

高度医療 評価表 (番号 024)

評価委員 主担当：藤原

副担当：山口 副担当：田島 技術委員：出口

高度医療の名称	再発予防を目的とした膀胱癌に対する腫瘍特異的ペプチドワクチン療法
申請医療機関の名称	岩手医科大学附属病院
医療技術の概要	ゲノム包括的解析情報に基づいて、膀胱癌に高頻度に高発現し、正常組織にはほとんど発現していない新規腫瘍抗原を由来とするHLA-A*2402拘束性エピトープペプチドを用いた特異的がんペプチドワクチン療法である。エピトープペプチドを皮下に注射する比較的侵襲が少ない治療法であり、外来治療が可能である。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。） ペプチドワクチンのような有効性の確立されていない治療についても、臨床試験として適切に行われるならば、高度医療の対象として、許容できると考える。		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者：出口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）		
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。）		

【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 checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input 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>○ 資金源について、高度医療実施申請書には臨床研究実施施設の「公的研究費」とされているが、説明書には「公的研究費など」とされていて、公的研究費以外の資金源があるように読み取れるので、他にあるのであればそれも明記する必要がある。 また、起こり得る利害の衝突についての記載が無い。</p> <p>○ 予測される利益について、これまでの臨床研究に於ける具体的効果を付記すべきである。</p> <p>→事務局の指摘により、上記2点のコメントは申請者により適切な形に修正された。</p> <p>○ 患者相談等の対応は整備されている。 （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。）</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>		

【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
<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>総評に記載</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> <p>総評に記載</p>		

【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	継続審議	不適
予定症例数	110例		予定試験期間	2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>今回の申請は平成21年7月23日の第10回高度医療評価会議にて「不適」とされたもの（番号009-2）が再申請されたものである。</p> <p>申請者は「再提出に伴い、文書記載の明確化や添付文書の整備、また同意書についても一般の方にもより理解しやすいような文面に修正を行いました。」と4月8日付けの再申請時の鑑で述べているが、変更内容が不明であったので尋ねたところ、平成19年12月20日付け実施計画書（前回高度医療評価会議審査時のバージョン）は今回再申請時には実施計画書第2版（平成22年4月2日付け：同年4月7日付けで岩手医大の倫理審査委員会で承認）にされ、さらに今回審査中、平成22年4月20日で第3版に変更されたものであるとの回答がなされた。</p> <p>さらに以下のような変更をしたとの回答がなされた：第1版から第2版への変更時には、「ペプチドワクチンの有害事象」、「BCG及びペプチドの投与量及び投与方法」、「安全性の評価」、「免疫学的評価」、「モニタリング耐性及び実施方法」の部分に追記がなされ、更に「登録手順、投与手順」、「被験者等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」、「患者負担について」、「個人情報保護の方法」の項が新たに記載した。また第2版から第3版への修正時には、効果安全性評価委員会のメンバーから岩手医大の申請当事者講座の教員2名の削除と、新たに外部委員の追加、参加予定施設の追加を行った。</p> <p>なお、第1版から第2版への修正時の効果安全性評価委員会のメンバーの変更内容と参加予定施設の追加の内容について、御回答願いたい。</p> <p>以下に大きな問題点を記す：</p> <p><b>1) シングルアーム試験であることの問題点</b></p> <p>BCG単独膀胱内注入療法に関する過去の学術論文（最近公表されている国内医療機関からの報告、さらには昨年日本泌尿器科学会の学会登録のデータ； Urology 73:1318, 2009; Jpn J Clin Oncol 40:153, 2010; Int J Urol 16: 279, 2009）をみると、Ta, T1, Tis病期の2年無再発生存率は70%前後（high risk のT1G3でも60%とのデータもある）である。このような歴史的な対照のデータがある中で、今回の臨床試験によりペプチドワクチンの上乗せ治療で2年無再発生存率が実施計画書に述べるように70%程度になったとして、ワクチン使用の臨床的な意義は示すことができないと思える。</p> <p>今回申請時に既に56例の症例登録を終えているのであれば、いったん中間解析を実施し、病期や臨床検査値のデータを確認した上で、ペプチドワクチン投与の有用性の瀬踏みを行い、その上で新たにBCG投与群を対照としてBCG+ペプチドワクチン群のランダム化第Ⅱ相試験あるいは薬事承認取得を目指すランダム化第Ⅲ相試験を実施する（企業治験あるいは医師主導治験）方が得策のように思う。なお、第Ⅲ相試験として</p>				

再発予防におけるペプチドワクチンのBCGへの附加効果について統計学的に有意な差を検出するには相当数の患者登録が必要になることも事実である。

最近の国内医療機関からの公表論文でのBCGの投与量をみると、日本株でも80mgであることが多いように見受けられるが、40mg投与を採用している背景についてもご教示願いたい。

## 2) 症例選択規準があいまいである

「組織学的に移行上皮癌であることが証明されているもの。ただし、初発・単発・low grade の膀胱癌は除く」と選択規準の2番目に記載されているが、病期(Ta, Tis T1N0M0)で設定し、尿管癌との重複癌を除外したり、CIS合併例の取扱、Tumor gradeの評価基準の明示(EAUのリスク分類などではなく組織学的悪性度を指す?)をするなどの訂正は必要ないか。さらに、各種臓器機能は、通常の臨床試験に比べて悪い症例を選択できるようになっているが、好中球1500以上、血小板10万以上、AST, ALTは正常上限の2倍以下、クレアチニン1.5mg/dL以下、T-bil 1.5~2.0くらいに設定するのが通常の臨床試験の規準であるように考えるが、いかがか。

なお、最近ではsecond look TUR-Bt施行時に組織学的に残存腫瘍の無いことを確認することも多いと聞くが、症例選択規準で肉眼的確認とされているが、大丈夫か。

## 3) 再発の定義が不明

再発予防効果を検証するプロトコールでは再発の定義をしっかりと規定しておく必要がある。追記をお願いしたい。

また、維持療法(maintenance therapy)(日本のBCG製剤2剤には当該効能・効果は設定されておりませんし、Cancer 75:552, 1995にあるように日本人患者での維持療法の意義は否定されている報告もありますが)の規定をプロトコールでしなくて大丈夫か、ご意見を伺いたい。

## 4) その他

2010年4月8日申請時の実施計画書(第2版平成22年4月2日)では、効果安全性評価委員会の委員3名のうち委員長を除く2名が岩手医大泌尿器科の講師と助教の方となっており、当事者が効果安全性評価を第3者として実施していた経緯があった。なお、平成22年4月20日付けの第3版の実施計画書(岩手医大倫理審査委員会承認待ち)で、効果安全性評価委員会のメンバーは全員外部の方に変更されている。

今回追加された医療機関について、改正臨床研究倫理指針への対応がSOP(特に有害事象報告手順)として整備され実現できているかを確認したいので、各医療機関の当該文書をご提出下さい。

実施計画書の研究協力者にペプチドワクチンの供給元の職員がいらっしゃることは、申請書12.「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」に述べられているように、適切に臨床施設内の規定に沿って報告されているのかもご確認下さい。

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。)

上記にまとめた。