

**先進医療会議における第2項先進医療の科学的評価結果**

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用 <sup>※1※2</sup> (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 <sup>※2</sup> (「保険外併用療養費」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
314	金属代替材料としてのグラスファイバー補強高強度コンポジットレジンブリッジの治療技術	臼歯部1歯中間欠損に対し両隣在臼歯を支台歯とした3ユニットブリッジ	3万6千円	1万4千円	6千円	適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。  
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】  
 ○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。  
 ○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

先進医療の名称	金属代替材料としてのグラスファイバー補強高強度コンポジットレジンブリッジの 治療技術
適応症	臼歯部1歯中間欠損に対し両隣在臼歯を支台歯とした3ユニットブリッジ
内容	<p><b>【先進性】</b></p> <p>現在の歯科治療における臼歯部1歯欠損に対するブリッジ療法は、咬合力に対する機械的強度を担保するために歯科用金属を用いた治療が行われているが、今回、グラスファイバー及び高強度コンポジットレジンを用いることにより、歯科用金属を用いない臼歯部1歯欠損に対する新たなブリッジ治療が臨床で応用可能となる。</p> <p>本治療は金属鑄造法を用いないため、鑄造に使用する歯科用貴金属材料の節減や作業用の石膏模型上で直接作製できるため、作業時間の短縮につながり、また、作製されたブリッジを患者に装着する際に形態やかみ合わせ等の調整が行いやすいこと、ブリッジの一部が摩耗や破折した場合でも撤去せずに、口腔内で即日に修理が可能となる。さらに、金属アレルギーを有する患者に対しても適用可能となる。</p> <p>他方で、歯科用貴金属は、その素材である金やパラジウム等の市場価格の影響を受けるが、当該材料はその影響を受けないため供給面も安定している。</p> <p><b>【概要】</b></p> <p>現在のコンポジットレジン前歯、小臼歯の1歯レジンクラウンおよび金属裏装レジン前装クラウン・ブリッジのみの応用であったが、臼歯部の大きな咬合力に耐えられる高強度コンポジットレジンとグラスファイバーを用いることで1歯欠損の3ユニットブリッジに適応可能となる。また、咬合による応力のかかるブリッジ連結部には従来の歯科用金属の補強構造体に代えてグラスファイバーを使用することによりブリッジ強化が図られる。</p> <p><b>【効果】</b></p> <p>レアメタルを含有する金銀パラジウム合金の代わりにグラスファイバーを応用することにより、メタルフリーの歯冠修復が実現でき、金属アレルギーを有する患者への対応及び生体に近似した機能を有するブリッジ治療が実現できる。また、咬合面に使用するレジンには、咬合力に耐えうる機械的強度を有しており、天然歯質に近似した硬さは、対合天然歯を摩耗させにくい。</p> <p><b>【先進医療に係る費用】</b></p> <p>35,600円</p>



先進技術としての適格性

先進医療の名称	金属代替材料としてのグラスファイバー補強高強度コンポジットレジンブリッジの治療技術
適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	<input type="checkbox"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="checkbox"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的成熟度	<input type="checkbox"/> 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下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> 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診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント： 臼歯部欠損症例に対して保険適応となっている金銀パラジウム合金を用いたブリッジは審美性や金銀パラジウム合金による金属アレルギーの問題のみならず、技工行程の煩雑さや金銀パラジウム合金の価格変動の影響を受けやすいなどの問題点があった。金属代替材料としてのグラスファイバー補強高強度コンポジットレジンブリッジはこれらの問題点をすべて解決または軽減する治療技術であり、積極的に先進医療として実施すべきである。

## 当該技術の医療機関の要件（案）

先進医療名及び適応症： 金属代替材料としてのグラスファイバー補強高強度コンポジットレジンプリッジの治療技術	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （ 歯科 ）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （ 補綴専門医 ）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （1）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として （5）例以上・不要 〔それに加え、 <input checked="" type="checkbox"/> 又は術者として （1）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （ 歯科 ）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：常勤の歯科医師が1名以上配置されていること
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （歯科衛生士および歯科技工士が配属されていること）・不要
病床数	要（ 床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> （5症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	<input checked="" type="checkbox"/> （6月間又は10症例までは、毎月報告）・不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

# 【グラスファイバー補強高強度コンポジットレジブリッジの治療技術について】

2次元有限要素法による応力解析に基づいて、ハイブリッド型レジ臼歯部ブリッジのグラスファイバーフレームの最適な形状を明らかにした。その結果、グラスファイバーフレームの形状および配置を適切に選ぶことにより、最大主応力を歯冠用ハイブリッド型レジブリッジにおける連結部下部鼓形空隙ポンティック側の107MPaからグラスファイバー補強後の75MPaに減少させ、約29%の応力値の低減が認められた。垂直的補強量は咬合面1.5mmの削除量に0.6mm以上であった。これらの情報からグラスファイバーフレームに最適な設計を施したハイブリッド型レジブリッジは口腔内で長期間機能する可能性が示唆された。

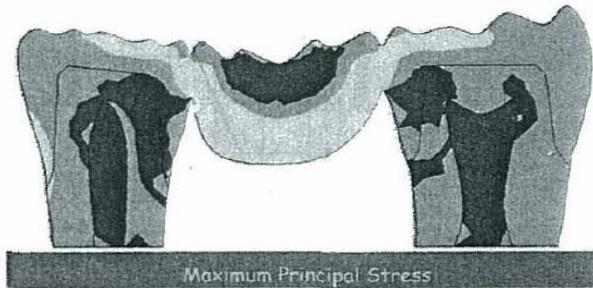


図7 ハイブリッド型レジ臼歯部ブリッジの有限要素法による最大主応力値

図7にファイバー補強無しのハイブリッド型レジブリッジの解析結果を示した。最大主応力値は、連結部からポンティック底面に高い応力分布が認められる。最も高い応力値(107MPa)を示す部位は、連結部の下部鼓形空隙であった。

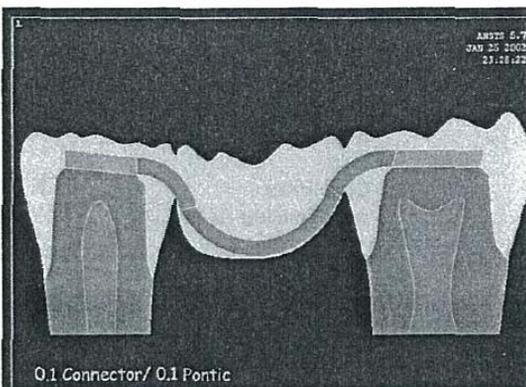


図9 連結部0.1とポンティック部0.1mmによるグラスファイバー補強ハイブリッド型レジ臼歯部ブリッジの最適な形状

図11にファイバーフレームの垂直的補強量を0から1.4mmまで8種類についての最大主応力の減少率の結果を示した。その結果、最大主応力値の減少率は0~0.6mmまで直線的に減少し、0.6mm~1.4mmまで変化量はすくなかった。この結果から、咬合面1.5mmの削除量に0.6mm以上の補強量でよいことが分かった。

	% (MPa)		
	0.1 Connector	0.5 Connector	1.0 Connector
0.1 Pontic	29 (75.4)	26 (78.36)	25 (80.57)
1.0 Pontic	19 (86.93)	24 (81.56)	21 (84.75)
2.0 Pontic	18 (88.12)	20 (85.13)	16 (89.69)

図10 グラスファイバー補強なしモデルから求めた各条件の最大主応力の減少率

図9に示したグラスファイバーで補強したハイブリッド型レジ臼歯部ブリッジのフレーム設定部位は連結部0.1、ポンティック部0.1mmとの組み合わせが最大の最大主応力値(75MPa)の減少が認められた。図10に示したファイバーなしモデルから求めた各条件の最大主応力の減少率は、連結部0.1、ポンティック0.1mmが29%と最大を示した。以上のことから、ファイバーの設置は連結部とポンティック基底面の底部に設置することが明らかになった。

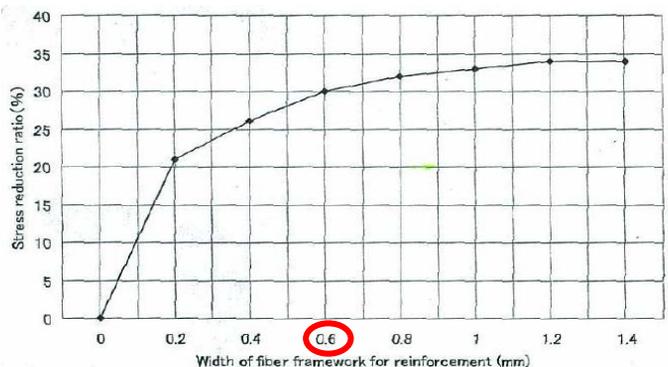


図11 垂直的補強量による最大主応力減少率

# 先進医療の名称: 金属代替材料としての グラスファイバー補強高強度コンポジットレジンブリッジの治療技術

現在の歯科治療における臼歯部1歯欠損に対するブリッジ治療は、咬合力に対する機械的強度を担保するために歯科用金属を用いた治療が行われているが、今回、グラスファイバー及び高強度コンポジットレジンを用いることにより、**歯科用金属を用いない臼歯部1歯欠損に対する新たなブリッジ治療が臨床で応用可能**となる。



## 本技術の特徴

- 金属アレルギーを有する患者に対しても適用可能
- 作業工程の低減による来院間隔の短縮により、治療の期間の短縮が想定
- 患者の咬み合わせの状態に応じた迅速な対応が可能  
(金属の場合は再製作となることが多い)
- 材料が価格の変動がなく、安定した供給が可能  
(歯科用貴金属では市場価格による変動あり)

参考: 歯科用貴金属素材価格の変動推移 (H12.1~H24.6)



### 先進医療会議における第3項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用 <sup>※1※2</sup> （「高度医療に係る費用」）	保険給付される費用 <sup>※2</sup> （「保険外併用療養費」）	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他 （事務的対応等）
042	標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法	心抑制性抗心筋自己抗体が陽性である重症心不全	旭化成クラレメディカル製 イムソーバTR （薬事適応外）	第1クール入院 42万8千円 第2クール入院 70万5千円 （患者負担なし）	第1クール入院 28万1千円 第2クール入院 33万5千円	第1クール入院 12万円 第2クール入院 14万3千円	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療（高度医療）」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法						
適応症	心抑制性抵抗心筋自己抗体が陽性である重症心不全						
内容	<p>(先進性)</p> <p>液性免疫異常を有する重症心不全に対するアフエレンシス治療</p> <p>拡張型心筋症などの心不全症例に、抗心筋自己抗体が高頻度に検出される。とくに心抑制性抗心筋自己抗体は心不全アフエレンシス治療の治療標的である。すなわち本自己抗体を完全除去することで治療が奏功する(左室駆出率が上昇する)ことが報告されてきた。このため、既に重症心不全を呈する拡張型心筋症に対する免疫吸着療法に関する治験が、本邦ならびに欧米で進行している。しかし治験の対象外にもかかわらず、治療が奏功すると予測される症例も少なくない。</p> <p>(概要)</p> <p>治験対象外に限定した、病因自己抗体除去を目的としたアフエレンシス治療</p> <p>他疾患で実施されている免疫吸着療法と同様の方法で、体外循環を用いて心抑制性抗心筋自己抗体を吸着・除去する。具体的には、患者血液を静脈より採取し、血漿分離機を用いて血球と血漿に分離した後、血漿をイムソーバ TR へ流し、自己抗体が除去された後の血漿を血球とともに静脈から体内へ戻す。1回当たりの血漿処理量は1.5リットル、治療時間は2～3時間程度である。自己抗体の再上昇現象が認められることから、3～6ヵ月ごとに、1クール当たり3～5回の治療が望まれる。</p> <p>(効果)</p> <p>治験開始前の治療成績として以下のものが存在する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Baba A, Akaishi M, et al. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoadsorption in patients with severe heart failure. <i>Circ J.</i> 2010; 74(7): 1372-8.</li> <li>● Nagatomo Y, Baba A, et al. Specific immunoadsorption therapy using a tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy. <i>J Clin Apher.</i> 2010; 26(1): 1-8.</li> <li>● 平成20年度厚生労働科学研究(臨床研究・予防・治療技術開発研究)難治性心不全に対する免疫吸着療法の開発(信州大学、池田宇一先生):ネット上 PDF 公開中</li> </ul> <p>(高度医療に係る費用)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">第1クール入院</td> <td style="text-align: right;">428,407 円</td> </tr> <tr> <td>第2クール入院</td> <td style="text-align: right;">705,945 円</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">合計</td> <td style="text-align: right;">1,134,352 円 ※公的研究費負担(患者負担なし)</td> </tr> </table>	第1クール入院	428,407 円	第2クール入院	705,945 円	合計	1,134,352 円 ※公的研究費負担(患者負担なし)
第1クール入院	428,407 円						
第2クール入院	705,945 円						
合計	1,134,352 円 ※公的研究費負担(患者負担なし)						
申請医療機関	北里大学 北里研究所病院						
協力医療機関	なし						

**【別添】「標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

標準的心不全治療によっても NYHA2 度以上である心不全患者を候補とし、以下の基準を満たすものを被験者とする。

(1) 選定基準

- ① 治験(NYHA3 度以上, 左室駆出率(LVEF) 30%以下) 対象外
- ② 心抑制性抗心筋自己抗体が陽性
- ③ NYHA2 度以上
- ④ LVEF40%以下
- ⑤ 6 ヶ月以上の標準的心不全治療
- ⑥ 年齢 18 歳以上

(2) 除外基準

ACE 阻害薬服用中、悪性新生物、活動性感染症、妊娠中など

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <span style="font-size: 2em;">[</span> </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適    ・    否

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

「標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法  
(高度医療整理番号041)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

北里大学 北里研究所病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法							
適応症：心抑制性抗心筋自己抗体が陽性である重症心不全							
<p>内容：</p> <p>(先進性) 液性免疫異常を有する重症心不全に対するアフエレンシス治療</p> <p>拡張型心筋症などの心不全症例に、抗心筋自己抗体が高頻度に検出される。とくに心抑制性抗心筋自己抗体は心不全アフエレンシス治療の治療標的である。すなわち本自己抗体を完全除去することで治療が奏功する(左室駆出率が上昇する)ことが報告されてきた。このため、すでに重症心不全を呈する拡張型心筋症に対する免疫吸着療法に関する治験が、本邦ならびに欧米で進行している。しかし治験の対象外にもかかわらず、治療が奏功すると予想される症例も少なくない。</p> <p>(概要) 治験対象外に限定した、病因自己抗体除去を目的としたアフエレンシス治療</p> <p>他疾患で実施されている免疫吸着療法と同様の方法で、体外循環を用いて心抑制性抗心筋自己抗体を吸着・除去する。具体的には、患者血液を静脈より採取し、血漿分離器を用いて血球と血漿に分離した後、血漿をイムソーバ TR へ流し、自己抗体が除去された後の血漿を血球とともに静脈から体内へ戻す。1 回当たりの血漿処理量は 1.5 リットル、治療時間は 2~3 時間程度である。自己抗体の再上昇現象が認められることから、3~6 ヶ月ごとに、1 クールあたり 3~5 回の治療が望まれる。</p> <p>(効果) 治験開始前の治療成績として以下のものが存在する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Baba A, Akaishi M, et al. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoadsorption in patients with severe heart failure. <i>Circ J.</i> 2010; 74(7): 1372-8.</li> <li>● Nagatomo Y, Baba A, et al. Specific immunoadsorption therapy using a tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy. <i>J Clin Apher.</i> 2010; 26(1):1-8.</li> <li>● 平成 20 年度厚生労働科学研究(臨床研究・予防・治療技術開発研究) 難治性心不全に対する免疫吸着療法の開発(信州大学、池田宇一先生): ネット上 PDF 公開中</li> </ul> <p>(高度医療に係る費用)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">第1クール入院</td> <td style="text-align: right;">428,407 円</td> </tr> <tr> <td>第2クール入院</td> <td style="text-align: right;">705,945 円</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">合計</td> <td style="text-align: right;">1,134,352 円 ※公的研究費負担(患者負担無し)</td> </tr> </table>		第1クール入院	428,407 円	第2クール入院	705,945 円	合計	1,134,352 円 ※公的研究費負担(患者負担無し)
第1クール入院	428,407 円						
第2クール入院	705,945 円						
合計	1,134,352 円 ※公的研究費負担(患者負担無し)						
申請医療機関	北里大学 北里研究所病院						
協力医療機関	なし						

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成24年2月3日(金) 14:00～15:00  
(第29回 高度医療評価会議)

### (2)議事概要

北里大学 北里研究所病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第29回高度医療評価会議資料1-6 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第29回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

北里大学 北里研究所病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

## 高度医療 評価表 (番号 041)

評価委員 主担当：柴田  
副担当：山本      副担当：佐藤      技術委員：一色

高度医療の名称	標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者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	患者血液を静脈より採取し、血漿分離器を用いて血球と血漿に分離した後、血漿をイムソーバTRへ流し、自己抗体が除去された後の血漿を血球とともに静脈から体内へ戻す。1回当たりの血漿処理量は1.5リットル、治療時間は2～3時間程度である。自己抗体の再上昇現象が認められることから、3～6ヵ月ごとに、1クールあたり3～5回の治療が望まれる。

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適    ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適    ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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。） 以前から自主研究として実施されており、ほぼ同様の計画で過去にも「適」と判断している。	
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。）	

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適    ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適    ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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。） 対象が自己抗体陽性例に限定されており、有効性が期待できる内容と思います。	
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。）	

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。） 説明文書および同意文書は適切と考える。患者相談の対応も整備されている。 （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。）	

【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 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。） 本申請に関わる技術は、第 4 回高度医療評価会議 (H20/11/27) にて審議され、臨床試験デザイン等を含む改訂がなされた上で第 8 回 (H21/5/28) 高度医療評価会議にて「適」となった。今回再度申請がなされたが、前回審議後の状況・環境の変化を鑑みても提出された臨床試験実施計画は適切と考えることから、上記はいずれも「適」とした。 以下にコメントを記す。 ・ 本臨床試験は 5 回治療群での奏効率が 90% となることを期待して計画されているが、この評価項目は「左室駆出率が正常化する被験者が 90%」ではなく「左室駆出率が 5% 以上改善する被験者が 90%」を意味するものなので、結果の解釈に注意を要する。 ・ 臨床試験実施計画書では用量反応性を調べることとされているが、本臨床試験デザインは厳密には、3 回治療時点で効果が見られた被験者における追加 2 回の治療と無治療の比較を行うもので、5 回治療と 3 回治療の比較を行うものではない（3 回治療時点で効果が見られなかった被験者が最終的な無作為化された群間比較の対象とはならない）ことから、この点においても結果の解釈に注意を要する。	

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症例記録表には左室駆出率をとりまとめて記載する欄が設けられているが、3 回治療時点での情報など、試験治療の経過中に発生するデータを逐次記録する様式とはなっていない。臨床試験実施計画書には経過を記録できる書類（visit 型の CRF の代用とも見なしうるもの）が別途用意されている旨記されているが、今回の申請時資料では添付されていなかった。数年間にわたって行われる臨床試験であることにも鑑み、データの記入漏れ・資料の散逸防止・手順の明確化等を図るため、評価に関わるデータは統一して記録するよう様式を変更し、一方で有害事象の報告様式等を別途定めるよう改訂することを奨める。</li> <li>・ 申請様式第 3 号 p7 に臨床試験登録番号が記されているが、これは先行試験の登録番号ではないかと思われる。もしそうであれば、本臨床試験の登録が別途必要となる（今後の対応で差し支えない）。</li> </ul> <p>なお、以上のコメントで言及した内容については、本臨床試験実施計画の意義や科学的妥当性を損ねるものではない。</p> <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>
---

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	27 例	予定試験期間	～2015 年 3 月 31 日	
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。）				
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。）				

## 高度医療 041 に対する第 29 回高度医療評価会議における指摘事項

高度医療技術名：

標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法

日付：平成 24 年 5 月 21 日

所属：北里大学 北里研究所病院、氏名：馬場 彰泰、赤石 誠

1. 症例記録表には左室駆出率をとりまとめて記載する欄が設けられているが、3 回治療時点での情報など、試験治療の経過中に発生するデータを逐次記録する様式とはなっていないため、修正すること。なお、修正の際には、無作為化の時点で、無作為化の対象になる条件を満たしている被験者か否かが判定できるような、用紙の構成・記載欄の設け方となっている必要がある。

御教授いただき誠にありがとうございます。症例報告書 (CRF) 修正については、以下 2 項にて合わせて御報告いたします。御指摘のとおり、被験者が無作為化の対象になる条件を満たしているか否か、さらには満たしている場合にも「第 2 期無治療」となるのか「第 2 期実治療」となるのかが明瞭となるような CRF 用紙構成にはなっておりませんでした。あらたに被験者無作為化依頼書（および返信として）被験者無作為化連絡票を作成し、治験審査委員会での無作為化結果を CRF⑦治療期 2 の第 2 ページ上段に添付する修正を行いました。

2. 数年間にわたって行われる臨床試験であることから、データの記入漏れ・資料の散逸防止・手順の明確化等を図る必要がある。評価に関わるデータは統一して記録するよう（すなわち CRF 以外の書類を参照しなくとも試験結果をとりまとめるデータが得られるよう）CRF 全体の様式を見直すこと。これに伴い、CRF 記入のタイミング、収集・管理方法等も明確化した方がよい。また、有害事象の報告様式等を別途定めるよう改訂すること。  
（現在の様式は、後ろ向きにデータを記録する場合にはさほど混乱を招かないが、前向き試験、かつ、試験の途中で無作為化するか否かの条件分岐があるデザインの場合には混乱を招く可能性がある。そのようなことを回避するよう、改訂することを勧める）

御指導いただき誠にありがとうございます。CRF は全面的に改訂しました。その際に、本邦治験（拡張型心筋症に対する AMT-0902-1 を用いた免疫吸着療法の臨床試験、UMIN 試験 ID000003106 番）CRF を基盤としました。すなわち、①開始時調査・検査、②併用薬・併用療法、③治療期 1、④1 カ月後検査、⑤2 カ月後検査、⑥3 カ月後検査、⑦治療期 2、⑧4 カ月後検査、⑨5 カ月後検査、⑩6 カ月

後検査、⑪9 ヶ月後検査、⑫12 ヶ月後検査、⑬中止時検査、⑭心イベント／有害事象・不具合、治験機器の不具合、⑮抗心筋自己抗体検査、の15冊子を、当院電子カルテ化導入にあわせてMicrosoft Word形式で流用しました。修正加筆は、研究題名、被験者識別コード、施設名称ならびに治療時期（第1期実治療、第2期無治療、第2期実治療の3つのいずれかをマーク）のみとし（他項目は原則的に上記治験と同一とし）、「調査・観察スケジュール（一覧表）」も治験に準じ、各冊子内に明示しました。電子カルテ内の文書一覧において上記15文書を保存し、各検査所見が確定するたびに追記修正のうえ改訂し、最終完成版はプリントアウト（医師名は自筆）およびPDFファイル（パスワード設定あり）の2つの方式で、プロトコルのとおり当院・臨床試験部治験管理室で回収・管理いたします。

3. 申請様式第3号P7に臨床試験登録番号が記されているが、これは先行試験の登録番号ではないかと思われるので、本臨床試験の登録をすること。

現在、本臨床研究を、先行臨床研究（拡張型心筋症に対する免疫吸着療法に関する臨床試験、UMIN 試験 ID000000623 番）終了にともなって、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システムへ登録する準備を進めております。高度医療として正式承認された時点で登録し、本研究を開始する予定です。

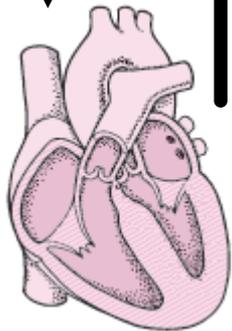
**【説明・同意文書】**

4. 「2. この試験について 3) 免疫吸着療法について」に記載されているドイツと日本における治療結果の記載内容と「3. あなたに知っておいていただきたいこと 2) この試験に参加していただく場合に予測される治療上の効果と副作用について」に記載されているドイツと日本における治療結果の記載内容が同じ内容を記載しているはずなのに、受け取る印象がかなり異なるので、誤解のない表現に修正すること。

御指摘いただき誠にありがとうございます。説明・同意文書内で誤解をあたえる可能性がある箇所があり、修正いたしました。ドイツと日本における治療効果について、急性効果、亜急性効果、慢性効果の3つを両国ごとに表記するとともに、両者の相違点を明瞭にするように努めました。さらに具体的な治療成績を数字で表記する場合には、文書内で統一した内容としました。また評価表コメントでも御指摘のとおり、「奏功」という表現によって誤解を生じる可能性もあることから、「3. あなたに知っておいていただきたいこと 3) 他の治験との関係について」において、前記と同じ説明内容を念のため再記することで、誤解をあたえないように配慮しました。

# 拡張型心筋症の免疫吸着療法

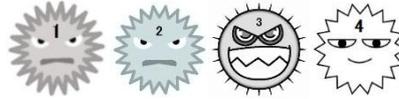
ウイルス感染



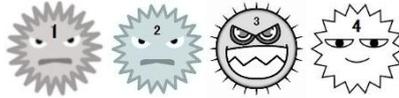
通常の免疫反応とともに

自己抗体

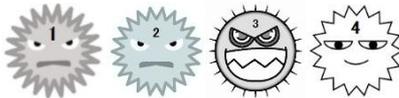
ミオシン抗体



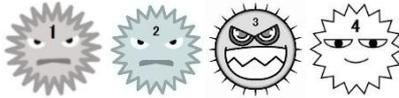
ベータ1受容体抗体



M2ムスカリン受容体抗体



トロポニンI抗体



免疫グロブリンG (IgG)

複数の自己抗原があるため、合計で少なくとも約95%の症例に認める

IgGのうち特にサブクラス3を除去

イムソーバTR

心機能を改善

心抑制性心筋抗体 (複数の自己抗体IgG3の集まり)

IgG3



心筋細胞

心臓機能を低下させる

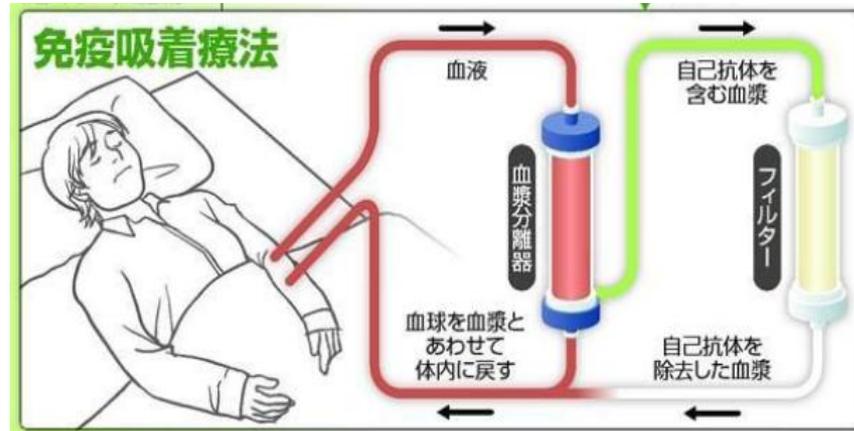
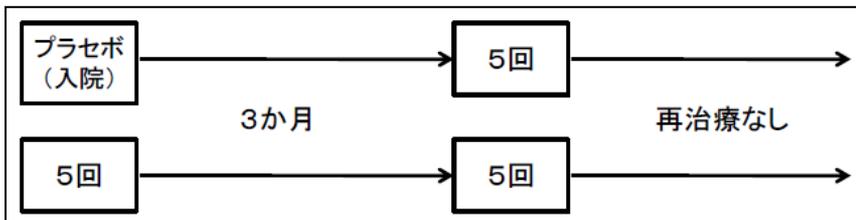
拡張型心筋症

※本邦の対象患者(治験 vs. 高度医療)

	LVEF ≤ 30	30 < LVEF ≤ 40	40 < LVEF
NYHA4度	治験	高度医療	対象外
NYHA3度			
NYHA2度	欧米治験の対象		
NYHA1度			

欧米治験の対象

※プロトコル(治験 vs. 高度医療)



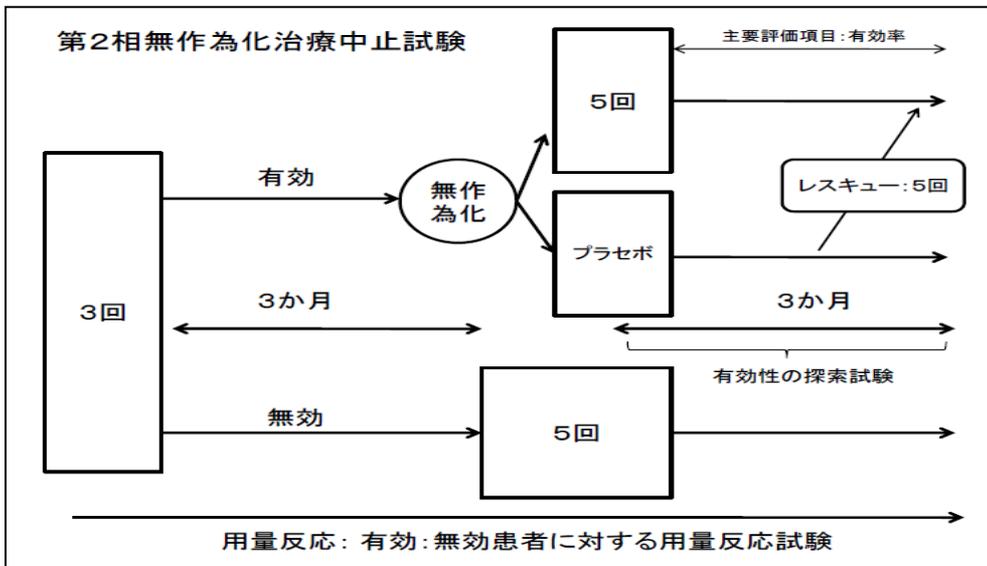
◆現在進行中の治験では・・・

- ・最初からプラセボ(入院のみ行う)を50%で設定
- ・治療回数は5回のみ(1クールか2クールのみ)
- ・クール間の間隔は3カ月のみ(有効期間は評価不能)

◆高度医療では・・・

- ・治験と異なり、奏功例と予想される患者さん(心抑制性心筋抗体の陽性者)しか対象としない
- ・プラセボは治療有効時のみ50%で設定
- ・治療回数: 3回と5回との比較を予定
- ・レスキュー: 治療の有効期間を測定する予定
- ・病態がもとに戻ったら何クールでも施行可
- ・治験の対象外でも参加することができる

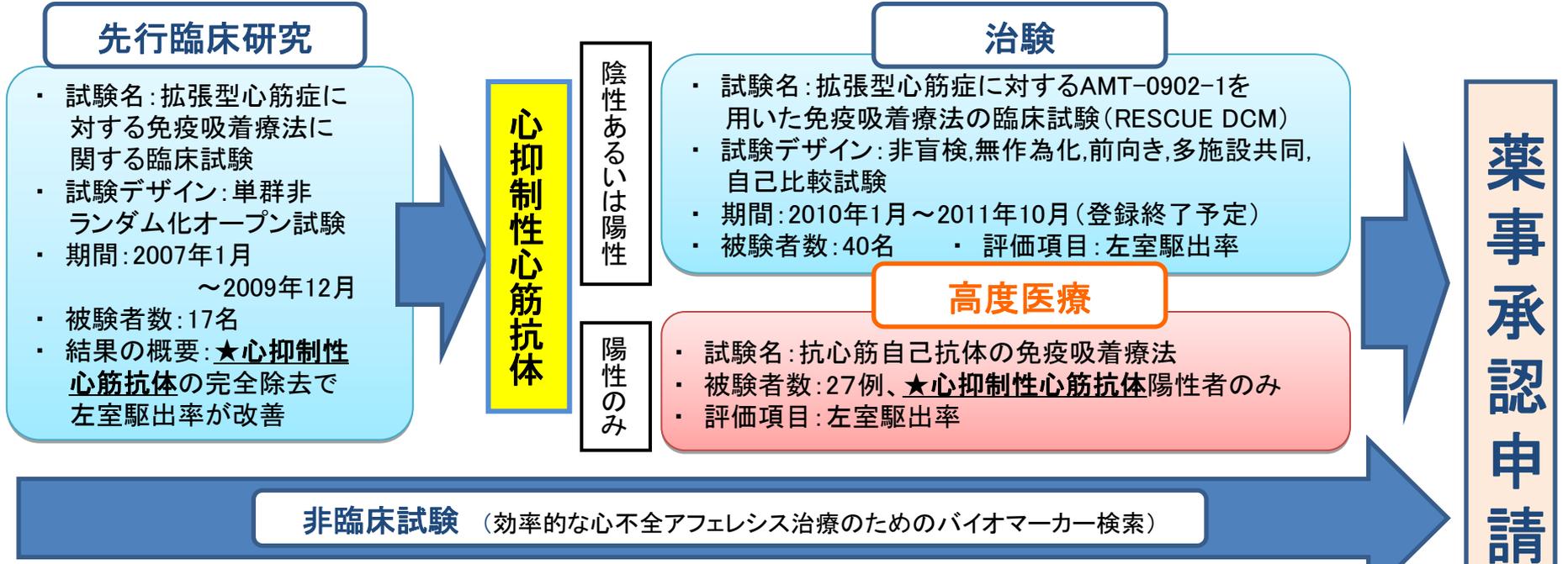
【例】治験前の臨床研究に参加した方  
 治験中に脱落した場合、治験終了後  
 B型肝炎ウィルスに感染している方  
 二次性拡張型心筋症の方 など



# 薬事承認申請までのロードマップ

試験機器：選択式血漿成分吸着器（AMT-0902-1、製品名：イムソーバTR）

高度医療での適応疾患：心抑制性心筋抗体陽性の重症心不全患者



## 先行臨床研究

- 試験名：拡張型心筋症に対する免疫吸着療法に関する臨床試験
- 試験デザイン：単群非ランダム化オープン試験
- 期間：2007年1月～2009年12月
- 被験者数：17名
- 結果の概要：★心抑制性心筋抗体の完全除去で左室駆出率が改善

心抑制性心筋抗体

陰性あるいは陽性

陽性のみ

## 治験

- 試験名：拡張型心筋症に対するAMT-0902-1を用いた免疫吸着療法の臨床試験（RESCUE DCM）
- 試験デザイン：非盲検、無作為化、前向き、多施設共同、自己比較試験
- 期間：2010年1月～2011年10月（登録終了予定）
- 被験者数：40名
- 評価項目：左室駆出率

## 高度医療

- 試験名：抗心筋自己抗体の免疫吸着療法
- 被験者数：27例、★心抑制性心筋抗体陽性者のみ
- 評価項目：左室駆出率

非臨床試験（効率的な心不全アフェレシス治療のためのバイオマーカー検索）

薬事承認申請

**当該高度医療における選択基準：**①治験対象外、②心抑制性抗心筋自己抗体が陽性、③NYHA 2度以上、④左室駆出率(LVEF)40%以下、⑤標準的心不全治療6ヵ月以上継続、⑥18歳以上  
**除外基準：**①2週間前までACE阻害薬を服用中、②既知の心臓基礎疾患が存在、③急性心筋炎、④活動性感染症、⑤悪性新生物、⑥慢性アルコール中毒、⑦妊娠、など  
**予想される有害事象：**先行臨床研究では計78回の体外循環中の副作用は嘔気1件だった、想定されるものは以下4つ：①カテーテル挿入時に発生する合併症、②カテーテル留置中に発生する感染症、③免疫吸着時に使用される医療機器の使用に伴う副作用、④免疫吸着時に使用される薬剤に対する副作用  
**治験と並行して高度医療を行う理由：**①欧米治験と同等の選択基準で実施、②治療の容量反応を観察、③治療有効期間を観察、④治験終了～承認までの評価療養の継続、⑤治験対象外症例への治療。

## 欧米での現状

### ★心抑制性心筋抗体の陽性例が奏功例

薬事承認：米国（無し）  
 欧州（無し）  
 ガイドライン記載：（無し）  
 進行中の臨床試験（有り）  
 →Multicentre randomized double-blind prospective study (Phase IV)