

日本における抗がん薬の現況

日本の患者たちは依然として 未承認のため標準治療を受けられない

松山 琴音 貞池 哲志 福島 雅典
(財)先端医療振興財団臨床研究情報センター臨床試験運営部

The present approval state of anti-tumor drugs in Japan
The Japanese cancer patients cannot access to established standard treatments
because key drugs are not approved yet

Kotone Matsuyama Tetsuji Sadaike Masanori Fukushima
Foundation for Biomedical Research and Innovation, Department of Clinical Trial Management

Abstract

Oftentimes obstacles in the new drug approval system and the medical insurance administration system prevent patients from receiving world-wide established standard treatments in Japan. This is particularly true in the treatment of cancer, which is the most common cause of death in Japan today.

In Japan, many drugs recognized as the first or secondary choice in newly published standard medical texts in Europe and the United States cannot be used for patients because these are not approved for use under local insurance coverage. Thus, oftentimes the right treatment for the cancer patients cannot be delivered.

In this paper, such drugs as mentioned are outlined, and the approval situation of anti-tumor drugs in Japan is compared with that of the United States. This paper presents a proposal for improving the current situation of cancer drug approval in Japan.

Key words

cancer, standard treatments, clinical trials, anti cancer drug, drug approval

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2004 ; 31 : 579 - 86.

はじめに

がん治療は、この10年余の間に予防・診断・治療の各面において顕著な進歩を遂げている^{1,2)}。1990年代に入って有効な抗がん薬が登場し、抗がん薬治療が外来中心になるなど大きな変化が起きた³⁾。欧米の最新医学テキストなどには、ほとんどのがん種に対して標準的な治療法が示され、主要ながんでは薬による予防法も明らかとされている⁴⁻⁶⁾。今や患者さんにより負担の少ない、安全かつ有効な治療法を選択して、QOL(生活の質)を一層向上させることは、医療側に課せられた義務である。

このように、「がん征圧」に向けて確実に歩を進めている医療の進歩の中で、翻って日本国内に目を向けてみれば、必要な薬剤が保険使用できないため、「標準治療の実践」ができないという信じがたい状況が続いてきた⁷⁻¹⁰⁾。

本稿では、標準治療とは何かを考察し、それを支える臨床試験の意義を述べ、米国と日本における抗がん薬の承認体制を検証し、その背後にある問題を論じるとともに、欧米の最新の教科書レベルの、確立した標準治療が実践できるための方策を提言する。

1. 標準治療とは何か

標準治療とは、比較臨床試験によって実証されたその時点で最も治療成績の良い最善の治療のことである。医療現場においては一度診断が確定すれば、すべきこととしてはならないことは明らかである。すなわちその標準治療は既に定まっている。なぜならば、提供されるべき治療法は臨床試験、治療成績評価で十分に裏付けられたものであるからだ。この意味で、治療法に対する医師の裁量権はきわめて小さい。しかしながら、わが国では個々の医師によって治療法が異なるといった旧態依然とした状況がまだ多々ある。理由の一つは、臨床試験の最新の知見が整理、記述された「メ

ルクマニュアル」⁵⁾や「カレントメディカル 診断と治療」⁶⁾等の米国の標準基本テキストが普及してこなかったことにある。たとえば、全科を網羅する医学テキストである「メルクマニュアル」⁵⁾は1899年に米国で初版が刊行されて以来、5年ごとに改定され続け、今日では世界中で聖書に次いで読まれている。事実上全ての疾患を網羅し、その予防・診断・治療について現在の科学の到達点を記した、医療のグローバルスタンダードであるが、日本の医師は翻訳が普及するまでその存在すら知らなかったのであった。

また、がんについては米国国立がん研究所(NCI)はがんの包括的な情報データベースである、Cancer Informationを全世界に向けて発信しているが、これもまたほとんどの医師に知られていない。Cancer InformationはPhysicians Data Query(PDQ)を中核として構築されており毎月更新してアップトウデートされている。ようやく昨年2月福島らが全訳し、日本語で読めるようにしたところである(<http://www.ccijapan.com>)。

2. 臨床試験の実施基盤

治療学の発展の要素は、新薬の開発、臨床試験、および治療学的コンセプトの革新の3つであるが、中でも臨床試験はその中核である。臨床試験は、「罹病および死亡を減少させるためだけでなく、診断法の改善、QOLの向上、さらには疾患の予防法を開発するために実施される」と定義される。新薬や新しい治療法の開発は、この努力の一つである。その他の側面として「複数の治療法を統合し、薬物の新しい併用療法を、または新しい投与方法および投与経路を検討し、新しいスクリーニング法を査定し、支持療法を評価して、そして生活改善を教示する」にも臨床試験を行わねばならない。臨床試験を適切に進めるには、しっかりと社会的基盤とシステムが必要であり、質管理(QC)が厳格になされなければならない。臨床試験は被験者の安全とデータの信頼性、内部一貫性が確保され、すべて文書によって証拠づけを行っ

ていく、準司法的過程とみなされる⁹⁾。かつて日本ではそうした準司法的なプロセスとしての医薬品承認申請にかかる臨床試験の基盤が脆弱であったが^{7, 9, 11)}、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)の臨床試験の実施に関する基準(GCP)にあわせた改正GCP法(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)が施行され、ようやく科学的に根拠を積み上げていく基盤が整いつつある。

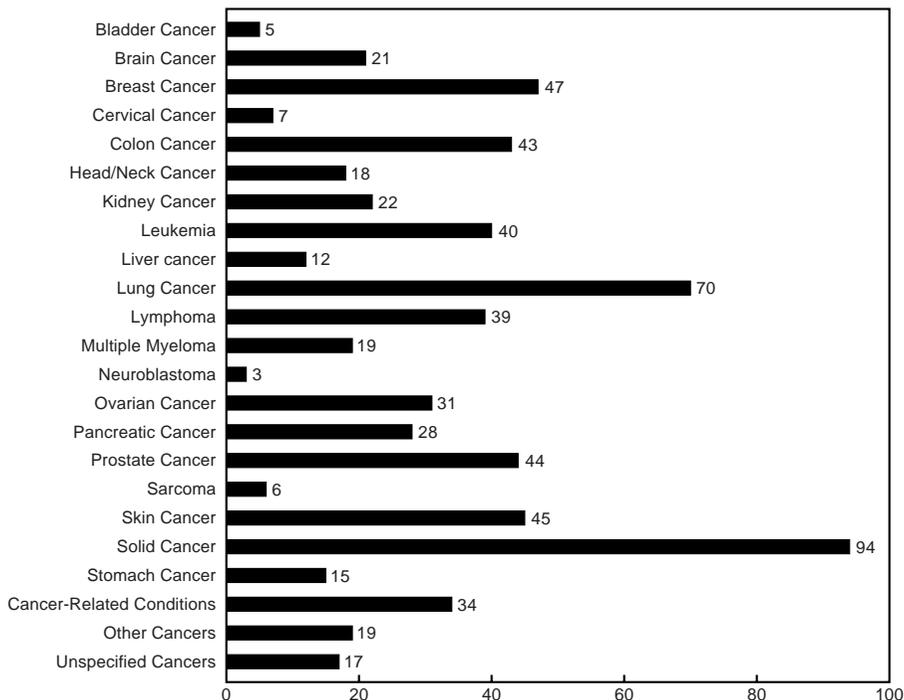
3. 米国の新薬承認状況

米国は1990年代以降、国家戦略として新薬開発の加速化を図ってきた。1992年制定の「ユーザーフィー法」により、米国食品医薬品局(FDA)は専属の審査官を増やすことが可能となり、5年間で約600名が審査官として新規に採用された¹²⁾。実際に1989年に承認された新薬(23品目)の平均承認期間32.5ヶ月に対し、1999年には同12.6ヶ月(35品目)となり、FDA承認申請期間は加速度

的に短縮された¹²⁾。また近年では、申請される医薬品も従来の新規化合物だけではなく、遺伝子組み替え技術を用いた生物由来製剤や分子標的治療薬といった新しい技術あるいは作用機序を用いたものとなっているが、2002年FDAが承認した新規化合物に対する承認申請17品目の平均承認審査期間は17.8ヶ月であり¹²⁾、科学技術の進歩に対しても柔軟に対応している。

がん領域においては、臨床試験が進行中の薬剤・新規化合物は、2003年末時点で395品目に及ぶ。Fig. 1¹³⁾に示すように、現在進行中の臨床試験数は、疾患別では肺がん領域で70もの臨床試験が実施されており、次がほぼ同数で乳がん(49臨床試験)と大腸がん(48臨床試験)となっている¹³⁾。血液・骨髄領域でも白血病関連の臨床試験が40、ほぼ同数で悪性リンパ腫に対する臨床試験が39行われている¹³⁾。この数値は、標準治療のベースになる戦略的に計画された治療法開発のための臨床試験によって、確実にデータを蓄積する米国の現

Fig. 1 Medicines in development for cancer (*Medicines in development for cancer* . PhRMA ; 2003)



状を忠実に示している。

上述のように、米国では国家戦略としてがん治療開発に取り組んでおり、量・スピードにおいて、現時点では他の追随を許さない。

4. 昨今の日本の状況

一方、わが国の医薬品市場規模はアメリカについて世界第2位であり、その中での抗がん薬の年間販売額は約1500億円であることから、医薬品開発の基盤となる市場規模のポテンシャルは決して低くないことが読み取れる。しかしながら、福島が海外で医学的適応が確立していながら保険適応外である疾患または病態を整理し、わが国で承認を得ている抗腫瘍薬および支持療法について報告した¹⁰⁾ 1998年当時から、事実上ほとんど承認が進んでおらず、標準治療薬でありながら適応外使用となってしまう薬剤が未だに数多く存在している¹⁴⁾。

抗がん薬についてみると、2004年5月の時点で米国で標準治療薬として使用されるもののうち、わが国での未承認薬だけでもTable 1 (Current Medical Diagnosis & Treatment 2003, 42nd Edition⁶⁾ より、第40章を参考に日本医薬品集2004を用いて作成)に取り上げたように30種も存在する。

Table 1にある未承認薬は、欧米で開発されたものばかりではない。例えば、欧米で現在大腸がんの標準治療薬として用いられている「オキサリプラチン」は、1976年にわが国の喜谷義徳(名古屋市立大学名誉教授)らによって見いだされた化合物である¹⁵⁾。しかしながら、臨床試験の基盤が脆弱であったわが国では臨床開発できず、海外で先に承認され、わが国では今もって未承認のままである。本年3月にようやく輸入承認申請がなされたが、遅きに失するといわざるを得ない。自国で発展しながら実用化・確立できなかった例で、恥の上塗り以外の何ものでもない。

保険適応外使用に関しては、厚生労働省の「抗がん剤併用療法検討会」は、海外等のデータで効果が確認されている、15種類の抗がん薬の保険適

応拡大と、21種の併用療法を認める方針を発表し、本年5月から順次特定療養費の範囲として承認することになり、現在7種類の抗がん薬が取り上げられている¹⁶⁾。抗がん薬の併用療法等における保険適応外使用については、有効性・安全性に関する情報を評価し、製造業者等からの一部変更承認申請については、優先的に審査を行なう予定である¹⁷⁾。当局の通達¹⁷⁾によると、①無作為化比較あり、②国際的標準教科書記載あり、③Peer-reviewed journalの総説・メタアナリシスあり、④国際的な診療ガイドラインあり、⑤国内での使用実績に関するエビデンスあり、とされるものは、適応拡大の承認申請を行うことが推奨されている。著者らの主張も一部とりいれられるが、今後の展開を注意深く見守る必要がある。本年4月に発足した独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」の体制整備が待たれるところである。ただし、いつまでも適応外使用の問題を議論していても、根本的にがん治療に必須の薬剤が日本で認可されていないため使用できない現状の改善には程遠い。患者本位の医療の実現に必須の標準治療実践へ、一刻も早く取り組まねばならない。

5. 標準治療の実践に向けた取り組み

米国では標準治療確立のために、国家的な戦略と実践できる環境が整っているが、わが国では標準治療の何たるかを知らない医療従事者が多数を占めるのが現状である。その大きな理由の1つとして、「言葉の壁」に阻まれ欧米の最新情報を自ら収集することが非常に遅れていることが挙げられる。

このような状況を鑑みて、1994年福島らは前述のテキスト「メルクマニュアル」(第16版)を全訳し、初の日本語版を出版し、1999年には第17版を全訳出版した⁵⁾。さらに2003年、ついに福島らは毎年改訂される最新標準医学テキストの“Current Medical Diagnosis & Treatment”の日本語版を出版し⁶⁾、より最新の治療情報を日本語で読めるようにした。さらに京都大学並びに(財)先

Table 1 Current and other valuable non-approval anti-tumor agents in Japan

一般名(特記事項)	標準治療薬の記載がある癌種	その他の有効な薬物の記載ある癌種	商品名
アザシチジン*1		急性骨髄性白血病 急性骨髄単球性白血病	
アミノグテチミド		前立腺癌	Cytadren
アムサクリン*1		急性骨髄性白血病 急性骨髄単球性白血病 非ホジキンリンパ腫	
アレムツマブ	慢性リンパ球性白血病(二次薬)		CAMPATH
イブリットマブ	非ホジキンリンパ腫(低悪性度)		Zevalin
オキサリプラチン*1	結腸癌(併用・進行期)		Eloxatin
カルムスチン	皮膚T細胞リンパ腫(菌状息肉腫)(局所的に) 多発性骨髄腫(併用)	ホジキン病(病期ⅢおよびⅣ) 非ホジキンリンパ腫(中から高悪性度) 胃・肺癌 結腸直腸癌 精巣癌 黒色腫	Gladel
クロラムブシル	慢性リンパ球性白血病 ワルデンシュトレ-ム型マクログロブリン血症(単剤・併用) 繊毛上皮腫(栄養膜芽腫)(併用)	非ホジキンリンパ腫(中から高悪性度) 非ホジキンリンパ腫(低悪性度:併用) 真性赤血球増加症 真性血小板増加症	Leukeran
ゲムツマブ		急性骨髄性白血病 急性骨髄単球性白血病	Mylotarg
サリドマイド	多発性骨髄腫(再発、難治性:単剤・併用)		THALOMID
ストレプトゾシン	カルチノイド(併用)		Zanosar
スラミン*1		前立腺癌 副腎癌	
タルグレチン	皮膚T細胞リンパ腫(菌状息肉腫)	皮膚T細胞リンパ腫(菌状息肉腫)	Targretin
チオグアニン	急性リンパ球性白血病(寛解維持)	急性骨髄性白血病 急性骨髄単球性白血病 慢性骨髄性白血病	Tabloid
テニボシド		急性リンパ球性白血病	VUMON
デニロイキンジフチトクス	皮膚T細胞リンパ腫(菌状息肉腫)(難治性の場合)	皮膚T細胞リンパ腫(菌状息肉腫)	Ontak
リボソームドキシソルピシン		卵巣癌	
トリプトレリン	前立腺癌(併用)		Trelstar
バルレルピシン		膀胱癌(膀胱内)	Valstar
ブリカマイシン		慢性骨髄性白血病 乳癌(併用)	Mithracin
フルベストラント		乳癌(併用)	Faslodex
フロクスウリジン	腎癌	腎癌(注入) 結腸・直腸癌	FUDR
メクロレタミン		ホジキン病(病期ⅢおよびⅣ)	Mustargen
メチセルジド*2		カルチノイド	MAXZIDE
メラシン(ワクチン療法)*1		黒色腫	
レトロゾール		乳癌(併用)	Femara
レバミゾール	結腸癌(アジュバント:併用)		Ergamisol
ロムスチン	ホジキン病(病期ⅢおよびⅣ) 非ホジキンリンパ腫 胃・肺癌 子宮頸癌 黒色腫	ホジキン病(病期ⅢおよびⅣ) 非ホジキンリンパ腫(中から高悪性度) 胃・肺癌 子宮頸癌 黒色腫	CeeNU
三酸化亜ヒ酸		急性前骨髄性白血病	Trisenox
放射性リン ³² P		真性赤血球増加症 真性血小板増加症	

(併用:併用化学療法...単独の薬剤投与ではなく、他の薬剤・療法と併用して用いられる)

*1 研究段階の薬または治験薬。米国立がん研究所および Cooperative Oncology Groups によって認定された資格をもつ医師および医療機関において治療を受けることができる。

*2 支持療法薬であり、腫瘍崩壊性はない。

端医療振興財団が中心となって前述のPDQの日本語版をWeb発信⁴⁾し、米国の更新ペースに合わせて毎月更新できる体制を確立している。加えて、PDQ日本語版では、本来の機能を拡張して、がん種別の標準治療薬、および本邦で未承認・保険適応外で使用できない抗がん薬並びに支持療法薬を検索できるようにした⁴⁾。これらにより医療従事者だけでなく国民も、がん治療について最新情報を収集でき医療知識水準が高まり、急速に標準治療が普及するであろう。

当局や学会においては、平成11年度よりEBMに基づく診断ガイドライン策定を行なっている。肺癌・乳癌診療ガイドライン、胃癌治療ガイドラインが各学会より発表され¹⁸⁻²⁰⁾、現在他の癌種の診療ガイドラインが検討されている。

また認定制度として、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会および日本病院薬剤師会により、2004年6月26日までに、抗がん剤の適正な使用を推進するため、専門医や専門薬剤師をそれぞれ創設することが示された²¹⁾。今後は、常により良質の医療を提供できるよう、医師・薬剤師をはじめとする医療従事者が手を携えて協力することが重要である。

さらに、臨床科学の根幹をなす、適切なデザインにより計画された質の高い臨床試験を積み重ね、標準治療を常に革新していくことがわれわれの課題である。

6. 今後の展望

未承認薬・保険適応外使用の問題の解決は、がんの征圧を成し遂げる上でも焦眉の課題である。1998年当時、福島が保険適応外使用と未承認薬の詳細を取りまとめで以降、患者団体や福島らが厚生労働省への申し入れを再三行ってきた2000年以降、少しずつではあるが承認される治療薬は増加している。また、保険適応拡大に向け、2004年になって漸く厚生労働省に「抗がん剤併用療法検討会」が発足した。しかしながら、保険適応外使用の問題以外にも、解消しなければならない制度

面と医療面の問題は山積している。

本年4月から「第三次対がん十か年総合戦略」で政府が後押しするが、まずは標準治療薬が使用できなければ、標準治療の革新をなすことなど不可能である。世界中で使用されているスタンダードな薬剤がわが国で使用できないことはまことに非人道的である。この恥ずべき状況は先進国にあるまじき臨床科学レベルの低い体制と無知無能ないし傲慢怠慢が招いた「人災」であり、直ちにこれを改めねばならない。

最後に、これらの状況を打破するための解決策を3点提示して稿を終えたい。まず第一に、科学的承認審査体制を強化し医学の進歩に柔軟に対応できるように国家戦略をつくり上げる必要がある。この点、2004年4月よりわが国の承認審査体制が大幅に強化されている²²⁾。現在の薬事法上、前述の独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会にかかる前の段階までを担当する。その後は審査報告書を厚生労働省に提出、審議会で審議をし、最終判断は厚生労働大臣が行う。新機構は審査官500人体制を打ち出しており、従来の厚生労働省における審査官が60数名であったことを考えれば、ほぼ10倍の人数での対応となる。ただし、米国での医薬品承認を行っているFDAでは、前述のユーザーフィー法によって医薬品承認審査官は、2004年度には2,550人となる見込みであり¹²⁾、人材の登用面だけでもわが国はかなりかけ離れている。今後、承認審査の迅速化は人材面の強化もさることながら、より合理的なわが国独自のしくみをつくる必要がある。

第二として、現状の薬事法下では、企業からの適応拡大の申請が無ければその道が開けないといった制約がある。既に欧米で標準治療薬として認められているのであれば、すなわち、前述の標準テキストに掲載されているものは、直ちに使用できて当然である。積み残しの解消のためにも、早急に一括承認を行わなければ、いつまでも患者は適切な治療を受けられないし、標準治療の革新、新しい医薬品の開発は事実上無理である^{3, 11, 14)}。

最近、「抗がん剤併用療法検討会」が立ち上がり、順次改善されているように見えるが、このような方式は解決にはほど遠く、まったく愚鈍のそりをまぬがれない。厚生省はいつまでこのような馬鹿げたことをし続けるのか。これは行政のみならず、医師の責任でもある。一方、現在様々な大学等の研究機関が、基礎研究と臨床とを橋渡しするトランスレーショナル・リサーチ (TR) を盛んに行っている²³⁾ が現状のままでは革新的な新薬開発は無理である。前臨床試験の質を確保し、研究者主導臨床試験の実施を実現するには、国家的な戦略の下、しっかりした基盤整備への投資が必要である。しかし現状を見る限り、たとえば重粒子治療センターに見るようにおよそ外的な投資があいも変わらず続いて、暗澹たる思いにかられる。また、試験にかかわる治療薬を各参加施設に配送すること一つをとっても、日本ではまだ法的整備が進んでいるとは到底言えないのが現状であり²⁴⁾、今後に大きな課題を残している。

第三に、癌を研究領域とする研究者が、常に新しい治療法に対して目を光らせ、患者さんを尊敬して強い意思をもって現状打破に向けた行動を起こすことが必要である。

謝 辞

(財)先端医療振興財団臨床研究情報センター臨床試験運営部薬剤師の荒田さおり、小野寺理恵氏に、未承認抗がん薬に関する調査にあたってご助力いただいたことに感謝する。

文 献

- 1) 福島雅典, 小島伸介, 津村はやみ, 多田春江, 松山晶子, 手良向聡. 加速される標準治療の革新とがん征圧戦略. 癌の臨床 2003; 49(6): 473-9.
- 2) 福島雅典, 多田春江. 分子診断技術の進歩と臨床戦略. 日本がん検診・診断学会 2003; 10(2): 21-5.
- 3) 福島雅典, 多田春江. 実地臨床としての癌化学療法 今日の進歩. 日本医事新報 2002; 4084: 1-9.
- 4) PDQ 日本語版: <http://www.cci-japan.com>
- 5) 福島雅典, 監訳総編集. 第17版メルクマニュアル 日本語版. 東京: 日経BP社; 1999.
- 6) 福島雅典, 総監修. カレント・メディカル 診断と治療. 日本語版. 東京: 日経BP社; 2003.
- 7) Fukushima M. The overdose of drug in Japan. *Nature* 1989; 342: 850-1.
- 8) Editorial. Blaming somebody else. *Nature* 1994; 371: 89-90.
- 9) Fukushima M. Clinical trials in Japan. *Nature Medicine* 1995; 1: 12-3.
- 10) 福島雅典. 抗腫瘍薬および支持療法薬. 臨床と薬物治療 1998; 17: 710-21.
- 11) 貞池哲志, 前田直子, 多田春江, 浜田知久馬, 福島雅典. 薬剤疫学の任務とその目指すもの. 臨床評価 2001; 29(1): 133-45.
- 12) PDUFA III Five-Year Plan, Department of Health and Human Services. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2003 Jul.
- 13) *Medicines in development for cancer*. PhRMA; 2003.
- 14) 福島雅典. 世界標準の治療薬の恩恵を受けられない日本の患者の悲劇に目を向けよ. In: 文藝春秋, 編. 日本の論点. 東京: 文藝春秋社; 2002: 548-53.
- 15) Kidani Y, Inagaki K, Tsukagoshi S. Examination of antitumor activities of platinum complexes of 1,2-diamminocyclohexane isomers and their related complexes. *Gann* 1976; 67: 921-2.
- 16) 朝日新聞 2004 May 21.
- 17) 厚生労働省医政局長, 医薬食品局長通知. 医政発第0521006号, 薬食発第0521001号. 平成16年5月21日.
- 18) Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班, 編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2003年版. 東京: 金原出版; 2003.
- 19) 日本胃癌学会, 編. 胃癌治療ガイドライン第2版. 東京: 金原出版; 2004.
- 20) 日本乳癌学会, 編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1薬物療法 2004年版. 東京: 金原出版; 2004.
- 21) 日本経済新聞 2004 Jun 26. Available from: URL: <http://www.nikkei.co.jp/news/main/20040626AT3K2601K26062004.html>
- 22) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ: http://www.pmda.go.jp/press_41.html

23)手良向聡,松山晶子,多田春江,福島雅典.トランスレーショナルリサーチの実務基盤.最新医学 2003;58:29-35.

24)松山琴音,他.医師主導臨床研究における薬剤管理業務の現状と課題.臨床薬理 2004;35:68S.

* * *