

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、2<sup>nd</sup> 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- $\alpha$  後の標準治療と考えて、それに免疫治療を付加する、その治療法の有効性を見る、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 1<sup>st</sup> line, 2<sup>nd</sup> 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ださい。

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、2<sup>nd</sup> 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- $\alpha$  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にくいと考えております。

現時点でインターフェロン  $\alpha$  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のようなになると思います：

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いけない、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 $\gamma$   $\delta$ 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からです。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、ネクサパ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、いずれにしましても、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ブショ

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 $\alpha$  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。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

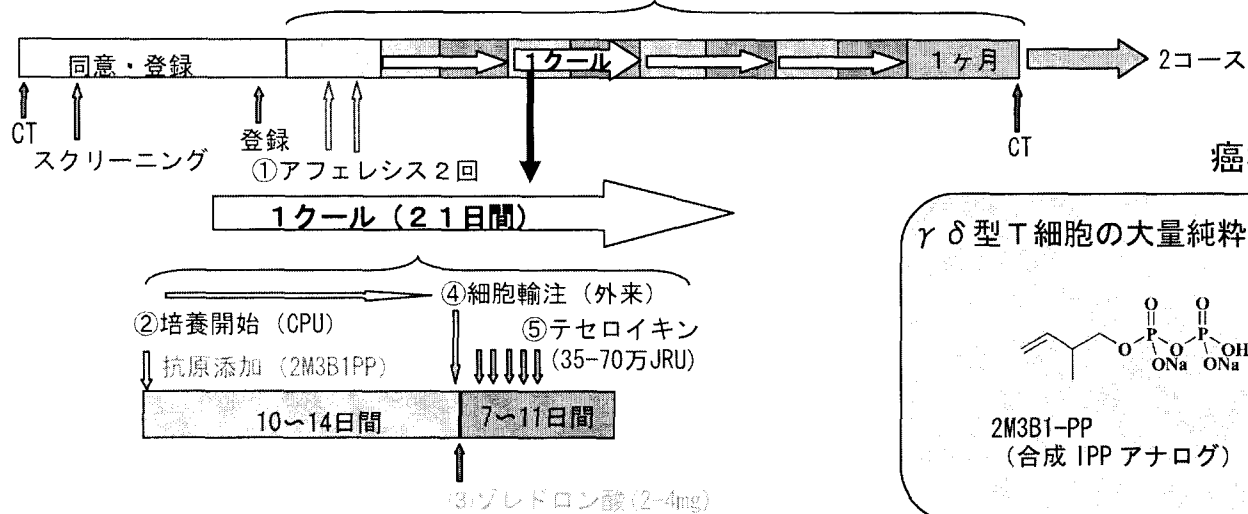
(6) Akaza H, et al. Successful Outcome Using Combination Therapy of Interleukin-2 and Interferon- $\alpha$  for Renal Cell Carcinoma Patients with Lung Metastasis. Jpn J Clin Oncol. 2010.

東京女子医科大学 小林 博人 8月5日

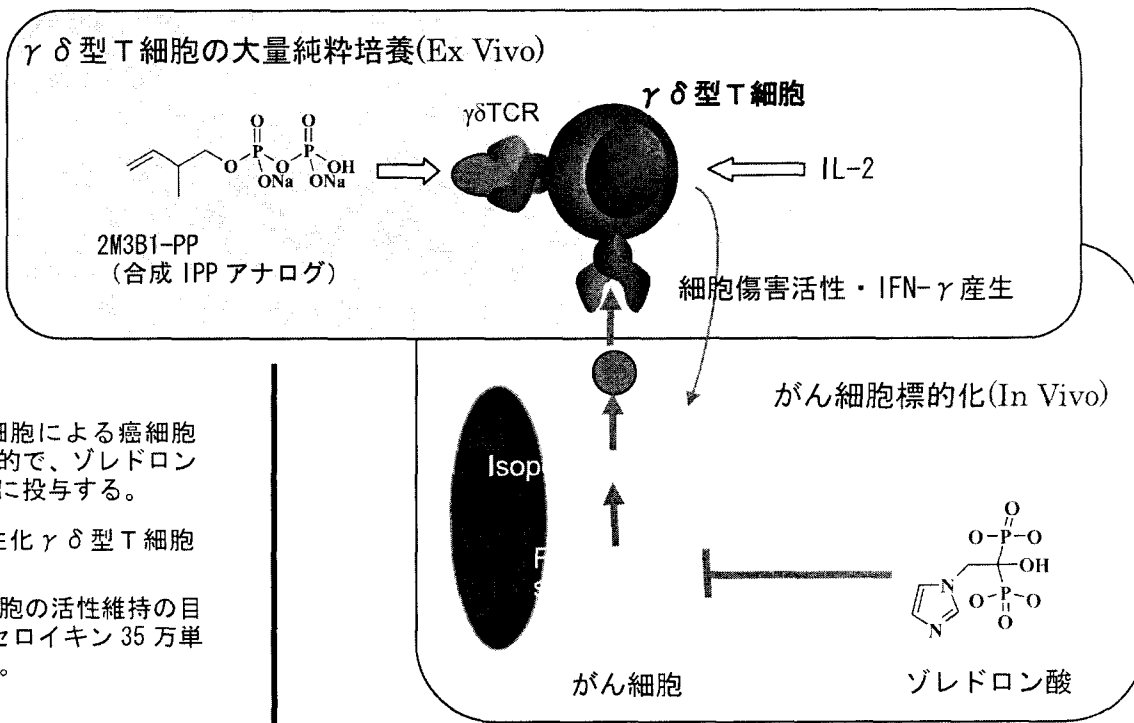


プロトコル

⑥ 1コース (=4クール+CT: 4ヶ月間)



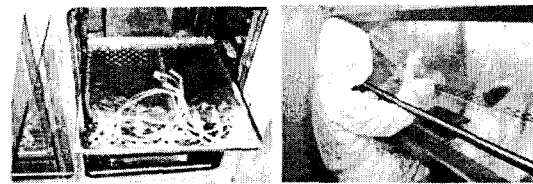
癌標的免疫細胞療法のコンセプト



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。



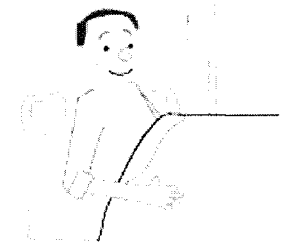
② 東京女子医科大学病院内無菌細胞調整室にてリンパ球を培養する。抗原を加え、 $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導、インターロイキン2を適宜添加して増殖させる。



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。

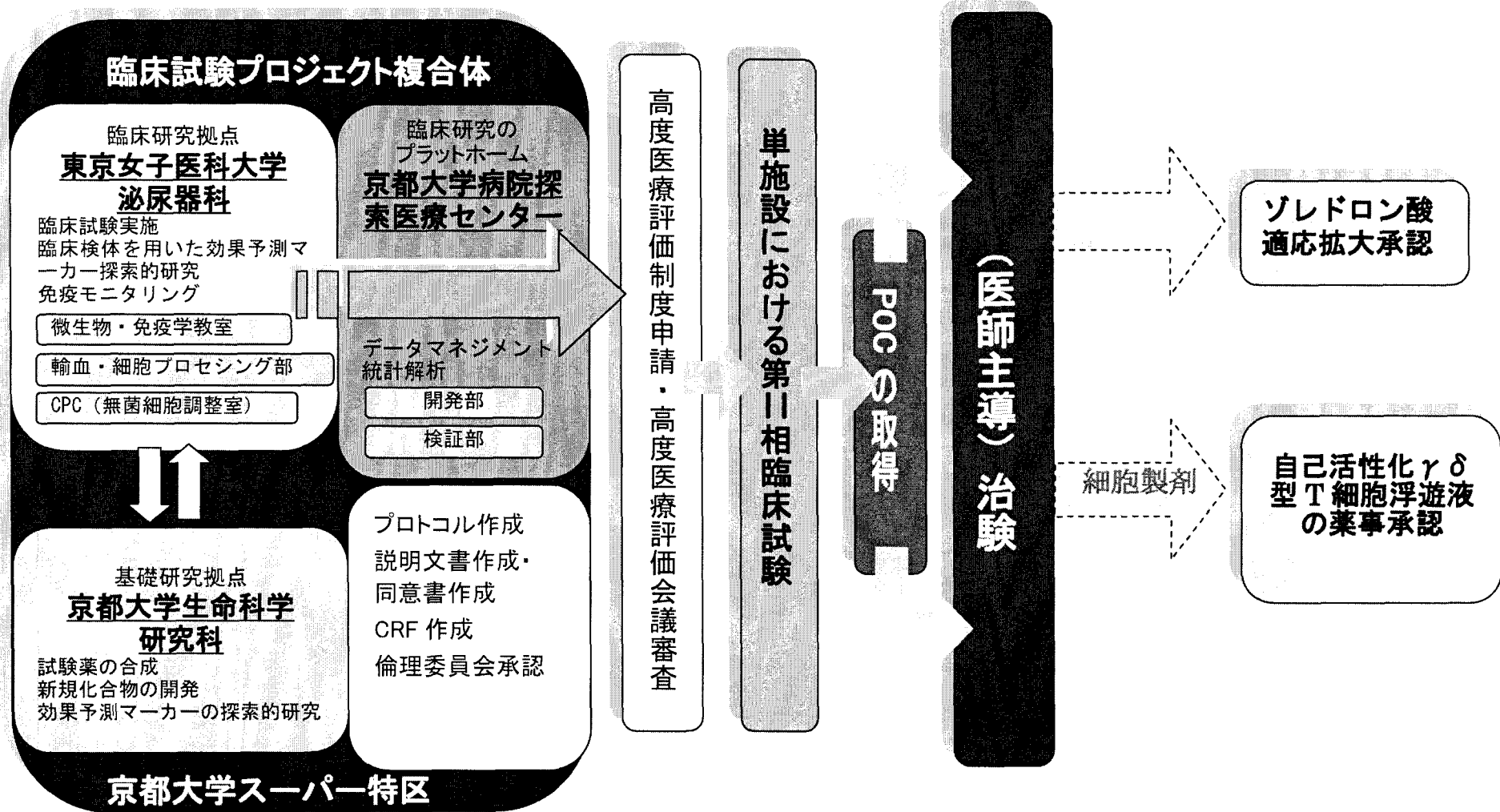
④ 品質試験後の自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞を経静脈的に投与する。

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



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 $\gamma$   $\delta$ 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 $\gamma$   $\delta$ 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 $\gamma$   $\delta$ 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