

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧8）

評価委員 主担当： 戸高
副担当： 上村（夕） 技術専門委員： -

先進医療 の名称	LDLアフェレシス療法
申請医療 機関	公立大学法人横浜市立大学附属病院
医療技術 の概要	<p>下肢閉塞性動脈硬化症は、下肢の動脈が動脈硬化により狭窄・閉塞し間欠性跛行、安静時疼痛、潰瘍を呈し生命予後不良であるとともに患者のQOLを著しく損ねる疾患であり、世界で2億人以上が罹患しているとされ増加の一途をたどっている。標準的治療は、動脈硬化リスクファクターの是正、血管内治療・血管外科的治療による血行再建等であるが、血管内治療技術が進歩した今日でも一部の症例では治療抵抗性を示し下肢切断術に至る。本研究では、内服治療等により血中総コレステロール値220 mg/dL以下、かつ LDLコレステロール値 140 mg/dL以下の正コレステロール血症を呈している標準治療抵抗性閉塞性動脈硬化症の者を対象として、LDLアフェレシス療法を施行する治療法の効果について検討を行う。</p> <p>本技術でのデキストラン硫酸カラム吸着法による LDL アフェレシス療法の治療手技そのものは、高コレステロール血症を呈する場合に保険適応下にて行われる従来法と同様である。すなわち、週 1 日もしくは2日の頻度で本療法を施行し、1 回目開始から 3 ヶ月以内に 1 クール 10 回のスケジュールで施行するものとする。</p> <p>○共主要評価項目：</p> <p>1) ABI(Ankle Brachial Pressure Index 足関節上腕血圧比)の変化 2) VascuQOL(疾患特異的な QOL 評価)の変化</p> <p>○副次評価項目：臨床的検査、理学的検査、下肢・足趾切断術の有無、Fontaine 分類の変化</p> <p>○安全性評価項目：プロトコル治療期間及びプロトコル治療終了/中止1ヶ月後(+7日)までに発生した有害事象における事象名、重症度(CTCAE 4.0 版に準じたプロトコル上の重症度分類)、因果関係、最悪グレード・最悪日</p>

	<p>○目標症例数： 35例(登録症例数：32例)</p> <p>○試験期間： 2015年11月～2023年3月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果</p> <p>共主要評価項目である治療1か月後のABIおよびVascuQOLはともに、治療前と比較して対応のあるt検定で有意に上昇し(ABI, 0.60 ± 0.09 [29例] vs 0.65 ± 0.13 [25例], $p=0.023$ [25例]; VascuQOL 3.7 ± 1.1 [30例] vs 4.6 ± 1.1 [28例], $p<0.001$ [28例]), 治療3か月後時点においても同様の値であった(ABI, 0.69 ± 0.20 [22例]; VascuQOL 4.8 ± 1.0 [25例]) .</p> <p>副次評価項目について主なものは以下の通り。</p> <p>最大歩行距離は、治療前と比較し治療1か月後に有意な変化なし(250.6 ± 199.0 m vs 265.8 ± 141.3 m, $p=0.38$ [27例])。</p> <p>潰瘍の大きさ(DSIGN-R分類のsizeスコアの分布)は、治療前と比較し治療1か月後(対応のある片側符号付Wilcoxon検定, $p<0.01$ [10例])に有意に改善した。</p> <p>下肢安静時疼痛(VAS)は、治療前と比較し治療1か月後に改善傾向であった(34.9 ± 29.4 mm vs 17.7 ± 29.6 mm, $p=0.049$ [13例])。</p> <p>LDL-コレステロールは、治療前と比較し治療1か月後(76.9 ± 28.2 mg/dL vs 78.8 ± 29.8 mg/dL, $p=0.67$ [30例])に有意差を認めなかった。</p> <p>PWV(pulse wave velocity 患肢の脈波伝播速度測定)は、治療前と比較し治療1か月後(2144.9 ± 1149.5 cm/s vs 2208.1 ± 1761.5 cm/s, $p=0.33$ [25例])に有意差を認めなかった。</p> <p>FMD(flow-mediated dilatation血流依存性血管拡張反応)は、治療前と比較し治療1か月後(2.4 ± 1.6 % vs 3.0 ± 1.9 %, $p=0.25$ [12例])に有意差を認めなかった。</p> <p>足背SPP(skin perfusion pressure皮膚灌流圧)は、治療前と比較し治療1か月後(40.5 ± 17.7 mmHg vs 41.9 ± 21.5 mmHg, $p=0.34$ [29例])に有意差を認めなかった。</p> <p>Fontaine分類の分布は、治療前と比較し治療1か月後に有意な改善を認めた(治療前 I度 0.0 % / IIa度 0.0 % / IIb度 46.7 % / III度 16.7 % / IV度 36.7 %; 治療1か月後 I度 6.9 % / IIa度 6.9 %</p>

	<p>/ IIb度 55.2 % / III度 13.8 % / IV度 17.2 %; 両側符号つき Wilcoxon検定, $p < 0.01$ [29例])。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>試験と因果関係を認める有害事象（臨床研究法での疾病等）は15名の患者において計27件発生した。このうち重篤な疾病等は6件（カテーテル関連血流感染症3件, 血腫2件, 急性冠症候群[不安定狭心症]1件）であり, いずれも研究計画書・試験機器添付文書等に記載のある既知の有害事象であり, いずれも軽快・回復した。非重篤な疾病等として発熱・血圧低下・嘔気・食思不振・腹痛・出血・血腫・皮膚炎・掻痒・体外循環回路凝固・貧血・好中球増加・低フィブリノゲン血症を認めた。</p> <p>○結論</p> <p>正コレステロール血症を呈している閉塞性動脈硬化症患者において, 10回のLDLアフェレシス治療の前後でABI および VascuQOL の数値が有意に増大した。</p>
臨床研究 登録ID	UMIN000021684 jRCTs032180100

主担当： 戸高構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. <input type="checkbox"/> その他
-----	---

コメント欄： 単施設、比較的少数例単群での前後比較であり、治療後の欠測に重大な懸念があり、有効性について評価は困難である。

治療前後における客観的有効性指標 ABI の差は統計的に有意であるものの、僅か 0.05 ± 0.12 であり、一般的に臨床的意義があると言われる最小変化 0.1 を下回っている。また試験開始時 29 例で測定されているが治療後は 4 例で欠測、うち 3 例は患肢において「脈信号が小さいことにより測定不能」とあり、悪化した症例が選択的に欠測となったことが懸念される。1 例はその後死亡脱落している。

主観的評価である QOL については単群オープン試験ではその取得法も含めて信頼性に限界がある。またその差も 0.9 ± 1.4 と然程大きくはなく、ABI の小さな変化と特に矛盾しない。(参考文献: VascuQOL 日本語版の信頼性と妥当性の検討. J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 347-358. 少数例であるが保存的治療で 0.4 、血行再建で $1.5 \sim 1.8$ の前後変化)

こちらも治療後に 2 例で欠測あり、いずれも全身状態不良によるものである。

以上、高々 FAS 30 例の試験において無視できない影響がある。

主要評価項目が 2 つ上げてあり co-primary EP の形でいずれも統計的には有意であり試験目的達成にはなる。しかしながらその大きさ、欠測及び片方がオープン試験での患者主観評価であり、意義に限界がある。

副次評価項目については潰瘍の縮小や疼痛改善など一部に有効性を示唆するものがあるものの、大多数の指標に変化を認めていない。

また、結果に影響を与える抗血小板薬投与状況について、訂正された統計解析報告書によれば、試験中に 11 例で何らかの変更がされ、1 例において新規開始、1 例で薬剤変更、6 例で投与量の変更、3 例で中止されている。

以上、治療後の主要評価項目欠測例によるバイアスの懸念が大きく、本技術について有効性の判断は困難である。加えて、治療前後に観察できた症例でも種々の有効性指標の変化は概して大きくなく、傾向が一定でない。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
-----	---

コメント欄：一例因果関係ありの急性冠症候群を認めているが、保守的に体外循環の影響を否定できないとした結果であり、積極的に副作用を疑うものではない。他、カテーテル感染、血腫、低血圧など因果関係ありのものを含めて手技に関連したものが見られるが、特に問題になるものは認められない。本品に特異的なものは特に指摘できない。

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
--------	--

コメント欄：予後の悪い症例群に対する体外循環であり、一定の経験と、偶発的なものを含めたアテローム血栓症、血管緊急症、カテーテル感染症等に対する処置ができる体制が望ましい。

総合的なコメント欄	<p>事前に比較的しっかりと準備された試験ではあるが、主要評価項目の治療後欠測の影響は残念ながら無視できない。加えて観察された差は比較的小さく、単施設、単群、オープンでQOLを含む前後比較に対する共変量の影響の可能性など、臨床的意義の解釈は困難である。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	試験デザイン、欠測等から困難である。
--	--------------------

副担当： 上村（夕） 構成員 _____

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
-----	---

コメント欄：

本研究では主要評価項目を ABI と VascuQOL の 2 つを設定しており、co-primary endpoint に対して事前計画に基づき適切に多重性を考慮し、有効性の評価が実施されている。その結果、両主要評価項目に対して統計的に有意な上昇が得られているものの、本試験は単群試験として実施され、従来の医療技術との比較はされていない。さらに、ABI で得られた変化量は 0.05 (SD 0.12) と小さく、臨床的に有用な群間差を上回る効果があるか明確でない。また、治療開始時に測定された症例のうち治療後に未測定であった症例が 4 例存在し、うち 3 例の欠測理由が「脈信号が小さいことによる測定不能」であることを踏まえると、上記変化量も過大評価されている可能性は否定できない。以上より、本臨床試験から得られる有効性について解釈の限界があり、従来の医療技術と比較した臨床的意義のある有効性の判断には限界がある。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：

本手技に関連した有害事象として特段懸念を要するものはない。

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験における技術については判断できないため主担当の評価に委ねる。</p>	

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：LDL アフェレシス療法

2023年6月1日

横浜市立大学附属病院

腎臓・高血圧内科 血液浄化センター長

戸谷 義幸

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 全般

本研究開始前に実施された PMDA 戦略相談によれば、本試験の位置づけは、検証的臨床試験に先立って行う探索的臨床試験であって、承認申請には検証的臨床試験(治験)が必要との見解でした。一方で、実施計画書に以下記載がされております通り、

【なお 2021 年 3 月、吸着式血液浄化用浄化器レオカーナ(株式会社カネカ)が「血行再建不適合の潰瘍を有する下肢閉塞性動脈硬化症(高コレステロール血症の有無を問わない)」に対し、新たに保険適応となった。】

吸着式血液浄化用浄化器レオカーナが高コレステロール血症の有無を問わない適応をとっております。リポソーバ LA-15 の今後の開発方針についてご説明ください。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

吸着式血液浄化用浄化器レオカーナは高コレステロール血症の有無を問いませんが、潰瘍病変を認めるフォンテン分類 1 のみの適応です。当先進医療 B で探索した症例はフォンテン分類 1、2、3 であり、リポソーバ LA-15 は、1 においても、レオカーナに劣らない改善効果を認めています。しかし、レオカーナの開発が進んだこともあり、株式会社カネカとしては、リポソーバ LA-15 による検証的臨床試験においては、本研究のように、機材の無償提供などの全面的バックアップは困難とお聞きしました。研究リソースの問題から、現時点で検証的臨床試験を組むことはできません。学会レベルでは、正コレステロール血症を呈する重症動脈硬化性閉塞症に対するリポソーバの効果は多く報告されているため、本研究を含めた多くの研究結果をもって、中医協と相談することを含め、保険適用への道を探りたいと考えます。引き続きご指導お願いいたします。

2. 総括報告書

11.4.1 有効性の解析

該当する統計解析計画書内(4.5 主要評価項目)にて「該当する左右の下肢が測定可能な項目は、登録時 ABI が 0.7 未満の評価が可能な患肢のみ評価する。評価が可能な患肢が複数ある場合、登録時 ABI がより低い側を評価する。」との記載がありますが、投与時と治療後で同じ患肢で評価していますでしょうか。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

評価につきましては、投与時と治療後で同じ患肢で評価しています。

左右両方の ABI 結果があった3症例については、規定どおり登録時 ABI がより低い側で評価をしています。

3. 総括報告書

11.4.1 有効性の解析

ABI と VascuQOL の主要評価項目について、治療前、1 か月後の記述統計量をご算出ください。また、各症例の治療前、1 か月時の ABI とその変化がわかるように Figure にてお示しください。また、ABI と VascuQOL について治療前と治療後の値と p 値の提示がなされておりますが、変化量と片側有意水準 5%に相当する信頼区間も併せてご提示ください。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、下記の通り、計算結果をお示します。

(1) ABI の変化	登録時	1 か月後-登録時	
		1 か月後	時
n	29	25	25
mean	0.597	0.652	0.051
sd	0.088	0.129	0.121
max	0.69	0.96	0.3

min	0.35	0.43	-0.18
q1	0.58	0.54	-0.04
median	0.63	0.65	0.06
q3	0.66	0.75	0.1

片側 95%信頼区間

lower upper

0.0114 Inf

(2) VascuQOL の変

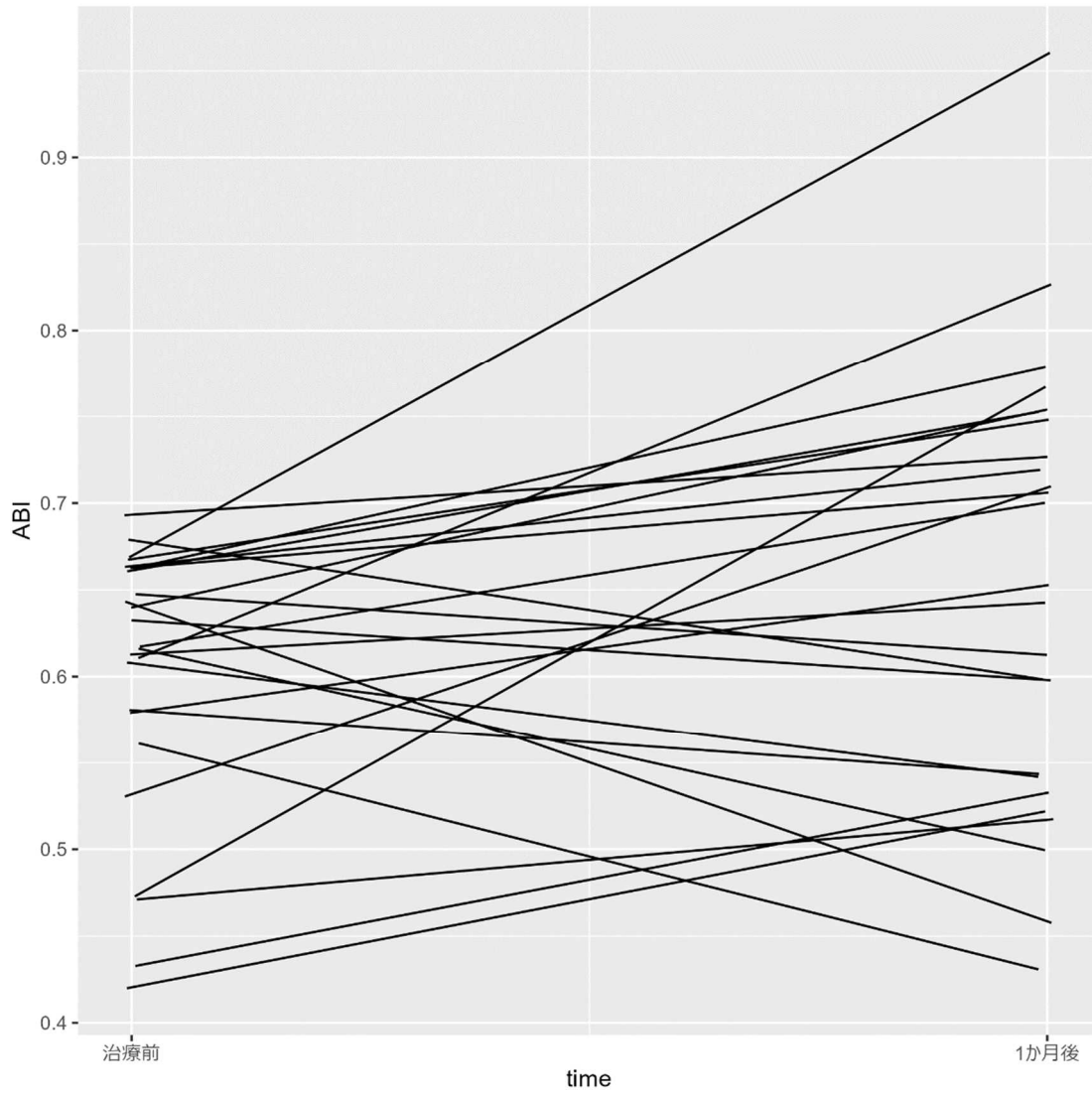
化

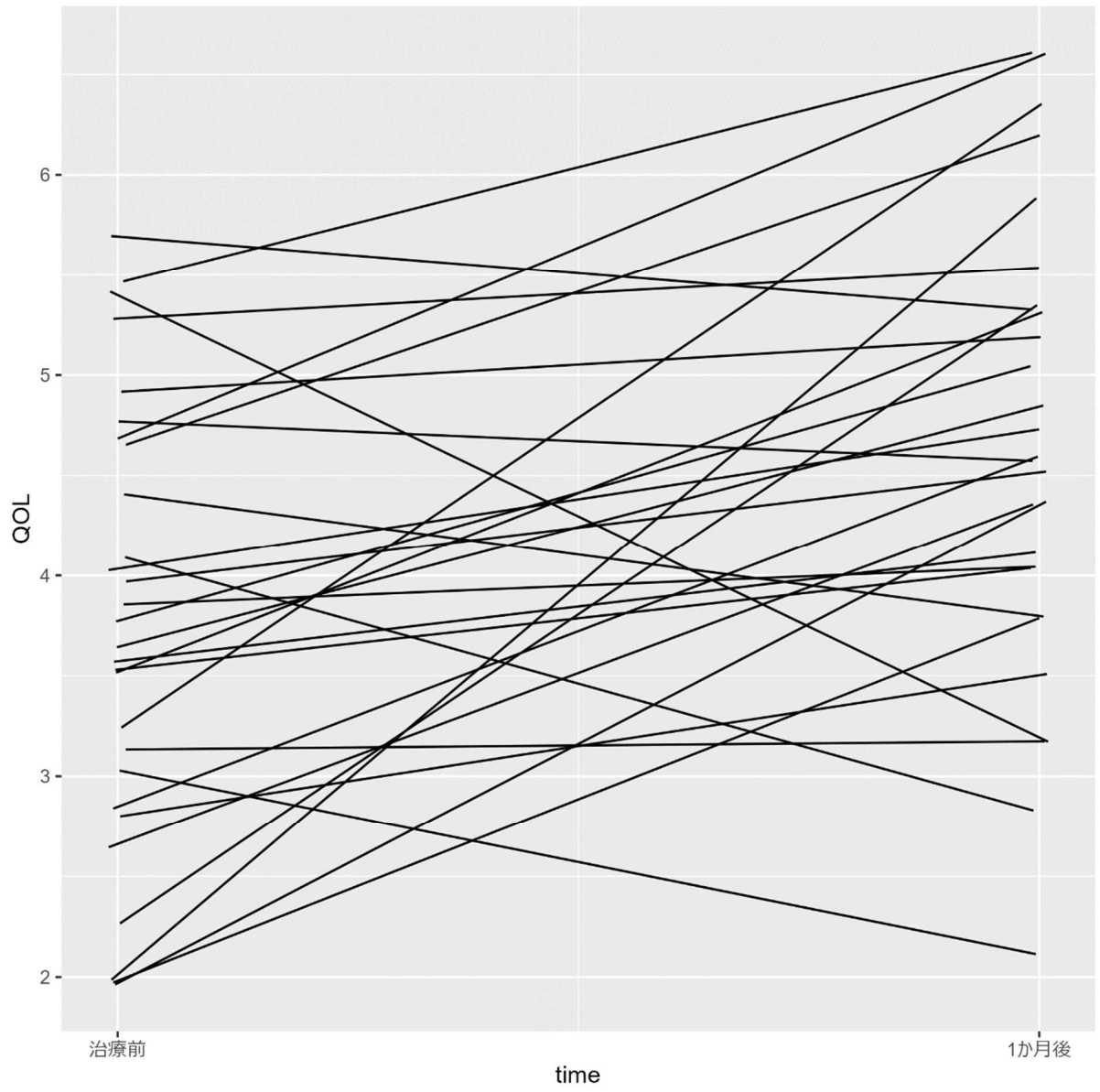
	登録時	1 か月後	1 か月後-登録時
n	30	28	28
mean	3.7	4.6	0.9
sd	1.1	1.1	1.4
max	6	7	4
min	2	2	-2
q1	2.9	4	0.2
median	3.6	4.6	0.7
q3	4.6	5.3	1.8

片側 95%信頼区間

lower upper

0.4629 Inf





4. 総括報告書

11.4.1 有効性の解析

ABI の変化量は 0.05 となり、既存データで得られた 0.075 より小さい値となっています。

日本循環器学会 / 日本血管外科学会合同ガイドライン「末梢動脈疾患ガイドライン(2022 改訂版)」に「有意な変化は、複数の測定精度調査からの 2 標準偏差(2 SD) 値に相当する 0.15 以上の変動、あるいは ABI 以外のパラメーターと合わせて判断する場合には 0.10 以上の変動とされている(P15)」とあります。上記も踏まえて、今回得られた ABI の変化量に対する臨床的な意義をについてご説明ください。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

「末梢動脈疾患ガイドライン(2022 改訂版)」に記載されている「有意な変化は、複数の測定精度調査からの 2 標準偏差(2SD) 値に相当する 0.15 以上の変動、あるいは ABI 以外のパラメーターと合わせて判断する場合には 0.10 以上の変動とされている(P15)」は、日本循環器学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011-2012 年度合同研究班報告)から引き継がれたものであるが、これは、同一患者の ABI を異なる検者が複数回測定した場合の再現性に関する記述であり、介入試験のエンドポイントとしての MID には当てはまりません。

本研究で、ABI は統計学的に有意な改善を認めました。本試験が単群試験であることを考慮すると、客観的指標である ABI で有意な変化が観察されたことには意義があると考えます。一方、ABI 変化量と PAD 臨床症状の関連は議論があり、ABI 変化量のみで臨床的意義を議論することは難しいと思います。

そこで本試験では QOL 指標をもう一つの主要評価項目として評価し、先行研究に基づく MID を上回る有意な改善が観察されたことから臨床的意義が示唆されました。また副次評価では跛行出現距離・安静時疼痛・潰瘍といった PAD 臨床症状を評価しており、1 か月後評価で有意な改善または改善傾向を認めたことから、LDL アフェリシスの治療効果は臨床的意義を伴うものであったと考えています。

5. 総括報告書

11.4 有効性に関する成績および個別患者データ一覧表

FAS 症例は 30 例とありますが、主要評価項目ならびに副次評価項目について、治療前、1 か月後、3 か月それぞれ解析した用いた評価人数は(n=30)で間違いはないでしょうか。記載を見つけることができませんでした。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

FAS 集団に対する各解析における例数を以下の表に示します。なお、PPS 集団は FAS 集団と同一のため、PPS 集団に対する各解析の例数は同様です。

主要な解析	登録前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-登録前	3 か月後-登録 前
(1) ABI の変化	29	25		25	
(2) VascuQOL の変化	30	28		28	
副次的な解析	登録前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-登録前	3 か月後-登録 前
(1) ABI の変化	29	25		25	
(2) VascuQOL の変化	30	28		28	
他覚的臨床症状	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
(a) 跛行出現距離、最大歩行 距離	28	27	23	27	23
(b) 潰瘍 (Fontaine IV 度)	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
潰瘍の大きさ	10	10	8	10	8
炎症/感染の有無と程度	10	10	8	10	8
良性肉芽組織の割合	10	10	8	10	8
壊死組織の有無と程度	10	10	8	10	8
自覚的臨床症状					
(a) VascuQOL	登録前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-登録前	3 か月後-登録 前
総点	30	28	25	28	25
Activity	30	28	25	28	25
Symptom	30	28	25	28	25
Pain	30	28	25	28	25
Emotional	30	28	25	28	25
Social	30	28	25	28	25
(b) 安静時疼痛 (VAS)	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
	15	14	13	14	13
血液検査					
(a) 脂質代謝系	1 回目施行 前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月後-施行 前	3 か月後-施行 前

LDL-コレステロール (直接測定法)	30	30	25	30	25
HDL-コレステロール	30	30	25	30	25
総コレステロール	30	30	25	30	25
中性脂肪	30	30	25	30	25
(b) 血液凝固・炎症系	1回目施行前	1か月後	3か月後	1か月後-施行前	3か月後-施行前
フィブリノゲン	30	30	25	30	25
高感度 CRP	30	30	25	30	25
(c) 酸化ストレス, 抗酸化力	1回目施行前	1か月後	3か月後	1か月後-施行前	3か月後-施行前
酸化 LDL (MDA-LDL)	30	30	25	30	25
ペントシジン derivatives of reactive oxidative metabolites (d-ROMs)	30	29	25	29	25
biological anti-oxidative potential (BAP)	30	29	25	29	25
(d) 血液中の白血球での遺伝子発現解析	1回目施行前	1か月後	3か月後	1か月後-施行前	3か月後-施行前
	28	23	20	22	18
理学的検査	治療前	1か月後	3か月後	1か月-治療前	3か月後-治療前
(a) 患肢の脈波伝播速度測定 (PWV)	29	25	23	25	23
(d) 血管内皮機能	治療前	1か月後	3か月後	1か月-治療前	3か月後-治療前
FMD	14	12	10	12	10
RHI (Endo-PAT)	24	22	21	22	21
(e) 患肢の皮膚灌流圧測定検査	治療前	1か月後	3か月後	1か月-治療前	3か月後-治療前
足背	30	29	25	29	25
足底	30	29	25	29	25

(f) 患肢の MRA (CT), 下肢動

脈造影, あるいは DSA (Digital Subtraction Angiography)	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
総腸骨動脈	21	19	16	19	16
外腸骨動脈	20	19	16	19	16
総大腿動脈	22	22	18	22	18
浅大腿動脈	21	21	17	21	17
膝窩動脈	22	22	17	22	17
前脛骨動脈	20	20	15	20	15
脛骨腓骨動脈幹	19	19	16	19	16
後脛骨動脈	20	20	16	20	16
腓骨動脈	21	20	16	20	16
足背動脈	15	13	10	13	10
足底動脈	13	10	8	10	8

(g) 患肢の足関節上腕血圧比 (ABI)	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
	29	25	22	25	22

下肢・足趾切断術の有無	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
			30		

Fontaine 分類の変化	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
	30	29	25	29	25

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：LDL アフェレシス療法

2023年6月1日

横浜市立大学附属病院

腎臓・高血圧内科 血液浄化センター長

戸谷 義幸

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

付録4_有害事象一覧について

付録4のラインリストでは判断できないため、因果関係のある6件について、症例ごとの詳細経過が分かるものを提出ください。特に、急性冠症候群の例がなぜ因果関係ありと判断されたのか、説明をお願いいたします。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

因果関係ありの重篤な有害事象:6件について

1. カテーテル関連血流感染症 3件

該当症例番号:LDLA-17

参照資料 先進医療に係る重篤な有害事象等報告書(最終報) 平成30年12月19日

該当症例番号:LDLA-23

参照資料 統一書式9 2019年9月7日 (独立データモニタリング委員会への報告用として作成)

上記報告書に記載されている経過以降の状況は、「疾病等リスト」をご参照ください。

該当症例番号:LDLA-32

参照資料 統一書式9 2021年8月16日 (独立データモニタリング委員会への報告用として作成)

上記報告書に記載されている経過以降の状況は、「疾病等リスト」をご参照ください。

2. 血腫 2件

該当症例番号:LDLA-04

参照資料 先進医療に係る重篤な有害事象等報告書(最終報) 平成29年10月2日

該当症例番号:LDLA-27

参照資料 統一書式9 2020年5月2日 (独立データモニタリング委員会への報告用として作成)

上記報告書に記載されている経過以降の状況は、「疾病等リスト」をご参照ください。

3. 急性冠症候群 1 件

該当症例番号:LDLA-14

参照資料 先進医療に係る重篤な有害事象等報告書 平成 30 年 11 月 19 日付

主任研究者としては、体外循環の影響について完全に否定できないことから因果関係不明と判断いたしましたが、因果関係ありという可能性は低いと考えています。今回、プロトコルに記載されている因果関係の評価基準では「否定できない」に該当することから「因果関係あり」となりました。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：LDL アフェレシス療法

2023年6月6日

横浜市立大学附属病院

腎臓・高血圧内科 血液浄化センター長

戸谷 義幸

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

様式第1号 先進医療に係る定期・総括報告書について

「9.4.7 前治療及び併用療法:

併用可能治療: 薬物治療を含むリスクファクターの是正(糖尿病治療, 降圧薬による血圧管理, スタチンなどの脂質異常症治療薬投与, 抗血小板薬投与)。なお原則として観察期間中の変更を回避し、併用薬の投与状況を記録した。」とあります。

ベースライン時および試験中の併用薬については、「添付文書(6)統計解析報告書」の4.3、4.4節に記載がありましたが、有効性評価への影響が大きい情報となりますので、脂質異常症治療薬投与, 抗血小板薬投与状況について、以下の項目の主要評価項目評価2時点(あるいは試験登録後と試験終了時など)の投与割合(例数と%)などを表にして様式1に追記ください。

- ・糖尿病治療薬
- ・降圧薬
- ・スタチン
- ・エゼチミブ
- ・その他の高脂血症薬
- ・シロスタゾール(用量の変更についても記載)
- ・その他の抗血小板剤

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

脂質異常症治療薬投与, 抗血小板薬投与状況について、様式第1号に追記いたしました。

なお、エゼチミブについて該当はありませんでした。

添付文書(6)統計解析報告書

p 3にてFASの人数がn=30と記載がありますが、例えば、4.4の糖尿病治療薬の人数が「なしn=19、ありn=3」となっており、合計人数がFAS人数と一致していないものがございます。データが欠測している場合にはそれが分かるような記載に修正をお願いいたします。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

統計解析報告書の記載について、下記項目の解析対象例数(n)およびデータなしの例数(NA; Not Applicable)が不明瞭だったため、それらが分かるように修正しました。

- ・人口統計学およびその他の背景
- ・プロトコル治療および併用薬

主要評価項目

- (1)足関節上腕血圧比(ABI, ankle brachial pressure index)の変化
- (2)VascuQOL (Vascular Quality of Life Questionnaire)の変化

副次評価項目

- ・他覚的臨床症状
- ・自覚的臨床症状
- ・血液検査
- ・理学的検査
- ・下肢・足趾切断術の有無
- ・Fontaine 分類の変化

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：LDL アフェレシス療法

2023年6月8日

横浜市立大学附属病院

腎臓・高血圧内科 血液浄化センター

戸谷 義幸

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

照会事項回答書_1 によりますと、主要評価項目である登録時ABI、治療後1か月のABIを測定した人数はそれぞれ29名、25名です。FASは30名であり、中止症例についても中止時点から+2日で測定することが必須と実施計画書上定められておりますが、測定されなかった理由についてご記載ください。10.2節にて、実施計画書からの逸脱は「該当なし」とありますが、上記は逸脱に該当するのではないのでしょうか。同様に、VascuQOLの治療後1か月の測定人数は28名の理由をお示ください。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。また該当の症例およびその他の事項も含め逸脱内容を様式第1号に追記いたしましたのでご確認をお願いいたします。

・治療前ABIが欠測となりました症例は、登録番号32になります。

欠測となりました理由は、右患肢ABIは脈信号が小さいことにより測定不能となりました。

下肢動脈造影を含む他の検査及び診察所見から右足関節レベルの血圧低下が明らかであり、症例検討会においても適格であると判断され、全解析対象となりました。しかし、登録前左患肢ABI値が「1.22」であったため、評価できるデータがないことから、解析対象外となりました。

・治療後1か月ABI測定が欠測となりました症例および理由は、下記のとおりとなります。

詳細は、様式第1号に記載いたしましたのでご確認をお願いいたします。

登録番号 8: 患肢右: 脈信号が小さいことにより測定不能

登録番号 20: 結石性腎盂腎炎・敗血症性ショックによる全身状態不良から中止時検査が実施できなかったため

登録番号 26: 患肢左: 脈信号が小さいことにより測定不能

登録番号 29: 患肢右: 脈信号が小さいことにより測定不能

登録番号 32: 上記回答のとおり

・様式第 1 号に追記しました上記以外の症例については、片方の患肢における測定データがあるため解析対象に含まれております。

また、ご指摘のございました患肢の評価については、プロトコルの副次評価項目(P24)に「ただし、左右の下肢が測定可能な項目は患肢のみ評価する」はありますが、主要評価項目には記載がございませんでした。そのため「統計解析計画書 P9」に「左右の下肢が測定可能な項目は、登録時 ABI が 0.7 未満の評価が可能な患肢のみ評価する。評価が可能な患肢が複数ある場合、登録時 ABI がより低い側を評価する。」を明記し、解析を行いました。

・治療後 1 か月後の VasuQOL が欠測となりました症例および理由は、下記のとおりとなります。

登録番号 20: 結石性腎盂腎炎・敗血症性ショックによる全身状態不良から中止時検査が実施できなかったため。

登録番号 27: 右腸腰筋血腫により全身状態不良から中止時検査が実施できなかったため。

・モニタリングの適切性については、プロトコルに記載されております年 2 回の中央モニタリングレポートにて研究代表医師等に提出をし、内容については是正措置となるべき症例、事項がないかを検討いたしました。様式第 1 号に追記いたしました逸脱に該当する症例については、検討の結果「逸脱(やむを得ない)」、「逸脱(臨床的に妥当)」に該当すると判断いたしました。追記内容から被験者の安全性確保及び機器の検出限界による測定不可によるもので、是正措置の対象となる逸脱はございませんでした。

先進医療名称：正コレステロール血症を呈する従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するデキストラン硫酸カラムを用いたLDLアフェレシス療法

先進性：

慢性腎臓病，糖尿病等を合併した動脈硬化症患者では治療抵抗性の難治性かつ重症の閉塞性動脈硬化症が多く，薬物療法が無効，血管内治療や血管外科的治療も困難で，下肢切断術を施行せざるを得なくなり患者のQOLと予後が著しく阻害されることが少なくない。

治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対して高コレステロール血症に限定せずLDLアフェレシスを施行した場合の効果に関しては複数の小規模臨床研究にて有効性が報告され，また，臨床的にも試験的に施行されてきた。

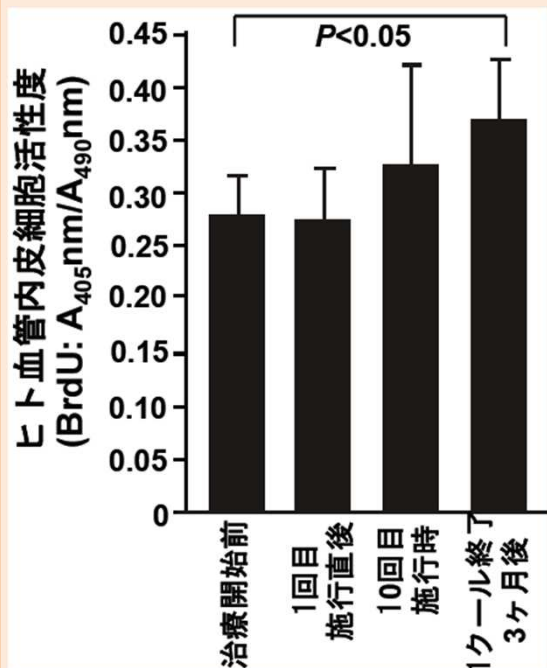
我々は，2003年より臨床研究を開始し，まず，維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシスの効果が治療開始前の血中LDLコレステロール値に依存せず，高(LDL)コレステロール血症が認められなくともLDLアフェレシスが長期的治療効果（歩行距離，ABIの改善）をもたらすことを明らかにした。

さらに，LDLアフェレシス治療前後の患者血清を用いたヒト血管内皮細胞培養系での検討を行い，血管内皮特異的NO合成酵素の活性化を介した血管内皮細胞機能の改善が重要であることを世界で初めて明らかにし，米国心臓病協会 (American Heart Association, AHA) 刊行の国際学術誌Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology に研究成果を発表しており，先進性が高いとともに，医学的に当療法の有効性が認められたことになる。

概要：

閉塞性動脈硬化症の患者(20～80歳)のうち，Fontaine分類 B度以上の症状を有し，正コレステロール血症の者であって，膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等，血管内治療や血管外科的治療が困難で，かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない治療抵抗性閉塞性動脈硬化症患者に限定して，デキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシスを1クール(=10回)行う。

主要評価項目：足関節上腕血圧比(ABI)の変化，VascuQOL (閉塞性動脈硬化症QOL指標)の変化。



期待される効果：LDLアフェレシスは，酸化ストレス・血液凝固・炎症の持続的改善により内皮型NO産生酵素活性化を介して，ヒト血管内皮細胞機能回復をもたらし，正脂血症の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症を長期的に改善する。

