

「臨床的価値を指向とする抗腫瘍薬臨床研究・開発ガイドライン」
に関する通達
(2021 年第 46 号)

目 録

一、背景	1
二、患者ニーズによって研究と開発の課題を確定すること	2
(一) 患者ニーズを指向に	2
1. メカニズム研究の強化	2
2. 治療精密度の向上	2
3. 治療ニーズの動的变化に注目	3
4. 薬物安全性を持続的に改善	4
5. 治療体験の改善と利便性の向上	4
三、患者ニーズを具現化する臨床試験設計	5
(一) 探索的研究の段階	5
1. 安全性関連リスクに注目	5
2. 早期臨床試験	5
3. 概念実証	7
4. 研究開発戦略の決定	9
5. 特別集団の薬物使用に関する問題	9
(二) 重要研究の段階	11
1. 適切な試験設計を選択	11
2. 被験者の代表性	13
3. 臨床エンドポイントの選択	14
4. 事前に合理的な中間分析を設定	16
(三) 被験者負担の軽減	16
四、まとめ	17
五、参考文献	18

一、背景

薬物上市の根本的な目的は患者ニーズに応えることである。薬物の研究と開発が患者ニーズを核心とし、臨床的価値を指向とすることはすでに普遍的な共通認識になっている。医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）では、2020 年 11 月に患者を核心とする薬物開発（Patient Focused Drug Development, PFDD）を議題とする文書（Reflection Papers）が可決された。また、2020 年 12 月 7 日から 2021 年 3 月 7 日までの間に意見を募集し、ガイドラインの制定を計画していた。同ガイドラインは臨床試験における臨床的意義と価値を反映できる臨床結果評価（Clinical Outcome Assessments, COAs）の選択、修正または開発、及び患者からフィードバックされる情報をどのように収集、分析、報告するか（定性または定量ツールをどのように活用するかなど）を指導し、患者の経験を考慮に入れ、どのような重要分野と段階で患者の観点を組み入れれば、薬物開発のクオリティと効率を高めることができ、薬物開発と監督管理に関する意思決定によりよく情報を提供できるかを確定することを目的とするものである【1】。

2017 年、アメリカ食品医薬品局（FDA）は、患者を核心とする薬物開発ガイドラインの制定計画を発表し、科学的な方法で患者からの有意義なフィードバックを収集、使用するよう促進し、医療製品の開発と監督管理の意思決定によりよく情報を提供することを目的とする 4 つのガイドラインを制定して発布する予定だった【2-4】。これらのガイドライン、議題は主に患者情報の収集、分析に関する方法学とツール開発をめぐって定められたものである。

現在、中国では、抗腫瘍薬の研究と開発は急速発展の段階に入っている。新しい治療手段は腫瘍患者の生存期間をより延長し、悪性腫瘍は慢性化の傾向を呈し、それにより腫瘍患者は治療薬の安全性、治療体験と生活の質に対して、腫瘍治療臨床試験被験者は試験での体験に対してより期待するようになった。新薬の研究と開発は、患者により優れた（より効果的、より安全、より便利など）治療上の選択肢を提供することを最高の目標としなければならない。患者を核心とする抗腫瘍薬の研究と開発という理念は、患者ニーズ、フィードバック情報の収集、分析に関する方法学の整備だけではなく、研究開発方向の確定から臨床試験の実施まで、すべての過程で臨床ニーズを指向とする方針を貫徹し、患者を核心とする薬物研究と開発を行い、新薬開発の根本的な価値、即ち臨床ニーズに応え、患者利益の最大化を実現することを守るものである。

そこで、本ガイドラインは患者ニーズという視点から、抗腫瘍薬の臨床研究と開発

に関して提案し、申請者が研究開発過程で、臨床的価値を指向とし、患者を核心とする研究開発理念を実行するよう指導し、抗腫瘍薬の開発が科学的、且つ秩序正しく行われるよう促進するために、参考となる基準を提供する。本ガイドラインには、具体的な方法論に関する議論が含まれていない。今後、中国は引き続き ICH 関連議題とガイドラインの議論と制定改訂作業に参加し、薬物研究と開発過程における患者評価に関するツールと方法学の研究と開発を指導する。

本ガイドラインは、医薬品規制当局の現在の見解と認識のみを表している。医学、科学と臨床試験の発展に伴い、本ガイドラインの関連内容も持続的に改善し、更新する必要がある。本ガイドラインに基づいて臨床試験を設計、実施する際には、同時に薬物臨床試験品質管理規則（good clinical practice、GCP）、ICH とその他国内で発布された関連ガイドラインも同時に参考とするように。

二、患者ニーズによって研究と開発の課題を確定すること

課題を決めることは薬物研究と開発の起点であり、合理的に課題を決めることは薬物上市の前提である。新薬開発の核心的な目標が患者の治療ニーズを満たすことであるため、患者ニーズを十分に理解し、それによって薬物研究と開発を導くべきである。

現在、大多数の腫瘍は依然として治癒できず、腫瘍患者は依然として極めて大きい未充足の治療ニーズがある。申請者が以下の面（それらの面をすべて含むが、それらの面に限られるわけではない。）から研究と思考を行い、患者ニーズを発掘し、研究と開発の課題を確定するよう推奨する。

（一）患者ニーズを指向に

1.メカニズム研究の強化

基礎研究と薬物作用機序の革新は、薬物研究と開発を推進する根本的な原動力である。悪性腫瘍の発症機序が複雑で、多くの研究空間が存在するため、薬物研究と開発の開始時点から、腫瘍の発生、進行機序に関する基礎研究を強化すると同時に、薬物作用機序の研究にも注力し、突破と革新によって、薬物設計を最適化し、新しい治療方法を開発し、絶えずに腫瘍患者の治療ニーズを満たさなければならない。

2.治療精密度の向上

医学分野におけるバイオテクノロジーの急速な発展、及び腫瘍の発症機序に関する研究の深化に伴い、腫瘍の診断と治療も精密医療にモデルチェンジしている。抗腫瘍薬の研究と開発過程において、患者と治療薬のマッチング度に注目し、持続的にそれを改善し、腫瘍治療の精密度を絶えず向上させ、腫瘍患者が自分に最適な治療薬を見

つけ、受け入れられるよう努めなければならない。

また、治療効果を高めるために、形の異なる薬剤併用プランを積極的に探索すること、抗腫瘍薬の研究と開発の必然的な方向である。例えば、免疫療法は末期非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer、NSCLC）の治療現場でよく使用され、すでに免疫療法の単独使用、免疫療法と化学療法の併用、免疫療法と化学療法、分子標的療法の併用、異なる免疫療法の併用など多種多様な組み合わせが現れた。しかし、すべての患者が療法の併用で利益を得るわけではない。患者群によって、適切な治療プランも異なってくる。それゆえ、生物学的特徴が異なる同一グループの患者に対して、疾病の生物学的特徴と薬物の作用機序に基づき、適切な療法併用プランを選定しなければならない。さもなければ、一部の患者は有効な治療を受けられなくなり、もう一部の患者はより多くの安全性リスクにさらされる可能性がある。腫瘍治療における薬剤併用にあたっては、研究開発の当初から、あらゆる患者が薬剤併用に適合するかどうか、どのような患者が特定の薬剤併用を必要とするかを分析、評価し、患者ニーズによって、抗腫瘍薬併用を合理的に行わなければならない。

3.治療ニーズの動的变化に注目

新薬が相次いで開発されるにつれて、腫瘍患者の治療ニーズも常にダイナミックに変化している。そのため、患者の治療ニーズの変化に常に注目し、腫瘍患者の未充足臨床ニーズを発掘しなければならない。

まず、分子標的療法の発展に伴い、腫瘍治療はますます精密になり、抗腫瘍薬治療の有効性も徐々に向上している。例えば、ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体で、難病の再発性古典的ホジキンリンパ腫（classic Hodgkin's Lymphoma, cHL）を治療する場合、その症状緩和率が 80% - 90%にも達したが、症状緩和率がそれほど高くなっても、一部の患者はまだ有効な治療を受けられず、治療ニーズが大きい。ため、より注目される必要がある。次に、研究開発の効率を高めるために、一部の薬物臨床試験では、いくつかの予後的バイオマーカー、あるいは予測的バイオマーカーを利用して治療有効率が最も高い患者群をスクリーニングすることもある。しかし、これらの患者群をターゲットに研究を展開することは、ほかの患者群も当該療法からメリットを得られることを意味するわけではない。そこで、そのような特定患者群向け臨床試験が成功した後、ほかの患者群向け療法の開発にも積極的に注力しなければならない。

また、腫瘍の薬剤耐性は腫瘍治療と新薬開発で直面する大きな挑戦の一つである。末期腫瘍患者は薬剤耐性が発生すると、また治療できない状況に陥る可能性がある。そこで、薬剤耐性を持つ患者のニーズに注目し、腫瘍の薬剤耐性を克服できる抗腫瘍新薬、あるいは薬剤耐性を克服できる抗腫瘍薬の組み合わせを探索しなければなら

い。

4.薬物安全性を持続的に改善

悪性腫瘍は致死的疾患で、その治療薬の開発過程で、通常は治療効果の向上にかなり注目し、副作用に対する容認度が比較的に高いという傾向があるかもしれない。薬剤長期使用時の安全性も軽視されやすい。

しかし、副作用は患者の服薬コンプライアンスに影響を与え、その治療負担を増やし、その生活の質に影響を与えるだけではなく、患者が薬物の副作用に耐えられないため、薬剤投与量の減少あるいは治療の中止を招き、最終的な治療効果にも影響し、もしくは患者に治療チャンスを失わせる可能性もある。腫瘍患者の生存時間が長くなるに伴い、悪性腫瘍は次第に慢性病の特徴をあらわし、多くの抗腫瘍薬は長期使用する必要があり、その長期使用に関する安全性もますます重要になっている。

抗腫瘍薬の研究と開発においては、薬剤安全性、特に薬剤長期使用時の安全性に関して、腫瘍患者のニーズと期待が日増しに高まることに注目し、抗腫瘍薬の安全性を高め、安全性に対する管理、モニタリング、予防措置を改善することを重要な方向としなければならない。

5.治療体験の改善と利便性の向上

治療効果が高まった上で、腫瘍患者は治療体験、治療の利便性に関するリクエストがますます強くなっていく。

投与経路の改善は重要な方法の一つである。例えば、皮下製剤、経口製剤の開発は、治療の利便性を高めることができる。長時間作用型製剤の開発は、投与頻度を減らし、患者の負担を軽減させ、服薬コンプライアンス遵守を促進できる。

改良型新薬の開発に関しては、「化学医薬品類改良型新薬臨床試験技術ガイドライン」【5】を参照するように。どのような改良方法を使用しても、患者が医薬品を安全に使用するよう確保し、患者の一般的な治療習慣をなるべく尊重し、その利便性を確保することに注意しなければならない。投与頻度を改良する際には、患者の薬剤使用規則と習慣に合った投与頻度を選択するよう推奨する。特に患者が自宅で自ら治療を行うことができる場合（内服、皮下注射など）には、より注意する必要がある。

（二）患者の声に耳を傾けること

薬物の治療効果と治療評価に関しては、通常は研究者、評価機構と監督管理機関などの第三者が外部の視点から評価を行うことになる。しかし、疾患が生理、心理と個人生活に与える影響、患者の好み、治療への期待とニーズ、及び治療による改善または負担に関しては、患者本人だけが直接的に体験する。それらの情報は、今まで医療関係者、研究者、申請者、製薬会社、規制当局に十分に理解されず、もしくは無視さ

れやすいものになっていた。

患者ニーズを理解するには、患者グループに接し、積極的に患者の声に耳を傾ける必要がある。そこで、申請者が研究と開発をはじめる時点から、関連調査と研究を行うよう奨励する。患者インタビューを行い、患者ニーズを理解するよう奨励する。例えば、患者の疾患治療への期待、疾患の症状と徴候、身体機能への影響、日常生活への影響、現在の治療による効果、副作用及び負担、疾患または治療による潜在的な影響または結果、及び患者の利益とリスクに関する評価などに関する情報を集める。

患者情報とニーズの収集に関しては、インタビュー、アンケートなどの多種多様な形をとることができるが【4】、インタビューを受ける患者群が代表的であるかどうか、将来における薬物開発のターゲットに当てはまるかどうかに注意しなければならない。それと同時に、患者のプライバシー保護に特に注意しなければならない。

つまり、申請者が抗腫瘍薬の有効性をより高め、安全性を改善した上で、患者ニーズを深く発掘して理解し、薬物の研究と開発の方向を確定するよう奨励する。研究開発の方向と課題を明確化した後、その後の研究設計はいずれもその課題をめぐって展開しなければならない。

三、患者ニーズを具現化する臨床試験設計

(一) 探索的研究の段階

1. 安全性関連リスクに注目

革新的新薬の早期探索的研究、特に初回人体実験（first in human, FIH）は、通常リスクが高く、且つ予測不可能という特性が強いため、臨床試験において、被験者の安全性は常に最も注目すべき事項と評価の重要な内容になる。いつでも被験者の安全を第一に考え、リスクを認識する警戒心を保つべきである。

2. 早期臨床試験

2.1 柔軟な試験設計

研究の早期段階では、抗腫瘍薬の臨床開発を有効的に加速させ、腫瘍患者の治療ニーズを早く満たすために、試験設計を柔軟に行うよう奨励する。例えば、複数拡張コホート試験設計のモデルを使用し、研究で複数の患者コホートを同時に研究対象とし、腫瘍別、グループ別（例えば、小児または高齢患者または臓器機能障害患者）で薬剤の安全、合理的な用量を評価し、もしくは複数の用量または投与プランを同時に評価する。

末期腫瘍患者にとって、臨床試験に参加すること自体が治療手段の一つであるた

め、科学的で柔軟な試験設計は、被験者がより早く有効な治療を受けるのに役立つ。例えば、研究の早期段階で、適応型設計（adaptive design, AD）を行い、試験で蓄積された情報に基づき、適時にダイナミックに試験設計を調整する。それは、比較的の高いスピードで薬物の治療効果と安全性に関して科学的な分析と判断を行うことに役立ち、なるべく速く被験者を安全有効用量グループに割り当て、被験者に最大限の利益をもたらすことができる。

早期研究設計は上記の例に限られるものではなく、申請者が積極的に監督管理機関と意思疎通し、より効率的な臨床試験設計を試み、探索するよう奨励する。

2.2 適切な被験者を選択

健康な被験者は比較的に理想的で、均質性を持つ被験者グループである。抗腫瘍薬の毒性への懸念から、抗腫瘍薬の初回人体実験は通常、健康な人間を被験者に選択せず、すでに十分な治療を行い、標準的な治療上選択肢がない末期腫瘍患者を被験者とする。研究に参加する腫瘍患者にとって、臨床試験は重要な治療手段である。腫瘍患者が臨床試験で潜在的な治療を受ける可能性を高めるために、FIH はまず、非臨床研究で被験薬に対するリスポンスが観察された腫瘍を研究するよう推奨する。

標的が非常に明確になっている薬物に関しては、メカニズム研究、非臨床研究または同種類分子標的薬の研究で、当該薬物の標的を持たない人々が当該薬物を使用しても効果がないと示された場合、早期研究で、標的を持つ患者のみを被験者とし、コンパニオン診断にも注目しなければならない。治療効果があるという兆しが現れていない場合、しばらくは標的を持たない患者を被験者グループに入れることを推奨しない。

健康な被験者の安全への影響が小さく、遺伝毒性がないと予測される抗腫瘍薬（例えば、ホルモン剤、健康な被験者にとって有毒になる可能性が低い薬）の場合、または分子標的治療のメカニズムを評価する場合、FIH は健康な被験者を対象に実施することができる。健康な被験者に関する研究は一般的に薬物動態学とある程度の安全性情報を提供することが可能で、腫瘍患者が今後の臨床試験に参加する際に、目標となる投与プランにより近い治療を受けやすくなり、腫瘍患者の無効曝露を減らすこともできる。

2.3 用量探索の方法

初回人体実験の開始時用量の選択については、ICH 関連ガイドライン及び非臨床研究関連技術要項を参考とするように【6】。

臨床試験は腫瘍患者にとって重要な治療手段である。しかし、臨床試験早期段階は、主な目的が薬物の耐性、薬物動態学と薬動力学に関する初歩的な研究を行い、そ

の後の研究における投与プランの設計にデータを提供することにある。研究の早期段階では、特に用量増加段階では、患者は十分で有効的な治療を受けられないことが多い。そこで、被験者の無効曝露をできるだけ減らす必要がある。

例えば、伝統的な 3+3 モデルは抗腫瘍薬の早期研究でよく使用される用量漸次増加法である。無効曝露を減らすために、安全で制御可能という前提で、比較的に少ない用量から始まり、次第に用量を増やす方法である。それ以外に、モデルに基づく設計といくつかの新しいモデルを補助とする方法をとることができる【7】。第Ⅱ相推奨用量（Recommend phase II dose, RP2D）を確定し、もしくはより大きい用量を選択しても安全性を確保できる場合、被験者が耐えられると予測する前提で、早期に低用量治療を受けた被験者を対象に、RP2D または安全な高用量治療を行うように調整することができる。

要するに、どのような用量探索方法を選択しても、臨床試験では、被験者の安全を保障すると同時に、治療効果と患者の利益を最大限に保障しなければならない。

3.概念実証

概念実証（proof of concept, POC）は候補薬物の薬理的効果が臨床上メリットに転化できることを検証することを指し、一般的には、臨床研究の早期段階で薬物に関する概念実証を完了する。概念実証段階では、治療ターゲットとなる患者群と推奨用量を確定する。可能な限りで少ない被験者を研究して概念実証の目的を達成するように奨励する。

3.1 ターゲットとなる患者群を正確に確定

被験者の病理、生理学的特徴と薬物作用機序が複雑であるため、被験者によって治療効果も異なり、一部の患者は被験薬を使用する治療に合わない可能性がある。患者を選別、区別していない場合、大きなサンプル量で、比較的に長い時間をかけて臨床試験を完了し、事前に設定した臨床エンドポイントに達することができるが、このような開発戦略は、臨床資源と時間を消耗するだけでなく、ターゲットとなる患者群を正確に確定しなかったため、臨床試験で、被験薬を使用する治療に合わない患者を被験者にしてしまう可能性もある。薬物上市後も、正確に患者群を確定できず、一部の患者が最適な治療上選択肢を失ってしまう。

早期探索的研究を通じて、適切なターゲットとなる患者群を確定することは、抗腫瘍薬による精密治療を実現する基礎である。ターゲットとなる患者群を確定する際の正確度を高めてこそ、薬物上市後、ターゲットとなる群が合理的で有効な治療を受けられることを確保できる。

集中戦略の使用は、ターゲットとなる患者群を確定する際の正確度を高める方法の

一つである。「集中戦略」とは、即ちスクリーニングによって、最も利益を得る可能性のある被験者を対象に臨床試験を行うことである。集中戦略は被験者グループに入った患者が被験薬から最大限に利益を得ることを実現させ、薬物上市后、治療ターゲットとなる患者の正確度を最大限に高め、最も適切な患者に最も適切な治療を受けさせる。

注目すべきは、「集中戦略」が疾病に関する科学的な認識に基づいて実施される開発戦略ということである。腫瘍の場合、発病メカニズムが非常に複雑で、その研究は今になっても限りがあるため、集中戦略対象外の患者にとって、当該治療薬が絶対に無効であることを意味するわけではない。集中戦略を使用し、ターゲットとなる患者群を正確に確定すると同時に、集中戦略対象外の患者の治療ニーズも考慮し、集中戦略を使用する臨床試験が成功した後、さらに科学に基づいて臨床試験を展開し、合理的に治療ターゲットとなる患者群の範囲を拡大しなければならない。

また、薬物開発の過程において、被験者グループが発病率の高い患者群の治療ニーズを代表できるかどうかにも注目しなければならない。例えば、急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）は、児童あるいは青少年の間で発病率が比較的に高いため、ALL を適応症とする製品を開発する際に、なるべく早めに発病率の高い患者群に関する研究に注目し、臨床試験で適時に児童と青少年患者を被験者グループに組み入れるべきである。

3.2 合理的な用量の確定

投与量は通常、薬力学的特徴、薬物動態学的特徴、用量・曝露量・効果（安全性と治療効果）関係によって確定することができる。科学的なツールを利用し、できるだけ少ない被験者で研究目的を達成させ、腫瘍患者が無効用量、不十分用量で治療を受けることの可能性を最大限に減らすよう奨励する。

例えば、薬物モデルは患者の立場から合理的な用量を選定するための重要な基礎であり、モデル主導薬物開発（model-informed drug development、MIDD）という方法を使うことができる。早期研究段階で積極的に関連データを収集し、限られた臨床データと数学的な方法で、統計学の原理に基づき、モデルシミュレーションを通じて生理学、薬理学及び疾病進行過程などの情報に関するまとめと定量分析を行い、集団薬物動態学モデル、薬物動態学または薬力学モデル、集団薬力学モデル、曝露・効果関係モデルなど【8】を十分に利用し、合理的な用法と用量を確定する。

3.3 薬物併用原因の分析

薬物併用原因の分析も概念実証の一部である。合理的な併用治療は腫瘍患者により良い治療上選択肢を提供できるが、不適切な併用療法開発は被験者の安全性リスクを

高める一方である。薬物併用治療評価の最大なポイントは当該療法の合理性であり、治療効果の分析はその評価の核心的な要素である。

早期探索的試験では、薬物併用治療が相乗効果をもたらすかどうか特に注目し、確実に患者に臨床上メリットをもたらす薬物併用プランを選択して療法開発を行わなければならない。盲目的な薬物併用研究を行うことを防止し、患者がリスクも利益も確かめられていない薬物併用治療に曝露することをなるべく減らすよう努める。

4.研究開発戦略の決定

新薬開発の失敗率は比較的に高い。腫瘍試験の被験者にとって、臨床試験そのものは治療手段の一つである。薬物自身が予期した治療効果を持たない場合、患者に有効な治療を受けるチャンスを失わせる可能性がある。そこで、抗腫瘍薬の研究と開発において、被験薬の「試行錯誤」率を積極的にコントロールしなければならない。

早期研究の目的の一つは、有効性が低く、もしくは副作用が強い薬物、適応症ではない腫瘍または不適切な用量、投与プランを排除し、より多くの患者が無効な治療を受けることを避けることである。そこで、試験プランで事前に試験中止基準を規定する必要がある、それによって早めに兆しを発見し、研究開発継続または中止する決定できる。早期臨床試験で、薬物がある腫瘍に対する治療効果が期待どおりにならなかった場合（例えば、抗腫瘍活性が低すぎ、及び（または）毒性が高すぎる）、速やかに判断し、被験者選定作業を中止し、もしくは薬物の研究と開発を中止しなければならない。

研究開発戦略の決定は動的に変化する臨床ニーズにも適応し、臨床的価値を持たなくなった薬物の研究と開発を速やかに終止し、または研究開発の戦略を変更する必要がある。

5.特別集団の薬物使用に関する問題

5.1 児童集団向け使用

児童腫瘍は現在、早急に克服しなければならない医療難題の一つである。児童腫瘍患者の治療ニーズはかなり緊急である。それゆえ、申請者が積極的に児童用抗腫瘍薬を研究、開発するよう奨励する。児童も大人も患う腫瘍に関しては、特に児童の発病率が大人より高い腫瘍あるいはサブタイプ（例えば、急性リンパ性白血病）に関しては、その危篤さで、臨床では緊急な治療ニーズが存在するため、大人被験者を研究して初歩的なデータを獲得し、有効性の兆しを見つけた後で、児童を対象とする薬物臨床試験を実施することができる。

児童特有の腫瘍に関しては、大人を研究して初歩的な安全性、耐性データと薬物動態学、薬力学関連データを獲得した後、科学的なツールを合理的に使用し、成人デー

タを利用して PK-PD 関係を構築し、関連モデルを開発し、児童患者向け臨床試験設計と児童向け用法と用量選定を合理的に行うよう奨励する。

上市済み薬物に関しては、特に児童も成人も患う腫瘍の治療薬に関しては、研究開発機関が積極的に児童集団の臨床試験を実施し、児童向け用法と用量を探索し、当該薬物の児童集団向け使用の安全性と有効性に関する証拠を獲得するよう奨励する。リアルワールドデータを使用し【9】、及び児童適応症外挿などの策略【10、11】をとり、上市済み薬物の児童関連適応症を速やかに合理的に増やすよう奨励する。

また、研究開発機関が児童向け剤型を開発するよう奨励する。特に低年齢児向け剤型を開発する場合には、飲み込む能力や味なども考慮しなければならない。

要するに、児童用抗腫瘍薬の研究と開発過程で、大人に関連する研究データを十分に参考とし、研究設計が科学的で合理的に行われるよう確保すべきである。できるだけ科学的なツールを利用して、児童被験者の曝露を減らすべきである。児童被験者の負担と苦痛を軽減し、特に創傷を生じる作業を最小限に抑えるべきで、例えば、密集的なサンプリングではなく、集団薬物動態学的な研究方法を活用して分散的に採血を行い、信ぴょう性の高い PK データを獲得する【12】。

5.2 高齢者集団について

高齢者は通常、基礎疾患が多く、耐性が弱いため、重要研究では、高齢患者を排除することが多い。しかし、一部の腫瘍（例えば、多発性骨髄腫）は高齢者の間でよく発生し、しかも腫瘍の慢性化に伴い、高齢腫瘍患者も次第に増加する。高齢患者関連データの不足は臨床治療を制限し、潜在的な安全上リスクを招く【13】。それゆえ、抗腫瘍薬の研究と開発過程において、高齢者集団の薬品使用に注目すべきである。特に高齢者の間で発病率が高い腫瘍の場合、高齢者集団向け薬品使用の安全性にもっと注目し、なるべく早く関連研究を行う必要がある。また、高齢者の肝臓と腎臓機能の退化も考慮に入れなければならないため、研究開発機関が開発中薬物の肝臓または腎臓機能関連 PK への影響を把握した上で、当該薬物の高齢者向け使用の臨床研究を行い、高齢者集団の安全性を確保するよう推奨する。

高齢患者頻発腫瘍の治療薬を開発する場合、その薬物が高齢患者に投与する際の受容性に注目すべきである。具体的には、投与ルート、剤型、飲み込みやすさ、口当たりと味、高齢患者の感知能力（例えば、服薬前に薬物の色、大きさ、形、粘度を判別できるかどうか）などに注目する必要があるが、それらのことに限られるわけではない。いずれも患者の服薬コンプライアンスと薬品使用の安全性に影響する。

5.3 その他特別集団について

臨床実践では、患者の状況はいつも臨床試験の被験者より多様化し、複雑である。

臨床試験で排除された集団も臨床実践で治療ニーズがあるため、必要に応じて特別集団に関する研究を行うことが不可欠である。そのうち、肝臓または腎臓機能障害を持つ患者が最も注目されている。肝臓は薬物体内代謝の重要な器官であるため、肝臓機能障害は薬物の肝臓経路代謝と排泄に影響を与える可能性がある。腎臓機能障害を持つ患者の場合、腎臓の分泌や排泄機能が低下し、PK の特徴に影響する。

薬物研究と開発の過程において、各集団の特殊な状態が薬物動態、薬効動態と薬物安全性にもたらす影響を十分に分析し、必要時に関連臨床薬理学的研究を展開し、特別集団の薬物臨床使用ニーズを満たす【12】。特に腫瘍そのものが関連臓器機能障害を招くことが多い場合、特別集団に関する研究をより早くははじめなければならない。さもなければ、代表的な患者群の薬品使用ニーズを満たすことができなくなるかもしれない。例えば、中国の肝がん患者の多くは B 型肝炎ウイルス感染と関連する基礎肝疾患を患う背景があるため、肝臓機能低下が合併症として発症しやすい。肝がん治療薬の場合、肝臓機能異常者に関する臨床試験データが不足すれば、発売後、肝臓機能低下になっている患者の治療ニーズを満たすことができない可能性もある。

また、モノクローナル免疫グロブリン (monoclonal immunoglobulin, MIg) の増加を伴う血液系悪性疾患 (例えば、マクログロブリン血症、多発性骨髄腫) の場合、モノクローナル免疫グロブリンが多様な腎臓損傷を引き起こすため、患者が異なる程度で腎臓機能低下になる【14】。そこで、腎臓機能低下患者を対象に早期に臨床試験を実施しなければならない。

5.4 薬物相互作用研究

腫瘍患者は、抗腫瘍薬併用治療を受けなければならない場合も、腫瘍による合併症または患者自身の他の基礎疾患で、他の治療薬を併用しなければならない場合もある。特に高齢患者は、多くの慢性疾患を同時に患い、臨床で多種類の薬物を同時に服用することがよくあるため、関連薬物相互作用研究を速やかに行う必要がある【12】。それにより、薬物発売後の臨床実践で、患者の薬品使用を安全に、有効的に指導することができる。

(二) 重要研究の段階

1.適切な試験設計を選択

1.1 無作為化対照試験

無作為化対照試験 (randomized controlled trial、RCT) は試験設計及び実施中に出現する可能性のある各種偏差を最大限に避け、混雑要素のバランスを実現させ、統計学的検査の有効性を高めることができるため、理想的な薬物臨床試験設計であり、

薬物治療効果を証明する「黄金基準」でもある。患者ニーズを代表する無作為化対照試験にあたって、以下の問題に注意しなければならない。

(1) 対照薬の選定

対照試験では、必要に応じて、陽性対照薬、プラセボまたはベストサポートケア (Best Support Care, BSC) を対照薬に選定できる。

介入型臨床試験では、インフォームドコンセントを撤回しない場合、被験者は試験プランに厳格に従って治療を受けなければならない、治療薬または治療プランを自由に選択することができないため、できるだけ被験者に臨床実践に幅広く使用されている最適な治療プランと治療薬を提供すべきであり、臨床試験の成功率と試験効率を高めるために、安全性及び（または）有効性が確かめられず、もしくはより優れた薬物に代替された治療手段を選択してはならない。また、対照薬は新薬の臨床的価値を表す基礎である。最適ではない治療を対照とする場合、臨床試験が予め設定された研究目標を達成しても、被験薬が患者の実際の臨床ニーズを満たせると説明できず、もしくは患者にとって被験薬がどのような価値があるか証明できない。

そこで、対照薬を選択する際に、臨床試験における被験者権益保障だけでなく、薬物上市後における一般患者権益保障にも注目しなければならない。陽性薬を対照薬に選定する場合、当該陽性対照薬が臨床実践の目標患者に最適な治療上選択肢を代表するかどうか注目しなければならない。プラセボまたはベストサポートケア (best support care, BSC) を対照とする場合、関連適応症が臨床で標準治療がないことを確認しなければならない。BSC があれば、プラセボよりは BSC を優先的に対照としないといけない。

(2) サンプル量の割合

平行または交差の無作為化対照試験設計で、被験グループと対照グループのサンプル量の割合も注目すべき問題である。被験グループと対照グループのサンプル量は同じでも異なっても構わないが、一般的に被験グループの例数は対照グループより多いか同様である。サンプル総量が一定になっている場合、各グループから採集したサンプル量が同様であれば、統計の効率が最も高くなり、安全性の評価にもより役立つ。

被験者にとって、サンプル量の割合は被験グループまたは対照グループに割り当てられる確率に影響を与えるため、サンプル量の割合を設定する際には、科学性と試験効率を両立させるとともに、治療効果の維持も十分に考慮しなければならない。被験薬がプラセボまたは陽性対照薬より優れていると十分な証拠がない場合には、1 : 1 の割合を設定できるが、早期臨床試験で被験薬がプラセボまたは陽性対照薬より優れて

いることが示された場合には、より多くの患者が潜在的で最適な治療を受けさせるために、2:1の割合を設定することも考えられる。

1.2 片腕臨床試験

片腕試験とは、臨床試験設計時に、平行対照グループを設けず、開放的な設計を行い、無作為と盲検を含まない臨床試験である。それらの特徴は一方では、臨床試験のプロセスを速め、薬物上市時間を著しく短縮し、末期悪性腫瘍患者がより速く治療薬を獲得できるようにしたが、他方では、片腕臨床試験自体の不確定性も招く。それゆえ、片腕試験で薬物上市をサポートすることの前提は、患者にとって、片腕試験の利益がその不確定性によるリスクより明らかに大きいことである。

十分な治療を受けたことがあり、標準的な治療がない疾病に関しては、一般的にプラセボまたは BSC を対照とする対照研究を行い、薬物の有効性を実証することができる。薬で治療できない末期腫瘍患者は、生命が疾病に脅かされ、緊急な治療ニーズがある。初期データで被験薬が非常に顕著な治療効果をあげると示す場合、グループに入った被験者がいずれも試験で治療を受け、潜在的な腫瘍治療チャンスを得ることが望ましい。そこで、プラセボまたは BSC を対照物とする必要はなく、片腕臨床試験を選択し、既存データを対照として使用できる。従って、原則として、片腕試験は生命がひどく脅かされ、かつ有効な標準治療手段が不足する難病あるいは希少疾患の治療に適用し、早期探索的研究で顕著な治療効果を初歩的に示す単一薬物による治療である。

1.3 リアルワールドスタディ

リアルワールドスタディ (real world study, RWS) とは、予め設定された臨床問題について、実世界で研究対象の健康に関するデータ (リアルワールドデータ) またはそれらのデータに基づいて派生した集約的データを収集、分析し、薬物の使用状況及び潜在的な利益とリスクの臨床的証拠 (リアルワールドエビデンス) を得るための研究プロセスである【15】。

被験グループ選定基準が厳しく、サンプル量が限られている RCT 研究と比べ、リアルワールドスタディは患者の実際の容体と臨床実践により近いものである。同時に、より幅広い患者群に関する研究と分析を行うことができ、各患者サブグループの治療による利益とリスクを十分に考察でき、リアルワールドエビデンスを獲得し、より正確に目標患者群を確定できる【15】。患者にとっても、リアルワールドスタディは臨床試験への参加による負担を大幅に減らすことになる。

2.被験者の代表性

臨床試験に参加する被験者は、なるべく臨床実践の患者の特徴と構成に近い人々か

ら選定する。そこで、臨床試験の結果と経験が臨床実践で普及し、臨床実践で患者の薬品使用を有効に指導できる。

腫瘍患者は疾病の原因で、常に基本的な身体機能が比較的に弱い。特に、末期患者は、腫瘍がほかの器官を壊し、機能障害をもたらす可能性があるだけでなく、何度も腫瘍治療を経験した後、臓器機能障害が合併症として発症することも多い。しかし、重要臨床試験では、臨床試験の安全性をなるべく確保し、被験薬の治療効果を高め、患者自身の耐性が悪いこと、もしくは腫瘍が重要な臓器に転移することが予後に与える影響を減らすために、よく比較的に厳格な被験者選定基準を設け、被験者の機身体機能、器官機能に関する要求条件を設け、ハイリスク集団を排除する。厳格な排除基準は、ある程度で被験者の安全性を高めることができるが、被験者が臨床で実際に治療を必要とする人々の特徴を完全に代表できず、もしくは十分に表すことができないこともある。

それゆえ、被験者選定基準を設定する際には、被験者の安全性を考慮すると同時に、被験者が一般患者の特徴を代表できるかどうかにも注目する必要がある。さもないければ、臨床試験被験者の安全性、耐性と臨床で実際に治療を必要とする一般患者のそれは、特徴が明らかに異なるかもしれない。その時、臨床試験の結果は、一般患者が安全に薬物を使用するための指導ではなくなった。

安全性の理由で、ハイリスク集団（例えば、肝臓・腎臓機能障害を持つ人々）を被験者に選定できない場合、特別集団に関する研究を適時に行い、臨床で一般患者の治療ニーズを満たすよう努める。

3.臨床エンドポイントの選択

臨床試験においては、研究結果が研究開発の構想と一致するかどうかにも注目しなければならない。患者ニーズを指向とする医薬品の研究と開発の課題と方向を確定した後、試験エンドポイントも研究開発の課題と呼応しなければならず、これによって被験薬が確かに患者ニーズを満たすことができると証明できる。患者の利益を反映する臨床エンドポイント情報、特に当該薬物の研究課題を立てた時に予想された利益指標の情報を積極的に収集するよう推奨する。例えば、特定の安全性が既存の治療より優れると予想される薬物の場合、関連安全性データを収集し、既存の治療と比較すべきである。使用後、患者の痛みが既存の治療よりも緩和すると予想される薬物の場合、痛みに関する評価を行い、既存の治療と比較すべきである。本ガイドラインでは、次の2つの問題に焦点を当てることとする。

3.1 代替エンドポイント

抗腫瘍薬に関しては、治療効果の向上と患者生存時間の延長は相変わらず主な目標

として求められるため、通常は生存利益を反映できる臨床エンドポイント、例えば、全生存期間（overall survival、OS）を選択する。一部の腫瘍の場合、患者生存時間がますます長くなるにつれて、継続治療による影響もあるため、臨床試験時間を短縮し、薬物を早期に上市させ、より多くの患者の治療ニーズを満たすために、生存利益に関する代替エンドポイントを研究エンドポイントに選定する可能性がある。また、大規模な対照研究で被験薬投与による OS 関連利益が実証されている場合、ブリッジングスタディでは、生存利益に関連する代替エンドポイントを選択することも可能である。例えば、無増悪生存期間（progression-free survival, PFS）、無イベント生存期間（event-free survival、EFS）などを研究のエンドポイントとし、研究と開発の効率を高め、対照グループの患者の間であるイベントが発生した場合も（例えば、疾病の悪化、再発）、それらの患者を被験者グループに組み入れて治療を受けさせることが可能で、それによってできるだけ被験者がより有効な治療を受けるよう確保する。

代替エンドポイントを主要終点とする場合、まずはその代替エンドポイントが当該腫瘍患者の生存利益と明確に関連すると確認、証明し、患者の生存時間延長という根本的な利益を損なうことを避けなければならない。

3.2 患者報告アウトカム

腫瘍患者は疾病そのもの及び治療に関連する副反応による深刻な疾病負担（Burden of Disease）と症状負担を抱える可能性があり、それによって生活の質にも酷い影響が与えられる。

患者報告アウトカム（patient reported outcome, PRO）は、患者自身が健康状況、身体機能及び治療体験（症状の測定、健康に関する生活の質及び治療への満足度など）を直接報告することによるものである【16】。PRO は、慢性疾患の評価、精神疾患の評価、客観的指標が欠如する疾患の評価、及び患者の治療への全体的な満足度に対する理解で使用する事ができる。

腫瘍患者の PRO データを収集することによって、他の指標あるいはエンドポイントから得られない重要な臨床情報を入手できる。また、腫瘍治療が患者に与える影響を反映することもでき、伝統的な評価指標（例えば、OS と PFS）が全面的に反映できない患者の治療体験と臨床利益、及び腫瘍治療が腫瘍患者の生活の質に与える影響を捉えることもできる。申請者が生活の質（quality of life、QoL）に関する評価、症状評価などの PRO ツールで、薬物治療が症状の緩和と患者の生活の質に与える影響を把握するよう奨励する。研究開発の初期段階で PRO ツールの応用、設計と開発を考慮に入れ、PRO で患者ニーズを理解し、その後の研究開発過程で PRO ツールを十分に、合

理的に、科学的に活用するための基礎を築くよう奨励する。

PRO の様式は通常、患者自身が記入した表あるいはアンケート、対面定性インタビュー及び電話インタビューなどがある。被験者の評価における負担を軽減するために、申請者が電子化手段で記録した電子化患者報告アウトカム（electronic patient-reported outcome、ePRO）などの多様化した様式を使用または開発するよう奨励する。

現在、腫瘍治療薬登録関連臨床試験では、PRO 指標を副次的エンドポイントまたは探索的エンドポイントとすることが多い。研究機関と申請者が患者報告アウトカム評価のエンドポイントを開発、検証し、監督管理機関と上述のエンドポイントが監督管理戦略決定をサポートすることの実行可能性を議論するよう奨励する。

4.事前に合理的な中間分析を設定

中間分析は、臨床試験が正式に完了する前に、事前に作成された分析計画に基づいて、臨床データの有効性と安全性を分析することと定義される。中間分析の目的は、主に関連結果に対して初歩的な判断を行うことにある。安全性データに問題があれば、それで試験を中止することができる。有効性が事前に設定されたエンドポイントに達したら、早めに試験を中止することもできる。複数のグループを対象に行われる臨床試験でも、無効あるいは非効率な試験グループの試験を早めに中止することができる。抗腫瘍薬の重要試験では、臨床試験データモニタリング委員会（Data Monitoring Committee、DMC）を設立して中間分析を行うことを考慮すべきである【17】。

被験者にとって、リスクが高すぎ、または無効か非効率な治療を早期に中止することは、患者の安全上リスクを低下させ、不必要で、無効または非効率な治療を早めに終止させ、利益とリスクがより明確化した治療を受けるチャンスである。患者にとって、事前に予想された優れた結果を出した試験を早めに中止することは、薬物上市時間を短縮し、有効薬物の入手可能性に関する患者ニーズを早期に満たすための手段である。

（三）被験者負担の軽減

臨床試験の実施プロセスで、データの質を確保すると同時に、被験者の負担をできるだけ軽減しなければならない。腫瘍治療の被験者、特に高齢者または児童被験者の場合、外出、フォローアップが不便である可能性もある。フォローアップのために研究センターなどに行くことは、自身の免疫機能が低下した腫瘍患者にとって、感染リスクを高める恐れがある。児童被験者はフォローアップの過程で、学習活動に参加できないという困難に直面し、その保護者は欠勤による収入減少などの予想外経済的負担を負ってしまう可能性もある。そこで、研究設計時には、フォローアップの時間と

場所について、合理的に企画し、必要な情報収集を確保しながら、被験者とその家族の負担と不便を最小限にコントロールしなければならない。

申請者は臨床試験設計で、分散型治験（Decentralized Clinical Trials、DCT）の要素を取り入れることを考慮に入れることもできる。DCT は、多くの場合、「仮想」ツールを使用してリモートフォローアップとモニタリングを行ったり、ウェアラブル医療機器を使用して遠隔操縦でデータを収集したり、患者とその家族に被験薬や材料などを提供したりすることである。DCT における遠隔モニタリングとデータ収集は被験者が研究に参加する障害を最小化し、客観的な不便さで従来の臨床試験に参加できない患者も DCT に参加したくなるかもしれない。伝統的な試験で最も代表性が不足している被験者グループ（例えば、高齢者、辺鄙な地域に住む人々、一部の少数民族被験者）も、臨床試験に参加する機会をもらい、臨床試験の結果も異なる集団での普遍性と代表性が強くなる【18】。

DCT は被験者の負担を軽減することができ、より多様な被験者情報を蓄積することもできる。申請者が DCT でリモート訪問、リモート実験室評価、リモート画像評価及びリモートモニタリングを探索し、研究センターでのフォローアップと患者自宅でのフォローアップを融合した新しい追跡モデルを探索し、リモート電子機器による情報収集を試み、実行可能な場合には、被験薬の配送などを手配し、腫瘍患者の臨床試験参加度と参加時の利便性を高め、被験者の負担を軽減し、試験結果の代表性を高めるよう奨励する。臨床試験操作の多様性が原因で、臨床試験評価基準の統一性、データの完全性及び結果の比較可能性などの面に挑戦をもたらす可能性もあるため、申請者が臨床試験の設計と実施過程で、監督管理機関との意思疎通に注力するよう推奨する。

四、まとめ

患者を核心とする研究開発理念は薬物研究開発の全過程で貫徹されなければならない。抗腫瘍薬研究開発の初期段階から、患者ニーズを研究開発の指向とし、早期臨床試験設計と重要臨床試験設計で、モデルを利用して薬物研究開発を指導し、効率の高い臨床試験設計を行い、研究開発戦略決定の臨界値と必要な中間分析を事前に設定し、被験者の無効曝露を減らし、被験者の権益を保障すると同時に、研究開発の効率を高めるよう奨励する。また、臨床実践で異なる患者群の薬物安全使用ニーズを最大限に満たすために、各患者群の特徴に注目し、特別患者群向け薬品の開発に注目しなければならない。

抗腫瘍薬の研究開発は臨床的価値を重んじるべきで、臨床的価値は患者ニーズを指向とすべきである。本ガイドラインは現在における抗腫瘍薬研究開発過程で、最も注

目が集まっている事項を整理してまとめることを主旨とするが、すべての問題をカバーし、予見することは不可能である。申請者が思考を巡らし、監督管理機関と積極的に意思疎通を行い、科学原則を守る前提で、患者ニーズによりよく応え、患者の利益と安全をより保障し、薬物の臨床的価値をより反映する臨床試験を展開するよう奨励する。今後も抗腫瘍薬の発展状況に基づき、本ガイドラインを絶えず改善し、補充していくよう期待する。

五、参考文献

- [1] Reflection Paper on Patient Focused Drug Development for public consultation. International Conference on Harmonization. <https://www.ich.org/news/reflection-paper-patient-focused-drug-development-public-consultation>.
- [2] Plan for Issuance of Patient-Focused Drug Development Guidance. Food and Drug Administration. May 2017. <https://www.fda.gov/media/105979/download>.
- [3] Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders. Food and Drug Administration. OCTOBER 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients-guidance-industry-food-and>.
- [4] Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input. Food and Drug Administration. June 2020. <https://www.fda.gov/media/139088/download>.
- [5] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「化学医薬品類改良型新薬臨床試験技術ガイドライン」の公布に関する通達（2020 年第 54 号）。
<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=6f87bd4229395c43>.
- [6] ICH. Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals(S9) [S] 2009.
- [7] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「抗腫瘍薬臨床試験統計学的設計ガイドライン（試行版）」の公表に関する通達（2020 年第 61 号）。
<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=a0bda034cb6c5dad>
- [8] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「モデル活用薬物研究開発技術ガイドライン」の公布に関する通達（2020 年第 59 号）。
<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=098341fe2a636c47>
- [9] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「リアルワールドスタディで児童用薬物研究開発と審査をサポートするための技術ガイドライン（試行版）」の公布に関する通達（2020 年第 22 号）。
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200901104448101.html>.
- [10] 総局による「成人用薬物データを小児科患者群に外挿するための技術ガイドライ

ン」の公布に関する通達（2017 年第 79 号）。

<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=9efb053e8786b209>.

[11] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「小児科用医薬品臨床薬理学的研究技術ガイドライン」の公布に関する通達（2020 年第 70 号）。

<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=9efb053e8786b209>.

[12] 冀希煒、季双敏、孟祥睿など。「いかに特別集団の薬物動態学を応用して薬物臨床試験を指導するか」【J】。『中国臨床薬理学雑誌』、2017、33（22）：111-114。

[13] 李敏、胡欣、李可欣。「高齢者関連薬物動態学的研究の必要性に関する分析」

【J】。中国新薬雑誌、2013、22（23）：2827-2830。

[14] 梁耀先、燕宇、董葆。「モノクローナル免疫グロブリン関連腎臓障害の臨床病理学的特徴及び診断構想」【J】。『中華内科雑誌』、2019、58（11）：853-857。

[15] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「リアルワールドエビデンス獲得のためのリアルワールドデータに関するガイドライン（試行版）」の発布に関する通達（2021 年第 27 号）。

<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=eaed86b800e8d9d9>.

[16] Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man-The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, 2016.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-productsman_en.pdf.

[17] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センターによる「薬物臨床試験データモニタリング委員会ガイドライン（試行版）」の公布に関する通達（2020 年第 27 号）。

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201016145738190.html>.

[18] Norman G . Decentralized Clinical Trials[J]. JACC: Basic to Translational Science, 2021, 6(4):384-387.