

## 第4回非臨床試験の活用に関する専門部会

日時 平成27年3月11日(水)  
10:00~  
場所 PMDA会議室1~4

<開会>

○入村部会長 定刻となりましたので、第4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、お忙しい中、ご出席いただきまして誠にありがとうございます。交通機関が乱れているようで、若干遅れる先生方がおられるようですが、本日は議論することがたくさんありますので、時間どおりに始めさせていただきます。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。

<委員の出席状況の報告と、資料の確認>

○吉田事務局長 委員の出席状況からご報告いたします。当専門部会は、親委員会からご参加の先生も含めて22名の委員の構成になります。現在のところ12名のご出席をいただいています。3名が遅れてご出席される予定です。

配布資料の確認をさせていただきます。座席図、取扱区分表、議事次第。議事次第の裏側に資料目録があります。資料1-1と資料1-2は、PMDAのほうからご紹介させていただく議題1に関する資料です。資料1-1は非公表情報等も含まれておりますので、取扱い上は厳重管理とさせていただきますので、右上の氏名欄に御記入いただき、会議終了後に回収させていただきます。資料1-2はお持ち帰りいただいて結構です。資料2は、非臨床試験の活用に関する専門部会の取りまとめの骨子のたたき台です。その他に、委員名簿も座席のほうにお配りしております。資料については以上です。過不足はあるでしょうか、よろしいでしょうか。

<議題1：審査当局（PMDA）の視点からの非臨床試験について>

○入村部会長 議事に入ります。最初の議題ですが、本日は審査当局、つまりPMDAの視点からの非臨床試験についてです。前回までは、非臨床試験に用いられている諸々のがんのモデルについて、早川委員、八尾委員、西川委員にご紹介いただきました。さらに臨床の視点から、戸井委員からご紹介いただきました。今回は、PMDAにおける審査の視点から、非臨床試験についての考えを伺います。それでは、抗がん剤の審査に携わっておられる新薬審査第五部の方をお願いします。

○野中新薬審査第五部審査役 抗悪性腫瘍剤の非臨床薬理試験に関する事例ということで少しお話させていただきます。この図がまとめの図になるのですが、審査部門として、本科学委員会の専門部会に取りまとめを期待することになります。

スライドの上から下にかけて、開発の経緯を示しています。基礎研

究、非臨床試験、その後の治験、承認申請、承認審査、承認市販後という流れがあります。現状では、非臨床の薬効・薬理試験については、承認審査の段階で提出された薬効・薬理試験の成績を評価せざるを得ない状況になっています。一方で、前回の科学委員会で議論させていただいた内容が、スライドの「承認審査の段階」で示した内容になります。その議論の中でも、やはり薬効・薬理試験というのは、臨床試験が終わった審査段階というよりは、治験に入る前の、これからヒトに投与する段階での評価が最も重要なのだろうというご意見もいただきました。そういうことも踏まえ、将来のあるべき姿も念頭に、抗がん剤の薬効・薬理試験のあるべき姿についての製薬企業との意識共有ができるようなこと。それから、抗がん剤の薬効・薬理試験に関する審査員の審査能力の向上や、治験相談時の相談に対応できる体制の整備に資するような取りまとめを、本科学委員会の中で行っていただけると幸いと存じます。

また、本科学委員会で取りまとめをしていただく際にご検討いただきたい内容として、ご参考までに、これまでの審査の中での議論になったこと等について、本日はいくつか、具体的にはクリゾチニブ、ボリノスタット、パゾパニブ、ニボルマブの4つの薬剤についてご紹介いたします。これらの薬剤については、最終的に審査時の判断として、提出された薬効・薬理試験の成績も踏まえ、承認は可能という判断をさせていただいていますが、薬理的な観点から、審査の段階で議論になった点についてご紹介させていただきます。

1つ目は「クリゾチニブ」です。本剤はファイザー株式会社から申請された薬剤で、最終的には *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行再発の非小細胞肺癌に対して承認されています。本剤の作用機序としては、未分化リンパ腫キナーゼ *ALK* や *c-Met* 及び *RON* に対する阻害剤であって、これらのチロシンキナーゼを阻害することで、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌の増殖を抑性すると考えられている薬剤です。

このスライドは、審査報告書の薬理の項に書いた内容の抜粋になります。承認審査時に提出された資料の中で、発がん機序の1つとして、*ALK* 融合タンパクの役割ということが、公表論文等も利用して説明されていました。具体的には、*Surfactant protein-C* 遺伝子のプロモーターに *EML-4ALK* の遺伝子をつないだ、トランスジェニックマウスを作成したところ、生後3週間後に、両肺に数百の腺腫が認められるということが、公表論文等も踏まえて説明されていました。そういう成績を踏まえて、*ALK* 融合遺伝子は発がん重要な原因遺伝子、個人 *Driver* であ

るということが説明されていきました。

次のスライドは、クリゾチニブの審査報告書の臨床評価の項に記載した内容です。この審査の段階で議論になった点は、通常抗がん剤の承認を得るためには、第Ⅲ相試験による延命効果等の検証が必須と考えられている中で、薬効・薬理試験の成績、すなわちトランスジェニックマウス等で腺腫が生後すぐに生じてくる、という試験成績も踏まえて承認して良いかという点でした。最終的には、専門協議等での議論も踏まえ、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、奏効率の結果を基に承認は可能と判断させていただきました。

一方で、専門協議等での議論の中で、*ALK* 融合遺伝子が Driver 変異ということはコンセンサスが得られているが、それでは一体どういう薬効・薬理試験の成績等が得られていれば、それが Driver 変異と同様に認められて、第Ⅲ相試験の結果を得る前に承認可能と判断できるのかといった点は、様々な意見があり、明確な説明が困難な状況でした。

この件については、前回の科学委員会の中でも議論をさせていただき、その取りまとめの中でも、Driver 変異を標的とする抗がん剤の開発において、どのような薬効・薬理試験、臨床試験のデータを確認しておくべきか、現段階から議論しておくことが必要であるという取りまとめをいただいております。

前回の科学委員会では、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取りまとめをいただいております。このあたりをもう少し具体的に、ということが求められるべきなのかということは、本科学委員会の中でも議論をしていただき、取りまとめていただけると、今後の審査部門での審査において、非常に役に立つのかと考えています。

2 つ目は「ポリノスタット」です。本剤は、MSD 株式会社から申請された薬剤で、現在は皮膚 T 細胞性リンパ腫、以下、CTCL と略しますが、CTCL を効能・効果として承認されています。本剤の作用機序としては、HDAC に結合して、その酵素活性を阻害することを介して、がん抑制遺伝子等の発現を調節することにより、腫瘍の増殖を抑制すると推測されています。

次のスライドですが、ポリノスタットの承認申請時に提出された資料としては、*in vitro* の試験として CTCL 由来の細胞株に対する効果を検討した試験成績と、*in vivo* の試験成績としては、CTCL 由来の細胞株ではなくて、大腸癌由来の細胞株を、ヌードラットに皮下移植した

試験成績が提出されました。当時の審査部の考えとしては、申請効能・効果に関する腫瘍由来の細胞株を使った *in vivo* の試験成績を申請時に提出していただきたいと考えていましたので、大腸癌由来の細胞株に関する検討でよしとするかどうかという点に関して議論になりました。

このスライドと次のスライドも審査報告書の抜粋です。CTCL 由来の細胞株に対する検討をしていないことについて、申請者とやり取りをさせていただきました。申請者の見解としては、大腸癌由来の細胞株を用いた検討で、CTCL に対する有効性は非臨床の観点からも説明できるという主張ではありましたが、最終的に、CTCL 由来の細胞株を使った検討を承認後に実施しますという申請者の説明をいただいたことも踏まえ、大腸癌の細胞株を使った試験成績をもとに承認は可能という判断をさせていただきました。

なお、承認後に実施すると説明されていた試験成績が、承認後に PMDA に提出されましたが、その結果が、医薬品のインタビューフォームの中に書かれており、エンドポイントとして、腫瘍体積がある一定の大きさに対する時間までの、時間の中央値で評価すると、溶媒対照群と比較して、ポリノスタット群では延長傾向を認めたという説明がなされました。

[Redacted text block]

次のスライドは、審査時で議論になった点をまとめています。繰り返しになりますが、申請効能・効果とされた CTCL 由来の細胞株に対する効果を *in vivo* で検討した結果は、申請時には提出されませんでした。

[Redacted text block]

最初に説明させていただきましたように、本薬の作用機序としては、HDAC を阻害することで、がん抑制遺伝子等の遺伝子発現を抑制することで、腫瘍の増殖を抑制するという説明がなされていましたが、明確にがん抑制遺伝子の遺伝子発現を抑制することを示す、非臨床における試験成績は乏しい状況での申請になっており、薬効・薬理試験とし

て必要な検討がなされているか否かについて議論になりました。

3 つ目は「パゾパニブ」です。GSK 株式会社から申請された薬剤で、現在は悪性軟部腫瘍という適応で承認されています。本剤の作用機序としては、VEGFR-1、2、3、PDGFR に対する阻害活性を有する、いわゆる一般的にはマルチキナーゼ阻害剤と呼ばれている薬剤です。申請者の考え方として、特に VEGFR のチロシンキナーゼを阻害することで、血管新生を阻害し、腫瘍の増殖を抑制するという説明がなされています。

次のスライドは、審査報告書の抜粋になります。その中で、審査時に議論になったこととして、申請時の効能・効果としては、悪性軟部腫瘍という、50 種類以上の組織型が含まれる適応に対する申請になっています。その中で非臨床において検討されていた組織型というのは数種類、限られた組織型での検討しかなされていない状況での申請であったことから、その他の、非臨床で検討されていない組織型に対する本剤の効果を非臨床の観点から説明するよう、申請者に照会しました。

申請者の回答としては、組織型によって本剤の反応性は異なっているという説明がまずなされました。そのような状況下で、異なっているけれども、検討された組織型のほとんどの細胞株に対して、*in vitro* の検討で直接的な効果を示さなかった。その理由は、本剤は血管新生を阻害するためという説明がなされました。また、本剤は血管新生を阻害する作用を有していることから、直接的な効果を示さない他の組織型の細胞株に対しても、血管新生の抑制を介して、腫瘍抑制効果が期待されるという説明がされました。

次のスライドは、審査で議論になった点をまとめています。申請効能・効果は悪性軟部腫瘍とされていた一方で、非常に多様な組織型が存在する悪性軟部腫瘍の中で、非臨床の薬効・薬理試験で検討されていたのは限られた組織型のみでした。また、検討したほとんどの悪性軟部腫瘍由来の細胞株に対して、本剤は直接的な増殖抑制効果を示さなかったことを根拠として、本剤の作用機序は血管新生阻害作用であるという説明がなされていました。このような状況で、薬効・薬理試験として必要な検討がなされているか否かについて議論になりました。

4 つ目は「ニボルマブ」です。小野薬品工業株式会社から申請された薬剤です。現在、根治切除不能な悪性黒色腫という効能・効果で承認されています。本剤の作用機序としては、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的

な T 細胞の活性化や、がん細胞に対する細胞傷害活性を増強することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている薬剤です。

次のスライドは、審査報告書の抜粋になります。非臨床の薬効・薬理試験としては、マウスの悪性黒色腫由来 B16 の F10 の細胞株を皮下に移植したマウスでの検討結果が提出されました。本検討では、ニボルマブが、マウスの PD-1 に交差反応性を示さないことから、4H2 と呼ばれるラット由来の抗マウス抗マウス PD-1 抗体の可変領域を、マウス IgG の定常領域に結合させたキメラ抗体を用いて実施されておりました。その結果、申請効能・効果である悪性黒色腫由来の細胞株に対して増殖抑制作用が認められませんでしたでしたが、当該試験成績で承認申請されました。

また、参考資料として提出された、マウスの悪性黒色腫由来の他の細胞株である Clone M-3 細胞株を用いた検討でも、腫瘍増殖抑制作用が認められませんでした。

一方で、悪性黒色腫以外の悪性腫瘍に関する検討として、マウスの結腸癌由来の細胞株を用いた検討では、本剤の増殖抑制効果が認められており、当該試験成績も申請時に提出されました。

次のスライドは、審査で議論になった点をまとめています。申請効能・効果としては悪性黒色腫でしたが、マウスの悪性黒色腫由来の細胞株を用いた *in vivo* の検討では効果が認められておらず、また、PD-1 の発現以外に、有効性に影響を及ぼすような因子の存在が示唆されていたにもかかわらず、その検討が行われていませんでした。このような状況で、薬効・薬理試験として必要な検討がなされているか否かについて議論になりました。

以上が事例になります。実際に承認審査の段階では、現状このような試験成績が提出されていて、審査の段階で議論になり、審査をする側としては悩ましい状況があります。審査の段階で、こういう状況を防ぐといいますか、避けるために、臨床試験に入るまでにはどういう検討が行われるべきなのかという点について、本科学委員会で議論していただき、取りまとめたいただくと、審査部門としては大変助かると考えています。説明は以上です。

○入村部会長

難題が突き付けられたという感じがいたします。ただいまのプレゼンテーションに関し、委員の中からは是非ご意見、コメント、ご質問をお願いします。今は私のコメントと関係あるのだけれども、最初のタイトルの次のスライドで、将来、抗がん剤の薬効・薬理試験のあるべき姿について、製薬企業との意識共有ができるといいというコメントが

あります。これは、裏を返せば、今は意識共有が難しいということなのではないでしょうか。

○野中新薬審査第五部審査役 私の認識としては、実際に相談に来る段階では、臨床試験に移行している品目が多い状況もあって、非臨床の薬効・薬理試験に対する、どういうものがあるべきだという共有はほとんどされていない、ある意味、非臨床の薬効・薬理試験はあまり重要視されていないと個人的には感じています。

○佐田委員 最後のニボルマブは、in vivo で全然効かなかったというのだけでも、何を根拠に申請では効くということになったのでしょうか。薬効で見ると、in vivo ではまったく効果がなかったということですが、他に何か効くというデータがあったのですか。

○野中新薬審査第五部審査役

[REDACTED]

○佐田委員 非臨床で効かないけれども、承認されたということなのですか。

○柴辻新薬審査第五部長 補足させていただきます。それに加えて臨床試験の結果を踏まえ、総合的に判断させていただいて、それで承認をして差し支えないだろうという判断をしたということになるかと思えます。

○入村部会長 よろしいですか。

○佐田委員 はい。

○入村部会長 趣旨としては同じがん種、メラノーマで臨床試験が行われているけれども、メラノーマで B16 という 1 つの細胞株を使った非臨床試験をやったときには効果が見られなかったという報告がありました、ということだと私は理解しているのですが、そういうことですね。

○柴辻新薬審査第五部長 そのとおりです。

○岡崎委員 ちょっと B16 に効かなかったというところに誤解があるような気がするのです。最初の論文の発表のときにも、PD-1 が T 細胞側に出ている条件を作ってやれば差が確認できるというデータは出ていたと思えます。治験が始まる前に出ている論文の中で、脾注肝転移のモデルでは B16 でも効果が確認できたという論文があると思えます。

[REDACTED]



もう1つは、がんの免疫療法というと、どうしても皮膚科の先生が積極的ですので、最初に免疫療法を検討するのであれば、メラノーマからというような話になるかと思われます。その中で、ヒトのメラノーマは、ヒトの中で抗原性が極めて高い。ただ、B16 が同じような特性をマウスで持っているかといえは、必ずしも持っていない。それ以外にメラノーマの細胞株があるかと言われると、なかなかないという問題からそういうことに至ったのではないかと思われます。

○入村部会長

明快なご説明をありがとうございます。

○早川委員

いくつか確認します。今の PD-1 のところもそうなのですけれども、最初の SAHA のほうで、実際に T-cell リンフォーマの試験ではあまり効果が良くなかったけれども結腸がんでしたか、これも細胞が違ったときには効いたというようなデータがあるというお話だった気がするのですが、正しいですか。

○野中新薬審査第五部審査役 はい、大腸がんです。

○早川委員

大腸がんでやって、見せていただいているこのデータは後から出てきたデータなのですか。

○野中新薬審査第五部審査役

○早川委員

実際に見せていただいているデータで、パノピノスタットは効いていて、ポリノスタットは同じような効果が出ていないことに関して、このデータを持ってきた人は何か説明をされたのですか、されていないのですか。要は、ポリノスタットとしての特性として、結果としては先ほどの入村先生の話ではないのですけれども、別に HDAC インヒビターが T リンフォーマに効こうが、結腸がんに効こうが、あくまでも HDAC 阻害でがんが小さくなることに関しては、基礎の研究者からするとあまり変わらないような気がするのです。ただ、臨床に使うとなると、要は T 細胞腫に対して使いたいということであれば、同じがん種でと思われるのも一理あると思うのです。それよりも、この HH という腫瘍株で、片方はあまりよく見えなくて、片方はよく見えるということに対する説明は何かあったのかどうかを知りたいのです。

○野中新薬審査第五部審査役

- 早川委員 同じような形で、最後の PD-1 の抗体のところもそうなのです。先ほどの議論に戻って、結腸がんの腫瘍株だと、割と効果が見えやすく、実際にそのときに右側の遺伝子の黒塗りになっているところが、PCR の発現解析でどうだったというデータが出されているものが、実際に効かなかった B16 メラノーマでは変わらなかったというデータは見せていただいたのか、見せていただいていないのか。審査のときにそういう議論があったのかどうかも知りたいのです。
- 野中新薬審査第五部審査役 そういうデータの確認は、照会とか申請者とのやり取りでさせていただいたのですが、そういうデータは提示していただけませんでした。
- 早川委員 分かりました。
- 岡崎委員 最初のがんだと、標的にするがん種を選ぶ方法は想像が付きやすいと思うのです。HDAC インヒビターであれば何に効いてもいいような気がするのですが、なぜ、わざわざこんなレアながんから始めたのか、理由があったり、論理的なバックグラウンドはあったりするのですか。
- 野中新薬審査第五部審査役 [REDACTED]
- 岡崎委員 そうなると、尚更なぜこの代表的な細胞株で効かなかったのか。効いているというデータがないのに、治験に至ったかというところに疑問が残るのです。
- 野中新薬審査第五部審査役 機構としても、審査時にそのように考えていました。
- 岡崎委員 逆に言うと、それは許可できるものなのですか。いろいろ検討した、代表するような細胞株で効いたようながん種では効果がなかったので、流れ流れてこのがん種で治験をしたいと言われたときに、そのがん種を代表する細胞株でのデータがないという状況で許可できるものなのですか。
- 野中新薬審査第五部審査役 現状だと、ある細胞株に対して効果が示されているときに、他のがん種でも効果が期待できるとして、一般に、抗がん剤の第 I 相試験だと、各種固形癌というような形で開発されることが多いので、何かある細胞株に対して効果があるときに、そのような開発を止めるような状況にはないと考えています。

- 岡崎委員 例えば、それは1度失敗した臨床試験において、たまたまこのがん種由来の患者さんが含まれていて、その患者さんだけにはたまたま効いたように見えたので、そのがん種に注目してやり直したいというような流れであったという理解でよろしいですか。もしそうであれば、前臨床試験というのは1回目の治験という位置付けになるのかと思うのです。
- 野中新薬審査第五部審査役 個人的な理解かもしれませんが、現状はそういうになっていると理解しています。ただ、それが本当にあるべき姿なのかと聞かれると、個人的には違うのかという思いもあります。
- 岡崎委員 がんが多様であるということと、最初の2枚目ぐらいに見せていただいたスライドが、現在の前臨床試験の判定基準であるということであれば、それで間違っていないような気は個人的にはするのです。
- 野中新薬審査第五部審査役 まさにそのようなやり方でいいのかといった点について、本科学委員会の中で取りまとめをいただくと、今後の参考になるのかと考えています。
- 入村部会長 よろしいですか。岡崎先生、現状はそういうことなので、ここの委員会でもう少し治験を進める早い段階で、こういう非臨床試験ではこういうことができます、あるいはこういうことをすることが望ましいですというようなことを、PMDAが提示できるような何か議論の取りまとめを作ってくださいということですよ。
- 野中新薬審査第五部審査役 はい。
- 入村部会長 そうということが、今は求められているということかと思えます。
- 岡崎委員 でも、早川先生から出していただいたデータで、オリジナルの臓器と治療効果は相関しないというデータがありました。あまり相関しないというデータがあったわけですから、今回みたいにHDACインヒビターで何にでも効く可能性があるというものであれば、がん種を選ばずに1回目の臨床試験をして、効いていそうなものにやるとというのが効率的な気がしなくはないのです。そういうものがあってもいいのかと。逆に言うと、免疫系を操作するような薬であれば、免疫原性の高いがんを選んで色々試してみて、効きそうなものであれば行くというように進めるのが効率的なのかなと思います。それが、患者さんにとってベネフィットかということ、また別の話をしなければいけないと思いますが、開発上は効率的なのかと感じました。
- 入村部会長 今のポリノスタットですか、HDACインヒビターですか、これに関してはkey issueで今とても疑問なのは、HDACインヒビターであるというか、その効果によって臨床効果が得られているというエビデンスが

あるのか。もしないのだとしたら、また最初の岡崎先生のご疑問の、それでも承認してしまっているのかという疑問に行き着くのではないかと思うのです。結局そういうことですね、HDAC インヒビターに関してはね。

○岡崎委員

そういうことにもなります。それは、pan-kinase インヒビターのほうも似たような話になるということですか。pan-kinase インヒビターなのに、血管新生阻害になるという話で今は説明しようとしているが、今後どうなるか分からなくて、このまま使い続けていいのかという話です。

○早川委員

[Redacted text block]



○入村部会長

かなりスペシフィックな話題になってきました。

○八尾委員

岡崎先生もおっしゃっていたのですけれども、早川先生がプレゼンされたデータの中で、肺がんの、いわゆる固形がん全体として申請があったのだけれども、実際に vitro の実験をやったときは、本当に偶然かもしれないけれども、肺がんだけ相関があったというお話だったと思います。ですので、いわゆる組織由来の、いわゆる組織を標的にして薬効を評価するのは非常に難しいと思うのです。

一方で矢守先生の前で申し訳ないのですけれども、今はキャンサーセルエンクロサイペリアみたいな、非常に多くのがん種があって、それに対する薬効というのは、例えば NCI-60 だともう開示されていると思うのです。もう 1 つは、HDAC 阻害剤だったらどういう細胞パネルが効いているということも多分開示されていると思うのです。最近では、ほとんどミューテーションなども公表されていますので、例えばどれに効くかというところを、そこで分別することは可能なのではないかと感じました。

○入村部会長

将来的にはというか、近い将来そういうものが完備されてくると変わってくるけれども、現状でそこまで行き着いていないということなのかと思います。

○八尾委員

セルラインを使った前臨床試験の中で、どの細胞を使うかというところの議論が、そこで 1 つ参考になるのではないかと思います。例えば発現解析にしても、ミューテーションの解析にしても、どれを選ぶかというところの参考になるのではないかと感じました。

○入村部会長

他に何かコメント、ご発言がありましたらお願いします。

○佐谷副部会長

今の話にも関係するのですけれども、免疫に対する薬剤は別として、いわゆる細胞内のシグナルに対する阻害剤である場合は、細胞パネルを用いたデータというのは、必ず PMDA としては要求されるのですか。例えば、40 何種とか矢守先生が以前やっておられたような、細胞パネルの結果が必要かということです。ある程度の特異性を持って効いているということの vitro のデータ、本当は vivo であれば一番いいわけですが、しかしそれはなかなか大変な仕事です。In vivo でのパネルのデータというのは、いつも要求されているかどうかについてはいかがですか。

○野中新薬審査第五部審査役 現状では求めている状況です。企業が自主的にやってくれば、そのデータを確認しているという状況で、機構からそういうパネルのデータを提出してほしいということを求めたことはありません。

<議題2：これまでの議論の取りまとめに向けて>

○入村部会長 本日の PMDA の視点からの非臨床試験について、事例のご紹介に関する議論はこれまでとさせていただきます。ありがとうございました。次の議題に移らせていただきます。議論の取りまとめをこれから作っていくことになるわけですが、本専門部会の議論の取りまとめの方向性や枠組みについて、前回の専門部会が終了した後に、皆様にメールでご意見をいただくということでご意見をいただきました。いただいたご意見を踏まえて PMDA の事務局とも相談しながら、資料2にあるような骨子のたたき台を作成させていただきました。少しこのたたき台をもとに、さらに皆様のご意見をいただいて枠組みをある程度固めて、これを今度どのようにまとめていくか少し議論したいと思えます。資料2をご覧くださいと思います。

これは、全体として 1. 2. 3. 4. 5. となっていて、それぞれの中身が少しございます。全体の大体の字数も、一応、提案として書いてございます。「はじめに」というのは、がんの生物学の進展と、それに伴ってがんのお薬も変遷してきたということをおそらく少しまとめて、そういう中で非臨床試験がどういうふうにならざるを得ないかを紹介することになるかと思えます。先ほど、ちょっと議論になっていたように、開発する企業のほうの非臨床試験に関する位置づけについて臨床試験の結果が重視されていて、非臨床試験の位置づけが若干、全体の中にきちんと組み込まれていないような現状があることも、少し書かれるのかもしれない。

次に、臨床試験があって、その前段階として非臨床ということになると、動物実験モデルによる抗がん剤の評価が、たぶんかなり鍵になってくると思われまますので、それに関してどういう現状どういうモデルがあるのかを、次にまとめると良いと思っています。特にここで問題になるのは、おそらく現実のがんは、体の中から発生してきたものですけれども、従来行われてきた動物実験のほとんどはがん細胞の移植によるものです。そのがんを移植するにあたって、ヒトのがん細胞を免疫不全マウスに移植するモデルもあるし、一方、最近では移植でなく、例えば、先ほどの ALK 融合遺伝子の場合、そういうがんが出てくるマウスがあるという話題が出てきたと思えます。さらに、がんの生物学

の中でよく知られているのは、移植モデルでも移植の部位によって、がんの育ち方も違えば抗がん剤の効き方も違う。例えば大腸がんを皮下に植えたときと大腸に植えたときで、抗がん剤に対する感受性が全然違うこともよく知られていますから、そういうことも少し述べるのかもしれない。

3.以降、今度はメカニズムの評価になると思います。3. はがん細胞に直接作用する抗がん剤の評価で、4. はがん細胞と宿主の相互作用を標的とする抗がん剤の評価になります。この辺の分け方というのは第1回、第2回の委員の先生方のプレゼンテーションの内容と、対応している形になると思います。3. のほうが評価モデルの全体像と分子標的薬、がん幹細胞、分子標的薬の一環なのかもしれませんが、代謝系、エピゲノムといったもの、4. は宿主との相互作用で、血管新生とか微小環境、最近ファイブプロラストなども注目されていますが、それから免疫応答ということになります。

最後の5. は新しいものですから、あまり詳しく述べると全体が大きくなってしまいますので、単にこういうものがありますというコメントだけになるかと思いますが、先ほど話題になっている大規模パネルとか核酸医薬、あるいはナノテクに基づく治療薬、細胞治療、コンビオン診断薬の組合せになっている分子標的治療薬、そういうものについて少し言及する必要があるのではないかということです。これらは、実はそれぞれがかなり膨大な内容になってしまいますので、なるべくコンパクトにするには各々の部分に関して少し実例を表のようにして、あとは参考文献を見ていくと各々の項目がよく分かるという形にしたら良いのではないかというのが今の枠組みです。かなり大勢の先生方にコメントをいただきましたが、その先生方のコメントを最大限、取り込んだ形になっています。

特にコメントをいただいた先生方、何かさらに追加がございましたら、是非、お願いしたいと思います。いかがでしょうか。これをまとめるにあたっては矢守副本部長にも随分ご尽力いただいたのですが、何かございますか。

○矢守副本部長

既に皆さん、ご承知だと思いますが、今の審査という立場から、がんのサイエンスがどれくらい進んでいるかということを見てみますと、今のところ適応というのは、がん種という形で、例えば肺がん、胃がんといった臓器ごとのがんに対して与えるという形になっています。ところがこの10年から20年、どういった遺伝子のミューテーションが、がんをがんたらしめているかということが分かり、薬の標的とな

るべき分子が明らかになってきました。その結果、一つの臓器がんというふうに括られていた中身が分子的背景で細分化されつつあります。ことに肺がんなどは一番いい例で、ALK 肺がんであったり、EGFR のポイントミューテーションのあるがんがあったりします。そういったバックグラウンドからバイオマーカーによる分類というのが、適応の考え方の一画として表れてきています。臓器という軸とバイオマーカーという軸の 2 つが折り重なって出てきている状況にあると思いますけれども、薬事法上の承認という場面では、今のところ適応がん種という形でしか承認できません。ですから ALK フュージョン遺伝子ポジティブの肺がんとか、そういう形になっている状況なのです。

今回の専門部会でお願いしたいのは、どんどん進歩しつつあるがんのサイエンスにおいて、現状で分かっている分子標的については、こういった評価法があるというのを今の段階で整理していただき、審査員へお示しいただければということです。

繰り返しになりますが、ALK 肺がんのように分子背景がよく分かっているがんと、先ほど出てきた軟部腫瘍など病的に顔付きが全然違ってはいるものの、分子背景まではよく分かっていないがんがあります。これらが全部混在している所で抗がん剤の開発及び審査が行われているのが現状です。。

○入村部会長

ありがとうございます。一方でさらに付け加えると、抗がん剤に関しては良いものは早く患者さんのもんに届けるべきだと、そういう社会的プレッシャーがかなりある状況も理解した上で、なるべく早く、しかし科学的に裏付けのあるがんの治療薬を早く出していく。先ほどご紹介があったものは日本が世界初という形になりましたが、ほかの国でも審査中であったという事情もたぶんあるのです。そのような状況下で審査努力されている皆さんを、科学委員会がどうサポートできるかということが重要になるかと思えます。今の全体の骨子に関して何かご意見はございますか。

○落谷委員

動物モデルのところで、私は少しコメントさせていただいた記憶があるのですが、移植モデル、発がんモデルはもちろんのことですけれども、私、一昨年、昨年と全米とヨーロッパの動物医療の学会に呼ばれて核酸医療の講演をしてきました。それを見渡してみると相当に日本と欧米との差がある。つまり自然発生腫瘍に関して、かなり彼らは真剣に人間との相関を取り、どういう部分が共通でどういうところが違うか。それをゲノム、エピゲノムといった、かなり真剣にデータを集めようとしている。



かたや、日本でどうかというと、いきなりはなかなか難しく、日本の動物医療学会というのがありますけれども、そこでは、そういったことがようやく芽生え始めた状況ということで、我が国もそういったことに力を入れる必要があると思います。こういった抗がん剤、新薬の非臨床試験において、どれだけそういった自然発症モデル、具体的に言うとイヌ、ネコといったレベルのものになるわけですが、彼らは例えばがんで言うとかかなり多く発生します。一部の遺伝子のメカニズム、あるいはターゲットというのはかなり似ていて共通点がある。当然、違う現状もあって、たとえそこで効いたからといってどうかという問題はいくつかあるのですが、そういったものを(3)として入れるかどうかは別として、そういったところも今後の大きな課題ではないかと思えます。

○入村部会長

ありがとうございます。甲斐先生、何かコメントはありますか。

○甲斐委員

今、言及のあったイヌ、ネコ、特にイヌのがんが人間のがんと非常に近いということは最近言われていて、良いモデルになっていくだろうと考えられています。ただ、イヌを使ったモデルの場合は、農水省側からいいますと獣医臨床としては、前臨床試験ではなく、治験あるいは臨床試験になります。イヌは近年ペットと呼ばなくて伴侶動物、コンパニオンアニマルと呼ばれており、ほぼ人間と同じ扱いです。しかもオーナーがいるわけです。ブリーダーや実験動物としてのイヌの飼育会社は、若いうちに販売しますので、飼育中にがんが自然発症することはほとんどありません。伴侶動物として家族のように飼っているから長生きして、その結果がんが自然発症する例が多くなっており、それがヒトのがんの最良の動物モデルとなることが認識され、実際に欧米で始められているというのが現状です。がんの発生率やがんの種類がヒトと極めて近いので、とてもいいモデルにはなると思えます。実は私もイヌの症例を用いた試験を行いたいと考えてと努力しているのですが、農水省への申請がヒトの治験申請と同じぐらい大変です。イヌの治療法開発を目指すための前臨床試験を全部クリアしないといけないですし、イヌでの安全性試験も行わないとイヌの臨床試験には移行させてくれません。実際に薬での臨床試験は行われていますが、私の研究の場合は、組換えウイルスを使っているので組換え生物拡散防止法にも触れてしまい、さらにハードルが高くなっております。この承認は日本での第1例になるということです。でも、日本でもこのように少しずつですがイヌの症例での試験を行おうという動きが出てきていますので、将来的にはイヌのがん症例を用いた動物試験は増加

していくと思います。

もう1点だけ、今回の提言は記載したからといって行わねばならないわけではなく、将来的な展望も書くわけですね。ちょっと気になったのは、4.の(4)に「(ヒト化マウスの使用など)」というのを入れていますが、こちらに関してはすぐには利用可能になるのは遅いかと考えております。現状ではまだまだ開発段階ですぐに用いることはできないです。というのは、ヒト化マウスを実際に作ってみるとヒトの細胞の生着率は10%か20%で、そんなに高くはないですし、ヒト型の抗体が上がってきたと言ってもIgMであって、MGコンバージョンが起こる率はほとんどないか、すごく低いのです。その改良にはまだまだ時間がかかります。マウスにヒトの骨髄や臍帯血を移植したからと言って100%人間の免疫が起きるわけではありません。

もう1つの問題は、移植する腫瘍のMHCと合っていないと免疫はちゃんと反応しないのです。今、ATCCにあるようなヒトのがん細胞株はMHCの型がいろいろで、それを統一するわけにもいきませんし、ヒト化マウスを作出するための臍帯血のMHCの型と異なると免疫反応は十分解析できません。そうすると、またMHCを移植したようなモデルを作らなければいけない。このようにまだまだ解決せねばならない問題は多いので、まだ開発途上と考えております。実用化を目指した開発が進められているので、将来的には使えるかもしれないという段階だろうと思います。それよりはイヌの腫瘍のほうが実用化には近いと思います。

○入村部会長

ありがとうございます。よろしいですか。ほかに何かございますか。もしこういう枠組みで、ただいまいただいたご意見を2.(3)として付ける可能性も含めてですが、そうしますと委員の皆様にもいろいろお願いすることになると思います。少し考えてみますと文章としての全体の流れは、なるべく継ぎ接ぎにしないほうがいいと思うので、全体を誰かにまとめていただくというのと、個々の項目に関してプレゼンテーションしていただいた先生も含めて、この部分は先ほど表を作るというお話をしたと思いますが、ここに関する表はこの先生が適任だろうというのは、何となく皆さん感じるところがあるのではないかと思いますので、その辺を是非お願いできたらと思います。この部分に関しては私が全体像をよく知っているから、あるいは最新のところを知っているから表をとというふうに、ボランティアで出ていただくと良いのですが、でも何となく今までの経緯から自分かなと思っている先生もいらっしゃると思います。

あと、個々のディテールが関係している例えばがん幹細胞という項目を立てると、これは佐谷先生にお願いしないといけないと思います。早川先生に皆さんの作ってくださった表なり情報をもとに全体像をまとめていただきたいと思います。もちろん、私と事務局もそこに関与させていただくことになると思いますが、そういう形で作っていきこうと思っています。次回の専門部会、これは専門部会でなくてワーキンググループになるのですね。

○吉田事務局長　　そうですね。打合せのような形です。

○入村部会長　　今回はこの専門部会としてではなく、ワーキンググループとして、まとめをする集まりをさせていただこうと思っています。4月7日ぐらいに予定していますので、そのときを目処に何らかの資料、つまり、まとめたものを皆さんにお示しする。1人をお願いするのはなるべく限られた部分にして、たたき台を作る上でもコメントをいただいている先生を中心に少し集まっていこうと考えています。

次回の専門部会が5月に予定されていますので、4月から5月の間に全体像をなるべく作って、5月にはかなり最終版に近いものができたら嬉しいと思います。かなりハードなタイムスケジュールになりますが、そういうまとめ方を考えています。お願いする先生は、例えば2.(1)(2)というのは動物モデルですが、これはプレゼンテーションしていただいた八尾先生に、こういう例がありますという表を作っていただきたいと思います。移植のほうは、できれば川田先生かと思えます。分子標的薬の評価というあたりは、2.と4.は合体させてしまっ、かなり膨大になるかもしれないですが、清宮先生にお願いできたらと思っています。がん幹細胞は佐谷先生にお願いして、血管新生と微小環境ですが、どうしましょう。早川先生はここまで頼むと大変だから、他の人に頼むほうが良いですか。

○早川委員　　最初には、まとめることないですよ。

○入村部会長　　そうですね。だから、作りながらまとめ方も考えられるというのは、ちょっと無理でしょうか。

○早川委員　　まとめるまでにすることが、これだったらやりますが。

○入村部会長　　(4)は、プレゼンテーションいただいたのは西川先生ですが、よろしいでしょうか。5.は事務局があまり膨らませるのは適切ではないのではと言っていたのですが、こういうのを手際よく表にしてまとめられる方、どなたかいないですか。もちろん個々のものは、例えばナノの人はここにはいないのですね。個々の形でさらに作っていってしまうと全体が大きくなり過ぎるので、個々の新しいものの簡単な紹介にと

どめ、さらにまだこういう新しいものがあるかもしれないというコメントを、少し書いていくことになるのではないかと思います。

○甲斐委員 挙げておいていただくことはできますので。

○入村部会長 そうですね。5.の部分をどうしたらいいかということに関して、佐谷先生、何かご意見はありますか。これは、あまりここを深めてしまうと、それだけで大変なのです。

○早川委員 たぶん、これ 2 つ分けたほうがいいのではないかと考えています。1 つプロファイリングという細胞のパネルの話と、あと最近、よくこういうモデルとかの創設にありがちな話ですが、プロファイリングの話と、いわゆるオーガノイドカルチャーを使って、vitro と vivo みたいな話になります。vitro の部分と、いわゆる創薬としての新しいターゲットとして、核酸なりウイルスなりナノなりというのと、ちょっと分けたほうがいいのではないかと思います。

○入村部会長 そうですね、別のことですね。

○早川委員 かといって、新しい部分を自分が書けるかということ、そういう話ではなくて、どうしたらいいのかというのは残っていますけれども、とにかく要は細胞レベルでの実験も、抗がん剤の評価の中で少し新しいのがありますよという話とは、ちょっと分けたほうがいいのかなと思いました。

○入村部会長 得意そうな人はいますか。何か妙案はないですか。パネルの話は八尾先生が得意ですね。

○八尾委員 全然、得意ではないのですが、もし矢守先生にお手伝いいただけるのであれば、たたき台ぐらいは。

○入村部会長 ではそれをお願いして、残りの新技術、この Oncolytic virus というのを出したのはどなたでしたか。佐谷先生、何か妙案はないですか。

○佐谷副部会長 実際にやっておられるのは、東大の藤堂さんですね。

○入村部会長 でもそういうのは、結局、1 行出てくるだけなのです。

○佐谷副部会長 そうですね。

○入村部会長 たぶん、そのくらいにしないといけないので、こういう新しいものがありますということだと、佐谷先生は新しいものを何でもよくご存じなのかなと。

○佐谷副部会長 核酸医薬は、落谷さんが一番良いのではないですか。

○落谷委員 では表を作って、佐谷先生に見ていただくと。

○入村部会長 そうですね。佐谷、落谷のお二人でお願いします。よろしいですか。おおむねこの線でいくということで、この骨子に沿って少ない人数で作業部会的に進めさせていただくことにしようと思います。そこには

非参加したいという方、今、実際にお名前が出てこなかったけど、参加したいという方がおられたら事務局にメールをいただければと思います。ということで、よろしいですか。何か全体を通してありますか。

○清宮委員

前回ご指摘がありましたように、報告書は「これをクリアしないと駄目」というような、創業研究のハードルを上げるものであってはならないと思います。こういう新しい系がありますとか記載するだけの、サイエンティフィックな総説ではないと思いますし、それぞれの企業の体力でできることと、できないことがあると思います。この報告書は何と言っても企業に活用していただくところが大きいと思いますから、こういう評価系があると触れた上で、その中でまだこういった問題点がある。実情としてどのような限界があるかという点を、それぞれの項目に必ず入れるべきではないかと私は思っています。例えば分子標的のところも、矢守先生がおっしゃったようにケース・バイ・ケースになってきます。分子標的は私が担当ということで、それぞれの系の利点と限界をなるべく明確にした形で記載させていただけたらと思いますので、よろしく願います。

○入村部会長

ありがとうございます。実はそのご指摘があったのを、今日言おうと思っていて忘れていました。問題点の見解についてのコメントを必ず入れようということです。もう1つとても大事なのが、先ほど最初にちょっとプレゼンテーションの後で私がコメントした、申請者とPMDAのほうで共通認識というか、これが達成できると両方が嬉しいという何かそういうものがここで提案できると、今後、申請者も審査する側もハッピーになれる。そういうものが作れたら大変嬉しいということで、大変になるかもしれませんが、なるべくそういう方向で議論の取りまとめが作れたら大変嬉しく思いますので、今、名前が出なかった先生方におかれましても、是非、途中経過を見ていろいろそれを改善のご意見、コメントをいただければ嬉しく思います。よろしく願います。ということで、よろしいですか。ほかに何かご意見、コメントはございますか。長野先生、何かないですか。

○長野本部長

事務局からコメントだけ1つさせていただきます。今回、非常に盛りだくさんで、しかも内容が濃いですね。事務局としておそれているのが、分量が多くなってしまおうとなかなか読んでもらえないのではないかなというのがあって、できたら表等にさせていただけたらと思います。しかし、表を作るのもまた難しいわけです。一方において、今、ご指摘がありましたように問題点もありますし限界があるわけです。その辺のところもコメントしていただいて、できるだけ見やすく読みやす

い報告書ができると大いに活用されるのではないのでしょうか。ただ、これで全部が網羅できるとはとても思えません。特に懸念しているのが、5.の新たな概念にもとづく治療薬の評価で、これがどういうふうになるかちょっと懸念しているところがあります。ただ単に1、2行の説明になるかもしれないし、20、30ページのものになってしまうと、おそろくなかなか読んでもらえないのではないかと。入村先生とも実は少し話をしていて、内容豊富なものは別途に論文化できないか。つまり報告書としては7、8ページの見やすいものにして、書き切れなかったものに関してはさらにそれなりの雑誌に投稿できる格好のものにする。そこまで私が言っているのか分かりませんが、2種類作るといいですか、そういったものになる可能性もあります。事務局としては読みやすい、パッと見て分かるような表を中心にしたものにしてもらえたらと希望しています。

### <議題3：その他>

○入村部会長      ありがとうございます。同じもので本にするぐらいが良いのではないかと考えています。他にコメント、その他なければ議題の議論はここまでとさせていただいて、事務局から連絡事項をお願いします。

○吉田事務局長      事務局からですが、今後の話で繰り返しになりますけれども、先ほど入村先生からございましたとおり、本日、おおむねご確認できました骨子に沿いまして、いわゆる取りまとめの報告書の草案づくりと言いますか、そういうステージに入るのかなと考えています。草案づくりについては少人数のワーキングと言いますか、作業部会といった形で開かせていただいて草案づくりをやらせていただく形になるかと思えます。そのメンバーについては、これも繰り返しになりますけれども先ほど分担と言いますか、各パーツで分担ということでご指名させていただいた先生方を中心に、お集まりいただいて作業をさせていただく。そのめどとしては4月の頭ということを考えています。詳細はまたご連絡させていただきます。

その後ですが、草案がまとまった段階で、今度は全体の専門部会という形でご議論いただく形になると思っています。その目処としては5月になるのではないかとと思いますが、これもまた追って詳細はご連絡いたします。一応、仮置きとして5月13日を押さえさせていただいているかと思えますので、目標としてはそこを正式な開催日にさせていただきたいと思えますが、状況にもよりますので、いずれにしても、また追って正式に専門部会の開催日についてはご連絡させていただきます。

形になると思っています。それが全体の話です。

あとは極めて事務的な話ですが、いわゆる資料の回収をさせていただきます。資料 1-1 ですが、これについては回収させていただきますので、今一度、右上の欄にご記名をいただければと思っています。本日の議事録の公表に関しては、本日の議論の中でも若干、非公表情報にすべきと思われる発言もあったかと存じますので、そのあたりは部会長と相談させていただき、適切に処理させていただいた上で最終的に公表させていただく形にいたします。事務局から以上です。

<閉会>

○入村部会長

ありがとうございました。それでは、本日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆さん、ありがとうございました。

