

高度医療 評価表 (番号 014-2)

評価委員 主担当： 藤原 _____
副担当： 猿田 _____ 副担当： 田島 _____ 技術委員： _____

高度医療の名称	食道癌術後（術前治療あり）再発阻止を目的としたワクチン療法
申請医療機関の名称	近畿大学医学部附属病院
医療技術の概要	食道癌術後アジュバント標準療法に上乘せする新規分子標的治療（ワクチン療法）の確立。

【実施体制の評価】 評価者： 藤原、猿田

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 checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" 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。） 有用性が十分とはいえない（猿田）	
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。） プロトコールは本年1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。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。（藤原）	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" 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。） <ul style="list-style-type: none"> ・ 高度医療実施申請書には、「被験者に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容」について、補償も保険加入も「無」とされているにも拘わらず、説明文書には、補償及び保険による賠償がなされる場合がある旨記載されており、矛盾がある。 ・ 患者相談等の対応についての情報として、責任管理者の医師名と医学部代表番号と思しき電話番号が書かれ、時間外には外科当直医が適切に対応するとされているが、これでは十分でなく、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。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
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2点を補正すれば適としてよい。

【プロトコールの評価】 評価者： 藤原 _____

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

癌ワクチンの臨床試験共通の問題点：

1) 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ある。当該施設からの研究報告 (Br J Cancer 99:1462-1467, 2008) をみると、HLA クラス I 抗原の発現が低い食道扁平上皮癌患者の予後は悪いとの報告もある。

2) 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。

3) 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、なぜ近畿大の試験のみが高度医療評価制度なのか？ 癌腫毎に全国统一プロトコルを組むべきではないか？ オンコセラピーサイエンス社は、ペプチド癌ワクチンの効果を検証する目的で、肺癌を対象に既にプラセボ比較のランダム化比較試験を治験として実施中であるし、他社製のペプチドワクチンでは術後補助療法の設定で、プラセボ比較試験をグローバル試験として既に実施しているところもある。再発予防の試験を敢えてシングルアームの試験で実施する意義は無いと思われ、多施設共同のプラセボ比較試験を実施すべきである。

4) HLA 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（奨学寄付金？）で実施するのか COI の開示が若干不足している。

個別の問題点：

1) 5. 被験者の適格基準及び選定方法：被験者の適格基準（病期の限定がなされていない etc）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うのでは不適切である。また、術前化学療法を受けた患者と術前化学放射線療法を受けた患者を同じプロトコルにエントリーすることも結果の解釈に悪影響になることを懸念する。さらに術前に実施するとされている FP 療法

の用法・用量が明示されていないことから、標準治療を患者が受けることなく本療法を強要される（無意識に誘導される）危険性を危惧する。

2) 7. 有効性及び安全性の評価： 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。

3) 7-2. 予定の試験期間及び症例数：近畿大の倫理審査委員会へ提出したプロトコールでは全国13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4年間で30例の症例を登録できるのか？ 症例数設定の根拠の妥当性を確認できない。

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。）

回答を検討した上で、再度、実施を許容するか否かを判断したい。

【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	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
予定症例数	30例		予定試験期間	4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。）					
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。）					
回答を検討した上で、再度、実施を許容するか否かを判断したい。					
手術後の再発予防を目的とした臨床試験でペプチドワクチンの有用性を検討するには、プラセボ対照のランダム化比較試験のみが適切である。					