

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：自家骨髄単核球移植による血管再生治療

2024年2月5日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科

教授 的場 聖明

1. 本研究の対象患者は包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) 患者となります。

2022年改訂版末梢動脈疾患ガイドラインの中で、CLTIの条件について以下の記載があります。選択基準あるいは「4.本試験で用いる基準・定義」にCLTI患者の選択に係わる基準等を追記することをご検討ください。

「客観的にLEADと診断された成人で、以下のいずれかの臨床症候を有していることがCLTIの条件となる。

- ・血行動態検査で確定された (WIFI grade 3 の虚血) 安静時疼痛
- ・糖尿病性潰瘍または2週間以上継続する下肢潰瘍
- ・下腿または足部の壊疽

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

4.3にCLTIの定義を記載することと致します(4章の以降は繰り下げ)。

2. 一斉転帰調査にて、再EVTを含めない理由があればご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

一斉転帰調査時(追跡期間1年をこえた段階)におけるEVTは、登録時の自覚症状(CLTI)に起因するものではない可能性も十分見込まれるため、再EVTは含めない方針としました。

3.7.1 試験カレンダーの本登録52Wの列にあります○/-について、「-」が意味するところを注釈にてご記載ください。

【回答】

ご確認ありがとうございます。

試験カレンダーの注釈に、「－:検査・観察不要項目」と追記いたします。

4. 本登録後 / 移植後 4W、本登録後 / 移植後 12W に、VAS、ABI、SPP 値などが CRF への記載項目として提示されています。治療群間で測定タイミングが異なるため直接的な比較は困難である可能性はありますが、例えば各群の経時的な変化を示すなど収集データの適切な提示についてご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り、4W、12W、24W の観察項目は、血管再生治療群が移植後であるのに対し、標準治療群では本登録後であり、移植のアロワンスが本登録後 4 週以内であることを考慮すると、1 か月程度のずれが生じる恐れがあります。しかしながら、副次評価項目は血管再生治療群、標準治療群ともに本登録後 52W で一致しており、本治療法の有効性の判断に対して、4W、12W、24W の観察日のずれが影響を及ぼす恐れはないと考えます。なお、解析図表では、副次評価項目 ~ について、経時プロットを描画する予定にしておりますが、脚注にて 4W、12W、24W については、血管再生治療群は移植後であり、標準治療群では本登録後であることを追記する予定です。また、検定を行うのは副次評価項目である 52W 時点のみです。

5. 8.2 副次評価項目に記載されている本登録 12 か月後までの変化量は、本登録後 52W までの変化量と同じことを指していますでしょうか。12 か月と 52W が混在しているので、スケジュールに記載されている 52W が正しいようであれば統一ください。

【回答】

ご確認ありがとうございます。

本登録 12 か月の記載は、本登録 52W と同義でしたので、52 週と記載するように致しました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：自家骨髄単核球移植による血管再生治療

2024年2月5日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科

教授 的場 聖明

### 1. 研究実施計画書 P11

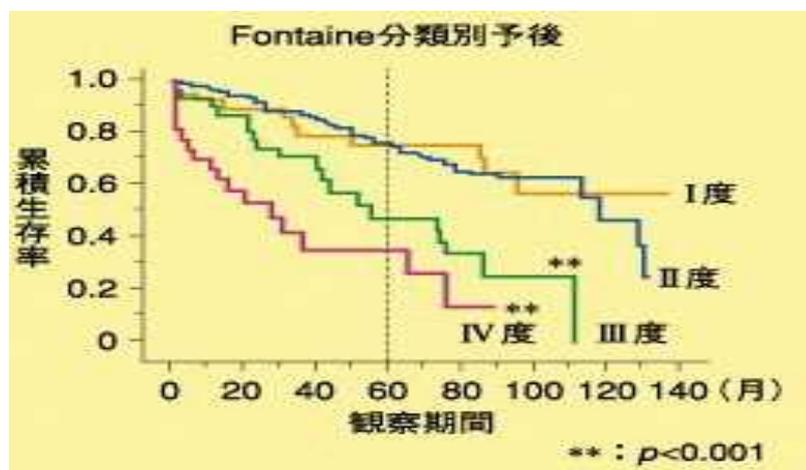
今回の対象患者は Rutherford 分類 4～6 群の包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) 患者とされています。先行研究と異なる点について、比較していただき、安全性が担保されていることについて議論してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

これまでの血管再生治療の研究でも、Rutherford 4～6 群の CLTI 患者を対象としております。先行研究と異なる点は、標準治療群と再生治療 Add-on 群をランダム化比較することであり、今回が初めての試験デザインとなります。Matoba S, et al.(引用文献 14)において、今回対象となる閉塞性動脈硬化症への予後(3 年全生存率や救肢率)は難治性 CLTI を対象とする研究において十分に許容される結果でした。また、Kondo K, et al.(引用文献 26)において血管再生治療後の長期的な転帰調査を行っており、閉塞性動脈硬化症患者に対する 5 年全生存率は 75.4%、5 年救肢率は 74%であり、一般的な標準治療後の予後と比較しても良好な結果が得られております。また、血管再生治療に起因する死亡はなく、MACE (心血管イベント) 発生率も 6%、再生治療に起因する合併症の発生 (肝機能や網膜症の悪化、出血、穿刺部疼痛、感染など) はそれぞれ 5%未満でした。以上より、血管再生治療の安全性は担保されているものと考えます。

< 閉塞性動脈硬化症の一般的な生存率: CLTI (Fontaine III, IV 度) が今回の対象となる患者群 >



## 2. 研究実施計画書 P11

本研究ではEVT(+下肢小切断)した患者を対象としています。安全性が担保されてることについて議論してください。また、先行研究や基礎研究成果の論文などから、その戦略の妥当性を説明して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

今回対象となるCLTI患者に対するEVT後の予後を示した論文がIida O, et al.(OLIVE registry)になります。EVT後3年の予後として、生存率は63%、切断回避率は87.9%、下肢イベント非発生率は84%となっております。また、CLTIへの治療戦略として、ガイドライン上も創部処置(感染巣の除去や切除)と血行再建術が推奨されており、その標準治療の安全性や有効性はこれまでの多くの論文で示されており、本研究においてベースとなる標準治療としてEVTと小切断は妥当であると判断しております。

## 3. 研究実施計画書 P11 および 12

患側肢への切断又は再EVTの基準を明確にしてください。バイアスを回避する対策が取られているのか、という視点での質問です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

主要評価項目である「再EVTと切断」は第三者機関(治療追加評価委員会)を設置し、適切性等を、事後に評価する予定です。評価に用いる基準は別添の通り設定しており、基本的に、この基準を承知した研究者により、イベントは実施されます。このため、イベント発生について、研究者によるバイアスの影響を最小に留める工夫をおこなっております。(別添は非公開資料として提出いたします。)

## 4. 研究実施計画書 P11

主要評価項目と副次評価項目の差異について述べてください。

【回答】

主要評価項目は死亡を打ち切り、副次評価項目は死亡を複合イベントの1つとして定義しています。臨床的知見から血管再生治療の追加は死亡率には影響を及ぼさないと考えられるため、主要評価項目において死亡による打ち切りは無情報打ち切りであると仮定しています。副次評価項目では死亡も複合イベントの構成要素の1つとすることによりこの仮定の妥当性を検証いたします。

5. 研究実施計画書 P19

先行する先進医療 B と同じ医療機器・医療材料を用いているという記載、理解いたしました。参照文献も同じ医療機器・医療材料を用いておりますでしょうか。異なる場合、得られる BM-MNC の同等性について説明して下さい。また、先行研究で投与された BM-MNCs の細胞数・濃度・用法と同じであることを、提示してください。

【回答】

本試験で用いる以下の医療機器(遠心型血液成分分離装置)及び医療材料(併用可能な血液回路)は、TACT 研究を引き継いで実施された先進医療 B「パ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」において使用が認められていたテルモ BCT 株式会社 COBE Spectra、フレゼニウスカービジャパン株式会社 AS.TEC204 の後継となる医療機器であり、遠心方式で血液成分を分離する機能は前身の機器と比較し問題ないとして承認されているものと承知しております。

遠心型血液 分離装置	遠心型血液分離装置と併用可能な血液回路			
販売名	販売名	類別 / 一般的 名称等	医療機器承認 / 認証番 号	製造販売 業者名
スペクトラ オプティア	スペクトラオプ ティア用血液回路	管理医療機器 遠心型血液成 分分離装置用 血液回路 70555000	22200BZX00554000	テルモ BCT 株式会社
COM.TEC	フレゼニウス血 液成分分離装置 用アフレーシス セット P1Y白血球セット	管理医療機器 遠心型血液成 分分離装置用 血液回路 70555000	225AFBZX00079000	フレゼニウ スカービジ ャパン株式 会社
COM.TEC	フレゼニウス血 液成分分離装置 用アフレーシス セット BMSC 骨髄バッ グセット	管理医療機器 遠心型血液成 分分離装置用 血液回路 70555000	225AFBZX00079000	フレゼニウ スカービジ ャパン株式 会社

なお、すでに販売終了しているテルモ BCT 株式会社 COBE Spectra、フレゼニウスカービジャパン株式会社 AS.TEC204 は本試験で使用しません。

また、TACT 研究を引き継いで実施された先進医療 B「パ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」と本試験で規定された BM-MNCs の細胞数・用法は以下の通り同じです。投与骨髄単核球細胞数は  $5.0 \times 10^8$  個を下限、濃縮細胞液量は 40ml を下限とする点は同じです。濃縮細

胞液量の上限については先進医療 B「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」で 80ml、本試験で 100ml としております。

#### TACT 研究

濃縮細胞液 40ml

TACT 研究を引き継いで実施された先進医療 B「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」

骨髄単核球細胞数:  $5.0 \times 10^8$  個以上

規格: 濃縮細胞液 40 ~ 80ml

原材料採取方法: 骨髄穿刺針による腸骨からの骨髄穿刺

投与方法: 虚血患側肢の膝下以遠の骨格筋内に投与

#### 本試験

骨髄単核球細胞数:  $5.0 \times 10^8$  個以上

規格: 濃縮細胞液 40 ~ 100mL

原材料採取方法: 骨髄穿刺針による腸骨からの骨髄穿刺

投与方法: 虚血患側肢の膝下以遠の骨格筋内に投与

#### 6. 研究実施計画書 P35

運動療法の併用が本治療法に重要であり、評価項目に直接的に影響を与えると思われます。群間比較をどのようにされるのでしょうか。また、併用薬増減の影響を群間でどのように比較されるのでしょうか。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

運動療法については、基本的に全例に指導することとしており、群間における差異については収集する予定としておりません。また併用禁止療法を除く併用薬は、主要評価への影響は限定的と捉え、必要に応じ増減することとしており、群間での比較をおこなう予定はございません。

#### 7. 研究実施計画書 P78

試験実施計画 p73 に原則的に監査は実施しないとの記載がございました。また、モニタリングが循環器内科所属であり、中立性に問題はないのでしょうか。監査を行わないのであればモニタリングは第三者による実施を検討いただければと存じます。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本研究は、京都府立医科大学附属病院循環器内科において、「血管再生治療」グループにより実施されます。モニタリング担当責任者は、当該グループには所属しておらず、循環器内科内とはいえ、第三者による実施で中立性を保っていると理解しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：自家骨髄単核球移植による血管再生治療

2024年2月9日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科

教授 的場 聖明

1. 同意文書6、7頁。

除外基準に、「3他の合併症により、余命が1年未満と考えられる場合。」とありますが、これは、誰がどのように判断して除外するのでしょうか。「余命」の判断は、かなり困難だと思われます。除外基準「9他の重い急性・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」で対応可能なのではないのでしょうか。スケジュールでは、1年となっていることとの関係だと思いますが、それは、9で対応可能な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。除外基準3と9については、意味合いが重なる部分も確かにありますが、どちらの基準も必要と考えております。ご指摘の通り、本試験は、52週程度の観察期間が予定されるため、余命が少なくとも1年あると考えられるかたに試験に参加していただくことを想定しています。余命はその疾患の主治医に判断していただくこととなります。試験参加時点で、実際に生きられる時間こそ明確に分かりませんが、その時点で余命が1年に満たないと考えられるかたについては、本試験はご案内いたしません。除外基準3を9に含めるとの議論となると、明確な基準が定められなくなり、さらに除外基準2、4、6も9にまとめてしまえる、という判断もありえます。しかし我々としては、あらかじめ想定できる基準については明示させていただいた上で、それら個別基準には該当しないが、実際にこの臨床試験を実施することを考えた場合、どうしても臨床試験に入っていただくわけにはいかないかたを除く受け皿の基準として、除外基準9を設定しております。除外基準3と9は持つ意味合いが異なり、どちらも必要な基準と考えております。このままの設定とさせていただきます。

2. 同意文書13、14頁

予測される利益ですが、これは「標準治療群」には適用がない利益です。だとすれば、半分の確率でしか利益がないこととなります。この研究に参加することで、「標準治療群」に半分の確率で振り分けられるのは、有効性・安全性が治療としてあるのであれば、「不利益」ともいえると思います。そのため、「標準治療群」の最大の不利益は、「期待していたのに有効性・安全性が高い治療(利益)が得られない可能性がある、ということです。ここでいう、利益・不利益には、「希望通りにいかない」ということを入れるべきだと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。現在の文書では足りない部分と考えます。とはいえ、標準治療群となったかたにも、力を落とさず、治療を受けていただきたいと考えています。そこで、「なお、標準治療群は、現在の標準的な治療を実施するので、特段の利益・不利益は発生しません。」という記載に関しては、「なお、標準治療群は、希望通りの再生医療を受けることはできませんが、現在の標準的な治療を実施するので、特段の利益・不利益は発生しません。」という記載に改めます。

3. 2に関連して、タイトルから振り分けがわかりません。何か所か振り分けの説明がありますが、4頁まで読んで、期待していたのに、5頁で急に半分の確率しかない、と言われます。5頁のところに、なぜ対象群を作る必要があるのかについて、もう少し丁寧に説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

まず1頁で、「以下に説明する臨床研究に取り組んでいます。」とあるところを、「以下に説明するランダム化比較試験に取り組んでいます。」と明記します。

そして、なぜ、対象群が必要であるか、さらに説明します。

5頁の「この研究では、一般的な標準治療と直接的な有効性の比較を行うため、研究に参加していただく患者さんは、再生医療を行う集団と、標準治療を継続する集団に無作為に分けられます。」の記載に以下を追記します。

「どちらの集団も治療開始背景を揃え、治療手段のみを変えることにより、新たな再生医療は本当に有効性があると考えてよいか判断する助けになるため、新たな治療法を開発する際に用いられる必要な手順であることを受け止めてください。」

4. 前の研究でもありましたら、避妊をお願いする場合の理由を書いてください。母体の場合はまだわからなくはないのですが、精子についても、何らかの影響があるのであれば、丁寧な説明が必要です。妊娠と妊娠させることによる本研究への影響について、もう少し丁寧に記載してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。18章の最後に以下を追記いたします。

「現在までのところ、本再生医療が生殖機能に影響を与える報告はありません。しかし、再生医療はまだ新しい治療方法であり、すべてが分かっているわけではありません。万が一に備えて、ご対応をお願いいたします。」

以上