

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：自家骨髄単核球移植による下肢血管再生治療

2023年9月29日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科

教授 的場 聖明

※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. 敗血症の症例に関する特定認定再生医療等委員会への有害事象報告、委員会での審議内容をお送りください。

【回答】

京都府立医科大学特定認定再生医療等委員会の第16回(2019年11月)と第20回(2020年9月)で報告をおこなってございました。その際の、以下の文書を提出いたします。

○第16回

- ・議事録(回答 1_1_1)
- ・有害事象報告書(回答 1_1_2)

○第20回

- ・議事録(回答 1_1_3)
- ・先進医療に係る重篤な有害事象等報告書(案)(回答 1_1_4)
- ・議事録(回答)(回答 1_1_5)

2. 総括報告書(p7)の最大の解析対象集団(FAS)の21例は正しいでしょうか。総括報告書(p7)「結果の要約 解析対象集団」に記載されている有害事象(敗血症)により経過観察を中止した1例と移植後6ヶ月の患側 SPP が未測定であった1例は同一の症例でしょうか。

【回答】

ご指摘の通りで、有害事象(敗血症)により経過観察を中止した1例と移植後6ヶ月の患側 SPP が未測定であった1例は同一の症例です。このため、FASは21例で相違ありません。

3. 有害事象・副作用に関して

3-1. ヘモグロビン減少の症例について、その減少の前後値はどの程度でしょうか。

ご指摘ありがとうございます。ヘモグロビン減少の症例における登録時のヘモグロビンの平均値は、 13.8 ± 1.3 g/dL でした。移植後 1 日目の平均値は 11.5 ± 1.1 g/dL、7 日目の平均値は 12.0 ± 1.3 g/dL でした。多くの症例で、移植後 7 日以内に正常値まで回復しておりますが、4 例においては正常値に回復したことは移植後 6 カ月の時点で確認しました。移植後 6 カ月時のヘモグロビン値の平均値は 13.9 ± 1.6 g/dL でした。

本血管再生治療は骨髄液を採取（約 600ml 程度の血液採取）することで他の手術と同様に一過性のヘモグロビン値の減少を来します。もともとヘモグロビン値が低い症例や術後貧血により循環動態に影響がでることが想定される症例においては、術後に輸血が必要になることがあります。しかしながらバージャー病は非動脈硬化性で、比較的若年性の疾患であるため、貧血や心疾患を有する症例が少なく、輸血が必要になることは临床上少ないのが現状です。

3-2. 血中アルブミン減少・総蛋白減少の機序をどのように想定されましたでしょうか。

【回答】

一般的に侵襲を伴う手術後は、タンパク質の異化が亢進状態となることや手術に伴う出血が原因で、血中アルブミン及び総蛋白の減少が認められます。本治療においても、骨髄液を採取（約 600ml 程度の血液採取）することで全身の循環血漿量が一時的に減少します。当該事象の発現時期が術翌日であること、退院時には、ほとんどの症例で転帰が回復または軽快であることを踏まえると、上述した一般的な機序と想定しています。

4. 転帰不明症例が4例あります。転帰不明な要因についてご説明ください。保険収載された場合での患者フォローアップの体制構築に重要な情報となると思われます。

【回答】

ご指摘の点は、症例番号 1116 の 2 つの有害事象、1118 と 1119 の 1 つの有害事象の 4 例と理解いたしました。これらの有害事象については、観察期間終了間際（移植後 6 カ月）の発生であり、いずれも血液検査結果における軽度の変化でした。この後、転帰確認調査は実施していましたが、当該有害事象に関しては、転帰が確認できなかったため、不明としております。血管再生治療後の経過も良好であったため、追跡期間終了後は紹介元の近隣施設でのフォローとなっております。軽微な変化であり、自覚症状も認めないため臨床的な問題はないと判断致しましたが、フォローアップが必要な症例においては、引き続き実施施設でフォローを継続するか、紹介元や近隣施設との情報提携や連携が重要であると考えます。

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：自家骨髄単核球移植による下肢血管再生治療

2023年9月29日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科

教授 的場 聖明

※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. 本研究の主要評価項目は「前後変化」ですが、当初的に単群で試験を開始する際には「ヒストリカルコントロールとの比較」が主な論点となり、単群での実施が認められた経緯があると思います。

本研究での結果は、既存療法に反応しない、一般的に大切断が避けられない CLI と解釈される SPP30 未満の症例を登録基準として SPP の前後変化にて全例解析でポジティブ、特に SPP20 以上の方が良好な結果を示し、20 未満の方は有意な効果を示せなかったと認識します。

この成績を従来の既存療法に反応しない方のヒストリカルコントロールと比較した結果が本文中に明確には記載されていないと思いますので、本研究と同じエンドポイント(同じ期間、同じ測定値)について、既存療法のヒストリカルコントロールにおける「SPP30 未満例」あるいは「SPP20 以上 30 未満の例」の値を調査頂き、その値と本研究の値を比較検討した結果をご教示ください。

【回答】

(本試験の意義と結果、サブグループ解析の解釈について)

本試験は、従来の標準治療にもかかわらず改善が乏しいバージャー病に伴う重症虚血肢患者に対する本血管再生治療の臨床的有効性を評価する目的に前向き介入試験として施行されました。先進医療 A とは異なり、対象登録患者の状態や重症度を客観的指標である SPP(皮膚灌流圧)値で評価し、虚血症状の改善や切断回避のために血流の回復が絶対的に必要な患者を対象とするため、「登録時 SPP 値:30mmHg 未満」という基準を登録基準に含めました。この試験では、SPP 値、経皮的酸素分圧(TcPO₂)値、安静時疼痛スケールおよび CT による患肢の膝下血管容積が移植後 180 日目までに有意に改善し、他のいくつかの副次的評価項目も改善する傾向があることが示されました。我々は、自家骨髄単核球細胞(BM-MNC)移植による末梢血管新生が側副血管の発達をもたらし、膝下の動脈血管容積と末梢灌流を改善したと考えております。またサブグループ解析によると、ベースラインの SPP と Fontaine 分類にかかわらず、移植後に SPP 値が改善する傾向があり、特にベースラインの SPP が 20mmHg 以上またはベースラインの Fontaine 分類が III と IV の群で顕著でした。SPP<20mmHg の群においても、180 日目の SPP 値の改善は有意ではなかったものの、改善する強い傾向は示されております(95%CI: 3.0-52.6, P value=0.031)。この結果は SPP<20mmHg の被験者数が少なかったことが影響していると考え、被験者が増えれば有意な傾向が示されるのではないかと考えております。

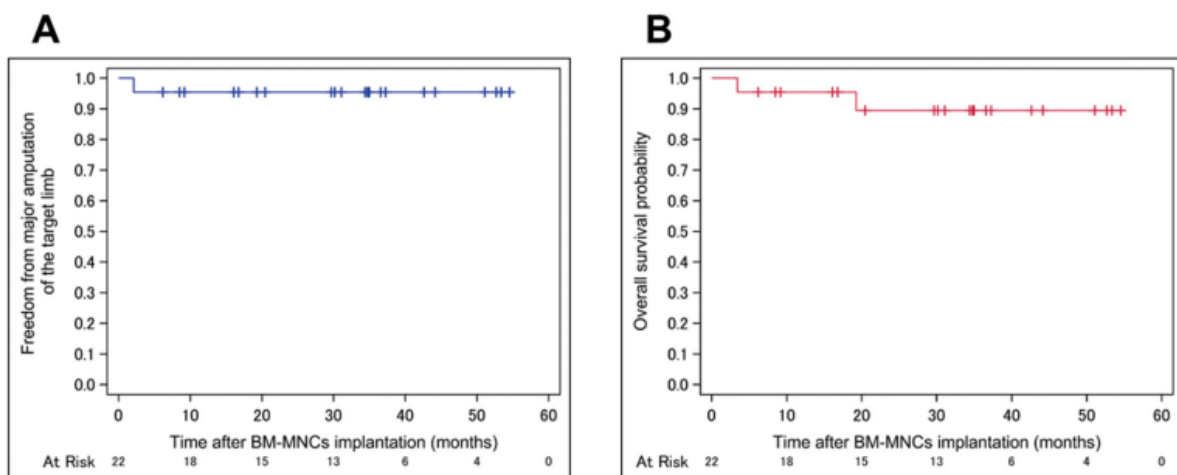
(標準治療のヒストリカルデータとの比較について)

Ota, et al¹⁾は、血行再建術や薬物治療を含む標準治療が施行されているバージャー病患者 110 人の

23年間にわたる長期成績を示しています。追跡期間内にこれらの患者の42.7%が大切断または小切断術を受け、11.8%に大切断術が施行されています。また生存率は、5年後が97%、10年後が94.4%、20年後が92.4%、25年後が83.3%でした。その論文内でバイパス手術を施行された患者は31人で、本試験と同様の対象患者である重症虚血下肢は67.3%でした。バイパス術後1年、5年、10年における一次および二次グラフト開存率は、それぞれ41%と54%、32%と47%、30%と39%であり、慢性期のバイパス閉塞率は比較的高い結果であったと考えます¹⁾。続いて、経皮的下肢動脈形成術(EVT)が施行されたバージャー病患者44人(重症虚血下肢は86.4%)の5年追跡調査では、生存率と大切断回避率は、それぞれ1年後が86.9%と90.2%、3年後が83.3%と86.7%、5年後が83.3%と86.7%でした。さらに、1年後、3年後、5年後に再治療を必要とした患者は、それぞれ27.0%、30.0%、41.8%でした²⁾。バイパス術同様、やはり慢性期の再EVT率が高率な結果となっています。本試験の結果と比較すると、血管再生治療を受けた22例のバージャー病患者(Safety analysis set)における大切断回避率と全生存率は、1年後と3年後でそれぞれ95.5%および95.5%、95.5%および89.5%でした(Figure.1)³⁾。小切断の発生も研究期間中に1例のみで、高い肢切断回避率が得られています。

バージャー病患者に対するバイパス術又はEVTの転帰結果ですが、両論文共に重症虚血下肢はそれぞれ全対象患者の67.3%と86.4%でした^{1),2)}。両論文共にSPP値やTcPO₂値などの末梢灌流圧指標を示した背景結果はありませんでしたが、本試験の対象患者はそもそも血行再建不可能又は難治症例でしたので、これらの論文の対象患者より病変や患者背景は悪い傾向があったと考えております。以上より、本試験はEVTやバイパス手術を含む従来の標準的治療に難治性で、SPP値が30mmHg未満と重症度が高い症例が多く登録されましたが、血管再生治療の臨床転帰は、EVTやバイパス手術の8ヒストリカルデータと同等又はそれ以上の結果を示しました。さらに、バイパス術は閉塞率が比較的高率であり、またEVTにおいても慢性期に再治療を要する症例が多いのが現状の報告です。本血管再生治療後は長期的な大切断回避率は維持されており、本血管再生治療はバイパス手術やEVTなどの従来の血行再建術と同等の効果があるのではないかと考えています。

(Figure.1 Safety analysis set (n=22)における大切断回避と全生存率のKaplan Meier 曲線)



(参考文献)

1. Ohta T, Ishioashi H, Hosaka M, Sugimoto I. Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg* 2004; **39**: 176–180, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.08.006>.

2. Dae-Hoon Kim, Young-Guk Ko, Chul-Min Ahn, Dong-Ho Shin, Jung-Sun Kim, Yangsoo Jang, et al. Immediate and late outcomes of endovascular therapy for lower extremity arteries in Buerger disease. *J Vasc Surg* 2018; **67**: 1769–1777, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.020>.
3. Fujioka A, Yanishi K, Yukawa A, Imai K, Yokota I, Matoba S, et al. A Multicenter Prospective Interventional Trial of Therapeutic Angiogenesis Using Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Implantation for Patients With Critical Limb-Threatening Ischemia Caused by Thromboangiitis Obliterans. *Circ J* 2023; **87(9)**:1229-1237, doi: 10.1253/circj.CJ-23-0046.

2. 上記に加えて、現時点では本研究の登録基準で保険診療に使用可能な治療用としてコラテジェン®が使用可能となっていますので、本研究の結果と、本薬剤で報告されている成績との比較についても考察を含めご教示ください。(効果効能が若干異なることは承知していますが、各種臨床成績は開示されています。)

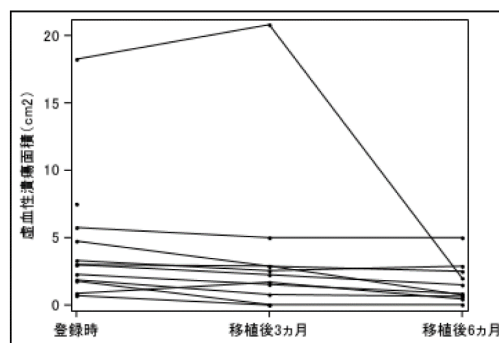
【回答】

ご指摘ありがとうございます。コラテジェンの効能、効果は、潰瘍の改善です。添付文書によると、コラテジェン初回投与後 12 週後で、最大の潰瘍閉鎖は、10 例中 6 例で得られており、投与前の潰瘍の大きさは平均 15.9mm (5.9~29.9mm) で、閉鎖が得られた潰瘍の大きさは平均 11.8mm (5.9~19.5mm) であったとのことです。コラテジェンで評価されている潰瘍よりも、我々の症例では、大きな潰瘍を取り扱っている(登録時: 4.42 ± 4.79cm²) 場合も多く、一概に比較はできません。我々の症例での潰瘍面積の経過をご覧ください(総括報告書 表 11.4-10、図 11.4-14 再掲)。

⑦ 虚血性潰瘍面積 (cm²)

・測定値

| 分類 | 登録時 | 移植後3ヵ月 | 移植後6ヵ月 |
|------|-------|--------|--------|
| 例数 | 12 | 11 | 10 |
| 平均値 | 4.42 | 3.67 | 1.66 |
| 標準偏差 | 4.79 | 5.86 | 1.50 |
| 最小値 | 0.70 | 0.00 | 0.03 |
| 中央値 | 3.00 | 2.25 | 1.17 |
| 最大値 | 18.24 | 20.80 | 5.00 |



図表に示す通り、もともとの潰瘍が大きいものも含めて、潰瘍面積の縮小が得られております。

重症虚血下肢で問題となる症例は肢切断に至るリスクの高い広範囲で深い潰瘍壊疽であり、このような症例に対して添付文書上コラテジェンは適応外であり、使用することができません。このような重症例を含む重症虚血下肢に対し、本血管再生治療は潰瘍の縮小や安静時疼痛の改善、肢切断回避に期待できると考えております。

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：自家骨髄単核球移植による下肢血管再生治療

2023年9月29日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科

教授 的場 聖明

※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. 本試験では、登録時から6か月のSPP変化量を主要評価項目とし、「変化量が0である」を帰無仮説とした解析を実施されていると理解しております。本対象集団である「登録時のSPP値が30mmHg未満でかつ標準治療を施行して回復がないことが確認された患者」が当該治療を実施しなかった場合、改善しない(変化量は0以下)ことを前提とした仮説設定をされていると思われませんが明記されていません。改めて仮説とその根拠についてご教示ください。

【回答】

統計学的検定における仮説とその設定根拠について、以下の通りです。

【仮説と設定根拠】

示したい仮説は「登録時から6か月のSPP変化量が改善すること」であり、対応する帰無仮説は「登録時から6か月のSPP変化量が0以下」です。これは、登録時のSPP値が30mmHg未満でかつ標準治療を施行して回復がないことが確認された患者において、本試験治療を実施しなかった場合、SPP値に改善はみられないことを前提としています。

2. 移植前後のSPP値測定について「9.5.3 有効性の主要評価項目」に詳細に規定がされています。その中で、①Fontaine分類別に応じて測定部位が異なる、②SPP値の測定部位を変更しない旨が記載されておりますが、移植前後でFontaine分類が改善された症例における測定部位の考え方についてご教示ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。Fontaine分類3の症例は長母指伸筋腱の外側(本来足背動脈が触知できる部位)で測定し、Fontaine分類4の症例は、潰瘍近位部にて評価しています。「治療前後でSPP値の測定部位を変更させないため、移植前のSPP値の測定部位を詳細にカルテに記載または図として保存して」(11.1 主要評価項目【移植前後のSPP値測定について】より)いるため、移植後にFontaine分類が改善した症例であっても、登録時と同部位でSPP値を測定しております。