

第1回非臨床試験の活用に関する専門部会

日時 平成26年8月4日(月)

15:00～

場所 PMDA会議室21～24(14階)

<開会>

○長野本部長 定刻となりましたので、第1回非臨床試験の活用に関する専門部会を開催いたします。本日は先生方にはお忙しい中、多数、御出席をいただきまして誠にありがとうございます。改めて御礼申し上げます。

この専門部会の開催に先立ち、PMDAの科学委員会事務本部を代表し私のほうから一言御礼申し上げます。科学委員会も第1期の2年間は、科学的見解の取りまとめ3報を含めて活発に御議論をいただきました。大変感謝しております。この第1期におきまして医薬品、医療機器、再生医療製品等の分野ごとに専門部会を設置して議論してまいりましたけれども、今回のこの第2期においては、具体的なテーマを選定してそのテーマに応じた専門部会を設置するということになりました。そしてその1つがこの非臨床試験活用専門部会であるわけでありまして。どうぞ先生方には、活発な御議論をいただきまして、是非とも実りある成果を期待しておりますので、よろしくお願い申し上げます。

それでは部会長の入村先生からよろしくお願いいたします。

○入村部会長 皆さん本当に暑い中を御足労いただきましてありがとうございます。入村と申します。親委員会のほうの委員長を第2期目を務めさせていただくことになりました。今、長野先生から御説明があったように第2期目は、専門部会をテーマごとに立ち上げるということで、この抗がん剤の審査に関する問題点というのは、第1期でも大変問題となって議論を進めてかなり成果を上げた領域であったと思いますが、まだ残された課題があるということで今回また非臨床試験の活用に関する専門部会ということでお集まりいただくことになりました。どうぞよろしくお願い致します。

専門部会の規定により補佐していただく副部会長を部会長が指名するということになっております。副部会長に慶應義塾大学の佐谷秀行先生にお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○入村部会長 次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。

○吉田事務局長 事務局長の吉田と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。まずは科学委員会と専門部会の委員の出席状況から御説明いたします。

当専門部会においては科学委員会の親委員会のほうからの委員にも御参加いただいております、合計 21 名の委員構成になります。そのうち本日 13 名の先生方に御出席いただいている状況です。

次に配布資料の確認ですが、座席図、資料取扱区分表、議事次第、資料目録、それに続き、資料 1 は当専門部会の委員名簿、資料 2 は科学委員会あるいは専門部会の説明をした資料。資料 3-1(厳重管理)、3-2 は後ほど医薬品の承認審査の概要を説明しますが、3-1 の資料でいちばん最後のスライド 18 の部分について、公表して良いか悪いのかの確認がまだ終わっていないという情報が若干入っているため、資料 3-1 は厳重管理として会議終了時に回収させていただきます。右上のところに記名いただく欄を作っておりますので、恐縮ですがそこに御記名いただき会議終了後に、これを回収させていただきたいと思っております。

なお、3-2 は公表してよいか定かでない部分を除いたものをまとめておりますので、3-2 はお持ち帰りいただいて結構です。さらに続けますが、資料 4 は第 1 期のときの抗がん剤非臨床試験に関する取りまとめ、この科学委員会でまとめた報告書です。資料 5 は専門部会の進め方の案です。

参考資料は専門部会の各種規程の取りまとめです。資料については以上です。過不足等がありましたらお申し付けください。

○入村部会長 どうもありがとうございました。資料が足りなかったりは大丈夫ですか。それでは議事に入ります。

<議題1：委員紹介>

○入村部会長 今回は第1回目なので委員の先生方に自己紹介をお願いできればと思います。私から佐谷先生そして大津先生のほうからぐるっと回る形にさせていただきます。

入村です。昨年までは東京大学薬学におりまして、今は聖路加国際大学医療イノベーション部というものを運営しています。専門は、がんの転移とか樹状細胞の免疫学とかそういう領域。あとは疾患性生物学全般ということです。よろしくお願ひ申し上げます。

○佐谷副部会長 この度、副部会長を御指名いただきました慶應義塾大学の佐谷でございます。よろしくお願ひいたします。私自身は、がん幹細胞の研究を行っておりまして、また、がん幹細胞に基づく動物モデル、非臨床モデルの構築を行っておりますので、ここでディスカッションさせていただければと思っています。どうぞよろしくお願ひいたします。

○大津委員 国立がん研究センターの大津と申します。私はもとは腫瘍内科が専門ですが、現在は早期・探索臨床試験拠点の研究の統括をさせていただいております。主に TR 研究とそれから早期臨床開発試験を担当しております。どうぞよろしくお願ひいたします。

○岡崎委員 徳島大学の岡崎です。どうぞよろしくお願ひいたします。私の専門は免疫学です。先月承認を受けました PD-1 阻害抗体の PD-1 の研究を主にや

ってきておりました、その御縁もありまして今回呼んでいただけたのかと思われまます。どうぞよろしく願いいたします。

○川田委員 微生物化学研究所沼津支所の川田でございます。私の専門は特に微生物の代謝産物からの抗がん剤候補の単離と動物を用いた評価になります。どうぞよろしく願いいたします。

○梶村委員 浜松医科大学の腫瘍病理学の梶村です。専門の腫瘍病理学はわりあい古典的な分野でして、コンパニオンダイアグノーシスであるとか、分子診断といった現場で働いております。よろしく願いいたします。

○西川委員 大阪大学免疫学フロンティア研究センターの西川博嘉と申します。私は腫瘍免疫を研究しております、中でも腫瘍免疫学の免疫調節を研究しております。よろしく願いいたします。

○八尾委員 がん研究所の八尾でございます。私はがん研に入って野田哲生先生と一緒に、ずっと遺伝子改変動物、いわゆるがんモデルマウスを作って研究しております。ここ 3、4 年ぐらいは主に病院の先生方の協力を得て患者さんの検体を使ってそれを *in vitro* で主に構築する、あるいは *Xenograft* としてやる *patient derived Xenograft* というものも最近始めておりますので、そういうところでお役に立てればと思っております。どうぞよろしく願いいたします。

○早川委員 富山大学の早川と申します。よろしく願いいたします。3 年前まで入村先生と一緒に仕事をさせていただいた御縁で、主にがんの転移と私もやはり腫瘍免疫で、がんの免疫監視機構ということテーマにずっと仕事をしています。あともう 1 点は、少しだけ某メルク、万有の研究所がつぶれる前にしばらく製薬でも研究をしていましたので、ちょっとそういうバックグラウンドも活かしながらこの会の有意義なディスカッ

ションに参加させていただければと思います。よろしくお願いします。

○松田委員 北大薬学部の名誉教授になりました松田と申します。専門は医薬品化学、有機化学です。特に核酸医薬を一生懸命勉強しております。最近は、抗体に毒物をくっつける ADC も一生懸命勉強しております。よろしくどうぞ。

○林委員 虎の門病院の薬剤師の林です。病院では薬剤と治験・臨床試験を担当しています。今回親委員会の委員ということもあって参加させていただいています。よろしくお願いします。

○佐田委員 徳島大学循環器内科、佐田と申します。臨床と研究では、動脈硬化とか血管新生などをやっております。よろしくお願いします。

○佐治委員 京都大学の佐治です。専門は病態機能分析学という分子イメージングの関係の仕事をさせていただいております。親委員会の委員でもありますが、この会に参加させていただいて有意義なディスカッションをさせていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○入村部会長 それではその4人の方も一応。

○梅澤副本部長代理 副本部長代理の梅澤でございます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○矢守副本部長 副本部長の矢守です。私は審査センター長を務めております。2年ほど前までは、がん研というところで、がん細胞パネルインフォーマティクスという方法を使った薬の探索と、分子薬理研究を行ってまいりました。よろしくお願いします。

○柴辻新薬審査第五部長 抗がん剤審査を担当しております新薬審査第五部の柴辻でございます。よろしくお願いいたします。

○野中新薬審査第五部審査役 同じく新薬審査第五部審査役をしています野中と申します。

どうぞよろしくお願ひいたします。

- 入村部会長　　どうもありがとうございました。皆さん、よろしくお願ひいたします。
- また、本日御欠席の先生の中にはいろいろな領域の先生方もいらっしゃいますので、有意義な議論をして、報告書をなるべく短い期間で取りまとめていければと思っております。

<議題 2：科学委員会及び専門部会について>

- 入村部会長　　当専門部会では、親委員会の意向に従って、非臨床試験の活用について議論をいたします。その前に、大前提として科学委員会とは一体何なのかということと、専門部会の位置付けについて、具体的なミッションなども含めて、初めての方もいらっしゃいますので、共有したいと思えます。事務局から、科学委員会について説明をお願いします。

- 吉田事務局長　資料 2 と一部参考資料を使い、簡単に説明いたします。多くの先生方が既に何度もお聞きになられているお話ですが、初めての先生もおられますので、簡単に説明いたします。

冒頭の本部長の挨拶にもありましたが、PMDA はちょうど 2 年前にこの科学委員会を設置いたしました。PMDA を取り巻く当時の主な課題は今でも変わらないと思いますが、最先端の科学技術が進む中で、研究内容を十分理解した審査・相談の業務が求められ、更には②にありますように、シーズのかなり早い段階からの的確な相談・助言をすることが求められております。それを確保するためには、③にありますように、審査員の継続的なアカデミアとの連携が必要な背景から、この科学委員会を設置いたしました。この 4 月から、PMDA は第 3 期中期計画期間に入りましたが、その中でも科学委員会を積極的に活用して、最先端の諸々の品目の

評価方法に関して的確な対応を図ることが、具体的に、明示的に記載されております。

スライド 2 は、PMDA が医療イノベーションへの対応の中で、深くいろいろな側面に関わっていく中に、科学委員会がどのように位置付けられているかを明示的に示したものです。

スライド 3 は、科学委員会を別の形で整理したものです。繰り返しになりますが、アカデミアとの連携・コミュニケーションを強化して、先端科学技術応用製品への的確な対応を図るために、医薬品・医療機器審査業務の科学的な側面について御審議いただく機関として設置した PMDA の外部機関という位置付けになっております。具体的な役割としては、先端科学技術応用製品に対する対応方針、あるいはガイドラインの作成に関する提言の取りまとめなどが期待されます。注意すべきは、個別品目の承認審査には関わらないということです。本日の資料も一部そうなりますが、個別品目の資料、データ、情報に基づく議論を行う中で、機密情報に関わるような内容も当然扱いますので、会議自身は非公開で行いますが、議事録は公開する形を取っております。

スライド 4 は、先ほど科学委員会は外部機関だとも申し上げましたが、全体のイメージとしては、左下に PMDA の関係部局を書いておりますが、右側に科学委員会を位置付けております。参考までに、その 2 つを繋ぐものが、左上にある事務本部という位置付けになります。右の絵の中にありますとおり、科学委員会は 2 段階構成になっております。親委員会があり、その下部組織として各専門部会があります。特に第 2 期においては、個別にテーマを選定し、個別テーマごとにこの部会を作って議論、検討を進める形を取っております。

3 ページスライド 5 は、科学委員会に期待される主な役割です。大きく 2 つあります。1 つは、最先端の医療関連科学技術の洗い出し・抽出機能です。今後、将来的に開発あるいは申請に応用されるような正に最先端の技術について抽出・洗い出しを行い、PMDA が助言・審査のプロセスで活用できるような形で、その評価法について御議論いただく機能です。もう 1 つは、審査部等への指南機能と称しておりますが、常々 PMDA の審査部などが直面している問題、あるいは専門の先生方に御意見、コメントを求めたい問題等もありますので、PMDA から順次提案させていただき、意見交換をさせていただく機能です。これも、重要な機能と認識しております。

スライド 6 は、具体的な科学委員会からのアウトプットについてどう考えるかです。2 つ目の○にありますとおり、第 1 期においては、冒頭の挨拶にもありましたように、具体的には 3 報の科学的な取りまとめをしていただいております。これらは、薬事承認審査におけるガイドラインそのものではないという位置付けですが、その基となる基本的な考え方や提言、あるいは PMDA における実務運用上の留意事項等として活用される位置付けで整理してやってきました。それが、第 2 期においては専門部会の位置付けあるいは運営が、より特定のテーマについて深く掘り下げる議論ができる形に改善されております。今後、この専門部会、あるいは科学委員会として取りまとめいただく内容、アウトプットについては、従前よりも更にその位置付けが明確になるのではないかと考えております。即ち、薬事行政上の審査基準、ガイドラインそのものではないのかもしれませんが、最先端科学技術に関わる内容を中心に、各審査項目の科学的評価に当たっての留意事項をおまとめいただくものであるという

位置付けがより明確になっていると考えております。今後この専門部会において、このような位置付けのものをおまとめいただくのだという認識の下に御議論いただければ幸いです。

4 ページには、親委員会の名簿を付けております。合計 26 名のメンバー構成となっております。それから、参考資料は、専門部会の各種規程ですので、特に詳しい説明は省略いたします。1 点だけ、情報公表、公開等の関係については、9 ページに議事録及び資料の取扱い基準を定めております。機密情報、個人情報、非公表あるいはマスキングする形にいたしますが、それ以外の議事録、資料は公表するという対応いたします。かつ、議論をする際に、ここはあらかじめ、時にはあとでも構いませんが、マスキングするということを宣言、確認しながら進めていく形を取ることになっております。そういった運営をさせていただくことも認識していただきながら、この部会での活発な御議論をお願いできればと思っております。以上です。

○入村部会長　ただいまの説明について、何か御質問、コメント等がありますか。科学委員会の位置付けと、どういったアウトプットが求められているかということですが。よろしいですか。もしよろしければ、この部会のテーマである非臨床試験の活用についての具体的な議論を開始いたします。

<議題 3：医薬品の承認審査の概要>

○入村部会長　タイトルは「非臨床試験の活用」ですが、実は基本的には抗がん剤を念頭に置いております。実際に、非臨床試験が非常に問題とされてきているのが、この領域でもあります。これに関して、抗がん剤の承認審査の概要や現状、問題点等について、非臨床試験の活用に焦点を絞り、PMDA

の審査担当の第五部から概要の説明をお願いし、御出席の委員の皆様
に現状認識をしていただきたいと考えておりますので、よろしくお願
いいたします。

○柴辻新薬審査第五部長 資料 3-1、3-2 を使い説明いたします。承認審査の概要と非臨
床薬理試験(モデル)の活用の事例紹介ということで、構成をしておりま
す。このうち前半については、第1期の科学委員会の専門部会でも説明
した内容とかぶっておりますが、今回新しく来られた先生もいらっしゃる
ということで、ダブるかもしれませんが整理をしたいと思います。

3 ページは、医薬品・医療機器の規制の目的です。これは、薬事法の第
1条に、目的の規定がきちんと書かれてあります。医薬品の品質、有効性、
安全性の確保のために必要な規制を行う。それから、医療上特に必要性
の高い医薬品の研究開発の促進のために、必要な措置を講ずることによ
り、保健衛生上の向上を図ることを目的とするというような記載となっ
ております。

薬事法は現在改正をしており、この中にもう少し詳しく保健衛生上の被
害の発生及び拡大の防止という文言や、再生医療等製品についても位置
付けられることになっておりますが、現行の薬事法の規定はこのような
形になっております。ということで、規制と開発の効率的な進捗という2
つの目的を併せ持つことになっております。

次のスライドでは、一般的な医薬品の基礎研究から承認審査、市販後の
対応までの主なプロセスを記載しております。デコボコは若干ありますが
、基礎研究、非臨床試験が最初に行われ、そのデータに基づいて臨床
試験が行われ、そのデータを取りまとめたものとして承認申請がされて、
厚生労働省、PMDA による承認審査と、厚生労働大臣による承認から、市

販後の対応に移っていく流れが大前提になります。その上で、医薬品の審査とはどういうことか。我々が考えていることは、いろいろな資料、データによって申請された医薬品について、これらが十分な科学的データが得られていることと、厳密な薬効評価が行われていること。それから、適切な使用対象(効能・効果で表現される)、使用方法(用法・用量で承認事項として表現される)が決められて、それを疾病の治療、診断への貢献が確認されていることをまとめられた資料で再検証するのが、我々が今やっている医薬品の審査であると理解しております。その中で、特に抗がん剤ですと、有効性と安全性のバランスが大事になってきますが、これを審査を通じて評価をしていくと理解しております。

6 ページのスライドは、承認申請に際し添付すべき資料です。これは、薬事法の施行規則に基づいて、イからトと決められており、それと関連する通知の中で添付すべき資料の範囲が決められております。今回特に議論の対象になるのは、二の薬理作用に関する資料です。この中に、効力を裏付ける試験と、副次的薬理・安全性薬理、その他の薬理の資料を添付する形になっております。

続いて、スライド7です。こちらが、実際に提出される承認申請書の構成です。これは、ICHの医薬品のハーモナイゼーションの会議のトピックで決められている中身で、共通のガイドラインに基づいて規格・安全性、非臨床、臨床の概括評価概要と試験報告書を組み合わせた Common Technical Document というパッケージで承認申請書が構成されており、こちらは、日、米、欧共通の枠組になっております。そのほか、第一部、各種の行政情報ということで、各行政機関が個別に要求をする事項も含まれており、資料としてはこのような構成になっております。

次のページが、申請書のイメージです。大体 10 万ページほどになるような新有効成分での審査資料が、このようなイメージで作られます。これが、専門分野ごとに品質、毒性、薬理、動態、臨床、統計それぞれの専門性を持った各審査員が審査を行い、その結果として審査報告書にまとめられる作業を具体的にはしております。

このように、個別の医薬品ごとにバランスを考えながら審査をしていくのですが、やはり個々の審査に関わる者が統一的に方向性をもって審査を行うことが必要になっておりますので、ここに示すとおり PMDA では留意事項を作成しております。この目的としては、審査実務に関わる上での基本的姿勢を示すことと、実務に関わる審査員の意識の統一を図るということで、このようなものを作っており、新薬のチーム審査を行う全ての新医薬品に関して、対象としているということです。

具体的な中身は、留意事項の一番根幹の所をまとめております。実施された試験や提出された資料の信頼性が担保されている前提の下、デザインが適切な臨床試験結果から有効性がプラセボよりも優れていることがきちんと示されているか。それから、得られた結果に臨床的意義がきちんとあることが明確かどうか。それから、ベネフィットと比較して許容できないようなリスクが認められないことの確認。もう 1 つは、品質確保の観点から、医薬品が恒常的に供給可能であるかどうかの観点などをポイントとして、審査をしております。

次のスライドは、PMDA 内の新薬審査部の審査センターの中に、新薬部門が 7 部あり、それぞれの業務分担ごとに 7 つの分野に分かれております。私どもは、新薬審査第五部ということで、抗悪性腫瘍薬。これは、固形癌と血液腫瘍とラインを分けておりますが、このように分担をして

おります。

このような資料に基づき、どのように審査が流れていくかという流れが、この図です。実際の審査のプロセスとしては、申請に基づいて審査チームが個別に審査を行います。その中には、申請者に対する面談や照会、回答も含まれますし、いろいろな資料の信頼性をきちんと調査をした中身の報告も含まれます。これらから、審査チームで審査を進め、審査報告書(1)として議論すべきポイントを主要な問題点を浮き彫りにするような形でまとめ、外部の専門家と協議をした上で、その問題点、論点を解決した形で、最終的な審査報告書を完成させます。これらの過程を全て審査報告書としてまとめて、厚生労働大臣に機構理事長から報告することになります。これらの報告に基づき、厚生労働省では薬事・食品衛生審議会で議論をいただき、問題がない場合は最終的に厚生労働大臣が承認をする流れになっております。これが、全体の新薬の審査のプロセスの流れです。

ここまでの、新薬の承認審査の概要です。次ページからは、抗がん剤における非臨床薬理試験の活用の現状ということで、少し事例紹介等も含めてまとめさせていただきました。先ほどイからトまでありましたが、この中で法令上医薬品の承認申請に際して、申請者が薬理作用に関する資料として効力を裏付ける試験を提出することが決められております。この試験については、作用機序、適応癌腫に対する当該医薬品の有効性の2つが分かるような資料を求めています。これまでのところ、新有効成分含有医薬品に係る承認申請に際しては、作用機序と申請効能に係る全ての癌腫を対象とした有効性に係る試験結果を求めておりました。それから、効能追加に係る承認申請に際しては、効能追加に係る全ての癌

腫を対象とした試験結果を求めていたこととなります。また、基本的にこれらの試験については、信頼性確保の観点から申請者が自ら実施するか、あるいは生データを直接確認可能な状況であることを求めており、公表論文等を評価のための資料として提出することは認めておりませんでした。

第1期の科学委員会の際に、非臨床薬理試験に関するさまざまな取りまとめをいただき、先ほど示しました2つの点について議論をいただきました。1番目は、適応癌腫に対する有効性に関する非臨床薬理試験の必要性についてです。ここでは、さまざまな専門的見地から御議論いただきましたが、ヒト腫瘍由来細胞株を用いた vitro 試験、Xenograft 動物を用いた vivo 試験には、いずれも技術的限界があるというお話。それから、改善策として適応癌腫の病態をより正確に再現する遺伝子改変動物等の利用が上げられますが、これも利用可能な事例が限られているというようなお話をいただいております。その中で、既に臨床試験が実施され、適応癌腫に対する有効性が示されている場合には、種々の限界がある非臨床薬理試験よりもヒト臨床試験のほうが、より直接的で重要な情報になり得るのではないかというまとめもいただいております。

もう1つは、公表資料の件です。こちら、信頼性の点から難しいのですが、申請資料として公表論文を提出することの可否についても、適応癌腫に関する有効性の試験については、その意義に照らし、信頼性が保証された資料があればその提出を求めるべきであると。ただ、査読があるような公表論文による資料提出でも差し支えない場合もあると考えられるが、結果の質、記載情報が不十分なものがあり得ることには留意すべきであろう、というような御意見。それから、当然必要に応じて、生

データや詳細な試験条件などを企業を通じて研究者に照会できるような措置を要するのではないか、という御意見をいただき、取りまとめていただいております。その中で、若干審査方針や要求資料もこれから変わっていくことになろうかと思えます。

次のページは、最近の承認品目における薬理試験の状況です。これは、過去に遡った資料です。最近の承認事例においても、そのほとんど全てがヒト腫瘍由来細胞株を用いた *in vitro* 試験、それから Xenograft 動物を用いた *in vivo* 試験でした。いろいろ調べて見つかったのが、遺伝子改変動物を用いた例外的事例で、アフィニトールの事例です。これは、2012年に効能追加をされた結節性硬化症に伴う良性の腎への腫瘍、脳腫瘍に対する作用が認められております。この効力を裏付ける試験において、TSC1 遺伝子を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスに対する作用や、TSC2 遺伝子を欠損させたマウスへの腎腫瘍形成に対する作用になります。このようなものを、効力薬理試験のデータとして認めている事例があります。ただ、こちらは抗悪性腫瘍といたしますか、結節性硬化症に伴う良性腫瘍に対する作用を見た試験ということで、直接的な抗悪性腫瘍剤の参考になるかどうかということで、飽くまで例外的事例として見つけたものを報告いたします。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 大体、このような事例以外のものに関して

は、ほとんどが Xenograft 動物を用いた in vivo 試験に使われている現状です。以上、新薬審査第五部から報告させていただきました。

○入村部会長 ただいまの説明は、2つの部分がありました。最初は、非常にジェネラルに PMDA における審査の流れと概要について。2番目は、抗がん剤の非臨床試験に関して、昨年11月に前期の科学委員会から議論の取りまとめがあった、ちょうどこのサブジェクトに関して出たことも若干関係して、従来あった問題点と現状を説明いただきました。まず、前半に関して、承認審査全体に関して何かコメントや御質問はありますか。皆さん、内容については割合ファミリアと思いますが大丈夫ですか。

○川田委員 全然知らないもので、1つ教えていただきたいのですが、8ページの新薬承認申請書(CTD)で、書棚にたくさん書類がありますが、物によって違うのでしょうか、これで大体1つの薬の資料になるのでしょうか。

○柴辻新薬審査第五部長 大体そうですね。報告書やデータを全部合わせると、このような感じになります。

○川田委員 分かりました。

○入村部会長 ほかに何かありますか。

○岡崎委員 6ページの一覧を見ますと、申請者が面談の予約を取って面談をして申請されると思うのですが、今回は非臨床試験のデザインについて議論になるかと思うのですが、そういうものは申請する前に相談できたら楽だと思うのですが、そういうことは余りないのですか。

○柴辻新薬審査第五部長 これは、申請された後の審査のプロセスの中で企業と面会をして、いろいろな懸念事項を伝えるということですが。当然、申請前にも第I相臨床試験に入る前に十分なデータがあるかどうかも含めて相談は随時受けております。この枠組とは別に、もう少し前の治験相談の枠組

でやらせていただいております。

○岡崎委員 今回のメインの議題でいいますと、そちらのときの受け答えについてのほうが、より直接的に関係すると考えてよろしいですか。

○柴辻新薬審査第五部長 もちろん、受け答えの中身は承認審査の過程で当然そのまま評価をする中身ですので、そこは一体なのだと思います。今は出口の所だけを説明いたしました。前の段階から同じ審査員がチームで担当しておりますので、その中で得られた最新の治験に基づく助言をさせていただくことは当然できますし、それがより早期に開発の方向性を決めることとなりますので、そのようにいたします。

○吉田事務局長 私には別の顔もありまして、相談関係を担当している部署も統括しております。既に説明がありましたように、ここでは基本的に審査の枠組を書いております。PMDAの独自事業として、企業への相談事業、いわゆる治験相談とか対面助言があります。有料ではあるのですが、非臨床試験にはどういうものがあるのか、あるいは臨床試験をやる時にはどんなデザインを組むのか等については、手数料をいただいておりますが相談に応じることができます。さらには、その相談を更にアカデミアの先生方やベンチャーの方からも相談受けられるように、かなり初期の段階から相談を受ける、薬事戦略相談と称しておりますが、そのようなこともやっております。今回のもので、非臨床モデルがいいのか悪いのかという話は、恐らく相談のメニューの中で御相談いただいたときに、審査部の方がここで議論いただいたもの等を参考にしながら助言をいただき活用していただければと思っております。

○入村部会長 今回のやり取りは、これからこの専門部会がまとめていくに当たり大事なポイントのような気がいたします。つまり、そもそも非臨床試験につい

て何を求める必要があるのかは、恐らく審査する側の concern ですし、何をやったら本当にいい薬がここにあるのだということを証明できるかは、申請を出していく側の concern で、そこがうまくマッチすることによって、なるべく無駄な労力はなく、かつ迅速であり、しかもきちんと的を外していない体制ができるようにするにはどうしたらいいのかが、ここで皆さんに御議論いただく内容になってくると理解しております。ほかに何か御質問、御意見はありますか。

○早川委員　　今のことと関係するかもしれませんが、資料の 10 ページの①に資料の信頼性が担保されていること、とあるのですが、これの資料というのは前臨床試験、いわゆるここでお話をするような動物の試験も含めた試験の信頼性なのでしょうか。それから、信頼性という言葉はどうとるかですが、それは記録としてしっかり信頼できるデータなのか、科学的に信頼できるデータなのか、どちらを指しているのか、何かコメントをいただきたいのですが。

○柴辻新薬審査第五部長　1 つは、臨床試験だけではなく、非臨床試験のデータの信頼性に関しても問題としているのかという観点の御質問に関しては、イエスです。ただし、GCP、GLP と呼ばれている規範がありますが、効力薬理試験自体が直接 GLP の対象になっているというような話ではありません。それらも含めて、必要があれば生データにアクセスできる状態を確保する意味で、信頼性を要求しております。

○入村部会長　　そうしますと、今御紹介いただいた後半の抗がん剤における非臨床薬理試験の活用の現状ですが、これは第 1 期の科学委員会がまとめた抗がん剤の非臨床試験に関する取りまとめがあります。これと非常に深く関わり合いがあり、これが今日の議題になっております。ここにおられる何

人かの先生は、この取りまとめをするに当たって御尽力もいただいた先生方でもあります。もちろん今回初めて参加される方もいらっしゃると思いますので、この取りまとめについて少し事務局から御紹介をいただきながら、それも含めて今御紹介いただいた後半の部分の議論をいたします。よろしくをお願いします。

<議題 4：第 1 期における議論の紹介>

○吉田事務局長 資料 4 に基づいて説明いたします。先ほどからの説明にありましたし、ただいま部会長からもありましたとおり、この資料 4 が、正に第 1 期の科学委員会においてまとめていただいた「抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめ」です。日付は 11 月になっていますが、最終的にファイナライズしたのが 12 月で、かつ、これを受けて、厚生労働省の審査管理課のほうから広く関係団体や都道府県に対して事務連絡という形で周知もされていますので、そういった形で、この内容については広く関係者に知れわたっている内容です。

内容がかなり重複するところがありますので、特に第 2 期との関連でどうつながっていくのかを中心に御説明したほうがいいかと思っております。この第 1 期の科学委員会でまとめていただくときの事の発端というか、一義的な問題意識は、先ほどの説明でもあったとおり、いわゆる抗がん剤で効能追加などの承認申請をするときに、癌腫が違ったら、その都度わざわざ、更に申請者に別途その癌腫に対する非臨床薬理試験を実施させることは合理性に乏しいのではないかという指摘があることについて、科学委員会としての科学的な見解をまとめてほしいというのが、一義的な PMDA からのリクエストだったわけです。

そのことについては、資料 4 の 2 ページの (2) の 2 つ目のパラグラフにあります。結論として、査読があるような公表論文による資料提出でも差し支えない場合も当然ある。もちろん、結果の質や記載情報が不十分なものがあり得ることには、当然、留意しなければいけません。公表論文による提出も差し支えないのではないかと、一定の結論としていただいたということです。

この議論をする中で、そもそも非臨床薬理試験についていろいろレビューをしていただいたというか、そういう形にこの報告書はなっていて、その中で、いろいろな問題点、技術的な限界があるのではないかと、この報告書の中で報告されています。例えば、1 ページの一番最後のパラグラフですが、抗がん剤の非臨床薬理試験というので、*in vivo* や *in vitro* でこういう試験が行われているけれども、その *in vitro* の試験についても継代培養することによって癌腫が変化しているのではないかと。あるいは、2 ページですが、ここはかなり今回の内容に絡んでくるのですが、*in vivo* の非臨床薬理試験についても、いわゆる腫瘍を皮下移植した免疫不全動物を用いた検討結果が臨床薬理と一致しない例もあるということで、遺伝子改変動物の利用が挙げられるけれども、利用例は限られているという話。あるいは、遺伝子異常の蓄積によって悪性形質を獲得した癌腫。あるいは Driver 変異が不在、若しくは不明の癌腫においては、それを再現したモデル動物・細胞を作出することは困難。そういう限界あるいは問題点なども指摘されています。

さらに、今後の医薬品開発と非臨床薬理試験の役割あるいは期待ということについても議論されました。3 ページの 2 の辺りからですが、特に (1) は、Driver 変異を標的とする抗がん剤の開発について。特に非臨床薬

理試験のことについては 4 ページです。下のほうのパラグラフですが、非臨床薬理試験において Driver 変異遺伝子を導入した細胞株を使用し、作用機序に基づいた薬剤の有効性を立証することが必須であるということも書かれています。

4 ページの (2) です。「今後の抗がん剤開発の展望」ということで、種々の新しい抗がん剤が開発されてくる。例えば 5 ページの最後から 2 つ目のパラグラフですが、ペプチドワクチンのような細胞性免疫を抗原特異的に賦活化する医薬品、それから、免疫チェックポイントを解除して、腫瘍免疫を賦活化する医薬品の開発が進む。後者の例としてここにあるようなものを筆頭に、抗 PD-1 抗体あるいは抗 PD-L1 抗体などの臨床開発が進んでいる。免疫チェックポイント標的薬は、Driver 変異が不明の癌腫にも適用できる可能性がある。

最後ですが、これらの核酸医薬あるいは免疫系標的薬の非臨床薬理試験は、ヒトと被験動物で核酸配列あるいは免疫が異なる点を考慮して計画する必要があるということです。

このように、いろいろ新しい抗がん剤が出てくる中で、非臨床薬理試験のこれまでの限界、それから、今後に向けての留意点のようなものを、この第 1 期の取りまとめの中でもレビューしていただいている形になっていると理解しています。

○入村部会長 ただいまの御説明にあったように、がんの生物学やアカデミックに治療の最先端を追求しているところでは、分子標的といったものが中心になっている一方で、承認審査の俎上に上がってくるものは従来型のもので、非臨床試験としてもヌードマウスでの腫瘍の縮小などを中心に見たものが多いということが、今のお話でお分かりになったかと思います。

ただいまの御説明に何か質問、コメント、追加などありますか。第1期の議論の取りまとめにもかなり御尽力があった矢守副本部長から何か追加はありますか。

○矢守副本部長 特にありません。

○入村部会長 ありがとうございます。

<議題5：今後の進め方>

○入村部会長 現状に基づいて、これからどういう議論を進めていくかということになるかと思います。資料5に専門部会の進め方(案)があります。これは事務局で作っていただいたものです。もう1つ、これの発展型ではありませんが、私が殴り書きをしたものがあります。結局、資料5の1.「検討課題等」ですが、非臨床がんモデルとしてヌードマウス皮下にヒトがんを移植した Xenograft モデルがこれまで主流であったが、よりヒトがんに近い形態を指向した同所移植モデル、遺伝子改変マウスがんモデル、がん幹細胞モデルなど多様化している。非臨床薬効評価に活用するに当たって、各モデルの可能性と限界についてどう考えるかというのは1つの検討課題である。

もう1つが、具体的にいろいろな新しいタイプの抗腫瘍薬が出来ている。免疫チェックポイントブロッカーやがん幹細胞標的薬、腫瘍微小環境標的薬など、あるいはその併用も念頭に医薬品のカテゴリー分けに基づいてモデルの評価をすることを議論する可能性があるのではないかと思います。

結局のところ、大まかに言うと、薬のカテゴリーがあって、カテゴリーごとにどういうモデルが必要とされているかというまとめ方と、そもそ

もモデルとしてどういうカテゴリーがあるかということを考えて、そのモデルごとに適用範囲と限界を考えるという 2 つの考え方があるかと思うのです。どちらに従ってまとめていきたいと思いますか。それが、できれば本日ある一定の結論に達したいと私が思っていることです。それに基づいて次回は、分けたカテゴリーごとに、その領域の御専門、最先端の方に議論をまとめていただいておりますということをしていったらいいのではないかと考えています。

ですので、皆さんにいろいろ御意見を伺えればと思うのです。委員の先生方は皆さんいろいろと御専門が違うので、そういう違う立場から御意見を伺えれば大変良いかと思っておりますので、少し時間を使って。私はこう思うというものを少しずつでも結構ですのでお話いただけたらと思っております。いかがでしょうか。

私が先ほど言ったNo.1 とNo.2 のカテゴリーの分け方の違いは分かりましたか。要するにNo.1 は新しいタイプの薬のカテゴリーがある。私が作った殴り書きは、1~5 と書いてあるのですが、それを説明します。殴り書きなのでちゃんとしていないのですが、今、新しいタイプの薬と言っても、結局はカテゴリーとしては 2 つあって、1 つはがん細胞を直接叩いていくもの。2 番目が、微小環境を含めて、個体全体に影響を与えるものかと思っております。1 番目の典型的なものが分子標的治療薬、がん細胞の代謝の違いをターゲットにした薬とエピゲノムを対象にした薬です。

もう一方で、チェックポイントブロッカーというのは抗体医薬のくっ付いていっている相手はリンパ球であったりするわけです。血管新生阻害というのも、これはがん細胞ではなくて、血管内皮細胞をターゲットにしているわけで、つまり、がん細胞に直接効いているわけではない。こ

ういうものは、明らかにカテゴリーとして違うので、評価系も明らかに違う。つまり、培養がん細胞を用いて *in vitro* で評価しようとしてもできるはずがないものです。

1 は、がん細胞がターゲットだけれども作用機作として幾つかのカテゴリーがある。2 は、がん細胞ではない。ですので、ここにある 1~5 の中の 1 と 3 が 1 つの組合せになっていて、2 と 4 がもう 1 つの組合せになっているようなカテゴリー分けをして、それぞれごとにどういう非臨床試験が適切であるかを議論していくというのは、がんの生物学者としては分かり良いのではないかと私は思っています。

そのほかに、モデルに非常にこだわってモデルごとに、というのも、もう 1 つの考え方かと思えます。

○矢守副本部長 先ほどコメントするべきだったかもしれないのですが、改めて審査側から見たモデルについて少しお話をさせていただきます。

御承知のように、がんの生物学では 80 年代のオンコジーンの見つけがありました。それから、やはり 80 年代に転移のメカニズムという分子基盤が分かってきました。分子レベルでがんの舞台裏が、この 30 年ぐらいの間に急激に分かってきました。そこには必ずいろいろなモデルが作られて、そのモデルを通じて、がんの生物学というものが進んできたのだと思います。

ただ、当時の先端的がんのバイオロジーの知見が、実際に薬へ応用されるには若干タイムラグがあったと思います。がんのバイオロジーを研究するモデルはいろいろ開発されてきたと思うのですが、これらを新しい抗がん剤の評価系として使うとなると、各々のモデルが抗がん効果のどのような局面を評価するものなのかという点を明確にしておく必要が

あります。

がんのモデルはあちこちで語られていると思うのですが、承認審査のために必要な現時点でのモデルという視点から、現状でどういったモデルが available なのかをリストアップした上で、それらを薬効評価の目的でどのように使い分けるかについて、この専門部会で議論いただければと思います。

○入村部会長 ありがとうございます。何かコメントをお願いします。

○佐谷副部会長 誰か口火を切らないといけないので、私が話をさせていただきます。私たちは現実に様々ながんの動物モデルを実際に作製しています。今お話が出たセルラインを皮下に植えるモデル、先ほどお話があった、patient derived Xenograft (PDX) モデル、つまり患者さんから取得した腫瘍を実際に免疫不全マウスに植えて実際のがん組織を再現するモデル。さらに遺伝子改変マウス (GEM) を使ってがんを作るモデル、それから最近では腫瘍の中からがん幹細胞を取ってきて、それを移植することによってヒトのがん組織と酷似した腫瘍を作るという、様々なタイプのがんのモデルを保有しています。

1 つ重要なことは、これだけの様々なモデルを持っているからと言って、非臨床試験には、このモデルでないと駄目だということを言いに来たのではありません。特定のモデルでなくてはいけないということを言い始めると、非常に非臨床のハードルが高くなってきて、大きな問題が起こってくるとおもいます。薬剤の効果や安全性を見るための適切なモデルであれば、どのモデルでもいいという考え方でお話をしたいと思っています。

先ほども申しましたが、入村先生が言われたように、どのカテゴリーの

薬剤に対してはどのモデルが適切かということ、研究者がきちんと理解していることが極めて重要です。私どもの経験では、遺伝子改変動物や幹細胞移植モデルは、腫瘍が頑健で薬剤は本当に効きません。それに対して、一番効果が出やすいのは細胞株の移植モデルなのです。

しかしながら、最初から研究者に、非臨床ではどれだけのモデルを使いなさいと言うことは非常に難しいと思います。それぞれの薬剤に対して、研究者が最大の努力を払い、きちんとした非臨床データを取っているかどうかのほうが重要であり、今の段階では、どのモデルを使うべきであるということはなかなか助言しにくい段階にあると思います。

どのモデルが望ましいモデルであろうということを提言することはできるとは思いますが、そのモデルでないと駄目だと進言することは難しいのではないかと思います。

○入村部会長 ありがとうございます。ということは、切り分け方としてはどうしたらいいと思われますか。

○佐谷副部会長 やはり1つは、入村先生が言われたように、どういうカテゴリーの薬剤に対しては、どういうモデルが適しているのかということをもっと我々がピックアップしていくのが一番良い方法ではないかと思います。例えば、全ての薬剤のために遺伝子改変動物モデルを使うのはあまりにも大変です。遺伝子改変動物というのはがんができるまでに最低半年から1年かかりますので、これを全ての薬剤のテストのために使うことはほぼ不可能だと思います。薬剤の性質によって、どういうものが使われるのが一番適切であるかということ、提言していくしかなくて、やはり入村先生が言われた、用途に応じたモデルの分類化を行うべきであると考えます。

○川田委員 ヒトでの臨床試験を始める前に、非臨床試験でどれだけの結果が出ていればヒトでの臨床試験を行っていいか、あるいは行えるかという、その decision を決めるための非臨床試験の在り方という感じで考えればよろしいのですか。

すなわち、ここまで出ていれば臨床試験をスタートしてもいいのだよという到達点というか、そういう場所を提示するという非臨床試験の立ち位置というかモデルを考えるという理解でいいのでしょうか。

○入村部会長 実は本日は臨床の先生は割と少ないのですが、大津先生、何か御意見はありますか。

○大津委員 今回の川田先生の話は、結局、PMDA がどこまで求めるかという話で、非常に大事なポイントだと思います。minimum requirement をどこに置くかということが1つの問題です。

あと、例えば、がんの種類を幾つもやる必要があるのかどうかです。フェーズ I である程度予測されて、大体この癌腫やここの遺伝子変異がといたときに、結局、その POC が取れば臨床試験に持っていいのではないかという、もちろん毒性のほうはまた別の話として、POC が取れば臨床に持っていく段階の minimum requirement としては良いのではないかと思います。

ただその後、フェーズ I をやって、ある程度オールカマーになって、その中でいろいろな癌腫に広げて、では癌腫ごとに全て非臨床のデータを取って、それは非常に理想的ではあるのですが、先ほど佐谷先生が言われたように、それぞれの限界があるということと、時間がかかるということ等があって、多くの企業がかなりその辺りはスキップしてしまって、実際に臨床試験で見えてしまっているというほうが、最近では、経験的には

多いと思います。それが良いかどうかはまた別問題ですが。非常にそこは、非臨床でいちいち全部の癌腫を見るわけではなく、もう臨床で 1 例消えてしまったらそのまま即、その癌腫で P II というパターンが増えてきている。もちろんそこには、コンパニオン診断や、そちらの POC をとって、そのコンパニオン診断をとって、そこをやっていくほうが、我々もそうですし、企業もはるかに力を入れている印象はあります。

○入村部会長 ありがとうございます。そうすると、ここで議論をして何か議論のまとめを出していくに当たっての目指すところは、やはり、やらなければいけないことを出すよりは、きっと、これをやるといいですよというものを、順番に並べるというイメージなのですね。

○大津委員 多分、佐谷先生や八尾先生は非常に経験をお持ちだと思うので、その辺りのそれぞれの、多分一長一短があると思うのですが、そういうところを明確化するのがいいのではないかと思います。PDX が流行り的にものすごく広まってきていますが、そのメリットとデメリットというか、どうなのかなというのは、私は専門外なので分かりませんが、非常に参考になるのではないかと思います。

○岡崎委員 多分、効果があるのは、治験前相談に来るぐらいだから、どなたか出されていると思うのです。ですので、こういう系を使ったらどうかと提案するのは必要なのだろうかというのが正直なところなのです。

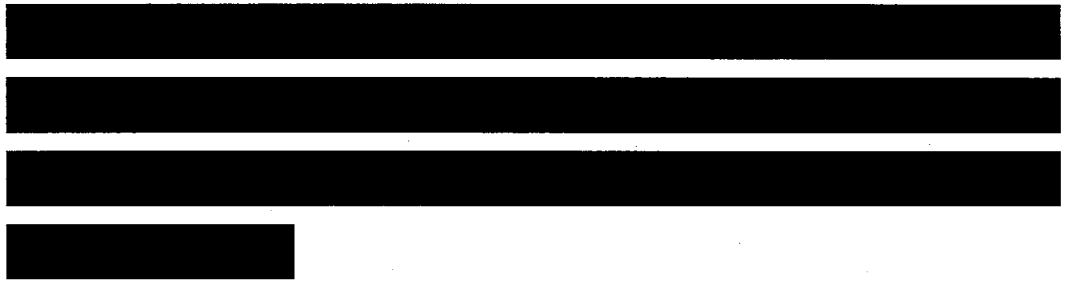
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



○入村部会長 要求したほうがいいか、それがあると良いよということを提案しておいたほうがいいのではないかとということですよね。

○岡崎委員 どのモデルで効くかというよりは、どういう剤形のものの評価すべきかということに近いのかなと思います。例えば、ヒューマンで実際に使っている抗体とエピトープは違うはずですよ。エピトープが違うものをマウスで評価して意味があるのか。阻害のアフィニティが違う、効果が違うものを、抗原との親和が違うものをマウスで評価して、少しでも副作用が出たら、それははねるべきなのか。あるいは Fc 領域が、皆が使っているヒューマン IgG4 の最近改変されているものを使うのではなく、G2a のこういうものを使いたいと言われたときに、どう評価するかというところなのではないかと。

ヒトで実際に使える剤形ではないものを、例えば抗体薬に関して少し特化して話をしてしまうと、簡単にラットで取ってきた抗体で半減期も何も気にせず効果を確認できた。さあ治験したいと言っても、やはり認められないですよ。そのときに、どういう検査がプラスアルファで必要なのかというところのほうが、研究者サイドとしては、今、より必要なのではないかと思うのです。治療効果があったという最初の実験結果は絶対に出ているわけなので、それに、どういう実験で効果が担保されていないかどうかがどうかというよりは、むしろ、その結果がヒューマンに外挿できるのか、あるいは、安全性がヒューマンでも外挿できる

のかというところのほうが、今の、申請者側としての大きな問題なのではないかと思います。

○入村部会長 ありがとうございます。

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○入村部会長 ありがとうございます。この委員会はガイドラインを作る委員会ではないのですが、ただ、ガイドラインを作るに当たって必要な科学的根拠は、こういうものだということを、この委員会でまとめていくのだと理解しております。

○早川委員 そういうことで、あえて佐谷先生とは逆の意見を出させてもらえば、おっしゃったいろいろなモデル、逆に言うと、このモデルはこういうことができる、こういうことができないという、入村先生が最初におっしゃった 2 番のほうの、モデルから、例えば、このモデルは微小環境を見るのに適していますよと。若しくは、遺伝子産物、変異を見るのに、このモデルとこのモデルは良いけれども、このモデルはちょっとやめたほうがいいのではないかというアプローチも有りなのではないかと個人的には思いました。Xenograft であつたら、いわゆる古典的なサイトトックスを見るのにあんなに適したモデルは特にないと思うので、すごく分かりやすいと思います。

微小環境を見るのに、ヒトのがんがマウスの中にあつて、それでいいのかと言われると、個人的にはどうかなと思います。逆に言うと、我々も経験則で、こういう実験、若しくは、ここを見たいときにはこのモデルを使うと結構よく見えるというのをいろいろ分かっていると思うので、そういった科学的なエビデンスを持ちながら、逆に、あえて意見を言わせてもらうならば、2 番のほうのモデルで分けてしまうのも、少し分かりやすいのではないかと思いました。

○入村部会長 多分、そういう意味で、モデルを追求されているのが八尾先生なのではないかと思うのですが。

○八尾委員 最初に余計なことを言ったのをすごく後悔しているのですが、先ほどお

話を伺っていると、今回の目的が、セーフティガードを作るのが1つと、もう1つの目的は、開発を効率的に進めるというお話だったと思います。その中で、そういう非臨床モデルをどうやって活用するかという話であれば、多分、議論が2つに分かれると思います。

入村先生がおっしゃったように、個別の分子標的医療薬なり、あるいはそれと違う微小環境などを標的にしたという分類もあるかとは思いますが、いわゆる非臨床試験の目的も考えてモデルを考えなければいけない。

もう1つは、もちろん薬の評価ということですので、適切かどうか分からないのですが、例えば遺伝子改変動物であれば、それが分子標的として正しいかどうかという評価は、やはり圧倒的にGEMは優れていると思うのです。そういった議論が、どちらかにするのはなかなか難しく、そういう意味では、私はやはり、例えばモデルがどういうものがある、それがどういうものに適しているのか。そういう分類は、やっておくのは意味があるのではないかという気はしています。

○佐谷副部会長 まさにそうだと思います。現実には、私たちのように様々なモデルを持っている者にとっては、一番適切なモデルは何だろうということは、ある程度分かります。しかし、それを全ての研究者にいきなり義務的に課するとなると、それは余りにもハードルが高すぎる。ですから、どういうモデルを使えば適切にどういうものが見られるということを、提言するのが良い方法であると思います。

もちろん、特定分子の遺伝子改変動物モデルを使うほうが分子標的薬剤を見るときは都合がいいわけですが、ある所ではその遺伝子が変異している細胞株をヌードマウスに移植したモデルで非臨床試験をされてい

る方もおられるわけです。恐らく薬剤開発はそちらのほうが早く進むであらうと思います。どのモデルを使ったことによって開発された薬剤が本当にヒトに対して最終的に効果があったものかがトラックできるように、今後非臨床のデータを蓄積していくべきだと私は考えています。単に科学的な立場から余りハードルを高くしたくないというのが私たち研究者の考えだと御理解いただければと思います。

○八尾委員

先ほど矢守副本部長もおっしゃっていたと思うのですが、もともとこの目的の1つが、審査に上がってきたものをどう評価するかというものを作っていくわけです。別にガイドラインを作るわけではなく、個別のものが出てきたときに、その審査をどうするか、という情報を集めるというイメージを私は持っています。ですから、まずはどういうモデルがあって、上がってきたものにそれを適切に使っているかというのが評価できるようなものを洗い出す作業だと、私は思っているのですが、違いますか。

○西川委員

私は免疫をやっておりますので、免疫から少し意見を申し上げます。入村先生がお分けになったように、抗がん剤には直接がん細胞側に作用するものと、免疫細胞に作用して間接的にがん細胞に影響をあたえるものがあります。

また、今のところは免疫と、Driver mutation に対する分子標的製剤とは一緒に考えられていないですが、メラノーマなどの様子を見てみると、当然 BRAF 単独では駄目で、免疫療法と併用するという事も始まっているようです。そういうことを考えると、今度はそういったコンビネーションに対応しなければいけないところも出てくるかと思えます。

腫瘍免疫をやっている人たちはよく分かると思うのですが、動物モデルでも、免疫原性が高いと思われている、いわゆる変異が蓄積しているような腫瘍にはよく効いていて、免疫原性が低いと思われている腫瘍には効いていないのです。そうすると、先ほどのどういうモデルを使うと臨床効果を反映するかというのは、免疫原性が高いモデルを使うと、当然免疫の薬はよく効くし、免疫原性が低いモデルを使うと効きにくいということを示しているだけで、ある癌腫、たとえばメラノーマには効果があるということの結論にはなりにくいかと思えます。

○入村部会長　　がんのカテゴリー分けにパラダイムシフトが起こってしまって、従来の臓器別の捉え方は役に立たなくなっている。一方で、例えば免疫チェックポイントブロッカーは、大腸がんには効かないという話ことも言われています。そろそろ議論をまとめたいと思うのですが。

○川田委員　　もう1ついいですか。私たちは低分子化合物のマウスを使って、抗がん活性を見たりというのをメインにやっています。違うものもありますが、低分子化合物の場合ですと、大概はマウスのホストの酵素に対して反応するケースがあるわけで、基本的に我々が非臨床試験をやっている場合の目安というのは、やはり効能と副作用の乖離を見ているわけです。今の先生方のお話の中に、入村先生が出されたモデル側からの分類もそう

ですが、対象とする開発対象が例えば低分子化合物で rodent に対して作用する場合と、先生方がおっしゃったように抗体だったり、核酸医薬のようにヒトのモデルでないと作用ができなくて、予測できない場合という分け方も、多分必要ではないかと思うのです。

○岡崎委員　　ちょっと理解できないのです。こういうがんの薬であれば、こういうモデルを使いなさいという指針を出すのが目的なのか、今後はこういう剤形が多いので、そういう時はこういうことを注意しなさいということなのか、副作用としてこういうものが隠れているかもしれないので検査しなさいというのが目的なのか、効果が過大評価されていることに対する懸念を出すのが目的なのか。効果が見られていない人は相談に来ないから想定することは不要ですよ。ですから、誰に対してどういうことを目的とした指針なのか、はっきりしないのです。

○入村部会長　　基本的には、最初の頃に矢守副本部長がおっしゃったことがポイントです。審査側としては申請書を見て、ないし助言をするときに、今の最先端のサイエンスから見て、申請者の言っていることが的を射ているのか、それとも実験結果が出ているけれども、何かピントが外れているのではないかといった判断ができるような、サイエンティフィックな基盤を議論のまとめとするということではないかと思えます。矢守副本部長、それでいいですよ。ちょっと違いますか。

○矢守副本部長　　基本的には、申請者がうたっている有効性を適切なモデルによって証明しているかを、審査側がちゃんと判断できるだけの目を持ちたいということ。

available なモデルを我々が良いと思う順にとにかくリストアップをして、モデルごとに何が評価できるのかということを明示した 1 つのテー

ブルができると良いと思います。それがあれば審査側は各品目の評価にあたり適切なモデルが使われているかどうかという考察がしやすくなります。極めて現実的なお話をしましたが、1つのポイントはそれかと思えます。

○入村部会長 現実的なところが、やはり一番大事だと思うのです。そういう形で議論のまとめが作ればいいのかと思います。

○吉田事務局長 事務局的な話をさせていただきますと、資料2の3ページのスライド6にあるように、基本的には科学委員会ですので、PMDAに対する御提言をいただく形になると思います。特に3ページのスライド6の最後の下に書いてありますように、要はPMDAの審査員が各審査項目ごとに評価をするときの科学的評価に当たっての留意事項という形になるのだろうと思います。ですから一義的な対象者は、PMDAの審査員が科学的評価をするときに対する御助言、御提言をいただくという形になるのだろうと思います。それを何らかの形でお示しすれば、PMDAはこういうように審査をする、こういうデータはこういうように評価するということが分かれば、申請者、相談者あるいは開発業者のほうはそれを参考にして開発をしていくわけですから、2次的効果として申請者に対してもメリットはあるのだろうと思います。

今回のこの議論は、基本的には非臨床薬理試験におけるモデルの活用という形になりますので、御指摘の有効性なのかとか、安全性なのかとか、いろいろありますけれども、メインはやはり有効性の評価についてのモデルと活用のメリット、あるいは評価に当たっての可能性と限界を、何らかの形でおまとめいただくのが事務局的にも有り難いのではないかと思います。具体的には矢守副本部長たちがおっしゃった感じのまとめ方

をしていただくのが、実用的な感じがするかと思います。

○岡崎委員 多分、申請者は皆さん有効性があると信じて持ってこられるわけです。
ということは、そのときには少なくともすごく効いているわけですね。

○吉田事務局長 素人的なことを申し上げれば、我々はそのモデルそのものが評価系として適するか適さないか、まずそこから入りますので、申請者があるモデルで「これは効きますよ」と出してきたデータが、そのモデルに一定の限界があるのであれば、もしかしたら有効性の評価を低めなければいけないし、場合によってはその評価系では駄目だということもあるかもしれません。

○岡崎委員 その評価系で評価した差というものが、実際には効かないことが分かっているというものがあればということですね。

○吉田事務局長 臨床として効かないこともあるのではないかとということです。例えば、動物系と免疫系の問題があると思います。確かに動物系では出るかもしれないけれども、それは正にモデルの限界であって、それがそのままヒトへの臨床評価には外挿できないのではないかとということを、我々は知った上で審査しなければいけないと思います。申請者もプロでしょうから、そのことは当然知った上でやるのだらうと思いますけれども、そこで科学的に最先端の議論をさせていただくような提言をいただくと、非常に有益ではないかと思います。

○岡崎委員 そうであれば、入村先生の最初の区分けのようにして、この時にはこういう実験系は限界があるという書き方のほうが、ユーザーにはフレンドリーな気がしなくはないのです。

○吉田事務局長 これにはいろいろなアプローチがあると思います。私個人としては、そういうアプローチがいいのではないかと考えております。そこは審査す

るほう、あるいはまとめ方として、どちらがアプローチしやすいかという問題もあるのではないかと思います。

○岡崎委員 個人的には入村先生が当初からおっしゃっている、ハードルを高くしたくないというのに賛成です。ただ、この実験であればこういうモデルがある、こういうモデルがあるということで、いっぱいいっぱい出てきて審査の方が頭でっかちになってくると、ちょっとハードルが高くなるのではないかと、すごく恐れてしまうところはあるのです。

○矢守副本部長 冒頭に、この話は臨床に行く前の相談で役に立つのではないかという話があったのですけれども、それは正に重要なポイントです。先ほど吉田事務局長から紹介のあった通り、薬事戦略相談という、アカデミアの方々向けのかかなり早い時期での相談もやっています。説得力のあるデータを揃え、早く承認申請に行くにはどうしたらいいか、現場の審査員が出て行って相談に乗るわけです。ですから、こういった議論は相談には非常に役に立つはずで、それが審査にもフィードバックされて、良いほうのスパイラルになればいいと思っております。私個人は、相談に寄与するところが非常に大きいディスカッションではないかと思っております。

○入村部会長 ほかに何か御意見はありますか。結局、最終的な議論の取りまとめを作るときに、どういう章立てにするかというのが1つのポイントです。次のポイントは、そこに至るに当たって次回にこの部会を開いたときに、どういう形で議論を進めようかというのがポイント2になるわけです。通常の今までの進め方ですと、例えば章立てだとしたら、セクション1に関しては恐らくこの方が最先端のことをよく御存じなので、この方にまとめていただいて、それを伺おうと。2時間の部会で早くまとめるには、次回は2つぐらいのカテゴリーをやると。30分でお話いただいて30分で

議論するというのを、2つカテゴリーですというぐらいに進めると、前に進んでいけるかなと思うのです。

では、そのときにどういう形でお話を伺おうかということになります。モデルベースでいくと、幾つかモデルがあってそれごとに。抗がん剤のカテゴリーごとというところの案として出ているように、例えばチェックポイントブロッカーだったら、こういうカテゴリーのこういうことが非臨床試験としてあり得るという形で、どなたかにおまとめいただくという格好になるかと思えます。

私が独断で先走って、今思い浮かんだことを申しますと、例えばモデルに基づく議論をすると、遺伝子改変マウスについては八尾先生にお話をいただき、免疫モデルについては早川先生か西川先生のどちらかにお話をいただくという進め方がモデルに基づく議論をするとあり得るかと思えます。変異遺伝子産物を標的とするというのは、結構奥が深いですよ。簡単にはいかないけれども、例えば大津先生におまとめいただくこともあるのかなと思います。これらの全てが、次回の案としてあり得るような気がするのです。今日の議論の感じでは、モデルに基づく議論とするほうがいいのではないかという意見が、少し勝っているような気がするのですが、いかがでしょうか。

○松田委員　今まで議論に出なかったのですが、資料5の「検討課題」の2行目から、同所移植モデルというのが出てきています。これは遺伝子改変マウスモデルやがん幹細胞モデルと、レベルが違うような気がします。遺伝子改変をした腫瘍をどこに植えようかという話ですよ。多分、今までは皮下移植をやっていて化合物を投与したときに、皮下に移行しやすい化合物であればよく効いたと。それが胃がんだったら手術をして胃にくくり付

けたほうが、経口投与をしたときに胃に行きやすいので、より効くようになるのではないかとということだと理解してよろしいですか。

○入村部会長 そうですね。

○松田委員 だから、ここは一緒には議論できないような気がします。

○入村部会長 つまり先生の御意見は、モデルに基づく議論をするためのカテゴリー分けというのは、そんなに簡単ではないとおっしゃっているのですね。

○松田委員 同所移植モデルは、最初のモデルベーストの中に一緒には入らないですよ。

○入村部会長 どうでしょう。

○佐田委員 全くの素人ですけれども、いろいろなタイプがあると思うのです。やはり全部 1 回には分けられないので、ある程度幾つかやった後で、またみんなでディスカッションをすとか。そういったモデルにも多分、レビューみたいなものがあると思うので、ここで全部分け切るのは少し難しいのではないかと思います。取りあえず幾つか案を作ってからという。

○岡崎委員 プラクティカルには担がんモデルが一番多いと思うのです。そういう意味では同所がいいのか、ゼノがいいのか、免疫が、コンピテントなホストがいいのかという提案は大切かと思ひます。

○入村部会長 そうですね。そうすると、結局は今度対象にする薬のカテゴリーによって、どのモデルがいいかという話になってきてしまうわけですよ。では、次回は 3 か月か 4 か月後ぐらいを一応予定して、しかしそのときにどなたかにプレゼンしていただくということになると、その方かなり早い時期にお願いする必要がありますよね。そのためには速やかに方向性を定めてお願いして、次はこうしましょうという形で持って行く必要があります。そういうことだと、非臨床がんモデルの歴史と現状の概

略紹介を次回にやるといいと。

○吉田事務局長　そうです。先ほどの御提案の。

○入村部会長　これはどなたにお願いしたらいいですか。

○矢守副本部長　今回御参画いただいた若手の先生方には、いろいろなことでお手伝いいただきたいということはお願いしています。領域が広いですから、分け方がよく分かりませんが、免疫系の話とそうでない話というところで最低お一人ずつ。

○入村部会長　免疫絡みの非臨床モデルということでお願いできるのは、やはり西川先生ですか。微小環境という話になったときには早川先生に。

○矢守副本部長　提案としては3人お願いすることにして、微小環境と免疫とジーンエンジニアリングマウスという3つの領域でいかがでしょうか。それぞれの方にこれまでの歴史的なことも触れていただければ、全体として歴史もカバーできると思います。

○西川委員　それはモデルの歴史ですか。それとも分野の歴史ですか。

○矢守副本部長　分野の歴史イコール、インクルーディングで。

○入村部会長　最終的なまとめがどういう形になるかは、また議論をしながらということになるかもしれませんが、歴史も含めて議論のポイントがよく見えてきたという意味では、今日は大変有意義な御議論をいただきまして、本当にありがとうございました。そういうわけで次回、よろしく申し上げます。次回の日程等に関しては、スケジュールをお伺いすると思います。もし、連絡事項その他がありましたら、事務局からお願いします。

○吉田事務局長　それでは冒頭に申し上げたとおり、これから資料3-1を回収したいと思いますので、今一度右上の所に御記名いただいているかどうか、御確認いただければと思っております。それとの関連ですが、一応現時点にお

いては非公表という扱いにさせていただいている部分に関連したディスカッションも、若干あったかと思えます。その点で議事録の公表に際しては、必要なマスキングの修正について、部会長と御相談して処理させていただきたいと思えますので、それについてもあらかじめ御了承いただきたいと思えます。

<閉会>

○入村部会長　それでは皆さん、今日は本当にありがとうございました。今日の専門部会はここまでとさせていただきます。