

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：ゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫療法

2020年5月25日
東京大学医学部附属病院
呼吸器外科 中島 淳

1. 同意取得症例 68 例のうち登録症例は 26 例に留まっているが、42 例が登録に至らなかった理由を説明されたい。

【回答】

ご指摘の通り、32 ページ、10. 対象患者、10.1 患者の内訳の説明、および図 10-1 症例構成図において、登録症例に関する情報の記載が不十分でした。該当箇所を以下のように修正いたしました。

32 ページ

10.1 患者の内訳：

被験者の内訳を図 10-1 に示した。本試験で文書同意を取得した被験者数は 68 例であり、そのうち Performance Status (PS) が低い 2 例を除く 66 例において、 $\gamma\delta$ T 細胞の培養テストを実施した。33 例は $\gamma\delta$ T 細胞の培養困難であると判定され登録から除外された。培養可能と判断された 33 例中、適格性の判定中に病勢が進行し PS が低下した 3 例及び、他の治療を選択した 4 症例がさらに除外され、26 例が登録された。登録後 1 例は、同意を撤回し他治療を選択したため $\gamma\delta$ T 細胞の投与実績がなく、安全性解析対象から除外された。25 例に $\gamma\delta$ T 細胞が投与されたが、9 例は投与数 6 回未満で終了し、16 例は投与数 6 回以上であった。投与が 6 回未満で終了した被験者（中止症例）の一覧表は付録 15.2.1 を添付した。25 例中、適切に抗腫瘍評価を判定できた症例 19 例を PPS 対象症例とした。

上記の記載内容を「図10-1 症例構成図」に反映させました。

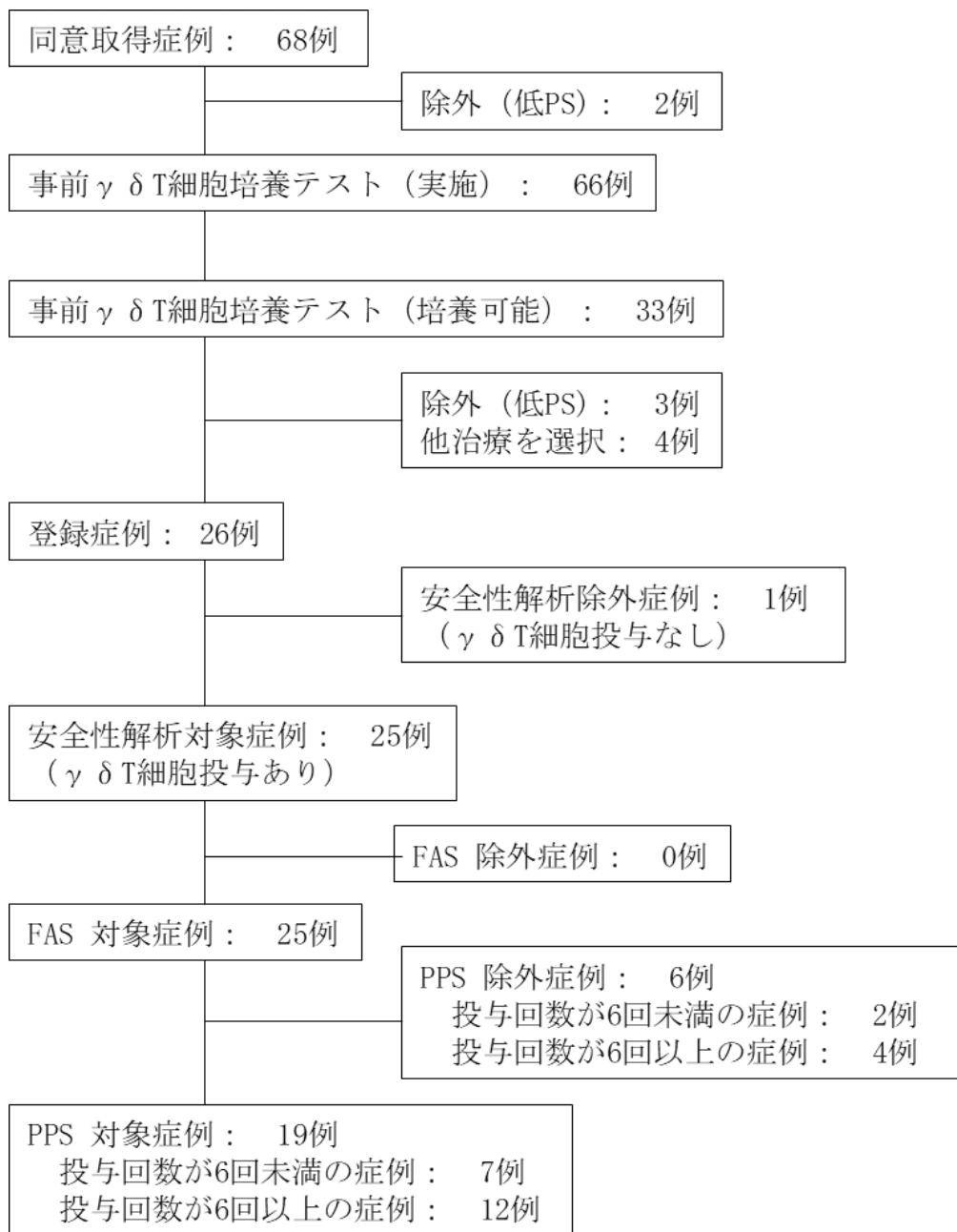


図10-1 症例構成図

2. 総括報告書 p43 に「免疫学的評価と有効性の評価」として投与 6 回目の末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞の中央値を用い、それ以上の蓄積を認めた 8 例と、それ未満の 17 例の 2 群に分けた解析が行われている。一方、総括報告書 15. 2. 1 には投与回数が 6 回未満の症例として 9 例が挙げられている。

免疫学的評価と無増悪生存期間の関係を考察するにあたり、上記 9 例を中央値未満の群に含めて解析を行うと、免疫学的な反応の影響を過大評価することになることが懸念される。その点については何らかの考察がなされていれば見解を提示されたい（新たに追加解析を行う必要はない）。

【回答】

ご指摘の通り、投与 6 回目の末梢血データを用いて、 $\gamma\delta$ T 細胞の蓄積の有無を判定し、蓄積群と非蓄積群の 2 群に分けた解析においては、非蓄積群に投与回数が 6 回に満たない症例（早期に増悪した症例）が含まれることになり、無増悪生存期間を評価するうえで、適切な解析ではありませんでした。

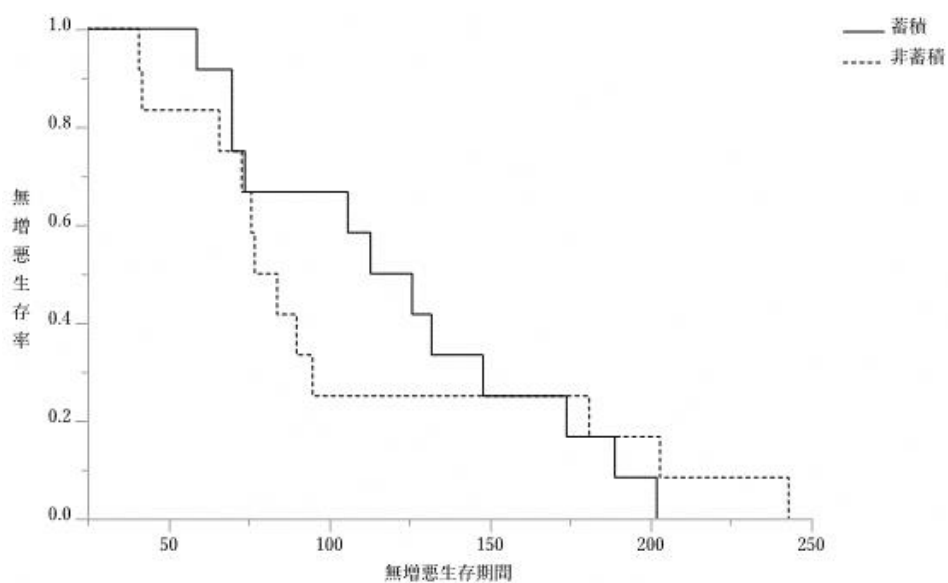
膵がんに対して同様の $\gamma\delta$ T 細胞の投与を行った先行研究において (Cytotherapy 2017;19(4):473-485) 投与 2 回後の末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞の比率 (%) が、術後の無再発生存期間と相関することを認めていることから、本研究においても投与 2 回後の末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞の比率 (%) を用いて蓄積群 (13 例) と非蓄積群 (12 例) の 2 群に分けて再解析を行いました。

43 ページ「(5) 免疫学的評価と有効性の評価」の記載を、以下の通り修正いたしました。

(1) 免疫学的評価と有効性の評価

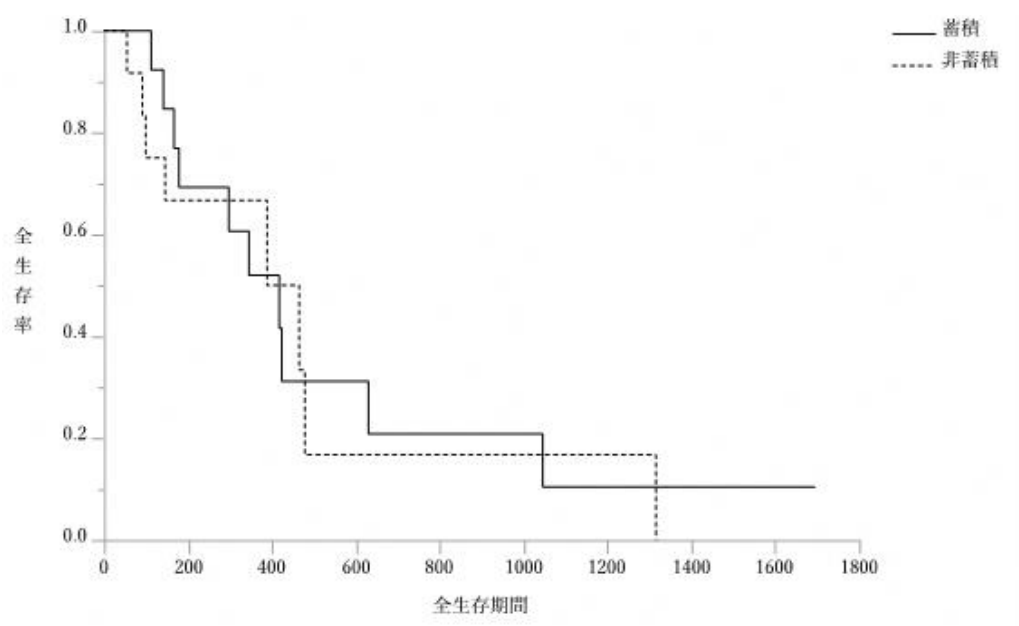
投与 2 回後（投与 3 回目直前の採血）の末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞比率 (%) の中央値 5.4% を用いて、それ以上の $\gamma\delta$ T 細胞の蓄積を認めた 13 例（蓄積群）とそれ未満の 12 例（非蓄積群）の 2 群に分け、無増悪生存期間と全生存期間を Kaplan-Meier 法で比較した (図 11-11、12)。蓄積群の無増悪生存期間の中央値は 119.5 日 (95% 信頼区間 70 日-174 日) に対して、蓄積を認めなかった群の中央値は 80.5 日 (95% 信頼区間 42 日-181 日) であった (ロジランク検定 $P=0.9405$)。また、全生存期間の中央値は、蓄積群で 418 日 (95% 信頼区間 167 日-631 日) に対して、蓄積を認めなかった群の中央値は 427.5 日 (95% 信頼区間 92 日-1316 日) であった (ロジランク検定 $P=0.8320$)。末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞の蓄積の有無は、無増悪生存期間と全生存期間のいずれにおいても有意差を認めなかった。

また、44 ページの図 11-11 及び図 11-12 も以下の図に差し替えました。



	症例数	中央値	下側 95%信頼区間	上側 95%信頼区間
蓄積	13	119.5	70	174
非蓄積	12	80.5	42	181

図11-11 末梢血中の $\gamma\delta$ T細胞の蓄積有無別の無増悪生存期間（解析対象集団：FAS）



	症例数	中央値	下側 95%信頼区間	上側 95%信頼区間
蓄積	13	418	167	631
非蓄積	12	427.5	92	1316

図11-12 末梢血中の $\gamma\delta$ T細胞の蓄積有無別の全生存期間（解析対象集団：FAS）

以上