

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B077)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：田島 副担当：山中 技術専門委員：

先進医療の名称	重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	<p>本技術は、標準治療の無い全身性硬化症のうち高度のびまん性皮膚硬化と内臓病変を有する重症例に対して、大量シクロホスファミド療法により自己反応性リンパ球を体内から除去し、CD34 陽性自己造血幹細胞移植によって骨髄レスキューを行うものである。</p> <p>本技術について既存研究のうちシクロホスファミド単剤（月1回投与）療法を対照とし、スキンスコアの変化量における優越性を単群試験により検証する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：移植 12 ヶ月後のスキンスコア変化量 ・ 副次評価項目：スキンスコアによる奏功割合、努力性肺活量（FVC）の変化量、KL-6 のベースラインからの変化量、安全性、無イベント生存期間、全生存期間 ・ 予定試験期間：5 年（登録期間：4 年、評価期間：1 年） ・ 予定症例数：12 例

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>申請施設において、2002 年から 2012 年までに全身性硬化症 15 例を含む 18 例に自己末梢血幹細胞移植療法が実施されている。移植後 6 日目の敗血症性ショックに伴う低酸素性脳症による遷延性意識障害を起こした 1 例を除けば安全に施行されていること。海外論文（ASTIS 試験、JAMA:2014）でシクロホスファミド静注療法に比して、CD34 陽性細胞を純化しない自己造血幹細胞移植は治療早期では治療関連イベントは多いが長期ではイベントフリー生存の成果をもたらしていること。本試験で実施されている CD34 陽性細胞の純化による有効性の増加が期待できることから適と判断した。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明文書は事前の指摘に従い修正されて概ね問題点が解消したので適とした。</p> <p>但し、16歳以上の未成年者が対象に含まれるところ、申請者はアセント文書を作成しないこととし、その理由として、『人を対象とする医学研究に関する倫理指針』（平成29年2月28日一部改正）の第13代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等、1代諾の要件等において、『(3)...代諾者からインフォームド・コンセントを受けた場合であって、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される時には、当該研究者からもインフォームド・コンセントを受けなければならない』とされており、</p> <p>同ガイダンス（平成27年3月31日一部改訂）の同項からも、本試験の対象となる未成年被験者は『十分な判断能力を有する』に該当すると考えられるため、本試験ではインフォームド・アセントではなく、代諾者に加え本人からのインフォームド・コンセントも必要とするよう、より厳しい同意取得を要件とすることとしました。としているが、本試験の対象者が16歳以上の未成年者であっても研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断されない場合もあり得るのであるから、そのような場合に備えてアセント文書を準備する必要があるものとする。特に本臨床試験の説明文書が特別に理解し易いものとは言えない水準のものであるため、その必要性は高い。</p> <p>患者相談の対応は整備されている。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

プロトコールは九州大学 ARO の支援を受け、よく練られていると思われます。以下の点について、ご確認ください。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

以下の点について実施計画書内に追記してください。

- ・ 移植前治療としてシクロホスファミド+グロブリンを、シクロホスファミド単剤と比較した過去試験において、「長期生存率が有意に向上するものの、移植後一年間の治療関連死が増加するという点」について具体的な結果の記載、ならびに治療関連死増加にかかる考察を記載ください。本試験を実施する上で大変重要な点だと思えます。
- ・ 主要評価項目であるスキンスコア（ロドナンスキンスコア変法）は医師 2 名が評価し、スコアが食い違った場合は平均値をとることになっています。米国リウマチ学会の標準的評価項目であることは理解しますが、日本の医師主導臨床研究において、かならずしも十分な使用経験があるわけではありません。今回、症例数が少ない試験ですので、1 例ごとのスコアは全体の結果に少なからず影響を及ぼします。ですので、2 名による評価は可能な限り一致することが望ましく、もし食い違った場合に平均値をとるのであれば、値を“ならず”意味でも 3 名以上の評価にした方がいいです。かつ評価の一致度についての統計的な検討も含められて良いと思えます。2 名の評価でいくのであれば、ロドナンスキンスコア変法の測定経験が十分にある 2 名で、かつ、実際にその 2 名の間でスコアがほぼ一致することを複数例で確認してから試験を開始してください。
- ・ 解析対象集団の定義において、すべての被験者から、倫理指針不遵守例、未観察例（主要評価項目が完全に欠測）を除いたものを、FAS とするとありますが、倫理指針不遵守例を除いたものを FAS とするのは一般的ではないと思えます。

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	12 例	予定試験期間	告示後 5 年間 (登録期間 4 年間)	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 治療早期の治療関連イベントの起きうる可能性を鑑み、シクロホスファミド静注療法が適応となるような間質性肺病変を伴う重症全身性硬化症に限定して実施すべきであると思慮する。				