

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) 脳腫瘍領域における臨床評価手法に関するレギュラトリーサイエンス研究
(英語) Regulatory Science Research on Clinical Evaluation Methodologies in the Field of Brain Tumors

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 渡邊 真哉
(英語) Shinya Watanabe

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人筑波大学・医学医療系・講師
(英語) Assistant Professor, Institute of Medicine, University of Tsukuba

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

抗悪性腫瘍薬の臨床開発については、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(薬生薬審発 0331 第1号、令和3年3月31日)が発出され、近年の治療開発の大きな変化に対応した開発の指針がでている。一般的に、抗悪性腫瘍薬の治験で設定される有効性評価に関して、第Ⅲ相試験においては、全生存期間(OS)又は無増悪生存期間(PFS)を指標として仮説検証する手法が標準的である。しかしながら、第Ⅱ相試験においては、「脳腫瘍以外の固形癌領域」と「脳腫瘍領域」で全く異なった状況となっている。脳腫瘍以外の固形癌領域ではRECIST(Eur J Cancer, 2009)を用いた奏効割合が有効性エンドポイントとして確立されているものの(薬生薬審発 0331 第1号)、脳腫瘍領域においてはRECISTに基づく奏効割合の評価に対するコンセンサスは得られていない。したがって、脳腫瘍領域ではRANO基準(J Clin Oncol, 2010)やiRANO基準(Lancet Oncol, 2015)を用いた奏効割合、OS率、PFS率など様々な有効性エンドポイント設定が試みられており国際的な規制調和も進んでいないのが現状である。

第Ⅱ相試験において適切な有効性エンドポイントを設定することは、第Ⅲ相試験の成功確率を高めるためや当該第Ⅱ相試験成績に基づく条件付き早期承認(令和元年法律第63号)のために重要である。脳腫瘍領域

は製品開発自体が難しい領域ではあるものの、評価手法の観点においていまだ第Ⅱ相試験における適切な有効性エンドポイント設定が確立していないことは、解決されるべき重要な課題の1つである。

開発がおこなわれている代表的脳腫瘍である膠芽腫や悪性髄膜腫を対象とした第Ⅱ相試験の有効性エンドポイント設定に関する問題点として、①解剖学的制約から評価の対象となる標準治療（摘出術）後病変が不整形となるため、一次元評価手法である RECIST を用いた評価には限界がある点、②標準的な集学的治療後の偽増悪（Neuro Oncol. 2013）や放射線壊死（Jpn J Neurosurg (Tokyo). 2017）があり、画像評価に基づく有効性評価が困難である点等が挙げられている。

上記のような脳腫瘍領域特有の背景から、他の固形癌領域とは異なる固有の評価法・判断基準のコンセンサス形成にむけた国際的なハーモナイゼーションにつながるレギュラトリーサイエンス研究が必要とされている。

本研究課題は、いまだに評価方法の確立していない脳腫瘍領域における現状の第Ⅱ相試験における有効性エンドポイント設定の課題を抽出すること、またそれにより適切な有効性エンドポイント設定の確立することを目的としている。本研究によって、評価手法の観点から新たな治療法の開発を迅速に進めることに貢献できると考えられる。

初年度である令和4年度においては、髄膜腫を対象とした第Ⅱ相試験における有効性評価指標の調査研究を計画通りに実施し、国際英文誌 Ther Innov Regul Sci 誌でその研究成果を論文公表した（Shinya Watanabe, et al. Ther Innov Regul Sci. 2023）。また、令和5年度においては契約したデータベースを用いて膠芽腫及び髄膜腫を中心とした脳腫瘍を対象に含む第Ⅰ相試験の探索的有效性評価に関して、全世界の情報を分析し研究成果を国際英文誌 Ther Innov Regul Sci 誌でその研究成果を論文公表した（Shinya Watanabe, et al. Ther Innov Regul Sci. 2024）。最終年度である令和6年度は、膠芽腫と髄膜腫の分子遺伝学的背景など詳細は背景因子を踏まえた有効性評価の詳細解析研究をすすめ、薬事専門家や統計専門家と共に最新の動向（臨床試験の実施基準 ICH-E6, 臨床試験デザインは E8, 臨床試験の統計的なデザイン E9, E10）を意識しながら、偏りのない検討を進め、2025年3月に国際英文誌 Cancers 誌で研究成果を公表した。研究課題の最終年度であり、総括的な内容も踏まえたレビューも行い、2025年7月に「脳神経外科」誌においてレビューを公表した。

英文：

In recent years, the clinical development of anti-cancer drugs has undergone significant transformation, reflected in updated regulatory guidance such as the "Guideline on Clinical Evaluation Methods for Anti-Cancer Drugs" issued March 31, 2021. For phase III trials, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) remain the standard endpoints for hypothesis testing. However, for phase II trials, especially in the field of central nervous system (CNS) tumors, challenges persist that distinguish this domain from other solid tumors.

While objective response rate (ORR) based on RECIST (Eur J Cancer, 2009) is established as the standard efficacy endpoint in non-CNS solid tumor trials, the same criteria are not widely accepted for CNS tumors due to inherent anatomical and biological complexities. In glioblastoma and malignant meningioma, for example, post-resection residual lesions are often irregularly shaped, making one-dimensional measurements like RECIST unsuitable. Additionally, phenomena such as pseudoprogression and radiation necrosis can obscure radiologic assessments, complicating endpoint evaluation. Given these CNS-specific issues, a variety of endpoints—ORR based on RANO (J Clin Oncol, 2010) or iRANO (Lancet Oncol, 2015), OS rate, and PFS rate—are used inconsistently across phase II

trials, highlighting a lack of global regulatory harmonization. Establishing appropriate efficacy endpoints in phase II CNS tumor trials is essential to increase the likelihood of phase III trial success and to facilitate conditional early approval (as per the 2019 amendment to the Pharmaceutical and Medical Device Act in Japan).

This three-year regulatory science project aimed to systematically identify and analyze the current challenges in endpoint selection for CNS tumor trials. In the first year (FY2022), we conducted a focused study on efficacy endpoints in meningioma trials and published our findings in *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* (Watanabe et al., 2023). In the second year (FY2023), we expanded our analysis to exploratory endpoints in global phase I trials for glioblastoma and meningioma using contracted databases, with results also published in *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* (Watanabe et al., 2024). In the final year (FY2024), we conducted a detailed evaluation incorporating molecular-genetic backgrounds and collaborated with regulatory and statistical experts to align our analyses with evolving ICH guidelines (E6, E8, E9, E10). The outcomes were published in *Cancers* in March 2025. A comprehensive Japanese review summarizing this work will be published in *No Shinkei Geka* in July 2025. This project contributes to the global harmonization of efficacy assessment in neuro-oncology and offers a regulatory science foundation for the rational design of future CNS tumor trials.