

## 先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答1

先進医療技術名：切除不能胃がんを対象とした SP 療法+WT-1 ペプチドパルス  
樹状細胞ワクチン療法

2017年3月2日

所属・氏名：福島県立医大 消化管外科 河野浩二

1. Wilms 腫瘍遺伝子 WT1 が白血病細胞や種々の固形癌に高発現しており、WT1 タンパクが有望な標的抗原であることは添付された 21 の文献で示されているが、本研究の対象となる WT1 タンパクでパルスした樹状細胞ワクチン療法の文献はない。従って、胃がんに対する本療法は福島県立医大で実施された 3 例の臨床経験だけで、従来の標準的治療法に比べて有効であるという証拠はないという理解でよいか（文献 18 の膵がんに対する WT1 ペプチドでパルスした樹状細胞療法 11 例、文献 20 は膵がんに対するペプチドパルス樹状細胞ワクチン接種した 255 例の報告が提出されている）。

## 【回答】

ご指摘有難うございました。

胃がんに対する WT1 樹状細胞ワクチン療法の臨床効果に関して、臨床試験レベルでのデータの報告はありません。したがって、本臨床試験は、切除不能胃がんに対する標準化学療法に WT1 樹状細胞ワクチンを併用することにより、その上乘せ効果を検討する第 II 相臨床試験の位置づけです。

2. 本試験の対象となる胃がんは頻度が高く、先進医療技術として評価するためには S-1 とシスプラチンを用いた標準治療に優越して治療効果が得られる必要があると思慮されるが、本試験はオープン試験であり、比較対照についていかがされるのか。

## 【回答】

ご指摘有難うございます。

本臨床試験は、第 II 相、単アームの前向き臨床試験であり、主目的を 1 年生存率としています。研究実施計画書、および統計解析計画書の記載の如く、切除不能胃癌の標準治療である S-1+CDDP 療法の第 III 相試験（SPIRIT 試験）の成績を基に、1 年生存割合の閾値を 54%、本療法の期待値を 74% としました。有意水準を両側 5%、検出力を 80% と設定し、1 年生存率の両

側 95%信頼区間の下限が閾値 1 年生存率 54%を上回った際は、帰無仮説「SP 療法+WT-1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法の 1 年生存率は、SP 療法の 1 年生存率 54%と等しい」は棄却され、SP 療法+WT-1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法は有効性の高い治療であることを示すことができます。

3. 施設要件で細胞治療を 10 例以上となっているが、どのような治療を指すのか、例示されたい。

【回答】

ご指摘有難うございました。

先進医療実施届書に記載した（p 30）がん免疫細胞治療とは、樹状細胞ワクチン療法や自己活性化リンパ球移入療法などを想定しています。

したがって、具体的に、この両項目を先進医療実施届出書に追記いたします。

4. 以下の点について示されたい。

- ① 被験者からアフエレーシスで単核球を取り出したことのある経験症例数
- ② 当該 CPC で樹状細胞を誘導し、培養した経験数
- ③ 今回の計画で培養にかかる時間および手順
- ④ 凍結保存し、被験者に投与する樹状細胞ワクチンの安定性結果
- ⑤ 細胞培養施設（CPC）の GMP 準拠状況

【回答】

ご指摘有難うございました。

- ① 福島医科大学付属病院 CPC では、過去 12 年間に、延べ 120 例の患者さんを対象に、アフエレーシスから単核球を分離した経験を有します。
- ② 福島医科大学付属病院 CPC では、過去 12 年間に、延べ 61 症例の患者さんに対して、樹状細胞を誘導し、投与した経験を有します。
- ③ 研究実施計画書および、特定細胞加工物概要書に記載した手順に従い、具体的には 7 日間の培養行程です。
- ④ 本申請臨床試験と同一のプロトコールで作成した樹状細胞を凍結し、解凍した後の生存率は、患者 7 名の平均で 81.9%とのデータを有します。
- ⑤ 福島県立医科大学付属病院 CPC は、構造設備認定登録番号：FC2150004（厚労省東北厚生局）にて GMP 準拠状況が認定されております。

## 先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：切除不能胃がんを対象とした SP 療法+WT-1 ペプチドパルス  
樹状細胞ワクチン療法

2017年3月2日

所属・氏名：福島県立医大 消化管外科 河野浩二

1. 本試験は被験者単核球由来の培養した樹状細胞を WT1 ペプチドでパルスした上で被験者に投与する再生医療であるが、すべての胃がんが WT1 ペプチドを高発現しているわけではない(80%以上で陽性との記載が計画書 p13 にあるが)と思われ、WT1 ペプチドを高発現している症例と WT1 ペプチドを発現していない症例では有効性が異なることが憂慮されるが、
  - 1) 対象症例の胃がん細胞に WT1 ペプチドが発現している割合を調査しなくてもよいと考える根拠
  - 2) WT1 ペプチド発現量と本療法の期待有効性との関係を教えて下さい。

### 【回答】

ご指摘有難うございました。

- 1) 本臨床試験の対象が切除不能胃癌であることから、WT1 発現の検討は胃内視鏡下生検検体が対象となります。その場合、腫瘍での Heterogeneity を考慮すると、必ずしも正確な発現状況の検討ができないため、本試験では検討対象として予定しておりません。
- 2) 理論的には、癌ワクチン療法において、腫瘍抗原発現量は、臨床効果に影響する因子の一つと想定されます。しかしながら、過去の癌ワクチン療法の報告では、腫瘍抗原の発現量と臨床効果、あるいは発現量と免疫反応との間に、必ずしも相関関係は証明されておりません。本臨床試験では、上述(1)の要因もあり、腫瘍抗原発現量の評価を行うことは予定しておりません。

2. 認定再生医療等委員会（一般社団法人日本免疫・細胞治療学会）で 2017 年 1 月 26 日に本計画が承認されているが、その委員の中に本研究と利益相反関係にあるテラ株式会社の委員が含まれているが、本件の審議上の取り扱いがどうだったのか教えて下さい。

## 【回答】

ご指摘有難うございました。

利益相反関係の委員が含まれている場合の審議上の取り扱いについて、認定再生医療等委員会（一般社団法人日本免疫・細胞治療学会）の審査等業務に関する規定第8条4及び5に記載されています。委員会から入手した議事録からは、該当委員の退席などの措置の実施は確認できず、また下記規定8条4及び5について遵守されているか確認できませんでした。委員会事務局に電話で問い合わせたところ、各委員の利益相反については適切に管理しており、本学とテラ株式会社の委員の利益相反を確認したうえで、下記規定に則り本研究の審査を行ったと回答を得ました。

### 以下、審査等業務に関する規定から抜粋

第8条 委員会は、委員の5人以上の出席がない時は、開催することができない。

2 男性及び女性の委員がそれぞれ1名以上出席していること。

3 次に掲げる条件を満たしていること。

（1）再生医療等について十分な科学的知見及び医療上の知識を有する者を含む2名以上の医学・医療専門家（所属医療機関が同一でない者が含まれ、少なくとも1名以上は医師であること）

（2）法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者、その他の人文・社会科学の有識者が1名以上参加していること

（3）一般の立場の者が1名以上参加していること

（4）認定再生医療等委員会の設置者と利害関係を有していない者が2名以上含まれること

4 出席者の委員の過半数が審査等業務の対象となる医療機関と利害関係を有しない者であること。

5 委員の審査参加にあたっては、寄付金・契約金等の受け取りの状況等の利益相反について確認すること。

### 先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：切除不能胃がんを対象とした SP 療法+WT-1 ペプチドパルス  
樹状細胞ワクチン療法

2017 年 3 月 2 日

所属・氏名：福島県立医大 消化管外科 河野浩二

1. 本試験に関しては、研究責任者がテラ株式会社の寄付講座の教員を務めており、当該企業とのライセンス契約に基づいて試験治療が実施されることから、通常よりも厳密な COI 管理が求められると考えます。この点について、COI 管理として説明文書での開示以外にどのような対応を検討してきたのか、機関の COI 委員会からの助言の概要含め、可能な範囲で説明を追加して頂けないでしょうか。なお、その際に当該企業と実施機関との間に結ばれているライセンス契約についても可能な範囲で概要をご説明ください。

#### 【回答】

ご指摘有難うございました。

本学利益相反委員会から、以下の指導をうけております。

「患者説明文書でのその旨の開示以外に、研究の実施や報告、成果・データの公表に際しても、寄附講座の設置に関して公表するなど透明化を図り、社会的疑念が生じないように努めること。また、テラ株式会社からのバイアスを受けないように注意すること。」

利益相反委員会からの指導に従い、学会や論文等で公表するさいには、寄附講座の設置に関して積極的に公表します。また、研究の実施にあたっては、独立したデータセンターがデータを管理し、また統計解析は外部の専門家に依頼するなどテラ株式会社からのバイアスを受けないように対応します。

本学とテラ株式会社は、「委託契約」及び「再実施許諾契約書」を締結しており、本免疫療法に関する技術及びノウハウのコンサルティング業務をテラ株式会社から受けた場合、または WT-1 由来のがん抗原ペプチドを本学が使用した場合など、本契約に基づいて本学はテラ株式会社に費用を支払っています。

2. 説明文書の「3. がん治療について」及び「5. 従来のがん治療法と樹状細胞ワクチン療法」の内容が一般的な説明になっており、本試験治療の説明としては不適切だと考えます（例えば、切除不能な患者を対象とした試験で、メリット・デメリットを手術と比較することに意味があるとは思えません）。この箇所には、そもそも本試験治療の対象となる切除不能胃がん患者にとつ

での標準治療を記載したうえで、それがどのような点で不十分であり、なぜ今回の試験治療が必要かを本試験に即して説明する必要があります。全面的な改定をご検討ください。なお、この修正と合わせて「11 医療の提供に関する対応」も適切に修正ください。

【回答】

ご指摘有難うございました。

「3. がん治療について」は、「3. 免疫療法について」と変更し、本治療を理解するうえで重要な免疫療法ついてまとめた記載を残し、手術などの記載は削除しました。

「5. 従来のがん治療法と樹状細胞ワクチン療法」に、本試験治療の対象となる切除不能胃癌患者にとっての標準治療を記載したうえで、なぜ今回の試験治療が必要かを本試験に即してまとめました。また、この修正と合わせて「11 医療の提供に関する対応」も修正しました。

3. 以上の指摘と関係しますが、本試験治療がいくら有望でも未だ確立した治療ではない以上、標準治療である化学療法単独に比べて、安全性・有効性において劣る可能性があることを明記する必要があると思います。特に胃がんに関する先行研究はほとんどないことなど、説明文書において十分に説明する必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘有難うございました。

「5. 研究参加へのお願いをする理由」にご指摘いただいた内容を追記しました。

4. 危険性については、樹状細胞ワクチンと化学療法それぞれのリスクについて触れられていますが、両者を併用することで生じるリスクは特に想定されないという理解で良いのでしょうか。

【回答】

ご指摘有難うございました。

樹状細胞ワクチンと化学療法の併用に伴う有害事象は想定しておりません。

5. 説明文書には「二次利用」についての簡単な説明はありますが、「付随研究」に関する説明がないように思います。本試験治療の実施計画書には「付随研

究」のプロトコールは別途作成すると書かれていますが、説明文書も別に作成されているのでしょうか。それともここで「二次利用」と呼んでいるものが「付随研究」なののでしょうか。整理をお願いします。

【回答】

ご指摘有難うございました。

「二次利用」と「付随研究」は同一のものです。プロトコール及び説明文書はまだ作成しておりません。

6. 説明文書の「15 研究資金の調達方法」の「(2) 患者さんへの謝礼について」の記載に疑問があります。そもそも通常臨床試験の参加者に支払われているのは「負担軽減費（交通費やかかった時間などの補償）」であって「謝礼」ではないはずです。その意味では「謝礼がない」ということを説明することは不要であり、むしろ書くのであれば交通費等の支給はないということくらいしかないとはいえないはずです。またこの欄に合わせて「一般の治療以上に綿密な医学的チェックや詳しい説明が受けられます」などと書くのも不適切ではないでしょうか（これは「謝礼」なのではないでしょうか？）。

【回答】

ご指摘有難うございました。

「一般の治療以上に綿密な医学的チェックや詳しい説明が受けられます」は、「謝礼」ではなく本試験参加のメリットとして記載しましたが、誤解を与えてしまいますので、削除しました。またご指示に従い、「(2) 患者さんへの謝礼について」を「(2) 患者さんへの交通費等の支給について」に修正し、内容も変更しました。

7. 説明文書の「17 その他本研究に関する特記事項」の「問い合わせ先」の「職・氏名」の欄が「相談支援センター」になっています。修正をご検討ください。また「ご意見の窓口」が「研究推進課 研究支援担当」になっていますが、実際にはここに相談が来るとどのようなフローになっているのでしょうか。患者からすると研究者に直接言いにくい苦情の受付先が確保されていることが重要だと思いますが、この部署の名称はそうした相談窓口としては認識しにくいように思います。

【回答】

ご指摘有難うございました。

当院では、がん患者さんやそのご家族の不安や悩みに対応するために、がん相談支援センターを設置しております。

確かに「17 その他本研究に関する特記事項」の「問い合わせ先」の「所属」、「職・氏名」という記載は適切ではないので、問い合わせ先として、「福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター がん相談センター」と修正しました。また URL も追記しました。

また「この研究に関するご意見の窓口」に関してですが、現時点では相談を受けたときのフローはございません。また患者さんの苦情を受け付ける機能もございません。現在組織改編中であり、来年度 4 月より倫理委員会の組織体制を充実し、患者さんの苦情等は倫理委員会事務局が請け負う予定です。詳細が確定したら、患者説明文書の「この研究に関するご意見の窓口」を修正します。

## 先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：切除不能胃がんを対象とした SP 療法+WT-1 ペプチドパルス  
樹状細胞ワクチン療法

2017年3月7日

所属・氏名：福島県立医大 消化管外科 河野浩二

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（先進医療技術実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 「2.4. 試験デザイン」について
  - a) 「2.4.1. エンドポイントの設定根拠」, 「11.3. エンドポイントの定義」: 本試験では、主要エンドポイントとして 1 年生存率が設定されています。腫瘍の増大 (progressive disease) によりプロトコル治療を中止した結果、その後の 2 次治療 (いわゆる後治療) は、「主治医の判断に従う」, 「progressive disease と判定後の 2 次治療抗がん剤の使用について特別な規定は行わない」と規定されていますが、この後治療の内容は、様々な選択肢が考えられ、1 年生存率に影響を及ぼし得ると考えられます。主要エンドポイントは、無増悪生存期間に変更する必要があるのではないのでしょうか。必要であれば変更してください。必要でないとした場合にそのように判断した根拠を実施計画書内で記述してください。また、短期的な評価を可能にすべく 1 年生存率に注目したのかもしれませんが、そもそも 1 年時の生存率を主要評価項目として設定してよいかの妥当性を実施計画書内で丁寧に記述してください (1 年生存率を真のエンドポイントとしてとらえてよいか、1 年生存率の場合、今後の試験のための中央生存時間も推定できない可能性があること、免疫療法としての遅延効果等が気になることです)。
  - b) 「0.3. 試験デザイン」: 前述の a) の後治療の影響の問題点も複雑に関係し得ますが後述の c) ①の比較対照として史実対照を設定することの問題点、本試験の対象集団は稀少疾患でないという論点等を踏まえると、「1 アーム」よりもランダム化第 II 相試験を実施することは考えられるはずです。
  - c) 「2.4.3. 患者数の設定根拠と患者登録見込み」
    - ① 閾値, 期待値の数値に文献を引用してください。閾値はおそらく 2008 年に実施された SPIRITS 試験の SP 療法の成績であると推察されますが、成績としては相当に古いものであり、可能な限り新しい成績を閾値として用いることが考えられないのでしょうか。また、期待値の根拠も辿れません。これらについて適切に対応してください。
    - ② SWOG statistical tool の one arm binomial sample により例数設計が行われています。すなわち、1 年の時点での生存の可否に対して 2 項分布を仮定した例数設計が行われています。一方で、主たる解析は、Kaplan-Meier 積極限推

定及び Greenwood の公式に基づく 95%信頼区間の推定により行われます。デザイン（例数設計）と統計解析の首尾一貫性を保つことを考えると、例数設計は、（望ましくは中途打ち切りの影響を考慮しながら、）生存時間分布に何かしらの分布を仮定したもとでシミュレーションに基づいて 1 年生存率の 95%信頼区間の下限が閾値を上回る確率を計算する方法、SWOG Statistical Tools の” One Arm Non-Parametric Survival に実装されている方法等を採用し得るのではないのでしょうか。2 項分布を仮定した例数設計を行った理由を論じてください。

- d) 今後、申請者の施設以外の施設も参加する可能性は全くないのかも念のため確認させてください。

### 【回答】

a) 本試験で対象とする切除不能胃がんは完治不能な極めて予後不良な疾患であり、現段階での MST は 6-13 か月です。そのため、治療目的は延命であり、過去に実施された多くのランダム化比較試験の主要評価項目は全生存期間です。ご指摘のとおり全生存期間は後治療の影響を受けるなどの欠点はあるものの、実臨床および本治療の有用性を検証するランダム化比較試験を計画する上でも、全生存期間を主な評価項目とすることが必要不可欠であると判断します。

本治療の有効性および安全性が確立されていない現状で、限られた症例数で全生存関数全体を評価することは難しいため、生存関数の何かしらの代表値に限定して仮説を検証する必要であると考えます。この状況で、先に記したとおり現段階の MST が 6-13 か月であることを鑑みると、12 か月時点の生存割合を評価することは臨床上極めて重要な値と考えられます。加えて、本試験の追跡期間が 2 年であることを考慮すると、MST が推定されることも期待され、次相を計画する上で十分な情報を収集することができると判断しています。本試験では、Follow up において脱落を出さないよう努め、1 年生存割合の評価を 100%取得することに全力を傾けます。

b) a) に記した通り、無増悪生存期間を主要評価項目とすることは難しいと考えます。対照群を設定し、真のエンドポイントである全生存期間の一つの代表値を評価する試験を計画することは、通常の検証的ランダム化比較試験を計画することと内容的に大きな違いがありません。本試験治療の有効性および安全性が確立されていない現状、および試験の実施可能性も鑑みると、次相を計画する上で十分な情報を収集することを目的としたシングルアーム試験が適当と判断いたします。

c-①) 閾値に関しては、SPIRITS 試験のデータを引用しており、その後、十分な症例数の SP 療法の臨床試験に関するデータが発表されていないことより、現在、利用可能な、かつ信頼できる数値と考えます。

期待値に関しては、胃癌に対する「SP療法+WT-1樹状細胞ワクチン療法」の第Ⅰ相、第Ⅱ相を含めて、臨床試験の成績の報告はありません。我々の数例の臨床経験から導き出した期待値です。

さらに、例えば20%の上乗せが検証されれば、比例ハザード性を仮定したもつでMSTを約1年延長することは、臨床上極めて有益な治療と考えることができます。

c-②)本試験では追跡期間を2年と設定しております。そのため、1年生存割合の推定時点では打ち切り例がなく、 Kaplan-Meier法を用いた1年生存割合の推測問題は二項分布を前提とした推測問題へと帰着するため整合性は保たれていると判断しております。なお、単施設の試験であり適切に追跡調査を実施いたします。

d)現段階では多施設か加わる予定はございません。

2. 「1. 目的」, 「1.1. 目的」: 「... 再発, 切除不能の胃癌に対する一次治療として, 標準化学療法+樹状ワクチン療法を実施する」とありますが, 「4.1. 選択基準」によれば, 「初発例」を対象としているはずでつ。修正してください。

**【回答】**

ご指摘に従い、修正しました。

3. 「4. 患者選択基準」

- a) 「4.1. 適格基準」, 「4.2. 除外基準」: 各基準が成立すべき時点が不明瞭ですので, 「患者登録時に」という文言を冒頭に加えてください。
- b) 「適格基準および除外基準における例外の許容には, 個々の事例毎に被験者登録前に試験責任医師の承認を必要とする。各々の事例は試験責任医師が記録すること」という文言は, 「4. 患者選択基準」の例外を積極的に許容する文言と受け取れます。このような例外を極力排除すべく「4. 患者選択基準」を練ってください。そのもつで, 当該文言は, 基準を明示した意味を失わせるので削除すべきです。
- c) 症例報告書の p.2, p.3 の記載内容と一致していません。どちらが正しいのでしょうか。綿密に確認してください。

**【回答】**

- a) 本試験は、仮登録及び本登録がございますので、「仮登録又は本登録時に」という文言を追記しました。
- b) ご指摘いただいた文言は削除しました。「4. 患者選択基準」に変更はござい

ません。

- c) 症例報告書の p.2, p.3 の記載内容を修正しました。また、症例報告書は、照会事項 11 のご指示に従い、仮登録票及び本登録票として、症例報告書から切り離しました。

4. 「5. 登録・割付」, 「5.1. 登録の手順」: 現在の登録手順は、試験責任医師又は試験担当医師の自らの手で患者の登録及び登録患者の管理が行われる手順になっています。データセンターが設置されているわけですから、単施設の試験であっても、データセンターが第三者的に「4. 患者選択基準」を満たしていることを確認の上、登録番号を発行し、登録患者が誰であるかを管理しておくべきです。そのような手順に変更してください。

**【回答】**

本院内の臨床研究センターには、症例報告書データの集計・管理・保管を依頼する予定でございました。被験者の患者登録受付、適格性確認、受付の業務に関しても、院内の臨床研究センター内の業務として、組入れるように手配を進めます。またそのように試験実施計画書の記載を修正しました。

5. 「8. 評価項目・臨床評価項目と評価スケジュール」, 「8.5. 経過観察時」, 「8.8. 樹状細胞ワクチン療法検査スケジュール」: 主要エンドポイントに関する生存の有無、追跡不能日に関する項目が規定されていないようです。

**【回答】**

「8.5. 経過観察時」, 「8.8. 樹状細胞ワクチン療法検査スケジュール」に生存調査の項目を追記しました。

6. 「10.5. 効果安全性評価委員会での検討」: 「6 例実施した段階で...」と記載されているものの、「16.5 委員会の開催」では「6 例実施終了ごとに」と記載されています。どちらが正しいのでしょうか。

**【回答】**

「10 例実施した段階で定期評価を実施する」へ統一します。

7. 「11. 効果判定とエンドポイントの定義」

- a) 「11.1. 効果判定」: RECIST 判定, irRECIST 判定の概要を記述してくだ

さい。

- b) 「11.3. エンドポイントの定義」, 「無増悪生存期間」: progression の定義も丁寧に記載してください。
- c) 「11.3. エンドポイントの定義」, 「有害事象のグレードと発生頻度」: 安全性の評価の観点から, 「試験治療が一度でも投与された症例を対象」にすることは適切だと考えますが, その後の文言に「最大の解析対象集団に対しての発生頻度とする」という文言があります。この文言は不要ではないでしょうか。不適格例にもかかわらず試験治療が行われた場合, 有害事象の発生頻度を考えるとき, この不適格例も安全性評価に加味されるはずで。p.46 の「発生頻度は, 最大の解析対象集団において,...」についても同様にいえると考えます。
- d) 「11.3. エンドポイントの定義」, 「有害事象のグレードと発生頻度」: 「重篤な有害事象」の定義が, 先進医療制度や倫理指針のものと異なっています。この定義の適切性を実施計画書内で記述してください。

#### 【回答】

- a) RECIST 判定, irRECIST 判定の概要を追記しました。
- b) Progression の定義を追記しました。
- c) 安全性の解析対象を「試験治療が一度でも実施された症例」へ統一いたしました。
- d) 重篤な有害事象の定義は倫理指針の通りですので, そのように修正しました。

#### 8. 「12. 解析について」

- a) 「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」
  - ① 主たる解析の着手のタイミングは, 「登録修了約3年後を目処」とあるが, 「登録終了約2年後」ではないでしょうか。
  - ② 上記の理解でよいとしますと, 副次エンドポイントの解析もその折に完了するのではないかと考えます。しかしながら, 後続も文言には「主たる解析終了後も, 副次エンドポイントの評価目的にて,... 追跡期間終了後に, すべてのエンドポイントについての最終解析を行う」とあります。解析のタイミングがつかめません。記載を整理してください。
  - ③ 主たる解析を行うのは, 統計解析責任者であるはずで。それにもかかわらず「研究事務局(因みに, 事務局責任者は研究代表者となっている)が行う(要は, 研究責任者自らが解析を行うととれる)」

とあります。修正してください。

b) 「12.3. 中間解析と試験の早期中止」

- ① 「12.3.1. 中間解析の方法」についても「研究事務局（因みに、事務局責任者は研究代表者となっている）が行う（要は、研究責任者自らが解析を行うととれる）」とありますが、何かしらの統計解析を行うのであれば、その内容を記載すべきであり、その実行者は少なくとも統計解析責任者であるべきです。
- ② ここでの中間解析は、中間解析というよりも、10例の患者さんの治療が中止/完了したもとのそれまでの有害事象の一覧や集計結果に基づいて、効果安全性評価委員会が試験の継続の是非を議論する、安全性に関する中間評価/中間モニタリングではないかと考えます。そのような記載に修正した方が①の照会事項も解決できてよいのではないのでしょうか。

【回答】

- a) ①②ご指摘の通り、登録終了2年後に最終の追跡調査を行い、データ固定後に速やかに統計担当者が最終解析を実施します。登録終了3年後を目途に全ての解析を終了する予定です。訂正いたします。
- ③ご指示の通りですので、研究事務局を統計解析責任者へ修正しました。
- b) ①ご指摘の通りですので、研究事務局を統計解析責任者へ修正しました。

②ご指摘のとおり、実際の症例集積状況に基づく試験実施可能性の検討および被験者保護に基づく安全性の検討であり、有効性に関する検討は致しません。中間解析を、安全性に関する中間モニタリングとして対応する箇所を修正しました。

9. 「19. 研究成果の発表」：「研究事務局の統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者1名）」は「統計解析責任者」であるはずですが、修正してください。

【回答】

ご指示に従い修正しました。

10. モニタリングについて：モニタリングの詳細については、モニタリングの手順書には記載されておらず、モニタリングの計画書にてさらに規定されるも

のと理解していますが、モニタリングが適切に行われるかを確認するために以下の点について回答してください。

- a) モニタリングの頻度 (モニタリングのレポートは、効果安全性評価委員会での (例えば、10 例の時点での中間評価のための) 審議資料に反映されるのか)
- b) モニタリングの方法 (全例のモニタリングか、サンプリングによるモニタリングか)

#### 【回答】

モニタリング手順書等の最終整備は、試験開始前までに完了する予定であるため、現在の予定を担当者と協議している。モニタリングの頻度については、項目ごとに設定する予定である。が、計画書 P55 16.5 に定める効果安全性委員会が開催される 10 症例実施終了 (10 例目が経過観察に入るまで) の全データは、SDV の対象とすることを考えております。

そこまでの状況を見て、11 症例目以降は、サンプリングもしくはモニタリングの間隔を定期的に切り替えることになると思います。当然問題が発見された場合は、症例単位の確認を継続することになります。

モニタリング報告については、効果安全性委員会に提示することは想定しておりません。しかし、当院所管の倫理委員会からの提出要求があった場合は、モニタリング報告書を提出することになります。

b) 全例・全データ確認からスタートしますが、11 例目からはサンプリングに切り替える可能性があります。

#### 11. 症例報告書について

a) データセンターを介した症例登録手順を踏まえると、p.2, p.3 は患者登録申請票などとして分離する必要があると考えます。また、p.2, p.3 の内容は、「4. 患者選択基準」の内容と完全に対応していないようです。1対1で対応させてください。

b) p.4

① 「臨床病期分類」に I~III 期が設定されているのは何故か。不要ではないでしょうか。

② 「手術：切除法」の項目が設定されているのは何故か。対象集団である切除不能胃癌かつ初発例と矛盾している気がします。

c) p.6

自覚症状において、症状の有無だけをチェックボックスにて収集していますが、「\* 毒性評価基準に基づき確認する」とあるように、治療後の Grade の悪化でもって有害事象をとらえることを考えると、Grade

の評価は必要ないでしょうか。 p.6 以外についても同様。

- d) irRECIST が副次エンドポイントに設定されているにもかかわらず、そのデータを収集する項目が設定されていないと思います。 対応してください。
- e) 主要エンドポイントに関する生存の有無、最終生存確認日に関するデータを収集する項目が設定されていない（追跡調査用紙が添付されていない?）です。 対応してください。

**【回答】**

- a) ご指示に従い、症例報告書の p2 及び p3 は、仮登録票及び本登録票として切り離しました。症例報告書の p2 及び p3 の内容をプロトコルの「4. 患者選択基準」を記載に合わせ修正しました。
- b) 修正版症例報告書 p2 の「臨床病期分類」及び「手術：切除法」を削除しました。
- c) 修正版症例報告書 p4 について、Grade の評価ができるよう記載整備しました。
- d) irRECIST については、経過観察 p40 ページに追記しました。
- e) ご指摘に従い、p43 に生存調査の項目を追記しました。

**12. その他**

- a) 「研究責任者」及び「試験責任医師」や、「分担研究者」、「試験分担医師」、「分担医師」「担当医師」及び「主任研究者」との違いが非常にわかりにくく、諸々の action の主語が誰であるかを把握しにくいです。用語に定義を与えるか、統一するなど整理してください。
- b) 「2.7. 付随研究」:「標準投与終了後」という文言の意味するところが理解できません。修正してください。
- c) p.47 樹状細胞索珍→樹状細胞ワクチン
- d) 「生存率」、「生存割合」の用語について、その意味するところを考えながら、どちらかに統一してください。

**【回答】**

- a) 「試験責任医師」及び「試験分担医師」に統一しました。
- b) 「標準投与終了後」を「樹状細胞ワクチン投与終了後」に修正しました。
- c) 樹状細胞索珍を樹状細胞ワクチンへ修正しました。
- d) 生存割合に統一しました。

## 先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答5

先進医療技術名：切除不能胃がんを対象とした SP 療法+WT-1 ペプチドパルス  
樹状細胞ワクチン療法

2017年3月7日

所属・氏名：福島県立医大 河野浩二

1. 重篤な有害事象の報告やプロトコル改訂等、本試験開始後の継続審査に関わる部分につき、施設の倫理審査委員会と認定再生医療等委員会の役割が不明確になっているように思います。  
必ずしも法制度上求められてないものの、自主的に施設の倫理審査委員会でも重ねて審査するという方針を取ることは可能だと思いますが、現行制度上、第一義的な責任は認定再生医療等委員会にあると思いますので、再度関連する実施計画書の記載を整理して頂けないでしょうか。

### 【回答】

制度上は認定再生医療等委員会の判断を上位に考えていますが、学内ルール上、2つの委員会に対して試験中の各種報告、継続審査の依頼をかけることが求められていると考えております。

プロトコル（第5.4版）では倫理審査委員会への報告についてのみ詳細が記載されておりました。従いまして、再生医療等提供計画に記載された再生医療等の提供に起因するものと疑われる疾病等は認定再生医療等委員会へ、倫理指針で規定された重篤な有害事象は倫理審査委員会へ、またプロトコルの開始、変更、継続等は両委員会で審査するとして、プロトコルの関連する記載を整備しました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答6

先進医療技術名：切除不能胃がんを対象とした SP 療法+WT-1 ペプチドパルス  
樹状細胞ワクチン療法

2017年3月9日

所属・氏名：福島県立医大 消化管外科 河野浩二

### 1. 現在の標準治療と当該試験治療との明示的な比較

事前照会事項3の2.で指摘した「5. 従来のがん治療法と樹状細胞ワクチン療法」の記載が未だ不十分だと考えます。今回の試験治療が化学療法と樹状細胞ワクチンを併用するものである以上、化学療法や放射線治療と樹状細胞ワクチンそれぞれのメリット・デメリットを一般的に整理した説明が有用だと思えません。本試験の意義を明確化するうえでも、現在の標準治療と比べ、化学療法と樹状細胞ワクチンを「併用すること」にどのようなメリット、デメリットがあるのか、またその根拠は何なのかを明確に説明する必要があります。適切に修正してください。

### 【回答】

前回のご指摘より、一般的ながん治療の記載から切除不能胃癌の治療についての記載に修正し、化学療法及び樹状細胞ワクチン療法の単独でのメリット、デメリットを記載しましたが、今回のご指摘の通り標準療法と樹状細胞ワクチン療法を併用したときのメリット、デメリット及びその根拠については明確に記載していませんでしたので、それらについて追記しました。

### 2. 本試験に参加しない場合の選択肢の明確化

上記指摘と関係しますが、この修正と合わせて「11 医療の提供に関する対応」の記載を再度明確化してください。この項目は本試験に参加しない場合に患者が選択しうる具体的な選択肢を示すことで、同意の自発性を担保するものです。その意味では項目のタイトルもやや不適切であり、本来は「この試験に参加しない場合の他の治療法」などの名称が適切だと考えます。その際、対象となる患者集団の特徴に応じて、標準治療以外にも、例えば、積極的な治療を行わないという選択肢や別の臨床試験・治験に参加するという選択肢等についても記載をご検討ください。

### 【回答】

ご指示に従い修正しました。

### 3. 付随研究に伴う採血の説明の明確化

事前照会事項3の5. で指摘した点に関係しますが、付随研究に関連した内容が説明文書に十分反映されていないように思います。実地計画書の記載からは付随研究のために「20～30mL」の採血をするように読めます。これが採血の回数の追加なのか、量の増大なのかは不明ですが、いずれにしても研究目的での採血については、患者に明確に説明する必要があります。また、この付随研究への参加が任意なのか否かも不明なので、その点も併せて明確化してください。

#### 【回答】

付随研究のための採血は、本試験の採血時に合わせ毎回追加で20mLほど採取する予定です。また付随研究の参加は任意です。付随研究（二次利用）について研究実施計画書及び患者説明文書を修正しました。

### 4. 相談窓口の役割の明確化

事前照会事項3の7. で指摘した点ですが、「がん相談支援センター」と「研究推進課 研究支援担当」という2つの窓口の役割分担が不明確です。後者については、そもそも相談対応のフローもなければ機能もない窓口をなぜ説明文書に記載するのでしょうか。研究対象者からすれば、相談窓口は1つの方がわかりやすいと思いますし、現在機能していない窓口を記載する意味がよくわかりません。

#### 【回答】

がん相談支援センターは、がん治療やその選択肢、がん治療周辺（医療費、生活、セカンドオピニオン等）に対する病院としての一般的な相談窓口です。本研究に関する質問の窓口としては不適切でしたので、「この治療に関する問い合わせ先」の窓口は担当医師とし、緊急連絡先と合わせ下記のように修正します。

また、ご指摘に従い、「研究推進課 研究支援担当」を削除します。現在、倫理審査委員会の組織体制を変更しており、来年度の4月以降、研究参加者としての権利、苦情、その他の問い合わせの窓口は研究倫理委員会窓口である「臨床研究参加者専用相談（仮称）」が請け負う予定です。4月以降体制が変更しましたら、患者説明文書をそのように改訂します。

## 患者説明文書 P-15

### 《この治療に関する問い合わせ先及び緊急連絡先》

この試験に関して不明な点などがございましたら、いつでも遠慮なく担当医師（又は試験責任医師）までご質問・ご相談ください。また、この試験に関係すると疑われる健康被害が生じた場合は、直ちに担当医（又は試験責任医師）へご連絡ください。

□診療科：消化管外科

直通電話：024-547-1221

担当医：\_\_\_\_\_

（試験責任医師：河野浩二）

### 5. 認定再生医療等委員会と倫理審査委員会の関係の明確化

事前照会事項5で指摘した点ですが、まだ不明確な点があるように思います。開始・継続の審査については二重に審査を行うということで理解しましたが、2つの委員会で判断が異なった場合や審査の順番はどう考えているのでしょうか。また、有害事象に関しては、制度上、再生医療安全性確保法で定義されている範囲が狭いことに起因しているとは思いますが、2つの委員会がそれぞれ異なる報告を受けるという枠組みは研究対象者保護の観点からあまり適切だとは思えません。特に倫理審査委員会のみが重篤な有害事象に関する報告を受けた場合、認定再生医療等委員会の判断を待たずに試験の継続の可否を判断することが可能なのでしょうか。

なお、説明文書ではそもそも認定再生医療等委員会の説明がなく、倫理審査委員会のみが本試験の審査をしているかのような記載になっており、この点も修正が必要だと考えます。

### 【回答】

初回審査の段階では、院内倫理委員会を先行させて、その結果を再生医療委員会へ諮問する流れとしていました。継続審査、安全性審査などの試験開始以降の手続きについては、それぞれの委員会の審査申請ルールに沿って、審査順序にこだわらずに審査依頼を行うことにしています。審議結果については、再生医療委員会の判断を上位と判断します。つまり、学内の倫理委員会が良の判定をした場合でも、再生医療委員会が否となった場合、速やかに否の判定に従うこととしています。

患者説明文書に認定再生医療等委員会について追記しました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(松山構成員)に対する回答7

先進医療技術名：切除不能胃がんを対象とした SP 療法+WT-1 ペプチドパルス  
樹状細胞ワクチン療法

2017年3月9日

所属・氏名：福島県立医大 消化管外科 河野浩二

1. 検体の取り違い対策を示してください。

### 【回答】

まず、一般的な医療行為における検体の取り扱いに関し、福島医大病院のマニュアルに従います。すなわち、患者さんの同定は、本人に申告していただく2項目以上の(氏名、年齢、IDなど)因子で同定し、その個人因子を、2名以上の医療スタッフで確認、等の項目があります。

また、本細胞治療に特に関与する対策としては、

- ① アフェレーシス、細胞分離、培地調整、凍結、解凍などの作業は、同一日に一名の患者のみとします。したがって、ワクチン投与患者も、一日あたり1名のみといたします。
- ② 1培養器には、一名の患者のみの細胞を培養します。
- ③ ワクチンの準備や解凍などの指示は、指示書を用い、2名以上のスタッフで確認し、カウンターサインを行う。  
を規定し、徹底しております。

2. 無菌検査、エンドトキシン検査、マイコプラズマ検査の手法と結果判定にかかる基準などを提示してください。

### 【回答】

培養検査は陰性、エンドトキシン検査は1.0 EU/ml以下、マイコプラズマ検査は陰性を条件としております。検査手法に関しては、代表的な例での報告書を添付しますので、ご参照ください(添付資料①PDF版)。

3. これまで当該施設での細胞調製記録(判定規格とそれへの合致性など)を提示してください。

**【回答】**

フローサイトメーターによる樹状細胞の表面抗原発現から、成熟樹状細胞であることを評価し、生細胞率 70%以上を条件としております。患者 7 名の平均で 81.9%を達成しております。代表的な症例でのデータを添付資料②PDF 版として添付します。

4. 当該プロトコールに対する特定認定再生医療等委員会の議事録を提示してください。

**【回答】**

ご指示に従い、認定再生医療等委員会の議事録を添付します（添付資料③初回 2016 年 7 月 8 日、添付資料④変更審査 2016 年 11 月 24 日、添付資料⑤変更審査 2017 年 1 月 26 日）。

以上