

開発プログラム全体で考える Early Consideration

ファイザーR&D合同会社
クリニカル・リサーチ統括部
河合統介

Disclaimer

- 本発表の内容は発表者個人の見解であり、所属会社を代表するものではありません。

本日の内容

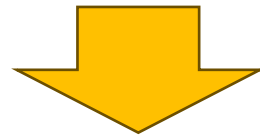
- Early Considerationをどう読むか
- 開発プログラム全体のエビデンスをどう整理するか
- 事例：クリゾチニブROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）
- まとめ

Early Considerationの解釈（意識）

- 有効性評価のゴールドスタンダードはランダム化比較試験（RCT：Randomized Controlled Trial）である。したがって、まずはRCTの実施可能性を検討すべきである。
- 組入れ可能な患者数が限られ、検出力が不足する場合には、試験デザインや統計解析手法の工夫により、検出力と結果の解釈可能性を高められるかを検討すべきである。
- これらを十分に検討した上で、RCTの実施が困難であり、単群臨床試験を選択する場合には、RCTが実施困難な理由に加え、単群臨床試験により有効性が評価できると考える根拠を明確にすべきである。

Early Consideration - 計画時に検討可能な要素

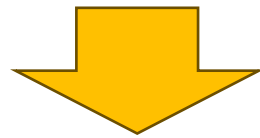
- 主要評価項目の設定
- 経時測定データの利用
- 要因を考慮した解析
- 統計的仮説検定の有意水準の調整
- **N-of-1**試験
- アダプティブデザイン
- ベイズ流の手法



「少数例臨床試験」の検出力と結果の解釈可能性を高めるための
試験デザインあるいは統計解析手法の工夫

Early Consideration - もう一つの大事なポイント

- 少数例臨床試験の計画に際しては、**対象疾患の特徴、医薬品等の臨床薬理学的な背景も含め、計画時点で得られている情報**を十分に精査した上で、試験デザインや統計的手法を選択すべきである。
- また、少数例臨床試験を製造販売承認申請において医薬品等の有効性及び安全性の主要な根拠とすることができるかどうかは、**対象疾患や医薬品等の特徴、当該臨床試験を含めて開発プログラム全体で得られる情報**等、様々な要素にも依存する。



「少数例臨床試験」を単独で捉えず、
開発プログラム全体としてエビデンスをどう構築するかが大切

FDA Draft Guidance - Substantial Evidence

- 2019年のドラフト版を改訂し、2026年6月に改訂ドラフト版を公表
- 医薬品の有効性（effectiveness）を示すために必要な「Substantial Evidence」の考え方を整理
- 本発表では、FDAの規制要件そのものを議論するのではなく、開発プログラム全体におけるエビデンス構築を考えるための参考フレームワークとして活用

Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products

Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Scott Goldie 301-796-2055, or (CBER) Office of Communication, Outreach, and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Oncology Center of Excellence (OCE)

June 2026
Clinical/Medical
Revision 1

「Substantial Evidence」の考え方

Adequate and well-controlled investigationの考え方
薬剤効果を、疾患の自然な変化、プラセボ効果、
評価バイアスなど、その他の影響から区別でき
るように計画された臨床試験



One adequate and well-controlled clinical investigation

(1つの適切かつ十分に管理された臨床試験)

+

Confirmatory evidence

(有効性を裏付けるエビデンス)

柔軟性の適用を検討する臨床的背景：疾患の重篤性、アンメット・メディカル・ニーズ、希少性を総合的に考慮

代表的な「Confirmatory Evidence」の種類

関連する適応症の
臨床エビデンス

同一の薬理学的クラス
の他剤のエビデンス

作用機序・薬理学的な
エビデンス

Natural History研究
のエビデンス

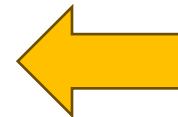
Real World Data/
Evidence

新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項

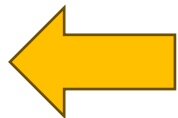
「7) 非盲検非対照試験であっても、有効性が十分に確認されているといえるか」について

- プラセボ対照試験、既存薬との非劣性試験が実施されていないことについて、合理的な理由が認められているか
- 類薬等で明確な有効性を示す臨床試験結果が得られているか
- 薬理学的な作用機序が明確であるか
- 主要評価項目が客観的な指標により評価されているか

同一の薬理学的クラス
の他剤のエビデンス



作用機序・薬理学的な
エビデンス



非盲検非対照試験の結果だけでなく、類薬、薬理学的な作用機序、
評価の客観性を含めて総合的に評価

事例 - クリゾチニブROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）

- 開発時の状況
 - ROS1陽性NSCLC適応の開発前に、ALK融合遺伝子陽性NSCLCの適応で承認取得
 - 第1相試験（ROS1コホート）結果を主な根拠として、米国・EUではROS1陽性NSCLCの適応で承認済み
 - 希少疾病用医薬品に指定
- 高いアンメット・メディカル・ニーズ
 - ROS1融合遺伝子をターゲットにした承認薬なし
 - 進行肺癌患者に対する1次治療の奏効率は15～35%、全生存期間の中央値は8～12カ月
- 臨床データパッケージ（評価資料）

実施地域	試験名	例数	評価項目
国際共同	OO12-01（第2相） → 単群臨床試験	127（日本人：26）	有効性：主要評価項目・奏効率 安全性
海外	A8081001（第1相）	53（ROS1コホート）	安全性、PK

「Substantial Evidence」のフレームワークを参考に本事例を整理

主要な臨床試験から得られる
エビデンス：単群第2相試験

One adequate and well-controlled clinical investigation

(1つの適切かつ十分に管理された臨床試験)

+

Confirmatory evidence

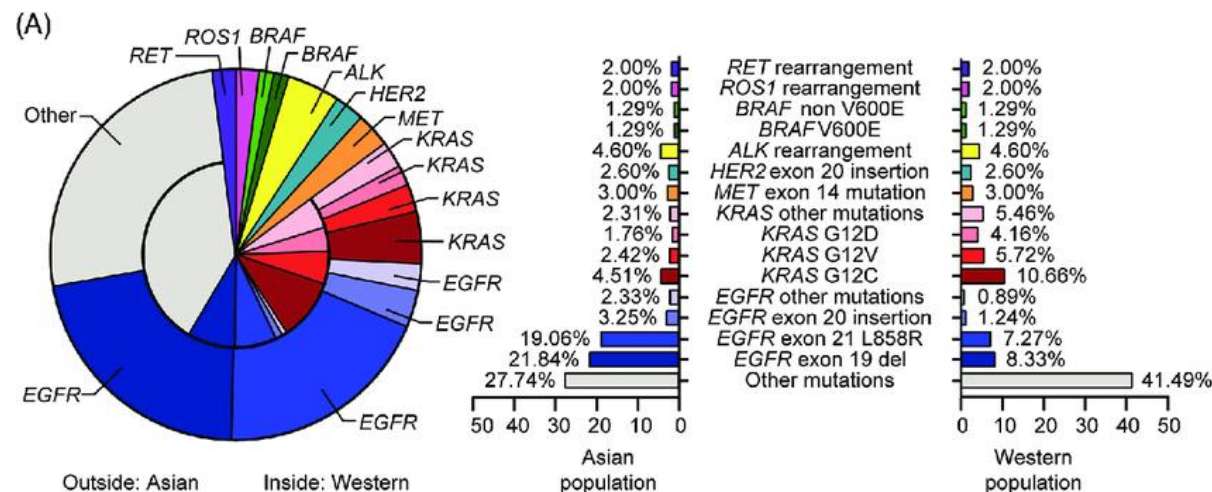
(有効性を裏付けるエビデンス)

上記の臨床試験以外から
得られる関連するエビデンス

クリゾチニブROS1陽性NSCLCの開発当時を振り返り、開発プログラム
全体のエビデンスを整理するためのフレームワークとして活用

事例 - クリゾチニブROS1陽性NSCLC RCTの実施が困難な理由

- 対象疾患の希少性（NSCLC全体の1～2%のみにROS1遺伝子の再構成が認められる）により、**RCTの実施には相当の時間を要する**
- 第1相試験結果（ROS1コホート）を基に**米国・EUでは承認取得済み**
- これまでの臨床試験の結果から、**化学療法の対照群を設定することは実施可能性に課題**



事例 - クリゾチニブROS1陽性NSCLC 単群臨床試験のデザイン

- 評価の客観性
 - **主要評価項目：中央判定による客観的奏効率 → RECISTに基づく客観的な指標**
 - 奏効が得られることにより疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できる^{1,2}
- 成功基準の事前規定
 - **成功基準：奏効率の95%信頼区間の下限が30%を上回ること**
 - 設定根拠：化学療法未治療の進行・再発のNSCLC患者を対象とした臨床試験^{3,4}における白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法の奏効率を参考に、閾値を30%と設定

- 結果

全体の症例数：127	例数 (%)
最良総合効果	
完全奏効 (CR)	14 (11.0)
部分奏効 (PR)	74 (58.3)
奏効率 (CR+PR)	88 (69.3)
95% 信頼区間	60.5, 77.2

信頼区間の下限が
閾値を上回った

代表的な「Confirmatory Evidence」の種類

関連する適応症の
臨床エビデンス

同一の薬理学的クラス
の他剤のエビデンス

作用機序・薬理学的な
エビデンス

Natural History研究
のエビデンス

Real World Data/
Evidence

関連する適応症で得られた臨床エビデンス

同じ薬剤について、関連する別の適応症で得られた臨床エビデンス

- 例えば、既承認薬の新たな適応症追加を開発する状況で、既承認適応症の承認根拠となった臨床試験



別の適応症で確認された有効性が
今回の適応症の結果を解釈する上で、どの程度関連するか

事例 - クリゾチニブROS1陽性NSCLC 関連する適応症の臨床エビデンス (1)

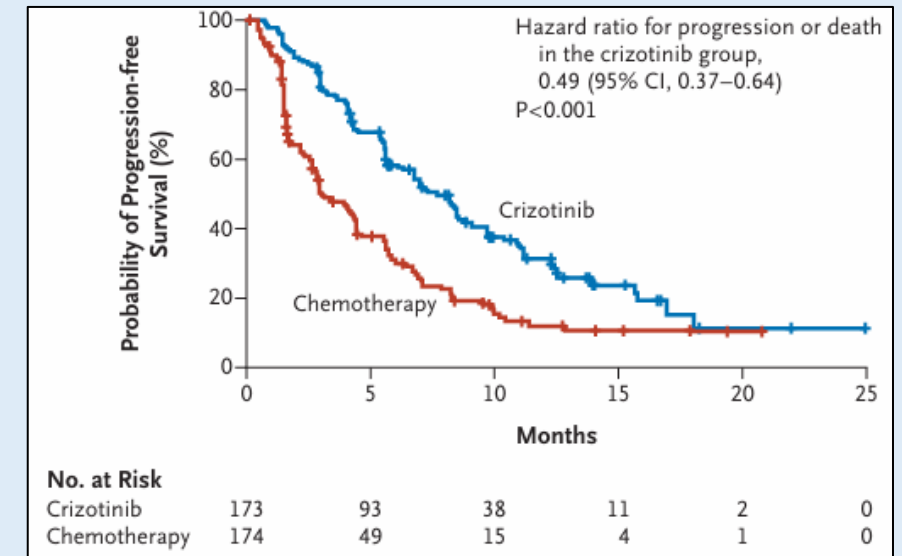
ALK融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象にRCTで有効性を検証

- ◆ 1レジメンの化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象に、クリゾチニブと化学療法剤を比較した国際共同第3相試験¹

- PFS：7.7ヵ月 vs 3.0ヵ月（ハザード比：0.49）
- 奏効率：65% vs 20%

- ◆ 前治療歴のないALK融合遺伝子陽性の非扁平NSCLC患者を対象に、クリゾチニブと化学療法剤を比較した国際共同第3相試験²

- PFS：10.9ヵ月 vs 7.0ヵ月（ハザード比：0.45）
- 奏効率：74% vs 45%



1: N Engl J Med 2013; 368;25:2385-2394, 2: N Engl J Med 2014; 371;23:2167-2177

治療ラインの異なる2つのRCTで、PFSとORRに一貫した効果

事例 - クリゾチニブROS1陽性NSCLC 関連する適応症の臨床エビデンス（2）

ALK陽性NSCLCの臨床エビデンスは、ROS1陽性NSCLCの試験結果とどの程度関連するか

- 疾患の病態生理は類似しているか
 - いずれも、遺伝子融合によって活性化したタンパク質が腫瘍増殖を駆動
- 薬剤の作用機序は類似しているか
 - クリゾチニブはALKおよびROS1を阻害し、腫瘍の増殖・生存シグナルを遮断
- 有効性評価項目は類似しているか
 - いずれも、奏効率で腫瘍縮小を、奏効期間・PFSで効果の持続性を評価

3つの類似性から、ALK陽性NSCLCの臨床エビデンスは、
ROS1陽性NSCLCの試験結果の解釈を支持する

代表的な“Confirmatory Evidence”の種類

関連する適応症の
臨床エビデンス

同一の薬理学的クラス
の他剤のエビデンス

作用機序・薬理学的な
エビデンス

Natural History研究
のエビデンス

Real World Data/
Evidence

作用機序・薬理学的なエビデンス

疾患の仕組み、薬剤の働き、疾患の主要因への直接作用から、有効性を科学的に支持するエビデンス

作用機序・薬理学的なエビデンスを評価するポイント

- 疾患の病態生理が明確か
- 薬剤の作用機序が明確か
- 主要ドライバーへの直接作用が示されているか

事例 - クリゾチニブROS1陽性NSCLC 作用機序・薬理学的なエビデンス

- 疾患の病態生理が明確か
 - ROS1融合が腫瘍の増殖シグナルを持続的に活性化し、腫瘍増殖を駆動（ROS1融合が腫瘍増殖の主要なドライバー）
- 薬剤の作用機序が明確か
 - ROS1融合を阻害し、腫瘍の増殖・生存シグナルを抑制
- 主要ドライバーへの直接作用が示されているか
 - ROS1融合陽性肺がん細胞で、増殖・生存シグナルの低下
 - 薬剤濃度に応じた細胞増殖の抑制と細胞死の誘導を確認
 - 非臨床で確認された作用は、臨床試験で観察された腫瘍縮小と整合

代表的な「Confirmatory Evidence」の種類

関連する適応症の
臨床エビデンス

同一の薬理学的クラス
の他剤のエビデンス

作用機序・薬理学的な
エビデンス

Natural History研究
のエビデンス

Real World Data/
Evidence

同一の薬理学的クラス他剤のエビデンス

同じ薬理学的クラスの既承認薬で確認されたエビデンス

新たな薬剤のエビデンスへの適用可能性を評価するポイント

- 新たな薬剤と既承認薬の作用機序がどの程度類似しているか
- クラス内で同様の有効性評価項目が用いられているか
- 重要な評価項目に対する効果が、クラス内で一貫しているか
- 新たな薬剤でも、既承認薬と同様の効果が認められているか
- 同じクラスに属する既承認薬が複数存在するか

本事例では開発当時、利用可能な同クラス他剤の臨床エビデンスなし

代表的な「Confirmatory Evidence」の種類

関連する適応症の
臨床エビデンス

同一の薬理学的クラス
の他剤のエビデンス

作用機序・薬理学的な
エビデンス

Natural History研究
のエビデンス

Real World Data/
Evidence

RWD/RWEは独立したエビデンス
となるほか、Natural History研究
のデータソースにもなり得る

Natural History研究のエビデンス・Real World Data/Evidence

介入がない場合（既存治療も含む）に予想される疾患経過を示し、臨床試験結果の解釈を支えるエビデンス

- 厳密な外部対照として活用しない場合でも、とくに単群臨床試験の結果を臨床的な文脈で解釈するために有用なエビデンスとなり得る
- Natural History研究のデータソースとして、レジストリ等のRWDを活用できる
- 既存治療が存在する場合、その治療下での臨床転帰も、単群臨床試験の結果に臨床的な解釈を与える有用なエビデンスとなり得る

本事例では既存治療の臨床試験で得られた奏効率を閾値の設定に活用

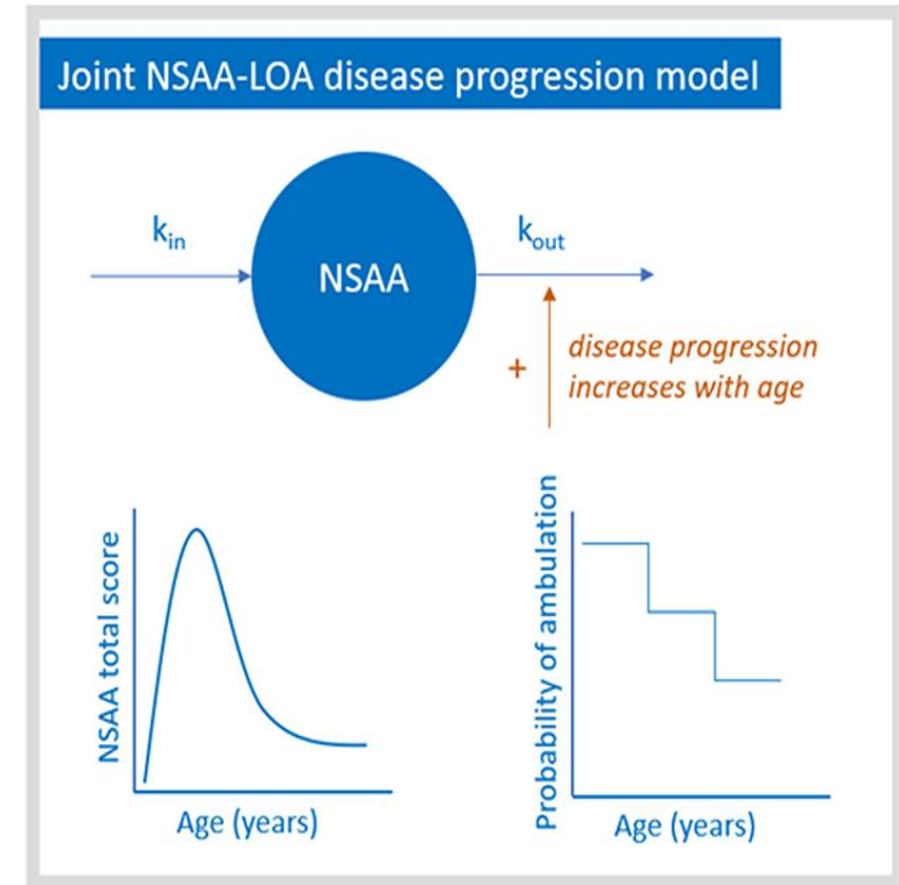
Natural History研究・RWDの活用事例

DMDにおける疾患進行モデリング

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）
患者の疾患進行を定量化

- Natural Historyレジストリとプラセボ対照試験の個別患者データを統合
- 年齢に伴う運動機能スコア [North Star Ambulatory Assessment (NSAA)] の推移をモデル化
- 運動機能の低下と歩行喪失（LOA）の発生確率をjoint modelで関連づけ

RWDを疾患進行モデルとして活用することで、短期間の臨床試験では観察が難しい長期転帰の予測に活用



事例 - クリゾチニブROS1陽性NSCLC 開発プログラム全体のエビデンス

One adequate and well controlled
clinical investigation

Confirmatory evidence

ALK陽性NSCLCのRCTのエビデンス
疾患、作用機序、有効性評価項目の類似性

単群臨床試験

関連する適応症の
臨床エビデンス

同一の薬理学的クラス
の他剤のエビデンス

作用機序・薬理学的な
エビデンス

Natural History研究
のエビデンス

客観的な主要評価項目：奏効率
事前の閾値設定

腫瘍増殖を駆動する
ROS1融合を直接阻害

Real World Data/
Evidence

既存治療の奏効率
→ 閾値設定に活用

疾患の重篤性と希少性、高いアンメット・メディカル・ニーズ

まとめ

- 「少数例臨床試験」において、検出力と結果の解釈可能性を高めるために試験デザインあるいは統計解析手法の工夫は大切
- 同時に、「少数例臨床試験」を単独で捉えず、試験計画の段階から、開発プログラム全体としてエビデンスをどのように構築するかが重要
- 本日提示した5つの視点が、開発プログラム全体として、どのようなエビデンスを構築するかを体系的に整理・検討する際のひとつの手がかりとなれば幸いです。

Special Thanks

- 船造正英（オンコロジー領域部）
- 吉田瑞樹（統計リサーチデータサイエンスグループ）
- 吉松宏樹（臨床統計第二グループ）