

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧24）

評価委員 主担当： 真田
副担当： 上村（夕） 副担当： 松山

先進医療 の名称	自家骨髄単核球移植による下肢血管再生治療
申請医療 機関	京都府立医科大学附属病院
医療技術 の概要	<p>閉塞性血栓血管炎（バージャー病）は四肢の末梢血管に閉塞をきたし、四肢や指趾に虚血症状を引き起こす疾患である。四肢の主要血管に狭窄や閉塞が起こり骨格筋への血流が低下するために、軽症状では四肢の冷感・しびれ、間欠性跛行等であるが、重症化すれば安静時疼痛が出現し、その後四肢末梢部より皮膚の色調変化や爪の発育不良、さらには、難治性の皮膚潰瘍・壊死へと進行していく。</p> <p>バージャー病は、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。</p> <p>本研究で用いる「自家骨髄単核球細胞移植による血管再生療法」は、自家骨髄液中から血管内皮に分化しうる未熟細胞（血管内皮前駆細胞）を含んだ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、新たな血管を作る治療法である。</p> <p>本研究では、バージャー病に対する骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法の有効性と安全性を検討する。</p> <p>○主要評価項目： 患側SPP値の登録時から移植後6ヵ月の変化量</p> <p>○副次評価項目： 安全性評価基準：①有害事象の有無、程度及び重篤性、②全生存期間 有効性評価基準：①6分間歩行距離、②Numerical rating scaleによる登録時からの疼痛の変化、③造影CT検査による患肢の膝窩動脈以下の血管内ボリュームの変化、④ABI及びTcpO₂の登録時からの変化、⑤移植後6ヵ月時点におけるSPP値30mmHg以上の達成、⑥30%以上の虚血性潰瘍面積の縮小達成、⑦Fontaine分類、⑧患肢大切断</p>

	<p>の有無及び大切断までの期間</p> <p>○予定症例数：25 例（登録症例数：22 例）</p> <p>○試験期間：2017年10月～2022年5月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果</p> <p>主要評価項目である患側 SPP 値の登録時から移植後6ヵ月の変化量の中央値は 24.0 mmHg であり、統計学的に有意な改善が認められた。</p> <p>副次評価項目では、Numerical Rating Scale による疼痛評価、造影 CT 検査による患肢の膝窩動脈以下の血管内ボリューム及び Tcp02 における登録時から移植後6ヵ月の変化量について、統計学的に有意な改善が認められた。副次評価項目のうち、6分間歩行距離及び ABI については、登録時から移植後6ヵ月の変化量で、統計学的な有意差は認められなかった。</p> <p>移植後6ヵ月時点における SPP 値 30 mmHg 以上の達成率及び虚血性潰瘍面積の 30%以上の縮小達成率は、いずれも高かった（95.2% 及び 80.0%）。Fontaine 分類は、登録時から移植後6ヵ月で、約半数（10 例/21 例）の被験者で改善が認められ、悪化した被験者はいなかった。FAS を対象とした解析では、患肢大切断はなかった。SAS を対象とした解析では、患肢大切断が1例で発生し、移植後1年時の無切断率は、95.5%（95%信頼区間：71.9%-99.3%）であった。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>有害事象は22例中20例（90.9%）に、副作用は22例中20例（90.9%）に発現した。発現率が50.0%以上であった有害事象は、C-反応性蛋白増加及びヘモグロビン減少が各20例（90.9%）、血中アルブミン減少及び四肢痛が各18例（81.8%）、総蛋白減少16例（72.7%）及び白血球数増加11例（50.0%）であり、いずれも移植直後に発現していた。そのうち、副作用と判定された有害事象は、C-反応性蛋白増加及びヘモグロビン減少が各20例（90.9%）、血中アルブミン減少及び四肢痛が各18例（81.8%）、総蛋白減少16例（72.7%）及び白血球数増加11例（50.0%）であった。なお、発現した有害事象のうち、後遺症があった有害事象はなかった。</p> <p>移植後1年時の全生存率は95.5%（95%信頼区間：71.9%-99.3%）、移植後2年時の全生存率は89.5%（95%信頼区間：63.6%-97.3%）であった。</p>

	<p>○結論</p> <p>本試験の結果から、従来の治療法に対し抵抗性を示すFontaine分類III度～IV度のバージャー病患者に対し、自家骨髄単核球細胞移植による血管再生療法の有効性が確認された。</p> <p>また、安全性評価において、問題となる所見は認められなかった。</p>
臨床研究 登録ID	JRCTb050190082

主担当： 真田構成員

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. その他
-----	--

コメント欄： 本試験は先行実施されていた先進医療 A からさらに対象症例を、虚血症状改善や切断回避に血流回復が絶対的に必要な患者群と一般的に評価される「登録時 SPP 値：30mmHg 未満」と客観的に設定し、結果、SPP 値・経皮的酸素分圧 (TcPO₂) 値・安静時疼痛スケール・CT による患肢膝下血管容積が移植後 180 日目までに有意に改善し、他のいくつかの副次的評価項目も改善傾向を認めた。

サブグループ解析の結果では、ベースラインの SPP と Fontaine 分類にかかわらず、移植後 SPP 値の改善傾向を認め、中でもベースラインの SPP20mmHg 以上またはベースラインの Fontaine 分類 III・IV の群で顕著な改善を認めた。SPP<20mmHg の群では症例数が少ない影響もあり 180 日目の SPP 値改善は有意ではないものの、強い改善傾向 (95%CI:3.0-52.6, P value=0.031) を認めた。

ヒストリカルコントロールとして事後に示された血行再建術や薬物治療を含む標準治療施行後のバージャー病患者 110 人、23 年間の長期成績では、追跡期間内に 42.7%が大切断または小切断術、11.8%に大切断術が施行された (生存率は、5 年後 97%、10 年後 94.4%、20 年後 92.4%、25 年後 83.3%)。係る報告内でバイパス手術施行患者は 31 人 (重症虚血下肢 67.3%) で、術後 1 年、5 年、10 年における一次・二次グラフト開存率は各々 41%・54%、32%・47%、30%・39%であった。また経皮的下肢動脈形成術 (EVT) 施行患者は 44 人 (重症虚血下肢 86.4%)、生存率と大切断回避率は各々 1 年後 86.9%と 90.2%、3 年後 83.3%と 86.7%、5 年後 83.3%と 86.7%、再治療実施率は 1 年後、3 年後、5 年後で各々 27.0%、30.0%、41.8%と、バイパス・EVT 共に慢性期成績は芳しくない状況であった。

これらと本試験の結果を比較すると、本技術の実施 22 例における全生存率と大切断回避率は、1 年後と 3 年後で各々 95.5%および 95.5%、89.5%および 95.5%、小切断発生も研究期間中に 1 例のみで、高い肢切断回避率が得られた。

また現在バージャー病に適応のあるベペルミノゲンペルプラスミド (コラテジエン®) においては、効能・効果は「潰瘍の改善」で、添付文書によると初回投与後 12 週後で、最大の潰瘍閉鎖は 10 例中 6 例で得られ、投与前の潰瘍の大きさは平均 15.9mm (5.9~29.9mm)、閉鎖が得られた潰瘍の大きさは平均 11.8mm (5.9~

19.5mm)と記載されているが、重症虚血下肢で問題となる症例は肢切断に至るリスクの高い広範囲で深い潰瘍壊疽であり、このような症例に対して添付文書上コラテジェンは適応外で使用できない状況とされる中、一概には比較できないながら、客観的な重症虚血下肢を対象とする本試験の症例ではより大きな潰瘍を取り扱っている（登録時：4.42±4.79cm²）場合も多く、潰瘍面積の縮小が得られた。

本試験はもともと血行再建不可能又は難治症例を対象としている点から病変や患者背景はさらに不利な傾向があったことを鑑みると、本技術により従来の標準治療よりやや高い安静時疼痛の改善、肢切断の回避等の効果が得られたと考えてよいと判断した。

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>
<p>コメント欄：技術の実施により一過性のHb低下、消耗性アルブミン低下が少数例に出現しているが、回復している。患肢感染等のリスクについては原病の経過を特段上回るものではないと思料された。</p>	

技術的成熟度	<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><input checked="" type="checkbox"/> 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>D. その他</p>
<p>コメント欄：多量の自己骨髄液採取、重症下肢虚血の的確な管理が必要であり、これらに習熟している医師あるいは施設環境であれば実施可能と考える。</p>	

総合的なコメント欄	<p>重症下肢虚血を生じる末梢動脈疾患の中でも閉塞性動脈硬化症と病態が異なり、現状さらに有効な治療選択肢が少ないバージャー病にて一定の有効性・安全性を示した数少ない選択肢として、今後、技術の実施水準を担保しつつさらに実装に向け歩みを進めることを期待する。</p>
-----------	---

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	本技術に関係する薬事承認対象品目は「遠心型血液成分分離装置」であり、本試験においては適応内のものを用いた。適応外の「遠心型血液成分分離装置」において、本技術に必要な細胞成分の調製に問題がなければ、本技術に関連した薬事承認申請の効率化には資すると考える。
--	--

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><input checked="" type="checkbox"/> 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>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験は、血行再建術が困難なバージャー病による難治性重症虚血肢において、骨髓単核球細胞を用いた血管再生療法が組織治癒評価項目に及ぼす有効性と安全性を評価することを目的で実施された単群試験であり、Fontaine 分類 III～IV 度、登録時の SPP 値が 30 mmHg 未満の患者、保険収載された標準治療を施行して回復がないことが確認された患者が対象者である。上記症例に対して、継続して標準治療を施行しても SPP の改善はほぼ認められないことが過去の先行研究から想定され、主要評価項目を患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量に設定した下、「登録時から 6 か月の SPP 変化量が 0 以下」を帰無仮説、「登録時から 6 か月の SPP 変化量が改善すること」を対立仮説として有効性を評価している。</p> <p>その結果、患側 SPP 値の中央値は、ベースライン時 25.0mmHg から 6 か月時 47.0mmHg であり、（範囲：6.0mmHg～58.0mmHg）、統計的に有意な改善がみられた（片側 $p < .001$）。また 6 か月時の SPP 値に対し、21 例中 20 例にて組織治癒に必要な 30 mmHg 以上の結果が得られている。</p> <p>主要評価項目に有意な結果が得られ、他の副次評価項目の多くの項目においてもそれをサポートする結果であり、標準療法よりも有効であったと考える。ただし、標準治療と直接比較した結果でなく、大幅に有効とまでの判定は困難である。</p>	

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>
<p>コメント欄：22 例中 20 例において副作用の発現があったが、その多くは軽度のものであった。2 例に中程度の副作用として Hb 減少が生じているが、一過性のものであった。</p>	

<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 checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：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>	

副担当： 松山構成員

<p>有効性</p>	<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><input checked="" type="checkbox"/> 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>E. その他</p>
<p>コメント欄：閉塞性動脈硬化症と病態生理を異とするバージャー病では細胞治療の有効性を示したといえる。細胞治療の有効性を示しえた数少ない治療法とも言え、社会実装を期待したい。</p>	

<p>安全性</p>	<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>
<p>コメント欄：術式に起因する Hb 低下、消耗性アルブミン低下も一過性であったと</p>	

のことである。閉塞性動脈硬化症とは異なり、重篤なバージャー病患者での、600mLの骨髄液の採取リスクとベネフィットのトレードオフは許容できる範囲内と考えられる。

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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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。 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：自己骨髄液採取は全身麻酔管理下で行われるため、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と考える。	