

汎腫瘍を標的とした抗腫瘍薬の臨床研究開発に関する技術ガイドライン

国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター

2025年12月

目次

一、背景.....	1
二、汎腫瘍適応症開発の正当性.....	2
(一) 生物学的メカニズム研究に基づく	2
(二) 汎腫瘍適応症の開発の適切なタイミング	4
(三) 薬剤作用機序の検証.....	5
三、臨床研究開発における主要な検討事項.....	6
(一) ピボタル臨床試験の設計.....	6
(二) コンパニオン診断の開発への注力.....	7
(三) 小児適応の開発への注力.....	9
四、まとめ.....	9
参考文献.....	11

一、背景

従来の臨床診療では、診断、予後評価、及び治療方針決定の支援において、主に腫瘍の原発部位と病理組織学的分類に依拠してきた。分子生物学と免疫学の進歩により、腫瘍における重要な異常分子変化が発見され、医療界における腫瘍の包括的な理解が大きく変化した。

一部の分子変化は、異なる組織由来の腫瘍細胞に共存し、これらの腫瘍の発生と進行において類似した生物学的メカニズムをもたらす可能性がある。そのため、「臓器横断的腫瘍」(Tumor-Agnostic) または「汎腫瘍」(Pan-tumor) (以下、「汎腫瘍」と呼ぶ) の概念が提唱されている。汎腫瘍は、腫瘍の起源と病因の観点から、複数の組織由来の腫瘍を単一の疾患とみなし、共通の治療アプローチを目指す。共通の分子変化を標的とする薬剤が開発されれば、異なる種類の腫瘍を持つ患者も、同じ薬剤治療からベネフィットを受ける可能性が高まる。

汎腫瘍を標的とする抗腫瘍薬 (以下、「汎腫瘍薬」という) の開発は、現在、新薬開発における最も注目されているテーマの一つである。汎腫瘍は、解剖学的部位や病理組織学的特徴によって定義される従来の腫瘍とは異なるため、汎腫瘍薬の開発は、従来の抗腫瘍薬開発とは異なる課題と検討事項を伴う。一方で、汎腫瘍薬は通常、腫瘍の進行因子に対する標的療法を採用しており、その精密な治療により、しばしば優れた有効性を示す。したがって、革新的な科学的設計は、特に希少な変異を有する希少腫瘍患者をはじめとする腫瘍患者の満たされていない臨床ニーズにできるだけ早期に対応し、高有効性抗腫瘍薬の上市を加速させる上で役立つ。

本ガイドラインは、汎腫瘍薬の臨床研究開発における関連技術的課題に関する最新の検討事項を明らかにすることを目的としている。本ガイドラインは抗腫瘍治療薬に適用されるが、細胞・遺伝子治療薬（cell and gene therapy：CGT）は対象外である。本ガイドラインは、医薬品監督管理部門の現時点における見解及び理解を示すものであり、新規抗腫瘍薬の開発において遭遇するあらゆる状況を網羅するものではない。科学、技術、及び試験手法の進歩に伴い、関連内容は継続的に改善・更新される。本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）及び国内で発行されているその他の関連ガイドラインも併せて参照すること。

二、汎腫瘍適応症開発の正当性

分子病理学の進歩に伴い、抗腫瘍薬療法は精密標的療法の時代へと移行した。しかしながら、すべての標的治療薬が汎腫瘍適応症の開発に適しているわけではない。

汎腫瘍適応症の開発を計画する際には、申請者は研究テーマの正当性を事前に徹底的に評価する必要がある。以下の3つの側面から評価することが推奨される。

（一）生物学的メカニズム研究に基づく

腫瘍の生物学的特性は、汎腫瘍薬開発の中核をなすものである。非臨床モデル及び既存の科学データを用いて、腫瘍の発生及び進行における標的分子の変化の作用機序を解明する必要がある。

標的療法を開発する前に、腫瘍の発生及び進行における標的分子の変化の役割を理解することが不可欠である。非臨床モデル及び既存の科学研究データは、様々な腫瘍における薬剤の作用機序

を裏付ける証拠を提供することができる。生物学的メカニズムの研究を強化することに加え、特定の分子変化を有する腫瘍と有しない腫瘍の異なるサブタイプ間で疾患の自然経過の違いを比較することで、これらの分子変化が腫瘍の発生、臨床的特徴、及びその後の治療法に及ぼす影響に関する裏付け情報を得ることも可能である。

汎腫瘍薬の臨床研究開発を行う前に、様々な種類の腫瘍における標的分子変化の分布と特徴を理解することが不可欠である。様々な種類の腫瘍に変異した標的分子が存在することは、汎腫瘍薬開発の重要な前提条件である。異なる腫瘍は、異なる原発性または獲得性の耐性機序を持つ可能性があり、その結果、同じ標的療法でも腫瘍の種類によって有効性が異なる可能性があることに留意する必要がある。このような場合、標的療法が共通の標的を狙っていても、汎腫瘍薬の開発には適さない可能性がある。そのため、異なる腫瘍間で潜在的な耐性機序に違いがあるかどうかを、開発の初期段階から理解しておくことが推奨される。

さらに、外部の生物学的要因についても科学的に評価する必要がある。同じ標的薬であっても、腫瘍の種類によって薬物動態（**pharmacokinetics** : PK）や薬力学（**pharmacodynamics** : PD）に大きな違いが生じる可能性がある。腫瘍量、腫瘍の解剖学的部位、あるいは特定の患者集団（例えば、肝障害のある肝癌患者に肝毒性の可能性のある薬剤を投与する場合など）も、薬剤の有効性や安全性に影響を与える可能性がある。曝露量-反応モデルを構築することで、異なる腫瘍における薬剤効果の潜在的な違いを評価するのに役立つ。薬剤の PK/PD データ、有効性、または安全性が異なる腫瘍患者間で異なる場合、汎腫瘍適応症の開発の妥当性を検討する必要がある。これには、異なる腫瘍タイプに対して同じ投与量を使用できるかどうかを判断すること、あるいは汎腫瘍研

究プロジェクトから特定の腫瘍や特定の患者集団を合理的に除外することが含まれる。

(二) 汎腫瘍適応症の開発の適切なタイミング

一部の共通する分子異常は、希少腫瘍に存在することもあれば、一般的な腫瘍細胞にも同時に存在することがある。したがって、これらの共通する分子異常を標的薬物療法の標的とする場合、汎腫瘍適応症を開発するか、あるいは関連する分子異常を有する特定の腫瘍タイプに対する適応症を開発するかを選択できる。

言い換えれば、汎腫瘍適応症を開発するかどうかは、様々な腫瘍の発生率、標的分子異常の頻度、臨床診療の特徴、対象集団の特徴、治験薬に対する治療反応、及び薬剤の安全性プロファイルなど、複数の要因に基づいた包括的かつ体系的な決定が必要である。

標的分子異常が様々な腫瘍において極めて稀な場合（例：NTRK 遺伝子融合）、各腫瘍タイプに対して薬剤を開発することは、被験者の募集において大きな課題となる。さらに、特定の分子異常を有する様々な腫瘍において、治験薬の有効性が比較的安定している場合もある。このような場合、対象集団において汎腫瘍適応症を開発することが検討される可能性がある。

標的分子異常が一般的な腫瘍（例：RET 陽性肺がんまたは甲状腺がん）に存在する場合、まずは当該分子異常を有する腫瘍に対する適応症の開発を検討することが推奨される。

標的分子変化の発生率が腫瘍の種類によって大きく異なり、また、異なる腫瘍に対する治験薬の治療反応も著しく異なる場合、過去の治療歴、利用可能な治療法、及び潜在的な生存予後が異なることを考慮すると、汎腫瘍を主要な標的適応症とする臨床試験を実施することは適切ではない可能性がある。そのため、開発の

初期適応症としては、より一般的で代表的な腫瘍を選択することが推奨される。希少腫瘍は大規模なサンプルサイズを確保することが困難な場合が多い一方、一般的な腫瘍は大規模なランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を通じて質の高いエビデンスに基づいた医療を提供できる可能性が高い。一般的な腫瘍で得られたピボタル臨床試験結果は、サンプルサイズが限られた汎腫瘍を対象とした臨床試験の結果を補完し、汎腫瘍を対象とした適応症の開発を支持するエビデンスとなる。

（三）薬剤作用機序の検証

汎腫瘍薬の開発においては、通常、必要な非臨床研究に基づき、薬剤の作用機序を検証するための初期探索的臨床試験を実施する必要がある。

初期探索的臨床試験の目的は、これまでの作用機序研究の結論をさらに検証することである。臨床試験では、様々な腫瘍における治験薬の作用機序を初期段階で検証し、有効性と安全性を評価するだけでなく、異なる腫瘍を有する患者間でPKやPDに違いがあるかどうか、異なる腫瘍における標的分子変化の分布の違い、異なる腫瘍における治験薬の有効性の違いにつながる可能性のある薬剤耐性機序の違い、そしてすべての腫瘍タイプに同じ投与量が適用可能かどうかなどをさらに評価することができる。

分子変化が複雑な場合（例えば、複数の融合パートナーを持つ融合遺伝子など）、臨床試験では、研究対象集団の十分な多様性と代表性を確保し、特定の腫瘍タイプに対する有効性結果の過度な影響を回避するため、バイオマーカーの異なる組み合わせを持つサブグループを含めることが推奨される。これにより、臨床試験におけるバイアスを防ぐことができる。

特定の分子変化の発生率は、腫瘍タイプによって均一ではない。分子変化の発生率が比較的高い腫瘍タイプ（例えば、MSI-H/dMMR は結腸直腸癌や子宮内膜癌で比較的多く見られる）は、今後の重要な研究結果に大きな影響を与えることが予想される。さらに、薬剤が上市された後には、このような腫瘍を持つより多くの患者が臨床現場で治験薬による治療を受けることになる。したがって、より包括的な研究を実施するために、探索的臨床試験段階でより多くの被験者を登録することが推奨される。

三、臨床研究開発における主要な検討事項

（一）ピボタル臨床試験の設計

汎腫瘍を対象とする承認申請用ピボタル試験を開始するに先立ち、先行する臨床試験データの十分性について包括的な評価を実施し、その有効性及び安全性に関する結果が、当該ピボタル試験の開始を裏付けるものであるか否かを判断すべきである。

汎腫瘍適応症の開発には、特有の課題が伴う。すなわち、特定の組織由来に基づいて定義された対照群を設定することが現実的でない場合がある一方で、標準治療が組織由来の異なる腫瘍種間で多岐にわたるため、対照群を設けた RCT の設計及び実施が困難となる場合が多い。したがって、汎腫瘍適応症を対象とするピボタル臨床試験においては、単群試験（single arm trial : SAT）の設計が採用されることがある。開発対象となる汎腫瘍適応症の具体的な特性に基づき、試験戦略について以下のいずれかの方針を決定する必要がある。すなわち、（1）それぞれ独立した統計学的仮説に基づき複数の SAT を実施し、条件付き上市申請及びそれに続く通常上市申請を段階的に裏付けていく方針、あるいは、（2）単一の SAT を実施し、通常上市申請を直接裏付ける方針のいずれかである。

SAT の設計に関する検討事項については、「抗腫瘍薬の上市申請を支援するための単群臨床試験設計の適用性に関する技術ガイドライン」及び「抗腫瘍薬の通常上市申請を支援するための単群臨床試験設計に関する技術ガイドライン」を参照すべきである。汎腫瘍適応症を対象とする臨床試験を設計する際には、対象患者集団における様々な腫瘍の患者の割合を、様々な腫瘍における標的分子変化の発生率、集団における様々な腫瘍の発生率、様々な腫瘍の疾患特性、及び臨床治療の実態に基づいて、適切に事前に設定する必要があるという点も考慮すべきである。一般的に、これは実際の臨床現場の状況と整合するべきであり、そうすることで、本剤の上市後に患者集団に対してもたらされる臨床的ベネフィットを、試験結果が正確に反映したものとなることが担保される。

例外的な状況下においては、特定の希少な腫瘍種において患者の登録数が極めて少数にとどまる結果、当該特定のサブグループに関する有効性データが統計学的な頑健性を欠く事態が生じ得る。さらに、登録被験者数が限定的である場合、当該腫瘍種の患者に対する臨床的ベネフィットを十分に代表し得るだけのデータが得られない可能性もある。このような場合において、安全性プロファイルが許容範囲内であり、かつ特に、これらの希少腫瘍を有する患者に対して現在の臨床現場において有効な治療選択肢が存在しない場合（すなわち、満たされていない重要な医療ニーズが存在する場合）には、ベネフィット・リスクバランスの包括的な評価を経て、当該特定の腫瘍種に対する本剤の使用が承認される可能性がある。

（二）コンパニオン診断の開発への注力

バイオマーカーは、治療上のベネフィットを最も享受しやすい患者集団を精密に選定するためのツールとして機能する。したが

って、これらのバイオマーカーに基づくコンパニオン診断の開発は、汎腫瘍薬の研究開発プロセスにおいて極めて重要であり、将来の臨床現場における合理的な薬剤使用の基礎的な前提条件となるものである。そのため、コンパニオン診断に関連する評価及び開発活動は早期の段階から開始し、規制当局との早期の意思疎通・交流を並行して行うことが推奨される。

現在開発中のバイオマーカーについては、臨床試験期間中、検査結果の一貫性及び信頼性を確保するため、中央実験室を活用して標準化された検査を実施することが推奨される。被験者の組み入れが、治験依頼者が提供する検査方法以外の方法に基づいて行われる場合、病理組織、血液、及びその他の体液検体を採取し、保存しておくことが推奨される。これにより、その後のブリッジング試験の実施が容易となり、研究の完全性及び科学的厳密性が確保される。バイオマーカーの開発及び妥当性確認に関しては、「抗腫瘍薬の臨床研究開発におけるバイオマーカーの適用に関する技術ガイドライン」を参照することができる。

コンパニオン診断を開発するにあたっては、腫瘍種によって標的となる分子異常に潜在的な差異が存在し得る点に留意する必要がある。なぜなら、こうした差異が診断アッセイの感度及び特異度に影響を及ぼす可能性があるためである。複数の腫瘍種にわたり統一されたカットオフ値（Cut-off）を適用しようとする場合には、厳格な検証を実施しなければならない。コンパニオン診断の開発に関しては、国家医薬品監督管理局医療機器審査評価センター（CMDE）が発行する関連ガイドラインを参照することが推奨される。

(三) 小児適応の開発への注力

小児及び成人に発生する腫瘍は、その組織由来や組織学的分類が異なっていたとしても、同一の分子異常を有している可能性がある。小児腫瘍及び成人腫瘍の双方に共通する分子異常を標的として開発される汎腫瘍薬については、小児患者の安全性が十分に確保されることを前提として、開発企業に対し、小児適応の開発を臨床開発計画全体の中に早期の段階から組み込むことが推奨される。このアプローチは、抗腫瘍薬における小児適応の開発を、科学的、合理的かつ体系的な手法で推進することを目的としている。

抗腫瘍薬の小児適応開発に関する指針については、「小児用抗腫瘍薬の臨床研究開発に関する技術ガイドライン」を参照することができる。汎腫瘍薬の臨床開発においては、小児集団に特有の特性を十分に考慮する必要がある。例えば、小児における標的分子異常の分布は成人のそれとは異なる場合があり、あるいは小児集団内においても年齢層によって当該異常の分布が異なる可能性がある。

四、まとめ

汎腫瘍適応症を標的とした研究開発は、新規抗腫瘍薬開発の分野において、現在の最先端領域かつ主要な関心領域となっており、精密抗腫瘍療法を実現するための極めて重要な手段として位置づけられている。汎腫瘍薬の研究開発においては、科学的な厳密性と臨床的なニーズとのバランスをとることが求められる。すなわち、分子生物学や分子免疫学に基づく強固な作用機序研究を基盤としつつ、同時に臨床治療上の要件にも応えていくことが重視される。具体的には、腫瘍の特性に基づき、科学的、合理的かつ迅速に薬剤を開発すること、そして精密な患者層別化を通じて研究

開発の効率を向上させることが挙げられる。さらに、基礎研究、薬学・薬理学、臨床医学、生物統計学といった各分野の専門家間における、学際的な連携の強化も提唱されている。

申請者に対しては、規制当局との積極的なコミュニケーションを図ること、バイオマーカー及びコンパニオン診断のタイムリーな開発に取り組むこと、そして小児集団への適応拡大に向けた戦略的な開発計画を策定することが推奨される。これら一連の取り組みを通じて、医薬品の研究開発全体の進展を共に推進していくことが期待される。

参考文献

1、国家医薬品監督管理局「抗腫瘍薬の上市申請を支援するための単群試験の適用性に関する技術ガイドライン」[EB/OL]. 2023年3月. [https://www.c de.org.cn/main/news/viewInfoCommon/9f0c25de e6ba6781af809b36cf682eb6](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/9f0c25de e6ba6781af809b36cf682eb6)

2、国家医薬品監督管理局「単群試験による登録を支援する革新的な抗腫瘍薬のピボタル試験開始前の臨床関係意思疎通・交流に関する技術ガイドライン」[EB/OL]. 2020年12月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a6d7894c0ee2aaa37fd1ca8e941 cdab>

3、国家医薬品監督管理局「革新的な抗腫瘍薬の登録を支援する単群試験に関する上市前臨床関係意思疎通・交流に関する技術ガイドライン」[EB/OL]. 2020年12月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e303bd3deb01db072c7b37cd46195a67>

4、国家医薬品監督管理局「臨床的価値に基づく抗腫瘍薬の臨床研究開発に関するガイドライン」[EB/OL].2021年11月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080 bb7ab2f538e>

5、国家医薬品監督管理局「抗腫瘍薬の臨床研究開発におけるバイオマーカーの適用に関する技術ガイドライン」[EB/OL].2021年12月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca46 48e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>

6、国家医薬品監督管理局「小児用抗腫瘍薬の臨床研究開発に関する技術ガイドライン」[EB/OL].2023年3月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ee059ce189bfd77 0522ebbb8b5b78023>