

後期臨床試験ガイダンス 2016年6月パブリックコメント募集に対する意見と対応

パブコメ発信元	内容	対応
日本癌治療学会	3 ページ 効果は大きい、小さいと表現することが通常ですので、「過少評価」ではなく「過小評価」だと思います	修正
	4 ページ 「OS 中央値」とありますが、OS に限定する必要はないと思います	OSに関する記述につき、原案通り
	4 ページ 観察期間後期に重みをおく解析方法として、1-(生存関数)を用いた重み付けは、Fleming Harrington の教科書(Fleming TR, Harrington DP. Counting processes and survival analysis. New York: Wiley; 1991)における、 $G, \rho, \gamma$ class の提案が初出です。Biometrika の論文では、 $G, \rho$ class の提案にとどまっていますし、Fine の2007 年の論文でも $G, \rho, \gamma$ class での比較がなされています。	ワーキンググループで再検討の結果、原案通り
	4 ページ 「restricted mean survival times」より「restricted mean survival time」のほうがよく見かける印象をもっています	再検討の結果、原案通り
	10 ページ 引用文献21 番のRoyston 論文の人名、タイトルが間違っています	修正
FIRM	P5 L19 IV参考-2) は誤記	修正
	P6 L1 irRC と irRECIST1.1の主な比較(15、16) 比較対象に通常のRECISTも含めたらより良いのではないのでしょうか	irRCとRECISTの比較表に変更
	P7 L1 TIL(tumor infiltrating lymphocytes)シグナル ) TIL(tumor infiltrating lymphocytes)シグナルとは一般的な用語でしょうか？	再検討の結果、原案通り

海外アドバイザー	<p>国外ではNivo, Ipi のほかにPembroもメラノーマと肺がんで承認されていますので、Nivoだけでなく、Pembroの論文も引用したほうがよろしいと思います。NEJM 2015 ;372 Garon EB et al (keynote 001)</p>	修正
	<p>バイオマーカーをもう少し肉付けする必要があります。Nivoの承認にはPDL1は必要ありませんが、Pembroの肺がんではPDL1がコンパニオンになっており、会社ごとに異なるAbが使用されIHCアッセイが統一されておらず、さらにPDL1抗体の登場により、ご存知のとおりPDL1のマーカーの統一を図る方向に向かっていきます。また、PDL1だけでなく、Predictive Responseに関するバイオマーカーが現在のところExploratory Markerとして臨床試験に組み入れられています。今後このマーカーを実際に焼くに立っていくためには、Analytical Validationされたマーカーを使い、Clinical Validation ができるよう指導していくべきだと思います。理想的には、免疫治療臨床試験のアカデミアのコンソーシウムをつくりその中でコアラボとなる施設を指定して、アッセイを行ってもいいし、もちろんまだExploratoryの段階のものも数多くありますが、将来を見据えた開発をすることにより薬の開発スピードを上げることが可能だと思います。さらにPDバイオマーカーはコンビネーション試験を行ううえで、役立つマーカーであり、厳選されたマーカーの開発に投資することも必要です。マーカーについては、混沌としているわかりにくいと読み手に思われるかもしれませんので、カテゴリーに分けて表にする方法を考えてもいいと思います。たとえば、一行目を1)治療前バイオマーカー:治療薬の効果予測、毒性予測マーカーの開発、2)ターゲットModulationをみるためのマーカー:コンビネーション試験をする上で重要です 3)治療後のマーカー:治療のレスポンスを見るマーカー、モニターリングに使えるマーカー 4)Pharmacodynamics マーカー:proof of efficeicy, Dose selection ,5)レスポンスまたはレジスタンスのメカニズムを見るマーカー:新しい免疫治療ターゲットという感じで。</p>	<p>コメントを取り入れて、以下のように修正: 「がん免疫療法の治療法によっては、種々のがんにおいて臨床で優れた効果が確認されているが、今のところ抗PD(programmed cell death)-1抗体等においても、少数の患者にしか真に優れた効果を発揮していない。さらに、特定のがん種(膵がん、ミスマッチ修復機構欠損以外の大腸がん、多発性骨髄腫等)では、ほとんど抗腫瘍効果が認められない。現在、腫瘍の多様性、腫瘍微小環境と腫瘍と免疫機能の相互関係、がん免疫療法が及ぼす多様な作用機序等が解明されていないものの、治療予測効果、免疫関連有害事象の発現の推測、治療反応性等のバイオマーカーを同定することが望ましく、適切な患者集団を設定するべきである。そのため、他のがん免疫療法に関する最新の知見等も参考に、早期臨床試験の段階からバイオマーカーを探索的に検討した上で、後期臨床試験において、その検証を行うことが必要である。」</p>
バイオセラピー学会	<p>これからがん免疫療法関係の方々が多用されるのではないかとされる2-の中の、p.4, 3) 統計解析法の中に、「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。」とあります。 「...しなければならない」となれば、この合理的なパラメータ設定の方法について、何等かの方法論がここに示されてしかるべきと思います。</p>	検討の結果、原案通り
	<p>当方では、引用文献、 19. Fine GD. Consequences of delayed treatment effects on analysis of time-to-event endpoints. Drug Inf J. 2007;41:535-9.のFig. 2 dに従って、単純に、<math>\rho = 0</math>, <math>\gamma = 1</math>を原則としておりますが、これ以外の設定の仕方について、ガイダンスに記載されていれば、迷子にならずに済みそうに思います。</p>	ワーキンググループで再検討の結果、原案通り

irRECISTの 新病変の取り扱いでございますが、irRECISTもirRCと同様、即座にPDとはせず、計測総和に加えて計算する、と理解しております。また、irPD判定に際し、irPD判定後4週以降に再度確認検査することもirRC、irRECIST とともに同様と理解しております。つまり、表の新病変の取り扱いはirRCとirRECISTは同じとの理解でございます。

irRECISTの 新病変の取り扱いでございますが、irRECISTもirRCと同様、即座にPDとはせず、計測総和に加えて計算する、と理解しております。また、irPD判定に際し、irPD判定後4週以降に再度確認検査することもirRC、irRECIST とともに同様と理解しております。つまり、表の新病変の取り扱いはirRCとirRECISTは同じとの理解でございます。

irRCとRECISTの比較表に変更