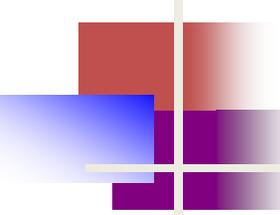


# ドラッグロスに対するアカデミアの認識・課題 (医療機関から見た課題)

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

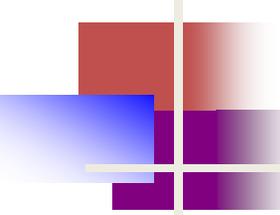




# はじめに：ドラッグロス……

---

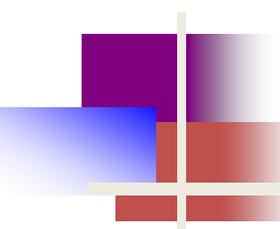
- ドラッグロスですが……
  - 全貌を把握しているとは言えません
  - 一部の側面を認識しているにすぎません
  
- 今日は……
  - 新規薬剤の開発に携わっている立場
  - 医療機関からの視点などから、ドラッグロスの認識・課題についてお話申し上げます



# 今日のお話

---

- 医療機関におけるドラッグロスの認識
- EBP訪問の試み
- EBP訪問の成果, 見えてきたこと
- 医療機関の課題



# 医療機関におけるドラッグロスの認識

医療機関というよりも……  
私個人の認識として

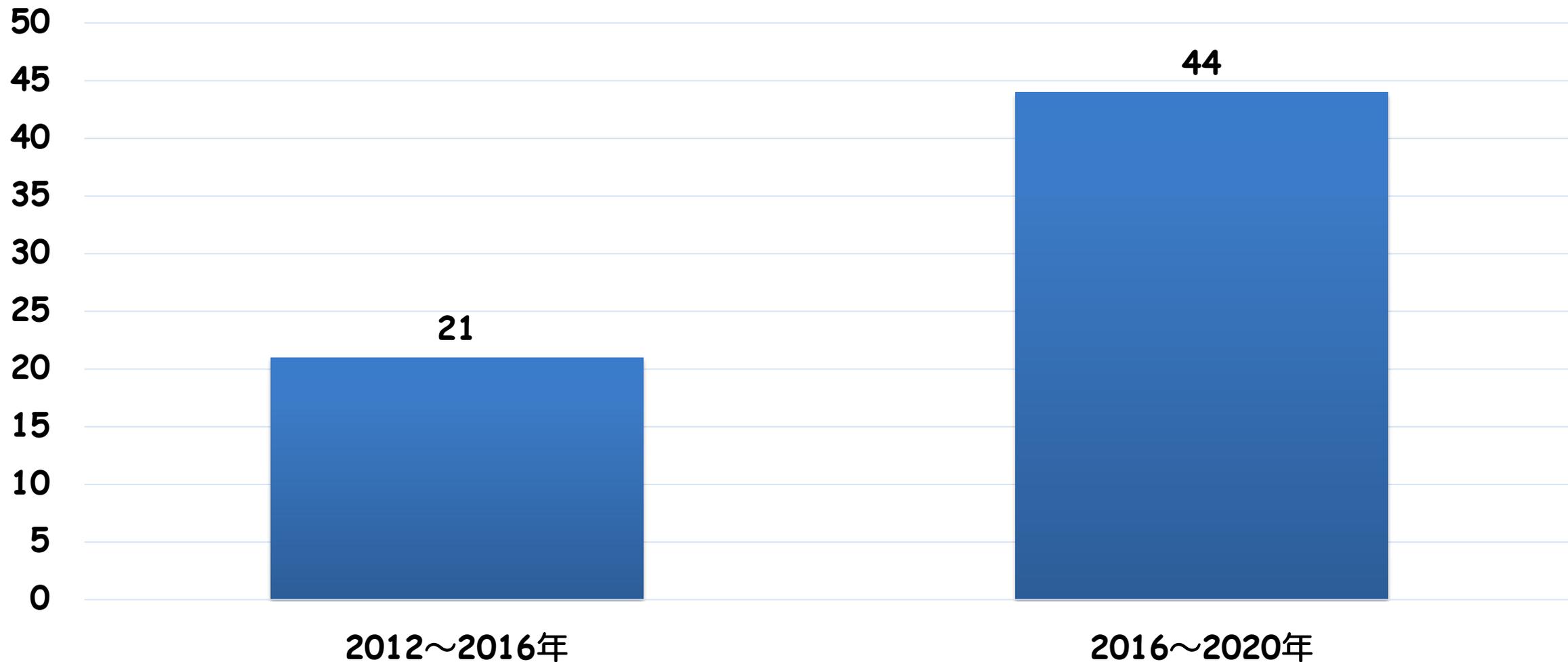
# ドラッグラグ と ドラッグロス の違い（私見）

- おそらく……明確な定義はないはず
- **ドラッグラグ：日本に遅れて薬が入ってくる**
  - 新規薬剤における日本と欧米の承認の時間差
  - 欧米で承認・販売されるが、日本では承認・販売されていない状態
  - タイミングは遅れるが、しばらくすると……承認⇒販売されていた
- **ドラッグロス：日本に薬が入ってこない**
  - そもそも、日本で開発が行われない……日本に薬が入ってこない
  - 外資系企業……米国優先。日本を考慮してくれる会社も一定数あるが、多くはない。
  - 内資系企業……内資だからと言って安心できない。海外で臨床開発を開始、日本を無視している会社も存在する
  - 海外バイオテック……日本のことはほとんど気にしていない

**「ラグは待っていれば来る。ロスは待っていても来ない」**

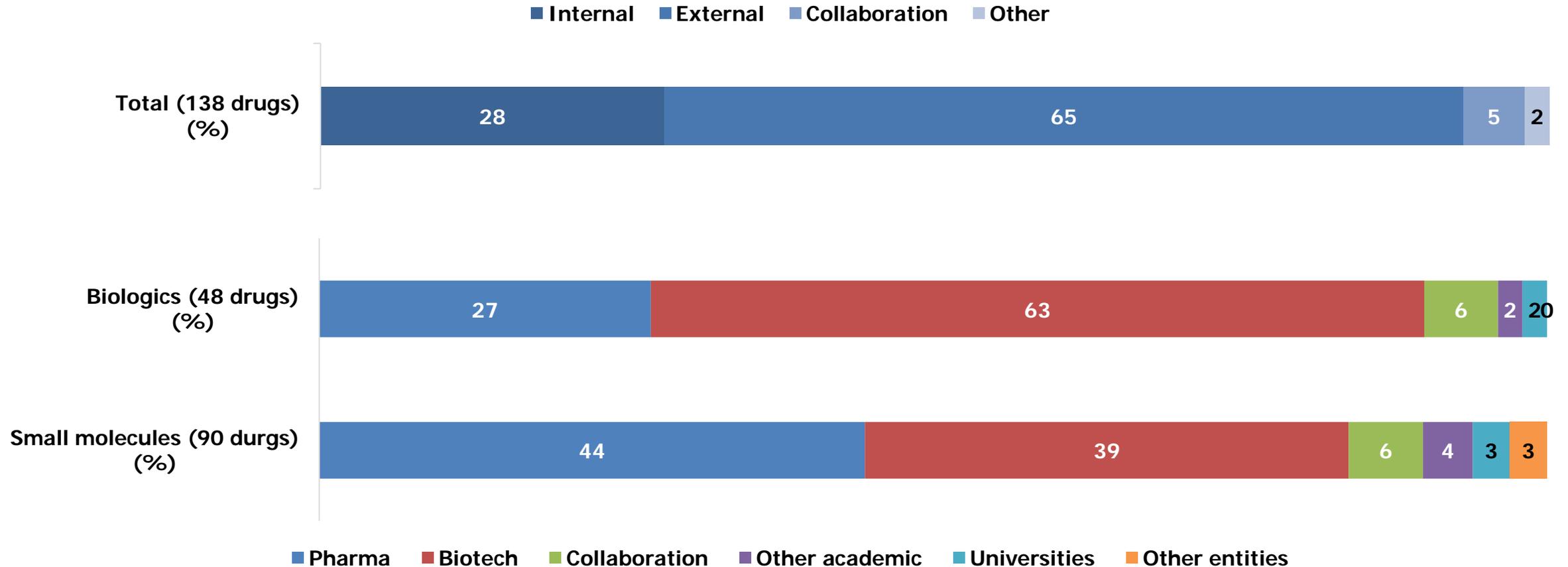
# 本邦未承認薬の推移（抗がん剤）

本邦未承認薬の推移（抗がん剤）



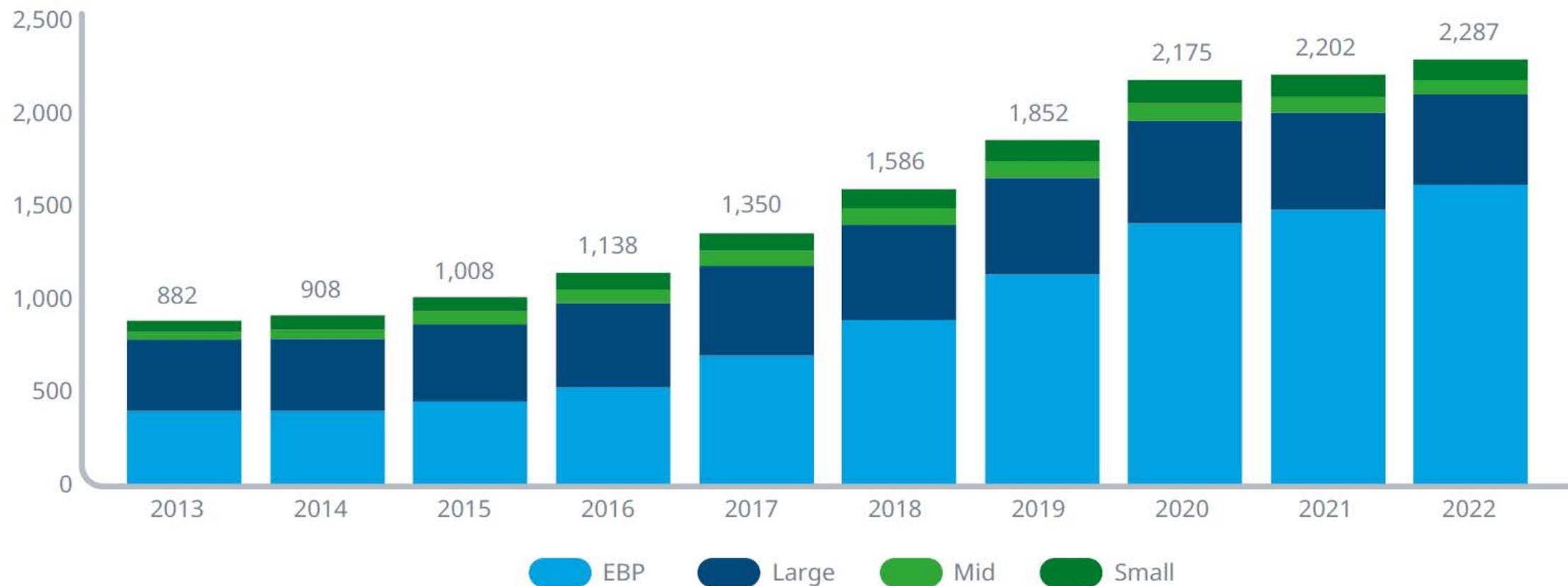
# FDA承認薬の起源

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



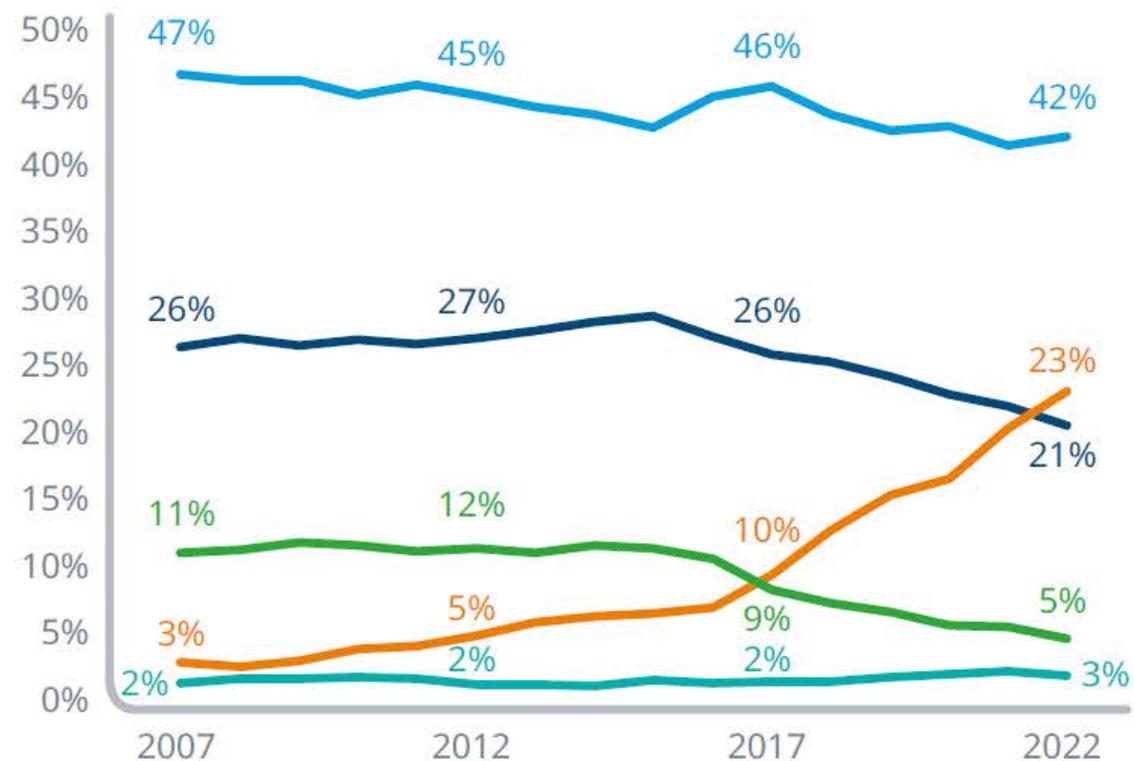
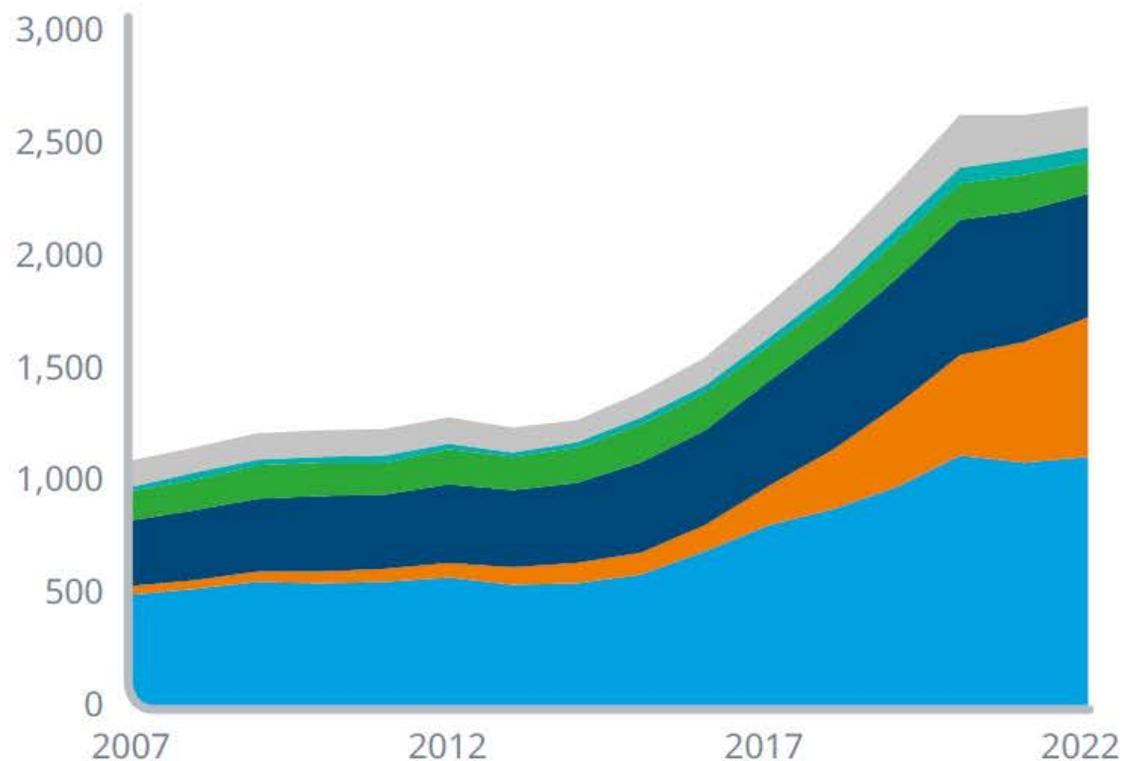
# EBPによる新規抗悪性腫瘍薬開発

- 2013～2022年にphase I を開始した抗悪性腫瘍薬パイプライン



# 中国の台頭

- 2007~2022年にphase I を開始した会社のHQ



U.S. China Europe Japan South Korea All others

# バイオテック発の薬剤がドラッグロスに関係？

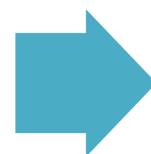
- 2016～2020年：抗がん剤
  - FDA承認：60品目
  - 国内未承認：41品目

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

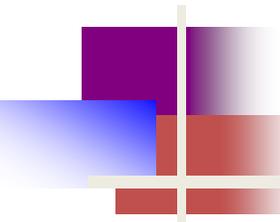
- 海外バイオテックの開発は米国優先
- ほとんどは日本不参加



ドラッグロスはここから生まれている？

# 医師はどこからドラッグロスを認知するのか？（私見）

- 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）
- CGP検査におけるエキスパートパネル（本来、ここがポイントになってほしい）
  
- 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のでは？？
  - 興味を持ってても仕方が無い
  - 患者さんは、がんセンターなどに紹介すればよい
  
- **医療機関としてできるドラッグロス対策は限られている？**



# EBP訪問の試み

# 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……

# バイオテック発の薬剤がドラッグロスに関係？

## 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

バイオテック訪問？  
(日本での開発提案)

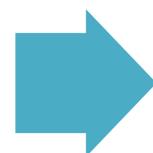
バイオテック 3

製薬企業 16

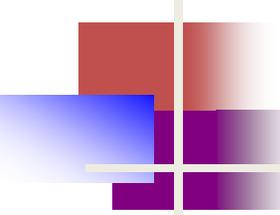
バイオテック 22

製薬企業 19

- 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？



# 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. Yap<sup>1</sup>, Elizabeth Lee<sup>2</sup>, David Spigel<sup>3</sup>, Elisa Fontana<sup>4</sup>, Martin Højgaard<sup>5</sup>, Stephanie Lheureux<sup>6</sup>, Niharika Mettu<sup>7</sup>, Louise Carter<sup>8</sup>, Ruth Plummer<sup>9</sup>, Victoria Rimkunas<sup>10</sup>, Ian M. Silverman<sup>10</sup>, Adrian J. Fretland<sup>10</sup>, Danielle Ulanet<sup>10</sup>, Peter Manley<sup>10</sup>, Ezra Rosen<sup>11</sup>

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

11

REPARE  
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

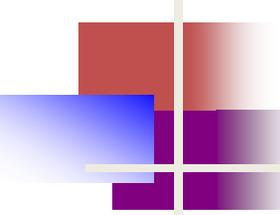
Timothy A. Yap<sup>1</sup>✉, Elisa Fontana<sup>2</sup>, Elizabeth K. Lee<sup>3</sup>, David R. Spigel<sup>4</sup>, Martin Højgaard<sup>5</sup>, Stephanie Lheureux<sup>6</sup>, Niharika B. Mettu<sup>7</sup>, Benedito A. Carneiro<sup>8</sup>, Louise Carter<sup>9</sup>, Ruth Plummer<sup>10</sup>, Gregory M. Cote<sup>11</sup>, Funda Meric-Bernstam<sup>1</sup>, Joseph O'Connell<sup>12</sup>, Joseph D. Schonhoft<sup>12</sup>, Marisa Wainszelbaum<sup>12</sup>, Adrian J. Fretland<sup>10</sup>, Peter Manley<sup>12,15</sup>, Yi Xu<sup>12</sup>, Danielle Ulanet<sup>12</sup>, Victoria Rimkunas<sup>12</sup>, Mike Zinda<sup>12</sup>, Maria Koehler<sup>12</sup>, Ian M. Silverman<sup>12</sup>, Jorge S. Reis-Filho<sup>13</sup> & Ezra Rosen<sup>14</sup>

- 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

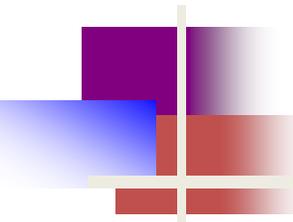
- 親しい知り合いからEBPリストを提供（ $\geq 500$ 社）……1回の渡米で検索する目安
- 先端医療科のメンバーで分担選別（100社／人）
  - HP確認
  - 開発状況、パイプライン
- アプローチしたいEBPを絞り込み
- アプローチ開始
  - メール送付（これしか方法がない）
  - HP上に知り合いがいれば、別ラインで連絡
- 面会セッティング
  - 学会会場
  - HQ（オフィス）訪問



# 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
  - オーフアン申請
- 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



# EBP訪問の成果, 見えてきたこと

---

# これまでのEBP訪問を振り返って（1）

- 何をプレゼンすれば良いのか？
  - 最初は……試行錯誤
  - EBPのCEO, CMOから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
- 厳しいコメントもありました
  - 日本の対象患者がイメージできない！……情報発信の重要性を再認識
    - 「がんの統計（がん研究振興財団）」は、使えないとダメ出し！
  - ICCCのサポートで治験・申請までは行けるとして、その後は？
    - 具体的な提案ができないところが辛い
- 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？

# これまでのEBP訪問を振り返って (2)

(2024/02/10現在)

- 日本での開発に動いてくれたEBPがありました
  - 国内治験開始 1剤
  - 治験準備中 (PMDA対面助言完了) 2剤
  - 日本での開発決定 2剤
  - 準備するも取り下げ
    - PMDA対面助言準備後、取り下げ 1剤 (直前で「日本での開発を断念」と通告)
    - 日本での開発決定後、取り下げ 1剤 (先行する海外試験の結果が悪かった)
- PMDA対面助言にも同行してみました
  - PMDA側の対応は、非常にフレンドリーでした
  - できれば英語対応してほしい……イメージアップ！！
  - 照会事項に対するCRO側の対応 (回答方法) は、まだまだ改善の余地あり

# EBP訪問で見えてきたこと (1)

- 最初の名刺交換は、意外にも重要！
  - 相手はだれか？
  - 肩書はきわめて重要！
    - Aランク：CEO、COO、CMOなど
    - Bランク：交渉したい薬剤のproject leader (&複数名)
    - Cランク：特に決定権もなく、何となく暇そうなスタッフ
- Aランクの大半はMD
  - 昔からの知り合いの先生にもばったり再会
  - 議論の際、ビジネス、サイエンス両方の知識が求められる
    - しっかり予習が必要

# 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（Aランク）
  - CEO
  - CMO
  - COO } 実は相手側も本気（？）
- 相手側も複数名で面会
  - 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
- その場で、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（Cランク）
- どの担当者か分からないような、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
- 提供された弁当BOXも激マズ

# EBP訪問で見えてきたこと (2)

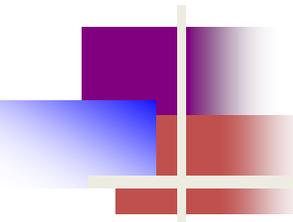
## ■ 日本の医療・開発環境が十分に知られていない

- 医療環境（患者数などが分からない）
- 保健医療制度
- 申請プロセス・オーファン申請・PMDA相談
- 開発（治験）費用
- ICCCによる開発支援

もっと日本を知ってもらえば、開発・導入が増えてくるかもしれません

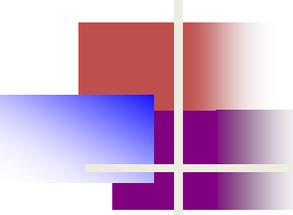
## ■ 施設よりも研究者

- 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??



# 医療機関の課題

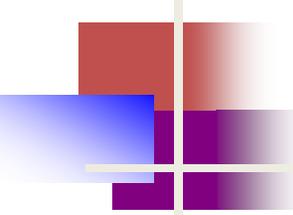
---



# ドラッグロスにおける疑問

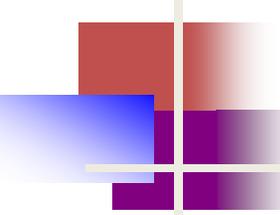
---

- 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……
- 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
  - 魅力のな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、開発中の次世代薬なのでは？



# ドラッグロス克服に向けた医療機関の課題

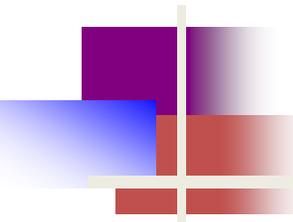
- 短期的戦略
  - 数のみならず、中身の議論を急ぐ必要あり
    - どの薬剤が必要なのか？
- 中期的戦略
  - 日本を開発対象国に含めてもらえるようなアプローチが必要
- 日本の治験実施体制の底上げ
  - 国際共同治験に対応できる施設の増加
  - 迅速なサイトオープン
  - 十分な症例登録
  - リソース不足（CRC）の解消
  - がん腫横断的な開発体制の構築



# おわりに

---

- 2022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
- ささやかな取り組みを経て、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
- 正確な状況把握と、医療機関として可能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