

## 高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： 転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma$ $\delta$ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
適応症： サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>近年 <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞の抗腫瘍活性を応用し、進行癌に対する免疫療法の有効性が各国より報告されるようになってきた。私たちは、平成 12 年より <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞を用いた免疫療法の開発を行っており、平成 15 年には世界に先駆けて <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞の大量培養の方法を確立し、臨床試験を行っている。平成 16 年度から 20 年度にかけ、文部科学省委託事業である「がんトランスレーショナル・リサーチ」の支援を受けた臨床試験を行い、常に <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞を用いた免疫療法の先鋒に立っている。自己活性化 <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞、インターロイキン-2 及びゾレドロン酸を投与した第 I / II a 相臨床試験では、11 例が登録された。11 例の奏効率(CR+PR)は 9.1%(CR1 例、PR0 例)、疾患制御率(CR1 例、PR0 例、SD5 例)は 54.5%であった。現在サイトカイン不応性腎癌の標準治療であるソラフェニブと比較すると、疾患制御率に於いては、ソラフェニブ群 83.6%(95%信頼区間 80-87%)であるのに対し 54.4% (95%信頼区間 23.4%-83.3%)で、やや劣る可能性があるが、奏効期間を比するとソラフェニブ群では無増悪生存期間の中央値が 5.5 ヶ月であるのに対し、SD と判断された 5 人のうち 24 週以上の持続した症例が 4 人存在しほぼ同等と考えられ、有害事象を考慮すると本療法が治療法として成立する可能性がある。<math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞を用いた免疫療法はフランス、イタリア、ドイツのグループが、腎癌、多発性骨髄腫、前立腺癌などで臨床試験を施行しているが、私たちの培養方法は、他のグループと比較して非常に効率よく <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞を増やすことが可能である。また、自己活性化 <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞を用いた癌標的免疫療法の開発は、平成 20 年より開始された先端医療開発特区(スーパー特区)の課題(「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」)にも採択されており、また本臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム」の一課題として採択されている。本申請においては臨床試験を東京女子医大病院で行い、データマネージメント及びモニタリングを京都大学病院探索医療センターで行い、第 II 相試験として臨床試験を進め、有効性を検討するものである。</p> <p>(概要)</p> <p>末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン 2 の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。<math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。</p> <p>(効果)</p> <p>自己活性化 <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞及び、ゾレドロン酸、テセロイキンを用いた免疫療法が抗腫瘍効果を示す場合は、CT 画像上、腫瘍縮小や腫瘍増大速度の低下が認められる。サイトカイン療法不応性腎癌に対する標準治療薬であるソラフェニブと比較して、安全性が高いと考えられ、治療が継続でき、抗腫瘍効果が持続する場合、無増悪生存期間や全生存率が改善すると思われる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>1 コースあたり 809,930 円と算定されるが、医療機器使用料は CPC 設置後 5 年以上経過し減価償却済であるので、CPC 設置費用 97,840 円は患者からは負担を求めず、高度医療としては 712,090 円となる。患者負担については、ゾメタの経費(151,760 円)は研究費で支払い、560,330 円とする。さらに、1 コース目に関しては、通常の診療及び業務内で行われることとして、人件費(178,200 円)を患者負担に求めないことから 1 コース目については 382,130 円となる。癌標的免疫療法は最大 3 コースをもって終了とし、最大の負担額としては 382,130 円 + (560,330 円 <math>\times</math> 2) = 1,502,790 円となる。</p>

【別添】「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

#### 適格基準

- 1) 根治的腎摘除術後、組織学的に腎細胞癌であることが確認された症例
- 2) 転移・再発を有する Stage IV (any T、any N、M1) の症例
- 3) サイトカイン療法無効例で、かつ分子標的薬による治療歴の無い症例
- 4) 肺に測定可能病変を有し、外科的切除の適応のない症例
  - ・CT 検査は必須とし、登録前 3ヶ月以内に実施する。
- 5) 登録時の腫瘍の倍加時間が計算できる症例
- 6) PS (ECOG) が 0 または 1 の症例
- 7) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の症例
- 8) 余命 6 ヶ月以上が期待できる症例
- 9) 主要臓器（骨髄、肝、腎など）の機能が保持されている。（登録前 28 日以内の最新の検査）
  - 白血球数  $\geq 3,000 /\text{mm}^3$
  - 好中球数  $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
  - 血小板数  $\geq 10 \text{ 万}/\mu\text{L}$
  - 血清クレアチニン値  $\leq 1.7 \text{ mg/dL}$
  - 血清ビリルビン値  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - AST (GOT)  $\leq$  施設基準値上限の 2.5 倍
  - ALT (GPT)  $\leq$  施設基準値上限の 2.5 倍
  - LDH  $\leq$  施設基準値上限の 1.5 倍
- 10) 本臨床研究参加について、本人による文書同意が得られた症例

#### 除外基準

- 1) 現在、抗癌剤治療を受けている。ただし、以下の場合は適格とする。
  - ・市販の経口免疫賦活剤、免疫賦活効果が期待されるサプリメント内服の中止が可能である。
  - ・経口抗癌剤治療を受けている場合、アフェレシス 2 週間前から経口抗癌剤の内服が中止可能である。
- 2) 以下のいずれかの全身疾患を合併している。
  - ・治療を要する腎癌の脳転移。
  - ・治療を要する高カルシウム血症。
  - ・治療を要する感染症による CRP 陽性。
  - ・治療を要する肝炎、HIV 等のウイルス感染症。
  - ・ウイルス感染症のキャリアー。
  - ・治療目的で経口ステロイド剤の継続服用を必要とする。
  - ・コントロール困難な糖尿病。
  - ・コントロール不良の心不全、不整脈。
  - ・治療を要する自己免疫疾患。
  - ・治療を要する間質性肺炎。

- ・抗精神病薬の継続服用を必要とする。(ただし、うつ傾向のための抗うつ剤や通常量の睡眠剤の内服可。)
  - ・侵襲的な治療を要する大鬱病。
- 3) 以下のいずれかの既往を有する。
- ・腎癌以外悪性腫瘍（白血病、悪性リンパ腫を含む）。
- ただし、以下の場合は適格とする。
- ・上皮内子宮頸癌。
  - ・治癒切除され、追加治療を要さない基底細胞癌、表在性膀胱癌。
  - ・2年以上前に根治的治療をされたと判断される悪性腫瘍（早期胃癌等）。
  - ・間質性肺炎。
  - ・骨髄移植、同種臓器移植。
  - ・本研究に用いる薬剤の成分またはワクチン等の生物学的製剤に対する過敏症。
- 4) 現在または過去に薬物乱用や、本研究参加及び結果の評価に支障を来す健康状態、心理状態、社会状況を伴う症例。
- 5) 妊娠中または妊娠の可能性のある女性。妊娠を希望している女性。授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
- 6) その他、研究責任者または担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性

技術の名称	<p>転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 <math>\gamma</math> <math>\delta</math> 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法</p>
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<p><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。</p>
現時点での普及性	<p>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="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>
効率性	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、          A. 大幅に効率的。  <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。          C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
将来の保険収載の必要性	<p><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。          ( 他免疫療法と同様、数年間の症例とその効果の結果を見て再度判断する必要がある。 )  <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
総評	<p>総合判定:            <input checked="" type="checkbox"/> 適    ・    否          コメント: IL-2 は腎癌に保険適用が認められているので、保険診療内で行うべきと思われる。</p>

平成 22 年 8 月 17 日

「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導  $\gamma\delta$  型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法（高度医療整理番号 026）」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

東京女子医科大学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：転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
適応症：サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌
内容： （先進性）近年 $\gamma\delta$ 型 T 細胞の抗腫瘍活性を応用し、進行癌に対する免疫療法の有効性が各国より報告されるようになってきた。私たちは、平成 12 年より $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた免疫療法の開発を行っており、平成 15 年には世界に先駆けて $\gamma\delta$ 型 T 細胞の大量培養の方法を確立し、臨床試験を行っている。平成 16 年度から 20 年度にかけ、文部科学省委託事業である「がんトランスレーショナル・リサーチ」の支援を受けた臨床試験を行い、常に $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた免疫療法の先鋒に立っている。自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞、インターロイキン-2 及びゾレドロン酸を投与した第 I/IIa 相臨床試験では、11 例が登録された。11 例の奏効率(CR+PR)は 9.1% (CR1 例、PR0 例)、疾患制御率 (CR1 例、PR0 例、SD5 例) は 54.5%であった。現在サイトカイン不応性腎癌の標準治療であるソラフェニブと比較すると、疾患制御率に於いては、ソラフェニブ群 83.6%(95%信頼区間 80—87%)であるのに対し <u>54.4% (95%信頼区間 23.4%-83.3%)</u> で、 <u>やや劣る可能性があるが、奏効期間を比するとソラフェニブ群では無増悪生存期間の中央値が 5.5 ヶ月であるのに対し、SD と判断された 5 人のうち 24 週以上の持続した症例が 4 人存在しほぼ同等と考えられ、有害事象を考慮すると本療法が治療法として成立する可能性がある。</u> $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた免疫療法はフランス、イタリア、ドイツのグループが、腎癌、多発性骨髄腫、前立腺癌などで臨床試験を施行しているが、私たちの培養方法は、他のグループと比較して非常に効率よく $\gamma\delta$ 型 T 細胞を増やすことが可能である。また、自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた癌標的免疫療法の開発は、平成 20 年より開始された先端医療開発特区（スーパー特区）の課題（「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」）にも採択されており、また本臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム」の一課題として採択されている。本申請においては臨床試験を東京女子医大病院で行い、データマネージメント及びモニタリングを京都大学病院探索医療センターで行い、第 II 相試験として臨床試験を進め、有効性を検討するものである。  （概要）末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン 2 の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。  （効果）自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞及び、ゾレドロン酸、テセロイキンを用いた免疫療法が抗腫瘍効

果を示す場合は、CT 画像上、腫瘍縮小や腫瘍増大速度の低下が認められる。サイトカイン療法不応性腎癌に対する標準治療薬であるソラフェニブと比較して、安全性が高いと考えられ、治療が継続でき、抗腫瘍効果が持続する場合、無増悪生存期間や全生存率が改善すると思われる。

(高度医療に係る費用) 1 コースあたり 809,930 円と算定されるが、医療機器使用料は CPC 設置後 5 年以上経過し減価償却済であるので、CPC 設置費用 97,840 円は患者からは負担を求めず、高度医療としては 712,090 円となる。患者負担については、ゾメタの経費 (151,760 円) は研究費で支払い、560,330 円とする。さらに、1 コース目に関しては、通常の診療及び業務内で行われることとして、人件費 (178,200 円) を患者負担に求めないことから 1 コース目については 382,130 円となる。癌標的免疫療法は最大 3 コースをもって終了とし、最大の負担額としては 382,130 円+ (560,330 円 X 2) =1,502,790 円となる。

申請医療機関	東京女子医科大学病院
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

開催日時：平成 22 年 5 月 28 日(金) 10:30~12:30 (第 17 回 高度医療評価会議)

#### 議事概要

東京女子医科大学病院から申請のあった新規高度医療技術について、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「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い再度、高度医療評価会議にて審議することとした。

(本会議での指摘事項)

#### ○堀田構成員

今回の治療法は既存の  $\gamma$   $\delta$  T 細胞療法と比べて、新しい部分があるのか。あるのであれば、どういう点で独自性があり、有用性が期待されるのか。

#### ○猿田座長

11 例で 10 例がリンパ球の減少が出ているのは、すべて一過性に戻っているものの、減少の主な原因として何が考えられるのか。

#### ○山中構成員

①選択基準に最初から肺転移に限定している理由について説明していただきたい。前回の臨床研究で CR 症例が肺転移症例であったという理由だけならば、対象集団について、再考が必要と思われる。今後の臨床導入を考えた場合、「肺転移のある」腎細胞癌のみを治療対象とするのは合理的でしょうか？

②オーソドックスに考えれば、分子標的薬の後に当該治療を検討すべきと考えられる。

分子標的薬の投与を中止すると急速に増大する症例が存在するということが、Ⅲ相

でエビデンスのあるソラフェニブ等の分子標的薬の前に当該治療を行う理由として十分でしょうか？分子標的薬の投与を中止すると急速に増大するような症例の割合がどれくらいかというデータはあるのでしょうか。

分子標的薬の前に投与するのに分子標的薬よりも少し劣る成績でよいとしている点も含めて、分子標的薬の前に投与するという対象集団設定の合理的理由が必要。もしくは、分子標的薬の後に当該治療を行なうことも検討していただきたい。

○柴田構成員、山本構成員

当該免疫治療が、現在の標準治療の中でどのような位置づけとなる可能性があるのか、(例えばソラフェニブよりも有効性が勝るのか、有効性は同等だが安全性に勝るのか等) 計画書の中で明確にされていない。

POC 取得前であることを踏まえ、当該免疫治療が取り得る治療上の位置づけとそれを評価するための評価項目を整理し、計画書内に記載すること。

その上で、今回の試験の主要評価項目及び副次評価項目及びその設定(閾値、期待値等)について再考すること。

○山口構成員

SD というのは、少し悪化したものも含まれているわけで、客観的には奏効率を選択すべきだと思うのですが、いかがですか。

○竹内構成員

有効性、安全性それぞれについて、中間解析を検討すべきである。

第1回審議を踏まえた申請書の変更内容  
別紙新旧対応表参照。

2) 第2回審議

開催日時：平成22年8月9日(月) 16:30~18:30 (第19回高度医療評価会議)

議事概要

東京女子医科大学病院から申請のあった高度医療技術について、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「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

○村上構成員

実施体制について問題ないを考える。

本革新的な医療技術の臨床評価を迅速に行い実用化を加速させていただきたい。

○出口技術委員

疑問の点に関しての回答で了解いたしました。

○松山技術委員

概ねご対応いただいたと認識している。

○田島構成員

同意説明文書の所要項目は網羅されている。  
患者相談等の対応も整備されている。

○林構成員

照会事項のほとんどの箇所について修正がなされ、概ね妥当なプロトコールと判断した。

### 3. 高度医療評価会議での検討結果

東京女子医科大学病院からの新規技術に関して、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高度医療として妥当であると判断した。



## 高度医療 評価表 (番号 026)

評価委員 主担当：林  
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：出口、松山

高度医療の名称	転移・再発を有する腎細胞癌に対する自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
申請医療機関の名称	東京女子医科大学病院
医療技術の概要	末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型T細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

## 【実施体制の評価】 評価者：村上

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。）		
<p>先行する試験で、本医療技術により CR が 1 例認められていることから、次の段階として高度医療の枠組みで有効性（臨床効果）を評価することは適切と考える。ただ、11 例中 10 例に Grade 3 以上の有害事象が出現していることから、有害事象の対応を厳格に実施すること。</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。）		

## 【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	・ 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。）		
<p>限局的腎がんに対する治療の基本は、外科的摘除である。転移・進行性例に対する治療は、サイトカイン療法（インターフェロン、インターロイキン-2）が、日本では第一選択されることが多い。（欧米では分子標的薬が推奨されている）</p> <p>サイトカイン療法の奏効率は 20～30%程度であり、サイトカイン不応例には、分子標的薬（スニチニブ、ソラフェニブなど）が使用されている。分子標的薬では、<math>INF\alpha</math> に勝る効果であるが、有害事象が多いこと、CR が得にくいこと、投与中止例で急速な増悪がみられることなど投与に制限がある。本邦でのソラフェニブの臨床試験では、サイ</p>		

トカイン抵抗性の進行性腎癌 129 例に対して投与され PR は 19 例で CR は認めていない。申請された癌標的免疫療法は、第 I / II 相試験で疾患制御率が 54.5%みられていること、CR がみられることから新たな治療法としてその成果が期待される。ただし、分子標的薬より先行する理由について念のため確認したい。

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：松山

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

条件付き承認

転移を有する腎臓癌患者より末梢血単核球を分離し、2メチル3ブテニル1ピロリン酸（2M3B1-PP）にて $\gamma\delta$ T細胞を誘導、IL-2にて選択的増殖をはかり、経静脈的に加工（培養増幅） $\gamma\delta$ T細胞を全身的に投与、当該細胞の腫瘍への集積による癌細胞障害（癌標的免疫作用）を期待するものである。加えて、加工 $\gamma\delta$ T細胞の生体内での活性化持続・増殖のみならず、標的癌細胞の易標的化を期待するとの観点から IL-2 およびゾレドロン酸を全身投与するとの新規コンセプトを有する臨床研究プロトコールである。

従前の癌免疫療法と比較し、細胞製剤としての有用性が期待されるのみならず、投与後の活性化とその維持にまで配慮され、臨床研究プロトコールでの IL-2 およびゾレドロン酸使用による相乗効果という新規コンセプトを有する sophisticated された新規細胞製剤・治療法であり、将来的に治験からの薬事承認を目指す高度医療評価制度（第三項先進医療）トラックによる臨床応用にふさわしい申請と考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

条件付き承認とすべき点

- 2M3B1-PP の毒性評価、ロットごとの評価、当該試薬における夾雑物の評価、その試薬としての製造体制、製造管理体制、品質管理体制および責任体制について記載されたい。
- パイロットスタディーでは、30mL の末梢血を原料として培養は 14 日実施している。一方で本申請では 1L のアフレーシスから得た単核球を原料として培養は 11 日間であると思われる。この理解が正しいのであれば、異なったプロトコールと言わざるをえない。細胞製剤として取り扱うとすれば、生物学的同等性が示されればよいのではないか。
- 製造手順書、指図書、記録書ならびに品質管理マスタープランなど策定の上での臨床研究の実施が望ましい。策定されたものを査読させていただきたい。
- リンパ球分離液にかかる銘柄指定がないので、記載されたい。

- 臨床検査技師他が細胞を培養するとのことであるが、これは医師の指導のもとであることを明記されたい。
- 無菌試験など出荷時の品質管理項目を満たさなかった際の対応と患者説明手順を明示すべき。
- ヒト献血アルブミンを使用しているので、当該情報は院内輸血部などに保存されるべきである。
- 投与細胞製剤の一部を、レトロスペクティブな検査のため保存されるべきである。
- 無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など、将来的な展開を見据え、日本薬局方に準じた方法に変更するか、あるいは併用してデータ収集をすることをお勧めする。
- 製造担当者の教育や健康管理に関する手順書なども整備されることをお勧めする。

## 【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 同意説明文書の所要項目は網羅されている。 患者相談等の対応も整備されている。		
（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

## 【プロトコールの評価】 評価者：林

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 type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ーサイトカイン不応性腎癌での標準的治療のひとつとして期待され、そのような治療法の位置付けを目指しているかと思う。であれば、例数設計で用いた期待疾病制御率 75%		

(閾値+20%)は少し低いと思えるが、その設定の根拠を計画書に記載すべきかと考える。

—また、主要エンドポイントを疾患制御率 (CR+PR+SD) としているが、第 I / II a 相臨床試験 (n=11 例) の成績からは、期待される本治療の優れた点として、疾患制御率ではなく、奏功率 (CR+PR、もしくは CR) があげられている。計画書には、奏功率からみた例数設定根拠も一緒に記述するほうが良いのではないだろうか。

—選択基準: 「分子標的薬による治療歴の無い症例」とあるが、当治療は分子標的薬の不応例への適用は考えないのか。

細かな疑問点:

—試験計画書では「登録時の腫瘍倍加時間」の定義が書かれていないようです。腫瘍倍加時間延長の効果判定のベースとなる重要な項目ですので、CRFにあわせて「登録前3ヶ月」と「登録時」の標的病変から算出する旨を、計画書でも明記さるべき。

—計画書 P27 9.2 登録前の検査・観察・検査項目の3行目「～観察および検査したを用いてよい。」とは?

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。)

—試験の遂行上の問題への勧告や中間解析の結果からの早期無効中止の勧告などの役割もある「独立データモニタリング委員会」には、試験組織から独立した生物統計家(臨床試験、とくに癌領域の臨床試験の経験のある生物統計家)を加えるべき。また、当試験は単施設試験であるにもかかわらず、いずれの委員も試験実施機関に属している。独立性を明確にするには、実施機関に所属しない者で構成すべきではないか。

【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 <sup>※</sup>	継続審議	不適
予定症例数	35例	予定試験期間	2010年8月1日~2013年8月31日	
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。)				
構成員及び技術委員から提示された実施条件について修正されれば「適」としてよい。				
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。)				

※審議の結果、「継続審議」とし、次回以降の高度医療評価会議にて確認することとした。

「転移・再発を有する腎細胞癌に対する自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法（O26）」の指摘への回答書

村上構成員からの指摘事項

1. 自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の加工・品質管理に係る体制の情報が不足している。製造管理責任者、品質管理責任者、細胞培養責任者及び細胞検査責任者を明記のこと。また、自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の培養時に使用する抗原の製造責任者を明確に記載のこと。

（回答）下記の通り回答致します。

製造管理責任者	東京女子医科大学病院 輸血・細胞プロセッシング部 教授 藤井寿一
品質管理責任者	東京女子医科大学 微生物学免疫学 主任教授 八木淳二
細胞培養責任者	選任中
細胞検査責任者	選任中
自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の培養時に使用する抗原の製造責任者	京都大学 大学院医学研究科 田中義正

2. 京都大学で合成・バイアル化された抗原（2M3B1PP）（製造責任者 田中先生）を、どのような契約等にもとづき東京女子医科大が入手されるのか。

（回答）高度医療評価に申請しているものは、文部科学省の「橋渡し研究支援推進プログラム」の一つで湊長博教授を研究代表者とした、「 $\gamma\delta$ 型T細胞を標的とした癌免疫療法の開発」の下、東京女子医大の田邊一成教授、小林博人助教と京都大学の湊長博教授、田中義正准教授は互いに共同研究者であり、一つのプロジェクトとして田中義正准教授が東京女子医大の院内にて2M3B1PPを製造いたします。

なお、先行する腎癌の研究においても、文部科学省、革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進（通称 がんTR）の下、共同研究として2M3B1PPは院内製造され、供給されておりました。

3. 11例中10例にGrade 3以上の有害事象が出現していることから、有害事象の対応を厳格に実施すること。

（回答）本療法でのグレード3以上の有害事象が91%と高いが、有害事象の内10人（91%）にリンパ球の一過性の減少が見られたためである。

これは、細胞投与後1-2日にみられるもので、支持療法なしで自然軽快する。速やかに回復することより、リンパ球数の減少ではなく、体内でのリンパ球分布の変化に

よるものと考えられる。

このリンパ球減少を除くとグレード 3 以上の有害事象の頻度は 64%である。その内訳としては ALT 上昇（4 例、36%）、AST 上昇（3 例、27%）、クレアチニン上昇（2 例、18%）、食欲不振（2 例、18%）、低ナトリウム血症（2 例、18%）があるが、クレアチニン上昇のため補液等の支持療法が 1 例で要したが、その他は支持療法なしで回復している。

また有害事象報告手順については、先行する臨床第 I/IIa 相試験の実施におきましても、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、特に有害事象につきましては、重篤な有害事象発生時のマニュアルを作成し、臨床試験を施行して参りました。

本臨床試験につきましても、有害事象対応マニュアルを作成しており、重篤な有害事象発生時には適切に対処いたします。

### 松山技術委員からの指摘事項

1. 2M3B1-PP がヒトガンマ・デルタ型 T 細胞を増殖する根拠を示していただきたい。

（回答）2M3B1-PP がヒトガンマ・デルタ型 T 細胞を増殖させることは、申請資料【別紙 3 文献情報 文献要約】腎癌高度医療文献要約の 3 番目の文献に示しております。

3. Tanaka Y, Kobayashi H, Terasaki T, Toma H, Aruga A, Uchiyama T, Mizutani K, Mikami B, Morita CT, Minato N. Synthesis of pyrophosphate-containing compounds that stimulate Vgamma2Vdelta2 T cells: application to cancer immunotherapy. *Med Chem.* 2007 Jan; 3(1): 85-99.

【目的】ヒトガンマ・デルタ型 T 細胞のうち、T 細胞レセプターの可変領域がガンマ 2 鎖とデルタ 2 鎖からなるガンマ・デルタ型 T 細胞は、ピロリン酸モノエステルやアルカリミンやビスホスホン酸などの非ペプチド抗原や腫瘍細胞関連抗原を認識する。われわれは非ペプチド抗原を用いた癌免疫療法を開発するために、様々な非ペプチド抗原を合成し、どのような抗原が最も適しているかを検討した。

【方法】有機化合物合成の手法を用いて様々なピロリン酸エステルを作製した。合成抗原をヒトガンマ・デルタ型 T 細胞へ反応させ、増殖能や抗腫瘍活性を検討した。【結果】ピロリン酸エステル抗原のうち 2 メチル 3 ブテニル 1 ピロリン酸（2M3B1PP）が最も強力にヒトガンマ・デルタ型 T 細胞を刺激し、増殖させることがわかった。また、この培養細胞は様々な腫瘍細胞への細胞傷害活性を示した。予め腫瘍細胞をビスホスホン酸などの非ペプチド抗原で処理するとガンマ・デルタ型 T 細胞による傷害活性が上昇することを認め、癌細胞の標的化ができることがわかった。

【結語】2 メチル 3 ブテニル 1 ピロリン酸を用いて大量に培養したガンマ・デルタ型 T 細胞と癌標的剤としてビスホスホン酸を用いた新しい癌標的免疫療法の開発が可能にあると考えられた。

2. 2M3B1-PP の毒性評価、ロットごとの評価、当該試薬における夾雑物の評価、その試薬としての製造体制、製造管理体制、品質管理体制および責任体制について記載されたい。

(回答) CPC での細胞培養技術の進歩は目覚ましく、日本薬局方並びに日本薬局方外医薬品に定められていない試薬を使用しなければならぬのが現状でございます。

その管理体制に関しては、それぞれの施設の CPC で定められた検査項目に従い、入荷した試薬の検査項目に不足がある場合はその検査項目を追加し、利用しております。

2M3B1-PP は培養時のみに使用され、培養終了時に洗い流されますので、細胞製剤に残ることはなく、培養液の一成分という位置付けで考えております。

現状では、2M3B1-PP は院内製剤として出荷しておりますが、ロットごとに毒性の評価に関してはエンドトキシン試験、薬物活性に関しては細胞の刺激活性試験を行っております。

現状では、田中義正准教授が製造管理・品質試験・出荷判定を兼務し院内製剤として出荷しているのが現状でございますが、ご指摘の通り、製造管理と品質管理は同一人物が行うことは好ましくなく、試験開始前には独立した管理体制をとりたいと考えております。

3. パイロットスタディーでは、30mL の末梢血を原料として培養は 14 日実施している。一方で本申請では 1L のアフエレーシスから得た単核球を原料として培養は 11 日間であると思われる。この理解が正しいのであれば、異なったプロトコールと言わざるをえない。細胞製剤として取り扱おうとすれば、生物学的同等性が示されればよいのではないか。

(回答) ご指摘の通りパイロットスタディーにおいては、30mL の末梢血より 14 日間の培養で  $\gamma\delta$  型 T 細胞を誘導し、臨床試験を行いました。休止期の  $\gamma\delta$  型 T 細胞を 2M3B1-PP で刺激し、インターロイキン 2 を用いて増殖させた場合、細胞表面の活性化マーカー等は、数時間から数日の期間でダイナミックに変化し、その変化の時期は個々の症例により異なるのは、生物学的な多様性の結果であります。

生物製剤として自己活性化  $\gamma\delta$  型 T 細胞浮遊液を考える場合、製剤に期待される効果は、直接作用による抗腫瘍性効果と、サイトカイン等の液性因子による免疫の賦活化にあります。パイロットスタディーに登録された 7 人の臨床経過から、投与細胞数の多い方が抗腫瘍効果を期待できることがわかり、引き続いて行われました第 I/IIa 相の臨床試験では、十分な細胞数を確保する目的でアフエレーシスを用いております。

培養時期の違いは、細胞表面マーカーの解析より、特に IL-2 レセプターの発現を検討したところ、培養 14 日目では発現が低下しており、培養 11 日目前後が最も効率に発現している事がわかりました。IL-2 レセプターは細胞増殖にかかわるマーカーであり、投与後生体内での細胞数を増やすという目的では 14 日間培養した細胞より、11 日間培養した細胞を投与した方が合目的と判断し、引き続いて行われました第 I/IIa 相の臨床試験では、11 日間培養とした次第です。

つまり、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞数を増やすという目的のための手段であり、本来の製剤に期待される効果にいたしましては、生物学的には同等のものであります。

4. 製造手順書、指図書、記録書ならびに品質管理マスタープランなど策定の上での臨床研究の実施が望ましい。策定されたものを査読させていただきたい。

(回答) 自らが執筆した、「細胞療法・再生医療のための細胞プロセッシング」(中外医学社 東京女子医科大学教授 藤井寿一 監修 2007 年)の「がんに対する免疫療法- $\gamma\delta$ 型 T 細胞療法」の章内に 182 頁から 196 頁にわたり、リンパ球採取から最終製剤調整までを図および写真にて記載しており、安全管理には十分配慮し、培養記録、品質管理記録も残しておりますが、製造手順書、指図書、記録書ならびに品質管理マスタープランという観点では、小規模で運営しているため、整備が進んでいないのが現状でございます。

本 GPC のような小規模施設においては、製造手順書、指図書、記録書および品質管理マスタープランの策定は、人員確保や予算計上など困難な状況ではありますが、本臨床試験を遂行する上で必要最低限の要件は満たしたいと存じます。

5. リンパ球分離液にかかる銘柄指定がないので、記載されたい。

(回答)【別紙 7 医療材料・医薬品等】に記載してございます第一薬品化学会社のリンホプレップです。

2008 年 8 月より取り扱いがコスモ・バイオ株式会社に変更になっております。

6. 臨床検査技師他が細胞を培養するとのことであるが、これは医師の指導のもとであることを明記されたい。

(回答)【同意説明文書】9. この臨床試験はどのようにして行われますか。(2) プロトコル治療について 2) プロトコル治療の詳細③「細胞培養は、東京女子医大病院の無菌細胞調製室内で専任の技官によって行われます。」を「細胞培養は、東京女子医大病院の無菌細胞調製室内で専任の技官が、医師の指導のもとに行われます。」に変更いたしました。

7. 無菌試験など出荷時の品質管理項目を満たさなかった際の対応と患者説明手順を明示すべき。

(回答) 出荷時の品質管理項目を満たさなかった際の対応につきましては、【同意説明文書】10. この治療法にどんな危険性がありますか?の(2)自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞投与によるもの(1%程度の $\sim$ )に記載してありますように、品質検査の結果、細菌や真菌の培養液への感染が疑われる場合は当該クールが中止に成ることを記載しており、同意取得前に説明いたします。



またその際には費用がかからない事も【同意説明文書】「16. 治療費はどうなっていますか？」に記載しております。

また、患者説明に関しては、【同意説明文書】9. この臨床試験はどのようにして行われますか。(2) プロトコール治療について2) プロトコール治療の詳細⑥に「自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞製剤の品質テストで真菌や細菌等の混入が疑われ、品質テストに合格しない場合は、主治医がその旨説明し、次クールの予定を速やかに決めます。」を追記しました。

8. ヒト献血アルブミンを使用しているため、当該情報は院内輸血部などに保存されるべきである。

(回答) 東京女子医大病院のGPCは輸血・細胞プロセッシング部に属し、ヒト献血アルブミンも同部より払い出されるもので、ロット番号等は同部に他の血液製剤同様に保存されております。

9. 投与細胞製剤の一部を、レトロスペクティブな検査のため保存されるべきである。

(回答) ご指摘の通り医政発 0330 第 2 号(平成 22 年 3 月 30 日)および、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成 18 年 7 月 3 日)を鑑みて、投与細胞製剤の一部を適切な管理下で保存(-80℃のフリーザー内で投与後 10 年間)することにいたします。

本変更により、【プロトコール】10. 本試験で発生する検体について 10.2 保存方法、保存場所 2) 培養 $\gamma\delta$ 型T細胞「細胞投与時に品質管理および免疫モニタリングのために使用し、保存はしない。」を「細胞投与時に品質管理および免疫モニタリングのために使用すると共に、その一部を将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床試験に起因するかどうかを明らかにするために保存する。

保存方法は、細胞ペレットとし、輸血部・細胞プロセッシング部に設置される-80度のフリーザーにて 10 年保存する。」に変更しました。

また、【同意説明文書】21. 本臨床試験で得られる検体の取り扱いはどうなりますか?に「また、あなたに投与された自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の一部は、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が投与された細胞によるものかを調べる必要がある場合に備えて、10 年間保存いたします。

保存した細胞はその目的以外には使用せず、保存期間が終了後は医療廃棄物として適正に廃棄いたします。」を加筆いたしました。

10. 無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など、将来的な展開を見据え、日本薬局方に準じた方法に変更するか、あるいは併用してデータ収集をすることを勧める。

(回答) 無菌試験に関しましては、第十四日本薬局方において好気培養として、チオ

グリコール酸(TGC)培地Ⅰ、嫌気培養としてチオグリコール酸培地Ⅱ および好気培養(真菌及び好気性菌)としてソイビーン・カゼイン・ダイジェスト(SCD)培地が推奨されております。

本試験薬は好気培養で行うため、嫌気培養は不要と考えられます。

現在細菌培養技術も進歩しており、TGC 培地や SOD 培地とほぼ組成が同じで、より効率に培養できる培地も選択される事があるようです。

無菌試験は外部検査会社へ委託する予定です。

臨床試験開始までに培地の選択をいたします。

マイコプラズマ否定試験に関しては、第十五改正日本薬局方第二追補において「バイオテクノロジー応用医薬品／生物期限由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験」が参考情報 20 として公示されております。

本マイコプラズマ否定試験の対象とされておりますものは、マスター・セル・バンク、ワーキング・セル・バンク及び医薬品製造工程中の培養細胞とされております。

試験方法として、A. 培養法、B. 指標細胞を用いた DNA 染色法、C. ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)の3種類があげられております。

一般にマイコプラズマ否定試験の対象とされている細胞は、継体されるものであり、A 法では培養に 1 4 日程度要し、B 法においても指標細胞を適当と認められた細胞保存機関から新しい細胞を入手する必要があるため、また培養に数日間要します。

本臨床試験で使用される製剤は、11 日間培養された自己活性化  $\gamma\delta$  型 T 細胞浮遊液であり、培養細胞そのものを投与し、臨床効果を期待するものです。

また製剤は調整後速やかに投与する必要があり、これらの A 法、B 法によってマイコプラズマ否定をするのは事実上困難と考えられます。

C 法では数時間で検出する事が可能であり、近年広く利用されている方法です。

現在 PCR を用いた迅速マイコプラズマ検出キットが多数入手可能であり、本臨床試験実施までに導入する予定です。

しかし、PCR 法では必ずしも生きているマイコプラズマの存在を示すものではないため、必要に応じて、A 法または B 法による否定試験を行えるようにするため、製剤の一部を  $-60^{\circ}\text{C}$  以下にて保存し、PCR 反応で陽性反応が認められた場合使用できるようにいたします。

エンドトキシン試験については、現在検査会社に外注しております。試験方法に関しましては、日米欧 3 薬局方間で国際調和合意されております Limulus Amebocyte Lysate(LAL)を用いた方法で行っております。

#### 1 1. 製造担当者の教育や健康管理に関する手順書なども整備されることを勧める。

(回答) 製造担当者の教育に関しましては、細胞療法、再生医療に携わる関係者へのテキストブックとして「細胞療法・再生医療のための細胞プロセッシング」(中外医学社 東京女子医科大学教授 藤井寿一 監修 2007 年)を用いて、総論から各論まで適時教育しております。

製造担当者の健康管理に関しては、製造担当者は東京女子医科大学職員であり、定

期の職員検診、体調により随時受診を行い、健康管理に努めております。

また、CPC 内での作業についても、一人 1 回 3 時間以内の作業時間を担保するため、午前、午後で 1 症例の細胞精製および凍結作業、または、製剤出荷作業に限定しております。

#### 林構成員からの指摘事項

1. サイトカイン不応性腎癌での標準的治療のひとつとして期待され、そのような治療法の位置付けを目指しているかと思う。であれば、例数設計で用いた期待疾病制御率 75% (閾値+20%) は少し低いと思えるが、その設定の根拠を計画書に記載すべきか考える。

(回答) 現時点におけるサイトカイン不応性腎癌の標準治療は分子標的薬のソラフェニブです。

本臨床試験が免疫療法という特長を考慮すると、QOL を低下させる有害事象の多いソラフェニブより高い QOL の維持が期待できると考えられます。

よって、本臨床試験における期待疾患制御率を 75% と設定しました。

2. また、主要エンドポイントを疾患制御率 (CR+PR+SD) としているが、第 I / II a 相臨床試験 (n=11 例) の成績からは、期待される本治療の優れた点として、疾患制御率ではなく、奏功率 (CR+PR、もしくは CR) があげられている。計画書には、奏功率からみた例数設定根拠も一緒に記述するほうが良いのではないだろうか。

(回答) サイトカイン療法に不応性腎癌の第 1 選択は、ソラフェニブです。サイトカイン療法に不応性腎癌に対する第 III 相試験では、ソラフェニブ群とプラセボ群を、疾患制御率、無増悪生存期間で比較しております。

本臨床試験における対象疾患もサイトカイン療法不応性腎癌であり、現時点の標準療法との比較のため、主要エンドポイントを疾患制御率に設定致しました。

【プロトコール】 2.5 本臨床試験の妥当性と期待される効果および標準療法との比較に記載しておりますが、現在本邦では分子標的薬としてソラフェニブ、スニチニブ、エベロリムスの 3 剤があります。

エベロリムスは他の 2 剤と作用機序が異なる薬剤で、ソラフェニブ、スニチニブに不応性腎癌への使用が推奨されております。

本来であれば本療法の適応と考えられるサイトカイン不応性腎癌の標準治療薬であるソラフェニブとの比較のみを記載した方が、論点があっさりとしたと思われませんが、ソラフェニブの発売半年後にスニチニブは発売され、作用機序が同じため、本療法とスニチニブについても比較をした方が妥当ではないかと思ひ、スニチニブの第 III 相試験では CR が得られなかった事を記載した次第です。

論点に誤解を招くような記載であれば、削除いたします。

3. 選択基準：「分子標的薬による治療歴の無い症例」とあるが、当治療は分子標的薬の不応例への適応は考えないのか。

（回答）本臨床試験の適応外といたしました主な理由は二つございます。

1つ目は、先行する臨床試験の適格条件は、サイトカイン療法不応性腎癌となっております。

本臨床試験は臨床第 II 相で施行するものであり、先行する臨床試験で最適化がなされていると判断しております。

よって、本臨床試験の適格条件として、分子標的薬治療歴の無い症例といたしました。二つ目の理由は、分子標的薬の作用機序は、腫瘍血管新生抑制と腫瘍増殖シグナルの抑制にあります。

分子標的薬を中断しますと、腫瘍が急に増大するというリバウンド現象が起こる事が報告されており、本臨床試験参加にあたり、分子標的薬の中断は倫理的な観点から被験者の利益にはならないと考えました。

4. 試験計画書では「登録時の腫瘍倍加時間」の定義が書かれていないようです。腫瘍倍化時間延長の効果判定のベースとなる重要な項目ですので、CRFにあわせて「登録前3ヶ月」と「登録時」の標的病変から算出する旨を、計画書でも明記するべき。

（回答）ご指摘の通り、登録時の腫瘍倍加時間は効果判定の重要な項目であり、「登録前3ヶ月」と「登録時」の標的病変から算出します。【プロトコール】9.2 登録前の検査・観察・検査項目の(8)に「登録前3ヶ月」と「登録時」のCTによる標的病変の2方向測定より算出した腫瘍体積から算出する」を追記しました。

5. 計画書 P27 9.2 登録前の検査・観察・検査項目の3行目「～観察および検査したを用いてよい。」とは？

（回答）「観察および検査した結果を用いてよい」に訂正いたします。

6. 試験の遂行上の問題への勧告や中間解析の結果からの早期無効中止の勧告などの役割もある「独立データモニタリング委員会」には、試験組織から独立した生物統計家（臨床試験、とくに癌領域の臨床試験の経験のある生物統計家）を加えるべき。また、当試験は単施設試験であるにもかかわらず、いずれの委員も試験実施機関に属している。独立性を明確にするには、実施機関に所属しない者で構成すべきではないか。

（回答）独立データモニタリングの委員は試験実施機関に属しておりますが、GCP 上規定されている治験依頼者が設置することができる治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した委員会という条件は満たしております。

しかしながら、ご指摘の通り、生物統計家を加える方が望ましく、その方向で調整しております。

また、独立データモニタリング委員を実施機関に属さない者で構成すべきとのご指摘ですが、本臨床試験のように比較的少人数の第 II 相試験で実施する場合、重篤な有害事象発生時や試験の早期中止等を迅速に決める上で、すべての独立データモニタリング委員を実施機関外より選任するのは困難であり、学外委員を加える事で対処したいと思っております。

#### 出口技術委員からの指摘事項

1. 分子標的薬（スニチニブ、ソラフェニブなど）の疾患制御率は 84%と高く、高度医療申請技術の第 I/II 相試験は、疾患制御率が 54.5%となっており、分子標的薬より先行する理由について確認したい。

（回答）分子標的薬の作用機序は、腫瘍血管新生抑制と腫瘍増殖シグナルの抑制にあります。分子標的薬を中断しますと、腫瘍が急に増大するというリバウンド現象が起こる事が報告されているので、分子標的薬を先行させることができません。

本治療法は疾患制御率が極めて高いとは言えませんが、CR の例もあり、3 年以上無治療で過ごされている患者もいらっしゃいます。

一方、PD と判定された患者には、直ちに分子標的薬治療に移行していただきますので、患者の不利益は最小限にとどめることが出来ると考えております。

また、先行のファーズ I/II 試験から改良されている点として、前回の試験では、毎回アフレーシスを行ったが、ゾメタの投与を繰り返すと  $\gamma\delta T$  細胞の増殖効率の低下が見られたので、今回は、ゾメタ投与前にアフレーシスを行い、凍結保存し、それを適宜増殖させ患者に投与するスケジュールに変えた。この結果、前回の試験に比べ、疾患制御率の改善が望めるものと期待される。

回答者 東京女子医科大学病院 小林博人

## 高度医療 再評価表 (番号 026)

評価委員 主担当：林  
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：出口、松山

高度医療の名称	転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
申請医療機関の名称	東京女子医科大学病院
医療技術の概要	末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン 2 の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

## 【実施体制の評価】 評価者：村上

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： 実施体制について問題ないとする。 本革新的な医療技術の臨床評価を迅速に行い実用化を加速させていただきたい。			
実施条件欄：			

## 【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： 疑問の点についての回答で了解いたしました。			
実施条件欄：			

## 【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： 概ねご対応いただいたと認識している。		
実施条件欄：		

## 【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 同意説明文書の所要項目は網羅されている。 患者相談等の対応も整備されている。		
実施条件欄：		

## 【プロトコールの評価】 評価者：林

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
コメント欄： 照会事項のほとんどの箇所について修正がなされ、概ね妥当なプロトコールと判断した。		

## 実施条件欄：

被験者の適格基準、対象集団設定での合理的な理由（関連して、有効性および安全性の評価方法）の照会事項において、回答に示された本治療法の位置付けが妥当なものと、評価会議で確認されること

## 【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	35例	予定試験期間	承認日～2013年8月31日	
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。）				
上記、プロトコールの評価の項と同じ。				
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。）				
前述のプロトコールの評価にて指摘された実施条件が全て満たされた場合には適とする。				

## ※試験期間及び症例数の設定根拠

本試験は主要エンドポイントである疾患制御率を単群試験デザインによって評価する。IFN- $\alpha$ 無効例を対象とした第III相試験(TARGET試験)の結果に基づき、本試験治療は少なくともプラセボに優る必要があり、かつソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、閾値疾患制御率を60%、期待疾患制御率を80%とする。

本試験ではベイズ法に基づいて症例数を設定する。事前分布をベータ分布 Beta (1, 1) とし、データが得られた下で試験治療の真の疾患制御率が閾値疾患制御率に優る確率が90%以上となった場合に有効、試験治療の真の疾患制御率が閾値疾患制御率に対して20%以上優らない確率が90%以上となった場合に無効と判断する方式を用いる。以上の設定の下、必要症例数を求めると29例となる。解析除外例を考慮して目標症例数35症例を予定症例とした。



2010/7/28

## 高度医療 026 に対する再評価を踏まえた照会事項

竹内構成員のコメントへの回答について

1. 中間解析についての詳細 (p 値に関してどの spending function または、conditional probability を適応する等) が記載されていないので、SAP もしくはプロトコルに記載すべきではないか。

回答

貴重なご意見有り難うございました。ご意見に従い、中間解析の詳細につきましては、統計解析計画書 (SAP) において事前に規定することに致します。

柴田構成員、山本構成員のコメントへの回答について

2. 両構成員のコメント前半部分の位置づけの明確化については、「本療法は疾患制御率では、～ソラフェニブと同等であり、～。有害事象の発生頻度の観点からは、～、ソラフェニブと同等と考えられる。」と記載変更することに対応がなされたと思われる。

しかしながら、コメント後段の「その上で、今回の試験の主要評価項目及び副次評価及びその設定 (閾値、期待値等) について再考すること」については、何ら回答がなされていない。

再度、この部分への回答を求める。

回答

貴重なご意見有り難うございました。本試験治療が有効性において有望であるかを評価するためには、本試験対象集団において最近実施された TARGET 第Ⅲ相試験で観察された結果をヒストリカルコントロールとして比較するのが適切であると考えます。また第Ⅱ相試験レベルで本試験対象集団において有効性を評価する場合、分子標的薬を評価する場合においても同様に、疾患制御率を評価することが広く行われています。また本試験治療の特徴からも、疾患制御 (SD 以上) の達成は予後の改善に大きく寄与することを期待しています。

以上より、本試験で有望であると判断された後に行う大規模かつ検証的な試験においては、全生存期間など真のエンドポイントを用いた評価を行うことになるかと存じますが、その前段階として探索的な目的で実施する本試験では、疾患制御率において評価するのが適切であると考えます。以上の整理に基づきまして、「2.6.2 エンドポイントとその設定根拠」の 1 段落目を修正致しました。なお、頂戴した貴重なご意見の趣旨を踏まえまして、本試験終了後に結果を検討する際には、主要評価項目のみに基づくのではなく、副次評価項目等 (CR/PR 率を含む) も含めた詳細かつ総合的な評価を十分に行うことに致します。

主要評価項目とする疾患制御率の期待値及び閾値の設定につきましては、頂戴したご意見、及びヒストリカルコントロールとする TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群およびプラセボ群との位置付けを再度整理し直しました。

その結果に基づき、「2.6.1 試験デザインとその設定根拠」の 2 段落目の該当箇所を「本試験治療

は少なくともプラセボに優る必要があるため、TARGET 第Ⅲ相試験のプラセボ群において観察された疾患制御率の 95%信頼区間上限を参照し、閾値疾患制御率を 60%とする。毒性の軽減が期待できる本試験治療はソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群において観察された疾患制御率の 95%信頼区間下限を参照し、期待疾患制御率を 80%とする。

以上より、この閾値疾患制御率 60%に対して有意に優り、かつソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合、本試験治療が有望であると考え。」と修正致しました。これに伴いまして、「15.1 目標症例数の設定根拠」の必要症例数を再算定し、関連する記載も修正致しました。

林構成員のコメント回答について

3. コメント①例数設計で用いた期待疾患制御率 75%は低い～、について、「QOL を低下させる有害事象の多いソラフェニブより高い QOL の維持が期待できるので低くてよい」との回答は、前述のコメント回答の「疾病制御率がソラフェニブと同等」と矛盾する記述である。

また、修正後プロトコル P34 の 24 行目に「2.6 試験デザインとエンドポイント」の考察に基づき、閾値疾患制御率を 55%、期待疾患制御率を 75%とする。とあるが、「2.6 試験デザインとエンドポイント」では、閾値疾患制御率の設定根拠のみ（TARGET 第Ⅲ相試験プラセボ群の疾病制御率 55%）記載されている。期待制御率設定根拠の記載を追加すべき。

回答

貴重なご意見有り難うございました。主要評価項目とする疾患制御率の期待値の設定につきましては、頂戴したご意見、及びヒストリカルコントロールとする TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群との位置付けを再度整理し直しました。

その結果に基づき、「2.6.1 試験デザインとその設定根拠」の 2 段落目の該当箇所を「毒性の軽減が期待できる本試験治療はソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群において観察された疾患制御率の 95%信頼区間下限を参照し、期待疾患制御率を 80%とする。」と修正致しました。

プロトコルの記載について追加コメント：

4. なお、修正後プロトコル P11 の 10 行目「同等の閾値疾患制御率が観察された場合」、26 行目「閾値疾患制御率を主要エンドポイントとする」での、「閾値疾患制御率」は「疾患制御率」に修正すべきではないか。

回答

修正致しました。

高度医療 026 に対する第 17 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項への追加回答

平成 22 年 7 月 28 日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/2

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

山中構成員のコメント回答について

本免疫療法が高度医療評価の下で臨床試験として適切に行われ、薬事承認へ向けた開発トラックに迅速に乗せるためにも、対象集団の合理的な設定根拠が必要です。照会した 2 点についてご回答を頂きましたが、以下に述べる理由から同意することが難しく思います。

5. ① 対象集団を IFN- $\alpha$  療法が不応となった「肺転移例」としている点について

ですが、頂いたご回答の内容を箇条書きにいたしますと、

- 肺転移やリンパ節転移がある症例では IFN- $\alpha$  療法が第一選択肢(肝転移や骨転移がある症例では分子標的薬が第一選択肢)
- 本試験は IFN- $\alpha$  療法不応例が対象なので、結果的に肺転移を有することが多い
- したがって、「肺転移を有する」ことを選択基準に含めている

となるようです。ご回答を拝見する限り、本試験の対象 A は結果的に B であることが多い、だから B であることも要求するべき、という内容（この場合には、A=IFN- $\alpha$  療法を最初に施行されて不応となった、B=肺転移を有する）のようです。このロジックから B という条件が必要である、と理解するのは難しく思います。

肺転移を有することが選択基準の中に明確に必要だとすれば、「初回 IFN- $\alpha$  療法後の不応症例で肺転移を有さないもの」は本試験治療の対象にはならない、ということになります。もし、そうであれば、初回 IFN- $\alpha$  療法後の本免疫療法は肺転移を有する集団のみに効果を有するであろう、と考える別の理由付けが必要にならないでしょうか。

近年、RCC では分子標的薬が 1<sup>st</sup> line の第一選択肢になりつつあるなか、IFN- $\alpha$  を 1<sup>st</sup> line に使うことが考えられるのは肺転移がある場合が多い、という背景があるのかと思います。しかし、分子標的薬全盛でもあえて IFN- $\alpha$  を 1<sup>st</sup> line とする施設であれば、肺転移を有していなくても IFN- $\alpha$  を使うケースはありえると思いますし(もし肺転移例以外の IFN- $\alpha$  の使用がありえないのであれば、肺転移という条件は必要ありません)、そういった症例は本免疫療法の施行対象にならないのでしょうか？ という疑問です。本免疫療法は「IFN- $\alpha$  の不応例」に対する治療だと理解しています。単施設の試験ですから結果的に肺転移例のみが登録されてしまうのかもしれませんが、この試験以降も見据えた今後の治療開発において対象集団をどのように考えるか、という問題と思います。

## 回答

貴重な意見をありがとうございます。国内 40 施設による 1998 年から 2002 年に進行性腎癌と診断された 1463 症例の経過をレトロスペクティブに解析し報告では、肺転移を有するものが 811 人 (62.3%) とあり、先生のご指摘の通り、肺転移を有する患者が多く、対象となる患者に肺転移の患者に偏りがあるものの、ここで肺転移以外の患者を排除する確実な根拠はありませんので、この試験ではご指摘通り肺に限定しないことといたしました。

これに伴い、適格基準の記載については 肺に転移・再発を有する Stage IV(any T, any N, M1)から転移・再発を有する Stage IV(any T, any N, M1)の症例に変更し、肺に限定しない適格基準とさせていただきます。

EUROPEAN UROLOGY 57 (2010) 317-326

Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients, Sei Naito et al

6. ② 対象集団を (1<sup>st</sup> line に IFN- $\alpha$  を施行し、不応になった後の) 2<sup>nd</sup> line としている点について。標準的には 2<sup>nd</sup> line として分子標的薬の使用が考えられるが、分子標的薬よりも前に本試験治療を実施する点について

「毒性が軽度であること、かつそれと分子標的薬と同程度の成績を期待しているので、2<sup>nd</sup> line の新たな標準治療として開発したい」という試験の目的は理解いたしました。

しかし、そのような試験目的に照らし合わせますと、現在の閾値、期待値の数字は見直されるべきではないでしょうか。なぜ、プラセボの成績 55% (第 3 相 TARRGET の成績) が閾値になるか、そして期待値が分子標的薬より 10% も低くてよいのか、の説明が必要と思います。本免疫療法の毒性が分子標的薬に比べて桁違いに軽く、有効性 (制御率) で 10% 劣ったとしてもリスク・ベネフィットのバランスは見合う、ということでしたら、まだ理解できるのですが、しかし、安全性は分子標的薬と同等と考えている、という記述も見られます。

## 回答

貴重なご意見をありがとうございます。

リスク・ベネフィットのバランスという点で、分子標的薬では、リパーゼ上昇、手足症候群、脱毛、アミラーゼ上昇、発疹、下痢、高血圧、疲労、食欲不振、嘔声、掻痒等と QOL の低下あるいは有害事象に対する治療を必要とするものが多い一方、3.2.3 有害事象で記載いたしましたように、本治療法では、クレアチン上昇のため補液等の支持療法 1 例を除き、

有害事象に対する治療を必要とせず自然寛解いたしました。

これを基に、安全性に言及した記載を致しましたが、ご指摘の通り、安全性はグレード別の頻度で評価されますので、安全性を言及するのは記載として正しくありませんでした。

そこで、2.5 本臨床試験の妥当性の根拠と期待される効果および標準療法との比較の中の「有害事象の発生頻度では、スニチニブより低く、ソラフェニブと同等と考えられるが、本療法では数日後に自然寛解しており、これら分子標的薬より安全性が高いといえる。」という記載を「...本療法では数日後に自然寛解しており、補液等の支持療法 1 例を除き、有害事象に対する治療を必要としなかった。」と記載変更させていただきました。

それから、2<sup>nd</sup> line 施行例を対象とすることの理由にリバウンド現象をあげ、過去の研究を引用して説明がなされていますが、いずれの研究結果も適切に解釈がなされていないように思います。以下の（\*）にコメントいたしましたので、ご確認ください。

分子標的薬（TKI）のリバウンドに対する懸念を前面に押し出すと、まだデータがあまりないために説明しにくくなるのかもしれませんが、たとえば、「IL-2 を IFN- $\alpha$  後の標準治療と考えて、それに免疫治療を付加する、その治療法の有効性を見る、それに沿って閾値・期待値を設定する」といった考え方はできませんか？ 分子標的薬が利用可能な現在では無理な考え方ですか？ RCC では分子標的薬登場以降、本邦と海外の間で 1<sup>st</sup> line, 2<sup>nd</sup> line、さらにサイトカイン療法自体の位置づけも大きく変遷しつつあると思いますが、本邦での標準治療をどう考えるか、という点で閾値・期待値の設定と根拠をお示しく下さい。

上記の点をご再考いただいて、合理的となれば、了承いたします。

## 回答

貴重なご意見ありがとうございます。

リバウンド現象の報告もあったことから、2<sup>nd</sup> line 施行例を対象とすることの理由の一つとして挙げておりました。

しかし、再度、調査したところ、この報告をサポートする論文化された報告も少なく、根拠として挙げるには不十分と判断し、リバウンド現象という記載をプロトコルならびに説明同意文書から削除いたしました。

IL-2 を IFN- $\alpha$  後の標準治療と考えて、それに免疫治療を付加するという貴重なご意見ありがとうございます。

本療法では、抗腫瘍効果を有する IL-2 レセプターを発現した  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞を投与することから、IL-2 は  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞の活性化を目的としておりますので、通常投与量の半量から 6 分の 1 の量を用いており IL-2 を標準治療とは言いにくいと考えております。

現時点でインターフェロン  $\alpha$  不応性腎癌のセカンドラインはソラフェニブである事を考

えますと、ヒストリカルコントロールとして、Target 試験との比較をするのが妥当と考えております。

そのような観点から、主要評価項目とする疾患制御率の期待値及び閾値の設定につきましては、頂戴したご意見、及びヒストリカルコントロールとする TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群およびプラセボ群との位置付けを再度整理し見直すことにいたしました。

「2.6.1 試験デザインとその設定根拠」の 2 段落目の該当箇所を「本試験治療は少なくともプラセボに優る必要があるため、TARGET 第Ⅲ相試験のプラセボ群において観察された疾患制御率の 95%信頼区間上限を参照し、閾値疾患制御率を 60%とする。毒性の軽減が期待できる本試験治療はソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群において観察された疾患制御率の 95%信頼区間下限を参照し、期待疾患制御率を 80%とする。以上より、この閾値疾患制御率 60%に対して有意に優り、かつソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合、本試験治療が有望であるとする。」と修正致しました。これに伴いまして、「15.1 目標症例数の設定根拠」の必要症例数を再算定し、関連する記載も修正致しました。

平成 22 年 8 月 2 日 東京女子医科大学 小林博人

(\*)ご回答に挙げられていました、第 2 相試験 (Ratain et al, JCO, 2006)、第 3 相試験 (Escudier et al, NEJM, 2007)、レトロスペクティブ研究 (Johannsen et al, Eur Urol, 2009) の報告に対する解釈は以下のようなになると思います：

第 2 相で示されているのは、ソラフェニブによって SD に至った症例をソラフェニブ継続 or 非継続 (プラセボ) のいずれかにランダム化したところ、ソラフェニブの方が PFS の改善の傾向を示した、という結果です。この試験結果から、ソラフェニブで PD となった後にもソラフェニブを続けなければいけない、と解釈するのは臨床的に困難です。

また、第 2 相と第 3 相ではランダム化のタイミングが異なります。第 2 相は 2 次治療開始後、しばらく経過して SD を達成した後から起算、第 3 相の方は治療開始時点から起算しています。第 3 相のプラセボ群 PFS 中央値の方が長くなるのは必然で、したがって、第 2 相と第 3 相の PFS を比較するのは (過去の異なる 2 試験を比較することに伴う不確かさ、といったレベルではなく) そもそもデザイン的に無理があるように思います。

それから、CR 例に対するレトロスペクティブ研究ですが「CR となった後に投与を中止した 12 例中 5 例は再発したので投与を続けているべきだった」という解釈は困難だと思いま

す。ソラフェニブを続けていても再発したかもしれませんし、さらに再発までの時間が短いのか長いかわからないためです。その論文の後に続いて掲載されている Editorial の中で述べられているように「一旦中止したが再発した 5 例にもソラフェニブまたはスニチニブは効いた、すなわち、同じ薬剤をしばらく経ってから **rechallenge** することは可能性として考えられるかもしれない」ことが、この論文から言えることではないでしょうか。

2010/8/3

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

7 月 28 日付け竹内構成員の照会 1. への回答に対する照会。

7. 統計解析計画書 (SAP) 規定する予定の内容について、方針を明らかにすること。

貴重なご意見大変有り難うございました。先に頂いていたご意見も含め、頂戴したご意見は、中間解析で行う解析の方針を一定の範囲で事前に規定することの重要性をご教示頂いたものであると理解いたしました。申請者もこの点において同意致しますので、「15. 4. 4 中間解析」に中間解析で行う解析の方針を現時点で可能な限り詳細に記載することに致しました。

平成 22 年 8 月 3 日 東京女子医科大学 小林 博人



2010/8/5

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma$   $\delta$ 型 T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

8. 高度医療評価会議における協議を正確に行うため、本申請治療法の位置付けに関して以下の点を修正いただきたい。

1) プロトコール ver1.3 p6 下から 3~4 行目の

「、ソラフェニブ内服中断によって腫瘍増大速度が速ま」

の部分削除すること。

回答

ご指摘ありがとうございました。

ご指摘の部分削除いたしました。

2) プロトコール 2.1 節などで米国・欧州でのガイドラインに関する言及があるが、腎がんに対する分子標的薬が薬事承認された以降の本邦におけるガイドラインの対応状況・診療実態について、情報を整理して提示すること。

回答

ご指摘ありがとうございます。

2007 年に日本泌尿器科学会編 腎癌診療ガイドラインが発行され、進行腎癌に対するインターフェロン $\alpha$ 単独療法は推奨グレード A およびインターロイキン 2 単独療法の推奨グレードは B とされておりますが、進行腎癌患者に対する分子標的治療の推奨グレードは B でサイトカイン療法無効例に対する分子標的治療の推奨グレードも B です。これは、発行当時はまだ本邦で分子標的薬が未承認のため、日本人に対するエビデンスが無いからです。腎癌診療ガイドラインの改訂はされておらず、明確な指標は現状ではありません。しかしながら、各診療施設では欧米に準じた治療が行われており、サイトカイン不応と判断された患者に対し分子標的薬治療が一般的に行われているのが現状でございます。

3) 上記ガイドラインに照らし、「患者さんへの説明」の文書において、下記の情報が明確に患者さんに伝わり、本試験への参加の可否を、個々の患者さんが判断できるよう記載を修正追加すること。

- ・ 検証的臨床試験（第Ⅲ相試験）で評価が確立している分子標的薬という標準治療法があり、本試験に参加して試験治療法（免疫療法）を受けると、分子標的薬での治療機会を逸する可能性があり得ること。

- ・ 本試験治療法は、少数例での第 I 相試験の経験しか有しておらず、有効性・安全性が確立されている治療法ではない。本試験はこれら評価を確立する途中段階にある臨床試験であること。

#### 回答

ご指摘ありがとうございます。下記の 2 か所でご指摘の点、記載いたしました。

- ・ 4. なぜこの臨床試験が行われるのでしょうか?のところで、ネクサバールが検証的臨床試験で評価が確立していること、一方本臨床試験は症例数も少なく、まだ有効性安全性が確立しているとは言えないことを挙げました。
- ・ 10. この治療法にはどんな危険性がありますか?の(5)臨床試験参加によるもので、治療機会に関する記述を含め、内容もより客観的なものに変更いたしました。

平成 22 年 8 月 5 日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/5

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma$   $\delta$ 型 T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

8月5日付け照会 8. 2)への回答に対する照会。

2)プロトコール2.1節などで米国・欧州でのガイドラインに関する言及があるが、腎がんに対する分子標的薬が薬事承認された以降の本邦におけるガイドラインの対応状況・診療実態について、情報を整理して提示すること。

という前回の照会に対するご回答につきまして：

「本邦におけるガイドラインの対応状況」については、改訂はなされていない、ということ承知いたしました。

9. もう一点の「診療実態」についてですが、少し追加の説明をお願いしたいと存じませぬ。

「(各診療施設では欧米に準じた治療が行われており、) サイトカイン不応と判断された患者に対し分子標的薬治療が一般的に行われているのが現状」

とあり、額面通りにこれを受け取りますと、欧米でもまずは IFN- $\alpha$ 、その後、分子標的薬が使用され、日本でもそれと同様のアプローチを取っているように読めます。

しかし、欧米では、1st line を対象とした第3相試験スニチニブ vs. IFN- $\alpha$  で、スニチニブの優越性が示された以降は、スニチニブが 1st line で、そして、2nd line ではソラフェニブ、エベロリムスなどにスイッチしつつあり、いずれにしましても、分子標的薬剤を中心に、治療ガイドラインもすべて塗り換わってきている、と理解しております。

このような欧米における治療法の変遷があること、それに準じて日本での診療実態も変わりつつあって、分子標的薬を 1st line から使う施設が増えていること、しかし、一方で、長年使い慣れよく熟知している、また、欧米人と効き方が異なる可能性もある、さらに僅かながら CR の可能性も持てる IFN- $\alpha$  を 1st line で行なう施設があること(あるいは減りつつあること)、こういった説明が評価会議における判断材料として供されるべき「診療実態」の説明と思えます。

これらの事情を正確に、かつ整理してご説明いただけますよう、重ねてお願い申し上げます。

回答

貴重なご意見ありがとうございます。

先生のご指摘通り、欧米では進行性腎癌の治療として、分子標的薬を用いた治療が推奨されております。しかし、インターフェロン $\alpha$ またはインターロイキン2を用いた治療が全く行われていないという事ではなく、欧州泌尿器科学会のガイドラインでは推奨グレードはCですが、予後良好群で淡明細胞癌にはファーストラインとしてのオプション

ンとして提示しております(1)。

一方、米国 PDQ のガイドラインでは、推奨グレードを提示してはおりませんがサイトカイン療法も治療のオプションとして提示しており、分子標的薬全盛であっても治療オプションとして提示しております(2)。しかし、欧米と比較して、本邦では IFN $\alpha$  や IL-2 の投与量がかなり異なります。IFN $\alpha$  は欧米では 600-2000 万単位、週 3 回に対し、本邦では 600-900 万単位、週 2-3 回です。また、IL-2 においては本邦では 70-210 万単位、週 2-5 回投与ですが、米国ではその 20 倍程度の高用量を投与します(3)。このように、本邦と欧米では、人種間の差もありますが、進行腎癌に対するサイトカイン療法の違いがあります。

一方、本邦の他施設共同で retrospective に集積した転移性腎癌患者の最近の予後調査から、サイトカイン療法での日本の転移性腎癌患者の予後が欧米と比較して良好である事が報告されました(4)。現在 IFN $\alpha$  については、他施設共同で retrospective に集積した患者の遺伝子多型解析から、細胞内シグナル伝達に関わる STAT3 遺伝子の上流の遺伝子多型が IFN $\alpha$  の奏効と強く相関していることが報告され(5)、その検証を目的とした他施設共同の prospective な試験が行われております。

また、本邦での進行腎癌に対する IL-2 と IFN- $\alpha$  を用いた併用療法の第 II 相試験においても、症例選択によりファーストライン治療としての有効性を示す報告もされております(6)。本邦でも分子標的薬が普及し増加傾向にありますが、サイトカイン療法は、必要な治療オプションとして考えられています。本臨床試験では、サイトカイン療法で不応性となった腎癌に対するセカンドライン治療として提案するものであります。

(1) EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update EURURO-3515; No. of Pages 9

(2) PDQ HP 参照

(3) Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial. Ann Intern Med. 1988 Apr;108(4):518-23.

(4) Naito S, et al, Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. Eur Urol. 2009

(5) Ito N et al, STAT3 polymorphism predicts interferon- $\alpha$  response in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 35:2785-91, 2007

(6) Akaza H, et al. Successful Outcome Using Combination Therapy of Interleukin-2 and Interferon- $\alpha$  for Renal Cell Carcinoma Patients with Lung Metastasis. Jpn J Clin Oncol. 2010.

## 高度医療申請様式第 5 号

## 高度医療の内容 (概要)

高度医療の名称：転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導  $\gamma\delta$  型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法

適応症：サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌

内容：

(先進性) 近年  $\gamma\delta$  型 T 細胞の抗腫瘍活性を応用し、進行癌に対する免疫療法の有効性が各国より報告されるようになってきた。私たちは、平成 12 年より  $\gamma\delta$  型 T 細胞を用いた免疫療法の開発を行っており、平成 15 年には世界に先駆けて  $\gamma\delta$  型 T 細胞の大量培養の方法を確立し、臨床試験を行っている。平成 16 年度から 20 年度にかけ、文部科学省委託事業である「がんトランスレーショナル・リサーチ」の支援を受けた臨床試験を行い、常に  $\gamma\delta$  型 T 細胞を用いた免疫療法の先鋒に立っている。自己活性化  $\gamma\delta$  型 T 細胞、インターロイキン-2 及びゾレドロン酸を投与した第 I/IIa 相臨床試験では、11 例が登録された。11 例の奏効率(CR+PR)は 9.1% (CR1 例、PR0 例)、疾患制御率 (CR1 例、PR0 例、SD5 例) は 54.5%であった。現在サイトカイン不応性腎癌の標準治療であるソラフェニブと比較すると、疾患制御率に於いては、ソラフェニブ群 83.6%(95%信頼区間 80-87%)であるのに対し 54.4% (95%信頼区間 23.4%-83.3%) で、やや劣る可能性があるが、奏効期間を比するとソラフェニブ群では無増悪生存期間の中央値が 5.5 ヶ月であるのに対し、SD と判断された 5 人のうち 24 週以上の持続した症例が 4 人存在しほぼ同等と考えられ、有害事象を考慮すると本療法が治療法として成立する可能性がある。 $\gamma\delta$  型 T 細胞を用いた免疫療法はフランス、イタリア、ドイツのグループが、腎癌、多発性骨髄腫、前立腺癌などで臨床試験を施行しているが、私たちの培養方法は、他のグループと比較して非常に効率よく  $\gamma\delta$  型 T 細胞を増やすことが可能である。また、自己活性化  $\gamma\delta$  型 T 細胞を用いた癌標的免疫療法の開発は、平成 20 年より開始された先端医療開発特区 (スーパー特区) の課題 (「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」) にも採択されており、また本臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム」の一課題として採択されている。本申請においては臨床試験を東京女子医大病院で行い、データマネジメント及びモニタリングを京都大学病院探索医療センターで行い、第 II 相試験として臨床試験を進め、有効性を検討するものである。

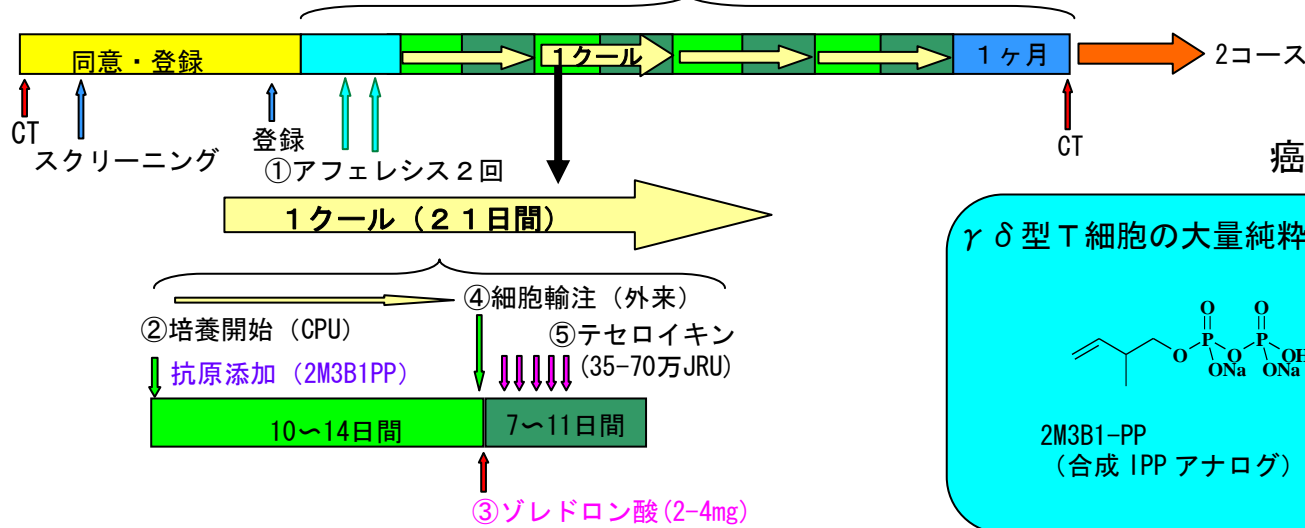
(概要) 末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン 2 の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する  $\gamma\delta$  型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$  型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

(効果) 自己活性化  $\gamma\delta$  型 T 細胞及び、ゾレドロン酸、テセロイキンを用いた免疫療法が抗腫瘍効果を示す場合は、CT 画像上、腫瘍縮小や腫瘍増大速度の低下が認められる。サイトカイン療法不応性腎癌に対する標準治療薬であるソラフェニブと比較して、安全性が高いと考えられ、治療が継続でき、抗腫瘍効果が持続する場合、無増悪生存期間や全生存率が改善すると思われる。

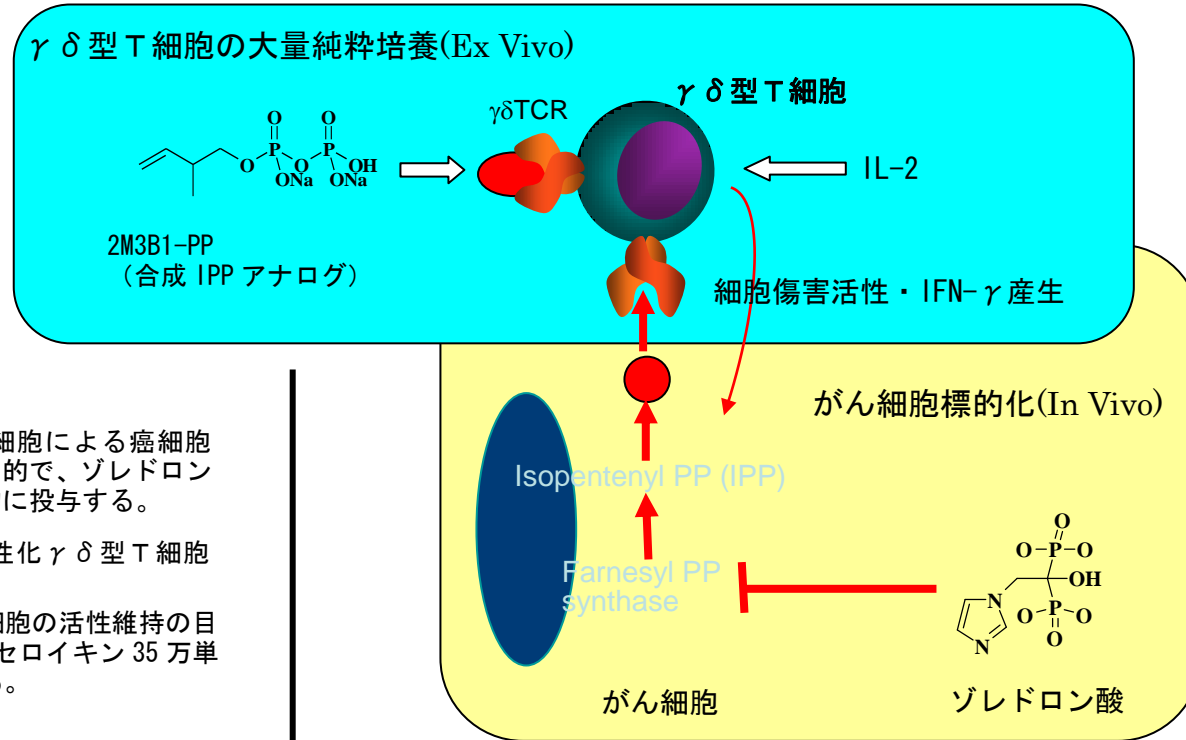
(高度医療に係る費用) 1 コースあたり 809,930 円と算定されるが、医療機器使用料は CPC 設置後 5 年以上経過し減価償却済であるので、CPC 設置費用 97,840 円は患者からは負担を求めず、高度医療としては 712,090 円となる。患者負担については、ゾメタの経費 (151,760 円) は研究費で支払い、560,330 円とする。さらに、1 コース目に関しては、通常の診療及び業務内で行われることとして、人件費 (178,200 円) を患者負担に求めないことから 1 コース目については 382,130 円となる。癌標的免疫療法は最大 3 コースをもって終了とし、最大の負担額としては 382,130 円 + (560,330 円 X 2) = 1,502,790 円となる。

プロトコル

⑥ 1 コース (=4クール+CT: 4ヶ月間)



癌標的免疫細胞療法のコンセプト



① 連続血球分離装置を用いて末梢血単核球を採取・濃縮する (アフエレシス)。自己血清 100ml を採取する。末梢血単核球は CPU でリンパ球に精製後、使用するまで液体窒素タンク内に保管される。



② 東京女子医科大学病院内無菌細胞調整室にてリンパ球を培養する。抗原を加え、 $\gamma\delta$  型 T 細胞を誘導、インターロイキン 2 を適宜添加して増殖させる。



③ 自己活性化  $\gamma\delta$  型 T 細胞による癌細胞傷害活性を増強させる目的で、ゾレドロン酸 (2~4mg) を経静脈的に投与する。

④ 品質試験後の自己活性化  $\gamma\delta$  型 T 細胞を経静脈的に投与する。

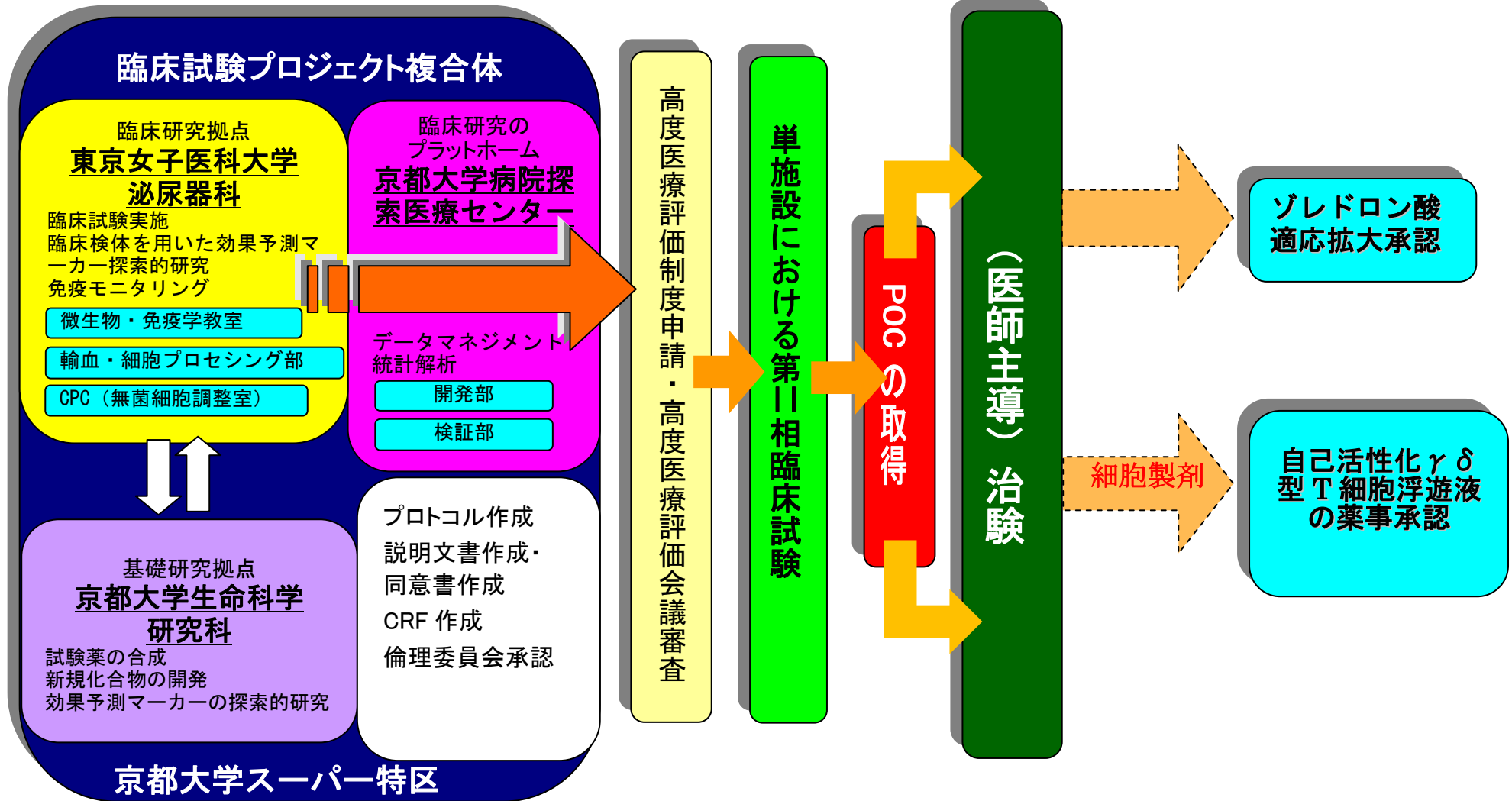
⑤ 自己活性化  $\gamma\delta$  型 T 細胞の活性維持の目的で、細胞輸注後よりテセロイキン 35 万単位を 5 日間連続投与する。



⑥ ②~⑤の治療を 1クールとし、21 日毎に 4クール施行し、4クール目終了後 CT 検査を行い治療効果を判定する。2 回のアフエレシスと治療 4クールおよび効果判定の CT を 1コースとし、腫瘍倍加時間の延長を認める場合 2コース目を行う。

アフエレシスで採取した末梢血単核球を、体外で  $\gamma\delta$  型 T 細胞を選択的に刺激する合成 IPP アナログの 2M3B1PP 抗原で誘導し、IL-2 によって大量に増殖させる。一方体内に投与したゾレドロン酸によって、がん細胞内のファルネシルピロリン酸合成酵素が阻害され、細胞内に IPP が蓄積し、 $\gamma\delta$  型 T 細胞によって認識されやすくなる。がん細胞を認識した  $\gamma\delta$  型 T 細胞は、がん細胞に対する直接的な細胞傷害活性を示すと同時に IFN- $\gamma$  等のサイトカインを産生し、細胞傷害性の免疫反応を惹起することができる。

# 開発ロードマップ



平成 22 年 8 月 6 日

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に関する意見

既に第 17 回高度医療評価会議で述べたことは多くは省略いたします。

転移・再発の腎細胞癌の治療サイトカイン療法、分子標的薬が使用されていますが、その効果には限界があります。今回申請された治療法は既存の免疫療法と比較して癌抗原の微妙な違いに対応できる  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞を活性化することにより抗腫瘍効果を期待するものです。

また  $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞を活性化するために 2 メチル 3 ブテニル 1 ピロリン酸を用いているが、既存の薬剤に比べ格段に高い培養効率が得られています。

さらに腫瘍細胞を標的化することにより、抗腫瘍効果を高めると申請者は述べています。

本治療は、高度医療として値するものであり、限界のある腎細胞癌治療の現状において、症例を重ねることが望まれます。

高度医療評価会議

技術委員 出口 修宏