

パブリックコメントと回答

(2011 年 12 月～2012 年 11 月)

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ダンス委員会委員長

川崎医科大学臨床腫瘍学 山口 佳之

【2012 年 11 月】

はじめに

以下のコメントをいただきました。冒頭にあたり、心より御礼申し上げます。
また、引き続きのご議論を歓迎いたします。

コメント1

【非臨床試験】

* Q&A 1は重要な事項ですので、本文に記載されては如何でしょうか。

回答：このことは委員会で議論となりました。その結果、Q&Aとして記載することが現時点で妥当であるとの結論に達しました。

コメント2

* 非臨床における、薬効薬理試験及び薬物動態試験の実施の必要性についても言及していただきたいと思います。

回答：このことは、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 の項で述べられているように、『適切な動物種は存在しない』、『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』、『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』、『ヒトに投与して初めて有用な情報が得られる』ことをご理解いただけると考えております。

コメント3

* 3-2. 非臨床安全性試験における動物種の選択のところで、「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は存在しないと考えられる」のは理解できますが、薬理活性に基づく毒性の評価試験は実施しなくてもよいという理解でよろしいでしょうか。

回答：前述と関連いたしますが、薬理活性に基づく毒性の評価試験は事実上実施できない、との見解です。

コメント4

* Q&A A2 「担体 (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」と記載されています。Montanideのようにヒトでの投与実績が十分なvehicleであれば、問題ありませんが、vehicle自体に刺激性が懸念される場合、そのvehicleに関する刺激性の評価も必要とならないでしょうか。たとえば、ペプチドを溶解する時に使用したvehicle（バッファー）などは刺激性を確認する必要はありませんか。

回答：『担体 (vehicle) は局所刺激性を有している』と記載させていただきましたように、vehicleに刺激性がない、vehicle自体の刺激性の評価は不要である、などとは考えておりません。記載文章はご指摘の点を含んだ表現と理解しております。

コメント5

【品質保証】

Page 5, 4 項に「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（用時調製の場合を含む）を想定している」と記載されていますが，4-4-2 項と 4-4-3 項には「製剤の規格」が「アジュバントの規格」別々に記載されており，また，4-4-3 項において「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」との記載があるため，想定が整理されていないように思われました。たとえば，用時調製の有無に応じて，下記のように記載を整理してはいかがでしょうか。

* 用時調製が不要な場合は，「ペプチドにアジュバントなどを加え注射剤としたもの」について規格設定すべき。

* 用時調製が必要な場合は，「アジュバント混合前の製剤」と「アジュバント」のそれぞれについて規格設定すべき。かつ，調製法と調製後の製剤について検討し，調製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。

回答：アジュバントは，日本では医薬品新添加物に該当する場合も多いと考え，「アジュバントの規格」については，初めから製剤化されている場合，用時調整を必要とする場合のいずれにおいても，「アジュバントの規格」として独立した規格を設定することを推奨しています。

用時調整を必要とする製剤の場合は，4-4-2 項に「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。」との記載があります。また，用時調整が不要な場合は 4-4-2 項に付け加える内容はないと考えています。

コメント6

4-4-1. 原薬の規格

「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¹⁴⁾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。」とありますが，当該ガイドラインでは「臨床試験段階で使用する新原薬に適用することを意図したものではない。次に掲げるタイプの原薬は本ガイドラインの対象としない：…（略）…ペプチド…（略）…」と記載されています。閾値を記載して「…べきである」と断定するのではなく，あくまでも不純物を管理する考え方の参考にとどめるべきと考えます。また，欧州薬局方 (Ph Eur) の General monographs/ Substance for Pharmaceutical Use では，合成ペプチドに関して，構造決定，安全性確認の閾値が設定されており，その値は当該ガイドラインとは異なっております。こちらも参考にすべきと考えます。

回答：本ガイダンスの（少なくとも品質保証部分に関しては）「～べきである」は，FDA ガイダンスの should が recommendation を表すのと同じく，推奨を意味しております。不純

物管理に関して強め・厳しめの推奨内容を提示しているのは、非臨床安全性試験の必要性の議論に役立つ品質保証の方法を提示することを、本ガイダンス・品質保証部分の目的の一つとしているためです。また引用に ICHQ3 を選択したのは、日本あるいは世界的に採用されているためです。当然、開発研究の段階や、原薬・製剤の特性により、ICH-Q3 を参考にするのが適切でない場合や他の指針（欧州薬局方など）を参考にすることが適切な場合もあると考えています。現段階で、欧州薬局方をあえて本ガイダンスで引用する必要はないと考えています。

コメント 7

4-4-2. 製剤の規格

「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¹⁶⁾に基づいて行われるべきである。」とありますが、当該ガイドラインでは「臨床試験段階で使用する新製剤に適用することを意図したものではない。以下にあげるタイプの製剤も本ガイドラインの対象としない：…（略）…ペプチド…（略）…」と記載されております。「…べきである」と断定するのではなく、あくまでも不純物を管理する考え方の参考にとどめるべきと考えます。

回答：上記の原薬の規格の場合と同じです。

コメント 8

4-4-3. アジュバントの規格

設定すべき規格、試験項目は個別のアジュバントの特質に応じて設定されるべきと考えますが、現在の記載は画一的に性状、確認試験、定量法（含量）、純度試験を規格として設定するように読み取れました。たとえば、アジュバントの本質が混合物である場合、担体（vehicle）として役割が主な場合など、定量法（含量）、純度試験の設定が困難、あるいは不要であり、別の試験項目で品質を担保することも考えられると思います。

回答：項目の例示であり、そのため推奨ではなく、「～適応できる」としています。

コメント 9

【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」と記載されていますが、安全性が比較的高いと考えられるがんワクチンにおいてはMTDなどを指標とした推奨投与量の設定基準は適しにくいと考えます。FDAのガイドラインでは、用量依存性がない事を根拠として推奨投与量の設定が難しいとした記載もあることからそれらの文言を留意点として加えることについてご検討下さい。

回答：下記のような文言により、本ガイダンスではFDAの記載よりもより丁寧に説明されている、と考えています。すなわち、「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。」

コメント 10

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？）
標題中の（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？）と被検者集団内の多様性に関して考慮すべきとの結論が一致していないと感じております。被検者集団内の多様性に関して考慮すべきについては、ご指摘のとおりかと思いますが、その結論を持って「複数のがん腫を含める」ことに必ずしも否定的になる必要はないかと思うからです。標題中より、「複数のがん腫を含める」ことに関連する記載を削除することについてご検討下さい。

回答：FDAのガイダンスでは下記のようにより明確に「複数のがん腫を含める」ことに対して警告しております。この部分はFDAのガイダンスを踏襲しております。

Cytotoxic agents are usually tested in phase 1 clinical trials in a population that includes a “heterogeneous mix of tumor types” at various clinical stages. (中略)
Although it may be acceptable to test heterogeneous patient populations with a common antigen in early phase trials, this approach is unlikely to provide interpretable evidence of efficacy for the purposes of licensure. In addition, there are particular challenges with the approach of enrolling patients with “heterogeneous tumor types” and stages into early phase trials of cancer vaccines.

コメント 11

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

「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。」ですが、「次世代のワクチンとして」という表現が適切ではないように思います。

回答：具体的な議論を 歓迎いたします。『適切でない』と思われる根拠および対案はいかがでしょうか。

コメント 12

5-2-5. 薬物動態と免疫反応のモニタリング

「早期探索試験において、用量とスケジュールを最適化し、」ですが、上記 5-1 で示した理由と同様で最適化という文言は少し厳しい気が致します。EUのガイドラインでもThe aim of

early clinical trials is to determine the safety and the dose and schedule that induced a desired immune response」とした記載に留めているようです。ご検討下さい。

回答：FDAガイダンスで使用されている表現です。「最適化すべき」という意味ではありませんので、許容できると考えます。

コメント 13

5-3-2. 評価項目（エンドポイント）

2) 術後補助療法

がんワクチンについては遅発性の効果発現に留意すべきであり、必ずしもDFSがOSと相関するとは限らないと思います。以上より、その点を留意事項として記載しておく必要はございませんか。

回答：DFSとOSが相関するともしないとも特に記載しておりませんし、当然、ワクチン療法では相関を示すデータもないかと存じます。しかし、それは術後補助療法に限ったことではなく、また、通常のがん薬物療法でも相関する疾患とまだわかっていない疾患もあります。あえてここに記載する必要があるかどうか、いかがでしょうか。がんワクチン療法の遅発性効果発現については「5-3-4. 有効性の評価と統計学的解析」で記載されています。

コメント 14

その他

複数ペプチド混合したワクチンに関する記載がされていないと思います。今後のがんワクチン開発の動向を鑑みると欧米のガイドラインと同様にその点に関する記載が必要かと思われるが、如何でしょうか。

回答：本ガイダンス案の完成とFDAガイダンスの完成との時間的ずれから生じた問題点です。当初、項目にあがっていながら取り下げた経緯があります。ご指摘のとおりであり、パブリックコメントをいただきながら、本ガイダンスを改訂してまいります。次のように加筆いたします。

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。

完成した FDA のガイダンスの意訳も掲載いたしますので、参考にしていただけたらと思います。

コメント 15

IpilimumabやTLRアゴニストなど、免疫系に単剤でもpositiveに作用するアジュバントとの併用について、さらなる記載が必要かと思いますが、如何でしょうか。

回答：ご意見をありがたく頂戴いたします。IpilimumabやTLRアゴニストの展開に伴い，加筆，改訂してまいります。

コメント 16

表 1 中の文章でわかりにくいところがありますので，もう少し説明（解説）があればよいかと存じます。

回答：具体的なお指摘を歓迎いたします。

以上