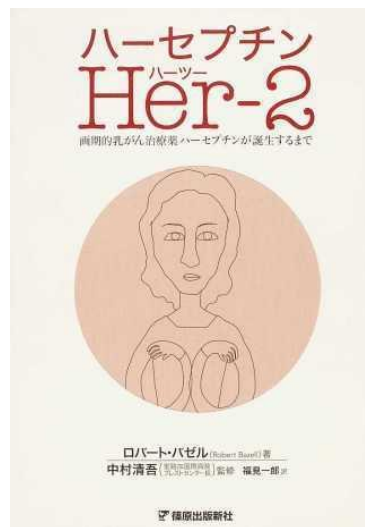


● Dr. 井上林太郎の書籍紹介

ハーセプチン Her-2 (ハーツー)
画期的乳がん治療薬ハーセプチンが誕生するまで
ロバート・バゼル著
中村清吾 (監修) 福見一郎 (訳)
篠原出版新社 2008年10月初版



はじめに

ニュースレター第63号で本書の前半部分、新薬の発見から、第I第II相臨床試験、そして、人道的使用の実現までを紹介した。今回は、第III相臨床試験について紹介する。

第III相試験を行う段階になり、初めに行ったことは、Her-2抗体のネーミングである。これも企業にとって重要なことで、名前しだいで医師や患者を惹きつける力が変わり、売り上げにも大きな差が生じるからだ。ハーヒボン、ターセプチンなど挙げたが、薬のネーミングを専門としている会社とも相談し、ハーセプチンとなった。よって、今回は、ハーセプチンと呼ぶ。

本書の後半の内容・感想

1998年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)は、ロサンゼルスで開催された。最終日の5月17日日曜日の午後、大ホールには、1万8千人が集まった。ハーセプチンを発見し、基礎実験から臨床試験まで約13年携わってきたデニス・スレイモン医師の講演を聴くためである。

最初のスライドは、余り評価されなかった1987年の「サイエンス」誌に発表した基礎実験のデータである。そして、後半になりやっと、多くの臨床医が首を長くして待っていた、ハーセプチンの第III相臨床試験(試験名 No. 648)について語り始めた。

他臓器に転移が認められて乳がん患者450名を対象としたプラセボ対照二重盲検試験である。従来の化学療法のみ群と、化学療法とハーセプチンを併用した群とを比較した試験である。

主要評価項目は二つ。一つは、「進行までの期間」、つまり、治療開始後がんがふたたび成長しはじめるまでの期間である。化学療法にハーセプチンを併用することで、この期間はそれまでの平均4.6ヵ月から7.6ヵ月へと65%長くなった。

もう一つは、腫瘍の縮小の程度。腫瘍の大きさがハーセプチン併用療法を受けた女性の49%において、腫瘍サイズが半分以下となった。化学療法剤のみ群では32%に過ぎなかった。既存薬の中で最も強力な乳がん



ん治療薬はタキソールである。タキソール単剤で腫瘍が縮小した患者の割合は 16%に過ぎなかったが、ハーセプチンと併用するとほぼ3倍の40%となった。この結果が、がん治療新時代への扉を開けたのである。

多くの人たちへの感謝が、講演の結びであった。最も強調したのは、普通とは異なるこの複雑な臨床試験に参加してくれた何百人という乳がん患者たちに対するものであった。

ただし、第Ⅲ相試験も決して容易ではなかった。この点も本書で学んだので紹介したい。

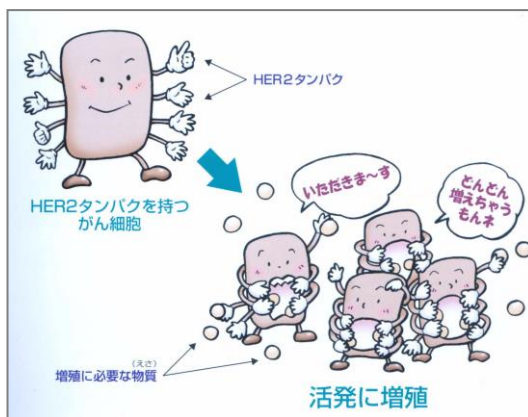
医薬品の世界では、第Ⅲ相試験が最も大きな困難を伴う。最低でも1億ドルはかかる。ハーセプチンの開発、第Ⅰ相、Ⅱ相試験は、ベンチャー企業であるジェネンテック社が行った。ジェネンテック社のような小さな会社にとって、第Ⅲ相試験に失敗すると、自社が消滅する可能性も孕んでいる。さらにその時、巨大製薬企業ロシュ社が、ジェネンテック社の株式の60%を保有していた。このことも、複雑な状況を作り出していた。

前回紹介したように、第Ⅰ相、Ⅱ相試験でスレイモンらは、抗がん剤シスプラチンとの併用、またはハーセプチン単独で行って良好な結果を示した。

当時、転移乳がんの代表的な化学療法はAC療法(アドリアマイシン+シクロフォスファミド)であった。この方法で完治とはいかないが、ある一定の効果があつた。よって、この試験に参加する患者がAC療法の恩恵を受けられなくすることは、倫理的に許させないと多くの医師は考えた。このことも壁となった。第Ⅲ相試験でも、シスプラチンとハーセプチンの組み合わせで行いたいというスレイモンの熱い思いを援助する者はいなかった。

1995年1月、経営陣は、450名の登録を目標にして、AC療法±ハーセプチンをプロトコルとするプラセボ対照二重盲検試験(試験名No. 648)を行うことに決めた。さらに、3年間で結果を出すことに決めた。本来ならばここで、AC療法とハーセプチンを用いた第Ⅱ相試験を行うべきだが、ロシュ社に買収されそうになっていたため、試験を急いだ。これは後に裏目となるのだが。米国を中心に、世界156カ所の病院を拠点病院にした。

1995年6月、1人の患者が参加した。ただし、10月末までの参加者は14名にすぎなかった。この頃新しい抗がん剤、タキソールが開発され、乳がんの領域でも治験が始まっていた。登録患者数を増やすために、同年11月すぐにジェネンテック社は修正を加えた。アドリアマイシンの代替薬としてタキソールを使用することを認めた。それでも、患者の参加は滞ったままであった。

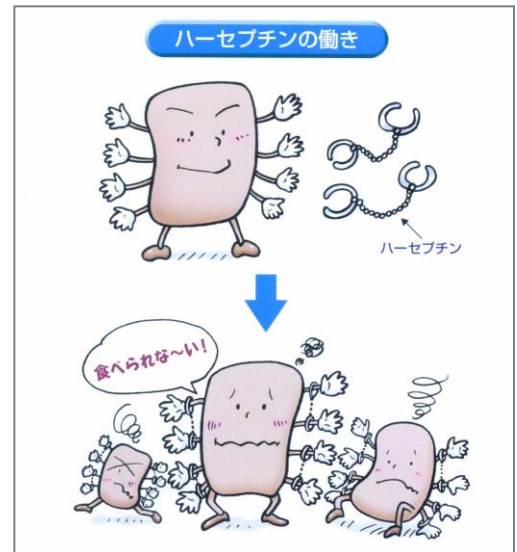


これには次のような理由があつた。アカデミックな専門医は、第Ⅱ相とⅢ相との間に継続性のないことに疑問を感じていたからだ。また、これまで抗体を用いた治療が試みられていたが、成功したことがなかったため、多くの医師はハーセプチンに興味を示していなかったことも影響した。さらに、クリニックの医師らは拠点病院へ患者を紹介することで、収入が減ることも恐れた。

前回紹介したように、乳がん患者会 BCA の執拗な要求により、ジェネンテック社はハーセプチンの人道的使用を認めた。この時同社は、数万人の会員からなり全米で最も影響力をもつ患者団体と言われている、全米乳がん連合 (NBCC) の会長、フランセス・ビスコとの面識を得た。フランセス・ビスコは法律家、消費者運動家、乳がんからの生還者である。彼女の思いは、多数の患者が参加する臨床試験を行い、よりよい治療法を見つけることであった。

ジェネンテック社はフランセス・ビスコにお願いして、試験に関するパンフレットを NBCC の会員に送ってもらった。この作戦は功を奏した。主治医から聞いたのではなく、患者同士で情報を交換して、患者が主治医に試験への参加を申し込んだのである。

患者数はうなぎ上りに増えた。ついに 1997 年 3 月 18 日、登録患者数が 450 名に達した。そして、結果発表は、冒頭で述べたように、1998 年の ASCO に間に合ったのである。予定通り開始から 3 年目であった。



このように、今ではなくてはならない薬の一つ、ハーセプチンは、患者さんの手から、乳がん患者会から生まれたのである。フランセス・ビスコの橋渡しがなく、製薬会社と医師の軋轢が続いていたら、生まれなかったかもしれないのである。

私も、この複雑な臨床試験に参加してくれた何百人という乳がん患者さんに感謝するとともに、医師としてだけでなく、患者様の立場にも立ち、考え行動しなければならないと再確認した。是非多くの人に読んでいただきたい。

理事 井上林太郎