

高度医療の名称	抗心筋自己抗体の免疫吸着療法(拡張型心筋症に係るものに限る。)
適応症	<p>拡張型心筋症 (NYHA分類2度以上の心不全症状を有し、左心駆出率が40%以下であり、かつ、標準的な心不全治療が少なくとも6ヵ月以上継続して行われており、抗心筋自己抗体陽性の者に係るものに限る。)</p> <p style="text-align: right;">※条件の詳細については別添参照。</p>
内容	<p>(先進性)</p> <p>拡張型心筋症は、進行性の心筋障害によって重症心不全を呈する、極めて予後不良の疾患である。従来の治療法は、いずれも心不全に対する対症療法に限られており、根治するには心臓移植しか選択肢がない。その発症メカニズムには、ある種の遺伝的背景と、ウイルス感染を契機として生じた自己免疫異常(抗心筋自己抗体の産生)が関わっているとする知見が蓄積されつつある。また、抗心筋自己抗体が単独で本症に似た心病変を誘導することを示す基礎研究も発表されている。</p> <p>本技術は、選択式血漿成分吸着器(商品名:イムソーバTR<sup>®</sup>)を用いて、血漿中の抗心筋自己抗体を体外で吸着除去することにより、本症を病因特異的に治療することを目指したものである。なお、ドイツでは既に、ほぼ同様の治療法の臨床応用が始まっており、現在多施設共同研究の実施中である。</p> <p>※本機器は、重症筋無力症等の免疫性神経疾患の治療について保険適用されている(J039 血漿交換療法(1日につき)4,200点)。</p> <p>(概要)</p> <p>他疾患で実施されている血漿交換と同様の方法で、体外循環を用いて抗心筋自己抗体を吸着除去する。具体的には、まず内頸静脈に透析用のカテーテルを挿入し、採取した血液を血漿分離器により血球と血漿に分離する。次に、血漿をイムソーバTRへ流し、抗心筋自己抗体を除去する。その後、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約1.5リットル、治療時間は約3時間程度である。</p> <p>第1クールは、約1週間入院して計3回の治療を実施し、3ヶ月間後に治療効果を判定する。さらに、第2クールとして約2週間入院し、計5回の治療を実施する。</p> <p>(効果)</p> <p>申請医療機関において実施した6例(うち自己抗体陽性例は3例)のうち、治療後3~6ヶ月における治療効果を確認した4例については、6分間歩行テストについて改善を示し(平均:治療前289m→治療後354m)、左室駆出率については2例が改善を認めた(治療前25%→10日後31%、治療前9%→3ヶ月後18%。いずれも自己抗体陽性例)。左室駆出率改善例では、心不全マーカーである血漿ANPや血漿BNPにも有意な改善を認めた。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>約113万4千円</p>
申請(調整)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】

「抗心筋自己抗体の免疫吸着療法（拡張型心筋症に係るものに限る。）」の適応症について

（申請書類より抜粋）

### 選択基準

- （1）抗心筋自己抗体が陽性。
- （2）心不全の自覚症状が、ニューヨーク心臓病協会心機能分類（NYHA 分類）で2度以上。
- （3）左室駆出率が40%以下。
- （4）標準的な心不全治療が少なくとも6ヶ月以上、継続して行われている。
- （5）年齢は20歳以上。ただし、性別は問わない。

NYHA 分類は身体活動能力質問表（SAS: specific activity scale）によって判断する。左室駆出率は、安静心筋シンチグラフィーの測定値をもって判断する。「標準的な心不全治療」とは、ACE 阻害薬もしくは ARB、ジキタリスを含む強心薬、利尿薬、ならびに $\beta$ 遮断薬、の投与を意味する。

### 除外基準

- （1）ACE 阻害薬を服用中、もしくは少なくとも試験開始の2週間前まで服用。
- （2）陳旧性心筋梗塞、心臓弁膜症、2次性心筋疾患などの既知の心臓基礎疾患が存在する。
- （3）急性心筋炎。
- （4）活動性の感染症（ウイルス性肝炎を含む）を有する。
- （5）悪性新生物を有する。
- （6）慢性的なアルコールの過度摂取により肝臓・心臓に障害が出現している症例。
- （7）妊娠している方、授乳中の方、妊娠している可能性のある方および本試験中に妊娠を希望される方。
- （8）本臨床研究以外の臨床試験もしくは治験に参加中の方。
- （9）担当医師が本試験への参加に不相当と判断した方。

なお、「アルコールによる肝臓・心筋障害」とは、慢性肝炎、肝硬変、アルコール性心筋症、を意味する。

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	抗心筋自己抗体の免疫吸着療法(拡張型心筋症に係るものに限る。)
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	A. 倫理的問題等はない。 <input checked="" type="checkbox"/> 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="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、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 <input checked="" 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	A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input checked="" 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: 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 否  コメント: 本研究を患者の自己負担のもとで行うことが適切であるかについては 議論が必要である。

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。

## 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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>	
<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 ・ 不適
5. 補償内容	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）というものは、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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 患者相談等の対応体制についても記載すべきである。</li> </ul>	
<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"> <li>・ 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。</li> </ul>	

【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	適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適 ・ 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	適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	適 ・ 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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> </ul>	

- ・ 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）がいらっしゃ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、CRF を用意する、CRF 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（うち既の実績のある症例数 6 例）	予定試験期間	～2011 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。）  （案 1） ・ 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。  （案 2） ・ 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。			
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。）			

指摘事項の修正確認日：平成 21 年 5 月 28 日 第 8 回高度医療評価会議にて認可