

# 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドラインに関する研究  
(英語) Guidelines for clinical evaluation of anti-cancer drugs

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 南 博信  
(英語) Hironobu Minami

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人神戸大学・大学院医学研究科・教授  
(英語) Professor, Medical Oncology/Hematology, Kobe University Graduate School of Medicine

## II 研究開発の概要

抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関わるガイドラインは殺細胞性抗がん薬が主体であった平成3年に通知された後、毒性の性質も程度も異なる抗体や小分子の分子標的薬が開発され国際共同臨床試験が実施されるようになり、これに対応するために平成18年に改訂された。このガイドラインでは臨床開発は第I相、第II相、第III相試験と区別して行われる。しかし近年、分子生物学の進歩に伴い従来の殺細胞性抗がん薬の新規開発は激減し、分子標的薬による頻度が低い遺伝子異常を対象とするゲノム医療が実現した。がんゲノム医療は希少な遺伝子異常も標的とするため、現行のガイドラインで求めている大規模第III相比較試験は困難である。本邦でも *BRAF* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対するダブラフェニブとトラメチニブの併用療法は日本人被験者をほとんど含まない数十例の国際第II相試験の結果で承認された。この併用療法は、希少な胆道癌の中でも8.8%のみにみられる *bRAF* 遺伝子変異陽性癌でも有効性を示すことが報告された。一方で *BRAF* 遺伝子変異を有する大腸癌での有効性は高くなく、すべてのがん種を同じに扱って良いかは議論の余地がある。ところが、本研究実施中にも、TRK 阻害薬ががん種を問わず *NTRK* 融合遺伝子陽性のがんにがん種横断的に承認された。*NTRK* 融合遺伝子が陽性なら本当にすべての癌種に有効と考えて良いのか、*bRAF* 遺伝子変異のような例外はないのか、*NTRK* 融合遺伝子陽性は希少なサブタイプなだけに、承認前にこれらの疑問に答えるだけの十分なデータを得ることは極めて困難である。この問題にどう対応するのか一定の考え方が必要である。

さらに近年は、免疫細胞を標的とし作用機序が全く異なる免疫チェックポイント阻害薬が臨床で成功を収め、多くの薬剤、併用療法が開発されている。これらは直接腫瘍細胞に作用するのではなく免疫細胞を標的とするた

め、効果の特徴や毒性のプロファイル、これらの出現時期など、従来の薬物とは大きくことなる。したがって、免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発の考え方は従来の薬物とは異なる点も多い。従来の殺細胞性薬物では、小規模な第 I 相試験で安全性を確認し、中規模な第 II 相試験で有効性を探索、大規模な第 III 相試験で有用性を検証していた。また、がん種にもよるが 2 次あるいは 3 次治療で有効性を示してから、1 次治療で評価し、さらに術後補助療法、術前治療での有効性を検討していた。ところが、免疫チェックポイント阻害薬は多くの製薬企業の開発競争が熾烈なこともあり、がん種別の拡大コホートにおいて 1000 例を超える第 I 相試験を実施し、各がん種のデータを用いて海外では製造販売承認を得ている。さらには 2 次以降での有効性を評価せずに 1 次治療で臨床試験を実施したり、いきなり補助療法で臨床試験を実施した免疫チェックポイント阻害薬もある。その結果、骨髄腫の一次治療でいきなり他剤と併用する臨床試験を実施し、むしろ生存期間を短縮する結果となり、FDA から試験の中止を勧告された免疫チェックポイント阻害薬もある。これらは、いわば臨床試験の方法を無視した結果、被験者に甚大な被害を引き起こしたと言わざるを得ない。このような非倫理的とも考えられる臨床開発を繰り返さないためにも免疫チェックポイント阻害薬にも対応する指針が必要である。

また、頻度が低い遺伝子異常は多数あるが、これらを網羅的に検査するがん遺伝子パネル検査が承認されゲノム医療が実装された。これを利用して頻度が 1%あるいはそれ以下の遺伝子異常を対象とした薬物も開発されるようになった。もはや我が国のみでの薬剤開発は不可能であり、国際共同開発が主流となる。これらに対応するため海外の規制当局の方針とも調和した臨床評価ガイドラインが必要である。

このように従来のガイドラインでは、がんゲノム医療における希少な遺伝子異常をバイオマーカーとした分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬などの臨床開発への対応が困難となった。これらの最近の進歩に対応した国際開発時代における我が国の抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドラインを策定するのが本研究の目的である。

本研究では、まず対象とする抗悪性腫瘍薬の分類・整理を行った。対象とする抗悪性腫瘍薬は、悪性腫瘍の増大、転移及び再発の抑制、これらによる延命、症状や Quality of Life (QOL) の改善等の何らかの臨床的有用性を示して薬事承認を得ようとする薬剤とした。抗悪性腫瘍薬には低分子化合物、抗体、細胞療法、ワクチン等、多様なものがあるが、ウイルスを用いた治療やキメラ抗原受容体 T 細胞 (Chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 等の再生医療等製品に関しては、医薬品における考え方が参考になるものの、製品の特徴として医薬品と異なった考え方を必要とする部分があるため本ガイドラインの対象とはしないことを決めた。

まず、班員および研究の協力者、さらには抗悪性腫瘍薬の臨床試験の経験豊富な専門家などに、旧ガイドラインの問題点、新ガイドラインに記載すべき事項などを調査した。さらに、国内外の開発状況及び海外の承認状況を調査し、現行の我が国の法の下で現実に対応可能でかつ海外のガイドラインとも調和させることも念頭に置き必要な課題を整理した。集約した約 100 の課題を集約・分類し、ガイドラインで扱うべきか、扱う場合は総論的な記載に留めるか具体的に記載するか決定した。課題を希少がん・希少サブセット 9 項目、免疫療法 5 項目、臨床試験デザイン 10 項目、民族間差の評価 3 項目、制度 5 項目、具体的事案 5 項目、その他 8 項目に分類し、各項目についてガイドライン策定に向けて基本的方針を決定した。これをガイドラインに記載する内容として箇条書きにまとめてガイドラインの骨子を作成し、その内容を考慮して個々の骨子を統廃合することにより整理し記載修正した。引き続きガイドライン全体の章構成を決した後で、ガイドラインで取り扱うべき骨子をそれぞれの章で取り扱うか決め、各章を担当者が分担して執筆した。担当者が執筆したガイドラインの文章を班員および研究協力者が全員で、内容の過不足を修正したり、全体の整合性を調整したりしながら、表現を細部にわたり修正した。特にどの程度の拘束力を持たせるのが適切か規制当局とも議論しながら慎重に表現を修正した。このように議論を何度も重ねて最終のガイドライン案をまとめた。議論には抗悪性腫瘍薬の臨床試験を実際に担当する研究者、基礎研究者、規制当局や製薬企業の関係者、がん患者を交えて議論して、それぞれの意見に配慮した現実的なガイドラインとなるようにした。また、国際共同開発が広がる中で、海外と同調して薬剤開発を実施し国民が海外と同時期に新薬の恩恵を受けられるようにしなければならず、それに対応したガイドラインとするようにした。一方、本邦と欧米では薬物動態や薬力学反応に民族差が存在する場合もあり注意が必要であるため、この点

にも配慮した。

最終ガイドライン案の構成は、I. 緒言、II. 背景、III. 概要 (1. 抗悪性腫瘍薬の定義、2. 抗悪性腫瘍薬の臨床試験の種類、3. 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方、4. 探索的試験の一般的な考え方、5. 検証的試験の一般的な考え方)、IV. 探索的試験 (1. 第 I 相試験、2. 第 I/II 相試験、3. 第 II 相試験)、V. 検証的試験 (1. 第 III 相試験、2. 第 II/III 相試験)、VI. 希少がん、希少なサブタイプの抗悪性腫瘍薬の臨床評価 (1. 基本事項、2. 希少がん、3. 希少なサブタイプ、4. マスタープロトコル)、VII. 結言、関連ガイドライン・通知、とし、これについて厚生労働省からパブリックコメントを募った。その際は、関連団体や関連学会へパブリックコメント募集を周知した。その結果、全部で 300 件近いパブリックコメントが寄せられ、これらを整理しすべてについて全員で議論し、ガイドライン案に必要な修正を加えてガイドラインを完成させた。

完成した「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」は 2021 年 3 月 31 日付けで厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より発出 (薬生薬審発 0331 第 1 号) され、研究期間内に公表した。

さらに、完成させた日本語版の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を英訳し、英語の細かな表現に関しても議論を重ね、複数の英文校正専門会社を利用して英文の表現を校正した。校正者とはこちらの意図が伝わるよう何度もやり取りをして英語版も完成させた。完成した英語版をがんの国際的雑誌 Cancer Journal に投稿し掲載されることが決まった。

The first guidelines for clinical evaluation of anti-cancer drugs were established in February 1991 when cytotoxic drugs were the main focus of clinical development. Subsequently, molecular-targeted drugs including antibody drugs have been developed, to which the second guidelines have been applied since April 2006. In recent years, drugs acting on the immune system such as immune checkpoint inhibitors have become a major part of the development of novel anti-cancer drugs. The effects and adverse events of these drugs have different characteristics from those of conventional cytotoxic drugs and molecular-targeted drugs, thereby making it necessary to update points to consider on clinical studies.

There have been major changes in the development of molecular-targeted drugs since the release of the previous guidelines. Some drugs targeting driver mutations particularly important for cancer development showed a prominent effects, leading to the development of drugs against functional changes based on less frequent gene mutations. In the clinical development of anti-cancer drugs for these rare molecular subtypes, it is often difficult to conduct a confirmatory randomized controlled study using overall survival as the primary endpoint, and some drugs are approved based on tumor response in a phase II study as the primary study result of efficacy.

Since it is often difficult to conduct clinical studies for rare subtypes in Japan alone, the drug development needs to be proactively conducted as a global study even in early clinical studies.

In addition, cancer genomic testing has been introduced to clinical practice as cancer precision medicine to identify rare molecular subtypes, and many drugs will be developed for tumors based on less frequent gene alterations in the future. For infrequent gene alterations, if the biological significance of the genetic abnormality is common among cancer types, some anti-cancer drugs have been approved across cancer types (tumor agnostic), rather than a specific type of cancer, after efficacy and safety are evaluated in a single clinical study enrolling different cancer types. When an anti-cancer drug is approved across cancer types, the drug can be used even for cancer types for which efficacy data have not been obtained. Therefore, it is necessary to carefully determine whether or not its use is scientifically appropriate and to promote the proper use with the knowledge including those obtained in post-marketing setting.

Immune checkpoint inhibitors and molecular-targeted drugs for rare subtypes based on cancer genomic tests have been developed. In some cases, clinical development has been conducted with different perspectives from conventional approaches, and regulatory approval has been granted based on the efficacy in clinical studies at an early stage of development. This trend may be accelerated in the future.

In this research project, we revised the guideline for clinical evaluation of anti-cancer drugs in Japan in order to respond to these changes in drug development. We expect that drug development will be actively promoted by using the guideline. Particularly, with the increasing globalization of drug development, international collaboration is essential for Japanese cancer patients to be able to benefit from new drugs at the same time as overseas. However, attention should be paid to ethnic differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between Japan and other countries. We aimed to develop practical guideline that take into account the opinions of researchers, regulatory authorities, pharmaceutical industries, and cancer patients. The final version of the guidelines has been accepted for publication in an international journal, *Cancer Science*.