

特集：新たながん対策の推進—第二期のがん対策基本計画を踏まえて—

<総説>

化学療法の進捗と第二期への展望

山本春風¹⁾，田村研治^{1,2)}

¹⁾ 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科

²⁾ 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 通院治療室医長

Chemotherapy: Phase Two progress and future perspectives

Harukaze YAMAMOTO¹⁾，Kenji TAMURA^{1,2)}

¹⁾ Department of Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital

²⁾ Chief, Outpatient Treatment Center, National Cancer Center Hospital

抄録

2006年のがん対策基本法が成立し、この法律に基づき、2007年から2011年までの5年間を対象とした、第一期がん対策推進基本計画が策定された。この計画に基づき行われた種々の取り組みにより、がん薬物療法専門医の増加やがん診療連携拠点病院の整備等の一定の成果が認められた一方で、新たな課題が顕在化してきた。そのため、今後さらなるがん対策の向上を目標とし、2012年に第二期がん対策推進基本計画が策定された。化学療法に関連する分野におけるこれまでの成果と、第二期がん対策推進基本計画において設定された新たな取り組みについて総括する。

キーワード：がん対策推進基本計画，化学療法，がん薬物療法専門医，治験，審査

Abstract

In 2006, the Cancer Control Act was approved and the law has been in force since 2007. Based on the law, the Basic Plan to Promote Cancer Control Programs (BPPCCP) was approved in 2007. This plan covered the five years between 2007 and 2011. Some positive results have been achieved by actions based on the plan (e.g., increasing medical specialists in cancer treatment and designated cancer centers and reducing total review time for new drug applications). On the other hand, some new problems have emerged in recent years. Phase Two of the BPPCCP was approved in 2012. In this article, we would like to discuss the results of the Phase One plan and the new points of the Phase Two plan in the field related to chemotherapy.

keywords: Chemotherapy, Japanese Society of Medical Oncology (JSMO), clinical trial, first in human study, review of pharmaceuticals

(accepted for publication, 28th December 2012)

連絡先：田村研治

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan.

Tel: 03-3542-2511

Fax: 03-3542-3815

[平成24年12月28日受理]

I. 化学療法に関連する、がん対策推進基本計画の要点

1. 第一期がん対策推進基本計画の要点

がん対策推進基本計画は、がん対策基本法（平成18年法律第98号）第9条第5項の規定に基づき、平成19年から平成23年度までの5年間を対象として、がん対策の総合的かつ計画的な推進を目標に策定された。第一期がん対策推進基本計画において、化学療法に関連する項目として「重点的に取り組むべき課題」の中に、「放射線療法及び化学療法の推進並びにこれらを専門的に行う医師等の育成」が挙げられている。その実現のための具体的目標として、化学療法を専門的に行う医療職の養成・教育・研修、がん拠点病院の機能充実及び新薬上市までの期間短縮等が掲げられている（表1）。

2. 第二期がん対策推進基本計画の要点

第二期がん対策推進基本計画 [1] は、前基本計画の策定後から明らかとなった新たな課題等を視野に入れて見直しが行われたもので、新たに平成24年度から平成28年度までの5年間を対象に策定されたものである。第二期がん対策推進基本計画における化学療法に関連する項目として、化学療法を専門的に行う医療職の養成・教育・研修に加え、チーム医療の推進、医薬品の早期開発・承認にむけた取組の一層強化等が掲げられている（表2）。

II. 第一期（2007～2011年度）における化学療法に関連する進捗

1. がん薬物療法専門医

日本臨床腫瘍学会 [2] は、2005年より「がん薬物療法専門医」を認定しており2012年12月時点で716名である（図

1）。大学における「がんプロフェッショナル養成講座」によるがん治療に関する専門的教育の導入などの後押しもあり、今後、100名/年のペースで専門医の育成が期待される。一方、「がん薬物療法専門医」は大都市に集中する傾向にあり、今後、地域間格差の是正、専門医のがん専門施設への適切な配分などが目標となる（図2）。

2. がん診療連携拠点病院

がん診療連携拠点病院は、がん医療の均てん化を戦略目標とする「第3次対がん10か年総合戦略」等に基づき整備が行われている。第一期がん対策推進基本計画においては、全ての拠点病院において外来化学療法を実施できる体制の整備が掲げられている。当該拠点病院の指定要件等については、「がん診療連携拠点病院の整備に関する指針」（平成20年3月1日 健発第0301001号）に規定されており、都道府県がん診療連携拠点病院にあっては、都道府県に1カ所、地域がん診療連携拠点病院 [3] にあっては、2次医療圏に1カ所の整備が定められている。それらの規定に基づき、拠点病院の整備が進められ、当該拠点病院数は、平成19年の286カ所から、平成24年には397カ所まで増加された [4]。さらに、全ての地域がん診療連携拠点病院における外来化学療法室の設置及び全ての都道府県がん診療連携拠点病院と特定機能病院における化学療法部門の設置が完了している（表3）一方、県がん拠点病院と地域がん拠点病院との役割分担が明確ではなく、又、標準的ながん薬物療法の実効性や、外科、放射線治療を含む集学的治療の観点から、必ずしも基準を満たしていない施設もあり、充足率の側面だけでなく、監査体制、認定施設の見直しが求められる。

3. 新医薬品審査迅速化

新医薬品の開発及び審査迅速化についても目標が設定され、「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略 [5]」

表1 第一期がん対策推進基本計画において化学療法に関連する部分の概要

第2	重点的に取り組むべき課題
1	放射線療法及び化学療法の推進並びにこれらを専門的に行う医師等の育成 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 化学療法を専門的に行う医師の養成 ▶ 上記医療従事者と協力してがん医療を支えることができるがん治療に関する基盤的な知識や技能を有した医師の養成 ▶ がん診療を専門的に行うための環境整備
第3	全体目標並びに分野別施策及びその成果や達成度を計るための個別目標
3	分野別施策及びその成果や達成度を計るための個別目標
(1)	がん医療
①	放射線療法及び化学療法の推進並びにこれらを専門的に行う医師等の育成
(取り組むべき施策)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 手術、放射線療法、化学療法の各々を専門的に行う医師が協力して治療に当たる体制の構築 ▶ がんに関する主な治療法（手術、放射線治療、化学療法）の知識を持った医師に加えて、がん治療全般を理解しつつ、最適な手術を提供しうる知識と技能を有する医師の養成 ▶ 大学における、がん診療に関する教育を専門的に行う教育組織の設置。拠点病院におけるがん治療を専門的に行う部門の設置。 ▶ がんプロフェッショナル養成プランの更なる推進。 ▶ 専門的ながん診療を行う医師や看護師、薬剤師等の医療従事者の卒業研修の更なる充実。 ▶ がん医療に係る新薬、新医療機器等における承認審査の迅速化や質の向上の推進。
(個別目標)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ すべての拠点病院において、5年以内に外来化学療法を実施できる体制の整備。 ▶ 都道府県がん診療連携拠点病院及び特定機能病院において、5年以内に化学療法部門の設置。 ▶ 「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」に基づき、5年以内に新薬の上市までの期間を2.5年短縮。

（がん対策推進基本計画 平成19年6月 抜粋・改変）

表2 第二期がん対策推進基本計画において化学療法に関連する部分の概要

第2	重点的に取り組むべき課題
1	放射線療法, 化学療法, 手術療法の更なる充実とこれらを専門的に行う医療従事者の育成 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 化学療法を専門的に行う医療従事者の養成. ▶ 上記医療従事者と協力してがん医療を支えることができるがん医療に関する基礎的な知識や技能を有した医療従事者の養成. ▶ 安心かつ安全で室の高いがん医療を提供ができるよう, 医療従事者間の連携と補完を重視した多職種でのチーム医療の推進.
第4	分野別施策と個別目標
1	がん医療
(1)	放射線療法, 化学療法, 手術療法の更なる充実とチーム医療の推進
(取り組むべき施策)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 適切なインフォームド・コンセントが行われる体制の整備等により, 患者の治療選択の権利や受療の自由意思を最大限尊重し, 自主的に治療内容などを確認できるがん医療体制及び環境の整備. ▶ 診療ガイドラインの整備. ▶ 多職種が参加するキャンサーボード開催等を通じた, 質の高い治療方針検討体制の整備. ▶ 化学療法の専門医を初めとする専門薬剤師・看護師等, 専門性の高い人材の適正な配置及び化学療法チームの設置等の診療体制の整備.
(個別目標)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 患者とその家族が納得して治療を受けられる環境を整備し, 3年以内に全ての拠点病院にチーム医療の体制を整備する. ▶ 診療ガイドラインの整備等, 化学療法の更なる質の向上を図る. ▶ 地域における, がん治療に関する医療連携の推進.
(2)	がん医療に携わる専門的な医療従事者の育成
(取り組むべき施策)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 質の高いがん医療提供を目指した学習・教育プログラムの実施等による, 学会と大学等が協働した専門医療従事者の育成の推進. ▶ 大学における教育体制(「臨床腫瘍学講座」等)の整備. ▶ がん医療に携わる医療従事者に対する研修・教育体制の整備.
(個別目標)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 5年以内に, 拠点病院をはじめとした医療機関の専門医配置の有無等を患者にわかりやすく提示できる体制の整備. ▶ 学会等の協働を促し, 専門医のあり方の整理と, 地域における専門医療従事者の育成を促進し, がん医療の質の向上を図る.
(5)	医薬品・医療機器の早期開発・承認等に向けた取組
(取り組むべき施策)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 質の高い臨床研究推進のための, 臨床研究中核病院の整備. ▶ 未承認薬・適応外薬の開発促進(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の継続, 企業治験を促進するための方策の検討など). ▶ 希少疾病用医薬品について, より重点的な開発支援を進めるための具体的な対策を検討. ▶ 国民や患者に対する臨床研究・治験に関する情報の普及及び啓発の促進.
(個別目標)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 医薬品・医療機器の早期開発・承認等に向けて, 臨床研究中核病院の整備, PMDAの充実, 未承認薬・適応外薬の治験の促進, 先進医療の迅速かつ適切な実施等の取組の一層強化.
6	がん研究
(取り組むべき施策)	

(がん対策推進基本計画 平成24年6月 抜粋・改変)

表3 がん診療連携拠点病院整備の推移

	H19年 (ベースライン)	H22年 (中間報告)	H24年
2次医療圏に対するがん診療連携拠点病院の整備率	79.9% (286病院/358医療圏)	108.8% (377病院/349医療圏)	113.8% (397病院/349医療圏)
外来化学療法室を有するがん診療連携拠点病院	94.4% (252/267)	100% (375/375)	100% (397/397)
化学療法部門を設置している都道府県がん診療連携拠点病院	49.2% (29/59)	100% (91/91)	100% (99/99)

(厚生労働省ホームページ:第33回がん対策推進協議会資料から引用・改変 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002aotq.html>))

表4 ドラッグラグの推移

	H18年度 (ベースライン)	H20年度 (中間報告)	H22年度
①承認申請の時期の差 (申請ラグ)	14月	19月	12月
②申請から承認までの審査に要する期間の差	14月	9月	2月
総計 (①+②)	28月	28月	14月

※米国と日本における新薬の上市期間の差をもってドラッグラグを試算

※申請ラグについては, 当該年度に国内に承認申請された新薬について, 申請企業への調査結果に基づき, 米国における申請時期との差の中央値を試算.

※審査ラグについては, FDAが公表しているデータに基づき, 日米における新薬の総審査期間の中央値の差を試算. (平成22年の値については, 米国の平成22年の総審査期間が公表されていないため, 米国の総審査期間を平成21年と同じ13.0ヶ月と仮定して算出)

(厚生労働省ホームページ:第33回がん対策推進協議会資料から引用・改変 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002aotq.html>))

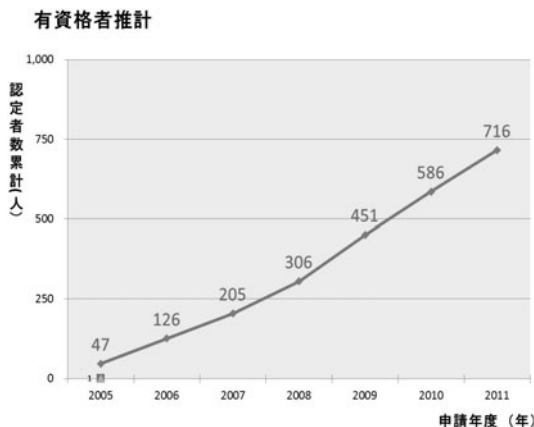


図1 がん薬物療法専門医数の推移

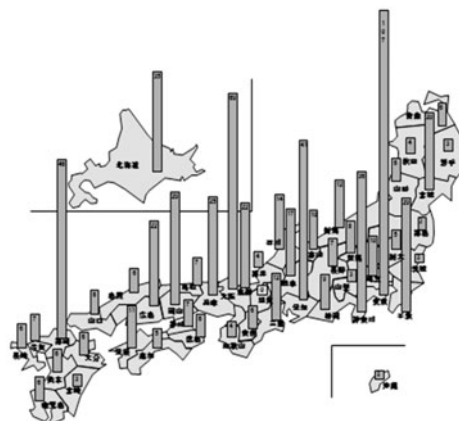


図2 がん薬物療法専門医の都道府県格差

日本臨床腫瘍学会提供 (2012年12月31日 現在)

表5 新医薬品の総審査期間

新医薬品(優先品目)の総審査期間			
	平成19年度	平成21年度	平成23年度
総審査期間	12.3月	11.9月	9.2月
行政側期間	4.9月	3.6月	4.1月
申請者側期間	6.5月	6.4月	5.0月
件数	20件	15件	18件
新医薬品(通常品目)の総審査期間			
	平成19年度	平成21年度	平成23年度
総審査期間	20.7月	19.2月	11.5月
行政側期間	12.9月	10.5月	6.3月
申請者側期間	7.9月	6.7月	5.1月
件数	53件	92件	80件

(厚生労働省ホームページ: 第1回政策評価に関する有識者会議医療・衛生WG(平成24年7月30日)資料から引用・改変 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gojp.html>))

に基づき、5年以内に、新薬上市までの期間の2.5年短縮(ドラッグラグの解消)が目標とされた。新薬上市までに要する期間は、非臨床試験開始から臨床試験終了後承認申請に至るまでの期間(開発期間)と規制当局における承認審査開始から上市に至るまでの期間(承認審査期間)に分けることができる。平成16年の医薬品世界売り上げ上位95製品のうち自国オリジンの医薬品を複数創出している8カ国(米国, 英国, スイス, スウェーデン, ドイツ, デンマーク, フランス, 日本)について、世界発上市からそれぞれの国での上市までの期間を比較すると、米国が最も短く、504.9日であったのに対し、日本は1416.9日と、約2.5年の差が認められた [6]。

新薬上市までの期間短縮の具体的方策等を検討する目的で、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」が平成18年10月から9回に渡って開催され、平成19年7月に報告書がまとめられている。当該報告書において、期間短縮の具体的方策として、①製薬企業による治験の早期開始のための方策(効率的な開発を援助するための承認審査基準の明確化や相談体制の充実強化等)、②治験実施期間

を短縮するための方策(「新たな治験活性化5カ年計画」(平成19年3月30日文部科学省・厚生労働省)の着実な実施、国際共同治験実施の推進、GCP省令運用等に必要とされる文書の必要最小限化、治験薬GMPの見直し等)、③承認審査期間を短縮するための方策(審査に係わる人員の拡充・研修等の審査体制の拡充強化、治験相談の体制の充実・強化、海外審査当局との連携強化等)が提言された。種々の取組の結果、ドラッグラグの短縮については一定の成果が見られた [7] (表4, 5)。特に、審査を実施するPMDAの審査人員の増員等の体制強化等の取組により承認審査期間は明らかな改善が認められた。しかしながら、開発期間そのものの短縮に係わる取組(製薬企業による開発着手時期遅延の改善、治験期間短縮等)は十分な成果が上げられたとは言えず、今後の課題と考えられる。

Ⅲ. 第二期(2012~2016年度)の展望

がん専門医療従事者絶対数は未だ十分とはいえない。上記、「がん薬物療法専門医」に加え、「がん看護専門看護師」や「がん化学療法看護認定看護師」、「がん専門薬剤師」や「がん薬物療法認定薬剤師」のさらなる育成に力を入れるとともに、がん専門施設への適切な配分についてモニターする必要がある。

第二期のがん対策推進基本計画において、「医薬品・医療機器の早期開発・承認等に向けた取組」が新たに項立てして設けられており、今後5年間の計画の中で医薬品の開発及び早期承認を目指した取組は重要な位置を占めていると考えられる。平成19年に策定された「新たな治験活性化5カ年計画 [8]」に基づき、質の高い治験を効率的かつ迅速に実施できる体制を構築することを目的として、治験・臨床研究を実施する医療機関の整備、治験・臨床研究を実施する人材の育成及び確保(CRC養成、IRB研修の実施等)等が行われてきた。その後、当該計画が平成23年度末で終了することに伴い、平成23年8月から「臨床研究・治験活性化に関する検討会」が設置され、臨床研究・治験活性化

計画について検討が行われた結果、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」(平成24年3月30日 文部科学省・厚生労働省) [9] が策定され、同年10月にアクションプランが发出された。臨床研究・治験活性化5か年計画2012の大きな目標として、「日本初の革新的な医薬品、医療機器等創出に向けた取組(イノベーション)」が設定されており、日本における当該産業の国際競争力強化や日本発のエビデンスを世界へ発信することを目指した臨床研究・治験の実施体制の整備が掲げられている。

日本のアカデミアが見いだした有望なシーズを、日本において円滑に開発を勧めて行くには、非臨床試験から臨床試験への移行をスピーディーに行う必要がある。特に日本において、初めてヒトに投与・使用する臨床試験(First in human (FIH) 試験) 実施のためのインフラ整備は、今後の創薬における重要な課題であると考えられる。平成23年度より、早期・探索的臨床試験拠点整備事業が開始され、国内におけるFIH試験の実施体制整備を目標として5つの拠点病院が選定された。又、平成15年の改正薬事法(「薬事法及び採血及び供血輸液採取法の一部を改正する法律」(平成14年法律第96号))の施行に伴い、医師主導治験の実施が可能となり、医師・医療機関がGCP省令を遵守して行う臨床試験のデータを新薬の申請資料として用いることが認められている。しかしながら、それまで、医師・医療機関が主体となって行う臨床試験は、臨床研究に関する倫理指針等に従って実施されていたため、医師主導治験を行うとする医師は、薬事法に基づいた臨床試験の実施に不慣れな実態がある。特に、新規の化学合成医薬品やバイオテクノロジー応用医薬品等の開発を早期から医師主導治験として開発を行う場合、GMP(「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)について」(平成20年7月9日 薬食発第0709002号))やGLP(「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月26日 厚生省令第21号))等といった薬事法上における規制に沿った対応を求められることとなる。

一般的な医薬品開発における、製造販売までに必要とされる非臨床安全性試験の要件については、ICH M3 (R2) (「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号))に記載されており、その中でもFIH試験開始前に実施しておくことが必要とされる非臨床試験は限られている。また、シーズの種類により、別途ガイドラインで規定されたものがあり、バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品) (ICH S6:「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(平成12年2月22日 薬食審第326号*))と抗悪性腫瘍薬(ICH S9:「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(平成22年6月4日 薬食審査発0604第1号))である。これらは、他のガイドラインに必ずしも準拠しない点や留意点について記載してあるので、特に抗悪性腫瘍薬のFIH試験を実施することを計画する場合は参照する必要がある。さらに、医薬品の開発において、非臨床試験に加えて、早期から

CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) についても考慮をしておく必要がある。医薬品開発におけるCMCを計画する上で、参考となるのが、GCP省令に基づく通知である。「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP) [10]」(平成20年7月9日付 薬食発第0709002号)及びICHの品質(Q)に関するガイドライン(特にQ6A及びQ6B)等である。医薬品開発を行おうとする者は、これらを参照し、自らが開発しているシーズで必要とされるCMC項目を予め具体的に挙げておき、各々の項目をどの開発段階で実施するか計画しておかなければならない。又、PMDAにおいて、有望なシーズを持つ大学・研究機関及びベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言を実施することを目的として、平成23年度より薬事戦略相談が開始されている。

創薬における早期段階の治験体制を充実させることは、日本における臨床研究及び治験活性化にむけての重要な要素となるため、重点的に強化を図らなければならない。その一方で、国際共同治験のさらなる推進及び治験に係わるコストの適正化等も同時に進めていかなければならない。

文献

- [1] 厚生労働省. がん対策推進基本計画. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan_keikaku.html (accessed 2012-12-25)
- [2] 日本臨床腫瘍学会. <http://www.jsmo.or.jp/> (accessed 2012-12-25)
- [3] 厚生労働省. 地域がん診療拠点病院の整備に関する指針. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/07/s0706-3.html> (accessed 2012-12-25)
- [4] 厚生労働省. 第33回がん対策推進協議会資料. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002aotq.html> (accessed 2012-12-25)
- [5] 厚生労働省. 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/05/dl/h0526-1c.pdf> (accessed 2012-12-25)
- [6] 複原浩幸. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー No31. 2006年5月. http://www.beagle-hc.com/Kenkyu_kobetsu/Sinsei.html (accessed 2012-12-25)
- [7] 第1回政策評価に関する有識者会議医療・衛生WG資料. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gojp.html> (accessed 2012-12-25)
- [8] 厚生労働省. 新たな治験活性化5か年計画の中間見直しに関する検討会. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0119-10.html> (accessed 2012-12-25)
- [9] 臨床研究・治験活性化5か年計画2012. http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/121025_3.pdf (accessed 2012-12-25)
- [10] 厚生労働省. 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)について. <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T090707I0020.pdf> (accessed 2012-12-25)