

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答

高度医療技術名：

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）

日付：平成 23 年 9 月 7 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

1. マイコプラズマ検査・無菌検査・エンドトキシン検査で投与後にこれらの否定ができなかった場合の対応と、その説明が説明文書に記載されていますか？

回答

ご指摘の事態が発生した場合には、SOP 品質マニュアル(文書番号 1-1)項目番号 8-4-2 (2)-② に記載の通り、SOP 是正措置手順書(文書番号 2-5)、SOP 規格外試験結果の措置に関する手順書(文書番号 6-7)に基づき、品質管理責任者が製造管理責任者の協力のもと品質への影響を調査するとともに、その結論・最終処置結果を文書にて記録することとなります。それと同時に、SOP 不適合品管理に関する手順書(文書番号 5-8)項目番号 5-1, 3)に基づき、関連する主治医などの試験関係者に速やかに連絡し、患者への慎重な感染症対策の見極めを要請するという対応をとります。

同意説明文書の 8 ページ、「8. 予想される危険性、細胞治療に関連するもの」にこの件に関する記載がありますが、さらに分かりやすくするために記載を別添のとおり一部修正いたしました。

2. 血中 NKT の個数を 10 以上としています。この科学的根拠について考察してください。

回答

患者の選択基準として、「血中 NKT 細胞の個数を 10 以上」としていますが、NKT 細胞の検出は、現在最も信頼の出来る細胞解析装置であるフローサイトメーターを用いて行っております。NKT 細胞の検出には、NKT 細胞の抗原受容体 (TCR) 特異的抗体として、抗 TCR α 鎖 V α 24 抗体、抗 TCR β 鎖 V β 11 抗体が世界的に幅広く用いられており、これを採用しております。フローサイトメーターを用いた NKT 細胞の検出は非常に鋭敏ですが、ある程度以下の数になるとバックグラウンドと同程度になります。その検出限界を事前検討した結果、1ml 当たり 10 個であることが分かりました。がん患者では NKT 細胞が 10 個未満のケースもあり、NKT 細胞が希少である場合、理論的にこの細胞治療の効果

を期待することが難しくなりますので選択基準として、NKT 細胞数を採用しております。また、NKT 細胞特異的な免疫治療を行い、NKT 細胞特異的免疫反応が in vivo で起こっていることを証明するためのモニタリングを施行することはとても重要なことと考え、第 1 相試験からフローサイトメーターを用いた NKT 細胞数をモニタリングの一つとして採用しております。

3. 培養した細胞（おもに樹状細胞）が、alpha-GalCer を細胞表面上に吸着して cell-based drug delivery として生体内で NKT を活性化させる、という作用機序です。培養日数と alpha-GalCer の吸着についての検討データはありますか？あるいは、培養日数と NKT 活性化効率については検討されていますか？

CD1d が alpha-GalCer のキャリアですから、その発現はサロゲートマーカーと考えておられるのでしょうか。DC と CD1d、alpha-GalCer、NKT と player が多いため、論文などでデータを使って培養日数の最適化等の合理的説明ができますか？

回答

樹状細胞投与前日に α -GalCer を培養中に加えて、1 日培養した後に α -GalCer パルス樹状細胞として投与しております。 α -GalCer は、単に細胞に吸着するのではなく抗原提示分子 CD1d に提示されて NKT 細胞を活性化することが分かっています (Annu Rev Immunol 22;817-90:2004)。樹状細胞にリガンドを提示させるためのパルス培養期間としては、通常 1 日あれば充分と考えられ、多くの論文で採用されており、コンセンサスが得られています (J Exp Med 201;1503-17:2005, Blood 103;383-9:2004, J Clin Oncol 21;135-42:2003, J Exp Med 190;1669-78:1999, Int J Cancer 117;265-73:2005, Cancer Res 59;5102-5:1999 等)。樹状細胞の培養日数の最適化に関しては、文献上でも 5 ~7 日で樹状細胞の特徴を獲得するということが分かっており (Annu Rev Med 50;507-29:1999, J Exp Med 179;1109-18:1994, J Exp Med 180;83-93:1994, Int J Cancer 117;265-73:2005)、今回の培養日数として 7 日と 14 日を採用しております。培養 7 日目と 14 日目の α -GalCer パルス樹状細胞の NKT 細胞活性化能や細胞傷害活性誘導能の比較を事前検討で行っておりますが、どちらも同じ程度の十分な NKT の活性化を誘導することができます。

CD1d は α -GalCer の提示に必須の分子ですが、その細胞表面上の発現レベルと NKT 細胞の活性化能には相関が無く、低発現の CD1d 分子においても NKT 細胞の活性化は十分に誘導できることが報告されており、樹状細胞のサロゲートマーカーとしての意義は確認されておりません (Annu Rev Immunol 22;817-890:2004, Eur J Immunol 30;3468-77:2000)。

(別添)

日付：平成 23 年 9 月 7 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

申請課題名：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)

文 書 名：同意説明文書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
P. 8	<p>8. 予想される危険性 最終判定時に菌の発育が見られた場合、投与された細胞培養液に菌が混入していた可能性があります。細胞治療後に発熱等の遷延等感染を疑う症状が続く場合は、菌による感染症の可能性があり、抗菌剤投与などの治療が必要になる可能性があります。</p>	<p>8. 予想される危険性 最終判定時までには菌の発育が見られた場合、投与された細胞培養液に菌が混入していた可能性があります。もしそのような培養結果が得られた場合には、細胞治療後に発熱等の遷延等感染を疑う症状が発生しないか注意深く経過観察を続けるとともに、もし症状が続く場合には、菌による感染症の可能性を考え、抗菌剤投与などの治療を行います。またその後の治療を延期する可能性があります。</p>	明確化のため

高度医療審査の照会事項（藤原構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：

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）

日付：平成 23 年 9 月 7 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

1. ロードマップについて

免疫療法の最大効果が期待できるのは、申請者らも自著論文（J Immunol 182:2492-2501, 2009）の p2500（Discussion）の最後の部分で述べているように術後補助療法の領域であろう。さらに切除不能進行期または再発非小細胞肺癌患者を対象とした二次治療としてはドセタキセルやペメトレキセドといった抗がん剤治療が世界標準である。そのような中、今回高度医療で実施されるシングルアームの臨床試験の結果、歴史的対照群と比べて NKT 治療が著しく良い結果となったとしても、既存治療への add-on の有無を評価するデザインではなく、head-to-head で NKT 治療群と抗がん剤治療群とを比較するランダム化比較試験が倫理的・科学的に許容可能なものでしょうか？

また、薬事申請の段階では、誰が申請者になることを想定されていますでしょうか？ KRN7000 を開発したキリン協和さんでしょうか？あるいは別企業を想定されているのでしょうか？ 細胞療法の薬事申請についてのお考えをお聞かせ下さい。

回答

ご指摘のように、一般論として免疫療法の効果が期待されるのは腫瘍負荷が最小である「術後補助療法」であるという意見は以前より存在し、私たちも同じ概念を持っておりますが、これは科学的に証明されたものではなく本療法についても一つの可能性にすぎません。一方、昨年米国で前立腺癌を対象に承認された免疫細胞治療である“Provenge”は、癌腫の違いはあるものの、術後補助療法ではなく、私どもが目指しています「進行・再発癌」に対する新規治療として認められております。

私たちは、現在までに切除不能進行期または再発非小細胞肺癌で、二次治療無

効例 (best supportive care 症例) を対象に臨床試験を実施しました。二次治療の標準治療が確立されている中で、二次治療無効例を対象として本療法の有効性を明らかにする事は、適切な対象の選択であったと考えています。これらの臨床試験において私どもは本療法による生存期間延長効果が中央値で 12.8 ヶ月であることを示し、本療法の有効性について明らかにしてきました。

今回申請を行った切除不能進行期または再発非小細胞肺癌に対する治療法は、ご指摘のように抗癌剤による初回治療、二次治療までが診療ガイドラインとしてまとめられており、確立したものが存在いたします。しかし、二次治療としてのドセタキセルやペメトレキセドによる生存期間延長効果は中央値で 3~4 ヶ月と決して満足できる状態ではありません (ドセタキセルはプラセボ 4.6 ヶ月の生存期間中央値 (MST) に対して、7.5 ヶ月、ペメトレキセドはドセタキセルを対象とした試験において、ドセタキセルの MST が 7.9 ヶ月に対して、8.3 ヶ月)。一方、二次治療無効肺癌を対象とした NKT 細胞免疫治療の臨床試験では、MST は 17.4 ヶ月であり、NKT 細胞免疫治療は、「二次治療」に十分匹敵する可能性があるかと予想されました。

従って、今回、新たに進行・再発非小細胞肺癌の「二次治療」としての NKT 細胞治療の有効性を検討する余地はあると判断し、進行・再発非小細胞肺癌を対象とした臨床試験計画を立案したものであり、科学的倫理的に妥当な試験と考えております。

また、進行・再発非小細胞肺癌患者の二次治療として新たな有効な治療方法を提供する事は、患者さんにとっても大きな福音になると考えられます。

薬事申請に関しては、現在定期的に情報交換を行っているベンチャー企業を予定しております。今後、本試験により本療法の有効性が明らかとなった場合には、企業治験を実施し本療法の有効性および安全性を検証するための第 3 相試験を実施する予定にしております。このため、本試験で本療法の有効性を明らかにする事は開発のスキームにおいて重要な試験と位置づけております。

2. 試験デザインについて

既に申請者らが実施している臨床試験成績をもって、術後補助療法における NKT 療法の有効性・安全性を、無治療群あるいはプラセボ投与群を対照としてランダム化第Ⅱ相試験あるいは第Ⅲ相試験として検証する方が免疫療法の効果をしっかり見極められるのではないのでしょうか？

回答

今回の申請で対象としております、進行・再発非小細胞肺癌の二次治療には、指摘事項 1 で述べられておりますように、ドセタキセル、ペメトレキセドなど世界的に確立したものが存在するのは事実であります。その生存期間延長効果は中央値で 3~4 ヶ月と決して満足できる状態ではありません。私どもが現在まで実施してきました臨床試験の結果より、進行・再発非小細胞肺癌の「二次治療」としての NKT 細胞治療の有効性を検討することは、科学的倫理的に妥当な試験と考えており、進行・再発非小細胞肺癌の「二次治療」患者を対象として本療法の薬事承認、保険収載を目指しております。また、「二次治療」を対象とする事は、現在までの二次治療無効の試験より本療法がより効果的に反応すると予想され、免疫療法の効果を見極める事が可能と考えております。

さらに、今回の申請で NKT 細胞免疫治療が二次治療の一つの選択肢となり得ることが示せれば、治癒が困難で生存期間延長が目的の進行・再発非小細胞肺癌の治療の一端を担えるのではないかと考え、今回申請に至った次第です。

ご指摘頂いた、肺癌完全切除後の術後補助療法としての NKT 細胞免疫治療の有効性について証明をするためには、肺癌完全切除後を対象とした本療法による生存期間延長効果を含めた探索的検討が不可欠であります。未だ探索的試験を実施しておらず、その生存期間延長効果については不明です。このため、肺癌完全切除後の術後補助療法については、探索的試験を実施の後、これを検証するためのランダム化比較試験を実施することが可能であり、現段階では肺癌完全切除後を対象とした検証試験を実施するためのデータが不足していると考えております。

非小細胞肺癌の完全切除後の補助療法としましては、現在病理病期 IB 期以上で内服もしくは点滴による化学療法が推奨されるようになりました。術後補助療法としての化学療法と免疫療法の位置付けを整理した上で研究計画を立て、将来申請をさせて頂ければと思います。

3. 別治療法を選択しない理由

申請者らの最近の論文 (Clinical Immunology 140:167-176, 2011) で言及されている iNKT 療法を採用しないで、今回の療法を採用した理由をご教示下さい。

回答 1

α -ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞療法と養子免疫療法である、Ex vivo で活性化した iNKT 細胞を投与する治療法との比較であります。本申請の根拠となる α -ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞療法の第 I/II 相臨床試験の結果、生存期間延長の可能性が示唆されたことから、今回は α -ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞療法を申請することとなりました。iNKT 細胞の養子免疫療法は現在第 I 相試験の 6 例のみの結果であり、探索的臨床研究がもう少し必要と考えております。今後、iNKT 細胞を用いた養子免疫療法の探索的臨床研究が進捗し、有望な結果が得られましたら、高度医療評価制度への申請も検討したいと思っております。

4. 頭頸部癌でのNK T療法の取り扱い

申請者らの最近の論文 (Clinical Immunology 140:167-176, 2011) で言及されている頭頸部がん対象の臨床試験は、高度医療評価制度下では実施しないのでしょうか？

回答

現在、高度医療評価制度第 3 項高度医療への申請の準備中です。今後申請の際にはご審議の程、よろしく願い申し上げます。

高度医療審査の照会事項（藤原構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：

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）

日付：平成 23 年 9 月 9 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

9月7日付回答での申請者の見解のポイントは「進行・再発非小細胞肺癌の「二次治療」としてのNK T細胞治療の有効性を検討する余地がある」だと思いました。

申請者の実施した先行する臨床試験でのNK T療法のMSTは17.4ヶ月であり、ガイドラインで確立した標準治療とされているドセタキセルの過去の臨床試験でのMSTは7.5か月、ペメトリキセドの過去の臨床試験でのMSTは8.3か月であることから、抗がん剤治療をNK T療法が凌駕すると申請者が確信されているのであれば、今後予定される薬事承認取得目的のランダム化第3比較試験の前段階としてPhysician choice（ドセタキセルあるいはペメトリキセド）（あるいはいずれかの抗がん剤単独群も可）の二次治療群とNK T療法を同時比較するランダム化第2比較試験（歴史的対照に比べてNK T療法が優れていると言っても、薬事申請では、日米欧いずれの規制当局も信じてもらえませんので）を実施した方が、将来につながるデータが得られると思いますが、いかがでしょうか？

回答

ランダム化比較第Ⅱ相試験としてPhysician choiceの二次治療群とNK T療法を同時比較するランダム化第2比較試験を実施する事に関しては、次の試験を企業治験として実施する場合はご指摘の試験が適切と考えます。この場合、多くの症例数が必要となりまたこれに係る予算も膨大となります。

しかしながら、現段階のエビデンスにおいて企業治験に移行するまでのエビデンスが十分構築されていない状況（探索的検討のため症例数が少なくデータとして不足している状況）では、私どもが主導する今回の第Ⅱ相試験によりNK T療法のエビデンスを提示し、早期に次期試験に移行する必要があると考えております。これにより、企業治験となる予定である次期第Ⅲ相試験にすみやかに移行する事が可能になると考えております。

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答

高度医療技術名：

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）

日付：平成 23 年 9 月 13 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

1. ①これまで抗癌剤治療の2次治療として標準的に行われて来た治療方法②これまでに第Ⅰ相及び第Ⅰ/Ⅱ相試験として行われた α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法③今回第Ⅱ相試験として行う α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法、の三者の異同が説明文書（2・3ページ）を読んでも分からないので、一読して分かるように明記すること。

回答

「3. あなたの病状について」の項目に2次治療の標準治療をわかりやすくなるよう修正して記載し、「4. この研究の目的」の項目に、これまでの第Ⅰ相、第Ⅰ/Ⅱ相、そして今回の第Ⅱ相について、経緯がわかるよう記載の変更をいたしました。（別添参照）

2. 臨床試験対象者の除外基準も個々に記載すること（4ページ）。

回答

同意説明文書内に除外基準を記載いたしました。（別添参照）

3. 臨床試験を1コースのみ行う場合と2コースも行う場合がどのように振り分けられるのか分からないので明記すること（5ページ）。

回答

基本的には2コース行うことを原則としており、1コースで終了する場合として、研究計画書に中止基準として記載されている項目を記載いたしました。（別添参照）

4. 臨床試験の治療スケジュールの表示が説明文書（5 ページ）と臨床研究実施計画書（14 ページ）で異なっており、双方の本文を読む限りでは後者の方が正しく表示されていると目されるが、説明文書が誤りであれば正しく表記すること。

また、「DC#」と表記しても分からないので一般人に分かるような記載方法に改めること。

回答

ご指摘の通り、説明文書で誤記であり、分かりやすい語句に修正するとともに記載を訂正いたしました。また Word ファイルだと図の語句の位置ずれを起こすようですので、pdf ファイルとさせて頂きました。（別添参照）

5. 予想される効果として「全生存期間の延長など」と記載している（6 ページ末行）が、「など」と纏めず総てを列記すること。但し、過大な期待を与えないよう十分留意して記述すること。

また、これまでに実施された臨床試験の内容（7 ページ）について、「引き続き」の前後の試験の関係が分からないので、それぞれ何相試験に該当するかを含め、関係が分かるように説明を加えること。

回答

予想される効果を列記いたしました。また、これまでの臨床試験の関係がわかるよう、説明を追記修正いたしました。（別添参照）

6. 臨床研究実施計画書（15 ページ）によれば、「プロトコル終了後の治療に関する規定は特に定めない。」とされているため、説明文書に臨床試験終了後の対応が記載されていないものと推察されるが、終了後の対応についての説明は不可欠なので、記載を加えること。

回答

終了後の対応についての説明の記載を追加いたしました。（別添参照）

7. 試験の担当者以外の患者相談窓口を、問い合わせ先に追加すること（12 ページ）。

回答

記載を追加いたしました。（別添参照）

(別添)

日付：平成 23 年 9 月 13 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

申請課題名：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)

文 書 名：説明同意文書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
p2	あなたの場合、がん細胞が肺の周りの組織やリンパ節、あるいは他の臓器に転移していたために、手術による切除、胸部放射線照射では治療することが出来ず、化学療法（抗癌剤による治療）を行うことが標準的です。	あなたの場合、がん細胞が肺の周りの組織やリンパ節、あるいは他の臓器に転移していたために、手術による切除、胸部放射線照射では治療することが出来ず、初回治療として化学療法（抗癌剤による治療）が行われてきました。	記載整備のため
p2-3	この治療の後に行う 2 次治療では、ドセタキセル、ペメトレキシド、エルロチニブを単剤で治療することが推奨されています。また、がん細胞の中で増殖に関わる上皮成長因子受容体 (EGFR) という分子の遺伝子に変異を認める患者さんでは、ゲフィチニブによって初期治療もしくは 2 次治療を行うことも推奨されています。どの抗癌剤も癌の増殖を抑制する薬なので、腫瘍縮小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、肝腎機能障害など、様々な副作用	この初回治療の効果が得られずに無効と判断されるか、または治療効果が得られた後に再発が確認された時に行う 2 次治療としては、ドセタキセル単剤あるいはペメトレキシド単剤、あるいはエルロチニブ単剤による化学療法が行われています。また、肺癌細胞の中で増殖に関わる上皮成長因子受容体 (EGFR) という分子の遺伝子に変異を認める患者さんに限っては、ゲフィチニブ単剤によって 2 次治療を行うことも推奨されています。これらの抗癌剤は検証的臨床試験（第Ⅲ相試験）で評価が確立して、医薬品としてすでに承認されたものです。また、ど	記載整備のため

	用があります。	の抗癌剤も癌の増殖を抑制する薬なので、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。	
p3.	<p>αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた臨床研究は、現在までに第Ⅰ相および第Ⅰ/Ⅱ相試験として、切除不能進行期および再発非小細胞肺癌で標準的な抗癌剤治療終了後の患者さんに対して行われ、その安全性や有効性が検討されてきました。今回は同様の患者さんに対する初回治療が行われた後の2次治療として、αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を静脈内に投与するという方法が有効かどうかを検討することを目的としています。さらにそ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。</p>	<p>αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与の第Ⅰ相試験として、切除不能進行期および再発非小細胞肺癌で標準的な抗癌剤治療がすべて終了した患者さんに対して行い、適切な投与量の探索と安全性を確認しました。第Ⅰ/Ⅱ相試験として、第Ⅰ相試験で明らかとなった投与量および投与方法を用いて、23人の患者さんに対してαガラクトシルセラミドパルス樹状細胞療法を行い、有効性を検討しました。その結果、およそ20%の患者さんに疾患の悪化が認められなかったことから、この治療法が有効である可能性が分かりました。これにより、αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞療法施行後の生存期間の延長が期待されます。</p> <p>今回の第Ⅱ相試験は初回治療が行われた後の2次治療として、αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与により、生存期間の延長が認められるかどうかを確認することを目的としています。さらにそ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。</p>	記載整備のため

p4-5	記載なし	<p>■この試験の対象になる方は、次の条件に該当していない患者さんです</p> <ol style="list-style-type: none"> 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胸水、腹水、心嚢水を有する 3) 手術、ガンマナイフでコントロールされていない未治療の脳転移を有する 4) 現在他のがんで治療している、もしくは治療して経過観察が5年以内である 5) ステロイド薬を内服または注射している 6) 自己免疫疾患と診断されている 7) 肝炎の既往がある 8) B型肝炎抗原(HBs抗原)、抗C型肝炎抗体(HCV抗体)、ヒト免疫不全ウイルス抗体(HIV抗体)、ヒトT細胞白血病ウイルス抗体(HTLV-1抗体)が陽性である 9) 重篤な心疾患、肺疾患を有する 10) アルブミン過敏症の既往を有する 11) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性、および授乳期の女性 12) 成分採血を行うことができない心疾患を有する 13) 担当医師が参加を不相当と判断している 	除外基準追加のため
p5	記載なし	原則2コースを行います。2コース目開始前までの検査にてがんの明らかな増悪を認めた場合や身体の状態が急速に悪化した場合には、担当医の判断にて1コースで終了することもあります。	2コース行うことを明確化のため

p6	記載なし	また、試験期間終了後の治療法として、あなたの身体の状態に応じて、ドセタキセル単剤、ペメトレキセド単剤（扁平上皮癌以外の場合のみ）、エルロチニブ単剤、ゲフィチニブ単剤（がん EGFR 遺伝子変異を有する場合のみ）による抗がん剤治療や対症療法を中心にした緩和医療を行うことが可能と考えられます。	試験終了後の対応について追記
p6	DC#1、DC#2、DC#1、DC#2	1 回目細胞投与、2 回目細胞投与、3 回目細胞投与、4 回目細胞投与	誤記修正 図の位置修正
p7-8	α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法では、活性化された NKT 細胞が強力な抗癌作用を発揮することで、全生存期間の延長などの治療効果が表れることを期待しています。	α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法では、活性化された NKT 細胞が強力な抗癌作用を発揮することで、腫瘍増大の抑制および全生存期間の延長の治療効果が表れることを期待しています。	予想される効果の明確化
p8	切除不能進行期および再発非小細胞肺癌に対して、 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与を、量を増やしなが ら 11 例に対して行った結果からは、明らかながんの縮小効果を認めた症例はありませんでしたが、投与細胞数が最大であった 3 例中 2 例でがんの増大を認めませんでした。 引き続き、同様の症例 23 例に対して行った α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与では、がんの縮小効果を認めた症例はなく、5 例で腫瘍増大を認めませんでした	第 I 相臨床研究として、切除不能進行期および再発非小細胞肺癌に対して α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与を行い、安全性を確認しながら投与量を決定し、投与細胞数が最大であった 3 例中 2 例でがんの増大を認めませんでした。 第 I / II 相臨床研究として、23 例に対して行った α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与では、がんの縮小効果を認めた症例はなく、5 例で腫瘍増大を認めませんでした	記載整備
P13	20. お問い合わせ あなたがこの試験について知りたいことや、心配なことがあり	20. お問い合わせ あなたがこの試験について知りたいことや、心配なことがあり	担当医師以外の 相談窓口を明確

<p>ましたら、遠慮なく担当医師にご相談下さい。</p> <p>連絡先 主任研究者 千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学 准教授 本橋新一郎 電話 043-226-2718 (未来開拓センター直通)</p> <p>試験担当医師：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科_____</p> <p>電話 043-222-7171 (代表) 内線 (6762)</p> <p>夜間休日緊急連絡先 電話：043-222-7171(代表) 内線 (6632)</p> <p>千葉大学医学部附属病院 臨床試験部：：月～金 8:30～17:00 電話：043-222-7171 (代表) 内線 (6460)</p>	<p>ましたら、遠慮なく担当医師か主任研究者、臨床試験部、医事課医療サービス係にご相談下さい。</p> <p>連絡先 試験担当医師：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科_____</p> <p>電話 043-222-7171 (代表) 内線 (6762)</p> <p>夜間休日緊急連絡先 電話：043-222-7171(代表) 内線 (6632)</p> <p>相談窓口 主任研究者 千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学 准教授 本橋新一郎 電話 043-226-2718 (未来開拓センター直通)</p> <p>千葉大学医学部附属病院 臨床試験部：：月～金 8:30～17:00 電話：043-222-7171 (代表) 内線 (6460)</p> <p>千葉大学医学部附属病院 医事課医療サービス係：月～金 8:30～17:00 電話：043-222-7171 (代表) 内線 (6131)</p>	<p>化</p>
---	---	----------

高度医療審査の照会事項（林構成員）に対する回答

高度医療技術名：

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）

日付：2010 年 9 月 14 日

所属：千葉大学医学部附属病院臨床試験部、氏名：佐藤 泰憲

1. 既に 23 例を対象とした臨床試験（H16-18 実施）にて反応増強例では生存時間延長が期待できるとの報告がなされている。にもかかわらず、今回高度医療に申請された試験でも生存期間の推定だけを目的とした対照をおかない単施設単群の試験計画がなされている。この段階での研究デザインとして、本試験計画が臨床統計学的に妥当とされる理由をご教示下さい。

【回答】

ご指摘のとおり、統計学的にはランダム化された同時対照（標準治療）において比較する Randomized phase II selection design を適用することが妥当であり、ランダム化する試験を検討致しておりました。しかしながら、プロトコール作成する際に下記の 2 つの懸念事項が議論となり、次のランダム化比較試験 (Randomized phase II 又は Randomized phase III) を実施するために必要な事前情報を厳密に管理された試験のもとで評価し、また前回の臨床試験の結果の再現性を確認することが、今回重要ではないかと考えました。さらに、本試験では探索的検討を多く実施することから、単施設単群の試験計画で実施することは、次のランダム化比較試験を実施する前段階では妥当ではないかと考えました。

● 懸念事項 1

前回の臨床試験 (H16-18 実施) の対象集団と薬事承認を取得しようとする対象集団が異なります。対象集団が異なれば全生存期間の推定値も大きく変わる可能性があり、その値を利用して検証を目的としたランダム化比較試験を実施するのはリスクが高いと考えました。そのため、まず本試験で薬事承認を取得するため対象集団で全生存期間の推定を行い、その結果をもとにランダム化比較試験のデザインや必要症例数を検討しようという結論に達しました。

● 懸念事項 2

既存の報告では非小細胞肺癌に対して、全生存期間 (OS) と無増悪生存期間 (PFS) が互いに相関することが知られておりますが、前回の臨床試験の結果ではそのような傾向はみられず、全生存期間が予想以上に長いという結果でした。この結果に対しては、臨床医学的にも機序が不明なことから確信が持てないところであります。研究代表者は、前回の臨床試験では免疫細胞治療が特異的に有効なサブグループが存在するのではないかという仮説を立てておりますが、そのような集団を現時点では同定できておりません。そのため、本試

験では免疫パラメータの検討などを行い、本治療が有効な集団を同定することが目的の一つです。その結果をもとに、次のランダム化比較試験の患者適格基準を決めようという結論に達しました。

2. 研究計画書の主要評価項目の解析の項 (p24-25) において、「治療効果の推定として、割付調整因子と割付群を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、ハザード比とその両側 95%信頼区間を算出する。」とありますが、本試験デザインにおいて割付調整因子、割付群とは具体的に何を指しているのか、ご教示下さい。

【回答】

照会事項1で回答しましたように、当初は、Randomized phase II selection design を検討しておりました。そのため、統計解析もハザード比の推定などを検討しておりましたが、単群のデザインに変更になり、ご指摘の点が記載削除されておりました。申請する前にきちんと確認できず、混乱を与えてしまったことに深くお詫び申し上げます。(別添参照)

(別添)

日付：平成 23 年 9 月 14 日

所属：千葉大学医学部附属病院臨床試験部、氏名：佐藤泰憲

申請課題名：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)

文 書 名：研究計画書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
p23	12.1.1. 最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS) 本試験に登録され、試験治療を割り付けられた被験者を最大の解析対象集団 (FAS) とする。	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被験者を最大の解析対象集団 (FAS) とする。	誤記削除
p24	12.6. 被験者背景 各解析対象集団における被験者背景データの分布および要約統計量を算出する。名義変数および順序変数については、カテゴリの頻度および割合を示す。連続変数については要約統計量を割付群ごとに算出する。	12.6. 被験者背景 各解析対象集団における被験者背景データの分布および要約統計量を算出する。名義変数および順序変数については、カテゴリの頻度および割合を示す。連続変数については要約統計量を算出する。	誤記削除
p24	12.7.1. 主要評価項目の解析 (全生存期間) 累積生存割合、50%全生存期間等の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。50%生存期間の両側 95%信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。さらに Greenwood の公式を	12.7.1. 主要評価項目の解析 (全生存期間) 累積生存割合、50%全生存期間等の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。50%生存期間の両側 95%信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。さらに Greenwood の公式を	誤記削除

	用いて累積無再発生存割合等の両側 95%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、割付調整因子と割付群を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、ハザード比とその両側 95%信頼区間を算出する。	用いて累積無再発生存割合等の両側 95%信頼区間を求める。	
p25	(1) 有効性の副次評価項目の解析 副次評価項目のうち、有効性の評価項目は、無増悪生存期間、奏効率、	(1) 有効性の副次評価項目の解析 副次評価項目のうち、有効性の評価項目は、無増悪生存期間、奏効率、	誤字訂正