

※第122回先進医療技術審査部会での
指摘を踏まえて一部追記

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧15）

評価委員 主担当： 一色
副担当： 柴田 技術専門委員： ー

先進医療の 名称	重症心不全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	<p>○目的：</p> <p>心筋自己抗体を有する慢性心不全患者に対して、本邦医療機器イムソーバ TR による免疫吸着療法の用量反応、プラセボ群対照による、奏効率の有効性を検討した。基本デザインは第2相無作為化治療中止試験とし、適応基準は、心抑制性抗心筋自己抗体が陽性、心不全の自覚症状が NYHA 分類で2度以上、心筋核医学検査（QGS 法）による左室駆出率（EF）が40%以下の心不全症例とした。第1クール3回、3か月後に第2クール5回の免疫吸着療法を実施した。第1クールのみで EF 値が5%以上改善した症例は1：1の無作為化を実施した。全症例において EF 値が治療前値にもどった時点で、rescue 治療として5回の治療を追加できることにした。心筋抗体ごとの EF 値の変化、ならびにソフトウェア Heart Function View による心筋シンチグラフィーEF測定を行った。</p> <p>○主要評価項目：</p> <p>心筋シンチによる左室駆出率を算出し、奏効率は、奏効率＝（治療3か月後の心筋シンチー治療前心筋シンチ）と定義する。奏効率が5%以上を有効、5%未満を無効と定義し、3ヶ月後にプラセボ群と比較して5回治療群での有効率を比較する。</p> <p>○副次的観察項目：</p> <p>以下の項目を、治療前と治療3ヶ月後との間で比較する。1）左室駆出率、2）体重、3）6分間歩行テスト、4）心胸郭比、5）心エコー図検査の測定項目（左室径、左房径、下大静脈径、拡張機能）、6）血漿 ANP 値および BNP 値、7）副作用の有無</p>

	<p>○目標症例数： 27 例（登録症例数：のべ 25 例 [2 例は再登録]）</p> <p>○試験期間： 平成 24 年 12 月～平成 28 年 9 月</p>
医療技術の 試験結果	<p>被験者は 23 例で、うち 2 症例（アドリアマイシン心筋障害 1 名、拡張型心筋症 1 名）は症例再登録を行った（このため全登録症例のべ 25 例）。基礎心疾患は、拡張型心筋症 20 例、虚血性心筋症 1 例、Becker 型筋ジストロフィー 1 例、アドリアマイシン心筋障害 1 例であった。</p> <p>○有効性の評価結果： 有効性解析対象集団は、イムソーバ TR 治療を受けた症例から、投与後の情報を得られていない症例を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）とし、23（のべ 25）例中、21（のべ 23）例とした。第 1 クール（3 回治療）奏効例は 8 例であった。この 8 例を 1 : 1 に無作為化して、第 2 クール治療（5 回治療）群 4 症例と第 2 クール無治療（プラセボ）群 4 症例を比較しているが、第 1 クールでの奏効例の数が想定（計画時の想定では 27 例中 24 例）よりも少なく（登録例ではのべ 25 例中 8 例）、主要評価項目を評価するために必要と申請医療機関が自ら定めた無作為化を受ける被験者数 24 例の集積に至っていない。この結果に対し、奏効率が想定（90%）より著しく低かった（32%）ため、当初予定していた統計解析は実施できず、本研究は失敗に終わった旨の説明がなされており、試験実施計画書で事前に規定された主要評価項目の解析結果は提示されていない。定性的な結果としては、総括報告書に「第 1 クール（3 回治療）で奏功し、かつ第 2 クールでも 5 回治療を行った 4 症例では、追加した第 2 クールによって主要観察項目（左室駆出率）がさらに上昇することはなかった。第 1 クール（3 回治療）で奏功し、かつ第 2 クールで無治療（プラセボ）であった 4 症例では、途中で 5 回治療に変更した（レスキュー治療した）患者は存在しなかった。」との記載がなされており、事前に設定された仮説は検証されていない。</p> <p>その他、無作為化による 2 群比較（第 2 クール治療 vs. 非治療群）において統計学的有意差を認めた副次的観察項目はなかった。</p>

	<p>○安全性の評価結果： 免疫吸着カラムに関連する有害事象は認めず、血液浄化を実施するためのブラッドアクセスに関し2例でカテーテル感染を認めた。</p> <p>○結論： 無作為化治療中止試験において、免疫吸着療法による主要観察項目（心臓核医学検査によって測定したEF）の改善を評価したが、申請医療機関が自ら事前に定めた解析方法によって有効性を示すことはできなかった。</p> <p>なお、申請当初に統計専門家を含め立案した主たる解析の実施が困難という見通しとなり修正不能と判断された以降は、統計専門家の直接的な関与が無かったとされており、それが、本研究の結論とりまとめ時の混乱に影響したものと考えられる。また、総括報告書の作成時及び照会事項への回答作成時においても、新たに統計専門家の見解を求める等といった申請医療機関としての責任をもった対応が確認できなかった。（※第122回先進医療技術審査部会での指摘を踏まえて追記）</p>
臨床研究登録ID	UMIN000009434

主担当：一色 構成員_____

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄： 当初提出された報告書において、途中で目的を追加変更し、さらにプロトコールに沿った主解析に関する言及を伏せ、「自らが予め設定した解析」として提示されていた（実際には付加的な）解析方法は、これを主解析として扱うのであれば必要なプロトコール変更の手続きを省略していたものであった。これに伴う結果の解釈の誤りは最終版では修正されたが、結果的に想定された有効例数が得られず、プロトコールに沿った主解析が出来ずに結論を出しえなかったことを踏まえ、ここでは有効性を評価することは不可能と判断した。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 本技術には大きな安全性の懸念はなかったものと評価した。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄： 本療法の有効性の評価自体が不可能とされていることを踏まえ、その技術的成熟度も評価不可能と判断した。</p>	

総合的なコメント欄	<p>収縮能の高度に低下した難治性の心不全例の予後は悪く、心機能を回復させる有効な治療法が存在しない現状において、本療法に対しては一定の期待感があった。本研究に先行して行われた治験における心機能評価の指標として、研究者の意図に反して設定された心プールセンチの結果がnegative となったことなどの経緯については、研究者の立場に一定の理解をすることはあるが、研究者の独断によってプロトコールの変更申請をしないまま研究目的の変更やそれに伴う解析内容の変更を試みたと解釈せざるを得ない経緯、倫理的に判断して組み込んだと説明される症例登録などの結果、本来証明できる可能性のあった本療法の有効性が、解析不可能という形で終焉したことは残念な結果と総括する。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本療法は治験においても有効性を示せずに終わっている。もし、本研究の結果を基に薬事承認の可能性を検討するのであれば、新たに抗心筋抗体価が高値の症例を対象として有効性を検討する意義はあるかも知れないが、研究者らは継続を断念しており、実質的に薬事承認の道は閉ざされたものとする。
--	--

副担当：柴田 構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
-----	---

コメント欄：

すくなくとも A~C とする根拠は本試験結果から全く示されていない。申請医療機関が自ら事前に定めた主要評価項目の解析方法では有効であるとの結果を示し得ておらず、本試験結果に基づき本治療法が既存治療と同程度以上である有効であるとの主張を行うことは適切ではない。

なお、本試験は無作為化部分に両群合計 24 名が必要であると申請医療機関が自ら試験実施計画書に記しており、また、無作為化前の第 1クールで効果が得られない患者を 3 名見込み、27 例の登録が必要と定めている（27 例中 24 例に効果が見られるとの想定がなされている）。しかし登録されたのべ 25 名のうち奏効したと判定され無作為化に至った患者数は 8 例に留まっており（被験者希望等による中止例も、無作為化に進むための奏効の条件は満たしていない）、第 1クールの治療成績も申請医療機関が予め自ら想定していた水準に至っていない。

また、主たる解析ではないが付加的解析として、第 1クール終了後（治療前~3 ヶ月後）に改善が見られ無作為化がなされた 8 例を抽出して行った反復測定分散分析の結果をもとに、「治療前、3 ヶ月後、6 ヶ月後の期間で、免疫吸着療法によって左室駆出率が有意に改善した」旨の主張がなされていた。これは、探索的解析であったとしても、結果として改善した患者のみを抽出し改善しなかった患者を除外した集団における解析結果に基づき「免疫吸着療法によって左室駆出率が有意に改善した」と主張することは不適切である。この点について指摘したところ、申請医療機関から総括報告書の当該主張部分を削除する旨の回答がなされた。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験の結果からは大きな問題点は見いだされていない。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>申請医療機関が自ら事前に定めた解析方法によって有効であるとの結果を示し得ておらず、技術的成熟度はA～Cのいずれとも評価が困難である。</p> <p>今後本治療法の評価を継続するのであれば、申請医療機関が自ら事前に定めた方法によって有効性を示し得なかったという事実を踏まえた対応を取る必要があり、また、第三者の関与も含め客観的な方法に基づき研究がなされること・結果の評価がなされることが重要と考える。</p> <p>また、本試験結果が公表される場合には、申請医療機関が事前に想定していた第1クールでの奏効率が想定(90%)よりも著しく低かったこと(32%)、及び主たる解析である無作為化後の群間比較に基づき有効性を主張することは不可能であったことが明示されることが必須であり、その上で探索的な解析結果の考察がなされる必要がある。</p>	