

ISBN978-4-88003-597-0
C3047 ¥3900E



9784880035970

定価（本体 3,900 円＋税）



1923047039002

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

はじめに

本項では、小児がんを除く、前節までに登場していない主要ながんについて簡潔にまとめる。特に、「症状」および「治療の副作用」について、特徴的なものは患者の心理状態に影響を与えることに留意されたい。

1. 脳腫瘍

脳腫瘍は脳組織から発生する「原発性脳腫瘍」と、肺がんや乳がんなどの他のがんが脳に転移した「転移性脳腫瘍」とに分類され、原発性脳腫瘍は更に良性と悪性に分類される。良性腫瘍は周囲の正常組織と明確な境界を有し増大速度が一般に遅い。悪性腫瘍は逆に周囲との境界が不明瞭で、周辺あるいは脳の離れた部位に転移しやすく増大速度が速い。良性腫瘍には髄膜腫、下垂体腺腫、神経鞘腫などが含まれ、悪性脳腫瘍には膠芽腫、悪性星細胞腫、髄芽腫などが含まれる。それぞれの脳腫瘍の発生頻度は、年齢・性別により異なる。

脳腫瘍の症状は、大きく「局所症状」と「頭蓋内圧亢進症状」に分けられる。脳は感覚、運動などの中枢であり、それぞれの機能は脳の特定の部分に局在している。「局所症状」は、脳腫瘍によりある部位が制御している機能が障害を受けることによって発生する。脳では、ある機能を司る中枢の部位が決まっているため、「局所症状」として感覚障害、運動障害、視覚異常、言語障害などが発生する。言語障害は、舌・咽頭の運動障害により発音できないタイプ、言語自体を理解できないタイプ、話し方は流暢であるが内容が乏しく意味不明であるタイプなどに分かれる。このため、どのタイプなのかを把握して患者に接する必要がある。脳は頭蓋内という限られたスペースに存在するため、腫瘍が増大すると脳を圧迫し、脳圧が亢進する。このため、頭痛、嘔気、痙攣などが出現する。この症状を「頭蓋内圧亢進症状」という。この状態が長時間持続する場合には、失見当識や意識障害を呈することもある。下垂体は脳底にある小さな組織であるが、多くのホルモンの産生・調整に関わっている。下垂体の良性腫瘍はホルモンの過剰分泌を伴うことが多く、成長ホルモンが過剰分泌された場合には、子どもでは巨人症に、成人では末端肥大症を呈し、プロラクチン産生腫瘍では月経不順・無月経あるいは乳汁分泌を呈する。

脳腫瘍の診断には、CT、MRI、血管造影が用いられる。治療法は腫瘍摘出術、ガンマナイフを含む放射線療法あるいは化学療法が行われる。他の臓器と異なり、脳の場合には正常組織を切除することは障害の発生を意味するので、周囲への転移を考慮した十分な正常組織の切除を行うことができない。そのため、被膜を有さず、びまん性に周囲の正常組織に浸潤する悪性脳腫瘍を治癒的に切除することは通常困難である。化学療法は脳腫瘍の一部で施行されるが、治療効果は限定的である。良性腫瘍であっても、脳幹部などに発生

した場合には生命に関わるので、発生した場所および大きさ、近接する組織が重要となる。

2. 泌尿器系のがん（腎がん、膀胱がん、前立腺がん）

1) 腎がん

腎がんは小児に発生する「ウイラムス腫瘍」と、成人に発生する「腎細胞がん」に大別されるが、本項では腎細胞がんについて記載する。腎細胞がんは男性が女性よりも発生率が高く、喫煙や化学物質の曝露が危険因子とされている。腫瘍が小さい場合には無症状であり、検診などの超音波検査などで偶然発見されることが多い。腫瘍が大きくなると、血尿、背部不快感、背部痛をきたす。

診断は超音波検査、CTが有用である。治療は手術による切除が行われ、転移を有する場合には、インターフェロンやインターロイキン2を用いた免疫療法が行われている。インターフェロンは発熱などのインフルエンザに似た副作用が高頻度に見られるが、うつ状態あるいは自殺企図を呈することもあり、注意が必要である。近年、分子標的薬であるネクサバル[®]、スーテント[®]、トーリセル[®]が承認された。分子療法は一般に副作用が軽いと考えられる傾向にあるが、ネクサバル[®]では手足症候群（紅斑・水疱、皮膚の剥離）、高血圧が、スーテント[®]では手足症候群、甲状腺機能障害が認められるように、特徴的な副作用が出現する。手足症候群では疼痛だけではなく、皮膚障害により日常生活に著しく困難をきたす場合もある。

2) 膀胱がん

膀胱がんは膀胱内面の移行上皮より発生する。発生は60歳以降で急激に増加し、男性が女性よりも発生率が高く、喫煙と化学物質の曝露が危険因子とされている。検診の尿検査で尿潜血陽性、あるいは超音波検査により発見される例もあるが、自覚症状としては肉眼的血尿と抗生剤に反応しない排尿時痛が多い。

治療は、がんが表在性であれば膀胱鏡を用いて、膀胱粘膜面に見られるがんを削除する経尿道的膀胱腫瘍切除術（transurethral resection of the bladder tumor：TUR-BT）が行われ、浸潤度が高い場合には膀胱の全摘が行われる。転移を有する場合には化学療法が行われ、再発予防として、あるいは複数の上皮内がんを有する場合には、膀胱内に結核のワクチンであるBCGや抗がん剤の注入も行われる。膀胱を全摘した場合には骨盤内郭清も行われるので、排尿障害、インポテンツなどの合併症に加え、膀胱の代替として尿をためておく部位（例：回腸導管造設術のストーマ）のケアが必要となる。

3) 前立腺がん

前立腺がんは、腫瘍マーカーであるPSA（prostate specific antigen：前立腺特異抗原）を測定する健診によって無症状での発見も増えているが、排尿困難、頻尿、夜間多尿、残尿感など前立腺肥大と同じ症状により発見されることが多く、喫煙が危険因子とされている。検査は触診、超音波やCT、生検などが行われるが、骨転移が多いので骨シンチグラムも行われる。

前立腺がんは、高年齢であり、生検の結果、悪性度が低く、進行していない場合には、増殖速度が遅いため、年齢や臓器能を考慮して待機的に観察することもできる。手術による摘出でリンパ節郭清を行う場合には、膀胱がんの手術と同様に神経の損傷により排尿障害、インポテンツが起こる可能性が高い。放射線療法は身体の外から照射する外照射法と、小さな容器に放射線を発生するアイソトープを密封し前立腺に埋め込む密封小線源療法がある。後者は全身への影響が少ないが、熟達した医療機関が未だ十分に整備されていない状況である。このため、手術を選択するか放射線療法を選択するかで迷うケースが多い。前立腺がんは男性ホルモンによって増殖が促進されるので、精巣切除、抗男性ホルモン剤あるいは精巣で男性ホルモンが作られるのを阻害するLH-RHアナログ剤投与の内分泌療法が行われる。内分泌療法の問題点は、長期使用により効果が減弱すること、女性化乳房、乳房痛、急な発汗やのぼせ（ホットフラッシュ）、脂肪の増加、性機能障害が挙げられる。外観が変わることがホルモン療法の継続を困難にすることも多い。骨転移においては、鎮痛剤などによる疼痛対策もQOL維持のためには重要である。

3. 婦人科のがん（子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん）(図)

1) 子宮頸がん

子宮のがんは、外子宮口近傍の頸部に発生する子宮頸がん、子宮体部の内膜から発生する子宮体がんで大別される。

子宮頸がんは、90%以上の患者からヒューマン・パピローマ・ウイルス（human papillomavirus：HPV）が検出されるが、このウイルスは主に性行為により感染する。このため患者が「性病」の1つとして悩んだり、周囲から偏見を持たれる場合もあるので、カウンセリングの際には注意する必要がある。子宮頸がんは、子宮がん検診の細胞診により早期に発見されることが多く、この場合には凍結療法やレーザー照射、あるいは頸部の円

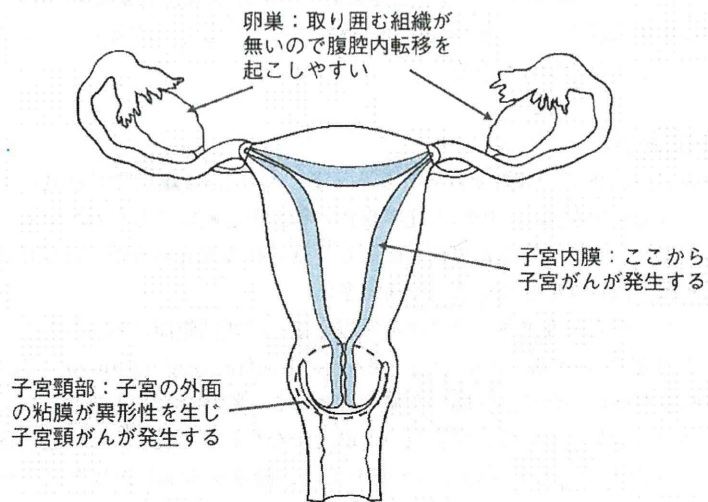


図 婦人科のがん

錐切除で治癒的に切除ができる。進展した場合には不正出血が自覚症状であることが多く、治療としては進展度に応じた手術切除、あるいは放射線療法が行われる。ヒューマン・パピローマ・ウイルスに対するワクチンがわが国でも認可され、発症の低下を期待して接種が拡まったが、意識消失、歩行障害などの副作用が報告されたため、接種が事実上行われなくなっている。

2) 子宮体がん

子宮体がんは、子宮内膜から発生するので子宮内膜がんとも呼ばれる。女性ホルモンの1つであるエストロゲンにより増殖が刺激されるタイプとそうでないものがある。高閉経年齢、未出産、肥満が主な危険因子である。不正出血、下腹部痛が主な症状で、診断には子宮の奥まで器材を挿入し組織を採取する必要がある。いわゆる「子宮がん検診」では子宮体がんを早期発見することはできない。治療は手術、放射線療法が主であり、化学療法は進行期に主に施行され、進行の度合いによって切除範囲が広がっていく。早期であり、子宮を摘出したくない患者には、ホルモン療法も施行される場合がある。

3) 卵巣がん

卵巣がんは初期では自覚症状はなく、進行すると下腹部圧迫感、頻尿などの腫大による圧迫症状、転移による腹水貯留症状などの自覚症状が現れるので、受診して診断されることが多い。初期は卵巣の薄い皮膜内に留まっているが、増大し一度皮膜を破ると腹腔と遮る組織がないためすぐに腹腔内に転移を起しやすい。しかし、早期発見を効率よく行える検診システムは確立されているとはいえない。診断のための検査は、超音波検査、CT、MRIと腫瘍マーカーであるCA125の測定が一般的に行われる。

治療法は外科手術と化学療法が主体である。早期は手術で治癒的切除が可能であるが、進行した場合には手術と化学療法を組み合わせた治療が行われる。卵巣がんは固形がんの中では比較的化学療法に反応するが、化学療法は標準療法が定まっており、これに則り施行することが大切である。シスプラチンあるいはカルボプラチンの白金系抗がん剤とパクリタキセルあるいはドセタキセルのタキサン系の抗がん剤の併用療法が第1選択療法とされている。この第1選択療法の最終投与から6カ月以内の不応・再発は予後不良とされている。副作用としては、白血球減少・血小板減少、嘔気・嘔吐、脱毛は必発であり、アレルギー症状や痺れや痛みを呈する末梢神経障害がタキサン系の副作用としてみられることがある。

サイコロジストへのメッセージ

がんの種類は多く、それぞれにおいて症状、治療法および予後が大きく異なり、1つの臓器から複数の種類のがんが発生することも多い。本項で取り上げることでできなかった他のがんについては他書を参考していただくしかないが、症状（QOLとも密接に関連する）と予後が患者の心理状態に大きな影響を及ぼす。また、選択できる標準療法があとどれくらい存在するのか、あるいは、もう選択肢がないのか、また、どの治療法を選択すべきなのかという点により、患者の心理状態に与えるインパクトは大きく異なることに留意が必要である。

はじめに

がんは、わが国において死亡原因の約1/3を占める。また、固形がんにおいては、局所の浸潤、あるいは転移により手術で十分に切除できない時等の化学療法の効果は、ほとんどの場合、生存期間の延長もしくは生活の質（quality of life：QOL）の向上であり、治癒は期待できない。近年、分子標的療法が出現し、旧来の殺細胞性の抗がん剤よりも副作用が軽減される傾向にあるが、がん以外の疾患に用いる薬剤と比較すると、副作用は一般的に高度である。このような状況を背景として、より有効な、あるいはより副作用の軽い治療方法を開発することが、「がん」の治療開発として急務である。そのため、新たな治療法開発・検証を目指した「臨床研究」あるいは「臨床試験」が盛んに行われている。

1. 「臨床研究」、 「臨床試験」とは

「臨床研究」とは、人を対象として、疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因および病態の理解並びに患者のQOLの向上を目的として実施される医学系研究である（厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」の「用語の定義」を改変）。これには、手術で摘出された検体、保存されている血清やDNAあるいは診療情報を用いた研究も含まれる。「臨床試験」は、「臨床研究」のうち、医薬品の投与あるいは医療機器を用いる等の被験者に対する介入行為を伴う研究であり、通常は研究計画を立て、実施計画書（プロトコル）の作成後に実施される（図1）。「治験」は、「臨床試験」のうち、医薬品

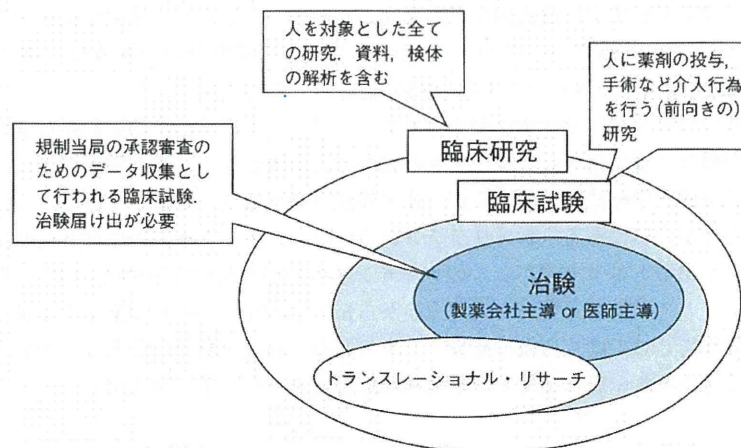


図1 臨床研究の分類

あるいは医療機器の厚生労働省等の規制当局からの製造・販売の認可を得るためのデータ収集を目的として行われる「臨床試験」を指し、試験開始に先立ち、わが国では医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）を通じて厚生労働大臣宛に治験届けが提出され、PMDAで審査が行われる。「治験」は製薬企業等が主体のものと、医師が「自ら」実施する「医師主導治験」がある。後者は、対象患者数が少ないために製薬企業等が適応拡大等の治験を意図しない場合や、医師が研究者として自ら開発した治療法について承認申請を念頭に置き実施する場合に大別される。

「治験」ではない「臨床試験」は「自主臨床試験」あるいは「非治験臨床試験」等と呼ばれる。近年、なぜがんが発症するのか、あるいはがん細胞と正常細胞の違いは何か等の基礎研究が急速に発達し、これらの成果を基に臨床試験を行う「トランスレーショナルリサーチ（translational research：TR）」が盛んに行われるようになり、新たな治療法の開発として期待されている。TRは一般に早期の臨床試験に限定することが多く、「橋渡し研究」あるいは「探索型臨床研究」とも呼ばれる。抗がん剤の有効性、あるいは副作用の個人差等の臨床の結果を遺伝情報として研究することも多いが、このような臨床の結果から基礎に戻って行う研究もリーバースTRと呼称され、TRに含まれることがある。

2. 臨床研究とガイドライン等

臨床研究の倫理的規範として、世界医師会が策定した「ヘルシンキ宣言」が知られている。研究参加のためのインフォームド・コンセント（informed consent：IC）の手続き、実施計画書の作成、倫理審査委員会での承認等、実施するための原則等から構成されている。他の法令や指針、あるいはガイドラインの憲法的存在となっていて、これを規範として臨床研究あるいは臨床試験の種類に対応して法規、指針等が定められている。

臨床研究・臨床試験には、その実施を定める法令やガイドラインが存在する。「治験」は薬事法とその関連省令に拠って規定されている。「治験」を規定する省令は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」であり、英名が“Good Clinical Practice”であるので略して「GCP」と呼ばれることが多い。ヒトゲノムや遺伝子解析の臨床研究は「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」によって規定され、治験ではない遺伝子治療は「遺伝子治療臨床研究に関する指針」により、治験以外の再生医療臨床試験は「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」により、観察研究等の疫学研究は「疫学研究に関する倫理指針」により規定されている。前述以外の臨床研究・臨床試験は「臨床研究に関する倫理指針」により広くカバーされている。

3. がんにおける予防の臨床試験

がんの発症には遺伝、環境、食事、薬物、物理的刺激等多くの要素が関与する。がんの発症予防の研究は「疫学研究」として、がんの発症の危険度を高める（あるいは低下させる）要因が何であるかを多数の患者の資料を基に解析されることが多い。疫学研究から、受動喫煙を含めた喫煙が肺がんだけではなく、口腔・咽頭・食道・膵臓・腎臓等多くのがんの発症リスクであることが判明した。このようなものには、B型肝炎ウイルス・C型肝炎

炎ウイルス感染による肝がんの発症、肥満における結腸がん、膵がん、閉経後乳がんなどが示されている。このように蓄積したデータの解析から危険因子の発見がなされるが、この危険因子が本当にがんの発症に関わっているのかを実証することは現実には非常に大変である。過去にはコーヒーが発がんの危険因子とされていたが、実際にはコーヒーの摂取は発がんのリスクではなかったことが判明したこともある。ヘリコバクター・ピロリ菌の場合では、除菌群と非除菌群の比較を前向き試験（prospective study）として試験計画を立案し、被験者を募集して実施する必要があるが、非常に多数の被験者と長期間の観察が必要であること、多額の研究資金が必要であること、リスクを参加者が認識していた場合には、それを回避する可能性があることから、臨床試験として実施することは困難な場合も多い。

がんでは、治療による副作用の発症予防の臨床試験も存在する。たとえば、化学療法後の口内炎予防のケア（例：ブラッシングの教育の成果）など高度な医療を用いなくとも実施できるテーマは多く存在し、また、心理面接の導入や面談等の工夫により、罹病によるうつ状態の改善や、前向きな心理状態への改善等を研究することも考えられる。

4. がん診断の臨床試験

診断の場合には、血液や尿等の検体の解析を基にするものと、画像診断等の医療機器に関するものとに大別される。尿や便を使用する場合は体への侵襲はなく、採血の場合には侵襲性は低く、倫理的判断をあまり要しないことが多い。しかし、被曝等の副作用の可能性のある医療機器を使用する場合や、ラジオ・アイソトープを体内に注射し放射線の被曝を受ける場合等では、安全性・有益性の十分な検討と被験者へ適切なICが必須となる。

5. がんの治療法の臨床試験

治療においても、過去のデータを基に推察する「臨床研究」と新たに介入行為を行う「臨床試験」に大別されるが、一般的には後者を指す。また、医薬品等の投与と手術等の手技においては「臨床試験」の概念がやや異なる。医薬品の臨床試験は第一相試験から第三相試験まで分類され、新薬開発では第一相試験から行われる。第一相試験は、動物実験等による非臨床試験での結果を基に、人への投与量、投与経路、投与スケジュール等を十分に検討した後に、人に初めて投与する段階である。抗がん剤以外の医薬品では、安全性、薬効の有無および薬理学的な情報の収集を目的として、健常人あるいは軽症の患者を対象として行われる。一方、抗がん剤の第一相試験は対象が異なり通常生存期間を延長する標準療法の無い段階の患者、すなわち標準療法の無くなった段階の患者を対象として行う。また、投与量を段階的に増加する用量漸増試験として行われ、人に投与できる最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）を決定する試験デザインであることが多い。これは、抗がん剤は、①副作用が強い場合や、催奇性や2次発がんの危険性により健常人あるいは長期生存が見込まれる患者に投与することは倫理的に許容できない場合が多いこと、②一般に抗がん剤は有効性と安全性を考慮した至適投与量の幅が狭く、有効性の低い低投与群あるいは毒性の強い高投与群の被験者が存在し、治療としての恩恵にあずかる

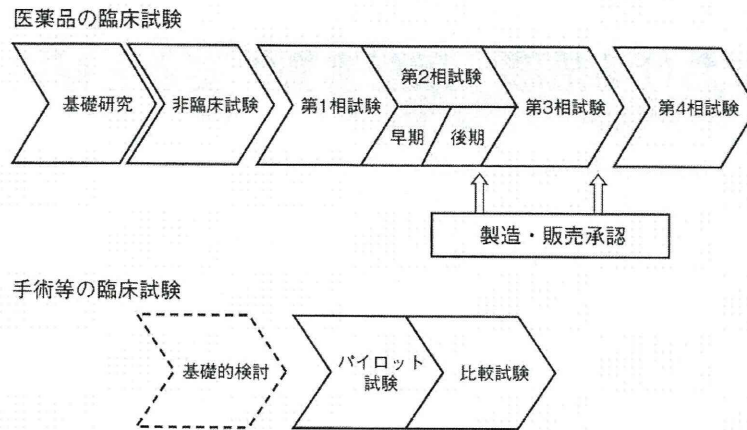


図2 臨床試験の流れ

ことのできる可能性のない被験者、あるいは毒性が強く生命の危機が生じる可能性のある被験者も存在することによる。これらを背景として、第一相試験は、被験者に有効性をもたらす可能性は低い。しかしながら、治癒の可能性を信じている患者も多いことに留意する必要がある。第二相試験は、第一相試験の結果を基に投与量・投与スケジュールを決定した後、数十人程度の患者に投与し、有効性・安全性のある程度の情報を得ることを目的とする。1つの薬剤を単一投与量で最初の第二相試験を行うことが多いが、投与量の比較あるいは標準薬との比較試験として行われることもある。また、「第二相試験」として行われる場合と、「早期第二相試験」と「後期第二相試験」とに分けて行われる場合がある。第三相試験は、標準療法との比較による有効性・安全性の検証を目的として数百人規模で実施される。迅速な第三相試験の実施と承認を目的として、最近は国際共同治験も増えている。第四相試験は市販後に情報を収集するために行われる。手術などの手技の臨床試験では、試験の分類が細分化されておらず、新たな手法を探索的に検討するパイロット試験と標準手技との比較試験に大別される（図2）。

臨床試験では、試験の目的を具体的数値で評価するためにエンドポイントを設定する。がんにおいては、最終的な目的は生存期間の延長あるいはQOLの向上であるが、これら进行评估するためには多くの被験者と長い期間を必要とする。したがって、早期の試験では、これらと因果関係を有すると考えられる奏効率（腫瘍が縮小した被験者の割合）をサロゲート（代替）・エンドポイントとして用いることが多い。

サイコジストへのメッセージ

臨床研究、特に臨床試験においては、被験者に対する十分な説明と適切な同意の取得が必須である。そのためには試験の目的、方法の理解が必要であり、更にその背景の理解として、対象とするがんの知識も必要となる。臨床試験が対象とするがんの種類、段階、予後、比較試験の場合には、その対象となる治療法等により患者の不安、選択への迷い、あるいは過度の期待が懸念されるので十分な知識をもって接することが重要である。

FDAにおける治験・承認審査の要点と傾向

長村文孝
東京大学医科学研究所

(株)技術情報協会

『希少疾患/難病 の診断・治療と製品開発』 抜刷

2012.04.10

第2節 FDAにおける治験・承認審査の要点と傾向

はじめに

優先審査 (Priority Review) は、「より早い承認」実現を目的として制定され、Prescription Drug User Fee Act においては、通常審査では十ヶ月とされている FDA での審査期間が、六ヶ月と短縮されている。適応される条件は、医薬品においては、承認された場合には、他に十分な治療効果の期待できる治療法が存在しない疾患・ステージに対して有効で安全な治療法となることか、既存の治療に対して著明な優越性を有することである。このように「より早い承認」を目的とした制度としては、ファスト・トラック (Fast Track)、迅速承認 (Accelerated Approval) があり、インセンティブにより結果的に「より早い承認」が達成されるオーファン・ドラッグも存在する。本節では FDA における治験・承認審査の概要を優先審査に主にまとめ、また、その他の制度との差違についても記載する。

1. 承認までの期間短縮のための制度

承認までの期間短縮の要求は米国においても当然強く、治験 (Investigational New Drug Application : IND) の段階から対応した制度が制定されている。ここでは、代表的な優先審査、ファスト・トラック、迅速承認についてまとめる。表 1 にそれぞれの内容と適応条件をまとめ、図 1 にどの段階に関与するかをまとめる。優先審査は審査期間を短縮し、ファスト・トラックは治験の段階から FDA との協議を迅速かつ効率的に行い開発方針や承認申請に関してお互いに検討することにより早い承認を目指し、迅速承認は生存を脅かす疾患に対して既存の治療に対する (治療法が存在しないことを含めて) 優越性が、真の臨床上の有益性に繋がると考えられるサロゲート・エンドポイントの達成を適応の条件とし、多くの場合で第 II 相試験データで承認されることが大きな特徴である。これらの制度は、適応される要件は、記載上は異なるものの、重なる部分が多く、また、適応される開発段階が異なるため、重複して適応される場合も多々ある。

表 1 FDA における迅速化の制度比較

制度	内容	適応条件
優先審査 (priority review)	CDER MAPP 6020.3, CBER SOPP 8405 から始まり、Prescription Drug User Fee Act により規定 承認審査における審査期間を通常の十ヶ月から六ヶ月に短縮する。	<ul style="list-style-type: none"> • CDER product : if FDA determines that the product, if approved, would provide safe and effective therapy where no satisfactory alternative therapy exists or would be a significant improvement compared to marketed products, including non-drug products and/or therapies, in the treatment, diagnosis, or prevention of a disease. • CBER : if FDA determines that the product, if approved, would be a significant improvement in the safety or effectiveness of the treatment, diagnosis, or prevention of a serious or life-threatening disease.
ファスト・トラック (Fast Track)	The Food and Drug Administration Modernization Act 506 (a) により規定 IND において、FDA とスポンサーの間の迅速・緊密なミーティング開催等により開発計画と承認申請に関して緊密な連携を行う	for the treatment of a serious or life-threatening condition and it demonstrates the potential to address unmet medical needs for such a condition
迅速承認 (Accelerated Approval)	21 CFR 314 subpart H, 601 により規定 臨床上の明らかな利益による通常の承認前に、それを示すことができると考えられるサロゲート・エンドポイントを用いた治験による承認申請を認める医薬品開発促進プログラム。使用にあたっては制限がかかる可能性がある。	For new drug products that have been studied for their safety and effectiveness in treating serious or life-threatening illnesses and that provide meaningful therapeutic benefit to patients over existing treatments. AND For a new drug product on the basis of adequate and well-controlled clinical trials establishing that the drug product has an effect on a surrogate endpoint

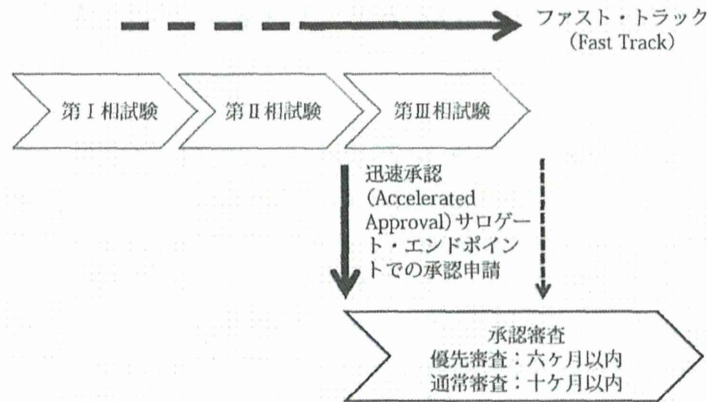


図1 優先審査, ファスト・トラック, 迅速承認の関与する段階

1.1 優先審査 (Priority Review)

承認申請時に申請者に課金し、その資金を基に審査官の増員及び審査のための施設の充実を行い、治験と承認審査機関を合わせたいわゆる“FDA period”を短縮し、より早期の承認実現を目的とした Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) は 1992 年に制定された。PDUFA は 5 年間の時限立法として制定されたが、5 年ごとに延長を重ね今日に至っている。PDUFA では、審査期間のことなる優先審査 (Priority Review) と通常審査 (Standard Review) の審査期間の異なる 2 つの審査制度を定めている。もともとは、医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research : CDER) の審査官用のマニュアルである CDER MAPP 6020.3¹⁾ と、生物製剤評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research : CBER) の審査官用のマニュアルである CBER SOPP 8405²⁾ に記載されていたが、この PDUFA にて法的根拠が与えられた形となっている。

通常審査は、ほとんどの医薬品が該当し、既に承認されている医薬品に対してそれほど大きな優越性を示さない場合に適応される。通常審査は当初は審査期間が十二ヶ月以内と設定されていたが、その後十ヶ月以内と変更された。

優先審査指定は、既存の治療に対して大きな優越性を示す場合か、十分な治療法の無い疾患あるいは疾患の段階に対して治療法となりうる場合に指定される。つまり、重篤な疾患に対して適応される場合だけではなく、既存の治療に対する優越性によりそれほど重篤性はない疾患であっても適応される場合がある。また、治療法だけではなく、診断法、予防方法も適応範囲に含まれる。優先審査指定により、FDA での審査期間は通常審査の十ヶ月に対して、六ヶ月に短縮される。

1.2 ファスト・トラック (Fast Track)

ファスト・トラックは、治験段階である IND の期間に適応され、FDA とスポンサー間のミーティングを迅速かつ効率的に実施し、当該医薬品の開発方針と申請について相談し、より早い承認につなげるシステムである。ファスト・トラックの指定の要求はスポンサーからなされるものであり、FDA が主体的に選択するものではない。

適応条件は、「重篤または生命に係わる疾患・状態への治療」で、かつ「アンメット・メディカル・ニーズへの対応となりうる可能性を示すこと」である。この「重篤」には、がんだけではなく、心臓疾患、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、アルツハイマー病のように幅広い疾患が含まれ、その他の疾患であっても、その状態によっては生存、日常生活機能が著しく脅かされる場合には含まれる。「アンメット・メディカル・ニーズ」は治療方法が存在しない疾患に対して、又は既存の治療法より優れている可能性のある治療法を提供する可能性のある治療方法が相当するとされている。

IND の各段階で FDA とスポンサーのミーティングが開催されるが、ファスト・トラックに指定された場合には、承認に至る開発方針と、どのように申請するか具体的な方法に関して FDA とスポンサーの間で行われるミーティングの開催までの時間、頻度等を優先して受けられることとなる。これにより、不要な治験の実施を避けたり、適切な試験デザインを早期に確定したり、申請・審査に必要なエンドポイント、データについて相談することにより、無駄な実施や

重複を避け、効率よくより早い承認申請を目指すこととなる。

ファスト・トラックに指定された場合には、“Rolling Review” 制度により、申請時に全ての資料を提出する必要はなく、必要な資料を揃い次第逐次的に提出することが認められる。FDA での審査期間に合わせて追加資料を揃えることができるかという問題はあるが、全ての資料が揃うまで、申請を待つ必要はなくなる。

1.3 迅速承認 (Accelerated Approval)

医薬品開発の段階で最も時間を要するのは、真のエンドポイントを実証する第 III 相試験であることが多い。生命への危機が差し迫った疾患に対しては特に承認までの時間を可能な限り短くすることが特に望まれる。このように「重篤あるいは生命が脅かされる疾患」を対象として、臨床上の有用性、すなわち真のエンドポイントと強い相関を有するサロゲート・エンドポイント達成による承認を、承認後の市販後臨床試験として臨床上の有用性を証明することを条件に承認する制度として迅速承認は 1992 年に設立された。がん患者においては、生存期間の延長に対する腫瘍縮小率（奏効率）が該当し、HIV 患者での生存期間の延長に対する CD4 陽性細胞数が採用されたサロゲート・エンドポイントである。迅速承認制度の下、第 II 相試験結果によって申請が可能となり、第 III 相試験の期間だけ使用が可能な状況を創出することができている。最近では、ある種のがんによっては、Overall Survival の結果がでる前に、Progression Free Survival の延長を認めたことをサロゲート・エンドポイント達成として迅速承認に申請するケースもみられる。

2. 優先審査指定と状況

PDUFA の達成度は、報告書として公表されるが、達成状況が思わしくない場合には議会において公聴がなされる可能性がある厳しいものである。これは、PDUFA が期限立法という議会の監視の圧力と課金の支払い者である製薬企業からもたらされる厳しい約束である。このため、目標達成に関して大きな努力が払われている。その結果、達成率は極めて高い。この目標設定には優先審査の期限内審査終了率も含まれている。

2.1 優先審査の指定

優先審査の決定は、申請者からの要請により、承認申請受領後に申請資料を基に、FDA の担当審査部門のレビュー・チームのチーム・リーダーが受領後の Day 14 までに行う。決定にあたっては、市販価格等の経済的要素あるいは当該薬の市販後の位置づけ等は考慮しない。申請者が優先審査に相当すると考える場合には通常 Day 45 ミーティングとして開催される FDA と申請者の会合が、Day 30 までに開催されるように設定される。最終的な決定は審査部門のディレクター名でなされる。この決定は文書で通知され、優先審査指定の場合には Day 60 までに、通常審査の場合には Day 74 までになされる¹⁾。小児での治験データを得るために様々な制度が設けられているが、小児での試験を元にした添付文書の改定に係わる supplement NDA/BLA においては、優遇措置として priority supplement として優先審査が認められている。

優先審査に相当するかを判断するためには、既存治療に対する有効性の優越性を示す等の臨床上の有益性が必要となる。この判断としては、①治療法、予防法、あるいは診断法として有用性を向上させている根拠があるか、②治療を制限する薬剤の反応を無くすか著しく低減させる証拠、③治験薬を要求されるスケジュール・投与量に従って患者が服薬する意思を高める、あるいは服薬の容易さを向上させることを示す文書による証拠、④例えば小児のように、あらたなサブグループに対して安全性と有効性向上の証拠があるか、のいずれかが根拠となる。

優先審査の適応となった同一の薬剤に対して、適応の追加申請がなされることがあるが、初回の申請で優先審査に指定されても、対象とする疾患・段階が優先審査の適応条件に合致しなければ優先審査として認められない。また、優先審査指定が、その時に行われている他の適応に対する治験に対して影響を与えることもない。

2.2 優先審査の達成率

1993年の優先審査導入時には、優先審査の審査期間の中央値が、13.9ヶ月、標準審査の審査期間の中央値は27.2ヶ月であった³⁾。しかし、2000年代半ばより優先審査は審査期間の中央値は6ヶ月以内を保ち、標準審査では13ヶ月程度を保っている⁴⁾。2011会計年度では、目標が優先審査、通常審査ともに90%以上の達成率と設定されているのに対して、実績では、承認申請全体では優先審査は96%の達成率であり、通常審査では100%の達成率となっている。また、過去に承認されていない新規医薬品・生物製剤（New Molecular Entity：NME、New Biologic License Application：BLA）での申請においては、優先審査は93%の達成率であり、通常審査では100%の達成率であった⁵⁾。審査期間が短い優先審査において、通常審査よりも達成率は低いものの対象疾患の特異性等を考慮すると96%は高い達成率と考えられ、また、前例に乏しく審査に困難を生じやすいと考えられる新規医薬品・生物製剤においても93%の達成率であることは注目に値する。

2.3 優先審査の承認率

優先審査指定の場合に、初回の申請で承認される割合は、PDUFAの期別にみると、第I期：46%、第II期：58%、第III期：68%、第IV期：70%と高くなる傾向にある。一方、通常審査は、第I期：30%、第II期：22%、第III期：30%、第IV期：38%であり、直近の第IV期が最も高くなっているものの増加傾向とはいえない⁶⁾。優先審査の承認率が通常審査と比較して高いのは、既存の治療法に対して大きな優越性を示すことが指定の条件であることを考えると当然のことである。しかし、承認率が経過と共に高くなる傾向にあることは指定の条件だけでは説明がつかない。治験段階から優先審査の適応を見越した疾患あるいは疾患の段階の選択を行っている可能性、あるいは、FDAへの申請の段階で優先審査指定の絞り込みがなされるようになってきている可能性が考えられる。

3. 優先審査と承認の動向

優先審査、ファスト・トラック、迅速承認の指定は対象疾患とその開発段階によって決定される。そのため適応症（indication）をどのように設定するかは非常に大きな問題である。ここでは最近の動向についてまとめる。

3.1 優先審査、ファスト・トラック、迅速承認で承認された New Molecular Entity（NME）

表2に、2011年に優先審査、ファスト・トラック、迅速承認で承認された New Molecular Entity（NME）について適応症を含めてまとめる^{5,7)}。迅速承認は、3 NMEs でなされているが、いずれもファスト・トラックに指定されている。迅速承認においては、承認根拠となるサロゲート・エンドポイントの決定、single arm study の第II相試験であっても“well-controlled study”の要件を満たし、pivotal study として認められるために試験としての質をどのように示すのか、通常 NME は1つの pivotal study では承認根拠として認められないので実施する試験数を幾つ設定すればよいのか等、承認審査の資料として必要な条件をかなり詰めておかないと迅速承認制度での審査に耐えられない可能性が高いことを反映していると考えられる。このファスト・トラックと迅速承認以外には、優先審査、ファスト・トラック、迅速承認の間で関連性は認められなかった。

2011年には、いずれかの制度の指定を受けた16 NMEs が承認されているが、生命に危険を及ぼす代表的な疾患であるがん・血液腫瘍に関連した適応による承認が過半数の9 NMEs を占めている。優先審査に指定された14 NMEs の内訳は、がん・血液腫瘍関連が9 NMEs であり、それ以外の疾患を適応としたものは5 NMEs であった。ファスト・トラックは13 NMEs が指定され、がん・血液腫瘍関連の適応による指定は、8 NMEs であり、それ以外は5 NMEs であった。迅速承認は、3 NMEs 全てががん・血液腫瘍関連であった。優先審査とファスト・トラックは、がん・血液腫瘍関連以外であっても、既存の治療法が乏しい疾患であれば指定を受けているのに対して、“life-threatening”が条件である迅速承認は、HAART療法の進歩により AIDS が“life-threatening”ではなくなった現在では、その対象が主にがん・血液疾患関連になっていることを裏付けている結果であると考えられる。

表2 2011年に優先審査, ファスト・トラック, 迅速承認で承認された New Molecular Entity (NME)

商品名	一般名	適応	分類	優先審査	ファスト・トラック	迅速承認
DaTscan	Ioflupane 1123	パーキンソン病における線状体ドーパミン・トランスポーター可視化による SPECT 診断	NDA	○		
Benlysta	belimumab	標準治療を受けた, 活動性, 自己抗体陽性, 全身性エリテマトーデス	BLA	○	○	
Yervoy	ipilimumab	切除不能もしくは転移性悪性黒色腫	BLA	○	○	
Caprelsa	vandetanib	局所進展切除不能もしくは転移性の有症状あるいは進行性甲状腺髄様がん	NDA	○	○	
Zytiga	abiraterone acetate	ドセタキセルを含む前治療を受けた, 転移性・去勢抵抗性前立腺がんに対するプレドニンとの併用療法	NDA	○		
Victralis	boceprevir	初回治療もしくはインターフェロン+リバビリンによる前治療失敗ジェノタイプ1型成人C型肝炎ウイルスによる肝硬変を含む代償期に対するペグインターフェロンα+リバビリン療法	NDA	○	○	
Incivek	telaprevir	初回治療もしくはインターフェロン+リバビリンによる前治療失敗ジェノタイプ1型成人C型肝炎ウイルスによる肝硬変を含む代償期に対するペグインターフェロンα+リバビリン療法	NDA	○	○	
Nulojix	belatacept	成人腎移植患者の拒絶予防	BLA		○	
Zelboraf	vemurafenib	BRAF ^{V600E} 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫	NDA	○	○	
Adcetris	brentuximab vedotin	自己造血幹細胞移植不応・再発あるいは自己造血幹細胞移植が適応とならず少なくとも2回の多剤併用療法不応・再発ホジキン病少なくとも1回の多剤併用療法不応・再発全身性未分化大細胞リンパ腫	BLA	○	○	○
Firazyr	icatibant	成人遺伝性血管浮腫急性発作	NDA	○	○	
Xalkori	crizotinib	ALK 陽性局所進展もしくは転移性非小細胞性肺癌	NDA	○	○	○
Ferriprox	deferiprone	キレート剤の効果が不十分なサラセミアによる輸血性鉄過剰症	NDA		○	○
Jakafi	ruxolitinib	原発性, 真性多血症後, 本態性血小板血症後を含む中程度・高リスク骨髓線維症	NDA	○	○	
Erwinaze	erwinia lasparaginase	大腸菌由来アスパラギナーゼに対してアレルギーを示す急性リンパ性白血病に対する多剤併用療法として	BLA	○	○	
Eylea	aflibercept	加齢性黄斑変性症の血管新生	BLA	○		

3.2 優先審査, ファスト・トラック, 迅速承認で承認された NME 以外の抗がん剤

3.1 項では, NME についてまとめたが, 2011 年には抗がん剤の 7 薬剤が適応追加という形で承認を得ている。このうち, 優先審査には 6 薬剤が指定されており, 5 薬剤は第一選択療法として, 1 薬剤はアジュバント療法としての適応であった。NME からの適応拡大であっても, 優先審査を念頭においた開発が必要であることを示唆していると考えられる。

4. まとめ

優先審査, ファスト・トラック, 迅速承認は, インセンティブにより開発が促進されるオーファン・ドラッグと共に, 「より早い承認」を目指す制度である。それぞれの制度はお互いに独立はしているものの, 制度の適応となる疾患・段階としては類似しており, 各制度を組み合わせることで開発することが効率的である。このような段階は, 標準治療の last line に対して不応・再発の段階から, より上位を目指していくことが一般的であり, 他の薬剤の開発動向に関する情報を入手しながら進めていく必要がある。また, 各国における標準治療あるいは治療選択方針の最新の情報と改訂に関する情報を入手し, 対応を検討する必要がある。

文 献

- 1) <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/ucm082000.pdf>
- 2) <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ProceduresSOPPs/ucm073481.htm>
- 3) <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/SpeedingAccessstoImportantNewTherapies/ucm128291.htm>
- 4) Susan Thaul. CRS Report for Change. FDA Fast Track and Priority Review Program. Congressional Research Service, The Library of Congress, CRS1-6, 2008
- 5) FY 2011 Performance Report to the President and Congress for the Prescription Drug User Fee Act. U.S. FDA
- 6) <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM282984.pdf>
- 7) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

国内外のがんワクチンの開発動向と臨床からの期待

長村 文孝

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター

先端医療開発推進分野 教授 医学博士

(株)技術情報協会 「ワクチン」 抜刷

第 18 章

国内外のがんワクチンの開発動向と臨床からの期待

はじめに

がんに対する治療手段は、手術、放射線療法、抗がん剤が確立され、第4の治療法として免疫療法が期待されてきたが、現在は、特異的免疫であるがんワクチン療法が特に注目されている。免疫療法は、1970年代頃に菌体成分であるBCG-CWSに加え、キノコ類の抽出物であるレンチナン、クレスチン等の免疫賦活による抗腫瘍効果による非特異的療法が特に本邦では普及した。しかし、これらは、承認後の臨床試験結果等により有効性への評価が再検討された結果、適応が狭められたり、用いられなくなったりした。1980年代には慢性骨髄性白血病に対するインターフェロン療法、腎細胞がんや悪性黒色腫の主に術後再発を対象としたインターロイキン2によるサイトカイン療法等が行われた。現在は、慢性骨髄性白血病と腎細胞がんでは分子標的療法がその座を奪っているものの、免疫系を介した抗腫瘍効果が実在することが確かめられたといえる。一方、サイトカインで刺激した自己リンパ球を用いる lymphokine activated killer cell (LAK) 療法も試みられたが、前述の非特異的免疫賦活療法と同様に「エビデンス」としての有用性が示されたとはいえず、現在は自由診療としての保険外診療、あるいは他の治療方法と組み合わせた臨床試験として行われている。このような歴史から、がんに対する免疫療法はエビデンスに基づく正当な治療方法ではないと考える医療者も存在する。

しかし、2000年代になると、基礎研究の進展と共に、がん免疫の特定の標的となりうる抗原の同定や、免疫システムを誘導する手法の開発が盛んになり、その結果、がんワクチン療法の開発と臨床応用が盛んとなった。発症予防では、ヒトパピローマウイルスに対するワクチンが子宮頸がん発症予防として世界各国で承認され、本邦では二価ワクチンのサーバリックス[®]と四価ワクチンのガーダシル[®]が承認されている。治療としては、進行性ホルモン療法不応性前立腺がんに対する sipuleucel-T (Provenge[®]) と進行性悪性黒色腫に対する ipilimumab (Yervoy[®]) が米国において承認されている。Provenge[®] は、前立腺産生ホスファターゼと GM-CSF の融合物質 (PAP-GM-CSF) を患者末梢血由来の樹状細胞と培養し、抗原の認識を高めた後に患者に輸注するものである。Provenge[®] は T 細胞の CTLA-4 に対する抗体であるが、これにより T 細胞の抑制状態がブロックされ、免疫能を亢進する。このように異なる機序のがんワクチン療法が相次いで承認を得るようになり、現在は抗がん剤開発の主流とも言えるほどの興隆を呈している。本稿では、国内外の開発動向と臨床現場からみた期待をまとめる。

1. 海外のがんワクチンの開発・承認動向

本邦と比して、欧米では治験の初期段階からベンチャー企業を中心とした製薬企業、あるいは

米国 National Institute of Health (NIH) のような政府機関の主導により開発スキームと、メガ・ファーマへの移行もうまく機能しており、大規模治験に至っている品目あるいは承認に至っている品目に彼我の差が存在している。本章では承認状況、治験登録システムからみた動向、その他公表資料からみた動向をまとめる。

1.1 海外のがんワクチン承認の動向

本項では、本邦の承認動向に先立ち海外でのがん承認の動向を、発症予防と治療のがんワクチンに分けてまとめる。

1.1.1 がん発症予防ワクチン

がんは様々な原因で発症するが、特定のウイルス感染によって引き起こされるがんが存在する。B型肝炎ウイルスでは慢性肝炎、肝硬変を背景に肝細胞癌が発症する。慢性炎症による刺激ががん化につながると考えられているが、本邦では「ヘプタバックス-II」、「ビームゲン」が承認され、日米の承認時期の差は2年程度であった。諸外国では、他のワクチンとの混合ワクチンが使用されるようになっているが、画期的なワクチンとして上市間近なものはない。また、C型肝炎ウイルスも肝癌の大きな原因であるが、ウイルスを標的とした化合物の開発は進められているものの、ワクチンは承認に至っていない。

子宮頸がんはヒトパピローマウイルス (HPV) 感染が主原因である。HPVは、100以上の亜系が存在しており、発がんは、HPV 16型、18型感染によるものが多い。欧米ではHPV 6型、11型、16型、18型に有効であるガーダシル[®]が承認され、次いで16型と18型に有効であるサーバリックス[®]が承認された。本邦ではサーバリックス[®]が2009年に承認され、ガーダシル[®]が2011年に承認され3-4年遅れでの承認となっている。

1.1.2 治療用がんワクチン

非特異的免疫療法としてのBCG膀胱内投与は膀胱がんに対して、欧米だけではなく本邦でも認められ、複数の製品が上市されているが、ほとんどの薬剤で承認は欧米が先行している。本項では、欧米での承認動向として、上市されている品目をまとめる。

(1) Provenge[®] (sipuleucel-T)

Provenge[®]は、患者から成分採血装置で特定の血球成分を採取するアフエレーシスを行い、採取した血球を樹状細胞に分化させ、前立腺産生ホスファターゼとGM-CSFの融合物質 (PAP-GM-CSF) と培養し、抗原の認識能を高めた後に患者に輸注する治療法である。米国 Dendreon Corporation が開発した。ホルモン療法不応性無症状 (あるいは症状が最小限) の