



がん免疫療法・細胞療法をめぐる規制上の 諸課題

28 Nov 2014

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部長 佐藤大作

Daisaku Sato, Ph.D.

Director, Office of New Drug V,
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan

本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。

The contents of this presentation represent the view of this presenter only, and do not represent the views and/or policies of the PMDA

本日のトピック

- がん免疫療法の開発状況
- 開発の迅速化への対応
- 開発と審査の課題（非臨床、臨床）

開発状況と種類(1)

- 古くは、
 - BCGワクチンの表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌の適応
 - インターフェロンの腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病、皮膚悪性黒色腫等の適応
- 抗体医薬品等（免疫チェックポイント阻害薬その他）
 - PD-1受容体/PD-L1 ニボルマブ(小野)(2014年7月 日本承認)
Pembrolizumab (MSD) (米国breakthrough指定)その他
 - CTLA-4 ipilimumab (BMS) (2011年3月 米国承認)

○ ニボルマブの国内第Ⅱ相試験

対象： 化学療法歴(ダカルバジンを含む)を有する根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患

奏効率[90% CI] : 22.9%[13.4%, 36.2%]

従来のダカルバジンの臨床試験成績を基に設定された奏効率を参考に設定された閾値奏効率(12.5%)を上回る。

開発状況と種類(2)

- 免疫細胞治療(製品化されれば、改正薬事法の再生医療等製品)
 - Provenge (自家末梢血単核球由来前立腺がん治療用ワクチン)
(2010年4月 米国承認)
 - CTL019 (キメラ抗原受容体(CAR)遺伝子改変T細胞療法)(米国 breakthrough指定)
 - 国内では、「樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法」、「NKT細胞を用いた免疫療法」などの国内での先進医療指定。
 - その他、バイオベンチャーや医療機関による実臨床(エフェクター細胞療法、活性化自己リンパ球療法)・・・大学等研究機関での医師主導臨床研究
- ペプチドワクチン
 - バイオベンチャーによる開発、製薬企業との共同開発・・・大学等研究機関での医師主導臨床研究 等

異なるターゲットの治療薬の組み合わせ

CTLA-4 に対するipilimumabと PD-1に対するnivolumabの併用療法で、高いORRが報告。

Table 3. Clinical Activity in Patients Who Received the Concurrent Regimen.

Cohort No.	Dose mg/kg	Patients with a Response ^a	Response				Stable Disease for ≥24 Wk	Immune-Related Stable Disease for ≥24 Wk [†]	Objective-Response Rate (95% CI) [‡]	Aggregate Clinical-Activity Rate (95% CI) [§]	≥80% Tumor Reduction at 12 Wk
			Complete	Partial	Unconfirmed Partial [¶]	Immune-Related Partial [‡]					
			no.				%			no. (%)	
1	Nivolumab, 0.3; ipilimumab, 3	14	1	2	0	2	2	0	21 (5–51)	50 (23–77)	4 (29)
2	Nivolumab, 1; ipilimumab, 3	17	3	6	0	0	0	2	53 (28–77)	65 (38–86)	7 (41)
2a	Nivolumab, 3; ipilimumab, 1	15	1	5	2	1	2	0	40 (16–68)	73 (45–92)	5 (33)
3	Nivolumab, 3; ipilimumab, 3	6	0	3	0	1	0	1	50 (12–88)	83 (36–100)	0
All	—	52	5	16	2	4	4	3	40 (27–55)	65 (51–78)	16 (31)

* Data are for patients who had a response that could be evaluated, defined as patients who received at least one dose of study therapy, had measurable disease at baseline, and had one of the following: at least one tumor evaluation during treatment, clinical progression of disease, or death before the first tumor evaluation during treatment.

† Data include patients who had a reduction in the target tumor lesion in the presence of new lesions, which was consistent with an immune-related partial response or stable disease.¹¹

‡ The objective-response rate was calculated as the number of patients with either a complete response or a partial response, divided by the number of patients with a response that could be evaluated, times 100. Unconfirmed or immune-related responses were not included in this calculation. Confidence intervals (CIs) were estimated by the Clopper–Pearson method.

§ The aggregate clinical-activity rate was calculated as the number of patients with a complete response, a partial response, an unconfirmed complete response, an unconfirmed partial response, an immune-related partial response, stable disease for at least 24 weeks, or immune-related stable disease for at least 24 weeks, divided by the number of patients with a response that could be evaluated, times 100.

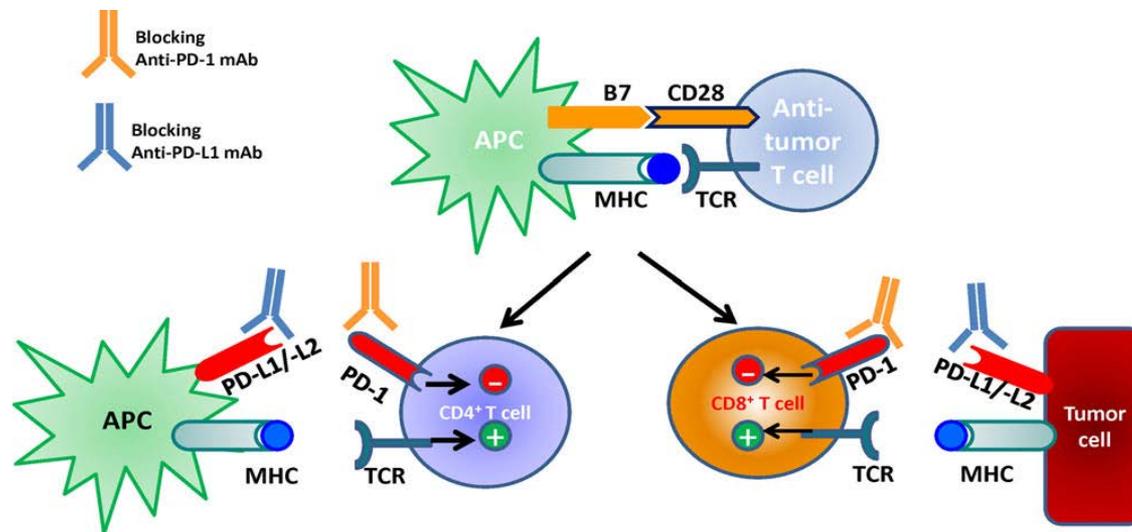
¶ Data include patients who had a partial response after one tumor assessment but did not have sufficient follow-up time for confirmation of the initial partial response.

| Two additional patients in cohort 2 had tumor reduction of 80% or more at their first scheduled assessment, which was conducted after week 12.

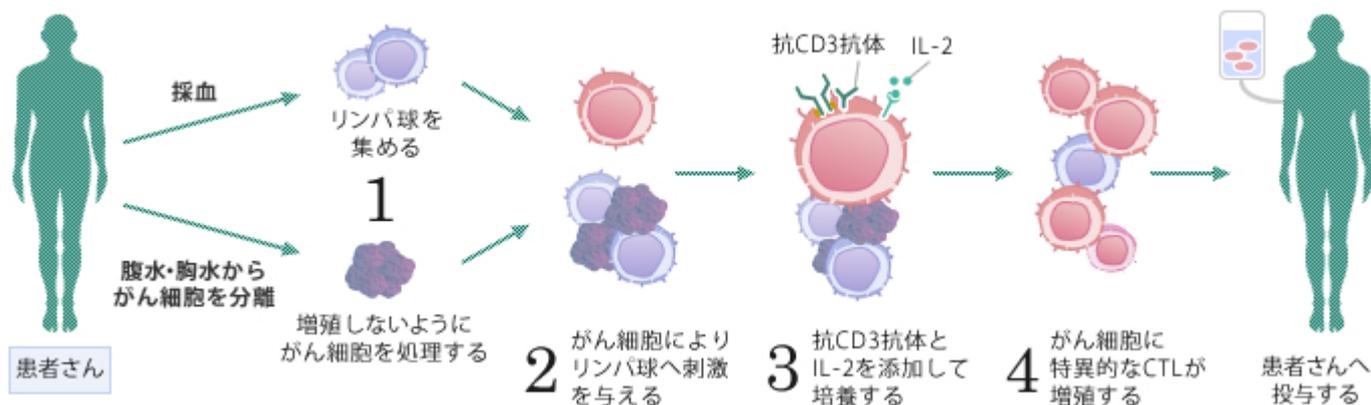
Ref. Wolchok JD. Et.al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. NEJ Med 2013, 369: 122-33

免疫チェックポイント抗体は異なるメカニズムのものを併用した開発も進展しつつある。企業の壁を越えた開発のアライアンスもでてきている。

PD-1 / PD-L1 抗体の作用メカニズム



CTL療法の作用メカニズム



株式会社メディネットのHPから転載

手段は異なるが、T細胞の活性化による腫瘍細胞の攻撃という目的では変わらないかもしれない。→開発においては、非臨床、臨床評価に共通の課題

がん免疫療法(ペプチドワクチン・細胞治療等を含む) のガイドライン等の概況

- 米国FDA
 - Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products (2011.01)
 - Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines(2011.10)
 - Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products(DRFAT 2012.11)
 - Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products (DRAFT 2013.07)
 - Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines(draft)(2009.9)
- 欧州EMA
 - GUIDELINE ON POTENCY TESTING OF CELL BASED IMMUNOTHERAPY MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF CANCER (2007.10)
- 日本国内
 - 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」(2012. 12改訂)
 - 厚生労働科学研究班(レギュラトリーサイエンス研究・山口班)(ペプチドワクチン(タンパク質を含む)指針作成)
 - **革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(三重大学)(作成中)**

がん免疫療法に関連する製品の実用化事例は限定的であり、現状では、一般化が困難。これまでの事例を参考に、想定される課題について、コンセンサスベースの議論とならざるをえない側面もある。

がん免疫療法開発のガイダンスの作成

がん免疫療法開発のガイダンス2014

1. 早期臨床試験の考え方

～ 安全で効果的な開発を目指して ～

(案)

厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金
革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
ガイダンス作成のための検討委員会

第1.0版 平成26年9月3日

○ 開発の課題を整理し、適正かつ迅速な開発に資するガイダンスを提供するための厚労省の実用化促進事業。(平成24年度から)

○ ドラッグラグの解消を超えて、日本発の先進医療技術に基づく製品の実用化を世界に先駆け、さらに、世界に、という観点。

○ がん免疫療法の事業では、「早期臨床試験の考え方」について、11月上旬から関係学会、業界団体に意見照会中。

○ 2015年初めには完成し、厚労省に提出予定。

今後、品質・非臨床、後期臨床試験等に関するガイダンスを順次作成予定。

受託研究機関： 三重大学附属病院（珠玖洋教授）

がん免疫療法の非臨床評価 (安全性)

- ① 医薬品本来の薬効(例. 治療用ワクチンに対する免疫反応)に関連した毒性(安全性薬理)
- ② 薬効とは無関係な毒性(重要な機能の評価を含む)

これらのうち、薬効に関連した毒性については、ヒトと動物の免疫反応の相違(MHCの違い)により、動物試験での評価は困難な場合の対応を検討すべき。



人に近い動物での毒性試験、ヒト細胞を用いて免疫誘導能を検討すること等も一案。

(参考)ニボルマブの例では、一般毒性はカニクイザルを用いた試験を実施し、活性化ヒトCD4陽性T細胞に対する抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性の検討が行われている。

その他、ペプチドワクチン等では、免疫増強のためのアジュバントの安全性評価も課題となる。

がん免疫療法の非臨床評価 (薬理)

- 一般に、合成低分子化合物や抗体医薬品では、薬効薬理試験として腫瘍増殖抑制作用が検討される。

(参考)ニボルマブの例では、ラット由来抗マウスPD-1抗体の可変領域をマウスIgG1kの定常領域に接合させたキメラ抗体を作成し、マウス腫瘍細胞を移植したマウスを用いた腫瘍増殖抑制作用の試験が行われている



- がん免疫療法では、動物種差の存在により、上記検討が困難な場合も想定される。
- がん免疫療法の有効性及び安全性について、非臨床の観点から評価し、理論を実証することも重要であり、よりよいモデルの構築について検討を続けてほしいところ。

臨床開発の上で考慮することになりそうな 免疫療法の特徴

- 早期開発において、通常、進行がんの患者を対象とするが、
 - 病状の進行が早い疾患に対して期待される薬剤の奏効が遅い場合（術後アジュバントとしての評価？）
 - 前治療の化学療法による免疫反応性への影響
- 治療に伴う有害事象として自己免疫反応

臨床試験の課題(1)

- 臨床評価の基本は、従来の抗悪性腫瘍剤と同様。
- 早期試験(第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験)

ー 投与スケジュール、投与回数、推奨用量(RD)の決定

ペプチドワクチンなどでは、用量制限毒性(DLT)が観察されない場合も想定され、MTDが決められない場合がある。

毒性反応とともに、それ以外の反応(抗腫瘍活性、免疫反応、注入部位反応など)を用量探索に直接活用することも検討？

ー 安全性

がん抗原を含む多様な自己抗原に対する免疫応答が増強されるため、予期せぬ有害事象に配慮が必要。

臨床試験の課題(2)

- 探索的試験(第Ⅱ相試験)

- 有効性の評価項目

- 腫瘍縮小効果が期待できない場合もありうる。
- 一方、免疫反応を代替評価項目とできるだけだけの臨床効果との相関は確立されていない。
 - ※ 免疫反応の指標(ELISPOT法、MHCマルチマー法、抗体価...)やアッセイ法の標準化も課題。

- 試験デザイン

- 腫瘍縮小効果が期待できない場合、適切な対照群を設定したTime-to-eventの評価も考慮。
- 腫瘍縮小効果でも、遅発性の効果発現の可能性がある場合のパターンを考慮。○ 画像評価方法としてImmune-related response criteria(irRC)の妥当性の検討

- 開発対象患者の絞り込み

- がん組織における標的抗原、HLA-class I 等の発現、標的発現の有無による効果の違い等への理解とコンパニオン診断を含めた開発。

臨床試験の課題(3)

- 検証的試験(第Ⅲ相試験)

- 標準治療やプラセボとの比較(従来の抗悪性腫瘍薬と同様)
- 有効性の評価項目(従来の抗悪性腫瘍薬と同様)
 - ハードエンドポイントとしてのOSによる臨床的に意義のある差(PFSの取扱い等も従来の抗悪性腫瘍薬と同様の議論)
- 統計学的手法
 - Delayed responseを念頭に置いた検定方法の妥当性の検討
(例えば、Harrington-Fleming検定の適用など)

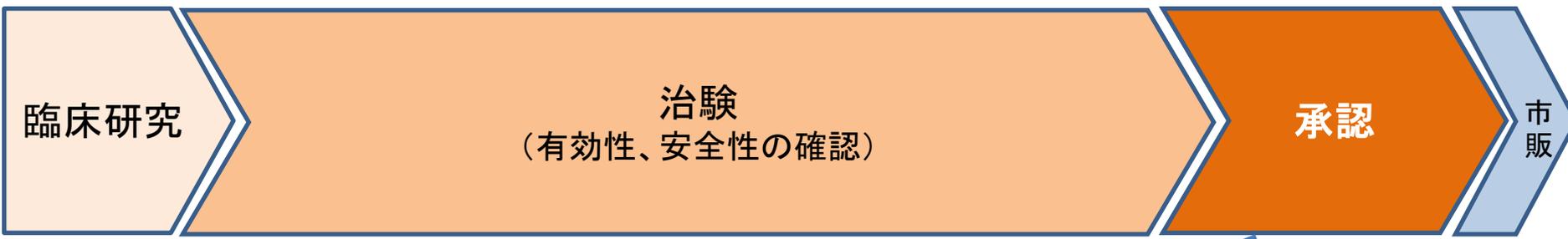
“In general, **time-to-event endpoints** are measured from the time of randomization. **Due to delayed effect of the vaccine**, the endpoint curves of the trial results may show **no effect for the initial portion** of the study. If the treatment is effective, **separation of the curves may occur later** in the study after the vaccine effect has become established. **This may violate the proportional hazard assumptions necessary when applying Cox modeling** and may necessitate an increase in sample size to provide sufficient power to test a statistical hypothesis.”

(FDA: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines(draft)(2009.9)より)

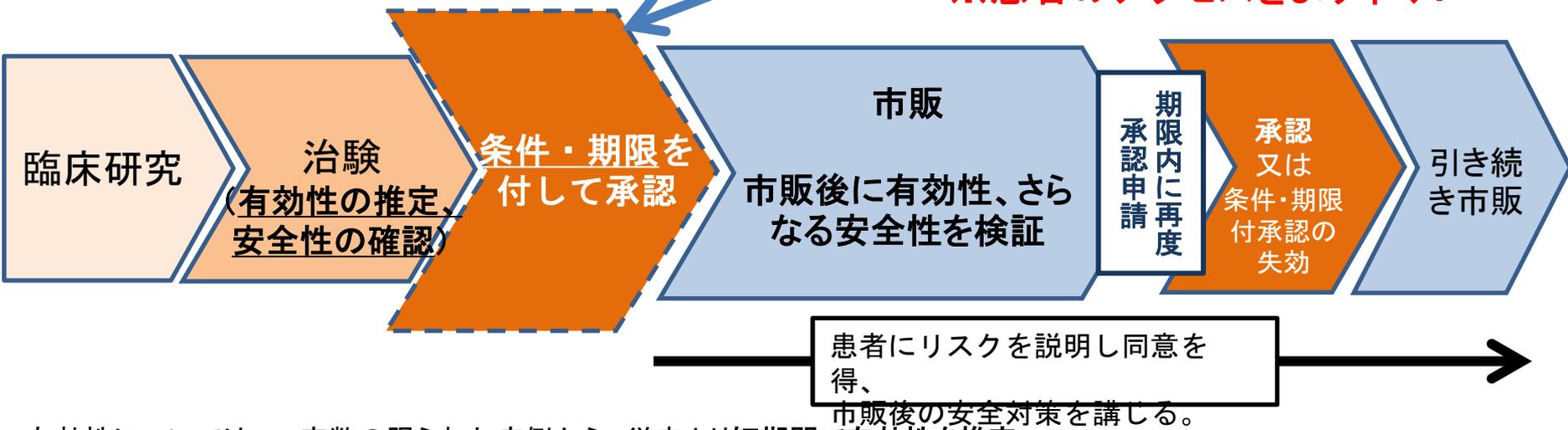
再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)

＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞
人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

【従来の承認までの道筋】



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

改正薬事法(医薬品医療機器等法)の条件付き・期限付き承認制度との関係

- 再生医療技術へのアクセス向上のための政策の一環。平成26年11月25日に施行。
- 免疫細胞治療用の細胞や遺伝子治療製品は対象だが、ペプチドワクチンや抗体薬は対象外。
- 品質にheterogeneityがある製品が前提。
- イメージとしては、探索試験までの結果で有効性が期待できる場合、第一段階の承認。
- 第二段階でどこまでのエビデンスを求めるか。がん領域で国際的にも評価される水準を目指したいところ。