

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧5）

評価委員 主担当： 松山
副担当： 平川 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	千葉大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>末梢血単核球由来の培養樹状細胞にNKT細胞特異的リガンドを提示させて鼻粘膜に投与することで、Ⅳ期頭頸部扁平上皮癌初回治療後完全奏効例の微小転移巣において内在性NKT細胞を活性化させ、抗腫瘍効果を得ることを狙った新規の免疫細胞治療は、低侵襲で免疫全体を賦活化し、再発を抑制し生存期間を延長できる画期的な治療と考えられる。本研究はⅣ期頭頸部扁平上皮癌初回治療後CR例に対して、α-ガラクトシルセラミド（αGalCer）パルス樹状細胞のアジュバント療法としての有効性を、非処理樹状細胞投与を対照とした二重盲検比較試験から明らかにすることが目的である。</p> <p>○主要評価項目：無再発生存期間</p> <p>○副次評価項目： 安全性評価基準：有害事象頻度と重篤度 有効性評価基準：2年無再発生存率、2年全生存率、末梢血NKT細胞特異的免疫反応の評価</p> <p>○目標症例数： 66例（登録症例数：23例）</p> <p>○試験期間： 2013年3月～2021年7月</p>
医療技術 の試験結果	<p>○有効性の評価結果 症例数は試験計画時に行った統計学的考察により予定した組入れ数に達しておらず、有効な評価はできなかったと考える。ただし少なくとも実施できた症例数の中での解析では、本治療法における有効性は証明されなかった。</p> <p>○安全性の評価結果 本試験における有害事象発生率は39.1%と低値で、Grade1か2であ</p>

	<p>るものがほとんどであったが、唯一重篤な有害事象としてGrade5の呼吸不全が報告されている。剖検や呼吸器内科医の意見としても本細胞療法との因果関係は否定的であったが、本試験と間質性肺炎の因果関係がないとは言えず、結果を重く受け止め休止としていた。本試験は目標症例数に達せずに中止となり、安全性の評価としても不十分となってしまったが、試験薬を鼻粘膜下投与した既報や静脈内注射した既報においては重篤な副反応は現病の悪化によるもののみであるため、本プロトコール治療の安全性は低くはないと判断される。臨床検査値の悪化と樹状細胞投与との関連は不明であるものがほとんどであるものの、すべて軽微な異常のみであり重篤と判断された検査値はなく、臨床的に重要と判断される検査値変動は認めなかった。一方、既報では倦怠感の頻度は13.0%、発熱の頻度は34.8%と比較的頻度の高い副作用であったが、本試験においては倦怠感是非処理群のみに認められ、実薬群での発熱は1例のみであった。本試験で発生頻度が低かった理由は不明である。</p> <p>○結論</p> <p>安全性の評価としては Grade 1, 2 の有害事象については、αGalCer パルス樹状細胞群と非処理群で有意差を認めなかったことに加え、内容も軽度であった。ただし、Grade 5 の呼吸不全に関しては関連が否定できないとなったが、基本的に頭頸部がん治療に関しては誤嚥は気を付けるべき合併症であることを再認識させられた。今後の頭頸部がん患者を対象とした臨床試験に関しては呼吸不全に対する安全性の確保が重要であることを示唆する内容であった。ただし、因果関係の確定した重篤な副反応は認めていないため、呼吸機能の観察に重点を置き試験を計画すれば、本治療法には改善の余地があると思われる。</p>
臨床研究 登録ID	JRCTc030190194

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。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄：目標症例数に達することができず、当該技術に関してその有効性を評価することは困難である。	

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：発生した有害事象の多くは原疾患に起因するものであり、本医療技術に起因する合併症は認められない。	

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：細胞治療は未だ発展途上にある医療技術であり、投与後の経過観察での有害事象シグナルの検出には数多くの経験が必要であろう。	

総合的なコメント欄	<p>αGal-Cer刺激樹状（DC）細胞は、NKT細胞を活性化することで抗がん作用を発揮すると期待されている。血中NKT細胞数（濃度）と本医療技術の相関の検討があれば、NKT細胞数が低い患者にαGal-Cer刺激DC細胞とNKT細胞の併用療法を行うという説明も合理的である。併用療法を立案する場合、堅固なrationaleを基盤とし、被験者の選定を進めていただきたい。</p>
-----------	---

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	<p>本先進医療の資料をもって薬事承認につながることはない。しかしながら、NKT細胞との併用療法の開発において、安全性の観点からαGal-Cer刺激自己樹状細胞の臨床データは貴重であり、参考資料としての活用も考慮していただきたい。</p>
--	---

副担当： 平川構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：本試験の主目的は、無再発生存期間を主要評価項目とし、試験治療（αGalCer パルス樹状細胞投与）の対照治療（非処理樹状細胞投与）に対する優越性を検証することである。目標症例数は、試験治療群、対照治療群の2年無再発生存率をそれぞれ65%、35%と仮定し、検出力80%、有意水準両側5%、登録期間5年、追跡期間2年、脱落率10%の下で、1群33例（合計66例）と設定された。しかしながら、Grade 5の有害事象が発現したことを契機に本試験は長期間中断され、目標症例数に到達しないまま試験が中止された。最終的には、試験に登録された試験治療群13例、対照治療群9例で無再発生存期間が比較されているものの、これらの比較においては十分な検出力が確保されていないため、その結果を適切に解釈することは困難（評価不能）と考える。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>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><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：有害事象の発現率は試験治療群で 30.8% (4/13 例)、対照治療群で 55.6% (5/9 例)であったものの、目標症例数に満たない少数例の成績である。Grade5 の呼吸不全が発現したことに伴い、安全性確保のためのプロトコル改訂が実施されていることも踏まえると、試験治療に関する安全性情報は不足しており、安全性に関する問題の有無を判断することは困難と考える。</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>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><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：技術的成熟度については、判断が困難であり、主担当に委ねることとした。</p>	