

(別添様式第3-1号)

高度医療の名称	非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT)
適応症	切除不能進行期または再発非小細胞肺癌にて、化学療法による初回治療が行われた症例
内容	<p>(先進性) 本治療は末梢血単核球由来の培養細胞に NKT 細胞特異的リガンドを提示させて投与し、内在性 NKT 細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。低侵襲で安全に免疫全体を賦活化し、生存期間を延長できる画期的な治療と考えられる。</p> <p>(概要) NKT 細胞は特異的リガンドである <math>\alpha</math> ガラクトシルセラミドにより活性化すると腫瘍に対して直接的に、もしくは他の免疫担当細胞を活性化して間接的に強力な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、末梢血より成分採血にて単核球を採取して樹状細胞を誘導し、<math>\alpha</math> ガラクトシルセラミドを添加した後に、本人に点滴静注にて投与する。</p> <p>(効果) Phase I - II 相当試験で登録となった 23 例の全生存期間中央値は 17.4 ヶ月で病勢コントロール率は 21.7% (SD5 例、PD18 例) であった。NKT 細胞特異的免疫反応の解析が可能であった 17 例において、インターフェロン <math>\gamma</math> 産生増強が認められた 10 例の生存期間中央値は 29.3 ヶ月であり、産生増強が認められなかった 7 例の 9.7 ヶ月と比較すると有意に良好であった。非小細胞肺癌の 2 次治療としてドセタキセルと比較して低侵襲で重篤な副作用を認めず安全に施行でき、生活の質を保ったまま生存期間を延長できる可能性がある。</p> <p>(高度医療に係る費用) この臨床研究にかかる費用は 1 コース当たり 599,500 円と算定され、最大 2 コース施行時には 1,199,000 円となる。</p>
申請(調整)医療機関	千葉大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

【別添】「非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT)」の被験者の適格基準及び選定方法 (申請書類より抜粋)

- 1) 組織学的もしくは細胞学的に非小細胞癌の確定診断が得られている
- 2) 切除不能進行期肺癌のstage IIIB/IV期(UICC第7版)、または術後再発
- 3) 非小細胞肺癌に対する化学療法として、EGFR遺伝子変異を認める症例ではイレッサもしくはプラチナベースの化学療法を終了しており、遺伝子変異を認めない症例ではプラチナベースの化学療法が終了している
- 4) RECIST ver 1.1 規準に則った測定可能病変が少なくとも1つ以上有する
- 5) 年齢:同意取得時の年齢が20歳以上75歳未満
- 6) Performance Status (ECOG) 0~1
- 7) 登録時に先行治療(手術療法、化学療法あるいは放射線療法)から4週間以上経過している
- 8) 登録日より予後が3ヶ月以上期待される症例
- 9) 登録前4週以内の臨床検査で主要臓器(骨髄、肝、腎等)の機能が十分に保持されており、以下の規準を満たす

白血球数	3,000/mL 以上
血小板数	75,000/mL 以上
ヘモグロビン	9.0 g/dL 以上
血清クレアチン	1.5 mg/dL 以下
総ビリルビン	1.5 mg/dL 以下
AST(GOT)、ALT(GPT)	2×基準値上限以下
SpO2 (room air)	93% 以上
- 10) 末梢血にNKT細胞が存在する症例(10個以上/末梢血1mL)
- 11) 本試験の参加について患者本人から文書による同意が得られている

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT)
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center; font-size: 2em;">[</div> <div style="text-align: center; font-size: 2em;">]</div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適    ・    否 コメント: これまでの研究で、本治療の全生存期間中央値(MST)は標準治療に 比べて 2.2 倍(17.4 カ月 vs. 7.8 カ月)であるが、インターフェロン $\gamma$ 産生 増強が認められた患者に限定すると 3.8 倍(29.3 カ月 vs. 7.8 カ月)と大 幅に延長する。インターフェロン $\gamma$ 産生増強の予測方法の解明も重要と 考えられる。

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

平成 23 年 11 月 15 日

「非小細胞肺癌に対するNKT 細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT) (高度医療整理番号036)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

千葉大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT)	
適応症：切除不能進行期または再発非小細胞肺癌にて、化学療法による初回治療が行われた症例	
内容： (先進性) 本治療は末梢血単核球由来の培養細胞にNKT細胞特異的リガンドを提示させて投与し、内在性NKT細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。低侵襲で安全に免疫全体を賦活化し、生存期間を延長できる画期的な治療と考えられる。  (概要) NKT細胞は特異的リガンドである $\alpha$ ガラクトシルセラミドにより活性化すると腫瘍に対して直接的に、もしくは他の免疫担当細胞を活性化して間接的に強力な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、末梢血より成分採血にて単核球を採取して樹状細胞を誘導し、 $\alpha$ ガラクトシルセラミドを添加した後に、本人に点滴静注にて投与する。  (効果) Phase I-II 相当試験で登録となった23 例の全生存期間中央値は17.4 ヶ月で病勢コントロール率は21.7% (SD5 例、PD18 例) であった。NKT 細胞特異的免疫反応の解析が可能であった17 例において、インターフェロン $\gamma$ 産生増強が認められた10 例の生存期間中央値は29.3 ヶ月であり、産生増強が認められなかった7 例の9.7 ヶ月と比較すると有意に良好であった。非小細胞肺癌の2 次治療としてドセタキセルと比較して低侵襲で重篤な副作用を認めず安全に施行でき、生活の質を保ったまま生存期間を延長できる可能性がある。  (高度医療に係る費用) この臨床研究にかかる費用は1 コース当たり599,500 円と算定され、最大2 コース施行時には1,199,000 円となる。	
申請医療機関	千葉大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成23年9月28日(水) 16:30～17:30  
(第26回 高度医療評価会議)

### (2)議事概要

千葉大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第26回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第26回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

千葉大学医学部附属病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

## 高度医療 評価表 (番号 036)

評価委員 主担当：林  
副担当：藤原 副担当：田島 技術委員：松山

高度医療の名称	非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT)
申請医療機関の名称	千葉大学医学部附属病院
医療技術の概要	末梢血単核球由来の培養細胞に NKT 細胞特異的リガントを提示させて投与し、内在性 NKT 細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。

## 【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
施設等の要件は全く問題ないので、全て「適」とさせていただきます。 疑義のある点については、別添質疑応答の結果、明らかとなりました。 なお、申請された試験デザインより、physician choice の抗がん剤治療を対照群とするランダム化第Ⅱ相試験の方が、今後の薬事申請につながる治験への移行がスムーズであるように思いますが、本申請を拒絶する理由とはならないと考えますので、了承します。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

## 【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
いままで私が確認したなかで、最も水準の高い申請書であります。実施にあたり、疑義がある点については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、疑義が解消されたので「適」とします。 本申請により有効性が示され、本治療法が多くのがん患者さんに届くことを期待するとともに、有効性が示されていない細胞治療が淘汰されることを望みます。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
1. 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。	
2. 患者相談等の対応は整備されている。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【プロトコールの評価】 評価者：林

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
本治療法により早期の評価確立を目指す場合、試験デザインを標準治療対照のランダム化比較試験とすることも考えられた。しかしながら、単群にて生存期間推定を行う明確な理由が統計解析担当者から回答され、本試験デザインは妥当なものとして判断した。その他の研究プロトコル各項目は「適」と判断した。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	35 例		予定試験期間	5 年間 (登録 3 年、追跡 2 年)
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
特になし				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				



高度医療 036 に対する第 26 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 23 年 10 月 28 日

高度医療技術名：

非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT)

日付：平成 23 年 10 月 30 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

説明文書 (P2~3)

現在の標準治療について、「どの抗癌剤も癌の増殖を抑制する薬なので、腫瘍縮小や生存期間の延長などの効果のある一定割合で認めます」と記載されている一方、本技術について、「20%の患者さんに疾患の悪化が認められなかった」と記載されているが、これでは標準治療の方が効果が大きいと受け止められかねないので、標準治療の全生存期間中央値を明記するなどして、患者がより積極的にこの高度医療を選択し、参加したいと受け止められるような本技術に関する説明にすべき。

回答

ご指摘の点を考慮したしまして、本技術に対して患者さんが参加に対して前向きに受け止められるような説明記載を追加いたしました。

日付：平成 23 年 10 月 30 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

申請課題名：非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT)

文 書 名：説明同意文書

### 新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
P3	また、どの抗癌剤も癌の増殖を抑制する薬なので、腫瘍縮小や生存期間の延長などの効果のある一定の割合で認めますが、癌が消失することはほとんどありません。	また、どの抗癌剤も癌の増殖を抑制する薬なので、腫瘍縮小や生存期間の延長 (2~4 ヶ月) などの効果のある一定の割合で認めますが、癌が消失することはほとんどありません。	記載整備のため
P3	これにより、 $\alpha$ ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞療法施行後の生存期間の延長が期待されます。	これにより、 $\alpha$ ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞療法施行により副作用が少なく生活の質が保たれたまま生存期間の延長が期待されます。	記載整備のため

# 非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT)

実施責任医師: 千葉大学医学部附属病院呼吸器外科 科長 吉野一郎

切除不能進行期または再発非小細胞肺癌に対する新規2nd line治療法の開発

## 非小細胞肺癌

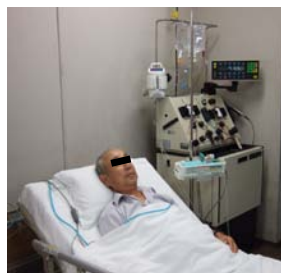
- ・切除不能進行期
- ・再発

## 対象症例

初回化学療法施行後である  
先行化学療法から4週間の  
休薬期間

## 高度医療試験治療 (Chiba-NKT)

$\alpha$ GalCer\*パルス樹状細胞投与 (4回/3ヶ月)  
追跡調査: 2年間  
主要評価項目: 全生存期間  
予定症例数: 35例



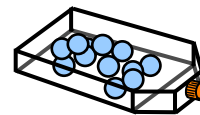
医学部附属病院  
輸血部

成分採血



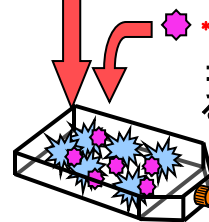
医学部附属病院  
未来開拓センター内  
細胞調製室

末梢血単核球



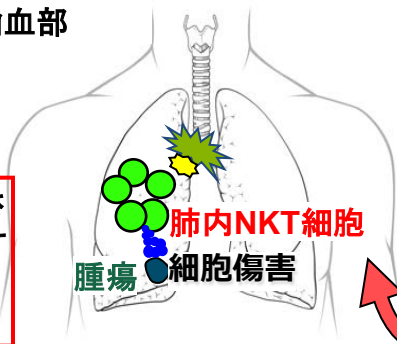
GM-CSFおよび IL-2  
にて培養

\* $\alpha$ GalCer:  $\alpha$ ガラクトシルセラミド  
: NKT細胞を特異的に活性化す  
る糖脂質抗原



$\alpha$ GalCerパルス樹状細胞

点滴静注



←ガラクトシルセラミドを提示させた樹状細胞を静脈内投与すると、体内NKT細胞が活性化され、抗腫瘍効果を示す。

# 開発ロードマップ

H18年6月～23年4月

H23年8月

H23年8月  
～27年7月

H27年8月  
～H32年

H32年  
～H33年

## 臨床試験プロジェクト複合体

臨床研究拠点  
**千葉大学医学部附属病院  
未来開拓センター**

臨床試験実施  
臨床検体を用いたNKT細胞の効  
果予測マーカー探索的研究と  
免疫モニタリング

免疫発生学・免疫細胞医学教  
室

輸血・細胞プロセッシング室

CPC(無菌細胞調製室)

臨床研究の  
プラットフォーム  
**千葉大学医学部  
附属病院臨床試  
験部ARO推進室**

プロジェクト管理、安  
全性、統計解析、監  
査

モニタリング

データセンター

基礎研究拠点  
**理化学研究所・免疫  
アレルギーセンター  
理研ベンチャー**

試薬品の合成  
新規化合物の開発  
効果予測マーカーの探索的研究

プロトコル作成  
説明文書作成・  
同意書作成  
CRF作成  
倫理委員会承認

高度医療評価制度申請・高度医療評価会議審査

単施設における第Ⅱ相臨床試験

POC取得

(医師主導)治験

細胞製剤

Chiba-NKT細胞  
の薬事承認