

エルプラット®開発物語

株式会社ヤクルト本社医薬営業部学術課 関根信幸

■はじめに

抗悪性腫瘍剤エルプラット®注射用100mg（以下、エルプラット®）は、シスプラチンなどと同様に白金錯体化合物に属する。本剤を用いた治療法であるFOLFOX法は、大腸がんの標準療法として位置づけられるようになったが、この有効成分であるオキサリプラチンは、実は日本で合成されたものである。にもかかわらず、欧米での開発が先行し、わが国ではようやく2005年に承認された。

■欧州での開発が先行

オキサリプラチンの合成は、名古屋市立大学の喜谷らによって1976年に報告された。しかしながら、初めて承認を与えた国はフランスであり、1996年のことであった。また、この時の適応は大腸がんに対するセカンドライン治療であった。この間、わが国において数社の製薬会社が開発を試みているが、すべて断念している。その後、1997年にヤクルトがわが国での開発・販売権を取得し、開発を開始することになった。当時、エルプラット®は、大腸がんの標準治療薬となっておらず、現在の状況を夢みたような期待感はなかったと思われる。1999年には欧州でFOLFOX法がファーストライン治療として承認されたが、その翌年に米国では、抗悪性腫瘍薬調査会：Oncology Drug Advisory Committee (ODAC) による審査において米国食品医薬品局 (FDA) に対する承認の推薦が得られなかった。このような米国における状況から、FOLFOX法が世界的な標準療法となるとは、誰も確信が持てなかった。しかも、FOLFOX法においてエルプラット®と併用する5-FU/I-LVの静脈内持続点滴法がわが国において承認されていなかった。

このような状況の中、わが国におけるエルプラット®の開発をFOLFOX法にて進めようという結論

を導くのは困難であった。社内では、エルプラット®の開発戦略について多くの議論がなされ、わが国での限られた条件において実施可能な、単独療法および5-FU/I-LVの静脈内急速投与との併用療法の2つの臨床試験を開始することとした。

■米国での承認が与えた衝撃

わが国においてエルプラット®の臨床試験が進行していた2002年、米国において本剤が優先審査により申請からわずか46日で、ついに承認された。米国では2000年に承認が得られなかった後に、自国で第Ⅲ相臨床試験 (EFC4584試験) を開始していたのである。この試験の対象患者は、その当時の標準療法となっていたイリノテカン (CPT-11) + bolus 5-FU/LV療法 (IFL法) により効果が得られなくなった大腸がん患者であり、対照群として5-FU/LVの静脈内持続点滴法、試験群として本剤単独療法およびFOLFOX法がおかれた。CPT-11はヤクルトの中央研究所で生まれた抗がん剤であり、われわれはIFL法の有用性について十分に理解していた。それだけに、この試験中、IFL法既治療例に対してエルプラット®がどれだけ有用性を示せるのか、という心配が常につきまっていた。2002年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) において、EFC4584試験の結果が報告され、FOLFOX群が対照群と比較して、奏効率および無増悪生存期間 (TTP) において有意に優れる結果が報告され、この結果に基づきエルプラット®は米国でまずはセカンドライン治療薬として承認を受けることになった。

さらに、この年のASCOでは、化学療法未治療の進行・再発の大腸がんに対する大規模試験の結果が報告された (N9741試験)。この試験では、米国におけるその当時の標準療法であるIFL法を試験群として、FOLFOX法あるいはCPT-11+オキサ

リプラチン療法(IROX法)との比較が行われ、FOLFOX法は、生存期間でIFL法に優る結果が示された。このN9741試験および、前述のEFC4584試験の結果とともに、FOLFOX法は米国でのファーストラインならびにセカンドラインの標準治療として位置付けられるようになった。

米国での承認を受けて、国内でも安心して開発に臨めると前向きな気持ちでいたが、新たな問題が発生した。医療機関や患者さまから、エルプラット®への相談が激増したのである。「わが国では、まだ使えないのか」、「米国では承認になったが、わが国ではいつ承認になるのか」という問い合わせに追われ、開発に集中しづらい日々を過ごすこともあった。

■わが国ではFOLFOX法にて承認

わが国でのエルプラット®の承認申請は、2004年2月に行われた。わが国で実施された臨床試験のデータを中心として、N9741試験、EFC4584試験などのデータを参考資料として申請された。FOLFOX法が世界的な標準療法となった影響が大きく、わが国でも迅速審査が行われ、約1年のスピードで2005年3月18日に承認を得ることができた。承認時の効能・効果および用法・用量は、それぞれ、「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん」ならびに「レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、オキサリプラチン85mg/m²を、14日間を1コースとして投与する。」となった。すなわち、海外において有用性が認められているFOLFOX法がわが国における開発治験に基づくことなく承認用法・用量になった一方で、申請データ

として提出された単独投与や静脈内急速投与方法の5-FU/T-LVとの併用、さらには国内での使用が不可避になると予想されていた経口フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤との併用については有用性が確認された試験データがないとして承認用法・用量に含まれなかった。このように、国内では使用経験がない静脈内持続点滴法の5-FU/T-LVとの併用療法であるFOLFOX法が国内における承認用法・用量となったため、実際にFOLFOX法での治療が実施可能であるか、心配された。しかしながら、その後のわが国における全例使用成績調査は、1年間で1,200例の登録という当初の目標症例数を大きく上回り、約半年間で約5,000例が登録され、しかも98%以上の症例がFOLFOX法で治療されていた。メディアにより発売後の死亡例が報道されたものの、CPT-11の時とは異なり、大きな混乱はみられていない。適正使用に努めていただいた医療従事者の方々に感謝申し上げる。

■おわりに

エルプラット®の承認は、世界の標準療法を受けたいと願う患者さまたち、またがん化学療法において一刻も早く世界レベルに追いつこうと努力された医療従事者の方々に負うところが大きい。本剤は欧米において、術後補助化学療法においても標準的に用いられている。今後もわが国においてこれに追いつくように努力を続けたい。また、本剤を用いた化学療法がわが国の医療現場においてさらに役立つように、方向性を探っていきたい。