

資料2

JCPC 顧問として責任を持って進行・再発癌の治療について以下の通り助言します。

2003.2.10 福島雅典

§ はじめに

癌と闘うすべての患者さんが納得できる医療を受けられるように、治療法の選択における意思決定において銘記しておかなければならないいくつかの点について以下述べます。

§ 1 標準治療について

どのような疾患に対してもすでに有効性と安全性の確立している 第 III 層比較臨床試験によって優れていることが実証されている 標準治療がまず第一に選択されるべき治療法であり、それはどのような患者においても利益を得られる可能性が最も高い選択肢である。このような治療法はがんの場合 NCI PDQ がん情報によって直ちに知ることができる(URL: <http://www.ncijapan.com> にアクセスすればよい)。すべての患者は、当該疾患に対する標準治療を受ける固有の権利を有しており、その権利は日本国憲法で保障される基本的人権(生存権)である。

標準治療として確立している治療法を構成する医薬品で、未承認ないし保険適用外のために事実上使用できないものが多数存在し、それが長期にわたって何ら改善されない状況は不当に患者の権利が侵害されていることを意味し、不作為による不法行為を構成し、これは憲法に違反している疑いがある。すなわち、現行薬事法がそのような状況を強いているとすれば、その法律は憲法に抵触していると言わざるを得ない。

§ 2 二次薬について

標準治療ないし第一選択薬の効果が得られない場合や、その効果がなくなった場合には二次薬が使用される。二次薬とは、標準治療や第一選択薬が効かなくなった患者集団で、一定の効果が実証されている治療薬のことである。一定の効果の実証とは、臨床試験で有効性と安全性が実証されていることをいう。たとえば、進行・再発非小細胞肺癌の標準治療はシスプラチン+ピノレルピン、またはカルボプラチン+パクリタキセルであり、二次薬はドセタキセルである。

有効性と安全性は常に相対的な概念であり、その確かな情報は比較臨床試験によってのみ得ることができる。すなわち、他の治療法と比較されない第 II 相試験レベル 一定数の患

者を対象としてある医薬品の効果を評価する臨床試験では有効性と安全性の確かな情報は得られない。たとえば、ドセタキセルは最善の支持療法（抗癌薬不使用）と比較して、標準治療が効かなくなった非小細胞肺癌患者で有意に延命できたため、二次薬としての地位が確立しているわけである。肺癌に対するドセタキセルの他に、二次薬としての治療学的地位が確立していながら使用できない多くの医薬品があることもまた第一項に記したように憲法に違反している疑いがある。

二次薬の中には当然、第 II 相試験レベルのデータしかないものもあり得る。このような場合、その医薬品については有効性と安全性の十分な情報（他の治療法と厳密に比較できるデータ）がないため、その評価は慎重にしなければならない。

すなわち、第一に、一次治療として標準治療を行ってそれに反応しなくなった（効かなくなった）患者を対象として当該薬剤の効果が検討されているかどうか、

第二にその薬剤を投与された患者の数、効果の得られた割合とその内容、副作用の頻度、および程度を評価するに十分であるかどうか、

つまり、たとえばある第 II 相臨床試験でその効果を腫瘍の縮小で評価し、一定の割合でそのような効果があったとしても、その治療を行った患者集団が厳密に標準治療には反応しなくなった人たちでない限り意味がない。しかしながら、標準治療に耐性となったことが厳格に定義づけられた患者集団で一定の効果と安全性が実証されれば、それは臨床的意義を持ちうる。

第三に、ある臨床試験で効果の得られた患者の割合が、たとえば 20%として、その再現性があるかどうか、この点がまさに第 II 相試験の持つ根本的限界である。第 III 相比較臨床試験では常に対照群と比較して優位性が評価されるが、第 II 相試験ではそれがいないため、再現性は全く保証されない。第 II 相試験で反応（効果）のあった患者は、予想される以上に長く生存したという議論があるが、これは未熟な研究者、臨床家が陥りやすい典型的な誤謬である。すでに述べたように当該薬剤による延命効果を実証するには、無作為化比較試験をしなければならないのである。なお、比較試験において、ある薬剤による腫瘍縮小効果が他剤に比して有意に勝っている場合であっても、延命効果として差がないことはよくあることで、上述の議論が誤っている所以である。たとえば、腫瘍縮小効果の一定の持続期間内のあと、腫瘍がまた増大し始めてそのスピードがより加速された場合は、何もしなかった方がむしろ長く生きることができたということもあり得るのである。つまり、同じ薬剤についてある臨床試験では奏率が 20%であったとしても、他の臨床試験ではそれが 10%であったり、それ以下であったりするの当然のことなのである。これは、それぞれの臨床試験に参加した患者集団の間には何らかの偏りがさけられないためであり、それ故に無作為化比較試験 第 III 相試験を行って相対的に比較しなければ何も言えないのであ

る。

以上、第 II 相試験においては有効性、安全性については、きわめて不確定かつ限られた情報しか得られないことを知らねばならない。有効性と安全性という相対的な意義について、第 III 相比較臨床試験のデータがない限り信頼できる情報が得られない理由はこの理屈によっている。

§ 3 標準治療としての緩和医療

さて、二次薬を使用しても期待する効果が得られなかった場合、残るチャンスは新しい治療法あるいは新薬臨床試験への参加であるが、効果が得られる可能性はきわめて低く、逆に副作用を被る可能性が高い（後述）。このような状況での標準治療とは、最善の支持療法（Best Supportive Care）、すなわち致命的病変や症状責任症状に対する局所療法、それぞれの場合、可能であれば放射線治療、動注化学療法を含む苦痛緩和を目的とした治療である。このような、癌が進行した状態では一律に治療法を論ずることはできない。また、すでに当該腫瘍に対する標準治療、二次薬を用いた後のいわば難治性の状況では、癌は全身に拡がっており、一般状態も悪く、リスクは著明に高くなっているものである。従って一般にこのような患者では、症状のコントロールが主要な治療の目標であり、ほとんどの場合、積極的な治療（癌に対する治療）はかえって命を縮める結果となるものである。一か八か新しい治療にかけてみたいという場合の現実通常、まだ全身状態が保たれながらも癌の進行による何らかの症状が顕在化している（しつとある）状態であり、このような患者にひとたび抗癌薬による治療を行えば、確実に何らかの副作用があるので、効果のない場合ほとんど 90%以上の確率で、坂を転げ落ちるように状態が悪くなるものである。こうして初めて患者は事態を悟り、そのような治療を選択したことを後悔することになるのである。闘病の論理は決定論的かつ希望的であり、治療に伴う負の面をしばしば過小評価し、取り返しのつかない結果を招く。

つまり、このような状況にある患者が新薬を含め何らかの抗癌治療によって得る利益はほとんどない。たとえば、ある新薬で 10%効果があるとしても 90%は絶対的に不利益・副作用を被る。なお、この 10%が腫瘍縮小を意味する場合、その効果が延命につながるという保証がないことはすでに述べたとおりであるし、副作用もちゃんと得るのである。

ここで忘れてはならないのは、このような状況ではすでに全身状態は悪く、症状が顕やかに出ているため、副作用は非常に苦痛を伴い、効果のない場合にはほぼ確実に死期を早めることになることである。症状のない時には、この終末期の現実はわからない。現在の緩和治療によって安らかな終末期は保証されている。未熟な医師はしばしばこのような状況の認識を誤って積極的な治療を試み、患者を苦痛に導く。このような誤った意思決定が

抗癌薬に対する不信の背景となっていることを忘れてはならない。

たとえば、進行非小細胞肺癌に対して標準治療を行った場合、生存期間中央値は 9 10 ヶ月で、その治療に反応しなくなった場合（効果がない場合、または効かなくなった場合）の生存期間中央値は数ヶ月である。そのような状況で一か八か新薬にかけてみるというのは患者の自己決定権ではあるが、すでに述べたように観念論は危険である。このような状況では、患者とその家族に残された時間はきわめて限られており、すでに多くの患者では何らかの症状が出ているはずである。残り 6 ヶ月以下という状況で、90%は全く効果がなく何らかの副作用があるという治療を選択するよりは、確実に症状をとって日常生活をできるだけ維持するように支持療法を行うのが妥当な医療であって、これは専門家の一致した見解（標準治療）である。このような状況では延命効果が実証された、つまり有効性と安全性の確立した治療以外選択すべきではない。現時点では、Best Supportive Care 以外の選択肢はあり得ない。二次薬が効果のない場合は Best Supportive Care が標準治療であること を理解すべきである。

この重要な臨床腫瘍学上の常識は、過去の抗癌薬による無理な治療、強引な臨床試験の中で苦しみながら亡くなっていった無数の症例から医師が 1980 年代によやく学び取った治療学上の公理である。

§ 4 おわりに

過去 20 年以内に抗癌治療は驚異的進歩を遂げた。90 年代から外来治療が常識となり、副作用に苦しめられることも大幅に減少した。しかしながら、治療法開発の公理、治療法選択の原則は今も不変である。安易に新薬に幻想を抱いてはならない。