

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：自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

平成 31 年 3 月 5 日

所属・氏名：湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター・小林 修三

1. 本研究では、過去の自家単核球系細胞移植に関する先行研究報告では、ASO よりも TAO に対してより有効であったとするものが多くみられる現状ですが、本研究で TAO は除外して ASO のみを対象とされる理由は何でしょうか？

【回答】

本研究は「維持透析療法中の疼痛・潰瘍を伴う重症下肢虚血（CLI）」患者を対象としています。透析中の CLI 患者を対象とした場合、その原因のほとんどは ASO によるものです。そのため、CLI 透析患者に対する自家単核球細胞移植は ASO を対象としています。

2. 先般、本研究の対象を含む下肢虚血に対してベペルノゲンペルプラスミド（商品名コラテジェン）が条件期限付きながら薬事承認されました。よって、保険診療で受診可能な療養との比較を趣旨とする先進医療にあつては、今回の単群研究の成績を比較する対象として、純然たるヒストリカルコントロール成績のみではなく、本薬剤の使用で推定された有用性との比較を少なくとも念頭に置き、考察あるいは検討する必要があるのではないかと考えます。

【回答】

ベペルノゲンペルプラスミド（商品名コラテジェン）の条件付き承認については、つい最近のニュースにて知りえたところであり、本再生医療等提供計画を考案し、かつ、先進医療としてプロトコルを含めた文書整備を進めている間にはなかったものです。いまのところ、承認に至る詳細な情報が開示されておらず、現時点で断定的な回答は差し控えますが、ご指摘を踏まえ、本再生医療の成績を評価する際には、純然たるヒストリカルコントロール成績との比較のみでなく、CLI 透析患者を対象としたコラテジェンを用いた最新の治療成績との比較を試みたいと考えます。なお、コラテジェンの評価資料が開示され、比較検討項目として、本再生医療等提供計画に盛り込む必要があるものが判明すれば、実施計画書の修正も含めた対応も考慮します。

3. 予定症例数設定の根拠となった Nakano らの論文の記載で、「minor tissue loss の大きさの総称を持つ患者を対象にした場合の」1年 AFS が 63.5%であったことを今回の計算根拠とされている旨記載がありますが、minor tissue loss がある症例は Rutherford 分類では 5 群に分類されると思います。一方、本研究では同分類 4 群・5 群を共に対象としている為、先ほどの論文のデータは本研究の正確なヒストリカルコントロールデータとは言えず、正確に本研究の対象となる 4 群と 5 群を併せたコホートに対する 1 年 AFS 予測データは 63.5%より上振れることが容易に想像され、よって現状の統計設定が甘くなっている可能性があるのではないのでしょうか？ もしそうであれば適切な修正を求めます。

【回答】

ご指摘内容につき本研究の統計解析責任者と協議しました。その結果、症例数算出根拠とした Nakano らの論文での minor tissue loss 症例が Rutherford 5 群に分類されるのであれば、minor tissue loss 症例の 1 年 AFS 63.5%と、本研究での Rutherford 5 群例における CD34 陽性細胞移植治療による大切断回避率の想定値 (95%) から算出される症例数は 12 例と算出されます。一方、透析患者で安静時疼痛 (4 群) のみの患者群で血行再建後成績を比較しうる外部コントロール (比較対照) の論文データは見当たりませんので、CD34 治療効果について、下肢小切断の頻度や AFS を指標として従来法と直接に比較することは不可で、症例数をいくら大きく観察しても、統計的には、結果に基づく有効性についての評価が出来ないこととなります。翻って、本研究で対象とする CLI 症例をどのように設定すべきかの議論に立ち返れば、即ち、比較可能な Rutherford 5 群に限った症例を対象とするべきか、Rutherford 4 群、6 群をどのように考えるべきかとなります。

さて、CLI の中でも Rutherford 6 群は広範な組織欠損を有するものであり、特に透析患者では、現時点でいかなる治療も明確な有用性は証明されていません。一方、Rutherford 4 群は CLI の中でもっとも重症度が低い状態ですが、透析患者にとって安静時疼痛は潰瘍形成の一手前であり、5 群に移行し易く、非常に危険度の高い患者群ともいえます。従いまして、本研究では、CLI の中で潰瘍形成後のみの動脈硬化・虚血の末期的な状態の患者のみを対象とする治療でなく、CLI 透析患者の予後ならびに本治療の将来を考えた場合、安静時疼痛の段階 (4 群) での患者に対する治療効果の確認は、とても重要な事項と捉えています。治療成績については、Rutherford 4 群は 5 群よりも相対的に重篤度が軽いことは自明ですので、4 群については当該例の CD34 陽性細胞移植前後の変化等から病状が改善することを示すことが出来ればよく、更に、この試験をベース

に次なる展開として、例えば医師主導治験などの施行を考慮した場合、その対象症例の選択条件にも影響を及ぼすものと考えます。その意図では、本研究において Rutherford 4 群は外せないとの考えでいます。従いまして、目標症例数を現案の 14 例から、「16 例～20 例」に変更し、うち「少なくとも 12 例は Rutherford 5 群の症例とし、目標症例数が 16 例に達し、更に Rutherford 5 群が脱落を除き 12 症例に達した場合は終了とする」ことにします。

〔修正案〕

目標登録症例数： 16 ～ 20 例

なお、登録例のうち少なくとも 12 例は Rutherford 5 群の症例とする。

目標症例数が 16 例に達し、更に Rutherford 5 群が脱落を除き 12 症例に達した場合は終了とする。

【設定根拠】

従来法治療による大切断回避率について、Nakano ら 5)によると、minor tissue loss の大きさの創傷を持つ患者（即ち、Rutherford 5 群）を対象にした場合の 1 年 AFS は 340 症例中 216 症例（63.5%）と報告されている。CD34 陽性細胞移植治療による大切断回避率の想定値（95%）が上記成績を統計的有意に上回ることを、第一種過誤率が 5%未満、検出率が 80%以上の精度で、片側二項検定により示すために必要な Rutherford 5 群の症例数は、脱落症例がない場合で 12 例となる。本研究では安静時疼痛の段階（Rutherford 4 群）での患者に対する治療効果の検討も必要であり、Rutherford 4 群の症例も組み入れるが、比較対象となる過去の治療成績がないため、症例数を設定する根拠に欠けるが、症例毎の前後比較として評価するため数例規模の検討成績が必要である。一方で、当院で 3 年間の症例登録期間で収集可能な最大症例数はおよそ 20 例と見込まれる。Rutherford 5 群の必要症例数 12 例に Rutherford 4 群の最小必要症例数を 4 例とした場合、登録目標症例数は 16 例となるが、脱落例等も考慮し、施設収集可能症例数の 20 例を上限とした 16 例～20 例を目標症例数と設定する。

4. 本研究の主要評価項目に「52 週までの安全性」が挙げられており、全ての有害事象の「重症度・重篤度」の評価が挙げられていますが、その評価方法は実施計画書の 14.1.6 では極めて基本的な 3 段階評価にとどまっています。主要評価項目ということもあり、探索的試験とはいえ、より具体的でかつ一般的に広く受容されている CTCAE グレード等の基準を採用して評価すべきと考えます。

【回答】

ご指摘の通りと考えます。52 週までの安全性につきまして CTCAE グレードの基準を用いた評価を行うように変更します。

5. 効果安全性評価委員会の体制において、3名の委員は全て病院内部の関係者となっています。主要評価項目の測定事項に関して「客観的」評価を行うことが計画書にも定められている以上、これらの方々のうち少なくとも過半数は（望ましくは全員が）研究者と利益相反関係がない独立した外部関係者であるべきです。

【回答】

ご指摘に従い、客観的評価のため、効果安全性評価委員会の過半数(2名以上)を独立した外部関係者に変更することとします。

委員の選出に際しては、自家末梢血 CD34 陽性細胞移植の実績や、重症下肢虚血等透析医療に詳しい、外部の医師として、神戸の(公財)先端医療振興財団の川本篤彦先生、また、長野赤十字病院の宮下裕介先生に本研究の効果安全性評価委員就任を照会したところ快諾が得られましたので、本研究での効果安全性評価委員会を以下に修正(下線部)します。

効果安全性評価委員会

北川 泉 湘南鎌倉総合病院 総合内科 部長

川本 篤彦 (公財)先端医療振興財団

医療イノベーション推進センター 医療開発研究所 所長

宮下 裕介 長野赤十字病院 第三循環器内科 部長

6. 両側下肢に慢性虚血が存在する場合の扱いについて、2) 片側下肢に対してのみ血行再建術の適応があり、対側下肢が本研究の登録基準を満たす場合は、「片側に対する血行再建術を先行して実施可能な症例に限り本臨床研究に登録する。血行再建術後に対側への血管再生治療を行う。」との記載がありますが、この場合、血行再建術後の全身性反応によるバイアスを適切に除外する目的などで血行再建術の実施と症例登録のタイミングに定めを設けなくてもよいのでしょうか？

また、3) 両側下肢とも本研究の登録基準を満たす場合は、移植予定の分離細胞数のみ確保できれば両側同時に移植術を実施可能と定められていますが、患者の利便性に考慮したとしても、両側同時施術を認めるのはその安全性が確立していない段階での施術・評価方法として本来的には不適切とも思われ

ます。

【回答】

ご指摘の通り、対側の下肢に血行再建術の適応がある場合、対側の血行再建治療後の全身性反応によるバイアスを適切に除外することは考慮する必要があります。冠動脈狭窄を対象とした血行再建治療では、一般的に血管拡張に伴う一過性の局所の物理的炎症ならびに全身性炎症所見は血行再建治療後 48-72 時間をピークに 2 週間程度で改善するといわれています。従って、血行結構再建治療後の全身性反応のバイアスを適切に除外するためには、対側の血行再建治療から本治療の症例登録期間の間隔を 4 週以上とすることが妥当かと考えます。

一方、両側下肢への移植に関しまして、「安全性が確立していない段階では、患者の利便性に考慮したとしても、両側同時施術を認めるのは本来的には不適切」とのコメントですが、細胞移植についての安全性評価については片側下肢に対するものであっても、両側下肢に対して行っても、罹患例に対する細胞治療の評価としては評価可能と考えております。一方、両下肢が治療対象肢である場合、当該例は血管形成術又はバイパス手術等の他に有効な治療法がない状況となり、これを治療せずに放置することは、未治療肢の切断等につながれば、当該細胞治療そのものの有効性評価も行えない事態となります。また、既の実施した先行臨床研究 (Ohtake T, et al: Stem cells Transl Med 2018: 7: 1-9) においても 1/6 例が両側下肢に CLI がみられ、両側に同時に移植を実施したものの、効果が十分ではなく、移植細胞数が原因との考えから、本研究での治療方法に修正を加え、「移植予定の分離細胞数の確保」を前提に両側への細胞移植を設定した経緯があり、この点も含めて、第二種特定認定再生医療等委員会において倫理的に妥当であるとの評価を得ております。

以上を踏まえ、対側の血行再建術の影響を考慮し、除外基準の 3) に加え、以下(下線部)を追加修正します。

〔除外基準〕

- 3) 移植予定肢に対するバイパス術、血管形成術、他の外科的治療、もしくは低密度リポタンパク (LDL) アフェレシスから 4 週間以上経過していない患者
- 4) 治療予定肢の対側下肢が血管形成術又はバイパス手術の適応がある場合にあっては、対側下肢の血管形成術又はバイパス手術施行後 4 週間以上経過していない患者

7. 計画書 9.2.1 スクリーニング検査の実施において、「同意取得以前に実施した検査のうち使用可能な検査データがある場合には、研究対象者の了承の

上、使用する」とありますが、例えばスクリーニング検査で登録不可能な数値が存在した時にも、同意取得前の同様検査で登録可能な数値を達成していた場合、研究対象者が了承すれば同意取得前の検査値を採用してこの症例が登録可能になりえる事を意味します。これを野放図に認めた場合、登録前検査が形骸化する恐れがありますので、よほど繰り返し不可能な検査でない限りは登録前検査を優先し、どのような状況であればそれに代わって例外的に同意取得前検査の採用を認めるのかを、適切と認められる形で事前に取り決めておく必要があると思います。

【回答】

ご指摘について、適格性の判定のための検査に、同意取得前の検査値も認めれば悪くすれば不適格症例でも適格となり得るとの主張は、否定できないとも考えられます。この項目を盛り込んだ背景は、重症下肢虚血症例に対して繰り返して血管造影検査を行うことが、対象症例への侵襲の観点からは負担が大きいことが挙げられ、本研究に先行して実施した臨床研究 (Ohtake T, et al: Stem cells Transl Med 2018: 7: 1-9) では、登録前16週以内に血管造影を行っており臨床的重症度に変化がなければ、同意取得以降に改めて血管造影検査を行わないでも症例登録ができるように設定した背景があります。

しかしながら、ご指摘を考慮し、症例登録の際に以下の修正を加えることで、懸念される事態を回避したいと考えます。

〔症例登録〕

登録事務局に「症例登録票」を送付し、症例登録を行う。

- 1) 研究担当医師は、候補となる患者から文書による同意を取得後、適格性を判断するために必要な検査を実施し、その結果を判定する。適格性を判断するための検査が複数存在する場合は、登録時期に近いものを採用する。なお、同意取得以前に実施した検査のうち使用可能な検査データがある場合には、使用してもよい。

8. 移植細胞の品質について、「純度 25%、生存率 70%以上」を使用の目安とし、「これを上回らない場合であっても移植細胞数が治療対象一肢あたり 1×10^5 個/kg 以上であれば移植を可とする」とありますが、仮に「これを上回らない場合」が本研究において一定数を占めた場合（あるいはそうでなくても）、仮に先行研究で純度の低い細胞でも有効性が見られたことを鑑みても、本研究のクエスチョンとして「CD34 陽性細胞移植による」技術の保険収載を目指す目的で評価療養に申請されているのに、本技術が謳う固有の有用性を問う試験になっていない可能性（極端に換言すれば、CliniMACS を通した細胞であ

ればどのようなキャラクターのものを移植しても効果があるという事の評価しかできない建付けになっている状況)を強く懸念します。少なくとも50%以上程度の純度を保証して試験を進めるべきではないかと思えます。

【回答】

とても重要なポイントに関してのご指摘をありがとうございます。

非透析 CLI 患者を対象とした川本らの先行論文 (Stem cells 2009: 27: 2857-2864) と比較して、透析 CLI 患者を対象とした先行臨床研究 (Ohtake T, et al: Stem cells Transl Med 2018: 7: 1-9) では、最終産物中の CD34 陽性細胞純度は確かに低い結果でした (92.7±16.4% 対 51.2±9.3%)。この理由としましては、透析患者では baseline における末梢血中 CD34 陽性細胞数が非透析患者と比較して 1/10 程度と少ないこと、さらには透析患者では末梢血単核球の細胞凝集が多いことがあり、このような状況が影響したものと考えております。本研究における細胞移植では、同様に少ない細胞数と細胞凝集の環境下で CD34 陽性細胞を分離してくることになります。

本先進医療による評価療養では、将来的な保険収載を視野に入れた場合、臨床的重症度の改善において、細胞移植の規格設定に対して、CD34 陽性細胞の純度が重要であるのか、或いは CD34 陽性細胞の投与細胞数が重要であるのか、その双方がどうであるのか、に関しまして一定の見解が得られるものと考えております。まずは、実現可能性の前提で、先行研究で臨床的改善が得られた CD34 陽性細胞純度 25%以上で細胞移植を実施したく考えております。この点は、とても重要なポイントであり、第二種特定認定再生医療等委員会でも議論された点であります。

9. 施術に的確な細胞の数量および品質の確保ができず、登録されたにもかかわらず施術できなかった症例に対する、細胞採取・分離からの再チャレンジの規程は、本研究の中にはないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本研究では、施術に的確な細胞数や品質の確保が図れるように、先行研究に比べて事前に投与する G-CSF を承認投与量まで用いることに設定しています。それにも関わらず、ご指摘のごとく CD34 陽性細胞の細胞数や純度など、移植細胞条件を満たさなかった場合に細胞移植の再チャレンジを行う設定はしていません。その理由は、細胞数や純度の確保が得られなかったにも関わらず細胞移植を行うことは、本治療法の有効性評価に影響を及ぼし、本移植治療の臨床導入に影響を及ぼす懸念があることに加え、同一の条件で再度チャレンジしたとしても、

細胞移植にたる細胞数、品質の確保が得られる保証がないこと、によります。

今回のプロトコル設定により、全ての CLI 透析患者で細胞移植可能な細胞数や細胞品質が得られるのか、得られない場合はどのような状態であるか等に関しても一定の見解が得られ、保険収載に当たっての重要な知見が得られるものと考えております。

10. 選択基準 3) 「発症時期」ですが、何の出現をもって「発症」と定義されていますか？

【回答】

発症とは、重症下肢虚血の定義である「安静時疼痛」や「潰瘍・壊死」の出現と定義しています。以下のごとく明確な表現に修正します。

〔選択基準〕

- 3) 安静時疼痛、或いは、潰瘍・壊死の出現時期が同意取得日より 3 か月以上前の慢性下肢虚血患者

11. 選択基準 4) Rutherford 分類 4 群または 5 群とされていますが、例えば 4 群では、○虚血性の安静時疼痛、○安静時の足関節血圧が 40mmHg 未満、または足関節部、中足骨部の容積脈波が記録不可または平坦、○足趾血圧 30mmHg 未満、とあります。また 5 群では、○軽度の組織喪失、○治癒しない潰瘍、○びまん性の足虚血に伴う局所の壊疽、○安静時の足関節血圧が 60mmHg 未満、または足関節部、中足骨部の容積脈波が記録不可または平坦、○足趾血圧 40mmHg 未満、とあります。つまり複数のパラメーターで閾値が設定されています。この群判定の際、血圧値で設定されている項目の閾値が 4 群より 5 群のほうが逆に高い為、「安静時疼痛」があり「軽度の組織喪失、治癒しない潰瘍、びまん性の足虚血に伴う局所の壊疽」に該当しなければ 4 群、「軽度の組織喪失、治癒しない潰瘍、びまん性の足虚血に伴う局所の壊疽」があり 6 群の要件に該当しなければ 5 群、という定義かと推測はできますが、例えば安静時疼痛は無いが血圧値は 4 群の閾値以下を満たす場合など、併記されている血圧値の扱い方が定まっていないと群分けが一定とならない可能性があります。よって本研究内でのそれらの場合分けを事前に明確に定義して下さい。

また、血圧測定にあって SPP 以外の方法を選択できない状況が容易に想像されますが、その場合、測定方法は室温・安静時間・体位・時間帯の規程はありますが、非常に測定誤差が生じやすい検査であることを鑑みて、更に複数点あるいは複数回測定、時間軸による測定位置の固定など、バイアス排除への取り

組みを取り決めておく必要があると思います。

【回答】

症例選択に関わる重要なポイントのご指摘ありがとうございます。
担当者間で協議し、先生からのご指摘に対しまして、以下のように実施計画書の内容を加筆修正したく思います。

1. Rutherford 分類の定義の欄から客観的指標を削除する。即ち、

[Rutherford 分類] (11 頁 「6. 診断基準と病期・病型分類」の項)

- 0 群：無症状で血行動態的な閉塞所見がない。
- 1 群：軽度の間歇性跛行。
- 2 群：中等度の間歇性跛行。1 群と 3 群の間。
- 3 群：重症の間歇性跛行。
- 4 群：虚血性の安静時疼痛。
- 5 群：軽度の組織喪失。
- 6 群：中足骨レベルを超えて広がる組織喪失。

2. 適格基準に客観的指標を追加する。即ち

[選択基準]

- 4) Rutherford 分類 (6. 1. 参照) 4 群又は 5 群に属する患者であり、客観的基準として、罹患肢の足関節の収縮期血圧<60mmHg、足関節あるいは足部(足背あるいは足底)の皮膚灌流圧(SPP)<50mmHg、足趾収縮期血圧<40mmHg、経皮的酸素分圧(TcPO2)<50mmHgのいずれかを満たすこと。

<理由>

Rutherford の原典(1997 年)では、各重症度別に各種血圧値の指標が定められていましたが、実臨床の場合において臨床症状の重症度と生理検査値が必ずしも連動しないことがよく認められると言われてしています。また、20 年以上前の原点には、SPP、TcPO2 など現在汎用される指標は含まれていませんでした。さらに、2015 年の日本循環器学会ガイドラインには、TASC II における CLI の定義は、「客観的に証明された動脈閉塞性疾患に起因する慢性虚血性安静時疼痛や潰瘍・壊死を有する全ての患者」であり、「足関節血圧や足趾血圧などの血行動態指標の臨界値について完全な合意はない」との記載が盛り込まれており、臨床症状と客観的指標の整合には課題が残されていると理解しています。従って、本研究において症例選択の際に、群分けが曖昧とならないよう、規範とすべき Rutherford 分類は臨床症状での分類のみとし、客観的指標は選択基準で取扱い、群分けを明示することにします。

12. 選択基準 20) 腹部 CT で「脾腫」を指摘されるとは、本研究内ではどのような診断方法で指摘されることと定義されているかをお示し下さい

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

CT 画像での脾腫の一般的な定義は長径が 10cm を超えないこととされています。CT 画像で脾臓が撮像されている最大スライスで長径が 10cm を超えないことを、脾腫がないことの判断として用いることを実施計画書に追記します。

13. 選択基準 21) HBV、HCV、HIV のいずれかの保有者とは、本研究内ではどの種類の検査でどの程度以上陽性のものを指すと定義されているかをお示し下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ウイルス検査の概略は以下のごとくとなります。

まず、研究対象候補症例全例を対象に、それぞれのウイルス抗体を測定し、ウイルス抗体が陽性かどうかを測定します。その結果、ウイルス抗体が陰性と判定された場合には、HBV、HCV、HIV の感染がないもの（非保有者）と判断します。一方、HBV、HCV、HIV 抗体のいずれかが陽性とでた場合には、引き続きウイルス量定量を行い、ウイルス量定量（核酸定量）で陰性と判明した場合のみ保有者でないと判断します。

14. 期間の表現について、実施タイムラインでは週数で正確に示されているところ、選択基準や除外基準では短期間のもので「1 か月以上経過していない」「3 か月以上前」「3 か月未満」など、日数に前後が生じる可能性のある記載が見られ、混乱を生じる可能性がありますので、週数等の明確な基準に統一されるほうが宜しいのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

対応する箇所を週数で統一して修正・記載することとします。

以上

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：自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

平成 31 年 3 月 6 日

所属・氏名：湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター・小林 修三

1. スケジュールに関して、それぞれの検査や、観察等がどの程度の時間がかかるのかについて、まったく同意説明文書に記載がないので、どのくらい時間が拘束されるのかがわからない。そのため、それぞれの時間を記載してください。とくに、細胞治療にかかる時間がわからないので、それも記載してください。

【回答】

ご指摘の件、同意説明文書の7頁、「4.2. 臨床研究のスケジュール」、「4.2.1. 参加予定期間」の項に概ねの期間を記載しておりますが、具体的な時間まで言及しておりませんので、この箇所を含め関係箇所に細胞治療にかかる時間、検査および観察等に必要時間の目安を記載することにします。修正案は以下となります。

〔修正案〕 下線部を追記

4.2.1. 参加予定期間

予定参加期間は、治療期（G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）製剤投与開始から細胞治療までの約1週間）と、治療の経過を観察する期間（52週：約1年間）となります。まず、治療開始（G-CSF 製剤投与開始）から5日目に細胞採取（アフエレシス）、翌日（6日目）に細胞移植を行い、最初の観察が移植1週間後となります。従って、治療開始の前日から移植後1週間までの約2週間は入院となります。その他は外来で受診していただくこととなります。

また、治療開始から観察期間終了までの予定参加期間は登録後約1年間となります。

各時点の検査項目およびスケジュールの詳細はP.11の「主な検査項目とスケジュール」をご覧ください。

研究参加から登録、細胞治療、検査等のイメージは次のページの通りです。

4.2.2. 登録前に行われること

◆スクリーニング期（登録前）

臨床研究の参加に同意いただいた後、細胞移植術を行うにあたり、全身状態を把握するとともに悪性腫瘍の有無などを調べます。....（略）

(略)

登録前2週以内：下肢虚血による痛みの評価、下肢潰瘍・壊死所見

スクリーニング期の検査にかかる時間は血管造影検査やMRI・MRA、CT等は待機時間も含めるとそれぞれが1～2時間程度です。下肢生理機能検査等も同様で、それぞれの検査は1時間程度です。週3回お受けいただいている透析治療との兼ね合いで検査予定を組み込みますので、全ての検査結果を揃えるためには数日程度かかる見込みです。それ以外はこれら検査の合間に実施することができます。眼科での検査や女性の方で婦人科受診が必要となる場合は、受診手続き等は院内で調整しますが、さらに時間がかかることをご了承ください。

4.2.3. 細胞移植期～移植後に行われること

◆治療期

(略)

② 血液からCD34陽性細胞を採り出す処置（アフェレシス）

G-CSF製剤の投与5日目……(略)

以上の細胞のとり出し方（①G-CSF製剤の皮下注射と②アフェレシス）

は、一般的な方法として確立されています。

なお、アフェレシスには3時間前後かかることをご了承ください。

④ 細胞治療（移植）

分離した細胞（CD34陽性細胞）を、患者さまの下肢へ筋肉内注射で移植します。……(略)

なお、移植の際には痛みを和らげるために麻酔（全身麻酔、伝達麻酔、または表面麻酔）を行います。

細胞移植には麻酔開始から終了まで1～1.5時間程度（片側罹患肢のみ場合）かかることをご了承ください。

◆観察期

移植後1日、7日、4週、12週、24週、52週時点、中止時に、観察・検査を行い安全性と有効性の評価を行います。

観察期の診察及び検査は半日前後で終わられますので、基本的に外来受診で可能です。ただし、眼科での検査がある場合は多少お時間がかかることをご了承ください。

各時点の検査項目およびスケジュールの詳細はP.11の「主な検査項目とスケジュール」をご覧ください。

以上

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：自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

平成 31 年 3 月 8 日

所属・氏名：湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター・小林 修三

1. 目標登録症例数を 16～20 例に、付加条件として「登録例のうち少なくとも 12 例は Rutherford 5 群の症例とする。目標症例数が 16 例に達し、更に Rutherford 5 群が脱落例を除き 12 例に達した場合は終了とする。」との変更をご提案されていますが、
- ① この場合、仮に Rutherford 4 群ばかりが多数登録され、Rutherford 5 群が 12 例に遠く及ばない段階で合計 20 症例の登録を迎えてしまう事態は充分想定されますが、そのような場合、この試験の扱いはどのようにされるのでしょうか。
 - ② 仮に上記のような事態を避けようとする場合、Rutherford 4 群と 5 群の症例を事前にコントロールして登録する場合と、事前にコントロールしない場合が考えられると思いますが、本研究ではそのようなコントロールはしないという理解で宜しいのでしょうか。
 - ③ 仮にその場合、単群非盲検試験ですので、症例選択・登録バイアスを最小限にするため、例えば先着順に連続登録するなどのような工夫はされないのでしょうか。（つまり事前に都合の良さそうな症例を選んで登録するという事が最大限防がれるように何らかの取り組みをされるのか否かという趣旨です）。

【回答】

症例数設定根拠については、Rutherford 分類 5 群が 12 例必要であり、一方、Rutherford 分類 4 群については症例数設定の根拠となる比較成績がないため少なくとも 4 例として、上限は施設での症例獲得見込みの想定最大数から設定しています。一方、Rutherford 分類 4 群を組み入れる背景は、最初にご呈示頂いた照会事項でも回答したごとく、重症下肢虚血患者の予後や当細胞移植の治療法としての適応症例を考慮し、将来の保険収載を視野にいれ、本治療法の適応対象として Rutherford 分類 4 群および 5 群を組み入れる意義があると考えています。

本研究での症例数設定は 16 例～20 例としており、Rutherford 分類 5 群は 12 例(脱落除外)が登録でき、Rutherford 分類 4 群が 4 例以上であれば終了できるとしていますので、Rutherford 分類 4 群は 4 例以上 8 例以下とな

ります。従いまして、対象症例の選択に際しては、試験成立の前提として Rutherford 分類 5 群が 12 例必要であるため、実施面では、意図的ではないものの、Rutherford 分類 5 群の症例を優先して登録する状況に陥ることは想定されます。

ご指摘の①の「Rutherford 4 群ばかりが多数登録され、Rutherford 5 群が 12 例に遠く及ばない」事態は、仮に Rutherford 分類 4 群が 4 例確保出来るとなれば、症例登録を調整せざるを得ない事態となることはあり得ると考えています。

ご指摘の②の「Rutherford 4 群と 5 群の症例を事前にコントロールして登録する」ことは、前述のごとく、本研究の進捗状況によっては考慮せざるを得ない事態がありうると考えております。

ご指摘の③の本研究が単群非盲検試験ゆえに「症例選択・登録バイアスを最小限にするため、例えば先着順に連続登録する」等の工夫があるかとの回答につきましては、本研究の対象症例が次から次へと何例も控えている状況ではありませんので、透析中の症例で下肢虚血が認められはじめ、疼痛の症状が出始めれば対象症例として本研究への組み入れの準備に入ることになりますし、他医療機関からの紹介事例なども同様に扱う予定ですので、試験開始以後、先着順に登録する方針で臨む方針であるといえます。ただし、試験の終了の目途が見え始める時期には、Rutherford 4 群と 5 群の症例数調整を考慮する事態となることがあり得るとお答えします。

2. 今回の症例の中で、ASO の閉塞・狭窄部位によって予後が影響を受けるバイアスがあります。それらは部位別にレトロスペクティブに解析できるようにしたほうが良いと思います。

【回答】

本研究では、選択基準の 1) に「下肢血管造影にて浅大腿動脈、膝窩動脈、膝下動脈（前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈）のいずれかに閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率 70%以上）が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症）患者」としており、どの血管のどの部位に閉塞、狭窄が生じているかが確認できますので、ご指摘のごとく閉塞・狭窄部位別に解析することとし、統計解析責任者と協議し、解析計画書に盛り込むこととします。

3. 試験計画書 7.1.2

移植細胞の品質について、の中の記載で「純度 25%以上かつ生存率 70%

以上を目安とし、これを確認して、移植に用いることとする。なお、純度 25%、或いは、生存率 70%を上回らない場合であっても、移植細胞数が治療対象一肢あたり 1×10^5 個/kg 以上であれば（純度、生存率の規定より細胞数を優先して）移植を可とする。」とあります。先般のご回答では「まずは、実現可能性の前提で、先行研究で臨床的改善が得られた CD34 陽性細胞純度 25%以上で細胞移植を実施したく考えております。」とされていましたが、正確にはご回答と記載は矛盾しており、試験計画書の記載では 25%未満の純度であっても細胞数により許容される場面があることを意味します。臨床的有用性の推定および元々の細胞数確保の困難さから、甘い基準である 25%を採用す というのであれば、更にそれ未満の純度の品質のものは少なくとも利用しないという趣旨が妥当ではないでしょうか。

【回答】

先行試験で移植細胞の基準として純度 50%、生存率 70%と設定しておりました。試験はその前提で進めましたが、細胞評価の認識の違いで、純度について再判定した結果、25. 35%でも有効であった症例が存在しております。移植細胞の規格設定を念頭に置いた場合、細胞数を基準とするべきか、純度を基準とするべきかが不明瞭である状況でもあり、本研究の成績により、その疑問にも回答が得られるものと考えた次第です。

その背景から、本研究での移植細胞の規格を考慮した場合、純度 25%はある意味、目安となります。曖昧な回答で恐縮ながら、仮に、細胞数は十分に確保できたが純度が 24. 5%との局面で、移植を実施するか否かの判断に迫られる事態を想定しますと、研究対象者にとって、先進医療に組み入れられ、自費で治療費を支払うのに、細胞治療を実施してもらえない事態は回避したいとの判断が入ってきます。

細胞数も純度も何らかの設定は必要ですが、先行試験では G-CSF の連投による脾腫等を懸念して $5\mu\text{g}/\text{kg}$ であったものの、他疾患に対する CD34 陽性細胞移植では G-CSF $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与が行われており、その場合でも脾腫を懸念する成績では無かったことなどを考慮し、本研究では細胞数や純度の設定値が十分に満たせるよう G-CSF 投与量を最大承認用量 ($400\mu\text{g}/\text{m}^2$) までとしたデザインにしています。そのような考えから、実施計画書ではご指摘の様に細胞数が確保できれば純度 25%で制限が掛からない記述を採用しましたが、実施する上では先行試験より多少条件を変えており、その意向を含めて「実現可能性の前提で、先行研究で臨床的改善が得られた CD34 陽性細胞純度 25%以上で細胞移植を実施したく考えております。」と回答した次第です。

4. 維持透析とアフェレーシスとのプロトコール上の（時間的その他の）関連性が明らかとなるようにしてください。

【回答】

透析は 1 日おきの実施ですので、アフェレーシスと透析が同日に施行されないように日程調整を行い、また、細胞移植は、透析が午前中に行われれば、午後遅くに移植することが可能ですので、これを基に G-CSF 製剤の投与開始日、アフェレーシス期日、移植期日を決めて治療に取り掛かることとなります。

一方、実施計画書では G-CSF 製剤投与の 5 日目にアフェレーシス実施とする一方、G-CSF 製剤投与期間、毎日の血液検査で白血球数が 75,000/ μ L 以上の増多した場合は、同日にアフェレーシスを実施する設定としています。この記述は、安全性に配慮し盛り込まざるを得ないものですが、実際に、特に維持透析中の患者において、G-CSF の連日投与により、白血球数が 75,000/ μ L 以上となることは殆どなく、また、これまでも遭遇していません。

さて、維持透析とアフェレーシスとのプロトコール上の（時間的その他の）関連性を明示するようにとのご指摘ですが、前述のごとく、アフェレーシスと透析を同日には行わないと規定することにより、白血球数の増多等の状態によって、アフェレーシス実施期日の変更となるゆえ矛盾が生ずることになります。従いまして、透析とアフェレーシスの時間的関連性については、記載していないことをご理解頂きたいと思えます。

5. 抗 CD34 抗体ビーズについて、生物由来原料基準適合性を示してください。仮に示すことができれば、再生医療等安全性確保法下ではなく、薬事法へ展開が可能と考えられます。

【回答】

抗 CD34 抗体ビーズの生物由来原料基準適合性について、製造会社である、ミルテニルバイオテク社の日本法人に照会しました。その結果、当該製品が、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）の「第 4 動物由来原料総則、3 動物由来原料基準に適合している」との確認を得ているとの情報を入手しました。入手文書を添付します。

6. 14例の設定根拠で、片側2項検定としています。両側でない理由を述べてください。但し、この研究が終了したのち、両側検定での研究を新たに実施するのであれば、このままで問題ありません。

【回答】

本照会事項に関しまして、本研究に係わる統計解析責任者に照会した結果、以下のコメントを得ました。即ち、

本研究の場合、CD34細胞群での（対立仮説下の）成功確率は99%とされていますが、実際には、12例中12例（脱落2例）、13例中13例（脱落1例）、14例中14例（脱落なし）の場合しか、帰無仮説を棄却できないこととなります。すなわち、観察された全症例で「成功」の場合のみで群間の違いが「有意である」と言えることとなります。この場合、「成功率100%を超える棄却域が存在しない」ため、形式上「両側」としても、実際は「片側」しか意味がないこととなり、つまり、このケースでは、「両側5%の仮説検定＝片側5%の仮説検定」ということが成立しています。そのため、「片側」と表記する方が適切と考えました。

7. 試験計画書7.1.1「採取方法」2)で、アフエレーシス後単核球の保存時間は18時間以内としています。この値を選択した適切性に関して、検討がなされていればご教授ください。

【回答】

アフエレーシス後単核球の保存時間を18時間以内とした理由は、ミルテニーバオテク社の推奨条件にあり、これを参考に決めました。

ミルテニーバオテク社ではアフエレーシス後18時間のサンプルを分離し、生存率・純度に問題が生じなかったことを確認しています。

8. 試験計画書7.1.1「採取方法」3)にて、CD34細胞分離後、8時間まで投与時間が許容されています。この時間を選択した適切性について、検討結果をご教授ください。

【回答】

CD34陽性細胞分離後は、速やかに移植するのが好ましいのですが、医療機関

により診療時間との関係で、分離後直ちに移植することができない場合を想定し許容時間を盛り込んだ経緯です。

時間数については、「CD34 細胞分離終了から患者投与までの時間は 8 時間以内とし、細胞分離当日中に移植を行う。」としております。これは、仮に細胞分離開始を午前 9 時とした場合、分離に 5 時間、FACS 検査に 1 時間とし、それ以後、午後 10 時頃までに終了するタイムテーブルを想定した場合、8 時間以内と設定するのが妥当と判断しました。なお、移植終了時が 22 時頃であれば、非常事態が生じたとしても、十分対応可能であり、また、分離当日内に移植を行う」との設定にも合致するものと考えております。

9. 試験計画書 7.2.1 にて、磁気細胞分離装置は、新たに購入されと記載されていますが、並行輸入された既存機器を使われると想定されます。購入されるのは、ビーズの部分ではないですか？

【回答】

先行試験の際に新規購入する前提で実施計画書を作成しており、その記述を修正することなく残ったままでした。実際は既に購入済みの既存機器を使用します。従いまして、この箇所は以下のように修正します。

〔修正案〕（下線部修正）

7.2.1. 磁気細胞分離装置 (Miltenyi Biotec GmbH; CliniMACS®)

【用途】

CliniMACS®による骨髓抑制性化学療法時における造血幹細胞移植や末梢血管疾患、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患治療を目的としたヒト骨髓・末梢血からの CD34 陽性細胞の分離は、ドイツ・イギリス・フランス等のヨーロッパ諸国で CE マークの承認を受けている。

本臨床研究の施行にあたって、当院で保有している CliniMACS®を使用するが、CD34 陽性細胞の分離のための試薬（鉄デキストランコロイド含有マウス抗ヒト CD34 抗体）は、症例毎にドイツから医師個人輸入することにより使用する予定である。

10. 試験計画書 8.1 併用禁止治療にて、細胞移植実施側の下肢動脈への血管形成術、バイパス術の併用では、有効性評価の対象外とされていますが、これはむしろ悪化・無効例とすべきではないでしょうか。

【回答】

本治療法の対象症例は通常の血行再建術（血管形成術、バイパス手術、等）の適応がない方が対象となりますので、細胞治療により疼痛が軽減（消失）した、或いは、潰瘍が縮小（消失）したことにより血行再建術の適応となったとしても、研究期間中に併用実施しないようにとの意図で記載しています。ご指摘のように、仮に、細胞治療を行っても悪化・無効となった場合であっても、もともと血行再建術の適応が無い患者さんですので、血管形成術やバイパス術の適応にはならないと考えられますが、誤解が無いように以下の記述を加えることにします。

〔修正案〕

8.1. 併用禁止薬・併用禁止治療

下記の治療薬は臨床研究期間を通して使用禁止とする。

- ・ 骨髄又は末梢血....（略）
- ・
- ・ 細胞移植実施側の下肢動脈への血管形成術、バイパス手術の併用（使用した場合は、有効性評価の対象外とし、安全性のみ追跡する。ただし、細胞治療後の有効性悪化例（疼痛症状や潰瘍の増大、等）は有効性の評価対象とする）

1 1. 併用制限薬について、いつから投与されていたかは、予後に影響しますので、この点に配慮してわかりやすく修正してください。

【回答】

本研究では、透析中の患者で重症下肢虚血症状を有する、即ち、安静時疼痛がある、更には、潰瘍部分があつて疼く、痛みが走るなどの状態となりますので、症状緩和のための何らかの薬剤処方が行われているとの想定です。これらの薬剤によっても疼痛軽減や症状緩和が出来ない症例が対象ではありますが、これら併用薬によって症状改善（有効性評価）に影響を及ぼすことが無いよう、薬剤量を変えることなく継続維持を規定しています。

なお、症状改善により併用制限薬を中止・終了することは、細胞移植12週以降であれば可としています。

1 2. 同意撤回書は、「作成が可能な場合に限り作成」とありますが、必須と

すべきではないでしょうか。

【回答】

本研究は本人同意を前提として計画しており、患者ご本人が署名できない等の状況も考慮して「作成が可能な場合に限り作成」としております。しかしながら、指摘に従い、同意撤回書を作成する記載に修正します。

〔修正案〕

9.1.1. 文書同意の取得

(1) 初回同意の取得時期と方法

(省略)

(2) 同意の撤回

臨床研究参加中の研究対象者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載し、同意撤回書を作成する（なお同意撤回書には代諾者署名も可とする）。研究対象者は、同意撤回日及び記名捺印又は署名し、研究担当医師は確認日及び記名捺印又は署名する。

・ 同意撤回書の修正（代諾者署名欄を盛り込む）

13. 10.1 両側下肢が重症虚血である場合、・・・、移植時期をずらし、それぞれの細胞治療を行う。とありますが、これは再アフェレーシスするのでしょうか。現状ではそのようなプロトコールにはなっていないように思います。

【回答】

指摘を考慮し、以下の修正を加えます。

〔修正案〕 下線部を追記

5.3. 両側下肢に慢性虚血が存在する場合の扱い

5.3.1. 取り扱い規定

対象例の両側下肢に慢性虚血が存在する場合、下記の通り取り扱う。

- 1) 虚血重症度が Rutherford 分類 1～3 群を呈する..... (略)
- 2) 両側下肢に重症虚血 (Rutherford 分類 4 群又は 5 群) が存在.... (略)
- 3) 両側下肢が重症虚血を呈し、両下肢とも血管形成術及びバイパス手術の

適応がなく、血管再生治療の適格基準を満たす症例では、両下肢への細胞移植を実施する。なお、細胞移植に際しては G-CSF 惹起後のアフエレスिसによる末梢血単核球採取時、或いはその後の CD34 陽性細胞の分離に際して、治療に十分な細胞数が得られないと判断した場合は、より重症度が高いと判定された罹患肢から順に、別々の時期に治療を行うことを可とする。

- 4) 両側下肢を別々の時期に細胞移植を行う場合は、最初に実施した細胞移植から 4 週間以上の後に G-CSF 製剤投与から開始する。
- 5) 下肢に細胞移植を実施した場合における有効性評価は、移植下肢ごと、及び症例ごとに行う。症例ごとの評価には、登録時により重症と判定された側の下肢における測定値を用いる。

1 4. p21「移植細胞数の下限について」の中で「先行試験では 0.9×10^5 個/kg で有効であったことを考慮し」とありますが、正しくは「先行試験では 0.9×10^5 個/kg で有効であった症例があることを考慮し」が適切な表現と思われます。

【回答】

指摘の通りに修正します。

〔修正案〕下線部を追記

10. 1. 用量及び用量設定の根拠

(1) 用量

本臨床研究における片側下肢が重症下肢虚血の場合、罹患肢への自家末梢血 CD34 陽性細胞移植用量は、以下のとおりとする。

- 1) 分離 CD34 陽性細胞数... (略)

移植細胞数の下限について

- 4) 移植細胞数の下限は治療対象一肢あたり 1×10^5 個/kg とする。

移植細胞数が 1×10^5 個/kg 未満の場合は、原則、細胞治療を施行しないが、先行試験では 0.9×10^5 個/kg で有効であった症例があることを考慮し、治療施行の可否は慎重に判断する。

以上

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：自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

平成 31 年 3 月 11 日

所属・氏名：湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター・小林 修三

1. 回答3質問1へのご回答について：先生方も述べられているように、今回はより広い適応症を狙いたいという理由のみから、Rutherford 4 群と 5 群を共に登録対象としていますが、そもそもこれら 2 群は先生方も述べられている様に、先行研究の背景が明らかに異なっており、更にはヒストリカルコントロールの予後も、本技術により予測される効果・作用の程度も各々異なっていることが十分に想定されるヘテロな集団といえます。よって本来的にはこの 2 群に対する必要症例数の設定アプローチは異なるべきではないでしょうか。つまり、Rutherford 4 群では本試験は全くのパイロット試験の位置づけとなり必要症例数は最低 4 例・最大 8 例となった一方で、Rutherford 5 群では先行試験の結果から 12 症例あれば有効性が推定できる位置付け（パイロット試験から一段進んだ段階）であるとの認識です。それならば、この両方の症例数要件を満たすため、既に（先生方もお認めのように）症例登録の恣意的な調整が必要であることが想定されているならば、それに伴うバイアスを最大限回避するための建付けは事前に必要なのではないでしょうか。例えば、●症例登録に関しては Rutherford 4 群・5 群問わず連続症例に対して試みる事、●Rutherford 4 群と 5 群を併せて登録が 20 例に達すれば試験を終了する事、●登録が 20 例に達する前に 1) Rutherford 4 群の登録が 8 例に達する、2) Rutherford 5 群の症例が 16 例に達する、のいずれかとなればその該当群の登録は終了する事、などを事前に謳っておく必要があります。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本治療を CLI 透析患者に行う上で、その対象は以前にも述べました通り、Rutherford 分類 4 群及び 5 群と考えています。即ち、難治性創傷ができてしまっただけからの Rutherford 分類 5 群患者のみではなく、創傷形成の前段階であり容易に短期間で Rutherford 分類 5 群へと進展しうる Rutherford 分類 4 群も十分にハイリスク CLI であり、それゆえ、Rutherford 分類 4 群及び 5 群への治療に意義があるものと考えております。

さて、必要な症例数を登録するためのバイアスを最大限回避するための建て

つけを、事前にしっかり設定しておくことは、ご指摘いただきました通り、重要な点であり、改めて、以下のように設定し、これを事前に明記しておくこととします。

〔修正案〕 < 3. 試験実施計画書 21 頁 >

9.2.2. 症例登録

登録事務局に「症例登録票」を送付し、症例登録を行う。

- 1) 研究担当医師は、候補となる患者から文書による同意を取得後、適格性を判断するために必要な検査を実施し、その結果を判定する。適格性を判断するための検査が複数存在する場合は、登録時期に近いものを採用する。なお、同意取得以前に実施した検査のうち使用可能な検査データがある場合には、使用してもよい。

なお、症例選択に際しては以下の手順に従う。

(1) 目標症例数は 16～20 例で、Rutherford 分類 5 群は脱落例を除き少なくとも 12 例を登録し、Rutherford 分類 4 群は 4 例以上とする。

(2) 当初は、連続症例として Rutherford 分類 4 群あるいは 5 群患者を登録する。

(3)-1 <Rutherford 分類 4 群登録が先行する場合>

Rutherford 分類 4 群患者は登録が 6 例に到達した時点で当該群の登録は終了とし、Rutherford 分類 5 群の登録を進め、登録が 12 例に到達（脱落例を除く）した時点で終了とする。この場合、両群の登録例は 18 例。

(3)-2 <Rutherford 分類 5 群登録が先行する場合>

Rutherford 分類 5 群患者の登録が 12 例（ただし脱落例があれば追加）に到達した時点で当該群の登録は終了とし、Rutherford 分類 4 群の登録を進め、Rutherford 分類 4 群患者は登録が 4 例に到達した時点で終了とする。この場合、両群の登録例は 16 例。

- 2) 登録事務局では、「症例登録票」に記載の選択基準、除外基準を確認し、適格性に問題がなければ、これを受理し、.....(以下略)

2. 回答3質問3へのご回答について：回答でお示しいただいている論点は「CD34 陽性細胞は必ず効果を発揮する」という前提に立った議論であり、CD34 陽性細胞の効果が是か非かを評価しようとする中立的な論点とはいえません。このような試験デザインでは、仮に純度が 25%以下のものを使用した症例が効果を発揮した場合、「CD34 細胞は純度が低くても効果を発揮する」のか、「本技術の有効作用はおおよそ CD34 陽性細胞の純度とは関

係なく、Clinimax を通したことによるその他の作用、あるいは CD34 陽性細胞の他の分画成分の作用で発揮されている」のか、いずれが正しいのかについては全く回答が得られないこととなります。その意味では、分画細胞の品質に少なくとも一定の下限を設定しておかなければ、「抽出された目的細胞が有効である」ことを探索する目的で本試験をシングルアームで実施することは不適切と思われ、25%という数字が先行研究で有効性を示した最低値であることから、少なくともこの値を最低値としておくことは必須であると考えます。

(因みに純度と細胞数による効果を検討したいのであれば、CD34 陽性細胞そのものの効果が確立されていない今の段階ではこの試験デザインでの検討は不可能であり、さらに純度あるいは細胞数を一定数として複数設定する試験を設けなければ最終的にその疑問に答えることはできないのではないかと考えます。)

その上で、先生方のおっしゃる「研究対象者にとって、先進医療に組み入れられ、自費で治療費を支払うのに、細胞治療を実施してもらえない事態は回避したい」との論点は、研究対象者側からは理解できますが、ここで百歩譲ったとしても、上記のような論点、つまり「純度が低く、今までの先行研究では有効性が示されていないような品質の純度であっても原則的には施術すること」が全てリスクとして患者に説明されている(プラセボを投与される可能性がある患者に説明する場合と類似した)ような状況で初めて考慮されるものであり、現時点ではそれらの論点やリスクは全く同意説明文書から欠落しています。それらを含め、上記に示した論点を、分かりやすく適切に説明文書に加えて下さい。

【回答】

詳細なご指摘をありがとうございます。

本試験では、将来的な保険収載まで考慮した際に、一定の基準以上の CD34 陽性細胞の純度や細胞数を設定できるようにするための見解を得ることを考慮し、かつ、本治療に同意を頂いた患者に対し細胞純度や細胞数が基準以上ないとの理由で細胞投与を行わない状況に至らないように考え、前回のように回答を致しました。

少数例での私たちの施設での先行臨床研究では本治療の有用性を認めましたが、現状では本治療の有効性が十分確立した状況にはなく、かつ、CD34 陽性細胞移植を一定の品質を維持した条件で提供する設定である以上、ご指摘の通りと考えました。

従いまして、改めて細胞純度の下限を 25%と設定し、細胞純度がこの基準を満たさない場合には細胞投与は行わないように、本治療の実施計画書での文

書を修正し、また、同意説明文書にも、この点を明記するようにします。

〔修正案〕 < 3. 試験実施計画書 7 頁～>

4. 3. 2. 副次的評価項目

下記の 1)、2)、6)～10) については、移植後 (4、12、24、52 週) の各時点で評価し、3)～5) については、移植前と移植後 (4、12、24、52 週) を比較する。(中止症例については、中止時点のデータも含めて評価する。)

1) Fontaine 分類による....

(略)

9) 単核球からの CD34 陽性細胞の分離について以下を評価する。

全移植例及び全移植肢に対して、それぞれ回収し移植可能となった CD34 陽性細胞数が 1×10^5 個/kg 未満であった割合 (移植不可例)、及び 1×10^5 個/kg 以上であった割合

概略の IV も同様

9) 単核球からの CD34 陽性細胞の分離について以下を評価する。

全移植例及び全移植肢に対して、それぞれ回収し移植可能となった CD34 陽性細胞数が 1×10^5 個/kg 未満であった割合 (移植不可例)、及び 1×10^5 個/kg 以上であった割合

< 3. 試験実施計画書 13 頁>

7. 1. 移植細胞

図中の説明文書

CD34 陽性細胞分離
(アフエレシス翌日)
純度 25%以上かつ生存率 70%以上の
場合、移植する

7. 1. 2. 移植細胞の品質

- 1) 分離された CD34 陽性細胞のうち、一部を純度、生存率及び回収率等の検査用に用いる。CD34 陽性細胞・陰性細胞及び末梢血単核球の品質検査 (純度・生存率・回収率) を実施し、純度 25%以上かつ生存率 70% 以上を目安とし、これを確認して、移植に用いることとする。~~なお、純度 25%、或いは、生存率 70%を上回らない場合であっても、移植細胞数が治療対象一肢あたり 1×10^5 個/kg 以上であれば、移植を可とする。透析中の CLI 症例への移植細胞の純度及び生存率の適正值については、本研究の結果により判断する。~~

(以下、略)

【設定根拠】

先行試験では移植に使用する CD34 陽性細胞は、純度 50%以上、生存率 70%以上を設定し、... (略) ...

~~これらを踏まえ~~しかしながら、本研究では移植細胞の品質については、純度 25%以上、生存率 70%以上を**目安と設定することとしたが、移植細胞数が 1×10^5 個/kg を上回る場合は、純度、生存率の規定より細胞数を優先して以上の場合、移植を可とすることとした。**

10.1. 用量及び用量設定の根拠 (22 頁)

(略)

移植細胞数の下限について

4) 移植細胞数の下限は治療対象一肢あたり 1×10^5 個/kg とする。

移植細胞数が 1×10^5 個/kg 未満の場合は、~~原則、細胞治療を施行しないが、先行試験では 0.9×10^5 個/kg で有効であった症例があることを考慮し、治療施行の可否は慎重に判断する。~~

〔修正案〕 < 5. 同意・説明文書 4 頁～5 頁 >

3.3. 臨床研究の治療法について

この臨床研究では、新しい治療法として、あなた自身の細胞を使って血管を再生し、下肢虚血を治療することを目標としています。

(略)

しかし、この治療を行った場合、細胞の採取の際に用いるお薬に対する副作用や、採取の操作 (アフエレシス) による副作用など (6 予測される効果とリスク 参照) のような問題が起こる可能性もあります。

また、本治療では治療に必要なと考えられる細胞数、細胞純度等を規定しています。万が一、治療に必要な細胞数、純度が得られない場合には細胞治療を行うことができません。このことを予めご了承ください。

< 5. 同意・説明文書 9 頁 >

4.2.3. 細胞移植期～移植後に行われること

◆治療期

① 骨髄にある細胞を血液に送り出す処置 (G-CSF 製剤の皮下注射)

(略)

② 血液から CD 3 4 陽性細胞を採り出す処置 (アフエレシス)

(略)

③ 磁気細胞分離

「②アフエレシス」の翌日に「②アフエレシス」でとりだした単核球から磁気(じき)細胞(さいぼう)分離(ぶんり)装置(そうち)*を用いて移植細胞(CD34 陽性細胞)を分離します。

分離した細胞について、純度、生存率、細胞数が規定条件を満たす場合に細胞治療を行います。

[移植細胞の条件]

純度：25%以上

生存率：70%以上

細胞数：体重 1kg あたり 1×10^5 個以上

< 5. 同意・説明文書 19 頁 >

5) 効能不発揮・適用外

今回の細胞移植手術で慢性重症下肢虚血の改善が得られない可能性もあります。また、移植細胞数が規定に満たない場合は移植自体が行えない場合があります。

もし研究中もしくは研究終了後でも、気になる症状がありましたらいつでも…… (略)

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

平成 31 年 3 月 12 日

所属・氏名：湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター・小林 修三

1. エンドポイントは1年 AFS ですので、生存時間です。主解析は、二項検定になっていますが、打ち切りは出ないのでしょうか？ 打ち切りを考慮する場合は、二項検定ではなくなります。この点についてご教示ください。

【回答】

ご指摘を受け、本研究の統計解析責任者に意見を求めたところ、以下のコメントでした。

本研究の場合、実質的に「CD34 細胞陽性細胞移植治療群での成功率が100%か否か」を検証することがテーマになっています。すなわち、CD34 細胞移植群での1年後の生存率は100%が期待されていることとなります。従って生存時間としては1年が期待されている状況です。

以上より、形式的には、生存時間の長さが評価項目になりますが、実質的には、「1年後の生存率が100%が観察できるか否か」というテーマに帰着され、2項検定の適用に妥当性が出てきます。

なお、生存時間が評価されることには違いはありませんので、脱落例をセンサリングとして扱わなければなりません。本案件の場合は統計解析の対象としては除外扱いとします。

2. 独立した、信頼性のあるデータ管理体制を行えるかどうかの確認は、臨床試験を実施するうえでの審査規準のひとつですので、データセンターはどちらになるのかご教示ください。

【回答】

実施計画書では「外部組織へ依頼予定」と記載しておりましたが、ご指摘を受け、予定先に打診をして受託を確認しました。以下のごとく修正します。

〔修正案〕

3. 試験実施計画書 3 頁

(11) データセンター

澤向 慶司 株式会社未来医療研究センター 品質管理部

【業務】データマネジメントを実施する。また統計解析責任者が作成する統計解析計画書に従ってデータ解析を実施する。

3. 効果安全性評価委員会の構成メンバーが変更とされました。しかし、同一病院の先生が委員会に残られています。専門家の数が希少等の理由により、同一施設の医師が委員になることはありえますが、専門性（総合内科）の点からみても、特に本試験に関係した専門性とは言えないため、同一施設の方にこだわる理由はないと感じます。効果安全性評価委員会は、試験途中の予期せぬ事態に対し、試験の継続か非継続かを審議する第三者委員会です。独立した専門家、疾患に詳しい専門家が求められます。なお、対象疾患の観点から、腎臓内科の先生を加えられておく方が良いと思います。

【回答】

前回の事前照会でのご指摘を受け、3名の効果安全性評価委員のうち2名を、本細胞治療や対象疾患（閉塞性動脈硬化症）に対する臨床的見識をお持ちのお二人の外部の医師に委員としての参画を打診し、実施組織の修正を行いました。この度は、残りの1名につきまして、院外で、かつ、腎臓内科の医師としておく方がよいとのご指摘でしたので、この条件に合致する医師に委員としての参画を依頼し了承が得られましたので、以下のごとく修正します。

〔変更方針〕

3. 試験実施計画書 3～4頁

(14) 効果安全性評価委員会

川本 篤彦 (公財)先端医療振興財団

医療イノベーション推進センター 医療開発研究所 所長

宮下 裕介 長野赤十字病院 第三循環器内科 部長

岡 真知子 湘南藤沢徳洲会病院 腎臓病センター 部長

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6(2)

先進医療技術名：自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

2019年3月13日

所属・氏名：統計解析責任者・大瀧 慈（広島大学名誉教授）

1. 主たる解析の帰無仮説と対立仮説を述べてください。プロトコールには、CD34 陽性細胞移植治療による1年後の切断回避率（期待値95%）が上記成績（63.5%）を統計的有意に上回ることを片側二項検定で行う旨が記載されていると理解しています。センサーが生じた場合も当該症例を含めて、上記の趣旨に沿った解析を実施できるようにする計画をプロトコールに記載ください。

【回答】

ご指摘の帰無仮説ならびに対立仮説は、CD34 陽性細胞移植治療による切断回避率を p_1 、従来治療による切断回避率を p_0 とした場合、帰無仮説 (H) および対立仮説 (K) は、以下となります。

帰無仮説 $H: p_0 = p_1$ 、対立仮説は $K: p_0 < p_1$

また、今回のご指摘を考慮し、症例設定根拠を再検討しました。即ち、今回の研究では、切断回避症例数が10~20例あたりを実施可能例数としているため、離散的特定が強く、棄却域を「全例切断回避」という狭い領域に限定せざるを得ないことが挙げられます。また n 値を大きくすると、棄却域に入る確率が下がってしまいます。すなわち、それは「検出力が低下すること」を意味します。変数が連続型の場合には、一般に n 値が大きくなると検出力も大きくなり、このような現象は起こりません。このように本件の場合には特殊な状況であるために、仮説の設定についての見直しを行いました。

帰無仮説については、従来治療 (Nakano ら、2015) の成績として 216/340 の 63.5% (点推定値) をそのまま使用しても、第一種過誤率を満たしますが、Historical Control の知見として、点推定値を使うことに不安があったため、その確率分布に基づいた上限値で再検討を行い、77%という確率的には起こり得ない程度の大きな値を想定した場合でも、5%未満という第一種過誤率を満たすことを確認できました。

一方、CD34 陽性細胞治療の成績を 95%とした場合、対立仮説の検出力が $n=12 \sim 14$ では 80%に達しないことが判りましたので、その値を 98.5%に上げることとしました。この 98.5%という値は、条件を満たす下限値であり、例えば 98.4%にすると、 $n=14$ の場合に検出力は 79.8% (80%未満) となってしまいます。

上記の見直しに基づき、以下のように実施計画書を修正いたします。

〔修正案〕（3. 試験実施計画書 8頁）

4.4. 目標登録症例数

【設定根拠】

従来法治療による大切断回避率について、Nakanoら⁵⁾によると、minor tissue lossの大きさの創傷を持つ患者（即ち、Rutherford分類5群）を対象にした場合の1年AFSは340症例中216症例（63.5%）と報告されている。この340症例中216症例の切断回避が観察された場合の、切断回避例数が二項分布に従うという前提の下で、真の切断回避率（ p_0 ）が77%を上回る確率は、 10^{-7} であるので、77%を従来治療での切断回避率の上限値とみなし得る。いま、CD34陽性細胞移植治療群の症例数を n 、その全ての症例で切断回避に至ったというデータが得られているとすると、CD34陽性細胞移植治療による切断回避率 p_1 が従来治療による p_0 よりも高値であるか否かについて、

帰無仮説 $H: p_0 = p_1$ 、対立仮説 $K: p_0 < p_1$

を設定して、第一種過誤率（ α ）が5%未満で 検出力（ $1-\beta$ ）が80%以上の仮説検定（片側2項検定）を行う。CD34陽性細胞移植治療群の症例数を n とすると

$\alpha = p_0^n$ 、 $\beta \leq \sum_{x=0}^{n-1} \binom{n}{x} p_1^x (1-p_1)^{n-x} = 1-p_1^n$ 、であるので、 $\alpha = p_0^n$ 、 $1-\beta \geq p_1^n$ が導か

れる。ここで、 $p_0 = 0.77$ 、 $p_1 = 0.985$ とするとき、 $\alpha = p_0^m < 0.05$ 、 $1-\beta \geq p_1^m \geq 0.80$ 、 $m \in \{n-2, n-1, n\}$ を満たす最小の自然数が $n=14$ であることに留意する。

その結果、 $n=14$ の観察を1年間行い2症例までの脱落を許容するとき、全ての症例において、切断回避が確認された場合に、目標とする精度で帰無仮説を棄却でき、対立仮説を採択することができる。

本研究では安静時疼痛の段階（Rutherford分類4群）での患者に対する治療効果の検討も必要であり、Rutherford分類4群の症例も組み入れるが、比較対象となる過去の治療成績がないため、症例数を設定する根拠に欠けるが、症例毎の前後比較として評価するため数例規模の検討成績が必要である。一方で、当院で3年間の症例登録期間で収集可能な最大症例数はおよそ20例と見込まれる。Rutherford分類5群の必要症例数14例（脱落2例を含む）にRutherford分類4群の最小必要症例数を4例とした場合、登録目標症例数は少なくとも16例と

なるが、脱落例等も考慮し、施設収集可能症例数の 20 例を上限とした 16 例～20 例を目標症例数と設定した。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答7

先進医療技術名：自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

平成 31 年 3 月 13 日

所属・氏名：湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター・小林 修三

1. 条件期限付きで薬事承認されたベペルミノゲンペルプラスミド（商品名 コラテジェン）が保険適用された際には、この治療選択肢があるということを、同意説明文書に記載する必要があるのではないかと考えます。追記についてご検討下さい。

【回答】

ご指摘の「ベペルミノゲンペルプラスミド（商品名コテラジェン）」につきましては、この度の初回の事前照会事項2にもあり、当職としても、最新のニュースで知りえた状況で、詳細な情報を得ておりません。

しかしながら、当該薬剤が保険適用され、薬剤に関する情報が判明した後は、速やかに同意説明文書に当該薬剤の情報を提示することとします。なお、具体的な記載につきましては、薬剤の添付文書やインタビューフォーム等が公表された後、正確な情報を得て盛り込むこととします。また、修正箇所につきましては修正時に詳細に検討しますが、「同意説明文書」の4頁「3.2. 従来の治療法について」の項が適切かと思われ、これを「3.2. 従来の治療法及び最新の薬物療法について」に修正し、

「◇◆従来の治療法◆◇」とは別に、

「◇◆最新の薬物療法◆◇」を項立てして記載する方針です。

現状でお答えできる内容は以上となります。

以上