

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山本 晴子 技術専門委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	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
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☒ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ 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。 今回の臨床試験計画に沿って当該試験が完遂し、有効性と安全性に関して肯定的な結果が得られた場合には、保険収載を検討できる可能性が生じる。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 技術部会において、臨床試験計画については十分吟味されている。

「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
(整理番号 B074)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長代理 山口 俊晴

京都府立医科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：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
適応症：バージャー病による重症虚血肢
内容： (先進性) 閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）は四肢の末梢血管に閉塞をきたし、主に下肢に虚血症状を引き起こす疾患である。男性に圧倒的に多く（男女比 9:1）、発症や増悪には喫煙の関与が知られているが、明らかな原因は不明で難病指定されている。発症年齢は 30～40 代の青壮年期に多く、下肢切断等の合併症で QOL や ADL が低下することは大きな問題である。 この疾患に対する一般的な治療法は、まず禁煙・食事療法を含めた生活環境の改善を指導したうえで、血管を拡張させる薬物、血栓の形成を抑制する（血を固まりにくくする）薬物、側副血行（組織への血流を保つために生じる迂回血行路）を発達させる薬物の投与を行う。また虚血骨格筋への血流を増やし痛みや潰瘍といった虚血に伴う症状や状態の軽減・治癒を目指し、静脈や人工血管を使いバイパスを作製する手術による血行再建術を行う。しかしながら、動脈硬化による血管閉塞と異なり末梢ほど病変が強いために、血行再建手術が可能な症例は 20%以下と少なく、またバイパスの開存率も十分には期待できず、症状の再発を繰り返すことが多いのが現状である。これらの治療法でも虚血による疼痛・潰瘍・感染管理が困難な症例は患肢切断が免れない。 血管再生療法とは自家の骨髄液中から単核球細胞分画を取り出し、虚血症状のある骨格筋内へ移植することにより血管の再生を促す治療法である。2008 年に発表された『自家骨髄単核球細胞移植による末梢閉塞性動脈疾患患者の血管新生治療に関する多施設臨床試験』（TACT 研究）においては、閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）患者で 80%以上の治療効果を有することが発表された。本治療はこれまでに評価療養である先進医療 A として行われ、従来の標準治療に抵抗性のバージャー病患者に対する有用性が示唆されており、さらなる安全性・有効性の検討が必要と考えられる。

(概要)

本技術は閉塞性血栓血管炎（バージャー病）を対象とし、自家骨髄単核球細胞を、虚血患側肢の膝下以遠の骨格筋内に移植することで血管の再生を促す治療法である。本技術の有効性および安全性について単群試験で検証する。

- ・対象患者：保険収載された標準治療で回復がない、Fontaine III-IV、患側皮膚組織灌流圧（SPP）が 30mmHg 未満のバージャー病患者
- ・主要評価項目：患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量
- ・副次評価項目：6 分間歩行距離、SPP 値 30mmHg 以上の達成、疼痛の変化、虚血性潰瘍面積、Fontaine 分類、血管 Volume の変化、ABI、患肢大切断の有無及び切断までの期間
- ・安全性評価項目：全生存期間、有害事象
- ・予定試験期間：3 年間（登録期間 2 年間）
- ・予定症例数：25 例

(効果)

従来の治療で改善が得られない症例に対し、自己の骨髄液中から取り出した、骨髄単核球細胞を虚血下肢の骨格筋内に移植することで、末梢血管の新生・増殖を促す。それに伴い、虚血に伴う安静時疼痛や潰瘍の改善を目指す治療法である。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は 842,532 円である。そのうち先進医療にかかる費用は 250,900 円であり、全額患者負担である。

申請医療機関	京都府立医科大学附属病院
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

【第 1 回目審議】

(1)開催日時：平成 29 年 2 月 16 日（木） 16:00～18:25

（第 53 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

京都府立医科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「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 53 回先進医療技術審査部会資料 1－6、1－7 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B074 に対する先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

【第 2 回目審議】

(1)開催日時：平成 29 年 5 月 18 日（木） 16:00～17:35

(第 58 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

京都府立医科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「適」として了承し、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 3) 第 58 回先進医療技術審査部会資料 1－2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

京都府立医科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 B074)

評価委員 主担当：真田
副担当：掛江 副担当：山中 技術専門委員：

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	京都府立医科大学附属病院
医療技術の概要	本技術は閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）を対象とし、自家骨髄単核球細胞分画を、虚血症状のある骨格筋内へ移植することにより血管を再生させる治療法である。本技術の有効性および安全性について標準治療群を対象とし、ランダム化比較試験として検証する。 ・ 主要評価項目：3ヵ月時点での患側 SPP 値の改善割合 ・ 副次評価項目：6分間歩行距離、疼痛の変化、虚血性潰瘍面積、Fontaine 分類、血管 Volume の変化、ABI、患肢大切断の有無及び期間、全生存期、有害事象 ・ 予定試験期間：3年間（登録期間2年間） ・ 予定症例数：26例（試験治療群13例、標準治療群13例）

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ ☐ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ ☐ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 本技術の実施体制及び、本技術に見込まれる有用性については、指摘に伴い再検討が適切になされ、反映されたため「適」と考えます。		
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。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ ☐ 不適
5. 補償内容	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。） コントロール群（標準治療群）に割り当てられた場合にどのような治療になるの		

か（標準治療のみでの観察と記載されているが、標準治療に含ま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等が併用禁止となっていること等、一般の方には具体的内容が伝わらないと思います）、また、標準治療で回復の見込みがないという判断がいつ誰によってされているか等、被験者候補者の方々に対する本研究の説明において十分に説明されているとは判断できませんでした。さらに、採取する骨髄液の量および細胞移植に用いる量と検体保存に供する量等についての説明がなく、唐突に検体保存の同意が求められているのは説明不足であり、また新法に基づく検体の長期保管と研究利用のための検体保存の説明が各々曖昧で被験者には理解されないと考えます。

補償については具体的な記載がなく、その内容が妥当であるか判断できませんでした。

以下、修正をお願いしたい点を具体的に示します（上記指摘との重複含む）。

- 1) 「臨床試験」と「臨床研究」が混在。（責任医師の表記についても同様。）統一が必要と考えます。
- 2) 2 頁中頃「特定認定再生医療等委員会の承認及び審査を経て」は「審査及び承認」の誤りと考えます。
- 3) 3 頁下段「将来、あなたの手足を切断せざるを得なくなるかもしれません。また、切断した場合は日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」は事実かも知れませんが、本研究に参加しなければ切断になって QOL が低下しますと脅しているように読めます。切断の可能性があるという説明に留め「また、切断した場合は日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」は過大な説明であるので削除すべきと考えます。
- 4) 4 頁 2 行目「有効であるか検討しました。」6 行目「安全性と有効性が証明されました。」とありますが、ではなぜまた臨床研究をしなければならないのか？被験者は疑問に思われると思います。なぜ本研究が必要であるのかを追記頂く必要があると考えます。
- 5) 5 頁 4 行目「過去の研究や報告より、有効性は 1－3 ヶ月に認められてくることが多く、標準治療群におきましては 3 ヶ月の観察期間を置くことといたしました。」とありますが、標準治療群は有効性が期待される治療をしていないわけですから、被験者候補者にはこの記載だけでは混乱するかと。再生治療群（介入群）の治療効果を判断するために半数の方には最初に標準治療群に入って頂き、3 ヶ月の観察期間を経て再生治療を受けて頂きます。再生治療の効果は、過去の研究や報告から 1－3 ヶ月で確認されると推測されますので、標準治療群の方々には 3 ヶ月間観察を主とした標準治療によってお待ち頂くことになります。という感じの説明になるのではないのでしょうか？
- 6) 5 頁中段の方法についての 2 行目から「事前に本人とご家族でよく話し合いをしていただき、ご本人の意思を尊重し、研究への参加の同意を頂きます。」とありますが、同意能力のある成人に対してこの記載は違和感を覚えます。プロトコル上も本人の自発的な同意しか求めていますので、厳密にはプロトコルとの齟齬にあたるかと。説明文書の 6 頁 1) でも「患者様および患者様家族からインフォームド

コンセント」とあります。

7) 標準治療群について、具体的に3ヶ月の間にどのような治療を受けられるのか、標準治療に含まれていないはずの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等が併用禁止となっていること等、丁寧に説明する必要があると考えます。

8) 14頁の研究の中止についてですが、1)の本人が治療中止を申し出た場合と、6)の本人が同意を撤回した場合は同じではないでしょうか？（治療中止を申し出た場合は同意の撤回の手続きをすることになるはずです。）また、ここで突然「代理人」が登場しますが、本人同意で実施していたが途中で本人の意思能力が失われるという事態を想定しての説明でしょうか？せめて15頁中段「ただし、本試験において代理人による中止を認めるのは、被験者本人の意思決定が困難な場合とする。」ではなく、「ただし、本研究において代理人による中止が認められるのは、研究遂行中に被験者本人が意思決定できない状態に陥った場合に限る。」というのが正しい記載ではないでしょうか？

9) 15-16頁の「補償」の記載をより具体的にお願いします。

10) 8頁に採取する骨髄量およびその量が適量であること（どのくらい細胞移植に必要であるか等）を加筆してください。また骨髄採取のリスクの説明も加えて下さい。

11) 同頁の下段、10年間の凍結検体の保存とあるが、新法上の保存義務と研究利用の検体保存は各々分けて説明し、どちらの検体保存についての同意を求めているのかを明確にしてください。特に研究利用への保存については余剰検体であることを明記しないと研究用に余分に採取されるような不安を与える可能性があるかと。本来研究終了後に廃棄する予定のものを将来の研究用に保存したいと考えていることを説明してから同意書のチェック欄にチェックをお願いする必要があるのではないかと考えました。（なお、研究終了とはいつのことを差し、いつ余剰検体が発生するのかも明らかにしてください。）

（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。）

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。）

コントロール群に割り当てられた場合に具体的にどのような治療が受けられ、どのような治療が受けられないのかを適切に追記修正をしてください。検体の保存についても適切に加筆修正をお願いします。また、補償についてもより具体的な説明の追記修正をしてください。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適

9. 治療計画の内容	☒ 適	・	☐ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・	☒ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 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	☒ 適	・	☐ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・	☐ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 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	☒ 適	・	☐ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 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。）

- ・ ベースライン SPP<30mgHg を対象集団とし、試験治療または標準治療に無作為化する。主要エンドポイントは、改善の指標となる SPP $\geq$ 30mgHg を“イベント”とした、time-to-event 型である。試験治療群は「SPP $\geq$ 30mgHg」となるまでの時間を有意に短縮するというのが研究仮説である（ログランク検定を実施）
- ・ しかし、ベースライン SPP $\geq$ 20mgHg とベースライン SPP<20mgHgの間では、ベースライン値が異なるために、イベント「SPP $\geq$ 30mgHg」を達成する臨床的意義は異なる。本研究の有効性評価ではこの点が課題である。
- ・ 介入前後（ベースラインと3ヶ月後）の SPP 変化量をエンドポイントにすることは考えられるが、SPP<20mgHg では、検出限界（左側打ち切り）が頻繁に生じるため、ベースラインの値が得られず、この方法は採用できない。
- ・ 本研究では「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」を対象としながら、対照群では、その「保険収載された標準治療」、つまり交感神経節ブロック、血流改善薬及び消炎鎮痛剤等を行うことになっている。当然、有効性はゼロであると思われるが、実際、申請者自身も、標準治療群に関しては治療後の SPP $\geq$ 30mgHg への改善はほぼ認めない、つまり改善率は 0%であることを予想している。一方で、介入治療は過去データから劇的な効果が予想されている。
- ・ ベースライン SPP<20mgHg では無作為化をする必要はなく、「SPP $\geq$ 30mgHg」の%を主要エンドポイントとするシングルアーム研究として実施すればよいのではないか。
- ・ 一方、SPP $\geq$ 20mgHg サブグループにおいては、介入前後（ベースラインと3ヶ月後）の SPP 変化量をエンドポイントとし、たとえば、臨床的に意味のある改善幅である SPP 変化量+10（SPP20→30、SPP29→39）を期待仮説とした無作為化研究あるいはシングルアーム研究とにすることは考えられるであろう。

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。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	26 例（再生治療群 13 例、標準治療群 13 例）	予定試験期間	3 年間（登録期間 2 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。） 以下コメント欄に記載したように、下記の各事項につき再検討されたい。 ●SPP 値に係る評価方法について ●標準治療の定義及び充足性の評価について ●プロトコル治療と試験期間について ●補償内容及びその記載について 加えて、掛江構成員による倫理的観点からの評価に係るコメントに記載された各指摘につき適切に対応されたい。				
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。） 【SPP 値に係る評価方法について】 山中構成員のご指摘のように、主要評価項目に係る指標である SPP については、20 未満群と 20 以上 30 未満群においては臨床的有効性に係る評価の意義が異なると考えられ、場合によっては SPP の変化に対して異なる評価方法をとる必要があると考えられる。 よって、標準治療群と技術適用群の間の臨床的有効性に係る評価方法を、両 SPP 群の各々において再検討されたい。 【標準治療の定義及び充足性の評価について】 掛江構成員のご指摘にもあるように、登録基準に「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」と定義されているものの、具体的にいずれの治療を指すのか、試験計画書（実施届出書含む）及び同意文書に明確に記されていない。また標準治療群にあつては「現状の標準治療を継続」とあるが、各々の症例にそれがベストエフォートなのか否かの評価及び、さらにはどのような治療内容をもってベストエフォートと定義するのかが、試験計画書（実施届出書含む）にも同意文書にも明確に記載されていない。さらに同意文書の中で「一般的な治療」と「標準治療」の文言が混合して使用されている点も、さらに上記の明確さを欠く一因と考える。 よってこれらを勘案して各文書に適切に具体的に記載されたい。 【プロトコル治療と試験期間について】 試験計画書の概要及び同意文書には、標準治療群について「従来の標準治療のみで経過観察（3 ヶ月）、観察期間終了後に再生治療を提供する」と明記されているものの、詳述された試験計画を見ると試験期間として定義されているのは割付け後 3 か月間の評価終了時までで、「プロトコル治療中止又は終了後（評価期間終了後）の治療は特に制限しない」と記載されている。仮に先進医療としての評価終了後に				

標準治療群に対して（あくまで自由選択の一環として）本技術を続けて施行する場合、その実施は先進医療外の扱いとなると認識するが、現行の同意文書ではその際の実施そのものや費用負担についても先進医療の扱いとなるとの認識を生じかねない書きぶりとなっている。

よって、上記の考え方に沿い、最終的に齟齬が生じないように文書記載を整備されたい。

【補償内容及びその記載について】

本研究では試験計画書（実施届出書）の中で、「賠償」と「補償」の違いを改めて定義し、前者については臨床研究賠償保険等への加入等で適切に対応されていると思われる。一方「補償」については、研究者によって改めて「試験に係る被験者に生じた健康被害によって被験者の被った損失を適切に補うため、実施責任者が定めた補償規定に基づいてなされる給付をいい、「医療費」、「医療手当」及び「補償金」からなる」と定義されており、「被験者に健康被害が生じた場合、実施医療機関はその治療に関する医療の提供など必要かつ適切な処置を行う。」と記載されているが、さらに「当該健康被害が試験機器の適正使用により生じ、試験機器との因果関係があると実施責任者が判断した場合、実施責任者はその補償費用を負担する。ただし、医療費、医療手当は支払われない」と記載されており、同意文書には「もしもこの臨床研究に参加している間に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、適切で十分な治療が受けられます。さらに健康被害の補償の請求ができ、その内容に応じた補償が受けられます」と記載されている。この場合、1)「実施責任者が定めた補償規定」が被験者に適切に説明されていない、2) 医療費・医療手当は、当該健康被害が試験機器との因果関係があると実施責任者が判断した場合を含めていかなる場合も支払われず、仮に補償費用が発生する場合でも被験者から請求しないと支払われないなど、倫理的問題を生じうると考えられる。一方、臨床研究に係る健康被害の回復に係る医療費は、正当な事由のない限り、いわゆる臨床研究「補償」保険が妥当な条件でカバーできる範囲内の限りにおいては最大限無償・無条件で提供される環境が予め整備されることが倫理的に望ましい。

よって、上記の整備のために臨床研究「補償」保険への追加加入を視野に入れた整備を検討され、それが不可能な場合は正当な事由を示し、その上で各文書に係る変更を齟齬のないように適切に反映されたい。

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、閉塞性血栓性血管炎（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游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、にわかに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ので、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「tcPO₂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「tcPO₂30mmHg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「tcPO₂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、tcPO₂40mmHg以上は虚血レベル1、30～39mmHgは虚血レベル2、30mmHg未滿は虚血レベル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「tcPO₂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 Wifl 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 頁シェーマ内、試験実施計画書 3 頁シェーマ内及び 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 0.5×10^9 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 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ご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、せっ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の目的は、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、 α 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、 α 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)Wifl 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 tcP02 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化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、またその際、標準治療群と本療養群とについて SPP20mmHg 以上か未満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ないのか、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になります。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。

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。

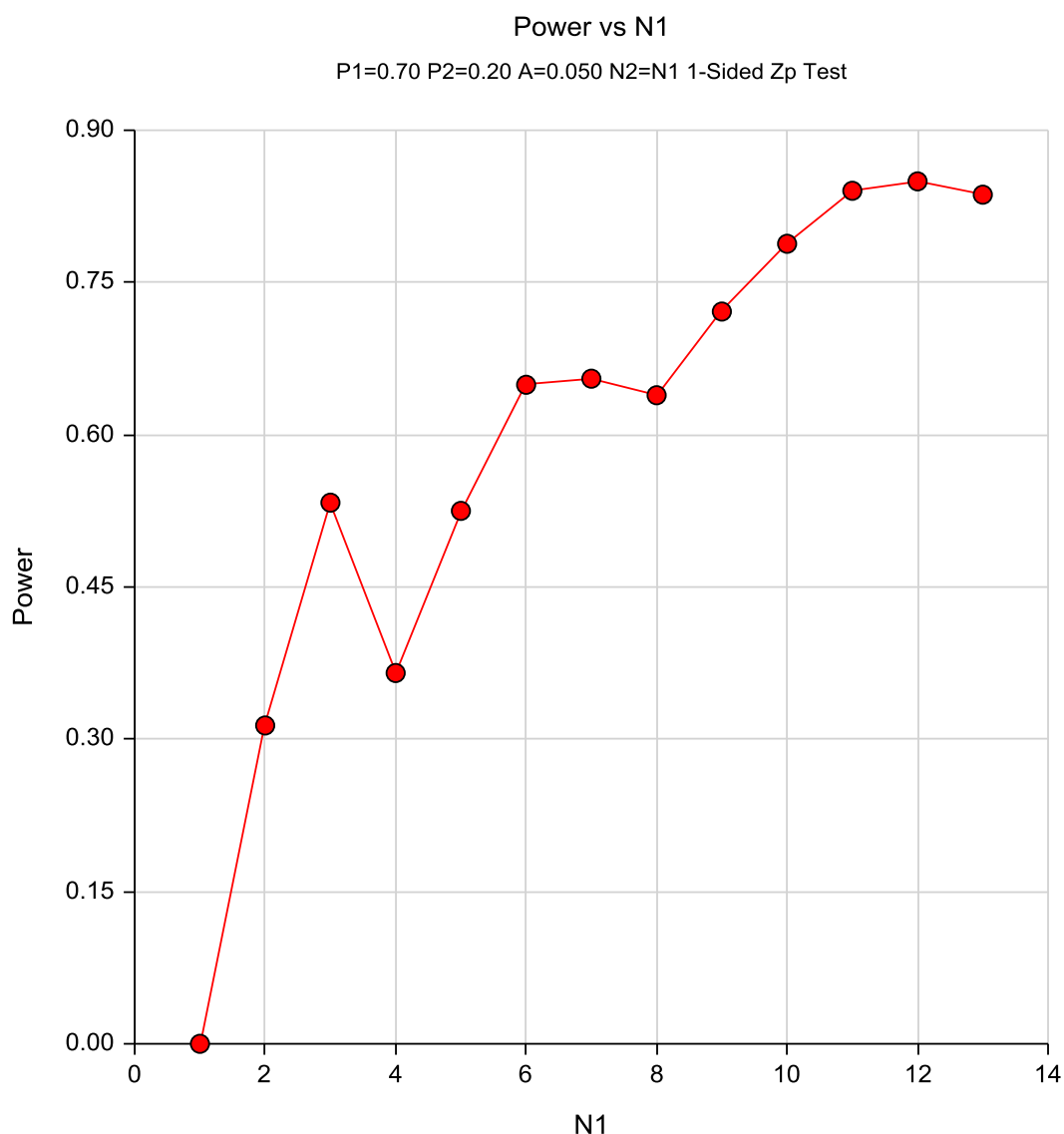
【回答】

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 Wifl 分類を副次評価項目に加えるべきではないかとの指摘に対し、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)Wifl 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。

Wifl 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(TcP02)
- ・ 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
- ・ TcP02
- ・ 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。

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。

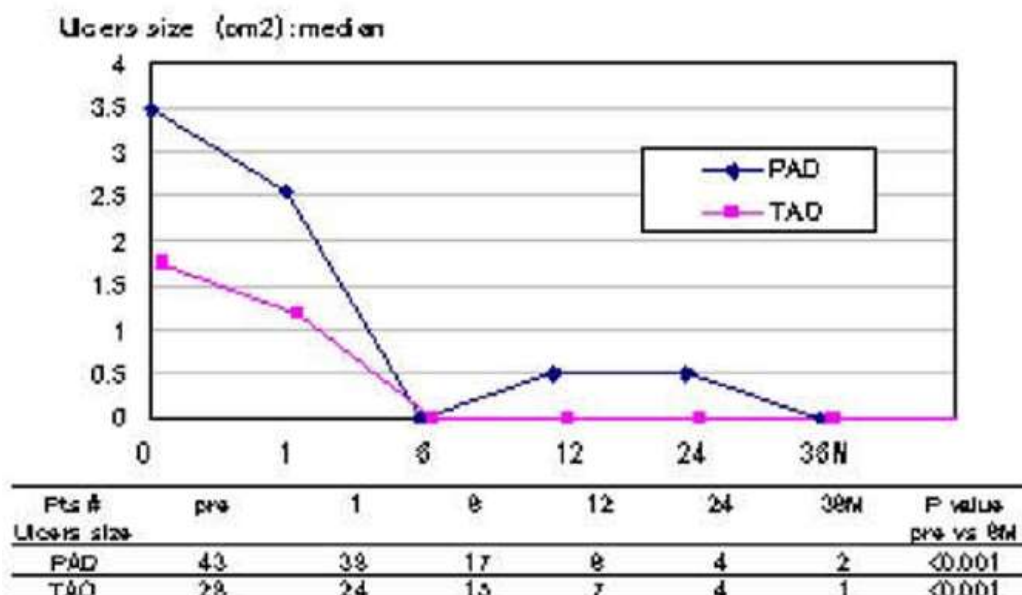
【回答】

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」としてはいますが、「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、T_{cp}O₂ 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 T_{cp}O₂ 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 T_{cp}O₂ 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 TcpO₂ 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 TcpO₂ 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。

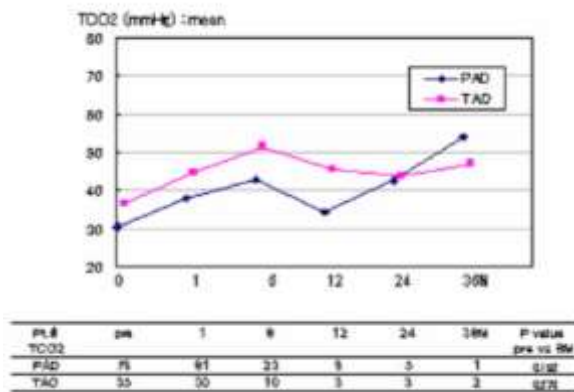
- ② 末梢動脈疾患の循環器ガイドラインにて「TcpO₂ が 30%以下、SPP が 30～40mmHg 以下では組織治癒は困難と考えられている」とあり、試験実施計画段階で SPP 値 40mmHg 以上を主要評価項目とするかについて検討しましたが、断定するには根拠に乏しく、これまでの多くの重症虚血肢に対する臨床研究の論文に従い、30mmHg 以上となることを主要評価項目としました。

- ③ 参考文献⑤の THE LANCET・Vol 360・August 10, 2002 より、数ヵ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 TcpO₂ 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 TcpO₂ 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 ヶ月の TcpO₂ 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 TcpO₂ 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）



- 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 $\geq$ 30mmHg 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】

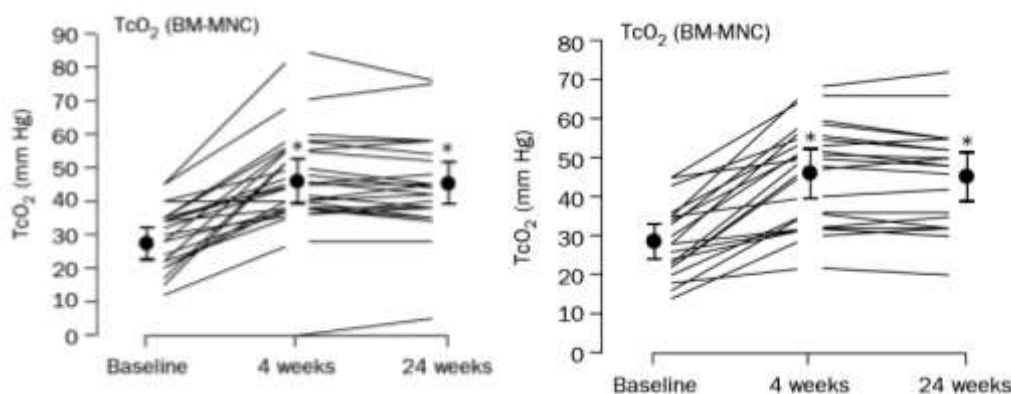
御指摘誠に有難うございます。骨髓単核球細胞 (BM-MNC) による血管再生療法の有効性を報告した論文の一つに、提出書類の参考文献⑤にも添付いたしました THE LANCET・Vol 360・August 10, 2002 があります。こちらでは、経皮的酸素分圧 (TcpO₂ (図中では TcO₂ と記載)) を用いておりますが、治療前の TcpO₂ 値が 30mmHg 以下の症例の 80%以上が、30mmHg 以上へ有意に改善している結果が得られました。(図 1 は単肢虚血、図 2 は両側肢虚血に

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)

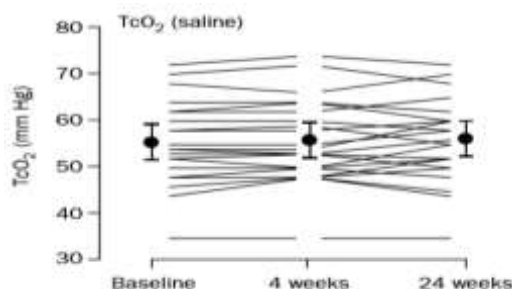


また、標準治療群に関しては「保険収載された標準治療」を行うこととし、つまりは交感神経節ブロック、血流改善薬及び消炎鎮痛剤等の併用禁止療法及び併用制限療法に抵触しない薬物療法や運動療法を観察期間中継続することとしております。御指摘の通り、過去の経験や報告より標準治療群に関しては SPP 値の 30mmHg 以上への改善率はほぼ認めないと推察致します。つまりは対症療法のみで根本的な血流改善治療がされていないためです。図 3 は少し異なるかもしれませんが、上記と同様の THE LANCET・Vol 360・August 10, 2002 に報告されたもので、単核球細胞ではなく生食を移植し有効性をみた結果となります。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

第 53 回先進医療技術審査部会における 継続審議にかかる照会事項に対する回答

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

2017 年 3 月 15 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. 現在の試験計画において登録基準が「4) 登録時の患側皮膚組織灌流圧 (SPP) が 30mmHg 未満の患者。」であり、主要評価項目は「患側 SPP 値の 30mmHg 以上への改善までの期間」となっている。SPP 低値域では特に測定値がすこぶる不安定な一方 SPP が閾値に近い域では評価項目達成が必ずしも臨床的な改善を反映しないこと、さらにガイドライン改定で包括的な大切断リスク評価の概念が新たに導入されたことなどに鑑み、この適格基準と主要評価項目の組み合わせにより本技術の有効性を示すとする計画に十分な妥当性が保証されないと考える。また既存の標準治療による無効例および対照群に行われる標準治療の定義が明らかではない。さらに標準治療で回復が見込めないことを確認した対照群にてそのまま追加の治療や新たな評価指標を設けず試験期間を待機した後に再生医療が施される予定ならば、(標準治療で回復が見込めないと判定された患者における、再度の標準治療に対する反応がどの程度ばらつき得るものなのか、に依存するが) 究極的には本研究はシングルアームで良いとの議論もあり得る。これらの議論に鑑み、試験デザイン、適格基準および主要評価項目について再考すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。まず、「保険収載された標準治療」とは、血流改善薬及び消炎鎮痛剤等の薬物療法、運動療法、交感神経節ブロック及び経皮的血管形成術やバイパス術などの血行再建術です。標準治療を実施しても効果がない症例を対象とするため、ご指摘のように標準治療群において 3 ヶ月以上の期間をさらに標準治療として効果をみることは、倫理的に問題があると考えました。よって、対照群を設定することが倫理的に困難なため、本研究のデザインを、ランダム化試験よりシングルアーム試験と変更致しました。

ランダム化試験では標準治療群に割付された症例に対する数ヶ月の待機期間が倫理面で問題になっておりましたが、シングルアーム試験にすることで追跡期間についても、より治療の効果判定が鮮明に現れる移植後 6 ヶ月と設定致しました。

また、従来の主要評価項目である「患側 SPP 値の 30mmHg 以上への改善までの

期間」では本治療の有効性を示すに不十分であることを含め、再度プロトコル委員会で協議致しました。臨床的には、SPP 値が 30mmHg 以上に改善することには創部治癒に対して意義があるとされていますが、ご指摘のとおり登録前に 20mmHg～29mmHg の症例が 30mmHg を超えても、臨床的な有効性を反映しない可能性があります。そのため、主要評価項目を「患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量」としました。

また、目標症例数についてですが、以下のように設定しております。SPP 値と同様とみなせる $TcpO_2$ 値の変化量について、平均値±標準偏差は Tateishi-Yuyama et al. 2002 Group A では 18 ± 11 mmHg、Tateishi-Yuyama et al. 2002 Group B では 16.6 ± 9.9 mmHg、Matoba et al. 2008 のバージャー病グループでは約 15mmHg(SD 記載なし)でありました。本試験では、ベースライン時に SPP 値が検出限界以下であれば 20mmHg、6 ヶ月測定時に検出限界以下であれば 0mmHg と変化量について保守的な扱いを行うことから、期待する SPP 値の変化量を 10mmHg と見積もり、標準偏差は 11mmHg と見積りました。PASS13 を用いて、Wilcoxon 符号付き順位検定を基に、片側 0.025、検出力 0.95 の下で、サンプルサイズは 19 例と計算され、解析除外例を考慮し、本試験におけるサンプルサイズは 25 例と設定いたしました。(目標症例数は Tateishi-Yuyama et al. 2002 や Matoba et al. 2008 の論文を参考に設定いたしました。)

最後に、主要評価項目と副次評価項目の解析の仕方ですが、それぞれを以下にお示しいたします。

主要評価項目である「患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量」については、平均値と標準偏差を計算し、Wilcoxon の符号付き順位検定により前後比較を行います。なお、「患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量」について、ベースライン時に SPP 値が検出限界以下であれば 20mmHg、6 ヶ月測定時に検出限界以下であれば 0mmHg と変化量について保守的な扱いを行い、患側 SPP 値に関しては、登録時に検出限界以下であった症例数、移植後 6 ヶ月に検出限界以下であった症例数を集計し、検出できた各時点の症例について、平均、標準偏差、中央値、範囲、四分位範囲による算出を行います。また、登録時 SPP 値が 20 未満、20 以上のサブグループにおいて上述の解析を行い、これら解析は Full Analysis Set について行うことと致します。

副次評価項目について、Full Analysis Set に対し解析を行います。

- ① 6 分間歩行距離
- ③ Numerical Rating Scale による登録時からの疼痛の変化
- ⑥ 造影 CT 検査による患肢の膝窩動脈以下の血管 Volume の変化
- ⑦ ABI 及び $TcpO_2$ の登録時からの変化

については、登録時および移植後 6 ヶ月における平均値と標準偏差を計算し、

登録時から移植後 6 ヶ月の変化量に関し Wilcoxon 符号付き順位検定により前後比較を行います。

② 移植後 6 ヶ月時点における SPP 値 30mmHg 以上の達成

④ 30%以上の虚血性潰瘍面積の縮小達成

⑤ Fontaine 分類

については、登録時および移植時の症例数を分割表（列方向（横方向）に登録時の水準、行方向（縦方向）に移植後 6 ヶ月の水準を表示）にて集計します。

⑧ 患肢大切断までの期間

については、Kaplan-Meier 法により無切断割合を推定し、⑧に関する解析のみ Full Analysis Set での解析に加え、全登録例での解析も行うこととしております。

以上、試験デザイン、研究期間及び主要評価項目の変更、またそれに伴う目標症例数や解析評価方法につき変更致しました。

2. 実施計画書 p. 11「2. 1. 1 非臨床試験」において、本技術がバージャー病へ有効である基礎研究に基づいた根拠を示されているが、内容が不十分である。より詳細な説明を記載すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本疾患はモデル動物の作成に成功した例はなく、非臨床試験から得られた知見に基づき、臨床試験が実施されてきております。臨床試験計画書 10～12 頁の「2. 背景と根拠」を詳細に追記しております。

（試験実施計画書 10～12 頁「2. 背景と根拠」）

3. 実施計画書 p. 17「7. 1. 1 骨髓細胞液の準備」の項に、骨髓液を 600ml 採取するとあるが、その採取量の根拠および採取に係る安全性について全く記載がない。これらの妥当性について説明すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。骨髓液採取量を定めた根拠に関しては、詳細な論文等の報告はありません。ただ基礎研究により、血管新生に必要な単核球細胞数を確保するに必要な骨髓液量は約600～1000mlとされています。本血管再生治療は過去約10年間に300例以上施行され、各施設で約600～1000mlの骨髓液を採取しそれを分離・濃縮した後、患肢に細胞移植を行っています。今までの

報告では骨髄液採取に伴う合併症（心不全や狭心痛の増悪等）は認めておらず、本研究での骨髄液の採取量は最小限である約600mlとしており、これまでの経験や報告からも適量であると考えております。

（試験実施計画書 18 頁「骨髄細胞液の準備」）

4. その他、同意説明文書について掛江構成員からの事前評価における各指摘に適切に対応すること。

【回答】

御指摘有難うございます。以下に順番にお示しいたします。

1) 「臨床試験」と「臨床研究」が混在。（責任医師の表記についても同様。）統一が必要と考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。本同意書内において、「（変更前）臨床試験→（変更後）臨床研究」及び「（変更前）研究責任医師→（変更後）実施責任者」と統一しました。

2) 2 頁中頃「特定認定再生医療等委員会の承認及び審査を経て」は「審査及び承認」の誤りと考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。2 頁中頃「特定認定再生医療等委員会の承認及び審査を経て」より、「特定認定再生医療等委員会の審査及び承認を経て」に変更致しました。（同意説明文書 2 頁「臨床研究について」）

3) 3 頁下段「将来、あなたの手足を切断せざるを得なくなるかもしれません。また、切断した場合は日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」は事実かも知れませんが、本研究に参加しなければ切断になって QOL が低下しますと脅しているように読めます。切断の可能性があるという説明に留め「また、切断した場合は 日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」は過大な説明であるので削除すべきと考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。「また、切断した場合は 日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」部分を削除し、「このままでは、将来、あなたの手足の切断が必要になる可能性があります。また、感染が創部に併発すると切断の危険性が高まり、また全身に感染が併発した場合は命に係わる可能性もあります。」と変更致しました。（3 頁中段「2. あなたの病気について」）

4) 4 頁 2 行目「有効であるか検討しました。」6 行目「安全性と有効性が証明されました。」とありますが、ではなぜまた臨床研究をしなければならないのか？被験者は疑問に思われると思います。なぜ本研究が必要であるのかを追記頂く必要があると考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。4 頁～5 頁にかけて、「臨床研究の背景と目的について」を加え、本臨床研究を行う旨を追記致しました。以下が文面となります。（同意説明文書 4～6 「4. 臨床研究の背景と目的について」）

<追記文面>

（背景部分、4 頁下段から 5 頁上段まで）

「自己骨髄単核球細胞移植による末梢閉塞性動脈疾患の血管再生療法に関する多施設共同研究」(TACT 研究)では、安静時の疼痛や潰瘍径の縮小、歩行可能距離等の患者本人の自覚症状や身体所見をもとに有効性を評価しておりますが、今回の臨床研究では足先の血流の状態や切断の指標とされる血流評価項目（SPP 値など）を有効性評価項目と致しました。本血管再生療法によって、足先の血流が有意に改善するかを主に評価し、またそれに伴う潰瘍の縮小や患肢の切断回避率などを評価致します。

（目的部分、5 頁下段～上段）

本研究は先進医療 B の枠組みで施行する予定であり、バージャー病において骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療が通常の標準治療と比して有効性があるかどうかを検証し、標準治療と比べて有意な有効性が証明されれば、バージャー病において本治療の保険収載を進めていきたいと考えております。標準治療のみでは、足先の血流の状態や切断の指標とされる血流評価項目（SPP 値等）の改善は、過去の研究や報告によるとほとんど認められておりません。

5) 5 頁 4 行目「過去の研究や報告より、有効性は 1－3 ヶ月に認められてくることが多く、標準治療群におきましては 3 ヶ月の観察期間を置くことといたしました。」とありますが、標準治療群は有効性が期待される治療をしていないわけですから、被験者候補者にはこの記載だけでは混乱するかと。再生治療群（介入群）の治療効果を判断するために半数の方には最初に標準治療群に入って頂き、3 ヶ月の観察期間を経て再生治療を受けて頂きます。再生治療の効果は、過去の研究や報告から 1－3 ヶ月で確認されると推測されますので、標準治療群の方々には 3 ヶ月間観察を主とした標準治療によってお待ち頂くこととなります。という感じの説明になる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。ランダム化よりシングルアーム試験へ変更したため、標準治療群に対する説明は、同意書内より削除しております。

6) 5 頁中段の方法についての 2 行目から「事前に本人とご家族でよく話し合いをしていただき、ご本人の意思を尊重し、研究への参加の同意を頂きます。」とありますが、同意能力のある成人に対してこの記載は違和感を覚えます。プロトコル上も本人の自発的な同意しか求めていませんので、厳密にはプロトコルとの齟齬にあたるかと。説明文書の 6 頁 1)でも「患者様および患者様家族からインフォームドコンセント」とあります。

回答：ご指摘ありがとうございます。6 頁中段「5. 臨床研究の方法について」において、

「事前に本人とご家族でよく話し合いをしていただき、ご本人の意思を尊重し、研究への参加の同意を頂きます。」の文面を削除しました。ただ、ご家族の介助や介護が必要な方など本人に意思決定能力が乏しい場合は、御家族の同意了承が必要となります。

7 頁中段「臨床研究に参加していただけない方の主な基準 1)」の「患者様および患者様家族からインフォームドコンセント」を「患者様または患者様家族からインフォームドコンセント」と致しました。

(同意説明文書 7 頁「臨床研究に参加して頂けない方の主な基準」)

7) 標準治療群について、具体的に 3 ヶ月の間にどのような治療を受けられるのか、標準治療に含まれているはずの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等が併用禁止となっていること等、丁寧に説明する要があると考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。ランダム化よりシングルアーム試験へ変更したため、標準治療群に対する説明は不要と考えます。

8) 14 頁の研究の中止についてですが、1)の本人が治療中止を申し出た場合と、6)の本人が同意を撤回した場合は同じではないでしょうか？(治療中止を申し出た場合は同意の撤回の手続きをすることになるはずです。)また、ここで突然「代理人」が登場しますが、本人同意で実施していたが途中で本人の意思能力が失われるという事態を想定しての説明でしょうか？せめて 15 頁中段「ただし、本試験において 代理人による中止を認めるのは、被験者本人の意思決定が困難な場合とする。」ではなく、「ただし、本研究において代理人による中止が認められるのは、研究遂行中に被験者本人が意思決定できない状態に陥った場合に限る。」というのが正しい記載ではないでしょうか？

回答：ご指摘ありがとうございます。15～16 頁「臨床研究の中止について」において、6) の「あなたが同意を撤回した場合」を削除しました。また、本人の意思能力が失われるという事態を想定してのことですが、16 頁中段「ただし、本試験において 代理人による中止を認めるのは、被験者本人の意思決定が困難な場合とする。」ではなく、「ただし、本研究において代理人による中止が認められるのは、研究遂行中に被験者本人が意思決定できない状態に陥った場合とする。」という文面に変更致しました。

(同意説明文書 15～16 頁「8. 臨床研究の中止について」)

9) 15-16 頁の「補償」の記載をより具体的にお願いします。

回答：ご指摘ありがとうございます。本研究では補償及び賠償保険を設定しておりますので、補償の記載を追加しました。

(同意説明文書 16～17 頁「10. 副作用などの健康被害が生じた場合の補償について」)

<追記文面>

この臨床研究は、これまでの結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もしもこの臨床研究に参加している間に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、適切で十分な治療が受けられます。さらに健康被害の補償の請求ができ、死亡や後遺障害の程度に応じた補償が受けられます。このような場合は、臨床研究に関する窓口(21 頁参照)までご連絡ください。ただし、下記の場合は、補償されないことがあります。

- 1) 健康被害と臨床研究との因果関係が存在しない場合
- 2) 今回の研究的治療の効き目が不十分であることによって症状が悪化した場合
- 3) その健康被害があなたの故意または重大な過失によって生じた場合

10) 8 頁に採取する骨髄量およびその量が適量であること(どのくらい細胞移植に必要であるか等)を加筆してください。また骨髄採取のリスクの説明も加えて下さい。

回答：ご指摘ありがとうございます。9頁に「全国の施設で、本血管再生治療は過去約10年間に300例以上施行されておりました。各施設で約600～1000mlの骨髄液を採取され、それを8頁下段に記述しているように分離・濃縮し患肢に細胞移植を施行しております。報告によれば、骨髄液採取に伴う合併症(貧血の進行に伴う狭心症の増悪及び心不全、死亡等)は認めておりません。本研究での骨髄液の採取量は約600mlとしており、これまでの経験や報告からも適量であると考えております。また各施設の研究責任医師または分担医師の判断で、輸血

を施行する可能性があります。（詳細は、14頁Fに記載しております。）」を記載し、採取する骨髄量およびその量が適量であることを説明しました。

また、骨髄液採取のリスクとしては、14 頁中段「予測される不利益 F」に「骨髄液を約 600ml 採取することで貧血の進行を来す可能性があり、それに伴いふらつきの自覚や血圧の低下を来す可能性があります。また重症の場合は、狭心症（胸が苦しくなる）や心不全増悪（むくみや呼吸苦を自覚し、命に関わる可能性もあります。）を来す可能性があります。貧血に対しては随時輸血を準備し、補液、輸血及び昇圧剤（血圧をあげる薬）にて対応をしております。」と追記致しました。（同意説明文書 8～9 頁「細胞移植の方法について」、14 頁「予測される不利益 F」）

11) 同頁の下段、10 年間の凍結検体の保存とあるが、新法上の保存義務と研究利用の検体保存は各々分けて説明し、どちらの検体保存についての同意を求めているのかを明確にしてください。特に研究利用への保存については余剰検体であることを明記しないと研究用に余分に採取されるような不安を与える可能性があるかと。本来研究終了後に廃棄する予定のものを将来の研究用に保存したいと考えていることを説明してから同意書のチェック欄にチェックをお願いする必要があるのではないかと考えました。（なお、研究終了とはいつのことを差し、いつ余剰検体が発生するのかも明らかにしてください。）

回答：ご指摘ありがとうございます。9～10頁「検体保存について」の文面を、「採取した骨髄液や骨髄単核球細胞の一部（約10ml程度）を保存致します。決して、そのために余分に追加採取することはありません。あなたから採取した骨髄液や骨髄単核球細胞などの検体は他の目的で使用するのではなく、研究期間中万が一予期しない感染症や死亡を引き起こした場合に保存検体を用い、培養検査（細菌やウィルスを同定する検査）等の検査を施行させていただく可能性があります。臨床研究終了後（細胞移植から約1年後）すみやかに廃棄いたしますが、もしあなたが同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。その際は、採取した骨髄液や骨髄単核球細胞の一部を10年間凍結保存させていただきます。将来、検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について特定認定再生医療等委員会に申請し、承認を受けた上で実施いたします。別の研究に用いる際は、承認を受けた後、場合によっては再度ご同意をいただく為に連絡を取らせて頂く事があります。」と変更追記いたしました。

（同意説明文書 9～10頁「検体の保存について」）

12) 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。

回答：ご指摘ありがとうございます。21 頁上段「臨床研究や治療に対する相談や苦情についての対応は病院毎に整備されております。この臨床研究ならびに治療の内容について、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいこと、さらに詳しく知りたい情報などがありましたら、遠慮せずにいつでもお尋ねください。以下の問い合わせ先に連絡いただくか、直接医療相談室まで来ていただければ、臨床研究や治療について、なんでもお答えいたします。臨床研究が始まった後でも問題ありません。また、この治療を受けることについて、なにか心配がありましたら、いつでも遠慮なく私たちにご連絡ください。」という文面に追記変更致しました。

（同意説明文書 21 頁「臨床研究に対する窓口」）

以上

先進医療再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

2017 年 5 月 8 日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科 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 未満を登録基準とし、SPP の 6 か月後における変化量を主要評価項目とするとされています。その際、開始時の SPP が測定感度以下の時は 20mmHg と読み、6 か月後の SPP が測定感度以下の場合は 0mmHg と読むという保守的判定によって、SPP の測定感度の揺れに対するバイアスを吸収しようとしています。SPP は確かに当該疾患に関しては最も直接的な客観的指標の一つであると言え、係る設定は現時点で考えうる限り妥当なものと理解は致します。
一方で、SPP は非侵襲的に何回でも測定でき、測定誤差も小さくないため、
1)測定バイアスを防ぐための定型的な測定方法を可能な限り適切に定めておく、2)複数の測定値が出る状況ではどのように最終的な測定値を取り決め採用するかを適切に定めておく、この2点の必要があると認識します。
1)については、●同一症例において、時期が離れた各 SPP 測定ピリオド(例えば開始時と3か月後、あるいは6か月後)で同じ測定ポイントであることを担保するために具体的にどのような方法をとられるか(例えば正確な測定位置のカルテへの記載、写真による位置の図示、など)を予め定めてください。また●測定前の患肢測定部分周辺の処置方法(例えば何分以上安静にする、何分以上水平に保つ、患肢を温めてよいか温めないか、など)を予め定めてください。
2)については、●同じ SPP 測定ピリオドで複数回測定する場合、何回まで反復測定を許容し、その平均あるいは最高値、あるいはどのような値を最終的に採用するのかを、予め定めてください。また●複数回測定した際に具体的な実測値と測定感度以下という結果が共に出た場合にあっては、最終的な測定値としてどのような取り扱いをするのかも、予め定めてください。

【回答】

ご指摘いただき誠に有難うございます。 ご指摘の通り、治療前後の SPP 値の測定方法と解析に使用する値につき、詳細に記載を行いました。
過去に報告にある SPP 値の測定方法を参考にし、また今後の臨床試験への応用や多施設での臨床試験であることも念頭におき、簡便かつできる限り正確な数値をえることを目標としております。

【本試験における SPP 値の測定について】

- ① 移植前後の SPP 値の測定部位

1. Fontaine III 度の場合は患側の足背部で測定を行い、Fontaine IV 度の場合は患側の潰瘍中枢側近位部（足背部又は足底部）での測定を行う。ただし、骨や腱の上の突出した部分での測定は控える。
2. 移植前後で 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おく。

② SPP 値の測定手順

1. 仰臥位で、四肢を心臓と同じ高さにして数分間安静を保つ。
2. 測定部位と患者の体温が同等である必要があるため、必要であれば患者を毛布などで加温する。
3. 適切なサイズのカフを測定部位に巻き、加圧し測定を開始する。（その際、正確な値の抽出を心掛けるため、会話や動きがないように患者に伝える。）
4. 1 度の測定は 5 分程度で終了する。

③ 複数回測定が必要な場合

1. 体動や加圧による痛みにより測定不可や誤数値が得られた場合、担当医師の判断で複数回測定する。ただし、1 度の測定につき 3 回まで測定可とする。
2. 複数回測定した場合、解析に使用する SPP 値は最終に測定した値を使用する。
3. 複数回測定した場合、測定回数と最終の SPP 値のみを CRF に記入し、複数回測定の理由はカルテに記載し、その理由に問題ないかモニタリングで確認を行う。

上記旨を、先進医療実施届出書及び試験実施計画書に記載を追加いたしました。

（先進医療実施届出書 14, 16, 33 頁及び、試験実施計画書 4, 14, 33 頁）

2. 試験実施計画書の目次に誤植があります。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。 試験実施計画書 6 頁目次の誤植（頁数の誤り）を削除致しました。（試験実施計画書 6 頁）

以上

先進医療再審査の事前照会事項(掛江構成員)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

2017 年 5 月 10 日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科 的場聖明

1. 同意能力が十分ではない患者様を代諾によって参加させることを、想定されているのかいないのか、どちらでしょうか。

同意説明文書等、提出書類全体的に統一されていないようにお見受けいたしますので、以下の箇所をご確認の上、統一した記載に修文して頂きますようお願いいたします。

【同意説明文書】

(1)6 頁中段「ただ、本人にご家族の介助や介護が必要な方は、ご家族の十分な理解と同意が必要となります。」とございますが、さらに家族の同意が必要なのかどうかという観点から、「ただ、ご家族の介助や介護が必要な方は、ご家族の十分な理解と承諾が必要となります。」として頂くので十分なのではないかと考えます(7 頁の上段では「患者様自らの意思および家族の理解と承諾」とあります)。

(2)7 頁中段「臨床研究に参加していただけない方の主な基準 1)」の「患者様または患者様家族からインフォームドコンセント」という修正についても、患者様からのインフォームドコンセントは必須ですが、ご家族のインフォームドコンセント(同意)は必須ではないように考えますが、如何でしょうか。

(3)6 頁目の修正記載と 1 頁目の記載「ご家族と事前によく話し合いをしていただき、両者の意思のもと本研究への参加を」にニュアンスの違いがあるように感じます。1 頁目も 6 頁目と同じ文言「ただ、ご家族の介助や介護が必要な方は…」とされた方が違和感がないように思いますが、如何でしょうか。

【同意書】

(4)本人署名とありますので、本人が署名できないと同意が成り立たないようになっているのではないのでしょうか。

(5)突然「公正な立会人の署名および押印」と出てきますが、この説明が一切ありません。誰を想定していて、何の目的で作成された署名欄なのでしょう。 (不要ではないかと考えます。)

【試験実施計画書】

(6)15 頁 6) の後半では「患者自らの意思および/または家族の理解および承諾に基づいて、試験参加への文書同意が取得されている患者」と書かれ、「または」を用いると家族の承諾のみで、すなわち代諾で参加できるようにも読めます。一方、16 頁の除外基準 1) において「患者からインフォームドコンセントの得られない(場合)」が除外されるとあり、本人同意がなければ除外される(参加できない)とも読め、矛盾が生じているように思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。まず、「同意能力が十分ではない患者様を代諾によって参加させることを、想定されているのかいないのか、どちらでしょうか。」のご質問に対しては、本試験では同意能力が十分ある患者様の参加を想定しており、代諾によって参加させることは考えておりません。また、記載の統一がされていない状況でしたので、ご指摘の通り、以下のように修正致しました。

1) ～ 5) は同意説明文書です。

1) 6 頁目中段「ご家族の十分なご理解と承諾が必要」に変更しました。

2) 7 頁目中段 1) 文書内、「患者本人からインフォームドコンセントが得られず、」に変更しました。

3) 1 頁目中段「ただ、ご家族の介助や介護が必要な方は、ご家族の十分な理解と承諾が必要になります。」に変更しました。

4) 22～24 頁同意書 1～3 枚目「代筆者署名および押印」を追加し、「※ 患者本人が署名できる場合は、代筆者の署名および押印は不要」を記載しました。

5) 22～24 頁同意書 1～3 枚目 「公正な立会人の署名および押印」を削除しました。

6) 試験実施計画書 15 頁 選択基準 6) 文書内「患者自らの意思 (患者本人に介助や介護が必要な方は家族の理解および承諾が必要) に基づいて、試験参加への文書同意が取得されている患者」(*)

(*) 本人による署名が困難な場合には、家族等が同意書の代筆者欄に本人の意思に沿って代署を行うものとする。

に変更しました。

2. 同意説明文書について誤植の修正をお願いします。

(1) 9 頁中段の「13 頁 F」の記載は、14 頁 F の誤植（加筆修正等によりページがずれたため）

(2) 16 頁中段「ただし」以下の文章が、丁寧語ではなくなっています。「場合とする」

→「場合となります」、「とおりである」→「とおりです」と表現を統一された方がよろしいかと存じます。

(3) 同意書二枚目の6行目「分担医師」の後に「)」が抜けています。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の誤植につき、修正致しました。

1). 9 頁中段 「13 頁 F」→「14 頁 F」

2). 16 頁中段 「場合とする」→「場合となります」、「とおりである」→「とおりです」

3). 同意書二枚目の6行目「分担医師」の後に「)」を追加しました。

以上

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B074)

評価委員 主担当：真田
副担当：掛江 副担当：山中 技術専門委員：

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	京都府立医科大学附属病院
医療技術の概要	本技術は閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）を対象とし、自家骨髄単核球細胞を、虚血患側肢の膝下以遠の骨格筋内に移植することで血管の再生を促す治療法である。本技術の有効性および安全性について単群試験で検証する。 - 対象患者：保険収載された標準治療で回復がない、Fontaine III-IV、患側皮膚組織灌流圧（SPP）が 30mmHg 未満のバージャー病患者 - 主要評価項目：患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量 - 副次評価項目：6 分間歩行距離、SPP 値 30mmHg 以上の達成、疼痛の変化、虚血性潰瘍面積、Fontaine 分類、血管 Volume の変化、ABI、患肢大切断の有無及び切断までの期間 - 安全性評価項目：全生存期間、有害事象 - 予定試験期間：3 年間（登録期間 2 年間） - 予定症例数：25 例

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 前回懸案となっていた評価方法につき、解析方法と併せて現実的に妥当な方法が示され、また適切な修正が加えられたと考え、「適」と判断した。		
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。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 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。） ・ 説明文書および同意書について、事前の指摘事項に対して概ね所要の修正がなされ、問題点が解消したと考えたので、適と評価した。 ・ 補償についても、簡潔に説明がされているので、適とした。 ・ 患者相談の対応は整備されていることを確認した。 （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。）		
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。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

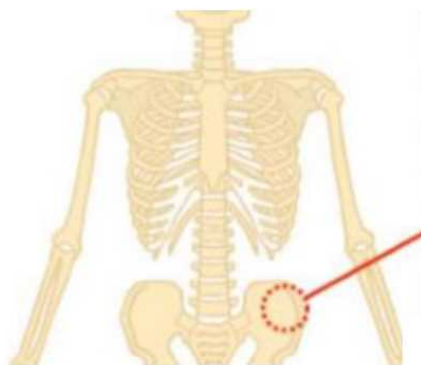
6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 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。） 試験デザインは適切に修正されたものと考えます。		
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。）		

【1～16の総評】

総合評価	☒ 適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数	25 例	予定試験期間	3 年間（登録期間 2 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。）			
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。） 前回からの懸案に対し、試験デザインや評価方法、解析手法の改変、及び同意説明文章などの改定が妥当に加えられたと考え、「適」と判断した。			

自家骨髓単核球細胞を用いた血管再生療法

1. 全身麻酔下に骨髓液の採取（手術室）



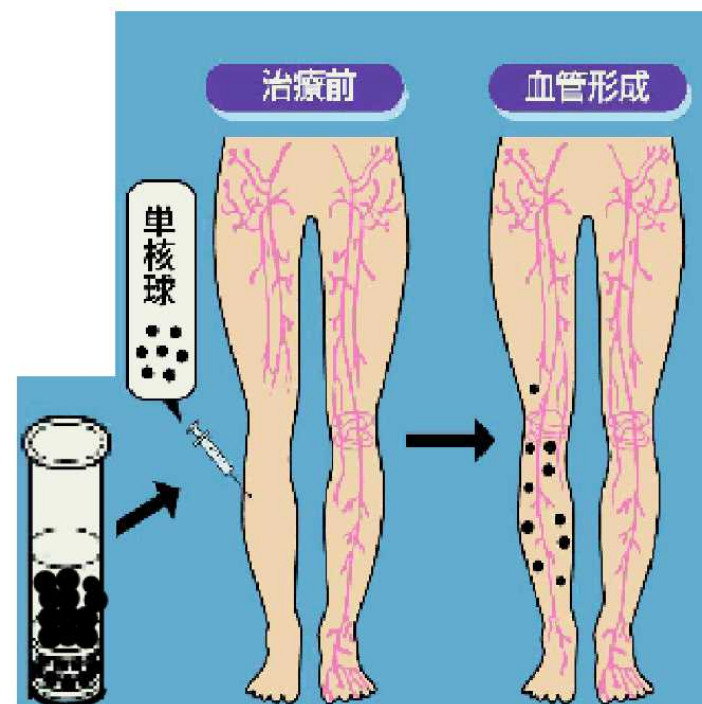
骨髓液 600ml採取

2. 骨髓液分離・濃縮（細胞培養加工施設）



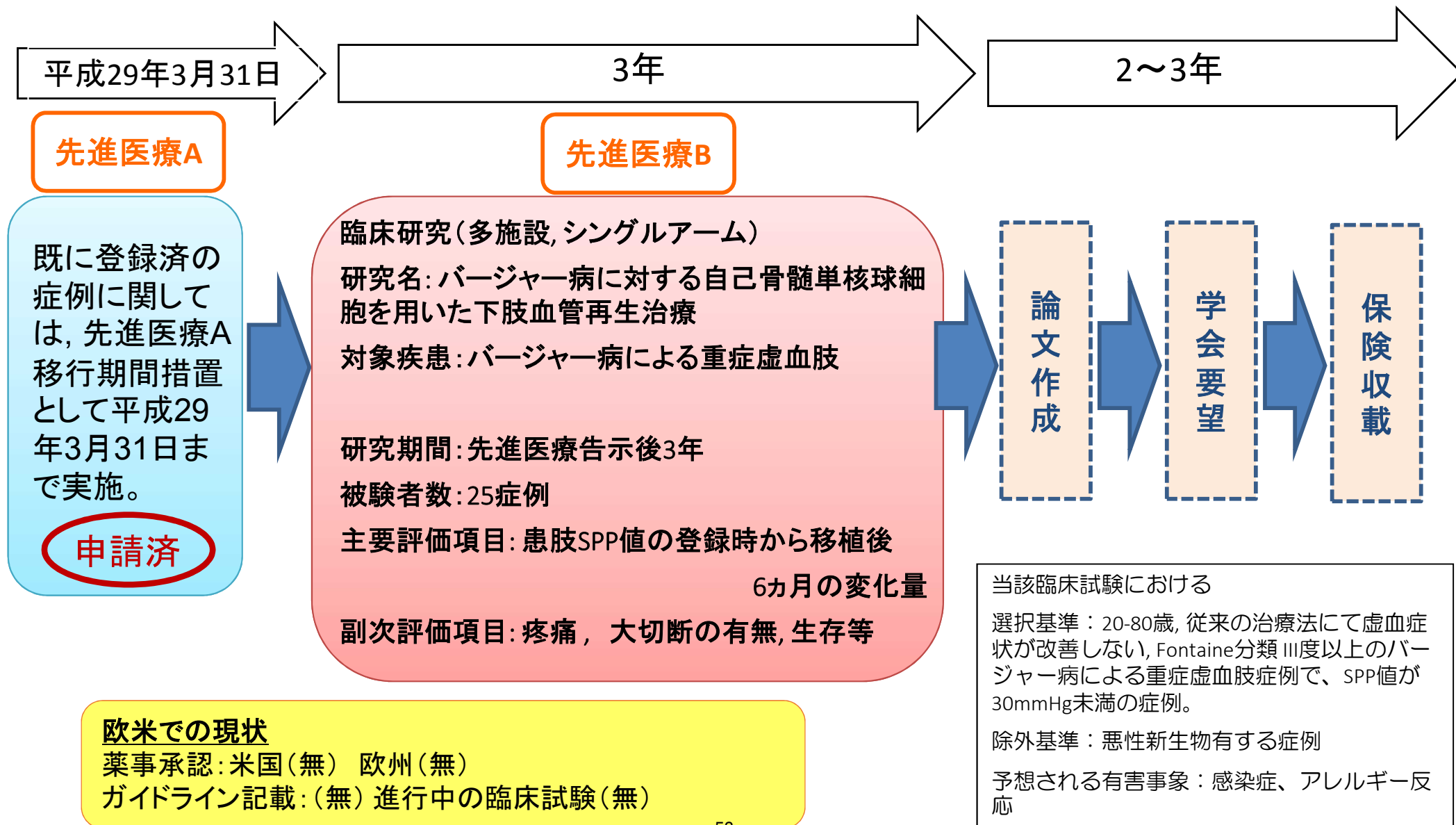
濃縮骨髓単核球細胞

3. 骨髓単核球細胞の患肢への移植（手術室）



保険収載までのロードマップ

先進医療名: 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
先進医療での適応疾患: バージャー病による重症虚血下肢



【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 京都府立医科大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 名古屋大学医学部附属病院
- ・ 久留米大学附属病院
- ・ 横浜市立大学附属病院
- ・ 信州大学医学部附属病院
- ・ 広島大学病院

【別添２】「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」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： バージャー病による重症虚血肢

効能・効果：

従来の経皮的血管形成術や外科的バイパス術治療に限界があり、四肢切断を余儀なくされるようなバージャー病に対し、分離濃縮した骨髄単核球細胞を、虚血肢の骨格筋内に移植することで血管新生を促進させ、血流や疼痛・潰瘍の改善を目指す。

**【別添 3】「バージャー病に対する自己骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法」
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

5.1 選択基準

本試験への組み入れに際し、患者は以下のすべての選択基準を満たさなければならない。

- 1) 文書同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 80 歳未満の患者。
- 2) 性別は問わない。
- 3) Fontaine III-IV の閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）の患者。
- 4) 登録時の患側皮膚組織灌流圧（SPP）が 30mmHg 未満の患者。
- 5) 保険収載された標準治療を全て施行して回復がないことが確認された患者。
（患肢小切断の可能性のある患者を含む。）^(※)
- 6) 細胞移植を受けることで生じる利益・不利益、細胞移植を受けないことで生じる利益・不利益に関し、同意説明文書により十分な説明を受け、患者自らの意思および／または家族の理解および承諾に基づいて、試験参加への文書同意が取得されている患者。

(※)「保険収載された標準治療」とは、血流改善薬及び消炎鎮痛剤等の薬物療法、運動療法、交感神経節ブロック及び経皮的血管形成術やバイパス術等の血行再建術とする。

【設定根拠】

- 1) 本人からの同意取得が可能な年齢として成人を対象とした。
- 2) 本試験の対象とすべき患者の病態として適切な患者とするため設定した。
- 3) 本試験を倫理的に実施するために設定した。

5.2 除外基準

以下のいずれかに該当する被験者は本試験に組み入れてはならない。

- 1) 疾患、術式が適しているにもかかわらず、患者からインフォームドコンセントの得られない、もしくは患者家族に対し心情的配慮が必要で適応することが困難な場合。
- 2) 他の合併症により余命が 1 年未満と考えられる場合。
- 3) 悪性腫瘍と診断された場合。
- 4) 虚血性心臓病を有し血行再建が行われていない場合。
- 5) 重症糖尿病性網膜症を有し未治療の場合。
- 6) 重篤な感染症を有している場合。
- 7) 重篤な肝機能障害、腎機能障害（維持透析患者は除く）が存在する場合。
- 8) 白血球減少症、血小板減少症などの重篤な血液疾患および輸血を必要とする重度貧血が存在する場合。
- 9) 妊娠中および妊娠の可能性がある場合、または授乳婦。
- 10) 本試験と同時に又は本試験への組み入れ前 30 日以内に医薬品または医療機器等の治験あるいは臨床試験に参加した者。
- 11) 他の重症の急性・慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常があり、試験参加によって危険性が増す可能性のある、または試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある場合。
- 12) その他、試験責任（分担）医師が本試験への参加を不適切と判断した場合。
- 13) 同意取得時に両側重症虚血肢及び複数の患肢（上肢・下肢を含む）において、実施責任者または試験担当医師が、早急に両側共あるいは複数部位において血管再生治療の提供が必要と判断した症例。

【設定根拠】

- 1) 倫理指針に従った。
- 2) ～11) 結果の評価に影響を及ぼす可能性があることから設定した。
- 12) 被験者の安全性を確保するために設定した。
- 13) 結果の評価に影響を及ぼす可能性があることから設定した。

5.3 定義及び診断基準

5.3.1 下肢末梢性血管疾患のうち、バージャー病を以下のように定義する。

<バージャー病>

原因不明の四肢末梢血管炎のために末梢血管が閉塞を起こす疾患で、閉塞性血栓性血管炎 (Thromboangitis obliterans: TAO)とも呼ばれる。その発症、増悪には喫煙が強く関与しており、閉塞性動脈硬化症同様の虚血症状が現れる。治療の基本は禁煙で、その他血管拡張薬、抗血小板薬、交感神経節ブロック、外科的血行再建術など行う。しかし動脈硬化による血管閉塞と異なり末梢ほど病変が強いために、血行再建手術が可能な症例は全体の 20%以下と低値である。壊死が進行して各種の治療も無効な場合には、指趾や四肢の切断となる疾患である。

未診断の症例に関しては、以下の診断基準を参考にする。

<塩野谷の診断基準>

- (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游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(1)～(5)の 5 つを全て満たすものをバージャー病と診断し、(4)のみを満たしていないものはⅡ型と診断する。

※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（改訂版：2014 年度合同研究班報告＝2015 年発表）より引用。

5.3.2 重症度分類

Fontaine 重症度分類		TASC II 分類
重症度	症 状	
I 度	無症状又は冷感	重症下肢虚血 (CLI)
II 度	間欠性跛行	
III 度	虚血性安静時痛	
IV 度	潰瘍化又は壊疽	

5.3.3 SPP の定義

SPP（皮膚灌流圧; Skin Perfusion Pressure）は、皮膚微小循環の血流を指標とした灌流圧であり、皮膚レベルでの血流評価項目である。

臨床では、血行再建術（経皮的太腿動脈形成術や下肢バイパス術等）の治療適応評価として広く使用されている。Fontaine III 度以上の重症虚血肢において、 TcO_2 （経皮酸素分圧）と相関関係があると報告されている。また、PAD（末梢動脈疾患）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¹⁴⁻¹⁸⁾。SPP 値が 30mmHg 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。SPP 値と相関すると報告される $TcpO_2$ 値を有効性評価項目として設定した論文において、再生治療後数ヵ月以内に $TcpO_2$ 値の有意な改善が認められている。また、24 週の追跡経過を示した論文では治療後 4 週から 24 週の $TcpO_2$ 値に有意な低下はなく、また 36 ヶ月間の追跡経過を示した論文でも $TcpO_2$ 値の有意な低下は認めていない。

【別添 4】「バージャー病に対する自己骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法」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

評価項目

1) 主要評価項目：患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量

【設定根拠】

- ① 末梢動脈疾患循環器ガイドラインにおいて、SPP 値が 30～40mmHg 以下、T_{cp}O₂ 値が 30%以下では創傷組織治癒は困難と考えられている。SPP 値が 30mmHg 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。
- ② SPP 値と相関すると報告される T_{cp}O₂ 値を有効性評価項目として設定した論文において、再生治療後数ヶ月以内に T_{cp}O₂ 値の有意な改善が認められている。また、24 週の追跡経過を示した論文では治療後 4 週から 24 週の T_{cp}O₂ 値に有意な低下はなく、また 36 ヶ月間の追跡経過を示した論文でも T_{cp}O₂ 値の有意な低下は認めていない^{5)～8)}。
- ③ 治療前後の SPP 値の測定は、Fontaine III 度の場合は患側の足背部で測定を行い、また Fontaine IV 度の場合は患側の潰瘍近位部（足背部又は足底部）での測定を行う。また、治療前後で SPP 値の測定部位は変更しない。

2) 副次評価項目：

- ① 6 分間歩行距離
- ② 移植後 6 ヶ月時点における SPP 値 30mmHg 以上の達成
- ③ Numerical Rating Scale による登録時からの疼痛の変化
- ④ 30%以上の虚血性潰瘍面積の縮小達成
- ⑤ Fontaine 分類
- ⑥ 造影 CT 検査による患肢の膝窩動脈以下の血管 Volume の変化
- ⑦ ABI 及び T_{cp}O₂ の登録時からの変化
- ⑧ 患肢大切断の有無及び大切断までの期間

3) 安全性評価項目：

- ① 有害事象の有無、及び程度と重篤性
- ② 全生存期間

**【別添 5】「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」
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

1. 予定試験期間：先進医療 B 告示後 2 年間

症例登録期間：先進医療 B 告示後 2 年間

治療（観察）期間：移植後 6 ヶ月 ± 21 日

追跡期間：治療期間終了後、一斉転帰調査（最終の症例登録より 1 年以内）まで

研究機関：合計 3 年間

2. 予定症例数：25 例

【設定根拠】

SPP 値と同様とみなせる TcpO₂ 値の変化量について、平均値 ± 標準偏差は Tateishi-Yuyama et al. 2002 Group A では 18 ± 11mmHg、Tateishi-Yuyama et al. 2002 Group B では 16.6 ± 9.9mmHg、Matoba et al. 2008 のバージャー病グループでは約 15mmHg (SD 記載なし) であった。本研究では、ベースライン時に SPP 値が検出限界以下であれば 20mmHg、6 ヶ月測定時に検出限界以下であれば 0mmHg と変化量について保守的な扱いを行うことから、期待する SPP 値の変化量を 10mmHg と見積もり、標準偏差は 11mmHg と見積もった。PASS13 を用いて、Wilcoxon 符号付き順位検定を基に、片側 0.025、検出力 0.95 の下で、サンプルサイズは 19 例と計算された。解析除外例を考慮し、本試験におけるサンプルサイズは **25 例** と設定した。

既に実績のある症例数：26 例

①有効性が認められた事例

当院で施行した中で、典型的な症例である 3 例を下記に示す。

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	バージャー病	(自) 27 年 3 月 16 日 (至) 27 年 3 月 25 日	軽快	バージャー病と診断され、両側難治性潰瘍と安静時疼痛が持続し、薬物加療でも症状の改善は認めず、血行再建も困難であったため、骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法を施行した。潰瘍径の改善を認め、植皮後の生着も良好である。
年齢 52 歳 性別 ☒ 男・ ☐ 女				
整理番号 2	バージャー病	(自) 27 年 3 月 13 日 (至) 27 年 3 月 31 日	軽快	17 歳時に左安静時痛を自覚、バージャー病と診断され、翌年左下肢バイパス術を施行された。2 年後の 2013 年に再度安静時痛の増悪を認め、その際の下肢 CT 検査にてバイパス閉塞を認め、2014 年に再度左下肢バイパス術を施行された。ただ 2015 年になり安静時痛の再燃、バイパスの再々閉塞を認め、症状の改善もないことより骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法を施行した。その後、リハビリ加療を継続し、歩行距離も改善、安静時痛も軽減しており経過は良好である。
年齢 23 歳 性別 ☐ 男・ ☒ 女				

整理番号 3	バージャー病	(自) 20 年 8 月 22 日 (至) 20 年 8 月 31 日	改善	両側安静時疼痛を認め ADL の低下を認めていた。バージャー病と診断され、投薬加療も効果なく、内科的・外科的血行再建も困難であったため、骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法を施行した。退院後より症状の軽快を認め、2015 年 1 月現在、下肢跛行や疼痛の症状もなく、経過は極めて良好である。
年齢 60 歳 性別 男・女				

他 23 例

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

2015 年 12 月現在、バージャー病に対し血管再生療法を施行した全症例において、安全上の問題を生じた症例はない

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

参考文献：

Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuda Y, Ito M, Saito Y, Uemura S, Suzuki H, Fukumoto S, Yamamoto Y, Onodera R, Teramukai S, Fukushima M, Matsubara H: Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. Am Heart J. 2008; 156:1010-8.

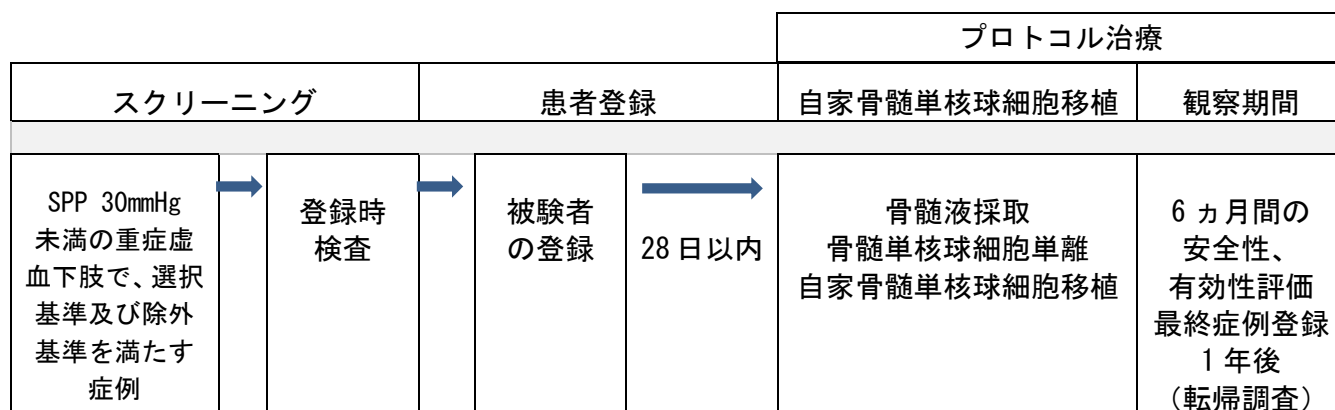
**【別添6】「バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療」
の治療計画（申請書類より抜粋）**

6. 治療計画

1. プロトコル治療

＜治療の流れ＞

本プロトコル治療は1回限りである。



2. 術前準備

抗血小板療法を施行されている患者に対しては実施責任者または試験分担医師の判断で、抗血小板療法の術前の休薬を行い、術後に抗血小板療法を再開することができる。（術前の抗血小板剤の休薬は必須ではない。）

3. 麻酔導入・管理

骨髄細胞液の採取及び骨髄単核球細胞移植は全身麻酔下に行う。全身麻酔は、通常吸入麻酔薬及び静脈麻酔薬を併用し、麻酔科医師が管理する。

4. 骨髄細胞液の準備

名称：日本名 骨髄単核球細胞

英名 bone marrow mononuclear cells; BM-MNC

原材料：骨髄液 約 600mL

規格：濃縮細胞液 40-80mL

濃縮細胞液の組成は以下のとおりである。

骨髄単核球細胞数：0.5x10⁹ 個以上

原材料採取方法：骨髄穿刺針による腸骨からの骨髄穿刺

自家骨髄細胞採取は、手術実施医師（実施責任者あるいは分担医師である循環器内科医等）が血液内科領域で行われている骨髄移植と同様の方法で行う。すなわち、全身麻酔下に両腸骨より骨髄液約 600mL^(※)を採取し、ボーンマロウコレクションシステム等の骨髄採取キットを用いて骨片等の除去を行う。

その後、血液成分分離装置を用いることにより、骨髄単核球細胞を約 40-80mL に分離、濃縮する。

対象患者の多くが術前に抗血小板療法を行っている。腸骨からの骨髄細胞液採取後は、穿刺部より止血困難なことが予想されるため注意を要する。

(※骨髄液の採取量について)

基礎研究により、血管新生に必要な単核球細胞数を確保するために必要な骨髄液量は約600～1000mlとされている。本血管再生治療は過去約10年間に300例以上施行され、各施設で約600～1000mlの骨髄液を採取しそれを分離・濃縮した後、患肢に細胞移植を行っている。今までの報告では骨髄液採取に伴う合併症（心不全や狭心痛の増悪等）は認めておらず、本研究での骨髄液の採取量は最小限である約600mlとしており、これまでの経験や報告からも適量であると考えている。

5. 虚血肢骨格筋への骨髄単核球細胞移植

手術実施医師は細胞液をあらかじめ1-1.2mLずつに分けておき、投与時に必要量の生理食塩水にて分散し、26-27G 針にて一箇所につき0.2-0.3mL ずつ、虚血患側肢の膝下以遠の骨格筋内に約3cm 間隔で計40-80 mLの骨髄単核球細胞を移植する。全投与量は40-80mLとする。

手術実施医師は筋肉内注射を、約1-2cmの深さに行う。この時に動脈もしくは静脈内投与にならないように十分に注意して施行する。

術中にアナフィラキシー症状（皮膚紅潮、血圧低下、頻脈、体温上昇）ならびにバイタルサインの重大な変化（不整脈出現、SaO₂低下、痙攣など）を認めた場合は移植を直ちに中止する。

6. 術後経過

- (1) 移植を実施した患肢には消毒後にガーゼを当て、弾力包帯を巻き患部を圧迫する。ガーゼ及び弾力包帯は手術翌日に開放とする。創部の変化を毎日観察する。
- (2) 術直後の疼痛管理：骨髄単核球細胞移植後の疼痛コントロールと全身管理は、実施責任者あるいは分担医師が担当する。疼痛コントロールには麻薬性鎮痛剤の静脈内投与を行い、疼痛を軽減させる。移植当日から術後48時間までは静脈内鎮痛剤などを使用可能とする。

【別添 7】「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」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：バージャー病に対する自己骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法 バージャー病による重症虚血肢	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （循環器内科、膠原病免疫内科、心臓血管外科のいずれか）・不要
資格	☒ （循環器内科又は総合内科専門医又は心臓血管外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	☒ （1）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）	バージャー病以外の疾患に対する自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法の経験が術者として5例以上あること。
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （循環器内科、膠原病免疫内科、心臓血管外科のいずれか）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：実施診療科において、循環器内科又は総合内科専門医又は心臓血管外科専門医が2名以上常勤として配置されていること。また、血管再生治療の経験年数として3年以上有する医師が1名以上いること。
他診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 経験年数5年以上の麻酔科医が1名以上いること。
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （輸血を実施する部門が設置され、常勤の医療従事者が配置されていること。）・不要
病床数	☒ （200床以上）・不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ ☐ 不要
当直体制	☒ （循環器内科、膠原病免疫内科、心臓血管外科のいずれか）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☐ 不要 連携の具体的内容：

医療機器の保守管理体制	☐ 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：3 ヶ月に 1 回以上及び必要時開催が可能な施設
医療安全管理委員会の設置	☐ 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☐ (5 症例以上)・不要 自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法の経験が 5 例以上あること。(バージャー病、閉塞性動脈硬化症、膠原病疾患による重症虚血肢)
その他(上記以外の要件、例； 遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要(月間又は 症例までは、毎月報告)・ ☐ 不要
その他(上記以外の要件)	

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

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。