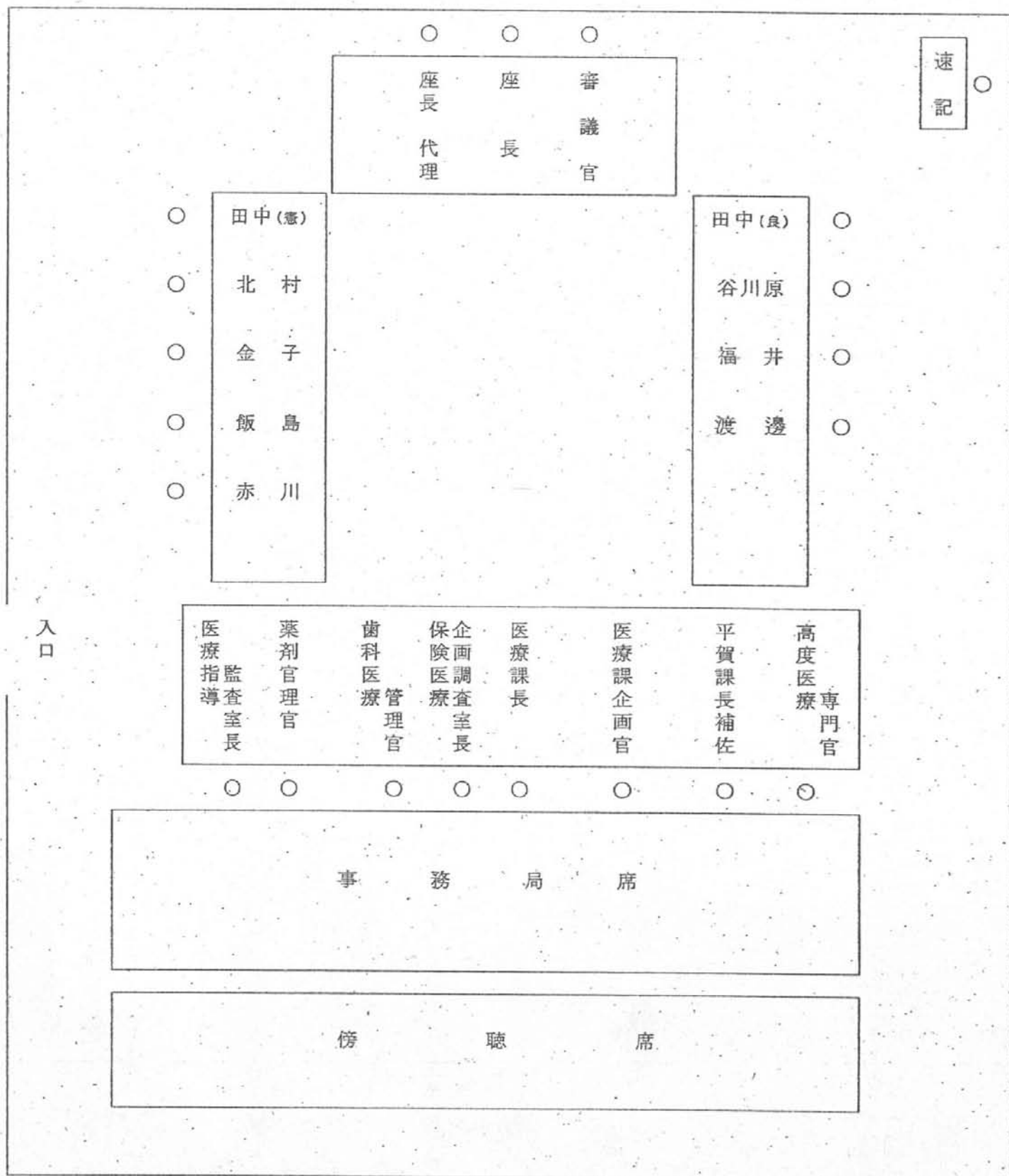


第48回 先進医療専門家会議 座席表

(日時) 平成22年5月18日(火) 10:00 ~

(場所) 厚生労働省内 専用第22会議室(18階)



第48回 先進医療専門家会議 議事次第

日時：平成22年5月18日

午前10時00分～

会場：厚生労働省内

専用第22会議室（18階）

議 題

- 1 第2項先進医療に係る新規技術の届出状況について
 - (1) 3月受付分の届出状況
 - (2) 4月受付分の届出状況

- 2 第3項先進医療（高度医療）に係る新規技術の科学的評価等について

先進医療専門家会議構成員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授	歯科
新井 一	順天堂大学医学部附属順天堂医院長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学教授	皮膚科
岩砂 和雄	医療法人社団友愛会岩砂病院第一理事長	治験
加藤 達夫	国立成育医療研究センター総長	小児科
金子 剛	国立成育医療研究センター医長	形成外科
北村 惣一郎	国立循環器病研究センター名誉総長	心臓血管外科
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器科
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授	内科 (内分泌)
竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田中 憲一	新潟大学教授	産婦人科
田中 良明	日本大学客員教授	放射線科
谷川原 祐介	慶應義塾大学教授	薬学
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
坪田 一男	慶應義塾大学教授	眼科
戸山 芳昭	慶應義塾大学教授	整形外科
永井 良三	東京大学教授	循環器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経研究センター総長	精神科
福井 次矢	聖路加国際病院長	医療経済
○ 吉田 英機	昭和大学名誉教授	泌尿器科
渡邊 清明	国際医療福祉大学教授	臨床検査

◎ 座長 ○ 座長代理

第2項先進医療の新規届出技術について
(3月受付分)

先 ー 1
22. 5. 18

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用 ^{※1※2} (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	受付日 ^{※3}	事前評価 担当構成員 (敬称略)	総評	その他 (事務的対応等)
207	NKT細胞を利用した頭頸部 癌に対する免疫療法	標準治療の終了後の頭頸部再発 癌症例、および微小残存癌が疑わ れる症例	31万2千円 (1回)	2千円	H22.2.25	—	—	返戻 (追加書類提出待ち)
208	フローサイトメトリーによる パーフォリン蛋白の発現ス クリーニング	血球貪食症候群(家族性血球貪食 症候群2型の診断)	1万9千円 (1回)	166万9千円	H22.3.11	—	—	返戻 (書類不備)
209	慢性骨髄性白血病における イマチニブ血中濃度測定	慢性骨髄性白血病における慢性 期	4千7百円 (1回)	55万8千円	H22.3.17	—	—	返戻 (取り下げ)

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

※3 原則として21日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

【備考】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による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図ることを目的とした、先進的な医療技術。

第2項先進医療の新規届出技術について
(届出状況/4月受付分)

先	-	2
22.	5.	18

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用 ^{※1※2} (「先進医療に係る費用」)	保険給付分 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	受付日 ^{※3}
210	早期乳癌に対する術中放射線照射	早期乳癌	46万5千円 (1回)	20万8千円	H22.4.14
211	CRP遺伝子多型解析による食道癌リンパ節転移診断	従来の画像診断でリンパ節転移診断が確定できない食道扁平上皮癌	1万3千円 (1回)	1千円	H22.3.18
212	NKT細胞を用いた非小細胞肺癌に対する免疫細胞療法	標準治療終了後の手術不能進行期非小細胞肺癌もしくは再発非小細胞肺癌	91万2千円 (1回)	33万8千円	H22.3.25
213	小児慢性炎症性疾患に対するFDG-PET検査	小児先天性および続発性免疫性疾患、自己免疫性疾患	PETカメラ52,700円 PET-CT71,400円 (1回)	795万4千円	H22.3.26

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※1 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

※2 原則として21日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

【備考】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による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図ることを目的とした、先進的な医療技術。

高度医療評価会議において承認された新規技術に
対する事前評価結果等について

先 - 3
22. 5. 18

整理番号	技術名	事前評価 担当構成員 (敬称略)	総評	適応症	医薬品・ 医療機器情報	保険給付されない費用 ^{※1※2} (「高度医療に係る費用」)	保険給付される費用 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	その他 (事務的対応等)
009	5-アミノレブリン酸溶解液の経口 又は経尿道投与による蛍光膀胱 鏡を用いた膀胱がんの光力学的 診断	吉田 英機	適	筋層非浸潤性膀胱がん	一般名:PDD用光学視管、 製品名:PDD Telescope 30°、 カールストルツ・エンドスコープ・ジャパ ン(株)製 一般名:5-アミノレブリン酸(5-ALA)、 製品名:5-アミノレブリン酸塩酸塩 コスモ・バイオ(株)製	5万円 (1回)	25万円	別紙1
010	腫瘍抗原ペプチドを用いたテー ラーメイドがんワクチン療法	吉田 英機	適	ドセタキセル不適格であるホルモ ン不応性再発前立腺がん(ヒト白 血球抗原HLA-A24陽性である者 に限る。)	一般名:未定(薬剤コード:KVAO-1)、 製品名:未定 グリーンペプチド(株)製(製造販売業 未登録)、東洋紡績(株)(グリーンペ プチド(株)の製造委託先)製	85万円 (13回)	35万6千円	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による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図ることを目的とした、先進的な医療技術。

高度医療の内容 (概要)

高度医療の名称:5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断

適応症: 筋層非浸潤性膀胱がん (詳細は別添参照)

内容:

(先進性)

膀胱がんは、膀胱鏡検査による観察、組織採取および病理学的診断によって確定診断される。しかし、膀胱鏡検査では視認し得ない病変(がん)の残存により、術後早期かつ頻りに膀胱内再発を繰り返すことが大きな課題となっている。そこで、蛍光膀胱鏡を用いた光力学的診断により、この視認し得ない病変(がん)を従来行われる膀胱鏡検査より高い精度で検出できれば、その課題を克服することが期待できる。これまでの本邦における本診断法の実施結果ならびにヨーロッパを主とした1,000例を越す臨床試験において、本診断法と従来の膀胱鏡診断と比較して、その診断精度が有意に高かったことが示されている。

本診断法は、特に微小腫瘍や上皮内がんや異形成のような従来の白色光源での膀胱鏡診断では視認困難である平坦腫瘍において有用性が高いとされ、これまでの報告でも平坦腫瘍のうち本診断法でしか検出・同定できなかった病変が約30%認められたと報告されており、本疾患に対する診断精度の向上が期待される。以上から、本診断法が表在性膀胱がんに対する標準的検出法の一つとなり得る可能性がある。

(概要)

本診断法は、光感受性物質である5-アミノレブリン酸(5-ALA)溶解液を経口または経尿道的に投与し、蛍光膀胱鏡など光力学診断システムを用いて表在性(筋層非浸潤性)膀胱がんを赤色に蛍光発光させることでより高い精度で検出しようとする診断方法である。

さらに、本診断法を併用して経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うことで、従来の白色光源下での経尿道的膀胱腫瘍切除術では検出・切除し得なかった平坦病変の残存およびその残存腫瘍の発育(再発)を回避することができ、その結果術後膀胱内再発率の低下も見込まれる。実際に、これまで表在性膀胱がん患者115名に対し本診断法ならびに従来の膀胱鏡診断を施行し、平坦病変を有する患者を正しく陽性と診断した割合が、前者では94.5%、後者では78.9%と差が認められた。また、表在性膀胱がん患者のうち本診断法を用いて経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った57名の無再発率は術後12ヶ月で88%、術後24ヶ月ならびに48ヶ月で76%であったのに対し、従来の膀胱鏡診断後の経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った149名の無再発率は術後12ヶ月で60%、24ヶ月で44%、48ヶ月で32%と、本診断法の併用により再発率の減少が認められた。

(効果)

本診断法に関するこれまでの結果および文献的考察から、本診断法は、従来の膀胱鏡診断と比較して、特に平坦病変の検出や再発症例において、診断精度が高い検査法であると考えられる。本診断法により、表在性膀胱がんの診断精度をさらに向上させ、残存腫瘍を減少させ、その結果として膀胱内再発率を大幅に低下させる可能性がある。表在性膀胱がんの再発に苦しむ患者に対し、本診断法により経尿道的手術の回数を減らすことができれば、患者の身体的・精神的負担を軽減できると同時に医療経済的にも効率的となることが予想される。

(高度医療に係る費用)

約5万円(1回につき)

【別添】「5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断」の適応症（申請書類より抜粋）

選択基準（以下のすべての項目を満たしている症例とする）

- 1) 20 歳以上 80 歳未満。
- 2) ECOG Performance Status（付表 1）が 0-1。
- 3) 心、肺、肝、腎、骨髄機能が保たれており、臨床検査値が以下の条件をすべて満たす。（蛍光膀胱鏡施行前 14 日以内の検査値を用いる）
 - a. 腎機能：BUN \leq 施設正常値の 1.5 倍、血清クレアチニン値 \leq 施設正常値の 1.5 倍
 - b. 肝機能：AST (GOT) \leq 施設正常値の 1.5 倍、ALT (GPT) \leq 施設正常値の 1.5 倍、血清総ビリルビン値 \leq 施設正常値の 1.5 倍
 - c. 血液：好中球 $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上、Hb 8.5g/dl 以上
 - d. 心機能・心電図：重篤な異常を認めない
 - e. 肺機能：動脈血酸素飽和度 (SpO₂) \geq 94% (酸素非投与下)
- 4) 他に活動性の重複癌（血液悪性腫瘍を含む）がない。
- 5) 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある。

除外基準（以下のうち 1 つでも該当する症例は本研究の対象としない）

- 1) コントロール不良な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者。
- 2) 重篤な合併症（悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、3 か月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎等）を有する患者。
- 3) 同種骨髄移植後の患者。
- 4) 重症の精神障害を有する患者。
- 5) ポルフィリン類縁物質に対して過敏症または既往のある症例
- 6) 他の臨床研究（治験を含む）に参加している患者。
- 7) 当臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した患者（重複登録の禁止）。
- 8) 妊娠、授乳婦である患者。
- 9) その他、医学的、心理学的または他の要因により研究責任医師または研究分担医師が不相当と判断した患者。

先進技術としての適格性

技術の名称	5-アミノレブリン酸溶液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; height: 20px; margin: 5px 0;"></div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 否 コメント:

平成22年2月4日

「5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断 (高度医療整理番号 016)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

高知大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断	
適応症：表在性（筋層非浸潤性）膀胱癌で、経尿道的膀胱腫瘍切除術が適応である症例	
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>膀胱癌は、膀胱鏡検査による観察、組織採取および病理学的診断によって確定診断される。しかし、膀胱鏡検査では視認し得ない病変(癌)の残存により、術後早期かつ頻回に膀胱内再発を繰り返すことが重大な問題である。そこでこの視認し得ない病変(癌)を的確に検出するべく、国内初の試みでかつ最先端技術である蛍光膀胱鏡を用いた光学的診断を行っている。本法は、我々のこれまでの結果およびヨーロッパを主とした1000例を越す臨床試験でも、従来の膀胱鏡診断と比較して診断精度が有意に向上したことが証明されており、現在、日米の多くの施設が本法の実施に向け動いている。今後、膀胱癌に対する標準的検出法の一つとなりうると考える。</p> <p>（概要）</p> <p>光感受性物質である5-アミノレブリン酸(5-ALA)溶解液を経口または経尿道投与し、蛍光膀胱鏡など光力学診断システムを用いて表在性(筋層非浸潤性)膀胱癌を赤色に蛍光発光させることで的確に検出する診断方法である。</p> <p>本診断法は、特に微小腫瘍や上皮内癌や異形成のような従来の白色光源での膀胱鏡検査では視認困難である平坦腫瘍における診断精度の向上が期待できる。さらに、本診断法を併用した経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うことで術後膀胱内再発率の低下も見込まれる。</p> <p>（効果）</p> <p>我々のこれまでの結果および文献的考察から、本法の効果は、従来の膀胱鏡診断と比較して、特に平坦病変の検出や再発症例において有意に感度が高く、診断精度が高い検査法であるといえる。本法によって、癌診断精度をさらに向上させ、腫瘍の残存を減少させ、結果として膀胱内再発率を大幅に低下させうる。膀胱癌に苦しむ患者さんに多大な恩恵をもたらすものと確信する。</p> <p>（高度医療に係る費用） 75,000円（1回につき）</p>	
申請医療機関	高知大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

第1回審議

①開催日時：平成21年9月30日(水) 10:00~12:00
(第11回 高度医療評価会議)

②議事概要

平成21年4月23日付けで高知大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:表在性(筋層非浸潤性)膀胱癌)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議および会議終了後におけるコメント)

【臨床研究実施計画】

○ 評価項目(主要評価項目、副次評価項目)、評価方法・データの収集方法、中間解析の目的と解析内容・実施時期を明確にすること。

例えば、無再発生存を評価項目にする場合、本試験結果をどの時点で評価するのか(例えば最終被験者の登録から2年の追跡を経た後に本試験の主たる解析を実施する、等)、また、被験者をどのようにフォローアップし再発と無再発の情報を得るのか具体的に記載すること(観察開始日と再発日・死亡日を記録するだけでは無再発生存割合等を集計することは出来ない。各被験者毎に、再発の有無、再発の場合は再発日、無再発の場合は最後に無再発を確認した日、生死、死亡の場合は死亡日、生存の場合は最後に生存を確認した日の情報が一定期間毎に記録されていること、すなわちCase Report Form(CRF)上にこれらの情報を記録する欄が設けられていることが必要である。なお、被験者毎に2年間の追跡が終了した時点でCRFに記入する方法を採用すると、最終被験者の登録から2年を経るまで無再発生存に関して集計が不可能となることから、一定期間毎に繰り返しCRFの送付・回収が必要であることにも留意されたい)。

あるいは、診断精度を評価項目とする場合、どのような条件で癌の範囲を正確に診断できたと判定するのか具体的に記載すること。診断精度に関しては定義を明らかにすることが必要であり、感度、特異度、PPV等のいずれを評価するのか、また、その評価を行うための情報をどのように得るのかについても記載すること。

さらに、本臨床試験の主たる評価項目を明らかにした上で、予定症例数が過大でないか検討し、目的に合致する適切な被験者数を設定すること。

そのほか、評価項目、評価方法を明確にした後、高度医療に提出した書類に変更の必要性が生じれば、適宜、修正しておくこと。また、CRFを提出すること。

○ 申請様式第3号の3.で、当該技術を使用した場合の無再発生存率が84.2%であり、従来の方法では31.6%とあるが、前者の追跡期間は平均17ヶ月と短く、一方、比較対照とされている従来の方法の追跡期間は明示されていない。追跡期間が異なる集団間で追跡開始例に対する再発例の割合(ないしは追跡開始例に対する無再発生存例の割合)を算出して比較することは、観察期間が短い集団の治療成績を過大評価することになり不適切である。従来の方法の追跡期間

も明示すると共に、打ち切りを考慮した方法(Kaplan-Meier法など)で算出した値を提示するよう、修正が必要であること。

○ 5-アミノレブリン酸の投与方法で、膀胱内投与と経口投与があるが、どのように被験者を割り振るのか明確にし、試験終了後に両群を比較検討できるような試験実施計画にすること。

○ 協力医療機関の追加が必要ならば、「11. モニタリング体制及び実施方法」、「13. 試験に係る記録の取り扱い及び管理・保存方法」についても検討を行うこと。CRFの回収時期について記載すること。

【説明同意文書】

○ 説明文書 p.1、2. 本試験の内容、意義・目的は、(1)現在、この診断は、先進医療として行われている、(2)この手技をより普及させるために今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療(= (1))が目指していること自体が(2)ではないのか。先進医療と臨床研究との異同がよく分からない。すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えるなどの対応が必要ではないか。

○ 同一箇所、「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分からない。後段は、①の(2)につながるものか。あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか(そうだとすると前段はその理由とはならないであろう)。医師の説明通りに行われることは、研究性を排除することの理由とはならない。

○ 患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室やCRCなども載せるべきか、検討されたい。

○ 同意文書には代諾者の署名欄があるが、申請書(様式第1号)では「被験者本人に」とあり、また、説明文書4. では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か(家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう)。たとえば、「立会人」とか「家族確認」とかではどうか。

○ 同意説明文書に従来からの白色法の診断率と蛍光による診断率の違いなどがわかりやすく記載されている方がよいのではないか。

3. 高度医療評価会議における審議を踏まえた第1回審議時からの申請書及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

○ 別紙申請書訂正一覧表を参照。

4. 高度医療評価会議での検討結果

高知大学医学部附属病院からの新規技術（5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書及び患者への同意説明文書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行い妥当であると判断した。その上で、申請医療機関より施設要件の変更申請（当該技術の実施症例数を20例→10例）があり、再度審査担当構成員に確認を行い、第13回高度医療評価会議にて最終確認を行った結果、「適」とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

高度医療 評価表 (番号 016)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：出口

高度医療の名称	5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断
申請医療機関の名称	高知大学医学部附属病院
医療技術の概要	蛍光剤である 5-ALA を経口投与または経尿道投与し、腫瘍に特異的に集積させ、蛍光膀胱鏡にて蛍光部位を観察し、生検、切除する方法。

【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	<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
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。)		

【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	<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
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：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input type="checkbox"/> 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 説明文書 p.1、2. 本試験の内容、意義・目的は、(1)現在、この診断は、先進医療として行われている、(2)この手技をより普及させるために今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療（＝(1)）が目指していること自体が(2)ではないのか。先進医療と臨床研究との異同がよく分からない。すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えるなどの対応が必要ではないか。</p> <p>② 同一箇所、「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分からない。後段は、①の(2)につながるものか。あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか？（そうだとすると前段はその理由とはならないであろう）</p> <p>③ 患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室やCRCなども載せるべきか、検討されたい</p> <p>④ 同意文書には代諾者の署名欄があるが、申請書（様式第1号）では「被験者本人に」とあり、また、説明文書4. では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か（家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう）</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> <p>上記コメント欄が解決されれば適としてよいものと思量する。</p>	

【プロトコールの評価】 評価者：伊藤

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
<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>偽陽性、がんでない dysplasia の検出の可能性も高いようですが、5-ALA も膀胱内投与と局所投与で安全性に大きな懸念はないので 106,000 円の自己負担額が見落としの頻度を下げる利益と見合うかの問題がありますが、被験者の判断だと思います。同意説明文書に従来からの白色法の診断率と蛍光による診断率の違いなどがわかりやすく記載されているとよいと思います（申請者の試験結果では同一患者で白色光と蛍光を使った診断率をみているだけなので、比較試験にはなっていないので資料を探すのにてこずるかもしれませんが）。</p> <p>このオープン試験では白色光との比較はできませんので、承認資料とするのは困難でしょうが、がんの検出率をあげる効果はあるのでしょうか。医療としては有効性はあると考えます。少なくとも、再発率が少なかったという外国データはあるようですから。</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>他医療機関が参加した時のデータ管理（モニタリングを含む）を記載すること。</p>		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適 ・ <u>条件付き適</u> ・ 不適		
予定症例数	300 症例	予定試験期間	承認日より 5 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>① 説明文書 p.1、2. 本試験の内容、意義・目的は、(1)現在、この診断は、先進医療として行われている、(2)この手技をより普及させるために今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療（＝(1)）が目指していること自体が(2)ではないのか。先進医療と臨床研究との異同がよく分からない。すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えるなどの対応が必要ではないか。</p> <p>② 同一箇所、「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分からない。後段は、①の(2)につながるものか。あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか？（そうだとすると前段はその理由とはならないであろう）</p> <p>③ 患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室やCRCなども載せるべきか、検討されたい</p> <p>④ 同意文書には代諾者の署名欄があるが、申請書（様式第1号）では「被験者本人に」とあり、また、説明文書4. では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か（家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう）</p> <p>（上記を解決すれば適とする）</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>他医療機関が参加した時のデータ管理（モニタリングを含む）を記載すること。</p>			

高度医療の内容 (概要)

高度医療の名称: 腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法

適応症: ドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がん(ヒト白血球抗原 HLA-A24 陽性である者に限る。)(詳細は別添参照)

内容:

(先進性)

前立腺がんの標準的な治療法としては、手術療法、放射線療法、ホルモン療法が行われる。このうちホルモン療法の効果が不十分となる再燃前立腺がんとなった場合には、抗悪性腫瘍剤であるドセタキセルを用いる治療が世界的な標準療法となる。しかし、前立腺がんの患者は比較的高齢であることが多いため、腎機能や全身状態から抗悪性腫瘍剤による治療が困難であることがあり、その場合の標準療法は確立されていないのが現状である。

これに対し本治療法は、このドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がんに対して、個別に選択したがんペプチドを用い免疫機能を活用するがん治療法である。

まず、がんペプチドワクチン療法とは、免疫機能を活用した治療法の一つである。具体的には、がん細胞特異的に高発現するがん抗原の断片であるペプチドを投与し、体内で抗原提示されたがんペプチドにより細胞傷害性 T 細胞 (CTL、リンパ球の一種) が活性化される。この活性化された CTL が、自己正常細胞は傷害せずに、同じ抗原を有するがん細胞を特異的に傷害するという治療効果を期待するものである。

さらに本治療法は、12種類のがんペプチドワクチンのうち個々の患者のがん免疫状態に適したものを最大4種類を選択しテーラーメイドで治療することにより、より早期かつ強力な特異免疫賦活効果を狙うものであり、ここに先進性がある。

(概要)

まず、血液検査にてヒト白血球抗原 (HLA) のタイプが HLA-A24 陽性であることを確認する。

次に、HLA-A24 により特異的に抗原提示される 12 種類のがんペプチドに対する血液中の抗体量を測定し、抗体量の多い、つまり免疫反応性が高いと推測されるがんペプチドを最大 4 種類まで選択する。

以上のように患者個別に選択したがんペプチドワクチンを、それぞれ週に 1 回の頻度で皮下注射し、計 8 回投与にて第 1 治療期間終了とする。第 2 治療期間以降は 2 週間に 1 回の頻度とし、1 治療期間の投与回数は同様に計 8 回とする。

(効果)

がん免疫機能を賦活することで生命予後延長及び QOL の向上につながることを期待される。また、申請医療機関における臨床研究結果では、24% の患者に対し PSA 値が 50% 以上低下したことが確認された。

(高度医療に係る費用)

約 85 万円 (計 13 回投与した場合)

【別添】「腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法」の適応症（申請書類より抜粋）

選択基準

- 1) 組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者。去勢術、LH-RH アナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法が奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者（ホルモン不応性再燃前立腺癌）で、ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある者、骨髄抑制（WBC \leq 4,000/mm³, 好中球 \leq 2,000/mm³）、腎障害（serum creatinine \geq 1.5 mg/dL）、肝障害（AST, ALT \geq 施設基準値上限の1.5倍）、もしくは浮腫を認め担当医がドセタキセル不適格と判断した者。
- 2) 一般状態評価（Performance Status: ECOG）が0-2であること（但し神経症状のみの場合には3までは可能とする）。
- 3) HLA typing 検査によりHLA-A24 陽性であること。
- 4) 投与前の検査にてKVAC-1の12種のペプチドのうち、2つ以上のペプチドに対して抗ペプチド抗体（IgG）が血漿中に存在することが確認できること。
- 5) 登録時より3ヶ月以上の生存が期待できること。
- 6) 血液、生化学検査にて以下の基準を満たすこと。

WBC \geq 3,000/mm³

Lymphocyte \geq 900/mm³

Hb \geq 8.0 g/dL

Platelet \geq 75,000/mm³

Serum Creatinine \leq 2.0 mg/dL

Total Bilirubin \leq 1.5 mg/dL

- 7) 20歳以上の患者。
- 8) 患者本人から文書による同意が得られていること。

除外基準

以下のいずれかの条件に該当する患者は対象としない。

- 1) 重篤な基礎疾患（活動性重症感染症、循環器障害、呼吸器障害、腎障害、免疫不全、血液凝固能障害など）を有する患者。
- 2) 活動性の重複癌を有する患者。
- 3) 重篤なアレルギー疾患の既往のある患者。
- 4) 試験中および最終投与後70日間の避妊に同意しない患者。
- 5) その他、実施責任者又は実施者が本高度医療の対象として不適当と判断した患者。

候補から選定までの方法

選択基準・除外基準のいずれからも本試験の候補となり得ると判断された患者に対しては、患者説明文書を用いて試験内容を説明し、参加希望者に対しては文書による同意を得る。その後、所定の検査を行い、適合した場合にのみ当該試験の対象となる。

先進技術としての適格性

技術の名称	腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術と比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> ホルモン不応性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法は臨床的には期待されるが、テーラーメイドワクチンの供給が限定された機関であることから現時点では「保険収載」の可能性について結論を出すことは適当ではないと考えられる。高度医療評価会議でも指摘されたように数年の症例の積み重ねの報告を受けた後に再判定することが妥当であろうと考えられる。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 · 否 コメント: 「効率性」については、評価が定まっていない現時点で既に保険導入されている医療技術と比較して判断することは困難であるが、有効な代替治療がないことを踏まえて評価した。

平成 22 年 3 月 26 日

「HLA-A24 陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法（高度医療整理番号 006）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

久留米大学病院から申請のあった下記新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称： HLA-A24 陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法	
適応症：ヒト白血球抗原 HLA-A24 陽性かつホルモン不応性再燃前立腺癌（ドセタキセルの適応とならない症例：不適格症例）	
<p>内容：</p> <p>（先進性） 多種類のがんペプチドワクチン候補の中から、個々のがん患者のがん免疫状態に適したものを最大 4 種類選んで皮下投与することにより、がん細胞に対して、より早期にかつより強力な特異免疫賦活効果が得られる。</p> <p>（概要） 標準治療抵抗性前立腺がん患者のがん免疫能は低下しておりワクチンによる特異免疫の賦活化は生命予後の延長に貢献する。しかし従来型の定まった抗原や定まったペプチドを投与するワクチン療法ではがん特異免疫の賦活度合が低く、生命予後延長が期待できない場合が多い。多種類のがんワクチン候補ペプチドの中から、個々のがん患者の免疫状態に適したものを選んで皮下投与することにより、がん細胞に対して、より早期かつより強力な免疫賦活効果を大多数の患者で得ることが可能となる。この治療法は外来治療が可能であり、QOL を維持したまま実施可能である。</p> <p>（効果） がん免疫機能を賦活することが可能になり生命予後延長及び QOL 向上につながることを期待される。さらに限定症例（1-2 割）では画像評価での著しい腫瘍縮小効果も期待される。</p> <p>（高度医療に係る費用） 当該高度医療に必要な費用の一部として 1 回のペプチド投与につき 60,000 円を患者負担とする。毎週 8 回投与を第 1 治療期間とすると、480,000 円負担となる。第 2 治療期間（2クール）も同様の負担となる。但し投与間隔は隔週投与になる。HLA 検査は初診時のみ実施で 1 万円、ワクチンペプチドを決定するための免疫検査は初診時、並びに 1 治療クール（8 回投与）毎の最終回に実施で 1 回 3 万円となる。 臨床効果を得るために必要なワクチン投与回数に関する情報は得られていないが、過去の試験結果に基づき平均的な患者における負担額の合計を試算すると、850,000 円（13 回投与。検査料込）となる。</p>	
申請（調整）医療機関	久留米大学病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時： 平成21年7月23日(木) 13:00～14:30
(第10回 高度医療評価会議)

②議事概要

久留米大学病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:前立腺癌)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、本会議より指摘された条件を適切に反映し、再度高度医療評価会議にて審議することとした。

③本会議での指摘事項

医療技術の有効性について

○高度医療評価会議における構成員の審査の中で、このペプチドワクチンが有効性が確立しているとの認識で「条件付き適」と評価したものではないこと。

その上で申請書類から、有効性を評価出来る試験計画であることが確認出来る内容に修正されることが、高度医療評価会議で認可する上での必須条件であること。

○本ペプチドワクチンは、国内・海外において未承認医薬品であり、早期薬事承認取得の観点からは、当該臨床試験終了後は、治験での実施が推奨されること。

○この医療技術を、薬事申請・承認に結びつけるためには治験の実施が必須であることから、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。

試験計画の設定について

○バイオマーカー(HLA-A24)を用いてサブグループを作り、陽性群と陰性群の間で治療効果を比較する試験計画であるが、ペプチドワクチン投与の有効性を調べる上では、そのバイオマーカーによる患者の予後の違いが生じる可能性があることを念頭に置く必要がある。このバイオマーカーにより予後が変わらないというデータが文献的にも示され認知されているのであれば提出すること。

認知されていない場合、有効性を確認でき、将来の検証的試験(治験)実施の可否判断に寄与する試験計画に修正すること。

本技術の対象疾患について

○神経膠芽腫については提出された論文だけでは、個人負担を徴収可能とするほどの有効性があるとは判断しがたいため、神経膠芽腫を対象から削除すること。

○医療技術の名称が、その他の癌ペプチドを用いた医療技術と区分が曖昧になるため、適応症を含めた名称に修正すること。

高度医療の実施体制について

○有効性についての正確な評価ができるまでは、本医療技術の施行については、特定機能病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すること。

○高度医療評価制度で本医療技術を実施するにあたって、その医療技術の実施に参加する医療機関において高度医療評価制度の範囲外で本医療技術を実施しない旨を明示すること。

○プロトコールは昨年9月、施設の倫理審査委員会にかかっているようであるが、本医療技術の現況を鑑みると、平成21年4月1日施行の改正臨床研究倫理指針を遵守する様な安全性報告体制とすべきであること。

○プロトコール治療中あるいはプロトコール治療終了後30日以内死亡は、原病死も（因果関係を問わず）報告することが適切であると思慮されること。

費用負担について

○検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。

(HLA-A24のタイプの測定費用など、保険診療外(高度医療部分)に該当する検査の費用について。)

説明同意文書について

○治療法及び臨床試験の目的については、「久留米大学先端癌治療研究センター」のホームページ中の「がんワクチン臨床試験」の項目の例に倣い、一般人に理解させることを念頭に置いて、分かり易く説明すること。

○治療実績・効果については、過去の試験例の数と効果があった症例数・効果の定義、腫瘍の縮小割合と生存期間（過去の試験例、ヒストリカルコントロール等の情報）を具体的に記載すること。

○他の治療方法の有無について明確に記載すること。

○患者相談の対応は、試験に係る者(実施責任者・実施者全て)の氏名を記載し、連絡先としては、日中の連絡先と夜間対応(当直対応である場合はその旨も記載すること)の連絡先も記載すること。

○患者がいつでも連絡を取れる体制(事務局の窓口等)を整備し記載すること(医局など)。

○利害衝突について具体的に記載すること。詳細は「評価表の別紙」を参照のこと。

(この事項について、申請書内様式第3号12.にも記載を追加・修正すること)

○同意説明文書の文章を全体的に見直し、理解しにくい文面については分かりやすく修正すること(具体例は下記の通りであるが、全体的に見直し適宜修正すること)。

1) 「患者」の呼称を統一すること。

2) 前立腺癌患者用同意文書「5. 臨床試験の方法について」の文頭に、「今回ご紹介する臨床試験にはいられる参加希望の場合には」の下線部分を削除すること。

3) 6. 予想される副作用とその対処(2)中に「副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせください。」の文面があるが、意味が理解しづらいので適切に修正すること。

高度医療評価制度で認可された後の本医療技術の取扱いについて

○定期的に高度医療評価会議に試験結果を報告し、試験の継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ旨を明記すること。

④第1回審議を踏まえた申請書の変更内容

別紙修正一覧表参照。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成21年12月9日(水) 10:30~12:30
(第12回 高度医療評価会議)

②議事概要

久留米大学病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:前立腺癌)について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

③本会議での指摘事項

【高度医療前立腺プロトコル改訂 P10~11】

I-9 試験の評価

後に第Ⅲ相試験を実施することが前提で、その為の見極めをすることが本試験の目的であるのならば、比較に関して求められる厳密さの度合いは低くなっても(科学的観点からは)差し支えないと思います(それを保険の観点から許容していただけるかどうかは別問題ですが)。

とはいえ、対照群においても、プロトコル治療を受ける方達と同じ適格基準を満たすことを条件に入れるほうが良いと考えます。

「ドセタキセル抵抗性HRPC+ドセタキセル不適格HRPCの人(対照群)」vs「ドセタキセル不適格HRPCの人(本試験での治療群)」や、「適格基準を満たさない人+適格基準を満たす人(対照群)」vs「適格基準を満たす人(本試験での治療群)」の比較をしても仕方がないため。

【高度医療前立腺プロトコル改訂 P10~11】

I-8 予定症例数と試験期間

1) 登録予定症例： 予定登録症例数 55 症例。

プロトコルに被験者数 55 例の設定根拠は記さなくて良いのでしょうか。

また、申請書の修正箇所をまとめたファイルに記されている「高度医療申請様式 3 号 7

ー 2. 予定の試験期間及び症例数」の修正後の内容「3) 症例数の設定根拠：登録期間 48 カ月、追跡期間 12 か月、試験期間は 60 か月とし、 α エラーは 0.05、検出力は 0.8、対照群（BSC 群）とワクチン群との例数比を 2/3 とした。」は編集ミスではないでしょうか。再修正が必要だと思います。

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P11】

解析の対象となる参加患者（ワクチン治療群）の選択
同意撤回等の臨床研究倫理指針逸脱例はすべての解析の対象外とする。

現実の臨床試験における「同意撤回」には、

- (1) 「患者さんがプロトコール治療中止を希望。ただし、予後の追跡には応じる」
- (2) 「患者さんがプロトコール治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。ただし、先行して得られている過去のデータ使用には応じる」
- (3) 「患者さんがプロトコール治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。加えて、先行して得られている過去のデータ使用も拒否。」

の 3 通りがあり得ます。

本申請者のいう「同意撤回」が(3)のみを指すのであれば現行の規定で問題ありませんが、現実によく生じるのは(1)です。また、(1)の状況で被験者を解析の対象外とするのは不適切です。具体的には、

- (1) の場合：予後を追跡して解析対象に含める
- (2) の場合：その時点までのデータを解析に含める（その時点で打ちきりとなる）
- (3) の場合：解析対象から除外する

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P12】

記録用紙の種類と提出期限

高度医療評価会議への報告

「5) 経過データ記録用紙：終了後 14 日以内」

経過データを終了後に集積すると、中間解析時に殆どデータが無いということになります。これで良いのでしょうか？（試験の途中で被験者がプロトコール治療中止を希望した場合、その申し出が前項の(2)であった場合に打ちきりとすることも困難になります）

登録期間は 4 年です。一様に登録がなされるとすると、50%の症例が登録された時点とは、登録開始 2 年後で 27 例が登録されていることになります。

この時点で、一年間の追跡が終了している人はさらに半分になり、13 例になります。すなわち、経過データ記録用紙を終了後に提出することになると、13 例での中間解析を行うこととなりますが、それでよいのですかね？

また、中間解析時の群間比較結果は研究者に提示しないものですが、申請者が結果を知

らない状況で高度医療評価会議に中間解析結果を提示するつもりであれば、その手続きを詰めておかなければなりません。

加えて、中間解析時の多重性の調整の方法を記しておくことが必要です（もしこの中間解析が早期有効中止を行うためのものではなく、ペプチドワクチンの効果が無かった場合のみ中止をするのであれば、検定をしないという前提で多重性の調整は不要です。蛇足になりますが、中間解析には目的が二つあります。無効中止と有効中止です。一つは、新しい治療の毒性が著しく強いとか、効果が著しく低い等という場合に、さらに被験者を登録することは非倫理的であるので、止めるというのが無効中止。もう一つは、あたらしい治療が想定以上に効果大で、試験の終了まで追跡せずとも試験を止めて結果を報告すべきという状況で、これは有効中止です。後者の場合は必ず多重性の調整が必要です）。

【高度医療前立腺プロトコール改訂 同意説明文 P2】

5. 臨床試験と高度医療評価制度について

一部を以下に抜粋します。

（2）厚生労働省からまだ医薬品としての承認を受けていない未承認薬を使用する臨床試験では、同時に行われる他の治療も含めてすべての診療・医療行為に対して健康保険の適用はできません（混合診療の禁止）。しかし未承認薬を使用する臨床試験であっても、安全性や効果が見込めることが科学的に証明されている治療であると認められた場合には大学病院等で実施する場合に限定して混合診療を行うことが認められています。これを高度医療評価制度といいます。

下線の部分は科学的に証明されてというのはいいすぎかもしれませんので、

「、安全性や効果が期待しうる診断・治療と評価された場合には大学病院など特定の医療機関で混合診療を行うことが認められています。」ぐらいでどうでしょうか。

④第2回審議を踏まえた申請書の変更内容

別紙修正一覧表参照。

⑤会議後の追加指摘事項

「ドセタキセル不適合」の定義があいまいではないか。

⑥追加指摘事項を踏まえた申請書の変更内容

別紙修正一覧表参照。

4. 高度医療評価会議での検討結果

久留米大学病院からの新規技術（HLA-A24 陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その上で、追加指摘事項を反映した申請書を審査担当構成員に確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

指摘事項	該当箇所	修正前	修正後
1. 医療技術の有効性について			
申請書類から有効性を評価できる試験計画であることが確認できる内容に修正されることが、高度医療評価会議で認可する上の必須条件であること	試験実施計画書 1-9 試験の評価	評価法: 全生存期間を主目的、無増悪生存期間、12ヶ月生存率、腫瘍縮小効果(評価可能な場合のみ)、安全性(有害事象)、特異免疫反応性を副次目的として、同一がん種の同一病期にて久留米大学病院を受診し、ペプチドワクチンを受けなかった患者集団と比較する。全生存期間および無増悪生存期間はlog-rank testで群間比較し、累積死亡率をKaplan-Meier曲線によって推定する。また副次目的である腫瘍縮小効果はRECIST判定に基づき評価する。有害事象は、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v. 3.0日本語訳(JCOG/JSCO版)に基づきグレーディングし、有害事象発現頻度について集計・評価する。ペプチドワクチン投与患者における免疫反応の変化(抗ペプチド抗体誘導・増強の有無)は投与前後の検体を用いて解析する。	評価法: 全生存期間を主目的、無増悪生存期間、12ヶ月生存率、腫瘍縮小効果(評価可能な場合のみ)、安全性(有害事象)、特異免疫反応性を副次目的として、同一病期かつ同一HLA(HLA-A*24陽性)のホルモン不応性再発前立腺癌で、以下の協力医療機関を受診しペプチドワクチンを受けなかった患者群を対照群として本試験のワクチン投与患者群と比較する。全生存期間および無増悪生存期間はlog-rank testで群間比較し、累積死亡率をKaplan-Meier曲線によって推定する。また副次目的である腫瘍縮小効果はRECIST判定に基づき評価する。有害事象は、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v. 3.0日本語訳(JCOG/JSCO版)に基づきグレーディングし、有害事象発現頻度について集計・評価する。ペプチドワクチン投与患者における免疫反応の変化(抗ペプチド抗体誘導・増強の有無)は投与前後の検体を用いて解析する。協力医療機関からの患者情報の提供に関しては、患者の氏名等の個人情報を含まないものとし、事前に個々の患者から同意を取得するものとする。 協力医療機関 岡山大学病院、独協医科大学緑谷病院、聖マリア病院、大牟田市立総合病院、筑後市立病院、八女公立総合病院
高度医療申請様式3号 7. 有効性及び安全性の評価		概要: 全生存期間を主目的とする。また、無増悪生存期間、6ヶ月生存率(神経膠芽腫)もしくは1年生存率(前立腺癌)、腫瘍縮小効果(評価可能な場合のみ)、安全性(有害事象)、特異免疫反応性を副次目的とする。ペプチドワクチンを受けた症例群と同一がん種の同一病期にて久留米大学病院を受診し、ペプチドワクチンを受けなかった患者群において主目的と副次目的事項を比較する。	概要: 全生存期間を主目的とする。また、無増悪生存期間、1年生存率、腫瘍縮小効果(評価可能な場合のみ)、安全性(有害事象)、特異免疫反応性を副次目的とする。同一病期かつ同一HLA(HLA-A*24陽性)のホルモン不応性再発前立腺癌で、協力医療機関を受診しペプチドワクチンを受けなかった患者群を対照群として、ワクチン投与患者群の主目的および副次目的事項を比較する。
この技術を薬事承認に結びつけるためには治験の実施が必要であり、引き受け企業等、薬事承認を得るまでのロードマップを明示すること	別紙ロードマップ		新規にロードマップを作成した(別紙)
2. 試験計画の設定について HLAにより予後が変わらないということが文献的に認知されていない場合、有効性を確認でき、将来の検証的試験(治験)実施の可否判断に寄与する試験計画に修正すること			HLAタイプにより予後が変わらないということが文献的に認知されていないため、「1. 医療技術の有効性について」の指摘事項と同じ対応となる。追加事項のみ以下に示す。
高度医療申請様式3号 7-2. 予定の試験期間及び症例数		3) 症例数の設定根拠: 登録期間48か月、追跡期間12か月、試験期間は60か月とし、 α エラーは0.05、検出力は0.8、対照群(BSC群)とワクチン群との例数比を2/3とした。対照群(BSC群)とワクチン群との例数比を2/3とした根拠は、日本人におけるHLA-A*24陽性者の割合が約60%であることから、ワクチン群と同様の割合を持ちながらHLA-A*24陽性のために試験に参加できない患者はBSCの対象となり、その割合が40%であることによる。	3) 症例数の設定根拠: 登録期間48か月、追跡期間12か月、試験期間は60か月とし、 α エラーは0.05、検出力は0.8、対照群(BSC群)とワクチン群との例数比を2/3とした。
3. 本技術の対象疾患について			
神経膠芽腫を対象から削除すること	高度医療申請様式3号 3. 期待される適応症、効能及び効果		神経膠芽腫を対象から削除した

医療技術の名称を適応症を含めた名称に修正すること	高度医療申請様式1号-0号、別添様式1号	個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法	HLA-A24陽性ホルモン不応性再発前立腺がんのうちドセタキセル不適格症例を対象とするテラーメイドがんペプチドワクチン療法
--------------------------	----------------------	--------------------------------	---

4. 高度医療の実施体制について

有効性についての正確な評価ができるまでは、本技術の施行については、特定機能病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すること

本技術を施行する医療機関(協力医療機関)の追加に関しては高度医療評価会議による承認事項のため対応せず

高度医療評価制度で本医療技術を実施するにあたって、その医療技術の実施に参加する医療機関において高度医療評価制度の範囲外で本医療技術を実施しない旨を明示すること	高度医療申請様式2号 2. その他の協力医療機関	注:実施医療機関においては、本医療技術は高度医療評価制度で承認された範囲内でのみ実施し、同一適応症に対して承認範囲外で実施しないこととする。
---	-----------------------------	--

試験実施計画書 I-1 目的	HLA-A24陽性の上皮がん患者を対象として開発されたペプチドワクチン12種類のうち、HLA-A24陽性でドセタキセル不適格再発前立腺癌患者の血漿中にペプチド特異的なIgG抗体(抗ペプチド抗体)の存在が確認されるペプチドに限定して、不完全フロイントアジュバントと混合・乳化した後に投与する「テラーメイド型ペプチドワクチン」をbest supportive care(BSC-注1)と併用にて実施し、全生存期間、無増悪生存期間、12ヶ月生存率、有害事象(安全性評価)、免疫反応性及び抗腫瘍効果について検討することを目的とする。	HLA-A24陽性の上皮がん患者を対象として開発されたペプチドワクチン12種類のうち、HLA-A24陽性でドセタキセル不適格再発前立腺癌患者の血漿中にペプチド特異的なIgG抗体(抗ペプチド抗体)の存在が確認されるペプチドに限定して、不完全フロイントアジュバントと混合・乳化した後に投与する「テラーメイド型ペプチドワクチン」をbest supportive care(BSC-注1)と併用にて実施し、全生存期間、無増悪生存期間、12ヶ月生存率、有害事象(安全性評価)、免疫反応性及び抗腫瘍効果について検討することを目的とする。なお、本臨床試験は高度医療評価制度で承認された範囲内でのみ実施するものであり、承認範囲外では実施しないこととする。
-------------------	--	---

改正臨床研究倫理指針を遵守する様な安全性報告体制とすべきであること。 プロトコル治療中あるいはプロトコル治療終了後30日以内死亡は、原病死も(因果関係を問わず)報告することが適切であると思慮されること	高度医療申請様式2号 1. 申請する医療機関 医療安全対策	医療安全責任者:野口正典 上記責任者は、「重篤な有害事象」もしくは「予期されない有害事象」が生じた場合、学内に設置されている医療安全性委員会へ報告するとともに施設の医療機関の長へ報告する。また、上記責任者は厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関からの企業への自発報告を行う。	実施責任医師は、「重篤な有害事象」が生じた場合、ただちに臨床研究機関の長へ報告するとともに、協力医療機関がある場合には、協力医療機関の実施責任者に対しても報告する。臨床研究機関の長は実施責任医師からの通知を受けた場合には、速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象等について効果安全性評価委員会に報告し、その意見を踏まえ、当該機関内における必要な措置を講ずる。臨床研究機関の長は、「予期しない重篤な有害事象」について、その対応状況・結果を公表し、厚生労働大臣に随時報告する。なお、プロトコル治療中あるいはプロトコル治療終了後30日以内の死亡は、原病死も含め因果関係を問わず厚生労働大臣に報告する。また、実施責任医師は、毎年1回、当該医療の進捗状況並びに有害事象等の発生状況を臨床研究機関の長へ報告する。
---	-------------------------------------	--	---

試験実施計画書 I-7 個々の参加患者の試験の中止基準と有害事象の報告	●有害事象の報告 「重篤な有害事象」もしくは「予期されない有害事象」が生じた場合、試験責任医師または試験分担医師は研究事務局へ報告する。 なお、医療機関の長(病院長)への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、久留米大学病院の規程に従って、試験責任医師の責任において適切に行う。 効果・安全性評価委員会への報告 試験責任医師は、試験分担医師から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「I-4 6)報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究事務局に報告し、有害事象の発生を知り得たから15日以内に効果・安全性評価委員会に文書で報告する。同時に該当有害事象に対する試験責任医師の見解と有害事象に対する対応の妥当性について審査を依頼する。	●有害事象の報告 実施責任医師は、「重篤な有害事象」が生じた場合、ただちに研究事務局および臨床研究機関の長へ報告するとともに、協力医療機関がある場合には、協力医療機関の実施責任者に対しても報告する。 ●定期報告 試験責任医師は毎年1回、当該医療の進捗状況並びに有害事象等の発生状況を臨床研究機関の長へ報告する。 ●臨床研究機関の長の責務 効果・安全性評価委員会への報告 臨床研究機関の長は試験実施責任医師からの通知を受けた場合には、速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象等について効果安全性評価委員会に報告し、その意見を踏まえ、当該機関内における必要な措置を講ずる。 厚生労働大臣への報告 臨床研究機関の長は、「予期しない重篤な有害事象」について、その対応状況・結果を公表し、厚生労働大臣に随時報告する。なお、プロトコル治療中あるいはプロトコル治療終了後30日以内の死亡は、原病死も含め因果関係を問わず厚生労働大臣に報告する。また、実施責任医師は、毎年1回、当該医療の進捗状況並びに有害事象等の発生状況を臨床研究機関の長へ報告する。
--	--	--

●研究事務局、試験責任医師および試験分担医師の資格
効果・安全性評価委員会での検討
効果・安全性評価委員会は報告された内容を審査・検討し、
登録継続の可否やプロトコル改訂の可否を含む今後の対応について試験責任医師に文書で報告する。試験責任医師は、研究事務局へ文書で報告された内容を報告する。試験責任医師および試験分担医師は報告を検討し、今後の試験登録継続の可否、プロトコル改訂の有無などを各担当医へ通達する。

効果・安全性評価委員会での検討
効果・安全性評価委員会は報告された内容を審査・検討し、有害事象等の評価に伴う①臨床試験継続の可否、②有害事象の評価、または③実施計画変更の可否を含む今後の対応について臨床研究機関の長及び倫理委員会に文書で報告する。臨床研究機関の長は試験責任医師へ文書で報告された内容を報告する。試験責任医師および試験分担医師は報告を検討し、今後の試験登録継続の可否、プロトコル改訂の有無などを各担当医へ通達する。

5. 費用負担について

検査費用にかかわる被験者負担分を明示すること

様式3号
11. 患者負担について

11. 患者負担について
当該高度医療に必要な費用の一部として1回4種類ペプチド投与の場合60,000円、3種類では46,000円、2種類では32,000円を患者負担とする。毎週投与で8回を1治療期間とするため、最大(4種類投与例)では480,000円負担となる。第2治療期間(2クール)も同様の負担となる。但し投与間隔は隔週投与となる。
臨床効果を得るために必要なワクチン投与回数に関する情報は得られていないが、過去にワクチン療法を受けた進行再発前立腺癌患者58例のワクチン投与回数の中央値は13回(4-54回)であった(添付文献7)。また、膠芽腫26例のワクチン投与回数の中央値は10回(2-44回)であった(添付文献10)。これらに基づき平均的な患者における最大負担額の合計を試算すると、再発前立腺癌患者では780,000円(4種類13回投与)、膠芽腫患者では600,000円(4種類10回投与)となる。

11. 患者負担について
当該高度医療に必要な費用の一部として1回4種類ペプチド投与の場合60,000円、3種類では46,000円、2種類では32,000円を患者負担とする。毎週投与で8回を1治療期間とするため、最大(4種類投与例)では480,000円負担となる。第2治療期間(2クール)も同様の負担となる。但し投与間隔は隔週投与となる。HLA検査は初診時のみ実施で1万円、ワクチンペプチドを決定するための免疫検査は初診時、並びに1治療クール(8回投与)毎の最終回に実施で1回3万円となる。平均的な患者では計7万円となる。
臨床効果を得るために必要なワクチン投与回数に関する情報は得られていないが、過去にワクチン療法を受けた進行再発前立腺癌患者58例のワクチン投与回数の中央値は13回(4-54回)であった(添付文献7)。これらに基づき平均的な患者における最大負担額の合計を試算すると、850,000円(4種類13回投与)となる。

6. 説明同意文書について

治療法及び臨床試験の目的については、「久留米大学先端癌治療研究センター」のホームページ中の「がんワクチン臨床試験」の項目の例に倣い、一般人に理解させることを念頭において、わかりやすく説明すること。

同意説明文書

同意説明文書
13. これまで行なわれたペプチドワクチン治療について

欧米においては悪性黒色腫やリンパ腫に対するペプチドワクチン療法が、1990年代から臨床研究が実施されています。久留米大学およびその研究グループにおいては、肺がん、大腸がん、乳がん、食道がん及び婦人科がんの症例に対して1999年度より臨床研究を施行しています。さらに、患者に合わせたペプチドを選択し投与するテラーメイド・ペプチドワクチン療法が臨床試験として2003年より同施設にて実施されています。治療効果としてホルモン不応性再発前立腺がん、腎臓がん、脳腫瘍、子宮頸がんなどにおいて一部患者さんにおいて腫瘍縮小や生存期間延長などの臨床的有効性が認められています。

全般にわたって修正した。変更箇所の詳細については、本修正一覧表の「上記以外の修正箇所」に記載した。

治療実績・効果については、過去の試験例の数と効果があった症例数、腫瘍の縮小割合と生存期間(過去の試験例、ヒストリカルコントロール等の情報)を具体的に記載すること。

同意説明文書

13. これまで行なわれたペプチドワクチン治療について

久留米大学とその関連する研究グループでは、2003年より、患者さんごとに最適なペプチドを選択し投与するテラーメイドペプチドワクチン療法の臨床試験を500例以上の種々のがん患者さんに対し実施しており、その安全性を確認しております。再発前立腺がんでは、従来より一般的に使用されている抗がん剤エストラムスチンとの併用で、試験結果が解析可能な155例についてしらべたところ、29例の患者さんでPSA値が開始時の半分以下まで低下していました。また、長期(3か月以上)にわたってPSA値の増加が認められなかった症例が36例でした。一方、効果が認められずに増悪した症例は90例でした。従来成績ではワクチン投与しない場合の生存期間の中央値(平均値とほぼ同じと考えていただいて結構です)は12か月ですが、ワクチン投与した場合は17か月、別の試験では22か月でした。また、増悪(PSA値が開始時の120%以上に増加)までの期間はワクチンを投与しない場合では2.7か月に対し、ワクチン投与した場合は6.5か月でした。

久留米大学とその関連する研究グループでは、2003年より、患者さんごとに最適なペプチドを選択し投与するテラーメイドペプチドワクチン療法の臨床試験を500例以上の種々のがん患者さんに対し実施しており、その安全性を確認しております。再発前立腺がんでは、従来より一般的に使用されている抗がん剤エストラムスチンとの併用で、試験結果が解析可能な155例についてしらべたところ、29例の患者さんでPSA値が開始時の半分以下まで低下していました。また、長期(3か月以上)にわたってPSA値の増加が認められなかった症例が36例でした。一方、効果が認められずに増悪した症例は90例でした。従来成績ではワクチン投与しない場合の生存期間の中央値(平均値とほぼ同じと考えていただいて結構です)は12か月ですが、ワクチン投与した場合は17か月、別の試験では22か月でした。また、増悪(PSA値が開始時の120%以上に増加)までの期間はワクチンを投与しない場合では2.7か月に対し、ワクチン投与した場合は6.5か月でした。

他の治療方法の有無について明確に記載すること	同意説明文書 3. 前立腺がんの標準治療、臨床試験の対象者について	2. あなたの病気と治療法について 担当の医師から説明があったと思いますが、あなたの病気の現在のステージは標準的なホルモン療法に反応しなくなった再発前立腺癌です。がんに対する治療の原則は早期発見・早期治療で、標準治療は外科手術による根治的切除術です。最近の医学の発達によって早期がんでは必ずしも大きな外科的切除術を行わない根治的治療が確立されました。又、ホルモン療法は前立腺がんに対する優れた標準治療となりました。しかし、これらの標準治療後の再発はしばしばみられます。さらに他臓器への“とびひ”すなわち転移が既に認められ、複数の部位にがんが転移する場合もしばしばあります。このような転移がんや進行・再発がん、又ホルモン療法抵抗性のいわゆるホルモン不応性再発前立腺がんの治療として放射線治療や抗がん剤投与が試みられますがこれらの治療法が有効である場合もありますが、一方において無効の場合や再々発も高率にみられます。このようなホルモン不応性再発前立腺再発症例においては、最近、ドセタキセルを用いた化学療法が約2-3ヶ月の生存期間延長するという事で世界的に行われていますが、前立腺癌が高齢者に多いことから腎機能や全身状態の問題で全ての患者さんが受けられるとは限りません。今回の臨床試験はそのようなドセタキセルを用いた化学療法が受けられない患者さんを対象とした臨床試験です。	3. 前立腺がんの標準治療、臨床試験の対象者について 前立腺がんの治療法には、手術療法、放射線療法、ホルモン療法があります。あなたの病気はホルモン療法が効かなくなった状態の前立腺がん(再発前立腺がん)です。このような場合、ホルモンの種類を女性ホルモンなどに変えたりしますが、それでも効果がない場合には抗がん剤治療が試みられます。最近、ドセタキセルという新しい抗がん剤を用いることにより従来の抗がん剤治療よりも2-3ヶ月程度生存期間が延長したという報告があり、ドセタキセルを用いる治療が再発前立腺がんに対する世界的な標準治療となりつつあります。しかし、前立腺がんの患者さんは比較的高齢の方が多くことから、患者さんの腎臓機能や全身状態などがドセタキセル治療を行うのに適さない場合があり、それらの患者さんに対しては現時点では標準的な治療法はまだ開発されておらず、ベストサポर्टィブケア(best supportive care, BSC, 支持療法とも呼ばれます)と呼ばれる痛みを和らげたり生活の質を向上させる治療が行われます。今回の臨床試験はそのようなドセタキセル治療が適さずベストサポर्टィブケアを受けている患者さんを対象としています。
------------------------	--------------------------------------	--	--

患者相談の対応は、試験にかかわるもの(実施責任者、実施者すべて)の氏名を記載し、連絡先として日中の連絡先と夜間対応(当直対応である場合はその旨も記載すること)の連絡先も記載すること。患者がいつでも連絡をとれる体制(事務局の窓口等)を整備し記載すること(医局など)	同意説明文書 19. 緊急連絡先、苦情、お問い合わせ先について	緊急時、また、この臨床試験についてご苦情、ご質問が生じたときは、下記にご連絡ください。 試験責任医師連絡先: 野口正典(久留米大学医学部泌尿器科) 住所: 〒830-0011 久留米市旭町67 連絡先 TEL: 0942-31-7572 / FAX: 0942-34-2605	緊急時、また、この臨床試験について苦情、ご質問が生じたときは、下記にご連絡ください。 実施責任医師: 野口正典(久留米大学先端癌治療研究センター) 実施医師: 末金茂高(久留米大学医学部泌尿器科) 守屋善久子(久留米大学医学部泌尿器科) (1)平日の日中で緊急時の場合 対応者: 野口正典 医師 住所: 〒830-0011 久留米市旭町67 久留米大学先端癌治療研究センター臨床研究部門 連絡先 TEL: 0942-31-7989 / FAX: 0942-31-7866 (2)平日の日中で緊急時以外の場合 対応者: リサーチナース(数名おり、全員対応可能) 久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座 住所: 〒830-0011 久留米市旭町67 連絡先 TEL: 0942-31-7985 / FAX: 0942-31-7699 (3)休日または夜間の場合 対応者: 野口医師、末金医師、守屋医師、もしくは泌尿器科当直医 住所: 〒830-0011 久留米市旭町67 久留米大学病院西7階病棟 連絡先 TEL: 0942-31-7875
---	------------------------------------	---	---

利害衝突について具体的に記載すること

同意説明文
20. その他
(1)当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりについて

今回の臨床試験は患者様の自己負担に加え、公的な研究資金および企業からの寄付金受託研究費によってなされています。本試験に参加する研究者の一部はこの企業の役員等となっていますが、利害の衝突、たとえば一方的に有利な働きかけを行う等のなされない様に注意して試験が行われます。

今回の臨床試験は患者さんの自己負担を頂く以外は、公的な研究資金および企業からの寄付金受託研究費によってなされています。使用するペプチドワクチンは、久留米大学から(株)グリーンペプチドに製造委託しています。(株)グリーンペプチドは久留米大学の教員ががんワクチンの医薬品承認を目指して設立したベンチャー企業で、本試験に参加する実施者の一部は(株)グリーンペプチドの役員等(伊東は科学技術顧問、山田は非常勤取締役)および株主(伊東、七條、山田)となっています。今回の臨床試験で使用するペプチドワクチンは(株)グリーンペプチドより原価で提供されるものであり、会社に収益をもたらすものではありません。臨床試験の実施にあつた場合は、利害の衝突、たとえば一方的に有利な働きかけを行う等のなされない様に十分に注意するとともに、久留米大学内に設置されている「久留米大学利益相反マネジメント委員会」によっても監視されています。

高度医療申請様式3号
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

KVAC-1の提供元である(株)グリーンペプチドは大学発ベンチャーであり、研究事務局やペプチド選択技術を担当する研究者のうちの3名は、現在取締役(1名)もしくは顧問(1名)であり、かつ株主(3名)である。

KVAC-1の提供元である(株)グリーンペプチドは大学発ベンチャーであり、研究事務局やペプチド選択技術を担当する研究者のうちの3名(伊東恭徳、七條茂樹、山田亮)は、グリーンペプチド社の株式を保有する(発行済み株式総数に占める割合は、伊東0.84%、七條0.04%、山田0.04%)。また、山田は非常勤取締役、伊東は同社の科学技術顧問である。また、久留米大学と(株)グリーンペプチド間では委受託研究契約が締結されており、上記3名は(株)グリーンペプチドよりその研究契約に基づいて研究資金の提供を受けている。今回の臨床試験で使用するKVAC-1は(株)グリーンペプチドより原価で提供されるものであり、会社および上記3名の研究者に収益をもたらすものではない。しかしながら、利益相反の発生する可能性はある。久留米大学においては、「久留米大学利益相反マネジメントポリシー」「久留米大学利益相反マネジメント規程」により産学官連携活動における利益相反を適正にマネジメントするシステムが構築され、委員会による定期的な調査並びに必要な対応措置がなされている。これにより、利益相反が発生する場合でも適正にマネジメントされ、当該高度医療のもとでの臨床試験の実施並びに結果に影響することはない。

同意文書の文章全体を見直し、理解しにくい文面については分かりやすく修正すること
1)「患者」呼称を統一すること
2)前立腺がん患者用同意文書「5. 臨床試験の方法について」の文頭に、「今回ご紹介する臨床試験にはいられる参加希望の場合には」の下線部削除
3)「6. 予想される副作用とその対処(2)」中に「副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせください」の文面があるが、適正に修正すること

同意説明文

1)「患者」の呼称として「患者さん」「患者様」「患者」がもたらされている。
2)5. 臨床試験の方法について(1)「今回ご紹介する臨床試験にはいられる参加希望の場合には、まず、あなたから……。」
3)6. 予想される副作用とその対処(2) この臨床研究の期間中および終了後に、からだの異常に気づかれた場合には、担当医師、または、看護部に連絡してください。直ちに適切な処置を行います。副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせください。出来る限り速やかに最善の診療をいたします。

1)「患者」の呼称を「患者さん」に統一した。ただし、署名欄の「患者氏名」については変更しなかった。
2)修正前の同意説明文の「5. 臨床試験の方法について」は、修正版では、「7. 臨床試験のスケジュールについて」とし、理解しやすい文章になるよう全面的に改訂した。変更箇所の詳細については、本修正一覧表の「上記以外の修正箇所」に記載した。
3)(2) ペプチドワクチンの投与期間中だけでなく、投与終了後に、からだの異常に気づかれた場合には、担当医師、または、リサーチナースに連絡してください。出来る限り速やかに最善の診療をいたします。

7. 高度医療評価制度で認可されたのちの本医療技術の取り扱いについて

定期的に高度医療評価会議に試験結果を報告し、試験継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ旨を明記すること

高度医療申請様式3号
7. 有効性及び安全性の評価

②有効性の評価
(5) 中間解析を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験薬群および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を群間比較する
⑤高度医療評価会議への報告
安全性及び有効性について定期的に高度医療評価会議に報告し、試験継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ。報告の時期は、安全性に関しては10症例終了時とし、有効性に関しては中間評価及び最終評価終了時とする。

- 中間解析の実施
中間解析を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験集団および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を群間比較する。
- 高度医療評価会議への報告
安全性及び有効性について定期的に高度医療評価会議に報告し、試験継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ。報告の時期は、安全性に関しては10症例終了毎とし、有効性に関しては中間評価及び最終評価終了時とする。

上記以外の修正箇所

同意説明文書

タイトル	高度医療による臨床試験に参加される皆様へ (同意説明文書および同意書)	高度医療による臨床試験に参加される患者さんへ HLA-A24陽性のドセタキセル不適格再発前立腺癌に対するテラーメイドがんペプチドワクチン療法の第II相臨床試験 同意説明文書および同意書
1. はじめに	<p>(1)この文書は、久留米大学病院にて高度医療として実施される「HLA-A24陽性でドセタキセル不適格再発前立腺癌に対するテラーメイドがんペプチドワクチン療法の第II相臨床試験」の説明書です。お読みいただき、この臨床試験に参加をご希望される場合は、最終頁の同意書に署名・捺印の上、担当医師にご提出ください。よくわからないところ、もっとお知りになりたいことがありましたら、遠慮なく何度でもご質問ください。</p> <p>(2)これから説明する内容を十分に理解いただき、十分に時間をかけて検討してからこの高度医療として実施される臨床試験に参加するかどうかを決めてください。</p> <p>(4)今回の臨床試験に参加するかどうかは、あなたの自由です。たとえ参加を辞退しても、そのためにあなたが不利益をこうむることは一切ありません。</p> <p>(5)今回の臨床試験に必要な費用の一部はあなたの自己負担となります。</p> <p>(6)この臨床試験への参加に同意されても、その同意はいつでも自由に撤回できます。臨床試験が開始した後でもかまいません。その場合も、撤回したことがその後のあなたの治療に不利益を与えることはありません。</p>	<p>(1) この文書は、久留米大学病院において高度医療として実施するがんペプチドワクチン臨床試験の説明書です。お読みいただき、よくわからないところ、もっとお知りになりたいことなどありましたら、担当医師に遠慮なく何度でもご質問ください。</p> <p>(2) これから説明する内容を十分にご理解いただいたから、この臨床試験に参加するかどうか時間をかけて決めてください。参加をご希望される場合は、最終ページの同意書に署名の上、担当医師に提出してください。</p> <p>(4) 今回の臨床試験に参加するかどうかは、あなた自身の考えでお決め下さい。たとえ参加を辞退しても、そのためにあなたの今後の治療に不利益をこうむることは一切ありません。</p> <p>(5) 今回の臨床試験に必要な費用はあなたの自己負担となります。</p> <p>(6) この臨床試験への参加に同意された後でも、その同意はいつでも撤回できます。臨床試験が開始した後でも構いません。その場合も、撤回したことがその後のあなたの治療に不利益を与えることはありません。</p>

2. がんペプチドワクチン療法とは
(修正版に新規項目として加えました。)

人のからだは元来、病気と戦う力が備わっています。その一つが“免疫”です。免疫とは、自己(自分の身体の細胞)と非自己(身体の外から侵入した異物:ウイルス、細菌など)を区別し、非自己を速やかに身体から排除しようとするシステムのことです。“がん細胞”も元々は自分の身体の細胞ですが、勝手に増殖を繰り返すため、免疫は“非自己”と認識し排除しようとする。

では、「がん」を例に、ペプチドワクチン療法の仕組みについて具体的に説明します。
人の身体の中で、免疫の中心を担当するのはリンパ球です。このリンパ球の中の、キラーT細胞(細胞傷害性Tリンパ球、CTLとも呼ばれます)などが中心になって「がん」に抵抗します。このしくみについては既に科学的に解明されています。キラーT細胞ががん細胞の表面の小さな蛋白質のかけらを見つければ、その蛋白質を目印としてがん細胞を攻撃し、その結果、がん細胞を死へと追いやります。この目印となる小さな蛋白質を「抗原」といい、キラーT細胞はこの抗原の中のごく小さな断片を見つけだします。一般に蛋白質は、数百～数千個のアミノ酸でできているのですが、キラーT細胞が見つけたのはアミノ酸8～10個でできた部分です。このごく小さな断片を「ペプチド」と呼び、私たちはこれまでにキラーT細胞ががん細胞を排除する時の目印となる「ペプチド」を200種類以上見つけだしています。この小さなペプチドは人工的に合成することが可能で、体内に投与すると、ペプチドによって刺激を受けたキラーT細胞が活性化し、さらに増殖してがん細胞を攻撃するようになります。この性質を使って、「がん」を排除させようとする治療法を「がんワクチン療法」といい、「ペプチド」を薬剤として使用する治療法を「がんペプチドワクチン療法」と呼びます。「ペプチド」にはいろいろの種類があるので、それぞれの患者さんに適した「ペプチド」を用いるのを「テラーメイドがんペプチドワクチン療法」と呼んでいます。久留米大学病院で今までに実施された探索的臨床研究で、「テラーメイドがんペプチドワクチン療法」の副作用や臨床効果が調べられており、前立腺がん患者さんの生存期間を延長する効果が示されています。

「3. 臨床試験の意義」を修正版では、「5. 臨床試験と高度医療評価制度について」と改め全面改訂を行った。

3. 臨床試験の意義

(1) 今回の臨床試験では、個人に適切なワクチンを選ぶ技術を利用して上記の様にドセタキセル不応の再発前立腺癌患者さんを対象としたテラーメイドペプチドワクチン療法を施行いたします。ペプチドを選ぶ技術およびワクチン療法にもちいるペプチド製剤は、久留米大学病院で実施された研究者主導の臨床試験(横渡し臨床研究)で、副作用や臨床効果が調べられております。これらの治療及び横渡し臨床研究では一部の患者さんでは腫瘍縮小や生存期間の延長が見られております。
(2) これまではこのような、厚生労働省からまだ承認を受けていない医薬品(未承認薬)を使用するにあたっては、未承認薬を使用する医療技術のみならず同時に行う他の医療行為に対しても健康保険の適用が得られませんでした(混合診療の禁止)。これに対し、安全性および効果が見込めることが科学的に証明されているものについては、大学病院等で使用される場合に限定して混合診療を認めるというのが高度医療制度です。この制度では、未承認薬使用に係る費用は患者様の自己負担ですが、同時に行う他の医療行為に対しては健康保険の併用が認められています。これにより未承認薬を使用する場合の患者様の自己負担が軽減されます。
もし、患者さんが希望されたかつ病院での諸検査により今回の臨床試験の条件に合致した場合テラーメイドペプチドワクチン療法をこの高度医療制度のもとで受けていただくことが可能になります。ただし、臨床試験に伴う費用の一部は自己負担になります。

5. 臨床試験と高度医療評価制度について

(1) 臨床試験とは、新しい薬や治療法を開発することを目的に、それまでの医学的研究の結果が正しいかどうか、人に対して試み、科学的に評価を行う研究です。
臨床試験は、①新しい治療法や薬の初期開発のために医師が行う探索的臨床研究と、②製薬会社などが行う治験(厚生労働省への医薬品承認申請(保険適応の薬)のため)とがあります。どちらの場合も、人に対して試すのですから、倫理的なことや研究姿勢などに関して厳格な体制が求められ、第三者によるきびしい審査が行われます。
臨床試験で試される新しい薬や治療法は「最先端ですべて良いもの」という印象をうけやすいものです。しかし、臨床試験はあくまでも過去の研究や動物での結果から良いものだろうと判断された薬の安全性や有効性を確かめるものですから、必ずしも参加した患者さんにとって「有益であるとは限りません」。しかし、これらの結果や成果は、「将来の別の患者さんの助け」になるものであり、参加された患者さんたちの御協力なしには新しい薬や治療法の開発は行えません。
(2) 厚生労働省からまだ医薬品としての承認を受けていない未承認薬を使用する臨床試験では、同時に行われる他の治療も含めてすべての診療・医療行為に対して健康保険の適用はできません(混合診療の禁止)。しかし未承認薬を使用する臨床試験であっても、安全性や効果が見込めることが科学的に証明されている治療であると認められた場合には大学病院等で実施する場合に限定して混合診療を行うことが認められています。これを高度医療評価制度といいます。今回の臨床試験は厚生労働省から高度医療として承認されたものであり、ペプチドワクチン療法と一部の検査(ヒト白血球抗原検査、免疫検査)に係る費用は患者さんの自己負担ですが、同時に行う他の医療行為に対しては健康保険の適用が認められます。これにより従来の臨床試験に比べ患者さんの自己負担が軽減されます。

4. 臨床試験の目的

(1) 対象患者の血漿中にペプチド特異的な抗体(抗ペプチド抗体)の存在が確認されるペプチドに限定して不完全フロイントアジュバントと混合させ乳化した後皮下投与する「テララーメイド型ペプチドワクチン療法」とベストサポーターケア(best supportive care, BSC-注1)を併用して実施し、臨床効果(全生存期間)、有害事象(安全性評価)、免疫反応性及び抗腫瘍効果について検討することを目的とします。
注1: BSC、疼痛緩和を目的とした局所放射線療法や鎮痛剤等の使用に加え症状緩和の目的で投与されるステロイド剤、ホルモン剤、ホルモン化学療法剤等を使用可能とします。また、ドセタキセルを除く抗がん剤で再発前立腺癌に対して本邦で適応がとれている抗がん剤も使用可能となります。
(2) 当該試験は再発前立腺癌患者の新しい治療法を開発するために重要な臨床試験であり、皆様の参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠となります。

今回の臨床試験はドセタキセル治療が適さず支持療法を受けている患者さんを対象としてテララーメイドがんペプチドワクチン療法の効果を調べるのが目的です。
テララーメイドがんペプチドワクチン療法を受けた患者さんの生存期間、がんの進行が抑えられた期間、がんの大きさの変化などをしらべ、他の病院でペプチドワクチン治療を受けていない支持療法のみの方の患者さんのものと比較することでテララーメイドがんペプチドワクチン療法の治療効果を検討します。これにより、再発前立腺がんの患者さんに対する新しい治療法の開発を目指します。

6. 試験に用いるペプチドワクチンについて(修正版に新規項目として加えました。)

ペプチドワクチンは「ペプチド」という人工的に合成された物質(アミノ酸が9~10個連なったもの)を溶かしたものと、「アジュバント」という免疫を強める油を混ぜたものです。水と油を混ぜて乳化させますので、ペプチドワクチンはクリーム状になっています。使用する「ペプチド」と「アジュバント」は海外で製造されたもので、人に投与できる薬剤製造基準(GMPグレード)を満たしたものを使用します。

7. 臨床試験の方法について(修正版では「7. 臨床試験のスケジュールについて」と改めた)

(1) 今回ご紹介する臨床試験にはいられる参加希望の場合には、まず、あなたから約30mlの血液を採取し、あなたのヒト白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)のタイプを検査いたします。そしてHLA-A24タイプであればこの試験に参加いただくことができます。日本人の6割はHLA-A24タイプです。次に体の中でがん細胞に発現しているタンパクの一部(以下ペプチドと呼びます)にたいする抗体の有り無しやその量を検査します。検査結果から12種類のペプチドの中からあなたにあったペプチドを最大4種類選択して、ワクチンとして投与します。3種類の場合には3種類投与しますし、2種類の場合には2種類投与になります。まれにですが1種類にたいしてしか抗体が検出できない場合がありますが、その場合にはこれまでの研究により臨床効果が期待できませんので、この試験に参加できません。
(2) 上の検査によって、条件を満たしていることが確認された後、ペプチドワクチンを1種類ずつ、大腿部皮下、臀部や腹部に注射します。注射後、ペプチドワクチンによる影響を5分ほど確認します。身体に大きな変化がなければ、帰宅できます。ワクチン注射の翌日以降に現れる一番大きな副作用は、注射部位の炎症反応(発赤、腫脹、疼痛等)です。しかし、ほとんどの患者さんでおこるもので、特に心配はいりません。
(3) その後、週に一度のワクチン投与を7回くり返し、計8回の投与を行います。この間、激しい運動や、極端な過労は避けていただきますが、通常の生活をしていただいで結構です。終了後にCTやMRIなどの画像検査にて治療効果を確認いたします。但し、途中でご本人の意思で中止することができます。
(4) (1)~(3)をもって第1治療期間のワクチン療法は終了します。下にスケジュールをまとめました。
(5) 第1治療期間終了後も継続投与を希望される場合には、初回と同様に採血させていただきあなたにあったペプチド選択を再度実施し、その結果に基づいてワクチン投与を行います。投与するペプチド数が変わる場合もあります。第2治療期間からは2週間に1回で8回投与をします。それ以降は第2治療期間の繰り返しとなります。但し、途中でご本人の意思で中止されることがあります。

(1) ヒト白血球抗原(HLA)のタイプを検査(ヒト白血球抗原検査)
ABO式の血液型は赤血球の型ですが、白血球にも同様に血液型がありヒト白血球抗原(HLA)と呼ばれています。まず、あなたから採血をし、ヒト白血球抗原(HLA)のタイプを検査します。これが「A24タイプ」であればこの試験に参加できます。日本人の約6割は「A24タイプ」です。

(2) ペプチドワクチンとの反応性を検査(免疫検査)
あなたの免疫反応性を試験開始前に調べ、あなたに適したペプチドを最高4種類まで選択して投与します。免疫反応性は血液中の「抗体」で調べます。ワクチンとして準備されている12種類の「ペプチド」に対する「抗体」の量を調べ、「抗体」が沢山ある、すなわち免疫反応性が高い「ペプチド」を選択します。免疫反応性の高い「ペプチド」が1種類以下の場合にはこれまでの研究から効果が期待できないので、この臨床試験には参加できません。

(3) ペプチドワクチン投与
上記(1)(2)の検査に加え、担当医師によってその他の条件を満たしていることが確認された方がこの臨床試験に参加することができます。ペプチドワクチンは太もも、おしりやお腹の皮下に注射します。ペプチドワクチンを注射したことからだに悪い影響を起こしていないかどうか注射後5分ほど観察し、異常がなければ帰宅できます。ワクチン注射による一番多い副作用は、注射部位の炎症反応(赤み、腫れ、かゆみ等)です。その後、週に一度の頻度で来院いただき、計8回ワクチン投与を行います。この間、激しい運動や、極端な過労は避けていただきますが、その他は普段どおりの生活をしていただいで結構です。
8回のワクチン投与終了後にCTやMRIなどの画像検査やPSA検査で治療効果を確認いたします。8回ワクチン投与後の治療効果確認をもって第1治療期間は終了します。
ワクチン投与の途中でご本人の意思で投与を中止することができます。下にスケジュールをまとめました。
(4) 第1治療期間終了後も継続を希望される場合には、評価時の免疫採血によりあなたに適したペプチドを再度選び、ワクチン投与を行います。そのため、投与するペプチドの数や種類が変わる場合もあります。第2治療期間からは2週間に1回、計8回投与をします。第3治療以降は第2治療期間と同じ予定で行います。但し、途中でご本人の意思で中止することはできません。

6. 予想される副作用とその対処	(1) 今回使用するペプチドワクチンは、久留米大学で300人以上の患者様に用いられおり、副作用の約70%は投与部局所の炎症反応、つまり発赤、腫脹、掻痒感であります。その他、発熱(4.4%)、帯状疱疹(1.0%)、蕁麻疹(0.6%)、リンパ管症(0.3%)、気管支喘息の増悪・喘鳴(0.3%)。重大な副作用では、入院を要した帯状疱疹(1.0%)、腫瘍周囲組織の炎症・穿孔(子宮頸癌症例での腫瘍直腸穿孔、出血)(0.3%)、大腸炎・下血(0.3%)、アナフィラキシー様症状(0.3%)が認められています。異常が認められた場合には、それ以降のペプチドワクチンの投与を中止するなどの必要な処置を行います。	(1) 今回使用するペプチドワクチンは、現在までに久留米大学で300人以上の患者さんに投与されています。副作用の約70%は投与部の炎症反応、つまり発赤、腫れ、かゆみでした。その他まれなものでは、発熱(4.4%)、帯状疱疹(1.0%)、蕁麻疹(0.6%)、リンパ管症(0.3%)、気管支喘息の悪化・喘鳴(0.3%)などがありました。重大な副作用では、入院が必要なほどの帯状疱疹(1.0%)、がん周囲組織の炎症・穿孔(子宮頸がんの患者さんで腫瘍直腸穿孔、出血)(0.3%)、大腸炎・下血(0.3%)、アナフィラキシー様症状(0.3%)が認められています。もし、あなたに異常が認められた場合には、それ以降のペプチドワクチンの投与を中止するなどの必要な処置を行います。
7 臨床試験の期間(承認時期に合わせて変更します)	2008年10月1日から2012年9月30日までの間、臨床試験に新規参加していただけます。	2010年1月1日から2013年12月31日までの間、新規参加いただけます。

10. 実施者の氏名及び所属(所属名称が申請以降変更になりました)	<p>研究代表者: 野口正典(久留米大学医学部泌尿器科) 臨床研究分担委員: 末金茂高(久留米大学医学部泌尿器科)</p> <p>守屋善久子(久留米大学医学部泌尿器科) ペプチド抗体検査委員: 七條茂樹(久留米大学医学部免疫学講座)</p> <p>小松誠和(久留米大学医学部免疫学講座) ペプチド選択委員: 伊東恭信(久留米大学医学部免疫学講座)</p> <p>佐 幸志(久留米大学病院薬学治療センター) 統計解析責任者: 角間辰之(久留米大学バイオ統計センター)</p> <p>データマネジャー: 牟田恵子(久留米大学医学部免疫学講座)</p> <p>リサーチナース: 吉田和美(久留米大学医学部免疫学講座) 金子陽子(久留米大学医学部免疫学講座) 事務局代表: 山田 亮(久留米大学先端癌治療研究センター)</p>	<p>研究代表者: 野口正典(久留米大学先端癌治療研究センター) 臨床研究分担委員: 末金茂高(久留米大学医学部泌尿器科) 守屋善久子(久留米大学医学部泌尿器科)</p> <p>ペプチド抗体検査委員: 七條茂樹(久留米大学医学部免疫学講座)</p> <p>小松誠和(久留米大学医学部免疫学講座) ペプチド選択委員: 伊東恭信(久留米大学医学部免疫学講座)</p> <p>山田 亮(久留米大学先端癌治療研究センター) 統計解析責任者: 角間辰之(久留米大学バイオ統計センター)</p> <p>データマネジャー: 牟田恵子(久留米大学医学部免疫学講座)</p> <p>リサーチナース: 吉田和美(久留米大学医学部免疫学講座) 金子陽子(久留米大学医学部免疫学講座) 事務局代表: 山田 亮(久留米大学先端癌治療研究センター)</p>
-----------------------------------	---	--

11. 臨床試験に参加いただける患者さんの詳しい医学的ான条件	<p>上記の合致しておりまして以下のいずれかの条件に該当する場合には参加できません。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な基礎疾患(活動性重症感染症、循環器障害、呼吸器障害、腎障害、免疫不全、血液凝固能障害など)を有する。 2) 活動性の重複癌を有する。 3) 重篤なアレルギー疾患の既往がある。 4) 妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある患者および妊娠を希望している。 5) その他、試験責任医師又は試験分担医師が本試験の対象として不適当と判断された。 	<p>上記の条件に合致し、かつ以下のすべての条件に該当しない場合に参加できます。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な基礎疾患(活動性重症感染症、循環器障害、呼吸器障害、腎障害、免疫不全、血液凝固能障害など)を有する。 2) 活動性の重複癌を有する。 3) 重篤なアレルギー疾患の既往がある。 4) 試験中および最終投与後70日間の避妊に同意しない患者さん。 5) B型肝炎ウイルス抗原もしくはC型肝炎ウイルスが陽性の患者さん。 6) その他、試験責任医師又は試験分担医師が本試験の対象として不適当と判断された。
---------------------------------	---	---

12. 期待される治療効果について	<p>このペプチドワクチン治療を行うことによって、がんに対する免疫能力が高まり、腫瘍が小さくなり(縮小)、進行を抑制する可能性があります。</p>	<p>これまでの臨床試験結果から、ペプチドワクチン療法では骨や肝臓に転移した腫瘍が消失した患者さんもおられますが、多くの患者さんでは抗がん剤治療で期待されるような著明な腫瘍の縮小効果は認められておりません。しかしながら、ペプチドワクチン投与により、腫瘍は縮小しないものの長い期間にわたってがんの進行が抑えられ、より長い生存期間を得られた患者さんが多くおられます。また、患者さんが生まれながらにして持っている免疫を活性化するために、抗がん剤に比べ副作用が少なく、生活の質を高い状態のまま過ごせるのが特徴です。これらのごとより、ペプチドワクチン療法により、より長い生存期間が得られ、質の高い余命を過ごせるようになることが期待されます。</p>
-------------------	---	---

14. 今回の試験中に行う他の治療について	<p>今回の臨床試験はベストサポーターケア(best supportive care, BSC)との併用療法です。BSCには、疼痛緩和を目的とした局所放射線療法や鎮痛剤等の使用に加え症状緩和の目的で投与されるグルココルチコイド剤、ホルモン剤、ホルモン化学療法剤等が使用可能です。また、ドセタキセルを除く抗がん剤で再発前立腺癌に本邦で適応が取れている抗がん剤も使用可能となります。</p> <p>BSC以外の他の治療方法としては国内では承認されていない薬剤や治療法になりますので担当医師にお尋ねください。ただし、そのような未承認薬もしくは未承認治療法を望まれる場合には今回の臨床試験とは併用が出来ませんので、ご了承ください。</p>	<p>今回の臨床試験は支持療法を受けながら行うことができます。この支持療法には、がんによる痛みを和らげることを目的とした放射線療法や鎮痛剤等の使用、症状緩和を目的としたグルココルチコイド剤、ホルモン剤、ホルモン化学療法剤等が使用可能です。また、ドセタキセル以外の抗がん剤で再発前立腺癌に対して国内で認可されている抗がん剤も使用可能です。</p> <p>支持療法以外には国内で承認された薬剤を用いる治療法はありませんが、ペプチドワクチン以外の未承認薬を用いる治療を希望する場合には担当医師にお尋ねください。ただし、そのような未承認薬もしくは未承認治療法を望まれる場合には今回の臨床試験とは併用が出来ませんので、ご了承ください。</p>
15. 補償について	<p>当臨床試験に関連して発生した副作用などの健康被害については、当病院において必要な治療が受けられます。その際に発生する費用は通常診療の場合と同様にあなたが加入している健康保険の適用となります。しかしながら、あなたの受けられた健康被害に対する補償は一切行いません。</p>	<p>今回の臨床試験に関連して発生した副作用などの健康被害については、久留米大学病院において必要な治療を行います。その際に発生する治療費用は、通常診療の時と同じように、あなたが加入している健康保険の適用となります。しかしながら、あなたの受けられた健康被害に対する金銭的補償は行いません。</p>
16. 費用負担について	<p>① 4種類ペプチドの場合には、一回投与毎に60,000円、3種類では46,000円、2種類では32,000円となります。</p> <p>② この臨床試験は8回をもって第1治療期間としますので、4種類ペプチドの場合には1治療期間で総額480,000円になります。3種類ペプチドの場合の総額は368,000円、2種類ペプチドの場合の総額は256,000円となります。</p> <p>③ 第1治療期間以降も同様の負担となります。但し、2週毎の投与になります。</p>	<p>① ペプチドワクチンの費用は、一回投与毎に60,000円となります。</p> <p>② 他に検査の費用が発生します。HLA検査は初診時のみ実施で1万円、ワクチンペプチドを決定するための免疫検査は初診時、並びに1治療期間(8回投与)毎の最終回に実施で1回3万円です。</p> <p>③ この臨床試験は8回をもって1治療期間としますので、1治療期間で総額550,000円になります。</p> <p>④ 第1治療期間以降も同様の負担となります(HLA検査費はかかりません)。但し、2週毎の投与になります。</p>
17. 研究終了後の血液について	<p>この研究のために提供いただいた血液は、臨床研究終了後は廃棄します。しかし、もし、あなたのご許可がいただけましたら、継続して保存し、「前立腺癌ワクチン療法開発のための付随研究」に使用させていただきたいと思っています。付随研究では、あなたの個人情報は匿名化され、誰のものか分からない形で、統計的な解析のみ行われます。研究終了後の血液を、上記、付随研究に使用することに同意いただけます場合には、同意書でお知らせ下さい。</p>	<p>今回の試験中に、あなたの免疫機能検査を行うために採取された血液は、あなたの試験終了後は廃棄します。しかし、もし、あなたのご許可がいただけましたら、継続して保存し、「前立腺がんワクチン療法開発のための付随研究」に使用させていただきたいと思っています。付随研究では、あなたの個人情報は匿名化され、誰のものか分からない形で行います。研究終了後の血液を、付随研究に使用することに同意いただけるかどうか、最終ページの同意書にご意思をお示しいただき御署名ください。</p>

同意書宛名 同意文書	<p>病院長 加納 龍彦 殿</p> <p>私は、久留米大学病院にて高度医療として実施される「HLA-A24陽性ドセタキセル不適格再発前立腺癌に対するテラーメイド癌ペプチドワクチン療法における第II相臨床試験」について口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。そして上記臨床試験に参加することに同意します。また、上記臨床試験を行う上で必要な処置、及び上記臨床試験において予測されない状況が発生した場合、それに対処するための緊急処置を受けることも併せて同意します。</p>	<p>病院長 中島 格 殿</p> <p>私は、「HLA-A24陽性のドセタキセル不適格再発前立腺がんに対するテラーメイドがんペプチドワクチン療法の第II相臨床試験」について口頭および文書により下記の説明を受け、内容を理解しました。そして上記臨床試験に参加することに同意します。また、上記臨床試験を行う上で必要な処置、及び上記臨床試験において予測されない状況が発生した場合、それに対処するための緊急処置を受けることも併せて同意します。</p>
---------------	---	---

<p>確認項目</p>	<p>① 当該試験への参加が任意である旨。 ② 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。 ③ 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。 ④ 被験者として選定された理由。 ⑤ 高度医療の意義、目的、方法及び期間。 ⑥ 実施者の氏名及び職名。 ⑦ 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。 ⑧ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。 ⑨ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。 ⑩ 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。 ⑪ 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。 ⑫ 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。 ⑬ 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。 ⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。 ⑮ 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由。 ⑯ 他の治療方法に関する事項。 ⑰ 診療記録の調査及びプライバシーの保護について。 ⑱ 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。 ⑲ 倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項その他当該高度医療に係る倫理審査委員会に関する事項。 ⑳ 費用負担について。</p>	<p>① はじめに ② がんペプチドワクチン療法とは ③ 前立腺がんの標準治療、臨床試験の対象者 ④ 臨床試験の目的 ⑤ 臨床試験と高度医療評価制度について ⑥ 試験に用いるペプチドワクチンについて ⑦ 臨床試験のスケジュールについて ⑧ 予想される副作用とその対応 ⑨ 臨床試験の期間 ⑩ 実施者の氏名及び所属 ⑪ 臨床試験に参加いただける患者さんの詳しい医学的な条件 ⑫ 期待される治療効果について ⑬ これまでに行われたペプチドワクチン治療について ⑭ 今回の試験中に行う他の治療について ⑮ 補償について ⑯ 費用負担について ⑰ 研究終了後の血液について ⑱ 個人情報(プライバシー)の保護について ⑲ 緊急連絡先、苦情、お問い合わせ先について ⑳ その他</p>
-------------	---	--

<p>試験実施計画書</p>	<p>I-4 試験治療の内容 1) 試験薬 試験薬の提供元および製造販売者 I-7 個々の参加患者の試験の中止基準と有害事象の報告(改正倫理指針に適合させた)</p> <p>提供元:(株)グリーンペプチド(製造販売業未登録) 福岡県久留米市通町10-4富士火災ビル3階</p> <p>中止基準 1) 重篤な有害事象(GTCAE v. 3.0のGrade 3, 4 ただし、投与部局所の有害事象Grade 3は除く)が認められた場合</p> <p>急送報告義務のある有害事象 2) 予期されない重篤な有害事象 予期されない重篤な有害事象とは試験概要書(添付文書)に「重大な副作用」として記載されていない、または前述の「重篤な薬物有害反応」として記載されておらず、かつ下記の重篤の定義のいずれかに該当する有害事象のこと。</p>	<p>提供元:(株)グリーンペプチド(製造販売業未登録) 福岡県久留米市百年公園1番1号 F-B10 402号</p> <p>中止基準 1) 重篤な有害事象が認められた場合</p> <p>急送報告義務のある有害事象 2) 予期されない重篤な有害事象 予期されない重篤な有害事象とは試験概要書(添付文書)に「重大な副作用」として記載されていない、かつ下記の重篤の定義のいずれかに該当する有害事象のこと。 3) 予期される重篤な有害事象 予期される重篤な有害事象とは試験概要書(添付文書)に「重大な副作用」として記載されている、または前述の「重篤な薬物有害反応」として記載されており、かつ前述の重篤の定義のいずれかに該当する有害事象のこと。</p>
----------------	--	---

通常報告義務のある有害事象

2) 予期される重篤な有害事象

予期される重篤な有害事象とは治験概要書(添付文書)に「重大な副作用」として記載されている、または前述の「重篤な薬物有害反応」として記載されており、かつ前述の重篤の定義のいずれかに該当する有害事象のこと。

3) 予期されない重篤でなく、かつ軽微でない有害事象

添付文書または前述の「予期される薬物有害反応」に記載されておらず、重篤でなくかつ軽微(目安: grade 1)でない有害事象。

試験責任医師の報告義務と報告手順

急送報告の報告先が「研究事務局へ」となっている

研究事務局、試験責任医師および試験分担医師の責務: モニタリングにおける有害事象の検出。

「モニタリングにより重篤な有害事象の発生を新たに認めた場合、試験責任医師/研究事務局は速やかに、効果・安全性評価委員会の評価および意見を求める。」

通常報告義務のある有害事象

2) 予期されない重篤でなく、かつ軽微でない有害事象

添付文書または前述の「予期される薬物有害反応」に記載されておらず、重篤でなくかつ軽微(目安: CTCAE v3のgrade 1)でない有害事象。

急送報告の報告先を「研究事務局および臨床研究機関の長へ」へ変更した

「モニタリングにより重篤な有害事象の発生を新たに認めた場合、試験責任医師/研究事務局は速やかに、臨床研究機関の長へ報告する。」

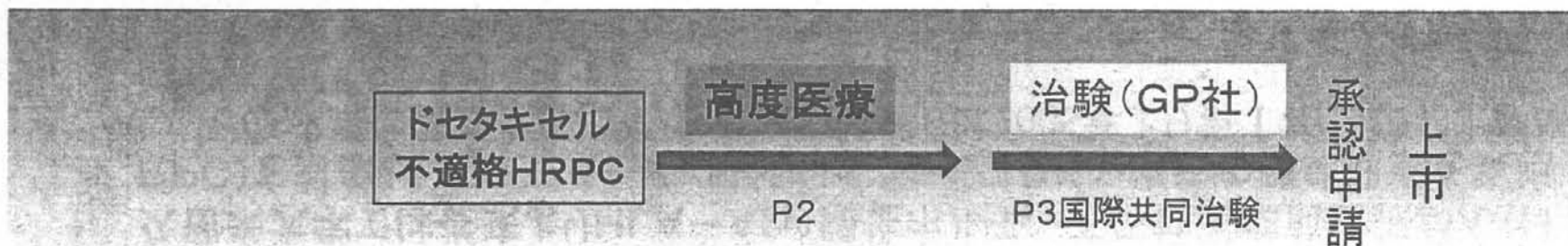
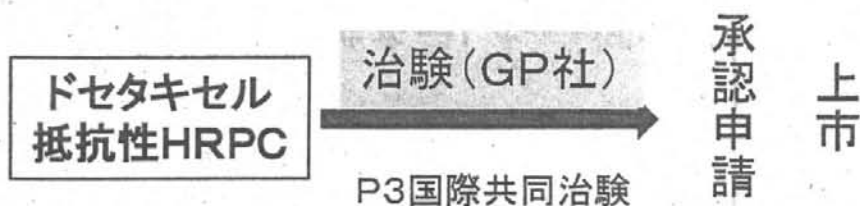
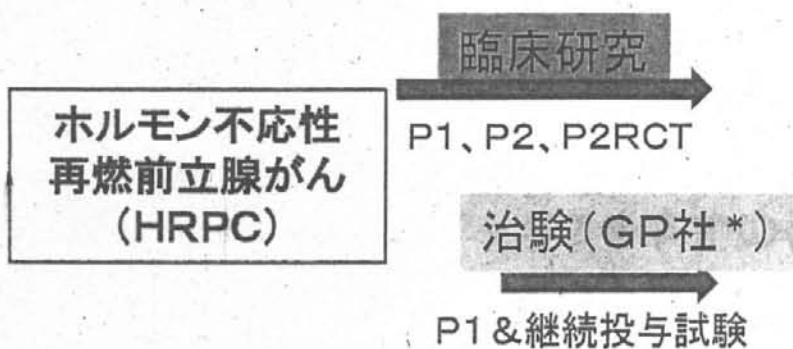
I-10 倫理的事項
患者への説明と同意

15) 臨床試験による健康被害に対する補償は無い事。

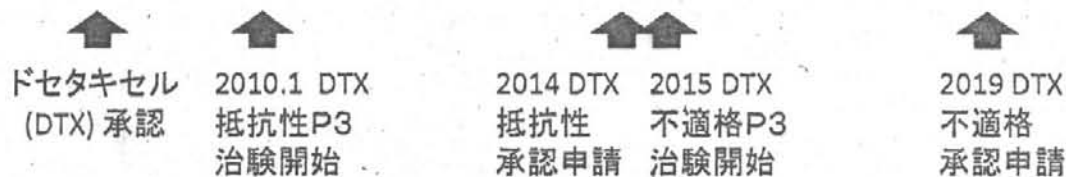
15) 臨床試験による健康被害に対する金銭的補償は無い事。

HLA-A24陽性前立腺がんを対象とするテーラーメイドペプチドワクチン開発のロードマップ

*GP社:(株)グリーンペプチド



備考



開発ロードマップの説明

- 久留米大学では従来よりHLA-A24陽性ホルモン不応性再燃前立腺がん(HRPC)を対象としたテーラーメイドがんペプチドワクチン療法の臨床研究を実施し、その成果に基づき(株)グリーンペプタイドは2005年より第I相治験および継続投与治験を実施した。
- 平成20年、ドセタキセル(DTx)が前立腺がんを適応症として承認された。これによりHRPCの標準治療としてドセタキセルが使用されるようになった。
- ドセタキセル治療に対し抵抗性を示した症例を対象に(株)グリーンペプタイドは2010年1月より第III相治験を国際共同治験としてアジアで開始予定であり、2014年の承認申請を目指している。
- 高度医療では、ドセタキセルの使用できない(不適格)患者を対象とした臨床試験を実施し、試験結果により治験実施の可否を判断する。可と判断された場合には、2015年から(株)グリーンペプタイドによる第III相治験を国際共同治験としてアジアで開始し、2019年の承認申請を目指す。

指図書事項	修正箇所	修正前	修正後
<p>【高度医療前立線プロトコル改訂 P10~11】 I-9 試験の評価</p> <p>後に第Ⅲ相試験を実施することが前提で、その為の見極めをすることが本試験の目的であるのならば、比較に関して求められる厳密さの度合いは低くなくても(科学的観点からは)差し支えないと思います(それを保険の観点から許容していただけるかどうかは別問題ですが)。 とはいえ、対照群においても、プロトコル治療を受ける方達と同じ適格基準を満たすことを条件に入れるほうが良いと考えます。</p>	<p>【高度医療前立線プロトコル改訂 P10~11】 I-9 試験の評価</p> <p>【高度医療申請様式3号】7. 有効性及び安全性の評価</p>	<p>概要:全生存期間を主目的とする。また、無増悪生存期間、1年生存率、腫瘍縮小効果(評価可能な場合のみ)、安全性(有害事象)、特異免疫反応性を副次目的とする。同一病期かつ同一HLA(HLA-A24陽性)のホルモン不応性再燃前立腺癌で、協力医療機関を受診しペプチドワクチンを受けなかった患者群を対照群として、ワクチン投与患者群の主目的および副次目的事項を比較する。なお、対照群においても、ワクチン投与患者群と同様の適格基準を満たすこととする。全生存期間および無増悪生存期間はlog-rank testで群間比較し、累積死亡率をKaplan-Meier曲線によって推定する。……</p>	<p>新規に対照群の適格基準を追加した。</p> <p>対照群の適格基準 対照群は以下の条件をすべて満たす患者とする。 1)組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者で、去勢術、LH-RHアナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療効果が奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者を対象とする。 2)一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された患者。 3)一般状態評価(Performance Status: ECOG)が0-2であること(但し神経症状のみのPS3は可能とする) 4)HLA typing 検査によりHLA-A24陽性が確認されていること。 5)投与前の検査でワクチン候補ペプチド(表1)のうち、2つ以上のペプチドに対して抗ペプチド抗体(IgG)が血漿中に存在することが確認できること。 6)登録時より3ヶ月以上の生存が期待できること。 7)血液、生化学検査で以下の基準を満たすこと。 WBC \geq 3,000/mm³ Lymphocyte \geq 900/mm³ Hb \geq 8.0 g/dL Platelet \geq 75,000/mm³ Serum Creatinine \leq 2.0 mg/dl Total Bilirubin \leq 1.5 mg/dL 8)20歳以上の患者。 9)患者本人から文書による同意が得られていること。 10)重篤な基礎疾患(活動性重症感染症、循環器障害、呼吸器障害、腎障害、免疫不全、血液凝固能障害など)を有しない患者。 11)活動性の重複がんを有しない患者。 12)重篤なアレルギー疾患の既往のない患者。 13)B型肝炎ウイルス抗原もしくはC型肝炎ウイルスが陽性でない患者。</p> <p>概要:全生存期間を主目的とする。また、無増悪生存期間、1年生存率、腫瘍縮小効果(評価可能な場合のみ)、安全性(有害事象)、特異免疫反応性を副次目的とする。同一病期かつ同一HLA(HLA-A24陽性)のホルモン不応性再燃前立腺癌で、協力医療機関を受診しペプチドワクチンを受けなかった患者群を対照群として、ワクチン投与患者群の主目的および副次目的事項を比較する。なお、対照群においても、ワクチン投与患者群と同様の適格基準を満たすこととする。全生存期間および無増悪生存期間はlog-rank testで群間比較し、累積死亡率をKaplan-Meier曲線によって推定する。……</p>

【高度医療前立腺プロトコル改訂 P10~11】
I-8 予定症例数と試験期間

プロトコルに被験者数55例の設定根拠は記さなくて良いのでしょうか。
また、申請書の修正箇所をまとめたファイルに記されている「高度医療申請様式3号7-2. 予定の試験期間及び症例数」の修正後の内容「3) 症例数の設定根拠: 登録期間48カ月、追跡期間12か月、試験期間は60か月とし、 α エラーは0.05、検出力は0.8、対照群(BSC群)とワクチン群との例数比を2/3とした。」は編集ミスではないでしょうか。再修正が必要だと思います。

【高度医療前立腺プロトコル改訂 P10~11】
I-8 予定症例数と試験期間

高度医療申請様式3号7-2. 予定の試験期間及び症例数

【修正一覧・H21 11 18.pdf P1下から二行目右端のセル】

試験期間及び症例数の設定根拠: 登録期間48カ月、追跡期間12か月、試験期間は60か月とし、 α エラーは0.05、検出力は0.8、対照群(BSC群)とワクチン群との例数比を2/3とした。再燃前立腺癌症例の対照群(BSC群)とワクチン群の試験登録後の全生存期間を7か月と14か月と仮定するとそれぞれ36例と53例となる。そこで、再燃前立腺癌のワクチン投与予定症例数は解析からの脱落症例を加味し55例とした。

症例数設定根拠を追加した。

3) 症例数の設定根拠: 登録期間48カ月、追跡期間12か月、試験期間は60か月とし、 α エラーは0.05、検出力は0.8、対照群(BSC群)とワクチン群との例数比を2/3とした。再燃前立腺癌症例の対照群(BSC群)とワクチン群の試験登録後の全生存期間を7か月と14か月と仮定するとそれぞれ36例と53例となる。そこで、再燃前立腺癌のワクチン投与予定症例数は解析からの脱落症例を加味し55例とした。

修正一覧・H21 11 18が誤りであり、申請様式3号の再修正は行わなかった。

修正一覧・H21 11 18については記載に誤りがあったが、本修正一覧を最新版とすることから修正を行わなかった。

【高度医療前立願プロトコル改訂 P11】
解析の対象となる参加患者(ワクチン治療群)の選択
同意撤回等の臨床研究倫理指針逸脱例はすべての解析の対象外とする。

現実の臨床試験における「同意撤回」には、
(1)「患者さんがプロトコル治療中止を希望。ただし、予後の追跡には応じる」
(2)「患者さんがプロトコル治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。ただし、先行して得られている過去のデータ使用には応じる」
(3)「患者さんがプロトコル治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。加えて、先行して得られている過去のデータ使用も拒否。」
の3通りがあり得ます。
本申請者のいう「同意撤回」が(3)のみを指すのであれば現行の規定で問題ありませんが、現実によく生じるのは(1)です。また、(1)の状況で被験者を解析の対象外とするのは不適切です。具体的には、

- (1)の場合:予後を追跡して解析対象に含める
- (2)の場合:その時点までのデータを解析に含める(その時点で打ちきりとなる)
- (3)の場合:解析対象から除外する

【高度医療前立願プロトコル改訂 P11】
解析の対象となる参加患者(ワクチン治療群)の選択

有効性評価項目における主たる解析対象集団は、Full Analysis Set(以下FAS)とし、参考としてPer Protocol Set(以下PPS)による解析も実施する。安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。それぞれの解析対象集団の定義を下記に示す。なお、同意不取得、同意撤回等の臨床研究倫理指針逸脱例はすべての解析の対象外とする。

【高度医療申請様式 3月】7. 有効性及び安全性の評価
①解析の対象となる被験者(ワクチン治療群)の選択

有効性評価項目における主たる解析対象集団は、Full Analysis Set(以下FAS)とし、参考としてPer Protocol Set(以下PPS)による解析も実施する。安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。それぞれの解析対象集団の定義を下記に示す。なお、同意不取得、同意撤回等の臨床研究倫理指針逸脱例はすべての解析の対象外とする。Full Analysis Set(FAS)とは安全性解析の対象集団のうち、本試験の対象疾患でない症例及び有効性に関する評価項目が試験開始日以降1回も実施されなかった症例を除外した集団をいう。またPer Protocol Set(PPS)とはFASのうち以下の症例を除いた集団をいう。

有効性評価項目における主たる解析対象集団は、Full Analysis Set(以下FAS)とし、参考としてPer Protocol Set(以下PPS)による解析も実施する。安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。それぞれの解析対象集団の定義を下記に示す。なお、同意不取得等の臨床研究倫理指針逸脱例はすべての解析の対象外とする。同意撤回の場合には以下のとおりとする。

- 1)患者がプロトコル治療中止を希望。ただし、予後の追跡には応じる場合:予後を追跡して解析対象に含める
- 2)患者がプロトコル治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。ただし、先行して得られている過去のデータ使用には応じる場合:その時点までのデータを解析に含める(その時点で打ちきりとなる)
- 3)患者がプロトコル治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。加えて、先行して得られている過去のデータ使用も拒否の場合:解析対象から除外する

有効性評価項目における主たる解析対象集団は、Full Analysis Set(以下FAS)とし、参考としてPer Protocol Set(以下PPS)による解析も実施する。安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。それぞれの解析対象集団の定義を下記に示す。なお、同意不取得等の臨床研究倫理指針逸脱例はすべての解析の対象外とする。同意撤回の場合には以下のとおりとする。

- 1)患者がプロトコル治療中止を希望。ただし、予後の追跡には応じる場合:予後を追跡して解析対象に含める
 - 2)患者がプロトコル治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。ただし、先行して得られている過去のデータ使用には応じる場合:その時点までのデータを解析に含める(その時点で打ちきりとなる)
 - 3)患者がプロトコル治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。加えて、先行して得られている過去のデータ使用も拒否の場合:解析対象から除外する
- Full Analysis Set(FAS)とは安全性解析の対象集団のうち、本試験の対象疾患でない症例及び有効性に関する評価項目が試験開始日以降1回も実施されなかった症例を除外した集団をいう。またPer Protocol Set(PPS)とはFASのうち以下の症例を除いた集団をいう。

<p>【高度医療前立線プロトコル改訂 P12】 記録用紙の種類と提出期限 高度医療評価会議への報告 「5) 経過データ記録用紙: 終了後14日以内」</p> <p>経過データを終了後に集積すると、中間解析時に殆どデータが無いということになりますが、これで良いのでしょうか？(試験の途中で被験者がプロトコル治療中止を希望した場合、その申し出が前項の(2)であった場合に打ちきりとするのも困難になります)登録期間は4年です。一様に登録がなされるとすると、50%の症例が登録された時点とは、登録開始2年後で27例が登録されていることとなります。 この時点で、一年間の追跡が終了している人はさらに半分になり、13例になります。 すなわち、経過データ記録用紙を終了後に提出することになると、13例での中間解析を行うこととなりますが、それでよいのですか？ また、中間解析時の群間比較結果は研究者に提示しないものですが、申請者が結果を知らない状況で高度医療評価会議に中間解析結果を提示するつもりであれば、その手続きを詰めておかなければなりません。 加えて、中間解析時の多重性の調整の方法を記しておくことが必要です(もしこの中間解析が早期有効中止を行うためのものではなく、ベプチドワクチンの効果が無かった場合のみ中止をするのであれば、検定をしないという前提で多重性の調整は不要です。蛇足になりますが、中間解析には目的が二つあります。無効中止と有効中止です。一つは、新しい治療の毒性が著しく強いとか、効果が著しく低い等という場合に、さらに被験者を登録することは非倫理的であるので、止めるというのが無効中止。もう一つは、あたらしい治療が想定以上に効果大で、試験の終了まで追跡せずとも試験を止めて結果を報告すべきという状況で、これは有効中止です。後者の場合は必ず多重性の調整が必要です)。</p>	<p>【高度医療前立線プロトコル改訂 P12】 記録用紙の種類と提出期限 高度医療評価会議への報告 「5) 経過データ記録用紙: 終了後14日以内」</p> <p>1-9 試験の評価 中間解析の実施</p> <p>【高度医療申請様式 3号】7. 有効性及び安全性の評価</p>	<p>記録用紙の種類と提出期限 5) 経過データ記録用紙: 終了後14日以内</p> <p>中間解析の実施 中間解析を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験薬群および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を群間比較する。</p> <p>②有効性の評価 (5) 中間解析を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験薬群および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を群間比較する。</p> <p>⑤高度医療評価会議への報告 安全性及び有効性について定期的に高度医療評価会議に報告し、試験継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ。報告の時期は、安全性に関しては10症例終了毎とし、有効性に関しては中間解析及び最終解析終了時とする。</p>	<p>記録用紙の種類と提出期限 5) 経過データ記録用紙: 終了または中止後14日以内</p> <p>中間評価の実施 中間評価を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験薬群および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を算出する。評価実施時点での対照群の登録状況が不確定であること並びにイベント発生数が少ないことが予想されることより群間比較の検定は実施しない。また、中間評価結果に基づく早期有効中止・早期無効中止も実施しない。</p> <p>②有効性の評価 (5) 中間評価を実施する。実施時期は登録予定症例数の50%登録時点とし、試験薬群および対照群の全生存期間および無増悪生存期間を算出する。評価実施時点での対照群の登録状況が不確定であること並びにイベント発生数が少ないことが予想されることより群間比較の検定は実施しない。また、中間評価結果に基づく早期有効中止・早期無効中止も実施しない。</p> <p>⑤高度医療評価会議への報告 安全性及び有効性について定期的に高度医療評価会議に報告し、試験継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ。報告の時期は、安全性に関しては10症例終了毎とし、有効性に関しては中間評価及び最終解析終了時とする。</p>
---	--	---	--

<p>【高度医療前立腺プロトコール改訂 同意説明文 P2】 5. 臨床試験と高度医療評価制度について</p> <p>一部を以下に抜粋します。 (2) 厚生労働省からまだ医薬品としての承認を受けていない未承認薬を使用する臨床試験では、同時に行われる他の治療も含めてすべての診療・医療行為に対して健康保険の適用はできません(混合診療の禁止)。しかし未承認薬を使用する臨床試験であっても、安全性や効果が見込めることが科学的に証明されている治療であると認められた場合には大学病院等で実施する場合に限定して混合診療を行うことが認められています。これを高度医療評価制度といいます。</p> <p>下線の部分は科学的に証明されてというのはいすぎかもしれませんが、 「、安全性や効果が期待しうる診断・治療と評価された場合には大学病院など特定の医療機関で混合診療を行うことが認められています。」ぐらいでどうでしょうか。</p>	<p>【高度医療前立腺プロトコール改訂 同意説明文 P2】 5. 臨床試験と高度医療評価制度について</p>	<p>(2) 厚生労働省からまだ医薬品としての承認を受けていない未承認薬を使用する臨床試験では、同時に行われる他の治療も含めてすべての診療・医療行為に対して健康保険の適用はできません(混合診療の禁止)。 しかし未承認薬を使用する臨床試験であっても、安全性や効果が見込めることが科学的に証明されている治療であると認められた場合には大学病院等で実施する場合に限定して混合診療を行うことが認められています。これを高度医療評価制度といいます。</p>	<p>(2) 厚生労働省からまだ医薬品としての承認を受けていない未承認薬を使用する臨床試験では、同時に行われる他の治療も含めてすべての診療・医療行為に対して健康保険の適用はできません(混合診療の禁止)。 しかし未承認薬を使用する臨床試験であっても、安全性や効果が期待しうる診断・治療と評価された場合には大学病院など特定の医療機関で混合診療を行うことが認められています。これを高度医療評価制度といいます。</p>
<p>指摘事項以外の修正点 試験期間の変更</p>	<p>【高度医療申請様式3号】 7-2. 予定の試験期間及び症例数</p> <p>【高度医療前立腺プロトコール改訂 P10~11】 1-8 予定症例数と試験期間</p> <p>【同意説明文】 9.臨床試験の期間</p>	<p>予定試験期間：2009年11月～2014年10月の5年間。症例集積期間は試験開始日より48ヶ月とする。最終症例の登録後12か月を持って試験期間終了とする。なお、生存確認は試験期間終了後も2年間実施する。</p> <p>2)試験期間：症例集積期間は試験開始日より48ヶ月とする。最終症例の登録後12か月を持って試験期間終了とする。なお、生存確認は試験期間終了後も2年間実施する。試験実施期間は平成21年11月1日より平成26年10月31日までとする。</p> <p>2010年1月1日から2013年12月31日までの間、新規参加いただけます。</p>	<p>予定試験期間：2010年3月～2015年2月の5年間。症例集積期間は試験開始日より48ヶ月とする。最終症例の登録後12か月を持って試験期間終了とする。なお、生存確認は試験期間終了後も2年間実施する。</p> <p>2)試験期間：症例集積期間は試験開始日より48ヶ月とする。最終症例の登録後12か月を持って試験期間終了とする。なお、生存確認は試験期間終了後も2年間実施する。試験実施期間は平成22年3月1日より平成27年2月28日までとする。</p> <p>2010年3月1日から2014年2月28日までの間、新規参加いただけます。</p>

指摘事項	修正箇所	修正前	修正後
<p>「ドセタキセル不適格」の定義があいまいではないか。</p>	<p>【高度医療前立腺プロトコール改訂P2】 I-3 対象症例(選択基準)</p>	<p>I-3 対象症例(選択基準) 以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。 1) 組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者で、去勢術、LH-RHアナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法の奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者を対象とする。 2) <u>一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された患者。</u> 3) 一般状態評価(Performance Status: ECOG)が0-2であること(但し神経症状のみのPS3は可能とする) 4) HLA typing 検査によりHLA-A24陽性が確認されていること。 5) 投与前の検査でワクチン候補ペプチド(表1)のうち、2つ以上のペプチドに対して抗ペプチド抗体(IgG)が血漿中に存在することが確認できること。 6) 登録時より3ヶ月以上の生存が期待できること。 7) 血液、生化学検査で以下の基準を満たすこと。 WBC \geq 3,000/mm³ Lymphocyte \geq 900/mm³ Hb \geq 8.0 g/dL Platelet \geq 75,000/mm³ Serum Creatinine \leq 2.0 mg/dl Total Bilirubin \leq 1.5 mg/dL 8) 20歳以上の患者。 9) 患者本人から文書による同意が得られていること。</p>	<p>I-3 対象症例(選択基準) 以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。 1) 組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者で、去勢術、LH-RHアナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法の奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者を対象とする。 2) <u>ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある患者、骨髄抑制(WBC\leq4,000/mm³、好中球\leq2,000/mm³)、腎障害(serum creatinine \geq1.5 mg/dL)、肝障害(AST、ALT\geq施設基準値上限の1.5倍)、もしくは浮腫を認め担当医がドセタキセル不適格と判断した患者。</u> 3) 一般状態評価(Performance Status: ECOG)が0-2であること(但し神経症状のみのPS3は可能とする) 4) HLA typing 検査によりHLA-A24陽性が確認されていること。 5) 投与前の検査でワクチン候補ペプチド(表1)のうち、2つ以上のペプチドに対して抗ペプチド抗体(IgG)が血漿中に存在することが確認できること。 6) 登録時より3ヶ月以上の生存が期待できること。 7) 血液、生化学検査で以下の基準を満たすこと。 WBC \geq 3,000/mm³ Lymphocyte \geq 900/mm³ Hb \geq 8.0 g/dL Platelet \geq 75,000/mm³ Serum Creatinine \leq 2.0 mg/dl Total Bilirubin \leq 1.5 mg/dL 8) 20歳以上の患者。 9) 患者本人から文書による同意が得られていること。</p>

<p>【高度医療前立腺プロ トコール改訂 P11】 I- 9 試験の評価</p>	<p>対照群の適格基準 対照群は以下の条件をすべて満たす患者とする。 1) 組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者で、去勢術、LH-RHアナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法の奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者を対象とする。 2) <u>一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された患者。</u> 3) 一般状態評価(Performance Status: ECOG)が0-2であること(但し神経症状のみのPS3は可能とする) (以下省略)</p>	<p>対照群の適格基準 対照群は以下の条件をすべて満たす患者とする。 1) 組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者で、去勢術、LH-RHアナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法の奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者を対象とする。 2) <u>ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある患者、骨髄抑制(WBC\leq4,000/mm³, 好中球\leq2,000/mm³)、腎障害(serum creatinine \geq1.5 mg/dL)、肝障害(AST, ALT\geq施設基準値上限の1.5倍)、もしくは浮腫を認め担当医がドセタキセル不適格と判断した患者。</u> 3) 一般状態評価(Performance Status: ECOG)が0-2であること(但し神経症状のみのPS3は可能とする) (以下省略)</p>
--	---	---

<p>【高度医療申請様式3 号】5. 被験者の適格 基準及び選定方法 (選択基準)</p>	<p>1) 組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者。去勢術、LH-RHアナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法の奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者(ホルモン不応性再燃前立腺癌)で、<u>一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された者。</u> (以下省略)</p>	<p>1) 組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者。去勢術、LH-RHアナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法の奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者(ホルモン不応性再燃前立腺癌)で、<u>ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある者、骨髄抑制(WBC\leq4,000/mm³, 好中球\leq2,000/mm³)、腎障害(serum creatinine \geq1.5 mg/dL)、肝障害(AST, ALT\geq施設基準値上限の1.5倍)、もしくは浮腫を認め担当医がドセタキセル不適格と判断した者。</u> (以下省略)</p>
---	--	---

【患者説明文書】11.
臨床試験に参加いた
だける患者さんの詳し
い医学的な条件

以下の条件をすべて満たす場合に参加していただけます。詳しくは担当医師が説明いたします。

- 1) 組織学的に前立腺がんであることが確認されている患者さんで、去勢術、LH-RHアナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法が奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した方を対象とする。
- 2) 一般血液検査、腎機能、年齢、全身状態等によりドセタキセル不適格と担当医により判断された患者さん。
- 3) 一般状態評価(Performance Status: ECOG)が0-2であること。但し神経症状のみの場合はPS3も可能。

(以下省略)

以下の条件をすべて満たす場合に参加していただけます。詳しくは担当医師が説明いたします。

- 1) 組織学的に前立腺がんであることが確認されている患者さんで、去勢術、LH-RHアナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法が奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した方を対象とする。
- 2) ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある患者さん、骨髄抑制(白血球数 $\leq 4,000/mm^3$ 、好中球数 $\leq 2,000/mm^3$)、腎障害(クレアチニン $\geq 1.5 mg/dL$)、肝障害(AST、ALT \geq 施設基準値上限の1.5倍)、もしくは浮腫を認め担当医がドセタキセル不適格と判断した患者さんであること。
- 3) 一般状態評価(Performance Status: ECOG)が0-2であること。但し神経症状のみの場合はPS3も可能。

(以下省略)

高度医療 評価表 (番号 006)

評価委員 主担当: 伊藤
副担当: 猿田 副担当: 田島 技術委員: _____

高度医療の名称	個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法
申請医療機関の名称	久留米大学附属病院
医療技術の概要	再発前立腺癌及び神経膠芽腫に対して、多種類のがんペプチドワクチン候補の中からがん免疫状態に適したものを最大4種類選択及び投与することにより、がん細胞に対する特異免疫を賦活させる技術。

【実施体制の評価】 評価者: 猿田

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"/> 一部適 ・ <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。)	
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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" 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。) 別紙のとおり (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。) 別紙のとおり	

【プロトコルの評価】 評価者： 伊藤

6. 期待される適応症、効能及び効果	一部適	・ 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	一部適	・ 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。）		
前立腺がんを適応にするものについてはPSAの減少がみられる症例もあり、有効性が期待されるが、神経膠芽腫については提出された論文だけでは被験者から個人負担を徴収可能とするほどの有効性があるとは判断し難い。		
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。）		
検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。		

【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 ・ 不適		
予定症例数	55例	予定試験期間	20年10月1日～25年9月30日
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。）			
効果が期待できそうな点は前立腺がんにおけるPSAの低下であり、現時点においては前立腺がんのみと考えます。			
有効性についての正確な評価ができるまでは、高度医療試験成績を臨床試験コーディネーターなどが関与する特定機能病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すべきと考えます。			
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）			

久留米大学医学部付属病院申請「個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法」

◎高度医療評価会議・評価担当構成員からの指摘事項のまとめ

1. 医療技術の有効性について

- 高度医療評価会議における構成員の審査の中で、このペプチドワクチンが有効であるとの認識で「条件付き適」と評価したものではないこと。
その上で申請書類から、有効性を評価出来る試験計画であることが確認出来る内容に修正されることが、高度医療評価会議で認可する上での必須条件であること。
- 本ペプチドワクチンは、国内・海外において未承認医薬品であり、早期薬事承認取得の観点からは、治験での実施が推奨されること。
- この医療技術を、薬事申請・承認に結びつけるためには治験の実施が必須であることから、引き受け企業等、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。

2. 試験計画の設定について

- バイオマーカー(HLA-A24)を用いてサブグループを作り、陽性群と陰性群の間で治療効果を比較する試験計画であるが、ペプチドワクチン投与の有効性を調べる上では、そのバイオマーカーによる患者の予後の違いが生じる可能性があることを念頭に置く必要がある。
探索的試験であっても結果を適切に解釈するためにはこのバイオマーカーにより予後が変わらないというデータを示す必要があり、既にその様なデータが文献的にも示され認知されているのであれば提出すること。
認知されていない場合、有効性を確認でき、将来の検証的試験（治験）実施の可否判断に寄与する試験計画に修正すること。

3. 本技術の対象疾患について

- 神経膠芽腫については提出された論文だけでは、個人負担を徴収可能とするほどの有効性があるとは判断しがたいため、神経膠芽腫を対象から削除すること。
- 医療技術の名称が、その他の癌ペプチドを用いた医療技術と区分が曖昧になるため、適応症を含めた名称に修正すること。

4. 高度医療の実施体制について

- 有効性についての正確な評価ができるまでは、本医療技術の施行については、特定機能病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すること。
- 高度医療評価制度で本医療技術を実施するにあたって、その医療技術の実施に参加する医療機関において高度医療評価制度の範囲外で本医療技術を実施しない旨を明示すること。
- プロトコールは昨年9月、施設の倫理審査委員会にかかっているようであるが、本医療技術の現況を鑑みると、平成21年4月1日施行の改正臨床研究倫理指針を遵守する様な安全性報告体制とすべきであること。

- プロトコール治療中あるいはプロトコール治療終了後 30 日以内死亡は、原病死も（因果関係を問わず）報告することが適切であると思慮されること。

5. 費用負担について

- 検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。
(HLA-A24 のタイプの測定費用など、保険診療外(高度医療部分)に該当する検査の費用について。)

6. 説明同意文書について

- 治療法及び臨床試験の目的については、「久留米大学先端癌治療研究センター」のホームページ中の「がんワクチン臨床試験」の項目の例に倣い、一般人に理解させることを念頭に置いて、分かり易く説明すること。
- 治療実績・効果については、過去の試験例の数と効果があった症例数・効果の定義、腫瘍の縮小割合と生存期間（過去の試験例、ヒストリカルコントロール等の情報）を具体的に記載すること。
- 他の治療方法の有無について明確に記載すること。
- 患者相談の対応は、試験に係る者(実施責任者・実施者全て)の氏名を記載し、連絡先としては、日中の連絡先と夜間対応(当直対応である場合はその旨も記載すること)の連絡先も記載すること。
患者がいつでも連絡を取れる体制(事務局の窓口等)を整備し記載すること(医局など)。
- 利害衝突について具体的に記載すること。詳細は「評価表の別紙」を参照のこと。
(この事項について、申請書内様式第3号12.にも記載を追加・修正すること)
- 同意説明文書の文章を全体的に見直し、理解しにくい文面については分かりやすく修正すること(具体例は下記の通りであるが、全体的に見直し適宜修正すること)。
 - 1) 「患者」の呼称を統一すること。
 - 2) 前立腺癌患者用同意文書「5. 臨床試験の方法について」の文頭に、「今回ご紹介する臨床試験にはいられる参加希望の場合には」の下線部分を削除すること。
 - 3) 6. 予想される副作用とその対処(2)中に「副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせください。」の文面があるが、意味が理解しづらいので適切に修正すること。

7. 高度医療評価制度で認可された後の本医療技術の取扱いについて

- 定期的に高度医療評価会議に試験結果を報告し、試験の継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ旨を明記すること。

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を 評価する際の観点について

平成21年9月30日
第11回高度医療評価会議

高度医療評価会議において、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には、原則として以下のすべての要件を満たされていることが必要であることとする。

I. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術を評価する際に特に必要とする要件

1. 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
2. 関係する法令又は指針(GCPもしくは該当する臨床研究指針等)の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその1症例ごとの十分な検討がなされていること。
3. 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書(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。)が提出されていること。

II. 高度医療評価制度に申請されるすべての医療技術に求められる要件ではあるが、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術については特に厳密に考慮されるべき要件

4. 高度医療技術の試験実施計画(プロトコル)が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は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。
5. 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。

III. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の採択後に求められる要件

6. 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果(安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等)を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
7. 高度医療技術の評価期間中(実施中)は、当該高度医療技術については、実施医療機関(協力医療機関を含む。)においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画のみに基づき実施すること。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。