先－３－１ ３．１０．７

令和３年９月 30 日

「重症心不全に対する免疫吸着療法（告示旧15)」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会
座長　山口　俊晴

北里大学北里研究所病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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．先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称：
重症心不全に対する免疫吸着療法

適応症等：
重症心不全（心抑制性抗心筋自己抗体が陽性であって、従来の治療法に抵抗性を有するものに限る。）

医療技術の概要：
心筋自己抗体を有する慢性心不全患者に対して、本邦医療機器イムソーバTRによる免疫吸着療法の用量反応、プラセボ群対照による、奏効率の有効性を検討した。基本デザインは第２相無作為化治療中止試験とし、適応基準は、心抑制性抗心筋自己抗体が陽性、心不全の自覚症状がNYHA 分類で２度以上、心筋核医学検査（QGS法）による左室駆出率（EF）が40％以下の心不全症例とした。第１クール３回、３か月後に第２クール５回の免疫吸着療法を実施した。第１クールのみでEF値が５％以上改善した症例は１：１の無作為化を実施した。全症例においてEF値が治療前値にもどった時点で、rescue治療として５ 回の治療を追加できることにした。心筋抗体ごとのEF値の変化、ならびにソフトウェアHeart Function View による心筋シンチグラフィーEF測定を行った。

主要評価項目：
・心筋シンチによる左室駆出率を算出し、奏功率は、奏功率＝（治療３か月後の心筋シンチー治療前心筋シンチ）と定義する。奏効率が5%以上を有効、5%未満を無効と定義し、3ヶ月後にプラセボ群と比較して5回治療群での有効率を比較する。

副次評価項目：
以下の項目を、治療前と治療3ヶ月後との間で比較する。
１）左室駆出率、２）体重、３）６分間歩行テスト、４）心胸郭比、５）心エコー図検査の測定項目（左室径、左房径、下大静脈径、拡張機能)、６）血漿ANP値およびBNP値、７）副作用の有無

臨床研究登録ID ： UMIN000009434

医療技術の試験結果：
被験者は23 例で、うち２症例（アドリアマイシン心筋障害１名、拡張型心筋症１名）は症例再登録を行った（このため全登録症例のべ25 例)。基礎心疾患は、拡張型心筋症20 例、虚血性心筋症１例、Becker 型筋ジストロフィー１例、アドリアマイシン心筋障害１例であった。

［有効性の評価結果］
有効性解析対象集団は、イムソーバTR治療を受けた症例から、投与後の情報を得られていない症例を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）とし、23（のべ25）例中、21（のべ23）例とした。第１クール（３回治療）奏効例は８例であった。この８例を１：１に無作為化して、第２クール治療（５回治療）群４症例と第２クール無治療（プラセボ）群４症例を比較しているが、第1クールでの奏効例の数が想定（計画時の想定では27例中24例）よりも少なく（登録例ではのべ25例中8例)、主要評価項目を評価するために必要と自ら定めた無作為化を受ける被験者数24例の集積に至っていない。この結果に対し、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った旨の説明がなされており、試験実施計画書で事前に規定された主要評価項目の解析結果は提示されていない。定性的な結果としては、総括報告書に「第1 クール（3 回治療）で奏功し、かつ第2 クールでも5 回治療を行った4 症例では、追加した第2 クールによって主要観察項目（左室駆出率）がさらに上昇することはなかった。第1 クール（3 回治療）で奏功し、かつ第2 クールで無治療（プラセボ）であった4 症例では、途中で5 回治療に変更した（レスキュー治療した）患者は存在しなかった。」との記載がなされており、事前に設定された仮説は検証されていない。
その他、無作為化による２群比較（第２クール治療vs.非治療群）において統計学的有意差を認めた副次的観察項目はなかった。

［安全性の評価結果］
免疫吸着カラムに関連する有害事象は認めず、血液浄化を実施するためのブラッドアクセスに関し２例でカテーテル感染を認めた。

［総括］
無作為化治療中止試験において、免疫吸着療法による主要観察項目（心臓核医学検査によって測定したEF）の改善を評価したが、自ら事前に定めた解析方法によって有効性を示すことはできなかった。
なお、申請当初に統計専門家を含め立案した主たる解析の実施が困難という見通しとなり修正不能と判断された以降は、統計専門家の直接的な関与が無かったとされており、それが、本研究の結論とりまとめ時の混乱に影響したものと考えられる。また、総括報告書の作成時及び照会事項への回答作成時においても、新たに統計専門家の見解を求める等といった申請医療機関としての責任をもった対応が確認できなかった。

２．先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和３年９月 16 日（木）16:00～
（第 122 回　先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果
北里大学北里研究所病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。
その結果、当該技術の総括報告書を了承し、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）
第 122 回先進医療技術審査部会　資料１－１、１－２参照

（評価技術の概要）
第 122 回先進医療技術審査部会　資料１－３参照