

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名： 切除後の膵臓癌に対する S-1 併用 WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法と S-1 単独療法のランダム化第 II 相臨床研究

2019 年 11 月 1 日

所属・氏名：信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター・柳沢 龍

1. ロードマップによると本先進医療実施後に医師主導治験を行う予定である旨が記されている。一方、試験実施計画書には「様々な医療機関において（略）主として GEM あるいは S-1 等の化学療法剤に WT1 等の抗原ペプチドをパルスした樹状細胞ワクチン療法を併用した治療が行われている」「信州大学医学部附属病院においても、これまで切除後の膵臓癌 8 症例に対して WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法と S-1 を中心とした化学療法を併用して実施している。」とも記されており、一定の有効性が期待されること、安全性も一定程度確認されていることが窺われる。現時点で医師主導治験に着手せず、本先進医療を実施しなければならない理由を明らかにされたい。

【回答】先進医療暫定 A による安全性の評価から ICH-GCP に則った無作為化比較試験により本医療技術の有効性を先進医療 B によって明らかにいたします。一方で信州大学が保有している産業財産権を活用し更に機能性の高い樹状細胞の製造技術を再生医療等製品に応用するための非臨床試験を現在進めております。導出できる製薬企業を含めて将来的にはこの製造技術を応用した医師主導治験に移行する予定です。したがって「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に対応した上で、多数例を対象とした先進医療 B を遂行し、特異的な獲得免疫を誘導する先進医療技術の有効性を示す POC の確保がまずは重要と考えております。この先進医療 B の結果を参照事例としながら新規製造技術を導入した上で、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に従った製品の製造販売承認を目的とした早期承認制度の導入も視野にいたした医師主導治験に着手したいと考えております。

2. 本先進医療の結果が positive なものであった場合、引き続いて実施される予定の医師主導治験が「倫理的」理由によって実施困難となることはないか。その場合、本医療技術の薬事承認の可能性が損なわれることも強く懸念されるが、この観点について、開発戦略（ロードマップ）が妥当と考える理由を提示されたい。

【回答】先進医療暫定 A にて一定の安全性が評価されている既存の特定細胞加工物を用いた上で切除可能膵臓癌に対する有効性を明らかとすることが本先進医療 B の目的となります。本先進医療の枠組みで、この疾患対象群並びに本医療技術の有効性をまずは明らかとすることによって、製品として薬事承認の可能性が損なわれることなく、将来の医師主導治験

の際には製造技術改良を反映しうるものになると考えております。

3. 試験実施計画書「3.3 登録」に「登録時には個人情報に配慮し、匿名化された症例登録番号を新たに付与する。」とあるが、この番号の管理方法を明らかにし、試験実施計画書に明示すること（出来ない場合にはその理由を明示し、代替策を提示すること）。

【回答】登録時の管理方法といたしましては個人情報に配慮し、各施設内で匿名化された症例登録番号を新たに付与しますが、被験者個人を識別するための匿名化対応表を作成し、各施設において保管いたします。この番号の管理方法につきまして試験実施計画書の該当箇所に明示いたしました。

4. 本研究の枠組みでは「実施責任者」は施設毎に存在するが、試験実施計画書「3.5.研究の中止」において実施責任者が試験全体の中止を決定できるように解釈しうる規定がなされていることは不適切であり、実施責任者が行えることと代表管理者が行うこと、被験者個人の本研究での試験治療の中止・試験中止（別の表現の方が誤解が無いと思われる）と試験全体の中止、とを書き分ける必要がある。

【回答】ご指摘いただきました通り、試験全体の中止の決定は代表管理者であり試験実施計画書「3.5.研究の中止」の該当箇所については修正を行いました。また「4.3.2. 試験の中止」においても同様の記載がありましたのであわせて修正を行いました。また「試験中止」に関しましては「試験参加を中止」との記載方法に変更いたしました。

5. 「7.5.スタディカレンダー」のf項「S-1 単独群にてWT1 ワクチンを増悪後投与する際はランダム化後 84 週以内（術後約 92 週以内）に開始。」については、「6.9.後治療」の項へ記載しておく方が良いように考えられるが如何か。記載するか、理由があつて記載されていないのであれば、その理由を提示されたい。

【回答】ご指摘いただきました該当内容につきましては、「6.9.後治療」の項へ記載とさせていただきます。

6. 「8.3.有害事象の緊急報告と対応」「11.6.3.実施計画書の改訂及び実施責任者の変更」「17.2 研究結果の公表」等関連するセクションに、先進医療に関わる説明を盛り込むこと

【回答】ご指摘いただきました各セクションに先進医療に関わる手続きをあわせて追記させていただきます。

7. 「9.1.1 副次評価項目」の「S-1 療法単独群における追加ワクチン実施の有無による OS」および「10.3.副次評価項目の解析」の 2)について、OS の起算日、追加投与されな
いままに死亡された患者さんの解析上の扱いを試験実施計画書上に明示し、比較可能で
ない集団間の比較に基づきどのような主張が可能となるのか、見解を提示されたい。

【回答】以下統計解析担当者からのコメントを踏まえ返答させていただきます。試験デザ
インに整合した OS に関する因果効果（治療間差の周辺期待値）の推定は、「10.3.副次評価
項目の解析」の 1)にて取り扱う計画となっております。「10.3.副次評価項目の解析」2) に
つきましてはサブグループ解析であり、それ自体で何らかの主張を成すものではないと考
えています。ご指摘の通り、OS 起算日をランダム化時点として、追加ワクチンが投与され
た被験者群の生存曲線を見た場合には、追加投与前に死亡された被験者はこれに寄与しな
いため、過大評価方向のバイアスを含むことが考えられることや、その他の交絡が存在し得
るためです。

一方、「10.3.副次評価項目の解析」2) のサブグループは、追加投与に影響する要因の分
布が不均一な 2 群であると言えますが（結果的に追加投与が行われた集団とされなかった
集団）、前者は何らかの必要に基づいて追加投与が判断された集団であるため、臨床的な投
与対象に近い特徴を持つとも言えます。傾向スコアによるバイアス補正の手法などを用い
れば、追加投与を必要とした集団における因果効果（治療間差の治療条件付き期待値など）
の推定なども考えられ、「10.3.副次評価項目の解析」2) はその前段にあたる位置づけの解
析と認識しています。

8. 「10.6.中間解析」について、早期有効中止を検討しないこと自体は理解できるが、早
期無効中止の検討も不要と考える理由について説明されたい。

【回答】本医療技術については S-1 に対する上乗せデザインのため、例え上乗せ分が無効で
あっても既存治療と同じ期待が得られることが前提となっております。早期中止を検討す
べき要素としては、上乗せ分が有害であった場合がまず考えられますが、これまでの実施状
況から加味して安全性に関して早期に断定的結論を得ることは困難と考えられます。なお、
安全性理由による中止は「研究の中止」にて想定させていただいております。

9. 先進医療実施届出書、開発ロードマップ、他、に Sipuleucel-T 等複数の医薬品が海
外での承認を取得している旨の記載があるが、本先進医療の WT1 ペプチド(WT-KI-NO、
WT-HE-DP)と異なるものを承認取得済と提示することは妥当ではないと考える。

【回答】先進医療実施届出書においては本医療技術における承認事案はないことを明記す
るとともに、あくまで類似医療技術の参照事項としての記載といたしました。なお、開発ロ

ードマップにおいては誤解のないよう全て承認無の記載に修正いたしました。

10. 先進医療実施届出書に記載されている「10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」の記載と試験実施計画書の記載に乖離があるため、統一する必要がある。

【回答】ご指摘いただきました乖離事項につきましては統一させていただきました。

11. 先進医療実施届出書と試験実施計画書の記載に予定症例数の設定根拠、評価項目等に乖離があるため、いずれが正しいのか明らかにし、記載を統一すること。

【回答】ご指摘いただきました乖離事項につきましては統一させていただきました。

12. 各文書に統計解析（主たる解析）を実施するタイミングを明示すること。

【回答】追跡期間は2年間を予定しておりますので最後の被験者のランダム化から2年目時点、または、最後の患者の追跡が終了した時点のいずれか早い方でデータロックし解析いたします。この計画につきまして実施計画書ならびに先進医療実施届出書に明記いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： 切除後の膵臓癌に対する S-1 併用 WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法と S-1 単独療法のランダム化第 II 相臨床研究

2019 年 11 月 5 日

所属・氏名：信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター・柳沢 龍

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。また、PMDA 記録と再生委員会議事録は非公開資料としますのでご提供下さい。照会への対応部には下線を付して下さい。

1. 総じて、樹状細胞ワクチンという概念と WT1-DC の混乱が認められる。WT1-DC に焦点を絞っての、記載整備が必要。医師主導型治験への bridging が謳われているが、その外挿性についての議論は不十分。医師主導型治験にむけた PMDA との対面助言記録を提出してください。

【回答】ご指摘いただきました通り樹状細胞ワクチン、WT1 パルス樹状細胞ワクチンの記載内容につきましては混乱しやすい内容と考えます。実施計画書「1.3 治療計画の設定根拠」等におきましてはそれぞれの項目毎に分けて記載をする形式といたしました。また、先進医療実施届出書につきましても、特に「15. 技術的成熟度」の項におきまして、特に WT1 パルス樹状細胞ワクチン療法に関連する内容につきましては段落を別にした記載とさせていただきます。また現在、信州大学が保有している産業財産権を活用し更に機能性の高い樹状細胞の製造技術を再生医療等製品に応用するための非臨床試験を進めております。導出できる製薬企業を含めて将来的にはこの製造技術を応用した医師主導治験に移行する予定です。先進医療の実施と並行して今後 PMDA と綿密な対話をすすめていく必要があります。まだ十分回数の対面助言が実施できている状況とは言い難いとは考えておりますが、現状での記録につきましては提出させていただきます。なお、「12_対面助言記録」におきまして、該当部分がございますので下線は引いてございません。

2. 届出書 P.5 に WT1 ペプチドは 2 種記載があります。個の使い分けについて、ご教授ください。(1 人に療法必要なかどうか)

【回答】本先進医療では HLA クラス I 拘束性ならびに HLA クラス II 拘束性の 2 種類の WT1 ペプチドを全ての症例に適応する予定となっております。投与方法にバリエーションが生ずることによるバイアスとなるべく避けることが 1 つ目の理由となります。事前に HLA 検査を実施することによって WT1 ペプチドに対する既知の HLA 拘束性を確保することは倫理的にも最低限に必要な案件と考えます。一方で患者 HLA のタイプによっては未知の拘束性による付加的治療効果が得られる可能性も否定できません。したがって現状では 2 種類の WT1 ペプチドを使用することによる治療効果の可能性を優先する方法を採用

したいと考えております。また、両方のペプチドを併用することにより細胞加工施設内での SOP が統一化することが可能となり、煩雑作業による製造過程におけるリスクを低減化できることも理由として上げられます。

3. 届出書 P.6 の 2-2 海外での承認に関する情報について、WT1 ペプチドパルス樹状細胞に関する情報を記載してください。なお、Provence の現在の販売状況をご教授ください。

【回答】海外におきまして現状で承認された WT1 ペプチドパルス樹状細胞はまだ存在しておりません。この点につきましては届出書の内容を一部修正させていただきました。Provence につきましては 2014 年に Dendreon 社が経営破綻したこと、同疾患に対して複数の適応薬剤が登場したなどの事情はありましたが、去勢抵抗性の転移性前立腺癌に対して一定数の使用頻度が伺え (JAMA Netw Open. 2019;2:e192589)(Am Health Drug Benefits. 2019;12:142-149.)、2019 年の時点で 30,000 人の男性患者に投与されているとの記載もあります (JAMA Netw Open. 2019;2:e199249.)。最近、去勢抵抗性の転移性前立腺癌を対象とした Phase IV study である PROVENGE Registry for the Observation, Collection, and Evaluation of Experience Data (PROCEED)(NCT01306890)の結果も報告されております (Cancer. 2019. doi: 10.1002/cncr.32445)。さらに、非転移性の低リスク群を対象とした Phase III 試験(NCT03686683)による適応拡大や、他の治療方法との併用についての検討も見受けられます (NCT01804465, NCT03024216, NCT01818986)。

4. 届出書 P.8 の腫瘍の WT1 陽性を免疫染色で確認してからの投与となると理解しました (そうでない場合は、このプロトコールのままだと認められません)。この病理検査医に関する記載が、プロトコール上明確でないので、修正してください。事前に HLA 検査を行うことになっていますが、この検査に関する倫理審査に関し、審査の議事を提示し、またプロトコール上明確でないので、修正してください。この HLA 検査の費用は、どなたが負担するのでしょうか。

【回答】今回の治療対象は切除可能膀胱癌となりますので、全症例で事前に病理検査を実施することが可能であり、また WT1 の発現が事前に確認されていることはエントリーするためには必要事項としております。信州大学において取りまとめて事前に確認する旨、並びに担当病理検査医につきましても実施計画書、実施届出書に追記させていただきました。樹状細胞ワクチン療法を実施しない方の HLA 検査費用につきましては研究費等による負担を予定しております。HLA 検査に関わらず先進医療の実施に関連して他の検査項目ならびに外来診療が事前には必要となってきます。このような事前検査結果は、患者さんにとって他の免疫療法実施の際には有益な情報とはなり得ます。これまでに当院においても実施され

た検査結果につきましては診療録に反映の上、患者さんにも検査結果としてお伝えさせていただいてきました。こうすることでなるべく患者さんに不利益とならないようには配慮いたしております。認定再生医療等委員会においては、この点のみ特段の取り上げての議論はございませんでしたが、患者同意説明文書においては事前に WT1 の発現や HLA を事前に検査する内容は含めております。この実施計画については十分理解できる内容であるか審査はされております。議事要旨については別に提出させていただきます。HLA 検査の実施にて関しては「7. 観察・検査スケジュール」の項目にて「7.1.1. 同意取得時」に合わせて実施する旨の記載とさせていただきます。なお、「認定再生医療等委員会_審査要旨」におきまして、該当部分がございませんので下線は引いてございません。

5. 届出書 P.9 治療計画について、ランダム割付の方法適切性の確保の方策について、詳細にご教授ください。本当の意味でのランダム化が可能であるか、認定再生医療等委員会での議論をご教授ください（当該部分の議事にアンダーラインを引いてください）

【回答】認定再生医療等委員会の議事要旨「認定再生医療等委員会_R1 年度第 1 回審査要旨」につきましては提出させていただきます。該当箇所の下線を引いておりますのでご確認いただきたく存じます。審査委員に対する事前の資料配布並びに当日の審議の経過におきまして、治療計画ならびにその内容につきまして一通りの説明は実施させていただいております。ランダム割付の方法適切性の確保の方策について特別取り上げての議論は生じてはおりませんが、今回のランダム割付の方法につきましては代表施設の臨床研究支援センターにおいて EDC システムによる割付管理を予定いたしております。

また、今回の実施計画におけるランダム化割付の特徴として、最小化法を使うこと、不等例数割付であること、さらに最大の特徴として培養に時間が必要なこと等がございます。本治療計画について統計担当者との事前協議事項につきましては以下にお示しいたします。

① 最小化法を使うこと

局所癌遺残度の 2 水準、所属リンパ節転移の 2 水準、及び施設に関してバランスをとることを考えると、n 施設が参加する場合には層の数は $4n$ となり、層別ブロック等の手法を使うことは現実的に困難と考えられます。

② 不等例数割付であること

最小化法は、ある症例が組み入れられたとき、当該症例に対して、当該時点における群間の因子分布と総例数のバランスを最小化する方の群へ割り付けられる確率を高く設定する手法となります。等例数を計画する場合には、両群がバランスしている時点では 0.5 を、バランスしていない時点では、バランスが取れる方の群へ当該患者 i を割り付ける確率 π_i を $0.5 < \pi_i < 1$ に設定することになります。決定論的割付を避けるため、 $\pi_i \neq 1$ を保証し、かつ具体的な割付確率の設定ルールを秘匿します。本試験では併用：単剤 = 2：1 を計画していますので、両群がバランスしている時点では 1/3 を、バランスしていない時点では、バランス

が取れる方の群へ当該患者 i を割り付ける確率 p_i を $1/3 < p_i < 1$ または $2/3 < p_i < 1$ に設定することになります。運用上の留意点は等例数の場合と変わりないと考えられます。

③ 培養に時間が必要なこと

一般に、適格性が確定されたのちに中央によりランダム化を行う手法（割付隠匿）で、被験者の背景因子と介入の確率的独立性を保証して、アウトカムとの交絡を排除することにより、並行群の比較可能な条件を成立させます（広義として、確率要素を持つ最小化法も含みます）。ランダム化直後に成立した比較可能性は、時間異存に生じる共変量等により毀損される可能性があり、その防止手段として、盲検などの方法を用います。本試験では、検体採取が必要であることなどから医師側及び被験者側への盲検が不能であり、また、併用群のメインの介入が行われるまでに、ランダム化から長期を要するなどの特徴から、バイアスの制御に特有の困難が伴います。従って、可能な限りの比較可能性の毀損を防ぐために重要なこととして、ランダム化から実介入開始前の脱落防止や、それが起きた場合の経緯記録、被験者のあらゆる取り扱いの区別を減らすための、観察やケアなどの標準化と手順の順守などに関して、通常の RCT よりも特に注意を払う必要性を認識いたしております。

6. S-1 併用ですが、投与される WT1-DC 細胞への影響について、科学的な根拠をもって有効性、安全性に関して議論してください。

【回答】もともと WT1-DC 療法は単独で実施されることは少なく、様々な抗がん剤と併用で用いられてきた背景がございます。特に WT1-DC に対する S-1 の影響についてですが、実施計画書 1.3.5 におきましては S-1 を含む化学療法に併用した WT1-DC ワクチン療法の投与についての内容を記載させていただいております。また、切除後膵臓癌に限定した S-1 療法と WT1-DC ワクチン療法の併用も行われておりますが、想定外の有害事象は認められておりません。さらに、治療前には存在していなかった WT1 特異的細胞傷害性 T 細胞が WT1-DC ワクチン投与により 8 名中 7 名で誘導できていることから、S-1 投与下におきましても WT1-DC が薬剤によって重大な影響を受けずに能動免疫の誘導を発揮できているものと考えております(Anticancer Res. 2018;38:2217-2225)。

S-1 は 5-FU の prodrug に相当いたしますが、5-FU と樹状細胞を用いた基礎的な検証については複数の報告があり、両者の併用が良好であることが示されております(J Immunother. 2010;33:467-74)(Cell Mol Immunol.2014;11:150-9)(Chin J Cancer Res.2018;30:197-208)。これらのことから S-1 と樹状細胞療法併用時の獲得免疫の誘導性への悪影響は少ないことが示唆されます。さらに 5-FU には抑制性免疫細胞の減少、がん抗原の増強など能動的免疫獲得時には有利に働く要素も含まれます(Nat Rev Drug Discov.2011;10:591-600)。一方、in vitro の解析においては GEM や S-1 を膵癌細胞に暴露することで WT1 の発現を増強されることが示されており(Cancer Immunol Immunother. 2011;60:1289-97)、本治療計画で用いる WT1-DC ワクチンに S-1 の組み合わせの利点の一つとして挙げられます。

7. DC の投与方法ですが、経静脈的投与でしょうか、あるいは腫瘍部位への投与部位をご教授ください。CTL が誘導される機序が、投与した DC によるのか、という科学的な疑問からの質問です。(DC 投与前の WT1-CTL の有無の評価が必要ですが、明確に記載されているところがわからなかったので、申し訳ないです)

【回答】WT1-DC の投与部位は実施計画書「6.2 樹状細胞ワクチンの投与」に記載させていただきましたが、両腋窩、両鼠径部の 4 か所に皮内注射いたします。この点につきましては先行研究と変わらない手法となります(Anticancer Res. 2018;38:2217-2225)。ご指摘いただきました通り WT1-DC 投与前の WT1-CTL の確認は本先進医療において重要な評価項目となります。実施計画書「9.3.1 免疫モニタリング」の項目にも記載はさせていただきましたが、全例でこの点は事前評価を行う予定としております。

8. B 群において、再発時ワクチン療法を許容していますが、この適切性に関する議論について、倫理審査の議事をご教授ください。P17 に一定の記載はありますが、WT1-DC が有効であるという前提での議論であり、今回の先進医療届出がそれを明確にする研究であるということと矛盾します。

【回答】本治療計画は標準的治療である S-1 療法に対する上乘せデザインのため、WT1-DC 併用群におきましては既存治療に付加的な治療効果が得られる可能性があります。一方で非投与群に割付られた際に試験参加に対するメリットが乏しいことにも配慮が必要と考えられました。切除不能膵臓癌に対する樹状細胞を用いない WT1 ペプチドワクチン療法の比較試験においては、非投与群において病状増悪時に追加ワクチン投与を実施されております。また、追加投与によっても予後延長効果が得られうる可能性についても考察されております (Nishida S, et al. Cancer Immunol Res. 2018;6:320-331)。これらの事情より本試験においても同様のデザインを採用し、非投与群についても再発後に患者意向を反映できる形式といたしました。

9. 届出書 P.10 について、ワクチン療法は、1 回当たり 2×10^7 cells/mL とされています。1 回当たりの投与総細胞数、また投与するときの基液に関する情報を提供してください。基液について、使用する医療材料に記載がありません。

【回答】投与基液は 1mL の生理食塩水で溶解した OK-432 (ピシバニール) 1KE を予定しております。1 回あたりの投与細胞数につきましては過去の報告では 1×10^7 cells が用いられておりますが(Pancreas. 2012;41:195-205)、1 回あたり $1 \sim 4 \times 10^7$ cells の樹状細胞ワクチン投与を用いた場合でも特記すべき有害事象はみられておりません(Anticancer Res. 2018;38:2217-2225)。したがって本治療計画におきましては十分な能動免疫の誘導を期待して 1 回当たり 2×10^7 cells の樹状細胞を 1.0KE (1mL の生理食塩水で溶解)の OK-432 で

投与することと設定いたしました。なお、届出書の該当箇所につきましては、誤解のないような内容に修正させていただきました。

10. 2週間ごとに計6回投与することになっています。DC細胞は、凍結されることとなるのでしょうか。そうなら、凍結することによっても活性が低下しないことについて、認定再生医療等委員会での審議について、議事を示してください。

【回答】1回の成分採血により6回分の単球を採取し、樹状細胞まで分化させたのち凍結保存させて使用いたします。ご指摘いただきました通り、凍結による樹状細胞の機能への影響は重要な懸念事項となります。先進医療暫定Aの実施時より継続している凍結・解凍時の出荷基準につきましては実施計画書「5.2.樹状細胞ワクチンの作成」にお示しいたしますように、本治療計画でも採用する予定となっております(Anticancer Res. 2018;38:2217-2225)。認定再生医療等委員会におきましては再生医療等提供基準チェックリストを基準に審査が行われておりますが、この項目につきましては主に省令第7条(細胞の入手)、省令第8条(特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法)、省令第10条(再生医療等を行う際の責務)に関連する事案として説明ならびに審議を行っております。なお、「認定再生医療等委員会_審査要旨」におきまして、該当部分がございませんので下線は引いてございません。

11. 届出書 P.34 のバリデーション費用が 185,498 円とありますが、症例毎に行うわけではないと思います。根拠を示してください。臨床研究支援料が患者負担となっておりますが、これは削除する必要があります。特許料の支払いの明細が不明です。支弁先などの開示をお願いします。品質試験の費用ですが、無菌法、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験で 275,000 円とあります。それぞれの試験法の詳細と外注先を教えてください。ペプチドの品質評価で費用がとられていますが、ペプチドの価格に内包されるのが通常だと思います。消耗品費が重複になっているのではないかと思います。この費用の内訳を提示してください。

【回答】貴重なご指摘ありがとうございました。バリデーション費用、臨床研究支援料につきましては費用設定から外し修正を行いました。また、消耗品費に関しましては、重複していたため削除とさせていただきます。特許料の支払い先並びに品質試験の試験法・外注先につきましては実施届出書に追記とさせていただきます。ペプチドの品質評価につきましては、溶解後における品質保証のための無菌試験(直接法)及びエンドトキシン試験(比濁法)となります。それ故に、ペプチド価格には内包されておらず、別の費用として挙げております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名：切除後の膵臓癌に対する S-1 併用 WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法と S-1 単独療法のランダム化第 II 相臨床研究

2019 年 11 月 28 日

所属・氏名：信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター・柳沢 龍
金沢医科大学病院再生医療センター・下平滋隆

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 回答 2 の 1 中、さらに活性の高い細胞製剤の開発を進めていると記載があります。となると、本申請先進医療の出口がなくなります。本先進医療申請を実施する意義をご教授ください。

【回答】先行する切除不能膵臓癌に対する腫瘍抗原ペプチド単独投与である WT1 ペプチドワクチンの有効性の結果(Nishida S, et al. Cancer Immunol Res. 2018;6:320-33)から、膵臓癌に対して WT1 特異的細胞傷害性 T 細胞 (WT1-CTL) による抗がん作用は新規アジュバントとして十分期待しうるものと考えられます。しかし、通常の腫瘍抗原ペプチド単独投与の手法では免疫獲得効率が低いことが課題であり、大多数の患者を対象に治療効果が得られるか懸念が残ります。これに樹状細胞を加えることで、より高い免疫獲得性が確保され、多くの患者に腫瘍抗原特異的な免疫誘導作用がもたらされると期待されます。この新規技術である WT1 を用いた樹状細胞ワクチン療法 (WT1-DC) は先進医療としてすでに実施した「(先進医療暫定 A) 樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法」で有効である可能性が示唆されたため、ランダム化比較試験による有効性を検証する段階として本臨床研究が必要と考えております。ただし、再生医療製品として薬事承認を目指した医師主導治験を目指すには、本臨床研究で行う新規技術の有効性の検証に加えて、さらなる製品としての担保が必要と考えられます。このため、WT1-DC を用いたがんワクチン療法の技術的な成熟を確立させ、難治性疾患に対する標準治療の上乗せの臨床的な有効性を期待できる POC を確保することで、この新規医療技術の有効性と安全性の検証および本技術の医療における位置づけを確認することが本臨床研究の意義であり、先進医療として実施することが必要と考えております。また、WT1-DC は個人差に起因する不均一な細胞製剤であるため、本先進医療における技術の評価および製品としての有効性、安全性の結果を踏まえ、均一性や治療活性について担保したうえで、再生医療製品として薬事承認を目指す今後の医師主導治験に進むことを現時点で考えております。

一方、膵臓癌に対する近年の動向といたしまして、膵癌術前治療研究会より術前に化学療法を加えることにより切除可能膵臓癌の治療成績が向上しうるということが、本年の ASCO-GI (米国臨床腫瘍学会・消化器がんシンポジウム) にて発表されております。詳細な内容について

は今後の論文発表が待たれますが、数年後には術後 S-1 療法に加えて術前化学療法も標準化されてくる可能性があります。術前化学療法により切除膵臓癌症例が増え、予後の改善に繋がるとしても、術後のアジュバントとしての必要性は変わりないところと考えられます。特に膵臓癌に対して十分な治療効果を得ることは容易ではなく、今後も複数のアジュバントの確立は必要と考えられます。先進医療において細胞製剤として WT1-DC 療法の POC が確立できれば、今後切除後膵臓癌の治療骨子に変更が生じた際にも有効性の認められた新規アジュバントとして医師主導治験に取り入れる意義が改めて出てくると考えております。

2. 回答 2 の 2 について、1 WT1-pulsed Dendritic Cell Vaccine Combined with Chemotherapy for Resected Pancreatic Cancer in a Phase I Study. Yanagisawa R et al. Anticancer Research 38: 2217-2225 (2018) には、使用した WT1 peptide について、「We used HLA*24:02-restricted WT1 (235 - 243:CYTWNQMNL), HLA*02:01/02:06-restricted WT1 (126-134:RMFPNAPYL), and HLA class II-restricted peptides (332-347: KRYFKLSHLQMHSRKH) compatible with either DRB1*04:05, DRB1*08:03, DRB1*15:01, DRB1*15:02, DPB1*05:01, or DPB1*09:01 according to the compatibility of each patient's HLA typing. 」と記載があります。

先行臨床研究で使用した peptide は 3 種類です。先行研究では、3 peptides を混合したと推測されます (and でつないでいるので)。本申請では 2 種類と思われます。使用しないこととした peptide について、その理由をご教授ください。2 種類ですべての被験者に有効性が期待できるとする根拠をご教授ください。

【回答】先行研究において使用した WT1 ペプチド 3 種 (WT1 126、235、332) から 2 種 (WT1 34、235) とした理由についてですが、WT1 34 ヘルパーペプチドは基本的には HLA クラス II 分子に当て嵌まる抗原であり、ヘルパー T 細胞を介した免疫原性の誘導により CTL が誘導されます。WT1 34 ヘルパーペプチドは多数の HLA クラス II 分子に対して網羅されており、日本人のほとんどをカバーできるという利点が挙げられます。以前使用していた WT1 332 も HLA クラス II ヘルパーペプチドに該当しますが、対応できる HLA 分子の型が 85% に対して WT1 34 は 100% 適合するので、適応患者を拡げる意味でも本申請においては WT1 34 を採用といたしました。

3. 回答 2 中、「一方で患者 HLA タイプによっては未知の拘束性による付加的治療効果が得られる可能性も否定できません。」とあります。この根拠を示してください。

【回答】本治療は樹状細胞を介して WT1-CTL を体内で誘導し膵臓癌に対する抗がん作用を惹起することを目的としております。通常、がん抗原特異的 CTL は各個人の HLA に拘束性のあるエピトープを標的として誘導されます。しかしながら、がん抗原中には複数の

HLA タイプに拘束性を共有するエピトープが存在することも知られております。実際に WT1 においても複数の HLA に拘束性を共有するエピトープが存在することが過去には示されております(Doubrovina E, et al. Blood. 2012;120:1633-46) (Wever G, et al. Leukemia. 2013;27:1538-47)。本治療においてはペプチドに対する既知の HLA 拘束性に基づいて患者を選択することを基本といたしておりますが、未知の拘束性が存在している可能性もあるため前回記載の返答内容とさせていただきました。

また、先行する 223 例の先進医療暫定 A (3 種の WT1 ペプチドを用いた旧法) の報告論文を現在作成しておりますが、実際に非適合の HLA 拘束性ペプチドであっても WT1-CTL が獲得された例が含まれていたことを確認しております。

以上