

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧6）

評価委員 主担当： 松山
副担当： 柴田 技術専門委員：—

先進医療 の名称	ゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫療法
申請医療 機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>○目的：$\gamma\delta$T細胞は血液中のリンパ球の一種であり、がんや感染症等から生体を防御する役割や傷害を受けた組織の修復を助ける働きを担っている。$\gamma\delta$T細胞はがん細胞の表面に発現する分子を主要組織適合抗原（MHC）に拘束されることなく認識することで腫瘍細胞と正常細胞を区別し、腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を示すことに加えて、サイトカインを産生するなどして抗腫瘍活性を発揮する。さらに、MHC分子の発現を低下もしくは消失させることにより細胞傷害性Tリンパ球（CTL）による免疫監視機構を回避した腫瘍に対しても、$\gamma\delta$T細胞の認識機構は対応可能であることから、免疫チェックポイント阻害剤無効例等に対する抗腫瘍活性も期待される。</p> <p>本試験では、標準治療抵抗性の非小細胞肺癌患者を対象として、患者自己末梢血から単核細胞（PBMC）を採取し、その中に含まれる$\gamma\delta$T細胞をゾレドロン酸とIL-2を用いて体外で14日間刺激培養した後、再び患者の体内に点滴静注して戻した。$\gamma\delta$T細胞の投与は2週間ごとに6回実施し、効果が確認された患者ではさらに治療を継続した。</p> <p>○主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）</p> <p>○副次評価項目：有害事象の種類と程度、発現時期、発現頻度、発現期間、発現率等、抗腫瘍効果（1コース終了時の奏効率、病勢コントロール率、奏効期間）、全生存期間（OS）（2年・3年生存率）、腫瘍マーカー、QOL</p> <p>○目標症例数：85例（実際の登録患者数：25例）</p> <p>○予定試験期間：平成24年7月～平成31年6月（患者登録期間：～平成30年12月）</p>

医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の開発により肺癌に対する治療が大きく変化したため症例登録が困難となり、目標症例数には未達となったが、登録された症例で可能な限り解析した。</p> <p>最大の解析集団 (FAS) を対象に PFS の中央値 (MST) を解析した結果、95 日 (95%信頼区間 [CI] : 73.0~132.0) が得られた。また、OS の中央値 (MST) は 418 日 (95%CI : 179.0~479.0) であった。2 年生存率及び 3 年生存率は、それぞれ 19.2% 及び 12.8% であった。治療 1 コース終了時の RECIST に基づく判定は、CR : 0 例、PR : 1 例、SD : 10 例、PD : 13 例、ND : 1 例であり、奏効率は 4% (95%CI : 0.1~20.4)、病勢コントロール率は 44% (95%CI : 24.4~65.1) であった。1 コース目が SD 以上の判定となった症例のうち、全コースで判定が悪化 (PD) するまでの期間が 6 ヶ月以上継続した症例 (long SD) は 11 例中 5 例の 45.5% (95%CI : 16.8~76.6) であった。</p> <p>本試験は PFS の中央値 3 ヶ月を閾値として、期待 PFS を 4 ヶ月と設定して試験が実施された。閾値の 3 ヶ月は満たしたものの、期待 PFS には達せなかったため、有効性を示すことはできなかった。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>9 症例で重篤な有害事象を認めた。本試験との因果関係が否定できなかった 1 例は、$\gamma\delta T$ 細胞投与後に腫瘍の縮小とともに、咳嗽や発熱等、肺炎様の症状が現れ、入院治療に至った。$\gamma\delta T$ 細胞から放出されたサイトカイン等により抗腫瘍効果を認めるとともに、肺炎 (サイトカイン放出症候群) を引き起こした可能性が考えられ、当該治療に起因する重篤な有害事象として報告した。残り 8 症例の重篤な有害事象は原疾患の悪化に伴うもので、本試験との因果関係はなかった。</p> <p>○総評：</p> <p>本試験は目標症例数未達で終了となり、有効性を示すことはできなかったが、安全に実施できた。強い免疫反応とともに腫瘍縮小を認めた症例を経験し、本治療法の POC が再確認できた。また、投与された $\gamma\delta T$ 細胞が患者の体内に蓄積する動態を詳細に観察できた。これらの知見は、今後開発が期待されている遺伝子導入 T 細胞治療などへの応用に向けて貴重なデータと考えられた。一方で、実験室内で 2 年以上凍結保存していた細胞を培養して得られた $\gamma\delta T$ 細胞の一部に核型異常を認め、安全性の検証やリスク管理の重要性を再認識した。</p>
-------------------	--

臨床研究 登録ID	UMIN000006128
--------------	---------------

主担当：松山構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
コメント欄：	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

総合的なコメント欄	<p>有効性に関し、期待PFSには達せなかったため、有効性を示すことはできていない。安全性に関し、有害事象として報告された症例は、under controlであり、本来は”B”として評価すべきかもしれない。しかしながら、$\gamma\delta$T細胞の核型異常についての言及があり、これが患者に投与されたものではなかったとしても、安全性上の懸</p>
-----------	--

	念を払拭しきれぬものではなく、“C”として評価した。
--	----------------------------

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	
--	--

副担当：柴田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
-----	---

コメント欄：

点推定値としては他の治療法と同程度の無増悪生存期間が観察されているが、予定よりも小規模であった単群の探索段階の試験における結果である。形式的には「従来の医療技術を用いるのと、同程度である。」ともし得るが、ここでは「その他」とした。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：

本治療法に問題があるとの判断ではないが、「治療効果に伴う生体反応の結果」と考察されているサイトカイン放出症候群によるものと考えられる Grade3 の肺炎が 25 例中 1 例に観察されており、これは重い副作用と判断すべきと考え上記の評価とした。

本治療については、負担が少ないという特徴を踏まえて「抗がん剤治療が困難な病勢が進行した患者にも適応可能であると期待される」(総括報告書 p54)とされている。しかし一方で、上述の患者は「基礎に肺気腫と間質性肺炎を伴っており、

呼吸予備能が低下していることから、投与後の免疫反応に対して入院治療が必要になったと考えられた」（総括報告書 p59）と考察されていること、同患者は「背景肺が肺気腫、間質性肺炎、胸水貯留を伴う易感染状態であることから、初回投与後の経過は進行性肺がんの悪化に伴う肺炎の可能性が高いと考えた」（総括報告書 p58）と記録されていることから、本治療の今後の適用対象と期待されている抗がん剤治療が困難な集団においては、相対的に同様の事象が発生するリスクが高くなる可能性もあることに注意が必要である。すなわち、上記副作用が観察された患者が本試験下では 25 例中 1 例のみであったことに基づき過大に「負担が少ない」との解釈がなされることの無いよう注意が必要であると考えます。

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験では有効性に関して事前の期待通りの結果は得られておらず、現時点では本治療法の有効性を示唆するデータは不十分であること、投与対象として適切な集団が特定できていないこと、一方で負担が少ないとの本治療法の印象で抗がん剤治療が困難な集団を選択することは副作用の観点から現時点のデータに基づくとは必ずしも容易ではないこと、等から、臨床試験を実施するに当たってもかなりの経験を積んだ医師を中心とした体制による慎重な実施が必要と考える。</p>	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：ゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫療法

2020年5月25日
東京大学医学部附属病院
呼吸器外科 中島 淳

1. 同意取得症例 68 例のうち登録症例は 26 例に留まっているが、42 例が登録に至らなかった理由を説明されたい。

【回答】

ご指摘の通り、32 ページ、10. 対象患者、10.1 患者の内訳の説明、および図 10-1 症例構成図において、登録症例に関する情報の記載が不十分でした。該当箇所を以下のように修正いたしました。

32 ページ

10.1 患者の内訳：

被験者の内訳を図 10-1 に示した。本試験で文書同意を取得した被験者数は 68 例であり、そのうち Performance Status (PS) が低い 2 例を除く 66 例において、 $\gamma\delta$ T 細胞の培養テストを実施した。33 例は $\gamma\delta$ T 細胞の培養困難であると判定され登録から除外された。培養可能と判断された 33 例中、適格性の判定中に病勢が進行し PS が低下した 3 例及び、他の治療を選択した 4 症例がさらに除外され、26 例が登録された。登録後 1 例は、同意を撤回し他治療を選択したため $\gamma\delta$ T 細胞の投与実績がなく、安全性解析対象から除外された。25 例に $\gamma\delta$ T 細胞が投与されたが、9 例は投与数 6 回未満で終了し、16 例は投与数 6 回以上であった。投与が 6 回未満で終了した被験者（中止症例）の一覧表は付録 15.2.1 を添付した。25 例中、適切に抗腫瘍評価を判定できた症例 19 例を PPS 対象症例とした。

上記の記載内容を「図10-1 症例構成図」に反映させました。

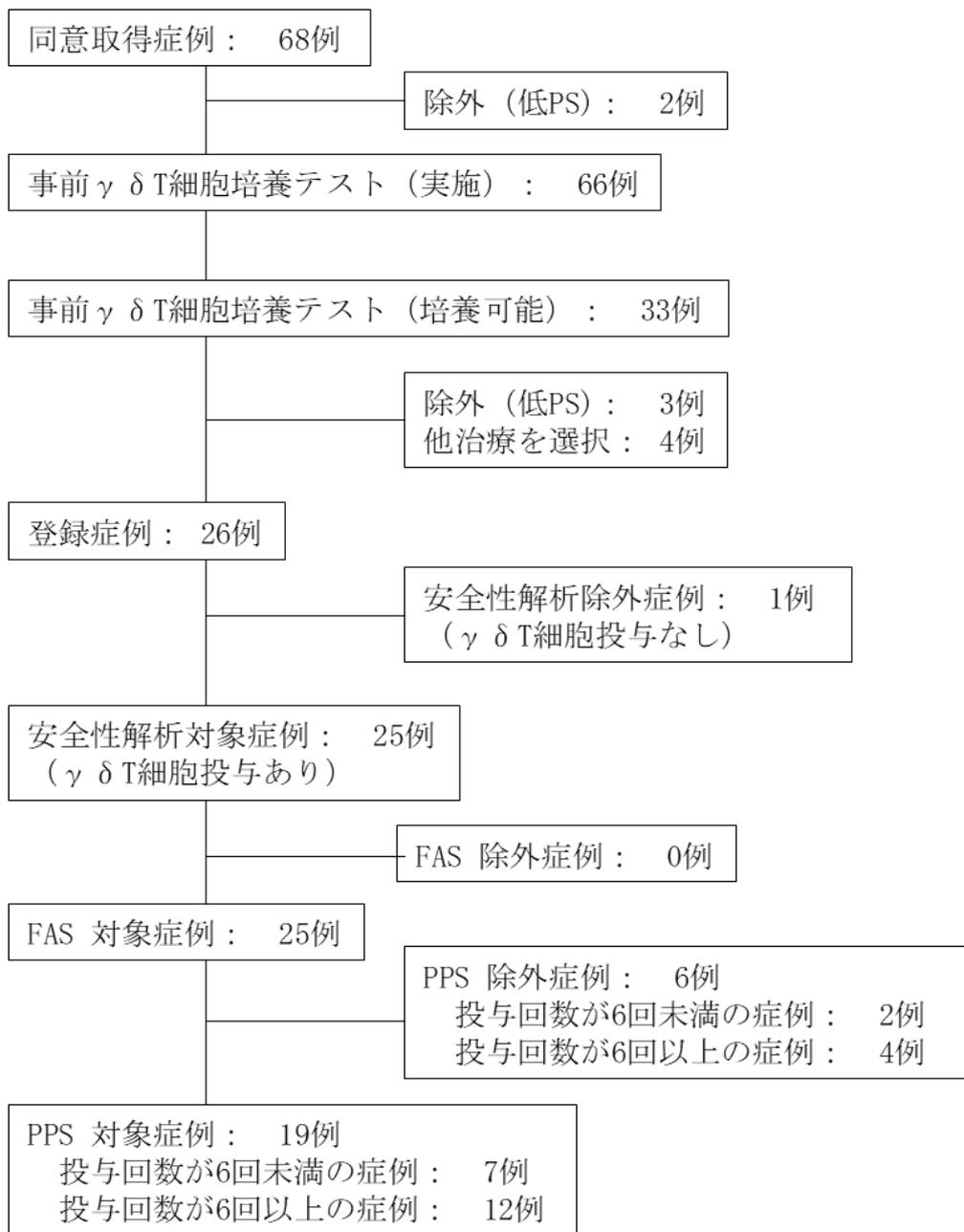


図10-1 症例構成図

2. 総括報告書 p43 に「免疫学的評価と有効性の評価」として投与 6 回目の末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞の中央値を用い、それ以上の蓄積を認めた 8 例と、それ未満の 17 例の 2 群に分けた解析が行われている。一方、総括報告書 15. 2. 1 には投与回数が 6 回未満の症例として 9 例が挙げられている。

免疫学的評価と無増悪生存期間の関係を考察するにあたり、上記 9 例を中央値未満の群に含めて解析を行うと、免疫学的な反応の影響を過大評価することになることが懸念される。その点については何らかの考察がなされていれば見解を提示されたい（新たに追加解析を行う必要はない）。

【回答】

ご指摘の通り、投与 6 回目の末梢血データを用いて、 $\gamma\delta$ T 細胞の蓄積の有無を判定し、蓄積群と非蓄積群の 2 群に分けた解析においては、非蓄積群に投与回数が 6 回に満たない症例（早期に増悪した症例）が含まれることになり、無増悪生存期間を評価するうえで、適切な解析ではありませんでした。

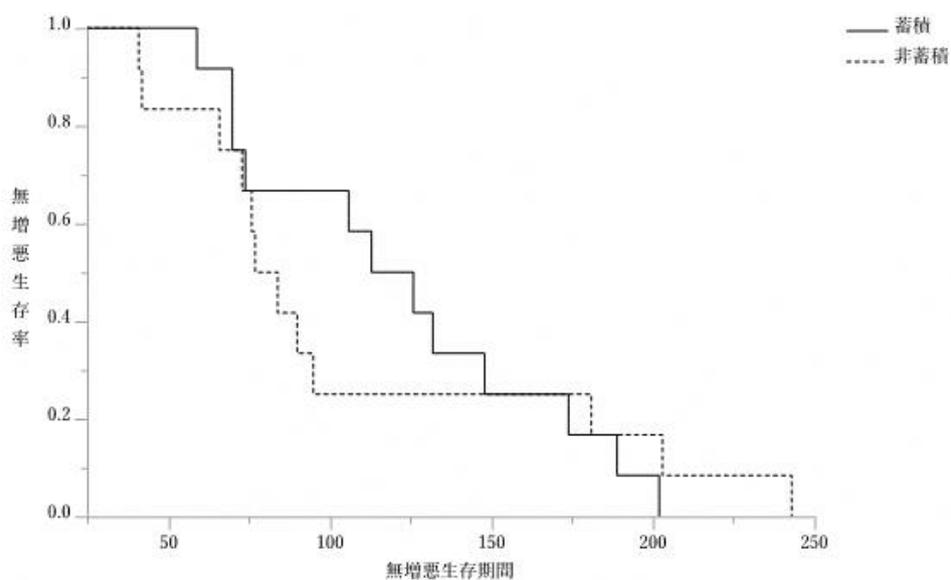
膵がんに対して同様の $\gamma\delta$ T 細胞の投与を行った先行研究において (Cytotherapy 2017;19(4):473-485) 投与 2 回後の末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞の比率 (%) が、術後の無再発生存期間と相関することを認めていることから、本研究においても投与 2 回後の末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞の比率 (%) を用いて蓄積群 (13 例) と非蓄積群 (12 例) の 2 群に分けて再解析を行いました。

43 ページ「(5) 免疫学的評価と有効性の評価」の記載を、以下の通り修正いたしました。

(1) 免疫学的評価と有効性の評価

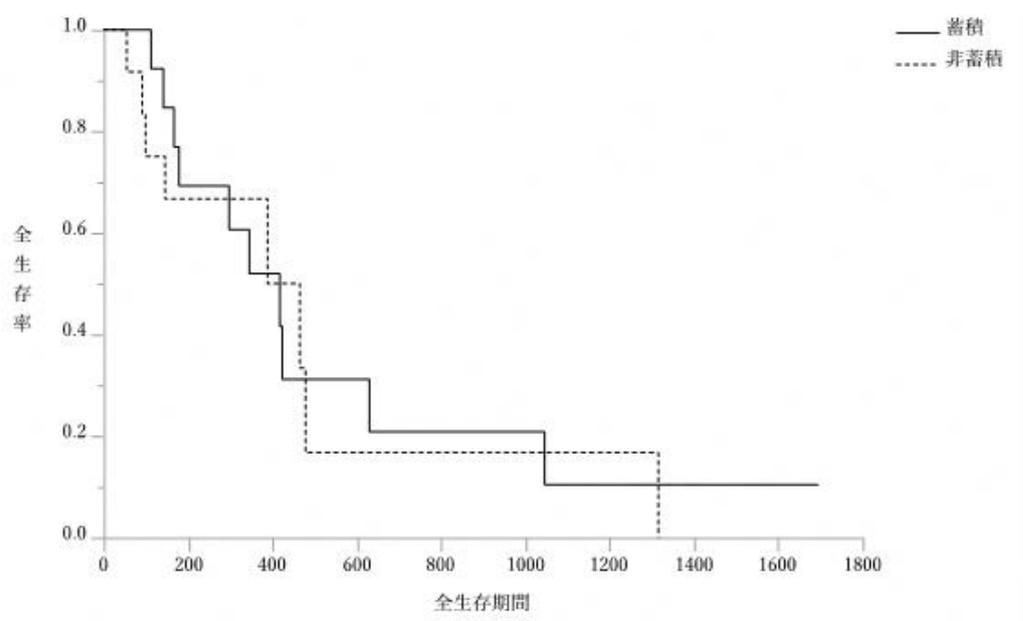
投与 2 回後（投与 3 回目直前の採血）の末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞比率 (%) の中央値 5.4% を用いて、それ以上の $\gamma\delta$ T 細胞の蓄積を認めた 13 例（蓄積群）とそれ未満の 12 例（非蓄積群）の 2 群に分け、無増悪生存期間と全生存期間を Kaplan-Meier 法で比較した（図 11-11、12）。蓄積群の無増悪生存期間の中央値は 119.5 日 (95% 信頼区間 70 日-174 日) に対して、蓄積を認めなかった群の中央値は 80.5 日 (95% 信頼区間 42 日-181 日) であった（ログランク検定 $P=0.9405$ ）。また、全生存期間の中央値は、蓄積群で 418 日 (95% 信頼区間 167 日-631 日) に対して、蓄積を認めなかった群の中央値は 427.5 日 (95% 信頼区間 92 日-1316 日) であった（ログランク検定 $P=0.8320$ ）。末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞の蓄積の有無は、無増悪生存期間と全生存期間のいずれにおいても有意差を認めなかった。

また、44 ページの図 11-11 及び図 11-12 も以下の図に差し替えました。



	症例数	中央値	下側 95%信頼区間	上側 95%信頼区間
蓄積	13	119.5	70	174
非蓄積	12	80.5	42	181

図11-11 末梢血中の $\gamma\delta$ T細胞の蓄積有無別の無増悪生存期間（解析対象集団：FAS）



	症例数	中央値	下側 95%信頼区間	上側 95%信頼区間
蓄積	13	418	167	631
非蓄積	12	427.5	92	1316

図11-12 末梢血中の $\gamma\delta$ T細胞の蓄積有無別の全生存期間（解析対象集団：FAS）

以上

標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療

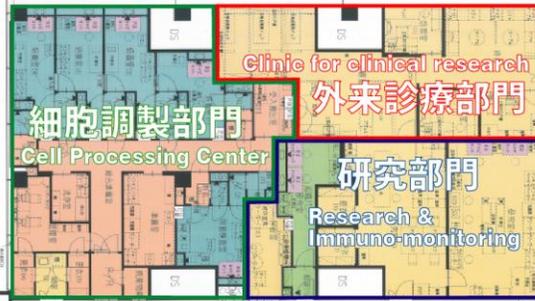
調製した製剤の患者への投与までのプロセス

① 施設

免疫細胞治療を安全に効率よく実施するために

- ①がん患者の診療を行う外来診療部門
- ②細胞調製部門 (CPC)
- ③免疫モニタリングを行う研究部門

の3つの部門を合わせた免疫細胞治療専門講座を設置
呼吸器外科と密接に連携し細胞培養とその投与を担当する。

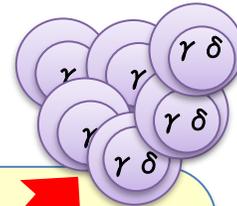


免疫細胞治療学講座に設置した細胞加工施設 (CPC) は、ハード面はGMPに準拠し、ソフト面である細胞加工プロセスにおいては高度な自主管理基準を制定し、ISO9001の認証を取得している。講座所属の2名の常勤医師と2名の細胞培養技術者が担当する。

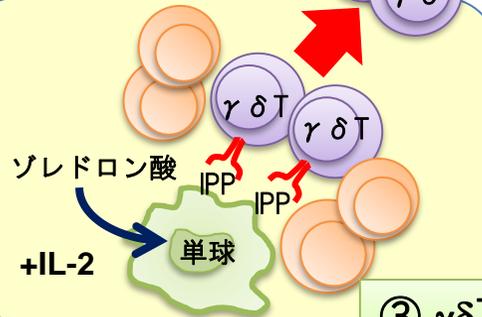


② 末梢血の採取

末梢血7.5mlを採血して末梢血単核細胞 (PBMC) を分離して、スモールスケールの事前培養テストを行い、治療に用いるための自己 $\gamma\delta$ T細胞培養の可否を判定する。
治療開始前に、アフェレーシス (成分採血) を行う。



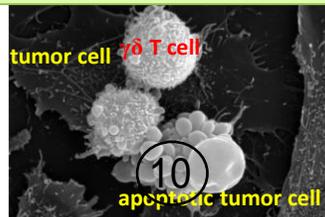
得られた血液は、直ちにパスボックスを介して隣接するCPCに送られ、末梢血単核球 (PBMC) を採取する。PBMCは使用するまで凍結保存される。



③ $\gamma\delta$ T細胞の培養

ゾレドロン酸は、コレステロール代謝の中心に位置するメバロン酸経路のFPP合成酵素を阻害し、細胞内に中間代謝産物である Isopentenyl Pyrophosphate (IPP) を蓄積させる。末梢血中に存在する $\gamma\delta$ T細胞は、その受容体を用いてIPPを認識する。PBMCにIL-2とゾレドロン酸を加えて培養すると、単球内に蓄積したIPPに反応した $\gamma\delta$ T細胞を選択的に刺激活性化し増殖させることが可能である。14日間の培養で $1 \sim 10 \times 10^9$ 個の $\gamma\delta$ T細胞を得る。

④ $\gamma\delta$ T細胞の投与



品質検査後に得られた活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞を患者に経静脈投与する。正常細胞と異なり、がん細胞内にはIPPが蓄積しており、がん細胞を認識した $\gamma\delta$ T細胞は、直接的な細胞傷害活性に加えて、IFN- γ などのサイトカインを産生し、抗腫瘍効果を発揮する。2週間間隔で6回の投与を1クールとし、効果が認められれば2週間間隔の投与を継続して実施する。