

抗腫瘍薬の上市申請をサポートするためのシングルアーム臨床試験の適用可能性に関する技術ガイドライン

2023年3月

目次

一、背景.....	1
二、シングルアーム臨床試験の限界.....	3
三、シングルアーム臨床試験デザインの適用可能性.....	5
(一) 研究集団に有効な治療オプションがない.....	6
(二) 被験薬の作用メカニズムの明確化.....	6
(三) 適応症の外部対照の治療効果データが明確.....	7
(四) 被験薬の有効性が抜群.....	8
(五) 制御可能な安全性リスク.....	9
(六) 希少腫瘍.....	11
四、条件付き上市申請をサポートする際の検証的臨床試験に対する要件.....	12
五、シングルアーム試験が通常の承認をサポートする場合.....	13
六、その他の注意事項.....	14
(一) 最適な投与戦略を探索する.....	14
(二) 奏効の質に注目する.....	15
(三) 安全性に対する考慮事項.....	16
(四) 併用投与に対する考慮事項.....	17
(五) IRCの適用に注目する.....	17
(六) コンパニオン診断に注目する.....	17
七、まとめ.....	18

一、背景

シングルアーム試験（single arm trial、SAT）は、非盲検に設計され、並行対照群を設定しない臨床試験を指す。新しい抗腫瘍薬の研究開発では、従来の細胞毒性のある新しい抗腫瘍薬の初期探索段階でシングルアーム試験を実施することが多い。通常、被験薬の用量選択の基準として最大耐量（maximum tolerated dose、MTD）が使用され、研究集団と投与計画の有効性と安全性を早期に調査するためにシングルアーム試験が使用され、最終的に、ランダム化比較試験（randomized controlled trial、RCT）を通じて新薬のベネフィット/リスク比を確認および評価する。

しかし、大多数の進行悪性腫瘍患者は、有効な治療法がないため、生存期間が短く、有効な可能性のある新しい治療法をできるだけ早く入手することが急務であり、上市をサポートするために大規模なサンプルのランダム化比較検証的臨床試験の結果を必要とする新薬を待っている時間はないかもしれない。したがって、抗腫瘍治療の分野において、新薬の早期上市を促進し、患者の満たされていない臨床ニーズを解決するために、1990年代初頭以来、一部の国の医薬品監督管理部門は、SATの非常に顕著な有効性の結果に基づき、上市用の医薬品を条件付きで承認する規制上の意思決定モデルを採用し始めた。

SATの研究開発戦略により、新薬の上市までの時間が大幅に短縮された^[1, 2]。特に近年では、基礎医学研究の深化と製薬科学技術の発展に伴い、多くの新薬が臨床研究の初期段階で非常に顕著な有効性データを示し、したがって、ますます多くの研究開発企業が、SATを使用して抗腫瘍薬の上市申請をサポートすることを望んでいる。

SATを通じて抗腫瘍薬の迅速な承認をサポートすることは、患者中心で臨床的価値を重視し、ベネフィットとリスクを適切に比較検討した結果である。認められているゴールドスタンダードであるRCTの結果と比較すると、SATの結果は、新薬のベネフィットとリスクを評価するために使用する場合、一定の不確実性がある。進行悪性腫瘍患者には、満たされていない臨床ニーズがまだあるが、ますます多くの革新的医薬品の上市により、患者の生存期間が延長され、一部の腫瘍は慢性疾患の特徴を示している。一部の腫瘍治療分野は、「治療法なし」から「治療法あり」「治療薬あり」へと徐々に発展していく。医薬品の研究開発パターンと臨床現場の変化の傾向の下で、シングルアーム臨床試験における不確実性のリスクの受容性も徐々に変化している。したがって、SATを通じて医薬品の上市がサポートおよび承認された場合、その治療上の利点がSAT自体の不確実性によってもたらされるリスクを上回り、ベネフィット/リスク比を最大化するために、その適用条件を厳密に適用する必要がある。

このガイドラインは、抗腫瘍薬の上市申請をサポートするためのSATの適用可能性に関する現在の科学的理解を明確にし、初期研究の完了後に、その後の上市申請をサポートするための主要な臨床試験としてSATを実施することが適切かどうかをより適切に評価するよう、企業を指導することを目的としている。このガイドラインで説明されている「シングルアーム臨床試験」とは、医薬品の上市申請をサポートする主要なシングルアーム臨床試験を指す。

このガイドラインは、抗腫瘍治療薬に適用され、細胞治療および遺伝子治療製品は対象外である。このガイドラインは、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識のみを表しており、科学的試験の進歩に伴い、関連する内容は継続的に改善および更新される。このガイドラインを適用する際には、医薬品臨床試験品質管理規範（good clinical practice、GCP）、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、ICH）および国内外で発行されているその他の関連ガイドラインも参照してください。

二、シングルアーム臨床試験の限界

SATは同時対照を設定しなく、ヒストリカルコントロールなどの外部対照を使用し、つまり、他の製品または過去の研究結果を使用して試験群と比較する。ヒストリカルコントロールデータなどの外部対照データは、異なる期間の異なる研究から得られるため、ランダム化並行対照が設立されていない場合、SATは評価中にバイアス要因を導入する可能性がある。これにより、SATの結果をベネフィット/リスク評価の基礎として使用する際にさまざまな不確実性が生じる（以下を含むがこれらに限定されない）。

（1） 集団の違い

疾患の定義と診断基準は、医療行為が進化するにつれて変化する可能性があるため、SATとヒストリカルコントロールデータの間で患者集団が異なる場合がある。特に疾患に対する理解が深まり、診断方法や診断ツールの精度が向上するにつれて、同じ診断基準を利用した患者でも、病態（腫瘍量、転移状態、病期、重症度など）が異なる場合もある。

SATと外部対照データでは、患者集団の選択基準と除外基準が異なる場合がある。同時に、予後に影響を与える要因を層別化してバランスを取ることは不可能である。疾患自体に関する限り、異なる地域の同じ疾患の患者の予後は異なる場合がある。医学の発展に伴い、抗腫瘍治療と腫瘍支持療法のレベルは常に向上しており、同じ疾患でも同じ地域の異なる段階にある患者の予後も異なる場合がある。

上記のすべての要因により、SAT登録集団と外部対照集団の間に潜在的な差異が生じる可能性がある。

(2) 評価者・評価方法の違い

有効性評価方法は、臨床現場で変更される可能性がある。例えば、リンパ腫治療の有効性評価方法は、IWG 1999、Cheson 2007、Lugano 2014などの複数の評価基準が変更されている。評価基準の変更と違いは、シングルアーム試験の結果と過去のデータとの比較可能性に影響を与える可能性がある。さらに、同じ方法を採用しても、その方法の具体的な操作規則に違いがある場合や、同じ方法および操作規則の下では、異なる評価者の主観的な違いにより、結果は比較できない場合がある。

(3) 奏効率と生存ベネフィットとの相関に関する不確実性

SATでは、一般に、有効性を評価するための代替エンドポイントとして奏効率（奏効率（例えば、固形腫瘍の客観的奏効率[objective response rate、ORR]、または血液腫瘍の完全奏効[complete response、CR]））が使用されるが、生存ベネフィットを反映する全生存期間（overall survival、OS）などの臨床エンドポイントはほとんど使用されない。

一部の腫瘍種類では、奏効率の増加は必ずしも生存ベネフィットに直接または密接に関連しているとは限らない。進行悪性腫瘍患者における医薬品の安全性も、生存ベネフィットに影響を与える重要な要因である。例えば、薬物の副作用で途中で治療をやめてしまうこともあるが、その場合、たとえ当該薬物の客観的奏効率が高くても、途中で休薬により腫瘍の再発や進行を引き起こすこともあるので、生存期間の延長という目標を達成することはできない。

悪性腫瘍疾患において、OSは有効性の指標であるだけでなく、薬物の安全性を反映する指標でもあるため、有効性と安全性の重ね合わせの結果となる。奏効率は、薬物に対する腫瘍応答のパフォーマンスであり、薬物の薬力学的効果を反映している。したがって、高い奏効率が患者の生存ベネフィットを表しているか、またはそれに変換できるかについては不確実性がある。SATはORRを主要エンドポイントとして使用するが、これは多くの場合、薬物の薬力学的効果しか反映できず、最終的なベネフィット/リスクの特性を反映することは困難である。

(4) 臨床試験における他の要因からの干渉

臨床試験に参加すると、患者は通常、より多くの注意と医療を受けることができる。非盲検試験であるため、治験責任医師は試験の結果に大きな期待を寄せることがよくある。非盲検および非並行対照の場合、これらの要因がSAT結果の信頼性に影響を与える可能性がある。

ベネフィット/リスク評価は、医薬品が上市可能かどうかを判断する重要な要素である。SATには限界があるため、SATの結果からベネフィット/リスク評価を行う際には不確実性が生じる可能性がある。SATを抗腫瘍薬の上市をサポートするための主要な研究として使用することを計画する場合は、患者のベネフィットを中心に据える必要がある。リスクとベネフィットが十分に考慮され、治療のベネフィットがSAT自体の不確実性によってもたらされるリスクよりも大きい場合にのみ、SATの結果を受け入れて医薬品の上市をサポートすることができる。

SATを通じて医薬品の上市をサポートし、不確実性による悪影響を軽減するためには、SATの適用条件とその後の検証的試験の要件に注意を払わなければならない。

三、シングルアーム臨床試験デザインの適用可能性

医薬品の上市をサポートするためにSATを使用する主要な臨床試験には、一般に、以下の状況を包括的に考慮しなければならない。

（一）研究集団に有効な治療オプションがない

悪性腫瘍は生命を脅かす疾患であり、ほとんどの患者が不治のままであるため、満たされていない臨床ニーズが常に存在している。腫瘍患者に正確なベネフィット/リスクの特性を備えた治療を提供するために、標準治療の腫瘍の場合、SATは通常適切ではなく、代わりにRCTを実施する必要がある。

有効な治療オプションがない腫瘍（進行性難治性再発腫瘍、標準治療法がない、または標準治療に耐えられない腫瘍など）患者の場合、治療が非常に緊急に必要であるため、SATを考慮することができる。これにより、治療法がない進行悪性腫瘍患者は、潜在的に有効な治療を早期に受けることができる。

SATの母集団の定義、つまり、選択基準と除外基準が「効果的な治療法がない腫瘍患者」の基本的な要件を満たしているかどうかは、臨床試験実施申請（Investigational New Drug、IND）を提出するとき、または主要な臨床試験の前に監督管理機構と連絡を取るときに、明確かつ詳細に説明する必要がある^[3]。承認申請前（pre-NDA）の連絡^[4]および新薬承認申請（New Drug Application、NDA）の審査中、監督管理機構は、被験者の既往治療歴をケースバイケースで整理し、被験者が「効果的な治療法がない腫瘍患者」の要件を満たしていることを確認する。

（二）被験薬の作用メカニズムの明確化

メカニズム研究には、疾患発症メカニズムと薬物作用メカニズムの2つの側面がある。発症メカニズムが明確であり、薬物作用メカニズムも明確で疾患の原因と一致している場合（例えば、腫瘍Aは希少腫瘍であることが知られており、A'は腫瘍Aの発症につながる明確な病原性遺伝子であり、遺伝子A'の転写発現が阻害されると、腫瘍Aに対する治療効果をもたらすことができるという証拠がある。研究開発された薬Bは明らかにA'遺伝子の転写発現を阻害する効果がある）、薬の治療効果の予測可能性が高まり、SAT結果の不確実性が減少する。

例えば、抗腫瘍薬は、主に全身の増殖中の細胞（化学療法など）を対象とするか、特定の腫瘍の特定の標的を治療することを目的としている（低分子標的治療薬など）。しかし、疾患の理解が深まるにつれて、腫瘍の理解は組織細胞学から分子レベルへと徐々に発展していく。腫瘍組織の源ではなく、特定の腫瘍バイオマーカーによって適応症が決定される治療薬（例えば、「汎腫瘍」（pan-tumor）を標的とする抗腫瘍薬）が徐々に出現している。腫瘍形成につながる駆動因子が明確であり、開発された薬が腫瘍駆動因子を対象としており、作用メカニズムが明確である場合、種類にとらわれない腫瘍でSATを考慮することができる。

（三）適応症の外部対照の治療効果データが明確

SATでは、並行対照群はないが、その本質は、現在の臨床診療を代表する外部データとの比較試験である（例：ヒストリカルコントロール、リアルワールドデータを用いた並行対照など）。

ヒストリカルコントロールを使用する場合、対象集団を定義した後、対象集団のヒストリカルコントロールデータを決定すべきである。ヒストリカルコントロールデータは、高レベルのエビデンスに基づく医療の証拠から得られるべきであり、同様の年齢、同様の疾患背景、および十分なサンプルサイズなどの特性を備えている必要がある。データは、個々のRCT、システマティックレビューまたはメタ分析の結果から得ることができ、過去のデータの信頼性を説明するために分析を提供する必要がある。ヒストリカルコントロールデータは、以前に取得されたリアルワールドデータからも得られる可能性がある。疾患の定義、診断、分類、自然史、利用可能な治療、エンドポイント定義の比較可能性への影響を、異なる歴史的期間で考慮しなければならない。

さらに、外部対照は、リアルワールドエビデンスを使用して実施できる。その場合、シングルアーム試験と同時に実施されたリアルワールドデータを対照として使用する。具体的な要件については、「医薬品研究開発とレビューをサポートするリアルワールドエビデンスに関するガイドライン」（試行）」^[5]を参照してください。

（四）被験薬の有効性が抜群

通常、標準治療のない疾患でも、プラセボ/ベストサポर्टィブケア（best supportive care、BSC）との比較試験を実施して薬の有効性を確認することができる。しかし、初期の臨床研究データが、被験薬が非常に顕著な治療効果を有することを示唆しており、試験集団が進行段階で有効な治療オプションがない腫瘍患者である場合、登録されたすべての被験者が試験治療を受け、潜在的な抗腫瘍治療の機会を得ることが期待される。その場合、プラセボ/BSC対照は不要になり、SATを使用できる^[6]。

被験薬の初期の探索的研究データは、優れた臨床効果を示唆するはずである。一方では、優れた治療効果により、薬の有効性を最大限に確保できる——通常、治療のない腫瘍患者にとって、被験薬による治療後の治癒効果が優れているほど、その効果がその薬によるものである可能性が高くなる。もう一方で、ベネフィット/リスクを考慮すると——優れた有効性を持つ薬だけが、SATの不確実性によってもたらされるリスクを上回る可能性が高くなる。

通常、腫瘍治療の主な目的は生存期間を延長することであるが、一部の腫瘍患者にとっては、客観的な奏効が得られなくても、腫瘍を安定した状態に保つことができれば、生存期間を延ばす可能性がある。同時対照がない場合、SATの結果は、疾患の自然経過の変動性によって混乱する可能性がある。腫瘍疾患の場合、一般に自然寛解は起こらないが、腫瘍の「安定」状態が治療によって疾患の進行を遅らせるためなのか、それとも一部の腫瘍自体の不活性な特性を反映したものなのか、並行対照がない場合、区別するのは難しい。そのとき、患者の生存期間に対する薬物治療の影響を完全に評価することは困難である。

したがって、シングルアーム試験では、通常ORRで有効性を評価する。腫瘍の種類によっては、完全奏効率（complete response rate、CRR）、微小残存病変（minimal residual disease、MRD）の陰性率など、他の指標を使用する場合もある。しかし、生存期間の延長は腫瘍患者の治療の最終目標である。したがって、有効性が優れているかどうかを判断するには、奏効率を評価するだけでなく、奏効期間（duration of response、DOR）や無増悪生存期間（progression free survival、PFS）などの生存ベネフィットに関連する可能性のあるデータも提供して、被験薬が患者に生存ベネフィットにつながると予想される治療反応をもたらすことができることを示す必要がある。

（五）制御可能な安全性リスク

被験薬の初期の臨床データは、その安全性リスクの予測可能性、許容可能性、制御可能性を示唆している必要がある。初期の安全性データは、被験薬の安全性特性を基本的に特徴付けることができる必要がある。

シングルアーム臨床試験では対照群がないため、安全性データの解釈は限られている。初期の臨床データで以下の状況が観察された（以下に限定されない）場合は、ベネフィット/リスク評価に不確実性を追加することを避けるために、SATを主要な研究として使用する根拠を慎重に検討することを勧める。

- 初期の研究では死亡率が高い。ORRが予期されるエンドポイントに達したとしても、死亡率が高いため、患者の最終的な生存ベネフィットに変換できない可能性がある。
- 有害事象による薬物の中止、用量調整または中断の発生率が高いか、または薬物によって引き起こされる遅発性の有害事象が患者の長期耐性に影響を与える。例えば、初期の臨床データで、一定割合の患者が副作用のために減量または治療を中止したことが観察された場合、その患者が上記の治療調整により疾患の再発および進行を引き起こすかどうか、また、初期の臨床データが示した高い奏効率が、患者の減量と治療中止による患者の生存ベネフィットに変換できないかどうかを考慮する必要がある。
- 重篤な有害事象またはグレード3-4の有害事象の発生率は、予想または疾患自体の発生率/同様の治療集団よりも有意に高かった。シングルアーム試験では対照が欠如しているため、一部の有害事象を正確に特定することは困難であり、それが薬物によるものなのか疾患自体によるものなのか、特にベネフィット/リスク評価に影響する有害事象（心血管イベント、重度の肝障害など）の場合、明確に判断するのは難しい。

したがって、被験薬の初期的な安全性データが重大または重要な安全性リスクを示唆している場合、その安全性特性がその後の被験薬の開発をサポートできるかどうか、可能な限り十分に分析および評価すべきである。初期の探索的臨床試験では、多くの患者が副作用により減薬、休薬、中止となった場合、被験薬の治療効果に対する副作用の影響を評価する必要がある。試験デザインの初期段階では、データ監視委員会の設置が考慮される場合がある。

（六）希少腫瘍

希少腫瘍の場合、RCT研究を実施することが困難な場合もあるが、そのとき、SATは上市をサポートするための主要な研究と見なすことができる。

このガイドラインは、希少腫瘍とその発生率の特定の定義を提供していない。希少腫瘍は動的に変化する概念である。特定の腫瘍の発生率が高いが、希少変異および治療後の難治性再発を伴う集団は希少集団である可能性がある。一方、腫瘍の理解が組織細胞学から分子レベルに徐々に発展するにつれて、特定の変異を伴う複数の希少腫瘍が、非希少で腫瘍種類にとらわれない「汎腫瘍」に結合される場合がある。

患者数が少ないからといって必ずしもSATに適しているとは限らないことを明確にすべきである。また、疾患の特徴、病因、薬の作用メカニズム、対象疾患に対する治療効果の可能性などを総合的に判断し、薬物の上市申請をサポートするためのSATの受け入れ可能性を総合的に判断する必要がある。

上記の該当する状況は、すべての状況をカバーしているわけではない。上記のシングルアーム臨床試験の適用条件は、主要な臨床試験がシングルアーム試験デザインを採用するための十分な条件ではないことを強調したい。つまり、上記の条件が満たされていれば、SATが上市をサポートするための主要な臨床試験として受け入れられるとは限らない。最終的にSATを新薬の上市申請をサポートするための主要な研究として使用することが許容されるかどうかは、対象集団における被験薬の潜在的なベネフィット/リスク比、および疾患や薬のメカニズム研究とSATの結果が証拠チェーンを形成できるかどうか、SATの結果が薬などの臨床的価値を予測するのに十分であるかどうかを包括的に評価し、SATを主要な研究として使用する合理性を総合的に判断する必要がある。

申請者が監督管理機構と連絡を取り、開発された疾患、薬の作用メカニズム、および開発される薬の初期の探索的臨床試験からのデータに基づいて、SATを主要な研究として使用する合理性について話し合うことは推奨される。

四、条件付き上市申請をサポートする際の検証的臨床試験に対する要件

現段階では、抗腫瘍薬がSATを用いて上市をサポートし、「医薬品登録管理弁法」^[7]第六十三条に基づき、「生命に対する深刻な脅威をもたらし、有効な治療法がない疾病を治療する医薬品であり、医薬品臨床試験において治療効果を実証され、その臨床価値が予測されるデータがある」という前提を満たす場合、当該医薬品の上市申請は条件付き承認制度を適用することができる。

条件付きで承認された医薬品については、上市許可保有者は医薬品の上市後に相応のリスク管理措置を講じ、規定された期限内に要件に従って検証的臨床試験などの関連する研究を終了しなければならない。そのため、申請者はできるだけ早く検証的臨床試験を実施しなければならない。申請者は、SATを主要な研究として計画する場合、すなわち後続の検証的研究の計画を開始することができる。申請者ができるだけ早く規制当局と検証的研究計画、試験デザインについて意思疎通と交流を行うことが奨励される。

原則として、申請者は条件付き上市申請が承認される前に、検証的臨床試験を開始しなければならない（被験者の登録を開始することを試験の「開始」と判断される）^[4]。通常、検証的臨床試験には次の2つのタイプが含まれる。

（1） ランダム化比較試験

RCTは、医薬品の有効性を証明するための「ゴールドスタンダード」であるため、検証的臨床試験では、RCTデザインを採用すべきである。通常、SAT研究と同じ（同じ治療ライン）集団、またはSAT研究集団の前の治療ラインで実行される。同じランの集団においてRCTを検証的研究として実施することを決定した場合、医薬品の条件付きで承認されて上市后、承認された適応症の集団にとって、当該医薬品はすでに入手可能で、この時同じランの集団においてRCTを実施することは困難である可能性があるため、できるだけ早めに開始しなければならないことに注目する必要がある。

(2) シングルアーム臨床試験

確かにRCTを実施するための条件が満たさないため、SATを主要な研究とする場合、同じ集団で、もう一つのSATを検証的臨床試験として実施すること、または同じSATで継続的に広げることが考えられる。検証的臨床試験として、SATのサンプルサイズは通常、条件付き上市申請をサポートするSATのサンプルサイズを下回ってはならず、通常、患者の生存ベネフィットを示すには、より長い追跡期間の有効性データが必要である。

五、シングルアーム試験が通常の承認をサポートする場合

ごく少数のRCTの実施が困難な場合（希少腫瘍適応症の開発など）、医薬品の治療効果がSATによって検証できる場合、一つのSATのみを通じて、医薬品の通常の承認をサポートすることも可能である。

対照が不足している場合、SATの結果だけで医薬品の有効性を検証することが困難であるため、疾患の病因/発症メカニズム、医薬品の作用メカニズム（他の類似発症メカニズムを持つ疾病/腫瘍の種類に医薬品の作用メカニズムを検証する必要がある）、及びSATの結果を通じて、総合して証拠チェーンを形成し、医薬品の治療効果を共同で検証する必要がある。

六、その他の注意事項

(一) 最適な投与戦略を探索する

対象集団における医薬品のベネフィット/リスクの特性の評価は、当該医薬品を上市できるかどうかを評価するための基礎となる。ベネフィット/リスク評価においては、有効性、安全性の総合評価に関連し、両者とも医薬品の投与計画の合理性と密接に関係している。そのため、医薬品の臨床研究開発プロセスは、複数の要因が相互に影響する関係において、ベネフィット/リスク比を最大化するプロセスでもある。

初期の探索的研究は主要な臨床試験を実施する基礎となる。初期の探索が不明瞭で、深くない、または拡大コホートの研究が不十分な場合、早期に主要なシングルアーム研究を実施すると、SATの不確実性が悪化し、検証的試験の失敗リスクが増加する。

細胞毒性のある医薬品を代表とする伝統的な化学療法時代においては、通常、MTD指導により、医薬品の推奨用量を決定する。標的療法、免疫療法などの新しいタイプの治療薬の出現に伴い、抗腫瘍薬の用量に関する探索戦略は大きく変化した。標的療法を例に、常に標的占有率を重要な薬力学（pharmacodynamics、PD）指標とし、薬物動態（pharmacokinetics、PK）の特徴と結合し、最適な投与戦略の決定を指導する。標的が飽和状態になった後、より高い用量は治療効果をさらに高めない可能性があるが、より多くの安全性リスクをもたらす可能性がある。より高い用量による安全性リスクは、高用量によるベネフィットを相殺し、それを超える可能性さえある。

SATを実施する前に、申請者が非臨床試験と早期臨床試験におけるPK、PDまたは曝露－反応（exposure-response）などのデータを十分に分析することを奨励し、またそれを基礎にし、既知の安全用量の範囲内で、少なくとも2つの候補投薬レジメンを選択し、2つの投薬レジメンの安全性と有効性を比較するため、一定のサンプルサイズの対照研究を実施する。主要なSATを実施する前に、合理的な投与戦略を決定する。

（二）奏効の質に注目する

SATは通常、客観的奏効割合（ORRなど）を主要評価項目として採用する。データの完全性を保証するため、原則として、シングルアーム試験の中間解析結果に基づく上市申請を受け付けない。SATにおける奏効率は、治療を受けた後に患者の反応の確率を反映している。患者が治療を受けた後、生存期間の延長が得られるかどうかは、並行対照を欠けたSATでは、直接判断することは困難である。したがって、奏効率を評価する際には、反応が生じた患者が生存ベネフィットに転化することが期待できるかどうか、奏効の「質」にも注目する必要がある。

奏効の質は次のように現れられる：

（１） 奏効の深さ。

例えば、ORRを主要評価項目とする研究においての完全奏効（complete response、CR）が発生している割合、またはMRD陰性患者の割合に注目する。一般的に言えば、奏効の深さが深ければ深いほど、患者の残存腫瘍量が少なくなり、生存期間が延長される可能性が高い。

（２） 奏効持続期間。

シングルアーム試験においては、DORに注目しなければならないとともに、PFS/PFS率、OS/OS率も重要な裏付けデータである。

医薬品の研究開発の進展に伴い、新しいメカニズム、新しい構造を持つ革新的な治療薬が続々と登場しており、研究開発のプロセスにおいて、過去に発見されず、又は認識されなかった問題が顕在化する可能性がある。例えば、ある特定の腫瘍を治療する際に、特定の治療薬が使用される場合、患者が投与初期に寛解を経験する可能性があるが、その後に患者は急速に進行する場合、このような短期寛解も患者に後続の生存ベネフィットをもたらすことは困難である。

（三）安全性に対する考慮事項

SATで医薬品の上市申請をサポートすることを計画する場合、得られた単剤の安全性データはその基本的な安全性特徴を特徴づけることができ、よく見られる副作用を反映し、またその安全性リスクが受け入れられ、効果的に制御されることを示唆しなければならない。

SATにおいて一定の割合の患者が副作用による減量または治療を中止したことが観察された場合、患者が上記の治療調整により疾病の早期再発、および増悪を考慮する必要がある。SATで示される高い奏効率が、減量と治療中止により、患者の生存ベネフィットに転化できないかどうかとも考慮する必要がある。

また、併用投与は抗腫瘍薬の研究・開発のトレンドである。SATサポートによる最終ライン治療の適応症の条件付き承認後、最初の段階で標準治療と連携した方法で検証的試験を実施することは、比較的に一般的な研究開発戦略である。単剤に明らかな安全性リスクが存在する場合、患者が併用薬に耐えられるかどうかを考慮し、併用投与の安全性が検証的対照試験の有効性結果に影響を与えるかどうかを事前に判断する必要がある。

（四）併用投与に対する考慮事項

並行対照群が存在しない場合、併用療法における各単剤の有効性とリスクに与えるそれぞれの影響をSATで反映することは困難であるため、原則として、併用療法のピボタル試験はシングルアーム試験デザインを受入れない^[8]。

併用投与の有効性が非常に顕著であり、申請者が十分かつ合理的な要因分析を提供できる場合、申請者は、併用投与の上市をサポートするためにSATを使用する可能性について、規制当局とコミュニケーションすることもできる。

（五）IRCの適用に注目する

主要評価項目が腫瘍治療の有効性評価（ORRなど）に基づいている場合、通常はシングルアーム試験における治験責任医師の評価の偏りを軽減するために、独立審査委員会（Independent Review Committee、IRC）によって評価されるべきである。

IRCは、有効性評価と独立した裁定における偏りを最小限に抑えることができる。研究を開始する前に、「抗腫瘍薬の臨床試験における画像評価手順の標準技術ガイドライン」を参照し、IRCの機能とプロセス（独立審査定款）を概説する明確な定款計画を策定することができる^[9]。

（六）コンパニオン診断に注目する

臨床試験では、バイオマーカーを用いて濃縮集団をスクリーニングできる。シングルアーム試験は緊急臨床ニーズのある難治性集団に適用できるため、シングルアーム試験では、集団濃縮戦略も必要になる場合がある。つまり、特定のバイオマーカーで予後がより悪い難治性集団を識別すること。特定の方法で患者のスクリーニング/診断が必要な場合は、コンパニオン診断に伴う同期開発を早期に検討することを推奨する。

七、まとめ

抗腫瘍薬の開発においては、有効性が重視されることが多いが、医薬品の最終的な上市をサポートするのが、有効性だけではなく、医薬品に対するベネフィット/リスク評価である。

SATの設計・実施は簡単で実行しやすく、研究周期が短く、費用が低く、有効性の証拠を迅速に得ることができるが、その研究結果は腫瘍患者の生存ベネフィットを反映する際に、一定の不確実性が存在する。したがって、SATサポートで上市されている抗腫瘍薬について、ベネフィット/リスク評価には有効性、安全性、SAT結果の不確実性に対する包括的に考慮することが含まれている。SATを通じて承認された医薬品の上市をサポートする場合は、SAT自体の不確実性によってもたらされるリスクよりも、医薬品のベネフィットが大きいことを確保しなければならない。

申請者は、医薬品の開発プロセスにおいて、SATの適用条件を厳格に把握し、かつ科学的にSATを展開/実施しなければならない。同時に、患者のベネフィットを確保するために、要件に従って早期に検証的試験を実施しなければならない。

参考文献

[1]. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, et al. Regulatory review of novel therapeutics--comparison of three regulatory agencies. *N Engl J Med*, 2012,366(24):2284-2293.

[2]. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med*, 2008,358(13):1354-1361.

[3].国家医薬品監督管理局薬審センターによる「シングルアーム試験で上市をサポートする抗腫瘍薬の主要試験前における臨床関係意思疎通交流の技術ガイドライン」の公布に関する公告（2020年第47号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a6d7894c0ee2aaa37fd1ca8e941cdab>.

[4]. 国家医薬品监督管理局薬審センターによる「シングルアーム試験で上市をサポートする抗腫瘍薬の上市許可申請前における臨床関係意思疎通交流の技術ガイドライン」の公布に関する公告（2020年第46号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e303bd3deb01db072c7b37cd46195a67>.

[5]. 「医薬品の研究開発と審査をサポートするリアルワールドエビデンスに関するガイドライン（試行）」.

<https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582>.

[6]. 国家医薬品监督管理局薬審センターによる「臨床価値指向の抗腫瘍薬の臨床研究開発ガイドライン」の公布に関する公告（2021年第46号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.

[7]. 医薬品登録管理弁法（2020年1月22日国家市場監督管理総局令第27号公布）

http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm.

[8]. 国家医薬品监督管理局薬審センターによる「抗腫瘍薬併用療法臨床試験技術ガイドライン」の公布に関する公告（2020年第55号）.

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e486210418ae46e01cebe7f05067f86c>.

[9]. 国家医薬品監督管理局薬審センターによる「抗腫瘍薬臨床試験画像評価プログラム標準技術ガイドライン」の公布に関する公告（2021年第1号）.
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e20187d0e62e5c0c610e571a81d4d60>.