

臨床医の立場から見たドラッグラグ・ロスの課題と取り組み

国立がん研究センター中央病院
先端医療科・呼吸器内科
臨床研究支援部門
臨床開発推進部門
山本 昇



(2023/11/17, 室町三井ホールカンファレンス)



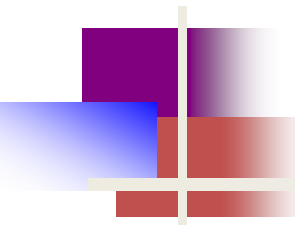
最初に……

- 最近、この手の話をすることが増えてきて……
- 少々、ネタ切れです
- 今日は、ささやかな取り組みと、臨床医から見た課題についてお話申し上げます



今日のお話

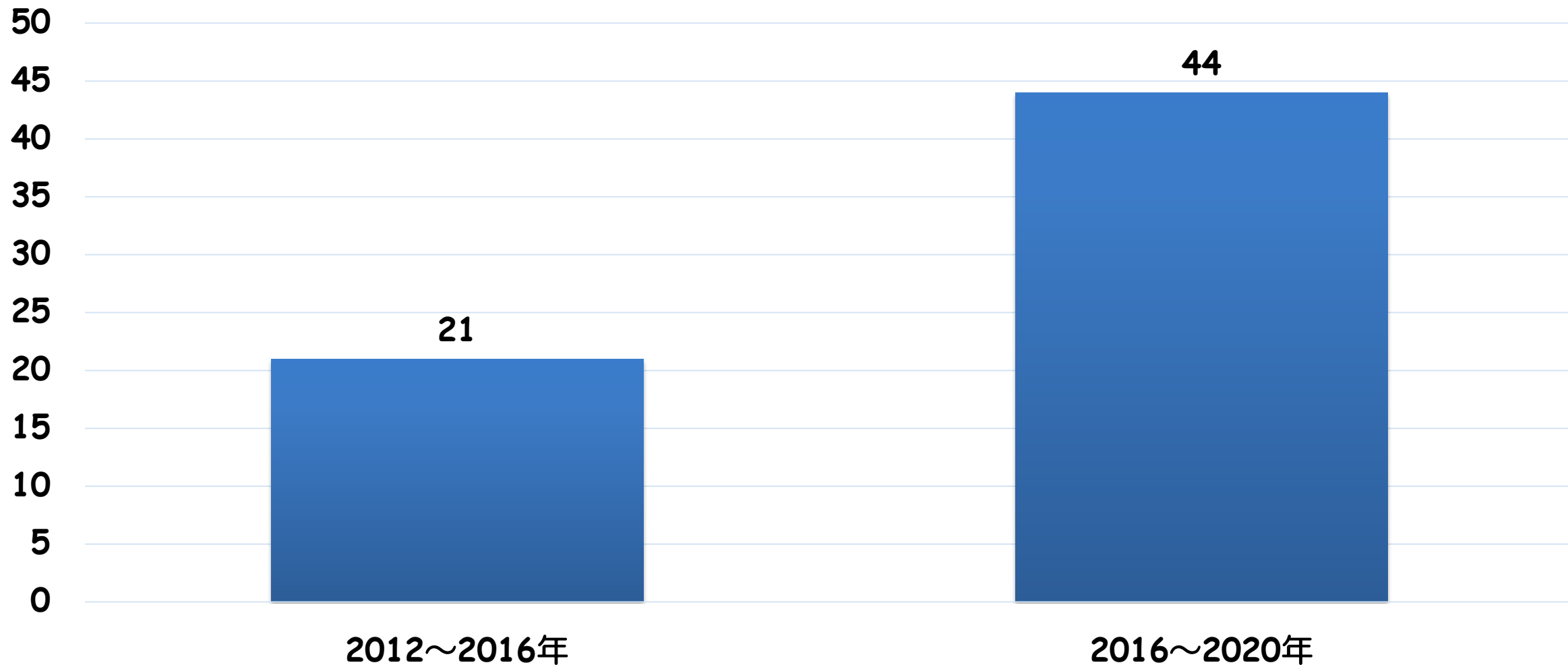
- ドラッグ・ロスの現状
- ドラッグ・ロスと医療機関
- ドラッグロスへの取り組み
 - きっかけ
 - ささやかな取り組み
 - 取り組みから得られたもの
- 医療現場におけるあらたな課題



ドラッグ・ロスの現状

本邦未承認薬の推移（抗がん剤）

本邦未承認薬の推移（抗がん剤）

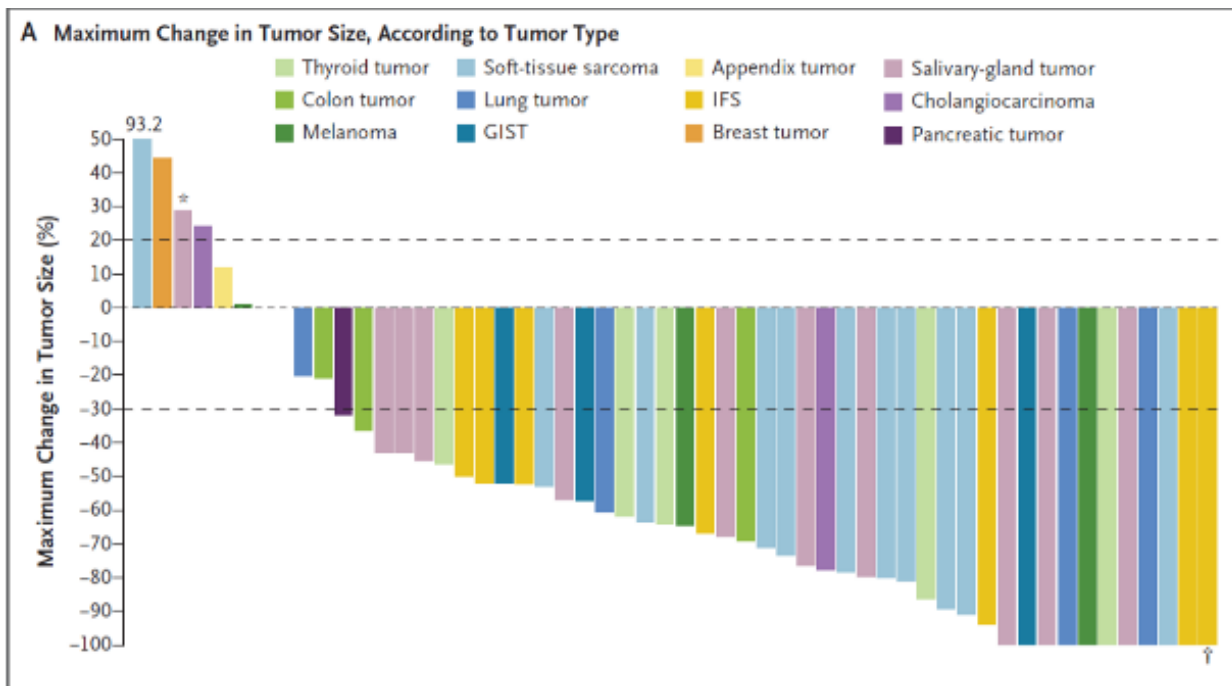


ドラッグ・ロス到来の認知（2018年，遅すぎ？）

EBPによる希少フラクションに対する薬剤開発／Larotrectinib

- Larotrectinib (LOXO-101)
 - NTRK1, 2, 3 固形がんを対象
 - Phase I/II (小児も含めて)
- Breakthrough Therapy designation
 - 2018.11.26 FDA承認

- ASCO 2018 (シカゴ)
 - バイエル薬品の知人から「Larotrectinibの meetingに参加してみたい……」
- しかし、会議の内容は全く別物……



- 主催は……LOXO oncology
 - Chair : Dr. David A. Hyman
- 後発薬品 (LOXO-1XX) の開発戦略に関する議論
- Larotrectinibの開発の話は、ごくわずか……

- その後、日本でも開発が進み2021年承認へ

- **日本はEAPでいいですか？……と想定外の質問**

- **日本のことなど、まったく興味ない雰囲気**

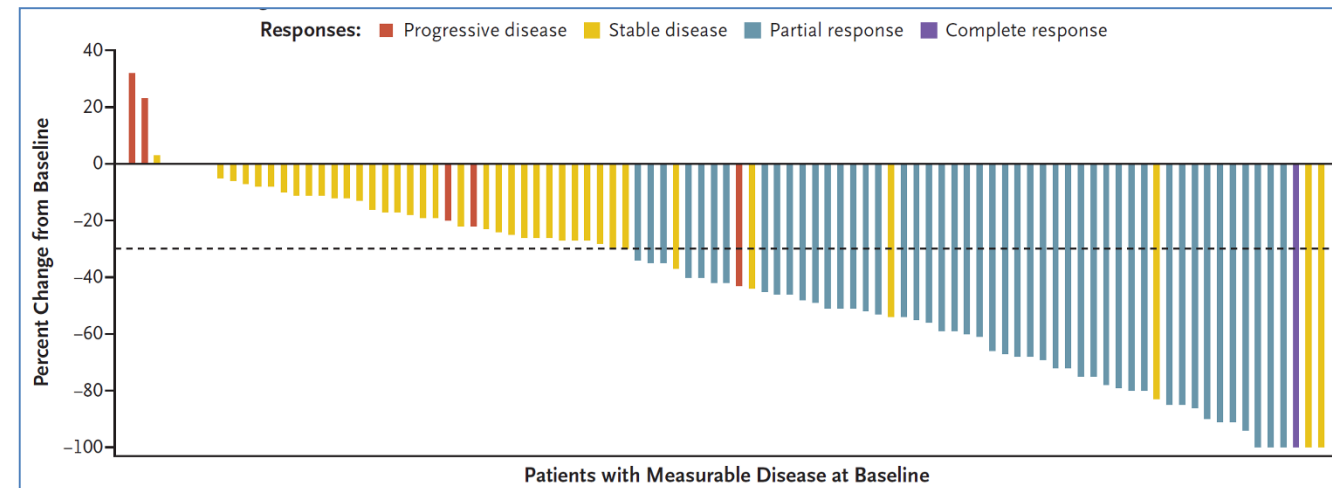
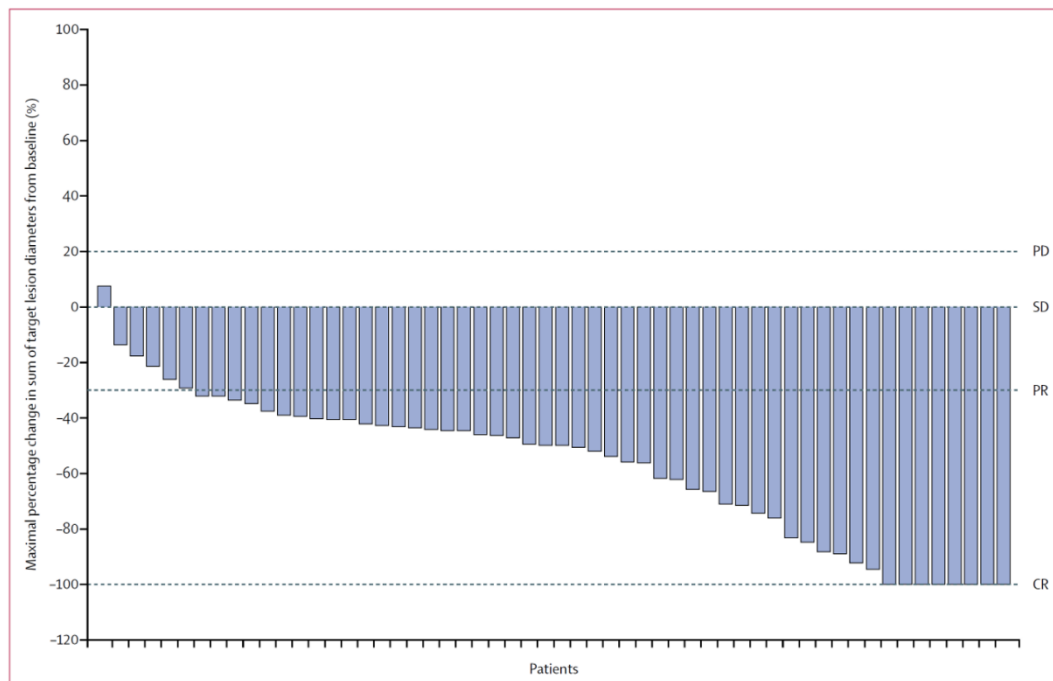
- 日本が考慮されなくなっていることを認知 (愕然)

- **ドラッグ・ロスの到来を認識**

ドラッグロス：ほんの一例ですが、すでに複数薬で…

- Avapritinib (BLU-285)
 - PDGFR α exon 18変異 GISTを対象
 - Phase I
- Breakthrough Therapy designation
 - 2020.01.09 FDA承認
- 会社：Blueprint Medicines (米国)

- Adagrasib (MRTX849)
 - KRAS G12C阻害剤 (NSCLC)
 - Phase II
- Breakthrough Therapy designation
 - 2022.02.15 FDA承認
- 会社：MIRATI Therapeutics (米国)



ドラッグロス：ほんの一例ですが、すでに複数薬で…

 Bristol Myers Squibb™

[See All Press Releases >](#) [Sign up for Email Alerts](#)

Bristol Myers Squibb Strengthens and Diversifies Oncology Portfolio With Acquisition of Mirati Therapeutics

10/08/2023

CATEGORY: [Corporate/Financial News](#)

Bristol Myers Squibb to Acquire Mirati for \$58.00 Per Share, Representing \$4.8 Billion Equity Value and Up to \$5.8 Billion Including the Contingent Value Right Acquisition Brings KRAZATI® (adagrasib), a Best-in-Class KRAS^{G12C} Inhibitor Approved by the U.S. FDA for the Treatment of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring a KRAS^{G12C} Mutation and Who Have Received at Least One Prior Systemic Treatment

KRAZATI is in Clinical Development in Combination with a PD-1 Inhibitor as a First-Line Therapy for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring a KRAS^{G12C} Mutation as well as in Other Indications

Mirati's Promising Pipeline Includes a Potent Selective PRMT5/MTA Inhibitor, MRTX1719, a Potential First-in-Class and Best-in-Class Asset; and Early Clinical Pipeline Features a KRAS and KRAS Enabling Program, including MRTX1133, and a SOS1 Inhibitor, MRTX0902

PRINCETON, N.J. & SAN DIEGO--(BUSINESS WIRE)-- Bristol Myers Squibb (NYSE: BMY) and Mirati Therapeutics, Inc.® (NASDAQ: MRTX) today announced that they have entered into a definitive merger agreement under which Bristol Myers Squibb has agreed to acquire Mirati for \$58.00 per share in cash, for a total equity value of \$4.8 billion. Mirati stockholders will also receive one non-tradeable Contingent Value Right (CVR) for each Mirati share held, potentially worth \$12.00 per share in cash, representing an additional \$1.0 billion of value opportunity. The transaction was unanimously approved by both the Bristol Myers Squibb and the Mirati Boards of Directors.

Mirati is a commercial stage targeted oncology company whose mission is to discover, design and deliver

- **Adagrasib (MRTX849)**
 - **KRAS G12C阻害剤 (NSCLC)**
 - **Phase II**
- **Breakthrough Therapy designation**
 - **2022.02.15 FDA承認**
- **会社：MIRATI Therapeutics (米国)**

Responses: ■ Progressive disease ■ Partial response ■ Complete response

**BMSさん、
ありがとうございます！！**

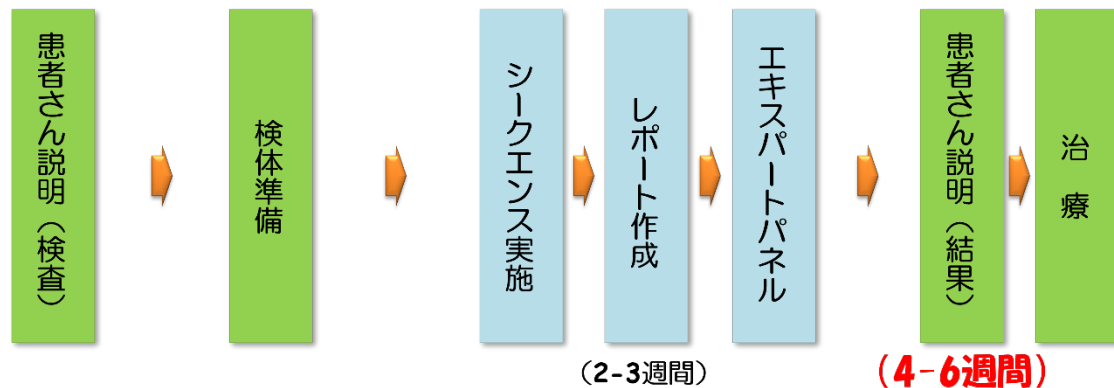
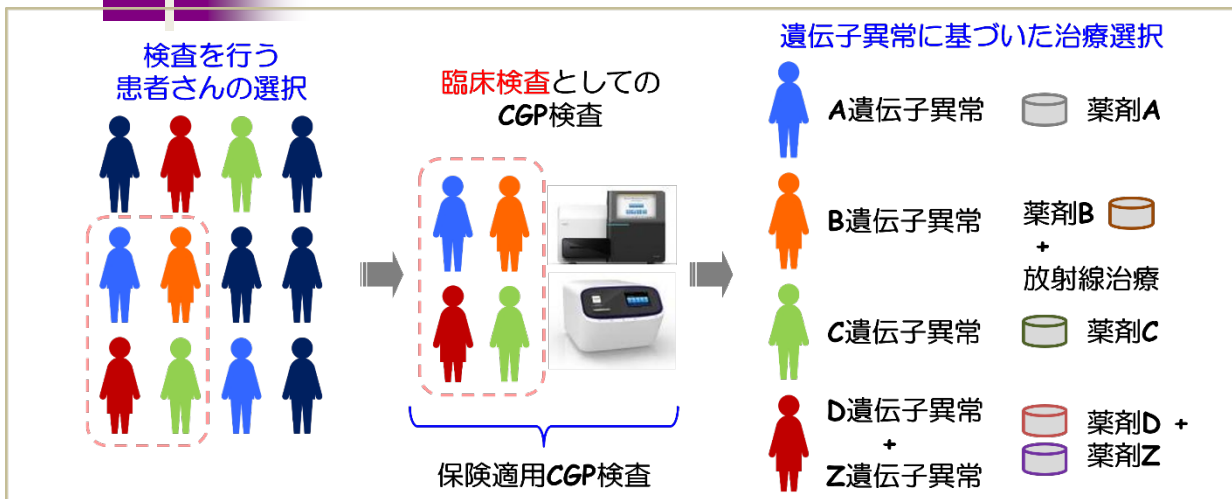


ドラッグ・ロスと医療機関

がん専門病院におけるがん薬物療法は？

- 大半のがん専門病院（おそらく大学病院も）
 - 標準治療の実施
 - 国内承認薬に限定（医師は、保険医であるため）
 - 臨床試験（治験を含む）が提案できれば、こちらも提案
 - 適応外使用は、各施設の責任において実施（されているはず）
- 国立がん研究センター中央病院
 - 臨床試験の提案（治験、研究者主導型診療研究）
 - 標準治療の実施
 - 国内承認薬に限定（医師は、保険医であるため）
 - 適応外使用
 - 適応外薬使用検討委員会で承認された場合（のみ）
 - 保険査定を受けたら中止へ（事前に患者さんに説明）
 - 国内承認薬の適応外使用のみ（国内未承認薬を輸入して行っているわけではない）

医療現場でのドラッグ・ロスの認知・議論



■ CGP検査を行うと……

- エキスパートパネルで遺伝子異常にマッチした薬剤選択肢の議論が行われる
- そこで、海外承認済み、国内未承認薬剤の議論が行われるのでは??



■ 少なくとも、当院のエキスパートパネルでは全く議論されず

- 時間的な余裕がない
- **Available**な治療選択肢のみを議論
- そもそも、議論しても仕方がない



■ 医療現場では、思ったほどドラッグ・ロスは議論されていません

- ただし、小児領域は別問題 (予測)

医師はどこからドラッグ・ロスを認知するのか？

- 国際学会（ASCO, ESMO, AACR, AACR-NCI-EORTC, ESMO-TAT, etc.）
- 製薬企業のアドバイザリー会議
- 治験
- 論文（これはかなり手遅れ）
- みずからWeb検索すれば、もっと認知できるかも？
 - しかし、これができる暇な医師は非常に少ないはず
- 多くの病院の医師には興味が無いと思います
 - 興味があっても仕方が無い
 - 患者さんは、がんセンターに紹介すればよい

ドラッグ・ロスは、医師の間では、あまりホットな話題になっていないと思います



ドラッグ・ロスへの取り組み

ささやかな取り組み

ドラッグ・ロス到来を2018年に認知したのですが……

- ドラッグ・ロスを2018年に認知しましたが、当時、周りは誰も耳を傾けてくれませんでした
- ASCO帰国後の製薬企業さん共催の勉強会・講演会（いわゆるASCO報告）で……
 - ドラッグ・ロスの到来を説明



- 「そんなことあるのですか？」
 - 「日本の薬剤市場は世界上位なのでは？」
- } 誰（少なくとも医師）からも相手にされませんでした



- 何かアクションをしたいけれども、具体策が思い浮かばず、ずるずると……

当時、当院では治験体制見直しの真っ最中でした

2011～2020年の取り組み

- 院内の体制整備
 - 先端医療科・新設（2013年～）
 - バスケット試験に向けた複数診療科体制
- 体制説明、誘致活動の全国行脚
 - 2012年、2016年、2018年
 - 海外本社（UQ）にも訪問
- 費用体系の見直し
 - ポイント制による明朗会計
- IRB申請から契約までの期間短縮化
 - 29.5日（2022年度）
- FSI（first subject in）までの期間短縮化
- CRC増員（進行中だが、不十分）
- Serial tumor biopsyの強化
- クリニカルシーケンス（NGS）の整備

2021年からの取り組み

- CGP検査実績の向上
 - 企業治験におけるfeasibility調査で必須
 - 希少遺伝子に対する解析実績の共有
- 治験費用算定方法の見直し
 - 基盤経費とVisit経費による明朗会計
- 企業訪問継続（Web会議も）
- 業務タスクシフト
 - CRC⇒検査部、薬剤部、放射線部
- CRC拡充（2022年）
 - ジョブ・ローテーション
 - 看護部⇒治験管理室
 - 外部委託
 - 内製化の限界から脱却へ
- 臨床開発推進部門の新設（2023年）
 - 診療科横断型の開発に対応
 - バスケット試験、アンブレラ試験など

ドラッグ・ロス再認知の衝撃的な情報

- 2016～2020年：抗がん剤
 - FDA承認：60品目
 - 国内未承認：41品目

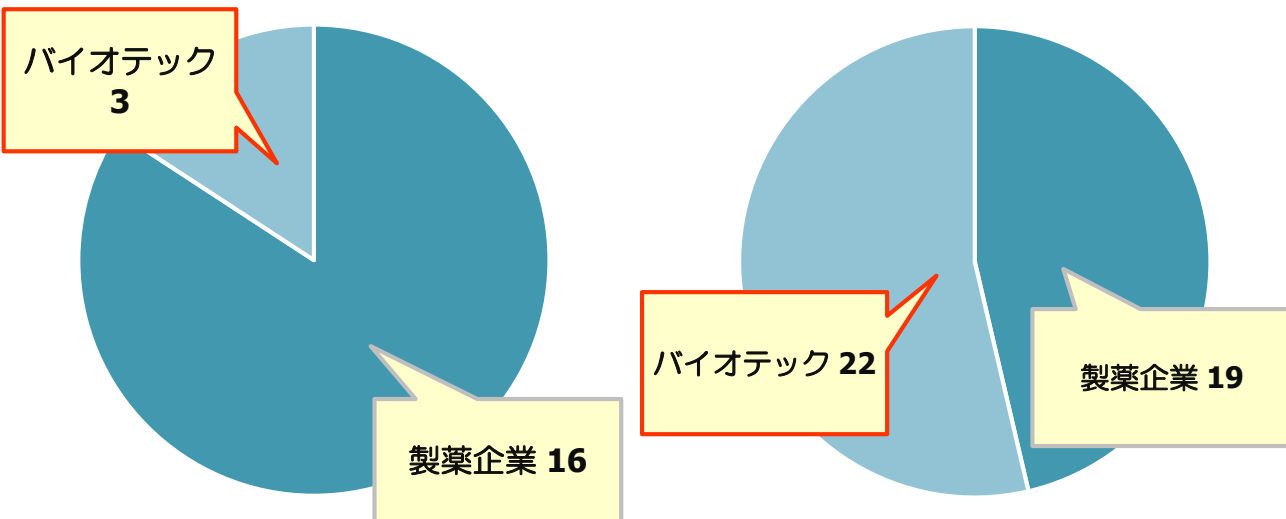
国内未承認薬増加への影響度

ロジスティック回帰分析

影響因子	オッズ比	P値
バイオテック発	3.542	0.044
早期試験不参加	2.785	0.049
日本不参加	8.935	0.000
後期試験不参加	1.234	0.708

日本承認19品目

日本未承認41品目



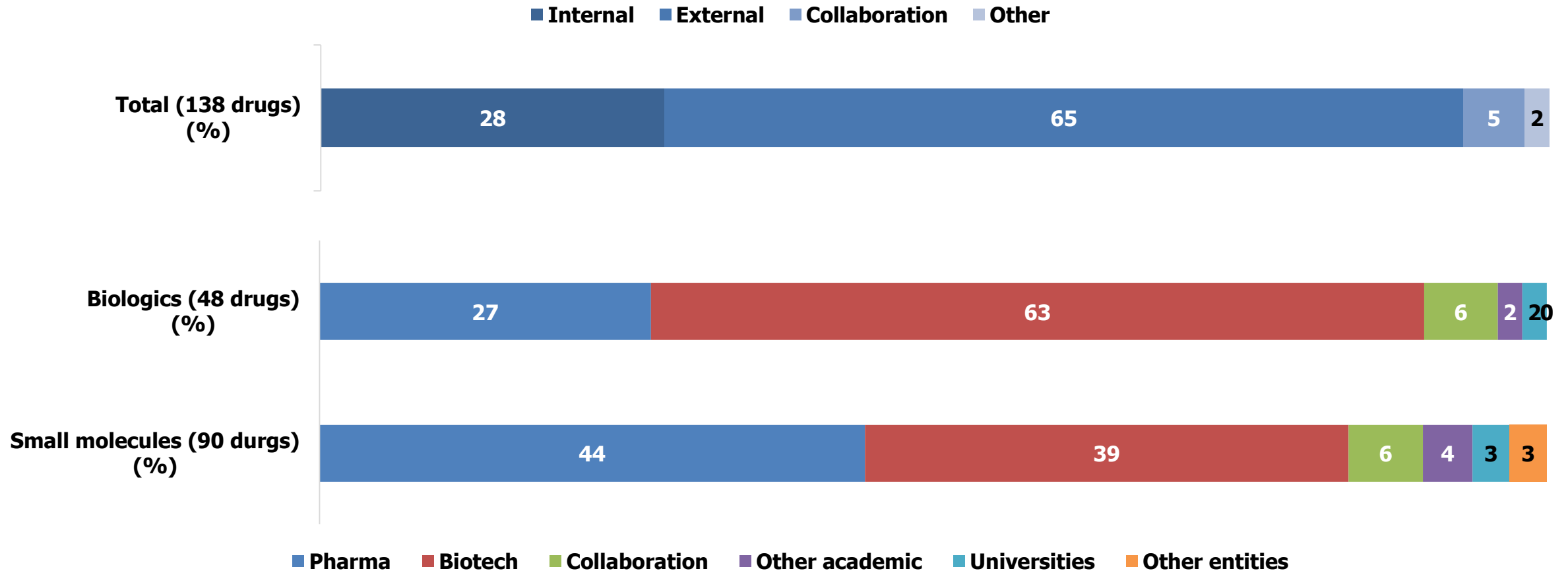
- 海外バイオテックの開発は米国優先
- ほとんどは日本不参加



ドラッグロスはここから生まれている？

FDA承認薬の起源

- Origins of FDA-approved new drugs filed by the top 20 biopharma companies between 2015-2021





EBPへアプローチしてみたい……

- どのEBPにアプローチするのか？
 - すべてのEBPへのアプローチは無理、しかも、不要
 - ポイントは……
 - 魅力ある薬剤（を持っている）
 - 会社としての体力がありそう（判断が難しい）
- どうやってアプローチするのか？
- **Web面会？／Face to face？**
- もし、日本への開発を行ってくれる場合は？
 - **ICCC（CRO）の紹介が必要になる？**
 - **PMDA相談も提案しなければ……**

EBPアプローチ第1弾



First-in-Human biomarker-driven Phase I TRESR trial of ATR inhibitor RP-3500 in patients with advanced solid tumors harboring synthetic lethal genomic alterations

Timothy A. Yap¹, Elizabeth Lee², David Spigel³, Elisa Fontana⁴, Martin Højgaard⁵, Stephanie Lheureux⁶, Niharika Mettu⁷, Louise Carter⁸, Ruth Plummer⁹, Victoria Rimkunas¹⁰, Ian M. Silverman¹⁰, Adrian J. Fretland¹⁰, Danielle Ulanet¹⁰, Peter Manley¹⁰, Ezra Rosen¹¹

¹University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ³Sarah Cannon Research Institute, Nashville, TN; ⁴Sarah Cannon Research Institute, London, UK; ⁵Copenhagen University Hospital, Herlev, Denmark; ⁶Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada; ⁷Duke University Medical Center, Durham, NC; ⁸The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ⁹Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK; ¹⁰Repare Therapeutics, Cambridge, MA; ¹¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

11

REPAIR
THERAPEUTICS

nature medicine



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02399-0>

Camonsertib in DNA damage response-deficient advanced solid tumors: phase 1 trial results

Received: 14 October 2022

Accepted: 12 May 2023

Published online: 5 June 2023

Check for updates

Timothy A. Yap¹✉, Elisa Fontana², Elizabeth K. Lee³, David R. Spigel⁴, Martin Højgaard⁵, Stephanie Lheureux⁶, Niharika B. Mettu⁷, Benedito A. Carneiro⁸, Louise Carter⁹, Ruth Plummer¹⁰, Gregory M. Cote¹¹, Funda Meric-Bernstam¹, Joseph O'Connell¹², Joseph D. Schonhoft¹², Marisa Wainszelbaum¹², Adrian J. Fretland¹², Peter Manley^{12,15}, Yi Xu¹², Danielle Ulanet¹², Victoria Rimkunas¹², Mike Zinda¹², Maria Koehler¹², Ian M. Silverman¹², Jorge S. Reis-Filho¹³ & Ezra Rosen¹⁴

- 新規ATR阻害剤
 - プロファイルもますます良好な印象
 - 日本での開発も考えてくれないか？
- アプローチは……
 - よ〜くみると筆頭演者（著者）のTim Yap先生は、MDACCの知り合い
 - 連絡取ってみたら……
 - あっさり紹介していただけた
- 2022/04/14
 - Web会議……ASCOで面会を約束
- 2022/06/04
 - ASCOで面会
 - しかし、数日前にRP-3500はロッシュと提携
 - EBPからみると当たり前

(Nature Medicine 29: 1400-1411, 2023)

EBPアプローチ作戦

- 親しい知り合いからEBPリストを提供（ ≥ 500 社）
- 先端医療科のメンバーで分担選別（100社／人）
 - HP確認
 - 開発状況、パイプライン
- アプローチしたいEBPを絞り込み
- アプローチ開始
 - メール送付攻撃（これしか方法がない）
 - HP上に知り合いがいれば、別ラインで連絡
- 面会セッティング
 - 学会会場
 - HQ（オフィス）訪問



面会・訪問したら……

- まずはプレゼン（時間は……約1時間、急いでやらないと……）
 - 日本の医療環境
 - 抗がん剤開発のパフォーマンス（NCC）
 - 1例あたりのコスト（当院はUSの半額以下）
 - 準備のタイムライン（IRB提出～契約まで、1ヶ月弱）
 - ICCCによる開発支援
 - PMDA相談の提案

- 日本での開発意向を質問

- フォローアップ会議の提案
 - これが確約できれば、少し前進

面会・訪問の反応はさまざま

神対応

- 決定権のある人が登場してくる
 - CEO
 - CMO
 - COO実は相手側も本気（？）
- 複数名で面会
 - 多い場合は10名くらい
- 質問項目も多岐にわたる
 - 複数メンバーでの訪問が必要
 - 4人くらいがベスト
 - 少ないと相手になめられる（？）
 - 薬事相談関連が多い
 - PMDA相談
 - オープアン申請
- フォローアップ会議の提案がある

塩対応

- 決定権のある人はまず来ない
- どの担当者か分からないような、1チームのメンバーがとりあえず対応してくれる
- 話の内容も、意味不明
- 何がポイントなのかよく分からない
- 1時間の面会も、なぜか長く感じる

面会・訪問して感じてしたこと

- 日本の薬価制度に関する質問・苦言はありませんでした（今のところ）
 - 薬価制度は、もっと大きな製薬企業側の案件か？
- 日本の開発環境が十分に知られていない
 - 医療環境（保健医療制度も）
 - 値段，申請プロセス
 - PMDA相談
 - オーフアン申請
 - ICCCによる開発支援
- 米国優先は当たり前
 - 他の優先国は？……欧州、イスラエル（英語圏？）
 - アジアは？……韓国、台湾……なぜ？
 - 以前、お願いした治験で、症例登録を貢献してくれた（と回答あり）
 - 国、施設と同様に、**PI（研究者）を評価している**??

もっと日本を知ってもらえば、少しは開発・導入が増えてくるかもしれません

これまでのEBP訪問を振り返って（1）

- 日本での開発に動いてくれたEBPがありました
 - 治験準備中 1剤
 - PMDA対面助言（実施済） 2剤
 - PMDA対面助言（実施前） 1剤
 - 日本での開発相談 2剤
- 思ったよりも多い？
 - もともとアプローチする薬剤、EBPを絞り込んでいるため？
 - 正直、魅力のないpipelineを持っているEBPもたくさんある
 - このままのペースで行けるとは限らない

これまでのEBP訪問を振り返って（2）

- 何をプレゼンすれば良いのか？
 - 実は……最初は試行錯誤
 - 海外EBPの方にアドバイスを受けました
 - 施設のパフォーマンスの中で、ビジネス面の説明が非常に重要
 - タイムライン、コスト、オーファン申請、など
- PMDA対面助言にも同行してみました
 - PMDA側の対応は、非常に好意的
 - 通訳を依頼者側が用意するのは……（私の勘違い？）
 - 照会事項に対するCRO側の対応（回答方法）には工夫の余地あり



医療現場におけるあらたな課題



医療現場におけるあらたな課題

- EBPへアプローチしたら……予想外に日本での開発が始まってしまった！
 - 日本は無視されていると思っていたので……驚き
 - でも、薬剤をかなり絞り込んでアプローチしているので、EBPの全貌を見ているわけではない
- このままのペースで日本での開発（治験）が進んでしまうと……
- 日本の治験実施体制が心配です……



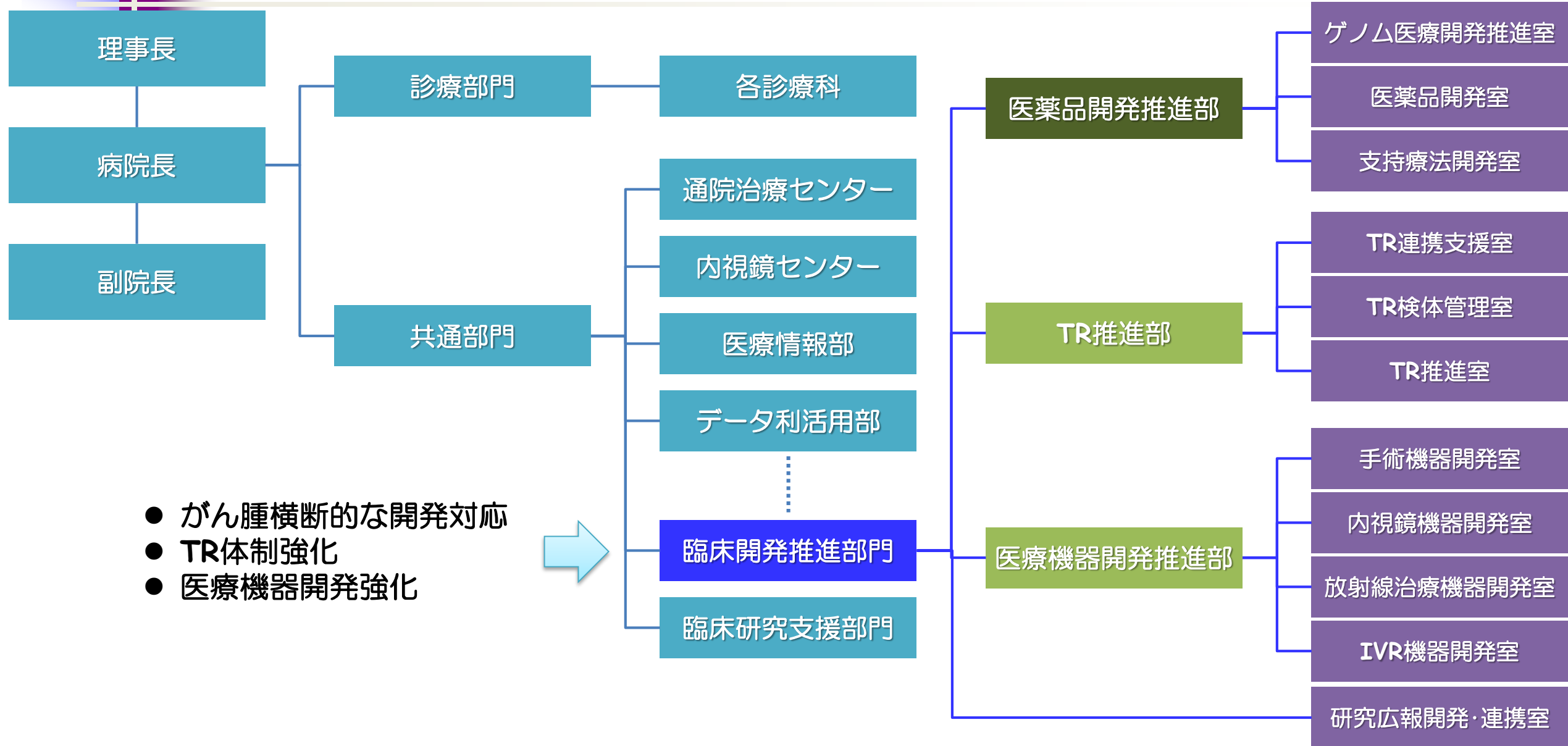
日本の治験実施環境の課題（あくまで私見）

- 治験を受託できる施設が少ない
 - 症例登録に貢献できない
 - 競合試験の存在
 - リソース不足（CRC）

- がん腫横断的な開発に対応できない
 - これまでの臓器別開発体制では対応不可

- PMDA相談時におけるミスコミュニケーション
 - ICCC（CRO）さん、頑張れ！！

国立がん研究センター中央病院 臨床開発推進部門の設置（2023年4月～）



爆弾発言（1）：あらたな治験活性化計画？

- これまでの治験活性化計画
 - 2003年：全国治験活性化3カ年計画（文部科学省・厚生労働省）
 - 2007年：新たな治験活性化5カ年計画（文部科学省・厚生労働省）
 - 2012年：臨床研究・治験活性化5カ年計画（文部科学省・厚生労働省）



- また、新しい治験活性化計画を打ち立てては？
 - あらたな治験実施体制の枠組み作り
 - ドラッグ・ロス対応

爆弾発言（2）：ドラッグ・ロスの正確な理解を

- 最近、ドラッグ・ロスに関する話題が氾濫
 - いいことなのかもしれないが……
 - 勘違いの記事も見受けられる（私見）
- よく考えてみると、日本のがん薬物療法の治療成績は、世界トップレベル
 - ドラッグ・ロスが医療現場であまり議論されないことと関連？
- 海外承認、国内未承認のすべての抗がん剤が必要とまでは思えない
 - EBPで開発されている薬剤（**pipeline**）の中には、しょぼい薬剤もかなりある……
 - 承認済みの薬剤は、すでに古い薬剤
 - 本当に注目すべきは、開発中の次世代薬のはず
- これからは、ドラッグ・ロスの詳細・先行きを見極めた対応が求められる



おわりに

- 2023年からドラッグ・ロス克服をめざして、ささやかな取り組みを開始してみました
- ささやかな経験を経て、新たな課題も認識しつつあります
 - 医療機関の認識作り
 - 治験実施体制整備
 - ドラッグ・ロスの正確な理解 など、課題はたくさん
- メディアに氾濫する好き放題の意見に振り回されることなく、正確な状況把握と、柔軟な対応を進めたいと思います



おわり

ありがとうございました

山本 昇 (nbryamam@ncc.go.jp)