



2023年7月24日

**がん免疫細胞療法評価グループ(CITEG)集計データによる悪性腫瘍に対する
免疫細胞療法の安全性についての検討を行い、解析結果をまとめた論文が
学術誌『Cytotherapy』に掲載されました。**

医療法人社団滉志会 瀬田クリニックグループでは、がんに対する免疫細胞療法の科学的エビデンスの強化や安全性・透明性の更なる検討を目的に、2015年10月より全国の医療機関(39施設)と共同で「がん免疫細胞療法評価グループ(CITEG: Cancer Immune-cell Therapy Evaluation Group)」を発足し、各施設の医療情報(背景因子、臨床的効果等)や治療細胞に関するデータを集積し、解析・評価を実施しています。今回、免疫細胞療法に関連する有害事象を解析し、中間的な安全性評価をまとめた学術論文(*1)が、学術誌『Cytotherapy』に掲載されましたのでお知らせいたします。

この前向き研究(試験デザインを予め決めて、治療データを集める研究)では、再生医療等の安全性の確保等に関する法律下の2015年10月から2022年9月末までに免疫細胞療法を実施した合計3839名の悪性腫瘍患者を対象に有害事象を解析しました。年齢中央値は64歳(範囲13~97歳)、男女比は1:1.08(1846:1993)でした。大多数の患者のPS(*2)は、初診時は0または1であり(86.8%)、3234名(84.2%)が進行がんまたは再発例でした。CITEGにおける総投与数は31890件で、そのうち960件(3.0%)で有害事象を認めました。治療法別の有害事象の頻度は、 $\alpha\beta$ T細胞療法では19661回中363回(1.8%)、 $\gamma\delta$ T細胞療法では845回中9回(1.1%)、ナチュラルキラー(NK)細胞療法では626回中10回(1.6%)でした。樹状細胞(DC)ワクチン療法の有害事象は、10748回の投与中578回(5.4%)であり、他の治療法に比べて有意に多い結果でした。多変量解析により、 $\alpha\beta$ T細胞療法ではPS1以上で有害事象のリスクが有意に高い結果でした。また64歳未満の患者、女性、あるいは補助免疫細胞療法目的でDCワクチン療法が実施された場合、有害事象のリスクが高いことが明らかになりました。最も多く報告された有害事象は注射部位反応で、449件認められ、その大部分はDCワクチン療法に関連していました。その他の有害事象として多かったのは、発熱(228件)、倦怠感(141件)、掻痒症(131件)でした。一方、3人の患者において入院を必要とする有害事象(発熱、腹痛、間質性肺炎)が発生しましたが、いずれも免疫細胞療法との関連性は弱く、原疾患あるいは併用治療による影響であると考えられました。その結果、悪性腫瘍に対する免疫細胞療法は重篤な有害事象のない安全な治療法であると考えられました。

[今回確認された主な研究結果]

- 登録症例は合計3839名、年齢中央値は64歳(範囲13~97歳)で、2005名(52.2%)が64歳以上、1834名(47.8%)が64歳未満でした。男性は1846名(48.1%)、女性は1993名(51.9%)、男女比は1:1.08(1846:1993)でした。PS0が2552名(66.5%)、PS1は781名(20.3%)、大多数の患者のPSは、初診時は0または1であり(86.8%)、3234名(84.2%)が進行または再発例でした。

- 免疫細胞療法を受けた大多数の患者は進行・再発例(3234名、84.2%)、一方、484名の患者(12.6%)は再発防止目的でした。また、507名(21.3%)は併用療法なし、873名(36.7%)は化学療法と併用で免疫細胞療法が実施されていました。
- 2022年9月30日までの7年間で、合計31890回の免疫細胞療法が実施され、このうち960名(3.0%)に有害事象が報告されました。有害事象は95%以上の患者で投与後2日以内に発生しました。
- 膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、胃がん、乳がんが大部分を占め、腫瘍の種類による有害事象の発生に有意差はありませんでした。
- 治療毎の有害事象では、 $\alpha\beta$ T細胞療法は3470名の患者に19661回実施され、有害事象は363件(1.8%)、 $\gamma\delta$ T細胞療法は175名の患者に845回実施され、9件(1.1%)、NK細胞療法は164名の患者に626回実施され、10件(1.6%)、DCワクチン療法は1416名の患者に10748回実施され、578件(5.4%)発生しました。
- DCワクチン療法における有害事象の発生率は他の免疫細胞療法よりも有意に高く、 $\alpha\beta$ T細胞療法では $\gamma\delta$ T細胞療法よりも有害事象が有意に多くみられました。
- 各有害事象の発現頻度を投与回数ごとに集計したところ、エフェクター細胞の $\alpha\beta$ T、 $\gamma\delta$ T、NK細胞は3~4回以内に発現することが多く、DCワクチン療法では5回目の投与以降にも有害事象が発生するリスクがありました。
- $\alpha\beta$ T細胞療法による有害事象を引き起こす可能性のある臨床的背景因子を多変量解析で分析したところ、PS1以上の患者で有害事象のリスクが有意に高いことが明らかになりました(PS1 \leq : P=0.0015、OR 1.478)。
- 同様にDCワクチン療法のリスク因子を多変量解析により分析したところ、64歳未満、女性または補助療法目的では、有害事象が発生する可能性が有意に高いことが明らかになりました(<64; p=0.0205、OR 1.258: 女性; p<0.0001、OR 1.717: 補助療法; p=0.0034、OR 1.372)。
- 有害事象の内容では、注射部位反応(449件)が最も多く、DCワクチン療法では94.2%を占めました。発熱(228件)および倦怠感(141件)は、 $\alpha\beta$ T細胞療法に関連する有害事象として報告されていますが、掻痒症(131件)もDCワクチン療法に関連する局所症状として報告されていました。
- 入院が必要となった有害事象(発熱、間質性肺炎、腹痛)は3例報告されましたが、いずれも原疾患あるいは併用治療に伴うものと考えられました。

悪性腫瘍に対する免疫細胞療法は、重篤な有害事象を引き起こすことなく安全に実施できました。

瀬田クリニックグループおよびCITEGでは、今後も引き続きデータを集積し、解析・評価を実施するとともに、臨床現場で得た最新の知見や研究結果等を速やかに治療に応用し、研究成果に係る情報発信を継続することで、がん免疫細胞治療の発展に貢献してまいります。

以上

本件に関するお問い合わせ:

医療法人社団 澁志会 法人本部

東京都千代田区神田駿河台 2-1-45 ニュー駿河台 ビル 3F

TEL: 03-5860-2393 URL: <http://www.j-immunother.com/>

Email: info@j-immunother.com

(*1) Safety evaluation of immune-cell therapy for malignant tumor in Cancer Immune-cell Therapy Evaluation Group

(CITEG)

(*2) PS (Performance Status): 全身症状の指標

PS 0; 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

PS 1; 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は 行うことができる。例: 軽い家事、事務作業

PS 2; 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。

PS 3; 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。

PS 4; 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

*出典: JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

【 瀬田クリニックグループについて 】

1999年3月、免疫細胞治療の専門医療機関として「瀬田クリニック」(現:瀬田クリニック東京(東京都千代田区))を開院以来、瀬田クリニックグループ全体で23,000名を超える患者さんに治療を提供しています(2023年6月現在)。2009年に設置した臨床研究センター(現:臨床研究・治験センター)では、開院以来の治療実績から抽出した臨床データの解析に加え、大学病院、地域中核医療機関等との共同臨床研究を行い、Evidenceの強化、治療効果の更なる向上に取り組んでいます。