

**先進医療 B 実施計画等評価表(番号 NCC02)**

評価委員 主担当:中西 委員  
副担当:足立 委員(臨床担当)  
副担当:田島 委員(倫理担当)  
副担当:手良向 委員(生物統計担当)

先進医療の名称	高リスク群神経芽腫に <sup>131</sup> I-MIBGを用いた内照射療法
申請医療機関の名称	金沢大学附属病院
医療技術の概要	大量化学療法および造血幹細胞移植を計画している高リスク群神経芽腫の初発及び再発例に対して、大量化学療法に先行して臨床的用量の <sup>131</sup> I-MIBG(666MBq/kg)を投与する。 <sup>131</sup> I-MIBG 単独での安全性を評価したのち、引き続いて大量化学療法および造血幹移植を実施し最終的に有効性及び安全性の評価を行う。

【実施体制の評価】 評価者:足立 壮一

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
コメント欄: (「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
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。)	
<p>I-<sup>131</sup>I MIBGによる内照射療法を大量化学療法及び造血幹細胞移植前に施行して、I-<sup>131</sup>I MIBGの用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)を評価する第I相試験と理解いたしました。以下にコメントします。</p> <p>○研究計画書</p> <p>懸念点は、対象が「高リスク群神経芽腫初発または再発例」となっており、初発例も含まれていることです。再発例のみであれば全く問題のない研究計画であると思いますが、プロトコルには外科手術および外照射は併用しないと記載されておりますので、初発例でMIBGの取り込みが思ったほどではなかった場合に、通常行われる巨視的病巣(存在)部に対するアジュバントの外照射を行わなくて倫理的に許されるのかという懸念が浮かびます。計画書記載の通り、高リスク例に対する初回治療の標準治療法は確立されていないものの、アジュバントの外照射の予後改善効果は広く認められていると考えますので、仮に画像上病巣が残存した場合もプロトコルにのっとって手術や外照射なしで経過観察を行うのでしょうか？</p>	

○患者さんの年齢:

確か MIBG 治療を投与された後、ある程度体内の放射線が減衰するまでの数日間隔離された個室で一人で生活しないといけないと聞いています。自施設から、上手に練習して完遂できた低年齢の症例を報告していましたが、他施設から転院して行く可能性が高いこのような臨床試験では安全性のことを考慮して、年齢制限を加えた方が良いと思います。年齢制限するのであれば、不要かもしれませんが、アセント文書がありません。

○初発例(自家末梢血幹細胞移植)、再発例(臍帯血)に対する移植ソースについて:

初発例で治療終了後腫瘍が残存して登録を希望された場合に、2 回目の移植を希望された場合に同種移植を選択される場合があると思います。

また、再発例でも必ずしも臍帯血を選択するとは限らない気がします(HLA 一致血縁ドナーがいた場合など)。個人的には、ドナーソースはそこまで厳密に限定しなくても良いと思います。

○初発例(HIMEC)、再発例(BU+Mel)に対する前処置について:

現在登録中の初発の進行例では自家移植で BU+Mel を用います。

プロトコル登録した後に再発した例で、MIBG を併用するとは言えもう一度 BU+Mel 使用するのとは好まれないと思います。また、適格基準を設けているとは言っても、初回治療後に腎障害などの臓器障害を有する症例は多いので RIC レジメンなども許容できるようなプロトコルの方が参加しやすいと思います。

「データマネジメント責任者または担当者」「モニタリング担当者」「監査担当者」「効果安全性評価委員会」などについて、実施体制の記載が不十分です。有害事象報告について、流れや記載に不整合がみられるので、整備してください。

○説明文書

・研究の目的

本試験の主たる目的が「用量制限毒性」の検討であることについて、記載が不明確です。

・他の治療法

他の治療法(p14)について、「今のところ、決まった治療法が出来ていない」のであれば、「従来通りの強化療法などを行います」だけでは情報が不十分で、詳しく記載することが必要と思います。

・予期される不利益

前述の「他の治療法」として、本試験と同様な強化療法が行なわれない場合は、本試験の予期される不利益に強化療法についても記載が必要です。

・全体

「患者さん」「あなた」などの標記が混在・誤記・「褐色細胞腫」の記載が残存しています。

【実施体制の評価】 評価者：（専門領域の技術委員が参画の場合に「追加」）

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。）	
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。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島 優子

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	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。）	
<p>○説明文書3頁の病気に関する説明において、第1段落中、前段が初発例、後段が再発例を説明していると目されるが、その区別が明確にされていないため分かりにくく、より丁寧な説明が求められる。</p> <p>○同4頁のアメリカにおける臨床試験の説明において、有用或いは良い治療効果というのみでは客観性を欠くので、具体的にどの程度の効果が出たかについて記載する必要がある。</p> <p>○同頁の試験期間と参加予定人数の項目に後者の記載が無く、7頁に別途記載があって整理されていない。</p> <p>○同6～7頁の検査スケジュール表が両頁に跨がっていて見にくく、また欄外の「*1」が表中では「*」のみで表示されている。</p> <p>○同 11 頁の補償の説明について、副作用に限定して説明が行われているが、あらゆる健康被害を含む補償について説明する必要がある。</p> <p>○同 12 頁記載の患者負担額別紙を説明文書末尾に添付していない（説明文書の後、同意文書の前に添付する必要がある。）。</p> <p>○研究対象者が未成年の場合、16 歳以上であれば必ず、また6、7歳以上は出来るだけ、インフォームドアセントを得るものとしているが、その説明文書が無い。</p> <p>○代諾者について、「法律上の権限を有する代理人」としながら、説明文書と同意文書には「あなた（またはあなたのお子さん）」と記載して、代諾者を両親のみに限定しており矛盾がある。</p> <p>○補償は一切行わないとしているが、補償保険加入等の補償に関する検討状況の説明</p>	

が無いため、適切とは判断出来ない。

○患者相談窓口として、試験実施診療科のみならず、病院全体の患者相談窓口も説明文書に記載する必要がある。

(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。)

上記問題点の総てが解消されれば適としてよい。

【試験実施計画書等の評価】 評価者:手良向 聡

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 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。)	
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】 評価者:中西 洋一

総合評価	<input type="checkbox"/> 適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
------	----------------------------	---	-------------------------------	-----------------------------

予定症例数		予定試験期間	
<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>倫理的な点において、指摘があったようにインフォームドアセントに関する様式が不十分です。一定年齢以上の被験者に対するものを作成するか、または、適応除外条件とするか、明確にしておくことが必要と判断されます。この点について明確にした上で、再度提出してください。</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>			