

先進医療審査の照会事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年3月20日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

1. 薬事承認申請までのロードマップに関して以下の点でご確認です：
- ・本研究は探索的試験の位置づけで実施され、主要評価項目の推定値及びトレミキシン治療の臨床的意義を考察するとされていますが、その結果に基づいて、次の検証的試験へと進むか否かはどのように判断されるのでしょうか。主要評価項目を2項目設定されていますが、それらの統計解析結果（とくに、一方の主要評価項目については集計方法のみで解析方法が明示されていないようです）をどのように用いるかが申請書類を拝見する限り不明瞭であるようです。
 - ・後続の検証的試験あるいは治験はどのように行うことを予定されているのでしょうか。

【回答】

本研究では、肺線維症の急性増悪を対象としており、重症度の高い状態でトレミキシン治療が開始されます。ここで、臨床における第1目標は、急性増悪の状態から離脱することができるかにあります。そして、急性増悪の状態から離脱した後も、さらに維持療法が継続され、4週間および12週間の生存率の向上が第2目標となります。最終的な有効性評価としては、4週間あるいは12週間の生存率が重要ですが、観察期間中にはトレミキシン治療は実施されず、その他の治療法の影響も強く影響することから、生存率がトレミキシン治療の効果を、明確に評価できるかは不明であり、本試験では、探索的な意義も含めて、トレミキシン治療前後の肺酸素化能も主要な評価項目として用いることにしました。

また、本探索的試験は少数例での実施のため、P/F比やAaD02はトレミキシン治療開始時において、患者間でのばらつきもあり、その改善を検討する上では、基本統計量の変化を測定時期別に算出し、改善効果は臨床的に判断することとしました。

従いまして、引き続き実施いたします検証的試験におきましては、主要評価項目は1項目に絞り込みます。どちらの項目に絞り込むかにつきましては、探

索的試験の結果を検討し、体外循環療法としてのトレミキシン治療として、より臨床的に意義の高い項目を選択いたします。

2. 届出書/様式第3号/p.13, 実施計画書/p.21, 実施計画書/p.29.

申請医療機関附属の情報科学センターをデータセンターに指定されていますが、当該センターは、おそらく学内の情報環境の整備・管理を行っているセンターであるように見受けられますが、臨床試験におけるデータマネジメント業務（実施計画書 p.21 の8節には、症例報告書の受け取りとデータベースの作成についてのみ言及されていますが、例えば、症例報告書の記載内容の問合せやそれに伴うデータの修正などの業務）を遂行できますでしょうか。

【回答】

日本医科大学 情報科学センター 伊藤高司施設長が担当業務の窓口として、一連の作業、管理について遂行することになっており、症例報告書の記載内容の問合せやそれに伴うデータの修正などの業務も対応可能となるように体制を整備しております。

3. 実施計画書/臨床研究計画書の要約/目標症例数, 実施計画書 p.2「3.1. 研究デザイン」目標患者数.

「登録患者数として100症例、解析対象患者数として20症例」と記載されています。解析に耐えうる患者数が集積するまで症例登録を行うものとも推察されますし、ここでの登録患者数は登録というよりもスクリーニングの患者数ともとらえることができますが、いずれにしましてもこの記述は不明瞭であると考えます。登録患者数と解析対象患者数のこの乖離について実施計画書内で説明を与えてください。

【回答】

本研究の対象が“急性増悪”の症例であるために、急性増悪後には、すぐに治療法を選択必要があり、患者同意を待つことが非常に困難です。従いまして、急性増悪前の患者様で同意を得て登録をしておく必要があります。また、急性増悪率は約20%と想定し、100例の登録を考えております。

実施計画書に追加記載いたします。

4. 実施計画書/p. 4 「3. 2 有効性の評価」.

「2) PMX 療法開始後 4 週間及び 12 週間の生存率」の評価方法として、「PMX 療法開始後 4 週間及び 12 週間の患者の生存の有無を確認する」とありますが、打ち切り (censoring) については考慮する必要はない (すなわち、全例、追跡を完遂できるということ) でしょうか。考慮されるのであれば、このとり扱いに関する文言が必要です。

【回答】

特発性肺線維症患者様は、治療を継続されており、必ず医療機関に通院しているため、12 週間であれば追跡可能と考えます。

また、治療方法あるいは観察期間中の患者様への制限事項も少なく、同意撤回もされないと考えております。

ただし、途中から尊厳死を主張される方についてはこれを尊重し、打ち切りとすることは考えられますが、限られた症例と考えます。

従いまして、打ち切りについては考慮する必要はないと考えます。

5. 実施計画書/p. 6 「3. 3 安全性の評価」.

「重篤な有害事象に関して、5 症例毎に評価委員会によって検証」と記載されていますが、「5 症例毎」の頻度で被験者を保護できると考えてよいでしょうか。頻繁になります「1 症例毎」の頻度も考えられますが、ご検討ください。

【回答】

トレミキシンは、敗血症治療用の医療機器としては、承認後 10 年以上が経過しており、その安全性は確認されていること。また、先行する特発性肺線維症への使用時も、重大な有害事象が報告されていないことから、5 症例毎の頻度でも、被験者の保護はされていると考えます。

また、「5 症例毎」は、有害事象が観察されなかった症例も含む 5 症例であり、全体で 4 回実施されます。これは、担当医師が有害事象ではないと判断した症例に対しても、評価委員が再度確認するためであり、この意味でも、5 症例毎で被験者保護が可能と考えております。

6. 実施計画書/p. 22「3.3 有効性の評価」.

「1) 肺酸素化能 (P/F 比及び AaD02) の基本統計量を、測定時期別に算出する」と記載されており、集計の方法のみが規定されています。主要評価項目の一つであるだけに解析が必要であると考えます。それ故、その方法を実施計画書内で明記した方がよいです。また、もう一つの主要評価項目である 2) については、症例数設計の根拠や申請書内の記述との整合性を考えると、95%信頼区間の推定も必要であり、その旨も実施計画書内で明記した方がよいです。また、これ以外の評価項目（例えば、探索的評価項目）に関する集計や統計解析についても記述がないようです。可能な限り言及することが望ましいと考えます。

【回答】

臨床統計専門家と相談し検討いたしました。

1) 今回の試験は日本人を対象にした統一プロトコールで初めて行われる前向き試験であり、探索的に実施する試験であります。そのため、P/F 比や AaD02 に関しての初期値や治療後の値のバラツキ等もこの試験で、統一のプロトコールのもとでデータ集計のみといたしました。その値を用いて、今後の検証的試験の例数設計に用い、解析も実施する計画です。従いまして、本試験においては、肺酸素化能につきましては、基本統計量の算出のみとしております。

ただし、20症例の各患者様毎の P/F 比や AaD02 が集計できれば、臨床的には有効性を示唆できるデータが得られると考えております。

2) 生存率につきましては、95%信頼区間の推定を実施するように実施計画書内に記載いたします。その他の評価項目につきましては、上記 1) に記載と同様に、本試験では探索的にその変動を観察することが目的であり統計解析は実施せず、今後の検証的試験において、評価パラメーターとして採用するか否かを含めて検討して、評価解析するようになりたいと考えます。

7. 実施計画書/p. 28「16.2 有害事象に対する処置」.

有害事象の報告手順やその内容についての記載がないようですので、先進医療通知との整合性もご検討いただき、ご修正いただく必要があると考えます。

【回答】

「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成 24 年 7 月 31 日付け医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号）に従い、地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告するように記載を修正します。

8. 届出書/様式第 3 号/p. 12, 実施計画書/臨床研究計画書の要約/目標症例数.

以下の点をご検討ください：

- ・「予測有効率」→「有効率」と変更してください（「予測」という語は、統計的術語の視点からみると、不適切であり、誤解を与える可能性があります）。
- ・有効率の 60%やその下限の 10-40%の設定根拠を与える参考文献番号も与えてください。
- ・目標症例数である 20 例は、4 週の時点での生存率に関して精度ベースに基づく例数設計で算出されたものであるようですが、もう一つの主要評価項目を評価するのに十分な症例数といえるでしょうか。主要評価項目に設定している以上、この点についても記述が必要であると考えます。

【回答】

臨床統計専門家と相談して検討しました。

- ・予測有効率は有効率と修正します。
- ・有効率 60%にあたる文献は（申請書添付文献 8）、下限値の論文に関しては、諸外国の報告（申請書添付文献 1 及び 10）を参考にしました。
- ・指示事項 6 でも回答いたしましたように、本試験は探索的に実施する試験であり、P/F 比や AaD02 に関しての初期値や治療後の値のバラツキ等もこの試験で、統一のプロトコールのもとでデータ集計します。その値を用いて、今後の検証的試験の例数設計に用いる計画です。従いまして、本試験においては、報告されている論文の生存率および実施可能例数のみを根拠とする例数設定を実施いたしました。

ただし、20 症例の各患者様毎の P/F 比や AaD02 が集計できれば、臨床的には有効性を示唆できるデータが得られると考えております。

9. 届出書/様式第3号/p. 12.

「臨床研究モニタリングチェックリスト」(臨床研究実施計画書 別紙書式7)が見当たりませんでした。その他の別紙もあわせてご添付ください。

【回答】

臨床研究実施計画書は、臨床研究実施手順書の誤記ですので修正いたします。別紙は全て実施手順書の別紙ですので添付は不要と判断しております。

10. 実施計画書/p. 14 「7.1 臨床研究の実施手順の概要」「表 7.1 臨床研究スケジュール」

「*9: PMX 療法の開始が、登録時検査後、あるいは前 PMX 終了時検査後 12 時間以内であれば...」の内容を読み取ることができませんでした。表現を改めた方がよいです。

【回答】

「*9: PMX 療法開始時の検査は、該当する PMX 療法施行の開始が、登録時検査後あるいは前回の PMX 療法の終了時検査後から 12 時間以内であれば、実施不要。」に修正いたします。

11. 実施計画書/p. 16 「7.2 臨床研究の実施手順」「7.2.1.2 登録時」.

「除外基準 7」→「除外基準 6」, 「除外基準 2」→「除外基準 1」, 「除外基準 6」→「除外基準 5」だと考えます。

【回答】

修正いたします。

12. 実施計画書/p. 18 「7.2 臨床研究の実施手順」「7.2.4 中止時」.

「治験を中止した時点」→「本研究を中止した時点」と修正してください。

【回答】

修正いたします。

13. 実施計画書/p. 24「12.2 倫理審査委員会」.

「研究統括責任者」, 「臨床統括責任者」といった用語の整理又は統一を行ってください.

【回答】

「研究統括責任者」に統一いたします。

14. 実施計画書 p. 28「17. 臨床研究実施計画の登録」.

可能であれば, 「データベース」を具体的に記述してください (8.2項の「データベース」という語とも重複していますので, 少なくとも別の語で置き換えた方がよいです).

【回答】

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) への登録を考えておりますので, 「データベース」は「公開情報ネットワーク」に修正いたします。

先進医療審査の照会事項（田島構成員1）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年3月8日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 教授 吾妻安良太

【同意説明文書について】

- 1.
5. 特発性肺線維症と急性増悪について
6. PMX療法
「特発性肺線維症の急性増悪期」及び「肺酸素化能」について、分かり易く説明して下さい。

対応：新旧対照表の通りに追記し、「特発性肺線維症の急性増悪期」及び「肺酸素化能」について、分かり易く説明しました。

- 2.
7. トレミキシンについて
 - ①「体外循環療法」について、分かり易く説明して下さい。
 - ②トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合がどのように振り分けられるか説明して下さい。

対応：新旧対照表の通りに追記し、①「体外循環療法」について、分かり易く説明しました。

また、②トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合がどのように振り分けられるかについても、追記いたしました。

3.

8. 臨床研究の方法 (1) 診察、検査について

- ①血液検査の検査回数と血液採取量が、実施計画書20頁の記載内容と異なるのは何故ですか？
- ②臨床研究スケジュール表について、「併用薬・併用療法の調査」のほかに、「併用薬・併用療法の投与」の欄を設けて投与期間が分かるようにして下さい。

対応：① 実施計画書では15～16mLとの記載であり、わかりやすくするために、四捨五入した約20mLで記載しました。

② 「併用薬・併用療法の投与」の欄を臨床研究スケジュール表に追加して記載しました。

4.

9. この臨床研究への参加予定期間

(3)には「後観察期間」と記載されているが、臨床研究スケジュール表には「経過観察期間」と記載され、記載が異なっているので、どちらかに統一して下さい。

対応：経過観察期間に統一いたしました。

5.

14. その他の治療方法について

「ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬、免疫抑制剤」の総てが、本臨床試験においてPMX療法と併用されるものであることが分かるように記載して下さい。

対応：新旧対照表の通りに追記し、ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬、免疫抑制剤」の総てが、本臨床試験においてPMX療法と併用されるものであることを記載しました。

6.

15. 健康被害が起きた場合の補償と治療について

加入予定或いは加入済みの保険の内容が分かる資料があれば提出して下さい。

対応：これから加入を予定しております、賠償保険の見積書を添付しました。

7.

22. 臨床研究に伴う費用について

臨床試験に参加することによって追加負担することになる費用の実額を、トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合に分けてそれぞれ記載して下さい。

対応：日本医科大学付属病院ではトレミキシン2回使用では488000円、3回使用では732,000円が自己負担されることを、神奈川県立循環器呼吸器病センターでは、トレミキシン2回使用では370,000円、3回使用では555,000円の追加負担に成ることを記載しました。

8.

26. 研究資金と利益相反について

トレミキシン1本の価格を記載して下さい。

対応：トレミキシン1本の価格、325,000円を記載しました。

2013年3月8日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

申請課題名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

文 書 名：同意説明文書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
5.	<ul style="list-style-type: none"> 特発性肺線維症は急性増悪を起こすことがあり、 73例を検討し肺酸素化能の改善がみられました。 	<ul style="list-style-type: none"> 特発性肺線維症は急性増悪（<u>経過中に新たにX線検査により病態の進行が確認され、急激に動脈の血液中の酸素の量が低下して呼吸困難を認めること</u>）を起こすことがあり、 73例を検討し肺酸素化能（<u>呼吸により酸素を取り込んでいる動脈血中の酸素の量を維持できる能力</u>）の改善がみられました。 	<p>「特発性肺線維症の急性増悪」及び「肺酸素化能」について、分かり易く説明</p>
7.	<p>トレミキシン1本につき6時間以上（24時間まで）、最低2本（最大3本）を、以下の図のように、体外循環療法として使用します。</p>	<p>トレミキシン1本につき6時間以上（24時間まで）、最低2本（最大3本）を、以下の図のように、<u>体外循環療法（いったん体外に取り出した血液を、医療機器内を通過させて、病因物質の吸着除去等の浄化処理をし、その後、きれいになった血液を体内に戻す療法）</u>として使用します。 <u>全ての患者さんで最大3本のトレミキシンカラムによる体外循環療法を行います。2本施行後に明らかな呼吸状態の悪化が認められる場合には主治医の判断により3本目は施行を中止することがあります。</u></p>	<p>①「体外循環療法」について分かり易く説明 ②トレミキシン2を2本使用する場合と3本使用する場合がどのように振り分けられるか説明</p>

8.	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">前観察期間</th> <th rowspan="2">PMX療法施行期間</th> <th colspan="5">経過観察期間</th> <th rowspan="2">中止時</th> </tr> <tr> <th>1日後</th> <th>3日後</th> <th>1週間後</th> <th>4週間後</th> <th>12週間後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床研究機器の使用</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液・尿検査^{1), 2)}</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>胸部画像³⁾</td> <td>○⁴⁾</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○⁴⁾</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>診察</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有害事象の観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>併用薬・併用療法の調査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>		前観察期間	PMX療法施行期間	経過観察期間					中止時	1日後	3日後	1週間後	4週間後	12週間後	臨床研究機器の使用		○							血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○	胸部画像 ³⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○	診察	○	○	○	○	○	○	○		血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定	○	○	○	○	○	○	○	○	有害事象の観察								○	併用薬・併用療法の調査								○	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">前観察期間</th> <th rowspan="2">PMX療法施行期間</th> <th colspan="5">経過観察期間</th> <th rowspan="2">中止時</th> </tr> <tr> <th>1日後</th> <th>3日後</th> <th>1週間後</th> <th>4週間後</th> <th>12週間後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床研究機器の使用</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液・尿検査^{1), 2)}</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>胸部画像³⁾</td> <td>○⁴⁾</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○⁴⁾</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>診察</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有害事象の観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>併用薬・併用療法の調査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>併用薬・併用療法の投与</td> <td>←</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>→</td> </tr> </tbody> </table>		前観察期間	PMX療法施行期間	経過観察期間					中止時	1日後	3日後	1週間後	4週間後	12週間後	臨床研究機器の使用		○							血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○	胸部画像 ³⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○	診察	○	○	○	○	○	○	○		血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定	○	○	○	○	○	○	○	○	有害事象の観察								○	併用薬・併用療法の調査								○	併用薬・併用療法の投与	←							→	臨床スケジュール表について、「併用薬・併用療法の調査」のほかに、「併用薬・併用療法の投与」の欄を設けて投与期間が分かるようにする
	前観察期間				PMX療法施行期間	経過観察期間					中止時																																																																																																																																																											
		1日後	3日後	1週間後		4週間後	12週間後																																																																																																																																																															
臨床研究機器の使用		○																																																																																																																																																																				
血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
胸部画像 ³⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○																																																																																																																																																														
診察	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																															
血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
有害事象の観察								○																																																																																																																																																														
併用薬・併用療法の調査								○																																																																																																																																																														
	前観察期間	PMX療法施行期間	経過観察期間					中止時																																																																																																																																																														
			1日後	3日後	1週間後	4週間後	12週間後																																																																																																																																																															
臨床研究機器の使用		○																																																																																																																																																																				
血液・尿検査 ^{1), 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
胸部画像 ³⁾	○ ⁴⁾		○	○	○	○ ⁴⁾	○	○																																																																																																																																																														
診察	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																															
血圧、呼吸数、体温、脈拍数、意識レベルの測定	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																														
有害事象の観察								○																																																																																																																																																														
併用薬・併用療法の調査								○																																																																																																																																																														
併用薬・併用療法の投与	←							→																																																																																																																																																														
9.	後観察期間	経過観察期間	用語の統一																																																																																																																																																																			
1 4.	<p>・免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミドなど）副作用には、腎障害、高血圧、歯肉肥厚、骨髄抑制、出血性膀胱炎、二次発癌などがあります。</p>	<p>・免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミドなど）副作用には、腎障害、高血圧、歯肉肥厚、骨髄抑制、出血性膀胱炎、二次発癌などがあります。</p> <p><u>なお、この臨床研究では、ステロイド大量療法、好中球エラストラーゼ阻害薬、免疫抑制剤の全てが、医師の管理の元、PMX療法に併用されます。</u></p>	「ステロイド大量療法、好中球エラストラーゼ阻害薬、免疫抑制剤」の総てが、本臨床試験においてPMX療法と併用されることを記載																																																																																																																																																																			
2 2.	<p>また、通院のための交通費などは、ご自身に負担していただくこととなります。</p> <p>医療費に関する詳細については、担当医師にお問い合わせ下さい。</p>	<p>また、通院のための交通費などは、ご自身に負担していただくこととなります。</p> <p><u>この臨床研究に参加することにより、先進医療として追加負担される金額は、トレミキシシン2本施行した場合には、488,000</u></p>	臨床研究に参加することによって追加負担することになる費用																																																																																																																																																																			

		<p><u>円(370,000円)、3本施行した場合には、732,000円(555,000円)になります。</u></p> <p>医療費に関する詳細については、担当医師にお問い合わせ下さい。</p>	<p>の実額を、トレミキシンを2本使用する場合と3本使用する場合に分けてそれぞれ記載</p>
26.	<p>この臨床研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：びまん性肺疾患に関する調査研究）を主たる研究資金としています。</p>	<p>この臨床研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：びまん性肺疾患に関する調査研究）を主たる研究資金としています。<u>また、企業からはトレミキシン(価格:325,000円)を、患者さん1人に対して2本あるいは3本提供されます。</u></p>	<p>トレミキシン1本の価格を記載</p>

2013年 3月11日

日本医科大学病院 呼吸器内科
吾妻 安良太先生

三井住友海上火災保険株式会社
株 式 会 社 カ イ ト ー

臨床研究保険のお見積

拝啓 時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。弊社業務につきましては、平素より格別のご高配を賜り有難く厚く御礼申し上げます。

さて、ご依頼を頂いておりました臨床研究に関する賠償責任保険につきまして、下記の通りお見積いたしました。下記内容にてお引き受けいたしますのでご検討のうえご採用賜りますようお願い申し上げます。

敬具

記

1. 対象試験

『特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法(PMX 療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験』

2. 対象施設

臨床研究を行う全ての施設

3. 被験者数

予定症例数: 20例

4. 保険契約者

日本医科大学病院 呼吸器内科

吾妻 安良太先生

5. 被保険者

臨床研究機関、臨床研究機関の長、その他臨床研究に携わるもの

6. 臨床研究保険の概要

(1)この保険は、臨床研究に起因して被験者の身体障害が発生し、被保険者が法律上の賠償責任、またはインフォームドコンセントに基づく補償責任を負担することによって損害を被った場合に、保険金をお支払します。

ただし、①医薬品自体の欠陥によるメーカーの賠償責任は対象となりません。

②医療行為に起因する賠償責任については医師が加入する医師賠償責任保険によって対応することになります。

7. 保険期間

2年間+ Tail Cover1年間

8. てん補限度額

(1) 賠償責任てん補限度額

1名:1億円 1事故・保険期間中:3億円

(2) 補償責任テーブル

◇患者を対象 被験者1人あたり

	区 分	てん補限度額
死 亡	(生計維持者)	2,000 万円
	(非生計維持者)	700 万円
後遺障害1級	(生計維持者)	3,000 万円
	(非生計維持者)	2,000 万円
後遺障害2級	(生計維持者)	2,400 万円
	(非生計維持者)	1,600 万円

(3) 全体のてん補限度額

保険期間中:3億円

※上記てん補限度額は損害賠償責任と補償責任の合計のてん補限度額です。

(4) 免責金額

なし

9. 保険料

228,000円

10. 特記事項

免責設定されている『免疫抑制剤、抗がん剤等を使用する試験』につきましては、当該免責を削除いたします。

以上

先進医療審査の照会事項（田島構成員 2）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013 年 3 月 18 日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

【同意説明文書について】

1. 「9. この臨床研究への参加予定期間」にある、(2) の「最大 4 日間」という期間について、実施計画書本文 2 頁目の「実施方法 2.」を読んでも、次頁の図を見ても、最大が 4 日間（96 時間）とは思えません。この点、何故 4 日間になるのでしょうか。

回答：

4 日間は PMX 使用日のインターバル日数を合計した間違った数値でした（24 時間 + 72 時間）。PMX 使用の最大 24 時間 × 3 本の 3 日間も合計し、以下の通り修正いたします。

新旧対照表の通り「最大 4 日間」を「最大 7 日間」に修正しました。

PMX1 回目…最大 24 時間まで実施	}	合計最大 7 日間(168 時間)
最大 24 時間以内に PMX2 回目		
PMX2 回目…最大 24 時間まで実施		
最大 72 時間以内に PMX2 回目		
PMX3 回目…最大 24 時間まで実施		

2. 「2.2. 臨床研究に伴う費用について」の 3 行目から始まる「この臨床研究に参加することにより、あなたの自己負担金が少なくなるのは以下の部分です。」の一文を削除すること。

この書き方からすると、少なくなるのは無償提供されるトレミキシンの価格分を示すと思われますが、そうであれば単に無償提供されることを書けば分かりますし、「以下の部分」と言うと、更にその他の部分も指していると誤解される可能性もあり、趣旨が分かりにくくなる虞れがあるからです。

回答：

新旧対照表の通り、「この臨床研究に参加することにより、あなたの自己負担金が少なくなるのは以下の部分です。」の一文を削除しました。

以上

先進医療審査の照会事項（伊藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレキソンをを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013 年 3 月 12 日

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 吾妻安良太

1. PMX 使用直後の効果がある症例の報告があり、4 週目の生存率を指標に PMX の有効性を評価することは探索的試験として統計的な検討も含めて、適切と思われるが、作用機序として単球の活性化抑制や活性化白血球の除去であるならば、LCAP 療法や GCAP 療法の方が有効性が高いのではないかと。

回答：

特発性肺線維症の急性増悪の基本病態はびまん性肺胞障害（diffuse alveolar damage: DAD）であり、活性化好中球以外にも、様々な液性因子やメディエーターの関与が知られています。具体的には matrix metalloproteinase (MMP)、high mobility group box (HMGB)-1 や炎症性サイトカイン/ケモカインなどが報告されています。

PMX についてはこれらの液性因子やメディエーターに対する改善効果が多数報告されています。（参考文献 2、3、6 参照）

一方で、LCAP や GCAP による白血球吸着のみでは DAD 病態に対する治療では不十分であると考えられ、また、これまで DAD 病態に対する LCAP や GCAP 使用例は報告されておらず、その有効性も確認できておりません。

極めて難治である DAD 病態に対しては、活性化好中球を含め、様々な液性因子やメディエーターに対する作用を有する PMX が第 1 優先であると考えております。

本研究を通して、これらの液性因子やメディエーターの血液中の動態も観察することで、その有効性の作用機序が明らかになると考えております。