

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：福井 次矢                      技術委員：\_\_\_\_\_

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNKT細胞を用いた免疫療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 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="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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="text-align: center; margin: 10px 0;"> <span style="font-size: 2em;">[</span> <span style="display: inline-block; width: 80%; height: 40px; border: 1px solid black;"></span> <span style="font-size: 2em;">]</span> </div> <input type="radio"/> 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="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とする NKT 細胞を用いた免疫療法  
(整理番号 B030)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立病院機構名古屋医療センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

### 1. 先進医療の概要

先進医療の名称: II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とする NKT 細胞を用いた免疫療法
適応症: 非小細胞肺癌完全切除例で、病理病期 II-III A 期、シスプラチン+ビノレルビンによる術後補助療法後
<p>内容:</p> <p>(先進性)</p> <p>本治療は末梢血単核球由来の培養細胞に NKT 細胞特異的リガンドを提示させて投与し内在性 NKT 細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。低侵襲で安全に免疫全体を賦活化し、生存期間を延長できる画期的な治療と期待される。</p> <p>(概要)</p> <p>原発性肺がんは年間死亡者数が 7 万人を超えて更に増加傾向であり、その大半を占める進行期症例は化学療法により治療されるものの治癒は困難である。完全切除後肺がん用いられる補助化学療法としての抗がん剤には、シスプラチン、ビノレルビンなどが用いられ、再発死亡率を減少させることが証明されているが、それは 10~20% 程度と不十分である。NKT 細胞は特異的リガンドである <math>\alpha</math> ガラクトシルセラミドにより活性化すると強力な抗腫瘍効果を示すと同時に、他の免疫担当細胞を活性化するアジュバント効果を示し、抗腫瘍効果を発揮する。体内 NKT 細胞の活性化を誘導するために、末梢血から成分採血で単核球を採取して 1~2 週間培養を行い、樹状細胞を誘導する。投与前に <math>\alpha</math> ガラクトシルセラミドを樹状細胞に提示させ、本人の静脈内へ培養 1 週目と 2 週目に点滴投与する。投与された <math>\alpha</math> ガラクトシルセラミド提示細胞が体内 NKT 細胞を活性化し、抗腫瘍効果を発揮する。進行期または再発非小細胞肺癌患者に対して、本治療法を開発した千葉大学において 2001 年以降、24 例の臨床試験の報告がなされている。本試験の目的は、II-III A 期非小細胞肺癌完全切除例で、術後補助化学療法後に <math>\alpha</math> ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫療法の有無で 2 群にランダム化する第 II 相試験を行い、無再発生存期間を主要評価項目として、その有効性、安全性を検討し、新たな治療の選択法を開発</p>

することである。予定組み込み症例は片群28例、両群56例である。総試験期間は5年を予定している。

(効果)

非小細胞肺がんの術後補助療法として低侵襲で重篤な副作用を認めず安全に施行でき、生活の質を保ったまま生存期間を延長できる可能性がある。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は4,930,258円、先進医療に係る費用は4,285,188円である。先進医療に係る費用は、全額研究費で負担するため、患者負担は0円である。

申請医療機関	国立病院機構名古屋医療センター
協力医療機関	なし

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成26年5月22日(木) 16:00～17:05

(第17回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立病院機構名古屋医療センターから申請のあった新規医療技術について、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、本会議において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、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第17回先進医療技術審査部会 資料1-6、1-7 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B030に対する第17回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答 参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立病院機構名古屋医療センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、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結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第17回先進医療技術審査部会	資料1-6
平成26年5月22日	

## 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B030)

評価委員 主担当：藤原 \_\_\_\_\_  
副担当：大門 \_\_\_\_\_ 副担当：佐藤 \_\_\_\_\_ 技術委員：松山 \_\_\_\_\_

先進医療の名称	II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法
申請医療機関の名称	国立病院機構名古屋医療センター
医療技術の概要	II-III A 期非小細胞肺癌完全切除例で、術後補助化学療法後に $\alpha$ ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫療法の有無で2群にランダム化する第II相試験。主要評価項目は2年無再発生存率。予定登録症例数は56例(各群28例)

【実施体制の評価】 評価者：藤原 \_\_\_\_\_

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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。)	
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。) 先行する千葉大病院でのChiba-NKT療法の登録状況、および安全性情報の結果を踏まえて3の適否を判断したい。	

【実施体制の評価】 評価者：松山 \_\_\_\_\_

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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。)	
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。) 数例の実施にあたり、千葉大学からの細胞培養技術者の派遣と継続的な技術移転をお願いしたい。	

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" 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>説明文書は、抗がん剤についての記載に疑義があったが、適切に修正された。試料の保存および付随研究の予定についても適切に説明され、同意および同意撤回の機会が提供されている。健康被害に対しては、金銭賠償ないし補償はないが、治療を行うとされている（因果関係がないことが明らかな場合などだけ自己負担分を徴収する）が、やむを得ないものと考えられる。なお、プロトコルによれば、細胞調製の過程が原因になったものは国立病院機構賠償責任保険を用いるとのことである。患者相談等の対応もとられている。</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>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門\_\_\_\_\_

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" 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>確認・指摘事項について回答及び修正がなされました。</p> <p>ただし、資金源については「本試験に必要な資金は、千葉大学、国立病院機構、理化学研究所の協議により支出を行う」とのみ記述されており、いずれかの施設から支出されることはつかめませんが、当該施設においてどのような資金源が使用されるかについては不明瞭です。施設内の研究費から捻出されるなど、具体的に記載してください。</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>	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	56 例		予定試験期間	総試験期間：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>先行する千葉大病院での Chiba-NKT 療法（平成 23 年 9 月 28 日第 26 回高度医療評価会議において承認）の現時点での状況を検討の上、臨床試験のスタートの可否の最終判断をしたい。</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>				

## 先進医療審査の指摘事項（藤原構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014.05.10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 本療法は平成23年9月28日の第26回高度医療評価会議で承認された千葉大呼吸器外科からの申請  
「非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療（Chiba-NKT）」の試験治療を、その試験の「切除不能進行期または再発」から「術後補助療法（抗がん剤による補助化学療法後ですが）」と、対象をより効果の期待できる患者群に変えたものです。
- 1) 術後補助療法を受ける患者さんは切除不能・再発例よりも全身状態は良いはずですし（術後補助化学療法後なので、免疫能は落ちている時期もあるかもしれませんが）今回の試験については千葉大呼吸器外科の協力も受けるとのこと。可能であれば、現在進行中の千葉大の高度医療（先進医療B）の進捗状況と安全性データ提示を検討してください。
- 2) 試験実施計画書p 23 9. 1. 4にあるように、当該試験は付随研究として末梢血サンプルをGWASを使いSNP解析をすることにしてありますが「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の傘下での検討も必要になります。そちらの審議の方が長くかかることも多いので、試験実施計画書と患者同意説明文書はSNP解析については別にした方が、早く各医療機関での審査が済み、実用化の出口を見据えた先進医療Bが早期に開始できるように思います。  
別プロトコールとされない理由をご回答下さい。
- 3) 試験実施計画書p 29等にある監査ですが、本試験終了後に、NH0本部の総合研究センターの臨床研究統括部長、ひとりが行う記載となっていますが、通常の監査とは異なります。国立名古屋の監査部門（臨床研究中核病院で整備を求められているはず）あるいはどこかのCROに委託して、試験開始前

に1回と途中で1回、そして終了時に1回抽出でも良いと思うので監査を行う方が良いと思います。再考下さい。2施設ですので、経費は200—300万円程度ではないかと思しますので、抛出可能な範囲だと思います。

【回答】

- 1) 問い合わせを致します。現時点で、進捗状況についてのデータを持ち合わせません。現時点で、重篤な副作用情報を得ておりません。
- 2) 名古屋医療センター、九州がんセンターともすでにIRB審査を済ませており、別プロトコルとすることで先進医療B制度での研究開始が早まることはないと考えます。
- 3) 直接臨床試験に参加していない本部総合研究センターが行うことが適切と考えました。本試験に関しては、現時点で外部委託の資金を確保しておりません。臨床研究部長がひとりで行うとの誤解を招かないよう、以下のよう記載を改めます。

適切なトレーニングを受け任命された者が、相互に試験実施施設でモニタリングを行い、試験実施計画書、~~締結された試験契約書~~、及び適応される規制要件に従って試験が実施されている事を確認する。

本試験終了時に国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長を責任者とする監査を実施し、試験の質を確認する。その他~~試験依頼者あるいは~~規制当局が、試験の実施を調査するため、試験実施施設において監査や査察を実施する可能性がある。試験担当医師・施設は、原資料と試験関連文書への直接アクセス権を提供し、試験に関連するモニタリング、監査、規制当局の査察を受け入れるものとする。

## 先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014.05.10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 「12. 統計学的考察」における以下の点について検討し、「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で明記してください。
  - a) 「12.2 予定登録数と設定根拠」：「これまでに得られた知見により…」と記述していますが、引用元を明らかにし、2年無再発生存割合を45%と設定した根拠を記述してください。
  - b) 「12.2 予定登録数と設定根拠」：本試験では、ランダム化第II相試験の一つの型としてのスクリーニングデザイン（考え方によってはSimonの2.5相デザイン）を採用しており、有意水準や検出力を比較的緩いものに設定しています。この点は理解できますが、主要エンドポイントにおいてNKT細胞療法群に対する無治療群のハザード比はおおよそ2倍と一つの推奨値（Rubinstein L, Crowley J, Ivy P, et al. Randomized phase II designs. Clin Cancer Res. 2009;15:1883-1890.）よりも大きく、NKT細胞療法群でのかなり大きな治療効果を期待するものとしているようです。この程度の治療効果が得られなければ次相へgoする価値は臨床的にないものとも推察されますが、改善効果を25%又はNKT細胞療法群の無再発生存割合を70%とした理由を記述してください。また、症例集積可能性の点も加筆してください。
  - c) 「12.3 症例の取り扱い」、「12.4 データの取り扱い」：「試験責任医師と医学専門家あるいは統計専門家が(と)協議の上」、症例やデータの採否を行うと記述しています。しかしながら、医学専門家や統計専門家が、実施計画書内で規定する研究組織の誰を指すのか（細胞治療効果安全性評価委員といった第三者的メンバーか？施設担当医師や統計解析担当者か？）が読み取ることができませんでした。明記してください

### 【回答】

- a) 他の術後補助療法の比較試験を検討し直し、以下の内容に実施計画書」及び「先進医療実施届出書」を訂正させていただきます。

過去に実施された ANITA 試験<sup>4)</sup> のシスプラチン+ビノレルビンでは全症例 (IB 期~IIIA 期: うち IB 期 36%) における 2 年無再発生存割合は 60%弱であった。IB 期が 3 割強を占めていることから、これを考慮すると II-III A 期に限った 2 年無再発生存割合は 50%前後と推測される。また IALT 試験<sup>2)</sup> のシスプラチンベースのレジメンもほぼ同様の 2 年無再発生存割合および IB 期が 3 割強を占めていることからこれらを考慮すると 50%前後と推測される。これらの結果を参考に、無治療群の 2 年無再発生存割合を 50%と考えた。無治療群の 50%に対し、25%の改善効果が期待できると想定した場合、NKT 細胞療法群は 75%となり、生存関数が指数分布に従うと仮定すると HR は 0.415 となる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年、有意水準両側 20%、検出力 80%を仮定した場合、1 群あたり 24 例必要となる (必要イベント数は 23)。登録後の不適格や打ち切り例等を考慮して、予定登録数を 1 群あたり 28 例、合計 56 例とした。

#### 文献

4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.
2. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
- b) NKT 細胞療法群で大きな治療効果を期待しており、この程度の治療効果が得られなければ第 3 相へ進む価値は臨床的にないと考えております。改善効果を 25%としたのは、千葉大の第 1/2 相試験 (実施計画書、文献番号 20) に基づいております。

症例の集積に関しては、当面 CPC 設備と細胞療法技術を備えた名古屋医療センターと九州がんセンターで開始し、先進医療 B 制度のもとで施設を拡大する予定です。

#### 文献

- 20 Motohashi S, Nagato K, et al. A phase I-II study of a-galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small

cell lung cancer. J Immunol 2009;182:2492-501.

- C) 本試験では、医学専門家を置いておりませんので、12.3と12.4の「医学専門家」は、19.3の「試験調整委員会」に置き換えることとします。また、「統計専門家」は、19.10の「統計解析責任者」に置き換えることとします。

### 12.3. 症例の取り扱い

登録された症例については、試験責任医師と試験調整委員会あるいは**統計解析責任者**とが協議のうえ、試験責任医師が症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、**試験調整委員会**あるいは**統計解析責任者**と協議のうえ、試験責任医師が決定することとし、その項目、内容、決定した日付などを記録し、報告書へ記載する。

### 12.4. データの取り扱い

データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いは以下のとおりとする。ただし、疑義が生じた場合は、**試験調整委員会**あるいは**統計解析責任者**と協議の上、その取り扱いを試験責任医師が決定する。

2. 「8. 有害事象の評価・報告」において、先進医療B制度で規定されている先進医療の実施に伴う重篤な有害事象及び不具合についての安全性報告や対応についても「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で記述してください。

#### 【回答】

「医政発 0731 第 2 号 厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」を遵守するよう、「実施計画書」の記載を改め、「先進医療実施届出書」にも記載を追加しました。

### 8.4. 有害事象の報告と対応

#### 8.4.1 報告する有害事象の範囲

8.2で規定した重篤な有害事象のうち、プロトコル治療終了後30日以内発生したものとす。ただし、プロトコル治療終了後30日以上であってもプロトコル治療との因果関係が否定できないものは報告対象とする。

重篤な有害事象発生時には、独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会に係る臨床研究等において発生した重篤な有害事象及び不具合等に関する手順書に従い対応する。

~~また、臨床研究実施医療機関の長は『臨床研究に関する倫理指針』第2の3-(9)-②に基づき、厚生労働大臣へ報告する。~~

#### 8.4.2 重篤な有害事象が発生した場合の措置

- 1) 重篤な有害事象が発生した場合は、試験責任医師または試験担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全性の確保をはかるとともに、原因究明に努める。
- 2) 重篤な有害事象が発生した場合には、試験責任医師または試験担当医師は本治療との因果関係の有無に拘わらず、その事象を知り得てから72時間以内に重篤な有害事象の発生について「重篤な有害事象に関する報告書」を用いて、その時点で判明しているところまで作成し、研究代表者、研究実施施設長を通じて国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会、研究事務局へ連絡する。
- 3) 試験責任医師は、重篤な有害事象を知り得てから7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を完成させ、研究実施施設長を通じて国立病院機構中央倫理審査委員会、研究事務局へする。
- 4) 重篤な有害事象が発生し、研究代表者が本治療法との因果関係が否定できないと判断した場合は、研究代表者は、速やかに細胞治療効果安全性評価委員会に研究の継続可否について諮問し、諮問結果に基づき判断した対応方法を実施する。

#### 8.4.3 厚生労働省への報告義務

研究事務局は、平成24年7月31日付け医政発第0731第2号厚生労働省医政局長通知「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」に基づき、厚生労働省医政局長に報告する。

また、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第2項の規定に留意し、臨床研究実施医療機関の長の責任において適切に対応する。

また、本臨床試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、臨床研究実施医療機関の長は、施設内におけるしかるべき対応（IRB審議、厚生労働大臣への報告）の責任を有する。

3. 「9.2. 観察・検査・報告スケジュール」について、厳密には、登録後数か月の間、胸部 X 線検査や胸部 CT 検査の実施タイミングやその頻度において両群で違いがあるように思います。主要エンドポイントへのその影響の有無について言及しながら、このようなスケジュールを採用した理由や根拠について「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で記述してください。

#### 【回答】

再発をイベントして観察する研究として、タイミング、頻度をできる限り両群で揃えることが必要であると考えます。ただ、本試験は、プラセボを用いる

比較試験ではありませんので、NKT 細胞療法後の主として、安全性を担保するために実施する、通院、検査を標準治療群で、同様に実施することは適切でないと考えます。できるだけ再発の規準となる検査に大きな差が生じないように、主たる評価法である、画像検査の頻度を規定しました。その旨、実施計画書に記載しました。

#### 4. その他

試験実施計画書の以下の点について記載を整備してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- p. 1, 「0.2 目的」：主要エンドポイントについてですが、ログランク検定を用いて無再発生存時間曲線の比較を行うわけですので、「2年無再発生存割合」→「無再発生存期間」とした方がよいのではないのでしょうか。2年時の割合に関心があることは理解できますが、これは統計解析の中で推定される、いわば集団に対する統計量ですので、統計的事項で規定すればよいと考えます。ご検討ください（その他の箇所での記述も同様）。
- p. 5, 「2.1. 非小細胞肺癌切除成績の現状」：原発性肺癌死亡者数の数値と引用文献1)の数字が整合していないようです。最新の資料を引用して記述してください。
- p. 5, 「2.2. 対象に対する標準治療」：引用文献2)～9)が文中で引用されていないようですので、対応してください。
- p. 27, 「12.1. 解析対象集団」：「契約期間外の登録等」とは本試験において何を指すのでしょうか。明らかにしてください。
- p. 29, 「14. モニタリング及び監査」：「その他試験依頼者あるいは…」とは誰を指すのでしょうか。必要なければ削除した方がよいです。
- p. 31, 「15.4. 個人情報の保護」：「登録時に発行される被験者識別コード」は、各施設の試験責任/分担医師が付与するものであり、登録時に発行されるのは、本試験ですと「被験者番号 (NH0 No.)」や「症例登録番号 (NKTLG No.)」ではないのでしょうか。そうであれば、修正してください。
- p. 35, 「19.3. 試験調整委員会」という語は、「19. 研究組織」の章でしか現れておらず、その役割や業務内容が明らかでないようです。対応してください。

同意説明文書の以下の点について記載を整備してください。

- p. 3, 「3. この臨床研究の目的」：「投与を行わなかった群に比べて、2年後の時点で、再発率が少なくなるかどうかを検討することを目的としています」という文言ですが、「投与を行わなかった群に比べて、無再発生存期間を延長

するかどうかを検討することを目的としています」といった方が、患者の benefit を示す点でより正確ではないでしょうか。ご検討ください。

【回答】

- p. 1, 「0.2 目的」: 主要エンドポイントは、「2 年無再発生存割合」→「無再発生存期間」といたします。
- p. 5, 「2.1. 非小細胞肺癌切除成績の現状」: 原発性肺癌死亡者数の数値を、厚生労働省 人口動態統計 2012 年に基づいて、71,518 人と改訂します。
- p. 5, 「2.2. 対象に対する標準治療」について、文献 2) ~9) の引用を改訂しました。
- p. 27, 「12.1.1 最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS)」の中にある「契約期間外の登録等」は、削除いたします。

12.1.1. 最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS)

本試験に登録された患者を最大の解析対象集団 (FAS) とする。ただし、重大な試験実施計画書違反 (同意未取得、~~契約期間外の登録等~~) の患者については除外する。

- p. 29, 「14. モニタリング及び監査」: 以下の様に訂正いたします。

14. モニタリング及び監査

適切なトレーニングを受け任命された者が、相互に試験実施施設でモニタリングを行い、試験実施計画書、~~締結された試験契約書~~、及び適応される規制要件に従って試験が実施されている事を確認する。

本試験終了時に国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長を**責任者とする**監査を実施し、試験の質を確認する。その他**試験依頼者あるいは規制当局が**、試験の実施を調査するため、試験実施施設において監査や査察を実施する可能性がある。試験担当医師・施設は、原資料と試験関連文書への直接アクセス権を提供し、試験に関連するモニタリング、監査、規制当局の査察を受け入れるものとする。

- p. 31, 「15.4. 個人情報の保護」: 「登録時に発行される被験者識別コード」は、「症例登録番号 (NKTLC No.)」と修正します。
- p. 35, 「19.3. 試験調整委員会」は、以下の調整業務を行うために設置しました。19.3 に追記しました。

(以下の調整業務を行う)

試験実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整

試験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整  
問題症例の取扱い（12.3）、症例データの取扱い（12.4）に関する多施設間の調整  
その他、多施設共同試験における実施医療機関間の調整に係わる業務  
試験の進行に係る調整  
その他必要な試験業務に係る調整

- p. 3, 「この臨床研究の目的」の記載を以下の様に改めました。

今回の臨床試験は、手術により肺癌を完全に切除した非小細胞肺癌の患者さんで、手術後の補助化学療法を受けた後も、再発が確認されていない方を対象として、無治療で経過を観察する群と、 $\alpha$  ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与する群を比べて、**再発せずに生存する期間を延長**するかどうかを調べることを目的としています。さらに $\alpha$  ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与をした場合の安全性や身体の中で起こる免疫反応についても検討します。

## 先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014.05.10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 説明文書の2ページ目、「2. あなたの病状について」の中で、化学療法の治療成績からみて、「癌が消失することはほとんどありません」という説明が適切か、ご一考ください

【回答】

「2. あなたの病状について」を以下の様に改訂いたします。

あなたの病名は、手術により完全切除された非小細胞肺癌です。あなたは、これまでに手術で癌を切除した後、再発予防の為に「術後補助化学療法（シスプラチン+ビノレルビンによる治療）」を行ってきました。今後は、無治療で定期的な診察により経過観察し、再発の徴候がある場合には、その時の病状にあった適切な治療を実施することが現在の標準的な治療方法です。

術後補助化学療法で使用された抗癌剤は、医薬品としてすでに承認されたもので、どの抗癌剤も腫瘍縮小や生存期間の延長などの効果のある一定の割合で認めますが、~~癌が消失することはほとんどありません~~。また、これらの抗癌剤には、骨髄抑制、下痢、悪心・嘔吐、肝腎機能障害、皮疹、間質性肺炎など、抗癌剤の種類によって様々な副作用があります。

## 先進医療審査の指摘事項（松山技術委員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014.05.10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

### 1. 試験薬概要書

記名が国立病院機構九州がんセンターの先生になっていましたので、修正お願いします。

（申請医療機関は名古屋医療センターである一方、本試験の主任研究者が九州がんセンターの医師が担当している。本来、細胞調製の責任の所在を明らかにすべきとの観点から、細胞の調製に際し、一致している必要があるのではないのでしょうか？）

#### 【回答】

研究代表者，研究事務局を改めました。

### 2. 製造関連

溶液の調製にかかる手順書は添付されていることを確認しました。NKT細胞調製にかかる手順書は添付されているのでしょうか。どこにありますか、ご教授ください。

#### 【回答】

「12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書.pdf」の「5-4 細胞調製手順書/記録書に関する手順書」に記載されております。

### 3. Verification（いわゆるコールドラン）について

千葉大学でNK T細胞を用いる先進医療が行われています。同じ調製法だと思いますが、CPCが変わると同じものできない事があります。名古屋医療センターで1例の投与経験があるとのこと。この時の記録はあるのでしょうか。記録があり、評価できれば、あえてverification（コールドラン）を求めません。

#### 【回答】

千葉大に担当者を派遣して、技術移転を行い、同じ調整法を用いております。経験しました 1 例の細胞品質評価に関する記録は保存し、その結果が千葉大学での細胞調整時と遜色ない結果であることを確認しております。

#### 4. 細胞品質評価について

Minimum consensus として、無菌性担保、マイコプラズマ否定、エンドトキシン規格値以下は当然として、NKT ができているかは非常に重要な論点です。千葉大学の先行例でもこの評価だけでしたでしょうか。千葉大学が無菌性担保、マイコプラズマ否定、エンドトキシン規格値以下のみで了承されているなら、今回は了としますが、NKT 細胞の有用性評価と言えるのか、という疑念が残ります。コメントをいただければと思います。

#### 【回答】

本治療は NKT を培養して輸注するものではなく、NKT を刺激する細胞を調整して輸注するものになります。NKT ができているかの評価は製品出庫前に判定することは出来ません。「NKT を刺激する細胞」ができているかどうかについては輸注前後の観察項目として理研にて評価しております。これは「プロトコルの 9.1.2 プロトコル治療中の観察項目」に記載しております。

#### 5-1. バリデーション計画書 (モニタリング)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (モニタリング) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください
- ② 点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください。

#### 5-2. バリデーション計画書 (サニテーション)

業者が作成したバリデーション計画書 (サニテーション) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。

#### 5-3. バリデーション計画書 (工程管理)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (工程管理) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② 点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください。

#### 5-4. バリデーション総括計画書 (総括計画)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (総括計画) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② バリデーションの総括計画であるので、先進医療実施届出書の「その他」

の最初にファイルされるべきものであるのに、モニタリング・サニテーション・工程管理の次にファイルされています。(全体的に統制とれた形式に纏められておらず、読みにくい申請書になっています)。

#### 5-5. バリデーション計画書 (施設)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書(総括計画)に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② 施設のバリデーション計画書であるのに、構造設備の項目が欠落しています。ご対応をお願いします。
- ③ 空調設備のバリデーション項目が、風量・換気回数の確認と清浄度の確認のみで、「室圧の確認」・「HEPAフィルターの確認」が欠落しています。ご対応をお願いします。

図として、気流方向図、HEPAフィルター設置図、清浄度区分図、人と物の動線図 等が必要だと思います。ご対応をお願いします。

- ④ 前記②の構造設備の項目として、下記の項目を記載すべきです。

I パネル・扉・床の据付時適格性の確認

II 室内設備機器の据付時適格性の確認 (照明・コンセント・パスボックス・手洗い器等)

III 空調機及び吸排気ファンの据付時適格性の確認

IV 空調給気系ダクト・保温の据付時適格性の確認

V 制御盤の据付時適格性の確認

VI 配管・保温の据付時適格性の確認

VII 空調制御器の据付時適格性の確認 (ダンパー類・差圧ダンパー・センサー類)

各項目に関する図があれば、添付する。

- ⑤ 全ての項目に関し、記録書が添付されていません。記録書を提出ください。

#### 5-6. バリデーション計画書 (機器)

- ① 業者が作成した全てのバリデーション計画書(機器)に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落していました。加筆ください。
- ② 全ての機器に関し、点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください

【回答】

バリデーションに関する書類一式に承認者サイン、日付がありますが、未記入な状態で電子化されたものを添付しておりました。承認者サイン、日付が入ったものを添付致します。

5-1 ~ 5-6

②点検記録書の様式とはバリデーション実施時に使用している記録書と考えてよろしいでしょうか。

5-5

②及び④ 施設のバリデーション（構造設備の項目）につきましては、CPC 設置時に施設 IQ を行っておりますので、2013 年度のバリデーションでは実施しておりません。

③「HEPA フィルターの確認」につきましては、2013 年 2 月のバリデーションの際に実施しておりますので文書を追加しました。PAO を使用しての確認となりますので、HEPA の目詰まり等を考慮し、交換時のみの実施としております。

「室圧の確認」につきましては、日常の点検業務において異常がない事を確認しているため、未実施となっております。

気流方向図、HEPA フィルター設置図、清浄度区分図、人と物の動線図につきまして書類を添付致します。

#### 6. バリデーション報告書関係

各項目に関し、個別に記載しないが、報告書に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落している。承認者のサイン、日付が欠落している報告書は、公的には、不備な書類となっております。加筆ください。

##### 【回答】

承認者サイン、日付が入ったものを添付致します。

#### 7. バリデーション関係全般

この先進医療実施届出書のバリデーション関係の書類には、OQに関する計画書及び報告書のみが添付されているが、新規に施設を設置した場合は、DQ (Desin Qualification) とIQ (Installation Qualification) も必要となる。機器に関してもOQだけではなく、IQ (Installation Qualification) が必要となります。CPC 設置時に必ず実行しているはずで

また、必要な書類が揃ってない事と、承認者のサインが無い書類が添付されている事から、施設及び機器のバリデーション書類としては、問題があるのではないのでしょうか。

##### 【回答】

7. 機器 IQ につきましては、2013 年 2 月実施しております。DQ につきましては CPC 設置時には、実施をしておりません。施設 IQ につきましては 2004 年時に施設設置したさいの IQ 報告書を添付いたします。サイン済みの書類は整備されておりましたが、業者より送付された電子版を添付しておりました。再度サイン済みのものをスキャンし、添付致しました。

#### 8. 図書関係

添付されている図書は、体系化されてない為、添付されている図書が混沌としている。1 標準書・3 管理基準書・上位の手順書・各基準書に基づく標準作業手順書及び記録書、報告書をしっかり体系化して添付すると見やすくなると思われます。

#### 【回答】

提出いたしました「12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書.pdf」の 1~3 枚目の文書一覧を御覧ください。列毎にレベルが設定されております。

最上位の文書：1-1 品質マニュアル

上位の基準書：「文書一覧の左列」3-1 製品基準書、4-1 衛生管理基準書、5-1 製造管理基準書、6-1 品質管理基準書

中位の標準業務手順書：「文書一覧の中列」2-1 品質マネジメントシステム関連文書 等

その他の記録書・標準書：「文書一覧の右列」1-1-1 品質マネジメントレビュー記録 等

見やすいように千葉大学が先進医療に提出した書類に準じ、主な文書は体系化し、更に 1 つのファイルにまとめております。

先進医療B030 に対する第17回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNKT細胞を用いた免疫療法

日付 2014.06.04

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 細胞調整に関連していくつかの問題点が残存する。以下について対応すること。

1-1. ファイル「12-6-07+2004年CPCバリデーション報告書(施設IQ)」は有るが計画書(施設IQ)が添付されていない。

1-2. 施設IQは、2004年に行われているが、施設OQは実施されたのか？送付された電子ファイルには、施設OQの計画書及び報告書が添付されていない。

1-3. 1-1の「12-6-07+2004年CPCバリデーション報告書(施設IQ)」の作成者、確認者の日付が

作成者	〇〇〇〇	日付	2004年4月12日
確認者	〇〇〇〇	日付	2004年4月9日
	〇〇〇〇	日付	2004年4月7日

となっており、報告書を作成する前に確認した事になっている為、不適である。

1-4. 1-1.の「12-6-07+2004年CPCバリデーション報告書(施設IQ)」の三洋関係の日付がPC(活字)で作成された日付となっている事と、総合結果検定の合格枠への記載は「レ」を手書きで記入するが、PC(活字)で  が印字されていて、不適と思われる。

1-5. 1-1.の「12-6-07+2004年CPCバリデーション報告書(施設IQ)」の各項目の合否判定欄の 合 にゴム印で○が押印されているが、手書きで○を記載し、検査をした日付を記載すべき。

- 1-6. 前のコメントにも記載したが、バリデーション計画書（施設）には、空調設備に関する項目について記載されているが、施設には、構造設備も含まれる為、混同を避ける為にも、「バリデーション計画書（空調設備）」か、「空調設備 定期的バリデーション計画書」等の表現に変更を考慮すること。
- 1-7. 今回、送付されていたファイルには添付されていなかった為、前回指摘していたバリデーション計画書の（モニタリング）、（サニテーション）、（工程管理）、（機器）等の施設側の承認印と日付の記載は確認出来なかったが、記載すること。
- 1-8. 手順書等の図書も添付されていなかったが、少なくとも、製造方法、品質試験、衛生管理に関わる手順書は添付すること。

【回答】

1-1. 本来であれば計画書があるべきですが、当院ならびに当時のバリデーションを担当していただいた三洋電機バイオメディカに当該資料はありませんでした。10年前の臨床試験に対応するCPC設置時には計画書として別冊となっておらず、報告書（12-6-07 2004年CPCバリデーション報告書【施設IQ】.pdf）のカバー頁にある「バリデーション区分、題目、目的、実施項目、対象となる機器、検証の方法、実施日、実施担当者」を計画内容として記載したとの説明を受けました。

1-2. 12-6-07 2004年CPCバリデーション報告書【施設IQ】.pdfの報告書の中に現在でいうところのOQである内容が68頁より記録として残っております「3階 細胞調製システム 試運転検査書」。2004年当時は文書保存の形式が不十分であった可能性があるとの説明を受けました。現在ではIQ文書とOQ文書は別冊として納品しているとのことです。

1-3. この文書内容で記録され、当院としても承認をしており、大変反省しなければならない点と考えております。三洋電機バイオメディカにても調査していただきましたが、10年前の確実な日付を裏付ける資料が既になく、恐らく作成日と確認日を逆にした単純ミスと考えられるが現時点では訂正が困難との回答を頂きました。

1-4. ご指摘に関しては現時点からの変更は承認済みのものであるため、困難で

あるとの回答を頂きました。また日付や合格枠への記載についてのご指摘は、電子データでの納品ではなく、印刷したものに当院での承認がなされているため、改竄の危険性はないと認識しており、また手書きが規制要件として存在するわけではないとの認識であるとの説明を受けました。現在では日時に関しては全て手書きになっております。

1-5. こちらに関しても書面に印刷したものを承認して頂いているため、問題ないと認識している。今後のご指示のとおり書類作成するとの説明を受けました。

1-6. 既に確定した書類の名称変更は困難ですが、今後のバリテーション書類についてはご指摘の表現に変更することを考慮するとの説明を受けました。

1-7. 前回送付したファイルは全て今回送付しております。前回の

12-1 CPC ハリテーション計画書. pdf

12-2 CPC ハリテーション報告書. pdf

について施設側の承認印と日付の記載がある最終版が、それぞれ

12-6-01 2013 年度 CPC ハリテーション計画書【0Q】. pdf

12-6-02 2013 年度 CPC ハリテーション報告書【0Q】. pdf

となります。ご説明が不足しており申し訳ありませんでした。

1-8. 手順書は全て下記の書類にまとめてあります。

12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書. pdf

製造方法に関わる手順書は 5-1～ 5-10

品質試験に関わる手順書は 6-1～ 6-10

衛生管理に関わる手順書は 4-1～ 4-12

を御覧ください。

2. 千葉大学の NKT 療法における有害事象において、高カリウム血症 グレード2 (血清 K 5.5-6.0) 3 例 グレード1 (血清 K ~> 5.5) 3 例 と 23 例中、6 例 (症例重複なしとしたらですが) 出ているのは多い気がします。

【回答】

1. 原因

千葉大学から提供された臨床情報から、6 例での高 K 血症の原因を、以下のよ

うに判断しております。

- a) 感冒薬，消炎鎮痛剤といった薬剤による一過性の腎障害に起因する高K血症（2例）
- b) 後腹膜への転移巣の増大による右腎圧排とそれによる腎機能障害に起因する高K血症（1例）
- c) 採血時の溶血による高K血症（2例）
- d) 原因不明（1例）

## 2. 症例ごとの概要と原因の判断

症例6：血清K値 5.4（day 77：最高値）

有害事象発現日：day 77（4回目の投与から3週間後の治療期間最終日）

経過：

前医で施行したシスプラチン併用化学療法後から腎機能障害を認め、千葉大学受診時まで軽快せず遷延していた。臨床研究開始までに腎機能障害が9か月以上遷延しており、登録前より血清クレアチニンの軽度の上昇（1.17，正常上限：1.04）を認めていたこと、細胞治療の経過中、クレアチニンは小幅で変動しており（1.03 - 1.20）、Kも5.0付近と高めで推移していた（4.7 - 5.0）こと、血清K値の上昇がday 77でのみ上昇していること、2コース目開始前後で感冒薬を内服していることから、細胞投与とは関係なく一過性に腎機能障害が悪化し、血清K値が上昇したと推測される。

原因の判定：a)

症例7：血清K値 5.7（day 35：最高値）

有害事象発現期間 day 14～77（2回目の投与直前～4回目の投与から3週間後の治療期間最終日），

経過：

前医で施行したシスプラチン併用化学療法後から腎機能障害を認め、千葉大学受診時まで軽快せず遷延していた。登録時より血清クレアチニンの軽度の上昇を認め（0.94，正常上限：0.79）、腎機能障害を認めていた。1回目の細胞投与直前の血清K値は5.0と正常上限で、day 35以降の5.7をピークに低下し、day 77には5.1まで低下しており、クレアチニン値も同様に変動していることから（day 7は1.02，day 35は1.31，day 77では1.18）、細胞治療経過中に併存していた腎機能が一時的に悪化したことが推測される。本症例では消炎鎮痛

剤の内服がなされており，細胞投与前の day 7 からすでに上昇傾向であったことから，細胞投与とは別に，すでに存在した腎機能障害が一時的に悪化したと推測される。

原因の判定：a)

症例 8：血清 K 値 5.6 (day 14：最高値)

有害事象発現日 day 7～14 (1 回目の投与直前～2 回目の投与直前)

経過：

右腎直下の後腹膜に存在する最大径 11cm 腫瘍が存在し，試験中に増大を来し，腫瘍による右腎への圧排が進行し，腎盂の拡大も認められていたことから，腎機能障害が発生し，カリウム，クレアチニンともに上昇したことが推測される。なお本症例は 1 コースの細胞治療後に腫瘍増大と共に癌性疼痛が増悪し，試験中止となった。

原因の判定：b)

症例 12：血清 K 値 5.1 (day 77：最高値)

有害事象発現日 day 77 (4 回目の投与から 3 週間後の治療期間最終日)

経過：

Day77 の採血検査のコメントに「溶血 3」の記載がある。(溶血には 0～5 の区分があり，溶血 5 以上で測定不能と判定される) 溶血で上昇する LDH も上昇を認めた。Day 77 以前の血清 K 値は，4.1～4.7 であり，血清 K 値の上昇がわずかであり，血清クレアチニン値の上昇も認めていないことから，溶血の影響と考えた。

原因の判定：c)

症例 4：血清 K 値 5.2 (day 77：最高値)

有害事象発現日 day 77 (4 回目の投与から 3 週間後の治療期間最終日)

経過：

Day77 の採血検査のコメントに「溶血 2」の記載がある。LDH の上昇も認めた。Day 77 以前の血清 K 値は，4.3～4.9 であり，血清 K 値の上昇がわずかであり，血清クレアチニン値の上昇も認めていないことから，溶血の影響と考えた。

原因の判定：c)

症例 11：血清 K 値 5.6（day 49：最高値）

有害事象発現日 day 14～49（2 回目の投与直前～3 回目の投与直前）

経過：

血清 K 値は、治療開始時の 4.3 から、投与 1 週間後の day 14 に 5.3 へ上昇し、day 35 には 5.5 まで上昇、2 コース目の細胞投与直前の day 49 で 5.6 まで上昇を認めた。その後正常値まで改善し、クレアチニンの上昇を全く認めていない。1 コース目の細胞投与により血清 K 値が上昇した可能性があるが、腎機能障害は認めず、また画像上、腫瘍崩壊のような血清 K 値の上昇きたす事象も起きていない。投与細胞のアポトーシスでは、血清 K 値はすぐに上昇すると考えられ、本例では、細胞投与から day 49 まで追加の細胞投与がない 5 週間にわたって高 K 血症が継続しており、その可能性は低い。また、溶血の可能性も採血記録等から否定的である。

原因の判定：d)

### 3. 対策

1) 千葉大学では、試験開始時から、明らかな腎機能障害を有する症例の除外のために、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下の選択基準を設定しており、これを遵守している。またシスプラチンを用いた前治療による腎機能障害の既往のある症例や、登録時にクレアチニン値が正常値を超えており、軽度の腎機能障害が疑われる症例においては、常に腎機能障害の増悪の可能性を念頭に置き、慎重に臨床研究を進めている。

本臨床試験（B030）では、対象が完全切除後の症例であり、千葉大学の対象症例に比べて、全身状態は良好と考えられるが、シスプラチンを含む化学療法後であることを考慮し、腎機能、血清 K 値などの治療前の絶対値と、個体内の推移をより慎重に観察することとする。

2) 本臨床試験（B030）は、肺癌完全切除後の患者を対象としており、再発例は含まれないので、腎臓に対する転移性腫瘍の影響は考慮する必要はないと考えられるが、細胞療法を行う前の画像診断において、腎周囲の占拠病変の有無に関しては、注意して観察を行うこととする。

3) 千葉大学では、安全性を確保するために、診察時に毎回採血時のチェックを行う研究計画が立てられている。本臨床試験（B030）でも、採血時の溶血に関しての観察を励行することとする。

4) 本臨床試験 (B030) での輸注細胞は、千葉大学と同様の処置を行っていることを考慮し、細胞投与自体による血清 K 値の上昇がありうることに留意して、臨検値に注意しつつ研究を実施することとする。

3. 試験実施計画書 (P31)、資金源について、「本試験に必要な資金は、千葉大学、国立病院機構、理化学研究所の協議により支出を行う」とのみ記述されており、いずれかの施設から支出されることはつかめませんが、当該施設においてどのような資金源が使用されるかについては不明瞭です。施設内の研究費から捻出されるなど、具体的に記載してください。

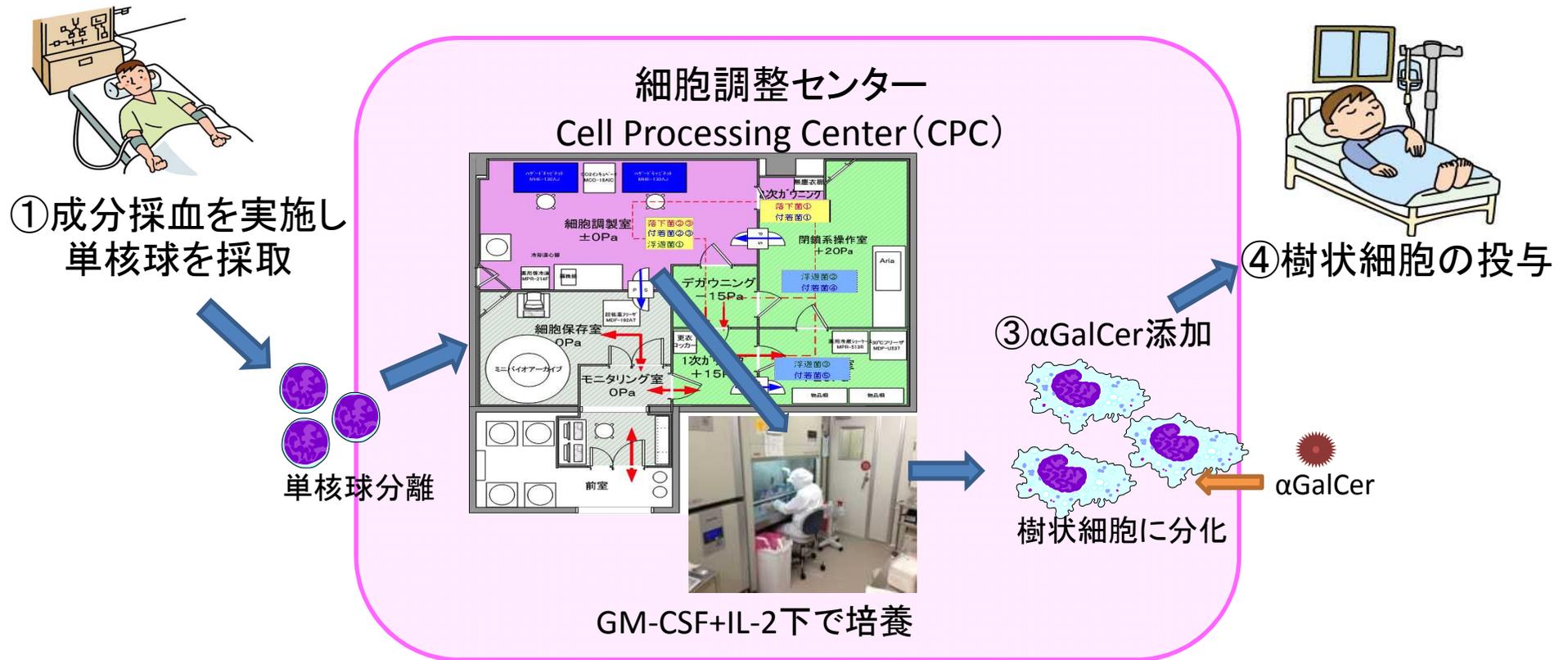
【回答】

本研究は国立病院機構、理化学研究所、千葉大学の 3 者の契約に基づいて、千葉大学・理化学研究所からの技術供与および、理化学研究所における血液検体の機能・遺伝子解析を包括して実施しており、研究計画書における記載は、上記の 3 者契約を反映した記載となっております。名古屋医療センターの臨床試験実施にかかわる研究経費については同意説明文書に記載のある通り被験者負担部分も含めてすべて国立病院機構本部の研究費（国立病院機構指定研究費）で賄っており、また、企業からの資金の提供はありませんので、研究計画書の記載を「本試験に必要な資金は、千葉大学、国立病院機構、理化学研究所の協議により支出を行う。他に規定しない場合は、国立病院機構の研究費から支出を行う。臨床試験実施医療機関における研究経費については被験者負担分も含めて国立病院機構本部の研究費から支出する。なお、企業からの資金提供はない。」と変更いたします。

# II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とした $\alpha$ GalCer-pulsed 樹状細胞療法の無作為化探索的試験

NKT  
治療群

- ①患者さんから成分採血を実施し単核球を採取する
- ②CPC内で単核球を分離し培養する
- ③投与前日に $\alpha$ GalCerを添加し活性化させる
- ④樹状細胞に分化したものを含めた全ての培養細胞を静脈内に投与する

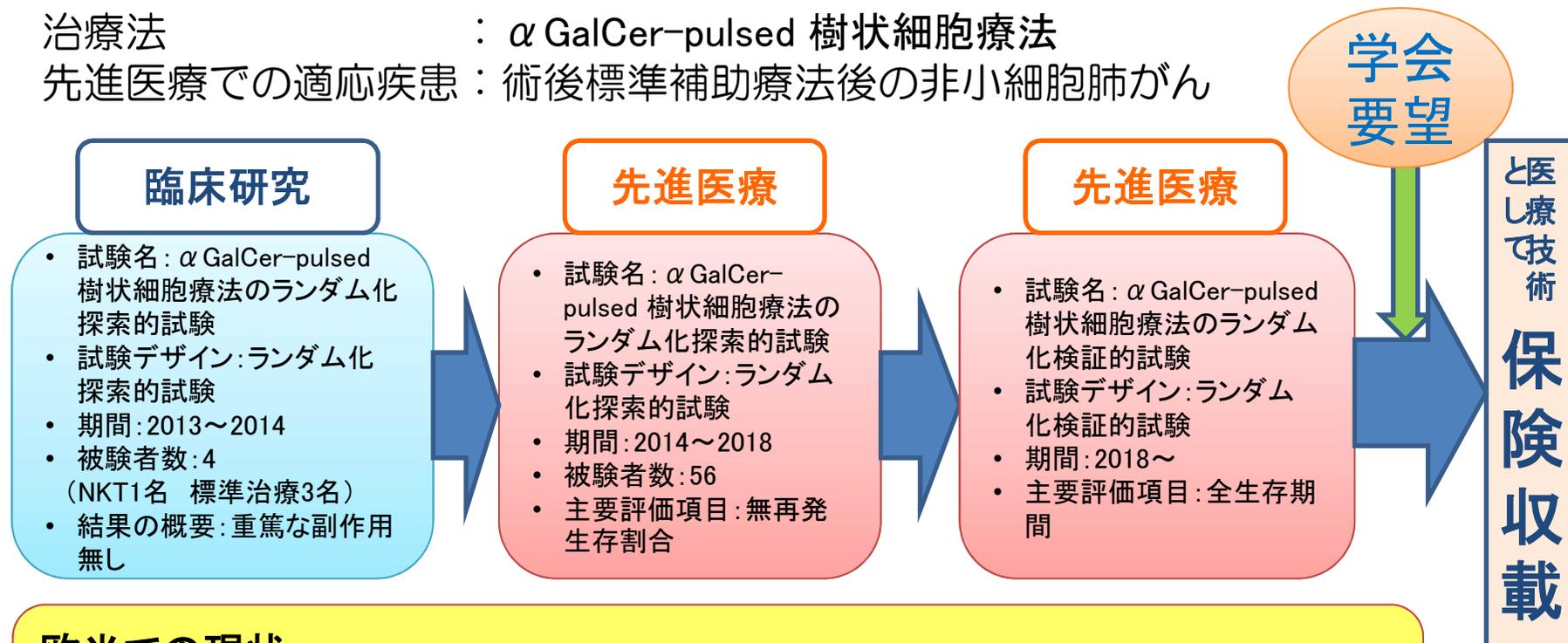


標準  
治療群

再発が確認されるまで定期的な診察と検査を実施

# 保険収載までのロードマップ

治療法 :  $\alpha$  GalCer-pulsed 樹状細胞療法  
先進医療での適応疾患 : 術後標準補助療法後の非小細胞肺癌



## 欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)  
ガイドライン記載: (無)

進行中の臨床試験(無)

当該先進医療における

選択基準: II-III期非小細胞肺癌術後補助療法後

除外基準: 活動性重複がんなど

予想される有害事象: 発熱, 全身倦怠など

**【別添 1】「II-III期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：非小細胞肺癌完全切除例で、病理病期 II-III A 期，シスプラチン+ビノレリンによる術後補助療法後

効能・効果：αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞が投与され，体内のNK T細胞を活性化することを目的とした本免疫細胞治療が抗腫瘍効果を示す場合は，全生存期間の延長が期待される。

以下に本試験の背景と根拠を示す(参考文献番号は試験実施計画書の reference を参照)

1. 非小細胞肺癌切除成績の現状

原発性肺癌は全悪性腫瘍による死亡の約 20%を占め，2012 年では 71,518 人が死亡している<sup>1)</sup>。肺癌による死亡は本邦において癌死亡の第 1 位であり，そのうち非小細胞肺癌患者は全肺癌の 80%以上に認められ，本疾患への対策は極めて重要である。早期の肺癌治療においては手術が標準的な治療法となるが，病理病期 II 期および III 期の患者では完全切除が行われてもその予後は不良である。Sawabata らの肺癌登録委員会調査報告では，日本人における非小細胞肺癌切除例の 5 年生存率は以下のとおりである。

**表 非小細胞肺癌外科切除11,663例の病期別5年生存率**

	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
<b>臨床病期</b>							
5年生存割合 (%)	82.0	66.1	54.5	46.4	42.8	40.3	31.1
<b>病理病期</b>							
5年生存割合 (%)	86.8	73.9	61.6	49.8	40.9	27.8	27.1

2. 対象に対する標準治療

標準的手術後の再発は多くの場合，遠隔転移であり，生存予後を改善するためには，潜在的に存在する全身の微小転移病巣を強力に制御することが重要であると考えられている。したがって，微小転移病巣の制御のため，進行患者で用いられる強力な治療レジメンが術後補助化学療法でも用いられることが多く，手術成績の向上のため，2003 年以降，手術後に化学療法を併用する治療戦略が試みられ，IALT<sup>2)</sup>，JBR.10<sup>3)</sup>，ANITA<sup>4)</sup>と 3 試験が報告された。長期経過観察の結果においても術後補助化学療法の有用性が確認されたが<sup>5)</sup>，さらに Adjuvant Lung Cancer Project Italy (ALPI)<sup>6)</sup>，Big Lung Trial (BLT)<sup>7)</sup>を加えた，5 つの比較試験で，4584 症例のデータに基づくメタ解析が行われ(Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)<sup>8)</sup>では，手術後無治療群に比して化学療法群が disease free survival (DFS) 及び overall survival (OS) を統計学的に有意に延長させることが報告されている(DFS : HR 0.84, 95% CI 0.78~0.91, p<0.001, OS : HR 0.89, 95% CI 0.82

～0.96,  $p=0.005$ )。本報告において、術後補助化学療法群が無治療群に比して5年無病生存率では5.8%、5年生存率では5.4%の改善を認めている。

LACEのサブグループ解析<sup>2)</sup>においては、シスプラチン+ビノレルビンが他のシスプラチンベース術後補助化学療法と比較して生存率において優れていることが確認されている。5年生存率では、シスプラチン+ビノレルビン療法が無治療群と比較してstage IBを対象とすると有効性は証明されず、stage IIで11.6%(HR 0.74, 95% CI 0.60～0.91), stage IIIで14.7%(HR 0.66, 95% CI 0.53～0.83)の改善を認めている。他方、グレード3以上の毒性がビノレルビン併用療法及び他の併用療法でそれぞれ90%、49%に認められ、ビノレルビン併用療法に高頻度に発現している。治療関連死亡は、1.4%に認められた。シスプラチン+ビノレルビン併用療法は高頻度に毒性を認めるものの、手術後無治療群に比して再発死亡する割合を20%程度減少させる効果が認められている。したがって、現時点での術後補助化学療法の標準的レジメンはシスプラチン+ビノレルビンと考えられている。

### 3. NKT細胞の抗腫瘍効果

NKT細胞は細胞表面にT細胞レセプター(TCR)とNK細胞レセプター(NKR)をともに発現しているユニークな細胞である。NKT細胞のTCRは、極めて限定された $\alpha$ 鎖(ヒトではV $\alpha$ 24J $\alpha$ 18)および $\beta$ 鎖(ヒトではV $\beta$ 11)から構成されており、認識する分子もMHCクラスI類似の抗原提示分子であるCD1d分子であることが明らかにされている。NKT細胞はCD1dに提示された糖脂質の1つである $\alpha$ -Galactosylceramide ( $\alpha$ GalCer)を認識することで特異的に活性化し、迅速に大量のIFN- $\gamma$ とIL-4を産生すると同時にパーフォリン/グランザイムBを介した強力な細胞傷害活性を発揮する。直接的な抗腫瘍効果のみならず、NKT細胞はNK細胞やCD8<sup>+</sup>T細胞といった他のエフェクター細胞の傷害活性や樹状細胞に対して調節的役割を果たしている点で非常にユニークな細胞であると言える。

マウスモデルにおいて、 $\alpha$  GalCer-pulsed 樹状細胞の静脈内投与により、肺内NKT細胞数の増加と、IFN- $\gamma$ 産生の上昇が認められた。マウス肺転移治療モデルにおいては既に成立している小肺転移巣を消失させることが可能であった。

### 4. NKT細胞を標的とした臨床研究

NKT細胞のもつ強力な抗腫瘍効果の臨床応用を目指し、千葉大学では2001年から切除不能進行期及び術後再発非小細胞肺癌患者11例に対して、 $\alpha$  GalCer-pulsed 樹状細胞療法を施行した。投与細胞数を $5 \times 10^7/m^2$ から開始し、 $2.5 \times 10^8/m^2$ ,  $1 \times 10^9/m^2$ とdose escalationして、計4回静脈内に投与する治療法の安全性を評価した。また副次評価項目としてNKT細胞特異的免疫反応の検出及び抗腫瘍効果の判定を施行した。その結果、Grade 2を越える有害事象は認められず、安全にプロトコルの完遂が可能であった。Grade 2以下の有害事象として、熱発、全身倦怠感、呼吸困難感などの他、検査値異常として、AST, ALT, ALP, Cre, LDH, Amyの軽度の上昇を認めたが、治療を必要とする患者はなかった。NKT細胞特異的免疫反応の解析として、末梢血NKT細胞数およびNKT細胞よりのIFN- $\gamma$ 産生能の解析を行い、最大投与細胞数の全3例では、末梢血NKT細胞数の明らかな増加を認め、さらに顕著な増加を認めた1例では、NKT細胞からのIFN- $\gamma$ 産生の増強を認めた。抗腫瘍効果として、明らかな腫瘍の退縮を認めた患者はなかったものの、細胞投与数が最大

の3例中1例で Progressive Disease ながらも良好な QOL で 59 ヶ月の生存期間を得た。続いて  $\alpha$  GalCer-pulsed 樹状細胞療法 Phase I-II 試験を 2004 年 3 月より施行した。標準治療終了後の手術不能進行期肺癌もしくは術後再発患者に対して、 $1 \times 10^9$  個/ $m^2$  の  $\alpha$  GalCer-pulsed 樹状細胞の静脈内投与を行った。その結果、登録 23 例中 17 例でプロトコルが完遂可能であった。1 例で Grade 3 の有害事象として、深部静脈血栓症の再発を認め、入院加療が必要となった。Grade 2 以下の有害事象として、発熱、全身倦怠感、呼吸困難感、胸痛、血痰の他、検査値異常として、AST, ALT, LDH, ALP, Cre, T-Bil, Amy, カリウムの軽度の上昇、ヘモグロビンの低下を認めたが、治療を必要とする患者はなかった。NKT 細胞特異的免疫反応の解析では、末梢血単核球の  $\alpha$  GalCer 反応性 IFN- $\gamma$  産生細胞数の明らかな増加を 10 例に認めた。明らかな腫瘍縮小効果を示した患者は認めなかったものの、全 23 例の生存期間中央値は 17.4 ヶ月であり、また  $\alpha$  GalCer-pulsed 樹状細胞投与により末梢血単核球中の IFN- $\gamma$  産生細胞の増加群 10 例は、非増加群 7 例と比較し有意に全生存期間の延長を認めた (29.3 ヶ月対 9.7 ヶ月,  $p=0.0011$ )。

#### 5. 本試験の意義

術後補助化学療法として標準と考えられるシスプラチンベース補助化学療法の大規模臨床試験のメタアナリシス (LACE) において、術後補助化学療法群が無治療群に比して 5 年無再発生存割合の改善は 5.8%にすぎず、サブグループ解析においては、5 年生存率で、シスプラチン+ビンレルビン療法が無治療群と比較して II 期で 11.6%、III 期で 14.7% の改善を認めているものの、毒性も強く、その治療効果は未だ不十分である。

$\alpha$  GalCer-pulsed 樹状細胞療法の毒性は軽度と考えられ、術後補助化学療法後に本治療を加えることで、一層の治療効果が期待でき、生存の延長に寄与する可能性がある。

【別添2】「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

選択基準

- 1) 組織学的に非小細胞肺癌と確認されている
- 2) 肺門リンパ節郭清および縦隔リンパ節の郭清もしくは選択的郭清を含む肺葉以上の切除が行われている
- 3) 非小細胞肺癌の完全切除であると判断される（完全切除とは、手術時に腫瘍が肉眼的に完全に切除されたこと、かつ病理学的に切除線に腫瘍細胞が認められないことと定義する）
- 4) 病理病期がIIA, IIB, IIIAである
- 5) 登録時、年齢が20歳以上75歳未満である
- 6) 再発を認めない
- 7) 登録時、Eastern Cooperative Oncology GroupのPerformance Status (ECOG PS)が0または1であること
- 8) 登録時、シスプラチン（total 200mg/m<sup>2</sup>以上）、ビノレルビン（total 100mg /m<sup>2</sup>以上）の2剤併用補助化学療法(3～4サイクル)が施行され、最終投与後4週以降かつ16週以内である
- 9) 主要臓器(骨髄, 肝, 腎等)の機能が十分に保持されており、一定の基準を満たす
- 10) 末梢血にNKT細胞数が10個/mL以上存在する
- 11) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている

除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験に組み入れないこととする。

- 1) 重篤な感染症および低栄養を含む重大な合併症を有する
- 2) コントロールを必要とする術後の胸水, 腹水, 心嚢水を有する
- 3) 活動性重複がんを有する
  - ・同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん
  - ・局所治療により治癒と判断される上皮内がんや粘膜内がん相当の病変は含めない
- 4) コルチコステロイドを内服または注射している
- 5) 自己免疫疾患を有する
- 6) 肝炎の既往がある
- 7) HBs抗原, HCV抗体, HIV抗体又はHTLV-1抗体が陽性である
- 8) 重篤な心疾患 (NYHA Class III以上)もしくは肺疾患 (Hugh-Jones分類III度以上)を有する
- 9) アルブミン過敏症の既往を有する
- 10) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性および授乳期の女性である
- 11) 成分採血が禁忌である (不安定狭心症, A-V block II度以上, WPW症候群, 完全左脚ブロック, 収縮期血圧90mmHg以下もしくは170mmHg以上)

12) 担当医が本臨床研究への参加を不相当と判断した

**【別添3】「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）**

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性の評価：無再発生存期間を主要評価項目，全生存期間，NKT 細胞特異的反応を副次評価項目として有効性を評価する。

安全性の評価：登録後から，プロトコル治療完了またはプロトコル治療中止のいずれか早い時点の30日後以内に発生した自覚症状，他覚所見，臨床検査等で判明した有害事象のうち，CTCAE version 4.0 Grade3以上または予期しない有害事象と，プロトコル治療完了31日以降またはプロトコル治療中止31日以降については，プロトコル治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象を報告の対象とする。安全性解析対象集団を対象とし，試験中に記録される全有害事象について頻度と割合を群別に要約する。その他，重症度，重篤度，因果関係などの集計も行う。

【別添4】「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNKT細胞を用いた免疫療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2013年3月1日～2018年2月28日（5年間）

予定症例数：56例（NKT群28例，標準治療（手術+補助化学療法）群28例）

既に実績のある症例数：3例（NKT群1例，標準治療（手術+補助化学療法）群2例）

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	非小細胞肺癌	(自)	経過	経過観察中
年齢 37歳		2013年4月11日	観察中	現時点で無再発
性別 男・女		(至) 2013年4月20日		

①有効性が認められた事例

②有効性が認められなかった事例，安全上の問題が発生した事例

該当なし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

過去に実施された ANITA 試験<sup>4)</sup> のシスプラチン+ビノレルビンでは全症例 (IB 期～III A 期:うち IB 期 36%)における 2 年無再発生存割合は 60%弱であった。IB 期が 3 割強を占めていることから，これを考慮すると II-III A 期に限った 2 年無再発生存割合は 50%前後と推測される。また IALT 試験<sup>2)</sup> のシスプラチンベースのレジメンもほぼ同様の 2 年無再発生存割合および IB 期が 3 割強を占めていることからこれらを考慮すると 50%前後と推測される。これらの結果を参考に，無治療群の 2 年無再発生存割合を 50%と考えた。無治療群の 50%に対し，25%の改善効果が期待できると想定した場合，NKT 細胞療法群は 75%となり，生存関数が指数分布に従うと仮定すると HR は 0.415 となる。登録期間 3 年，追跡期間 2 年，有意水準両側 20%，検出力 80%を仮定した場合，1 群あたり 24 例必要となる（必要イベント数は 23）。登録後の不適格や打ち切り例等を考慮して，予定登録数を 1 群あたり 28 例，合計 56 例とした。

【別添5】「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1)登録

試験責任医師もしくは試験担当医師は、被験者の候補となる患者に対してICを行う。文書による同意を得た後、選択基準に該当し、除外基準に抵触しないことを確認し、同意取得から28日以内にElectronic Data Capture (EDC, 電子的データ情報収集) Ptooshオンラインシステムを用いて新規被験者を登録する。必要事項を入力しNKTLC症例登録をする。EDCより症例登録番号(NKTLC No.)が付与される。

2)割り付け

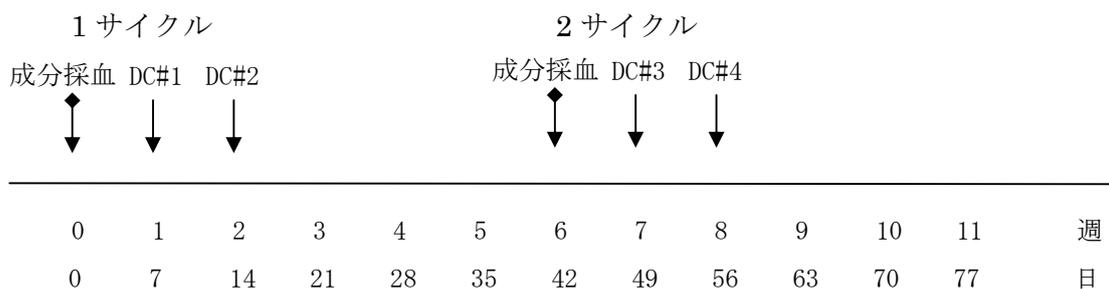
EDC 内の割り付けプログラムにより、動的割り付け（病期、ECOG PSなどが群間で差がないように）を行う。

3)NKT 細胞療法群

(1)樹状細胞:成分採血にて末梢血単核球を採取し、GM-CSFとIL-2存在下に培養する。投与前日に、αGalCerを加えて培養しαGalCer-pulsed 樹状細胞(DC)とし、静脈内投与する。

(2)投与スケジュール:1サイクル目の成分採血日をday0として、day7とday14に樹状細胞投与を行う(DC#1, DC#2)。day 42に2サイクル目の成分採血を行い、day 49, day 56に樹状細胞投与を行う。(DC#3, DC#4)

(3)投与方法:樹状細胞を25%ヒトアルブミン10 mL添加生理食塩水100 mLに浮遊させ、点滴静注にて30分かけて投与する。投与開始から5分間は緩徐に投与を行い、特に有害事象の発生を認めなければ、200 mL/hourにて投与を行う。



なお、成分採血は医療機関の輸血部門等の協力の下、 $3\sim 4 \times 10^9$ 個の末梢血単核球を採取する。成分採血の禁忌などに留意して行う。末梢血単核球は、血液成分分離装置を用いて採取を行う。採取は採血・返血の2本のラインを確保した後に、90分～180分かけて連続的に採取する。

4) 標準治療群

(1)再発を確認するまで無治療で経過観察をする。