

高度医療 評価表 (番号 004)

評価委員 主担当： 柴田
副担当： 猿田 副担当： 佐藤 技術委員： 一色

高度医療の名称	拡張型心筋症に対する免疫吸着療法
申請医療機関の名称	北里大学北里研究所病院
医療技術の概要	進行性の心筋障害により重症心不全をきたす拡張型心筋症に対して、抗心筋自己抗体を免疫学的に吸着させることにより心機能を改善させることができる。

【実施体制の評価】 評価者： 一色 猿田

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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目的が本療法の安全性と有効性を調査することを考えると、効果が大きく期待できる自己抗体陽性例に限定することが妥当と考えます。 ・ 1996年にドイツから報告があり、抗心筋抗体を有する拡張型心筋症では非常に効果的かつ安全であり、申請者らの症例でも効果あり。 	
<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： 佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 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>添付されている「同意説明文書」（研究番号：研 907 号、7 版（北里研究所病院）2008 年 4 月 1 日作成）というのは、本件高度医療評価申請、承認後に使われるものか。そうだとすると、</p> <ul style="list-style-type: none">・ 説明文書 22 ページ 9) 「本試験期間中の入院診療に関しても、保険診療とはせずに、全額を研究費より負担します」との記載については、適宜修正すべきではないか。・ 同意文書 3) 「その際の費用は保険で負担することを承知しています」との記載についても、修正すべきではないか。・ 患者相談等の対応体制についても記載すべきである。	
<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> <ul style="list-style-type: none">・ 本制度での実施が承認された場合、保険請求部分に関して、自己負担分を病院が負担するとあるが、健康保険法との矛盾する場合には、修正が必要。	

【プロトコールの評価】 評価者： 柴田 _____

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 checked="" 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。）

- ・ 8. これまでのごく少数の経験に基づくものではあるものの、抗心筋自己抗体陰性の方には治療効果が無い・効果が小さい可能性があることが想定されます。そのため、本試験に陰性の方を含める場合はこの事実を被験者に説明することが必要であろうと考えます。また陰性の方を含めるか否かに関わらず、この点について臨床試験実施計画書他、関連書類に反映させることが必要であると考えます。
- ・ 10. 提出されている臨床試験実施計画書（第8版）からは、本試験には安全性の確認に加え、以下の3つの目的があると推察されます。
 - (1) 本治療に有効性があること（患者の状態が改善すること）の確認
 - (2) 本治療の機序（Proof of Concept）の検討
 - (3) 抗心筋自己抗体測定の意義（病因・病態との関係、治療効果との関係）の検討
 しかしながら、これらの臨床的に検討しようとしていることと、研究デザイン・データの集め方・解析方法との間に齟齬があり、現在提示されている方針ではこれらの目的に対して結論を導くことは困難です。比較可能性、検出力の面で不利な状況であることはやむを得ないとしても、臨床的な仮説を明確化し、それに対応する解析方針等を選択することが必要です。
- ・ 10. 予定症例数については、20例によってどの程度の精度で推論が可能なのかを事前に明らかにすることが必要と考えます（例えば、20例の集積後、仮に現在臨床試験実施計画書に記されている解析方針に従って抗心筋自己抗体陰性例と陽性例との間に統計学的に有意差がなかった場合、その結果をもって本治療法が有効でない結論づけるのか否かを想定していただければ、このコメントの趣旨はご理解いただけるものと考えます）。
- ・ 10. 無治療群ないし既存の標準治療群とのランダム化比較試験が実施できないために対照群を置かないデザインが選択されたことをやむを得ないと考えとしても、どのような結論が得られれば本治療法が有効であることが確認できたと言えるのか、また、本デザインによって本治療法を評価することの限界について事前に整理することが必要です。
- ・ 10. 同意説明文書（第7版 p14）には追跡調査の説明がありますが、臨床試験実施計画書内でこのデータをどのように集めるか、どのように評価するかが明らかにされていないため、この点を事前に整理する必要があります。なお、追跡調査には、心臓移植の有無、生命予後（いずれも、事象発生日 or 打ち切り

日[事象が発生していないことを最後に確認した日]を記録することが必要)の調査を加えるべきかと考えます。

- ・ 以上の点に関する対応も含め、臨床試験実施前に生物統計学専門家の関与が必要であろうと考えます。

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。)

- ・ 6. 本治療法は病因特異的治療法であるとはいっても、現在の臨床的な知見から、拡張型心筋症が単一要因によって起こるものではなさそうであること、効果が発現しない方もあり得ること、さらに、これまでの本治療法の実施経験より抗心筋自己抗体の再上昇が考えられる方も存在すること(次項参照)から、本治療法のリスク・ベネフィットの記載・説明にあたってこれらの点を反映させることが必要かと考えます。
- ・ 7. 予測される安全性情報について、「当院における治療実績」で「副作用(有害事象)出現も観察したが、全6例で重篤なものは皆無だった」(別紙新規技術様式第3号 p2)と記されており、高度医療申請様式第3号 p1 も有害事象ベースでの記載となっておりますが、いずれも有害事象ベースでは突然死をされた方(因果関係なし)がいらっしやることに言及されておらず、記載内容の修正が必要と考えます。また、この方の場合、抗心筋自己抗体が再上昇した可能性が指摘されている(重篤な有害事象報告書)ことから、この点についても計画書・同意説明文書中で言及が必要かと考えます。
- ・ 11. モニタリングについては、GRF を用意する、GRF の回収方法が定められていることの確認が必要と考えます。特に追跡調査については、調査項目、追跡期間中のデータ回収のタイミング等データマネジメント方針が不明確(個別の患者さんに対する調査時期の規定はされていますが臨床試験の実施・運営の観点からの整理が不明確)であるので、この点を明らかにすることが必要です。

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	適(条件付き)		不適
予定症例数	20 例(うち既に実績のある症例数6例)	予定試験期間	~2009年3月31日
<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>(案1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗心筋自己抗体陰性例を除外し、同意に係る手続き、同意文書、有効性及び安全性の評価方法に関わる規定が修正されることを前提として適と判断します。 <p>(案2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗心筋自己抗体陰性例に関わる既知の情報を被験者へ予め提供すること、その他、同意に係る手続き、同意文書、有効性及び安全性の評価方法に関わる規定が修正されることを前提として適と判断します。 			
<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>			