

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
（分担研究報告書）

国内外の情報の質を担保する規制を含めた諸要件の整理

保険適用外のがん免疫療法のシステマティックレビュー：日本臨床腫瘍学会との連携による取り組み

| | | |
|-------|-------|--|
| 研究分担者 | 中山 健夫 | 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野（教授） |
| 研究分担者 | 下井 辰徳 | 国立がん研究センター中央病院（腫瘍内科医長）【日本臨床腫瘍学会】 |
| 研究協力者 | 西川 佳孝 | 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野（助教） |
| 研究協力者 | 星野 伸晃 | 京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構(iACT) 臨床研究支援部（特定講師） |
| 研究協力者 | 瀬田 剛史 | 日本赤十字社和歌山医療センター 消化器内科（副部長） |
| 研究協力者 | 横山 和樹 | 国立がん研究センター中央病院 頭頸部・食道内科（医員） |
| 研究協力者 | 中村 翔平 | がん・感染症センター 都立駒込病院 腫瘍内科 |

研究要旨

がんを心配して情報を探し始める場面から適切にがん拠点病院等につながり、患者らが必要に応じて正しい情報を入手できるよう、国内外の情報の質を担保する規制を含む諸要件を検討することを目的としている。この中で、自由診療等で行われている保険適用外のがん免疫療法に関するシステマティックレビューを行い、有効性・安全性に関する現時点のエビデンスを明確化し、患者さん・ご家族が、がん免疫療法を判断する際の手がかりとなることを目指す。

A. 研究目的

本研究では、がんを心配して情報を探し始める場面から適切にがん拠点病院等につながり、患者らが必要に応じて正しい情報を入手できるよう、国内外の情報の質を担保する規制を含む諸要件を検討することを目的としている。この中で、自由診療等で行われている保険適用外のがん免疫療法に関するシステマティックレビューを行った。

B. 研究方法

日本臨床腫瘍学会のがん免疫療法ガイドライン第3版改訂に合わせて、「がんワクチン療法」と「がんエフェクターT細胞療法」について、文献検索された情報をもとに、各がん種のシステマティックレビューを行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、個人情報などを扱う内容ではなく、特に倫理面の配慮の必要はない。

C. 研究結果

がん免疫療法ガイドライン第3版（日本臨床腫瘍学会編）のガイドライン委員会委員長の岡山大学の堀

田先生の許可を得て（JSMOに提出した概要書：資料

1）、日本臨床腫瘍学会からの外部委託という形で、システマティックレビューを実施することとなった。

研究協力者として、西川医師、星野医師、瀬田医師、横山医師、中村医師に参画いただいた。

1) 文献検索について

がん免疫療法ガイドライン第2版の方法を踏襲して実施された。Pubmedを用いて、2017年10月から2021年6月の期間で検索した。

エフェクターT細胞療法の検索式：neoplasms[majr]

AND ("effector t cell" OR "t-lymphocyte subsets"[mesh] OR "NK cell" OR "killer cells, natural"[mesh] OR TIL OR "lymphocytes, tumor-infiltrating"[mesh] OR TCR OR "t-cell receptor"[tw] engineered OR chimeric OR "Induced Pluripotent Stem Cells"[mesh] OR iPS OR "Receptors, Chimeric Antigen"[mesh] OR "Induced Pluripotent Stem Cells"[mesh]) AND ("randomized controlled trial"[pt] OR meta-analysis[pt] OR "systematic review"[pt]) AND humans AND 2017/10:2021/05[dp] AND (English[la] OR japanese[la])。)

ワクチン療法の検索式 : neoplasms[majr] AND ("effector t cell" OR "t-lymphocyte subsets"[mesh] OR "NK cell" OR "killer cells, natural"[mesh] OR TIL OR "lymphocytes, tumor-infiltrating"[mesh] OR TCR OR "t-cell receptor"[tw] engineered OR chimeric OR "Induced Pluripotent Stem Cells"[mesh] OR iPS OR "Receptors, Chimeric Antigen"[mesh] OR "Induced Pluripotent Stem Cells"[mesh]) AND ("randomized controlled trial"[pt] OR meta-analysis[pt] OR "systematic review"[pt]) AND humans AND 2017/10:2021/05[dp] AND (English[la] OR japanese[la])

であった。

この結果、がんワクチン療法では418文献、エフェクターT細胞療法は44件の文献がヒットした。

2) 一次スクリーニングについて

Phase2以上のエビデンスレベルのRCTを検索することとした。2名の分担研究者が独立して割り当てられた部分の文献をスクリーニングして、ワクチン療法は49文献、エフェクターT細胞療法は2文献がのこった。ただし、特に造血器腫瘍についてはエフェクターT細胞療法はPhase2試験で薬事承認を受けており、実臨床で使用されていることを鑑みて、Phase2試験についても抽出することとした。

3) 二次スクリーニング以後の対応

各臓器ごとに、ワクチン療法とエフェクターT細胞療法の担当を決めて、各文献のエビデンスの強さ等評価して、必要に応じてメタアナリシスも実施した。その結果をもとに、ガイドラインの各臓器の部分に追記した。

ガイドライン自体は、2023年3月に発刊された(資料2)。

D. 考察

前回までのがん免疫療法ガイドライン第2版においても、エフェクターT細胞療法やワクチン療法の有効性が示されているがん種はほとんど存在しなかった。今回は、造血器腫瘍やメラノーマなど、一部のがんでエフェクターT細胞療法やワクチン療法の有効

性が示されており、今後発展の可能性はある。

一方で、現時点では、殆どのがん種で、ワクチン療法の種類もまちまちで、RCTで対照群と比較して有効な結果を示しているものはほとんどなかった。

一部有望な結果が出ている研究については、細胞製剤の調整の方法が詳細に示されておらず、再現性に疑問が生じる部分があった。

E. 結論

がん免疫療法ガイドラインの作成の手法に則って、エビデンスの評価を行った。ほとんどのがん種においてワクチン療法やエフェクターT細胞療法が有効であるというRCTの結果は出ていない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

2021年4月18日

科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究
(20EA1008) 若尾班(2020-22年度)の中山小班とJSMOとの連携について

国立研究開発法人国立がん研究センター がん対策情報センター センター長 若尾 文彦
京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野教授 中山 健夫

【目的】

若尾班では、がんを心配して情報を探し始める場面から適切にがん拠点病院等につながり、患者らが必要に応じて正しい情報を入手できるよう、以下の3つの検討から All Japan による情報提供に関する方策を提言する（詳細については添付の研究計画書参照）。

若尾班では、以下の3つの大項目について検討予定としている。

1. 国、国立がん研究センター、関係学会等との連携による持続可能な情報作成体制（All Japan がん情報コンソーシアム）とそれに関わる諸要件の検討

SG1 企業等との協働による財源・情報作成・活用・提供・普及の仕組みのパイロット事業による検討

SG2 国内外の情報の質を担保する規制を含む諸要件の検討（担当：中山健夫 [京都大学]）

2. 情報検索会社等との連携による、情報探索パターン等に応じた正しい情報にたどり着きやすくするシステムの開発

3. 相談員のための診療ガイドライン・データベースの作成と活用促進に向けた検討

【SG2 中山小班で実施する検討内容】

- 患者さんに正しい情報を提供するため、自由診療等で行われている保険適応外のがん免疫療法に関するシステマティックレビューを行う。
- 有効性・安全性に関する現時点のエビデンスを明確化し、患者さん・ご家族が、がん免疫療法を判断する際の手がかりとなることを目指す。

【日本臨床腫瘍学会 がん免疫療法ガイドラインとの共同研究についてのご依頼事項】

- 現在、進められている日本臨床腫瘍学会・がん免疫療法ガイドラインの改訂作業と連携させて頂く予定である（一部作成をお手伝いさせていただく）。
- 本研究班で担当させていただく項目候補は、保険適用外の「がんワクチン療法」と「エフェクターT細胞療法」を想定しているが、詳細については、がん免疫療法ガイドライン委員会との協議に基づいて決定させていただく。

以上

がん免疫療法 ガイドライン

JSMO Cancer Immunotherapy Guidelines, Third Edition



公益社団法人
日本臨床腫瘍学会

協力

日本がん免疫学会
日本臨床免疫学会

第3版

金原出版株式会社

第3版発刊によせて

2014年に悪性黒色腫に対する抗PD-1抗体薬ニボルマブが本邦初の免疫チェックポイント阻害薬として保険承認されました。これを皮切りに数多くのがん種に対して有効な様々な種類の免疫チェックポイント阻害薬が登場し、日常臨床に利用されるようになりました。今ではがん種ごとの薬物療法アルゴリズムには、初回治療からの免疫チェックポイント阻害薬の投与を推奨するものも多く、その有効性をがん薬物療法に携わる多くの医療者が実感しています。さらに2018年には腫瘍細胞とT細胞に対する二重特異性を有する抗体(BiTE)が、2019年には遺伝子改変細胞療法としてのキメラ抗原受容体導入T細胞(CAR-T)療法が保険承認されており、造血器腫瘍に対する高い有効性が示されてきました。これらはいずれも、担癌宿主の免疫細胞が持つ抗腫瘍活性の回復、増強を導いて腫瘍制御をもたらす画期的な治療法であり、まさに近年の分子免疫学、分子腫瘍学の発展の成果を基盤としています。

振り返りますと本ガイドライン旧版(2016年、2019年発刊)においては、以下の2点に焦点をあてて作成が進められてきました。1点目は、保険診療として実施できる具体的な免疫療法と、その限られた有効性を明確にすることです。がん免疫療法は古くからその効果が期待されていましたが、免疫チェックポイント阻害薬の保険承認という転機を迎えたことで、標準治療と研究的治療との区別が曖昧にならないよう注意を喚起しました。2点目は、殺細胞性抗がん薬や分子標的薬の投与では経験しなかった多彩な免疫関連有害事象についての適切な情報を提供することです。特に免疫関連有害事象への対応には、これまで以上に広い範囲の診療科、専門家の連携が必須であることが強調されました。これらは、本ガイドライン改訂第3版においても、継続して注意が払われており、近年急速に蓄積している臨床研究成果のシステマティックレビューに基づいた記載が大幅に追加されています。さらに、適応疾患の拡大、新たな免疫チェックポイント分子を標的にした薬剤など選択肢となる薬の増加、さらに他の治療モダリティとの併用による複合免疫療法の進歩など、がん免疫療法は著しく変貌していますが、これらの全体像についてもバランス良く明解に描き出しており、実臨床の指針として極めて有用と考えられます。

このたびの改訂第3版は、作成ワーキンググループ長の堀田勝幸先生の下、日本がん免疫学会、日本臨床免疫学会からの推薦委員も含む計34名の作成委員、協力委員、評価委員の方々の素晴らしい努力により完成いたしました。また、システマティックレビューについては若尾文彦先生、中山健夫先生の研究班の協力も頂きました。すべての関係の皆様へ感謝を申し上げます。本ガイドラインが、日々の進歩の著しいがん免疫療法を適切に実施するために役立つことを祈念いたします。

2023年2月
公益社団法人 日本臨床腫瘍学会
ガイドライン委員会 委員長
馬場英司

日本臨床腫瘍学会 がん免疫療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ(WG)

(五十音順)

| | | |
|-------|----------------|------------------------------|
| WG長 | 堀田 勝幸 | 岡山大学病院新医療研究開発センター |
| 副WG長 | 二宮 貴一朗 | 岡山大学病院ゲノム医療総合推進センター |
| 委員 | 有安 宏之 | 静岡県立総合病院 糖尿病内分泌内科 |
| | 有山 寛 | 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 |
| | 池田 裕明 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻腫瘍医学分野 |
| | 今川 彰久 | 大阪医科大学内科学Ⅰ |
| | 上田 百合 | 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野 |
| | 加藤 元博 | 東京大学医学部附属病院小児科 |
| | 北園 聡 | がん研究会有明病院呼吸器内科 |
| | 小林 智 | 神奈川県立がんセンター消化器内科 |
| | 下井 辰徳 | 国立がん研究センター中央病院腫瘍内科 |
| | 杉山 栄里 | 国立がん研究センター東病院呼吸器内科、厚生労働省 |
| | 鈴木 重明 | 慶應義塾大学医学部神経内科 |
| | 武隈 宗孝 | 静岡県立静岡がんセンター婦人科 |
| | 田尻 和子 | 国立がん研究センター東病院循環器科 |
| | 谷崎 潤子 | 近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門 |
| | 鳥越 俊彦 | 札幌医科大学医学部病理学第一講座 |
| | 成田有季哉 | 愛知県がんセンター薬物療法部 |
| | 西澤 綾 | 都立駒込病院皮膚腫瘍科 |
| | 西森 久和 | 岡山大学病院血液・腫瘍内科 |
| | 原 浩樹 | 埼玉県立がんセンター消化器内科 |
| | 福原 規子 | 東北大学病院血液内科 |
| 藤原 豊 | 愛知県がんセンター呼吸器内科 | |
| 三浦 裕司 | 虎の門病院臨床腫瘍科 | |
| 森田 智視 | 京都大学医学統計生物情報学 | |
| 協力委員 | 大村 洋文 | 九州大学病院別府病院内科 |
| | 鈴木慎一郎 | 近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門 |
| | 中田 晃暢 | 愛知県がんセンター薬物療法部 |
| | 松島 知広 | 埼玉県立がんセンター消化器内科 |
| | 望月亜矢子 | 静岡県立静岡がんセンター婦人科 |
| 作成支援 | 山口直比古 | 日本医学図書館協会 |

厚生労働科学研究費補助金

「科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究」(若尾班)

| | |
|-------|----------------------------|
| 若尾 文彦 | 国立がん研究センターがん対策研究所 |
| 中山 健夫 | 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学 |

| | | |
|------|-------|--------------------------|
| 評価委員 | 安藤 雄一 | 名古屋大学医学部附属病院化学療法部 |
| | 高山 哲治 | 徳島大学大学院医歯薬学総合研究部消化器内科学分野 |
| | 滝口 裕一 | 千葉大学大学院医学研究科臨床腫瘍学 |
| | 馬場 英司 | 九州大学大学院医学研究科九州連携臨床腫瘍学講座 |
| | 矢野 真吾 | 東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍・血液内科 |