

## 第4回希少がん対策専門部会

日時 平成29年4月28日(金)

16:00~18:00

場所 PMDA会議室21~25

<開会>

- 矢守理事 先生方、お忙しい中をお集まりいただきありがとうございます。今日は冒頭にビッグニュースがございますので御紹介させていただきます。私どもの希少がんの専門部会長であります上田龍三先生が春の叙勲で紫綬褒章を授賞されました。おめでとうございます。
- 上田部会長 どうもありがとうございます。
- 矢守理事 私どもも大変うれしく思っておりますので、先生、張り切ってまとめをよろしく願います。それでは、事務局から開始の御挨拶をさせていただきます。
- 事務局(江原) 時間となりましたのでよろしく願います。本日はお忙しい中、ありがとうございます。
- 上田部会長 定刻となりましたので、「第4回希少がん対策専門部会」を開催したいと思います。本当に月末、ゴールデンウィークの前という格好で、本当にお忙しい先生方にお集まりいただきましてありがとうございます。今日も短い時間ですが密度高く議論をしていきたいと思っております。
- 事務局から出席状況及び今日の配布資料について御説明ください。

<委員出席状況確認及び資料確認>

- 事務局(江原) 委員の先生方の出席状況について申し上げます。17名の先生のうち、現在、14名の先生に御出席いただいていることを御報告いたします。柴田龍弘先生におかれましては御出席とのことなのですが、少々遅れられるということと思っております。医薬品開発専門部会の部会長、井上先生がオブザーバー出席をされるということですが、井上先生もちょっと遅れられる予定です。

次に配布資料の確認をお願いできればと思います。お手元に席次表、その次に資料取扱区分があります。その次に議事次第がございますので、その下の方に資料一覧がありますので、そちらをお手元に御確認をお願いできればと思います。

資料としては、資料1から6までそれぞれ取扱注意です。資料1と2は全体構成の資料、資料3から御講演の資料ですが、資料3は柴田大朗先生、資料4は松本先生、資料5は水谷先生、それから資料6がPMDAの新薬第五部からの説明資料となっております。足りない資料などありましたら事務局までお願いできればと思います。

本日、取扱いにつきまして厳重管理のものがございます。資料3です。こちらは恐縮ですが、会議後回収ということで、御記名の上、最後に机上に残していただけるようお願いできればと思っております。残りの資

料につきましても取扱注意のものがありますので、こちらにつきましても御留意をお願いできればと思います。

傍聴の方の資料につきましては、嚴重管理の部分はスライド映写のみとなっております。恐縮ですが、お手元の資料には含まれておりません。回収対応は不要ですが、取扱いについては御注意をお願いできればと思っております。長くなりまして恐縮ですが、以上です。

### <第3回専門部会までの振り返り>

○上田部会長　よろしいでしょうか。第3回の専門部会では戸口田先生、平家先生、谷先生から素晴らしい御講演を頂いたかと思っております。今の先端・先進医療がどう動いているかということがお分かりいただけたのではないかと思います。いわゆる、ディスカッションのときの内容が資料1に要約されていますから御参考にしていただければと思います。資料2には1回から3回まで色々ディスカッションしてきて、重複部分なども多々ありますが、事務局として論点をまとめたものです。

今日は3名の委員と、PMDAの新薬審査第五部から柴辻さんに来ていただき御講演をしていただくことになっております。前回もお話に出ておりますように、今回から少し報告書の方向性、どういう提言、プロポーザルができるかという方向性を全体討議で少ししていきたいと思っております。次回、6月のとき、各責任者がそれをどのようにまとめていく予定であるかという概要を御報告いただいて、大体、7月から8月の夏休みに紙起こしをしていただき、皆さんでポリッシュアップを始めるという運びで進めていきたいと思っております。そのような流れを加味して今日からのディスカッションを進めていきたいと思っております。

### <議題1：希少がん領域の臨床試験（柴田大朗委員）>

○上田部会長　希少がんの臨床試験の評価法については、本日、まず柴田先生に御講演を頂きたいと思っております。柴田先生の御講演は報告書の項目4、「希少がんに対する臨床研究のあり方、希少の程度やがんの種類による開発アプローチの違い」に関わる内容です。今まで一般社会で言われている希少がんをどのように捉えたら良いかということ、今日の柴田先生のお話で今までの皆さんのお話を受けて、疫学的な観点や広い立場から考えて、我々の希少がんの捉え方の1つの骨子を柴田先生の御講演を基調に作っていきたく思っておりますから、忌憚のない御意見を頂ければと思っております。柴田先生、時間が少なくて申し訳ないのですがよろしく願います。

○柴田(大)委員 国立がん研究センターの柴田大朗と申します。「希少がん領域の臨床試験」というタイトルでお話させていただきます。

まず、希少がんという言葉の定義から入りたいと思います。御出席の先生方には、もう既に釈迦に説法になるかと思いますが、欧州・米国・日本での定義を今一度、確認してからお話を始めたいと思います。

欧州においては RARECARE の考え方に基づいて、部位と組織型による分類、罹患率 10 万人当たり 6 人未満を希少がんとして定義しているようです。ただ、米国においては少し数が多く、罹患率 10 万人当たり 15 人未満となっています。ただし、これは数字上大きいですが分類の区分が広がっており、欧州が部位と組織型による分類であるのに対して、米国では部位を主とした分類になっているので、基本的にはものの見方としては、さほど変わっていないようです。

日本ではがん対策情報センター希少がん対策推進事業であるとか、希少がん対策ワークショップ等のディスカッションを踏まえて、現状でどのような認識であるかと言いますと、疫学的な定義としては RARECARE の基準に準じた形、10 万人当たり 6 人未満となっています。概念的な定義として単に数が少ないというだけでなく、数が少ないがゆえに診療・受療上、不利な状況にあると考えられるがん種と考えられているということです。数が少なくても、病気によってはそれなりに治療方法があるとか、治療開発が進められるというものもあるかと思いますが、単に数字だけでなく、なかなか治療選択肢が増えないというようなことについても、加味した上で議論しないといけないのではないかというのが、希少がんの定義の中で議論されてきたことです。まず、それを話の前提として、臨床試験のあり方についてお話していきたいと思います。

希少がんを対象とした治療法の評価に関しては、なかなか難しいところがあります。実際、明確な基準があるわけではないのですが、事例として色々な事例をひも解きますと、薬事承認のハードルが緩められることが多いというのは実態としてあります。例えば  $\alpha$  エラー、第一種の過誤を両側 5%ではなく 10%にする。あるいは、ランダム化比較試験のエビデンスがない状況でも結果を受け入れるであるとか、承認申請のときに提出される治験の組合せ、フェーズ 1 からフェーズ 3 までの一連の臨床 data package が小規模になることを受け入れる、有効性を評価するためにエンドポイントを代替変数で評価する、あるいは推測する、そういうことに基づいて、通常、非常に患者さんの多い疾患における臨床試験、あるいはエビデンスの蓄積に比べると、比較的ハードルは緩められているのが実態です。それに伴って、時には製造販売承認後に調査を付与するとい

ったサポートデータの要求もしつつ、判断を下されているということで、実態として行われていることに関しては、それなりの、杓子定規でない判断がされているというのが実態だろうと思います。これは欧州や米国においても同様のことがされているように理解しています。

ただし、単に一つ一つの臨床試験の $\alpha$ を緩めるとか、そういう簡単な話では終わらないところがあるというのが最近よく言われていることです。評価や開発の枠組みを修正したり効率化することが必要なのではないか、ということが言われるようになっていきます。色々なステークホルダー間の協調、産官学の協調、あるいは試験の重複等の排除をしないといけないのではないか、後ほどお話しますが、アンブレラ試験やバスケット試験などと呼ばれるような新しい枠組みでの評価をしたり、あるいは adaptive design、Bayes 流の手法を採用することを検討してはどうかということも言われるようになってきました。

また、評価の枠組みの修正の一環ではありますが、外部データの活用が推奨されるようなこともあります。メカニズムに基づいて、類似のメカニズムのものの外部データを使うとか、類薬の試験のデータを使う、治験以外の基礎研究のデータを活用するということもあり得ます。その中には疾患レジストリのデータを活用するなどということも含まれてくることになると思います。

希少がんで薬事承認のハードルが下げられるということに絡んで、アカデミアにおいても、検証という概念に関して、通常メジャーながんでの検証とはちょっと違う考え方が必要だろうという話がされています。IRCI (International Rare Cancers Initiative) でまとめられた文章から引用したのですが、臨床試験の意図が definitive であつたり practice-changing なものであれば、それは Phase III trial、第Ⅲ相試験だとラベルされるべきであろうというお話がされているということです。仮に、サンプルサイズが小さいであるとか $\alpha$ エラーが大きいというような、通常の意味では Phase III trial とみなされないようなものであっても、意図として、あるいは実際にその結果に基づいて practice が変わるような役割の臨床試験であれば、それは Phase III trial とみなすべきであろうというような意見が出されています。

これはそれなりに合理的な話だと思うのですが、実際にどういう例があるかということ、詳しいことは一つ一つは取り上げませんが、例えば色々な臨床試験で片側 $\alpha$ が 20%、これは通常のランダム化比較試験による検証という枠組みではちょっと許容できないぐらい大きな値ですが、対象となる患者さんの数が少ないような病気では、こういう結果に基づいて

あえて判断を下さなければならないというような状況がある。αエラーが大きかろうと、データがないから判断を先送りすることができないという現実回答を出すために、このぐらいのところで受け入れようという判断がなされる。そういう意図で臨床試験が組まれているというものです。

もう一度整理します。通常は臨床試験計画の外形的条件で検証的であるか否かを判断できというのが一般的です。ランダム化がされているか、盲検化がなされているか、αエラーは両側5%、片側2.5%かなどということが挙げられます。それに対して、希少がんを対象とした臨床試験・治療開発では、当該疾患の置かれた状況と可能な限りの取組がなされたか否かを踏まえて、外形的条件に弱点があったとしても、αエラーが大きい、ランダム化がされていない、サンプルサイズが小さいなどの問題があったとしても、検証的な試験に代えられるものと扱う必要がある、そういう試験があるのではないかという意見です。私見ですが、データや判断根拠について適切な情報公開がされることが前提となるのであれば、こういう考え方も許容されるのではないかと考えています。

先ほど申し上げたように、薬事承認の実態としてもこのように受け入れられているわけです。

問題は明文化されたルールに基づくものではないので、開発着手の時点で将来の論点、審査のときにどのようなことが論点として取り上げられるかという、論点の予見性の低さが問題であるということです。結果としては受け入れられる可能性があっても、後で何を突っ込まれるか分からないという状況であれば、なかなか開発にGOするという勇気が出ないということもありえ、それが開発の足踏みをさせることにつながるようでは問題であるということです。

そのほかにも、小さな規模の臨床試験をどうすればいいかという議論は、実は10数年前からずっと議論されてきています。2001年、IOMのレポートが出て以降、色々なところで同様の議論がなされてきています。欧州や日本、製薬企業、PMDAのデータサイエンスラウンドテーブル会議などでも取り上げられています。

ちょっと言い忘れましたが、ここで取り上げられているような話は、がん以外の疾患も対象にしたSmall Clinical Trialですので、ここでの工夫というのは、実はがんの領域ではなかなか活用し難いものが多いです。例えば慢性疾患で、発作が繰り返し起こるような場合においては、患者さん個人の中で薬を使う時期とプラセボを使う時期を交互にすることでエビデンスを蓄積することができますが、進行がんなどではそういうこ

とがしにくい。このような Small Clinical Trial に関する統計学的な、あるいは臨床試験の方法論上の議論が結構されてきてはいるものの、がんに絞って議論するとなかなかそれが使いにくいというところもまだまだあります。

実際、がんの領域でどういう臨床試験をしているのか、2つ御紹介したいと思います。今日取り上げるのは、第2回の専門部会で川井先生がプレゼンテーションされたものを、統計学的なところに注目して御紹介するものです。厳重管理としていますが、近いうちに臨床試験のデザインペーパー等をパブリッシュする予定ですので、現状では厳重管理にしまして申し訳ございません。御了解いただければと思います。

肉腫を対象とした OSCAR Trial というものを今行っています。症例数設計に関しては、奏効割合で閾値を5%、期待奏効割合を30%として有意水準5%、検出力90%というよくあるパターンの試験を組んでいます。これは通常の意味でのフェーズ2試験なのですが、ただし対象が希少であるため、2年間で20例を集積するという予定が達成できる見込みがちょっと曖昧です。

[Redacted text block]

ですので、そのような状況に対応するために Bayes 流の手法を採用することにしました。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bayes 流のデザインとはどういうものなのか簡単にお話しておきます。通常は得られたデータに基づいて、20 例中 4 例奏効があれば、その割合を計算して閾値が棄却できるかどうかを検定で評価します。しかし、Bayes 流の手法というのは、結果を確率あるいは確率分布で表示をして判断に役立てようという考え方のもので、例えば、右側に 4 枚のパネルを示しておりますが、いずれも奏効割合 20% の試験です。ちょっと数字が小さいですが、横軸に 0% から 100% まで取っており、山の頂上があるあたりが 20% になります。奏効割合 20% と言っても、5 例中 1 例であれば次の試験をしたときには 5 例中 3 例になったり 5 例中 2 例になったりして、奏効割合 20% から大きくぶれるであろうという状況です。一番下、試験 D の例ですが、例えば 100 例中 20 例奏効という場合には次の試験をやって、奏効割合が 100 例中 10 例になったり 5 例になったりすることはほとんどないはず。つまり、同じ 20% であってもデータの量によってその確からしきさは変わってきますが、その確からしさを統計学的に確率分布で表示しましょうというのが Bayes 流の手法のアイデアです。通常の信頼区間でも似たようなことを議論しているのですが、このグラフを見ることによって、5 例中 1 例ではまだまだベイグなエビデンスしかないということが分かるわけです。

もう一つ、Bayes 流の手法ではメリットがあります。事前の情報を活用しようと思えば活用できるという点です。例えば試験 A、右上のパネルのデータは、事前の情報として何パーセントぐらいかという見込みをまったく使わずに解析して黄色いグラフを出しています。もともと 20% あたりの成績が出るということが期待されているようであれば、先行研究、あるいは類似疾患の別の効能、別のがんでの奏効割合などからそういう情報があるのであれば、それを活用することができます。

それを活用して解析してみたのが下のグラフです。左側が右上の図と同じグラフですが、もし事前に 20% ぐらいの成績が出ることを期待した上で試験 A の結果を解析すると、黄色いグラフが少し切り立っているのが分かっていただけだと思います。つまり、このように、過去に既に得られているデータと今行った臨床試験のデータを組み合わせて解析することで、結果の確からしさが数学的には高められることになります。もちろん、これを極端にして、試験を行う前の事前の情報として右下の試験 D のような、100 例中 20 例奏効みたいなデータを入れて解析すると、5 例の臨



床試験をやった結果がまったく反映されずに過去のデータのみで結論を付けることになり、治験をやる意味がなくなりますので、事前の情報をあまり強くし過ぎずにやるということがどうしても重要になってきます。

[Redacted text block]

実は、Bayes 流の手法は結構、薬事承認審査の場では気嫌いされるようなところがあります。標準的な開発方法と比較して色々文句をつけられることも多い。最近は比較的申請パッケージの中に使われることが増えてきたとは言っても、まだまだフェーズ1など探索的な段階での活用が主で、Pivotal trialでの Bayes 流の手法が薬事承認審査で活用されることは皆無ではありませんがなかなかありません。ただ、実は日本の薬事承認審査の記録の中にも Pivotal study、2001年当時の事例適応拡大のためにフェーズ2、単群の試験を2本行って、その2本を Pivotal studyとして薬事承認審査が行われるという時代の話ですが、そのときには Bayes 流の手法が2本中1本の臨床試験に採用されていて、実際に承認された事例があります。

30 ページぐらいある公開されている審査報告書のうち、赤枠で囲った所が臨床試験の成績に関する記述です。その中で、黄色のマーカーを付けた所が Bayes 流の手法に関連する事項が言及されているところです。赤い点線が引かれた所の下が専門協議後に議論が追加されたところです。これから分かっていただけのように、実はこういう手法を導入するとき

の問題は、そういう手法を採用したがために結構、審査の段階で色々な突っ込みがあって、専門協議の場でも通常的手法を用いない理由が問われ、それについて徹底的に議論する必要があるということです。そこはなかなかハードルが高いのですが、裏を返すとしっかり議論すれば新しい手法は採用してもらええる可能性があるということでもあります。

次の例ですが、Umbrella trial、Basket trial というコンセプトの御紹介です。バイオマーカー等によってがんをフラクションに分けていくとき、そのフラクションごとに色々薬を使う可能性が出てくるのではないかと、あるいは例えば HER2 のステータスによって色々な疾患に対して同じ薬が使えるのではないかとというコンセプトが出てきます。そういうものを一気にまとめた枠組みの中で臨床評価をしてしまおう、というのが Umbrella trial や Basket trial の考え方です。

Umbrella trial というのは、左上に書いたように1つの疾患に対して色々な治療法を同時並行で評価するもの、Basket trial は1つの条件を満たす多様な臓器のがんに対し、例えばここでは Neratinib ですが、Neratinib をすべて共通で使って評価をしてあげようというものになります。

Umbrella か Basket か、どちらがどちらかというのはすぐ分からなくなってしまうのですが、概念としてはこういう2つのパターンがあって、こういうものが最近臨床開発でも活用されています。有名なところでは、左上を御覧ください。ちょっと小さい字になってしまいましたが、Basket trial としては NCI が主導して行っている NCI MATCH というものであるとか、左側のアンブレラの例では I-SPY2、あるいは BATTLE、Lung-MAP などというものが最近、結果が出てきたりして注目されているものです。

国がんで行っている研究でもそういうものがあります。MASTER KEY Protocol というものをやっております。具体的な内容については省略しますが、観察研究を立ち上げておいて、その中で一つ一つの小さな治験をぶら下げて開発を進めていこうという枠組みです。

なぜ、そういうものが必要であるのか。申し上げるまでもなく、希少がんの開発が遅れているので新しい枠組みを作る必要がある、活性化する必要があるということ。それから、こういう枠組みを使って、企業との連携も考えながら、一つ一つ治験を立ち上げるのではなくてプラットフォームを作っておいて、その上で新しい治験を迅速に立ち上げていこうという考え方になります。

こちらがシェーマです。同意を取った患者さんに対してバイオマーカーの情報を検討し、バイオマーカーに基づいて適切な治療、治験に割り当

てていこう、それにより、それぞれ別々の剤の治験が同時並行で進んでいくという予定のものです。医師主導治験や企業治験として実施するわけですが、この枠組み、オレンジ色の枠組みがあるので、新しい試験が立ち上がったときに、すぐにそちらに患者さんが登録できるとか、ベースラインの情報、登録された患者さんすべての追跡情報を取っておくことで、この治験のコントロール群としての活用も出てくるのではないかと。そういうことを想定した、患者レジストリ的な考え方と、治験に迅速に入っていただくためのプラットフォームという考え方を組み合わせたプロジェクトになっています。

[REDACTED]

この枠組みの中で PMDA と国がんとの間の連絡会というものを設けています。

[REDACTED]

そのような過程で、この MASTER KEY Protocol に限らず、希少がん領域で PMDA の方との相談をすることというのは国がんは結構あります。相談のたびに、結果を見なければ分からないという旨のコメントが必ず出てきます。それはよく分かる話なのです。逆に、結果を見る前に承認の可否が判断できるのであれば治験を実施する必要性はないので、このコメント自体は分かるのです。ただ通常の、メジャーながんなどの試験デザインの議論と違って、先ほど冒頭で IRCI の提言の話をしました。デザイン選択の意図や前提とするその領域、疾患領域での常識が関係者間で事前に共有できていないと、 $\alpha$ エラー20%の試験が妥当かどうかということが議論できないのです。希少がんにおいては、デザイン選択の妥当性が外形的要因のみで判断できない、判断しにくい、他領域に比べて困難であるということがあるので、デザインの議論をするときに、当該疾患に関する疾患の実態、診療の実態、あるいはその領域での臨床試験のエビデンスの積み重ねの実施状況を共有した上で議論を始める必要があります。

ただ、PMDA との相談ではなかなかそのところがうまくいかず、例えば通常の乳がんや胃がんの開発と同じような形のディスカッションの流れで相談がされることがあり、そこがボタンの掛け違い、問題になる部分ではないかと考えています。そういうところをうまく、絡まった糸をほぐせるような形の相談のやり方ができれば良いのではないかと考えております。

最後、評価方法の主な選択肢としては、魔法のような方法はないというのが、残念ながら申し上げざるを得ないところです。選択肢としては、単群で奏効割合の評価をするというのがありますが、弱点としては true endpoint ではないということがあります。

別の選択肢としては、外部コントロールとの比較で PFS/OS 等を評価しますというやり方があります。奏効割合と違い、Time-to-event、イベントが起こるまでの時間は selection bias の影響を受けやすいので比較可能性に難があります。最近提案されている Propensity score を使う解析などといった高度な統計手法を使った解析も不可能ではないのですが、対象者数が少なければ複雑な解析ができないというジレンマもあります。コントロールデータをどうやって取るのか、そのデータの質の担保をどうするのかも課題です。

そういう状況もあるので、小規模であっても RCT をしたほうが良いのではないかという話になるというのが、冒頭の IRCI などの話に出てきます。弱点として  $\alpha$  エラーや  $\beta$  エラーは大きくなるけれども、実際に外部コントロールとの比較もなかなかしにくいような状況では、こういうやり方が次善の策なのではないか、非常に  $\alpha$  エラーは大きいけれども、同時対照を置くというのが1つのソリューションなのではないかということを考えておられる方もいます。もちろん2番目、1番目も有力な候補ではあるのですが、選択肢としては常識的な範囲を超えないものしか現状ではないというところがあります。ただし、通常の頻度論流ではなく Bayes 流の手法を応用することによって、特にデザイン面での予定外の状況に対する対応が可能だと思いますし、特に希少がんにおいては試験計画の段階で登録期間の見込みがずれることはしょっちゅうあり、それがまた、希少であるがゆえにばらつきが大きい、見込みが立たないという問題があるので、そういうことに対する柔軟な対応ができるというのがメリットだと思います。

あと、申し上げたように、開発評価の枠組みというのは変えていく必要があります。一つ一つの治験をその都度立ち上げて終わる、立ち上げて終わるということではなくて、プラットフォームを用意した上で迅速に立ち上げられるような枠組みを作っておかなければならないのではないかと考える次第です。私からは以上です。

○上田部会長      ありがとうございました。皆さんが疑問で、難しいと思っていたことで、特に国がんを中心に PMDA と ongoing な形にのっとなって、日本でも今そこに窓を開けつつあるというお話だったかと思います。是非、皆さんから御質問いただきたいと思います。

○安藤委員

[Redacted]

○柴田(大)委員

[Redacted]

○川井委員

[Redacted]

○柴田(大)委員

○安藤委員

○柴田(大)委員

○上田部会長 そのほかにはいかがでしょうか。

○木村委員 アンブレラ試験のときの枠組みができると非常に理想的なのですが、1社と交渉するだけでもなかなか大変なのに、コストの負担などのコントロールを、誰がどのようにやっていくかという具体的な話はございますか。

○柴田(大)委員 御指摘のとおり、この枠組みのシェーマを書くのは簡単であるけれども、色々な意図、あるいは色々なシーズを持っておられる企業の方と横並びで交渉するというのは、現実的には非常に難しいですし、企業の方に依存してプラットフォームの部分を構築するというのは厳しいので、ベースの部分の費用負担と、一つ一つの治験のところの費用負担は、切り分けて議論せざるを得ないのではないかと思います。

もう1つは、こういう枠組みに参加することのメリットを企業の方に感じていただければ、わざわざしない、協力していただけないということになるので、先ほどお話をした MASTER KEY Protocol の話で言うと、産官学共同の治療開発基盤の構築という意味で、NCC であるとか PMDA の知識などをうまく組み合わせながらすることができるというメリットを企業側にアピールして、企業の方にそれに納得していただければ参加していただけるという構図になっていると。逆に、そういうことをしない限り、単純にシェーマを書いただけでは動かないので、何らかの形で企業の方にメリットを感じていただけるような枠組みを提供するところが、1つのソリューションかなど。実際に、それがどのくらい有効かというのはまだ分からないのですが、現状ではそのように考えています。

○上田部会長 今の質問に関して、アメリカなどの場合ですと、NCI の NEXt プロジェクトというのがあって、各企業が最低限の安全性などをきちんと見た薬

品を NCI に白箱供与することを申し出る。NCI がそれを審査して、それに  
足るものかどうか査定して承認されれば、今度はアカデミアのほうが、  
自由に承認薬剤を用いたプロトコルを提案して NCI での承認が得られると  
治験をやって良いという枠組みです。そのときに、ファイナンシャルには、  
NCI が研究費をサポートしているからできるということです。

今、木村委員が言う、今の日本の枠組みでやれるかというときに、「描  
くのは簡単」ですけれども、その仕組みを本当に日本が作る気になるか  
どうかということに、私は一に帰する気がするのですが、その辺は柴田  
先生はどうですか。

○柴田(大)委員 実際には、その絵に描いたものを動かすところの、例えばお金の集め方  
であるとか、納得をしていただくコンセンサスの形成というのは、相当  
難しいと思うところですが、国がんの東病院でやっている SCRUM とか、実  
際に動いているところもありますので、相互にメリットがあるという枠  
組みをきちんと説明することができれば、お金を集めることも協力して  
いただくことも、簡単ではないけれども不可能ではないというところま  
ではきたのかなという感じです。

○上田部会長 本本当に新しい試みで、あれがうまくいけば、それがもう少し大きな規模  
になるかどうかという問題も出てくるかと思えますけれども、国がん東  
を中心にした素晴らしい動きだと思います。ほかにどうですか。

○松井委員 柴田先生、分かりやすいお話をありがとうございました。  
先ほどの MASTER KEY Protocol の話ですが、既にあるがん腫瘍で承認さ  
れている薬剤をほかのがん種で調べるというのもありますし、これから  
新しく薬剤を開発するというときに、希少がんの複数のがん種間で探索  
し、検証したいというのがあると思うのですが、特に後者の話が将来的  
に重要かなと思うのです。最近では国際共同治験という話になってきて、  
そうすると試みとしては米国 NCI とかほかのヨーロッパで master key プ  
ロジェクトをやっているところとコラボレーションするといったことも  
出てくるのではないかと思うのですが、その辺りの展望はいかがでしょ  
うか。

○柴田(大)委員 国がん自体が、そういう外部とのコラボレーションをしているという経  
験はあるのですが、  
過去に行われた事例として、国際共同試験と日本の中での  
治験の制度をうまくすり合わせて実施したような、がんの領域の試験も

あり、国際共同試験の中の日本の部分だけ医師主導治験の手続で実施するということは選択肢としてはあり得ると思います。交渉がうまくいくかどうかというのがピンとこないですが。

○松井委員

より standardize されたマーカー測定のパラドキシムというか、そういったものを確立しなければいけないと思うのですが、その辺の試みというか、日本では今どういうことになっているのでしょうか。あるいは先ほど東病院の成功事例があるという話だったのですが、そこでの試みでも結構ですので展望についてもお話いただけますでしょうか。

○柴田(大)委員

こちらの MASTER KEY Protocol に関しても、測定のところは質を担保してやろうという形で検討はしているのですが、今日具体的にどういう基準でということまでは情報を持ってきていないのですが、一応そういう考えではやっているところです。

○柴田(龍)委員 この MASTER KEY Project なのですが、バイオマーカー情報の検討のところですが、これは各治療薬に対するバイオマーカーを事前に調べるのではなく、それぞれのバイオマーカーが決まった時点で、再度全例を調べ直すのですか、それとも事前にある程度は集中して調べておいてからなのでしょうか。

○柴田(大)委員 基本的には、測定しておいてということなのですが、新たに出てきたもの等については別途、検討しないといけないので。

○柴田(龍)委員 現状では、おそらくこれであろうというものをすべて調べておくということですね。

○柴田(大)委員 調べておくということです。

○上田部会長 現在、がんの領域でバイオマーカーというと、いわゆる免疫療法に対するバイオマーカー探索が中心で、世界中が探しています。そうすると、世界でたくさんの免疫チェックポイントのものがあったり、色々あります。

それをこのように全体でやろうという動きが、本当にあるのかどうか。それと、日本でそれをやることによって世界にきちんと示すことができ



るのかとか、その辺の動きがすごく competition だと思うのですが、どのようになっていますか。

○柴田(大)委員 そこについては、私は海外でどういう新しいプロジェクトが動いているのかというのは把握していないので、分かりません。

○上田部会長 ありがとうございます。よろしいですか。

最初のところの定義です。今まで色々と皆さんにお話いただいたものの共通点は、数が少ない疾患であるけれども、2つに分けることができるかもしれないというのは、最初の遺伝子のほうからいった柴田(龍)さんの希少フラクシオンという言葉と一致する話で、大体そういうコンセンサスで希少がんの流れを見ていこうと。そして、それに応じて、科学的にしっかりした基盤のあるフラクシオンへの対応と、そうでない希少がんに対する対応を、日本でどのように創薬のための治療研究をしていくかというような基調で、大きく流れを見ていこうかと思っていますが、そういう見方で、今日の柴田先生のお話を聞いても、よろしいですか。

○柴田(大)委員 はい。

<議題2：肉腫の臨床から希少がん研究開発(松本委員)>

○上田部会長 今日はまとめていただきまして、ありがとうございました。

次の話題に移ります。次は、前回、戸口田先生から、いわゆるリサーチから入った治療研究のあり方と問題点というお話をしていただきましたが、今度は一般臨床から肉腫を見たとき、全体的に今どういうことが一番問題になっているかというようなことを、がん研有明病院のサルコーマセンター長で最も多くの肉腫患者を見ていらっしゃる松本先生から、現況と今後に対するプロポーザルを頂こうかと思えます。よろしく願います。

○松本委員 スライドを使用させていただきます。肉腫の臨床からということで話をさせていただきます。がん研の整形外科のデータベースで、今どのぐらいの蓄積があるかということをお見せします。現在、だいたい1万件のデータベースがあり、これらは、画像や病理がそろっているものです。今日は水谷先生のお話もありましたので、小児、AYA世代、それ以上という年齢に分けて症例を見たものです。若いときには、骨原発の悪性腫瘍の頻度が高いのですが、15歳から29歳ぐらいになると、それがやや減ってきます。代わりに軟部悪性腫瘍が増えてきます。30歳以上になると、軟部悪性腫瘍の比率が増えてきて、骨の原発の比率は下がります。さらに、転移性の腫瘍が増えてきます。これががん研整形外科のデータベースの現況です。

ここで、ちょっと古いデータですが、骨軟部肉腫の1,321例の予後因子を見てみますと、初診時の転移の有無、組織学的悪性度と、再発の有無の3つが、予後因子として重要であり、腫瘍サイズはあまり関係がなかったというのが、我々のデータです。

その中で、我々が何とかできる要素は、再発をさせない外科治療ということになります。肉腫に対す新しい治療の効果を比較するとき、適切な外科治療が行われた症例で比較すべきだろうということになります。ですから、局所療法の精度管理なくして、新規治療の効果判定はできないということになります。

そこで、我々がこれまで行ったきたことは、どのように肉腫を切除すると再発を防ぐことができるかということです。それは肉腫の進展に対してバリアーになる組織を指標にし、正常組織をどのぐらいの厚さで肉腫とともに切除すれば、再発を防げるかということです。そのために、手術材料の観察とその経過を見るという操作を延々とやってきました。

それは1977年から行っています。スライドで見ていただくと、大腿部の肉腫症例に対して、手術の時の切除範囲を記載します。次に、その手術材料の断面をスケッチし、腫瘍と正常組織の関係を肉眼的に評価をして、さらに顕微鏡でもそれを確認します。そして、その後の経過つまり、再発や転移の有無を見ることによって手術の妥当性を確認するという方法を行ってきました。そのデータというのが、軟部肉腫で1,700例あり、その組織型がここに示してあるようなものです。原発性の悪性の骨腫瘍に関しては、575例について同様の評価と経過観察を行ってきました。

初診時転移がない症例の生存率について見ると、まず骨の悪性腫瘍では、軟骨肉腫では、9割です。脊索腫では84%、骨肉腫では四肢だけでなく骨盤なども含めて70%、ユーイング肉腫だと68%ということになりました。

一方、軟部肉腫について見ると、軟部肉腫は様々な組織型があります。非常に予後が悪いと言われている胞巣状軟部肉腫ですが、初診時に転移がない場合には、約9割の人が生存しています。滑膜肉腫は80%、UPSつまり未分化多形肉腫だと76%等です。一方、横紋筋肉腫や類上皮肉腫では、術後に転移しやすいため、予後が良くないことが分かります。

次は、初診時転移のない例における手術後の再発率です。再発してから当科を受診した例は除いてあります。ユーイング肉腫では再発は無かったです。軟部発生平滑筋肉腫も再発はゼロでした。滑膜肉腫でも、きちんと手術をすれば95%ぐらいは再発しません。こういう治療成績は、きちんとした手術をしていない施設とでは、圧倒的な差が出てきます。また、未分化多形肉腫に関して見ると、他の組織型に比べると、21%と

高率に再発してしまうという結果でした。骨原発肉腫について見ると、右スライドのように、ユーイング肉腫や骨肉腫では、9割以上の人が再発しないという結果でした。

今度は、放射線を併用していない軟部肉腫で、未分化多形肉腫や粘液性肉腫を除いた組織型について、どのぐらいの正常組織で包んで切除すれば、再発率を防ぐことができるかということを見たスライドです。例えば Wide-1 というのは 1cm 相当の筋肉や脂肪を付けて腫瘍手術をした場合です。高悪性肉腫 485 例について見ると、1cm の正常組織を付けたものでは、87%が再発しません。Wide-2、Wide-3、Wide-4 というのは、2cm 以上の正常組織を付けて切除した場合ですが、そうすると 9割以上の人が再発しないという結果でした。一方、低悪性肉腫について見ると、右の図に出ているように、Wide-1 でも 98%、要するに 1cm の正常組織を付けて取れば、再発率は 10%以下にすることができるという結果でした。

未分化多形肉腫や粘液線維肉腫は、非常に再発率が高いので、それだけを別にして見てみますと、Wide-3 や Wide-4 という 3cm 相当、4cm 相当の正常組織を付けて取ったとしても、再発率は 10%を超えていました。つまり、局制御率が 90%未満ということになります。

こういった未分化多形肉腫は、先ほどお話した、体の中で腫瘍の進展に対してバリアーの役目をする組織があるということをお話したのですが、バリアーが有効に働いてくれません。他の組織型の肉腫ではバリアーが有効なのですが、こういった肉腫では、バリアーが有効に働かないために、非常に広い切除範囲が必要になってくるということが分かります。

そこで、大部分の肉腫というのは、非浸潤性、要するにバリアーがきちんとバリアーとしての役目を果たすと。それで、転移のほうは血行性転移を示すというのが、大部分の肉腫ということになるのですが、そういったものを示さないものがあるということになります。そうすると、局所の発育様式ということになりますと、浸潤性の肉腫を示すものとしては、未分化多形肉腫みたいなもの、それから非連続性に肉腫が広がっていくものとしては、類上皮肉腫とか明細胞肉腫、血管肉腫みたいなものになります。よく腫瘍塞栓みたいなものを作るものというのは、ねばねばした腫瘍で、軟骨肉腫みたいなものは、そういったものをよく示すだろうと。

あと、また一方、転移様式ということについて見ると、リンパ節転移も血行性転移も起こすのですが、リンパ節転移を起こすものとしては、類上皮肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、明細胞肉腫、滑膜肉腫などが挙げられるということです。もう 1つ、骨梁間転移といって、骨を破壊すること

なく、骨梁の間の所に転移をよく示す肉腫としては、粘液型の脂肪肉腫というものが挙げられるということになります。

それで、現行の肉腫分類というのは御存じのように、分化の方向を基準にしています。分化の方向がはっきりしないもの、あるいは未分化のもの、あるいは筋肉とか脂肪、線維、神経などへの分化ということで、分化の方向で肉腫というのは分類されているのですが、分化の方向と生物学的な態度は、今お話したように、必ずしも同じではありません。特に、未分化のもの、あるいは筋や線維への分化を示すものにおいては、それが非常に顕著だということが言えます。

例えば再発転移時の組織が元と異なるということはしばしば経験されます。原発が未分化多形肉腫という診断で、転移先あるいは再発したときに平滑筋肉腫や横紋筋肉腫の組織を示すことがあります。我々が最近経験した症例では、脱分化型の脂肪肉腫が肺転移した先では骨肉腫の組織像を示していました。ですから、ある組織型の腫瘍に関しては、あまり分化の方向を気にしても、実際の治療に関してはしようがないのではないかと、あまり詳しく免染してもしようがないのではないかとということもあるといことで、切除範囲を決めることに関しては、その腫瘍の発育様式が分かれば、細かな組織分類は不要だということなのです。

それで、臨床データ、今お話をしたようなきちんとした局所療法をしたものの臨床データと遺伝子情報の対比ということが非常に重要になってくるのですが、これはがん研の現時点での骨軟部腫瘍に関する凍結材料の一覧です。がん研には2系統のbiobankがあります。迅速で病理に材料を送ると、病理でそのまま凍結保存していくシステムが、2005年ぐらいから始まり、現時点で骨の良性が661、骨の悪性が207とか、軟部良性が963、軟部原発悪性が726、デスモイドが76症例あります。一方、Genome Centerでも、2004年からバンキングをしていて、こちらは正常組織も一緒に出すようにして、悪性腫瘍を中心に症例を蓄積しています。

実際、PDXに関して見ると、今のところは99例トライして、その中で14例で株が樹立されているという状態です。

最後ですが、肉腫の臨床から希少がん研究開発についてです。新規の治療開発ということに関しては、何と言っても、精度管理された臨床データ、それは個人情報になるのですが、その蓄積が不可欠です。臨床データの中には病理・画像診断、治療(手術・薬物療法)・予後、遺伝子情報などが、きちんと精度管理されて入っていないと研究開発はうまくいかないと思います。

多施設では、なかなかこういう細かなデータまで集めることは困難です。

また、新しい発想、新しい発見をするために、やはり自分たちで細かなデータをきちんと解析することが不可欠です。この前の川井先生のお話にも、日本では肉種の治療施設が非常に分散している指摘がありました。やはり新しい治療の開発には、肉腫治療の施設の集約化が不可欠だと思います。以上です。

○上田部会長      ありがとうございました。希少がんで日本でというと、臨床的には肉腫が一番取り込まれているので、代表的な例としてお話を伺ったのですが、何か御質問はありますか。

○谷委員            大変詳細に御紹介をいただきありがとうございました。先生方の御努力で骨肉腫、軟骨肉腫等に関しては、かなりの患者様の生命予後が向上しており素晴らしいと思います。本治療領域では新規薬剤の投入はかなり定期的になされてきているのでしょうか。それとも手術の様式がかなり固定化され非常に進歩しているのか、今後、薬剤の新規導入というのはそんなに医療現場では要求されていないのでしょうか。

○松本委員          こちらの骨の悪性腫瘍に関しては、骨肉腫、ユーイング肉腫に関しては現在スタンダードな化学療法があるので、それを行った結果です。軟部肉腫に関しては、ユーイングやラブドのような、いわゆる円形細胞肉腫と言われているものに関しては、きちんとした国際標準の化学療法をしていますが、それ以外の肉腫に関してはやっぱりやらなかったり、あまり積極的にはやっていません。

今回はそのスライドをお見せしましたが、補助化学療法でそれをやろうがやるまいが、自分たちの所ではあまり成績は変わっていません。つまり、局所療法できちんと 60、70%のところまでいくと、そこから 10%の上乗せを化学療法でするのは非常に難しいのです。骨肉腫の場合には 5 年生存率がかつては 20%以下だったものですから、それを 30~40%上げるのは細胞性の抗がん剤でできたのですが、要するに、抗がん剤治療をしなくても 6 割から 7 割の生存率が得られる者に、今の薬の治療でそれから 10%を上乗せするのは非常に難しいことではないかと思いません。

○谷委員            では先生方の治療領域では、やはり軟部肉腫のほうに現在、化学療法等新規薬剤の投入がより期待されているのでしょうか。

○松本委員          どちらも。

○谷委員            どちらもですか。

○松本委員          今の薬は 1970 年代に開発されたもので、そこから 30 年ぐらいたったく変わっていないのです。ですから、少しずつ新しい薬ができていますが、それによって今の 60~70%の生存率を 80%、90%に確実に上げるような

薬の開発というのが必要なのではないかと思います。

○谷委員            ありがとうございました。質問内容が大分変わって恐縮ですが、肉腫等のゲノム解析はかなりなされているのでしょうか。例えば、免疫学的な観点から、PD-L1の発現や体細胞遺伝子解析などですが。

○松本委員          まだ、そののところはうちではやっていません。やっているのは融合遺伝子のありなしなど、軟部肉腫の診断では融合遺伝子での診断というのが非常に重要なものですから、RTPCRでの診断で今扱っているのが主なところ です。

○谷委員            軟部肉腫の病因として融合遺伝子は結構多いのでしょうか。

○松本委員          融合遺伝子が原因なのは3割か4割です。

○谷委員            なるほど。

○松本委員          診断には今それは不可欠なので、それが自分の所で2、3日のうちに結果が出るというのは非常に有効だと思います。

○谷委員            融合遺伝子が多いということは、体細胞遺伝子変異は少ないということでしょうか。

○松本委員          骨肉腫や先ほどの未分化多形肉腫みたいなものは、融合遺伝子がないタイプです。

○谷委員            肉腫には融合遺伝子の無いタイプも多いのですね。大変ありがとうございました。

○上田部会長        そのほかよろしゅうございますか。先生、希少がんで今外科的な手技が入りますね。そうすると、外科的に松本先生の下でならうまく治りますが、そうでなければ、なかなか難しいなど、いわゆる手技の問題や施設のバックアップの問題などは、今日のお話で何cmという臨床的なクライテリアで大体いければ、どこの施設でやっても先生と同じようなデータが出るのですか。外科的手技が入る場合はそこを加味しないといけないのかということに関して、どのようなお立場ですか。

○松本委員          こういう結果というのは、誰がやってもそうなると思いますが、それを確実にやるためには、ある症例数を経験しなければいけないので、そのラーニングカーブみたいな問題だと思います。

### <議題3：小児がん研究グループの経験から希少がん研究開発（水谷委員）>

○上田部会長        ありがとうございます。少し似た感じになっている小児の問題点を水谷先生に引き続きお話いただいて、また御一緒に討論したいと思います。

○水谷委員          それでは、小児がん研究グループの経験から希少がん研究開発に向けての問題点ということでお話をいたします。今日プリントで御用意したのは少し数が多過ぎますので、それを短くした短縮バージョンで今日お話

をしたいと思います。一部ここにスライドでお示しませんが、参考になるようなデータがこのファイルの中に入っておりますので、必要に応じて御覧いただければと思っております。

最初に、この会は希少がんの対策部会ということで、希少がんの1つとして小児がんを取り上げていただいているわけですが、それでは希少がんイコール小児がんかということについて考えてみたいと思います。希少がんに共通する特徴は、例えば、先ほどからの罹患率 10 万対 6 以下という数の定義、あるいは専門性が高い一方、専門家の数が少ない、専門家を育成しにくいという点にあると思っておりますが、それだけで小児がんを説明してしまうと、小児がん特有の重要な課題が抜け落ちるということを私たちは感じています。

小児がん特有の課題としては、これが成長発達期の子供のがんであるということ、従って、今後、成長の過程でどうなっていくかということも含めてものを考えていかなければいけない。それと長期生存できるケースが多くなってきており、そういう意味でも長期的な視野に立った治療やケアを考えていかなければいけないということです。

希少がんと小児がんはもちろん一部オーバーラップしますが、ここにお示ししているように、成長発達の問題、長期生存の問題、あるいはその子たちが生殖年齢を迎え、さらに次の世代を生み出すであろうということを考えなければいけません。また、就学や就労の問題を抱えることも多く、必ずしも希少がんイコール小児がんではないわけです。小児がん特有の課題を希少がんの議論の中で希釈させてはいけない状況であるということ、まず最初にお話しておいたほうがいいと思っております。

御存じのように小児がんは白血病や造血器腫瘍が全体の約半数、残りの半数が固形腫瘍でそのうちわけとしては脳腫瘍、神経芽腫、胚細胞性腫瘍等々があります。全体で年間大体 2,000 例から 2,500 例の発症で白血病が 1,000 例弱、固形腫瘍が約 1,000 例強ぐらいだろうと考えられています。この小児がんの治療成績が全体的に右上がりで良くなっているということはよく知られていますが、特に急性リンパ性白血病 (ALL) などは今は 9 割治る時代になってきたということで、注目されているわけです。ただ、中身を詳しくみると今だに治らないものがあります。また同じ白血病でも、急性骨髄性白血病などは、よくなったといっても 4 割ぐらいということで、まだまだ課題が多いという状況です。

また、よく治ると言われている ALL についても、細かく見ると多種多様なタイプが混在しており、遺伝子型により予後が分類できるということが大体分かってきています。予後の良いタイプと予後の悪いタイプがあ

り、総体で見ると 8、9 割治ったとしても、遺伝子別にこれをフラクショナルーションしてみると、予後の悪いタイプが見つかってくるということがわかってきています。これは白血病に限らず、横紋筋肉腫等においても同じように、遺伝子型との予後の関係が分かってきているということでもあります。

例えば、この軟部肉腫を例に取りますと、これは JCCG で把握している小児例を中心としたデータで、今後、川井先生や松本先生たちとの連携がととても重要になってくると思われるわけですが、JCCG の関連施設でも年間大体 80~90 例ぐらいしか経験しないわけです。そうすると、1施設当たり 0 から多くて数例で、このように症例数が限られているので、治療の標準化がなかなか難しい、手間を掛けて臨床試験の倫理審査を通すモチベーションが低くなってしまおうということがあります。それと、多くの診療科にまたがるため、連携が複雑化し、それを克服するために臨床試験の仕組みの構築が必要だという多くの課題を抱えています。そのほかに、化学療法などが重要性を増すにつれ小児科医による全身管理という視点を少し重視したほうがいだろうと考えられています。

小児がん治療研究グループの歴史を遡ってみますと、1969 年に東京の白血病治療研究グループが発足いたしました。それに引き続いて CCLSG と呼ばれるグループと KYCCSG、JACLS と呼ばれるグループ等が誕生し、それぞれ地域性や人間的な交流、あるいは大学等を中心としてそれぞれのグループで治療研究をしていたわけですが、こういうやり方をしていたのでは、今後、世界に対応していけない、相手にされないということで、2003 年にこれらがまとまって JPLSG を結成いたしました。その一方で、固形がんについては 1991 年頃から、肝臓の腫瘍のグループ、ウィルムス腫瘍のグループ、ユーイングサルコーマのグループ、横紋筋肉腫のグループ、脳腫瘍のグループ、神経芽腫のグループがそれぞれ患者さんをよく診ておられる施設が中心になり、誕生しており、そのような背景の中で JCCG が出来上がってきた訳です。

2012 年のがん対策基本計画の中で小児がんが取り上げられたことを契機に、私たちは小児がんに取り組むものとして小児科と小児外科がまとまっていこうという話し合いを始め、そして、その中には脳外科の先生、整形外科の先生、頭頸部外科の先生、眼科領域の先生等にも加わっていただいて、小児がん研究グループというものを作り、インフラを共有しようということで、2014 年にこの JCCG が発足いたしました。

この小児がん研究グループをこれからやっていく中でデータセンターの役割は最も重要です。それぞれの歴史性を尊重する立場から造血器腫瘍



は名古屋に、固形腫瘍は東京にセンターを置き、その機能の充実を図っています。それをベースにして次は診断システムの中央化、統一化に向け作業をはじめています。個々の施設で経験の少ない病理の先生などが独自に診断していたのでは、間違いが多いということで、まず、診断システムを中央化し、施設間での食い違いをなくそうとしています。これは、画像診断においても同様です。小児の画像診断の専門家は非常に数が少ないのです。また、希少なサンプルですので、腫瘍組織や腫瘍細胞保存のシステムを整えようとしてバイオバンク・ジャパン（BBJ）との共同研究体制をとっています。これらは来るべきゲノム研究医療体制への展開を強化するために必要です。さらにデータセンターの臨床データと総合できる臨床研究体制を整備することを重視しています。

これは現在の私たちの中央診断/検体保存のシステムですが、JPLSGの仕組みをモデルにしています。造血器腫瘍の分野では免疫、分子診断をいくつかの施設で分担する中央診断という仕組みを作っていました。これによって診断の食い違いを最小限に抑えることが可能になりました。

キメラ遺伝子等の解析も中央化を念頭にいくつかの施設でやっていたわけですが、造血器腫瘍の臨床データを出していく上で、とても重要な役割を果たしていました。今度、固形がんも含めたグループとして活動していくに当たり、データセンターの充実をベースに、病理診断、画像診断の中央化、そして JCCG として固形腫瘍と造血器腫瘍の両方を保存するような検体保存センター、そういったものを構築しつつあるということです。

これは実際の中央病理診断の体制ですが、事務局を成育医療研究センターの病理診断部でになっていただいております。小児腫瘍の病理専門医は、日本に数えるほどしかいらっしゃらないということで、その腫瘍サンプルの病理標本や画像を専門家の先生たちに共有していただき、そこで同じものを見ながら専門家集団に診断を下していただくわけです。併せて遺伝子の解析に関してもいくつかそれを専門とする施設を指定し、そこで遺伝子の解析もやっていただくということで、施設間の食い違いを最小限に止めようとしています。この遺伝子情報と病理の専門家委員会が下した診断を中央病理診断事務局で統合し、それを各病院にお返しするというのを始めています。

これが実際に中央病理診断に依頼された症例数ですが、年々うなぎのぼりに症例が増えてきており、2016年で802例、今後は1,000例近くになっていくと思います。特に脳腫瘍の中央診断の症例が増えてきている傾向にあり、注目しています。

次に、放射線科医も小児放射線科医が非常に少なく全国で 17 名の方が登録していらっしゃるだけで、これもやはり中央化しています。デジタル情報で症例の画像を集め、この専門家の先生たちに診断していただく体制です。このようにして疾患のステージや治療効果の判定に統一性が確保され、外科医との連携もスムーズになります。日本全体が Virtual な 1 つの小児病院として機能するような、そういう仕組みを作っていこうということで今実際に動いています。後で申しますが、こういうものの維持にはとてもお金が掛かるというのが現状です。

検体保存についても、既に 3 年前から本格的に、血液腫瘍の組織と RNA と DNA を集積しています。また、固形腫瘍についても同様に 1,000 例以上のサンプルを集めているわけですが、これの一部を BBJ と連携し、BBJ に寄託しています。BBJ との連携の中では、遺伝的背景要因として germ line が問題になることも考え、腫瘍のサンプルと寛解期のサンプルを集めます。このような形でサンプルの集積数が増えてきているところです。今後は、両親のサンプルも併せて保存するような仕組みを作りたいと考えています。

こうして中央診断体制を整え、可能な限りの分を BBJ に保管していただき、それを今度はゲノム医療という観点から、国立がん研究センターや名古屋医療センターなどのゲノムセンターと共同でゲノム解析を実施し、これと臨床データを統合させていくことで、ゲノム医療の実現化に向けて大きく動き出そうとしています。これにより新しい治療法の開発につながっていきたいと考えています。

こういったことを全体的、具体的に運営しているのが JCCG ということになります。この JCCG の仕組みそのものを少し簡単にお話したいと思います。もともと、血液腫瘍の研究グループや固形腫瘍の研究グループがありましたので、それぞれを JCCG の分科会と位置付け、その中から運営委員を選び、運営委員会を構成し、理事会を構成し、その理事会の中で色々議論を進めています。JCCG の運営委員会の下には専門委員会と研究管理委員会があり、専門医療の実践とそれを監視、管理する仕組みを整えています。

先ほどの病理診断委員会というのは専門委員会に属します。また、画像診断においても同様ですし、放射線療法も今後専門委員会として重要な役割を果たすと考えております。外科療法の委員会も立ち上がっており、スライドの 15 ページ目の上段にその外科療法委員会の先生方が載っていますが、あるべき小児がんの外科医療について議論していただいています。

研究管理委員会もとても重要で、研究管理委員会の中では効果安全性評価委員会、研究審査委員会、施設監査委員会、早期相試験推進委員会を設けておりますが、こういった委員会を通して各プロトコルの科学性、倫理性を評価したり、各医療施設での実際の臨床研究の推進、進行の度合いを見えています。

実際、施設監査委員会が機能した実例をご紹介します。2007年から2015年にかけて119施設、造血器腫瘍分科会に参加していたグループのほぼすべての施設に相当しますが、施設監査委員会がひととおり訪問監査を実施いたしました。その中で2施設でバイオレーションが見つかったということで、この2施設は登録停止という罰則が加えられました。もちろん回復することはできますので、整備が整い次第また参加していただくという形になっております。

臨床試験の数も毎年増えつつあります。こういった状況を維持していくときに、我々がどういう問題点を抱えているかと言いますと、例えば、病理診断委員会、画像診断委員会にしても、実際に診断してくださる先生方は基本的にはボランティアで、所属される病院にとって診療報酬のプラスにもならないし、この先生方への謝礼も全くありません。そういう先生方は本来の職場でただですらマンパワー不足の中で忙しくしておられる方々で、本業に支障を来すと嘆く先生もいらっしゃいます。しかし、現状では努力していただき、今、何とか維持できているところです。

これを動かしていく費用についてをご紹介します。今は幸いAMEDで支援を受けている研究グループがいくつかありますので、そこから資金の一部を供出していただいておりますが、やはり圧倒的に不足気味です。私たちが競争的資金を得るためには、先端的な研究をしなければいけないわけですが、実はそれだけではこの先端的な研究は維持できないわけです。その陰に隠れた水面下に、例えばデータセンターを運営する、分子診断、免疫診断、画像診断、病理診断の仕組みを動かしていく、あるいは細胞保存の仕組みを動かしていく費用、あるいは施設監査、研究審査委員会の開催費用など、いずれも年間百万円から数千万円単位の費用が掛かっています。

こういった目に見えない費用が非常に膨大で、実際、若干試算してみますと、大体2,000万~8,000万ぐらいの、これは数え方にもよりますが、少なくとも2,000万~3,000万ぐらいの経費が必要だろうと考えています。こういう状況の中でさらに、国際共同研究というものもスタートしておりますので、今後、こういった臨床試験グループの目には見えない財政

基盤整備をどのようにするかということで、とても頭を悩ませており、理事長の仕事はお金を集めることと皆さんに発破を掛けられております。

そこで、JCCG 支援体制の構築ということで、今、努力をしているところをご紹介します。その1つの具体例をお見せしますが、幸い小児がんということになりますと、チャリティ基金さんがいくつもあります。レモネードスタンドというのは、神経芽腫の子供さんがアメリカで亡くなられて、亡くなる前に社会的な貢献をしたいということで、その子が自分で自宅の車庫の前でレモネードを作って売り出した、それが全米で大ヒットし、今、とても大きな財団になっているというものです。これを日本でも始めたいと言ってくださる団体がいらしてその団体様や、あるいは生命保険の会社やゴールドリボンネットワーク、がんの子どもを守る会等のチャリティー団体とコラボレーションする仕組みを考えています。これは彼らが大きくなれば JCCG もその分、潤うという考え方で、Win-Win の関係を持ちましょうということで、今、体制を整備しているところです。

基本的に小児がんのような比較的、財政的に恵まれないグループにおいて、今後、私たちがどうしていくかを少し考えてみますと、医師、研究者は患者さんのために努力をしています。また、患者会や患者家族会が応援をしてくれています。そして国や行政も以前に比べるとかなり応援の度合、熱意が高まっています。それを私たちは感じていますが、それでもまだ足りないという状況です。そのほかに、先ほどのようなチャリティー団体があり、一般の方からの寄付を集めてくださっているわけですが、その一方で企業からの寄付はほとんど入ってこなくなりました。もともと企業からは私たちはあまり期待されていない存在なわけですが、ますます寄付は入らなくなったということです。小児領域は企業にとって収益性が低いので製薬会社からの受託研究や共同研究なども対象にはならないようです。

私たちが今後、できればということで考えていきたいのが、何らかの企業や国からの共同のファンドというようなものを作っていただいて、チャリティー団体の立ち上げや支援をしていただく方法はないものかということです。このようなファンドにはチャリティー団体の初期費用を支援していただいたり、このチャリティー団体を活性化し、一般からの基金がここに集まるようにしていただき、こういった医学研究をサポートしていく体制が何とか出来ないだろうかということ素人でありながら、暗中模索している状況です。以上です。

○上田部会長      どうもありがとうございます。水谷先生は昔から白血病の研究ををなさ

っておられます。小児白血病は各施設でばらばらにやっていて、まったくまとまりがなかったのですが、ここまで歴史的に1つの団体を作って共同の研究がやっと始まることの仕組みが出来てきたと。希少がんの1つのモデルではあると。しかしながら、一番の根幹であるそれを維持する資金の問題が、今、大きな問題になっていると。こういうシステムを作れば動くものでもなくて、そこを稼働させるためにということで、最後にこういうプロポーズをなされた。平家先生も同じ小児グループですが、何か追加御意見はありますか。

○平家委員

少し教えていただきたい点があるのですが、中央診断とかすごい素晴らしいシステムを組まれていると思うのです。ここでも書かれているように、診療報酬や医師への謝礼はなしという形になってきたときに、これは実理的な面で、例えば診断ミスがあったときには、訴訟される可能性もあると思うのです。JCCGとしてどの程度の補償というか、バックアップというか、保険というか、そういったところまで考えられて、今、対応されようとしているのか、實際上どこまで整備されているのかとか、その辺のところを教えていただきたいと思います。

○水谷委員

あまりその議論をしたことはありません。ただ、我々は小児病理の日本におけるエキスパートの集団に委員会として診断していただいています。合議の上で最終診断に至っているということで、そこは最善を尽くした上での診断であるということで御説明をするしかないかと思えます。もちろん、一定程度の基金が集まれば、そういう何かの補償を求められた場合対応できるかもしれませんが。例えば臨床試験研究にしてもそうですね、何かのときの訴訟に対しどうするのかと常に言われるわけですが、その際の保険には是非入りたいと思っています。

○平家委員

臨床研究の域はある程度越えて、これは業務としても、もうやっている部分も多分あると思うのです。だから、私たちも色々なそういうことをやるときに、遺伝診断をした後、遺伝診断に対してどの程度リスクを管理すればいいのか、私も少しやっているところがあるので、先行しているJCCGでどのようなところまで整備されているのか、そういうのを少しお聞きさせていただきたいと思ったところです。

○上田部会長

今の関連で、中央診断とか、これが病理とか放射線ですね。もともと小児の病理医は少ないですね。それから、診断もなかなか放射線の専門医もいない。そこで中央化しないと、なかなか診断が、ばらついて問題となるというところまでは、よく分かります。そうすると、今度、地域の基幹病院などの先生方の教育システムをその中に導入することをしてない限りは、いつまでも成育センターしか駄目だとか、どこどこでない

と駄目だということで終わってしまう。日本の均てん化というときに、小児科はそういう人材をどう育てるかという動きは、どうなっていますか。

○水谷委員　ここで得られたデータは、教育用教材としても委員会や JCCG でオープンになっています。ですから、興味があれば、それを見て学習することもできる形になっています。

○木村委員　先生は中央倫理審査に期待をされると言われたのですが、今度、臨床試験法案は通ってしまって、うちの国立大学、地方の大学とかはどうしようかと悩んでいるのですが、本当に中央で任せて、各大学では審査しないでいいというぐらいまでポンと決まってしまうと、ある意味いいのですが、また2段階増えているだけでという困るのです。今、小児で中央倫理に関して、各大学とか各病院の感覚はどうなっているのでしょうか。

○水谷委員　これから対応を考えなくてはいけないという状況です。JCCG 参加者の多くが大学や大きな医療施設に属しており、それらの所属施設における対応内容が今後 JCCG の中で反映されてくるものと思われま

○木村委員　バイオバンクに関してですが、企業からお金を取る方法として、1つは私らが持っているのは検体であって、今、オーファンドラッグを本当に作ろうとすると、企業は絶対かんでこないといけませんので、そこでバンクの検体を企業に1検体、コストを付けて売ることに関しては、私はやっていかななくてはいけないと思うのですが、JCCG とかはどう考えておられるのですか。

○水谷委員　そのために、一応臨床情報とバンキングされた組織とが対応できる仕組みだけは作ったということです。ただ、小児がんのような市場性の乏しい分野でそれに対して興味を持ってくる企業がどれだけあるかというのは、非常に疑問です。むしろ企業に依存するよりも、私たちとしては、研究者ベースで何らかのものを見つけていく努力をしたほうがいいのかと思っています。もちろん企業が声を掛けてくれれば、喜んで協力はしたいと思っていますが。

○上田部会長　ありがとうございます。確認しておきますが、試算をされましたね、3,000~9,000 万円ぐらい。あれは医師主導の治験を動かすお金の話なのか、何をするのに必要なお金ですか。

○水谷委員　あれは、中央診断システムを動かす。

○上田部会長　それだけのためのお金。

○水谷委員　いや、それだけではないのですが、そのほかに、データセンタ運営や専門委員会、研究管理委員会（監査委員会など）を動かす費用です。

○上田部会長　3,000~9,000 万円とおっしゃったのは、そういうシステムを動かすお

金が要るということですか。

○水谷委員            そうです。

○上田部会長        分かりました。そうすると治験とかは、また別個ということですか。

○水谷委員           それは別個です。

○松本委員           JCCGの参加施設を見ますと、100以上入っていますよね。100以上の全部の施設をある予算の中でレベルアップする、これからどんどんハードルが高くなってくると思うのです。それは本当に可能なのでしょうか。それは施設の集約化みたいなもの、ドライブをかけていかないと駄目なのではないかという気がするのですが。

○水谷委員           それは疾患のグレードによると思います。例えば白血病などですと大体プロトコルが出来上がっていますので、それに準じてやれば大体の施設で対応できるわけですが、再発例とか難治例、そういったものは集約化をする必要があるだろうと考えています。

○松本委員           では、疾患によってやると。

○水谷委員           はい、疾患によって。

○松本委員           分かりました。

○水谷委員           拠点病院等に集約化していくことを考えています。

○上田部会長        今のお話は色々なところで問題になっていて、特に小児の場合、具体的にどういうものが基幹でやらなくてはいけなくて、どういうものは均てん化がおおよそされて、地域できちんとやればいかと。先生、その辺を少し具体的にまとめていただければと思います。集約化といっても何もかも集約できるわけではないし、本当に集約化の必要な小児のがんは何であるのか。

もう1つ、先ほどの谷先生からの御質問にもありましたが、小児の疾患でも90%以上治る疾患もありますよね。そうすると、今度、そこに対して企業に開発研究に乗ってくださいと言っても、なかなか乗ってこないのではないか。でも、アカデミアは10%を上げる研究をしないとイケないと思うのです。その辺のあり方がどうあれば、本当はいいのか。要するに、難治で治らないものに関しては、まだ希少がんと言えども企業は乗ってくる可能性はあると思うのです。その辺のことを二段構えで考える必要があるのではないのでしょうか。小児がんで全部大きくしてしまうと、その辺の焦点がぼけるものですから、これからまとめていくに当たって、その辺が特に臨床の立場では大事だと思いますから、よろしく願います。どうもありがとうございました。

○川井委員           最後に話がまた元に少し戻りますが、病理診断は、希少がんにとっては根幹というか一番大事なところだと思うのですが、その病理診断の中央

化をある程度成し遂げられた JCCG としては、実際、病理診断に掛かる費用をどのように負担するのが理想だとお考えでしょうか。例えば保険償還 1 サンプル 7,000 円何がしの診断料が国から出ているとしたら、それをプライマリーの診断医には幾ら、セカンダリーの診断医には幾らというふうに分けるのがいいのか、あるいはファンドのような形で保険システムとは別に、中央病理診断を動かすような形をとったほうがいいのか。希少がんにおける病理診断をどうするかは、小児がんだけでなく、肉腫だけでもなくて、すべての希少がんの根幹を成すと思うので、それを先行して行っておられる JCCG としては、どのようにして希少がんの病理診断を担保していくのがいいとお考えか、それについて、御意見を頂きたいのですが。

○水谷委員

今、それを少し考え始めたところで、結論に達しているわけではないのです。1つは、JCCG というのは、ある意味で利用者である病院からの要請に対して応えている訳なので、検体を依頼した施設に対しては、JCCG として対価を求めてもいいのではないかとこの考えも今出てきています。もちろん、病院は病院でその診療報酬という収入を得ているわけなので、もしそうであれば、今度、JCCG で中央診断を受けたのであれば、その対価を JCCG にお支払いいただくことを考えてもいいのではないかと考えています。それがふさわしいのかどうかは、まだ分らないです。ただ、JCCG も結局資金難なので、そこを何とかするために何らかの収入を得なければいけないだろうと考えていますが、どうでしょう。先生たちはどう考えますか。

○川井委員

いや、それが分からないかったものですから。一気に保険点数うんぬんの話になると、恐らく物事は先に進まないと思うので、恐らくそう考えられているのかと思っていました。どうもすみません、時間を取って申し訳ありませんでした。ありがとうございました。

○上田部会長

まだ、色々あろうかと思いますが、少し時間が押していますから、どうもありがとうございました。今のお話を基調に、小児がんでは、全体的に希少がんの範ちゅうに入るけれども、もう少しダイセクトしてきちんとやっていくと。その中央化と均てん化をどうもっていくかという点が大きなテーマの1つになると思いますから、よろしく願います。

<議題4：希少がんの審査について（新薬審査第五部）>

○上田部会長

それでは、今日は、新薬審査第五部の柴辻部長から、今、PMDA は希少がんをどう扱っているかのモデルを少し御紹介いただきます。そして、我々が全体的に見ているところを、もう少し具体的に、現在の動き、実



際の運用で我々が考える必要もないほど、どんどん進んでいる部分と、もう少し考えなくてはいけない部分とを知るためにも、柴辻部長からお話をお聞きしたいと思います。よろしくお願ひします。

○柴辻新薬審査第五部長 はい、よろしくお願ひします。時間も押していますのでどうか、本日、希少がん領域の臨床試験に関しては、国がんの柴田大朗先生からきちんとまとめていただいておりますので、私どもからは、どのような感じで審査しているかという実際のデータと、前回、厚労省から御紹介いただきました条件付早期承認制度と、今、我々がやっていることとの関係みたいなものが、少し御理解いただけるようにできればと思って、資料を用意しました。

資料 6、希少がんの審査についてということで、これは専門部会が立ち上がる前の昨年7月当時、親会議に出した、「希少な疾患における臨床評価のあり方について」というものです。このときには、抗悪性腫瘍薬領域においては、どのようなことが論点になるのかというお尋ねを頂き、その臨床試験上の課題というか、患者数が少ないと、Time-to-event を主要評価項目とした比較試験の設定がなかなか難しいとか、国際共同試験でやれば、それは解決することもあるけれども、実施できる場合でも、十分な臨床症例が集積できないと、全体集団と日本人集団での結果の一貫性が担保困難ということも起こって、解釈が難しくなることも起こり得るのだという話。

それから、当時、ちょうど患者登録のレジストリシステムの検討が動き始めていましたので、将来的にはこういうものを使っていくと、症例の集積であるとか、場合によっては対照群のデータ活用みたいな、そういうこともできるのではないか、というような希望的なところもあると。そのようなところが論点になり得るのかということで当時お話をした覚えがあります。

それが実際に採択をされて、希少がんで議論をするという話になりましたので、統計的な話は先ほど柴田先生からしていただきましたので、2ページに、昨年度と一昨年度に検証的試験がない段階で、Ⅱ相試験の段階で承認まで至った品目の一覧というのを出してみました。当部で年間でおそらく20とか25ぐらいの品目を扱うわけですが、その中でこのぐらいの、色々経緯がある品目もありますが、品目に関してはⅡ相試験の段階のもので承認に至っていると。

柴田先生の資料にもありましたが、特に少ない症例数のときに評価項目をどうするのかということですが、一番上のトラベクテジンの場合は国内第Ⅱ相の比較試験をやっており、PFSを主要評価項目としたものを評価

しているということです。そのほかのものに関しては、基本的には奏効率を単群の試験で評価しているという形になっています。

柴田先生の資料の中でタキソールの例でしたでしょうか、新たな統計学的な論点が出る場合には、審議会でも様々な議論を呼ぶこともあるのかと思います。これまでの経験の中ではこういう希少疾病用医薬品としての指定を頂いて、希少な疾患であるというオーソライズを受けた後に、こういう評価項目で御理解を頂くのが、非常にオーソドックスなパターンということで、事例が積み重なってきているということかと考えております。

その下は、それ以外の、一番最初の論点のうちレジストリの話でして、こちら PMDA で進めている Clinical Innovation Network への御協力とか、がんセンターさんと結んでいる包括的連携協定の中で、東病院では SCRUM-Japan を利用したがん新薬開発に資する疾患登録システムの構築ということ。

残りの 3 ページは、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン。これは平成 17 年に出しているものと、その Q&A から抜いてきたものがあり、基本的には第Ⅲ相試験成績の提出が必要であると。ただし、上記がん腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない等です。

(2) は、Ⅱ相で高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、そのデータで承認を得ることができると。その場合に承認後一定期間内に第Ⅲ相試験の結果により速やかに、臨床的有用性と妥当性を検証しなければならない等です。

最終ページには、新たに開発される医薬品は、がん治療成績の現状を考慮すると、既承認薬と比較して何らかの優れた特長を示すことが必要であると。ただ、示すことが必要であるということであっても、Q&A を見ていただきますと、比較試験の実施が困難な場合については、直接比較を求めることはない。このように対象が希少な場合などに関する対応についても、ガイドラインの中で対応済みであるということで、我々としては、こういう前提で、先ほどお示しした検証的試験まで至らない品目

を承認に向け審査しているのかと思っております。

ですから、前回、厚生労働省でお示しいただいた条件付早期承認制度に関しても、今、恐らくこういったものは審査報告書をつまびらかに見ていただかないと、なかなか分かっていただけない状況にあるのかと思っておりますが、実際にこういう品目が承認されて、市販後の全例調査などを含めて対応いただいているのとそう変わらない枠組みの中で、こういう制度が運用できるのではないかと、我々としては考えているところです。この制度については、これからまだ色々議論されていくお話だと思いますので、今後の動向を見ながらここでも議論していただければ有り難いと思っております。私からは以上です。

○上田部会長

どうもありがとうございます。具体的に少しずつというか、急速にというか、このところ PMDA も変化して、今の時代に合うようになっているという御報告がありました。少し時間が少ないのですが、柴田先生の最初のお話と非常に符合するお話で、今の特に国がんを中心には、相当 PMDA と新しい審査の方向性についてディスカッションができています。そこで、そういうものから条件付承認の議論がどんどんできてきて、それが1つ出てくるのが、この希少がんの扱いにとっても非常に新しい方向性を作ってくれる可能性があるというお話だと思いますが、成川先生、ずっと審査をしてこられた立場から、どうですか。

○成川委員

今の御説明を伺って、こうやってリストアップをしていただくと、かなりイメージが湧き、2年間でもこれくらいの品目で色々工夫をして承認対応をしているということが、よく分かりました。多くのケースでエンドポイントが奏効率であることもありますが、1品目を除けば同時比較対照試験もやっていないということですよ。そのあたりについてよく分かりました。

1点質問は、冒頭の柴田先生も、予見可能性のことをおっしゃっていましたよね。ほとんどのケースは、これは試験を始める前に治験相談なりで企業と相談をしていると理解していいんですか。ここは差し支えない範囲でいいのですが。

○柴辻新薬審査第五部長

しているケースもあれば、していないケースもあるかと思いません。それは、本当にケース・バイ・ケースなのかと思います。また、どうしても治験相談をすると、我々もなるべく理想型を求めるところも、習性上どうしてもあるので、そこら辺の議論で厳しい議論をすることになる品目が多いのかと思いますし、先ほど柴田先生からも御意見があり、2回に分けたほうがいいのかみたいな御意見もありましたが、1回で済まないで、事後に持ち越してもう1回やるみたいな、そういう形

になってしまうこともままあるかと思えます。

- 安藤委員 最初の柴田先生のお話に関連してですが、スライドの3枚目の「薬事承認のハードルが緩められることが多い」ということに関して、今までの話を伺っていると、では、どういうときにハードルが緩められるのだと明示できる条件は、今のところ明示できるのは、罹患数が少なく、薬剤の Proof of concept がしっかりしている薬剤ということだけでいいのでしょうか。
- 柴田(大)委員 私が答えていいのかわからないのですが、現状としてはそういうことだと思います。少なくとも数が少ない、なおかつ、レスポンスは取れているということであれば、さほど問題にはなっていないです。ですから、レスポンスは取りにくいような機序の薬の場合にもめることだと思います。ただ、そのところは、全然コンセンサスはまだできていないのではないかと思うのですが、部長、いかがでしょうか。
- 柴辻新薬審査第五部長 おっしゃるとおりだと思います。奏効率で評価できないタイプの疾患がありますので、そうなってくると Time-to-event で結果的には比較試験をするというお話になるのかと。そこで、 $\alpha$  を緩めるかどうかの難しい議論をすることになるのかと思います。なので、その疾患、特性によるのかと思っています。
- 木村委員 個々の例で説明をしていただくのは難しいと思うのですが、私はここで最近一番びっくりしたのは、レブラミドがATLに通ったという。これは国内第Ⅱ相で31、32例だったと思うのですが。
- 柴辻新薬審査第五部長 そのぐらいです。
- 木村委員 しかも外国にほとんどない病気で、これがよく通ったと。だから、この経緯が、私たちが最後のゴール、オーファンドラッグをいかに早く通すかという。多分、セルジーンが非常にうまい手法を使ってきたのかと、そこを教えてもらおうと、今後、私らも道筋、こういう攻め方をしていたらいいのかというのが分かるので、次回とかにもう少し具体的に説明していただくと、無理ですかね、私らもこういう作戦をとったらいいかというのが分かるのかと思うのですが。
- 柴辻新薬審査第五部長 審査報告書を読んでいただくと、肝が分かるのかと思いますが、もし御要望であれば、次回また御説明させていただくことはできると思います。
- 木村委員 是非教えていただきたい。
- 柴辻新薬審査第五部長 ATL は元々超希少な疾患でもあり、そのぐらいの症例数で過去に開発されている事例もあると思いますので、申請者が書類審査をうまくやったとか、そういう話でもないかとは思いますが、次回、時間があ

るときにまた説明させていただきます。

<議題4：検討の方針と今後のスケジュールについて>

○上田部会長 希少がんの場合、臨床研究での著効例があればある程度認めていただかないと、先へ進まない。そのときに本当に承認したことが正しいかどうかのチェックをどう、きちんとフォローしていくかが重要と思います。良好なデータが出れば、患者は是非使いたいということになると思うのです。

ただし、それが色々と後で副作用が出るとか、色々な問題点がある可能性が当然あるわけですが、希少がんは第三相を完遂してから初めて使いましょうというわけにもいかない。その辺をどのくらいのところまできちんとしていけば、逆に言うと、第五部から教えてもらうのではなくて、先生方がプロポーズしてみて、それとどのくらい合うか合わないかという点が重要だと思います。今日は時間ありませんが、そこは木村委員からの次回のご発表でも一番ポイントだと思いますから、認可に関して今日の第五部の話で非常に評価できる部分と、少し甘いのではないとか、逆にもっと甘くしていいのではないかという点を、次回に皆さんと議論したいと思います。そこは非常に大事なことだと思いますし、本当は時間があるともう少し議論を広げて、例えば小児がんの場合は、本当にヘッドクォーターは日本でどのくらいあればいいのかとかいう問題、成育センターだけあれば本当に良いのかとか、そういう問題点など、是非、水谷さん、平家さんにプロポーズしていただきたいと思います。

それで、小児がんで本当に日本でどの辺までを扱うべきなのかという点で、新しいサイエンスで生まれてきたり、POC が取れそうなものだったら、どんどん先へ行けばいいのですが、今、そうでない希少がんをどこまで積極的に進められるかということも、是非議論しておいてほしいと思います。

希少がんの場合、最初は基幹病院で治療するので良いのですが、いつまでもそうなのかどうか。いつ均てん化されたり、標準化されるのかと、そういうロードマップを描けるかどうかとか、そういう点に関しても、この5月、6月でディスカッションして、7月に少しみんなで紙下ろしをしてみたいと思います。時間ありませんから、勝手に議長が本日の集約をしましたが、そのような方向でまとめていきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

今日は本当に月末の大変なときにお集まりいただきまして、それで、今日、御用意していただきました先生方、本当にありがとうございました。

またディスカッションの材料にさせていただきたいと思います。事務局、お願いします。

<その他>

○事務局(江原) 2点あります。追加の資料として、今から配布をさせていただければと思っておりますが、2つあります。1つが、厚生労働省でがんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会を開催しており、先生方はよく御存じだと思いますが、本日、ちょうど第3回の論点案がホームページに出ておりました。例えば、がんゲノムに基づく検査体制の話、NGSの話とか、色々書いてありますので、こちらを参考までにお配りさせていただきます。

併せて、執筆要領を作成しておいたほうがやりやすいという御意見も頂き、執筆要領を先生と相談させていただきながら事務局で取りまとめておりますので、本日、そちらも配布させていただきます。こちらについては、御意見を頂きましたら、事務局で修正をして、次回以降、またお送りしますので、どうぞよろしくお願い致します。

最後、次回の日程ですが、6月30日(金)午後4時からを予定しておりますので、どうぞよろしくお願い致します。あと1点、資料3、嚴重管理の資料については、御記名の上、机の上に残させていただきますよう、よろしくお願い致します。以上です。

<閉会>

○上田部会長 今日、本当にありがとうございました。