

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法						
適応症	心抑制性抵抗心筋自己抗体が陽性である重症心不全						
内容	<p>(先進性)</p> <p>液性免疫異常を有する重症心不全に対するアフェレシス治療</p> <p>拡張型心筋症などの心不全症例に、抗心筋自己抗体が高頻度に検出される。とくに心抑制性抗心筋自己抗体は心不全アフェレシス治療の治療標的である。すなわち本自己抗体を完全除去することで治療が奏功する(左室駆出率が上昇する)ことが報告されてきた。このため、既に重症心不全を呈する拡張型心筋症に対する免疫吸着療法に関する治験が、本邦ならびに欧米で進行している。しかし治験の対象外にもかかわらず、治療が奏功すると予測される症例も少なくない。</p> <p>(概要)</p> <p>治験対象外に限定した、病因自己抗体除去を目的としたアフェレシス治療</p> <p>他疾患で実施されている免疫吸着療法と同様の方法で、体外循環を用いて心抑制性抗心筋自己抗体を吸着・除去する。具体的には、患者血液を静脈より採取し、血漿分離機を用いて血球と血漿に分離した後、血漿をイムソーバ TR へ流し、自己抗体が除去された後の血漿を血球とともに静脈から体内へ戻す。1回当たりの血漿処理量は1.5リットル、治療時間は2～3時間程度である。自己抗体の再上昇現象が認められることから、3～6ヵ月ごとに、1クール当たり3～5回の治療が望まれる。</p> <p>(効果)</p> <p>治験開始前の治療成績として以下のものが存在する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Baba A, Akaishi M, et al. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoadsorption in patients with severe heart failure. <i>Circ J.</i> 2010; 74(7): 1372-8. ● Nagatomo Y, Baba A, et al. Specific immunoadsorption therapy using a tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy. <i>J Clin Apher.</i> 2010; 26(1): 1-8. ● 平成20年度厚生労働科学研究(臨床研究・予防・治療技術開発研究)難治性心不全に対する免疫吸着療法の開発(信州大学、池田宇一先生):ネット上 PDF 公開中 <p>(高度医療に係る費用)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">第1クール入院</td> <td style="width: 50%;">428,407 円</td> </tr> <tr> <td>第2クール入院</td> <td>705,945 円</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">合計</td> <td>1,134,352 円 ※公的研究費負担(患者負担なし)</td> </tr> </table>	第1クール入院	428,407 円	第2クール入院	705,945 円	合計	1,134,352 円 ※公的研究費負担(患者負担なし)
第1クール入院	428,407 円						
第2クール入院	705,945 円						
合計	1,134,352 円 ※公的研究費負担(患者負担なし)						
申請医療機関	北里大学 北里研究所病院						
協力医療機関	なし						

【別添】「標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

標準的心不全治療によっても NYHA2 度以上である心不全患者を候補とし、以下の基準を満たすものを被験者とする。

(1) 選定基準

- ① 治験(NYHA3 度以上, 左室駆出率(LVEF) 30%以下) 対象外
- ② 心抑制性抗心筋自己抗体が陽性
- ③ NYHA2 度以上
- ④ LVEF40%以下
- ⑤ 6 ヶ月以上の標準的心不全治療
- ⑥ 年齢 18 歳以上

(2) 除外基準

ACE 阻害薬服用中、悪性新生物、活動性感染症、妊娠中など

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> 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。 <input checked="" type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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="text-align: center; margin: 10px 0;"> [</div> <input type="radio"/> 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="radio"/> 適 ・ 否

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

平成 24 年 8 月 24 日

「標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法
(高度医療整理番号041)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

北里大学 北里研究所病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法	
適応症：心抑制性抗心筋自己抗体が陽性である重症心不全	
内容： (先進性) 液性免疫異常を有する重症心不全に対するアフエレンシス治療 拡張型心筋症などの心不全症例に、抗心筋自己抗体が高頻度に検出される。とくに心抑制性抗心筋自己抗体は心不全アフエレンシス治療の治療標的である。すなわち本自己抗体を完全除去することで治療が奏功する（左室駆出率が上昇する）ことが報告されてきた。このため、すでに重症心不全を呈する拡張型心筋症に対する免疫吸着療法に関する治験が、本邦ならびに欧米で進行している。しかし治験の対象外にもかかわらず、治療が奏功すると予想される症例も少なくない。 (概要) 治験対象外に限定した、病因自己抗体除去を目的としたアフエレンシス治療 他疾患で実施されている免疫吸着療法と同様の方法で、体外循環を用いて心抑制性抗心筋自己抗体を吸着・除去する。具体的には、患者血液を静脈より採取し、血漿分離器を用いて血球と血漿に分離した後、血漿をイムソーバ TR へ流し、自己抗体が除去された後の血漿を血球とともに静脈から体内へ戻す。1 回当たりの血漿処理量は 1.5 リットル、治療時間は 2～3 時間程度である。自己抗体の再上昇現象が認められることから、3～6 ヶ月ごとに、1 クールあたり 3～5 回の治療が望まれる。 (効果) 治験開始前の治療成績として以下のものが存在する <ul style="list-style-type: none">● Baba A, Akaishi M, et al. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoadsorption in patients with severe heart failure. Circ J. 2010; 74(7): 1372-8.● Nagatomo Y, Baba A, et al. Specific immunoadsorption therapy using a tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy. J Clin Apher. 2010; 26(1):1-8.● 平成 20 年度厚生労働科学研究（臨床研究・予防・治療技術開発研究）難治性心不全に対する免疫吸着療法の開発（信州大学、池田宇一先生）：ネット上 PDF 公開中 (高度医療に係る費用) 第1クール入院 428,407 円 第2クール入院 705,945 円 合計 1,134,352 円 ※公的研究費負担（患者負担無し）	
申請医療機関	北里大学 北里研究所病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成24年2月3日(金) 14:00～15:00
(第29回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

北里大学 北里研究所病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第29回高度医療評価会議資料1-6 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第29回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

北里大学 北里研究所病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 041)

評価委員 主担当：柴田
副担当：山本 副担当：佐藤 技術委員：一色

高度医療の名称	標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者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	患者血液を静脈より採取し、血漿分離器を用いて血球と血漿に分離した後、血漿をイムソーバTRへ流し、自己抗体が除去された後の血漿を血球とともに静脈から体内へ戻す。1回当たりの血漿処理量は1.5リットル、治療時間は2～3時間程度である。自己抗体の再上昇現象が認められることから、3～6ヵ月ごとに、1クールあたり3～5回の治療が望まれる。

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。） 以前から自主研究として実施されており、ほぼ同様の計画で過去にも「適」と判断している。	
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。）	

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。） 対象が自己抗体陽性例に限定されており、有効性が期待できる内容と思います。	
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文書は適切と考える。患者相談の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
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。）	

【プロトコールの評価】 評価者：柴田 _____

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。） 本申請に関わる技術は、第 4 回高度医療評価会議 (H20/11/27) にて審議され、臨床試験デザイン等を含む改訂がなされた上で第 8 回 (H21/5/28) 高度医療評価会議にて「適」となった。今回再度申請がなされたが、前回審議後の状況・環境の変化を鑑みても提出された臨床試験実施計画は適切と考えることから、上記はいずれも「適」とした。 以下にコメントを記す。 ・ 本臨床試験は 5 回治療群での奏効率が 90% となることを期待して計画されているが、この評価項目は「左室駆出率が正常化する被験者が 90%」ではなく「左室駆出率が 5% 以上改善する被験者が 90%」を意味するものなので、結果の解釈に注意を要する。 ・ 臨床試験実施計画書では用量反応性を調べることでとされているが、本臨床試験デザインは厳密には、3 回治療時点で効果が見られた被験者における追加 2 回の治療と無治療の比較を行うもので、5 回治療と 3 回治療の比較を行うものではない（3 回治療時点で効果が見られなかった被験者が最終的な無作為化された群間比較の対象とはならない）ことから、この点においても結果の解釈に注意を要する。	

<ul style="list-style-type: none"> 症例記録表には左室駆出率をとりまとめて記載する欄が設けられているが、3 回治療時点での情報など、試験治療の経過中に発生するデータを逐次記録する様式とはなっていない。臨床試験実施計画書には経過を記録できる書類（visit 型の CRF の代用とも見なしうるもの）が別途用意されている旨記されているが、今回の申請時資料では添付されていなかった。数年間にわたって行われる臨床試験であることにも鑑み、データの記入漏れ・資料の散逸防止・手順の明確化等を図るため、評価に関わるデータは統一して記録するよう様式を変更し、一方で有害事象の報告様式等を別途定めるよう改訂することを奨める。 申請様式第 3 号 p7 に臨床試験登録番号が記されているが、これは先行試験の登録番号ではないかと思われる。もしそうであれば、本臨床試験の登録が別途必要となる（今後の対応で差し支えない）。 <p>なお、以上のコメントで言及した内容については、本臨床試験実施計画の意義や科学的妥当性を損ねるものではない。</p> <p>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。）</p>

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	27 例	予定試験期間	～2015 年 3 月 31 日	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

高度医療 041 に対する第 29 回高度医療評価会議における指摘事項

高度医療技術名：

標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する重症心不全患者に対する免疫吸着療法

日付：平成 24 年 5 月 21 日

所属：北里大学 北里研究所病院、氏名：馬場 彰泰、赤石 誠

1. 症例記録表には左室駆出率をとりまとめて記載する欄が設けられているが、3 回治療時点での情報など、試験治療の経過中に発生するデータを逐次記録する様式とはなっていないため、修正すること。なお、修正の際には、無作為化の時点で、無作為化の対象になる条件を満たしている被験者か否かが判定できるような、用紙の構成・記載欄の設け方となっている必要がある。

御教授いただき誠にありがとうございます。症例報告書(CRF)修正については、以下 2 項にて合わせて御報告いたします。御指摘のとおり、被験者が無作為化の対象になる条件を満たしているか否か、さらには満たしている場合にも「第 2 期無治療」となるのか「第 2 期実治療」となるのかが明瞭となるような CRF 用紙構成にはなっておりませんでした。あらたに被験者無作為化依頼書(および返信として)被験者無作為化連絡票を作成し、治験審査委員会での無作為化結果を CRF⑦治療期 2 の第 2 ページ上段に添付する修正を行いました。

2. 数年間にわたって行われる臨床試験であることから、データの記入漏れ・資料の散逸防止・手順の明確化等を図る必要がある。評価に関わるデータは統一して記録するよう(すなわち CRF 以外の書類を参照しなくとも試験結果をとりまとめるデータが得られるよう)CRF 全体の様式を見直すこと。これに伴い、CRF 記入のタイミング、収集・管理方法等も明確化した方がよい。また、有害事象の報告様式等を別途定めるよう改訂すること。
(現在の様式は、後ろ向きにデータを記録する場合にはさほど混乱を招かないが、前向き試験、かつ、試験の途中で無作為化するか否かの条件分岐があるデザインの場合には混乱を招く可能性がある。そのようなことを回避するよう、改訂することを勧める)

御指導いただき誠にありがとうございます。CRF は全面的に改訂しました。その際に、本邦治験(拡張型心筋症に対する AMT-0902-1 を用いた免疫吸着療法の臨床試験、UMIN 試験 ID000003106 番)CRF を基盤としました。すなわち、①開始時調査・検査、②併用薬・併用療法、③治療期 1、④1 カ月後検査、⑤2 カ月後検査、⑥3 カ月後検査、⑦治療期 2、⑧4 カ月後検査、⑨5 カ月後検査、⑩6 カ月

後検査、⑪9 ヲ月後検査、⑫12 ヲ月後検査、⑬中止時検査、⑭心イベント／有害事象・不具合、治験機器の不具合、⑮抗心筋自己抗体検査、の15冊子を、当院電子カルテ化導入にあわせてMicrosoft Word形式で流用しました。修正加筆は、研究題名、被験者識別コード、施設名称ならびに治療時期（第1期実治療、第2期無治療、第2期実治療の3つのいずれかをマーク）のみとし（他項目は原則的に上記治験と同一とし）、「調査・観察スケジュール（一覧表）」も治験に準じ、各冊子内に明示しました。電子カルテ内の文書一覧において上記15文書を保存し、各検査所見が確定するたびに追記修正のうえ改訂し、最終完成版はプリントアウト（医師名は自筆）およびPDFファイル（パスワード設定あり）の2つの方式で、プロトコルのとおり当院・臨床試験部治験管理室で回収・管理いたします。

3. 申請様式第3号P7に臨床試験登録番号が記されているが、これは先行試験の登録番号ではないかと思われるので、本臨床試験の登録をすること。

現在、本臨床研究を、先行臨床研究（拡張型心筋症に対する免疫吸着療法に関する臨床試験、UMIN 試験 ID000000623 番）終了にともなって、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システムへ登録する準備を進めております。高度医療として正式承認された時点で登録し、本研究を開始する予定です。

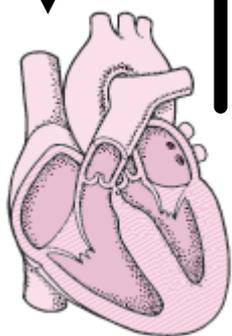
【説明・同意文書】

4. 「2. この試験について 3) 免疫吸着療法について」に記載されているドイツと日本における治療結果の記載内容と「3. あなたに知っておいていただきたいこと 2) この試験に参加していただく場合に予測される治療上の効果と副作用について」に記載されているドイツと日本における治療結果の記載内容が同じ内容を記載しているはずなのに、受け取る印象がかなり異なるので、誤解のない表現に修正すること。

御指摘いただき誠にありがとうございます。説明・同意文書内で誤解をあたえる可能性がある箇所があり、修正いたしました。ドイツと日本における治療効果について、急性効果、亜急性効果、慢性効果の3つを両国ごとに表記するとともに、両者の相違点を明瞭にするように努めました。さらに具体的な治療成績を数字で表記する場合には、文書内で統一した内容としました。また評価表コメントでも御指摘のとおり、「奏功」という表現によって誤解を生じる可能性もあることから、「3. あなたに知っておいていただきたいこと 3) 他の治験との関係について」において、前記と同じ説明内容を念のため再記することで、誤解をあたえないように配慮しました。

拡張型心筋症の免疫吸着療法

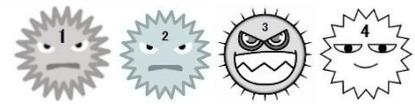
ウイルス感染



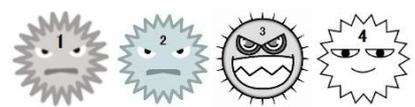
通常の免疫反応とともに

自己抗体

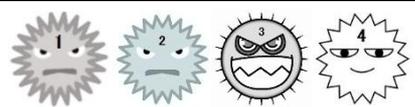
ミオシン抗体



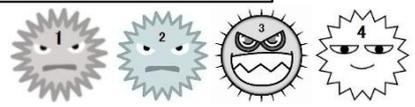
ベータ1受容体抗体



M2ムスカリン受容体抗体



トロポニンI抗体



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

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)

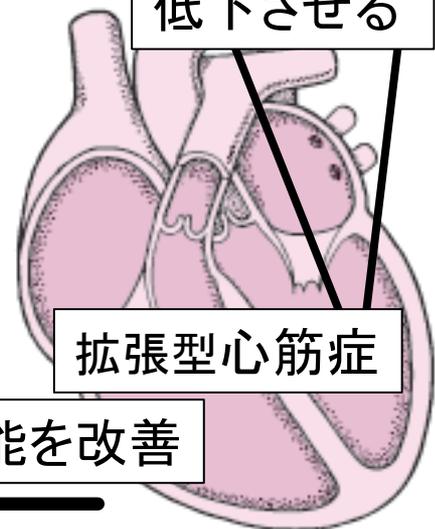
IgG3



心筋細胞

心臓機能を低下させる

拡張型心筋症

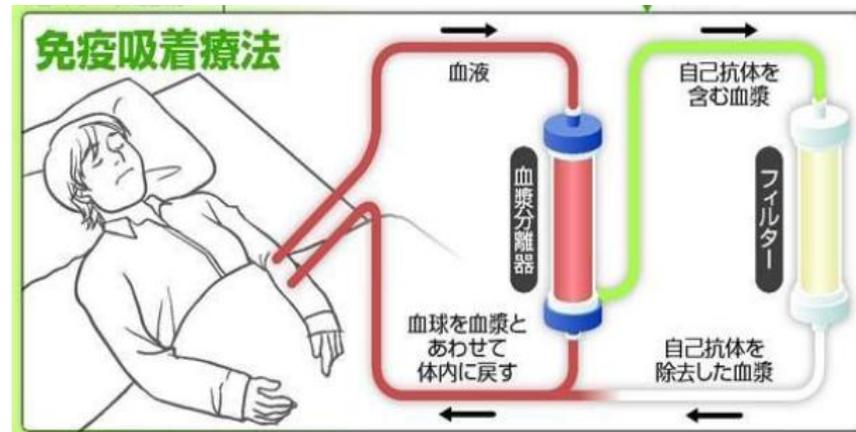
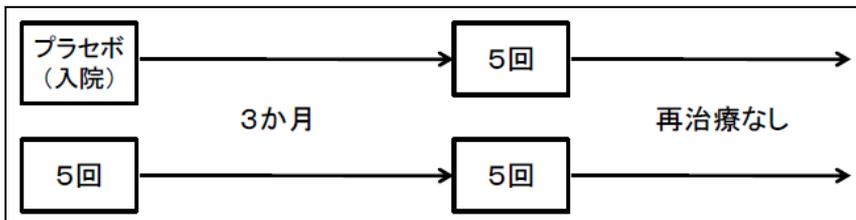


※本邦の対象患者(治験 vs. 高度医療)

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

欧米治験の対象

※プロトコル(治験 vs. 高度医療)



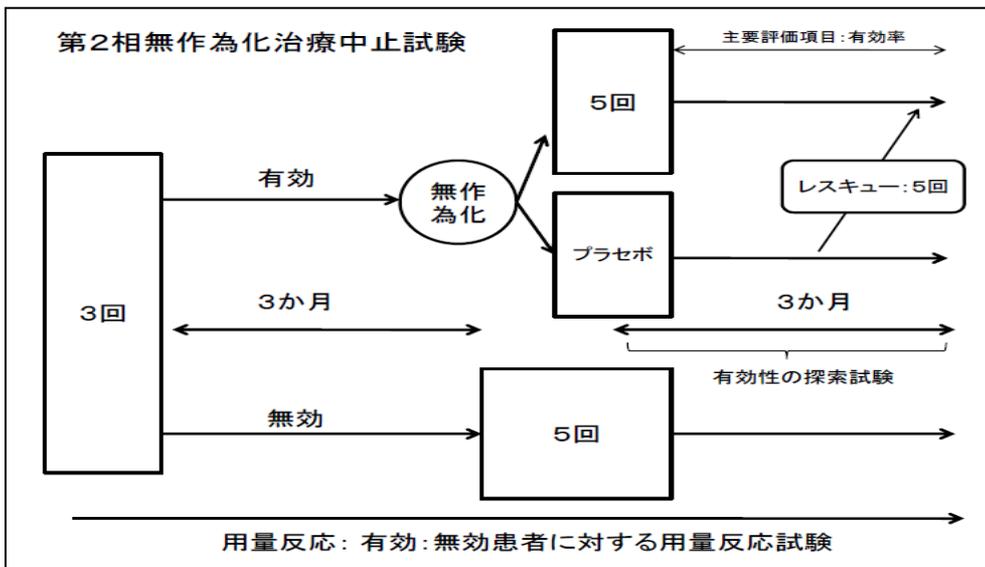
◆現在進行中の治験では・・・

- ・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カ月のみ(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



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器：選択式血漿成分吸着器（AMT-0902-1、製品名：イムソーバTR）

高度医療での適応疾患：心抑制性心筋抗体陽性の重症心不全患者

先行臨床研究

- ・ 試験名：拡張型心筋症に対する免疫吸着療法に関する臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群非ランダム化オープン試験
- ・ 期間：2007年1月～2009年12月
- ・ 被験者数：17名
- ・ 結果の概要：**★心抑制性心筋抗体の完全除去で左室駆出率が改善**

心抑制性心筋抗体

陰性あるいは陽性

陽性のみ

治験

- ・ 試験名：拡張型心筋症に対するAMT-0902-1を用いた免疫吸着療法の臨床試験（RESCUE DCM）
- ・ 試験デザイン：非盲検、無作為化、前向き、多施設共同、自己比較試験
- ・ 期間：2010年1月～2011年10月（登録終了予定）
- ・ 被験者数：40名
- ・ 評価項目：左室駆出率

高度医療

- ・ 試験名：抗心筋自己抗体の免疫吸着療法
- ・ 被験者数：27例、**★心抑制性心筋抗体陽性者のみ**
- ・ 評価項目：左室駆出率

非臨床試験（効率的な心不全アフェレシス治療のためのバイオマーカー検索）

薬事承認申請

当該高度医療における選択基準：①治験対象外、②心抑制性抗心筋自己抗体が陽性、③NYHA 2度以上、④左室駆出率(LVEF)40%以下、⑤標準的心不全治療6ヵ月以上継続、⑥18歳以上

除外基準：①2週間前までACE阻害薬を服用中、②既知の心臓基礎疾患が存在、③急性心筋炎、④活動性感染症、⑤悪性新生物、⑥慢性アルコール中毒、⑦妊娠、など

予想される有害事象：先行臨床研究では計78回の体外循環中の副作用は嘔気1件だった、想定されるものは以下4つ：①カテーテル挿入時に発生する合併症、②カテーテル留置中に発生する感染症、③免疫吸着時に使用される医療機器の使用に伴う副作用、④免疫吸着時に使用される薬剤に対する副作用

治験と並行して高度医療を行う理由：①欧米治験と同等の選択基準で実施、②治療の容量反応を観察、③治療有効期間を観察、④治験終了～承認までの評価療養の継続、⑤治験対象外症例への治療。

欧米での現状

★心抑制性心筋抗体の陽性例が奏功例

薬事承認：米国（無し）
 欧州（無し）
 ガイドライン記載：（無し）
 進行中の臨床試験（有り）
 →Multicentre randomized double-blind prospective study (Phase IV)