

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	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。 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。 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。 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。 ○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 ○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

	の有無及び大切断までの期間 ○予定症例数：25 例（登録症例数：22 例） ○試験期間：2017年10月～2022年 5 月
医療技術 の試験結 果	○有効性の評価結果 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。 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 ヶ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 ヶ月の変化量で、統計学的な有意差は認められなかった。 移植後 6 ヶ月時点における 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 ヶ月で、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。 ○安全性の評価結果 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ー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ー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。 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。

	○結論 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。 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。
臨床研究 登録ID	jRCTb050190082

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 (コラテジェン®) 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	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） ☒ B. 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：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。	

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. 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：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。	

総合的なコメント欄	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。
-----------	---

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	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、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。 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。 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。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） ☒ B. 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：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。	

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. 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：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。	

副担当： 松山構成員

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：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。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) ☒ B. 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：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	

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。 ☒ 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。	

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下肢血管再生治療

2023 年 9 月 29 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

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 敗血症の症例に関する特定認定再生医療等委員会への有害事象報告、委員会での審議内容をお送りください。

【回答】

京都府立医科大学特定認定再生医療等委員会の第 16 回(2019 年 11 月)と第 20 回(2020 年 9 月)で報告をおこなってございました。その際の、以下の文書を提出いたします。

○第 16 回

- ・議事録(回答 1_1_1)
- ・有害事象報告書(回答 1_1_2)

○第 20 回

- ・議事録(回答 1_1_3)
- ・先進医療に係る重篤な有害事象等報告書(案)(回答 1_1_4)
- ・議事録(回答)(回答 1_1_5)

2. 総括報告書(p7)の最大の解析対象集団(FAS)の 21 例は正しいでしょうか。総括報告書(p7)「結果の要約 解析対象集団」に記載されている有害事象(敗血症)により経過観察を中止した1例と移植後6ヶ月の患側 SPP が未測定であった1例は同一の症例でしょうか。

【回答】

ご指摘の通りで、有害事象(敗血症)により経過観察を中止した1例と移植後6ヶ月の患側 SPP が未測定であった1例は同一の症例です。このため、FAS は 21 例で相違ありません。

3. 有害事象・副作用に関して

3-1. ヘモグロビン減少の症例について、その減少の前後値はどの程度でしょうか。

ご指摘ありがとうございます。ヘモグロビン減少の症例における登録時のヘモグロビンの平均値は、 $13.8 \pm 1.3 \text{ g/dL}$ でした。移植後 1 日目の平均値は $11.5 \pm 1.1 \text{ g/dL}$ 、7 日目の平均値は $12.0 \pm 1.3 \text{ g/dL}$ でした。多くの症例で、移植後 7 日以内に正常値まで回復しておりますが、4 例においては正常値に回復したことは移植後 6 カ月の時点で確認しました。移植後 6 カ月時のヘモグロビン値の平均値は $13.9 \pm 1.6 \text{ g/dL}$ でした。

本血管再生治療は骨髓液を採取（約 600ml 程度の血液採取）することで他の手術と同様に一過性のヘモグロビン値の減少を来します。もともとヘモグロビン値が低い症例や術後貧血により循環動態に影響がでることが想定される症例においては、術後に輸血が必要になることがあります。しかしながらバージャー病は非動脈硬化性で、比較的若年性の疾患であるため、貧血や心疾患を有する症例が少なく、輸血が必要になることは临床上少ないのが現状です。

3-2. 血中アルブミン減少・総蛋白減少の機序をどのように想定されましたでしょうか。

【回答】

一般的に侵襲を伴う手術後は、タンパク質の異化が亢進状態となることや手術に伴う出血が原因で、血中アルブミン及び総蛋白の減少が認められます。本治療においても、骨髓液を採取（約 600ml 程度の血液採取）することで全身の循環血漿量が一時的に減少します。当該事象の発現時期が術翌日であること、退院時には、ほとんどの症例で転帰が回復または軽快であることを踏まえると、上述した一般的な機序と想定しています。

4. 転帰不明症例が4例あります。転帰不明な要因についてご説明ください。保険収載された場合での患者フォローアップの体制構築に重要な情報となると思われます。

【回答】

ご指摘の点は、症例番号 1116 の 2 つの有害事象、1118 と 1119 の 1 つの有害事象の 4 例と理解いたしました。これらの有害事象については、観察期間終了間際（移植後 6 カ月）の発生であり、いずれも血液検査結果における軽度の変化でした。この後、転帰確認調査は実施していましたが、当該有害事象に関しては、転帰が確認できなかったため、不明としております。血管再生治療後の経過も良好であったため、追跡期間終了後は紹介元の近隣施設でのフォローとなっております。軽微な変化であり、自覚症状も認めないため臨床的な問題はないと判断致しましたが、フォローアップが必要な症例においては、引き続き実施施設でフォローを継続するか、紹介元や近隣施設との情報提携や連携が重要であると考えます。

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下肢血管再生治療

2023 年 9 月 29 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

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本研究の主要評価項目は「前後変化」ですが、当初的に単群で試験を開始する際には「ヒストリカルコントロールとの比較」が主な論点となり、単群での実施が認められた経緯があると思います。

本研究での結果は、既存療法に反応しない、一般的に大切断が避けられない CLI と解釈される SPP30 未満の症例を登録基準として SPP の前後変化にて全例解析でポジティブ、特に SPP20 以上の方が良好な結果を示し、20 未満の方は有意な効果を示せなかったと認識します。

この成績を従来の既存療法に反応しない方のヒストリカルコントロールと比較した結果が本文中に明確には記載されていないと思いますので、本研究と同じエンドポイント(同じ期間、同じ測定値)について、既存療法のヒストリカルコントロールにおける「SPP30 未満例」あるいは「SPP20 以上 30 未満の例」の値を調査頂き、その値と本研究の値を比較検討した結果をご教示ください。

【回答】

(本試験の意義と結果、サブグループ解析の解釈について)

本試験は、従来の標準治療にもかかわらず改善が乏しいバージャー病に伴う重症虚血肢患者に対する本血管再生治療の臨床的有効性を評価する目的に前向き介入試験として施行されました。先進医療 A とは異なり、対象登録患者の状態や重症度を客観的指標である SPP(皮膚灌流圧)値で評価し、虚血症状の改善や切断回避のために血流の回復が絶対的に必要な患者を対象とするため、「登録時 SPP 値:30mmHg 未満」という基準を登録基準に含めました。この試験では、SPP 値、経皮的酸素分圧(TcPO₂)値、安静時疼痛スケールおよび CT による患肢の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する傾向があることが示されました。我々は、自家骨髄単核球細胞(BM-MNC)移植による末梢血管新生が側副血管の発達をもたらし、膝下の動脈血管容積と末梢灌流を改善したと考えております。またサブグループ解析によると、ベースラインの SPP と Fontaine 分類にかかわらず、移植後に SPP 値が改善する傾向があり、特にベースラインの SPP が 20mmHg 以上またはベースラインの Fontaine 分類が III と IV の群で顕著でした。SPP<20mmHg の群においても、180 日目の SPP 値の改善は有意ではなかったものの、改善する強い傾向は示されております(95%CI: 3.0-52.6, P value=0.031)。この結果は SPP<20mmHg の被験者数が少なかったことが影響していると考え、被験者が増えれば有意な傾向が示されるのではないかと考えております。

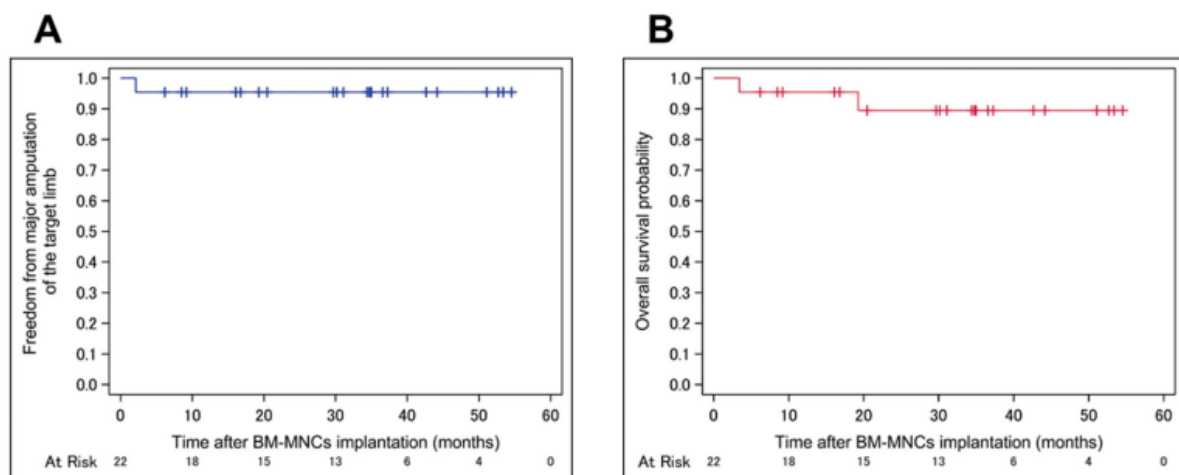
(標準治療のヒストリカルデータとの比較について)

Ota, et al¹⁾は、血行再建術や薬物治療を含む標準治療が施行されているバージャー病患者 110 人の

23 年間にわたる長期成績を示しています。追跡期間内にこれらの患者の 42.7%が大切断または小切断術を受け、11.8%に大切断術が施行されています。また生存率は、5 年後が 97%、10 年後が 94.4%、20 年後が 92.4%、25 年後が 83.3%でした。その論文内でバイパス手術を施行された患者は 31 人で、本試験と同様の対象患者である重症虚血下肢は 67.3%でした。バイパス術後 1 年、5 年、10 年における一次および二次グラフト開存率は、それぞれ 41%と 54%、32%と 47%、30%と 39%であり、慢性期のバイパス閉塞率は比較的高い結果であったと考えます¹⁾。続いて、経皮的下肢動脈形成術(EVT)が施行されたバージャー病患者 44 人(重症虚血下肢は 86.4%)の 5 年追跡調査では、生存率と大切断回避率は、それぞれ 1 年後が 86.9%と 90.2%、3 年後が 83.3%と 86.7%、5 年後が 83.3%と 86.7%でした。さらに、1 年後、3 年後、5 年後に再治療を必要とした患者は、それぞれ 27.0%、30.0%、41.8%でした²⁾。バイパス術同様、やはり慢性期の再 EVT 率が高率な結果となっています。本試験の結果と比較すると、血管再生治療を受けた 22 例のバージャー病患者(Safety analysis set)における大切断回避率と全生存率は、1 年後と 3 年後でそれぞれ 95.5%および 95.5%、95.5%および 89.5%でした(Figure.1)³⁾。小切断の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ています。

バージャー病患者に対するバイパス術又は EVT の転帰結果ですが、両論文共に重症虚血下肢はそれぞれ全対象患者の 67.3%と 86.4%でした^{1),2)}。両論文共に SPP 値や TcPO₂ 値などの末梢灌流圧指標を示した背景結果はありませんでしたが、本試験の対象患者はそもそも血行再建不可能又は難治症例でしたので、これらの論文の対象患者より病変や患者背景は悪い傾向があったと考えております。以上より、本試験は EVT やバイパス手術を含む従来の標準的治療に難治性で、SPP 値が 30mmHg 未満と重症度が高い症例が多く登録されましたが、血管再生治療の臨床転帰は、EVT やバイパス手術の 8 ヒストリカルデータと同等又はそれ以上の結果を示しました。さらに、バイパス術は閉塞率が比較的高率であり、また EVT においても慢性期に再治療を要する症例が多いのが現状の報告です。本血管再生治療後は長期的な大切断回避率は維持されており、本血管再生治療はバイパス手術や EVT などの従来の血行再建術と同等の効果があるのではないかと考えています。

(Figure.1 Safety analysis set (n=22)における大切断回避と全生存率の Kaplan Meier 曲線)



(参考文献)

1. Ohta T, Ishioashi H, Hosaka M, Sugimoto I. Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg* 2004; **39**: 176–180, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.08.006>.

2. Dae-Hoon Kim, Young-Guk Ko, Chul-Min Ahn, Dong-Ho Shin, Jung-Sun Kim, Yangsoo Jang, et al. Immediate and late outcomes of endovascular therapy for lower extremity arteries in Buerger disease. *J Vasc Surg* 2018; **67**: 1769–1777, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.020>.
3. Fujioka A, Yanishi K, Yukawa A, Imai K, Yokota I, Matoba S, et al. A Multicenter Prospective Interventional Trial of Therapeutic Angiogenesis Using Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Implantation for Patients With Critical Limb-Threatening Ischemia Caused by Thromboangiitis Obliterans. *Circ J* 2023; **87**(9):1229-1237, doi: 10.1253/circj.CJ-23-0046.

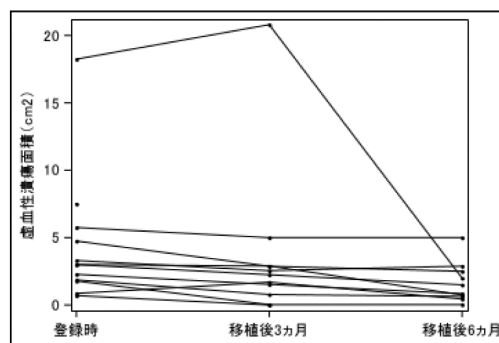
2. 上記に加えて、現時点では本研究の登録基準で保険診療に使用可能な治療用としてコラテジェン®が使用可能となっていますので、本研究の結果と、本薬剤で報告されている成績との比較についても考察を含めご教示ください。(効果効能が若干異なることは承知していますが、各種臨床成績は開示されています。)

【回答】

ご指摘ありがとうございます。コラテジェンの効能、効果は、潰瘍の改善です。添付文書によると、コラテジェン初回投与後 12 週後で、最大の潰瘍閉鎖は、10 例中 6 例で得られており、投与前の潰瘍の大きさは平均 15.9mm(5.9～29.9mm)で、閉鎖が得られた潰瘍の大きさは平均 11.8mm(5.9～19.5mm)であったとのことです。コラテジェンで評価されている潰瘍よりも、我々の症例では、大きな潰瘍を取り扱っている(登録時: $4.42 \pm 4.79 \text{cm}^2$) 場合も多く、一概に比較はできません。我々の症例での潰瘍面積の経過をご覧ください(総括報告書 表 11.4-10、図 11.4-14 再掲)。

⑦ 虚血性潰瘍面積 (cm²)

・測定値			
分類	登録時	移植後3ヵ月	移植後6ヵ月
例数	12	11	10
平均値	4.42	3.67	1.66
標準偏差	4.79	5.86	1.50
最小値	0.70	0.00	0.03
中央値	3.00	2.25	1.17
最大値	18.24	20.80	5.00



図表に示す通り、もともとの潰瘍が大きいものも含めて、潰瘍面積の縮小が得られております。

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あり、使用することができません。このような重症例を含む重症虚血下肢に対し、本血管再生治療は潰瘍の縮小や安静時疼痛の改善、肢切断回避に期待できると考えております。

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下肢血管再生治療

2023 年 9 月 29 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

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本試験では、登録時から 6 か月の SPP 変化量を主要評価項目とし、「変化量が 0 である」を帰無仮説とした解析を実施されていると理解しております。本対象集団である「登録時の SPP 値が 30mmHg 未満でかつ標準治療を施行して回復がないことが確認された患者」が当該治療を実施しなかった場合、改善しない(変化量は 0 以下)ことを前提とした仮説設定をされていると思われますが明記されていません。改めて仮説とその根拠についてご教示ください。

【回答】

統計学的検定における仮説とその設定根拠について、以下の通りです。

【仮説と設定根拠】

示したい仮説は「登録時から 6 か月の SPP 変化量が改善すること」であり、対応する帰無仮説は「登録時から 6 か月の SPP 変化量が 0 以下」です。これは、登録時の SPP 値が 30mmHg 未満でかつ標準治療を施行して回復がないことが確認された患者において、本試験治療を実施しなかった場合、SPP 値に改善はみられないことを前提としています。

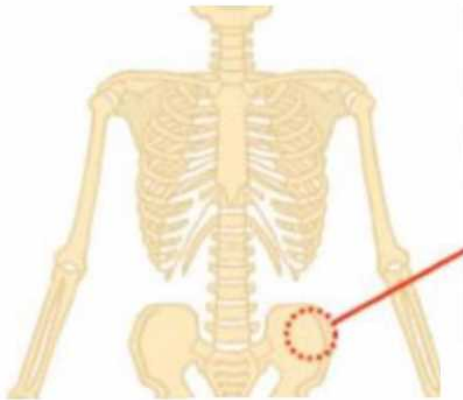
2. 移植前後の SPP 値測定について「9.5.3 有効性の主要評価項目」に詳細に規定がされています。その中で、①Fontaine 分類別に応じて測定部位が異なる、②SPP 値の測定部位を変更しない旨が記載されておりますが、移植前後で Fontaine 分類が改善された症例における測定部位の考え方についてご教示ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。Fontaine 分類 3 の症例は長母指伸筋腱の外側(本来足背動脈が触知できる部位)で測定し、Fontaine 分類 4 の症例は、潰瘍近位部にて評価しています。「治療前後で 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」(11.1 主要評価項目【移植前後の SPP 値測定について】より)いるため、移植後に Fontaine 分類が改善した症例であっても、登録時と同部位で SPP 値を測定しております。

自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法

1. 全身麻酔下に骨髄液の採取（手術室）



骨髄液 600ml採取

2. 骨髄液分離・濃縮（細胞培養加工施設）



濃縮骨髄単核球細胞

3. 骨髄単核球細胞の患肢への移植（手術室）

