

● Dr. 井上林太郎の書籍紹介

Her-2

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

今、データを改竄としたとして、降圧剤、ディオバンの臨床試験が問題となっている。また、アルツハイマー病研究の国家プロジェクト「J-ADNI」のデータも改竄されていたと報道されている。ディオバンの場合は、製造販売後臨床試験(第IV相臨床試験)と呼ばれる、既に販売されている薬の、これまで不明であった新たな効果、あるいは副作用を調査するものである。私も第IV相試験に参加したことがあるが、それはここだけの話、杜撰なものであった。ただし、根本的な原因は、日本は欧米に比べ、医療従事者、研究者を初めとし、国家、製薬会社、そして一般市民も、臨床試験の理解が低いためだと思う。私もじっくり勉強したことがなかったので、今回、本書を選んだ。

ご承知のように、新薬は臨床試験を経て生まれる。試験のデザインはケースバイケースであるが、まず、乳がん分子標的薬ハーセプチンに用いた方法を例にして概略を示したい。最初に、候補となっている物質を、動物に投与し、毒性、安全性、効果を調べる(非臨床試験)。次に、この結果をふまえ、ごく少数の末期がん患者に投与して、安全に投与できる量、投与法を検討する(第I相)。次に、その薬剤が効くと予想されるがん罹患している比較的少数の末期患者に投与して、安全性、効果等を調べる(第II相)。ただし、第I相、第II相では、末期患者が対象となっているので、治療効果が現れない場合が圧倒的に多い。第III相では、数百人を対象に行われる。多くの場合、二重盲検試験である。再発した患者を2群に分け、一方は、標準療法に新薬を加える。もう一方には、標準療法にプラセボ(偽薬)を加え比較する。そして、新薬群の方に効果があれば、新薬として承認される。ただし、使える条件は、再発・転移している場合のみとなる。よってさらに、製薬会社は、再発・転移していない患者を対象に第III相試験を行う。そして効果が認められれば、その薬の対象は初発にまで広がる。言いにくいですが、収益に結びつくので、製薬会社はこれを目標にする。

ところで、もしあなたががんに罹り、臨床試験中の薬が効くかもしれないことがわかりました。しかし、臨床試験に参加する資格がないため使えません。主治医からは、「あと半年の命でしょう」と言われています。あきらめることができますか。その薬を使えるようにするのが、「人道的使用(コンパッションエートユース; Compassionate use)」と言う制度です。日本ではこの制度、2015年度から施行する予定のようですが、それまでにこのようなことがおきたらどうしますか。

今回は、紙面の都合上、新薬の発見から、第II相臨床試験、そして、人道的使用の実現までとした。

著者の紹介; ロバート・バゼル

アメリカ3大テレビネットワークの1つ、NBCニュースのチーフ科学レポーター。「ナイトリーニュース」、「トゥデイ」、「データラインNBC」で放映された彼のレポートは放送関係の主だった賞をすべて獲得。「ニューヨークタイムス」等にも寄稿。現在、ニューヨークに在住。

## 本書の前半の内容

コココーラの運搬トラック運転手の息子、デニス・スレイモン医師は、レジデント終了後、1979年カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)の腫瘍学科に職を得た。細胞生物学で学位を取得したこともあり、常に臨床より実験の方を優先した。ただし目標は、優れたがん治療法を確立して、教科書に自分の名前を残すこと。他の医師からは異様に見られたが、肝臓、胃、大腸、乳房等、あらゆる臓器のがんを冷凍保存した。

当時、若手バイオテクノロジストが念頭においていたことは、巨大製薬メーカーとは異なり、最先端の基礎研究を自分達で行い、その研究成果をすばやく新薬に結びつけることだった。それを実現するために、いわゆる“ベンチャー企業”が生まれていた。その一つが、1976年カリフォルニア州南サンフランシスコに設立された“ジェネンテック社”である。1977年、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)の若手研究者、アクセル・ウルリッヒのヘッドハンティングに成功した。最初の研究テーマは、上皮成長因子(EGF)受容体遺伝子に似た遺伝子を検索することで、1984年、Her-2(ハーツー)と名付けられた遺伝子のクローニングにも成功していた。遺伝子のコレクションの数が増えるのに伴い、ウルリッヒはがんに関係するものがその中にないか知りたくなった。

1986年、ウルリッヒがUCLAでセミナーを行った。スレイモンも、彼の遺伝子のコレクションの中に、がんに関与するがないか知りたくなった。2人は決めた。ウルリッヒがスレイモンに遺伝子(DNA)を提供する。そして、スレイモンが自分のがんのコレクションからDNAを抽出し、マッチングするものがないか調べるとい内容である。すぐにスレイモンは、Her-2遺伝子が乳がん、卵巣がんにあることを見つけた。さらに研究を続け、Her-2遺伝子を鋳型にして作られた、Her-2蛋白について調べた。

その蛋白質は、EGF受容体と同様、細胞膜を貫通した受容体で、Her-2遺伝子に変異を起こすと過剰発現することが分かった。正常な乳腺細胞での発現は約5万個であるが、がん細胞では100~150万個発現していた。さらに、過剰発現していたがん患者の予後が悪かったこともわかった。それまでは、予後はリンパ節への転移の数で判定していたので、分子生物学的手法が予後判定に利用できることも画期的な発見であった。1987年権威のある科学雑誌「サイエンス」に結果を発表した。ただし、スレイモンも無名で、UCLAも80年代には二流の研究機関とみなされており、懐疑的に扱われた。

ジェネンテック社の免疫部門に依頼し、マウスを免疫してHer-2蛋白に対するモノクローナル抗体を作らせた(マウスHer-2モノクローナル抗体)。この抗体をペトリ皿のなかで培養したHer-2を過剰発現している乳がん細胞に加えると、細胞の成長と分裂は停止した。正常細胞に添加しても何の影響もなかった。正常組織には害を与えずがん細胞のみ攻撃する、革命的な夢のような発見であった。

マウス抗体はヒトにとっては異物でありアレルギー反応を起こす可能性がある。よって、ヒト化する必要がある。ジェネンテック社の若手研究者ポール・カーターがヒト化に取り組んでいる間、まず、イヌ、サル等に投与し動物では安全であることを確認した。ウルリッヒの後任者マイク・シェパードは、ジェネンテック社の経営陣を説得し、300万ドルを準備させた。1990年スレイモンは、Her-2が過剰発現した高度進行がん患者女性20名(乳がん、卵巣がん各々10名)に投与した。単回投与では、全員副作用はなかった。その中の1人、末期の卵巣がんで3人の息子をもつ31歳の母親ダイアン・ヒントンは、その年のクリスマスまでの命と宣告されていたが、それから3年間生きることができた。

ポール・カーターは優秀で、わずか10ヵ月でヒト化に成功し、動物実験で安全性が確認された。

ジェネンテック社のメディカルディレクター、ジョン・カードは、卵巣がんは進行すると腹腔内にびまん性に転移するので評価が難しいと判断し、乳がんのみに絞ることに決めた。

カードにとって次に下すべき重要な判断は、誰をリーダーにするかであった。スレイモンはすでに患者を自分に紹介してくれる腫瘍専門医のネットワークを南カリフォルニアに築いていて、第I相と第II相臨床試験の患者の多くを集められると思っていた。他方、カードは、乳がんでは無名のスレイモンより、この分野で指導的存在として広く知られている、スローン・ケタリングがんセンターの乳がん部門長、ラリー・ノートン医師の協力を得る方が得策だと判断した。ノートンは最大限投与可能な大量の化学療法薬治療の価値を信じていて、抗体薬には興味がなかった。そこで、カードは、ノートンの上司であるジョン・メンデルスゾーンに働きかけた。ノートンは、メンデルスゾーンの紹介ということで、ようやく臨床試験への参加に同意した。

1982年、アメリカの三大ネットワークの一つ、NBCで番組制作の天才と称されていた弱冠30歳のブランドン・ターチコフのホジキン病が再発し、スレイモンが主治医となった。化学療法を1年間行い、その後

15年間寛解状態が続いた。受診に付き添って来ていたターチコフの妻、リリー・ターチコフはスレイモンの医師としての姿勢に感銘を受けていた。彼は乳がんの研究をしていて、Her-2 遺伝子を発見したこと等も知った。ホロコーストの生存者の娘として、彼のために、がん患者のために、何かをしたいと思うようになった。1989年化粧品会社の一流ブランド、マックスファクター社の顧問会議のメンバーに選ばれた。社長ロナルド・ペレルマンは億万長者で、国際的化粧品会社、レブロン社の買収にも成功していた。リリーは次のような皮肉を言ったりした。ペレルマンがある皮膚クリニックに資金を提供していたことに言及し、「あなたはニキビには何百ドルも出して、乳がんには一銭も出さないのですね」。ペレルマンは、博愛的資金の投資先として乳がん支援がふさわしいと感じ始め、また、スレイモンの研究にも興味を抱いた。1989年から1997年にかけて、レブロン社はUCLAに1,300万ドル以上を提供した。スレイモンはのちに、雑誌のインタビューの中で述べている。「レブロン社の支援により、ハーセプチンの研究は10年早まったと思います。」

レブロン社の資金援助により、スレイモンの研究は邁進していく。乳がんには用いられないが卵巣がんなどに用いられる抗がん剤、シスプラチンが抗体の力を増すという論文を読んだ。スレイモンもすぐに実験を行い、同薬によりHer-2抗体の抗体価が増すことを確かめた。この実験結果をもとに、スレイモンは、この併用が最善であるジェネンテック社に提案した。同社もこのアイディアに賛同し、第I相、第II相臨床試験が始まった。スレイモンがリーダーを務めるUCLAでは抗体とシスプラチンの併用療法、スローン・ケタリング、UCSFでは抗体単独療法が採用された。

スレイモンは、15名を対象にして1992年第I相臨床試験を行った。全員、多臓器に転移した死を避けられない末期乳がん患者である。第I相試験は薬の安全性を確かめるために行われるので、効果が出ることは滅多にない。しかし、今回は違った。腫瘍サイズが50%以上小さくなれば、有効と判断する。3ヵ月の臨床試験終了時、患者の約30%に効果があった。

効果が最も顕著であったのは、乳がんが再発し、肺、頸部リンパ節に転移したHer-2発現強陽性であった48歳の女性、バーバラ・ブラッドフィールドである。3ヵ月で頸部リンパ節転移は完全に消失し、16個あった肺転移は6個になった。さらに、バーバラを含む5名がシスプラチン併用療法をさらに3ヵ月受けた。バーバラのがんはほぼ消失した。シスプラチンの副作用が強かったため、第3クールは行われなかった。彼女のみが生き残り、現在も健在である。

1993年第II相臨床試験が始まった。スローン・ケタリングとUCSFでは、週1回、11週間抗体単独療法が行われた。参加したのは、48名の乳がん末期患者。22名ではがんは進行した。進行し続けると、臨床試験から除外される規則になっていたもので、そうした。14名は、改善も悪化もなかった。11名は、一定の改善が認められた。1名はすべて消失した。それは、49歳のスローン・ケタリングの患者、メアリー・ボネスコであった。副作用がないため、試験終了後も週1回のペースで続けている。因みに、主治医はホセ・バセルガで、彼はノートンから治験を任ざられていて、この抗体薬に関心を抱いていたことも幸いした。

UCSFで行われたシスプラチン併用抗体療法第II相臨床試験の結果も、抗体単独の試験とほぼ同じであった。

時代は前後し、1981年アメリカでAIDS患者の報告がなされ、その後10年で急速に患者が増えた。当時は有効な薬がなく、不治の病であった。時代は、「エイズ活動家」を生んだ。その1つが、1987年に設立された「ACT-UP」(アクトアップ; AIDS Coalition to Unleash Power)である。かれらは、複雑な医療制度を理解した上で、企業、政府等に立ち向かった。そして、製薬会社は試験中の薬物を死に瀕したAIDS患者に提供しなければならない「人道的使用(コンパッションネートユース)」を手に入れた。ACT-UPの主要メンバーであった、サンフランシスコのレズビアン活動家、エレオノール・プレッドは、ほとんどすべての乳がん関係団体の活動が、行動より患者へのサポート、即ち、お互いに慰めあい、恐怖、痛み、悲しみを分かち合うことが中心であることに疑問を抱いていた。そして、1990年、既存の組織に立ち向かっていく乳がん患者「BCA」(乳がんアクション; Breast Cancer Action)を立ち上げた。そしてその後、BCAは、抗体試験の結果を知る。他方、ジェネンテック社は、抗体が不足気味で、また、資金、時間、労力に限りがあることより、BCAがコンパッションネートユースを求めても応じる気はなかった。1991年プレット死亡。その後、彼女の遺志を継いだのが、グレイシア・バフレーベンである。彼女はさらに、ACT-UP内の乳がん治療問題委員会ACT-UP/ゴールドゲートを作った。

産婦人科医であるマーティ・ネルソンと夫で、バイオテクノロジーの会社を経営するボブ・アーウィンは生まれつき温厚で、争い事は避ける性格であった。マーティは、1987年33歳の時乳がんに罹患し、手術と術後化学療法を受けた。その後、BCAに加入したが、活動家の性格にはなじめなかった。1993年再々発。前回の治療から3年しか経っていないため、Her-2陽性ではないかと疑い始めた。まず、遺伝子を検査する必要がある。通院中の病院、自分の加盟している保険会社の許可を受けた後、UCSF、または、ジェネンテック社で検査することになる。どこに問い合わせても、「あちらに問い合わせてください」、「これから審査します」等、埒の明かない返答しかなかった。グレイシアは煽り立てるように論じたが、自分達が医療従事者であったため、同業者との争いは避けた。しかし、温厚であるこの夫妻にも転機が来た。1994年10月中旬、ネルソンの状態は悪化し、酸素療法も必要になった。ボブは悟った。「それはひとりの人間にかかわる問題で、妻の生死にかかわる問題である。人がどう思うかなど関係ない。」ボブも革命家となった。9日後、マイティーの結果が出た。Her-2陽性であった。グレイシア、ACT-UP/ゴールドゲートの仲間と共に、ジェネンテック社に人道的使用を求めたが、11月9日死亡した。40歳であった。

臨床心理士であり、UCSFで非常勤講師もしていたリッキー・ディーストは、1986年乳がんと診断され、1994年再発した。彼女は、マーティと対照的に、がん支援コミュニティで積極的に活動していた。Her-2陽性であるとわかってきたため、第Ⅱ相試験への参加を希望したが、これまで化学療法を受けすぎていると曖昧な理由で断られた。人道的使用を求めたが、彼女も使えないまま、1年後死亡した。

BCAとACT-UP/ゴールドゲートは、この2人のストーリーを巧みにマスコミに提供した。大衆紙「サンフランシスコウィークリー」は「瀕死の乳がん活動家、ジェネンテック社の実験薬提供拒否に激怒」という目出しで取り上げた。マーティ・ネルソンとリッキー・ディーストが同社との闘いに敗れ去ったことが詳しく紹介されていた。かつてはバイオテック産業のパイオニア的役割を果たす企業としてサンフランシスコの寵児であったジェネンテック社は、いまや残酷な企業、その仕打ちにより2人の女性を死に追いやった企業として描かれていた。

社会的問題となり、ジェネンテック社は人道的使用の実施を決めざるを得ない窮地へと追い込まれた。そして、1995年8月、同社は人道的使用プログラムを発表した。

## 本書の前半の感想

前半部の感想を3点述べる。

ディオバンの場合も、ノバルティス社が、有名教授の研究室に多額の寄付を行っていたことが問題となったがはたしてそうなのか。

政府機関からお金を得るには、手続きが煩雑で官僚的で時間と労力を費やし、さらに必ず削減される。税制の違いもあるのであろうが、新薬の開発には、レブロン社のようなスポンサーが必要なのではなかろうか。スレイモンは、「レブロン社の支援により、ハーセプチンの研究は10年早まったと思います」と述べている。この10年早まったことで、どれほど多くのがん患者が恩恵を受けたか。日本でも、民間企業が、製薬会社、特に、ベンチャー企業に資金を提供することが必要なであろう。そして、私たちは、資金提供した会社も高く評価しなければならない。

次に、臨床試験に参加して下さる、下さった患者に対して、常に感謝の意を示さなくてはならない。第Ⅰ相に参加した患者さんは、次のように述べている。「この治療が私個人の助けにはならなくても、自分たちはほかの患者さんたちに貢献している。」スレイモン医師も述べている。「自分の患者がなくなってしまうことはつらいことです。でも、その経験から、次の患者グループに対してうまく治療できる知識を得ることになるのです。」

3番目として、日本の患者さんの多くは、マーティ・ネルソンのように、医師、看護師、病院等と争うことを毛嫌いするのであろう。私もそうだった。主治医の、受け持ち看護師のいうことに従った。私の場合、今、経過良好であるから良いのだが。

患者1人の力には限界がある。日本にも「行動する患者会」が必要なのではなかろうか。そして、より良い医療システムを構築する必要がある。それが、私たち患者の幸福に繋がるのであるから。

皆様にも、本書を通じて、「明日のがん医療」について考えていただきたい。

理事 井上 林太郎