

高度医療審査の照会事項（林構成員）に対する回答

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 9 月 11 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

1. 実施計画書中、「標準治療」と記載している箇所があるが、何を指しているのか不明確のため、具体的な治療法名を記載するなど修正していただけないでしょうか。

特に、混乱を招くところとして、P13 目標症例数・試験期間の【設定根拠】d での「免疫療法」は α GalCer パルス樹状細胞投与、「標準治療」は非処理樹状細胞投与を指しているのでしょうか。そうでなければ、本試験におけるパルス樹状細胞投与群と非処理樹状細胞投与群との群間比較における、症例数設定の根拠にはならないかと思えます。

また、P15 12 の 12.6 解析項目・方法 12.6.1 主要評価項目の解析（無再発生存期間）においても、「標準治療に比べると」の箇所は、「非処理樹状細胞投与群に比べると」という意味でしょうか。ご教示のほど、よろしく申し上げます。

【回答】

御指摘の様に、「標準治療」の定義が曖昧でしたので、「2. 背景と根拠」中の上から 4 行目に記載していた「(1) 化学放射線治療＋必要に応じてサルベージ手術、もしくは、(2) 拡大根治切除術＋術後化学療法併用放射線療法」を標準治療と定義し、「標準治療として」という一語を加えました。

また、御指摘に従い、「10.1. 目標症例数」「12.6.1. 主要評価項目の解析」内の「標準治療」を「非処理樹状細胞投与」に変更致しました。

高度医療審査の照会事項（藤原構成員）に対する回答

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 9 月 11 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

1. 無再発生存が primary endpoint に設定してあるのに、臨床研究実施計画書 9.2 では追跡期間中の画像診断等について「日常診療に準じる」との記載にしてあり、改訂が望ましい。

【回答】

御指摘を受け、追跡期間中の観察・検査項目に関して、一般的臨床所見/局所および頸部診察/採血検査の 3 項目については「1 ヶ月毎」、頸部・胸部 CT に関しては「3 ヶ月毎」に訂正致しました。

2. 先行する非小細胞肺癌の高度医療（告示番号 038）では樹状細胞静注で、今回が下鼻甲介粘膜に局注であるが、プロジェクトとしていかなる用法・用量に落ち着くことを想定されているのでしょうか？

【回答】

用法に関して、静注した場合には樹状細胞は肺で速やかにトラップされ、肺内で NKT 細胞を活性化させます。肺癌の患者を対象にした検討で、樹状細胞の静注後に肺内の腫瘍で NKT 細胞の著明な増加が認められました。したがって、肺癌に対しては静注が適当と考えています。

一方、頭頸部癌を対象とした検討では、樹状細胞は下鼻甲介粘膜投与後速やかに所属の頸部リンパ節へ効率よく遊走し、局所で NKT 細胞を活性化することが分かっています。また、この NKT 細胞の活性化反応は循環 NKT 細胞数と（NKT 細胞のリガンドである） α GalCer 反応性 IFN γ 産生細胞の増加という形で全身的に確認することができました。これらの反応は樹状細胞を静脈内に投与する細胞数の 10 分の 1 の量で発現しました。このことは粘膜免疫の特殊性に由来しているものと考えられます。つまり、静注ではなく下鼻甲介に局注することで、少ない細胞数でも同等の全身反応を誘導でき、また頭頸部癌の所属リンパ節でもある頸部リンパ節においては、さらにより強力な反応を誘導できることが期待されます。したがって、この樹状細胞の鼻粘膜投与は頭頸部癌においてのみ非常に有利な投与方法と考えられます。

用量に関しては、物理的要因により成人鼻粘膜下（下鼻甲介粘膜下）に投与しうる最大溶液量が 200 μ L であり、総量 200 μ L に懸濁しうる生細胞数の限界が

1×10^8 個であることから、本療法の最大容量は 1×10^8 個と考えています。

以上より、頭頸部癌を対象としたプロジェクトでは、現在の用法・用量を今後も継続していくことを想定しております。

3. 国内未承認薬である GM-CSF 製剤、適応外のイムネースについては、将来、治験を経て薬事承認申請にいたる段階では、同時に薬事承認を取得されるのでしょうか？ 現段階で当該細胞療法についていかなる薬事戦略で承認取得を目指すのか計画があればご教示下さい。

【回答】

本試験では御指摘の GM-CSF とイムネースに関し、すべて GMP グレードの製剤を用いております。また、これらの薬剤は細胞調製時の洗浄作業でほぼ完全に除去され、患者本人に直接投与されることはありません。そこで現段階では、これら全ての製剤の薬事承認は計画しておらず、GMP グレードの細胞調製を行って行く予定です。

高度医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 9 月 11 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

【同意説明文書】

1. p. 2 「標準治療後の補助療法として、抗がん剤治療やキノコの成分を用いた民間療法などで再発を防げることは科学的に確認されていません。」

- ・後者はともかく、抗がん剤治療の効果が科学的に確認されていない、というのは、正しいのでしょうか。
- ・また、これらの場合の 5 年生存率と、本方法（パルス処理、パルス未処理それぞれ）の予期される効果とを説明書に明記すべきであると思います。

【回答】

現在の頭頸部癌に対する標準治療ではファーストラインまたはセカンドラインとして、ほぼ全例に放射線治療が施行されており、「標準治療後の」アジュバント療法として放射線療法を選択することは出来ません。その場合の追加治療として化学療法が生存に寄与したというエビデンスは現在のところ認められていません。本邦における「頭頸部癌診療ガイドライン」でも、頭頸部扁平上皮癌ハイリスク群における補助療法として、放射線療法を含めない化学療法は推奨しておりません。

本療法は標準治療として、手術療法＋術前または術後の放射線療法（化学療法併用もしくは単独）を行い完全奏功が得られたハイリスク群の患者を対象としており、従来ではこれらの患者に対しては多くの場合、追加治療は行っていませんでした。その場合の 2 年無再発生存率は 35%程度であると考えられ、 α GalCer パルス樹状細胞投与群では 65%程度に改善できることを期待しています。非処理樹状細胞投与群では、過去の報告がなく、改善率は不明です。

御指摘に従い、上記の内容を説明同意文書に修正・追加致しました。

2. p. 3 選択基準と除外基準

この二つの関係がわかりにくいと思います。

たとえば、(a) として選択基準を並べ、(b) として除外基準を並べ、「a に該当し、かつ、b には該当しない」などの説明ではいかがでしょうか

【回答】

御指摘の通り、選択基準を a、除外基準を b として、「この試験の対象になる

方は、a) を全て満たし、かつ b) に1つも該当しない方です。」という記載を加えさせて頂きました。御指摘ありがとうございました。

3. p.5 予想される効果

第Ⅰ相臨床試験、第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験という言葉が説明なく出てきていますが、これらの説明、また、本件との関係の説明が必要だと思います。

(対象等が違うのであれば、安全性については比較ができますが、有効性(縮小効果)の説明はミスリーディングではないかと思います。)

【回答】

御指摘に従い、平易な言葉に書き換えました。また、有効性に関しましても御指摘の通りと思われるので、過去の臨床研究の結果を客観的に述べる形に書き換えました。的確な御指摘ありがとうございました。

4. p.6 「ただし金銭的な補償は致しません。この臨床試験に参加されたことによって、万が一重い副作用などの不利益を被った場合には、賠償請求が可能な場合があります。」この2つの文の関係がわかりにくいと思います。

もし、補償と賠償とを説明すると、「金銭的な補償はありません。ただし、病院側の過失等がある場合には、賠償請求が可能な場合があります」になりますでしょうか。

【回答】

御指摘の通りと存じます。修正を加えました。

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 9 月 19 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

1. 複数患者由来の樹状細胞の培養・調整を、同一 CPC 内で同時に実施していることはないか。

【回答】

千葉大学医学部附属病院内に設置されている CPC は、内部に 2 つの独立した細胞調製室を有しており、同時に異なる患者由来の樹状細胞を培養する際にはそれぞれ異なる調製室を用い、細胞調製担当者も別々に分けております。従って、同一 CPC 内では最大 2 例の培養を行いますが、同一調整室内で異なる患者由来の細胞培養を行うことはありません。

2. 培養終了後、次の培養を開始するまでに実施するクリーンアップなどどのようにしているのか。

【回答】

樹状細胞調製終了時には、「4-6 清掃・消毒に関する手順書」に沿って清掃を施行し、新規症例開始前には、「4-2 チェンジオーバー時の対応に関する手順書」に従って清浄度をチェックしております。「4-6 清掃・消毒に関する手順書」内の清掃手順に関しまして一部不備がありましたので、修正いたしました。