

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧13）

評価委員 主担当： 伊藤
副担当： 飛田 技術専門委員：

| | |
|---------------|---|
| 先進医療 の名称 | 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 特発性肺線維症（急性増悪の場合に限る。） |
| 申請医療 機関の名称 | 日本医科大学付属病院 |
| 医療技術 の概要 | <p>○特発性肺線維症（以下、IPF）の急性増悪患者を対象とし、従来の薬剤投与（ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）による治療にPMX療法を追加したときの、有効性及び安全性を検討する。</p> <p>○主要評価項目：PMX療法開始後4週間の生存率（Kaplan-Meier法）</p> <p>○副次評価項目：①肺酸素化能の短期効果（P/F比、AaD02）②胸部画像の短期及び中期効果（X線画像又はHRCT画像）③血中CRPの短期効果④肺酸素化能の中期効果（P/F比、AaD02）⑤人工呼吸器の使用期間⑥PMX療法開始後12週間の生存率（Kaplan-Meier法）</p> <p>○目標症例数：同意取得患者数100症例、解析対象患者数20名</p> <p>○試験期間：承認日～2018年6月（登録期間を3年と仮定してFPI～LP0までの3.5年間）</p> |
| 医療技術 の試験結果 | <p>○安全性の評価結果：有害事象は20例中16例（80.0% [95%CI：56.34%, 94.27%]）に認められ、その内、PMXとの因果関係を否定できない有害事象は、脳梗塞、血尿、鼻出血が各1例（5.0% [95%CI：0.13%, 24.87%]）であった。</p> <p>重篤な有害事象は20例中11例（55.0% [95%CI：31.53%, 6.94%]）に認められ、その内、死亡は10例であったが、PMXとの因果関係を否定できなかった脳梗塞の1例（5.0% [95%CI：0.13%, 24.87%]）を除き、死亡とPMXとの因果関係は否定された。本臨床研究の安全性は、本研究を実施する医師とは独立した3名の医学専門家により構成された評価委員会で審議され、「全症例を通じ、発現した重篤な有害事象（全20例中11例に発現）のうちPMX療法との因果関係が否</p> |

定できなかった有害事象は脳梗塞 1 例のみであり、それ以外は否定されていること、また因果関係が否定できなかった有害事象（全 20 例中 3 例に発現）のうち脳梗塞 1 例（重症度：高度）を除いて、重症度は軽度であったことより、PMX 療法の安全性については、臨床使用上、十分に許容できる範囲であり特段の問題はないと判断する」との結論を得た。一般臨床検査値及びバイタルサインにおいて臨床上意味のある変動を示した項目は認められなかった。

○有効性の評価結果：主要評価項目である Kaplan-Meier 法により推定した PMX 療法開始後 4 週間時点の生存率（95%CI）は 65.0%

（40.3%，81.5%）であり、生存率の 95%CI の下限は外部参照値（既存の治療法の生存率上限である 40%）を上回った。

Kaplan-Meier 法により推定した PMX 療法開始後 12 週間時点の生存率（95%CI）は 50.0%（27.1%，69.2%）であり、生存率は外部参照値（既存の治療法の 4 週間時点生存率上限である 40%）を上回った。

AaD02 及び P/F 比の PMX 療法施行期間中の変化量は、PMX の使用本数が増えるに従って大きくなり、AaD02 は 2 本目 PMX 療法施行終了時（平均値±標準偏差（p 値）：-56.2359±86.00078 mmHg（p=0.0195），以下同様），P/F 比は 2 本目 PMX 療法施行終了時（63.0633±74.38284（p= 0.0054））及び 3 本目 PMX 療法施行終了時（113.1938±85.03436（p= 0.0070））で有意な改善が認められた。

また、AaD02 及び P/F 比いずれも、PMX 療法施行開始後 12 週間時点まで改善は維持された。

胸部画像の PMX 療法終了後 24 時間時点、72 時間時点、1 週間時点、PMX 療法開始後 4 週間時点及び 12 週間時点の改善率は、胸部 X 線画像所見では 37.5%，42.9%，73.3%，66.7%及び 75.0%，胸部 HRCT 画像所見では 50.0%，100.0%，100.0%，81.1%及び 100.0%であった。

血中 CRP の PMX 療法施行期間中の変化量は、PMX の使用本数が増えるに従って大きくなり、1 本目 PMX 療法施行終了時（平均値±標準偏差（p 値）：-2.034±2.3107 mg/dL（p=0.0111），以下同様）及び 2 本目 PMX 療法施行終了時（-4.073±3.9132 mg/dL（p=0.0018））で有意な改善が認められ、PMX 療法施行開始後 12 週間時点まで改善は維持された。

○発生した有害事象：発現率 10.0%以上の有害事象は、20 例中、特発性肺線維症が 10 例（50.0% [95%CI：27.20%，72.80%]），肺炎が 4

| | |
|----------|--|
| | <p>例（20.0% [95%CI : 5.73%, 43.66%]）、便秘が2例（10.0% [95%CI : 1.23%, 31.70%]）、肝障害が2例（10.0% [95%CI : 1.23%, 31.70%]）、気胸が2例（10.0% [95%CI : 1.23%, 31.70%]）であった。その他の有害事象の発現率は全て5.0%（95%CI : 0.13%, 24.87%）であった。また、PMXとの因果関係を否定できない有害事象は、20例中、脳梗塞、血尿、鼻出血が各1例（5.0% [95%CI : 0.13%, 24.87%]）に認められた。</p> <p>重篤な有害事象の内訳は、特発性肺線維症が10例（50.0% [95%CI : 27.20%, 72.80%]）、肺炎が2例（10.0% [95%CI : 1.23%, 31.70%]）、脳梗塞、誤嚥性肺炎、気胸、呼吸不全、空気塞栓症が各1例（各5.0% [95%CI : 0.13%, 24.87%]）であった。その内、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、脳梗塞の1例（5.0% [95%CI : 0.13%, 24.87%]）であった。</p> <p>なお、脳梗塞の1例については評価委員会で検討されており、脳循環に注意してPMX療法を実施することで本臨床研究の継続は可能との評価を得ている。</p> <p>○結論：IPFの急性増悪例に対するPMX療法の施行により、生存率は既存治療と比べて大きく向上し、肺酸素化能、胸部画像所見が改善することが確認された。また、安全性についても臨床使用上、特段の問題はなかったことから、PMX療法は有用な治療法であることが示唆された。予防法や治療法が確立しておらず、非常に予後の悪い致死的な疾患であるIPF急性増悪に対し、本臨床研究で有用性が示唆されたPMX療法を医療現場に提供することの臨床的意義は極めて大きいものとする。</p> |
| 臨床研究登録ID | UMIN000013116 |

主担当：伊藤構成員

| | |
|-----|---|
| 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><input checked="" type="checkbox"/> 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> |
|-----|---|

| | |
|--|--------|
| | E. その他 |
| <p>コメント欄：</p> <p>本試験はステロイド大量療法および好中球エラスターゼ阻害薬さらにシクロフォスファミドおよびシクロスポリンを使った上で PMX 療法の効果を評価している。主要評価項目の4週後の生存率は65%、副次評価項目の12週時点での生存率は50%であった。特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX治療法の効果は2012年に公表された73例の後ろ向き観察研究における1か月生存率70%、3か月生存率34.4% (Intern Med 51: 1487-1491, 2012)をほぼ再現している。コルチコステロイド+シクロスポリンに遺伝子組換えヒトロンボモジュリンを併用した肺線維症急性増悪患者の3か月生存率が70%という成績 (Chest 148:436-443, 2015)も示されており、PMX療法を併用しないステロイド大量療法および好中球エラスターゼ阻害薬さらにシクロフォスファミドおよびシクロスポリン治療との比較対照試験なしでPMX療法を有効と評価することは難しい。</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：本試験において20例のうち2例に脳梗塞が発症した。うち1例はブラッドアクセス抜去に起因した脳空気塞栓症でPMX療法と直接関係しないと評価されたが、本治療の実施に伴って発現した。もう1例はPMX療法3本目の翌日に発症した脳梗塞で因果関係が否定できないとされている。</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>D. その他</p> |
| <p>コメント欄：本治療法はバイタルサインが安定しない状況下でブラッドアクセスを伴うため、体外循環に精通した実施者が必要ではないかと憂慮する。</p> | |

| | |
|-----------|---|
| 総合的なコメント欄 | 肺線維症の急性増悪は急速に進行し、予後が悪いが、標準治療が確立していないと思われるが、コルチコステロイドに加え、サイクロスポリン、タクロリムス、リツキシマブなどの免疫抑制剤、さらに本PMX療法や遺伝子組換えトロンボモジュリンなどの試験成績も提示されている。非侵襲的補助換気技術や様々な治療法も進歩しており、本治療法の有効性を明確にするためには同時対照比較試験が必要ではないかと思慮する。 |
|-----------|---|

| | |
|--|--|
| 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 | 治療前エンドトキシンの欠測など、20例の登録症例のうち9例（11件）が適格基準に違反/抵触しており、本試験結果のみで、薬事承認申請に十分であるとは言い難い。 |
|--|--|

副担当：飛田構成員

| | |
|-----|---|
| 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><input checked="" type="checkbox"/> 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>E. その他</p> |
|-----|---|

コメント欄：

2019年4月22日付け回答2の通り、本試験では計画書の適格基準の記載が、実際の被験者の組み入れ時の緊急的な状況とのズレ及び、2016年の新診断基準案で除外とされていた感染を誘引とする場合もIPF急性増悪に含められることになったため、20例の登録症例のうち9例（11件）が適格基準に違反/抵触しています。これらの逸脱は、いずれも評価への影響はないと医学的に判断され解析対象とされたことについては理解できますが、本来であれば実態に即した計画書の変更や適格基準値の設定等を行うべきであったと考えます。

試験計画時に設定された既存の治療法における生存率40%以下と比べると本試験で観測されたPMX療法開始後4週間時点の生存率が65.0%、その95%信頼区間が[40.3%, 81.5%]であり、副次評価項目の経時的な推移等からも本技術の効果が期待

される結果となっています。一方で、本試験デザインは非盲検非対照試験であることから、本結果のみをもって本技術を従来の治療法よりも有効であると結論づけるには、更なる詳細な検討が必要であると考えます。

| | |
|--------|---|
| 安全性 | A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他 |
| コメント欄： | |

| | |
|--|--|
| 技術的成熟度 | 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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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。 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。 D. その他 |
| コメント欄： 本試験が IPF の急性増悪患者を対象としていることから、登録時の適格基準の確認が困難であったことは理解でき、計画書変更（登録前の必須検査を登録後の検査も可とするなど）を行っていますが、症例検討資料（16.2.2）では基準値に満たない症例も評価に影響しないとの医学的判断により、組み入れられ評価対象とされています。 また、本技術の流量（60～100ml/分）も患者の状態に合わせて 30～40ml/分と調整された流量で使用された被験者もいることから、本技術を適正に使用するにはある程度の技術的成熟度が必要であると考えます。 | |