

指摘事項に対する回答

先進医療技術名：転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞及び含窒素ビスホスホン酸を用いた免疫療法

2013 年 7 月 4 日

東京女子医科大学病院 田邊 一成、小林 博人

本医療技術の申請時、申請医療機関から（この技術は）毒性の強い標準分子標的薬に比べて安全かつ一定の有効性を期待できる、という旨の説明があり、この仮説に関する評価を先進医療 B の下で実施しているところである。現時点でこの仮説の正否について判断できるだけのデータは得られてなく、また、試験中止を妥当とする外部情報や外的要因が発生したわけでもない。一定の評価が可能になるまで試験を継続すべきではないか。

【回答】

1) 重篤有害事象が高頻度に発生したこと

これまで 5 症例に本試験治療を実施。うち 2 例において重篤な有害事象が発生した。1 例は試験治療と因果関係なし、もう 1 例は因果関係不明との独立データモニタリング委員会の判断であった。同委員会による試験開始に際し、モニタリングの強化を指摘された。

現行プロトコルのように、京都大学病院探索医療センターが実施する中央モニタリングで重大な逸脱や試験の安全性に問題があるときのみ、原資料との照合のためサイトビジットする方法では、物理的な問題から重篤な有害事象の早期の把握が困難と考えられた。

また、モニタリング体制の強化として、東京女子医大病院臨床研究支援センターの治験コーディネーターを臨床試験参加者に加え、安全な臨床試験が行えるように体制を整備した。その実施にはプロトコル変更が必要と考えられた。

2) 現行の適格基準では、原疾患（腎細胞がん）が高度に進行している患者も本先進医療の対象に含まれること

一般的に、腎癌転移再発症例のうち約 25% は肺単独転移であるが、肺+2 臓器以上あるいは肺以外で 2 臓器以上の多発転移症例が約 30% 存在する。多臓器転移がある場合は、すでに全身への転移があると考えられ、治療が奏功

した場合、転移部位によっては消化管出血や脳出血などの致命的な有害事象が発生するリスクがある。試験計画当初、候補症例はインターフェロン施行症例で分子標的薬導入前という、比較的全身状態の良い症例を想定していたが、実際にリクルートを開始するとインターフェロン治療後ではあるが、分子標的薬を導入するにはリスクの高い症例が候補となる事態となった。本臨床試験において重篤な有害事象発生例も高度に進行している症例であった。現行のプロトコルでは、このような症例の除外は困難であり、プロトコル変更が必要と考えられた。

- 3) 近年、腎癌の転移・再発における分子標的薬の使用頻度が急速に増えており、本先進医療の適格基準であるインターフェロン使用例が減っていること試験を計画した当時は、まだ分子標的薬による治療は普及しておらず、当時の標準的な治療法であるサイトカイン療法施行後の症例登録は可能と判断した。しかしながら、時間経過とともに分子標的薬が次々に薬事承認、保険収載され、臨床現場での使用頻度が増大し、転移性腎癌のファーストライン治療としてインターフェロンを選択することが減少してきたため、適格基準を満たす症例の確保が困難になった。分子標的薬が普及した今日、さらに新薬が出てくる状況を鑑みると、インターフェロン治療後で分子標的薬導入前の治療という本臨床試験の位置づけは、現在または今後の腎癌の治療選択としては、ややそぐわないと考えられた。

【今後の方針】

現在でも免疫療法への問い合わせは多く、非常に臨床現場のニーズの高さや上述の現況を勘案すると、本試験を継続するよりは、科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図るため、新たなプロトコルのもとで試験を開始するのが妥当と考えられ、一旦本試験を取り下げることが妥当と考えられた。現在、自己活性化ガンマ・デルタ型T細胞を用いた免疫療法の臨床研究を膀胱癌および前立腺癌に対して開始している。これらもPOCを取得した後は新たに先進医療Bとして臨床試験を行いたいと考えている。