

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答1

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016年6月8日

大阪市立大学医学部附属病院
循環器内科学教授 葭山 稔

1. 同意説明文書の研究の背景と目的の記載が実施計画書と整合性がとれていないように思われますので、加筆・修正を検討ください。特に(1)本研究に先立って、急性心筋梗塞患者を対象とした安全性試験が実施されていること(これが急にリスクのところの説明される構造になっています)、及び(2)本研究の主な目的が至適用量を明らかにすることであることは明記される必要があるかと思えます。なお研究目的を説明する際には、「研究の意義」をはっきりとさせる必要があり、そのためにはこれまでの研究から至適用量がわかっていないこと、一定の安全性は評価されているが有効性はわかっていないことなど、「何がわかっていないのか」を明確に記載する必要があるかと思えます。

【回答】

ご指摘に従い、説明・同意文書 p2~3 の「4. IL-11 について」及び「5. この臨床試験の目的」の項部分を以下のように変更します。

【変更後】**4. IL-11 について**

IL-11 (インターロイキン-11) という薬剤は血液が造られる時に関与するホルモンの一種です。日本では販売されていませんが、すでにオプレルベキン (Neumega®) としてアメリカでは血小板減少症の治療薬として認められ、人に使われています。これまで多くの動物を使った実験の結果から、IL-11 が急性心筋梗塞のカテーテル治療の際に起こる再灌流傷害という心臓へのダメージを防ぐ可能性がある薬剤であることがわかってきました。動物実験では IL-11 を投与することで、心筋梗塞の大きさを最大 40% 小さくするという結果が得られていることから、心筋梗塞の患者さんがカテーテル治療を始める前に投与することで、心筋梗塞を軽症化することできる可能性があります。そこで、大阪市立大学医学部附属病院において、3名の急性心筋梗塞の患者さんに体重 1 kg あたり 6 µg のオプレルベキンを、2名の急性心筋梗塞の患者さんに体重 1 kg あたり 25 µg をカテーテル治療前に投与する試験が、世界で初めて行われましたが、すべての患者さんにおいて副作用(薬物有害反応)は起こりませんでした。

5. この臨床試験の目的

このように、急性心筋梗塞に通常行われるカテーテル治療に先だつて IL-11 製剤であるオプレルベキンを体重 1 kg あたり 6 μg 又は 25 μg 追加して投与することは安全であることは確認されたのですが、どのくらいの量を患者さんに投与した時に、心筋梗塞によるダメージを最も小さくできるかということはまだ判っていません。そのため、この臨床試験においては、心筋梗塞患者さんのカテーテル治療前にオプレルベキンを体重 1 kg あたり 12.5 μg 又は 25 μg を投与した場合、投与しない場合と比べてオプレルベキンが最も効果を示すことができる量を明らかにしようとしています。

2. 上記 1. と関係しますが、研究目的がはっきりと書かれていないため、この研究が 3 群比較試験で行われることの説明が唐突であり、試験デザインが直観的にわかりにくい構成になっています。また、試験デザインの説明については、試験概要に掲載されている図を改変して使用するなど、もう少し視覚的にわかりやすい説明を検討して頂ければと思います。

【回答】

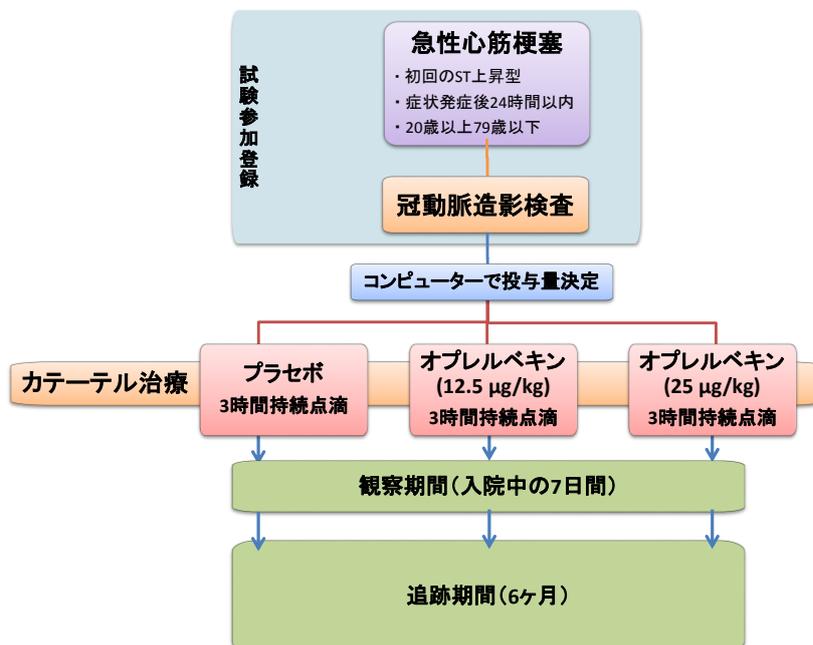
ご指摘に従い、説明・同意文書の「7. この試験について - ②この試験のデザインについて」の項を以下のように変更します。

【変更後】

② この試験のデザインについて

この試験では、プラセボもしくはオプレルベキンが投与されます。プラセボとは、有効成分を含まない薬液（生理食塩水）です。プラセボを使用するのは、お薬の効果をより客観的に評価するためです。下の試験の概要図に示すように、オプレルベキンの量は、あなたの体重 1 kg あたりに対して 12.5 μg 又は 25 μg の 2 つの量のうち、どちらかの量が投与されることとなります。この試験では、薬の安全性と有効性が公平に評価されるように、オプレルベキンあるいはプラセボのどちらの薬を使用するのか、オプレルベキンの場合はどちらの量が投与されるのかはコンピューターで決定されますので、患者さんが選ぶことはできませんし、医師も選べません。また、患者さんにはどの治療法を行っているかについてお知らせすることができません。

試験の概要図



3. 同意説明文書の利益とリスクの説明ですが、オプレルベキン投与群に限定した説明になっています。限定を付けて説明するか、プラセボ群と書き分けて説明するなど工夫してください。可能であれば用量の異なる群間でも違いが予想される部分を書き分けて頂けるとより良いかと思えます。

【回答】

ご指摘に従い、下記の通り、オプレルベキン限定として説明します。用量の異なる群間での違いの評価そのものが今回の試験の目的であり、利益について予測することは困難ですが、プラセボ群とのかき分けとして、下記の通り、文言を追記致します。

リスクについては、国内第1相試験結果として2用量において有害事象の発現に差が認められないと報告されていることから、用量の異なる群間で書き分けはしないことといたしました。

【変更文】

8. オプレルベキンの投与によって予測される利益およびリスク

① 予測される利益

急性心筋梗塞の患者さんに、カテーテル治療に加えてオプレルベキンを投与することにより、プラセボ群と比較してより心筋梗塞を軽症化でき、心筋梗塞の後遺症（心不全の発症や進行など）を予防できる可能性があります。

4. 実施計画書には薬物動態試験のための採血量増大が不利益として記載されているにもかかわらず、説明文書には記載がないように思います。本試験に参加しない場合に比べ、針を刺す回数は増えないが、採血量が 30ml 増えることを明記ください。なお、このこと自体はまずは「④試験中に実施する検査」のなかで説明し、利益とリスクの欄ではそれに伴うリスクや負担を簡潔に書くのが良いと思います。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書内の「7. この試験の方法 ④試験中に実施する検査」の(5)項として以下を追加します。

【下線部追加】

(5) 薬物動態評価（オプレルベキンの血中濃度の測定）

試験薬の安全性および有効性と血液の中のオプレルベキンの量との関係を調べるために、投与前と投与開始後の血液中のオプレルベキンの量を測定する検査です。

また、「8. オプレルベキンの投与によって予測される利益およびリスク」の「②予測されるリスク」の項の説明文の最後に以下を追加します。

【下線部追加】

② 予測されるリスク（副作用など）

（中略）

本試験に参加していただくことで、血液の中の試験薬の量を測定する検査を行います。そのために、通常の治療の時よりも多く（合計で約 30mL）の血液を採らせていただくこととなります。採血用の針を刺す回数は変わりません。採血は 24 時間の間で 7 回（1 回約 4mL）に分けて行いますので、貧血を起こすなどの心配はないと思われま。

5. また、採血量の増加以外には、本試験に参加することで追加される検査は無いと想定していますが、それでよいでしょうか。もしそうであれば、それもはっきり書いて頂いた方が参加する立場としては安心かと思えます。

【回答】

臨床試験に参加することで、厳密に決められた計画に従って検査を実施することになりますので、医師の判断により検査を省略することはありません。しかし、本試験における検査は、薬物動態学的検査以外は、何れの検査も急性心筋梗塞の病状把握及び経過観察に有用性が認められているものであり、その結果は診療に活かされます。従って、ご指摘の通り、薬物動態学的検査以外は、本臨床試験に参加することによって追加される検査はありませんが、試験期間中の検査を省略することができないことを明記するために、リスクの箇所以下に以下の文言を追記します。

【下線部追記】

なお、本試験に参加していただくことで、厳密に決められた計画に従って検査を実施することになりますので、医師の判断により検査を省略することはありません。しかし、本試験における検査は、薬物動態学的検査以外は、何れの検査も急性心筋梗塞の病状把握及び経過観察に有用性が認められているものであり、その結果はあなたの診療に活かされます。

6. 同意説明文書のその他の治療法(9.)ですが、本研究に参加しない場合には通常のカテーテル治療が選択可能であることなど含め、もう少し具体的に記載ください。ここの記載が不十分であることにより、本研究への誘導があると捉えられかねません。

【回答】ご指摘に従い、以下のように変更します。

【変更後】

9. この試験に参加されない場合の治療法とその内容

本研究に参加されない場合でも、「ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(JCS2013)」に添った治療として、通常どおりの(カテーテル治療の前にオプレルベキン又はプラセボの投与をしないで)カテーテル治療を選択いただけますので、何ら不利益を被ることはありません。

7. 健康被害の補償についてですが、治療費の三割負担分については補償せず、支払いを求めるという方針だと理解しました。もしそうであれば、その旨を明記する必要があります。現在では「適切な診療と治療を行う」とのみ記載されており、治療費を患者が負担することがはっきりしていません。

【回答】ご指摘に従い、以下のように変更します。

【変更後】

13. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この試験に参加中に、あなたの身体になんらかの症状や不調がありましたら、すぐに担当医師にご連絡ください。もし、試験参加中あるいは終了後に健康被害が生じた場合には、医師が直ちに適切な診察と治療を行います。万が一、副作用などの健康被害の結果として命にかかわるようなことや体への高度な障害が残った場合は、臨床研究保険にて対応します。健康被害が試験薬の投与によるものではない場合（たとえば、健康被害があなたの故意又は重大な過失によって生じた場合、急性心筋梗塞によって生じた場合など）には、補償されないことがあります、患者様の負担によって治療が行われます。

なお、本試験への参加の同意はあなたが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

8. なおその前提として、今回の試験においてこの方針が妥当であるという判断が必要だと思えます。例えば、説明文書のリスクの説明の箇所には過去の5例のうち3例で心室内血栓を認め、ワルファリンを使用したと記載されています。これがオプレルベキンによるものかどうかはよくわからないのですが、その他試験参加によって研究対象者に生じた健康被害を治療する費用を本人に負担させることにつき、研究チーム内でどのような議論があったのかを説明いただければと思います（これは必ず治療費を研究者が負担しなければならない、という指摘ではありません）。

【回答】

本試験での治療は、通常のカテーテル治療に試験薬を上乗せするもので、通常冠動脈造影検査、カテーテル治療又は治療経過の過程に起こり得る健康被害は通常の治療として行われるものです。たとえば、ご指摘の心室内血栓に関しては、原疾患である急性心筋梗塞でおこり得る合併症であり、従って、通常の治療として対応とすべきものと考えました。よって患者負担とさせていただきます。

説明同意文書及び実施計画書に記載しているとおり、試験薬による副作用などの健康被害（例えば、試験薬投与後のアナフィラキシー、重篤な血管炎など）が生じた場合には補償の範囲内と考えております。また、これらは研究チーム内の統一した見解です。

9. 本研究では急性心筋梗塞患者を対象とすることから、代諾での研究参加

を許容しており、代諾者の選定方針も定められています。しかしその一方で、現在の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が定める、代諾での研究参加が「必要な理由」については実施計画書には明記されていないように思います。ここで定められている「必要な理由」とは疾患の特性上単に同意能力を欠く患者がいるから、というのではなく、本研究計画の目的を達成するためには代諾による研究参加を認めることが必要不可欠である、という研究者側の積極的な説明を意味しています（同意能力のある患者では代替できないという説明が必要）。この点につき、実施計画書への追記をご検討ください。

【回答】

臨床試験において代諾での研究参加に対する同意を認めないこととし、説明・同意文書及び実施計画書を変更します。但し、患者の病状、治療状況により、本人から口頭同意しか取得できない場合を考慮し、代筆者による文書の同意取得を認めることとします。

変更箇所は、新旧対照表に記載。

10. また併せて、実際に過去の5例は本人同意で実施したのか、代諾で実施したのかにつきお知らせください。

【回答】

これまで実施した5名の投与記録から、5例とも本人同意を得た後に実施いたしました。

11. なお本研究の場合、代諾で開始したものの、後に患者が同意能力を回復するということは想定されていないのでしょうか。一般的に救命救急の臨床試験等では、いったん代諾又は同意免除で開始した場合に、事後的に本人から同意を取得することがある（deferred consent）かと思いますが、この点についてはどのようにお考えでしょうか。

【回答】

照会事項9より、本研究では代諾を認めないこととしました。

また、本照会事項への回答は、照会事項9に対する回答をご参照ください。

以上

先進医療審査の事前照会事項(磯部技術専門委員)に対する回答2

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016年6月8日

大阪市立大学医学部附属病院

循環器内科学教授 葭山 稔

1. 本試験の効果を検討するための主要評価項目は MRI による虚血領域における梗塞領域の割合にあるものの、申請書にはこの評価についての詳細が述べられていない。臨床試験が行われた5例においても、この評価が行われておらず、実例を用いてこの評価法の妥当性、実現可能性を示す必要があり、MRI による評価を含めた臨床実績を示すこと。また、実臨床では90例全例に正確に虚血領域と梗塞領域の評価をすることは容易でないと想像されるが、どの様に考えるか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。MRI の評価に関しましては、提出いたしました標準業務手順書（画像中央判定）に記載されています。手順書に記載しておりますように、本試験におきましては、研究グループと独立した画像中央判定委員会を設置いたします。委員会のメンバーは、いずれも放射線科の医師として心臓 MRI の第一人者である

森田佳明先生 国立循環器病研究センター

浜田星紀先生 MI クリニック

河野 淳先生 神戸大学医学部附属病院

であり、心臓 MRI に関して臨床実績を有していらっしゃいます。

MRI の撮像プロトコールは、MRI 画像の標準化のために、この3人の先生方の御指導のもと作成したものであり、各施設の放射線部に直接、機器調査及び撮像プロトコールの説明を行う予定です。（大阪市立大学の放射線部には既に指導が済んでおります。）

また、90例という症例数に関しては、本試験への他施設（MRI を有する）の参加を呼び掛けており、現在、大阪市立大学以外に5施設に関して内諾をいただいています。これらの施設にも、上述の共通の撮像プロトコールのもと MRI データを収集いただき、画像中央判定委員会で一括して解析することにより、正確な虚血領域、梗塞領域を評価することが可能と考えます。

2. 評価は臨床データを知らない専門家によって行われるべきであり、研究グループに画像（MRI）を専門とする放射線科などの医師を評価者として含めるべきではないか。

【回答】

ご指摘のように MRI 評価のために試験の臨床データを知らない専門家を、研究グループ内に含めることが有用であることは認識しております。従いまして、1で述べましたように本研究では、放射線科の医師として心臓 MRI の第一人者からなる画像中央判定委員会を設置いたします。ただ、委員会を研究グループ内におくことは、評価の独立性に疑義が生じ得ますので、より科学的な中立性を保つために、研究グループとは独立した委員会といたしました。

3. MRI の造影検査が必須であり、禁忌症例を除外するとあるが、極めて重篤な副作用が予見される気管支喘息が含まれていない点については、どの様に考えるか。

【回答】

ご指摘のとおりと存じますので、気管支喘息を除外基準に加えました。

4. 副次評価項目に再狭窄による再入院があげられているが、実薬投与群でも偽薬群でも再狭窄は一定の頻度で出現すると考えられ、再狭窄を評価項目にあげることによって効果の評価を不正確にする可能性があるのではないか。

【回答】

ご指摘のとおりと存じますので、「再狭窄又は心不全による再入院」を「心不全による再入院」といたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016年6月14日

大阪市立大学医学部附属病院

循環器内科学 葭山 稔

1. 心筋救済率を主要評価項目とすることに異存はないが、「先行試験において3ヶ月時（Day84）心筋救済率で有効性が示され、当該試験を根拠に本試験を計画するので3ヶ月時心筋救済率」というのは論理的ではない。なぜ、Day84なのかを明確にされたい。

【回答】

本技術開発は、試験実施計画書「2. 背景と試験計画の根拠」の「2.1.1. 疾患概念と疫学的事項」に記しましたように、本技術により急性期の心筋傷害を救済することで、心筋梗塞の急性期予後を改善するのみならず、慢性期における心不全への移行を予防するということを目指しています。従って、本技術の有効性を評価するためには、慢性期における心筋傷害を評価する必要があります。急性心筋梗塞発症後、心不全に至る過程には、急性期の傷害に加え、その後の心筋組織の慢性期リモデリング（線維化・瘢痕化）が重要であり、リモデリングがほぼ完成する時期がおおよそ心筋梗塞後3ヶ月とされています。従って、主要評価項目の評価時期を3ヶ月とすることを妥当と考えております。以上のような背景から、「2.4.2. 評価項目の設定根拠」を以下のように書き換えます。

【変更後】

2.4.2. 評価項目の設定根拠

本試験ではDay84での心筋救済率を主要評価項目と設定した。一般に、梗塞サイズが梗塞後の心機能の低下に相関するため、梗塞サイズ縮小効果が心不全発症予防効果の代替評価項目となりうる。しかしながら、梗塞サイズは虚血サイズに依存するため、梗塞サイズは症例ごとの違いが大きく、梗塞サイズあるいは心不全の発症を評価項目とした場合、極めて大規模な臨床試験となることが予想される。したがって、本試験は早期の臨床試験であることから、虚血サイズの患者間の違いを調整する「(虚血サイズ - 梗塞サイズ) / 虚血サイズ」を心筋救済率と定義して、試験薬の心筋保護効果を評価することとした。また、評価時期に関しては、試験実施計画書「2. 背景と試験計画の根拠」に記したように、試験治療により急性期の心筋傷害を救済することで、心筋梗塞の急性期予後を改善するのみならず、慢性期における心不全への移行を予防することを目的としている。従って、試験治療の有効性を評価するためには、慢性期における心筋傷害を

評価する必要がある。一般に、急性心筋梗塞発症後、心不全に至る過程には、急性期の傷害に加え、その後の心筋組織の慢性期リモデリング(線維化・瘢痕化)が重要であり、リモデリングがほぼ完成する時期がおおよそ心筋梗塞後 3 ヶ月とされている。従って、主要評価項目の評価時期を心筋梗塞発症後 3 ヶ月(Day84)とした。心筋救済率を主要評価項目とした先行臨床試験⁶において、PCI 後 3 カ月のデータを用いて有効性を示しており、当該試験のデータを根拠に Day84 での心筋救済率を主要評価項目と設定した。

1. 試験実施計画書「5. 登録・割付」の章に、ランダム化にかかる手順を記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、「5.3. ランダム化割付の手順」の項を作成しました。

【変更後】

5.3. ランダム化割付の手順

対象症例が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことが上記 Web サイト上でも確認された後、被験者登録が完了される。ランダム化は、責任病変部位（前下行枝(LAD)病変又は非LAD病変）を層別因子とする置換層別ランダム化法を用いて行われ、被験者登録が完了されたもとの Web サイトの画面上に表示される。被験者登録システムに実装されている割付表は、割付担当者によって作成され、保管される。

以上