

先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答1

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月4日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司浩一

1. 参考文献10 (JAMA:311:2490-8、2014)によれば、自己造血幹細胞移植群はシクロフォスファミド群に比べて治療後1年間は治療関連死が多いことが示されている。先進医療届出書23ページの安全性の問題が発生した事例、整理番号3にも自己造血幹細胞移植後第6日目に敗血症ショックとなり、意識障害が遷延し、最終的に肺炎で死亡された症例が提示されている。本症例並びに、同様の重篤な有害事象の発現例について個別症例の詳細を提示していただきたい。

【回答】

整理番号3の経過の詳細を以下に示します。

平成22年5月に前医にて全身性硬化症、間質性肺炎の診断を受けた。ステロイド治療、シクロフォスファミド点滴静注療法を施行するも間質性肺炎の改善がえられず、平成23年3月に当科紹介となった。平成23年5月23日、24日に自己末梢血幹細胞採取を行い、CD34陽性細胞を純化して $1.4 \times 10^6/\text{kg}$ と十分量の幹細胞をえた。平成24年6月9日よりシクロフォスファミド大量静注療法を開始し、6月14日に自己末梢血幹細胞移植を施行した。6月19日 (Day5) に 37.5°C の発熱と悪寒が出現し、敗血症の可能性を考慮して血液培養を2セット採取した上でDoripenem 1gX3の点滴静注を開始した。翌20日 (Day6) に血液培養からグラム陽性球菌が検出されたため、Vancomycin 1gX2を開始した。同日、敗血症性ショックに伴うと考えられる心肺停止に至り、心肺蘇生を行った。抗生剤投与および循環・呼吸管理によって、感染はコントロールされ、心肺機能も回復したが、低酸素脳症に起因すると考えられる意識障害が残存した。移植後は胸部CTで間質性肺炎の増悪は認めなかった。長期的にリハビリテーション等を継続するも、意識障害とADLの回復はえられなかった。移植35ヶ月後の平成27年9月に呼吸状態の増悪と肺野の浸潤影を認め、喀痰より緑膿菌、肺炎桿菌、モルガネラを認め、細菌性肺炎と診断した。抗生剤投与を継続したが、呼吸状態の改善が得られず、移植36ヶ月後の平成27年10月に死亡した。本症例以外は生命に関わるような重篤な有害事象は認めておりません。また参考文献10のASTIS試験では、移植前治療としてシクロフォスファミ

ドに加えてウサギ抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)を投与するプロトコルとなっております。当施設では自己反応性T細胞はCD34陽性細胞の純化によって除去できると考えて、ATGの投与は行っておりません。従って、ASTIS試験と比較して本試験ではリンパ球抑制に関しては強度の弱い前治療であり、重症感染症の発症率は減少すると考えております。またASTIS試験では肺高血圧症の除外基準を平均肺動脈圧>50mmHgとなっておりますが、特に肺高血圧症症例での死亡率が高かった(4例中2例)ことから、本試験では平均肺動脈圧>30mmHgを除外としております。

2. シクロfosファミド並びに G-CSF を用いた末梢血幹細胞の動員およびシクロfosファミドを用いた造血幹細胞移植前治療が実施されているが、出血性膀胱炎予防目的でメスナの投与がされているのでしょうか。

【回答】

末梢血幹細胞の動員および造血幹細胞移植前治療のシクロfosファミド投与に際しては、シクロfosファミド1日量の40%相当量を1回量とし1日3回(シクロfosファミド投与前、投与開始後約4時間、約8時間)メスナ(ウロミテキサン®)の点滴静注を行っております(試験実施計画書P20, 21)。

3. 本試験はCD34のみを抽出することが重要な点であると理解するが、CD34を選択的に抽出しない造血幹細胞移植の臨床成績があれば提示して下さい。

【回答】

論文未発表のデータですが、当施設において純化したCD34陽性細胞を移植した群(純化群)とCD34陽性細胞の純化を行わずに移植した群(非純化群)の有効性を後方視的に比較すると、5年間にわたるスキンスコアの改善は純化群で有意に優れていました(図1)。また努力肺活量については非純化群では移植2年目以降にベースラインに戻るのに対して、純化群では移植5年目まで有意に上昇が持続しました(図2)。有害事象は純化群でCMV抗原血症や帯状疱疹などのウイルス感染症が多く見られる傾向にありましたが、適切なモニタリングと抗ウイルス薬投与により十分に対処可能でありました。両群ともに治療関連死はなく、重篤な有害事象や細菌感染症は同等でありました。

また欧州で行われた比較対照試験の結果をみますと、純化を行う ASTIS 試験、非純化の ASIST 試験におけるスキンスコアの改善は各々2年間で-79%、-45%でありました。患者背景や移植前処置が異なるため単純な比較はできませんが、本研究の結果と同様の傾向を示しました。また欧州のレジストリーを用いた解析により、純化・非純化で移植後の長期生存率に差がないと報告されましたが、皮膚硬化や肺機能に対する有効性は明らかにされていません。

この結果より、全身性硬化症に対する自己幹細胞移植において CD34 陽性細胞の純化を行うことは有用性が高いと考えております。

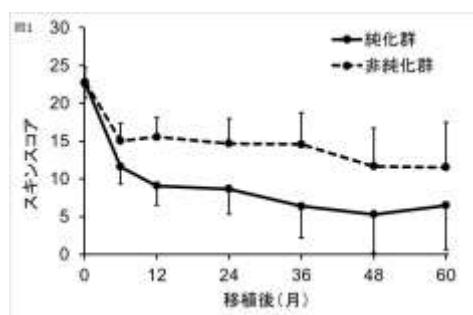


図 1

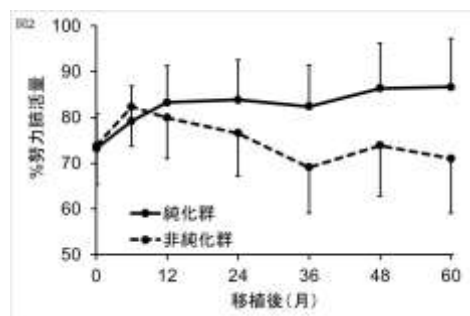


図 2

4. 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として、当該技術の経験年数が不要となっているが、少なくとも造血幹細胞移植の経験がない施設で実施することは困難ではないか。

【回答】

ご指摘のとおり安全性の観点から造血幹細胞移植の経験は必要と考えます。「造血幹細胞移植の経験年数：3年以上」を追加致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答2

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月4日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司 浩一

1. 16歳以上20歳未満の未成年者も対象となっていますので、アセント文書を追加して下さい。

【回答】

ご指摘のとおり、本試験においては、16~19歳の未成年被験者が対象として含まれるため、倫理面に配慮した同意取得が必要です。本試験では、実施計画書において「被験者が未成年の場合は、本人に加え、代諾者（親権者または後見人である法定代理人）にも十分な説明を行い、文書での同意を取得する。同意書には、被験者と代諾者との関係についても記載する。」と規定し、説明文書においては「あなたが未成年の場合には、ご家族などの代諾者の方にも説明し、同意をいただくこととなります」と記載し、本人および代諾者の同意を取得することを予定しております。

『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ときには、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』とされております。

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。

2. 上記の場合代諾者に対する説明が必要となりますので、別途説明文書を作成するか、提出している説明文書に必要な文言を加えて下さい。

【回答】

上記回答のとおり、説明文書 p.6 において「あなたが未成年の場合には、ご家族などの代諾者の方にも説明し、同意をいただくこととなります」と記載し、代諾者の方の同意が必要である旨説明しております。代諾者への説明文書は、被験者と同一のもの

を使用する予定です。

3. 加入している再生医療等臨床研究保険の補償内容を記載した資料を提出して下さい。

【回答】

2016年10月に添付のとおり健康被害補償保険の見積もりを取得しました。補償内容は添付ご参照ください。臨床試験開始までに、損保ジャパン日本興亜の再生医療等臨床研究保険に加入する予定です。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月7日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司 浩一

- | |
|---|
| 1. 説明文書 14 頁の「(1) 予想される効果」中、貴大学病院での治療効果の内容が抽象的で不明確なため、より具体的なものにして下さい。 |
|---|

【回答】

ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました。

九州大学病院において 15 名の患者さんに対して行った造血幹細胞移植では、以下のような効果が得られています。

- ・移植後 5 年間で皮膚の硬化が約 70% 改善しました。
- ・移植後に肺活量が約 10% 改善し、5 年間維持されました。
(従来の治療では、肺活量の改善は認めないか、改善しても数年で悪化します)
- ・5 年生存率は 80.0% と従来の治療より良好でした。

また、海外の臨床試験では、自己造血幹細胞移植が従来の治療（月 1 回のシクロホスファミド静注療法）にくらべ、長期の生存率が向上することが明らかとなっています。

- | |
|---|
| 2. 同 17 頁の「e. 自己造血幹細胞移植によるもの」中、CP-1 が本邦では未承認の薬剤としながら、過去 20 年間に数万人に臨床応用されており、その安全性は確認されている、との説明は、患者さんには分かりにくいです。そのような薬剤が未承認であることが納得出来る説明の仕方をして下さい。 |
|---|

【回答】

CP-1 の製造元に未承認理由を照会のうえ、ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

また、採取した自己造血幹細胞を一時的に凍結保存した後に、造血幹細胞の移植を行いますが、凍結による細胞損傷を減少させるため、研究用試薬として発売されている細胞凍害保護液 CP-1 を使用します。CP-1 は開発

当時に法律上の医薬品の区分に該当しないという理由により、医薬品として未承認のまま使用されている薬剤ですが、過去 20 年間に数万人に臨床応用されており、その安全性については確認されています。

3. 同 19 頁の「9. 健康被害が発生した場合について」中、保険の範囲内での補償を行うと言うだけで、その具体的内容を説明していないのは不十分です。保険の範囲を示すか、最低限、単に「健康被害が生じた場合」と言うに止めず、「死亡や重い後遺障害の健康被害が生じた場合」として下さい。

【回答】

加入予定の保険内容に沿い、ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

この臨床試験へ参加したことによって、あなたに死亡や重い後遺障害が試験全体の終了後 1 年以内までに生じた場合、九州大学病院が加入する保険の範囲内での補償を行い、必要に応じて適切な治療を行います。この保険で補償される範囲は、法律上の賠償責任が生じる場合、および本研究との因果関係が合理的に否定できない場合となります。ただし、あなた自身の故意または過失による場合はこの限りではありません。

補償・倍賞の支払限度額は下表のとおりです。

①補償

死亡	生計維持者		2,000 万円
	非生計維持者		700 万円
後遺障害等級	1 級	生計維持者	3,000 万円
		非生計維持者	2,000 万円
	2 級	生計維持者	2,400 万円
		非生計維持者	1,600 万円

②賠償

1 名	1 億円
1 事故・期間中	3 億円
免責金額	なし

また、補償の範囲外の健康被害や臨床試験中に全身性硬化症が悪化した場合の治療は、保険診療での一般診療の対処に準じて行われます。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険が使用され、一部あなた自身にご負担いただくこととなります。

4. 同 24 頁の相談窓口は、臨床研究コーディネーターの電話番号のみでなく、病院全体の患者相談窓口も追記して下さい。

【回答】

弊院の治験・臨床研究（先進医療含む）の患者様窓口と臨床研究コーディネーターへの連絡窓口の両方ともが、ARO 次世代医療センター窓口となっております。

ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

相談窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター（患者様窓口）

臨床研究コーディネーター _____

092-642-5858 平日 9:00~16:30

5. 同 8 頁 5 行目の「1）」が「(1)」と読めて紛らわしいので、「1)」と半角表示に訂正して下さい。

【回答】

ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

なお、シクロホスファミドの全身性硬化症に対する本試験での使い方である、末梢血幹細胞の動員および造血幹細胞移植前治療としての使用は日本では承認されていません。これまでの九州大学病院の臨床試験で、シクロホスファミドを用いた全身性硬化症の造血幹細胞移植時の有効性と安全性について確認しています。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月10日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司 浩一

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答3」の1.のうち、肺活量以外の2点についても、従来治療の数値を入れて比較し易いようにして頂きたいと思います。

【回答】

ご指摘の点につきまして、当該箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

九州大学病院において15名の患者さんに対して行った造血幹細胞移植では、従来の治療（月1回のシクロホスファミド静注療法）と比較して以下のような効果が得られています。

・皮膚硬化：移植後1年間で約52%、5年間でも約70%と長期にわたって改善が認められました（従来の治療では、1年間で約24%改善した報告がありますが、長期に渡って効果が維持されたという明確な報告はありません）。

・肺機能：移植後に肺活量が約10%改善し、5年間にわたって維持されました

（従来の治療では、肺活量の改善は認めないか、改善しても数年で悪化します）。

・生命予後：5年生存率は80%（2017年3月1日時点）と従来の治療より良好でした（従来の治療では、5年生存率は50-60%と報告されています）。

自己造血幹細胞移植の効果が十分でなく、この臨床試験中にあなたの病気が悪化した場合は、その時のあなたの病状に合わせて、専門医として責任をもって最善の治療を行います。

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答3」の2.で、分かり易い説明にはなっていませんし、そもそもCP-1に関する記述中に副作用と不利益に当たる内容が無く、むしろ安全性を強調する内容になっていることからすると、この部分（「副作用および不利益について」の項目である17頁の最後の段落）は記載する必要が無いと思います。

また、18 頁の副作用に関する説明は、17 頁の e. 自己造血幹細胞移植によるものとは別の内容になっていると思いますので、f. としてタイトルを付す必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

記述を分かりやすくするために、当該箇所を以下のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。18 頁の副作用に関する説明は、17 頁の e. 自己造血幹細胞移植によるものとは別の内容ではなく、同じ CliniMACS を用いた自己造血幹細胞移植の国内試験での結果をまとめたものですので、説明を追加しました。また、CP-1 により生じるかもしれない副作用につきましても記載を追加し、項目も区分しました。

e. 自己造血幹細胞移植によるもの

造血幹細胞移植により、生命の危機が生じることがあります。九州大学病院において 15 名の患者さんに対して行った造血幹細胞移植では、移植が原因で亡くなることはありませんでしたが、欧州で行われた臨床試験（移植前治療に本試験で使用するシクロホスファミドに加え、抗胸腺細胞免疫グロブリン^{こうきょうせんさいぼうめんえき}という強い治療を行っています）では移植による死亡率が 10.1%であるとの報告もあります。

また、今回の臨床試験で使用する CliniMACS という機器を用いて実施した、国内（九州大学病院外）で行われた非ホジキンリンパ腫、乳癌の患者さんに対する造血幹細胞移植の臨床試験で明らかとなった副作用を以下にお示しします（表中に発現頻度の記載がない副作用の発現頻度は 2.2%です）。

<表 略>

f.採取した自己造血幹細胞の保存薬剤に伴うもの

自己造血幹細胞を移植する時には、体に戻す細胞が生きている必要があります。そのため分離した造血幹細胞を移植の時まで一時的に凍結保存します。凍結による細胞損傷を減少させるため、研究用試薬として発売されている細胞凍害保護液 CP-1 を使用します。CP-1 自体は治療を目的としたものではないため医薬品としては承認されていませんが、血液疾患における造血幹細胞移植療法では細胞の凍結保存に広く用いられています（過去 20 年間に数万人に使用）。2010 年に日本輸血・細胞治療学会が行った全国調査では、本邦の末梢血幹細胞の凍結保存を実施している施設の 80%以上が使用しており、日本輸血・細胞治療学会と日本造血細胞移植学会が共同で発表している「院内における血液細胞処理のための指針」でも、CP-1 を使用した凍結保存が推奨されています。

解凍した CP-1 は造血幹細胞と共にそのまま点滴静注します。

CP-1 に含まれる DMSO という成分により、まれにアレルギー反応や肝機能障害等の副作用が生じることが報告されています。これまでの血液疾患における使用では、副作用は一過性であることが分かっています。

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 5

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月14日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司 浩一

1. 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実施計画書内に追記してください。本試験を実施する上で大変重要な点だと思います。

【回答】

欧州の第Ⅲ相臨床試験（ASTIS 試験）は、シクロホスファミド（200 mg/kg）及び抗胸腺細胞免疫グロブリン（7.5 mg/kg）を移植前処置とした自己末梢血幹細胞移植とシクロホスファミド単独療法を比較したランダム化オープンラベル試験です。本試験では、骨髄移植群 79 例、シクロホスファミド群 77 例が評価されていますが、治療後 1 年での死亡率は骨髄移植群 13.9%（11 例）、シクロホスファミド群 9.1%（7 例）と骨髄移植群において死亡率が高い傾向にありました。その後、死亡率は 2 年目には両群で差がなくなり、4 年目時点では骨髄移植群 16.5%（13 例）、シクロホスファミド群 26.0%（20 例）となっています。

治療後 1 年での骨髄移植群の死亡症例のうち、8 例は治療関連死とされています。そのうち 3 例は心疾患からの死亡であり、左室機能障害や肺高血圧の合併例では死亡率が高いことから、本試験の除外基準にこれらの項目を加えています。また、免疫抑制と関連すると思われる EBV の再活性化からの死亡例を 1 例、重篤な感染症からの死亡例を 1 例で認めているほか、抗胸腺細胞免疫グロブリン投与中のショック、急性肺障害からの死亡を 1 例で認めています。本試験では、CD34 陽性細胞純化によって自己反応性 T 細胞の再輸注は回避されることから抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与は行わず、併用療法と比較して易感染性の低減と抗 T 細胞免疫グロブリンによる副作用の回避を行っています。

上記内容につき、試験実施計画書の修正を行いました。

2. 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います。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するべきだと考えます。

【回答】

スキンスコアはClementsらの報告（J Rheumatol. 1993;20:1982-6.）でも検証されている通り、比較的再現性の高い検査です。また、以前、当院のリウマチ科医数名で評価を行った際には、完全に一致はしないまでも、あまり結果に差はない印象でした。

しかしながら、ご指摘の通り、強皮症の試験自体がまれであり、本邦では十分な使用経験があるわけではないため、膠原病内科医2名、皮膚科医1名の3名で評価を行う方針に変更し、試験実施計画書を修正しました。

3. 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いますが、どの様にお考えでしょうか。

【回答】

重大な倫理指針不遵守例（たとえば、同意を取っていないことが判明）を除外することが意図でしたが、「重大な」が抜け落ちておりました。「重大な」を追記し、試験実施計画書および統計解析計画書を修正しました。治験においても「重大なGCP不遵守例」をFASから除外することは一般的ですので、「重大な」を補うことで、一般的なFASの定義となると考えます。

以上