

## 先進医療審査の事前照会事項(真田構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療

平成 29 年 2 月 1 日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院循環器内科部長 的場聖明

1. 本研究では登録基準を、日本でも下肢動脈疾患の大半を占める閉塞性動脈硬化症 (ASO) ではなく、閉塞性血栓血管炎 (バージャー病) に絞っておられます。本疾患の定義について、試験計画書の 11 ページ下段に定義を述べていますが、本記載はその症候や診断等を概説したものであって、診断の定義とは言えません。一方、日本循環器学会の末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン (初版：2005 年～2008 年度合同研究班報告＝2009 年発表、改訂版：2014 年度合同研究班報告＝2015 年発表) によれば、新旧共にバージャー病の診断基準として塩野谷の基準を推奨しており、

- (1) 50 歳未満の若年発症、
- (2) 喫煙者、
- (3) 下腿動脈閉塞、
- (4) 上肢動脈閉塞または遊走性静脈炎の存在又は既往、
- (5) 喫煙以外に閉塞性動脈硬化症の危険因子がない、

以上 5 つを全て満たすものと明確に定義されています (ただ、(4)のみを満たしていないものについては亜型として包含されているようですが)。バージャー病の予後については、本研究の背景における記載では「症状の再発を繰り返すことが多いのが現状である」と述べられている一方、改訂ガイドラインの記載では「症状の再発・再燃によって四肢切断を繰り返す症例は 20% 程度である」「生命予後は良好で、一般の日本人の生命予後と差はない。生命予後が著しく悪いという欧米の報告もあるが、わが国の診断基準に当てはまらない患者が多く含まれているため参考とならない」と、にわか異なる記載があります。

●臨床症候からだけでは、ASO とバージャー病は類似しているとの記載もガイドライン上には見受けられるため、ともすればバージャー病では選択基準を本来の診断基準から広めにとりやすく、そうすると自然経過予後の下振れバイアス (つまり研究の成果が不当に良く出てしまうリスク) を招きやすい現状があると思われます。より正確な評価を期するために、本研究でもこの塩野谷の定義を診断基準に採用すべきではないでしょうか。

●また、旧ガイドライン・改訂ガイドライン共に、バージャー病は「60 歳を超えれば潰瘍・壊死の発生による四肢切断例はまれである」との記載が踏

襲されていることも併せて考慮すると、現在 20 才から 80 歳までを登録可能年齢としている本研究の年齢上限は、この基準に照らし合わせると高すぎるのではとの懸念がありますが、如何でしょうか。

●さらに、仮に本基準を採用していたとして、届出書記載の先行実施症例における有効例の整理番号 3・整理番号 4 の症例に関しては、少なくとも予測される発症が高齢すぎて年齢基準に当てはまらず、本基準からはバージャー病とは定義できない可能性はないでしょうか。

## 【回答】

御指摘有難うございます。

① 御指摘通りバージャー病の診断基準としては塩野谷の基準が推奨されており、新規バージャー病患者の診断基準として広く使用されております。ただ、バージャー病による難治性の虚血性潰瘍は壮年期を超えても発症する可能性（閉塞性動脈硬化症と比し低いですが）はあり、バージャー病とすでに診断され既存の治療に無効な重症虚血肢（以下 CLI と略す）症例においては本研究の対象となると考えております。よって未診断の症例に対しては登録前に塩野谷の診断基準を用いて診断を行うこととし、試験実施計画書 3.1 章に診断基準を追記致します。（先進医療実施届出書 13 頁「定義及び診断基準」、試験実施計画書 11～12 頁「定義及び診断基準」）

またすでに診断された難治性虚血性潰瘍の症例に関しては年齢制限として 80 歳未満を対象とし、本研究に登録しうると考えております。確かに、バージャー病は 1 度完治すれば再発・再燃率は 20%程度と低いとされておりますが、難治性症例に関しては潰瘍の悪化にて下肢切断を余儀なくされる症例も多く認めます。生命予後に関しては過去の報告からも閉塞性動脈硬化症と比し極めて良好であります。以上より、バージャー病に対する本血管再生治療の主要な目的は患肢大切断に伴う生産年齢での QOL 低下を防ぎ、また大切断に伴う医療費（装具費用、維持費等）の削減と考えております。

② 御指摘の通り整理番号 3 の症例に関してはバージャー病の発症年齢としては高年齢であり、塩野谷の診断基準には抵触しておりますが、発症時の診断は他院でなされており、本院での新たな確定診断は行っておりません。バージャー病の可能性が低いかもしれませんが、御指摘に従い、本症例を先進医療実施届出書より削除し、整理番号 4 を繰り上げて整理番号 3 の症例とします。（先進医療実施届出書 16 頁「有効性が認められた事例」）整理番号 4 の症例に関しては当院に入院された時点で 60 歳ではありますが、50 歳以前から発症であり、緩解・再発を繰り返しての血管再生治療の症例ですので、バージャー病として矛盾ないと考えます。

2. 本研究では登録時の患側皮膚組織還流圧(SPP)30mmHg未満を登録基準とし、SPPが30mmHg以上に改善する割合を主要評価項目とするとされています。その根拠として、試験計画書の12頁中段に、「PADの循環器ガイドラインによると、重症虚血肢において組織治癒に必要なSPP値は30mmHg以上であると定義されており、治療後の効果判定や下肢切断等の指標に使用されている」との記載があります。確かに2009年の旧ガイドラインでは1549ページ下段に「tcPO<sub>2</sub>が30%以下、SPPが30mmHg以下では組織治癒は困難と考えられている」と記載があります。しかし改訂ガイドラインではその30ページ下段に「tcPO<sub>2</sub>30mmHgはSPP40mmHgに相当するとされ、SPPにて足部以遠で30ないし40mmHg以下の値をとる場合は、虚血が症状の発現に大きく影響していると考えられる」との記載があり、先ほどの旧ガイドラインの記載も改訂ガイドラインの70ページ下段で「tcPO<sub>2</sub>が30%以下、SPPが30~40mmHg以下では組織治癒は困難と考えられている」と変更されています。つまり最新のガイドラインでは新たにSPP30mmHgへの改善では不十分との見解を特異的に加えたと考えられます。よって本研究の登録基準及び主要評価項目も、少なくともこの見解に準拠して変更するべきではないでしょうか。

●その際、仮にSPP値そのものの治療前後の改善率に群間で有意差が出ることも担保しなければ、たとえ偶然に(主要評価項目である)治療閾値を上回る症例数の割合に有意差が出たとしても、治療そのものが優位性のあるものとは言えないのではないのでしょうか。

●さらには、改訂ガイドラインでは32ページ下段に「CLIの治療方針を決定する為には創の状態、虚血、感染を総合的に検討しなければならないことから、(SVSによる)WIFI分類によるステージングが提唱された」と記載されています。因みにこのWIFI分類でも、tcPO<sub>2</sub>40mmHg以上は虚血レベル1、30~39mmHgは虚血レベル2、30mmHg未満は虚血レベル3と分類されますが、他の因子と併せた下肢切断リスク(4段階)は複雑に切り替わっており、虚血レベルだけでは判断できません。またガイドラインにも、潰瘍や壊死を伴うCLIでは治療の指標となる組織還流圧が通常より高めに設定されることも記載され、一概にSPPを設定するのみでは不十分な可能性を示唆しています。よって、単にSPP値をもって評価することがもはやガイドライン上推奨されていないことにも鑑み、このWIFI分類を主要評価項目に反映させることを検討すべきではないのでしょうか。

#### 【回答】

御指摘有難うございます。

「改訂ガイドラインの70ページ下段で「tcPO<sub>2</sub>が30%以下、SPPが30~40mmHg

以下では組織治癒は困難と考えられている」と変更」という御指摘ですが、確かにガイドラインにはそのような記載も一文あり、試験実施計画段階でSPP40mmHg以上を主要評価項目とするかについて検討しましたが、断定するには根拠に乏しく、これまでの多くの重症虚血肢に対する臨床研究の論文に従い、30mmHg以上となることを主要評価項目としました。

また御指摘を参考として、副次評価項目にSPPの変化量を追加することも考えましたが、術前に検出感度以下の症例も多く発生する可能性が高く、変化量の評価が不適切なため、追加を断念致しました。

また「仮にSPP値そのものの治療前後の改善率に群間で有意差が出ることも担保しなければ、たとえ偶然に（主要評価項目である）治療閾値を上回る症例数の割合に有意差が出たとしても、治療そのものが優位性のあるものとは言えない」という御指摘ですが、まず検出限界以下の場合には変化量を出すことが困難です。また、SPP値が20mmHg以上か未満で層別ランダム化を行うため、群間でSPPのベースライン値が大きくずれることは考えづらいです。そのため、SPP値が30mmHg以上になるか否かの主要評価項目が達成できれば、治療の優位性を示すことができると考えられます。

また、SVSによるWIFI分類は、下肢血管内治療と再生治療に関するヒストリカルコントロールとしてデータが不十分であり、現時点で確立されたエビデンスが存在しません。また、Rutherford分類及びFountain分類では、患者の疼痛改善という主観的な指標での判断となるため、今回の試験をデザインする段階では疼痛は副次の評価項目としました。主要評価項目を客観的指標かつ、エビデンスの存在するものとしたいため、以前の論文に従い、SPP値の変化を主要評価項目としています。

3. 本研究の登録基準には「禁煙を含めた生活指導・薬物療法・経皮経管的血管形成術・バイパス手術・神経節ブロックなどといった従来からの治療法では回復が見込めないと、血管外科医および／または循環器内科医が『末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン』に従って判断する患者（患肢小切断の可能性のある患者を含む。）」とあります。一方で、試験計画書17ページに記載の併用禁止療法では交換神経節ブロック、疼痛ブロックは、本試験の有効性評価に影響を与えうるため禁止と記載されています。

●まず、本ガイドラインが既に改訂されていることは先に述べましたが、ガイドラインに沿って「従来からの治療法では回復が見込めないと判断された場合について、本試験に登録された場合にその後の標準治療群として、どのような治療の組み合わせを標準治療と定義して行うのでしょうか。また、試験期間中には基本的に追加治療を制限しているので、登録時の標準治療の

組み合わせをそのまま続行することが想定されますが、標準治療を全てトライする前に「医師の判断で」標準治療で回復の見込みがないと判断された場合、その患者の登録時の治療が予め定義された標準治療に満たない場合、それをコントロール群としてカウントするには作為性が懸念される事態となります。よって登録基準として「保険収載された標準治療（但し併用が禁止されている神経遮断術等を除く）を全て施行して回復がないことが確認された患者」と設定すべきではないでしょうか。

●また、「患肢小切断の（試験期間内に施行する）可能性がある患者を含む」となっており、試験計画内に予定されていた患肢小切断は有害事象とは定義しないとされています。しかし、組織灌流不全の症例に（たとえ壊死組織を除去するやむを得ない理由であれ）小切断を施行すること自体、断端形成術等を伴って新たな組織結合不全や局所感染の大きなリスクとなりかねませんので、安全性の評価に大きなバイアスとなることが容易に予測されます。よって本試験では「患肢小切断の（試験期間内に施行する）可能性がある患者」については除外しておくのが相当ではないでしょうか。

#### 【回答】

御指摘有難うございます。

① 本試験の選択基準に、保険収載された標準治療（但し併用が禁止されている交感神経節ブロック及び硬膜外ブロックなどの神経ブロックによる疼痛緩和療法を除く）を全て施行して回復がないことが確認された患者を追加致しました。（先進医療実施届出書 12 頁選択基準及び 27 頁シエーマ内、試験実施計画書 3 頁シエーマ内及び 13 頁選択基準）

② 「患肢小切断の（試験期間内に施行する）可能性がある患者」については、本試験においてはランダム化比較試験を行うため、群間で患肢小切断に至る患者は均等に組み入れられると考えております。このため、特に除外することは考えておりません。小切断よりも安全性の観点で問題になるのは大切断であるため、予定された患肢小切断をイベントとして評価する必要はないと考えています。

4. 計画では骨髄液を 600mL 採取するとされていますが、全身麻酔下とはいえ、骨髄液を 600mL 採取することは極めて多量であり、また全量採取できないことや採取に伴う合併症も想定されます。それらについて想起される合併症や、その対策につき詳しくご説明下さい。

●また、抗血小板剤の投与については、採取に伴い出血のリスクもあるものの、原疾患であるバージャー病の管理には必要不可欠といえる処方であるために、医師の判断で休薬してもしなくてもよいとされていますが、重症とはいえ試験期間を標準治療で乗り切れる安定性が見込まれる症例が登録対象

であるため、出血の合併症のバイアスを避けるため、本研究においては一律に一時休薬とすることも考慮すべきかと思いますが、如何でしょうか。

【回答】

御指摘有難うございます。

①「計画では骨髄液を 600mL 採取するとされていますが、全身麻酔下とはいえ、骨髄液を 600mL 採取することは極めて多量」という指摘に関してですが、以前に先進医療 A として認められた実施手技からの変更は行っており、先進医療 A の中で術中の重篤な有害事象につながった症例はございません。また、採取に伴う合併症について説明同意文書に追記致しました通り、貧血の進行による狭心症及び心不全の悪化などが懸念されますが、随時補液や輸血等の対症療法にて対応可能と判断しております。(説明同意文書 13 頁「予想される不利益：血管再生治療に対する副作用」)

②「抗血小板剤の一時休薬の可否」につきましては、骨髄穿刺は出血や血腫形成による神経障害等のリスクが低い手技であることと、休薬に伴う血栓形成による血管閉塞のリスクが上昇することから、先進医療 A での実施の通り、休薬については医師の判断と致します。

5. 採取した細胞液につき、

- ・ 骨髄単核球細胞を最終的に 40~80mL に分離・濃縮すること、
- ・ 骨髄単核球細胞数  $0.5 \times 10^9$  個以上、
- ・ 細胞液を予め 1~1.2 ずつに分けておく
- ・ 投与時に必要量の生理食塩水にて分散する
- ・ 1 箇所につき 0.2~0.3mL ずつ均等に虚血肢骨格筋へ計 40~80mL の骨髄単核球細胞を移植する

以上のマニピュレーションが記載されていますが、これでは病変の部位や総面積によって具体的に、どのように均等に、総量としてどれくらいの数の細胞を移植することで症例間における投与の均てん化を図るのか不明です。そのためのより具体的な投与方法をご説明下さい。

【回答】

御指摘有難うございます。先進医療実施届出書と試験実施計画書内に、虚血患側肢の膝下以遠の筋肉内に約 3cm 間隔で投与する旨を追記致します。(先進医療実施届出書 14~15 頁及び 29 頁 「虚血下肢骨格筋への細胞液の注射」、試験実施計画書 16~17 頁 「虚血下肢骨格筋への細胞液の注射」)

6. 副次評価項目の各項目についてはそれぞれの変化量を評価するのか、あるいは変化率や達成率を評価するのか、いずれでしょうか。

【回答】

御指摘有難うございます。試験実施計画書 12.3.5 節：「登録時から移植後 3 ヶ月における変化量に関し、治療群間で  $t$  検定もしくはカイ二乗検定により比較を行う。」とある通り、副次評価項目はすべて変化量（カテゴリ変数である③、④については改善の有無）について比較を行います。

（試験実施計画書 36～37 頁 「副次評価項目に関する解析」）

7. 既知・未知の有害事象として各々 2 つの条件を挙げられていますが、これらの包含関係が不明瞭です。例えば具体的には、臨床研究倫理指針に報告すべきと定められている「予測される有害事象に記載されているがその性質、症状の程度または発生傾向が一致しないもの」については、現在の書きぶりではいずれにも当てはまらないように読めます。ついでにはその記載を整備したうえで、各々 2 つの条件を箇条書きにして、（次のいずれかに当てはまるもの）などの注釈をつけるのが良いと思われます。

【回答】

御指摘有難うございます。

既知・未知の判断は治験の場合には概要書に記載があるものが既知として扱われますが、御指摘の通り、初回報告時とそれ以降の報告で既知、未知の判断が異なってしまう可能性があります。本試験は手技を扱うため、実施計画書の予測される有害事象の記載をもって既知と扱いました。「本試験で既に発生し、研究責任者に報告した事象であっても、性質、症状の程度又は発生傾向が一致しないもの。」は、予測できない重篤な有害事象に指針では限定されることから「未知」の定義としては記載せず、臨床研究倫理指針を参照することを追記することで整理致しました。（先進医療実施届出書 9 頁「5. 有害事象への対応と報告」、試験実施計画書 20～21 頁「8.1 有害事象への対応と報告」）

8. 効果安全性評価委員会については、学内関係者 2 名が同じ教室から選出されており、学外は 1 名のみの選出となっています。同じ教室から従属関係にある 2 名が選出されることは判断の独立性に懸念のある恐れがあり、また学内者が多数を占める事にも独立性に懸念があると考えますので、双方の問題を解決した委員を選任ください。

【回答】

御指摘有難うございます。心臓血管外科教室は統括責任者の所属する教室とは独立ではありますが、学内関係者に偏っているのは御指摘の通りですので、1名の学内委員（当院心臓血管外科教授 夜久均教授）を削除の上、学外委員として明治国際医療大学浅沼先生に変更いたします。（試験実施計画書 45～46 頁「23.3 効果安全性評価委員会」）

9. 資金源として、日本医療研究開発機構の委託研究開発費「臨床研究・治験推進研究事業」の支援を受け実施される予定との記載がありますが、本研究費については確定したものでしょうか。仮に確定していない場合、本研究費が見込めない場合の本研究にかかる経費はどのように支弁されるのでしょうか。

【回答】

御指摘有難うございます。日本医療研究開発機構の委託研究開発費「臨床研究・治験推進研究事業」の支援が得られない場合は、当学循環器内科学の教室研究費を利用する予定です。

10. 実施届出書様式8号、様式9号に記載の「内科専門医」「外科専門医」についてはその正式名称を用いて、どの専門医か判別可能としてください。

【回答】

御指摘有難うございます。先進医療実施届出書様式8号及び9号に、学会名および専門医名を詳細に追記致しました。  
（先進医療実施届出書様式 36 頁「3. 関連する学会等」、38 頁「資格」及び「実施診療科の医師数」）

以上

先進医療審査の事前照会事項(真田構成員)に対する回答2

先進医療技術名：バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療

平成29年2月6日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院循環器内科部長 的場聖明

早々にご回答を頂き御礼申し上げます。先に指摘させて頂いた事項の殆どには新たに適切なお対応を頂いたかと考えております。ただ一部になお改善の余地が残されていると考えられる箇所が若干ございますので、以下に述べさせて頂きます。ご検討を頂ければ幸いです。

1. 新規診断症例に関しては、ガイドラインの推奨通りバージャー病の診断基準として塩野谷の基準

- (1)50歳未満の若年発症、
- (2)喫煙者、
- (3)下腿動脈閉塞、
- (4)上肢動脈閉塞または遊走性静脈炎の存在又は既往、
- (5)喫煙以外に閉塞性動脈硬化症の危険因子がない、

を満たし、(4)のみを満たしていないものについては亜型と整理されることは了解いたしました。但し、既診断例ではそのまま80歳までを登録可能とされることについては、先生方の基本的なご方針は理解できるものの、バージャー病の診断が本臨床研究の枠外で既に行われていることで、診断の正確性に関する品質担保がなされない懸念があります。これについては厳格には初発診断時の診断基準充足状況をカルテ記録で調査する必要があるとは思いますが、その実現可能性を鑑みると、少なくとも既診断例については(研究に登録することは否定しないものの)本研究登録時の「塩野谷の基準」充足状況を記録に残しておくことが相当ではないかと考えます。例えば長い病歴を持つ症例の場合、初発診断時には完全に塩野谷の基準を満たしていても、その後二次的に生活習慣病等を発症してしまい、動脈硬化リスクが変化してしまうこともあれば、逆に初発登録時に既に基準を完全には満たしておらず、的確でない診断を下されている可能性もあり、今回先進医療実施届出書から(既にバージャー病との診断でかつ本療法が有効と評価された症例を)1例についてその疑いがないと言い切れない為削除せざるを得なくなるような事態が今後も起こり得ることは往々にして予測される為、係るバイアスのなるべく正確な評価を期する目的です。

## 【回答】

御指摘有難うございます。

既診断症例に関しては、診断基準を確認するには再度の血管造影検査が必要（造影CT検査のみでは手趾末梢の情報が十分ではない）で、またすでにバージャー病の難病指定を受けた症例も多く、患者への負担が大きくあることが懸念されます。ただ御指摘の通り本研究登録時の「塩野谷の基準」充足状況を記録に残しておくことは必要と考え、登録時の評価項目にバージャー病の初発年齢、遊走性静脈炎等の合併症と危険因子の記載を追加し、「塩野谷の基準」充足状況を確認することと致しました。

（試験実施計画書 25～33 頁「研究カレンダー及び評価項目内」）

2. 本研究では登録時の患側皮膚組織還流圧(SPP) 30mmHg 未満を登録基準とし、SPP が 30mmHg 以上に改善する割合を主要評価項目とすることを維持されることは了解いたしました。その際、標準治療群と本療養群とについて SPP20mmHg 以上か未満かでの層別ランダム化を行うとされています。そのご方針はよく理解いたしました。いくつかの懸念があります。

●SPP20mmHg 未満の症例が SPP30mmHg を達成することは、明らかな改善を疑う余地がないですが、SPP20mmHg 以上の症例（特に 30mmHg に近い初期値の場合）が SPP30mmHg を超えることが本当に改善といえるのかについては、測定誤差に埋もれてしまいかねない差分である可能性が残る為、単に 30mmHg という閾値を達成するかのみを主評価項目としたときに、標準治療群と本療養群について変化量に統計的有意差が生じないにも関わらず、達成率では改善と判定されてしまうという、ある種の誤解を生じかねない判断状況が生じてしまう可能性が排除できません。変化量を判定できない理由として、先の先生方からのご回答では「測定限界以下の場合には変化量を出すことが困難」と述べられていますが、これは SPP20mmHg 未満の症例に特異的な問題であり、今回話題としている SPP20～30mmHg 未満層の症例については少なくとも当てはまらないように思います。また、先生方のご回答の中に述べられている「SPP20mmHg 以上か未満で層別ランダム化を行うため、群間で SPP のベースライン値が大きくずれることは考えづらい」ことは当方も同意致しますので、それならなおのこと、（検出力はある程度高くなくとも）変化量で統計的に 2 群間の有意差を出すことは、特に SPP20～30mmHg 未満群において 30mmHg という微妙な閾値を超える達成率よりは説得力の高い解析方法と考えられ、これを訴求できる状況では可能な限り訴求すべきではないでしょうか。また仮に訴求できないとすれば、その合理的な理由は何なのでしょう。

●また、SPP20mmHg 未満と SPP20～30mmHg 未満につき、層別ランダム化を行うのであれば、それぞれの層別に、検出力に応じた必要症例数を別々に設定し、それを共に満たすようにエントリーを続ける登録方法を模索すべきでは

ないでしょうか。現在の方法では、全体症例の縛りしかなく、仮にその症例数の中で層別エントリー数がいびつになってしまうと、せつかく全体で有効性が予測できそうなデータであっても、不幸にも両層で主要評価項目の優位性を達成できない事態が予測されます。

【回答】

御指摘有難うございます。

層別ランダム化を行うこと目的は、アウトカムに影響を与える因子について群間でバランスをとるために行うことと考えております。この作業を行うことで、検出力を高めることができます。（もちろん、 $\alpha$ エラーは名目水準を超過することはありません。）20mmHg 以上/未満を層別因子に加えた理由は、ベースライン値の調整と同じ目的であります。仮に、20mmHg 以上か未満かにより主要評価項目に対する解析を変えるならば、 $\alpha$ エラーを分配することにより、多重エンドポイントとして解析することも可能ですが、この解析法は、検出力が低下することや、帰無仮説および対立仮説が複雑になることにより解釈困難であることが特徴です。

本試験では、分析感度の観点から、サブグループにおける結果を併合するような解析は採用せず、全体集団に対する単純な解析方法を採用したいと考えます。御指摘通り、20mmHg 以上のサブグループにおける変化量そのものに関する解析は、解釈を助ける上で参考となる重要な情報と考えますので、変化量に関するもうひとつの割付因子である性別を共変量とした共分散分析を感度解析として加えます。（試験実施計画書 36 頁「12. 3. 4 主要評価項目に関する解析」）

層別ランダム化を行うからといって、主要評価項目に対する解析は全体集団で行うわけですので、それぞれの層ごとにサンプルサイズを計算することはしない方針と致します。仮に、そのようなことを行ってしまうと、全体集団に対する検出力が超過することにより、統計的に無駄にサンプルサイズを増やしてしまうことになり、倫理的に許容されないと考えております。

3. 改訂ガイドラインで「CLI の治療方針を決定する為には創の状態、虚血、感染を総合的に検討しなければならない」という理由から新たに提唱された、(SVS による)WIFI 分類については、その趣旨はバージャー病の病態及び治療への反応性を評価するのに非常に重要な「複合リスク」の概念を反映していることから、今回ガイドラインに記載されたことが想定されます。例えば前回の指摘の際にも述べさせて頂きましたように、本分類では tcPO2 40mmHg 以上は虚血レベル 1、30~39mmHg は虚血レベル 2、30mmHg 未満は虚血レベル 3 と分類され、他の因子と併せた下肢切断リスク(4 段階)は複雑に切り替わっており、虚血レベルだけでは判断できません。またガイドラインにも、潰

瘍や壊死を伴う CLI では治療の指標となる組織還流圧が通常より高めに設定されることも記載され、一概に SPP を設定するのみでは不十分な可能性を示唆しています。

今回この分類を本研究で採用されないと判断された理由として、先生方のご回答には「SVS による Wifi 分類は、下肢血管内治療と再生治療に関するヒストリカルコントロールとしてデータが不十分であり、現時点で確立されたエビデンスが存在しません」と述べられていますが、今回その問題を克服するために対照群をおいたランダムイズ試験をご計画されていると認識しており、先進医療は薬事承認・保険収載に向けた新たなエビデンスとなりうる療養であることも踏まえると、少なくとも Wifi 分類を本研究において評価することは、最新のガイドラインの考え方からしても重要ではないかと考えます。ついては、少なくとも治療前後の Wifi 分類、あるいはその変化を副次評価項目に加えて評価しておくことは必要ではないでしょうか。

**【回答】**

御指摘有難うございます。

副次評価項目に Tcp02 の変化を追加することと致しました。

(先進医療実施届出書 15, 28 及び 30 頁「副次評価項目」、試験実施計画書 3, 4, 35 及び 37 頁「副次評価項目」)

以上

### 先進医療審査の事前照会事項(真田構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療

平成 29 年 2 月 08 日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院循環器内科部長 的場聖明

1. 本研究では登録時の患側皮膚組織還流圧(SPP)30mmHg未滿を登録基準とし、SPPが30mmHg以上に改善する割合を主要評価項目とすることを維持されること、またその際、標準治療群と本療養群とについてSPP20mmHg以上か未滿かでの層別ランダム化を行うが、これは層別のエントリーの偏りを防ぐ目的であり、主要評価項目では層別の有効性評価ではなく、あくまで全症例での群間での有効性評価に着目するご方針であることは理解いたしました。

本評価者の懸念は以下の通りです。

仮に最終評価で全体において有効性が訴求できないと判断された場合、往々にして後付けで層別解析を試みられる先生方が殆どです。

結果として、仮に重症例と軽症例における層別の有効性評価を施行した場合、その結果が相反した状況が起こり得ます。その際全体での評価と層別評価が相反する群が必ず発生し、仮に全体では有効と判断された場合には、層別で無効と扱われた群においては単に症例が少なかったために検出力が不足していただけといえるのか、あるいは、群別で有効と判断された群の結果が良すぎて全体を牽引して上振れさせてしまったために群別で本当に無効と判断される群の結果を打ち消してしまったのか、判断に非常に困ります。

逆のことは仮に不幸にも全体では無効と判断されてしまった場合にも言え、その場合、群別では統計的に有効と判断された群においても、その判断は全体評価に打ち消されてしまうこととなります。この場合、最終的にどの適応症で保険収載を考えるのか、あるいは保険収載しないことにするのか、判断が非常に難しくなってしまいます。(本評価者はこれが過去の先進医療の評価においても実際に発生したことだと認識しています)

先生方のご回答によれば、層別解析を加えることで「全体集団に対する検出力が超過することにより、統計的に無駄にサンプルサイズを増やしてしまうことになり、倫理的に許容されないと考えております。」とされています。そのご認識そのものは本評価者も大変ご尤もなこととは考えますが、上記のように難しい判断を迫られる場合、保険医療の観点からは無効なものを有効として保険収載してしまう、あるいは逆に有効と判断されうるものを保険収載できないようにする、というリスクは、逆に国民の皆様への安全で有効な医療の提供を担保するという先進医療及び国民健康保険療養の観点からは

大きな問題です。

先進医療では、これら公共の利益が（今回サンプルサイズによって規定されうる）個人の倫理的事項と大きく相反しないことを予め確認し、仮に相反の可能性があればその解決方法を予め検討しておくことは非常に重要なことです。

については、最終的に全体の群間データの比較のみを主要評価項目とすることを全く否定は致しませんが、層別に有効・無効の判断ができるサンプルサイズが考察可能なのであれば、予めそれらに層別の大差がなく、それらが全体の解析のみを問題とした場合と大きく相反しないことを確認しておくべきと考えます。

よって、現状から SPP=20mmHg 以上とそれ未満の層別で、おのこの何例あれば本研究の目的を達成できるのかを予め算出頂き、そのうえで、現在の設定である全群（13 例対 13 例）での解析が層別の解析に比べて検出力に大差なく、それで上記の懸念なく十分に評価に耐えうるという見通しをお示し下さい。

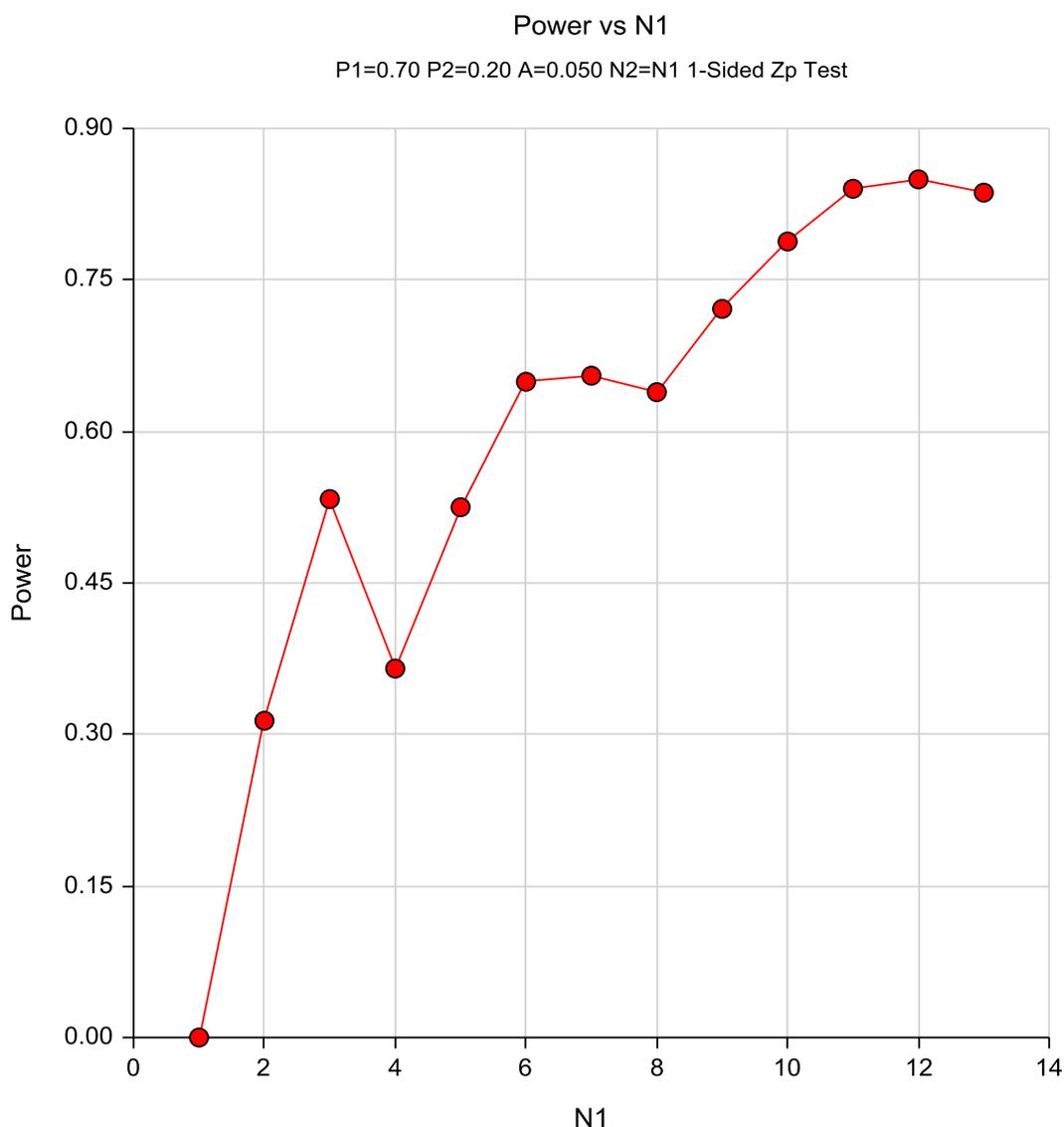
#### 【回答】

コメントありがとうございます。

サブグループ解析を行う予定はございませんでしたが、結果の一貫性を確認するために、サブグループ解析を行うことを追加します。予めプロトコルでサブグループを規定しますので、後付の解析ではなく、事前に定めた解析項目とします。

以下は縦軸に検出力、横軸にサブグループでの片群の人数を示したグラフです。想定する治療効果の下で、片群 5 例以上あれば、検出力は 50%以上となることが確認できますので、仰せのような評価に耐えうるかもしれないという見解です。

（試験実施計画書 38 頁「主要評価項目の解析」）



2. 改訂ガイドラインで「CLI の治療方針を決定する為には創の状態、虚血、感染を総合的に検討しなければならない」という理由から新たに提唱された Wifi 分類を副次評価項目に加えるべきではないかの指摘に対し、先生方のご回答では tcP02 を副次評価項目に加えられる方針であることは理解いたしました。

しかし前回既に申し上げましたように、(SVS による)Wifi 分類については、その趣旨はバージャー病の病態及び治療への反応性を評価するのに非常に重要な「複合リスク」の概念を反映していることから、今回ガイドラインに記載されたことが想定されます。

Wifi 評価分類がその評価のために求めている測定項目は以下の通りで、いずれも下肢虚血病変の治療反応性及び予後の評価には欠かせない基準と

なっており、最も大切なのはこれらが「複合評価」されてリスクが総合的に4段階評価されるという大変合理的な基準となっています。

・ Rutherford 分類（客観的基準を伴う、無症状・軽度跛行・中等度跛行・高度跛行・安静時疼痛・軽度組織消失あるいは非治癒性潰瘍あるいは限局性壊死・それ以上の6段階評価）

- ・ 潰瘍の深さと部位
- ・ 壊死の有無と部位
- ・ ABI
- ・ 足関節血圧
- ・ 足趾血圧(TcPO<sub>2</sub>)
- ・ 局所感染の有無と深達度
- ・ 全身感染の有無

一方、本試験の現在の主要・副次評価項目を合わせると、以下の項目を個別に評価することとなっています。

・ Fontaine 分類（客観的基準の無い、冷感しびれ感・間欠性跛行・安静時疼痛・潰瘍壊死の4段階評価）

- ・ 6分間歩行距離
- ・ 疼痛の変化
- ・ 虚血性潰瘍の面積
- ・ 造影CT検査による患肢膝窩動脈以下の血管体積の変化
- ・ ABI
- ・ TcPO<sub>2</sub>
- ・ SPP（主要評価項目）
- ・ 患肢大切断の有無と時期

上下を比較すると、現在の評価項目では

- ・ 潰瘍の深さと部位
- ・ 壊死の有無と部位
- ・ 局所感染の有無と深達度
- ・ 全身感染の有無

という評価が欠落しており（あるいはしないこととなっており）、またそれらを複合して総合的にリスク評価するという視点での評価ができない状況にあります。

先生方のご回答では、この改訂ガイドラインで新たに記載された評価基準である WifI 分類も、あるいはそれに替わる複合的リスク評価の概念も、主要評価項目のみならず副次評価項目にも導入されるご予定がないとのお考えと理解いたしました。本評価者には折角オープンスタディーとはいえ2群間比較試験を導入されながら（つまりヒストリカルコントロールのバイ

アスや制限を加味しなくてもよい試験デザインながら)、何故にガイドラインでも新たに加えられている評価方法を導入しなくてもよしと判断されるのか、その合理性が今一つ理解できません。

については最終的にそのようにご判断されるに至った合理的な理由をお示し下さい。

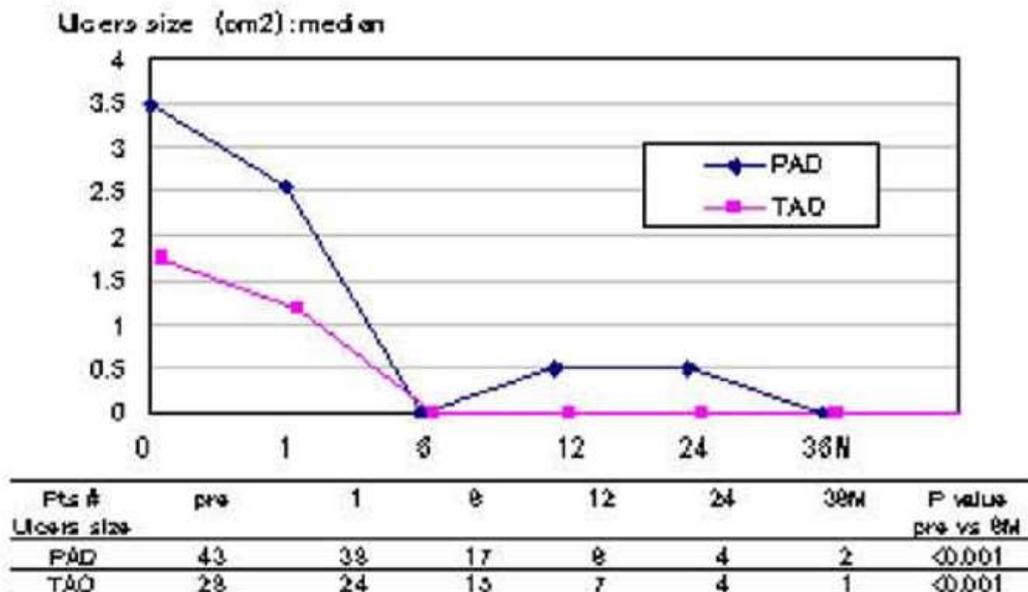
【回答】

ご指摘誠に有難うございます。

ご指摘頂きましたWIFI分類は、ご存知のようにアメリカ血管外科学会(SVS)により提唱されたものですが、まだ循環器領域では十分な検証がなされていない分類方法です。また潰瘍(Ulcer size)縮小の変化を観察するには、本試験の観察期間である3ヵ月間では不十分と考えます。下段の図1に示しております通り、バージャー病(TAO)においては、潰瘍の縮小が顕著に表れるのは半年程度経過してからであります。長期間の観察は標準治療群ではリスクが高く、観察期間の延長は被験者の安全性を確保する上で非倫理的であると考えています。

参考文献:Matoba, et al. American Heart Journal November 2008;156:1010-8)  
(本参考文献は、申請書類文献⑧に添付しております。)

(図1)



先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答4

先進医療技術名：バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療

平成 29 年 2 月 8 日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院循環器内科部長 的場聖明

1. 先行する TACT 研究は本試験を実施する上での根拠（のひとつ）ですので、本試験についての概要、試験成績、TACT 研究と本研究の関係（類似点・相違点）について「背景と根拠」に記載をお願いします（同意説明文書にも）。

【回答】

御指摘誠に有難うございます。

本試験についての概要、試験成績、TACT 研究と本研究の関係（類似点・相違点）について「背景と根拠」に記載いたしました。

（先進医療実施届出書 21～22 頁「背景と根拠」、試験実施計画書 10～12 頁「背景と根拠」、同意説明文書 3～4 頁「細胞移植治療について」）

2. 全般に患者異質性が小さくないと考えられますので、本試験を行う上で対象集団の規定は重要と思います。その点について、「保険収載された標準治療をすべて施行して回復がないことが確認された症例」としてはありますが、「保険収載された標準治療」が何かについての記載がありません。プロトコール内に明示ください。

【回答】

御指摘有難うございます。

（「保険収載された標準治療」とは、交感神経節ブロック、血流改善薬及び消炎鎮痛剤等の併用禁止療法及び併用制限療法に抵触しない薬物療法や運動療法とする。）と記載を追加いたしました。

（先進医療実施届出書 12 及び 27 頁「選択基準」、試験実施計画書 3 及び 14 頁「選択基準」）

3. 主要評価項目は、3 ヶ月一時点における SPP 改善率となっておりますが、そうではなく、「SPP が 30mgHg 以上に改善するまでの期間」、すなわち、「SPP ≥ 30mgHg」をイベントとした time-to-event 評価項目でしょうか。実際、主た

る解析は 2 群のカプランマイヤー曲線の差を比較するログランク検定とされており、time-to-event 評価項目となっています。

【回答】

御指摘ありがとうございます。

仰せの通りで、主要評価項目は「SPP が 30mgHg 以上に改善するまでの期間」です。（先進医療実施届出書 15, 29, 31 頁「主要評価項目」、試験実施計画書 3, 4, 36 頁「主要評価項目」、ロードマップ 2 頁内）

サンプルサイズ設計は 3 ヶ月の改善に対するカイニ乗検定を基に行った理由を以下に述べさせていただきます。SPP の測定は術後 1, 2, 3 ヶ月の 3 時点であり、特に対照群ではレスキュー治療導入による loss to follow-up が生じる可能性があることから、SPP 改善の判定を 3 ヶ月の 1 時点だけではなく、1, 2 ヶ月の判定結果を考慮した解析にすることで、検出力の向上を狙っております。しかしながら、1, 2 ヶ月での改善割合に関する十分な先行研究データがないため、1, 2 ヶ月時点での改善割合を考慮することが難しいのです。また、片群 13 例ですので、仮に適当な 1, 2 ヶ月での改善割合を仮定した場合でも、サンプルサイズが著しく減ることはなく、解析手法をログランク検定とすることで、期待的に検出力は上昇するため、3 ヶ月の改善に対するカイニ乗検定を基にサンプルサイズ設計を行いました。

（試験実施計画書 38 頁「主要評価項目に対する解析」）

4. 主要評価項目に関する説明がほとんどありません。①SPP を用いる理由、② 30mgHg をカットオフ値にする理由、③観察期間として 3 ヶ月を設置する理由（3 ヶ月以内に 30mgHg 以上となっても、たとえば、6 ヶ月後に 30mgHg 未滿となるような事態はないのか、より長期の観察は必要ないのでしょうか？という質問です）、④SPP 測定は第三者がされるのか、されない場合の評価の客観性の担保、についてそれぞれプロトコール内にご記載ください。

【回答】

御指摘誠に有難うございます。

- ① 末梢動脈疾患の循環器ガイドラインにおいて、TcpO<sub>2</sub> 値が 30%以下、SPP 値が 30~40mmHg 以下では組織治癒は困難と考えられており、SPP 値や TcpO<sub>2</sub> 値が 30mmHg 以上を超えることは重症虚血肢の創傷組織治癒において重要な要素であると報告されております。本対象疾患においては既存の治療に抵抗性の難治性虚血肢を対象としており、SPP 値や TcpO<sub>2</sub> 値は著明に低下している（20mmHg 以下の）症例が多数エントリーされることが予想されます。

このような重症虚血肢症例に対し現段階で保険収載されている治療のみでは創傷組織治癒に必要な値を超えうことは困難であり、多くの症例が大切断を余儀なくされているのが現状です。本研究において、血管再生治療が創傷組織治癒に及ぼす有効性を検討するため SPP 値や TcpO<sub>2</sub> 値を評価項目として使用することとしました。SPP 値に関しては外来で簡便に迅速に測定しうる項目であり主要評価項目として SPP 値を、また副次評価項目として TcpO<sub>2</sub> 値を用いることとし、またこれらの数値の改善による大切断回避率を安全性評価項目と致しております。

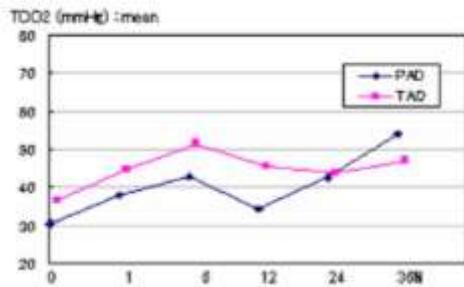
② 末梢動脈疾患の循環器ガイドラインにて「TcpO<sub>2</sub>が 30%以下、SPP が 30～40mmHg 以下では組織治癒は困難と考えられている」とあり、試験実施計画段階で SPP 値 40mmHg 以上を主要評価項目とするかについて検討しましたが、断定するには根拠に乏しく、これまでの多くの重症虚血肢に対する臨床研究の論文に従い、30mmHg 以上となることを主要評価項目としました。

③ 参考文献⑤の THE LANCET・Vol 360・August 10, 2002 より、数カ月以内に再生治療群は SPP 値の有意な改善が期待できると考えます（詳細は事前照会 4.6 に対する回答欄に記載）。また本研究の対象疾患が切断や感染のリスクがある重症虚血肢を対象としており、標準治療群に割付された群に関しては長期の観察期間を設定することはリスクが高いと判断致しました。御指摘頂いた質問（3 ヶ月以内に 30mgHg 以上となっても、たとえば、6 ヶ月後に 30mgHg 未満となるような事態はないのか、より長期の観察は必要ないのでしょうか？という質問）については、同論文において有効性項目である TcpO<sub>2</sub> 値の 24 週の追跡経過を示しておりますが、4 週から 24 週の TcpO<sub>2</sub> 値に有意な低下は認めておりません。また参考文献⑧の American Heart Journal November 2008（図 1）においても、血管再生治療後の 36 カ月の TcpO<sub>2</sub> の推移を報告しておりますが、有意な低下は認めておりません。以上より長期の観察はより意味を持つものと推察致しますが、長期のアウトカムを示した非ランダム化試験にて血管再生治療後の TcpO<sub>2</sub> 値の推移は数多く報告されており、また血管再生治療の最終目標は早期の損傷治癒と大切断の回避であり、安定した慢性期の観察は本研究においては必要ないと考えます。また、標準治療群も観察期間終了後に同様の血管再生治療を提供する予定となっておりますので、本研究では両群での比較評価は難しいと考えます。

（参考文献⑤：Yuyama, et al. Lancet. 2002; 360:427-35.）

（参考文献⑧：Matoba, et al. Am Heart J. November 2008; 156:1010-8.）

（図 1）



PK #	PK	1	6	12	24	30w	P-value (pre vs 30w)
TPO2	n	41	33	3	3	1	0.001
	n	33	30	10	3	3	0.028

- ④ SPP 値の測定に関しては、試験責任医師や分担医師が施行するケースや、試験責任医師や分担医師の指示に伴い臨床検査技師または皮膚科医師が施行することになると考えます。これまでの多くの論文においても、ABI 検査と同様に SPP 測定機器が判断する客観的な評価項目であります。プロトコル内にて測定部位を統一することにより、測定実施者の客観的な担保は必要ないと考えております。

(上記回答①～④に関しては、先進医療実施届出書 15 及び 31 頁「主要評価項目」、試験実施計画書 4 及び 36 頁「主要評価項目」の設定根拠部位に追記しました。)

5. 上記の質問 4. ②と関連しますが、極端な例として、再生治療アーム、コントロールアームの全員が 20 mgHg で登録され、再生治療アームは全員が 30mgHg に変化、コントロールアームは全員が 20 mgHg のまま不変だったとします。このとき、SPP の改善率は 100% vs 0%となり、再生治療は臨床的な意味を持つと考えられます。一方、再生治療アーム、コントロールアームの全員が 29 mgHg で登録され、再生治療アームは全員が 30mgHg に変化、コントロールアームは全員が 29 mgHg のままだったとします。このときも SPP の改善率は 100% vs 0%となりますが、この差は意味をもちますか。ベースラインの SPP 値を考慮しなくてもよいのか？という質問です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

4. において回答しました通り、対象者の大部分は SPP 値 20mmHg 以下で登録されることを予想しております。

ただ、同様のご指摘を別の審査員の先生からも頂き、「感度解析として、20mmHg 以上のサブグループにおいて、介入 3 ヶ月と介入前の SPP 値の変化

量に対しての性別を共変量とした共分散分析を行う。」という旨をプロトコルの解析部分に追加したところでした。

(試験実施計画書 38 頁「主要評価項目に対する解析」に追記しております。) やはり変化量の値そのものに関する議論は必要だと思います。主要な解析を共分散分析で行うことも検討しましたが、4にて述べました SPP30mmHg をカットオフ値とする臨床的意義および、検出限界(左側打ち切り)が生じるという2つの理由から、現在の SPP 改善までの期間とさせて頂きたく考えております。SPP 値はおよそ 20mmHg を下回りますと、圧が弱すぎるため、測定できないという特徴がございます。この場合、30mmHg 未満であることは確かであるため、30mmHg 以上の改善か否かについては判断ができませんが、実際の値は左側打ち切りデータとなってしまいます。もちろん、分布を仮定した解析方法を行うことも考えられるのですが、検出限界値自体がコンディションによって変化する(例えば、SPP10mmHg という結果が示される場合もあれば、真の SPP が 15mmHg であっても、検出限界以下と示される場合もある)ため、SPP 値(もしくはその変化量)についての分布と、検出限界値についての分布の両方の仮定が必要となり、解析がやや困難になってしまいます。

20mmHg 以上のベースライン値を持つ集団では、わずかな SPP 上昇によって主要評価項目に met してしまうおそれがあること、当該サブグループでは共分散分析を行う上での懸念事項もないことから、プロトコルの追加内容にございます通り、変化量に関する解析を公表したいと考えております。

6. コントロールアーム(標準治療による経過観察群)にはどのような「治療介入」がなされるのでしょうか? また、サンプルサイズの計算根拠として、3ヶ月以内の  $SPP \geq 30\text{mmHg}$  の改善割合を、再生治療アーム群 70% vs コントロールアーム 20%と設定していますが、保険収載された標準治療のすべてに耐性ができた症例を対象に、コントロールアームにおける「治療介入」をおこなった場合に、SPP 改善割合として 20%も期待できるのでしょうか? 根拠文献があれば、お示しください。

#### 【回答】

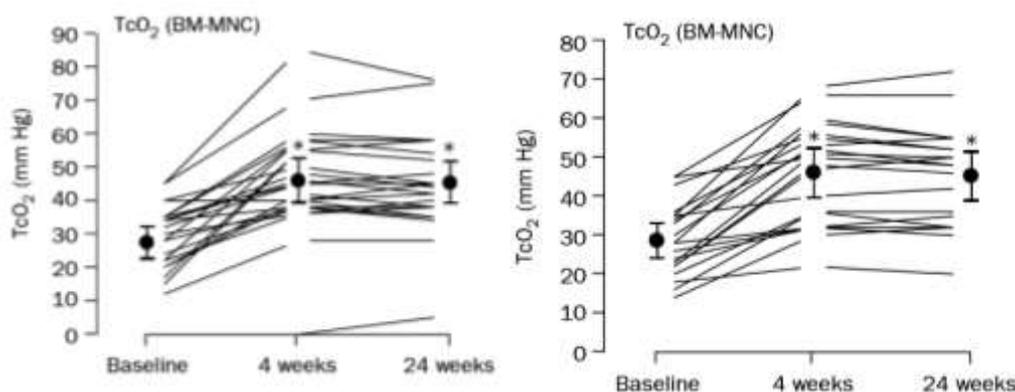
御指摘誠に有難うございます。骨髄単核球細胞(BM-MNC)による血管再生療法の有効性を報告した論文の一つに、提出書類の参考文献⑤にも添付いたしました THE LANCET · Vol 360 · August 10, 2002 があります。こちらでは、経皮的酸素分圧( $TcpO_2$ (図中では  $TcO_2$  と記載))を用いておりますが、治療前の  $TcpO_2$  値が 30mmHg 以下の症例の 80%以上が、30mmHg 以上へ有意に改善している結果が得られました。(図1は単肢虚血、図2は両側肢虚血に

BM-MNC を移植した結果です。) こちらのヒストリカルデータを参考にし、また SPP 値と  $TcpO_2$  値は相関するという報告をもとに、再生治療群に関しては SPP 値の改善割合を 70%と設定いたしました。

(参考文献⑤ : Yuyama, et al. Lancet. 2002; 360:427-35.)

(図 1)

(図 2)



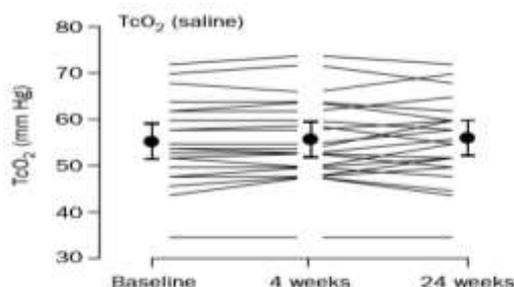
また、標準治療群に関しては「保険収載された標準治療」を行うこととし、つまりは交感神経節ブロック、血流改善薬及び消炎鎮痛剤等の併用禁止療法及び併用制限療法に抵触しない薬物療法や運動療法を観察期間中継続することとしております。御指摘の通り、過去の経験や報告より標準治療群に関しては SPP 値の 30mmHg 以上への改善率はほぼ認めないと推察致します。つまりは対症療法のみで根本的な血流改善治療がされていないためです。

図 3 は少し異なるかもしれませんが、上記と同様の THE LANCET · Vol 360 · August 10, 2002 に報告されたもので、単核球細胞ではなく生食を移植し有効性をみた結果となります。ほぼ  $TcpO_2$  の改善はみられておらず、本研究における標準治療群でも同様の結果になるかと考えております。

改善率を 0%とした場合、より登録症例数(サンプルサイズ)が少なくても済みますが、念のため多く見積もった値でサンプルサイズを計算し、逸脱や脱落症例が出た場合の保険として設定したものといたします。

(試験実施計画書 37 頁「統計学的事項 12.1 目標症例数」)

(図 3)



以上