

膵臓がん生存率向上のための施策への要望書

2021年6月10日

厚生労働大臣 田村憲久 殿

特定非営利活動法人パンキャンジャパン

理事長 眞島喜幸

難治性がんである膵臓がんの生存率向上のため、日本政府に次のことを要望いたします。
また、要望する理由について後述いたしました。

【要望】

**膵臓がんの根治治療を目指し、研究成果を出すために十分な研究予算を
割り当ててください**

<膵臓がん克服のために必要な研究支援>

1. 膵臓がんの原因究明、早期発見につながる血液検査等の開発、再発・転移がんを抑える治療薬の開発を進められるような支援
2. 膵臓がんの根治につながる研究開発を推進するために、日本癌学会や日本膵臓癌学会などの豊富な人的資源をもとにした研究コミュニティ形成や情報共有、また、研究を加速化できるような資源の集約など、膵臓がん研究者への支援
3. 膵臓がん患者の現行の治療方法に関する海外との格差(ドラッグラグ)を解消し、患者の選択肢を広げるための研究への支援(既存医薬品の適応拡大等) *巻末資料1

■要望の背景と課題

近年日本でもゲノム医療が進み、がん全体の5年生存率は68.4%まで上昇したのに対し、膵臓がんの5年生存率は未だ9.9%(2009-2011年診断症例)に留まっています。また、他のがん種と比較しても、膵がんの生存率だけがなかなか改善されずにあることは他の諸外国においても同様ですが、特に日本も低い状況のままです。 *巻末資料2

国立がん研究センターの統計によると日本では2019年に約40,600人の方が膵臓がん罹患し、約35,700人の方が死亡すると予測されています。膵臓がんの罹患数はここ25年で3倍に増加し、今後も増加すると予測されています。 *巻末資料3

<日本人特有のがん:粗罹患率は米国の2倍>

米国の人口は3億2700万人で年間57,000人が膵臓がん罹患します。しかし、日本の人口は1億4000万人で米国の半分にも満たないにもかかわらず、年間4万人が罹患します。粗罹患率が米国の倍ということは、日本人特有の特徴が示唆され、欧米だけでなく日本における膵臓がんの研究が必要とされています。 *巻末資料4

<治療の課題>

治療成績が改善されていない膵臓がんの課題は2つ―「早期発見の検査法がないこと」と「再発・転移性膵臓がんを抑える治療薬がないこと」です。日本人に多い膵臓がんの実態解明が進んでおらず*巻末資料 5、これらの課題解決には、多くの研究が必要であり、その資金が必要です。

<研究費の欠乏>

日本の膵臓がん研究への投資は、罹患率が米国の2倍であるにもかかわらず、わずか約6.5億円(2018年度予算)^{※注1}です。一方、米国も以前は日本と同様の状況で十分な投資がなされていませんでしたが、1999年から膵臓がんへの積極的な投資が進み、この20年間で研究費は10倍の195億円となり世界を牽引する抗がん剤の輩出国となっています。^{※巻末資料 6}日本には優れた研究者・医師がいて、埋もれている研究のシーズがありながらも後塵を拝しています。米国では、膵臓がん早期発見イニシアティブ(Early Detection Initiative: EDI)が2021年4月より米国パンキャン本部とアメリカ国立衛生研究所(NIH)の共同研究として、成人の糖尿病罹患者を対象として開始されました。^{※巻末資料12}日本でも東北メディカル・メガバンクを利用した早期発見バイオマーカー探索研究が計画されていますが、研究資金の調達が難しく研究者はクラウドファンディングに依存せざるおえない状態です。^{※巻末資料 13}

■経済学的な視点から見た日本の膵臓がん研究

<日本の膵臓がんによる死亡者一人当たりの研究予算>

その他の部位のがんに対する、死亡者一人当たりの研究予算を比較すると、膵臓がんは平均を下回ることがわかります。^{※巻末資料 7}まずは、予算全体の配分見直しを含め、この数字を平均まで押し上げるところから始めるべきです。

<膵臓がんゲノム医療における費用対効果評価>

アメリカではNCIへの予算増額が膵臓がん患者の生存率向上に寄与しており、パネル検査に基づいた的確な治療薬を患者に投与することによる費用対効果を示す結果も出ていません。^{※巻末資料 8}

■研究費の投資によって治療成績が向上した例

<難治性がんの成功例－肺がん>

肺腺がんは2004年までは原因遺伝子としてKRAS(ケーラス)しか知られておらず、ほとんど有効な治療法がありませんでした。しかし、その後原因となるドライバー遺伝子が次々

と見つかри、2019年までに我が国では半数近い症例で有効な分子標的薬剤を用いることが可能となりました。*巻末資料 9

その背景には、米国国立がん研究所(NCI)による肺がん研究者に対しての、過去18年間で\$4.7B(5073億円)もの研究開発費への支援がありました。*巻末資料 10

<「死の病」の克服例ーエイズ、乳がん、前立腺がん>

人類の歴史は様々な病気との闘いであり、勝利の歴史でもあります。過去に病気の克服に成功したエイズは、30年前「死の病」と恐れられました。その後研究と革新的な医療の進歩により、致命的だった病気から治療可能な慢性病となりました。がん領域では、前立腺がんと乳がんは、がん研究への巨額の投資により5年生存率が90%を越えました。*巻末資料

¹¹ また研究投資により早期発見が可能となり、費用対効果も上がり、5年生存率も95%になった精巣がんの成功例もあります。

■膵臓がんの生存率向上を願う人々からの応援メッセージ

なお、当団体では「膵臓がん」の生存率向上を目指し、患者・家族のみならず膵臓がん領域にかかわる医療従事者(専門医・研究者)、医療財政・社会保障専門家(アカデミア)等とも協働して「膵臓がんナショナルアドボカシーデー」と称したプロジェクトを発足して活動しております。同プロジェクトのWebサイトには、患者やその家族を中心に遺族や医療関係者などからも下記のような主旨の応援メッセージが数多く届いており、膵臓がんの生存率向上は同団体だけの意志ではなく、多くの方々が希望するところであることを併せてお伝えしたく存じます。

※PanCAN JAPAN Webサイトに届いた応援メッセージのページ(5月11日時点)を参考資料として別添付します。
https://pancan.jp/index.php?option=com_content&view=article&id=957&Itemid=1060

<患者>

- 一日も早く膵臓がんのための新しい抗がん剤ができることを願っている
- 膵臓がん治療水準の均てん化と、研究促進や適切な人材と予算の配分を期待している

<患者の家族>

- 膵臓がんになっても治る、もしくはもう少し長く生きられる、という希望が持きたい
- 今後、さらに膵臓がんは増えていくなれば早急に治療方法の充実を期待したい

<遺族>

- 少しでも多くの選択肢から次の治療法を考えられるようになることを願っている
- ドラッグラグの解消と、膵臓がんの治療法および早期発見法の確立を希望する

- 告知後駆け抜けるように家族が旅立ったが、できるだけ長く共存できる病気にしてほしい

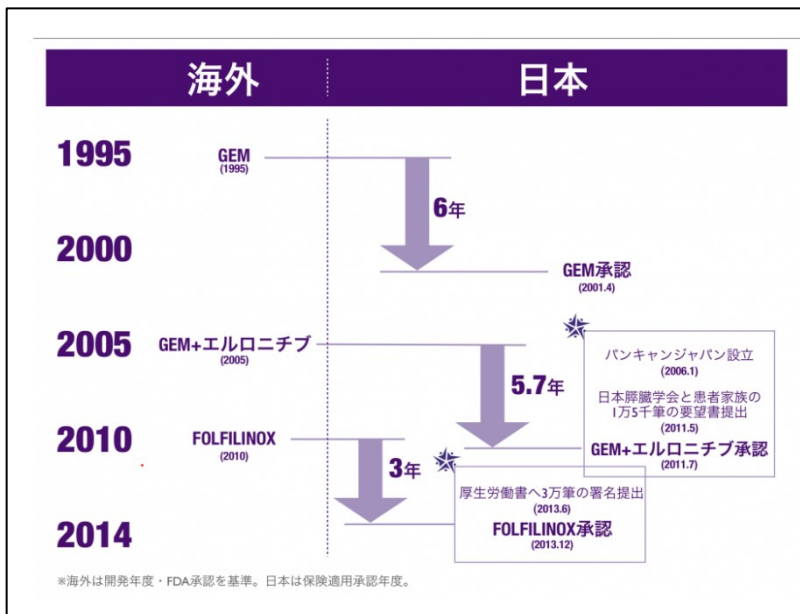
<医療関係者>

- 膵臓がんは早期発見が難しく、治療法もかなり限られている状況であり改善を望む
- 膵臓がん治療のための人材育成および研究費助成への力添えを願っている

添付資料【参考資料 統計資料】

■1 海外と日本のドラッグラグについて

日本におけるがん治療では、欧米で開発・承認された抗がん剤を多く使用しています。問題は欧米で開発・承認された抗がん剤が日本で承認あるいは保険適用されるまでに時間差があることです。1995 年以來、日本の膵臓がん治療に使われる抗がん剤は増えてきましたが、新たに海外で登場している抗がん剤との間には時間差(ドラッグ・ラグ)があるのが実情です。



日本の保険適用と米FDA承認薬の比較

| 米国 | 日本 |
|----------------|----------------|
| Gemcitabine | Gemcitabine |
| Capecitabine | Capecitabine |
| Gem+Erloitinib | Gem+Erloitinib |
| FOLFIRINOX | FOLFIRINOX |
| Gem+Nab-PTX | |
| Gem+Cis | |
| Gem+Cap | |
| G+T+X | |
| G+A+X | |
| Cape+Ox | |
| 5FU+Leu+Ox | |

■2 諸外国における部位別がん5年生存率の比較

| 部位別5年相対生存率(15-99歳 男女 2010-2014年診断例) | | | | | |
|-------------------------------------|------|------|------|------|-------|
| | 膵臓がん | 乳がん | 大腸がん | 肺がん | 前立腺がん |
| アメリカ | 11.5 | 90.2 | 64.9 | 21.2 | 97.4 |
| 中国 | 9.9 | 83.2 | 57.6 | 19.8 | 69.2 |
| イギリス | 6.8 | 85.6 | 60.0 | 13.3 | 88.7 |
| オーストラリア | 12.0 | 89.5 | 70.7 | 19.4 | 94.5 |
| フランス | 8.6 | 86.7 | 63.7 | 17.3 | 93.1 |
| 韓国 | 10.5 | 86.6 | 71.8 | 25.1 | 76.0 |
| マレーシア | 8.9 | 65 | 55.9 | 19.0 | 74.9 |
| シンガポール | 9.4 | 80.3 | 61.7 | 15.5 | 87.8 |

出典:世界 71 ヶ国 3,700 万人のがん生存率トレンド:CONCORD-3

■3 致死率 90%のがんー膵臓がん

| ●がん罹患数予測(2019年) | |
|-----------------|-----------|
| 男女計 | |
| 部位 | 罹患数 |
| 全がん | 1,017,200 |
| 大腸 | 155,400 |
| 胃 | 124,100 |
| 肺 | 122,300 |
| 乳房(女性) | 92,200 |
| 前立腺 | 78,500 |
| 膵臓 | 40,600 |

| ●がん死亡数予測(2019年) | |
|-----------------|---------|
| 男女計 | |
| 部位 | 死亡数 |
| 全がん | 380,300 |
| 肺 | 76,600 |
| 大腸 | 54,200 |
| 胃 | 45,000 |
| 膵臓 | 35,700 |
| 肝臓 | 26,000 |
| 胆嚢・胆管 | 18,600 |

出典:国立がん研究センター「2019年がん統計予測」

https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html

■4 膵臓がんの粗罹患率

日本の膵臓がん粗罹患率(2018) 32.0/100,000
40,616人/1億2,693万人

米国の膵臓がん粗罹患率(2019) 17.5/100,000
57,600人/3億2,920万人

出典:American Cancer Society:

<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8778.00.pdf>
<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8778.00.pdf>

※粗罹患率:全年齢のがん罹患数を、全年齢の事項で除した値

日本がん登録協議会 <http://www.jacr.info/about/incidence.html>

日本は高齢化社会のため、高齢者が発症しやすい膵臓がんの粗罹患率は諸外国と比べ高くなりますが、膵臓がん年齢調整罹患率で比較しても 9.7/100,000(2018)で、世界で 5 番目に罹患率が高いというデータが出ています。

※年齢調整罹患率:年齢調整罹患率に、「標準人口」における年齢構成の重みをかけたもの。標準人口:1985 年日本人モデル人口(国内比較)、世界人口(国際比較)

日本がん登録協議会 <http://www.jacr.info/about/incidence.html>

■5 膵臓がんの特殊な構造:

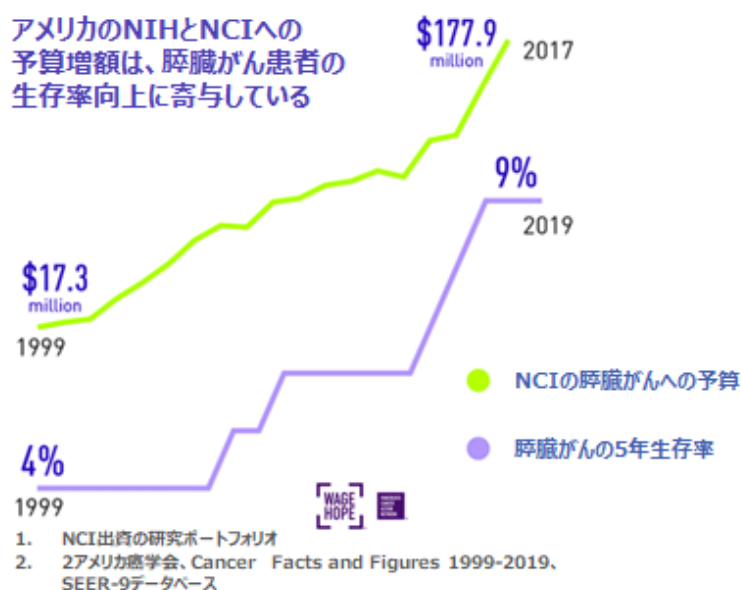
AMED「膵臓がんの進行を抑制する新種の細胞を発見－がん細胞の周囲環境を変える新規治療法の開発に期待－」2019年8月22日

https://www.amed.go.jp/news/release_20190822-02.html

■6 研究費の欠乏:米国の1999年からの研究費増額の推移

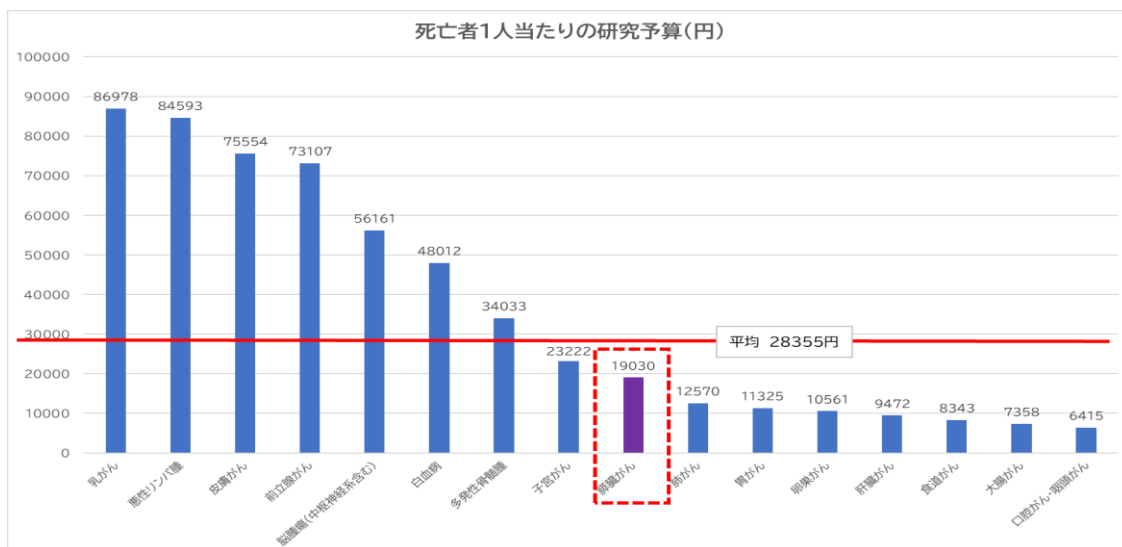
NCI(米国国立がん研究所)による膵臓がん研究資金は1999年ではわずか17Million Dollars(約18億円)でしたが、その後、徐々に増額し、10年後には5倍の100MD(約110億円)、20年後にはその10倍の178MD(約196億円)となり、膵臓がんの臨床試験も世界トップの142件(日本9件)で新たな治療法の開発を続けています。

●NCIの膵臓がん研究費増額によりサバイバーが増加した資料



■7 研究予算(2018年単年)と5年以内死亡数の関係*

5年以内に死亡した人数と研究予算を関係がん種別に比較すると、死亡者一人当たりの研究費が平均28,355円に対し、膵臓がんの場合は19,030円で平均を下回っています。



*研究予算:AMED 研究開発データベース(2019.11.1 現在:研究開発か題名に「がん種」の記載があるもの)より
 死亡者数:国立がん研究センターがん統計 2015 年罹患数・2006-2008 年診断例の 5 年相対生存率より算出

■8 膵臓がん遺伝子治療における費用対効果評価(米国)

米国での遺伝子治療費用対効果

| | 遺伝子治療前、治療後の費用差異 | | | | | 費用対効果 |
|-------------------|-----------------|------|-----|------|-----------|---------------------|
| | Cost | QALY | LY | PFS | ICER | Cost effectiveness* |
| All | \$8,755 | .23 | .24 | .24 | \$37,365 | Highly |
| Highly Actionable | \$17,452 | .35 | .35 | .35 | \$50,515 | yes |
| HA matched | \$19,992 | .51 | .60 | 1.48 | \$38,898 | Highly |
| HA clinical trial | -\$9,325 | .33 | .50 | 1.58 | -\$27,848 | Savings (貯蓄) |
| HA off-label | \$30,919 | .35 | .42 | .57 | \$88,075 | yes |

*増分費用効果比 (ICER) <\$100,000 (2X per capita GDP in the US) の場合は、費用対効果がある (yes) とみなし、ICER <\$50,000 の場合には、高い費用対効果 (Highly) となります。



■9 肺腺がんの原因遺伝子と治療薬

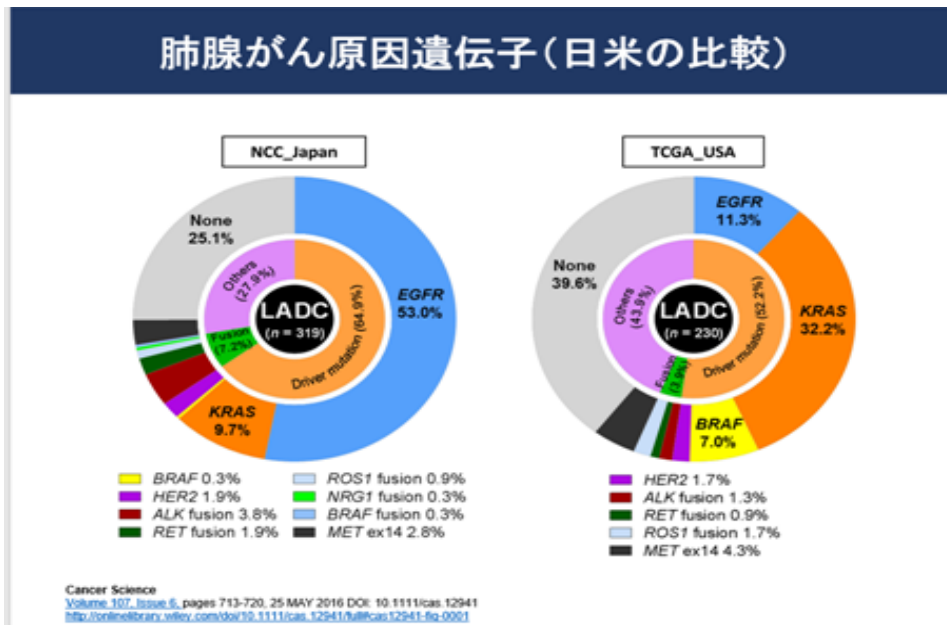
図1 日本人と米人の遺伝子比較：肺腺がん原因遺伝子

肺腺がんは、ほとんど有効な治療法がありませんでしたが、2004 年以降、KRAS(ケーラス)をはじめ、発病の原因となるドライバー遺伝子が次々と見つかり、2019 年までに日本では半数近い症例で有効な分子標的薬剤を用いることが可能となり、5 年生存率も飛躍的に向上しています。

こうした肺がん治療の背景から、遺伝子を解明し、的確な遺伝子治療は生存率を向上させることを期待できると言えるはずですが、日本国内の膵臓がん研究についてはまだまだ研究費が

足りておらず、遺伝子解析が進んでいないのが現状です。

下の(肺腺がんの遺伝子異常の頻度を日本人と米人で比較した)円グラフに示される通り、日本人と米人では遺伝子の構造にこれだけの違いがあります。粗罹患率が米国の 2 倍であり、「日本人特有のがん」とされる膵臓がんの研究は、日本国内の研究者によって牽引されていくことが必要であると言えるはずで

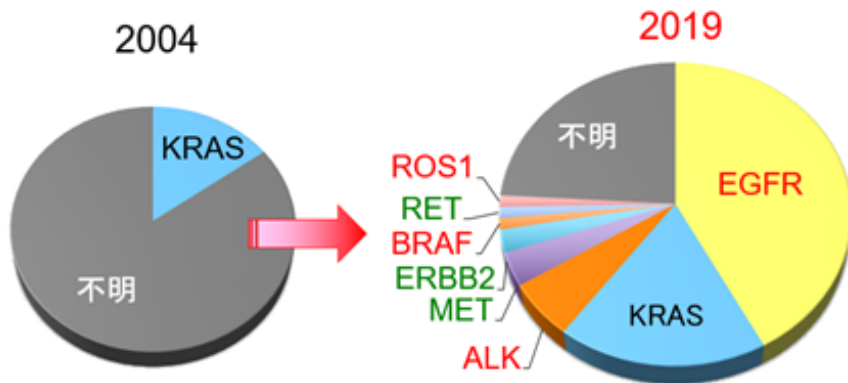


円グラフとして示される、肺腺がん(LADC)でのドライバーがん遺伝子異常の頻度です。EGFR、KRAS、BRAF、および HER2 の変異(ドライバー変異)、ALK、RET、ROS1、NRG1、および BRAF を含む融合(ドライバー融合)、および MET エクソンのスキップ(ex)14(その他)の頻度が示されています。データは、国立がん研究センター病院(NCC_Japan)の日本人コホート(n = 319)と、The Cancer Genome Atlas study(TCGA_USA)の米国コホート(n = 230)から取得しました。

図 2 肺腺がん治療薬増加：原因遺伝子特定による治療薬の研究開発促進

肺腺がんはわずか 10 数年で、異なった原因遺伝子によって生じているがんの集合体であることが明らかになった今、「肺腺がん」という診断だけでは患者に最適な薬剤を投与できず、ゲノムを調べないと適切な治療が行えない時代に入りました。発病の原因遺伝子を特定し、適切な治療を行うこと、そのための研究の必要性が明確になっており、これは膵臓がんにとっても同様のことが言えるはずで

肺腺がん原因遺伝子



肺腺がんは過去15年で、様々ながん遺伝子の異常によることが明らかになった。
がんの遺伝子(ゲノム)解析をすることで最適な治療薬を選ぶ「ゲノム医療」の時代の
到来である。

赤字の原因遺伝子是对应する分子標的薬が既に日本で承認されており、緑色の遺伝子是对应薬
剤が臨床試験中であることを示しています。先の「ALKoma」は、一つの遺伝子が様々ながんの
原因になり、肺腺がんのグラフは、一つのがんが様々な原因遺伝子によるがんの集合体であるこ
とを意味しています。

■10 米国癌研究所(NCI):がん研究予算の推移

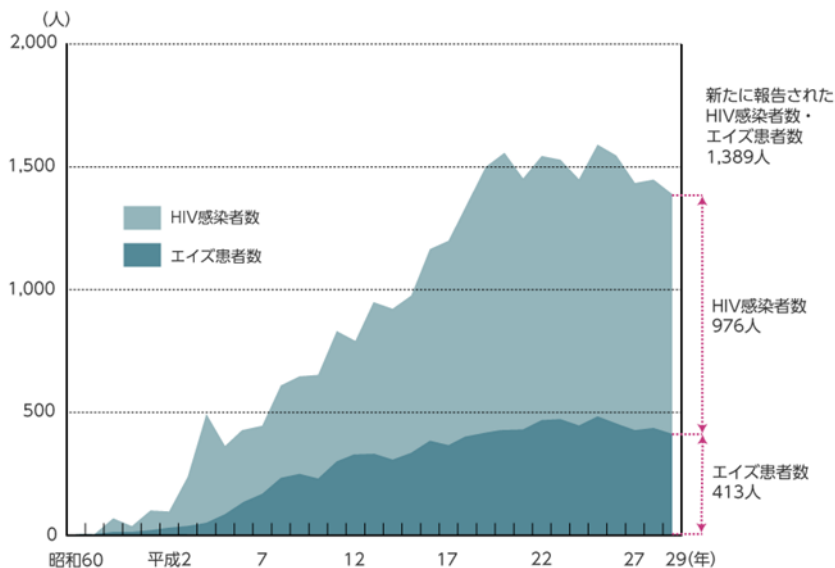
肺腺がんの生存率向上の背景には、米国国立がん研究所(NCI)による肺がん研究者に対して
の、過去18年間で\$4.7B(5073億円)もの研究開発費への支援がありました。

| 年 | 肺がん | 膵臓がん | 乳がん | 前立腺がん |
|--------|--------|--------|---------|--------|
| 2000 | 175.0 | 20.0 | 438.7 | 203.2 |
| 2001 | 206.5 | 21.8 | 475.2 | 258.0 |
| 2002 | 237.5 | 33.1 | 522.6 | 278.4 |
| 2003 | 273.5 | 42.3 | 548.7 | 305.2 |
| 2004 | 276.5 | 52.7 | 566.2 | 308.5 |
| 2005 | 266.1 | 66.7 | 560.1 | 309.0 |
| 2006 | 242.9 | 74.2 | 584.7 | 293.2 |
| 2007 | 226.9 | 73.3 | 572.4 | 296.1 |
| 2008 | 247.6 | 87.3 | 572.6 | 285.4 |
| 2009 | 246.9 | 89.7 | 599.5 | 293.9 |
| 2010 | 281.9 | 97.1 | 631.2 | 300.5 |
| 2011 | 296.8 | 99.5 | 625.1 | 288.3 |
| 2012 | 315.1 | 105.4 | 602.9 | 265.1 |
| 2013 | 287.6 | 102.0 | 559.2 | 256.3 |
| 2014 | 254.1 | 122.4 | 528.5 | 217.8 |
| 2015 | 255.8 | 125.3 | 643.6 | 228.9 |
| 2016 | 283.8 | 152.6 | 519.9 | 241.0 |
| 2017 | 320.6 | 178.3 | 545.1 | 233.0 |
| 18年間合計 | 4695.1 | 1543.7 | 10096.2 | 4861.8 |

■11 「死の病」の克服例－エイズ、乳がん、前立腺がん

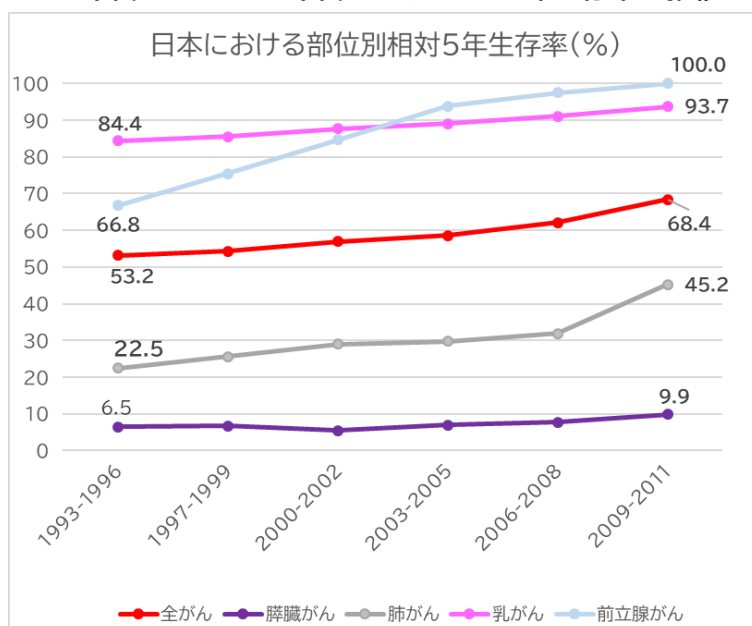
図 1: 近年の日本におけるエイズ発症患者数の発動向

HIV 感染症、エイズと聞くと「必ず死に至る病気」というイメージが強かったものですが、多額の研究費が投入されたことによって研究が進み、治療方法が確立されたことによって、現在、HIV 感染症は、エイズ発症を予防できるコントロール可能な「慢性疾患」と考えられるようになってきました。HIV 感染者でも、的確な治療薬を受けることによりエイズを発症することなく過ごすことができるようになり、今では感染していない人とほとんど平均余命に差がなくなっています。



出典: 厚生労働省エイズ動向委員会「平成 29 年エイズ発症動向－概要」

図 2: 1990 年代から 2010 年代にかけての“5 年生存率の推移”



出典: 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」

■12 膵臓がんの早期発見イニシアティブ(Early Detection Initiative)

米国では、膵臓がん早期発見イニシアティブ(Early Detection Initiative: EDI)が2021年4月より米国パンキャン本部とアメリカ国立衛生研究所(NIH)の共同研究として、成人の糖尿病罹患者を対象として開始されました。

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04662879>

■13 早期膵がん大規模コホートのゲノム解析による膵がん早期発見バイオマーカー同定

日本では、2021年7月より、クラウドファンディングを募って、膵臓がんの早期発見バイオマーカー同定プロジェクトが開始される予定。目的は、比較的予後のよい Stage I の膵がん患者は全体の 6.3%に留まっていることから、早期膵がんを診断するには有効な診断バイオマーカー、効率的・効果的な診断法を見出すことが必要。それには早期膵がんの特徴的な分子異常を明らかにするためにエクソーム解析、準網羅的標的遺伝子解析、トランスクリプトーム解析、全ゲノム解析を行い、その分子異常を網羅的に解明することで早期ステージ膵がんの特徴的な分子異常を同定して、早期診断治療に有用な分子指標を明らかにする。

Reference: 古川 徹 東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1 E-mail toru.furukawa@med.tohoku.ac.jp