

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 宮坂 信之 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> もしも今回の先進医療において高い有効性を示すことができれば、将来の保険収載も可能になると思われるが、本臨床試験の結果を待って判断したい。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 申請者等の既報では、症例数が少ないこともあり、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 アフェレシス療法の有用性は十分に示されているとは言い難い。本療法の安全性は問題ないと思われるが、問題となるのはコストパフォーマンスである。このため、総合判定は「適」とするが、本臨床試験の有効性の検証結果を待ちたい。

「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（整理番号B048）」の有効性・安全性にかかわる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

横浜市立大学附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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

適応症等：従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症

内容：

（先進性）

従来のLDLアフェレシス療法は当初家族性高コレステロール血症に合併した虚血性心疾患患者に対して保険適応され、その後閉塞性動脈硬化症については高コレステロール血症をともなう患者に限定して保険適応されるようになったが、LDLアフェレシスの効果と治療効果の機序に関して不明な点が多かった。本技術は、従来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アフェレシス療法を施行することにより、低侵襲の治療ながら酸化ストレス除去や血管内皮細胞機能活性化などのより多面的な作用を介し、より広い適応範囲の症例で持続的な臨床症状の改善が得られるか否かを検討する画期的なものである。

（概要）

現在までの研究成果により、デキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法が、慢性腎不全に合併した従来治療抵抗性の高コレステロール血症を伴わない閉塞性動脈硬化症に対し、酸化ストレスの抑制、血管内皮特異的NO合成酵素の活性化を伴う血管内皮細胞の機能改善を介し持続的に臨床症状を改善させることが明らかになっている。

そこで、本療法では、20歳以上80歳未満の閉塞性動脈硬化症患者のうち、Fontaine分類ⅡB度以上の症状を有し、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による血行再建が困難で、かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない従来治療抵抗性の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アフェレシス療法を行う。

本療法の治療手技は、本療法一回における血漿処理量は3～4リットルとし、血液流量50～100ml/minのうち約30%を血漿流量とするため、一回の治療時間は約2～3時間である。副作用も重篤なものはなく低血圧などであり低侵襲である。原則週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。この1クール10回のLDLアフェレシス療法の施行が完了した時点で、プロトコル治療の完了とする。原則初回施行時のみ、入院治療とする。

有効性については、(1)足関節上腕血圧比 (ABI) の変化、(2) VascuQOL (閉塞性動脈硬化症の疾患特異的なQOL評価) の変化、にて検討する。(1)、(2) ともに、(LDLアフェレシス療法10回目終了後1週以内の測定値) - (LDLアフェレシス療法1回目施行前2ヶ月以内の測定値)。なお、プロトコル治療期間 (10回1クール) 終了3ヶ月後の測定値の変化は副次的評価項目として評価する。

(効果)

デキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法により、従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対して、低侵襲で、かつ持続的な血清脂質関連酸化ストレス軽減、血管内皮細胞活性化、血液凝固因子・炎症促進因子低下などの多面的な抗動脈硬化作用により持続的な臨床症状の改善が得られ、従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症患者における長期間のQOL改善が期待できる。

(先進医療にかかる費用)

先進医療にかかる費用は一回につき129,625円であり、プロトコル治療を1クール (10回) 全て行った場合、先進医療にかかる費用は1,296,250円である。先進医療にかかる費用のうち、リポソナーLA-15、血漿交換療法用回路、賦活液、サルフラックスFPについては株式会社カネカより無償提供されるため、患者負担分は133,150円となる。

申請医療機関	横浜市立大学附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年8月21日 (金) 16:00～18:20
(第32回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

横浜市立大学附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第32回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B048に対する第32回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

横浜市立大学附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B048)

評価委員 主担当：山本
副担当：手良向 副担当：田島 技術委員：－

先進医療の名称	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アフェレシスによる内皮細胞活性化療法
申請医療機関の名称	公立大学法人 横浜市立大学附属病院
医療技術の概要	<p>デキストラン硫酸カラム吸着法による LDL アフェレシス療法が、慢性腎不全に合併した従来治療抵抗性の高コレステロール血症を伴わない閉塞性動脈硬化症に対して、酸化ストレスの抑制、血管内皮特異的 NO 合成酵素の活性化を伴う血管内皮細胞の機能改善等を介して持続的に臨床症状を改善させると示唆されていることに鑑み、本療法では、20 歳以上 80 歳未満の閉塞性動脈硬化症患者のうち、Fontaine 分類ⅡB 度以上の症状を有し、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 以下の正脂血症の者であって、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による血行再建が困難で、かつ従来薬物療法では十分な効果を得られない従来治療抵抗性の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 アフェレシス療法を行う。</p> <p>本療法の治療手技は、本療法一回における血漿処理量は 3～4 リットルとし、血液流量 50～100ml/min のうち約 30%を血漿流量とするため、一回の治療時間は約 2-3 時間である。副作用も重篤なものはなく低血圧などであり低侵襲である。原則週 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。この 1 クール 10 回の LDL アフェレシス療法の施行が完了した時点で、プロトコル治療の完了とする。原則初回施行時のみ、入院治療とする。</p> <p>主要評価項目は(1) 足関節上腕血圧比 (ABI) の変化量、(2) VasuQOL (Vascular Quality of Life Questionnaire : 閉塞性動脈硬化症の疾患特異的な QOL 評価) の変化量、副次評価項目は他覚的臨床症状 (跛行出現距離、最大歩行距離、潰瘍 (Fontaine IV 度)、自覚的臨床症状 (VasuQOL)、安静時疼痛 (Fontaine III 度, IV 度)、血液検査、理学的検査 (脈波伝播速度測定 (PWV)、中心血圧、心臓足首血管指数</p>

	<p>(CAVI)、血管内皮機能 (FMD、Endo-PAT)、皮膚灌流圧測定検査、動脈造影、足関節上腕血圧比 (ABI)、下肢・足趾切断術の有無、Fontaine 分類の変化、有害事象、副作用の発現例数、発現件数。</p> <p>予定試験期間は5年間、予定症例数は35例である。</p>
--	--

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>事前の照会事項に対して適切に修正されたため、適と判断しました。</p>	
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>説明文書についての事前の指摘に対して所要の修正が加えられた結果、問題点が解消されたので、適と評価した。</p> <p>補償は臨床研究保険によってカバーされている。</p> <p>患者相談の対応も整備されている。</p> <p>(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)</p>	
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 事前照会事項に対して適切に回答及び改訂されていると思います。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 特にありません。		

【1～16の総評】（主担当構成員が記載）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	35 例		予定試験期間	5 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 全ての事前照会事項に対して、適切に修正・改訂がなされた。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） PMDA の薬事戦略相談でも指摘されているが、本臨床試験は探索的試験である。本臨床試験で検証的試験の主要評価項目その他を探索した上で、この後検証的試験に進むのであれば、本臨床試験を先進医療 B として実施する意義があると考えます。				

先進医療審査の指摘事項（手良向構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：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 アフェレシスによる内皮細胞活性化療法

2015年7月28日

所属・氏名 公立大学法人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

1. 薬事承認申請上の本試験の位置付け及びデザインとして比較試験ではなく
単群試験を選択した理由をお教え願います。

【回答】

本試験は探索的臨床試験と位置づけております。

また、単群試験を選択した理由は次のとおりです。

- ・ LDL アフェレシス療法を含む血漿交換療法は対象疾患を限定して保険適応が認められていることから、手技的普遍性確認の必要性は低いと考えられるため
- ・ 本治療法は、血液体外循環回路を用いた操作を必要とするために、侵襲性・副作用の可能性等の問題からプラセボ治療群の設定・施行は倫理的に困難であるため

以上の理由から、比較試験ではなく単群試験を選択しております。

2. 主要評価項目および評価時期（治療終了後 3 ヶ月ではなく、治療終了後 1
週間以内とした）の設定理由をお教え願います。

【回答】

主要評価項目に設定した ABI は、全ての Fontaine 分類の患者さんを包括的に評価できる指標です。また、閉塞性動脈硬化症の重症度は、ABI で評価される血流の低下の程度と関連することが以前から明らかにされており、一般住民においても ABI の変化は心血管死亡のリスクの変化に直結することが示されていることから、閉塞性動脈硬化症患者では ABI の値の変化が予後的に重要です。

ただし、患者さんの感覚的に感じられる症状改善・効果は ABI のみで評価することが困難です。臨床的有用性の評価を補強するためにも VascuQOL を主要

評価項目として設定し、ABI と併せて本療法の有用性を評価します。

なお、患者さんの想定される来院パターン及び安全性の確認のため、主要評価項目の評価時期を「治療終了後 1 週以内」から「治療終了 1 ヶ月後」と変更いたします。

本試験で対象としている患者は重症閉塞性動脈硬化症であり、心血管疾患イベントのリスクが考えられます。

先行研究より、アフェレシス治療 10 回目終了日の効果が、長期的な効果（アフェレシス治療 10 回目施行から 3 ヶ月後の評価）と関連していますので、治療から 1 週間後（または 1 ヶ月後）の評価が長期の評価と同様にとらえられます。

また、既往症に由来する可能性が高い症状や病態の変化に対する他の治療手技介入が生じ、本療法の正確な効果の判定に支障が生じる可能性があるため、主要評価項目としての評価時期は、治療終了後 3 ヶ月ではなく、本療法の直接的効果の正確な評価が可能と考えられる治療終了 1 ヶ月後に設定し、治療終了後 3 ヶ月での評価は副次的評価項目としました。

3. 主要評価項目が 2 つあり、ABI の変化に基づいて目標症例数が設定されています。VascuQOL についての対立仮説と有意水準が分かりませんが、検出力は確保されているのでしょうか。また、ABI の変化に有意な差がなかった場合には、VascuQOL についてまったく言及できないということになりますが、それで問題ないでしょうか。

【回答】

本試験においては、閉塞性動脈硬化症患者の重症度や予後との関連性が確立されている ABI を病態改善の客観性指標として第一に重視しています。一方、閉塞性動脈硬化症特異的・定量的 QOL 指標である VascuQOL の改善も同時に満たしていることを確認することによって、本試験における本療法評価の科学的妥当性のさらなる向上を図ります。

「VascuQOL の検出力」

ABI で効果が検証されることが第一目的であるため、必要症例数を 29 例と計算した。このとき、VascuQOL に関しても効果が検出されるかどうかを以下の設定で検討した。

まず、4 ヶ月の追跡で VascuQOL の MID を評価した Conijn et al., 2015 の研究によれば、MID は 0.87 で、VascuQOL の SD は 1.2 程度であった。

また、6 ヶ月の追跡で VascuQOL の MID を評価した Frans et al., 2014 によ

れば、MIDは0.36（または0.48）で、VascuQOLのSDは1程度であった。これらを参考に、LDLAがMID以上の改善効果を持つとした場合に、本研究で統計的有意差がつく確率（検出力）をいくつかの設定で計算した。（表参照）改善が0.4の場合は検出力が多少小さいが、多くの場合においてMID以上の改善効果をもっていれば、29例で効果の検出が期待されることがわかる。そのため、必要症例数は29例で十分であると本研究では判断した。

表 29 症例での検出力

		MID				
		0.4	0.5	0.6	0.7	0.8
SD	1	68%	84%	93%	98%	100%
	1.2	54%	71%	84%	92%	97%

MID: minimum important difference, SD: standard deviation

4. 以下の点で臨床試験実施計画書の修正をお願いいたします。もし他の文章に対応する修正が発生する場合には、その修正も併せてご対応ください。

1) 照会事項1. と2. に関連しますが、試験デザインと評価項目の設定根拠を「2. 背景と根拠」に記載願います。

2) 「12.3 解析項目・方法」に中止例のデータの取扱いについて記載願います。

3) データマネジメント責任者、モニタリング責任者、統計解析責任者、監査責任者を記載願います。

【回答】

1) 照会事項1. 及び2. を踏まえ、臨床試験実施計画書を修正いたします。

2) 中止例については、「治療後1ヶ月以内」※は「中止時点から1ヶ月以内」として取り扱いますので、「12.3.1. 主要評価項目の解析」を、下記のように変更します。

※2. にて述べましたとおり、主要評価項目評価時期を「治療後1週間以内」から「治療後1ヶ月以内」に変更します。

臨床試験実施計画書 12.3.1. 主要評価項目の解析

「解析方法：単群試験においてLDL アフェレシス療法によるプロトコル治療開始前1ヶ月以内の測定値と比較したプロトコル治療10回目終了後1ヶ月以内(ま

たは、中止例のデータは中止時点から1ヶ月以内)の、(以下省略)」

3) 臨床試験実施計画書に次の内容を追加します。

<データセンター>

データマネジメント・モニタリング責任者

横浜市立大学 次世代臨床研究センター データセンター長

横浜市立大学医学部 臨床統計学 教授

山中 竹春

統計解析責任者

横浜市立大学 次世代臨床研究センター データセンター

横浜市立大学医学部 臨床統計学 助教

坂巻 顕太郎

監査責任者

横浜市立大学 次世代臨床研究センター 信頼性保証部門長

横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 教授

伊藤 秀一

以 上

先進医療審査の指摘事項（山本構成員）に対する回答 2

先進医療技術名：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 アフェレシスによる内皮細胞活性化療法

2015 年 7 月 31 日

所属・氏名 公立大学法人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

PMDA 薬事戦略相談の結果については、以下のようにまとめられると解釈される。

1. 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れば、受入可能
2. 検証的試験を見据えて、臨床的に意義がある評価項目を設定して実施すべき
3. 主要評価項目は対象患者の治療目的に基づいた臨床的意義のある評価項目とすべき
4. 患者選択時のバイアスを可能な限り排除するため、第三者委員会で選択することを検討すべき
5. 症状評価のバイアスを可能な限り排除するため、以下の点に留意すべき
 - 運動耐容能改善について、測定バイアス、測定者間バイアスが入らない工夫を
 - VAS の評価方法を明確にする
 - 創傷治癒については、第三者評価委員会で創傷の標準管理方法を規定し、それを試験計画書に明記する。また、創傷治癒の程度も第三者評価委員会で評価する

1. 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）が必要との見解です。提出されたロードマップはこの相談結果と齟齬がありますので、相談内容に合わせて修正するか、相談結果と異なるロードマップを作成した理由を説明してください。

【回答】

先進医療臨床試験後、検証的臨床試験として、企業主導治験または医師主導治験を行うようにします。また、下向き矢印「申請に至らなければ」を「治験

に至らなければ」に変更します。その他、選択基準に「③登録前 2 ヶ月以内の検査にて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 以下の正脂血症の者」を追加し、除外基準に「③ACE 阻害剤の治療を中止できない者」を追加し、別紙の通りロードマップを変更します。

2. 主要評価項目が、アフェレシス療法10回終了後1週以内のABI(と VascuQOL)とされていますが、当該治療方法は1クールに約3ヶ月かかり、さらに治療費も高額なため、ある程度長期間の効果持続がみられなければ、臨床的意義があるとはいえないのではないのでしょうか。また、戦略相談で指摘されている「検証的試験を見据えて、臨床的に意義がある評価項目を設定」という点からも、現在の主要評価項目で目的にかなっているかどうか、説明してください。

【回答】

- ①本試験では治療終了後の評価はアフェレーシス10回目終了後で評価可能と考えるが、アフェレシス治療10回目の終了後の安全性の確認も行えるようにアフェレシス治療10回目終了後1週間以内と設定していました。しかし、今回、患者さんの想定される来院パターン及びさらなら安全性の確認ができるように治療終了後の評価をアフェレシス治療10回目終了1ヶ月後へ変更することとします。
- ②先行研究 (Tsurumi-Ikeya Y, et al. Sustained inhibition of oxidized low-density lipoprotein is involved in the long-term therapeutic effects of apheresis in dialysis patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30: 1058-1065, 2010; Tamura K, et al. Therapeutic potential of low-density lipoprotein apheresis in the management of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*, 17: 185-192, 2013) の結果、アフェレシス治療10回目終了日の効果が、長期的な効果(アフェレシス治療10回目施行から3ヶ月後の評価)と関連しているため、本試験でも、治療終了から1ヶ月後の評価が長期(治療終了3ヵ月後)の評価の代理指標と考えられます。本試験の研究対象者は、既往症に由来する可能性が高い症状や病態の変化に対する他の治療手技介入が生じやすいと考えられるため、本療法の正確な効果の判定に支障が生じる可能性があります。よって、3ヶ月後の効果持続については副次的評価項目としています。
- ③本試験では、閉塞性動脈硬化症患者の重症度や予後との関連性が確立されているABIを病態改善の客観性指標とするとともに、閉塞性動脈硬化症特異的・定量的QOL指標であるVascuQOLの改善をも同時に満たしていることを主要評価項目として確認することによって、本試験における本療法評価の科学的妥

当性が図れると考えます。本試験では Fontaine 分類の II B～IV 度の患者を対象としているため、すべての Fontaine 分類を評価できる項目を主要評価項目とする必要があり、ABI 及び VascuQOL を主要評価項目と設定しました。Fontaine 分類のステージ毎に異なる評価となる跛行出現距離や最大歩行距離、安静時疼痛などは副次評価項目とし探索することにしました。

3. PMDA 戦略相談では、患者選択時のバイアスを可能な限り排除するため、第三者委員会で選択することを検討すべきとされていますが、試験計画書では、被験者登録は担当医が行うこととされています。戦略相談と異なる登録方法でもバイアス排除が可能かどうかを説明ください。

【回答】

- ①選択基準「(3) 登録前 2 ヶ月以内に Fontaine 分類 II B 度以上（跛行出現距離 200 m 以下）を呈する患者」の跛行出現距離を測定する際には、移動は車椅子で行い、測定前に 5 分～10 分間安静を保ち、その後 50m の廊下を往復し、担当医以外の医師が測定することとします。
- ②選択基準「(6) 膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等、経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA)による血管内治療(endovascular therapy: EVT), あるいは、バイパス術や血栓内膜摘除術などの血管外科的治療による血行再建が困難な患者」に該当するか判断する際には、心臓血管外科医等からなる第三者委員会を設置し第三者委員会で判断することとします。
- ③除外基準の(4)「その他、医師の判断により対象として不適当と判断された患者」にて整形外科領域疾患など他の疾患により間歇性跛行や安静時疼痛などの症状がある患者を除くことで、閉塞性動脈硬化症による有症状の患者を選択することができると考えます。

4. PMDA 戦略相談では、評価項目の測定方法等についてバイアスを可能な限り排除するための工夫が求められています。ABI、跛行出現距離、最大歩行距離、VAS 等について、測定方法の標準化と試験計画書への明記が必要と思われます。また、創傷治療プロトコルの標準化と試験計画書への明記も必要と思われますので、適宜対応してください。

【回答】

評価項目の測定方法等について、プロトコルに規定します。

- ・跛行出現距離については、移動は車椅子で行い、測定前に5分～10分間安静を保ち、その後50mの廊下を往復し、担当医以外の医師が測定することとします。
- ・最大歩行距離については、跛行出現距離の測定に引き続き、歩行を継続し最大距離を測定します。
- ・VASについては、10cmの横線に対し最小と最大の症状をセットし、独立記入方式で記入してもらいます。それを、本試験計画の作成に関わっていない医師または看護師によって測定します。
- ・ABIについては、通常通り臨床検査部で行っている測定方法で実施します。
- ・潰瘍病変がある場合は、必ず形成外科または皮膚科へコンサルトをし、形成外科医師または皮膚科医師により治療を行い、メジャーシール付きの写真で記録を残し、潰瘍の最大径及び治療内容について調査することとします。必要時はプロトコルで規定している以上に適宜観察を行い、評価を行うこととします。また、潰瘍病変等の治療については、患者の状態、回復過程にも違いがあり統一する事は困難なため、形成外科医師または皮膚科医師により適切な治療介入を行うこととします。

5. 患者の除外基準に、「ACE 阻害剤の治療を中止できない患者」を入れることをご検討ください。

【回答】

除外基準に(3)として「ACE 阻害剤の治療を中止できない患者」を追加します。また、(3)「その他、医師の判断により対象として不相当と判断された患者」を(4)とします。

6. 計画書「6. 4 登録に関する注意事項」の1)の意味が分かりにくいので、わかりやすい表現にしてください。また、2)に「データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて」とありますが、同意撤回前のデータの利用拒否を認めるとITTの原則が崩れ、解析が治療機器に有利になる恐れがありますので、原則として同意撤回前のデータは使用するようには頂きたいと思います。企業治験等ではそのような扱いをしているので、参考にしてください。

【回答】

6. 4. 1)「プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。」は、研究者等に対しプロトコル治療開始後に登録することを制限するために設けており

ます。JCOG プロトコール記載マニュアル等にもある表現のためこのままとさせていただきます。また、6.4.2) については、今回のシングルアーム試験では、ICH-E9 最大の解析対象集団 (FAS) の考え方に従い、不適格例等を除いた集団を主たる解析対象とする予定です。登録後の同意撤回例の中には、試験参加への同意撤回だけでなく、試験内で発生したすべてのデータの利用について同意撤回される場合があります。被験者にはそのような同意撤回の権利がありますので、そのようなケースで、ご指摘のような「同意撤回前のデータを使用すること」は困難と考えております。そういった同意撤回に至らないように、登録前の informed consent には十分な時間と説明をかけていく所存です。

7. 試験計画書に引用されている文献のうち、Tamura K, et al. Ther Apher Dial, 17; 185-192, 2013 が未提出と思われますので、提出してください。

【回答】

提出いたします。

以 上

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答3

先進医療技術名：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アフェレシスによる内皮細胞活性化療法

2015年8月5日

所属・氏名 公立大学法人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

説明文書の内容が専門用語の羅列でしかも説明不足のため、一般人には理解困難であり、全面的に改訂する必要がある。以下説明文書の表題毎に具体的に改善すべき点を指摘する。

1 試験研究の目的

- 血液体外循環、保険適応、本療法の適応、従来治療抵抗性、難治性、予後といった、一般人に馴染みの無い用語を総て一般の用語に書き直して説明する。特に正脂血症の意味が分かりにくい（「コレステロールが高くない状態」であるにも拘わらず、コレステロールを除去する必要があるとはどういうことか etc.）ので、疑問が生じないような説明が求められる。
- 近年報告された臨床試験で明らかにされた、正脂血症で従来治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症患者に対する本治療の効果の仕組みを、分かり易く丁寧に説明する。
- 既に保険適応が認められた治療と本試験の関連性と相違点が容易に理解出来るような説明ぶりに、整理し直す。

2 本試験に参加いただく条件

- 選択基準の2. ①②④に説明を加えて分かり易くする。

3 LDLアフェレシス療法の具体的な実施方法

- 本文中の用語と回路図の用語が一致していないため、両者を見て理解出来るものになっていない。回路図に書かれているもの総てについて、本文中で平易な用語を用いて丁寧に説明し、図では血漿成分と血球成分のそれぞれの流れも分かるようにする。
- 回路図は、本来色分けされているものをモノクロで印刷したため更に分かりにくいものになっている。このまま使用するのであればカラー印刷する必要がある。
- 本文の「前腕上腕内シャント血管（シャントの説明）」と記載された部分は、

シャントについての説明を付記しようとしているのであれば追加記載する。
また、LDL と VLDL について説明する。

- 本試験で実施する検査の内容説明が十分でない。遺伝子発現解析、Vascu-QOL、Fontaine 分類、血管内皮機能、皮膚灌流圧測定について分かり易く説明を加える。

9 費用負担について

- 本治療は1回では終わらないのが通常のため、総費用の額も明示する。

15 本試験の実施者及びお問合せ・ご相談先

- 夜間・休日の連絡先も記載し、総ての連絡先に直通番号或いは内線番号も記載する。

【回答】

- わかりにくい表現については、一般的にわかりやすいような表現となるように修正いたします。

1. 試験研究の目的

(1 番目の照会事項への回答)

上記同様、わかりやすい表現となるように修正いたします。

(2 番目の照会事項への回答)

説明文書内に「3. 本試験の目的」として新たに項目を作りました。正脂血症で従来治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症患者に対する本治療の効果の仕組みについては、「高 (LDL) コレステロール血症ではない正常 (LDL) コレステロール状態であっても、動脈硬化を悪化させるリスクファクターがあることがわかってきました。具体的には、その他のリスクファクターとして、動脈硬化を悪化させる作用の強い酸化型 LDL コレステロールの増加、酸化ストレスの亢進 (体内の酸化作用と抗酸化作用のバランスが崩れ、酸化反応が強くなってしまった状態)、炎症・免疫異常、血液が固まりやすくなった状態とそれらに伴う血管内皮細胞機能障害 (血管内の悪玉コレステロールや酸化ストレスが増すことにより血管の機能に障害が出た状態) が明らかになっています。」と説明を追加いたします。

(3 番目の照会事項への回答)

「2. 閉塞性動脈硬化症の治療法」を新たに項目立てし、既に保険適応が認められた治療について説明します。また、「3. 本試験の目的」で、正常コレステロール状態にあっても動脈硬化を悪化させるリスクファクターを有することが明らかになったこと、本療法が正常コレステロール状態の動脈

硬化を悪化させるリスクファクターを持続的に抑制して血管の内皮細胞機能を改善する可能性があることが明らかになったことを述べ、正脂血症であっても本治療の効果が期待されることを説明します。

以上を通じて、既に認められている保険診療と本試験の関連性や相違点を説明します。

2. 本試験に参加いただく条件

○選択基準の2.

- ①については説明文書の「1. 閉塞性動脈硬化症とは」にて説明いたします。
- ②は「ABI 値 0.7 未満の患肢がある方 ※ABI 値：動脈の閉塞の程度を示す値で、検査（5（3）参照）を行い判断します。」といたします。
- ④は、「膝窩動脈以下（ひざより下の動脈）の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等、経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA)による血管内治療(endovascular therapy: EVT), あるいは、バイパス術や血栓内膜摘除術などの循環器内科での治療や血管外科での治療が難しいと循環器内科医師などが判断した方」といたします。

3. LDL アフェレシス療法の具体的な実施方法

(1 番目の照会事項への回答)

回路図については、簡素なものに変更し血漿成分（青色破線表記）と血球成分（赤色実線表記）のそれぞれの流れが分かるようにいたしました。また、本文中にも説明を追加いたします。

(2 番目の照会事項への回答)

また、色分けでも血漿成分と血球成分を表したため、説明時にはカラー印刷したものを使用いたします。

(3 番目の照会事項への回答)

「前腕上腕内シャント血管」については、本試験のために新たなシャント増設は実施しないため削除とし、採血回路の確保について説明を加えました。LDL と VLDL については「動脈硬化を悪化させる作用が強い物質（酸化型 LDL コレステロールなど）」と表現を変更いたしました。

(4 番目の照会事項への回答)

本試験で実施する検査の内容説明が十分でないため、Vascu-QOL、Fontaine 分類、遺伝子発現解析、血管内皮機能、皮膚灌流圧測定についてそれぞれ表中に説明を加えました。

9 費用負担について

- 費用については、「総費用（10 回実施すると約 590,000 円）」を追記いたしました。

15 本試験の実施者及びお問合せ・ご相談先

- 夜間・休日の連絡先、直通番号或いは内線番号を以下の通り記載いたしました。

お問合せ先

〒234-0006 横浜市金沢区福浦三丁目9番地
公立大学法人横浜市立大学附属病院 腎臓・高血圧内科
田村 功一
電話番号：045-787-2800（代表）（内線6326）
FAX番号：045-701-3738（医学部循環器・腎臓内科学教室医局）

夜間・休日お問合せ先

〒234-0006 横浜市金沢区福浦三丁目9番地
公立大学法人横浜市立大学附属病院 腎臓・高血圧内科 当直医師へご連絡ください。
電話番号：045-787-2800（代表）
FAX番号：045-701-3738（医学部循環器・腎臓内科学教室医局）

ご相談先

〒234-0006 横浜市金沢区福浦三丁目9番地
公立大学法人横浜市立大学附属病院
福祉・継続看護相談室
ソーシャルワーカー
電話番号：045-787-2800（代表）（内線2823）
FAX番号：045-787-2903（福祉・継続看護相談室）

18 研究実施体制

研究機関：〒234-0006 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9
公立大学法人横浜市立大学附属病院
電話：045-787-2800（代表）
FAX：045-786-5775
研究代表者：血液浄化センター長
戸谷 義幸
電話番号：045-787-2800（代表）（内線6072）

以 上

先進医療審査の指摘事項（手良向構成員その2）に対する回答4

先進医療技術名：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アフェレシスによる内皮細胞活性化療法

2015年8月5日

所属・氏名 公立大学法人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

1. 選択基準(7)「1ヶ月以上にわたる、薬物治療を含むリスクファクターの是正（禁煙、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）では十分な効果を得られない患者」とありますが、何に対する効果なのかが不明確ですので、修正願います。

【回答】

選択基準(7)は、生活指導や薬物療法によっても閉塞性動脈硬化症のFontaine分類がIIA度以下に改善しない患者を指しております。ご指摘に従い、「1ヶ月以上にわたる、薬物治療を含むリスクファクターの是正（禁煙、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）ではFontaine分類IIA度以下に改善しない閉塞性動脈硬化症の患者」と定義します。

2. 登録時のデータは登録前2ヶ月以内と規定され、プロトコル治療は登録後2ヶ月以内に開始することが規定されていますが、主要評価項目のベースラインデータを最大で治療開始前4ヶ月まで許容することについて問題がないか再考願います。

【回答】

本試験では、第三者委員会で選択基準の評価を行うこととしました。そのため、登録前には選択基準の適格性評価などに時間を要することが考えられます。登録後については当施設の血液浄化センターの利用状況を踏まえ、登録後2ヶ月以内にプロトコル治療を開始するよう規定していましたが、可能な限り登録後は迅速にプロトコル治療に入るようにするため、登録後1ヶ月以内にプロトコル治療開始に変更します。

以上

先進医療審査の指摘事項（山本構成員その2）に対する回答5

先進医療技術名：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アフェレシスによる内皮細胞活性化療法

2015年8月6日

所属・氏名 公立大学法人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

1. 先の事前照会事項への回答として、症例の適格性を判断する第三者委員会が設置されることとなったため、その委員構成をお示し下さい。

【回答】

2015年7月31日付でお答えした回答2の3で「選択基準「(6) 膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等、経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA)による血管内治療(endovascular therapy: EVT), あるいは、バイパス術や血栓内膜摘除術などの血管外科的治療による血行再建が困難な患者」に該当するか判断する際には、心臓血管外科医等からなる第三者委員会を設置し第三者委員会で判断することとします。」としておりましたが、第三者委員会の調整を行い、プロトコルへも下記のように記載しました。

「15. 第三者委員会

15.1. 職務

本委員会は、研究対象者となり得る患者が本試験の適格基準を満たしているかを専門的見地から判断することを目的として設置する。

担当する委員は、本試験との利益相反のない者とし、客観的な立場から職務を遂行する。

15.2. 方法

研究対象者となり得る患者について連絡があったら、専門的見地から膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等、経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA)による血管内治療(endovascular therapy: EVT), あるいは、バイパス術や血栓内膜摘除術などの血管外科的治療による血行再建が困難であるかどうかを判断し、本試験への登録の可否について判断する。その判断は診療録へ記載する。

15.3. 委員

委員長：菅野 晃靖 公立大学法人横浜市立大学附属病院 循環器内科 准教授

委員：郷田 素彦 公立大学法人横浜市立大学附属病院 心臓血管外科 講師

委員：三上 太郎 公立大学法人横浜市立大学附属病院 形成外科 講師」

以上

第32回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：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アフェレシスによる内皮細胞活性化療法

2015年9月3日

所属・氏名 公立大学法人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

1. 本申請技術に関しては、本技術で用いるカラム（カネカ社製 LA-15）の他に、同じカネカ社製で、LA-15 より新しいカラムである AS-25 を用いた企業治験が既に別途展開されている（又はされていた）情報がある。
- ついては、
- 1) カラム LA-15 と AS-25 の間の「製品としての性状」の相違
 - 2) 両カラムの「臨床開発計画」及び「薬事申請・取得状況」の相違（各試験で対象となった適応症範囲の相違を含む）
 - 3) LA-15 を用いた今回の適応本申請技術を「先進医療」及び「引き続き治験等」で行う際に、カネカ社がどのレベルまで協力する予定なのか以上について概説されたい。

【回答】

- 1) カラム LA-15 と AS-25 の間の「製品としての性状」の相違

本申請技術に用います「LA-15」は、デキストラン硫酸を固定した多孔質のセルロースビーズが充填されており、患者から脱血した血液を血漿分離器により血球と血漿に分離し、「LA-15」カラムに血漿のみを通液する医療機器であり、医薬品医療機器法で既に承認されています。

一方、「AS-25」は、デキストラン硫酸およびL-トリプトファンを固定した多孔質のセルロースビーズが充填されており、前者「LA-15」とは異なり、患者から脱血した全血（血球および血漿）を直接、「AS-25」カラムに通液する医療機器であり、医薬品医療機器法未承認です。

このように、「LA-15」と「AS-25」ではアフェレシスの機序・方法が異なっており、また、治療効果等に関する両者間相違などについても明らかになっていません。

- 2) 両カラムの「臨床開発計画」及び「薬事申請・取得状況」の相違（各試験

で対象となった適応症範囲の相違を含む)

本申請技術に用います「LA-15」は既承認の医療機器（承認番号：16200BZZ01995000）で、適応症は難治性高コレステロール血症であり、その保険適用は、家族性高コレステロール血症、閉塞性動脈硬化症、巣状系球体硬化症です。

なお、閉塞性動脈硬化症に対するアフェリシス療法の保険適用内容は以下の通りです。

当該療法の対象となる閉塞性動脈硬化症については、次のいずれにも該当する者に限り、当該療法の実施回数は、一連につき3月間に限って10回を限度として算定する。（外来治療可）

ア フォンテイン分類Ⅱ度以上の症状を呈する者

イ 薬物療法で血中総コレステロール値 220mg/dL 又は LDL コレステロール値 140mg/dL 以下に下がらない高コレステロール血症の者

ウ 膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等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者

一方、「AS-25」については、以前から開発中の未承認医療機器であり、現在、検証的治験中です。対象はFontaine分類Ⅳ度限定であり、高コレステロール血症の限定はありません。

閉塞性動脈硬化症における「LA-15」の現行の保険適用範囲、今般申請する先進医療における「LA-15」の対象、開発中の「AS-25」の対象の概要については下表の通りです。

	LA-15（既承認）	LA-15（先進医療）	AS-25（開発中）
閉塞性動脈硬化症に対する血行再建術	困難	困難	困難
高コレステロール血症*	限定あり	対象外 （正コレステロール血症**が対象）	限定なし
Fontaine 分類	Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度	Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度	Ⅳ度

*ここでいう高コレステロール血症の定義は、医学的診断病名とは異なり、薬物療法で血中総コレステロール値 220mg/dL 又は LDL コレステロール値 140mg/dL 以下に下がらない高コレステロール血症の者を指します。

**ここでいう正コレステロール血症の定義は、血中総コレステロール値 220mg/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

症の者を指し、薬物療法により安定している者も含めます。

3) LA-15 を用いた今回の適応本申請技術を「先進医療」及び「引き続き治験等」で行う際に、カネカ社がどのレベルまで協力する予定なのか

本「先進医療」については、カネカ社とのこれまでの協議によりカネカ社の協力に関して既に確約を得られております。「引き続き治験等」に関しましても、本先進医療の結果も踏まえて、医師主導治験または企業主導治験の実施等、治験における協力体制等を含めて今後も協議・検討を進めていく予定です。

4) その他

本試験の実施に伴い、以前よりカネカ社との間で、本先進医療技術に係る医療機器本体である「リポソーターLA-15」に加え、その使用時に必須となる付属品である「サルフラックスFP、血漿交換療法用回路NK-M3R 及び賦活液」の一括提供について協議してまいりました。申請時には、「リポソーターLA-15」のみ確約を得ていましたが、この度カネカ社より「サルフラックスFP、血漿交換療法用回路NK-M3R 及び賦活液」の無償提供も可能と回答を得たため、あわせて申請書等を修正いたします。これにより、先進医療に係る総費用（1クール10回施行）が1,459,430円から1,286,150円に、患者負担分費用が589,430円から133,150円に、各々減少することとなり、患者負担の更なる軽減につながりました。

2. 今回の申請技術名に含まれる「内皮細胞活性化療法」の文言に付き、今回の臨床研究は効果のメカニズムまで明らかにするものではなく、係る文言が先進医療告示名に含まれることは誤解を生む素地となり得て不適切と考えられるため、先進医療技術名から「内皮細胞活性化」の文言を削除し、例えば「一を用いたLDLアフェレシス療法」等に適宜改変されたい。

【回答】

ご指摘いただきましたように、今回の申請技術名に含まれる「内皮細胞活性化療法」を削除いたします。また、今回の申請技術の対象者は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を対象としており、すでに保険適応の認められている高コレステロール血症との区別が明確になるように、申請技術名を「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」に修正いたします。

3. 同意説明文章 p8. の「6. 予期される効果及び危険性（先行研究の有無及びその内容）」の冒頭の文章で、「本療法は先に行われた臨床試験により、従来治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症患者さんを対象として行った場合に閉塞性動脈硬化症の症状改善といった、長期的治療効果が得られることが明らかになりました。」と述べられているが、実際に短期的・長期的にどの様に良くなったことが現状で明らかなのか、より具体的背景として症例数や改善効果等を明示したほうが患者に理解されやすいと思われ、適宜対応されたい。

【回答】

ご指摘いただきました箇所については、以下の様に表現を修正いたします。

「本療法による閉塞性動脈硬化症の改善効果は、治療抵抗性の閉塞性動脈硬化症で血液透析治療を受けている 19 名の患者さんを対象に先に行われた臨床試験により、治療前と比較して、本療法の 10 回目治療時には最大歩行距離、足関節上腕血圧比（ABI）の改善、また、本療法の 10 回目治療時から 3 ヶ月後におきましても最大歩行距離の改善が認められることが明らかになりました。」

（同意説明文章 p8. の「6. 予期される効果及び危険性（先行研究の有無及びその内容）」）。

以 上

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。

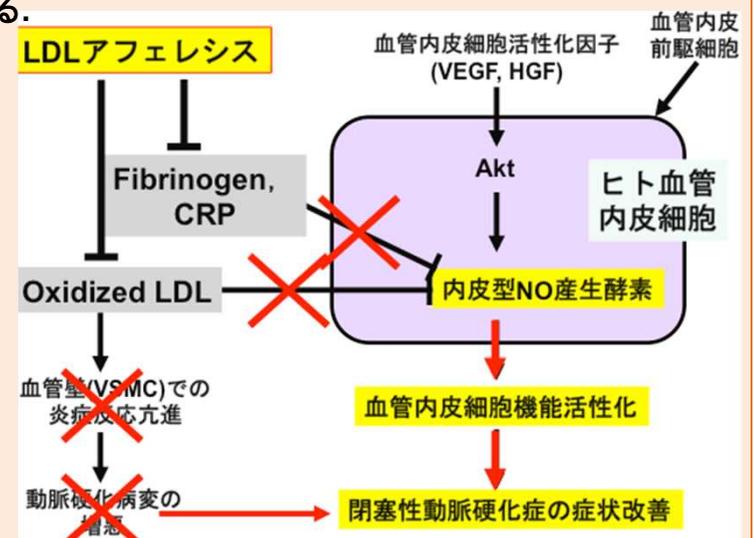
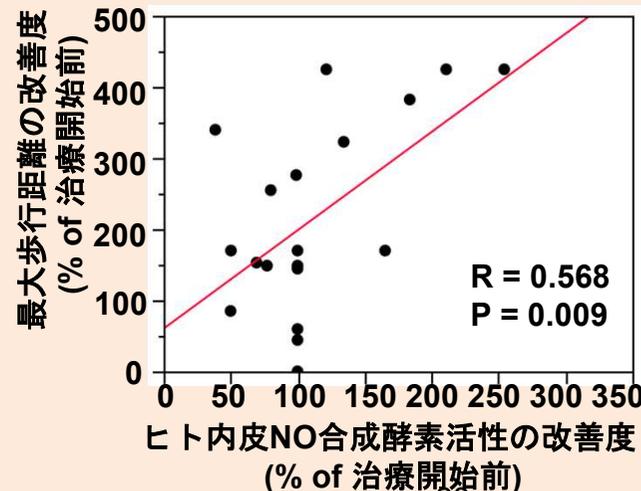
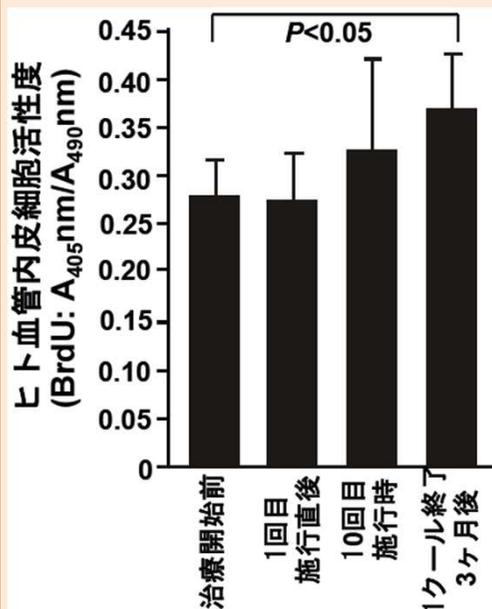
さらに、LDLアフェレシス治療前後の患者血清を用いたヒト血管内皮細胞培養系での検討を行い、血管内皮特異的NO合成酵素の活性化を介した血管内皮細胞機能の改善が重要であることを世界で初めて明らかにし、米国心臓病協会 (American Heart Association, AHA) 刊行の国際学術誌Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology に研究成果を発表しており、先進性が高いとともに、医学的に当療法の有効性が認められたことになる。

概要：

閉塞性動脈硬化症の患者(20~80歳)のうち、Fontaine分類ⅡB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。



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名:リポソーパー LA-15

適応疾患:治療抵抗性閉塞性動脈硬化症

臨床研究

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デキストラン硫酸カラムを用いたLDLアフェレシスによる内皮細胞活性化療法 (発表論文: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1058-65)

- ・試験デザイン: 単施設・単群臨床試験
- ・被験者数: 25例
- ・結果の概要: LDLアフェレシスにより最大歩行距離・ABI(足関節上腕血圧比)の長期的な改善が得られた。また, ABIの改善がより良好であった患者群において治療前LDLコレステロール値は高値ではなく, LDLアフェレシスによる持続的なLDLコレステロール低下も認めなかった。一方, LDLアフェレシスによる内皮細胞機能の活性化, および酸化LDL・フィブリノジェンの低下と長期的治療効果との間に有意な関連を認めた。

先進医療

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・試験

- ・試験デザイン: 単施設・単群臨床試験
- ・試験期間: 承認日から5年間
- ・被験者数: 35例
- ・評価項目: 主要評価項目
 - ・ABI(足関節上腕血圧比)
 - ・VascuQOL (Vascular Quality of Life Questionnaire)

企業主導試験または
医師主導試験

欧米での現状

薬事承認: 米国 無 欧州 無

ガイドライン記載: 無 進行中の臨床試験: 無

治験に至らなければ

新しい試験デザインの
先進医療または臨床試験の
追加を検討

当該先進医療における

・選択規準

①年齢20歳以上80歳未満の者②Fontaine分類II度以上の症状を呈する者③登録前2ヶ月以内の検査にて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の者④膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等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者

・除外規準

①インスリン治療によってもコントロール不良の糖尿病を有する者②重篤な肝疾患を有する者③ACE阻害剤の治療を中止できない者④その他担当医師が不適当と判断した者

・治療方法

当該療法の実施回数は, 一連につき3ヶ月間に限って10回を限度として行う(初回施行時のみ要入院治療)

・予想される有害事象 アレルギー症状、血圧低下、等

【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 公立大学法人 横浜市立大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症。

効能・効果：低侵襲治療であるとともに、療法施行前の血中総コレステロール値や LDL コレステロール値に依存せず、酸化ストレス軽減、血管内皮細胞活性化、血液凝固因子・炎症促進因子・接着因子低下の多面的な抗動脈硬化作用を持続的に発揮し、従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症の長期間の臨床症状改善に有効である。

【別添3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

1. 適格基準

- (1)登録時年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者
- (2)閉塞性動脈硬化症と診断された患者
- (3)登録前 2 ヶ月以内に Fontaine 分類 IIB 度以上（跛行出現距離 200 m 以下）を呈する患者
 - * 「跛行出現距離」は、移動は車椅子で行い、測定前に 5 分～10 分間安静を保ち、その後 50m の廊下を往復し、担当医以外の医師が測定する
- (4)登録前 2 ヶ月以内の検査にて ABI 値 0.7 未満の患肢を認める患者
- (5)登録前 2 ヶ月以内の検査にて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の患者
- (6) 膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等、経皮的血管形成術（percutaneous transluminal angioplasty: PTA）による血管内治療（endovascular therapy: EVT）、あるいは、バイパス術や血栓内膜摘除術などの血管外科的治療による血行再建が困難な患者
 - * 「血管内治療あるいは血管外科的治療による血行再建が困難」の判断は、循環器内科医等からなる第三者委員会で判断する
- (7) 1 ヶ月以上にわたる、薬物治療を含むリスクファクターの是正（禁煙、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）では Fontaine 分類 IIA 度以下に改善しない閉塞性動脈硬化症の患者
- (8) 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者

2. 除外基準

- (1)インスリン治療によってもコントロール不良の糖尿病を有する患者.
- (2)重篤な肝疾患を有する患者.
- (3)ACE 阻害剤の治療を初回施行の 2 週間前から最終施行日まで中止できない患者.
(なお、服薬を中止した場合はARB（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）及び直接的レニン阻害薬などの同効薬を代替治療として使用する.)
- (4)その他、医師の判断により対象として不相当と判断された患者。（例えば、明らかに他の疾患（整形外科領域疾患、神経疾患等）により間歇性跛行や安静時疼痛などの症状がある患者）

【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

7-1.1.1 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

(1)、(2) とともに、(LDLアフェレシス療法10回目終了1ヶ月後(±7日)の測定値) - (LDLアフェレシス療法1回目施行前2ヶ月以内の測定値)。なお、プロトコル治療期間(10回1クール)終了3ヶ月後の測定値の変化は副次的評価項目として評価する。

副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

7-1.2.1 臨床的検査

臨床的検査については、次の(A)から(D)の各項目を副次的評価項目とする。

(A) 他覚的臨床症状

- (a) 跛行出現距離、最大歩行距離
- (b) 潰瘍 (Fontaine IV度)

(B) 自覚的臨床症状

- (a) VascuQOL (Vascular Quality of Life Questionnaire)
- (b) 安静時疼痛 (Fontaine III度, IV度)

(A) 及び (B) は、登録前2ヶ月以内、10回目終了1ヶ月後(±7日)、プロトコル治療期間(10回1クール)終了3ヶ月後(±14日)に評価する。

中止となった場合は、中止時(～+2日)、LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後(±14日)の計3回評価する。

(C) 血液検査

LDLアフェレシス療法初回施行前、LDLアフェレシス療法10回目終了1ヶ月後(±7日)、プロトコル治療期間(10回1クール)終了3ヶ月後(±14日)に評価する。

中止となった場合は、中止時(～+2日)、LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後(±14日)の計3回評価する。

- (a) LDL-コレステロール (直接測定法)、HDL-コレステロール、総コレステロール、中性脂肪
- (b) フィブリノゲン、高感度CRP
- (c) 酸化LDL (MDA-LDL)、ペントシジン、derivatives of reactive oxidative metabolites (d-ROMs), biological anti-oxidative potential (BAP)

(D) 血液中の白血球での遺伝子発現解析

酸化ストレス関連因子 (p22-phox, NOX1, Rac 1 など) レニン-アンジオテンシン系構成要素

(レニン, アンジオテンシノーゲンなど), アンジオテンシン II 受容体とその結合因子 ATRAP

の mRNA 発現レベルについて, 登録前 2 ヶ月以内または LDL アフェレシス療法初回施行前, LDL アフェレシス療法 10 回目終了 1 ヶ月後 (±7 日), プロトコル治療期間 (10 回 1 クール) 終了 3 ヶ月後 (±14 日) に評価する.

中止となった場合は, 中止時 (〜+2 日), LDL アフェレシス最終施行後 3 ヶ月後 (±14 日) の計 3 回評価する.

7-1.2.2 理学的検査

登録前 2 ヶ月以内, 10 回目終了 1 ヶ月後 (±7 日), プロトコル治療期間 (10 回 1 クール) 終了 3 ヶ月後 (±14 日) に評価する.

中止となった場合は, 中止時 (〜+2 日), LDL アフェレシス最終施行後 3 ヶ月後 (±14 日) の計 3 回評価する.

(a) 脈波伝播速度測定 (PWV)

(b) 中心血圧

(c) 心臓足首血管指数 (CAVI)

(d) 血管内皮機能 (FMD, Endo-PAT)

(e) 皮膚灌流圧測定検査

(f) MRA, 下肢動脈造影, あるいは DSA (Digital Subtraction Angiography) : 腸骨動脈, 大腿動脈, 膝窩動脈, 脛骨動脈, 足背動脈・内果動脈

(g) 足関節上腕血圧比 (ABI) : 主要評価項目と同様に, 左右下肢の平均値を用いて評価を行う.

7-1.2.3 下肢・足趾切断術の有無

LDL アフェレシス療法導入時から LDL アフェレシス治療終了後 3 ヶ月後までの期間を対象として, 下肢・足趾切断術の有無を確認する. 中止の場合は, LDL アフェレシス療法導入時から LDL アフェレシス療法最終施行後 3 ヶ月後までの期間を対象とする.

7-1.2.4 Fontaine 分類の変化

Fontaine 分類について, 閉塞性動脈硬化症の改善・進行を登録前 2 ヶ月以内, 10 回目終了 1 ヶ月後 (±7 日), LDL アフェレシス療法終了 3 ヶ月後の計 3 回確認・評価確認する. 中止となった場合は, 中止時 (〜+2 日), LDL アフェレシス最終施行後 3 ヶ月後 (±14 日) に評価する.

7-1.3. 安全性の評価項目

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) に発生した有害事象、

副作用の発現例数、発現件数を集計する.

【別添5】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療承認後5年間を予定

予定症例数：35例

既の実績のある症例数：20例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	閉塞性動脈硬化症，慢性腎不全	(自)	経過良好	Fontaine分類IIb，両側性瀰漫性病変に対し10回のLDLアフェレシス療法を施行。合併症なく，歩行距離が150mから10回目施行時225mに改善した。
年齢 76歳 性別 男		平成15年06月16日 (至) 平成15年07月23日		
整理番号2	閉塞性動脈硬化症，慢性腎不全	(自)	経過良好	Fontaine分類IIb，両側性瀰漫性病変に対し10回のLDLアフェレシス療法を施行。合併症なく，歩行距離が175mから施行3ヶ月後500mに改善した。
年齢 74歳 性別 男		平成15年10月13日 (至) 平成15年11月09日		
整理番号3	閉塞性動脈硬化症，慢性腎不全	(自)	経過良好	Fontaine分類III，両側性瀰漫性病変に対し10回のLDLアフェレシス療法を施行。合併症なく，歩行距離が52mから施行3ヶ月後180mに改善した。
年齢 62歳 性別 男		平成15年11月04日 (至) 平成15年12月26日		
整理番号4	閉塞性動脈硬化症，慢性腎不全	(自)	経過良好	Fontaine分類IIb，両側性瀰漫性病変に対し10回のLDLアフェレシス療法を施行。合併症なく，歩行距離が170mから施行3ヶ月後400mに改善した。
年齢 63歳 性別 男		平成16年1月05日 (至) 平成16年1月15日		
整理番号5	閉塞性動脈硬化症，慢性腎不全	(自)	経過良好	Fontaine分類IIb，両側性瀰漫性病変に対し10回のLDLアフェレシス療法を施行。合併症なく，歩行距離が70mから10回目施行時380mに改善した。
年齢 75歳 性別 男		平成17年08月01日 (至) 平成17年09月16日		
整理番号6	閉塞性動脈硬化症，慢性腎不全	(自)	経過良好	Fontaine分類IV，両側性瀰漫性病変に対し10回のLDLアフェレシス療法を施行。合併症なく，歩行距離が歩行不可能から施行3ヶ月後500mに改善した。
年齢 49歳 性別 男		平成18年05月25日 (至) 平成18年05月26日		
整理番号7	閉塞性動脈硬化症，慢性腎不全	(自)	経過良好	Fontaine分類IIb，両側末梢性瀰漫性病変に対し10回のLDLアフェレシス療法を施行。合併症なく，歩行距離が300mから10回目施行時900mに改善した。
年齢 71歳 性別 男		平成20年05月20日 (至) 平成20年06月06日		

他11例（閉塞性動脈硬化症，慢性腎不全）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	閉塞性動脈硬化症, 慢性腎不全	(自)	不変	Fontaine 分類 IIa, 両側性瀰漫性病変に対し 10 回の LDL アフェレシス療法を施行. 合併症ないが, ABI 値が開始前 0.89, 10 回目施行時 0.89 と改善なし.
年齢 55 歳 性別 男		平成17年08月31日 (至) 平成17年09月20日		
整理番号 2	閉塞性動脈硬化症, 慢性腎不全	(自)	不変	Fontaine 分類 IV, 両側性瀰漫性病変に対し 10 回の LDL アフェレシス療法を施行. 合併症ないが, ABI 値が開始前 0.61, 10 回目施行時 0.52 と改善なし.
年齢 62 歳 性別 女		平成19年03月29日 (至) 平成19年03月31日		

他 0 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠:

主要評価項目である ABI の介入前後の変化量に対する、対応のある t 検定に基づく検出力ベースのサンプルサイズ設計を行った。附属病院における既存データより変化量を 0.075、その標準偏差を 0.16 と見積もった。片側有意水準 0.05、検出力 0.8 の設定の下で必要症例数は 29 例と算出された。29 例を登録するとき、VascuQOL に関しても効果が検出されるかどうかを以下の設定で検討した。まず、4 ヶ月の追跡で VascuQOL の MID を評価した Conijn et al., 2015 の研究によれば、MID は 0.87 で、VascuQOL の SD は 1.2 程度であった。また、6 ヶ月の追跡で VascuQOL の MID を評価した Frans et al., 2014 によれば、MID は 0.36 (または 0.48) で、VascuQOL の SD は 1 程度であった。これらを参考に、LDLA が MID 以上の改善効果を持つとした場合に、本研究で統計的有意差がつく確率 (検出力) をいくつかの設定で計算した (表参照)。改善が 0.4 の場合は検出力が多少小さいが、多くの場合において MID 以上の改善効果をもっていれば、29 例で効果の検出が期待されることがわかる。そのため、必要症例数は 29 例で十分であると本研究では判断した。以上より、若干の解析除外例を考慮して 35 例を集積目標症例数とする。

表 29 症例での検出力

		MID				
		0.4	0.5	0.6	0.7	0.8
SD	1	68%	84%	93%	98%	100%
	1.2	54%	71%	84%	92%	97%

MID: minimum important difference, SD: standard deviation

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1. プロトコル治療

登録後1ヶ月以内に治療を開始する。

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。この1クール10回のLDLアフェレシス療法の施行が完了した時点で、プロトコル治療の完了とする。なお、初回施行時のみ入院治療とする。

プロトコル治療施行期間（10回1クール）中のLDLアフェレシス療法の施行スケジュールは、保険診療で行われる場合の『一連につき3月間に限って10回を限度として施行』の条件を満たすような例えば以下の施行スケジュールとする。

2回/週 × 2週間 + 1回/週 × 6週間 = 10回

2回/週 × 5週間 = 10回

1回/週 × 10週間 = 10回

(LDLアフェレシス療法治療頻度は患者の病態・都合および血液浄化センターの運用状況により上記において決定される)

また、血漿処理量は一回につき3~4リットルとし、血液流量50~100ml/minのうち約30%を血漿流量とするため、一回の治療時間は約2-3時間である。副作用も重篤なものではなく低血圧などであり低侵襲である。

なお、LDLアフェレシス療法施行中はデキストラン硫酸がカリクレイン・キニン系を活性化するため血中ブラジキニンが上昇するが、ACE阻害剤服用例では著明にブラジキニンが上昇して血圧低下をきたす可能性がある。したがってACE阻害剤服用中の場合、初回施行の2週間前から薬剤中止が必要であり、ACE阻害剤の服薬を中止した場合はARB（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）及び直接的レニン阻害薬などの同効薬を代替治療として使用する。抗凝固剤をヘパリンではなくナファモスタットメシレートを使用することによりブラジキニンの上昇が抑えられ、血圧低下を防止できる。

2. プロトコル治療の中止基準

以下の基準に該当した場合、施設の実施責任医師または担当医師はプロトコル治療を中止する。「中止日」は中止の理由となる事象が発現した日ではなく、担当医師が中止を判断した日とする。(1)の中止症例は、可能な限り観察を継続する。

- (1) 有害事象の発現により医師が試験治療の継続困難と判断した場合
- (2) 被験者から試験治療中止の申し出があった場合
- (3) 被験者が転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難となった場合
- (4) 登録後、不適格症例であることが判明した場合

(5) その他の理由で、担当医師が試験治療の継続ができないと判断した場合

3. 併用治療・支持療法

1.3.1. 併用禁止治療

(1) ACE 阻害剤 ACE 阻害剤服用中の場合、初回のプロトコル治療施行の 2 週間前からプロトコル治療最終施行日まで薬剤中止が必要である。

なお、服薬を中止した場合はARB（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）及び直接的レニン阻害薬などの同効薬を代替治療として使用する。

1.3.2. 併用可能治療（原則としてプロトコル治療施行期間（10 回 1 クール）の使用薬剤の投与内容、投与量の変更はしないこととする）

(1)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）

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（腎臓内科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本アフェレシス学会認定専門医又は日本透析医学会専門医）・ 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ 5 ）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（腎臓内科及び循環器内科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：当該技術の経験を5年以上有する常勤の、日本アフェレシス学会認定専門医又は日本透析医学会専門医1名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：循環器内科医師1名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（臨床工学技士1名以上）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 200 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 10 対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要（内科医1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 審査開催の条件：2ヶ月に1回以上開催されること。なお、毎月開催でない場合には随時審査を行う体制を有すること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 症例以上）・不要

