

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧8）

評価委員 主担当： 戸高
副担当： 上村（夕） 技術専門委員： -

先進医療 の名称	LDLアフェレシス療法
申請医療 機関	公立大学法人横浜市立大学附属病院
医療技術 の概要	<p>下肢閉塞性動脈硬化症は、下肢の動脈が動脈硬化により狭窄・閉塞し間欠性跛行、安静時疼痛、潰瘍を呈し生命予後不良であるとともに患者のQOLを著しく損ねる疾患であり、世界で2億人以上が罹患しているとされ増加の一途をたどっている。標準的治療は、動脈硬化リスクファクターの是正、血管内治療・血管外科的治療による血行再建等であるが、血管内治療技術が進歩した今日でも一部の症例では治療抵抗性を示し下肢切断術に至る。本研究では、内服治療等により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を呈している標準治療抵抗性閉塞性動脈硬化症の者を対象として、LDLアフェレシス療法を施行する治療法の効果について検討を行う。</p> <p>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。</p> <p>○共主要評価項目：</p> <p>1) ABI(Ankle Brachial Pressure Index 足関節上腕血圧比)の変化 2) VascuQOL(疾患特異的な QOL 評価)の変化</p> <p>○副次評価項目：臨床的検査、理学的検査、下肢・足趾切断術の有無、Fontaine 分類の変化</p> <p>○安全性評価項目：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)までに発生した有害事象における事象名、重症度(CTCAE 4.0 版に準じたプロトコル上の重症度分類)、因果関係、最悪グレード・最悪日</p>

	<p>○目標症例数： 35例(登録症例数：32例)</p> <p>○試験期間： 2015年11月～2023年3月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果</p> <p>共主要評価項目である治療1か月後のABIおよびVascuQOLはともに、治療前と比較して対応のあるt検定で有意に上昇し(ABI, 0.60 ± 0.09 [29例] vs 0.65 ± 0.13 [25例], $p=0.023$ [25例]; VascuQOL 3.7 ± 1.1 [30例] vs 4.6 ± 1.1 [28例], $p<0.001$ [28例]), 治療3か月後時点においても同様の値であった(ABI, 0.69 ± 0.20 [22例]; VascuQOL 4.8 ± 1.0 [25例]) .</p> <p>副次評価項目について主なものは以下の通り。</p> <p>最大歩行距離は、治療前と比較し治療1か月後に有意な変化なし(250.6 ± 199.0 m vs 265.8 ± 141.3 m, $p=0.38$ [27例])。</p> <p>潰瘍の大きさ(DSIGN-R分類のsizeスコアの分布)は、治療前と比較し治療1か月後(対応のある片側符号付Wilcoxon検定, $p<0.01$ [10例])に有意に改善した。</p> <p>下肢安静時疼痛(VAS)は、治療前と比較し治療1か月後に改善傾向であった(34.9 ± 29.4 mm vs 17.7 ± 29.6 mm, $p=0.049$ [13例])。</p> <p>LDL-コレステロールは、治療前と比較し治療1か月後(76.9 ± 28.2 mg/dL vs 78.8 ± 29.8 mg/dL, $p=0.67$ [30例])に有意差を認めなかった。</p> <p>PWV(pulse wave velocity 患肢の脈波伝播速度測定)は、治療前と比較し治療1か月後(2144.9 ± 1149.5 cm/s vs 2208.1 ± 1761.5 cm/s, $p=0.33$ [25例])に有意差を認めなかった。</p> <p>FMD(flow-mediated dilatation血流依存性血管拡張反応)は、治療前と比較し治療1か月後(2.4 ± 1.6 % vs 3.0 ± 1.9 %, $p=0.25$ [12例])に有意差を認めなかった。</p> <p>足背SPP(skin perfusion pressure皮膚灌流圧)は、治療前と比較し治療1か月後(40.5 ± 17.7 mmHg vs 41.9 ± 21.5 mmHg, $p=0.34$ [29例])に有意差を認めなかった。</p> <p>Fontaine分類の分布は、治療前と比較し治療1か月後に有意な改善を認めた(治療前 I度 0.0 % / IIa度 0.0 % / IIb度 46.7 % / III度 16.7 % / IV度 36.7 %; 治療1か月後 I度 6.9 % / IIa度 6.9 %</p>

	<p>/ IIb度 55.2 % / III度 13.8 % / IV度 17.2 %; 両側符号つき Wilcoxon検定, $p < 0.01$ [29例])。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>試験と因果関係を認める有害事象（臨床研究法での疾病等）は15名の患者において計27件発生した。このうち重篤な疾病等は6件（カテーテル関連血流感染症3件, 血腫2件, 急性冠症候群[不安定狭心症]1件）であり, いずれも研究計画書・試験機器添付文書等に記載のある既知の有害事象であり, いずれも軽快・回復した。非重篤な疾病等として発熱・血圧低下・嘔気・食思不振・腹痛・出血・血腫・皮膚炎・掻痒・体外循環回路凝固・貧血・好中球増加・低フィブリノゲン血症を認めた。</p> <p>○結論</p> <p>正コレステロール血症を呈している閉塞性動脈硬化症患者において, 10回のLDLアフェレシス治療の前後でABI およびVascuQOLの数値が有意に増大した。</p>
臨床研究 登録ID	UMIN000021684 jRCTs032180100

主担当： 戸高構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. <input type="checkbox"/> その他
-----	---

コメント欄： 単施設、比較的少数例単群での前後比較であり、治療後の欠測に重大な懸念があり、有効性について評価は困難である。

治療前後における客観的有効性指標 ABI の差は統計的に有意であるものの、僅か 0.05 ± 0.12 であり、一般的に臨床的意義があると言われる最小変化 0.1 を下回っている。また試験開始時 29 例で測定されているが治療後は 4 例で欠測、うち 3 例は患肢において「脈信号が小さいことにより測定不能」とあり、悪化した症例が選択的に欠測となったことが懸念される。1 例はその後死亡脱落している。

主観的評価である QOL については単群オープン試験ではその取得法も含めて信頼性に限界がある。またその差も 0.9 ± 1.4 と然程大きくはなく、ABI の小さな変化と特に矛盾しない。(参考文献:VascuQOL 日本語版の信頼性と妥当性の検討. J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 347-358. 少数例であるが保存的治療で 0.4 、血行再建で $1.5 \sim 1.8$ の前後変化)

こちらも治療後に 2 例で欠測あり、いずれも全身状態不良によるものである。

以上、高々 FAS 30 例の試験において無視できない影響がある。

主要評価項目が 2 つ上げてあり co-primary EP の形でいずれも統計的には有意であり試験目的達成にはなる。しかしながらその大きさ、欠測及び片方がオープン試験での患者主観評価であり、意義に限界がある。

副次評価項目については潰瘍の縮小や疼痛改善など一部に有効性を示唆するものがあるものの、大多数の指標に変化を認めていない。

また、結果に影響を与える抗血小板薬投与状況について、訂正された統計解析報告書によれば、試験中に 11 例で何らかの変更がされ、1 例において新規開始、1 例で薬剤変更、6 例で投与量の変更、3 例で中止されている。

以上、治療後の主要評価項目欠測例によるバイアスの懸念が大きく、本技術について有効性の判断は困難である。加えて、治療前後に観察できた症例でも種々の有効性指標の変化は概して小さくなく、傾向が一定でない。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. <input type="checkbox"/> あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
-----	--

コメント欄：一例因果関係ありの急性冠症候群を認めているが、保守的に体外循環の影響を否定できないとした結果であり、積極的に副作用を疑うものではない。他、カテーテル感染、血腫、低血圧など因果関係ありのものを含めて手技に関連したものが見られるが、特に問題になるものは認められない。本品に特異的なものは特に指摘できない。

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. <input type="checkbox"/> 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
--------	---

コメント欄：予後の悪い症例群に対する体外循環であり、一定の経験と、偶発的なものを含めたアテローム血栓症、血管緊急症、カテーテル感染症等に対する処置ができる体制が望ましい。

総合的なコメント欄	事前に比較的しっかりと準備された試験ではあるが、主要評価項目の治療後欠測の影響は残念ながら無視できない。加えて観察された差は比較的小さく、単施設、単群、オープンでQOLを含む前後比較に対する共変量の影響の可能性など、臨床的意義の解釈は困難である。
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	試験デザイン、欠測等から困難である。
--	--------------------

副担当： 上村（夕） 構成員 _____

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
-----	---

コメント欄：

本研究では主要評価項目を ABI と VascuQOL の 2 つを設定しており、co-primary endpoint に対して事前計画に基づき適切に多重性を考慮し、有効性の評価が実施されている。その結果、両主要評価項目に対して統計的に有意な上昇が得られているものの、本試験は単群試験として実施され、従来の医療技術との比較はされていない。さらに、ABI で得られた変化量は 0.05 (SD 0.12) と小さく、臨床的に有用な群間差を上回る効果があるか明確でない。また、治療開始時に測定された症例のうち治療後に未測定であった症例が 4 例存在し、うち 3 例の欠測理由が「脈信号が小さいことによる測定不能」であることを踏まえると、上記変化量も過大評価されている可能性は否定できない。以上より、本臨床試験から得られる有効性について解釈の限界があり、従来の医療技術と比較した臨床的意義のある有効性の判断には限界がある。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：

本手技に関連した有害事象として特段懸念を要するものはない。

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験における技術については判断できないため主担当の評価に委ねる。</p>	