

## 【全体構成】

- (1) 報告書のスコープ、言葉の定義
- (2) 希少フラクシオン化の現状と医療への影響および社会的影響
- (3) 革新的な科学技術による希少集団の医薬品開発
- (4) 希少がんに対する臨床試験のあり方、希少の程度やがんの種類による開発アプローチの違い
- (5) 希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備
- (6) 診断（病理、免疫、分子等）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

## 【第1～2回 希少がん対策専門部会の論点】

## (1) 報告書のスコープ、言葉の定義

## &lt;スコープ：第2回&gt;

- 希少がんと希少フラクシオンについて、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定義されるが、ゲノムの異常は共通の場合も異なる場合もある。希少フラクシオ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オンである（柴田龍）
- 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、希少フラクシオンも希少がんの亜型と考え、POC が取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）

## (2) 希少フラクシオン化の現状と医療への影響および社会的影響

## &lt;集約化の必要性：第2回&gt;

- 小児がん JCOG・横紋筋肉腫 JRSG・ユースング肉腫 JESS のグループ間連携はあるものの、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。（水谷・川井）
- 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）
- 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）
- 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）

## (3) 革新的な科学技術による希少集団の医薬品開発

<非臨床データ活用：第2回>

- ドライバー遺伝子の定義と非臨床の予測性について BRAF の事例から質問（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TABLE 遺伝子であり、大腸がん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リジカルなスタディが必要となる（柴田龍）。
- 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、柴田龍）
- 変異の一致率について質問（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（柴田龍）。

（4）希少がんに対する臨床試験のあり方、希少の程度やがんの種類による開発アプローチの違い

<サブタイプの纏め方：第1回>

- 肉腫ではさらに症例数が希少なため、共通な特徴を持つ腫瘍をあわせることでn数を増やすことも必要（戸口田）
- 承認された後のフォローつまり、サブタイプを纏めて試験をした場合、サブタイプごとのレスポンス、副作用はどうであるか追跡（柴田（龍）、柴田（大））
- 疾患をどこまで細分化するか、マージするかが、試験デザイン上の要点となる。サブタイプを括って試験をして、効果の異なるサブグループがないか（柴田（大））
- 臓器が異なるが分子的には同じものを（例：Her2）まとめて試験するのであれば比較可能な形でデータを取る。（柴田（大））
- 特異的な遺伝子変異を持つ腫瘍を横断的にまとめて POC がクリアに示される場合と、そうでない場合は発生頻度や臓器別に考えるのか、検討を要する（上田）

<対照群の設置：第1回>

- 効果が抜群に大きければ、比較群の同時対照はなくても評価可能（成川委員講演）
- OSCAR プロジェクトは有益な情報を与える（谷）。
- 疾患登録データベースで historical control をとる（柴田大、安藤委員講演）
- 作用機序が明確、または疾患の自然経過が既知であれば同時比較が無くても試験可能（成川委員講演）

<規制のあり方：第1回>

- ウルトラオーファン・オーファン承認については柔軟な PMDA 判断があり、一般化・体系化できるとよい（柴田大）
- 効能・効果の範囲（遺伝子異常に対する）（安藤委員講演）

<治療薬：第2回>

- 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

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、治癒することはない、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）
- 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）

<横串の発想：第 2 回>

- 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注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薬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）

<指標：第 2 回>

- 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）

## （ 5 ）希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備

<体制整備：第 1 回>

- 医師主導治験とベンチャーを活用・活性化するための助成、インセンティブ、体制が必要（木村）
  - umbrella trial は、国を挙げて多くの製薬会社を巻き込む必要がある（木村）
- 日本での希少がんネットワーク作りと Global Network への参入の方向性（上田）

<体制整備、枠組み：第 2 回>

- 川井委員が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治験薬の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）
- 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(柴田龍)

< 広報：第2回 >

- 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)

(6) 診断(病理、免疫、分子等)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

< 中央化とその障壁：第1回 >

- 希少がんの診断にあたっては個別施設での対応では診断/評価の誤りの原因となる。希少がんの臨床データ集積、分子・病理・画像診断中央化のための基盤整備が最重要課題であるが、それを支える費用/仕組みが不足(水谷)。同じ問題が長く続いているので、提言により変える必要がある(上田)
- 小児がんの施設を決めて集約化を図ったが、15の小さな施設ではまかないきれない。(松本・門田)
- 拠点病院に集約すべき症例の篩い分け、いかにうまく集めるかと患者の参画が重要(門田)。小児がんが希少であるとはいえ15の拠点病院だけで対応しきれないことは明らか。小児がん拠点病院の役割の見直しと日本小児がん研究グループ(JCCG)との連携を促し、全体としての機能性を高める誘導策が必要である。JCCGではvirtualに日本全体を一つの病院と考え、病理、画像、放射線、バイオバンク、データ保存などの中央診断/管理体制の構築を進めている。(水谷)

< バイオバンク第1回 >

- サンプルを集約するバイオバンクの必要性(上田)
- センター化した施設で保存サンプルの解析ができるよう解析法の向上(柴田(龍))
- 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するバイオバンクが有用(谷)

< 中央化：第2回 >

- 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)

< 標準化：第2回 >

- 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（柴田龍）

< バイオバンクとその障壁：第2回 >

- 免疫染色の情報を併せて保存する試みはあるか（谷）
- システマ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（柴田龍）
- 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つた。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（柴田龍）
- 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、二桁はあつた方が良い。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（柴田龍）
- 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）