

第 1 回希少がん対策専門部会

日時 平成 2 8 年 1 0 月 1 9 日 (水)

1 7 : 0 0 ~

場所 P M D A 会議室 2 1 ~ 2 5

< 開会 >

事務局(江原) 第1回希少疾患(希少がん)専門部会(仮名称)を開催いたします。部会長の上田先生に進行をお願いいたします。

上田部会長 第1回目ということです。事務局からある程度本専門部会の趣旨は委員の先生方に届いていると思いますが、後から簡単にレビューしていただきます。本日はお忙しいところお集まりいただきまして、ありがとうございます。

今日からの専門部会の内容に関してはすべて公開ですから筆記はされますが、必要な際にはマスキングをきちんとします。逆に言うと、記録されると言いたいことを言えないというのではなく、自由にお話をしていただきたいと、あえて私から申し上げておきます。

< 出席状況確認及び配付資料確認 >

上田部会長 それでは、事務局から出席の状況、資料の確認をお願いいたします。

事務局(江原) 委員の出席状況ですが、16名中15名の先生に御出席いただいております。

続いて配布資料の確認です。議事次第の下に目録があり、資料1から資料5まで記載がありますので、こちらをお手元に御確認をお願いします。資料1は専門部会の方向性について、資料2は総合研究報告書、資料3は先生方からの意見を表にまとめたもの、資料4は成川委員のパワーポイントの打ち出し、資料5は安藤委員からいただいた本日のプレゼンの資料のハンドアウトです。それ以外に委員の一覧がありますので、そちらも併せて机上配布しておりますので、御確認をお願いいたします。

もう一つ、以前に先生方にはお送りしております第2期活動報告書ですが、こちらもお手元にあります。お持ちだと思しますので今回は置いていっていただいても結構ですが、御自由にお持ち帰りいただければと思っています。

< 議題1：委員紹介 >

上田部会長 今日は第1回目ですので、自己紹介していただきたいと思います。私は上田と申しまして、愛知医科大学の腫瘍免疫講座の担当をしています。私が、今ここに座っているのも、希少がんである成人T細胞白血病(ATL)に対する抗体薬の開発研究に携わった経験や、がん対策基本計画のときとか文科省のあり方委員会などで、希少がんを重要視しなくてはいけないということに賛同していた関係上、この部会のまとめをするよ

うに親委員会で仰せつかりましたためです。よろしくお願いいたします。
後藤副部長 後藤でございます。私は理化学研究所の創薬・医療技術基盤プログラムを主宰しております。ここに呼ばれたのは、希少がんの治療における創薬の役割の観点からかと思えます。

私自身は 20 年ほど前に HDAC インヒビター、希少がん CTCL の特効薬の研究開発をやりましたので、少し土地勘もあるかなと思えます。よろしくお願いいたします。

戸口田委員 京都大学の戸口田でございます。所属が元は再生医科学研究所でしたが、ウイルス研究所と合併しまして、10 月 1 日からウイルス・再生医科学研究所という名前になっております。iPS 細胞研究所も兼務しています。背景は、臨床で整形外科をしておりまして、日本整形外科学会の骨軟部腫瘍委員会の委員長等をしておりまして、そういう関連で、この部会にお声をかけていただいたと思えます。よろしくお願いいたします。

松本委員 がん研有明病院の松本と申します。よろしくお願いいたします。私は骨軟部腫瘍を 35、36 年やりまして、最近になって肉腫が非常に注目を浴びるようになってきて、本当に感謝しております。よろしくお願いいたします。

水谷委員 水谷と申します。私は 2 年前まで東京医科歯科大学の小児科を担当させていただいておりまして、現在は定年退職し、川崎市の療育センターで仕事をしております。もともと小児血液がんの専門をしております。この度、新たに小児血液がん研究グループが日本で立ち上がりました。子供の血液の腫瘍と固形の腫瘍をとにかく一本化して、小児がんというものをもみんなで協力して克服していこうという研究グループですが、その代表をさせていただいております。よろしくお願いいたします。

門田委員 名簿の最後にある門田です。現在の所属は書いてあるとおりです。現在、厚生労働省のがん対策推進協議会の会長を 6 年やっていて、そこでも大きなテーマであるということは、そこから出ているわけです。私自身、個人的には希少がんの知識もなければ何もございません。全体的なことで委員に選ばれているのかなと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

西川委員 国立医薬品食品衛生研究所の安全性生物試験研究センターの西川でございます。私も、特に希少がんは専門ではありませんが、病理学が専門ですので、そういう面から何らかのお手伝いができるかなと思って参加させていただきます。よろしくお願いいたします。

谷委員 東京大学医科学研究所の谷と申します。よろしくお願いいたします。昨年の 3 月まで、九州大学生体防御医学研究所及び九州大学病院先端分子

・細胞治療科を担当させていただいております。専門は血液・腫瘍内科医で、現在までに遺伝子治療、免疫細胞療法等、悪性腫瘍の患者さんを対象に、基礎及び臨床研究を実施させていただいております。何卒よろしく願いいたします。

柴田(龍)委員 東京大学医科学研究所ゲノム医科学分野の柴田龍弘と申します。国立がん研究センターと兼任しております、主にがんのゲノム解析を中心に研究を進めております。背景として、出身はもともと病理で、病理組織学の知識も活用しながら色々な腫瘍の解析をしているのですが、希少がんに関しても、がんセンターを中心として色々な先生方と一緒に研究させていただいております。そうした経験をこの部会でも活かせればと思っております。よろしく願いいたします。

柴田(大)委員 私は、国立がん研究センターの生物統計部の柴田大朗と申します。よろしく願いいたします。普段は、がんの多施設共同臨床試験の計画や解析、あるいは小規模な医師主導治験の計画や解析に携わっております。若輩者ですが、よろしく願いいたします。

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。専門は白血病の治療です。希少がんとのつながりですが、白血病の中でも慢性骨髄性白血病は、15年前まではせいぜい3,000~4,000人しか患者のいない病気でしたが、御存じのようにグリベック等の阻害剤では死亡率が減って、1万5,000人ぐらまで患者が増えているという、うまくいけば希少がんから逃がられるかなと思いますが、そういう展開があります。また、そういうことで、グリベックを超えるような薬を日本の製薬会社で作って、フェーズスタディまでいったのですが、フェーズはうまくいったのですが、お金が足りなくなって止まっているという悲しい状況があります。

そういうものを使うには、必ずドライバージーンの格安な検出方法というのがセットで要りますので、そういうことをやってきました。日々研究をしていて、これを使いたいというのがたくさんあるのですが、使えないというところで、こういう部会で勉強させていただく、あるいは発言させていただいて、もう手が届く所にある分子標的薬等を、できるだけ患者に早く送れるようなことに貢献していきたいと思っております。よろしく願いします。

安藤委員 愛知県がんセンター中央病院薬物療法部の安藤と申します。私は、乳がんの薬物療法が専門で、肉腫とか胚細胞腫瘍という希少がんの薬物療法をずっとやってきました。私は臨床的な立場から、色々、未承認薬とか適応外薬で非常に困っている現状について、これから提言させていただきたいと思っております。若輩者ですが、よろしく願いします。

成川委員 成川と申します。北里大学薬学部で医薬開発学という講座を担当しております。専門は医薬品の臨床開発、市販後も含めて、色々な試験のデザインとかデータ解析という面、あるいは薬事の規制といった面から研究に従事しています。個別の疾患とかメカニズムなどはあまり詳しくないのですが、何らかのお役に立ちたいと思っています。よろしく願いいたします。

事務局(江原) PMDA のメンバーについて御紹介いたします。副審査センター長の梅澤です。審議役の林です。理事で技監の赤川です。審議役の鹿野です。新薬審査第五部長の柴辻です。理事の矢守です。

私は事務局の江原と申します。

< 議題 2 : 専門部会の趣旨について >

上田部会長 色々な立場の先生方にお集まりいただきまして、希少がんを色々な角度から見ていただきたいということで、先生方に参画していただいたということです。希少がんを親委員会から専門部会に落として、この時点できちんと方向性などをまとめてほしいという提言があり、今期の専門部会として希少がんを取り上げることになりました。

御案内のとおり、希少がんは、現在のところ非常に治療満足度が低く、重篤度、緊急度の高い疾患領域で、これまでも今日もお話いただくような希少疾病用医薬品の臨床開発に関するガイダンスを、成川先生の班を中心にまとめていただき、今日もお話いただくと思います。希少がん医療・支援のあり方に関する検討会で前国立がん研究センター理事長の堀田知光先生を中心にまとめた立派なものがあります。また、昨年度には国際会議として、希少がんを捉えて、多くの方が同センターを中心に発表会をなさって、米国、欧州からの参加者のもと、希少がんをグローバルに考えるという会議をもったということです。

そういうことで、現状の分析は比較的できているのですが、そうすると、希少がんを今までのような数とか疾患名で捉えるという、そういう希少がんの捉え方だけで本当にいいのか。いわゆる次世代のシーケンサやエピジェネティクスの解析などから、個人のインディビジュアルな治療方針というので、免疫とか precision medicine というオバマ・ドクトリンの話もあろうかと思えます。そういうような中において、希少がんの社会的ニーズに関して、その定義から始まり、薬の開発とか評価の仕方というものにおいて、新しい時代としての流れが生まれようとしているのではないかというようなことを考え直してみたい。現時点におけるスコープを考え、次世代への提言を何かできないかというようなこ

とを、一つの骨子として考えてはどうかという形で、希少疾患の臨床の評価の在り方を俯瞰し、論点を絞るといような格好で、希少がんをまとめていきたいと思います。資料 1 にも、そのようなことが少し書いてあります。そのような観点から、この部会を皆さんと考えてみたいと思います。最初に数回、現状の希少がんの捉え方と今後の捉え方の流れに関して勉強する予定です。今日は成川先生と安藤先生から今の希少がんの考え方をお話いただき、次回には柴田龍弘先生や色々な方から、新しい遺伝子の解析などが希少がんにどのように肉薄していくのかということもお話いただき、徐々に勉強していきたいと思っておりますから、よろしく御協力いただきたいと思います。

現在の希少がんの臨床評価などに関しては、International Rare Diseases Research Consortium が、今年 6 月にこの報告書を作成するなど、国内外で様々な開発促進の試みがどんどん進んでいます。そこで、現在の状況の認識を皆さんとまずは共有しないといけないと思い、平成 26 年度の厚生労働科学研究の「患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の有効性・安全性評価のためのガイダンス作成に関する研究」をまとめていただいたのが、成川衛先生で、今日はそのあたりから突破口を切り開きたいと思います。成川先生、お話いただけませんかでしょうか。

< 議題 3 : 希少疾患に対する医薬品評価について (成川委員) (厚生労働科学研究結果の概要等) >

成川委員

本日はよろしくお願いたします。このような機会をいただきまして、大変光栄に思います。今から御説明しますが、お手元の資料 4 に沿いまして、スライドを使ってお話をします。研究報告書の総括部分だけなのですが、資料 2 としてお配りしておりますので、併せて御参照いただければと思います。資料 4 のスライドを使いまして、報告申し上げます。

まず、この研究班の設置の経緯です。2012 年 1 月にまとまった厚生科学審議会の医薬品等制度改正検討部会、薬事法 (現「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」) 改正のために設けられた部会ですが、この報告書に基づいて、2013 年の薬事法の改正がなされたわけです。その報告書の中に、「患者数が特に少ない希少疾病では、レギュラトリーサイエンス研究を推進し、少数の被験者数でも合理的に安全性・有効性を評価できるようにガイドラインを整備すべきである。」という記述があり、それを受けてこの研究班が設置されたという経緯です。

目的・内容については追いつ追いつ御説明しますが、オーファンドラッグと

いう中でも特に患者数が少ないものということで、この研究班の中では1,000人未満程度という基準を作り、「ウルトラオーファン」という言葉を使っていますが、そこに焦点を当てて、その承認を取った臨床データの構成の分析、オーファンドラッグ制度に関する欧米等での状況と日本との比較、そういったものを含めて、開発促進のための制度的側面の検討ということで、最終的にはガイダンス的な文書を作ろうということで活動しました。メンバーはそこに記載をしているとおり、荒戸先生、土田先生ほか、協力者の方にも御参画いただきました。

最初に報告するのがスライドの4枚目です。これまで承認を取った超希少疾病薬、ウルトラオーファンドラッグについて、特にどういう臨床データの構成なのか、どういう臨床試験をやって承認を取ったのかということ整理分析するといったことが一つです。

2001年から2014年3月までに承認されたオーファンドラッグは136品目あり、一部資料が入手できないものとか、特殊なものを除いて、110品目を対象にしました。それを患者数が1,000人を超えるか、それ未満かというところで分けると、ウルトラオーファンドラッグが36品目、1,000人以上のオーファンドラッグが74品目ありまして、それらについて一つ一つ申請資料、あるいはその審査の状況を紐解きました。臨床試験資料の種類、国内外あるいは正式な審査の資料として使われているか、あるいは参考的な資料として使われているかとか、臨床試験を何本やっているか、総症例数はどれぐらいか、あるいは無作為化比較試験をやっているかやっていないか、用量反応の検討をどのようなデザインでやっているか。あと、「Pivotal試験」と書いたのは、承認の決め手になるような試験を言っていますが、普通ですと第Ⅰ相比較試験ですが、そういったもののデザイン、エンドポイントに何を使っているか、対照群を置いているかどうかというようなこと、最後に製造販売後の対応ということでした。

もともとの問題意識としまして、これまでの個別の医薬品の審査あるいは申請資料の状況を見ますと、かなり柔軟なというか、なるべく少ないデータで何とか承認しようと、PMDAも苦労されていることはよく分かるのですが、それらについてあまり体系立った整理分析はこれまでにされてこなかったということがありますので、そこを目指したということでした。

最初のお断りは、抗がん剤だけをやったわけではなくて、いわゆる希少疾病薬のすべてを対象にしているということです。それから、行ったのがオーファンドラッグの中での比較ですので、それ以外の一般の疾患に

については、今回は対象になっていないということです。

一部をかいつまんで御紹介します。スライドの 5 枚目で、オーファンドラッグの臨床試験資料の構成です。一番上がウルトラオーファンドラッグの中でも特に少ないもので、国内患者数 100 人未満というものを取り出しています。12 品目あって、それについてのデータです。真ん中が、1,000 人未満のデータで、一番下のものがそれ以外、オーファンの中で比較的多い疾患で、それらについて国内での臨床試験成績を付けているか付けていないか、あるいは海外での試験を出しているか出していないか。それ以外に、国内での臨床研究のデータ、あるいは使用実態調査の結果といったサポート的な資料を付けているかどうかということで色分けをしたものです。これは縦に見ていただきます。

一つは、ウルトラオーファンドラッグとそれ以外で、国内の臨床試験を付けているか付けていないかを見ていただくために、「国内試験」という 3 つを見ていただきたいと思います。簡単に言うと、普通の 1,000 人以上のオーファンドラッグですと、国内での臨床試験というのは 74 品目中 71 品目で添付しているということです。一方、上の赤いほうを見ていただくと、1,000 人未満のウルトラオーファンドラッグですと、36 品目のうち 28 品目について国内の試験を付けていますが、逆に言うと残りのものは海外試験で補ったり、それもない場合には国内での参考的な試験を付けて承認に至っていたりすると、そういう品目もあります。ですから、それぞれ 3 つの線の中で縦に見ていただくと、一つの品目で国内試験、海外試験、国内参考試験を全部付けていると全部赤くなるのですが、一部白くなっているというのは、その品目ではその部分の試験を付けていないで承認になっているという見方です。見方が難しいので、後でまた御覧になっていただければと思います。

次に、無作為化比較試験を承認申請でやっているかどうかです。結論から申しますと、これはウルトラオーファンドラッグであるかないかにかかわらず、半分近い製品で無作為化比較試験はやられずに、Single-arm の Open Trial みたいなもので承認になっているということです。特にウルトラオーファンドラッグと普通のオーファンドラッグでの違いですが、ウルトラオーファンドラッグの場合は国内で無作為化比較試験をやっているケースはほとんどなくて、青い「1」と書いてある 1 品目だけでした。そのほかは、海外でやられた無作為化比較試験を資料として付けて承認に至っているということです。

7 枚目は、用量反応試験をどういうデザインでやっているかということです。細かく言うと色々違いはあるのですが、端的に申し上げますと、

用量漸増法と申しまして、1人の患者の中で用量を強制的に、あるいは基準を設けて、徐々に上げていくというデザインを、任意の漸増法あるいは強制漸増法と言いますが、漸増法のデザインを患者が少ないオーファンドラッグで多用しています。普通に並行群間比較と言いまして、例えば5mg群と10mg群を独立に2群設けて比較する、どちらの用量がいいかという試験をやるより、むしろ個人内で用量を上げ下げしながら用量反応性を見ていくというデザインをやっているケースが多いと言えらると思ひます。

8枚目は、抗悪性腫瘍薬に特化した表で、簡単にウルトラオーファンとオーファンで8品目、25品目ずつ抗がん剤がありましたるが、どのようなデータパッケージで承認になつてゐるかをとめたものです。ウルトラオーファンの抗がん剤の場合は、国内でRCT、無作為化比較試験をやつてゐるものはありませんでした。海外からそういう試験成績を持つてきたものはありましたが、国内ではなかつたといふことです。あるいは右側は普通のオーファンのほうですが、無作為化比較試験をやつてゐる品目は4品目ありましたが、そのうち有効性を評価してゐる3品目は、いずれも国際共同試験といふ形を取つて、日本も参画してデータを出してゐるといふ結果です。あとは、ここに示したような感じでデータパッケージを組んで承認に至つてゐるといふことです。

以上までが、簡単ですが、これまで承認になつたオーファンドラッグのデータとしてどのようなものを取つてゐるかといふ観点からの整理の結果です。

ここから2枚ぐらいで制度面の話をさせていただきます。御承知のとおり、オーファンドラッグの指定といふ制度が薬事法にありまして、アメリカやヨーロッパにもそれぞれ法律がありまして、歴史が一番古いのがアメリカで、1983年からオーファンドラッグの指定、開発支援制度が始まっています。日本が1993年で、欧州が一番遅くて2000年です。これまで、どのぐらい指定件数があるかを簡単に表にまとめました。アメリカが一番多くて3,390件です。日本が364件、欧州は日本より制度のスタートが遅いのですが、既に1,000件を超える指定がされています。

これは2015年2月まで、各国のデータベースから抜き出したもので、特徴を申し上げますと、日本ではオーファンドラッグ指定のタイミングが遅めであるといふことです。背景として2つあつて、一つは、少し前まで「ドラッグ・ラグ」といふ言葉が流行つてゐましたが、最近では皆さんの御努力によつて、相対的には非常に縮まつてきてゐるのは事実です。しかし、この希少疾病に関しては、まだ開発着手の遅れが存在する

ということはデータにも表れております。日本での臨床開発の着手のタイミングが、まだまだ通常の薬ほど欧米に追い付いていないということが一つです。

もう一つは、一つの医薬品の開発の過程で見ますと、開発のより後期の段階で、日本は指定されるケースが多くて、簡単に言うと欧米ですと、第 相の最中とか、終わったぐらいにオーファンドラッグの指定をされる品目が多いのですが、日本の場合は第 相が終わったぐらいになってから指定されることが多いということです。

結果的に面白いのは、指定件数に占める承認件数の割合は、日本が断トツに高いわけです。単純割り算をすると指定されたもののうち、65%は承認に至っているわけです。アメリカは 15%ですから、非常に早期の段階で指定して開発支援はしますが、途中でどんだんどドロップアウトしていく品目が多いということです。あと、品目で言うと、核酸・ベクター系とか細胞・組織の医療というのは、まだ日本は少ないです。会社の規模でも分析したのですが、小規模企業による開発品目が非常に少ないというのが日本の特徴で、オリジンはアメリカのベンチャーなどの品目でも、日本でそれが大企業のライセンスの中に入って、そこで開発されることが結構多いという特徴がありました。

もう一つ政策の話です。各国それぞれ、オーファンドラッグの開発支援制度を持っています。指定の条件はおおむね同じで、患者数の少なさの程度も大体同じ程度だと理解します。ただ、いくつか特徴を挙げると、日本だと将来モノになるかどうかということが結構重視され、その結果として、指定が開発段階の後期になりがちということが一つです。それから面白いのは、アメリカとヨーロッパは、患者数が多くても、開発費用の回収ができない医薬品も対象に含まれるということです。あと欧州ですと、中小企業に限った支援措置があるということです。ある一定規模以下の企業ですと、申請手数料を免除するというような制度もあります。

それから研究班の中で企業にアンケート調査をしまして、41社 105品目のオーファンドラッグについての聞き取りをしました。国による開発支援のうち、企業がすごく有り難がっているのは、断トツにこの2つで、「優先審査」と「長期の再審査期間」、つまり先発権の保護期間が長くなる、10年になるということです。もう1点興味深かったのは、経済的支援です。開発助成金、相談・審査手数料の減額という優遇措置もあるのですが、おおむね大規模な企業はあまり経済的支援をあてにしていなくて、手続きが煩雑ということもあるらしいです。ただ、一方で小さな

企業などは、国による開発助成金がなければこの品目の開発をしていなかったとおっしゃる企業もあります。そういう意味だと、経済的支援も役に立っている面もあると思います。

一方、例えば審査期間も今はオーファンドラッグに限らずすべての薬で相当早くなっていますし、これ以上は縮めようもないと思っているところもありますし、先発権の保護期間もオーファンは10年付きます。アメリカは普通の薬が5年のところ、7年が付きまして、ヨーロッパは10年ということで、これ以上の先発権の保護も言い出しにくいと思っています。あるいは経済的支援というのも、今の経済状況を見ますと、予算の確保は難しいというところもありまして、そうすると今後オーファンドラッグの開発を推進していくには企業側の負荷を下げる、申請のデータパッケージの構成の仕方などにヒントを与えて、そういうところで対応したほうがいいのかな、現実的ではないかということも思いました。

最終的には最後のスライド2枚ですが、留意事項的なガイダンスを作りました。「患者数が特に少ない希少疾病医薬品の臨床開発においては、臨床データパッケージをより慎重かつ柔軟に考える必要があり、個々の臨床試験のデザイン、実施、解析、評価の各段階において様々な工夫が求められる」ということを出だしに書いて、内容は実際のものを読んでいただきたいと思うのですが、骨格だけ最後のスライドで紹介します。無作為化比較試験をやらずに承認を取っている薬も相当あります。どういう特徴があったらやらずに済んだかということの明確な線までは、なかなか引きにくいのですが、大きく言うと、作用機序が非常に明確とか、疾患の自然経過がある程度分かっているというところだと、同時比較群がなくても何とか判断できるということが見て取れました。あるいはエンドポイントとか、効果の大きさ、つまり抜群に効く薬であれば、比較群をわざわざ同時に置かなくても効果の存在は確認できるのではないかという品目もありましたので、そのようなことを書きました。

2点目の用量反応性のところは先ほど申し上げましたように、デザインの中でも、特に漸増法をうまく使えるかどうかということ。あるいはそれさえも患者数が少なすぎてできなかった品目ですと、薬理作用のデータ、ヘルシーボランティアでのPK/PDの情報などを使って、臨床の用量のあたりをある程度付けるようなこともやっていたので、そのような工夫もできるのではないかとということが2点目です。

3点目が、様々なデータソースの利用ということで、国際共同試験とか海外臨床試験というのは、今までも利用していますし、今後も是非と思うのですが、それ以外に参考資料的ではあるのですが、国内でのアカデ

ミアの先生方がやられた臨床研究で結構質の高いものがありまして、そういったものをサポート資料として付けていただく。また効能追加の承認などの場合ですと、使用実態調査のようなものを作って、そういったものを付けて審査のサポートになっているというものもありました。

4点目の Pivotal 試験のエンドポイントといったところですが、代替エンドポイントを探しに行くというのはそのとおりなのですが、「参照群」と書いたのは、いわゆる比較対照群なのですが、必ずしも試験の中で有意差を出しにいかないというか、サンプル差異はそんなに置けないのですが、そうはいつでも少数でも参照群的に比較対照群を置いてそれとの比較で有効性の議論をする、そのような工夫をしている品目はいくつかありました。外部対照の利用ということで、自然経過歴を取るためにわざわざ別途に一本、観察研究のようなものを立ち上げて、臨床試験の中での同時比較対照ではないのですが、外に質の高い外部対照のデータを取りにいて、それとの比較をして効果の評価をしているということもありました。デザインでいうと、クロスオーバー法とか個人内比較、そういうなるべく少ない症例数で評価しようという工夫をしているものもありました。

5点目に、製造販売後に引き続き試験や調査をして、エビデンスの補強をするということ。このようなことをガイドラインの内容として書いて、報告書としてまとめたということです。以上が、資料 4 についての御説明でした。

上田部会長 ありがとうございます。希少疾患に関して、どういう方向性で医薬品の有効性や安全を確保した上で認可していくかというアウトラインを見せていただいたと思います。このことに関して、委員の先生方には事前に資料の配布をしておきました。意見もいくつか伺っておりますから、そのあたりで先生方の御意見をお聞きしたいと思います。

それに移る前に成川先生にお聞きしたいのですが、この中はすべて企業主導の治験であって、医師主導の治験は入っていないと考えてよろしいのですか。それとも何パーセントが入っているのですか。

成川委員 医師主導治験も入っておりました。具体的なパーセントは。

上田部会長 どのぐらいの割合かというのと、ウルトラオーファンとか何とかで差があるのかというのを知りたかったのですが。

成川委員 分かりました。正確な割合はすぐには出していないのですが、よろしければ後で計算しておきます。

上田部会長 分かりました。本日の成川先生の御発表に関して、色々な御質問をいただいたかと思うのですが、御質問をいただいている木村先生などは今の

発表に関してのポイントや、先生の観点からの御質問がありましたらよろしくお願ひいたします。

木村委員

今、製薬企業はますます保守的になってきています。やはりそこを乗り越えるのに、今、上田先生が言われましたように医師主導治験と、あとはベンチャーをいかに使うか。製薬企業は完成品を持ってこいというような言い方を最近よりするようになってきていて、そこをやらないといけない。

ベンチャーに関して、何か日本人の感覚でベンチャーと言うと、すごい一発勝負を賭けた人がお金を集めてやるというようなイメージがあるのですが、私の経験した、アメリカでのフェーズの開発のときは、大きなファウンデーション会社があって、そこが薬を、フェーズをやるって募集して、6人ぐらいメンバーを集めて、そこにやらせる。だからフェーズがこけても全然誰も痛くもかゆくもないというようなことで、割と積極的にどんどん前向きに進めていく、何かそういう仕組み。日本のベンチャーにはあまりそういう仕組みがないので、なかなか面白い方法だなと感じておりました。だから、特にオーファンに関しては、製薬企業を助けるためには、医師主導治験あるいはベンチャーをいかに活用していくかということがあると思います。

それと、今御発表された製造販売後調査は非常に重要なものなのですが、現場の医師にとってはものすごい負担になっております。これは治験センター長をやっているときに調べたのですが、過去15年間、1円も値上げがされていない、書き込む量は4倍に増えている、企業によってはフォントを小さくしてごまかすような企業が出ているということで、やはり、精度の高い製造販売後調査をしようと思うと、医者に書き込ませては、嘘は書かないのですが、遅れ遅れになりますので、そういうものを十分まかなえるだけの、実際にそれを書き込むような人、補助員がまかなえるだけの値段を付けていただく。実際、製造販売後調査は、具体的には3万円で、15年間、1円たりとも変わっておりません。そういうところの改善、やはりこういうオーファンなどをやる場合、本来ならばフェーズで120万円ぐらい要るものが、製造販売後調査で3万円である程度データを集められるというのも少しおかしな気がします。そこをしっかりと担保してほしいなと思います。

あと、今、やはり市場独占期間の延長は難しいだろうと言われたのですが、国としてお金をかけずに一番できるのがそこなのかなと。特に最近、国の方針でジェネリックを80%ということで、うちの病院でもワイワイいつも言われて、必死でやっているのですが、正直、ジェネリックには

かなり問題があり、突然、製造販売を中止するということがあります。やはり、そういうものを見ていると、あまりに彼らに甘いというところがあって、逆に言うと、先発企業は何かかなり苦しくなっているのので、そういうジェネリックの推進をするということの裏返しに、先発メーカーを守ってあげるというのも、やはり重要だと思うのです。私は、ある意味、市場独占期間を10年、15年に延ばすというのは、国が決めればお金はほとんど要らないのではないかなと思いますので、そういうことが必要ではないかと思っております。

4番目に書いてあるのですが、ウルトラオーファンのSMEs、中小企業、先ほどのベンチャーと一緒に、新たな、本当のベンチャーではなくて、子会社ではないですが、そういう一つの試験に集散させるような仕組みを作っても良いのではないかと考えております。以上です。

上田部会長 ありがとうございます。まとめて皆さんの御意見を聞いた上でディスカッションしたいと思いますが、何か特別に今の木村委員の話に関して御質問はよろしいですか。続けて戸口田委員からも御意見をいただいておりますが、よろしく願います。

戸口田委員 私の専門の肉腫の疾患になりますと、今の分類でいくとウルトラウルトラオーファンと、100人以下なのです。確かにドライバー遺伝子が分かったりするものはあるのですが、その疾患が20例である場合に、今の成川先生のお話で、無作為化比較試験というのはほとんど難しい。そのときに一体何をもってして試験が成立するのかというのは、非常に危惧するところで、ある程度共通な特徴を持つ腫瘍を合わせることでnは増えますので、そういう複数の腫瘍に共通した薬を探すというのも、個別化医療と少し方向性が変わってきてしまいますが、考慮すべきではないかということを書かせていただきました。

上田部会長 ありがとうございます。肉腫に関しては、ずっと基礎的研究のほうが先行していて、より細分化されてくる。その中の、そういうものをどのように組み上げていくかは、一つのモデルとして非常に重要だとは思いますが、今後もよろしく願います。水谷先生からも御意見をいただいたかと思えます。

水谷委員 私は十分に趣旨を把握していなかったかもしれないのですが、私たちは小児がんということで、小児がんと言うと一つの疾患のように聞こえますが、細かく見ると本当にウルトラオーファンディーズの集まりです。その治療体系をどうするかということで、我々は色々な努力をしているわけです。その治療に移る前に、まず、臨床データの集積、あるいはサンプルの保存、あるいは、例えば固形腫瘍で言えば小児がんのある特

殊な領域の病理の専門家というのは、全国を探しても数名しかいらっしゃらないわけなので、そういう方々に、やはり正しく、効率良く診断していただく仕組みを作る必要があります。各施設の病理医が個々の経験に基づいて診断する形でお任せすることはできないという状況があります。

そういう意味で、治療研究に入る前の段階で、色々な基盤整備が必要な状況が現実には横たわっていて、そういったものを整備する費用がともかくどこからも出てこない。今、色々な国の研究費というのは競争的資金で得られるようになっていますが、今申し上げた部分は、決して競争的資金ではまかなえない、基盤整備の部分なので、そういう仕組みがないところで競争的資金だけが先に行くと、なかなか地に着いた研究ができていかないのではないかという危惧を持っています。そのことを申し上げたということです。

上田部会長 ありがとうございます。まず、木村委員からの話の中で、企業と臨床との在り方、実際の臨床治験との在り方というようなことで、ベンチャーの在り方をはじめ、色々提言があったと思います。後藤委員は企業に多少関係したかと思いますが、そういう観点から木村委員の御意見に関して何か御意見はありますか。

後藤副部会長 二つあります。一つは先生が、企業は仕上がったものの刈取りだけで、そのあたりにリスクをかけていないとした部分、多分それは経済的理由がかなりあると思います。そのリスクをどのように取らせるかが一つと思います。

あと、日本のベンチャーシステムというのは、欧米、特に米国に比べると先生がおっしゃったように、ベンチャーキャピタルのところはまだ成熟していません。この点は財政上の議論が必要です。今、AMED が出来て、ある部分まではできるのですが、臨床開発になると小さな疾患領域であっても、非臨床試験経費だけでも数億単位のお金が必要になってきます。そのあたりをどうやってカバーできるような体制を作っていくのかも非常に大事とっております。

木村委員 実際に感じたのは、お金もあるのですが、やはり日本の製薬会社と付き合い合っていくと、フェーズ でこけると、何となく傷が付いたみたいに出世に差し支えるとか何か考えられるのです。それで、どちらかといえば守る方向ばかりの会議に時間がかかって。10 人程度で集まってやる臨床試験というと、彼らは駄目だったら潰せばいいだけの話で、そういう何かネガティブな印象が全然なくて、こういうふうな組織というものもこれから要るのかなと感じました。

上田部会長 ありがとうございます。戸口田委員からの提言で、サルコーマなどはどんどんと遺伝子解析などが進んでいますが、次世代シーケンサや色々なことで活躍している柴田龍弘委員から、今後こういう希少がんに関する遺伝子解析や色々な解析がいわゆる評価や Proof Of Concept (POC) を取る方向に持っていけるのかどうかなど、そのあたりの見通しを少しお話いただければと思うのですが。

柴田(龍)委員 先ほど戸口田先生がおっしゃったように、やはり希少がんの場合はサンプル数が十分集まらないこともあって、なかなか解析が進んでいない状況なのですが、今、世界の中でもそういったサンプルは、やはり色々な国が共同して集めて、それでゲノム解析を行うという動きは始まっています。しかし、それでもやはりサルコーマの中でも更に非常にサブタイプというか、そのように分かれていくと、本当に細分化されていって、それは臨床や治療を考える上でなかなか難しい問題になります。やはり、少し違った視点で、先ほど戸口田先生がおっしゃったように、別な視点からグループ分けをするというのは非常に有効ではないかと思えます。いずれにしても、まずはゲノム解析などを行って、実際に起こっているイベントを知ることとはとても大事なのですが、それにこだわらずに、もっと広い視野で開発をする。

あと、私は、こうした希少疾患の場合は、やはり承認された後のフォローがとても大事だと思っています。やはりそういうところでも、複数のゲノム情報を共通して持っている複数のサブタイプをまとめてトライアルした場合であっても、もしかしたら、そのサブタイプごとにレスポンスが違ったり、副作用が違ったりすることも可能性として考えられますので、やはりそのようなことも、承認された後のフォローアップがとても大事ではないかと思えます。

上田部会長 ありがとうございます。今、柴田龍弘先生からのお話もあったのですが、診療体制や、サンプルをいかに希少がんネットワークを作ってやっていくか。これは水谷先生からのお話も一緒なのですが。松本先生などは、今、そういう疾患を特別に集めていらっしゃると思うのですが、自然発生的に集まっていることで、日本でこれが闘えるのかどうかなどというあたりのことも含めてお願いします。

松本委員 そうですね。日本整形外科学会の骨軟部腫瘍登録などで見ても、やはり、例えば軟部肉腫でも、年間 100 例以上の患者さんを集めている施設は 2 施設しかないのです。ほかには年間数例しかない所が非常に多い。ほとんどがそういうもので、50 例ぐらいの所があと数施設ということで、やはり日本の場合、水谷先生のお話にもありました基盤を整備するということ

ころで、やはり集約化のようなものはどうしても必要なのではないかということがあるのです。それが小児科のほうで、小児がんの専門の施設を決めたのが、必ずしも、どうもうまくいっていないのではないかというのもあって、それで、では今度、肉腫でどうするかという話になったときに、なかなか小児がんと同じモデルを肉腫のところに持ってこられないのではないかというので、今、少し右往左往しているというところ

上田部会長　そうですね。疾患によって、やはり集中と選択を分けなくてはいけないだろうということだと思っております。門田先生、どうぞ。

門田委員　ごめんなさい。時間の都合があるので、今の点について意見だけ述べて帰りたいのですが、実際問題、がん対策の中で患者委員の皆さんと話をすると、希少がんの重要性というのはすごく意識が強いです。また、そういう中で、何とかしてほしいというようなものが非常に強い。そこで一つの方策として、第2期の5年前の小児がんセンターという拠点病院を作ったというようなことです。そこで、今、松本先生が少し触れられたような感じで、やはりそこで集約化を図ると。そして集約化を図りながら、実際の個々の患者さんをどういうふうな診療体制に持っていくかということを考えていただくということで考えていたはずなのですが、なかなか軌道に乗っていない。

今回のこのテーマも、希少がんということになれば、いかにうまく集めるかということは、すべての希少がんの話に通じるわけで、悪い言い方をすれば、小手先のあの手この手を考えるということより最初に、今の我が国における希少がんをどのように集約化すればスタートに着けるのかというディスカッションが必要ではないのか。ですから、今、成川先生が報告されたものの中で、例えばあそこに利用された症例数というのは、そのときの日本の国内にあった症例数の大体何パーセントぐらいなのか、それを増やすためにはどんなことが考えられるのか、そういう対策をどのようにやっていくかということの、そういった意味でも基盤整理をやっていただきたい。

同時に、もう1点だけお伝えしておきたいのは、希少がんの患者さんたちは、とにかく自分たちが、どういう形でも、治験でも何でも手を挙げて参画したいのだと、希少なものだからという非常に強い意志を持っておられる。それをもう少し利用する対策が必要なのではないかと思っ

上田部会長　ありがとうございます。貴重な御意見だと思えますし、いつもそこにく

と思うのです。診療体制としての集約化、それがどういう疾患をどう
いうふうに集約すればいいか、やはりそれは科学的なとか、診療的な位
置付けも両方絡んでくるものですから、いわゆる標準療法が出来ている
ものだったら、ある程度地域で集約すればいいし、それが出来ていな
いものだったら、もう少し全国的な集約化が要るだろうとか。そういう
ものを、小児がんグループなどももう少し、せっかく小児疾患拠点セン
ターを作ったのですから、もう一步踏み込んでいただきたい。小児がん
のときは、やはり両親や子供さんと一緒に見ないとなかなかできないと
いうことで、なかなか集約ができないなどという社会的な背景もあるう
かと思うのです。そのあたりのことを、また皆さんで考えていきたいと
思います。

もう一方は、患者さんのことと、先ほど柴田龍弘先生の御意見にもある
ように、そうすると、患者さんの貴重なサンプルは本当にオールジャパ
ンで集約できないのかどうか。特にサルコーマなどだったら戸口田先生
の所へスッと行くようなシステムを、やはり、せめてそれをして、それ
で治療法を一つ、開発すると、自然に患者さんの集約もできてくるだろ
うと。そういう両面から行かないといけないということに関して、この
バイオバンクに関して造詣の深い方は、やはり柴田龍弘先生が今、一番
近いですか。今、バイオバンクのほうも、色々なバンクがあって、そ
ういうものが本当に集約化できるような形になるかどうかなどというこ
とに関する御意見があれば少しお聞かせください。

柴田(龍)委員 なかなかこういうゲノム解析などを行うには、やはり非常に質が高いと
いいですか、凍結検体のようなものが望ましいのですが、なかなかそれ
を一般の病院に求めるのは難しく、やはり、ある程度センター化した
所で、非常に最先端のそういうバンクを作りつつ、ホルマリン固定でも
十分解析できるような手法の開発などは大事です。

それから、今回触れるかどうか分かりませんが、患者さんの検体に加え
て、やはり PDX のような、再使用できるような検体としての保存という
ものも、難しいかもしれませんが重要ではないかと思えます。

上田部会長 ありがとうございます。ほかに何か、今の成川先生のお話を中心に、問
題点など。やはり、一つの例から色々な問題点が出てくるとは思います
ので、まず本日は問題点を出して再整理をする一つの機会にしたいと思
いますから、御遠慮なく。まず、水谷先生、どうぞ。

水谷委員 御参考になるかどうか分かりませんが、小児がんのほうで現在考えてい
ることを少し御報告させていただきます。一つは、小児がんの拠点病院
が 15 個出来て、理想的には、そこで小児がんの治療は集約していこうと

いう考えが基本的にはあったわけです。ただ、現状を見ると、15の施設で全国の小児がんの子供を診ると、そこがパンクしてしまう。それぞれの施設というのは、やはり小児がんを診療している診療科の規模は一つ一つが小さいものですから、基本的には物理的に不可能ということで、小児がん拠点病院が果たす役割は一体何なのだろうかということの見直しは、多分、必要だろうと思います。

そういう意味では非常に、ここで言われるウルトラオーファンディーズの類に属するものや、難治性で再発したものだけを拠点病院に集約して行って、それ以外の、いわゆるプロトコルに準じた治療法で治療していけるようなものは、我々としては、専門の研修病院が107施設あるのですが、そういった所で診る、各地域にそれが点在していますので、そこで治療できるようにしたほうが良いだろうということを考えています。

それと、診断については、やはり中央化する必要がどうしてもある。それは、分子診断もそうですし、病理診断もそうですし、あとは治療経過に伴う画像診断、この画像をどのように評価するかなどということについても、各施設がばらばらに診断していたのでは意味がないということで、画像診断についても中央化しようということなのです。今、いわゆるITを使った方法でそれを集約化する方向に努力をしているところなのですが、なかなかそういう費用というのが、競争的資金では出てこない。そこを我々はどうしようかというので一番頭を痛めている状況です。

上田部会長
木村委員

非常に参考になると思います。木村委員、何かありますか。

先ほどのバンクの話なのですが、うちの大学でも去年からバンクを作ったのですが、はっきり言って、言われたように、インフラの整備、物は作れるのですがランニングコストが直接、病院の収益にかからないので、「作ったお前らが何とか金を集めてこい」と言われて、集めさせられているのです。

それで、我々は京大の武藤先生が中心にやっておられるAMEDの事業で、precision medicineのバンクを持って、6つの大学が集まって、今、やっているのですが、実際にその入口に立つのに、患者さんにネクストジェネレーションシーケンスで90万円の検査を自己負担でやっていただかないといけないというところで、現実には物は作ったけれども、なかなか患者さんが入ってこられない。実際はAMEDで、そこも患者さんの最初のデータベースを作るためにも、NGSの料金までを要求したのですが、結局そこは下りなくて、そこは患者さん任せで、結局、あまり動かないという。だから、先生が言われたように、基盤的な整備の部分と、競争

的な部分は、ある程度分けて国として考えていく必要があるのではないかと考えております。

西川委員 成川先生の御発表について、是非教えていただきたいのですが、希少疾病全般に関わるお話だったのですが、その中で希少がんを対象とする医薬品がどの程度あったか、もし分かれば教えてください。

成川委員 ありがとうございます。資料の 8 枚目に品目数を記載しましたが、希少疾病を対象としたものが全部で 33 あり、そのうち 8 個が 1,000 人未満のもので、25 個が 1,000 人以上のものということで、全体から見ますと 3 割強ぐらいが抗悪性腫瘍薬だったというような結果でした。

西川委員 ありがとうございます。

上田部会長 本日は御欠席なのですが、国立がん研究センター希少がんセンター長の川井先生からも、まさに先ほど木村先生や水谷先生から提言がありましたように、希少がんのこのデータやサンプルの保存、ゲノムの解析などを可能とするインフラの整備が日本できちんと整理されないとは十分ではないという御意見と、もう一つ、先ほども少しお話に出ましたように、希少がんは日本だけでやっているには間に合わないのではないかと。やはりグローバルな取り組みに関する、そういう組織のネットワークの構築などをもう少しきちんとやってほしいというような御意見がありました。皆さんと同じような御意見だと思います。

どうもありがとうございました。また、このことに関しては、今は出なくても、お帰りになってお気づきになりましたら、また事務局のほうに 1 週間以内ぐらいで御意見や不足の問題点や疑問点などを出していただければ、こちらで論点をもう一回整理していきたいと思います。成川先生、どうもありがとうございました。

< 議題 4 : 希少がんに対する医薬品開発(臨床医の立場から) (安藤委員) >

上田部会長 次に、もう少し希少がんに関心を絞ってみたいと思います。最近の The Lancet Oncology にも、特別な Rare Diseases という特集が出ておりますが、本日は、臨床医の立場で希少がんに関して問題点をずっと整理してきておりました安藤先生に、現在の段階における問題を少し整理していただきたいと思います。安藤先生、よろしくお願いします。

安藤委員 安藤です。私は希少がんの臨床に 10 何年携わっていて、問題点について提起させていただきます。資料 5 の 2 枚目のスライドから始めます。「希少がんについて」ということで、希少がんの定義は、川井先生たちがされた希少がんの昨年のワーキンググループで、また世界的にも年間の罹患数が 10 万人当たり 6 名未満のがんということです。先ほど成川先

生から発表のあった希少疾病用医薬品では、罹患数が 5 万人未満で人口比が大体 0.04%です。これが海外でも 0.03%とか 0.02%ぐらいで、大体みんな同じぐらいです。

何が問題かという、適切な治療が受けられないということで、先ほどもお話が出た診断・治療が困難ということです。経験・情報が圧倒的に不足しているということと、いざ治療しようとする、適応外の医薬品が多い。肺がんや乳がんでは認められていて、この薬は海外では治療効果が高いという報告はあって、使いたいのだが日本では使えない。

もう一つは、今回の大きなテーマである新規の治療方法の開発が停滞しているということで、企業による新規薬剤の開発が停滞している。これはやはり市場の大きさということが一番大きいと思います。それから、臨床試験の実施が困難、これの一番は、希少がんという字のごとく、患者の数が少ないということで、これが大きな問題点になります。

希少がんにはどのようながん種が含まれるかということで、現時点で国内の希少がんを具体的にどのようながん種に定めるかという明確な定義はありません。年間の罹患率が少ない、人口 10 万人当たり 6 人以下の疾患で、例えば先ほどお話に出た骨の肉腫とか、軟部組織の肉腫、皮膚や粘膜発生の悪性黒色腫とか、中枢系の神経障害、あとは小児悪性腫瘍です。

ここで薬剤の開発ということで、先生方はよく御存じですが、通常の薬剤、抗がん剤に限ったことではありませんが、第 Ⅰ相試験から第 Ⅱ相試験、第 Ⅲ相試験を経て承認ということに至るわけですが、希少がんはどんなことが薬剤開発で問題になるかということ、様々な医療機関に色々な患者が分散しているために、臨床試験の参加もゆっくりということなのです。それから罹患数が少ない。国内だけで数百名の患者を集めるのは無理ということです。比較試験もとても難しいという現状があります。

これも皆さんよく御存じのことですが、近年のがん診療をめぐる変化ということで、分子生物学的な進歩があります。分子標的薬の開発、臨床への導入が積極的にされたことと、大きなことは遺伝子解析によって腫瘍のサブタイプ分類がされたこと、例えば乳がんとか、大腸がん、非小細胞肺がんの腺がんとか、そういうものが分類されて治療に応用されるようになりました。また新規薬剤の導入によって、治療体系が非常に変化してきている。腫瘍の性質に応じた治療の選択ということで、治療効果の予測因子(バイオマーカー)、非小細胞がんの腺がんの例えば ALK みたいなもので、治療の個別化が図られるようになってまいりました。

希少がんに対する医薬品の承認の状況ということで、FDA から 2012 年

にレビューが出ておりまして、1987～2011年に承認された希少がん(10万人当たり6人未満)の45薬品中、68の効能・効果で承認されました。うち7割が造血器腫瘍で、あとは中枢系の腫瘍とか、肉腫が多かったのです。33薬品では1効能のみで、2効能あったのは8薬品です。1薬品は8効能ありました。これはグリベック、イマチニブです。分子標的薬が非常に多くて、半分以上、54%を占めていて、41%が効能・効果の追加ということで、ほかの大腸がんとか肺がんとか胃がんで承認されていて、それに対しての効能・効果の追加がなされています。これは件数ですが、年数を経るごとに、最近、特ににそれが増えております。

68の効能・効果の評価に99試験が用いられております。33試験は無作為化比較試験が行われており、そのうち32試験は多施設試験です。そのうち12試験がプラセボ対照みたいな二重盲検試験です。「C」と書いてあるところはプライマリーエンドポイント、主要評価項目で、69%と圧倒的に奏効率が多くて、TTPは7%、OS、生存期間を見たのは6%でした。

症例数は中央値で、無作為化比較試験ではやはり多くて301例です。単アームの試験では、中央値は54例でした。1効能当たり必要な試験数は1.5試験で、2.5効能以上は1試験以上の試験が行われました。

これはFDAの審査形態ですが、通常の審査とAccelerated Approvalという、承認された後にまたちゃんとしたデータが要求されるということです。日本で言えば、例えば承認条件が付いて、製造販売後にまた試験をなさいたいなものです。ただ、regular approvalの審査が6割を占めておりました。

これは細かい表ですが、症例数50例未満のSingle-armの試験で承認された薬剤と効能・効果です。これで見ると、例えば結節性硬化症、Everolimus、これはmTOR阻害剤ですが、こういうもので28例の奏効率を見たSingle-armで認められております。先ほど出たウルトラオーファンのようなものは、FDAでもSingle-armの比較試験で見えています。ほとんどは奏効率をプライマリーエンドポイントにしております。これは最初に先生方に、上田先生からお配りしたRare Diseases、The Lancet Oncologyの総説に載っているような希少な症例数への対応ということで、希少がんに対して臨床試験をどのように組み立てていったらいいか。例えば肺がんとか乳がんとか大腸がんとか胃がんみたいな、いわゆる五大がんみたいな、同じようなアプローチではとても評価ができないので、どのようなことが考えられているかということ、先ほどからお話している国際的なネットワーク、症例集積を向上する。これはThe International Rare Cancers InitiativeとかGISTの試験などは、このようなことで行

われております。

それから試験期間を延長して Overall Survival を評価項目として長く取って見ましようというものもあれば、例えば、error を緩和して Sample size を減少させようとか、External control との比較ということで、いわゆる historical control と比較することで Single-arm の第相試験だけでも有効性を評価しようということ。Adaptive design といって、中間解析で早期に中止したり、例えばいくつかのコホートで最初は始めて、有効性の低いコホートは途中でやめてしまって、有効性の高いコホートを最後まで続けるとか、また、がんでは N-of-1 trial と言って、同じ患者に、例えば経過観察をしていて、次に cross over で治療薬を投与したり、実薬で投与してあるところでやめて経過観察で見ているみたいな。ただ、がんみtainな Aggressive な腫瘍ではあまり適していないでしょうと言われています。このようなことが FDA とか EMA のガイダンスに記載されております。

ガイダンスは FDA と EMA から Rare Diseases に対して出されていて、これに関しての項目というのは、先ほど成川先生から最後にガイダンスの項目という、それと同じようなことが、この 2 つのアメリカとヨーロッパから出されたガイダンスには明記されております。

今度、国内に目を向けると、希少がんの登録データベースにはどんなものがあるかということ、例えばこの委員でもある川井先生たちが中心になっている日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会の骨腫瘍、軟部腫瘍の登録が 1970 年代、1980 年代からあります。それから、1971 年の日本小児外科学会の小児外科悪性腫瘍があります。例えば、日本小児血液・がん学会の小児白血病などがありまして、こういうもので質の良い historical control がちゃんとできれば Single-arm の試験でも、色々、薬の有効性は評価されると予想されます。

あとは皆さんよく御存じのがん登録等の推進に関する法律というのが平成 25 年 12 月にできて、これによって希少がんも、全国の罹患数、全国のどれだけ色々な場所、地域にいらっしゃるかということが正確に把握できるようになるので、それがフィードバックされて薬剤開発に貢献するのではないかと期待されています。

先ほど出ました国際ネットワークの話ですが、The International Rare Cancers Initiative といって、アメリカとヨーロッパの希少がんの国際的な開発を促進するために 2011 年に設立されたものがあり、例えば唾液腺がんとか、未分化の甲状腺がんとか、小腸腺がんとか、婦人科系の肉種とか、非常にまれなものに、アメリカとかヨーロッパの有名な臨床

試験グループが関与・参加しております。

これは非常にうまくいった例ですが、GIST に対しての第 相試験、GIST というのは御存じのように非常にまれな肉腫ですが、こういうものが非常に多施設共同試験、例えば 10 何か国が参加して、何百例という患者を 1 年とか数年で集めて、このように評価がされております。多分これが進んだのには、イマチニブのような非常にターゲットがクリアな有効性の高い薬剤が開発されたことが背景にあると思います。

次は、分子標的薬による最近の臨床試験デザインとして、皆さん御存じだと思いますが、Basket Trial と Umbrella Trial が行われています。Basket Trial というのは特異的な遺伝子の変異を持つ腫瘍を標的とした治療で、例えば大腸がんとか、肺がんとか、胃がんなどで、あるミューテーションがあるもので分子標的薬をやって、有効性の高い薬だけを調べる。これは BRAF 阻害剤の Vemurafenib に対しては、メラノーマだけではなく、非小細胞肺がんとか、大腸がんとか、胆道がんなどで BRAF の変異のある人たちに対して臨床試験が行われています。

それから Umbrella Trial は NCI-MACH という、アメリカが国を挙げてやっていますが、ネクストジェネレーションシーケンス等で、ミューテーションがあるので有効な薬剤をあるがん種について探して、それらに対して色々な薬を使っていくという試験が行われております。

最後に希少がんに対する医薬品に対して、規制当局はどのように対応していたかということです。先ほど成川先生が発表したオーファン医薬品、適応外使用に関わる医薬品の取扱いということで、いわゆる公知申請とか、今のがん研究センターの生物統計家の柴田大朗先生と私が参加している医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議とか、医師主導治験とか、先進医療評価制度とか先駆け審査指定制度で、治療薬の価格性、疾患の重篤性、高い有効性とか、世界に先駆けて日本で早期開発する意志があるようなものを、国で色々手助けをしていくとか、あとはちょっと消極的な方法ですが、社会保険診療報酬支払基金で適応外医薬品を取り扱っているということです。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で、平成 22 年から堀田先生を座長にして行われていて、例えばノギテカンの小児の悪性固形腫瘍とか、シクロフォスファミド、ピンクリスチン、ダカルバジンのようなものが褐色細胞腫に公知申請されております。

あとこれは医師主導治験ですが、川井先生が中心になって、主任研究者の国立がん研究センター中央病院の米盛先生が行っているのですが、ネズミの遺伝性の小眼球症の転座の遺伝子を持つ一連の疾患ということで、

悪性黒色腫と明細胞肉腫と胞巣状軟部肉腫が対象なのですが、それらに対して免疫原性が非常に似ているということで、胞巣状の軟部肉腫と明細胞肉腫というのは非常に抗がん剤にも抵抗性で、それらに対してニボルマブの試験。これらの腫瘍は軟部肉腫の中でも 0.何%しかない非常にまれな疾患で、これらに対しての医師主導治験が、今、準備中で、私たちの施設も参加して治療を開始する予定です。

それから、先進医療評価制度で実施中の悪性腫瘍領域の臨床試験で、例えば、まれな褐色細胞腫に対する ^{131}I - MIBG (meta-iodobenzylguanidine)による治療が実施されています。

あとは社会保険診療報酬支払基金による適応外使用の取扱いで、これも皆さんよく御存じだと思いますが、日本医学会に所属する学会から要望を出すと、薬事法上の承認はないのですが、保険償還を認めていただくということで、例えばゲムシタピンの肺細胞腫瘍に対しての 2 次化学療法。肺細胞腫瘍というのは、非常に希少がんですが、こういうものが承認はされていませんが、保険償還されるようになりました。

これは私の考えた、一番私が強調させていただきたいところですが、希少がんに対する医薬品開発の課題です。希少がんに対する診断・治療・臨床試験などの情報提供の充実ということで、川井先生たちの国立がん研究センターにより、希少がんセンターがその役割を担い始めています。それから、全国及び地域別の罹患数の正確な把握ということで、がん登録の推進があります。それから、希少がんにおける TR 研究の推進ということで、バイオバンク等の整備や、そういうもののコミュニケーション、臨床試験における症例集積の促進ということで、希少がん治療の集約化、中央と地方のネットワークの構築。国際共同試験の推進で問題になるのは適応外薬の問題、ICH-GCP があるのですが、ICH-GCP は実は日本と海外のものでは微妙に違っていて、例えば治験薬の管理とか、色々な契約のところは、色々なことで少しずつ違うので、そういうものの海外との整合性。有効性の高い、新規作用機序の薬剤の開発促進ということで、これは国がやっている先駆け審査指定制度などが該当すると思います。

希少がんに関する臨床試験ということで、単アームの第 相試験や複数コホートの単アーム、用量比較など adaptive design による第 相試験などを行うとか、先ほどの疾患登録を使った質の高い case series 研究、主要評価項目は奏効率が主体になるだろうということです。

それらを見ると、これらの試験結果を、疾患登録データベースなどのコントロールとして比較して、それで承認することは可能かとか、遺伝子異常を有する疾患に対しての薬剤の効能・効果、例えばこれは BRAF の変

容を有する腫瘍とか、そのような効能・効果で承認することは可能かみたいなことが、今後課題になると思います。以上です。

上田 部会長 安藤先生どうもありがとうございました。広範な希少がんに対する今までの考え方、それから欧米の考え方も含めてまとめていただきましたし、最後にはここが一番大事なミッションである、多少個人的なところも入っておりますが、提言を早くも出していただいております。こういうことを今後の議論の骨子にしていきたいと思っております。本当に参考になります。

このところで、希少がんの捉え方というのが時代とともに大きく変わっているのが、またこの会議を持つ一つの大きな意義ではないかと思いますが、統計をやっておられる柴田大朗先生などは、今のお話をお聞きして、統計の視点から見て、今までの捉え方で本当にいいのか、それとも今後どのように希少がんを捉えたほうがいいのか、コメントがありましたらお願いします。

柴田(大)委員 先ほど戸口田先生からもコメントをいただいた話ではあるのですが、疾患をどこまで細かく分類するか、あるいはどこまでマージして考えるかというのは、かなり重大なポイントで、試験デザインをするときには常に迷うところです。

先ほど安藤先生のプレゼンテーションの例に出てきたものについては、サブタイプを分けていくと、確かに細かいものはあるのですが、ある程度の枠組みの中で試験をやる、ただし、サブグループ解析をして、著しく効果が違うようなサブグループがないかどうかを後で確認をするというやり方をするとか、先ほど柴田龍弘先生から御指摘がありました。承認されたものを、製造販売後のデータに基づいて、そのサブグループの中で、ちょっと傾向の違うものがないか、登録したものを確認するとか、そういうアプローチを組み合わせながら対応していくことが必須にするのではないかと考えております。

一方で、例えば臓器が違うものに関して、分子的には同じものであっても、もともとの既存治療の効果が違うとか、薬物の体の中での動態が違うとか、ターゲットでの濃度がどうなのだということを考えていくと、臓器の違うものをまとめて議論するのは試験デザイン上、ちょっと厳しいところがあるかと考えるところもあります。例えば HER2 陽性の乳がん、HER2 陽性の胃がんを、両方 HER2 陽性だということに絞るのはまとめ過ぎだろうというのがあるので、そこは今後、試行錯誤をしながら判断していく必要があります。ただし、それはデータを取って判断してみなければ分からないことですので、そういうデータを比較できる形でデー

タを取っておくことが必要になると思います。

もう1点、先ほどの安藤先生の最後のスライドにあった疾患登録データベースなど、historical control として比較というのは、今後しっかり考えていかなければいけない課題だと思います。

現在、実際に考えてみて困っていることですが、例えば新しい分子標的薬などの、その分子標的が新しく見付かった場合に、その絞り込みをする情報が既存のデータの中に入っていないという問題が出てきますので、そういう問題にどう対処するのかというのは大きな課題です。なおかつ、そういうものが今後、希少がんであり、サブポピュレーションが小さな患者数で開発をしなければいけないということで、クリティカルになってくると思いますので、それは方向論上、まだ答えはないが、工夫をしなければいけないところです。

一つの案としては、著しく効果が高いものであれば、そういうものでも何らかの形で評価をする余地はありますが、疾患登録データベースがあれば完全に何でもできるかということ、悩ましいところがそういうものであるというのは、現状の課題です。

上田部会長 いくつかの重要なポイントをありがとうございました。前半で分子標的薬的な考え方で、例えば最近だと、あるポジティブの疾患は横断的に考えてサルコーマという格好で捉えるという、まったく既成の概念と違う分類、要するに、最近のサイエンスが生んだ新しい分類が出てくるという格好があって、治療が非常に似ている。そうすると、そういう中に希少がんが入っていれば、それはそのまま使えるのではないだろうかとか、そのように POC がクリアであれば、比較的うまくいくのではないかとということと、非常にそこがまだクリアではないところでの希少がんは、どうしても発生頻度や臓器で考えなければいけないという2つに分かれるのではないかなという気もしていて、この辺は深めていきたいと思います。谷先生などはそのあたり、分子標的薬の色々なことでどうお考えですか。

谷委員 安藤先生が発表されました OSCAR プロジェクトは、希少がんに対する創薬の観点から極めて重要な情報を与えてくれるものと期待いたします。すなわち異なる遺伝子転座に関連して生じる遺伝子異常に由来する抗原性の違いに対する新規チェックポイント阻害剤の効果と安全性に関する情報は、将来的に他の希少がんに対する治療戦略を策定するうえでも極めて注目されます。

さらにバイオバンクに関しましては、既存のバンクが理研を含めて国内にも複数ありますが、現段階では希少がん患者さん由来の細胞は決して

多くは無く、今後の遺伝子解析研究、薬剤スクリーニング、新規免疫療法等への利用などを念頭に置いた場合には、より多数のがん細胞を高品質に、可能であれば腫瘍浸潤リンパ球とのペアで採取および保管をしていくことは、次世代医療を開発する上でも非常に重要であると考えます。

上田部会長 もう一つ、新しい臨床試験デザインで Basket trial と Umbrella Trial という言葉が最近、欧米を中心に盛んに出てきて、まだ日本ではうまく動いていないのではないかと思います。木村委員などは、この辺はどう思われますか。今後、希少がんなどもそういう捉え方でやっていけないとできないのではないかとこの部分もあるかと思えます。

木村委員 Umbrella Trial は、かなり多くの製薬企業を巻き込まないと、ターゲットは NGS で見付かったものの、そこしか入ってなかったら使えないということで、本当にそれこそ国を挙げて製薬企業に入ってもらって、日本もそういうのができればなど。結局、今も武藤班でやっているのが見つかって、薬は全部患者さん払ってねという、極めて厳しい状況で、その辺について国を挙げて作りたい、できればなどと思えます。

上田部会長 安藤先生、皆さんが共通の認識ができたという点で、非常に有意義な御発表をいただきました。どうもありがとうございます。今日は初回で、何をどこまでやるのかということがよく分からないというか明確でない中で、今の問題点を絞り出して、それをこれから 1 年半ぐらいで集約していこうという、最初の、色々な御意見を聞くきっかけに成川先生と安藤先生の御発表をいただいたのですが、全体に関して何でも結構ですので、御質問ないしはコメントがありましたら、遠慮なくお願いします。

柴田(大)委員 先ほどの成川先生の御発表でも、承認申請資料の分析をされたところで、オーファンドラッグ、ウルトラオーファンドラッグの評価に関しては柔軟な判断がされているケースが多いということがありました。

一方で、開発をする企業側、あるいは研究者の先生の側は、その柔軟な判断をどのようにしてやればよいのかというノウハウがないことによって、一歩が踏み出せないということが結構あると思えます。金銭的なリスクもありますし、何を求められるのかが分からないから一歩を踏み出しにくいところがあると思えます。

先ほど私がコメントしたところも、臨床試験をやりながら、試行錯誤してみないと新しい方法論が活用できるか、あるいはどこまで絞り込めるか、どこまでまとめられるかという判断が付かない部分がまだあると思えます。そういうことに関しては、例えば PMDA の相談などの体制でうまく情報が集約できるか。そこでまた情報を広く共有していただくということをより積極的にしていただくこと、ノウハウを散逸させないことが

重要なことなのではないかと感じております。

上田部会長　　せっかく PMDA に対するボールが投げられましたから、新薬審査第五部の柴辻部長、こういう希少がんに関して、今後だんだん申請が増えていくと思いますが、何かコメントがありましたら、よろしくをお願いします。

柴辻新薬審査第五部長　今いただいた意見、まさにそのとおりだと思いますし、私どもの個別のケースの中で、もちろん柔軟に対応しているつもりではありません。そういうことを皆さんに分かっていただくことが非常に重要なのではないかというのは、このテーマを、こういう場で議論をしていただくための一つのきっかけというか、そのように考えておりましたので、まさに今の柴田大朗先生の御指摘はおっしゃるとおりなのかと思っております。私どもの今までの経験も、そういう形で、個別の相談の内容そのものを出していくことが、なかなか難しいものですから、そういう中で、それをどういう形で一般化して出していくかということが今後の課題なのだろうと思っております。

上田部会長　　どうもありがとうございます。

矢守理事　　審査担当の理事としてコメントさせていただきたいと思っております。PMDA の審査というのは早くなったという意味では色々評価いただいているところもありますが、この先の目標として審査の質を高めるとというのが、これからの課題だと自他ともに認識しているところです。

質とは何かというと、これがなかなか見える化することができません。色々な疾患領域について、審査の標準的な手法ができてきているところと、希少がん疾患のように暗中模索というところと両方あります。

暗中模索というところに関しては、断片的な経験が我々のほうにもあるわけですが、肝心なところはそれが体系化されて、整理されて、PMDA の中でちゃんと共有されているかということで、そうなりますと、そこはまだこれからです。今回の専門部会はその意味で、希少疾患に関する審査の中で、私どもが経験してきていることを見直して整理するという良い機会でもあります。そこに安藤先生のごくださったような希少がんに関する色々なサイエンティフィックに最前線で分かっていることや、最後に挙げてくださった課題などを交えて、PMDA 側としては知識と経験を体系化するところを目標としてお付き合いさせていただければと思っております。よろしくをお願いします。

上田部会長　　ほかに何かございますか。成川先生よろしいですか。

成川委員　　はい。

上田部会長　　松本先生、よろしいですか。

松本委員　　PMDA に正しい情報を伝えるためにも、こういう希少がんの場合には中

央診断、中央にサンプルを集めておくことは絶対に必要だと思います。ですから、そのところに財政的な裏付けをする。日本ぐらいの規模の国で効率的にやっていくためには、絶対そのところに資本を投下するというのが、私は効率的なのではないかと思いました。

上田部会長 インフラ整備ですね。日本の場合、どうしてもその辺に対するどっしりした基盤がないものですから、細切れになって、結果的にオーファンドラッグなどで本当にきちんとフォローできないという状況がずっと歴史的に続いてきて、今日の安藤委員の出してくれた問題点はずっと昔から、ほとんど同じことが言われています。これをブレイクスルーするのに、この時代で何かないか。また社会の仕組みをそこから変えなくてはいけないし、親委員会でも申し上げたのですが、こういうところを突破口にして、日本の医学界の診療の仕方も変えないと、今の形のままで良いという中で、希少疾患ですぐにそういうネットワークを作ることが全部できるかというところできない。本当はきちんとこういう委員会から提言ができないと、言いつ放しになって、5年経ったらまた同じ問題点を出している状況になるのではないかということ、今日は第1回でひしひしと感じたわけです。

< 議題5：検討の方針と今後のスケジュールについて～議題6：その他 >

上田部会長 時間もだいぶ迫ってきましたが、今日の意見を皆さんと一緒にまとめていきたいと思います。事務局と私のほうで今日、大体の意見がこういうのが出るかなとまとめたところがありますので、委員の先生方にはお持ち帰りいただいて、新しい提言をしていただきたいと思います。何しろ希少がんを取り上げるバックボーン理念、それで今度は検討の柱としては、今後は何を検討すべきかを、簡単に急いで事務局と私でまとめたものですから、とても完璧ではないので、皆さんの御意見をこの中に入れて肉付けをしていきたいと思っています。

逆に言うと、この中で最後に「検討の柱として」を5項目ぐらい出しており、希少フラクヨン化の現状と医療への影響及び社会的影響、希少がんに対する臨床試験の在り方、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もう少しきちんと考える、それから、革新的な科学技術(NGSからのがん治療薬の開発、iPSの活用)、がん登録の推進、バイオバンクの整備などの対応(現状と今後の期待)をきちんと整備し直す、それを提言するという事です。また診断・治療の集約化、いかに診断・治療し、それからそういう貴重な資料をどのように集中化し、ネットワークをどのように作るかという問題点などは、皆さんの今日のお話の中

で当然拳がってきたと思います。これで十分だとは思いませんが、なるべく集中的に話をしていきたいと思いますので、大きくはこのような柱で進めていきます。皆さんに考えていただいて、来週いっぱいぐらいに新しい追加項目や足りないところを是非補っていただいて、一緒に作っていくということにしていきたいと思いますので、よろしく願いしたいと思います。

もう一点、この専門部会が親委員会から指名された会で、名称があまりはっきりしていないので、この場で簡単に集約した名称を付けておきたいのですが、何か御提案はございますか。事務局的には単純に「希少がん対策専門部会」ぐらいにしておこうかと思って、その中にこういうものをきちんと考えるという格好を、矢守理事とここで話し合ったぐらいのことで決めているのですが、呼称ですから、そのぐらいで、もっと良い名前があれば、またこれも提言してください。「希少がん対策専門部会」という仮称で進めていきたいと思います。それでよろしいですか。

(異議なし)

今日は成川委員と安藤委員から、色々、立場の違う御提示をいただきました。次回は是非、国立がん研究センター希少がんセンター長の川井委員に、今まで実際どのように動いていて、今後どうしたいかということをもとめてお話いただき、今日の安藤委員の話と少しダブるかもしれませんが、日本の中心としてどのようにやっているかを中心にお聞きしたいと思います。まだ詰めておりませんが、GWAS やネクストジェネレーションシーケンスに関しての希少がんへの取り組みということで、柴田龍弘委員か、今日お休みの平家委員か、戸口田委員から、iPS を中心にした、それが希少がんにどのようなコントリビュートをするかというサイエンティフィックなお話を、この次の次ぐらいにお願いしたらどうかと漠然と考えています。まず事務局と打合せをしたいと思います。

それから、今まですごく長く、遺伝子治療の開発に対して、日本の黎明期から、なかなか成功しなかったのですが、その苦勞は全部、谷委員が背負われてこられているものですから、そういう過程や経験が希少がんの開発にどのようにコントリビュートするかということ。今までの経験を活かして、もう少し切り口を変えないと日本での開発はできないのではないかなどという観点からも、お話いただければと楽しみにしております。以上のようなことで今日は終えたいと思います。事務局から連絡事項をお願いします。

事務局(江原) 本日はありがとうございました。次回は2か月後の12月9日(金)の16時から、場所も同じこちらのビルです。追って正式に御連絡を差し上げ

たいと思います。是非よろしく願いいたします。

水谷委員

この場で話をするのは場違いかもしれませんが、今のいわゆる国の研究費に頼るだけでは、限界にきているのではないかという気がします。基盤整備をどうするかということについては、例えば親委員会等で必要な財源どのようにこういう領域に持ち込んでくるかという作戦を、是非練っていただきたいと思います。いわゆる税金だけでは無理で、そうすると民間の寄付等がもっとこういう領域に流れてくるような仕組みを考えないと、限られたパイの中で我々がいくら知恵を絞っても限界があるので、そこを何とか動かしてもらいたいと現場の人間からは思いますので、よろしく願いします。

上田部会長

非常に重要な提言だと思います。本当に今の日本の財政の中で、国におんぶできることと、民間とアカデミアとが一緒にやれることは一緒にやらなければいけない。今の水谷委員のお話も総論としては皆さんもよく分かっているので、その各論にどういう切り口があるかというのを財政の方々とも相談をしたりして、本当に希少がんにきちんと対応するためにはそういう仕掛けが要るということが、多少具体的に見える仕掛けを提言できれば、親委員会に提言する意味があると思いますから、是非一つの考える柱として置いておきたいと思います。どうもありがとうございました。ほかにはよろしいですか。

< 閉会 >

上田部会長

それでは、終わります。どうもありがとうございました。