

第4回医薬品・バイオ製品合同専門部会

日時 平成25年5月10日(金)

18:00～

場所 PMDA会議室22～25(14階)

<開会>

○入村部会長 第4回医薬品・バイオ製品合同専門部会を開催します。本日はお忙しい中、ほとんどの皆さんの御出席を頂きまして誠にありがとうございます。第3回の合同専門部会の進行は山本部会長でしたので、今回は入村が務めます。よろしく願い申し上げます。

まず、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。

<出席状況確認及び配布資料確認>

○吉田事務局長 医薬品専門部会ですが、12名の委員のうち、8名の先生に御出席いただいています。臨時委員ですが、4月1日付けで人事異動がございました。国立医薬品食品衛生研究所の薬品部長が、奥田晴宏先生から合田幸広先生に替わられております。したがって、今後は合田先生に、医薬品専門部会の臨時委員として御出席いただくことになります。

次に、バイオ製品専門部会です。11名の委員のうち8名の委員に御出席いただいています。臨時委員として、川崎ナナ先生に御出席いただいています。科学委員会からは、松田委員、森委員にも御出席いただいています。続いて配布資料の確認です。座席表、取扱区分表とありまして、本日の資料は全て「その他」ですので、お持ち帰りいただいて結構です。その次に、議事次第、資料目録とありまして、資料が続きます。

資料1「議論の方向性と進め方(案)」、資料2「バイオマーカーについて」、資料3「医薬品開発におけるバイオマーカーの利用」、参考資料「臨床評価で用いられるバイオマーカーの例」となっています。名簿も配布しておりますので、御確認ください。名簿については、御連絡いただいた所属等の変更をさせていただいています。誤り等がありましたら、後ほど事務局に御指摘いただければ、直させていただきます。資料は以上です。過不足等がございましたら、お知らせください。

<議題1：いわゆる個別化医療について>

○入村部会長 議論に入ります。資料1を御覧ください。これまでの専門部会で、いわゆる個別化医療について議論を進めていくということで、進めてきたところです。今後、更に議論を進めていくに当たりまして、具体的な流れを整理する必要があります。そこで御提案させていただく案が、資料1です。1が議論の方向性で、2が議論の進め方です。よろしいようでしたら、このアウトラインに従って議論を進めるということで、2の「議論の進め方」になるかと思えます。まず、専門部会で主に取り扱うバイオマーカーの範囲、位置付けについて、認識を共有することになるというこ

とです。

そこで、まず、バイオマーカーについての概要を事務局から、資料にしたがって簡単に御説明をいただければと思います。その際、この専門部会で議論するバイオマーカーというものは、医薬品医療機器総合機構で審査に関わってくる問題に関係が深いことを念頭に置いていただき、御説明を聞かせていただくといいのではないかと思います。よろしくお願ひします。

○吉田事務局長 資料2と参考資料を御覧ください。これは、公表されている文献の情報を基に、バイオマーカーについての概要を簡単にまとめたものです。

資料1で、今後の議論の方向性ということで、臨床評価に有用なバイオマーカーで、そのエンドポイントとしての意義付けも含めて整理して、重要な疾患におけるバイオマーカーの位置付けを明確にしてはどうかとされておりました。そこで、その最初の段階である、この専門部会で主に取り扱うバイオマーカーとは、どの辺りなのかの認識を共有していただくための情報提供になります。

資料2は、バイオマーカーについてですが、基本的には、医薬産業政策研究所がリサーチペーパーを沢山出しておいて、その辺りの情報をかいつまんでまとめたものです。個別化医療あるいは医薬品開発との関連で、バイオマーカーに関するいろいろな記述があります。

最初の上のほうですが、「個別化医療の目的」で、枠で括弧しています。この枠で括弧している中で、正にリサーチペーパーに書いているものをそのまま引用しており、下線は私どもで付けさせていただいています。特に最初の所の「個別化医療の目的」では、「個々の患者に対する治療効果の最大化と、副作用の最小化をする」ということです。

図1-1に、模式図で従来型の医療と個別化医療の概略を示しています。左側は従来型の医療で、一般的な診療情報を基に、画一的な医療、標準的な治療が行われるというものです。それに対して右側の個別化医療については、一般的な診療情報に加えて、患者の遺伝的背景・生理的状态・疾患の状態をバイオマーカーに基づいて把握し、患者個々に適切な治療法を設定していくという医療だと、このリサーチペーパーには書いています。このように、個別化医療の中では、バイオマーカーが、1つの重要な位置付けになるのだらうと思います。

その下の枠に移ります。それでは、バイオマーカーの定義、あるいは種類です。「通常の生物学的過程、病理学的過程、若しくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」と定義されています。広い意味では、いわゆるバイタルサイン、生化学検査、

血液検査、腫瘍マーカーなどの各種臨床検査値や画像診断データなどが含まれることになっています。

さらにどのような種類があるかを分類しています。診断マーカー、予後マーカー、薬力学マーカー、予測マーカー、サロゲートマーカー、モニタリングマーカー、患者層別マーカー、安全性マーカー、毒性マーカーに分類されます。その測定には、遺伝子、タンパク、ペプチド、イメージング等が用いられることになっています。

裏面を御覧下さい。そういったバイオマーカーですが、いわゆる医薬品開発で利用されているバイオマーカーがあります。バイオマーカーは、通常の診療だけではなく、医薬品開発でも利用されているということです。図の中には 2 つありますが、下の方が一般的な創薬、上の方は標的が明確な創薬です。医薬品開発の各段階で、そのステージに応じて、薬力学マーカーあるいは毒性マーカー、それから臨床のマーカーで、サロゲートのマーカー等が使われているということです。標的が明確な創薬の場合には、そこに患者層別マーカーが加わってきます。層別マーカーが出てきますと、診断するときには、コンパニオン診断薬が利用されてくるということです。繰り返しになりますが、開発のステージに応じてどういうマーカーが使われるかということが、図示されております。

その下を御覧下さい。医薬品開発で利用されるバイオマーカーについての別な切り口です。別のリサーチペーパーの中でも、バイオマーカーは紹介されています。いわゆるバイオマーカーというものの、全体の位置付けの包含関係が整理されています。一番広いところをカバーしているのが、ヒトの疾患の診断に関するバイオマーカーです。もう少し狭いところに、創薬プロセスに関わるバイオマーカーがあります。一番小さなものが、医薬品関連バイオマーカーです。そういう包含関係にあるということが、別のリサーチペーパーで整理されているということです。

その下の枠は、バイオマーカーの利用についての考察で、バイオマーカーの利用がなぜ重要なのかについて書いてあります。薬の開発では、後期試験にコストが非常にかかるということです。後期試験に適したバイオマーカーの開発が、臨床試験の効率を上げるには必要だといわれています。FDA でも、そういう研究開発効率を改善するために、後期試験で有用なバイオマーカーが必要だという認識の下に、Critical Path Initiative で代替マーカーの開発を行う、あるいはガイドラインを作るということを行っている状況です。

しかしながら、現状では後期試験に有用なバイオマーカーの数は、まだまだ不十分ということもあって、いわゆるファーマコゲノミクスの技術発

展、あるいはそれに関連したガイドラインによって、今後それが増えていくことが期待されますし、がん領域以外でも、バイオマーカーの利用が促進されるようになれば、最終的には臨床試験の合理化、あるいは研究開発効率の改善に貢献するのではないかという考察がなされているということです。薬の開発、裏返せば臨床評価にバイオマーカーは重要だということが、ここでも述べられているということです。

ここで、先ほどの資料 1 との関係でいけば、臨床評価に有用なバイオマーカーとしては、ここでいう創薬プロセスに関わるバイオマーカーが、主に対象になってくると考えられるところかと思えます。

参考資料を御覧下さい。これは 1 つの例ですが、骨粗鬆症用薬についての臨床評価方法に関するガイドラインが、平成 11 年に作成され、通知されています。その Q&A も出されています。この表の見方としては、上から第 I 相、前期 II 相、後期 II 相、第 III 相と、下の方にいくほど開発のステージが上がっていく形になっています。それぞれのところ、例えば第 I 相辺りでは、本来であれば安全性マーカーが主になるのでしょうけれども、有効性を評価する場合には、例えば骨代謝マーカーが使われるという形になりますし、前期 II 相あるいは後期 II 相でも、骨代謝マーカーは使われているのですが、第 III 相になってきますと、骨量あるいは骨折の発生頻度が、マーカーとして使われてきます。そういうことで、いろいろなバイオマーカーの位置付けが、どのフェーズで使われるかによって、変わってきているということです。

それがなぜ変わってくるのかについては、右の方の注釈です。検証的なフェーズに上がっていくに従って、真のエンドポイントに近付いていく形になります。特に、後期第 II 相での注釈がありますが、骨代謝マーカーをなぜ後期 II 相では主要評価項目として用いないのかについては、現時点では、エンドポイントとしての妥当性、信頼性の観点から、根拠が不十分なので、第 II 相以降では、主要マーカーにはなり得ないということで、そこから先は骨量あるいは骨折頻度が、主要評価項目になってくるということで、バイオマーカーの使われ方もフェーズによって変わってくるということが、ガイドラインの中でも示されているということです。そういったことも御参考にしていただければと思います。以上でございます。

○入村部会長 ただいまの御説明について、疑問点、コメント等はございませんでしょうか。

○山本部会長 例えば骨粗鬆症について、こういうことが標準になっているけれども、第 III 相で新規骨折の発生頻度が設定されているのは事実です。そうすると、全ての医薬品の 1 個 1 個の開発は、全部すごい数の症例数を必要として、

巨大なコストを生んでいくことになるわけです。そこについて、ここで議論するのか、それはまた別としてなのかというのは。

たまたまこれが出たからなのですが、本当はそれではなくて、第Ⅰ相、第Ⅱ相ぐらいの、骨量ぐらいのマーカーで第Ⅲ相までできれば、もっと小さい規模の検証で終わるわけです。それを、これからは全部に課していくのかという議論をすべきなのか。そういうところになってくるのかと思います。

○入村部会長 今の御質問で、ここでの議論をどうしていくかという問題です。この参考資料をよく見ると、第Ⅲ相では、バイオマーカーは使われていないということですよ。

○吉田事務局長 新規骨折の発生頻度、骨量ですね。

○入村部会長 発生頻度や骨量というのは、バイオマーカーなのですか。true endpoint といっていることと、バイオマーカーといっていることが、どういう関係にあるか。言葉の問題になってしまうのかもしれないのですが。

○山本部会長 少なくともサロゲートではないと。

○吉田事務局長 true endpoint であり・・・。

○入村部会長 そうですね。ということは、第Ⅲ相でマーカーというのは使わないというのが、参考資料ではうたわれているという理解でよろしいのでしょうか。

○内海本部長 代謝マーカーは、第Ⅲ相の true endpoint としては使っていないということです。

○入村部会長 ということで、伺ったところでは、関連の学会、専門家等との協議やコンサルテーションの結果、これをガイドラインとして、広く骨粗鬆症薬の臨床評価にはゴールドスタンダードとして使っているものであるということだそうですね。

○内海本部長 上の方の第Ⅰ相の所で、注釈に骨代謝マーカーの内容が書いてあります。それぞれの項目があって、その中の 1 つをもって true endpoint としてできるかという議論が、先ほど事務局長から話がありました。後期Ⅱ相で代謝マーカーを主要評価項目とはしないという根拠になります。ですから、そこは中を見ていかないと議論は進まないと思います。いずれも、ここぐらいになってきますと、それぞれ 1 つでマーカーとして使えるかということ、そうではなさそうだとすることは、多くの先生方が御指摘になるだろうと思います。

○山本部会長 我々は骨の専門家ではないので、ここでこれはどうかという議論をする必要はないわけです。それは素人の議論になってしまいます。

こういうのがあると。こういうのを将来的に、審査の観点から考えたときに、なるべく患者の数を少なくしていく方向に議論していくのか、そう

いるのが必要なのか。そうではなくて、最終的なフェーズⅢについては、true endpoint にいくのだというのは堅持すべきなのか。やるかやらないかだけの問題ですが、今後のバイオマーカーを考えたときに、この例は非常にいい例ですから、今日は議論の方向性だと思うので、そこをどう考えるかは興味があるかなと思います。

○内海本部長　そういう意味では、ここに挙げたのは、1つの例として出しています。ある意味で明快な true endpoint になっていますので、今日の議論になると思いますが、その疾患あるいは薬効等において、何が true として必要か、サロゲートマーカーはどのような状況であれば活用できるかというのは、それぞれの疾患を含めて、ここで考え方を整理していく必要があると考えています。

○入村部会長　何かございますか。

○大津委員　資料2の裏側です。標的が明確な薬の開発の場合と、一般的なものかなと思いますが、それによって大分議論が違ってしまうと思うのです。特に、がんの場合は、かなり明確な分子標的が幾つか見つかってきていまして、肺がんが一番進んでいます。1%、2%というレベルでの発現です。ただし、それには、そこに当たると非常によく効くという、もともとそういう創薬をしてきています。

基本的には、今はフェーズⅢで、サバイバルで OS で評価になるわけですが、1%、2%程度、フェーズⅢで100例を集めるにしても、1万例というとてもない数で、現実離れた数を集めなければならないという状況において、コストの問題等もあり、どこまでそれをやれるのかというのは、私どもが現実には直面している問題です。是非その辺の議論を入れていただくと有り難いです。

○入村部会長　大津委員からの御発言でお分かりになっていただけたかと思います。恐らく、疾患ごとに議論しなければいけない内容は異なってくるということで。今日は、皆さんから、どういう疾患を対象に議論していったらいいかを、次回も含めて提案をお願いすることになると思います。お考えいただければと思います。ほかにコメントはございませんでしょうか。

○赤池副部会長　大津委員がおっしゃっていましたように、個別化医療というと、抗がん剤が一番進んでいるわけです。ここの議論で出てきているのは、現在はまだ個別化医療がそこまでいっていないとしても、将来的に、がんの領域以外でも使われてくる可能性があるのではないかと。それで、こういったことに議論が進んでいるのだらうと思います。

そういった意味では、今の骨粗鬆症の例でも、私も骨粗鬆症の専門家ではないので、ピントが外れるかもしれませんが、こういった骨代謝マーカ

一というものがあるとして、それでもって更に進める患者と、ある患者と分類をするとか、そういった個別化医療にバイオマーカーが使えるかどうか。逆に、バイオマーカーが使えるような層を考えていくとか、そういった議論を進めるのかなという感じで、私は伺っていました。考え方としては、そういったことでよろしいですか。

○入村部会長　そういうことになると私は理解しておりますが、皆さんの御意見はいかがでしょうか。

○直江委員　個別化というテーマからバイオマーカーという話になっていて、これはかなり広範な話だと思うのです。大津委員がおっしゃったような、腫瘍でターゲットそのものであって、がん化のメカニズムに非常に深く関わっているものを、例えばバイオマーカー、molecular 標的、個別化という話もありますし、今のようない、有効性をどのようにして担保していくのかという、有効性のバイオマーカーの骨代謝の話もあります。もともと我々の体の遺伝的なバックグラウンドの話もあるので、個別化というところが、その患者のジェネティックバックグラウンドの話なのか。2つ目は、薬を開発していくときの、有効性のバイオマーカーというような、プロセスや患者の状態に根差すものなのか。

先ほどの肺がんの例のように、がんの個別化、がんといっても非常に heterogeneity、肺がんといっても山のようにある。その中で、当然それをターゲットにしていくという話が、簡単にいうと3つ以上はあるわけです。

だから、ものすごく分かりやすい話と、これはまだ研究的で未知という部分があります。もう一つは、先ほどの骨代謝のことを聞いていて思ったのですが、サロゲート、true があって、最終的にはアウトカムというか、その結果、患者がどのようによくなるのかというアウトカムの話があります。どのときまでに OK であったら、薬になるのか。本当にアウトカムまで見ないと駄目なのかどうか、いろいろな議論があります。ある程度テーマを絞っていかないと、同じ言葉を使いながら、別の疾患や別のことを考えられるのではないかなと、整理が必要かなと思いました。議論の進め方ということでもあります。

○入村部会長　個別化というよりは、少し違うカテゴリーがあるでしょうということですね。特に、がんに関しては少し違うし、ジェネティックバックグラウンドという問題と、疾患の場合は疾患のフェーズによってまた違うとか、いろいろな問題があって、そういうものの個別化というものもあるかもしれませんし、いろいろな側面を見て、議論を整理していく必要があるということかと思えます。

○吉田事務局長　資料を説明した者として、補足させていただきます。



資料 1 にもありますように、基本的には臨床評価に有用なバイオマーカーというところについて、エンドポイントとしての妥当性も含めて整理するというのと認識しております。

したがいまして、私が説明した資料 2 でも、裏側の真ん中辺りに、青の小さな枠があります。これは、先ほど先生から御指摘がありました。一番広いところでいうと、ヒトの疾病の診断に関するバイオマーカーという広い意味があるのですが、本来この専門部会で議論すべきは、創薬プロセスに関わるバイオマーカーということで、ここにフォーカスを当て、かつ具体的な疾患も題材にして、いろいろなバイオマーカーとしての位置付け、妥当性を御議論いただくのかなと考えまして、この資料を用意させていただきました。

○山本部会長 「創薬プロセスに関わるバイオマーカー」というのは、具体的にイメージするのが難しいのですが。

○吉田事務局長 バイオマーカー全体の中の位置付けという意味合いです。

○山本部会長 例えばどのようなものがあるのですか。

○吉田事務局長 医療に関する疫学、予防因子のマーカーまでを含めると全体になるのでしょうけれども、創薬プロセスに関わるマーカーというのは、いわゆるサロゲートなマーカーまでを含めたものが、創薬プロセスのものになるのだらうということです。

○山本部会長 そうすると、骨粗鬆症でいえば、骨吸収マーカー、骨形成マーカーも入るということですね。

○吉田事務局長 そうということです。

○入村部会長 もう一つは、病理診断も、ある意味ではバイオマーカーと考えられるわけです。がんの領域でも、例えばネオアジュバントと言うのでしょうか、術前の化学療法が効くかどうかを病理検査だけで見ていくとか、例えばそういうこともバイオマーカーの利用と考えられていて、これが創薬プロセスに関わってくる可能性があるわけです。そのように私は理解しています。大津委員、いかがですか。

○大津委員 先ほど申し上げましたとおり、今、がんの世界は biomarker-oriented に行うというのが常識の世界です。我々の所であれば、今年中に、胃がん、肺がんというのは、完全にバイオマーカーベースの治験段階では、ほとんど個別化が現実のものになるのです。

それが先ほど言いましたように、肺がんといっても、今までは、小細胞、非小細胞の 2 つだけであったのが、今は非小細胞がんが、1%か 2%の頻度のもので、10 個も 20 個もと分かれてきてしまって、それぞれで臨床試験が走っているという状況になってくると、現実問題となるのは、医療経済の

ほうの問題になってくると思います。

現実的に、今のグローバルな世界において、全てをフェーズⅢで臨床試験を行うこと自体が困難になりつつあると思うのです。企業側もコストベネフィットの問題で、企業の治験としてやらなくなってくるというところで、現場としては、医師主導治験で1つ走らせていますが、とてもではないですが、フェーズⅢを行うような数は集められませんので、エンドポイントは、フェーズⅢまで全部必要になってくるのか、フェーズⅡレベルで妥当なエンドポイントを作って、もう一回基準を持っていくのかというのは、世界共通の問題になってきつつあります。

○入村部会長 やはり大分、疾患によって使われ方が違いそうだということですね。

○大津委員 バイオマーカーを新しく確立していくという話は、また別な問題だと思います。乳がんのHER2、胃がんのHER2というのは、15~20%ぐらいの頻度ですので、それぐらいの頻度であれば、ようやく第Ⅲ相を現実にできる頻度ですが、10%以下ということになると、メジャーな疾患で、ほとんどがオーファンの扱いになってきて、そういうものを本当にオーファンの扱いのクライテリアで持っていくのか、それともレギュレーションとしては、フェーズⅢを行っていくというところは非常に大きな問題になるのではないかと思います。

○入村部会長 がん領域におけるバイオマーカーの使用に関しては、大津委員に整理していただいたようです。最初に議論の方向性ということで、今日の「議論の方向性、進め方」という所に、臨床的にインパクトの高いことを考慮して、最新情報を整理して、臨床評価に有用なバイオマーカーと、それを使用する際に設定するエンドポイントを考えましょうということに、議論の方向性を持っていこうということかと思えます。がん領域については、そういうことが重要であるということが一つ整理されました。

その他の疾患に関して、もう少し広い意味で、別の使われ方について、どういう整理のされ方をするかというのは、今から議論をしていくことになるかと思えます。

そしたら、現在のところ、PMDA ではいろいろな部署が連携してプロジェクトが動いている中で、オミックスプロジェクトというのが、バイオマーカーに非常に関係のあるチームです。このプロジェクトで、実際に医薬品の承認審査に関わっている方もいらっしゃるということでして、これが今度はバイオマーカーの新しい流れというような、テクノロジーも少し紹介していただけないかと思えます。少しそういうことの御紹介もいただければと思いますので、オミックスチームの審査員にお願いします。よろしくお願いします。

○審査員

本日は、医薬品開発におけるバイオマーカーの利用というところで、これまでの医薬品開発に、バイオマーカーがどのように利用されてきたのか、また、今後更にその利用を促進するためには、どのようなことが必要かを、簡単に御説明させていただきます。パワーポイントを使って説明させていただきます。

先ほど資料を用いた御説明もありましたように、医薬品開発におけるバイオマーカーの利用に関しては、非臨床のフェーズの段階から市販後の段階に至るまで、幅広い領域において、バイオマーカーが利用可能と考えられています。ここには、その1例として、幾つかお示ししています。

先ほどから議論にあるように、サロゲートエンドポイントとしての利用も当然あると思われれます。また、矢印は、主に使用される開発段階を記しておりますが、必ずしも、この段階だけでこのような使われ方ができるといふものを意味しているわけでもなく、幅広い領域でこうした利用が可能になると考えています。

こちらは医薬品の効能・効果や用法・用量、又はそれに関連する使用上の注意の所に、バイオマーカーの情報が実際に記載された新薬の品目数の推移をお示ししております。御覧になって分かるように、過去10年間で、バイオマーカーを応用した医薬品の承認は増加傾向にあると言えます。また、先ほど大津委員からもお話いただきましたように、こうした医薬品の大部分は、現時点では抗がん剤が占めております。

抗がん剤において代表的なものとして、ターゲットバイオマーカーが、添付文書上でこのように情報提供されております。その内訳としては、このようになっています。

PMDAでは、部横断的プロジェクトとして、先ほど御紹介のありましたオミックスプロジェクトチームを発足し、ファーマコゲノミクスやプロテオミクスなど、当然バイオマーカーも含めますが、そういったオミックスと関連する案件を取り扱っています。

こちらの主な目的としては、個別品目の評価ではなく、より横断的、一般的な医薬品開発におけるバイオマーカーの利用というもの、あるいは実際に利用したデータの評価、解釈を行っています。

また、その主な活動として、国内外の企業、アカデミア、海外規制当局と、関連する話題についてディスカッションを行ったり、ミーティングを開催したりしています。また後ほど御紹介させていただきますが、バイオマーカーの適格性確認に関わる実際の相談業務なども行っています。

近年の規制当局の取組みを御紹介します。まず、ゲノムバイオマーカーを利用した実際の治験を実施する上で、どのような点に留意すべきかなど、

そういった指針を取りまとめたり、ガイドラインの作成を行ったりしています。また、最近話題となっているコンパニオン診断薬の開発に関する通知も、現在ほかの関連部署とも協力し、作成中です。

それでは、医薬品開発にバイオマーカーを利用する上で重要となる、適格性確認について御説明します。適格性確認とは、特定のバイオマーカーについて、ある申請された用途の範囲内において、医薬品開発におけるバイオマーカーの使用が、規制当局に支持されるという概念になっています。要するに、ある医薬品の用法・用量の範囲内で承認を受けるというところが、バイオマーカーについて、ある特定の用途について規制当局に評価を受け、承認されるというプロセスが、類似したイメージかと思えます。

近年では、ICH ガイドラインにおいて、その適格性確認の申請を実際に行うために、どのように資料の提出様式をまとめるかというものが、既に取りまとめられ、発出されています。

バイオマーカーの適格性確認を行う際に、初めにバイオマーカーの使用法、通知上ではコンテキストともいわれていますが、こちらを明確にさせていただく必要があります。コンテキストには、主に使用領域、非臨床での使用なのか臨床での使用なのか、あるいは薬理部分で使うのか毒性で用いるのかといった領域に加え、実際の用途、先ほども少し御紹介しましたが、患者選択あるいはエンリッチメントや用量の最適化、あるいは投与すると副作用の危険性が予測される患者選択などに代表されます。また、そのバイオマーカーを用いる際に考慮すべき重要事項ということで、例えば人種差、種差、地域性などが挙げられます。

もう少し具体例を挙げて御説明します。例えばワルファリンに対するCYP2C9 を取り上げた場合、使用領域は臨床薬理や代謝、安全性となりまして、用途は患者選択、あるいは患者に応じた用量の最適化、それによる出血リスクの回避などが挙げられます。考慮すべき重要事項としては、ワルファリンとCYP2C9 という、1対1の特定医薬品への利用の関係であることや、基本的にヒトで用いること、また、CYP2C9 の該当する変異の頻度などです。

もう一つの例は、カルバマゼピンの重症薬疹のリスク因子として報告されているHLA-B\*1502 などがあります。こちらの使用領域は安全性、用途は患者選択と安全性の予測です。考慮すべき事項は、ほぼワルファリンと同じですが、こちらは具体的に人種差が報告されており、アレル頻度にかなり人種差が認められるので、そうしたものを考慮する必要が考えられます。ここでお示しした2つの事例は、考え方としての例になりますので、実際にこうしたマーカーが、適格性確認を受けているというわけではありませ

ん。

先ほどから議論になっているサロゲートエンドポイントとしてのバイオマーカーということでは、どのようなものが必要か。当然、薬剤治療に反応してバイオマーカーが変動し、それが真のエンドポイントを予測し得るというものである必要があります。しかし、多くの場合は、薬剤治療に反応してバイオマーカーは変動しても、実際の真のエンドポイントの改善には結び付かないといった例もあるので、実際にサロゲートとしてバイオマーカーが利用可能かどうかは、非常に慎重に判断するべきと考えられています。

1 例としては、HDL コレステロールは観察研究などからは、明らかに低値の場合は心血管イベントのリスクということは認識されていますが、薬剤介入によってそれを増加させる薬剤の開発が幾つか試みられていますが、今の時点でそうした薬剤が、最終的な心血管リスクを予防できたというデータは示されていません。そうした意味で、こうした false positive な場合があることも留意して評価しなければいけません。

ここからは、今までに適格性確認が行われたバイオマーカーの事例を御紹介いたします。ラットにおける薬剤誘発性の腎障害を検出するバイオマーカーとして、7 つの尿中バイオマーカーの相談が申し込まれました。このデータでは、そのうちの 5 つをお示ししています。いずれも、BUN や血清クレアチニンといった既存の腎マーカーと比較した ROC カーブが示されています。どのバイオマーカーも、既存のマーカーより検出性能が優れているという結果が示されています。こちらの適格性確認の結果というのは、PMDA のホームページでも、日本語版、英語版を公表しています。

その相談における PMDA の評価の概略を、ここにお示ししています。3 点目に記載しているのが、コンテキストです。今回の適格性確認では、ラットの GLP 試験で、薬剤誘発性の急性腎障害を検出することを目的に、既存のマーカーと併用するということが、毒性試験評価において、付加的な情報になり得るという使用用途で、適格性を認めています。ただし、臨床において、これらのバイオマーカーが同様に、薬剤誘発性の腎障害検出に使用可能かどうかについては、今後の検討課題ということを示しています。

こうした適格性確認の結論に関しては、米国 FDA、欧州 EMA も、同様の見解を示しており、こうしたバイオマーカーは、国際開発の利用の促進が期待されております。ただし、現時点で、3 極により適格性確認が行われたものというのは、この腎障害バイオマーカーに限られています。

先ほどお示した、ラットの腎毒性マーカーという例では、用途が、飽くまでも非臨床の GLP の試験に限られているということで、医薬品開発へ

の貢献度というものが、それによってどれほどなされるかというのが、少し実感されにくかったかもしれません。ただし、最終的なゴールが臨床の使用であったとしても、いきなり臨床での適格性確認を行おうと思いますと、それに必要なデータや、それを得るための時間が膨大になりますので、先ほどの腎障害マーカーのように、まずは、非臨床のように狭いところの用途から適格性を確認、承認を得て、それによって、新たに得られる情報から、また情報を蓄積していき、用途を更に拡大する。例えば今度はラットではなく、毒性試験全般、あるいはヒトの早期臨床試験での用途も加えていくというように、段階的に用途を広げていくような適格性確認を行うことが重要と考えております。

御参考までに、これまで海外の規制当局も含めて、公表されている適格性確認がなされたバイオマーカーの例をお示ししています。FDA では、非臨床における心毒性のマーカーとして登録を認めております。EMA は、アルツハイマー病の治験における患者のエンリッチメントに利用可能なバイオマーカーとして、複数のものを認めております。まだ、日米欧いずれも、適格性確認が正式になされたマーカーは数が限られているのが現状です。

現在、医薬品開発におけるバイオマーカーの利用の促進を目指して、3 極間での関係の連携強化に努めており、実際には、3 極合同でバイオマーカーの適格性確認の相談などを実施した事例もございます。

ただし一方で、それぞれバイオマーカーの適格性確認を行うためのプロセスは各規制当局独自のものを構築しておりますので、実際に評価にかかる期間、必要な要件に若干のばらつきがございます。今後もこうした問題を解決するために、関係強化や新たなプロセスの設立も必要ではないかと考えています。

○入村部会長 ありがとうございます。バイオマーカーの使い方について、幾つかの異なるコンテキストというか、異なる例があって、前半ではゲノムの違いが出てきて、後半では病態マーカーというものが出てきたと考えられます。何かコメント、御質問はありますか。

骨粗鬆症の話よりも、腎障害マーカーはフェーズ I としても副次的ではないというのが、腎障害のところでの結論です。ですから、そこから先は全く。先ほどの骨粗鬆症は、バイオマーカーはフェーズ II まで使っても、副次的というのはフェーズ I では使うことがあり得るという話で、今度の腎障害のマーカーはそこまでも至らないものであるというのが、一応結論づけられているというのが私の理解です。それでいいのですね。GLP 試験ですね。

○審査員 参考として、自発的に臨床試験で測定していただくことは可能と考えますが、

認められるかどうかというところでは。

○入村部会長 もう駄目だということですね。分かりました。いかがでしょうか。

○赤池副部会長 今後こういったバイオマーカーがいろいろな所で使われて、特に、こういう承認申請のデータの 1 つとして使われるようになってきた場合に、最後にお示しいただきましたが、例えば FDA、EMA、PMDA の 3 者で協議してという図式があったように思います。

アルツハイマー病関連でも幾つかの例が出されていましたが、バイオマーカーの治験も前臨床も含めて使われるようになってきた場合に、実際に承認された薬はというのは、最終的にはグローバルに展開するようになると思いますが、そういった場合に、先ほどのアルツハイマーの例で、EMA では認められているが、ほかでは認められないということになった場合に、データが不足してくるわけです。そういったようなところをある程度 ICH というか、国際的なハーモナイゼーションで合わせていこうといった動きはあるのでしょうか。

○宇山審査マネジメント部審査企画課長 オミックスプロジェクトリーダーをしております宇山と申します。現時点でそういう個別のマーカーを ICH として何か認証するという動きはありません。今回の Aβ についても EMA のプロセスで適格性を受けたということですが、では、Aβ を日本の治験で使えないのかというと、個別の治験相談の中で、アルツハイマー病の治験をやろうと思うときに、Aβ を使いたいけれどもどうだという相談は、実際に PMDA でも受けていますので、そこから先は個別の話として、今は FDA でも PMDA でも動いています。EMA だけは、もう少し大きなスキームの中で Aβ を積極的にアルツハイマー病の治験で使ってはどうかということを行っている段階です。実際には Aβ を使った国際共同治験というのは、今でも実行可能な場合があるという状況ではあります。

○入村部会長 今の説明でよろしいですか。

○菅野委員 それは適格性と絡むと思います。言い換えれば、バリデーションのレベルがどこまで正確なら OK として、どこまでいい加減なら落とすかということです。そうすると、今の話ですと、context of use ごとに threshold というか、厳しさが違うということですよね。ですから、そこを統一的にどこかで、この手のバイオマーカーはこのぐらい緩くていいが、こういうのは、例えば 9 割ぐらい当たらなければ駄目だとか、その辺を体系的にそろえておいていただくと、論議しているときに、理解が早まるのではないかと思います。ですから、個別と同時にグループ分けをしたらいいのではないのでしょうか。

○内海本部長 正にそのような議論を、この科学委員会のこの専門部会でやっていただい

て、それが裏付けがあるということで、報告書のような形でまとまってくれば、私どもの判断のところでも非常に有用に活用できることとなりますので、そこはどこまでが科学的に話ができるかということ。それから、今の割合も含めて、これからの議論の中で是非お願いしたいと思います。

○入村部会長 今回の御議論の中で、これはその領域に関して御専門の方の御意見というのは。だから、何か特定のものに関して私は申しているわけではないのですが、必要になると思われるのは、結局のところ、この医薬品の開発では early phase でバイオマーカーを使うことによって、accelerate をしたからと言って、最終段階に行ったときに、これが役に立たないというか、無駄になってしまったら元も子もないわけですから、そこは疾患ごとに違う可能性があるのではないかと思います。そこは開発する方に任せてよいことかもしれない。つまり、結局のところ落ちてしまったら駄目なのだから、バイオマーカーは最初のほうで使っても駄目なのだという認識があれば、early phase を重視しないことになるわけです。そういう認識でいてよいのか、それとももう少し初期のフェーズで使ってよいか、よくないかということ、先ほどの骨粗鬆症の場合のように、きちんと決めていくことに意味があるのかというのは、その考え方自体としては、承認申請の中で、恐らくジェネラルなのではないかと思います。そういうことも少し議論の対象になるのかなと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○内海本部長 厳密に何かということは断言できる状態ではなくて、例えば、先ほどの海外における事例の Aβ とか tau の話も、どれだけ信頼性が高いかということは、正に今、議論をしているところです。

もし、私どもが日本で採用するとしたら、どういうところに留意しなければいけないかとかを含めて、やはりきちんとこの中でバックグラウンドなり、信頼性も含め、あるいは状態によっては使えるような状況を、ステージも含めて固めていただけると次のステップに行けるのです。これが使えるか使えないかといった決定的な話はここではすることではなくて、そのときそのときで科学的エビデンスで変わってきますので、今だっただこまでが、そして、今後どのような展開が必要かとか、そういう話が科学的には可能なのではないかなと思います。

○入村部会長 ということで、今回は恐らくこういうものを対象にしていったらいいのではないかということ、皆様から御提案いただく、ないしは御提案いただくための枠組みを皆さんで共有していただいた上で、次回に向けて、こういうものを対象にしたらというものを挙げていただくのがいいのではないかと思います。

そこで、資料 1 の「議論の進め方」の一番下で、臨床評価に有用なバイ



オマーカー・エンドポイント、使用に際しての考え方というか、エンドポイントについては、臨床系の先生方に少し考えていただく。基礎系の先生方には、内海本部長が言われたように、科学的なバリデーションというか、どこまで信頼できるかということが、どこまで分かっているかということも含めて可能性が想定されるバイオマーカーを挙げていただくことになるのではないかと思います、いかがでしょうか。

今日は時間的にはまだ少しありますので、御提案ないしは枠組みについてお考えを出していただければと思います。今、がんという切り口が1つあるということと、アルツハイマーというかなり具体的な話がありました。そのほかに枠組みの考え方も含めて、こういうものを議論の俎上に載せて、そういう疾患ないしは対象になるバイオマーカーをこのように考えて使っていきべきであろう、ないしはカテゴリーごとに考え方を整理するという、次回までにしていけたらと思いますが、何か御意見はありますか。

○直江委員

ちょっと論点がずれるかもしれませんが、例えばそういうバリデーションされた良いバイオマーカーが、医薬品開発の促進には非常に必要だという事例があるということはいいと思います。それが真のエンドポイントに結び付くのかどうか。また、そういう有効性がという議論はできると思うのです。

臨床の立場で言いますと、バイオマーカーの議論が、非常に成功してくるというか、良いバイオマーカーが出れば出るほど、では、その薬が世の中に出たときに、バイオマーカーも一緒に出てもらわないと、臨床家は開発の時点ではいいのですが、どのようにして患者を絞るのだ、この人は有効かどうかをどうやって検証するのかという話になって、あまりコンパニオン診断薬の方には行かないのだという話になっていきましたが、その話というのは、結局出てくるのかなとか、車の両輪のようで、薬だけのことを考えるのではなく、開発のことを考えるプロセスが、市販後というか、出口の所を目指さないと駄目なのではないかという話になりはしないかと思えます。

実際問題、分子標的薬などで、例えばある耐性克服の薬が出てきましたが、では、耐性かどうかという検査が通っているかどうかという、通っていないものがあります。やはりそこは片手落ちだなと、臨床の立場からいつも思っているのですが、これは避けて通れない問題ではないかという気がします。

○内海本部長

特に今のコンパニオン診断薬のことになるのだと思いますが、それは非常に大事な問題で、ここでは議論しないというよりも、コンパニオン診断薬をきちんと出していくための体制づくりというのは、もう一方で別の議論

もしながら進めていくことになると思いますので、その 2 つの議論をコン  
フューズしないで、一方をきちんとやっていくという意味で、ここでは議  
論しないという話が最初にあったのだと思います。

その点については、今回の抗がん剤を認めるときも、次の診断薬をどの  
ように作っていくかというのは、当然のことながら、非常に中で議論をし  
て、それは私ども PMDA だけではなくて、どこの当局でも、そこの仕組みづ  
くりを中で進めることを並行的にやっていますので、今おっしゃっていると  
おり、これが出てくれないと困るよね、という御指摘に当然なりますから、  
それは別の話として進めていっていただけたらいかがでしょうか。

ですから、このコンパニオン診断薬というのは、例えば精度管理まで含  
めたいろいろな話が出てきますので、そうではない切り口で、まずここ  
では固めていただきながら、機会がありましたら、そちらのほうの議論を医  
療機器の方々も一緒になって進めることも必要だろうと思います。整理の  
いろいろなステージがある中で、ファーストステップとしては、このバイ  
オマーカーに特化してやっていく。これからは医薬品の有効性・安全性を  
評価する中で、科学的に進めようとするほど、このバイオマーカー  
の適切性が非常に重要になりますので、その科学的な適切性について、  
どれだけ確固たるものがあるかというような議論から進めていっていただ  
けると次の所の話がしやすいのかなということで、今、部会長から提案があ  
ったと理解しています。

- 入村部会長 コンパニオン診断薬は議論しないのではなくて、結果として当然最終的  
には出てくると認識しております。
- 大津委員 今の話、個別化の話をしていると、そこは絶対避けられない話になるので、  
それを包括的に見る話は、また別個でいいと思うのですが、そこは絶対避  
けられない、結果的には必ず出てくると思います。
- 入村部会長 結果的には必ず出てくると理解しております。
- 山本部会長 バイオマーカーが出てくると、true endpoint というのは本来ちゃんとあ  
って、それに至らないけれども、もう少し簡単に状態を含めたものを把握  
するためにバイオマーカーがあるのだと。true endpoint はそこにきちっと  
あるのだというように、イメージとしてあるのですが、我々が思っていた  
true endpoint というのは、本当に true endpoint かどうか分からないで  
すよね。その辺は疾患の頻度とか薬の重要性などに応じて適切にその場  
その場で決めているのでしようが、そこが今後どういう方向に持っていく  
のがいいのかというのが、ちょっと見えてこなくて、その辺はどうなの  
でしょうか。
- 入村部会長 これをここで議論の対象にという意味は、true endpoint とされているも

のが、本当に適切かどうかということも含めて、ここで議論する必要があるのではないかと、という御提案ということですね。それはいかがでしょうか。これは非常に臨床的なクエスチョンというか、御提案なのだと思うのですが、どのように考えたらよろしいでしょうか。

○直江委員 疾患によってかなり違いますよね。慢性疾患であれば、例えば高血圧、糖尿病というものの議論と、リウマチとか自己免疫、それから今のがん、アルツハイマーと個々に違ってきます。それから真のエンドポイントというか、臨床的に何を以て満足するか、有効と考えるか。例えばがんだったら、生きているか死んでいるかというのは誰が見ても、多分 100% agree するエンドポイントだと思いますが、疾患が違っていると、なかなかそういう議論とは限らないわけです。そこまでやるとぼやけてしまうのではないかと気がするのですが。先ほどから言うように、ある程度明らかな部分を、きちんと議論することによって、ほかの疾患はどういう問題があるのだという整理の仕方が、結論としては出やすいのかなという気がします。

○入村部会長 結論として出やすい一方で、審査の現場でもしかすると困っておられるのは、正しくそこにあるのかもしれないという気もいたしますが、審査の現場の方としてはいかがでしょうか。

○佐藤審議役 例えば true endpoint を考えた場合に、失明などというようなものを何年かけてやるとか、先ほど直江先生がおっしゃったように、開発が非常に年余わたってかかるようなもの、あるいは膨大な数の被験者を合わせなければ、本来であれば薬として評価が真にできないようなものもたくさん出てくると思います。そういうものに関して、かたや、薬を迅速に世の中に出していくべきだという要望に対して、我々がどう応えるのか。その兼ね合いは日々悩んでいるところだと思います。

それから、企業側からいろいろ御提案いただくような、正にバイオマーカーというかマーカー自体が本当にそれが正しいのか。先ほどのバリデーションの話も含めてですが、そういうところをどこまで密度としてというか内容としてというか、掘り下げてやればいいのかということについても、日々悩んでいるところです。

そういう面でも、先ほどあった、患者を絞るべきだというようなカテゴリー、あるいは今のような、薬を迅速に開発するためにバイオマーカーをいかに使っていくべきなのか、いろいろな問題点、課題が出てくると思います。それぞれの課題に対して、この科学委員会で先生方からアドバイスを頂ければ有り難いと思っております。

○入村部会長 ありがとうございます。議論をしていく方向がよく見えたような気がします。つまり、疾患による違いが縦糸だとすると、今のような、どういう形

でバイオマーカーを使い得るかというのが横糸のようになって、それが疾患ごとに少し違うというところも含めて、少し議論の整理ができるとうろしいのではないかという気が私はしましたが、ちょっと大変かもしれません。全部は時間内にはとてもできないような気もいたしますので、臨床的に非常にインパクトの大きいところということになると、先ほどから名前が出ているようなものになるかと思いますが、いかがでしょうか。この先、ここで議論をしていって、何かが出てくるかどうかということもあります。

○菅野委員 毒性の分野は臨床よりうんと遅れているので、恥ずかしいことを言ったら申し訳ありませんが、仮に単一遺伝子の病気だとしても、薬を考えた段階では患者のトランスポーターだ何だというもので個体差が出てしまいますね、仮にマルチジーンの病気だったら、更にばらけます。そういうのに関しては、本当のメカニズムまで分かればいいのですが、とても無理だということで、仕方なく mode of action で括っていくアプローチをとるのです。ですから、先生のおっしゃった縦糸の mode of action、うんと狭い mode of action の病気もあるでしょうし、マルチジーンのぼやけたのもあるでしょう。それと代謝とか、トランスポーターの個体差とかの横糸の mode of action で攻めていくしかないのかなと想像した次第です。

○松田委員 文献的な知識しかありませんが、例えば白血病などの領域では、miRNA の発現プロファイルを見るという流れが 1 つあるような気がするのです。固形がんまでそれが広げられるかどうかは大津先生にお聞きしたいのですが、そういう流れというのはあるのですか。

○入村部会長 それは直江先生ですね。

○直江委員 miRNA に限らず、今は whole genome、whole の transcript が、白血病で言いますと、この数年間の勢いはすごいですから、多分 1,000 例を超えていると思いますが、分かったことは 1 例として同じ白血病はないということです。例えば CML の場合は若干違うかもしれませんが、ほかの急性骨髄性白血病とか、急性リンパ腺白血病と言っても、この遺伝子変異は、例えば染色体である程度クラスターはできますが、少なくとも 5~10 ぐらいの変異が分かってまいりますと、ある意味ではそれぞれの疾患は全て違う。ただ、そのことが多少の病態や予後に効くかもしれませんが、重要なことは薬があるかどうか、患者にどういう治療が最適かということで、かなりクリティカルな治療をやってしまいますので、逆にいうと、問題になることは余りないのかなと。つまり、薬の開発によって、このことはすごく促進する。だから、今はむしろ固形がんとか、血液ですと多発性骨髄腫が、作用機序がよく分からないがどんどん効くという薬も含めて開発される。

では、どんな人に効くのか。開発をもう少し促進できないのか。例えばサリドマイドのような薬は経験をベースに作られているわけですが、作用機序が全く分からない。そういうものをどうやって前臨床として開発していくのかというのは今日的なテーマだと思いますが、そういうことを含めて、広い意味でのバイオマーカーの研究が、今、盛んにやられているのではないかと思います。

恐らくニーズ側というか、薬を開発する、それから患者の疾患が多いところと、どのぐらいコストをかけるか。もちろんやれば幾らでも出るのでありますが、そこがある意味では、薬を作るメーカーのドライブフォースにある程度影響しているのではないかなという状況だと思います。答えにはなっていませんけれども。

○山本部会長 個別のいろいろなことは我々としては非常に勉強になるのですが、限られた時間ですし、2つとか3つの大きながん、慢性疾患、生活習慣病について、皆さんで例示をしていただいて、深く議論して、その議論が重要ですよね。その3つぐらいの議論をして、バイオマーカーについては、一応それをエンドポイントにして次に行かないと、まだ議論しなければいけないことがいっぱいあるので、このような疾患を対象にすべきかという議論をしたほうがいいのかと思います。

○石井委員 今の議論に関連するかもしれませんが、個別化医療、バイオマーカーと出てきて、恐らくバイオマーカーの意義とメリットというのは開発側も含めて治験の効率が上がる、コストが下げられるという利点もあると思います。

先ほどの大津先生の話にありましたように、1%の患者しか有効ではないということは、ほかの患者のリスクも減らせるといった利点もあります。しかしその一方でやはり個別化医療、特にバイオマーカーのもう一点の利点である安全性の確保のためのバイオマーカー探しが非常に重要ではないか。これは個別化医療と少しずれるかもしれませんが、縦糸としてアプリケーションごとのバイオマーカーがあり、それはシェアできないかもしれませんが、安全性のバイオマーカーというのは正に横糸で、いろいろな疾患の治験や開発でシェアできる可能性があると思います。先ほど miRNA の話も出ましたが、そういったものはデータベースにもできますし、コスト的にもそれほど高くないというところから、そういう議論は医薬品のカテゴリーごとにやっていただくのは非常に有り難いのです。科学委員会としては安全性も是非意識してバイオマーカーの議論をしていただければと思います。

○菅野委員 forward genetics approach がメインの薬と、今、先生がおっしゃったように reverse 的にやっておられるのがあるように伺ったのです。ですから、

forward 的にやっているものと reverse 的にやっているものを、1 例ずつ入れられるといいのではないかと思います。

○入村部会長 具体的にどういう意味かというのが。要するに forward というのはターゲットにすべきミューテーションなり何なりが分かっているというものです。

○菅野委員 ALK 肺がんがあつてみたいなところから行っているパターンと、今、先生がおっしゃったように、なぜか分からないが効くのがあつて、それをデータから探っていこうとしておられるのと、両方あると伺ったのです、これはかなり違いますので、両方入れたらいいのではないかと思います。

○入村部会長 あとは安全性に関しては、先ほどプレゼンの中にもあつた薬物代謝なりトランスporterなりという、あそこは正しくその話ですので、これはまた別の側面として考慮の対象ではあるが、議論する上では整理して別に置いておくことになるのではないかと思います。

そうすると何を対象に何を考えるかというのが、おかげさまで、かなり明確になってきたような気がします、これはどのように決めますか。ただ、がんというのを「がん」と言ってしまつてよいのか。例えば固形がんと先ほどの白血病を別カテゴリーとするのかということもあるかもしれません。がんはがんで 1 つでよろしいのかもしれませんが、生活習慣病と言つて、1 つでいいのか。もう 1 つは、慢性の炎症性疾患であるというようなカテゴリーになるかもしれません。

一方で、神経性疾患というのがそのカテゴリーと考えていいのか、ちょっと違うのかというのは、もう 1 つ考える必要があるのかもしれませんが。あとは免疫系が非常に関与する自己免疫などは同じなのか違うのか。結局最後の組織障害やいろいろなことが起こるときは炎症性疾患と同じなのかかもしれないし、違うところもあるのかもしれませんが。ほかにどのようなカテゴリーが考えられるかということについて、御提案、コメントがありましたら、是非お願いしたいと思います。

○佐藤審議役 あと 1 点、我々が非常に困っているのは、希少性疾病用医薬品(オーファン)で、患者数が非常に少ないようなものを、最終的に承認申請をしていただいて、薬として本当に効いているのか有効性・安全性を判断するのですが、結局のところ症例数が入らないということで、平たくいうと、1 例ずつ見ていたり、傾向がどうのこうのということで、ある意味でいろいろ頭を絞って悩んで、最終的に汗のにじんだような審査報告書を書かせていただいているというのが実情だと思います。

その中で、今回そういうバイオマーカーというものを切り口にしながら、もっとより確度の高い有効性・安全性の評価ができるとするならば、オーファンの開発というのはもっと劇的に変わるのではないかと期待を込めて

いるのですが、その辺の議論を、この科学委員会でもおやりいただけるのであれば、我々としても今後、それをアウトカムとして頂いて、例えばそれを治験相談の中に活用することもできると思いますが、いかがでしょうか。

○大津委員 先ほど言っていた ALK、RET、ROS1 というのはマルチプレックスに作る話で動いていますが、そうなると、疾患頻度も肺がんと言ってもオーファンなのです。希少疾患なので、いわゆる希少フラクションというのをどう開発していくかというのは、がんの場合の特性です。

○佐藤審議役 そうですね。がんの場合、今までは一括りで肺がんとなっていたものを、だんだんとサラミスライスのようにスライスしていかざるを得ないというか、そういうのもあると思います。

もう 1 つは、決定的に患者数が少ないようなものというところでは、今の場合には大津先生がおっしゃったようなものは、ある意味では一括りの概念があった中で少しずつ切り出す。切り出すという言い方が正しいかどうか分かりませんが、そうなった結果、患者数が少なくなってしまうようなものや、そもそも患者数が少ない、特にアジアでしかないような希少疾患みたいなものは日本がやらなければいけない。このようなものをどうしたらいいのかというのは、本当に我々も悩んで、なかなかいい知恵が出てこないのです。

○大津委員 それは多分規制の問題というよりも、中の支援体制ですよ。今、作らんとしていますが、希少疾患は企業はほとんどやらないで、ある程度研究者側が自立して動かせるような体制を作っているところです。

○佐藤審議役 大津先生がおっしゃるとおり、例えばリソース、財政的な支援については、厚労省のオーファンの支援とか、いろいろな仕組みは一方であります。ところが、実際にそれを基に試験をやろうとすると、今のやり方ですと、それなりの症例数を合わせて、それを持ってきてくださいという形にしかならない。あるいは true endpoint でやってくださいと。でも、そんなことをやっていたら、本当に評価できるものが何年かかるか分からないという状況も容易に予想されるわけで、そういうものをもっと短縮して、早く患者の福音になるような薬が出てこないかどうか。そのためにバイオメーカーというのは使えないかどうかというのも 1 つあるのではないかと考えて、今回僭越ですが、御提案させていただいたわけです。

○宇山審査マネジメント部審査企画課長 補足ですが、がんの場合を大津先生はおっしゃっています。だから、たくさんスクリーニングしないと実際のターゲット患者が見つかってこないという問題。だけど最終的には OS で見るという領域と、神経難病のような希少疾病の場合には、例えば、今は 6 分間歩行と

か、徒手筋力スコアとかが使われますが、そういう治験をやろうとしても、日本ではせいぜい 20~30 人の患者において、主観的指標で前後差のみでの評価が行われる場合があります。そういう結果を見ながら、本当に効いているのかどうかを我々は判断しているわけですが、では、6 分間歩行に代わる、例えばバイオマーカーというのがきちっと確立されれば、もっと希少疾病の治験を効率的に、先生がおっしゃったような非常に少ない症例数で、科学的なエビデンスが得られるようになる。そうすれば希少疾病の承認にもっと科学的な根拠を、我々ももう少し安心してというか、もっと科学的なエビデンスを提供しながら患者にお届けすることができる。そういう意味で、true endpoint で評価できる疾患はまだいいのですが、希少疾病ではそもそも症例数の観点からできない。そうすると、バイオマーカーみたいなものが確立されていくと、本当の意味でそういう希少疾病の医薬品開発が効率化するのではないか。そういう観点をこの科学委員会の中で、もし可能であれば御議論いただくと、我々にとっても非常に有り難いのです。

- 大津委員 それは例示的にいえば、サルコーマ系統では、サルコーマの中でいろいろなドライバージーン的なものが見つかって、世界が全然変わりつつありますので、それは多分議論の中になると思います。
- 山本部長 個別にやり出すと非常にたくさんあるのですが、私は難病対策にも関わっているのですが、希少疾患をどうするかというのは、少数の疾患でもいいが、ここでは 1 度議論しておいたほうがいいですね。
- 入村部長 対象として、がん、慢性炎症性疾患、3 つ目として是非そういう希少疾患という形で、大体まとまったのかなど。いかがですか。よろしいですか。4 つよりも少しくまぐ絞られてきたような気がするのですが、いかがでしょうか。更にこういう具体的なものについて、次回は御専門の方に少しお話を聞くと必要があるでしょうか。と言っても、事務局とも考える必要があるかと思えます。
- 吉田事務局長 今日資料 2 で御紹介したものは、先ほどの御説明の中でもお話ししましたが、いわゆる医薬産業政策研究所という所で、いろいろバイオマーカーの医薬品開発等における活用の仕方と言いましょうか、どんな疾患でどういうバイオマーカーが使われているのかとか、そのようなことを少しまとめたリサーチペーパーの形になっています。まだ実現できるかどうかは、もちろんこれから調整が必要ですが、もしよろしければこのリサーチペーパーをまとめられた研究者に、そのようなバイオマーカーの医薬品開発等における状況を中心に御紹介いただくと、今後の議論の中で少し参考になるのかと思ったりもします。
- 入村部長 いかがでしょうか。もう少し臨床的な情報提供が必要かなという感じはす



るのですが、何か御提案、コメントはございませんでしょうか。先ほどの医薬政策研の話はどちらかというと、医療経済学的な観点のような気がするのです。今、議論が煮詰まってきたので、もっと臨床的なところが大事かなと思うのです。

○大津委員 結局希少疾患も、今のがんの希少フラクションの話も、いろいろ考えていくと、医療経済の話が入ってこない。それは理想でいえば、何十、何百かかろうが OS ですするというのは分かるのですが、現実それが医療経済の中で日本も含め、グローバルの中で成り立つのかどうかという議論が出てきてしまうところがあると思います。

○入村部会長 でも、医療経済は科学委員会の議論する対象ではないのです。

○大津委員 もちろん、それはよく分かります。分かりますが、現実の問題と、実際の理想の部分との妥協点を考えると、やれる範囲でどこまでサイエンスを追いかけるかという話にならざるを得ないと思います。

○直江委員 バイオマーカーの話の話題提供として、先ほどあった例えば HDL コレステロールとか、私はその領域は余り知らないのですが、今まで true とサロゲートと分離して、臨床に持っていったのですが、アウトカムが変わらなかったとか、そういう話はいっぱいあります。今は、お金がかかっても、やれば必ずきちんとメリットがあるかもしれないという領域と、いま医学が進歩して非常に難しい領域がありますので、その辺の話もどなたがいいのかよく分かりませんが、難しさのバイオマーカーという観点からの話であってもいいのかと思っています。

○入村部会長 そうですね。今、この辺からこっそり声が聞こえたのですが、委員の中で臨床の先生にお願いしたいという声があったのですが、可能な先生は話題提供ということでいらっしゃいませんか。

○山本部会長 欠席裁判で申し訳ないのですが、我々バイオの専門部会としては、炎症性疾患というのは、今、非常に開発が進められていて、関節リウマチが 1 つの大きなテーマになっていて、私でもやれと言われればできるのですが、竹内先生が非常にその意味では。バイオマーカーはいっぱいありますが、エンドポイントは何か分からないというのが、また面白いところです。これについてはできたら PMDA 側で実際に審査に関わった方たちで、薬の名前を挙げても挙げなくてもいいのですが、その事例も含めて臨床側の竹内先生と両方でプレゼンしてみると、その専門外の先生方のためにもなるかなと思います。

○入村部会長 大変すばらしい御提案で、これはほかの委員の先生方は、多分皆さん御賛成いただけるのではないかと思います。

○佐藤審議役 関係のチームの人間と協議をさせていただきながら、極力意向に沿いたい

と思います。ありがとうございました。

○入村部会長 ありがとうございました。竹内先生だけでいいですか。がんも直江先生にお願いできたらと思うのですが。

○直江委員 そうですか。では、できる範囲で。

○入村部会長 よろしくお願ひします。そうしたら、ほぼ対象とする疾患が絞られ、かつ次回の議論の進め方も、まずは御専門の臨床の方のお話を伺って。先ほど縦糸、横糸ということが、ある程度議論されました。ごめんなさい。炎症疾患、それとオーファン(希少疾患)という3つを対象に進めていこうということでもよろしいでしょうか。まだ少しここを議論したほうがいいのではないかということはありませんか。次回は、まずはお話を伺ってということになるかと思ひます。本件に関する質疑、議論はこのぐらひにして、議事に予定されているものは以上ですが、よろしいですか。

<その他>

○入村部会長 よろしければ連絡事項を事務局からお願ひします。

○吉田事務局長 それでは、次回に向けての具体的な作業については、建設的な御提案がいろいろございましたが、実際にどこまでできるのかは、これから関係の先生方あるいは私どもの中の関係部署等々で調整等が必要になりますこと、その辺りは少しお含みおきいただければと思ひております。まずはそのこのことをお断りさせていただきたいと思ひます。

あと、御相談事項というか、今後のロジ的な話での御相談事項ですが、この専門部会について、一応定期的に開催するというところで、金曜日の夕方が一番出席者が多く、これまでも金曜日の夕方を中心に絞って調整を行ってまいりましたが、実際にやってみますと、先生方の御都合がなかなか合わないという現状がございます。現在はそれ以外の日も含めて日程調整をせざるを得ないという形になっております。少なくとも上半期の日程調整の仕方については、しばらくは曜日を絞らずに、ある程度の期間で日程を確認して決めさせていただくという形でよろしいでしょうか。下半期はまた改めて日程を決めるということもあるかもしれません。

○山本部会長 何回も言っていますが、下半期は改めてではなくて、下半期はそうするのなら、今から「金曜日の夜は空けておいてください」と発しないと、みんなそこに入ってきているわけです。金曜日は大丈夫ですと置いておいたら、そこが空いているかというところ、そうではないのです。どう決めるかは別にしても、今から情報を発信しておかないと絶対無理です。

毎回毎回すごいパスワードを入れないと出てこない、埋めろというのは、それはそれでいいと思ひますが、それよりは先生方が集まる可能性として

金曜日と決めたのなら、それも全部の金曜日の夜は駄目に決まっているので、第何金曜日は、例えば 9 月以降は空けてくださいというのを発しておいて、そこで毎月ではないにしても、そこに集めていくというのが一番効率的かなと思います。

- 入村部会長 学会とか、そういうのが既に決まっていて、それが第何金曜日にもあったりすると、もう駄目ということですね。
- 内海本部長 今回の段階である程度第何金曜日は可能な限り空けていただきたいということしかないのではないのでしょうか。もし可能であれば、今年も第 3 金曜日を 1 つのターゲットとして日程調整を図らせていただければと思います。
- 入村部会長 あと、専門部会の時刻は 5 時から 7 時の方がいいような気がします。
- 内海本部長 九州の場合、6 時半に出ないと最終の飛行機に乗れないと思います。北海道もそうですね。
- 松田委員 はい、毎回泊まりです。
- 内海本部長 もし可能であれば、4 時ぐらいから空けていただけると日程調整が比較的しやすいかと思います。
- 入村部会長 よろしいですか。では、第 3 金曜日の 4 時から 6 時半ぐらいを、是非空けておいてくださいということで、よろしくお願いします。竹内先生の御都合もありますが、次の専門部会は、7 月第 3 金曜日の 7 月 19 日が候補です。
- 内海本部長 よろしいですか。
- 直江委員 決めていただければ有り難いです。
- 内海本部長 竹内先生はいかがですかね。
- 山本部会長 これについては竹内先生に。演者に指定されたらそれはあれですよ。ですから、腫瘍とリウマチは別の日でもいいという形にしないと。

< 閉会 >

- 入村部会長 では、よろしく申し上げます。ほかに御議論することがなければ、本日の医薬品・バイオ合同専門部会はこれまでとさせていただきます。皆様の御協力、本当にありがとうございました。