

## 先進医療 B 総括報告書に関する評価表（告示 8）

評価委員 主担当：藤原 \_\_\_\_\_  
副担当：柴田 \_\_\_\_\_ 技術専門委員： \_\_\_\_\_

先進医療 の名称	NKT細胞を用いた免疫療法 肺がん(小細胞肺がんを除き、切除が困難な進行性のもの又は術後に再発したものであって、化学療法が行われたものに限る。)
申請医療 機関の名称	千葉大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>(先進性)</p> <p>本治療は末梢血単核球由来の培養細胞にNKT細胞特異的リガンドを提示させて投与し、内在性NKT細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。低侵襲で安全に免疫全体を賦活化し、生存期間を延長できる画期的な治療と考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p>NKT細胞は特異的リガンドである<math>\alpha</math>ガラクトシルセラミドにより活性化すると腫瘍に対して直接的に、もしくは他の免疫担当細胞を活性化して間接的に強力な抗腫瘍効果を発揮する。体内NKT細胞の活性化を誘導するために、末梢血より成分採血にて単核球を採取して樹状細胞を誘導し、<math>\alpha</math>ガラクトシルセラミドを添加した後に、本人に点滴静注にて戻す。</p> <p>(適応症)：切除不能進行期または再発非小細胞肺癌にて、化学療法による初回治療が行われた症例</p> <p>(効果)</p> <p>Phase I-II 相当試験で登録となった23例の全生存期間中央値は17.4ヶ月で病勢コントロール率は21.7% (SD5例、PD18例)であった。NKT細胞特異的免疫反応の解析が可能であった17例において、インターフェロン<math>\gamma</math>産生増強が認められた10例の生存期間中央値は29.3ヶ月であり、産生増強が認められなかった7例の9.7ヶ月と比較すると探索的な解析ではあるが有意に良好であった。非小細胞肺癌の2次治療としてドセタキセルと比較して低侵襲で重篤な副作用を認めず安全に施行でき、生活の質(Quality of Life)を保ったまま</p>

	<p>生存期間を延長できる可能性があり、第Ⅲ相ランダム化比較試験を行うためのエビデンスになり得る。</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>安全性の評価結果： 本細胞治療に関連すると判断された重篤な有害事象を認めず、安全に実施可能であった。</p> <p>有効性評価結果： 最大の解析集団 (FAS) を対象として、主要評価項目の生存期間中央値 (MST) を解析した結果、667.0 日 (95%信頼区間 (CI) 451.0~790.0 日) が得られた。また、無再発生存期間 (PFS) は 85.0 日 (95% CI 80.0~113.0 日)、奏効率・病勢制御率はそれぞれ 2.9% (95%CI 0.07~14.92%)、42.9% (95%CI 26.32~60.65%) であった。本研究は期待 MST を 17 ヶ月、閾値 MST を 8 ヶ月と設定して試験が実施され、95% 信頼区間下限が閾値 MST を含まないことから、この目標を達成したと考えられた。</p> <p>発生した有害事象： 本細胞治療施行期間中に発生した重篤な有害事象として、現病悪化に伴う腫瘍疼痛の発生を 1 例に認めた。症状緩和を目的とした治療のために入院したため、重篤と判断した。疼痛緩和治療により症状は軽快し、本治療との因果関係は認めなかった。その他に重篤と判断される有害事象を認めなかった。</p> <p>有害事象の発現率は 97.1% (35 例中 34 例) であった。その中でも臨床検査異常変動の発現率は 77.1% (35 例中 27 例) であった。</p> <p>結論： 以上より、NKT 細胞を用いた免疫療法として、体内の NKT 細胞活性化を目指す・GalCer パルス樹状細胞の静脈内投与の安全性は高い事が示唆された。既存の 1 次治療薬により十分な有効性が得られなかった進行・再発非小細胞肺癌に対する本技術の有効性により、MST は延長している可能性が示唆された。</p>
<p>臨床研究 登録 ID</p>	<p>UMIN000007321</p>

主担当：藤原構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：  	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 10年単位での晩期合併症のデータを得られるまでは、「問題なし」とは断定できません。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 細胞調整の体制整備が、肺癌診療の経験を積んだ医師に加えて必要不可欠です。	

総合的なコメント欄	しっかりと計画された単群試験をきっちり完遂されている。
-----------	-----------------------------

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本試験が計画されて以降、免疫チェックポイント阻害薬、ALK阻害薬、ROS-1阻害薬、BRAF阻害薬等が一次治療、二次治療に大きく取り込まれている中、本治療法が薬事承認申請の効率化に資するか否かは、今後の検証的試験のデザインとその結果に依存すると思います。
--	---

副担当：柴田構成員

有効性	<p>A. 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>主要評価項目の結果は事前に定めた基準を超えており、探索的フェーズの試験としての有効性を示唆するエビデンスは得られている。総括報告書にも「この結果に対して考慮しなければならない点として、症例選択バイアスが挙げられる。(略) 選択基準に PS が 0~1 であることを設定し、全身状態が良好な症例に対象を絞ったことも、本試験の良好な結果に結びついている可能性がある。」と科学的かつ冷静に考察した上で、「第Ⅲ相ランダム化比較試験を行うに十分なエビデンスとなり得る結果だと判断された」と結論づけられている。潜在的な期待としては「B」との判断もあり得るが、現時点では従来 of 医療技術との優劣については結論づけられないという趣旨で「C」とした。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあ</p>
-----	--

	り) D. その他
<p>コメント欄： 本試験で観察された範囲では安全性に対する重大な懸念は見られない。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 本試験は適切に実施されており、結果も探索段階の臨床試験として当初の目的を達成している。今後、本技術の申請当時から想定されていた検証的な臨床試験による評価を経て、治療として確立するか否かが判断されることになる。</p>	