

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： ー

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><input checked="" type="checkbox"/> 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>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>
<p>コメント欄：</p> <p>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。</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><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>
<p>コメント欄：</p>	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：NK T細胞を用いた免疫療法

2021年11月25日

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

坂 英雄

1. 「9.2 デザインについての考察」(P. 11)ですが、主目的としては全生存期間の延長を示すことではありますが、主要評価項目は無再発生存期間となっております。こちらは無再発生存期間と記載いただくのが正しいと思われませんが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。誤記でしたので無再発生存期間に修正いたします。

2. 患者背景 (P. 29) について、割付が適切に行われていることを確認するため、また、本試験に登録された患者情報を確認するため、少なくとも以下の変数についても集計が望ましいと考えます。

・PS、ステージ、組織型

【回答】

ご指摘に従って、PS、ステージ、組織型について集計表を記載しました。

		A(NKT 細胞療法群)	B(標準治療群)
登録時 PS	0	22 (81.5%)	24 (82.8%)
	1	5 (18.5%)	5 (17.2%)
ステージ	IIA	9 (33.3%)	11 (37.9%)
	IIB	6 (22.2%)	5 (17.2%)
	IIIA	12 (44.4%)	13 (44.8%)
組織型	腺がん	19 (70.4%)	21 (72.4%)
	扁平上皮がん	6 (22.2%)	5 (17.2%)
	大細胞がん	2 (7.4%)	1 (3.4%)
	その他	0 (0.0%)	2 (6.9%)

3. 患者背景 (P. 29) において、FAS の治療群と対照群とで年齢に群間差がありますが、どのように考察されていますでしょうか。

【回答】

臨床研究実施計画書 6.1 登録の手順 (P14) に記載いたしておりますが、「ランダム割り付けに際しては、施設、PS, stage (stage II 対 stage III) で大きな偏りが生じないようにこれらを割付調整因子とする動的最小化法を用いる。」として施設、PS stage が調整因子でしたので、結果として A 群：NKT 細胞療法群 56.3±2.3 歳 B 群：標準治療群 62.7±1.6 歳 (平均±SE、p=0.03) で差が生じております。A 群、B 群間に年齢差が生じておりますが、COX 回帰分析では年齢のハザード比は 0.972(95%信頼区間 0.936-1.009、p=0.134) で、有意な因子ではありませんでした。

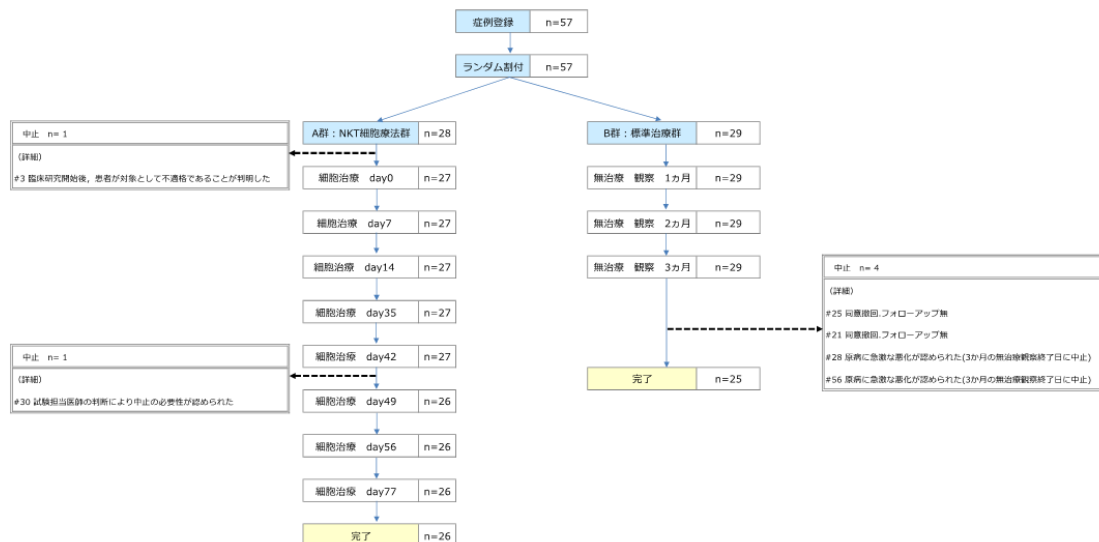
4. 「15. 2. 1 中止症例一覧」によると、治療開始前に中止した症例が 5 例あります。症例登録番号 3 は NKT 群で FAS から除かれた 1 例と推察いたしますが、残りの 4 名は登録・ランダム化前の中止でしょうか。フロー図に含めてください。

【回答】

最大の解析対象集団 (FAS) は本試験に組み入れられたすべての被験者のうち、以下の被験者を除いた集団を「最大の解析対象集団」とする。

- 試験薬が全く投与されていない被験者
- 試験薬投与後の有効性データが全くない被験者
- 再生医療等法不適合例

としており、中止症例については NKTLC 登録症例のシェーマを以下に示しますが、同意撤回までの期間については FAS・PPS 解析に用いております。



5. 11.2 は「人口統計学的及び他の基準値の特性」と節題がありますが、文章では「解析対象例の構成を図 11-1 にまとめた」とございます。また、図 11-1 の下の表 (P. 32) には登録の年と追跡期間が載っております。整合性をとってください。

【回答】

以下の表に差し替えさせていただきます。

Continuous variables

Variables	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max	N of missing
All patients in the FAS (N=56)								
Age (years)	59.67	10.89	63.54	54.32	67.25	32.41	74.79	0
Days from surgery	195.20	35.83	196.50	172.75	220.00	129.00	278.00	0
NKT treatment group in the FAS (N=27)								
Age (years)	56.34	12.14	58.41	46.99	67.49	32.41	69.99	0
Days from surgery	195.81	37.35	185.00	172.50	221.50	138.00	264.00	0
Standard treatment group in the FAS (N=29)								
Age (years)	62.77	8.68	66.18	57.63	67.03	40.37	74.79	0
Days from surgery	194.62	35.00	199.00	175.00	220.00	129.00	278.00	0
All patients in the PPS (N=55)								
Age (years)	59.54	10.94	63.38	54.24	67.47	32.41	74.79	0
Days from surgery	195.67	35.98	197.00	174.00	220.00	129.00	278.00	0
NKT treatment group in the PPS (N=26)								
Age (years)	55.93	12.19	56.94	45.22	67.75	32.41	69.99	0
Days from surgery	196.85	37.70	185.50	174.00	227.75	138.00	264.00	0
Standard treatment group in the PPS (N=29)								
Age (years)	62.77	8.68	66.18	57.63	67.03	40.37	74.79	0
Days from surgery	194.62	35.00	199.00	175.00	220.00	129.00	278.00	0

Category variables

Variables	Counts	Percentage	N of missing
All patients in the FAS (N=56)			
Man	39	69.64 %	0
PS:0	46	82.14 %	0
PS:1	10	17.86 %	0
Stage:IIA	20	35.71 %	0
Stage:IIB	11	19.64 %	0
Stage:IIIA	25	44.64 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	11	19.64 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	22	39.29 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	6	10.71 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	14	25.00 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	3	5.36 %	0
組織型：腺がん	40	71.43 %	0
組織型：大細胞がん	3	5.36 %	0
組織型：扁平上皮がん	11	19.64 %	0
組織型：その他	2	3.57 %	0
NKT treatment group in the FAS (N=27)			
Man	19	70.37 %	0
PS:0	22	81.48 %	0
PS:1	5	18.52 %	0
Stage:IIA	9	33.33 %	0
Stage:IIB	6	22.22 %	0
Stage:IIIA	12	44.44 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	3	11.11 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	10	37.04 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	3	11.11 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	8	29.63 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	3	11.11 %	0
組織型：腺がん	19	70.37 %	0
組織型：大細胞がん	2	7.41 %	0
組織型：扁平上皮がん	6	22.22 %	0
組織型：その他	0	0.00 %	0

Standard treatment group in the FAS (N=29)			
Man	20	68.97 %	0
PS:0	24	82.76 %	0
PS:1	5	17.24 %	0
Stage:IIA	11	37.93 %	0
Stage:IIB	5	17.24 %	0
Stage:IIIA	13	44.83 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	8	27.59 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	12	41.38 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	3	10.34 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	6	20.69 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	0	0.00 %	0
組織型：腺がん	21	72.41 %	0
組織型：大細胞がん	1	3.45 %	0
組織型：扁平上皮がん	5	17.24 %	0
組織型：その他	2	6.90 %	0
All patients in the PPS (N=55)			
Man	38	69.09 %	0
PS:0	46	83.64 %	0
PS:1	9	16.36 %	0
Stage:IIA	19	34.55 %	0
Stage:IIB	11	20.00 %	0
Stage:IIIA	25	45.45 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	11	20.00 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	22	40.00 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	6	10.91 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	13	23.64 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	3	5.45 %	0
組織型：腺がん	40	72.73 %	0
組織型：大細胞がん	3	5.45 %	0
組織型：扁平上皮がん	10	18.18 %	0
組織型：その他	2	3.64 %	0

NKT treatment group in the PPS (N=26)			
Man	18	69.23 %	0
PS:0	22	84.62 %	0
PS:1	4	15.38 %	0
Stage:IIA	8	30.77 %	0
Stage:IIB	6	23.08 %	0
Stage:IIIA	12	46.15 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	3	11.54 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	10	38.46 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	3	11.54 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	7	26.92 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	3	11.54 %	0
組織型：腺がん	19	73.08 %	0
組織型：大細胞がん	2	7.69 %	0
組織型：扁平上皮がん	5	19.23 %	0
組織型：その他	0	0.00 %	0
Standard treatment group in the PPS (N=29)			
Man	20	68.97 %	0
PS:0	24	82.76 %	0
PS:1	5	17.24 %	0
Stage:IIA	11	37.93 %	0
Stage:IIB	5	17.24 %	0
Stage:IIIA	13	44.83 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	8	27.59 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	12	41.38 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	3	10.34 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	6	20.69 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	0	0.00 %	0
組織型：腺がん	21	72.41 %	0
組織型：大細胞がん	1	3.45 %	0
組織型：扁平上皮がん	5	17.24 %	0
組織型：その他	2	6.90 %	0

6. 11. 3 節 (P. 32) では、統計解析計画書 11. 3 に基づき、試験薬の投与回数に関する集計結果の提示が適切と考えます。

【回答】

以下に記載しました。

治療の状況

NKT treatment group in the FAS (N=27)

Day	治療の内容	実施	未実施	2週目の投与の延期
0	サイクル1：成分採血	27(100.0%)	0(0.0%)	–
7	サイクル1：1週目の投与	27(100.0%)	0(0.0%)	–
14	サイクル1：2週目の投与	27(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
42	サイクル2：成分採血	27(100.0%)	0(0.0%)	–
49	サイクル2：1週目の投与	26(96.3%)	1(3.7%)	–
56	サイクル2：2週目の投与	26(96.3%)	1(3.7%)	0(0.0%)

NKT treatment group in the PPS (N=26)

Day	治療の内容	実施	未実施	2週目の投与の延期
0	サイクル1：成分採血	26(100.0%)	0(0.0%)	–
7	サイクル1：1週目の投与	26(100.0%)	0(0.0%)	–
14	サイクル1：2週目の投与	26(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
42	サイクル2：成分採血	26(100.0%)	0(0.0%)	–
49	サイクル2：1週目の投与	26(100.0%)	0(0.0%)	–
56	サイクル2：2週目の投与	26(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

7. 実施計画書 12. 6. では、層別ログランク検定を主たる解析とし、参考として層別なしのログランク検定を実施する旨の記載があります。総括報告書「11. 4. 1 1) 各種生存期間の解析」(P. 32～)において、それぞれの結果についてご提示ください。

また、実施計画書には「参考までに、治療効果の差の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて 2 群間のハザード比と両側 95%信頼区間を求める」とあります。こちらについてもご提示ください。

【回答】

以下に層別なしのログランク検定および層別ログランク検定結果を以下に示します。

Outcome	P value from logrank test NKT vs Standard	P value from stratified logrank test NKT vs Standard	HR (95%CI) for NKT treatment by Cox analysis
FAS			
Recurrence-free survival	0.434	0.439	1.463 (0.557 to 3.845) P =0.440
Overall survival	0.307	0.198	0.326 (0.034 to 3.139) P =0.332
PPS			
Recurrence-free survival	0.381	0.410	1.531 (0.583 to 4.025) P =0.387
Overall survival	0.326	0.198	0.339 (0.035 to 3.263) P =0.349

8. 統計解析計画書 11. 4. 1. 2 では、介入群を対象に、NKT 細胞特異的免疫反応として下記項目について経時推移をプロットする、とあります。総括報告書「11. 4. 1 2)NKT 細胞特異的免疫反応」において、結果をご提示ください。

- ・末梢血 NKT, NK 細胞数
- ・末梢血単核球のサイトカイン産生能 (IFN- γ , IL-4, IL-10 等)
- ・血清中のサイトカイン濃度 (IFN- γ , IL-4, IL-10 等)

【回答】

以下の NKT 細胞特異的免疫反応について症例毎に以下(1)～(4)まで測定しておりますが、ELISPOT をおよびグランザイム B に係る解析を除いて、NKT 細胞治療群および標準治療群についての群間差の統計学的処理はしておりません。詳細を総括報告書に記載しました。

(1)末梢血 NKT, NK 細胞数

- NKT 細胞
- NK 細胞
- CD8T 細胞
- CD4T 細胞
- B 細胞
- NK 細胞サブセット (CD16-NK 細胞)
- NK 細胞サブセット (CD16+NK 細胞)
- ナイーブ CD8T 細胞
- セントラル記憶 CD 8 T 細胞
- エフェクター記憶 CD 8 T 細胞
- ナイーブ CD 4 T 細胞
- セントラル記憶 CD 4 T 細胞
- エフェクター記憶 CD 4 細胞
- 骨髄計樹状細胞 (c DC)
- 形質細胞様樹状細胞 (p DC)
- 骨髄由来抑制細胞 (MDSC)
- 制御性 T 細胞

(2)末梢血単核球のサイトカイン産性能 (IFN- γ , IL-4, IL-10)

- 末梢血単核球の IFN- γ 産性能 (ELISPOT 数/5x10⁵PBMCs) : α GC なし
- 末梢血単核球の IFN- γ 産性能 (ELISPOT 数/5x10⁵PBMCs) : α GC 刺激
- 末梢血単核球の IL-4 産性能 (ELISPOT 数/5x10⁵PBMCs) : α GC なし
- 末梢血単核球の IL-4 産性能 (ELISPOT 数/5x10⁵PBMCs) : α GC 刺激
- 末梢血単核球の IL-10 産性能 (ELISPOT 数/5x10⁵PBMCs) : α GC なし
- 末梢血単核球の IL-10 産性能 (ELISPOT 数/5x10⁵PBMCs) : α GC 刺激

(3) 血清中のサイトカイン濃度 (IFN- γ 、IL-4、IL-10)

血清中の IFN- γ 濃度 (pg/ml)

血清中の IL-4 濃度 (pg/ml)

血清中の IL-10 濃度 (pg/ml)

(4) NK 細胞のグランザイム B についてそれぞれ、NKT 細胞療法群および標準治療群について揭示推移 (NKT 細胞治療群については Day70 までの拡大図を添付) をプロットしたグラフを、添付資料といたしました。

以上

研究実施医療機関

- ◎名古屋医療センター
- 三重中央医療センター
- 長良医療センター
- 大阪医療センター
- 四国がんセンター
- 九州がんセンター
- 山口宇部医療センター
- 福岡病院
- 長崎医療センター
- 大分医療センター
- 南九州病院
- 九州医療センター
- 福岡東医療センター
- 福岡医療センター
- 別府医療センター

◎申請医療機関 ・ その他協力医療機関

非小細胞肺癌完全切除患者の病理病期pT1b~T2期で、シスプラチン+ビノレルビンによる術後補助療法終了予定の患者

