

## Cox回帰とは？

- Cox回帰（比例ハザードモデル）  
→治療によって本来のハザードが定数倍されるというモデル化

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 \text{Group})$$

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 \text{Group} + \beta_2 X)$$

$h_0(t)$  : ベースラインハザード  
 Group : 割り付け群（治療の有無）  
 X : 共変量の値

67

## 補足：回帰分析の拡張（1）

- 通常の回帰分析  
 $Y = \beta_0 + \beta_1 x + \epsilon$ 
  - Yは連続値
  - 誤差は正規分布（必須ではない）
  - Yを説明変数（x）の線型和で記述
- Yが二値変数の場合は？
- 正規分布以外の確率モデルを考えたい場合は？
- 非線型な関係をモデル化したい場合は？

68

## 補足：回帰分析の拡張（2）

- Yが二値変数の場合は？
- 正規分布以外の確率モデルを考えたい場合は？
- 非線型な関係をモデル化したい場合は？

→拡張の一例：Logistic回帰

$$\log[p/(1-p)] = \beta_0 + \beta_1 x$$

- Yの期待値（出現確率）をモデル化
- 二項分布を想定したモデル化
- 目的変数（の期待値）を滑らかな関数で変換したものを説明変数（x）の線型和で記述

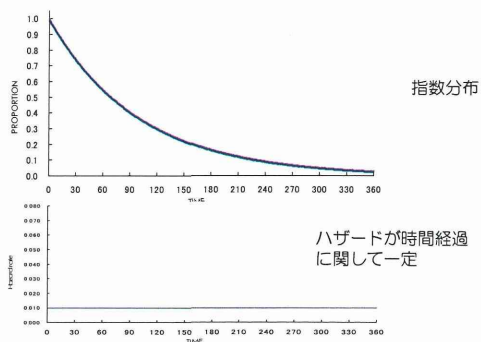
69

## ハザードとは？

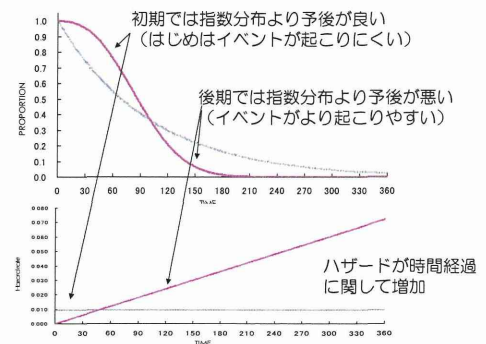
- 罹患率・死亡率に対応する概念  
「瞬間のイベント発生率」  
「死力」
- 生存時間の分布を記述する数学的な道具として  
生存関数の代わりに（数学的には一対一に対応する）ハザード関数を用いモデル化を行う
- e.g. 自動車の走行距離とスピード

70

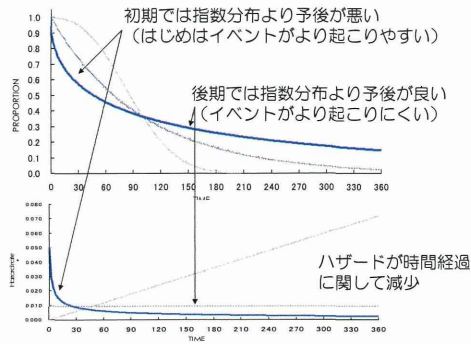
## 生存曲線とハザードの関係①



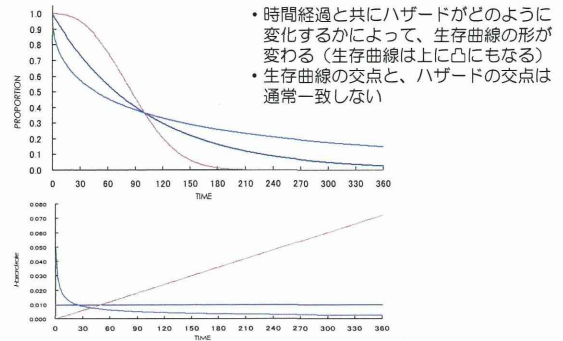
## 生存曲線とハザードの関係②



### 生存曲線とハザードの関係③



### 生存曲線とハザードの関係④



### ハザード比とハザード関数

- 試験治療群では Group=1、  
対照群では Group=0 とすると・・・
- 試験治療群でのハザードは  
 $h_0(t) \times \exp(\beta_1 \times 1) = h_0(t) \times \exp(\beta_1)$
- 対照群でのハザードは  
 $h_0(t) \times \exp(\beta_1 \times 0) = h_0(t)$
- 治療群の対照群に対するハザード比は割り算し、  
 $\exp(\beta_1)$

75

### おわりに

- 生物統計学をより深く理解するために必要なこと  
× 計算能力
- ◎ 論理的思考能力と、  
コンテキスト・仮説を整理・定式化する能力
- 何を比較対照に取っているのか
- 取りあげている数値は何を意味しているのか
- その解析がどういう意味で臨床の意思決定に寄与  
するのか？ その解析をする前と後で、どのよう  
な付加価値が生まれるのか？ (→患者に検査をす  
る際、その検査をする前と後で何か臨床上の判断  
が変わり得るかを考えるのに近いと思います)

授業科目: 臨床研究展開 (Subject: Development to Clinical Research)		単位: 1 (Credit: 1)	後期 (Second)
科目責任者: 花岡 英紀 (Organizer: Hideki Hanaoka)			
授業科目の目的 (一般教育目標):		General Instruction Objective (GIO)	
臨床研究は新しい治療方法の確立に不可欠であり、現在多くの臨床試験に支えられてEBM (Evidence based medicine) が成り立っている。このような臨床試験を理解することは医学研究者及び医師にとって重要である。本講義では臨床研究入門・応用及び医薬統計学概論を修了した受講者が、今後医師主導治験や高度医療などの臨床試験プロトコール作成の専門知識を学ぶ。		Clinical research is indispensable for the development of new therapy. Evidence Based Medicine (EBM) bases itself on numerous clinical trials, and it is very important for medical researchers and doctors to comprehend such trials. In this course students who finished to attend "Introduction to Clinical Research", "Application of clinical research", and "Principles of Biostatistics" will learn the sophisticated expertise for designing of clinical trial protocols such as advanced medical care and investigator initiated clinical trial.	
授業内容および個別目標:		Contents and Specific Behavioral Objectives (SBO)	
<第1回> 11月21日 (水) V時限 (16:10~17:40) 講師: 花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長)	<No.1> November 21st. (Wed) V period (16:10-17:40) Lecturer: Hideki Hanaoka (Director, Clinical research Center, Chiba University Hospital)		
テーマ: 計画の立て方と仮説の考え方	Topic: Developing Plans and Hypotheses		
<第2回> 12月5日 (水) V時限 (16:10~17:40) 講師: 佐藤 泰憲 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 講師)	<No.2> December 5th (Wed) V period (16:10-17:40) Lecturer: Yasunori Sato		
テーマ: 臨床試験のデザインと統計解析について	Topic: Clinical Trial Design and Statistical Analysis		
<第3回> 12月12日 (水) V時限 (16:10~17:40) 講師: 丸 祐一 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 特任助教)	<No.3> December 12th (Wed) V period (16:10-17:40) Lecturer: Yuuichi Maru (Assistgant Professor, Clinical Research Center, Chiba University Hospital)		
テーマ: 臨床研究における倫理的概念と同意説明文書について	Topic: On Ethical Concepts in Clinical Research and Informed Consent Forms		
<第4回> 12月19日 (水) V時限 (16:10~17:40) 講師: 中川 倫夫 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 特任助教)	<No.4> December 19th (Wed) V period (16:10-17:40) Lecturer: Tomoo Nakagawa (Assistgant Professor, Clinical Research Center, Chiba University Hospital)		
テーマ: 安全性について	Topic: On Safety		
<第5回> 2月6日 (水) V時限 (16:10~17:40) 講師: 藤居 靖久 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 特任講師)	<No.5> February 6th (Wed) V period (16:10-17:40) Lecture: Yasuhisa Fujii (Lecturer, Clinical Research Center, Chiba University Hospital)		
テーマ: モニタリングと手順書について	Topic: On Monitoring and Protocols		
<第6回> 2月20日 (水) V時限 (16:10~17:40) 講師: 花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長)	<No.6> February 20th (Wed) V period (16:10-17:40) Lecturer: Hideki Hanaoka (Director, Clinical research Center, Chiba University Hospital)		
テーマ: 事前審査について	Topic: On Pre-Consultations		
<第7回> 2月27日 (水) V時限 (16:10~17:40) 講師: 花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長)	<No.7> February 27th (Wed) V period (16:10-17:40) Lecturer: Hideki Hanaoka (Director, Clinical research Center, Chiba University Hospital)		
テーマ: プロトコール発表	Topic: Protocol Presentation		
教科書 (Text book): John Gallin (2005) NIH臨床研究の基本と実際、Lawrence Friedman, (1998) Fundamentals of Clinical Trials、花岡英紀 (2012) 千葉大学医学部附属病院IRBテキスト			
成績評価基準 (Evaluation): 出席状況、レポート等で総合的に判断する。			
留意事項 (Remarks): 講義は医学部一階、第一講義室にて行う。			



## DM 部門 標準業務手順書一覧

No.	改訂回数	版数	作成日	手順書名
017-1	01	1.0	2011.02.28	データマネジメントに関する標準業務手順書 (データマネジメント業務に関する手順)
017-1	02	2.0	2012.12.01	データマネジメントに関する標準業務手順書 (データマネジメント業務に関する手順-CDMS-)
017-2	01	1.0	2011.02.28	データマネジメントに関する標準業務手順書 (症例報告書の見本等の作成に関する手順)
017-2	01	1.0	2012.12.01	データマネジメントに関する標準業務手順書 (データマネジメント業務に関する手順-EDC-)
017-3	01	1.0	2011.02.28	データマネジメントに関する標準業務手順書 (DM 計画書及び DM 報告書の作成に関する手順)
017-3	02	2.0	2012.12.01	データマネジメントに関する標準業務手順書 (症例報告書の見本等の作成に関する手順)
017-4	01	1.0	2012.12.01	データマネジメントに関する標準業務手順書 (アカウント管理及び EDC トレーニングに関する手順)
017-4	02	2.0	2013.02.05	データマネジメントに関する標準業務手順書 (アカウント管理及び EDC トレーニングに関する手順)
017-5	02	2.0	2012.12.01	データマネジメントに関する標準業務手順書 (DM 計画書及び DM 報告書の作成に関する手順)
017-6	01	1.0	2012.12.01	データマネジメントに関する標準業務手順書 (データマネジメントシステムの構築及びシステムバリデーションに関する手順)
017-6 別紙 1	—	1.0	2012.12.01	症例報告書のデータ項目と CDASH 標準との対応 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 CDASHver.1.0
018	01	1.0	2011.02.28	被験者の登録に関する標準業務手順書
018-1	02	2.0	2012.12.01	被験者の登録に関する標準業務手順書 (中央登録 FAX 方式)
018-2	02	2.0	2012.12.01	被験者の登録に関する標準業務手順書 (EDC 使用)
021	01	1.0	2011.02.28	治験薬の割付に関する標準業務手順書
021	02	2.0	2012.12.01	割付に関する標準業務手順書



022	01	1.0	2011.02.28	緊急コード開封に関する標準業務手順書
別添資料 緊-1	—	—	2011.02.28	緊急用キー・オープン時の作業手順
022	02	2.0	2012.12.01	緊急コード開封に関する標準業務手順書
026	01	1.0	2011.02.28	コード開鍵（キーオープン）に関する標準業務手順書
026	02	2.0	2012.12.01	コード開鍵（キーオープン）に関する標準業務手順書
No.なし	—	1.0	2012.12.01	CSV ポリシー
CSV-1	01	1.0	2012.12.01	ベンダー監査に関する標準業務手順書
CSV-2	01	1.0	2012.12.01	システム変更管理に関する標準業務手順書
CSV-3	01	1.0	2012.12.01	Patch 更新管理に関する標準業務手順書
No.なし	—	1.0	2012.12.01	EDC 操作マニュアル (Medidata RAVE)
No.なし	—	1.0	2012.12.01	ER/ES 解釈
No.なし	—	1.0	2012.12.01	ER/ES 指针对応ポリシー

# モニタリングマニュアル

008/01

## 切除不能進行期ならびに再発非小細胞肺癌に対する $\alpha$ -Galactosylceramide パルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法

—第II相試験—

NKT12

自ら試験を実施する者

主任研究者

医療機関名 千葉大学大学院医学研究院免疫細胞医学

氏名 准教授 本橋新一郎

試験調整医師

医療機関名 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学

氏名 准教授 本橋新一郎

医療機関名 千葉大学医学部附属病院臨床試験部

氏名 講師 花岡英紀

医療機関名 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学

氏名 教授 中山俊憲

## 内容

1	モニタリング業務手順	3
1.1	モニターの指名	3
1.2	モニタリングの実施	3
1.3	モニタリング報告書	3
1.3.1	モニタリング報告書の作成	3
1.3.2	モニタリング報告書の点検	3
1.3.3	モニタリング報告書の提出	3
1.3.4	モニタリング報告書の管理・保管	3
2	モニタリング業務	4
2.1	試験開始前モニタリング	4
2.2	試験実施中のモニタリング（症例に関する事項）	5
2.2.1	SDV の実施時期	5
2.2.2	臨床研究実施計画書遵守状況の確認	5
2.2.3	安全性情報報告の確認（本臨床研究における重篤な有害事象発現時）	7
2.2.4	安全性情報入手時の対応の確認	7
2.2.5	症例報告書と原資料の照合手順	7
2.2.6	試験実施中モニタリング（試験全体に関する事項）	8
2.3	試験終了後モニタリング	9
2.4	試験関連文書の保管	10



## 1 モニタリング業務手順

### 1.1 モニターの指名

モニターの指名については、モニタリングに関する標準業務手順書（008-01）に準じる。また、本手順書中では、『治験調整医師』を『臨床試験部長』として読み替える。

### 1.2 モニタリングの実施

モニターは、試験開始前・実施中及び終了後に適切な頻度で、実施医療機関の試験に関わる試験責任医師・試験担当医師（以下「試験責任医師等」という）・試験協力者・およびその他試験に関与する関連スタッフを、訪問・電話・FAX・E-Mail・郵送の手段を使いモニタリングを実施する。

### 1.3 モニタリング報告書

#### 1.3.1 モニタリング報告書の作成

モニターは実施医療機関等においてモニタリングを行い、原資料を直接閲覧することなどにより試験が適切に実施されていること、およびデータの信頼性が十分に保たれていることを確認し、その旨を記載したモニタリング報告書を作成する。モニタリング報告書には参考書式モ-1、2を使用する。

#### 1.3.2 モニタリング報告書の点検

千葉大学医学部附属病院臨床試験部のモニタリング責任者（以下、モニタリング責任者）は、モニターが作成したモニタリング報告書の内容を点検し、必要に応じて訂正・追記の要請を行う。

#### 1.3.3 モニタリング報告書の提出

モニターはモニタリング実施後、2日以内にモニタリング報告書を作成し、モニタリング責任者に提出する。モニタリング責任者は本マニュアル 1.3.2 で点検されたモニタリング報告書を承認し、適切に保管する。

#### 1.3.4 モニタリング報告書の管理・保管

提出されたモニタリング報告書は、モニタリング責任者が臨床試験部にて、実施計画書に定められた記録の保存期間まで保管する。

## 2 モニタリング業務

### 2.1 試験開始前モニタリング

モニターは各実施医療機関において下記の試験開始前モニタリングを実施する。

#### ① 医療機関・試験責任医師の要件調査

本試験は千葉大学医学部附属病院を対象にした試験のため、医療機関および試験責任医師の要件調査は行わない。

#### ② モニタリング実施方法、頻度の確認

モニターは、試験責任医師等に必要に応じて面会し、スタッフの確認・本試験のモニタリング業務の協議を行い、モニタリングの実施方法および手続きについて確認し、その手順を本モニタリングマニュアル記載する。モニタリング責任者はモニタリングマニュアルを確認後、承認する。

#### ③ 実施医療機関の SOP の確認

「必須文書一覧」に基づき、実施医療機関の SOP を入手または閲覧してその内容を確認する。

#### ④ 試験に係わる文書または記録の確認

試験契約が締結された後、モニターは試験に係わる文書（以下、必須文書）の確認を行う。対象となる資料は、「GCP 保存文書」に基づき保管すべき文書の確認を行う。

試験開始前に必要な試験に関わる文書または記録について直接閲覧を実施し確認を行う。確認はチェックリストを用いて行い試験責任医師および必要に応じて実施医療機関の長に指摘を行う。

#### ⑤ 原資料に関する協議

試験責任医師と協議を行い、原資料および原データの確認を行う。

#### ⑥ 試験手順の確認

実施医療機関における同意取得から終了までの試験手順、試験関係者の役割を

確認する。また、必要に応じ、実施医療機関等において試験関係者が試験手順等を確認するミーティングが開催される際はモニターも立ち会い、手順を確認する。

### ⑦ 資料の入手

モニターは実施医療機関における臨床検査基準値一覧が作成されていることを確認し、写しを入手する。

## 2.2 試験実施中のモニタリング(症例に関する事項)

モニターは下記の手順で症例に関するモニタリング（以下、SDV）を行う。選択・除外基準違反、その他重大な臨床研究実施計画書違反や GCP 違反が判明した場合には、試験責任医師に報告し、当該症例の試験を中止するように要請する。

### 2.2.1 SDV の実施時期

モニターは、症例登録後、1 コース終了時、2 コース終了時、並びに追跡調査の完了後速やかに SDV を行い、原資料との照合を行う。SDV で見つけた疑義事項は、試験責任医師または試験分担医師に報告し、精査を実施する。同時に、その内容をモニタリング報告書に記載する。

### 2.2.2 臨床研究実施計画書遵守状況の確認

#### ① 確認項目

適格基準・除外基準、症例報告書への記載内容を中心に確認を行う。



表 1. 直接閲覧時の確認項目

区分		閲覧項目
登録前		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同意取得</li> <li>・ 症例登録票</li> <li>・ 患者背景</li> <li>・ 検査結果報告書 (一般的身体所見・血液学的検査・血液生理学・免疫学的検査)</li> <li>・ 服用薬剤/実施療法</li> <li>・ 適格性確認</li> <li>・ 効果判定</li> <li>・ 転機調査</li> <li>・ EGFR 遺伝子変異検査</li> </ul>
治療期間	各コースの初日 (Day0, Day42)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ アフェレーシスの状況</li> <li>・ 臨床症状</li> <li>・ 検査結果報告書 (一般的身体所見・血液学的検査・血液生理学・免疫学的検査)</li> </ul>
	樹状細胞投与日 (Day7, Day49)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 樹状細胞投与日</li> <li>・ 臨床症状</li> <li>・ 検査結果報告書 (一般的身体所見・血液学的検査・血液生理学・免疫学的検査)</li> </ul>
	各週	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 検査結果報告書 (一般的身体所見・血液学的検査・血液生理学・免疫学的検査)</li> <li>・ 樹状細胞調製時検査</li> <li>・ 服薬状況</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 中止/脱落の有無</li> </ul>
2 コース終了時		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 効果判定・転帰調査</li> </ul>
試験終了/中止/脱落時		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 終了/中止/脱落日</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 中止/脱落の有無</li> </ul>
追跡調査		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 日常診療の実施状況</li> <li>・ 免疫学的調査 (末梢血)</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 中止/脱落の有無</li> </ul>
随時		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症例報告書と原資料の照合</li> <li>・ 服用薬剤/実施療法</li> </ul>

### 2.2.3 安全性情報報告の確認(本臨床研究における重篤な有害事象発現時)

試験モニターは実施医療機関において重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event) の発現を確認した場合、試験担当医師が研究代表者へ報告していることを確認し、重篤な有害事象の程度・発現時期・試験の中止の有無等の詳細を確認する。その後、試験責任医師が実施医療機関の長へ SAE 報告を行い、試験審査委員会で審議・報告され、試験の継続に問題ないか否かについて結論を得たことを確認する。また、同意説明文書の改訂が行われたか否かについて確認を行う。

### 2.2.4 安全性情報入手時の対応の確認

#### ① 同意説明文書改定の確認

モニターは、同意説明文書が改定されたことを知った場合、同意説明文書の改定版が使用されていること、改定された同意説明文書を用いて試験参加中の被験者から再度同意が取得されていることを確認する。

#### ② 被験者の意志の確認

試験継続に関する被験者または代諾者の意志に影響を与える可能性がある情報の場合、試験責任医師または試験分担医師がその情報を被験者または代諾者へ提供したうえで試験継続するか否かの意思確認を行っていることが診療録に記載されていることを確認する。

### 2.2.5 症例報告書と原資料の照合手順

#### ① 記載の依頼

モニターは症例ごとに、試験の進捗状況に合わせて随時試験責任医師、試験分担医師もしくは試験コーディネーターに症例報告書 (CRF: Case Report Form) の記載を依頼する。

#### ② 症例報告書と原資料との照合

モニターは、各症例の症例報告書について、各症例の進捗情報に合わせて随時原資料との照合を行う。モニターは照合の結果、CRF の記載内容等に疑義事項がある場合には、試験担当医師に疑義事項を伝え適切な対応を促す。症例報告書が変更・修正された場合には、必要に応じて変更・修正点につい

て、再度原資料との照合を行う。モニターは照合の結果とその対応を試験担当医師、試験責任医師に報告し、その内容をモニタリング報告書に記載する。確認終了後、必要に応じデータマネジメント部門へ連絡する。モニターは全症例の各 CRF について SDV を実施する。

### ③ データマネジメント部門からの問い合わせに関する対応

データマネジメント部門からの問い合わせ（DCF: Data Clarification Form）により問い合わせがあった場合、必要に応じ SDV を実施した後、試験担当医師に問い合わせる。その内容をモニタリング報告書に記載し、データマネジメント担当者に照会事項を回答する。

## 2.2.6 試験実施中モニタリング(試験全体に関する事項)

モニターは下記の手順で症例に関するモニタリングを行う。

### ① GCP・臨床研究実施計画書遵守状況確認

試験期間を通じて、試験が GCP、臨床研究実施計画書および実施医療機関の手順書を遵守して実施されていることを確認する。不遵守を確認した場合、試験責任医師へ内容を伝えるとともに、再発を防止するよう申し入れを行う。また、これらの逸脱事項について、試験責任医師が逸脱記録を残していることを確認する。逸脱が被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由によるものであった場合、試験責任医師から実施医療機関の長および試験調整医師へ文章による報告が行われていることを確認し、その写しを入手する。

### ② 継続審査実施の確認

試験期間中、少なくとも一年に一回以上試験責任医師により試験実施状況報告書が実施医療機関の長に提出され、試験審査委員会による審査が行われていることを確認する。

### ③ 試験にかかわる文書または記録の確認

実施医療機関の長、試験責任医師により試験に関する文書が適切に作成、保存されていることを確認する。確認はチェックリストを用いて行い、問題があれば試験責任医師及び必要に応じて実施医療機関の長に指摘を行う。



#### ④ 試験責任医師の要件の継続確認

モニターは試験責任医師の要件が試験期間を通じて継続していることを確認する。

#### ⑤ 臨床研究実施計画書などの改定

臨床研究実施計画書など実施医療機関の長へ事前提出する文書の改訂が行われた場合、試験責任医師が試験審査委員会の審査結果・実施医療機関の長からの指示・決定を文書で入手していることを確認する。また、試験分担医師に最新の情報が提供されていることを確認する。

#### ⑥ 症例登録のモニタリング

モニターは症例登録の連絡を受けた後、登録された症例についてモニタリングを行う。同意説明文書の確認、選択・除外基準に合致しているか、被験者の適格性を中心に SDV を行う。試験担当医師から被験者の安全性情報が正しく原資料に記載されていることを確認する。特に病勢の進行、有害事象の発現・その程度については詳細な情報入手に努める。

その際、SAE 報告の対象となる事項があった場合は、試験担当医師が SAE 報告書を速やかに作成していることを確認する。

### 2.3 試験終了後モニタリング

#### ① 試験終了の報告

モニターは試験終了後、試験責任医師が「試験終了報告書」を作成し、医療機関の長に提出していることを確認する。

#### ② 試験にかかわる文書または記録の確認

モニターは、実施医療機関の全症例の最終検査終了後、試験にかかわる文書または記録に関する SDV を実施し適切に必須文書が保管されていることを確認の上、チェックリストを完成させる。

モニターは試験責任医師および資料保管責任者が必須文書を GCP で定められた期間保管することを要請する。

### ③ 試験終了の確認

モニターは医療機関の長から、「試験終了通知文書」が入手されていることを確認する。モニタリング責任者は実施医療機関における終了手続きが完了したことを確認する。

## 2.4 試験関連文書の保管

モニターは、GCPにより保存が求められている書類をチェックシートを用いて確認し、書類の保存期間・保管方法を試験責任医師に確認する。

第9回臨床研究基盤整備推進委員会 シーズ評価専門部会 議事概要

- 1. 日 時           平成24年7月24日（火） 14時00分～15時30分
- 2. 場 所           千葉大亥鼻イノベーションプラザ セミナールーム
- 3. 出席者          中山部会長、岡本、本橋、櫻井、山本、堀江、黒川、東の各委員  
                  國井（耳鼻咽喉科）、花岡、三浦、國信、上元、片山（臨床試験部）

4. 議 題

(1) 臨床研究計画の評価について

研究課題名	頭頸部扁平上皮癌症例に対する複合免疫療法の安全性に関する第I相臨床研究		
代表者	耳鼻咽喉科学 教授 岡本 美孝		
責任医師	耳鼻咽喉科学 教授 岡本 美孝		
分担医師	医学研究院頭頸部腫瘍学	准教授	花澤 豊行
	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	助教	茶藪 英明
	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	医員	山崎 一樹
	医学薬学府	大学院生	藤川 陽
	医学薬学府	大学院生	佐々原 剛
	医学薬学府	大学院生	堀中 敦史
症例数	9例		

國井医員より本研究の概要について説明があった。合わせて、プロトコール評価シートに基づき評価した各委員からのコメントについて回答があった。

1) 評価項目：背景・目的について

花岡臨床試験部長より、本試験で新たに導入した CTL の件に関して、最近はこの治療法についてはあまり臨床研究されていないとのことだが、確立された治療法又は科学的根拠に基づいた評価について説明が必要ではないかとの質問があり、岡本委員及び國井医員より、今回の単一クローンではなく多細胞が混在したクローンのため評価が難しいという背景があり、現在、頭頸部癌の腫瘍細胞ライン（8種類のセルライン）を用い評価しているものの、最終的には患者さんの細胞で評価する必要がありハードルは高い、科学的根拠の必要性は重要であると認識しているとの回答があった。

2) 評価項目：薬物情報について

黒川委員より、この治療法は将来の実用化に向け繰り返し安定に一定の力価を示す必要があるため、製造のプロセスを明確に記載すべきである、特に GLP に関し生物生産的アプローチを記載してはどうかとの意見があった。國井医員より、細胞培養に関する SOP を整



備しており、計画書内にもその旨明確に記載するとの回答があった。

3) 評価項目：試験方法について

黒川委員より、初期用量の妥当性について質問があり、國井医員よりレベル1の細胞数は $1 \times 10^7$ であり十分に少ないと考えており、登録1～2例目は特に注意深く観察するとの回答があった。

4) 同意説明文書について

花岡臨床試験部長より、作成日及び版数を追記するよう指摘があり、國井医員より修正する旨回答があった。

以上、プロトコル評価シートに基づき評価した各委員からのコメントに対する事項、2)及び4)について資料の修正を検討することを踏まえ、了承された。

研究課題名	頭頸部領域粘膜悪性黒色腫症例に対するアジュバント療法の有効性に関する2群間ランダム化第Ⅱ相臨床研究 (H24-02)		
代表者	耳鼻咽喉科学 教授 岡本 美孝		
責任医師	耳鼻咽喉科学 教授 岡本 美孝		
分担医師	医学研究院頭頸部腫瘍学	准教授	花澤 豊行
	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	助教	茶藪 英明
	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	医員	山崎 一樹
	医学薬学府	大学院生	藤川 陽
	医学薬学府	大学院生	佐々原 剛
	医学薬学府	大学院生	堀中 敦史
症例数	50例		

國井医員より本研究の概要について説明があった。合わせて、プロトコル評価シートに基づき評価した各委員からのコメントについて回答があった。

1) 評価項目：目標諸例数と設定根拠について

黒川委員より、無再発生存率が免疫療法で95%、併用療法のみで55%となると差が大きいような印象があるため症例数算定の設定根拠について質問があり、國井医員より再確認する旨回答があった。

2) 評価項目：研究組織について

本橋委員より、放射性線総合医学研究所の医師に細胞治療効果安全性評価委員に追加してはどうかとの意見があり、國井医員より追加の旨回答があった。

3) 評価項目：主要評価項目について

黒川委員より、腫瘍の再発を客観的に評価する方法について質問があり、岡本委員より本研究だけではなく、重粒子線治療を受けた症例について各大学の専門家による評価委

員会があり CT 画像及び PET 画像の評価を行っており、コンセンサスを得ているとの回答があった。

中山委員長より、客観的に判断していること明確化するため、CR、PR の定義について明記するよう意見があった。

以上、プロトコール評価シートに基づき評価した各委員からのコメントに対する事項、1)～3) について資料を修正を検討することを踏まえ、了承された。

第10回臨床研究基盤整備推進委員会 シーズ評価専門部会 議事録

1. 日 時 平成24年12月27日(木) 10時00分～12時50分
2. 場 所 医学部附属病院3階第1会議室
3. 出席者 中山部会長、中谷、岡本、吉野、本橋、山本、村山の各委員  
陪 席 花岡、木村(臨床試験部)、柴田、矢島、三宅、小林(経営企画課)
4. 議 題

【中間報告会】

1. 平成24年度先進医療開発推進経費(制度)の中間報告会について

資料1のとおり、平成23年度先進医療開発推進経費第一回採択の3課題(H23-02、H23-06、H23-08)、第二回採択の2課題(H23-15、H23-16)及び条件付き採択の3課題(H23-10、H23-14、H23-17)につき、スライドを使って採択課題は10分、条件付き採択課題は7分の研究進捗に関するプレゼンテーションを行い、資料2の終了報告書を踏まえて、委員から内容につき質問を行った。

- ・H23-16 POEMS症候群の移植前サリドマイド療法  
(神経内科 桑原聡:プレゼン担当者 三澤園子)
- ・H23-06 NKT細胞免疫系を用いた癌免疫細胞治療の開発(Chiba-NKT)  
(呼吸器外科 吉野一郎:プレゼン担当者 本橋新一郎)
- ・H23-08 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法の確立のための臨床試験  
(整形外科 高橋和久:プレゼン担当者 古矢丈雄)
- ・H23-15 LCAT欠損症に対する遺伝子治療臨床研究  
(糖尿病・代謝・内分泌内科 横手幸太郎:プレゼン担当者 黒田正幸)
- ・H23-02 重症虚血性心疾患に対する末梢血単核球移植による血管再生治療  
(循環器内科 小林欣夫:プレゼン担当者 南野徹)
- ・H23-10 脊椎外科手術における多血小板血漿(platelet-rich plasma:PRP)とハイドロキシアパタイト使用による骨癒合促進効果と副作用に関する臨床試験—第I・II相試験—  
(整形外科 高橋和久:プレゼン担当者 大鳥精司)
- ・H23-14 自家細胞移植による唾液腺機能再生治療  
(歯科・顎・口腔外科 丹沢秀樹:プレゼン担当者 笠松厚志)
- ・H23-17 食道癌に対する放射線樹状細胞局注免疫療法  
(食道・胃腸外科 松原久裕:プレゼン担当者 阿久津泰典)

## 【審議事項】

### 1. 平成 25 年度先進医療開発推進経費（制度）について

申請があった 6 課題及び採点結果について、中山部会長より、資料 3 に基づき説明がなされた。また、花岡臨床試験部長より、資料 4 に基づき説明がなされた。

- ・ H24-01 食道癌に対する放射線樹状細胞局注免疫療法（略称:DC-RT in Chiba）  
（先端応用外科 松原 久裕）
- ・ H24-02 食道癌に対する新規温熱療法治療器 EHY2000 の第 I / II 相試験  
（先端応用外科 松原 久裕）
- ・ H24-03 脊椎外科手術における多血小板血漿（platelet-rich plasma:PRP）とハイドロキシアパタイト使用による骨癒合促進効果と副作用に関する臨床試験-第 I・II 相試験-  
（整形外科 高橋和久）
- ・ H24-04 脊椎外科診断・治療成績向上を目指した高分解能 MRI ニューロイメージングによる脊髄神経病変の可視化に関する研究  
（整形外科 高橋和久）
- ・ H24-05 慢性腰痛、腰椎神経根障害患者を対象とした椎間板内、神経根周囲注射を用いた抗サイトカイン療法の有用性および安全性を検討するための比較ランダム化探索的試験  
（整形外科 高橋和久）
- ・ H24-06 血清自己抗体価をマーカーとしたグリオーマの早期診断  
（脳神経外科 岩立康男）

審議の結果、点数が上位だった H24-03 及び H24-01 の 2 課題を、計画書が不十分であるため、条件付き採択とすることとした。委員のコメントを返却し、コメントを反映して計画書を修正して貰い、再度シーズ評価専門部会に諮り、改善された場合に採択とすることとした。その旨を先端医療開発委員会に答申することとした。

### 2. 平成 24 年度先進医療開発推進経費（制度）の中間評価について

中山部会長より、平成 23 年度先進医療開発推進経費第一回採択の 3 課題、第二回採択の 2 課題につき、中間報告会にて本日出席した委員が採点した評価シートに基づき説明があった。審議の結果、全て継続を認めることとし、先端医療開発委員会に答申することとした。

### 3. その他

なし