

第6回希少がん対策専門部会

日時 平成29年8月18日(金)

16:00~18:15

場所 PMDA会議室21~25

<開会>

○上田部会長 定刻となりましたので、「第6回希少がん対策専門部会」を開催したいと思います。本日はお忙しいところを御出席いただき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申し上げます。17名の委員のうち、本日、15名の先生に御出席いただいておりますことを御報告申し上げます。

次に配布資料の確認をさせていただければと思います。お手元の資料に議事次第があります。議事次第の下のほうに資料の目録がありますので、こちらをお手元に御確認をお願いできればと思っております。

資料は1から4までです。まず1つ目が第5回希少がん対策専門部会議事録のまとめ、資料2として第1回から第5回までの論点のまとめとなります。資料3として土井先生の御講演資料、それから資料4として藤原先生の御講演資料です。不足等ありましたら事務局までお願いできればと思います。

最後に、事務局で人事異動がありましたので御報告申し上げます。これまで新薬審査第五部長でした柴辻が異動になり、先駆け審査業務調整役に、後任の新薬審査第五部長には清原が着任しております。以上です。

<議題1：希少がんの開発について GIST の経験から中心に（国立がん研究センター東病院副院長 土井俊彦氏）>

○上田部会長 ありがとうございます。先の第5回専門部会では順天堂大学の佐瀬先生、木村先生から御講演いただきました。ディスカッションの内容はいつものように資料1に要約して示されていると思います。資料2には第1回から第5回の専門部会の論点を取り出してまとめております。

今日はまず2名の方に御講演をいただいた後、報告書の素案を皆さんに提出していただきましたが、それについて各リーダーからどのような提言で、今後どのように全体の提言書をまとめていくかということに関し、ディスカッションをしていきたいと思います。まず、いつものように、お二方の御講演を先に聞きます。今日はお二方とも、後の討論にも時間一杯加わっていただけそうですから期待しております。よろしくお願ひします。

まず希少がんの開発で、皆さんも御存じのとおり、GIST の経験を中心に、国立がん研究センター東病院の副院長であられる土井俊彦先生に来

ていただいております。GIST を巡る開発における問題点などは希少がんの問題点を端的に表しているかもしれないということで、そういう点からほかの希少がんに関してもどのように考えたら良いかをディスカッションできればと思っております。土井先生、よろしくお願ひします。

○土井氏

よろしくお願ひします。国立がん研究センター東病院の土井と申します。私が今関わっているのは、どちらかというと早期の第Ⅰ相臨床試験を中心ですが、10年ぐらい前からGISTに関わる治験を主にやっていましたので、GISTに関わる開発の現状と種々の問題点を少し発表させていただければと思います。お手元の資料と若干順番が違う部分もありますので御容赦いただければと思います。

「希少がん」と最近出てくる「希少フラクション」というのは若干意味が違います。希少がん、希少フラクション、それからいわゆる開発が困難ながんと言われる、最近よく言われる「leaving cancer」と、3つの概念があります。

GISTに関して言いますと、この希少がんの中に入ってきます。GISTは10万人に1人から2人の発生頻度であるということで、Gastrointestinal Stromal Tumors(消化管間質腫瘍)となっています。ただ、実際には、消化管に出てくるものというのは全体の80%ぐらいで、残りはほかの部位に出てきていますので、GISTと言われれば全て消化器がんの専門の先生が診ているかというと、そうではないという背景があります。

もともと、このGISTは日本でそのコンセプトが作られました。大阪大学の廣田先生と現在中央病院の院長である西田先生が作られました。実際には、グリベックという特効薬があるのですが、西田先生たちもこのグリベックに対してアプローチされたのですが、海外で先行されたという事例があります。ただ、海外に先行され、日本で承認されたのは海外に遅れること数年後、ドラッグ・ラグの象徴的な部分として皆さん御存じだと思います。

GISTは消化管間質腫瘍と言いかながら、ここに書いているように婦人科や泌尿器科のがんも含まれていますので、ありとあらゆる所から発生するタイプの腫瘍と考えられます。GISTに関してのイメージですが、多くの先生方は外科手術症例では治療は簡単だと。塊なので取ってしまったら良いだろうと言うのですが、内科治療になった途端に難治がん、しかも希少ながんとなる。患者さんに外科手術で手術したときにはどういうICを取っているかというと、「頑張って切りましょう、切ったら治りますよ」と患者さんは言われるのですが、再発した途端に「申し訳ない、余命がありません。あと数年の余命です。」と言われるような状態にな

っています。

その部分に関しては若干ガイドラインの中にも混乱が見えます。ここに胃粘膜下腫瘍の治療方針と書いてあります、GISTの治療方針ではないのです。海外だと Gastrointestinal Stromal Tumors の治療方針というガイドラインになっているのですが、日本だけが SMT のガイドラインになっています、最初のところで診断。この辺も日本の中の考え方と海外とで大きなギャップがある部分です。

海外は比較的早期診断ができないために大きな形で見つかります。rupture したりそれが出血したり、痛みが出たりという自覚症状がある形で見つかりますので、多くの場合には GIST と診断が付けば外科的治療で debulking 若しくは腫瘍を取るということになります。日本の中では、先ほど言ったように小さな腫瘍の形で見つかります。実際、先ほど定義している粘膜下腫瘍が胃の中に見つかるのは、ここに書いていますように 10-19 mm までのものがほとんど、全体の 91% ですので、この中に小さな GIST があるはずなのですが、診断をするときに内視鏡下生検を行います。ところが内視鏡下生検を行ったとき、ほとんどの病理の先生方はヘマトキシリソ・エオジン染色で GIST を疑って免疫染色に入るのですが、免疫染色をどういった対象で行うかということが病理の先生方の中で統一化されていません。

そうすると、これは GIST の病理診断の Concordance Rate ですが、臨床試験の中や、それから日本の STAR Registry というレジストリの組織があるのですが、

そうすると、最初の段階で診断を間違っている患者さんが含まれるので、治療自体も間違ったまま行われているというのが GIST、比較的希少がんの中でもポピュラーになったものですから、こういった状況になっているというのが、今の希少がんの現状と考えていただいても良いかと思います。

Mitosis カウントの部分に関しても、実は接眼レンズの視野数が書いてありますが、メーカーによって実は画角が違います。画角が違うと Mitosis カウントが変わってくるのですが、そういうことも知らないで判断を付けて低悪性度、高悪性度、中悪性度というものを付けていきますので、最初の段階、病理の段階からこういった希少がんにおいては、統一性が取れた診断ができていないリスクを含んでいるということが疾患背景としてあります。

ましてや、再発若しくは切除不能 GIST になるととても稀です。その中

に、Oncogenic driver gene のことを色々言われたりしますけれども、ほとんど情報はなく、多くのお医者さんは治療したことがないか経験も僅かです。ただ、逆に言うと集約している部分がありまして、週に大体 2-3 例、私の所には GIST の新しい患者さんがやってくるという形になります。

GIST の患者さんが来たときに説明するのですが、「GIST ってどんな病気ですか」と言われたとき、「御親戚の中にマムシやヤマカガシのような毒蛇に噛まれた方はいらっしゃいますか」というお話をします。ほとんどの患者さんは「いません」と言います。大体その頻度は同じぐらいです。だから、毒蛇に噛まれた経験がありますかと聞かれてほとんどいないのと同じで、そういう頻度であるということを理解した上でやらないといけない。そうすると、大体 1 つの県で 1 か所ぐらいしか抗血清を置いていませんので、大体 1 つの県で 1 か所、専門施設があればいいのではないかというニュアンスです。ここに書いていますが、私は毒蛇に噛まれた患者さんを一度も診たことがないのですが、私の外来には GIST の患者さんが月に 10 例以上来るというのが現状です。

がんセンター、がん専門病院に行けば良いのですねということで多くの患者さんは行くのですが、GIST の専門家というのは必ずしもがん診療拠点病院にはいないのが現状です。肉腫が得意な腫瘍内科の先生も、「GIST の治療の経験はありますか」と言わると「ない」という人が多い。そうすると、GIST の患者さんは比較的ポピュラーな Rare cancer なのですが、たらい回しになってしまふ。行く所がないというのが現状になっています。

こういった希少がんのとき、一番の問題点は医師のラーニングカーブが非常に低いということです。新薬が出てきても、3 例中 3 例問題なかったらどうなるかというと、100% 毒性もなくうまくいく治療ですので、医者にとっては良いイメージになるのですが、1 例でも患者さんが亡くなるようなことがあると、この薬はとんでもなく悪い薬だとなってしまう。全体のボリューム感があるようなデータが明確にならないと、お医者さんのラーニングカーブに非常に依存するような形になりますので、やはりある程度の集約化によってラーニングカーブを保つしかないのかなと思います。

GIST の中にイマチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブという 3 つの薬があります。イマチニブというお薬が比較的毒性も少なく、[REDACTED]

[REDACTED] 非常に良い薬だと言われています。ただ、なかなかうまく使えていないのが現状です。ここに書いていますように、過去 5 年間で、私の所に第 I 相臨床試験を希望して来られた約 300 人の GIST の患者

さんがいらっしゃいます。そのうち、イマニチブを最適化で教育的措置にした人はここに書いていますように30%、30%の方は再度イマチニブをもう一回適切に使ってくださいということで、皆さん1年以上生存が出ているという状態です。

ですから、こういった希少がんにおける疾患の患者さんの背景というのはかなりバイアスがかかっている。特に臨床開発を行うような、治験などを行うときに、イマチニブ・レジスタンス、いわゆるイマチニブ抵抗性の患者さんを集めてくださいといったとき、10人適切な患者さんがいても3人の人は治験に入らずに元の治療に戻っていく。イマチニブだけがこうですから、レゴラフェニブやスニチニブまで戻っている人は大体半分ぐらい、半分ぐらいの方は標準治療に戻っていただくという作業を私たちちはしている状態です。

「リスクの要素」とここに書いています。こういった新しいお薬、比較的使われないお薬で一番リスクの要素が大きいのは、よく言う薬剤の未知の毒性や相互作用、それから患者さんの個人間差、というよりはどちらかというと医師の差が今のところは最も大きいのではないかと思っています。ここに書いていますが外科医が本を読んだし、論文も読んだし、薬物療法認定医もあるし、でもあなたが初めての患者さんという現状が今のGISTの世界の多くです。

しかも、実臨床ではⅢ相試験の適格性を満たすような人はほとんどいらっしゃらないので、この辺も第Ⅲ相試験のデータを紐解くかというのが非常に考えないといけないところです。希少がんの多くの場合、同時開発ということができないので、ここに書いているように第Ⅰ相臨床試験は検証的なものになります。第Ⅰ相臨床試験は安全性を見るために、少ない患者さんで投与して安全かどうかを見ていますが、実際には何をやっているかと言うと、海外の第Ⅲ相臨床試験に入るためには合わせていている部分があります。ですから、日本人で本当に安全性が高いというように、第Ⅰ相臨床試験のデータで読み取れるかどうかというのは分かりません。ある程度の患者さんのマス・ボリュームをもって判断しないといけない

それを知っていた上で医者が治療をやればたぶん安全なのですが、大体多くの現場のお医者さんは第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験が少ない登録数で安全だから大丈夫と思い込んでやる、そうすると痛い目に遭うというところがあります。

よく言う希少がん承認のワープの方向性としては、第Ⅲ相の臨床試験に

少数例でもいいので参加して、日本人に対する安全性が良いので承認してほしいというとき、やはり日本人に対する安全性が心配ですので、そういうときには、何らかの形で市販後の安全性のデータ収集という仕組みはいるだろうと。ただ希少がんですので、100名集めてくださいとなるとエンドレスになってしまふので、[REDACTED]

[REDACTED] 市販後の毒性を集めるような仕組みをもう少し簡便化していただくと、こういった希少がんの人たちは救われるかと思っています。

初回承認の薬剤についてですが、この後またお話ししますが、もしタイミングを逃した場合には正直、結果を見てからいかに迅速に承認するかというのも1つの方法として考えないといけないかと思っています。ただ、そのときには、日本版のCU若しくはEAPの制度、今は日本版のコンパッショネットユースの制度ができていますが、もう一步踏み込んだ形、海外で言うsingle patient accessにより近いような形の仕組みがやはりこういういた希少がんの患者さんには要るのではないか。藤原先生がお話しすると思いますが、築地で始められたレジストリが1つのやり方かと思っています。

患者たちは「お薬がなくて死ぬよりは薬のリスクで死んだほうがましだ」という言い方で、これは日本だけでなく海外の人たちも言われています。実際、患者側の立場に立ってみると、こういった思いの中で希少がんの患者さんが思っていらっしゃる部分を、私たちはどう受け止めるかというのは考えないといけないことになります。1つの方法として、日本版コンパッショネットの前の段階のプレ事業として、GISTに対して海外でレゴラフェニブが承認され、日本は承認されていませんでしたので、医師主導治験をやらせていただきました。PMDAの方々ともお話をしながら進めさせていただきました。実際、このとき、数年前ですが、このレゴラフェニブを使った患者さんは、現在も御存命の方が[REDACTED]いらっしゃいます。やはり、こういった形でやらせていただくというの意味があった部分だと思います。ただ、これを最終的に制度化できなかつたというのが私の力が及ばなかったところかと思っています。

もう1つ、これも1つの部分なのですが、こういった希少の患者さんでも大きな意味が出てくるというところがあります。これはカバジタキセルというお薬、メジャーなcancerである前立腺がんのお薬です。[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

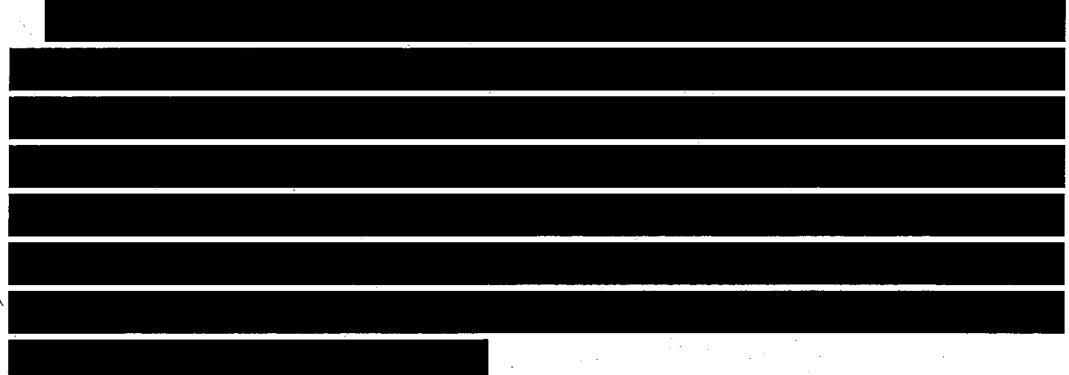
少数例の患者さんのデータも、決していきてこないことはないと個人的には思っています。希少がんの患者さんでも少数例のデータをきちんと集めるということは大きな意味がある。たぶん、藤原先生が話されると思いますが、それを何らかの形でレジストリみたいなところでデータを取っていくということは、大きな意味があるのではないかと思っています。

私たちはこれに欲をかいて、市販後のラベル変更をこういった医師主導治験でできないかということを考えました。御存じのように、GISTは複数の遺伝子、genetic アノテーションが十分分かっています。市販後になったレトロの解析で、ある遺伝子タイプのものは今あるお薬が効く、ある遺伝子タイプのものは効かないというのが分かってきているのですが、その検証的な臨床試験をするだけの患者さんの数がいない。海外ですと、ごく普通に一般臨床の中で分けて使っています。ただ、日本ではラベルのところで、セカンドラインで使え、サードラインで使えということが書いてあるので、陰でこそこそやらざるを得ないという形になっています。

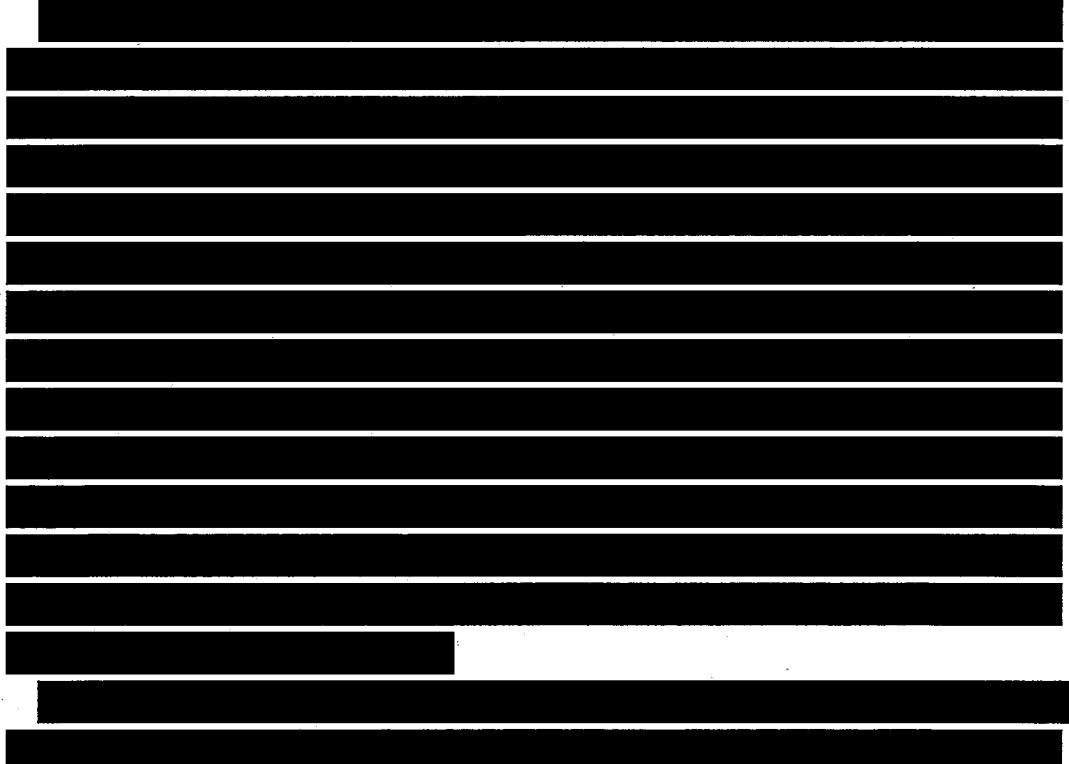
それを医師主導治験の中で、ラベルを変えることができるかできないかをチャレンジしてみようということをやったのですが、結果的に医師主導治験の限界がある。日本全国にたくさんの患者さんがいるのですが、施設追加にお金が割けないために患者さんに東病院、築地、それからがん研に来てくださいと言うのですが、多くの患者さんは治験を受けたいが社会的事情で来られない、遠方の患者さんは通院できない、緊急時の支援ができる地元の病院もない。治験としての QA/QC が医師だけでなく、患者にも負担になってくることになりますので、やはりこういった希少がんでの開発治験というところで、特にラベルを変更したり、既にもう市販されているようなお薬をそういう患者さんにインディケーションにしたりするとき、正しい治験をやれば患者さんは逆に入つてこられなくなる。治験が推進できないというのが現状かという気がします。

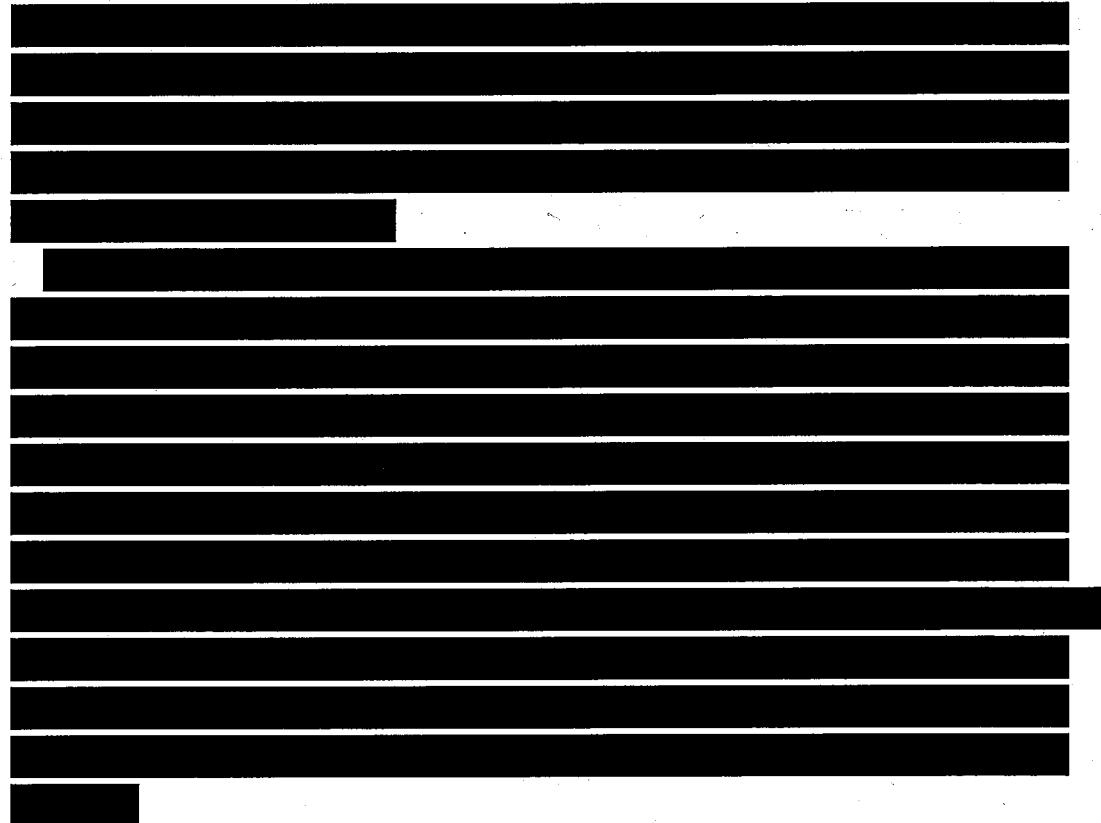
実際、これも早期開発のところに持っていくと同じ現象が起こります。グローバルで開発されるこういった希少がんの治験では、日本に割けられるサイトというのは1施設か2施設が現状、予算的な部分や企業面で限界です。企業さんを20も30も日本から入れるというのはほとんど難しい。例えば、日本からの登録数を30名以上でないと承認が難しいとなってしまうと、日本のサイト数は10以上用意しないといけない。そういういたも

のを用意しないといけないのであれば、企業さんは日本をグローバル・トライアルの中に入れるというのはできるだけ避けていきたいと思われるということが現状です。



ただ、GIST の治験自体は比較的日本には遅れずにやってきている部分があります。その遅れてきている理由というのは何だろうということを少しお話します。今現在、ここに書いていますように、新薬の多くの開発というのは umbrella と basket trial という形が多くの場合、早期の段階からやられます。umbrella trial というのは同じ臓器でやりますので、GIST でこれをやることはまずない。やるとしたら、basket trial の中に GIST という試料が入り込むか入り込まないか、それが一番大事です。そうすると、第Ⅰ相臨床試験で当たりが出るのが、ここの中には一番追加できることになります。





これが典型的な希少がんの今の開発の現状だと思います。これをどう解決するかということで、もし専門の先生方にこういう所でお集まりいただけるのであれば、何らかの方策を考えていただくというのが今後、日本からこういった希少がんの治療の開発を世界に発信していくのには大事な部分かと思っています。

今、私が進めている国内での GIST の拠点と専門医師の協力については、GIST は皆さん御存じのように 10 年ぐらい前に少しホットな話題が出てピークになったとき、私も GIST をやりたいという若手が出たのですが、ピークが下がってきますと GIST は見向きもされなくなっていました。私を含め [REDACTED] 55 歳を超えるような人たちになってきて、後継者がいない。それを育てていくためには、やはりある程度のラーニングカーブを起こすためには、患者さんの数を診られるような施設に集約化して育てるしかないと思っていますので、どうしてもこういった希少がんにおいては拠点化というのは絶対に必要だと思っています。

もう 1 つ、[REDACTED] 治験に対しても非常に協力していただける患者のアドボケート団体があります。今回の、先ほど示した 1 つのお薬の第Ⅱ相臨床試験の 40 名の集積というのは、驚くことに半年で集積ができます。これはもう、患者のアドボケー

第6回希少がん対策専門部会

トの方々に非常に協力していただいた結果である部分です。海外でこういった希少がんの臨床試験を行うとき、必ず患者アドボケート団体をペアリングした形で公的研究費が下りる形になっていますので、患者アドボケートと育成も1つの課題だと思っています。

あと、どういった形で原データの部分の定義を地元の病院との連携でうまく使っていくかは、ITを使ったり、今あるいわゆる遠隔医療の定義をうまく柔軟に使ったりする。たとえ、日本の治験を実施する施設が2施設であっても、患者さんが受診できるような体制を作ることが必要だろうと考えています。所詮、規制も法も患者さんのためのものですので、何らかの形で今お集まりの先生方から良いアイデアが出て、患者さんに新しい薬が還元できる体制を作っていただければ、こちらとしてはとても有り難いと思っています。以上です。

○上田部会長

土井先生、どうもありがとうございました。GISTの例は、今までの議論の集約がされたような実例であるという感じを受けたと思います。皆さん、各々の立場から御質問がございましたらお願いします。

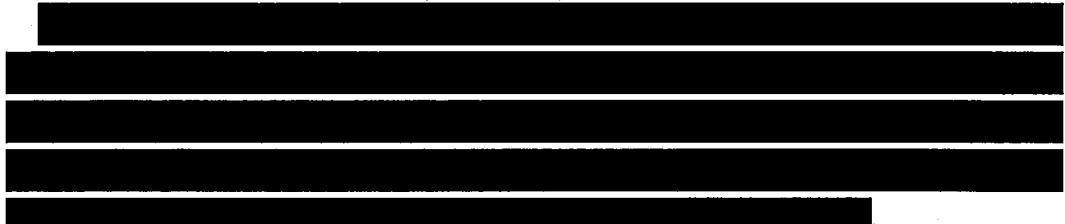
○木村委員

今、結構インターネットを見ていて国がんに行きたいという人がいるのですが、そこでお金の問題が出てきます。

私がヨーロッパにいるとき、製薬会社は結構、治験でスペインからでも、イタリアからでも、交通宿泊費も出して皆さんドイツに来ていました。イマチニブの治験の最初とか。日本ではあまりそういうことがないのですが、それは外資が日本をどう思っているのでしょうか。日米といいますか、日欧の差とか御存じでしょうか。

○土井氏

民間保険が治験をあっせんする部分があって、その民間保険が代表的に払っている部分が1つあります。それから公的な部分は難しいのですが、製薬会社が払っている事実は確かにあります。ただ、そのときには領収書などの額に応じた、利益提供にならないような、患者さんにお金を渡すために治験に入ってくださいね、とならないような形にしないと、日本ではなかなか難しいところがあるかと思います。



○木村委員

あと、レゴラフェニブの医師主導治験ですが、薬自体は白箱というか、製薬会社が出してくれているのですか。

○土井氏

白箱で出しています。

- 木村委員 そこまでは協力はしてくれるということですか。
- 土井氏 そうです。レゴラフェニブの医師主導治験は完全に手弁当です。全く治験のコンダクトには、あのときにはお金はいただいていなかつたです。ですから非常に患者さんは協力的でしたので正直助かりました。
- 木村委員 ありがとうございました。
- 上田部会長 その他、いかがですか。
- 松本委員 GIST の場合、患者団体と医療者側とが外から見るとすごくうまくいっているような感じがします。何か秘訣みたいなものとかがありましたら。
- 土井氏 [REDACTED]
- 松本委員 ありがとうございます。
- 上田部会長 ありがとうございます。ほかはよろしいですか。先生、GIST は手術で治るのは何パーセントぐらいで、ほとんど再発するのか、その辺はどうなっていますか。
- 土井氏 実際、日本の場合には手術で診断が非常に良いですので、多くの GIST の患者さんは手術で、半分以上の患者さんは 5 年生存率が出ると思います。
- 上田部会長 そうすると、手術は色々な所でやっても良いのか。それで、今度、拠点化する場合に、先生の所は一番よく集まっているのですが、今の日本で何箇所ぐらいあればいいのか、1 か所でいいのか、この GIST で考えた場合はどのぐらいだと思っていらっしゃいますか。
- 土井氏 metastatic GIST に関して言いますと、GIST の国際共同治験から考えると、正直なところ 1 か所か 2 か所です。
- 上田部会長 1 か所でよろしいと。今度もう 1 つ踏み込んで、先生に全部答えていただくこともないのですが、もしそういうのを全部、拠点病院として国がんが受けてしまったら、国がんのがん臨床は成り立たなくなると思います。我々もそういう集中化を考えているのですが、ものによって違う場所できちんと集中化することを考えないと。今、日本はまず国がんの充実から始まっているのですが、その辺の全国的な将来の展開を考えて、

希少がんを皆さんを考えているときに、何もかも国がんに連れて行かなくてはいけないという話にするのか、そうではなくて、今、GISTは国がんがこうやっていて、ほかのものは大阪地区でやっても良いとか、何かそういう役割分担をしないと、集中化の問題が10年議論されていて、こういう委員会でいつも話題にはしますが、現実の問題解決にはならない。その辺に関してコメントをいただければと思います。

○土井氏

一時期、私の外来はGISTの患者さんで一杯になってしまって、私の診療がほとんど崩壊しかかったことが数年間続いています。それがないようにするためにどうやったかと言いますと、患者さんは地域の拠点の先生方にお返しするのですが、薬の使い方を正直なところ、Skypeとか、そういうITのデバイスを使いながらやっていただくと、大抵できるようになります。だから、そのエデュケーションナルなシステムをどう作るかが大事な部分で、先ほど言ったように治験に関して言うと、グローバルな中ですと、日本の中1、2施設でとなりますが、その後の希少がんの患者さんの治療体系をつくるところとは別と考えていただいたほうが良いのかと思います。

○上田部会長

よく分かります。ほかにいかがですか。

○柴田(大)委員

国がんの柴田です。柔軟な運用についてコメントをいただきたいのですが、このスライドの日本でのⅢ相試験のスライドの中の「柔軟な運用」と書いてある内容を、例えば実現しようとしたときに、足かせになるとか、こういうところから突っ込みが入るというのは、何か具体的にコメントいただける部分はありますか。

○土井氏

柔軟な運用ですね。医師主導治験が一番良いところは、例えば逸脱の定義をどうするかは、医師主導治験が使えるところです。だから、企業治験の逸脱というのは、かなり企業の思いが入ってくるのですが、医師主導治験は自ら定義できるので、治験に参加する患者の不利益があまりにも、治験のプロトコルドおりやってしまうと、不利益が生じるのであれば、海外の希少がんの先生方から聞いても、逸脱をうまく使うことを覚えていただいたほうが良いと言われるので。私たち自身も、患者さんが安全ということが一番、患者さんにとって不利益が生じないことが一番で、大雨の台風の中で病院に来てくださいとは言えませんので、私たちは逸脱にして、患者さんが来るのは次のビジットにしましょう。



○柴田(大)委員 つまり、現行のルールの中できちんとすると。

○土井氏 そう。逸脱が何パーセントになったら、悪という話でもないですね。ですから、ちゃんと逸脱が起こったときに、逸脱をきっちり報告する形であれば、そういういた試験は十分対応できるのではないかと思っております。

○柴田(大)委員 コメントですが。逸脱にもいくつか種類があって、先生がおっしゃられるようなものがあって、患者さんの安全を守るために逸脱とか、一方で絶対やってはいけない逸脱もあるので、そこを一言の逸脱とまとめることの弊害は、今、先生がおっしゃったところはあります。

○土井氏

○上田部会長

○土井氏

- 上田部会長 成川委員、このあたり、どうですか。コメントがあれば是非。
- 成川委員 4次治療以降も考えれば、今の御提案は非常に現実的な話かと思い、それをいかに現実化するかというところをこれから考えていかないといけないと思います。

<議題2：国民皆保険下で希少がん患者の医薬品等へのアクセスをいかに改善するか（国立がん研究センター中央病院副院長 藤原康弘氏）>

- 上田部会長 それでは、先生、どうもありがとうございました。また、後のディスカッションに加わっていただければと思います。

今日は、もうお一方の国立がん研究センター中央病院副院長であられる藤原先生をお招きしております。藤原先生には、国民皆保険下の中での希少がん患者の医薬品へのアクセスをいかに改善するかについて、国立がん研究センター中央病院副院長としてというよりは、こういう分野の専門家としてコメントをいただきたいということで、まず御講演をいただきたいと思います。

- 藤原氏 私は、これまでの科学委員会の議論等も拝見し、皆さん方が色々触れられていることをもう一度オーバービューすることを主眼に、スライドを用意してまいりました。

今日お話するのは、大きく分けて、まずはPMDAの審査の現状です。希少がんを含めたPMDAの審査の現状はそれほど悪いものではないですという話をします。私は臨床家ですので、希少がんを含めた未承認薬とか適応外薬の色々なアクセス手段が、この10年ぐらい日本では整備されていて、今、その手段を使えばほとんど困ることはない状況にはなっているのですが、むしろ医者の側が知らない人のほうが多いので、それをオーバービューして、ただその中にも問題点があるので、その話をしたいと思います。

中央病院も医師主導治験を多数やっています。今、17個ぐらいの医師主導治験をやっているのですが、そのうち希少がんのもので進行中が4つぐらいありますので、そういう事例を踏まえて希少がんの問題点、医師の治験をやる場合の問題点の話をします。

昨年1月から拡大治験、日本版コンパッショネットユースという仕組みがようやく日本で始まったのですが、これもできたのは良いのですが、まだまだ足りないところがありますので、そのお話をします。

さらに、これも昨年、一昨年、新聞紙上等で話題になりました患者申出療養です。それから、従前からあります先進医療、これも制度の限界が

ありますので、これもお話をし、その上で適応外全般に保険診療をやっていく上での色々な解決策に関する話とその問題点をお話します。

最後が提言になりますが、まず希少がん領域で色々な開発を進めようとすると、体外診断薬という診断キット、この開発が不可避になっていきます。ただし、これが非常に難しいという話を少しして、これは科学委員会の中でも議論されていますが、希少がんの開発の最終兵器は条件付き・期限付き承認という、再生医療製品に入っている薬事の制度があるので、これを使うしかないので、では、それをどう運用していくべきかという話をして終わりたいと思います。

まず、PMDA の色々な審査の状況のオーバービューです。私どもがんセンターでは、薬が患者さんに使えない、使えないと言わざるを得ないので、本当に使えない薬、つまり欧米でちゃんと薬事承認があって、効能・効果とか、用法・用量がフィックスしている希少がんなどの薬がどのくらいあるのかを、2014年から四半期ごとにアップデートして調べております。これがセンターのホームページに既に載っているのですが、この中にリストがあります。これは正確なリストですので、これを見れば、薬事承認が海外であって、国内では薬事承認がないものが全て分かれます。値段も分かるようにしてあります。

これは少し小さいので、後からホームページへ行って見ていただければいいのですが、その中で一番多い未承認・適応外薬は、血液の領域です。26、海外で承認されているけれども、日本で使えないものがあります。それ以外は、甲状腺、骨軟部、神経芽腫、頭頸部、乳腺、肺、泌尿器とありますが、ほとんどありません。ですから、PMDA のこの流れの頑張りによって、ドラッグ・ラグはないと思っていただいてけっこうです。希少がんの方々は、ドラッグ・ラグではなくて、全世界で希少がんに対する効能・効果がないので、これはドラッグ・ラグではないのです。全世界で希少がんの開発をしないといけないという実態があるのが、これは1つ皆さん方の頭の隅に置いていただきたいと思います。

実際に海外で承認されていて日本でない薬にはどのようなものがあるかをまとめたのが、このスライド3枚ぐらいです。これは7月31日時点での状況ですが、上から見ていただくと、多発性骨髄腫とか、FLT3陽性の急性白血病とか、このあたり、それから全身性の肥満細胞症とか、小児のALL、この3つは確かにないけれども、後は剤形違いとか、外用剤とか、26あるのですが、その半分ぐらいはなくても別にそれほど困らないものと、少し注目していただきたいと思います。

卵巣が2種類です。泌尿器科も尿路上皮がん、前立腺がん、腎がんと、

いくつかの領域ではまだ未承認のものがありますが、希少がんで言うと、甲状腺がん、カボザンチニブです。骨軟部腫瘍でいけばミファムルドです。これは細胞療法で骨肉腫の術後に使う免疫療法の一種と思っていただいていいですが、これは日本ではありませんが、FDAは不承認にしている品目です。

頭頸部がんでは、テモポルフィンがありませんし、腹水に対してカツマキソマブも国内では承認されていません。皮膚に関するたくさん、基底細胞がんをはじめとする、日本では基底細胞がんはほとんどないので、希少がんですが未承認薬は存在していますが、皆さん方が専門とされている希少がんの海外での承認状況は、これを見てもお分かりのように、海外でも承認されていないので、ドラッグ・ラグではないところです。

あと、これは私どもが未承認薬・適応外薬の値段を常に調べているのですが、主にアメリカの値段と思っていただいていいですが、こちらが月の薬剤費です。100万円、200万円、最近の抗がん剤は大半が月100万円超えで、3分の1ぐらいは200~300万円、一番高いのは月800万円ぐらいです。オブジーボの薬価が下がる前、大体月270万円です。この300万円の線と見ていただいたらいいですが、オブジーボよりももっと高いものがこれからどんどん入ってきますので、よほどの覚悟がないと患者さんは大変だということです。

こういう中で日本が世界に一番遅れているというか、外資系企業を含めて企業が一番懸念しているのは、昨年入ったオブジーボとかハーボニーというC型肝炎の薬を念頭に置いた「特例拡大再算定」というものです。バカ売れしたら値段を下げます、50%下げますとかいうことですが、この制度は製薬協をはじめとして、EFPIAとか、PhRMAとか、非常に予見性がないので、企業としてはビジネスとして考えられないということから、不評です。日本の中で国民皆保険を維持する立場からすると、これは絶対必要ですが、ビジネスをやっている企業の方々の目からすると、特例拡大再算定あるいは費用対効果分析はマイナスなので、希少がんの薬が出てくるときには当然薬価は高くなりますから、それにこの特例拡大再算定がはまるるとすると、誰も希少がんの開発はしません。ですので、そこをどう折合いを付けるかは、政治の問題であり経済の問題であるのですが、薬事だけを見ていては、希少がん開発はできないという1つの例として覚えていただければと思います。

もう1つ、今日は希少がんの話になっていますが、最近は希少フラクションと言い、例えばがんセンターの東病院でやっているSCRUM-Japanは、

希少フラクションにおける治験薬対象患者さんを探し出す1つの良い仕組みとしてありますが、希少フラクション、コモンディジーズの中で遺伝子変異をスクリーニングして同定される疾患に対して治療薬の開発をすることについては、従来型の薬事承認とかオーファンの指定とか、薬価の付け方はこれまでと同じで良いのかと、最近、疑問を呈する。これはアメリカのダナ・ファーバーのグループですが、ダナ・ファーバーのファーマコエピデミオロジーの人たちが疑問を呈しています。ですから、日本も希少がんと希少フラクションで同じように薬事承認、薬価収載、あるいは希少オーファン指定、その辺を取り扱って良いのかは考えないといけないと思います。私はこの論文をまだ見つけたばかりで、精査はしていませんが、これは厚労省の仕事かもしれません、希少フラクションで同じように、現行の薬事承認制度あるいは保険収載制度を使って大丈夫かは、日本の保険診療の仕組みの中で見直す必要があると思います。

次に審査の話です。先ほど前半で既に審査はそれほど大変ではないという話をしましたが、これは製薬協がまとめている資料ですが、優先審査、皆さん方の希少がんは大体、優先審査という仕組みになりますので、PMDAは2015年も2016年も申請から承認まで8か月で承認しています。

これは製薬協が出している資料ですが、優先審査品目のPMDAとFDAとEMAの審査の期間を2001～2015年まで並べた箱ひげ図ですが、どの領域を見ても大体8か月に固定されています。ですから、医薬品の審査は遅いことはないので、申請されてしまえば、希少がんの場合大体1年内には必ず承認につながります。

ただ、これも問題があり、私が6月29日に「The New England Journal」のレターに書いたのですが、アメリカの人たちがFDAの審査は早いと言ったので、いや、日本も早いですよという反駁をしたのです。しかし、その反駁に対してエールとかハーバードのグループは、審査は確かに早くなっていると、でも、日本の問題点としては、世界で初めて薬を承認した日を国際誕生日と言うのですが、国際誕生日を記録するような欧米に先行している承認事例が少ないのではないかと、述べています。これはClinical Pharmacology and Therapeutics誌に載った2010年ぐらいのデータを引用しながらしていますが、痛い所を突いてきているのですが、希少がんで、もし患者さんに対してアクセスをよくするというふうに考えると、欧米に先行して承認する事例を増やさなくてはいけないというところです。

次に日本の中での様々なアクセスの手段の概観をします。オーバービュ

一です。皆さんは色々なことを既に御存じだと思うので、希少がんの領域で未承認薬とか適応外薬を使おうと思うと、保険外併用療養費制度です。評価療養と言いますが、その中の仕組みを様々使うのが、医療機関としては一番安心です。特定療養指導とか、査定を受けにくい仕組みなので、これを使う企業治験だったり、医師主導治験であったり、先進医療であったり、拡大治験であったり、患者申出療養であったりです。

こういう仕組みの中で未承認薬・適応外薬を使っている分には、院長先生はその診療を安心して見逃すことができるのですが、こちらの自由診療のほうに入っていくと、かなりリスキーになります。例えば、個人輸入、自由診療でやると、リスキーなことであることは皆さん方よく御存じだと思いますし、日本の薬事制度の中だと、海外で実施されているコンパッショネットユースへの参加は自由なのですが、昔の失敗で言えば、例えばイレッサのときも最初の間質性肺炎の死亡例は、海外のコンパッショネットユースへの参加例でした。それでもあれだけたたかれたので、気軽に日本から海外のコンパッショネットユースに参加すると、後から何を言われるか分からないというところもあります。

そういう中、長年日本で希少がんを含めて利用されてきたのが、小児領域もそうですが、昭和55年通知という医学薬学上公知という考え方の源泉になった通知です。これは保険局長が社会保険支払基金の理事長向けに出したものですが、簡単に言えば、添付文書上で薬効薬理の作用からその使い方が大丈夫ですと言われるものに関しては、たとえ効能・効果とか用法・用量が少し外れていても、それに関して査定するなどという通知です。これは厳然と廃止されずに今も生きていますので、症状詳記等でこういう昭和55年通知に言及することは、ままあるというものです。

その後、1999年になって、2課長通知と言われているもの、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」という研発課長と医薬品審査管理課長の合同の通知が出ました。この背景にあったものですが、今では当たり前のように使われていますが、アスピリンの二次予防、血栓の二次予防、あるいはシスプラチニンの小細胞肺がんへの使用、いずれも使わないと医療訴訟になら負けるようなのですが、その当時、それを処方していると、全て保険は切られていきました。それから、薬局に持っていくと、薬剤師に「これは適応外ですから処方しては駄目です」と言っていた変な時代だったので。これを是正するために、厚労省が出した通知がこれです。

この通知は広く活用されています、この通知を巡って良く出てくる用語、医学薬学上公知の判断基準について少し話します。私がまだ医薬品の審

査をしていたときに実際にこの通知が出たので、これは私が新薬定期説明会という業界向けの講演会で使ったスライドから出しています。医薬品研究という雑誌に2001年に掲載されています。教科書の原著最新版に記載があるとか、論文の総説とか、メタアナリシスで、しかも国際的に評価されているものに記載がありますとか、学会、組織のガイドラインでそういうものが記載されているとか、こういう要点があれば、医学薬学上公知として判断してよいとその当時決めましたので、現在も肅々とそれで運用がされているという実態があります。

それらを通じて現行で一番機能しているのは、厚労省の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議です。四半期に1度、今度は来週ありますが、これに個人や学会が、常にこのようなものが足りませんという要望書を出すと、先ほどの55年通知とか、2課長通知を通じて、新たな治験をせずに医薬品を承認するという仕組みが日本には存在しています。

ただし、既に限界が来ています。何が限界かと言うと、この55年通知あるいは2課長通知の対象は、まず再審査期間が終了した薬という非常に大きなハードルがあります。つまり、希少がんの中で新しい科学に基づいて、もし良い新薬が見つかっても、何らかの効能で承認が取れていないと、この通知が使えません。

既に承認されている医薬品を主に対象として考えているので、新たにこれからやっていこうという前向き研究には、この通知はあまり馴染まないので。最大の問題点はこれらです。この通知を作った最初の背景が、アスピリンの二次予防の効能の治験をやらずに承認を与えるものだったことからも分かるように、基本はランダム化第Ⅲ相試験の結果があるということです。そうすると、希少がんでランダム化第Ⅲ相試験などはあり得ないので、そもそもこの55年通知、2課長通知を使って、例えば希少がんの単群の小規模なⅡ相試験の結果を活用しましょうと思っても、無理です。こういうことを考へるためにには、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議あるいは厚労省の医薬・生活衛生局が、どう医学薬学上公知を希少がん領域で考へていくかという、新しい考え方を提示しないといけないという時代に今は来ております。

少し話が変わって、医師主導治験の話をします。医師主導治験は、今、私ども中央病院でやっている希少がん対象の医師主導治験は4つ、これから5つ、準備していますが、たかだか一施設でやれる医師主導治験の数と言えば、このぐらいが限界です。10も20も1つの医療機関でやれませんので、そういう中でどう考へていくかは、日本全国の医療機関あるいは特定機能病院の先生方が、もう少し練度を上げて医師主導治験を自分た

ちでやれるという体制にしない限り、希少がんの患者さんを救う手段は今のところありません。

ただ、医師主導治験をやる上では、課題がいくつかあります。1つは、調整業務とか事務業務を行う施設の基盤整備への負担が非常に大きいです。私どもは通常診療している中でこういうことをやりますので、日常診療の中でこういう薬事業務をするのは、医者の仕事とはとても思えないのですが、やらざるを得ない。そういうことをする基盤の経費、今の大半の急性期病院は赤字ですので、その中で研究領域に投資するのは、まず不可能です。それで CRC を養成しろとか、治験審査委員会を充実させろとか、そのようなことを言われても、無理です。こういう費用を捻出するのは無理です。こういう状況で、ではどうやって医師主導治験を進行するかというのは、国全体の課題だと思います。

そういうものがありますので、治験に関わる色々な医療スタッフのモチベーションが、最初の数年は良いのですが、だんだんと疲れてきますので、モチベーションを維持することも難しい。

低成本で信頼性の高いデータを確保というのが、医師主導治験のキーになります。これは先ほどの土井先生もおっしゃっていましたが、日本の薬事をやっている人たち、あるいは PMDA の信頼性保証部の人たちは、高コストで信頼性の高いデータを確保することに関しては、長けています。ただ、安いコストで信頼性をそこそこ確保する、承認審査はそこそこ確保すれば良いのです。過去の事例を見ていただいたら分かりますが、承認審査で不承認とか、不祥事につながったもので、GCP 調査で見つかったものは一切ありません。あるのはタレコミだけです。悪いのはタレコミしかないのです。そういう中で信頼性保証をどこまでやるかというのは、非常に大きな課題ですので、低成本で信頼性の高いデータ、そこそこ高いデータを確保する仕組みがどうあるべきか、これは行政当局が考えるべきところです。

これも先ほど土井先生が言ったように、安定した研究費です。今、がんの領域でいくと、AMED の革新がんでは、1本大体年間 2,000～3,000 万円です。私が P0 をしている臨床研究・治験推進事業だと、1本 5,000 万円とか 1 億円出せますが、革新がんの領域の 2,000～3,000 万円では、医師主導治験を組むことは不可能です。今後、そういう中で AMED がどうやって医師主導治験を進行するか、特に革新的がん実用化研究事業、その研究費の仕組みは考える必要があると思います。

これは小さな話ですが、実務的には大変な話が 1 つあって、もう 1 つは、医師主導治験の課題で、治験届のタイミングは、通常の企業治験だ

と、治験審査委員会が終了前に治験届を出せるのですが、医師主導治験だけは治験届が治験審査委員会の終了後でないと出せません。一度治験審査委員会を通して治験届を出しますので、PMDA から何か、30日調査とか、色々な所で文句を言われると、また各施設の治験審査委員会に審査を差し戻して、非常に手間が掛かります。時間も掛かりますので、これは企業治験と同様に治験届のタイミングを、平成14年に医師主導治験の仕組みができまして、既に15年経ちますから、そろそろいい加減、企業治験と同様に治験届後に治験審査委員会で審査するという仕組みに変えていただければと思っています。

また、少し違う仕組みの話として、日本版コンパッショネットユースの話をします。これは簡単にですけれども、昨年の1月から稼働しています。ただし、昨年の1月から稼働していますが、これは7月31日未時点で、大体1か月に一度、PMDAのサイトで拡大治験、コンパッショネットユースとしてやっている品目のリストがアップされるのですが、いまだに6品目しかありません。全領域を対象にしていますけれども、残念ながらがんの領域しかコンパッショネットユースは行われていませんし、現在は医療機器とか再生医療製品についてもコンパッショネットユースができるのですけれども、それも今のところやっているものはありません。

日本版のコンパッショネットユース、拡大治験の最大の問題点を申し上げます。何が問題かと言うと、「Single Patient IND」です。患者1人に対して、この薬が欲しいという患者さんへの要望に応える仕組みに、この拡大治験はなっていないのです。なぜそういう仕組みになったかと言うと、このコンパッショネットユースが長年、日本に入らなかった一番の要因は、業界団体の反対です。

海外を見ても、コンパッショネットユースに関して企業は非常に後ろ向きです。表向きは「協力します」と言いますけれども、裏では絶対やりたくないのです。それは金も掛かります。治験薬を患者さんに無償で提供することは大変なので、それに金を出したくない。あるいは承認前に新しい薬を提供して、患者さんが亡くなったりするとブランドイメージが傷付きますので、企業はコンパッショネットユースをやりたくないのです。日本の企業も全員が反対してきたところを厚労省が頑張って、海外でも入っているのだから、日本でも何とか入れてくださいと説得して、この仕組みを入れたのですが、残念ながらアメリカあるいは欧州であります「Single Patient IND」、1人の患者さんだけのために薬を提供するという仕組みにはなりませんでした。

今の拡大治験は、一定数の患者さんがいる疾患だけが対象になっていま

第6回希少がん対策専門部会

す。これはあまり広く知られていないのですが、この「Single Patient IND」が入っていないことによって、希少がん患者さん1人を何とかしたいという思いに相変わらず対応できません。それで患者申出療養という変な仕組みができたのです。これをどのように解決するかというのは、むしろ厚労省というよりも製薬企業の考え方、後ろ向きな製薬企業、表では絶対言いませんけれども、彼らをどのようになだめるかというところになると思います。

それから、先進医療と患者申出療養、これも保険外療養費の中で非常に大事な仕組みなのですけれども、患者申出療養は既に崩壊しています。もともと作るときの制度の設計ですが、これは私が「癌と化学療法」の去年の6月号に書いています、患者申出療養ができたときの経緯を話しています。規制改革会議の一部上場企業の会長さんとか社長さんクラスの人たちが、「何か患者さんが大変らしいから、新しい制度がいるのではないか」というような、非常に漠とした思いで言ったためにできた制度で、ほとんど無駄です。

患者申出療養の今の対象になるのは、海外・国内の未承認・既承認・適応外のあらゆる医薬品・医療機器・再生医療製品・遺伝子治療法、全部が対象になるのですが、さすがにこの仕組みを入れてしまうと、日本全国ではなくて世界の薬事制度が崩壊するので、そこはさすがに厚労省も頑張って、中医協でも日本医師会さんがいろいろ意見出しをされ、「保険収載を前提に、一定の安全性・有効性等が確認されたもの」が、この患者申出療養の対象になるという足かせをしました。これで何とか、この患者申出療養は世界から笑われない仕組みとして立ち直ったのです。

こういう前提がある中で、患者申出療養は運用されていますので、私もがんセンター中央病院では、海外で未承認の医薬品や医療機器を適用するのは、とても危険ですから、患者申出療養の中では海外未承認のものは使いませんと、患者さんにはお話ししています。これをやるとなると、希少がんで良い海外で開発中のものを患者申出療養で使いたいと来られても、それは無理ですという話を今はしています。

それからもう1つ、薬事的に非常に大きな問題が保険外併用療養費にあります。先進医療あるいは患者申出療養、それぞれ局長通知なのですが、「先進医療の成果の活用」という通知の項があります。薬事承認申請に先進医療をやった後に、その結果を使いますという項目が第7にあるのです。

法令審査といって、厚労省の中で通知を出す際の法令事務官のチェックが入るところで、それまでは、薬事承認申請に使いますと明示的に書い

てあるのですが、それをされると困るということで、「効率化」という曖昧な言葉に変わったと聞いています。そのために先進医療あるいは患者申出療養をやっても、これも「申請の効率化」という言葉しか入っていないので、いくら薬事承認申請には、残念ながらこれらの制度下で実施した試験結果は申請資料として正式には使えません。はっきりと誰も言わないので、実際に使えないのです。

その最大のネックになっているのが薬機法です。薬機法の14条の中に添付資料として、薬事承認申請に使う資料は、「厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない」と大前提が書いております。簡単に考えれば治験届を出して、医師主導治験あるいは企業治験でやっているものが最低限で、患者申出療養や先進医療Bでは使えませんと、法令的には読まざるを得ないのです。この薬機法の中身を変えない限り、なかなか希少がん領域の臨床研究や臨床試験の結果を薬事承認に使うことは難しいという現状に、現在の国内はあります。

それから、患者申出療養のもう1つの問題点は、使用する医薬品などが自腹で高いことです。先ほどお示ししたように患者申出療養は原則、個人負担です。月800万の金を払える人はたぶんいないので、今のところ、がん領域では家計に相当の余裕がある方しか恩恵を受けられない制度でしょうと、患者さんにはいつも説明しております。その辺の詳しいところは、私が「The Lancet Oncology」に書いていますので、また御覧いただければと思います。色々良い

次は適応外使用に関する保険診療上の解決策です。今、一番良い仕組みとして存在しているのは、社会保険診療報酬支払基金から、平成24年に出了した仕組みです。学会の診療ガイドラインに、その使用に関する記載があると、支払基金の中の審査情報提供検討委員会でそれを見て、まともだと判断したら、それに関して社保の全国の支部に、「その処方は削るな」という事務連絡を出せるような仕組みを作っているのです。これは多くの学会員の先生方も知りません。でも外科学会、内科学会など、色々な学会のホームページには、この平成24年当時、全部掲載していただいているので存在はしているのですけれども、なかなか知られていません。さらに支払基金の中にあるこの審査情報提供検討委員会はマル秘でやられていますので、議事録も公開されていませんし委員名も分かりません。ですので、こういう制度があるということが、なかなか周知されていないのです。

それで今日もこれを用意したのですが、このホームページに行っていた

だくと、「薬剤」というリストがあります。ここに、たぶん色々適応外使用であるが、保険で削るなというリストがあり、事務連絡が、大体四半期に一遍出ます。

医事課の人たちには必ずここを見るように、いつも私の病院では指導しておりますが、これを活用するとともに、学会員の先生方は、この医学会の通知を基に、厚労省の保険局医療課と日本医学会、どこに出しても大体同じなのですが、書類を提出さえすれば、審査情報提供検討委員会で判断されます。これを活用していただければ良いと思います。

最近の事例として、これは精巣腫瘍の二次治療にゲムシタビンを使うという効能を通らせたときのものですが、日本泌尿器学会の精巣診療ガイドラインにその記載があるので、今は削られません。ただし、先ほど申し上げたように、再審査期間が終了した医薬品しか対象になりません。学会ガイドラインを作成されている方は分かると思いますが、今のところ真面目に臨むと、国内未承認や適応外などは保険で査定される可能性があるので、あまり学会のガイドラインには載せないということが基本スタンスで、臨まれていると思うのですが、せめて適応外ぐらいは、内外で良い臨床試験結果があれば、どんどんガイドラインに載せていただきたい。そうすれば、この仕組みに当たりますので、活用していただければと思います。

最後に提言を2つさせていただきます。1つは希少がん領域で開発をするために、抗がん剤だけを見ていたら、必ず失敗します。必ず診断キット、体外診断薬のほうも見ていただきたいということがあります。希少がんというのは希少フラクションに近いところですが、遺伝性乳がん、卵巣がんの原因遺伝子でありますBRCA、この遺伝子変異を持つ卵巣がんに対し、これはアストラゼネカのオラパリブという抗がん剤がありますが、日本でもたぶん、来年には承認されます。

このオラパリブの投与の対象になるBRCA遺伝子変異があるかどうかを判断するキットで、BRCA Analysis Dxキットというものがあり、FDAもそれは承認しています。どのようなものかというと、何のことはない、ただのEDTA採血管ですが、採血をして、これをアメリカに送ります。アメリカのラボで、世界ではソルトレイクシティとドイツの2か所あるのですが、そこで遺伝子診断をして、BRCAの変異を同定して、その結果を返してきます。そして、それをもとにオラパリブを投与するというのが全世界共通のものです。しかし残念ながら日本には、まだこのキットの承認がありません。

もう1つの問題は、これも私が昔、「The New England Journal」で指

摘したのです。BRCA の遺伝子変異の診断は、海外でも、そのとき行われていましたし、日本でもできました。私どものセンターでも自由診療としてやりますので、遺伝性腫瘍を疑われたら、通常の診療とは別の日に来ていただいて、別カルテを作つて採血をして、海外に出します。しかし 40 万円掛かるのです。海外だと大体 3,500 ドルか 4,000 ドルです。これは今もあまり変わりません。そうすると、検査費用を払えない主婦がとても多いのです。1 回 40 万といえればかなりのものです。家族にそれは言えないでの、できないという人がたくさんいるのです。

来年にはたぶん、このキットも薬事承認されますが、キットが承認されたときの薬価がどうなるのだろうかというのが、向こうの Myriad 社の一番の懸念です。今の日本の公的保険の診療体系では、がんの遺伝子診断はどんな手法を使っても一律 2 万 5,000 円です。一番高いものでも 6 万円ぐらいです。免疫染色でコンパニオン診断をやるものだと、成人 T 細胞性白血病の免疫染色が唯一、例外的に 10 万円。しかし通常、薬価は 2 万 5,000 円なので、40 万円もする体外診断薬を開発しようと考える体外診断薬メーカーはおそらく皆無です。

こんな所に体外診断薬を持ってきても、絶対経済的には支払わないので、いくら皆さん方が早く承認してほしいと言っても駄目です。薬事承認は取れたとしましょう。でも、その後、保険収載になるためには、値段が決まらないと駄目です。そこを我々、あるいは皆様方、これは PMDA の範疇を超えてしまいますが、厚労省の保険局医療課、医政局経済課ががん関連の体外診断薬の価格をどのように考えるのかというの大きな問題です。

さらに次のステップとして、今、次世代シークエンサーを使った網羅的遺伝子解析のキットでの診断が、薬事承認、保険収載と間近に来ています。今年の 2 月に、がんセンターの研究所と中央病院で開発した oncopanel という、114～130 ぐらいの遺伝子が載ったパネルが、先駆け審査指定制度に乗りました。おそらく 2018 年度末には、薬事申請と承認がされると思います。これが出てくると、希少がんあるいは希少フラクションの診断は、今よりもより簡便になってきます。

ただ、それをやる仕組みが、まだまだ整備されていません。皆さんが御存じのように、従来の病理診断に加えて、NGS の結果等ゲノム情報を踏まえた診療をする時代、これは間違いなく来ているのですが、検査の品質が法令上、なかなか担保されていない状況で、猫も杓子も網羅的電子パネルをやると、結構大変な時代になります。ただ、幸い、昨年の医療法の改正、あるいは臨床検査技師法の改正によって、医療機関で実施する

ゲノム検査についてもアメリカのクリア基準並みの厳しい基準の下で、これから先、運用がされることになります。

ISO のほうでももうすぐ、ISO 15189 を遺伝子診断領域にも拡大することが予定されています。ですから、品質の確保はこれから出てきますが、今までのように大学の中、あるいは病院の中で、気軽に網羅的遺伝子パネルをやれるという時代ではなくて、そのときに臨床検査として ISO 並み、アメリカのクリアも ISO と同じようなものですから、ISO の検査品質レベルが保てる医療機関でしかできなくなります。できなくすると言つてもいいかも知れません。去年の年末の社会保障審議会、そのときに医療法と臨床検査技師法が改正されますよという前振りだったのですが、実際に改正されました。今年の6月に既に公布されています。

これは官邸の中にあります、健康・医療戦略本部が作っているゲノム医療実現推進協議会が示した今後の工程表です。保険収載に関しては、平成30年度診療報酬改定、あるいは次の32年度改定で、ゲノム医療を抜本的に仕組みとして変えますと、既に宣言をしていますので、これから半年、あるいは間に合わない場合は平成32年になると思いますが、その中で間違いなくゲノム医療は、日本の中で大きく変貌を遂げます。そういう中で言えば、希少がん開発をどのように考えるのかということは、皆さん方が議論の中で、しっかりと思っていただきたいと思います。

最後に、これはこの科学委員会でも既に成川先生などがお話をされていると思いますが、条件付き・期限付き承認というものが最後のキーになると思っています。私が、条件付き・期限付き承認を希少がんの領域で導入するためには、どうすれば一番良いと思っているかというと、まずは医療機関の限定です。それから、使っている承認期間をある程度、最初に決める。2年とか3年、5年かもしれません。限定した医療機関、「その医療機関の数は」と上田先生がおっしゃるかもしれません、こういう希少がんの領域でまともな品質管理をした臨床試験、あるいは診療ができる医療機関は非常に限られます。せいぜい各地方、北海道、東北、関東、それぞれの地方で1つとか、どんなに多くても都道府県で1つだろうとは思っています。そのように限定した医療機関、その患者数に応じて、この機関は決まってくると思いますが、それを条件として承認します。

さらにこういう承認について危ないのは、ざっと一気に使われて、何が何だか分からぬという状況で、何か有害事象が発生する。例えば免疫チェックポイント阻害薬でありましたのは、劇症1型糖尿病あるいは劇症心筋炎など、こういったものが時々出ます。それが出了ときに、その機

序は分からぬのです。おそらくサイトカインストームであろうとは言われていますが、現行の製販後調査の体系では、なぜその有害事象が出ているかというメカニズムの解析をするためのデータの収集は非常に難しい状況にあります。したがって、ウェットな解析のできるラボと連携した薬剤疫学的な研究を、市販直後から並走させるというアイデアが、条件付き・期限付き承認を進めていく上では、おそらく非常に大事になると思います。こういうところで有効性・安全性に関する情報集積を増やした中で、5年後か10年後かは分かりませんが、正式な薬事承認にもっていくというスタイルが、希少がん領域で唯一残されている仕組みではないかと思います。

これはまだ最終決定にはなっていませんが、第3期のがん対策推進基本計画の中で、希少がん中央機関というものが設けられることになっています。これは厚労省の資料ですけれども、一応、今のところ国立がん研究センターが希少がん中央機関になると言われておりますが、それはまだ分かりません。全国の色々ながんの拠点、都道府県がん拠点の中の希少がんを熱心にやっている所などが、たぶん、対象になりますが、それらを束ねて期限付き・条件付き承認をしっかりとやっていくことが、解決策としては考えられます。

ウェットな部分は手前味噌になりますが、私が平成27年からAMEDの研究費をいただいて、市販直後の抗がん剤のPK/PD/PGxを集めるという研究をやっています。これを応用すれば良いと思っています。例えば直近ではJALSG（日本成人白血病治療共同研究グループ）さんと組んで、私どものラボで解析することになっています。抗がん剤のポナチニブは非常に危ない薬で、血栓が非常に多く出るのですが、このポナチニブの承認申請前に、PMDAさんからこのポナチニブは、市販後にたぶん、有害事象が頻発するおそれがある、非常に危ないと。ただし、血栓のメカニズムはよく分かっていませんから、この市販後の直後調査の中、あるいは製販後調査の中で、何か起きたときに、その検体を集めてPKで解析したりPGx解析したりする。その発現した有害事象のメカニズムを解析するための検体収拾も含めたプロトコールを事前に作って、医療機関にまいておいて、IRBも通しておいて、準備をして承認と同時にその研究もスタートして、何か起きたらそこの医療機関から検体を回収して、解析しようと。こういうプロジェクトをやっています。

これはPMDAさんの非常に大きな協力も得て、ほかの肺がん領域でも、日本肺がん学会さんと組んでやっております。乳がん学会さんとは組んでおりませんが、乳がんの領域でもCDK4/6の阻害薬がもうすぐ市販され

ますので、既に部会は通っていますから間もなく承認されますが、それも同じような仕組みでやっています。

つまり、従来のドライな製販後のデータだけ集めるものと、ウェットな情報を集めるものをカップルして、市販後しばらくの間、見ていかないと、希少がん領域の抗がん剤の有効性と安全性のきっちとしたフォローはできないと、私は思っていますし、企業はここまで金を掛けるつもりは全くありません。今回のこのプロジェクト、AMEDの事業で一番苦労したのは、企業さんの後ろ向きな姿勢です。もう製販後調査をやるので精一杯だから、ウェットなデータを集めるような協力はやめさせてほしいという企業が非常に多いのです。ただ、それをしておかないと、非常に患者数が少ない中で承認している品目の安全性を確保するのは難しいので、これは是非考えていただかないといけないと思っています。

以上をまとめますと、高額な医薬品を安心して国民皆保険の中で受け続けることには限界がきます。一方で高額療養費制度をこれ以上充実させても、国民皆保険の維持はできませんので、我々は何らかの考え方をしなければなりません。それから、個別化医療と言いますが、高い検査代金が支払うことが大きなネックになりますので、それをどのようにするのかは、常に考えておかないといけません。

私は国民皆保険維持派なのですが、もう公的保険だけでは、おそらく希少がん診療を含めて、抗がん剤の治療というものは賄えない。高い薬剤費、検査代については、一部民間保険に頼らざるを得ないような時代に、たぶん、来ているのだろうと思います。これが嫌なのであれば、やはりみんなで淨財を持ち寄って国民基金を作って、収入の少ない方々をフォローする、国家財政に影響しない国民基金で医療補助をするという体制を用意しないと、日本の医療財政は破綻していますから無理だろうと思います。そういう中で全員が、国内での臨床研究・開発を盛り立てて、日本発の医薬品がたくさん生まれる社会を作りましょうということを念頭に置かなければ良いと思います。

これはもう10年ぐらい前からずっと、イノベーションをどのように承認にもっていくかということを常に考えてアップデートしている私の提案を示したスライドです。一番上は先ほど言いました条件付き・期限付き承認のように、ここには臨床研究中核病院と書きましたが、すごく限定された医療機関では、医師主導治験や先進医療、評価療養など様々やって、薬事戦略相談を活用しながら、データを出して、希少がんの場合は、この医師主導治験だけで承認申請にもっていくことになると思います。その経費はAMEDだけではなく、こういう国民基金あるいはPatient

advocateの寄付などを利用しないといけないかなとは思います。

都道府県がん拠点の一部や全がん協の施設などのもう少し限定された医療機関では、医師主導治験や企業治験をやるだけではなくて、これが先ほど言った55年通知の活用のところですが、55年通知を活用しながら様々な実績データベースを作つて、それを基にランダム化比較試験によらない承認申請を与える。これは公知申請の仕組みを少し変えないといけないかもしれません、こういうものが1つとして考えられます。

それからもっと希少ながんです。これは既にエイズでやっていますが、承認の対象外として例外的な緊急使用と位置付けて、評価療養の中でそれができます。ただし、それに使われる薬は登録された医療機関にストックしてやって、患者さんが発生したら、その医療機関に持つて行って、承認の対象外で使い続ける。このような年間に数例から10例ぐらいしか出ないものを薬事承認して、その承認を維持するような稀有な考え方を持ったビジネスを考える製薬企業はありませんから、これは承認対象外にせざるを得ないと私は思います。この仕組み、4層立てぐらいでやっていかないと、希少がんの開発あるいは診療は成り立たないと考えています。以上です。

○上田部会長

どうもありがとうございました。藤原先生らしい大局から見た分析と、前回から申し上げていましたように、基本的な大きなプロポーザルと実行可能な具体的なプロポーザルに分けないといけない。やはり今のお話の最後にあるように、根本的なところに杭を打たないと解決しない問題と、2通りあるということを、歴史的あるいは現実的な分析からもお話をいただいたわけです。時間が少し押してしまったのですが、これだけは聞いておきたいことを、御質問あればどうぞ。

○柴田(大)委員 国がんの柴田です。公知申請の2課長通知の話です。ランダム化第Ⅲ相試験の結果活用を重視していると書かれているのですが、実際にはこれまでの判断や通知の文言などを踏まえると、希少がんにおいてシングルアームの臨床試験の結果に基づく公知の評価というのがなされていて、実際に未承認薬・適応外薬のワーキングを、安藤先生と私は抗がんワーキングをやっていますが、そこでの判断もシングルアームの試験でも公知でいいと判断しているものは結構あって、これは実際にそのようになっていたでしょうか。





- 藤原氏 そのとおりで、今日は PMDA で話すのでこれを持って来ただけなので、治験相談のときに気を付けてくださいねというお願いです。
- 上田部会長 ほかには、よろしいですか。
- 矢守理事 条件付き・期限付き承認制度のウエットな薬剤疫学的な研究の具体的な進め方について、もう少し詳しく教えていただけますか。これは、例えば治験中に PK/PD を測定する実験系等を確立しておき、市販後には新薬を投与された患者さんの血液、あるいはバイオプシー標品ができるだけストックしておく。そのようにして材料をそろえておいて、何か起きたときにあらかじめストックしておいた検体について、治験中に確立した、例えば PK/PD 測定法、あるいは分子イメージング法を用いて、体内の薬剤の動態を見るということなのです。
- 藤原氏 そのとおりです。何か起きてから系統的に検体を収集するというのは、現在の法制度の中ではとても難しくて、企業さんはそれをあまりしてくれないので。ですから、企業さんがやってくれればいいのです、承認条件の中で、製販後調査でそういう情報を必ず集めなさいということをすればいいのですが、特に希少がんに限って言えば、そうでなくとも製販後の経費は掛かりますから、企業さんがエクストラでこんなウエットまでやりますなんて。特に今は多くの製薬企業は日本国内に研究所を持っていませんので、発生したことを海外の研究所に持つて行ってやるというようなことを外資系の企業が考えるとはとても思えない。
- 私どもが話していても、そのように前向きに考える人は非常に少ないので、しょうがなくて、これは AMED の事業でやらせていただいていますが、矢守理事の御指摘のように、事前にある程度、系を作つておいて、承認の時点である程度、研究倫理審査委員会の承認が間近というようにして、承認あるいは保険償還が発売になったところで一斉に、患者さんが検体はいつでも医療機関からもらえますよという体制にしておくのが、この研究事業の今の 1 つのポイントかなと思います。
- 上田部会長 あと、よろしいですか。藤原先生は希少がんの開発ばかりではなくて、日本の医師指導を中心にやってこられただけに、非常に示唆に富んだお話がたくさんあったと思います。今日のスライドを、我々で再度吟味をして、我々の提言の中に入れられるものは利用させていただきたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

＜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

それでは、少し押していますが、今日はせっかく皆様に、希少がんの対策専門部会の報告書的なもののファーストドラフトをそろえていただきましたので、取扱注意の資料があるかと思います。これに関して、少し皆様から全体的なお話をどういう視点でまとめてきたかという点を簡単にまとめていただきたいと思います。

今日、色々と見ていただきまして、過不足をたくさんお気づきになられたと思います。そのことに関する詰めた話は次回にせざるを得ないような状況にはなっていると思います。まずは今日のところのアウトラインを1人2~3分で発表順に説明していただきたいと思います。川井委員からお願ひします。

○川井委員

私が担当いたしましたのは(2)、4ページからです。報告書のスコープ、言葉の定義ということで、本専門部会が始まったときには、希少がんあるいは希少フラクションということに対して、委員の間でもコンセンサスがまだなかったかと思うのですが、今日のお話を伺っても希少フラクションと希少がんとの違いというのは、何となくコンセンサスが得られたように思います。まずスコープを前半に書かせていただき、その後、狭義の希少がん、希少フラクション、最後に広義の希少がんと3つに分けて言葉の定義をさせていただきました。

今日、土井先生のお話で最初にありました、「leaving cancer」は、ちょっとここには入っていないのですが、土井先生、もしよろしければ、それは希少がん、希少フラクションとはどういう関係になるかというのを教えていただけたら助かるのですが。

○土井氏

実際には、先ほど言ったように、ほとんど同義のように使われているのですが、NGSについて先ほど藤原先生が言わされた中で、例えば増幅に関して言うと、遺伝子コピー数が10倍以上を取ると、要するに企業さんとしても儲けがないので開発しない、どんな特効薬でも開発しない。だから置いておくという形がleaving cancerになります。例えば肺がんなどでは十分ペイできるので、肺がんを選考しますが、胃がんや大腸がんでは開発しない。効くのが分かっていても開発しないので、そういうものはleaving cancerと使われている場合が多いです。

○川井委員

それは、今、話に出ている希少がん、希少フラクションとはちょっと。わざわざここに入れる必要はないということですね。

○土井氏

そうです。違うのに割と一緒に取り扱われる所以、申請や規制の部分で同じディスカッションをしている場合が非常にあります。そこはある程度、明確に切り分けないといけないかなとは思っています。

○川井委員

はい、分かりました。であれば、このままの形で行きたいと思います。

○上田部会長 ありがとうございます。もしもお気づきの点がありましたら、手を挙げて質問してください。次に安藤委員から、希少フラクション化の現状と医療への影響について、簡単にお願いします。

○安藤委員 希少フラクション化の現状と医療への影響ということで、主要ながんにおける希少フラクション化の現状について、肺腺がんや胃がん、乳がんについての遺伝子発現状況等によって、色々な分類がされていることを簡単に触れております。それから、2)で希少がんと遺伝子異常、新規薬剤の臨床導入ということで、イマチニブをはじめとした治療のお話をずっと記載しております。

それから、7ページ目ですが、国内ではオーファンドラッグの指定があって、それによって色々な希少がんに対して薬剤が承認されたこと、8ページ目には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議等が開かれて、それによって希少がんに対しても、例えば irinotecan の小児の固形腫瘍、イマチニブの好酸球增多症候群等に対しての薬剤の承認がされたということを簡単に記載しました。

あとは薬物療法の観点から、希少がんというのは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 (Ewing 肉腫や胚細胞腫瘍)、それからドライバー遺伝子異常があって、それらを標的とした遺伝子治療が有効な腫瘍、先ほどお話にあった GIST、それからドライバー遺伝子異常が不明な腫瘍に分類されると記載しました。

○上田部会長 ありがとうございます。どなたか何か御意見はありますか。非常に丁寧に書いていただいて、非常に参考になるのですが、できたら現状のところ、色々な各論を表や図などで少しまとめていただいて、文章は総論的にするということも少し考えていただけたらと思います。

それから全体の論調で、後ほど皆さんと相談しますが、文献の1つ1つのディテールに関してあまり記載しなくとも、ある意味ではレビュー的なもので、最近は良いレビューもたくさんあると思いますから、そういうものでまとめていただいて、それをしてオリジナルで絶対にいるというものにして、文献はこのセクションでマキシマム10個以下、5~10個ぐらいに収めていただいたほうが良いのではないかという感覚を持っております。これは私がパッと見せてもらっただけの感覚なものですから、もう一回相談はいたしますが、よろしくお願いいたします。

それから、その次の(4)になりますが、柴田龍弘委員からお願いします。

○柴田(龍)委員 (4)の①、NGSについて記載させていただきました。大きく4点ありますが、1番目は、新しいシークエンサー技術を使って、希少がん領域でもきちんとゲノム診断ができるようになったことについて簡単に御紹介し

ました。

2番目は、希少フラクションと希少がんに関して、ゲノムの異常の点から説明をしております。これは多少ほかのセクションと重複があるかもしれませんので、調整が必要かもしれません。

3番目は、こうしたゲノム異常、ゲノム情報に基づいた臨床開発の仕組みとして、Umbrella 試験と Basket 試験について、こういったものがあるということを記載しました。

4番目は、今後の方向性として、こういった希少がんの開発において、ゲノム情報はもちろん重要ですが、それ以外の情報も使っていかなければいけないとか、先ほど藤原先生のお話にもありましたように、最初にゲノムを調べるというパネルのシークエンスが、このような希少がんにおいてもとても大事だということを記載しました。

最後に、こういったデータを世界で共有していくことが今後は必要であるということを記載しました。

○上田部会長

ありがとうございます。次に、iPSを中心とした考え方について、平家委員からお願いします。

○平家委員

正直申し上げて、希少がん、希少フラクションに対して iPS 細胞を使った実例がほとんどないので、非常に苦労しています。希少疾患に対する現状の御紹介というところを出していきながら、一方では希少がん、希少フラクションという枠組みだけでなく、がん研究そのものに対する iPS 細胞の使用が非常に限定されたものしかありません。一方で、これは提言を出さなければいけないので、最後の所は私も悩んでいて、まだ変更できていないのですが、変更の文章はだいぶ作ったのですが、induced Cancer Stem Cell (人工がん幹細胞 : iCSC) とか、同じ analogy でいけるような例を少し出しながら、iPS というキーワードと希少がん、希少フラクションをまとめて、最後の部分は大幅に変えたいと思っています。

○上田部会長

ありがとうございます。委員がおっしゃったように、希少がんの疾患モデル、基礎的な研究の母体として重要であるということで、将来的には臨床に結び付く夢があるという形で、改訂版を作っていただければと思います。次に、谷委員から遺伝子治療についてお願いします。

○谷委員

遺伝子治療に関しては、周辺の開発医療領域を含めての記載が宜しいかと思われましたので、遺伝子・細胞治療ならびにと免疫療法開発という形でまとめさせていただいております。まず、遺伝子・細胞治療、免疫療法開発の一般的現状、次に、希少がんに対する遺伝子・細胞治療、免疫療法開発の現状、3番目に希少がんに対する遺伝子・細胞治療、免疫療法開発の今後の展望、という形でまとめていければと思っております。

第6回希少がん対策専門部会

現段階では事務局からいただいた字数をかなりオーバーしておりますので、字数を減らすと共に、表等も挿入して、改訂させていただこうと思っております。

○上田部会長

谷委員は日本の最初の遺伝子治療からずっと経験なさっているものですから、歴史的にやっと新しい遺伝子治療として現実に社会で応用できるようになってきたというところを強調していただきて、夢をつないでいただく形で、全体のボリュームを少し縮めていただければと思います。次に、以上のような新しい治療法の臨床導入について、木村委員からお願ひします。

○木村委員

これは新しい技術をいかに臨床導入して、最終的に PMDA、厚労省にどのように承認していただくかということで、ほかの委員の皆様からもありましたが、少し抜けているものとして、1つは今申し上げたように PMDA、厚労省にどう承認していただくか、もう少し具体策を書くということと、もう1つは、前回から出ている患者アドボケートのことを組み入れていかなければいけないと考えています。

提言ですが、具体的にこのような先端的な医療、あるいは希少な人にいくことはリスクもあるので、藤原先生のお話にもありましたように法制化が非常に重要で、少なくとも頑張っている人がまじめにやっているのにバッシングされないような状況は、国家として作っていく必要があると思っています。いくつか提言させていただきました。

○上田部会長

ありがとうございます。(4)について、4人の方に各論を書いていただきましたが、(4)のタイトルの総論的なものを5~10行ぐらいでまとめていただきて、各論の5項目にしたいと思います。総論について、今の4人の方のどなたか、草案を考えていただけますか。後で皆さんで相談していただきて、決めていただき結構ですが、よろしいでしょうか。柴田(龍)委員、たたき台だけで結構ですので、やっていただけますでしょうか。それがないと、各論がばらばらになっているので、よろしくお願ひします。

それでは、(5)希少がんに対する臨床試験のあり方について、成川委員からお願ひします。

○成川委員

23ページからになります。私と安藤委員、柴田(大)委員、松井委員と御相談して作成しました。

臨床試験のあり方についてですが、最初のパラグラフは、患者数が少ないということで試験デザインでの制約があるということです。具体的には、同時比較対照群、エンドポイントの選定、症例数の設計です。希少がんでは、有効性・安全性の検証の程度は相対的に小さいものにならざ

るを得ないということをきちんと書いて、そういったことで、これまでも承認はされてきているということです。

次のパラグラフは、欧米でのイニシアチブや報告書をいくつか引用して、あちらでも色々な議論が進んでいるということを書いています。そういったものを参考にしつつ、23ページの下で、希少がんでの臨床試験に付随する外形的条件の弱みをできる限り緩和する。ゼロにはできませんが、緩和するための方策について、議論と実行が重要であるということで、ほかのパートで記載いただいているようなことを紹介しています。

その上で、24ページの「また」の段落ですが、そういう情報にも限界があるということについて、社会に対する理解を得ることが重要であるし、承認した後の市販後のフォローアップも重要ということです。

もう1つは、「一方」の段落ですが、開発企業側に立つと、希少がんについて制約のある臨床試験をやらざるを得ないということ、それでも承認が取れるか取れないかということについての予見性の向上が重要であるということです。1つの点としては、例えばシングルアームの試験でいいとか、代替エンドポイントが採用できるとか、そういったことについてどのような条件が整えばそういう対応ができるのかということについて、大まかでいいのですが、ガイダンス的な文章が出されると、企業も勇気づけられるのではないかということで提案しております。ただ、実際には個別の薬ごとに、特に希少がんについてはケース・バイ・ケースの判断をせざるを得ないので、そこは治験相談が非常に重要ななるということで、治験相談のやり方について前回、前々回の柴田（大）委員の御提案にもあったように、少し工夫してもいいのではないかということを、24ページの下に書いております。

最後に市販後のフォローアップのやり方について、今日、藤原先生から御提案いただいたウエットな研究を含めたこともありますので、個別のものに応じて、要するに一律でなく、バラエティに富んだ、それぞれに適したような市販後の情報のフォローアップをしていくべきだということを記載しております。

○上田部会長

ありがとうございます。今日の藤原先生の提言で、この中に入れられるものがあれば考えていただきたいと思います。次に、松本委員からお願ひします。

○松本委員

私のテーマは、希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備ということで、現行の疾患登録の問題点について記載しております。今の制度では、症例の多い施設は分かりますが、現時点でのどのくらいの症例があるか、本当に危険のある症例があるのかどうかについてのリアルタイムでの情報

を得ることができません。ですから、即時的な、患者が来たらすぐに登録するような診断システムを作る必要があるということです。また、そういう患者たちの病態が変化したときに、早め早めにその状態を登録しておくといったように、病態の変化に応じた登録もしていかないと、10数例といった疾患に対して効果的な臨床試験をやっていくことは難しいと言えるのではないかと。

もう1つ、複数の臨床試験の問題があって、臨床試験が複数動いて、患者の数が非常に少ないというときに、どの臨床試験からやっていくのかに関しては、各施設で勝手に決めるのではなく、いくつかの施設が集まつた所でコンセンサスを得てやっていく必要があるだろうということを記載しました。

国際共同試験に関しては、当然のことですが、これを行う施設は国内で1施設、2施設に集約化する必要があるだろうということです。最後には、こういった基盤整備をしていくためには、拠点整備や、拠点を作つて、そこに集中的にお金を投下してやっていく以外には、希少がんの登録、臨床試験の体制整備は難しいだろうということを書きました。最後の部分は肉腫のことになってしまったので、拠点については、どのように集約化していくか、もう少し書き直さなければいけないと思っております。

○上田部会長

ここは希少がんにとっては非常に大事なところですが、柴田（大）委員、希少がんの場合、がん登録ができたからといって、なかなか治験に結び付くようながん登録にならないですよね。本当に Up to date のデータを集め、把握できて、それを本当に治験に利用可能としたり、何かプロポーズができる社会を作らない限り、前に進まないと思います。その点について問題点は書いてあるのですが、具体的にはどうすればよろしいでしょうか。

○柴田（大）委員

御指摘のように、がん登録のデータでは、たぶんそれは難しいというのが現実だと思います。例えば、患者のレジストリを使うときの問題も、可能性はあるのですが、リアルタイムに登録されるのか、あるいはそのデータをどのように、臨床試験を実施しようとする人が活用し得るのかという問題があると思います。松本委員に書いていただいているところで1つ可能性があるのは、診断を付けるところで、例えば診断が集約できるような疾患に関しては、その診断のところで登録することで網羅性や即時性は担保できるので、疾患の特性に応じて患者レジストリの作り方を工夫するというのが、1つ、アイデアとしてはあると思います。また、スクラムのような形のものも、1つ、可能性があると思います。

それをどのように活用するのか、臨床試験を実施する際に、そのような

既存のレジストリとどう連携するのかは、現時点ではうまい方法論がないので、専門家の先生方同士でこういうデータがあるということを共有して、それを活用しやすくなるような情報提供の仕方、あるいはレジストリの情報提供の仕方を工夫していく必要があるのではないかと思います。それについては、AMEDの研究班で患者レジストリの情報を発信する仕組み作りのものも動いていますので、そういうところが進んでいくと、臨床試験を立ち上げる際の連携もスムーズになっていく可能性はあるかと思います。

○上田部会長

提言ですから、過去で何かをやろうとしてもできなかつたことに対して反省だけ書いても、なかなか先へ進めないと私は思います。今のようなお話を松本委員とまとめて、新しい動きや、AMEDで話し合っている中でこれはいいということがあれば、思い切ってそれは社会的に認められることにしてはどうかとか、そういう提言がなければ先へ進まないのではないかという気がします。簡単にできるとは思いませんが、踏み込めたら踏み込むような形でお考えいただければと思います。次に、水谷先生からお願いします。

○水谷委員

私に与えられているテーマは、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でした。これを小児がんの臨床研究グループのやってきたことをモデルに、希少がん全体に波及するような仕組みにならないかということで、今回まとめさせていただきました。

先ほどから議論になっておりますように、今までの議論を踏まえて、小児がんは基本的には希少がんではありますが、希少がんの中にはさらに希少フラクションがあることも理解しておく必要があります。

一般に小児がんというのは全国に色々な形で散らばって発生しています。しかも、診療科も散らばっているという状況があります。それをいかにして統一的に Study group として組んでまとめていくかというところで、長い間の歴史の struggle がありました。しかし、小児がん研究グループという形で、2年前に統一して意思一致してやっていこうということになりました。現在 200 近くの医療施設（小児がん中央機関、あるいは小児がん拠点病院、大学病院、地域の小児病院、そのほかに専門研修施設等、色々なレベルの病院）が参加しています。小児がん症例の拾い落としを少なくするために、このように裾野を広げていることが重要です。

患者を可能な限りリクルートするためにどうしたらしいかということで、3番目に「中央診断体制」という、私たちの仕組みを御紹介します。この中央診断体制というのは、分子診断、あるいは細胞遺伝学的診断における

る中央化、病理診断における中央化、画像診断における中央化をサービスとして実行することによって、新規患者が現れたときには、その患者にこのような中央診断のサービスを提供し、それを介して、患者の疾患登録への同意を得るということです。このようにして同意を得た患者は登録され、臨床試験に乗れるケースは臨床試験に乗せていきますし、乗らないケースについても一応登録だけ行うという形で、そうすることによって全例把握が可能になるのではないかと考えています。その中央診断の仕組みを作るために、それぞれ病理の先生方、画像の専門家の先生方、免疫、あるいは分子診断をやっている先生方にお集まりいただいて、committee を作って、その先生方が合意をしながら1例1例診断していくという仕組みが整えられているわけです。その際、毎回物理的に集合することは困難であることを前提にインターネットを介して情報を共有し、統一的診断を得ることを目指しています。そうすることによって、正しい診断のもとに幅広い裾野から患者をリクルートしていくことができるということです。

次に、こういった形で診断された患者のサンプルについては、中央組織バンкиングという仕組みで、バンкиングする体制が取られています。また、このような患者のサンプルについては、正常細胞も合わせてバンкиングしたいということで、がん細胞と正常細胞を併せたバンкиングを、BBJとタイアップしてスタートしてきたわけです。ただ、今度、BBJの仕組みが大きく見直されるということで、今、困難な課題に直面しているのが現状です（この件には今回は触れません）。

さらに患者のフォローアップも大事だということで、患者フォローアップの体制を組んでいます。このような仕組みはすべての希少がんの研究においても共通する重要な課題であろうという提言をさせていただきました。

このような形で、がんが診断されて、研究されていくわけですが、これらを一通りまとめると、将来は希少がんも中央診断により正しい診断が下され、それがデータセンターに登録される。さらに、それがリスクフラクションに分けられて、リスク別に治療施設が選択される。そして、多数の施設が分担して臨床研究を進める必要があるのではないかと考えています。そのために、このような希少がんの中央診断、登録体制を早急に整える必要があります。併せて、細胞組織のバンкиング体制も重要です。さらに、データセンターなど臨床データの管理体制を早急に整備して、将来のゲノム医療の展開に備えるべきであろうと考えています。このような体制がなければ、国際共同研究にも参加していけなくなると

いうことですので、早急にこの体制を整えていきたいいく必要があると考えています。

最後にこれらをまとめました。まず、多施設が統一的な診断の下に研究を進めていくための中央診断の仕組みを整備すべきである。また、このような一定の基準を満たす多数の施設により、多施設共同臨床研究グループが組織化できるようにする必要があります。これもそれなりの基盤整備費がなければ難しいだろうと思います。さらに、データセンターの整備、充実、統一的診断に基づく細胞・組織/血漿などの保存体制の整備、民間企業も含めたゲノム医療/新薬開発事業との連携を促すことも重要です。また、中・長期にわたる患者フォローアップの体制を整備する必要があります。希少がん対策にあたっては小児がん研究グループの体制を参考にしていただければ幸いですが、希少がん研究支援整備費のようなものを、是非、確保され、関係する組織の機能強化を図るべきだろうと思います。最後に国費に依存する体制はかなり限界にきているところがありますので、民間の方たち、あるいは今企業等が持っている色々な形での基金を何らかの形で活用できるように、民間の活力をいかす方策を考えていく必要があるのではないかという提言をさせていただきました。

○上田部会長

非常に丁寧に御報告いただきましたが、全体的なトーンからすると、JCCG の活動に関しては、サプリメントか何かで別個にして、本文から少し外して、JCCG の動きにのっとって、こういう問題点とこういう動きが出たという形で、9 番に一定のプロポーザルなどをきちんとまとめていただくような方向も可能ですか。

○水谷委員

可能です。

○上田部会長

そのほうが、全体的なトーンとしてよろしいと思います。せっかく頑張って、日本で非常に新しい取組できちんとしたものを作っていくらっしゃるので、JCCG の活動をサプリメントか何かで載せるような形ではいかがでしょうか。また皆さんと相談したいと思います。

○水谷委員

はい。

○上田部会長

よろしくお願いします。そのような形で話が出てきて、プロポーザルの大きな項目として、事務局でまとめたものとしては、皆さんから出てきた話をまとめたところでは開発拠点の整備、バイオマーカーの活用、環境整備の問題、法律、責任のあり方、啓発の問題、レギュラトリーサイエンスの問題等で、今までの皆さんのお話の分をもう一度再構築してまとめ直していきたいと思います。また、この中に足らないものがあるのではないかということがあれば、御意見を出していただきたいと思います。いずれにしても時間が過ぎてしましましたので、今日はあまり議論

ができなくて残念ですが、全体的に、例えばまとめの所でこの項目でいいのか。戸口田先生や色々な先生が頑張って、今の希少がんを良くするために、1つの問題は登録システムで、Up to dateがいるけれども、もっと大事なものに基盤的、基礎的な研究をもっとやらないといけない。なぜ希少がんは希少がんで止まっているのかとか、色々な問題を掘り下げるこことによって、新しいストラテジーが出てくる可能性があるという、基盤的な研究をしっかりやらなければいけないということを1項目、提言の中で頭出しにあったほうがいいのではないかということも、1つ考えています。

また、環境整備や色々なところで先ほどからお話があったように、土井先生がおっしゃった、診た人もいないのに、誰がこの希少がんをちゃんと診療できるのかということで、医師の養成の問題等も、きちんとトレーニングの場を。それから、ひいては集約化に持っていくという項目を、開発の拠点の所に入れてしまうのかどうかという問題があろうかと思います。また、最後にお話があった、社会の皆さんとの認識を高めるとか、患者アドボケートの力を借りるといったものを、項目の中の1つにきちんと出す必要もあるかもしれません。そのようなことを、ざっとこれを読んで感じているのですが、今日は最初の草稿をただ持ち寄っただけなので、思うことはたくさんあろうかと思いますが、今のような形でもう一度ポリッシュアップをやっていきたいというところまでしか、今日は進まなかつたと思います。今後、どうしましょうか。

＜議題4：検討の方針と今後のスケジュールについて＞

○事務局(江原) 今後の予定として、既に御予定いただいているのは10月16日の14時からで、これが最後の部会ということです。そこに間に合わせることができると、11月13日の親委員会で確認をしていただいて、今年中に報告に至ると。フレッシュなうちに提言の形で出せたほうが良いと思いますので、できましたら10月16日に最終的に確認をいただければと考えております。

そうしますと、その前に、9月ぐらいに一度、本日の御議論を踏まえたドラフトをいただいて、事務局で取りまとめて、再度確認していただくというスケジュールではいかがかと思っておりますが、いかがでしょうか。

○上田部会長 今年中というのは、非常にタフなスケジュールになって、非常に難しいとは思いますが、目標として11月の親委員会に出したいということです。10月に一度、ここでまとめるというのが最初の話ですから、予定にはな

第6回希少がん対策専門部会

かったのですが、9月に執筆責任者の方々だけでも一度集まる時間を作つてもよろしいでしょうか。今日のドラフトを持ち帰つて、事務局と個々に執筆担当者の方々とも話合いをしたいと思います。9月中になるべく早く日程調整をして、全員集まることができなくとも、半分以上の方が集まれれば開催したいと思います。土井先生、最後に何かございますか。

○土井氏

とても面白いと思ったのですが、希少がんと希少フラクションは全く別で、希少フラクションは企業が開発します。希少がんは企業が開発しないので、フォーカスをどちらに置かれるのか、聞いていて混乱しました。

○上田部会長

我々もそこは注意して、きちんと分かるようにまとめるつもりです。わざわざ希少フラクションをこの中に入れているのは、それはPOCが取れれば企業も乗るだろうし、そういう立場は取るつもりであります。いわゆる一般に言う希少がんは、もっと基盤研究もやらなければいけないし、もっとエントリーをきちんとやって、見方を考えた新しい治験をやらなければいけないという方向だと認識は持っているのですが、まだ記載がまとまっていないのだと思います。御指摘ありがとうございます。

それでは、最後に事務局からお願いします。

○事務局(江原) 大変お忙しいところ申し訳ありませんが、9月にサブWGという形で日程調整をさせていただければと思います。そのサブWGに向けて、本日の議論を踏まえた修正をそのサブWGの前にいただけますと、非常に生産的に議論ができると思いますので、これは事務局からの勝手な提案ですが、例えば9月に入った頃に第1修正をいただけすると、まとめとしては進みやすくなるかと思いますが、いかがでしょうか。

○上田部会長 よろしいですか。

○事務局(江原) 事務局から、本日の議論の簡単なまとめをリマインドとして送らせていただければと思います。案としては、9月に入ってすぐですと、1日は金曜日ですので、その次の週あたりにまとめたいと考えております。

○上田部会長 そうすると、WGは20日前後になるということですね。

○事務局(江原) はい、後半ではいかがかと考えておりますが、改めて日程調整させていただければと思います。

<閉会>

○上田部会長 よろしくお願いします。

それでは、今日は長くなつて失礼しましたが、これで終了いたします。