

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

ドラフト版ガイダンス

このガイダンスはコメントのみを目的とした文書である

ドラフト版ガイダンスを公表した連邦広報に示された期日までに、このドラフト版ガイダンスに対するコメントを求めています。文書によるコメントは、Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852 へ提出してください。オンラインによるコメントは、<http://www.regulations.gov>へ提出してください。全てのコメントは、連邦広報の公示に示された整理番号と一致させてください。

ガイダンスは、Office of Communication, Outreach and Development (OCOD) (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448 より、または電話 1-800-835-4709 及び 301-827-1800、Eメール ocod@fda.hhs.gov、インターネット <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/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
2009年9月

法的拘束力のない勧告を含む
施行を目的としないドラフト版

法的拘束力のない勧告を含む
ドラフト版——施行目的ではない

目次

- I. 序文
- II. 背景
- III. 臨床試験デザインの考え方
 - A. 早期および後期臨床試験の考え方
 - 1. 患者集団
 - 2. 免疫反応のモニタリング
 - 3. がんワクチン投与開始直後または早期における病勢の進行・再発
 - B. 早期臨床試験の考え方
 - 1. 初回投与量および用量計画
 - 2. 投与量増加
 - 3. 早期臨床試験におけるシングルアーム(Single-arm)試験とランダム化第Ⅱ相試験
 - C. 後期臨床試験の考え方
 - 1. 早期臨床試験からの安全性プロファイル
 - 2. 承認に向けたエンドポイント
 - 3. 優位性と非劣性臨床試験デザイン
 - 4. 対照群に関する課題
 - 5. 遅延型のワクチン効果
 - 6. 自家ワクチン試験
 - 7. 早期承認制度
 - D. 併用療法
- IV. 参考文献

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

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臨床学的見地からの考察

本ガイダンスはドラフト版であるが、最終的なものは、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、いかなる者に対しても、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、FDA または公的な制約を及ぼす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。

1. 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ての臨床学的見地からの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) に共通の考察すべき観点や生物製剤の臨床開発における臨床開発段階固有の観点を議論するためのものです。

このガイダンスで議論する製品は、治療を目的として、がん罹患している患者に対して投与することを意図したがん治療用ワクチン (当文書において「がんワクチン」と表記される) についてです。このガイダンスは、がんの発生を抑制する、または、予防するために患者へ投与することを意図した製品に対しては適用されません。さらに、T 細胞や NK 細胞のような養子免疫療法の製品に対しては適用されません。これらの製品を含む臨床試験はがんワクチンを含む製品とは一部重なる特徴を持ちますが、養子免疫療法製品は作用機序が異なりますし、製品開発に関して独自の必要条件があります。

このガイダンスを含む FDA ガイダンス文書は、法的強制力のある責任を定めるものではありません。特別な規制や法律上の義務が参照されていない限りにおいては、このガイダンスはこのトピックに関する FDA の現在の考え方を示しているに過ぎません。FDA のガイダンスにおける “しなくてはならない(should)” という言葉は、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。

¹ このガイダンスは Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies in FDA's Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) において作成された。

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

II 背景

大半のがんワクチンの作用機序は、患者自身のT細胞の反応、特に細胞傷害性T細胞の活性化を介していると考えられています。抗原としてのがんワクチンは、抗原提示細胞を介して、免疫システムによって処理を受けます。この抗原提示細胞は抗原決定基をヒト白血球抗原（HLA）拘束性にT細胞またはB細胞へ抗原提示を行います。そして、同抗原決定基を発現するがん細胞を攻撃し、または抗体を産生するB細胞を助けて、一部の患者ではがん細胞を死滅させることができます。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（特にワクチンに複数回の投与が必要な場合では）**in vivo**では相当な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、がん治療のための従来の細胞障害性薬剤や生物製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 はがんワクチン開発を議論するためにいくつかの会議を開催したり、参加してきました。例を挙げると、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。関係者から我々に提示された内容を考慮し、このガイダンスでは、IND (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の推奨と、それに続く販売承認の許可申請である biologics license application (BLA) (CBER へ提出されるもの) を支援します。

III. 臨床試験デザインの検討

早期臨床試験において、新しいがんワクチンの臨床試験は、至適用量、投薬スケジュール、可能性のある生物学的活性や、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。この臨床試験の結果が承認申請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下に示します。

1. 患者集団

a. 対象疾患・病期

化学療法薬の臨床開発のための従来モデルは、適用量、投薬スケジュールや最大耐量

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

(MTD) を決定するために、進行・転移性がん患者または異なるがん腫の患者を対象として、初期の臨床試験を施行されてきました。進行転移性がん患者の集団で初期の試験が行われた場合、患者は適切に短期間で登録され、投薬され、評価されます。進行転移性がん患者のほとんどは、比較的早く病状が進行するため、その病状に対して細胞障害性薬剤の活性が比較的短期間で観察されることが期待できます。続く開発では、一般的に、大規模で、通常、ランダム化比較試験として臨床の有用性と安全性を目的に単一のがん腫において試験が行われます。いったん臨床的有用性と安全性が転移性のがんにおいて認められれば、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試験し、臨床開発されます²。

転移を有するがん患者の場合、投与開始から病状悪化までの期間が短い可能性があり、従来のようながんワクチンの評価では、活性および有効性を必要とする抗腫瘍免疫反応を得るまでの時間を確保できない可能性があります。加えて、転移性のがん患者は、通常複数の治療（殺細胞性または免疫抑制性の化学療法、放射線療法など）を受けており、これは免疫システムにダメージを与え、がんワクチンに反応する可能性を低くしてしまっている可能性があります。対照的に、本ガイダンスでも記載したとおり、残存病変のない患者や微小ながんを持つ患者にがんワクチンを投与することで、がんワクチンによる免疫活性化のための適切な時間を確保することができます。欠点としては、臨床開発が長びくことが挙げられます。このため、がんワクチンを開発する者は、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での試験のそれぞれについて、長所と短所について検討する必要があります。

標準療法が存在する場合には、治療レジメンの安全性や生物学的活性の評価を最適化するために、がんワクチンと併用する標準療法の時期や順序について考慮すべきです。

b. 患者集団と腫瘍の多様性

細胞障害性薬剤は通常、様々な臨床ステージの多様ながん腫を含む集団において、第 I 相試験が行われます。細胞障害性薬剤の第 I 相試験の主要な目標は、多くの場合、試験薬の最大耐用量 (MTD : maximum tolerated dose) や安全性プロファイルの決定

² 1998 年 12 月付け FDA ガイドライン “Guidance for Industry: FDA Approval of New Cancer Treatment Uses for Marketed Drug and Biological Products” (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071657.pdf>) および、2007 年 4 月付け “Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics” (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf>) を参照のこと。

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

であるため、これらの試験の中で、試験薬が異なるがん腫に対して異なる効果があるという可能性は認められています。耐えうる毒性であることが分かった試験薬は、次に比較的同一性を持った患者集団において、あるがん腫で第Ⅱ相試験が行われます。

しかしながら、早期臨床試験におけるがんワクチンの試験では、多様ながん腫と病期の患者を登録する方法には問題点があります。臨床病期や前治療の違いは、がんワクチンによって誘導される反応に影響する可能性があります。これは、患者や腫瘍組織が異なれば、異なる種類のワクチンとなってしまうような、自己組織由来のワクチンにおいて、特に問題となります。結果として、多様な患者集団からの試験結果の解釈は、特に困難を伴い、試験目的が十分に達成されない可能性があります。そのため、がんワクチン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関して慎重に検討すべきです。

c. がん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試験薬であれば、個々の患者の腫瘍組織における標的抗原の発現を測定するアッセイ法開発や患者選択時にそれらの情報を用いることを模索するだけでなく、免疫反応モニタリングにもそれらを考慮すべきである。もし新規のアッセイ法を開発するのであれば、INDを提出する前に、FDAとの早期の面談において、スポンサーはがん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べきです。そのような場合であれば、我々FDAは製品開発の適切な時期に科学的、臨床的、制度的な問題についてアドバイスすることができます。

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、免疫反応を惹起することによって、抗腫瘍活性が引き起こされると考えられています。いろいろな要因の中でも、免疫反応をモニタリングすることは次の理由から極めて重要です。

- 用量とスケジュールを最適化するための早期臨床試験において、ワクチンが目的とする免疫反応を引き起こすかを決定し、がんワクチンの更なる開発や後期臨床試験デザインについての意思決定プロセスを助けます。
- 後期臨床試験において臨床効果のパラメーターと免疫反応の種類や強度との比較データを得られます。

臨床的抗腫瘍効果は、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。従って、免疫反応の要素を同定し、測定するためには、複数のモニタリングアッセイ法が必

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

要となるでしょう。抗腫瘍効果にとって、もっとも重要で関連が強い要素だ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す。我々は、想定された免疫学的反応を介した抗腫瘍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を推奨します。アッセイのパラメーター、すなわちアッセイ条件、陽性・陰性コントロール、患者試料を利用した陽性・陰性を決定するためのカットオフ値の設定基準、あるいは、試験結果に対して適応さ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るべきです。

もし特異的抗原が同定されておらず、標的の抗原に対して適切な特異的検査薬が入手できない場合には、特異的免疫反応アッセイ法の開発は困難を伴う可能性があります。抗原特異的免疫モニタリングアッセイ法が確立できない状況においては、遅延型過敏反応（DTH）テストによって、*in vitro* または *in vivo* での全がん細胞やがん細胞溶解物に対する T 細胞や抗体反応をアッセイすることが可能かもしれません。このようなタイプの抗原性物質が入手できない場合も、標準抗原に対する DTH テストを含む、測定可能な T 細胞や抗体のレベルや活性の全体的な測定値については CBER と相談することができます。スポンサーにできるだけ早く CBER とこれらのことを相談することを勧めます（参考文献 1）。

3. がんワクチン初期投与直後または早期の病勢進行・再発

腫瘍に対する日常診療では、病勢の進行・再発があれば、その患者の現在の治療を中止します。がんワクチンは生物学的活性（すなわち腫瘍特異的免疫反応）として現れる免疫反応を引き起こすための時間を必要とすることから、ワクチンを接種された患者において遅発性の効果が期待されます。生物学的活性やワクチンの効果の発現前に、初期がんワクチン投与の直後に、患者は病勢の進行を経験する可能性があります（遅発性の効果）。

このような状況に対する1つの可能性のあるアプローチは、臨床試験プロトコールにワクチン接種の継続が意図される疾患の状態についての記述を明確に定めることです。以下の条件は、ワクチン接種を継続することが想定されるような臨床状況です。

- 病勢の進行や再発を除き、全ての臨床試験プロトコールの登録適格基準に適合する患者
- 用量制限毒性（DLT）が観察されておらず、また全ての毒性は登録時の適格基準を満たすベースラインのレベルまで改善されている。
- 患者は病勢進行/再発前と同じ用量とスケジュールで受ける

患者に示される説明と同意の文書は、合理的に予測可能なリスクや患者にとって不快な事

**法的拘束力のない勧告を含む
施行を目的としないドラフト版**

象についても記述しなければなりません(21 CFR 50.25(a)(2)) (例：疾患の進行や再発)。このような状況を想定したうえで、プロトコールの規定を説明することもまた重要です。

B. 早期臨床試験の考え方

早期のがんワクチン臨床試験の主な目的は、製剤に関する安全性プロファイルを明かにすること、最適な開始用量と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て薬剤開発を行う上での科学的データを提示することです。

1、初回投与量と用量計画について

臨床試験を開始する際の開始用量を決定し、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を決定するには、in vitro, in vivoの非臨床試験や、もし利用可能ならば、人に投与された経験により得られたデータに、基づくことが重要です。

臨床試験での用量設定と投与スケジュールデザインは、in vivoや in vitroでの proof-of-concept非臨床試験で確立された開始用量と投与スケジュールの設定根拠や、適切に計画された非臨床の毒性試験での臨床薬剤の安全性評価に基づいて、決定されるべきです。毒性試験で用いられる用量レベルは、proof-of-concept試験において生物活性が認められた用量レベルに基づいて行われ、有害事象が認められない用量レベルNOAEL (No-observed-adverse effect level)を明かにするために臨床用量レベルを高めるよう試みられるべきです。しかし、がんワクチンでは、一般的な作用メカニズムが既存の薬剤と異なるために、動物の至適投与量からヒトでの開始用量を推定するあらかじめ設定された換算率は存在しません。臨床試験実施申請における臨床開始用量と用量設定を決定するために、スポンサーは科学的データに基づいて妥当性を証明することが重要です。

非臨床試験においては、早期臨床試験において計画されているスケジュールを可能な限り擬似するように投与スケジュールを組むべきです。スポンサーは、臨床試験を実施するために、非臨床試験でがんワクチンにより誘導された免疫よりも、計画している臨床試験において、より強い免疫が誘導される事が予想されるのであれば、その根拠を説明する必要があります。計画している臨床試験をサポートする上で必要とされる製品開発における前臨床試験のデータを議論するために、FDA と出来るだけ早い段階で議論をすることをスポンサーに奨励します (Ref.1)。

ヒトにおいて今後実施されるがんワクチンの開始用量と用量増加スケジュールは、過去にヒトへ投与された経験から、導き出されることが可能かもしれません。臨床試験実施申請

**法的拘束力のない勧告を含む
施行を目的としないドラフト版**

において、計画している臨床試験でのがんワクチンの安全性を示すために、過去の臨床データから、活性と安全性のプロファイルを含め、包括的な情報を提供することをスポンサーに奨励します。

ある特定のがんワクチンが、数多くの臨床試験において広く使用されてきたクラスのものである場合には、かなりの量の安全性と活性のデータが、既にこのクラスの製品において確立されているかもしれません。このような状況の場合、スポンサーから提示される既存の臨床データ次第では、開始用量を設定する上で必要とされる前臨床試験を追加することは必要がないかもしれません。スポンサーには、前臨床試験を追加して実施するかを決める前に、この問題について議論するためにCBERにコンタクトをすることを推奨します。

2. 投与量増加について

がん治療の発展において用いられてきた伝統的標準的なドーズエスカレーション（用量増量）スケジュールは、治療制限用量(Treatment Limiting Toxicity)が 20%未満の患者に限られるように、用量が除かれるように設定されたいわゆる「3+3デザイン」が用いられています。これは、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一般的に考えられている設定です。この場合、最初は3名の患者が、設定されたドーズに登録されます。もし、用量制限毒性(DLT: Dose Limiting Toxicity) がいずれの対象患者にも認められなかった場合、次に高いドーズへ追加して登録されて試験が進められます。もし、3名中1名に DLT を認める患者が出た場合、同じドーズに3名の患者が追加して登録されます。追加された投与群6名中2名以上に DLT を認めた場合、最大耐用量 (MTD : maximum tolerated dose) を超えたと判断し、より高い用量へは移行しません。

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、その結果、非常に稀な状況を除き、MTDは認められませんでした。このことは、早期がんワクチン臨床試験から情報収集をする上で「3+3デザイン」が最も適した手法とはいえ、用量・毒性曲線は平坦なので、考えられる最も高い用量は、毒性よりも、製造上または投与部位の解剖学的な問題により規定される可能性を示しています。

従って、がんワクチン臨床試験においてドーズエスカレーション（用量増加）に関して情報収集を行うためには、「3+3デザイン」にとって代わる臨床試験デザインによるアプローチを考慮することを推奨します。比較的認容性の高いプロファイルを持ついくつかのクラスのがんワクチンにおいては、たとえば濃度増加などの、「3+3デザイン」にとって代わるドーズエスカレーション（用量増加）のアプローチが考慮されるべきかもしれません。

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

このようなデザインを用いる際、最終用量がデータに基づいて決定されるためのパラメーターが認められるためには、プロトコル内で規定される必要があります。ドーズエスカレーションの手法に関わらず、臨床試験プロトコルには、DLTの定義と、患者の安全性を担保するために治療の終了基準、臨床試験の終了基準、が明確に記載されるべきです。

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、がんワクチンが、侵襲的な手法により投与されたり、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、伝統的標準的ドーズエスカレーションの手法を用いることにより、過度な危険がない治療であるという安全性情報が明らかにされると考えます。

3. 早期臨床試験におけるシングルアーム(Single-arm)試験とランダム化第Ⅱ相試験

がんワクチンの開発者は、効果の検証および安全性の確認を目的としたランダム化後期臨床試験に移行する前に、確かな **Proof of Concept** を示せるデータ、最適投与量および試験計画、さらには現在適用されている薬剤と比較し、新しい薬剤の活性について詳細な情報が得られるように早期臨床試験をデザインすることを推奨します。

第 2 相臨床試験を計画する際には、シングルアームとランダム化フェーズ 2 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は通常、製剤の効果が過大評価されることがあり、一つの施設で試験を行った場合には、登録された患者が本来対象となる患者集団を完全に反映できない可能性があります。また、シングルアーム試験は腫瘍縮小を発揮するような抗がん剤の試験に用いることはできますが、腫瘍縮小は期待できない可能性のあるがんワクチンにおいては、治癒効力の証明が難しくなります。シングルアーム試験における評価は過去のデータを基準としなければならず、それゆえにバイアスおよび交絡が生じてしまいます。一方、ランダム化フェーズ 2 試験は、一般的に、評価製剤による効果を統計学的に検証するには試験規模が小さくなってしまっていますが、後期臨床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と考えられます（適切な試験規模の決定、治療効果の評価など）。

C. 後期臨床試験の考え方

早期臨床試験は安全性、最適投与量および試験計画を評価するものであり、また生物製剤の活性のエビデンスを得ることが目的です。有効性研究である後期臨床試験では、臨床効果を評価することになります。開発者には評価項目の選定を含めた後期臨床試験のデザインの相談のため、FDA と協議を行うことが望ましいです。³

³ : FDA の「Guidance for Industry : Special Protocol Assessment」(2002 年 5 月) 参照。

法的拘束力のない勧告を含む
施行を目的としないドラフト版

<http://www.fda.gov/downloads/Drug/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm080571.pdf>.

1. 早期臨床試験からの安全性プロファイル

適格な患者集団、一次的または副次的な評価項目、効果の予測および患者数その他試験の各項目を決定する上で、後期臨床試験のデザインは早期臨床試験における安全性のデータを元に作られるべきです。

第 3 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。開発者は第 2 相臨床試験終了時などで CBER と安全性に関して協議することが望ましいです (参考 1)。もし、安全性について早期臨床試験で確証が得られた場合であっても、適切な患者のモニタリングのもと、第 3 相臨床試験の中で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、例えば自己免疫現象など、強い副作用を引き起こす可能性について、臨床試験中および長期の追跡モニタリングをする必要があると考えられます。

2. 承認に向けたエンドポイント

後期臨床試験のデザインの中で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になります。実証できる臨床効果はがんのタイプや病態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、確立された別の評価項目における効果も含まれます。後期のがんワクチン臨床試験における評価項目の選択に関してFDAと協議をする場合には、FDAから出された「Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics」(2007年5月) (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf>)および「Guidance of Industry: Cancer Drug and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications」(2001年10月) (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM71323.pdf>)にあるアドバイスについて、十分に検討することを推奨します。また、これらアドバイスは役に立つかもしれませんが、一方で、III.BおよびIII.Dそれぞれに記載のある腫瘍評価に基づく製剤の評価は、必ずしもがんワクチンの後期臨床試験の最適な評価項目にならない可能性がある、という点には留意する必要があります。

3. 優位性と非劣性臨床試験デザイン

がんワクチンは従来の化学療法と作用機序が非常に異なりますが、その総合的臨床効果

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

は現在利用されている治療選択の枠組みの中で評価されなければなりません。作用機序の相違が非劣性限度の決定を難しくしている可能性があるため、がんワクチンの効果を評価するには、エンドポイントを選択し、コントロールに対する優位性試験をデザインすることを推奨します。

しかしながら、FDA が承認した治療が利用できる特定の臨床設定の場合は、利用する治療の効果についてはすでに検証されています。こうした限られた場合においては、非劣性試験デザインが考えられます。同等性／非劣性試験をデザインする場合、臨床プロトコールの統計解析設計は、経験的に選択された非劣性限度および選択された限度の正当性を特定しなければなりません。同等性／非劣性試験のデザインを検討する際は、FDA に早めに相談することを推奨します。

4. 対照群に関する問題

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、がんワクチン試験には適切なコントロール（有効な比較対象またはプラセボコントロール）を置かなければなりません。もしプラセボを用いる場合は、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を引き起こしてはなりません。プラセボを含む試験は慎重に検討し計画されなければなりません。がんワクチンおよび同時に投与される免疫賦活化剤は、がんワクチンを受ける患者を容易に同定できる反応を起こすことがあります。試験を盲目的に行う場合は、投与を行うチームと、投与後の患者のケアおよびエンドポイントの評価を行うチームは別でなければなりません。コントロールの選択について FDA に相談することを推奨します。

5. 遅延型のワクチン効果

免疫作用の機序により、がんワクチンは投与後に免疫を誘導するための期間が必要であり、がんワクチンを投与された患者はしばしば早期には腫瘍が増殖し、その後引き続いて抗腫瘍反応が起こる場合があります。

非臨床データまたは早期臨床試験でこのような現象が示唆されている薬剤については、下記のような事象のために、後期臨床試験でいろいろな可能性を考慮に入れられるよう、結果に対する特別な定義をしたうえで（例：奏功患者と非奏功患者におけるプロトコール特異的基準）統計解析を計画することを推奨します。

- がんワクチン治療初期の腫瘍増大、ワクチン治療継続によって起こる腫瘍退縮のケース
- がんワクチン治療初期の腫瘍増大、ワクチン治療継続によって起こる腫瘍退縮、そして再び増悪をともなうケース

通常、エンドポイントまでの期間は無作為化の時点から計測します。ワクチンの遅延効

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

果のため、エンドポイント曲線は試験初期では効果を示さない場合があります。治療に効果がある場合は、ワクチンの効果が現れた後、試験後期に曲線の分離が起こります。これによりCoxモデルを適用した場合には、比例的ハザード仮定に従わず、統計学的仮説を実証するには症例数の増加を余儀なくされる事態が生じます(4)。

脚注(4) Cox モデルとは、患者の生存と複数の説明変数の関連性を探索する統計学的手法

6. 自家ワクチン試験

患者自身の腫瘍に由来する自己ワクチン産物を用いた試験デザインは、独自の問題点を提起し、いくつかの特別な配慮を必要とします。自己ワクチンの生産には、相当な期間、場合によっては数ヶ月を要します。CR または SD が適格性クライテリアであった場合、生産に要する期間中に、がんの再発または進行により対象患者が適格者でなくなるかもしれません。加えて、広く多様な材料原と生産プロセスなどの理由により、各患者に対する自己ワクチンの生産は不可能かもしれません。原因に関わらず、スポンサー側の問題により登録患者に有効な産物を処置できないことは、臨床試験の統計解析に不利な影響を与えます。従って、無作為化で治療群に入り有効な産物を受けられる患者の割合を増やすために、臨床試験後期に先駆けてワクチン生産プロセスの最適化を検討しなければなりません。

7. 早期承認制度

21CFR Part314 subpart H (薬剤向け)と 21CFR Part601 subpart E (生物製剤向け)において規定される FDA 迅速承認は、以下の2点を満たす新薬および生物製剤に適用されます。

- (1) 安全性および重篤で生命を脅かすような病気に対する治療効果について検証されていること
- (2) 患者に対し、現行の治療法を上回る有意な治療効果(現存の治療法による治療効果が認められない、現存の治療法が適応不可能な・継続不可能な場合にも適応可能、現存の治療法に加えることによって治療効果が改善)を供給できること

(21 CFR 314.500 , 601.40 参照)

この場合、FDA は十分な管理の元を実施される臨床試験を踏まえた上で承認を与えることとなります。つまり、期待される有益な臨床効果を評価するにあたり、疫学・療法・病態生理学的なものをはじめとする根拠に基づいて設定された代用評価項目において、効果を示す薬剤および生物製剤に対して承認を与えることとなります。(21 CFR 314.510 , 601.41 参照)⁵

FDA は、進行がんや現存の治療法に対して抵抗性となったがんを有する患者に対して、腫瘍の縮小を適切な評価項目として認めています。しかしながら、先に述べられたように、

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

腫瘍ワクチンは腫瘍縮小効果を期待できないかもしれません。

がん治療法として認可されるにあたり、延命とは別の時間事象評価項目が、臨床効果の適切な代用評価項目として見なされてもいます。

迅速承認規定に基づく製剤の承認後、代用評価項目と臨床効果および観察結果との関連性において不明な点がある場合、生物製剤の臨床効果を検証し、記載するための更なる追加検討の実施が必要条件として申請者に課されることになります。また、市場流通後の調査も随時行われることになります。もしも迅速承認を求めるならば、申請者は、認可後にも引き続き臨床効果を検証するための調査計画を推し進めていく必要があることを理解しておかなければなりません。

市場流通後の検証において臨床効果を示すことができなかった場合、あるいは申請者が求められる検証実験の実施に努めない場合、FDA は Part15 に記載される通り、承認を撤回することがあります。

D.併用治療

免疫療法分野における最近の発展の一つとして、複合的な免疫機構を介しての腫瘍の破壊ということが挙げられます。ここでいう免疫機構とは、これに限定されるものではありませんが、抗原提示細胞の活性上昇、エフェクターT 細胞の活性化そして抑制性 T 細胞の除去などです。

がんワクチンが狙うところの治療効果は、他の細胞障害性療法や免疫調節療法によって抑制されることもあれば促進されることもあるかもしれません。この事象は、製品開発計画全体に渡って考慮されるべき問題です。臨床試験設計時においては特にそうです。併用される治療法(化学療法、生物療法、放射線療法)の作用機序、用量、処置タイミングに関する正確な情報や、ワクチンとそれらの療法との相互効果に関する情報を申請者はあらかじめ持つておくべきです。さらには、適用される患者を決定する際に利用される診断方法の開発についても検討する必要が生じるかもしれません。

他の治療法と組み合わせた申請という場合も考えられます。(21 CFR 3.2(e)参照)
FDA ではその場合に応じたガイドラインを提供することが可能ですので、申請者は製剤開発の初期段階で FDA とこの問題について議論を行う必要があります。

脚注 5

法的拘束力のない勧告を含む
施行を目的としないドラフト版

ここで言う現行の治療法というものについて、明確な定義は為されていません。The Center for Drug Evaluation and Research や CBER は、現行の治療法というのは、稀な場合は別として、承認された製剤を利用した治療法として解釈されるべきであるとしています。

FDA としましては、FDA が承認しているのではないが、安全でかつ疾患に対して効果的な治療法が存在する場合もあることを認識しています。迅速承認規定を定義するために、唯一の例外として認められるのは、FDA 規定外の治療法(外科的手術)や承認はされていないけれどもやむをえないような文献的根拠によって裏打ちされる治療法(ある根付いた腫瘍学的治療法)のみとします。

詳細は **Guidance for Industry: Available Therapy** へ。

ここではまた “meaningful therapeutic benefit to patients over existing treatments” の定義についても記載されています。

(注意) (注意) (注意) (注意) (注意) (注意) (注意) (注意)

FDA から公表されている文書は

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm182443.htm>にてアクセスできます。翻訳に関しては、下記の監修者・翻訳者が行いましたが、これを利用される際には必ず原文を参照のうえ、間違いがないかどうかを確認してご利用ください。翻訳の間違いなどについては、責任を負いませんのでご了承ください。

(注意) (注意) (注意) (注意) (注意) (注意) (注意) (注意)

日本語訳 監修：角田卓也・中村祐輔

翻訳：吉田浩二・大沢龍司・引地哲郎・安藤泰斗・吉村祥子