

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	千葉頭頸部 NKT 療法
適応症	標準治療終了後の頭頸部扁平上皮癌
内容	<p>(先進性)</p> <p>NKT 細胞免疫系を賦活化するという新しい免疫療法により、これまで有効性の確認された治療が存在しなかった進行期頭頸部癌に対する標準治療後の再発・転移を抑制する治療である。</p> <p>(概要)</p> <p>平成 15 年度から平成 19 年度にかけて、抗腫瘍効果の高い NKT 細胞免疫系を標的とした免疫細胞療法の開発を手術不能な再発頭頸部癌患者を対象に進めてきた。</p> <p>頭頸部癌では、粘膜免疫の利用が可能という特徴があるため、鼻粘膜下に NKT 細胞のリガンドである α GalCer をパルスした樹状細胞を投与し、体内での NKT 細胞活性化を狙う方法を用いた。その結果、樹状細胞は投与後早期に頸部リンパ節に移行し長期に留まること、移行した所属リンパ節内で NKT 細胞の活性化を引き起こすことが判明した。また、この投与法は安全性が高く、さらに同じ樹状細胞を静脈内に投与する場合に比較して、1/10 量以下の樹状細胞の鼻粘膜下投与 (1×10^8 個) で同等の免疫応答の亢進を血中に誘導できること、再発癌患者でも腫瘍縮小効果を認めること (9 例中 1 例) を確認した。</p> <p>また、頭頸部扁平上皮癌再発かつ手術不能症例を対象に、成分採血にて採取した末梢血単核球から増殖・活性化した NKT 細胞の腫瘍栄養動脈内投与法に加えて、α GalCer パルス樹状細胞の鼻粘膜下投与を組み合わせさせた第 I / II 相臨床試験を行った。その結果、全身性の免疫応答の誘導とともに、8 例中 3 例に部分奏功 (Partial Response, PR) の腫瘍縮小効果を認めた。</p> <p>これまでの検討から α GalCer パルス樹状細胞投与の鼻粘膜下投与は、①NKT 細胞の活性化を効率よく誘導し、この反応は 10 倍量の樹状細胞の静脈内投与に匹敵する点、②成分採血の必要がなく、外来一般採血から必要な樹状細胞が準備できるため、患者の負担が少なく、安全かつ低コストで投与が可能で有用性が高いと考えられた。</p> <p>有意な免疫応答を誘導し、腫瘍縮小効果が認められたことから、微小転移癌に対する効果を期待し、標準治療後に完全奏功 (Complete Response, CR) を得た症例に高頻度で発生する遠隔転移に対する再発抑制を目的としたアジュバント療法として用いることで、治療成績の向上が見込めると考えられる。</p> <p>(効果)</p> <p>進行頭頸部癌を対象として標準治療後の再発・遠隔転移の抑制効果が得ることができれば無再発生存期間の延長が期待できる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>365,000 円 (一連)</p>
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

【別添】「千葉頭頸部 NKT 療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

- (1) 頭頸部扁平上皮癌の初回標準治療（手術、放射線療法、化学療法）後に完全奏功の判定となり、その判定から 8 週以内の症例。前治療の種類は問わない。ただし、前治療終了より 4 ヶ月以内に登録するものとする。
- (2) 診断時の臨床病期が IV 期の症例
- (3) 同意取得時の年齢が 20～80 歳の症例。
- (4) ECOG の Performance Status が 2 以下の症例。
- (5) 以下の検査データを満たす症例（登録前 4 週間以内の測定結果）。
 - 白血球数 \geq 3,000/mL
 - 血小板数 \geq 75,000/mL
 - 血清クレアチン \leq 1.5mg/dL
 - 総ビリルビン \leq 1.5mg/dL
 - AST (GOT)、ALT (GPT) \leq 基準値上限の 2.5 倍
- (6) 本人からの文書による同意が得られている症例。

除外基準

- (1) 肝炎及びその既往を有する症例。
- (2) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体または HTLV-1 抗体が陽性の症例。
- (3) コルチコステロイドを内服または注射している症例。
- (4) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性および授乳期の女性。
- (5) 自己免疫疾患を有する症例。
- (6) 治療を要する感染を有する症例。
- (7) コントロール不良の糖尿病を有する症例。
- (8) 重症以上の肺気腫もしくは肺線維症を有する症例。
- (9) 重大な心疾患を有する症例 (NYHA class III 以上)。
- (10) 同時性の重複進行期癌症例。
- (11) 担当医が本臨床研究への参加を不相当と判断した症例。

評価者 構成員： 福井 次矢 _____ 技術委員： _____

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	頭頸部 NKT 療法
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 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 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="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 保険収載については、本臨床試験を含む複数の臨床試験の結果を踏まえて考慮すべき </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 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

平成 25 年 1 月 23 日

「千葉頭頸部NKT療法（整理番号048）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

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、高度医療評価会議で安全性・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

先進医療の名称：千葉頭頸部NKT療法	
適応症：標準治療終了後の頭頸部扁平上皮癌	
内容： (先進性) NKT 細胞免疫系を賦活化するという新しい免疫療法により、これまで有効性の確認された治療が存在しなかった進行期頭頸部癌に対する標準治療後の再発・転移を抑制する治療である。 (概要) 標準治療終了後の頭頸部扁平上皮がんを適応症とした、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鼻粘膜に投与し、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。 (効果) 進行頭頸部癌を対象として標準治療後の再発・遠隔転移の抑制効果が得ることができれば無再発生存期間の延長が期待出来る。 (先進医療に係る費用) 365,000 円（一連）	
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 24 年 9 月 26 日(水) 16：30～17：30
(第 34 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34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34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先進医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 048)

評価委員 主担当：林
副担当：藤原 副担当：佐藤 技術委員：松山

高度医療の名称	千葉頭頸部 NKT 療法
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	標準治療終了後の頭頸部扁平上皮がんを適応症とした、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鼻粘膜に投与し、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。） 実施体制等については、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。	
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。） 実施体制等については、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。	
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：佐藤 _____

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。） 説明文書は適切に修正され、また、補償内容、患者相談等の対応は適切である。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）			
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。） 実施計画書における「標準治療」の定義について追加記載がなされ、目標症例数設定根拠、主要評価項目の解析の記述も妥当なものに修正がなされた。			
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	1 群 33 例、計 66 例	予定試験期間	7 年間 (登録 5 年間、追跡 2 年間)	
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。）				
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 048 に対する第 34 回高度医療評価会議における指摘事項

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 11 月 9 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

1. 試験実施計画書にもモニタリングの実施に関して記載すること（実施手順の概要など）。あわせて、試験実施計画書にモニタリングを実施する部門や責任者などモニタリングの実施体制について記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、新たに項目 19 として「研究のモニタリング」を追加しました。これに伴い、「研究組織」と「文献」の項目番号がそれぞれ、19, 20 から 20, 21 に変更になりました。

また、「研究組織」内に新たに「臨床研究モニター」を追加致しました。

2. 頭頸部がんということで、すべての部位を含んでいると思うが、一般には中咽頭、下咽頭/喉頭で予後が大きく違うので、腫瘍部位を割付調整因子に含めたほうがよいのではないか。もし仮に中咽頭等が入りえないという理由があれば、その理由については試験実施計画書に記載して、割付調整因子に指定する必要がない旨を追記すること。

【回答】

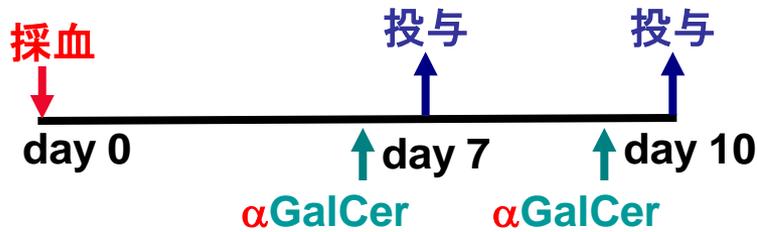
ご指摘に従い、腫瘍の原発部位を割付調整因子に追加致しました。

千葉頭頸部NKT療法

実施責任医師：千葉大学医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授 岡本美孝

目的：標準治療を終了し、Complete response (CR)を得た進行期頭頸部扁平上皮癌を対象として、 α -Galactosylceramide (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、 α GalCerパルス処理を行っていない非処理樹状細胞投与群を対照とした比較試験から無再発生存期間を用いて検討する。

治療計画：Day 0に静脈血採血を行い、GM-CSFとIL-2存在下に末梢血単核球を培養する。細胞調製を行ったあと、Day 7およびDay 10に α GalCerパルス樹状細胞または非処理樹状細胞を鼻粘膜下に投与する。Day 7, Day 10, Day 21に末梢血採血を行い、免疫学的反応を調べる。



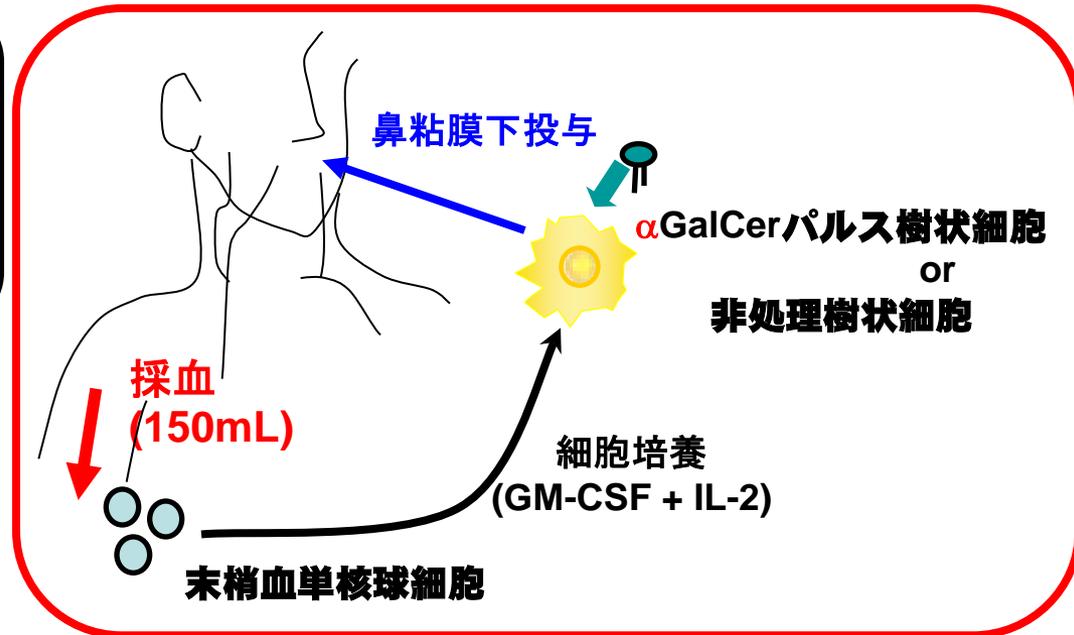
主要評価項目：無再発生存期間

副次評価項目：

- ① 2年無再発生存率、2年全生存率
- ② 末梢血NKT細胞特異免疫反応評価
- ③ 有害事象頻度と重篤度

予定試験期間：7年間(承認時より)

予定症例数：66例



開発ロードマップ

H18~

H23

H24~

~H31

H32

臨床試験
Phase I

臨床試験 Phase II

治験(医師主導)

薬事申請

安全性の評価
抗腫瘍免疫応答の確認

プロトコル作成
研究申請など

高度医療評価制度申請・高度医療評価会議審査

症例集積

α-Galactosylceramide
パルス樹状細胞の鼻粘膜投与

追跡調査

- ・抗腫瘍免疫応答の解析
- ・バイオマーカーの探索
- ・生存率の評価