

# 抗悪性腫瘍薬の開発を目指した 臨床試験計画

(独)医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部

藤原康宏

- 本発表は個人の見解に基づくものであり、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）の公式見解ではありません。
- 本発表はガイドライン等からの抜粋ですので、必ず原文を確認してください。

# ガイドライン・ガイダンスの確認方法

The image shows the homepage of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). At the top left is the PMDA logo and name in Japanese and English. To the right are language and font size options. Below the header is a navigation bar with buttons for 'PMDAについて', '安全性情報', '添付文書等検索', '医療用医薬品', '医療機器', '一般用・要指導医薬品', and '体外診断用医薬品'. A search bar and '検索' button are also present. A red-bordered box contains a system error notice in Japanese. Below this is a '訪問者別メニュー' (Visitor Menu) with options for '一般の方向け', '医療従事者向け', 'アカデミア向け', and '企業向け'. The main content area features a large banner for '医療機関・自治体等の皆さまへ 出前講座、受付中' (Outreach lectures, accepted) and '医薬品副作用被害救済制度' (Pharmaceutical Adverse Reaction Compensation System). A red arrow points to the 'レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方' (Regulatory Science, Standardization Investigation, Japanese Pharmacopoeia) menu item, which is circled in red. Below the banner are several service buttons: '承認審査関連業務', '安全対策業務', '健康被害救済業務', 'レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方', and '国際活動 (ICH・IMDRF・HBD)'. At the bottom, there is a '新着情報' (New Information) section with a '一覧を見る' (View All) link and a '採用情報' (Recruitment Information) button.

# ガイドライン・ガイダンスの確認方法

訪問者別ナビゲーション  
おすすめのコンテンツをご案内します

製品種類別ナビへ切替

一般の方向け 医療従事者向け アカデミア向け 企業向け

ホーム 審査関連業務 安全対策業務 健康被害救済業務 レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 国際活動 (ICH・IMDRF等)

このページをよくみるページ一覧に追加

ホーム > レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方

## レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方

### レギュラトリーサイエンス推進業務

レギュラトリーサイエンス推進業務の概要

詳細な情報はここからご覧ください

研究推進業務

包括的連携

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

### 科学委員会運営業務

科学委員会運営業務の概要

詳細な情報はここからご覧ください

科学委員会

議論の取りまとめ報告書

科学委員会専門部会(第2期)

科学委員会専門部会(第1期)

### 基準作成調査業務

基準作成調査業務の概要

詳細な情報はここからご覧ください

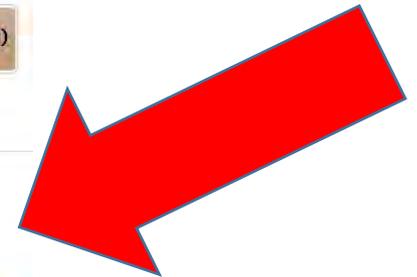
日本薬局方関連業務

医療機器基準

横断的基準作成プロジェクト

ガイドランス・ガイドライン

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/rs/index.html>



## 臨床評価方法に関するガイドライン

タイトル	発出年月日 通知番号等
<a href="#">「トラベラーズワクチン等の臨床評価に関するガイダンス」について</a> 	平成28年4月7日 薬生審査発0407第1号
<a href="#">「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス」について</a> 	平成27年9月30日 薬食審査発0930第1号
<a href="#">「抗がん剤の臨床評価方法に関するガイドライン」について</a> 	
■ ■ ■	
<a href="#">抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集(Q&amp;A)について</a> 	平成18年3月1日 事務連絡
<a href="#">「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について</a> 	平成18年2月17日 薬食審査発第0217001号
<a href="#">「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について</a> 	平成17年11月1日 薬食審査発第1101001号

PMDAについて

 **安全性情報  
回収情報** 等

添付  
文書等  
検索

医療用医薬品  
一般用・要指導医薬品

医療機器  
体外診断用医薬品

よくみるページ一覧  
各種様式ダウンロード

問い合わせ窓口  
地図・交通案内

訪問者別ナビゲーション  
おすすめのコンテンツをご案内します

製品種類別ナビへ切替

- 一般の方向け
- 医療従事者向け
- アカデミア向け
- 企業向け

- ホーム
- 審査関連業務
- 安全対策業務
- 健康被害救済業務
- レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方
- 国際活動 (ICH・IMDRF等)**

 このページをよくみるページに追加する

ホーム > [国際関係業務](#)

## 国際関係業務

国際関係業務の概要

- [PMDA国際戦略2015](#)
- [PMDA国際戦略\(2009年度～2013年度\)](#)
- [PMDAからのお知らせ](#)

詳細な情報はこちらからご覧ください

**国際調和活動**

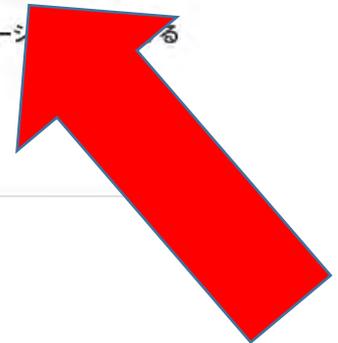
PMDA国際戦略に基づき、ICHやIMDRF等の国際調和活動に積極的に参画しています。

各国との協力関係の強化

世界中の国・地域の規制当局との連携体制を構築しています。

アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター

日本国内及びASEAN主要国等の海外において、アジア規制当局職員等を対象としたトレーニングを実施しています。



## 国際関係業務

[国際関係業務の概要](#)[国際調和活動](#)[ICMRA](#)[ICH 日米EU医薬品規制  
調和国際会議](#)[ガイドライン](#)[Quality:品質 品質  
に関するガイドライン](#)[Safety:安全性 非  
臨床に関するガイド  
ライン](#)[Efficacy:有効性 臨  
床に関するガイドラ  
イン](#)[Multidisciplinary:複  
合領域 品質・安全  
性・有効性の複数領  
域に関わるガイドラ  
イン](#)

## 国際調和活動

PMDAは、PDGのビジョン及び国際ビジョンロードマップに基づき、ICMRA、ICH、IMDRF、HBD等の国際機関と協力的に参画し、国際調和活動に尽力しています。

[ICMRA](#)[ICH 日米EU医薬品規制調和国際会議](#)[IMDRF](#)[HBD](#)

薬局方の国際調和として、日米欧三薬局方検討会議(PDG: Pharmacopoeial Discussion Group)に参加しています。

[PDG 日米欧三薬局方検討会議](#)

(日本薬局方関連業務のページにリンクしています)

# 抗悪性腫瘍薬の 臨床評価方法に関する ガイドライン

同ガイドラインに関する質  
疑応答集(Q&A)について

○「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について

(平成 17 年 11 月 1 日)

(薬食審査発第 1101001 号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

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は、平成 3 年 2 月 4 日付薬新薬第 9 号厚生省薬務局新医薬品課長通知「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」(以下「現行ガイドライン」という。)として通知され、抗悪性腫瘍薬の承認申請の目的で実施される臨床試験の評価方法の標準的方法として適用されてきたところである。今般、現行ガイドラインが通知されてから 10 年以上の年月が経過し、この間に抗悪性腫瘍薬の開発・審査を巡る状況に大きな変化が認められたことから、別添のとおり現行ガイドラインを改め、下記により取り扱うこととしたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

記

1. 適用日等

- (1) 本ガイドラインは平成 18 年 4 月 1 日より適用する。従って、第Ⅲ相試験成績の承認申請時の提出に係る取扱いについても、平成 18 年 4 月 1 日以降に承認申請が行われるものに適用すること。
- (2) 本ガイドラインの施行に伴い、現行ガイドラインは平成 18 年 3 月 31 日をもって廃止すること。
- (3) 本通知日以降、可能な範囲で本ガイドラインに示された方法等を開発計画に取り入れることは差し支えないこと。

2. 留意事項

学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないこと。

以上

# 緒言

本ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬の承認取得を目的して実施される臨床試験（「治験」及び「製造販売後臨床試験」等）の計画、実施、評価方法等について、現時点で妥当と思われる方法と、その一般的指針をまとめたものである。

# 背景

抗悪性腫瘍薬における海外臨床成績の積極的な利用だけでなく、国内で行われた臨床試験成績が海外の承認申請時に利用されることが新薬開発国としての責務であると考えられる。

# 抗悪性腫瘍薬の定義

本ガイドラインの対象となる抗悪性腫瘍薬は、悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、又は延命、症状コントロール等の何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す薬剤を指す。

# 臨床試験の種類について

- 第Ⅰ相試験：主として安全性
- 第Ⅱ相試験：腫瘍縮小効果等の有効性と安全性
- 第Ⅲ相試験：延命効果等を中心とした臨床的有用性

# 留意点

薬剤を系統的に評価するために、対象疾患、治療体系における当該薬剤の位置づけや海外での開発状況を十分に検討した上で、どのような目的の試験を同様な順序で実施するのかを開発者自身が判断しなければならない。

# 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

- 患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。
- 非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。

# 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。

## 【Q&Aより】

分子標的薬等で予め効果を期待する患者集団を特定する場合、バイオマーカーによるレスポンドーの特定が可能な場合等が考えられる。

# 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に、第Ⅲ相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第Ⅱ相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。

## 【Q&Aより】

奏効率、生存期間に関連する代理指標、QOL等で、極めて高い効果が認められる場合や、極めて優れた安全性が認められる場合を指す。

# 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

新たに開発される医薬品は、がん治療成績の現状を考慮すると既承認薬と比較して何らかの優れた特長を示すことが必要である。

## 【Q&Aより】

剤形あるいは投与経路の違いによる簡便性の向上等を優れた特徴とする場合には、客観的にその特徴を示す必要がある。

# 第 I 相試験の目的について

- MTD（最大耐量）の推定
- RP2D（第 II 相試験の推奨投与量）の決定
- PK etc

# 第 I 相試験の対象患者について

- 毒性が強い抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験では、健康な人ではなく、がん患者を対象とすべきである。

## 【Q&Aより】

ケースバイケースであるが、健康成人を対象とする場合もある。

- 標準的治療法によって延命や症状緩和が得られる可能性あるがん患者を対象とすべきではない。
- 原則として入院による管理下におく。

# 第 I 相試験の投与量について (1)

- 初回投与量は、原則として $\text{mg}/\text{m}^2$ で表示された MELD10の1/10量である。
- 国外において既に臨床成績が示されている治験薬で、他の民族で有効性及び安全性、MTD、PK、PK/PD等が明らかにされている治験薬の国内における第 I 相試験では、国外の成績を利用して初回投与量、用法及び増量計画を設定することが可能である。

# 第 I 相試験の投与量について (2)

- 初回投与量は、治験薬の非臨床及び臨床成績を評価し、安全性確保に関して特別な問題なく、国外の他の民族で決定されたMTD等がある場合にはそれらを参考にして設定する。
- 原則として同一患者での治験薬の増量は行わない。

# 第Ⅱ相試験の目的について

- 対象とする癌腫における治験薬の臨床的意義のある治療効果、及び安全性を評価する。第Ⅱ相試験における臨床的意義のある治療効果とは、通常、一定の基準で評価される腫瘍縮小効果を指す。
- 第Ⅲ相試験等のさらなる評価を行うべきかについて判断する。
- 第Ⅰ相試験でPKと特定の副作用との関連性が示唆されるものについては、第Ⅱ相試験でもさらに関連性について検討し評価を行う。
- 治験薬による副作用についてさらなる評価を行う。
  - まれな副作用の発見
  - 亜急性又は蓄積性に出現する副作用の検討
  - 副作用に対する対処法の検討
- 治療効果を予測するマーカーのさらなる検索を行う。

# 第Ⅱ相試験の対象患者について（1）

- 従来の標準的治療法ではもはや無効か、又はその疾患に対して確立された適切な治療がないもの。
  - i) 乳癌、小細胞肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫、白血病、精巣腫瘍、卵巣癌等では一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法や、さらに場合により第二選択の併用療法も存在するので、初回治療例を対象として試験を行うのは困難な場合が多い。従って、この場合は適当な時期の再発例又は不応例を対象として試験を行う。目標とする期待有効率は、既治療薬との関連(交差耐性等)を考慮して慎重に設定する。
  - ii) 有効な既存の抗悪性腫瘍薬が無い癌腫、又はそれに相当すると考えられる癌腫(既存の抗悪性腫瘍薬の有効率が低く、適切な併用療法もないもの)では、初回治療例を対象として試験を行う

# 第Ⅱ相試験の対象患者について（2）

- 年齢については、原則として規定しない。ただし、生理機能や同意取得能力を考慮して判断すること。

# 対象疾患の選定と症例数の設定について

- 第 I 相試験で効果が認められた腫瘍、既存の抗悪性腫瘍薬との類似点やヒトがん細胞及びそれに由来する培養株等を用いた非臨床薬効薬理試験の結果等に基づいて、効果が期待できると考えられる癌腫を対象に試験を行う。
- どの程度の活性を持つ抗悪性腫瘍薬を求めているのかを明らかにし、それに従って目標とする期待有効率を定める。容認できる閾値有効率以上の効果が示されなければ有用な抗悪性腫瘍薬としては認められないと判断される。閾値有効率及び期待有効率は、癌腫、対象となる症例の状況によっては異なるので、それぞれの設定根拠を科学的に明確にすることが必須である。
- 治療効果を評価するために科学的に十分な精度で評価を行うことが可能な症例数となるよう医学統計学的な推論に基づいて症例数を設定する。
- 通常は、期待する効果・活性のない治験薬では治験を早期に中止でき、さらに期待する有効率以上の効果を示した治験薬であれば治験を早期に終了できるよう十分に倫理面を配慮した試験計画を立案すべきである。

# 第Ⅱ相試験の統計解析について

- 明確に規定された対象患者で有効率を推定し、算出された推定値の精度(信頼区間等)を頑健性のある方法で算出する。
- また、腫瘍縮小効果を評価する際には、治験薬の投与の有無によらない全適格例、又は適切な場合には治験薬の投与を受けた適格症例を対象とし、奏効率(割合)を算出すること。

# 有害事象の評価について

- 有害事象の評価規準は国際的に認知されている規準(CTCAE等)を用い、その規準に従い有害事象の内容及び重症度を評価する。なお、有害事象と治験薬との関連性について評価しなければならない。有害事象のうち、治験薬との因果関係がある、又は否定できないものを副作用とする。
- 観察項目には、各種の一般臨床検査、及び第Ⅱ相試験計画時までに判明した当該治験薬に特有と思われる検査項目を含める。
- 有害事象の判定も、必要に応じて判定委員会のような当該施設以外の組織の確認を受けること。

# 第Ⅲ相試験の目的について

第Ⅲ相試験は、より優れた標準的治療法を確立するために行われる臨床試験である。

第Ⅱ相試験において安全性と腫瘍縮小効果、又は何らかのメリット(症状緩和効果等)が確認された新規抗悪性腫瘍薬の単独又は併用療法と適切な対照群との比較試験である。この比較試験では、新規抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性が明確に検証できるよう試験を計画しなければならない。

従って、第Ⅲ相試験では、生存率、生存期間等をプライマリーエンドポイントとし、他の適切なエンドポイントとして安全性、妥当性の評価された方法による症状緩和効果やQOL(Quality of Life)等に関する評価を行い、これらに対し何らかの有用性が示される必要がある。

# 第Ⅲ相試験の対象患者について

- 薬物療法が適応となる症例を対象とする。既治療例を対象とする場合には、前治療に関する一定の規準を設けること。
- 適切な生理機能(造血器、心臓、肺、肝、腎等)を有する症例であること。ただし、PS4の症例は除外する。
- 治療の結果に影響を及ぼすと思われる治験実施計画書に定めた重要かつ測定が実施可能な因子をすべて記録することができるもの。
- 治療効果が観察できるよう、十分な期間の生存が期待できること。
- 重篤な合併症、重複がん、薬剤の薬物動態に影響する合併症等、効果の判定を困難にする要因を有するものを避ける。

# 第Ⅲ相試験の疾患の選定と試験計画について

- 第Ⅲ相比較試験では、被験薬群に対応する対照群を設け、ランダムに割付け、薬剤の特性に応じて適切かつ可能ならば二重盲検法を採用する。対照群としては、対象癌腫に対する標準的併用療法の有無や患者の状態等によって、プラセボ投与群、対症療法群、標準的治療法群等がある。これらは医学的、科学的、倫理的に妥当なものでなければならない。
- また、群間の比較性を保つため、対象癌腫に関わる重要な予後因子や臨床的有用性評価に関連する因子等を考慮した層別ランダム化又は動的割付け法等、適切な方法で割付けを行う。科学的に治療効果を検証できる試験患者数を設定すべきである。

# 第Ⅲ相試験の統計解析について

- 生存期間等のプライマリーエンドポイントでの統計解析では、解析結果に頑健性のある適切な解析法を用いる。影響を及ぼすと思われる予後因子は、ランダム化の段階で調整されるべきである。万が一、不均一になった場合、又は試験中に新たに重要と考えられる予後因子が判明した場合には、適切な統計解析法を適用し主要解析結果の頑健性を検討すべきである。
- 他の適切なエンドポイントの場合においても、データの特徴(相関、欠側値等)を把握し、適切な解析法に反映しなければならない。

# 第Ⅲ相試験の効果判定規準について

主要な評価変数は、生存率又は生存期間等である。なお、腫瘍縮小効果を判定する場合には、RECISTによる効果判定規準等を標準とし、科学の進歩に応じて、その治験薬により適切な規準を使用する。個々の症例の効果判定は、原則として判定委員会のような当該施設以外の組織の確認を受けることが望ましい。