

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：NK T細胞を用いた免疫療法

2021年11月25日

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター  
坂 英雄

1. 「9.2 デザインについての考察」(P. 11)ですが、主目的としては全生存期間の延長を示すことではありますが、主要評価項目は無再発生存期間となっております。こちらは無再発生存期間と記載いただくのが正しいと思われませんが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。誤記でしたので無再発生存期間に修正いたします。

2. 患者背景 (P. 29) について、割付が適切に行われていることを確認するため、また、本試験に登録された患者情報を確認するため、少なくとも以下の変数についても集計が望ましいと考えます。

・PS、ステージ、組織型

【回答】

ご指摘に従って、PS、ステージ、組織型について集計表を記載しました。

		A(NKT 細胞療法群)	B(標準治療群)
登録時 PS	0	22 (81.5%)	24 (82.8%)
	1	5 (18.5%)	5 (17.2%)
ステージ	IIA	9 (33.3%)	11 (37.9%)
	IIB	6 (22.2%)	5 (17.2%)
	IIIA	12 (44.4%)	13 (44.8%)
組織型	腺がん	19 (70.4%)	21 (72.4%)
	扁平上皮がん	6 (22.2%)	5 (17.2%)
	大細胞がん	2 (7.4%)	1 (3.4%)
	その他	0 (0.0%)	2 (6.9%)

3. 患者背景 (P. 29) において、FAS の治療群と対照群とで年齢に群間差がありますが、どのように考察されていますでしょうか。

【回答】

臨床研究実施計画書 6.1 登録の手順 (P14) に記載いたしておりますが、「ランダム割り付けに際しては、施設、PS, stage (stage II 対 stage III) で大きな偏りが生じないようにこれらを割付調整因子とする動的最小化法を用いる。」として施設、PS stage が調整因子でしたので、結果として A 群：NKT 細胞療法群 56.3±2.3 歳 B 群：標準治療群 62.7±1.6 歳 (平均±SE、p=0.03) で差が生じております。A 群、B 群間に年齢差が生じておりますが、COX 回帰分析では年齢のハザード比は 0.972(95%信頼区間 0.936-1.009、p=0.134) で、有意な因子ではありませんでした。

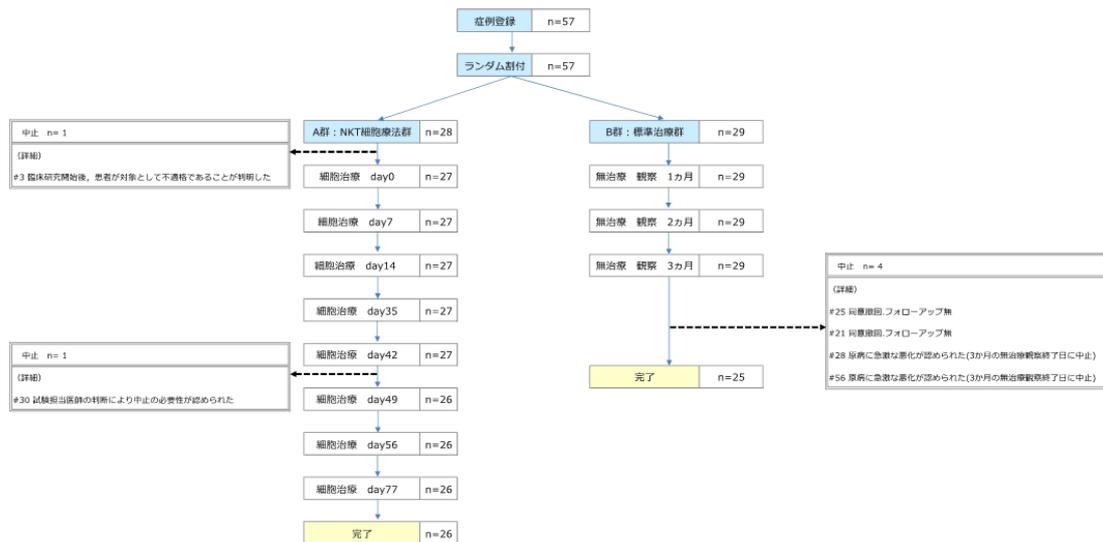
4. 「15. 2. 1 中止症例一覧」によると、治療開始前に中止した症例が 5 例あります。症例登録番号 3 は NKT 群で FAS から除かれた 1 例と推察いたしますが、残りの 4 名は登録・ランダム化前の中止でしょうか。フロー図に含めてください。

【回答】

最大の解析対象集団 (FAS) は本試験に組み入れられたすべての被験者のうち、以下の被験者を除いた集団を「最大の解析対象集団」とする。

- 試験薬が全く投与されていない被験者
- 試験薬投与後の有効性データが全くない被験者
- 再生医療等法不適合例

としており、中止症例については NKTLC 登録症例のシェーマを以下に示しますが、同意撤回までの期間については FAS・PPS 解析に用いております。



5. 11.2 は「人口統計学的及び他の基準値の特性」と節題がありますが、文章では「解析対象例の構成を図 11-1 にまとめた」とございます。また、図 11-1 の下の表 (P. 32) には登録の年と追跡期間が載っております。整合性をとってください。

【回答】

以下の表に差し替えさせていただきます。

Continuous variables

Variables	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max	N of missing
<b>All patients in the FAS (N=56)</b>								
Age (years)	59.67	10.89	63.54	54.32	67.25	32.41	74.79	0
Days from surgery	195.20	35.83	196.50	172.75	220.00	129.00	278.00	0
<b>NKT treatment group in the FAS (N=27)</b>								
Age (years)	56.34	12.14	58.41	46.99	67.49	32.41	69.99	0
Days from surgery	195.81	37.35	185.00	172.50	221.50	138.00	264.00	0
<b>Standard treatment group in the FAS (N=29)</b>								
Age (years)	62.77	8.68	66.18	57.63	67.03	40.37	74.79	0
Days from surgery	194.62	35.00	199.00	175.00	220.00	129.00	278.00	0
<b>All patients in the PPS (N=55)</b>								
Age (years)	59.54	10.94	63.38	54.24	67.47	32.41	74.79	0
Days from surgery	195.67	35.98	197.00	174.00	220.00	129.00	278.00	0
<b>NKT treatment group in the PPS (N=26)</b>								
Age (years)	55.93	12.19	56.94	45.22	67.75	32.41	69.99	0
Days from surgery	196.85	37.70	185.50	174.00	227.75	138.00	264.00	0
<b>Standard treatment group in the PPS (N=29)</b>								
Age (years)	62.77	8.68	66.18	57.63	67.03	40.37	74.79	0
Days from surgery	194.62	35.00	199.00	175.00	220.00	129.00	278.00	0

## Category variables

Variables	Counts	Percentage	N of missing
<b>All patients in the FAS (N=56)</b>			
Man	39	69.64 %	0
PS:0	46	82.14 %	0
PS:1	10	17.86 %	0
Stage:IIA	20	35.71 %	0
Stage:IIB	11	19.64 %	0
Stage:IIIA	25	44.64 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	11	19.64 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	22	39.29 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	6	10.71 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	14	25.00 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	3	5.36 %	0
組織型：腺がん	40	71.43 %	0
組織型：大細胞がん	3	5.36 %	0
組織型：扁平上皮がん	11	19.64 %	0
組織型：その他	2	3.57 %	0
<b>NKT treatment group in the FAS (N=27)</b>			
Man	19	70.37 %	0
PS:0	22	81.48 %	0
PS:1	5	18.52 %	0
Stage:IIA	9	33.33 %	0
Stage:IIB	6	22.22 %	0
Stage:IIIA	12	44.44 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	3	11.11 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	10	37.04 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	3	11.11 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	8	29.63 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	3	11.11 %	0
組織型：腺がん	19	70.37 %	0
組織型：大細胞がん	2	7.41 %	0
組織型：扁平上皮がん	6	22.22 %	0
組織型：その他	0	0.00 %	0

<b>Standard treatment group in the FAS (N=29)</b>			
Man	20	68.97 %	0
PS:0	24	82.76 %	0
PS:1	5	17.24 %	0
Stage:IIA	11	37.93 %	0
Stage:IIB	5	17.24 %	0
Stage:IIIA	13	44.83 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	8	27.59 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	12	41.38 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	3	10.34 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	6	20.69 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	0	0.00 %	0
組織型：腺がん	21	72.41 %	0
組織型：大細胞がん	1	3.45 %	0
組織型：扁平上皮がん	5	17.24 %	0
組織型：その他	2	6.90 %	0
<b>All patients in the PPS (N=55)</b>			
Man	38	69.09 %	0
PS:0	46	83.64 %	0
PS:1	9	16.36 %	0
Stage:IIA	19	34.55 %	0
Stage:IIB	11	20.00 %	0
Stage:IIIA	25	45.45 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	11	20.00 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	22	40.00 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	6	10.91 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	13	23.64 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	3	5.45 %	0
組織型：腺がん	40	72.73 %	0
組織型：大細胞がん	3	5.45 %	0
組織型：扁平上皮がん	10	18.18 %	0
組織型：その他	2	3.64 %	0

<b>NKT treatment group in the PPS (N=26)</b>			
Man	18	69.23 %	0
PS:0	22	84.62 %	0
PS:1	4	15.38 %	0
Stage:IIA	8	30.77 %	0
Stage:IIB	6	23.08 %	0
Stage:IIIA	12	46.15 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	3	11.54 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	10	38.46 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	3	11.54 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	7	26.92 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	3	11.54 %	0
組織型：腺がん	19	73.08 %	0
組織型：大細胞がん	2	7.69 %	0
組織型：扁平上皮がん	5	19.23 %	0
組織型：その他	0	0.00 %	0
<b>Standard treatment group in the PPS (N=29)</b>			
Man	20	68.97 %	0
PS:0	24	82.76 %	0
PS:1	5	17.24 %	0
Stage:IIA	11	37.93 %	0
Stage:IIB	5	17.24 %	0
Stage:IIIA	13	44.83 %	0
原発巣の占拠部位：右下葉	8	27.59 %	0
原発巣の占拠部位：右上葉	12	41.38 %	0
原発巣の占拠部位：左下葉	3	10.34 %	0
原発巣の占拠部位：左上葉	6	20.69 %	0
原発巣の占拠部位：中葉	0	0.00 %	0
組織型：腺がん	21	72.41 %	0
組織型：大細胞がん	1	3.45 %	0
組織型：扁平上皮がん	5	17.24 %	0
組織型：その他	2	6.90 %	0

6. 11. 3 節 (P. 32) では、統計解析計画書 11. 3 に基づき、試験薬の投与回数に関する集計結果の提示が適切と考えます。

【回答】

以下に記載しました。

## 治療の状況

NKT treatment group in the FAS (N=27)

Day	治療の内容	実施	未実施	2週目の投与の延期
0	サイクル1：成分採血	27(100.0%)	0(0.0%)	–
7	サイクル1：1週目の投与	27(100.0%)	0(0.0%)	–
14	サイクル1：2週目の投与	27(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
42	サイクル2：成分採血	27(100.0%)	0(0.0%)	–
49	サイクル2：1週目の投与	26(96.3%)	1(3.7%)	–
56	サイクル2：2週目の投与	26(96.3%)	1(3.7%)	0(0.0%)

NKT treatment group in the PPS (N=26)

Day	治療の内容	実施	未実施	2週目の投与の延期
0	サイクル1：成分採血	26(100.0%)	0(0.0%)	–
7	サイクル1：1週目の投与	26(100.0%)	0(0.0%)	–
14	サイクル1：2週目の投与	26(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
42	サイクル2：成分採血	26(100.0%)	0(0.0%)	–
49	サイクル2：1週目の投与	26(100.0%)	0(0.0%)	–
56	サイクル2：2週目の投与	26(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

7. 実施計画書 12. 6. では、層別ログランク検定を主たる解析とし、参考として層別なしのログランク検定を実施する旨の記載があります。総括報告書「11. 4. 1 1)各種生存期間の解析」(P. 32～)において、それぞれの結果についてご提示ください。

また、実施計画書には「参考までに、治療効果の差の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて 2 群間のハザード比と両側 95%信頼区間を求める」とあります。こちらについてもご提示ください。

**【回答】**

以下に層別なしのログランク検定および層別ログランク検定結果を以下に示します。

Outcome	P value from logrank test NKT vs Standard	P value from stratified logrank test NKT vs Standard	HR (95%CI) for NKT treatment by Cox analysis
<b>FAS</b>			
Recurrence-free survival	0.434	0.439	1.463 (0.557 to 3.845) P =0.440
Overall survival	0.307	0.198	0.326 (0.034 to 3.139) P =0.332
<b>PPS</b>			
Recurrence-free survival	0.381	0.410	1.531 (0.583 to 4.025) P =0.387
Overall survival	0.326	0.198	0.339 (0.035 to 3.263) P =0.349

8. 統計解析計画書 11. 4. 1. 2 では、介入群を対象に、NKT 細胞特異的免疫反応として下記項目について経時推移をプロットする、とあります。総括報告書「11. 4. 1 2)NKT 細胞特異的免疫反応」において、結果をご提示ください。

- ・末梢血 NKT, NK 細胞数
- ・末梢血単核球のサイトカイン産生能 (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10 等)
- ・血清中のサイトカイン濃度 (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10 等)

【回答】

以下の NKT 細胞特異的免疫反応について症例毎に以下(1)～(4)まで測定しておりますが、ELISPOT をおよびグランザイム B に係る解析を除いて、NKT 細胞治療群および標準治療群についての群間差の統計学的処理はしておりません。詳細を総括報告書に記載しました。

(1)末梢血 NKT, NK 細胞数

- NKT 細胞
- NK 細胞
- CD8T 細胞
- CD4T 細胞
- B 細胞
- NK 細胞サブセット (CD16-NK 細胞)
- NK 細胞サブセット (CD16+NK 細胞)
- ナイーブ CD8T 細胞
- セントラル記憶 CD 8 T 細胞
- エフェクター記憶 CD 8 T 細胞
- ナイーブ CD 4 T 細胞
- セントラル記憶 CD 4 T 細胞
- エフェクター記憶 CD 4 細胞
- 骨髄計樹状細胞 (c DC)
- 形質細胞様樹状細胞 (p DC)
- 骨髄由来抑制細胞 (MDSC)
- 制御性 T 細胞

(2)末梢血単核球のサイトカイン産性能 (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10)

- 末梢血単核球の IFN- $\gamma$  産性能 (ELISPOT 数/5x10<sup>5</sup>PBMCs) :  $\alpha$ GC なし
- 末梢血単核球の IFN- $\gamma$  産性能 (ELISPOT 数/5x10<sup>5</sup>PBMCs) :  $\alpha$ GC 刺激
- 末梢血単核球の IL-4 産性能 (ELISPOT 数/5x10<sup>5</sup>PBMCs) :  $\alpha$ GC なし
- 末梢血単核球の IL-4 産性能 (ELISPOT 数/5x10<sup>5</sup>PBMCs) :  $\alpha$ GC 刺激
- 末梢血単核球の IL-10 産性能 (ELISPOT 数/5x10<sup>5</sup>PBMCs) :  $\alpha$ GC なし
- 末梢血単核球の IL-10 産性能 (ELISPOT 数/5x10<sup>5</sup>PBMCs) :  $\alpha$ GC 刺激

(3) 血清中のサイトカイン濃度 (IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 )

血清中の IFN- $\gamma$  濃度 (pg/ml)

血清中の IL-4 濃度 (pg/ml)

血清中の IL-10 濃度 (pg/ml)

(4) NK 細胞のグランザイム B についてそれぞれ、NKT 細胞療法群および標準治療群について掲示推移 (NKT 細胞治療群については Day70 までの拡大図を添付) をプロットしたグラフを、添付資料といたしました。

以上