

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧13）

評価委員 主担当： 松山
副担当： 上村（夕） 技術専門委員： —

先進医療 の名称	NKT細胞を用いた免疫療法
申請医療 機関	国立病院機構 名古屋医療センター
医療技術 の概要	<p>原発性肺がんは年間死亡者数が7万人を越えて更に増加傾向であり、その大半を占める進行期症例は化学療法により治療されるものの治癒は困難である。完全切除後肺がん用いられる補助化学療法としての抗がん剤には、シスプラチン、ビノレルビンなどが用いられ、再発死亡率を減少させることが証明されているが、それは10～20%程度と不十分である。</p> <p>NKT細胞は特異的リガンドであるαガラクトシルセラミドにより活性化すると強力な抗腫瘍効果を示すと同時に、他の免疫担当細胞を活性化するアジュバント効果を示し、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、末梢血から成分採血で単核球を採取して1～2週間培養を行い、樹状細胞を誘導する。投与前にαガラクトシルセラミドを樹状細胞に提示させ、本人の静脈内へ培養1週目と2週目に点滴投与する。投与されたαガラクトシルセラミド提示細胞が体内NKT細胞を活性化し、抗腫瘍効果を発揮する。</p> <p>本試験の目的は、II-III期非小細胞肺がん完全切除例で、術後補助化学療法後にαガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫療法の有無で2群にランダム化する第II相試験を行い、無再発生存期間を主要な評価項目として、その有効性、安全性を検討し、新たな治療の選択肢を開発することである。</p> <p>○主要評価項目：無再発生存期間 ○副次評価項目：NKT細胞特異的免疫反応、有害事象と安全性の評価、全生存期間 ○目標症例数：56例（登録症例数：57例） ○試験期間：2014年9月～2020年11月</p>

<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果： 最大の解析集団（FAS）を対象に2年生存率を解析した結果、無再発生存率は、NKT細胞療法治療群では63.0%（95%信頼区間(CI)47.1～84.1）、標準治療群では74.3%（95%信頼区間(CI)59.5～92.7）が得られた。また、2年生存率はNKT細胞療法治療群では96.2%（95%信頼区間(CI)89.0～100.0）、標準治療群では89.0%（95%信頼区間(CI)78.0～100.0）が得られた。p値がそれぞれ0.43、0.31ということから、NKT細胞療法群は第Ⅲ相試験に進む価値を有する治療法であるとみなされないと評価した。</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は1件（3報）であった。有害事象名は全身性強皮症であった。初回治療が2015年10月21日、4回目の治療完了が2015年12月9日であった。発現日は2017年11月14日であったが自己免疫疾患であることから、因果関係は不明とされたが転帰は軽快であった。</p> <p>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は1件の全身性強皮症があり、因果関係は不明とされたが、その後、細胞治療効果安全性評価委員会の見解を踏まえ「因果関係は否定できない」とされた。その他、有害事象として、4名11件（14.8%）に起こったが、うち2件は因果関係が否定でき、8件は因果関係が否定できない事象と判断されたが、臨床検査値の増加および発熱（grade 2以下）の軽微なものであった。1件の肺臓炎（grade 1）は因果関係が不明とされた。</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αGalCerパルス樹状細胞の静脈内投与の安全性は高い事は示唆されたものの、「NKT細胞療法群と標準治療群の無再発生存期間が等しい」とする帰無仮説を否定することができなかった。</p>
<p>臨床研究 登録ID</p>	<p>UMIN000010386、 jRCTc040190130</p>

主担当： 松山構成員

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。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) 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：	

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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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。 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：	

総合的なコメント欄	<p>先進医療の名称は「NKT細胞を用いた免疫療法」であるが、αGalCerで活性化した自己樹状細胞の投与により、NKT細胞が活性化され、腫瘍退縮効果をもたらすことを期待した細胞治療である。</p> <p>投与回数が限定されていること、また、αGalCer活性化自己樹状細胞の作用が抗腫瘍効果として間接的であることから、有効性を示すのは困難であった可能性もある。</p>
-----------	---

	本領域において、適切に行われた臨床研究としてほぼ最初の報告であると思われる。本試験結果が広く周知され、がん患者が自らの判断で適切な医療を享受することを望む。
--	--

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	Substudyを行うことで、有効性が示しうる症例の選択基準が明確になる可能性もあり、期待したい。
--	---

副担当： 上村（夕） 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>本研究は、非小細胞肺癌完全切除例で病理病期Ⅱ-ⅢA期、シスプラチン+ビンoreルビンによる術後補助療法後の患者におけるNKT治療群（αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫療法）の無治療群に対する有効性を有意水準20%と設定した下で探索的に評価した試験である。主要評価項目である無再発生存期間について、ログランク検定の結果$p=0.43$と算出され、統計学的な有意差は得られなかった。なお、2年生存確率（95%信頼区間）はNKT群で63.0%（95%信頼区間47.1%-84.1%）、無治療群で74.3%（59.5%-92.7%）であり、検出力不足により有意差が得られなかったわけでもない。</p> <p>また、探索的な検討として、NKT群において末梢血単核球のサイトカイン産生能IFN-γ倍率（6倍以上、6倍未満）およびグランザイムB値で分類し、その変化量と無再発生存期間を比較しているが、現時点の解析結果からは、変化量が大きい方が有効性を有することを示すデータは得られていない。</p> <p>以上より、本試験結果から本治療の有効性は認められない。</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り)</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：

本細胞治療施行期間中に発生した「因果関係が否定できない」重篤な有害事象としては 1 件の全身性強皮症があったが転帰は軽快であり、その他因果関係が否定できない事象として 8 件あったものの、いずれも臨床検査値の増加および発熱 (grade 2 以下) の軽微なものであった。以上より、大きな安全性の懸念はなかったものと評価した。

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><input checked="" type="checkbox"/> 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>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>
--------	---

コメント欄：