

令和5年6月16日

「LDLアフェレシス療法（告示旧8）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

横浜市立大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称：

LDLアフェレシス療法

適応症等：

閉塞性動脈硬化症（薬物療法に抵抗性を有するものであり、かつ、血行再建術及び血管内治療が困難なものであって、フォンタン分類IIB度以上のものに限る。）

医療技術の概要：

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。

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。

○共主要評価項目：

- 1) ABI(Ankle Brachial Pressure Index 足関節上腕血圧比)の変化
- 2) VasculQOL(疾患特異的な QOL 評価)の変化

○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

○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

○目標症例数：35例（登録症例数：32例）

○試験期間：2015年11月～2023年3月

臨床研究登録ID：jRCTs032180100、UMIN000021684

医療技術の試験結果：

〔有効性の評価結果〕

共主要評価項目である治療 1 か月後の ABI および VasuQOL 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]；VasuQOL 3.7 ± 1.1 [30 例] vs 4.6 ± 1.1 [28 例]、 $p<0.001$ [28 例])、治療 3 カ月後時点においても同様の値であった (ABI、 0.69 ± 0.20 [22 例]；VasuQOL 4.8 ± 1.0 [25 例])。

副次評価項目について主なものは以下の通り。

最大歩行距離は、治療前と比較し治療 1 カ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])。

潰瘍の大きさ (DESIGN-R 分類の size スコアの分布) は、治療前と比較し治療 1 カ月後 (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。

下肢安静時疼痛 (VAS) は、治療前と比較し治療 1 カ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])。

LDL-コレステロールは、治療前と比較し治療 1 カ月後 (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。

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 カ月後 (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。

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 カ月後 (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。

足背 SPP (skin perfusion pressure 皮膚灌流圧) は、治療前と比較し治療 1 カ月後 (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。

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 カ月後 I 度 6.9 % / IIa 度 6.9 % / IIb 度 55.2 % / III 度 13.8 % / IV 度 17.2 %；両側符号付き Wilcoxon 検定、 $p<0.01$ [29 例])。

〔安全性の評価結果〕

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。

〔総括〕

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 VasuQOL の数値が有意に増大した。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和5年6月15日（木）16:00～

（第149回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

横浜市立大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

- 治療後欠測が生じて前後比較から除外されているが、「脈信号が小さいことにより測定不能」や全身状態不良が原因であり、悪化した症例が選択的に除外となったことが懸念される。
- 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。

当該技術の総括報告書を了承し、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）

第149回先進医療技術審査部会 資料1－1参照

（評価技術の概要）

第149回先進医療技術審査部会 資料1－3参照