

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ためです。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、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、ということでご承知いたしました。

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す。

「(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」の説明と思います。

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.

東京女子医科大学 小林 博人 8月5日

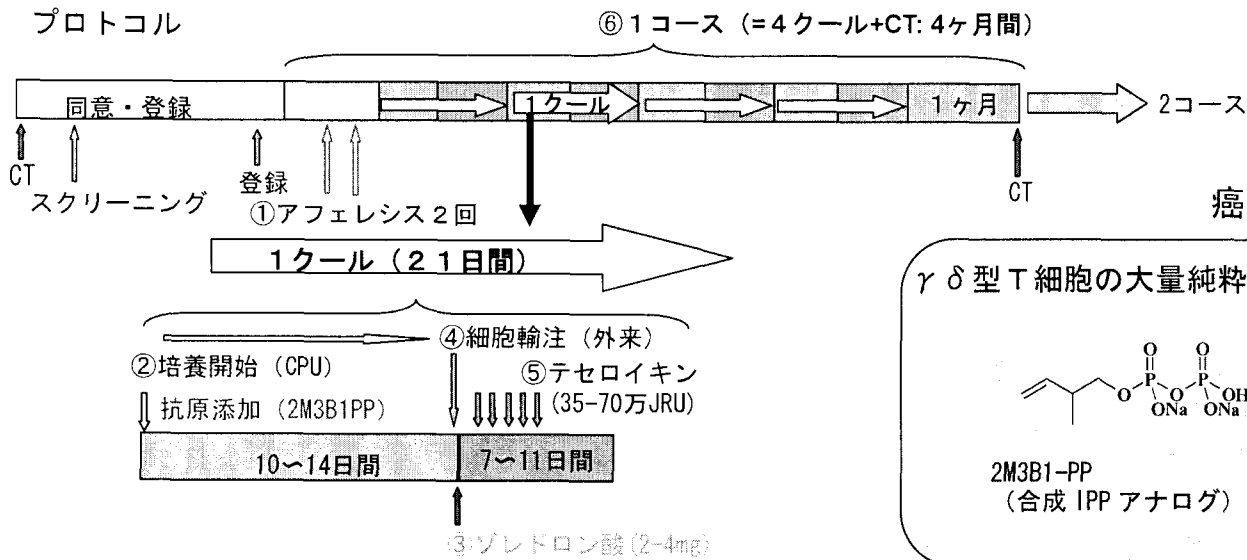
## 高度医療申請様式第5号

## 高度医療の内容（概要）

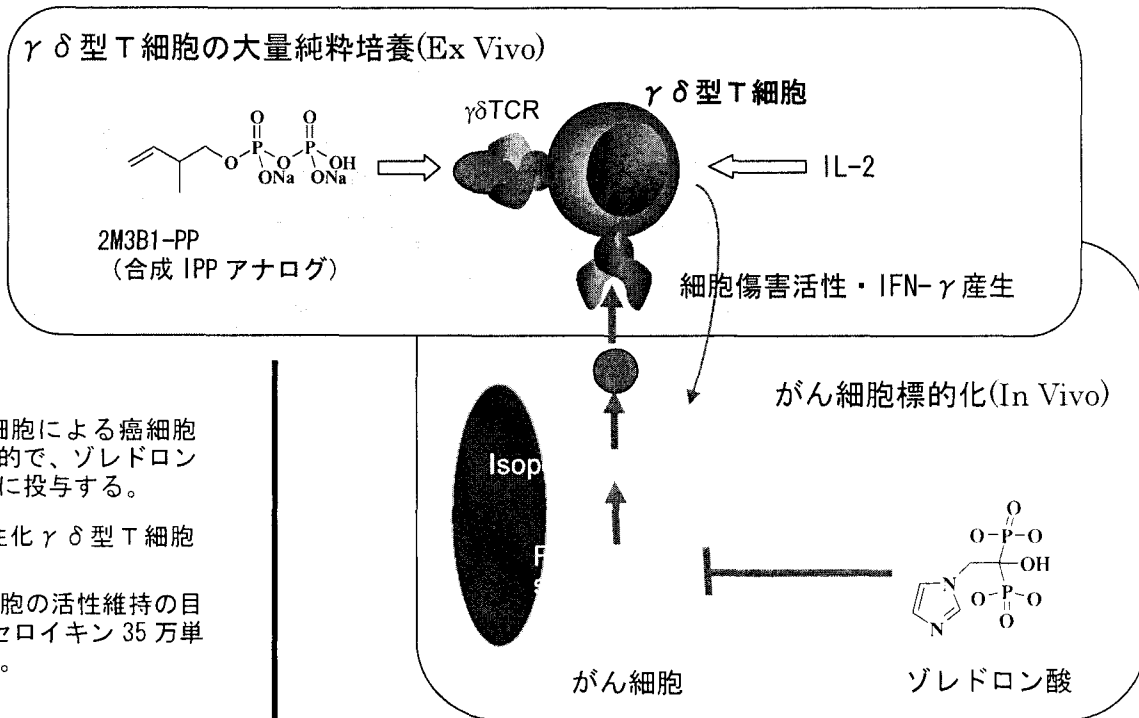
|   |
|---|
| 高度医療の名称：転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法  |
| 適応症：サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌  |
| <p>内容：</p> <p>（先進性）近年<math>\gamma\delta</math>型T細胞の抗腫瘍活性を応用し、進行癌に対する免疫療法の有効性が各国より報告されるようになってきた。私たちは、平成12年より<math>\gamma\delta</math>型T細胞を用いた免疫療法の開発を行っており、平成15年には世界に先駆けて<math>\gamma\delta</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\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\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/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、<u>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%)</u>で、<u>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。</u><math>\gamma\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\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\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）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\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\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）自己活性化<math>\gamma\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。<u>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。</u></p> <p>（高度医療に係る費用）1コースあたり<u>809,930円</u>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<u>97,840円</u>は患者からは負担を求めず、高度医療としては<u>712,090円</u>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、<u>560,330円</u>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<u>382,130円</u>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<u>382,130円+ (560,330円 X 2) =1,502,790円</u>となる。</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 $\gamma\delta$ 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

プロトコル



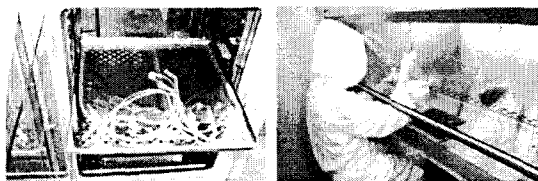
癌標的免疫細胞療法のコンセプト



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（アフェレシス）。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。



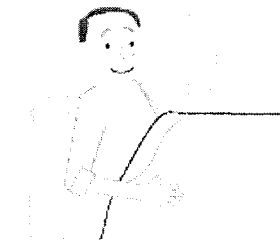
② 東京女子医科大学病院内無菌細胞調整室にてリンパ球を培養する。抗原を加え、 $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導、インターロイキン2を適宜添加して増殖させる。



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回のアフェレシスと治療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。

# 開発ロードマップ

