

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B103)

評価委員 主担当：真田

副担当：飛田 副担当：佐藤 技術専門委員：一

先進医療の名称	治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立循環器病研究センター病院
医療技術の概要	肺高血圧症 (PAH) は若年者に多く発症する予後不良な疾患である。近年の PAH 治療薬の進歩により予後は改善しつつあるが、薬物治療に抵抗性の患者が少なからず存在する。治療抵抗性の PAH 患者は非常に予後不良であり、新たな治療法が強く望まれている。肺動脈自律神経叢除神経治療 (PADN) は、2012 年から国外で実施された第 II 相試験でその有効性・安全性が報告された新しいカテーテル治療であり、薬物治療抵抗性の PAH 患者に対する新規治療法になることが期待されている。 本試験では、治療抵抗性の PAH 患者に対する PADN の有効性・安全性を、単群、非ランダム化、オープンラベル、無対照、介入試験にて探索的に評価する。 ○主要評価項目：全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15% 以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）の複合イベント発生までの期間 ○副次評価項目：全死亡までの期間、肺移植までの期間、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15% 以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）までの期間、安全性評価項目、カテーテル手技に伴う有害事象と不具合、治療を必要とする徐脈性不整脈の有無 ○予定試験期間：～2021 年 12 月 31 日（症例登録期間）、～2023 年 12 月 31 日（観察期間）、～2024 年 12 月 31 日（総研究期間） ○予定症例数：20 例

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。）		
本試験における主要評価基準の測定、および治療不成功症例の扱い等につき若干		

の懸念点を照会した。計画書等につき妥当に修正がなされたと考え、いずれも「適」と判断した。
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：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適 ・ 不適
5. 補償内容	☒ 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。） 説明文書および同意取得手続き、また、被験者への補償内容は適切である。患者負担が約 115 万円と高額であるが、このうち先進医療に係る費用の一部（相当部分）は研究費により充当するとのことであり、標準治療が奏功しない患者に対して行われるものであることも併せて考えると、許容可能であると思料する。相談体制も整備されている。	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：飛田

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。） 本試験での適格基準となる治療抵抗性の定義、主要評価項目の評価方法及び目標症例数の設定について若干の懸念点がありましたが、照会事項を踏まえて適切に計画書に追加記載される旨の回答がなされたことから、いずれも「適」と判断いたしました。	
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。）	

【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	登録期間：2021 年 12 月 31 日、観察期間：2023 年 12 月 31 日、総研究期間：2024 年 12 月 31 日
実施条件：			
コメント欄 計画文書中で「具体的な金額は先進医療 B に選定後決定」となっている被験者への負担軽減のための研究費充当額について、本会議で評価・承認時に提示された想定と大きく異ならないことを研究開始前に事務局（研究開発振興課）の確認を受けること。			

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療

2020 年 3 月 18 日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター心臓血管内科・大郷剛

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 今回の治療対象となる「治療抵抗性肺高血圧症」の定義について、計画書 6 章に選択・除外基準が設けられており、選択基準 3) の内科的治療がガイドラインに準じて十分に なされていると記載されていますが、各薬剤の投与期間や使用薬剤の組合せについての 規定は必要ないでしょうか？治療抵抗性の基準及び本試験治療の効果が、薬剤の組合せ や使用期間で変わり得る可能性がないかを含めて説明してください。

【回答】ご指摘いただきありがとうございます。治療抵抗性と判断する上で、ガイドライン に記されている各薬剤の組み合わせにおいては大きく治療効果は変わらないため、組み合 わせについての規定は必要ないと考えております。また治療反応性は症例によりまちまち で、投与期間の明確な設定をすることは困難ですが、一般的には 1 ヶ月程度の経過みて判 断することになるかと思えます。そこで、下記のように実施計画書の選択基準を修正いたし ました。

6.1 選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 80 歳未満の患者
- 2) 肺高血圧症の患者（肺動脈平均圧 25mmHg 以上）
- 3) エンドセリン拮抗薬、プロスタサイクリン作動薬、PDE-5 阻害薬により肺高血圧 治療ガイドライン 2017 年改訂版に示された内科的治療が十分なされて、30 日 以上が経過している
- 4) NYHA 分類Ⅲ度以上の患者
- 5) 本人から文書による同意の得られた患者（20 歳未満は本人と代諾者同意）

2. 肺高血圧症の病態分類について、本試験では対象の成因を問わないということでは しょうか？あるいは、選択・除外基準で特定の分類に該当する研究対象者を対象とするのか、 詳細を説明してください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。本試験は探索的な試験でもありますので、肺高血圧 症の成因は問わずに、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない全ての治療抵抗性肺高血圧

患者を対象としたいと考えております。

3. 計画書 1.4「当該臨床研究の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点など」に記載された貴院での未発表データ（2 年生存率 60%、5 年生存率 22%）と、12「目標登録数」で症例数の設定根拠とされたデータ（全死亡あるいは心不全入院の 2 年回避率は 12%）は同一のデータでしょうか？ また、本試験の主要評価項目が、全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）の複合イベント発生までの期間ですので、予後調査から参考値を 12%とすることは理解できますが、判断基準や項目を明確化するなど評価項目との相違点を明確にして、症例数設定で見積もった数値が適切であることを説明して下さい。

【回答】ご指摘ありがとうございます。記載が不十分で不十分で申し訳ありません。実施計画書「1.4. 当該臨床研究の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点など」に記載しております当院のデータと「12. 目標登録数」にて参照値として用いた先行研究のデータは同一のものです。ご指摘いただきました通り、こちらの先行研究における評価項目(複合イベント)と本試験での主要評価項目は異なるため、「全死亡あるいは心不全入院」に加え「肺移植、(心不全入院以外の)病状悪化」も評価の対象とした場合には、先行研究よりも回避率が低く(イベントが起こりやすく)なることが予想されます。必要症例数の根拠としまして、当院のデータにて 12%であった「全死亡あるいは心不全入院」の 2 年回避率が本試験治療により 30%まで改善すると仮定し、本試験の主要評価項目である「全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）」の複合エンドポイントにおいても同程度の改善(ハザード比 0.568)が見込めると仮定した場合、必要イベント数は 12 となります。ただし 2 年回避率は「全死亡あるいは心不全入院」に限った場合の 30%より低くなると考えられますため、実際に必要な症例数は 17 例以下となります。「全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）」の複合エンドポイントについて回避率を見積もることは困難なため、本試験では最小必要症例数を保守的に 17 例と設定することといたしました。また、13.2「主要評価項目の解析」における参照値である 2 年回避率(12%)とのハザード比につきまして、本来評価すべき値(本試験での評価項目における試験治療の有無に関するハザード比)に比べ 1 に近く保守的に推定されることが予想されるため、補足的解析として「全死亡あるいは心不全入院」に限定した複合イベントでのハザード比を併せて算出することを予定しております。これらの点をふまえ、下記の通り「12. 目標登録数」「13.2. 主要評価項目の解析」を修正いたしました。

12. 目標登録数

目標症例数の設定根拠

当院で集積されたデータから、治療抵抗性肺高血圧症患者 47 例（治療後も NYHAⅢ度以

上)の予後を調査したところ、全死亡あるいは心不全入院の2年回避率は12%であった。これを参照値として、予定症例数を算出した。治療抵抗性肺高血圧症を対象患者に設定した臨床試験の報告はないが、肺動脈除神経治療により上記の2年回避率が30%まで改善すれば臨床的に有効性が高いと考えた。この場合のハザード比0.568について、本試験の主要評価項目である全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化）の複合エンドポイントにおいても改善が同程度であると仮定すれば、下記の表に示すように、2年回避率のハザード比の両側95%信頼区間の上限が1を超えないための最小イベント数は12と計算された。本試験の主要評価項目については参照できる利用可能なデータがなく2年回避率を見積もることが困難なため、全死亡あるいは心不全入院に関する回避率（30%）に基づき最小必要症例数を保守的に17例と設定する。主要評価項目はイベント発生までの時間変数であり、解析では中止・脱落例や追跡不能例を打ち切りとして扱うため、症例数の設定においてこれらの症例の割合を考慮する必要性は低い。しかし、安全性評価項目や探索的項目の解析の精度をある程度まで確保するために、15%程度の中止・脱落率を仮定し、登録症例数として20例を目標とする。

13.2. 主要評価項目の解析

主要評価項目である、全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化）の複合エンドポイントについては、そのイベント発生までの時間について、Kaplan-Meier法を用いて生存(回避)曲線を推定し、イベント発生までの時間との関係を、対応する95%信頼区間とともにプロットする。また、2年回避率12%に対するハザード比とその95%信頼区間を計算する。ただし参照値である上記回避率は全死亡あるいは心不全入院に関する複合イベントに基づくものであり、本来評価すべきハザード比に比較し大きく（1に近く）推定されと考えられるため、補足的解析として全死亡あるいは心不全入院に限定した複合エンドポイントについて、同様に2年回避率12%に対するハザード比とその95%信頼区間を計算する。

4. 計画書の7.8に「試験治療の安全性確認のための中間評価の手順」があり、独立安全性評価委員会の判定結果を先進医療技術審査部に提出し、本試験の継続に関して承認を得るとの記載があります。こちらは本試験が、「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手続き等の取扱いについて」の「第2の7 未承認若しくは適応外の医薬品、医療機器又は再生医療等製品を用いる医療技術に係る留意事項」に則って行われるものによるためと思われますので、そのことが分かるように試験実施計画書中に追記ください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。試験実施計画書中に下記のように追記いたしました。

7.8. 試験治療の安全性確認のための中間評価の手順

本試験は「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手続き等の取扱いについて」の「第2の7 未承認若しくは適応外の医薬品、医療機器又は再生医療等製品を用いる医療技術に係る留意事項」に則って行われる。試験治療の安全性確認のため、3例目の試験治療後7日経過時点のできるだけ早い時期に独立安全性評価委員会を開催し、試験治療の安全性評価と本試験の継続可否判断を行なう。試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象が2例以上に発生した場合、本試験は継続不可とする。研究責任医師は、独立安全性評価委員会における判定結果を先進医療技術審査部会に提出し、本試験の継続に関して承認を得てから4例目の登録及び協力医療機関での症例登録開始を可能とする。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療

2020 年 3 月 18 日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター心臓血管内科・大郷剛

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 今回の主要評価項目は「全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは臨床症状増悪に伴う PAH 治療薬強化）発生までの時間」という時間変数ですが、その中で少なくとも 6 分間歩行距離の 15%以上の低下など、登録日・試験治療日・7 日後・90 日後・1 年後・2 年後の定点あるいはイベント発生時でしか観測しない可能性のある項目も含まれており、かかるイベントを発生までの時間変数の解析項目に加えるならば、定点以外にも随時測定を可能として真の発生時期との誤差を縮小させる仕組みが必要と考えます。

【回答】 ご指摘ありがとうございます。WHO-FC 悪化は外来受診時に評価し、6 分間歩行距離は外来受診時に随時測定が可能という記載としました。下記のように実施計画書を修正致しました。

8.7 観察・検査スケジュール

調査項目	調査時期		試験期間					早期中止	イベント発生時
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7		
	スクリーニング/登録	ベースライン	試験治療日	7 日	90 日	1 年後	2 年後		
許容範囲		-	0	0	± 30 日			± 30 日※1	
同意取得	○※2								
被験者基本情報	○								
肺高血圧症情報	○※3			○	○	○	○		□
試験治療情報			○						
バイタルサイン		○	○		○	○	○	○	
血液検査(末梢血算・生化学)	○				○	○	○	○	
胸部 X 線		○			○	○	○		
6 分間歩行検査※4		○			○	○	○	△	□
心臓 MRI 検査		○※5			○	○	○	△	

カテーテル検査			○※6		○	○	○	△	
SF-36		○			○	○	○	△	
併用薬剤・併用療法	○		○		○	○	○	○	
疾病等									
不具合情報			○						
転帰情報			○	○	○	○	○	○	
試験早期中止情報								○	
イベント情報									○

※1：早期中止時の許容範囲が、他の Visit の検査日と重なった場合は、早期中止時の検査は実施しない

※2：かならず被験者から同意を得たうえでスクリーニング時の検査を実施する。

※3：平均肺動脈圧は、同意取得前1年以内の検査結果を用いることを許容する

※4：随時実施可能

※5：許容範囲は試験治療前 90 日以内とする

※6：試験治療前と試験治療後、それぞれにて実施する

→：随時実施して調査する

➡：期間を通じて調査する

○：必須

△：任意

2. 症例数の設定根拠の中で、先行研究における予後調査の2年回避率12%は「全死亡あるいは心不全入院」が対象である一方、今回の主要評価項目は「全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくは臨床症状増悪に伴うPAH治療薬強化）発生」が対象であることから、仮にそれらの回避率が30%であった場合、そもそもの「全死亡あるいは心不全入院」に限定して期待される回避率は30%よりはるかに高いと想定され、つまり比較の対象が異なっていると考えられます。よってこのレベルの効果が期待されることを臨床的に有効と定義されることの妥当性自体は理解できますが、この数値を根拠として計算された症例数（イベント数）では検出力不足を招くのではないかと懸念します。この場合でもその症例数で解析に充分とのご認識で宜しいでしょうか。

【回答】ご指摘いただきありがとうございます。記載が不十分で申し訳ございません。参照値として用いた先行研究における評価項目（複合イベント）と本試験での主要評価項目が異なる点につきまして、ご指摘いただきました通り「全死亡あるいは心不全入院」に加え「肺移植、（心不全入院以外の）病状悪化」も評価の対象とした場合には、先行研究よりも回避率が低くなることが予想されます。必要症例数の根拠としまして、当院のデータにて12%であった「全死亡あるいは心不全入院」の2年回避率が本試験治療により30%まで改善すると仮定し、本試験の主要評価項目である「全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは

6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化)」の複合エンドポイントにおいても同程度の改善(ハザード比 0.568)が見込めると仮定した場合、必要イベント数は 12 となります。ただし 2 年回避率は「全死亡あるいは心不全入院」に限った場合の 30%より低くなると考えられますため、実際に必要な症例数は 17 例以下となります。「全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）」の複合エンドポイントについて回避率を見積もることは困難なため、本試験では最小必要症例数を保守的に 17 例と設定することといたしました。これらの点をふまえ、下記の通り「12. 目標登録数」「13.2 主要評価項目の解析」を修正いたしました。

12. 目標登録数

目標症例数の設定根拠

当院で集積されたデータから、治療抵抗性肺高血圧症患者 47 例（治療後も NYHAⅢ度以上）の予後を調査したところ、全死亡あるいは心不全入院の 2 年回避率は 12%であった。これを参照値として、予定症例数を算出した。治療抵抗性肺高血圧症を対象患者に設定した臨床試験の報告はないが、肺動脈除神経治療により上記の 2 年回避率が 30%まで改善すれば臨床的に有効性が高いと考えた。この場合のハザード比 0.568 について、本試験の主要評価項目である全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）の複合エンドポイントにおいても改善が同程度であると仮定すれば、下記の表に示すように、2 年回避率のハザード比の両側 95%信頼区間の上限が 1 を超えないための最小イベント数は 12 と計算された。本試験の主要評価項目については参照できる利用可能なデータがなく 2 年回避率を見積もることが困難なため、全死亡あるいは心不全入院に関する回避率（30%）に基づき最小必要症例数を保守的に 17 例と設定する。主要評価項目はイベント発生までの時間変数であり、解析では中止・脱落例や追跡不能例を打ち切りとして扱うため、症例数の設定においてこれらの症例の割合を考慮する必要性は低い。しかし、安全性評価項目や探索的項目の解析の精度をある程度まで確保するために、15%程度の中止・脱落率を仮定し、登録症例数として 20 例を目標とする。

13.2. 主要評価項目の解析

主要評価項目である、全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）の複合エンドポイントについては、そのイベント発生までの時間について、Kaplan-Meier 法を用いて生存(回避)曲線を推定し、イベント発生までの時間との関係を、対応する 95%信頼区間とともにプロットする。また、2 年回避率 12%に対するハザード比とその 95%信頼区間を計算する。ただし参照値である上記回避率は全死亡あるいは心不全入院に関する複合イベントに基づく

ものであり、本来評価すべきハザード比に比較し大きく（1に近く）推定されると考えられるため、補足的解析として全死亡あるいは心不全入院に限定した複合エンドポイントについて、同様に2年回避率12%に対するハザード比とその95%信頼区間を計算する。

3. 本試験では、「有効性の評価項目および安全性の評価項目の解析のいずれにおいても、試験治療を施行されたすべての被験者を対象として解析を実施する。」とあり、この場合試験治療の成功・不成功に関わらずすべてが解析の対象となると思われます。その場合の成功・不成功の取扱い方に関連して下記の事項をご教示ください。

- 1) アブレーションカテーテルの接触圧についての推奨域をお示し下さい。
- 2) 「焼灼の際には5Wから出力開始し、肺動脈圧や動脈圧、本人の疼痛を参考に40Wまでを目安に出力を増やし」「肺動脈収縮期圧10mmHg以上の低下を治療終了の目安」とありますが、有害事象の出現で治療を達成できない中止例の他に、治療により有害事象は出現しないが上記の条件で治療を施してもなお成功条件を達成できない不成功症例が発生する可能性があります。この不成功の判断、治療上及び解析上の扱い方についてご説明下さい

【回答】 ご指摘ありがとうございます。

- 1) アブレーションカテーテルの接触圧の推奨域は10～20gです。

下記のように実施計画書7.5.2に追記しました。

アブレーションカテーテルの接触圧（推奨域10～20g）をモニタリングしつつ手技を行う。

- 2) ご指摘の通り、手技を「完遂」した中に、成功例（肺動脈収縮期圧10mmHg以上低下した）と不成功例（肺動脈収縮期圧10mmHg以上低下しなかった）が存在し、それが治療効果に影響することが想定されますので、下記のように実施計画書に追記しました。

7.5.2 試験治療

肺動脈収縮期圧10mmHg以上の低下を治療終了の目安とする。肺動脈収縮期圧10mmHg以上低下した症例を「成功」、肺動脈収縮期圧10mmHg以上低下しなかった症例を「不成功」と定義する。

8.3 試験治療

1) 試験治療情報	
治療情報	治療日、焼灼部位、部位ごとの最大出力、焼灼時間（秒）
治療結果	治療結果：完遂（成功、不成功）、中止、施行せず 中止の場合：中止理由（7.6.1 中止基準 参照）、中止後の処置（カテコラミン使用、外科的手術、人工呼吸器使用、鎮静薬使用）

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名：治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療

2020 年 3 月 21 日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター・大郷剛

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 被験者の金銭負担（計画書 14.3.2）について、研究費で補助する予定額がお判りでしたら教えてください。

【回答】ご指摘いただきありがとうございます。現時点では先進医療にかかる費用である 896,569 円の全額を研究費で賄いたいと考えています。また事前審査の過程で増額となった部分が計画書に反映されていなかったため下記の通り修正いたしました（説明文書は反映済みでした）。不足あり申し訳ありませんでした。

14.3.2 試験参加に伴う被験者の負担

本試験では、試験治療に伴う穿刺や焼灼に伴う疼痛の負担や、治療中・治療後に止血のための安静を要するため、被験者の精神的な負担が考えられる。本試験は先進医療 B として実施するため、本試験において試験治療に関連する費用は保険外併用療養費として被験者が負担することになる。想定される患者の自己負担額は 1,141,865 円であるが、この一部に研究費を充当して被験者の通常診療を超える負担を実質的に軽減する予定である（注：具体的な金額は先進医療 B に選定後決定）。

2. 代諾者の選定方針について、0. 試験概要には記述がありますが、本文中に見当たりませんので、記載の可否をご検討ください。また、「配偶者」とありますが、20 歳未満の婚姻している者について、代諾者を必要とするのか、教えてください。（一般的には、婚姻擬制が働くため、20 歳未満であっても婚姻している・過去に婚姻したことがある者は、20 歳以上と同じく能力者として扱うように思います。これに従う場合、代諾者中の「配偶者」を削除し、代諾が必要な場合の 16 歳以上 20 歳未満、の要件に、（婚姻している、または過去に婚姻したことがある者を除く）という記載が必要になるかと思います）

【回答】ご指摘ありがとうございます。代諾者について本文中に追記いたしました。また 20 歳未満の婚姻している者についてはご指摘のように、能力者として扱うようにいたします。試験実施計画書を下記のように修正いたしました。

6.1. 選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 80 歳未満の患者
- 2) 肺高血圧症の患者（肺動脈平均圧 25mmHg 以上）
- 3) エンドセリン拮抗薬、プロスタサイクリン作動薬、PDE-5 阻害薬により肺高血圧治療ガイドライン 2017 年改訂版に示された内科的治療が十分なされて、30 日以上が経過している
- 4) NYHA 分類Ⅲ度以上の患者
- 5) 本人から文書による同意の得られた患者（20 歳未満は本人と代諾者*同意）

ただし 16 歳以上 20 歳未満であっても婚姻している、または過去に婚姻したことのある者については、代諾者同意は不要とする。

*代諾者：配偶者、親権を行う者、後見人、その他これらに準ずるもの

評価者 構成員： 新井 一 先生

技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☐ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現 時 点 で の 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 血管のデナベーション治療は、高血圧に対する腎動脈周囲の自立神経叢 焼灼術があるが、期待されたほどの降圧効果が得られていないのが実情。 今回の肺高血圧症に対する肺動脈焼灼術も、有効性を注意深く検討する必 要がある。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 肺高血圧に対するデナベーション治療については慶應大学のグループからの報 告がある。保険収載の適否に関しては、症例数を増やした治験の結果をもとに、 より効率的に有用性が得られる症例グループ(1群の肺高血圧が他の群よりも より有用性が得られる、など)の同定が必要である。

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療
適応症： 治療抵抗性肺高血圧症
内容： （先進性） 肺高血圧症は若年者に多く発症する予後不良な難病である。近年の肺高血圧症治療薬の進歩により予後は改善しつつあるが、薬物治療に抵抗性の患者が少なからず存在する。「治療抵抗性の肺高血圧症患者」の予後は、2 年生存率 60%、5 年生存率 22%と非常に予後不良であることがわかっており、そういった患者への新たな治療法が強く望まれている。肺動脈自律神経叢除神経治療（以下、PADN）は、2012 年から国外で実施された第二相試験でその有効性・安全性が報告された新しいカテーテル治療であり、薬物治療抵抗性の患者に対する新規治療になることが期待される。 （概要） PADN はカテーテル室にて局所麻酔下で実施される。大腿静脈からリングカテーテルを挿入し、Ensite システム Velocity を用いてマッピングし、肺動脈の構造を確認する。パルス刺激を与えて自律神経叢の位置を確認し、TactiCath SE イリゲーションカテーテル（Ampere 高周波発生装置で高周波を発生）を用いて自律神経叢及び解剖学的に自律神経叢があるとされる肺動脈近位部を焼灼する。その際、安全性を高めるため、イリゲーションポンプで先端を冷却とカテーテルの接触圧を測定し手技を行う。焼灼の際には 5W から出力開始し、肺動脈圧や動脈圧、本人の疼痛を参考に 40W までを目安に出力を増やし焼灼をする。合併症としては肺動脈穿孔、肺動脈解離、心タンポナーデ、肺動脈内血栓症、輸血を要するような大出血、反回神経麻痺が予測されるが、これまでの報告からも危険性は非常に低い。 （効果）2015 年に国外より PADN について第二相試験の結果が報告された。肺高血圧症患者 66 人に対して PADN を実施し、94%の患者で平均肺動脈圧 10%以上低下という血行動態改善が得られ、1 年後のフォローアップ時点までその改善が維持され、手技に伴う合併症もなかったと報告された（Circ Cardiovasc Interv. 2015）。当院においては、2016 年 10 月に肺高血圧症による末期右心不全患者 1 例に対して、病院倫理委員会の承認を得た上で肺動脈除神経治療（別カテーテル使用）を施行し、有効性・安全性を確認している。 （先進医療にかかる費用） 本技術にかかる総費用は 1,708,501 円である。先進医療にかかる費用は 896,569 円（研究費で負担）であり、保険外併用に係る一部負担金 245,296 円のみ患者負担である。

肺動脈自律神経叢除神経治療 (Pulmonary Artery Denervation; PADN)

○目的: 内科的治療でもNYHAⅢ以上の心不全症状を有する治療抵抗性の肺高血圧症患者を対象とした肺動脈時自律神経叢除神経治療の単群介入臨床試験である。イベント抑制を主要評価項目とし、手技の安全性も評価する。

○試験治療: 電氣的マッピングシステムを用いて肺動脈の構造を確認後、パルス刺激を与えて自律神経叢の位置を確認する。TachiCathSEイリゲーションカテーテルを用いて自律神経叢及び解剖学的に自律神経叢があるとされる主肺動脈と左肺動脈分岐部を焼灼する。その際、高周波発生装置で出力し、カテーテル先端の過度な温度上昇を防ぐためCool pathアブレーションシステムにより冷却して通電を行う。焼灼の際には5Wから出力開始し、肺動脈圧や動脈圧、本人の疼痛を参考に40Wまでを目安に出力を増やし焼灼をする。肺動脈収縮期圧10mmHg以上の低下を治療終了の目安とする。

○対象: 肺高血圧症患者 20例

主な選択基準:

- ① 同意取得時の年齢が16歳以上80歳未満の患者
- ② 肺高血圧症の患者(肺動脈平均圧25mmHg以上)
- ③ エンドセリン拮抗薬、プロスタサイクリン作動薬、PDE-5阻害薬によりガイドラインに示された内科的治療が十分なされている
- ④ NYHA分類Ⅲ度以上の患者等

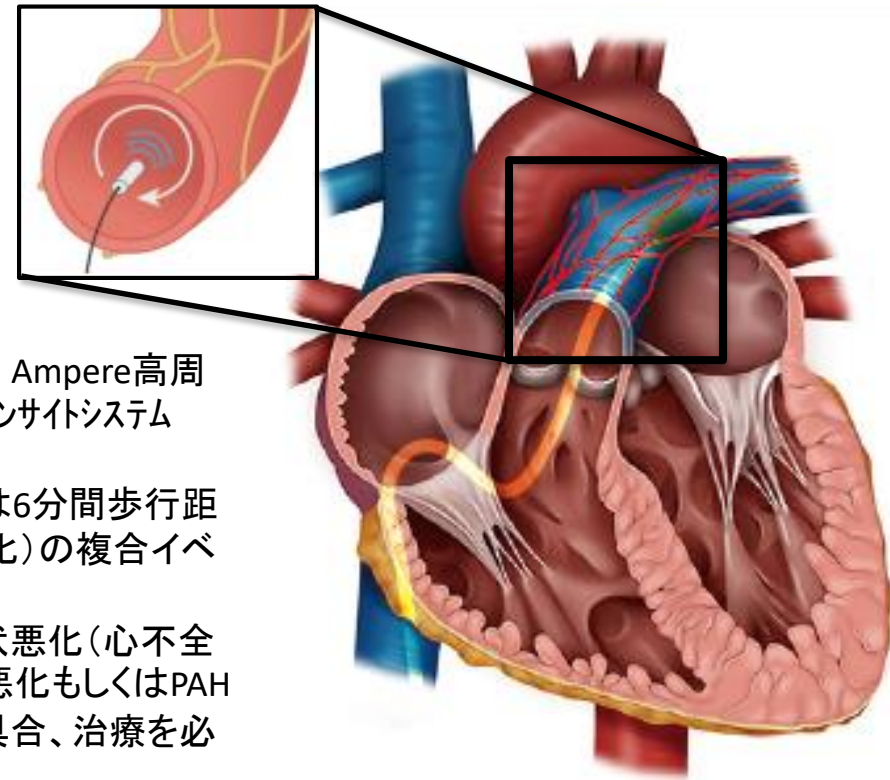
○試験デザイン

・単群、非ランダム化、オープンラベル、無対照、介入あり

・試験機器: TactiCath SE イリゲーションカテーテル、インクアイアリーカテーテル、Ampere高周波発生装置、Cool Pathアブレーションシステム、エンサイトベロシティシステム、エンサイトシステム Velocityの付属品

・主要評価項目: 全死亡、肺移植、病状悪化(心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化)の複合イベント発生までの期間

・副次的評価項目: 全死亡までの期間、肺移植までの期間、病状悪化(心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化)までの期間、カテーテル手技に伴う有害事象と不具合、治療を必要とする徐脈性不整脈の有無等



薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：TactiCath SEイリゲーションカテーテル、インクアイアリーカテーテル
Cool Pathアブレーションシステム、Ampere高周波発生装置
エンサイトベロシティシステム、エンサイトシステムVelocityの付属品

先進医療での適応疾患：肺高血圧症

先行研究
なし

先進医療

- ・ 試験名：治療抵抗性肺高血圧症 に対する肺動脈自律神経叢除神経治療の安全性と有効性に関する探索的臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群非ランダム化試験
- ・ 期間：iRCT登録後～2024年12月31日
- ・ 被験者数：20例
- ・ 主要評価項目：
全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化）の複合イベント発生までの期間
- ・ 副次評価項目：
全死亡までの期間、肺移植までの期間、病状悪化（心不全入院もしくは6分間歩行距離の15%以上の低下もしくはWHO-FC悪化もしくはPAH治療薬強化）までの期間

治験

- ・ 試験名：
肺高血圧症患者を対象とした肺動脈除神経治療の臨床試験
- ・ 試験デザイン：
二群ランダム化試験

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：16歳以上80歳未満、肺高血圧症の診断ガイドラインに従って肺高血圧症と診断された患者のうち、内科的治療でもNYHAⅢ以上の症状を有する治療抵抗性の患者

除外基準：ショック、腎障害（eGFR<30）、重度アレルギー（消毒液や局所麻酔薬が使用でない）、2時間以上の仰臥位安静が困難、妊婦、授乳婦、試験参加中の避妊に同意できない、肺高血圧症以外の疾患で余命6ヶ月以内、他の介入研究に既に参加もしくは本試験期間中に参加予定、試験責任・分担医師が本試験への参加を不適当と判断。これらのいずれかを満たす患者

予想される有害事象：肺動脈穿孔、肺動脈解離

心タンポナーデ、肺動脈内血栓症、肺動脈狭窄、輸血を要するような大出血、反回神経麻痺、呼吸窮迫症候群など

海外での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

ガイドライン記載：（無）

進行中の臨床試験：（有）

→南京医科大学主導で多施設ランダム化試験実施中（独自のカテーテル）

**【別添 1】「治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療」
の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・ 国立循環器病研究センター

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

**【別添２】「治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療」
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：治療抵抗性肺高血圧症

効能・効果： 内服治療抵抗性の患者において、TactiCath SE イリゲーションカテーテル、高周波発生装置、イリゲーション装置を用いて経皮的に肺動脈除神経治療を行う。海外での Phase II Trial の結果では肺高血圧症の患者 66 症例に対して同治療を行い、94%の症例に平均肺動脈圧 10%以上の低下を認めた (SL. Chen, et al., J Am Coll Cardiol. 2013; 62:1092-100)。当院においても、別カテーテルではあるが、2016 年 10 月に治療抵抗性肺高血圧症患者 1 症例に対して同治療を行い、平均肺動脈圧の低下が認められ、有効性が確認されている。本試験から、適応外使用となるカテーテルを用いた肺動脈除神経術が開発されることが期待され、この治療法が被験者と同じ病気を有する患者に利益や恩恵を与え、革新的な治療法となる可能性がある。

**【別添 3】「治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療」
の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の適格基準をすべて満たす患者を登録適格例とする。

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 80 歳未満の患者
- 2) 肺高血圧症の患者（肺動脈平均圧 25mmHg 以上）
- 3) エンドセリン拮抗薬、プロスタサイクリン作動薬、PDE-5 阻害薬によりガイドラインに示された内科的治療が十分なされて、30 日以上が経過している。
- 4) NYHA 分類Ⅲ度以上の患者
- 5) 本人から文書による同意の得られた患者（20 歳未満は本人と代諾者同意）

【除外基準】

- 1) 臨床的にショック（収縮期血圧 60mmHg 未満）を呈している患者
 - 2) 重篤な腎障害（eGFR<30）の患者
 - 3) アレルギーのため消毒液や局所麻酔薬が使用できない患者
 - 4) 2 時間以上の仰臥位安静が困難な患者
 - 5) 妊婦、授乳婦又は試験参加中の避妊に同意できない女性
 - 6) 肺高血圧症以外の疾患で余命 6 ヶ月以内と診断されている患者
 - 7) 他の臨床試験に既に参加もしくは本試験期間中に参加する予定がある患者
- その他の理由により、試験責任医師または分担医師が本試験への参加を不相当と判断した患者

**【別添 4】「治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療」
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

1) 主要評価項目

全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）の複合イベント発生までの期間

2) 副次評価項目

- ・ 全死亡までの期間
- ・ 肺移植までの期間
- ・ 病状悪化（心不全入院もしくは 6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）までの期間

3) 安全性評価項目

- ・ カテーテル手技に伴う有害事象と不具合
- ・ 治療を必要とする徐脈性不整脈の有無

4) その他の評価項目

探索的項目

- ・ 肺動脈圧の変化
- ・ 血中 BNP 濃度の変化
- ・ 心臓 MRI 検査による右心容積、左心容積の変化
- ・ 生活の質（SF-36 による評価）

※評価対象集団

試験治療を施行されたすべての被験者

**【別添 5】「治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療」
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：jRCT 登録後～2024 年 12 月 31 日(jRCT 結果公表まで)

症例登録期間：jRCT 登録後～2021 年 12 月 31 日

観察期間：jRCT 登録後～2023 年 12 月 31 日

予定症例数：20 例

既に実績のある症例数：0 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

当院で集積されたデータから、治療抵抗性肺高血圧症患者 47 例（治療後も NYHAⅢ度以上）の予後
を調査したところ、全死亡あるいは心不全入院の 2 年回避率は 12%であった。これを参照値として、
予定症例数を算出した。治療抵抗性肺高血圧症を対象患者に設定した臨床試験の報告はないが、肺動脈
除神経治療により 2 年回避率が 30%まで改善すれば臨床的に有効性が高いと考えた。この場合のハザ
ード比 0.568 について、本試験の主要評価項目である全死亡、肺移植、病状悪化（心不全入院もしくは
6 分間歩行距離の 15%以上の低下もしくは WHO-FC 悪化もしくは PAH 治療薬強化）の複合エンドポ
イントにおいても改善が同程度であると仮定すれば、下記の表に示すように、2 年回避率のハザード比
の両側 95%信頼区間の上限が 1 を超えないための最小必要症例数は 17 例(イベント数 12)と計算され
た。本試験の主要評価項目については参照できる利用可能なデータがなく 2 年回避率を見積もること
が困難なため、全死亡あるいは心不全入院に関する回避率（30%）に基づき最小必要症例数を保守的に
17 例と設定する。主要評価項目はイベント発生までの時間変数であり、解析では中止・脱落例や追跡
不能例を打ち切りとして扱うため、症例数の設定においてこれらの症例の割合を考慮する必要性は低
い。しかし、安全性評価項目や探索的項目の解析の精度をある程度まで確保するために、15%程度の中
止・脱落率を仮定し、登録症例数として 20 例を目標とする。

ハザード比の両側 95%信頼区間の上限が 1 を超えないために必要な必要最小症例数

2 年回避率	(2 年回避率 12%に 対する)ハザード比	必要最小症例数	イベント数
25%	0.654	28	21
26%	0.635	25	19
27%	0.618	23	17
28%	0.600	21	15
29%	0.584	19	13
30%	0.568	17	12
31%	0.552	16	11
32%	0.537	15	10
33%	0.523	14	9
34%	0.509	13	9
35%	0.495	12	8

**【別添 6】「治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療」
の治療計画（申請書類より抜粋）**

6. 治療計画

説明と同意

担当医（患者の主治医の立場にある研究責任医師または研究分担医師）が、本試験参加について患者（と家族）に説明を行い、文書で同意を得る。

尚、中学校卒業又は 16 歳以上、20 歳未満の患者が被験者となる場合、本人と代諾者よりインフォームド・コンセントを得る。

2) 患者の登録

研究責任医師、研究分担医師、および試験協力者が電子カルテから電子データ収集システム (Electronic Data Capture System: EDC) に必要情報を入力し患者登録を行う。

3) 試験治療

治療はカテーテル室にて局所麻酔、覚醒下にて実施される。

電氣的マッピングシステムを用いて肺動脈の構造を確認後、パルス刺激を与えて自律神経叢の位置を確認する。TachiCathSE イリゲーションカテーテルを用いて自律神経叢及び解剖学的に自律神経叢があるとされる主肺動脈と左肺動脈分岐部を焼灼する。その際、高周波発生装置で出力し、カテーテル先端の過度な温度上昇を防ぐため Cool path アブレーションシステムにより冷却させ、アブレーションカテーテルの接触圧（推奨域 10～20g）をモニタリングしつつ手技を行う。焼灼の際には 5W から出力開始し、肺動脈圧や動脈圧、本人の疼痛を参考に 40W までを目安に出力を増やし焼灼をする。肺動脈収縮期圧 10mmHg 以上の低下を治療終了の目安とする。

肺動脈収縮期圧 10mmHg 以上低下した症例を「成功」、肺動脈収縮期圧 10mmHg 以上低下しなかった症例を「不成功」と定義する。

4) フォローアップ

試験治療の 3 ヶ月後、1 年後、2 年後および試験終了時もしくは試験早期中止時の前後 30 日以内に、肺高血圧症情報、検査情報、併用治療情報、転帰情報について観察・検査を行う。

5) データ解析

EDC に登録・収集された被験者情報は当院データサイエンス部にて統計・解析を行う。

**【別添 7】「治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療」
の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）**

先進医療名及び適応症：治療抵抗性肺高血圧症患者に対する肺動脈自律神経叢除神経治療 治療抵抗性肺高血圧症	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （循環器内科相当）・不要
資格	☒ （日本循環器学会認定循環器専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （循環器内科相当の診療科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：循環器内科相当 10 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：心臓血管外科相当の診療科 5 名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （臨床工学技士）・不要
病床数	☒ （200 床以上）・不要
看護配置	☒ （7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ （内科系医師 1 名）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理審査委員会による審査体制	
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	肺高血圧症診療経験が過去 3 年間で 30 例以上 および、不整脈アブレーション治療が 1 年間で 50 例以上
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件）	

- 注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。
- 注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。