

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧4）

評価委員 主担当： 一色
副担当： 飛田 技術専門委員： 一

| | |
|---------------|---|
| 先進医療 の名称 | コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法 |
| 申請医療 機関の名称 | 独立行政法人地域医療機能推進機構 仙台病院 |
| 医療技術 の概要 | <p>○目的:動脈硬化性プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢小動脈を塞栓し、多臓器に重篤な障害が発生するコレステロール塞栓症 (cholesterol crystal embolization, CCE) のうち、血管内操作および血管外科的手術が誘発因子となり、腎機能低下を示した患者を対象とし、リポソームLA-15を用いた血液浄化療法と薬物療法（副腎皮質ステロイド薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬など）の併用による治療成績を、薬物療法のみでのヒストリカルコントロールと比較し、血液浄化療法併用の臨床的有効性、および安全性を評価することを目的とする。</p> <p>○主要評価項目：透析導入率</p> <p>○副次評価項目：1) 薬剤投与量、2) 下肢の切断、壊疽の出現率、3) 腎臓、下肢以外の臓器におけるCCE由来の重篤な合併症の出現率、4) 生存率</p> <p>○目標症例数：35例（登録症例数：35例）</p> <p>○試験期間：平成24年11月～令和3年3月</p> |
| 医療技術 の試験結果 | <p>35例が登録され、合併する心不全の増悪により1例が事後不適格のため登録翌日に中止となり、残りの34例に対して血液浄化療法を実施した。治療開始後7例の中止が発生し、中止理由はいずれも死亡であった。死亡により中止した症例のうち6例は規定された6回の治療を完了しており、1例のみ5回目の治療後中止となった。試験を完了した症例は27例であった。</p> <p>○有効性の評価結果：</p> <p>有効性の主要な解析対象集団（6回の治療を規定通り遵守した32例）における治療開始後24週の透析導入率は、3.13%（32例中1例、</p> |

| | |
|---------------|---|
| | <p>95%信頼区間：0.079-16.217)であった。事前に決めた閾値 40%と比較し、有意水準両側 5%で検定を行ったところ有意に低く (p<0.0001)、血液浄化療法併用治療の有用性が示唆された。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>安全性の解析対象集団（血液浄化療法を実施した 34 例）において、有害事象は 23 例（67.6%）に 45 件発現した。発現が多かった項目は、耐糖能異常 12 例（35.3%）、血圧上昇 6 例（17.6%）であった。本試験治療との因果関係が否定できない有害事象は、耐糖能異常 10 例、血圧上昇 3 例、PT-INR の延長、アレルギー症状、カテーテル関連感染症、下肢蜂窩織炎、下腿浮腫、血圧低下、椎間関節炎それぞれ 1 例であった。Grade 4 の有害事象は、急性循環不全、急性心不全、胸部大動脈瘤破裂、出血性ショック、多臓器不全、大動脈解離、敗血症性ショック、腹膜炎それぞれ 1 例であったが、いずれも本試験治療との因果関係は認めなかった。また、重篤な有害事象を生じた症例のうち死亡に至った症例は 7 例で、いずれも本試験治療との因果関係なしと判断された。</p> <p>○結論：</p> <p>CCE により腎機能低下を示した患者に対して本試験治療を施行することで、腎機能の改善効果が得られることが示された。安全性については、これまでに知られている安全性プロファイルと大きな相違はなく、新たに留意すべき事象はないと考えられた。</p> |
| 臨床研究 登録 ID | UMIN00009306、jRCTs022180029 |

主担当：一色構成員

| | |
|---|---|
| 有効性 | <p><input checked="" type="checkbox"/> 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 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><input type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E. その他</p> |
| <p>コメント欄：本疾患の予後が極めて不良であることと有効な治療法が存在していない現況を考慮すると、本治療法は統計的に有効性が証明されたという結果に加え、primary endpoint に設定された透析導入の症例数が 32 例中 1 例のみで、想定外に少ない発生率を示した点は評価に値すると思われる。</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： 血液浄化療法自体はすでに手技的に確立していること、有害事象として本療法と関連するものはないとの判断がなされていることから、本治療法自体はおおむね安全と考えられるが、本疾患患者の全身状態が不良な場合が多いことを踏まえ、運用にあたり一定の注意は不可欠と思われる。</p> | |

| | |
|---------------|---|
| 技術的成熟度 | <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>D. その他</p> |
| <p>コメント欄：</p> | |

| | |
|-----------|--|
| 総合的なコメント欄 | <p>コレステロール塞栓症の予後は極めて不良であることを鑑み、すでに臨床応用されている治療法を本疾患に応用したことによって、腎機能の悪化を防ぎ、透析導入を大きく減少させることを示したことの意義は大きいものと評価する。</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 | <p>透析導入が避けられることは、個々の患者の肉体的精神的負担を減らすという意義にとどまらず、医療経済学的に見ても十分なメリットがあることが期待され、薬事承認申請への足掛かりとして十分な価値を示したものと思われる。</p> |
|--|---|

副担当：飛田構成員

| | |
|-----|--|
| 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。 <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。 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：本試験は従来の医療技術との比較試験ではなく単群試験であるが、治療開始後 24 週までの透析導入率は事前に設定された閾値 40%よりも有意に低い結果が得られており、1995 年から 2007 年の JCHO 仙台病院のヒストリカルデータ（LDL アフェレーシス非治療症例）との治療開始 24 週後の生存率の比較（背景要因や症例数などの偏りはあるが）で、死亡割合が約 13%程度低い結果が得られていることから、本医療技術の有効性は示唆されていると考える。

| | |
|-----|---|
| 安全性 | A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> 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：血液浄化療法と薬物療法を併用する本技術による安全性については概ね良好と考えるが、関連の有無を問わず死亡、重篤な有害事象が認められることから一定の注意は必要であると考え。

| | |
|--------|--|
| 技術的成熟度 | <input checked="" type="checkbox"/> 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：

コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の有用性に関する臨床研究

(試験デザイン: 単群前向き介入多施設共同研究)

第118回先進医療技術審査部会

令和3年4月16日

資料1-2

コレステロール塞栓症(CCE)は大動脈プラークの破綻によりコレステロール結晶が飛散し、末梢の小動脈に塞栓症を起し、腎機能障害などの重篤な障害が発生する疾患である。ステロイド治療が奏功する場合があるなどのことから、発症機序に炎症も関与すると考えられている。

本研究は、炎症抑制効果も報告されているリポソーバーLA-15を用いた血液浄化療法とステロイドなどの薬剤の併用治療のCCEに対する有効性を確認することを目的としている。

コレステロール塞栓症(CCE)

血管内操作、血管外科的手術を受け、CCEによる腎機能低下と診断された患者

薬物治療 + 血液浄化療法 (3~6回/月)

症例数: 35例

主要評価項目: 透析導入率

試験期間: 3年6ヶ月

(登録期間: 3年、フォローアップ: 6ヶ月)

先進医療技術: 血液浄化療法

リポソーバーLA-15システムを用いて、体外循環による血液浄化療法を施行する。

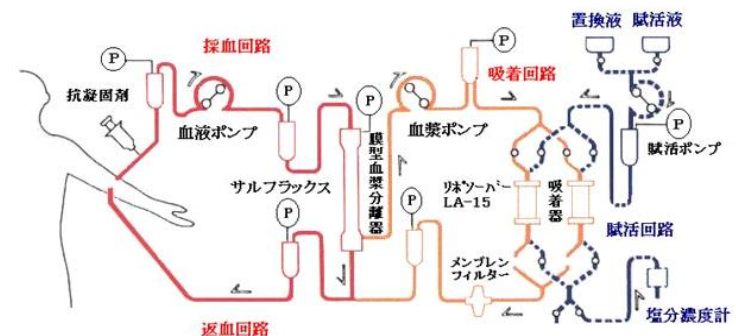
リポソーバーLA-15システムについて

心血管疾患の原因となるLDL等のリポ蛋白を吸着除去する。さらに、フィブリノーゲンやC反応性蛋白等を吸着することも報告されています。

適用疾患

- 家族性高コレステロール血症(1回/1週あるいは2週、継続)
- 閉塞性動脈硬化症(1~2回/週、3ヶ月間に10回まで)
- 巣状糸球体硬化症(1~2回/週、3ヶ月間に12回まで)

⑤



リポソーバーLA-15を2本使用し、吸着、賦活を交互に繰り返すことにより、連続して血漿処理が可能である。