

高度医療 再評価表 (番号 011)

評価委員 主担当：村上
副担当：山口 副担当：田島

高度医療の名称	大腸癌に対するペプチドワクチン療法
申請医療機関の名称	山口大学医学部附属病院
医療技術の概要	ゲノム包括的解析情報に基づいて、大腸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と、腫瘍新生血管由来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	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
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。）		

【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	適	・ 不適
5. 補償内容	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。） ○「2 この臨床試験の目的」中に書体の異なる部分があるので、他に揃えること。 ○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。）		
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。）		

【プロトコールの評価】 評価者：村上

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。）		
「安全性情報」・「治療計画の内容」・「有効性の評価方法」・「モニタリング体制」について、総評コメントに沿って研究計画書等の関連書類を改定のこと。		
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。）		

【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	HLA-A*2402 40例 それ以外40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。）				
下記の総評コメントに沿って研究計画書等の関連書類の改定を行っていただくこと（施設内倫理審査委員会の承認が必要）。				
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。）				
<ol style="list-style-type: none"> 次のステップで治験を実施することを前提に、治験を適切に計画するために必要な情報を得る目的で実施される臨床試験であることが確認され妥当と考えます。 試験物を5種類ペプチド+IFAとして、多施設共同試験で実施されることについても妥当と考えます。 対象疾患を化学療法未治療症例とすることは、厳密に言えば「国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術の評価の際の要件 I-2」を満たしてはいませんが、免疫療法の特異性を考慮すれば許容できるものと考えます。また、化学療法未治療症例の標準治療をmFOLF0X6とすることについても現時点での標準療法とみなせる mFOLF0X6+ベバシズマブに対してワクチンの上乗せ効果を評価することに 				

変更予定であると回答が得られたので妥当と考えます。

これに関連して、研究計画書等の改定をお願いします。

- 4 「国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術の評価の際の要件 I-3」に試験薬概要書（薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。）の提出を求めていることに関して、試験薬概要書として必要な情報をとりまとめ提出いただき、内容を確認し妥当と判断しました。
- 5 データの信頼性に関して、“中央モニタリングを実施する”とし、中央モニタリングの具体的な実施体制や実施方法を研究計画書に追記すると回答が得られたので妥当と考えます。研究計画書への追記をお願いします。
- 6 試験の目的・デザインに関して、「国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術の評価の際の要件 II-4」に記載されている“次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること”という条件を満たすものとして、予後因子・効果予測因子の探索や、次の治験のエンドポイント設定のための情報を収集することを主たる目的として設定されるのであれば妥当と考えます。但し、その場合、本目的等を研究計画書に明確に記すことを求めます。一方で、ペプチドワクチン療法の有効性を評価することを主目的としてプライマリーエンドポイントに抗腫瘍効果を設定するのであれば、本試験デザインで得られる結果の限界や妥当性について生物統計家と相談の上、予め研究計画書に明示する必要があると考えます。

平成22年3月12日

第16回高度医療評価会議 指摘事項回答書

山口大学医学部 消化器・腫瘍外科 准教授
裕 彰一

課題名：大腸癌に対するペプチドワクチン療法（番号011）

指摘事項	回答
<p>村上構成員</p> <p>①臨床研究に関する倫理指針に適合させること。</p> <p>②「安全性情報」：抗がん剤及び抗がん剤併用時の安全性について記載が必要ではないか。</p> <p>③「治療計画の内容」：高度医療の実施で得られる臨床データが引き続き実施される治験の計画に活用できるよう、本計画の再検討が必要。</p> <p>④多施設共同試験で実施することを想定した実施計画の記述となっており、単施設の申請であれば変更が必要ではないか。</p> <p>⑤「有効性の評価方法」：検討を計画している臨床効果の評価方法も記載が必要ではないか。</p> <p>⑥免疫学的評価方法の具体的な記載が必要ではないか。</p> <p>⑦「モニタリング」、「記録の取扱い及び管理」：実施体制・方法について、臨床データの信頼性確保の観点からの具体的な記述が必要。</p> <p>⑧「重大な事態が生じた場合の対処方法」：対処方法の記述が十分でなく、より詳細な記述を求める。</p> <p>⑨「個人情報保護」：実施体制の具体的な記載を求める。</p> <p>⑩本ペプチドワクチンは、国内・海外未承認薬であり、早期薬事承認取得の観点から、治験での実施を推奨する。</p> <p>⑪対象を、臨床効果を示した症例が経験されている「進行・再発症例で標準治療の効果が得られなかったもの」にすることが必要ではないか</p>	<p>① そのように対応いたします。</p> <p>②予測される安全性情報に追記。</p> <p>③臨床研究の位置づけは、そのまま薬事承認を得ることを目的とするのではなく、新規の作用機序を有する薬剤について探索的に臨床情報を収集する事を目的とする。東京大学医科学研究所を中心とした研究グループは内閣府スーパー特区に認定され、今までにないMode of Actionを有する新規薬剤に対して適切な評価を行う指標や投与方法について探索的臨床研究を通じて新規薬剤を開発し、日本のアカデミア発の臨床研究が創薬初期に重要な役割を果たす新たな枠組みが構築されつつある。探索的臨床研究から得られた多くの情報をもとに検証的治験へ進み、薬事承認を目指す。（参考資料1：臨床研究から薬事承認へのロードマップ）</p> <p>④多施設共同試験であることを明確にし、参加予定施設を追記。</p> <p>⑤有効性および安全性の評価【有効性の評価】に追記。</p> <p>⑥有効性および安全性の評価【免疫学的評価】追記</p> <p>⑦モニタリング体制および実施方法に追記。</p> <p>⑧その他の措置の内容に追記。</p> <p>⑨個人情報保護の方法に追記。</p> <p>⑩高度医療で探索的臨床試験を行ったのち、検証的臨床試験を治験で行いたいと計画しております。（参考資料1：臨床研究から薬事承認へのロードマップ）</p> <p>⑪FDAのガイダンス（参考文献7、参考資料2）では、III. A. 1. a. 対象疾患・病期に、「転移を有するがん患者の場合、投与開始から病状悪化までの期間が短い可能性があり、従来のようながんワクチンの評価では、活性およ</p>

<p>⑫治験の計画に活用できる臨床データを取得する観点から、高度医療実施計画の目的や方法を再検討すること</p> <p>⑬引受け企業等、薬事承認を取得するまでのロードマップを明示すること</p> <p>⑭試験薬概要書に基づき、提供される未承認薬等の品質の確保が確認できること</p> <p>田島構成員</p> <p>①説明文書に必要事項は網羅されており、患者さんに理解可能な説明となっているが、文字が小さくて読みにくい。</p> <p>②説明文書の16のタイトルが「緊急連絡先」となっているのは、「問合せ先」といった表現にした方が良い。</p> <p>③説明文書及び同意書の各項目末尾に記された番号は、実際に用いる文書には記入されないものと理解する(患者さんにとっては意味不明なので消すべき。)</p> <p>④患者相談の対応は、上記「緊急連絡先」として整備されている。(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>その他</p> <p>HLA陽性群ペプチド投与群、HLA陰性群ペプチド非投与群の比較について</p>	<p>び有効性を必要とする抗腫瘍免疫反応を得るまでの時間を確保できない可能性があります。加えて、転移性のがん患者は、通常複数の治療(殺細胞性または免疫抑制性の化学療法、放射線療法など)を受けており、これは免疫システムにダメージを与え、がんワクチンに反応する可能性を低くしてしまっている可能性があります。対照的に、本ガイダンスでも記載したとおり、残存病変のない患者や微小ながんを持つ患者にがんワクチンを投与することで、がんワクチンによる免疫活性化のための適切な時間を確保することができます。欠点としては、臨床開発が長びくことが挙げられます。このため、がんワクチンを開発する者は、転移性がん患者と、残存病変のないまたは微小病変を有するがん患者での試験のそれぞれについて、長所と短所について検討する必要があります。(和訳：英語原文にてご確認ください。)」とされています。従って当該治療においては標準治療との併用によることはワクチン療法を適切に評価する上で、十分な評価期間を確保するためにも、妥当と考えられます。</p> <p>⑫ ⑬に記載済み。</p> <p>⑬参考資料1：臨床研究から薬事承認へのロードマップを追加。</p> <p>⑭試験薬概要書を添付。GMP基準により品質を確保しています。</p> <p>①(議事録において、撤回)</p> <p>②「問合わせ先」に変更。</p> <p>③削除しました。</p> <p>④患者相談窓口の記載を追記。</p> <p>高度医療として探索的臨床研究を行いより広くデータを収集し、次なる検証試験(治験)においては、HLAにより予後に差を認める可能性についても十分に配慮し、バイアスが少ない検証が可能な試験設計を行う予定です。(参考資料1：臨床研究から薬事承認へのロードマップ)</p>
--	--