

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）

I. 緒言

本ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬の適応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を検討するための臨床試験(薬事法第 2 条で定義される「治験」および市販後臨床試験等)の計画、実施、評価法などについて、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

現行の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など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、および海外臨床試験成績の積極的な利用など、新薬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出来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。

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、あるいは、延命、症状コントロールなどの何らかの臨床的有用性(Clinical benefit)を示す薬剤を指す。

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と安全性を、第 Ⅲ 相試験では延命効果などを中心とした臨床的有用性を検討する。承認申請時、さらに承認後の市販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、どの相の臨床試験をどのような順序で実施するのかを開発企業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 Harmonization 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 ガイドラインである「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 ガイドラインに基づく、「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 日医薬発第 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、また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元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

罹患率の高い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果など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、乳癌など罹患率の高い癌腫では、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、第 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 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 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 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、かつ迅速に薬剤の導入がはか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。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。

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」(新 GCP)、あるいは平成 15 年 7 月 30 日から施行された厚生労働省令第 106 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(改正 GCP)や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 日医薬審発第 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 日医薬審発第 1047 号)に基づき、治験実施計画書を立案する必要がある。

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療器具の指定等の薬事法(昭和35年法律第145号)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。さらに、「優先審査等の取扱いについて」(平成16年2月27日薬食審査発0227016号)に基づいて、対象疾患の重篤性、および医療上の有用性を総合的に評価された抗悪性腫瘍薬については、国内へのより迅速で適切な導入をはかるために、一層慎重な臨床開発計画を立案すべきである。

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、およ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 相試験

1. 目的

第 相試験は非臨床試験成績をもと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。

- a)最大耐量(MTD: maximum tolerated dose)、最大許容量(MAD: maximum accepted dose)の推定
- b)薬物動態学的検討
- c)第 II 相試験で推奨される投与量の決定
- d)治療効果の観察

なお、臨床試験の開始前に、治験薬の急性毒性・亜急性毒性試験、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 あるいは、改正 GCP に規定される試験実施施設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研究により第 I 相試験を行う場合は、均一な臨床の能力を持つ必要最小限の施設の共同研究とする。また、各施設における代表者たる治験責任医師は、情報の交換を速やかに行うとともに、各研究施設における研究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

細胞毒性を有する抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相試験では、健常人ではなく、がん患者を対象とすべきである。また、一般的に容認された治療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。

試験の対象となる症例は、原則として入院患者とする。

対象患者は、以下の条件を満たすものとする。

組織診、また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。

試験参加の時点で、通常の治療法では効果が認められないか、あるい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、薬剤の特性や開発目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。

生理的に代償機能が十分であり、造血器、心臓、肺、肝、腎などに著しい障害のないこと、すなわち試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(Performance Status: PS)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。

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 相試験のデザイン

a) 投与経路

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

また、間欠投与を行う薬剤については、単回投与試験のみならず反復投与試験で、そ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)の検討による、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妥当性の評価された規準(米国国立がん研究所(NCI)のCTC(Common Toxicity Criteria)など)を用い、その規準に従い有害事象の内容および重篤度を評価する。なお、有害事象と試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、試験薬との因果関係がある、あるいは否定できないものを副作用とする。

c) 評価項目(エンドポイント)

・最大耐量(MTD)、あるいは最大許容量(MAD)、および用量制限毒性(DLT: dose-limiting toxicity)

用量制限毒性や最大耐量、あるいは最大許容量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。

- ・用量制限毒性(DLT)の種類、程度とその頻度
- ・薬物動態(PK)および薬物動態/薬力学(PK/PD)の評価
- ・腫瘍縮小効果
- ・治療効果を予測するマーカーの検索(分子標的薬など)

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(LD_{10} 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より低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一相試験成績が既に報告されてい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も可能である。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などに基づいて、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など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が多い。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(通常 3~5 週間)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まで注意して慎重に増量する。

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が、この期間は、通常 3~5 週間である。

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奏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など、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については、ICH E5 ガイドラインに基づき、他の人種での有効性や安全性、MTD、PK、PK/PD など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および増量計画を設定することが可能である。初回投与量は、治験薬の非臨床およ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い限り、国外の他の人種で決定された MTD あるいは MAD を参考として設定する。ただし、PK、PK/PD の人種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 や安全性などに人種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、分布容量、生物学的利用率、血中半減期、代謝産物、血中蛋白結合性など)、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、適切な投与量およ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)あるいは、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、あるいは軽減する予防方法について
- ・ 治療効果を予測するマーカー(分子標的薬など)

V. 第 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、および安全性を評価する。第 II 相試験では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相関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相関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のさらなる評価。
 - まれな副作用の発見
 - 亜急性、あるい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（分子標的薬など）の更なる検索

2. 試験担当者及び試験施設

新 GCP あるいは、改正 GCP に規定される試験実施施設としての条件を満たし、第 II 相試験を行った施設を中心に、複数の施設で行う。

3. 対象患者

対象者は、原則として、下記の選択条件を満たしているものとする。

対象の選択規準

組織診、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。

従来の標準的治療法ではもはや無効か、また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、卵巣癌など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。したがって、この場合は適当な時期の再発例、また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(交差耐性など)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、また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。

生理機能(造血器、心臓、肺、肝、腎など)が十分保持されていること。ただし、PS3、4 の症例は除外する。

前治療の効果、副作用の影響が持ち越されていないもの。

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 ヶ月以上)の生存が期待できること。

重篤な合併症、重複癌、薬剤の薬物動態に影響する合併症など、効果の判定を困難にする

要因を有するものを避ける。

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

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 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癌細胞及びそれに由来する培養株などを用いた非臨床薬効薬理試験の結果に基づいて、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。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検証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。また、腫瘍縮小効果を評価する際には、治験薬の投与を受けたすべての症例を対象とし、腫瘍縮小率を算出すること。

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、更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たてるべきである。

5. 用法・用量

第 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、期待有効率を推定し、算出された推定値の精度(信頼区間など)を頑健性のある方法で算出する。

7. 薬物動態と副作用の関連の検討

第 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などを標準とし、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妥当性の評価された規準(米国国立がん研究所(NCI)のCTC(Common Toxicity Criteria)など)を用い、その規準に従い有害事象の内容および重篤度を評価する。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、あるいは否定できないものを副作用とする。

観察項目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。

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、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Ⅲ相試験において安全性と腫瘍縮小効果、あるいは何らかのメリット(症状緩和効果など)が確認された新規抗悪性腫瘍薬の単独また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プロトコルを計画しなければならない。したがって、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QOL(Quality of Life)などを求め、これらに対し、何らかの有用性(プライマリーエンドポイントが同等である場合は他の特徴を含めてよい)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、臨床的有用性評価に関連する因子で層別を行い、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。

非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌など罹患率の高い癌腫では、初回承認申請時に、国内外を問わず少なくとも1つ以上の適切な第Ⅲ相試験成績を提出しなければならない。ただし、第Ⅲ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Ⅰ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Ⅰ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。

2. 試験担当者及び試験施設

新 GCP あるいは改正 GCP に規定される試験実施施設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、下記の条件を満たしていることが求められる。

組織診、また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。

薬物療法が適応となる症例を対象とし、原則として初回治療例とする。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、腎など)を有する症例であること。ただし、PS4 の症例を除外する。

治療の結果に影響を及ぼすと思われる予後因子をすべて記録することが出来るもの。

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、薬剤の薬理動態に影響する合併症など、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Ⅰ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など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Ⅱ相比較試験では試験薬群に対応する対照群を設け、無作為に割付け、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などによって、プラセボ治療群、対症療法群、標準的治療法群などがある。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、対象癌腫について予後因子により前層別するなど、群間の比較性を保つため、適切な方法で無作為割付けを行う。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、無作為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、または試験中に重要だと考えられた予後因子の場合には、適切な

統計解析法を適応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(QOL 等)の場合においても、データの特長(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

腫瘍縮小効果を判定する場合には、RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)による効果判定規準などを標準とし、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妥当性の評価された規準(米国国立がん研究所(NCI)のCTC(Common Toxicity Criteria)など)を用い、その規準に従い有害事象の内容および重篤度を評価する。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、あるいは否定できないものを副作用とする。

観察項目は各種の一般臨床検査、及び第 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。

有害事象の判定も原則として判定委員会のような当該治験組織以外の施設外機関の確認を受けることが望ましい。

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。