

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

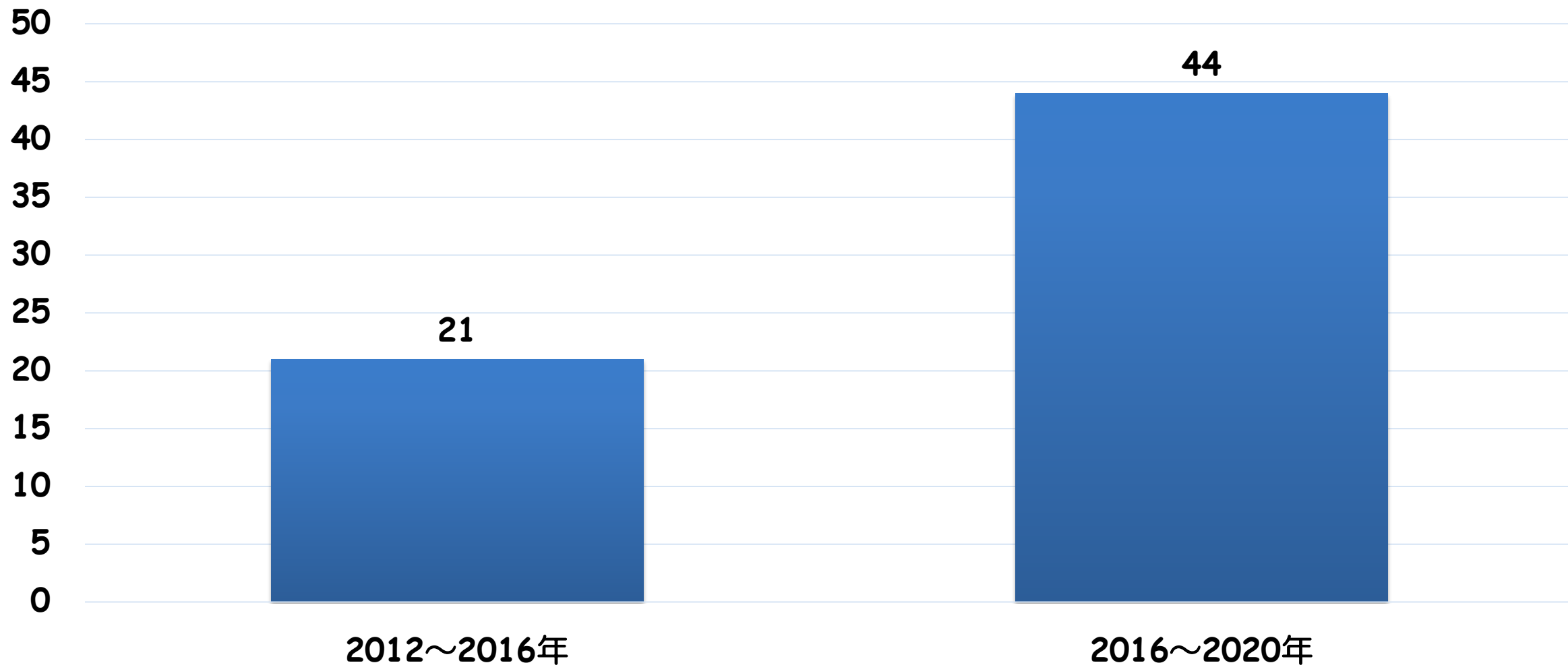
ドラッグラグ と ドラッグロス の違い（私見）

- 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」

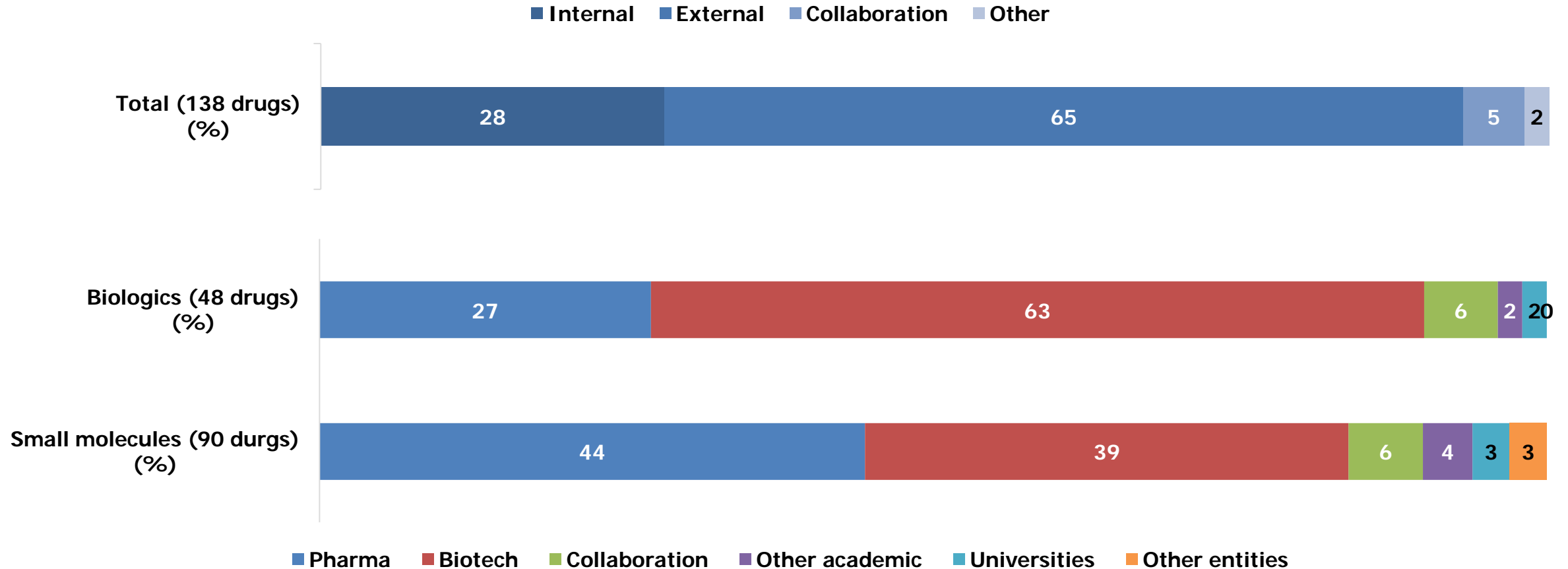
本邦未承認薬の推移（抗がん剤）

本邦未承認薬の推移（抗がん剤）



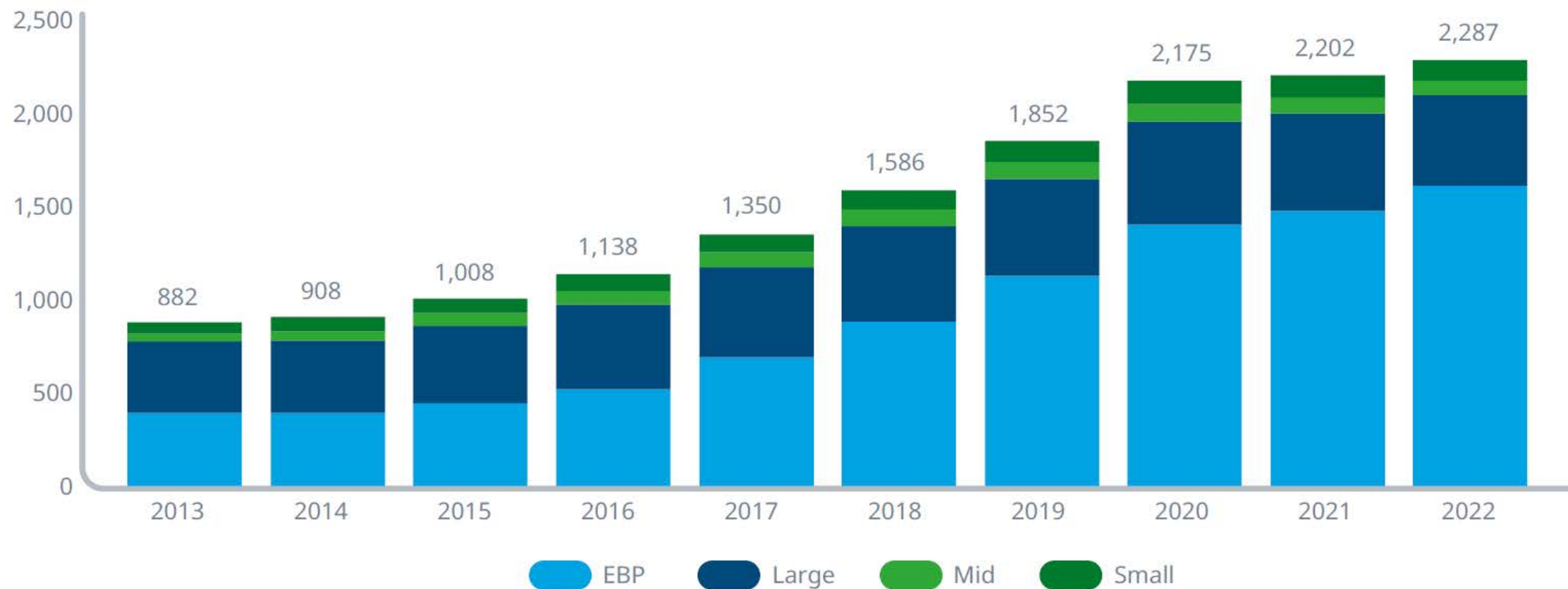
FDA承認薬の起源

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



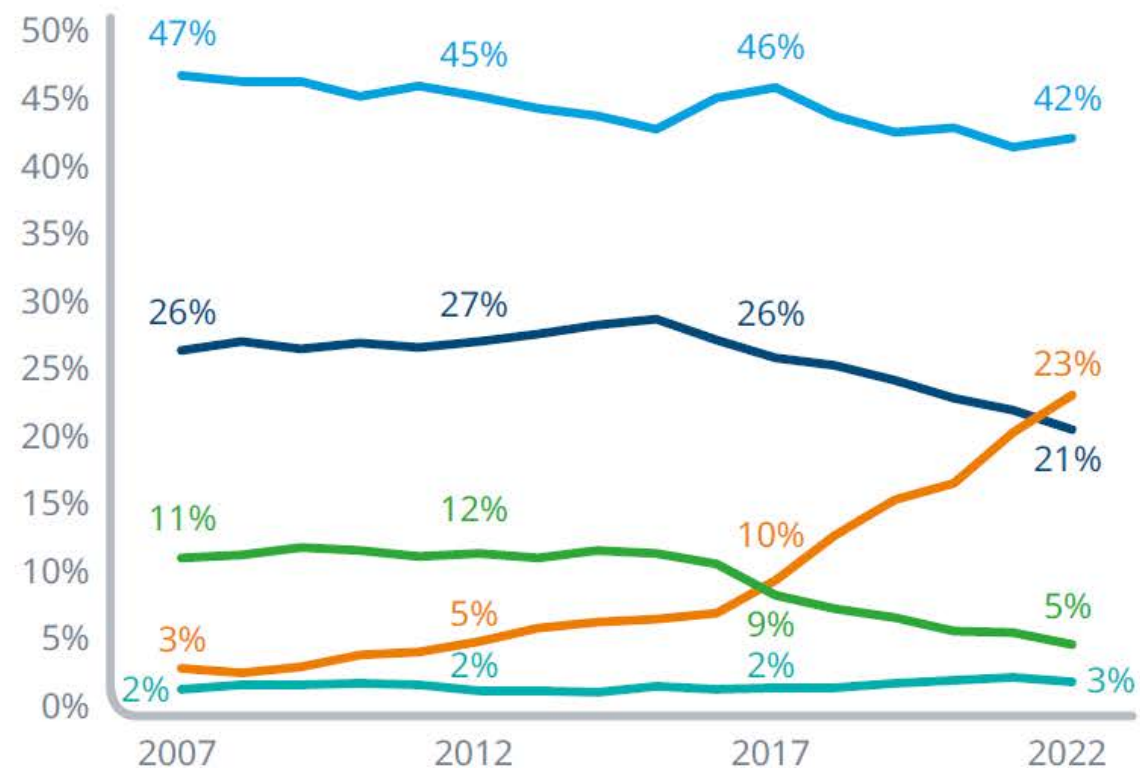
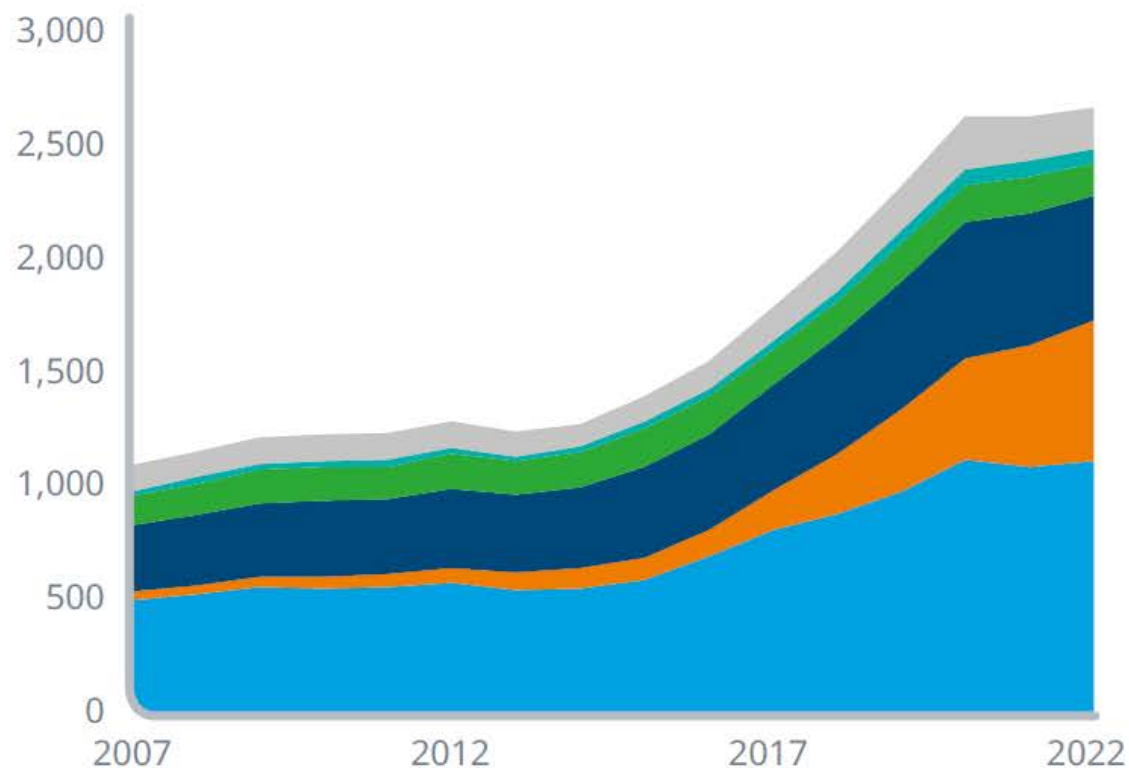
EBPによる新規抗悪性腫瘍薬開発

- 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

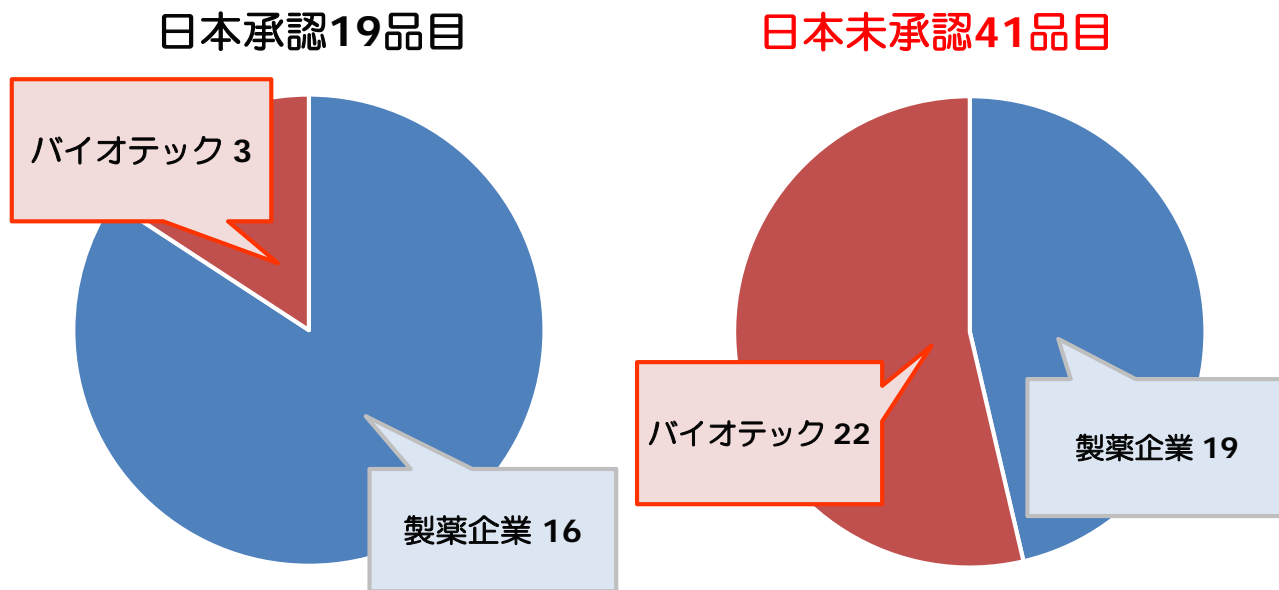


U.S. China Europe Japan South Korea All others

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

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

バイオテック発

早期試験不参加

日本不参加

後期試験不参加

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

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. 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）……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