

先進医療審査の照会事項（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：血管性間歇性跛行患者に対する体外衝撃波治療

平成25年2月5日

東北大学病院、鈴木 俊幸

1. 研究計画書の「8. 4. 2. 緊急報告義務のある有害事象」で、緊急報告の対象として全死亡と予期されない Grade4 の有害事象とされています。一方で、「8. 3 予期される有害事象」では、深部静脈血栓症、動脈血栓症、治療部位の出血、溶血が挙げられているため、これらは緊急報告の対象となりませんが、いずれも「過去に報告、経験はない。疑われた場合は治療を中止する」とあります。これらの一部が実際に有害事象として起こった場合、当該医療機器の安全性を緊急に検討する必要性が生じるのではないのでしょうか。また、緊急報告と通常報告の2種類の報告を記載されていますが、それぞれの具体的な手順（報告期限、具体的な伝え方など）を含めて記載整備をご検討ください。

予期される有害事象について、深部静脈血栓症、動脈血栓症、治療部位の出血、溶血は緊急報告の対象としました。緊急・通常報告について手順を記載しました。

2. 研究計画書の「9. 1 観察・検査項目スケジュール」で、評価項目の調査のタイミングが登録時、照射治療終了時、12週目/中止時の3ポイントとなっています。一方、「9. 3」には、照射治療終了後、12週目の評価までの間は4週に1回の外来診療を行う、とあります。しかし、症例報告書もこの3ポイント分しかなく、モニタリングは中央モニタリングで行われるため、12週目までの4週に1回の外来フォローアップが実施されているかどうか、確認する方法がなく、途中脱落した場合にどのタイミングで脱落したのかをモニタリングするのも困難ではないかと思われます。データ収集を最低限にすることは大変重要ですが、観察期間中に定期的に被験者の状態が適正に把握されているかどうかは、モニタリング上重要な点ですので、この点についてご検討をお願いします。

治療開始後8週目の観察を追加し、先進医療実施届出書、研究計画書、同意説明文書、記録用紙を修正しました。

3. 研究計画書の「12.1 解析対象集団」の、有効性及び安全性の解析対象集団の設定の根拠をご説明ください。

有効性に対する解析対象については記載の誤りです。申し訳ありません。研究計画書の7.4.2 治療完了基準、および先進医療実施届出書様式第3号7-1 有効性及び安全性の評価で、解析対象集団は、初回治療から4週間以内に9回の治療が行われた場合、治療完了とし解析対象とするとなっています。よって12.1を「4週間以内に9回の治療が行われた症例」と修正しました。治療経験は4週間に6回のプロトコールと3週間に9回のプロトコールで、有効性が認められたのは3週間に9回のものでした。よって9回の治療が必要と判断しました。何らかの理由で治療を延期しなければならないことに備え、4週間までの期間延長を許容することにしました。

安全性の評価については、1回の治療でも有害事象が発生する可能性を否定できないため、1回の治療を受けた症例から対象としました。

先進医療審査の照会事項（一色構成員1）に対する回答

先進医療技術名：血管性間歇性跛行患者に対する体外衝撃波治療

平成25年2月5日

東北大学病院医事課、鈴木 俊幸

1. 様式3号の4. 予測される安全性情報

『小型化装置では超音波装置は内蔵されておらず、これができずデメリットとなる可能性がある。しかし、これまでの経験から、事前に別の超音波装置で観察し大きな血管、神経、骨の位置を把握し衝撃波の焦点が当たらないようにすれば、安全性に問題はないことを確認した。』とあります。一方、別に小型化装置の経験症例数は患者向け説明文書には『まだ少人数』と記載されています。申請者らの安全性に問題がないとする根拠について提示して下さい。

また、これに関連して事前に超音波装置で観察することや安全性への配慮を含めた衝撃波治療の具体的方法に対する記載がプロトコールに欠落しているので、これを追加する必要があると思います。

小型化装置の経験症例数は1人のみですので、説明同意文書を1人と修正しました。

超音波を内蔵した心臓用装置による治療のうち、3週間に9回のプロトコールで行った12人については、超音波で膝窩部の筋肉に覆われていない脈管、神経と下腿近位部でヒラメ筋より深部の脈管の位置、および照射する大腿と下腿の筋肉と骨の位置をマーキングし、その上で付属の超音波による焦点の確認を同時に行い、治療を行いました。実際には、マーキングにより照射すべき筋肉を把握し40か所の標的を設定すると、機械的に標的部位に焦点を移動させることで、焦点が脈管、神経、骨に当たることはありませんでした。そのため、事前に超音波で目的の筋肉を把握すれば、治療と同時の焦点観察は不要であると判断しました。しかし、「安全性に問題はないことを確認した。」とまでは言えませんでしたので、「安全性に問題は無いと判断した。」と記述を変更しました。また、上記の方法をプロトコールに記載しました。

小型装置 Duolith SD-1 は、欧州で2007年に整形外科疼痛治療装置及び難治性皮膚潰瘍治療装置としてCEマーク取得して以来、世界で約1200台が稼働し、治療患者数は数百万人です。重篤な合併症は報告されていません。今回の治療と同等のエネルギーを用いた論文では慢性骨盤痛症候群60例、ペロニー病(陰莖硬化症)100例、足底腱膜炎40例で重篤な合併症を認めていません。また、約

5倍のエネルギーで行った足底線維腫症6例でも重篤な合併症はありませんでした。いずれでも治療前に超音波で観察は行ってはいません。

2. 様式3号の7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定症例数 25 例のうちすでに実績のある症例数 1 (心臓用の大型機器では 20 例) とありますが、ここに示す 1 例とは申請中の小型化装置の件数を指すものでしょうか。そうであるならば、前項の指摘と関連するところと思われる。

なお、事例に記載されている例数は合計 11 例 (3 例+7 例+1 例) であり、本項の 1 例と 20 例と 11 例の数字の合計が一致しません。この部分については適切に修正して下さい。

予定症例数 25 例のうち実績のある 1 例が小型機器 Duolith SD-1 によるものです。衝撃波治療全体として 2 つのプロトコルで実施しました。前半のプロトコル (4 週に 6 回) では 8 週までは改善が確認できましたが、12 週目では有意差が認められなくなったため、後半のプロトコル (3 週間に 9 回) に変更しました。これが今回の先進医療届出の治療プロトコルです。安全性情報に関しては前半のプロトコルも含めています。

事例の症例数は説明を追加し修正しました。

3 週間に 9 回の治療プロトコルで小型機器を用いた症例が 1 例 (上記)

3 週間に 9 回の治療プロトコルで心臓用大型機器を用いた症例が 14 例

4 週間に 6 回の治療プロトコルで心臓用大型機器を用いた症例が 6 例

合計 21 です。うち、心臓用を用いた 3 週間に 9 回の 12 例と、4 週間に 6 回の 6 例、計 18 例について論文に報告しました。

3. 様式第 5 号

先進医療の内容 (概要) のページ (効果) の項目に記載されている『ひいては運動能力の改善により動脈硬化進行の予防を期待しうる。』の文章は言い過ぎではないでしょうか。また、東北大学の倫理委員会に提出されたプロトコル 4 ページ 17-18 行目『本治療法の確立により、閉塞性動脈硬化症患者の生命予後・生活の質 (QOL) の改善が期待され・・・』についても、本治療法が生命予後を改善させることを目的としたものではない現段階において、この表現は適切でないと思われます。

確認できたことは歩行能力の改善と歩行に関する生活の質の向上ですので、ご指摘に沿って修正しました。

4. 様式第 9 号

当該技術の経験症例数を術者として 1 例とされていることについては、事前に別の装置で観察して衝撃波の焦点が当たらなくするという上記の判断についても含まれているのかが不明ですので、この点をクリアにしてください。

脈管、神経、骨の位置の把握、治療対象の筋肉の設定を含めて術者として 1 例です。その点の記載を追加しました。

5. プロトコールについて

申請されている治療法の基本的な意義については十分に理解できるのですが、その立ち位置が今ひとつ明瞭ではありません。この治療法が有用と判断された場合間歇性跛行の治療の第一選択はガイドライン上、運動療法と薬物療法とされているなかで、どのように位置づけられるかは重要と思われます。パイロット研究の結果として比較的短期間に歩行距離が伸びるという結果は魅力的ではありますが、間歇性跛行の患者が週 3 回 3 ヶ月外来に通院すること自体が一定の運動刺激になる要素も否定出来ません。将来の保険収載を念頭に置いているのであれば、有用性をより明瞭にできる対照群をおいたプロトコールを検討すべきではないかと考えます。A) 期間中に積極的介入を行わない対照群や B) 運動療法を行なう群との比較、あるいは C) 運動療法を行いつつ衝撃波を加えるか加えないかを比較するなど、いくつかの方法が考えられると思います。同時比較を行わない場合、サンプルサイズ設定の根拠となっている期待値が従来の治療成績に比べてどの程度優れているのかを、ヒストリカルデータ等を用いて議論する必要があると思われます。

ご指摘いただいた対照群の設定は、研究計画の策定に当たりもっとも問題となったことです。衝撃波を筋肉に照射すると、被験者は照射を知覚することができ、エネルギーが大きい場合、焦点が骨に当たった場合は痛みを感じます。このため、盲検性を保ったプラセボ治療を行うことができません。積極的介入を行わない対照群の設定については、治療を行わないにもかかわらず、通院、検査をお願いしなければならないという倫理的問題があります。運動療法を基本に置いた試験については、監督下運動療法自体が週 2-3 回の外来通院を 3 か月間、計 24-36 回の通院が必要であり、治療として受け入れる患者は少数のため、実施は難しいと判断しました。

間歇性跛行の治療薬として推奨されているシロスタゾールについては、メタア

ナリシスの報告では約 50%の最大歩行距離の延長が得られるとされています。日本人を対象としたものでは、6 か月目で約 60%の最大歩行距離延長が得られたという報告があります。効果の発現には 3-4 か月を要すること、約 1 割の患者では副作用のため服薬できないという特徴があります。衝撃波治療では 24 週目で 80%の距離の増加が認められました。

主観的歩行能力評価 (WIQ) においては、塩酸サルポクレートの服用で QOL が 30-40%上昇したというデータがあります。衝撃波治療では約 100%の QOL 改善が得られました。

衝撃波治療は歩行距離、主観的歩行能力評価 (WIQ) において薬物療法と同等以上と考えられ、副作用も確認されていません。また、心疾患、脳血管疾患、肺疾患のために運動療法を行うことができない患者にも適応しうる可能性があります。

先進医療審査の照会事項（一色構成員 2）に対する回答

先進医療技術名：血管性間歇性跛行患者に対する体外衝撃波治療

平成 25 年 2 月 15 日

東北大学病院医事課、鈴木 俊幸

1. 前回指摘事項に対する 2 月 5 日付の 5. プロトコールについての回答内容は、指摘事項への十分な説明になっていません。跛行患者に対する運動療法はガイドラインの class1 推奨と位置づけられていることを踏まえると、繰り返しになりますが、もし、本研究の結果を用いて保険適応を申請するというビジョンがあるのであれば、このプロトコールが対照群を置いた同時比較を行わないことにする場合、サンプルサイズ設定の根拠となっている期待値が従来の治療成績（特に運動療法）に比べてどの程度優れているといえるのかを、ヒストリカルデータを用いて示す必要があると思われま

す。運動療法について不十分な回答であり、ご迷惑をかけました。お詫び申し上げます。

監視下運動療法の効果について、最近のメタ解析結果では最大歩行距離の延長効果は平均 180m です（J Vasc Surg. 2012 Oct;56(4):1132-42.）。介入前との比較では 50 から 200%の歩行距離の延長が報告されています。東北大学病院で 10 名の血管性間歇性跛行患者に行った監視下運動療法では、最大歩行距離は実施前平均 180m から実施後 460m と有意に増加がみられました。主観的歩行能力評価（WIQ）では痛み、歩行距離、歩行スピード、階段歩行の 4 つの因子のうち、距離（20 点⇒42 点）とスピード（22 点⇒39 点）で有意な改善がみられました。衝撃波治療では治療前の平均最大歩行距離は 120m、治療後で 215m でした。主観的歩行能力評価（WIQ）では痛み（33 点⇒64 点）、距離（27 点⇒64 点）の 2 つの因子で有意な改善がみられました。

歩行能力の改善においては、監視下運動療法は衝撃波治療よりも効果が優れていると考えられます。

また、薬物療法との比較では、先の指摘事項 3 の 5 で回答したように、衝撃波治療は歩行距離、主観的歩行能力評価（WIQ）において薬物療法と同等以上と考えられます。

衝撃波治療は心疾患、脳血管疾患、肺疾患、整形外科的疾患のために運動療法を行うことができない患者にも適応しうると考えられ、患者に対し間歇性跛行に対する新たな治療の選択肢を提示できると判断しています。

以上の点について説明同意文書、プロトコール、先進医療実施届出書の記述を

修正、追加しました。

以下は学術的ではありませんが、補足の説明です。

監視下運動療法を週に3回、3か月間行うことができた人と、衝撃波治療を行った人の最大歩行距離を比べれば、運動療法の効果の方が勝っていることは事実です。しかし実際には、整形外科的な関節疾患、心疾患、肺疾患、脳血管障害による麻痺などがあり運動療法が不可能な患者が少なくありません。このような患者も日常生活では歩行に際し痛みを訴え、生活が制限されています。

また運動療法を行うためには12週間で36回の通院が必要であることも患者の負担のようです。通常の診療で運動療法を勧めても受け入れる患者はごく少数です。東北大学病院では運動療法が保険適応となって以来、実施できたのは20人に至っていません。指摘事項4の回答で説明した東北大学病院における運動療法の結果はこのうちの10人のものです。

また監視下の運動療法がガイドラインでは第1選択となっていますが、実施できている施設はごく少数であり、宮城県内では2病院です。理学療法士の不足、設備が十分でないことが理由と考えられます。

このような監視下運動療法を取り巻く状況は日本各地に共通することです。

衝撃波治療は上記のような問題を抱えた患者にも実施できます。また衝撃波の機器があつて、治療を熟知した医師がいれば、大病院ではなくとも可能になると考えています。

衝撃波治療は効果の点では運動療法に劣っているかもしれませんが、血管性間歇性跛行患者とその担当医に、侵襲の少ない治療法の新しい選択肢を提供できると考えています。

先進医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：血管性間歇性跛行患者に対する体外衝撃波治療

平成 25 年 1 月 30 日

東北大学病院医事課医事総括係、鈴木 俊幸

【同意説明文書について】

1. 血行再建術のカテーテル治療と手術治療について、各々具体的にどのような方法による治療かを記載して下さい。

2つの治療法について、平易な説明を追加しました。

2. 衝撃波治療について、衝撃波とは何か、また衝撃波を用いた治療のメカニズムはどのようなものかを記載して下さい。

平易な説明を追加しました。

3. 18名の患者さんを対象に行った臨床研究における下肢に対する衝撃波治療の効果について、数値を用いて具体的に記載して下さい。

具体的な歩行距離の延長、QOL改善について記述を追加しました。

4. 本臨床試験で使用する小型の衝撃波治療装置を用いて治療したところ副作用が出なかった患者さんとは血管性間歇性跛行患者さんですか？ そうであればその人数とその治療効果を具体的に記載して下さい。そうでないのであれば、対象患者さんの病名を記載して下さい。

小型装置を用いた治療の人数、症状、効果、副作用について記述を追加しました。

5. 患者費用負担額について、正確な金額（162,600円）を記載して下さい。

正確な金額を記載しました。

6. 健康被害への補償がなされる場合とその補償内容を記載して下さい。

記述を修正追加しました。

【健康被害の補償について】

1. 加入している臨床研究保険の包括保険契約について、先に他の臨床試験で限度額5億円の上限までの支払がなされた場合、本臨床試験で被害が発生しても保険金は支払われないことになりますか？ 保険金が支払われない場合、補償はどのようにしてなされますか？

1年間で本院への支払額が5億円を超える場合は、当該年度の支払いはなくなります。そのような場合が想定されるときは、健康被害によって保険金が支払われない状況にならないよう、限度額を超える前に病院として保険の再加入の手続きを取るなど対策を検討します。

2. 補償責任保険における被害者1名当たりの補償金額として表に記載されている額は支払限度額ですか？ 支払限度額の場合、具体的支払額はどのようにして決められますか？

支払限度額ではなく、死亡や後遺障害等の要件による確定額になります。