

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧13）

評価委員　　主担当： 伊藤
 副担当： 飛田　　技術専門委員：

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 特発性肺線維症（急性増悪の場合に限る。）
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	<p>○特発性肺線維症（以下、IPF）の急性増悪患者を対象とし、従来の薬剤投与（ステロイド大量療法、好中球エラスター阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）による治療にPMX療法を追加したときの、有効性及び安全性を検討する。</p> <p>○主要評価項目：PMX療法開始後4週間の生存率（Kaplan-Meier法）</p> <p>○副次評価項目：①肺酸素化能の短期効果（P/F比、AaDO₂）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、AaDO₂）⑤人工呼吸器の使用期間⑥PMX療法開始後12週間の生存率（Kaplan-Meier法）</p> <p>○目標症例数：同意取得患者数100症例、解析対象患者数20名</p> <p>○試験期間：承認日～2018年6月（登録期間を3年と仮定してFPI～LP0までの3.5年間）</p>
医療技術の試験結果	<p>○安全性の評価結果：有害事象は20例中16例（80.0% [95%CI : 56.34%, 94.27%]）に認められ、その内、PMXとの因果関係を否定できない有害事象は、脳梗塞、血尿、鼻出血が各1例（5.0% [95%CI : 0.13%, 24.87%]）であった。</p> <p>重篤な有害事象は20例中11例（55.0% [95%CI : 31.53%, 6.94%]）に認められ、その内、死亡は10例であったが、PMXとの因果関係を否定できなかった脳梗塞の1例（5.0% [95%CI : 0.13%, 24.87%]）を除き、死亡とPMXとの因果関係は否定された。本臨床研究の安全性は、本研究を実施する医師とは独立した3名の医学専門家により構成された評価委員会で審議され、「全症例を通じ、発現した重篤な有害事象（全20例中11例に発現）のうちPMX療法との因果関係が否</p>

定できなかった有害事象は脳梗塞 1 例のみであり、それ以外は否定されていること、また因果関係が否定できなかった有害事象（全 20 例中 3 例に発現）のうち脳梗塞 1 例（重症度：高度）を除いて、重症度は軽度であったことより、PMX 療法の安全性については、臨床使用上、十分に許容できる範囲であり特段の問題はないと判断する」との結論を得た。一般臨床検査値及びバイタルサインにおいて臨床上意味のある変動を示した項目は認められなかった。

○有効性の評価結果：主要評価項目である Kaplan-Meier 法により推定した PMX 療法開始後 4 週間時点の生存率（95%CI）は 65.0%（40.3%, 81.5%）であり、生存率の 95%CI の下限は外部参照値（既存の治療法の生存率上限である 40%）を上回った。

Kaplan-Meier 法により推定した PMX 療法開始後 12 週間時点の生存率（95%CI）は 50.0%（27.1%, 69.2%）であり、生存率は外部参照値（既存の治療法の 4 週間時点生存率上限である 40%）を上回った。

AaD02 及び P/F 比の PMX 療法施行期間中の変化量は、PMX の使用本数が増えるに従って大きくなり、AaD02 は 2 本目 PMX 療法施行終了時（平均値±標準偏差（p 値）： $-56.2359 \pm 86.00078 \text{ mmHg}$ （p=0.0195）、以下同様）、P/F 比は 2 本目 PMX 療法施行終了時（ 63.0633 ± 74.38284 （p=0.0054））及び 3 本目 PMX 療法施行終了時（ 113.1938 ± 85.03436 （p=0.0070））で有意な改善が認められた。また、AaD02 及び P/F 比いずれも、PMX 療法施行開始後 12 週間時点まで改善は維持された。

胸部画像の PMX 療法終了後 24 時間時点、72 時間時点、1 週間時点、PMX 療法開始後 4 週間時点及び 12 週間時点の改善率は、胸部 X 線画像所見では 37.5%, 42.9%, 73.3%, 66.7% 及び 75.0%，胸部 HRCT 画像所見では 50.0%, 100.0%, 100.0%, 81.1% 及び 100.0% であった。

血中 CRP の PMX 療法施行期間中の変化量は、PMX の使用本数が増えるに従って大きくなり、1 本目 PMX 療法施行終了時（平均値±標準偏差（p 値）： $-2.034 \pm 2.3107 \text{ mg/dL}$ （p=0.0111）、以下同様）及び 2 本目 PMX 療法施行終了時（ $-4.073 \pm 3.9132 \text{ mg/dL}$ （p=0.0018））で有意な改善が認められ、PMX 療法施行開始後 12 週間時点まで改善は維持された。

○発生した有害事象：発現率 10.0% 以上の有害事象は、20 例中、特発性肺線維症が 10 例（50.0% [95%CI : 27.20%, 72.80%]），肺炎が 4

	<p>例 (20.0% [95%CI : 5.73%, 43.66%]), 便秘が 2 例 (10.0% [95%CI : 1.23%, 31.70%]), 肝障害が 2 例 (10.0% [95%CI : 1.23%, 31.70%]), 気胸が 2 例 (10.0% [95%CI : 1.23%, 31.70%]) であった。その他の有害事象の発現率は全て 5.0% (95%CI : 0.13%, 24.87%) であった。また、PMX との因果関係を否定できない有害事象は、20 例中、脳梗塞、血尿、鼻出血が各 1 例 (5.0% [95%CI : 0.13%, 24.87%]) に認められた。</p> <p>重篤な有害事象の内訳は、特発性肺線維症が 10 例 (50.0% [95%CI : 27.20%, 72.80%]), 肺炎が 2 例 (10.0% [95%CI : 1.23%, 31.70%]), 脳梗塞、誤嚥性肺炎、気胸、呼吸不全、空気塞栓症が各 1 例 (各 5.0% [95%CI : 0.13%, 24.87%]) であった。その内、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、脳梗塞の 1 例 (5.0% [95%CI : 0.13%, 24.87%]) であった。</p> <p>なお、脳梗塞の 1 例については評価委員会で検討されており、脳循環に注意して PMX 療法を実施することで本臨床研究の継続は可能との評価を得ている。</p> <p>○結論：IPF の急性増悪例に対する PMX 療法の施行により、生存率は既存治療と比べて大きく向上し、肺酸素化能、胸部画像所見が改善することが確認された。また、安全性についても臨床使用上、特段の問題はなかったことから、PMX 療法は有用な治療法であることが示唆された。予防法や治療法が確立しておらず、非常に予後の悪い致死的な疾患である IPF 急性増悪に対し、本臨床研究で有用性が示唆された PMX 療法を医療現場に提供することの臨床的意義は極めて大きいものと考える。</p>
臨床研究登録 ID	UMIN000013116

主担当：伊藤構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p>
-----	---

	E. その他
コメント欄 :	
<p>本試験はステロイド大量療法および好中球エラスター阻害薬さらにシクロフォスファミドおよびシクロスボリンを使った上で PMX 療法の効果を評価している。主要評価項目の 4 週後の生存率は 65%、副次評価項目の 12 週時点での生存率は 50% であった。特発性肺線維症の急性増悪に対する PMX 治療法の効果は 2012 年に公表された 73 例の後ろ向き観察研究における 1 か月生存率 70%、3 か月生存率 34. 4% (Intern Med 51: 1487-1491, 2012) をほぼ再現している。コルチコステロイド+シクロスボリンに遺伝子組換えヒトトロンボモジュリンを併用した肺線維症急性増悪患者の 3 か月生存率が 70% という成績 (Chest 148:436-443, 2015) も示されており、PMX 療法を併用しないステロイド大量療法および好中球エラスター阻害薬さらにシクロフォスファミドおよびシクロスボリン治療との比較対照試験なしで PMX 療法を有効と評価することは難しい。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄 : 本試験において 20 例のうち 2 例に脳梗塞が発症した。うち 1 例はブラッドアクセス抜去に起因した脳空気塞栓症で PMX 療法と直接関係しないと評価されたが、本治療の実施に伴って発現した。もう 1 例は PMX 療法 3 本目の翌日に発症した脳梗塞で因果関係が否定できないとされている。	

技術的成熟度	<p>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。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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。</p> <p>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。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄 : 本治療法はバイタルサインが安定しない状況下でブラッドアクセスを伴うため、体外循環に精通した実施者が必要ではないかと憂慮する。	

総合的なコメント欄	肺線維症の急性増悪は急速に進行し、予後が悪いが、標準治療が確立していないと思われるが、コルチコステロイドに加え、サイクロスボリン、タクロリムス、リツキシマブなどの免疫抑制剤、さらに本PMX療法や遺伝子組換えトロンボモジュリンなどの試験成績も提示されている。非侵襲的補助換気技術や様々な治療法も進歩しており、本治療法の有効性を明確にするためには同時対照比較試験が必要ではないかと思慮する。
-----------	---

薬事未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	治療前エンドトキシンの欠測など、20例の登録症例のうち9例（11件）が適格基準に違反/抵触しており、本試験結果のみで、薬事承認申請に十分であるとは言い難い。
--	--

副担当：飛田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄：

2019年4月22日付け回答2の通り、本試験では計画書の適格基準の記載が、実際の被験者の組み入れ時の緊急的な状況とのズレ及び、2016年の新診断基準案で除外とされていた感染を誘引とする場合もIPF急性増悪に含められることになったため、20例の登録症例のうち9例（11件）が適格基準に違反/抵触しています。これらの逸脱は、いずれも評価への影響はないと医学的に判断され解析対象とされたことについては理解できますが、本来であれば実態に即した計画書の変更や適格基準値の設定等を行うべきであったと考えます。

試験計画時に設定された既存の治療法における生存率40%以下と比べると本試験で観測されたPMX療法開始後4週間時点の生存率が65.0%、その95%信頼区間が[40.3%, 81.5%]であり、副次評価項目の経時的な推移等からも本技術の効果が期待

される結果となっています。一方で、本試験デザインは非盲検非対照試験であることから、本結果のみをもって本技術を従来の治療法よりも有効であると結論づけるには、更なる詳細な検討が必要であると考えます。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> 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 :	

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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 :	
<p>本試験が IPF の急性増悪患者を対象としていることから、登録時の適格基準の確認が困難であったことは理解でき、計画書変更（登録前の必須検査を登録後の検査も可とするなど）を行っていますが、症例検討資料（16.2.2）では基準値に満たない症例も評価に影響しないとの医学的判断により、組み入れられ評価対象とされています。</p> <p>また、本技術の流量（60～100ml/分）も患者の状態に合わせて 30～40ml/分と調整された流量で使用された被験者もいることから、本技術を適正に使用するにはある程度の技術的成熟度が必要であると考えます。</p>	

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：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（告示旧13）

2019年4月18日

所属・氏名：日本医科大学・林 宏紀

1. 症例(2-02)有害事象報告書の記載内容、および有害事象とPMX療法との因果関係について

重篤な有害事象等報告書(2-02:第1報, 2015年6月5日)（注：ファイル名は「2-02 第2報.pdf」）に添付された「別紙」の症例経過が(2-02:最終報, 2015年6月5日)（ファイル名「2-02 最終報.pdf」）のものと異なっています。再度資料を整理して提出して下さい。

また、同報告書別紙内で、『院内倫理委員会での審査を受けた結果、「因果関係がないという医師の判断」が了承され、臨床研究の続行が承認された。』とのことです。が、総括報告書では「PMX療法との因果関係が否定できない」と結論付けられています。因果関係についての見解が変化した経緯について説明、および必要に応じ総括報告書の追記・修正をお願いします。また症例(1-02)の空気塞栓、脳梗塞について、試験治療との因果関係に関してどのような審議がなされたのかわかる資料をご提出ください。

【回答】

症例(2-02)重篤な有害事象等報告書(第1報, 2015年6月5日)の「別紙」には、誤って2-01の症例経過を示す「別紙」が添付されていました。別添の通り、2-02の重篤な有害事象等報告書(第1報, 2015年6月5日)の「別紙」を、2-02の症例経過を示す「別紙」に差し替え、提出します。

症例(2-02)重篤な有害事象等報告書で報告された事象は、原疾患の悪化による「死亡」(因果関係:なし)です。総括報告書に記載している「PMX療法との因果関係が否定できない」と判断された重篤な有害事象は「脳梗塞」であり、同じ症例(2-02)で発現した事象ではありますが、症例(2-02)重篤な有害事象等報告書で報告された事象とは別事象です。よって、因果関係についての医師の見解は変化していません。

症例(1-02)の空気塞栓、脳梗塞については、2015年1月8日、2015年1月16日付けの重篤な有害事象等報告書(第1報)を日本医科大学内の薬物治験審査委員会に提出し、2015年1月29日、2015年2月26日の薬物治験審査委員会で審議されています。責任医師より、「PMX療法終了後、ブラッドアクセスを抜去した際に血管内に空気が混入し、脳空気塞栓症を発症したと考える」との説明

があり、本件については、直接的な因果関係も否定されていることもあることから、本臨床研究の継続には問題ないと判断が薬物治験審査委員会でなされ、審査結果通知書(2015年1月29日付、2015年2月26日付)で承認されています。

(審査結果通知書(2015年1月29日付 2015年2月26日付)及び日本医科大学付属病院 薬物治験審査委員会議事録(第209回、第210回)を添付。)

2. 同意取得患者数・解析対象患者数について

実施計画では、目標症例数が「同意取得患者数として100症例、解析対象患者数として20例の実施」となっていましたが、総括報告書では実施された20例の同意しかとられていないようです。経緯について説明してください。

【回答】

特発性肺線維症の急性増悪の頻度は年間5~15%程度と報告されていることから、最大でも特発性肺線維症患者100症例から急性増悪前に同意を取得できる計画にしておけば、解析対象患者数20例の達成は十分に可能と考え、実施計画書では目標症例数を「同意取得患者数として100症例、解析対象患者数として20例の実施」と設定しました。

しかし実際には、試験運用上、急性増悪前に同意を取得しておかなくても、急性増悪時に同意を取得し、登録することが十分に可能であったことから、主に急性増悪時に同意を取得・登録する方法で試験を実施しました。その結果、同意取得患者数について計画と実績で差異が生じています。

3. PMXを使用しない場合の本疾患の生存率について

本試験の有効性は既存の治療法における本疾患の生存率が40%以下ということを前提(総括報告書の20ページの文献13と14)にしています。PMXを使用しない場合の本疾患の生存率について、文献13と14の参照個所を提示し説明して下さい

【回答】

「文献13) 杉山幸比古. 厚生労働科学研究 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 総合研究報告書 平成20年度~平成22年度. 2011;107-30」について、P.109の表5で特発性肺線維症の急性増悪患者さんの死亡率は、軒並み70%以上を示しています。また、表5の文献のうち、本文より算出可能なものについて、急性増悪後4週間の生存率を調べますと、40%が最大値となっています(Eur Respir J 2003)。

表5：これまでの文献との比較

対象	観察期間	死亡率	文献
IPF admitted ICU	30 days	91.% (n=24)	<i>Crit Care Resusc 2009</i>
DAD (SLB)	hospital mortality	86% (n=7)	<i>Chest 2007</i>
IPF-AE	3 months	96% (n=25)	<i>Can Respir J 2004</i>
IPF-AE	30 days	80% (n=5)	<i>Eur Respir J 2003</i>
IPF-AE	36 days	100% (n=12)	<i>Am J Clin Pathol 2003</i>
IPF admitted ICU	2 months	97.6% (n=38)	<i>AJRCCM 2002</i>
IPF requiring MV	23 days	100% (n=14)	<i>Intensive Care Med 2001</i>
IPF admitted ICU	ICU mortality	73.3% (n=15)	<i>Chest 2001</i>
IPF requiring MV	5 days	85.7% (n=7)	<i>Thorax 1999</i>

「文献 14) Saydain G, Islam A, Afessa B, Ryn JH, Scott JP, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(6):839-42.」について、p. 840 「Follow-up mortality information was available in 13 of the 15 patients discharged alive from the hospital. Of these 13 patients, 12 (92%) died at a median of 2 months after discharge from the hospital.」のとおり、退院後の死亡率は 92%を示しています（退院後平均生存日数は 2 ヶ月）。

以上の死亡率を参考に、「既存の治療法における本疾患の生存率が 40% 以下」ということを前提としました。

なお、この前提については第 5 回先進医療技術審査部会でのご指摘及びその更問を受けて、臨床研究実施計画書にて、あらかじめ定めていたものです。

4. 重篤な有害事象が発生した症例の詳細

重篤な有害事象が20例中11例に認められています。安全性・有効性判定のためにこれらの症例の治療経過（症例サマリー）を提出して下さい。

【回答】

重篤な有害事象が発生した症例 11 例に関する治療経過については、別添「治療経過」ファイルにまとめました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

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（告示旧13）

2019年4月22日
日本医科大学付属病院：林 宏紀

5. 登録症例20例のうち9例（11件）が選択基準に合致しない又は除外基準に抵触しており、試験実施に関する手順や規定などの質、および試験結果に対する質に懸念が生じる要因となっています。
- ・この9例（11件）に適格基準違反、抵触した原因について見解を説明してください。
 - ・また、この9例（11件）の適格基準違反例を評価対象集団に含めることで、計画時に目標としていた適格基準例と異なる集団での評価になつていいか、あるいは計画時の適格基準が適切でなかったのかを含めて、この9例（11件）の適格基準逸脱例を含めた解析で当初の目的が達成できると考へる根拠を示して下さい。

【回答】

＜この9例（11件）に適格基準違反、抵触した原因について見解を説明してください＞

逸脱原因について以下表に示しました。

逸脱原因の多くが、検査の測定前あるいは測定したものの値を確認する前に臨床所見から判断し、登録に至ったというものです。このような逸脱が発生した背景には、当該試験では特発性肺線維症の急性増悪という極めて重篤な病態の患者を対象としていたことから、救命を最優先に、最善の治療を1秒でも早く決定、実施しようとする臨床現場の切迫した状況があつたと考えられます。また、エンドトキシン測定結果が出るまでに時間を要する場合があり、一刻を争う特発性肺線維症の急性増悪の治療開始を遅らせるわけにはいかず、エンドトキシンの測定結果の確認が後付けとなることもあります。

＜また、この9例（11件）の適格基準違反例を評価対象集団に含めることで、計画時に目標としていた適格基準例と異なる集団での評価になつていいか、あるいは計画時の適格基準が適切でなかったのかを含めて、この9例（11件）の適格基準逸脱例を含めた解析で当初の目的が達成できると考へる根拠を示して下さい＞

採否の判断理由について以下表に示しました。

いずれの逸脱症例も、登録後、PMX施行前に実施した検査結果、あるいは臨床所見を用いた医学的判断により、評価対象集団とすることが妥当と判断できるため、この9例（11件）の逸脱例を含めた解析で当初計画していた解析の目的を達成できると考えます。

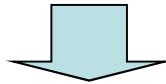
また、総括報告書 13. 考察と全般的結論 (p. 74 20行目～) に記載した通り、2016年にIPF急性増悪に関する国際作業部会レポートにより提唱された新診断基準案では、これまで除外とされていた感染を誘引とする場合もIPF急性増悪に含められることとなっていることから、現在の最新知見を踏まえると試験開始当時（2013年）にプロトコルで設定した「登録時のエンドトキシンが陰性（1.0 pg/mL以下）」とする選択基準の逸脱が本試験の結果に及ぼす影響はない判断するのが妥当と考えます。

尚、選択基準に合致しない症例および除外基準に抵触する症例の取り扱いについては、実施計画書の規定に則り、実施責任医師に加えて研究統括責任者も確認し、「評価への影響はないと医学的に判断可能であるため、当該症例を解析対象とすることは妥当である」との記録を残しています。本記録は、総括報告書 付録16.2.2 「実施計画書から逸脱した被験者の一覧」内に「選択基準に合致しない症例および除外基準に抵触する症例の取り扱いに関する確認書」として保管しています。

以上

特発性肺纖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

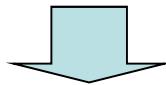
特発性肺線維症の急性増悪症例



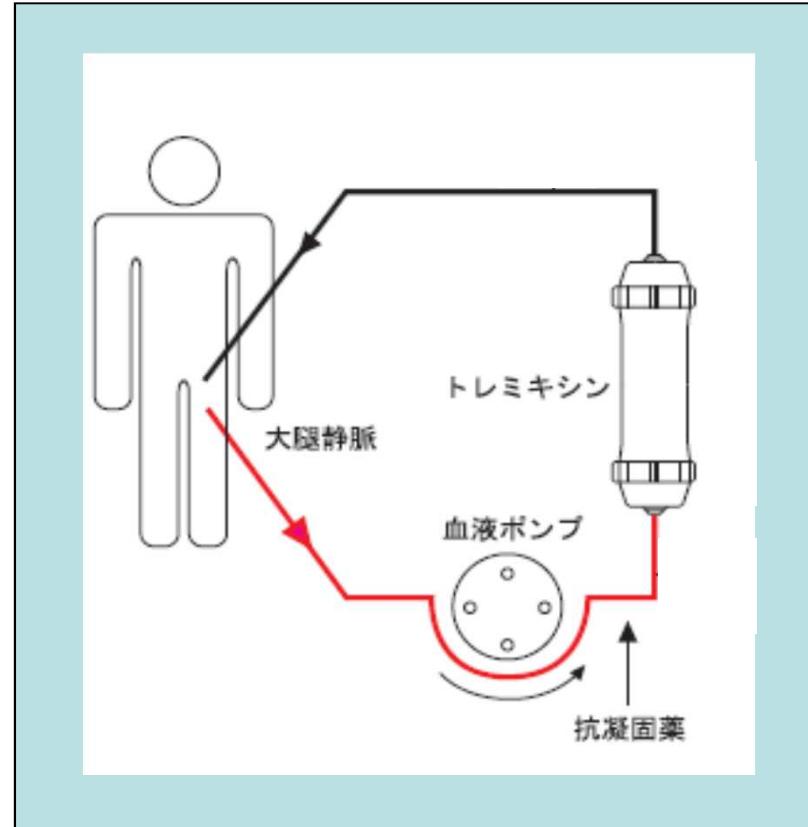
- ・ステロイド投与
- ・免疫抑制剤投与
- ・好中球エラスター阻害剤投与



トレミキシンによる血液体外循環



- ・肺酸素化能の改善
- ・生存率の向上
- ・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



※厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事 びまん性肺疾患に関する調査研究として臨床研究を実施