

高度医療の内容 (概要)

高度医療の名称: 腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法

適応症: ドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がん(ヒト白血球抗原 HLA-A24 陽性である者に限る。)(詳細は別添参照)

内容:

(先進性)

前立腺がんの標準的な治療法としては、手術療法、放射線療法、ホルモン療法が行われる。このうちホルモン療法の効果が不十分となる再燃前立腺がんとなった場合には、抗悪性腫瘍剤であるドセタキセルを用いる治療が世界的な標準療法となる。しかし、前立腺がんの患者は比較的高齢であることが多いため、腎機能や全身状態から抗悪性腫瘍剤による治療が困難であることがあり、その場合の標準療法は確立されていないのが現状である。

これに対し本治療法は、このドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がんに対して、個別に選択したがんペプチドを用い免疫機能を活用するがん治療法である。

まず、がんペプチドワクチン療法とは、免疫機能を活用した治療法の一つである。具体的には、がん細胞特異的に高発現するがん抗原の断片であるペプチドを投与し、体内で抗原提示されたがんペプチドにより細胞傷害性 T 細胞 (CTL、リンパ球の一種) が活性化される。この活性化された CTL が、自己正常細胞は傷害せずに、同じ抗原を有するがん細胞を特異的に傷害するという治療効果を期待するものである。

さらに本治療法は、12種類のがんペプチドワクチンのうち個々の患者のがん免疫状態に適したものを最大4種類を選択しテーラーメイドで治療することにより、より早期かつ強力な特異免疫賦活効果を狙うものであり、ここに先進性がある。

(概要)

まず、血液検査にてヒト白血球抗原 (HLA) のタイプが HLA-A24 陽性であることを確認する。

次に、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し、抗体量の多い、つまり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。

以上のように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 回投与にて第 1 治療期間終了とする。第 2 治療期間以降は 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 回とする。

(効果)

がん免疫機能を賦活することで生命予後延長及び QOL の向上につながることを期待される。また、申請医療機関における臨床研究結果では、24% の患者に対し PSA 値が 50% 以上低下したことが確認された。

(高度医療に係る費用)

約 85 万円 (計 13 回投与した場合)

【別添】「腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法」の適応症（申請書類より抜粋）

選択基準

- 1) 組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者。去勢術、LH-RH アナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法の奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者（ホルモン不応性再燃前立腺癌）で、ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある者、骨髄抑制（WBC $\leq 4,000/\text{mm}^3$, 好中球 $\leq 2,000/\text{mm}^3$ ）、腎障害（serum creatinine $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ ）、肝障害（AST, ALT $>$ 施設基準値上限の 1.5 倍）、もしくは浮腫を認め担当医がドセタキセル不適格と判断した者。
- 2) 一般状態評価（Performance Status: ECOG）が 0—2 であること（但し神経症状のみの場合には 3 まで可能とする）。
- 3) HLA typing 検査により HLA-A24 陽性であること。
- 4) 投与前の検査にて KVAC-1 の 12 種のペプチドのうち、2 つ以上のペプチドに対して抗ペプチド抗体（IgG）が血漿中に存在することが確認できること。
- 5) 登録時より 3 ヶ月以上の生存が期待できること。
- 6) 血液、生化学検査にて以下の基準を満たすこと。

WBC $\geq 3,000/\text{mm}^3$

Lymphocyte $\geq 900/\text{mm}^3$

Hb $\geq 8.0 \text{ g/dL}$

Platelet $\geq 75,000/\text{mm}^3$

Serum Creatinine $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$

Total Bilirubin $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

- 7) 20 歳以上の患者。
- 8) 患者本人から文書による同意が得られていること。

除外基準

以下のいずれかの条件に該当する患者は対象としない。

- 1) 重篤な基礎疾患（活動性重症感染症、循環器障害、呼吸器障害、腎障害、免疫不全、血液凝固能障害など）を有する患者。
- 2) 活動性の重複癌を有する患者。
- 3) 重篤なアレルギー疾患の既往のある患者。
- 4) 試験中および最終投与後 70 日間の避妊に同意しない患者。
- 5) その他、実施責任者又は実施者が本高度医療の対象として不相当と判断した患者。

候補から選定までの方法

選択基準・除外基準のいずれから本試験の候補となり得ると判断された患者に対しては、患者説明文書を用いて試験内容を説明し、参加希望者に対しては文書による同意を得る。その後、所定の検査を行い、適合した場合にのみ当該試験の対象となる。

先進技術としての適格性

技術の名称	腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> ホルモン不応性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法は臨床的には期待されるが、テーラーメイドワクチンの供給が限定された機関であることから現時点では「保険収載」の可能性について結論を出すことは適当ではないと考えられる。高度医療評価会議でも指摘されたように数年の症例の積み重ねの報告を受けた後に再判定することが妥当であろうと考えられる。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 否 コメント: 「効率性」については、評価が定まっていない現時点で既に保険導入されている医療技術と比較して判断することは困難であるが、有効な代替治療がないことを踏まえて評価した。

平成 22 年 3 月 26 日

「HLA-A24 陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法（高度医療整理番号 006）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

久留米大学病院から申請のあった下記新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称： HLA-A24 陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法	
適応症：ヒト白血球抗原 HLA-A24 陽性かつホルモン不応性再燃前立腺癌（ドセタキセルの適応とならない症例：不適格症例）	
<p>内容：</p> <p>（先進性） 多種類のがんペプチドワクチン候補の中から、個々のがん患者のがん免疫状態に適したものを最大 4 種類選んで皮下投与することにより、がん細胞に対して、より早期かつより強力な特異免疫賦活効果が得られる。</p> <p>（概要） 標準治療抵抗性前立腺がん患者のがん免疫能は低下しておりワクチンによる特異免疫の賦活化は生命予後の延長に貢献する。しかし従来型の定まった抗原や定まったペプチドを投与するワクチン療法ではがん特異免疫の賦活度が低く、生命予後延長が期待できない場合が多い。多種類のがんワクチン候補ペプチドの中から、個々のがん患者の免疫状態に適したものを選んで皮下投与することにより、がん細胞に対して、より早期かつより強力な免疫賦活効果を大多数の患者で得ることが可能となる。この治療法は外来治療が可能であり、QOL を維持したまま実施可能である。</p> <p>（効果） がん免疫機能を賦活することが可能になり生命予後延長及び QOL 向上につながることを期待される。さらに限定症例（1-2 割）では画像評価での著しい腫瘍縮小効果も期待される。</p> <p>（高度医療に係る費用） 当該高度医療に必要な費用の一部として 1 回のペプチド投与につき 60,000 円を患者負担とする。毎週 8 回投与を第 1 治療期間とすると、480,000 円負担となる。第 2 治療期間（2クール）も同様の負担となる。但し投与間隔は隔週投与になる。HLA 検査は初診時のみ実施で 1 万円、ワクチンペプチドを決定するための免疫検査は初診時、並びに 1 治療クール（8 回投与）毎の最終回に実施で 1 回 3 万円となる。 臨床効果を得るために必要なワクチン投与回数に関する情報は得られていないが、過去の試験結果に基づき平均的な患者における負担額の合計を試算すると、850,000 円（13 回投与。検査料込）となる。</p>	
申請（調整）医療機関	久留米大学病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時： 平成21年7月23日(木) 13:00~14:30
(第10回 高度医療評価会議)

②議事概要

久留米大学病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:前立腺癌)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、本会議より指摘された条件を適切に反映し、再度高度医療評価会議にて審議することとした。

③本会議での指摘事項

医療技術の有効性について

○高度医療評価会議における構成員の審査の中で、このペプチドワクチンが有効性が確立しているとの認識で「条件付き適」と評価したものではないこと。

その上で申請書類から、有効性を評価出来る試験計画であることが確認出来る内容に修正されることが、高度医療評価会議で認可する上での必須条件であること。

○本ペプチドワクチンは、国内・海外において未承認医薬品であり、早期薬事承認取得の観点からは、当該臨床試験終了後は、治験での実施が推奨されること。

○この医療技術を、薬事申請・承認に結びつけるためには治験の実施が必須であることから、薬事承認を取得するまでのロードマップを明示すること。

試験計画の設定について

○バイオマーカー(HLA-A24)を用いてサブグループを作り、陽性群と陰性群の間で治療効果を比較する試験計画であるが、ペプチドワクチン投与の有効性を調べる上では、そのバイオマーカーによる患者の予後の違いが生じる可能性があることを念頭に置く必要がある。このバイオマーカーにより予後が変わらないというデータが文献的にも示され認知されているのであれば提出すること。

認知されていない場合、有効性を確認でき、将来の検証的試験(治験)実施の可否判断に寄与する試験計画に修正すること。

本技術の対象疾患について

○神経膠芽腫については提出された論文だけでは、個人負担を徴収可能とするほどの有効性があるとは判断しがたいため、神経膠芽腫を対象から削除すること。

○医療技術の名称が、その他の癌ペプチドを用いた医療技術と区分が曖昧になるため、適応症を含めた名称に修正すること。

高度医療の実施体制について

○有効性についての正確な評価ができるまでは、本医療技術の施行については、特定機能病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すること。

○高度医療評価制度で本医療技術を実施するにあたって、その医療技術の実施に参加する医療機関において高度医療評価制度の範囲外で本医療技術を実施しない旨を明示すること。

○プロトコールは昨年9月、施設の倫理審査委員会にかかっているようであるが、本医療技術の現況を鑑みると、平成21年4月1日施行の改正臨床研究倫理指針を遵守する様な安全性報告体制とすべきであること。

○プロトコール治療中あるいはプロトコール治療終了後30日以内死亡は、原病死も（因果関係を問わず）報告することが適切であると思慮されること。

費用負担について

○検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。

(HLA-A24のタイプの測定費用など、保険診療外(高度医療部分)に該当する検査の費用について。)

説明同意文書について

○治療法及び臨床試験の目的については、「久留米大学先端癌治療研究センター」のホームページ中の「がんワクチン臨床試験」の項目の例に倣い、一般人に理解させることを念頭に置いて、分かり易く説明すること。

○治療実績・効果については、過去の試験例の数と効果があった症例数・効果の定義、腫瘍の縮小割合と生存期間（過去の試験例、ヒストリカルコントロール等の情報）を具体的に記載すること。

○他の治療方法の有無について明確に記載すること。

○患者相談の対応は、試験に係る者(実施責任者・実施者全て)の氏名を記載し、連絡先としては、日中の連絡先と夜間対応(当直対応である場合はその旨も記載すること)の連絡先も記載すること。

○患者がいつでも連絡を取れる体制(事務局の窓口等)を整備し記載すること(医局など)。

○利害衝突について具体的に記載すること。詳細は「評価表の別紙」を参照のこと。

(この事項について、申請書内様式第3号12.にも記載を追加・修正すること)

○同意説明文書の文章を全体的に見直し、理解しにくい文面については分かりやすく修正すること(具体例は下記の通りであるが、全体的に見直し適宜修正すること)。

1) 「患者」の呼称を統一すること。

2) 前立腺癌患者用同意文書「5. 臨床試験の方法について」の文頭に、「今回ご紹介する臨床試験にはいられる参加希望の場合には」の下線部分を削除すること。

3) 6. 予想される副作用とその対処(2)中に「副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせください。」の文面があるが、意味が理解しづらいので適切に修正すること。

高度医療評価制度で認可された後の本医療技術の取扱いについて

○定期的に高度医療評価会議に試験結果を報告し、試験の継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ旨を明記すること。

④第1回審議を踏まえた申請書の変更内容

別紙修正一覧表参照。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成21年12月9日(水) 10:30~12:30
(第12回 高度医療評価会議)

②議事概要

久留米大学病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:前立腺癌)について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

③本会議での指摘事項

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P10~11】

I-9 試験の評価

後に第Ⅲ相試験を実施することが前提で、その為の見極めをすることが本試験の目的であるのならば、比較に関して求められる厳密さの度合いは低くなっても(科学的観点からは)差し支えないと思います(それを保険の観点から許容していただけるかどうかは別問題ですが)。

とはいえ、対照群においても、プロトコール治療を受ける方達と同じ適格基準を満たすことを条件に入れるほうが良いと考えます。

「ドセタキセル抵抗性 HRPC+ドセタキセル不適格 HRPCの人(対照群)」vs「ドセタキセル不適格 HRPCの人(本試験での治療群)」や、「適格基準を満たさない人+適格基準を満たす人(対照群)」vs「適格基準を満たす人(本試験での治療群)」の比較をしても仕方がないため。

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P10~11】

I-8 予定症例数と試験期間

1) 登録予定症例： 予定登録症例数 55 症例。

プロトコールに被験者数 55 例の設定根拠は記さなくて良いのでしょうか。

また、申請書の修正箇所をまとめたファイルに記されている「高度医療申請様式 3 号 7

ー 2. 予定の試験期間及び症例数」の修正後の内容「3) 症例数の設定根拠：登録期間 48 カ月、追跡期間 12 か月、試験期間は 60 か月とし、 α エラーは 0.05、検出力は 0.8、対照群（BSC 群）とワクチン群との例数比を 2/3 とした。」は編集ミスではないでしょうか。再修正が必要だと思います。

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P11】

解析の対象となる参加患者（ワクチン治療群）の選択

同意撤回等の臨床研究倫理指針逸脱例はすべての解析の対象外とする。

現実の臨床試験における「同意撤回」には、

- (1) 「患者さんがプロトコール治療中止を希望。ただし、予後の追跡には応じる」
- (2) 「患者さんがプロトコール治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。ただし、先行して得られている過去のデータ使用には応じる」
- (3) 「患者さんがプロトコール治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。加えて、先行して得られている過去のデータ使用も拒否。」

の 3 通りがあり得ます。

本申請者のいう「同意撤回」が(3)のみを指すのであれば現行の規定で問題ありませんが、現実によく生じるのは(1)です。また、(1)の状況で被験者を解析の対象外とするのは不適切です。具体的には、

- (1)の場合：予後を追跡して解析対象に含める
- (2)の場合：その時点までのデータを解析に含める（その時点で打ちきりとなる）
- (3)の場合：解析対象から除外する

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P12】

記録用紙の種類と提出期限

高度医療評価会議への報告

「5) 経過データ記録用紙：終了後 14 日以内」

経過データを終了後に集積すると、中間解析時に殆どデータが無いということになります。これで良いのでしょうか？（試験の途中で被験者がプロトコール治療中止を希望した場合、その申し出が前項の(2)であった場合に打ちきりとするのも困難になります）

登録期間は 4 年です。一様に登録がなされるとすると、50%の症例が登録された時点とは、登録開始 2 年後で 27 例が登録されていることになります。

この時点で、一年間の追跡が終了している人はさらに半分になり、13 例になります。すなわち、経過データ記録用紙を終了後に提出することにすると、13 例での中間解析を行うことにはなりますが、それでよいのですかね？

また、中間解析時の群間比較結果は研究者に提示しないものですが、申請者が結果を知

らない状況で高度医療評価会議に中間解析結果を提示するつもりであれば、その手続きを詰めておかなければなりません。

加えて、中間解析時の多重性の調整の方法を記しておくことが必要です（もしこの中間解析が早期有効中止を行うためのものではなく、ペプチドワクチンの効果が無かった場合のみ中止をするのであれば、検定をしないという前提で多重性の調整は不要です。蛇足になりますが、中間解析には目的が二つあります。無効中止と有効中止です。一つは、新しい治療の毒性が著しく強いとか、効果が著しく低い等という場合に、さらに被験者を登録することは非倫理的であるので、止めるというのが無効中止。もう一つは、あたらしい治療が想定以上に効果大で、試験の終了まで追跡せずとも試験を止めて結果を報告すべきという状況で、これは有効中止です。後者の場合は必ず多重性の調整が必要です）。

【高度医療前立腺プロトコール改訂 同意説明文 P2】

5. 臨床試験と高度医療評価制度について

一部を以下に抜粋します。

(2) 厚生労働省からまだ医薬品としての承認を受けていない未承認薬を使用する臨床試験では、同時に行われる他の治療も含めてすべての診療・医療行為に対して健康保険の適用はできません（混合診療の禁止）。しかし未承認薬を使用する臨床試験であっても、安全性や効果が見込めることが科学的に証明されている治療であると認められた場合には大学病院等で実施する場合に限定して混合診療を行うことが認められています。これを高度医療評価制度といいます。

下線の部分は科学的に証明されてというのはいいすぎかもしれませんので、

「安全性や効果が期待しうる診断・治療と評価された場合には大学病院など特定の医療機関で混合診療を行うことが認められています。」ぐらいでどうでしょうか。

④第2回審議を踏まえた申請書の変更内容

別紙修正一覧表参照。

⑤会議後の追加指摘事項

「ドセタキセル不適格」の定義があいまいではないか。

⑥追加指摘事項を踏まえた申請書の変更内容

別紙修正一覧表参照。

4. 高度医療評価会議での検討結果

久留米大学病院からの新規技術（HLA-A24 陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その上で、追加指摘事項を反映した申請書を審査担当構成員に確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。