

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せんが、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除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の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。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%以下ということ为前提(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の参照箇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</i> 2009
DAD (SLB)	hospital mortality	86% (n=7)	<i>Chest</i> 2007
IPF-AE	3 months	96% (n=25)	<i>Can Respir J</i> 2004
IPF-AE	30 days	80% (n=5)	<i>Eur Respir J</i> 2003
IPF-AE	36 days	100% (n=12)	<i>Am J Clin Pathol</i> 2003
IPF admitted ICU	2 months	97.6% (n=38)	<i>AJRCCM</i> 2002
IPF requiring MV	23 days	100% (n=14)	<i>Intensive Care Med</i> 2001
IPF admitted ICU	ICU mortality	73.3% (n=15)	<i>Chest</i> 2001
IPF requiring MV	5 days	85.7% (n=7)	<i>Thorax</i> 1999

「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迭を受けて、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っていないか、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え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ったと考えられます。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ます、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っていないか、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え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、これまでは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と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