

## 高度医療 評価表 (番号 013-1)

評価委員 主担当：藤原 \_\_\_\_\_  
副担当：猿田 \_\_\_\_\_ 副担当：田島 \_\_\_\_\_ 技術委員： \_\_\_\_\_

高度医療の名称	進行食道癌に対するペプチドワクチン療法
申請医療機関の名称	山梨大学医学部附属病院
医療技術の概要	本医療技術は、扁平上皮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である URLC10、KOC1, TTK および CDCA1 由来 HLA-A*2402 拘束性エピトープペプチドを用いる癌ワクチン療法である。

### 【実施体制の評価】 評価者：藤原、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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ プロトコールは昨年 9 月版が施設の倫理審査委員会にかかっているようであるが、4 月 1 日施行の改正臨床研究倫理指針に遵守する安全性報告体制とすべきではないか。 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であっても（因果関係を問わず）報告することも必要と考える。（藤原）</li> <li>・ 有用性が十分とはいえない。（猿田）</li> </ul>	
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 \_\_\_\_\_

10. 同意に係る手続き、同意文書	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. 補償内容	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" 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。）	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高度医療実施申請書には、「被験者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」について、補償も保険加入も「無」とされているにも拘わらず、説明文書には、補償及び保険による賠償がなされる場合がある旨記載されており、矛盾がある。</li> <li>・ 患者相談等の対応についての情報として、責任管理者の医師名と医学部代表番号と思しき電話番号が書かれているのみであるが、これでは十分でなく、患者が容易にアクセス出来る相談先を設ける必要がある。</li> </ul> <p>（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。）</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。）	
上記 2 点を補正すれば適としてよい。	

【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	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。）

癌ワクチンの臨床試験共通の問題点：

1) 非 HLA-A\*2402 群と HLA-A\*2402 群との間に、何ら介入の入らない状況で、予後に差が無いかが不明であるのに、非 HLA-A\*2402 群との比較を試みることは不適切である。当該施設からの研究報告 (Br J Cancer 99:1462-1467, 2008) をみると、HLA クラス I 抗原の発現が低い食道扁平上皮癌患者の予後は悪いとの報告もある。

2) 症例数の設定に過去の臨床試験成績に基づく正確な予後データからの推測と生物統計家との相談が必須である。

3) オンコセラピー・サイエンス社製のペプチドワクチンを使用する臨床試験が、全国で種々走っていると思われるが、なぜ山梨大の試験のみが高度医療評価制度なのか？ 癌腫毎に全国统一プロトコルを組むべきではないか？ オンコセラピーサイエンス社は、ペプチド癌ワクチンの効果を検証する目的で、膀胱癌を対象に既にプラセボ比較のランダム化比較試験を治験として実施中であるし、他社製のペプチドワクチンでは術後補助療法の設定で、プラセボ比較試験をグローバル試験として既に実施しているところもある。再発予防の試験を敢えてシングルアームの試験で実施する意義は無いと思われ、多施設共同のプラセボ比較試験を実施すべきである。

4) HLA のタイピングの費用の出所等が不明であるなど、如何なる研究費（奨学寄付金？）で実施するのか COI の開示が若干不足している。

個別の問題点：

1) 5. 被験者の適格基準及び選定方法：被験者の適格基準があいまいである。試験責任医師や分担医師の裁量に委ねるというのでは不適切である。

標準治療を患者が受けることなく本療法を強要される（無意識に誘導される）危険性を危惧する。

2) 6. 治療計画：「タイピングによるランダム化、二重盲目、多施設共同研究」とあるが本試験はランダム化比較試験ではないので、不適切な用語使用である。

3) 7. 有効性及び安全性の評価： T T F, P F S を評価するのであれば、観察のタイミングや手法をあらかじめ規定しておかないと正確なデータとならない。

4) 7-2. 予定の試験期間及び症例数：山梨大の倫理審査委員会へ提出したプロトコールでは全

国 10 施設が参加予定となっており、それを前提とした症例数設定のように見えるが、今回申請の試験を単一施設で行う場合に 2 年間で 60 例の症例を登録できるのでしょうか？ 症例数設定の根拠の妥当性を確認できない。

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。）

回答を検討した上で、再度、実施を許容するか否かを判断したい。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適 ・ <u>条件付き適</u> ・ 不適		
予定症例数	60 例	予定試験期間	2 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。）			
上記の各ポイントを修正すると共に、ペプチド提供企業とも相談し、種々の癌腫について薬事承認を取得するまでの想定ロードマップを示して頂きたい。			
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。）			