

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)
- SpO₂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 SpO₂ 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 SpO₂ 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 SpO₂ 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 SpO₂ 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