

第16回高度医療評価会議	資料1-1
平成22年4月27日	

新規申請技術の評価結果

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
						主担当	副担当	副担当	技術委員	
024	再発予防を目的とした膀胱癌に対する腫瘍特異的ペプチドワクチン療法	膀胱癌	未承認医薬品	・腫瘍関連抗原エピトープペプチド オンコセラピーサイエンス(株)	岩手医科大学 附属病院	藤原	山口	田島	出口	条件付き適

高度医療 評価表 (番号 024)

評価委員 主担当：藤原
副担当：山口 副担当：田島 技術委員：出口

高度医療の名称	再発予防を目的とした膀胱癌に対する腫瘍特異的ペプチドワクチン療法
申請医療機関の名称	岩手医科大学附属病院
医療技術の概要	ゲノム包括的解析情報に基づいて、膀胱癌に高頻度に高発現し、正常組織にはほとんど発現していない新規腫瘍抗原を由来とするHLA-A*2402拘束性エピトープペプチドを用いた特異的がんペプチドワクチン療法である。エピトープペプチドを皮下に注射する比較的侵襲が少ない治療法であり、外来治療が可能である。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ペプチドワクチンのような有効性の確立されていない治療についても、臨床試験として適切に行われるならば、高度医療の対象として、許容できると考える。		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者：出口

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 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 checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input 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。）			
○ 資金源について、高度医療実施申請書には臨床研究実施施設の「公的研究費」とされているが、説明書には「公的研究費など」とされていて、公的研究費以外の資金源があるように読み取れるので、他にあるのであればそれも明記する必要がある。 また、起こり得る利害の衝突についての記載が無い。			
○ 予測される利益について、これまでの臨床研究に於ける具体的効果を付記すべきである。			
→事務局の指摘により、上記2点のコメントは申請者により適切な形に修正された。			
○ 患者相談等の対応は整備されている。 （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。）			

【プロトコールの評価】 評価者：藤原

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。）			
総評に記載			
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。）			
総評に記載			

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	110例		予定試験期間	2年間
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>今回の申請は平成21年7月23日の第10回高度医療評価会議にて「不適」とされたもの（番号009-2）が再申請されたものである。</p> <p>申請者は「再提出に伴い、文書記載の明確化や添付文書の整備、また同意書についても一般の方にもより理解しやすいような文面に修正を行いました。」と4月8日付けの再申請時の鑑で述べているが、変更内容が不明であったので尋ねたところ、平成19年12月20日付け実施計画書（前回高度医療評価会議審査時のバージョン）は今回再申請時には実施計画書第2版（平成22年4月2日付け：同年4月7日付けで岩手医大の倫理審査委員会で承認）にされ、さらに今回審査中、平成22年4月20日で第3版に変更されたものであるとの回答がなされた。</p> <p>さらに以下のような変更をしたとの回答がなされた：第1版から第2版への変更時には、「ペプチドワクチンの有害事象」、「BCG及びペプチドの投与量及び投与方法」、「安全性の評価」、「免疫学的評価」、「モニタリング耐性及び実施方法」の部分に追記がなされ、更に「登録手順、投与手順」、「被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容」、「患者負担について」、「個人情報保護の方法」の項が新たに記載した。また第2版から第3版への修正時には、効果安全性評価委員会のメンバーから岩手医大の申請当事者講座の教員2名の削除と、新たに外部委員の追加、参加予定施設の追加を行った。</p> <p>なお、第1版から第2版への修正時の効果安全性評価委員会のメンバーの変更内容と参加予定施設の追加の内容について、御回答願いたい。</p> <p>以下に大きな問題点を記す：</p> <p>1) シングルアーム試験であることの問題点</p> <p>BCG単独膀胱内注入療法に関する過去の学術論文（最近公表されている国内医療機関からの報告、さらには昨年日本泌尿器科学会の学会登録のデータ； Urology 73:1318, 2009; Jpn J Clin Oncol 40:153, 2010; Int J Urol 16: 279, 2009）をみると、Ta, T1, Tis病期の2年無再発生存率は70%前後（high riskのT1G3でも60%とのデータもある）である。このような歴史的な対照のデータがある中で、今回の臨床試験によりペプチドワクチンの上乗せ治療で2年無再発生存率が実施計画書に述べるように70%程度になったとして、ワクチン使用の臨床的な意義は示すことができないと思える。</p> <p>今回申請時に既に56例の症例登録を終えているのであれば、いったん中間解析を実施し、病期や臨床検査値のデータを確認した上で、ペプチドワクチン投与の有用性の瀬踏みを行い、その上で新たにBCG投与群を対照としてBCG+ペプチドワクチン群のランダム化第Ⅱ相試験あるいは薬事承認取得を目指すランダム化第Ⅲ相試験を実施する（企業治験あるいは医師主導治験）方が得策のように思う。なお、第Ⅲ相試験として</p>				

再発予防におけるペプチドワクチンの BCG への附加効果について統計学的に有意な差を検出するには相当数の患者登録が必要になることも事実である。

最近の国内医療機関からの公表論文での BCG の投与量を見ると、日本株でも 80mg であることが多いように見受けられるが、40mg 投与を採用している背景についてもご教示願いたい。

2) 症例選択規準があいまいである

「組織学的に移行上皮癌であることが証明されているもの。ただし、初発・単発・low grade の膀胱癌は除く」と選択規準の 2 番目に記載されているが、病期 (Ta, Tis T1N0M0) で設定し、尿管癌との重複癌を除外したり、CIS 合併例の取扱、Tumor grade の評価基準の明示 (EAU のリスク分類などではなく組織学的悪性度を指す?) をするなどの訂正は必要ないか。さらに、各種臓器機能は、通常の臨床試験に比べて悪い症例を選択できるようになっているが、好中球 1500 以上、血小板 10 万以上、AST, ALT は正常上限の 2 倍以下、クレアチニン 1.5mg/dL 以下、T-bil 1.5~2.0 くらいに設定するのが通常の臨床試験の規準であるように考えるが、いかがか。

なお、最近 second look TUR-Bt 施行時に組織学的に残存腫瘍の無いことを確認することも多いと聞くが、症例選択規準で肉眼的確認とされているが、大丈夫か。

3) 再発の定義が不明

再発予防効果を検証するプロトコールでは再発の定義をしっかりと規定しておく必要がある。追記をお願いしたい。

また、維持療法 (maintenance therapy) (日本の BCG 製剤 2 剤には当該効能・効果は設定されておりませんし、Cancer 75:552, 1995 にあるように日本人患者での維持療法の意義は否定されている報告もありますが) の規定をプロトコールでしなくて大丈夫か、ご意見を伺いたい。

4) その他

2010 年 4 月 8 日申請時の実施計画書 (第 2 版平成 22 年 4 月 2 日) では、効果安全性評価委員会の委員 3 名のうち委員長を除く 2 名が岩手医大泌尿器科の講師と助教の方になっており、当事者が効果安全性評価を第 3 者として実施していた経緯があった。なお、平成 22 年 4 月 20 日付けの第 3 版の実施計画書 (岩手医大倫理審査委員会承認待ち) で、効果安全性評価委員会のメンバーは全員外部の方に変更されている。

今回追加された医療機関について、改正臨床研究倫理指針への対応が SOP (特に有害事象報告手順) として整備され実現できているかを確認したいので、各医療機関の当該文書をご提出下さい。

実施計画書の研究協力者にペプチドワクチンの供給元の職員がいらっしゃることは、申請書 12. 「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」に述べられているように、適切に臨床施設内の規定に沿って報告されているのかもご確認下さい。

コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)

上記にまとめた。

第16回高度医療評価会議	資料2-1
平成22年4月27日	

第10回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価結果

整理 番号	高度医療名	適応症	承認 状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員			総評
						主担当	副担当	副担当	
011	大腸癌に対するペプチドワクチン療法	大腸癌	未承認 医薬品	・腫瘍関連抗原エピトープペプチド オンコセラピーサイエンス㈱	山口大学医学部 附属病院	藤原	山口	田島	条件付 き適

高度医療 再評価表 (番号 011)

評価委員 主担当：村上
副担当：山口 副担当：田島

高度医療の名称	大腸癌に対するペプチドワクチン療法
申請医療機関の名称	山口大学医学部附属病院
医療技術の概要	ゲノム包括的解析情報に基づいて、大腸癌に高頻度に高発現し、正常組織にはほとんど発現していない新規腫瘍抗原を由来とするHLA-A*2402拘束性エピトープペプチドと、腫瘍新生血管由来HLA-A*2402拘束性エピトープペプチドを用いた特異的がんペプチドワクチン療法である。エピトープペプチドを皮下に注射する比較的侵襲が少ない治療法であり、外来治療が可能である。

【実施体制の評価】 評価者： 山口

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) ペプチドワクチンのような有効性の確立されていない治療についても、臨床試験として適切に行われるならば、高度医療の対象として、許容できると考える。		
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	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) ○「2 この臨床試験の目的」中に書体の異なる部分があるので、他に揃えること。 ○患者相談等の対応は整備されている。 (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。)		

【プロトコールの評価】 評価者：村上

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
「安全性情報」・「治療計画の内容」・「有効性の評価方法」・「モニタリング体制」について、総評コメントに沿って研究計画書等の関連書類を改定のこと。		
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。）		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	HLA-A*2402 40例 それ以外40例		予定試験期間	4年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
下記の総評コメントに沿って研究計画書等の関連書類の改定を行っていただくこと（施設内倫理審査委員会の承認が必要）。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				
<ol style="list-style-type: none"> 次のステップで治験を実施することを前提に、治験を適切に計画するために必要な情報を得る目的で実施される臨床試験であることが確認され妥当と考えます。 試験物を5種類ペプチド+IFAとして、多施設共同試験で実施されることについても妥当と考えます。 対象疾患を化学療法未治療症例とすることは、厳密に言えば「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の要件 I-2」を満たしてはいませんが、免疫療法の特異性を考慮すれば許容できるものと考えます。また、化学療法未治療症例の標準治療をmFOLFOX6とすることについても現時点での標準療法とみなせる mFOLFOX6+ベバシズマブに対してワクチンの上乗せ効果を評価することに 				

変更予定であると回答が得られたので妥当と考えます。

これに関連して、研究計画書等の改定をお願いします。

- 4 「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の要件 I-3」に試験薬概要書（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。）の提出を求めていることに関して、試験薬概要書として必要な情報をとりまとめ提出いただき、内容を確認し妥当と判断しました。
- 5 データの信頼性に関して、“中央モニタリングを実施する”とし、中央モニタリングの具体的な実施体制や実施方法を研究計画書に追記すると回答が得られたので妥当と考えます。研究計画書への追記をお願いします。
- 6 試験の目的・デザインに関して、「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の要件 II-4」に記載されている“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”という条件を満たすものとして、予後因子・効果予測因子の探索や、次の治験のエンドポイント設定のための情報を収集することを主たる目的として設定されるのであれば妥当と考えます。但し、その場合、本目的等を研究計画書に明確に記すことを求めます。一方で、ペプチドワクチン療法の有効性を評価することを主目的としてプライマリーエンドポイントに抗腫瘍効果を設定するのであれば、本試験デザインで得られる結果の限界や妥当性について生物統計家と相談の上、予め研究計画書に明示する必要があると考えます。

平成22年3月12日

第16回高度医療評価会議 指摘事項回答書

山口大学医学部 消化器・腫瘍外科 准教授
裕 彰一

課題名：大腸癌に対するペプチドワクチン療法（番号011）	
指摘事項	回答
村上構成員	
①臨床研究に関する倫理指針に適合させること。	① そのように対応いたします。
②「安全性情報」：抗がん剤及び抗がん剤併用時の安全性について記載が必要ではないか。	②予測される安全性情報に追記。
③「治療計画の内容」：高度医療の実施で得られる臨床データが引き続き実施される治験の計画に活用できるよう、本計画の再検討が必要。	③臨床研究の位置づけは、そのまま薬事承認を得ることを目的とするのではなく、新規の作用機序を有する薬剤について探索的に臨床情報を収集する事を目的とする。東京大学医科学研究所を中心とした研究グループは内閣府スーパー特区に認定され、今までにないMode of Actionを有する新規薬剤に対して適切な評価を行う指標や投与方法について探索的臨床研究を通じて新規薬剤を開発し、日本のアカデミア発の臨床研究が創薬初期に重要な役割を果たす新たな枠組みが構築されつつある。探索的臨床研究から得られた多くの情報をもとに検証的治験へ進み、薬事承認を目指す。（参考資料1：臨床研究から薬事承認へのロードマップ）
④多施設共同試験で実施することを想定した実施計画の記述となっており、単施設の申請であれば変更が必要ではないか。	④多施設共同試験であることを明確にし、参加予定施設を追記。
⑤「有効性の評価方法」：検討を計画している臨床効果の評価方法も記載が必要ではないか。	⑤有効性および安全性の評価 【有効性の評価】に追記。
⑥免疫学的評価方法の具体的な記載が必要ではないか。	⑥有効性および安全性の評価 【免疫学的評価】追記
⑦「モニタリング」、「記録の取扱い及び管理」：実施体制・方法について、臨床データの信頼性確保の観点からの具体的な記述が必要。	⑦モニタリング体制および実施方法に追記。
⑧「重大な事態が生じた場合の対処方法」：対処方法の記述が十分でなく、より詳細な記述を求める。	⑧その他の措置の内容に追記。
⑨「個人情報保護」：実施体制の具体的な記載を求める。	⑨個人情報保護の方法に追記。
⑩本ペプチドワクチンは、国内・海外未承認薬であり、早期薬事承認取得の観点から、治験での実施を推奨する。	⑩高度医療で探索的臨床試験を行ったのち、検証的臨床試験を治験で行いたいと計画しております。 （参考資料1：臨床研究から薬事承認へのロードマップ）
⑪対象を、臨床効果を示した症例が経験されている「進行・再発症例で標準治療の効果が得られなかったもの」にすることが必要ではないか	⑪FDAのガイダンス（参考文献7、参考資料2）では、III. A. 1. a. 対象疾患・病期に、「転移を有するがん患者の場合、投与開始から病状悪化までの期間が短い可能性があり、従来のようながんワクチンの評価では、活性およ

