

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

千葉大学医学部附属病院

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 16

NKT細胞を用いた免疫療法

### 【適応症】

頭頸部扁平上皮がん（診断時のステージがIV期であって、初回治療として計画された一連の治療後の完全奏功の判定から八週間以内の症例（当該期間内に他の治療を実施していないものに限る。）に限る。）

### 【試験の概要】

標準治療後に完全奏功の判定となった進行期頭頸部扁平上皮癌症例に対する、 $\alpha$ -Galactosylceramide パルス樹状細胞を用いたアジュバント療法の有効性を検討することを目的とした、単施設での2群間ランダム化比較第II相二重盲検試験。

主要評価項目：無再発生存期間

副次評価項目：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、有害事象頻度と重篤度

登録期間2年、追跡期間2年。

#### $\alpha$ GalCer パルス樹状細胞投与群：

患者の末梢血より調製した樹状細胞に $\alpha$ GalCerをパルスした上で、患者の鼻粘膜下に2回投与を行う。

#### 非処理樹状細胞投与群群：

患者の末梢血より調製した樹状細胞に処理を行わず、患者の鼻粘膜下に2回投与を行う。

### 【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

・ $\alpha$ GalCer パルス樹状細胞、 $1 \times 10^8$  個

千葉大学医学部附属病院にて調製

#### 【実施期間】

2013年4月～2020年3月

#### 【予定症例数】

αGalCer パルス樹状細胞投与群 33名、  
非処理樹状細胞投与群 33名、計 66名

#### 【現在の登録状況】

23名

#### 【主な変更内容】

- ① 第三種再生医療等としての記載を追加
- ② 除外基準である治療を要する感染を有する症例の具体的記載
- ③ 重症以上の全ての肺疾患を除外
- ④ 採血および細胞投与の中止基準の厳格化
- ⑤ 臨床検査項目に白血球数を追加
- ⑥ 登録時の連絡先の変更
- ⑦ 特定認定再生医療等委員会の承認
- ⑧ 重篤有害事象の情報提供

#### 【変更申請する理由】

- ① 第三種再生医療等としての記載を追加  
再生医療等の安全性の確保等に関する法律が制定され、2013年11月27日に公布、2014年11月25日より施行されました。本法律によりますと、NKT細胞を用いた免疫療法は第三種再生医療等に含まれます。関連法令に遵守する形で計画書の記載を修正致しました。
- ② 除外基準である治療を要する感染を有する症例の具体的記載  
これまでの除外基準には、「治療を要する感染を有する症例」との記載されてきました。この基準によると、登録時点において治療を要する感染を有する症例は除外されますが、感染が改善して間もない症例でも登録可能と判断されます。今回、重篤な有害事象が発生した症例においては、誤嚥性肺炎に対する治療が終了して3週間経過しており、登録作業には問題がなかったと考えておりますが、登録後に再燃した誤嚥性肺炎とその重篤化による呼吸不全という有害事象と試験薬投与の因果関係が完全には否定できない状況であることを鑑み、登録前2週間以内に活動性の

感染を有していた症例は除外することに致しました。活動性の感染の指標として、38 度以上の発熱と 10,000/ $\mu$ L 以上の白血球増加を基準として試験担当医師の主観を排除致しました。

### ③重症以上の全ての肺疾患を除外

従来の除外基準は「重症以上の肺気腫もしくは肺線維症を有する症例」に限定されており、誤嚥性肺炎は含まれていませんでした。今回の症例では登録時に重症誤嚥性肺炎は認めておりませんでした。今後は重症誤嚥性肺炎を有する症例は確実に除外されるべきだと考えます。そこで、この除外基準を「重症以上の肺疾患を有する症例」に変更し、全ての重篤な肺疾患の合併症例を除外することに致しました。

### ④採血および細胞投与の中止基準の厳格化

従来は登録時における除外基準に「治療を要する感染を有する症例」と記載されていましたが、登録後にプロトコルを中止する基準については、「治療の中止」として「CTCAE v4.0 Grade 3 以上の有害事象により延期となり、延期に関する規定を超えて有害事象が遷延した場合」とされてきました。今回、登録後の誤嚥性肺炎の再燃は Grade 2 であったために、プロトコルどおりに細胞投与が行われてしまいました。そこで、「治療の中止」の基準を「個々の症例における末梢血採血および樹状細胞投与の中止基準」と明確な表現に変更した上で、「因果関係に関わらず重篤な有害事象が発現した場合」、「採血前および投与前の検査にて 38°C 以上の発熱または 10,000  $\mu$ L 以上の白血球増加を認めた場合」、「2 週間以内に治療を要する感染症を認めた場合」に末梢血採血および樹状細胞投与を行うことを禁止しました。この基準によって、今回と同様に登録後に活動性炎症を発症した患者に対する細胞投与は防止することができます。

### ⑤臨床検査項目に白血球数を追加

上記②④の変更に伴い、臨床検査項目に白血球数を追加しました。この追加に伴う採血量の増加はありません。

### ⑥登録時の連絡先の変更

病院内の配置変更に伴い、登録時の連絡先をデータセンターから臨床試験部に変更しました。

### ⑦特定認定再生医療等委員会の承認

再生医療等の安全性の確保等に関する法律に則り、国立大学法人千葉大学特定認定再生医療等委員会が提供計画の承認を担うこととなりました。本委員会は従来の倫理審査委員会の機能を含んでおります。本委員会の構成委員は多数の外部の専門家を含んでおり（別紙参照）、再生医療に関しては客観性・専門性の上で従来の倫理審査委員会に比較し、より高度な議論が可能な議論が可能となりました。

⑧重篤有害事象の情報提供

今回の重篤な有害事象の発生を受け、その情報を適切かつ誠実に患者に伝えるため、同意取得に際しての説明文書・同意文書の予想される有害事象に、「重篤な例として、細胞投与との因果関係は不明ですが肺炎の悪化から呼吸不全を起こし、亡くなられた方が1例います。」との記述を追加致しました。

【試験実施計画の変更承認状況】倫理委員会等での承認状況を記載

国立大学法人千葉大学特定認定再生医療等委員会

2017年4月13日承認済み