

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 γ δ 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 γ δ 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 γ δ 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 γ δ 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 γ δ 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 γ δ 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、奏効期間を比べ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。 γ δ 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 γ δ 型T細胞を増やすことが可能である。また、自己活性化 γ δ 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 γ δ 型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 γ δ 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 γ δ 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×2)=1,502,790円となる。

【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 γ δ 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

- 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
- 転移・再発を有するStage IV (any T, any N, M1) の症例
- 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
- 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。
- 登録時の腫瘍の倍加時間が計算できる症例
- PS (ECOG) が0または1の症例
- 登録時の年齢が20歳以上80歳以下の症例
- 余命6ヶ月以上が期待できる症例
- 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
- 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

- 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、アフエレスス2週間前から経口抗癌剤の内服が中止可能である。
- 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適当と判断した患者。

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	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γδ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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	A. <input type="checkbox"/> 倫理的問題等はない。 B. <input type="checkbox"/> 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. <input type="checkbox"/> 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. <input type="checkbox"/> 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 大幅に効率的。 B. <input type="checkbox"/> やや効率的。 C. <input type="checkbox"/> 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	A. <input type="checkbox"/> 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。 (他の免疫療法と同様、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。) B. <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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。

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「ガン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、PRO 例)、疾患制御率 (CR1 例、PRO 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、奏効期間を比べ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

疑問の点につい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	<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: (「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	<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: (「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、$INF\alpha$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	<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: (「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
<p>条件付き承認</p> <p>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ルである。</p> <p>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sophisticate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。</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>条件付き承認とすべき点</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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のアフェ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。
- 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	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。） 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	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。） — 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/IIa 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、計画書でも明記するべき。

— 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報告や中間解析の結果からの早期無効中止の報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*	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(026)」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1/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ない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のアフェ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。

(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1/11a相の臨床試験では、十分な細胞数を確保する目的でアフェ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の方が合目的と判断し、引き続いて行われました第1/11a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CPC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等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)プロトコール治療について2)プロトコール治療の詳細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～)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. 治療費はどのようになっていますか？」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が。(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) 東京女子医科大学病院のCPC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14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り、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こと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℃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、現在検査会社を外注しております。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。

11. 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と考える。

(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/IIa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、奏効率(CR+PR、もしくはCR)があげられている。計画書には、奏効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、論点をはっきりとしたと思われますが、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、計画書でも明記されるべき。

(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。