

高度医療 評価表 (番号 040)

評価委員 主担当：山中
副担当：堀田 副担当：田島 技術委員：珠玖

高度医療の名称	切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン併用化学免疫療法とゲムシタビン+CDDP治療の第 I / II 相試験 (高度医療は第 II 相パートについて申請)
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	未治療切除不能・再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）を対象とし、第 I 相試験およびランダム化第 II 相試験を行い、ゲムシタビン+シスプラチン（CDDP）+WT1 ペプチドワクチン併用療法とゲムシタビン+CDDP 療法の安全性、WT1 ペプチドワクチンの胆道癌化学療法における生存期間延長効果を検討する。

【実施体制の評価】 評価者：堀田

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
<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>1 申請者をはじめ協力医療機関の実施責任医師および実施者は胆道癌領域の診療およびがんの薬物療法の臨床試験に精通しており、実施体制に問題はない。</p> <p>2 申請医療機関と協力医療機関は特定機能病院もしくはがん診療連携拠点病院であり、がんの診療及び臨床試験体制は充実している。当直体制を含め、急変時の対応は可能であり、医療安全体制は確保されているものと考えられる。また、倫理審査委員会の構成に問題はない。</p> <p>3 WT1 タンパクが白血病や多くの固形がんにも過剰発現していることは、大阪大学を中心とした 10 年以上にわたる研究で明らかにされ、がんペプチドワクチンの開発につながられた。すでに肺がん、乳がん、白血病などで単剤での第 I 相試験が行われており、安全性に大きな問題はないと報告されている。しかし、進行がんに対するこれまでの成績では、単剤もしくはゲムシタビン併用での効果は限定的であるため、併用する化学療法との組み合わせが重要であると考えられる。今回の申請課題は切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン併用化学免疫療法の効果と安全性を調べるための第 I/II 相試験が計画されているが、わが国で開発されたがんペプチドワクチン療法について、続く治験としての第 III 相試験を経て薬事承認申請につながる技術か否かを科学的に評価することの意義は高いと考える。</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。）

【実施体制の評価】 評価者：珠玖

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 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。）

1. 実施責任医師等の体制

2. 実施医療機関の体制

上記 1、2、については、本臨床試験遂行に十分な経験と体制を備えていると考えます。

3. 医療技術の有用性等

がんワクチンを含む免疫療法と抗がん剤等の併用は、新しい有効ながん治療開発として、極めて重要な課題であり、また、その臨床的効果が期待されている取り組みです。とりわけ、有効な治療手段が限られている難治性の胆道癌等にとっては、一日も早い治療法の開発が当然期待されます。その意味では、本臨床試験の設定は妥当なものだと考えます。しかしながら、この研究課題については下記の問題を考慮する必要性があります。

- ① 本臨床試験では、WT1 ペプチドワクチンが用いられます。現在の臨床試験計画では、対象となる胆道癌症例での WT1 発現の検討は行わず、全ての（ほとんどの）胆道癌症例がワクチンの標的抗原の WT1 を発現しているという前提に立っています。しかしながら、全ての（ほとんどの）胆道癌症例が WT1 を発現しているというデータは、既発表及び未発表の研究で得られていないと考えられます。また、申請者から提示された参考文献 (Modern Pathology (2006) 19, 804-814) と、他のグループによる 2011 年第 70 回日本癌学会学術総会での発表 (70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association P. 2314 “WT1 expression in solid cancers of 4 different organs” pp. 356) でのデータは大きく食い違っています。申請者から提示された論文によれば、WT1 に対する 2 種類の抗体、Poly clonal 抗体 (C-19) および単クローン抗体 (6F-H2) を用いた検討で胆道癌での WT1 抗原発現は、各々 80% (15 例中 12 例)、および 68% (22 例中 15 例) となっています。一方、別のグループによる学会発表では、論文にある検討で用いられたもの同一の単クローン抗体 (6F-H2) を用いて、胆道癌での WT1 発現は、95 例中 0 例と報告されています。これら以外の未発表の検討データは、現在迄申請者から提示されていません。このような大きなギャップのある 2 つの報告のみを前提として、全ての（ほとんどの）

<p>胆道癌が WT1 を発現しているという考えに立った臨床試験を進めることの科学的妥当性につき、疑問を持ちます。</p> <p>② 申請者が提出された文献によりますと、胆道癌症例での WT1 の発現頻度は 2 つの異なった抗体で、各々80%及び 68%となっています。このデータを考慮に入れた場合、本臨床試験のデザインで得られた試験結果に基づいて、有効性につきペプチドワクチン投与群と非投与群間で統計学的に比較検討し得るかについて疑問を持ちます。</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> <p>上述の理由を前提として、本臨床試験は以下のいずれかにより実施することが適当だと考えます。</p> <p>① 胆道癌症例において、予め WT1 抗原の発現を検討し、発現陽性症例のみを本臨床試験に組み入れる。</p> <p>② もしくは、本臨床試験を開始する前に、全ての（ほとんどの）胆道癌症例で WT1 の発現増強が認められることを独自の検討により明らかにする。</p>

【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>○ 所要項目が適切に網羅され、また患者さんに理解しやすい内容になっている。</p> <p>○ 患者相談等の対応も整備されている。</p> <p>（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：山中_____

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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input 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 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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施計画書（プロトコール）は全般的に矛盾なく、よく作成されていると思います。 ・ 定期モニタリングや監査に関する計画も立てられています。 ・ 【8. 被験者の適格基準及び選定方法】被験者の設定に関する技術委員からの指摘が極めて重要であると考えます。 ・ 【10. 有効性及び安全性の評価方法】この試験はランダム化試験ですが、被験者数の計算はCDDP/GEM/WT1ペプドワクチン群の1生率の信頼区間精度に基づいて行われています。一方、結果の解釈に関する decision rule は「両群間の1年率に 7.8-10.0%の差がみられた場合、ペプドワクチン併用は favorable である」となっています。設定した被験者数（100例）のもと、期待する差が真に存在する場合に誤って unfavorable と判断してしまう確率（→ 偽陰性率）、あるいは差が存在しない場合に誤って favorable と判断してしまう確率（→ 偽陽性率）が明らかになっていません。また、初期は2群の生存曲線が一致するが、時間の経過につれて乖離していくという delayed response が生じた場合、1時点の生存率による判断（1生率のみによる判断）では解釈が難しくなることから、そのようなケースのときは「総合的に2群の優劣を判断する」となっていますが、第2相段階（という探索段階）にあることを差し引いて考えても、これは少し曖昧な判断規準ではないでしょうか。 ・ デザインや実施計画書の記載を見る限り、十分に検討がなされていないのではないかと考えられます。生物統計家を交えて突っ込んだ議論を行った上で、最適な試験計画として頂けるよう希望します。 	
<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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 【8. 被験者の適格基準及び選定方法】被験者の選定については、技術委員のコメント欄および総合評価の欄をご覧ください。 ・ 【10. 有効性及び安全性の評価方法】デザインに関する協議は一般に短時間で終わるものではないので、数日内の早急な対応は求めません。ただし、今後の再評価の際には、生物統計家を交えた検討に基づいた実施計画書（プロトコール）をご提出ください。 	

【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	100 例	予定試験期間	4 年（登録 2 年、追跡 2 年）	
<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>難治性である進行胆道癌において有効な治療選択肢を増やす上で本治療法の開発が重要な意味を担っていることはまず指摘しておきたいと思います。ただし、今回の申請では投与対象の設定に関して検討の余地があり、現行の計画をもってただちに「適」と判定することは難しい状況です。ペプチドワクチンを含んだ癌の特異的免疫療法においては、対象癌細胞に標的となる抗原の発現が認められるという十分な根拠が存在するか、あるいは個々の症例での発現を確認した上で臨床試験に参加していただくことが妥当であると考えます。さもなければ、登録被験者の中に真の投与対象以外の被験者も含まれてしまって、「申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化をはかる」という高度医療の目的にそぐなわなくなる可能性があります。以上により、次のいずれかの対応を求め、申請者側の対応を待ちたいと思います：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 胆道癌症例において、あらかじめ WT1 抗原の発現を検討し、発現例のみを本試験への組み入れ対象とする。 もしくは ・ すべての（または、ほとんどすべての）胆道癌症例で WT1 の発現増強が認められることを独自に検討した上で、本試験の申請を再度行っていただく。 				
<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>				