

開発ロードマップの説明

- 久留米大学では従来よりHLA-A24陽性ホルモン不応性再燃前立腺がん(HRPC)を対象としたテーラーメイドがんペプチドワクチン療法の臨床研究を実施し、その成果に基づき(株)グリーンペプタイドは2005年より第I相治験および継続投与治験を実施した。
- 平成20年、ドセタキセル(DTx)が前立腺がんを適応症として承認された。これによりHRPCの標準治療としてドセタキセルが使用されるようになった。
- ドセタキセル治療に対し抵抗性を示した症例を対象に(株)グリーンペプタイドは2010年1月より第III相治験を国際共同治験としてアジアで開始予定であり、2014年の承認申請を目指している。
- 高度医療では、ドセタキセルの使用できない(不適格)患者を対象とした臨床試験を実施し、試験結果により治験実施の可否を判断する。可と判断された場合には、2015年から(株)グリーンペプタイドによる第III相治験を国際共同治験としてアジアで開始し、2019年の承認申請を目指す。

指摘事項	修正箇所	修正前	修正後
<p>【高度医療前立腺プロトコル改訂 P10~11】 I-9 試験の評価</p> <p>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くても(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。</p>	<p>【高度医療前立腺プロトコル改訂 P10~11】 I-9 試験の評価</p> <p>【高度医療申請様式3号】7. 有効性及び安全性の評価</p>	<p>概要:全生存期間を主目的とする。また、無増悪生存期間、1年生存率、腫瘍縮小効果(評価可能な場合のみ)、安全性(有害事象)、特異免疫反応性を副次目的とする。同一病期かつ同一HLA(HLA-A24陽性)のホルモン不応性再燃前立腺癌で、協力医療機関を受診しペプチドワクチンを受けなかった患者群を対照群として、ワクチン投与患者群の主目的および副次目的事項を比較する。なお、対照群においても、ワクチン投与患者群と同様の適格基準を満たすこととする。全生存期間および無増悪生存期間はlog-rank testで群間比較し、累積死亡率をKaplan-Meier曲線によって推定する。……</p>	<p>新規に対照群の適格基準を追加した。</p> <p>対照群の適格基準 対照群は以下の条件をすべて満たす患者とする。 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で、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効果が奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者を対象とする。 2)一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された患者。 3)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PS3は可能とする) 4)HLA typing 検査によりHLA-A24陽性が確認されていること。 5)投与前の検査でワクチン候補ペプチド(表1)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。 6)登録時より3ヶ月以上の生存が期待できること。 7)血液、生化学検査で以下の基準を満たすこと。 WBC \geq 3,000/mm³ Lymphocyte \geq 900/mm³ Hb \geq 8.0 g/dL Platelet \geq 75,000/mm³ Serum Creatinine \leq 2.0 mg/dl Total Bilirubin \leq 1.5 mg/dL 8)20歳以上の患者。 9)患者本人から文書による同意が得られていること。 10)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)を有しない患者。 11)活動性の重複がんを有しない患者。 12)重篤なアレルギー疾患の既往のない患者。 13)B型肝炎ウイルス抗原もしくはC型肝炎ウイルスが陽性でない患者。</p> <p>概要:全生存期間を主目的とする。また、無増悪生存期間、1年生存率、腫瘍縮小効果(評価可能な場合のみ)、安全性(有害事象)、特異免疫反応性を副次目的とする。同一病期かつ同一HLA(HLA-A24陽性)のホルモン不応性再燃前立腺癌で、協力医療機関を受診しペプチドワクチンを受けなかった患者群を対照群として、ワクチン投与患者群の主目的および副次目的事項を比較する。なお、対照群においても、ワクチン投与患者群と同様の適格基準を満たすこととする。全生存期間および無増悪生存期間はlog-rank testで群間比較し、累積死亡率をKaplan-Meier曲線によって推定する。……</p>

【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

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7-2. 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 P10~11】
I-8 予定症例数と試験期間

高度医療申請様式3号7-2. 予定の試験期間及び症例数

【修正一覧・H21 11 18.pdf P1下から二行目右端のセル】

試験期間及び症例数の設定根拠: 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。再燃前立腺癌症例の対照群(BSC群)とワクチン群の試験登録後の全生存期間を7か月と14か月と仮定するとそれぞれ36例と53例となる。そこで、再燃前立腺癌のワクチン投与予定症例数は解析からの脱落症例を加味し55例とした。

症例数設定根拠を追加した。

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。再燃前立腺癌症例の対照群(BSC群)とワクチン群の試験登録後の全生存期間を7か月と14か月と仮定するとそれぞれ36例と53例となる。そこで、再燃前立腺癌のワクチン投与予定症例数は解析からの脱落症例を加味し55例とした。

修正一覧・H21 11 18が誤りであり、申請様式3号の再修正は行われなかった。

修正一覧・H21 11 18については記載に誤りがあったが、本修正一覧を最新版とすることから修正を行われなかった。

【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 P11】

解析の対象となる参加患者(ワクチン治療群)の選択

【高度医療申請様式3号】7. 有効性及び安全性の評価
①解析の対象となる被験者(ワクチン治療群)の選択

有効性評価項目における主たる解析対象集団は、Full Analysis Set(以下FAS)とし、参考としてPer Protocol Set(以下PPS)による解析も実施する。安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。それぞれの解析対象集団の定義を下記に示す。なお、同意不取得、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。

有効性評価項目における主たる解析対象集団は、Full Analysis Set(以下FAS)とし、参考としてPer Protocol Set(以下PPS)による解析も実施する。安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。それぞれの解析対象集団の定義を下記に示す。なお、同意不取得、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。Full Analysis Set(FAS)とは安全性解析の対象集団のうち、本試験の対象疾患でない症例及び有効性に関する評価項目が試験開始日以降1回も実施されなかった症例を除外した集団をいう。またPer Protocol Set(PPS)とはFASのうち以下の症例を除いた集団をいう。

有効性評価項目における主たる解析対象集団は、Full Analysis Set(以下FAS)とし、参考としてPer Protocol Set(以下PPS)による解析も実施する。安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。それぞれの解析対象集団の定義を下記に示す。なお、同意不取得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。同意撤回の場合には以下のとおりとする。

1)患者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場合: 予後を追跡して解析対象に含める

2)患者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)患者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場合: 解析対象から除外する

有効性評価項目における主たる解析対象集団は、Full Analysis Set(以下FAS)とし、参考としてPer Protocol Set(以下PPS)による解析も実施する。安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。それぞれの解析対象集団の定義を下記に示す。なお、同意不取得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。同意撤回の場合には、1)患者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場合: 予後を追跡して解析対象に含める。2)患者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)患者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場合: 解析対象から除外する。Full Analysis Set(FAS)とは安全性解析の対象集団のうち、本試験の対象疾患でない症例及び有効性に関する評価項目が試験開始日以降1回も実施されなかった症例を除外した集団をいう。またPer Protocol Set(PPS)とはFASのうち以下の症例を除いた集団をいう。

<p>【高度医療前立腺プロトコル改訂 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」</p> <p>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が、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となります。 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なると、13例での中間解析を行うこととなりますが、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態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)。</p>	<p>【高度医療前立腺プロトコル改訂 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」</p> <p>1-9 試験の評価 中間解析の実施</p> <p>【高度医療申請様式 3号】7. 有効性及び安全性の評価</p>	<p>記録用紙の種類と提出期限 5) 経過データ記録用紙: 終了後14日以内</p> <p>中間解析の実施 中間解析を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験薬群および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を群間比較する。</p> <p>②有効性の評価 (5) 中間解析を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験薬群および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を群間比較する。</p> <p>⑤高度医療評価会議への報告 安全性及び有効性について定期的に高度医療評価会議に報告し、試験継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ。報告の時期は、安全性に関しては10症例終了毎とし、有効性に関しては中間解析及び最終解析終了時とする。</p>	<p>記録用紙の種類と提出期限 5) 経過データ記録用紙: 終了または中止後14日以内</p> <p>中間評価の実施 中間評価を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験薬群および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を算出する。評価実施時点での対照群の登録状況が不確定であること並びにイベント発生数が少ないことが予想されることより群間比較の検定は実施しない。また、中間評価結果に基づき早期有効中止・早期無効中止も実施しない。</p> <p>②有効性の評価 (5) 中間評価を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験薬群および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を算出する。評価実施時点での対照群の登録状況が不確定であること並びにイベント発生数が少ないことが予想されることより群間比較の検定は実施しない。また、中間評価結果に基づき早期有効中止・早期無効中止も実施しない。</p> <p>⑤高度医療評価会議への報告 安全性及び有効性について定期的に高度医療評価会議に報告し、試験継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ。報告の時期は、安全性に関しては10症例終了毎とし、有効性に関しては中間評価及び最終解析終了時とする。</p>
--	--	---	--

<p>【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</p> <p>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。</p> <p>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が、「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。</p>	<p>【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</p>	<p>(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。</p>	<p>(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。これを高度医療評価制度といいます。</p>
<p>指摘事項以外の修正点 試験期間の変更</p>	<p>【高度医療申請様式3号】 7-2. 予定の試験期間及び症例数</p> <p>【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</p> <p>【同意説明文】 9.臨床試験の期間</p>	<p>予定試験期間:2009年11月～2014年10月の5年間。症例集積期間は試験開始日より48ヶ月とする。最終症例の登録後12ヶ月を持って試験期間終了とする。なお、生存確認は試験期間終了後も2年間実施する。</p> <p>2)試験期間: 症例集積期間は試験開始日より48ヶ月とする。最終症例の登録後12ヶ月を持って試験期間終了とする。なお、生存確認は試験期間終了後も2年間実施する。試験実施期間は平成21年11月1日より平成26年10月31日までとする。</p> <p>2010年1月1日から2013年12月31日までの間、新規参加いただけます。</p>	<p>予定試験期間:2010年3月～2015年2月の5年間。症例集積期間は試験開始日より48ヶ月とする。最終症例の登録後12ヶ月を持って試験期間終了とする。なお、生存確認は試験期間終了後も2年間実施する。</p> <p>2)試験期間: 症例集積期間は試験開始日より48ヶ月とする。最終症例の登録後12ヶ月を持って試験期間終了とする。なお、生存確認は試験期間終了後も2年間実施する。試験実施期間は平成22年3月1日より平成27年2月28日までとする。</p> <p>2010年3月1日から2014年2月28日までの間、新規参加いただけます。</p>

指摘事項	修正箇所	修正前	修正後
「ドセタキセル不適格」の定義があいまいではないか。	【高度医療前立腺プロトコール改訂 P2】 I-3 対象症例(選択基準)	<p>I-3 対象症例(選択基準) 以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。</p> <p>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で、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を対象とする。</p> <p>2) 一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された患者。</p> <p>3) 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PS3は可能とする)</p> <p>4) HLA typing 検査によりHLA-A24陽性が確認されていること。</p> <p>5) 投与前の検査でワクチン候補ペプチド(表1)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。</p> <p>6) 登録時より3ヶ月以上の生存が期待できること。</p> <p>7) 血液、生化学検査で以下の基準を満たすこと。 $WBC \geq 3,000/mm^3$ $Lymphocyte \geq 900/mm^3$ $Hb \geq 8.0 g/dL$ $Platelet \geq 75,000/mm^3$ $Serum Creatinine \leq 2.0 mg/dl$ $Total Bilirubin \leq 1.5 mg/dL$</p> <p>8) 20歳以上の患者。</p> <p>9) 患者本人から文書による同意が得られていること。</p>	<p>I-3 対象症例(選択基準) 以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。</p> <p>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で、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を対象とする。</p> <p>2) <u>ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある患者、骨髄抑制($WBC \leq 4,000/mm^3$, 好中球$\leq 2,000/mm^3$)、腎障害($serum creatinine \geq 1.5 mg/dL$)、肝障害($AST, ALT \geq$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患者。</u></p> <p>3) 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PS3は可能とする)</p> <p>4) HLA typing 検査によりHLA-A24陽性が確認されていること。</p> <p>5) 投与前の検査でワクチン候補ペプチド(表1)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。</p> <p>6) 登録時より3ヶ月以上の生存が期待できること。</p> <p>7) 血液、生化学検査で以下の基準を満たすこと。 $WBC \geq 3,000/mm^3$ $Lymphocyte \geq 900/mm^3$ $Hb \geq 8.0 g/dL$ $Platelet \geq 75,000/mm^3$ $Serum Creatinine \leq 2.0 mg/dl$ $Total Bilirubin \leq 1.5 mg/dL$</p> <p>8) 20歳以上の患者。</p> <p>9) 患者本人から文書による同意が得られていること。</p>

【高度医療前立腺プロ
トコール改訂 P11】 1-
9 試験の評価

対照群の適格基準

対照群は以下の条件をすべて満たす患者とする。

- 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で、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を対象とする。
- 2) 一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された患者。

3) 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PS3は可能とする)

(以下省略)

対照群の適格基準

対照群は以下の条件をすべて満たす患者とする。

- 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で、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を対象とする。
- 2) ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある患者、骨髄抑制(WBC \leq 4,000/mm³、好中球 \leq 2,000/mm³)、腎障害(serum creatinine \geq 1.5 mg/dL)、肝障害(AST、ALT \geq 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患者。

3) 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PS3は可能とする)

(以下省略)

【高度医療申請様式3
号】5. 被験者の適格
基準及び選定方法
(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、一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された者。

(以下省略)

- 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/mm³、好中球 \leq 2,000/mm³)、腎障害(serum creatinine \geq 1.5 mg/dL)、肝障害(AST、ALT \geq 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。

(以下省略)

【患者説明文書】11.
臨床試験に参加いた
だける患者さんの詳し
い医学的な条件

以下の条件をすべて満たす場合に参加していただけます。詳しくは担当医師が説明いたします。

- 1) 組織学的に前立腺がんであることが確認されている患者さんで、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方を対象とする。
- 2) 一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された患者さん。
- 3) 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はPS3も可能。

(以下省略)

以下の条件をすべて満たす場合に参加していただけます。詳しくは担当医師が説明いたします。

- 1) 組織学的に前立腺がんであることが確認されている患者さんで、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方を対象とする。
- 2) ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある患者さん、骨髄抑制(白血球数 \leq 4,000/mm³、好中球数 \leq 2,000/mm³)、腎障害(クレアチニン \geq 1.5 mg/dL)、肝障害(AST、ALT \geq 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患者さんであること。
- 3) 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はPS3も可能。

(以下省略)

高度医療 評価表 (番号 006)

評価委員 主担当: 伊藤
 副担当: 猿田 副担当: 田島 技術委員: _____

高度医療の名称	個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法
申請医療機関の名称	久留米大学附属病院
医療技術の概要	再発前立腺癌及び神経膠芽腫に対して、多種類のがんペプチドワクチン候補の中からがん免疫状態に適したものを最大4種類選択及び投与することにより、がん細胞に対する特異免疫を賦活させる技術。

【実施体制の評価】 評価者: 猿田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 一部適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄: (「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施条件欄: (修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者: 田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄: (「不適」とした場合には必ず記載ください。) 別紙のとおり (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)	
実施条件欄: (修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。) 別紙のとおり	

【プロトコルの評価】 評価者： 伊藤

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 一部適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 一部適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との 関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>前立腺がんを適応にするものについてはPSAの減少がみられる症例もあり、有効性が期待されるが、神経膠芽腫については提出された論文だけでは被験者から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難い。</p> <p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。</p>		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 不適		
予定症例数	55例	予定試験期間	20年10月1日～25年9月30日
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>効果が期待できそうな点は前立腺がんにおけるPSAの低下であり、現時点においては前立腺がんのみと考えます。</p> <p>有効性についての正確な評価ができるまでは、高度医療試験成績を臨床試験コーディネーターなどが関与する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べきと考えます。</p>			
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p>			

久留米大学医学部付属病院申請「個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法」

◎高度医療評価会議・評価担当構成員からの指摘事項のまとめ

1. 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であるとの認識で「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、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、引き受け企業等、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。

2. 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。
探索的試験であっても結果を適切に解釈するためには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を示す必要があり、既にその様な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。

3. 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。

4. 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。

5. 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。)

6. 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。

7. 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。

国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を 評価する際の観点について

平成 21 年 9 月 30 日

第 11 回高度医療評価会議

高度医療評価会議において、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術の評価の際には、原則として以下のすべての要件を満たされていることが必要であることとする。

I. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の評価する際に特に必要とする要件

1. 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
2. 関係する法令又は指針(GCP もしくは該当する臨床研究指針等)の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその 1 症例ごとの十分な検討がなされていること。
3. 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書(薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。)が提出されていること。

II. 高度医療評価制度に申請されるすべての医療技術に求められる要件ではあるが、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術については特に厳密に考慮されるべき要件

4. 高度医療技術の試験実施計画(プロトコール)が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること。
5. 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。

III. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の採択後に求められる要件

6. 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果(安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等)を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
7. 高度医療技術の評価期間中(実施中)は、当該高度医療技術については、実施医療機関(協力医療機関を含む。)においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画のみに基づき実施すること。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。