

前立腺がんが適応である¹⁾。自己細胞を用いたテーラーメイド医療でもあり、米国 FDA 初の細胞療法による免疫療法の承認として非常に注目を集めた。Provenge[®] は、2006 年に FDA に D9901 試験と D9902A 試験を pivotal study として承認申請がなされ、2007 年に Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee で検討された²⁾。D9901 試験の生存期間の中央値は、実薬群 (n = 82) で 25.9 ヶ月、対照群 (プラセボ, n = 45) で 21.4 ヶ月であり、Hazard Ratio 0.586 (95% CI : 0.388-0.884), p-value 0.010 であった。Committee の検討では、安全性に問題はないと評価され、D9901 試験において有効性が示されているかの投票では yes-13, no-4 であった。しかし、免疫反応に関する情報収集の必要性、試験の症例数等を考慮すると対象患者層で生存期間延長の確証が得られているかの疑問が委員から出され、また、Committee 開催時に継続中であった D9902B 試験を完了し、その結果で D9901 試験の生存期間延長効果が確認されるかどうかを確認することの合意がなされていたため、有効性を認める Committee の投票結果にかかわらず、FDA は承認を見送り D9902B 試験の結果を基に審査することとなった。D9902B 試験では生存期間の中央値は、実薬群 (n = 341) で 25.8 ヶ月、対照群 (プラセボ, n = 171) で 21.7 ヶ月であり、Hazard Ratio 0.775 (95% CI : 0.614-0.979), p-value 0.032 であり、D9901 試験と同様の結果が得られた。これにより生存期間への寄与が認められ、2010 年 4 月に承認された。

Provenge[®] の問題は、患者毎に細胞調製を行う治療法であることに加え、費用が 10 万ドル弱と高額なことである。このため、メディケアを含めた保険機関が支払いを認めるかどうかが目されている。また、企業としては、設備及び雇用に多額の経費がかかり、初期投資費用を確保する必要があると共に、継続的に需給バランスを慎重に見極める必要がある。詳しい財務内容は不明であるが、Dendreon Corporation のプレスリリースによると同社は承認後も関わらず約 500 人の従業員のレイオフを実施している³⁾。自己の細胞を調製する場合には価格の高騰をどのように抑えるのかも臨床開発時からの留意点と考えられる。

(2) M-Vax[®]

自己腫瘍細胞をジニトロフェニル処理を行った後に接種し、がんへの免疫応答を高めるワクチン療法で、AVAX Technologies 社が開発した。2000 年にオーストラリアで悪性黒色種に対して承認されたものの企業側の財政上の問題から承認撤回となった⁴⁾。その後、スイスで 2005 年に悪性黒色種に対して承認されている。米国では比較的早期に FDA よりオーファン・ドラッグの指定を受けたが、現在まで承認には至っていない。スイスでの承認根拠は 214 人のステージ 3 悪性黒色種患者への投与で、5 年生存率が 44% であり、文献的に報告されている 20-25% より良好というものであった。その他、Compassionate use としてベルギーとスペインで承認を受けている。

(3) Oncophage®

Oncophage® は、個々の患者から摘出された腫瘍から得られるペプチドと heat shock protein の複合体を分離・精製したもので米 Antigenics 社によって開発された。詳細な製造方法は不明であるが、heat shock protein のペプチドと結合しやすい性質と抗原提示性の強化の性質の両者が作用機序に関連していると考えられている。Oncophage® は 2008 年にロシアで腎がんに対する術後再発予防として承認を受け、注目を集めた。ロシアでの承認は Oncophage® 群と観察群を比較した第三相試験における stage I/II high-grade と stage III T1/2/3a low-grade のサブグループ解析の結果、有意な無再発生存期間の延長 (Hazard ratio 0.589, $p = 0.026$) を認めたことによる⁵⁾。この承認は、実施計画書に記載されていないサブグループ解析に基づいていること等により有効性に関して確かなエビデンスが得られていないと見る向きもあるが、悪性黒色腫、神経膠芽腫に対しても臨床試験が実施されていることから、これにより、同様の有効性が検証されるかが注目される。

(4) DCVax-Brain®

DCVax-Brain® は、米 Northwest Biotherapeutics によって開発された樹状細胞療法である。患者からアフエレーシスによって末梢血から単核球を採取し樹状細胞に分化させ、自己の腫瘍溶解物と培養して樹状細胞の腫瘍への抗原提示能を高めた後に、患者に輸注する。2007 年にスイスで脳腫瘍を対象に承認された。承認根拠の詳細は不明だが、Northwest Biotherapeutics のプレスリリースでは、新たに診断された患者と再発患者に対して臨床試験を行い、生存期間は 33 ヶ月以上で、非投与群に比べて 2 倍以上を示し、身体の衰弱を招くような有害事象を起こさなかったとなっている⁶⁾。多形性膠芽腫、前立腺がんについても臨床試験が行われており、同様の有効性が検証されるかが注目される。

(5) Yervoy® (ipilimumab)

Yervoy® は、T 細胞上に発現している cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) に対する抗体である。CTLA-4 は、抗原提示細胞表面の B7 と結合し、T 細胞表面の CD28 と B7 の結合を阻害することによって T 細胞の免疫活性を低下させる。Yervoy® は CTLA-4 に特異的に結合することにより CTLA-4 の作用を阻害することによって、B7 が CD28 と再び結合することができるようになり、T 細胞の免疫活性が亢進すると考えられている。Medarex, Inc により開発され、現在は Bristol-Myers Squibb 社により販売されている。

Yervoy® は、2011 年に米 FDA より、治癒的切除不能もしくは転移性悪性黒色腫を適応として承認された。Pivotal study は、前治療不応性の悪性黒色腫患者を対象とし、Yervoy® と悪性黒色腫のがん抗原を標的としたペプチドである gp100 の併用群が 403 人、Yervoy® 単独群が 137 人、gp100 単独群が 136 人の 3 群比較試験であった。併用群の Overall Survival の中央値は併用群

で 10.0 ヶ月 (95% CI: 8.5-11.5), Yervoy[®] 単独群が 10.1 ヶ月 (95% CI: 8.0-13.8), gp100 群が 6.4 ヶ月 (95% CI: 5.5-8.7) であり, 併用群と gp100 群の Hazard Ratio は 0.68 で $p < 0.001$, Yervoy[®] 単独群と gp100 群ではそれぞれ 0.66, $p = 0.003$ であり, 進行性悪性黒色腫において初めて比較試験で生存期間の延長を認めた⁷⁾。この試験では対照として gp100 という未承認のがんペプチドワクチンが用いられたこと, 併用群でむしろ Progression Free Survival が低下を示していることから, 対照の設定と免疫療法としての機序に関して議論があった。しかし, 悪性黒色腫の初回治療を対象とした Yervoy[®] + ダカルバジン群 ($n = 250$) とダカルバジン + プラセボ群 ($n = 252$) の比較試験においても実薬群の Overall Survival 11.2 ヶ月, プラセボ群 9.1 ヶ月で Hazard Ratio 0.72, p -value < 0.001 , と生存期間の有意な延長を認め, 再現性が確認された⁸⁾。

Yervoy[®] の機序は, がんの種類によらない非特異的である。悪性黒色腫はがん免疫が最も期待できるがんであるが, 他のがん免疫が有効と考えられるがんでも有効であることが期待され, 現在, 前立腺がん, 非小細胞性肺がん等で試験が進められている。

以上の承認薬は樹状細胞が 2 品目, 自己腫瘍細胞を用いて調製するものが 2 品目, 抗体が 1 品目である。新たに開発された治療概念に基づくものであるためか, 開発の主体はベンチャー企業であり, メガ・ファーマが開発当初から関わっているものが無いことが特徴といえる。現在は Glaxo Smithkline 社が肺がんに対して行っている, がん病原の MAGE-3 を標的としたペプチドワクチン療法の第 III 相試験の結果が注目されている。

1.2 海外のがんワクチン開発動向

承認前の海外でのがんワクチン開発動向を検討するために米国の治験登録システムである ClinicalTrial.com と, 米国臨床腫瘍学会 (ASCO: American Society of Clinical Oncology) の年次総会等の公表資料を基に検討した。

1.2.1 臨床試験登録システムより

米国内で実施される治験は, National Institute of Health が運営する “ClinicalTrials.gov” に登録されている。このため, このサイトの検索により, 米国で実施されている治験情報を収集することができる。このサイトでは対象疾患, 実施地域, 治療手段の分類, 試験の相などについて検索することができる。2011 年 9 月の時点で① “Immunotherapy” に分類される治験, ②第 II/III 相試験あるいは第 III 相試験の条件で抽出し, 市販後臨床試験を除いた治験を下記のようにまとめた。

- (1) 試験物：TG4010（がん抗原 MUC1 とインターロイキン 2 の遺伝子を導入した遺伝子改変ワクシニアウイルス）

試験名：A Phase IIB/III Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study Comparing First Line Therapy With or Without TG4010 Immunotherapy Product in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 対象疾患：ステージ 4 非小細胞性肺がん、スポンサー：Transgene（仏）、Status：被験者募集終了

MUC1 は、前立腺がん、乳がん、膵臓がん、大腸がんでも発現しており、これらのがんについても対象となりうる。ウイルス療法で、HLA 非拘束性。

- (2) 試験物：Stimuvax® (L-BLP25 or BLP25 Liposome Vaccine: がん抗原 MUC-1 由来ペプチドをササゲモザイクウイルスに発現させたキメラウイルスパーティクルのリポソーム製剤)

試験名①：A Multi-center Phase III Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study of the Cancer Vaccine Stimuvax® (L-BLP25 or BLP25 Liposome Vaccine) in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects With Unresectable Stage III Disease.

対象：ステージ 3 切除不能非小細胞性肺がん、スポンサー：EMD Serono, Merck KGaA, Status：被験者募集中

試験名②：A Multi-national, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Phase III Clinical Trial of the Cancer Vaccine StimuvaxR (L-BLP25 or BLP25 Liposome Vaccine) in Asian Subjects With Stage III, Unresectable, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Demonstrated Either Stable Disease or Objective Response Following Primary Chemo-radiotherapy.

対象：ステージ 3 切除不能非小細胞性肺がん、スポンサー：Merck KGaA, Status：被験者募集中

国内での第 I/II 相試験の結果が 2010 年の ASCO で発表されている他⁹⁾、国内企業とドイツメルク社との共同開発・販売契約の締結が報じられている。

- (3) 試験物：GV1001（テロメラーゼ逆転酵素由来ペプチド）

試験名：A Prospective, Phase III, Controlled, Multicentre, Randomised Clinical Trial Comparing Combination Gemcitabine and Capecitabine Therapy With Concurrent and Sequential Chemoimmunotherapy Using a Telomerase Vaccine in Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer. 対象：進行膵がん、スポンサー：Royal Liverpool University Hospital, Status：不明（情報更新されず）

本試験は Status が不明であり詳細情報がわからないが、進行性膵臓がんに対するジェムシタビンとの併用療法と単独療法の比較試験の結果は 2009 年の ASCO 総会で発表されている。

この時は中間解析により GV1001 の生存期間延長効果を認めなかったことから早期中止となっている¹⁰⁾。

- (4) 試験物：Lucanix™ (Belagenpumatucel-L, 腫瘍細胞に TGF-β2 アンチセンスを組み込んで投与) 試験名：Phase III Study of Lucanix™ (Belagenpumatucel-L) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer : An International Multicenter, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study of Lucanix™ Maintenance Therapy for Stages III/IV NSCLC Subjects Who Have Responded to or Have Stable Disease Following One Regimen of Front-line, Platinum-based Combination Chemotherapy 対象：進行非小細胞性肺がん, スポンサー：NovaRx Corporation, Status：被験者募集中
- (5) 試験物：HyperAcute®-Pancreas (Algenpantucel-L, α-galactosyltransferase 遺伝子を導入した同種がん細胞), 試験名：A Phase III Study of Chemotherapy and Chemoradiotherapy With or Without HyperAcute®-Pancreas (Algenpantucel-L) Immunotherapy in Subjects With Surgically Resected Pancreatic Cancer. 対象：ステージ 1/2, 手術切除後膵がん, スポンサー：NewLink Genetics Corporation, Status：被験者募集中
- (6) 試験物：IMA901 (10 種類の腎細胞がんを標的としたペプチドのカクテル), 試験名：A Randomized, Controlled Phase III Study Investigating IMA901 Multipptide Cancer Vaccine in Patients Receiving Sunitinib as First-line Therapy for Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma, 対象：第 1 選択療法として sunitinib と投与される進行性腎細胞がん, スポンサー：immatics Biotechnologies GmbH, Status：被験者募集中

本試験の開始は 2011 年の ASCO で報告され, 2013 年に初回解析データが得られるとしている¹¹⁾。この試験では HLA-A02 を対象としている。

- (7) 試験物：Prostvac (2 種類の改変ポックスウイルス Vaccinia-PSA-TRICOM と Flow/pox-PSA-TRICOM を用いる。前者は前立腺特異抗原である PSA と免疫刺激分子の B7.1, ICAM-1, Lfa-3 の遺伝子を組み込み複製能を有しており, 後者は同じ遺伝子を組み込んでいるが複製能は有していない), 試験名：A Randomized, Double-blind, Phase 3 Efficacy Trial of PROSTVAC +/- GM-CSF in Men With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer., 対象：ホルモン療法抵抗性進行前立腺がん, スポンサー：BN ImmunoTherapeutics, Status：募集未
- PROSTVAC + GM-CSF 群とプラセボ群を比較した第 II 相試験では, 無病生存率は有意差は認めなかったが, Overall Survival は, 併用群で 25.1 ヶ月, 対照群で 16.6 ヶ月で有意な延長を認めた (Hazard Ratio 0.56, p = 0.0061)¹²⁾。

その他, 多発性骨髄腫に対してペプチドの, MAGE-A3 vs. MAGE-A3 + NY-ESO-1 比較試験が

non-commercial である Research IND で実施されていることが掲載されている。

ウイルス療法は、HLA 非拘束性だが、多くのペプチド療法では HLA 拘束性である。欧米では主として HLA-A02 と HLA-A03 を対象として開発されているが、HLA-A の頻度に差がある日本では、HLA-A24 が最も多く、次いで HLA-A02 を対象として開発されている。HLA-A02 は欧米・日本共に開発対象となっているが、日本人の HLA-A02 の頻度は 4 割程度であり、日本で一般医療として成り立つ「割合」であるかを考慮しながら開発動向を見極めていく必要があると考えられる。

1.2.2 ASCO 等の公開情報から

この項では、学会発表等において今後の開発が期待できるとされているものを例示する。

(1) CDX-110 :

EGFR の変異体で多形性膠芽腫等の腫瘍で特異的に認められる EGFRvIII を標的としたがんウイルス療法である。GM-CSF との併用療法による第 II 相試験の有望の結果から、手術後多形性膠芽腫に対する標準療法 + CDX-110 群と標準療法群の比較、open-label の第 IIb/III 相試験が開始されたが、標準療法群の多くの被験者が割り付け後にドロップアウトし、single arm 試験に変更したことが 2010 年の ASCO で報告されている。しかし、結果は第 II 相試験の結果と同様であり、有望な治療法であるとされている。

(2) PR1 :

特に慢性骨髄性白血病で発現しているがん抗原を標的としたペプチド療法で、HLA-A02 拘束性である。第 II 相比較試験で有望であったことが 2008 年の ASCO で報告されている。慢性骨髄性白血病はチロシンキナーゼインヒビターの成績が優れており、これらの薬剤で深い寛解状態にある段階で、残存腫瘍細胞の根絶あるいは超長期チロシンキナーゼインヒビター free 寛解を目指していくものと考えられている。

(3) BiovaxID :

腫瘍特異的抗イディオタイプ・ワクチンで、腫瘍細胞と B 細胞のハイブリドーマを用いて腫瘍特異的抗原を認識させる。2009 年の ASCO で、進行期初回治療のろほう性リンパ腫の初回寛解期に対する比較試験の結果が発表された。6 ヶ月以上の寛解維持で対照群と比して有意な延長を認め、今後の展開が期待されている。

がんワクチン療法も他の治療法と同じく、第 II 相試験の結果は有望と考えられても、第 III 相試験では有効性が示されないことは珍しくない。例えば、GM2-KLH/QS-21 は、GM2 ガングリオシドは悪性黒色腫の細胞表面に過剰発現している腫瘍関連糖脂質抗原とアジュバントを悪性黒色腫に対する免疫能を亢進させることが期待されていたが、2010 年の ASCO では、悪性黒色腫の stage II の術後補助療法としての比較試験の結果が発表されたが、少なくともこの段階の患者

では有効性を認めなかったとしている。

2. 国内のがんワクチン開発動向

2.1 日本のがんワクチン承認の動向

非特異的な免疫能亢進薬としてかつて頻用されたクレスチン[®]、レンチナン[®]、ピシバニール[®]、ベスタチン[®]は、現在は適応が限定され使用の機会は減少しているが上市は継続している。丸山ワクチンとして知られる結核菌抽出物質は、放射線による白血球減少症での適応で、アンサー 20 注として販売されている。前述の膀胱がんに対する BCG、子宮頸がん予防のガーダシル[®]とサーバリックス[®]が本邦でも承認されており、接種費用を補助する自治体も多くなり使用が増加している。B 型肝炎予防ワクチンは、諸外国では乳幼児期の接種が行われ、垂直感染防止がなされているが、本邦では積極的に実施されていない。「1.1.2 治療としてのがんワクチン」で取り上げた薬剤は本邦では承認されていない。

2.2 高度医療評価制度での動向

治験、承認申請を経て製造・輸入・販売が承認され医療として提供される経路以外に、国内では先進医療制度により治療を行う経路がある。第 2 項先進医療(以前の先進薬事法に基づくもの)、第 3 項先進医療(高度医療評価制度、薬事法下での承認・認証・適応のないもの)が制度上存在し、がんワクチン療法として承認されているものは下記の通りである¹³⁾。

(1) 第 2 項先進医療

- ・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：がんワクチンにより、がん細胞に対する特異免疫を担当する T リンパ球を活性化し、患者自身の免疫系によりがんを攻撃する。活性化 T リンパ球移入療法とは異なり、がん細胞に特異的な T リンパ球のみを活性化する。実施医療機関：九州大学病院別府先進医療センター、滋賀医科大学医学部附属病院、東京女子医科大学病院、福島県立医科大学附属病院、大阪大学医学部附属病院
- ・自己腫瘍・組織を用いた活性化自己リンパ球移入療法：末梢血から採取した自己リンパ球と自己の腫瘍とを混合培養するなどして接触させた後、体外でインターロイキン 2 などの存在下で培養し、腫瘍に特異的と期待されるキラー T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す。実施医療機関：山梨大学医学部附属病院、久留米大学病院、東京医科歯科大学医学部附属病院、愛知医科大学病院、北里研究所病院
- ・自己腫瘍・組織及び樹状細胞を用いた活性化自己リンパ球移入療法：末梢血から採取した自己リンパ球と、自己の腫瘍と混合培養するなどして接触させた樹状細胞、もしくは、既に体

内で腫瘍と接触のあったと考えられる腫瘍浸潤リンパ節由来樹状細胞とを、体外でインターロイキン2などの存在下で培養し、腫瘍に特異的と期待されるキラー細胞を誘導し、増殖させ、再び体内に戻す療法。実施医療機関：千葉県がんセンター、広島大学病院、山口大学医学部附属病院、川崎医科大学附属病院

(2) 第3項先進医療（高度医療評価制度）

- ・十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテラーメイドのがんワクチン療法 ホルモン不応性再燃前立腺がん（ドセタキセル投与困難，HLA-A24 陽性）：HLA-A24 陽性を確認し，HLA-A24 により特異的に抗原提示される12種類のがんペプチドに対する血液中の抗体量を測定，抗体量が多く免疫反応性が高いと推測されるがんペプチドを最大4種類まで選択する。患者個別に選択したがんペプチドワクチンを，それぞれ週に1回の頻度で皮下注射し，計8回投与する。次回以降は2週間に1回の頻度とし，1治療期間の投与回数は同様に計8回。実施医療機関：久留米大学病院
- ・転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型T細胞及び含窒素ビスホスホン酸を用いた免疫療法：末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し，抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導し，増殖させ，再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型T細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で，含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。実施医療機関：東京女子医科大学

上記のように樹状細胞療法，活性化リンパ球移入療法，ペプチド療法が認められているが，ウイルス療法や遺伝子治療は含まれていない。第3項先進医療は，臨床試験としての性格も有しており，とりまとめられた結果がどのようなものになるのか注目される。また，高度医療評価会議での検討結果から「非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞療法（Chiba-NKT），千葉大学医学部附属病院」が近々第3項先進医療として認められるものと考えられる。

2.3 日本のがんワクチン開発の動向

国内でのがんワクチン開発では，アカデミアあるいはアカデミア発ベンチャーによるものが多い。本項では，臨床試験登録システムを基にした動向と，代表的なアカデミア・ベンチャー企業の動向とについてまとめる。

2.3.1 臨床試験登録システムから

医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）とBMLの2004年の声明で，主要雑誌は，第II相試験以降の臨床試験に関しては事前登録がなされていなくては掲載を受理せず，また第I相試験はその限りではないことが示された。国内では，治験ではない臨床試験について，「臨床研究に関する

る倫理指針」の平成 20 年の改正により、「あらかじめ、登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベース（国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限る。）に当該研究に係る臨床研究計画を登録しなければならない」と定められた。そのため、これらのデータベースを検索すると、大まかな動向を探ることができる。平成 23 年 9 月の検索では、財団法人医薬情報センターと社団法人日本医師会が設置したデータベースではがんワクチンを対象とした臨床試験は検索できず、国立大学附属病院長会議の設置したデータベース（以下、「UMIN データベース」）では、終了した臨床試験を含め、238 の試験を検索することができた¹⁴⁾。平成 20 年度以前は登録が義務化されていない等考慮すべき点はあるが、UMIN データベースからわかる動向は以下の通りである。

- ・総試験数：238
- ・進捗状況：一般募集中（Open public recruiting）96，限定募集中（Enrolling by invitation）28，参加者募集中（Recruiting）22，参加者募集終了一試験継続中（No longer recruiting）35，参加者募集中断（Suspended）6，試験終了（Completed）35，試験中止（Terminated），募集前（Not yet recruiting）7
- ・実施責任組織（5 試験以上）：久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座 & 先端癌治療研究センター 41，東京女子医科大学 13，東京大学医科学研究所 10，東京大学医学部附属病院 9，大阪大学大学院医学系研究科癌ワクチン療法学，金沢大学附属病院消化器内科。実施責任組織では、企業はオンコセラピー・サイエンス株式会社が 6 試験登録していることが目立った。ただし、臨床試験の詳細を閲覧すると、企業・団体名が掲載されていることがあるが、どの程度企業が慣用しているかの詳細は不明であった。
- ・問い合わせ窓口（5 試験以上）：久留米大学 45，東京女子医科大学 13，東京大学大学院医学研究科 11，札幌医科大学 10，東京大学医科学研究所 10，大阪大学大学院医学系研究科 9，近畿大学医学部 8，千葉大学大学院医学研究院 6，金沢大学附属病院 5，順天堂大学医学部 5。企業としてはオンコセラピー・サイエンス株式会社が多く、株式会社バイオイミュランス 1 もみられた。
- ・対象とするがんのタイプ別集計を図 1 に示す。悪性黒色種，前立腺がん，腎がんのように免疫療法が効きやすいとされているがんに対する試験数は少なく，がんの第 I 相試験での一般的な対象である「悪性腫瘍（固形癌のみ，複数のがん種指定含む）」を除くと，肝細胞がん，膵臓がん，免疫療法が効きやすいとはされていないが，他の有効な治療方法に乏しいがんに対して多く行われていることがわかる。

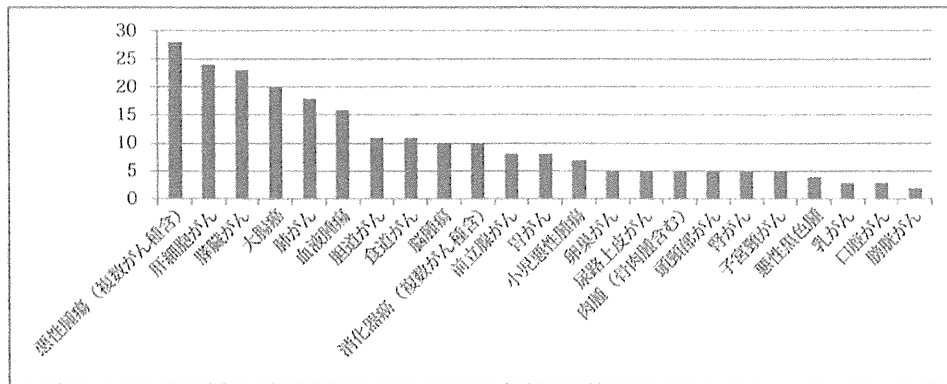


図1 UMIN データベースでのがんのタイプ別試験数

- ・治療方法の概念別では、ペプチド療法 169 試験，樹状細胞療法 31 試験， $\gamma\delta$ T 細胞療法 13 試験，がん抗原タンパク免疫療法 7 試験等となっている。ペプチド療法は，単剤，抗がん剤との併用，カクテル，テーターメイド等多くの方法が試験されている。樹状細胞療法もペプチドのパルス，がん抗原のパルス等多くの方法が試験されている。

2.3.2 アカデミア・ベンチャー企業の動向

UMIN データベースでは，がんワクチン療法の開発は，アカデミアが主体であることを示していたが，代表的な国内のベンチャー企業はアカデミア発のものが多く，下記のいずれも大学発である。

(1) 国内のベンチャー企業

代表的なベンチャー企業として下記の 3 社を取り上げる。

- ・オンコセラピー・サイエンス株式会社¹⁵⁾

同社は，東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長である中村祐輔教授のがん研究に関する成果を臨床応用する目的で設立された。がんワクチンの主な開発手法は，がん組織標本からレーザーマイクロビームマイクロダイセクション法によってがん細胞を高純度で分離し，がん細胞に特異的に発現されている遺伝子 (RNA) を cDNA マイクロアレイ法等によりほぼ全遺伝子の遺伝子発現を解析し，正常細胞での発現と比較することにより腫瘍特異的発現分子を同定することが基盤となっている。得られた腫瘍特異的発現分子の役割を RNA 干渉法により，腫瘍の増殖・進展に関わる重要分子を選び，CD8 + T リンパ球で CTL を効率よく誘導できるペプチドを選択し，臨床試験を行っている。がん特異的発現分子だけではなく，腫瘍血管新生増殖因子受容体である VEGFR2 を標的としたペプチドも開発しており，非常に多くの開発パイプラインを有している。このうち，VEGFR2 を標的として腫瘍血管新

生阻害作用を有するペプチドである OTS102 (エルパモチド) は、国内第 II/III 相治験で症例の集積が終了しフォローアップの段階となっている。本邦でがんワクチン療法の大規模比較治験の実施は画期的であり、結果の公表が待たれる。また、大手製薬企業との提携による治験も進行しており、胆道がんに対する OTS102 (エルパモチド) 第 II 相試験、膵臓がんに対する OCV-101 第 II 相試験、膀胱がんに対する S-288310 第 II 相試験に加え、海外を含め 3 つの第 I 相試験が進行している。

・株式会社グリーンペプチド¹⁶⁾

同社は伊東恭悟久留米大学教授のテーラーメイド型ペプチドワクチン療法の開発を基に設立された。がん抗原を標的としたペプチド療法は、患者の腫瘍によっては当該のがん抗原が発現していなかったり、あるいは発現していても CTL が働かないことがある。このような場合には有効性は期待できないため、各患者で腫瘍障害性を誘導できるペプチドを選択し、カクテルとして投与する治療法として開発が進められているのがテーラーメイド型ペプチドワクチン療法である。現在、HLA-A24 を有する患者に対して、悪性脳腫瘍とホルモン不応性前立腺がんの 2 つの第 I 相試験が治験として進められている。

・イミュノフロンティア¹⁷⁾

同社は三重大学珠玖洋教授の、がん抗原タンパクと新規デリバリーシステムである CHR (Cholestery Hydrophobized Pullulan) の研究を基にしている。CHR はプルランをコレステロール修飾して疎水性を得たもので生理的条件下でナノ・サイズの粒子を形成する。この粒子に包まれ、がん抗原タンパクが安定化された状態で徐放される。この CHP は、がん抗原タンパクと免疫認識させると、抗原タンパク特異的キラー T 細胞とヘルパー T 細胞の両方が強く活性化されるとしている。治験は食道がんに対する第 I 相試験が実施され、三重大学を中心とした臨床試験として、悪性腫瘍に対する CHP-MAGE-A4 がんワクチン、食道がんに対する CHP-NY-ESO-1 がんワクチン、尿路上皮がん・前立腺がんに対する CHP-NY-ESO-1 ワクチンの併用療法が行われている¹⁸⁾。

(2) アカデミアでの開発

本項では、上項 (1) 以外の開発が進んだ段階にある代表的ながん免疫ワクチン療法についてまとめる。

- ・ WT1：大阪大学杉山治夫教授により開発された。WT1 は白血病を含めほとんどの固形がんを高率に発現している腫瘍抗原であり、白血病では微小残存細胞のマーカーにも用いられている。WT1 ペプチド免疫療法として臨床試験が進められており、ペプチドだけではなく、樹状細胞に認識される等いろいろな治療手段が開発されている。また、中外製薬と大日本住友製薬がこの研究結果に基づいた WT4869 新規がんペプチドを開発し、治験を実施してい

る。NKT 細胞は、腫瘍細胞等への細胞障害性と、インターフェロン γ 産生能を有し免疫調整機能の 2 つの大きな機能を有している。

- ・NKT 細胞：谷口克・現理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター長らによって発見され、中山俊憲千葉大学教授らによって臨床開発が進められている。NKT 細胞は糖脂質である α ガラクトシル・セラミドによって活性化される。臨床試験では、頭頸部がんと非小細胞性肺癌に対して試されていたが、前述のように第 3 項先進医療（高度医療評価制度）に非小細胞性肺癌を対象として申請がなされ、開始間近な状況である。治療方法は、患者からアフエーシスにて単核球を回収し、樹状細胞に分化させ、 α ガラクトシル・セラミドをパルスした細胞を投与するものである。 α ガラクトシル・セラミドをパルスした樹状細胞が体内、特に腫瘍近傍の NKT 細胞活性を高め、抗腫瘍効果を期待するものである。
- ・ $\gamma\delta$ T 細胞：T 細胞は $\alpha\beta$ 型と $\gamma\delta$ 型が存在する。湊長博京都大学教授らが、患者血液を合成抗原である 2-メチル-3-ブテニル-1-ピロリン酸と培養し選択的に 1000 倍ほどに増殖させ、投与直前に活性化と腫瘍細胞への標的化を目的に窒素含有型ビスホスホン酸を添加する方法を推進している。肺転移を有する腎細胞がんに対する臨床試験が実施され、CR を含む一定の効果を認めたことから、上記のように高度医療評価制度での実施が始まっている。UMIN データベースでは 13 の試験が登録されており、他のグループの開発も盛んである。

アカデミア発で有望視されるがんワクチン療法は、平成 16 年度から平成 20 年度に実施された文部科学省「がんトランスレーショナル・リサーチ事業」、平成 19 年度から実施されている文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」、あるいは「スーパー特区」で選ばれており、このような枠組みで選定されているがんワクチン療法に注目することで効率よく動向を把握することもできる。

3. がん臨床現場でのワクチン療法への期待とニーズ

3.1 治療の選択肢として

本邦では生涯でがんに罹患する率は男性 49%、女性 37%とされ、死亡原因の第一位で約 3 割を占め、治療方法の開発がなお一層必要とされる疾患である。治癒的切除後の補助療法としての化学療法により生存への寄与が実証される例も増えているが、患者側の視点では、手術後に再発の可能性を低下させる目的で化学療法を受けることは副作用と長期的な二次発がんの恐れから抵抗を感じる場合も少なくないので、補助療法を躊躇することはまれではない。そのため、免疫療法に期待し、民間療法として治療を受ける例も多々見られる。存在する腫瘍細胞量と免疫担当細胞あるいは免疫能を考慮すると補助療法はがんワクチン療法の良い対象と考えられることから、

臨床開発においては治療抵抗性の段階から進み、補助療法はその次とすることが常套手段ではあるが、もともと試験の性質からフォローアップ期間が長くなる傾向にあり、上市まで長期に及ぶことが多いので効率的な開発スキームの検討も望まれる。

がんワクチン療法では、多くのペプチドのように HLA 拘束性であるものが多い。また、自己の細胞を調製する場合には、必要細胞数を得ることのできなかったり、必要な活性を得ることができないことから治療を受けられない可能性もある。また、調製に長時間要する場合には、投与までの期間腫瘍コントロールをどのようにするかの問題もある。このように治療を希望しても受けられない可能性や、採取・調製・投与と進む過程をどのように説明・コントロールしていくかの問題が臨床試験では発生している。標準療法となりえる療法であれば、このような問題は無視できるものになるかもしれない。しかし、HLA 非拘束性の治療方法や、細胞療法の自動化等も行われていることから、現場ではこのような治療方法の開発の促進も望まれる。

3.2 エビデンスの確立

本邦では、以前より非特異的免疫療法の医薬品の承認・販売が行われたが、市販後に特に有効性の問題から適応が限定されるに至る医薬品が幾つか存在する。その原因として、承認審査時の治験あるいは評価に問題があったとの指摘や、市販後の臨床試験で有効性に関する強固なエビデンスを示すことができなかった点が挙げられている。一方、樹状細胞療法、LAK 療法は本邦では医薬品としての承認はされておらず、保険収載もされていない。ところが、実情としては自由診療として多くの患者が治療を受けている。これらの治療方法が有効であるとする根拠が、実は早期試験の結果のみであったり、不適切な試験デザインであるために信頼性に乏しい試験であったり等の理由からエビデンスとはなり得ていないものがほとんどである。あるいは、丸山ワクチンのように、過去の経緯から、「放射線療法による白血球減少」を保険適応として、実はがんワクチンとして使用されている例もある。このような背景から、がんワクチン療法を含む免疫療法を「正当な治療法ではない」と認識している、あるいはなし崩し的に使用されている実態から「いかがわしい治療」と見なしている医療者が少なからず存在している。

このような経緯を脱却するためには「がんワクチン療法でエビデンスをどのように確立するのか」が問題となる。がんワクチン療法では、殺細胞性抗がん剤で用いられている評価方法を一般的に評価方法として用いられてきた。従来、抗腫瘍効果は主に腫瘍縮小効果を認めた患者の割合である奏効率をサロゲート・エンドポイントとし、Overall Survival を真のエンドポイントとすることが一般的であった。腫瘍縮小効果は、現在、RECIST に従い評価することが一般的であり、がんワクチン療法の臨床試験においても、早期試験では免疫能の誘導の評価と共に用いられている。しかし、がん免疫療法の臨床試験では、従来の殺細胞性抗がん剤では認め難い種々の反応が

出現する。例えば、腫瘍血管が乏しくなり腫瘍内部が壊死する、長期間 SD (Stable Disease) であるため切除し確認したところ腫瘍の viable cell を取り囲むように通常は存在しない線維組織が取り囲んでいた、画像上は腫瘍の増大と思われたが病理組織上はリンパ球等の浸潤を認め腫瘍組織はむしろ縮小していた、という例を筆者は経験している。このような特殊とも思える例では、biological reaction を誘導できる治療方法であると認めることができるとしても、このことがすなわち有効の根拠であると早計に認めることは慎まなければならないが、臨床開発の段階からの評価項目の適切な設定と、最終的な生存期間の評価方法に関する検討の進展により、科学的合理性をもって臨床試験の評価を行いエビデンスとして確立でき、個々のがんワクチン療法の適切な説明を患者に対して行えるようになることも、治療法の新たな開発と共に望まれる。

おわりに

がんワクチンエビデンスが確立していないのにも関わらず試されてきた段階から、ようやく適切な臨床試験が実施され、そこからの有効性に基づきエビデンスが確立され、標準療法となり得る新たなステージを迎えつつある。最新の情報と、背景に存在する根拠を集積しながら今度の動向を注視する必要があると考えられる。

文 献

- 1) <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM210031.pdf>
- 2) <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM213114.pdf>
- 3) <http://investor.dendreon.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=604141>
- 4) Melanoma Vaccine--AVAX Technologies : DNP-VACC, M-Vax. BioDrugs. 17 (1) : 69-72 (2003).
- 5) Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, Mulders P, Zielinski H, Hoos A, Teofilovici F, Isakov L, Flanigan R, Figlin R, Gupta R, Escudier B ; C-100-12 RCC Study Group. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96 : vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma : a multicentre, open-label, randomised phase III trial. Lancet. 372 (9633) : 145-54 (2008).
- 6) http://www.nwbio.com/press2007.07.09_us.php

- 7) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 363 (8) : 711-23 (2010)
- 8) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 364 (26) : 2517-26 (2011)
- 9) *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl ; abstr e13153)
- 10) *J Clin Oncol* 27, 2009 27 (15S) : 4601
- 11) *J Clin Oncol* 29; 2011 (suppl ; abstr TPS183)
- 12) Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 28 (7) : 1099-105 (2010)
- 13) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryō/kikan02.html>
- 14) <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=search&action=list&language=J>
- 15) <http://www.oncotherapy.co.jp/>
- 16) <http://www.green-peptide.com/index.php>
- 17) <http://www.immunofrontier.com/index.html>
- 18) http://www.shikuken.jp/clinical_trial/list

第6節 国内副作用情報報告からFDAへの英文副作用報告書を作成する

1. FDA (U.S. Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局) への副作用報告総論

FDAが副作用情報、すなわち安全性情報を承認審査において申請者(スポンサー)に要求する権限は、sulfanilamide事件を契機に1938年に成立したFood, Drug and Cosmetic Actに基づく。Food, Drug, and Cosmetic Act Sec. 505では、“include all tests reasonably applicable to show „ drug is safe „ under „ proposed labeling”, “results of such tests show,.. drug is safe under such conditions”と記載され、承認申請時に提出される添付書の申請者の案と治験の結果とを関連付けてFDAは安全性に関して検討することと規定している。FDAに関連したActはFDAのホームページの、<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>で参照することができる。法律である“Act”の具体的な運用手段を示したり、補足する目的でCode of Federal Regulations (CFR)が制定されており、CFRのPart 21がFDAに関連する事項を規定している。米国においては、治験はIND (Investigational New Drug Application) の制度として運用されているが、このうち、21 CFR part312.32が“IND Safety Reports”, すなわち治験中の安全性報告を規定している。また、承認後の市販後の安全性情報は、21 CFR 314.80が“Postmarketing reporting of adverse drug experiences”として規定しており、21 CFR 310.305が“Records and reports concerning adverse drug experiences on marketed prescription drugs for human use without approved new drug applications”を規定している。これらFDA関連のCFRは、<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/cfrsearch.cfm>のホーム・ページでCFR番号により容易に検索することができる。

FDAでの副作用情報の取り扱いに関してはICH (International Conference on Harmonisation) の進展により、原則的にICHの合意事項・合意文書に沿う形で修正が加えられてきた。上記のCFRの用語の定義等の記載内容は概ねICHに相当しており、日本での用語の解釈と差異はほぼ無くなっている。また、FDAでは、あるトピックスに対してのFDAの方針や考え方を示す目的で“Guidance Document”を公表している。この“Guidance Document”は法的拘束力はないものの、具体的で実施的な記載内容となっており、ICHでの合意を踏まえた安全性に関連した“Guidance Document”も多く出されている。この“Guidance Document”は<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm310704.htm>から参照することができる。例えば、“Guidance Document”の“E2A - Clinical Safety Data Management : Definitions and Standards for Expedited Reporting”から“International Conference on Harmonisation ? Safety”は、ICHドキュメントと比較して内容はほぼ同様である。日本国内では、日本語版が独立行政法人医薬品医療機器総合機構より発出されている(http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)。

2. INDでの副作用報告

米国において治験実施中、すなわちINDの規制下にある薬剤に関しては21 CFR 312.32によってINDの安全性情報報告が、21 CFR 312.64によって治験責任医師の報告に関して規定されている。最近では、21 CFR 312.32と21 CFR 312.64は、2010年のFederal Registerによって修正が発出されている。

国内副作用情報報告を受けて、どのように行動すべきなのは、21 CFR 312.32に規定されている。21 CFR 312.32 (b) “Review of safety information”では、“The sponsor must promptly review all information relevant to…”と申請者(sponsor)の法的義務としての有害事象報告の検討として以下のことを規定している(下線追記)。すなわち、申請者は、国内外の治験依頼者から得られたあるいは自ら収集した、治験や疫学研究、動物実験、市販後の情報、未出版を含めた学術論文、海外の規制当局及び米国で市販されていない薬剤については外国での市販後の状況に関する報告から、薬剤の安全性に関する全ての情報を収集し、なおかつ、その安全性情報に関して迅速に検討しなければならない。この規定は、日本国内において治験を通じてあるいは上記に該当する方法において有害事象報告あるいは副作用を生じる懸念を示した報告を受領し、当該の薬剤が米国においてINDとして治験がなされている場合には、FDAへの報告に

該当するか否かを迅速に検討しなくてはならないことを意味している。一般に、FDAにおける医薬品の承認申請過程においては、剤形等にとらわれ過ぎることなく、New Molecular Entities (NMEs：新規化合物) 単位で扱うのが原則であり、製剤というよりも試験の対象となっている新規化合物そのものが対象となっているので、経口薬と注射薬のように投与経路が異なっても審査における取り扱いがNMEとして同一であれば、有害事象報告時にIND番号が異なっても同一の薬剤として取り扱うようにすべきである。

FDAにおける副作用報告の取り扱いも国内と同じく、「重篤度」、「既知・未知」等によって異なる。FDAにおける用語の定義は21 CFR 312.32に記載されており、“Adverse event”, “Life-threatening adverse event or life-threatening suspected adverse reaction”, “Suspected adverse reaction”, “Unexpected adverse event or unexpected suspected adverse reaction”が見出しとして定義されている。これらの用語についても一部修正が加えられることがあり、内容としてはほぼ同様であっても記載として差異が生じることがあることに留意したい。“Adverse event”は、ICHの原文では“Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment”であり治験に参加していることにより発生した事象と広く解釈することができるが、CRFでは“any untoward medical occurrence associated with the use of a drug in humans, whether or not considered drug related”と治験薬投与に伴うという条件が規程されており、従来のFDAの定義を踏襲している。また、“adverse drug reaction”は21 CFR 312.32では“(a) Definitions”の項目で使用されているものの、本用語そのものの定義は規定されていない。定義の記載のなかで“serious”, “reasonable possibility”, “Unexpected”についても記載されているが、これらの定義は内容としてはICHと同様である。ただし、CFRでは、“life-threatening”と“serious”の定義で“in the view of either the investigator or sponsor”と記載されており、主体となって判断する者が明記されている。また、“Suspected adverse reaction”等、“suspected”という単語が用いられているが、この単語そのものの定義は記載されておらず、“Suspected adverse reaction”として因果関係を問わないで範疇に含めるように解釈する形となっている。このように、全体としてはICHのE2aと大きな差があるとは言えないものの、若干の差があることに留意する必要がある。

IND安全性報告書(IND safety reports)は21 CFR 312.32 (C)で規定されており、この項では、下記の(i)から(iv)に該当すると申請者が判断した場合には、FDAと全治験責任医師に15暦日以内に報告しなければならないと定められている。そして、申請者は、その報告書にはおいて、今までにFDAに提出した類似の事象に関する報告書を特定し、当該の報告する有害事象を過去に報告した有害事象の情報と照らし合わせて、その重要性を分析しなければならない。なお、“Unexpected fatal or life-threatening suspected adverse reaction”の場合には、これの規程に加えて、当該の有害事象に関する報告の最初の受領から7暦日以内に速やかにFDAに報告する義務がある。

- (i) 重篤かつ予期せぬ有害事象：申請者は全ての重篤かつ予期せぬ有害事象を報告しなければならない。また、下記のように治験薬と有害事象の発生に因果関係があると示唆する証拠がある場合には報告しなければならない。
 - (A)：被験者1名に認められても、通常の医療では希で、投薬と強い関係があるとされている事象(血管性浮腫(注：アナフィラキシー等薬剤投与直後の反応)、肝障害(注：薬剤性肝炎・肝不全等のように特異的な場合)、スティーブンス・ジョンソン症候群)。
 - (B)：薬物投与において一般的な有害事象ではないが、治験薬を投与する患者群において通常は認められない単一もしくは複数の事象(例：腱断裂(注：プレドニン、ニューキノロン系抗菌薬等で報告されている))。
 - (C)：治験の集計の結果、対照群あるいはヒストリカル・コントロールと比較して、より高頻度に認められた事象
- (ii) 他の試験結果：申請者は、疫学研究、多試験の統合解析、あるいは、治験がIND下で実施されているか、申請者がスポンサーの治験であるか、を問わず、投与被験者に重大な危険性があると示唆される知見を報告しなければならない(このような知見は、実施計画書、説明同意文書、治験薬概要書の変更に通常つながる)。
- (iii) 動物試験あるいはin vitro試験結果：申請者は、申請者が実施したかを問わず、突然変異誘発、催奇性、発が

ん性の報告や、ヒトに投与した場合に類似の臓器毒性が考えられる報告など人体に重大な影響を及ぼす危険性の情報を入手した場合

(iv) 重篤な有害事象の発生頻度の増加：申請者は、実施計画書あるいは治験薬概要書の記載と比較して、重篤な有害事象の臨床上重要な増加は全て報告しなければならない。

上記では、申請者みずからが実施した非臨床試験あるいは治験であるかに係わらず、情報を入手し、該当する場合にはFDAに報告する義務があることを示している事に留意する必要がある。がん等の難治性疾患を対象とした治験においては、エンドポイントが、死亡あるいは重篤な状態である場合がある。このような場合であっても、FDAへの迅速な報告に該当するか否かの判断は、上記に当てはまるか否かであり、上記に該当しない場合には、迅速に報告する必要はない。申請者は、安全性の報告を、FDAで審査、保存できる適切な記述式の報告書や電子媒体での報告、あるいはFDA Form 3500AによりFDAに報告しなければならない。Form FDA 3500Aは<http://www.fda.gov/opacom/morechoices/fdaforms/default.html>からダウンロードすることができ、記載方法の手引きも掲載されている。海外からの報告はFDA Form 3500Aの代わりにCIOMS 1 form (Council for International Organizations of Medical Sciences: 医科学国際組織委員会)を用いることができる。公表の有無を問わず、in vitro試験、動物実験、疫学研究、治験の全般的あるいは試験結果を統合して解析した結果は、記述形式の報告書を用いることとなっている。報告を提出し、FDAが追加情報の提出が迅速に必要であると認めた場合には、申請者はFDAからの要請の受領から15暦日以内に報告しなければならない。ただし、使用する様式、あるいは報告の期日・頻度は、FDAの担当部署からの指定により変わる可能性がある。

図1 FDA Form 3500A

当初は安全性に関する迅速報告に該当していない場合、あるいはいないと判断していない場合であっても、後日あるいはフォローアップにて迅速に報告する基準に該当していると判断した場合には、その判断した時点から15暦日以内に同様に報告しなくてはならない。初回の報告を行った後に追加報告することが必要になった場合には、“Followup IND Safety Report”として報告する。申請者がこの迅速報告を行う際には、治験薬の投与と有害事象との関連性を明ら

かにする必要性はCFRでは求められていないが、収集した有害事象に関して考察を行っていることを示すために、治験薬と有害事象の関連性に関しては検討を行い、自主的に記載することがほとんどである。このような迅速報告の例外規定としては、すでに承認され、市販化されている薬剤については、INDによって治験がなされている場合には、当該の治験で発生した事象以外の安全性報告を21 CFR 312.32のIND safety reportの規定に従って行う必要はないことが定められている。

FDA Form 3500AはFDAの担当の審査部門へ提出する。本項末に最新のFDA Form 3500Aを掲載するが、Formあるいは記載方法や提出方法は、変更が比較的頻回になされるので、最新のFormと情報に基づき、記載するようにする。上記URLから入手できるFormの4ページ以降は、記載方法が詳細に書かれており、これに従えば容易に作成することができる。“GENERAL INSTRUCTIONS”には、8 point以上のフォントを使用する、年月日はmm/dd/yyyyで記載する、FDA Form 3500Aの枠内に記載が収まらない場合には“continued”と記載し、スポンサーが作成した書式を追加して記載できること等が定められている。スポンサーがFDA Form 3500A以外に記載を追加した場合には“Page ○ of □”のようにページ管理をしなくてはならない。また、各セクションの記載については下記の記載方法のように定められている。この解説は主に医薬品に関してであり、細胞・組織に関連(HCT/Ps: Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products)したIND等の規定は“Instruction”を参考にされたい。また、FDA Form 3500AはIND下の被検薬剤だけでなく、その他の報告様式も兼ねている。

FDA Form 3500Aの記載方法

- A PATIRNT INFORMATION: “Patient Identifier”は当該被験者のイニシャルあるいは当該の治験で定められているコード等、スポンサーが被験者を遡及できる情報を記載し、実名やソーシャル・セキュリティー・ナンバー等の個人を実際に特定できる情報は用いない。“A2 Age at Time of Event or Date of Birth”は被験者の生年月日の方が好ましいが、年齢を記載する場合には可能な限り事象発生時の詳細な年齢(何歳何ヶ月何日)を記載する。年齢の詳細が不明な場合には判明しえる範囲で記載するがその場合には米国の慣習に合わせ、生後一ヶ月以内は“day”で、三歳未満は“month”で、それ以上は“year”を使用する。“A3 Sex”は、有害事象が出現したのが胎児である場合には性別は出生児のものを記載する。“A4 Weight”は、詳細な体重が不明である場合には、推定でも構わない。
- B ADVERSE EVENT OR PRODUCT PROBLEM: “B1 Adverse event and/or Product problem”では報告が、「有害事象」であるのか、「製造過程あるいは製品の品質に問題が生じた事象」であるのかを区分してチェックする。“B2 Outcomes attributed to adverse event”の「重篤」の定義は、医薬品と生物製剤の場合は21 CFR 314.80(a)と21 CFR 314.80に定められた定義(21 CFR 312.32と同じ)に従い、“Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Product”の場合は21 CFR 1271.350aに従う。“death”に関しては死亡と治験薬投与との間に明らかに関連が無い場合や、胎児が先天性奇形や流産によって死亡した場合(後者の場合も、死亡と被検薬投与との間に明らかな関連を有していないことを意味している)には“death”としては取り扱わない。“Life-threatening”に関しては、日米の医療環境の差を十分考慮しなければならない。米国では日本よりも「入院」あるいは「入院期間の延長」は医療制度上、非常に重大な事態の発生の結果を意味しており、日本のように容易に「入院」、「入院期間の延長」を認められる環境では入院あるいは入院期間の延長が多発し、評価の際に重篤度の評価に著しい支障を来す可能性があることを示唆する。同様に米国では“emergency room”を受診することも深刻な事態が発生したことを意味しており、日本の救急外来あるいは時間外外来のアクセスの容易さと同等に取り扱うと大きな誤解を生じかねない。実際の対応としては、FDAへの報告の際に詳細を記載しどの程度の重症度であったのかを具体的な指標や記載によって示すか、日本国内での治験であれば、予め「入院」、「予定外の外来受診」に関して実施計画書等で厳密に規定しておくことが考えられる。“B3 Date of Event”の事象発生時は有害事象の最初の発生日、すなわち検査データの異常や身体所見上の異常等関連した異常を最初に認めた日を記載する。日付まで特定できればよいが、そうでなければ、月、年の単位でわかる範囲で記載する。“B4 Date of this Report”の日付は、医薬品と生物製剤(Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Product含む)はFDA Form 3500AをFDAに提出した

日付ではなく、Form を完成させた日付を記載する。医療機器は、情報の最初の報告者が用意した日付を記載する。“ B 5 Describe Event or Problem ” は発生した事象に関して、鑑別診断、臨床経過、治療内容等を具体的に記載する。記載の内容には、被験者名、医師名・施設名等特定に繋がる情報が記入されないように注意が必要があるが、そうでなければ退院要約等の他の既に作成されているサマリーを使用しても構わない。ただし、関連して行った検査結果は “ B6 Relevant Tests/Laboratory Data, Including Dates ” に記載し、関連した被験薬投与前のアレルギー歴、喫煙歴、臓器能等の情報は “ B7 Other Relevant History, Including Preexisting Medical Conditions ” に記載し、お互いに重複の無いように注意する。“ B6 ” においても被験者名、医師名・施設名が記入されないように注意すれば、検査結果報告書のコピーを使用しても構わない。

- C SUSPECT PRODUCT (S) : “ C1 Name ” では、日本国内から報告する場合には、日本での商品名と米国での一般名 (generic name) を記載し、一番疑わしい薬剤を “ #1 ” に、次に疑わしい薬剤を “ #2 ” に記載する。“ C2 Dose, Frequency & Route Used ” では投与量、投与回数、投与経路を記載するが、特に経口薬の場合には米国式の処方記載方式を使用する。“ C3 Therapy Dates ” は、投与開始日と投与終了日を記載するが、詳細が不明な場合にはおおよその投与期間、もしくは投与回数を記載する。“ C 4 Diagnosis for Use ” は治験薬の使用目的を記載する。“ C5 Event Abated After Use Stopped or Dose Reduced ” は投与中止あるいは減量によって改善したかどうかをチェックするが、必要に応じて “ B6 ” に記載する。また、“ C8 ” も同様に記載する。これらの項目は被疑薬と有害事象との関連性を推測する上で重要な項目となる。“ C10 Concomitant Medical Products and Therapy Dates ” は有害事象発生時に使用していた全ての薬剤を記載する。ただし、有害事象に対して使用した治療薬は含めない。
- D SUSPECT MEDICAL DEVICE : この項は、医療機器及び Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Product のうち、該当する場合が対象となる。“ D 2 Common Device Name ” は 21 CFR 862-892 での分類に従ったコードを使用する。コードが不明な場合には (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/PCD SimpleSearch.cfm>) より検索し、コードが不明な場合には一般名等を記載する。“ D4 Model #, Catalog #, Serial #, Lot #, Expiration date ” は医療機器のカタログ・ナンバーやロット・ナンバー等の情報を記載し、“ D5 Operator of Device ” は事象発生時に当該の医療機器を操作した者を記載する。“ D8 Is this a Single-use Device that was Reprocessed and Reused on a Patient? ” は繰り返し使用する機器か単回使用かをチェックし、前者の場合には “ D9 ” に再利用のための処理を行う業者の情報を記載する。“ D10 Device Available or Evaluation? ” は当該の医療機器が製造者によって調査・評価可能であるかどうかを記載する。
- E INITIAL REPORTER : この項は、報告者を明らかにし、追跡調査や照会が必要な場合に使用することを目的としている。通常は、スポンサーの FDA との連絡係名、もしくは責任医師名 (責任医師が直接ではなく、連絡係を通じての事が多いが) が記載される。
- F FOR USE BY USER FACILITY/IMPORTER (device only) : CDRH によって管理される医療機器のうち、医療機関もしくは輸入業者からの報告が本項に該当する。
- G ALL MANUFACTURERS : 全ての製造者が記載を行う。“ G1 Contact Office-Name/Address (and manufacturing site for devices) ” は製造部署を連絡担当部署の所在が異なる場合には連絡担当部署の後に製造部署を記載する。そのため、この項は “ E: Initial Reporter ” とは同一とは限らない。“ G3 Report Source ” のチェックボックスは、日本国内からの報告の場合には “ Foreign ” をチェックする。“ G5 ” は本 form の提出内容に該当するものを記載する。IND の場合には、“ IND# ” の欄に、予め割り当てられている “ IND number ” を記入する。“ G7 Type of Report ” は本 Form の提出が、CFR によって規定されたどの報告に相当するかをチェックする。たとえば、life threatening and unexpected であれば “ 15-day ” に相当する。有害事象を報告する際には、どのような臨床症状や所見が発生したかを記載する「用語」が問題となる事が多い。スポンサーが使用した「用語」の定義を明らかにする必要がある場合は多々あるが、本報告において “ B5 ” で使用された「用語」を明確に定義する必要がある場合には “ G8 Adverse Event Term (s) ” に記載する。
- H DVICE MANUFACUTUERS ONLY : 医療機器の製造者が記載する。内容は医薬品に関する記載を医療機器に置き換えたものに相当する。