

II. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 関係資料

資料-6 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬務公報）

資料-7 抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価（案）

3 「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

厚生労働省医薬食品局審査管理課長から各都道府県衛生主管部(局)長あて

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、貴管下関係業者に對同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

(別 添)

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する ガイドライン

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

I. 緒言

本ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬の承認取得を目的として実施される、新医薬品の臨床的有用性(Clinical benefit)を検討するための臨床試験(薬事法(昭和35年法律第145号。以下「法」という。)第2条で定義される「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。当該薬剤や対象疾患、科学的なエビデンスの蓄積状況に応じて、臨床的有用性の評価方法の妥当性を科学的に判断すべきである。

II. 背景

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン作成に関する研究班」による抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインが平成3年2月に通知されてから、既に10年以上の年月が経過した。この間、抗体治療薬や分子標的薬等新しい作用機序をもつ薬剤の開発、臨床試験を行う上での国内体制整備、臨床試験に関する知識の普及、規制当局における医薬品審査体制の整備、GCP(Good Clinical Practice)の改正及び海外臨床試験成績の積極的な利用等、新薬の開発・審査を巡る状況に大きな変化が認められた。

一方、海外大規模試験により臨床的有用性の検証された薬剤で、国内への導入が大幅に遅れ、国内臨床現場において国際的標準薬が使用できないという状況も認められた。これらの状況を踏まえて、米・EUをはじめとする海外の規制当局における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインとの共通化も念頭に置き、今回のガイドライン改訂を行った。

なお、今後は、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。

Ⅲ. 概要

1) 抗悪性腫瘍薬の定義について

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。

2) 抗悪性腫瘍薬の評価に必要とされる臨床試験の種類について

本ガイドラインは、第Ⅰ相から第Ⅲ相までの臨床試験の在り方を記述している。第Ⅰ相試験では主として安全性を、第Ⅱ相試験では腫瘍縮小効果等の有効性と安全性を、第Ⅲ相試験では延命効果等を中心とした臨床的有用性を検討する。承認申請時、さらに承認後の製造販売後臨床試験を通じて、当該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どのよう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。その際、日・米・EU医薬品規制調和国際会議(ICH:International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)で作成された有効性領域(E:Efficacy)のガイドラインの一つであるICH E8ガイドライン「臨床試験の一般指針」(平成10年4月21日医薬審第380号)に基づき、当該薬剤を取り巻く状況を勘案し、臨床開発計画を立案する必要がある。さらに、ICH E5ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(平成10年8月11日医薬審第672号)、「外国で実施された医薬品の臨床データの取扱いについて」(平成10年8月11日医薬審第739号)が発出されたことにより、国外で既に承認されている抗悪性腫瘍薬、又は信頼できる国外での臨床試験成績が得られている治験薬では、これらの成績及び国内臨床試験成績を基に承認申請資料を作成することが可能となった。このため、海外で臨床開発が先行している抗悪性腫瘍薬については、海外試験成績の導入を考慮し、ICH E5ガイドラインに基づいて迅速に国内開発が進むような臨床開発計画を立案することを検討すべきである。

3) 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。このため、今回のガイドライン改訂では、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。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。

また、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。当該第Ⅲ相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。また、海外に信頼できる第Ⅲ相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。

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。

4) 臨床開発計画を立案するために従うべき指針について

臨床試験はヒトを対象とするため、平成9年10月から施行された厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成15年7月30日及び平成17年4月1日に一部改正が行われている。これらを含めて、以下「新GCP」という。)及び関係するその他のガイドラインに従い、治験実施計画書を立案する必要がある。また、臨床薬物動態の検討は、「医薬品の臨床薬物動態試験について」(平成13年6月1日医薬審第796号)に基づき、さらに、統計学的事項に関しては、「臨床試験のための統計的原則について」(平成10年11月30日医薬審第1047号)に基づき、治験実施計画書を立案する必要がある。

希少疾病用医薬品(法第77条の2の規定)に該当する疾患の場合は、収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である。

5) 臨床開発に関する規制当局との相談について

国内における抗悪性腫瘍薬の適切な臨床開発を促進するために、臨床試験開始前、及び試験実施中において、開発方針に関する規制当局との相談を積極的に利用することが望ましい。

Ⅳ. 第Ⅰ相試験

1. 目的

第Ⅰ相試験は非臨床試験成績を基に治験薬を初めてヒトに投与する段階である。非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した治験薬の安全性を検討するのが主な目的であり、以下の項目について検討を行う。

- 至適用量(optimal dose)又は臨床上で適切な用量、例えば最大耐量(MTD:maximum tolerated dose)、最大許容量(MAD:maximum accepted dose)の推定
- 薬物動態学的検討
- 第Ⅱ相試験で推奨される投与量の決定
- 治療効果の観察
- 治療効果を予測するマーカーの探索(分子標的薬等)

なお、臨床試験の開始前に、治験薬の単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、その他、治験薬をヒトに投与開始する場合に必要な安全性を確認する試験が終了していることが原則である。

2. 試験担当者及び試験施設

新GCPに規定される実施医療機関としての条件を満たし、非臨床試験成績について十分な知識を有する研究者、臨床薬理学に精通した研究者及び抗悪性腫瘍薬について十分な知識と経験を有する治験担当医師が協同して実施することが望ましい。

第Ⅰ相試験では、予期せぬ副作用の出現をみることがある。このため試験担当者相互の連絡を密にして試験を安全に実施できるように、初期にはできるだけ単一施設で行うことが望ましい。やむを得ず多施設の共同試験により第Ⅰ相試験

験を行う場合は、均一な臨床の能力を持つ必要最小限の施設の共同試験とする。また、各施設における代表者たる治験責任医師及び治験依頼者は、情報の交換を速やかに行うとともに、各施設における試験の進行状況を定期的に確実に把握しておくよう努力する必要がある。

3. 対象患者

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。また、一般的に認められた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のあるがん患者を対象とすべきではない。

治験の対象となる症例は、原則として入院による管理下におく。

対象患者は、以下の条件を満たすものとする。

- ① 組織診又は細胞診により悪性腫瘍であることが確認されていること。
- ② 治験参加の時点で、通常の治療法では効果が認められないか、又は一般に認められた標準的治療法がない悪性腫瘍を有する患者であること。ただし、客観的に計測可能な病変を有する必要はない。なお、薬剤の特性や開発日標により特定の癌腫を対象とすることが明白な場合は、その癌腫に限定して試験を行う。
- ③ 生理的に代償機能が十分であり、造血器、心臓、肺、肝、腎等に著しい障害のないこと、すなわち治験薬投与時の有害事象を適確に評価しうる臓器機能が維持されていること。ただし、一般状態(P S:Performance Status)が3、4の症例は除外する。年齢については、臓器機能や同意取得能力を考慮して決定する。
- ④ 前治療の影響がないと認められること、すなわち試験開始時点では安定した生理状態にあること。前治療から臨床的に妥当と判断される間隔をあけることが必要とされる。

4. 第Ⅰ相試験のデザイン

a) 投与経路

静注、経口、筋注、皮下投与等の全身的投与とする。1回投与、週1回反復投与、連日投与等各種の用法のうち、非臨床試験における成績を基に、予想される第Ⅱ相試験での用法についてそれぞれ検討を行う。

また、単回投与(1コース投与)における安全性の確認のみならず、反復投与での蓄積毒性の有無及び安全性を確認しておく必要がある。

選択した用法について、妥当な科学的理由を示す必要がある。

併用療法においては、PK/PD(pharmacokinetics/pharmacodynamics)の検討により、組み合わせる薬剤どうしの相互作用を検討し、その投与タイミングを決定すること。

b) 有害事象の評価規準

有害事象の評価規準は国際的に認知されている規準(米国国立がん研究所(NC I)のCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0)(以下「CTCAE」という。))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。

c) 評価指標(エンドポイント)

・至適用量又は臨床に適切な用量。例えば最大耐量(MTD)又は最大許容量(MAD)、及び用量制限毒性(DLT:dose-limiting toxicity)

用量制限毒性(種類、程度及びその頻度)や最大耐量、又は最大許容量等の定義とその判断規則についてあらかじめ明確に規定しておくこと。

・薬物動態(PK)及び薬物動態/薬力学(PK/PD)の評価

・腫瘍縮小効果

d) 初回投与量の決定

初回投与量は、原則として、 mg/m^2 で表示された MELD_{10} (mouse equivalent 10% lethal dose:マウスに対する10%致死量(LD₁₀値))の1/10量である。ただし、この量でテストされた他の動物種に対し、毒性を示さないことが条件となる。もし、毒性を示した場合、最も感受性の高い動物種に対し、最小で可逆性の作用しか示さない用量よりも低い用量を初回投与量とする。また、海外において信頼できる第Ⅰ相試験成績が入手できる場合にはそれらを参考にして初回投与量を決定することが望ましい。いずれにせよ、初回投与量は妥当な科学的根拠に基づいて慎重に決定することが必要である。

e) 増量計画と観察期間

治験薬の用量増加は、非臨床試験における用量-毒性曲線の勾配や薬理試験成績等に基づいて、また、用量-AUC(area under the curve)曲線の勾配や患者間の不均一性等も考慮し、さらに既承認の類似薬がある場合は、その臨床試験や非臨床試験成績等に基づき決定する必要がある。一般的に細胞毒性を持つ抗悪性腫瘍薬は有効性の期待できる治療域と中毒域が近接している。このことに十分留意し、治験薬の用量増加方法を検討すべきである。

一般的な増量計画としては伝統的方法であるFibonacciの変法を用いることもあったが、増量計画については、科学の進歩に従って最も適切なデザインを採用することが可能である。原則として1コース目に出現する毒性で増量や最大耐量(MTD)の1次判断を行うが、2コース目以上で出現する毒性も評価し、増量や最大耐量の1次判断の修正を行い、最終的に判断する。例えば、各々の用量段階には少なくとも3例のコホートによる観察を行い、Grade 3以上の薬剤との関連性を否定できない有害事象の発現が経験された場合、その段階にさらに少なくとも3例を加えた6例以上で検討を行う。各々の用量での有害事象の観察期間が終了し、解析結果が評価されるまで次の段階に増量しない。

投与量は薬剤使用の制限となる毒性が耐えられる範囲又は許容できる範囲まで、毒性が少ない場合は治療効果の明らかな徴候を生じるレベル又は事前に定めたレベルまで慎重に増量する。

治験薬が非臨床試験で遅延・遅発毒性を有していた場合には、その複雑な毒性作用から患者を守るために十分な観察期間を設定する必要がある。

f) 併用療法における用量設定

併用療法における投与開始量は、第一段階から単独薬剤投与以上の有効率を確保することを前提として、組み合わせる薬剤の毒性の重複の程度、予測されるDLT、薬剤相互作用の予測を考慮して決定すること。

g) 同一患者での増量計画

原則として同一患者での治験薬の増量は行わない。ただし、当該患者で治験薬の有効性が確認され、当該治験薬しか有効な治療薬がなく、治療継続を患者が希望する場合等では、同一患者での増量投与を検討する場合もある。

h) 国外において既に臨床成績が示されている治験薬の取扱いについて

国外において既に臨床成績が示されている治験薬で、ICH E5ガイドラインに基づき、他の民族での有効性や安全性、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、これらの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。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がなく、国外の他の民族で決定されたMTD又はMAD等がある場合にはそれらを参考として設定する。ただし、PK、PK/PDの民族差を試験開始時より慎重に評価することが必要である。

第I相試験において治験薬のPK、PK/PDや安全性等に民族差がないことが予見できる場合は、ICH E5ガイドラインに則り、その後の治験を効率よく行うことを検討する。

i) 薬物動態学的検討

試験開始前に、薬物濃度の測定系の確立、活性物質の同定、代謝様式の検討がなされていることが必要である。治験薬のADME (absorption, distribution, metabolism, excretion)に関する諸性質(クリアランス、分布容積、生物学的利用率、血中半減期、代謝産物、血中蛋白結合性等)、さらに毒性出現との関係(PK/PD)、用量-AUC反応曲線の勾配等について検討を行い、適切な投与量及び投与間隔を決めるための参考とする。

5. 第I相試験結果のまとめ

一般的に、第I相試験が終了した時点で、以下の事項についての検討が終了していることが望ましい。

- ・ 治験薬の投与経路、投与スケジュール
- ・ 最大耐量(MTD)又は最大許容量(MAD)
- ・ 用量制限毒性(DLT)
- ・ 薬物動態と毒性の関連性
- ・ 第II相試験における推奨用量
- ・ 副作用の発現を回避、又は軽減する予防方法
- ・ 治療効果を予測するマーカー(分子標的薬等)

V. 第II相試験

第II相試験は、特定の癌腫に対する有効性、安全性を評価するために実施される。

1. 目的

- ・ 第I相試験より決定された用法・用量に従って、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、一定の規準で評価される腫瘍縮小効果を指す。
- ・ 対象とする癌腫に対して、治験薬を組み入れた新しい治療と既存の標準的治療との比較を行う第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相試験で薬物動態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相試験でもさらに薬物動態と特定の副作用との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(分子標的薬等)のさらなる検索を行う。

2. 試験担当者及び試験施設

新GCPに規定される実施医療機関としての条件を満たしている複数の施設で行う。

3. 対象患者

対象患者は、原則として、下記の条件を満たすものとする。

- ① 組織診又は細胞診により悪性腫瘍であることが確認されていること。
- ② 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治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治験を行う。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治験を行う。
- ③ 生理機能(造血器、心臓、肺、肝、腎等)が十分保持されていること。ただし、PS 3、4の症例は除外する。
- ④ 前治療の効果、副作用の影響が持ち越されていないもの。
- ⑤ 抗腫瘍効果と副作用が観察できるよう、十分な期間(少なくとも2ヵ月以上)の生存が期待できること。
- ⑥ 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。
- ⑦ 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。
- ⑧ プライマリーエンドポイントが腫瘍縮小効果である場合は、薬剤の腫瘍縮小効果を定量的に測定するために、客観的に測定可能な病変を有するもの。

4. 対象疾患の選定と症例数の設定

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。

5. 用法・用量

第Ⅰ相試験の結果から適切と判断された用法・用量及び投与期間に基づいて試験を開始する。特に臨床薬理試験の結果から明らかにされた薬物動態に関与する臓器の状態とその影響を十分に考慮する。治験薬の安全性・有効性の評価に支障を来す薬剤、治験薬と相互作用を示す可能性のある薬剤の併用は原則として行わない。

さらに、適切な用法・用量を決定するためには、候補となる2、3の用法・用量による比較試験を行うことも検討する。

6. 統計解析

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。

7. 薬物動態と副作用の関連の検討

第Ⅰ相試験で検討されたADMEの諸性質と特定の副作用との関連を用法・用量毎に検討することが望ましい。なお、副作用をコントロールするために薬剤毎に留意点をまとめた指針を作ることが望ましい。

8. 効果判定規準

RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)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。

9. 有害事象の評価規準

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。

10. 誘導体及び併用療法での評価

治験薬が既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は、当該既承認薬等との比較試験により治験薬の臨床的有用性が高いことを示した臨床試験成績を承認申請時に提出しなければならない。

単独療法で評価することが困難な場合、治験薬を加えた併用療法による適切な比較試験で評価を行うことも可能である。その結果、治験薬を含んだ併用療法に何らかのすぐれた特長が認められなければならない。

VI. 第Ⅲ相試験

1. 目的

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。そのためには対象とする腫瘍を指定し、明確に規定された患者集団において、重要な予後因子等を考慮した適切な割付を行い、適切なデータ管理を実施して試験を遂行する必要がある。

2. 試験担当者及び試験施設

新GCPに規定される実施医療機関としての条件を満たすこと。試験担当者及び試験施設の一般的条件は、第Ⅰ相、第Ⅱ相試験の規定と同様である。

3. 対象患者

対象患者は、原則として、下記の条件を満たすものとする。

- ① 組織診又は細胞診により特定の悪性腫瘍であることが確認されていること。
- ② 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。
- ③ 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。

- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。

4. 対象疾患の選定と試験計画

第Ⅱ相試験が行われた癌腫で有効性と安全性が確認された場合は、その癌腫について新規抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性を生存率等のエンドポイントを用いて適切な対照群と比較検討する。

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。

5. 統計解析

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、データの特性(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。

6. 効果判定規準

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。

7. 有害事象の評価規準

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Ⅲ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。

Ⅶ. ガイドラインの改訂

本改訂ガイドラインは、厚生労働省より日本癌治療学会の抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドライン改訂委員会(委員長加藤治文、東京医科大学)へ改訂検討が委託され、厚生労働省科学研究費の補助を受け改訂案が作成され、多くの検討を経て公表されるものである。今後も適当な時期に見直し、up-to-dateのものに改訂することが望まれる。

(注) 本通知について、訂正事務連絡「平成17年11月2日事務連絡「抗悪性腫瘍の臨床試験評価方法に関するガイドライン」の改訂についての訂正について」は訂正済みです。

4 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施について」の一部改正について

平成17年11月1日 薬機発第1101014号
独立行政法人医薬品医療機器総合機構から各都道府県薬務主管部(局)長あて
理事長 宮島 彰

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)が独自に行う業務の実施要領については、平成16年4月1日付薬機発第14号機構理事長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施について」により行ってきたところですが、今般、その一部を下記の通り改正いたしますのでお知らせいたします。

なお、本改正につきましては、別紙の関係団体の長宛に通知を发出しておりますので、念のため申し添えます。

記

第1 一部改正の概要

I 治験相談に関する手数料の払い込みと申込期日について

治験相談に関する対面助言手数料の払い込みと対面助言の申込期日について、機構より「対面助言実施のご案内」を送付した翌日から5勤務日以内を、15勤務日以内とします。

II 簡易相談について

簡易相談の相談区分、対象範囲等について所要の改正を行います。

1. 現在、簡易相談については「後発医療用医薬品」、「一般用医薬品」、「殺虫・殺鼠剤」、「医薬部外品」、「医療機器・体外診断用医薬品」、「記載整備・MF」の6区分で実施していますが、この内、「記載整備・MF」については、区分を「新医薬品記載整備等」とし、新医薬品以外の記載整備・MFについては他の区分の中に含めて相談に応じることとします。

また、「新医薬品記載整備等」については、相談曜日・時間帯を固定せず、当該週の中で日程調整し相談日時を決定することとします。

2. 「医療機器・体外診断用医薬品」について、相談に応じられない例として、機構に承認申請が行われない一般医療機器及び指定管理医療機器に関するものを加えるなど、相談対象範囲を整理します。

3. 「後発医療用医薬品」の相談時間について、火曜日10:30～12:00を10:00～12:00に、木曜日13:30～17:00を13:30～16:00に変更します。

4. 平成17年9月から試験的に実施している「テレビ会議システム」による簡易相談に対応して、簡易相談場所を追記します。

第2 一部改正の実施時期

本通知による改正について、第1のIについては平成18年2月分の治験相談申込みから、第1の日については、平成17年12月の簡易相談申込みから実施します。

第3 一部改正の内容

I (別添1)「対面助言のうち①～③(治験相談)に関する実施要領(信頼性基準適合性相談を除く)」の4. を次のように改める。

4. 対面助言手数料の払い込みと対面助言の申込

機構より「対面助言実施のご案内」を送付後、その翌日から数えて15勤務日以内に、当該対面助言の区分の手数料を市中銀行等から振り込んだ上で、様式第1～4号を用いて必要事項を記入し、振込書の写しを添付の上、持参・郵送・宅配のいずれかの方法で機構審査管理部に提出して下さい。郵送の場合には、封筒の表に「対面助言申込書在中」と朱書きして下さい。

手数料額は別紙1に示すとおりです。対面助言日時の通知を待って、相談区分を確認の上、振込むようにして下さい。振込方法の詳細については、平成16年4月1日薬機発第10号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」を参照して下さい。

II (別添2)「対面助言のうち④、⑤、⑥(簡易相談)に関する実施要領」を次のように改める。

1. 「1. 簡易相談の対象範囲について」を次のように改める。

(1) 後発医療用医薬品、一般用医薬品、医薬部外品

ア. 予定している成分・分量、効能・効果、用法・用量から判断できる承認申請の申請区分及び添付資料、添加物の使用前例などが簡易相談の対象になります。

イ. 記載整備

平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」において、審査当局に相談を行うことができること及び相談することとされている内容が対象となります。

ウ. MF

平成17年2月10日付薬食審査発第0210004号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」において、審査当局と相談すること及び相談を行うことができることとされている内容が対象となります。対象は、指針に限定されておりますのでご注意ください。

具体的には

- 承認申請又はMF登録申請の製造方法等の変更における一変申請の対象事項に該当するか否かについて、①変更の際して実施する評価プロトコールの妥当性、②プロトコールに従って実施した試験結果から、品質

抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価（案）

平成 18 年 1 月 〇 日

1. 緒言

1.1 背景

医薬品の製造又は輸入の承認申請に必要とされる非臨床安全性試験の試験法については、平成元年 9 月 11 日薬審 1 第 24 号「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」（以下、「毒性試験法ガイドライン」という）をはじめとする種々の試験法ガイドラインが示され、実施時期については、平成 10 年 11 月 13 日医薬審第 1019 号「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて」（以下、「タイミングガイドライン」という）により示されている。抗悪性腫瘍薬についても原則としてこれらのガイドラインが適用されるが、対象疾患の重篤性や治療量と副作用発現量とが近似であるなどの特殊性から、ケース・バイ・ケースの運用がなされてきた。今回、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験に関する基本的な考え方を指針として示すことで、より適切な安全性評価が適切な時期に実施されることを目的に、「抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価」（以下、「本ガイドライン」という）を定めた。なお、本ガイドラインは平成 16 年 8 月 9 日事務連絡「抗がん剤の臨床試験実施及び承認申請のために実施される毒性試験に関する Q&A について」の内容も加味して作成されたものである。

1.2 目的

本ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬を初めてヒトに投与するとき又は承認申請時までに通常必要と考えられる非臨床安全性試験について基本的な考え方を示し、抗悪性腫瘍薬の開発を促進することを目的とする。

しかし、本来、すべての化合物について一律の考え方を定めることは困難であり、また、開発が進むにつれて新たな試験を追加する必要が起こることも少なくない。したがって、得られた結果が臨床上的安全性評価に資することができるものである限り、必ずしもここに示した考え方を固守するよう求めるものではない。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、延命や症状緩和など何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者に示すことが期待される薬剤、つまり、現在、抗悪性腫瘍薬の分類として一般的に用いられている「細胞毒性型」及び「非細胞毒性型」を含む全ての抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に適用される（注 1）。しかし、腫瘍摘出後の補助療法や既存の抗悪性腫瘍薬の効果を増強させるような修飾療法あるいは抗悪性腫瘍薬の副作用軽減を意図して開発されるような薬剤には適用されない。また、抗悪性腫瘍薬として開発されるバイオテクノロジー応用医薬品に関しては、薬剤の特性からいわゆる低分子化合

物とは生物学的反応性が大きく異なることから、平成12年2月22日医薬審第326号「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」も十分に考慮し、適切な試験により安全性を評価する必要がある。

2 非臨床安全性試験の基本的考え方

2.1 一般原則

非臨床における安全性評価の主な目的は、1) ヒトに適用する際の適切な初回投与量の設定、2) 薬剤が有している毒性学的プロファイルの明確化、例えば毒性標的器官の特定と回復性など、3) 安全域の推測、4) 臨床での副作用モニタリングを実施する際の評価項目を見つけ出すことである。これらは、「医薬品毒性試験法ガイドライン」や「タイミングガイドライン」などに従い実施された毒性試験により導き出されるものであるが、抗悪性腫瘍薬の特殊性として、病態が進行性で致死性であること、比較的強い毒性を有する薬剤を副作用が発現する用量で投薬すること、また、現在著効な抗悪性腫瘍薬は少なく、より有効な新薬の開発が望まれていることなどから、必要とされる毒性試験の種類や実施時期については通常とは異なる毒性試験パッケージを整える場合が想定される。本ガイドラインでは抗悪性腫瘍薬の開発における毒性試験の種類や実施時期についての基本的考え方を定めたものであるが、薬剤の作用機序や適用となる患者集団などの多様性により一律の考え方を定めることは困難である。よって、本ガイドラインを固守するのではなく、これまでに通知された「毒性試験法ガイドライン」、平成11年11月1日医薬審第1604号「遺伝毒性試験ガイドライン」、平成11年11月1日医薬審第1607号「がん原性試験ガイドライン」、平成13年6月21日医薬審発第902号「安全性薬理試験ガイドライン」、平成〇〇年〇月〇日薬審〇号「免疫毒性試験ガイドライン」や「タイミングガイドライン」を基本におきながら、開発される各々の抗悪性腫瘍薬の特殊性及び科学的根拠から必要な毒性試験の種類、実施時期を個々に決定させ、適切に非臨床における安全性を評価しなければならない。

なお、トキシコキネティクスに関しては、本ガイドラインには言及していないが、平成8年7月2日薬審第443号「トキシコキネティクス（毒性試験における全身曝露の評価）に関するガイダンス」に準拠する。

2.2 癌患者を対象とする第I相臨床試験開始までに必要な非臨床安全性試験（注2）

2.2.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、原則として2種の哺乳動物を用いて実施する（注3）。少なくとも1種の動物では、雌雄を用いて試験を実施し、性差についても検討する。投与経路は、原則として臨床適用経路とする。

2.2.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験の投与方法（連日投与かあるいは間歇投与か）は、予定される臨床試験

用法に基づき決定させる。間歇投与による投与間隔は、臨床での間隔を考慮し、血漿中薬物濃度の推移や毒性所見の回復性も加味しながら決定させる。

投与期間は、必ずしも「タイミングガイドライン」に準拠する必要はない。第 I 相臨床試験の主目的は、最大耐量（Maximum Tolerated Dose ; MTD）と用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity ; DLT）を求めることであることから、非臨床での反復投与毒性試験では繰り返し投与による毒性の増悪の有無、回復性、DLT とそのマーカーが求められれば、臨床試験実施計画書の投与期間にかかわらず、より短期の投与期間あるいはコース数で実施された毒性試験で臨床試験の開始が可能である。臨床試験では効果次第で投与期間あるいはコース数を延長させる場合があるが、それを満たすための毒性試験を改めて実施する必要はない。

実施する動物種は、げっ歯類及び非げっ歯類の 2 種とし、少なくとも 1 種の動物では回復性及び性差が確認できる試験とする。無毒性量（No observed adverse effect level ; NOAEL）を求めることは必須ではないが、副作用マーカーや DLT が求められるように用量設定を行う（注 4）。非げっ歯類に関しては、上記の項目が求められれば、MTD までの毒性所見は必ずしも必要としない。

2.2.3 遺伝毒性試験

原則として遺伝毒性試験の実施は必須ではない。

2.2.4 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、I、II、III 試験いずれも原則として実施する必要はない（注 5）。ただし、妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性がある女性患者を除外規定に設定し、男性患者には避妊を徹底させる必要がある。また、生殖発生毒性試験を実施しなくても、避妊を徹底させることにより妊娠する可能性のある女性の臨床試験への組み入れも可能である。

2.2.5 局所刺激性試験

臨床投与経路が非経口である場合、局所刺激性試験を実施する必要がある。ただし、単回あるいは反復投与毒性試験での投与部位の詳細な検索により代替可能な場合もある。

2.2.6 安全性薬理試験

原則として安全性薬理試験の実施は必須ではない。詳細は「安全性薬理試験ガイドライン」を参照のこと。

2.3 健常人を対象とする第 I 相臨床試験開始までに必要な非臨床安全性試験

原則として「タイミングガイドライン」に準拠する。

2.4 承認申請時までに必要な非臨床安全性試験

2.4.1 長期反復投与毒性試験

げっ歯類及び非げっ歯類を用いて、臨床用法に基づいた投与スケジュールで、長期反復投与毒性試験を実施する。原則としてげっ歯類及び非げっ歯類ともに 6 ヶ月を超える試験は必要とされない。ヒトでの適用が片方の性に限られる抗悪性腫瘍薬では、2 種の動物による短期間の反復投与毒性試験で明確な性差が認められず、かつ薬物動態学的にも性差が示唆されるような所見がない場合、長期反復投与毒性試験は臨床で対象となる性のみで実施してよい。

2.4.2 遺伝毒性試験

原則として遺伝毒性試験が必要である。ただし、*in vitro* の遺伝毒性試験結果あるいは *in vivo* の薬理作用から明らかに遺伝毒性が陽性であると考えられる抗悪性腫瘍薬については、*in vivo* 遺伝毒性試験（小核試験）を実施する必要はない。

2.4.3 がん原性試験

原則としてがん原性試験の実施は必須ではない。詳細は「がん原性試験ガイドライン」を参照のこと。

2.4.4 生殖発生毒性試験

原則として生殖発生毒性試験が必要である。ただし、その作用機序から胚致死作用や催奇形作用が明らかであり、かつ妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とするのであれば、承認申請時に I, II, III 試験とも必要とされない場合もある（注 5）。

2.4.5 免疫毒性試験

原則として免疫毒性試験の実施は必須ではない。詳細は「免疫毒性試験ガイドライン」を参照のこと。

2.4.6 安全性薬理試験

「安全性薬理試験ガイドライン」に準拠する。

注釈

注 1：一般に「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」とは、DNA や染色体に直接的に、あるいはチユプリンやトポイソメラーゼなど DNA 合成や複製にかかわる因子に作用し DNA や染色体に間接的に異常を引き起こす抗悪性腫瘍薬と理解され、「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」とはそれ以外の抗悪性腫瘍薬と理解されることが多い。本ガイドラインにおいても、この分類に準じて記載しているが、相互に重複する特性もあり、定義については定まっていない。

注2：ここで対象となるがん患者とは、標準的治療法や現行治療法により延命や症状緩和が得られる可能性がない患者を示す。

注3：必ずしも非げっ歯類を用いた試験を実施する必要はない。

注4：平成17年11月1日薬食審査発第1101001号「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において、第I相臨床試験での初回投与量は、原則として mg/m^2 で表示されたマウスの10%致死量(LD₁₀値)の1/10量とし、この量で他の動物種で毒性が認められた場合は、最も感受性の高い動物種に対し、最小で可逆性の作用しか示さない用量よりも低い用量を初回投与量とすると規定されていることから、初めてヒトに投与される場合は、マウスのLD10等の初回投与量の設定根拠となる妥当な毒性量が得られるような試験を組み立てる必要がある。しかし、既に海外において信頼できる第I相臨床試験成績がある場合は、非臨床安全試験の結果で第I相臨床試験での初回投与量の設定根拠を求める必要はない。

注4：生殖発生毒性試験のI、II、III試験は、それぞれI試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、II試験：出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験、III試験：胚・胎児発生に関する試験を示す。