

高度医療 040 に対する第 29 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 24 年 3 月 14 日

高度医療技術名：

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)

1. 被験者数の計算は CDDP/GEM/WT1 ペプチドワクチン群の 1 年生存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 年生存率に 7.8-10.0%の差がみられた場合、ペプチドワクチン併用は favorable であると考え」となっています。現在、設定している被験者数のもとで、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)を明らかにしてください。

(回答)

本試験が 1 年生存率の信頼区間精度に基づいてデザインされたことを前提としていただいたご質問かと存じますが、本試験は 1 年生存率の「信頼区間精度」に基づいてデザインされたものではありません。この点につきましては、研究計画書 21 ページ「2.4.4 臨床的仮説と登録数設定根拠」に記載いたしましたが、説明内容や順序がわかりにくく、誤解を招く結果になったかと思われます。研究計画書の該当部分を下記のように修正しました。

2.4.4 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験では実現可能性を重要視し、2年間で集積可能な100名を予定登録数とする。ABC-01 試験¹¹にならって、ゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン群とゲムシタビン+CDDP 群に2:1で割り付けることとする。本試験のサンプルサイズの下では、ゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン群の1年生存割合を±10%で推定でき、また第III相試験実施の適否を評価する際に参照すべき有害事象発生割合、全生存期間、2年生存割合などの情報についてある程度の信頼性をもって得ることができる。

なお、表2.4.4に示したように、ゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン群とゲムシタビン+CDDP群の割り付け比を2:1、Rubinstein, et al. (2005)¹⁷のスクリーニングを目的としたランダム化第II相試験の考え方にもとづいてアルファレベルを片側10%, 20%, 検出力を80% (ヒストリカルデータに基づいて、ゲムシタビン+CDDP群の生存期間中央値を11.5ヶ月、ゲムシタビン+CDDP+WT1ペプチドワクチン群の生存期間中央値を14.5~15.5ヶ月と仮定)とした場合、合計必要サンプルサイズは200名以上となり、本試験での実現は困難と考えられるため、上述のような登録数設定根拠とした。

上述の両群の生存期間中央値の差3~4ヶ月は、死亡発生に指数分布を仮定した場合、両群の1年生存割合の差7.8~10.0%に相当する。そこで、今回のランダム化第II相試験においては、両群の1年生存割合の差7.8~10.0%が示された場合、‘favorable’な成績と考えることとする。

現在設定している参加者数 100 名（期待割り付け数はゲムシタビン+CDDP+WT1 ペプチドワクチン群 66 名、ゲムシタビン+CDDP 群 34 名となります）での、「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」は 50%になります。また、「差が存在しない場合に誤って favorable と判断してしまう確率」ですが、生存時間分布に指数分布を仮定すると、登録終了 1 年後の期待死亡数はゲムシタビン+CDDP+WT1 ペプチドワクチン群で約 45 名、ゲムシタビン+CDDP で約 25 名となります。対数ハザード比が近似的に正規分布従うと仮定して、差がない（対数ハザード比 0）場合に $\log 0.793$ （1 年生存割合で 7.8% 上回る場合に相当します）を超える確率は 17.6%、 $\log 0.742$ （1 年生存率で 10% 上回る場合に相当します）を超える確率は 11.6%となりました。

2. 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 年生存率のみによる判断）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。曖昧な判断規準なので見直すこと。

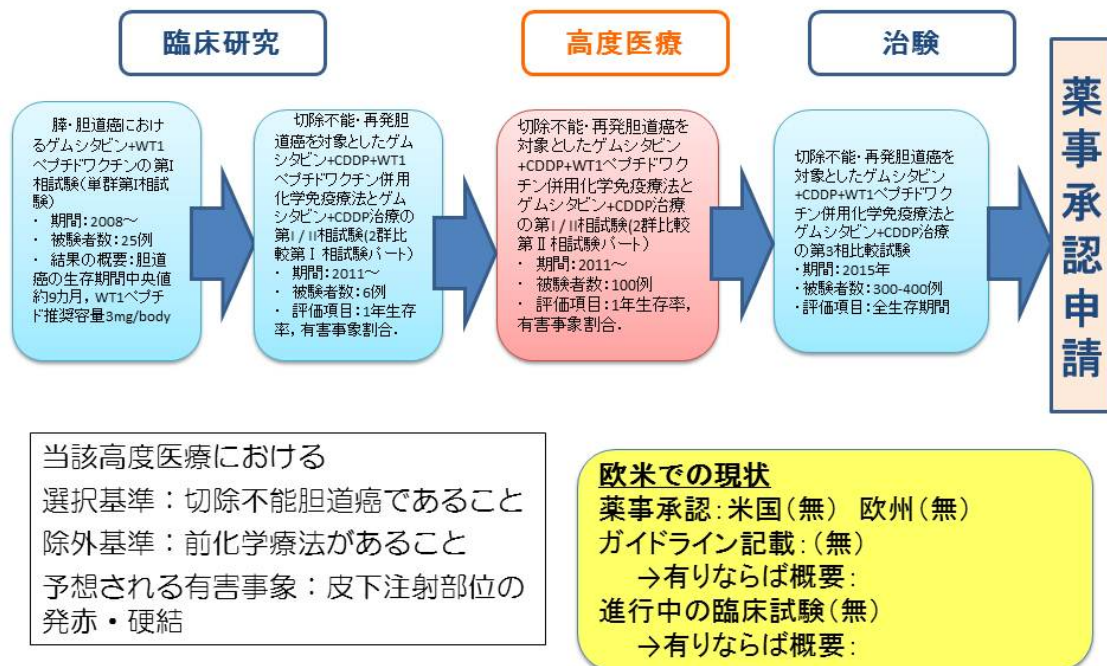
（回答）

本試験での primary endpoint は、あくまでも 1 年生存率であり、両群間の 1 年生存率に 7.8-10.0%の差がみられた場合、ペプチドワクチン併用は favorable であると考えられるというのが本試験の decision rule です。2 群の優劣の判断は、図のロードマップにありますように最終的に企業主導の治験として実施される検証的な第 3 相試験を以て行われると考えております。

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：WT1ペプチドワクチン（製品名：未定）

高度医療での適応疾患：胆道癌



WT1 ペプチドワクチンの生存曲線が、delayed response を生じるかどうかは、現時点では、分かっていない部分です。むしろ、本試験を行うことで、WT1 ペプチドワクチンがそのような傾向を持つのかどうか見えてくるものと思います。

WT1 ペプチドワクチンが delayed response を生じるならば、今後の検証目的での第III相試験では、それを踏まえた試験デザインにすべきと考えますが、探索

的な第Ⅱ相試験では本当に生じるかわからない delayed response を考慮した試験デザインを組むことは不確実性が大きいと考えました。一方で、第Ⅲ相試験に進むべき有望な治療と判断するかどうか（第Ⅲ相試験を行うかどうか）は、1年生存率、両群の毒性に加え、結果として delayed response を有するならばその場合の必要対象者数の増加がどのくらいか、などの要素も判断材料となる可能性があると考え、第Ⅲ相試験に進むべき有望な治療と判断するかどうかは、治験を行う企業の意向も強く反映されることとなりますので、「総合的に判断する」という記載にさせていただきました。

3. 試験治療の作用機序上、WT1 が発現している患者さんが治療ターゲットになります。発現陽性／陰性の定義の仕方にも依存すると思いますが、少なくとも研究者が念頭においている方法により、一定割合以上の発現陽性例が登録されることを担保しておかなければならないと考えます。この点について、研究者から追加の検討やご意見を頂きたい。

(回答)

審査委員からのご指摘にもとづき、国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科で 1998 年～2011 年の間に手術が施行された胆道がん 82 例を対象として Preliminary な解析を実施いたしました。その結果、42/82 (51.2%) において、腫瘍細胞の細胞質内に染色が認められております (本審査会審査意見回答書 (平成 24 年 2 月 2 日) に既報告)。

現時点では、標準的な WT1 の免疫染色法・診断法が世界的に存在しないことから、胆道癌における陽性割合の報告に関して、当初我々が想定していた 70-80%、ご教示いただきました 0% (?) の研究報告、そして今回上記の 51% など、ばらつきがあることはご指摘の通りです。創薬理論上、陽性でなければ有効性を有さないため、審査委員の上記ご指摘は、本試験を実施する上で最重要検討課題であります。

現在、本試験の分担研究者を主任研究者とする研究組織において、WT1 の客観的な免疫染色法・診断法の確立、並びに標準化のための独自の作業を進めております (がん研究開発費 23-A 特-44「肉腫及び膠芽腫等の難治性がんに対する (個別化) がんワクチン療法等の確立」 (主任研究者: 平家勇司 (国立がん研究センター))。本試験の実施と並行させる形で、こちらの研究を通じて標準化された診断法を確立させ、その診断法をもって本試験登録例における (真の) 陽性集団を同定、その陽性集団に限定した統計解析も本試験実施の大きな目的に位置付けることに改めました。つきましては、下記のように本試験登録症例において WT1 蛋白並びに HLA-Class I 分子の発現解析、並びに WT1 mRNA の発現解析を実施するよう研究計画書を変更いたします。解析は最近開始されました企業治験 (第 I 相試験) と同様、本試験に参加した患者のうち腫瘍検体 (手術、生検) 提供の同意が得られ、解析可能な検体が得られた例において実施します。

.....

研究計画書 12 ページ Secondary endpoints

WT1 発現陽性例における 1 年生存割合、無増悪生存期間、奏効割合、全生存期間、2 年生存割合（腫瘍検体提供の同意が得られた例のみ）

.....

研究計画書 57 ページ 8.4.3 有効性評価項目

腫瘍検体提供の同意が得られた例においては、切除標本或いは生検標本を用いた以下の解析を行う

5) WT1 蛋白発現並びに WT1mRNA 発現解析。HLA-Class I 発現解析

.....

研究計画書 71 ページ 11.3.7 WT1 発現陽性例における 1 年生存割合、無増悪生存期間、奏効割合、全生存期間、2 年生存割合

腫瘍検体提供の同意が得られ、WT1 発現解析が可能であった例のうち、WT1 発現陽性と診断された例における 1 年生存割合、無増悪生存期間、奏効割合、全生存期間、2 年生存割合

.....

研究計画書 71 ページ 12.9 がん細胞の特性の解析

がん細胞の特性解析として、腫瘍検体（手術、生検）提供の同意が得られた例を対象として、免疫組織学的解析等を用いた WT1 蛋白並びに HLA-ClassI 分子の発現解析、並びに WT1mRNA の発現解析を行う。

.....

同意説明文書 14 ページ 15. 腫瘍の細胞の特徴を解析することについて

この臨床試験の目的の一つは、WT1 ペプチドワクチンの効果がどれくらいあるかを調べることです。このためには、WT1 ペプチドワクチンが、腫瘍の細胞にどれくらい影響したか、どの部分に影響したか、といったことを詳しく調べる必要があります。

したがって、この試験に参加されて WT1 ペプチドワクチンを使用した患者さんの、腫瘍を手術で切除したときに得られた検体、生検したときの検体、細胞を顕微鏡などで調べた（細胞診）ときの検体を使って、細胞の特徴を調べさせていただきたく存じます。これらは、今後の WT1 ペプチドワクチンを開発していく上で重要なデータになりますので、ご了承をお願いします。

なお、調べる内容は以下の通りです。

- ① WT1 タンパクが発現しているかどうか（WT1 ペプチドワクチンは「WT1 ペプチド」を目印にしますので、その目印があるかどうかを調べます。また WT1 タンパクの発現と、WT1 ペプチドワクチンの効果の関連も調べます）
- ②HLA の型（HLA の型と、WT1 ペプチドワクチンの効果の関連を調べます）
- ③WT1 メッセンジャーRNA が発現しているかどうか（これは「WT1 タンパクを作るための指令を伝える物質」で、これが出ているかどうかを調べます）

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答

高度医療技術名：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

2012/7/26

国立がん研究センター中央病院 奥坂 拓志

【同意説明文書：15. 腫瘍の細胞の特徴を解析することについて】

1. 臨床試験参加者の細胞の特徴を調べるための材料として①腫瘍を手術で切除したときに得られた検体②生検したときの検体③細胞を顕微鏡などで調べた（細胞診）ときの検体、が列挙されていますが、それぞれどの時点で採取されるものか明確にすること。

検体の採取時期についてご説明させていただきます。いずれもペプチドワクチン試験開始前に採取した検体となります。

① 腫瘍を手術で切除した時に得られた検体：初回治療が切除の症例になります。本試験では、切除後再発時に試験対象となります。
また、一部に切除をしたが、腫瘍遺残が生じた症例も対象となりますので、その場合は、手術直後に試験対象となります。

② 生検した時の検体

初回治療前に、肝腫瘍生検、内視鏡的胆管生検などで採取された検体が該当いたします。

③ 細胞診の検体

試験参加前に、胆汁細胞診やブラシ細胞診、生検検査時に細胞診として得られた検体、などが該当いたします。

②、③は手術で検体を得られていない例において実施いたします。胆道がんは解剖学的に、生検、細胞診を得ることが容易でない疾患であるため、患者さんの状況によって、②③両方、②のみ、③のみ、両方採取不能、という場合が起こりえますが、本試験では少なくとも②または③のいずれかにより病

第 33 回高度医療評価会議	資料1-3
平成 24 年8月 24 日	

理学的診断が得られた例を対象といたします。

上記を踏まえ、説明文書、プロトコールに別紙のように修正を加え、検体が治療前のものであることを明記いたしました。