

# 日本バイオセラピー学会

## がん治療用ペプチドワクチンガイドンス

### 日本バイオセラピー学会 がん治療用ペプチドワクチンガイドンス委員会/編

#### 日本バイオセラピー学会理事長

和歌山県立医科大学第二外科

山上 裕機

#### 委員長

川崎医科大学臨床腫瘍学

山口 佳之

#### 学会委員

国立がん研究センター肝胆臓腫瘍科

奥坂 拓志

近畿大学医学部外科

奥野 清隆

福島県立医科大学臓器再生外科学

鈴木 弘行

岩手医科大学泌尿器科

藤岡 知昭

#### 外部委員

国立がん研究センター東病院

大津 敦

東京大学公共健康医学専攻生物統計学

大橋 靖雄

長崎大学生命医科学講座創薬科学

嶋澤るみ子

近畿大学医学部ゲノム生物学

西尾 和人

杏林大学医学部腫瘍内科

古瀬 純司

神戸大学腫瘍・血液内科学

南 博信

#### 助言者

オンコセラピー・サイエンス

角田 卓也

東京大学医科学研究所

中村 祐輔

日本健康・栄養食品協会

林 裕造

(50 音順)

【2011 年 11 月原案作成】

【2012 年 11 月改訂】

【2012 年 12 月改訂】

## 目 次

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 1. 序 文                                           | 1  |
| 2. がんペプチドワクチンの特徴                                 | 1  |
| 3. がんペプチドワクチンにおける非臨床安全性試験の考え方                    | 2  |
| 3-1. 非臨床安全性試験の実施目的                               | 2  |
| 3-2. 非臨床安全性試験における動物種の選択                          | 2  |
| 3-3. ペプチド自身の薬物動態学的特性                             | 2  |
| 3-4. ペプチドワクチンの非臨床安全性試験を巡る欧米の状況                   | 2  |
| 3-5. ペプチドワクチンの非臨床安全性試験で考慮すべき事項                   | 2  |
| 4. がん治療用ペプチドワクチンの研究開発時における品質保証の考え方               | 3  |
| 4-1. 臨床試験の被験物質の品質に関する法令・指針での要求事項                 | 3  |
| 4-2. 研究開発時の品質保証の必要性                              | 3  |
| 4-3. 研究開発時の品質保証の考え方                              | 3  |
| 4-4. ペプチドワクチンの規格設定の考え方                           | 4  |
| 4-4-1. 原薬の規格                                     | 4  |
| 4-4-2. 製剤の規格                                     | 4  |
| 4-4-3. アジュバントの規格                                 | 5  |
| 4-5. GMP に基づく製造管理・品質管理の考え方                       | 5  |
| 5. 臨床試験                                          | 5  |
| 5-1. 早期探索試験および後期検証試験の考え方                         | 5  |
| 5-1-1. 被検者のステージ（早期か，進行期か？）                       | 5  |
| 5-1-2. 対象とするがん腫（単一のがん腫に限定するのか，複数のがん腫を含めるのか？）     | 6  |
| 5-1-3. Human leucocyte antigen (HLA)             | 6  |
| 5-1-4. 抗原の発現                                     | 6  |
| 5-1-5. 複数抗原ペプチドワクチン                              | 6  |
| 5-2. 早期探索試験                                      | 6  |
| 5-2-1. 安全性と初回投与量，投与スケジュールの決定                     | 6  |
| 5-2-2. 増量試験                                      | 7  |
| 5-2-3. 継続投与                                      | 7  |
| 5-2-4. 早期探索試験におけるシングルアーム（single-arm）試験とランダム化比較試験 | 7  |
| 5-2-5. 薬物動態と免疫反応のモニタリング                          | 8  |
| 5-2-6. がんペプチドワクチンと標的抗原の検査の同時開発                   | 9  |
| 5-3. 検証試験                                        | 9  |
| 5-3-1. 試験デザイン                                    | 9  |
| 5-3-2. 評価項目（エンドポイント）                             | 10 |
| 5-3-3. 安全性の評価                                    | 10 |
| 5-3-4. 有効性の評価と統計学的解析                             | 10 |
| 6. おわりに                                          | 11 |
| 7. 文 献                                           | 11 |
| Q & A                                            | 13 |

## 1. 序 文

1991 年、ベルギーのグループによるがん抗原遺伝子の同定<sup>1)</sup>によって、がん抗原提示認識の分子機構が解明された<sup>2)</sup>。この分子機構を応用した治療として、1995 年メラノーマに対するがんペプチドワクチンの臨床研究がスタートした<sup>3)</sup>。以後、数多くの研究が報告され、cytotoxic T lymphocytes (CTL) 誘導などの免疫学的有用性が示された。しかしながら、腫瘍縮小効果に限りがあるがんワクチン臨床研究においては、抗がん剤の開発研究と同様の腫瘍縮小を指標の一つとした臨床試験デザインでは効果を証明できず、2004 年米国 National Cancer Institute (NCI) の Rosenberg 博士はがんワクチンの効果について否定的な見解を報告した<sup>4)</sup>。それでも 2006 年以降、術後補助療法によるがんペプチドワクチンの再発抑制効果が肺がん、乳がんにおいて相次いで報告され、ワクチンの再発予防効果や生命予後改善効果が注目されることとなった<sup>5,6)</sup>。2010 年、去勢抵抗性前立腺がんに対して生命予後の延長効果を示したがんワクチン sipuleucel-T<sup>7)</sup>が、米国 FDA によって承認されるに至り、ついにがんワクチンは新規治療としてベールを脱ぐこととなった。この承認に先立ち、2009 年米国 FDA はがんワクチン開発の企業向けガイダンスを発行し、がんワクチン開発におけるいくつかの重要なポイントを公開してパブリックコメントを求めた<sup>8)</sup>。現在、新規がんワクチンの開発は世界的話題であり、わが国においても重要課題の一つとして注目されている。がんワクチンの臨床試験を活性化し、創薬につなげていくためには、わが国においてもガイダンスの策定が急務である。

日本バイオセラピー学会は、がんの生物学的治療研究のための研究者の集まりである。学術集会を通じて情報や意見の交換を図り、かつ討論していくことによって、がん征服へ寄与しようと、1987 年に Japanese Society of Biological Response Modifiers (JBRM) 研究会として発足した。翌年より JBRM 学会に改められ、その後、世界的潮流に合わせて改名し、1995 年に日本 BRM 学会、さらに 1999 年より現行の日本バイオセラピー学会と改められ今日に至っている。会員数は約 750 名で、学術集会総会を年 1 回開催し、本年度 25 回を重ねる。国内外の研究者が集結し、公開、議論される最先端の生物学的治療の研究成果をもって、わが国における本領域のオピニオン・リーダーとして医学的および社会的責任を果たしてきた。日本バイオセラピー学会は、がんペプチドワクチン開発の世界的動向を背景に、日本バイオセラピー学会の使命と責任においてがん治療用ペプチドワクチン開発のガイダンスを作成し、ここに公開する。

## 2. がんペプチドワクチンの特徴

がんペプチドワクチンはペプチド単独で薬理活性はなく、ヒトの有する免疫機構を利用することにより薬理活性を発現する。皮下投与されたペプチドワクチンは宿主抗原提示細胞とリンパ流によって所属リンパ節に到達し、以下の分子機構を介して免疫応答を誘導する。すなわち、(1) 抗原提示細胞あるいは標的細胞表面上のヒト白血球型抗原 (human leukocyte antigen : HLA あるいは major histocompatibility complex : MHC) とペプチドの結合および抗原提示、(2) T 細胞受容体 (T-cell receptor : TCR) による HLA-ペプチド複合体の認識、(3) 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (antigen-specific cytotoxic T-cell : 特異的 CTL) の誘導、以上によってペプチドワクチンは薬理活性を発現する。このように、がんペプチドワクチンはがんに対して免疫機構を介した間接作用によって効果を発揮するという特徴を有し、直接効果を発揮する抗がん剤や低分子化合物とは明らかに異なる作用機序を有している。したがって、がんペプチドワクチンの臨床開発は、この作用メカニズムに基づき、従来の抗がん剤と大きく異なる考え方で企画・実施されるべきである。米国 FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) から 2009 年 9 月に公示されたガイダンス<sup>8)</sup>もこの考えに基づいて策定されている。がんペプチドワクチン臨床研究においては、免疫系を介した遅発性効果を評価できる対象を選択すること、長期にわたる継続的な投与が必要と考えられ、腫瘍縮小にとらわれない生命予後を主目的とした研究デザインを立案すべきこと、および遅発性効果を解析可能な科学的手法によって評価すること、以上が考慮されるべきポイントとしてあげられよう。

### 3. がんペプチドワクチンにおける非臨床安全性試験の考え方

#### 3-1. 非臨床安全性試験の実施目的

新薬の開発においては、対象化合物の薬理学的特性や毒性学的特性を明らかにすることを目的として非臨床試験が必要となる。特に、対象化合物の毒性学的特性をできる限り明らかにしておくことは、臨床試験におけるヒトに対する安全性確保のために不可欠である。すなわち、適切に企画・実施された非臨床安全性試験から、臨床試験における安全な初回投与量の決定あるいは被験物質投与の際に生じるかもしれない毒性作用の予測に関する有用な情報が得られる。

#### 3-2. 非臨床安全性試験における動物種を選択

非臨床安全性試験から被験物質のヒトに対する影響の予測に役立つ情報を得るためには、適切な動物種を選択が必要である。適切な動物種とは、被験物質の作用発現についてヒトへの外挿性が確認された動物種である。ペプチドワクチンにおいては、非臨床安全性試験において適切な動物種は存在しないと考えられる。これは、以下の理由による。

ペプチドワクチンの特徴の項で述べたように、ペプチドワクチンは、ペプチド単独で薬理活性はなく、ヒトの有する免疫機構を利用することにより薬理活性を発現する。すなわち、HLA-ペプチド複合体による抗原提示とリンパ球上のTCRによる認識およびそれに引き続くCTLの誘導である。HLAの構造は動物種差が大きく、ヒトと同一の構造を有する動物種はなく、ペプチドワクチンに用いるペプチドが実験動物種のMHC上には結合できず抗原提示できない。このことは、ペプチドがヒトと同一の機構で薬理学的活性を示すような動物種はいないことを示している。一方、ヒト型標的を発現したトランスジェニック動物モデルの非臨床安全性試験への使用が提唱されている（ICHガイドラインS6「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」）。これをペプチドワクチンに照らした場合、ペプチドと結合するMHCはヒト型に模倣することは可能であるものの、薬効を示すCTLの認識、活性化をヒト型化することはかなり困難であり、さらにCTLの完全なヒト型TCRを導入したモデル動物を作製することは不可能である。したがって、ヒト体内におけるペプチドワクチン投与による薬理活性を、トランスジェニック動物モデルを用いて、これを再現することは事実上できない。

#### 3-3. ペプチド自身の薬物動態学的特性

ペプチドは、生体内ではダイペプチダーゼなどにより急速に分解されることが確認されており、また、これらの分解産物は生体内に常在するアミノ酸である。これらの知見から代謝産物による毒性発現の可能性は極めて低いと考えられる。このようなペプチド自身の特性も考慮し、ペプチドワクチンについて実施すべき非臨床安全性試験が策定されるべきである。

#### 3-4. ペプチドワクチンの非臨床安全性試験を巡る欧米の状況

前述のように、ペプチドワクチンの非臨床安全性試験に必要とされる項目は、他の医薬品特に低分子医薬品のそれとは大きく異なる。欧米規制当局〔FDAおよびEuropean Medicines Agency（EMA）〕では、要求するペプチドワクチンの非臨床安全性試験は、これらの考え方が反映されている。実際に、ペプチドワクチン療法においては、非臨床安全性試験は臨床試験におけるヒトへの投与に対する安全性確保のためには必ずしも有用な情報が得られず、ヒトに投与して初めて有用な情報が得られること、また、動物愛護の観点から、過剰な動物実験を極力削減し、動物の不必要な使用を避けるべきであることなども理由に、非臨床安全性試験を実施せずに臨床試験の実施が許可されたケースも報告されている<sup>9)</sup>。このような事例では非臨床安全性試験が不必要である理由を論理的に説明する必要がある（Q&A1）。

#### 3-5. ペプチドワクチンの非臨床安全性試験で考慮すべき事項

ペプチドワクチンの有効成分には、その薬理学的活性発現メカニズムの観点から、非臨床安全性試験実施に際し適切な実験動物種が存在しないことは前に述べたとおりである。一方、試験製剤については、安全性を確認するための試験を考慮する必要がある。すなわち、薬理学的活性発現とは別に、有効成分中に含まれ

る不純物や意図しない化合物の混在により、ヒトへの適用の際、安全性に関する問題が生じる可能性がある。原体の不純物については、無視できる程度のリスクに基づいて基準値が設定されガイドラインに記載されているものもあるが、各ガイドラインに規定されない未知の化合物、あるいは意図しない化合物の混入などの可能性も否定できない（ICH ガイドライン Q3A「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」および Q3B「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」）。このことから、不純物や混入物による有害作用の有無を判断するために、ペプチド原体について化学分析を実施する他に、必要に応じてペプチド原体を静脈内に大量曝露して影響を確認する動物試験も有用である。

最後に、ペプチドワクチンの投与経路や剤型に応じて、局所刺激性試験など、薬理学的活性発現とは別に実験動物種において評価が可能な試験も工夫されるべきである（Q&A2, 3）。

## 4. がん治療用ペプチドワクチンの研究開発時における品質保証の考え方

本ガイダンスは、化学合成により製造されたペプチドを有効成分として含有する、がん治療用ワクチンの研究開発中の品質保証の考え方について示したものである。

品質とは、原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのことであり、本ガイダンスでは、原薬はペプチド、製剤はペプチドにアジュバントなどを加え注射剤としたもの（用時調整の場合を含む）を想定している。

本ガイダンスは、臨床試験実施時のペプチドワクチンの品質に関する最低限の重要事項をまとめており、各々のペプチドワクチンの特質に応じて、特に承認申請を目的とした場合にはさらに検討が必要である。

### 4-1. 臨床試験の被験物質の品質に関する法令・指針での要求事項

被験物質の品質保証に関しては、治験の場合「治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所において製造された治験薬」（GCP 省令<sup>10)</sup>、17 条、26 条の 3）を使用することとなっており、治験薬 GMP<sup>11)</sup>への適合が求められている。

一方、治験外の臨床試験に関しては、臨床研究に関する倫理指針<sup>12)</sup>において、被験物質に関する記載はなく、研究者などに任されている状態である。

### 4-2. 研究開発時の品質保証の必要性

臨床試験において、一定の品質で製造された原薬および製剤を使用することは、被験者の安全性保護だけではなく、試験結果の信頼性・再現性を確保する上で不可欠である。

ペプチドワクチンは、原薬であるペプチドの化学的・生物学的性質から、一般的な非臨床安全性試験が、ヒト投与の安全性に関する有用な情報を必ずしも提供せず、ヒトに投与して初めて有用な情報が得られることから、非臨床安全性試験の必要性が議論されている。ペプチドワクチンの有効成分であるペプチドが非臨床安全性試験を実施不要と判断される場合であっても（非臨床安全性試験の項参照）、原薬または製剤中に含まれる不純物の量と種類によっては、不純物の安全性を確認する必要がある（原薬の規格、純度試験の項参照）。

研究初期から使用するペプチドワクチンの品質を管理していくことは、非臨床試験および臨床試験の質・結果を保証する前提となる。

### 4-3. 研究開発時の品質保証の考え方

医薬品の品質保証は、医薬品の徹底的な特性解析、特性に基づく適切な規格および試験方法の設定、製造工程の GMP に基づく管理など様々な方法を組み合わせることにより成し遂げられる。

研究開発時の品質保証は、開発の進展に連動し、臨床試験の目的や方法により求められる事項の程度に差異がある場合も想定され、一律に規定することは困難であるという特徴がある。よって、開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して柔軟に運用するべきである。

本ガイダンスでは、品質保証の方法のなかで、適切な規格の設定と GMP に基づく管理の考え方について具体

的に取り上げる。

#### 4-4. ペプチドワクチンの規格設定の考え方

規格とは、試験方法、その試験に用いる分析法の記載ならびに規定した方法で試験した時の適否の判断基準（限度値、許容範囲あるいはその他の基準）からなるリストである。

規格は、被験物質の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理する方策の一つであり、品質保証の重要な要素であるが、唯一の要素というわけではない。規格の各項目は、原薬および製剤の品質が適切なものであることを確認するためのものであり、安全性や有効性を確保する上で、必要な特性について設定されるべきである。

保存中にこれらの特性が変化する場合には、その変化について検討を行い、適切な規格あるいは保存法を設定すべきである。保存に関する試験を実施する場合の検討条件などは、安定性試験ガイドライン<sup>13)</sup>が参考になる。

##### 4-4-1. 原薬の規格

以下の規格（試験方法と判断基準）は、概ねすべてのペプチドワクチン原薬の品質保証に研究開発時から適応できる。

###### (1) 性状

形状および色についての定性的な記述（たとえば、白色～淡黄色の固体）が必要である。

###### (2) 確認試験

原薬を特異的に確認できる方法とすべきである。二つ以上の方法の組み合わせにより、特異性を保証してもよい。

###### (3) 定量法（含量）

保存中に出現する分解生成物などの不純物によって妨害されることのない特異的な分析方法を設定する必要がある。

###### (4) 純度試験

有機・無機不純物および残留溶媒を管理するための試験方法であり、不純物プロファイルを把握することは、安全性確認の必要性の判断材料ともなる。

有機不純物は製造工程や保存中に生じるものであり、構造未知のものがあり得るのに対し、無機不純物は試薬などの製造工程に起因し、通常、構造既知の物質である。溶媒は製造工程に使用される有機または無機の液体であり、通常その毒性は既知である。

個別の不純物の構造決定、安全性確認の必要性の判断は、新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン<sup>14)</sup>に基づき行われるべきである。1日当たりの原薬の摂取量が2 g以下の場合、不純物で構造決定が必要な閾値は、0.10%または1日摂取量1.0 mgのどちらか低い方とされ、安全性確認の必要な閾値は0.15%または1日摂取量1.0 mgのどちらか低い方とされている。

残留溶媒の規格設定には、医薬品の残留溶媒ガイドライン<sup>15)</sup>を参照すること。

##### 4-4-2. 製剤の規格

原薬と同じく、性状、確認試験、定量法（含量）、純度試験の規格は、概ねすべてのペプチドワクチン製剤の品質保証に研究開発時から適応できる。製剤の純度試験は、原薬が分解して生成する有機不純物や製剤の製造工程において生成する不純物について管理するべきであり、原薬の製造工程に由来する不純物は、通常、原薬の規格で管理されているので、製剤において設定する必要はない。製剤の不純物の構造決定、安全性確認の必要性の判断は、新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン<sup>16)</sup>に基づいて行われるべきである。

またペプチドワクチンは注射剤であることから、ヒト投与前に無菌性を評価するための試験方法と判定基

準を設定する必要がある。最終製剤の無菌試験実施の他、滅菌工程のパラメータの管理により行うことも可能である。

用時調整を必要とする製剤の場合は、調整法と調整後の製剤について検討し、調整後の製剤が必要な特性を満たすことを確認する必要がある。

上記 4-4-1～2 の他、原薬および製剤の特性から設定することが望ましい規格（たとえば、水分含量）の設定には、新医薬品の規格および試験方法の設定<sup>17)</sup>を参考にできる。

#### 4-4-3. アジュバントの規格

ペプチドワクチンには、通常アジュバントが使用時に混合されるが、アジュバントの規格は独立して設定されるべきである。原薬と同じく、性状、確認試験、定量法（含量）、純度試験の規格は、アジュバントの品質保証に適用できる。

#### 4-5. GMP に基づく製造管理・品質管理の考え方

GMP の目的は、人為的ミスをも最小限にし、汚染および品質低下を防ぎ、品質を保つ仕組みを作ることにある。この GMP の目的を実践するために、製造管理・品質管理は、製造方法や試験方法に関する手順書を作成し、手順書に従って製造や試験を行い、記録を作成し保管する一連の作業を行う必要がある。つまり、被験者の保護および臨床試験の信頼性の確保のために、被験物質の製造管理および品質管理に関するすべての記録について、後日確認が取れるように保存する必要がある。

被検物質の GMP に基づく管理の実施には、治験薬 GMP<sup>11)</sup>およびその Q&A<sup>18)</sup>を参考にできる。

## 5. 臨床試験

### 5-1. 早期探索試験および後期検証試験の考え方

がんペプチドワクチンに対する臨床試験の主な目的は、早期探索試験においては、推奨投与量、推奨投薬スケジュール、生物学的活性の有無や安全性プロファイルなどを、また後期検証試験においては、特定の集団における効果と安全性を明らかにすることである。

早期探索試験および後期検証試験に関連して考慮すべき臨床的ポイントを以下に示す。

#### 5-1-1. 被検者のステージ（早期か、進行期か？）

従来の殺細胞性抗がん剤に対する早期臨床試験においては、至適投与量、投薬スケジュールや最大耐量（maximum tolerated dose : MTD）を決定するために、様々ながん腫の進行期の被検者を対象とすることが多い。このような進行期の被検者は病状が比較的早く進行するため、早期探索試験ではこれらの薬剤の活性を短期間に観察し評価する必要がある。続いて後期検証試験においては単一のがん腫の進行期の被検者を対象とした大規模なランダム化比較試験が実施され、臨床的有用性と安全性の検討が行われる。臨床的有用性と安全性が進行期を対象とした試験において認められれば、その薬剤はより早期のステージの被検者を対象として臨床開発が進められることになり、術後補助療法などの臨床試験が実施される可能性がある。

一方、がんペプチドワクチンを従来の殺細胞性抗がん剤の臨床試験と同様に、進行期の被検者を対象とした場合、薬剤の投与開始から病状進行までの期間が比較的短いため、免疫反応による抗腫瘍活性が現れるまでの時間を確保できない可能性がある。加えて、進行期の被検者は、すでに複数の治療を受けていることが多く、これらの治療の影響により免疫系が傷害を受け、がんペプチドワクチンに対する反応性が減弱している可能性がある。一方、より早期のステージの被検者を対象としてがんペプチドワクチンの評価を行う場合は、がんペプチドワクチンによる免疫反応が誘導され顕在化するまでの十分な時間を確保でき、がんペプチドワクチンの試験対象として適していると考えられる。欠点としては、早期のステージを対象とした臨床試験は一般的に結論が得られるまでに長い時間を要する点があげられる。このため、がんペプチドワクチンの臨床試験を実施する場合は、進行期を対象とする場合と早期を対象とする場合のそれぞれについて、長所と

短所を十分に検討する必要がある。

標準療法が存在する場合には、これらの標準療法にがんペプチドワクチンを導入する時期や順序（標準治療前、同時期、終了後のいずれがよいのか、同時期の場合は併用療法、単独療法のいずれがよいのか、など）を検討し、治療レジメンの安全性や生物学的活性が確保され、かつ適切に評価できるように考慮する必要がある。

#### 5-1-2. 対象とするがん腫（単一のがん腫に限定するのか、複数のがん腫を含めるのか？）

殺細胞性抗がん剤の第Ⅰ相試験は通常、様々なステージの多様ながん腫を含む被検者を対象として、実施されることが多い。試験薬は多様な被検者集団に対してそれぞれ異なる反応を示す可能性があるが、第Ⅰ相試験の主な目的である最大耐用量MTDや安全性プロファイルの決定には、大きな問題にならないことが多い。第Ⅰ相試験で殺細胞性抗がん剤の毒性が許容範囲であると示された場合、次に特定のがん腫を対象として第Ⅱ相試験が行われる。

しかしながら、がん腫や病期、前治療歴などの異なる多様な被検者を対象とした場合、これらの多様性はがんペプチドワクチンが誘導する反応に大きく影響する可能性がある。すなわち、がんペプチドワクチンの早期探索試験において多様な被検者集団を対象とした場合、安全性や有効性について殺細胞性抗がん剤以上に多様な成績が得られる可能性が高く、結果の解釈が困難となる場合が考えられる。がんペプチドワクチン臨床試験における被検者集団の選択に際しては、被検者集団内の多様性に関して考慮すべきである。

#### 5-1-3. Human leucocyte antigen (HLA)

被検者のHLAについては、がんペプチドワクチンが開発された分子免疫学的背景から、測定することが妥当と考えられている。原則として、当該ペプチドに適合するHLAを有した被検者を対象に試験するデザインが一般的である（Q&A4）。しかしながら、現在、次世代のワクチンとして、HLAが適合していない可能性も含めたペプチドワクチンの開発研究も開始されている。したがって、研究者がHLAを測定する・しない、あるいはHLA非適合被検者にペプチドワクチンを投与する・しないについて、試験デザインとその根拠をプロトコールに明記し、被検者の受け得るメリット・デメリットについて十分説明することが求められる。

#### 5-1-4. 抗原の発現

がんペプチドワクチンが標的とする抗原のがん組織における発現は、原則として試験開始前に確認し、効果・安全性データとの関連性について詳細に解析されるべきである。

#### 5-1-5. 複数抗原ペプチドワクチン

がんペプチドワクチン製剤は、複数の腫瘍関連抗原を含む場合が想定される。これによって複数の腫瘍特異的な免疫応答が誘導され、腫瘍の多様性(heterogeneity)に対応できることが期待される。複数の腫瘍関連抗原を含むがんペプチドワクチン製剤の各成分に関しては、一般的に、安全性と活性を個別に評価する必要はないと考えられるが、ケースバイケースで検討が必要である。

### 5-2. 早期探索試験

がんペプチドワクチンの早期探索試験の主目的は、製剤に関する安全性プロファイルを明かにすること、推奨投与量と推奨投与スケジュールを設定すること、潜在的な生物学的活性を明らかにし、今後の薬剤開発の基礎となる科学的データを提示することである。

#### 5-2-1. 安全性と初回投与量、投与スケジュールの決定

早期探索試験では、薬剤の安全性と試験開始用量、用量増加、それに続き推奨投与量および推奨投与スケジュールを決定することが重要で、それには、*in vitro*、*in vivo*の非臨床試験のデータに基づいて決定されるのが一般的である。しかしながら、非臨床安全性試験の項で述べたように、ペプチドワクチン製剤自体の薬理活性および安全性に関して、動物試験から有益なデータが得られることは考えにくく、ヒトに投与して初めて有益なデータが得られる。一方、がんペプチドワクチンの早期探索試験として、ヒトに対する多くの

臨床研究（translational research：TR）が存在しており、重大な毒性は現時点において報告されていない。研究者はこのことを十分に念頭に置き、ヒトにおける安全性試験のさらなる必要性について検討すべきである。承認申請を目的とした臨床試験では、既存の TR の解析に基づいた場合でも、再度、必要最小限の被検者数で安全性を確認する早期探索試験を計画し、申請する必要がある。後述する、従来の 3+3 デザインに準じて実施することが可能であるが、1 コホートの症例数は必要に応じて追加すべきである。安全性が確認されれば、引き続き推奨投与量や推奨投与スケジュール、生命予後の解析を目的とした早期探索試験が計画される。

#### 5-2-2. 増量試験

これまで、がん治療薬の開発において、投与薬剤の増量試験（dose escalation schedule）の標準的な手法として「3+3 デザイン」が用いられてきた。まず、最初に 3 名の被検者が登録されて試験が開始される。dose limiting toxicity（DLT）がいずれの対象被検者にも認められなかった場合、次に高い用量へ追加の 3 名が登録され、試験が進行される。もし、3 名中 1 名に DLT を認めた場合、同じ用量に新たに 3 名が追加登録される。計 6 名中 2 名以上に DLT を認めた場合、最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）を超えたと判断し、それより高い用量の投与には移行しない。

多くのがんペプチドワクチン臨床試験においても「3+3 デザイン」が用いられてきたが、用量依存的毒性の発現は認められず、MTD を同定することは困難であることが報告されている。考えられる推奨投与量は、がんペプチドワクチンの製剤上の制約や、投与の手技的あるいは技術的問題、または投与部位の解剖学的な問題などにより規定される可能性がある。

したがって、がんペプチドワクチンの臨床試験において用量増加に関する有益な情報を集めるためには、標準的な「3+3 デザイン」に代わる研究デザインを考慮することも推奨される。たとえば同一被検者において投与量を増加するアプローチの可能性なども示唆される。

一方、他薬剤との併用や侵襲的な手法での投与および解剖学に安全性への配慮が必要な部位への投与などの場合には、従来の「3+3 デザイン」はがんペプチドワクチンの安全性情報を確かにする上で有用である。

#### 5-2-3. 継続投与

がんに対する日常診療では、病勢の進行・再発があれば施行中の治療を中止するのが一般的である。しかしながら、がんペプチドワクチンの投与においては、抗原特異的免疫反応を惹起するための時間を必要とするので、遅発性の効果発現の可能性に留意すべきであり、薬剤の継続投与が望まれる。一方、がんペプチドワクチンを病勢の進行・再発の後にも継続して投与することにより、他治療の選択の機会を失う可能性があることや治療期間中の有害事象や死亡が増加し、臨床試験のクオリティが悪化する可能性があることなどの欠点も考えられる。したがって、がんペプチドワクチンの臨床試験を実施する場合は、ワクチンの継続・中止の基準について十分に検討し、試験計画を立案する必要がある。

#### 5-2-4. 早期探索試験におけるシングルアーム（single-arm）試験とランダム化比較試験

がんペプチドワクチンの早期探索試験においては、通常の抗がん剤の臨床試験と同様に推奨投与量や推奨投与スケジュールを明らかにするとともに、がんペプチドワクチンについての proof of concept や標準治療との関係（位置付け）を示すためのデータが得られるように、試験をデザインすることが推奨される。

通常のがん薬物療法開発の場合、第Ⅱ相臨床試験の主目的は腫瘍縮小効果となる。これは腫瘍縮小効果が生命予後延長のサロゲートとして最も適切と考えられてきたからである。しかしながら、がんペプチドワクチンにおいては、腫瘍縮小効果が得られない症例においても生命予後延長が得られる可能性があり、早期探索試験をデザインする上で考慮されるべきポイントである。したがって、がんペプチドワクチン開発においては、早期探索試験といえども生命予後の指標を主目的とした臨床試験デザインが重要である。また、がんペプチドワクチンの proof of concept であるがん抗原特異的免疫応答の誘導を主目的として、推奨投与量や

推奨投与スケジュールを解析する、早期探索試験をデザインすることが必要な場合も想定される。これらについてはプロトコールに明記されなければならない。

早期探索試験を計画する際には、シングルアーム試験とランダム化比較試験の長所および短所について、十分に検討すべきである。それぞれの長所と短所を表 1 に示した<sup>19)</sup>。シングルアーム試験から得られる結果は過去のデータを基準として比較検討しなければならず、それゆえにバイアスおよび交絡が生じる。がんペプチドワクチンにおいては腫瘍縮小が限定的であるため、全生存期間や無再発生存期間あるいは無病生存期間などが効果の重要な指標となるが、これらの指標は被検者背景など過去のデータとの相違によっていっそう大きなばらつきを生じる可能性がある。一方、ランダム化比較試験は、統計学的に有効性を検証するには試験規模が小さいが、得られる効果の予測やサンプルサイズの決定など、検証試験をデザインする上で有用な情報を得ることができる。

表 1 シングルアーム探索試験とランダム化比較探索試験の相違（文献 19 より改変）

|    | シングルアーム探索試験                                                                                                                                        | ランダム化比較探索試験                                                                                                                                                                                    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 長所 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・新治療に関する有害事象の情報が多く得られる。</li> <li>・全参加被検者に新治療実施のチャンスがある。</li> <li>・シンプルなエンドポイントが設定可能で、早期に結果が得られる。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・コントロール群の情報が同時に得られる。</li> <li>・奏効割合をエンドポイントとしてもランダム化により信頼性の高い試験となる。</li> <li>・生存期間や無増悪生存期間もランダム化により信頼性のある結果となる。</li> </ul>                              |
| 短所 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒストリカルコントロールが必要。</li> <li>・奏効割合は必ずしも生存期間を反映しない。</li> <li>・生存期間や無増悪生存期間もシングルアーム試験では確実な結果は得られにくい。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・早期探索試験相当の症例数では統計学的な解析が難しい。</li> <li>・終末期の被検者にはランダム化が受け入れられない場合がある。</li> <li>・新治療に関する有害事象の情報が少ない。</li> <li>・良好な結果が得られた場合、検証試験の実現が難しくなる場合がある。</li> </ul> |

#### 5-2-5. 薬物動態と免疫反応のモニタリング

一般的薬剤の開発においては、早期探索試験において、薬物動態（pharmacokinetics：PK）と薬力学（pharmacodynamics：PD）の解析が求められる。薬物としての血中濃度や組織分布、代謝および排泄について科学的データを蓄積することが、薬効の理解に貢献すると考えられるからである。しかしながら、がんペプチドワクチンにおいては、皮下投与された薬物はリンパ流から免疫系を介して作用を発揮するものであり、この作用機序（mode of action）を考慮すると、薬物の血中濃度を測定する意義を見いだすことは困難と言わざるを得ない。また、ペプチドは体内のダイペプチダーゼなどによって速やかに分解され、薬物動態を解析すること自体、困難であることが想定されることから（3-3. ペプチド自身の薬物動態学的特性の項参照）、薬物の血中濃度を測定することによって早期探索試験として有用な新たなデータが得られることも考えにくい。研究者はこのことを念頭に置き、非臨床試験のデータも吟味した上で、薬物動態解析の必要性について論理的かつ科学的に検討すべきである<sup>20)</sup>（Q&A5）。

その一方で、薬力学解析として、がんペプチドワクチンが誘導すると想定される免疫反応を経時的にモニタリングすることは可能である。がんペプチドワクチンの作用機序としては、がん抗原特異的免疫反応を惹起することによって抗腫瘍活性を引き起こすと考えられることから、免疫反応をモニタリングすることは、薬免疫力学（pharmacoinmunodynamics）解析として、次の理由から極めて重要である。

○早期探索試験において、用量とスケジュールを最適化し、がんペプチドワクチンが目的とする免疫反応を誘導するかどうかを確定し、がんペプチドワクチンのさらなる開発や検証試験のデザインを計画する上で

根拠となる。

○検証試験において臨床効果の指標と免疫反応の種類や強度との関係は重要であり、その解析に有用である。

重要な免疫反応を同定するためには複数のモニタリングアッセイ法が必要となる。抗腫瘍効果にとって、最も重要で関連性が強いと考えられる免疫反応を測定するアッセイ法を開発すべきである。研究仮説から想定されたがん抗原特異的免疫反応をモニターするために、可能であれば、少なくとも2種類の免疫学的アッセイ法を用いることが推奨される。がんペプチドワクチンに対する delayed type-hypersensitivity (DTH) 反応、ペプチド特異的細胞傷害試験、ペプチド特異的 IFN- $\gamma$  ELISPOT アッセイ、ペプチド特異的マルチマーフローサイトメトリーなどが推奨される。各測定においては、結果に対する再現性についてバリデーションしておく必要がある。アッセイ条件や、陽性・陰性コントロール、陽性・陰性のカットオフ値および結果解析に用いる統計学的手法は、臨床試験開始に先立って臨床試験プロトコールに明記されるべきである。

#### 5-2-6. がんペプチドワクチンと標的抗原の検査の同時開発

作用機序として特異抗原に対する反応を期待する薬剤の場合、個々の被検者のがん組織などにおける標的抗原の発現の測定法の開発を同時に検討し、それらのデータを免疫反応モニタリングや被検者選択に用いる可能性を考慮することが重要である。

承認申請を目的とした臨床試験において新規測定法を開発する場合、臨床試験の申請を提出する前に、規制当局との事前相談などにおいて、申請者はがんペプチドワクチンとともにアッセイ法の同時開発の計画を提案することが必要である。その際、規制当局は医療機器、体外診断薬開発の科学的、制度的なアドバイスを行う。

#### 5-3. 検証試験

がん治療としてのペプチドワクチンにおいても薬物療法に含まれることから、がん薬物療法の考え方に沿った検証試験の実施が求められるが、がんペプチドワクチンの特徴を理解した臨床試験のデザインが重要である。

検証試験は、早期探索試験である第Ⅰ相および第Ⅱ相試験を基に新しい治療法の有用性を検証し、標準治療を確立するために実施される。がん薬物療法の多くの目的は延命と症状緩和であり、対象に応じた適切な目的の設定が求められる。

検証試験の主要な評価項目としては、主に全生存期間 (overall survival : OS) , 無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) , 無病生存期間 (disease-free survival : DFS) が用いられる。疾患あるいは治癒切除後か切除不能かなどの病態によっても、何を主要評価項目とするか異なってくる。さらにペプチドワクチン単独、あるいは抗悪性腫瘍薬との併用かによっても異なる。ペプチドワクチン単独の場合は、増悪の判断が極めて困難であり、OS あるいは DFS を採用することが適切である。一方、抗悪性腫瘍薬との併用によるペプチドワクチンの開発においては、OS や DFS に加えて、PFS を用いる場合もあり得る。

症状緩和効果、quality of life (QOL) については客観的な評価が難しく、確立した方法はないが、生存年数を QOL で重み付けして累積する quality-adjusted life year (QALY) が導入されてきている。さらに医療コストを加味した費用対効果の評価も考慮していく必要がある。

検証試験においても安全性の評価も重要な目的であり、参照治療との比較により行う。検証試験は一般にランダム化による大規模な試験となり、質の高い試験の実施が求められることから、試験のモニタリングやデータの中央管理などを行うデータセンターなど、十分な試験実施体制の設置が必須である。

##### 5-3-1. 試験デザイン

開発する治療法の有効性、安全性に基づき、優越性あるいは非劣性を検証する試験デザインが設定される。がんペプチドワクチンは原則として治癒困難な予後不良の疾患が対象となることから、優越性試験となるべ

きである。ただし、現在の標準治療の安全性に問題がある場合は非劣性試験も許容される。試験治療によっては非劣性の仮説を検証し、棄却されない（非劣性が証明された）場合、優越性を検証する、非劣性と優越性を同時に検証するデザインも可能である。その場合、優越性が証明できれば優越性が結論され、優越性が証明できなければ少なくとも非劣性が結論できることになる。

試験行為や試験結果の解析に影響するバイアスを回避するため、適切な対照を置かなければならない。対照群はその時点での標準治療を用いるのが原則である。標準治療がない疾患あるいは病態では無治療との比較試験となるが、プラセボ対照試験が望ましい。プラセボを含む試験では、プラセボ単独は治療保留により死亡または不可逆的罹患のような重篤な有害事象も危惧され、慎重に検討し、計画する必要がある。

優越性か非劣性かの設定、有意水準、検出力、検出すべき差から必要症例数を設定し、層別化因子など必要事項を決定する。

### 5-3-2. 評価項目（エンドポイント）

切除不能進行がん（再発を含む）と切除による病変の完全摘出後（術後補助療法）に分けて設定する。

#### 1) 切除不能進行がん

延命と症状緩和が薬物療法の主たる目的であることから、主に OS あるいは PFS が主要評価項目となる。状況によってはPFSが採用されることもあり得る、これらの主要評価項目の設定は、疾患や治療法により決定される（前述を参照）。

#### 2) 術後補助療法

多くの切除術は治癒を目的に行われることから、術後補助療法の主たる目的は治癒率の改善となる。したがって、主要評価項目は OS あるいは DFS が用いられる。

### 5-3-3. 安全性の評価

早期探索試験で安全性が得られた場合であっても適切な被検者のモニタリングの下、検証試験においても安全性を慎重に評価する必要がある。

検証試験における安全性は対照群との比較により評価され、一般的に副次評価項目として設定される。予期せぬ有害事象や重篤な有害事象の発生時の報告義務や治療との関連性、適切な対応などの評価等についての取り決めも求められる。

安全性は有害事象ならびに血液生化学的検査、生理検査結果などに基づき CTCAE などの基準に沿って評価される。CTCAE に記載されていない有害事象は、一般的に、軽度、中等度、重度または生命を脅かす、の重症度で評価される。

試験中の安全性の評価、試験継続の適否などについて適時意見を求めるため、試験と独立した評価委員会を設置することが必須である。

### 5-3-4. 有効性の評価と統計学的解析

有効性は主に主要評価項目である OS あるいは DFS により評価される。この解析においては、一般に Kaplan-Meier 法により生存割合を算出し、logrank 検定あるいは Willcoxon 検定によって治療群間の比較検定が行われる。前者は観察期間における試験群と比較対照群のハザード比が一定である場合に検出力が高く、後者はイベント発生時間に一定のずれが生じる場合に検出力が高くなることが知られている。しかしながら、がんペプチドワクチンにおいては、抗原特異的免疫応答を介した薬理薬効から遅発性の効果発現が想定されている。このことを考慮し、Harrington-Fleming 法<sup>21)</sup>で提唱されているような、観察期間後期に重み付けを置く、新規統計学的手法を用いた解析の必要性も想定される。統計学的解析方法については、有意と判断する規準とともにプロトコールに明記される必要がある。

有効性の副次評価項目として、無増悪期間や奏効割合が設定されることがあるが、ペプチドワクチンの特性に応じて設定されるべきである。病変の縮小、増悪は客観的な評価が重要であり、RECIST 基準に基づき、

試験と独立した評価委員会による評価が基本である。

## 6. おわりに

がんペプチドワクチンを開発する上で、活発な臨床試験の推進が不可欠である。活発な臨床試験の推進には、適切な臨床試験ガイドランスの作成が必要である。日本バイオセラピー学会はここにごがん治療用ペプチドワクチンガイドランスを公開した。言うまでもなく、今後のがんワクチン研究の進歩に伴い、本ガイドランスの定期的な見直しが求められるであろう。本領域の研究者のみならず規制当局や企業の方々からの積極的なコメントを歓迎するものである。

## 7. 文 献

- 1) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, *et al*: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* **254**(5038): 1643-1647, 1991.
- 2) Brodsky FM and Guagliardi LE: The cell biology of antigen processing and presentation. *Annu Rev Immunol* **9**: 707-744, 1991.
- 3) Marchand M, Weynants P, Rankin E, *et al*: Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by the gene MAGE-3. *Int J Cancer* **63**(6): 883-885, 1995.
- 4) Rosenberg SA, Yang JC and Restifo NP: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* **10**(9): 909-915, 2004.
- 5) Vansteenkiste J, Zielinski M, Dahabre J, *et al*: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of recombinant MAGE-A3 vaccine as adjuvant therapy in stage IB/II MAGE-A3-positive, completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* **24**(18S): 7019, 2006.
- 6) Holmes JP, Gates JD, Benavides LC, *et al*: Optimal dose and schedule of an HER-2/neu (E75) peptide vaccine to prevent breast cancer recurrence: from US Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02. *Cancer* **113**(7): 1666-1675, 2008.
- 7) Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, *et al*: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* **363**(5): 411-422, 2010.
- 8) <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM202439.pdf>
- 9) Singh H: Development of peptide-based cancer vaccines. from discovery to phase II clinical studies. Results of a randomized phase II study investigating multi-peptide vaccination with IMA901 in advanced renal cell carcinoma. 第48回日本癌治療学会総会 学術セミナー5, 京都, 2010.
- 10) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令, 厚生労働省令第36号, 平成17年3月23日.
- 11) 治験薬の製造管理, 品質管理に関する基準, 薬食発0709002号, 平成20年7月9日.
- 12) 臨床研究に関する倫理指針 (平成20年7月31日全部改正) 厚生労働省告示第415号, 平成20年7月31日.
- 13) ICH-Q1A (R2): 安定性試験ガイドライン, 医薬審発第0603001号, 平成15年6月3日.
- 14) ICH-Q3A (R2): 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン, 医薬審発第1216001号, 平成14年12月16日. 一部改定: 薬食審査発1204001号, 平成18年12月4日.
- 15) ICH-Q3C (R3): 医薬品の残留溶媒ガイドライン, 医薬審第307号, 平成10年3月30日. 一部改正: 医薬審発第1225006号, 平成14年12月25日. 一部改正: 薬食審査発0221第1号, 平成23年2月21日.

- 16) ICH-Q3B (R2): 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン, 医薬審発 0624001 号, 平成 15 年 6 月 24 日. 一部改定: 薬食審査発 0703004 号, 平成 18 年 7 月 3 日.
- 17) ICH-Q6A: 新医薬品の規格及び試験方法の設定, 医薬審発第 568 号, 平成 13 年 5 月 1 日.
- 18) 治験薬の製造管理, 品質管理等に関する基準 (治験薬 GMP) に関する Q&A, 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡, 平成 21 年 7 月 2 日.
- 19) Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, *et al* (eds): *Oncology: An evidence-based approach*. Springer-Verlag, New York, 2006.
- 20) 荒戸照世: ペプチド創薬の問題点: 非臨床動物試験. ペプチドと創薬 (寒川賢治, 南野直人・編), 株式会社メディカルドゥ, 大阪, 2007, pp213-223.
- 21) Zucker DM and Yang S: Inference for a family of survival models encompassing the proportional hazards and proportional odds models. *Stat Med* **25**(6): 995-1014. 2006.

## Q & A

**Q1：**がんペプチドワクチンの臨床導入に際して、非臨床安全性試験は不必要と考えてよいか？

**A1：**がんペプチドワクチンの安全性に関する情報が不十分な現状では、各被験物質ごとに適切な動物試験を実施し、動物に対して有害影響が発現する物質であるか否かを確かめるべきである。試験範囲としては、安全性薬理試験（ペプチド原体を使用）、2～4 週間の反復投与試験（試験製剤を使用）および局所刺激性試験（次の Q&A 参照）があげられる。

**Q2：**がんペプチドワクチンについての局所刺激性試験の考え方は？

**A2：**ペプチドワクチンの皮内注射製剤、皮下注射製剤では、担体（vehicle）が用いられている。これら vehicle は、局所刺激性を有している。局所刺激性試験は、ペプチドワクチンが vehicle の持つ局所刺激性を増大させるかが判断できるように企画される。一般に、局所刺激性は反復投与試験での注射部位に対する影響から判断できるが、別途に、家兎などによる局所刺激性試験（Draize 法）を実施するのも有用である。

**Q3：**がんペプチドワクチン以外の抗がん剤を併用する際、ペプチドワクチンによる毒性をどのように判断するのか？

**A3：**がんペプチドワクチン以外の抗がん剤は、動物に対して明確な毒性を示す。これらの毒性発現をペプチドワクチンが増大させるか否かが評価できるように試験をデザインする必要がある。

**Q4：**HLA key-open 法による試験デザインは？

**A4：**ASCO 2011（symposium）において早期探索的試験として有用であるとの評価を受けた（Dr. Disis, University of Washington）。natural randomization とも言われる。すべての被検者が参加できる、非適合被検者に対する安全性および薬理活性を調べることができる、などのメリットを有する半面、得られた結果が真に比較可能であるのか、ペプチドの薬理薬効ではなく単に HLA の違いによるバイアスをみてはいないか、などの指摘があり、検証試験においては問題となる。いずれにしても、被検者に対しては HLA 非適合の場合に想定されるメリット・デメリットについて、事前に十分説明しておく必要がある。

**Q5：**早期探索試験において、がんペプチドワクチンの薬物動態解析は必要ないか？

**A5：**がんペプチドワクチンの作用機序を考慮すると、血中濃度を測定する意義を見いだすことは困難と言わざるを得ない。同時に、ペプチドの血中濃度の測定自体、困難が予想され、ペプチドの血中濃度を測定することで早期探索試験として有用な新たなデータを得られることも考えにくい。また、現在進行中の複数のがんペプチドワクチンの治験において、薬物動態解析の必要性は求められていない。過去のがん治療以外のペプチド治療薬開発においても、複数の治験で薬物動態解析の必要性が求められていないものが存在する。非臨床試験における *in vitro*, *in vivo* のしかるべきデータによって、早期探索試験における薬物動態解析を必要あるいは必要ないとする判断が可能と考えられる。