

高度医療 再評価表 (番号 026)

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います。

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、先行のフェーズI/II試験から改良されている点として、前回の試験では、毎回アフエレーシスを行ったが、ゾメタの投与を繰り返すとγδT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エレーシスを行い、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

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
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γδ型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。γδ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	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： 実施体制について問題ないと考える。 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。		
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	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： 疑問の点に関し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	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： 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	適	・	不適
5. 補償内容	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	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： 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	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- α 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と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られる。」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。

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%) が記載されている。期待疾患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 γ 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- α 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簡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- α 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- α 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- α 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なだとすれば、「初回IFN- α 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- α 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1st lineの第一選択肢になりつつあるなか、IFN- α を1st 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- α を1st lineとする施設であれば、肺転移を有していなくてもIFN- α 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- α 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- α 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(1st lineにIFN- α を施行し、不応になった後の)2nd lineとしている点について。標準的には2nd 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ため、2nd 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、リバーゼ上昇、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、嘔吐、挿管等(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有害事象に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、2nd 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- α 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1st line, 2nd 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、2nd 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- α 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きいと考えております。

現時点でインターフェロン α 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。

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ならない、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)そもそもデザインの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 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」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、「15.1.4 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γδ型 T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた標的免疫療法」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す。

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α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、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ビ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」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- α 、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- α 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治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- α 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」の説明だと思います。

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 α 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 α や IL-2 の投与量がかなり異なります。IFN α 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 α 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 α の奏効と強く関連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- α を用いた併用療法の第 11 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 EURLRO-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- α 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- α 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

高度医療の内容 (概要)

<p>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</p> <p>適応症：サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌</p> <p>内容： (先進性) 近年γδ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γδ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γδ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γδ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γδ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。γδ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γδ型T細胞を増やすことが可能である。また、自己活性化γδ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科大学で行い、データマネージメント及びモニタリングを京都大学大学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γδ型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。γδ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γδ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。</p> <p>(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。</p>

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」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γδ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γδ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。

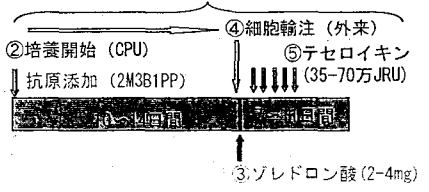
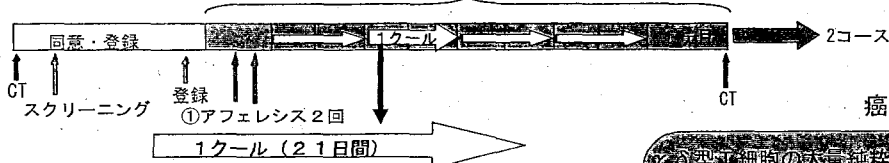
さらに腫瘍細胞を標的化することにより、抗腫瘍効果を高めると申請者は述べています。

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

プロトコル

⑥1コース (=4クール+CT: 4ヶ月間)



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(アフレルシス)。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、γδ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γδ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。

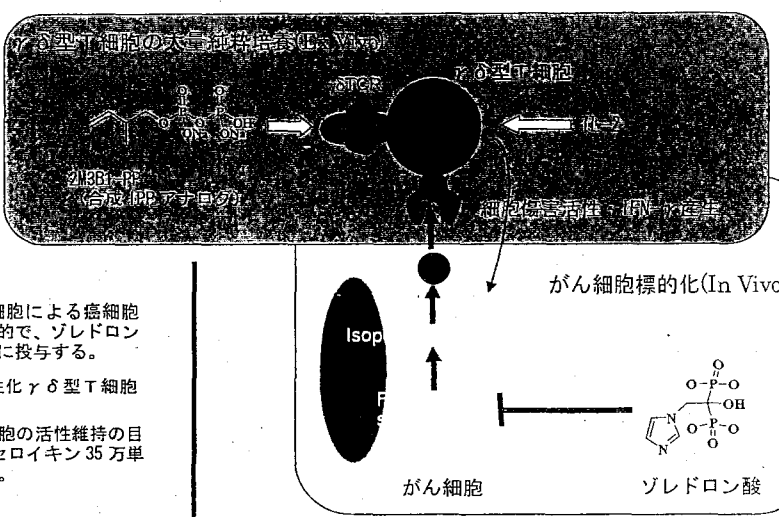
④ 品質試験後の自己活性化γδ型T細胞を経静脈的に投与する。

⑤ 自己活性化γδ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。



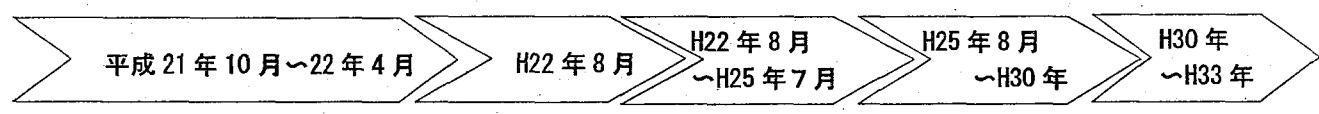
⑥ ②~⑤の治療を1クールとし、21日毎に4クール施行し、4クール目終了後CT検査を行い治療効果を判定する。2回のアフレルシスと治療4クールおよび効果判定のCTを1コースとし、腫瘍倍加時間の延長を認める場合2コース目を行う。

癌標的免疫細胞療法のコンセプト

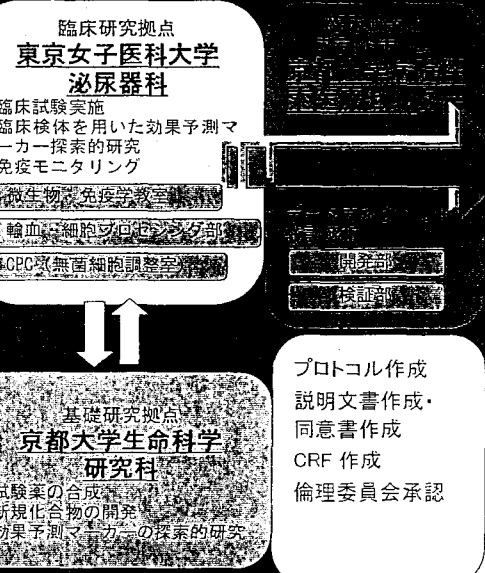


アフレルシスで採取した末梢血単核球を、体外でγδ型T細胞を選択的に刺激する合成IPPアナログの2M3B1PP抗原で誘導し、IL-2によって大量に増殖させる。一方体内に投与したゾレドロン酸によって、がん細胞内のファルネシルピロリン酸合成酵素が阻害され、細胞内にIPPが蓄積し、γδ型T細胞によって認識されやすくなる。がん細胞を認識したγδ型T細胞は、がん細胞に対する直接的な細胞傷害活性を示すと同時にIFN-γ等のサイトカインを産生し、細胞傷害性の免疫反応を惹起することができる。

開発ロードマップ



臨床試験プロジェクト複合体



京都大学スーパー特区

