

企業向けガイダンス

がん治療用ワクチンのための臨床学的考察

本ガイダンスは、Office of Communication, Outreach and Development (OCOD) (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, または電話 1-800-835-4709 および 301-827-1800, E メール ocod@fda.hhs.gov, インターネット <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> より入手が可能です。

本ガイダンスの内容についての質問は、上記の電話番号より OCOD に問い合わせ下さい。

合衆国連邦保健福祉省
食品医薬品局 (FDA)
生物製剤評価研究センター
2011 年 10 月

法的拘束力のない勧告を含む

目 次

I. 序 文	1
II. 背 景	2
III. 臨床試験デザインの検討	2
A. 早期および後期臨床試験の考え方	2
1. 対象疾患	2
a. 病 期	2
b. 対象患者と腫瘍の多様性	3
c. がんワクチンと標的抗原検査の同時開発	4
2. 免疫反応モニタリング	4
3. 効果のエビデンスとしてのバイオマーカー	5
4. 免疫反応を刺激するために使用されるアジュバント	5
5. 複数抗原ワクチン	6
6. がんワクチン初期投与直後または早期の病勢進行・再発	6
7. 併用療法およびその後の治療	6
B. 早期探索試験の考え方	7
1. 初回投与量と投与計画について	7
2. 追加免疫と維持療法	8
3. 用量増量試験（ドーズエスカレーション）について	8
4. 早期探索試験におけるシングルアーム試験とランダム化第Ⅱ相試験	9
C. 後期検証試験の考え方	10
1. 早期探索試験からの安全性プロファイル	10
2. エンドポイント	10
3. 統計的問題	11
4. 対照群に関する課題	11
5. 遅延型のワクチン効果	12
6. 自家ワクチン試験	12
7. 迅速承認規定	13
IV. 参考文献	14

産業界に向けたガイダンス*1

がん治療用ワクチンのための実臨床的考察

本ガイダンスはこの分野における FDA の最新の考え方を示すものです。これは、ある特定の者になんらかの権利を約束する、または付与するものではなく、かつ FDA あるいは他の一般施設との連帯を操作するものでもありません。法および規則の要件を適切に満たせば、他の方法を試みることも可能です。他のアプローチについて協議したい場合、担当の FDA 職員へ問い合わせ下さい。もし担当の FDA 職員が分からない場合は、本ガイダンス表紙に記載された電話番号へ問い合わせ下さい。

I. 序 文

このガイダンスは、がん治療用ワクチンの臨床試験実施申請（Investigational New Drug application :IND）を提出したい企業・出資者（以下、スポンサー）に対して、被験薬の開発試験に際し臨床的見地から望ましい考え方を提供するものです。このガイダンスは、第Ⅰ相および第Ⅱ相（以下、総称して早期臨床試験）、第Ⅲ相試験（以下、後期臨床試験）に共通の、あるいはそれぞれ固有の段階で、考慮すべき論点を示しています。このガイダンスは、後の上市に向けた販売承認許可申請（biologics license application :BLA）を支援するために、新薬臨床試験実施申請 IND [Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR) Part 312] 下で実施されるがんワクチン臨床試験デザインに対し、助言を与えるものです。

このガイダンスで議論する製品は、がん患者の治療を目的とし、腫瘍抗原に対する特異的反応を惹起するがん治療用ワクチンです。この製品は生物学的製剤評価研究センター（Center for Biologics Evaluation and Research :CBER）による規制を受け、当文書において「がんワクチン」と表記します。これらのがんワクチンは、生体内における抗原特異的宿主免疫反応の誘導と増幅を通じて治療効果を発揮します。このガイダンスは、感染症の予防または治療に適応されるワクチンや、非特異的な免疫反応を惹起することを目的とした製品、あるいはがんの既往歴がないヒトに対してがんを予防し罹患率を下げることを目的とした製品には適応されません。さらに、T 細胞や NK 細胞のように、腫瘍に対する直接効果を想定する養子免疫療法の製品に対しても適用されません。養子免疫療法製品とがんワクチンは作用機序が異なるため、このガイダンスは養子免疫療法製品の開発には適応されません。

本ガイダンスを含む FDA ガイダンス文書は、法的強制力はありません。このガイダンスは、特別な規制や法律的事項が記載されない限り、本主題に関する FDA の現在の考え方を示しているに過ぎず、単なる推奨としてとらえて下さい。FDA のガイダンスにおける“すべ

*1：本ガイダンスは Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies in FDA's Center for Biologics Evaluation and Research において作成されました。

きである（should）”という記載は、そうすることを提案する、あるいは推奨することを意味しており、要求するという意味ではありません。

II. 背 景

多くのがんワクチンは、抗原特異的T細胞反応を誘導する、あるいはすでに存在する抗原特異的T細胞反応を増幅することを介して作用すると考えられています。なかでも、特に細胞傷害性T細胞（CTL）の反応が重要です。がんワクチンは免疫システムを介し、抗原提示細胞によって処理を受けた腫瘍抗原に対する特異的な反応を誘導します。その際、抗原提示細胞はヒト白血球抗原（HLA）拘束性に抗原決定基をT細胞に提示し、そのT細胞は同一抗原決定基を発現するがん細胞を攻撃します。さらにT細胞は抗体を産生するB細胞も刺激し、時にがん細胞を死滅させます。生体内での抗原提示、抗原処理、リンパ球の活性化、そしてがん細胞の死滅といった一連の過程には（特にワクチンが複数回の投与を必要とする場合には）ある程度の時間を要すると考えられています。したがって、がんワクチンの開発は、従来のがん治療用生物製剤や細胞傷害性薬剤の開発とは異なった臨床試験デザインを考慮する必要があります。

FDA はがんワクチンの製品開発を議論するためにいくつかの会議を開催してきました。例をあげると、CBER は National Cancer Institute と共同で 2007 年 2 月 8～9 日に「がん治療用ワクチンと免疫療法の許認可を目的とした開発に向けて（Bringing Therapeutic Cancer Vaccines and Immunotherapies through Development to Licensure）」と題したワークショップを主催しました。これらの関係者から FDA に提示された内容を考慮し、このガイダンスは、後の上市に向けた BLA を支援するため、IND 下で実施されるがんワクチン臨床試験デザインに対し助言を与えるものであります。

III. 臨床試験デザインの検討

早期臨床試験において新規がんワクチンの臨床試験は、通常は至適用量、投薬スケジュール、生物学的あるいは臨床的薬理活性および安全性プロファイルを決定するために実施されます。対照的に、後期臨床試験では、ある集団における効果と安全性を明らかにするために実施されます。この後期試験の結果が BLA 提出のための申請資料となります。

A. 早期および後期臨床試験の考え方

早期および後期臨床試験に関連して考慮すべき臨床的ポイントを以下に示します。

1. 対象疾患

a. 病 期

従来の化学療法剤の臨床開発モデルでは、早期臨床試験として、進行転移性の多種のがん腫に対して、最大耐量（maximum tolerated dose : MTD）や至適な投与方法を決定すると同時に、腫瘍縮小（客観的な腫瘍反応）を臨床効果として評価します。ここで得られる MTD

や最初の 8 週間以内に認められた明らかな腫瘍縮小という臨床反応は、短期の観察期間で評価されることになります。続く後期臨床開発では、通常、単一のがん腫を対象に、臨床的有用性と安全性を目的とした大規模なランダム化比較試験が行われます。臨床的有用性と安全性が転移性のがん患者において認められれば、さらにその薬は、微小残存病変あるいは残存病変が検出できないがん患者に対して、再発予防薬としての有効性と安全性を評価する臨床試験が行われます（参考文献 1, 2）。

がんワクチンでは、薬剤の活性によって抗腫瘍免疫反応が引き起こされ有効性が認められるまでには、一般的に 2〜3 か月を要しますので、それに見合う時間を確保可能な対象患者の選択が求められます。再燃あるいは再発転移を有するがん患者は、通常、複数の抗がん治療（殺細胞性薬剤、免疫抑制を伴う化学療法、放射線療法など）を受けているので、これらの治療により免疫システムは悪影響を受け、がんワクチンに対する反応性が低下している可能性があることを考慮すべきです。一方、本ガイダンスでも議論しているとおり、残存腫瘍の認められない、あるいは微小な腫瘍を有する対象患者であれば、検出可能なレベルの免疫反応をがんワクチンが誘導するまでの十分な期間を確保することが可能となると考えられます。この場合は、しかしながら、有効性を明らかにするために再発までの経過観察が必要となり、臨床開発により多くの時間と症例数を必要とすることが欠点となります。このように、がんワクチンの開発においては、対象患者として、転移性がん患者と残存病変のないまたは微小病変を有するがん患者、それぞれを選択する場合の長所と短所について、十分に吟味する必要があります。

b. 対象患者と腫瘍の多様性

通常、殺細胞性薬剤の開発では、様々な病期で多様ながん腫の対象患者に対して、第 I 相臨床試験が行われます。第 I 相臨床試験の主目的は、一般に、薬剤の安全性プロファイルと MTD を決定することであるため、薬剤が異なるがん腫に対して異なる効果を発現する可能性が考えられたとしても、それは第 I 相臨床試験においては許容されます。毒性が許容範囲内であることが確認された薬剤は、その後、特定のがん腫で比較的均一な患者集団に対して第 II 相臨床試験が行われます。

がんワクチンの早期臨床試験において、多様な患者集団を対象として試験を行うことは、ある共通の抗原を有する患者を対象とする場合であれば許容できるかもしれませんが、承認を目的とした有効性について説明可能なエビデンスがこの手法で得られるかどうかは疑問です。加えて、がんワクチンの早期臨床試験において、様々ながん腫と病期の患者をエントリーすることには、がんワクチン特有の課題も存在します。臨床病期や前治療の違いは、がんワクチンの反応性に影響を与える可能性があるためです。これは、患者ごとに腫瘍組織が異なるワクチンを調製する、自己腫瘍由来ワクチンにおいてとりわけ問題となります。その結果、多種不均一な患者集団での臨床試験結果を解釈することは特に難しく、試験目的が十分に達成されない可能性が考えられます。そのため、がんワクチンの早期臨床試験における患者集団の選択に際しては、患者集団内の多様性について慎重に検討する

ことを勧めます。

c. がんワクチンと標的抗原検査の同時開発

予測される作用機序が、特異的抗原やその他の治療標的に対して明確である場合、個々の患者における腫瘍組織内での標的抗原の発現の測定法や測定機器の開発を同時に検討することを勧めます。この開発は、適応患者の選択や治療反応のモニタリングを可能といたします。

これらについては一般に医療機器・放射線保健センター（CDRH）にて管理されています。そのため、このような測定方法や測定機器の開発を計画しているスポンサーは、CBER と CDRH の両方に面談を申し込むことを勧めます。理想的には、IND または Investigational Device Exemption（IDE）提出前といった、開発過程早期に協議をもつことで、治療薬および測定手法の同時開発に有益で確実な研究の方向性や情報が得られるでしょう。これは治療薬を安全、または有効に使用する上で必要となるような測定手法である場合、特に重要です（コンパニオン診断）（参考文献 3～5）。

2. 免疫反応モニタリング

がんワクチンの反応メカニズムとしては、がんワクチンによって免疫反応が誘導・増幅されることによって、抗腫瘍反応が引き起こされることにあると考えられています。提唱された薬理学的効果の原理証明（proof of principle：POP）を確立し、投与された抗原が確かに免疫原性を有することを示す上で、特に早期臨床試験において、免疫モニタリングは主要な探索項目と考えられます。このため、免疫反応モニタリングは以下の理由で有用となり得ます。

- ・試験結果に影響を及ぼし得る免疫能の多様性を評価すること。既知の免疫原に対する反応 [例：液性免疫に対するキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）や破傷風，あるいは細胞性免疫反応に対するフィトヘマグルチニン（PHA）]，そして，HLA 型は患者集団の不均一性と，がんワクチン製剤の活性に対する HLA の関連性（リンク）およびバイアスを評価できます。

- ・早期臨床試験において，投与量と投与スケジュールを最適化し，目的の免疫反応をワクチンが誘導することを確定します。また，免疫耐性を評価し，概念証明（proof of concept：POC）を確立して，さらなる製品開発と後期臨床試験デザインに関する意思決定を可能とします。

- ・後期臨床試験において，免疫反応の種類や強度と持続期間および臨床効果のパラメータとの相関性を解析可能とします。

臨床的な抗腫瘍反応は，複数の要因が協調して作用することによって引き起こされます。したがって，どのような免疫反応が引き起こされるかを確認し評価するためには，複数のモニタリング方法が必要となります。抗腫瘍効果にもっとも重要で関連が強いと考えられる免疫反応の評価法についても開発されるべきです。研究結果から想定される抗腫瘍免疫反応をモニタリングするために，可能であれば少なくとも 2 種類の免疫学的評価法を用い

法的拘束力のない勧告を含む

ることが推奨されます。評価法は、再現性が確認され、標準化される必要があります。測定条件、感度と特異性、試験管内での増幅手順、陽性・陰性コントロール、患者試料を用いた場合の陽性・陰性カットオフ値の設定とその基準、あるいは結果解析に用いられる統計的解析手法は、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なければなりません。

もし特異的抗原が同定されない場合や、標的抗原に対する特異的免疫反応を測定する適切な試薬が入手できない場合は、特異的免疫反応アッセイ法の開発は困難となります。その場合、全腫瘍細胞または腫瘍細胞ライセートに対する遅延型過敏反応（DTH）などの、*in vitro* または *in vivo* の T 細胞反応あるいは抗体反応を測定することで、特異的免疫反応の測定が可能かもしれません。宿主免疫反応の特異性を決定するために、適切なコントロール〔共通抗原（例：インフルエンザ、カンジダ、破傷風トキソイド）を含む〕を DTH 試験の標準試薬として用います。共通抗原が入手できない場合、T 細胞の活性または抗体のレベルを包括的に非特異的に測定することの意義については、CBER と事前に議論することを勧めます（参考文献 3）。

腫瘍における抗原の消失を評価する探索研究は、免疫反応モニタリングまたは免疫療法に対する抵抗性を獲得するメカニズムの評価において有益でしょう。しかし、抗原の消失は必ずしも有効性を示すことにはならないため、販売承認許可申請（BLA）における主要な有効性のエビデンスにはなり得ません。

3. 効果のエビデンスとしてのバイオマーカー

FDA は POC に直結し作用機序の科学的な理解に必要な探索的なバイオマーカーの開発を援助します。しかし、有効性についてのサロゲートバイオマーカーの開発はこのガイダンスの範囲外です。

4. 免疫反応を刺激するために使用されるアジュバント

がんワクチン製剤には、抗原に対する特異的免疫反応を誘導、増強するために、ワクチン抗原にアジュバントが添加されることがあります。ワクチン-アジュバント混合剤を実際に臨床試験に用いる前に、アジュバント単独およびワクチン-アジュバント混合剤について、その毒性をあらかじめ適切な非臨床試験で評価すべきです。これらの非臨床試験のデザインは計画中の臨床試験での投与レジメンおよび投与方法と同様であるべきです。すでに認可された生物由来物質をこのようなアジュバントとして併用する場合の要求事項は、21 CFR 610.15 に記述されています。これらの要求事項には、提案されたアジュバントの製剤への添加が製剤の安全性および効力に不利な影響を与えないというエビデンスを示すことも含まれます [21 CFR 610.15 (a)]。アジュバント添加の意義を支持する情報は、できればワクチン開発初期において提供されるべきで、それは免疫反応の増強や抗原発現の維持増強というアジュバントとしてのエビデンスと、その至適投与量の根拠となるデータが含まれなければなりません。

独立した臨床的活性を有すると思われる製剤（例：サイトカイン）がワクチン効果増強

のためのアジュバントとして用いられる時には、研究デザインとコントロールグループについて、FDA と議論して下さい。臨床試験デザインについて求められる事項はケースバイケースで考慮が必要となります。

5. 複数抗原ワクチン

がんワクチン製剤は、複数の腫瘍関連抗原を含む場合があります。複数の腫瘍特異的な免疫応答を誘導し、腫瘍の免疫逃避機構を克服することが期待されるからです。複数の腫瘍関連抗原を含むがん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ますが、ケースバイケースで検討が必要です。

6. がんワクチン初期投与直後または早期の病勢進行・再発

一般的ながんの臨床では、承認された治療に限らず治験でも、患者に病勢の進行（PD）を認めた際に治療は中止されます。がんワクチンの被検者では、ワクチン投与によって免疫反応（すなわち腫瘍特異的免疫反応）が誘導、増幅されるのに時間を要するため、遅延性の効果を認めることがあります。つまり、ワクチンが免疫反応を誘導し十分な効果を発揮する前に、病勢の進行が起きる場合があります。したがって、無症状の場合はもちろん、生命を脅かすような臨床的な病勢の進行（例：中枢神経系の転移や、骨転移による圧迫骨折）でない場合や、一般的な病勢の進行は、がんワクチンの投与を中止する十分な理由であるとはいえない可能性があります。

このような状況に対応し得る一つのアプローチとして、ワクチン投与を継続許可する場合の病勢進行の程度と内容について、明確な基準を臨床試験プロトコールに規定することがあげられます。以下の条件は、病勢の進行が認められた場合でもワクチン投与を継続するよう、スポンサーがプロトコールへ記載することを考慮すべき臨床症状の例です。

- ・患者がその病勢進行以外、他のすべての除外基準に抵触していないこと。
- ・用量制限毒性（DLT）が観察されておらず、すべての毒性は除外基準に抵触せず、基準値内に留まっていること。
- ・全身状態（PS）の悪化を認めていないこと。
- ・根治的な姑息治療（例：骨肉腫患者の肺転移切除など）の適応がないこと。
- ・病勢進行に伴う重篤な合併症を防ぐための緊急処置に遅れを生じさせないこと（例：中枢神経系転移）。
- ・早期臨床試験により遅延性の効果が示唆されていること。

患者に示される説明と同意の文書には、ワクチンの継続が無効であった場合に予測されるリスクや、患者にとって好ましくない事象 [21 CFR 50.25 (a) (2)]（例：疾患の進行や再発の可能性）、他の代替治療法の選択について記述されていなければなりません。

7. 併用療法およびその後の治療

近年、免疫療法の分野では、腫瘍が破壊される際には複合的な免疫機構が効果的に働いていると理解されています。ここでの免疫機構とは、抗原提示細胞活性の上昇、エフェクターT細胞の活性化、そして抑制性T細胞の除去などがあげられます。がんワクチンの治

療効果は、他の殺細胞性の治療や免疫調節療法によって抑制あるいは促進されることがあります。したがって、このような他治療による細胞傷害や免疫調節の影響は、製品開発計画全体にわたって、特に臨床試験デザインの上で考慮されるべき問題です。他の治療法（化学療法、生物療法、放射線療法）と併用することの妥当性について、作用機序、用量およびスケジュールに関する情報や、ワクチンと併用療法との正または負の相互作用に関する情報などが提供されるべきです。

標準治療が適応となる場合には、がんワクチンの安全性や生物学的活性の評価を最適化するために、がんワクチンの投与スケジュールよりも、これら標準治療を実施する時期や順序についても考慮されます。探索的非臨床試験の段階において、ワクチンと標準治療（化学療法など）について、併用する時期や順序を検討することは、臨床開発に役立ちます。標準治療併用によるがんワクチンの生物活性に与える影響を最小限に抑えるために、登録適格基準や層別化因子など、臨床試験デザインの詳細について慎重に考慮されなければなりません。

他の治療法が併用製剤として構成される事例も考えられます [21 CFR 3.2 (e) 参照]。併用製剤として開発する可能性がある場合には、特異的製剤・併用製剤に応じた助言を得るために、製剤開発の初期の段階で FDA と議論する必要があります。

がんワクチンに対して効果的な反応を誘導することは、その後に行われる殺細胞性治療、分子標的治療または他のがん治療の効果に影響するかもしれません。したがって、引き続いて行われる治療内容と期間についてもプロトコールに記録されるべきです。

B. 早期探索試験の考え方

がんワクチンにおける早期探索試験の主な目的は、製剤の安全性を確認すること、最適な投与用量と投与スケジュールを設定すること、生物学的活性を明らかにして薬剤開発を行う上での科学的データを提供することにあります。

1. 初回投与量と投与計画について

がんワクチン臨床試験を開始する際の開始用量、それに続く用量増加のスケジュール、および投与スケジュールは、非臨床試験のデータや、もし利用可能ならば、ヒトにすでに投与された際のデータに基づいて決定されるべきです。

可能な場合には、臨床試験の理論的根拠となるような生体内外での POC 非臨床試験の実施が推奨されます。これらの研究で適切に計画されたがんワクチンの非臨床毒性試験の安全性評価に基づいて、臨床試験の投与量や初期臨床投与増量スケジュールが決定される必要があります。また、前臨床の POC 試験で生物活性がみられた用量に基づいて、非臨床毒性評価試験で用いられる用量が決定されるべきです。非臨床毒性評価試験の目的は、毒性が認められないような投与量を決定することにあります。さらに生物学的、生理学的パラメータ（体重、抗原の発現、臨床病理的知見、病理的知見）を加味することで、臨床試験の開始用量を決定する際に有用な情報となります。

法的拘束力のない勧告を含む

がんワクチンの潜在的な毒性は、がんワクチンの標的となる抗原蛋白、またはワクチンに含まれるペプチドに類似した配列を有する蛋白が、正常組織に発現していることに起因すると考えられます。したがって、正常臓器において、それらの蛋白の発現がないことを確認する必要があります。ペプチドワクチンにおいては、ワクチンに関係する潜在的な毒性を予測するために、配列のホモロジー検索を行うべきであると考えられます。

非臨床試験でのがんワクチン製剤における免疫応答の評価は、ワクチンの生体内での活性と安全性プロファイルに対する知見を提供し、ヒトにおけるワクチンの投与量と投与のタイミングを決定する際に有益な情報を提供するものと考えられます。

一般的には、ワクチンの作用機序や、動物種ごとに特異的な免疫応答活性が異なることを考慮すれば、実験動物での安全な投与量からヒトにおける安全な投与量を推定し得る変換式は存在しませんが、研究責任者は、臨床試験で提案した開始用量、用量増量の計画、投与計画を決定する際に使用された科学的データに基づき、これらの推定方法が妥当であることを証明する必要があります。

ある特定のがんワクチンが、これまで数多くの臨床試験において広く使用されてきたものと同様の種類の物質である場合には、安全性と効果のデータがすでに存在していることがあります。このような場合、利用できる臨床データの内容にもよりますが、投与開始用量と用量スケジュールを設定する前非臨床試験は必要とされないかもしれません。その際には研究責任者は IND において、活性や安全性プロファイルを示す今までの臨床試験のデータや包括的な情報を提供しなくてはなりません。

2. 追加免疫と維持療法

研究責任者は長期間の免疫原性と臨床成績との関連を評価するために、ワクチンの追加免疫と維持療法について検討することがあるかもしれません。その場合には投与計画を評価する非臨床試験を行うことが推奨されます。また、その後に行われる臨床試験では、これらの投与計画の安全性と有効性が担保されるように計画することが推奨されます。

3. 用量増量試験（ドーズエスカレーション）について

がん治療の開発のため、伝統的に用いられてきた標準的な用量増量スケジュールである、いわゆる「3+3デザイン」は生命を脅かす疾患に罹患し、限られた治療法しか残されていない患者が外来通院で治療を受けることが可能であると考えられる基準であり、第Ⅱ相臨床試験での用量において、対象の17%以上が治療制限毒性となることを避けるためのデザインです。「3+3デザイン」では、初めに3人の患者が登録されます。もし、いずれの患者にも *dose-limiting toxicity* (DLT) が観察されなければ、患者を追加登録して、さらに高い用量で試験を継続します。患者のうち1人がある用量でDLTを示した場合、さらに3人の患者を追加登録して同じ用量で試験を継続します。そこで対象患者6人中2人以上DLTを示した場合には *maximum tolerated dose* (MTD) に達したと判断され、さらなる用量の増量はい行われません。

多くのがんワクチン臨床試験において「3+3デザイン」が用いられてきましたが、非常

法的拘束力のない勧告を含む

にまれな場合を除いて、がんワクチンのMTDは決定できていません。これらの臨床試験では、用量-毒性曲線は平坦なので、投与できる最大容量は毒性で決まるのではなく、製造上もしくは投与にかかわる解剖学的な理由により規定されることを示しています。したがって、「3+3デザイン」は、がんワクチンの早期探索試験の情報を収集する上でもっとも適した手法とはいえず、「3+3デザイン」に代わる臨床試験デザインを検討する必要があります。

いくつかの種類のがんワクチンで、比較的許容できる安全性プロファイルがすでに得られている場合には、加速力価測定法（accelerated titration methods：ATD）や連続再評価法（continuous reassessment methods：CRM）のような別の用量増加アプローチが、標準的な「3+3デザイン」に代わることが考えられます。このようなアプローチを使用する場合、試験実施計画書には、用量決定のために用いられる各種パラメータを、これまでのデータに基づいて記載する必要があります。どのような用量増量アプローチが採用されても、患者の安全性の担保のために、実施計画書にはDLTの定義と、個々の症例における中止基準および試験の中止基準が明確に規定されるべきです。

もし、DLTが認められないと考えられる場合、免疫反応のような他の評価項目によって用量を最適化することは、次なる臨床試験での適正な用量を決定する際に有用となり得えます。

がんワクチンが他の薬剤と組み合わせて用いられる場合や、他の医療機器と一緒に用いられる場合、または侵襲的な手法により投与される場合、あるいは解剖学的に危険な部位へ投与されたりする場合には、標準的なドーズエスカレーションの手法が、ワクチンや併用療法の安全性プロファイルの決定に用いられることがあります。

4. 早期探索試験におけるシングルアーム試験とランダム化第Ⅱ相試験

FDAは、新規がんワクチン開発者に対し、早期探索試験のデザインに関してはPOCデータ・最適な投与量および投与スケジュールに十分留意すること、また対象疾患における既存の薬剤と比較した場合の、当該新薬の活性に関する詳細な情報提供を求めます。この早期探索試験のデータは、治療効果の検証や安全性確認を目的とした後期ランダム化検証試験の際に利用されるべきものです。

第Ⅱ相臨床試験をデザインする際には、シングルアーム試験とランダム化第Ⅱ相試験の長所および短所について、十分に検討すべきです。シングルアーム試験から得られる結果では、様々な理由により、開発している薬剤における生存時間（time to event）の効果が過大評価されることがあります。さらに、シングルアーム試験における生存時間（time to event）の評価は、ヒストリカルコントロールを基準としなければならない、コントロールとして設定した集団に選択バイアスが生じ、さらに時代の変遷に伴う標準療法の違いが存在すれば、評価がより困難になります。

シングルアーム試験は腫瘍縮小を発揮するような殺細胞性薬剤の試験には用いることはできますが、腫瘍縮小が期待できない可能性のあるがんワクチンにおいては、治療効果を証明することはより難しくなります。したがって、これらのがんワクチンの作用機序によ

り、たとえシングルアーム試験の結果でよい傾向を認め、免疫学的な効果が予測される臨床試験であったとしても、その後の製剤開発を進める上で必要となる信頼できる抗腫瘍効果を示せない可能性があります。

ランダム化第Ⅱ相試験は、その限られた症例数のため、一般的には評価製剤の治療効果を結論付けるには統計学的パワーを欠き、試験で得られた治療効果を全体の患者集団に対する効果として理解することが必ずしも適切でない場合があります。しかしながら、このようなランダム化第Ⅱ相試験によって、後期の検証的臨床試験をデザインする上で信頼できるデータを得ることが可能となり（適切な症例数の設定や、治療効果を予測することが可能になるなど）、また、免疫寛容などの潜在的な負の効果を考慮することも可能となります。

C. 後期検証試験の考え方

早期探索試験は、安全性や最適な投与量および投与スケジュールを評価するものであり、また生物学的な製剤活性のエビデンスを得ることが目的です。後期検証試験は有効性と安全性に関する追加情報を集めることが目的です。FDAは、研究責任者が早期探索試験に基づいて、生物学的に最も有効と考えられる投与量や投与スケジュールで後期検証試験を開始することを推奨します。本項目では、がんワクチンの有効性を評価するための臨床試験における評価項目の選択について説明します。なお、評価項目の選定を含めた後期検証試験のデザインに関し、開発者はあらかじめFDAと協議を行うことを推奨します（参考文献6）。

1. 早期探索試験からの安全性プロファイル

後期検証試験のデザインは早期探索試験における安全性データを基に計画されるべきです。そのため第Ⅲ相臨床試験に移行する前に、製剤の適切な安全性評価が得られていることが重要となります。研究責任者は第Ⅱ相臨床試験終了時などに CBER と安全性に関して協議することが推奨されます（参考文献 3）。もし、安全性について何らかの問題があることが早期探索試験で明らかとなった場合、その問題については第Ⅲ相臨床試験のなかでも慎重に評価していく必要があります。がんワクチンの場合、自己免疫現象が体を衰弱させるような副作用を引き起こす可能性があることから、臨床試験期間および長期の追跡モニタリングを実施する必要があると考えられます。追跡期間は、疾患の自然経過や製剤の特徴などの要因の多寡に依存します。なお、遺伝子治療の臨床試験については、FDA ガイダンス「Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials—Observing Subjects for Delayed Adverse Events」（2006 年 11 月、参考文献 7）を参照して下さい。

2. エンドポイント

後期検証試験のデザインの最も重要な項目の一つは、臨床的に意味のある評価項目を選択することです。実証できる臨床効果は、がんの種類や進行度によって変わります。薬剤の承認を後押しする臨床的有用性は、重要な臨床効果（生存の延長、症状の改善など）だけでなく、すでに確立された代替評価項目における効果も含まれます。FDA ガイダンス

「Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics」(2007年5月, 参考文献2), 「Guidance for Industry: Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products」(1998年5月, 参考文献8), および「Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims」(2009年12月, 参考文献9)にある推奨事項を考慮することは, 試験デザインや評価項目の選定に特に役立つと考えられます。2007年5月に発行されたガイダンスのセクションⅢ.B に記述のある, 腫瘍評価に基づく製剤の評価は, がんワクチンの後期臨床試験では適切な評価項目にならない可能性があります。

3. 統計的問題

総合的臨床効果は, 現在利用可能な治療選択の枠組みのなかで評価されなければなりません。FDAはがんワクチンの効果を評価するために, 設定したエンドポイントにおける優越性試験デザインを用いることを推奨します。

ある特定の臨床条件においては, 現在可能な治療法の効果量(エフェクトサイズ)はすでに確立されていることがあります。このような限られた状況においては, 非劣性試験デザインが考慮される場合もあります。しかしながら, 非劣勢試験のデザインは複雑であることから, 開発者はFDAとの協議を早期に行い, FDAドラフトガイダンス「Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials^{*2}」(2010年3月, 参考文献10)の推奨事項を慎重に考慮すべきです。

適応的試験デザイン(adaptive trial design)の採用は, 試験個々に検討されるべきです。この場合, 研究責任者はFDAドラフトガイダンス「Guidance for Industry: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics^{*3}」(2010年2月, 参考文献11)の推奨事項を考慮して下さい。

後療法の違いにおける不均一性は, 主要評価項目が生存期間であった場合に, 特に試験結果の解釈を困難にさせる可能性があります。したがって, 臨床試験では, 後治療の内容や期間を文書で記録し, 適切な感度分析(sensitivity analysis)を事前に明確にすべきです。

4. 対照群に関する課題

臨床試験から生じ得るバイアスや試験結果の解析に影響を与えるようなバイアスを取り除くために, がんワクチン試験は実薬対照群, あるいはプラセボ群など, 適切なコントロール群を設けるべきです。プラセボ群を含む試験を計画する場合には, 注意深く検討され計画されるべきでしょう。対照群として安全性と効果が証明された治療法を行わないことは, 非倫理的と判断される可能性があります, 注意すべきです。

被験者のみならず, 試験実施者および評価担当者の盲検性を確保することが, 試験結果に

^{*2}: 本ドラフトガイダンスは, 最終化され, 本分野における FDA の最新の見解を示します。

^{*3}: 本ドラフトガイダンスは, 最終化され, 本分野における FDA の最新の見解を示します。

影響を及ぼすバイアスを減少させるのに役立つかもしれません。しかしながら、がんワクチン単独、あるいはワクチンと免疫賦活化剤の併用によって引き起こされる反応によって、ワクチンを投与された被験者が容易に同定され得ることが考えられます。したがって、試験全体をととして盲検性を維持させるためには、試験薬投与、投与後の被験者の管理および評価の解析の各段階において、まったく異なる人員が携わるようにする必要があるかもしれません。

5. 遅延型のワクチン効果

がんワクチン特有の免疫学的作用機序から、がんワクチン投与後から免疫反応が誘導されるまでには、ある程度の時間を要することがあります。それゆえ、がんワクチンの投与を受ける患者体内の腫瘍は、免疫反応が起こる前の試験開始早期に増悪を認める可能性があります。このような現象は、後期検証試験を計画する上で十分考慮されなければならない、特に非臨床試験や早期探索試験において臨床効果の発現が遅延する兆候が認められた場合や、評価項目として生存時間（time to event）の解析が計画されている場合には注意する必要があります。このように、ワクチンが有する遅延効果のため、臨床試験の初期段階においては使用ワクチンに効果がないようにみえることがあるかもしれません。また、ワクチンが効果を示す場合には、その効果は試験後期に認められるでしょう。ワクチン効果の遅延性によって、平均的效果としては期待値より低い結果しか得られないかもしれないため、遅延性の問題を補うために症例数を増やすだけでなく、主要解析を行う時期について注意深く見極める必要があるかもしれません。加えて、主要解析に用いる統計学的手法を選択する際には、比例ハザード仮説があてはまらない可能性のあることも考慮されるべきです。

6. 自家ワクチン試験

患者自身の腫瘍を利用する自家ワクチン製剤に対する試験の設計には特別な配慮と本薬剤に特化した試みが必要と考えられます。このようなワクチンを製造するには数か月を要します。もし、前治療においてCR（complete remission）またはSD（stable disease）が得られたことを試験参加の適格基準とするような場合には、ワクチン製造に時間がかかることによって、一部の被験者は腫瘍の再発や進行のため、当該ワクチン試験参加について不適格となってしまうかもしれません。

さらに、生成源である腫瘍の種類が多岐にわたっているという点と製造工程上の問題の両方またはどちらか一方の理由により、すべての患者に対して自家ワクチンを製造することは不可能かもしれません。いかなる理由にせよ、試験実施者がワクチン投与被験者を適切にランダム化できない点は、臨床試験での統計学的パワーの確保の点で不利となる可能性があります。したがって、ランダム化可能な被験者の割合を増加させるために、後期検証試験に着手する前に、ワクチン製造工程の適正化を行う必要があります。

7. 迅速承認規定

FDA の迅速承認規定は、21 CFR Part 314, Subpart H (薬剤向け)、21 CFR Part 601, Subpart E (生物製剤向け) に示されるように、新薬および新規生物製剤が、(1) 生命にかかわる重篤な疾患に対して、その安全性や効果が研究されてきたもの、(2) 既存の治療法を上回る十分に意味のある治療的効果を有しているもの（既存の治療法に対して反応しない、あるいは副作用のため耐えられない患者に適応でき、既存の治療法を上回る反応を認めるもの）(21 CFR 314.500, 601.40) に適用されます。このような条件に基づき、薬剤または生物製剤が、疫学的、治療的、臨床病理学的、その他の観点から臨床的有用性を予見するために、十分信頼できる (reasonably likely) 代替評価項目を満たし、かつ適切でよく計画された臨床試験の結果に基づいて、迅速承認を与えることができます [21 CFR 314.510, 601.41]。

FDA はこれまで、既存の治療法では効果を認めない進行した疾患や腫瘍を有するがん患者集団においては、腫瘍縮小を適切な代替評価項目として認めてきました。しかしながら、これまでに述べたとおり、がんワクチンは必ずしも腫瘍縮小を導くとは限りません。それゆえ、腫瘍反応に基づく迅速承認の適用は、がんワクチン開発においては困難かもしれません。

迅速承認規定に基づく製剤の承認後、代替評価項目と臨床効果および観察結果との関連に不明な点がある場合、生物製剤の臨床効果を検証し記録するためのさらなる追加検討が必要条件として申請者に課せられます。

一つの後期検証試験を実施することは、中間評価に基づく迅速承認に役立つだけでなく、同じ臨床試験のなかでさらに生存期間を経過観察することにより、効果の検証にも寄与する可能性があります。このように、迅速承認と同時に、市場流通後の立証的な研究が進められる必要があると考えられます。もし開発者が迅速承認規定を利用した認可を希望する場合には、認可後も臨床効果を確認するための臨床試験計画を立てておく必要があることを理解すべきです。市場流通後に臨床効果を示すことができない場合や、評価のために必要とされる試験を施行することができない場合、FDA は認可を取り消すことがあります。その手続きに関しては 21 CFR 601.43 に明記してあります*4。

*4: これらの規定は「可能な治療法」という言葉が指すところを明確には定義しておりません。The Center for Drug Evaluation and Research (CDER) および CBER は、「可能な治療法」および「既存の治療法」とは、特殊な例を除き、認可がきちんとなされた治療法であると解釈すべきという方針をとってきました。病気や疾患に対して安全で効果的な治療法ではあるけれども、FDA による認可が下りていないものがあります。早期承認規定の観点から、FDA 承認の及ばぬもの（外科的手術）や信頼性の高い文献的根拠に裏打ちされた治療（確立された腫瘍学的治療の数々）といったものは、特別に「可能な治療法」に該当するでしょう。詳細は FDA ガイダンス “Guidance for Industry: Available Therapy” をご覧下さい。そこではまた「既存の治療法を上回る十分に意味のある治療的効果」という文言についても議論されています。

IV. 参考文献（原本参照）

- 1) Guidance for Industry: FDA Approval of New Cancer Treatment Uses for Marketed Drug and Biological Products (December 1998) accessible at:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071657.pdf>.
- 2) Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (May 2007) accessible at:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf>.
- 3) Guidance for Industry: Formal Meetings With Sponsors and Applicants for PDUFA Products (February 2000) accessible at:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079744.pdf>.
- 4) Guidance on IDE Policies and Procedures (January 1998) accessible at:
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080202.htm>.
- 5) Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: In Vitro Companion Diagnostic Devices (July 2011) accessible at:
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>.
- 6) Guidance for Industry: Special Protocol Assessment (May 2002) accessible at
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm080571.pdf>.
- 7) Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events (November 2006) accessible at
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm078719.pdf>.
- 8) Guidance for Industry: Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products (May 1998) accessible at
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM078749.pdf>.
- 9) Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims (December 2009) accessible at
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>.
- 10) Draft Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials (March 2010)

法的拘束力のない勧告を含む

accessible at

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf>.

11) Draft Guidance for Industry: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics (February 2010) accessible at

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM201790.pdf>.

12) Guidance for Industry: Available Therapy (July 2004) accessible at

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126637.pdf>.

法的拘束力のない勧告を含む

(注意) FDA から公表されている文書は

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/default.htm> にてアクセスできます。翻訳に関しては、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が行いましたが、これを利用される際には必ず原文を参照の上、間違いがないかどうかを確認してご利用下さい。

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

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)