

令和4年12月26日

「NKT細胞を用いた免疫療法（告示旧5）」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 竹内 勤

千葉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. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

<p>先進医療の名称： NKT細胞を用いた免疫療法</p>
<p>適応症等： 頭頸部扁平上皮がん（診断時のステージがIV期であって、初回治療として計画された一連の治療後の完全奏功の判定から八週間以内の症例（当該期間内に他の治療を実施していないものに限る。）に限る。）</p>
<p>医療技術の概要： 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（α GalCer）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。 ○主要評価項目：無再発生存期間 ○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 ○目標症例数： 66例（登録症例数：23例） ○試験期間： 2013年3月～2021年7月</p>
<p>臨床研究登録ID：jRCTc030190194</p>
<p>医療技術の試験結果： [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。 [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、Grade 1か2であるものがほとんどで</p>

あったが、唯一重篤な有害事象としてGrade 5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。

[総括]

安全性の評価としてはGrade 1,2の有害事象については、 α Gal-Cer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。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。

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4年12月15日（木）16:00～
（第143回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

千葉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、総評として概要は以下のとおりであった。

- α Gal-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）と本医療技術の関連の検討があれば、NKT細胞数が低い患者に α Gal-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。
- 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 α Gal-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。

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143回先進医療技術審査部会 資料1-1参照

（評価技術の概要）

第143回先進医療技術審査部会 資料1-3参照