

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧5）

評価委員 主担当： 松山  
副担当： 平川 技術専門委員： -

先進医療 の名称	NKT細胞を用いた免疫療法
申請医療 機関	千葉大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>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、<math>\alpha</math>-ガラクトシルセラミド（<math>\alpha</math>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。</p> <p>○主要評価項目：無再発生存期間</p> <p>○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</p> <p>○目標症例数： 66例（登録症例数：23例）</p> <p>○試験期間： 2013年3月～2021年7月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○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。</p> <p>○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、Grade1か2であ</p>

	<p>るものがほとんどであったが、唯一重篤な有害事象としてGrade5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に中止となり、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。</p> <p>○結論</p> <p>安全性の評価としては Grade 1, 2 の有害事象については、<math>\alpha</math>GalCer 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が、基本的に頭頸部がん治療に関しては誤嚥は気を付けるべき合併症であることを再認識させられた。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。</p>
臨床研究 登録ID	JRCTc030190194

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。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄：目標症例数に達することができず、当該技術に関してその有効性を評価することは困難である。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> 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：発生した有害事象の多くは原疾患に起因するものであり、本医療技術に起因する合併症は認められない。	

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：細胞治療は未だ発展途上にある医療技術であり、投与後の経過観察での有害事象シグナルの検出には数多くの経験が必要であろう。	

総合的なコメント欄	<p><math>\alpha</math>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）と本医療技術の相関の検討があれば、NKT細胞数が低い患者に<math>\alpha</math>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。</p>
-----------	---

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	<p>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<math>\alpha</math>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。</p>
--	---

副担当： 平川構成員

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>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><input type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：本試験の主目的は、無再発生存期間を主要評価項目とし、試験治療（<math>\alpha</math>GalCer パルス樹状細胞投与）の対照治療（非処理樹状細胞投与）に対する優越性を検証することである。目標症例数は、試験治療群、対照治療群の2年無再発生存率をそれぞれ65%、35%と仮定し、検出力80%、有意水準両側5%、登録期間5年、追跡期間2年、脱落率10%の下で、1群33例（合計66例）と設定された。しかしながら、Grade 5の有害事象が発現したことを契機に本試験は長期間中断され、目標症例数に到達しないまま試験が中止された。最終的には、試験に登録された試験治療群13例、対照治療群9例で無再発生存期間が比較されているものの、これらの比較においては十分な検出力が確保されていないため、その結果を適切に解釈することは困難（評価不能）と考える。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>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><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：有害事象の発現率は試験治療群で 30.8% (4/13 例)、対照治療群で 55.6% (5/9 例)であったものの、目標症例数に満たない少数例の成績である。Grade5 の呼吸不全が発現したことに伴い、安全性確保のためのプロトコル改訂が実施されていることも踏まえると、試験治療に関する安全性情報は不足しており、安全性に関する問題の有無を判断することは困難と考える。</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>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><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：技術的成熟度については、判断が困難であり、主担当に委ねることとした。</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：NKT 細胞を用いた免疫療法 頭頸部扁平上皮がん

2022年 11月 02日

千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 飯沼智久

1. 総括報告書 p27 に、Grade5 の有害事象症例(症例 23)について、「2016年11月15日に末梢血採血を行い、22日に1回目、25日に2回目の樹状細胞を鼻粘膜下投与。25日の夕方から肺炎の悪化を認め、誤嚥性肺炎による感染から間質性肺炎を含めた肺炎の急性増悪をきたした。α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の鼻粘膜下投与と急性間質性肺炎との因果関係は支持しないが、本試験自体には相応の侵襲が存在するため、当該症例がいずれの群の割付でも本試験と間質性肺炎の因果関係がないとは言えない、という結論となった。そのため、呼吸不全と本プロトコル治療との因果関係は否定できない、と結論した。本結果を重く受け止め、安全性確保のためにプロトコルを改定するため、試験は休止としていた。」との記載があります。改訂されたプロトコル、あるいは改訂にむけた検討等についてご教授ください。

### 【回答】

2016年の最後の症例ののち、特定認定再生医療等委員会や第77回先進医療技術審査部会（2018.11.15）などでの審議を経て、

除外基準や投与中止基準に、

- 2週間以内の発熱や白血球増加、または治療を要した感染症を有した症例、
- 重度の肺疾患を有する症例（MRC 息切れスケール grade2 以上）
- SpO<sub>2</sub> が 93%未満

を加え、

プロトコルには、

- 投与後には Day7,10,21 に胸部レントゲン検査を組み入れ、呼吸器症状がある場合には胸部 CT を撮影すること、
- としております。

実施体制の変更なども含まれていますが、一連の改定が最終的に落ち着いた時期が2020年であり、ちょうど新型コロナの時期に重なってしまったという経緯がございます。上記をまとめ、以下のように本文に追記をさせていただきます。

### 12.3.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察:

本結果を重く受け止め、安全性確保のためにプロトコルを改定するため、試験は休止としていた。検討の結果、呼吸機能の低下している症例や肺疾患を持つ症例を適応から除く方向となった。その為、重度の肺疾患を持つ症例や SpO<sub>2</sub> が低下している症例を除外基準に加え、投与中止基準にも感染症を疑わせる項目や SpO<sub>2</sub> の低下を追加した。また、投与後の定期検査に肺レントゲン撮影や異常時には CT 撮影を行うことをプロトコルに明記するなど対応を行った。

2. 統括報告書 p5 に、「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。」とあります。照会事項 1 と同じですが、試験を一時中止してから年余を経ているので、本治療法の改善に関する検討について、ご教授下さい。この検討結果に加え、iPS-NKT 細胞治療において規定の用法用量での有用性が示されて初めて、「iPS-NKT 細胞の投与と組み合わせた治療法などが適しているのではないか」と議論することができると思います。

#### 【回答】

この呼吸機能への注意点に関しては iPS-NKT 細胞治療に踏襲しております。その為、照会事項 1 と同様の記載ですが、次へ活かされていることとして本文に改善点を修正・追記させていただきます。

#### 2. 概要 結論:

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。

2020 年から他家 iPS-NKT 細胞の投与の治療が行われている。iPS-NKT 細胞を用いた治療でも本先進医療の経験をふまえ、重度の肺疾患を持つ症例や SpO<sub>2</sub> が低下している症例を除外基準に加え、投与中止基準にも感染症を疑わせる項目や SpO<sub>2</sub> の低下を追加している。また、投与後の定期検査に肺レントゲン撮影や異常時には CT 撮影を行うことをプロトコルに明記されている。iPS-NKT 細胞を用いた治療で有効性が確認されれば、本免疫療法との組み合わせなど、可能性が広がると考えられる。

3. 総括報告書 p25 の 11. 4. 1 有効性の解析において、「末梢血 NKT 細胞数（中央値）として末梢血中には Day0 の時点で実薬群で 644（個/mL）非処理群で 358、Day10 の時点でも実薬群 639 で非処理群 475 と大きな変動は認めず、有意差も認めなかった。」とあり、加えて「抗癌治療を行った患者を対象としているため、NKT 細胞自体が機能を低下させていた可能性があり、NKT 細胞自体の確保や増殖が必要なのではないかと考えられた。」と記載されています。*in vitro*での相互作用機序を想定すると合理的に思えますが、血中 NKT 細胞数と有効性 endpoint の相関性が検討されておらず、*in vivo*（臨床）にてこの想定を首肯させる根拠がありません。本総括報告書へ記載するために、上記疑問に答える検討をしていただきたいと思います。

【回答】

大変申し訳ございません。「抗癌治療を行った患者を対象としているため、NKT 細胞自体が機能を低下させていた可能性」に関しましては既報（Clin Immunol. 2011 Mar; 138(3):255-65）で血中やがん組織中の NKT 細胞数など検討がなされており、記載させていただきました。しかし本試験においてはご指摘の通り根拠となる検討を行うことができませんでした。その為、「抗癌治療を行った患者を対象としているため、NKT 細胞自体が機能を低下させていた可能性があり、NKT 細胞自体の確保や増殖が必要なのではないかと考えられた。」の記載を削除させていただきます。

以上



標準治療後の進行期頭頸部扁平上皮癌症例に対する  
 α-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた  
 アジュバント療法の有効性に関する2群間ランダム化第II相臨床試験

標準治療を終了し、CRを得た進行期頭頸部扁平上皮癌を対象として、αGalCerパルス樹状細胞のアジュバント療法としての有効性を、αGalCer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。

