

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B095）

評価委員 主担当：松山
副担当：柴田 副担当：掛江 技術専門委員： ー

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	信州大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>樹状細胞は強力な抗原提示細胞として発見され、癌抗原を提示して生体内での特異的免疫応答を誘導する。この樹状細胞に、癌特異抗原のアミノ酸配列をもとに合成した人工抗原ペプチドを付加（パルス）して抗原提示させることにより作製された樹状細胞癌ワクチンの投与により、癌患者の生体内で特異的免疫応答を誘導し抗腫瘍効果を発揮する。</p> <p>本研究では、腫瘍抗原ペプチドである WT1 ペプチド抗原を、体外で分化誘導した樹状細胞へ取り込ませた細胞ワクチンを用いて、治癒切除後の膵臓癌に対する S-1 存在下での樹状細胞ワクチン療法の有効性・安全性を検討する。対象群は、樹状細胞ワクチン非投与群（S-1 単独療法群）とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：無再発生存期間 ・ 副次評価項目：①全生存期間、②樹状細胞ワクチン非併用群における追加ワクチン実施の有無による全生存期間、③免疫モニタリング（Tetramer、ELISpot、DTH）と全生存期間・無再発生存期間、④有害事象発生割合 ・ 予定試験期間：登録期間3年間、追跡期間2年間 ・ 予定症例数：144例（S-1 + WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン併用療法群：96例、S-1 単独療法群：48例）

【実施体制の評価】 評価者：松山

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
<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>先行臨床研究と細胞製剤の製造工程に変更があり、被験者とのマッチングで同一の試験といえるか不明。</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。）

適とするために、以下の3点について議論される必要がある。

- (1) 膵癌診療ガイドライン（治療アルゴリズム）との整合性
- (2) ペンプロリズマブ（キートルーダ）が特定のがん種を定めない「高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形がん」が追加され、バイオマーカー（MSI-High）に基づいてがん種横断的に効能・効果を有するがん治療薬が保険収載となっている。この医療科学の進展を踏まえ、本医療技術の有用性を示す必要がある。
- (3) 先行臨床研究と細胞製剤の製造工程に変更があっても、被験者とのマッチングで同一の試験といえることが、科学的に説明できること。

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	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。）			
研究計画自体が適と判断されていないため、研究計画を被験者候補者に説明するための文書等の評価はできないと考える。また、説明同意文書に先進医療で実施されることが記載されておらず、その他にも説明に不備が認められる。			
補償内容については、記載はあるが、希望しないと説明を受けたり、資料を得ることができない点は不親切に感じる。			
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。）			

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

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

単独の臨床試験の計画としては概ね問題無いように見受けられるが、本試験の後に医師主導治験を実施すると説明されている開発ロードマップを踏まえると、その妥当性について検討すべき点がある。これまで先進医療 A として実施してきた、かつ、治療としてもある程度の実績があると説明されている本治療法を、医師主導治験を実施する予定ありとしながら現時点で医師主導治験に着手しない理由・数年間をかけて先進医療下で RCT を行わなければならない必然性について明らかにすべきと考える。言い替えると、現時点で医師主導治験が実施出来ないのはいかなる情報が欠如しているためか、その情報が今般提案されている先進医療 B によって得られるのか、を明確にする必要がある。

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。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	144 例（S-1 + WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン併用療法群：96 例、S-1 単独療法群：48 例）	予定試験期間	登録期間 3 年間、 追跡期間 2 年間	
実施条件：				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 引用されている論文が WT1-DC と関連性の低いワクチン療法についての議論であることから、本医療技術の有用性を説明することは困難である。 なぜ WT1-DC が有効であるのか、Proof of Concept（概念事象）の本質を理解したうえでの丁寧な説明が必要であり、申請書の改訂を勧める。				