

第73回先進医療会議(令和元年5月9日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金	総評	その他 (事務的 対応等)
130	自家末梢血CD34陽性細胞移植による 下肢血管再生療法	維持透析治療中の疼痛・潰瘍を伴う重症虚血を呈する 下肢閉塞性動脈硬化症	<ul style="list-style-type: none"> ・磁気細胞分離装置 (CliniMACS[®]) ・CliniMACS[®]チュービングセット ・CliniMACS[®] CD34陽性細胞分離試薬 ・EDTA加リン酸緩衝液 (Clini MACS[®] 運転用試薬) ・25% 献血ヒトアルブミン溶液 (Clini MACS[®] 運転用試薬) 	医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院	149万9千円	102万円	43万8千円	適	別紙資料

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

評価者 構成員： 山本 晴子 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の 必要 性	<input checked="" type="checkbox"/> 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; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本研究によって有効性が示された場合には保険導入を検討できる可能性がある。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 対象となる患者は生命予後も重篤で QOL も低く、unmet medical needs のある一群と考えられる。症例数設定の根拠等からみて、今回の研究は探索的な位置付けであるが、ロードマップにあるように、他の試験等で使用機器の適応が取得される可能性もあることから、先進医療 B の枠組みで実施することは許容可能と考える。

「自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法（整理番号B093）」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

医療法人沖縄徳州会 湘南鎌倉総合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：自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法
適応症：維持透析治療中の疼痛・潰瘍を伴う重症虚血を呈する下肢閉塞性動脈硬化症
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>閉塞性動脈硬化症では、遠位の大動脈及び下肢の主幹動脈の狭窄・閉塞により慢性の血行障害を来し、その結果、皮膚血行障害と筋肉の虚血により安静時疼痛や潰瘍・壊死を伴う病態が出現する。これらは、慢性重症下肢虚血と定義され、難治性潰瘍および壊死症例では下肢切断になる例もあり、QOL が著しく低下する。慢性重症下肢虚血患者への治療としては、まず薬物療法（血管拡張薬、抗血小板薬、抗凝固薬、動脈硬化予防薬）による経過観察であるが、潰瘍・壊死の改善や安静時疼痛の改善が認められない場合には血行再建術が適用される。</p> <p>慢性重症下肢虚血患者への血行再建術により下肢切断率が低下するとのデータはあるものの、経カテーテル的・外科的血行再建術の無効例、適応不能例では 6 ヶ月後の死亡率 25%、下肢大切断率 25%と、予後はきわめて不良である。</p> <p>本治療技術は慢性重症下肢虚血の発症率が高い維持透析患者での下肢閉塞性動脈硬化症を対象に、現行の薬物治療及び血行再建術の抵抗例に対し、予め CSF 製剤で末梢血幹細胞の増加を促した血液から CD34 陽性細胞を分離、移植することで、疼痛・潰瘍の改善をもたらす下肢の血管再生療法である。</p> <p>(概要)</p> <p>維持透析患者で、下肢血管造影にて閉塞性動脈硬化症と診断され、虚血重症度 (Rutherford) 分類で 4～5 群に属し、血管形成術/バイパス術の適応外と診断された症例を対象とする。再生療法は、予め G-CSF 製剤 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間（または白血球数が 75,000/μL 以上に増加するまで）皮下投与し、投与 5 日目（または 75,000/μL 以上に増加した日）にアフレスイス(末梢血からの幹細胞等の分離・採取)を行い、磁気細胞</p>

分離機器を用いて CD34 陽性細胞を分離し調整し、分離細胞 2×10^6 個/kg (2×10^6 個/kg 未満であれば分離細胞の全て) を治療対象肢に筋肉内投与し、移植後定期的に虚血重症度の改善、疼痛評価、潰瘍サイズの変化をみるものである。

・主要評価項目：細胞移植後 52 週までの安全性及び細胞移植肢に関する有効性（細胞移植肢の 1 年 AFS（切断回避生存率））

・副次評価項目：1)Fontaine 分類による移植側下肢虚血重症度の I 度以上の改善率及び II 度以下への著明改善率、2)Rutherford 分類による移植側下肢虚血重症度の 1 群以上の改善率及び 3 群以下への著明改善率、3)下肢虚血性疼痛重症度、4)潰瘍・壊死所見、5)下肢生理機能検査、6)慢性重症下肢虚血に伴う死亡率及び死亡までの期間、7)全死亡率及び死亡までの期間、8)主要心血管イベントフリー生存率及びイベントフリー生存期間、9)単核球からの CD34 陽性細胞の分離について、全移植例及び全移植肢に対して、それぞれ回収し移植可能となった CD34 陽性細胞数が 1×10^5 個/kg 未満であった割合或いは 1×10^5 個/kg 以上であった割合、10)本磁気細胞分離機器の性能について以下の観点から評価。

①自家 CD34 陽性細胞の純度、生存率及び回収率

②自家 CD34 陽性細胞分離時における不具合発生の有無

・予定試験期間：先進医療承認後～5 年間（症例登録期間：先進医療承認後～3 年間）

・予定症例数：16～20 例

※なお、登録例のうち少なくとも 12 例は Rutherford 分類 5 群の症例とする。目標症例数が 16 例に達し、更に Rutherford 分類 5 群の症例数が脱落例を除き 12 症例に達した場合は終了とする。

（先進医療にかかる費用）

本技術にかかる総費用は、2,957,814 円である。このうち、先進医療にかかる費用は 1,499,372 円となり、患者負担額は 1,936,905 円である。

申請医療機関	医療法人沖縄徳州会 湘南鎌倉総合病院
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：平成 31 年 3 月 14 日（木） 16:00～18:25

（第 83 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

医療法人沖縄徳州会 湘南鎌倉総合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)

(別紙1) 第83回先進医療技術審査部会机上配付資料2、3参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第83回先進医療技術審査部会における適にかかる条件に対する回答参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

医療法人沖縄徳州会 湘南鎌倉総合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。

自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法

- 患者選択
- 同意取得
- スクリーニング
- 症例検討→治療決定

前処置 Day 1~5



5日間皮下投与 又は WBC >7.5万/ μL まで



細胞調整室

末梢血単核球の保管

2~8 $^{\circ}\text{C}$

CD34陽性細胞分離

磁気細胞分離装置CliniMACS[®]にて
CD34陽性細胞を分離→洗浄
→濃度調整

細胞移植 Day 6



薬事承認までのロードマップ (先進B⇒医師主導治験)

試験薬または試験機器：磁気細胞分離装置 (CliniMACS®：Miltenyi Biotec GmbH製)

先進医療での適応疾患：維持透析療法中の重症虚血を呈する下肢閉塞性動脈硬化症

先行試験

- ・試験名：
維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法
- ・試験デザイン：単群試験
- ・期間：ヒト幹指針承認後～3年間
- ・被験者数：6例(目標10例)
- ・結果の概要：6例に自家末梢血CD34陽性細胞による移植治療が行われた。安全性については移植後～52週で、治療に関連した有害事象はなく、有効性では、5/6例で疼痛・潰瘍の改善～著明改善が認められた(論文化済み)。

先進医療相談
PMDA相談

先進医療B

- ・試験名：
自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法
【対象】維持透析療法中の慢性重症虚血を呈する下肢閉塞性動脈硬化症
- ・試験デザイン：第Ⅱ相単アーム
- ・期間：先進医療B承認後～5年間
- ・被験者数：16～20例
- ・主要評価項目：
細胞移植後52週までの安全性、有効性〔下肢切断、死亡等の発生率、発現までの期間〕
- ・副次評価項目：
虚血重症度の改善率、虚血性疼痛重症度、潰瘍・壊死所見、下肢生理機能、機器性能〔CD34細胞の純度・生存率・回収率〕

PMDA相談

学会からの要望
学会等との相談

機器薬事承認

医師主導治験

薬事適応拡大

医師主導治験

さきがけ審査指定

難治性骨折(偽関節)に対する末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法
神戸大学医学部整形外科を含む国内5機関

当該先進医療における

【選択基準】：

下肢血管造影にて閉塞・有意狭窄が確認された下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)患者、維持血液透析療法中、虚血重症度分類4～5群、血管形成術・バイパス術の適応外、20～80歳、同意取得患者

【除外基準】：

虚血重症度分類6群、悪性腫瘍併発、心肺機能・血液検査値(数値で規定)、過敏症、等

予想される有害事象：

G-CSF製剤投与・アフェレシスに伴うもの、CD34陽性細胞移植時のリスク(全身麻酔、分離時の使用薬剤、異物混入、等)