

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：重症心不全に対する免疫吸着療法

2021年3月15日

(所属・氏名) 東京歯科大学市川総合病院循環器内科・馬場彰泰

1. 試験実施計画書のp15に「添付資料2を参照」と記載されているため、添付資料2を追加で提出されたい。

【回答】未提出であったこと深くお詫び申し上げます。念のため添付資料1とともに、事務局より提出させていただきます。

2. 総括報告書p20にNo17の被験者について「第2クール無作為結果を知って試験中止希望」とされている。この患者が無作為化の対象となったのか否か、割り付け記録を確認し事実関係を明らかにすること。

【回答】

No17症例は無作為化の対象とはなっておらず、第1クール（本研究では3回の免疫吸着療法）が奏功しなかったために第2クールを行うことが決定した（＝第2クール無作為結果を知った）時点において、「試験中止希望」されています。治験前の「臨床研究」に参加された時には、合計5回の免疫吸着療法を実施することによって、左室駆出率が5%以上改善した病歴のある方です。総括報告書p20には、第1クールが奏功した症例のうち、第2クールの治療有無を無作為化した全症例のNoを明記しております（当該リストにもNo17は含まれておりません）。

3. 総括報告書p18～19に「重症患者での背景因子、NYHA心機能分類、LVEF初期値、治療群を調整するため、登録患者数を考慮して最小化法を適応する。」と記載されているが、p16には割り付け方法として「あらかじめ数字が記載された『くじ』を引き、無作為化を行う」と記載されている。このp16の手順は最小化法を用いた割り付けがなされているのか否か明らかにすること。

【回答】

『くじ』作成は、事務局によって、プロトコルどおりに作成されたと研究代表者および研究分担者は聞いております。民間企業に委託した外部モニタリングにおいても、特段の齟齬は指摘されていないと聞いております。

4. 試験実施計画 p15 には申請医療機関自ら以下のように定めている。
「無作為化後に 5 回治療に割り当てられた患者層での奏効率を 0.90、プラセボ群に割り当てられた患者層での奏効率を 0.50 と仮定し、片側 0.05、検出力 70%と仮定すると必要な症例数は 24 となる。」
つまり割合の 2 群間比較を行うことが計画されており、また、解析方法は p14 に「exact 法を用い仮説検定を実施する。」と定められている。
まず、申請医療機関が自ら予め設定したこの解析結果を提示すべきである。本項への回答には、結果の解釈・考察は添えず、自らが予め設定した解析結果のみを提示すること。

【回答】

本指摘事項 1 にも記載の「添付資料 2」のとおり、『exact 法を用い仮説検定を実施するが、その検定が不可能もしくは不適切と判断される場合には、repeated measure ANOVA など他の検定法を選択しうるものとする』のとおり、総括報告書に記載しております。自らが予め設定した解析結果を提示したものと認識しております。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：重症心不全に対する免疫吸着療法

2021年6月23日

(所属・氏名) 東海大学医学部医学科 馬場 彰泰

1. 総括報告書 p29 「(1-2) 1クールあたりの適切な治療回数」の記載に関連して、抗心筋自己抗体が完全に除去されたことの根拠となる数値が示されていません。そのため、1クールあたりの適切な治療回数を5回とすることが妥当とした説明が不明瞭です。もし、完全除去することが本治療法が有効となるための必要条件であるならば、第1クールの3回で完全除去された症例が25例中何例で、残りの症例の何例が5回の追加治療で完全除去されたかを示すことが必要と思われます。結果の項の適切な場所に、抗心筋自己抗体の治療前後のデータを追加表示するようにしてください。

【回答】

総括報告書 P21 より心抑制性抗心筋自己抗体（抗体価）群ごとの免疫吸着療法による左室駆出率の変化を示しておりますが、各25例の本自己抗体価（陽性は抗体価 ≥ 5 と定義）を結果の項に追加表示しました。以下要約します。抗体価5~8の12症例では3回治療で9例が抗体陰性となり追加5回治療で全例が抗体陰性となりました（左室駆出率は全12例で5%以上の改善なし）。一方で、抗体価 >10 の11症例では3回治療で8例が抗体陰性となり本8例全例で左室駆出率は5%以上改善しました。残3例中1例は5回追加治療により抗体陰性となり左室駆出率(心エコー測定値)は10%改善しています。

2. 総括報告書 p29 「(1-4) これらの臨床的意義」の項目に保険適応に関わる内容を記述することは不適當ですので削除してください。ここでは、“本試験を追加することで、抗心筋自己抗体の一定レベル以上の陽性例を対象とすることおよび、左室駆出率の評価法として QGS 法を用いることの妥当である可能性が示された。これらの結果は治験時のデータを補完できるものと考えている。”などと記載することを参考までに示しておきます。

【回答】

適切な文面例を御教授いただき深謝します。御指示どおり「(1-4) これらの臨床的意義」の項目をすべて削除しました。なお、本研究開始時と PMDA 事前相談(2014年5月16日実施)後では、その研究到達目標も変更となっているため、後者は参考所見として追記するように表記順番を大きく変更しました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名：重症心不全に対する免疫吸着療法

2021年6月23日

(所属・氏名) 東海大学医学部医学科 馬場 彰泰

1. 2021年3月15日付け「先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1」において提出された添付資料1, 添付資料2 (ファイル名: 試験計画書の添付資料1, 2. pdf) は、本技術が2012年2月3日の第29回高度医療評価会議において評価がなされた際に提出されていた臨床研究実施計画書(2011年2月8日第4版)の添付資料1, 添付資料2とは内容が異なる(以下引用参照)。

第29回高度医療評価会議時に提出されていた計画書及びその添付資料1, 2にて申請者自らが予め設定した内容に沿った解析結果(無作為化例を対象としたプラセボ群と5回群の有効率に対するデータ、及び、exact法での解析結果)を提示すること。

<添付資料1について>

2012/2/3 第29回高度医療評価会議時提出資料に含まれる「添付資料1」	2021/3/15「先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1」で提出された「添付資料1」
「主要評価項目：有効率」	「主要評価項目：左室駆出率 (もしくは有効率, 資料2参照)」
「有効性の探索試験」	「有効性の探索試験 (反復測定分散分析)」
※引用者注：上記「」書き部分は試験シェーマの無作為化後3ヶ月部分を括弧「{」で括り併記されている	※引用者注：上記「」書き部分は試験シェーマの無作為化までの3ヶ月と無作為化後3ヶ月部分をまとめて括弧「{」で括り併記されている

<添付資料2について>

2012/2/3 第29回高度医療評価会議時提出資料に含まれる「添付資料2」	2021/3/15「先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1」で提出された「添付資料2」
※引用者注：「症例数設計」の表には脚注はない	※引用者注：「症例数設計」の表に下記脚注が追記されている

	<p>「exact 法を用い仮説検定をする場合の症例数設計を示す。ただし同検定が不可能もしくは不適切と判断される場合には、他の検定法（資料 1 参照）を選択しうるものとする。」</p>
--	--

【回答】

本先進医療技術の承認は 2012 年 12 月 1 日ですが、2012 年 11 月 28 日に最終的な修正（実施計画書の改定等）を第 75 回北里大学白金治験審査委員会（www.kitasato-u.ac.jp/jp/shirokaneirb/）にて実施しております。その際にプロトコル責任者が準備した添付資料 1、添付資料 2 が、2021 年 3 月 15 日「回答 1」資料となります。上記のとおり、exact 法を用いた仮説検定を行うことが不可能であったため、提示できません。その旨を改めまして以下のとおり総括報告書（結果の冒頭）に記載致しました。

「本技術奏効率が想定（90%）より著しく低かった（32%）ため、当初予定していた統計解析は実施できず、本研究は失敗に終わりました。その考察のため以下のとおり付加的解析結果を提示します。」

<p>2. 追加で実施された反復測定分散分析（総括報告書 p20～21 に記載されている repeated measure ANOVA）について、「$p < 0.01$」との結果だけでなく、解析内容と具体的な解析結果（モデルに含めた変数の定義、repeated measure ANOVA のモデル、統計解析パッケージのオプション指定等解析方法を特定するための情報、推定結果、特に各変数に関わる推定値・標準誤差と分散分析表）を提示すること。</p> <p>その他、総括報告書中で p 値のみを記している箇所の各々について、検定方法・解析方法を明らかにすること。</p>
--

【回答】

ソフトウェアとして StatView5 を用いて反復測定分散分析を行っております。変数（実数）は「心筋シンチによる左室駆出率（%）」、コンパクト変数 1 つ「介入前、3 カ月後、6 カ月の 3 変数」、独立変数は「2 クールの実施・未実施（＝介入）の名義変数」です。統計解析パッケージでは、実験配置を「反復測定」に、モデルに含める交互作用モデルは「全て」、としております。分散分析表「カテゴリー介入」の F 値は 40.1、p 値は < 0.001 となりましたが、提出済の総括報告書に不適切な表現が含まれていることが判明しました。このため以下のとおり修正、加筆いたします。

「無作為化を行った 8 症例については、治療前、3 カ月後、6 カ月後の期間で、

免疫吸着療法によって左室駆出率が有意に改善したが、第 2 クール無作為化によって両群間に有意差は認めなかった。」

その他、治療前の抗心筋自己抗体（抗体価）による各 3 群それぞれにおいて、治療前と比較し、治療後（3 ヶ月後もしくは 6 ヶ月後）の観察項目を検討した際の p 値は、「対応のある t 検定」を用いて解析しております。

3. 総括報告書 p23「11. 4. 2 統計・解析上の論点」には「該当なし」と記載されているが、①当初申請者自らが予め設定した主要評価項目、解析方法、解析対象集団を試験途中で変更した経緯、具体的には添付資料 1, 2 を改訂した経緯（改訂時期と取られた手続き、その変更が必要となった理由、生物統計学専門家の関与の有無と関与ありの場合はその見解）の説明、②27 例を登録すれば無作為化の対象となる奏効例 24 例を確保することができるとの事前の想定から大きな乖離が生じ 8 例に留まった理由、について考察を提示する必要がある。

【回答】

- ① 予め設定した主要評価項目、解析方法、解析対象集団を試験途中で変更する必要はありませんでした。厚生労働省から指示された PMDA 事前相談(2014 年 5 月 16 日実施)後に当初の研究結果を出す意味がなくなった為です。詳細は 2014 年 5 月に厚生労働省に文書報告済で、今回の総括報告書にも（PMDA から示唆された）新たな研究目的・結果・考察を「参考所見」として記載しております。

なお添付資料 1, 添付資料 2 改訂経緯は上記のとおりですが、第 1 回先進医療会議（2012 年 10 月 24 日実施）の審議内容を生物統計学専門家へ報告のうえで忠告をうけ、プロトコル責任者として準備しております。2012 年 11 月の時点で、研究終了時に今回のような事案（当初計画していた解析方法が無作為化が行われる症例が少ないために行えない等）が予想されたために、（研究失敗という評価は変わらないであろうが）付加的解析を実施できるようにと準備したものです。

- ② 患者救済という非科学的な感情を捨てられなかったために、患者選択基準において後述 3 点が当初より（きれいな解析結果を出すという点では）問題となっていました。

本研究は治験によって薬事承認が取得された時点で終了することをプロトコル明記しており、治験終了後おこなわれた PMDA 医療機器臨床評価相談（2013 年 12 月 6 日）において「承認に否定的見解」がなされるまでは、「治験に入れない患者さんを（中略）どちらかという救済するような形で

やりたい（第1回先進医療会議、議事録参照）」ために申請したものです（そのような非科学的感情で申請することに否定的な御意見もあるかと存じませぬ）。このため先進医療 B では、治験よりも望ましいと思われるプロトコルを選択し、企業治験で測定に失敗した心抑制性抗心筋自己抗体測定も行ったうえで、2012年12月1日に御承認いただきました。患者選択基準の問題は以下3点です（開始時想定）。

(1)過去に心不全に対して免疫吸着療法を実施した症例を除外しなかった（治験前臨床研究や治験に参加した患者さんも拒まず）

(2)抗心筋自己抗体が低抗体価で陽性である症例を除外しなかった（治験前研究では Δ 左室駆出率 / Δ 抗体価 = 約 0.5 という結果あり）

(3)希望すれば研究へ再参加（リエントリー）を認めた（致命的難治性疾患のため他治療法の臨床研究・治験への参加希望を最大限かなえた）

以上3点が、本技術奏効率が想定（90%）より著しく低かった（32%）原因と思われます。これらについては少なくとも2名以上の生物統計学専門家が研究開始前に予見されていましたが、想定しなかった推察として以下1点があげられます。

(4)過去に免疫吸着療法を行った心不全症例では本治療法を継続しないと、逆に抗心筋自己抗体の産生が増大してしまう可能性がある。

結果論とはなりますが、以下(1)~(4)を修正（研究に参加させないことに）していれば、奏効率は7例中6例（拡張型心筋症5名、虚血性心筋症1例、アドリアマイシン心筋症1例；6例は第1クールで奏功、残1例は第2クールで抗体完全除去され左室駆出率(心エコー測定値)は10%改善)となります。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答4

先進医療技術名：重症心不全に対する免疫吸着療法

2021年9月9日

(所属・氏名) 東海大学医学部医学科 馬場 彰泰

1. 本試験結果について「本技術奏効率が想定(90%)より著しく低かった(32%)ため、当初予定していた統計解析は実施できず、本研究は失敗に終わりました。その考察のため以下のとおり付加的解析結果を提示します。」との見解が示されている。

この付加的解析結果について、総括報告書 p4~p5 に反復測定分散分析の解析結果と共に、以下の考察が記載されている。

「無作為化を行った8症例については、治療前、3ヵ月後、6ヵ月後の期間で、免疫吸着療法によって左室駆出率が有意に改善したが、第2クール無作為化によっては両群間に有意差は認めなかった。」

この考察は以下に示す理由から不適切である。

提示されている解析で得られている統計学的有意差は左室駆出率の値が介入前の値に対して第1クールで上昇したことによって生じている。しかし、本試験は第1クール3回の免疫吸着療法で改善した患者を無作為化し第2クールが実施されている。つまり、免疫吸着療法によって改善しなかった患者を除外し、改善した患者のみを抽出した解析が行われており、この解析によって左室駆出率が上昇していること、それが統計学的に有意であることは、免疫吸着療法の効果を示す根拠にはならない。

よって「治療前、3ヵ月後、6ヵ月後の期間で、免疫吸着療法によって左室駆出率が有意に改善したが、」との主張は取り下げて頂く必要がある。

【回答】

ご指摘を受け当該箇所を削除しました。

《削除前》

無作為化を行った8症例については、治療前、3ヵ月後、6ヵ月後の期間で、免疫吸着療法によって左室駆出率が有意に改善したが、第2クール無作為化によっては両群間に有意差は認めなかった。

《削除後》

第2クール無作為化によっては両群間に有意差は認めなかった。

以上