

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法

2021年2月5日

所属・氏名：横浜市立大学附属病院血液・リウマチ・感染症内科

吉見 竜介

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 実施届出書 P.12 の有効性が認められた患者のなかに、先行治療が明らかでない方が含まれている。そのような方の経過が、本治療の有効性を主張する根拠として妥当であると判断される理由について説明されたい。

【回答】

先行治療の内容を記載していなかった整理番号 4、5、6 につきまして、先行治療の内容を追記しました（先進医療実施届出書 P12）。いずれも、プロスタグランジン E1 製剤の点滴(LipoPGE1)を含めた標準治療を行っていましたが、本血管再生療法を施行するまでは潰瘍の改善はみられていませんでした。（新旧対照表参照）

2. 注射部位の選択方法について施設間で大きな差異が生じないように一定の指針が必要とも考えられるが、どのような方策がとられるのか説明されたい。先行研究でどのように扱ったか、本研究でどのように対応するか、それぞれ分けて説明を提示すること。

【回答】

先行研究は単施設で行いました。注射部位は一肢あたり 40 から 50 箇所筋肉内注射しましたが、本血管再生療法を施行する前に患者の四肢を写真に撮り、均等に筋注できるように写真上に升目を書くことによって注射部位の目安をあらかじめ決めていました。今回の研究では、筋肉内注射の部位は左右四肢骨格筋の各々50箇所(合計200箇所)に規定いたします。また、今回の研究は多施設で実施するため、施設間で注射部位に差異が生じないように、骨髄単核球細胞移植の手順に関する手順書を作成いたします。事前に注射部位を厳密に策定し、手順書中には、筋肉注射部位の写真を提示することにより、各施設に周知いたします。

3. 試験実施計画書 P.24: 選択基準のなかで潰瘍サイズの規定が不要と考える理由について説明すること。その際、既存治療による潰瘍サイズ変化率がベースラインの潰瘍サイズによって異なるのか否かを明らかにすること。

【回答】

ベースラインの潰瘍サイズが潰瘍サイズの変化率に影響しないかということについて、強皮症による皮膚潰瘍で調べられたデータ(報告)は現状ございません。従いまして、選択基準の中で規定が不要と考えるということではなく、規定するのが困難と考えております。

また、治癒過程には潰瘍サイズに違いがあるものの潰瘍面積が変化するという事象が存在することは自明であります。今回、潰瘍改善の指標として潰瘍が複数存在する場合、サイズの異なる潰瘍面積の総和としてとらえ、その変化率(縮小率)を用いることは妥当と考えております。上述のとおり、ベースラインの潰瘍サイズの違いにより変化率に影響するかどうかは不明ではありますが、皮膚潰瘍面積の総和において、本試験の対象となる患者では、既存治療による潰瘍サイズ変化率は12週間で最大-20%の面積変化(縮小)することが見込まれます。そのため本試験では、登録前12週間の観察期間の変化率を考慮し、主要評価項目を治療の有効度(有効割合)と設定し、その尺度は登録前12週間の変化率の2倍の縮小率が臨床的に有用な下限値であると考えております。臨床的有用性を鑑み、治療の有効度(有効割合)は、この限界値より厳しめにとって移植後12週間で50%以上の潰瘍縮小が得られた症例を有効例としております。

以上のことから、本試験では既存治療による潰瘍サイズ違いによる変化率がベースラインの潰瘍サイズによって異なるのか否かは不明ではあるものの、潰瘍が複数存在する場合、サイズの異なる潰瘍面積の総和としてとらえ有効性評価基準を設定しておりますので、選択基準の中で潰瘍サイズの規定については、不要ではないかと考えております。

4. 小さな病変における50%縮小は長径・短径の測定場所のぶれによっても影響を受ける可能性があるが、本試験においてそのような評価のぶれが生じないようにどのような規定が設けられているのか、明らかにすること。先行研究でどのように扱ったか、本研究でどのように対応するか、それぞれ分けて説明を提示すること。

【回答】

先行研究は、潰瘍の長径・短径は各担当医によって行われていました。長径・短径をどのようにとるかにつきましてもその時の測定者の主観で行われ、評価者も固定されていませんでした。従いまして、検者

間のぶれが結果に影響を与えていた可能性は先行研究の Limitation のひとつと考えております。そこで今回の研究では、保険収載に耐えうるレベルの信頼性をもった潰瘍のデータを収集するために、皮膚科医3名による中央評価委員による中央判定を行うこととしています。撮影条件を全施設で統一し、定規とともに潰瘍を撮影した写真を中央評価委員会に送付し、評価することになっています。詳細な潰瘍の撮影方法及び評価法については手順書を作成し、手順書内で規定し各施設に周知いたします。

5. 試験実施計画書 P.24:選択基準のなかで「1 剤も使用できなかった場合、他の標準治療で過去 12 週以上治療しても効果が不十分であると判断した患者は登録可とする」という例外規定がある。これに該当する具体的な状況を例示すること。

【回答】

ご指摘を受け再考した結果、「1 剤も使用できなかった場合、他の標準治療で過去 12 週以上治療しても効果が不十分であると判断した患者は登録可とする。」を削除いたします。(新旧対照表参照)

6. 試験実施計画書 P.24:選択基準のなかで「標準治療で過去 12 週以上治療しても効果が不十分であると判断した患者」との条件があるが、本治療の有効性を単群で主張するうえで、この部分が具体的にどのような治療でどのような経過であったのかの客観的情報・第三者が見て登録時の主治医判断が妥当か否かの検討ができるようにしておくことが必要と考える。CRF の内容や適格基準の規定方法を再考すること。先行研究でどのように扱ったか、本研究でどのように対応するか、それぞれ分けて説明を提示すること。

【回答】

先行研究では先行治療の条件は明確には設定しておらず、「難治性」につきましても具体的な定義は定めておらず、主治医が主観的に判断しておりました。今回の研究では難治性であることを明確に客観的に定義すべく、「標準治療で過去 12 週以上治療しても効果が不十分であると判断した患者」としております。

今回、ご指摘の点を考慮いたしまして、「12 週以上治療しても効果が不十分である」かどうかを判定するために、試験参加同意取得後患者登録までの 12 週間の潰瘍観察期間におきまして、標準治療歴等及び皮膚潰瘍評価(各施設の責任医師・試験分担医師評価)を設け、CRF に追加いたします。

7. 試験実施計画書 P.39 : 12 週時点での潰瘍面積が測定できないケースでどのような対応がとられるのか、試験実施計画書に明示すること(無効と扱うのか否か、等)。

【回答】

12 週時点で潰瘍面積が測定できない症例につきましては、主な解析対象集団である FAS にも含まれ、「無効例」として扱います。これらのことを試験実施計画書に追記いたします。(新旧対照表参照)

8. 試験実施計画書 P.42: 患肢切断の有無および切断までの期間の集計にあたり、何らかの理由で死亡されるなどでデータが欠測となるケースをどのように扱うのかを明らかにすること(試験実施計画書あるいは統計解析計画書に記載すること)。

【回答】

本副次評価項目においては生存時間解析を想定しておりますが、死亡が起こった際には競合リスクとして扱い累積イベント発症率を算出いたします。患肢切断が脱落等含み観察期間中に観測できなかった場合には、切断していないことを観察できていた最終確認日を打ち切りとして扱います。これらのことを統計解析計画書に追記いたします。(新旧対照表参照)

9. 説明・同意文書中に「96 週(約 2 年)にわたり確認していきます」との説明があるが、本試験では最終的に一斉転帰調査を行うため、試験開始直後に登録された方にはそれ以降に調査があり得ることについて説明しておくほうが望ましいと思われる。

【回答】

説明・同意文書「9.臨床試験の方法および期間」の P10 にご指摘の内容を記載いたします。(新旧対照表参照)

(追記内容)

さらにすべての患者さんの観察期間が終了した時点でも、患者さんのその時点での状態について一斉に調査させていただきます。

10. 別途指摘した内容を踏まえ、CRF 上で、先行治療の内容と潰瘍病変のサイズ変化のデータを記録することが必要になるものとする。また、登録前 12 週の画像評価が提示されることにはなっているがその間の治療(局所治療を含む)内容が判断できず、推移の意味合いが解釈できないため、その情報も必要とする。以上について CRF の改訂を検討すること。

【回答】

上記6. の記述の通り、CRFに追加いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： 全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法

2021年 3月 5日

所属・氏名： 横浜市立大学附属病院 血液・リウマチ・感染症内科 吉見 竜介

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. この研究については、同意能力に問題がない人を対象としていると理解しています。ただ、今の同意文書の書きぶりだと、立会人があたかも意思決定に関与するように読めます。

自筆が単にできないだけなら、口頭の同意をとって、それについて、本人は口頭で同意をしたことを確認した、という形の文書を残しておけばすむことです。そのため、立会人が確認するのは本人が口頭で同意をしたが、サインができないという事実ですので、そのように形式を改めていただきたい。また、立会人は親族等ではない方が望ましく、研究に関与していない、親族など本人の意思決定に影響を与える可能性がある人は排除する必要があると考えます。

【回答】

本試験では意思表示ができない方は対象としておりません。意思表示はできるものの手指潰瘍等で署名が困難な方を想定して、立会人による記載を可としております。その点が明確になるよう説明・同意文書を追記するとともに代諾者に関する記載を削除しました。また、立会人が親族や試験担当者以外の第三者となるように説明・同意文書を修正いたしました。さらに、同意文書において、本人の意思に基づき同意したことを立会人が証明するという形式に変更いたしました。

2. 本人の同意能力の問題がないにもかかわらず、(難しい言葉はそのまま)フリガナ付きになっていることの理由も合わせて教えてください。

【回答】

どの程度の言葉にまでフリガナをつけるべきか迷いましたが、フリガナが多めについていること自体に問題はないと考えておりました。ご指摘に従いまして、検討し削除しました。

3. 同意能力に問題がないのに、介護者等が本研究について理解する必要がある理由がわかりません(説明・同意文書の1頁等)。同意能力に問題がない人と説明文書に記載していることと矛盾すると思いますが、介護者等についての言及がある理由について教えてください。

【回答】

ご指摘いただき、再考させていただきました結果、必要ない文言と思われるので削除いたしました。

4. 説明・同意文書の7頁に「骨髄単核球細胞の移植が行われた全身性強皮症に伴う難治性の皮膚潰瘍の患者さんでは、手足の痛みや潰瘍・壊死といった症状の改善が認められ、10年間で97%の患者さんが手足の大きな切断を免れました。」とあるが、改善が認められたということと、切断を免れたこととの間には、かなりの差がある気がするため、そこまで言い切っているのかが不明である。効果も限定的だという記述もあることから、過度に期待を抱かせる文章になっていないか確認いただきたい。

【回答】

ご指摘のように、本試験でのプライマリーエンドポイントは「潰瘍の改善」であって「切断の回避」ではありません。「10年間で97%の患者さんが手足の大きな切断を免れました。」という表現が被験者に過度の期待を抱かせる可能性を考え、説明同意文書から削除いたしました。

5. 説明・同意文書の9頁に、輸血を行う場合がある旨記載されているが、どのような場合か不明であるため、追記を検討いただきたい。

【回答】

治療前にすでに貧血が存在するなど、本治療を施行後に重度の貧血をきたす可能性がある場合を想定しております。その旨を説明・同意文書に追記いたしました。

以上