

## 第 2 回希少がん対策専門部会のまとめ

### 1. 川井委員の講演から

- AMED が希少がんの医薬品開発を支援する方向にあるが、現行の化学療法に抵抗性があるのはどの希少がんか、というデータはあるか？（後藤）
- 軟部肉腫には 30～50 の組織型があり、そのうち 10 程度（横紋筋肉腫を含む）は化学療法が効くが、治癒することはなく、治療薬の選択肢が極めて少ない。一方、残りの軟部肉腫は効く薬がほとんどない。両者に対する開発が必要（川井）
- 小児がん JCCG・横紋筋肉腫 JRSG・ユーイング肉腫 JESS のグループ間連携はある（水谷）ものの、年に 1 例あるかないかの腫瘍であるため、100 施設近くある基幹病院の医師が最新の JRSG プロトコルに精通するわけではなく、集約化が必要。（川井）
- 今回取り上げた症例数は整形外科による臓器がん登録のデータであり、小児の例数はまだ整理されていない今後の課題（水谷・川井）
- 医師主導型治験の場合は個人的な関係で無償提供がなされやすいが、組織的に実行するためには米国 National Cancer Institute の NExt Program のような制度が必要。（木村、上田）
- 希少なので集約化が必要なのになされていない。整形医の中での情報共有がなされず、治療法が纏まらないことが共有できた（上田）。「迅速かつ適切に遂行可能なネットワークを確立」は希少がんセンターの目標である（川井、上田）
- 希少がん研究開発の枠組みである MASTER KEY PROJECT はまだ助成を受けていない。そこに含まれる OSCAR trial は AMED の助成を受けて始まった。これらの成功例が一般化されることを期待する（成川、川井）
- 成育医療センターに画像を集約化して統一的な診断をする仕組みができつつある（水谷）。小児の肉腫に関しては、ほぼ全てが中央病理診断可能になった。同じことが件数として 4～5 倍ある肉腫全体に実行可能かを検討中（川井）
- 薬剤感受性については heterogeneity があると考えられる。既存薬の中から軟部肉腫に効くものを探す試みはあるか（矢守）クリニカルシーケンスの結果、ターゲットになりそうな遺伝子異常を持っている肉腫は少ないことが判明している（川井）ドラッグブルな変異は検出されず、肉腫特異的なアプローチが必要になることは第 1 回でも話題となった（戸口田）
- 集約化が第 1 回からのキーワードであるが、人口 3 億人のアメリカでは骨・軟部腫瘍の診療施設数が 20 程度に対して、日本に 84 もある。背景に専門医

制度と骨・軟部腫瘍をカバーしなければならないという状況がある。(戸口田)

- OSCAR trial・TCR 遺伝子改変 T 細胞療法とともに表面抗原に絞って試験をしているので、考え方を拡張できる(谷)
- ホットライン相談者分布の地域差としては6割が関東、残りが全国(谷・川井)。広報活動はインターネット、地方学会ともに利用するとよい(谷)
- 集約化ができないと欧米の標準治療に準じることになる。日本の体制を整え、数をそろえれば同じ治療効果をあげるのに時間・費用・患者負担の少ない方法を確立して、途上国にも情報提供可能。(松本)

## 2. 柴田龍弘委員の講演から

- ゲノムに加えてオミックス等様々な情報を精度高く取得することが重要。バイオバンクを作る時のゲノムやオミックスの品質管理の標準化という点で、グローバルなコンセンサスや試みがあるか(平家)。バイオバンクのネットワークの中で議論がある。病理検体の採取から保存に至る標準化プロトコルも含めて、まずは拠点的な施設から始まり、将来的には他施設へ広まりバイオバンクが充実すると考えられる(柴田)
- 遺伝子変異の診断をするためのキット(例 BRCA1)を診療ビジネス目的で作成すると遺伝子の特許に抵触する場合があります、診断法が一般化されない。(木村)米国では Foundation Medicine のようにビジネス目的での診断がなされる場があるので、本邦も特許に抵触しないような整備を進めるべき(柴田)
- 免疫染色の情報を併せて保存する試みはあるか(谷)システムティックに行われてはいないが、病理検体を作成するのでトレースは可能(柴田)
- ドライバー遺伝子であることと非臨床の予測性について BRAF の事例から(安藤)。ドライバー遺伝子であることは統計的な定義による。しかし、ドライバー遺伝子 ターゲットアブル遺伝子であり、大腸がんとメラノーマのようにコンテキストが異なるとレスポンスが異なる。この点はゲノム解析から十分な予測はできないためモデルマウス、PDX マウスを用いたバイオロジカルなスタディが必要となる(柴田)。希少がんは例数が少ないので、2~4例でも、全部効いて、非臨床の裏付けがあれば承認できるのではないか(安藤、柴田)
- 変異の一致率について(西川)同じ症例の複数箇所をサンプリングすると場所によって変異が追加されるために、完全な一致はしないが、一部の共通の変異が腫瘍成立の上で重要なゲノム異常と考えられる(柴田)
- バイオバンクや PDX モデル作成の重要性は理解するものの、国立がんセンターであっても臨床医が全ての手術症例に対してその努力ができるわけでは

ない。各施設でどの程度稼働していて、全国的な繋がりはどうなるのか(川井)。佐賀大学では肺がんと血液ガンだけ対応し、ランニングコストの助成も乏しく、医師の努力でまかなっている(木村)。サルコーマに対する PDX モデルを試みていたが、プライマリーの形質が維持されていないものがあった。滑膜肉腫のセルライン化でデータが取れたケースもあり、重要ではあるが、プライマリーの形質が維持、継代されるかが重要(戸口田)。肉腫については全て保管しているが、対応は整形外科だけで、全体の 60%、その他の横隔膜肉腫や頭頸部領域ではサンプルを出すことも出さないこともある(松本)

- 延々と続けることはできないので、サンプリングのエンドポイントをどう考えるのか(川井)。10年間は保存しているが疾患別の整理はなされていない(松本)。件数多く、体系的な保管が望ましいが、なんとも言えない(柴田)。希少がんのそれぞれの仕様に対して 50 例得られたら打ち切って良いのか(川井)。多様性がどの程度あるのか、やってみて初めて明らかになるので、臨床試験前に外れ値がどれだけあるかという予測にもなるので多い方が良く、二桁はあった方が良い。優先順をつける必要があり、PDX は保存可能なので、ある程度の検体数で打ち切り、次のがん種に移ることも可能。あとは‘どれだけ臨床開発につながったかが’インセンティブになる(柴田)。拠点化して患者登録、バイオバンク、情報の一元化についても、活躍されている先生に属人的ではなく、制度として運営するために何が必要か、どう育てるかの議論が必要である(上田)。
- 希少がんと希少フラクションについて、この専門部会でどう捉えるか(上田)。希少がんは臨床病理学的に一つのエンティティーという定義になり、ゲノムの異常が共通の場合も異なる場合もある。希少フラクションはユニークなゲノム異常または分子異常が共通する少ないフラクションである(柴田)。肺がんの希少フラクションの数と肉腫の数を比べると、肉腫の方が少ない。例えば転座肉腫に有効なトラベクテジンは、転座により形成された遺伝子は異なるのに効くことから、何か共通したメカニズムがあると考えられる。レアフラクションも含めて横串を刺すには、このように共通したものに着目すべきではないか(戸口田)。血液では転座が多く、肺がん希少フラクションの転座に効いたアルク阻害剤は血液の転座にも効く。肉腫の転座に効く薬が他の疾患の転座に有効かは、まだデータがない(上田、川井)。専門部会の対象を臓器由来の希少がんに絞るのではなく、希少フラクションも希少がんの亜型と考え、POC が取れればそこにどのような医薬品開発の対策を練るか、という発想が必要(上田)。