

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	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 γ δ T 細胞を用いた免疫細胞治療	
適応症		
標準治療抵抗性の非小細胞肺癌		
内容		
(先進性)		
現行の標準治療に抵抗性の非小細胞肺癌に対し、末梢血由来の自己 γ δ T 細胞を用いた細胞移入治療を実施する。γ δ T 細胞療法は、化学療法・分子標的治療とは異なる作用機序により抗腫瘍効果を期待できる新しい療法であり、既存の治療に抵抗性の非小細胞肺癌患者に対する治療効果が期待できる。 わが国における悪性新生物発生部位別死亡数において、肺癌は男性では1位、女性では3位であり今後も増加が予想されている。非小細胞肺癌は抗がん剤に対する感受性が低く、ファースト或いはセカンドラインの標準的治療が無効になる症例も少なくない。手術適応外の進行肺癌に対しては、エビデンスに基づき化学放射線療法または化学療法が標準治療として施行されているが、その有効性には限界があり、また、被る副作用も少なくない。故に、これらの化学療法無効症例に対する新しい治療法が望まれているのが現状である。 γ δ T 細胞は、末梢血の1～5%を占めるに過ぎないが、γ δ T 細胞受容体や NKG2D 受容体を介して腫瘍細胞を認識することが分子レベルで明らかになったこと、アミノビスホスホネート(パミドロン酸やゾレドロン酸など)とインターロイキン2 (IL-2)を用いて培養増殖させることが可能になったこと、ゾレドロン酸により増殖した γ δ T 細胞が抗腫瘍活性を持つことから、腫瘍に対する免疫細胞治療に応用できると期待される。 当院で実施した第 I 相実験 (UMIN 試験 ID:C000000336) では、進行再発非小細胞肺癌 15 例に対してゾレドロン酸誘導 γ δ T 細胞を用いた免疫細胞治療を施行し、6回投与終了4週間後の時点で6症例が SD、6症例が PD、2症例が判定不能であり、病勢コントロール率は 42.9%であった。中央生存期間は589日であり、中央無増悪生存期間は126日であった。肺癌に対するセカンドラインの標準的化学療法の成績は以下の表のごとくであり、より厳しい症例を対象とした実験であるにもかかわらず同等の成績を得ることができたことは非常に重要である。 本臨床試験は東京大学医学部附属病院呼吸器外科が実施する。治療に用いる γ δ T 細胞の培養は免疫細胞治療学(メディネット)講座が担当し、臨床試験支援センターがデータマネジメント及びモニタリングを行い、第 II 相試験として進め有効性を検討するものである。		
一般薬剤名	無増悪生存期間(中央値)	全生存期間(中央値)
ペメトレキセド	2.9 ヶ月	8.3 ヶ月
ドセタキセル	3.4 ヶ月	7.8 ヶ月
ゲフィニチブ	2 ヶ月	11.5 ヶ月
エルロチニブ	2.2 ヶ月	6.7 ヶ月
(概要)		
患者末梢血から単核細胞 (PBMC) を採取し、その中に含まれる γ δ T 細胞をゾレドロン酸と IL-2 を用いて体外で刺激培養した後、再び患者の体内に戻す(点滴静注)。アフエレーシスで採取した PBMC を分注して凍結保存し、培養に用いる。γ δ T 細胞の投与(点滴静注)を2週間毎に6回実施する。効果が確認された患者ではさらに治療を継続する。		

(効果)

非小細胞肺癌患者に対して、QOL を維持しつつ抗腫瘍効果による延命、全身状態の改善をもたらす。

(高度医療に係る費用)

本来、投与1回あたり 388,000 円(税別)であるが、一部研究費負担とすることで投与1回あたり 220,000 円(税別)の患者負担とする。

また、効果が確認された患者に対して追加する治療については、すべて研究費で賄うものとする。

(最大で1コース目6回分の治療費 1,320,000 円【税別】が患者負担となる。)

申請(調整)医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

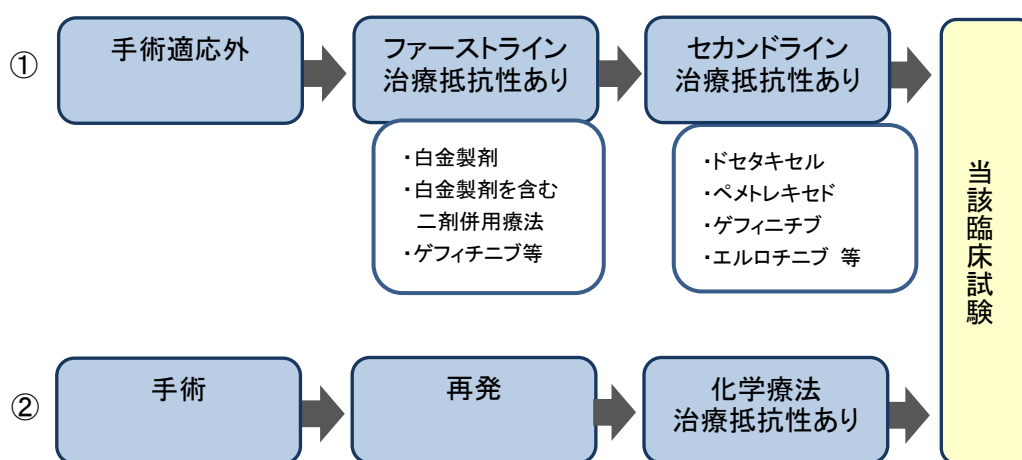
【別添】「標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

下記のすべての選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例を適格症例とする。

【選択基準】

- (1) 非小細胞肺癌であることが細胞学的・組織学的に確定されている患者で原則として次の患者を対象とする。

- ① 手術適応外初発例の場合は、日本肺癌学会編（2005 年版）ガイドラインなどで規定されている標準治療（ファーストラインおよびセカンドラインの治療）に対して抵抗性（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）基準で PD に相当）を示した症例。
- ② 手術後再発例の場合は、再発に対する初回化学療法に対して抵抗性（RECIST 基準で PD に相当）を示した症例。



- (2) 測定可能病変の有無は問わないが、RECIST ガイドライン v1.1 に基づき抗腫瘍効果を評価できる患者。
- (3) 半年以上の生存が見込まれる患者
- (4) 事前の検査により 末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞比率が 0.5%以上で、かつ $\gamma\delta$ T 細胞の増殖が可能と判断された患者。
- (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である患者。
- (6) Performance status（PS）が 0～1。
- (7) 適格性確認時の検査において、下記の検査値を満たしている患者。

① 骨髄機能

末梢血液像が非輸血依存の状態（測定日の 3 日前以降輸血なし）で次の通りであり、血小板機能障害による重篤な出血傾向等がない患者。

- ・白血球数： $\geq 2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$,
- ・好中球数： $\geq 1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$,
- ・血小板数： $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$,
- ・Hb： $\geq 8.5\text{g/dL}$

② 肝機能

- ・T-Bil： $< 2 \times \text{N}$ （N:基準値上限）

・AST (GOT) : $<3 \times N$ (N:基準値上限)

・ALT (GPT) : $<3 \times N$ (N:基準値上限)

③ 腎機能

・S-Cr : $\leq 2.0 \text{mg/dL}$

(8) 外来通院が可能な患者。

(9) 参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。

【設定根拠】

(1)－(3)、(5)－(7)、(9) : 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に設定した。

(4) : 治療に必要な細胞数の培養が可能な患者を対象とするために設定した。

(8) : 外来にて治療可能な患者を対象とするために設定した。

【除外基準】

(1) 重篤な薬物アレルギー既往のある患者。

(2) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者。

(3) コントロール困難な感染症（敗血症、肺炎等）を有する患者

(4) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服又は静脈内）を受けている患者。

(5) 活動性の自己免疫疾患を有する患者。

(6) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある婦人、授乳中の婦人。

(7) 血漿のゲル化、大量のクリオグロブリン析出などが認められる患者。

(8) HMG-CoA 還元酵素阻害剤（メバロチン、リポバス、ローコール、リピトール、リバロ等）を服用している患者。

(9) 活動性の腸炎を有している患者。

(10) 重篤な心疾患を有する患者。

(11) 非小細胞肺癌以外の重複癌を有する患者。

(12) 試験責任医師又は試験分担医師が被験者として不適当と判断した患者。

【設定根拠】

(1)、(3)、(5)、(9)－(12) : 安全性の評価に影響を与える可能性があるため設定した。

なお、(9)については、腸炎では IL-15 を介して腸管上皮細胞の MICA 或いは MICB の発現が亢進している可能性があり、 $\gamma\delta$ T 細胞を投与すると腸炎が悪化する可能性が否定できないため設定した。

(2)、(4)、(7)、(8) : 安全性および有効性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。

(6) : 本治療が妊娠や授乳に与える影響はこれまで検討されておらず、安全性確保のため設定した。

【選定方法】

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、本試験の対象となりうる被験者に対して本試験の説明を行い、その翌日以降に同意文書を取得する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、同意文書取得後の適格性確認（選択基準(1)～(9)、除外基準(1)～(12)）を行う、適格性確認においては $\gamma\delta$ T 細胞の培養可否を決定するために、事前 $\gamma\delta$ T 細胞検査を実施する。また、被験者の適格性の判断については、東京大学医学部附属病院肺癌がんセンターボードにより慎重に判断する。
- (3) (2)の適格性に問題がない場合には、試験責任医師または試験分担医師は登録適格性確認票を作成の上、データセンターに登録適格性確認票を送付する。
- (4) データセンターは登録適格性確認票の記載内容に不備がないことを確認した上で、登録適格性確認票を発行し、症例を登録する。
- (5) 試験責任医師又は試験分担医師は登録確認結果連絡票をカルテに貼付する。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	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 γ δ T 細胞を用いた免疫細胞療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ 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。 ☒ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ 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。 γ δ T 細胞の抗腫瘍効果については有望視されているところではあるが、現時点ではあくまでも探索的な研究段階であり、保険収載の議論はすべて今後の臨床試験結果次第である。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: ☒ 適 ・ 否 コメント: 高度医療評価会議評価者からの指摘に対応した、精緻な実施計画書 が作られています。 適格と判断いたします。

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

「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（高度医療整理番号039）」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

東京大学医学部附属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：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

適応症：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌

内容：

（先進性）

現行の標準治療に抵抗性の非小細胞肺癌に対し、末梢血由来の自己 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた細胞移入治療を実施する。 $\gamma\delta$ T 細胞治療は、化学療法・分子標的治療・放射線治療とは異なる作用機序により、抗腫瘍効果を期待できる新しい治療であり、既存の治療に抵抗性の非小細胞肺癌患者に対する治療効果が期待できる。

わが国における悪性新生物発生部位別死亡数において、肺癌は男性では 1 位、女性では 3 位であり今後も増加が予測されている。非小細胞肺癌は抗がん剤に対する感受性が低く、ファースト或いはセカンドラインの標準的治療法が無効になる症例も少なくない。手術適応外の進行肺癌に対しては、エビデンスに基づき化学放射線療法または化学療法が標準治療として施行されているが、その有効性には限界があり、また、被る副作用も少なくない。故に、これらの化学療法無効症例に対する新しい治療法が望まれているのが現状である。

$\gamma\delta$ T 細胞は、末梢血の 1～5% を占めるに過ぎないが、 $\gamma\delta$ T 細胞受容体や NKG2D 受容体を介して腫瘍細胞を認識することが分子レベルで明らかになったこと、アミノビスホスホネート（パミドロン酸やゾレドロン酸など）とインターロイキン 2 (IL-2) を用いて培養増殖させることが可能になったこと、ゾレドロン酸により増殖した $\gamma\delta$ T 細胞が抗腫瘍活性を持つことから、腫瘍に対する免疫細胞治療に応用できると期待される。

当院で実施した第 I 相試験（UMIN 試験 ID：C000000336）では、進行再発非小細胞肺癌 15 例に対してゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療を施行し、6 回投与終了 4 週間後の時点で 6 症例が SD、6 症例が PD、2 症例が判定不能であり、病勢コントロール率は 42.9% であった。中央生存期間は 589 日であり、中央無増悪生存期間は 126 日であった。肺癌に対するセカンドラインの標準的化学療法の成績は以下の表のごとくであり、より厳しい症例を対象とした試験であるにもかかわらず同等の成績を得ることができたことは非常に重要である。

一般薬剤名	無増悪生存期間(中央値)	全生存期間(中央値)	本臨床試験は東京大学医学部附属病院呼吸器外科が実施する。治療に用いる $\gamma\delta$ T 細胞の培養は免疫細胞治療学（メディネット）講座が担当し、臨床試験支援センターがデータマネジメン
ペメトレキセド	2.9 ヶ月	8.3 ヶ月	
ドセタキセル	3.4 ヶ月	7.8 ヶ月	
ゲフィニチブ	2 ヶ月	11.5 ヶ月	
エルロチニブ	2.2 ヶ月	6.7 ヶ月	

ト及びモニタリングを行い、第 II 相試験として進め有効性を検討するものである。

（概要）

患者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 を用いて体外で刺激培養した後、再び患者の体内に戻す（点滴静注）。アフエレーシスで採取した PBMC を分注して凍結保存し、培養に用いる。 $\gamma\delta$ T 細胞の投与（点滴静注）を 2 週間毎に 6 回実施

する。効果が確認された患者ではさらに治療を継続する。

(効果)

非小細胞肺癌患者に対して、QOLを維持しつつ抗腫瘍効果による延命、全身状態の改善をもたらす。

(高度医療に係る費用)

本来、投与1回あたり388,000円(税別)であるが、一部研究費負担とすることで投与1回あたり220,000円(税別)の患者負担とする。

また、効果が確認された患者に対して追加する治療については、すべて研究費で賄うものとする。
(最大で1コース目6回分の治療費1,320,000円【税別】が患者負担となる。)

申請医療機関	東京大学医学部附属病院
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)開催日時：平成23年12月21日(水) 16:30～18:00
(第28回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

東京大学医学部附属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「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。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第28回高度医療評価会議資料1－2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第28回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

東京大学医学部附属病院からの新規高度医療技術に関して、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 039)

評価委員 主担当：柴田
副担当：藤原 副担当：田島 技術委員：松山、珠玖

高度医療の名称	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
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	患者末梢血から自己リンパ球を採取し、その中に含まれる $\gamma\delta$ T 細胞をゾレドロン酸とインターロイキン 2 を用いて体外で刺激培養した後、再び患者の体内に戻す（点滴静注）。アフエレーシス（細胞成分分離採血）で採取した自己リンパ球を分注して凍結保存し培養に用いて、 $\gamma\delta$ T 細胞の投与（点滴静注）を 2 週間毎に 6 回実施する。

【実施体制の評価】 評価者：藤原

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。） メディネット社が本臨床試験以外の日本全国の医療機関に供給して実施している同様の細胞療法を高度医療医療評価制度下での実施にする必要はないのでしょうか？		
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。） 申請機関との質疑応答の中で、技術的側面での問題点はおおむね改善された。漫然と実施されるのではなく、高度医療評価制度であることから有効性・安全性にかかる科学的根拠を適切に収集されたい。		
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：珠玖

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。）

- アプローチの科学的妥当性**； $\gamma\delta$ 型 T 細胞の抗原認識特異性、生体内に於ける抗腫瘍活性については、現在未解明な部分が多い。一方で、試験管内（in vitro）の実験系では、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞の速やかで強い刺激活性化と、腫瘍細胞に対する障害性を含めた興味深い免疫生物学的知見が報告され、がんに対する免疫的治療へのアプローチが期待される。抗原特異性が比較的明確にされている $\alpha\beta$ 型 T 細胞と異なり、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞には未知の要素が強く、それを用いた治療法開発は、現在探索的な面が強い。
- 疾患適応とプロトコールの妥当性**；進行性肺がんに対する新たな治療法の開発は強く望まれているところである。とりわけ有効で侵襲性の少ない免疫的治療法の開発には期待が寄せられ、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞療法は、肺がんを含め比較的多くの癌種への適応が期待される。 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を抗原認識レセプター（TCR）に対する人工的リガンドを用いて調整、輸注してヒトに於ける抗腫瘍性効果を検証する探索的早期臨床試験がいくつか進められている。アプローチの安全性については、一定の結果が得られている。輸注する細胞量、回数、間隔等については妥当に設定されているが、今後の臨床試験により更に知見を重ねることが重要である。進行性の肺がん患者に於いて、十分な細胞量の確保と、臨床的有効性の評価に必要な観察時間等が担保されることが望まれる。
- 細胞調整法と技術的体制の妥当性**； $\gamma\delta$ 型 T 細胞の至適な調整法は確立されたものではない。しかしながら、本臨床試験の為に細胞を調整する東京大学 22 世紀医療センター免疫学細胞治療学（メディネット治療学講座）教室は、これまでの前臨床試験及び第 I 相試験を通して、細胞調整の安定した技術を作りつつあると考えられる。また、施設内に設置された細胞調整室（CPC）に於いては、(株)メディネット等で蓄積された技術的ノウハウを習得した技術員等が SOP に基づき GMP 準拠の細胞調整を十分に行い得ると考えられる。
- 臨床試験実施の妥当性**；本臨床試験は、東京大学呼吸器外科学教室と東京大学 22 世紀医療センター免疫細胞治療学（メディネット治療学講座）及び東京大学医学部附属病院臨床研究センター等との緊密な連携によって実施が可能である。

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。）

【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	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 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。）		
1. 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。		
2. 患者相談等の対応は整備されている。		
（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。）		

【プロトコルの評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 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	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 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	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 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。）		
主な論点を以下に記す。		
当初提出されたプロトコル（研究実施計画書）には、主要評価項目である無増悪生存期間が明確に定義されていない不備が見られたが、起算日、イベントとする事象、打ち切りの扱い等について明記する旨の変更がなされた。		
また、当初提出されたプロトコルでは、無増悪生存期間の評価間隔が先行研究と比較して今回の臨床試験で相対的に長い間隔での評価とされていたことについて、本治療法の成績を過大評価して誤った判断を下してしまいかねない可能性を指摘したところ、評価間隔を変更する旨の変更がなされた。厳密には先行研究と異なる部分があるが、本治療法の開発プロセスに占める本臨床試験の位置づけを踏まえ、許容しうると考えた。		
なお、今回の臨床試験では、「被験者の自由意志に基づく強い要望があり、試験責任医師または試験分担医師が何らかの臨床上の有効性を認め投与継続が妥当であると判断した場合には、1 コースの継続投与を可能とし、その後も同様とする」と定められていたが、あくまで本治療法は未だ有効性・安全性が確立しておらずこれら进行评估している過程にあるもので、開発段階の治療法であるために本臨床試験実施が実施されるところで		

ある。そのような状況である以上、漫然と投与継続することは避けるべきである。しかしながら、本臨床試験の規定、継続投与される場合であっても一定の基準の中で行われること、事前に定めた方法に基づき臨床試験下で情報が収集されること等に鑑み、臨床試験に参加される方に本治療法に関する適切な情報提供がなされた上で行われるのであれば許容して差し支えないと考えた。

今回実施される臨床試験は検証的な試験ではなく、この臨床試験のみで本治療法の有効性が証明できたと結論づけることはできない。しかしながら、今回の臨床試験により、更なる開発継続の検討に貢献する情報・開発を進める際に活用できる情報が得られるよう計画されていると判断する。

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。）

【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 継続審議 不適		
予定症例数	85 例	予定試験期間	～平成 26 年 9 月 30 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。）			
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。）			

高度医療 039 に対する第 28 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 24 年 2 月 1 日

高度医療技術名：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

平成 24 年 2 月 3 日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 中島 淳

説明文書 (P5)

「細胞の培養と投与は、加工の設備があるメディネット講座において行われます。また、血液検査、画像診断、外来での診察及び経過観察等は、呼吸器外科で行います」と記載されているが、本試験については、患者が安心して治療を受けることができるように、東大病院が責任をもって実施するということをわかりやすく、明確に記載すること。

回答

ご指摘のとおり、本臨床試験は東大病院が実施することが明確になるよう、説明文章 4-5 ページ「(2) 実施体制について」に「東大病院において高度医療として実施するこの臨床試験は、」と加筆致しました。

修正後の説明文章は 「東大病院において、高度医療として実施するこの臨床試験は、東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 と 22 世紀医療センター 免疫細胞治療学 (メディネット) 講座が中心となって実施されます。

$\gamma\delta$ T 細胞の培養と投与は、細胞加工施設がある免疫細胞治療学 (メディネット) 講座において行います。また、血液検査、画像診断、外来での診察および経過観察等は、呼吸器外科にて行います。」と致しました。

説明文書 (P3)

「進行した肺癌患者さん 15 例では、がんが縮小するなど明らかな効果はありませんでしたが、6 例の患者さんで病気の進行が抑制されるという結果が得ることができました (病勢コントロール率 40%)。あるいは「進行した肺癌患者さん 15 例では、がんが縮小するなど明らかな効果はありませんでしたが、治療を始めて約 4 ヶ月経過した時点で 6 例の患者さんで病気の進行が抑制されているという結果を得ることができました (病勢コントロール率 40%)。とするなど、「病勢コントロール率 40%」を有効と誤解することのな

いよう表現を工夫すること。

回答

ご指摘のとおり、該当箇所を「進行した肺がん患者さん15例では、がんが縮小するなど明らかな効果はありませんでしたが、6例の患者さんで病気の進行が抑制されるという結果が得ることができました（病勢コントロール率40%）。」と修正致しました。

効果安全評価委員会について、開催手順や評価手順を作成すること。また、評価の厳格性や委員会の独立性を確保する観点から、委員構成の見直しを検討すること。

回答

ご指摘のとおり、「効果安全性評価委員会に関する手順書」（添付）を作製し、開催手順や評価手順を明記致しました。また、評価の厳格性や委員会の独立性を確保する観点から、試験と直接の関わりがない外部の医学専門家及び生物統計家6名で委員を構成致しました。委員の詳細は、実施計画書30ページ（8）効果安全性委員に記載いたしております。これに伴い、実施計画書26ページに以下のとおり、効果安全性委員会の項を追記致しました。

実施計画書 26 ページ

14. 4. 効果安全評価委員会

試験責任医師は、臨床研究の継続の適否又は実施計画書の変更について審議することを目的として、効果安全評価委員会を設置する。効果安全評価委員会の開催は、最初の症例登録後から1年毎に定期の評価をする。また、重篤な有害事象の発生した場合や実施計画書の変更する場合、試験責任医師は効果安全評価委員会に報告すると共に必要と判断した際には臨時評価をする。

効果安全評価委員会は、重篤な有害事象の種類、発生頻度及び因果関係に関する情報から安全性を評価し、かつ有効性評価として無増悪生存期間の中央値が閾値3ヶ月を下回ることがないことを確認し、今後の研究継続の可否を審議する。効果安全評価委員会の委員長は、審議結果を試験責任医師に適切に報告する。

効果安全評価委員会の開催手順及び評価手順の詳細については、別途作成す

る「効果安全性評価委員会に関する手順書」に従うものとする。

また、申請書 17-18 ページ、7. 有効性及び安全性の評価に【効果安全評価委員会】に関して同様の内容を明記致しました。

効果安全性評価委員会に関する手順書

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

臨床試験審査委員会整理番号 : P2011018-11Z

UMIN-CTR 試験 ID : UMIN000006128

研究代表者／試験責任医師

中島 淳

東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学講座 呼吸器外科 教授

〒113-8655 東京都文京区本郷 7 丁目 3-1

TEL : [REDACTED]、FAX : [REDACTED]

E-mail : [REDACTED]
[REDACTED]

第 1 版 作成日 平成 24 年 1 月 20 日

1. 目的と適用範囲

本手順書は、効果安全性評価委員会（以下、「委員会」という）が審議を適切に行うため、試験責任医師が行なう手順その他必要な事項を定めるものである。

2. 委員会設置及び審議開催の目的

委員会は、臨床試験の継続の適否又は臨床試験実施計画書の変更について審議することを目的として、試験責任医師によって設置され、臨床試験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な頻度で評価するものである。具体的には次の事項を目標に評価を実施する。

- (1) 被験者の十分な安全性を確保すること
- (2) 被験者への不利益な治療を続けないこと
- (3) 臨床試験の適正な実施と被験者への負担を可能な限り軽減すること

3. 委員会の構成

- (1) 委員会は、試験責任医師、臨床試験審査委員会、試験分担医師等の臨床試験実施関係者（以下「臨床試験実施関係者」という）から独立し、当該臨床試験に直接関与しない複数の医学専門家及び生物統計家で構成する。
- (2) 委員会の委員は、試験責任医師が指名する。
- (3) 委員長は委員の互選により決定する。
- (4) 委員長が認める場合には、臨時委員を説明のために参加させることができる。ただし、臨時委員は審議採決に参加することはできない。

4. 委員の任期

委員の任期は、原則として当該臨床試験の臨床試験総括報告書が作成されるまでとする。なお、やむを得ない事情により委員から辞退の申し出があった場合はこれを妨げない。

5. 事務局の設置

試験責任医師は、委員会事務局を設置し、次の事務的業務を行わせる。

- (1) 委員会の開催及び運営に係る事務的業務
- (2) 委員会の審議及び評価対象となる資料等の作成と保存
- (3) 委員会の記録の作成と保存

6. 試験責任医師からの情報の提供

- (1) 試験責任医師は、臨床試験実施計画書に定められた頻度で当該臨床試験の進捗状況ならびに中間評価までに得られた有効性、安全性に関する情報を委員会に提供する。
- (2) 試験責任医師は、臨床試験全体に関する重要な情報（安全性及び有効性）を入手した場合

には速やかに委員会に報告する。

7. 委員会の非公開性

委員会の審議は、症例評価に影響を与えることが推測されるため、臨床試験実施関係者に状況説明を求める場合を除いて、臨床試験実施関係者には非公開とする。ただし、評価結果が臨床試験の中止又は中断となった場合など、評価結果を試験責任医師へ通知した後は、臨床試験実施関係者に公開する。

8. 委員会の開催

委員会は、臨床試験実施計画書に定めた定期的な評価及び臨時評価を以下の規定により実施する。

8.1. 臨床試験実施計画書に定めた定期的な評価（定期評価）

委員長は、臨床試験開始後、当該臨床試験実施計画書に定める時期に定期評価を実施するため、委員会を開催する。

8.2. 臨時評価

委員長は、試験責任医師から次の重大な事項の報告を受けた場合には、速やかに委員会を開催し、臨床試験の継続等について臨時評価を行う。

- (1) 当該臨床試験全体の継続等に関する新たな重要な情報（安全性及び有効性）が得られた場合
- (2) 有害事象（又は副作用）の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合
- (3) 有効性が当初の予測より著しく高い場合あるいは低い場合
- (4) 類似薬、その他研究報告等からの新たな重大な情報（安全性及び有効性）が得られ、当該臨床試験全体の継続等を検討する必要がある場合
- (5) その他、試験責任医師が必要と判断した場合

9. 委員会の成立要件

委員のうち3名以上の委員が審議及び議決可能な審査員として出席した場合に成立する。

10. 審議事項

委員会は、次に掲げる事項について審議及び評価し、当該臨床試験の継続等及び臨床試験実施計画書の変更等について提言する。

- (1) 当該臨床試験の中間段階での有効性及び安全性の総合的な評価
- (2) 当該臨床試験から得られた新たな重要な情報（安全性及び有効性）が、当該臨床試験全体の継続等に与える影響
- (3) 有害事象（又は副作用）の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合、その原因とされる

事項の評価

- (4) 有効性が、当初の予測より著しく高い場合又は低い場合、その基因とされる事項の評価
- (5) 類似薬、その他研究報告等からの新たな重大な情報（安全性及び有効性）が得られた場合、その情報が当該臨床試験全体の継続等に与える影響
- (6) 臨床試験実施計画書の変更（評価方法等）の必要性
- (7) その他、試験責任医師が必要とする事項

11. 採決規定

- (1) 委員会採決は審議に参加した全委員の合意又は次に規定する割合以上の委員の賛同によるものとする。なお、賛同と認める委員の割合については、委員長が委員会開催時に参加した委員との協議により決定する。
- (2) やむを得ず出席が困難な委員がある場合には、事務局は、予め審議資料を送付し、欠席委員は審議事項に関する意見を直接委員長へ文書で提出する。委員長は欠席委員の意見を委員会に報告するものとする。

12. 評価結果と伝達方法

委員長は、定期評価、臨時評価のいずれにおいても審議結果に基づく最終結論を、各々次の手順により、試験責任医師へ文書により提出する。なお、試験責任医師から再審議があったものに対する結論に対しても同様とする。

- (1) 審査結果が当該臨床試験の継続を「承認する」とされた場合は、試験責任医師には評価内容を知らせることは行わず最終的な結論のみを通知する。
- (2) 審査結果が「条件付き承認」又は「承認できない」とされた場合は、条件付となった理由又は承認しない理由を明記し通知する。

13. 記録の作成

委員会事務局は、委員会の記録を作成する。

14. 機密の保全

委員会の委員及び事務局員等全ての関係者は、被験者に関する守秘義務を負う。また試験責任医師から提供された資料及び情報に関しても同様に守秘義務を負う。

15. 資料等の保管

委員会事務局は、本手順書に規定された手順に伴う様式及び関連資料を保管及び管理し、当該臨床試験が終了した時点（中止、中断した時点を含む）で、試験責任医師に移管する。試験責任医師は、実施計画書に定める「20. 記録の保存」に従い本手順書に規定された手順に係る様式及び関連資料を保存する。

16. 改訂履歴

版番号	改訂日	改訂理由／内容

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

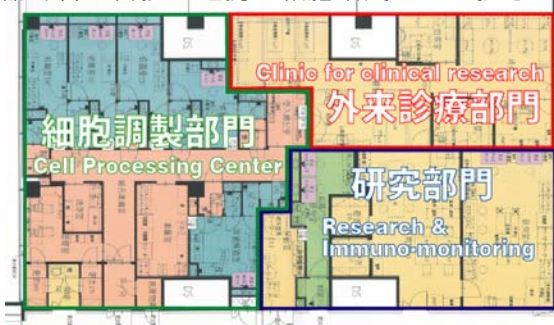
調製した製剤の患者への投与までのプロセス

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。

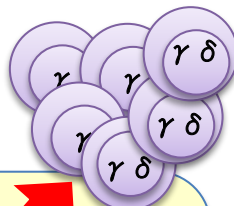


免疫細胞治療学講座に設置した細胞加工施設（CPC）は、ハード面はGMPに準拠し、ソフト面である細胞加工プロセスにおいては高度な自主管理基準を制定し、ISO9001の認証を取得している。講座所属の2名の常勤医師と2名の細胞培養技術者が担当する。

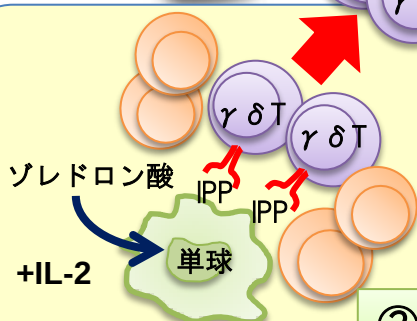


② 末梢血の採取

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、アフエーシス（成分採血）を行う。



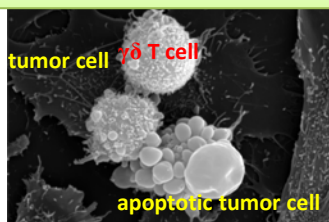
得られた血液は、直ちにパスボックスを介して隣接するCPCに送られ、末梢血単核球（PBMC）を採取する。PBMCは使用するまで凍結保存される。



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。

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

開発ロードマップ

試験(薬): ゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞

適応疾患: 標準治療抵抗性の非小細胞肺癌

臨床研究

試験名: 自己 $\gamma\delta$ T細胞療法の非小細胞肺癌に対する安全性および効果に関する研究
試験デザイン: 第I相探索的研究
被験者数: 15例
結果の概要: 重篤な有害事象を認めず、安全に治療を実施した。15例中6例で病態の安定化(stable disease)を認めた(病勢コントロール率40%)。中央生存期間は589日、中央無増悪生存期間は126日であった。

高度医療(本申請)

試験名: 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
試験デザイン: 単群第II相臨床試験
被験者数: 85例
評価項目:
無増悪期間(Time to Progression : TTP)
全生存期間(Overall Survival : OS)
病勢制御率(Disease Control Rate : DCR)
奏効率(Response Rate : RR)

医師主導治験・治験

薬事承認申請検討

申請に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療
または治験の追加を検討

類似の治療の現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)

日本では、東京女子医大・京都大学グループにより、サイトカイン療法不応性の転移・再発腎癌を対象に「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」が、高度医療として実施されている。

オーストラリアのThe Brisbane Clinic for Lymphoma, Myeloma and Leukaemia based at Greenslopes Private Hospitalにおいて、 $\gamma\delta$ T細胞の移入治療が実施されている。

フランスでは、Innate Pharma社(117 Avenue de Luminy, 13276 Marseille Cedex 09, France (innate-pharma.com)が、「IPH1101」という名の $\gamma\delta$ T細胞活性物質の薬品を開発中である。