

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(案)」に関する御意見の募集について」に対して寄せられたご意見等について

令和3年3月31日  
厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(案)」に関して、令和2年11月10日から同年12月5日まで電子政府の総合窓口等において御意見を募集しました。

お寄せいただいた主な御意見の概要とそれに対する厚生労働省の考え方について、別添に取りまとめましたので、公表いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同じ主旨のものは適宜集約し、また、パブリックコメントの対象となる事項についてのみの考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

(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(案)」に対するご意見の概要と対応について

No.	コメント箇所	ご意見	回答
1	I. 緒言	「臨床的有用性」の定義を記載しておく必要があると考える。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
2	II. 背景	「機能変化に対する」などの記載について「頻度が低いドライバー変異であっても、当該変異を有する患者を対象にした薬剤が開発される例もある。」としてはどうか。	ドライバー変異のみに限定した内容ではないため、ご指摘の修正は不要と判断しました。
3	II. 背景	「国際共同試験として実施することが求められる」は「国際共同試験として実施することを検討すべきである。」としてはどうか。	早期臨床試験から積極的に本邦からも国際共同試験として参加するべきであるため、ご指摘の修正は不要と判断しました。
4	III. 1 抗悪性腫瘍薬の定義	悪性腫瘍の増大の抑制は、「臨床的有用性」の surrogate marker ではないと考える。	ご指摘を踏まえ、「悪性腫瘍の増大・転移及び再発の抑制、これらによる延命・症状や Quality of Life (QOL) の改善」と修正しました。
5	III. 1 抗悪性腫瘍薬の定義	「小分子化合物」は低分子化合物としてはどうか。	ご指摘を踏まえ、修正しました。
6	III. 1 抗悪性腫瘍薬の定義	「再生医療等製品に関しては、(中略)本ガイドラインの対象とはしない」との記載があるが、再生医療等製品にも該当する部分があると思われたため、「準用する」としてどうか。	再生医療等製品で本ガイドラインを準用することが否定されるものではありませんが、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容であり、ご指摘の修正は不要と判断しました。
7	III. 2 抗悪性腫瘍薬の臨床試験の種類	抗悪性腫瘍薬の臨床試験の中に製造販売後臨床試験(第IV相試験)についても記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の内容の追記は不要と判断しました。

8	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	少なくとも国際共同試験を実施するためには、対象となる癌腫に対する医療環境が類似していると共にコントロール群の治療成績にも大差がないことを求めるべきと考える。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
9	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「患者数が多いがん種を対象とした臨床試験・・・」とあるが、一般的に「患者数が多い」と考えられる患者とはどの程度か。	ご質問の内容は個別に慎重に判断する必要がある内容であり、一般化して示すことは困難です。
10	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	今年度施行された先駆的医薬品制度や条件付き承認制度について追記されている。遺伝子異常に基づいた希少サブタイプなどを開発する際は、条件付き承認制度を推奨してとらえてよいか。	希少サブタイプ等、特定のものに条件付き承認制度の利用を推奨するものではありません。
11	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	一律に OS での評価を求めるものではないことがわかるよう「生存期間の延長等に基づき、」は、「生存率、生存期間等に基づき、」や「全生存期間、無増悪生存期間の延長、全生存率又は 1 年生存率の向上等、対象患者集団に応じた適切なエンドポイントに基づき、」としてはどうか。	一時点での生存割合よりも全生存期間を評価するべきと考えます。また、「生存期間の延長等」と記載しており、一律に OS での評価が必須としていないことは明らかと考えますので、修正は不要と判断しました。
12	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	もともと希少癌、希少なサブタイプによらず、「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。」の記載があった。今回の改訂を踏まえ、検証的試験の結果を待たずに承認を得られるケースとしては、希少癌、希少なサブタイプ、又は先駆的、条件付き承認を活用する場合に限られるのか。	本ガイドラインにおける内容等を踏まえると、今回の改訂によってこれまでの運用に大きな変更はないと考えます。

13	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	OSに基づく検証的試験の実施が困難な場合の記載について、患者数が著しく少ない場合以外にもOSに基づく検証的試験の実施が困難な場合があると考えられることから、その点がわかる記載としてはどうか。	患者数が多いがん種であれば一律に比較試験で延命効果(OS)を評価しなければならないことを求めた文意ではないことから、ご指摘の修正は不要と判断しました。
14	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「全生存期間に基づく検証的試験の実施が困難な場合も想定され、上記の限りではない。」の後に、「なお、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」を追記してはどうか。	ご指摘いただいた内容については、本ガイドラインの内容から明らかと考えられるため、追記は不要と判断しました。
15	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「がんは生命に関わる重大な疾患であり、」の後の文章は、「既存薬・標準治療でいまだ十分な有効性が得られなかったり、副作用によりQOLが損なわれたり、標準的治療を受けた後の有効な治療法が乏しい状態にある。」としてはどうか。	ご指摘を踏まえ、「がんは生命に関わる重大な疾患であり、標準的治療でいまだ十分な有効性が得られなかったり、標準的治療を受けた後では有効な治療法が乏しい。」と修正しました。
16	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	標準的治療を受けた後の有効な治療法がない集団に対する考え方を示してはどうか。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
17	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「医薬品の条件付き承認制度等を利用する場合、患者の真のエンドポイント以外の代替エンドポイントに基づき臨床的有用性を評価することになるが、」とあるが、提出免除条件となる検証試験で代替エンドポイントを用いて臨床的有用性を評価してよいとの理解でよいか。	臨床的有用性を合理的に反映し、科学的に適切と判断できる場合には、その理解で差し支えありません。

18	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「医薬品の条件付き承認制度等を利用する場合、患者の真のエンドポイント以外の代替エンドポイントに基づき臨床的有用性を評価することになるが、」とあるが、「代替エンドポイント」に奏効率も含まれると考えてよいか。	臨床的有用性を合理的に反映し、科学的に適切と判断できる場合には、奏効率も受け入れられる可能性はあると考えます。
19	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「代替エンドポイント」は、「エンドポイント」としてはどうか。	該当する記載は「代替エンドポイント」について記載した箇所であり、ご指摘の修正は不要と判断しました。
20	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「代替エンドポイントは臨床的有用性を合理的に反映するものである必要がある」とされているが、代替エンドポイントである、奏効率や、無増悪生存期間が真のエンドポイントである全生存期間と相関していない事例は、枚挙にいとまがありません。また、「臨床的有用性を合理的に反映していること」を第Ⅲ相試験を行わずに検証する方法論は、現時点で国の内外を問わず科学的に確立していないと考えることが一般的です。	ご意見ありがとうございます。代替エンドポイントの受け入れ可能性については個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要があると考えます。
21	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	製造販売後では「全例調査」に見られるように有害事象の収集に主眼が置かれてきたが、腫瘍縮小で承認された薬剤に関しては、有害事象だけでなく全生存期間や無増悪生存期間も製造販売後試験で求めるべきである。これが同一適応症の承認を求める次の薬剤の「historical control」としても使えることになる。	ご意見ありがとうございます。ご指摘の点は、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に検討すべき内容と考えます。

22	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	民族差について論じられているが、これは、主として有害事象の発生頻度など内的要因について論じたものであると考える。外的要因である医療環境や当該疾患に対する治療成績などについては、第Ⅲ相試験までに評価すべきであり、その内容を記載してはどうか。	ご指摘の点は、本ガイドラインの記載内容から明らかと考えられるため、ご指摘の追記は不要と判断しました
23	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「特に薬物動態や薬効に民族差が認められることがあるが、」について、市販後にも薬物動態の民族差を検討すべきと示唆しているようにも取れるため、削除してはどうか。	ご指摘の点は、本邦での臨床開発にあたり重要な点であると考えており、削除は不要と判断しました。上市後に薬物動態の検討を目的とした臨床試験の実施が可能な場合もあると考えます。
24	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「民族差が認められる」は、治療環境など外因性要因による差もあり得るため、「民族等に起因する差が認められる」と内因性要因に限定しない記載にしてはどうか。	内因的要因に限定しない記載としており、ご指摘の修正は不要と判断しました。
25	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「製造販売後の情報を収集し評価した上で適正使用に必要な情報を」の記載について、具体例を示してはどうか。	製造販売後に必要な情報は、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容であり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
26	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	長期間に亘る安全性データの収集について指針を示していただきたい。 長期間に亘る安全性データの収集については、有効性も含めて製販後臨床試験にて収集するという理解でよいか。	ご指摘の点は、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。 また、長期間に亘る安全性データの収集について、必ずしも有効性も含めた製造販売後臨床試験の実施を求めているものではありません。
27	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	長期間に亘る安全性データは、がん種によって生存期間が異なることから、一律で期間を定めて収集を求められるものではないと理解している。	ご理解のとおりで差し支えありません。

28	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	有害事象の内容と程度により考慮すべきであり、一般化できないと考えることから、「重要な場合もある」としてはどうか。	一般化には限界があると考えますが、少なくとも免疫系に作用する抗悪性腫瘍薬に関しては、当面の間は長期間に亘る安全性のデータを収集することは重要であると考えため、ご指摘の修正は不要と判断しました。
29	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「腫瘍量が少ない状態で有効性を評価することが効率的である場合も考えられる」との記載について、具体的想定されている場合を記載いただきたい。	ご指摘を踏まえ、修正しました。
30	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「バイオマーカーが存在する等、作用機序や非臨床試験の成績に基づき高い臨床的有用性が期待される薬剤では」、「作用機序や非臨床試験の成績に基づき、バイオマーカーによる患者選択が可能である等、高い臨床的有用性が期待される薬剤」としてはどうか。	ご指摘を踏まえ、修正しました。
31	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	「十分な科学的根拠」について、具体的に示していただきたい。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
32	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	バイオマーカーが存在する場合、コンパニオン診断薬を開発することが考えられるが、その場合必須であるバイオマーカー陰性例におけるデータが倫理性を考慮することで収集できない懸念がある。倫理性が担保される試験デザインを示していただきたい。	ご懸念の点への対応については、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要があると考えます。
33	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	医薬品の曝露-反応ガイドラインに基づき、以下の記載を追加することが適切である。 有効性と安全性に関する曝露-反応解析を実施し、用法用量の妥当性について検討することが望ましい。	ご指摘を踏まえ、修正しました。

34	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	健康成人に投与できる抗がん剤は限られる。また、患者に投与する場合もがん種やがんの進行度によっては一律に同様の食事を摂取できないことも多いことから、「食事の影響は第Ⅲ相試験開始までに検討しておくことが望ましい」との記載は削除してはどうか。	該当箇所では一般的に推奨される内容を記載しています。ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて判断する必要があり、削除は不要と判断しました。
35	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	患者視点 patient outcome からの指標とした患者報告アウトカムについて、現状のような推奨、収集すべき具体例、留意点を記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
36	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	リアルワールドデータの活用方法、利用可能なデータソースに関連する指針を今後作成される予定はあるか。	リアルワールドデータの活用については、利用可能なデータソースに関連する指針の作成に関しては、別の枠組みで検討されています(PMDA CIN 対応 WG)
37	Ⅲ. 3 抗悪性腫瘍薬の臨床開発における基本的考え方	リアルワールドデータは、医薬品の承認審査の際の具体的な活用方法は現段階ではまだ検討中と思われるため、「抗悪性腫瘍薬に限らず、医薬品は実際の臨床現場で実施されている医療における評価も重要であり、リアルワールドデータの利用も今後検討される」としてはどうか。	ご指摘を踏まえ、「抗悪性腫瘍薬に限らず、医薬品は実際の医療現場において評価されることも重要で、リアルワールドデータの利用も考慮される。」と修正しました。
38	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	免疫系に作用する薬剤の用量制限毒性や最大耐量、推奨用量の決定に対する一般的な考え方や評価方法等を提示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、追記は不要と判断しました。なお、免疫系に作用する薬剤であっても、その他の抗悪性腫瘍薬における考え方と大きな違いはないと考えます。
39	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	DLT が出ないような薬剤であっても DLT が出ることを前提にしたデザインの適用について記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。

40	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	<p>生物学的至適用量 (optimal biological dose、OBD) という表現は、分子標的薬が登場した 1990 年代後半には用いられ始め、前ガイドラインでも使われていましたが、定義も不明確であり、これを決定することをエンドポイントにおいた早期臨床試験も、ほとんど存在しません。今回のガイドラインの全面改定を機にこの用語を使用しないことをご検討いただきたい。</p>	ご指摘を踏まえ、修正しました。
41	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	<p>標準的治療の前に短期間のみ薬剤を投与し、検討を行う場合について記載されているが、この記載は、以下の倫理的な問題がある。</p> <p>①そもそも標準治療が存在する患者に有用性が確立していない試験薬を投与することにより、治療開始が遅延することになる点</p> <p>②マイクロドージング試験のように第 I 相試験の対象患者に対して、この種の投与をすることは、患者の希望する治療効果が見込まれないことになる点</p>	ご指摘を踏まえ、「十分倫理面に配慮した上で」と追記しました。
42	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	<p>「臨床試験成績がない段階で臨床的有用性が認められる可能性のある集団を除外してしまわないよう配慮する必要がある」とあるが、臨床試験を開始する前に「臨床的有用性が認められる可能性のある集団」を正確に特定することは、現在の科学水準で不可能であり、最も効果が期待される患者集団に対して、初期臨床試験を実施し、有用性が認められた場合には、それ以外の患者集団への適応拡</p>	ご指摘の記載内容は、臨床試験成績がない段階で臨床的有用性が認められる可能性のある集団を除外してしまわないよう、配慮することを求めた記載であり、ご指摘のように対象集団に一律縛りを掛けるための記載ではないことは明らかと考えます。

		大を狙った試験を組むことが一般的となっている。当初から対象集団に縛りをかけることには反対である。	
43	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	「検証的試験においては当該バイオマーカーに対する検査薬について臨床的カットオフ値の妥当性及び臨床的有用性を検討して」おくところがあるが、事後解析でも許容されるのか。	ご指摘の点について、主解析に関しては事前に設定しておくことが重要ですが、科学的妥当性が説明可能である場合には事後解析でも許容される場合もあると考えます。ただし、事後解析でも許容されるか否かについては、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
44	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	「検証的試験においては当該バイオマーカーに対する検査薬について臨床的カットオフ値の妥当性及び臨床的有用性を検討して」おくところがある、検証的試験にバイオマーカー陰性例を含める必要があることを意図しているのか。	必ずしも検証的試験にバイオマーカー陰性例を含める必要があることを意図した記載ではありません。
45	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	具体的に留意すべき点を示していただきたい。	ご指摘の点について、例えば、本ガイドラインにも記載したとおり、一定の割合で長期生存が期待できるため、その点を考慮した検証的試験のデザインとする必要があると考えます。個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要があると考えます。
46	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	対象疾患の頻度に依らずフェーズ1の国際共同試験化は進んでおり、今後一層増加すると考えられるため、「頻度が低い疾患を対象とした薬剤では」を削除してはどうか。	ご指摘の内容は、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要があると判断し、削除は必要ないと判断しました。
47	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	第I相試験での国際共同試験を実施する場合に、民族差の可能性を考慮した試験デザインが必要という記載について、どのような意図か。	試験計画の立案時には、安全性に国内外差が認められる可能性があることに留意した上で計画する必要があることを意図しています。

48	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	国際共同試験の一部として実際にどのように実施するかについて iDMC による評価など一般的な事例を示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
49	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	民族差の可能性を考慮した試験デザインが必要とありますが具体的なデザインを例示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。国際共同試験については、ICH E17 等、他のガイドラインを参考にしてください。
50	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	本邦での忍容性評価を第 2 相又は第 3 相として実施する国際共同試験の一部として行うこともある、とは、safety lead-in 等を設けた忍容性確認を意図しているのか。	ご理解のとおりで差し支えありません。
51	Ⅲ. 4 探索的試験の一般的な考え方	「頻度が低い疾患の場合」は、日本人で別途忍容性を確認する日本人 Arm を設定するのではなく、Ph2/Ph3 内で忍容性評価するとの理解でいいでしょうか。その場合、忍容性評価は DLT 評価と同様のものが必要でしょうか。	ご理解のとおりで差し支えありません。
52	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	検証的試験の中で異なる用法・用量を用いる場合にどのように評価するかについては確立した方法論が存在していないことから、今後も柔軟な対応が求められる。	個々の品目における状況に応じて個別に慎重に検討していきたいと考えます。
53	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	検証的試験における主要エンドポイントについての記載であるので、「有効性のエンドポイント」は「有効性の主要エンドポイント」と記載してはどうか	主要エンドポイントに限定した内容ではないため、「主要」の追記は不要と判断しました。
54	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	無増悪生存期間、無病生存期間、QOL 等を有効性のエンドポイントとする場合、二重盲検化しなければ評価にバイアスを生じ得るとあるが、注射剤等の場合、二重盲検化が	「バイアスを最小限にするよう計画する必要がある」と記載して箇所であり、ご指摘の修正は不要と判断しました。

		困難と考えられる場合もあるので、二重盲検化という記載は削除してはどうか。	
55	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	局所の腫瘍コントロールをエンドポイントとして設定できる場合はどのような場合か。 腫瘍コントロールをエンドポイントとして設定するとは、エンドポイントとして腫瘍縮小効果をエンドポイントとして設定するという事か。	局所の腫瘍コントロールをエンドポイントとして設定できるか否かについては、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要があると考えます。「腫瘍コントロールをエンドポイントとして設定する」については、主に腫瘍縮小効果を意図しています。
56	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	微小残存病変の検出方法について推奨する検出方法を示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、具体例の追記は不要と判断しました。
57	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	患者報告アウトカムや QOL 等を利用した有効性及び安全性の評価に推奨される QOL や PRO の評価指標を記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
58	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	「バスケット試験」の記載について、わかっていない点も含めてより踏み込んだ記載を加えてはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の踏み込んだ記載は不要と判断しました。
59	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	「合成致死を誘導する併用療法」とはなにか。	例えば、PARP 阻害剤が挙げられます。
60	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	「新規薬剤を用いた併用療法を試験治療とすることも考えられる。」とあるが、開発初期より未承認の新規薬剤同士を併用する場合の留意点を記載していただきたい。	ご指摘の内容は、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。

61	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	「この場合は、試験治療のそれぞれの薬剤を併用する意義や相互作用が、それまでの臨床試験等で確認されている必要がある」について、明らかにしておくべき範囲を示していただきたい。	ご指摘の内容は、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
62	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	「この場合は、試験治療のそれぞれの薬剤を併用する意義や相互作用が、それまでの臨床試験等で確認されている必要がある」とあるが、非臨床試験でも確認可能と考えられるため、「それまでの非臨床・臨床試験等で確認されている必要がある。」と記載してはどうか。	臨床試験等と記載しており、臨床試験のみに限定されないことは明らかと考えます。
63	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	非劣性試験が許容される条件や立案時の留意点等も詳細な説明を追加してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、指摘の追記は不要と判断しました。
64	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	中間解析で有効中止が可能であるか。	中間解析での有効中止については、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要があると考えます。
65	Ⅲ. 5 検証的試験の一般的な考え方	クロスオーバーについて、想定される具体例を提示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
66	Ⅲ. 概要	ガイドラインでは、タバコ使用や喫煙に関する記載がないが、喫煙により抗悪性腫瘍薬の代謝が変わるなどの事象もすでに明らかにされており、この観点での記載も加えるべきと考える。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。

67	IV. 1 第 I 相試験	<p>現行 GL に記載の下記文章は必要ないのか。</p> <p>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。</p>	<p>新たにガイドラインを作成するにあたり、記載内容の見直しを行いました。</p>
68	IV. 1 第 I 相試験	<p>試験参加施設に臨床能力の均一性を要求するのは困難な面もある。特に、第 I 相試験の目的から、安全管理の対応が可能であり、臨床評価に影響を来すことがなければ参加施設としては問題がないと考えられる。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、「同等な評価が可能な」と修正しました。</p>
69	IV. 1 第 I 相試験	<p>多国籍にわたる国際共同第 I 相試験についても言及してはどうか。</p>	<p>本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。</p>
70	IV. 1 第 I 相試験	<p>「非臨床試験や薬理作用等から毒性がほとんどないと予測される薬物の単回投与の第 I 相試験は健康な人でも実施可能な場合がある。」と記載されているが、反復投与も可能な場合があると考ええる。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、単回投与を削除し、「毒性がほとんどないと予測される薬物の第 I 相試験」と修正しました。</p>
71	IV. 1 第 I 相試験	<p>「一律の入院を規定するものではない」とあるが、どのような場合に入院規定が必須と考えるか示していただきたい。</p>	<p>入院の要否については、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。</p>
72	IV. 1 第 I 相試験	<p>「通常の治療法では効果が期待できない」を「通常の使用方法では効果が期待できない若しくは不耐である」としてはどうか。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、「通常の治療法では効果が期待できない又は不耐であった患者」と修正しました。</p>

73	IV. 1 第 I 相試験	<p>現行 GL に記載の下記文章は必要ないのか</p> <p>ただし、一般状態(PS: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。</p>	<p>新たにガイドラインを作成するにあたり、記載内容の見直しを行いました。</p>
74	IV. 1 第 I 相試験	<p>重複がんは有害事象の判定を困難にする要因ではないと考えられるため、除外する必要はないと考える。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、IV 1(3) f)から「重複がん」を削除しました。</p>
75	IV. 1 第 I 相試験	<p>併用療法の探索的評価において、すべての薬剤に一様に「薬物動態/薬力学の検討により、組み合わせる薬剤間の相互作用を検討し、その投与時期を決定する」ことを求めることは不要と考える。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、「その投与時期を決定する」を「その投与時期を決定するために参考とする」と修正しました。</p>
76	IV. 1 第 I 相試験	<p>通常抗悪性腫瘍薬の臨床試験に登録する際の期待生存期間は、2ヶ月間もあり得ますが原則的には、3ヶ月間です。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、修正しました。</p>
77	IV. 1 第 I 相試験	<p>「CTCAE に従い、その内容及び重症度を評価する」について、有害事象の用語体系は MedDRA を使用すべきであるので、例えば、「用語体系には MedDRA を用い、CTCAE に基づいてグレードをつける」としてはどうか。</p>	<p>本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の修正は不要と判断しました。</p>
78	IV. 1 第 I 相試験	<p>MoA 及び非臨床試験結果から第 I 相試験で用いる薬剤に単独投与での有効性が期待できない(免疫系に作用して他の薬剤の効果を高めることが期待される等)場合には、FIH 試験から既存薬剤との併用療法での開始を許容することを明記してはどうか。</p>	<p>一般的に、単剤での忍容性、安全性、薬物動態の評価は必要と考えるため、ご指摘の追記は不要と判断しました。</p>

79	IV. 1 第 I 相試験	「薬理作用を示す動物種が存在せず、～できる限り薬理評価と毒性評価を行っておくことが望ましい。」について実施すべき試験を記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
80	IV. 1 第 I 相試験	推定最小薬理作用量を唯一の科学的根拠とすべきかどうかは、利用可能なデータに基づく議論の結果になる可能性があるため、「免疫系に対しアゴニスト作用を有する可能性のある抗体薬については、推定最小薬理作用量 (minimally anticipated biologic effect level, MABEL) に基づいて初回投与量を設定すべきである。」は「免疫系に対しアゴニスト作用を有する可能性のある抗体薬については、非臨床毒性試験の結果から予想できない有害作用が発現し得るリスクを考慮し、推定最小薬理作用量 (minimally anticipated biologic effect level, MABEL) などの科学的根拠に基づいて初回投与量を設定すべきである。」としてはどうか。	ご指摘を踏まえ、「免疫系に対しアゴニスト作用を有する可能性のある抗体薬については、非臨床試験の結果から予想できない有害作用が発現し得るリスクを考慮し、推定最小薬理作用量 (minimally anticipated biologic effect level, MABEL) 等の科学的根拠に基づいて初回投与量を設定すべきである。」と修正しました。
81	IV. 1 第 I 相試験	最大耐量 (MTD) の定義を記載してはどうか。	MTD は maximum tolerated dose の略であり、文字どおり耐られる最大の用量を意味しています。抗悪性腫瘍薬の開発においては用量制限毒性 (DLT) の発現状況に基づいて MTD が決定されることが一般的ですが、これまでの抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドラインでも使用されている用語であり、また、ICH S9 でも使用されており、本ガイドラインでのご指摘の追記は不要と判断しました。

82	IV. 1 第 I 相試験	同一患者における増量については、当該薬剤の特性に基づいて、製薬企業や、実施担当医師が、科学的・倫理的観点に配慮しつつ決定すべきであり、わざわざガイドラインで、「原則として同一患者での増量を行わない」とする文言を入れる必要はないと考える。	一般的に、同一患者における増量は適切ではないため、ご指摘の削除は不要と判断しました。
83	IV. 1 第 I 相試験	同一患者での増量を行う場合として、低用量で明らかな有効性が見られている場合や非臨床試験等で大きな効果が発揮されているなど、投与を継続するために何らかのエビデンスを有する場合に制限してもよいのではないかと考える。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
84	IV. 1 第 I 相試験	同一患者での増量は、用量探索時に使うオプションか。	試験の目的を踏まえて同一患者での増量が行われることがあると承知しているが、忍容性を過小評価することのないよう、用量探索時には同一患者での増量は、原則実施すべきではないと考えます。
85	IV. 1 第 I 相試験	信頼できる臨床成績とは、原則として第Ⅲ相試験を意図しているとの理解で良いか。	ご理解のとおりで差し支えありません。
86	IV. 1 第 I 相試験	「試験開始時より慎重に評価することが必要である」とあるが、慎重に評価する方法について具体的に示していただきたい。	ご指摘の点は、個々の品目における状況に応じて個判断する必要がある内容と考えます。外国臨床データの利用については、ICH E5 等、他のガイドラインを参考にしてください。
87	IV. 1 第 I 相試験	「その後の治験を効率よく行うことを検討する」とあるが、具体的事例を追記してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。外国臨床データの利用については、ICH E5 等、他のガイドラインを参考にしてください。

88	IV. 1 第 I 相試験	海外で開発が進行し、薬物動態に大きな人種差がないことが明らかな場合などは、第 II 相試験又は第 III 相試験の中で評価可能な場合もあることを記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
89	IV. 1 第 I 相試験	治療強度を考慮するケースとして、免疫療法以外も例示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断した。
90	IV. 1 第 I 相試験	「免疫療法等の一部の抗悪性腫瘍薬では、」を「分子標的薬、抗体医薬品、免疫療法等の一部の抗悪性腫瘍薬では」としてはどうか（免疫療法に限らず、分子標的薬などの Non-Cytotoxic Agent では MTD に基づく RD の設定が適切とは言えないと考える。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の修正は不要と判断しました。
91	IV. 1 第 I 相試験	探索的な検討で症例数が多くない場合は、試験全体で評価することになるため、特に有効性に関しては、必ず中止規準を設定しなければならないような記載は避けた方が良いと考える。	有効性に限定した記載ではなく、文意は理解可能と考えるため、ご指摘の修正は不要と判断しました。
92	IV. 2 第 I / II 相試験	先駆け審査指定制度や条件付き早期承認制度を用いた審査等で有効性評価に使われることを目的とした探索的な試験で、無増悪生存期間や奏効率等は、直接的な臨床的有用性を示す指標ではないが、メタ解析等で生存期間等に対する代替エンドポイントとしての妥当性が認められた場合は、プライマリーエンドポイントとできるか。	ご指摘の点は、個々の品目における状況に応じて個別に判断する必要がある内容と考えます。
93	IV. 3 第 II 相試験	対象患者が少ないがん種を対象とする場合などは、第 II 相試験が申請目的で実施されることがあることを明記してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。

94	IV. 3 第II相試験	最後に「QOLについても同様に評価する。」を追加してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
95	IV. 3 第II相試験	「b)標準治療に不応」を「b)標準治療に不応又は不耐」としてはどうか。	標準的治療に不耐の患者に対する標準的治療はないと解されると考えるため、ご指摘の修正は不要と判断しました。
96	IV. 3 第II相試験	腫瘍縮小効果が乏しい薬剤など第II相試験を省略して第I相試験からいきなり第III相試験へと移行する場合についても言及してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
97	IV. 3 第II相試験	「非検証的」の用語について、他の箇所では用いられている「探索的」としてはどうか。	ご指摘の箇所では「検証的」と対比するために意図的に「非検証的」と記載しています。
98	IV. 3 第II相試験	奏効期間を主要評価項目とした第2相試験成績による承認可否判断もありうるか。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
99	IV. 3 第II相試験	免疫系に作用する抗悪性腫瘍薬の開発において、承認申請を想定したPh2試験で、奏効期間を主要評価項目として設定することは可能か。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
100	IV. 3 第II相試験	ランダム化比較試験を推奨する根拠を記載してどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
101	IV. 3 第II相試験	「対照を置いたランダム化試験とすることを考慮する」や「対照を置いたランダム化試験とすることが好ましい」等、幅を持たせた記載としてはどうか。	個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要があるが、一般的に推奨する内容であり、ご指摘の修正は不要と判断しました。

102	IV. 3 第 II 相試験	「全生存期間等、時間に依存する指標を主要エンドポイントとして有効性を示そうとする場合は対照を置いたランダム化比較試験とする」について、本章が探索的試験についての章であることを踏まえ、単群での実施(外部コントロール及びヒストリカルデータとの比較等)もあり得るため削除してはどうか。	一般的に、時間に依存する指標を主要エンドポイントとして有効性を評価する場合、ランダム化比較試験の実施が必要であり、ご指摘の修正は不要と判断しました。
103	IV. 3 第 II 相試験	Time to event はランダム化が必要と記載がありますが、単群試験のエンドポイントとして OS, PFS は基本的には受け入れられないのか。	ご指摘の点は、基本的には受け入れられないと考えますが、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
104	IV. 3 第 II 相試験	QOL については、具体的な項目と点数化することを記載してはどうか。また、P-I と同様 P-II でも評価すべきと考える。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
105	IV. 3 第 II 相試験	曝露と有効性の検討も必要と考える。また、P1 の例数は限られているため、P1 で関連が見られない場合でも後期試験では関連が認められることが多いことから、以下のように修正したほうがよい。 薬物動態、曝露-反応関係(有効性、安全性)の検討 ADME 特性より特定されたリスク要因に基づき、各集団における安全性を検討する。 曝露と有効性指標、曝露と安全性指標の関係を評価し、用法用量の妥当性について検討する。	ご指摘を踏まえ、「薬物動態、曝露-反応関係(有効性、安全性)の検討。ADME 特性より特定されたリスク要因に基づき、各集団における安全性を検討する。曝露と有効性指標、曝露と安全性指標の関係を評価し、用法・用量ごとにその妥当性について検討する。」と修正しました。
106	IV. 3 第 II 相試験	サイトカイン放出症候群については、情報のない第 I 相試験開始時にまずは注意すべきと考える。本項、第 II 相で	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。

		は、さらに対策を立てた上で継続することが望ましい。当該内容についての記載は必要ないか。	
107	IV. 3 第II相試験	「閾値奏効割合及び期待奏効割合は、がん種、対象となる患者等によって異なるため、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。」とあるが、特に、閾値奏効割合について、科学的に妥当な設定方法(95%信頼区間の下限値が標準治療の奏効割合を上回るなど)や考慮すべき点などを示していただきたい。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
108	IV. 3 第II相試験	治療効果を評価するために科学的に十分な精度の評価が可能となる患者数について、一般的に受け入れ可能な指標を記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
109	IV. 3 第II相試験	RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)の引用文献を記載いただきたい。	ご指摘を踏まえ、追記しました。
110	IV. 3 第II相試験	「RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)による効果判定規準等が標準である」について、固形がんに関する内容であることがわかるようにした方がよい。	ご指摘を踏まえ、冒頭に「固形癌では」と追記しました。
111	IV. 3 第II相試験	「RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)による効果判定規準等が標準である」とあるが、早期癌に対する pathological CR や血液癌に対する有効性判定(MRD, CRi 等)についても記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。

112	IV. 3 第Ⅱ相試験	効果発現パターンを考慮した効果判定規準について、具体例を記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
113	IV. 3 第Ⅱ相試験	現在のガイドラインでは[ 9. 有害事象の評価規準 ]の後に記載されている[10. 誘導体及び併用療法での評価 ]が、新たなガイドラインでは記載がない。	新たにガイドラインを作成するにあたり、記載内容の見直しを行いました。
114	V. 1 第Ⅲ相試験	検証的試験として第Ⅱ相として実施されることもあるので、その旨を記載してはどうか	本ガイドラインでは第Ⅱ相試験は探索的試験(一部、非検証的試験と記載)と整理し、作成しています。
115	V. 1 第Ⅲ相試験	「他のエンドポイント」として記載されている症状緩和やQOLの改善は、主要エンドポイントのひとつとして記載されていると理解してよいか。	「他のエンドポイント」として記載している内容は、主要エンドポイントに限定した記載ではありません。
116	V. 1 第Ⅲ相試験	通常承認審査における有効性評価に使われることを目的とした検証的な試験で、無増悪生存期間や奏効率等は、直接的な臨床的有用性を示す指標ではないが、メタ解析等で生存期間等に対する代替エンドポイントとしての妥当性が認められた場合は、プライマリーエンドポイントとしてもよいか。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
117	V. 1 第Ⅲ相試験	対象患者について、現行 GL に記載の下記文章は必要なのか。  ただし、PS4 の症例は除外する。	新たにガイドラインを作成するにあたり、記載内容の見直しを行いました。

118	V. 1 第Ⅲ相試験	FDA のドラフトガイダンス (Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies) では、臓器不全患者も可能な限り組み入れることを推奨されていることから、当該内容について追記してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
119	V. 1 第Ⅲ相試験	第3相試験でも「薬物動態に影響する合併症等」について、考慮が必要との理解でよいか。	ご理解のとおりで差し支えありません。
120	V. 1 第Ⅲ相試験	無増悪生存期間、無病生存期間、QoLなどを主要エンドポイントと見なせる場合として記載されている「非常に予後のよい集団について、具体的に記載いただきたい。	ご指摘の内容はについて、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
121	V. 1 第Ⅲ相試験	独立評価と主治医のどちらを主要エンドポイントと位置付けるかは古くから大きな論点であり、ガイドラインとしての考え方が提示されるべきではないか。	「無増悪生存期間、無病生存期間等を主要エンドポイントとする場合は、独立効果判定委員会等の第三者組織の確認を受けることが望ましい」と記載しています。
122	V. 1 第Ⅲ相試験	頑健性のある適切な解析法とあるが、その具体的手法を記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
123	V. 1 第Ⅲ相試験	費用対効果分析を可能とするために収集しておくべき評価項目や留意点について記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
124	V. 1 第Ⅲ相試験	病理学的完全奏効 (pCR)、1年生存率等を主要エンドポイントとして設定可能なこと、代替エンドポイントを主要エンドポイントとして設定することが許容される条件について、記載いただきたい。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容であり、一般化して記載することは困難です。

125	V. 1 第Ⅲ相試験	無増悪生存期間、無病生存期間等を主要エンドポイントとする場合は、独立効果判定委員会等の第三者組織の確認を受けることが望ましいとの記載について、盲検、非盲検のいずれを対象としたものか。	ご指摘の点は、いずれも該当します。
126	V. 1 第Ⅲ相試験	がん種にかかわらず、臨床的意義のある効果について示すことはできるか。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
127	V. 検証的試験	これまでの事例から受け入れ可能と考えられるアダプティブな検証試験デザインの類型や統計的な部分で配慮すべき事項について示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
128	V. 1 第Ⅲ相試験	エンドポイントについて指針を与えることが目的であれば、RMSTをはじめとしたもう少し具体的なエンドポイントに関する記載を追加してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
129	V. 1 第Ⅲ相試験	「免疫療法特有の評価方法」について、具体的に示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
130	V. 1 第Ⅲ相試験	最後に「さらに、腫瘍サイズ、延命の判定不可において、苦痛の改善、呼吸不全(pO <sub>2</sub> )の改善(酸素吸入離脱、しびれるなどの神経症状の改善、イレウスの改善など1週間以上にわたり、改善がみとめられるなど。」を追加してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。

131	V. 1 第Ⅲ相試験	「対照群の設定」に関して TPC 群(treatment of physician's choice: 主治医選択治療群)の設定が可能であることも追加してはどうか。ただし、TPC 群の設定に関して、国際共同試験では、地域によって承認されている薬剤に著しい違いがないことが前提になると考える。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
132	V. 1 第Ⅲ相試験	単一のとは、単一薬剤との意図か。	ご理解のとおりで差し支えありません。
133	V. 1 第Ⅲ相試験	可能な限り治療サイクルが同じものを対照とすることが望ましいとあるが、検査間隔をそろえるべきというのがここでの要求の本質ではないか。	治療サイクルが異なることにより、検査間隔が揃えられず、評価のタイミングが異なってしまうことがあるため、修正は不要と判断しました。
134	V. 1 第Ⅲ相試験	検証的試験において、対照薬群を同一で設定する必要はないとのことだが、複数の薬剤で Investigator Choice を設定した際、対照薬間で有効性及び安全性に明確な差異がないことをヒストリカルなデータ等で確認できれば十分と考えてよいか。	ご指摘の点は、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
135	V. 1 第Ⅲ相試験	頑健性のある適切な解析法とあるが、頑健性のある適切な手法について記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
136	V. 1 第Ⅲ相試験	「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…」との記載について、具体的な手法について示していただきたい。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
137	V. 2 第Ⅱ/Ⅲ相試験	Ⅱ/Ⅲ相試験として想定されている具体例を示していただきたい。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。

138	VI. 1 基本事項	希少なサブタイプと判断される特定の癌腫における頻度または固形癌全体における頻度を示してはどうか。	希少なサブタイプは頻度のみで判断されるものではありませんので、ご指摘の追記は不要と判断しました。
139	VI. 1 基本事項	「希少なサブタイプ」について、その推定罹患率のみで一律に規定するのではなく総合的に判断することが望ましい。」とあるが、罹患率以外にどのような因子が考えられるのか。	主に融合遺伝子、突然変異、遺伝子増幅等の遺伝子異常の種類やその機能・役割を考慮することが考えられます。
140	VI. 1 基本事項	あるがん種の希少なサブタイプのみを対象とした検証的試験の実施は困難であるものの、当該がん種を対象とした前向き第Ⅲ相ランダム化比較試験のサブグループとしての解析で標準治療と比較した顕著な臨床的有用性が示され、一定の評価が可能な場合には、後方視的な当該サブグループデータをもって承認取得することも可能か。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
141	VI. 1 基本事項	ヒストリカルデータを用いることが記載されているが、具体的な評価方法を示していただきたい。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容であり、一般化して示すことは困難です。
142	VI. 1 基本事項	「ヒストリカルデータを利用する際にはその信頼性と臨床的妥当性に注意が必要である。」と記載されているが、どの程度の信頼性が求められているのか。	求められる信頼性のレベルについて一般化して示すことは困難です。
143	VI. 1 基本事項	「第三者組織により腫瘍縮小を評価することが必要である」を「第三者組織により腫瘍縮小を評価することが望ましい」としていただきたい。	客観的な評価となるよう、第三者組織による評価が必要と考えます。
144	VI. 1 基本事項	「全生存期間及び無増悪生存期間を評価することも必要である」とあるが、必須とまでは言えないのではないか。	ご指摘を踏まえ、修正しました。

145	VI. 1 基本事項	ヒストリカルデータと比較した上で臨床的有用性を説明することが重要とあるが、ヒストリカルデータとして想定されているデータベースはあるか。	特定のデータベースを想定しているものではありません。
146	VI. 1 基本事項	奏効期間は完全奏効期間という意図であれば、そのような記載としたほうがよい。	奏効期間は完全奏効期間との意図ではありません。
147	VI. 2 希少がん	時間を要する可能性が高いと判断するための患者集積期間の目安を示していただきたい。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容であり、一般化して示すことは困難です。
148	VI. 2 希少がん	国際共同試験に本邦から参加するも登録できずに終了する場合も想定されるため、「本邦からも一定の患者数が登録されることが望ましい」としていただきたい。	早期臨床試験から積極的に本邦からも国際共同試験として参加するべきと考えることから、修正は不要と判断しました。
149	VI. 2 希少がん	希少がん等の国際共同試験において必要となる日本人症例数について示していただきたい。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容であり、一般化して示すことは困難です。
150	VI. 2 希少がん	希少がん及び希少サブタイプについて、単群の試験であっても OS や PFS などの Survival エンドポイントも意義があり、奏効割合とともに評価することで承認申請において受け入れ可能であるのか。またこの場合の主要エンドポイントは奏効割合であり、Survival エンドポイントは副次ということになるのか。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
151	VI. 2 希少がん	「製造販売後に質が高く適切で妥当なデータを収集する必要がある。」と記載されていますが、使用成績調査や製造販売後データベース調査のように RMP に規定して実施する安全性監視活動を想定しておくことでよいのか。	個々の品目における状況に応じて使用成績調査や製造販売後データベース調査に加えて、臨床試験の実施も含めて検討することが適切と考えます。

152	VI. 2 希少がん	再発・難治(R/R)だけでなく、初発(1L)を対象とした試験においても、単群の臨床試験で評価しヒストリカルデータと比較することも考慮可能だと理解してよいか。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
153	VI. 3 希少なサブタイプ	複数のがん種は血液がんと固形癌も合わせて試験を実施することは可能であるか。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
154	VI. 3 希少なサブタイプ	「本邦からも一定の患者数の登録が必要である」について、一定の患者数とは、各コホートに満遍なく登録が必要ということの意味するのか。また、求められる患者数はどの程度か。	各コホートに満遍なく登録することが望ましいと考えます。求められる患者数については、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。
155	VI. 3 希少なサブタイプ	「奏効期間」を設定することが推奨されているが、2.希少がんの項においてはその記載がない。なお、3 希少なサブタイプの項では記載されている。	臨床的有用性の説明にあたって奏効期間の情報が特に重要と考えられる箇所において、奏効期間について記載しています。
156	VI. 3 希少なサブタイプ	「バイオマーカーを用いた Proof of Concept の検討」の妥当なタイミングを示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
157	VI. 3 希少なサブタイプ	希少なサブタイプにおいて、「バイオマーカーを検出するためのコンパニオン診断薬も臨床試験で評価する必要がある」とされているが、癌腫横断的に開発する場合の考え方について記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
158	VI. 3 希少なサブタイプ	「質が高く適切で妥当なデータを収集する必要がある」とのことだが、希少なサブタイプでは症例数の集積も困難なことが予想されるため、有効性・安全性のデータ収集について具体例を示してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要があると考えます。

159	VI. 4 マスタープロトコル	マスタープロトコルについて「希少がん、希少なサブタイプ」の項に記載した理由はなにか。また、なぜ、「原則として RD が明らかになっているものを用いる。」としているのか。	「希少がん、希少なサブタイプ」の臨床開発において、近年、マスタープロトコルを用いたものが認められることから、「希少がん、希少なサブタイプ」の項においてマスタープロトコルに言及しています。 「希少がん、希少なサブタイプ」の有効性及び安全性の検討においてマスタープロトコルを用いる場合、忍容性の確認は終了していることが求められることから、「薬剤は、原則として RD が明らかになっているものを用いる。」と記載しています。
160	VI. 4 マスタープロトコル	マスタープロトコルに関する内容として、実際の臨床評価法におけるこれらの試験やプロトコルの位置づけなども記載してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
161	VI. 4 マスタープロトコル	「バスケット試験の基本的特徴は探索的位置付け」とあるが、バスケット試験の中で少数例にて奏効率等をエンドポイントとして評価することがあり、必ずしも探索的位置づけではないと考えられるため、当該記載は削除してはどうか。	本ガイドラインでは第Ⅲ相試験（検証的試験）以外の臨床試験を探索的試験（一部、非検証的試験と記載）としていることから、ご指摘の修正は不要と判断しました。
162	VI. 4 マスタープロトコル	希少がんや希少なサブタイプの開発は適応追加が主たるケースだと思われる。RD は、先行する開発での RD または追加で検討する癌腫/サブタイプでの RD のいずれか。	RD は検討する癌腫/サブタイプの RD を意図しております。なお、希少がんや希少なサブタイプの記載について、適応追加のみを意図したものではありません。
163	VI. 4 マスタープロトコル	臨床評価を実施する。の後に「あるいは殆どの固型腫瘍に共通な、あるいは EPR 効果など腫瘍選択的なターゲティングが考えられる固型腫瘍に対する DDS 製剤の場合にも応用可能である。」を追加してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。

164	VI. 4 マスタープロトコル	同じ希少がんや同じ希少なサブタイプを対象とした治験が複数の企業により実施予定であることが分かった場合、当局側から該当企業に対して、一つのプラットフォーム試験として一緒に実施するように提案されることはあるのか。	ご指摘の内容について、一般的には行政側から提案することは想定されません。
165	VI. 4 マスタープロトコル	「大規模化又は長期化した試験構造になることもあり、試験のマネジメント上の付加が大きくなることが過大である。」とのあるが、プラットフォーム試験について一義的に該当するものではないため削除してはどうか。	プラットフォーム試験では特に留意すべき点であると考えられることから、ご指摘の削除は不要と判断しました。
166	VII. 結言	「今後も科学の進歩により抗悪性腫瘍薬の臨床 開発も変化することが予想される。」との記載について、科学の進歩により現行の評価方法では十分に評価できない場合など、新たな評価手法について当局と相談ができる旨を追加してはどうか。	本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬の承認申請のために実施される臨床試験に関する一般的指針をまとめたものであり、ご指摘の追記は不要と判断しました。
167	全体	承認に至る有効性に関する数字は指針として示してはどうか。	ご指摘の点は個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容であり、本ガイドラインにおいて記載をすることは困難です。
168	全体	奏効率をプライマリーエンドポイントとした探索的な試験（単群の第Ⅱ相試験）を用いて、承認した場合は、承認後に検証的な試験や市販後臨床試験等で直接的な臨床的有用性を評価する必要があるのではないか。	ご意見いただきありがとうございます。ご指摘の点は、個々の品目における状況に応じて個別に慎重に判断する必要がある内容と考えます。