

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧2）

評価委員 主担当： 山口
副担当： 柴田 技術専門委員：—

先進医療 の名称	十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテーラーメイドのがんワクチン療法：ホルモン不応性再燃前立腺がん（ドセタキセルの投与が困難な者であってHLA-A24が陽性であるものに係るものに限る。）
申請医療 機関の名称	久留米大学病院
医療技術 の概要	<p>○目的：本試験は、HLA-A24陽性のドセタキセル不適格ホルモン不応性再燃前立腺がん患者を対象とし、テーラーメイド型ペプチドワクチン（KVAC-1）投与群の有効性と安全性を、対照群（best supportive care [BSC]のみ）と比較する多施設第Ⅱ相試験である。</p> <p>○主要評価項目：全生存期間</p> <p>○副次評価項目：無増悪生存期間、12カ月生存率、腫瘍縮小効果（評価可能な場合のみ）、有害事象、特異免疫反応性</p> <p>○目標症例数：91例（KVAC-1群 55例、対照群（BSC群）36例）</p> <p>※登録症例数：48例（KVAC-1群 35例、対照群（BSC群）13例）</p> <p>※ランダム化は行われていない</p> <p>○試験期間：2010年6月1日～2018年5月31日</p>
医療技術 の試験結果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>生存期間中央値（MST）は、当初計画のKVAC-1群14カ月、対照群は7カ月に対して、Full Analysis Set（FAS）集団においてKVAC-1群（35例）12.3ヶ月、対象群（13例）20.0ヶ月であった。また、Per Protocol Set（PPS）集団では、KVAC-1群（29例）16.3ヶ月、対象群（11例）18.2ヶ月であった。Log-rank検定及びコックス比例ハザード分析のいずれの検定においても、両群間で統計学的な有意差は認めなかった。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>安全性解析対象集団48例（KVAC-1群35例、対照群13例）における有害事象の発現件数は、KVAC-1群236件31例、対照群10件3例であり、そのうち試験薬との因果関係が否定できない副作用の発</p>

現件数は、KVAC-1 群 37 件 24 例、対照群 0 件 0 例であった。重篤な有害事象は、KVAC-1 群で 27 件 17 例、対照群で 0 例、重篤な副作用は、KVAC-1 群で 3 件 2 例、対照群で 0 例に認められた。また、試験期間中の死亡は、KVAC-1 群で 1 例、対照群で 0 例に認められた。

KVAC-1 群 35 例における高頻度有害事象（5 例もしくはそれ以上）としては、注射部位反応 20 例 22 件（57%）、倦怠感 10 例 16 件（29%）、食欲不振 8 例 11 件（23%）、発熱 6 例 10 件（17%）、悪心 8 例 8 件（23%）、食欲不振 8 例 11 件（23%）、四肢浮腫 7 例 8 件（20%）、貧血 7 例 7 件（20%）、骨痛 7 例 7 件（20%）、リンパ球減少 6 例 6 件（17%）、便秘 5 例 5 件（14%）、腫瘍疼痛 5 例 5 件（14%）、CRP 値高値 5 例 5 件（14%）であった。対照群 13 例では高頻度有害事象（2 例もしくはそれ以上）は認めなかった。

KVAC-1 群 35 例で副作用は注射部位反応 20 例 22 件（57%）、倦怠感、四肢浮腫、発熱、皮膚及び皮下組織障害 その他（皮下出血）、皮膚及び皮下組織障害 その他（皮疹）、皮膚硬結、斑状血状皮疹、膀胱感染、ほてり、高血圧、血尿、脱水、CRP 高値、いずれも各 1 例 1 件、脳卒中 1 例 2 件であった。このうち重篤な副作用は、脳卒中 1 例 2 件、脱水 1 例 1 件であった。

また、KVAC-1 群 35 例における重篤な有害事象 17 例中患者の転帰が死亡であったものとして上部消化管出血（試験期間中の死亡）、死亡 NOS、全身状態悪化、詳細不明の新生物各 1 例となったが、いずれも KVAC-1 との因果関係は否定されている。

○考察：

国内において 2014 年よりエンザルタミド及びアビラテロン、さらには抗がん剤のカバチタキセルが承認になりドセタキセル抵抗性や不適格再燃前立腺治療のパラダイムシフトがみられ対照群生命予後延長が予測された。それら新薬の当該試験に与える直接的影響は不明であるが、2013 年前半までに KVAC-1 群は 35 名中 30 名（86%）が登録済みである。一方対照群は 13 名中 3 名（23%）のみであった。更に、両群間の平均 PSA 値（323 vs 91 ng/mL, $p < 0.01$ ）や平均年齢（74 vs 82 歳）に大きな隔たりがあった。登録時の PSA 値や年齢は患者の生存期間に関与することはよく知られており、両群間の臨床効果比較の統計学的妥当性が乏しい試験になった可能性が示唆された。

○総評：

	KVAC-1 製剤を用いたドセタキセル不適格ホルモン不応性再燃前立腺がんに対する個別化ペプチドワクチン療法の第Ⅱ相試験では、対照群に対する臨床的優越性が得られなかった。当該試験での KVAC-1 投与は比較的安全性が高いと判断された。
臨床研究 登録 ID	UMIN000001242

主担当：山口構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：Full Analysis Set の生存期間中央値 (MST) は、KVAC-1 群で 12.3 ヶ月、対象群で 20.0 ヶ月であり、Per Protocol Set でも、KVAC-1 群 16.3 ヶ月、対象群 18.2 ヶ月と、有意差ないものの、いずれも対照群の生存期間が長かったことより D と判定した。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：注射部位皮膚反応など高頻度に認められた。副作用がいくつか認められたが、いずれも重大な結果には至っておらず、比較的安全性であることが示された。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p>
--------	---

	<p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
--	---

コメント欄：本治療法は高度な技術を必要とするものではない。

総合的なコメント欄	<p>予定症例数に達しなかったが、解析の結果ではワクチン投与の優越性は証明できず、むしろ対照群より生存期間は短い傾向にあった。また、安全性に関しては大きな問題が無かったことが確認された。</p>
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>予定症例数には達しなかったものの、有効性に関してはある程度評価できたと考える。本試験の結果から、さらに大規模な比較試験を進めることには慎重であるべきことが示された。</p>
--	---

副担当：柴田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄：本先進医療 B（高度医療）と独立に実施された治験（偽薬対照のランダム化二重盲検第Ⅲ相試験）でも治療効果が証明されていないという背景があり、本先進医療 B は非ランダム化試験であるために対照群との間の厳密な比較が出来ないとは言え効果を示唆するエビデンスは示されていないことから、従来の医療技術と比して有効性の根拠が欠如しているとの観点で D とした。

なお、総括報告書中で、「リンパ球比率が中央値以上の KVAC-1 群では中央値以下の症例に比して有意に長命であった」（総括報告書 p4）といった考察がなされているが、これは KVAC-1 の治療効果を裏付ける根拠とはならない。また同様に「ワクチン投与後のいずれかのポイントで抗ペプチド IgG 抗体が 1, 2 及び 3 ペプチドで 2 倍以上上昇した症例では、上昇しなかった症例に比べて生存期間が有意（ $p=0.0369$ ）に長かった」との考察がなされているが（同 p44）、これらは所謂

outcome-by-outcome analysis の一種であり、この結果から過大な解釈を引き出すことは不適切と考える。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
-----	---

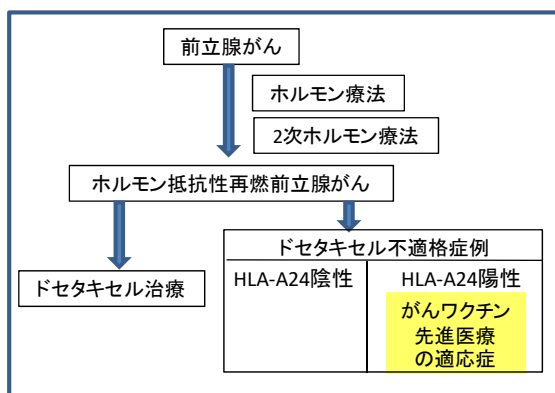
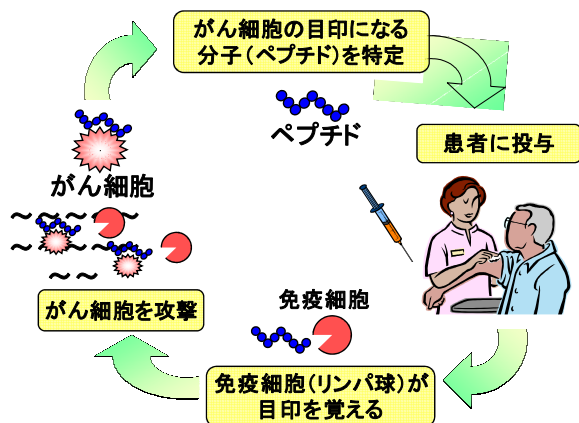
コメント欄：重篤な副作用については、責任医師の所見では、脳卒中 (Grade4) に対しては「因果関係不明」「重篤性は低いと考えられる」、脱水 (Grade3) に対しては「経口摂取不能による脱水と診断」「因果関係はないと判断」とされていること (ただし後者は CRF では因果関係が「否定できない」と記録されている) から、問題ありとまでは判断せず B とした。

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 <input checked="" type="checkbox"/> D. その他
--------	--

コメント欄：有効性を示唆する根拠が提示されていないため、成熟度 A~C との判断は困難である。

先進医療B

十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテーラーメイドのがんワクチン療法



申請医療機関: 久留米大学病院
協力医療機関: 近畿大学医学部附属病院
 獨協医科大学越谷病院
 弘前大学医学部附属病院
 神奈川県立がんセンター
 鹿児島大学病院
 東京慈恵会医科大学附属病院
診療科: 泌尿器科

概要: ワクチン開始前の免疫検査結果に基づき、12種類のがんワクチン候補ペプチドより個々の患者に適したペプチドを最大4種類選び、毎週8回、各1.5mL(3mg)を皮下投与する。継続投与を希望する場合は、2週毎に投与する。

適応症: **ドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がん(ヒト白血球抗原HLA-A24陽性であるものに限る)**

効果: 生命予後の延長およびQOLの向上が期待される。

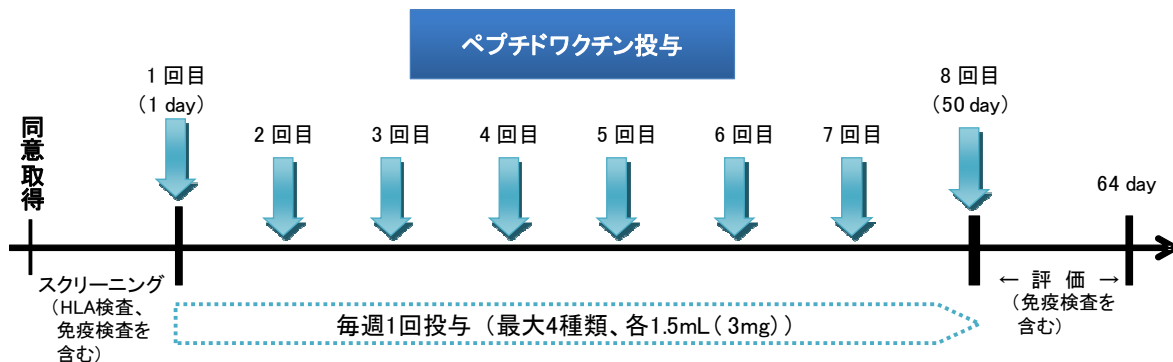
先進医療に関わる費用: 1回のワクチン投与につき6万円が患者負担。他に検査費用として、初診時4万円、8回ごとに3万円。平均的な患者では85万円(13回投与、人件費込)。

開発ロードマップ: 試験期間終了後は治験実施につなげ医薬品承認を目指す。

[試験デザイン]



[投与スケジュール]



第1治療終了後、継続投与希望の場合:
2週毎にペプチドワクチン投与のスケジュールにて施行