

先進医療合同会議(令和2年4月2日)
(第85回先進医療会議、第97回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
139	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	<ul style="list-style-type: none"> ・Ampere高周波発生装置 ・Cool Pathアブレーションシステム ・エンサイトシステム ベロシテシステム ・TactiCath SEイリゲーションカテーテル ・インクワイアリーカテーテル (アボットメディカルジャパン株式会社) 	国立循環器病 研究センター (国家戦略特区)	89万7千円 (全額研究者負担)	56万7千円	24万5千円	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

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：

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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>○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</p> <p>○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</p> <p>○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）</p> <p>○予定症例数：20 例</p>

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
------------------	---

5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
--------------------	---

7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
---------------	---

8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
-------------------	---

9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
------------	---

10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
-------------------	---

11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
------------------------------	---

13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
--------------------------	---

14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
--------------------------------	---

16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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：					
<p>コメント欄</p> <p>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る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。</p>					

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)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 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。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 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。

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

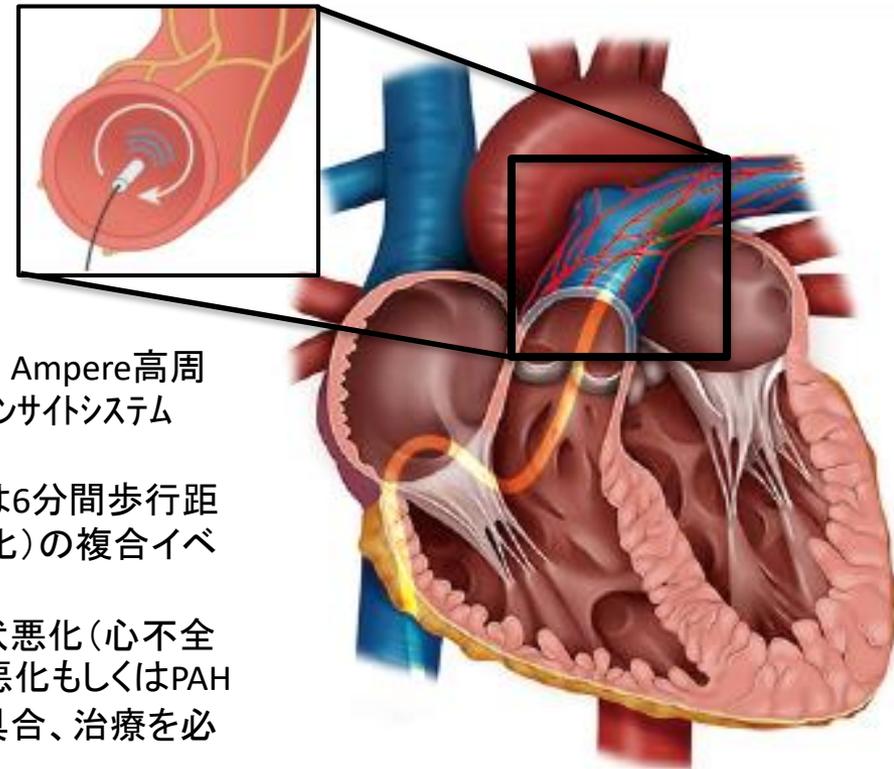
○試験デザイン

・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、インサイトベロシティシステム、インサイトシステム 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

先行研究
なし

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相当と判断。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）