

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	60(5)	667-672	2010
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
Kato H, Sato A, Yamamoto S, 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
中村健一 山下紀子 福田治彦	CTCAE ver4.0.	腫瘍内科	5(5)	494-499	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
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	61(1)	87-93	2010
藤原康弘	高度医療評価制度	腫瘍内科	5(4)	419-425	2010
山本春風、安藤正志、 藤原康弘	医師主導型臨床試験 乳がん領域における実施状況	腫瘍内科	6(2)	122-126	2010
藤原康弘	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議によるドラッグラグ対策について	腫瘍内科	6(6)	591-595	2010
Yonemori K, Hirakawa A, Komiya N, Kouno T, <u>Ando M</u> , <u>Fujiwara Y</u> , Urano T, Akagawa H,	Participation of elderly patients in registration trials for oncology drug applications in Japan.	Ann Oncol	21	2112-2118	2010
Yonemori K, Hirakawa A, <u>Ando M</u> , Hirata T, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, <u>Fujiwara Y</u>	Do investigators show selection biases when enrolling patients in phase I oncology registration trials?	J Geriatric Oncology	2	25-30	2010
Yonemori K, Hirakawa A, <u>Ando M</u> , Hirata T, <u>Fujiwara Y</u> .	Compliance with Good Clinical Practice in Oncology Registration Trials in Japan	Ann Oncol	22(6)	1451-1456	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yonemori K, Hirakawa A, <u>Ando M</u> , Hirata T, Yunokawa M, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, <u>Fujiwara Y.</u>	The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan	Invest New Drugs	29(4)	706-712	2011
<u>山本精一郎</u>	がん臨床試験の生物統計学	産科と婦人科	77(5)	495-502	2010
吉村健一、 <u>山本精一郎</u>	免疫療法の臨床試験 a方法論、 バイオマーカーがん免疫療法の 新保と問題点-ペプチドワクチン療、抗体療法、細胞療法-	Mebio	27(12)	116-123	2010
<u>山下紀子</u> 、 <u>藤原康弘</u>	改正された臨床研究に関する倫理指針の基本理念	日本病院薬剤師会会誌	46(3)	343-346	2010
<u>寺門浩之</u> 、 <u>中濱洋子</u> 、 <u>藤原康弘</u>	第6回 DIA日本年会 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) ケーススタディー: 施設の取り組み CRCの立場から	臨床医薬	26(2)	99-106	2010
小林典子、 <u>寺門浩之</u> 、 <u>中村直子</u>	がん臨床試験におけるプロトコールと逸脱防止策。抗がん剤の開発戦略と承認申請のポイント	抗がん剤		179-190	2011
中山晶子、 <u>佐藤暁羊</u>	研究者主導臨床試験でのCRCの役割	Clinical Pharmacist	2(5)	475-479	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
佐藤暁洋、土井俊彦	新薬開発における Proof of concept study のわが国での現状と問題点	腫瘍内科	6(3)	185-190	2010
大久保靖子、佐藤暁洋	治験コーディネーター	Drug Delivery System	25(5)	517-521	2010
長谷川裕美、佐藤暁洋	モニタリングと監査	Drug Delivery	26(1)	57-60	2011
藤原康弘	特別発言：日本における医薬品と国民皆保険制度とのかかわり合いの抜本的見直し試案	腫瘍内科	7(1)	125-130	2011
藤原康弘	千葉大学・京都大学(医学部附属病院探索医療センター・医学研究科薬剤疫学)・慶應義塾大学共同シンポジウム 治験と臨床研究の統一は可能か -臨床試験の科学性と倫理性の向上、新たな制度と環境を求めて- 臨床医からの提言：国民皆保険下での治験、高度医療評価制度と従来型医師主導臨床研究の協同システムの確立が必須	臨床医薬	27(1)	49-56	2011
藤原康弘	我が国のドラッグラグ問題、その解決法をどう考えるべきか	日本医事新報	4533	50-51	2011
藤原康弘	先進医療と高度医療評価制度と治験	臨床血液	52	1721-1726	2011
Fujiwara Y.	Genomics, health care, and society.	New England Journal of Medicine	365(24)	2339	2011

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	記録／合同シンポジウム「我が国における新規抗がん剤開発の諸問題」-産官学連携をどう進めるか 17. 研究者主導未承認薬試験のサポート体制	腫瘍内科	9(3)	374-378	2011
石橋みどり、小宮山靖、古田耕	治験・臨床検査分野における臨床検査標準化についての検討 -日本臨床検査医学会標準化委員会報告-	臨床薬理	59	978-987	2011

III. 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~

■ 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。

■ 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、ようやくモノクローナ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）、ペバシズマブ（アバスタチン）、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。

■ 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ある薬剤があります。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

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ありますし、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。ペ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

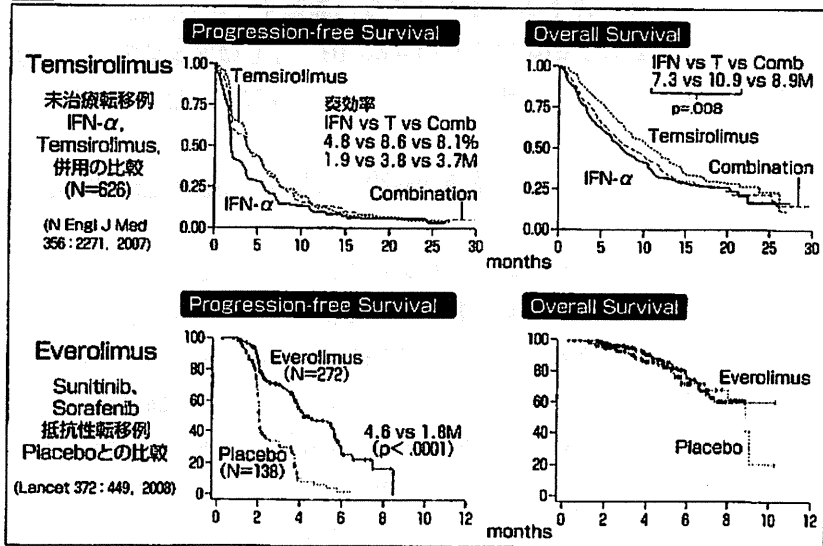
私が専門とする臨床腫瘍学の領域の専門医が、ある疾患の診断や治療の体系について知りたいとき、一番利用するのはNCCNのガイドラインか「UpToDate」です。これらを参考に治療に臨みます。

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、ペバシズマブ、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ーナ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

図1 転移性腎細胞癌に対する mTOR阻害剤



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、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ーナ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の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。

膀胱がんにはゲムシタピン（ジェムザール）が、悪性中皮腫あるいは非小細胞肺癌にはイーライリリーのベメトレキセド（アリムタ）が効果があるとされています。

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、アブラキサ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「みそ汁を飲んでいた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、ポケットマネーで負担してもらおうのかといった、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、ベストサポータイ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伸びます。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、「テーラーメイドメディスン（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。

■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る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か。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

■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。意識すると「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す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、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わないといっています。使う場合は、薬剤費は全額自己負担です。

■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 バイオリジカルズ担当
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——●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
Porterfield——●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、アマシヤムファルマシアバイオテック(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。

とうきょうたいがくこうかいこうぎょう いりやう
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(℥) 総務部：03(3262)8015(℥)

編集部：03(3262)8012(℥) 教育事業部：03(3262)8014(℥)

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

凡丁・傍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EMA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、EMA（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

表1 2004年以降に米国で承認され、日本では未承認の抗がん剤 (2008年10月時点)

薬剤名	効能・効果の要約	米国承認日
azacitidine (Vidaza®)	骨髄異形成症候群	2004/05
histrelin acetate (Valera®)	進行前立腺がん	10
tositumomab / I-131 (Bexxar®)	CD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫	12
clofarabine (Clolar®)	治療抵抗性急性リンパ芽球性白血病	12
paclitaxel protein-bound (Abraxane®)	転移性乳がん	2005/01
doxorubicin liposomal (Doxil®)	プラチナ前治療歴のある転移性卵巣がん	1
nelarabine (Arranon®)	T細胞性急性リンパ芽球性白血病	10
lenalidomide (Revlimid®)	骨髄異形成症候群	12
decitabine (Dacogen®)	骨髄異形成症候群	2006/05
dasatinib (Sprycel®)	慢性骨髄性白血病	6
lebalidomide (Revlimid®)	多発性骨髄腫	6
pagaspargase (Oncaspar®)	急性リンパ芽球性白血病	6
panitumumab (Vectibix®)	転移性大腸がん	9
vorinostat (Zolanza®)	皮膚T細胞性リンパ腫	10
lapatinib ditosylate (Tykerb®)	HER2過剰発現転移性乳がん	2007/05
temsirolimus (Torisel®)	進行性腎細胞がん	5
Ixabepilone (Ixempra®)	Anthra, taxane 治療歴(+) 転移性乳がん	10
nilotinib (Tasigna®)	Imatinib 治療歴(+) 慢性骨髄性白血病	10
sorafenib (Nexavar®)	切除不能肝細胞がん	11
bevacizumab (Avastin®)	転移性乳がん	2008/02
bendamustine hydrochloride (Treanda®)	慢性リンパ球性白血病	6
premetrexed (Alimta®)	転移性非小細胞肺癌 (Sqを除く)	10

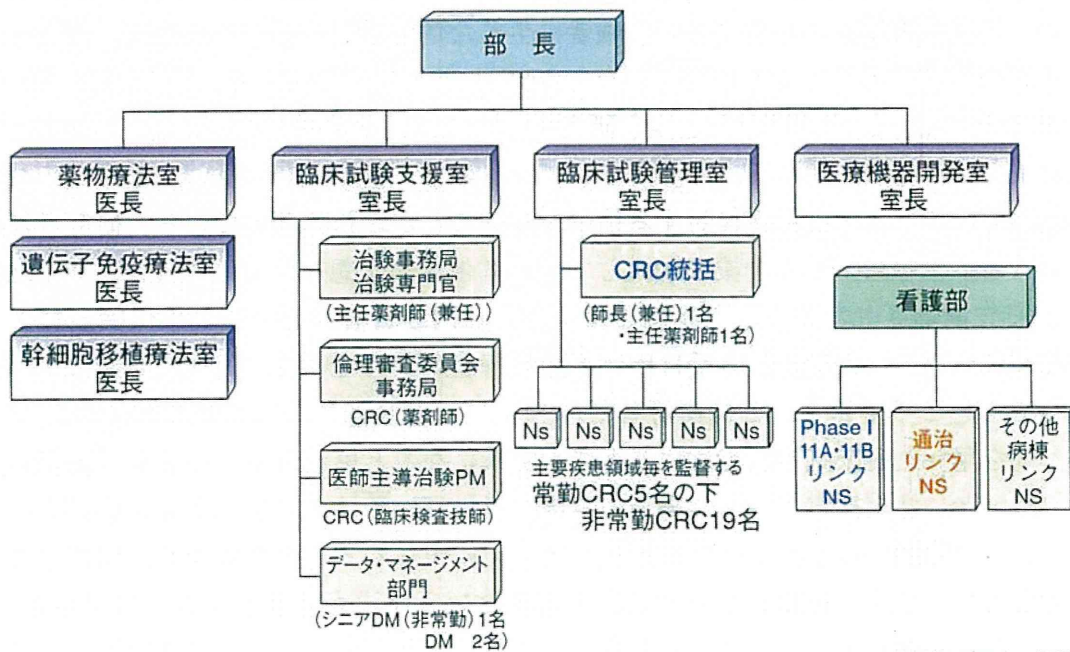
も早期臨床開発を海外でスタートするところが目立つ)を解決しないかぎり、言い換えると海外と日本とで臨床開発が始まるタイミングが揃うような状況にならない限り、ドラッグ・ラグの問題は解決しないことを我々は認識しておく必要があるのである。

●●● ドラッグ・ラグ解決のための医療機関のインフラ整備

日本での臨床開発を活発化させるためには、医療機関の臨床開発体制(インフラ)の大幅な改善・整備が必要である。まず、医療全般に昨今認識されている医師不足、コメディカル不足の現状を臨床研究や治験の領域についても改善し、職員の大幅な増員をはかる必要がある。また、医療職のみならず倫理審査委員会・治験審査委員会事務局を担当したり、契約や会計処理を担当する事務職員(質の高い)の十分な確保も重要である。さらに、職員(臨床研究医と臨床研究支援人材)のキャリアトラックの整備も忘れてはならない⁵⁾。

一方、企業治験や市販後臨床試験あるいはマーケティング・トライアル(エビデンスの創出をうたいつつ、実は製品の販売促進に利用される臨床試験: seeding trial⁶⁾とも言う)に慣れてしまっている医療機関・医師は、臨床試験の実施において企業への依存度が高くなっている。この姿勢を正し、企業依存ではなく、企業と二人三脚あるいは企

業とは独立して臨床開発を進められる施設の体制整備にも努力する必要がある⁷⁾。いわゆるARO (academic research organization) としての体制整備を行っていかねばならない。当院では2008年10月より臨床試験・治療開発部を立ち上げ、図1に示すような組織体制を構築し、院内の臨床試験・治療のサポート体制の整備を開始している⁷⁾。体制整備においては、2005年から始まった米国のClinical Translational Science Award (CTSA；アワードとあるが、施設あるいは医療機関ネットワークのインフラ整備のための5年間の研究費である。2008年10月現在、全米で38施設が当該研究費を受けている；CTSA研究費申請関連サイト http://www.ncrr.nih.gov/clinical_research_resources/clinical_and_translational_science_awards/ CTSA研究費申請書（公開版）のサイト <https://www.ctnbestpractices.org/networks/nih-ctsawardees/#ctsawardees> CTSA協議会のサイト <http://www.ctsaweb.org/>), 厚生労働省の「治験中核病院・治験拠点医療機関」(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/08.html#tyukaku>), 文部科学省の「橋渡し研究支援推進プログラム」(プログラムのサイト <http://www.tr.mext.go.jp/>; 平成19年度に選定された医療機関の整備スケジュール http://www.tr.mext.go.jp/pdf/1st_abstract.pdfで概略がわかる)などのサイトで紹介されている各病院の体制整備の状況が参考になる。また、早期臨床開発 (Phase 0, Phase I など) に重点を置く体制整備を行う場合に、GMPあるいはGLP対応の施設整備を自らで行うか、それらの機能は委託契約により外注で実施するか、バイオバンク的機能を持った検体保存機能をどこまで整備するかは、施設の維持管理費や人件費との兼ね合いで判断すべきである。さらに、企業と二人三脚での臨床開発を目指すにあたっては、企業サイドの持っている医療機関の体制整備に関するニーズの正確な把握も重要である⁸⁾。



2008年10月1日 発足

図1 国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部の組織図

●●● 臨床試験・治験の実施にあたっての注意点：各種指針・法令への対応

次に実際ががん分子標的薬を用いる臨床試験を実施する場合の注意点を挙げる。保険診療とは独立して臨床試験を実施する場合であっても2008年7月に改訂された（2009年4月施行）臨床研究に関する倫理指針等の種々の指針の遵守には注意を払う必要がある。一方、保険診療下での臨床試験（研究的診療）の実施を行う場合には、薬事法等の法令に則って行う企業主導の治験に加え、2008年4月から制度導入された高度医療評価制度あるいは2003年より制度導入された医師主導治験を利用する方法がある。

1) 通常の臨床試験 —臨床研究に関する倫理指針 改訂への対応—⁹⁾

2008年の改正の主なポイントは①倫理審査委員会関係、②健康被害に対する補償について、③研究者等の教育の機会の確保について、④臨床研究計画の事前登録について、⑤臨床研究の適切な実施確保について、⑥観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用について、⑦その他、用語等についての必要な改正、という7つのポイントに集約される。以下に概説する。

倫理審査委員会関係においては、(1) 倫理審査委員会の設置者の追加（GCPに記載をあわせた）、(2) 他施設の倫理審査委員会への審議依頼を可能にした、(3) 軽微な変更などに対する迅速審査を明記、(4) 手順書の整備と委員名簿及び会議記録の概要の公開義務化、(5) 委員名簿などの厚生労働大臣への年一回の定期報告の義務化などの改正が行われている。

今回の改正においては臨床研究における補償の義務化は大きなポイントである。「第2 研究者等の責務等 1. 研究者等の責務等」には、「(4) 研究者等は、第1の3 (1) ①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）を実施する場合には、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。」と規定されている。「第1の3 (1) ①に規定する研究」とは「①介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの」とされているので、治療開発を目的とした臨床試験を実施する上では、健康被害に対する補償を行うことが義務化されている。研究者は補償というと、治験において企業が加入している補償保険を想起すると思うが、平成20年7月10日に開催された当該改訂指針を検討する専門委員会において大手保険会社より抗がん剤については保険の引き受け困難との見解が示されている。同様の問題は医師主導治験でも起こっており、これに対してGCP運用の課長通知で示されている見解が、抗がん剤を用いた臨床試験を実施する上でも参考になると思われる。つまり「治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合の補償措置については、必ずしも自ら治験を実施する者による保険への加入に基づく金銭の支払いに限られるものではなく、副作用の治療に対しては、医療の提供及びその体制の提供という手段も考慮しうるものである。（中略）被験者に対し予め文書により具体的に説明するとともに文書により同意を得ておくことは最低限必要と考えられる。」（第15条の9の注2）とあり、「補償については金銭ではなく医療の提供（有害事象に対する適切な対応）によって行うことが可能で、それに

については予めその旨を説明同意文書に記載しておきなさい」という対応で臨めるのである。医師主導治験においては、説明同意文書に補償の項を設けて「本試験に参加したことが原因となって健康被害を受けた場合には、通常の診療と同様に適切に対処すること」「その際の医療費は、患者が加入している健康保険が使用されるため一部費用負担が発生すること」「試験に参加することにより補償金が支払われないこと」を明記した上で同意を得ることを筆者らは行ってきたが、今後の臨床試験の実施に際しても、同様の対応で臨むことが可能であると思う。

今回の改正で、臨床研究を実施する研究者は、倫理その他臨床試験の方法論などについての講習を受けることが必須とされているが、臨床研究に携わる研究者の数に対して、臨床研究に関するセミナーなどの講習の機会はまだまだ十分ではないため、e-learningのサイトが倫理指針に関する医政局長通知では紹介されている。また、「臨床研究機関の長は、臨床研究の実施に先立ち、研究者等が臨床研究の倫理に関する講習その他必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない。」と記載されており、臨床研究を実施する研究機関側からも研究者が教育を受けることを推奨し・環境を整備しなければならないことが明示されていることに注意したい。

改正指針では実施される介入を伴うすべての臨床試験は第1例目が登録される前に臨床試験登録が義務づけられている。我が国では、大学病院医療情報ネットワーク：UMIN (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)、日本医薬情報センター：JAPIC (http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp) および日本医師会治験促進センター：JMACCT (<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/>) から構成される Japan Primary Registries Network (JPRN) が2008年10月にWHOより、治験・臨床研究登録機関 (Primary Registry) として認められており、活用できる。

臨床研究の適切な実施確保については、重篤な有害事象及び不具合などが発生した場合の、研究責任者および臨床研究機関の長のとらなければならない対応が指針では規定されていることに注目が必要である。すなわち、「未知の重篤な有害事象」が起こった際には、研究責任者→臨床研究機関の長→倫理審査委員会→(臨床研究機関の長を経由して)厚生労働大臣へと有害事象報告が行われることになる。この具体的な報告先や様式などについては2008年12月26日に発出されたQ&Aに詳述されている¹⁰⁾。

また改正指針では研究責任者は、毎年一回、臨床研究の進捗状況並びに有害事象及び不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならないとされており、治験と同様に年1回のIRBへ進捗報告および終了時の終了報告が必要となる。

最後に本改正指針では、臨床試験で得られた検体の保管や匿名化等について、「第5試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用」として新たに項を設けている。この項では、「1試料等の保存等」として、臨床試験で得られた検体の保存方法および、既存試料の利用と同意取得のルールなどが規定されており、「2他の機関等の試料等の利用」として、他施設から既存試料等の提供を受けて研究を実施する場合の匿名化や同意取得に関するルールなどが規定されている。