

第5回希少がん対策専門部会

日時 平成29年6月30日(金)

16:00~18:30

場所 PMDA会議室1~5

<開会>

- 上田部会長 定刻になりました。これから第5回希少がん対策専門部会を開催したいと思います。今日は、本当に暑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。まず、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。17名の委員のうち、16名の委員に御出席いただいていることを御報告いたします。

次に、配布資料の確認をお願いいたします。議事次第の下に資料目録がありますので、そちらを御確認ください。資料目録にありますとおり、資料1から6まであります。資料1「議事録まとめ」、資料2「論点まとめ」、資料3、資料4は講演の資料でパワーポイントの打出しです。資料5が「海外の希少がん関連レポート一覧」、資料6が「報告書記載要領」、こちらは前回御覧いただいたものです。不足資料等ありましたら事務局まで御連絡いただければと思います。取扱注意となっている資料1、2、4、6については、お持ち帰りいただいて結構ですが、御留意をお願いします。

<第4回専門部会までの振り返り>

- 上田部会長 前回、第4回専門部会では、松本先生・水谷先生・PMDAの審査部から御講演をいただき、そのディスカッションの内容は資料1に要約として示しておりますので、何か御意見がありましたらお出しいただければと思います。また、資料2には、これまでの第1~4回の専門部会の皆さんの御意見の論点をまとめております。これを、これからの色々な申請書や答申の骨子にしたいと思っておりますので、御利用いただければと思います。

本日は、2人の方に御講演をいただいた後に、報告書作成に向けて、各リーダーからの発表と全体討論を行うという予定にしております。最初に、希少がんにおける研究開発の問題について、順天堂大学の臨床薬理学教授の佐瀬一洋先生に御講演をいただきたいと思っております。佐瀬先生のごことは、皆さんよく御存じかと思いますが、タイトルにもありますように、医師として、患者として色々苦勞なさったことに関して、医師の立場、患者の立場から、希少がんに対する海外との取り組み方の比較や患者からの視点についてお話をいただけることに

なっております。よろしく申し上げます。

<議題1: 希少がん対策と医薬品開発—医師として、患者として

(順天堂大学 佐瀬一洋教授) >

○佐瀬氏

御紹介ありがとうございます。本日はこのような機会をいただきまして、皆さん大変お忙しい中お集まりいただきまして、ありがとうございます。順天堂大学から参りました佐瀬と申します。

希少がんということになると、なかなか企業が開発してくれない、あるいはなかなか患者が集まらない等いろいろ苦勞があり、今までの議事録でも各種委員会、各種報告書で、皆さんいろいろとお知恵を出して下さっているということを押読して、一患者として大変感謝しております。本日は、「Rare cancers: a sea of opportunity」ということで、将来に向けて少し前向きな話も含めてお話できればと思って準備してまいりました。

これは2004年、ちょうどPMDAが4月にできるその前夜に、HBD(Harmonization By Doing)ということで、医療機器に関する産官学の連携、あるいは日米の連携を、患者さんのために、というプロジェクトが始まったときの写真です。私は主任審査官として、PMDAの前身、医薬品医療機器審査センターという所で働いていて、今日も仲間が何人もおりますが、その後、国立循環器病センター(国循)に戻ったばかりです。厚労省の安田さん、これからPMDAに行く池田さん、FDAから来ているプラム・ザッカマン、デュークのミッチ・クルコフ。お陰様で、今でもプロジェクトは続いています。ちなみに、私もまだ髪の毛がある頃の写真です。ここは皆さん少し笑っていただくと、場が和むかと思えます。

京大病院や大阪の北野病院で循環器内科専門医を目指していた頃は、既に承認された薬剤の添付文書や治療ガイドラインに基づく教育を受ける立場で、医療という現場において、「現場は大変なんだ!」みたいな感じで修行を積んでいました。審査官としてお世話になると、「なぜこの薬が承認されないのだ?」という疑問に対して、「どうして必要なデータが出てこないのだ?」というもっともな御意見を頂戴し、その後、国循の治験管理室、あるいは順天堂のGCPセンターで、治験や市販後の臨床研究の推進に携わらせていただくこととなりました。そこで分かったことは、世の中には治験というのはうさんくさいとか、臨床研究は難しいという認識があるということで、我々もきちんと学

んでいなかったところですが、大切なことは無効な治療を繰り返さないとか、違法だったり、まやかしだったりするものとの区別をきちんとするべきだということです。従って、治験や臨床研究といったところにこそ力を注ぐべきではないかと、そのようなことを学ばせていただきながら仕事をしておりました

そんなときに、がんになりました。こちらは1986年、京都大学の研修医として抗がん剤を調製している頃の写真ですが、医師としてのトレーニングを受け、研究者として過ごしていたときに、ちょっとおかしい、グリグリがある、どうしてだろうということで病気が分かりました。2010年のことです。

私の病気は悪性骨軟部肉腫という希少がんです。2005年の『The New England Journal』のreviewにもあるように、顕微鏡で見ただけだといわゆる「Small round cell tumor」という診断が難しいがんですが、今ではいろいろな遺伝子型が分かってきたので、それがdriverなのかdruggableなのかということを含め、顕微鏡だけでなく、molecularな診断も有とされています。ここにいらっしゃる川井先生も、ニューヨークのスローン・ケタリング記念病院に留学されていた頃に『The New England Journal』に論文を出されて、このような遺伝子型による診断に貢献された先生だと聞いております。サルコーマ全体としても非常にrareですが、私の病気はサルコーマの中でも更にrareで、人口10万当たりで0.2とか0.5と、定義からしても本物のRare cancerなのだという事は、後で知り驚きました。

教科書等を読むと、恐い病気です。これは1953年の『The New England Journal』ですが、この病気は1921年から知られるようになりましたが、1930年から1952年の22年間にハーバードのMass Generalで50例の症例しかありませんでした。残念ながら、それを手術した、あるいは放射線が少し効くと分かって併用した症例も、ほぼ全例が死亡しています。2008年に川井先生、安藤先生がまとめられた論文を見ても、1978~2006年の28年間に、国立がんセンター（当時）で94名しか患者がいない希少疾患で、Event-free survivalも良くありません。特筆すべきこととして、chemotherapyをしなかった患者については全例再発したということがきちんと書いてありました。ファーストラインで必ず化学療法をしなければいけないということがここまで明確に述べられていたおかげで、研修医時代の記憶から抗がん剤に関して若干の抵抗があった私も、「お願いします」と言うことで厳しい治療

ではありませんが標準治療を素直に受け入れることができたわけです。

そうは言っても、一般的な認識は「がんイコール悲劇」です。テレビだけを見ても、2005年、2006年、2007年と、4チャンネル、6チャンネル、8チャンネル等で、人気俳優が主演するサルコーマを主題にした悲劇が、多数放映されています。実際には、2003年に米国の研究者たちがアカデミア主導の Randomized trial をしてくださっていて、転移・再発例に関しては5年で8割方亡くなっているという厳しい病気であることは間違いないのですが、オペ前後に neoadjuvant、化学療法をすることによって50/50ではあるものの生命予後の改善が期待され、心毒性の強いアドリアマイシンを毎回にせず隔回にすることで更なる予後改善が期待できるという試験結果です。日本では2005年の未承認薬検討委員会でこの試験結果が評価され、そのおかげで私も世界的な標準治療を受けさせていただくことができました。非常に感謝しております。実際の治療は約2年間にわたる厳しい治療ですが、それを支えてくれた家族、友人、社会に対し、本日この場をお借りして、敬意と感謝、そして期待をお伝えしたいと思います。まずは「医学への敬意」です。100年前に見つかった病気の診断、治療を着実に前進させて来られた先生方、そしてガイドラインや教科書、添付文書に反映してくださった方々に、改めて敬意を表します。次に、「医療への感謝」です。毎日病院で働く医師、看護師、薬剤師等、現場の皆様には本当にお世話になりました。病院で待っているだけでは分からないこと、企業の方や行政の方、あるいは保険制度を支える方。日本には高額療養費や国民皆保険等、いろいろと医療を支える仕組みがありますが、そういったことも全部経験させていただきました。医療を提供してくださっている全ての方々に感謝しています。更に、「研究への期待」です。たくさんがん患者の仲間ができましたが、不幸にして転移・再発したり、薬剤性の心筋症を発症したり、いろいろな仲間を見送ることも残念ながら経験してきました。従って、これから研究に対しても前向きに取り組んでいかなければいけないと思っています。「医学への敬意」、「医療への感謝」、そして「研究へ期待」を胸に、今ここにいるわけです。

さて、本日は PMDA の科学委員会希少がん対策専門部会ということで、自分の病気だけではなく、希少がん全体で見たらどのように見えるのだろうということで、少し勉強してきました。先ほどテレビは悲劇ばかりと言う話をしましたが、がっかりするばかりではいけま

せん。例えば 19 世紀には、テレビはないのでオペラですが、プッチーニの「ラ・ボエーム」では、ヒロインのミミは結核で倒れて亡くなり、皆が涙を流しました。それから 100 年経って、そのリメイク版がブロードウェイ・ミュージカルになった時、ヒロインのミミは、HIV 感染症で登場しています。もちろん、結核は今でも怖い病気ですが、1900 年にレントゲン先生がノーベル賞を取られていますし、その後、抗生物質も開発されたので、100 年前と同じ設定では、ブロードウェイでも観客が動員できなかったようです。その後、HIV に対しても効果的な薬が開発され、HCV に至ってはかなりの確率で肝炎、肝硬変、肝がんという進展を食い止められる時代になってきました。何が言いたいかというと、我々の先人たちが苦難を乗り越えてきた上で我々は今生きているわけで、我々も希少がんに対して前向きに取り組んでいけないのではないか、と思っております。

というわけで、今日は、去年『The Lancet Oncology』に 3 部作として出ていた Rare cancer シリーズからのお話です。まず 1 番目は、Rare cancer はチャンスの宝庫だという論文(Lancet Oncol 2016;17:e52)です。自分の場合でも、2012 年に化学療法が終わって 1 年経たないうちに、Cancerpedia というプロジェクトを『Nature』で読んだことが研究に戻るチャンスとなりました。具体的には『Nature』の article で、これまで報告されていた Cancer cell line を NGS (Next Generation Sequencing System) で再定義し、これまで報告されていた薬剤の感受性、すなわち効く、効かない、どのぐらい確率が高いかといったものを再評価した article です。

驚いたのは、その方法論です。このシステムは、高い確率で効いている所、ここの部分ですが、例えば BCR-ABL に対するイマチニブなどが示されており、ポジコンがポジに出ている、すなわち非常に有用なシステムだと思われれます。重要なのはその横です。希少がんである自分の病気に対して、PARP inhibitor という、当時乳がんや卵巣がんといった別の疾患を対象に開発されていた薬が、高い確率で有効である、という可能性が示唆されています。留学時代、ハーバード大学のボスからは、「光があたっているところを調べるのではなく、どこに光を当てれば良いかをまず考えろ」と教えられました。新しい光を当てると、新しい解決策が見つかる。顕微鏡ができたことで、がんや感染症が発見され、レントゲンができたことで非侵襲的な診断が可能になりました。Cancerpedia は、ゲノム情報による新たな診断と治療の開発、い

わゆる Precision Medicine という新しい光です。今まで common、あるいは rare とされていた病気も、例えば肺がん、adenocarcinoma については、EGF、ALK、KRAS と、メジャーがんでも希少フラクションになっていますし、今まで別々の疾患概念だと思われていたものが、1つの疾患としてまとめられるという事例も出てきました。これはすごいチャンスなのだなと思っています。

次に重要なのは、コラボレーションです。『Lancet Oncology』特集の二番目 (Lancet Oncol 2016;176e52) では、コラボレーション、特にきちんとしたコンソーシアムの重要性が示されています。先ほどの Cancerpedia も 2012年3月の『Nature』論文ですが、翌4月からはハーバードの Mass General で医師主導の Phase II 試験が始まりました。なんと言うスピード感でしょう。私はとりあえず6月にシカゴで開催された米国臨床腫瘍学会 (ASCO) に行きました。ASCO に行くと SARC というミーティングがあって、CTOS というサルコーマの非常に良いコミュニティがあると教えていただきました。そこでは、本日まで出席の日本のエキスパートの先生方を含め、世界中の先生、研究者、あるいは企業、Patient advocate など、いろいろな方と知り合うことができました。日本でも、Rare Cancer、特にサルコーマのコミュニティに関しては、しっかりとした連携ができていると教えていただきました。最近ではサルコーマセンター、あるいは Rare cancer center といったものを精力的に立ち上げてくださっていますが、こういったものは世界の中でも非常に有利なことではないかと思っています。米国でもスピード感という観点からコミュニティの再編が進みつつあります。例えば NCI は、科学アカデミー IOM からの勧告を受けて、それまで 10 ほどあった Oncology グループを、4つプラス pediatric の形で再統合して、統計やデータセンター、コーディネーター等、リサーチのインフラを共用化しました。より早く被験者をリクルートしなさい、より効率的に解析しなさい、そして、何よりも早くパブリッシュしなさいといったことを、既に大改革として行っています。私は、スピード感をもったコミュニティという観点から、Precision Medicine の研究開発において、Rare Cancer、特にサルコーマ・コミュニティはとても重要な役割を果たすと確信しています。

『Lancet Oncology』特集の3番目の論文 (Lancet Oncol 2016;17:e70) は、Research method です。これも既に専門部会委員の先生方からお話があったかと思いますが、Large population の疾患概念と Rare

populationの疾患概念では、Research methodが変わってくるだろうと。例えば、RCTができない所ではN of One trialやBasket trial、あるいはいろいろな形でUmbrella、Enrichment等を組み合わせていかなければいけません。Bayesianを使って、レジストリ等についてもきちんと設計・運営していかなければいけないなど、こういったところが非常に重要になってくると理解しています。

特に、再生新法を始めとして、今後いろいろな形で先駆け審査のような形が進むことで、早い段階で承認する状況が増えると予想されています。そのときに、近藤理事長のお話でも「目をつぶって承認するんじゃないんだ」ということで、市販後のsentinelやレジストリといった方法論が大事になってくると思います。そういった新たな方法論についてもrareがゆえにコストが掛かるということではなく、rareであるがゆえに積極的なPatient involvement、患者が前向きにコミットするのだという雰囲気希少がんのコミュニティとして作っていいのではないかと考えております。

ご存知の通り、既に医療機器の領域では新たな方法論の開発が進みつつあります。冒頭で御紹介したHBD（日米規制整合化とその実践）は、国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）という国際的な動きと結び付き始めています。具体的には、日米で、これも非常にrareなのですが、重症心不全に対する移植待機患者の補助人工心臓レジストリで、INTERMACSとJ-MACSの国際整合化を経験させていただきました。それが今、日本発の国際共同医療機器レジストリということで、世界中から注目されるようになりました。非常に素晴らしいことだと思っています。一方、FDAは昨年から『The New England Journal』を3連発で出しており、リアル・ワールド・エビデンス、すなわち単なるデータではなく、より質を高く、コストを下げた新しいエビデンス作りを、という論文で、新しい方法論、特にレジストリの重要性を示しています。本日の話は2014年に書いた、『腫瘍内科』第13巻（1）123頁-128頁（希少がんに対する新薬研究開発と諸問題、医学への敬意・医療への感謝・研究への期）、すなわち患者の視点と、今年2月に有明で発表した、『腫瘍内科』第19巻（5）610頁-617頁（希少がんにおける臨床開発の問題と欧米との比較、医師として、そして患者として）という、2本の論文に基づくものです。よろしければご参照いただければと思います。

最後に、せっかく呼んでいただきましたので、この専門部会、あるいは

は PMDA の科学委員会全体に対する感謝と期待を述べたいと思います。ポイントは2つです。1番目は、Patient advocate です。患者の声を聞こうという話は皆さんされるとと思いますが、患者団体というものに、まとまりを持たせるのも難しいですし、何よりも生き残った人だけでなく、亡くなった人の意見を聞くのは、難しい、しかし、大事なことです。したがって、代弁者 (advocate) という考え方が非常に大事になってくると思っています。特に医療費が高額になってくると、Health technology assessment、医療経済ではなく、医療技術評価といったところで、いろいろな形で QALY (Quality-Adjusted Life Year)、生活の質、あるいは PRO (Patient-Reported Outcome) といったことも、患者のコミットメントがなければなかなか進まない時代を迎えております。アメリカには PCORI (Patient-Centered Outcomes Research Institute) といったものに対して fund するような組織も出てきていますが、Rare disease もこういった所から fund を受ける形で、企業がやらないような研究を進めていると聞いておりますので、こんなところが、企業も行政もアカデミアも最終的に Patient advocate をして、日本だけでなく、それがグローバルに harmonize していければいいのかなと思っています。

2番目に、この専門部会というよりは科学委員会全体に対して、是非期待したいことですが、Cardio-oncology です。私は循環器専門医で、かつアンスラサイクリンを生涯最大投与可能量まで投与されています。去年、『The New England Journal』に新しく review が出て、JAMA にも同時期に review が出ましたが、Cardio-oncology、あるいは Onco-cardiology という学際領域が注目されています。具体的にはアンスラサイクリンは 1960 年代から使われており、cardiotoxicity もその頃から知られていました。しかしながら、例えば、2000 年代に入りトラスツズマブなどの分子標的薬でも cardiotoxicity が問題になる中で、2012 年にはアンスラサイクリンにも新たな Molecular target が見つかる等、急速に重要性を増しつつある学際領域です。この『Nature Medicine』は 2012 年に出ていますが、それまで単なる酸化ストレスだと思われていたアンスラサイクリンの心筋障害が、どうも Top2 β 、あるいは Top2 α により分子選択的に効いているのではないかという仮説です。もし、心筋細胞とがん細胞を区別することができれば、がん細胞だけやっつけるような抗がん剤を作るとか、心筋細胞を保護するような薬を作るといった Research opportunity もあるのではないかと期待されています。既に欧米では 2013 に NIH が疫学、基礎研究、臨床研

究の専門家を世界中から集めたワークショップを開催しています。また、昨年はESC、ヨーロッパの心臓学会はPosition paperも出しています。FDAも2016年の秋にワークショップを開催しています。

したがって、希少がん領域における前進に加え、1つはPatient advocateという、患者の声を代弁できるような枠組みを作ること、もう1つは国内外で急速に重要性を増しつつあるCardio-Oncologyという学際領域携について、この専門部会、あるいは科学委員会全体として前向きに取り組んでいただければと思っております。

最近、お陰様で東京マラソンを完走することができました。川井先生の手術でLimb salvage、すなわち患肢を温存していただき、安藤先生の化学療法でcardiotoxicityから心筋を保護していただきました。更に、局所再発は整形外科の責任、全身再発は腫瘍内科の責任、でもメタボで倒れたら循環器専門医である君の責任、と言われ、もはや走るしかないだろう、という訳です。本日、このような機会をいただいたことに感謝するとともに、これからは是非先生方に御指導いただきながら頑張っていければと思っております。御清聴ありがとうございました。

○上田部会長

どうもありがとうございました。貴重な御自身の御経験と、いわゆる専門医としての立場、患者の立場からの、まさに我々がPMDAに答申したいような内容が豊富に入っていたと思います。せっかくの機会ですので、5分ぐらいディスカッションしたいと思います。どなたからでも結構ですので、御質問等ありましたらお願いします。今日は肉腫の専門家も多いようですので、川井委員、口火を切っていただけますか。

○川井委員

佐瀬先生、今日は大変貴重なお話をお聞かせいただきありがとうございました。先生の髪の毛がないのは、多分、半分は私のせいなのですが、こうして元気に回復されて、色々なことを教えていただき、最後にはCardio-oncologyという新しい領域についてもお教えいただき、本当にありがとうございました。先生が最後におっしゃった科学委員会への期待、患者中心の医療研究、重要性を増す学際領域という言葉が心に響いています。患者中心ということで少しお聞きしたいのですが、国立がん研究センターにも先日、肉腫の患者会が立ち上がりました。そういう方たちの声を科学委員会というか、私たち専門家が働くモチベーションにつなげ、一緒に協働してゆく仕組みを作るというのは、先生のおっしゃるとおり大変重要なことだと思います。一方で、実際には患者会も本当に玉石混淆の状態、患者会の方を見ていると、誰

かが患者会を立ち上げて短い期間で自然に消滅や休止をしていく。会社や仕事と違って、個々人の思い、熱意を基にした組織ですので無理もないことだとは思いますが、そういう方たちと、どのように安定的にコラボレーションしていくのか、何か良いアイデアがあったら教えていただきたいと思います。

○佐瀬氏

ありがとうございます。川井先生には患肢を温存していただき、安藤先生には心臓を護っていただいたので、髪の毛は単に歳をとっただけと妻に言われています。

「Patient advocate」を「患者会」と区別して使ったのは、正に先生がおっしゃったような論点に基づくものです。具体的には、患者会で活動されている方々はとても大事で、そういう方と出会うことで、我々も、私自身も学ぶことができたのですが、患者の自発的な動きだけでは、亡くなっていった方に対して過剰な思いがあったり、逆に声が十分に聞けなかったりといったことが、当然のようにあるわけです。その中で、先ほど PCORI の話を出しましたが、米国ではそのような Patient Centric Research を行うような、そのような funding をする機関があって、患者の声は当然聞くとして、患者からどのような声を聞かなければいけないのか、あるいは企業として患者に対してどのように接するべきか、規制当局として患者に対してどのようなことができるか。それは患者の声を代弁するのが advocate です。患者の声は当然必要ですが、それだけでは十分でないということに基づいて作られたものようです。

英国に行くと若干違う仕組みで、その辺りは先生方のほうが詳しいと思いますが、どこにも共通して言えることは、患者中心、あるいは Patient-Reported Outcome のような「患者」というキーワードです。そのための仕組みについては、公的な機関、PMDA や AMED、各学会が声を合わせることで患者 advocate が日本にも育つのではないかと期待しており、科学委員会は非常にすばらしい機関だと思います。

○川井委員

ありがとうございます。

○安藤委員

1点、先ほどの advocate のことでお伺いしたいのですが、日本で現在、具体的な患者の中での advocate を作るという動きにはどんなものがあるのでしょうか。

○佐瀬氏

日本でということになると、川井先生も希少がんセンターを作られて、「患者会」の方々へのサポートなど、そのような形で前向きには進んでいると理解していますが、私が知る限りでは希少がん「advocacy」

の形まで成熟しているものはまだないのではないかと考えています。それは別にネガティブな意味ではなくて、ここまで来たので、ここから進めていけばいいのではないかと考えています。

たまたまですが、明後日に同じサルコーマサバイバーで、MD アンダーソンで活躍されている上野直人先生が、「患者アドボケートセミナー」を開催されます。私も呼んでいただいたので、皆でディスカッションしてきます。上野先生も米国の経験が豊かなので、全く同じ思いで、Patient advocacy が大事だということで活動を進められていると理解しています。

○上田部会長

門田委員は、がん対策推進協議会で患者さん方といつも接触なさっていて、今のような立場の動きというのは、日本では動くムードはあるのでしょうか。

○門田委員

今回も委員の中に入っておられたかどうかわかりませんが、全国がんセンター協議会というものができ、元々がん患者さんの会というのは個別にポンポンとできるのですが、なかなか手を結ぶことの難しさはあったようです。ともすると、相反対なことをするようになったりということでしたが、考えてみるとがん対策で一番強い発言力を持っているのは患者さんたちではないかということ、患者さんたちが団結するのはものすごい力になるのではないかと、だいたいの前に言ったことがあります。その後、徐々にでき上がって相当数が入っているようです。それで、そういう行動をされるような形になってきた。多分、患者会もそれなりの成長を遂げておられる気がするのですが、まだまだ難しい、その域に達しない所は、ほかにたくさんあるようにも聞こえています。そういうように形は徐々に変わってきていますので、味方といますか、我々と一緒にやっていくのが一番大事な団体ではないかと感じています。

○上田部会長

そのほか何かありますか。

○松本委員

抗がん剤、心毒性の話です。私の患者さんに、35年ぐらい前に治療をしていた患者さんが、突然、30年ぐらいして心不全になったとおいでになりました。定期的に診ていたのですが、そういう方がいらっしゃるのです。日本でアドリアマイシンを昔使った患者さんに関して、その後どうなっているかとか、登録するか、そういうシステムというのは何か動いているのですか。

○佐瀬氏

循環器内科医として、私個人もそうでしたが、今までがん患者さんの長期予後に、あまり知識がなかったというのを今、痛感しているところ

ろです。

米国の例ばかりになるのですが、例えば、CCSS(Childhood Cancer Survivor Study)というのは、『The New England Journal』に出ています。何十年にもわたって、そういったサバイバーの心血管病変とか、いろいろなものを追いかけて、質の高い論文を発表しているわけです。

NIHのワークショップでも議論されていましたが、急性期、慢性期、コミュニティは、この3つに分かれています。従って、ご質問の登録システムが今あるかということであれば、多分ないと思います。しかしながら、日本ではがん登録ができたので、世界的に見ても大きな可能性があります。もう1つは、先ほどもリアル・ワールド・エビデンスというペーパーを紹介しましたが、Pre-post valanceで、先駆け審査の時代になりました。これからは、やはり質の高いPost-marketが重要になります。コストを下げつつ質を上げなければいけないので、知財と個人情報を守りつつITの力を借りる等、レジストリ等に関してはこれから急速に盛んになると理解しております。我々、循環器領域でも働きかけていきますので、是非皆で一緒にやっていければと思います。

最後にもう1人だけ、水谷委員、お願いします。

○上田部会長

○水谷委員

貴重なお話をありがとうございました。私は小児がんを担当させていただいておりますが、小児がんは、比較的社会的な理解を得られやすく、まだ寄付もそう多額ではないですが、ボランティア組織を通じて比較的得られる状況が少しずつ芽生えていると思います。ただ、全体的に見ますと、企業からの寄付がどんどん撤退している状況です。ですから、多くの民間のボランティア組織が運営にかなり行き詰まっている状況になっている。これは、民間のあなたたちが始めたのだから、あなたたちに任せますよというわけにはいかない。そういう意味で、医者としてもそのような組織を応援しなければいけないと思って、色々な意味で協力関係を保って支援しようとしているのです。これは巡り巡って研究支援にフィードバックされてくるので重要なわけです。

その一方で、このような民間のボランティア組織がもう少し例えば立ち上げの数年間でも国から活動資金を得られる仕組みができないだろうか。日本は欧米のように、寄付文化が根付いていないので、やはり寄付文化を育成するために、何か公的なfundingを介して民間の活力を育てていただける仕組みがないだろうかと思っているのですが、いかがでしょうか。

○佐瀬氏

私がそれにお答えできるだけの十分な実績を持っているかという、

ないのですが、ただ1つ、循環器病センター時代に、当時の北村総長のかばん持ちで、NIH、ハーバード、クリーブランド・クリニックと回らせていただいたことがあって、そのとき強烈に感じたことが、正にリサーチにおける funding の重要性でした。一言で言うと、国だけに頼るのはいけないということでした。もちろん、公的な支援は必要で、3分の1はNIH、3分の1は企業、3分の1は財団等いろいろな形での民間支援が理想的だということです。もちろん、利益相反や研究公正性の問題は洋の東西を問わず共通で、科学性と倫理性の根幹は信頼だと彼らは言っていました。

昨今も、特に循環器領域では、市販後の臨床研究と称して、いわゆる Seeding trial と言われる営業目的と区別がつかない trial が、利益相反によるバイアスあるいはねつ造で社会問題になっており、非常に残念に思っております。信用されない所には、企業としても、あるいは国としてもお金を出せないというのは当然だと思います。

逆に、「医療」というより、必ずしもエビデンスが十分ではない「医療すれすれ」のところに多額のお金を注ぎ込む患者仲間をたくさん見てきました。あれだけお金を使うというのは、医学に対しての信頼が足りないのかと残念に思います。ちゃんとした信頼されるような組織を作って、説明責任と透明性を持ったような、我々は「ARO」と読んでいますが、Academic Research Organization のようなものをきちんと備えていくことで、国のお金、企業のお金、そして民間からのお金、いずれの場合でも決してバイアスがかからないような仕組み、医学への信頼感をデータに変えていくような仕組みを作っていけたらと願っているところです。

○上田部会長

まだ色々あるかと思いますが、貴重な御経験と、示唆に富む御報告をいただきまして、我々も参考にさせていただきたいと思っております。今日は本当に佐瀬先生どうもありがとうございました。

○上田部会長

次に木村先生、よろしく申し上げます。

<議題2：中間まとめ—海外の状況もふまえて—>

○木村委員

佐賀大学血液・呼吸器・腫瘍内科の木村と申します。今日は、上田委員長から、中間まとめを少しするようお話をいただきました。それと海外の状況を踏まえてというサブタイトルもいただいております。実は、ここには書いていないのですが、自分自身の経験にも少し基づいて話をするようにとのことでした。

ただ、私の経験というのは失敗ばかりで、その失敗から学んでいただけだと思います。臨床の教室を主催しているのですが、最近、臨床の教室で研究を続けにくくなっておりまして、この4月から創薬科学講座という、寄付をしてくれる企業がありましたので、そこで基礎研究は主にやるようにしております。

本部会の最終的な目的というのは、これは私の理解ですが、これまでの話を聞いておりまして、希少がんの患者さんに、適切な治療をいかに迅速に提供できるシステムを国に提言できるのかということに尽きるのかと考えております。最終的な報告書で、まず、適切な治療を迅速にという形にしていかなければならないと思います。

そのための問題点として、これまでの議論、議事録や各先生のスライドをもう一度見直してみると、この3点になってくるのかと思います。まずは集約化、資金、臨床試験のデザイン、この3つの問題点を解決していけば、最終目標である適切な治療を迅速に提供するシステムができるのではないかと考えてきました。集約化の中には病院、人材、情報、診断、検体があります。また、資金は、国から医師、企業から医師、あるいは国から企業。特に中小企業に対する資金の補助。臨床試験のデザインがあると思います。

定義に戻りますが、人口10万人当たり6例未満という定義は先生方、皆さん御存じです。私は基本が血液内科で、今まで考えたこともないのですが、希少がんしか扱ったことがないという。自分の扱っている血液のがんで、10万人中6人以上出てくる病気というのはありませんので、知らず知らずに希少がんをずっとやっていたのだなということも再理解しました。

これは成川先生のデータです。希少疾患に対する、いわゆるオーファンドラッグでも、大きく2つに分けられるだろうというものです。一般的には1,000人以上患者さんが日本におられるオーファンドラッグ、これが74品目ぐらい通っており、1,000人以下という、本当に稀なウルトラオーファンドラッグというのも36品目ぐらい通っているということです。1つ1つの希少がんは、がん全体の1%未満と。1つ1つは1%未満ですが、希少がん全部をトータルすると、全部のがんの15%もあるから、無視できないフラクションであるというお話を川井先生がなされました。これは今までお薬が作れない、使えないと。例えば、効くだろうということが分かっている、保険上の問題等で使えない希少がんに対する薬も含めると、6人に1人ぐらいが手がなかったという、

これはかなり衝撃的な数字ではないかと思えます。

最近、遺伝子の検査等が進み、細かく疾患が分かれて、希少フラクションも、希少がんの亜型と考えて、どのようにPOCを取っていけば開発ができるかという発想が必要というのを、上田部会長が述べておられました。

ここで私の専門になるのですが、慢性骨髄性白血病(CML)は、10万人に1.5人、定義からも明らかに希少がんになります。慢性骨髄性白血病の患者は、僅か17年前は4,000人でした。日本中で大体4,000人だったものが、現在2017年で1万4,000人。2025年には2万5,000人程度になると言われています。なぜかと言うと、イマチニブなどのABLチロシンキナーゼ阻害剤が導入されて、極めてよく効く薬ですので、希少がんでも適切な薬剤が開発されれば、希少でなくなるという時代がきております。

そこで、創薬から承認ということで、私は色々チャレンジばかりはしてきたのですが、敗北の日々を味わって、できたら死ぬまでに1つぐらい自分の作った薬が薬品棚に並ぶのが私の夢です。まず、その失敗例のケース1として、XというABLチロシンキナーゼ薬を、A社と創りました。これはイマチニブが極めて良い薬ということは分かっているのですが、イマチニブでも約3人に1人は効かない人、あるいは副作用で飲めない人が出てくるということもはっきり分かっておりましたので、もっと良い薬を作れば良いだろうと考えたわけです。イマチニブは第1世代ですが、1剤で、世界で4,000億円売れておりました。元々CMLという非常に希少な疾患で、儲からないとされていて、製薬企業は手を出さなかったのです。ただ、これだけよく効いて、いつまでも使わなければいけないという薬であれば、4,000億円儲かるということで、各社参入をしてきました。我々もそのうちの1つですが、今日は細かいことは省きますが、構造変化を加えて、イマチニブより55倍強力で、ほとんど、315という変異を除く限り有効であることを、2005年に最初の論文を書き、その後、大学院生と一緒に色々なライバルたちの弱点をどう攻めるかとか検討して、そういう論文を書いてきました。これを基にFDAに申請して、Phase Iを結局やりまして、Cancerに2010年に出しておりますが、結局、残念ながら、Phase Iで止まっており、日本ではまったく承認というか、Phase studyもできていない状況になっています。

現在、日本、欧米でダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブと3つの第

2世代薬が承認されています。最近、第3世代というものも、日本でも承認されています。なぜ我々はPhase II、あるいは承認に持っていきなかつたのかお話ししたいと思います。

これが、Xの開発の経緯です。この前に、イマチニブがまだ夢の薬と言われていた頃に、Phase IIがドイツで始まったので、フランクフルトに留学して、イマチニブの使い方、あるいは耐性の機序について学ぼうということで研究を始めました。帰国後、それをがん学会で発表しておりましたら、A社の所長などが聞いていたそうで、がん学会が終わって3日後ぐらいに部屋に来られて、是非、耐性機序を克服する薬を作りたいということで、一緒に始めようということになりました。

色々基礎実験をしております、実は、2004年の頭ぐらいには、そこそこ良いものができてきたのですが、そろそろ論文をまとめて臨床試験の方向にすぐ動こうと言っていたら、このライバルであるダサチニブが、Scienceに2004年12月にペーパーが出てしまいました。我々は慌てて、実は『Nature Medicine』に2月に出て1か月半ぐらいに投稿したら、reviewerの回答は、もう我々はダサチニブを持っているから要らないという返事があっさり返ってきて、速攻でrejectされました。rejectされてずっと書き直して待っていたら、もう1個の対抗馬のニロチニブがCancer Cellに載りまして、これはいけないということで、Bloodに投稿して、これは2か月でほとんどNo reviseで通してくれました。

こういうことをやりながら、やはり臨床試験をやろうということでA社と色々相談をして、結局はA社という、日本の企業と京都大学の我々が作った薬ですが、非国民と呼ばれるかもしれませんが、やはり、欧米で臨床試験をしよう。やはり日本でやることのコスト、時間を考えると難しいということで、B社という臨床試験だけをやるベンチャーにライセンスを委譲しました。5人ここにいますが、彼らは5人ともキックオフミーティングの2週間前までは、誰1人知り合いでもなかったです。ただ、大きなファンド会社が新薬Xの臨床試験をする会社を作れと言うと、5人が手を挙げて、我々がやるというふうになって決めました。

非常に小回りの利く所なので、迅速に臨床試験を進めてくれました。MD アンダーソン及び、私が昔いたフランクフルトやドイツの大学で、49例の症例をあっという間に集めてくれて、Phase Iは1年余りで、非常にきれいに終わらせてくれて、これがCancerに載ったものです。非

常に予定どおりにきて、副作用も従来のものより極めて少ない。Phase I ですから、効果は基本的には要りませんが、グリベックが駄目な人にも当然効く。そして、ほかのライバルのダサチニブ、ニロチニブが効かなかった人でも有効例が出ているという形になっています。

この頃は、絶対承認されるなと確信を持っていたのですが、Phase II に行く、小さなベンチャーではもたないので、西海岸のC社にライセンスを委譲というか、この会社にこのままM&Aされた形で移りました。このC社がFDAにPhase IIを7月に申請して、9月にはPhase IIを始められる、承認が下りるだろうと言われていたのですが、臨床試験を始めるのがたった2か月か3か月早かったダサチニブ、ニロチニブが承認されてしまいました。そうすると、9月にそろそろ承認が来るなと思ったら、FDAから、イマチニブだけを対象にするのではなく、ダサチニブ、ニロチニブに関しても、それらに劣らないということ、証明しなさいと要求されました。そうすると、単純に計算しても100例か200例、recruitが増えるということで、お金が少し足りないということになってきました。このC社が、株式で何とかその費用を集めようとしたのですが、不幸なことに、ちょうどこれをやっていたころにリーマンショックがきて、Phase IIができないという状況になりました。

これは明らかにブリストルとかノバルティスというビッグ・ファーマと比べて、ほんの2、3か月、臨床開発のスピードで負けておりました。資金力と、もう1つは我々のFDAに対する交渉力の足らなさで、ここで棚上げになってしまったというものです。

韓国が面白いことをしておりまして、ラドチニブという第2世代のTKIを作ったのです。こちらに関しては、韓国で基礎研究をし、韓国だけでPhase I、IIを行って、韓国だけで承認をさせて、韓国だけで使用しております。日本はというと、我々はA社と良いものを作っているのですが、Phase Iを欧米でやっちゃって、結局、資金不足で断念していると。現在、日本で第2世代薬と言われるものはすべて外資系で、約1,000億円が外資に流れています。日本からこの薬が流れている。いくらかは分かりませんが、韓国はCMLが半分ぐらいの患者さんですから、かなりの分が外資に流れずに国内で作っている。こういうやり方もあるのかなと、臨床開発作戦の失敗と、国益を考えた場合、ローカルな承認をもっと目指しても良いのかなと考えております。

その次、我々の創ったABL阻害剤がもう1つ、こけかけましたので、X以外の第2世代薬も効かないT315I変異に効く薬を開発しようという

ことで、イギリスにあるD社という会社でしたが、こことオーロラキナーゼ阻害剤がT315Iに効くだろうということで研究をして、これもBloodには載せて、難治性血液がんという広い対象ではPhase Iもいったのですが、ここもT315Iに特化するには結局資金の問題に当たりました。というのは、これこそウルトラオーファンで、日本で300人しかこの変異を持つ人はいないだろうと予測されました。世界中でも先進国でT315Iで悩んでいる人は、せいぜい1,000人ぐらいいるかいないかというところで、なかなかどの会社もPhase IIを引き受けてくれませんでした。このD社も日本に何回も来て、私も間に入って、日本の製薬企業にやろうと働き掛けたのですが、たかだか日本で200~300人の人を対象にした臨床Phase IIを組むというのはあまりにリスクであると。

もう1つ、製薬企業が嫌ったのは、これは注射剤であると。内服の抗がん剤が主流になりつつある時代に、注射剤しか作れなかったというところでPhase IIに進めなかったと。我々のトレンドの読み間違いと、少し私たちが早くから入って、D社に何とか経口剤をとということを書いていけば、何とかあったのではないかと思っております。

これは比較的最近出したものですが、いわゆるStem cellに重要だという、Wnt/ β -catenin、その阻害剤。これもCMLでWnt/ β -cateninの経路がかなり活躍をしております。このE社という会社ですが、そこが作っていた薬が、比較的効くということを見つけて、調べていくと、CML細胞、先ほど困っていたT315Iにも効果はありますし、及び低酸素でStem cell様な形質を持ったものにも効くということで、これも進めていきたかったのですが、臨床開発には至りませんでした。

今まで私は何回かアメリカやヨーロッパのベンチャーと薬の開発をやって、3つぐらい論文がお蔵入りになっています。これを考えると、やはりせっかく、まあまあ良さそうな薬を作っても資金切れで、ベンチャー、特にこういう中小企業への援助が何らかないと、こういうニッチ的な希少がんの薬開発は難しいかと思えます。

シクロデキストリンというのは、先生方にはあまり馴染みがないと思いますが、グルコースが7つ環状に作られて、カップ状になります。そうすると、何か物を入れて物を出すと。御存じのものはファブリーズです。これは実は臭いの種を入れて、臭いを外に追い出す薬ですが、消臭剤の中に入っているシクロデキストリンは、医学では難溶性の抗がん剤をここに包接して、溶かして点滴剤にするというように、溶媒として使われてきたのですが、最近、この薬がコレステロールを引き

抜くということが分かってきました。がん細胞、特に CML とかの Stem cell では、コレステロールの含有量が正常細胞よりも多いので、この溶媒であったシクロデキストリンそのものに抗がん作用があるだろうと考えて実験をすると、慢性骨髄性白血病細胞を移植されたマウスも長生きするというので、これを何とか臨床試験にしたいと考えております。

とんでもないと思われると思いますが、もう既にこれは実は人に使われているものです。というのは、ニューマンピック病というコレステロールが全身、特に脳に溜まる病気に関して、アメリカで2例、シクロデキストリンが実際患者さんに投与されている例があって、日本でもごく少数の患児に投与されています。

既に人への投与例があるので、臨床試験、医師主導型臨床治験であればいいのではないかといいたのですが、シクロデキストリンの物質自身はもう70~80年前に見つけられて、当然、物質特許などはないと。我々は用途特許は取ったのですが、用途特許で治験をしてくれる企業がなかったのです。何とか今、これをもう少し改変して物質特許が取れる化合物を探しています。こういうことを考えていくと、どうしても知財戦略が非常に弱いと。今までも何回も壁に当たったのですが、日本のアカデミアの知財というのが非常に弱いというところで、やはりこの知財をいかに日本でもっと活性化する必要があるか、特に希少疾患で重要になってくるのではないかと考えております。

これが私がやってきた開発の反省点です。まず集約化。病院ですが、CML に関しては私が割と集めているので、私の所で120例診ていますが、ソウルにある大学では1,300例、大体、韓国全体で3,000人ぐらいしかいないのを、1大学で1,300例診ています。特にその中でも希少なT315I変異患者はどこにいるのかすら正直分かりません。このcriticalな遺伝子変異すら、まだ保険未採用です。これは事務局からいただいたのですが、先週、厚労省が網羅的な遺伝子解析も保険適用にするだろうという記事をいただいて、こういう疾患と非常に結び付くものは、是非保険採用を早くしていただきたいということです。当時からずっとバイオバンクがなかったので、せっかくのデータがなかなかその後につながっていない。

資金に関しては、日本で、特に前臨床開発されたユニークな薬物については、補助が得やすいような状況になってほしい。ベンチャーで、私たちアカデミアで薬を作って製薬会社へ持っていくと、最近では製薬

会社からの要求がどんどん高くなって、某会社に最近作った薬を持って行ったら、完成品を持って来いと言うのです。明日から Phase study できるものを持って来いと言うのですが、そんなことをアカデミアでははっきり言って不可能ですので、その溝を埋めるのは必ずベンチャーしかありませんので、何とかベンチャーを作って、支援していく形をしないとイケない。企業に関しては、先ほども出たように、我々の薬は欧米で治験をしてしまいました。やはり日本で作った薬は、日本で何とかできるようなシステムを開発していく必要があるだろうし、株式だけの資金調達だけではなかなか難しいだろう。

臨床試験デザインについては、今まで専門の先生方が言われたように、より少数例でのプロトコルで可能にして、エンドポイントをそれに合わせて考えていく。医師の主導型臨床治験というのが結構盛んですが、私は本当にこれがずっと今後も可能かというところに非常に懸念があります。本来、企業がすべき治験を、医者が患者さんを助けるために頑張っているのですが、病院にお勤めの先生はひしひしと分かると思いますが、最近、研究なんかという風潮になりつつあって、お金を儲けないと病院が潰れるということになってきます。こういう所が本当に継続できるのかと。臨床治験でせつかくやっても良いところだけ企業は取ろうとするので、その辺がうまくいったときは何らかの、それに対して使用したものを、例えば AMED をもらっていたら、国にその企業は何か還付するとか、そういうことも必要かと考えます。

先ほども少しありましたが、市販後調査の充実というのは、極めて重要で、やはり、きちんとした市販後調査をやるためには、コストというのは大事だと考えます。

また、これは集約化の問題点ですが、先生方が今まで挙げられたものをまとめて書いております。そこに問題があるのは、最近、電子カルテのデータの管理情報が異なると言うので、共通コードを用いるということ、今、佐賀大学、あるいは近隣の病院、大学で進めております。

資金の問題は、ベンチャー等への資金とか、特に、SMEs などへの補助というのは正しいのではないかと考えております。これは部会長が言われたものですが、米国の National Cancer Institute の NEXt Program で、こういう薬を提供するような所もあっては良いのではないかと考えております。最近、GVH で抑える方法、既存の日本の薬である程度良い結果が出たので、AMED に出して非常に評価は高かったので

すが、最終で落ちました。その理由は、その薬を製薬企業がほかの薬でも使っているのですが、提供してくれないというのが主な原因だったのかなと考えています。

オーファンドラッグはどうやって作るのかというのを、作る側の社長に聞いてみました。オーファンドラッグを作っている会社の社長に、どんなことを言っておいてほしいかと言うとまとめてきてくれて、私も理解が少ないのですが、GMP 相互承認対象国の拡大、特に米国に拡大してほしいと。この辺は専門すぎますが、こういうものの原薬を輸入する場合の受入時の試験検査を免除してほしいと。そして、この試験検査用数量を原価へ計上することを明文化してほしいと、その社長さんは言われました。この辺は私たちの専門部会というよりも、PMDA の方々に是非考えていただきたい。これがオーファンを作る上で、実際会社にとってみれば非常に苦しいらしいです。これは細かいところですが。

希少疾患の開発促進制度、日米欧色々あるということ、成川先生のスライドから引用させていただきました。これは既に説明をされておりますので省略します。

これは安藤先生のスライドから拝借したのですが、希少がんに対する臨床試験をどういうふうに進んでいくか、こういうことも利用していくことが重要になります。Basket trial、Umbrella trial をうまく今後利用して、希少疾患をやると。

まとめとして、希少がんの患者さんに適切な薬を迅速に提供するには、集約化をとにかく進めていくと。そして資金を潤沢にする。先ほど出てきましたが、企業がお金を出さないと水谷先生は言われましたが、本当に出さなくなってきました。外資は日本に税金をほとんど払っていません。ですから、そういうものを、何とか彼らからしっかりとした形でお金を取っても、もう国にお金をねだるのは無理だと思いますので。特に外資系で、そこからきちんとした形でお金をどうやって取るかを我々はもっと考えていかなければいけないのかなと。それから試験デザインの科学に基づいた合理化・簡略化、この3つを改善するのが我々の信念と考えております。以上です。どうもありがとうございました。

○上田部会長

今までの議論のまとめと木村先生御自身の御経験をお話いただきました。木村先生はこの分野の若手のホープで、すごく頑張ってるんですね。しかし、現実にはなかなか勝ちきれないということに

関しては、非常に含蓄のある話題がたくさんあったと思います。これに関して、個々で議論できることとできないことがあります。2つ3つだけ。PMDA から、今日でなくてもいいですけども、少し見解を教えてください。例えば韓国の例をお示しになった件について、特にアベノミクスの話の際には、医療分野は輸入超過だと必ず言うわけですよ。そして、韓国的な方向で、日本のシェアの分は日本の立場でのやり方をすることが、グローバルな見地に立っている今の日本の PMDA では許されないのか、法的には許されるのか。その辺のことは、今すぐお答えできるのならしていただいてもいいのですが、必要なら持ち帰って、また我々に教えてほしいということですけどね。我々は、ナイーブにそれを感じているということですけど、鹿野さんは何かコメントありますか。それとも、林さんからでしょうか。

○林審議役

PMDA で新薬審査を担当しております、審議役の林と申します。非常に興味深いお話、先生、どうもありがとうございました。今、部会長から御質問がありました、韓国のようなことが日本ではどうかということですが、私が見る限りでは、一応、承認審査は内外無差別でやっておりますし、それから、海外で良い薬が開発されれば、例えば ASCO の発表があれば患者さんのほうにも、すぐそういう情報がネットを通じて伝わります。そうすると、どうして海外では使えるのに日本では使えないんだということになりますから、やはり薬の、基本的には有効性、安全性が備わったものであれば承認をすることになりますので、ここで書かれているような韓国国内だけで開発されて承認をされるということは、日本では考えにくいのかなという感じがしております。それと、韓国ではラドチニブが主に使用されて、外資への資金流出を抑制しているということですけども、韓国ではラドチニブだけが承認をされているのか、それとも、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブとか全部承認されているけれども、使われているのはラドチニブだけなのか、その辺を教えてください。

○木村委員

承認は全部されております。どうも話を聞いていると、せっかく韓国で作った薬だから、韓国ではこれを使おうという風潮はあるみたいです。

○林審議役

つまり、日本でも海外のものに負けないような薬が開発されれば、当然そういうものが使用されるのかなとは思いますが、承認審査の上からは、基本的にはそういう区別はしないということです。

○上田部会長

ありがとうございます。8 ページのオーファンドラッグの企業化にお

ける課題と提案に関しましては、今日は結構ですから、事務局に、これを我々が読んでも分かるように紐解いていただいて、このことに関しては、実際問題、日本ではどうなっている、ここは非常に問題であると考えていらっしゃるのか、いや、そう大した問題ではないとか、その辺のことを我々に教えていただきたらと思います。よろしいでしょうか。

○林審議役 分かりました。GMP のことですので、基本的に PMDA の中でも品質管理部と、厚労省の監視指導・麻薬対策課（監麻課）が担当になりますので、そちらにも伝えておきます。

○上田部会長 要するに我々が理解した上で、企業との話とか提言をしないとイケないものですから、そこをかみ砕いて御報告いただいて、メールか何かで報告していただきたいということによろしいですか。

○林審議役 承知いたしました。

○上田部会長 木村委員から色々な話があったと思いますが、要はこれからも議論することの一番根幹になる話題をまとめていただいたのですが、先生方、何か御意見、コメントがございましたら、いただきたいと思います。

○安藤委員 木村先生、これまでのことをしっかりまとめていただいて、ありがとうございました。1点、資金のところ、当面私たちにとって、今、現実的には、このように研究開発を進めていこうとすると、やはり AMED に申請していくしかないのが現状という理解でよろしいでしょうか。

○木村委員 当然 AMED を利用することも大事ですけど、AMED も挑戦はしているのですが、なかなかうまくいかないところがあります。もう1つは、先ほどもありましたように、外資に直接行くと結構出してくれるというように、逆になってきています。前は日本の外資のランチと相談したのですが、今は直接外資と連絡して結構研究資金を出してもらってやるといって、やはりお金のある所は本来彼らなので、彼らと直接交渉するように頑張っております。

○安藤委員 あと1点は、今までも議論に出ていたのですが、企業からの donation を募るといって、例えば大企業から何か寄付していただけないかということに関して、私たちがどのような働き掛けをしたら良いかというのはなかなか思い付かないのですが、先生の御意見、ありますでしょうか。

○木村委員 今まで製薬、機械以外に資金提供を求めたことがないので、そういう

アイデアがまったくございません。

○上田部会長 そのほかに何かございますでしょうか。

○後藤副部会長 木村先生、どうもありがとうございます。非常に示唆に富むお話だったと思います。2つ目の Aurora kinase inhibitor のケースで、D社とコラボレーションされたということで、D社は確か Structural biology の専門会社で、むしろ開発企業という意味では確か F社が。

○木村委員 昨年全部買いました。

○後藤副部会長 買いましたか。ですから資金力とか開発力というのは、日本ですけど F社のほうが多分適切ではないかと思えます。

○木村委員 これをやっていた頃は、まだ D社、どこにも買われてない時期で、どっちかというところ Drug design の会社で、割と良いのが出たらもうパイプラインとして、Phase I あたりで導出する会社でした。

○後藤副部会長 先生のお話で色々問題点が浮かんできましたが、隣に上田先生おられますけど、ATLのような日本固有のもので、日本で開発したときの問題点や成功に至るまでの話も組み込むと、提言としてはバランスが良いかなと思います。もう一点は、医薬品開発専門部会において、同じような課題についてディスカッションをしておりますので、是非先生のお話もそちらに注入していただけたらと思います。ありがとうございます。

○上田部会長 そのほかに何かございますか。先生、オーロラキナーゼが、この T315I に specific に効くということは、逆に言うと、要するに CML のほかの mutation にもほとんど効くということで、必ずしもこの変異だけではないという建前でいくのか、これに specific でいくのかでも、全然企業の立場が違うのですけども。

○木村委員 これを見ていただきますと、ほとんどすべての変異を押さえまして良かったのですけども、そうすると、これ以外は全部今の第2世代以降で、何とかコントロールできるので、やはり謳い文句はこれということ強調した、先生が言われたようにその戦略の失敗かもしれない。強調しすぎて、これを集めてやろうとしたのが。

○上田部会長 今、話題になっているのは、第2世代があれば第1世代は要らないのではないかと、このコストの問題を抜いた場合に。そうすると、第3世代だったら第2世代も要らないのではないかという戦略も、ひょっとしてあるのかもしれないと思ったのですけども。ただ、これだけ聞くと、副作用がまた相当色々なところに出そうな気がしまして、

その辺がうまくいってれば、また良い開発になったのかもしれないと聞いておりました。どうもありがとうございます。

○谷委員 木村先生、大変貴重なお話をありがとうございました。問題点として集約化の問題が出ているのですが、これは例えば治験をやる上での問題点でしょうか。この次のスライドです。情報共有化の障害が次に出ているのですが、治験をやっていく上でのということによろしいのでしょうか。

○木村委員 そうですね。治験もそうですし、その前の希少疾患のデータを共有化するとき。

○谷委員 レジストレーションでしょうか。

○木村委員 レジストレーションもですが、検査値が実は全部違うのですね。検査の基準が今まで3つほどあって、電子カルテで統合しようとしても統合できなかった。それは、今、検査のところを、専門家が中心になって、1つの基準で同じ検査が同じように書かれるように、一度各病院のデータベースを、共通のコードで検査値をもって行けるようにするというのを進めております。

○谷委員 なるほど。データ自体は、今共通のソフトを使うような方向でいき始めていると思うのですが、確かに病院の電子カルテからの移行等は、また難しい問題として、ほかの問題にも色々広がってきているのではないかと思います。そこは手入力をし直さないといけないという問題が色々出てきている。

○木村委員 それを、これからビッグ・データを使うために、各病院の電子カルテの検査値のデータを1回、変換を自動的にして、統合システムを。今、ある大学を中心にされているNGSを用いたPrecision Medicineに参加しているのですが、検査値がスムーズに移行できるように進めています。

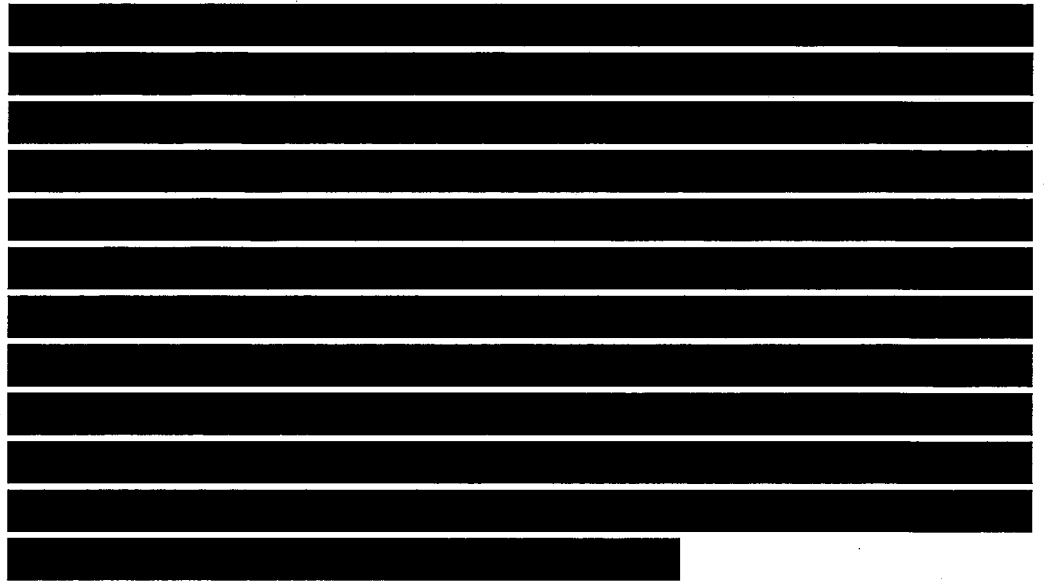
○谷委員 将来的にはゲノム情報等も入ってくると思いますが、その場合の、セキュリティの問題や個人情報の保護の問題に関しても、京都大学のものは、私が聞くところによりますと、非常に優れているとお聞きしていますが、本当にすべてセキュリティが十分に確保されているのかということに関してはいかがでしょうか。

○木村委員 その辺、セキュリティは、私もあまり分かりません。すみません。

○谷委員 また教えていただければ幸いです。

○柴田(大)委員 ベンチャーに対する支援のところを指摘いただいたのですが、経験し

たことを PMDA の方に知っていただきたいと思いますので、発言させていただきます（コンパニオン診断薬について）。



<議題3：報告書各セクション代表者からの発表>

○上田部会長

よろしいですか。今までのディスカッションに則って、大まかな筋をまとめていただき、ありがとうございました。それでは残りの時間に、皆さんに5分ずつぐらいで各セクションについて、木村委員もまとめてくださいましたし、事務局としても、色々と今までのディスカッションを、毎回のサマリーとして作って、まとめて皆さんと共有してきましたが、自分たちとしては、大体このようなディスカッションに則って、こういうところを強調したいとか、本当はどういう提言ができるかまでもっていきたいのですが、今日中には難しいと思いますけれども、そのような含みももし可能であれば、お話していただきたいと思っております。それでは、執筆構想、お気付きの問題点などを、川井先生から項目1、報告書のスコープ、言葉の定義などについてを簡単によろしくお願いします。皆さん、資料としてはお手元にあるかと思っておりますけど、よろしいですか。資料番号のないものですね。それでは、川井先生からお願いします。

○川井委員

私たちの担当しましたのは全体構成の(2)、報告書のスコープ、言葉の定義です。言葉の定義に関しましては、今まで何度か先生方のお話に出てきたので、それと大きく異なるところはありませんが、一応まとめて書いてみました。番号のない報告書の3ページです。まずスコープです。いわゆるガイドラインなどのスコープでは、誰を対象にする

のかなど、もう少し詳しく書かれることもあるかもしれませんが、今回は簡単にまとめてみました。これは、PMDAの方が最初に作ってくださった参考資料の1番、希少がんを取り上げる理由という文章からの一部引用でもあります。読ませていただきます。『最新のがん研究を踏まえて、希少がんの現状を俯瞰し、安全で有効な製品をより早く希少がん患者に届けるため、臨床試験の実施における留意点を抽出・整理し、レギュラトリーサイエンスの視点から効果的な開発に寄与することを目的とする。』以上です。

続けて言葉の定義です。狭義の希少がん、希少フラクション、広義の希少がん、と3つに分けて書かせていただきました。私は国立がん研究センターで希少がんセンターという部署を担当させていただいておりますが、そこを作るときに、その点に関して議論がありました。希少フラクションを最初から希少がんセンターのメインのターゲットとするのかどうかという議論です。そこで参考にしましたのは、今、木村先生もお話になりました希少がんの定義です。10万人当たり6人未満というのは、定量的で分かりやすい定義ですので、そのようなまれな数の腫瘍患者さんを対象とすることには疑問はない。一方、二番目に書かれている“希少であるがゆえに診療・受療上の不利益を被っている領域”とはどのようなものかという議論です。まずアンメットニードの大きなところに注力しようという議論から、希少がんセンターは最初は特にそのような領域に注力しようということになりました。

ということはどういうことかと申しますと、木村先生は血液内科の専門家でいらっしゃるんですが、今日のお話の冒頭で凶らずもおっしゃられたとおり、“実は私は希少がんをやっていたんだ”とはじめてお気づきになられたような状況がある。ということは、裏を返すと、先生が専門としておられる血液腫瘍の領域、希少フラクションのかたまりのような領域では、希少であることの obstacle、苦勞というのをあまり実感しないで診療ができていているという状況があるのではないかと、とも考えられるのではないかと思います。このような領域では、専門の先生方ががちりいらっしやって、治療体系がはっきりしていて、患者さんも診療に際してさほど迷うことがない、希少がんの中では恵まれた領域だと思われれます。話が横にそれましたけれども、そういう経緯を踏まえて、考え方を整理してみたのが、この希少がんの定義です。

希少がんの狭義の定義から読ませていただきます。狭義の希少がんの定義は、『解剖学的・臨床病理学的に1つのエンティティーとして以前

から認識されるがんであって、その発生頻度がまれなもの、これは、おおむね発生頻度が人口10万人当たり6例未満。および数が少ないがゆえに診療・受療上、不利な状況にあると考えられるもの。』このタイプの希少がんの特徴としては、共通した分子異常が未だ不明、あるいは無いものも多く、単一分子を標的とする薬剤の劇的な治療効果が望み難い。さらに、やや主観的な記述にはなりますが、このようなタイプの希少がんが、どのように診療されているかということ考察してみたのが、診療のスタイルです。このタイプの希少がんには、がんそのものの発生がまれな解剖学的部位に生じるもの、典型的なところで言えば肉腫あるいは眼等の腫瘍が多く含まれ、担当診療科自体が、必ずしもがんを主たるターゲットとしていないため、当該領域のがん専門医も少ないことがあげられます。診療の質の向上には、集約化・ネットワーク化がひとつの有効な方策ではないかと考えられます。

もう1つ、希少フラクションという言葉ですが、これは『古典的には解剖学的・臨床病理学的に1つのエンティティーとして認識されてきた必ずしもまれでないがんの中から（具体的には肺がん、乳がん、そういうまれでないがんの中から）、共通した分子異常によって新たに括られた希少なグループ』と書かせていただきました。その特徴は、個々の希少フラクションは共通した分子異常を有するため、医薬品開発のPOCがクリアであり、単一分子による劇的な効果、開発の加速が期待される、という点だと思います。診療のスタイルは、希少フラクションの母体となるがんは必ずしもまれでなく、母体となるがんを診療する医師の中にがん診療のエキスパートは多い。このような希少フラクションに関しては、診療の視点から言うと、診療の質の向上にはガイドラインの整備などが有効ではないかと考えました。

そして、狭義の希少がんと希少フラクションを合わせたものを広義の希少がんとして定義しました。すなわち『解剖学的・臨床病理学的に1つのエンティティーとして認識される狭義の希少がん、必ずしもまれでないがんの中から共通した分子異常によって抽出される希少フラクションの両者を合わせたものを広義の希少がんとする。』そして、『本専門部会及びその報告書では、この広義の希少がんに対する医薬品開発をレギュラトリーサイエンスの視点から検討する。』このように書かせていただきました。

○上田部会長

これが、最初の報告書を作る導入部で、皆さんの今までのお話と、川井委員の今までの御報告を合わせて、具体的な提案をしたらどうかと

いう話に展開していこうということですよ。

○川井委員

はい。

○上田部会長

コメントか何か追加するべきこと、ありますでしょうか。両柴田先生、よろしいですか。柴田龍弘先生のほうから、フラクシヨンの話を最初に御説明いただいて、このように全体をまとめていくということですよ。それから、統計の柴田大朗先生から、あまり6人という数にこだわりすぎないようにという点を入れていただいたということですよ。そのときに先ほどの川井先生のお話の中に出てきた、よく考えると成人の血液領域は全部希少がんであるとは言いながら希少がんだと自覚をしてなかった。しかし、小児がんは自覚して常に自分たちは希少がんしか診ていないし、それに対する色々な社会の手当が十分ではないのではないのかという立場で、水谷先生や平家先生からは、話があったかと思いますが、このような捉え方で包含されているということですよ。

○水谷委員

造血器腫瘍は小児がんの中では約半分ですよ、その意味では希少がんの中のマジョリティなので。小児がん全体が希少がんという中では、やはり希少がんの部類に入るわけですけども、小児がんに従事する人たちの中からはメジャーな部類とされていたところがあります。一方で、治療成績もかなり良くなってきてはいます。ただフラクシヨンの、ゲノムの特徴でふるい分けしたときには、かなりその中に難治例がフラクシヨンとして残っている、希少な難治例として残っているという考え方ができますので、今の基本的なラインで整理ができるのではないかという気がします。

○上田部会長

また途中で何かありましたら追加発言していただきたいと思います。時間の関係もありまして項目2、希少フラクシヨン化の現状、要するに、時代がそういう概念をもってきたという立場から、希少がんを捉えないといけないだろうというところで、安藤先生にまとめていただいていますので、簡単によろしくお願いします。

○安藤委員

5 ページを御覧ください。私を与えられた課題は希少フラクシヨン化の現状(診療の現状)ということで、主要ながんにおける希少フラクシヨン化の現状ということで、非小細胞肺癌、これは腺がんを例に挙げて、common cancer における希少フラクシヨン化と、それらの subtype に対する薬剤の開発が、それぞれ行われているということ。EGFR-TKI とか、ALK 阻害剤等です。

それから最近では、胃、大腸、乳腺のがんの遺伝子変異とか、発現プ

ロファイルによるサブタイプ分類もなされています。それを例に挙げるということ。

それから 2)として、希少がんと遺伝子異常、新規薬剤の臨床導入というところでは、これは固形がんが一番有名な GIST を例に挙げて、希少がんに関していわゆる“driver gene”を標的とした薬剤の開発が行われていて、それから軟部肉腫においても分子標的薬が開発されて、従来の抗がん剤がまったく奏功しない腫瘍でも、奏効例が認められているものがあるということ。

それから、希少がんにおいても遺伝子解析の進歩と、分子標的薬や免疫 check point 阻害剤などの新規薬剤が臨床に導入されて、悪性黒色腫や分化型の甲状腺がんですね、乳頭がんや濾胞がんなどの一部の腫瘍でも、有効な薬剤で治療体系が更新されてきたということを挙げようと思っています。

それから、薬物療法の観点から希少がんを分けると、現時点で治癒や延命効果のある標準的治療が確立されている腫瘍、例えば肺細胞腫瘍、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫、あと造血器腫瘍の一部のもの。それから、ドライバー遺伝子異常があって、それらを標的した治療が有効な腫瘍ということで、GIST、悪性黒色腫、先ほど出てきた CML みたいなもの。それからドライバー遺伝子異常が不明な腫瘍ということに分類されると思います。

今後は後続くわけですが、遺伝子解析の普及・進歩によるドライバー遺伝子異常の検索と、新規作用機序を有する分子標的薬などの導入によって、希少がんにおいても有効な治療が開発されていくと考えられるということで、次の項に続きます。

この具体的な提言という所は、この中に必ずしも入れる必要はないと思うのですが、例えば希少がん、希少フラクションに対する医薬品を迅速に導入するために、先ほどから出ている希少がん、希少フラクションの開発拠点の整備を集約化することと、それから希少がん、希少フラクションの医薬品に対する条件付き、期限付き承認制度の導入というところと、希少がん、希少フラクションに対する医薬品のコンパニオン体外診断薬の開発の促進というところを、具体的な提言としてどこかで盛り込んでいただければと考えています。以上です。

○上田部会長

ありがとうございました。今の希少フラクション化、こういうのが出てきた経緯と、それによって色々な切り口からフラクションが分かれるという、単に1つの切り口ではないということですね。しかしながら、

それが1つのアイデンティティを持っていて、それが治療や診療のターゲットになり得る可能性があるということを、いかにコンパクトにまとめるかというのがなかなか難しいのですが、そういう提言だったということでもよろしいですね。

このところに関して、よろしいですか。Molecular 解析によって、どんどん分かってくるのが非常に多いのですが、柴田龍弘先生のほうからはこれでよろしいですか。

○柴田(龍)委員 大丈夫です。

○上田部会長 また何かありましたら、追加で御発言いただければと思います。続きまして、革新的な科学技術による、先ほどの根拠となったようなことが、我々としては4つぐらいの分野から、色々と話題を提供してきたわけです。今の安藤先生のご発表の肉付けとしての科学的な根拠という点から、まず柴田龍弘先生から、最近のいわゆる Next-Generation Sequencing とか、そういうものがどういう影響を及ぼしてきているかということ、かい摘んで復習させていただきたいと思えます。

○柴田(龍)委員 資料の6、7ページを御覧ください。1番のNGSに関して、以下の4点の論点を考えています。1番目はNGSを用いた希少がん領域の実際のこれまでの基礎研究的な成果と、それを使った分子診断というところを、最初に記載したいと思っています。

ちょっとここに書き忘れたのですが、現状として、やはりこれからパネルによるシーケンス診断というのが進むと思われしますので、そこはやはりここに追記しておかなければいけないかと思っています。

問題点としては、基礎研究が進んでいるとはいえ、先ほどの安藤先生の御意見にありましたように、すべての希少がん分かっているわけではないので、やはりそこをどうやって進めていくか、それは確かに問題点であります。あと、これはあまり今回発表しなかったのですが、Germline をまだ十分分かっていないということも、今後の問題点ではあると思えます。

2番目の希少フラクションと希少がん、これは川井先生のほうで十分言葉の定義がされましたので、ここについては私のところでどのぐらい記載するか、また御相談させていただきたいと思えます。細かいのですが、希少がんの希少フラクションというのを書いたのですが、これは希少がんの中にもゲノムで分けていくと、更に共通した分子異常を持つ希少なフラクションが存在する場合もあるということなのです。

それを考えると、希少がんと希少フラクションと定義を分けたほうが、この場合ですと狭義の希少がんにおける希少フラクションということなのですが、その辺は細かくてややこしいので、そこまで書くのかどうかという、その辺は御相談させていただきたいと思っています。

3番目は、こういったゲノム異常の情報を使った臨床試験のデザインということで、これは安藤先生のところと少し調整が必要かと思いますが、BasketあるいはAmbrella typeといった形で、こういうゲノム情報を使った臨床試験がデザインされつつあるというところを記載させていただく。実際、この問題点としては、例えば BRAF 阻害剤に対するレスポンスが、大腸がんとメラノーマで違うように、やはりゲノム異常だけで本当にレスポンスの予測ができるかどうかということが、まだ十分ではないというところが、1つ問題点として挙げられるところだと思います。

4番目は今後の方向性ということですが、先ほど木村先生のお話にもありましたように、やはり今後は集約化ということがとても重要です。ゲノム情報も臨床情報もそうですが、そういった情報をいかに集約して、それを皆さんで共有して、新しい診療体系を作っていくかということと、国内外のデータ共有システムというのが大事であって、あるいは N of One といったようなデータを、いかに生かしていくかということが重要ではないかと考えていたところで、終わりたいと考えています。

○上田部会長

どうもありがとうございました。続いて平家先生から、iPS についてお願いします。

○平家委員

私たちのところで書き込むに当たりまして御提示いただいたのは、臨床導入において検討すべき事項を取り上げるということと、あまり細かくなりすぎないように、医薬品開発の科学的エビデンスをまとめるということと、この iPS に関しては最後の文章として、希少がん、希少フラクションの診療がどのように変わるかということ、まとめとして記入するという、これらが求められています。まず最初に、iPS を使った希少がんに対する実際の例というのは、正直に申し上げて、なかなかないということですので、それでも少しは触れますが、やはり希少疾患というのをベースに置きながら、対比しながら話を進めるという形になるかと思っています。

そういった意味で、構成としては4部構成に分けています。まず初めに、これは単なる導入なのですが、iPS に関して、希少疾患に関して、

どういうスタンスで皆さんが捉えられているかということを書いて、次の利点、課題点という所で、それを少し紐解いていって、こういう利点もあるのだというのを 1)~5) という所で。読み上げますと、目的とする分化細胞の入手が容易となる、2 番目として、生理的な遺伝子発現量における解析が可能である、3 番目として、種間の相違による問題が解決できる、9 ページに移りまして、4 番目として、病態発症に関連したオミックス解析等、もっと詳しい色々な解析が、DNA 解析だけではなく DL0 だけではなくて、広範な解析が可能になるということと、5 番目として、精度の高いコントロール細胞が作製できる。

課題としては 6 番と 7 番で、晩期発症型病態を本当に iPS で再現できるのか、7 番として、異なる系譜の細胞を用いた病態再現の適正化が、本当に色々な病態で可能なのか、どういうやり方があるのか。そういったところが現在問題になっているということです。ただ、7 番に関しては、私は直接出席していませんが、多分、戸口田先生が出席されていると思うのですが、今年のボストンの ISSCR などでも、こういった三次元 organoid とか、そういう研究発表はたくさんなされていたということも少しお聞きしていますので、そういったことが 1 つ大きな方向性になるかと思えます。

そういったものを踏まえまして、2 番に関しては私がおこの場で少し発表させていただいた内容が主になるかと思えます。3 番目として戸口田先生に、ここで進行性骨化性線維異形成症に関して、iPS 細胞の応用例という形でお示しいただきましたが、その例及び先ほどの利点、課題点、こういったところを利用して、こういうものを開発していたか、ということについて触れさせていただきます。

3 番目が与えられている課題、希少がん、希少フラクシオンの診療がどのように変わるかということです。少しがんのことに関しても 1、2 行は触れますが、実際上、やはりなかなかないという形のところで、問題点としては現在、スクリーニング試験の域を出るような形での使い方というのが、やはりなかなかできていない。そこでの大きな問題点というのは、やはり三次元構造であるとか、本当に病態が再現できているのかというところが、1 つ大きな問題になる。

がんに関しては Patient-derived cancer model として、免疫不全マウスへの患者検体の移植というのがあるのですが、これはあくまでジェノグラフトのモデルであるという形で、有用性と限界が存在する。そういった中で、もう 1 つ新しい考え方として、Micro Total Analysis

Systems というので、マイクロ流体デバイス技術を用いて人工的な臓器を作るといふか、そういう技術もどんどん開発されるようになってくる。そういったものを乗り越えることによって、初めてこのような研究が段階としてレベルアップするのではないかと、そういう形のまとめになっています。以上です。

○上田部会長

どうもありがとうございました。どうしてもまだ iPS の場合は総論的なところに入って、本当に希少がんはどう立ち向かうかというのは、なかなか難しいという立場ですが、それは1つ正しくて。一方でいうと、iPS 技術を応用した治療は、希少がんなどをターゲットにしないと、なかなか common 疾患のところでは応用するというよりも、入口として難病とか希少がんを克服するという目的は、非常に大事でないかというところが、重要なポイントになってくるかもしれません。またよろしくお願いします。谷先生、遺伝子治療のほうをお願いします。

○谷委員

遺伝子治療に関しましては、希少がん、希少フラクションの診療がどのように変わるか、役立つかを記載するようにとの御依頼をいただいております。全体としては腫瘍組織の病理学的解析及びオミクス、特にゲノミクス、プロテオミクス、トランスクリプトミクス等の解析がまず前提になるのではないかと思います。そういう情報を基に、先ほどお話がありましたドライバー変異、体細胞変異、腫瘍特異的抗原等を標的とした CAR-T や TCR 遺伝子治療を含む遺伝子改変免疫細胞療法、遺伝子導入腫瘍細胞ワクチン等、さらにはウイルス療法なども希少がんに対して有望であると考えられます。

また、腫瘍微小環境を標的とした治療法の開発もなされていくと思われれます。

全体として考えていきますと、希少フラクションに関しては類似した異常遺伝子を標的とした免疫細胞療法が横断的に効く可能性があるのではないかと考えています。この段階では、免疫 check point 阻害剤の効果が、かなりそこを支配する結果になってまいりますので、免疫 check point 阻害剤との関わりで検討していかなくてはいけないと思います。

また、希少がんに関しては、がん細胞にミスセンス変異数が少なく、check point 阻害剤の適応にならないものが必ず出てきますので、そちらに関しては現在、開発されているウイルス療法が、横断的に全体として効く可能性が出てまいります。つまり、希少がんに対してはウイルス療法、希少フラクションに関しては免疫療法の可能性を検討して

いくという方向で考えてみようと思っています。

○上田部会長

ありがとうございます。遺伝子治療と書いていますが、何か従来の遺伝子治療というよりも、すでに Onco-immunotherapy の分野では、それがルーティンに入ってくるという雰囲気になってくると思うのです。その辺のところ特にウイルスを使うか、遺伝子改変をするかというところに、治療としての今後の方向性があるという夢のところを紹介していただいて、それがやはり希少フラクションや希少疾患を助けるかもしれないという論調で、あまり遺伝子治療がというように上段から構えないほうが良いかもしれませんので、その辺を一緒に考えてみたいと思います。

○谷委員

よろしく願いいたします。

○上田部会長

次は木村先生から、臨床導入のことをお願いします。

○木村委員

今、3つ出ました、革新的な技術、そして iPS、NGS、遺伝子治療や免疫療法を取り上げて、これを非臨床研究や臨床導入するときの問題点を、ここにまとめて記載をしていこうと思います。当然、それぞれ3つのパート、iPS、NGS、遺伝子治療の先生方が書かれたところと、重なる部分をできるだけ少なくして、問題点を抽出して、記載をしていこうと考えています。

すべての技術に関して、開発拠点の整備だとか、条件付き、期限付き承認制度の導入、医薬品のコンパニオン体外診断薬の開発促進等が関わりますし、それぞれ iPS、NGS、遺伝子治療で問題点となるところを、できるだけピックアップをし、まとめていく予定です。以上です。

○上田部会長

ありがとうございます。今日は佐瀬先生から良いお話を伺いました。臨床との結び付きのところ、患者 advocate 的なところを、今までの項目になかったと思うものですが、でも、これは非常に臨床にとって大事ですので1項目入れていただくとよろしいのではないかと思います。

○木村委員

はい。

○上田部会長

よろしくをお願いします。そしたら次は成川委員から、希少がんに対する臨床試験のあり方、希少の程度やがんの種類による開発アプローチの違いを、ここがまたミッションの大事なところになるので、非常に大変かと思いますが、よろしくをお願いします。

○成川委員

資料の13ページです。ここは第5章でして、今まで先生方に御報告いただいた第1章から第4章までの記載を十分に踏まえて、それとの関連を持たせるような形で、作成をしたいと思っています。

希少がんに対する臨床試験では、患者数の多いがんに対する臨床試験に比べて、デザインですとか症例数の面で制約が大きいと。結果的に示される新薬の有効性・安全性の検証の度合いは、相対的に小さくなるということは、今までの御議論のとおりかと思えます。

ただ、そういう治療を検証度が小さいデータに基づいて承認をし、その早期臨床使用を可能とすることについては、総論的には社会のコンセンサスが得られておりまして、あと、前回の PMDA の方のお話にあったように、これまで一定の範囲で、それが実践されてきていると理解をしています。

ただ、試験の外形的条件をそのまま置いておいてよいという意味ではなくて、そこをやはり何らかの形で補完していくことが必要でして、そういう弱みを緩和するための方策としては、次のような取組が考えられるということとして、例えば試験実施施設、専門技術の集約ですとか、臨床試験情報へのアクセスをより容易にする仕組みの構築、ゲノム情報など近年の進歩技術の利用、患者レジストリの構築ですとか、あるいはそういったものを可視化するということとして、ほかにも今後追加していきたいと思えます。こういった中には希少がんや希少フラクションだからこそうまく利用できるものといえますか、すごくメリットが大きいものもあるのではないかと思いますので、そういった点で整理をしてみたいなと思えます。

14 ページに進んでいただきまして、しかし今述べたようなことをもって、検証度の弱さを完全に克服することはできませんので、更にそれを補完する措置としては、今日も出ましたように特別な市販後の安全対策の仕組みですとか、臨床的な有用性を不断に見直していくためのスキーム・規制です。条件付き承認というのもその1つかもしれませんが、そういったものの整備を行いまして、社会の理解を得ていくことも重要ということでした。

加えまして、限られた情報に基づく薬事承認に伴うデメリットがあること。一方で早期に新薬を世に出すことのメリットもありまして、これは非常に難しい問題ですが、医薬品の開発・評価は、国が承認するしないも、完全に正しい解答のある問題ではないということについて、社会の理解を得るための情報発信を行って、これまで以上に理解を得ていくことも重要であるということでした。

今述べたような考え方とか、これまでの経験を踏まえまして、希少の程度ですとかがんの種類、これは患者数もそうですし、今日の冒頭、

川井先生に御定義いただきました、狭義の希少がんと希少フラクション、それによるアプローチの違いを類型化することは、開発者、研究者側の予見性の向上につながるということで、ここには書いていないのですが、PMDAの治験相談も予見性の向上という意味では、非常に有力な手段でして、その辺りについても、もう少し何かここに書き込めれば良いかなと思っています。

今述べたことが大体の概要でして、ただ、この辺りを具体的な提言としてどこまで書くかというのは、今日事務局からお配りいただいた資料②をもう一回読み直しても、かなり今までも議論が出ていますので、ここを私ももう一度読み直して、整理をして、また担当の先生方とも相談をして、もう少し考えてみたいかなと思っていますところ。以上です。

○上田部会長

申し上げたかったのですが、このところで本当に日本の希少がんや希少フラクションに対して、今までどおりの審査のあり方を一歩越える方向性を何か提言できるか。具体的にこうしろと言うところまでしなくてもいいのですが、その方向性とか。それから、やはり最初のと看から議論になっている、例えばそんな希少がんなどを全国で分散して診ている現状では、本当にいつまでたってもデータが集まらない。それで集中化というのは、どの程度までは最低集中化したほうがいいのではないだろうかとか、そのためにはどういう組織体制を考えなくてはいけないのだろうかというようなこと。成川先生お一人に課せるわけではなくて、一度そういうものを propose していただいて、やはり皆さんで考えないと、具体的なものが進まないと思うものですから、その点をよろしくお願いします。

議長の不手際で 18 時を少し過ぎます。もし木村先生のように、どうしても飛行機の時間がある方とか、そういう方は遠慮なく御退席いただいて結構ですから、もう少し続けさせていただきたいと思ひます。よろしくお祈ひします。

続きまして松本先生からは、これも先ほどと一緒に話になるのですが、希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備です。先ほど私が申し上げたのが、ここにも引掛かっってしまう話になるのですが、その辺を成川先生と一緒に、また提言のときに考えていきたいと思ひます。松本先生、よろしくお祈ひします。

○松本委員

分かりました。論点のところですが、現行登録制度から分かることということで、症例が非常に分散されていること、登録制度の問題点と

しては、組織診断名が非常に不正確であるということと、登録自体がリアルタイムでないということです。あとは中央診断の必要性、バイオバンクの必要性として、各施設での保存と中央施設への保存。それから、実際に私はサルコーマの話でやっているのですが、サルコーマを今度組織学的にとか、遺伝子的背景で見れば、Ultra rare ということで、Ultra rare fraction、Ultra rare histological typeということになります。それに対する臨床試験体制の整備が必要なのではないかということです。

緒言の所では、申し上げたような臨床試験が適応される病態になってからでは、病態の変化が早い場合に、臨床試験ができないことがある。やはりレジストリは、可能な限り早期に行うことが必要であろうということです。

レジストリで書いたこととして、肉腫に関しては、現在3つの登録システムがあるのですが、そういったものは情報としては古い。実際、川井先生がおやりになっている、ニボルマブを投与するOSCAR試験の対象としている疾患は明細胞肉腫と胞巣状軟部組織肉腫なのですが、年間症例数がどちらも10例ほどの超希少がんということです。Ultra rare histologyであり、フラクションであるということになってくると思います。ですから、即時的な治療診断システムの構築というのが不可欠であろうということになります。

次の複数の臨床試験の問題点というのは、こういう少ない疾患に対して、同時に複数の臨床試験というのが、実際行われていることがあって、そういうときにどの臨床試験を行うかというのを、その施設だけで決めるのではなくて、やはり多施設間でコンセンサスを得るようになる必要があるだろうということです。

次の病態に応じた変化というのは、居住地と治験実施機関が離れている場合というのが実際に多いので、そうなってくると、既存治療の無効を待って登録するようでは、試験には間に合わないと。ここで言いたいこともやはり、スピード感を持って登録しないといけないだろうということになります。

次が、不正確な病理診断と凍結材料がないことです。特にサルコーマでの患者さんでは、凍結材料がないことは、患者さんの不利益が大きいです。凍結材料を保存するという点に関してのメリットが得られるのか、しないことに関してのpenaltyというものが必要なのではないかと思います。

レジストリネットワーク、グローバルをどこまでやるかということで、国際共同第1相試験を行うときには、当然、施設数が少ないほうが質が担保されるに決まっていますから、その点でもグローバルに信用される施設へ症例を集約化することが、試験への参加機会を増やす結果になるだろうという骨子で書きたいと思います。以上です。

○上田部会長

ありがとうございました。先ほど成川先生がお話したとおりで、これも新しいものが propose できるということが1つのポイントになるかと思えますから、よろしく願います。成川委員と色々メールでやり取りなどもしていただいたらと思います。先生の文で最後から2つ目で、不正確な病理とかに関して、治療点数が減額になるような penalty のお話が出ましたが、これは逆で、そういう所に on するという方向にしないと、医療現場のほうは、ただでさえお金がないというときの発想として、かえって貧弱になるかと思えますから。

○松本委員

あまり、どんどん金くれ金くれではまずいかと思ったものですから。失礼いたしました。

○上田部会長

それでは、小児のほうからで、診断の標準化とか、中央化と臨床情報を紐付けたバイオバンクなどの整備に関して、水谷先生お願いします。

○水谷委員

最初にいただいたお題が、この内容にふさわしいのかどうかというのをちょっと考えています。どうしても診断の標準化/中央化と臨床情報を紐付けたバイオバンクの整備などの対応ということ表題になると、話題が小さくなってしまって、均霑化であるとか集約化であるとかという議論が包含できなくなるので、少し表題を変えていただいたほうが良いかなと思っていました。例えば希少がん医薬品開発に向けて一小児がん臨床研究体制の現状と希少がん対策への展望モデルとしての小児がんの治療体制というような、もう少し包括的なテーマにさせていただくのが良いかなと思っていました。

一応当初の、オリジナルなお題の中で色々考えていきますと、出筆構想としては、希少がんと小児がんの微妙な違いがあるので、そこは説明する必要があるだろうと。そして、その上でこの原稿が希少がん分野における手本になるように、小児がんにおける取組の現状というテーマで、中央診断の標準化、データセンターの整備、そういった話題を取り上げる。また、臨床研究そのものをやるにしても、かなり経費の掛かることで、そのこと自体も実際の臨床グループとしては大変苦勞している部分であるということは強調したいです。

病理、免疫、分子診断結果と臨床データの突合を可能とするような

バイオバンクの整備は基盤な事業です。

これは先端的な研究を進める上で不可欠ですが、この基盤的な事業のための費用が捻出できない。そこを何とかしなければ、成り立たないのではないかとということが、1つ大きなテーマとしてあるかと思いません。そこで、例えば先ほどから出ておりますように、市民の参加による財政基盤の支援のようなものもあり得るのかなと考えています。

その上で、正しい診断の上で治療のための集約化の問題、あるいは均霑化の問題、さらにそれを小児がん医療施設としてどのように分担していくのか。特にナショナルセンター、小児がん拠点病院、そして小児がんの臨床施設というのが、大きく分かれておりますので、その間の役割分担をどのようにしていくのかということについて、論点を整理していければと思います。

ナショナルセンターといいますと、皆さん、例えば国立がん研究センターのような大きな所を思い浮かべられるわけですがけれども、私たちが小児の中で言うがんセンターというのは、がんセンターの中でもマイナーな所で、診療機能としては、やはり小児医療全体をカバーすることができていない所です。その一方で、やはりとても先端的なことをやれる、そういう立ち位置にありますので、そこはやはりがんセンターはそういう機能を大いに伸ばしていただきたいなと思っています。

国立成育医療研究センターは成育医療センターで小児の医療そのものを全体包括として見られるのだけれども、がんに特化していないので、やはり成育医療センターの中でもがんを担う部隊というのは非常にマイナーな扱いになってしまっているというところがあります。そういったことを踏まえながら、それでも日本全体として役割分担しながら小児がんの課題をどのように克服していくかというところは、しっかり述べなければいけないと思います。

最近私たちのほうでは、ゲノム医療の実現化ということを中心に取上げています。これはやはり、がんセンターの、例えば TOP-GEAR プロジェクトとの連携などを念頭において、そういうテーマで今後取り組みたい。これにはやはりどうしてもデータセンター機能と、臨床データの機能と、バイオバンクの機能がきちっと連携する必要があるだろうということで、その上に立ってこのゲノム医療の実現化が可能になると考えています。

また、そのほかに、最近、陽子線の治療が保険診療として認められていますので、その陽子線を今後小児がんの中でどのように展開してい

くのかということも、とても重要だろうとっております。その辺についても、炭素線も一部絡んでくるというお話を今、松本先生にお伺いしたのですが、そういったことも含めて、少し話題を展開していければと思いました。

我々は小児がんのデータセンターを中心に様々な体制を整備してきているわけですが、例えば将来、希少がん対策に向けてデータセンターという形で一定規模の予算と企画で展開していただけるのであれば、小児がんにおける体制をモデルに私たちはそういったものの中で一緒になってご一緒させていただける部分は大いにあると思っております。今我々が一番困っているのは、予算化のところですが。データセンターや中央診断体制、バンキング体制を予算化していくということは、我々の苦勞が多い部分なので、もし希少がんデータセンターの体制整備ということで予算を確保していただけるのであれば、是非協力していきたいなど、ここで今思い付いたわけですが、そんなことも考えています。

○上田部会長

ありがとうございます。今の話の中に、先生は御専門ですから、本当に小児がんとしての頭出しがものすごく重要な部分と、必ずしも小児がんとしてでなく、希少がん全体としてやったほうが良いものを少し分けたほうが良いかもしれません。小児がんの話ばかりに小さくまとまってしまって、小児がんの、言ってみれば、担当者や患者団体を代表するというようなことだけではいけないと思えます。逆な言い方をすると、先ほどの話の中で、がんセンターの問題点、成育医療センターの問題点などをお話いただいたのですが、だったらどうあるかということがあれば良いのかという立場からも考えていただいて、我々に指導していただくと、良いのではないかなと聞いていました。非常に難しい問題だと思えます。

だから、本当に小児の特質性で出さないといけないものと、先ほど来ずっと皆さんがお話しているところに、最後に先生にお話いただいたように、それに乗ったほうが良い部分はもっと乗っからないと、いつまでも小児という分け方をしてやっていくということが、希少がん全体を捉えたときに非常にもったいないのではないかという点も、少し気になります。その辺のことで、fundの使い方も、希少がんとして使えて、その中に小児がんがどうあるべきかということのほうが、本来あるべき姿のような気もするものですから、大きな宿題ばかりで悪いのですが、よろしくご検討をお願いします。

それから、小児がんの均霑化と、先ほどから問題になっている中央化でやらなければならないというものの想定が、きちんと propose できないと、いつまでたっても 10 年前と同じことを総括しているということになりますから、そうならないようによろしく願います。

○水谷委員 はい、そのとおりだと思います。なかなか何を言っても痛し痒し隔靴搔痒のところがありまして、いつも言葉には詰まるので説明に苦労するのですけれど、そういう方向で色々よろしく願います。

<議題 4：検討の方針と今後のスケジュール>

○上田部会長 皆さんから良い御意見をたくさんいただいたのですが、せっかくですから、全体的にまとめるときに、今の各セクションはそれでもいいかもしれませんが、総論的にもう少しこのところを押さえておかなければいけないとか、まとめ方に少しこの辺は、今ディスカッションをしたようなことで、気をつけておいたほうが良いのではないかとということがありましたら願います。今度は自分の分野を越えて是非一言でも、二言でもよろしく願います。何かございますか。

○柴田(龍)委員 今日最初のお話にあったように、患者さんからの視点を報告書に入れてやられれば、どういうふうに入れるかは考えなければいけません、あったほうが良いのかなと思います。

○上田部会長 そうですね。木村先生のところにそれを少し臨床という立場から、総論にも入れたほうがいいのかもありません。ごもっともだと思います。そのほかどうでしょうか。

○川井委員 7 番の小児がんのことですが、水谷先生に小児がん全体を包括するような形で、小児がんと希少がんを対照させながらのお話をさせていただきましたが、希少がんから見ると、一番問題になるのはやはり病理診断です。病理診断に関して、小児がんが非常に先進的な取組をされていて、それをある程度実際の実臨床にまでもってきておられると、臨床試験をベースにして、実臨床にまでもってきていると理解しています。小児の病理中央診断というのを、1つのキーにして、この7番を書いていただけたら、希少がん全体に対する示唆に富むのではないかと感じています。

○水谷委員 ありがとうございます。

○上田部会長 そのほかよろしいですか。親委員会から見えている、西川先生、松井先生、何かコメントございましたら。

○松井委員 松井ですが、資料 5 に希少疾患・希少がんの臨床評価に関する資料

をまとめていただいております。時間があるときに拝見しているのですけれども、すごく勉強になります。規制当局、ヨーロッパのEMA、米国のFDAとかがガイダンスを出されているということもありますし、海外の研究機関やコンソーシアも希少がんの問題に対してのレポートを出されています。ごく短い、要約でも結構ですので、例えばPMDAの方からご紹介いただくとか、そういった機会もあったほうが良いのではないかなと思います。

○上田部会長 それに関しましては、事務局のほうにもお話していただいて、資料としては一応そろえていただいて、必要な点がありましたら、またPMDAのほうから御説明していただく時間を持ってもよろしいかと思っております。ありがとうございます。

○西川委員 川井先生のところで、狭義の希少がんというのは、分子異常が不明なものが多くて、単一分子を標的とする薬剤の劇的な治療効果は望み難いという点なのですが、これに対してどのような取組をするかみたいなところはどういう。多分、希少フラクションについては、治療方針が明確なのですが、そうでない希少がんについての取組などを、少し触れたほうがよいのかなと思います。

○川井委員 POCの非常に取りづらい、ある意味泥臭いpopulationだと思うのですけれども、今回の報告書に絞ると、恐らくレギュラトリーサイエンスの部門から、その臨床試験をどのように評価するかというところに絞られてくるのではないかと。臨床試験の方法論を、いわゆる狭義の希少がんに対してどのようにしたらいいか、というようなディスカッションがどこかでできれば、それで良いのではないかと思うのですが。

○西川委員 よろしく願います。

○上田部会長 今のところに関しましては、1つはそういう答えだし、もう1つがそういうものに対して、新しい検査試料や色々なものが出てきているのだから、その基礎研究をもっと推進すべきだというのが、まず根本に必要なのではないかと総論的には思います。ほかによろしいですか。

○矢守理事 PMDA側からのリクエストなのですが、成川先生のところの、臨床試験のあり方のところで、規制当局として、PMDAを活用していただきたいと思っております。例えば、PMDAには薬事戦略相談、今名前が変わって、レギュラトリーサイエンス総合相談というものがあります。これは、個別の品目について、具体的にどうしたらいいかということと一緒に考えるというものでありますので、これを活用していただいて、でき

るだけ早期の段階から、PMDA と一緒に考えるというスタンスをとっていただけると、我々も勉強になります。そしてこの希少がんの開発について、個々の事例を積み上げていけば、それを総合的に役立てる方向にいかれるのではないかと思います。そういう視点も入れていただければと思います。

○上田部会長

最後に門田委員、何かございますか。総論的で結構です。

○門田委員

ずっと欠席ばかりで聞かせていただきながら、まとまりつつあるなという、正直そういう感じで申し訳ございません。ただ、個々の先生方がお話されていることを、総合的にまとめたときにどうなるかということが、多分、出てきてからのディスカッションになるのかなと思います。

○上田部会長

後藤先生、どうですか。

○後藤副部会長

科学委員会の元々のスタートは、レギュラトリーサイエンスも含めた20年後の薬事、あるいは許認可のあり方というところに、どういうインパクトがある提案ができるかということであるとお聞きしておりました。今回は希少疾患の中の、特に希少がんそして希少フラクションの部分をモデルケースにして、非常に多くの希少疾患がある中で、企業の取り組み方、基礎研究としての病態解明のあり方も含めて、臨床試験を最終的にはどう進めるのか、その辺を提案できるようになればと思っています。

○上田部会長

どうもありがとうございました。きれいにまとめていただきましたが、またたくさん課題が出ました。今、後藤先生にお話いただいたように、日本のこれからの方向性が学問の進歩、社会の変遷に、どのようにあるべきかということが、最初の前提であって、それに現在行われているものに対する、具体的にはどのような、近視眼的にはそれに対する提言と相まって、提言していかなければいけないと思っています。大体そういう方向性になりそうだと思うものですから、先ほどの提言も、今までの形を変えるような提言をしていただいて結構です。それがどこまでできるかどうかはまた別の問題だと思うのです。こうあればいいとか、こうあるべきであるというような提言がまずあって、それに対して、直截的な点では、まずはこういうことは早く解決しないといけないのではないかとということになれば、今の後藤先生や、矢守理事の注文に対して、お答えできるのではないかと考えています。そのような格好で、もう一汗、皆さんと一緒にかいていきたいと思いますので、今後ともよろしく願います。今日は30分遅れまして、どうも

長くなりまして、御迷惑をお掛けしました。今後ともよろしくお願
い
します。事務局のほうから、次のことだけ簡単にお願
い
します。

○事務局(江原) 次回の専門部会です。お盆明けで恐縮でございますが、次回は8月18
日(金)16時から予定しています。どうぞよろしくお願
い
します。

<閉会>

○上田部会長 また、事務局からのメールが届くと思
い
ますけれども、この夏の間、
大体の概略、レポートのたたき台ができて、8月の末に1回集まれるよ
うに。その辺りで、先ほど門田委員がお話したように、相互間の連携
や正誤性、全体の流れをもう少し考えていくというようなことを進め
たいと思
います。7月は休みでございますから、よろしくお願
い
したいと思
います。今日はこれにて閉会したいと思
い
ます。どうもありがと
う
ございました。