

がん免疫療法開発のガイダンス2015

早期臨床試験の考え方

～ 安全で効果的な開発を目指して ～

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

報告書

平成 27 年 1 月 30 日

目 次

はじめに	-----	2
I. がん免疫療法の開発にあたって	-----	3
① がん免疫療法のアプローチ:安全性と有効性の特性	-----	3
② 標的抗原検査の開発	-----	6
③ 免疫反応	-----	7
④ バイオマーカーの検索	-----	8
⑤ 臨床検体の採取、収集、保存、解析	-----	10
⑥ 複合的がん免疫療法	-----	10
⑦ がん免疫療法の個別化に向けて	-----	11
II. 早期臨床試験の考え方	-----	12
① 患者集団	-----	12
a. 対象の病期と病態	-----	12
b. 対象のがん種について	-----	12
② 臨床試験中の病変増大について	-----	13
III. 第 I 相臨床試験	-----	14
① 初期投与量と投与スケジュール	-----	14
② 評価項目	-----	14
③ 試験デザイン	-----	15
IV. 第 II 相臨床試験	-----	16
① 評価項目	-----	17
② 試験デザイン	-----	17
がん免疫療法の臨床試験に関するガイドラインなど	-----	19
文献	-----	22

はじめに

がんに対する宿主免疫応答の解明と理解が大きく進む中、がん免疫療法の開発が様々な技術的アプローチをたどりつつ急速に進んでいる。感染症に対する免疫学的アプローチの代表であるワクチンに考え方の起源を持ち体内で能動的な免疫応答の誘導を目指す「がんワクチン」、受動的免疫治療法である「エフェクター細胞療法」、さらにがん免疫応答に特徴的な自己抗原に対する免疫学的寛容や免疫抑制環境の解除を目指す「免疫抑制阻害療法」などである。とりわけ、最近の免疫チェックポイント阻害薬やがん抗原受容体遺伝子改変 T 細胞輸注などにおける明確な臨床効果の報告は、がん免疫療法の新しい幕開けを力強く示している。

がん免疫療法ではこれまで多くの場合、治療標的がん抗原はいわゆる自己抗原そのものであった。自己抗原に対する免疫応答は、生体に元々備わっている様々な免疫寛容機構により抑制または回避されている。したがって、がん免疫療法が患者体内に誘導する免疫反応は、多くの場合ウイルスなどの外来抗原に比べて弱いとされる。加えて、担がん宿主では腫瘍が関与する多様で複雑な分子機構からなる免疫抑制環境が、がん局所を中心に形成されている。このような免疫抑制環境形成は、がんの進行に伴って強まることが多く報告されている。このように近年、がん免疫の相互反応の解析が進み、正負両方向のがん免疫反応の実態が分子レベルで説明できるほどに明らかとなりつつある。

一方では、標的抗原が自己抗原である場合には、治療介入に伴って自己免疫反応、ひいては自己組織の傷害が誘発されることが考えられ、一部では報告され始めている。端的な例として、免疫チェックポイントは本来自己寛容を誘導・維持するために存在する生体メカニズムであることから、この阻害薬では重症度の差はあれ、ある程度の自己免疫反応は避けることができない。したがって、免疫療法の強化に伴って生じ得る安全性への配慮が、がん免疫療法の有効性の向上とともに今後より重要となる。

本ガイドンスは、急速に発展するがん免疫分野の情報と今日的理解をもとに、有用ながん免疫療法の開発に資する考え方をまとめたものである。新規性の高いがん免疫療法について、この分野の今後の発展の方向性も踏まえて、臨床試験の実施に際しての留意点を抽出・整理し、レギュラトリーサイエンスの視点と十分に調和を図り、その効率的な開発に寄与することを目指している。本ガイドンスでは、がんワクチン、エフェクター細胞療法、免疫チェックポイント阻害薬をはじめとする免疫抑制阻害療法を対象としている。

本ガイドンスは、がん免疫療法の研究を行っているアカデミアと医療関係者ならびに臨床開発を行う企業関係者が参照できるように編集した。本編では「早期臨床試験の考え方」について述べる。

I. がん免疫療法の開発にあたって

① がん免疫療法のアプローチ:安全性と有効性の特性

がん免疫療法は、担がん宿主における多彩な免疫関連細胞と分子群から成り立つ免疫機能に介入することによりがん細胞を標的とするものであり、最終的にはその破壊または増殖抑制を目指す治療法である。がんに対する宿主免疫応答については、未解明の部分も多いが、近年の腫瘍生物学、免疫学、分子遺伝学などの発展と理解の深化により、がんの発生から進展までの過程における自然免疫系・獲得免疫系の様々な免疫担当細胞群、さらにはがん局所を中心とする微小環境における非腫瘍系、非免疫系の細胞群の関与、これらの細胞間の分子的な情報交換による「がん免疫」の相互作用が理解されつつある。がん免疫療法は、このような「がん免疫」の今日的な理解の中で、経時的・空間的に変化するがん免疫応答に対して積極的な介入を試みるものであり、いくつかのアプローチにおいては、目覚ましい臨床的効果が得られつつある。ここに取り上げるがんワクチン、エフェクター細胞療法、免疫抑制阻害療法は、現在開発が進んでいるがん免疫療法の中心となっている存在であり、臨床上の安全性と有効性について以下のような特性を有する。

がんワクチン

がんワクチンは、免疫学上の古典的手法であるワクチン技術に基づき、がん抗原分子をワクチン抗原として様々な形態と方法を用いてがん患者に投与し、宿主の免疫系によるワクチン抗原の処理と抗原提示の過程を経て、エフェクター細胞(多くの場合、獲得免疫の中心である CD8⁺ T 細胞および CD4⁺ T 細胞)のがん抗原特異的活性化を目指すアプローチである。ただし、感染症ワクチンと異なり、抗原の多くが宿主自己抗原またはその変異抗原である点、多くは予防ではなく腫瘍病変が体内に存在している点、その腫瘍抗原を発現している状況下でさらに抗原を投与するアプローチである点、腫瘍による免疫抑制機構の存在下において能動的免疫応答を誘導する試みである点に留意が必要である。

投与するワクチン抗原は、その多くが宿主自己抗原またはその変異抗原であり、短鎖ペプチド、長鎖ペプチド、タンパク、糖鎖、mRNA、DNAなどの形態(以上、同定されたがん抗原の形態)、もしくは、がん組織由来成分の形態(未同定がん抗原を含む形態)をとる。抗原単独で投与される他、樹状細胞などの抗原提示細胞やその他の細胞に添加または導入して投与される。ウイルスや微生物などのベクターを用いることもある。近年の研究により、ワクチン抗原単独が投与される際には、免疫応答の過程で、ワクチン抗原を適切に送達するデリバリーシステムやワクチン抗原に対する免疫応答を賦活化する免疫活性増強剤(アジュバント)とともに投与することが、ワクチンの免疫原性の向上にとって重要であることが示されている。多くの場合、がんワクチンでは副作用の発現は少ないという一般的な認識が存在する一方で、ワクチンの効果を高めるための種々の新しい工夫(デリバリーシステム、アジュバント、免疫チェックポイント阻害薬の併用など)が急速に広まるにつれて、がんワクチンにおいても自己抗原に対する免疫寛容の解除が起こり、正常組織の傷害などの副作用の可能性が考えられている。

がんワクチンに用いられるデリバリーシステムやアジュバントで、承認に至った製品は世界的にもまだ少ないが、今後はがんワクチン分野において実用化され医療現場で広く使われるものも増えていくと予想される。

臨床評価が進んでいるものとしては、デリバリーシステムではエマルジョン、リポソーム、ポリマーミセル、ナノ粒子などの物理デバイスや、ウイルス・微生物などの生物ベクターといった様々な技術が存在する。アジュバントは、広義にはワクチン効果の増強をもたらす得るすべての物質を含み、臨床評価の段階にある代表的なものだけでも金属塩、低分子化合物、ポリペプチド、核酸、タンパク(サイトカイン、他)など多様な物質が検証されつつある。近年は、自然免疫活性化を介して獲得免疫にも大きな効果を及ぼすToll様受容体(TLR)に対するアゴニストが、アジュバントとして注目されている。このように多種多様なデリバリーシステムとアジュバントについては、個々の物質の免疫学的・薬理学的特徴を十分に理解しつつ、ワクチンの免疫原性の向上という利点と、自己抗原に対する望ましくない免疫反応に基づく有害事象というリスクを鑑みて適切に用いる必要がある。免疫原性の向上と副作用の発現は、ワクチン抗原とデリバリーシステム、アジュバントの組み合わせ方によっても異なることが予想されるので、早期の段階から適切な組み合わせについて検討することが望ましい。

有害事象については、これまでに報告されている様々な形態のワクチン抗原を用いたがんワクチンの臨床試験の成績によれば、ワクチンの反復投与によりワクチン抗原に対する免疫反応が明確に検出されていても、自己免疫反応に基づく有害事象はほとんど報告されていない。有害事象の多くは、用いられるアジュバントによる局所または全身反応が主であるが、これはアジュバントに対する反応として捉えられる。しかしながら今後、デリバリーシステムやアジュバントの作用により免疫原性が強化されたがんワクチン製剤が増え、自己抗原に対する自己免疫様反応の出現が増える可能性がある。

臨床的な有効性については、多種多様ながんワクチンが臨床試験で評価されているが、客観的定義に基づく腫瘍縮小効果の報告は限られている。免疫反応の誘導例もみられるが、末梢血での反応性と臨床効果とは必ずしも一致しない。がんワクチンの対象疾患としては、腫瘍量の多い転移例と外科的治療法などにより腫瘍量を最小化した術後再発予防がある。様々な病態のがんについて、がんワクチンが進行遅延や生存期間延長などの臨床効果を十分に発揮するか否かは、進行中の様々な後期臨床試験の結果を待つところが多い。有効性の評価方法については、既存の抗がん剤にも用いられている腫瘍縮小を評価するRECIST(response evaluation criteria in solid tumors)基準などが標準的である。また、苦痛軽減などのQOL向上を代替(surrogate)にした報告も多いが、現在は十分なコンセンサスが得られている評価法は世界的にも存在しない。

エフェクター細胞療法

がん細胞の破壊と増殖抑制に直接関わるエフェクター細胞として、CD8⁺ T細胞、CD4⁺ T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、NKT細胞などが挙げられる。末梢血や腫瘍局所から得られたこれらの自己細胞を体外にて処理・増殖させた後に患者に輸注する。これらの細胞の体外調製の際に、抗原非特異的な刺激あるいはがん抗原や自己腫瘍細胞などによる特異的刺激を施すことがある。

近年、リンパ球に特定の抗原に対する抗原受容体遺伝子をウィルスベクターなどで導入・発現し、人工的にがん抗原特異的に改変した T 細胞の輸注療法の開発も試みられている。抗原受容体には T 細胞受容体 (T-cell receptor, TCR) とキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor, CAR) が専ら用いられている。

腫瘍浸潤リンパ球 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) から調製された多クローン性の腫瘍抗原特異的 T 細胞輸注や受容体改変 T 細胞輸注療法では、重篤な有害事象例が報告されている。これらの有害事象は、輸注療法の効果の促進のためのサイトカイン投与や患者への予めの免疫抑制性薬剤投与や全身放射線照射による直接的な毒性と、これら前処置により輸注細胞の活性が修飾・増強されることによるものがある。前処置を受けた患者体内では、いわゆる恒常的リンパ球増殖 (homeostatic lympho-proliferation) による輸注細胞の急速な増加と活性化に伴う体内のサイトカインの上昇、炎症反応などが出現し、サイトカイン遊離症候群 (cytokine release syndrome, CRS) を引き起こすことがある。CAR 遺伝子導入 T 細胞において、CD19-CAR 遺伝子導入 T 細胞を急性リンパ性白血病に対して用いた臨床試験で、CRS が高頻度で起こることが報告されているが、臨床効果との関連性もあり、予め適切なマネージメントに関する準備とともに密な安全性情報の収集が必要である。また、急激な腫瘍細胞の傷害による腫瘍崩壊症候群も引き起こし得る。さらには、人為的に改変された抗原受容体を用いた場合、当初の想定を越えた標的抗原または類似抗原の正常組織での発現に対する反応性による死亡例を含む有害事象も報告されている。

非特異的活性化リンパ球、 $\gamma\delta$ T 細胞、NK 細胞、NKT 細胞などを用いる輸注療法では、輸注時のエフェクター細胞の活性と用量によるが、重篤な有害事象の報告はほとんどない。

TIL 由来抗原特異的 T 細胞や抗原受容体改変 T 細胞輸注の報告では明確な腫瘍縮小や腫瘍消失例があり、長期にわたる寛解例も多く報告されている。しかしながら、これらの開発は未だ早期段階であり、他の標準的がん治療薬で認められるような腫瘍進行の遅延効果や生存期間の延長が得られるかは今後の検討による。

非特異的活性化リンパ球、 $\gamma\delta$ T 細胞、NK 細胞、NKT 細胞などを用いる輸注療法においては、腫瘍縮小効果は多くの場合、未だ不明確である。治療の有効性に関する報告はあるが、治療との因果関係の解析は今後の課題である。その一部では、実施例数はすでに多数にのぼると推測され、投与例における自覚症状の改善や QOL の向上などについて、その科学的な意義に関する議論が必要である。また、これらの治療法に関する科学的なエビデンスを構築するためには、適切な対照群を設定した上で、統計学的解析を十分に考慮した臨床試験の実施を検討する必要がある。

非自己の細胞療法を考える場合、同種造血幹細胞移植療法やそれに伴うドナーリンパ球輸注療法は歴史的に広く行われてきた細胞療法であり、NK 細胞の輸注療法などにも一部では非自己の細胞を用いる試みがある。しかしながら、エフェクター細胞療法は現時点では多くの場合に患者の自己リンパ球が用いられている。非自己のリンパ球を用いると、輸注細胞の均質性の確保、患者の状態による治療への影響の低減、輸注の随時性の確保などの優位性が得られる可能性がある。一方、その実用化には輸注細胞の拒絶の回避、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) の回避、病原性のリスクなど克服すべき課題が考えられる。

免疫抑制阻害療法

これまで同定されている多くのがん抗原はいわゆる自己抗原であり、胎児期からのいずれかの時点で、宿主体内で発現された後で免疫寛容が成立していると考えられる。そのため、これらの抗原に対する免疫反応は様々な機構で弱められている。加えて、近年のがん免疫研究により、がんの発生から進展する過程で局所を中心とした免疫抑制環境が形成・維持していることも明らかになってきた。これらの免疫抑制状態に関わる多くの免疫抑制細胞や分子の働きを解除することにより、がんに対する免疫反応の活性化を誘導・強化することが検討されてきた。典型的な成功例では、免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれる免疫抑制機構を解除する治療法がある。最近、これらの免疫チェックポイント分子群である CTLA-4 分子、PD-1 分子とそのリガンドである PD-L1 分子の阻害抗体を用いた高い治療効果が次々と報告されるとともに、免疫抑制の解除に伴う正常組織への反応性出現によると考えられる自己免疫病態の発生も明らかになってきた。また、免疫抑制分子に対する阻害抗体を用いたがんに対する宿主免疫反応を増強するアプローチとは逆に、免疫刺激機能を有する分子に対するアゴニスト抗体により、抗腫瘍効果の誘導を目指す治療法の開発も進められている。標的となる分子群は、主に活性化した T 細胞に誘導的に発現され、なおかつ刺激性の免疫シグナルを伝達する受容体である、4-1BB や OX-40、GITR などの分子が含まれている。これらの治療法を免疫チェックポイント阻害薬やがんワクチンと併用する複合的がん免疫療法の進展も期待されている。

これらの治療法の中には、自己免疫反応に起因すると考えられる大腸炎、肝炎、内分泌障害、皮膚障害などの出現が報告されているが、阻害する分子によりその頻度や自己免疫反応の範囲と程度は異なる。このことは、自己抗原に対する免疫寛容の存在を明確に示すとともに、同様なアプローチでは様々な自己免疫反応とそれによる正常組織の傷害が必然的に出現することを示している。自己免疫反応による有害事象の出現は個人差も大きく、またその傷害部位も異なっている。免疫関連有害事象の発生と臨床効果には関連があるとされているので、予め適切なマネージメントに関する準備と安全性に関する密な情報報集が必要である。

一方で、これらの治療法では臨床効果が極めて顕著な症例も多く、メラノーマにおいては完全な腫瘍消失から様々なレベルでの腫瘍縮小、また臨床反応が長期持続する例が認められることが報告されている。T 細胞における CTLA-4 と PD-1 の両分子の機能は異なっているので、これら抗体を併用して投与した場合には顕著な臨床的効果を示した報告もある。メラノーマ以外の進行がん例においても、進行の遅延や生存期間の有意な延長をもたらすことが期待されている。

② 標的抗原検査の開発

がん免疫療法は特定の抗原を標的とすることが多く、その臨床開発にあたり投与対象例を抽出するために、可能な限り詳細な標的抗原検査を確立する必要があり、開発初期から標的抗原の検出・定量技術と判定基準の開発およびその標準化への努力をするべきである。標的抗原はタンパクまたはこれをコードする mRNA として検出や定量的な測定がされることが多いが、その技術は極力、開発時の水準のものを採用し、感度と定量性の面で十分な性能を備える必要がある。標的抗原の発現に関する情報が効果予測に有用な

バイオマーカーとして利用できることもあるが、その成否は臨床開発の進展とともに明確になると考えられる。したがって、標的抗原検査の開発はがん免疫療法の臨床試験と同時に進める必要がある。これまでの取り組みでは、臨床試験に参加する患者のがん組織における抗原発現の有無を確認しても、その割合や陽性度については詳細に検討されていない傾向があった。しかし、可能な限り定量性のある標的抗原検査を実施することが、対象例の適切な組入れとバイオマーカー開発という観点から、臨床開発の成功率を高めるために有意義となり得る。

標的抗原検査法は各々のがん免疫療法に固有であることが多く、コンパニオン診断薬とした場合、がん免疫療法とともに臨床開発する必要があり、長い年月と十分な臨床データの蓄積を要する。抗原特異的なエフェクター細胞療法とりわけ受容体遺伝子改変T細胞療法においては、事前の抗原分子の発現とともに予期しない交差反応性を引き起こす可能性に十分に注意して抗原エピトープの詳細な解析を行い、またその検出法の開発も必要となり得る。

免疫チェックポイント阻害薬などでは特定のがん抗原を対象とはしないが、薬剤の標的となる分子(例えば抗 PD-1 抗体ではがん組織中の PD-L1)の発現などの情報を事前に得ておくと、その薬剤と腫瘍の特性の関係性を評価するために有用である。

従来の抗体医薬品(抗 HER2 抗体、抗 EGFR 抗体、抗 CCR4 抗体など)の開発における標的抗原検査法の経験や、コンパニオン診断薬の開発のためのガイダンスを参考とすることは重要である。

③ 免疫反応

がん免疫療法治療薬の臨床試験での免疫反応の評価は極めて重要である。動物モデルでの非臨床試験では免疫反応が、ヒトとは異なり適切な評価は困難なことが多い。しかしながら、ヒトと動物モデルにおける差異は考慮しつつも、可能な限り非臨床試験にて試験製剤の作用機序(mode of action)とそれを反映する指標が確認できるモデルシステムなどを確立し、POC(proof of concept, 概念実証)を確認することが開発の成功確率を高めるために重要であろう。

臨床開発に当たっては、FIH(first-in-human, ヒトで初めて)を含む早期臨床試験での免疫反応の評価が、開発する治療法の免疫生物学的活性の検証のために重要である。誘導される免疫反応の内容、程度、持続性などのデータは、その後の臨床開発を進めるための情報となる。早期臨床試験は、対象とする標的抗原に対する免疫反応を観察できる最初の機会となり、その解析は可能な限り広範囲で総合的に行われる必要がある。その評価は、該当するがん免疫療法の実施根拠を科学的に裏付ける情報を得られるものであり、開発自体の妥当性とそれに基づく開発の継続ないし中止の決定に際し極めて重要である。

がんワクチンやエフェクター細胞療法では標的腫瘍に対する免疫反応の誘導・付与は必要条件であるが、細胞性免疫・液性免疫ともに、どのような免疫反応の誘導・付与が十分であるかについては多くが不明である。また、臨床効果を反映し得る免疫反応については、開発する治療法毎に内容や程度が異なると考えられるので、事前の考え方の整理が重要である。

がんワクチンやエフェクター細胞療法の免疫反応測定では多くの場合、抗原特異的 T 細胞の測定が中心となる。その測定は可能な限り定量的であり、また、in vivo を反映したものであることが望ましい。細胞に長時間の培養操作が加わる際には、これらの測定法は、免疫反応の定量的評価には適しにくいことに留意する必要がある。T 細胞反応の測定では、広く使われているアッセイ技術である ELISPOT (enzyme-linked immunospot) 法、細胞内サイトカイン染色法 (intracellular cytokine staining) や MHC マルチマー法などでは、検体の状態や測定に用いる試薬によって生じる較差がある。また測定実施者の熟練が必要であり、施設間の較差も大きい。したがって、多施設共同臨床試験を行う場合には、T 細胞反応の測定の実施機関の集約化や測定技術の均一化に向けての手順の標準化などについて、事前の十分な検討をする必要がある。また、ワクチン抗原の皮膚反応 (遅延型過敏反応; delayed-type hypersensitivity, DTH) を T 細胞性の生体反応として測定する方法も従来から存在する。

エフェクター細胞療法においては、輸注された細胞の経時的な評価、とりわけ細胞の量、機能、特性の解析が重要と考えられる。また、輸注細胞の体内動態、数量的および機能的な経時変化の測定と評価も重要と考えられ、開発する細胞製剤の特徴に応じた免疫反応の評価法の選択と開発も必要となる。CAR 遺伝子導入 T 細胞療法の早期臨床試験において造血器腫瘍に対して著しい抗腫瘍効果が報告されているが、CRS を始めとする重篤な有害事象の発現率が高頻度で報告されているため、毒性発現の予測およびそのマネジメントに関する準備が重要である。

一方、免疫チェックポイント阻害薬などの免疫抑制阻害療法の中には、がん抗原を含む多様な自己抗原に対する免疫反応が増強されるものがあるため、臨床的効果が期待される反面、自己細胞への傷害による有害事象の一定度の出現が原則的に不可避と考えられる。したがって、従来のがんワクチンやエフェクター細胞療法などの特異的免疫反応測定に加えて、治療効果が望める患者集団 (治療効果の予測) および毒性が高まる患者集団 (毒性の予測) を早期に選別可能な免疫学的バイオマーカーについての研究が行われるべきである。また、投与した抗体の半減期や標的となる免疫チェックポイント分子との結合の持続性 (薬力学; pharmacodynamics, PD) などの解析も重要である。免疫チェックポイント分子の中にはエフェクター T 細胞だけでなく、免疫抑制性細胞 (制御性 T 細胞など) 上にも発現を認めるものもあり、治療薬によるエフェクター T 細胞の直接の活性化だけでなく、エフェクター細胞の抑制解除系にも留意して、免疫反応の解析を考慮する必要がある。その他、液性免疫反応やサイトカイン・ケモカインなどの解析の多くは探索的ではあるが、今後のより安全で効果を高める治療法の開発にとって重要な評価資料となる可能性がある。

いずれの治療法においても末梢血検体の解析に加えて、「がん局所」における免疫応答解析は極めて重要であると考えられるので、検体入手に最大限努め、詳細な解析を行うことが望ましい。

④ バイオマーカーの検索

がん免疫療法に伴う有害事象と臨床効果の予測のためのバイオマーカーの同定は、喫緊の課題である。これまでの報告からは、標的抗原と免疫反応という指標はバイオマーカーとして有用ではあるが十分ではなく、その他の指標の検索が求められる。がんに対する免疫応答に関わる腫瘍、免疫系、宿主のいずれも多

様性に富むことから、検討対象となる指標候補も多岐に及ぶ。中でも特に「がん細胞・がん局所と全身疾患状態」、「宿主ゲノムの個人差」、「免疫関連細胞・分子の変化などの免疫反応の解析」の 3 つの要素が検討対象の中心となっている。

がんの個別性の解析

がんの個別性の解析の対象として、(1)がん細胞 (2)がん組織内の脈管、間質細胞、細胞外マトリックス分子などの非免疫系細胞・分子群 (3)がん局所に浸潤する免疫系細胞群などがある。解析の項目としては、多彩な発現抗原の質と量、抗原分子の機能的性状、抗原ペプチド/MHC 分子の複合体発現とその形成関連分子、免疫シナプス形成分子、がん細胞に発現する免疫修飾(抑制)分子(PD-L1、FasL など)の多様性、間質細胞群の内容とがん微小環境の構成状態、がんの部位などある。

これらの解析では主に腫瘍組織を対象とするので、生検や手術検体の入手と処理、保存管理は極めて重要である。解析には、これまで病理学的手法や免疫組織化学的手法が広く用いられており、解析に用いる抗体・試薬の準備とともに操作手技には十分な習熟と経験が必要である。近年、DNA アレイ、次世代シーケンシング技術や逆転写定量 PCR などを用いたゲノムやトランスクリプトームの網羅的解析技術が普及したことにより、がんの個別性解析がもたらす情報の質と量は飛躍的に向上しつつある。これらの解析技術については、検討対象の構成細胞群を予め明確に選別する必要がある。いずれの手法においても、解析手順のバリデーションと標準化は必要である。また、得られるデータと治療効果との関係性について適切に評価できる仕組みも慎重に検討し準備する必要がある。

腫瘍組織以外の臨床検体(血清、血液細胞、尿など)は、全身的な疾患状態の解析に広く用いられている。血液や尿などの比較的入手が容易な臨床検体を用いて、がん細胞分泌物や循環がん細胞を測定する技術の開発も試みられている。

患者の個別性の解析

患者のゲノム背景の解析については、先行している SNP 解析や遺伝子発現の PCR による解析とともに、次世代シーケンサーによる解析技術の発展が宿主の個別性解析をさらに精密化している。また、それらの関連解析手法も、より洗練され簡素化されつつある。以前から免疫反応の宿主側要因として、抗原ペプチド提示に関わる MHC 分子の型や発現が解析されてきた。複雑な免疫系に関わる細胞群や分子群の遺伝学的背景の重要性も示唆されているが、その意義や有用性の検証については今後の検討によるものがほとんどである。

免疫関連細胞や関連分子の解析

がん免疫療法の介入前後における免疫関連細胞や抗体、サイトカイン、ケモカインなどを中心とする免疫関連分子の解析を進める中で、治療前のこれらの解析データは治療薬に対する安全性と有効性のバイオマーカーとなり得ると期待される。近年、抗原特異的・非特異的な免疫反応の挙動とともに、免疫抑制に働く制

御性 T 細胞、骨髄由来抑制性細胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) などの測定の重要性も考慮されている。これらの検討については、従来は末梢血を中心に行われてきたが、「がん局所」におけるエフェクター細胞群や抑制性細胞群の挙動の解析の重要性が指摘されている。これまでの検討は、現在のところ総じて探索的であり、その意義については今後の検証が必要である。一部のがん種において、TIL の数と性状が予後予測因子となることが示唆されている。類似の検討により、がん免疫療法治療薬の有効性や安全性の予測が可能であるか、今後の解析が待たれる。

⑤ 臨床検体の採取、保存、解析

がん免疫療法の臨床試験は患者のがん免疫応答への介入であり、新しい治験薬開発に際しては、投与後における免疫反応については必ずしも予測し得ない要素が多く含まれる。臨床試験の進展に伴い、臨床的項目の評価の比重が大きくなるが、患者からの検体の採取、保存、解析も重要である。患者への侵襲は最小限としつつも、治療薬の投与前後の経時的な検体採取は、試験計画時から重要な課題である。ただし、がんに対する免疫反応の解析は、多くの解析手法が現時点では標準化されていないものが多く、探索的にならざるを得ない。一方で、腫瘍細胞学、免疫細胞学の進展は日進月歩であり、時代に応じた新しい視点と手法で患者検体を解析することは、臨床開発にとって大きな意味を持つ。とりわけ、第 I 相より後期の臨床試験までに費やされる長い期間を考慮すれば、その間に種々の研究で進む解析技術を取り入れることも検討すべきである。適切な検体の収集、保存の持つ意義は大きい。予め、患者への説明と同意の取得、検体の登録と保管管理、バンキングシステム、さらには解析データのデータベース化などの整備が重要である。

多くの場合、患者検体は手術検体と経時的に採取された末梢血に限られてきた。腫瘍組織の入手は免疫反応の解析に極めて重要であり、治療前後における生検などでの採取の必要性も最大限考慮すべきである。

⑥ 複合的がん免疫療法

がんに対する免疫応答は、「がん局所」を中心とする宿主内の多くの免疫関連細胞群と分子群の正負の反応の連鎖から成り立っている。その複雑な機構の解明の進展に伴って、より有効ながん免疫療法の開発には、様々な免疫反応の場面への介入の組み合わせが必要であることを強く示唆している。現在開発されている各々のがん免疫療法のアプローチは、例えば抗原提示細胞の活性上昇(免疫アジュバントなど)、エフェクター細胞の活性化(サイトカイン併用、リンパ球除去用の前処置など)、抑制性 T 細胞の除去(ブロッキング抗体など)が挙げられる。作用点の異なる治療法を組み合わせた複合的がん免疫療法には強い期待がかけられ、今後の開発の大きな流れになりつつある。併用する治療法には、現在広く用いられている化学療法、生物学的製剤、放射線療法なども含まれるが、各々の作用機序、用量、投与方法などについて、免疫療法薬と併用薬との相互効果に関する情報を可能な限り詳細に得ておく必要がある。他治療との併用は、免疫療法薬同士の併用や、他の化学療法剤などとの併用が含まれ、予想外の毒性が発生する可能性もある。薬剤の特性にもよるが、既承認薬だけでなく未承認薬同士の併用療法の開発を当初より進めることも重要である。

エフェクター細胞療法では、化学療法剤や放射線による前処置が有効性の確保に重要な場合が想定され

る。したがって、これらの前処置としての治療法との併用を積極的に検討すべきである。

承認薬剤をがん免疫療法薬と併用する場合には、承認時と使用法が異なる場合もある。そのような場合には慎重を期す必要があるが、非臨床試験で併用の根拠が示唆される場合には、併用した治療法とした試験を実施することも重要である。

⑦ がん免疫療法の個別化に向けて

がんに対する免疫反応は、がん細胞の個別性、宿主の個別性、免疫システムの多様性に大きく依存している。そのため適切な治療法は、個々の患者によって異なるのは当然である。他のがん治療法と同様に、個々の患者にとって適切な治療法の選択が可能な治療アルゴリズムの開発が必要となっている。次世代シーケンシング技術などの新しい技術により、近年、ゲノムのレベルで個別性解析技術が大きく進展し、がん免疫療法分野においても、個別性を考慮した治療が選択できるシステムが検討できる状況が醸成されつつある。

個々の患者毎のがんの個性の一つとして、腫瘍が発現する特異的抗原の種類と組合せが異なることが知られている。これを考慮し、様々ながん抗原の組合せを前提としたがんワクチンの開発も進められつつある。予め個々の体内での免疫反応の存在を指標として抗原(ペプチドなど)の組合せを選択するがんワクチンの開発も進められている。また、各患者のがん局所に浸潤するリンパ球は多クローン性であり、またその構成は各々で大きく異なる。TILに着目したエフェクター細胞も、同様にがんの個性を重視した着想の上に成り立っている。さらに今後は、個々のがんにも認められる多彩な個別の変異性抗原(突然変異、転座、スプライシング変異に伴う変異性タンパクなど)を解析し、患者毎に固有の変異性抗原に対するがんワクチンやエフェクター細胞療法の開発も検討されつつある。

個別化医療の開発は、それを担保する技術の進化とともにがん免疫療法でも今後大きく進み、治療法の新しいパラダイムを形成していくことが考えられる。患者毎で得られた情報に基づく治療法の安全性と有効性の考え方を整理し、このような治療法を開発する必要性が生じつつある。

II. 早期臨床試験の考え方

早期のがん免疫療法臨床試験の主な目的は、安全性プロファイル、至適用量、投与方法と投与スケジュール、さらに有効性を明らかにすることである。

① 患者集団

a. 対象の病期と病態

早期臨床試験、とりわけヒトに初めて投与されるがん治療薬は、適切な治療が存在しない進行期または転移・再発した病変を持つ例を対象にすることが一般的である。がん免疫療法においても同様の病変をもつ例を対象にする計画から検討することになる。

がんワクチンのように安全性とともに治療薬により引き起こされた免疫反応性を評価する場合には、進行する病変を有する例を対象とするかどうかは、十分な検討をしておくことが望ましい。例えば、対象となる例が転移・再発病変を持ち、治療薬の投与開始後から短期間で病状が悪化する場合には、評価できる免疫反応を得るまでの時間が保てないことも予想される。さらに、転移・再発例では、多くの場合、既に化学療法や放射線治療を受けており、これらの治療ががん免疫療法、特にがんワクチンに対して誘導される免疫反応に対して負の影響を与えて、免疫反応を減弱させている可能性がある。したがって、宿主免疫応答の維持されている腫瘍量の少ない例を対象にすることが妥当な場合も考えられる。すなわち、試験のデザインとしての適切性の検討は必要となるが、がん病巣の完全切除後または化学療法・放射線治療が奏効し腫瘍病変の存在しない例、あるいは微小病変をのみもつ例を対象に含めることを考慮する場合もあり得る。また、化学療法などの前治療による影響をできるだけ少なくする方法があるならば、例えば適切な休薬期間を設けるなどして、宿主免疫応答が回復することが予測される場合にその検討をしておくべきである。

評価可能病変を有さない例を対象にした場合、短期間には十分な有効性が確認できない場合がある。無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) の評価をする際には、その治療の開発継続の可否について中間的判断が困難となることもある。また、手術切除後のがん再発予防 (術後アジュバント設定) の効果を評価するために、無病生存期間 (disease-free survival, DFS) や全生存期間 (overall survival, OS)、一部の腫瘍マーカー値の変化などを評価項目とする際は、妥当な試験デザインや対照群の設定を十分に検討する必要がある。

エフェクター細胞療法や免疫チェックポイント阻害薬では、腫瘍縮小などの抗腫瘍効果が比較的早期に期待できる場合も想定され、そのような場合、評価可能な再発・転移病変を持つ例を対象にすることも妥当となり得る。なお、免疫チェックポイント阻害薬では、治療に伴う有害事象として自己免疫反応が予想される薬剤があり、顕在性・潜在性に関わらず自己免疫疾患を有する例を対象に含めるかを、早期臨床試験では特に慎重に検討すべきである。

b. 対象のがん種について

従来のがん剤の第 I 相臨床試験の主な目的は、多くの場合、試験薬の最大耐量 (maximum tolerated dose, MTD) や安全性プロファイルの評価であり、臨床試験が様々ながん種を含む集団から成り、

異なる臨床効果を示したとしても、評価の上では特に問題はならない。したがって、殺細胞性抗がん剤などの第 I 相臨床試験では、異なる複数がん種を対象にすることが一般的である。治療薬の MTD が評価できれば、次の第 II 相臨床試験では、対象がん種を特定して有効性を評価することが一般的である。

これまでのがんワクチンでは、第 I 相臨床試験において MTD を特定できないことが多かったことから、毒性以外の評価項目、特に治療薬により誘導される免疫反応を考慮して推奨用量を決定する方法を考慮する場合も今後十分にあり得る。そのような状況が予測される際に、対象を異なる複数のがん種とする場合には、患者毎に試験前の治療内容が異なることが多く、それががん免疫療法による免疫反応の誘導に影響を与える可能性があり、免疫反応の評価について解析結果の解釈が難しくなり、試験の成否に影響を及ぼしかねないことも配慮すべきである。したがって、がんワクチンにおいては少数例を対象として免疫反応を評価することになれば、がん種や前治療が比較的均一な集団を対象とすることが望ましい場合もあることも念頭に置くべきである。

また、がんワクチンやエフェクター細胞療法などの抗原特異的ながん免疫療法においては、標的とする抗原に対して免疫反応を誘導し、その結果として得られる抗腫瘍効果を期待するため、対象は標的抗原の発現が認められるがんに限られることになる。抗原の発現状況は、治療効果を予測するようなバイオマーカーとなることが予想されるので、その発現検査法が未確立であれば、早期試験の段階では探索的に抗原発現検査の開発研究を進行しながら、臨床試験を実施していくことが重要である。（I. ② 標的抗原発現検査の開発 参照）

標的抗原の発現が確認でき、異なる複数がん種を対象とした場合、毒性の発生にがん種間の差異については未知なことが多く、がん種を特定しない第 I 相試験の計画も行い得る。しかし、有効性に関しては、がん種により腫瘍を形成する細胞や組織の構成、腫瘍周辺で産生されるサイトカイン・ケモカインのプロファイル、免疫細胞の組織到達性などに差異があり得る。したがって、がん免疫療法全般において、免疫反応や抗腫瘍効果に差異をもたらし得る多くの可能性についての配慮が必要と考えられる。

免疫チェックポイント阻害薬については、特に単剤投与の場合には対象となるがん種は特定のがん抗原の発現には制限されないと考えられる。

② 臨床試験中の病変増大について

従来の抗がん剤の臨床試験では、がん病変の増大、新病変が出現した際は、治療薬は無効として中止することが一般的である。一方で、がん免疫療法では、生物学的活性としての免疫反応を引き起こすために、一定の時間が必要と予想されることから、がん免疫療法が実施された例においては、遅発性の効果にも留意する必要がある。また、病変局所での免疫反応に伴う炎症性変化により、一時的に病変増大がみられる可能性も考慮しておく必要がある。測定可能な病変をもつ例を対象にがん免疫療法の試験を計画する際、試験期間中に病変の増大あるいは新病変が出現した場合に、中止するか、継続するかについてはあらかじめ検討しておくべきと考えられる。なお、継続することが、患者の不利益をもたらさないかどうか、個々に慎重な検討が必要でもある。また、個別の患者においてプロトコル治療期間中に病変増大あるいは新病変の

出現がみられた場合に治療を継続とする基準を臨床試験実施計画で定めておくべきである。

治療薬の継続には、以下の条件が少なくとも必要と考えられる。

- ・ 患者の全身状態が試験開始時と同程度である場合
- ・ 病変が生命を脅かす状態 (life-threatening) でないと判断される場合
- ・ 患者に発生した有害事象が治療薬の継続投与の際に許容できる場合

患者に対しては、病状悪化のリスクと、中止した際は他の治療へ変更可能なことについてインフォームド・コンセントを得ることが必要である。

Ⅲ. 第 I 相臨床試験

第 I 相臨床試験の目的は、主に安全性と忍容性の評価を行うことである。

① 初期投与量と投与スケジュール

従来の殺細胞性抗がん剤の開発では、非臨床試験 (in vitro 試験や動物試験) のデータに基づいて、第 I 相臨床試験のデザインをすることが一般的である。投与経路や投与スケジュールについては、可能な限りヒトに外挿可能な動物モデルを用いて、臨床試験開始前に検討すべきである。しかし、がん免疫療法は、免疫反応を介して作用するという機序をもつため、殺細胞性抗がん剤とは異なって、適切な動物モデルの作製が困難であることが多い。そのため、がん免疫療法では非臨床試験の結果に基づいてヒトでの初期投与量を設定するには限界がある。治療薬の作用機序に関連した毒性の発現に関しては、過去にヒトに投与された経験のある類似治療薬の情報が有用であることもある。

エフェクター細胞療法や免疫チェックポイント阻害薬の一部では、がんワクチン療法に比較して、より用量依存的な毒性と有効性が観察される可能性が想定され、初回投与量と投与スケジュールと増量計画については慎重な検討が必要である。また、エフェクター細胞療法では最小投与量群でも重篤な副作用が出現する可能性があることから、サイトカイン、CRP (C-reactive protein) などの安全性予測のマーカーをモニターしながら慎重に投与するべきである。そのため、がん種や体内の腫瘍量と有害事象発生との関連についても留意すべきである。エフェクター細胞療法では、輸注した細胞が体内で増殖することも考慮する必要がある。また、輸注した細胞が長期に維持され、そのために有害事象の継続や再燃の可能性についても考慮する。輸注後に、細胞を制御する技術の開発が有害事象に対する有効な方策の一つとなり得る。免疫チェックポイント阻害薬においては、用量依存性に自己免疫反応に起因した正常組織への傷害が生じる可能性があり、予期せぬ有害事象が発生することを考慮しておくことが重要である。

治療薬の体内動態などの解析と評価を行うことも必要である。

② 評価項目

殺細胞性抗がん剤の第 I 相臨床試験では、安全性及び忍容性を確認するために主要評価項目として毒性の発現頻度、種類、グレードが評価される。毒性の種類及びグレードの評価には、米国国立がん研究所

有害事象共通用語規準 (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) が用いられる。さらに、安全面で許容される用量の上限として最大耐量 (maximum tolerated dose, MTD) が探索される。これは、殺細胞性抗がん剤の場合、強い毒性を持ちながらも、用量を増やすほど毒性のリスクだけでなく効果のベネフィットも増加すると期待されるため、毒性において許容可能な用量が最大の効果をもたらす用量となると考えられるからである。MTDについては、通常は第 I 相試験に組み入れられた患者に投与する際に用いた用量と、それに関連して発現するDLT(dose limiting toxicity)に基づいて決定される。DLTは、毒性の中でも、それ以上用量を増やすことを制限するような許容不能な毒性または生じることが望ましくない毒性を指す。殺細胞性抗がん剤の第 I 相臨床試験では、副次評価項目として、有効性を確認するために抗腫瘍反応なども評価される。

エフェクター細胞療法や免疫チェックポイント阻害薬の一部では、殺細胞性抗がん剤のように用量の増加とともに毒性及び効果が増加することも予期される。したがって、これらの第 I 相臨床試験では、免疫反応の評価を加えた上で、殺細胞性抗がん剤の場合と同様の対象及び評価項目を用い得ることが可能と考えられる。ただし、がん種や体内の腫瘍量によって毒性の発現が異なることに留意する必要がある。

一方、がんワクチン療法では、探索された用量の範囲内で DLT が発現することがほとんどないため、MTD が同定されない場合もある。そのような状況下では、毒性反応とともに、それ以外の反応(抗腫瘍反応、免疫反応、注入部位反応など)を評価項目として用量探索に直接活用することの可能性も検討する。特に、有効性を発揮する作用機序が、投与したワクチン抗原に対する免疫反応を介したものである以上、免疫反応が作動しないまま臨床開発を進めることには大きな問題を抱えることになる。したがって、毒性以外に免疫反応を評価項目とすることを検討しておく必要がある。(I. ③ 免疫反応 参照)

また、がん免疫療法によっては、遅発性の毒性及び効果の反応を示す場合もあるため、それらの評価期間の設定には注意を要する。

③ 試験デザイン

エフェクター細胞療法や免疫チェックポイント阻害薬の一部では、殺細胞性抗がん剤と同様、毒性反応を指標とした用量探索デザインを用い得る。従来から、いわゆる「3+3デザイン」が用いられることが多かったが、このデザインのいくつかの問題点を解決するべく、その他多くの毒性反応を指標とした用量探索デザインがすでに開発されている。例えば、用量・毒性反応モデルに基づいてMTDを探索する「連続再評価法 (continual reassessment method)」、被験者内増量を行うことも許容しながら、DLTよりも軽度の毒性情報も活用して増量を行い、試験終了時に用量・累積毒性反応モデルに基づいてMTDまたは推奨用量を同定する「加速漸増デザイン (accelerated titration design)」、毒性発現確率の分布に基づいてMTDの探索を行う「毒性発現確率の区間に基づくデザイン (toxicity probability interval design)」などが存在する。これらのデザインが適用される場合もある。

がんワクチン療法の多くの試験では、探索された用量の範囲内でDLTが発現することが少ないため、MTDが同定されないことが多かった。検討される用量がMTDよりも低い用量であると予期される中で、後続

の試験のための推奨用量を同定することを目的とした場合、上述の毒性反応を指標としたデザインにおいて1コホートのサイズを大きくすること、例えば、3+3デザインの一般化である「A+Bデザイン」や、コホートサイズを大きくした修正版CRMなどを用いて、毒性反応はもちろんそれ以外の反応についてのより精度の高い情報を収集することが可能である。ただし、コホートサイズを大きくすることの欠点は、増量するのに多くの患者を要すること、効果の期待できない低い用量で相当数の患者を治療してしまう、ということがある。また、3+3デザインでは20～30%の毒性頻度を標的としているが、A+Bデザインでは、コホートサイズが3+3デザインとは異なるため、必ずしもそうでないことにも留意すべきである。また、毒性反応を指標とした用量探索デザインを通じて決定された用量、または製造上の理由や投与部位反応など実施上の制約(例えば、エフェクター細胞療法や細胞を用いたがんワクチンなど)により規定された最大用量が、安全で最大の効果を与えることが期待できる場合、その用量でのコホートを拡大することで、毒性反応はもちろんそれ以外の反応について精度の高い情報を収集することが可能である。

毒性反応に基づく推奨用量の決定以外に、免疫反応をはじめとする他の反応(抗腫瘍活性、治療薬投与部位での反応や制約など)を用量探索に直接活用することも考えられる。例えば、免疫反応又は抗腫瘍活性を用量探索の指標として直接用いるデザイン、毒性反応とそれ以外の反応の両方を同時に用量探索の指標として用いるデザイン、毒性に基づく用量探索(第I相)部分を毒性以外の反応に関するランダム化第II相部分へシームレスに連結した試験デザインなども考えられる。特にシームレスデザインでは、毒性に基づく用量探索デザインを通じて忍容可能な複数の用量を同定したもとの後、それらの用量間でランダム化(IV. ② 試験デザイン 参照)または有効な用量への割付確率を高くする反応適応的ランダム化(response-adaptive randomization)を行い、毒性以外の反応において望ましい用量を選択する。ただし、毒性以外の反応として、特に免疫反応を用いる場合には、その測定信頼性や妥当性、治療効果との相関など臨床的な意義について十分な検討が必要である。(I. ③ 免疫反応 参照)

上記のいずれの用量探索デザインを用いるにせよ、後続の相へ進むか否かは、毒性が許容可能であることは当然のことながら、望ましくはある一定以上及び/又は最大の効果を与える用量が同定できるかに依拠する。

その他、後続の試験のための推奨投与スケジュールを同定することを目的とした場合には、用量とともに投与スケジュールを探索するデザインも考えられる。毒性及び効果に関する反応が遅発性の場合には、それらのイベントが発現するまでの時間を考慮したデザインも考えられる。また、強い抗腫瘍活性を有する治療法では、用量とともに効果が必ずしも単調に増加しないことも予想される。その場合は、期待される効果が得られる最少量の同定が必要であり、極めて少ない用量から漸増するような試験デザインも考えられる。また、がん種や体内の腫瘍量を考慮した適格基準や試験デザインの工夫も必要である。

IV. 第II相臨床試験

第II相臨床試験の目的は、主に有効性の評価とレジメンの最適化を行うことである。

① 評価項目

殺細胞性抗がん剤の第Ⅱ相臨床試験では、多くの場合、主要評価項目を腫瘍縮小として有効性が評価される。腫瘍縮小効果は、がん種によっては第Ⅲ相試験における生存延長の代替指標にはならないが、抗腫瘍活性を評価することが有効な抗がん剤をスクリーニングするために適切と考えられているからである。

がん免疫療法においても、抗腫瘍活性はRECIST基準を用いて主に腫瘍縮小や増悪の遅延が評価される。しかし、がん免疫療法特有の作用機序により、遅延性の効果発現が想定される場合がある。その効果発現パターンを考慮した腫瘍縮小の評価基準である免疫関連効果判定基準 (immune-related response criteria, irRC) が提案され、このような新基準の必要性も想定される。さらに、がん免疫療法によっては、腫瘍縮小効果が得られなくとも増悪の遅延や生存延長が期待できる可能性があり、このような場合には無増悪生存期間または全生存期間を主要な評価項目として検討することになる。初期治療後で評価可能病変のない患者が主な対象となる状況も考えられる。増悪の遅延や生存延長の程度は、検証試験をデザインするための重要な基礎データとなる。

がん免疫療法の生物学的活性を示すデータとして、免疫反応を検討することが望ましい。期待される免疫反応に基づいてレジメンを最適化できる可能性がある。また、がん免疫療法のPOCとして、まずがん免疫療法による免疫反応が期待通りに惹起されるかどうか、さらに、その免疫反応と抗腫瘍活性や生存期間との相関を評価することも重要である。ただし現時点では、免疫反応検査法が十分には確立されておらず、どのような免疫反応を測定すべきか定まっていない場合もあることから、免疫反応検査の結果の解釈には注意が必要である。

第Ⅱ相臨床試験においても、安全性も副次評価項目として評価し、有害事象の頻度やグレードを収集することが必要である。

② 試験デザイン

がん免疫療法において、腫瘍縮小を評価項目とする場合、殺細胞性抗がん剤の場合と同様に単群での第Ⅱ相試験を計画し得る。単群試験では、奏効割合が閾値奏効割合を有意に超えるか否が評価され、無効中止に関する中間解析を1回行う2段階デザインが広く用いられている。このデザインは、奏効割合に限らず、免疫反応の有無のような2つの値の評価項目であれば用いることができる。ただし、症例数設計のための閾値・期待値は、評価する免疫反応やがん種ごとにヒストリカルデータに基づいて設定されるべきである。

がん免疫療法(例えばがんワクチン)では、殺細胞性抗がん剤とは異なり、用量毒性曲線は比較的なだらかな場合も考えられ、用量反応曲線は単調とは限らないこともある。すなわち、最大耐量や投与可能な最大の用量が、有効性を最大にする投与量かどうか不明となる場合がある。この際には、第Ⅱ相試験の段階で、免疫反応などの生物学的活性も参考にしながら、第Ⅲ相試験で用いる投与量を決定すべきである。投与量以外にも、投与スケジュール、併用薬などについてレジメンを最適化すべき状況が有り得る。第Ⅲ相試験の前に比較的小規模な試験でレジメンを最適化することにより、第Ⅲ相試験での成功確率を高めることが期待できる。

複数のレジメンの中から最適なレジメンを選択する目的の試験では、選択デザインと呼ばれるランダム化第Ⅱ相試験を考えることができる。例えばSimonのランダム化第Ⅱ相試験は、通常2から4種の治療レジメンをランダムに割り付け、そのうち腫瘍縮小効果(の点推定値)が最も高いレジメンを第Ⅲ相試験の試験治療として選択するデザインである。選択デザイン以外には、抗悪性腫瘍剤以外の一般薬でよく用いられる用量反応性を確認するためのランダム化第Ⅱ相試験を計画することができるが、プラセボ群を設けるかどうかについては慎重な検討が必要である。

第Ⅱ相試験のプロトコールデザインの一つに「第2.5相試験デザイン」と言われるランダム化比較試験がある。このデザインの一例は、有意水準を片側10%に緩め、無増悪生存期間を標準治療と比較するランダム化臨床試験である。従来のランダム化第Ⅱ相試験は、複数の候補レジメンの中から検証試験で用いる試験治療を「選択」することが目的であるのに対し、第2.5相試験の目的は対照群との「比較」である。第2.5相試験は検証試験ではないため、抗腫瘍効果に基づく評価項目や通常用いられる5%有意水準よりも大きい有意水準が許容される。また、ランダム化比較試験では、効果の程度に関する情報など検証試験を計画するために有用な情報を得ることができる。

単群第Ⅱ相試験、ランダム化第Ⅱ相試験、第2.5相試験は、順番に実施しなければならないものではない。第Ⅱ相試験の目的や状況に応じて適切なデザインを選択すべきである。

個別性の高いエフェクター細胞療法では、プラセボの設定や盲検の設定が困難な場合も想定される。その場合においても有効性の評価には適切な対照群を設定した比較試験が必要であろう。特に明確な腫瘍縮小が得られ難く生存期間の延長やQOLなどを評価項目とした試験設定の場合には適切な比較が必要となると考えられる。

がん免疫療法の臨床試験に関するガイドラインなど

(本邦にて発行された通知・ガイドラインなど)

1. 「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)
2. 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)
3. 臨床試験の一般指針(ICH E8)
4. 「臨床試験のための統計的原則」について
(平成10年11月30日付け 医薬審第1047号)
5. 「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)
6. 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス
(平成24年4月22日付け 薬食審査発0402第1号)
7. コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について
(平成25年12月24日付け 薬機発第1224029号)
8. 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて
(平成10年8月11日付け 医薬発第739号)
9. 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関するQ&Aについて
(平成16年2月25日付け 事務連絡)
10. 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関するQ&Aについて
(その1) (平成18年10月5日付け 事務連絡)
11. 国際共同治験に関する基本的考え方について
(平成19年9月28日付け 薬食審査発第0928010号)

(日本以外で発行されたガイドラインなど)

米国

1. **Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics**
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf>
2. **Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines 10/2011**
(This guidance finalizes the draft guidance of the same title dated September 2009.)
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM278673.pdf>

3. **Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications** 11/2007 (This guidance finalizes the draft guidance of the same title dated February 2005.)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074770.htm>
4. **Draft Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products** 7/2013
 (This guidance document is for comment purposes only.)
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM359073.pdf>
5. **Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events** 11/2006
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072957.htm>
6. **Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors** 11/2006
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072961.htm>
7. **Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy** 3/1998
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072987.htm>
8. **Guidance for Industry: In Vitro Companion Diagnostic Devices** 7/ 2014
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>
9. **FDA's Laboratory Developed Tests Framework** 7/2014
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/UCM407409.pdf>

欧州

1. **Human cell-based medicinal products**
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003894.pdf
2. **Quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products**
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003987
3. **Adjuvants in vaccines for human use**

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003809

4. **Explanatory note on immunomodulators for the guideline on adjuvants in vaccines for human use**

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003810

5. **Evaluation of anticancer medicinal products in man**

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137128

世界保健機関(WHO)

1. **Vaccines, clinical evaluation: regulatory expectations**

http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/clinical_evaluation/

2. **Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines**

(その他)

1. **がん治療用ペプチドワクチンガイダンス**

(日本バイオセラピー学会 2011年11月)

2. **免疫細胞療法細胞培養ガイドライン**

(日本免疫治療学研究会 他5団体 2013年11月)

文 献

がんワクチン

1. Coulie, P. G., van den Eynde, B. J., van der Bruggen, P., et al. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2014;14(2):135-146.
(がん免疫療法の理論的・技術的基盤を成す「腫瘍抗原」の特徴と同定の技術・歴史などの紹介。)
2. Motz, G. T., and Coukos, G. Deciphering and reversing tumor immune suppression. *Immunity.* 2013;39(1):61-73.
(腫瘍による免疫抑制現象に関する総説。)
3. Ribas, A., Butterfield, L. H., Glaspy, J. A., and Economou, J. S. Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(12):2415-2432.
(開発中のがんワクチン製品についての総説。)
4. Bachmann, M. F., Gary, T., and Jennings, G. T. Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10:787-796.
(ワクチンにおけるデリバリーシステムの重要性と近年の研究成果についての総説。)
5. Reed, S. G., Orr, M. T., and Fox, C. B. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat. Med.* 2013;19(12):1597-1608.
(ワクチン療法におけるアジュバントの重要性と特徴、作用機序についての紹介。)
6. Amos, S. M., Duong, C. P. M., Westwood, J. A., et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood.* 2011;118(3):499-509.
(免疫療法に伴い発現し得る自己免疫疾患様症状の解説。免疫療法の活性向上に伴い免疫関連の副作用が強まる可能性についての総説。)
7. Rosenberg, S. A., Yang, J. C., and Restifo, N. P., Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat. Med.* 2004;10(9):909-915.
(440例で実施された筆者らのがんワクチン臨床試験において客観的評価での腫瘍反応例は2.6%と低率で、他の報告と同様であり、腫瘍の縮小には別の戦略が重要との報告。)
8. Beer, T. M., Schellhammer, P. F., Corman, J. M., et al, Quality of life after Sipuleucel-T therapy: results from a randomized, double-blind study in patients with androgen-dependent prostate cancer. *Urology.* 2013;82:410-415.
(がんワクチンの投与がQOLに及ぼす影響を簡易倦怠感尺度、Linear Analog Self-Assessment (LASA) scale, Global Rating of Change (GRoC) scaleなどで評価した報告。)

エフェクター細胞療法

1. Maus, M. V., Fraietta, J. A., Levine, B. L., et al. Adoptive immunotherapy for cancer or viruses. *Annu. Rev. Immunol.* 2014;32:189-225.
(がんとうウイルス感染症に対する細胞輸注療法に関して現時点の知見を概説。特に、がんに対するキメラ抗原受容体(CAR)導入T細胞とT細胞受容体(TCR)導入T細胞の輸注療法について、現時点における基礎研究、臨床的有効性、安全性を記述した総説。)
2. Hinrichs, C. S. and Rosenberg, S. A. Exploiting the curative potential of adoptive T-cell therapy for cancer. *Immunol. Rev.* 2014;257(1):56-71.
(がんに対する細胞輸注療法に関して現時点の知見を概説。特に腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を用いた腫瘍特異的T細胞の輸注療法とTCR遺伝子導入T細胞の輸注療法について、現時点における基礎研究、臨床的有効性、安全性を報告。)
3. Kunert, A., Straetemans, T., Govers, C., et al. TCR-engineered T cells meet new challenges to treat solid tumors: choice of antigen, T cell fitness, and sensitization of tumor milieu. *Front. Immunol.* 2013;4:363.
(がんに対するTCR遺伝子導入T細胞療法について、学会報告例も含めて臨床的有効性と安全性の概説。)
4. Rosenberg, S. A., Lotze, M. T., Yang, J. C., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85(8):622-632.
(97名の転移性腎がんとう54名の転移性悪性黒色腫の患者を対象に、高用量IL-2単独投与と高用量IL-2／非特異的活性化リンパ球(LAK)輸注併用療法を比較した臨床試験を実施。メラノーマではIL-2／LAK併用で生存が向上する傾向(有意差なし)が認められたが、腎がんでは認められなかったとの報告。)
5. Buccheri, S., Guggino, G., Caccamo, N., et al. Efficacy and safety of $\gamma\delta$ cell-based immunotherapy: a meta-analysis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2014;28(1):81-90.
(腫瘍に対するV γ 9V δ 2 T細胞輸注療法の13の臨床試験をメタ解析した結果、細胞輸注に関連した重篤な有害事象は無く、全生存率を向上させたとの報告。)
6. Fisher, J. P., Heuvelink, J., Yan, M., et al. $\gamma\delta$ T cells for cancer immunotherapy: a systematic review of clinical trials. *Oncoimmunology.* 2014;3(1):e27572.
($\gamma\delta$ T細胞を用いた輸注療法の探索的試験、第I相試験、第II相試験に関してまとめた報告。腎がんや前立腺がんに対してはセカンドラインの化学療法を上回る成績を認める試験も報告されている。 $\gamma\delta$ T細胞治療は単独でも可能性を持っているが、抗体治療との併用が期待されているとの報告。)
7. Wada, I., Matsushita, H., Noji, S., et al. Intraperitoneal injection of in vitro expanded V γ 9V δ 2 T cells together with zoledronate for the treatment of malignant ascites due to gastric cancer. *Cancer Med.* 2014;3(2):362-375.

(胃がんによるがん性腹膜炎で腹水貯留の患者に対し、 $\gamma\delta$ T細胞を直接腹腔内に投与した結果、 $\gamma\delta$ T細胞と腫瘍細胞の接触、インターフェロン などのサイトカイン放出、抗腫瘍効果が認められたとの報告。一部の患者では著明な腹水減少も観察した報告。)

8. Cheng, M., Chen, Y., Weihua, X., et al. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol. Immunol.* 2013;10(3):230-252.

(がんに対するNK細胞療法に関して現時点の知見についての概説。自己NK細胞を使用する方法は有効性が限られ併用するサイトカインによる有害事象が問題。アロNK細胞やNK細胞株を用いた方法はより高い有効性が期待されるが、患者の免疫機構による拒絶が問題。今後の抗体併用ADCC療法や遺伝子改変NK細胞への期待についての言及した報告。)

9. Fujii, S., Shimizu, K., Okamoto, Y., et al. NKT cells as an ideal anti-tumor immunotherapeutic. *Front. Immunol.* 2013;4:409.

(NKT細胞を利用したがん免疫療法について概説。頭頸部がん患者10名に活性化NKT細胞輸注と α -GalCel添加樹状細胞を投与する臨床試験において、5名でPR、5名でSDを観察した報告。)

免疫抑制阻害療法

1. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2012;12:252-264.

(CTLA-4とPD-1を中心に免疫チェックポイント機構の働きと、これを標的としたがん治療法の開発についての概説。)

2. Weber, J. S., Kähler, K. C., and Hauschild, A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(21):2691-2697.

(抗CTLA-4抗体投与による自己免疫反応を介した有害事象とその対処法、臨床効果との関連性などについての総説。)

3. Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(26):2443-2454.

(メラノーマ、肺がん、腎がんを対象にした抗PD-1抗体nivolumabの用量漸増量第I相試験。G3以上の有害事象が14%で出現し、3例は肺障害で死亡。MTDは見いだされず。奏効率は肺がん18%、メラノーマ28%、腎がん27%であり、腫瘍組織でのPD-L1発現でnivolumab投与の臨床効果が異なる。)

4. Brahmer, J. R., Tykodi, S. S., Chow, L. Q. M., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Eng. J. Med.* 2012;366(26):2455-2465.

(非小細胞肺がん、メラノーマ、大腸がん、腎がん、卵巣がんなどを対象にした抗PD-L1抗体用量増加第I相試験。G3以上の関連有害事象は9%発生。奏効率はメラノーマ17%、肺がん11%、卵巣がん6%、腎がん12%。)

5. Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., et al. Nivolumab plus ipilimumab in

advanced melanoma. N. Engl. J. Med. 2013;369(2):122-133.

(抗PD-1抗体nivolumabと抗CTLA-4抗体ipilimumabの併用治療を進行メラノーマ53例で実施した結果、同時投与群で40%の奏効。高用量でも副作用は許容された。53%で奏効し、すべて80%以上の腫瘍縮小を得たとの報告。)

6. Brahmer, J. R., Drake, C. G., Wollner, I., et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J. Clin. Oncol. 2010;28(19):3167-3175.
(抗PD-1抗体nivolumabを0.3 mg/kgから10 mg/kgまで増量し、メラノーマ、大腸がん、前立腺がん、肺がん、腎がんを対象にした第I相試験。39例が登録され、1 mg/kg群の1例で重篤な有害事象、腸炎が発症、大腸がん1例でCR、2例でPRとなり、他2例で腫瘍縮小がみられた。半減期が12から20日。腫瘍組織でのPD-L1発現を検索した9例で治療反応との関連を示唆した報告。)
7. Hamid, O., Robert, C., Daud, A., et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N. Engl. J. Med. 2013;369(2):134-144.
(抗PD-1抗体lambrolizumabによる治療を進行メラノーマ135例で実施し、38%の奏効を得た。用量10 mg・2週間隔投与群が52%の奏効であった。重篤な有害事象は観察されなかったとの報告。)
8. Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N. Eng. J. Med. 2010;363(8):711-723.
(転移性メラノーマ676例を対象に抗CTLA-4抗体ipilimumab単剤群、gp100ワクチン単剤群、両剤併用群の3群を比較したランダム化第III相試験。Ipilimumab単剤群でgp100ワクチン単剤群に比べて有意な全生存延長。ipilimumab + gp100ワクチン併用とipilimumab単剤には差がなかった。ipilimumab群でG3以上の免疫関連有害事象が10-15%で発生の報告。)
9. Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N. Eng. J. Med. 2011;364(26):2517-2526.
(転移性メラノーマ502例を対象とする抗CTLA-4抗体ipilimumabとダカルバジン併用、ダカルバジン単剤のランダム化比較第III相試験。ipilimumabとダカルバジン併用はダカルバジン単剤に較べて有意に全生存期間を延長。ipilimumabに特徴的な副作用が報告され、頻度は肝機能異常がやや多く、消化管毒性は少なかったとの報告。)

臨床評価

1. Wolchok, J. D., 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):7412-7420.
(メラノーマを対象にした抗CTLA-4抗体試験において、「早期PDまたは新病変出現後に腫瘍縮小症例」などの経過を取り上げて、「WHO基準による腫瘍縮小症例」との生存率を比較すると同様の予後であった。治療開始後の腫瘍の進行や新病変を考慮した新しい免疫関連効果判定基準(irRC)

による評価を提唱した報告。)

2. 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(19):3089-3094.
(前立腺がんを対象にした樹状細胞ワクチンのランダム化比較試験において、多くの症例が早期のPDとなり、無進行期間の有意差が認められなかったとの報告。しかし、全生存期間ではワクチン群が優れていた。早期病勢悪化によるものとの解釈。)

安全性と副作用のマネージメント

1. Maus, M. V., Grupp, S. A., Porter, D. L., and June, C. H. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood.* 2014;123(17):2625-2635.
(造血器腫瘍に対するCAR-T細胞治療の臨床試験10件をまとめた論文。腫瘍反応の関する因子の考察、毒性に対するマネージメントについて検討。)
2. Davila, M. L., Riviere, I., Wang, X., et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:224ra25.
(CD19標的CAR治療において、治療効果を制限するサイトカインストーム発症と重症度の予測は可能であり、そのマネージメントは今後の他施設でのCAR治療開発の促進につながるとの報告。)
3. Weber, J. S., Kähler, K. C., and Hauschild, A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(21):2691-2697.
(抗 CTLA-4 抗体の投与により生じる自己免疫反応を介した有害事象とその対処法、臨床効果との関連性などについての総説。)

免疫反応

1. Janetzki, S., Britten, C. M., Kalos, M., et al. "MIATA"-minimal information about T cell assays. *Immunity.* 2009;31(4):527-528.
(モデルヒトT細胞を使用し、ELISPOT法、MHCマルチマー法、細胞内サイトカイン染色法による細胞性免疫応答の多施設同時評価を実施。これらの技術では施設間のデータ較差が大きいとの報告。)
2. Kitano, S., Postow, M. A., Ziegler, C. G., et al. Computational algorithm driven evaluation of monocytic myeloid derived suppressor cell frequency for prediction of clinical outcomes. *Cancer Immunol. Res.* 2014;2(8):812-821.
(ipilimumabを用いる治療において、治療前の患者PBMC中の単球様MDSC細胞の頻度が予後に逆相関するとの報告。)
3. Liakou, C. I., Kamat, A., Tang, D. N., Chen, H., Sun, J., Troncso, P., Logothetis, C., and

Sharma, P. CTLA-4 blockade increases IFN gamma-producing CD4⁺ICOS^{hi} cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2008;105(39):14987-14992.

(ipilimumab投与後の進行前立腺がん患者において、腫瘍組織および末梢血中のIFN γ 産生 ICOS⁺CD4⁺T細胞の頻度が上昇し、エフェクターT細胞/制御性T細胞の比を上げることを示した報告。)

4. Davila, M. L., Riviere, I., Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. Sci. Transl. Med. 2014;6:224ra25.
(CD19標的CAR治療において、治療効果を制限するサイトカインストーム発症と重症度の予測は可能であり、このような治療マネージメントは今後の他施設でのCAR治療開発の促進につながるとの報告。)
5. Louis, C. U., Savoldo, B., Brenner, M. K., et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma. Blood. 2011;118(23):6050-6056.
(輸注CAR T細胞の生存と治療効果との関連の報告。)
6. Zou, W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. Nat. Rev. Immunol. 2006;6(4):295-307.
(抗腫瘍免疫応答における制御性T細胞の役割の報告。)
7. Solito, S., Marigo, I., Bronte, V., et al. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2014;1319:47-65.
(ヒト腫瘍におけるMDSCサブセットの差異に関する総説。)
8. Bindea, G., Mlecnik, B., Galon, J., et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. Immunity. 2013;39(4):782-795.
(腫瘍微小環境下に存在する細胞・サイトカイン・ケモカインの測定が予後・腫瘍進展及び転移の予測に有用との報告。)
9. 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):1254-1261.
(投与されたワクチン抗原に対する免疫反応の誘導と全生存期間延長の相関についての報告。)

がん免疫療法の個別化

1. Tran, E., Turcotte, S., Gros, A., et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4⁺ T cells in a patient with epithelial cancer. Science. 2014;344(6184):641-645.
(個別がん抗原認識CD4⁺T細胞の輸注療法を受けた転移性胆管がんの患者において、転移腫瘍の有意な退縮を観察した報告。)

2. Robbins, P. F., Lu, Y. C., El-Gamil, M., et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat. Med.* 2013;19(6):747-752.
(TIL輸注療法により有意な腫瘍退縮を得た症例において、全エクソン・シーケンス法によって転移性の悪性黒色腫患者由来TILが認識する個別がん抗原を同定した報告。)
3. Castle, J. C., Kreiter, S., Diekmann, J., et al. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer Res.* 2012;72(5):1081-1091.
(全エクソン・シーケンス法によってマウスのメラノーマ腫瘍細胞株から免疫原性をもつ個別がん抗原群を同定。これらの抗原群に由来するT細胞認識エピトープペプチドを用いた免疫により、予防的または治療的にメラノーマの増殖がコントロール可能であったとの報告。)
4. Matsushita, H., Vesely, M. D., Koboldt, D. C., et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature.* 2012;482(7385):400-404.
(全エクソン・シーケンス法によって、RAG2遺伝子破壊マウス由来の化学発癌剤誘発繊維肉腫細胞株から、免疫原性を持つ個別がん抗原を同定。この抗原は、同細胞株を認識する細胞傷害性T細胞クローンに認識された。さらに、T細胞による免疫選択により同抗原をもつ腫瘍が選択的に排除されることを示した報告。)
5. Britten, C. M., Singh-Jasuja, H., Flamion, B., et al. The regulatory landscape for actively personalized cancer immunotherapies. *Nat. Biotech.* 2013;31(10):880-882.
(遺伝子レベルでのがん細胞の多様性と個別性が個人レベルで解析できる技術が開発され、がんワクチンを代表とする免疫療法においてもその個別性解析を利用した個別化医療が可能となってきた。個別化免疫療法として、バイオマーカーを機軸とした層別化、自己細胞を利用した免疫細胞治療、個別化合成ペプチドのような分子検査を基盤とした治療法が提案されているとの報告。)
6. Yamada, A., Sasada, T., Noguchi, M., et al. Next-generation peptide vaccines for advanced cancer. *Cancer Sci.* 2013;104(1):15-21.
(ペプチドワクチンに関するこの14年間の論文をレビューし、5種のカテゴリーに分類。そのうち個別化ペプチドワクチンについての報告。)

生物統計

1. Simon, R. Clinical trial designs for therapeutic vaccine studies. In *Handbook of Cancer Vaccines*, Human Press, 2004:519-525.
(治療用ワクチンの臨床試験のデザインに関する成書。)
2. Simon, R. Clinical trial designs for therapeutic cancer vaccines. In *Tumor Immunology and Cancer Vaccines*, Kluwer Academic Publishers, 2005:339-350.
(治療用ワクチンの臨床試験のデザインに関する成書。)
3. Simon, R. M., Steinberg, S. M., Hamilton, M., et al. Clinical trial designs for the early

- clinical development of therapeutic cancer vaccines. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:1848-1854.
(がんワクチンの早期臨床開発のための臨床試験デザインに関する論文。)
4. Berry, S. M., Carlin, B. P., Lee, J. J., and Muller, P. Phase I studies. In *Bayesian Adaptive Methods for Clinical Trials*, CRC Press, 2011:87-135.
(第I相臨床試験デザインに言及した成書。)
 5. Yin, G. Phase I trial design. In *Clinical Trial Design: Bayesian and Frequentist Adaptive Methods*, John Wiley & Sons, Inc., 2012:77-114.
(第I相臨床試験デザインに言及した成書。)
 6. Ji, Y. and Wang, S. J. Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3+3 design for practical phase I trials. *J. Clin. Oncol.* 2013;(14):1785-1791.
(Modified toxicity probability interval designと3+3デザインを比較した論文。)
 7. Messer, K., Natarajan, L., Ball, E. D., et al. Toxicity-evaluation designs for phase I/II cancer immunotherapy trials. *Stat. Med.* 2010;29(7-8):712-720.
(がん免疫療法の第 I / II 相試験のための毒性評価デザインを提案した論文。)
 8. Hunsberger, S., Rubinstein, L. V., Dancey, J., and Korn, E. L. Dose escalation trial designs based on a molecularly targeted endpoint. *Stat. Med.* 2005;24:2171-2181.
(分子標的エンドポイントに基づく増量デザインを提案した論文。)
 9. Hoering, A., LeBlanc, M., and Crowley, J. Seamless phase I-II trial design for assessing toxicity and efficacy for targeted agents. *Clin. Cancer Res.* 2011;17:640-646.
(分子標的薬剤の毒性と効果を評価するためのシームレス第I-II相試験デザインを提案した論文。)
 10. Yin, G., Zheng, S., and Xu, J. Two-stage dose finding for cytostatic agents in phase I oncology trials. *Stat. Med.* 2012;32(4):644-660.
(分子標的薬剤のための2段階デザインを提案した論文。)
 11. Thall, P. F., Nguyen, H. Q., Braun, T. M., and Qazilbash, M. H. Using joint utilities of the times to response and toxicity to adaptively optimize schedule-dose Regimes. *Biometrics.* 2013;69:673-682.
(用量とスケジュールを探索するための第I-II相試験デザインを提案した論文。)
 12. Rubinstein, L., Crowley, J., Ivy, P., et al. Randomized phase II designs. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(6):1883-1890.
(ランダム化第II相試験デザインの総説。)

ガイドラ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 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学
石井 健	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト
伊東 恭吾	久留米大学 免疫・免疫治療学講座／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
小澤 敬也	東京大学 医科学研究所
河上 裕	慶応義塾大学 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 病理学第1講座
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	九州大学 生体防御医学研究所 ゲノム病態学
玉田 耕治	山口大学大学院 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 医療福祉学部 保険看護学科
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 血液・免疫・感染症内科学
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 臨床統計学
影山 慎一	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
珠玖 洋	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学

医薬品医療機器総合機構(PMDA)

甘粕 晃平	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
井口 豊崇	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
奥村 悟司	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
佐藤 大作	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
柴辻 正喜	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
寺島 健志	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
山口 照英	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部

海外アドバイザー

岡田 秀穂	Neurological Surgery, University of California San Francisco
武部 直子	Investigational Drug Branch, NCI, NIH
花田 賢一	Surgery Branch, NCI, NIH
平野 直人	Ontario Cancer Institute

以下 * はガイダンス作成のための検討委員会とワーキンググループの兼任を示す。

がん免疫療法の臨床試験ワーキンググループ/エフェクター細胞療法ワーキンググループ

浅野 武夫	大阪大学大学院 医療経済産業政策学 寄附講座
阿曾沼 元博	順天堂大学
荒戸 照世 *	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門 評価科学
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 免疫細胞治療学講座
北野 滋久	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
竹迫 一任	ヒューマンサイエンス振興財団
田中 雅教	日本免疫治療学研究会
寺島 健志	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
永田 康浩	長崎大学大学院 地域包括ケア教育センター (事務局兼任)
野口 正典	久留米大学 先端癌治療研究センター 臨床研究部門
平家 勇司 *	聖路加国際病院 免疫・細胞治療科
山口 佳之 *	川崎医科大学 臨床腫瘍学
影山 慎一 *	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)
池田 裕明	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)
宮原 慶裕	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

生物統計小委員会

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 社会健康医学系専攻 薬剤疫学
道前 洋史	北里大学 薬学部 臨床統計学
山田 知美	大阪大学大学院 臨床統計疫学 (事務局兼任)
山中 竹春 *	横浜市立大学 臨床統計学

CMC/非臨床試験ワーキンググループ

甘粕 晃平	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
荒戸 照世 *	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門 評価科学分野
山田 亮	久留米大学 先端癌治療研究センター がんワクチン分子部門
原田 直純	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

がんワクチン・アジュバントワーキンググループ

青枝 大貴	大阪大学微生物病研究所 BIKEN次世代ワクチン協働研究所ワクチン動態プロジェクト
石井 健 *	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト
黒田 悦史	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター ワクチン学
小檜山 康司	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト
山田 亮	久留米大学 先端癌治療研究センター がんワクチン分子部門
原田 直純	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)
村岡 大輔	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

抗免疫チェックポイント療法および複合がん免疫療法ワーキンググループ

荒戸 照世 *	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学
上田 龍三 *	愛知医科大学 腫瘍免疫
河上 裕 *	慶応義塾大学 先端医科学研究所 細胞情報研究部門
北野 滋久 *	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
玉田 耕治 *	山口大学大学院 免疫学分野
寺島 健志	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
山崎 直也	国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
影山 慎一 *	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)
池田 裕明	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)
原田 直純	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

事務局

永田 康浩	長崎大学大学院 地域包括ケア教育センター
山田 知美	大阪大学大学院 臨床統計疫学
奥村 悟司	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
太田 百合絵	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
村岡 大輔	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
百瀬 文康	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
原田 直純	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
宮原 慶裕	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
池田 裕明	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
影山 慎一	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
珠玖 洋	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学