

## 高度医療 再評価表 (番号 040)

評価委員 主担当：竹内  
副担当：直江 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：直江

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>実施医療機関および協力医療機関、ならびに実施責任医師および実施者は、この領域の臨床経験・実績があり臨床研究にも精通している。また当直体制や医療安全対策医療体制には問題がない。また本試験は JCOG とその研究をベースとしており、参加施設の連携や実施可能性についても問題ないと考えられる。</p> <p>前回評価側から胆道がん患者の WT1 発現に関して、考慮すべき指摘があった。今回の計画書では、登録症例のがん組織において WT1 蛋白と mRNA に加えて、HLA 分子発現も含めて解析し、同時に secondary endpoints として WT1 発現陽性例でのサブセット解析を行うことと変更された。本来ならば抗原発現が認められた症例を対象とし WT1 ワクチン併用の有用性を検証するべきと考えるが、標準化された発現アッセイならびに評価基準がなく、本試験と並行してこれを研究しなければならないという状況や、また企業治験と足並みをそろえた形での解析であることを考慮すると、今回の変更は評価できるものとする。</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>	

【実施体制の評価】 評価者：珠玖

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
<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. 実施責任医師等の体制</p> <p>2. 実施医療機関の体制</p> <p>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。</p> <p>3. 医療技術の有用性等</p> <p>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。</p> <p>具体的な研究計画については、今回いくつかの修正点が加えられています。前回の重要な指摘事項である、胆道癌に於ける WT1 抗原の発現については、</p> <p>①本研究と並行して WT1 抗原発現の検出方法の標準化を図ること、</p> <p>②本臨床研究参加症例のうち、腫瘍組織が入手し得る症例について WT1 の抗原発現を検討すること、</p> <p>③臨床試験データの解析を、全てのワクチン投与群及び非投与群での検討に加えて、WT1 抗原陽性群についても検討すること、</p> <p>となっています。</p> <p>修正された臨床試験計画は、前回の指摘に一定には応えていると考えられます。しかしながら、限られた時間内で WT1 検出方法の標準化が実際に可能かの懸念と共に、臨床試験に入った症例中どれほどの症例で検体の解析が可能なのか、またこの修正された計画案に従って検討した場合に、胆道癌に於ける WT1 発現症例の頻度が極度に低い場合のこの臨床試験から得られる情報の有用性等、いくつかの疑問が残されています。ちなみに、申請者から寄せられた胆道癌症例に於ける 82 症例中 42 症例が免疫組織染色で WT1 発現陽性であったとの報告は、胆道癌に於ける WT1 抗原発現の頻度が 50%程度に認められることを期待させます。しかしながら、申請者らの免疫組織染色では細胞質が染色されているとあり、この点は先の北大グループからの報告で指摘された非特異的染色ではないかという懸念も残ります。</p> <p>本臨床試験への期待とこれ迄の準備状況、又現在の状況で停止したままでは不明な要素が多いことを併せ鑑み、本臨床試験を修正された計画に従って実行すると共</p>		

に、WT1 抗原の発現検討についての中間報告を本評価会議で検討して、臨床試験の継続の可否を判断することが必要と考えます。

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。）

中間評価の実施

【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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。 （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。） 患者相談の対応は整備されている。		
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。）		

【プロトコルの評価】 評価者：竹内\_\_\_\_\_

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 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 checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input 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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 症例数設定は、実施可能性を強調しており、臨床的（delayed response, WT 抗原発現検出方法）による有効性に対しての影響を考慮すると、独立安全性評価委員会で、安全性、risk/benefit を経時的にモニターすることが必要であると判断します。		
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	106 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>独立安全性評価委員会を設置し、経時的に、本試験の安全性、risk/benefit を考察しながら、第 3 相試験実施への、ターゲット人口、有効性を考察することが、本試験では重要であると判断します。</p> <p>また、WT1 抗原の発現検討についての中間報告を本評価会議で検討して、臨床試験の継続の可否を判断することとする。</p>				
<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> <p>本研究においては、症例数設定は、実施可能性に重点を置き設定されています。しかしながら、有効性は、WT1 抗原発現性、delayed response に左右されると判断されます。独立安全性評価委員会で、本試験の risk/benefit に関して中間解析を実施されるべきですが、症例数設定は統計学的見地からではなく、中間解析の妥当性も疑問だと判断されます。しかしながら、risk/benefit を検討するために、症例数の半分時点で、中間での解析を行い、臨床的に risk/benefit を考察すべきであると判断します。また、安全性につきましては、10 症例ごとに独立安全性評価委員会で検討すべきであると判断いたします。</p>				