

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B074)

評価委員 主担当：真田
副担当：掛江 副担当：山中 技術専門委員：

先進医療の名称	バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療
申請医療機関の名称	京都府立医科大学附属病院
医療技術の概要	<p>本技術は閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）を対象とし、自家骨髄単核球細胞分画を、虚血症状のある骨格筋内へ移植することにより血管を再生させる治療法である。本技術の有効性及び安全性について標準治療群を対象とし、ランダム化比較試験として検証する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：3ヵ月時点での患側 SPP 値の改善割合 ・ 副次評価項目：6分間歩行距離、疼痛の変化、虚血性潰瘍面積、Fontaine 分類、血管 Volume の変化、ABI、患肢大切断の有無及び期間、全生存期、有害事象 ・ 予定試験期間：3年間（登録期間2年間） ・ 予定症例数：26例（試験治療群13例、標準治療群13例）

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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>本技術の実施体制及び、本技術に見込まれる有用性については、指摘に伴い再検討が適切になされ、反映されたため「適」と考えます。</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：掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 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>コントロール群（標準治療群）に割り当てられた場合にどのような治療になるの</p>		

か（標準治療のみでの観察と記載されているが、標準治療に含まれている交感神経節ブロック及び硬膜外ブロックなどの神経ブロックによる疼痛緩和療法等が併用禁止となっていること等、一般の方には具体的内容が伝わらないと思います）、また、標準治療で回復の見込みがないという判断がいつ誰によってされているか等、被験者候補者の方々に対する本研究の説明において十分に説明されているとは判断できませんでした。さらに、採取する骨髄液の量および細胞移植に用いる量と検体保存に供する量等についての説明がなく、唐突に検体保存の同意が求められているのは説明不足であり、また新法に基づく検体の長期保管と研究利用のための検体保存の説明が各々曖昧で被験者には理解されないと考えます。

補償については具体的な記載がなく、その内容が妥当であるか判断できませんでした。

以下、修正をお願いしたい点を具体的に示します（上記指摘との重複含む）。

- 1) 「臨床試験」と「臨床研究」が混在。（責任医師の表記についても同様。）統一が必要と考えます。
- 2) 2 頁中頃「特定認定再生医療等委員会の承認及び審査を経て」は「審査及び承認」の誤りと考えます。
- 3) 3 頁下段「将来、あなたの手足を切断せざるを得なくなるかもしれません。また、切断した場合は日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」は事実かも知れませんが、本研究に参加しなければ切断になって QOL が低下しますと脅しているように読めます。切断の可能性があると説明に留め「また、切断した場合は日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」は過大な説明であるので削除すべきと考えます。
- 4) 4 頁 2 行目「有効であるか検討しました。」6 行目「安全性と有効性が証明されました。」とありますが、ではなぜまた臨床研究をしなければならないのか？被験者は疑問に思われると思います。なぜ本研究が必要であるのかを追記頂く必要があると考えます。
- 5) 5 頁 4 行目「過去の研究や報告より、有効性は 1-3 ヶ月に認められてくることが多く、標準治療群におきましては 3 ヶ月の観察期間を置くことといたしました。」とありますが、標準治療群は有効性が期待される治療をしていないわけですから、被験者候補者にはこの記載だけでは混乱するかと。再生治療群（介入群）の治療効果を判断するために半数の方には最初に標準治療群に入って頂き、3 ヶ月の観察期間を経て再生治療を受けて頂きます。再生治療の効果は、過去の研究や報告から 1-3 ヶ月で確認されると推測されますので、標準治療群の方々には 3 ヶ月間観察を主とした標準治療によってお待ち頂くこととなります。という感じの説明になるのではないのでしょうか？
- 6) 5 頁中段の方法についての 2 行目から「事前に本人とご家族でよく話し合いをしていただき、ご本人の意思を尊重し、研究への参加の同意を頂きます。」とありますが、同意能力のある成人に対してこの記載は違和感を覚えます。プロトコル上も本人の自発的な同意しか求めていませんので、厳密にはプロトコルとの齟齬にあたるかと。説明文書の 6 頁 1) でも「患者様および患者様家族からインフォームド

コンセント」とあります。

7) 標準治療群について、具体的に3ヶ月の間にどのような治療を受けられるのか、標準治療に含まれていないはずの交感神経節ブロック及び硬膜外ブロックなどの神経ブロックによる疼痛緩和療法等が併用禁止となっていること等、丁寧に説明する必要があると考えます。

8) 14頁の研究の中止についてですが、1)の本人が治療中止を申し出た場合と、6)の本人が同意を撤回した場合は同じではないでしょうか？(治療中止を申し出た場合は同意の撤回の手続きをすることになるはずです。)また、ここで突然「代理人」が登場しますが、本人同意で実施していたが途中で本人の意思能力が失われるという事態を想定しての説明でしょうか？せめて15頁中段「ただし、本試験において代理人による中止を認めるのは、被験者本人の意思決定が困難な場合とする。」ではなく、「ただし、本研究において代理人による中止が認められるのは、研究遂行中に被験者本人が意思決定できない状態に陥った場合に限る。」というのが正しい記載ではないでしょうか？

9) 15-16頁の「補償」の記載をより具体的にお願いします。

10) 8頁に採取する骨髄量およびその量が適量であること(どのくらい細胞移植に必要であるか等)を加筆してください。また骨髄採取のリスクの説明も加えて下さい。

11) 同頁の下段、10年間の凍結検体の保存とあるが、新法上の保存義務と研究利用の検体保存は各々分けて説明し、どちらの検体保存についての同意を求めているのかを明確にしてください。特に研究利用への保存については余剰検体であることを明記しないと研究用に余分に採取されるような不安を与える可能性があるかと。本来研究終了後に廃棄する予定のものを将来の研究用に保存したいと考えていることを説明してから同意書のチェック欄にチェックをお願いする必要があるのではないかと考えました。(なお、研究終了とはいつのことを差し、いつ余剰検体が発生するのかも明らかにしてください。)

(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。)

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。)

コントロール群に割り当てられた場合に具体的にどのような治療が受けられ、どのような治療が受けられないのかを適切に追記修正をしてください。検体の保存についても適切に加筆修正をお願いします。また、補償についてもより具体的な説明の追記修正をしてください。

【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	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

- ・ ベースライン SPP < 30mgHg を対象集団とし、試験治療または標準治療に無作為化する。主要エンドポイントは、改善の指標となる SPP \geq 30mgHg を“イベント”とした、time-to-event 型である。試験治療群は「SPP \geq 30mgHg」となるまでの時間を有意に短縮するというのが研究仮説である（ログランク検定を実施）
- ・ しかし、ベースライン SPP \geq 20mgHg とベースライン SPP < 20mgHgの間では、ベースライン値が異なるために、イベント「SPP \geq 30mgHg」を達成する臨床的意義は異なる。本研究の有効性評価ではこの点が課題である。
- ・ 介入前後（ベースラインと3ヶ月後）の SPP 変化量をエンドポイントにすることは考えられるが、SPP < 20mgHg では、検出限界（左側打ち切り）が頻繁に生じるため、ベースラインの値が得られず、この方法は採用できない。
- ・ 本研究では「保険収載された標準治療をすべて施行して回復がないことが確認された症例」を対象としながら、対照群では、その「保険収載された標準治療」、つまり交感神経節ブロック、血流改善薬及び消炎鎮痛剤等を行うことになっている。当然、有効性はゼロであると思われるが、実際、申請者自身も、標準治療群に関しては治療後の SPP \geq 30mgHg への改善はほぼ認めない、つまり改善率は 0%であることを予想している。一方で、介入治療は過去データから劇的な効果が予想されている。
- ・ ベースライン SPP < 20mgHg では無作為化をする必要はなく、「SPP \geq 30mgHg」の%を主要エンドポイントとするシングルアーム研究として実施すればよいのではないか。
- ・ 一方、SPP \geq 20mgHg サブグループにおいては、介入前後（ベースラインと3ヶ月後）の SPP 変化量をエンドポイントとし、たとえば、臨床的に意味のある改善幅である SPP 変化量 +10（SPP20→30、SPP29→39）を期待仮説とした無作為化研究あるいはシングルアーム研究とにすることは考えられるであろう。

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。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	26例（再生治療群13例、標準治療群13例）	予定試験期間		3年間（登録期間2年間）
<p>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。）</p> <p>以下コメント欄に記載したように、下記の各事項につき再検討されたい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●SPP値に係る評価方法について ●標準治療の定義及び充足性の評価について ●プロトコル治療と試験期間について ●補償内容及びその記載について <p>加えて、掛江構成員による倫理的観点からの評価に係るコメントに記載された各指摘につき適切に対応されたい。</p>				
<p>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。）</p> <p>【SPP値に係る評価方法について】</p> <p>山中構成員のご指摘のように、主要評価項目に係る指標であるSPPについては、20未満群と20以上30未満群においては臨床的有効性に係る評価の意義が異なると考えられ、場合によってはSPPの変化に対して異なる評価方法をとる必要があると考えられる。</p> <p>よって、標準治療群と技術適用群の間の臨床的有効性に係る評価方法を、両SPP群の各々において再検討されたい。</p> <p>【標準治療の定義及び充足性の評価について】</p> <p>掛江構成員のご指摘にもあるように、登録基準に「保険収載された標準治療（但し併用が禁止されている交感神経節ブロック及び硬膜外ブロックなどの神経ブロックによる疼痛緩和療法を除く）を全て施行して回復がないことが確認された患者」と定義されているものの、具体的にいずれの治療を指すのか、試験計画書（実施届出書含む）及び同意文書に明確に記されていない。また標準治療群にあっては「現状の標準治療を継続」とあるが、各々の症例にそれがベストエフォートなのか否かの評価及び、さらにはどのような治療内容をもってベストエフォートと定義するのかが、試験計画書（実施届出書含む）にも同意文書にも明確に記載されていない。さらに同意文書の中で「一般的な治療」と「標準治療」の文言が混合して使用されている点も、さらに上記の明確さを欠く一因と考える。</p> <p>よってこれらを勘案して各文書に適切に具体的に記載されたい。</p> <p>【プロトコル治療と試験期間について】</p> <p>試験計画書の概要及び同意文書には、標準治療群について「従来の標準治療のみで経過観察（3ヵ月）、観察期間終了後に再生治療を提供する」と明記されているものの、詳述された試験計画を見ると試験期間として定義されているのは割付け後3か月間の評価終了時までで、「プロトコル治療中止又は終了後（評価期間終了後）の治療は特に制限しない」と記載されている。仮に先進医療としての評価終了後に</p>				

標準治療群に対して（あくまで自由選択の一環として）本技術を続けて施行する場合、その実施は先進医療外の扱いとなると認識するが、現行の同意文書ではその際の実施そのものや費用負担についても先進医療の扱いとなるとの認識を生じかねない書きぶりとなっている。

よって、上記の考え方に沿い、最終的に齟齬が生じないように文書記載を整備されたい。

【補償内容及びその記載について】

本研究では試験計画書（実施届出書）の中で、「賠償」と「補償」の違いを改めて定義し、前者については臨床研究賠償保険等への加入等で適切に対応されていると思われる。一方「補償」については、研究者によって改めて「試験に係る被験者に生じた健康被害によって被験者の被った損失を適切に補うため、実施責任者が定めた補償規定に基づいてなされる給付をいい、「医療費」、「医療手当」及び「補償金」からなる」と定義されており、「被験者に健康被害が生じた場合、実施医療機関はその治療に関する医療の提供など必要かつ適切な処置を行う。」と記載されているが、さらに「当該健康被害が試験機器の適正使用により生じ、試験機器との因果関係があると実施責任者が判断した場合、実施責任者はその補償費用を負担する。ただし、医療費、医療手当は支払われない」と記載されており、同意文書には「もしもこの臨床研究に参加している間に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、適切で十分な治療が受けられます。さらに健康被害の補償の請求ができ、その内容に応じた補償が受けられます」と記載されている。この場合、1)「実施責任者が定めた補償規定」が被験者に適切に説明されていない、2) 医療費・医療手当は、当該健康被害が試験機器との因果関係があると実施責任者が判断した場合を含めていかなる場合も支払われず、仮に補償費用が発生する場合でも被験者から請求しないと支払われないなど、倫理的問題を生じうると考えられる。一方、臨床研究に係る健康被害の回復に係る医療費は、正当な事由のない限り、いわゆる臨床研究「補償」保険が妥当な条件でカバーできる範囲内の限りにおいては最大限無償・無条件で提供される環境が予め整備されることが倫理的に望ましい。

よって、上記の整備のために臨床研究「補償」保険への追加加入を視野に入れた整備を検討され、それが不可能な場合は正当な事由を示し、その上で各文書に係る変更を齟齬のないように適切に反映されたい。