



# 生物学的治療法、細胞療法、今後の承認へのプロセスについて ー規制当局からー

15 February 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

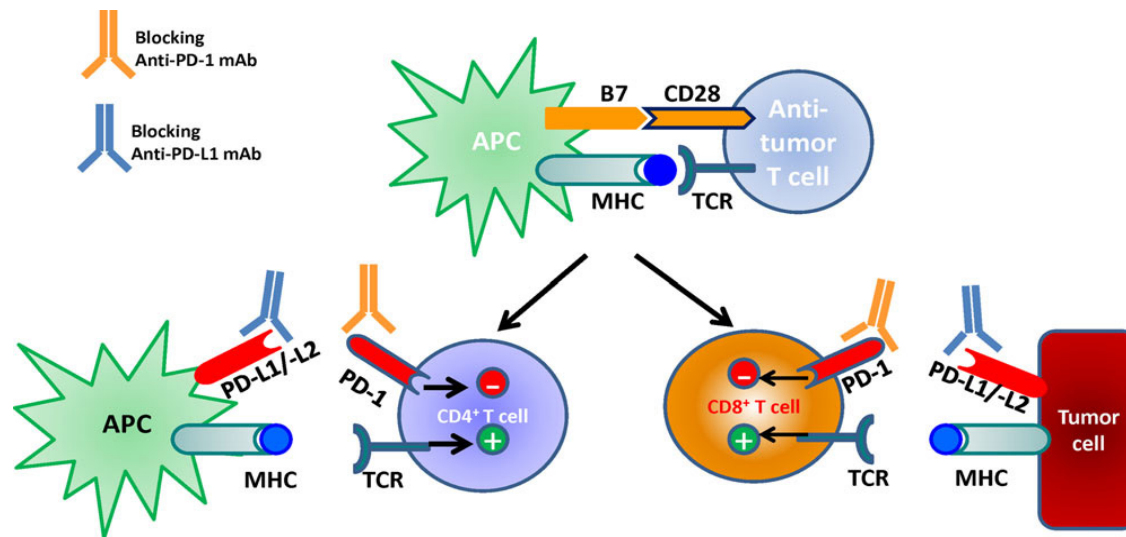
# 本日のトピック

- がん免疫療法の開発状況
- 開発の迅速化への対応
- 非臨床の評価の課題
- 臨床評価の課題
- 今後の展望

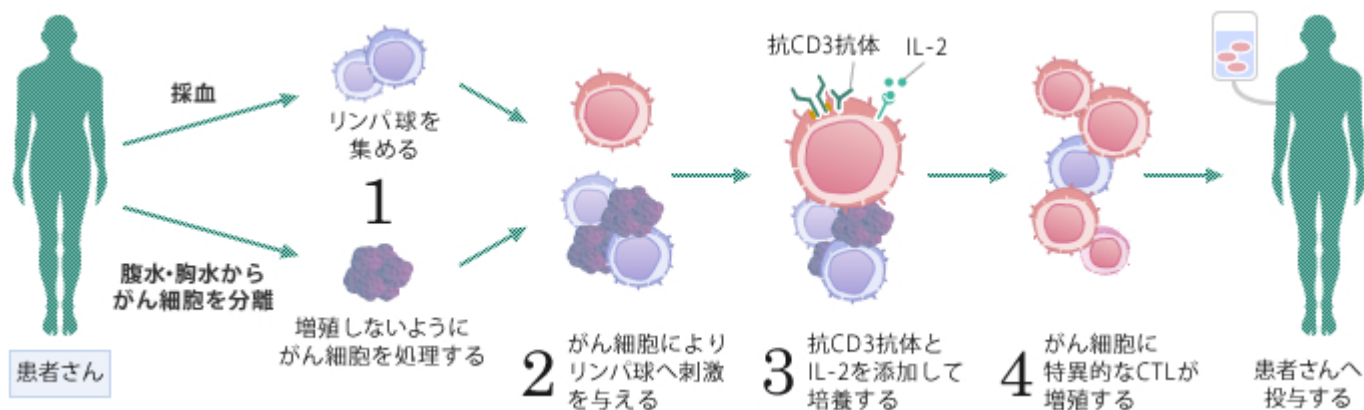
# 開発状況と種類

- 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）
  - PD-1/PD-L1 多数開発中
  - CTCL-4 イピリムマブ（2011年3月 米国承認）
  - CCR-4 モガリズマブ（2012年2月 日本承認）も制御性T細胞を制御することが注目
- 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に該当）
  - 複数のバイオベンチャーによる実臨床（樹状細胞療法、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
  - 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)
- ペプチドワクチン
  - 複数の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

## 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共通。  
→非臨床、臨床評価に共通の課題

# Anti-PD-1 related pipelines

- MK-3475 (SCH900475) MSD
  - Human IgG4 Lambrolizumab
- MDX-1106 (BMS-936558, ONO4538(nivolumab)) originally developed by Medrex & 小野
  - Human IgG4 Nivolmbab
  - Currently recruiting P3 (clear cell RCC), P1 (RCC, combination), P1 (NSCLC, combination), active P2 (RCC), active P1b (mCRPC, RCC, MEL, NSCLC) (advanced/metastatic melanoma, HCC)
- CT-011 pidilizumab developed by Curetech
  - Human IgG1kappa
- AMP-224 GSK, developed by Amplimmune
  - PD-1 binding protein (PD-1 ligand Fc fusion)
- MPDL3280A (RG7446) Genentech/Roche(中外?)
  - Anti-PD-L1
- MDX1105-01(BMS-936559) on-hold?
  - Anti-PD-L1

抗体医薬品の開発・製品化のスピードは速い。

# 開発の迅速化への対応

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。

- 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の実用化の促進
  - 革新的技術を応用した医薬品・医療機器・再生医療製品については、開発時に必要な試験や審査方針がないため、開発段階から必要な試験やガイドラインを作成し、世界に先駆けた日本発の実用化に向けた取り組みが求められている。
  - PMDA審査員等と研究者が一体となって、実用化が見込まれる革新的医薬品・医療機器・再生医療製品について、有効性と安全性を評価するためのガイドラインを作成する。

治験・申請前の開発企業への相談、承認申請を円滑に実施するための基礎となる評価の考え方が形成されることは、開発企業、規制当局双方にとってメリット。最終的には、患者さんの新規治療へのアクセスの改善に寄与。

# 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

平成25年度予算 1,111,459 千円(平成24年度予算1,192,810千円)



国立医薬品食  
品衛生研究所



医薬品医療機器  
総合機構

人事交流による人材育成  
の推進

審査員の出向(派遣)

研究者の受入

研究等の成果

革新的医薬品・医療機器・再生  
医療製品の実用化の道筋がつい  
ている大学等

【24機関(H25'現在)】



大学等研究機関



医療機関等

革新的技術の習得

審査等の迅速化・質の向上

レギュラトリーサイエンスに精通した  
人材の育成

適切な研究開発の促進

○基準、ガイドライン等の早期作成

○革新的な技術の実用化促進  
(ドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消)

審査は最後は「人」。  
分かる人が審査する  
仕組みを作る

# 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

24課題(24年度21課題、25年度3課題)

(平成25年6月現在)

## 凡例

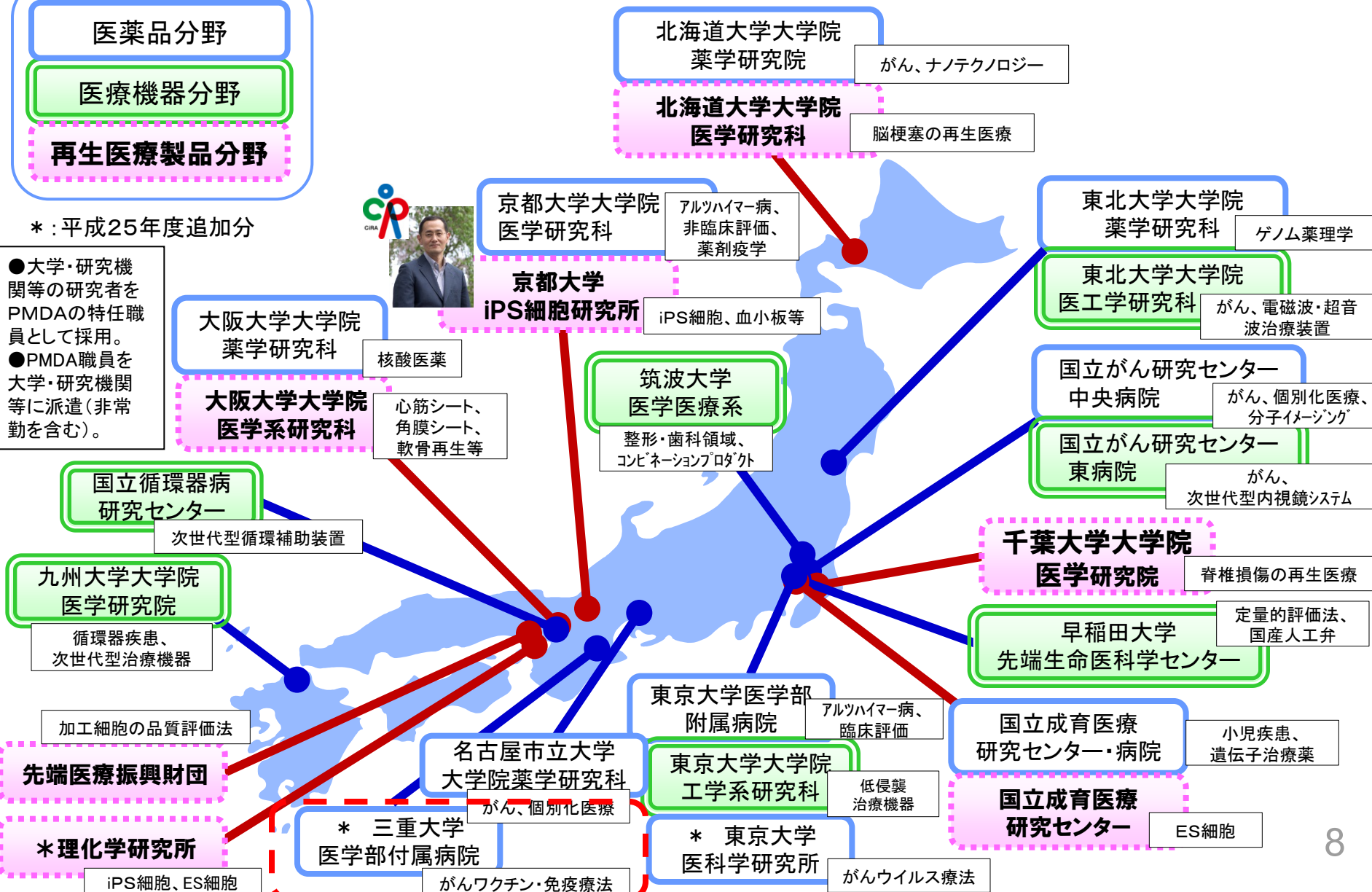
医薬品分野

医療機器分野

再生医療製品分野

\* :平成25年度追加分

- 大学・研究機関等の研究者をPMDAの特任職員として採用。
- PMDA職員を大学・研究機関等に派遣(非常勤を含む)。





# 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)(検討中)

# ガイドラインの検討の課題

- ガイドラインは、通常はエビデンスベースで論じられるもの。一方、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。
- 既存の国内外のガイドラインを参考に開発、審査で想定される非臨床試験及び臨床試験の課題について検討が進められている(三重大学事業)。

# がん免疫療法の非臨床評価 (安全性)

- がん免疫療法における毒性としては、以下の2点に大別される。
  - 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極めて困難と考えるべきではないか。



動物試験成績に加え、ヒトにおける標的分子の発現状況等についても考慮し、総合的に臨床における安全性を検討することが重要であろう。

# 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。



- 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。
- そのような場合には、ヒト細胞を用いて臨床候補品の免疫誘導能を検討することも一案ではないか。
  - テトラマーアッセイ
  - ELISPOTアッセイ
- 臨床試験において免疫学的モニタリングを実施し、Proof-of-Conceptを確認することも重要ではないか。

# がん免疫療法の非臨床評価(つづき)

- がん免疫療法の非臨床評価のうち、動物試験については、遺伝子改変動物の使用も検討されたが、実用化には至っていない。
- 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が続けられることを期待。

# 非臨床評価(参考)

- がん免疫療法に特化したガイドラインは公表されていないが、以下の通知等は参考になる。

## 治療用ワクチン、抗体医薬品

- 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(薬食審査発0323第1号、平成24年3月23日)

## 細胞免疫療法

- ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発0208003号、平成20年2月8日)

がん免疫療法に用いられる製品は多岐にわたるため、製品の特性に基づいてケース・バイ・ケースの対応が必要であるものの、開発の促進及び審査の効率化のためにも、非臨床評価の基本的考え方を整理したガイダンスを早急に整備する必要がある。

# 臨床の課題(1)

- 臨床評価の基本は、従来の抗悪性腫瘍剤と同様であることを想定。
- 早期試験(第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験)
  - 初回投与量、投与スケジュール、投与回数、投与経路
    - ペプチドワクチンなどでは、非臨床試験(動物実験)からの推定が困難な場合があるのではないか。臨床研究での経験から設定できるか?の議論もあるが、通常の医薬品等の開発では勧められていない。
  - 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ないか。その場合、DLTの設定の定義・方法は、化学療法と同様でよいのか?の議論(免疫細胞治療の毒性は、用量反応関係がある可能性がある。)

# 臨床の課題(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。
    - 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。そのため、免疫反応をモニタリングし、有無と抗腫瘍活性や生存期間の評価を行うことも必要ではないか。
    - 免疫反応の指標(ELISPOT、テトラマー、抗体価...)やアッセイ法の標準化も課題ではないか。

- 試験デザイン

- 腫瘍縮小効果が期待できない場合、適切な対照群の設定(単群でのTime-to-eventは評価困難)も課題ではないか。
    - 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する必要がないか。
    - 画像評価方法としてImmune-related response criteria(irRC)の妥当性

- 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、コンパニオン診断を含める場合の臨床試験の実施方法も課題ではないか。

“Single-arm studies can be, and often are, used to demonstrate tumor shrinkage by cytotoxic agents; however, evidence of therapeutic activity is more difficult to obtain in situations where **the product is a cancer vaccine that may not be expected to cause tumor shrinkage**. **Randomized phase 2 trials can provide value** in the design of the later phase confirmatory trials. “

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



# 臨床の課題(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(例えば、ハリントン・フレミング検定の適用など)

“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)

# その他(アジュバントの評価)

- がん免疫ワクチンにおいて、自己抗原に対する免疫原性が弱い性質を克服するため、アジュバントは不可欠であり、新規アジュバントが使用されることもある。
- 一方、自己組織損傷の誘発と安全性への配慮が必要であり、非臨床試験を含めて、どこまで確認する必要があるかも課題。
- アジュバントの非臨床評価について、WHOから「Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (proposed guidelines)」が発表されている。
  - アジュバントの使用に関する理論的根拠を示す必要があること
  - アジュバント添加ワクチンの毒性試験にアジュバント単独の群を設定し、安全性評価を行うこと
  - “Thus far, there is no compelling clinical evidence that adjuvants are causally related to the induction of autoimmune phenomena (or autoimmune disease) or hypersensitivity in humans ”※

※ Ahmed SS, Plotkin SA, Black S, Coffman RL. Assessing the safety of adjuvanted vaccines. 10 Sci Transl Med 2011;3(93):93rv2.

感染症予防ワクチンを対象とするWHOガイドラインから治療用ワクチンに適用できる部分を整理し、アジュバントの非臨床評価について国際調和を図ることも重要と考える。

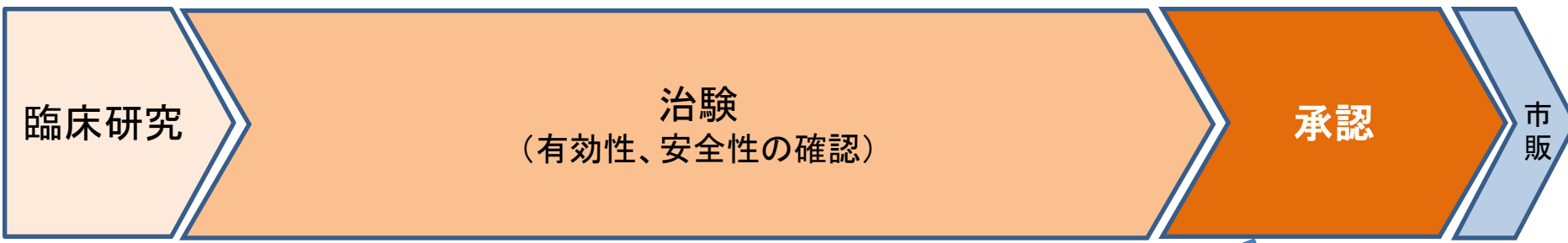
# 今後の展望

- PMDAにおいては、薬事戦略相談、治験相談等の相談事業において、個別にがん免疫療法に係る薬剤等の開発の相談に対応している。
- がん免疫療法に関するガイドラインに関するコンセンサス(三重大・珠玖先生の研究事業)
- 改正薬事法の施行に伴う再生医療等製品の新制度への対応も課題。

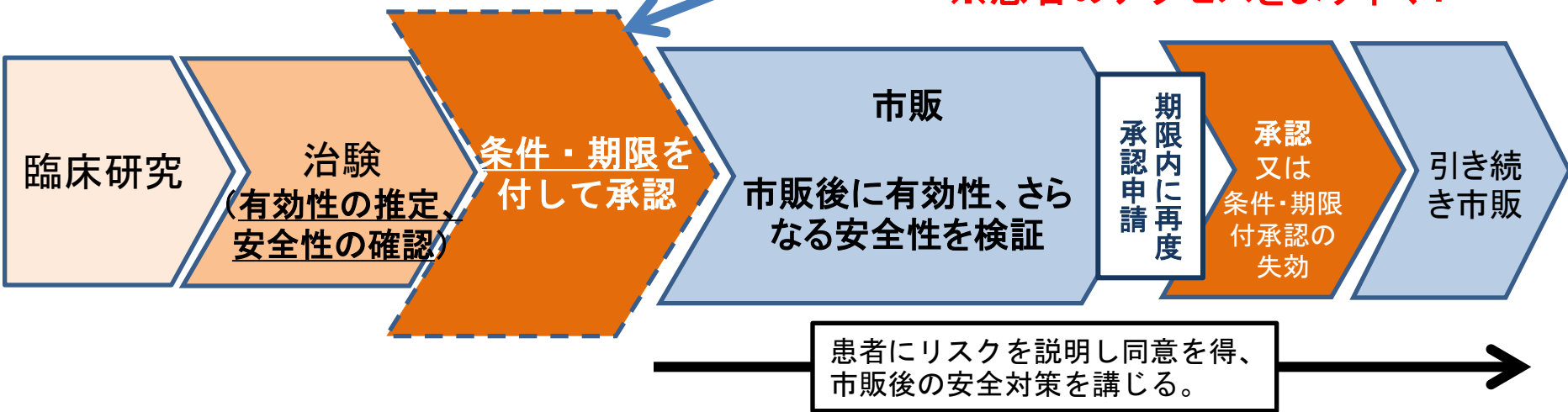
# 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)

＜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月末に施行予定。
- 再生医療等製品に該当するものののみ、適用。(ペプチドワクチンや抗体薬は対象とならず、免疫細胞治療用の細胞は対象)品質にheterogeneityがある製品に適用。
- イメージとしては、探索試験までの結果で、有効性を推定できれば、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。国際的なレベルであれば、対照を置いた検証試験？

# Thank you for your attention!

If you have any question, please contact:

E-mail: [sato-daisaku@pmda.go.jp](mailto:sato-daisaku@pmda.go.jp)

