第 28 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 12 月 21 日	

高度医療審査の照会事項（柴田構成員）に対する回答

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺がんに対するゾレドロン酸誘導γδＴ細胞を用いた免疫細胞治療

日付：平成 23 年 10 月 26 日

所属：東京大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：中島　淳

１．高度医療申請様式第 3 号「7. 有効性及び安全性の評価」･研究実施計画書 p22「14. 2 解析項目及び解析方法」について、主要評価項目である無増悪生存期間の定義が記されていない。生存期間と同様に、起算日、イベントとする事象、打ち切りの扱いについて明示する必要がある。高度医療申請様式第 3 号、研究実施計画書の該当部分を改訂すること。

回答

高度医療申請様式第3号「7. 有効性及び安全性の評価」･研究実施計画書p22「14. 2 解析項目及び解析方法」を以下のとおり変更致しました。

(1) 無増悪生存期間解析

本試験では、登録日を起算日として、増悪または理由を問わない死亡をイベントとする。また、増悪と判断されていない生存例は打ち切りとする。増悪と打ち切りの定義は以下の通りとする。

【増悪と打ち切りの定義】

状況	増悪または打ち切り日	アウトカム
ベースラインの腫瘍評価なし	登録日	打ち切り
予定された来院の間に増悪が立証された	下記の内早い方： ･新しい病変が明らかになった放射線学的評価日（増悪が新しい病変に基づいている場合）； または ･測定された病変の最後の放射線学的評価日（増悪が病変測定値の合計の増加に基づいている場合）	イベント（増悪）
増悪なし	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
立証されていない増	測定された病変の最後の放射線	打ち切り

悪のため治療中止	学的評価日	
毒性またはその他の理由による治療中止	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
新しい抗がん治療の開始	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
最初の PD 評価前に死亡	死亡日	イベント（増悪）
適正な評価のための来院の間に死亡	死亡日	イベント（増悪）
放射線学的評価が 8 週以上空いた後に死亡または増悪	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り

２．研究実施計画書 p20 に「原疾患の悪化」に関して、「画像上の PD」と(画像 PD を伴わない)「臨床的増悪」とが挙げられている。もしこれらを共に無増悪生存期間のイベントとするのであれば、現在提出されている CRF では臨床的増悪のイベント日、打ち切り日が特定出来ず、無増悪生存期間が算出出来ないことが懸念される。また、画像上の PD については、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで「臨床的に明らかに増悪では無いと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない」とされているが、こちらについても現状の CRF ではこの情報を記録することができないのではないか。研究実施計画書、CRF の改訂が必要ないか、検討すること。

回答

このご指摘は、指摘事項１にも関連しております。ご指摘により「無増悪生存期間の定義、起算日、イベントとする事象、打ち切りの扱いについて」を明示することが出来ましたので、このご指摘された点もより明確になったと考えております。

ご指摘いただいた研究実施計画書 p20 に「原疾患の悪化」は、個々の症例における中止基準 (4) 原疾患の悪化のため、投与継続が好ましくないと判断された場合の補足説明として記載致しました。CRF の記載に関しましては、終了状況/健在確認のページ中止理由にこのような状況を記載いたします。

「原疾患の悪化は、RECIST を参考にした画像上の PD（進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となる場合であっても、

臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。」は、試験責任医師/分担医師が診療時において、投与継続の可否の判断基準として用いますが、評価においては、指摘事項１の回答で記載しました増悪と打ち切りの定義に従います。

３．高度医療申請様式第 3 号・研究実施計画書で引用されている非小細胞肺癌を対象とした薬物療法の臨床試験での無増悪生存期間の評価間隔は 4 週ないしは 8 週に一度と定められているようだが、本試験では少なくとも必須項目としてはそれよりも長い間隔での評価とされている。この場合、無増悪生存期間を実態以上に長めに推定してしまう可能性が生じる。そのため、無増悪生存期間中央値が 3 ヶ月～4 ヶ月程度と想定される被験者集団を対象とした臨床試験でありながら評価間隔が相対的に長いために、仮に本試験の結果が統計学的に有意であったとしても真の効果を期待させるものではない・後の開発継続の可否判断に貢献する根拠とはならない、とみなされる懸念もある。この点について、本試験の結果はあくまで探索的かつ preliminary なものであって、仮に統計学的に有意な結果が出たとしても上述のような可能性・試験計画上の限界を加味して解釈すべきものと割り切っているのか、申請者の見解を示されたい。

回答

ご指摘いただいた点は非常に重要な点でございます。観察・検査スケジュールをより厳密にするため、画像診断を治療用細胞採取から投与１回目まで（０日）、投与３回目（２８日）、投与６回目（７０日）、最終投与後２８日となるよう投与３回目を追加しました。また、追跡期間中の画像診断を「4 週から 8 週に１回の頻度で継続的に観察する。」と変更致しました。

４．高度医療申請様式第 3 号「7-2 予定の試験期間及び症例数」及び研究実施計画書 p24「15. 目標症例数および設定根拠」について、現在提示されている被験者数設定根拠と、主たる解析方法との対応がとれていないように見受けられる。そのため、本試験結果を予定された解析方法にもとづいて解析した場合、実質的な検出力が計画段階の 78%を下回ってしまうことが懸念される。この可能性については織り込み済みで現在の設定とされていると理解して良いか。申請者の見解を示されたい。

回答

ご指摘の点をふまえ、また、実際に登録可能な例数を再度確認し、予定症例数

を以下に変更致します。

予定症例数：85 例
試験期間及び症例数の設定根拠：
　本試験においては、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値が 3 ヶ月より長い場合に、プロトコール治療の有効性が確認されたと判断する。
　閾値無増悪生存期間（中央値）を 3 ヶ月、期待無増悪生存期間を 4 ヶ月、片側有意水準 5%、検出力を 80%とし、登録期間を 2 年、登録期間終了後の観察期間を 1 年とした場合の必要適格例数は 75 例となる。先行して行われた第Ⅰ相試験において、登録 16 例中 2 例（12.5%）が登録後不適格判明等の理由で解析対象から除外されたことを考慮し、目標登録例数を 85 人と設定した。本試験実施施設において集積可能な患者数は 2 年間で 80-90 人と推定され、2 年間で十分登録可能な例数と考えられる。

５．本試験では、「被験者の自由意志に基づく強い要望があり、試験責任医師または試験分担医師が何らかの臨床上の有効性を認め投与継続が妥当であると判断した場合には、1 コースの継続投与を可能とし、その後も同様とする」と定められている。このように継続投与された被験者における有効性・安全性のデータ収集方法、解析時の取扱い方針について説明されたい。

回答
　被験者が他の治療法がない末期がん患者である本研究において、本治療において何らかの臨床的な有効性が認められた場合、研究で定めた 1 コースの終了を持って治療を終了することが患者の理解を得られない場合もございます。そこでそのような場合には、投与継続を可能といたしました。
　継続投与された被験者における有効性・安全性のデータ収集方法は 1 コース目と同様に実施いたします。より明確になるよう、実施計画書、同意説明文書に＜追加治療時の観察・検査スケジュール＞を追記致しました。CRF は Web 入力形式のものをプリントアウトしたため、1 回目のページのみが印刷されておりますが、投与毎に、また観察毎にページが作成され、これらの観察・検査結果を記載する事が可能であるため、変更はございません。
　解析時の取り扱いに関しては、継続投与された被験者を含めて解析します。

第 28 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 12 月 21 日	

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（１）

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺がんに対するゾレドロン酸誘導γδ T 細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 11 月 14 日

東京大学医学部附属病院　呼吸器外科　中島　淳

【高度医療申請書】

１．P4　倫理審査委員会委員の構成について
　外部委員として、大学内教官のみが選定されていますが、これで構成は良いのでしょうか。

回答

　倫理審査委員会（臨床試験審査委員会）の構成に関して、GCP 運用通知（平成 20 年 10 月 1 日）では、第 28 条第 1 項第５号に［実施医療機関の職員等は、「実施医療機関と利害関係を有しない者」に該当しない。ただし、例えば、実施医療機関が複数の学部を有する大学の医学部の附属病院である場合に、他学部（法学部等）の教員で実施医療機関と業務上の関係のない場合には、「実施医療機関と利害関係を有しない者」の対象と考えられる。］と記載があり、これに則り組織されています。また、倫理指針にある男女両性の委員からなることも規定されています。

２．P8　選択基準について
　骨髄機能として白血球・好中球数について規定されているのは合理的だと思いますが、γδT 細胞数についての規定がありません。一定数以下の場合は無効推定が成り立つので、除外基準に入れる必要があるかもしれません。

回答

　ご指摘のとおり、末梢血中にγδT 細胞の比率 0.5%以下の場合は培養が困難であり、2%以上の場合は治療用の培養が可能である場合が多いという傾向はございますが、より正確に判断するために末梢血中のγδT 細胞数/頻度を確認した上、スモールスケールの事前培養テストを行い治療投与用自己γδT 細胞の調製可否を決定しております。「選択基準(4)　事前の検査によりγδT 細胞の増殖が可能と判断された患者。」がご指摘いただいた点に該当いたします。

３．P9　除外基準について

感染症としてHIV抗体あるいはHTLV-1抗体が陽性である場合は除外されています。そのほかの感染症について除外されていないのはなぜでしょうか。（自己血清を用いての培養でしょうか）

回答

本試験では、自己末梢血単核球からγδT 細胞を培養いたします。「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るQ&A」におきましても、21.ウイルスの増幅確認の項にリンパ球が宿主細胞となる場合、HIV と HTLV のウイルス試験の実施が求められております。これらにウイルスに関しまして、除外対象とするとともに品質管理項目としております。指摘事項 5 に関連いたしますが、そのほかの感染症については、自己血漿を用いての培養であることから、被験者本人への投与は可能と判断致しました。細胞調整者への感染リスク対策を講じて慎重に対応しております。

４．P10　事前検査について

（１）本項目を選択基準かあるいは除外基準にいれるか否か、ご検討ください。

（２）γδT 細胞の増殖事前検査を実施されています。スモールスケールと投与スケールの相関性に関する事前検討データ、科学的根拠はあるでしょうか。

（３）投与スケールでのγδT 細胞数を推定し、1×10^9 個以上で純度が 60%以上を見込める場合をエンロールされるとのことです。抗腫瘍効果は目的細胞の純度で規定されるのでしょうか、あるいはγδT 細胞数で規定されるのでしょうか。

（４）純度 60%で合格という根拠をお示しください。また、のこり 40%の不純物に関する検討はこれまでなされたでしょうか。

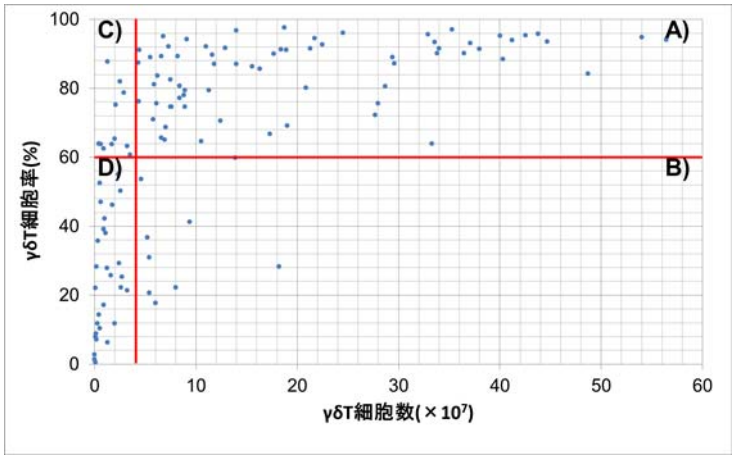
回答

（１）　「選択基準(4)　事前の検査によりγδT 細胞の増殖が可能と判断された患者。」といたしております。

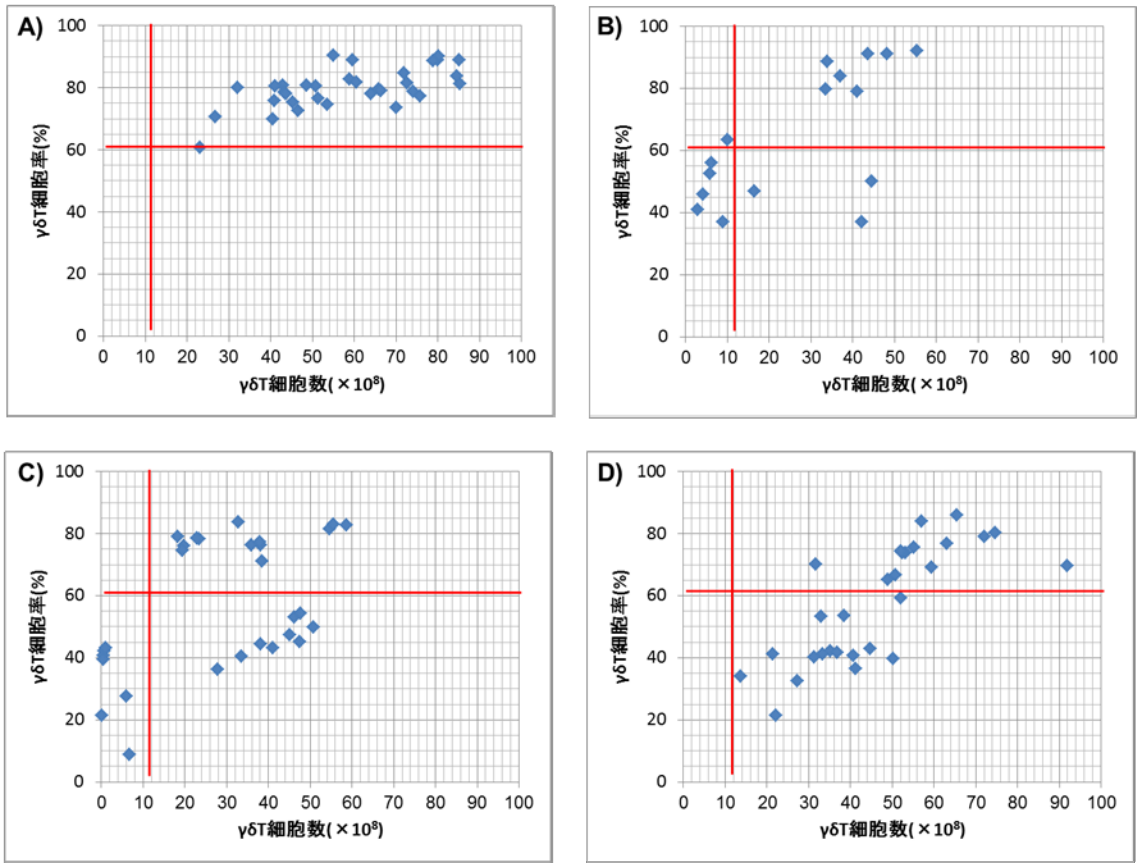
（２）　γδT 細胞の事前検査に関して、スモールスケールと投与スケールの培養を比較検討し基準を設定しました。スモールスケール培養で培養終了時に得られた結果を A)γδT 細胞率 60%以上かつγδT 細胞数 4×10^7 個以上の 2 条件を満たしたものと、B)、C)のどちらか一方の条件を満たしたもの、D)またはどちらの条件も満たさなかったものに分類し、それらを投与スケールでの培養結果を比較検討しました。その結果、A)群の試料では投与スケールの培養において 39 回の培養中 39 回において、培養終了時にγδT 細胞率 60%以上かつγδT 細胞数 1×10^9 個以上を満たしました(100%)が、B)、C)、D)群ではぞれぞれ 16 回培養中 8 回(50.0%)、29 回培養中

16 回(55.2%)29 回培養中 14 回(48.3%)しか基準を満たしませんでした。このように、事前検査でのスモールスケールの培養と投与スケールの培養が相関する A 群(γδT 細胞率 60%以上かつγδT 細胞数 4×10^7 個以上)の場合に、γδT 細胞の増殖が可能と判断しております。

（ｉ）スモールスケール培養で得られたγδT 細胞（事前培養検査）



（ii）投与スケール培養で得られたγδT 細胞

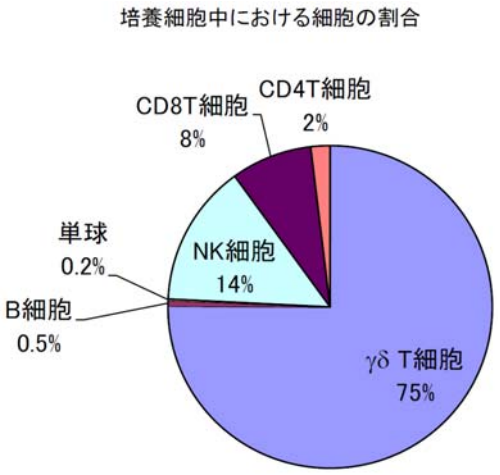


（３）抗腫瘍効果はγδT 細胞数で規定され、γδT 細胞の純度（60%以上）は、γδT 細胞以外の細胞が生体に好ましくない影響を及ぼす可能性を避ける目的で規定しています（次の 4 で回答）。細胞数に関しては、一般に直径 0.5cm の腫瘍で腫瘍細胞数は 1×10^{8} 個と考えられ、十分な活性化自己γδT 細胞を腫瘍に届けるには、投与細胞数は多い方が良いと考えられます。Rosenberg らの報告によると、メラノーマの患者に最大 13×10^{10} 個の腫瘍浸潤リンパ球を経静脈に投与しているが、特に重篤な障害はみられておらず、10^{11} 個までは投与可能と考えております。本試験では、事前培養で確認した情報に基づき、個々の患者における末梢血中に存在するγδT 細胞数とその培養効率を確認した上で、全身状態が不安定な末期がん患者においても安全にアフェレーシスを実施可能な必要最小限のアフェレーシス処理量を設定し、留意しながら PBMC を採取しています。最終的に PBMC を 1.5×10^{7}～1×10^{8} 個を播種して 14 日間培養すると 1×10^{9} 個～1×10^{10} 個のγδT 細胞が得られることから、末期がん患者において安全に調整可能な投与細胞数で、最大量を投与する設定にしております。

（４） 純度の設定根拠に関しましては、「治験薬の概要　p.29　2.3.2.2 確認試験」に記載いたしました通り、γδT 細胞の割合が 60%以下の場合、IL-4 などの抑制性サイトカイン産生細胞などが混入し、期待される抗腫瘍効果が得られない可能性が懸念されます。これまでの検討によりγδT 細胞の割合が低く、CD4 陽性細胞比率が高い場合、免疫抑制性サイトカインである IL-4 を産生する細胞や免疫制御性 T 細胞（CD4 陽性 Foxp3 陽性 T 細胞）などが培養細胞に含まれることを確認しております。

逆にγδT 細胞の割合が 60%以上の場合培養産物に含まれるγδT 細胞以外の細胞は、CD8 もしくは CD4 陽性 T 細胞と NK 細胞（CD3 陰性、CD56 陽性）であることを確認しております（試験薬概要書 17 ページ）。

これらの細胞に関しましてもγδT 細胞の割合が 60%でも、免疫抑制作用が無いことを確認しております。抗腫瘍効果が期待されるγδT 細胞が安定的に得られ、その作用を阻害するあるいは生体に好ましくない作用を及ぼす可能性を持つ細胞を含まないことから、γδT 細胞率 60%以上を設定しております。



すべての投与細胞をフローサイトメーターで解析し、右図のような細胞組成を確認し、γδT 細胞の純度に加えて、免疫

制御性 T 細胞（CD4 陽性 Foxp3 陽性 T 細胞）が混入する事を否定しております。

５．P11
　CPC について、交差汚染防止のために各室が厳密に室圧及び気流がコントロールされているとのことです。室圧が陰圧でも管理できる施設であればＢ型肝炎やＣ型肝炎感染患者さんに対しても本プロトコールの適応が可能だと思います。ご教授ください。

回答
　ご指摘のとおりＢ型肝炎や C 型肝炎感染患者にも本プロトコールは対応しております。
　当 CPC は GMP ハード基準（薬局等構造設備規則第 10 条及び GMP 省令第 9 条）に完全に準拠した CPC となっております。全外気空調方式を採用し、培養室へ供給したクリーンエアーをすべて HEPA フィルターで処理した後に外気排出します。通常であれば培養室へ供給したクリーンエアーは、その多くが外気処理空調フィルターへの不可低減のためにリサイクルされますが、全外気空調方式にすることで、完全な部屋ごとの独立性が確保され、交差汚染やバイオハザード封じ込めを実現しております。
　また、当 CPC は 4 つの培養室が備えられていますが、部屋の入退室において動線を一方向（One-Way 方式）とし、培養する細胞の種類毎に部屋を区別できるように設計されております。これにより混同・汚染のリスクを最小限にできるような施設であります。また当 CPC では入室側のエアロックで山を作り、清浄度を確保し、脱衣室を陰圧にして封じ込めをしております。

６．P12
（１）エンドトキシン測定を行い、基準値を超えた場合には治療に用いないとあります（治療ではなく、厳密には本臨床研究には用いないですが）。エンドトキシン基準値の設定根拠をご教授ください。局法でのエンドトキシン基準値は、エンドトキシンが医薬品等の夾雑物として投与されることを想定されて設定されたものです。免疫系細胞の場合エンドトキシンの夾雑により活性化されて、試験系に影響を及ぼす可能性を否定できません。
（２）③投与にて、「1 コース 6 回の細胞投与を基本とする。効果が認められた患者では、γδT 細胞の投与を継続する」とあります（患者ではなく、被験者です）。これはプロトコールとしてよろしくないと思いますが、ご見解をご教授ください。

（１） エンドトキシン基準値の設定根拠に関しましては、「治験薬の概要 p.32　2.3.2.7 エンドトキシン検査」に記載いたしました通り、日本薬局方の注射用水の基準にて判定を参考に設定しております。点滴量と時間から算出する日本薬局方が定めるエンドトキシン規格値は約 2.7EU/mL ですが、安全域を持たせて、1 桁低い濃度を規格としております。エンドトキシン受容体を解明したボイトラー博士と、その受容体を発現し生体内でエンドトキシンに反応する樹状細胞を発見したスタインマン博士が本年度のノーベル医学生理学賞を受賞されましたように、エンドトキシンが免疫系を活性化することは紛れも無い事実であり、治療のメカニズムに樹状細胞が深く関与する「がんワクチン」などでは、ご指摘のようにエンドトキシンによる免疫系の活性化が試験に大きな影響を及ぼすと考えられます。しかしながら、本臨床研究は、*ex vivo* で培養したγδT 細胞を「移入する治療」であり、投与したγδT 細胞が直接腫瘍細胞に作用することから、樹状細胞などの活性化の影響を受ける可能性はわずかであると考えられます。本臨床研究に於いては、「エンドトキシンが医薬品等の夾雑物として投与される」設定が適切であると考えております。

（２） ③投与にて、「1 コース 6 回の細胞投与を基本とする。効果が認められた患者では、γδT 細胞の投与を継続する」を「1 コース 6 回の細胞投与を基本とする。効果が認められた患者では、PD となるまでγδT 細胞の投与を継続する。」と継続投与の上限を明確にしました。さらに、本臨床試験では無増悪生存期間を主要評価項目としております。実施計画書に無増悪生存期間の定義、起算日、イベントとする事象、打ち切りの扱いなどが明示されておらず、不明瞭でしたので、高度医療申請様式第 3 号「7. 有効性及び安全性の評価」・研究実施計画書 p22「14.2 解析項目及び解析方法」を以下のとおり変更致しました。

(1) 無増悪生存期間解析

本試験では、登録日を起算日として、増悪または理由を問わない死亡をイベントとする。また、増悪と判断されていない生存例は打ち切りとする。増悪と打ち切りの定義は以下の通りとする。

【増悪と打ち切りの定義】

状況	増悪または打ち切り日	アウトカム
ベースラインの腫瘍評価なし	登録日	打ち切り
予定された来院の間に増悪が立証された	下記の内早い方： ･新しい病変が明らかになった放射線学的評価日(増悪が新しい病	イベント （増悪）

	変に基づいている場合）； または ・測定された病変の最後の放射線学的評価日（増悪が病変測定値の合計の増加に基づいている場合）	
増悪なし	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
立証されていない増悪のため治療中止	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
毒性またはその他の理由による治療中止	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
新しい抗がん治療の開始	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
最初の PD 評価前に死亡	死亡日	イベント（増悪）
適正な評価のための来院の間に死亡	死亡日	イベント（増悪）
放射線学的評価が 8 週以上空いた後に死亡または増悪	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り

また、観察・検査スケジュールをより厳密にするため、画像診断を治療用細胞採取から投与１回目まで（０日）、投与３回目（２８日）、投与５回目（７０日）、最終投与後１カ月後、最終投与後３カ月後としました。また、追跡期間中の画像診断を「4 週から 8 週に 1 回の頻度で継続的に観察する。」こととしました。

以上のように、1 コース 6 回を基本と記載しておりますが、適切な頻度で慎重に観察を行い、増悪を認めた時点で投与は終了するため、投与回数は 6 回に満たないことも想定しております。被験者が他の治療法がない末期がん患者である本研究において、本治療において何らかの臨床的な有効性が認められた場合、研究で定めた１コースの終了を持って治療を終了することが患者の理解を得られない場合もございます。そこで、6 回投与以後 PD でなければ、さらにγδを PD になるまで続けることを想定し、投与継続を可能といたしました。継続投与された被験者における有効性・安全性のデータ収集方法は１コース目と同様に実施いたします。より明確になるよう、実施計画書、同意説明文書に＜追加治療時の観察・検査スケジュール＞を追記致しました。解析時の取り扱いに関し

ては、継続投与された被験者を含めて解析します。

７．P13　有効性及び安全性評価
　QOL などとありますが、「など」は不適切だと思います。

回答
ご指摘の通り、「など」表現は不適切でしたので、実施計画書および同意説明文書より削除いたします。

８．P14
（１）３）腫瘍マーカー、QOL の推移にておいて、「・・・それぞれ適切な解析方法を用いて解析する」とあります。どのような解析手法でしょうか。
（２）有害事象の観察期間は最終投与後 28 日までとなっていますが、不適切と考えます。

回答
（１）測定された各腫瘍マーカー及び QOL スコアの測定時期毎の要約統計量を算出し、t 検定等を適用させ推移についてのプロファイルを解析する。
（２）有害事象の観察に関しては JCOG の有害事象データの収集ポリシーに従いますが、薬物と比較してγδT 細胞が生体内で生存する可能性があることから、有害事象の観察期間を 3 ヶ月と修正致します。有害事象の観察期間はγδT 細胞投与 1 回目から最終投与後 3 ヶ月まで、または中止時までに発生した全ての有害事象は、カルテおよび症例報告書に記載する。また、追跡期間中（最終投与 3 ヶ月以降）に発生した有害事象は、γδT 細胞投与と因果関係があると判断されたものについてはカルテおよび症例報告書に記載する。

９．P15
予定の試験期間および症例数
（１）試験期間は、先進医療として認められた日付からであり、さかのぼることはできません。
（２）確認ですが、解析症例数にレトロスペクティブ症例は入らないということでしょうか。

回答
（１）　現在提出のものは臨床試験審査委員会審査時のプロトコールであり、プロトコールの作成が平成 23 年 7 月 12 日であったため、仮に試験実施期間を平

成 23 年 10 月 1 日～平成 26 年 9 月 30 日と記載しておりますが、先進医療として認められた後、審査の過程での修正を踏まえて改めて試験開始日を設定いたします。
（２） 承認され次第本臨床研究を開始いたします。解析症例数にレトロスペクティブ症例は含めません。

10. モニタリング体制及び実施方法
　症例の適格性判断は、肺癌キャンサーボードにてなされるとのことです。厳格な症例選択が必要なプロトコールであり、幅広の肺癌患者さんへの有用性は検証しない（できていない）と理解しました。

回答
　ご指摘のとおり、本申請医療技術は、東京大学医学部附属病院における本臨床試験の対象患者に対する医療技術の評価であり、「幅広の肺癌患者さんへの有用性は検証しない（できていない）」と認識しております。「幅広の肺癌患者さんへの有用性」は、本臨床試験により本治療の有効性が明らかとなった場合に、治験を実施し本治療法の有効性および安全性を検証するための第 3 相試験を実施する予定にしております。

11. P16　試験にかかる記録の取扱いおよび管理・保存方法
　データの管理をメディネット寄付講座でおこなうということには、疑問を呈します。本高度医療評価制度申請者である病院長の責務にて、保存願います。また、研究発表後 5 年で廃棄とあります。いわゆる特生基準にのっとったデータと資料の保管保存を求めます。

回答
　今回、申請書「10. 試験にかかる記録の取扱いおよび管理・保存方法」での記載した内容が、データ管理、臨床試験にかかる記録、細胞などの検体の保管について混同した記載となっておりましたので、申請書および実施計画書を以下の通り修正しました。

【申請書「10. 試験にかかる記録の取扱いおよび管理・保存方法」】
　試験責任医師は、診療録に記録を残すとともに、試験等の実施に係わる必須文書（申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を個人情報保護のもと、東京大学医学

部附属病院呼吸器外科で管理・保存し、研究発表後 5 年後に廃棄する。東京大学医学部附属病院　臨床研究支援センターにデータセンターを設置し、CRF の入力は、担当する試験責任医師と分担医師に ID とパスワードを発行して管理する。全てのデータへのアクセスは、試験責任医師および試験分担医師、モニタリングデータマネジメント担当者に限定する。
また、γδT 細胞を投与した記録（患者氏名、住所、電話番号、製剤の名称、製造番号、使用年月日等）は、特定生物由来製品の安全性対策を参考に東京大学医学部附属病院呼吸器外科で 20 年以上責任をもって保管する。

【実施計画書「20.記録の保存」】
試験責任医師は、本試験の実施に係る必須文書（申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意文書、症例報告書の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など）を個人情報保護のもと、東京大学医学部附属病院呼吸器外科にて試験終了後 5 年間まで適切に保管する。
東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにデータセンターを設置し、症例報告書の入力は、担当する試験責任医師と試験分担医師に ID とパスワードを発行して管理する。全てのデータのアクセスは、試験責任医師および試験分担医師、モニタリングデータマネジメント担当者に限定する。
また、本試験で得られた試料（細胞やその他の検体）の保存に関しては、試験責任医師の責任の下、免疫細胞治療学（メディネット）講座にて施設管理者（垣見和宏）が投与細胞の一部は 10 年、それ以外の試料は試験終了後 5 年間まで凍結保存するものとし、期間満了後は、オートクレーブ処理等の適切な処理を行い破棄するものとする。試料（細胞やその他の検体）の保管については寄付講座が終了した場合でも協力講座の東京大学医学部附属病院呼吸器外科で責任をもって引き続き管理する。
なお、試料を施設外に持ち出す場合には、個人情報が特定できないように配慮した上で、管理者の責任下で行うものとする。
また、γδT 細胞を投与した記録（患者氏名、住所、電話番号、製剤の名称、製造番号、使用年月日等）は、特定生物由来製品の安全性対策を参考に東京大学医学部附属病院呼吸器外科にて 20 年以上保管する。

12. P17　患者負担について
「平均的な投与回数は 6 回」とあります。プロトコール上、6 回が上限となっていますので、上限は 132 万円と理解します。そのようにご変更ください。

回答
指摘事項 6（２）とも関係しておりますが、本臨床研究の主要評価項目は無増悪生存期間です。本試験においては、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値が 3 ヶ月より長い場合に、プロトコール治療の有効性が確認されたと判断することから、1 コース 6 回（隔週で 3 ヶ月）を基本と記載しておりますが、適切な頻度で慎重に観察を行い、増悪を認めた時点で投与は終了するため、投与回数は 6 回に満たないことも想定しております。また、6 回投与以後 PD でなければ、さらにγδT 細胞の投与を PD になるまで続けることも想定しております。患者負担に関しましては、投与回数 6 回までの 132 万円を上限とし、以後の追加投与は研究費で賄うことといたします。

13. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
「本試験の細部加工施設の管理・運用および CPC 内の細胞調整については、東京大学と株式会社メディネットとの契約に基づき実施する。」とあります。当該契約にかかるすべての文書の開示を求めます。また、各種法令への抵触の有無を申請者たる病院長名でお示しください。

回答
本試験は、東京大学医学部附属病院が行う臨床研究であり、東京大学医学部附属病院・呼吸器外科が責任をもって「肺がんに対するγδT 細胞治療」を実施するアカデミアが主体の臨床試験です。治療に用いる「γδT 細胞の培養」は、細胞培養施設を有する免疫細胞治療学講座*が行います。本試験の細胞調製については、東京大学と株式会社メディネットとの業務委託契約に基づき院内業務の一部として実施する予定です。

症例ごとの治療方針の決定と、安全管理に関わる事項に関しては、キャンサーボードでの検討の上、呼吸器外科の試験責任医師が決定しており、免疫細胞治療学講座に属する医師が試験責任医師の指導の下に培養と投与を行なっています。

データの信頼性に関しては、東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにデータセンターを設置し、データはセンターが管理するサーバーに保存されます。また、臨床研究支援センターが、モニタリングを行いその品質を担保します。

試験協力者として本試験に参加する培養技術士は、委託先のメディネット社

の社員でありますが、東京大学医学部附属病院に臨床登録員として登録し、本試験の手順書に従って業務を行います。

研究者の利益相反に関しては、東京大学大学院医学系研究科・医学部および医学部附属病院利益相反行為等防止規則に則り設置された、利益相反アドバイザリー機関により、教職員の産学連携活動について適切な利益相反のマネジメントが行われています。本試験の計画・実施・報告においても、研究申請時に利益相反自己申告書を提出し確認を受けています。

免疫細胞治療学講座*
がん治療における免疫細胞治療技術および普及医療としての基盤を確立することを目的として、株式会社メディネットの寄附を受けて東京大学医学部附属病院に設置されているものです。

14. P25　人件費の積算根拠
（１）培養技術者の平均時給 4500 円は、技術者の平均時給としては高額ではないか？
（２）培養技術者の手技等が原因で患者が不利益を被った場合、誰が責任を取ることになるのか？

回答
（１）本臨床研究に従事する培養技術者は、生物系あるいは生命科学系大学院修士課程を終了し、さらに専門研修を受講した後に採用されています。培養技術者は医師の監督指導のもとに作業に当たりますが、医師と情報を共有するために必要な医学生物学的な知識に加えて、医師には不足しがちな安全管理や品質管理に関する専門的な知識や情報を持ったプロフェッショナルとしてチームに参加し、安全で質の高い細胞医療の実現のために必要不可欠な貢献をしています。大学 3-4 年の看護師の時給が 3500 円、大学 6 年の医師の時給が 5500 円であることから、本試験に従事する培養技術者の教育、知識、経験から鑑みて時給 4500 円が妥当であると設定いたしました。
（２）本臨床研究は、東京大学医学部附属病院が行う臨床研究であり、患者に対する一義的な責任は東京大学医学部附属病院が負います。

第 28 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 12 月 21 日	

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（２）

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺がんに対するゾレドロン酸誘導
γδ T 細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 11 月 14 日

東京大学医学部附属病院　呼吸器外科　中島　淳

【実施計画書】

１．P5　　3. 試験薬
　剤形・含有量にて、$1x10^{9}$~$1x10^{10}$/110mL と細胞濃度に 10 倍の開きがあります。肺塞栓症等のリスクは評価されましたでしょうか。

回答
　細胞数の設定根拠に関しましては、「治験薬の概要　p.29　2.3.2.1 細胞数並びに生細胞率」に記載しております。先行した第Ⅰ相臨床試験では、患者末梢血 70mL から 14 日間培養したγδT 細胞を投与致しました。投与細胞数は患者によりかなり差があり、1×10^{8} 個～1×10^{10} 個ほどでありましたが、肺塞栓等を含め投与細胞数が関連する有害事象は認めておりません。
　細胞移入治療に於ける投与細胞数に関しては、この分野の第一人者である Rosenberg らの報告によりますと、メラノーマの患者に本試験の 10 倍以上の細胞数に当たる最大 13×10^{10} 個の腫瘍浸潤リンパ球を経静脈に投与しておりますが、特に重篤な障害はみられておりません。

２．P7
（５）細胞の調製及び品質検査
　エンドトキシン検査と無菌性検査を実施しているが、マイコプラズマ検査は実施されていますでしょうか。
（８）血漿分画製剤の使用について
　ヒトアポトランスフェリン（Research Diagnostics inc）を使用されていますが、これは生体内に同時投与されます。これはヒト血液由来ですか。それなら、その安全性の担保方策をご教授ください。洗浄希釈されるというご意見ですが、そうなら感染症伝播のリスク低減のため残存試験が必要だと思います。

回答
（５）細胞の調製及び品質検査
　　マイコプラズマ検査は工程中の培養液と最終加工細胞について 2 回、

Polymerase chain reaction（PCR）法にて実施致します。最終製品における検査結果は投与後に判明するため、培養工程中にも否定検査を実施し、投与時の感染リスクを低減しております。PCR 法は、必ずしも生菌マイコプラズマの存在を示すものではないことから、必要に応じて日本薬局方が定める培養法と指標細胞を用いた DNA 染色法の両者による否定検査を実施できるよう、最終加工細胞の一部を-60℃以下にて保管いたします。

補足：PCR 法を選択した根拠と、PCR 法に関して

日本薬局方にはマイコプラズマ否定試験として、A.培養法、B.指標細胞を用いた DNA 染色法、C.PCR 法の 3 種の収載があり、いずれの方法にも一長一短があることから、A 法と B 法を組み合わせて行うことが求められ、C 法は、A 法及び B 法を補完する試験法として位置付けられております。しかしながら、A 法は、判定までに 28 日以上の日数を要し、B 法も 1 週間程度の日数を要するため、培養工程中に検査を実施しても検査結果が投与後にしか得られないというデメリットがございます。投与前に可能な限り安全性を担保する為には、C 法の迅速性はメリットが大きく、現実的な手法であります。

しかしながら、日局で例示される C 法のプライマーは、元々動物由来の原料を用いるバイオテクノロジー応用医薬品を想定し、汚染頻度の高い 12 種に限定したプライマー設計となっております。それに対して、本臨床試験に用いる投与細胞においては、病原性マイコプラズマを含む Mollicutes 属を網羅的に検出可能なプライマーを選択すべきであると考え、MycoSEQ mycoplasma detection system（ライフテクノロジーズジャパン）を選択いたしました。この検出試薬は、欧州薬局方 5.8 Section<2.6.7>の NAT 法で実施する場合のガイドラインの要求項目について、試薬メーカーにて妥当性が検証されており、計画された培養系における検出感度は、力価検定されたマイコプラズマ菌液(Mycosafe Diagnostics GmbH より入手)を用いた確認実験を行い、10cfu/reaction の検出感度を確認しております。

（８）血漿分画製剤の使用について

ご指摘いただきましたヒトアポトランスフェリンは、ヒト血液由来の製品であり、培養に用いる ALyS 培地に含まれております。ALyS 培地は、東京女子医科大学病院に於いて第 3 項先進医療として実施されている「転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導 γδ型 T 細胞及び含窒素ビスホスホン酸を用いた免疫療法 サイトカイン不応性の転移性又は再発の腎細胞がん」の培養においても使用されており、γδT 細胞の培養に必要な培地と考えております。

本培地中に含まれるヒトアポトランスフェリンは、HIV1、HIV2、HBV、HCV 否定試験が実施されております。しかしながら、有害反応の危険性が全くないとは言い切れないため、血漿分画製剤の注意に従って、培養工程におけるウイルス検査を実施致します。また、未知の病原体による感染症の危険性がゼロではないことを考慮し、治療後の細胞と血清を凍結保管します。血漿分画成分を使用した記録やその保管につきましては、本製品を使用した患者の氏名、住所、電話番号、製剤の名称、製造番号、使用年月日等の記録を 20 年以上保管いたします。また、当該製剤に関わる保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するために当該記録が必要となった場合、患者の利益になる時に限り、国や製造業者等に記録を提供いたします。

このようなリスクが存在することは、同意説明書14ページ（６）血漿由来成分の使用について、において被験者にも説明しています。

３．P9

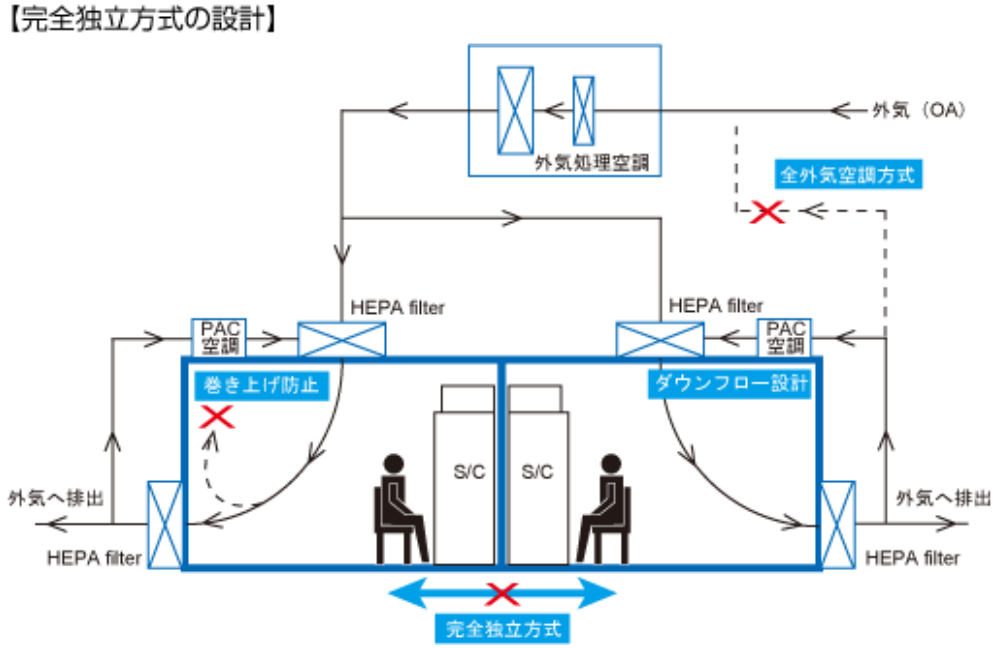
除外基準では HIV と HTLV-1 感染患者さんのみが除外されていますが、それ以外の感染症の除外の必要はありませんか？もし、他の感染症は除外しないのであれば、CPC 構造での対策と、細胞調製者のリスク対策を教えてください。

回答

本試験では、末梢血単核球からγδT 細胞を培養します。T 細胞に感染する可能性があるウイルスに関して、培養工程においてウイルスが増殖することを懸念して HIV と HTLV-1 感染患者を除外対象として設定しました。さらに、「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係る Q&A」において、21.ウイルスの増幅確認の項にリンパ球が宿主細胞となる場合、HIV と HTLV のウイルス試験の実施が求められております。そこで、これらのウイルスに関しまして、除外対象とするとともに品質管理項目としております。そのほかの感染症については、自己血漿を用いての培養であることから、被験者本人への投与は可能と判断致しました。細胞調製者への感染リスク対策を講じて慎重に対応しております。

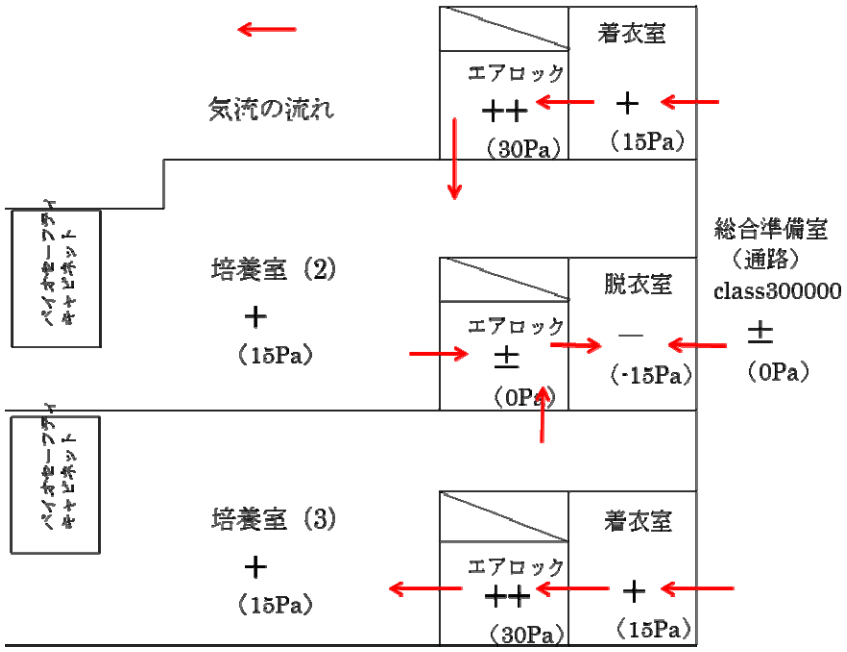
当 CPC は GMP ハード基準（薬局等構造設備規則第 10 条及び GMP 省令第 9 条）に完全に準拠した CPC となっております。全外気空調方式を採用し、培養室へ供給したクリーンエアーをすべて HEPA フィルターで処理した後に外気排出します。通常であれば培養室へ供給したクリーンエアーは、その多くが外気処理空調フィルターへの負荷低減のためにリサイクルされますが、全外気空調方式にすることで、完全な部屋ごとの独立性が確保され、交差汚染やバイオハザード封じ込めを実現しております（図 1）。

図 1



当 CPC は 4 つの培養室が備えられていますが、部屋の入退室において動線を一方向（One-Way 方式）とし、培養する細胞の種類毎に部屋を区別できるように設計されております。これにより混同・汚染のリスクを最小限にできるような施設であります。また当 CPC では入室側のエアロックで山を作り、清浄度を確保し、脱衣室を陰圧にして封じ込めをしております。図 2 に当 CPC の培養室と隣接する部屋の室圧設定と気流の流れを示します。

図 2　CPC 内培養室と隣接する各部屋の室圧設定および気流の流れ（一部抜粋）



ハード面での対策に加えて、HBV または HCV 感染検体を取り扱う際には、検体のラベルにカラーコードシステムを用いて注意を促し、安全対策やリスクマネージメントの教育・研修を行うとともに、HBV ワクチンの接種、抗体の確認と年 1 回の定期健康診断を行っています。

４．P11 6.2. 試験のアウトライン 確認です。同一被験者は、複数回本プロトコールに参加しないことを明示してください。また、本申請が上がってくるということは、いまだ医療技術として特殊な療養であるという認識ですから、許可された施設以外は保険外併用療法はできないと考えます。コメントをください。

回答

ご指摘のように、同一被験者は、複数回本プロトコールに参加することはできません。実施計画書 15 ページ 6.10.　症例登録方法に明示しました。本研究は、「高度医療に関わる申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」に基づいた申請でございます。当該医療機関において、本研究の申請書・実施計画書に記載した対象患者に限定した治療法と理解しております。

５．P15
6.11.試験終了後の対応
　本プロトコール治療は終了し、以後の二次治療については特に規定せず最適を考えられる治療を行い、とあります。肺癌の標準治療に従うと明記すべきではありませんか？

回答
　本研究では、①　手術適応外初発例の場合は、日本肺癌学会編(2005 年版)ガイドラインなどで規定されている標準治療（ファーストラインおよびセカンドラインの治療）に対して抵抗性（RECIST 基準で PD に相当）を示した症例。
②　手術後再発例の場合は、再発に対する初回化学療法に対して抵抗性(RECIST 基準で PD に相当）を示した症例。を対象にしております。本治療で PD となった場合には、ガイドラインで定めた標準治療が存在しません。
　以後の二次治療をより具体的に説明するために、実施計画書・説明文書に「試験期間終了後の治療法として、あなたの身体の状態に応じて、ドセタキセル単剤、ペメトレキセド単剤（扁平上皮癌以外の場合のみ)、エルロチニブ単剤、ゲフィチニブ単剤（がんに EGFR 遺伝子変異を有する場合のみ）による抗がん剤治療や対症療法を中心にした緩和医療を行うことが可能と考えられます。」と記載致しました。

６．P26
22.研究組織
（１）試験協力者に株式会社メディネットの培養技術士として 2 名記載されていますが、病院職員ではないのですか？
（２）この研究組織について、利益相反について議論が十分におこなわれましたか？

回答
　（１）培養技術士は、東大病院の職員ではなく、業務委託先の㈱メディネットの社員です。東京大学医学部附属病院に臨床登録員として登録し、試験協力者として研究に参加します。リスクマネージメントや感染防御対策など、東大病院職員と同様の教育研修を受け、本試験の手順書に従って業務を行います。

　（２）本試験は、東京大学医学部附属病院が行う臨床研究であり、東京大学医学部附属病院・呼吸器外科が責任をもって「肺がんに対するγδT 細胞治療」を実施するアカデミアが主体の臨床試験です。治療に用いる「γδT 細胞の培養」は、細胞培養施設を有する免疫細胞治療学講座*が行います。本試験の細胞調製

については、東京大学と株式会社メディネットとの業務委託契約に基づき院内業務の一部として実施する予定です。

症例ごとの治療方針の決定と、安全管理に関わる事項に関しては、キャンサーボードでの検討の上、呼吸器外科の試験責任医師が決定しており、免疫細胞治療学講座に属する医師が試験責任医師の指導の下に培養と投与を行なっています。

データの信頼性に関しては、東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにデータセンターを設置し、データはセンターが管理するサーバーに保存されます。また、臨床研究支援センターが、モニタリングを行いその品質を担保します。

研究者の利益相反に関しては、東京大学大学院医学系研究科・医学部および医学部附属病院利益相反行為等防止規則に則り設置された、利益相反アドバイザリー機関により、教職員の産学連携活動について適切な利益相反のマネジメントが行われています。本試験の計画・実施・報告においても、研究申請時に利益相反自己申告書を提出し確認を受けています。

免疫細胞治療学講座*
がん治療における免疫細胞治療技術および普及医療としての基盤を確立することを目的として、株式会社メディネットの寄附を受けて東京大学医学部附属病院に設置されているものです。

７．計画書のなかで、合計 6 回の投与と限定した記載とそうでない記載の混在が認められます。すべて洗い出しをお願いしたいと思います。

回答

プロトコールには、6 回投与に限定すると規定しておりません。投与回数 6 回は 1 回のアフェレーシスで調製する培養数であり、負担金額を算出するための標準的な回数として用いました。次の指摘事項にも関連しておりますが、「自己γδT 細胞投与は 2 週間隔 PD になるまで継続する」が明確になるよう実施計画書を修正致しました。

【同意説明文書】

８．P9
　追加治療が可能と記載されていますが、これはプロトコール上問題があり、計画書の中でも齟齬があります。

回答
　本臨床研究の主要評価項目は無増悪生存期間です。本試験においては、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値が 3 ヶ月より長い場合に、プロトコール治療の有効性が確認されたと判断することから、1 コース 6 回（隔週で 3 ヶ月）を基本としておりますが、適切な頻度で慎重に観察を行い、6 回投与以後 PD でなければ、さらにγδT 細胞の投与を PD になるまで続けます。中止基準で定めるとおり、増悪を認めた時点で投与は終了するため、投与回数は 6 回に満たないことも想定しております。また、解析時の取り扱いに関しては、継続投与された被験者を含めて解析します。
　患者負担に関しましては、投与回数 6 回までの 132 万円を上限とし、以後の追加投与は研究費で賄うことといたします。

　同意説明文書 9 ページの記載は以下のとおり修正しました。
　「また、試験責任医師がこの治療により、がんが進行するのを抑制した、あるいはがんが小さくなったなど何らかの臨床的な効果を認めて継続可能であると判断すれば、さらに継続して追加治療を行うことが可能です。」

９．P13
血漿分画製剤の使用について
　ヒトアポトランスフェリンですが、これは製剤として認可されていますか？そのような記載です。

回答
　使用いたします培地に含まれるヒトアポトランスフェリンは、製剤ではございません。誤解を招く表現ですので、「血漿分画製剤」を「ヒト血液由来成分」と修正いたしました。

【補足資料】

10. 発行部署が株式会社メディネットとなっていますが、なぜですか？病院長の責務で申請を出されていると思うのですが。

回答

東大とメディネットの共同研究として実施した先行研究では、メディネットから培養技術士が東大病院に出向し、試験責任医師の指導のもと東大病院の臨床登録員として、東大病院の手順書に従い業務に従事しました。先行研究において使用した補足資料の各書類には製造管理者の垣見（東大病院）の捺印がございますように、最終的に東大病院が確認して採用した東大の手順書です。

東大病院が主体となって行う本臨床試験では、培養業務の委託を受けるメディネット社の培養技術士が東大病院の臨床登録員として、東大病院の手順書に従い業務を実施します。説明が不足して誤解を与えたことをお詫び申しあげますとともに、試験責任医師、製造管理者の役割をより明確に記載致しました本臨床試験で用いる当院のマニュアルを提出させて頂きます。

【品質管理マニュアル・文書管理基準書】

11. 株式会社メディネットのマニュアルであって、東大病院のマニュアルではありません。作成しなおしてください。作成後、再度査読させていただきます。

回答

指摘事項 10 とあわせて、補足資料の位置づけが不明瞭で、誤解を与えたことをお詫び申しあげます。東大病院のマニュアル類を提出させて頂きます。

第 28 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 12 月 21 日	

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（３）

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺がんに対するゾレドロン酸誘導γδＴ細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 12 月 8 日

東京大学医学部附属病院　呼吸器外科　中島　淳

【高度医療申請書】

１．倫理審査委員会委員の構成について
　本申請は治験ではありませんので GCP ではありません。臨床研究指針への合致を説明してください。（回答（１）１の回答に対する更問）

回答

　前回「外部委員として、大学内教官のみが選定されていますが、これで構成は良いのでしょうか。」とのご指摘をいただきました。説明が不十分でご迷惑をおかけして申し訳ありませんでした。外部委員の規定に関して臨床研究指針及びその Q&A に具体的な規定が記載されていないため、臨床研究に関する倫理指針に加えて GCP 運用通知（平成 20 年 10 月 1 日）もあわせて参考にいたしました。

　臨床研究に関する倫理指針では、倫理委員会の構成について「医学・医療の専門家、法律学の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する者から構成され、外部委員を含まなければならない。また男女両性で構成されなければならない」と規定されています。当院の審査委員会の構成もこれに則り適切に構成されております。

　申請書に外部委員「川本　隆史」の記載が漏れておりました。申請書の記載を修正いたします。

　倫理委員会（臨床試験審査委員会）構成員：
　【医学・医療の専門家等自然科学の有識者】
　（内部委員）
　　黒川　峰雄（血液腫瘍内科：教授　男）
　　鈴木　洋史（薬剤部：部長　男）
　　山下　尋史（循環器内科：講師　男）
　　秋下　雅弘（老年病科：准教授　男）
　　阪本　良弘（人工臓器・移植外科：講師　男）
　　野村　幸世（胃・食道外科：准教授　女）

伊藤　晃成（薬剤部：副部長　男）
（外部委員）
真田　弘美（大学院医学系研究科・老年看護学／創傷看護：教授　女）
金生　由紀子（大学院医学系研究科・総合脳医学講座：准教授　女）
【法律学の専門家等人文・社会科学の有識者】
（内部委員）
赤林　朗（医療倫理学　心療内科：教授　男）
（外部委員）
樋口　範雄（大学院法学政治学研究科・外国法：教授　男）
池澤　優（大学院人文社会系研究科・宗教学宗教史学：教授　男）
大橋　弘（大学院経済学研究科・現在経済：准教授　男）
【一般の立場を代表する者】
（内部委員）
水上　純一（事務部：管理課長　男）
志茂　弘明（事務部：医事課長　男）
（外部委員）
川本　隆史（大学院教育学研究科･基礎教育学コース:教授　男）

２．選択基準について
これまでの先生方の研究結果から、解答にありますようにγδT 細胞比率が0.5%以下では培養が困難でなるということでしたら、スモールスケール培養での検定に入る以前に、除外されるべきではないでしょうか。被験者に過剰な期待とスモールスケール検定の期間に、より適切な医療を受ける機会を失わせるリスクがあります。なお、この検定に関してはあくまで今後の除外基準の策定のための研究であると想定されるので、もし被験者への請求へ算定されているのであれば減額をもとめます。再計算をお願いします。（回答（１）２の回答に対する更問）

回答
ご指摘のとおりと存じます。スモールスケールの検定の期間に、被験者のより適切な医療を受ける機会を失わせるリスクを避けるため、0.5%未満の患者は事前培養テストを行わず、除外することといたします。スモールスケールの培養に関わる費用はすべて研究費で負担しており、被験者への請求の算定には関与しておりません。

申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。

・高度医療申請様式３号　5. 被験者の適格基準及び選定方法
・実施計画書 p9 「4.1 選択基準」
「（４）事前の検査により末梢血中のγδＴ細胞比率が 0.5%以上で、かつγδＴ細胞の増殖が可能と判断された患者。」

・高度医療申請様式３号　6. 治療計画　A.事前検査　②事前γδＴ細胞検査
・実施計画書 p6 「3.2.　入手方法および保管管理」
「次に事前γδＴ細胞検査を実施する。末梢血 7.5mL を採血して末梢血単核細胞（PBMC）を分離して、PBMC のγδＴ細胞比率を測定する。γδＴ細胞の比率が 0.5%以上と認めた被験者に対してスモールスケールの培養テストを行い、治療に用いるために必要な自己のγδＴ細胞が培養可能かどうかを判定する。」

３．除外基準について
細胞培養という点では類似があるヒト幹細胞臨床研究指針下での再生医療研究では、本申請で用いられている細胞培養施設のスペックである場合、HBV あるいは HCV のような感染症被験者由来の培養細胞の利用を控えていただいておりました。本申請でも、陰圧管理ができるスペックではないため、その他感染症を保有する被験者は除外すべきと考えます。（回答（１）３の回答に対する更問）

回答
ご指摘を踏まえ、本臨床試験においては、HIV 抗体あるいは HTLV-1 抗体が陽性である場合に加えて、HBV あるいは HCV 感染症患者は被験者から除外いたします。
申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。
・高度医療申請様式３号　5. 被験者の適格基準及び選定方法　【除外基準】(2)
・実施計画書 p10 「4.2.　除外基準」
「HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者。」

・説明文書ｐ4 「3.この試験の方法　(1) 対象となる患者さんについて」
「ただし、その他の試験の参加に必要な基準に合った方に参加していただきます。感染検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体）が陽性である方や、妊娠を希望する方や妊婦、授乳婦の方などは参加いただけません。」

４．事前検査について

これまでの細胞免疫研究では、純度 70%以上でお願いしております。東京女子医科大学で実施されているγδT 細胞を用いるものでも 70%以上の純度ということで了承しています。なぜ 70%以上と規定できないのでしょうか。本申請プロトコールでは、十分な純度をもった細胞培養が不可能なのでしょうか。

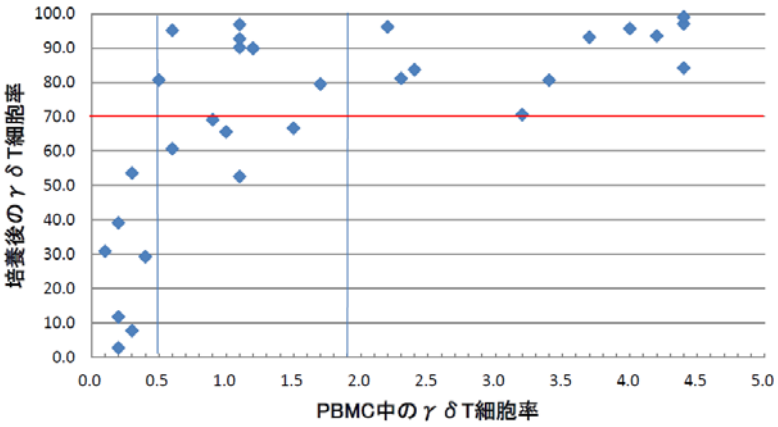
そのほかの点については、あくまで臨床研究の枠組みのなかで行われますので、了とします。

一方、高度医療評価制度は薬事への連結トラックですので、数年以内に治験を実施されると認識しています。薬事開発を目指して有効性・安全性を反映させる品質を担保すべく、研究をお進めください。（回答（１）４の回答に対する更問）

回答

ご指摘のとおり、投与細胞の純度 70%以上といたします。培養後のγδT 細胞比率が 60%以下の場合には、γδT 細胞以外の細胞中に IL-4 などの抑制性サイトカインを産生する細胞や免疫抑制性 T 細胞（CD4 陽性 Foxp3 陽性 T 細胞）が混入する可能性が否定できないというデータに基づき「投与に用いるべきではない基準」として設定しておりました。「投与可能な細胞」の基準としては、より安全で質の高い細胞を投与するためにγδT 細胞比率 70%以上といたします。

指摘事項 2. とも関連して、我々の最近 30 例の成績を示します。末梢血中のγδ細胞比率が 0.5%未満の場合 14 日の培養後にγδ細胞比率が 70%以上になることはありませんでした（7/7）。一方 2%以上の場合全例で 70%以上のγδT 細胞比率を達成しております（11/11）。0.5%-2.0%では、7/12 例では 70%以上のγδT 細胞を得ることが出来ましたが、5/12 例では 70%の基準を満たしておりませんので、アフェレーシスに進む前に事前培養テストが必要と判断しております。



申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。
・高度医療申請様式３号　6. 治療計画　A.事前検査　②事前γδT 細胞検査
・実施計画書 p6　「3.2.　入手方法および保管管理」
「培養開始時の PBMC 数、γδT 細胞比率と 10 日間の培養によって得られたγδT 細胞数、γδT 細胞比率をもとに、治療用の採血を実施した場合に得られるγδT 細胞を推定し、1×10^9個以上のγδT 細胞が得られ、その細胞比率が 70%以上を占めることが見込める患者を合格とする。」

５．CPC について
　本申請も CPC は陰圧管理ができるスペックではないため、その他感染症を保有する被験者は除外すべきと考えます。GMP ハード基準は感染症を有する細胞組織加工医薬品を製造する場合には、上乗せ規制が必要であり、生ワクチンを製造する際の基準が参考となります。（回答（１）５の回答に対する更問）

回答
　CPC に関する本指摘事項は、除外基準に関する指摘事項３と関連しておりますが、ご指摘を踏まえ、本臨床試験においては、HIV 抗体あるいは HTLV-1 抗体が陽性である場合に加えて、HBV あるいは HCV 感染症患者は被験者から除外いたします。
　申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。
・高度医療申請様式３号　5. 被験者の適格基準及び選定方法　【除外基準】(2)
・実施計画書 p10　「4.2.　除外基準」
　「HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者。」

・説明文書ｐ4　「3.この試験の方法　(1) 対象となる患者さんについて」
　「ただし、その他の試験の参加に必要な基準に合った方に参加していただきます。感染検査（HBｓ抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体）が陽性である方や、妊娠を希望する方や妊婦、授乳婦の方などは参加いただけません。」

６．解析方法について
　プロファイリングをｔ検定などで検定すると記載がありますが、ｔ検定よりもnon-parametric 解析の方が良いかも知れませんので、生物統計家に入っていただき、本試験の品質を向上させていただくことを期待します。（回答（１）８の回答に対するコメント）

回答
ご指摘を踏まえ、以下のように訂正致します。
「測定された各腫瘍マーカー及び QOL スコアの測定時期毎の要約統計量を算出するとともに、これらの反復測定データに対して一般線形モデルを用いて経時プロファイルの解析などを行う。」また、統計解析責任者として東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学講座・特任准教授山口拓洋が研究組織に加わっております。

７．起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
　培養工程で、東大病院の医師が常に立ち会っているという理解でよろしいでしょうか。法令への抵触はないと病院が判断しているという理解でよろしいでしょうか。メディネット社の技術員として、当該細胞培養技術者がメディネットから給与を得ているという状況が、国民の耳目に適切に映るのか疑念があります。（回答（１）13 の回答に対する更問）

回答
　培養工程において技術員が従事する時間帯中は、常時当院の医師が立ち会っております。当院は本治療に要する細胞調製の工程中で必要な箇所を民法上の契約に基づいてメディネット社に委託し、出向した技術員が実施します。

８．人件費の積算根拠
　時給 4500 円のうちどの程度が技術員本人に入るのでしょうか。この点が、メディネット社を介在させることによるブラックボックスで、契約内容によりますが不適切といわれても現状では論駁仕様がありません。被験者への請求は通常の水準（他臨床研究では 1500 円程度）とし、差額は研究費などで賄われるべきと考えます。（回答（１）14（１）の回答に対する更問）

回答
　高度医療申請様式第７号３ 人件費の積算根拠に記載しました通り、既に今回の被験者への請求については、治療用細胞培養にかかる 4.5 時間（ｘ2 名）のみの請求となっており、本細胞医療を実行するために必要となる成分採血後の末

梢血の処理（6 時間ｘ2 名)、本来安全性の確保のために最も重要なステップの一つである微生物やウイルス感染検査を含む治療用細胞品質検査（4.5 時間ｘ2 名）に従事する技術員の人件費は、既に除いた状態となっております。また、細胞調製の工程では、地震・停電等を含めた施設環境面での対応や機器のアラーム発生時には時間外であっても医師と共に技術員が対応をしています。これらの人件費はすべて被験者に請求しておりません。これ以上の研究費による支払いは対応が難しいのが実情です。

また、細胞調製は、未だ工業製品のように機械化による生産ができる訳ではなく、技術員の能力に頼る部分が非常に大きく、教育研修と経験の蓄積が重要だと考えます。こうした世に数少ない技術員の雇用を継続しその能力を保つためには、1500 円程度の人件費で対応できません。また、教育研修も勤務時間に含みますが、被験者に請求しておりません。

第 28 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 12 月 21 日	

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（４）

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺がんに対するゾレドロン酸誘導γδ T 細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 12 月 8 日

東京大学医学部附属病院　呼吸器外科　中島　淳

【実施計画書】

１．　3.　試験薬

肺塞栓症のリスクは、高度医療評価制度の目的とする薬事展開において、本細胞製剤のように経静脈的に投与されるときには、必須の検査項目となります。今回の臨床研究では、動物実験などによる安全性用量設定試験が実施されていないため、より慎重な検査項目・エンドポイントの設定が求められます。Rosenberg らの報告と本研究にて用いられる細胞調整方法は異なる場合、品質特性が異なりますので参考となっても検討する必要はあります。（回答（２）１の回答に対する更問）

回答

ご指摘のとおり、肺塞栓症のリスクに対しても慎重に対応するため、投与前後にパルスオキシメーターでと経皮的動脈血酸素飽和度（SpO2）を測定し、咳嗽、呼吸困難などの症状の出現を慎重に観察することを徹底いたします。予期される有害事象（実施計画書 8 ページ）への肺塞栓症の記載と、観察項目のバイタルサイン（20 ページ）に経皮的動脈血酸素飽和度（SpO2）を追記致しました。

２．入手方法および保管管理

（５）細胞の調製及び品質検査

マイコプラズマ検査に関しては、PCR 法はあくまで参考であり、indicator 法と培養法のいずれかとの併用が望ましいと理解されています。局法プライマーはあくまで参考情報であると記載されており（局法を再読してください）、ご使用の MycoSEQ mycoplasma detection system が国際的にも認められているとのことですので、試験ごとに validation をしっかりされるという前提で当該 PCR 法による検出試験の実施を否定するものではありません。しかし PCR 法は特異性が低いという課題もあり、また MycoSEQ システムは 10cfu/reaction とすると、感度が低いのではないかとも危惧します。細胞の出荷時に同時に培養法あるい

は indicator 法のいずれかを併用することを推奨します。（回答（２）２（５）の回答に対する更問）
（８）血漿分画製剤の使用について
　了解いたしました。ALyS 培地に使用されているヒト血漿由来成分につき、すべて追跡管理がなされていることを製造販売業者に確認し、確認書面をご提出ください。（回答（２）２（８）の回答に対する更問）

回答
　（５）ご推奨頂きましてありがとうございます。PCR 法に加えまして、生菌検出が可能な培養法を適時併用いたします。また、indicator 法（DNA 染色法）の必要性も考慮いたしまして、最終加工細胞の一部を-60℃以下にて保管いたします。
　（８）血漿分画製剤の使用につきましては、製造販売業者に追跡管理がなされていることを確認致しました。確認書面を添付いたします（添付資料１（省略））。

３．除外基準
　東京大学の本 CPC は陰圧管理ができないとのことでしたら、その他の感染症保有被験者は当該臨床研究から除外されるべきと考えます。これは、細胞培養者の労務健康管理という観点と、患者間の感染症の伝播という公衆衛生上リスクの低減のためにお勧めする次第です。（回答（２）３の回答に対する更問）

回答
　ご指摘を踏まえ、本臨床試験においては、HIV 抗体あるいは HTLV-1 抗体が陽性である場合に加えて、HBV あるいは HCV 感染症患者は被験者から除外いたします。
　申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。
・高度医療申請様式３号　5. 被験者の適格基準及び選定方法　【除外基準】(2)
・実施計画書 p10　「4.2.　除外基準」
　「HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者。」

・説明文書ｐ4　「3. この試験の方法　(1) 対象となる患者さんについて」
　「ただし、その他の試験の参加に必要な基準に合った方に参加していただきます。感染検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体）が陽性である方や、妊娠を希望する方や妊婦、授乳婦の方などは参加いただけません。」

４．研究組織
　東大病院病院長の責任を明確化するため、メディネット社の社員を東大病院の職員とすることはできませんでしょうか。また利益相反については、学府のなかからだけではなく、国民の目から見た議論を期待します。（回答（２）６の回答に対する更問）

回答
　当院内で行われる全ての医療行為に関する管理・監督責任は、当院の病院長に帰します。当院内に実施される細胞調製及びその関連業務に従事するメディネット社の培養技術員については、個人との雇用契約がない出向者であり、当院ではこれらの者について臨床登録員という制度で管理しています。臨床登録員になるにあたっては、履歴書、出向元の承諾書、誓約書を取得し、当院として管理を行っています。また、臨床登録員は当院の規則を遵守するのは当然のこと、常勤職員と同様の医療安全をはじめとする各種院内研修の受講が義務付けられており、病院長の指揮・命令に従い、診療等に従事しております。

【補足資料】

５．おおむね了解しました。臨床登録員という位置づけがあいまいですので、この扱いについて東大病院の規定を読ませてください。（回答（２）10 の回答に対する更問）

回答
　臨床登録員という制度は当院独自のものであり、説明が不足しており、申し訳ございませんでした。臨床登録員は前問でご説明いたしましたように当院内で診療等に従事する出向者を位置づけたものであります。臨床登録員に関する当院内の説明を別紙の資料として添付いたします（添付資料２）。

添付資料2

各診療科（部）長
各診療科（部）人事部員　殿

病　院　長

臨床登録医申請書・臨床登録員申請書・登録研究医申請書・
登録研究員申請書の受付について

標記のことについて、本学以外に所属する者が本院で診療等に従事する場合は、下記のとおり申請を行うものとします。
ただし、当該年度４月１日の時点で６０歳以上の者の場合は、引き続き診療等に従事する６５歳未満の者とします。
なお、申請書類は貴科（部）にて取りまとめの上、ご提出願います。

記

１．申請の種類
①臨床登録医・・・医師免許を取得し、診療等に従事する医師で、**医籍登録後１０年以上経過している医師**
②臨床登録員・・・医師免許の取得がなく、医療に従事する者
③登録研究医・・・医師免許を取得しているが、本院では研究のみに従事する医師
④登録研究員・・・医師免許の取得がなく、研究のみに従事する者
※従事終了後において在職等の証明はできません。従事終了後、在職等の証明を必要とする可能性がある場合は、医師にあっては「研修登録医」にて、医師以外にあっては「病院研修生」にて申請を行って下さい（申請にあたり研修料が発生します）。

２．提出書
（１）医師免許保持者で本院にて診療等に従事する医師
①臨床登録医申請書又は登録研究医申請書（申請書）
②履歴書（様式２－１）
③診療・研究・診療補助従事承諾書（様式２－２）
④誓約書（様式２－３）
⑤保険医登録票（写）（臨床登録医のみ）
⑥健康診断書（写）（臨床登録医のみ、必須の検査項目は以下のとおり）
※新規申請者－従事開始日より３ヶ月以内のもの（ただし、申請の種類、所属の変更等による新規者については、１年以内に受診したもので可）で、雇入時健康診断の項目に準ずること
更新申請者－従事開始日より１年以内に受診したもの
⑦端末利用申請書（臨床登録医のうち利用者のみ、登録研究医で利用を希望する者は「要望（理由）書（書式自由、企画情報運営部長宛）」を添付すること）

（２）医師免許の取得がなく本院にて診療等に従事する者
①臨床登録員申請書又は登録研究員申請書（申請書）
②履歴書（様式２－１）
③診療・研究・診療補助従事承諾書（様式２－２）
④誓約書（様式２－３）
⑤健康診断書（写）（臨床登録員のみ、必須の検査項目は以下のとおり）
※新規申請者－従事開始日より３ヶ月以内のもの（ただし、申請の種類、所属の変更等による新規者については、１年以内に受診したもので可）で、雇入時健康診断の項目に準ずること

更新申請者－従事開始日より１年以内に受診したもの

必須の検査項目（労働安全衛生法に準拠） ①身長・体重、BMI②視力検査③聴力検査④血圧測定⑤胸部ＸＰ検査⑥尿検査（尿蛋白定性、尿糖定性、尿潜血反応）⑦心電図検査（３５歳の者、４０歳以上の者）⑧血液生化学検査（AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ(T-GUO)、ｸﾚｱﾁﾆﾝ、尿酸(UA)、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ﾍﾏﾄｸﾞﾘｯﾄ値(Ht)、血小板数、HDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ、中性脂肪(TG)、血糖(FBS)）⑨便潜血反応検査（４０歳以上）⑩腹囲⑪既往歴及び業務歴の調査⑫自覚症状及び他覚症状の有無

※記入内容等に誤り・不備はないか、不足の書類はないか、必ず確認の上、提出して下さい。書類が不足している場合には受理しません。

※従事開始日を過ぎてからの申請は、原則として受理しませんのでご注意願います。

３．提出期限　診療等への従事を開始する１ヶ月前

４．提出先・照会先　　総務課総務企画チーム教育研修担当（総合研修センター）
内線：３２２１１、３２２１２　　E-mail　soken@h.u-tokyo.ac.jp

５．留意事項

（１）診療を行う場合は賠償責任保険にご加入願います。加入していない者は届出が受理されない場合があります。

（２）申請は当該年度内となります。引き続き診療等に従事する場合は、更新の手続きが必要になります。

（３）診療等を中止する場合は、速やかに「診療・診療補助・研究従事中止届」を上記担当まで提出して下さい。

様式２－２

平成　　年　　月　　日

診療・研究・診療補助従事承諾書

東京大学医学部附属病院長　殿

施 設 名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

施設長名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

所 在 地＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

電話番号　　（　　）＿＿＿＿＿＿＿＿

当施設では、下記のとおり貴院で診療・研究・診療補助に従事することを承諾します。

記

１．氏　　名

２．身　　分

３．期　　間　平成　　年　　月　　日　～　平成　　年　　月　　日（当該年度内）

４．貴院での従事日

※　従事日の記入例　①毎週月曜日（午後）②毎月第１、第３月曜日（一日）

様式２－３

平成　　年　　月　　日

誓　約　書

東京大学医学部附属病院長　殿

施設名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

身　分＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

氏　名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印＿

私は、貴院において診療等に従事するための受入を許可された場合は、貴院の指示及び貴学の諸規則を遵守することを誓います。

なお、上記に反した場合は、診療等への従事の停止または許可を取り消されても異議はありません。

第 28 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 12 月 21 日	

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺がんに対するゾレドロン酸誘導γδＴ細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 12 月 8 日

東京大学医学部附属病院　呼吸器外科　中島　淳

【同意説明文書】

１．臨床試験に参加することにより期待される利益について、６．（１）には単に「治療効果を得られる」としか書かれておらず、また１．（３）において既実施の臨床試験の治療成績が記載されているが、この記載ぶりも「病気の進行が抑制されるという結果を得ることができました（病勢コントロール率４０％）」と書かれているのみで、具体的にどのような効果があるのか分かりにくい。

回答

ご指摘を踏まえ、6.（１）を以下のように訂正致します。

「私たちは、平成 18 年 1 月 6 日に本学倫理委員会から承認を得て、肺癌の患者さんにγδＴ細胞を用いた臨床試験を行いました。大きな副作用もなく、生活の質を落とさず治療を継続することができました。これまでの臨床試験では、15 人の肺がん患者さんが参加され、６例（40%）の患者さんにおいて、CT などの画像診断で腫瘍の増大を認めたり新しい腫瘍の出現を認めたりすることなく、治療中安定した状態を保つことができました。γδＴ細胞治療は肺がんに対する既存の化学療法や放射線治療とは異なるメカニズムでがん細胞に働きかけ、QOL を維持しながら治療効果を得られることが期待されています。」

1.（３）に関しては次の指摘事項と関連するため下記に記載致します。

２．高度医療の意義を説明している１．（３）が、一般人には分かりにくく、特に*１～５を付して説明している内容が難解で、注の役割を果たしていない。

回答

ご指摘を踏まえ、専門用語を削除し、１.（３）を以下のように訂正致します。

「今回の治療で用いるγδＴ細胞は体の中の血液中のリンパ球の一種です。普段はリンパ液や血流に乗って全身を循環し、がんや感染症などからからだを守る役割を担っています。γδＴ細胞は、正常細胞とがん細胞を見分けるためのア

ンテナ（受容体と呼ばれる）を持っており、がん細胞表面に存在するわずかな目印を感知してがん細胞を攻撃しますが、目印を持たない正常細胞を攻撃しない細胞として知られています。そこで、私たちは、がん細胞のみを感知して攻撃することが期待できるγδT 細胞を大量に培養する技術を開発し、がんの治療に用いることにしました。

この臨床試験でおこなうγδT 細胞治療では、あなた自身の血液からγδT 細胞を採取して、無菌培養室で 2 週間培養し、数を増やし活性化させてからもう一度あなたの静脈内に点滴して体に戻します。

私たちは、今回の臨床試験（高度医療）を行う前に、平成 18 年 1 月 6 日に倫理委員会の承認を得て、肺癌の患者さんにγδT 細胞を用いた臨床試験を行った結果、大きな副作用もなく、生活の質を落とさず治療を継続することができました。進行した肺がん患者さん１５例に対する治療成績は６例の患者さんで病気の進行*が抑制されるという結果を得ることができました（病勢コントロール率 40%）。

*進行とは、治療前後の CT などの画像を比較して腫瘍の長さが治療前に比べて 20%以上増大すること。または新しい腫瘍の出現を認めること。

γδT 細胞治療は、がんの治療として厚生労働省の承認はまだ得られておらず、世界的にもまだ臨床試験により、その効果の検討が行われている段階です。肺がんに対するγδT 細胞治療の安全性が確認され、また臨床効果も認められたため、第 II 相試験を行うことにしました。本臨床試験では、参加される患者さんを増やして、さらに有効性の評価をすることになりました。

現在、東京大学医学部附属病院 呼吸器外科では、非小細胞肺がん以外に大腸がんの肺転移手術後の患者さんを対象にγδT 細胞を用いた臨床試験を実施しています。その他、胃・食道外科では胃がんと食道がんを対象に、肝胆膵外科では膵がん術後、肝内胆管がん・胆道がん術後などを対象にγδT 細胞を用いた臨床試験が実施されています。」

３．臨床試験に起こりうる危険と必然的に伴う不快な状態が記載されている６．（３）に「肺がんによる症状」があるが、これは臨床試験の実施によって起こるものでなく、肺がん患者一般に起こる症状であれば、記載する必要が無く、却って誤解を招くことになる。

回答

ご指摘を踏まえ、6（３）を削除致しました。

４．当該試験終了後の対応として、効果判定後もできるだけ継続して診療・検査を受けてもらうことのみが書かれているが、効果が認められた場合は追加投与を行うのであればそれを記載し、また「７．この試験に参加しない場合の他の治療法」に記載された内容が、不参加の場合や参加を中止した場合のみならず、終了後の対応としても当てはまると考えられるので、補充する必要がある。

回答

追加投与を行うことは、9 ページに記載し、また、同じページの４．この試験への予定参加期間に引き続き、「γδT 細胞の投与に関係する参加予定期間は全体で約 26 週間（追加投与毎に 2 週間延長）を予定しています。」と記載しておりますので、「この試験に参加された場合は投与終了もしくは中止後もできるだけ継続して診療・検査を受けていただくことを予定しています。観察期間終了後も当院での診察の中で病状をお聞きしたり必要な検査を行います。」と変更致します。

また、
７．この試験に参加しない場合の他の治療方法に関しては、

「この臨床試験に参加しない場合や参加を中止した場合は、従来と同じ治療を行います。具体的には、当院呼吸器外科及びその連携病院・施設において、」に続く「まだ施行していない別の化学療法を試みるか、がんにより生じる苦痛を和らげる治療（緩和治療）などが考えられます。」を削除し、「あなたの身体の状態に応じて、ドセタキセル単剤、ペメトレキセド単剤（扁平上皮癌以外の場合のみ）、エルロチニブ単剤、ゲフィチニブ単剤（がんに EGFR 遺伝子変異を有する場合のみ）による抗がん剤治療や対症療法を中心にした緩和医療を行うことが可能と考えられます。」と変更・追記致します。

５．利益相反の問題について、１６．に、免疫細胞治療学（メディネット）講座が株式会社メディネットの寄附を受けて設置されたと書かれているが、同社の事業内容、特に本臨床試験と関わりのあるものについての説明が無い。

回答

ご指摘を踏まえ、以下の文章を同意説明文書（p19）に追記致しました。

「株式会社メディネットが公開している事業概要によれば、同社は「医療機関に対して免疫細胞療法の実施に必要な技術・ノウハウ、施設、資材、専門技術者、システム等を包括的に提供するトータルソリューションサービスを事業

化」しているとのことです。同社と東京大学医学部附属病院の間では、細胞調製等に係る業務について同社からの支援サービスを受けるという内容の契約を締結し、同社の技術者が当院医師の指揮・監督下で培養を行った都度、東京大学医学部附属病院が支援サービス料を支払います。」

６．患者相談窓口として、臨床試験担当部局のみが挙げられており、特に「一般問い合わせ相談窓口」が免疫細胞治療学（メディネット）講座となっていて、一般の窓口になっていないため、患者相談対応が十分整備されていない。

回答

東大病院「がん相談支援センター」では、(1)　がん療養上の各種相談（医療費、福祉・介護など社会的なサポートの活用法（2)　セカンドオピニオンの受け方（3)　医師の説明が理解できなくて困っている方への相談・支援（4)　がんに関する一般的な情報の提供など、当該臨床試験を含め、がんに関して適切な診療が受けられるように、様々な相談に応じるとともに適切な情報を提供しています。一般の窓口に関して、以下のように修正致しました。

【一般問い合わせ相談窓口】

東京大学医学部附属病院　がん相談支援センター

月曜日～金曜日　8:30～16:00

03-5800-9061