

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B008)

評価委員 主担当：大門
副担当：伊藤 副担当：田島 技術委員：山口

| | |
|-----------|--|
| 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の有効性及び安全性に関する探索的試験 |
| 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 | 全ての患者に対し、薬物治療（ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）に加えて、トレミキシンを用いたPMX（ポリミキシンB固定化繊維カラム）療法を施行する。 |

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

| | |
|---|---|
| 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。） 指摘事項に対する回答についても問題なく、実施体制の評価としては、全て「適」とする。 | |
| 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：山口

| | |
|--|---|
| 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。） 日本医科大学呼吸器内科の阿部らは、2004年ステロイドパルス療法を2回施行するも人工呼吸器装着となった特発性肺線維症（IPF）の急性増悪症例に対しPMXカラムによる血液浄化療法を試みた。敗血症に準じPMXカラム1本につき2時間の施行であったが、PMX後に徐々に酸素化の改善を認め、最終的に5回の施行の後に人工呼吸器からの離脱が可能となり退院に至ったこと、その後もステロイドパルス療法が無効と判断されたIPF急性増悪症例に対してPMX療法を施行し、計6症例中 | |

5例で酸素化能の改善を認め、4例が呼吸器から離脱できたことを報告した1)。2005年に日本医科大学の工藤らを中心にDAD(びまん性肺胞障害)-PMX研究会が設立され、全国規模でDAD病態に対するPMX療法が試みられた。その後榎本らはIPF3例を含む5例の間質性肺炎の急性増悪例にPMX療法を施行し、酸素化能と画像所見の改善を報告した2)。吉田らはステロイドパルス療法が無効であった2症例にPMX療法を施行し、酸素化の改善と末梢血好中球数の減少に着目した3)。宮本らは血清SP-D値がPMX施行により有意に低下しており、PMXへの反応性の指標となる可能性を示した4)。顕微鏡的多発性血管炎や皮膚筋炎に伴う急速進行性の間質性肺炎症例に対するPMX療法の有効性も報告されている5)6)。

阿部らはこれまでの報告でPMX療法の効果として共通しているのは酸素化能の改善であるとし、間質性肺炎の急性増悪に対するPMXの作用機序はわかっていないが、使用されたカラムの解体からの検討では、多くの血球細胞、特に好中球がPMX繊維に直接吸着しているのが観察され、フローサイトメトリーでの解析から、これらの細胞はCD14、CD62L、CD114などを高発現しており、活性化した好中球と推測した。また、PMXカラム洗浄液を用いたゼラチンザイモグラフィーでは活性化MMP-9の発現が認められ、末梢血中のMMP-9はPMX2回施行後には試行前と比べ有意な改善を認めたと報告した7)。IPFの急性増悪時の気管支肺胞洗浄液では好中球比率が上昇しており、また浸出期のDAにおいては活性化好中球が病態の中心的な役割を果たしていると考えられている。PMXが活性化好中球を吸着することで、産生されるメディエーターにも効果をもたらし、肺障害に対して有効である可能性を示唆している。

以上のことから、研究者らはIPFの急性増悪に対するPMX療法についての十分な知見を有しており、実施については問題ないと思われる。

文献

1. Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Result of a pilot study. *Internal Med.* 2006;45:1033-8
2. Enomoto N, Suda T, Uto T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology.* 2008;13:452-60.
3. 吉田健史, 児玉昌身, 田村慶朗, 他. 特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX (polymyxin B-immobilized fiber column) - DHP (direct hemoperfusion)

の効果—2症例の比較—。日呼吸会誌。2007；45：890—7。

4. 宮本京介, 田坂定智, 長谷川直樹, 他. 間質性肺炎の急性増悪に対するPMX-DHPの効果と施行前後での各種臨床指標の推移. 日呼吸会誌. 2009；47：978—83.
5. Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, et al. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. Inten Med. 2007;46:1447-54.
6. Kakugawa T, Mukae H, Saito M, et al. Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. Intern Med. 2008;47:785-90.
7. Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purifi. 2010;29:1-6

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：田島_____

| | | |
|------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| 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。）

説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。

（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。）

患者相談の対応は整備されている。

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：大門

| | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| 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。） | | |
| 実施条件欄に示すように、指摘事項への回答に関して検討の余地がある点、修正が抜け落ちている点がありました。これらについて対応してください。 | | |
| 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。） | | |
| 1. 急性増悪発症後、死に至ることもあることから、生存の可否が重要であり、hard endpoint として主要評価項目に設定されるに値することは理解できます。ただし、このたびの回答の中で「臨床における第1目標は、急性増悪の状態から離脱できるか否かである」と記述されています。これが第1目標であるとすれば、「急性増悪からの離脱の可否」や「急性増悪からの離脱までの期間」などが、主要評価項目、少なくとも副次的評価項目となり得ると考えられます。本試験で検討すべきではないでしょうか。 | | |
| 2. 指摘事項6（生存率の解析方法）への回答いただいたにもかかわらず、修正が抜け落ちているので、対応してください。 | | |

【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 | 2 年 |
| <p>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。）</p> <p>実施体制や倫理的観点に関して問題ないと判断されたが、試験実施計画書に関して検討・修正事項が若干残っている。これらについて対応すること。</p> | | | | |
| <p>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。）</p> <ul style="list-style-type: none"> 本試験の結果として、一方の主要評価項目である生存率の「点推定値や信頼区間」、あるいはもう一方の主要評価項目である肺酸素化能の「集計」のいずれか又はその両方がどのような結果に至れば、本治療法が（臨床的に）有効/無効（の傾向がある）とする、ひいては後続の検証的試験への Go/No Go の臨床的な判断基準やシナリオ（例えば、生存率の推定値や肺酸素化能の統計量の値がある閾値を下回った場合には No Go とするなど）は、申請書を読む限り、試験終了後のデータを見て ad hoc に検討するように受け取れました。これらは、73 例の後向き解析の知見などから試験開始前に相応に想定しておくことが望ましいと考えます。 また、本治療法の開発戦略として検証的試験をどのようなデザインで実施するのも読み取れませんでした。この点も現段階で検討しておくことが望ましいと考えます。 | | | | |