

は術前化学療法後に手術を行い、術後無治療でフォローする群とがんペプチドワクチンを投与する群を比較するランダム化比較試験を実施することが、最もペプチドワクチンの有用性を明らかにし薬事承認に近いと考えますが、ロードマップ上では、そこまで具体的に表現すべきと考えます。

2) 初回評価の際に評価を行った実施計画書(第4版 作成年月日2008年9月25日)で用いるとされていた3種のペプチドのうち一つが、今回提出された実施計画書(第2版 作成年月日2010年2月22日)では別のペプチドに変更されていた。なお、今回提出の実施計画書では前回提出された実施計画書に基づく多施設共同第Ⅱ相試験については2011年3月終了予定とされている。これらの経緯は、高度医療評価会議の初回評価への山梨大からの回答書では言及されていない。さらに、今回提出された同意説明文書(第2版 作成日 平成22年2月22日)に記載されていた使用される3種のペプチドのうち一つが実施計画書と異なるので確認したところ、呼称の相違であり、同意説明文書と実施計画書それぞれに言及されている3種のペプチドは同一であるとの回答を得て、了承した。

理想的なペプチドのカクテルの内容を決定することが困難であることは理解するが、次のステップで薬事承認を目指す治験に移行する予定であるのであれば、今回のカクテルの内容でフィックスする決断が必要であると考えます。

一方、用いられているアジュバントについても初回評価の際の記載ぶりと今回添付の実施計画書での記載ぶりが微妙に異なっていたため確認したところ、同一のものであるとの回答を得て、了承した。

さらに今回申請書に記載されていた山梨大での倫理審査委員会の承認日が平成22年2月10日であるのに対して、評価資料として提出された実施計画書、同意説明文書がいずれも平成22年2月22日付けであったことから変更点を尋ねたが、第1版(実施計画書 平成21年12月20日; 同意説明文書 平成21年12月14日)からの軽微な変更である、今後、高度医療評価会議での議論を踏まえ、実施前には、再度、倫理審査委員会での修正承認を得るとの回答を得た。評価者としては、変更点の明示を求めているところである。

3) 初回評価で「被験者の適格基準があいまいである」との指摘したことを受けての初回回答では、あいまいな選択基準のままであったため、実施計画書p10 3-1 選択基準の最初の項は「進行再発食道扁平上皮癌患者で、プラチナを含む前治療に対して不応となった患者」とするようアドバイスをを行った。さらに、もし二次治療としてドセタキセルを使用することが妥当を考える施設がある場合には、「プラチナ及びタキサン系を含む前治療」と表現を変えても良いし、「不応」だけでは症例集積に不安があるようであれば、「不応及び不耐」とすることも可能である(ただし、この場合、解析の段階で層別化因子として不応と不耐をしっかりと考慮しないといけなくなり、解釈が難しくなることを懸念するともコメント)と指摘したところ、「プラチナを含む前治療に対して不応」との選択基準を採用するとの回答を得て、了承した。

4) 初回評価の実施体制の評価のコメント欄で、安全性報告体制についての指摘をしていたにもかかわらず、初回回答書中に対応する記載がなく、実施計画書p15の「本臨床試験の中止基準」の項でのみ安全性情報の伝達の流れを記載していた。このため、本来は7-2-3安全性の評価の項で詳細な手順の記載が必要であること。改正臨床研究に関する倫理指針(3.(8)及び3.(9))で求めている、重篤な有害事象報告時の施設長への報告や、施設長から共同臨床研究機関への情報伝達、さらには厚生労働省への報告義務の記載を「山梨大学医学部附属病院等で指針に対応して策定している安全性情報の伝達基準にしたがって対応する」などの表現を使って改変するように求めたところ、再度改訂する旨の回答をいただき、了承した。なお、初回評価でも指摘した「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(申請書様式第3号8では14日以内とされている)の死亡は原病死であっても(因果関係を問わず)報告する」を実施計画書及び申請書に盛り込んでいただきたい。

5) 初回評価では、「不適」とだけしか記載しなかったが、申請書様式第3号8では「研究事務局にて中央モニタリングを実施する。」となっているのみなので、実施計画書及び申請書において、具体的な体制と手順についての記載をお願いしたい。

6) 起こりうる利害の衝突を適正に把握するため、ペプチド供給会社の社員等が研究協力者として実施計画書に別の所属で記載されていることの是正を求めたところ、是正するとの回答を得て了承した。

7) その他： 初回回答時提出の実施計画書p20の参加施設一覧(参加予定施設を含む)と実施申請書p9に齟齬があることを指摘したところ、申請書に2施設の追記がなされた。さらに、実施計画書に含まれる参加予定施設は、今回の臨床試験に参加予定の一部の記載であり、今後、高度医療としての承認が得られた後、施設の準備が整ったところから追加を行うとの回答も得られたので、了承した。

実施計画書p7で言及されているFDAのがんワクチン療法に関するガイダンスは案ですので、ガイダンス(案)とするように求めたところ訂正された。また、初回回答提出時の実施計画書では効果安全性評価委員会のメンバーが委員長のみでの記載であったため、別紙にての全員の記載を求め対応された。さらに、実施計画書には、倫理的事項という独立のセクションを設けることが通常であるにもかかわらず(8の「被験者に対する同意」のセクションが相当)、整備されていないので、対応を求めている。

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。)

上記に集約済み

【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	60例	予定試験期間	登録1年間 追跡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。）				
上記に記載済み				
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。）				
上記に集約済み				

平成22年3月12日

第10回高度医療評価会議 指摘事項回答書

山梨大学医学部附属病院

課題名：進行食道癌に対するペプチドワクチン療法（番号013-1）	
指摘事項	回答
<p>藤原構成員</p> <p>①プロトコルは昨年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。</p> <p>②プロトコル治療中あるいはプロトコル治療終了後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。</p> <p>③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、予後に差が無いか否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はないか。</p> <p>④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。</p> <p>⑤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、なぜ山梨大の試験が高度医療評価制度なのか？ 癌腫毎に全国統一プロトールを組むべきではないか？ 多施設共同のプラセボ比較試験を実施すべきである。</p> <p>⑥HLAのタイピングの費用の出所等が不明であるなど、如何なる研究費で実施するのかCOIの開示が若干不足している。</p> <p>⑦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っては不適切である。</p>	<p>①そのようにしました。</p> <p>②倫理審査委員会に報告を行うこととしております。</p> <p>③高度医療として探索的臨床研究を行いより広くデータを収集し、次なる検証試験（治験）においては、HLAにより予後に差を認める可能性についても十分に配慮し、バイアスが少ない検証が可能な試験設計を行う予定です。（参考資料1：臨床研究から薬事承認へのロードマップ）</p> <p>④そのように相談いたしました。</p> <p>⑤探索試験においては、様々な臨床試験を実施することにより広くデータを収集することを目的とします。小規模で様々な探索的臨床研究から得られた情報から、さらに臨床的有用性の情報を得る目的にて、多施設共同臨床研究を計画し、高度医療へ申請を行いました。次なる検証試験（治験）においては、バイアスが少ない検証が可能な試験設計を行う予定です。（参考資料1：臨床研究から薬事承認へのロードマップ） 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。参考資料3.CRFを追加。尚、本臨床研究は山梨大学第一外科主導にて実施計画される医師主導型臨床研究であり、高度医療として実施することで、次なる治験の根拠となりうる試験として位置づけを行いたいと考えております。</p> <p>⑥公的研究費で実施する旨、説明を追加。</p> <p>⑦削除しました。</p>

⑧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カ比較試験ではないので、不適切な用語使用である。

⑨有効性及び安全性の評価：TTF、PFS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。

⑩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。

⑪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。

猿田構成員

①有用性が確実であるとはいえない。

田島構成員

①高度医療実施申請書、説明文書とも補償について、明確に記載すること。

②患者相談等の対応についての情報として、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

⑧修正しました。

⑨記載を追加しました。

⑩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。症例数設定の根拠についても説明しております。

⑪参考資料1：臨床研究から薬事承認へのロードマップを追加。

①山梨大学第一外科にて実施した第I相臨床試験では、標準療法が不応となった進行再発食道癌患者を対象にワクチン療法を実施し、10症例中2例で、画像上縮小変化が認められ、うち多発肝転移を有した1症例については、RECIST評価にてCRを9ヶ月間持続しました（参考文献6）。本臨床研究において、多施設共同第II相試験を計画し、次なる治験にすすむべき有用性を見出せるかどうかを見当する探索試験との位置付けです。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）

①明確に記載いたしました。

②患者相談窓口を追記いたしました。