

令和2年6月11日

「ゾレドロン酸誘導 γ δ T細胞を用いた免疫療法（告示旧6）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称：
ゾレドロン酸誘導 γ δ T細胞を用いた免疫療法
適応症等：
非小細胞肺癌（従来の治療法に抵抗性を有するものに限る。）
医療技術の概要：
γ δ T細胞は血液中のリンパ球の一種であり、がんや感染症等から生体を防御する役割や傷害を受けた組織の修復を助ける働きを担っている。γ δ T細胞はがん細胞の表面に発現する分子を主要組織適合抗原（MHC）に拘束されることなく認識することで腫瘍細胞と正常細胞を区別し、腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を示すことに加えて、サイトカインを産生するなどして抗腫瘍活性を発揮する。さらに、MHC分子の発現を低下もしくは消失させることにより細胞傷害性Tリンパ球（CTL）による免疫監視機構を回避した腫瘍に対しても、γ δ T細胞の認識機構は対応可能であることから、免疫チェックポイント阻害剤無効例等に対する抗腫瘍活性も期待される。 本試験では、標準治療抵抗性の非小細胞肺癌患者を対象として、患者自己末梢血から単核細胞（PBMC）を採取し、その中に含まれるγ δ T細胞をゾレドロン酸とIL-2を用いて体外で14日間刺激培養した後、再び患者の体内に点滴静注して戻した。γ δ T細胞の投与は2週間ごとに6回実施し、効果が確認された患者ではさらに治療を継続した。
臨床研究登録ID：UMIN000006128
医療技術の試験結果：
分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の開発により肺癌に対する治療が大きく変化したため症例登録が困難となり、目標症例数には未達となったが、登録された症例で可能な限り解析が行われた。 [安全性の評価結果] 9症例で重篤な有害事象を認めた。本試験との因果関係が否定できなかった1例は、γ δ T細胞投与後に腫瘍の縮小とともに、咳嗽や発熱等、肺炎様の症状が現れ、入院治療に至った。γ δ T細胞から放出されたサイトカイン等により抗腫瘍効果を認めるとともに、肺炎（サイトカイン放出症候群）を引き起こした可能性が考えられ、当該治療に起因する重篤な有害事象として報告した。残り8症例の重篤な有害事象は原疾患の悪化に伴うもので、本試験との因果関係はなかった。

[有効性の評価結果]

最大の解析集団 (FAS) を対象に PFS の中央値 (MST) を解析した結果、95 日 (95% 信頼区間 [CI] : 73.0 ~ 132.0) が得られた。また、OS の中央値 (MST) は 418 日 (95% CI : 179.0 ~ 479.0) であった。2 年生存率及び 3 年生存率は、それぞれ 19.2% 及び 12.8% であった。治療 1 コース終了時の RECIST に基づく判定は、CR : 0 例、PR : 1 例、SD : 10 例、PD : 13 例、ND : 1 例であり、奏効率は 4% (95% CI : 0.1 ~ 20.4)、病勢コントロール率は 44% (95% CI : 24.4 ~ 65.1) であった。1 コース目が SD 以上の判定となった症例のうち、全コースで判定が悪化 (PD) するまでの期間が 6 ヶ月以上継続した症例 (long SD) は 11 例中 5 例の 45.5% (95% CI : 16.8 ~ 76.6) であった。

本試験は PFS の中央値 3 ヶ月を閾値として、期待 PFS を 4 ヶ月と設定して試験が実施された。閾値の 3 ヶ月は満たしたものの、期待 PFS には達せなかったため、有効性を示すことはできなかった。

[総括]

本試験は目標症例数未達で終了となり、有効性を示すことはできなかったが、安全に実施できた。強い免疫反応とともに腫瘍縮小を認めた症例を経験し、本治療法の POC が再確認できた。また、投与された $\gamma\delta$ T 細胞が患者の体内に蓄積する動態を詳細に観察できた。これらの知見は、今後開発が期待されている遺伝子導入 T 細胞治療などへの応用に向けて貴重なデータと考えられた。一方で、実験室内で 2 年以上凍結保存していた細胞を培養して得られた $\gamma\delta$ T 細胞の一部に核型異常を認め、安全性の検証やリスク管理の重要性を再認識した。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時 : 令和 2 年 6 月 11 日 (木) 16:00 ~
(第 100 回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要及び検討結果

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第 100 回先進医療技術審査部会 資料 3-1、3-2 参照

(評価技術の概要)

第 100 回先進医療技術審査部会 資料 3-3 参照