

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 15）

評価委員 主担当： 一色
副担当： 柴田 技術専門委員： ー

先進医療の 名称	重症心不全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	○目的： 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、奏効率＝（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。 ○副次的観察項目： 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

	○目標症例数： 27 例（登録症例数：のべ 25 例 [2 例は再登録]） ○試験期間： 平成 24 年 12 月～平成 28 年 9 月
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申請医療機関が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。 ○結論： 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、申請医療機関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。（※第122回先進医療技術審査部会での指摘を踏まえて追記）
臨床研究登録ID	UMIN000009434

主担当：一色 構成員_____

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 ☒ E. その他
コメント欄： 当初提出された報告書において、途中で目的を追加変更し、さらにプロトコールに沿った主解析に関する言及を伏せ、「自らが予め設定した解析」として提示されていた（実際には付加的な）解析方法は、これを主解析として扱うのであれば必要なプロトコール変更の手続きを省略していたものであった。これに伴う結果の解釈の誤りは最終版では修正されたが、結果的に想定された有効例数が得られず、プロトコールに沿った主解析が出来ずに結論を出しえなかったことを踏まえ、ここでは有効性を評価することは不可能と判断した。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) ☐ 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： 本技術には大きな安全性の懸念はなかったものと評価した。	

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。 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： 本療法の有効性の評価自体が不可能とされていることを踏まえ、その技術的成熟度も評価不可能と判断した。	

総合的なコメント欄	収縮能の高度に低下した難治性の心不全例の予後は悪く、心機能を回復させる有効な治療法が存在しない現状において、本療法に対しては一定の期待感があった。本研究に先行して行われた治験における心機能評価の指標として、研究者の意図に反して設定された心プールシンチの結果がnegative となったことなどの経緯については、研究者の立場に一定の理解をすることはあるが、研究者の独断によってプロトコルの変更申請をしないまま研究目的の変更やそれに伴う解析内容の変更を試みたと解釈せざるを得ない経緯、倫理的に判断して組み込んだと説明される症例登録などの結果、本来証明できる可能性のあった本療法の有効性が、解析不可能という形で終焉したことは残念な結果と総括する。
-----------	--

薬事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	本療法は治験においても有効性を示せずに終わっている。もし、本研究の結果を基に薬事承認の可能性を検討するのであれば、新たに抗心筋抗体価が高値の症例を対象として有効性を検討する意義はあるかも知れないが、研究者らは継続を断念しており、実質的に薬事承認の道は閉ざされたものとする。
---	--

副担当：柴田 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 ☒ E. その他
コメント欄： すくなくとも A～C とする根拠は本試験結果から全く示されていない。申請医療機関が自ら事前に定めた主要評価項目の解析方法では有効であるとの結果を示し得ておらず、本試験結果に基づき本治療法が既存治療と同程度以上である有効であるとの主張を行うことは適切ではない。 なお、本試験は無作為化部分に両群合計 24 名が必要であると申請医療機関が自ら試験実施計画書に記しており、また、無作為化前の第 1 クールで効果が得られない患者を 3 名見込み、27 例の登録が必要と定めている（27 例中 24 例に効果が見られるとの想定がなされている）。しかし登録されたのべ 25 名のうち奏効したと判定され無作為化に至った患者数は 8 例に留まっており（被験者希望等による中止例も、無作為化に進むための奏効の条件は満たしていない）、第 1 クールの治療成績も申請医療機関が予め自ら想定していた水準に至っていない。 また、主たる解析ではないが付加的解析として、第 1 クール終了後（治療前～3 ヶ月後）に改善が見られ無作為化がなされた 8 例を抽出して行った反復測定分散分析の結果をもとに、「治療前、3 ヶ月後、6 ヶ月後の期間で、免疫吸着療法によって左室駆出率が有意に改善した」旨の主張がなされていた。これは、探索的解析であったとしても、結果として改善した患者のみを抽出し改善しなかった患者を除外した集団における解析結果に基づき「免疫吸着療法によって左室駆出率が有意に改善した」と主張することは不適切である。この点について指摘したところ、申請医療機関から総括報告書の当該主張部分を削除する旨の回答がなされた。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) ☐ 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： 本試験の結果からは大きな問題点は見いだされていない。	

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。 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： 申請医療機関が自ら事前に定めた解析方法によって有効であるとの結果を示し得ておらず、技術的成熟度はA～Cのいずれとも評価が困難である。 今後本治療法の評価を継続するのであれば、申請医療機関が自ら事前に定めた方法によって有効性を示し得なかったという事実を踏まえた対応を取る必要があり、また、第三者の関与も含め客観的な方法に基づき研究がなされること・結果の評価がなされることが重要と考える。 また、本試験結果が公表される場合には、申請医療機関が事前に想定していた第1クールでの奏効率が想定（90%）よりも著しく低かったこと（32%）、及び主たる解析である無作為化後の群間比較に基づき有効性を主張することは不可能であったことが明示されることが必須であり、その上で探索的な解析結果の考察がなされる必要がある。	

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功率を 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 p 29「(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

	「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。」
--	---

【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。」

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。

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。

【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 例を確保することのできる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上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へで忠告をうけ、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）どちらかというと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す）。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（致死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 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 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、」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 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。

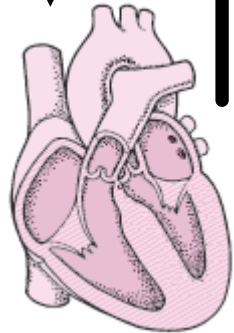
《削除後》

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

拡張型心筋症の免疫吸着療法

ウイルス感染



通常の
免疫反応
とともに

自己抗体

免疫グロブリンG
(IgG)

複数の自己抗原があるため、合計で
少なくとも約95%の症例に認める

ミオシン抗体



ベータ1受容体抗体



M2ムスカリン受容体抗体



トロポニンI抗体



IgGのうち特にサブクラス3を除去

イムソーバTR

心機能を改善

心抑制性心筋抗体
(複数の自己抗体IgG3の集まり)

IgG3



心筋細胞

心臓機能を
低下させる

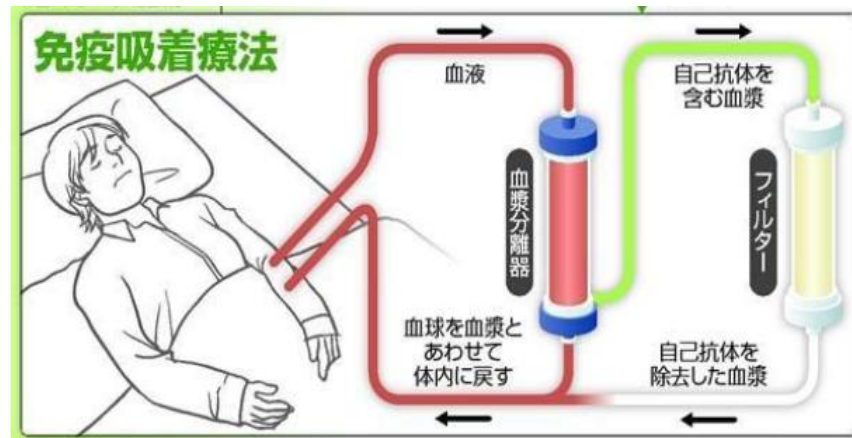
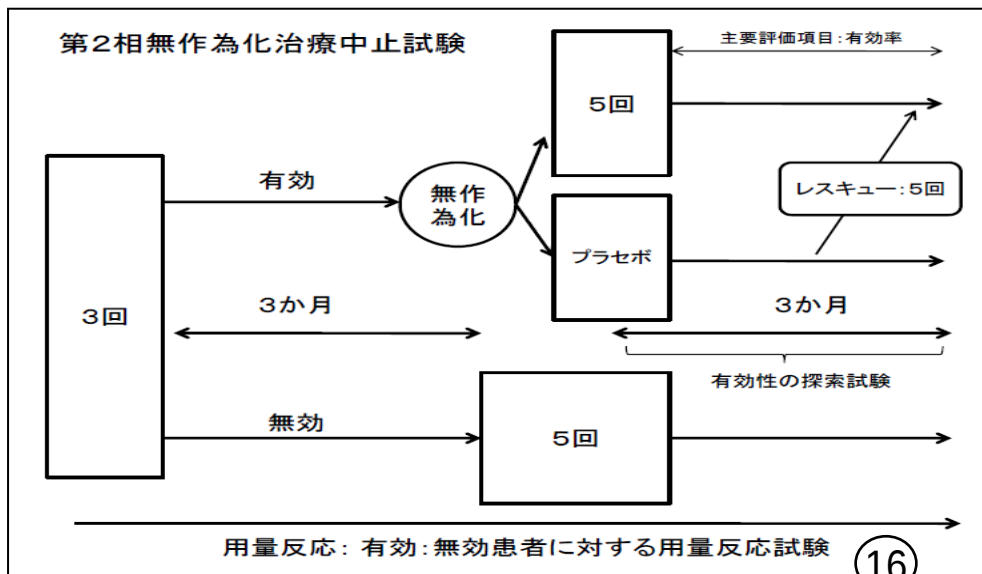
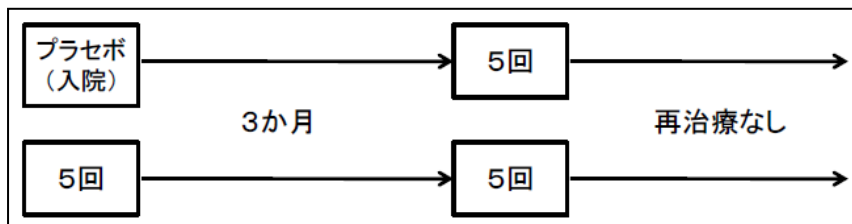
拡張型心筋症

※本邦の対象患者(治験 vs. 高度医療)

	LVEF ≤ 30	30 < LVEF ≤ 40	40 < LVEF	
NYHA4度	治験	高度医療	対象外	
NYHA3度				
NYHA2度	治験	高度医療		
NYHA1度				

欧米治験の対象

※プロトコル(治験 vs. 高度医療)



◆現在進行中の治験では...

- ・最初からプラセボ(入院のみ行う)を 50%で設定
- ・治療回数は5回のみ(1クール か 2クールのみ)
- ・クール間の間隔は3ヵ月のみ(有効期間は評価不能)

◆高度医療では...

- ・治験と異なり、奏功例と予想される患者さん(心抑制性心筋抗体の陽性者)しか対象としない
- ・プラセボは治療有効時のみ50%で設定
- ・治療回数: 3回と5回との比較を予定
- ・レスキュー: 治療の有効期間を測定する予定
- ・病態がもとに戻ったら何クールでも施行可
- ・治験の対象外でも参加することができる

【例】治験前の臨床研究に参加した方
治験中に脱落した場合、治験終了後
B型肝炎ウィルスに感染している方
二次性拡張型心筋症の方 など