

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：竹内 勤 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">適応や併用薬などについて情報を収集する必要がある。</div> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">条件付き適</span> ・ 否  コメント： 適応や併用薬などの情報をさらに収集していく必要があるが、有効な治療薬の乏しい全身性強皮症の皮膚潰瘍に対して先進的治療としての確な研究計画であると考える。

「全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法（整理番号B113）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

横浜市立大学附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

### 1. 先進医療の概要

先進医療の名称：全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法
適応症：全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍
内容： （概要） 全身性強皮症の皮膚潰瘍の原因は毛細血管の障害に伴う末梢循環不全であり、血流の改善が治療の目標となる。既存治療として血管拡張作用のある薬剤や抗血小板薬の内服・点滴治療が実施されているが、血管障害の程度が強いあるいは範囲が広い場合には十分な血流改善効果が得られないことがあり、難治性となる。 血管再生療法は、自己の骨髄液中から血管内皮に分化しうる血管内皮前駆細胞を含んだ単核球細胞分画を取り出して虚血肢の骨格筋内へ移植することにより、肢に新たな毛細血管を作りだす治療法である。 本試験では、全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対して、既存治療に add-on する形で自家骨髄単核球移植による血管再生療法を行い、その安全性と有効性を多施設共同シングルアーム試験により検証する。 ・主要評価項目： 治療の有効度（登録前12週時点と登録時の皮膚潰瘍面積の平均値に比して、移植後12週時点における同面積で-50%以下の面積変化率が確認された場合、当該被験者を治療有効例とし、本移植治療の有効割合（%）を算出） ・副次評価項目： 1)皮膚潰瘍の個数、2)新規皮膚潰瘍の発生数、3)登録前からの皮膚潰瘍面積変化率、4)チアノーゼの有無、5)RCSによるレイノー現象の重症度、6)VASによる疼痛評価、7)HAQによる機能障害評価、8)患肢切断の有無及び切断までの期間、9)全生存期間

予定試験期間：jRCT 公開日から 6 年間（登録期間：jRCT 公開日から 3 年間）

予定症例数：12 例

（先進医療にかかる費用）

本技術にかかる総費用は 714,010 円である。そのうち先進医療にかかる費用は 203,810 円であり、患者負担は 362,363 円である。

申請医療機関	横浜市立大学附属病院
協力医療機関	なし

## 2．先進医療技術審査部会における審議概要

(1) 開催日時：令和 3 年 3 月 11 日（木） 16:00～  
（第 115 回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要

横浜市立大学附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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 115 回先進医療技術審査部会資料 3 - 1 , 3 - 2 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

第 115 回先進医療技術審査部会からの指摘事項回答参照

## 3．先進医療技術審査部会での検討結果

横浜市立大学附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

**先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B113）**

評価委員 主担当： 松山  
副担当： 後藤 副担当： 柴田 技術専門委員： —

先進医療の名称	全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法
申請医療機関の名称	公立大学法人 横浜市立大学附属病院
医療技術の概要	<p>全身性強皮症の皮膚潰瘍の原因は毛細血管の障害に伴う末梢循環不全であり、血流の改善が治療の目標となる。既存治療として血管拡張作用のある薬剤や抗血小板薬の内服・点滴治療が実施されているが、血管障害の程度が強いあるいは範囲が広い場合には十分な血流改善効果が得られないことがあり、難治性となる。</p> <p>血管再生療法は、自己の骨髄液中から血管内皮に分化しうる血管内皮前駆細胞を含んだ単核球細胞分画を取り出して虚血肢の骨格筋内へ移植することにより、肢に新たな毛細血管を作りだす治療法である。</p> <p>本試験では、全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対して、既存治療に add-on する形で自家骨髄単核球移植による血管再生療法を行い、その安全性と有効性を多施設共同シングルアーム試験により検証する。</p> <p>○主要評価項目： 治療の有効度（登録前 12 週時点と登録時の皮膚潰瘍面積の平均値に比して、移植後 12 週時点における同面積で -50% 以下の面積変化率が確認された場合、当該被験者を治療有効例とし、本移植治療の有効割合（%）を算出）</p> <p>○副次評価項目： 1) 皮膚潰瘍の個数、2) 新規皮膚潰瘍の発生数、3) 登録前からの皮膚潰瘍面積変化率、4) チアノーゼの有無、5) RCS によるレイノー現象の重症度、6) VAS による疼痛評価、7) HAQ による機能障害評価、8) 患肢切断の有無及び切断までの期間、9) 全生存期間</p> <p>○予定試験期間： 6 年間（症例登録期間：jRCT 公開日から 3 年間、追跡期間：最終の症例登録から 2 年間、解析期間：1 年間）</p> <p>○目標症例数： 12 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
同意の獲得方法（署名ができない）について、適切に修正されたので適とした。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		
立会人については、本人の意思決定に影響がない人の立ち合いで実施されたい。		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
規定等に一部修正を求めた箇所があるがいずれも許容しうる内容に改訂された。		
対象とする潰瘍サイズが小さいものが多く登録された場合、仮に縮小効果が証明できたとしてもその臨床的意義が十分でないとの解釈に至る可能性がある。申請医療機関の主張である「治癒過程には潰瘍サイズに違いがあるものの潰瘍面積が変化するという事象が存在することは自明」については効果の有無を議論する上ではその通りであるが、効果の臨床的意義を考える際には詳細な考察が必要となる。現時点ではできる限りの規定をしていることから問題とは考えないが、結果の解釈の際に		

は相対値のみならず実際の大きさを確認するなど、考察の論点のひとつとすることが必要である。

本計画では監査を必須としていないが必要に応じて実施できる体制は試験実施計画書中にも定められていること、ICH-GCP では必須とされていないこと、更に本試験実施体制や試験実施計画内容にも鑑み、許容可能と考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	12 例		予定試験期間	6 年間（症例登録期間：jRCT 公開日から 3 年間、追跡期間：最終の症例登録から 2 年間、解析期間：1 年間）
実施条件：				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） Vehicle injection 等対照群がおかれておらず、症例数も 12 例と少ない試験である。本試験での知見をもとに、保険収載にむけたロードマップの再構築も一案である。				

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：全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法

2021年2月5日

所属・氏名：横浜市立大学附属病院血液・リウマチ・感染症内科

吉見 竜介

※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. 実施届出書 P.12 の有効性が認められた患者のなかに、先行治療が明らかでない方が含まれている。そのような方の経過が、本治療の有効性を主張する根拠として妥当であると判断される理由について説明されたい。

【回答】

先行治療の内容を記載していなかった整理番号 4、5、6 につきまして、先行治療の内容を追記しました（先進医療実施届出書 P12）。いずれも、プロスタグランジン E1 製剤の点滴(LipoPGE1)を含めた標準治療を行っていましたが、本血管再生療法を施行するまでは潰瘍の改善はみられていませんでした。（新旧対照表参照）

2. 注射部位の選択方法について施設間で大きな差異が生じないように一定の指針が必要とも考えられるが、どのような方策がとられるのか説明されたい。先行研究でどのように扱ったか、本研究でどのように対応するか、それぞれ分けて説明を提示すること。

【回答】

先行研究は単施設で行いました。注射部位は一肢あたり 40 から 50 箇所筋肉内注射しましたが、本血管再生療法を施行する前に患者の四肢を写真に撮り、均等に筋注できるように写真上に升目を書くことによって注射部位の目安をあらかじめ決めていました。今回の研究では、筋肉内注射の部位は左右四肢骨格筋の各々50箇所(合計200箇所)に規定いたします。また、今回の研究は多施設で実施するため、施設間で注射部位に差異が生じないように、骨髄単核球細胞移植の手順に関する手順書を作成いたします。事前に注射部位を厳密に策定し、手順書中には、筋肉注射部位の写真を提示することにより、各施設に周知いたします。

3. 試験実施計画書 P.24: 選択基準のなかで潰瘍サイズの規定が不要と考える理由について説明すること。その際、既存治療による潰瘍サイズ変化率がベースラインの潰瘍サイズによって異なるのか否かを明らかにすること。

【回答】

ベースラインの潰瘍サイズが潰瘍サイズの変化率に影響しないかということについて、強皮症による皮膚潰瘍で調べられたデータ(報告)は現状ございません。従いまして、選択基準の中で規定が不要と考えるということではなく、規定するのが困難と考えております。

また、治癒過程には潰瘍サイズに違いがあるものの潰瘍面積が変化するという事象が存在することは自明であります。今回、潰瘍改善の指標として潰瘍が複数存在する場合、サイズの異なる潰瘍面積の総和としてとらえ、その変化率(縮小率)を用いることは妥当と考えております。上述のとおり、ベースラインの潰瘍サイズの違いにより変化率に影響するかどうかは不明ではありますが、皮膚潰瘍面積の総和において、本試験の対象となる患者では、既存治療による潰瘍サイズ変化率は12週間で最大-20%の面積変化(縮小)することが見込まれます。そのため本試験では、登録前12週間の観察期間の変化率を考慮し、主要評価項目を治療の有効度(有効割合)と設定し、その尺度は登録前12週間の変化率の2倍の縮小率が臨床的に有用な下限値であると考えております。臨床的有用性を鑑み、治療の有効度(有効割合)は、この限界値より厳しめにとって移植後12週間で50%以上の潰瘍縮小が得られた症例を有効例としております。

以上のことから、本試験では既存治療による潰瘍サイズ違いによる変化率がベースラインの潰瘍サイズによって異なるのか否かは不明ではあるものの、潰瘍が複数存在する場合、サイズの異なる潰瘍面積の総和としてとらえ有効性評価基準を設定しておりますので、選択基準の中で潰瘍サイズの規定については、不要ではないかと考えております。

4. 小さな病変における50%縮小は長径・短径の測定場所のぶれによっても影響を受ける可能性があるが、本試験においてそのような評価のぶれが生じないようにどのような規定が設けられているのか、明らかにすること。先行研究でどのように扱ったか、本研究でどのように対応するか、それぞれ分けて説明を提示すること。

【回答】

先行研究は、潰瘍の長径・短径は各担当医によって行われていました。長径・短径をどのようにとるかにつきましてもその時の測定者の主観で行われ、評価者も固定されていませんでした。従いまして、検者

間のぶれが結果に影響を与えていた可能性は先行研究の Limitation のひとつと考えております。そこで今回の研究では、保険収載に耐えうるレベルの信頼性をもった潰瘍のデータを収集するために、皮膚科医 3 名による中央評価委員による中央判定を行うこととしています。撮影条件を全施設で統一し、定規とともに潰瘍を撮影した写真を中央評価委員会に送付し、評価することになっています。詳細な潰瘍の撮影方法及び評価法については手順書を作成し、手順書内で規定し各施設に周知いたします。

5. 試験実施計画書 P.24: 選択基準のなかで「1 剤も使用できなかった場合、他の標準治療で過去 12 週以上治療しても効果が不十分であると判断した患者は登録可とする」という例外規定がある。これに該当する具体的な状況を例示すること。

**【回答】**

ご指摘を受け再考した結果、「1 剤も使用できなかった場合、他の標準治療で過去 12 週以上治療しても効果が不十分であると判断した患者は登録可とする。」を削除いたします。(新旧対照表参照)

6. 試験実施計画書 P.24: 選択基準のなかで「標準治療で過去 12 週以上治療しても効果が不十分であると判断した患者」との条件があるが、本治療の有効性を単群で主張するうえで、この部分が具体的にどのような治療でどのような経過であったのかの客観的情報・第三者が見て登録時の主治医判断が妥当か否かの検討ができるようにしておくことが必要と考える。CRF の内容や適格基準の規定方法を再考すること。先行研究でどのように扱ったか、本研究でどのように対応するか、それぞれ分けて説明を提示すること。

**【回答】**

先行研究では先行治療の条件は明確には設定しておらず、「難治性」につきましても具体的な定義は定めておらず、主治医が主観的に判断しておりました。今回の研究では難治性であることを明確に客観的に定義すべく、「標準治療で過去 12 週以上治療しても効果が不十分であると判断した患者」としております。

今回、ご指摘の点を考慮いたしまして、「12 週以上治療しても効果が不十分である」かどうかを判定するために、試験参加同意取得後患者登録までの 12 週間の潰瘍観察期間におきまして、標準治療歴等及び皮膚潰瘍評価(各施設の責任医師・試験分担医師評価)を設け、CRF に追加いたします。

7. 試験実施計画書 P.39 : 12 週時点での潰瘍面積が測定できないケースでどのような対応がとられるのか、試験実施計画書に明示すること(無効と扱うのか否か、等)。

**【回答】**

12 週時点で潰瘍面積が測定できない症例につきましては、主な解析対象集団である FAS にも含まれ、「無効例」として扱います。これらのことを試験実施計画書に追記いたします。(新旧対照表参照)

8. 試験実施計画書 P.42: 患肢切断の有無および切断までの期間の集計にあたり、何らかの理由で死亡されるなどでデータが欠測となるケースをどのように扱うのかを明らかにすること(試験実施計画書あるいは統計解析計画書に記載すること)。

**【回答】**

本副次評価項目においては生存時間解析を想定しておりますが、死亡が起こった際には競合リスクとして扱い累積イベント発症率を算出いたします。患肢切断が脱落等含み観察期間中に観測できなかった場合には、切断していないことを観察できていた最終確認日を打ち切りとして扱います。これらのことを統計解析計画書に追記いたします。(新旧対照表参照)

9. 説明・同意文書中に「96 週(約 2 年)にわたり確認していきます」との説明があるが、本試験では最終的に一斉転帰調査を行うため、試験開始直後に登録された方にはそれ以降に調査があり得ることについて説明しておくほうが望ましいと思われる。

**【回答】**

説明・同意文書「9.臨床試験の方法および期間」の P10 にご指摘の内容を記載いたします。(新旧対照表参照)

(追記内容)

さらにすべての患者さんの観察期間が終了した時点でも、患者さんのその時点での状態について一斉に調査させていただきます。

10. 別途指摘した内容を踏まえ、CRF 上で、先行治療の内容と潰瘍病変のサイズ変化のデータを記録することが必要になるものとする。また、登録前 12 週の画像評価が提示されることにはなっているがその間の治療(局所治療を含む)内容が判断できず、推移の意味合いが解釈できないため、その情報も必要とする。以上について CRF の改訂を検討すること。

**【回答】**

上記6. の記述の通り、CRFに追加いたします。

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：全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法

2021年3月5日

所属・氏名：横浜市立大学附属病院 血液・リウマチ・感染症内科 吉見 竜介

※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. この研究については、同意能力に問題がない人を対象としていると理解しています。ただ、今の同意文書の書きぶりだと、立会人があたかも意思決定に関与するように読めます。

自筆が単にできないだけなら、口頭の同意をとって、それについて、本人は口頭で同意をしたことを確認した、という形の文書を残しておけばすむことです。そのため、立会人が確認するのは本人が口頭で同意をしたが、サインができないという事実ですので、そのように形式を改めていただきたい。また、立会人は親族等ではない方が望ましく、研究に関与していない、親族など本人の意思決定に影響を与える可能性がある人は排除する必要があると考えます。

### 【回答】

本試験では意思表示ができない方は対象としておりません。意思表示はできるものの手指潰瘍等で署名が困難な方を想定して、立会人による記載を可としております。その点が明確になるよう説明・同意文書を追記するとともに代諾者に関する記載を削除しました。また、立会人が親族や試験担当者以外の第三者となるように説明・同意文書を修正いたしました。さらに、同意文書において、本人の意思に基づき同意したことを立会人が証明するという形式に変更いたしました。

2. 本人の同意能力の問題がないにもかかわらず、(難しい言葉はそのまま)フリガナ付きになっていることの理由も合わせて教えてください。

### 【回答】

どの程度の言葉にまでフリガナをつけるべきか迷いましたが、フリガナが多めについていること自体に問題はないと考えておりました。ご指摘に従いまして、検討し削除しました。

3. 同意能力に問題がないのに、介護者等が本研究について理解する必要がある理由がわかりません(説明・同意文書の 1 頁等)。同意能力に問題がない人と説明文書に記載していることと矛盾すると思いますが、介護者等についての言及がある理由について教えてください。

【回答】

ご指摘いただき、再考させていただきました結果、必要ない文言と思われるので削除いたしました。

4. 説明・同意文書の 7 頁に「骨髄単核球細胞の移植が行われた全身性強皮症に伴う難治性の皮膚潰瘍の患者さんでは、手足の痛みや潰瘍・壊死といった症状の改善が認められ、10 年間で 97%の患者さんが手足の大きな切断を免れました。」とあるが、改善が認められたということと、切断を免れたこととの間には、かなりの差がある気がするため、そこまで言い切っているのかが不明である。効果も限定的だという記述もあることから、過度に期待を抱かせる文章になっていないか確認いただきたい。

【回答】

ご指摘のように、本試験でのプライマリーエンドポイントは「潰瘍の改善」であって「切断の回避」ではありません。「10 年間で 97%の患者さんが手足の大きな切断を免れました。」という表現が被験者に過度の期待を抱かせる可能性を考え、説明同意文書から削除いたしました。

5. 説明・同意文書の 9 頁に、輸血を行う場合がある旨記載されているが、どのような場合か不明であるため、追記を検討いただきたい。

【回答】

治療前にすでに貧血が存在するなど、本治療を施行後に重度の貧血をきたす可能性がある場合を想定しております。その旨を説明・同意文書に追記いたしました。

以上

第 115 回先進医療技術審査部会からの指摘事項

先進医療技術名： 全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による  
血管再生療法

2021 年 3 月 12 日

所属・氏名： 横浜市立大学附属病院 血液・リウマチ・感染症内科 吉見 竜介

※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. 本技術については血管外科領域でも行われる可能性があることから、先進医療実施届出書の様式第 9 号において、「II. 医療機関の要件」の診療科等に血管外科を追加してはどうか。専門医の配置についても適宜追加してはどうか。

【回答】

ご指摘に基づきまして再考し、先進医療実施届出書様式第 9 号の実施責任医師および医療機関の要件におきまして、診療科として心臓血管外科、資格として心臓血管外科専門医を追加いたしました。

以上

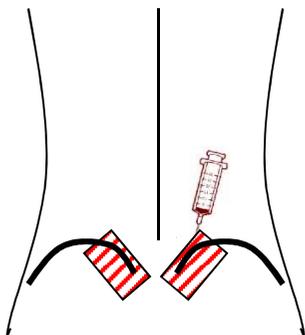
# 全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する 自家骨髄単核球移植による血管再生療法の概略図

## 2. 骨髄単核球分離濃縮

### 1. 骨髄採取術

全身麻酔下で腸骨から  
骨髄液を採取する

場所: 手術室



血球分離装置を用いて  
採取した骨髄液から  
単核球を分離濃縮する

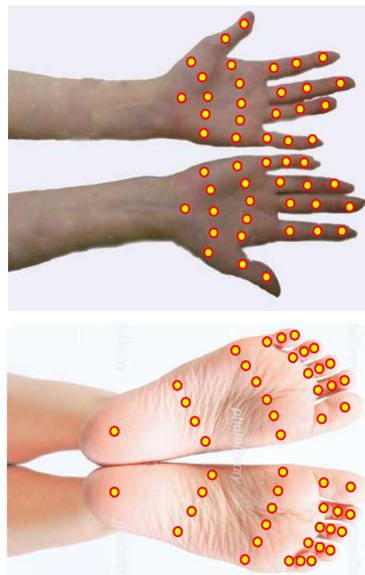
場所: 細胞培養  
加工施設



### 3. 骨髄単核球移植

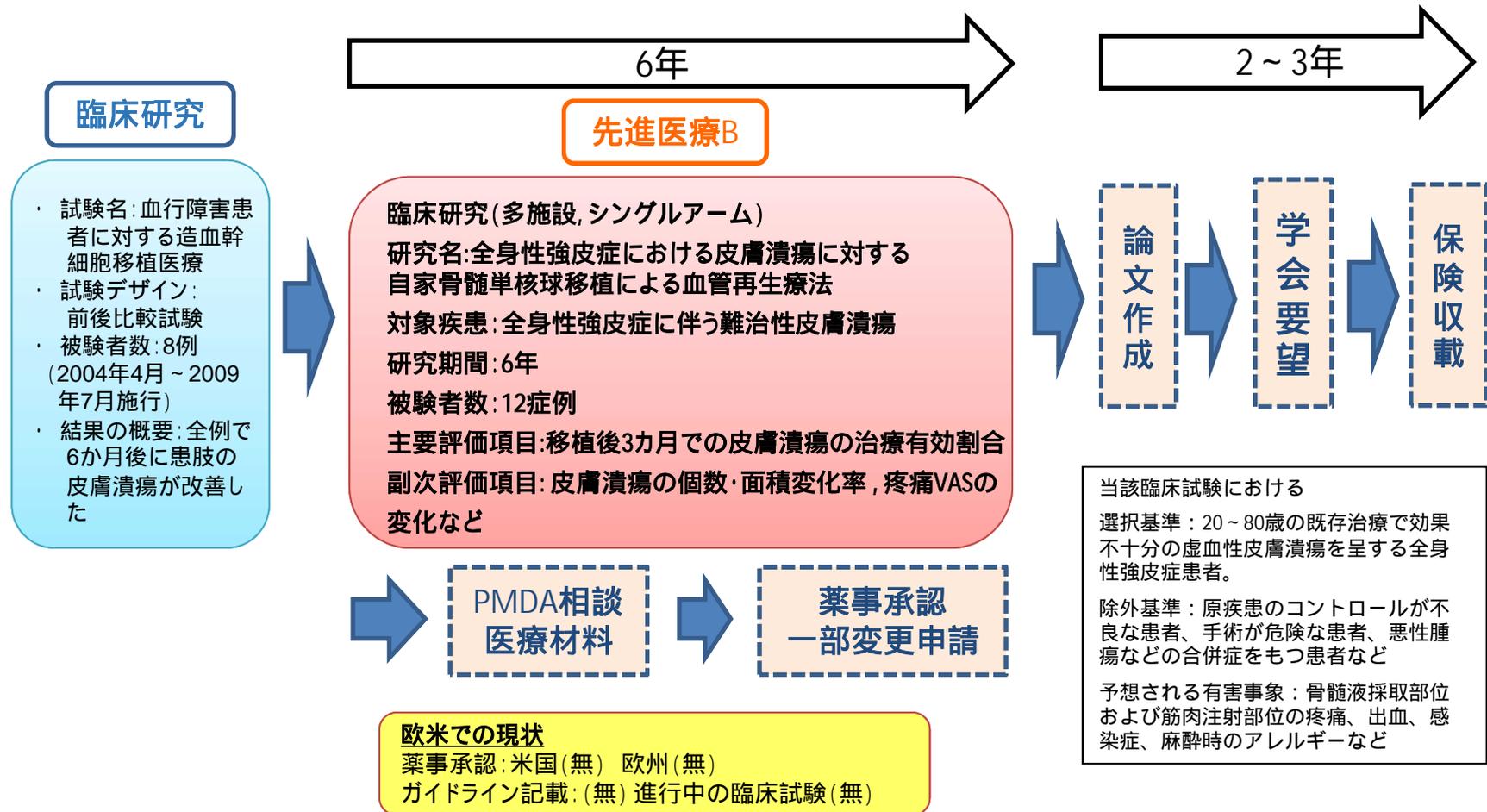
場所: 手術室

全身麻酔下で  
骨髄単核球濃縮液を  
四肢に筋肉注射する



# 保険収載までのロードマップ

臨床研究名：全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自己骨髄単核球移植による血管再生療法  
 対象疾患：全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍



【別添 1】「全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1 . 申請医療機関

- ・横浜市立大学附属病院

2 . 協力医療機関

- ・なし

3 . 予定協力医療機関

- ・京都府立医科大学病院
- ・広島大学病院
- ・久留米大学病院
- ・信州大学医学附属病院
- ・日本医科大学付属病院

【別添 2】「全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法」の期待される適応症、効能及び効果(申請書類より抜粋)

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症： 全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍

効能・効果： 全身性強皮症の皮膚潰瘍に対する既存治療の効果が限定的で虚血肢の切断・機能障害・感染リスクを抱える全身性強皮症患者に対し、分離濃縮した骨髄単核球細胞を四肢の骨格筋内に移植することで、血管新生を促進させ、血流や疼痛・潰瘍の改善を目指す。

【別添 3】「全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法」の被験者の適格基準及び選定方法(申請書類より抜粋)

5. 被験者の適格基準及び選定方法

I. 選択基準

本試験への組み入れに際し、選択基準(1)~(8)をすべて満たす患者を組み入れる。

- (1) ACR/EULAR の全身性強皮症分類基準 (2013 年) が診断時に合計 9 点以上であり、かつ、医師により臨床的に全身性強皮症 (びまん型・限局型は問わない) と診断されている患者。
- (2) 文書同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 80 歳未満の患者 (性別は問わない)。
- (3) 全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍があり、登録前 12 週間の観察期間において潰瘍面積の縮小率が 20% 未満である患者。
- (4) 全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対する保険収載された標準治療薬で過去 12 週以上治療しても効果が不十分であると判断した患者<sup>1</sup>。
- (5) 皮膚潰瘍・壊疽に対する分層植皮術または肢 (指趾も含む) 切断術の施行歴がない患者。
- (6) 四肢を保持している患者。
- (7) 本疾患または他疾患において、本試験と同様の血管再生療法の治療歴がない患者。
- (8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている患者<sup>2</sup>。

( )

1. 「保険収載された標準治療薬」とは、本試験において、塩酸サルボグレラート、プロスタグランジン誘導体制剤、エンドセリン受容体拮抗薬の 3 種類の薬剤をいずれも 1 剤以上使用することと定義する。ただし、これらの 3 種類の薬剤は併用する必要はなく、副作用等の懸念により医師が使用不可能と判断した種類の薬剤については使用したことと同等とみなす。
2. 手指の潰瘍等により同意書への署名が不明瞭または困難となる被験者の場合、適切な説明を受けた上で被験者自ら試験への参加に同意したことを第三者として保証する公正な立会人を同意取得の際に立ち合わせることが可能である。

【設定根拠】

- (1)、(3)~(7) 本試験の対象とすべき患者の病態として適切な患者とするため設定した。
- (2) 本人からの同意取得が可能な年齢として成人を対象とした。
- (8) 本試験を倫理的に実施するために設定した。

II. 除外基準

以下のいずれかに該当する被験者は本試験に組み入れてはならない。

- (1) 他の合併症により余命が 1 年未満と考えられる場合。
- (2) 治癒と判断されていない悪性腫瘍が存在する場合。
- (3) 虚血性心疾患を有し、かつ血行再建が行われていない場合。
- (4) 登録前 28 日以内の HbA1c (NGSP) 値が 10% 以上である、または糖尿病性網膜症を有し

ている場合。

- (5) 全身的治療を要する感染症を有する、もしくは登録時に 38.0 以上の発熱を有する場合。
- (6) 登録前 28 日以内の臨床検査結果が下記に該当する、または透析患者である場合。
  - (ア) AST : 100 U/L 以上
  - (イ) ALT : 100 U/L 以上
  - (ウ) eGFR : 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満
- (7) 白血球減少症、血小板減少症などの重篤な血液疾患および輸血を必要とする重度貧血が存在する場合。
- (8) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある、もしくは妊娠を希望する場合。
- (9) 本試験への登録前 28 日以内に医薬品または医療機器等の治験あるいは臨床試験に参加し、試験薬等の介入を受けた場合。
- (10) 他の重症の急性・慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常が存在し、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。
- (11) 登録前から潰瘍・壊死病変に骨壊死あるいは骨・腱の露出所見が認められるために本治療の成否に関わらず患肢切断を免れ得ない場合。
- (12) その他、実施責任者や試験分担医師が本試験への参加を不適切と判断した場合。

**【設定根拠】**

- (1) ~ (11) 結果の評価に影響を及ぼす可能性があることから設定した。
- (12) 本試験に適切な被験者を組み入れるため設定した。

**III. 本試験で用いる定義・診断基準**

以下に示す米国リウマチ学会・欧州リウマチ学会 ( American College of Rheumatology/European League against Rheumatic Diseases; ACR/EULAR ) の全身性強皮症分類基準 ( 2013 年 ) を満たし、医師が臨床的に全身性強皮症と判断した場合を全身性強皮症とする。

**< ACR/EULAR の全身性強皮症分類基準 ( 2013 年 ) >**

項目		スコア
1.	両手指の MCP 関節より近位の皮膚硬化	9
2.	手指の皮膚硬化 : 腫れぼったい指(2点)、 PIP から MCP までの皮膚硬化(4点) (高得点をカウント)	2 または 4
3.	指尖部病変 : 指尖部潰瘍(2点)、 指尖部陥凹瘢痕(3点)(高得点をカウント)	2 または 3
4.	毛細血管拡張症	2
5.	爪郭部の毛細血管異常	2
6.	肺動脈性肺高血圧症、および/または間質性肺疾患	2

7.	レイノー現象	3
8.	抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼ（Scl-70）抗体、 抗 RNA ポリメラーゼ 抗体	3

\* 手指硬化がない場合、類似する疾患（腎性全身性線維症、全身性斑状強皮症、好酸球性筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫、紅痛症、ポルフィリン症、硬化性苔癬、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症など）には適応しない。

\* 合計 9 点以上で全身性強皮症と分類する。

【別添 4】「全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7 - 1 . 有効性及び安全性の評価

I. 主要評価項目

治療有効割合

定義：登録前 12 週時点と登録時の皮膚潰瘍面積の平均値に比して、移植後 12 週時点における同面積で - 50%以下の面積変化率 が確認された場合に当該被験者を有効例とし、下記の式により本移植治療の有効割合（%）を算出する。

$$\text{治療有効割合} = (\text{有効例数}) / (\text{登録前 12 週時点と登録時および移植後 12 週時点の皮膚潰瘍の面積が測定されている被験者数})$$

( ) 主要評価項目定義内の面積変化率（%）は以下の式にて定める。

$$\text{面積変化率} = \{(\text{移植 12 週後の潰瘍面積} - (\text{登録前 12 週時点と登録時の潰瘍面積の平均値})) / (\text{登録前 12 週時点と登録時の潰瘍面積の平均値})\} \times 100$$

ただし潰瘍面積（mm<sup>2</sup>）は以下の式にて求める。複数潰瘍がある場合その総和とする

$$\text{潰瘍面積} = (\text{潰瘍の長径}) \times (\text{潰瘍の短径}) \times 3.14 / 4$$

【設定根拠】

過去の臨床試験では全身性強皮症における皮膚潰瘍の発症を予防したとする薬物としてベラプロストやボセンタンなどが報告されている。しかし、発症してしまった皮膚潰瘍を治癒することが実証された薬物は未だない。これはいったん生じてしまった全身性強皮症による皮膚潰瘍のコントロールがいかに難しいかを示している。したがって、皮膚潰瘍改善を評価するために過去の臨床試験を参考にして設定するのは困難である。しかしながら、治癒過程には潰瘍面積の縮小という事象が存在することは自明であり、潰瘍改善の指標として潰瘍面積縮小を用いることは妥当と考える。また、本試験での登録患者は既存治療でも 12 週間で最大 20%の面積変化(縮小)が見込まれ、臨床的有用性に鑑みれば、この 2 倍の縮小率が臨床的に有用な下限値と考えられるため、さらに厳しめにとって移植後 12 週間で 50%以上の潰瘍縮小が得られた症例を有効例とすることにした。なお本治療の強皮症 8 例による先行研究に本主要評価項目を適用すると有効割合は 100%であった。

II. 副次評価項目（移植後 4・12・24・48・96 週、観察中止時）

- (1) 皮膚潰瘍の個数(理学所見)(移植後 4 週以降、潰瘍の個数については、潰瘍の増悪や改善による潰瘍の分割・癒合が明らかな場合、一つ前の評価時点における個数のまま記載)

- (2) 新規皮膚潰瘍の発生数（理学所見）
- (3) 登録前からの皮膚潰瘍面積変化率（理学所見）
- (4) チアノーゼの有無（理学所見）
- (5) RCS によるレイノー現象の重症度（問診）
- (6) Visual Analogue Scale（VAS）による疼痛評価
- (7) HAQ による機能障害評価
- (8) 患肢切断の有無および切断までの期間
- (9) 全生存期間

### **III. 安全性評価項目**

有害事象の有無、程度および重篤性

【別添5】「全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7 - 2 . 予定の試験期間及び症例数

症例登録期間、追跡期間、および解析期間を合わせて試験期間とする。

症例登録期間： jRCT 公開日から 3 年間

追跡期間： 観察期間終了時から一斉転帰調査日まで

一斉転帰調査：最終の症例登録より 2 年後

解析期間： 一斉転帰調査日から 1 年間

試験期間： 合計 6 年間

予定症例数： 12 例

既に実績のある症例数： 8 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験で対象とする全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍を呈する患者は非常に少なく、集積可能性の観点からは 10 例程度が集積限界と考えられる。一方、主要評価項目である有効割合に関しては、先行研究（n=8）では 100%（8 例中 8 例）であった。しかし少数例であり多少保守的に有効割合を推定する際、上坂らの知見を参考に 70%信頼区間を算出すると[79-100]%となった。そこで本試験における期待有効割合を 80%程度と見積もる。また、本試験の登録患者は全て、既存治療のみでは 3 か月で 20%以上の潰瘍縮小を認めない難治症例であるため、多少厳しく設定して期待有効割合である 80%の半分の 40%を臨床的に意義のある最小の有効割合と考える。以上のことから、有効割合について、閾値有効割合を 40%、期待有効割合を 80%、有意水準両側 5%、検出力 80%（1 標本比率の z 検定）とすると必要最低症例数は 11 例となる。1 例程度の脱落を見込むと 12 例となり、集積可能性の観点からも 12 例を目標登録被験者数とする。主機関において登録患者は 1-2 例 / 年と見込まれ、協力医療機関についても考慮し、登録期間を 3 年とすると目標登録被験者数 12 例を達成可能と考える。よって追跡期間 2 年、解析期間 1 年を含め、試験期間は計 6 年と設定した。

【別添 6】「全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画					
I. プロトコル治療の流れ					
プロトコル治療における自家骨髄単核球細胞移植は 1 回とする。					
試験参加同意取得	スクリーニング	患者登録	プロトコル治療		一斉転帰調査
			自家骨髄単核球細胞移植	観察期間	
本試験で定義する難治性皮膚潰瘍を伴う全身性強皮症症例	12 週間の潰瘍観察期間	選択基準・除外基準に基づく適格性の確認 登録時検査 被験者の登録	28 日以内	骨髄液採取 骨髄単核球細胞単離 自家骨髄単核球細胞移植	4、12、24、48、96 週時点の安全性/有効性評価 最終症例登録後 2 年時点の転帰
II. 術前準備					
抗血小板療法を施行されている患者に対しては、実施責任者または試験分担医師の判断で抗血小板療法の術前の休薬を行い、術後に抗血小板療法を再開することができる（術前の抗血小板剤の休薬は必須ではない）。					
III. 麻酔導入・管理					
本登録後 28 日以内に自家骨髄単核球細胞移植術を行う。骨髄細胞液の採取及び骨髄単核球細胞移植は全身麻酔下にて行う。全身麻酔は通常吸入麻酔薬及び静脈麻酔薬を併用し、麻酔科医師が管理する。					
IV. 骨髄単核球濃縮液の準備					
名称：骨髄単核球細胞（日本語名）BM-MNC（英語名） 原材料：骨髄液 10～15mL/kg 体重 規格：濃縮細胞液 40～100mL 濃縮細胞液の組成は以下のとおりである。 骨髄単核球細胞数： $5.0 \times 10^8$ 個以上 原材料採取方法：骨髄穿刺針による腸骨からの骨髄穿刺					
自家骨髄細胞採取は、手術実施医師（実施責任者あるいは試験分担医師である膠原病内科医、循環器内科医等）が血液内科領域で行われている骨髄移植と同様の方法で行う。すなわち、全身					

麻酔下にて両腸骨より骨髓液 10～15mL/kg 体重（体重 50kg の患者では 500～750mL）程度採取し、ボーンマロウコレクションシステム等の骨髓採取キットを用いて骨片等の除去を行う。その後、血液成分分離装置を用いることにより骨髓単核球細胞を約 40～100mL に分離・濃縮する。

対象患者の多くが術前に抗血小板療法を行っている。腸骨から骨髓細胞液を採取した後で穿刺部の止血が困難になることが予想されるため、注意を要する。

#### （ ）骨髓液の採取量について

基礎研究の結果から、血管再生に必要な単核球細胞数を確保するために必要な骨髓液量は約 400～1,000mL とされている。本血管再生治療は過去約 10 年間に 300 例以上施行されており、各施設で約 400～1,000mL の骨髓液を採取してそれを分離・濃縮した後、患肢に細胞移植を行っている。これまでの報告では骨髓液採取に伴う合併症（心不全や狭心痛の増悪等）は認めていない。本試験での骨髓液の採取量は 10～15mL/kg 体重（体重 50kg の患者では 500～750mL）程度としており、これまでの経験や報告からも適量であると考え。また、日本骨髓バンクが発行している骨髓採取マニュアルにおいて、造血幹細胞移植時のドナーからの標準採取量は 15mL/kg 患者体重とされていることから妥当と考える。

### V. 虚血肢骨格筋への骨髓単核球細胞移植

手術実施医師は細胞液をあらかじめ 0.5～1.0mL ずつシリンジ 100 本に分注しておく。四肢（全身性強皮症に伴う末梢血管障害は広く四肢に広がっていることが通常であるため、潰瘍の存在しない肢にも治療を行う）骨格筋の 200 箇所へ 22～27G 針にて一箇所につき 0.2～0.5mL ずつ均等に計 40～100mL の骨髓単核球細胞を移植する。全投与量は 40～100mL とする。手術実施医師は筋肉内注射を行うが、その際に動脈もしくは静脈内投与にならないように十分に注意して施行する（詳細は骨髓単核球細胞移植手順書を参照のこと）。

自家骨髓細胞採取で得られる骨髓単核球細胞数が「 . 骨髓単核球濃縮液の準備」で規定した  $5.0 \times 10^8$  個に満たない場合には、皮膚潰瘍の重症度により四肢の中で優先順位を決定し、三肢（ $3.3 \times 10^8$  個以上  $5.0 \times 10^8$  個未満の場合）、二肢（ $1.7 \times 10^8$  個以上  $3.3 \times 10^8$  個未満の場合）、単肢（ $1.7 \times 10^8$  個未満の場合）に移植することとする。そのような症例は自家骨髓単核球細胞移植を施行した後に最大解析対象集団（full analysis set; FAS）から除外する。

術中にアナフィラキシー症状（皮膚紅潮、血圧低下、頻脈、体温上昇等）ならびにバイタルサインの重大な変化（不整脈出現、動脈血酸素飽和度（ $\text{SaO}_2$ ）低下、痙攣等）を認めた場合は移植を直ちに中止する。

### VI. 術後経過

移植を実施した肢には消毒後にガーゼを当てて弾力包帯を巻き、圧迫する。ガーゼおよび弾力包帯は手術翌日に開放する。移植部の出血や感染徴候の有無を術後 1 日目と術後 7 日目に観察する。

骨髓単核球細胞移植後の疼痛コントロールと全身管理については実施責任者あるいは試験分擔医師が担当する。疼痛コントロールには麻薬性鎮痛剤の静脈内投与を行い、疼痛を軽減させ

る。移植当日から術後 48 時間までは静脈内鎮痛剤などを使用可能とする。

【別添7】「全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植による血管再生療法 適応症：全身性強皮症における難治性皮膚潰瘍	
<b>・実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> （血液内科、リウマチ内科、循環器内科、心臓血管外科のいずれか）・不要
資格	<input type="checkbox"/> （日本リウマチ学会リウマチ専門医または日本循環器学会循環器専門医または日本血液学会血液専門医または日本内科学会総合内科専門医または心臓血管外科専門医認定機構心臓血管外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> その他の要件に準ずる
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> その他の要件に準ずる
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> その他の要件に準ずる 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> ]
その他（上記以外の要件）	実施者〔術者〕の要件として全身性強皮症における皮膚潰瘍又はバージャー病又は閉塞性動脈硬化症、膠原病疾患による重症虚血肢に対する自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法の実施経験が術者として1年以上かつ実施症例数1例以上であることを要する。
<b>・医療機関の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> （血液内科、リウマチ内科、循環器内科、心臓血管外科のいずれか）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：実施診療科において、リウマチ専門医又は循環器専門医又は総合内科専門医又は血液専門医又は心臓血管外科専門医が2名以上常勤として配置されていること。
他診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：経験年数5年以上の麻酔科医が1名以上いること。
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	<input type="checkbox"/> （輸血を実施する部門が設置され、常勤の医療従事者が配置されていること。）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> （200床以上）・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> （10対1看護以上）・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> （血液内科、リウマチ内科、循環器内科、心臓血管外科のいずれか1名以上 オンコール体制含む）・不要

緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <b>（再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）</b>
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> （1 症例以上）・不要 自家骨髄単核球を用いた血管再生療法の経験が 1 例以上あること。（全身性強皮症における皮膚潰瘍、あるいはバージャー病、閉塞性動脈硬化症、膠原病疾患による重症虚血肢）
その他（上記以外の要件、例；遺伝加 <sup>ナ</sup> セリ <sup>カ</sup> の実施体制が必要 等）	
<b>・その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数 年以上の 科医師が 名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。