

平成24年度第3回科学委員会医薬品・バイオ製品合同専門部会

日時 平成25年1月30日(水)

17:00～

場所 医薬品医療機器総合機構6階会議室1～5

<開会>

○内海本部長 ただ今から、「第3回科学委員会医薬品・バイオ製品合同専門部会」を開催します。本日は、皆様方、お忙しい中を多数御出席いただきまして、誠にありがとうございます。私は、PMDAで審査等改革本部長を務めております内海と申します。審査等改革本部が科学委員会の対応をさせていただいておりますので、その立場からも改めまして、先生方に心から御礼申し上げます。誠にありがとうございます。

この科学委員会も最初に昨年5月に形ができ、6月に第1回目の親委員会を開催し、また、本専門部会も9月から開催をしてまいりました。皆様方の御協力のお陰で、それぞれの専門部会は今日この会をもちまして全て3回を開催したということになります。また、第3回目の親委員会も3月18日に行うこととなっています。

御承知のように、昨年の暮れに政権が変わりましたが、前政権あるいは現政権においても、医薬品あるいは医療機器が、私たちの国の経済の牽引役であるということ、あるいは国民医療にとって必須のことであるということで、最重要課題の1つとなっています。その中で最先端の科学技術を応用することが、医療におけるイノベーションにとって非常に要的な存在ということで、いろいろな方々からこの科学委員会の役割は注目を浴びています。

本日も先生方には是非種々の御議論をいただき、新しい形で医薬品・バイオ製品について御提言等を頂けたらと思います。また本日は、杉山先生、大津先生には専門の立場からプレゼンをしていただけるということで、大変楽しみにしています。

本日、第3回医薬品バイオ製品合同専門部会ですが、第2回は医薬品部会の入村部会長に座長をお願いしました。そういうことで、本日は、バイオ製品専門部会部会長の山本先生にこの座長をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○山本部会長 山本です。どうぞよろしく申し上げます。明けましておめでとうございますというのはいさよあけかもしれませんが、また本年もどうぞよろしく申し上げます。

事務局から、委員の先生方の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○吉田事務局長 委員の出席状況から説明します。医薬品専門部会ですが、13名の委員のうち7名の方に御出席いただいています。また、奥田臨時委員にも御出席いただく予定になっています。バイオの専門部会ですが、こちらは11名のうち9名に御出席いただいています。さらに、科学委員会、親委員会から杉山先生、林先生、

松田先生、森先生に御出席いただいております。

次に、配布資料の確認をします。クリップ留めの資料とばらのものが配られていると思います。クリップ留めのほうは、一番上に座席表があるかと思っています。そのあと議事次第、取扱区分表があるかと思っています。後ほどまた申し上げますが、その中で資料 2-1 が後ほど出てまいります。それについては重要な情報が入っているので、嚴重注意ということで、会議終了後に回収します。その他は持ち帰っていただいて結構という扱いになっています。

資料一覧があります。そのあと資料 1 として杉山先生からの資料ですが、とりあえずクリップで綴ってあります。資料 2 関係として、資料 2-1 と 2-2 があろうかと思っています。これはいずれも大津先生のプレゼンの資料でして、先ほど申しました資料 2-1 は嚴重注意ということで回収します。右上のほうに氏名欄がありますので、そこに記名いただき、会議終了後回収するという扱いを考えています。資料 3 ですが、規制動向についての資料です。資料 4 は、2 枚紙ですが、専門部会の議論の進め方についての資料です。資料 5 は、抗がん剤の薬理試験についてということで、1 枚紙です。資料 6 は、薬理試験の提案についての合同専門部会における対応の案ということで、これは 1 枚紙です。参考資料 1 として、かつて出した専門部会のアウトプットのイメージについての

資料です。参考資料 2 として、薬事法の改正についての資料です。

ここまでがクリップで留めてあったかと思えます。

そのほか名簿の 1 枚紙があります。あと、もう 1 つ束で杉山先生からの資料です。これはナンバリングしていませんが別途配布されているかと思えます。先ほどの資料 1 に替えまして、ナンバリングしていませんが本日はこちらの資料で御説明いただくことになっていきますので、議論の際にはこちらの資料を見ていただければと思っています。資料については以上ですが、過不足等がありましたら、お願いしたいと思えます。よろしいでしょうか。では、以上です。

< 議題 1 : いわゆる個別化医療について >

○山本部会長 資料はよろしいですか。議題 1 について議論をしたいと思えます。

議題 1 は「個別化医療」についてですが、前回の専門部会で、個別化医療は非常に重要だという御発言がありました。あとで議題 2 にも関係しますが、そこでも先生方から、今後どういうことを議論していくかについて御意見を伺ったときにも、やはり個別化医療は非常に重要だということがありましたので、各部部长、副部长を含めて御相談させていただきまして、まず、個別化医療は非常に重要だということで、これもすぐに解決するものではない

と思いますので、なるべく早く議論を開始しようということになりました。そういう意味で今日は、先ほどの説明にもあるように、杉山先生、大津先生、PMDA 側からそれぞれ 3 つの話題提供をお願いしたいということで、快諾をしていただきましたので、この順番で、杉山先生、大津先生、PMDA 側からのプレゼンをお願いしたいと思います。

先ほどもありましたが、大津先生からのプレゼンの内容には一部未発表のデータが含まれていると聞いておりますので、その分に関しては嚴重注意ということが書いてあります。お名前を書いて残していただきたいと思います。それでは杉山先生から、プレゼンを 15 分ぐらいでどうぞよろしくお願いします。

○杉山委員 皆さん、こんにちは。今日はこういうプレゼンする機会を与えていただいて、ありがとうございます。入村先生からお電話をいただいたときは、個別化医療がタイトルとは言われたのですが、大津先生も話をされると聞いたので、余り重複する議論をしても仕方がないと思い、前回のこの会合のとき、あるいはそのあとの分科会のときにいろいろな発言をしたのですが、それらのことをもう少しデータを基にして皆さんにお話ししたいと思います。ですので、個別化医療というよりは、私が FDA の clinical pharmacology 部門に短期滞在したときの経験を基に、PMDA にどういふことを要望したいかを語らせていただきたい

と思っています。

今日私が言いたいことがここにサマライズされていますが、欧米のレギュレーション、特にガイダンスにおいては、薬物間相互作用、その他の予測において *in vitro* データ、あるいは他の化合物の臨床データに基づく modeling & simulation が取り入れられて、その結果を基に臨床データなしに添付文書に記載することも、状況によっては可能になっています。

なぜかという、例えば Drug-drug interactions の場合で言いますと、全ての場合を尽くす臨床試験を行うことは不可能だからです。例えば、市場に、500 種類の医薬品があるとしても、500×500 のコンビネーションというと 25 万通りあるので、その全てにおいてクリニカルエビデンスをとることはできません。予測できるところは予測して、それをしかも labeling、添付文書に書くことが現在 FDA でされています。

DDI 以外にも、被験者を対象に臨床試験を行うことが難しい場合があります。これは例えば、小児、あるいは臓器機能の変動時（肝障害、腎障害）、それから頻度の低い遺伝子多型を持ったときに、どのように投与量を調整するかについて、全て臨床試験で確認することは困難です。こういうときに modeling & simulation を使いたほうが FDA の考え方です。これは S.M-Huang (FDA) が使ったスライドを

頂いたものです。私が付合いのあるのが Office of Clinical Pharmacology、OCP と略されますが、こんなにも人数がいます。

ただ、私の知っている限り、OCP の中に、何人かの人、5~7 名ぐらいだと思うのですが、実際に研究をやっている人がいるのです。ドラッグサイエンス研究であり、自分でウエット実験をしているわけではありません。データを集めて、詳細な解析をして、OCP だけで年に 10 報以上の良い論文を出しているグループです。この写真の中の大部分はレビューアーの仕事をやっているのですが、レビューアーと同じ部門に、最先端の研究を実施している方々がいることが、私は非常に重要なことだと思います。

それに加えて、PhRMA とのインタラクションも頻繁にあり、このあとに International Transporter Consortium (ITC) の話も出てきますが、アカデミックサイエンティストの方々とのインタラクションも頻繁にあります。

このスライドも S. M-Huang のスライドを借りてきたのですが、米国内だけでこういう方々がサバティカルをとって、FDA に来て一緒に研究したり、様々なガイダンスのアドバイスをしたりしています。ヨーロッパではこういう方々、日本は私と東大医薬品評価科学の草間さんが短期訪問をしました。実際にサバティカルといっても、長い人は半年ぐらいの人もいますし、2、3 か月の人もいます。今から具体的な

話をします。Cerivastatin が市場から撤退になりました。その原因の1つが薬物間相互作用です。Gemfibrozil という薬と併用されて、併用だけが理由ではないのですが、cerivastatin の服用により、世界中で 50 人以上の方が横紋筋融解で亡くなりました。そのメカニズムの1つに、トランスポーターの関わる薬物間相互作用があったことがきっかけになり、薬物間相互作用には CYP のみでなく、トランスポーターも考慮すべきであることが、世界中で認識されるようになりました。実際に FDA が中心に International Transporter Consortium (ITC) を 2007 年につくったのです。私もそのメンバーの1人ですが、これまで 7、8 回以上、いろいろな学会を利用してオンサイトのミーティングを持ち、さらに度重なる電話会議を行い、その意見を集約するというプロセスを重ねてきました。

これも駆動する主体は FDA でした。アカデミア、PhRMA はその活動を支えてきました。そして 2010 年にその意見が集約され、「Nature Reviews Drug Discovery」に、『FDA トランスポーター白書』と呼ばれているレビューが書かれました。このレビューはものすごくたくさん引用されている、“医薬品開発におけるトランスポーターの役割”に関するバイブルとなっています。

このレビューアーティクルを基盤にして、2012 年 2 月に FDA は薬物間相互作用のドラフトガイダンスを出しました。この中にはトラン

スポーツターの記載が極めてたくさん入っています。このあと私がお話する modeling & simulation を使って、いろいろなことを予測していくという内容もここに含まれています。ITC の活動を展開するときも、アメリカ薬学会 (AAPS) を一緒に巻き込んで、AAPS や、アメリカ臨床薬理学会 (ASCPT) の年会、ワークショップを利用しながら、ほとんど毎年、複数回、ITC 主催のシンポジウムを開催し、ガイダンスのコンセンサスをつくっていくというプロセスを踏んでいるわけです。

先ほどのまとめです。サバティカル・サイエンティストを頻繁に呼ぶとか、ITC コンソーシアムの活動を FDA 主体でやるとか、以外にも、欧州のレギュラトリー側と頻繁な議論、私が短期、FDA に滞在している間だけでも彼らと何回か電話会議をしていました。もう 1 つは、これは前回、私の話の中で、どなたか PMDA 側の方に少し誤解を与えたかも分からないと思うので、具体的なサイトを持ってきたのです。例えば、FDA がこういう Drug Development and Drug Interaction というサイトが、Drugs という中に持っています。Google を引くとすぐにこのサイトがかなり上のほうで出てくるようになっています。事細かいことは説明しませんが、ここにいろいろな具体的な、decision tree に使うようなデータとか、いろいろな多くの情報が載っているのですが、ここに掲載するにあたっては、気楽に私たちと議論をしながらここに情報をアップデートしているのです。それを前回私が言っ

たもので、それほど気重に考えなくて、あとで訂正があってもいいので、フロンティアサイエンスの内容を規制側のホームページにアップデートしていきます。そのことにより、私たちもリアルタイムに本サイトを見ながらコメントをすることができるというところで、私は非常にいい制度だと思いました。

modeling & simulation の重要性を FDA が強調しているということ、これからお話ししたいと思います。一定量の薬物を服用すると、皆さん御存じのように効き方も違ふし、血中濃度推移も違ふ個人間変動が大きい薬物がたくさんあるわけです。その個人間変動を決めているファクターとしては、Intrinsic Factors と Extrinsic Factors があって、Intrinsic Factors は遺伝的多型の頻度の違いによる人種差とか、あるいは臓器の機能障害とか、肥満、gender、age、disease、genetics とか、いろいろなファクターがあげられます。Extrinsic は更にダイエット、アルコール、DDI、スモッキング、その他の要因があります。

これらのことが原因になって個人間の大きな変動が生じるのですが、個々の薬物でどれだけの個人間変動が生じるかを、数理モデルを用いて予測しようという研究展開があります。ここに示すのは薬物動態だけに限った数理モデルですが、ここに薬効とか副作用に関わる要因を入れてモデルを作れば、さらに発展が期待できます。それぞれの諸

過程、を支配する代謝酵素、トランスポーターについては、現在、isoform も含めて、随分解明されています。それぞれがどのような特性を持っていて、どれだけの個人間変動があるのかは、大分分かってきているのです。

例えば、CYP だと、CYP3A4 は大きな個人間変動があること、CYP2D6 とか 2C9 というのは、遺伝子多型の頻度が高く、それが個人間変動を決める一要因になっているなど、諸々の情報が分かっています。ですから、そういう個人間変動の情報を入れながら、コンピュータ上で個人個人の背景情報を入れて予測すると、個人個人の薬物動態を予測することが可能になってきています。その薬について臨床試験結果が出たときに、予測の結果と突き合わせ (learn) して、このモデルによる予測が正しいかどうかを絶えず修正していくことを繰り返していくことによって、臨床試験を行う必要のあるケースを減らすことができるだろうという議論なのです。

実際、これも 2011 年に FDA が出したレビューですが、2008~2010 年の 2 年間に FDA がレビューした薬物のうちに、7INDs と 6NDAs において、先ほど示した数理モデルである PBPK modeling & simulation、に基づく予測が使われています。さらに、4NDAs において、企業はそういうことはやってきてないけれども、FDA 内部で企業のデータを基にして modeling & simulation を行っています。このように、

FDA (OCP) でフロンティアサイエンスに基づく解析が行われレビュープロセスで活かされていることを、私は強調したかったところです。

その後の情報ですが、2010年 July から 2011年 December なので1年半ですが、ほぼ同数のものが modeling & simulation の結果とともに申請されてきています。その内容ですが、DDI が 15 種類、Pediatrics、子どもにおける投与量の推測等が 5 種類をはじめ、Pharmacogenetics とか、Hepatic impairment とか、そういうものがあります。

もう1つ小児の例を出したいと思います。皆さんも御存じだと思いますが、小児の薬物療法において、Off-label use は大きな問題となっています。大学病院で小児に処方された薬剤で、小児の用法用量の記載ありは 16% に過ぎず、小児への安全性未確立は 39%、さらに小児は禁忌であるものが 5% にのぼるという情報があります。小児といっても、乳児、未熟児、新生児とか、様々ありますので、ここにおける投与量の設定は、既存の薬物でも難しいし、まして新規の薬物ではさらに困難になります。そこに臨床試験は間違いなく要るのですが、すべてのもので臨床試験が実施可能ではない。そこに modeling & simulation を併用していきましょうということも推進されています。

もう1つ、これも同じサイトから持ってきたのですが、ここにいろいろなガイドラインが、いつ頃どういうふうにして出たかを書いてあ

ります。FDA の特色として私が言いたいのは、ほとんどのガイドラインに、例えば薬物間相互作用 (DDI) の場合ですと、添付文書への書き方も含めた recommendation が記載されています。ガイドラインの中の decision tree に基づいた結果と Labeling (添付文書) への記載方法とリンクさせているところが FDA のガイドラインの特色です。私は、これはとても大事なことだと思っています。現在、日本でも PMDA の方が中心に動いていただいて、DDI ガイドラインの改訂が行われようとしていますが、Labeling の議論を是非一緒にしてほしいと思います。

このスライドに書いてあることは、*in vitro* 試験とモデリングの結果から、Labeling にこのような相互作用はないと書いてもいいとか、相互作用のある場合も、治療域の狭い薬物の場合でも臨床試験を待たずに、注意 (warning) を与えるとか、そういうことをしてもいいなどということまで書かれているということと言いたかったわけです。本スライドはいろいろな DDI の臨床試験に基づき、ロスバスタチンを例にとり、肝障害の場合、腎障害の場合、シクロスポリン、gemfibrozil 等の併用のときに、投与量をどれぐらいに設定すべきかについて、Labeling に示されたものです。

もう 1 つ、個人間変動というときに、医薬品の世界でよく起こることとは、前回、森先生が話してくださったのですが、例えば 10 万人に

1 人、死亡者、重篤な副作用の患者さんが出る、といういわゆる idiosyncratic な毒性の問題です。それは動物実験でなかなか再現できない。いったいどういうことが起こっているか。これは証明することが難しいことが多いのです。これは私たちがタミフルの研究を行ったときに作ったスライドなので、タミフルの例で示します。タミフルと社会的な問題になった有害事象が、薬が原因かどうかについて、白黒はついていませんが、仮に薬が原因だったとしたときの議論です。ですので、タミフルに限る必要はありません。

Idiosyncratic toxicity と呼ばれていた毒性を起こしたようなものの場合に、毒性の要因が 3 つあると仮定して下さい。例えば遺伝子多型だとしたときに、それぞれの確率が 10% で起こったとしても、この 3 つが同時に起こったときに毒性が生じると仮定すると、これは 1,000 人に 1 人なのです。それぞれの確率が 1% しかなかったら、この 3 つが一緒に起こったとなると、100 万人に 1 人に有害事象が出るという論理になってきます。私は、Idiosyncratic toxicity は、こういうメカニズムが働いているに違いないと考えています。これは個人的な考えです。このことを実証する臨床試験は、何万人に 1 人で生じる事象ですので、実際に実施することは困難です。そこで、Virtual person をコンピュータ上で発生させることを提案し、実際に行っています。薬物動態や副作用に関わると考えられる代謝酵素、

トランスポーター、標的タンパク質の発現が、のどういう分布をしていて、遺伝子多型はどれだけの頻度で起こっているということの情報を全てコンピュータに入れ込んでやれば、モンテカルロシミュレーションなどを利用し、10万人の患者を短時間に発生させることができ、これら対象患者の中の一番高い臓器中濃度と低い臓器中濃度は何十倍の差があるかとか、それらを効果や副作用との関連と結びつけば、どれだけの確率で副作用が出るかについても、将来的には予測できるようになるだろうと思っています。

これは遺伝子多型の話で、スタチンであるシンバスタチンが横紋筋融解の一步手前のミオパシーを発現することに関連する遺伝子が何かを、他の研究グループですが GWAS 解析して『The New England Journal of Medicine』に出ているものです。我々が研究してきた OATP 1 B1 というトランスポーターのみが引っかかってきました。ホモで遺伝子変異があると、17 倍のオッズ比で危険性が高くなる。これは私たちの研究からすると、極めてリーズナブルな話なのです。

このトランスポーターは肝臓に存在するのですが、スタチンの薬効は肝臓が標的なのですが、なぜ薬効（コレステロール低下作用）はこの遺伝子変異によって影響を受けないだろうということに疑問を持ち、私たちは modeling & simulation 解析をしました。その結果、この変異により血中暴露（従って筋肉暴露）は遺伝子変異により上昇するが、

肝臓内暴露はほとんど変化しないことを示すことができました。この例のように、直接に測定することが困難な臓器中の薬物濃度を modeling & simulation を使って予測することにより、最終的には薬効・副作用の予測にも持っていこうということです。

私のまとめのスライドです。「生理学的薬物速度論モデル」と先ほどの数理モデルを呼んでいるのですが、私が 40 年研究してきたモデルです。生理解剖学的実体、生化学的実体を組み入れることのできるモデルです。酵素とか、トランスポーターの発現量や比活性とか、いろいろな実体を組み入れることができるという長所を活かし、米国 FDA がこの方法を利用しようとする大きな流れがあり、DDI のみならず Disease、Pediatric、Ethnic difference などの解析をしています。FDA が学会とうまく連携し主導して、種々のガイダンスの作成、改訂を行っています。FDA 内部での研究、アカデミアとの共同研究、そして論文発表が盛んに行われています。

これは私の提案です。この前の Drug Interaction のワーキンググループでも話しをしたのですが、FDA 同様、PMDA の中にもドライ研究を主体に動かす研究者がそれぞれの領域に数名いることが好ましいと思います。ガイダンス作成についても、PMDA は後追いではなく、欧米と同時に議論できるような体制を整えて欲しいと思います。私が FDA に短期滞在しているときも、FDA と EMEA は頻繁に電話会議、時に

はオンサイトの議論をして、両極のガイダンスの違いについて議論をし、調整をはかろうとしていました。日本のDDIガイダンスについて、PMDAがこれから後追いすることになりますので、既にできている彼らのものと歩調を合わさざるを得ないと思います。世界の中で、日本が進んでいる領域もあるので、最初から彼らと同時に共同してやれるための体制づくりが必要だと思うのです。

そのためには、例えばDDIについて言えば、PMDAの中で、この方に聞けば何でもわかり、代表者として全ての対外的なグローバルな会議にも出るし、いろいろなディスカッションを責任を持ってやってくれるという方を、是非とも養成して頂きたいと思います。その他にも、私の領域ですとファーマコゲノミクスだったらAさん、副作用の予測(predictive toxicity)であればBさんというふうに、専門家をPMDA内に養成して欲しいと思います。細部にわたってグローバルな会議で議論できる人を育てていただきたいというのが、私の切なる願いです。

○山本部会長 議論の時間は3つのプレゼンテーションが終わってからにしますが、どうしてもこれだけは今聞きたいというのがあればお受けしますが、よろしいですか。あとでまとめて議論をしたいと思います。杉山先生、どうもありがとうございました。大津先生、よろしくお願ひします。

○大津委員 よろしく申し上げます。私はもっと臨床に近いところなので、もう少し分かりやすい話かと思いますが、「個別化医療の現状と論点」ということで、お話をさせていただきます。癌の分野に限らないと思えますけれども、私は癌しか知らないので、そこでお話をさせていただきます。癌の分野は今もう個別化医療というのがかなり盛んになってきつつあります。それは要するに分子標的治療薬が主流になってきたからですし、御承知のとおり、コンパニオン診断薬を確立して、それによって有効なポピュレーションをいかにエンリッチするかというのが今の開発の大きな手法であります。先ほど、コンパニオン診断薬は、これはこれでかなりいろいろな問題点があるかと思いますが、特に日本では非常に厳しいところがあるのですが、今、同時承認されたものでは、有名なのは肺癌での ALK の遺伝子異常と Crizotinib、メラノーマの BRAF と Vemurafenib、あと最近では日本から、本当に素晴らしい日本で開発して、CCR4 の診断とともに、Mogamulizumab が承認された。こういう事例が増えてきているわけであります。

今、多分、個別化の話が一番進んでいるのは、肺癌でして、特に肺の腺癌です。これは多くのシークエンスの技術がどんどん進んできてますので、日本では特に EGFR ミュータントが多いのですが、それ以外にこういったいわゆるドライバージーンと思われるような遺伝子異常というのがもうディテクションされてくるわけです。ALK

Crizotinib というのが有名ですが、同じような話というのが今かなり進行していて、こうなるともう 1% ぐらいのポピュレーションとなると、とてもとてもこれを現場でフェーズ 3 をやるというのは、現実的に無理な状況になってくるわけです。

今、いわゆるポストゲノムの時代になって、こういったドライバー遺伝子は決してメジャーポピュレーションにはならないと思いますけれども、もうかなりそういうものが分かってきていますので、それに合った開発というのはどうするか。そうすると、たとえ肺癌といっても、最も死亡頻度が高い肺癌であっても、こういったマイナーポピュレーションになると、ほとんど希少疾患と同じような頻度になってしまうというのを、どう臨床試験でやっていくか。これは我々のところで RET の新しい fusion gene というのをがんセンターの研究所で発見して、それに対して RET の阻害剤というのは甲状腺癌で今申請中だと思っておりますが、それでこれを結局企業側としても採算が取れないということで、医師主導治験という形で交渉して、今 PMDA 側の相談も受けて、間もなくスタートするところです。これが一応、医師主導治験としてフェーズ 2 でやるのですが、17 例を集めるのに 1,500~2,000 例のスクリーニングが必要になります。一応、科研費は取ってやっているのですが、この研究費のほとんどはこのスクリーニング代で消えてしまうという現実があるわけです。

ガイドライン上は、一般的に肺がんとしてはフェーズ 3 が必要ですけれども、フェーズ 2 で高い臨床的有用性を推測させる相当の理由を認める場合にあって、この辺に当たるのかとは思いますが、いわゆるオーファンの指定というのはどうすればいいのかは、我々としてもどういう形で臨床試験の開発を考えればいいのかというのが分からないわけでありませう。

これはアメリカでの状況というのを調べさせていただくと、御覽のとおりで、投与対象が遺伝子異常により限定されている最近 3 年間ということで、通常の形態で承認されたものとオーファンが指定されているかというところ、7 つのうちの 5 つはオーファンの指定がされていると。

オーファンの指定の頻度というのは、かなりアメリカは高いと聞いているのですが、それをちょっと調べるために、当院の山中という者が、今小さな研究班を作って、FDA とか、EMA、審査報告書を調べています。過去のいわゆる希少癌に対する承認はどういった試験に基づくかということで、エンドポイントや症例数、ランダム化しているか、プラセボの有無など、こういったものを詳細に調べていただいております。

実際にその一部のデータだけを今日お示ししますが、まだ unpublished で、あとで回収ということになっています。 XXXXXXXXXX

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

この辺のデータも考慮しながら、エビデンスレベルが劣るものでも、どうやって現実に行える試験のデザイン、試験の症例数、それと、実際に余りにも 10 何例で承認していくと、それは現場でも問題と認めてしまいますので、どこまでそれを認めるか、その辺の場をある程度どこら辺にするかによって元々もう開発すること自体が変わってきてしまう。我々でできる部分とできない部分というのがありますので、この辺の検討をしていかなければならない。ピボタル試験の本数、症例数、プライマリエンドポイントをどうするか、ランダム化が必要か、統計学的にその alpha などを緩めてやるかどうか、安全性の情報をどうするか、市販後にこれを付けるのかどうか。医療経済等の絡みもいろいろ出てくるとは思いますが、これだけいろいろなものが出てくると、企業も採算が取れないということで、企業治験でやるケースは減りつつありますので、医師主導治験として、我々がやれる範囲とどの辺で折り合いをつけるかというのがいつも問題になります。

あとは、もうこれは多分日本の中で我々の施設が一番先頭切ってやっているとありますが、いわゆるターゲットシーケンスである程度既知の変異遺伝子もいずれはフルゲノムでいくと思いますけれども、当面は既知のスクリーニングパネルというのがあって、それを基に基本的に我々のところはフェーズ 1 が非常にたくさんやっていますので、生検を取る同意が得られた方に関して、日常ルーチンでやっている生

検の一部をこのシーケンスに回して、解析を行う。今、この辺は日進月歩で次々と開発が進んでいますので、今は既知の 40~50gene くらいで 700~800 スポットくらいですけれども、多分もう近いうちに 100 以上の gene のプロファイルができてきます。これに基づいて、院内で統一して、もう全部を解析しています。これは癌腫別に、全ての癌でやっていますが、こういうのがもう多分ゲノム、フルゲノムというのが、検査室レベルに近いうちに入ってくるのではないかとというのが予想されます。

その遺伝子変異がある中で、いろいろ今のところ 20 本近くオンゴーイングでフェーズ 1 を動かしていますので、そこで合いそうなものに、患者さんのメリットとしては、それは決してエビデンスはあるわけではありませんけれども、恐らくベーシックサイエンスから、これはここの薬のほうが良さそうだとこのころで振り分けることをやっています。実際はこれはもう COSMIC といういろいろな遺伝子異常のデータベース化というのはものすごい勢いで進んでいるので、実際に解析結果が出てきても、解析結果が出てきただけでは、何か何だかさっぱり分かりません。これを、どういう意味があって、これがどういう意味のミューテーションがあって、まずその SNPs などを除去して、それに対してあと、臨床試験がどういうものが走っていて、どこでやるか。我々のところも含めてどこでやるか。そういうものを出して、

これは裏でかなりの若い先生方が膨大な作業をしています、その結果を臨床医に返す。そういう形でやっています。

これはもう欧米の先進施設ではかなり進みつつあります。そうなってくると、かなり大きな企業、グローバル企業が3つ、4つ集まって、何かこういうデザインというのが巷では議論されています。分かっている場合、メーカーごとにそれをランダムイズして、A、B、C、D、3社か4社くらいが集まって、それはそれでいいのですが、これでサブセットごとに全部有意差が必要なのかどうかなど、その辺は、FDAとの議論が今進んでいるのでしようが、私らもよく分からないというのが実際です。

今、本当に癌腫が横断的に同じ遺伝子の異常にあったなら、それは薬は同じかどうかというのは、必ずしもそうではないので、これはかなりそう簡単にはいかないと思いますが、全体の方向性としては、こういう既知の遺伝子異常が挙げられています、新しく今後見つかるであろうドライバージェー的なもので、癌腫を超えたいわゆるターゲットベースというのが現場の方向性としては進みつつある。では、これを全部網羅してできるかという、これはそう簡単にはいかないだろうと思いますし、そもそもそういうものが医療経済的に成り立つのかという疑問も非常に個人的には思っています。

コンパニオン診断薬の問題ということも含めて、こういったゲノム

ベースの疾患分類による希少フラクションの症例に対しての開発というのは開発戦略あるいは臨床試験のデザイン等をどうしたらいいかというのは大きな問題として挙げられるのではないかと考えております。以上です。

○山本部会長 ありがとうございます。杉山先生と大津先生、違う立場からお話をいただきましたので、全然違う、例えば副作用などについては、杉山先生でしょうし、癌に対しての遺伝子ということで大津先生、よろしいでしょうか。

○杉山委員 ちょっといいですか。すみません。開発治験デザインが大きく変わるというスライドですが、それぞれの遺伝子タイピングによって、コントロールと比較するという例がありますよね。癌の場合で患者さんがフェーズ3で対象ですが、スタンダードな治療薬による治療がコントロールという理解でいいのですか。

○大津委員 はい、そうです。

○杉山委員 それに上乘せをするものとの比較ということなわけですね。

○大津委員 はい。

○杉山委員 なるほど、分かりました。

○山本部会長 よろしいでしょうか。それでは、もう一題話題として、PMDA から鹿野部長、よろしく申し上げます。

○鹿野規格基準部長 それでは、医薬品医療機器総合機構から御説明させていただきます。

きます。まず、個別化医療及びコンパニオン診断薬をめぐる規制動向です。現在、世界的に個別化医療の推進の動きが出ております。最初にそういう流れをつくったのが、規制当局としてはFDAが初めてとなるかと思えます。FDAでは2004年にCritical Path Initiativeというプログラムが開始されました。これは産官学の連携により、科学技術の進展を医薬品開発につなげる際の多様な課題の解決を目指すものです。課題は順次、追加されたり整理されたりしていたのですが、2006年の時点で有効性・安全性に関するバイオマーカーの探索とか、ファーマコゲノミクス・プロテオミクスを含む76課題が挙げられておりました。

2009年にはその中間報告が出ております。主要成果の1つとしては、個別化医療へのバイオマーカーの利用が挙げられております。その中の具体的な項目としては、産官学連携のコンソーシアムの活動、FDA内の大掛かりな体制整備、実際にファーマコゲノミクスを利用した申請が急増していること、そういう医薬品やコンパニオン診断薬が承認されているということが挙げられております。

具体的な事例が論文に出ているので、この論文の内容を御紹介したいと思えます。これは2010年に『NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE』のperspectiveに出たものです。この著者であるマーガレット・ハンバーグさんというのは、FDAのコミッショナー、トップの

方です。そしてフランシス・コミューさんというのが、NIH のディレクターです。個別化医療推進のために、NIH と FDA のトップがその方策を表明したという、非常にインパクトの大きいペーパーです。NIH の研究者などは、こういうペーパーでいろいろな研究を出されているのですけれども、FDA、NIH のトップの共著というのは非常に珍しい、インパクトの大きい事例かと思えます。

その内容は、まず basic science、translational science、regulatory science というように開発の段階を追って、どういう方策を打ち出すかが述べられております。NIH の具体的なプログラムとしては、まずは TRND プログラムです。いわゆる rare disease、関連遺伝子の探索などが行われています。組織バンク、臨床試験結果との関連性の解析は、一部の承認試験について NIH がその解析に取り組んでいます。また、Clinical and Translational Science Award program も設置しています。クリニカルセンターだと、治験に使う製品の製造設備が問題になるケースがあるのですが、NIH ではファンドを出して、例えば ES 細胞や iPS 細胞などに由来する製品の製造も可能なレベルの治験薬の製造施設を、クリニカルセンターに設置するというを行っております。

それから、いわゆる「ラボテスト」と呼ばれる遺伝子検査については、FDA できちんと評価をしていない、すなわち定量性であったり再

現性であったり、いろいろな問題点がある検査が実際に使われるケースがあります。そういうものを NIH で登録を進めて、問題点や分析法の特徴について、それぞれの情報を収集するというを行っております。

FDA には、Voluntary Genomic Data Submission program というのがあります。これは先ほど御紹介したコンソーシアムと言いますか、いわゆる産官学の連携で活動していき、FDA がイニシアチブを取っていきます。医薬品と診断薬の審査体制は担当部署が全く別で、それまではバラバラに審査されていたものを連携していくということを表明しています。コンパニオン診断薬の審査、承認に関しても業界、開発する側から見ると非常に不安のあるところですが、プロセスを明示することで臨床現場への適切な情報提供、開発企業の開発促進につながっていきます。それと、重要な診断薬の品質確保が挙げられております。

実際にその少し前からですが、関連するガイダンスが幾つか出されております。この中で ICH の活動を通じて、日米欧の共通ガイダンスも出ております。ICH-E15 は、関連する用語の定義のガイドラインが出ています。E16 としては、いわゆるバイオマーカーを使って開発された医薬品の申請にあたって、申請資料の構成とか、どのような情報を提出すべきかについてのガイドラインも出ております。

下から 3 番目ですが、一昨年 7 月に出たコンパニオン診断薬に関

する Draft Guidance で、初めてコンパニオン診断薬という概念がはっきり示されたので、簡単に御紹介いたします。定義としては、医薬品のベネフィットが最も期待される患者を特定するもの、医薬品の重篤な有害事象のリスクが大きい患者を特定するもの、治療法の最適化、例えば治療スケジュール、用量、投与の中止を決定するために反応性をモニターするものが挙げられています。

審査と承認については、それぞれの担当部署が連携します。医薬品の有効性・安全性がそのコンパニオン診断薬に依存する場合、医薬品が承認されたときには既に診断薬が available であるべきだということが述べられています。原則としてコンパニオン診断薬の承認のほうが前か、ほぼ同時ということになっています。それぞれの添付文書で、お互いの診断薬あるいは治療薬の使用について規定しています。開発計画については、なるべく早く FDA に相談に来るようにということを推奨しております。

もう 1 つ、EMA の情報も次に載せております。ICH のガイドラインもそうですけれども、EMA もファーマコゲノミクスに関するガイダンスを、かなり積極的に作成して出しております。ただ、EMA は医療機器あるいは体外診断薬の規制がないと言いますか、特に体外診断薬については、自己認証という制度になっておりますので、診断薬に特化したようなものは、今のところはありません。

一方、日本はどうかということで、その状況を御説明いたします。

FDA の大きな流れもあり、日本の政策の中でもかなり大きなハイレベルのところ、「個別化医療」という文言がはっきり挙げられております。平成 24 年 7 月には日本再生戦略が出ており、4 つの重点分野としては、ライフ、グリーン、エネルギー、中小企業の活性化等があるのですが、そのうちのライフの分野の主要施策の 1 つとして、革新的医薬品・医療機器の創出、再生医療・個別化医療等で世界をリードするということが挙げられております。

医療イノベーションの 5 か年戦略の中でも個別化医療の推進は大きな課題の 1 つとして挙げられております。具体的なゲノムコホート研究・バイオバンク整備、ICT のインフォメーションのコミュニケーションテクノロジーと、そのインフラ強化、遺伝情報の扱いについてです。また、我々の業務に直接関係の深い部分としては、個別化医療を支える医薬品（診断）・機器の開発推進です。それから震災復興が大きな目標にもありますので、東北のメディカル・メガバンクの計画を中心に進めるということが挙げられております。

このような流れを受けて、PMDA は現在、いろいろな横断的プロジェクトをつくって活動しております。これは審査情報・審査経験、レギュラトリーサイエンス研究成果等を効率的に体系化し、基準・ガイドライン等を作成する。それによって審査の科学的な考え方の透明化、

審査基準等の国際連携推進の効率化、医薬品・医療機器の開発促進、審査の迅速化につなげることを目的としております。

現在、この 10 のプロジェクトが活動しております。先ほど杉山委員から、FDA と EMA の連携が非常に密だとおっしゃっていましたが、課題ごとにクラスターというグループがあります。正確な数は覚えていないのですが、そのクラスターが 70~80 ぐらいあると記憶しております。これが全部ではないのですが、我々もできる範囲で、ほとんどのものがそういうクラスターの活動に関与して連携していくということを、今図っているところです。この中でオミックスプロジェクトというのが、かなり前から活動しているのですが、それとコンパニオン診断薬のガイドラインを作るということで、コンパニオン診断薬プロジェクトを担当しております。

日本の関連通知を簡単にまとめております。ICH-E15、DNA チップを用いた診断薬の評価、ゲノム薬理学を利用した治験について、いろいろ御相談などがありますので、そういうことについての Q&A を出しております。それから ICH-E16、RNA プロファイリングに関する診断装置の評価指標です。これが「もうすぐ出る」と言いながら、なかなか出ないのです。コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請の留意事項に関する通知、Q&A を間もなく厚生労働省のほうから出すべく準備中です。現在、我々のほうでコンパニオン診断薬と対応す

る医薬品の開発に関するガイダンスを作成中です。

それとは別の活動として、ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談という制度があります。2009年4月から、個別品目とは関係しない医薬品及び医療機器開発におけるゲノム薬理、バイオマーカーの利用に関する的確性評価強化、試験計画等に関して、PMDAで対面助言を実施しております。安全性予測試験コンソーシアムというものがあって、これはアカデミアと企業の研究共同体で、FDAあるいはEMAがオブザーバー参加しています。そのコンソーシアムから申し込まれた相談があります。これは2009年に申し込まれました。薬剤誘発性急性腎障害の早期診断を目的に、ラット急性腎障害を検出する指標として7種のバイオマーカーの適格性について相談が寄せられました。2010年5月に評価が終了しており、コンソーシアムからの依頼と相談内容の一般性を考慮して、ホームページ上で日本語及び英語で相談結果を公表しております。FDA及びEMAのほうでも、適格性確認がされており、これも公表されております。

こちらが事例です。もう既にたくさんの医薬品、それに対応する診断薬が承認されているのですが、この医薬品を使うに当たってはこの診断薬が必要なので、同時に世に出さなくてはならないという意識を持って、連携して承認した事例がこれです。クリゾチニブ、ALK融合遺伝子、検出キット、モガムリズマブ、CCR4キットです。これは

PMDA の業務とは直接関係ないのですけれども、体外診断薬については保険点数の上限があって、頑張っても、余り高い薬価が付かなくてインセンティブがなかなかというのが、診断薬メーカーの本音だったのですが、先ほど申し上げたような大きな政策が出たこともあり、初めてその上限を破りました。非常に高い薬価がついて、これから診断薬を開発しようというインセンティブになったのかなという事例です。

○山本部会長 今回のプレゼンについて、鹿野部長に直接質問はありますか。

○杉山委員 今日、コンパニオン診断薬の Draft Guidance という議論をされたときに、事例はほとんど体外診断薬だったと思うのですけれども、例えば PET などのプローブ薬も「コンパニオン診断薬」と呼べると思うのです。これからアルツハイマーやがんなどで、極めて有効になると思うのですが、それはまた別のガイダンスになるのでしょうか。

○鹿野規格基準部長 プレゼンファイルの 10 枚目の下から 2 番目の発出準備中の通知で、「コンパニオン診断薬等」と書いているのは、同じ目的を持った医療機器等の開発を含むと考えております。ただ、最後のテクニカルなガイダンスについては、今のところはコンパニオン診断薬を中心に考えておりますが、今後の検討の過程で、その辺も考えていきたいと思っております。

○杉山委員 PET などによる体内診断薬の開発も、今後は極めて重要になると思っ

ています。そこも従来の診断薬の開発の範疇のガイダンスにのっとると、非常に遅れが出ますから、新たな考え方が必要かとずっと思っているのです、質問させてもらいました。

○鹿野規格基準部長 早めに御相談いただければ、我々もできる限り対応していきたいと思います。

○山本部長 今日あと 30 分ぐらい、時間を使って議論をしたいと思います。今日中に結論は出ないので、これからどういう問題点を議論するかを中心にします。細かいこと、これを承認するかどうかではなくて、この部会として今後、どういうことを議論していくかを整理しないと。今回 3 つのプレゼンがありましたけれども、そこも全く温度差の違うところがいっぱい混在しております。

○満屋委員 コンパニオン診断薬は保険点数が高いですね。しかも、それは治療薬を売っている会社の Subsidiary が担当しているのです。問題は、インセンティブという意味は分かりますけれども、これからこのようなコンパニオン診断薬が増えると、実際にコンパニオン診断薬があるかないかで、どれほど良好な効果が見込まれるようになるのかという、ある程度のスレッシュホールドを設定していないと、コンパニオン診断薬がかなりエクスクルーシブに売られてしまいます。つまり同じ会社が売ることが進むと、いたずらに保険点数のみが上がるという構図になると思うのです。ですから、ある程度政策的なものを考えるべ

きだと思っております。それについてはいかがでしょうか。

○鹿野規格基準部長 医薬品の開発会社の関連会社で、対応するキットを開発するという点については、実際に後発の診断薬が出てくる可能性が全くないわけではないと考えております。その場合にどういう評価やデータが必要かということも含めて、我々も考えているところです。政策的な面について、PMDAとしては限定した部分でしか対応できないかと思うのですが、その辺の問題点も含めて、厚生労働省に問題提起はしていきたいと考えております。

○山本部会長 ここで政策的なことをいっぱい議論しても、仕様がないうちではあるのです。ここではPMDAが新薬を承認するときの作業の中にこういうものが入ってくる、そのときにそれぞれの審査でどういこうように考えていくかということ、少しでも精度を上げていこうということ、です。ですから、そこの方向でどうぞ。

○河野新薬審査第五部長 今の話の関連ですが、医療経済的な観点からを私どもPMDAで考えるのは困難ですが、規格基準部長からも話があったように、現在検討中のガイダンスの中で、コンパニオン診断薬の陽性例だけを考えるのではなくて、陰性例に対する反応性についても確認すべきかどうか、確認するのであれば開発のどの段階で確認すべきか、ということも含めて検討しております。このように、診断薬のプロファイル、医療現場の先生にも適切にお伝えしながら、より適切に使っ

ていただくということも重要であると考えております。

○山本部会長 個別化医療というのが今回の大きなテーマですので、すぐにコンパニオン診断になってしまうと、また領域が狭くなってしまうのではないかという気がするのです。コンパニオン診断薬の場合は大体予想がついて、このポリクリテーションについてとか、SNPについてということが分かっているものですよね。それをどういうようにするかということも非常に重要なので、これからも議論していただきたいわけです。

逆に、杉山先生がプレゼンされた副作用に関するものは、まだ分からないですよね。ですから、そのための体制というものをまた別に議論しないと。鹿野部長が言われたように、承認時にはもう既にコンパニオン診断薬があるべきだという議論とは全く関係なく、承認された後に出てくる副作用を含めて、その副作用に対して遺伝子多型が関係するかどうかを含めて、そういう体制を我が国が取るか取らないかという議論をしなければいけないのです。そこは PMDA が関与できるところなのかという気がします。今日、余り狭く議論をしてしまうと、方向性を誤る可能性がありますので、まず個別化医療という非常に広い方向で、先生方に議論をしていただきます。もう数か月ぐらいで一応の方向性を出したいと思っておりますけれども、これから近未来、どういう方向にしていくかということについて議

論をしたいと思います。ざっくばらんに先生方の御意見をどうぞ。

これから新薬を開発するとき、効くか効かないかというのは全く分からないわけですね。バイオのほうも、例えば今、盛んに使われている TNF 阻害薬が効くか効かないかというのは、欧米でやっても全然出てこないのです。一部出てきつつありますけれども、何千例とやっても SNP に出てこない例もあります。逆に杉山先生は先ほどの例で示されたように、副作用だと、トランスポーターのあれが、90 名対 90 名でジーバースで出てしまうわけです。ある特定の遺伝子多型によって出てくる、それは恐らく副作用のほうが出やすいのだと思います。しかし、効くか効かないかというのは、もっともっとたくさんの遺伝子が関係している可能性があるのです、そういうことの難しさがあると思います。また、未知の場合は副作用も分からないことがあるわけですから、それがゲノムだけの問題なのかどうかも含めて、我々が個別化というものをどういうようにしていくか。

○竹内委員 個別化医療を考えるときのプロセスとして、新薬を開発して、それを承認する段階で個別化医療をセットで考えるのか、承認された薬剤の個別化医療を展開するのか。また安全性に関しては、かなり広く使われた後にそういうことが出てきますので、そのフェーズ、フェーズによって対応が違うのではないかと思うのです。そのときの PMDA の関

わり方というのはどうなのか。審査の段階では関われると思いますけれども、今だと市販後あるいは安全性のところ、余り積極的に関わりにくいような気がするのです。そのあたりはどのようなのでしょうか

○森安全管理監 関わりにくいということは、本当はないと思っています。ただ、非力だということは認めます。私たちはお金を持っていないとか、人手が足りないという話があるにしても、市販後に実際に現場に出て患者さんに使われる中で、本当はどのような患者さんに効くかということも実を言うとリスク・ベネフィット、あるいはベネフィット・リスクということ、最近すごく言っています。それが市販後の実臨床の中できちんと評価されることが大事だということを、今ものすごく言っています。

先々週にワシントンでDIAのミーティングがあって、私は呼ばれて行ってきました。そこで「ベネフィット・リスクの議論をしたい。日本はどうしているの」と言われました。「日本だって定量的な話じゃないにしても定性的にやっています。それをやらないと、薬をどう活かすかということについて、到底考えられない。ただし、市販後に efficacy のデータを積み出すということについて、きちんとやっていない。今はサイエンスが進んでセーフティー、むしろ副作用の情報がどんどん集まってくるので、ベネフィット・リスクバランスは市販後は悪くなる一方になる。今の状

態をこのまま放っておいたらまずいと思います」という話をして、皆さんも結構「そうだな」と言っていたのです。

こうしたことを通じて、PMDA の市販後の安全対策をやっていく仕事は、危ないことはこうですというものを見つけるだけではなくて、その上で、それでも患者さんにはこういう使い方をしたらいいというものも、しっかり集めてもらわないといけないという立場です。昨年 12 月に ICH のガイダンスで、PBRER (ピブラ) という periodic な Evaluation、つまり Benefit Risk Evaluation というガイダンスが出ました。これからこの間説明した RNP というプランができていの中で、定期的にベネフィット・リスクの評価ができるように、レポートを出していこうということが、もう国際的な枠組みで合意されています。まさしくそれを私たちが応援し、それをきちんと評価していくということやらなければいけない立場になっています。

○竹内委員 もうちょっと具体的な話をさせていただきます。例えばバイオの領域で、関節リウマチに対する生物学的製剤のトライアルが、日本でも 8 件、10 件行われています。個々の会社が持っているデータがあって、バイオを導入するときの完成度の高いデータというのは、2,000 名以上の日本人データがあるのです。それを我々が解析するのでは、各会社との個別折衝になって難しいので、可能であれば先ほどの杉山先生

の例ではありませんが、PMDAの中に特別な解析担当官がいて、各メーカーの垣根を越えて、PMDAがデータを収集すると、極めて貴重なデータになるのではないかと思うのです。そういう仕組みを作っただけならば、有効性という観点ですごくいい、ガッチリしたデータが出てくるような気がします。私が片手間でやっていることより、PMDAにきちんとやっていただいたほうがいいのではないかという領域のように感じました。

○山本部会長 バイオのほうでは、既に方向性として議論しているのです。例えばDNA、ゲノムをどういように使うかということ、今は会社のプロパティーになっているのです。そうすると一旦副作用が出ると、ピタッと閉めてしまって全然出てこない。そうではなくて、そこは公的に、やはり副作用が出た方のゲノムとそうでないゲノムを、きちんと比較する。それをどこで検査するかは別にしても、ゲノムさえあればできる可能性があるわけです。その権利が会社の中ではないと、それ以上出てこないのです。それが問題だというのは、既に議論しています。

そういうことも含めて、全体でこれからどういように個別化医療をやっていくか。今、竹内先生が言われたのは、副作用だけではなくて効果の面でも、それを判定するものをもう少しオフィシャルに持っていったらどうかという提案だと思います。

そのほかに、こういう方向でという議論はありませんか。今1つ出ましたね。コンパニオン診断という、ある意味では少し方向性が分かっているものについてどうするかという議論も必要です。しかしまだ何も分からない。薬としてはいいだろうと。それを承認するときに承認するだけではなくて、それに公的な要求がどのぐらいまでできるかという議論もあっていいのではないかということは、バイオのほうでは既に議論しているのです。

○松田彰委員 かなり基礎的な話になるのですが、バイオプシーをやるときに、例えば肺などから細胞を採る場合に、かなり苦痛を伴いますよね。今はいろいろな細胞から各種 RNA を内包したエクソソーム（膜小胞体）が放出されていることが明らかになっています。そういうものだったら多分、血液を採ればいろいろ調べられると思うのです。そういうものと病気の関連というのは、どの程度研究が進んでいるのですか。

○大津委員 エクソソームの解析というのは、いくつかの所でやってきていますけれども、今の段階では腫瘍組織との相関というのがまだ十分ではないので、現時点ではまだ代替えにはなっていないと思います。

○山本部会長 エクソソームというのは、ゲノムの中でエクソソームを予測して、そのシーケンスのデータを持ってくるのですか。

○大津委員 こぼれてくるのを血中で拾うという形です。

○松田彰委員 細胞からエクソソームという小胞体が出てくるのです。その中には

non-coding RNAなどが、結構たくさん入ってくるのです。

○大津委員 マイクロパーティクルですね。

○松田彰委員 そこにがんの情報が結構入ってくるのですか。

○山本部会長 それは私には分かりません。

○大津委員 その解析は、研究レベルではかなりやっているのですけれども、実際の腫瘍組織とのきれいな相関というレベルは、まだもうちょっとかかりそうです。

○山本部会長 将来的に患者さんの負担が少ないものができたらいいというのは、当然だと思います。

○石井委員 今の点に関しては、ワクチンの領域ではアジュバントのバイオマーカー、有効性・安全性のバイオマーカー検索ということで、厚生労働省の指定研究で、エクソソーム由来のマイクロRNAのバイオ探索を開始しております。副作用で発熱があった患者さんのプレの血清を見て、それを予測できるか、抗体が低かったときのバイオマーカーになり得るかということ、探索的に行っています。

○山本部会長 どういうバイオ情報があるから、そういうことをやっているという理論的なものが今までにあるのですか。

○石井委員 まさにここはオンゴーイングのベーシックサイエンスとのパラレルなところですので、現状では探索的としか言えないと思います。

○森委員 癌の領域も、存在診断と病勢診断のところ、ある種のエクソソームは

非常に相関があるというデータはあるのですが、薬剤との関係では、まだはっきりしたものは出ていません。

○山本部長 少し将来的な方向まで出てきましたね。

○入村部長 山本先生がおっしゃったように、3つのプレゼンテーションで、少し交錯しているところがあります。癌の領域では、やはり癌の個別化というのは、癌そのもののゲノムなり、今のエクソソームのお話も、結局は癌病域では癌由来のものが血中に出てきて、このエクソソームが使えるのではないかとされています。この場合の個別化というのは、取りも直さず疾患そのものの診断ということになってくる。ただ、非常に難しい問題は、癌のゲノムというのはかなり不安定で、癌腫瘍の中に heterogeneity もありますから、そこまで考え始めると、まだいろいろ難しい問題がかなりあるかと思えます。

一方で、先ほどの杉山先生のトランスポーターを中心とするお話は、ゲノム自身に polymorphism があって、そのことが個別化に非常に重要であるというお話だと思うのです。それと癌の場合の個別化のお話というのは、実は大分違うことです。やはりそのことは分けて取り組む必要があると思われまます。

いずれにしても個別化に行くために、今の議論の中で出てきた問題で非常に大事なことは、情報が必ずしも十分に管理され、かつ使

えるようになっていないのではないかとということです。それを使えるように整理し、管理し、個別化ですから、できるだけ情報のあるものが組み合わさり、たくさんになって有効に使えるようになることが、非常に大事ではないでしょうか。これを今後、PMDA とサイエンティストが協力しながら進めていくことが、非常に大事になってきます。

そのことに関してはゲノム情報と、癌の場合は癌の病気の個別化という2つが問題になってきます。癌の場合と、エクソソームは癌以外にもあるというお話があったけれども、エクソソームに限らず、例えば血清マーカーというのは何十年という歴史のあるもので、その中には新しいものもありますし、いろいろなものがあるわけです。日本独自のもの、強いものが随分あるかと思いますので、そういうものも含めて整理していくことが、非常に重要かと思います。

その中で情報の管理と、誰にも使えるものというのが一番いいのでしょうけれども、そこをどうするかということが、多分非常に重要な問題になってきそうな気がします。こういう委員会で何か提言していくことによって可能になると、恐らく誰もがベネフィットを得て、患者さんの所に帰っていくのではないかと気がいたします。少し整理して取り組んだほうがいいかなということで、発言させていただきました。

○矢守副本部長 今の入村先生の情報の整理ということに関して、一方でもう1つ重要な問題は、臨床検体、臨床サンプルのバンクです。これはどこでも叫ばれているのですけれども、非常に難しく、なかなかオールジャパン体制ではできていないという状況にあると思います。

1つの事例としては神奈川県立がんセンターが、神奈川県立がんセンターのサンプルを、外科標品を全部登録してためていって、ある先生が肺がん100症例欲しいというときに研究計画書を出すと、その委員会で評価をして、よしとなれば無償でこのサンプルを提供するという画期的なことを、過去5年ぐらいにわたっておやりになっているのです。とにかく臨床病理情報がしっかりついている検体を、ある所が中心になって集めるということをきちんとやらないと、バイオマーカー研究はなかなか進まないのではないか。これを網羅的に一度にやろうとすると不可能なので、やりやすい病気とか局面を絞って、まずはそういった仕組みを作るという試みも必要ではないかと思います。

○山本部長 まさしくそういうシステムができればいいなということを、今まで議論してきたわけです。国からのお金と企業からのお金を合体させて、ある薬を承認するときには、必ずゲノムとRNAと血清と臨床情報というのがあって、ちゃんとしたバンクとして公的なもの

があって、あることが生じたときとか、生じなくてもある一定の数がそろって、研究者がそれにアプライしたときにサンプルが出せるという状態があれば、日本の宝になるなという感じがしますね。そういう方向も可能かどうかということも含めて、それを「無理だ」と言って無視するのではなくて、夢を持ってやる議論もしなければいけない。また、コンパニオン診断のように、もう少しきちんとすぐにやらなければいけないものもあるかもしれない。

○大津委員 今、6 ナショセンのほうでバイオバンクをやっています。外の研究者の先生方が申請して、使えるようにという仕組みを作っているところです。ですから我々の施設で市販後に思わぬ副作用が出たようなものが出れば、ゲノムの解析は可能です。多分、国立高度医療センターのバイオバンクでは可能です。ただ、ほかの施設までどうかというと、やっている施設とやっていない施設がバラバラですので、オールジャパンでやるというのは、まだ難しいのかなと思います。

○山本部長 特に癌については、可能なことが出てきたということですね。

○大津委員 詳細は分からないのですが、結局、治験のときに企業に全部検体が持って行かれているという現実があります。それを中国のように「ノー」としてしまうと、今の力関係からいくと「では、いいです」という話になりかねない。韓国のシステムは分からないのですが、

も、治験に入った組織というのは、ある程度残余部分などを企業側から公的な所に供出させて、それを有効利用するというシステムが考えられるのかなと思います。

○森委員 この会の目的の1つは、医薬品承認審査の在り方の提言です。差し当たって個別化医療に関しては、例えば、癌が、先ほど大津先生がお示したような形で、かなり細かくなっているという現状があります。そうすると、例えば大腸癌にしても、かなり数は多いのですけれども、大腸癌を標的遺伝子、1つの場合は変異があるかないかで2グループに分けられます。2つの遺伝子になると4グループになって、3つの遺伝子が絡んでくると、8つのグループに分けられる。

恐らく将来的には、3つぐらいの遺伝子がターゲットになる時代がくることは間違いないと思うのです。そうすると、8つのグループになって、その中でどうかというときに、やはり対象症例数はかなり絞らざるを得ない。そういうときに、実際に今のような薬の基準の審査方法でいいのか。それから、先ほど杉山先生がお出しになった PBPk を使ってシミュレーションをしてやるのも認めるかというところが、かなり重要な点になるのではないかと考えます。

○杉山委員 今のところとは直接関係ないのですが、大事な議論だと思うので、2つ申し上げます。1つは竹内先生も言われたし、森先生や入村先生等も言われ、前回の議論のときもその話が出てきたことです。ファ

ースト・イン・ザ・クラスというのは何が起こるか分からないところ
があって、臨床試験のサンプル（血液など）を保存してもらって、後
で何か起こったときに解析できるようにするというのが、提案として
はいつも出るわけです。ただ現実問題と、米国 FDA でもそこまでの権
限は持っていないと思うのです。余りできないものを「するべきだ」
と言っても、なかなかできないのではないかと思います。ですから、
そこは PMDA 側の御意見をお聞きしたいということです。無理ならば、
その議論は最初から捨て去らなければならない。せめてファースト・
イン・ザ・クラスの場合のみでも、このことを要望できないのだろう
か？ というのが、私が前回も言った議論なのです。

もう1つは先ほどの竹内先生の御質問の中で、「個別化医療」と言
っているときに臨床試験の段階でタイピングしておいて、個別化で臨
床試験の判断をするケースと、市場に出た後で個別化医療に持って
いくケースがある。それは、もちろんケース・バイ・ケースだと思うの
です。私が PMDA 側に聞きたいのは、先ほど 10 ほどのワーキンググル
ープがあるとおっしゃっていた中に、マイクロドーズと書いてありま
した。マイクロドーズは薬物動態を調べるだけですが、そのマイクロ
ドーズよりも高い投与量（subtherapeutic な投与量）を用いる早期
探索臨床試験（eIND）というのがありますね。それをうまく利用し、鋭
敏なバイオマーカーをうまく使っていけば、臨床フェーズ 1、2、3 と

開発していく前に、最初から個別化医療で判断すべきか、それともトータルでやればいいのかという判断できる方法論だと私は思うのです。そういう意味で早期探索臨床試験、いわゆる eIND というものをどうしようにお考えか。実際に eIND を使った申請例があるかというのも、極めて興味のあるところだと思います。いかがでしょうか。

○山本部会長 マイクロドーズ試験というのが、どういうものかというのも含めて説明してください。

○鹿野規格基準部長 私の理解している範囲で申し上げますと、通常の臨床効果とか、生体への影響が少ない、非常に低用量で動態などを見ていきます。それをベースにして、その後で更に臨床用量に上げた試験をしていくということで、実際にマイクロドーズの臨床試験を。プロジェクトの目的は、臨床用量がないものの治験届の扱いは通常のものとは違うので、その次に臨床用量を上げたときに、もっときちんと確認しようということに対応するプロジェクトとして発足しております。

今、御質問のあった早期探索臨床試験も、バイオマーカーに関する相談は、事前に開発時に我々のほうにも幾つかきております。また、バイオマーカーの探索をせずにと言いますか、診断薬の開発を余り想定せずに医薬品を開発されているという相談が来た事例では、診断薬の開発をしてくださいというお願いをするようなケースは、少なくなっていくかなというように理解しております。

ただ、先ほども御指摘がありましたように、医薬品の承認までにバイオマーカーが特定されて、診断薬の開発が必ずしもできないケースもあり得ます。そのようなケースをどうするかについては、米国の例などもいろいろ調査をしています。現在は割と企業のほうで自主的にそのような資料を取って、レトロスペクティブに解析していかしているという動きがあるようです。やはり先ほどから御指摘のある安全性のマーカーも含めて、医薬品をよりリスクが少なく、よりベネフィットの高い患者さんに使うことを目的として、そういう動きがあるように聞いています。ただ FDA からそれを強制させるかということ、杉山先生も御指摘のように、そういう動きではないということです。恐らくそういう成功事例が幾つか出てくると、企業でもそういうことをしていくことが、彼らの開発コストの低減、あるいは医薬品のリスクを低減していくことにつながるかと思います。

○山本部会長 アメリカの事情は知らないのですが、FDA の場合、開発中の患者さんのサンプルについては、必ずしなければいけないことというのではないのですか。

○鹿野規格基準部長 私の知っている範囲では強制ではない。ただ、積極的にそれを示唆するような情報があった場合には、それを継続して市販後に解析するということが、宿題としてつく可能性はあるのかなとは思いますが。

○山本部会長 もしサンプルも採っているとすれば、それはその会社が採って、その会社の財産になって、ほかには出てこないのですね。FDA でもそうだといいことですね。ただ、日本がそれと同じでなくてもいいわけです。もっと上を行ってもいいとは思いますが、それも議論をしたほうがいいですね。もちろん言えばいいというわけではなくて、本当に現実的に可能かどうかも含めた議論をすればいいと思います。

今日はこのぐらいにしておこうと思えますけれども、これからここ数か月は個別化医療について、議論をしていきたいと思えます。そのときにコンパニオン診断薬というような、割と近未来的に患者さんに還元できるものについてどうするかというのも、非常に重要な議論ですから、それをすることです。あとは今、FDA の現状も聞いたので、それも横に見ながら、患者さんの臨床情報、臨床サンプルも含めて、そういうことをどういうように扱っていくかです。この2つの議論かと思えます。そのほかに何かありますか。

○満屋委員 先ほどの竹内委員の発言と同じです。コンパニオン診断薬を使っても、効果がない患者がたくさんおられるのです。そういったデータが集約されて我々の目に触れることは、なかなかないのです。つまり、コンパニオン診断薬で効くはずだといって投与しても、効かない症例がたくさんあります。そのデータを我々だけで集めても、なかなか正しい

姿が見えてこない可能性があります。その薬の効果というのは、より早期の臨床試験のデータと実際に使い始めてからのものというのは、かなり違うことがありますので、そういったものを PMDA のほうで集約されて、公知のものとしていただくことができればいいかなと思います。

○山本部会長 全部 PMDA で引き受けますというのは、なかなか無理だと思いますけれども、そこについてどういように仕組みを作っていくか。例えば、学会と提携することも可能かもしれませんし、もう少し公的な機関と提携するとか。そういうことも含めて議論をしていけばいいと思います。

○河野新薬審査第五部長 本日の議論やプレゼンを伺って、特に大津先生のお話を伺って、我々審査をする立場の者と、実際に臨床現場でいろいろな研究開発に携わってくださっている先生方と、同じ悩みを共有しているのだなということ、本日感じた次第です。また、入村先生がおっしゃったとおり、癌そのものの診断が個別化してきているという状況を踏まえて、今後の開発のあり方を検討する必要があるというお話を承って、そのとおりだなと思った次第です。

今後の話としては、中長期的にもいろいろあると思うのですが、審査を目の前にする者としては、細分化され、ポピュレーションの非常に小さな癌の領域について、これをオーファンと考えて、従来どおり

の開発手法を踏襲して、探索的な、ある意味限定的な有効性・安全性の情報を持って承認をする方向にいくのが良いのか、あるいは今までとはちょっと違った試験のデザインなど新たな開発手法の可能性があるのでかについてご助言いただきたいと思っています。例えば、従来は臓器別に医薬品開発を行うとか、ファーストライン、セカンドライン以降というような、治療の履歴・治療体系を踏まえて医薬品開発を行うことが主流ですが、この考え方を少し変えることによって、また別の展開が見られる可能性があるのかなど、実現可能性も含めて、先生方の御意見をお伺いできると、我々も参考になるなと思った次第です。

○大津委員 1点追加します。先ほどのRETの話ですが、コンパニオン診断のほうも同時にやっているのです。一応我々の所で見つけたものですから、いわゆる承認レベルでない、取りあえずラフな部分の検査室レベルの話では、もう企業側にトランスファしています。私も臨床医ですから、あの辺は分からないのですけれども、実際にコンパニオン診断薬の品質保証とか、ああいう基準を満たしたものも別口で動いているのです。しかし検査会社のレベルというのは、海外とかなりの差があって、実はその次の中国でやっている会社がちょっと先に行きそうなのです。これは規制の話とはまた別なのでしょうけれども、ここの競争力を上げる必要がありますね。

○山本部長 議論が見えなくなってしまうので、余り個別なことはやめていただ

きたいと思います。

○杉山委員 今の満屋先生のお話についての追加コメントです。もちろん満屋先生も言われたように SNPs、コンパニオン診断薬は何をやっても全て 100% 当たることはあり得ないわけです。実際に今、ガイダンスで推奨されているファーマコゲノミクスのワルファリンにしても、塩酸イリノテカンしても、その他の諸々の化合物にしても、ある数理統計的な確率論でしか議論ができなくて、例えば 3 つか 4 つの SNPs を調べたとしても、当たる確率は 6 割とか 7 割という解析がされているわけです。

一度是非、どなたかに整理していただくと有り難いのですが、もちろん薬の重要性とか、ナロー・セラピューティック・レンジのドラッグがどうかとか、いろいろなものによると思うのですが、現在、コンパニオン診断薬などで適用されているもので、統計的にその診断の当たる確率がどれくらいであるかがわかっている薬がどの程度あるのかを整理しておかないと、今の議論が今後も繰り返されることになるのではないのでしょうか。

○山本部会長 全部個別になってきましたよね。ですから、それについての odds ratio などが出てくるわけですから、そこはそういうことをやっていくということです。個別になってきてしまっているのも、今日はこのくらいにさせていただきます。恐らくコンパニオン診断薬のときには、今、杉山先生や大津先生が言われたことが非常に重要

になってきますけれども、それはそこで少し議論していただくようにしたいと思います。よろしいでしょうか。個別化医療について、今日はこのぐらいでやめておきたいと思います。よろしくお願ひします。

<議題2：医薬品専門部会、バイオ製品専門部会の議論の進め方について>

○山本部会長 それでは議事次第に戻ってください。今やっと1ポツが終わったところで、次に2ポツの「医薬品専門部会、バイオ専門部会の議論の進め方」ということで、資料4を見ていただきたいと思います。先生方に今後、どういうことを議論したいかということについての提言をいただきました。これもまた目を通していただきたいと思います。だからこそ個別化医療を最初に選ばせていただいたわけです。その中からこれを含めて、新薬審査第五部から1つの提案があるということですので、資料5について河野部長から説明をお願いします。

○河野新薬審査第五部長 お手元の資料5に基づき御説明させていただきます。前々回、前回にわたりまして、PMDAにおけます審査の流れを御説明させていただきました。その中で承認申請の資料としては、薬理の試験が必要という話もさせていただきました。その取扱いについてご相談したく、今回はその状況を簡単に御説明して、ワーキンググループ立

ち上げに関する御提案をさせていただければと思います。

1 枚目の下の段、現状ですが、法令上、医薬品の承認申請に際しては、申請者に薬理作用に関する資料として、「効力を裏付ける試験」の提出が求められています。この効力を裏付ける試験としてはその医薬品の作用機序、例えば、抗がん剤で血管新生阻害があるということであれば、その血管新生阻害が実際にあるかどうかということ、それから、適応癌腫に対してその医薬品が実際に効果を示すかどうか、この2つの考察を求めています。例えば、その薬が乳がんに効くということであれば、乳がん細胞に対して *in vitro*、*in vivo* に関わらず、その薬の効果を実験として実施し、その考察を求めています。

現状、新有効成分含有医薬品に関する承認申請に際しては、その作用機序と、適応癌腫に対する有効性の非臨床試験、この両方を求めている。また、また効能追加に関する承認申請に際しては、その効能追加にかかる全ての癌腫を対象にした試験結果だけを求めています。これは基本的には作用機序は効能追加であっても同じであるという前提に立っております。

また、基本的にこれらの試験というのは、その信頼性を確保するという観点から、申請者が自ら実施するか、又は申請者がデータを直接確認可能な状況であることを求めている、公表論文等を評価のための資料として提出することは、現状では認められておりません。

裏のページになります。これらの状況を踏まえた検討課題ですが、臨床試験を実施する前には適切な薬理試験等の実施が必要であり、また、臨床試験に目的とする癌腫の全ての組織系を組み込むことが現状困難である実態を踏まえると、効力を裏付ける試験については、可能な限り広範囲で実施することが望ましい。こういうことが言えようかと思えます。

その一方で、抗がん剤の第Ⅰ相試験実施の段階では、非臨床試験の段階で用いた細胞の癌腫と第Ⅰ相試験対象患者の癌腫が一対一対応となっていないことを許容している実態があります。具体的にどういうことかと申しますと、これは抗がん剤の開発の特有の話だとは思いますが、例えば、ある医薬品候補物質が乳がん効きそうだとということで、非臨床の段階で薬理試験として、乳がん細胞を対象とした薬理試験を行ったときに、第Ⅰ相試験というのは、抗がん剤については、全ての癌腫の患者さんを対象とした試験の実施がガイドラインで許容されております。そうしますと、乳がん以外の患者さんも第Ⅰ相試験の中に入ってこられて、忍容性などの確認をするわけです。その段階で、又は更に探索的試験を進めていく中で、どうもこれは肺がん効きそうとか、ほかの癌腫効きそうという話になると、そこから肺がんやほかの癌腫に開発がスイッチしていく実態があろうかと思えます。その後、検証的試験まで行って、有効性・安全性まで確認ができた段

階で、承認申請の段階になるときに、肺がんに対して薬理試験を行っていたかという点、そこは行っていない可能性もある。そのような現状があるということです。

このような状況で、承認申請時にどの程度厳密に効力を裏付ける試験を求めるべきなのか。公表論文の活用なども含めた合理的な対応方策について、抗がん剤の薬理学を専門とする立場の方や、治験などにも携わる方々と意見交換を試みたいと思っているところです。

3 ポツ目、具体的な検討方法としては、抗がん剤の薬理試験の取扱いに関する課題のほか、審査の現場では種々検討を要することがありますので、専門部会の下に、抗がん剤のワーキンググループを設置して、そこで検討をお願いしたいと考えている次第です。なお、そのワーキングの検討状況、結果などについては、適時、専門部会に報告することとしたいと考えております。以上です。

○山本部会長 ありがとうございます。それでは、今の河野部長のプレゼンテーションで何か質問はございますか。

○松田彰委員 最初の現状のところ、2つの薬効を裏付ける試験を課しているという話があって、②適応癌腫に対する当該医薬品の有効性を、例えば、乳がんなら乳がんの細胞を使って、それを植えた *in vivo* の系で試験をするという話があったと思います。株化した細胞は、どんどん遺伝子変異が起こっていて、そういう培養する状況で生きていけるように

変異をしているので、もともと乳がん細胞であっても、乳がんの性質を本当に持っているかどうかは分からないことになっているのだと思います。だから、*in vitro* でいくら乳がんの細胞を並べたとしても、それが本当に人の乳がんに効くかどうかというのは分からないことです。

もう1つは、*in vivo* はどうなるのか。一般的には、皮下にそのがん細胞を移植しますので、もし、薬が皮下に行きやすければ、その癌細胞に到達して、効きやすくなるわけです。例えば、胃がんで胃に同所移植をしない限りは、なかなか本当の胃がんには効くかどうかというのも分からない、ということになってしまうのではないかと思います。

したがって、検討課題の2ポツは、癌腫が一对一对応になっていないことを許容している実態があるというのは、至極当然なことで、やはり、臨床試験をやってみないと、その薬がどういう癌腫に効くのかというのは分からないことなのではないでしょうか。

○山本部会長 答えが出てしまったような気がするのですが。

○河野新薬審査第五部長 非臨床試験での評価について御指摘のとおり、ある程度限界があるということは、私どももよく認識した上で対応しているつもりです。片や、例えば癌腫によっては、非常に広い疾患概念があるかと思えます。全ての組織系について、これを臨床試験として、そ

の有効性、安全性が確認できるかといったら、やはり、そこもなかなか難しい中で、ある程度1つの疾患概念全体に対して有効性があるだろうという推測をするためには、やはり、ある程度の限界はあるとは言え、非臨床試験における理論、こういったようなことを1つの根拠として認めるという考え方もあろうかと思えます。

そういったようなこともある中で、臨床試験があれば薬理試験は要らないという話にはきつとまらないと思いますが、どこまで申請時に求めるのがリーズナブルな対応としてあり得るのか、現場の先生も含めディスカッションをしたい、そういう趣旨です。

○山本部長 今の松田先生の御意見もちろんあれなのですが、それだけかどうかというのも含めて、それを一定の PMDA として見解を持ちたいということが、今、喫緊の課題ですから、それについては、できたら松田先生にも入っていただいて、ワーキンググループを作って、まずはそこでもんでいただいて、その結果をここで出して、それから親委員会で、こんなところが取りあえず妥当なところだろうというのに出したいと。それは割とスピード感を持ってやったほうがいいだろうということが、第五部のほうから出ているということで、それでよろしいですね。

○森安全管理監 少しだけ補足をさせていただきます。薬効薬理試験で、いわゆる培養された腫瘍株を使つての検討というのは、昔は随分やって

いたのです。先生がおっしゃるように、ちょっとそこでやっていることと、実際に人に使ったときの臨床効果の間に、大分乖離があるというのは随分知られていて、もう少し何とかならないのかというので、同系移植腫瘍とか、自家癌の系とか、そういうもので、より生理的条件に近いところの系での効果の評価をやってくださいというのも、これはもう 20 年ぐらい前からそういうふうに言っております。そういうデータもいろいろ見てはいるのですが、やはり、人での外挿性のところに、困難を常に生じている中でやってきている。そういう中で、いかにそこで得られる知見を、どういうふうに敷衍して考えるか。最近では、大津先生の最後のスライドにあったような、いわゆる癌腫別のことではなくて、むしろ、特定のターゲット別の腫瘍細胞をグルーピングしてやったほうがいいのではないかというお考えと、それに対応する薬効・薬理の試験系との関係を作り上げるという発想に切り替わりつつあるのだろうなど。こういう中で進むべき道というのは、是非、御提案頂くことも含めて御議論頂くと、非常に建設的になるのではないかと期待をしております。よろしく申し上げます。

○大津委員 これに関しては、昔からの欠点で、決して今のプレクリのデータというのは不十分なところはたくさんあります。今、森先生が言われたと

おりで、今のいろいろなミューテーションがあるというのは、確かに実際の臨床と相関というのはかなり高いです。

今の全体の流れとして、かなり先進的な施設等を企業で持ってきているのはプライマリーカルチャーです。我々の所も始めていますが、プライマリーカルチャーをそのまま遺伝子プロファイルも出してしまっ
て、それに合った薬の効きそうな遺伝子プロファイルに出して合い
そうなものを持ってくる。そういう流れも始まっています。

○杉山委員 今の議論に関してですが、抗がん剤の場合ですが、結局、モード・オブ・アクションがある程度分かることによって、投与計画は、例えばこれは大量1回投与がいいのかとか、繰り返し投与がいいのかとかというのは、昔から大津先生には、言うまでもなく御存じのようにあるわけ
です。プライマリーカルチャーを使うにしても、イモータライズド・セルラインを使うにしても、*in vitro* の試験、あるいはヌードマウス試験でやられたときの結果が、どれだけ臨床の最初の投与設定、投与量、ないし投与スケジュールの設定に現在いかされているのでし
ょうかという質問です。

先ほど大津先生が示された中で、タイピングないしコンパニオン診断薬の診断をしておいて、コントロールがあって、そこに上乘せをし
てというのがありましたが、ほとんどの抗がん剤は、臨床の場ではコンビネーションセラピーとして使われることが多いわけです。私の理

解では、今、抗がん剤でも、最初のフェーズ1からコンビネーションセラピーというのはなかなかできません。大津先生の示されたのはフェーズ3です。*in vitro* 試験等を含めたセオレティカルなことも含めて、最初からコンビネーションセラピーでフェーズ1試験をやるということが有りではないか、ということはずっと思っていたのですが、その辺りを含めて、可能性を教えてくださいませんか？

○山本部会長 できたらワーキンググループでまず議論をして頂いたほうがいいかなと思います。ちょっと時間が押してしまして、やはり、いろいろな議論があるのだということはよく分かりましたので。松田先生が言われたことに端を発して、それに対して、これだけ意見があるということを含めて、是非、ワーキンググループを作って頂くことを、まずここで御了承を頂きます。ワーキンググループについては、医薬品の専門部会のマターだと思いますので、入村先生を中心に、メンバーを決めて頂いてということで、よろしいでしょうか。その辺はそういうことで、どうぞよろしくお願いいたします。

資料4は、先ほどサッと通り過ぎましたが、すでにこれから議論しなければいけないことがたくさんあるのであれでしたが。この中で、提案されたことを含めて、なるべく早く、これは議論して頂きたいというものがありましたら、ここで、これはそのままに

しておくよりも、早めに議論したいということがありましたら挙げていただけたら有り難いのですが、どうでしょうか。

○入村部会長 ちょっと補足させていただきます。今、その前にワーキンググループを作りましょうというのは、多分、個別化医療の中のまた個別的なもので、そういう個別的に早く何かやったほうがいいものというのが今御提案ありますかということです。そのほかに、全体として大きな議論はもう 1 つしましょうというのは当然ですが、それ以外にという意味です。

○山本部会長 そうです。少しバイオのほうから何かこれが必要だとか、ワクチンは大丈夫ですか。取りあえずではなくて、これが重要だというのだけ言っていただきたいわけですが、どうでしょうか。

○石井委員 私から 1 点だけ申し上げます。「その他の検討事項」(3)、感染症ワクチン、治療用ワクチンで、新規のベクター、アジュバント、投与経路及びデリバリーに関する研究が課題として挙がっている中で、一応、世界をリードするということも考えますと、新規のベクターとアジュバントに関する、特にアジュバントに関するガイドラインが、今年をめどに WHO でドラフトが出る予定になっています。こういうことも、科学委員会でタイミング良くワーキンググループができたり、検討グループができることが有効であれば、是非、この委員会で議論して頂きたいと思います。

○山本部長 そうですね。恐らくは、バイオが中心になるワーキンググループになるとと思いますが、確かアジュバントというのは、分かっているようで分かっていないことが多いのです。それが、我々はサイエンティフィックには非常に面白くて、議論しましょうということになるのですが、PMDAの審査には、取りあえず関係ないというのであれば、少し置いておきますが、早めにやったほうがいいのかというのであれば、議論をすることはいっぱいありますね。

○入村部長 実際に承認申請の現場に、こういう事例があるかという。

○山本部長 一応、そういうリクエストがありました。ですから、すぐにやりましょうというわけではありませんが、PMDAとして、そこは議論したほうがいいのかというのであれば言うていただけたらと思います。よろしくお願ひします。そのほかはよろしいですか。まだ議論しなければいけないことがたくさんありますので、先生方から、これはやってほしいということがあれば、資料4を基によろしくお願ひします。

○内海本部長 今日はいろいろな議論をありがとうございました。その中でいろいろな御質問があったのですが、これからの議論の進め方で1つ御提言というか、お話したいと思ひます。

この科学委員会の場合は、あくまでも科学委員会が主体的にいろいろなことを考えていくというスタンスが非常に重要だろうと思ひます。

います。例えば、今日、個別化医療ということで、いろいろな考え方、あるいはこういうデータがないのかとか、こういう仕組みを作ったらいいのではないのかとか、そういう話が出ているのです。それは私どもも、そういうデータが必要だということは十分分かっているのですが、制度論的に、これは厄介なものがたくさんありますので、これがないかと言われてたり、それを作る計画はないのかと言われても、それは答えられない状況なのです。まず、そのところを御理解頂きたい。

それから、コンパニオン診断薬の話が随分出ているのですが、私も3年前まではそうだったのですが、ラボテストとコンパニオン診断薬において、どれだけの精度の違いを求められるかとか、そういうところの議論も、恐らくまだ先生方にとって馴染みがないだろうと思うのです。皆さん方のほうで、どれだけネガティブ、ポジティブがあるのかとなってくると、その精度の話です。更にそこにきますと、それでは、グローバルなコンパニオン診断薬の企業が持っているスキルと、日本、あるいはほかの所で持っているスキルとか、その差もあります。それはインセンティブな話で解決できる話ではないので、そこがゴチャ混ぜになって議論すると、これはまた余り実りのある議論にならない。やはり、ここではもう少し科学的にどこまでができて、どう対応するという、そういうところに収

斂していただくのが非常に大事なところだろうか。

その科学的な議論をする中で、ここではこういう定義があると。そこに補足的にこういうのがあったならば、また更に進むであろうというような整理の仕方が1つあるのかなという感じ方を今日しました。

そういう中で、レギュレーション側から見ていきますと、最も肝心なことは、ひとつひとつ個別はもちろん大事ですが、それぞれのレビューの判断において、全体の中での統一感がなくてはならないというのが大事なところになるわけです。ですから、ある意味で体系化というのでしょうか、あるいは将来にわたって演繹すること、科学的にこういう演繹をしたらいいのだというような御議論が、恐らくこの科学委員会にとって非常に重要ではないかという印象を持ちました。

私が途中で口をも出すのをなぜやめたかと言いますと、それは皆さん方でその方向がいいかどうかということをお判断いただくことが大事であろうと。そういう中で、実は御提言をさせていただきたいのですが、これから先生方のほうで、こういうことをやったほうがいいのだろうかとか、そういうふうなことを積極的に御提言頂いて、もしよろしければ、私どものほうで、これはこういうステージだから、今の議論には適さないのではないのでしょうかとか、ここは

もっと、先ほど森先生から、この科学委員会の目的として、審査に
どういうふうサイエントックなバックボーンを付けるかという話
が出ましたが、まさにそういうのは私どもが願っていることなので、
こういうところをもっと進めていただきたいということについて、
もし差し支えなければ、これから部会長、あるいは副部会長と一緒に
議論をさせていただいて、それについて、こちらからもこう考え
ますという形で、少し問題を進化させるというプロセスをさせてい
ただけないでしょうかという御提言を申し上げたいと思います。

○山本部会長 どうしても余り現場が分かっていない我々としても、サイエンティ
フィックに熱くなってしまうので、そこはそこでやらせていただ
きながら、しかし、実際にこの議論を PMDA の審査にフルートフル
に持っていくためにどうするかということについて、フィードバ
ックをかけて、そこについてまた先生方に議論をしていただく。
ですから、議論して、またフィードバックして、また議論する
という形に当然なりますよね。ということで、よろしいですね。
それではよろしくお願いします。

<議題 3 : その他>

○山本部会長 それでは、2 ポツはこのぐらいにさせていただきました、後は議題 3、
「その他について」ということで、吉田さん、事務局からよろし

くお願いします。

○吉田事務局長 時間も押していますので、まず事務的なことを手短かに確認させていただきます。資料 6 を御覧ください。先ほど部会長から、ワーキンググループを設置することについて、この専門部会で了解を頂いたところです。事務局的なことを申し上げれば、ワーキンググループをどういう形で運用していくのかということについては、まだ決まったルールがありません。それについては、資料 6 の 4 ポツに書いてありますが、やはり、科学委員会親委員会にきちんとしたルールを作ってもらふことを、この部会として提案する形にさせていただくという資料です。

その際、最終的には親委員会で決めるわけですが、ワーキンググループの運用ルールとして大きく 2 つ書いております。1 つはワーキンググループの人選です。これは当然、部会長、副部会長、あるいは専門部会の委員が中心となって、審査等改革本部と協議して決定するということです。後はワーキンググループにおける検討結果のほか、専門部会のほうに報告する事項として、ワーキンググループの開催日時、出席者、議事概要、結論に至った経緯、もし反対意見があった場合には、その反対意見、そういったことも併せて、この専門部会に報告をしてもらうということをもって、透明性、公正性を図るというルールでワーキンググループは回し

ていきたい、ということはこの専門部会の意見として合意を頂き、それを親委員会に提案する形にさせていただきたいということだけ、事務局のロジ的な話ですが、少し確認させていただきたいということです。

○山本部会長 これは御了承を頂きたいということで、よろしいですね。

○吉田事務局長 ありがとうございます。残りは、「その他」として、参考資料2を御覧ください。いわゆる「薬事法の改正」の2枚紙の資料です。これは去年の12月末にPMDAの中で行われた会議に提出された資料です。今、厚生労働省のほうで、いわゆる薬事法の改正の検討が行われているということです。背景としては、いわゆる安全対策の強化とか、あるいは医療機器・再生医療製剤の特性を踏まえた規制の構築ということとなっております。通常国会が始まったばかりですが、通常国会に薬事法改正法案を提出できるように、厚生労働省の中で検討しているという状況です。

柱は5つあります。スライド1に柱を5つ書いてあります。1つは、目的規定の見直しで、いわゆる国も含めた関係者の責務を明確化することが1つの柱です。2つ目は、添付文書の位置づけの明確化ということで、添付文書に常に最新の知見を反映させる。あるいは、その内容を届け出る。製造販売開始前、あるいは改訂

のたびに届け出ることを義務づけることを法定化するという
ことです。3つ目の柱は、裏面のほうになりますが、スライド3に
なります。医療機器に関する改正ということです。医薬品と比べま
して、開発、あるいはサイクルがかなり違うということがありま
すので、そういうことに応じた許可制度の見直し、あるいは認証
制度の活用、単体ソフトウェアの取込みとか、若干、違った規制
制度へと合理化する。そういうことに伴って、条文上は新しい章
立てをするという内容です。

4つ目の柱は、「再生医療」の関係です。再生医療製品を、医
薬品・医療機関とは別に独立に取り扱う形にする。個人差を反映
して、統計的な評価をするには、厳密性を求めますと、若干時間
がかかるということもありますので、ある程度有効性が推定され
た段階で、条件を付した承認制度を考えることも検討している
ということです。その他は、5つ目の柱で、いわゆる違法ドラック
についての取締りの強化・権限を関連法の中にももう少し強く入
れるといった内容です。

繰り返しになりますが、まだ厚労省のほうで検討中ですので、
技術的な部分については私どもと連携をとりながらやっておいま
すが、中身についてはこれから検討し、それから国会に提出され
る予定という状況です。「その他」の薬事法改正についての説明

は以上です。

○山本部会長 ありがとうございます。後は開催日についてですか。

○吉田事務局長 連絡事項等としては、1 つは、冒頭で申し上げた「嚴重注意」と書いた資料 2-1 について、これから事務局のほうで回収させていただきますので、資料 2-1 の表の右上に記名をお願いしたいと思います。それをよろしくお願いいたします。

2 点目は、今後、医薬品・バイオの専門部会の開催日について定例的にということで、先生方の御都合を確認させていただきましたが、完璧ではないのですが、例えば金曜日の午後、夕方が割と御出席頂きやすいのではないかと集計結果になっております。例えば、第 2 金曜日の夕方にさせていただいた場合にどうなのかなということですが、その辺り、もしこの場で何かございましたら、確認させていただきたいということです。

○山本部会長 どうでしょうか。1 回 1 回開くたびごとに日程調整表が来て、ざっと全部、我々は自分たちの日程をチェックしながら出すのもいいのでしょうか、忙しいときに来ると頭にきてしまう日程表ですので、毎月ということではないのですが、これからまだいろいろなアポイントが入ってくるのでしょうか、例えば、ここの提案では、第 2 金曜日の夕方はなるべく空けておく御努力を頂いて、そうすると、そのところで設定しやすいと。まだ全員がそこでという

のは無理としても、ゆくゆくはその年度の半年ぐらい前から第 2 金曜日の夕方と決めてしまえば、むしろ、先生方はそこには入らないのかもしれませんが、もうすでに 4 月からは無理だということは重々承知で、例えば第 2 金曜日の夕方ということですが、それは今でも変更可能ですので、何か御意見があればお願いします。そういうことはしないで、毎回、アンケートを取ったほうがいいよという御意見でもいいかもしれませんが、なかなか大変ですよ。パスワードをまた入れないと開かないというと、またぐっと手間取ってあれですが。それはともかくとして、大体、マスを埋めるのに、20 分、30 分かかってしまうと、何となくあれかなという気がします。それから、4 月から施行するということではありませんので、前もって、そういうふうな曜日ということになると、例えば、夏以降はそういう形でいきますよとかいうのは、今からでも言えるしという形です。

○吉田事務局長 若干、全員の先生が本日お見えでもございませんので、よろしければその辺りを中心に、有力な候補という形で考えさせていただきたいと思っております。次回の日程につきましては、今、申し上げたとおり、第 2 金曜辺りを中心にして確認させていただき、決まりましたら御連絡をさせていただきます。

○山本部長 当面は、やはり 1 回 1 回日程調整をしないといけないとは思いますが

が。

○内海本部長 では、第1候補として、第2金曜日の夕方で先生方にお伺いをする
とさせていただきますと思います。

<閉会>

○山本部部长 よろしいでしょうか。ありがとうございました。それでは、私の不
手際で、若干、時間は延びましたが、今日の専門部会はここまで
とさせていただきます。