用から始まりました。

1960～70年代に、乳がん（抗エストロゲン剤）や子宮体がん（プロゲステロン製剤）、前立腺がん（抗アンドロゲン剤）を対象としたホルモン剤が臨床導入されます。これらは分子標的薬のはしりといえるでしょう。分子標的薬とは、体内の特定の分子を狙い撃ちして、その機能を抑えるもので、ホルモン受容体に対する作用薬という意味では、上記のホルモン剤も分子標的薬と呼んでいいと思います。

1990年代に入り、ようやくモノクロナール抗体が臨床導入されました。90年代後半にはリツキシマブ（商品名リツキサン、以下同）やトラスツズマブ（ハーセプチン）、ベバシズマブ（アバスチン）、セツキシマブ（アービタックス）がどんどん導入されました。2000年代はさらに、イマチニブ（グリベック）、ボルテゾミブ（ベルケイド）、ソラフェニブ（ネクサバール）、スニチニブ（スーテント）、ゲフィチニブ（イレッサ）、エルロチニブ（タルセバ）といったさまざまな分子標的薬が臨床導入されてきました。

こうした近年の新規薬剤の開発、臨床導入の活発化は、がんに対する治療体系を大きく変化させてきました。以下に概観したいと思います。

3 分子標的薬を用いた新しいがん治療

(1)慢性骨髄性白血病

最近導入された分子標的薬のうち、チロシンキナーゼ阻害剤にはイマチニブ、ダサチニブ（スプリセル）、ニロチニブ（タシグナ）、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ（タイケルブ）などがあります。mTOR阻害剤では、腎がんに対してテムシロリムス（トリセル）やエベロリムス（サーティカン）があります。プロテアソーム阻害剤には、ボルテゾミブ（ベルケイド）があり、分子標的薬には舌をかむほどたくさんの薬剤があります。これらはすべて、ここ2、3年で臨床現場に導入されてきたものです。

これらのうちもっとも有名なものはノバルティスが開発した慢性骨髄性白血病に対する薬剤イマチニブです。慢性骨髄性白血病という、これまでいい治療法が見つからなかった治療領域が、この薬剤によって劇的に変わったことはみなさんも存じだと思います。2003年の「New England Journal of Medicine」に、この病気に対するイマチニブの効果を決定的に示す比較試験のデータが掲載されました。

(2)腎がん

ここ1、2年の進歩として、もっとも注目すべきは腎がんへの治療です。腎がんは非常にまれながんで、特に明細胞がんと呼ばれる、一番多

いタイプの腎臓がんにはこれまでいい治療法がありませんでした。

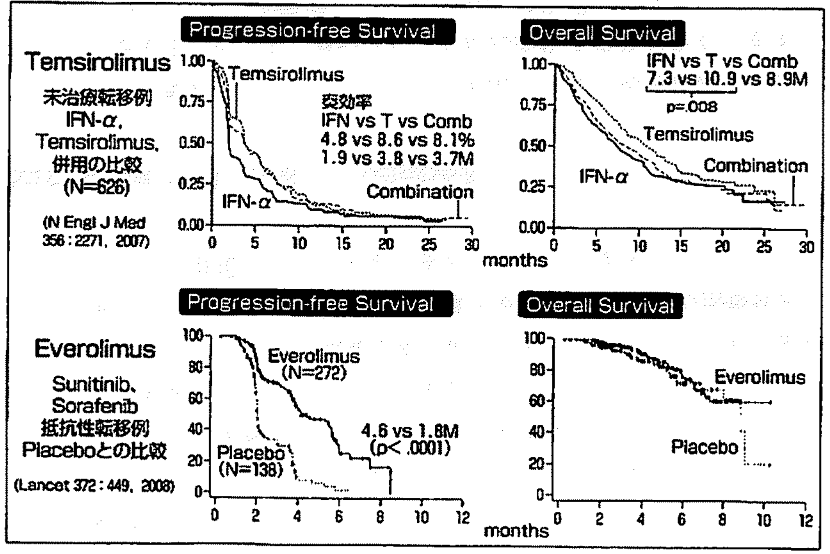
腎がんになったときは手術で切除するのが一番よいのですが、手術不能の場合、インターフェロンやIL-2といった免疫療法でチャレンジする方法がありました。ただし、これではほとんど歯が立たず、徐々に患者さんはホスピスに移行することが多い病気でした。

しかしそれが、VEGFR（血管内皮細胞増殖因子受容体）やPDGFR（血小板由来成長因子受容体）に対するチロシンキナーゼ阻害剤の登場によって、治療体系が大きく変わろうとしています。

2007年、「New England Journal of Medicine」に、バイエルのソラフェニブ、ファイザーのスニチニブの薬効を分析した論文が掲載されました。ソラフェニブはプラセボと比べて、スニチニブはインターフェロンと比べて、いずれも無増悪生存期間を延長したという結果が出ています。延長期間は概ね３カ月から半年です。

あとで詳しく述べますが、患者さんはその間、治療を受け続け、高い

図1　転移性腎細胞癌に対するmTOR阻害剤



治療費を払い続けます。こうした治療を受けてでも助かりたいと願う患者さんもいますし、３カ月の延命のための治療ならと拒否される方もいます。

mTOR阻害剤は2008年に海外で上市された薬です。ワイスはテムシロリムス、ノバルティスはエベロリムスを発売しました。図１は、2007年と2008年に発表された論文で、転移性腎細胞がんに対する、テムシロリムスとインターフェロンならびに両者の併用（上段）、エベロリムスとプラセボ（下段）との比較です。

これを見ると、無増悪生存期間には数カ月の差がありますが、全生存期間についてはほとんど差がありません。生存期間は顕著には延長できないが、腫瘍が活発化するために引き起こされる苦しい状態を数カ月間ない状態に保てるという働きがあるといえるでしょう。ベバシズマブも同じような役割を果たす薬剤です。

4 薬剤の開発によって劇的に変化した治療体系

私が専門とする臨床腫瘍学の領域の専門医が、ある疾患の診断や治療の体系について知りたいとき、一番利用するのはNCCNのガイドラインか「UpToDate」です。これらを参考に治療に臨みます。

腎がんのNCCNガイドラインの最新版を見ると、再発、ステージⅣ、手術で切除ができない腎がんについては、明細胞がんならスニチニブ、テムシロリムス、ベバシズマブ、ソラフェニブ、従来から使用している高用量IL-2、インターフェロンを使用することが推奨されています。

これまで高用量IL-2やインターフェロンだけで治療を行ってきたことを考えると、これらの薬剤に耐性となった患者さんにも使用できる化成品の薬剤やモノクロナール抗体の薬剤が治療体系に組み込まれたことは、劇的な変化です。

ただし、こうした薬剤には、高血圧や手足症候群（ひどいしもやけのようなもの）の症状を引き起こしたり、不整脈になったりといったさま

ざまな副作用をもたらします。

2008年の「New England Journal of Medicine」に論文掲載されましたが、際立った治療法がなかった進行性の肝細胞がんに、ソラフェニブでは全生存期間を２カ月から３カ月延長できるということもわかってきました。プラセボと比べ、顕著な差があらわれています。３カ月の延命をどう感じるかは個人の価値観によりますが、肝細胞がんの治療体系はソラフェニブの登場によって大きく変わってきています。

5 抗体医薬を用いた新しい治療体系

最近、臨床導入されたモノクロナール抗体には多くの種類があります。乳がんの患者さんのうち、HER2というがん遺伝子の異常をもつ患者さんは15～20パーセント程度いらっしゃるのですが、トラスツズマブの導入はその方たちの予後を劇的に変え、診療体系を変えるインパクトを与えました。

イムクローンが開発し、日本ではブリストル・マイヤーズが販売しているセツキシマブは、転移性大腸がん、転移性頭頸部がんの治療体系をまさに大きく変えようとしています。これも全生存期間はあまり変わりませんが、無増悪生存期間を従来治療に比べて数カ月改善しています。

6 ドラッグデリバリーシステムの効果

通常タイプの化成品のなかで注目されているのが、最近承認された前立腺がんに効果のあるドセタキセル（タキソテール）です。世界ではすでに標準薬ですが、後追いの日本ではようやく使えるようになりました。

また、パクリタキセル（タキソール）をアルブミンで包んだドラッグデリバリーシステム（DDS）製剤では、アブラキサン（アルブミン結合パクリタキセル）が日本では現在開発中です。

イグザベピロンはブリストル・マイヤーズ社が開発したもので、切れ味はそうでもないのですが乳がん治療のラインアップの１つとしてはもっておいても良い薬です。日本でも治験が終了し、審査されているところです。

膵がんにはゲムシタビン（ジェムザール）が、悪性中皮腫あるいは非小細胞肺がんにはイーライリリーのペメトレキセド（アリムタ）が効果があると言われています。

悪性脳腫瘍にはテモゾロミド（テモダール）、大腸がんには名古屋市立大学の先生が開発したオキサリプラチン（エルプラット）と、本当にいろいろな抗がん剤が使われるようになってきています。

さて最近、先ほど少し述べたDDS製剤が注目されています。日本化薬、第一製薬も開発に取り組んでいて、まだDDS製剤を夢の薬のように感じている方もおられるようです。しかし実際には、既存の治療法に比べてDDS製剤が患者さんのQOLや予後を劇的に改善したという報告はほとんどありません。アブラキサンもタキソールと比較した試験では両者に大きな差は見られませんでした。アブラキサンの方が良い理由は、体のなかに入るタキソールの量が、アブラキサンを投与したときのほうが多くなるためだと考えられています。

製薬会社はこぞってDDS製剤を開発していますが、現場の多くの医師は効果に疑いをもっていると思います。アブラキサンのよいところは前投薬が不要なことです。タキソールの場合、投与前はデカドロン、H1ブロッカー、H2ブロッカーを毎回投与して患者さんをコントロールしなければアナフィラキシーショックが頻発するのですが、アブラサキンでは必要なくなります。

一方、副腎皮質ステロイドホルモンが投与されると患者さんは元気になります。そのためタキソールが効いて元気になったのか、ステロイドが効いて元気になったのかがよくわからないこともあります。ですから、ステロイドがスペアリングされるアブラキサンがタキソールよりQOL的に優れるかどうかについては懐疑的です。

7 遅れたがん予防

日本であまり進んでないのががん予防です。理由の1つに、政府が「がん対策基本法」のなかに「がん登録」を制度として盛り込まなかったことがあげられると思います。

登録の進んでいる宮城県や大阪府など、ごく限られた地域では正確にがん患者さんを把握できますが、それ以外の大半の都道府県では、がんに関する基礎データがなく、例えば発症リスクがわからないのです。これまで日本でがんの予防の臨床試験や治療開発が進んでこなかった一因はここにあるのです。

8 薬の投与で予防する

世界では、タモキシフェンやイーライリリー社の販売している骨粗しょう症の薬ラロキシフェンが乳がんの予防薬として使用されています。

海外には、ゲイルモデルという乳がんの発症リスクを予測するモデルがありますが、それが日本人に該当するどうかは検証されていません。このためタモキシフェンやラロキシフェンが日本人女性で乳がん予防に効果をあげるのかを検証することが困難な状況となっています。

ただ私自身は、がん予防のために高価な薬を何年も飲む必要はないと思っています。当センターの山本精一郎博士がみそ汁をよく飲んでいる方は乳がんになりにくいという論文を出しているので「みそ汁を飲んでいればだいたい予防できますよ」と患者さんに話しています。

ベースラインリスクがある程度判明したものに、ヒューマンパピローマウイルス（HPV）感染による子宮頸がんの発症があります。このウイルスの感染予防ワクチンをグラクソ・スミスクラインと万有／メルクがそれぞれ開発し、欧米ではすでに承認され、日本では申請中ですが、まさに注目に値する薬です。米国では、初めての性交渉よりも前の年齢

で女性たちにこのワクチンを投与し、HPV感染から子宮頸がんになるのを防ぐしくみが整備されつつあります。米国では無料で投与している州もあります。

日本でもこうした取り組みを導入するかどうかは課題です。初交年齢前の小学生、中学生の女子に、国費としてワクチンを提供するのか、ポケットマネーで負担してもらうのかといった、支払いの問題や親と子の性をめぐるコミュニケーションの問題などがからんでくるからです。

9 バイオマーカー

最近のがん治療のトピックスの1つとして、バイオマーカーを紹介しておきます。

「New England Journal of Medicine」2008年10月23日号に掲載されたセツキシマブは、K-rasというがん遺伝子の変異の有無により効き方が異なるという論文が注目されています。

K-rasというがん遺伝子に変異のあるヒトにおいて、ベストサポーティブケア群とセツキシマブの投与群とを比べてみると、全生存期間に差はありませんが、K-rasの変異（K-rasのなかでもエキソン2にあるコドン12や13の変異）がない方で比較するとセツキシマブ投与群の全生存期間が劇的に延びます。つまりセツキシマブを投与する前に、K-rasの変異の有無をチェックし、K-ras変異がなければ効果が期待できるのでセツキシマブを投与するのがよいということがわかったのです。

セツキシマブを使用すると薬剤費は年間1000万円です。この薬剤を使用するならK-ras遺伝子の検査が望まれます。

10 ファルマコゲノミクスに基づき薬剤を投与するかどうかの選択

バイオマーカーに次いで私がお話したいのは、「テーラーメードメディスン（個別化医療）に踊らされている日本人よ、注意してほしい」と

いうものです。

マンマプリントは2008年４月に米国で承認された診断キットです。これに関する論文は2002年の「Nature」に最初に掲載されました。腋窩リンパ節転移陰性乳がん患者の術後における予後予測を、オランダのNCIがつくった70遺伝子のアレイキットで見ると、予後が明確に判別できます。乳がんの組織を手術前に取り、それをすぐにマイナス180度の液体窒素に入れて遺伝子の発現を解析します。するとグッドシグニチャー（Good signature）の方の予後が非常によく、プアーシグニチャー（Poor signature）の予後が悪いことがわかります。これは、従来から解明されている予後因子とは独立したもので、マンマプリントによる予後因子の判定が有用であることを示しています。米国人は、自分がどちらに該当するかを見て、Poorなら辛くても術後の抗がん治療を受けてみようと思うようです。

米国のFDAが承認していない診断キットにオンコタイプDXがあります。米国では、１つの州内だけでキットを使っているとFDAの承認がなくても使えます。オンコタイプDXはカリフォルニア州のみで使用されています。そのため、全米の検体がすべてカリフォルニア州に送られ、そこで解析した結果が返送されているのです。日本からも１回38万円程度で解析を受けることができます。

私たち医者は、こうしたアレイやオンコタイプDXを巡って早くきちんとした臨床試験や比較試験をし、その結果から診療体系に組み込むことの意義を検証したいと思っていますし、実際に海外では検証が始まっています。

一例が、欧州のEORTCというグループが6000例の患者を対象に、診療体系におけるマンマプリントの意味づけを明確にする目的で行っている大規模なランダム化比較試験です。比較試験は2006年の12月から、欧州を中心とする９カ国が参加して始まりました。

一方、米国では、オンコタイプDXを使ったテーラーXと呼ばれるランダム化比較試験が始まっています。数千人の患者さんを対象にして、

キットが本当に臨床で効果があるのかどうかを正確に把握しようとしています。結果が出るのは10年後といわれていますから、多くの医者たちはオンコタイプDXを静観しているという状況です。

しかし一方で、米国の開業医のなかにも、高額な費用はかかりますが、オンコタイプDXで積極的に検査をして、患者さんの満足度を高めようとしている方もいらっしゃることは事実です。

日本でもいずれそうした治療が導入されるかもしれませんが、通常のエビデンスレベルから考えると、マンマプリントもオンコタイプDXも、国民皆保険制度の診療に導入するのは現状では早計である気がします。

11 米国の医師の治療判断はエビデンス一辺倒ではない

少し視点を変えてお話します。米国でもいわゆる科学的エビデンス（根拠に基づいた医療）だけが医師の診療実態を左右しているわけではないことを紹介します。

2006年、全米科学アカデミーの傘下にあり医療政策に対して大きな影響力をもつIOM（Institute of Medicine）が主催したナショナルキャンサーポリシーフォーラムのなかで、バイオマーカーに関するワークショップが開かれました。このなかで面白いことがいわれていたのでご紹介します。ファーマコゲノミクスをはじめとする「オミクス」に基づく診断テストを診療に導入しようと医師が考える理由のなかで「Evidence-based information is not high on the list」とされていたのです。つまり、EBMを万能なものとして位置づける米国にあっても、患者や医者は、次のような事項をEBMよりも優先的に考慮して「オミクス」診断キットを診療に導入するというのです。

１つ目は、「Reimbursement for a test」です。テストが医療保険でカバーされるということです。カリフォルニアではオンコタイプDXの使用が保険でカバーされるため、広く使われています。

２つ目は、「Thought leaders」です。これは今後の方向性を示す指

導者という意味ですが、有名な医師がOKを出したらそれに従う、というものです。

3つ目は、「Patient request for the test」です。医師が患者さんに「これはエビデンスが高くありませんが、どうしますか」と尋ねたときに「使ってください」という返事が返ってきたらやはり使うのでしょう。どれほどEBMが万能でも、こうした患者さんからのリクエストはエビデンスを超えるというわけです。

4つ目は、「Promotional efforts by product manufactures」です。販促努力によってエビデンスを超えるということです。

米国では信望の厚いフォーラムでもこうしたことが議論されているのです。

2 国民皆保険制度と高額抗がん剤

1 米国では高額薬剤の費用対効果が真剣に議論されている

ドラッグラグの問題より喫緊の課題となっていると私が思うのが「国民皆保険制度と高額の抗がん剤」の問題です。この問題に私たちは早急に決断を下すときにきています。

「ニューヨークタイムズ」2006年2月15日号に「Putting a Price on Treatment」と題された論説が掲載されました。意訳すると「いい治療は金次第」ということでしょうか。

例えば、乳がんでアバスチンを使用すると、薬剤費だけで月額約80万円かかります。日本では、タキソールで月々約23万円です。アリミデックスというホルモン剤で月々約1万8000円です。医療費は自己負担3割ですが、日本にアバスチンが導入された場合、薬剤費だけで月額

24万円かかります。もっと高いのはセツキシマブです。月額約100万円の薬剤費が必要です。一般の給与所得者が簡単に払える金額ではありませんよね。先ほどの記事は、「いい薬はあるが使えない人がごまんといるのが米国の現状だ」というものです。

やはり「ニューヨークタイムズ」に掲載された別の記事では、風刺漫画を使って「最近は高額な抗がん剤が続々と売り出されているが、延命できても3カ月、無再発生存も半年延ばすだけだ。治癒するわけではないし、生きる期間が1年延びるわけでもない。そんな薬に年間1000万円も払っていいものだろうか？」という議論が展開されていました。

英国では、抗がん剤の保険診療における国（NICEという機関が担当）の費用対効果診断が進んでいます。

例えば、ベバシズマブやセツキシマブの転移のある結腸がんに対する評価は非常に厳しいものです。2007年前半に出た評価案では、転移性の腎がんに、ソラフェニブ、テムシロリムス、スニチニブを投与することには否定的な見解が示されています。

最終提案はまだですが、高額だが著しい薬効がある薬でなければ、国のNHS（National Health Service）が運営する病院では保険診療下では使うなといっています。使う場合は、薬剤費は全額自己負担です。

2 治癒をもたらさない薬に数百万円払いますか

ところが、日本ではこうした議論が一向になされません。「日本にはよい薬がない」という報道はたくさん見ます。製薬企業の方は、「よい薬を開発すれば患者さんのためになる」とお考えのようですが、実は企業にとって薬価は非常に重要で、医薬品が高く売れないと開発経費は回収できないのです。

高い薬価でささやかな便益しか患者さんに提供できない医薬品を、国民皆保険制度を望む私たちはどう使うのでしょうか。すべての日本人がそれを望めば国民皆保険の破綻は火を見るより明らかです。大腸がんの

患者さんすべてに年1000万円の薬剤費を投入すれば、どのような結果が待っているかはすぐに想像できます。

消費税アップか、保険料アップか、あるいはたばこを１箱1000円にするのか。さまざまな案が出されるものの、選挙が近づくとすぐ話題にならなくなってしまいます。国民皆保険のもと、高額医療費制度の存在で高額抗がん剤を使っても日本人なら自分の懐は痛みません。しかし、国家の医療保険財政は破綻に向かうのです。この事実をどう解決するか、私たちは早急に決断しなければならないのです。

【講師一覧】（講演順：肩書きは講演当時のものです）

木村 廣道——●東京大学大学院 薬学系研究科 特任教授
西山 圭太——●経済産業省 経済産業政策局 産業構造課 課長
有沢 幹雄——●中外製薬(株) 常務執行役員 ポートフォリオマネジメントユニット長
藤原 康弘——●国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部長
嶋内 明彦——●(株)エムズサイエンス 代表取締役社長
吉松賢太郎——●エーザイ(株) 常務執行役 研究開発担当
妙中 義之——●国立循環器病センター研究所 副所長・先進医工学センター長
島田 隆——●日本メドトロニック(株) 代表取締役社長
高坂 新一——●国立精神・神経センター神経研究所 所長
塩村 仁——●ノーベルファーマ(株) 代表取締役社長
岡部 信彦——●国立感染症研究所感染症情報センター センター長
杉本俊二郎——●グラクソ・スミスクライン(株) 取締役 バイオロジカルズ担当
門脇 孝——●東京大学大学院 医学系研究科 教授・医学部附属病院 副病院長
Per Clauson——●Medical Science Director, Novo Nordisk Pharma Ltd.
千村 浩——●厚生労働省 医政局 研究開発振興課 課長
松田 修一——●早稲田大学ビジネススクール 教授・日本ベンチャー学会 会長
ロバート・A・フェルドマン——●モルガン・スタンレー証券(株) 経済調査部長
長谷川閑史——●武田薬品工業(株) 代表取締役社長
加藤 益弘——●アストラゼネカ(株) 代表取締役社長 最高経営責任者
Mark Timney——●President and Representative Director, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.
永井 良三——●東京大学大学院 医学系研究科 循環器内科学 教授
佐久間一郎——●東京大学大学院 工学系研究科 精密機械工学専攻 教授
Stephen Oesterle——●Senior Vice President, Medicine & Technology, Medtronic, Inc.
俵木登美子——●厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 医療機器審査管理室 室長

東京大学 医学・工学・薬学系公開講座「医療経営イニシアティブ」⑤

◉——この公開講座は、医学、工学、薬学系の学生のみならず、医療・ヘルスケアなどに関心を持つ学内外の学生や教職員、医療関係業界に従事する人、新しいビジネスチャンスを企画・研究・開発している人たちと、一緒に経営課題を考えようというシリーズです。

【監修者紹介】

木村 廣道（きむら・ひろみち）

◉——東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 薬学博士。スタンフォード大学大学院ビジネススクール修了 MBA。協和発酵、モルガン銀行を経て、アマシャムファルマシアバイオテク(株)代表取締役社長、日本モンサント(株)代表取締役社長を歴任。

◉——現在、東京大学大学院薬学系研究科 ファーマコビジネス・イノベーション教室特任教授。また(株)ファストトラックイニシアティブ代表取締役、(株)ライフサイエンスマネジメント代表取締役を兼務。経済同友会幹事。日本スタンフォード協会副会長。

東京大学公開講座⑤ 医療イノベーション日本の実力　（検印廃止）

2009年9月30日　第1刷発行

監修者——木村 廣道
著 者——東京大学 医学・工学・薬学系公開講座⑤ ©
発行者——境 健一郎
発行所——株式会社かんき出版
東京都千代田区麹町4-1-4 西脇ビル 〒102-0083
電話 営業部：03(3262)8011(代) 総務部：03(3262)8015(代)
編集部：03(3262)8012(代) 教育事業部：03(3262)8014(代)
FAX 03(3234)4421 振替 00100-2-62304
http://www.kankidirect.com/
印刷所——ベクトル印刷株式会社

乱丁・落丁本は小社にてお取り替えいたします。
©2009 Printed in JAPAN
ISBN978-4-7612-6631-8 C0030

4 産官学から見た新規抗がん剤の開発状況のまとめと問題点

国立がんセンター中央病院　藤原　康弘

日本における未承認抗がん剤の現状

我々，一般臨床家にとって開発中の新規抗がん剤の開発状況は，企業の知的財産権とのからみもあり正確に把握することは困難である．毎年5月から6月にかけて開催される米国癌学会（AACR；American Association for Cancer Research）あるいは米国臨床腫瘍学会（ASCO；American Society of Clinical Oncology）の年次総会での発表を把握したり，欧米の製薬関連業界誌（The Pink Sheet（http://www.thepinksheetdaily.com/fdcreports/pdly/showHome.d）；SCRIP（http://www.scripnews.com/home）；Cancer Letter（http://www.cancerletter.com）など）の有料サイト，各製薬企業のホームページにおける研究開発情報（development pipeline）あるいは投資家・株主向け（Investors）のサイトなどにアクセスすることで，ある程度の概要把握は可能である．一方，規制当局の承認情報を巡っての新規抗がん剤の現状把握には，米国FDAの各種サイト（特にOncology Tool（http://www.fda.gov/cder/cancer/regtools.htm）と名付けられたサイト），欧州EMEAのサイト（http://www.emea.europa.eu），独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の各種サイト（特に医薬品医療機器情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）のサイト），国立がんセンターがん対策情報センターのホームページにある「未承認薬使用問題検討会議で取り上げられた薬剤の情報」のサイト[1)]が参考になる．また日本製薬工業協会のシンクタンクである医薬産業政策研究所のサイトは日本における製薬産業の各種現状と問題点を網羅的かつ詳細に把握するうえで役に立つ[2)]．

表1に2008年10月時点で集計した「2004年以降に米国で承認され，日本で未承認（適応外も含む）の抗がん剤のリスト」を示すが，固形がん領域に比して血液系領域の抗がん剤に未承認の品目が目立つ．近年ドラッグ・ラグの存在を患者のみならず医師も口にする機会が多いが，抗がん剤分野におけるドラッグ・ラグの最大の要因は，筆者らの分析では，規制当局の審査期間の長さ（承認の遅れ）ではなく，日本における臨床開発の開始のタイミングの遅れである[3)]．医薬産業政策研究所のデータによれば，2000年から2007年の間に承認された抗がん剤について審査期間（承認申請日から承認日）は中央値で15.6カ月（通常審査品目（28品目）で中央値18.6カ月，優先審査品目（42品目）で中央値12.0カ月）であり，EMEA（欧州の審査機関）が同じ期間に中央審査方式で承認した「抗腫瘍剤及び免疫調節剤」46品目の審査期間が15.5カ月（中央値）であるのと遜色の無い現状となっている[4)]．すなわち，企業が我が国において臨床開発を早く開始したいというインセンティブが働かない現状（外資系企業のみならず，内資の企業