

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B076)

評価委員 主担当：伊藤

副担当：田代 副担当：大門 副担当：松山 技術専門委員：_____

先進医療の名称	切除不能胃がんを対象としたSP療法+WT-1ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法
申請医療機関の名称	公立学校法人福島県医科大学附属病院
医療技術の概要	<p>本技術は、切除不能胃がんを対象とし、標準治療である化学療法 [S-1 + CDDP (SP療法)] とWT-1ペプチドパルス樹状細胞ワクチンを併用するがん治療技術である。本技術の有効性について、単群試験として標準療法 (SP療法) のヒストリカル・コントロールを対照とし、優越性を検証する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：一年生存率 ・ 副次評価項目：全生存期間、無増悪生存期間、奏功率、有害事象、ELISPOT 及びテトラマー解析 ・ 予定試験期間：3年間 ・ 予定症例数：50例

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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>胃がんに対する WT1 タンパクでパルスした樹状細胞ワクチン療法は福島県立医大で実施された3例の臨床経験だけであり、本療法の有効性について論じた文献はない。また、胃がん細胞がすべて WT1 を発現するものではないため、WT1 が発現していない症例に対して WT1 でパルスすることの意味があるか不明である。認定再生医療等委員会と倫理審査委員会の関係の整理が必要である。</p>	
<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。)</p>	

【実施体制の評価】 評価者：松山

2. 実施医療機関の体制	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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>細胞培養を行う者が誰かなどを含め、認定再生医療等委員会での審議が不明確であり、適切な体制が取れているか判断しうる根拠が少なく、現状では適としない。</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。）

現状、なにが問題なのかの論点さえ不明であり、修正すれば適としうる課題を提示することもできない。

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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。）

事前照会事項によって幾つかの疑問点は解消したものの、説明文書の記載以外にも依然として解決していない問題点が残されており、不適とする。

実施条件欄：

1) 現在の標準治療と当該試験治療との明示的な比較

事前照会事項 3 の 2. で指摘した「5. 従来のがん治療法と樹状細胞ワクチン療法」の記載が未だ不十分だと考えます。今回の試験治療が化学療法と樹状細胞ワクチンを併用するものである以上、化学療法や放射線治療と樹状細胞ワクチンそれぞれのメリット・デメリットを一般的に整理した説明が有用だと思えません。本試験の意義を明確化するうえでも、現在の標準治療と比べ、化学療法と樹状細胞ワクチンを「併用すること」にどのようなメリット、デメリットがあるのか、またその根拠は何なのかを明確に説明する必要があると考えます。

2) 本試験に参加しない場合の選択肢の明確化

上記指摘と関係しますが、この修正と合わせて「11 医療の提供に関する対応」の記載を再度明確化してください。この項目は本試験に参加しない場合に患者が選択しうる具体的な選択肢を示すことで、同意の自発性を担保するものです。その意味では項目のタイトルもやや不適切であり、本来は「この試験に参加しない場合の他の治療法」などの名称が適切だと考えます。その際、対象となる患者集団の特徴に応じて、標準治療以外にも、例えば、積極的な治療を行わないという選択肢や別の臨床試験・治験に参加するという選択肢等についても記載をご検討ください。

3) 付随研究に伴う採血の説明の明確化

事前照会事項 3 の 5. で指摘した点に関係しますが、付随研究に関連した内容が説明文書に十分反映されていないように思います。実地計画書の記載からは付随研究のために「20~30mL」の採血をするように読めます。これが採血の回数の追加なのか、量の増大なのかは不明ですが、いずれにしても研究目的での採血については、患者に明確に説明する必要があります。また、この付随研究への参加が任意なのか否かも不明なので、その点も併せて明確化してください。

4) 相談窓口の役割の明確化

事前照会事項 3 の 7. で指摘した点ですが、「がん相談支援センター」と「研究推進課 研究支援担当」という 2 つの窓口の役割分担が不明確です。後者については、そもそも相談対応のフローもなければ機能もない窓口をなぜ説明文書に記載するのでしょうか。研究対象者からすれば、相談窓口は 1 つの方がわかりやすいと思いますし、現在機能していない窓口を記載する意味がよくわかりません。

5) 認定再生医療等委員会と倫理審査委員会の関係の明確化

事前照会事項 5 で指摘した点ですが、まだ不明確な点があるように思います。開始・継続の審査については二重に審査を行うということで理解しましたが、2 つの委員会で判断が異なった場合や審査の順番はどう考えているのでしょうか。また、有害事象に関しては、制度上、再生医療安全性確保法で定義されている範囲が狭いことに起因しているとは思いますが、2 つの委員会がそれぞれ異なる報告を受けるといった仕組みは研究対象者保護の観点からあまり適切だとは思えません。特に倫理審査委員会のみが重篤な有害事象に関する報告を受けた場合、認定再生医療等委員会の判断を待たずに試験の継続の可否を判断することが可能なのでしょうか。

なお、説明文書ではそもそも認定再生医療等委員会の説明がなく、倫理審査委員会のみが本試験の審査をしているかのような記載になっており、この点も修正が必要だと考えます。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

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。）

- 「6. 期待される適応症，効能及び効果」，「8. 被験者の適格基準及び選定方法」，「10. 有効性及び安全性の評価方法」について：WT1 ペプチドの発現の有無/発現量が臨床効果に影響を及ぼし得る点（少なくとも WT1 ペプチドを発現

していない患者に対しては、WT1 ペプチドに基づく試験治療効果は期待できない点)を踏まえ、WT1 ペプチドの発現の有無によらず樹状細胞治療自体の治療効果があることを前提とした場合、(1) WT1 が発現していないもとの樹状細胞治療自体の (SP 治療に対する上乘せの) 治療効果と (2) WT1 が発現したもとの樹状細胞治療の (SP 治療に対する上乘せの) 治療効果について評価を行うことが必要になります (これらの 2 点を個別に扱った評価結果は後続の試験計画又は実地での医療にも役立つはずですが)。この評価を実現するためには、(WT1 の発現の有無/発現量に関する測定が信頼できるか否かは議論の余地があるかもしれませんが) 当然のことながら、WT1 に関する測定を行うことが必要だろうと思われまます。

また、例えば、WT1 の発現の有無/発現量に関する測定を登録前に実施して、WT1 を発現していないと考えられる患者さんを除外する (樹状細胞治療自体に治療効果がないのであればなおさら) ような患者選択、登録手順、その他の諸種のデザインも視野に入るのではないかと思います。さらには、本試験のコンセプトである「WT1 ペプチド」が効果に寄与するか否かに答えを出そうとするのであれば、WT1 発現有樹状細胞治療+標準治療、WT1 発現無樹状細胞治療+標準治療、標準治療の 3 者を比較するようなデザインも考えられるのではないかと思います。

しかしながら、実施計画書において当初よりこれらの点に関する方策、議論や検討の結果、又は原案のデザインを採用した根拠は、最も重要な論点にもかかわらず全く記述されていません。さらには、これらの論点に関連する事前照会事項に対しても決して十分といえる回答は得られていないように見受けられます。これらの論点に関する明確な議論や検討の結果が示されないまま、現状の計画でこの試験を実施しても、獲得される知見は限定的になるでしょうし、解釈も困難になってしまうのではないかと危惧されます。

2. 「10. 有効性及び安全性の評価方法」: 増悪後の 2nd ラインの治療は主治医の選択で自由に行えると規定しており、主要エンドポイントである 1 年生存率に影響を及ぼす可能性が否定されないと思います。この観点からは、無増悪生存率/無増悪生存期間を主要エンドポイントに採用することも考えられると思います。もちろん短期的に評価が可能であること又は短期的な評価を意図して 1 年という時点の全生存率に焦点をあてているのだらうと思われまますが、その 1 年という時点で効果を値踏みしてよいのか気になるところです (免疫療法の遅延効果も考えられるのであれば、それに留意する必要があると思います)。

また、本試験では、SP 療法の過去の成績を史実対照とした単アームの臨床試験を計画されています。閾値の成績は SPIRITS 試験のものではあるものの、それは 10 年前のものであり治療技術も進歩しているはずであること、後治療も当時と現在では異なっていることを踏まえると、当該史実対照の成績が比較対照として適切かも気になるところです。当該対象集団は希少疾患ではないですし、(仮に将来的に大規模な第 III 相試験を実施する可能性が低いのであればなおさら) ランダム化第 II 相試験を行うことや、それがどうにも難しければ SP

<p>療法の前向きの臨床研究/登録研究を並行させてその成績との比較を行うことも視野に入るのではないかと考えます。</p> <p>3. 「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」:「先進医療審査の事前照会事項に対する回答6」の5の回答内容(認定再生医療等委員会と倫理審査委員会との関係, 判断, それに伴う行動)は, 被験者保護及び試験の継続の可否とも関係しますので, 試験実施計画書内で流れ図などを用いて明文化してください。</p> <p>4. 「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」: 先進医療審査の事前照会事項に対する回答3の1(テラ社と寄付講座の関係)を他の構成員の先生方にも念のためご確認いただいた方がよいと思います。</p>
<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。)</p>

【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	50例		予定試験期間	3年間
<p>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。)</p>				
<p>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。)</p> <p>胃がんに対する WT1 タンパクでパルスした樹状細胞ワクチン療法は福島県立医大で実施された3例の臨床経験だけであり、本療法の有効性について論じた文献はない。胃がん細胞がすべて WT1 を発現するものではないため、WT1 が発現していない症例に対して WT1 でパルスした樹状細胞療法の意味があるか不明である。本試験は、がん細胞の WT1 の発現についても検討しないオープン試験の計画であり、結果の科学的評価が困難であることが予想される。また、認定再生医療等委員会の審議課程における利益相反管理について明確にする必要がある。</p>				