

「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（整理番号 B008）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

日本医科大学付属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

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の有効性及び安全性に関する探索的試験
適応症：特発性肺線維症の急性増悪
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>予後不良の呼吸器難病である特発性間質性肺炎、特に特発性肺線維症(IPF)はしばしば急性増悪を発症し、致命的な転帰をとる。IPFの急性増悪に対して、ステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が用いられているが、これまでの海外からの報告では、発症3ヶ月後の死亡率が90%以上との極めて予後不良であり、新たな治療法の確立が望まれている。</p> <p>一方、近年になり、IPFをはじめとする特発性間質性肺炎や膠原病肺の急性増悪病態に対して、エンドトキシン除去向け血液浄化器として開発されたポリミキシンB固定化繊維カラム(PMX)による血液浄化療法の有効性が報告されてきている。</p> <p>厚生労働科学研究による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(平成20年～平成22年)」においても、後ろ向き追跡による臨床データのみからの解析ではあるが、PMX療法による肺酸素化能の改善、P/F比の改善、IPF急性増悪73症例の3ヶ月後の生存率34.4%(死亡率65.6%)等の結果が報告されている。</p> <p>先進医療では、IPFを含む間質性肺炎の急性増悪病態に対する有用性が示唆されて来たPMX療法について、その有効性および安全性をさらに評価するための多施設による前向き単群試験として、まずは、日本医科大学および神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて、探索的に有効性および安全性を少数症例において検討するものである。</p> <p>（概要）</p> <p>本研究に組み入れた全ての患者に対し、薬物治療（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）に加えて、トレミキシンを用いたPMX療法を施行する。PMX療法は、抗凝固剤（ナファモスタットメシル酸塩 30 mg/時）投与下で、流量60～100 mL/分、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）を使用することとし、PMX療法終了後12週間まで経過観察する。主要評価項目はPMX療法開始後4週間の生存率とする。その他の評価項目は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、6) PMX療法開始後12週間の生存率（Kaplan-Meier法）。予定組み込み症例は20症例である。</p>

(効果)

PMX 療法が効果を示す場合には、肺酸素化能改善による呼吸状態の改善が短期効果としては期待され、その結果として、人工呼吸器使用期間の短縮による患者の QOL 向上、そして、急性増悪に対する生命予後の向上へとつながることが期待される。

(先進医療に係る費用)

本治療でPMX を3 本使用した場合の総費用は3,926,340円と算定される。このうち、先進医療部分の費用は1,706,000円である。先進医療に係る費用のうち、患者負担分は731,000円であり、企業負担分は975,000円である。

申請医療機関	日本医科大学付属病院
協力医療機関	神奈川県立循環器呼吸器病センター

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成25年3月26日(火) 17:00~18:00
(第5回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

日本医科大学付属病院から申請のあった新規医療技術について、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「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療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5回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第5回先進医療技術審査部会資料1-3 参照

(別紙3) 先進医療B008に対する第5回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

日本医科大学付属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、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先進医療として妥当であると判断した。

第5回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成 25 年3月 26 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B008)

評価委員 主担当：大門
副担当：伊藤 副担当：田島 技術委員：山口

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の有効性及び安全性に関する探索的試験
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	全ての患者に対し、薬物治療（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）に加えて、トレミキシンを用いたPMX（ポリミキシンB固定化繊維カラム）療法を施行する。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 指摘事項に対する回答についても問題なく、実施体制の評価としては、全て「適」とする。	
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：山口

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 日本医科大学呼吸器内科の阿部らは、2004年ステロイドパルス療法を2回施行するも人工呼吸器装着となった特発性肺線維症（IPF）の急性増悪症例に対しPMXカラムによる血液浄化療法を試みた。敗血症に準じPMXカラム1本につき2時間の施行であったが、PMX後に徐々に酸素化の改善を認め、最終的に5回の施行の後に人工呼吸器からの離脱が可能となり退院に至ったこと、その後もステロイドパルス療法が無効と判断されたIPF急性増悪症例に対してPMX療法を施行し、計6症例中	

5例で酸素化能の改善を認め、4例が呼吸器から離脱できたことを報告した1)。2005年に日本医科大学の工藤らを中心にDAD(びまん性肺胞障害)-PMX研究会が設立され、全国規模でDAD病態に対するPMX療法が試みられた。その後榎本らはIPF3例を含む5例の間質性肺炎の急性増悪例にPMX療法を施行し、酸素化能と画像所見の改善を報告した2)。吉田らはステロイドパルス療法が無効であった2症例にPMX療法を施行し、酸素化の改善と末梢血好中球数の減少に着目した3)。宮本らは血清SP-D値がPMX施行により有意に低下しており、PMXへの反応性の指標となる可能性を示した4)。顕微鏡的多発性血管炎や皮膚筋炎に伴う急速進行性の間質性肺炎症例に対するPMX療法の有効性も報告されている5)6)。

阿部らはこれまでの報告でPMX療法の効果として共通しているのは酸素化能の改善であるとし、間質性肺炎の急性増悪に対するPMXの作用機序はわかっていないが、使用されたカラムの解体からの検討では、多くの血球細胞、特に好中球がPMX繊維に直接吸着しているのが観察され、フローサイトメトリーでの解析から、これらの細胞はCD14、CD62L、CD114などを高発現しており、活性化した好中球と推測した。また、PMXカラム洗浄液を用いたゼラチンザイモグラフィーでは活性化MMP-9の発現が認められ、末梢血中のMMP-9はPMX2回施行後には試行前と比べ有意な改善を認めたと報告した7)。IPFの急性増悪時の気管支肺胞洗浄液では好中球比率が上昇しており、また浸出期のDAにおいては活性化好中球が病態の中心的な役割を果たしていると考えられている。PMXが活性化好中球を吸着することで、産生されるメディエーターにも効果をもたらし、肺障害に対して有効である可能性を示唆している。

以上のことから、研究者らはIPFの急性増悪に対するPMX療法についての十分な知見を有しており、実施については問題ないと思われる。

文献

1. Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Result of a pilot study. *Internal Med.* 2006;45:1033-8
2. Enomoto N, Suda T, Uto T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology.* 2008;13:452-60.
3. 吉田健史, 児玉昌身, 田村慶朗, 他. 特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX (polymyxin B-immobilized fiber column) - DHP (direct hemoperfusion)

の効果—2症例の比較—。日呼吸会誌。2007；45：890-7。

4. 宮本京介, 田坂定智, 長谷川直樹, 他. 間質性肺炎の急性増悪に対するPMX-DHPの効果と施行前後での各種臨床指標の推移。日呼吸会誌。2009；47：978-83。

5. Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, et al. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. Inten Med. 2007;46:1447-54.

6. Kakugawa T, Mukae H, Saito M, et al. Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyostis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. Intern Med. 2008;47:785-90.

7. Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purifi. 2010;29:1-6

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：田島_____

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
<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>説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。</p> <p>(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。)</p> <p>患者相談の対応は整備されている。</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>		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施条件欄に示すように、指摘事項への回答に関して検討の余地がある点、修正が抜け落ちている点がありました。これらについて対応してください。

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。）

- 急性増悪発症後、死に至ることもあることから、生存の可否が重要であり、hard endpoint として主要評価項目に設定されるに値することは理解できます。ただし、このたびの回答の中で「臨床における第1目標は、急性増悪の状態から離脱できるか否かである」と記述されています。これが第1目標であるとすれば、「急性増悪からの離脱の可否」や「急性増悪からの離脱までの期間」などが、主要評価項目、少なくとも副次的評価項目となり得ると考えられます。本試験で検討すべきではないでしょうか。
- 指摘事項6（生存率の解析方法）への回答いただいたにもかかわらず、修正が抜け落ちているので、対応してください。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20 例		予定試験期間	2 年
<p>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。）</p> <p>実施体制や倫理的観点に関して問題ないと判断されたが、試験実施計画書に関して検討・修正事項が若干残っている。これらについて対応すること。</p>				
<p>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。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験の結果として、一方の主要評価項目である生存率の「点推定値や信頼区間」、あるいはもう一方の主要評価項目である肺酸素化能の「集計」のいずれか又はその両方がどのような結果に至れば、本治療法が（臨床的に）有効/無効（の傾向がある）とする、ひいては後続の検証的試験への Go/No Go の臨床的な判断基準やシナリオ（例えば、生存率の推定値や肺酸素化能の統計量の値がある閾値を下回った場合には No Go とするなど）は、申請書を読む限り、試験終了後のデータを見て ad hoc に検討するように受け取れました。これらは、73 例の後向き解析の知見などから試験開始前に相応に想定しておくことが望ましいと考えます。 ・ また、本治療法の開発戦略として検証的試験をどのようなデザインで実施するのも読み取れませんでした。この点も現段階で検討しておくことが望ましいと考えます。 				

第5回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成25年3月26日	

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をご確認です：
- ・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. 「22. 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。

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。

先進医療B008に対する第5回先進医療技術審査部会における指摘事項に
対する回答書

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6月7日
日本医科大学付属病院
呼吸器内科 吾妻安良太

1. 主要評価項目を一つとし、ハードエンドポイントである生存率にすること。

【回答】

主要評価項目を28日(4週間)生存率のみとし、肺酸素化能の短期効果および12週間の生存率は副次的評価項目とし、臨床試験実施計画書等修正いたします。

2. 指摘事項6(生存率の解析方法)への回答いただいたにもかかわらず、修正が抜け落ちているので、対応すること。

【回答】

9.3.1 有効性の評価を、2)PMX療法開始後の生存率をKaplan-Meier法により推定し、4週間および12週間後の生存率の95%信頼区間を算出する、に修正いたします。

3. 本試験の結果として、主要評価項目である生存率の「点推定値や信頼区間」、がどのような結果に至れば、本治療法が(臨床的に)有効/無効(の傾向がある)とする、ひいては後続の検証的試験へのGo/No Goの臨床的な判断基準やシナリオ(例えば、生存率の推定値や肺酸素化能の統計量の値がある閾値を下回った場合にはNo Goとするなど)は、申請書を読む限り、試験終了後のデータを見てad hocに検討するように受け取れる。これらは、73例の後向き解析の知見などから試験開始前に相応に想定しておくことが望ましい。

【回答】

過去、前向きな画一的方法によるIPFの急性増悪に関するPMX血液浄化療法の効果に関する臨床研究が行われたことがありません。今回の探索的臨床研究は、2施設20症例ではありますが、初めて、同一プロトコールにより効果を検証することになります。今回の結果を解析し、有効患者群(レスポンドー)

を特定し。次の検証的試験（治験）での選択・除外基準を考察したいと考えております。

現時点で主要評価項目としての妥当性が定かでない部分もあり、事後的に、統計解析の結果とともに、臨床的な総合判断から、これらの点を検討する予定です。

4. 本治療法の開発戦略として検証的試験をどのようなデザインで実施するのも読み取れない。この点も現段階で検討しておくことが望ましい。

【回答】

検証的試験については、今回の探索的試験よりも対象とする症例数は多くなると考えられます。一方で、特発性肺線維症の急性増悪という病態の緊急性を考えると、プラセボ群の設定は倫理的にも難しく、今後 PMDA との相談により、既存治療の有効性を指標にした単群試験での評価・検証も一つの選択肢として考えています。

5. 選択基準として呼吸困難の増強、HRCT 所見でのレントゲンの所見、PaO₂ の低下の3つが1ヶ月以内に認めることとしているが、胸部画像や自覚症状の評価では軽症例が登録され、良好な結果を導く可能性があるため、もっとも客観的な指標である P/F ratio を用いて登録基準を決定すること。

【回答】

登録時、軽症例の呼吸機能が高い患者を選択して、良好な結果を導くことがないように、Berlin Definition の ALI/ARDS 基準を採用し、P/F 比が 300 未満の患者のみを選択することとしました。ただし、P/F 比の下限は設けない選択・除外基準に変更します。

先進医療B008 に対する第5回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答書

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9月3日
日本医科大学付属病院
呼吸器内科 吾妻安良太

指摘事項3の更問

IPFの急性増悪患者に対して薬剤投与による治療は従来から行われており、その治療成績も「トレミキシンを用いない既存の治療法の有効率は10~40%」と引用文献とともに実施計画書内で明示されています。例えば、主たる解析である生存割合の信頼区間の上限がそれを下回るなどの成績では、本プロトコル治療が患者さんに良いものだという判断には、通常、至らないはずですが、本試験の対象集団から結果としての最悪又は最良といった臨床的な視点でのシナリオは、(試験結果を目にしてからで決めるのではなく)既存の治療成績との比較から想定できるはずであり、後続の相への連結や臨床現場への導入のgo/no go判断の基準は設定できるはずですが、逆にいえば、これがなければ本試験の計画(とくに、主要評価項目や目標症例数)が妥当か否か、本プロトコル治療が良いものか否か、を判断するときの客観性を欠いてしまうこととなります。申請者はやはりこの点を現時点で暫定的にでも明示すべきです。

以下にいくつかの理由も示しておきます。

1. 本プロトコル治療の成績は、結局のところ、試験終了時においても、後向き解析で得られた成績や既存の治療法の成績(史実対照[historical control])と比較することになります。

単群の臨床試験である以上、それではgo/no goを判断する手立てはありません。現時点での比較対照のもつ情報量と試験終了時でのものとの差はないのですから、試験終了時にいずれ迫られる判断の基準を現時点で用意しておくことは可能だと考えます

(もちろん、試験実施中もしくは試験終了時に現時点で知りえなかった知見が得られるようであれば、その時になってはじめて、その知見は試験継続の可否やgo/no goの判断へad hocな形式で加味されることは当然あってしかるべきです)。

したがって、go/no goの判断の規準を試験終了時まで設定しないままでいることは、判断の先送りとも見做せます。これは、本プロトコル治療が真に良いものであったとき、ad hocに基準を用意することに時間を要し、本プロトコル治療の臨床現場への導入を遅らせるリスクにつながります。

2. go/no goの判断の規準を試験開始前に設定しておくことは、試験終了時において本試験の成否の見極め、後続の試験の計画に役立ちます。例えば、判断の基準を事前に丁寧に議論し設定しておけば、goの基準を達成できなかった場合、
 - a) プロトコル治療は本当に効かない、
 - b) プロトコル治療は本当は効くかもしれないが、対象集団をうまく設定できていなかった、
 - c) プロトコル治療は本当は効くかもしれないが、かつ、本試験の結果得られた効果の大きさは臨床的に価値があると考えられる大きさであるが、検出力不足であった、といった原因が考えられますが、これらについてad hocな形式で考察することをおある程度まで回避できます。また、goの基準を達成できた場合、後続の必要な試験への移行、あるいは臨床現場への導入も、ad hocな考察で時間を要さない分、円滑かつ迅速になります。

3. 本試験の対象患者は極めて予後不良で死に至る可能性の高い方々であるので、全生存期間は患者さんのbenefitを考える点で相応に直接的で固いものであると考えられます。構成員からの先般の確認事項にもありましたように、それが故に申請者は生存割合に基づいて症例数の設計を行ったと推察されます。また、設定された症例数の根拠づけに対して、既存の治療成績に基づく信頼区間の下限について言及されています。この計画と得られる結果との首尾一貫性を意識しておくことが必要だと考えます。このことを意識していただき、(本プロトコル治療の臨床的意義を議論するにしても既存の治療成績との比較を行うわけですから暫定的にでも)go/no goの判断の基準は設定すべきと考えます。

【回答】

臨床研究実施計画書「3. 2. 4 検証的試験への移行の判断」並びに先進医療実施届出書p10「7-1. 有効性及び安全性の評価【検証的試験への移行の判断】」として、「本臨床研究における生存率の信頼区間の上限が既存の治療法の生存率の信頼区間の下限を下回らないこととする。ただし、本臨床試験結果の解析と

共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。」を追記しました。

しかし、これまでに実施しましたアンケート調査結果から明らかになったように、施設毎の付随治療内容が統一されておらず、因子解析が出来ませんでした。したがって、本臨床試験では治療背景を統一したプロトコルで、本治療の効果判定指標を探索するべきではないかと考えております。本臨床研究の結果によっては本プロトコルではなく、治療背景をシフトさせ検証的試験を実施しなければいけない可能性も探らなくてはなりません。

今回の「先進医療においても探索ではなく、アンケート調査結果から go/no go の基準設定をするように」とのご指摘を受け、判断基準を従来型治療との有効性の差異に基づいて設定しました。しかし、前述しましたように、従来型治療の有効性の結果が、科学的根拠に基づいていないこともあり、検証的試験へ進む判断の設定根拠の乏しさに戸惑いを感じるころではあります。従来報告と比較して予後がかえって悪化する場合には no go としなければならないかと考えますが、その場合においても治療背景（ステロイド、免疫抑制剤等）の内容を再検討し、使用本数は 3 本ではなく 4 本を使うべきか等の検討の余地を残しておきたいと考えます。

進医療B008 に対する第5回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答書

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10月23日
日本医科大学付属病院
呼吸器内科 吾妻安良太

指摘事項3の更問2

まず、本研究で判断規準を設けることと、本研究で設定した判断規準を満たさなかったときに将来の検討の余地を残すか否かということとは別の問題です。そのうえで、

(1) 判断規準については、「本臨床研究における生存率の信頼区間の上限が既存の治療法の生存率の信頼区間の下限を下回らないこととする。」とありますが、既存の治療法の生存率の信頼区間の下限ではなく、点推定値ではないでしょうか。いずれの場合であっても、具体的な値を臨床試験実施計画書と先進医療実施届出書に記すこと。

(2) 後者の判断規準を満たせなかった場合に将来の検討の余地を残すか否かについては、本研究の置かれた状況は理解できますが、そうであればこそ、規準を満たせなかった原因の分析と、その結果に対して合理的根拠に基づき対応が取り得るか否かの検討が必要になります。そのため、ただし書きの条件は、例えば「判断規準を満たさなかった場合においてもその原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合」等とすること。

【回答】

(1) 臨床研究実施計画書「3.2.4 検証的試験への移行の判断」並びに先進医療実施届書 p10 「7-1. 有効性及び安全性の評価【検証的試験への移行の判断】」において、「本臨床研究における生存率の信頼区間の上限が既存の治療法の生存率の信頼区間の下限を下回らないこととする。」と前回答書(2013/9/3 付け)において追記した箇所を、「本臨床研究における生存率の信頼区間の下限(39%)が、報告されている既存の治療法の生存率上限(実測値、40%)と同等以上とする。」に修正いたします。

既存の治療法の生存率は、各文献での実測値として10~40%の報告がされてい

ます。一方、びまん性肺疾患に関する調査研究における PMX 治療による 1 ヶ月生存率は 66.2%と報告されており、本試験においてはこの報告より予測有効率を 60%と設定しています。その場合、20 例における予測有効率の 95%信頼区間の下限値は 39%となり、予測有効率の下限値であっても既存治療法の各報告 10~40%よりほぼ上回ることが期待できます。よって、本臨床研究における有効率が 39%を下回らないこととしました。

(2) 臨床研究実施計画書「3.2.4 検証的試験への移行の判断」並びに先進医療実施届書 p10「7-1. 有効性及び安全性の評価【検証的試験への移行の判断】」において、次の下線部分を追記しました。「ただし、判断基準を満たさなかった場合においても、その原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合は、本臨床試験結果の解析と共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。」

【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】について

【概要】

特発性肺線維症はしばしば急性増悪を発症し、ステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が用いられるが、発症3ヶ月後の死亡率が90%以上と極めて予後不良であり、新たな治療法の確立が望まれている。近年、本症の急性増悪に対するポリミキシンB固定化繊維カラム(PMX、商品名トレミキシン)による血液浄化療法の有効性が報告されており、本先進医療によりさらなる評価として多施設前向き単群試験による評価を行う。

【適応症】

特発性肺線維症の急性増悪

【実施方法】

薬物療法(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)に加え、トレミキシンによる血液浄化療法を行う。トレミキシンは1本につき6時間以上24時間までで、2本又は3本使用することとする。

【評価項目】

主要評価項目: PMX療法開始後4週間の生存率

副次評価項目: ①肺酸素化能の短期効果(P/F比及びAaDO₂の変化)

②胸部画像の短期及び中期効果(X線画像又はHRCT画像所見の変化)

③血中CRPの短期効果

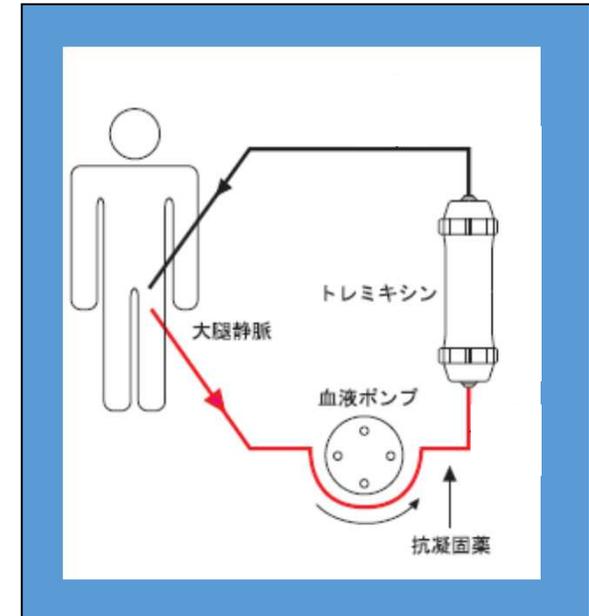
④肺酸素化能の中期効果

⑤人工呼吸器の使用期間

⑥PMX療法開始後12週間の生存率

【先行研究】

	対象	研究	施設数	結果
厚生労働科学研究による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(平成20年～平成22年)」	特発性肺線維症急性増悪患者でPMX療法を行うもの	多施設後向き臨床評価	21施設	肺酸素化能の改善 P/F比の改善 3ヶ月後の生存率の改善(34.4%)



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器: エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器(製品名:トレミキシン)

適応疾患: 特発性肺線維症の急性増悪

臨床研究

厚生労働科学研究費
難病性疾患克服事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

- ・試験名: 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するトレミキシンを用いた直接血液灌流法による呼吸機能の改善
- ・試験デザイン: 多施設、後ろ向き試験
- ・期間: 2008-2010
- ・被験者数: 160症例、21施設
- ・結果: トレミキシン施行により、肺酸素化能の改善と予後の改善が期待される結果が得られた。

先進医療

- ・試験名: 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
- ・試験デザイン: 多施設非無作為化非盲検 探索的試験
- ・期間: 2013-2015 20症例
- ・被験者数: 20例
- ・評価項目: 4週後の生存率、肺酸素化能の改善および12週後の生存率

治
験

薬事承認申請検討

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(CE取得済み。イタリア・スペインで販売中)
ガイドライン記載: (無)

当該先進医療における

選択基準: 特発性肺線維症の急性増悪(血ガスおよび画像診断)

除外基準: 明らかな肺感染症、気胸、エンドトキシン血症、心不全等

予想される有害事象: 血小板減少、血圧低下、アレルギー、血液浄化器内圧上昇等

・トレミキシンの
適応拡大
・新規治療カラム

【別添 1】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：特発性肺線維症の急性増悪

効能・効果：肺酸素化能の改善（P/F 比および AaDO₂ の改善）および PMX 施行後 4 および 12 週後の生存率の改善が期待される。また、上記効果に伴い、胸部画像所見の改善、血中 CRP 濃度の低下、人工呼吸器の使用期間の短縮が期待される。

・特発性肺線維症（IPF）は、原因を特定できない特発性間質性肺炎（IIPs）の中で最も頻度が高い疾患であり、慢性かつ進行性の経過をたどる。高度な線維化が進行して不可逆性の蜂巣肺形成をきたす。⁹⁾

間質性肺炎の急性増悪は IPF のみならず、他の IIPs や膠原病肺においても認められる。病理学的に、びまん性肺胞障害を呈する本病態は、これまでステロイド大量療法、免疫抑制剤、好中球エラスターゼ阻害薬などが用いられてきたが、予後が極めて不良であり、有効な予防法や治療法は確立していない。¹⁰⁾

ポリミキシン B 固定化繊維カラム（製品名「トレミキシン 20R」東レ株式会社）は、エンドトキシン吸着用の血液浄化器として平成 5 年に承認された。近年になり、急性肺障害^{2), 3)} や間質性肺炎^{4), 5), 6)} あるいは特発性肺線維症⁷⁾ の急性増悪病態に対してトレミキシン 20R を用いた血液浄化療法（以下、PMX 療法）が施行され、肺酸素化能の改善をはじめとする有効性が報告されている

申請医療機関を含めた、厚生労働科学研究の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の結果¹⁾ では、これまでの報告における IPF の急性増悪の死亡率が 60%～100%であったのに対して、PMX を施行することにより、1 ヶ月および 3 ヶ月の生存率が 70.1%および 34.5%であり、過去の報告と比較して、予後の改善が期待された。⁸⁾

【別添 2】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

(1) 適格基準

対象：急性増悪時の IPF 患者（日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編集の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」の基準に準じる）

選択基準：

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の患者
特発性肺線維症は高齢者に多く発症する疾患であり、50 歳以上で発症することが多いため、65 歳以上の患者も登録可能とした。
- 2) 本臨床研究への参加について、文書による同意が得られた患者。患者の意識がない場合等、患者からの同意取得が困難な場合は、代諾者から文書同意を得ることを可とする
※「代諾者」とは、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人、その他これに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者、である。
- 3) IPF 経過中に 1 ヶ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合
 - － 呼吸困難の増強
 - － HRCT 所見で蜂巢肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影
 - － PaO₂ の低下（同一条件下で PaO₂ 10 mmHg 以上の低下）
- 4) 登録時の P/F 比が 300 未満の患者
- 5) 同意取得以前に、PMX 療法の施行経験がない患者

除外基準：

- 1) 妊婦又は授乳婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 2) 血液浄化法、体外循環療法に対してアレルギーなどの既往がある患者
- 3) 他の未承認医療機器あるいは未承認薬の治験に参加している、もしくは臨床試験参加後で未承認薬服薬終了後から未承認薬の血中半減期の 5 倍以上の時間を経過していない患者。
- 4) 末期癌、慢性腎不全、7 日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者
- 5) エンドトキシン血症の患者
- 6) 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者
- 7) その他、実施責任医師又は分担医師が不相当であると判断した患者

(2) 選定方法

IPF として臨床診断がなされた患者（及び／又は代諾者）に対し、本臨床研究の内容等を説明し、本臨床研究への参加について自由意思による同意を文書により取得する。

その後、同意取得日までに長期間の観察が行われた場合には、適宜、患者（及び／又は

代諾者) に本臨床試験における参加の意思に変わりのないことを確認すると同時に、血液ガス検査実施する。患者の検査結果に基づき、IPF の急性期増悪と診断された時点で登録する。同意日に登録することも可能である。

全選択基準及び除外基準への適格性を各施設において確認し、適格性が確認された患者を登録する。登録された患者に対し、症例報告書に必要事項を記入する。また、登録された旨を研究統括責任者へ連絡する。

【別添3】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

本試験は探索的試験として実施し、少数症例で短期効果および中期効果を観察する。また、同時に安全性についても観察する。

【有効性に関する評価項目】

短期効果：PMX 療法開始時から終了後 1 週間まで

中期効果：PMX 療法終了後 4 週間及び 12 週間

(1) 主要評価項目

PMX 療法開始後 4 週間の生存率 (Kaplan-Meier 法)

(2) 副次評価項目

- ① 肺酸素化能の短期効果 (P/F 比および AaD02 の変化)
- ② 胸部画像の短期及び中期効果 (X 線画像又は HRCT 画像所見の変化)
- ③ 血中 CRP の短期効果
- ④ 肺酸素化能の中期効果 (P/F 比および AaD02 の変化)
- ⑤ 人工呼吸器の使用期間
- ⑥ PMX 療法開始後 12 週間の生存率 (Kaplan-Meier 法)

【安全性に関する評価項目】

PMX 療法開始 (トレミキシン使用開始) 時点から経過観察期間 (PMX 療法開始後 12 週間) 終了時までに発現した有害事象 (バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む) が発現した患者の例数、発現割合の点推定値および 95%信頼区間を算出する。

【検証的試験への移行の判断】

本臨床研究における生存率の信頼区間の下限 (39%) が、報告されている既存の治療法の生存率上限 (実測値、40%) と同等以上とする。ただし、判断基準を満たさなかった場合においても、その原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合は、本臨床試験結果の解析と共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。

【別添4】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：承認後～2014年12月（予定）（2年）

予定症例数：20例

うち、既に実績のある症例数：0例

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 73歳 性別 男	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2012年6月11日 (至) 2012年7月21日	外来	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。抗生剤、ステロイド大量療法、CPA大量療法施行、PMXを2回施行し救命を得て退院となった。
整理番号2 年齢 60歳 性別 男	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2012年7月5日 (至) 2012年8月1日	外来	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。抗生剤、ステロイド大量療法、CPA大量療法施行、PMXを2回施行し救命を得て退院となった。
整理番号3 年齢 67歳 性別 男	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2010年11月24日 (至) 2010年12月28日	生存	2008年7月、2010年1月、11月と計3回の急性増悪の発症あり。いずれもステロイドパルス療法、免疫抑制剤の使用と併せてPMX-DHP法を施行し、酸素化および画像所見の改善が得られた。

他 20例（病名：特発性肺線維症）

② 有効性が認められなかった事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 73歳 性別 女	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2004年9月14日 (至) 2004年12月5日	死亡	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。人工呼吸器管理となり、ステロイド大量療法、CPA大量療法施行、PMXを1回施行するも特発性肺線維症増悪による呼吸不全にて死亡。PMXによる有害事象なし。
整理番号2 年齢 75歳 性別 女	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2011年6月17日 (至) 2011年6月29日	死亡	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。ステロイド大量療法、PMXを2回施行するも特発性肺線維症増悪による呼吸不全にて死亡。PMXによる有害事象なし。

様式第3号 (つづき)

整理番号 3		(自)	死亡	特発性肺線維症急性増悪に対して、ステロイドパルス、エンドキサンプルス療法に加えて PMX-DHP 施行するも、画像所見・呼吸不全ともに改善得られず。第13病日に呼吸不全の進行で死亡された。
年齢 69歳 性別 男		2008年10月3日 (至) 2008年10月15日		

他 28例 (病名：特発性肺線維症)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本疾患は厚生労働省の難病対策である特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、各施設における症例数は1症例/月/施設である。本試験は、実施可能な症例数を考慮して、目標症例数は20例と設定し、実施期間を24ヶ月とした。

ここで、本試験における有効率(4週目の生存率)の推定値を、これまでの報告⁸⁾より60%と設定した場合、20例における予測有効率の95%信頼区間の下限値は39%となる。一方、トレミキシンを用いない既存の治療法の有効率は10~40%と報告されており^{1),10)}、その上限値が上記の95%信頼区間の下限値とほぼ同等の値になる。以上の結果、および実施可能性を考慮して、本試験では、20症例で評価することによって、トレミキシン治療の既存治療に対する主要評価項目に対する有用性または推定値は考察できると考えられる。さらに、別途実施する治験による検証的試験により詳細は評価する。

また、予測有効率は下限値であっても39%であり、臨床的にも十分に意義の有る成績が期待でき、20症例による評価は探索的試験としては十分な症例数と考える。

【別添5】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

本研究に組み入れた全ての患者に対し、薬物治療（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）に加えて、トレミキシン 20R を用いた PMX 療法を施行する。PMX 療法は、抗凝固剤（ナファモスタットメシレート 30 mg/時）投与下で、血液流量 60～100 mL/分、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）を使用することとし、PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察する。

【PMX 施行期間】

1. ステロイド大量療法としてメチルプレドニゾロンを 500 mg/日を 3 日間、その後 250 mg/日を 3 日間、125 mg/日を 3 日間、以後プレドニゾロンを 0.5 mg/kg/日より漸減する。ステロイド大量療法開始と同時に好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）を 4.8 mg/kg /日投与する。また、ステロイド大量療法開始後 5 日以内に、原則としてシクロホスファミド 500 mg/m²を投与し、その後 7 日以内に、原則としてシクロスポリン（100～150 mg/日）投与を追加する。広域抗生剤併用も可とする。
2. ステロイド大量療法開始後 5 日以内に PMX 療法を開始する。PMX 療法開始後 6 時間で肺酸素化能評価を行い、トレミキシン 2 本目終了後に P/F 比で 10 Torr 以上の悪化を認めた場合には無効と判断し、PMX 療法を終了する。トレミキシンは 1 本目終了後、24 時間以内に 2 本目の施行を行う。3 本目の使用に関しては、2 本目終了後、72 時間以内に施行とする。PMX 療法施行中は、酸素流量や人工呼吸器設定は可能な限り変更しないことを原則とし、また薬剤の投与は可能な限り、PMX 施行終了後に実施することとし、同時に行う際は、カラムの上流の回路内には抗凝固剤以外は投与しない。

【経過観察期間 (PMX 療法開始後 12 週間)】

PMX 療法終了後の薬物治療として、急性増悪期のステロイド大量療法から引き続いたステロイド減量法、並びに原則として免疫抑制剤（シクロスポリン）及び好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）との併用療法を用いる。