

## 第2回希少がん対策専門部会

日時 平成28年12月9日(金)

16:00~18:00

場所 PMDA会議室1~5(6階)

<開会>

- 上田部会長 定刻になりましたので、ただいまから第2回希少がん対策専門部会を開催いたします。本日もお忙しいところ、お集まりいただきましてありがとうございます。最初に、事務局から委員の出席状況の報告と、資料の確認をお願いします。

<委員出席状況確認及び資料確認>

- 事務局(江原) 委員の出席状況について御報告いたします。16名の先生方のうち、15名に御出席いただいていることを御報告いたします。

配布資料の確認をさせていただきます。席次表、議事次第、議事次第の下に資料の目録がありますので御確認いただければと思います。資料は全部で6つあります。資料1は希少がんを取り上げる意義、資料2は検討の柱という表、資料3は議事録のまとめ(第1回)、資料4は表になっている議事録のまとめ、御講演の資料が資料5と資料6で、それぞれ川井先生、柴田龍弘先生の資料です。不足等がありましたら事務局までお願いいたします。

- 上田部会長 第1回では、成川委員と安藤委員から、今の希少がんのどちらかという臨床と、一部、行政的な観点を含めて御報告を頂き、現在、希少がんというのはどのように取り扱われているかというお話を伺いました。この専門部会の中でも、希少がんの定義と今後扱う範囲をどこまでにするのかに関しては非常に悩ましい問題です。前回のお話を聞いても、非常に難しいのではないかと御感想をお持ちになられたのではないかと思います。

今回はもう少し掘り下げて、お二方からお話を聞くことになっております。今回と次回は、サイエンスの最近の進展が希少がんをどのように扱っているかというので、次回はIPSや、色々な方からお話を聞く予定にしております。その次ぐらいに統計的や、疫学的に大体どの辺まで扱うのが良いのだろうか、であるとか、疫学はそうかもしれないけれども、例えば臨床の立場で小児科などではどのように扱ったほうが良いか、というような話題を検討して、問題点のある程度浮き彫りにして、その次ぐらいからそれに対する対策を検討するという大きな流れを考えております。もちろん、先生方の御意見で、方向性はまだフレキシブルですから、自由に変えていきたいし、もう少し掘り下げないといけない部分に関しては、何度かリピートしたディスカッションをするし、外部の方にも来ていただいて、プレゼンテーションをしていただくことを考えております。大体そのような方向で進めようと思っております。

それに先立ち、資料1にあるように、先生方と事務局と一緒に検討の柱としてこのぐらいのものを挙げております。これをもう少しまとめてスッキリした形にするのか、場合によってはその中に項目を作って、もう少し分化させたほうが良いとか、そういうことを考える1つの材料として資料1を配布しております。これを、今、申し上げたようなディスカッションを通じて、より具体的な方向へ展開していきたいと思っております。

資料4は、第1回の議論を表形式にまとめたものです。先ほどの何本かの柱に関して、どのような議論と疑問、質問が出たかということ、ある程度まとめています。主に希少がんに対する臨床試験の在り方が柱の4です。希少がん登録の推進、臨床研究の体制整備が柱の5です。診断の標準化／中央化と臨床情報をひも付けたバイオバンクの整備などの対応が柱の6です。このようなものに関して、前は比較的、具体的に議論がなされたかと思っております。

本日の第2回専門部会では、2名の委員から講演をしていただくことになっております。その後、報告書作成に向けた全体会議を開いていきます。第1回専門部会で安藤委員より、希少がんに関する診断、治療、臨床試験などの情報提供の充実という点を挙げていただきました。今回は、国立がん研究センターの希少がんセンター長であられる川井委員に御講演を頂きます。安藤委員の内容と少し重複するところもあろうかと思っておりますけれども、川井委員の立場から約20分のプレゼンテーションをしていただきます。

#### <議題1：希少がんの医薬品開発に期待することー臨床の現場からー（川井委員）>

○川井委員 国立がん研究センター骨軟部腫瘍・リハビリテーション科の川井と申します。国立がん研究センターに昨年開設された希少がんセンターを担当させていただいております。どうぞよろしくお願いいたします。前回の専門部会は所用のため、最初から欠席させていただき、大変申し訳ございませんでした。私は、もともと整形外科医で、本日出席しておられる松本委員、戸口田委員の随分後輩に当たります。甚だ若輩者ですが一生懸命務めたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、希少がんセンターを預らせていただいている者として、主に臨床の立場から、本来であれば第1回の専門部会でお話させていただくべき話題かとも思うのですが、主に臨床医の立場で、特に肉腫という1つの希少がんをキーワードに、臨床から見た希少がんの問題点について少しお話をさせていただければと思っております。また、その中で特に薬剤開発、機器開発がどのような状況にあるかを具体的に御紹介できればと思いま

す。どうぞよろしく願いいたします。

私のお話の題は「希少がんの医薬品開発に期待することー臨床の現場からー」とさせていただきました。前回、安藤委員からお話が既にあったかもしれませんが、希少がんに関しては、昨年3月から7月に、国立がん研究センター前総長の堀田理事長を座長として、希少がん医療支援の在り方に関する検討会が行われました。その報告書が昨年8月に報告されていますが、その報告書の内訳はスライドの項目1~5のように分けられています。その中で、希少がんにおいては、根本的には症例が少ないが故に、臨床試験や治験が進みづらく、新規治療、新規薬剤、医療機器開発の遅れなどが生じやすい、このような問題が提起されています。

報告書の「おわりに」のところでは、最終的には、関係者・機関が密に連携し、希少がん特有の課題に対応していく支援体制の構築が求められるということを書きました。本日お話をさせていただきますのは、この中の「定義」の部分、「取り組むべき課題」として取り上げられた「医療提供体制」の部分、特に病理診断と実際の実臨床の治療の状況、また、国立がん研究センターで希少がんセンターを立ち上げて、希少がんホットラインという、いわゆる「相談窓口」を作っていますが、それが、今どのような状況かについても御紹介させていただきたいと思います。最後に、この専門部会の本筋である「研究開発」に関して僅かな私見を述べさせていただきます。

まず、希少がんの定義です。昨年の検討会で、欧米の報告を先例としながら、日本においては次の2つを希少がんの定義としようということが決められました。1つは症例数から見て、概ね罹患率いわゆる発生率が年間10万人当たり6例未満のがんを希少がんとしようということ、これは、ヨーロッパのRARECAREの定義と同じです。さらに、日本においてはそれに加えて、数が少ないために診療・受療上の課題が他のがん種に比べて大きいもの、この2つを満たすものを希少がんとして取り扱おうというように提案させていただきました。

スライド左にあるのは、院内がん登録(2008~2011年)より推定した、全国のがんの推定罹患率です。左に行くほどメジャーがん、右に行くほど希少がんということになります。罹患率10万人当たり6例で線を引くと、このような線が引けます。数の上からはこの右側が希少がんということになります。一方、スライド右にあるのは、がん種を組織型ごとに円グラフにしたものです。頻度の高い順に胃がん、肺がん、大腸がんと続いて、希少がんというのはよくある「その他」のところに最後にまとめて入れられるグループになります。診断名からは、約190種類のがんが、

希少がんに該当します。そして、それらの希少がんを全部足すと、一つ一つの希少がんはがん全体の 1%未満のがんであるにもかかわらず、希少がん全体としては、がん全体に対する割合は、日本では 15%、欧州の報告では 22%に達する決して無視できない fraction であるということが明らかにされました。

このスライドは完全な私見で、どこの教科書にも本にも載っていないものですが、実際に希少がんセンターを預かって、様々な希少がんの患者さんの紹介されてくるパターンを見ていますと、希少がんには大きくこのような 2つの分け方があるのではないかと最近感じています。

タイプ A の希少がんは、Rare Cancer in common disease、これはどういうことかということ、腫瘍以外の疾患が多数を占める診療科、あるいは領域における希少ながん、具体的には軟部肉腫、眼の腫瘍、日本においてはメラノーマ、このようなものが入ってくるかと思えます。Type A の希少がんの特徴は、そもそもその領域の医師が、がんに unfamiliar であるということがあげられます。多くの整形外科医は、がんの専門家ではありません。ですから、肉腫の患者さんが整形外科の病院を受診しても、がんであることの診断がそもそも遅れやすい。ただ、そのコミュニティの中にがんの専門医が少ないので、一旦がんが疑われれば、その領域の数少ない専門家への紹介が比較的行われやすいと感じています。臨床の現場でよく行われる会話は、このようなものではないかと思えます。

「これは、うちの病院では診ることができません。紹介状を書きますから早く専門の先生に診てもらってください」というような会話が、おそらく多くの first touch の病院では行われているのではないかと予想されます。

一方、Type B の希少がんというのは、Rare Cancer in common cancer と書きましたが、腫瘍性疾患が多数を占める診療科における希少ながんです。具体的には消化管間質腫瘍 (GIST) であるとか、小腸がん、子宮肉腫など、その領域の先生が既にがんに対してかなりの見識を持っていて、実臨床ではがんをたくさん扱っているような先生が、希少ながんに遭遇したときに起こるであろう状況です。医師はがんに familiar であり、がんであることの診断は比較的早くつきます。しかしながら、その患者さんの罹患している稀な希少がんについてはあまり知らない。そこでよく起こるのは、Common cancer に準じた治療、その希少がんに対しては決してベストではない sub-optimal な治療が行われているのではないかと想定されます。実臨床では「あなたの病気は手術でとることはできそうです。とりあえず、同じ臓器の別の病気に準じて治療しましょう」というよう

な会話が行われているのではないかと想像いたします。

TypeA、TypeB、それぞれの背景を考えた上で、より良い治療体制としてはどのようなものが考えられるかを考えてみると、TypeA というのは比較的集約が容易なグループではないかと思えます。一方、TypeB というのは、毎日胃がんを手術している先生に「ほぼ同じ治療で良いのですが、GISTだけは切らずに〇〇へ紹介してください」と言うのはなかなか難しいことですので、このタイプの希少がんに対しては、ガイドライン等の整備というものが有効ではないかと個人的に感じています。今後、この専門部会でも話題になるかと思えますが、遺伝子解析などにより Common cancer が細分化されて生じる希少な fraction というのは、おそらく TypeB に準じて対応するというのが一つの考え方ではないかと個人的に思っております。これらは完全な私見です。

次のスライドは、全国骨・軟部腫瘍登録及び網膜芽細胞腫全国登録から引用した、2011～2013年あるいは2009～2011年の全国の臓器がん登録の数です。スライド上段の骨・軟部腫瘍登録では、整形外科学会が認定した骨・軟部腫瘍診断治療コーナー全国84施設から登録されたデータが毎年収集されています。このデータを見ると、全国で骨肉腫は大体年間200例前後、ユーズング肉腫は30例前後、軟部肉腫の中で最も多い脂肪肉腫は500例前後登録されています。一方、軟部肉腫の中でも希少な fraction である胞巣状軟部肉腫は全国で毎年登録されているのが10例前後という、Very Rare Cancer であるのがお分かりいただけるかと思えます。このような雑多かつ希少な肉腫を、全国のほぼ80施設で治療しています。計算上は、それぞれの腫瘍を基幹病院が診療する数というのは、年間数例になってしまうことが予想されます。

スライド下段は、目の代表的な腫瘍である網膜芽細胞腫です。網膜芽細胞腫は、全国で大体70例前後発生していると想定されています。治療施設は、全国のほぼ20施設以下と推定されていますが、その中でも国立がん研究センターの眼腫瘍科一施設で日本全国の60%以上が治療されています。

スライド上段の肉腫を、広く分散して診療されている希少がんの代表とすると、スライド下段の網膜芽細胞腫は、おそらく一極集中というか、非常に集約が進んだ希少がんの1つのプロトタイプと考えられるかと思えます。このように、一言で希少がんといっても、その希少がん毎に様々な診療形態で治療されているのが実情と考えられます。

このスライドは、骨・軟部腫瘍登録に登録された施設毎の年間新患数を示したグラフです。スライド一番上が骨肉腫、スライド中段が脂肪肉腫、

スライド下段が軟部肉腫の中でも稀な横紋筋肉腫です。それぞれ横軸が診療施設、縦軸が1年間の新患数という見方になります。

スライド一番上の骨肉腫でみると、A病院、B病院、C病院と続いて、このあたりの施設は年間1例しか症例がなかったことが分かります。この何もないところは、この年は骨肉腫の患者さんがいなかったということの意味します。全部ならずと、全国の基幹病院、これは決して中小の病院ではなく、多くは大学病院や地域がんセンターにおいて、骨肉腫は年間平均2例が治療されていることが分かります。同じように見ていくと、脂肪肉腫は大体5.7人、横紋筋肉腫は2人という数になります。

このような診療形態の当然の帰結として、各施設、医師の症例経験数が少ないために、知識・技術の習得は不利です。また、新たな治療開発のアイデア、実施も困難なことが予想されます。さらに、このような非常に希少な疾患を治療するためにその病院が外科系、内科系それぞれの専門医を雇うということは考えづらいです。このような希少ながんは、がん治療の根幹である外科的な治療を行う診療科、この場合は整形外科の医師が手術に加えて化学療法もカバーしなさい、という診療体系が必然的に生じてきたと推測されます。

したがって、多くの希少がんにおいては、1人の担当医が外科的な治療プラス内科的な治療を行ってきただけ、あるいは行っているという状況だと思います。すなわち、今、Common cancerの領域では普通になってきた外科、内科の専門性をいかした診療体制の確立が遅れている。

一方、これは私見ですが、このような歴史的に必然的に形作られてきた診療形態も決して悪いところばかりではないかもしれません。これは決して自分を正当化するわけではありませんが、ある希少がんの最初の診断から、アドバンスケース、最終的なターミナルの状態まで全部を俯瞰することができるその希少がんの専門医あるいはそのコミュニティが育つということもあるように思います。いわゆる肉腫の専門家、松本先生、戸口田先生をはじめ、世界に日本が誇る幅広い視野と技量を持った専門家集団はこういう診療体系の中から生まれてきたとも私は感じています。

スライド一番下は、横紋筋肉腫の登録です。これを見て気付くのは、肉腫を診療している施設の多くは大学病院であるということです。大学病院というのは御存じのとおり、診療科単位で診療がされますので、診療科横断的な診療が重要な希少がんにおいては、所謂 Multidisciplinary な MDT の確立がなかなか困難な状況も予想されます。

これは病理診断のデータです。スライド左は、フランスで行われた軟部肉腫の病理診断における discordance を調べた研究結果です。これは、軟

部肉腫と診断された 1,463 例をレトロスペクティブに検討し、専門家の診断と、実際に治療を行った病院の病理診断の間にどれぐらいの不一致があったかを調べたものです。両者が完全に一致していたものが 56%、一部不一致（グレードが違うとかちょっとした違い、亜型の違いなど）が 35%、完全に不一致（良性を悪性、悪性を良性と診断したり、更には治療体系に大きな影響を与えうる相違があったりするもの）が 8%あったということです。実に 43%の症例で、専門の病理医と第一線の病理医の間に病理診断に何らかの不一致があったことが報告されています。

日本においては、これと同様の検討が、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）で行われました。これも同じように、各施設の診断と中央病理診断の間には 22%の相違が認められます。最も重要な治療方針に影響する相違、すなわちリスクであるとかグループであるとか、そのようなものの変更があったものも 12%あったと報告されています。このスライド、今は肉腫を例に取っていますが、おそらく希少な腫瘍の病理診断においては、これと似たような状況が大なり小なり起こっているのではないかと予想されます。

病理診断にはそういう問題がありますが、それでは実臨床ではどうかということを見てみたのがこのスライドです。四肢の横紋筋肉腫の外科治療に関するアンケートを、骨・軟部腫瘍、肉腫の専門家と考えられる日本整形外科学会骨・軟部腫瘍相談コーナー全国 93 施設にお願いして行ったものです。回答は 80 施設から得られ、回答率は 86%と非常に回答率の良いアンケートであったと思います。このアンケートではまず、それぞれの施設における横紋筋肉腫の症例数を質問しています。3 年間に先生の施設で横紋筋肉腫を何例経験しましたかという質問に対して、44%の施設はゼロであった。3 年間では経験しなかったと回答してくれました。3 年間に 3 例以上、すなわち 1 年間に 1 例以上の横紋筋肉腫を治療したのは僅か 19%の施設でした。

診療数に関してはこのような診療実態があるわけですが、その診療の中身はどうかということで、模擬症例、四肢の横紋筋肉腫 (Alveolar type)、小指球にできた横紋筋肉腫、Stage2 の症例に対して先生はどのような治療をされますかという質問をしてみました。Question1 は、初回治療としてどのような戦略を立てるかというものです。アンケートの回答は、初回治療として、最初に手術をするというのが 28%、術前に化学療法をして腫瘍を小さくすることを試みてから手術をするというのが 78%でした。この回答は現在の高悪性肉腫全般に対する治療戦略に精通した専門家としては当然の回答と思われます。すなわち骨肉腫、ユースング



肉腫などの他の肉腫で標準的な治療として確立された術前・術後補助化学療法を考えます。78%の先生は、それと同じ戦略で治療をするという答えをされたわけです。しかし、横紋筋肉腫においては、JRSGあるいはIRS というような横紋筋肉腫に特化したプロトコールあるいはガイドラインでは、そのような術前化学療法は多くの場合、有効ではないので、まず手術をなささいということが既に明文化されています。すなわち、ガイドラインでは、最初に広範切除を試みなさいと書かれているにもかかわらず、8割近くの先生が、他の肉腫と同じ考えに則って術前化学療法を選択するという実情が浮かび上がってまいりました。

Question2 として、手術を行った後に、局所に術後放射線療法を行いますかという質問をしました。回答は、広範切除ができていれば、術後放射線を当てませんという先生が85%でした。日本の肉腫外科医は、特にこのような傾向が強いと思うのですが、こと横紋筋肉腫に関しては、たとえR0切除、広範切除が達成されていたとしても、術後放射線治療をしたほうが良いということが、日本のJRSG外科治療ガイドラインにも書かれています。この点においてもガイドラインと実臨床の間には大きな齟齬があることが見て取れます。

Question3 として、手の横紋筋肉腫の局所手術時に腋窩リンパ節の郭清を行いますかという質問をしました。ご存じのとおり多くの肉腫はリンパ節には通常ほとんど転移しません。予想通り、リンパ節郭清はしないというのが60%の先生の答えでした。しかし、横紋筋肉腫などいくつかの肉腫は例外的にリンパ節転移の頻度が高いので、横紋筋肉腫においては、局所手術に合わせて系統的郭清を施行なささいということがガイドラインには書かれています。このように、別に落とし穴を掘ったわけではないのですけれども、見事に、質問したすべて、実臨床における判断と既存のガイドラインの間には大きな乖離があることが明らかとなりました。これは、たとえ肉腫の専門家であっても、臨床病理学的態度の異なる希少な肉腫の一つ一つに対しては、決してすべてにオプティマルな治療はできていないという現状を現していると考えられます。

スライド左はRARE CAREから報告されたがん診療後の生存率を示します。Common cancerとRare Cancerの5年生存率、3年生存率、1年生存率を示しています。様々な悪性度、生物学的背景を有するすべてのがんを加えての結果ですから、厳密な意味でこれにどれだけの意味があるかというのは、本当は分からないですが、とりあえず希少がんとそれ以外で分けてみると、明らかにRare Cancerのほうが生存率が悪い結果になっています。前述のような治療、あるいは病理診断に基づいて治療された結果が、

おそらく最終的にこのような形で出てきている可能性はあると思うのです。

日本でも同じような検討を、国立がん研究センターの東尚弘先生が昨年行っています。やはり5大がん、その他のがんに比べて、希少がんの累積生存率は悪いことが示されました。様々な要因が重なっているとは思いますが、やはり、先ほどの治療あるいは病理の問題がこのような形で出てきている可能性も否定できないと思います。

このような背景をもとに、一昨年、国立がん研究センターに希少がんセンターが設立されました。そのミッションとして掲げたのは、最初に、少なくとも国立がん研究センターの中で希少がんに対する診療・研究を迅速かつ適切に遂行可能なネットワークを確立すること、さらに、我が国の希少がん医療の望ましい形を自ら検討し、提言し、実際に実行することの2つです。平成26年6月、この2つをミッションとして希少がんセンターを設立いたしました。一つ目のミッションに関しては、最初は「院内に」ネットワークを確立する、としていましたが、今年になって検討の結果、「院内に」を外しました。すなわち、より広い視野で、日本全体で希少がんにおいて必要とされるネットワークを確立することにも力を尽くそう、という決意表明です。

この希少がんセンターの1つのユニークな試みとしては、希少がんに対する患者さんあるいは家族、医療者に対するホットライン、希少がんホットラインを設けたことが挙げられるかと思います。専任の看護師が月曜から金曜まで希少がん患者さんに対するいわゆる電話相談を行っています。相談内容としては、社会的なことではなく、診断や治療など医療の問題に関して困ったら電話してくださいというスタンスで電話相談を受け付けています。希少がんセンター開設後、相談の数はうなぎ上りに増えていて、今年の7月までの総相談件数は7,000件を超え、現在では月に約500件の電話相談を受けています。ここに大きなUnmet Medical Needsがあったということに、実際にこういう活動を行ってみて改めて気づかされました。

希少がんホットラインの相談時の病名です。これは最終的な診断ではなく、患者さんがこう言ったという病名ですから、不確かなデータではあることはご了解ください。2014年1月から今年の7月までに7,241名の患者さんあるいは家族から相談を受けました。最も多い疾患名は肉腫で、全体の30%を占めていました。続いて悪性黒色腫、原発不明がん、悪性リンパ腫、GIST、神経内分泌腫瘍、眼の腫瘍、脳腫瘍、胸腺腫、悪性中皮腫、胚細胞腫瘍というようなものが続きます。さらに希少がんの中で

も、まとめざるを得ない fraction がたくさんありました。聴器がん、腺様嚢胞がん、口腔がんと多種多様なながん種の患者さんから相談をいただきました。肉腫の中では脂肪肉腫、あるいは子宮の肉腫などが大きな割合を占めていました。

希少がんホットライン相談後の転帰ですが、67%の患者さんが国立がん研究センター病院の初診、あるいはセカンドオピニオンを受けられました。その他の33%の患者さんは、それぞれ地元の専門医療施設、あるいはがん診療連携拠点病院、小児がん拠点病院への紹介をさせていただきました。電話相談のみ、あるいはお亡くなりになった方もいらっしゃいました。このような転帰です。非常に臨床の現場に近い、あまりアカデミックでないお話ですけれども、このようなことをしております。

ここからは少し、この専門部会の本筋に近いお話をさせていただければと思います。もし、今、どなたかが私の専門としております骨・軟部肉腫に対する新規治療開発を計画したとすると、おそらくこのような足かせ（オブスタクル）があるのではないかと思います。この表は、軟部肉腫に対する抗がん剤開発を行う場合、実際にその薬の使用者となる患者さんの数はどれくらいかを考えるために様々なデータベースにおける予測患者数を示したものです。厚生労働省の患者推計は日本全国で軟部肉腫の患者さんは毎年6,000人発生していると推定しています。アメリカのSEERのデータから計算すると2,500人という数が出てきます。がん診療連携拠点病院の院内がん登録は3,400人という数が出てきます。臓器がん登録である全国骨・軟部腫瘍登録の登録数は1,800人で、実に4倍もの違いがあります。真の需要や市場規模どのくらいか、という開発のために極めて重要な基本的情報すら不足している状況です。さらに、どこの施設がどれくらい治療しているのかも分からない。

スライド左下は、よく言われていることですが、希少がんにおいては、疾患のモデルがない、診療が分散しているために治験のスピードが遅い、日本だけでは第Ⅲ相試験を実施することは困難。これはいずれもその通りかと思えます。さらに開発のインセンティブに乏しいということも本音だと思えます。このようなことが相まって薬剤開発が進みづらいと言われているわけですが、実際にその通りかどうか、保険承認薬の数について涉猟しえる範囲で調べてみました。その結果、現在、乳がんに対して保険承認されている抗がん剤が37、肺がんでは35であるのに対して、軟部肉腫は9と明らかに少ないことが分かります。

薬ではありませんが、整形外科医ですので人工関節のスライドを1つ作ってまいりました。骨肉腫の患者さんに対して患肢温存手術をする場合、

成長期の患者さんでは多くの例で罹患骨の成長軟骨を合併切除せざるを得ません。そうすると、その骨は長軸方向に伸びなくなってしまいますので、左右の肢の長さの差、脚長差を生じます。スライド上段右は、脚長差を生じた患者さんの写真ですが、左脚を手術したため、右脚に比べて左脚が短い状態になっています。それを補う方法として、最も広く行われ、信頼性が高いと思われるのは、延長型人工関節による再建です。しかし、残念ながら延長型人工関節は、現在、我が国では一機種しか使うことができません。

この日本で唯一使用可能な延長型人工関節は、年に1回小さな手術をして、ネジを回して脚を伸ばすという非常に原始的な仕組みのものです。1970年代に開発されたものと聞いています。欧米では、このように磁気を用いて手術をせずに脚を伸ばすシステムが既にいくつか市販されていますが、残念ながらこれらはまだ日本に入ってきていないし、あるいは日本でより優れたものを開発しようという動きもない。というのは、私たちの不作為のせいもありますが、医療機器に関しても、分散された状況で診療されている希少がんであるが故にこのような開発が進まない、インセンティブに乏しいということはあるのではないかと感じています。

もう一度薬の話に戻ります。骨・軟部肉腫に対して、過去10年間に日本ではこれだけの承認を目指した抗がん剤治験が行われたと理解しています。7件の治験が行われ、現在までに3薬剤が肉腫に効能を有する抗がん剤として上市されています。その3薬剤が評価されたときの臨床データパッケージ、評価資料を見てみました。2012年に承認されたパゾパニブは、軟部肉腫全体を対象としておりますので、全国で約2,000~3,000人の患者さんが想定されるポピュレーションです。このような orphan disease に対して、どのようなデータパッケージで承認されたかということ、日本の国内第I相試験と国際共同第III相試験がピボタルな試験になっています。

トラベクテジンは、染色体転座を有する軟部肉腫に対して治験が行われました。したがって、軟部肉腫全体に比べると少しポピュレーションは少なくなって、対象症例はおそらく1,000人未満の数だと思います。そのような患者さんに対して、国内第I相、国内第II相、さらに国内ランダム化第II相試験、この3つの主たる評価資料によって承認が得られました。

エリブリンも、軟部肉腫全てを対象として適応拡大の開発が行われましたが、国内第II相プラス海外III相という形で承認が得られています。

スライド右上段は、パゾパニブが承認された PALETTE 試験という、国際共同第III相試験の各国ごとの患者リクルートの数です。日本からのリク

ルート数は世界第2位で、これは日本の骨・軟部肉腫コミュニティが誇っても良いかと思うのですが、やれば日本もきちんとできるというのを少し示せたかと思います。一方で、やはり肉腫のような希少がんにおいては、国際共同試験でないと、いわゆる第Ⅲ相試験はできないことも示していると思います。

軟部肉腫全体ということになると、千人単位の患者さんがおりますので、今のような開発ストラテジーも辛うじて成立するかと思うのです。一方、先生方もよく御存じのとおり、cancerは遺伝子解析など新たな知見を基にsub fractionにどんどん分けられようとしています。肉腫においてもこの流れは同じです。肉腫はもともと希少ですので、希少がんから、更に超希少なfractionに分かれるということになります。

このスライドはTCR遺伝子改変T細胞療法のポンチ絵です。T細胞に、ある抗原特異的な遺伝子を導入して、それを体外で培養して体内に戻すという治療ストラテジーです。2011年にアメリカのNIHから報告された滑膜肉腫に対する報告ではheavily pretreatedな滑膜肉腫の患者さんに対して18分の11(61%)という驚くべきレスポンスが得られています。

現在、この治療法の臨床試験が固形がんを対象に医師主導治験として行われています。さらに近い将来、滑膜肉腫のみを対象とした治験が行われるとも聞いております。その患者さんの数を計算してみました。滑膜肉腫は日本全国で年間大体60~80人発生すると想定されます。その中で化学療法の適応となるのは、おそらく半分と見込んで40~60人。さらにこの患者さんの中で、HLA-Aが適合するのが約37%、更にNY-ESO-1抗原が発現しているのが70~80%ということで、単純に計算していくと、この治験の対象となる患者さんは、年間日本全国で10~18人だろうということが想定されます。

もう1つは、ちょうど今月から国立がん研究センター、愛知県がんセンター、大阪医療センター、岡山大学で始まったOSCAR試験という医師主導治験です。この試験は、切除不能の明細胞肉腫又は胞巣状軟部肉腫という非常に希なvery rareサルコーマを対象としたニボルマブの医師主導治験です。

スライド真ん中にあるのが、先ほどからお話している全国軟部腫瘍登録一覧表で、2008~2012年の5年間の総計です。それぞれの腫瘍の全国総計を示しています。脂肪肉腫は2,300例、悪性線維性組織球腫は1,352例というように見ていくと、胞巣状軟部肉腫というのは5年間で全国から登録された数が67例、明細胞肉腫は61例に過ぎません。全国から5年間で128例ですので、年間にすると大体25例になります。これは初回治療時

の登録数ですので、進行例として治験に入ってくる患者さんの数は更に少なく、おそらく半分以下の数になると思われます。

医師主導治験を行う4施設に限って見てみると、4施設で5年間に37例登録されていたので、年間約7例になります。おそらくこの半分くらいしか適格例ではないとすると、参加施設全体で年間数例しかいない患者さんを対象にした治験が開始されたことになります。このような治験を成功させるためには、ここからは完全私見ですが、試験デザインの工夫及び患者リクルートの工夫、最後に承認制度の工夫が必要ではないかと思われます。この3つともがうまく実現されないと、このような治験はおそらく成功しないと思います。

このスライドを国立がん研究センターの某先生に見ていただいたところ、「1つ大事なことを忘れていたぞ。ヒト・モノ・カネというのをいれろ！」と言われたので、入れさせていただいた箇所です。試験デザインの工夫として、この治験ではベイズ流デザインを基にして治験が組み立てられています。

患者リクルートの工夫に関して、これはOSCAR trialの実施体制を示したスライドです。スライド真ん中にあるのは研究開発チームで、国立がん研究センターを中心とした医師主導治験の企画・実施チームです。4病院の治験実施施設、更にベイズ流デザインの立案・運用には [REDACTED] [REDACTED] に御協力をいただいております。このような研究開発チームが、スライド左のAMED、PMDA、厚労省、更には製薬企業と協力して治験を実施することになりますが、特に希少がんにおいては、実際に全国から患者さんをリクルートするこのスライド右側のグループのネットワーク作りも非常に重要になってきます。疾患レジストリ、臨床試験グループ、研究会、班会議、様々なレベルと言うか、重層的なラインに対して情報提供して、患者リクルートを促進する試みを始めています。臨床医の良好なネットワークが非常に重要になってきます。

最後は、現在、私たちが考えている希少がんに対する一つの研究開発アプローチ（案）です。これは国立がん研究センターの藤原先生を代表としてAMEDに申請しているところですので、実現するかどうかは分かりませんが、MASTER KEY Projectというのを、現在、国立がん研究センターとPMDA、いくつかの機関で検討しています。このMASTER KEY Projectの全体像を見ると、先ほどのOSCAR試験というのは、この上にある個々の医師主導治験の一つになります。OSCAR試験がうまくいけば、この次は子宮がん肉腫を対象とした治験、更にその次の治験というような、それぞれの治験を想定しています。それら治験を動かすのは、このよう

な中核のグループであり、その中核のグループを支えるのは公的な研究費あるいは製薬企業による資金援助あるいは薬品援助、というような形を描いています。希少がんの開発を小さな一つ一つの花火で終わらせずに、永続的なものとしていくためには、このような枠組の構築が必要ではないかという考えに基づいて、この MASTER KEY Project はできていると私は考えています。

スライドは、アメリカ、ヨーロッパ、日本の薬事法の特別措置を示します。この中で、米国における Accelerated Approval、あるいはヨーロッパにおける Conditional Approval、迅速承認、あるいは条件付承認というシステムが、日本にはないと考えられます。また、さらに欧州では Conditional Approval を包括して、更なる新薬の患者アクセスを改善するために Adaptive Licensing という考え方が検討されています。その概念は、承認に際して、あらかじめ策定した市販後の臨床試験、観察研究、患者登録などの計画の実施を前提に、対象患者を限定して承認を与え、市販後の試験・研究等によるエビデンスに基づいて段階的に対象患者を拡大する承認プロセス、このようなものと理解できます。これも希少疾患、希少がんの承認の方法の1つのモデルになるのではないかと考えています。

最後のスライドです。これは PMDA のホームページから取ってきたものですので、何も新しいことではありませんが、現在、既に同じような考えに基づいた再生医療等製品の特性を踏まえた規制が動いています。これに類した考え方というのは、希少がんの審査、承認のモデルを考える上で有用ではないかと個人的には考えています。以上です。

○上田部会長 川井先生、どうもありがとうございました。御専門の整形の疾患から直面している問題を、前回にお話もあったものが、どういうところでどういう局面でそれが非常に問題になっているかということをご丁寧に説明していただき、よくお分かりいただいたと思います。是非、今の膨大な資料ですが、一つ一つに意味が非常に大きいものを持っていると思います。御質問を遠慮なくしていただければと思います。

○後藤副部会長 どうもありがとうございました。常々思っていて分からなかったところがよく理解できました。先ほどガイドラインの話がありました。診療ガイドラインと。

○上田部会長 4 ページですね。

○後藤副部会長 はい。この部分で、現行の先生の御専門の部分でいきますと、手術と術後の放射線治療は、一応スタンダードな治療になっているということですか。

- 川井委員　　おそらく松本先生のほうが詳しいかと思いますが、日本の肉腫の局所治療は放射線を使用する割合が欧米に比べて少ない。それでほぼ同等あるいはそれ以上の局所コントロールが得られています。これは、よく言えば外科医が上手、悪く言えば大きく取り過ぎているという言い方もありますが、結果的に、実態として、放射線を当てる割合は、欧米に比べて少ないという状況はあります。
- 後藤副部長　　私が思いましたのは、実臨床の場合では、一般的なザルコーマに比べると化学療法が無効であると先生はおっしゃっておられたと思うのですが、横紋筋肉腫のケースにおいては、それでよろしいのでしょうか。
- 川井委員　　横紋筋肉腫というのは、一般に抗がん剤の感受性は高いのですが、術前に化学療法を行うことによって切除範囲を縮小できるとか、患肢温存できるとかいうことは示されていません。これは、骨肉腫とかユーイング肉腫などその他の高悪性度肉腫に対して、過去 30 年間、私たちが確立してきた術前化学療法のコンセプトは横紋筋肉腫には当てはまらないということの意味します。私たちの行ったアンケートの結果は、肉腫の専門医が、骨肉腫に準じて、あるいはユーイング肉腫に準じて、横紋筋肉腫を治療しようとする、こういうアンケートのような答えになってしまうということを示しています。アンケートの答えは、骨肉腫あるいはユーイング肉腫に対しては現時点では 100%正しい治療法だと考えられますが、横紋筋肉腫に対しては決して適切でない、サブオプティマルな治療と考えざるを得ません。たとえ専門家といえども、ある腫瘍を 1年に1例経験するかしらないかという状況では、このように決して十分ではない治療選択をしてしまいがちだということを示していると考えられます。
- 後藤副部長　　先生のタイトルが「希少がんの医薬品開発に期待すること」と書いてあったので、私はこのケースでは化学療法があまり役に立っていないのではないかと思ったのですが、そうではなくて、ある程度の化学療法も使われていると考えてよろしいのですか。
- 川井委員　　それは水谷先生のほうが御専門でしょうが、横紋筋肉腫は化学療法に非常に反応する腫瘍です。
- 後藤副部長　　以前、末松理事長が、希少疾患、希少がんに対して、先ほどの「ヒト、モノ、カネ」の部分のところは最大限にサポートするというお話がありました。例えば新規治療あるいは治療薬を開発すると思ったときに、どういう希少がんが現行の化学療法に対して抵抗性があるとか、そういうデータはあるのでしょうか。
- 川井委員　　例えば、軟部肉腫にお話を絞りますと、軟部肉腫には 30~50 の組織型



があります。そのうちの 10 ぐらいの腫瘍は非常に化学療法がよく効く。横紋筋肉腫もそのタイプだと思います。よく効くのですが、決してそれで治癒することはありませんし、先ほどの乳がん、肺がんと比べると、使える薬の数が圧倒的に少ないのです。よく効く肉腫に関しても玉数が少ないというのが 1 つあります。一方、30 のうちの残りの 20 は、効く薬がほとんどない。1 つか 2 つしかない。軟部肉腫をこのように 2 つに分けると、化学療法が効くと言われているほうも薬が少ないし、効かないほうはほとんど開発が進んでいないという実情がありますので、どちらに対してもいっそうの開発は必要だと考えています。

○水谷委員 私も、軟部腫瘍はあまり専門ではないので詳しいことは存じ上げないのですが、小児の JCCG のグループの中にも、こういった軟部腫瘍を扱っているグループがあって、それとの関係性をどのように持っていったら良いかということは、当然、とても重要なことだと思います。その辺については、JCCG のグループとの話し合いみたいなことはどうされていますか。

○川井委員 はい、しております。私も JCCG の委員です。JRSG に関与しておりますし、JESS にも関与しております。実際には、小児科の先生であれ整形外科の先生であれ、実際に 100 近くある基幹病院の先生すべてが JRSG の最新のプロトコールに精通しているわけではなく、そこが大きな問題かと思えます。精通しているわけでない理由の一番のネックは、やはり、年に 1 例見るか見ないかという腫瘍に関して、最新のプロトコール、ガイドラインに精通しなさいと言うほうが、どちらかというが無理な相談ではないかと思えます。それを解決する方法は、各施設の経験数を上げること＝集約化しかないのではないかと思います。

○水谷委員 今、お示しいただいたデータは、小児の例も含まれたものですか。

○川井委員 このデータは、整形外科のものです。

○水谷委員 答えはそうですが、症例数とか。

○川井委員 症例の実数は、私は小児のがん登録のデータも見たのですが、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、全て整形外科による臓器がん登録のほうが大きいと判断したので、こちらのデータを使わせていただいております。

○水谷委員 そうすると、それにプラスして小児の例が加わるかもしれないと。

○川井委員 はい。ある程度重なりながらプラスしていくことになるかと思えます。

○水谷委員 その辺の整理をしていかないといけないですね。

○川井委員 何とかしたいのですが、はい、それは以前から言われている大きな課題だと思います。

○木村委員 佐賀大学の木村です。OSCAR trial のニボルマブですが、あれは企業から、昔で言う白箱というか、ヒト、モノ、カネのところで、今、これは小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社ですから、外資とは言いにくいですが、外資系が経費を非常に削減していて、お金の部分をもものすごく日本から引っ張っているというところで、せめてこういう希少がんの臨床治験、医師主導型をするときに、例えば現物だけ、ものだけでもコンパッションネートというか、そういうので、もっとスムーズに入るような何か考え方が今後必要なのではないかと思えます。この試験自体は、ものは。

○川井委員 これは白箱でもらっていると、私は理解していますが。

○木村委員 これは無償提供で。

○上田部会長 医師主導治験の場合は、比較的無償提供がなされやすいのですが、これがどこまで広げ、組織的に進めることを考えると、NCI の CTEP がやっているネクストプログラムとか、国家的支援を日本でも本当に制度としてやらないと進まない。今は個人的な関係でやっているのが現状であるところは、非常に大きな問題点です。本当に国家的にサポートするのは、そういう組織をつくってやっていくのが1つの方策だろうとは思いますが、どこまで飛躍できるかに関しては、色々な問題が提起されたと思うのです。

1つは、希少がんであるが故に、情報が十分集まっていない。希少がんであるから、本当はきちんと集まらなくてはいけないと思っても、集まってないことです。その専門家と専門家でないところに対して、同じ整形外科医の中においても、その情報の共有がきちんとされていない。そこによって治療法や何かがまとまらない。だから、集約化も行われていないということを、今、問題点としては明確に提示していただいたと思います。だから、皆さん、参考になったのではないかと思うのです。

そういう観点からいきますと、私からも質問させてください。先生のところでネットワークをつくられたという話は、どの辺までの広がりをも、先生のところは国立関係ということで考えたときに、そのネットワークはどこまで広げるのですか。

○川井委員 ネットワークというのは。

○上田部会長 情報ネットワークを先生のところできちんとやるようにしたということをお話いただきましたよね。ガイドの5ページです。希少がんの下のほうのスライドの1つ目です。「迅速かつ適切に遂行可能なネットワークを確立」。

○川井委員 希少がんセンターのミッションですね。

- 上田部会長 はい。
- 川井委員 これは、実際はまだできておりません。希少がんセンターは 2014 年 6 月に設立したのですが、そのときにはまず、ネットワークを国立がん研究センター内に確立することを目指しました。
- 上田部会長 その「院内」を外したと言ったのですね。
- 川井委員 外したのは今年の 5 月です。設立から 2 年経って、院内ネットワークはそれなりに目処が立ったので、当初からの目標であった院外にそのスコープを広げていこうということです。
- 上田部会長 そういうことがきちんとされないと、断片的に批判や何かしても、最終的にはものにならないのではないかという気がいたしました。専門部会でもサポートする方向性とか提言することができれば、また 1 つの重要なことだと思いました。目標ですね。はい、よく分かりました。
- 川井委員 はい。
- 上田部会長 そのほかどうぞ。
- 成川委員 北里大学の成川です。希少がんの診断とか診療の実態について、先生の御専門の領域を中心に非常に分かりやすい御説明を頂き、ありがとうございました。後半、OSCAR trial、あるいは 10 ページあたりにある研究の全体像の話を知って、先生の取り組みをすごく理解しました。最後の、図としてはきれいに書かれていますが、おそらく実際には色々な試行錯誤といえますか、小さな、大きなことを経験されながら今までやってきているのだと思うのです。この試験自身の成功を期待いたしますのと、もう 1 つ大きなメリットは、こういうスキームがもう少し成功例を参考に一般化されて、例えば今回の専門部会でもそういう事例として活用できれば良いなと思って聞いておりました。
- 最後、質問です。この試験自身は、今後どのようなスケジュールで進んでいって、そういう経験を共有させていただくようなタイミングは、どのようなものになるかと思ひまして。
- 川井委員 10 ページの下段のスライドが、OSCAR trial を含む、今、私たちが考えている希少がんの開発の全体像（案）です。これの予算が通るかどうかはまだ分かりませんが、絵としてはこれが非常によくできていると私も思っています。その中の 1 つに OSCAR trial があると。OSCAR trial は、既に AMED の予算を取って走り始めて、この 11 月から患者のリクルートが始まりました。一つ一つの医師主導治験を成功体験として積み重ねていって、それをサポートする大きな枠組として MASTER KEY Project というものを考えています。
- 上田部会長 ですから、OSCAR trial が、今回、AMED で通っていると。それで、この

MASTER KEY Project までがすぐに通るとは、今のところ、なかなか思えないということなのですね。

○川井委員

はい。

○水谷委員

本来、小児関係のデータというか状況を、私のほうでもう少し調査して、先生にお話しなくてはいけない立場だったのですが、私自身、そのあたり十分に情報を得ておりませんで、申し訳ないです。例えば、臨床研究グループに付随するものとして、病理診断にしても、あるいは画像診断にしても、今、JCCG の中では中央化システムで、様々な病院には色々な専門家がいらっしゃるのですが、必ずしも小児に特化した専門家がいらっしゃらなくて、そういう方たちが不用意な診断をしないようにということで、画像を成育医療研究センターに集約して、それを専門家の方たちに見ていただいて統一的な診断をしていこうという仕組みが、今、少し動き始めていて、登録する患者の数も増えつつあるのですが、病理とか画像の診断の仕組みについても、先生のところで何か工夫しておられるのでしょうか。

○川井委員

今、先生がおっしゃいました小児の画像診断については、私は詳しいことは知らないのですが、小児の肉腫に関する中央病理診断が動き出して、それが、実際に機能している。中沢温子先生も非常にうまくいっているとまではおっしゃっていませんでしたが、セントラルは大変な労力を負っているけれども、何とかできているということを知っています。小児の肉腫に関しては、ほぼすべてが中央病理診断できるようになったということを知っていて、それと同じようなことが肉腫全体にできるのか。数が 4、5 倍になってしまいますので、それが実際に実行可能かを、現在検討しています。ですので、小児の肉腫の中央病理診断の状況を 1 つの成功例として勉強させていただきながら、それを肉腫に広げていこうとしています。

○水谷委員

ありがとうございます。

○矢守理事

1 つ質問させてください。薬剤感受性についてですが、がん細胞はもともと薬剤感受性についてヘテロです。1 つの疾患あるいは臓器がんであっても、ヘテロジェニティがあります。先生は化学療法感受性が軟部腫瘍で有り、無しということをおっしゃっていますが、これはどこまで調べて有り、無しと定義するのでしょうか。もともと希少疾患では数が調べられないので、一概に感受性が有る、無いと言っても、情報が極めて不足していると思うのです。課題は、軟部腫瘍に対して、いかにして薬を開発するかですが、現状ある薬の中は調べられていないだけで、本当は効くものが隠れている可能性を探る方向と、まったく新しいものを、軟

部腫瘍のバイオロジーの発展に期待して見つけていく方向と2つあると思います。少なくとも前者に関しては、バイオマーカーを何か開発して、効くものを今ある薬の中から探していくという方向性はないのですか。

○川井委員 今、がん研究センターでは、化学療法をある程度実施して、手持ちの薬がなくなったときに、あるいはその少し前の時点で、クリニカルシーケンスを検討する仕組みが動いております。これは柴田龍弘先生の御専門だと思いますが、クリニカルシーケンスが、がん研究センターの中で動いておりますので、肉腫の患者も、何人かお願いしてシーケンスしてもらっております。クリニカルシーケンスは、薬としてターゲット可能なものが中心なわけですが、残念ながら、もう少し薬の効くものがあるかと思ったのですが、ターゲットになりそうな遺伝子異常を持っている肉腫は、期待したほど多くないことが明らかになってきています。もしかしたら、今あるターゲットシーケンス/オンコパネルは上皮性がん最適化しているから肉腫に関しては少し感受性が低いのかもかもしれませんが、今のスクリーニングシステムでは、あるがん腫に非常によく効く薬があったとしても、それが肉腫に効くとは思えない結果が出てきています。

○上田部会長 ありがとうございます。戸口田先生、今の話、オンコパネルのスクリーニングだけではきちんとしたものが引っかからないものが多いのではないかとということで、少しコメントください。

○戸口田委員 多分、前回のときもその話になったと思うのです。ドラッグ可能なものが引っ掛かってこない。今、上田先生からお話にあったのは、後者の肉腫特異なものからのアプローチが必要になってくるのではないかとはいえます。がん腫との差はかなりあるのではないかと。

論点が変わって申し訳ないのですが、集約化が前回からずっとキーワードで出てまいりまして、川井先生がいみじくも示されたように、日本で80も肉腫をやっていること自体が、まずおかしいというか、専門でやっているところは、3億人以上いるアメリカで、多分20かそのようなものではないでしょうか。その理由は、内情を言うと、これは専門医制度とか、そこまでいってしまっただけで、各大学は、骨・軟部腫瘍をカバーしないといけないという状況があり、なかなかできないというのも背景にあります。それが1つのネックで、これはなかなか難しい問題です。

○上田部会長 貴重な御意見をありがとうございます。

○谷委員 大変分かりやすくおまとめいただきまして、ありがとうございました。よく理解できました。最後にお話いただきました明細胞肉腫・胞巣状軟部肉腫を対象とした OSCAR trial、ならびに滑膜肉腫を対象とした NY-ESO-1 抗原特異的 TCR 導入遺伝子 T 細胞療法の治療に関しましては、いず

れも特徴的抗原を標的とした臨床試験がなされており、将来的には同様の特徴を有する別のがん種にも拡大していくことが可能と思われませんが、そういう方針で進められているという理解でよろしいでしょうか。

○川井委員

はい、そのとおりです。

○谷委員

OSCAR trial では、PD-L1 の発現を全症例で確認しながら実施されているということでもよろしかったでしょうか。

○川井委員

そうです。

○谷委員

ホットラインに関しては、私どもも血液疾患患者さんを対象としたホットラインの立ち上げと実施に関与した経験がございますが、ご相談されてくる方には地域差がありますでしょうか。やはり関東が多いでしょうか。

○川井委員

6割ぐらいが関東です。残りの4割は本当に日本全国です。なぜか外国からもかかってくるのですが、どうやって見ているのかと思います。

○谷委員

広報手段は、ホームページを介してのみでしょうか。

○川井委員

インターネットで希少がんを入れると、ホットラインが上のほうに出てくるようになったので、多分そういうこともあるのではないかと思います。

○谷委員

本専門部会のマターではありませんが、日本癌学会等の学会主催地方講演会等で希少がんテーマの取り上げ等を行っていただき、これらを介しての広報活動なども積極的に行っていかれても良いかもしれませんね。

○川井委員

機会があれば是非、はい。

○谷委員

大変ありがとうございました。

○上田部会長

松本先生、最後に何かありますか。

○松本委員

今、戸口田先生の話にもありましたように、日本の場合、集約は進んでいないと。そうすると、結局、我々に入ってくるのは、数がすべてですから、数の多い欧米で確立された方法が、スタンダードな治療としてやって来る状況です。ですから、それを打ち破る新しいものを出すことは、今の状況では、ほとんどできないことになってしまうのです。ですから、日本できちんとした症例を集めることは非常に必要です。

先ほど手術の療法の件ですが、別の例として、アメリカであれば成人軟部肉腫で術前に放射線治療を行うことが標準です。それを行えば、誰でも同じような平均的な治療をできるわけです。しかし、もう少しきめ細かく手術を行えば、放射線治療を行わなくても同等の治療成績をあげることができます。要するに、同じ治療効果をあげるのに、時間も費用の点でも患者への負担が少ない治療はできるわけです。だから、日本の中での体制をきちんと整えれば、その情報を世界に発信することによって、

開発途上国とか、経済的に余裕のない国にも有益な情報を伝えることができます。この点からも、日本での基盤整備が非常に必要ではないかと思えます。

○上田部会長 前回から随分言われていることですが、何しろ希少がんに関して基盤整備をする、情報活動をきちんとするかというポイントが、今日の川井先生のお話でも浮き彫りにされたと思えます。これはまだ続きますから、今日はここまでで、少し押しましたが、次は柴田龍弘先生から、ゲノム解析による希少がんの臨床開発についてのことを御発表いただきたいと思えます。よろしくをお願いします。

<議題2：ゲノム解析による希少がんの臨床開発（柴田龍弘委員）>

○柴田(龍)委員 東京大学医科学研究所ゲノム医科学研究分野の柴田と申します。私はゲノム解析を専門としている基礎研究者として、本日は主に基礎研究のほうからの希少がんに関する考えを御紹介したいと思います。

昨今、ゲノム解析によって色々な治療法や治療薬の開発が進んでいますが、ゲノムを読むと具体的にどんなことが分かるか、ここに挙げてみました。1つは、色々な腫瘍でゲノムを調べると、どこの遺伝子に異常があるかが明らかになります。そうしますと、どういった分子経路の異常が、この腫瘍、この病気の病態に関係あるだろうということが明らかになってくる。これが今だと全体像が分かりますから、すべての遺伝子を調べた結果、どのゲノムが大事になるかが分かってくるのです。それから、これはもちろん限られるのですが、その中で治療薬のあるようなものがあるかどうか、あるいは、今後新しく治療開発を進めていく上で、どんな遺伝子異常が候補になり得るかといった治療法の開発にとっても、とても重要な情報になると思えます。

それから、今日は触れませんが、希少がんだから解析が難しいのですが、こういったゲノムの解析から、どういう原因があってこのがんができたかという、実は発がんの要因の解析にも、このゲノム情報が使えるのですが、これはどうしてもサンプル数が必要です。将来的には、希少がんにおいても、なぜ希少がんができたのかというような要因の解明にまでつながれば、予防法まで開発できるようになる、そんなことがゲノム情報によって明らかになるかと思えます。

最近、すごく速いスピードでシーケンス技術が進んでおりまして、今だと、ゲノム全体、いわゆる全ゲノム解読を行うコストが大体1,000ドルぐらいになっていて、非常に多数検体の全ゲノムデータがどんどん解読可能になっている状況です。

このようなゲノム解読を行うには、全ゲノム解読、あるいは、タンパク質をコーディングしているエクソームだけをシークエンスする、あるいは、その RNA をシークエンスするような解読法がありますが、こうした解析を行うことによって、がんのゲノムに起こっている様々なゲノム異常、突然変異もそうですし、染色体の構造異常とか融合遺伝子、これは肉腫で特に重要ですが、こういったものが明らかにできます。

この専門部会の中で希少がんと希少フラクションという言葉が使われていると思うので、私の考えでそれぞれ整理してみました。先ほど川井先生が御説明されたように、希少がんは非常に頻度が低いがん腫ですし、それは一応病理学的あるいは臨床的にきちんと定義されたもので、非常に発生頻度が低いものを希少がんと呼んでいいのではないかと思います。希少フラクションというのは、これもやはり、臨床的あるいは病理学的に定義された腫瘍の一群の中で、更にその中で、非常に少ないポピュレーションの症例の中で、ユニークな異常を共通して持っているものがある場合、これはある種の臓器がんの中の希少フラクションと言えるのではないかと思います。いずれにしても発生頻度は低いのですが、そもそも数が少ないもの「希少がん」と、数が多いもののグループの中で、非常に少ないフラクションだが、非常に common な分子異常を持っているもの「希少フラクション」とに分けられると考えます。

これがなぜ希少なのかについて、私見ですが、おそらく2つの原因があるのではないかと、私は考えています。1つは、その原因となるゲノム異常が起こりにくい、非常に希なイベントで起こるようなゲノム異常が原因だと、当然その頻度は低いだろうと。もう1つは、標的となるような細胞、つまり、がんの元になる細胞が非常に少なく、あるいは、ほとんど分裂しないような細胞で、それがために頻度が非常に少ないと。こういった2つの原因があるのではないかと考えております。

例えば希少フラクションの例ですが、これは肺がんが非常に有名です。日本人の肺腺がんだと、ほぼ半数ぐらいが EGFR という遺伝子に異常があることが知られています。その次に KRAS で、融合遺伝子 ALK あるいは ROS1、RET1、HER2、BRAF、それぞれがん遺伝子で、薬があるようながん遺伝子ですが、肺腺がんの中の少ないポピュレーションでしか、こういった異常はないということになります。それぞれに薬がありますから、それぞれに対して個別化された治療は可能ですが、こういった肺腺がん、1つの大きなくくりの中で、非常に少ないポピュレーションではあるが共通したゲノム異常がある。こういったものが希少フラクションの例だと思います。こういった希少フラクションの原因遺伝子である ALK とか RET



といった融合遺伝子が、希少がんの原因となることが分かっています。果たしてこれらの原因となるゲノム変化は起こりにくい異常なのか、細胞が少ないから起こりにくいのかということに関して、それぞれマウスモデルを作ったデータがあります。左側は ALK の融合遺伝子、右側は RET の融合遺伝子を、肺の上皮細胞である、いわゆる肺腺がんのもとになるような Type II pneumocyte という細胞に、それぞれの融合遺伝子を強制発現させると、どちらのモデルでも肺腺がんが多発します。つまり、マウスの肺ががん細胞で占められるようにがんが多発することが分かります。したがって、ちゃんとこの遺伝子が遺伝子異常が起これば、ほぼ確実にがん化するのですが、おそらくそういう標的のある細胞は少ないのではなくて、そういうイベントは起こりにくいから、頻度が少ないのではないか、つまりこの肺腺がんにおける希少フラクションのうちの ALK、RET 異常のようなものについては、おそらく融合遺伝子というイベントが起こりにくいがために、肺腺がんの非常に少ないポピュレーションとなり、この希少フラクションを形成していることが推測されます。

次に、それぞれの希少がんで、ゲノムの異常を包括的に調べた場合、どんなゲノム異常が見つかるかを少し御紹介したいと思います。いくつか例を挙げてみます。これは chondroblastoma (軟骨芽腫) と、giant cell tumor of bone、これも骨腫瘍のうちの一部の組織系について、それぞれ全ゲノム解読を行った研究です。その結果、非常に頻度が高くて、giant cell tumor of bone では 92% で、まったく同じ 1 つの遺伝子のホットスポットミューテーションがある、あるいは、chondroblastoma では 95% の症例で、この遺伝子にホットスポットミューテーションがあることが分かりました。こういう腫瘍は、頻度は低く、先ほどの分類で言うと希少がんに該当するのですが、特定の臨床的、病理学的に定義された腫瘍であれば、非常に common な遺伝子異常を共有している。つまり、ゲノムの異常が病理組織診断と一致するというような例です。これは比較的均一なゲノム像を持つ希少がんの例です。

もう 1 つ、同じような希少がんの例として、Hairy cell leukemia という白血病の例を挙げます。これも白血病の中では非常に頻度が少ない腫瘍組織系なのですが、これは解析の結果、48 例中 48 例 (100%) に BRAF の変化があることが分かりました。これに関しては BRAF の阻害剤が効くということで、臨床試験が始まっていますが、これも臨床病理学的に定義された希少がんが極めて共通した遺伝子異常を持っている例です。

一方、必ずしもこの例が当てはまるわけではなくて、こちらに示すように、肉腫のうちの一部では非常に複雑なゲノム異常を示すものもありま

す。これは染色体の像ですが、染色体が非常に多彩に増幅したり、多数の再構成をきたしているような例もある。頻度は低いのですが、こういった肉腫もあります。こういった肉腫のうち、例えば rhabdomyosarcoma という肉腫の組織系の解析例を示します。rhabdomyosarcoma には融合遺伝子がある例とない例がありまして、融合遺伝子がない例だと非常に多彩なドライバー遺伝子の異常が見られ、共通した異常をもっている症例数は少ない。つまり、そもそも希少がんである上に、更に同じ遺伝子異常を持っている症例が非常に少ないのです。こうした場合は希少がんの中で更に希少なフラクションに分かれていく。微小フラクションと書きましたが、微小と書くのか、先ほど川井先生がおっしゃったように超希少と書くのか分かりませんが、希少がんは更にフラクション化していくこともあると、こういう例もある。つまり希少がんの中にも先ほどのように均一的なゲノム異常を持っている場合と、このように多彩なゲノム異常の結果として発生するような例もあることが分かりました。これも解析してみないと分からなかった結果です。

こういった、非常に common なゲノム異常を持っている場合と、それから、ゲノム異常の点からはバラバラなフラクションになっていくような場合があることが分かった上で、どういう臨床試験のデザインが可能か、私もこの辺は専門ではないので、私見もあり間違っているかもしれませんが、大きく分けて2つぐらいのストラテジーが今のところ有効であるし、実際、進めているのではないかと思います。1つは主に希少フラクションが対象ですけども、ある1つのがん種を持ってきて、ゲノム異常ごとに振り分けていく形、いわゆる SCRUMJapan がやっている形だと思いますが、この中に希少フラクションもうまく取り込められれば、そういった中で希少フラクションの臨床化も進むであろうと思います。

もう1つは、臓器を超えてゲノム異常を共通して持つ腫瘍を対象とする考え方です。例えば、IDH 遺伝子のような異常の場合ですと、白血病とグリオーマ、軟骨肉腫、胆道がんといった、比較的頻度が低いがん腫の中で IDH I 変異が共通して起こっている場合があります。こういったものですと、色々ながん腫の中を集めてきて、ある特定の遺伝子で振り分けをするというような、いわゆる Basket タイプのようなものが、良い例が見つければ可能だと考えられますが、そのためには薬の標的となるような遺伝子を調べる必要がありますから、きちんとゲノムの診断をすることをしなければなりません。先ほど川井先生がおっしゃいましたが、病院の診断のときにシークエンスをして、標的となる遺伝子異常を調べた上で、振り分けていくような形が有効であると。これらが有効である場合もあ

るし、必ずしも有効ではないことがおそらくあるのです。もし、こういうアクションナブルなものがあることが分かれば、どちらかの臨床試験に振り分けていけるかと思えます。ただ、実際はそう簡単に、標的になるドライバー遺伝子があるとは限らないわけですし、先ほど川井先生がおっしゃったように、肉腫の場合はなかなかアクションナブルな遺伝子がないことが知られています。そうすると、前回の会議で少し話題になりましたが、ゲノムの異常だけでフラクシオン化していくのはあまり賢明ではないだろう。そういう開発をしていくと、将来的にどこかで行き詰まるのではないかというのが、当然考えられます。

したがって、これも私見ですが、ゲノム情報はもちろん取りますが、それ以外の情報も加えて、ゲノムとは少し違った次元で、がんを分けて、分類、個別化して、実地試験を組んでいくようなデザインが、1つの可能性としてあるのではないかと思います。その場合だと、先ほどのドライバー遺伝子で振り分けするわけではありませんから、例えば、エピゲノムの情報を使ったエピゲノム創薬、あるいは、メタボロームのようなものに注目をしてメタボロミックな異常を標的とした薬を開発する。あるいは、お手元の資料と変えているのですが、免疫のフェノタイプによって、分類するし、免疫調節薬を検討する。先ほどの OSCAR trial がそういったものかもしれませんが、そういったことで振り分けていくような、ゲノムの情報だけでなく、それを超えたオミックスの情報を使った臨床開発が、こういう希少がんの場合は、そういうことも少し考えていかななくてはならないのではないかと思います。

いずれにせよ、こういった開発を行うより、どういう試験を行うかを考えると、やはり分子情報は必要で、それぞれの希少がんではどんな異常があるかについて解析を行った情報がなければ適切な臨床試験が組めませんから、そういうオミックス情報を取っていく必要があります。それも ad hoc にやっていくのは、ほかではあまり効率的ではないと思います。やはりある程度システムティックに取る必要がある。これは1つの例で、もちろん国内でも十分そういったネットワークを作るべきだと思いますが、国際的ながんゲノムコンソーシアムの中でも一部のがん腫については、国際的にネットワークを使って症例を集めてきて、結局、大規模な解析をすることによって初めて、先ほど御指摘があったような、より症例間の多様性が理解可能になってきますから、ある程度の症例を集めてきた大規模な解析が必要だと思います。こうしたネットワークのような解析も必要だし、もちろん国内でもそういった動きがあれば良いと思います。

お手元の資料にはないのですが、サンプルを保存するだけではなくて、薬に対するレスポンスを見ていくためには生のものが必要ですから、凍らせるだけではなくて同時に、PDXのような、それを移植するなどして、色々な薬の可能性に対するレスポンスを調べるような、そういうリソースも作っていく。細胞株だとPDXを作っていく必要があることがあります。これは、現在、がんセンターのほうで進めている、先ほどの川井先生の資料にも少しあったのですが、システムティックに希少がんの患者さんからPDXを作って、ライブラリを作るなりバンクを作っていくようなことが、地道ですが、こういうことをやっけていかなければ、先ほどのオミックス型の解析にしても、なかなかうまくデザインできないところがあるので、基盤としてはこういった試みが必要だと思えます。

これはまとめです。最初にお話したように、希少フラクションと希少がんがあって、それぞれについて、かなり色々なゲノム解析を行って、どんな遺伝子異常があるかが明らかにされつつあります。その結果としまして、希少がんにおいては、非常に均一的なゲノム異常を持っている均質型な希少がんと、それから、希少がんなのですが、そこから更に微小フラクションに分かれていくような、不均一性があるような希少がんがどうもありそうだと分かりました。これを踏まえて、umbrella型あるいはbasket型というようなデザインが考えられるわけですが、こういったゲノムのドライバー遺伝子だけではなかなか、必ずしもすべての患者さんにそういう治療法が提供できるわけではないので、ゲノム情報に限らず、ほかの情報も使ったような臨床開発が、今後は希少がんではとても大事なことかと思えます。いずれにせよ、こういったデザインをするにしても情報が必要ですから、多数のサンプルを集めていくようなネットワークするのが必要で、同時に、薬のレスポンスを見ていく上で、PDXのような生のサンプルをうまく使っていくバンクのようなものも必要ではないかと考えております。以上です。

○上田部会長      ありがとうございます。膨大なデータを簡潔にまとめていただき、本当に理解が進んだかと思えます。柴田龍弘先生が専門になさっているゲノム・オミックスの情報を、いかに希少がんに対して利用し、そこで取り組んでいくかというお話だったと思えます。御質問をどうぞ。

○平家委員      希少がんに対して、ゲノムだけではなく、プロテオーム、トランスクリプトーム、メタボロームも含めて様々な情報を精度高く取るというのが、やはり1つ大きな観点かと思えます。ただ、今すぐに色々な施設でこれを同時に動かすことはできないわけですし、やはりバイオバンクなどといった形になってきます。そうすると、そういったところで、やはりオー

ムで使う検体の品質の管理や、ゲノムで使う品質の管理などというのは異なってくると思います。

色々な技術が日々、日進月歩の中で、今、こういう状況の中でバイオバンクの術後の検体を処理して、どういう形で保存しておけば良いなどといったことに関するグローバルな形でのコンセンサスといったようなものはあるのでしょうか。それとも、まだそういったものも含めて試行錯誤というような状況になっているのでしょうか。

○柴田(龍)委員 希少がんの特化したわけではないのですが、バイオバンクに関しては、やはり先生がおっしゃったような標準化はとても大事な問題であり、それについては、バイオバンクのネットワークの中で議論が進められています。同時に、病理の先生が検体を取りますから、採取から保存に至る過程の標準化もとても大事で、それもバイオバンクのほうで、ある程度標準化されたプロトコルを作って、それを病理の先生に見ていただいとすることは進めております。

おそらく、今後そういったプロトコルがかなり整備されれば、わりと標準化されたサンプルの採取や保存といったものが、最初は多分、拠点的なところから始まると思うのですが、将来的には、それがだんだんとほかの施設にも広まっていくような形になって、質が担保されたバイオバンクが充実していくのではないかと期待はしています。まだ始まったばかりで、今すぐすべてができるわけではないのですが、進んではいると思います。

○木村委員 教えていただきたいのですが、はっきりとドライバージーンが決まっているようなものの遺伝子の情報の、いわゆる特許性というのは、まず診断を付けるときに、そういう簡便なキットを私たちは作ってきているのですが、結構それをキット化してやっていると、そのミュージン自体に、もともと出願が欧米でされていて、結構数億単位でふっかけてくるのです。BRCA1などは特許性がないと言われたけれども、cDNAはあるとか、今後はそのあたりがどうなっていくのでしょうか。まず診断をするために、やはり商業に落とすのにはそのあたりの垣根は。

○柴田(龍)委員 BRCAにしても日本と欧米で事情が違うと思います。現状では、研究レベルでやっているのでも、そういう特許性の問題は発生しないのですが、例えばこれをキットとして診療ビジネスを行う場合は、やはり場合によっては抵触する可能性があると思います。

○木村委員 そうですね。だから、実遺伝子に落として持っていかうと、みんなそこで結構、検査会社などが浸潤して、まず治療に行く前の診断法があまり均てん化されないというか、一般化されてこない問題が少しあるので、

どうなっているのかなど。

○柴田(龍)委員 それはもちろん、個々の判断になると思うのですが、しかし、そこでブレーキを掛けるのは会社にとってはメリットではないので、そのあたりは特許を持っている方が誰かによりますが、その特許をクレームしないというようなことになる。でも、アメリカでは、多分そういったシーケンズビジネスは進んでいて、実際、Foundation Medicineのようにビジネスとして診断をして、それを患者さんに返すことは行っていて、特にそれに対して膨大な特許料を払っているということはないと思います。国内でそういうビジネスを始めた場合、突然知らないところからクレームが来る可能性は否定できませんが、なるべくそうならないような形で、今後、整備を進めていけば良いと思います。

○谷委員 ありがとうございます。オミックスに関連しての質問ですが、臨床試験において最近はいミノヒストケミストリーを含む免疫解析情報が必須になってきていますが、それらの情報を一緒にストックしていくような取り組みはゲノム研究の世界では、今、なされてきているのでしょうか。

○柴田(龍)委員 特に、ゲノム解析のときに一緒に免疫染色をルーティンで行うことはないのですが、多くの場合、同時に病理の先生がブロックを作っているから、そこから見たい分子についての免疫染色はトレース可能ではあると思います。今、システムティックにバイオバンクのサンプルのときに、例えば免疫染色を何十枚同時に集めるということは特にはしていないと思います。

○谷委員 ありがとうございます。

○上田部会長 そのほかどうですか。

○安藤委員 私は臨床家なので、基礎のことはまったく門外漢なのですが、例えば、あるミューテーションがある腫瘍で見つかったときに、そのミューテーションが、いわゆるドライバーミューテーションなのか、パッセンジャーミューテーションなのかということが、どれぐらいの前臨床の状態、基礎のデータで突き詰めることが、今、できるようになったのでしょうか。

何が言いたいかというと、例えば BRAF の変異に対して BRAF 阻害剤は、例えば悪性黒色腫に対する反応と、それから、大腸がんで、今、BRAF の変異のミューテーションに対して BRAF 阻害剤をやっているのですが、BRAF 阻害剤に対する反応が全く違って、大腸がんでは苦戦していて、上のほうの RAS のほうが、BRAF を抑えると RAS が活性化されて、そのために EGFR の抗体と一緒に使わなければいけないということで、大腸がんは非常に苦戦しているのです。前臨床でそういうことは、今、どれぐらい

予測可能なのでしょうか。

○柴田(龍)委員 まず、ドライバー遺伝子かどうかということを決めるのは色々な方法があり、先生によって違うのですが、ある程度、統計的に定義するのが最初の定義です。そうすると、十分な症例数があるか、あるいは非常に均一なものであれば少ない症例数であっても、この遺伝子がこのがんのドライバー遺伝子であるということが言えます。

ただ、ドライバー遺伝子がすべてイコール、ターゲッタブルではないので、ターゲッタブルかどうかは、また別な問題です。さらに、先生が、今、御指摘いただいたのは、同じターゲッタブルなドライバー遺伝子であっても、コンテキストが違えば効き目も違うとか、レスポンスが違う。それは十分に起こり得ることです。それをゲノム解析から、例えば大腸がんの BRAF とメラノーマの BRAF は違うということ十分に予測することはできないと思います。それはやはり、バイオリジカルなスタディが必要であって、今回の話は、多分、クリニカルトライアルの、最初にモデルがあったのでモデルの話かもしれませんが、やはりそういったマウスモデルや PDX モデルで実際に薬剤をかけてみて、効く、効かないというところを見ていかないと、本当にそのドライバー遺伝子がこのコンテキストでターゲッタブルなのかどうかというのは分からないと思います。

したがって、ゲノム解析はあくまで候補で、ポテンシャルにアクションナブルですが、それはやはりきちんとバイオリジカルなコンファメーションがなければ、きちんと前臨床として十分に成立するとは言えないと思います。

○安藤委員 なぜそういう質問をさせていただいたかという、希少がんの医薬品開発という観点から見ると、先ほど川井先生がプレゼンされたように、希少がんは症例数が非常に少ないので、例えば前臨床的な裏付けがかなり大きくて、なおかつ、例えばそういう裏付けがすごくあって、なおかつ、5例でも3例でも4例でも、4例中4例全部効いて、前臨床の裏付けがあれば、症例数が少なくても新しい薬が開発できるのではないかと思ったので、そういう質問をさせていただきました。

○柴田(龍)委員 先生のおっしゃるとおりだと思います。やはりそのあたりは、ゲノムの解析に加えてモデルがあると、開始する前にかかなり自信を持って進められるのだと思います。そういう意味では PDX のようなモデル、あるいは細胞株のようなものがあつたほうが、やはり良いと思います。

○西川委員 私は病理ですから、組織を見ますと、肉腫のタイプにもよるのですが、結構違った顔付きをしている場合があると思います。サンプリングについてお伺いしたいのですが、サンプル量が多い場合、複数の解析が可能

な場合ももちろんあると思うのですが、その一致率といいますか、コンシステンシーといいますか、それはどのくらいあるものでしょうか。

○柴田(龍)委員　もちろん先生のおっしゃるように、Intratatumoral heterogeneity があります。腫瘍が出来上がっている発がん過程というのは、そもそもエボリューションの過程ではあり、色々な異常が蓄積していく過程ですから、当然、場所によって違った変異が後から追加されていくので、同じ症例の複数箇所をサンプリングすると、必ずしも一致はしないです。ただ、ある程度、腫瘍として成立するまでに起こったイベントは common なゲノム異常であって、それはおそらくどのサンプルを採っても共通です。

したがって、今の先生へのお答えは、一部は必ず共通のものがあって、しかも共通しているものはかなりファンダメンタルな、その腫瘍が成立する上で重要なゲノム異常であり、それに加えて個々の場所によって異なった遺伝子異常が存在し、それはそれぞれの領域におけるバラエティ、多様性を意味していると思います。したがって、一部は一致するし、一部は一致しないというお答えになると思います。

○西川委員

ありがとうございました。

○川井委員

こういうバイオバンク、あるいは PDX モデルを作るといえるのは非常に重要なことだとは重々理解しています。例えば国立がん研究センターはそれをやらないといけない施設だということも重々理解しているのですが、実際の臨床医として、一生懸命手術したサンプルをバイオバンクにきちんと受け渡すことが毎日すべての症例に対してできているかということ、膨大な臨床の業務に追われて正直言ってなかなかできていない。がん研究センターですら、そういう状況にあります。

ここに来ておられる先生方の施設は日本を代表する大きな施設だと思うのですが、各施設でバイオバンクあるいは PDX モデルというのは、実際動いているのかということと、それをどういう形で各施設が実施されているのか。更には、それを日本全国でどういうふうに有機的に繋げるのかということについて教えていただけたらと思います。

○上田部会長

そういうシステムとして動いている施設はありますか。

○木村委員

佐賀大学は地方大学ですが、今年から動かして、まず今、肺がんと血液だけなどで、まだ全疾患にはいけない。結局、PDX モデルを作っているのは、ごく一部の白血病や肺がんなどで、先生が言われるように、この前の専門部会で言ったのですが、バンクを作ったのに、ランニングコストが出てくるところは非常にサポートが乏しいので、結局自前でお金を取ってこななければいけないということで、非常に苦勞をしております。本当に医師の努力だけでやっているというのが正直なところですよ。



- 川井委員 京都大学の戸口田先生のところはいかがですか。サルコーマに関して PDX モデルを系統的に作ることは既にされているのですか。
- 戸口田委員 一時期ずっとチャレンジしていたのですが、時々、フェノタイプが、フェノタイプというのはおかしいですが、遺伝子とかを見た場合、プライマリーの仕様と若干違っているものがいくつかあって、今、やっている実験自体にはあまり用いていないです。
- ただ、いくつか、滑膜肉腫などセルライン化したものでデータが取れたこともありますので、もちろん重要なものだと思いますが、どれだけプライマリーの状況を維持できて、継代できているかというのがポイントかなと思います。
- 川井委員 先生は研究ベースで先駆的な取組をされていると思うのですが、柴田龍弘先生のおっしゃっているのは、多分それを網羅的に。ある意味、事業のようにやれとおっしゃっているのだと思うので、がん研究センターの実際の自分たちの施設の状況を顧みて、先生のような世界トップの研究施設では実際どれぐらいできているのかなと思ってお聞きさせていただきました。がん研ではどういう状況でしょうか。
- 松本委員 肉腫に関しては、手術材料はすべて保存しているのですが、それをきちんとやっているのは整形外科だけで、そうすると全体の 60% ぐらいです。あとは横腹膜や頭頸部領域などでは出したり出していなかったりします。病理に材料を送れば、必ずその一部は保存するような約束事にはなっているのです。
- 川井委員 今、そういう状況で、これを各施設の研究者の熱意でやったとしても、2 年か 3 年やって、それが終わってしまっていていいものなのか、それともずっと続ける必要があるのか。
- 松本委員 今のところ、10 年以上保存はしています。しかし、それは疾患別にきちんと整理するところまではいっていません。
- 川井委員 お聞きしたのは、PDX のような再利用可能なバイオリソースの充実が不可欠であるというのはよく分かるのですが、それは as much as possible なのか、それとも 100 例集まればそれは打ち止めにしていいものなのか。その辺りはどういうふうにお考えですか。
- 柴田(龍)委員 多ければ多いほどいいのですが、できればシステムティックに、なるべく穴がないような。でも、難しいのです。なかなか何とも言えないのです。
- 川井委員 例えばセルバンクのように、Common cancer であればセルバンクはかなりの細胞数がストックされていますよね。あれと同じようなものが、希少がんのそれぞれに対して 50 例ずつできたら、そこで予算的にも労力的

にも打ち止めにして良いよというようなイメージでよろしいのでしょうか。

○柴田(龍)委員 数は何とも言えないですし、どのくらい多様性があるかというのもやってみないと分からないのです。それは各サブタイプ別に、ある程度の数があれば、数が多ければ多いほど多様性をカバーできますから。例えばクリニカルトリアルをする前に、どのくらいのアウトレイヤーがいるかということも予測できるわけなので、多ければ多いほど良いのですが、しかし、患者さんの数が限られていますから、50 はきついかもしれないですが、2 桁はあったほうが、そういう多様性もカバーできる可能性が高くなると思います。

○川井委員 まずそういうものを作るのが必要。さらに出てくるのは、特定の A という患者さんのゼノグラフトの遺伝子解析から想定される効果のある薬を使ったら A さんの腫瘍に対しても実際によく効きました、という患者さんからゼノグラフトから遺伝子解析まできれいにまとまったストーリーです。そういうものが理想だけれども、それを実臨床で実現するためには、延々とこの作業を未来永劫続けていかなければいけないということになります。それは少し厳しいかなという気もしているのです。

○柴田(龍)委員 そうですね。やはりエンドポイントはもちろん決める必要がありますし、プライオリティもあると思います。もちろんリソースが限られていますから、すべてを最初からできるわけではないので、やはり優先順位なり、もちろん頻度なども考慮し、ある程度は優先順を付けてやっていくと思うのです。

ただ、PDX の場合は保存可能ですから、ある程度ためれば、そこで、このがん種はストップしてほかのがん種に移るということも可能ではあるのです。もちろん、人とか金、そのあたりのリソースがどのくらいあるかということが多分大事な問題です。

あとは、これがどのくらい臨床開発につながったのかということがインセンティブになると思います。そのあたりのインセンティブがかなりあるということが分かれば、やはりそれなりに臨床の先生も、病理の先生もインセンティブができてくるのではないかとは思いますが。

○上田部会長 今の問題は、拠点化するというのは、名前だけ拠点化でなくて、やはりそこで、肉腫は先生のところなり、がん研究センターで本当にきちんとやるという場合に、今のオペ室から材料をもらってくるというものなどは、私が留学した 40 年前から欧米のがんセンターではリサーチ・ナース制度ががあって、手術の一覧表に則り、ちゃんとエントリーしたものに關しては担当ラボへ直接持っていくとか。そういう研究支援サービスが

なければ、先生がそれだけ忙しいのに、細胞をオペ室から持っていくというようなことはあり得ないのです。そこにもう、日本がこういう臨床研究が勝てない組織になっているのです。私は進行役ですから、あまり言うといけないのですが。

やはりそのあたりの、先ほどからバンクをどうするとか情報をどうするということに、拠点化をするなら、そこへちゃんとした、そういうことをやるためには何が必要であって、どれだけのサポートをするとそれがやれるのか。例えば、川井先生や松本先生が在職中の間は大丈夫なのです。本当ががん研究センターといえども、松本先生がいらっしゃる間は成り立っても、いらっしゃらなくなったら、研究課題はもうサルコーマでなくなるかもしれないのです。それが日本の実情なのです。だから、そういうのではこういうものはできないというのが、ある意味の重要なポイントではないかと、私は言いすぎてはいけないのですが、川井先生の御質問に関して思うのです。

私は国立がん研究センターの外部からの運営委員もしているのですが、バンクをどうするかというときに、もう国のお金ではすぐバンクなのです。それで、担当の金井先生が一生懸命集めていたら、周りの人が、「そんなところにお金を使ってしまったら、もうほかの研究ができない」と言ってしまう。それで、例えばそのときに、ゲノムとして胃がんであれば何でもいいものだったら、そういうものは50例なら50例、特殊なレコードのきちんとした胃がんでないといけないものは、それぞれにおいてサブセット化して何十例ずつ集めるなどというのを1つの基盤にして、それで集まったら仕事をするのではなくて、きちんと集めてずっと続けていくとか。やはりそういうシステムを動かさないと、柴田先生のこの立派な仕事も続かないと思うのです。ですから、そのあたりはまったく先ほどの登録の一本化や情報の一本化、バンクの一本化などという、そのために拠点化した場合に、拠点化をどういうふうに支援し、育てていくかなどというようなことを皆さんで考えないと、あれがないから、これがないからだけで終わってしまうような気がするのです。これはずっと今まで言われてきて、結果的には成立しなかったということなのですが、一番のポイントだと思いますから、私も一言加えさせていただきました。どうもありがとうございました。

柴田先生、どうも本当にありがとうございました。また今後ともよろしく願います。もう1つだけ、あと5分ぐらい柴田先生のことに関して考えておきたいのは、希少がんを、いわゆる疾患の発生率で見るという立場と、クリアにお話いただいた希少フラクションというものの捉え方

と、やはり両方あるだろうと。それをどういうふうに今後、これは後ほどの希少がんの定義付けや分け方にも非常に関係してくると思うのですが、もう一回そのところを、今後どういうふうに、この専門部会としては希少がんを捉えていったら良いだろうかという点に関して再度、先生なりの考えをお願いします。

○柴田(龍)委員 もちろん、これも私見ではあるのですが、希少がんというのはゲノムを離れて、やはり臨床病理学的に、これまでの医学の歴史の上で、これは1つのエンティティーであるということが診断されたのが根本なわけです。多くは臓器がん、発生部位によっては分けられますが、肉腫の場合は更に病理組織学のデータも加えて、しかも臨床的なコースが同じであると。転移する率といったものも含めて1つのエンティティーであるという、これが定義されたものである。したがって、ゲノムの異常が共通の場合もあるし、たまたま違っていても、おそらくそれは分化系譜が同じなのかもしれないが、同じような振る舞いをする疾患が希少がんである。

一方、希少フラクションというのは、これは明確に、これまでは大きく肺がんとして捉えられていたものが、ゲノムを調べてみると、ある非常にユニークなゲノム異常、あるいはゲノムでなくても、ある特定の分子異常を共通して持っているフラクションがあって、しかしそれが少ないということですので、そういった意味では、希少がんはそういう分子情報は多彩であることもあるのです。ただ、希少フラクションは、そういう意味では分子異常は共通でホモジニアスなものであるというところが、希少がんとして希少フラクションの違いだと思います。

○上田部会長 非常に明確に説明をしていただいたのですが、皆様、そのあたりの考え方に何か賛成意見又は異論はありませんか。これはもう少し煮詰めていきたいポイントではあるのです。

○戸口田委員 こんなことを言っただけですが、非常によく分かったのですが、肺がんの希少フラクションの数と、多分、我々がやっている肉腫の数を比べますと、まだ肉腫のほうがレアかもしれません。BRAFが2%でしたか。

○柴田(龍)委員 0.3%です。

○戸口田委員 数としては、例えば日本ではどのぐらいになるわけですか。

○木村委員 肺がんだと7万です。

○戸口田委員 7万の3%ということで、だから確かに。それを肉腫で更に希少フラクションとなると、もうとんでもなくレアになるので、発想として共通したものと、この間もこの話を少ししたのですが、例えば本日出たトラベクテジンという薬が、転座型肉腫に効くという、ちょっと奇妙なことを、つまり転座というくくりですが、それぞれの転座で出来ている遺伝子は

全然違うはずなのですが、それがなぜか転座型腫瘍に効くという。これは何か共通したものがある可能性がある。最近少しデータが出ているみたいですが。そういう少し視点を変えて、何か共通したもので効く。本日もお話がありましたが、横串といいますか、そういうものがあれば、レアフラクションも含めて横串を刺せるのではないかと思います。

○上田部会長　今のトラベクテジンですか、これが転座に効くという場合の、肉腫もそうですが、血液のほうに転座がものすごく多くて、例えば先ほどの肺がんのアルクでも、あれはもう最初から血液だったら転座で最初に分かって、そこは効くという特効薬だったわけです。それを固形がんで効いたからすごく、肺がんから見ると希少がんだけれども、アルクの転座の変異ということでは共通で、その辺りが柴田委員も少しプロポーズしていたことで。

例えばこの場合にも、肉腫でやった転座に効くというのが、ほかの疾患の転座に効くということはないのですか。

○戸口田委員　川井先生、どうでしたか。データはありましたか。

○上田部会長　まだデータがないですか。

○川井委員　それはないと思います。

○上田部会長　分かりました。これが転座に効くということであれば、またそういうことかもしれませんということで、柴田先生のお話と一致するような可能性もあるかもしれません。非常にこの辺りが我々としては、絞って言って、昔からの臓器由来の希少がんだけにするのではなくて、やはりそういうフラクションも、今度は希少がんの中の亜型の考え方としてきちんと整理して、その分に関してはきちんとした POC が取れるならば、それに対してどういう対策を練っていくかというような発想法も必要になってくるのではないかという感想を持ちました。柴田先生、どうもありがとうございました。

### <議題3：検討の方針と今後のスケジュールについて>

○上田部会長　大体、本日の予定した発表のことに関しては以上です。資料4に前回の皆さんの御意見を踏まえたものをまとめさせていただきましたが、本日の御意見もこのような形で、今度は別のセグメントのところに入れてまとめさせていただきたいと思います。また、そのときに事務局から連絡が来るかと思いますが、言い足りないこと、若しくは言いすぎのことがありましたら、コメントを頂いて、次回には、今回の川井委員と柴田委員のお話に対してと、皆さんのディスカッションのまとめを作って、パイルアップしていこうと思っております。

次回、第3回の専門部会は、この報告書の「(3)革新的な科学技術による希少集団の医薬品開発」という項目のところを充実させたいと思っていますから、そのときには3名の委員の先生方にお話を頂くことを予定しております。戸口田委員には進行性骨化性線維異形症の疾患、iPS細胞を用いてです。タイトルはまた検討していただきますが、そういう経験に基づいて、サイエンスとしてこういうものをどういうふうに取り組んでいるかということをお話いただきます。平家委員からは、iPS細胞を用いた造血細胞及び免疫細胞の研究が、ひいてはこういう希少疾患にどういうふうに関わり得る可能性があるかについて。それから、谷委員からは、遺伝子治療などの開発経験や、谷委員は免疫からのアプローチもありますからその辺りのことから、この希少疾患への取組の在り方というようなことを少し掘り下げてお話を聞いて、臨床と結び付けていきたいと思っています。3人の先生方には次回、また、よろしく願いいたします。

最後に、資料2をお出してください。このように今、いろいろ意見を出していただいて、問題点を抽出しているところです。大体、次とその次ぐらいには、疫学の観点から柴田大朗委員にもお話いただくことになりかと思えます。それから、臨床試験の在り方などに関して希少がんというと小児科の国家的にも注目されていますから、小児科医の水谷委員と、希少がんとして肉腫を中心診療されておられる松本委員にも今度は別な立場の切り口の臨床の観点から希少がんを見ていただく予定です。その後には、いよいよどういふことを今後まとめていかなければいけないか、それをこういう議論をしながら、また木村委員やいろいろな論客に一度提言をしていただく予定です。その細かいことに関しては、また事務局と相談させていただきますから、その節はよろしく願います。

専門部会を重ねていく中で、1回目から話を聞いていて、どんどん話が同じところへ集中していくというのがよくお分かりになると思うのです。ですから、ここで先生方に、この6本の柱に関して、自分の希望としてはこういうところは自分が率先してまとめていきたいし、まとめてみたいと思われるか、そこには関心が強いということでも結構ですから、その希望を1、2、3と順番を付けて書いていただいて事務局のほうに出していただこうと思います。重複する可能性があるものですから、そのときには事務局と私のほうで少し振り分けをさせていただいて、各柱の柱長を決めて、話が右へ左へずれるときに、柱長によってその話を少しずつ集約していきたいと思っています。

親委員会の先生、本日は西川委員と松井委員も来ていただいてありがとうございます。親委員会の先生は無理にはないのですが、もしよろし

ければ、こういうところだったらコメントしたいというようなところを書いていただけたら、是非御指導をいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

一応そういうことで、事務局からまた詳細は先生方のところへ渡ると思います。大体今年いっぱい、全委員に責任はあるのですが、主たる担当というところを決めていったほうが自分の考え方から資料の集め方なども集中できると思いますから、そういうふうにしたいと思います。それから、オーバーラップしている部分が多いですから、その場合は、場合によっては1人で幾つかを兼ねていただくような場合もあるかもしれませんが、その節はまたよろしくお願いいたします。

事務局からほかに何か用意すべきことはありますか。

#### <議題4：その他>

○事務局(江原) 事務局事項ですが、お手元の資料の下のほうに、それぞれ1枚紙で希少がん対策専門部会の開催日程表という形で、次回以降のスケジュールについてまとめたものがございます。次回、第3回が2月17日(金)です。第4回が4月28日、第5回は調整させていただいていますが6月の後半、第6回が8月という形で一覧表にまとめております。これは既に御連絡を差し上げているものですが、御確認をお願いできればと思います。

#### <閉会>

○上田部会長 それでは、ちょうど時間になりました。本日は本当に活発な御意見をありがとうございました。柴田先生、川井先生、どうもありがとうございました。これで終会といたします。