

がん免疫療法開発のガイダンス 2016

後期臨床試験の考え方

(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・再生医療等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**

後期臨床試験ガイダンス作成ワーキンググループ

(報告書)

平成 28 年 5 月 20 日(案作成)

I	はじめに	2
II	本ガイダンスの目的と適応範囲	2
III	がん免疫療法の特性を考慮した試験デザイン	3
	1) 評価項目設定	3
	2) 対照群	4
	3) 統計解析法	4
IV	その他の留意事項	5
	1) 非劣性試験	5
	2) バイオマーカー	5
	3) 免疫関連有害事象	5
V	参考	6
	1) irRC と irRECIST の主な比較	6
	2) 有効性のバイオマーカー検索の事例等	6
	3) 複合がん免疫療法	7
VI	後期臨床試験に関するガイドラインなど	8
VII	文献	9

I はじめに

近年、がん免疫療法の有効性に関する情報が飛躍的に集積されている。免疫チェックポイント阻害剤は、複数の検証的な臨床試験成績が報告され(1、2、3、4、5)、国内外で既に承認された医薬品もある。また、遺伝子導入 T 細胞輸注療法をはじめとするエフェクター細胞療法は、早期臨床試験の段階で有効性が示唆されている(6、7、8、9)。一方、がんワクチンについては、主な開発対象であるペプチドワクチン単独投与で有効性が示された臨床試験成績は限られており(10)、がんワクチンの構成等の新たな工夫が試みられようとしている(11)。

免疫チェックポイント阻害剤及びがんワクチンは、腫瘍細胞に対する特異的な免疫応答を誘導することで間接的に抗腫瘍効果を示すと考えられおり、効果の発現までに一定の期間を要する可能性があると考えられる。一方、エフェクター細胞療法はエフェクター細胞が腫瘍に直接的に作用する治療法であり、当該細胞の体内での増殖により、抗腫瘍効果を示すことが報告されている(8、9)。また、免疫チェックポイント阻害剤を用いた早期臨床試験等では、抗腫瘍反応が一定期間持続した症例及び観察期間中に腫瘍増大が観察されない症例の報告がある(12、13)。

がん免疫療法の臨床試験を実施する場合は、既存の化学療法剤又は分子標的治療剤とは異なる特性を十分に理解した上で試験設定等を計画する必要がある、早期臨床試験の結果及び他のがん免疫療法に関する最新の知見等の参考情報を収集しておくことが重要である。

II 本ガイダンスの目的と適応範囲

がん免疫療法において、『抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン』の改訂について(薬食審査発第 11010001 号付け平成 17 年 11 月 1 日)の対象とされる抗悪性腫瘍薬の定義「悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、又は延命、症状コントロール等の何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す薬剤」に該当する場合には、当該ガイドラインに基づいた評価方法を臨床試験において設定すべきである。

本ガイダンスの目的は、がん免疫療法のうち、特に、免疫チェックポイント阻害剤、エフェクター細胞療法及びがんワクチンを用いた後期臨床試験を実施する際の考え方や試験設定の留意点について示すことである。なお、後期臨床試験とは、主に有効性及び安全性を評価する検証的試験を指す。本ガイダンスで扱われないがん免疫療法については、本ガイダンスの記載内容の一部を適用できる可能性がある。

なお、開発計画立案に際しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談することが望ましい。

Ⅲ がん免疫療法の特性を考慮した試験デザイン

後期臨床試験は、早期臨床試験等で得られた情報に基づいた試験設定がなされるべきである。また、当該試験は、臨床的有用性を評価することが目的であり、がん免疫療法の特性を踏まえた試験設定を十分に検討した上で実施する必要がある。

免疫チェックポイント阻害剤及びがんワクチンの特性として、効果発現までに一定の時間を要すること、効果が長期的に持続することがあげられる(12、13、14)。対照群と被験薬群の生存曲線が重なったまま推移した後、一定の時期以降に開く場合、比例ハザード性の仮定が成立しないため、中間解析及び最終解析の方法及び時期について十分に検討する必要がある。また、追跡期間についても、がん種、治療ライン及び後期臨床試験までに得られている情報等に基づき、設定すべきである。

1) 評価項目設定

有効性の評価には、臨床的に意義のある評価項目を設定する必要がある。最も客観的に測定可能で、臨床的意義のある評価項目は、全生存期間(overall survival、OS)である。OSは、抗悪性腫瘍剤における後期臨床試験の主要評価項目として通常用いられる指標である。

がん免疫療法は、種類によっては、既存の化学療法又は分子標的療法とは異なり、免疫機能を介して効果を発現するため、遅発性に効果が発現することがある。よって、がん免疫療法の開始後に一時的に病勢が進行する可能性があり、評価項目として無増悪生存期間(progression free survival、PFS)等を設定した場合には、がん免疫療法の効果が過少評価される可能性がある(14)ことに留意すべきである。近年では、免疫応答の誘導期間及び腫瘍組織での免疫細胞浸潤期間を考慮し、RECIST(response criteria for solid tumors)とは異なる効果判定基準である irRC (immune-related response criteria) (15) 又は irRECIST (immune-related RECIST) (16) (V参考-1 を参照)に基づき腫瘍の増悪を判定することが検討されている。なお、irRC 等の効果判定基準は十分に確立された基準でないことから、今後は臨床試験等でエビデンスを蓄積していくことが必要となる。エフェクター細胞療法の一部の治療等の、早期の効果発現が推測されるがん免疫療法の場合には、通常の化学療法と同様、効果判定基準として RECIST を用いることができる可能性がある。

その他の有効性の評価項目として、早期臨床試験等で得られた情報により、長期間にわたり効果が持続することが推測される場合には、durable response rate (例えば、治療開始 1 年以内で 6 か月以上持続する完全奏効(complete response、CR) 又は部分奏効(partial response、PR)) を用いることも検討されている(17)。

がん免疫療法の安全性については、既存の化学療法剤又は分子標的治療剤と比較して有害

事象の様式が異なる可能性が推測される。

2) 対照群

がん免疫療法の後期臨床試験において設定する対照群は、対象となるがん種に対する標準治療の有無及び疾患の状況等によって、プラセボ投与群、対症療法群、及び標準的治療法群が考えられる。医学的、科学的及び倫理的観点から対照群の設定の妥当性について十分に検討する必要がある。

一方、アジュバントを用いるがんワクチンの臨床試験において、プラセボ群にアジュバントを投与する場合は、アジュバントにより免疫応答が誘導される可能性があることに留意する必要がある。なお、エフェクター細胞療法のうち自己細胞を用いる場合においては、対照群に抗腫瘍免疫活性を細胞加工により付加されていない免疫細胞をプラセボとして投与する患者を設定しようとした場合に、プラセボ作製のために侵襲的な血液採取を行うことは倫理的及び細胞調製等の技術的観点から難しいため、プラセボ対照試験の実施は困難である。

3) 統計解析法

後期臨床試験における有効性の評価は、主要評価項目の情報が最も重要になる。主要評価項目の解析は、生存率、OS 中央値等を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、ログランク検定等を用いて群間比較を行うことが一般的である。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比の推定ならびに共変量の調整を行う。

しかし、比例ハザード性が成り立たない場合にログランク検定を適用すると、解析時の検出力が低下する可能性がある。遅発性の効果がみられるがん免疫療法の場合には、比例ハザード性が成立しないことが想定されるので、ログランク検定の代わりに、Harrington-Fleming 検定(18、19)のような観察期間後期に重み付けをする解析手法を用いることが有用な場合もある。ただし、Harrington-Fleming 検定は、ログランク検定とは異なり、パラメータにより特徴づけられるパラメータ族から構成されるので、事前に、合理的なパラメータ設定の下に適切な検定を計画しなければならない。

臨床試験の計画時に規定した、特定の時点での生存率を横断的に比較することが可能なマイルストーン生存解析法も、解析手法の一つとして考えられる(20)。当該手法は解析対象とする時点を複数に設定することも可能であるが、第一種の過誤確率が増加すること及び最終解析前に盲検が解除されることのないように対応する必要がある。また、規定した特定の時点までの生存曲線下の面積(restricted mean survival times)を群間比較する手法(21)も考えられる。マイ

ルストーン生存解析法や生存曲線下面積を比較する方法は、比例ハザード性については問題にならないが、計画時に規定した時点が適切でない場合に、誤った結論を導く可能性があることに留意する必要がある。解析対象とする時点の設定は、抗腫瘍効果の遅延性や長期的持続性を考慮し、適切に計画しなければならない。

IV その他の留意事項

1) 非劣性試験

がん免疫療法の臨床的有用性は、有効性、安全性及びその他の要因(利便性、経済性等)に基づき評価されるため、主要評価項目における非劣性を対照群と比較する非劣性試験を実施することも一案である。非劣性試験は、非劣性マージンの設定や、試験における分析感度に、特に注意が必要となる。

2) バイオマーカー

がん免疫療法は、免疫応答に伴う免疫関連有害事象が発現する可能性がある。したがって、免疫関連有害事象の発現を推測するためのバイオマーカーを同定することが望ましい。他のがん免疫療法に関する最新の知見等も参考に、早期臨床試験からバイオマーカーの検索をすることも一案である。また、後期臨床試験において、バイオマーカーに関する探索的な検討も重要であると考えられる。

なお、既存のがん免疫療法に関するバイオマーカーの事例については、IV参考-2)バイオマーカー検索の事例等の項で述べる。

3) 免疫関連有害事象

免疫チェックポイント阻害剤における免疫関連有害事象の発現及び重症度に関する報告がある(22、23)。免疫関連有害事象の対策として、重篤な免疫関連有害事象を発見するための方法、有害事象発現に関与するマーカーの同定、免疫学的有害事象に対する予防法及び治療法の確立、医療関係者及び患者への安全性等の情報提供が重要であると考えられる。

V 参考

1) irRC と irRECIST1.1 の主な比較(15、16)

	腫瘍径の定義	腫瘍反応の評価	新病変の取り扱い	最終確認法
irRC	腫瘍: >5mm病変を有する全標的病変の最長長径 x 最長短径の総和量で計測	irCR: 腫瘍標的病変の完全消失 irPR: ベースラインと比し50%以上の縮小 irPD: 最小値に比して25%以上の増大 irSD: irPDでなくirCR又はirPR基準を満たさない	新病変はPDと定義しない。新病変を腫瘍総量に含め、その程度により判定	irCR, irPR, irPD判定は初回評価から少なくとも4週間以上間隔で再評価する
irRECIST	腫瘍: 最長長径のみ(CT計測で10mm以上の病変が1臓器につき最大2標的、全体で5標的) リンパ節: CT計測で短径15mm以上をリンパ節転移とする	irCR: 腫瘍標的病変の完全消失、リンパ節短径10mm未満 irPR: ベースラインの全計測腫瘍量(TMTB)に比し30%以上の縮小 irPD: 最小値に比し20%以上の増大かつTMTB5mm増大、新病変の出現	新病変出現時は4週以降に再検査を行いPDと判定	再評価は求めない。ただし12週までのフレア期であれば遅延効果を考慮してirPDの再評価してもよい

2) 有効性のバイオマーカー検索の事例等

免疫チェックポイント阻害剤のうち、抗 PD(programmed cell death)-1 抗体では腫瘍組織での PD-L1 発現がバイオマーカーとして重要であるが、PD-L1 のバイオマーカーとしての位置付けはがん種により異なることがある。PD-L1 発現の対象となる検体の採取時期、発現検査法及びその判定法が確立された場合は、有効性が予測可能な対象の絞込みが可能である。

免疫チェックポイント阻害剤の有効性と、がん細胞の体細胞変異数及び腫瘍特異的なネオエピトープへの細胞傷害性 T 細胞の応答にいずれも相関が報告されたこと(24)、及び抗 PD-1 抗体が、マイクロサテライト不安定性を有するがん種に対してより高い奏効率を示したという報告がなされたことより(25)、特定のがん遺伝子変異パターンがバイオマーカーとしての役割を果たす可能性がある。

他のバイオマーカーでは、腫瘍組織を用いた腫瘍浸潤リンパ球などを対象とした DNA 又は RNA 遺伝子シグニチャーにより有効性の予測を行う試みがある(26)。MAGE(melanoma-associated antigen)-A3 タンパクワクチンの早期臨床試験検体を用いた有効性予測の探索研究の事例がある(26)。

がん免疫療法においては治療応答性を予測しうるバイオマーカーとして、免疫チェックポイント

阻害剤では PD-L1 の他に、がん細胞体細胞変異及びネオエピトープ・シグナル、TIL (tumor infiltrating lymphocytes) シグナル等が指摘されている(28)。

3) 複合がん免疫療法

患者体内における、腫瘍抗原提示、エフェクター細胞の活性化と増殖、腫瘍組織での微小環境等のがんに対する免疫応答のメカニズムが明らかにされつつある。がんワクチン、免疫チェックポイント阻害剤、エフェクター細胞療法等の免疫療法は、抗原提示や T 細胞活性メカニズムにおいて独自の働きを有することが想定される。そのような理解のなかで、個々のがん免疫療法単独よりも他の治療法と組み合わせた複合的免疫療法が期待されている。

これまでの報告では、がんワクチン単独での臨床試験では有効性を示されることがまれであり(29)、免疫チェックポイント阻害剤との併用が検討されつつある。一方、化学療法、分子標的療法又は放射線療法が、抗原提示細胞並びに T 細胞のサブセット数及び機能の修飾を介して腫瘍免疫応答に影響を及ぼすこと示されており(30)、がん免疫療法とは作用機序が異なる治療法との併用により、相乗的な影響をもたらす可能性がある。

また、非臨床試験における有用性の検討を踏まえ、複合的免疫療法の適切な臨床試験を実施することが望ましい。

VI 後期臨床試験に関するガイドラインなど

- ・「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について
(平成 17 年 11 月 1 日付け 薬食審査発第 1101001 号)
- ・抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)について
(平成 18 年 3 月 1 日付け 事務連絡)
- ・臨床試験の一般指針(ICH E8)
(平成 10 年 4 月 21 日付け 医薬審第 380 号)
- ・「臨床試験のための統計的原則(ICH E9)」について
(平成 10 年 11 月 30 日付け 医薬審第 1047 号)
- ・「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について
(平成 13 年 2 月 27 日付け 医薬審発第 136 号)

VII 文献

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med.* 2010;363:711-23.
2. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Eng J Med.* 2015;372:320-30.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-35.
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-39.
5. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803-13.
6. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science.* 2006;314:126-9.
7. Robbins PF, Sadik H, Kassim SH, Tran T.L.N., A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1019-27.
8. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* 2015;7(303):303ra139.
9. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Eng J Med.* 2014;37 :1507-17.
10. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2119-27.
11. Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, et al. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med.* 2012;18(8):1254-61.
12. Topalian SL, Sznol M, McDermott D.F., et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32:1020-30.
13. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving

- nivolumab. *J Clin Oncol.* 2015;33:2013-20.
14. Small, E.J., Schellhammer, P.F., Higano, C.S., et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3089-94.
 15. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-20.
 16. Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K, Adaptaion of the immune related response criteria: irRECIST. *Ann Oncol.* 2014;25 (Supplement 4):361-72.
 17. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:2780-8.
 18. Harrington DP, Fleming TR. A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika.* 1982;69:553-66.
 19. Fine GD. Consequences of delayed treatment effects on analysis of time-to-event endpoints. *Drug Inf J.* 2007;41:535-9.
 20. Chen TT. Milestone Survival: A potential intermediate endpoint for immune checkpoint inhibitors. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(9).
 21. Royston P, Parmar M KB. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportion hazards assumption is in doubt. *Statist Med.* 2011; 30: 2409-2421.
 22. Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic significance of cutaneous adverse events associated with pembrolizumab therapy. *JAMA Oncol.* 2015. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2274.
 23. Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6043-53.
 24. Snyder A, Makarov V, Taha Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Eng J Med* 2014;371:2189-99.
 25. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-20.
 26. Ulloa-Montoya F, Louahed J, Dizier B, et al. Predictive gene signature in MAGE-A3

- antigen-specific cancer immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:2388-95.
27. Lopez-Chavez A, Thomas A, Rajan A, et al. Molecular profiling and targeted therapy for advanced thoracic malignancies: a biomarker-derived, multiarm, multihistology phase II basket trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:1000-7.
 28. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348:124-8.
 29. Rosenberg SA, Yang JC, and Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*. 2004;10:909-915.
 30. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell*. 2015;28:690-714.

ガイダンス作成のための検討委員会

荒戸 照世	北海道大学大学院医学研究科 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門 門評価科学分野
石井 健	日本医療研究開発機構 戦略推進部
伊東 恭悟	久留米大学がんワクチンセンター
上田 龍三	愛知医科大学 腫瘍免疫寄附講座
小澤 敬也	東京大学医科学研究所
河上 裕	慶応義塾大学医学部 先端医科学研究所 細胞情報研究部門
佐藤 昇志	札幌医科大学
竹内 正弘	北里大学薬学部 臨床医学(臨床統計学・医薬開発学)
谷 憲三朗	東京大学医科学研究所 ALA 先端医療学社会連携研究部門
玉田 耕治	山口大学大学院医学系研究科 免疫学分野
大門 貴志	兵庫医科大学 医療統計学
中山 睿一	川崎医療福祉大学
平家 勇司	聖路加国際病院 免疫・細胞治療科
安川 正貴	愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学(第一内科)
山上 裕機	和歌山県立医科大学 外科学第2講座
山口 佳之	川崎医科大学 臨床腫瘍学
山中 竹春	横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学
影山 慎一	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学
珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学

後期臨床試験ガイダンス作成ワーキンググループ

浅野 武夫	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部
阿曾沼 元博	順天堂大学 電子医療情報管理学講座
井口 豊崇	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
垣見 和宏	東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学
北野 滋久	国立がん研究センター中央病院 先端医療科
木村 正伸	タカラバイオ株式会社 プロジェクト推進部
小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科
地主 将久	MSD 株式会社 オンコロジーサイエンスユニット
弦巻 好恵	ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー開発統括部 プログラムマネジメント 第1グループ
寺島 健志	金沢大学医薬保健研究域医学系 恒常性制御学
永井 純正	東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 遺伝子治療開発分野
永田 康浩	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 地域包括ケア教育センター
平家 勇司	聖路加国際病院 免疫・細胞治療科
堀尾 芳嗣	愛知県がんセンター中央病院 外来部/地域医療連携・相談支援センター
水嶋 健	小野薬品工業株式会社 オンコロジー企画部
山口 佳之	川崎医科大学 臨床腫瘍学
山崎 直也	国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
池田 裕明	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍医学
影山 慎一	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学
宮原 慶裕	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学

生物統計小委員

口羽 文	国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部
竹内 正弘	北里大学薬学部 臨床医学(臨床統計学・医薬開発学)
大門 貴志	兵庫医科大学 医療統計学
田中 司朗	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野
道前 洋史	北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター 臨床医学(臨床統計学)
山田 知美	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部
山中 竹春	横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学