

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：LDL アフェレシス療法

2023年6月1日

横浜市立大学附属病院

腎臓・高血圧内科 血液浄化センター長

戸谷 義幸

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. 全般

本研究開始前に実施された PMDA 戦略相談によれば、本試験の位置づけは、検証的臨床試験に先立って行う探索的臨床試験であって、承認申請には検証的臨床試験(治験)が必要との見解でした。一方で、実施計画書に以下記載がされております通り、

【なお 2021 年 3 月、吸着式血液浄化用浄化器レオカーナ(株式会社カネカ)が「血行再建不適合の潰瘍を有する下肢閉塞性動脈硬化症(高コレステロール血症の有無を問わない)」に対し、新たに保険適応となった。】

吸着式血液浄化用浄化器レオカーナが高コレステロール血症の有無を問わない適応をとっております。リポソーバ LA-15 の今後の開発方針についてご説明ください。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

吸着式血液浄化用浄化器レオカーナは高コレステロール血症の有無を問いませんが、潰瘍病変を認めるフォンテン分類 のみの適応です。当先進医療 B で探索した症例はフォンテン分類 、 、 であり、リポソーバ LA-15 は、 においても、レオカーナに劣らない改善効果を認めています。しかし、レオカーナの開発が進んだこともあり、株式会社カネカとしては、リポソーバ LA-15 による検証的臨床試験においては、本研究のように、機材の無償提供などの全面的バックアップは困難とお聞きしました。研究リソースの問題から、現時点で検証的臨床試験を組むことはできません。学会レベルでは、正コレステロール血症を呈する重症動脈硬化性閉塞症に対するリポソーバの効果は多く報告されているため、本研究を含めた多くの研究結果をもって、中医協と相談することを含め、保険適用への道を探りたいと考えます。引き続きご指導お願いいたします。

## 2. 総括報告書

### 11.4.1 有効性の解析

該当する統計解析計画書内(4.5 主要評価項目)にて「該当する左右の下肢が測定可能な項目は、登録時 ABI が 0.7 未満の評価が可能な患肢のみ評価する。評価が可能な患肢が複数ある場合、登録時 ABI がより低い側を評価する。」との記載がありますが、投与時と治療後で同じ患肢で評価していますでしょうか。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

評価につきましては、投与時と治療後で同じ患肢で評価しています。

左右両方の ABI 結果があった3症例については、規定どおり登録時 ABI がより低い側で評価をしています。

## 3. 総括報告書

### 11.4.1 有効性の解析

ABI と VascuQOL の主要評価項目について、治療前、1 か月後の記述統計量をご算出ください。また、各症例の治療前、1 か月時の ABI とその変化がわかるように Figure にてお示しください。また、ABI と VascuQOL について治療前と治療後の値と p 値の提示がなされておりますが、変化量と片側有意水準 5%に相当する信頼区間も併せてご提示ください。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、下記の通り、計算結果をお示します。

( 1 ) ABI の変化	登録時	1 か月後-登録時	
		1 か月後	時
n	29	25	25
mean	0.597	0.652	0.051
sd	0.088	0.129	0.121
max	0.69	0.96	0.3

min	0.35	0.43	-0.18
q1	0.58	0.54	-0.04
median	0.63	0.65	0.06
q3	0.66	0.75	0.1

片側 95%信頼区間

lower upper

0.0114 Inf

( 2 ) VascuQOL の変

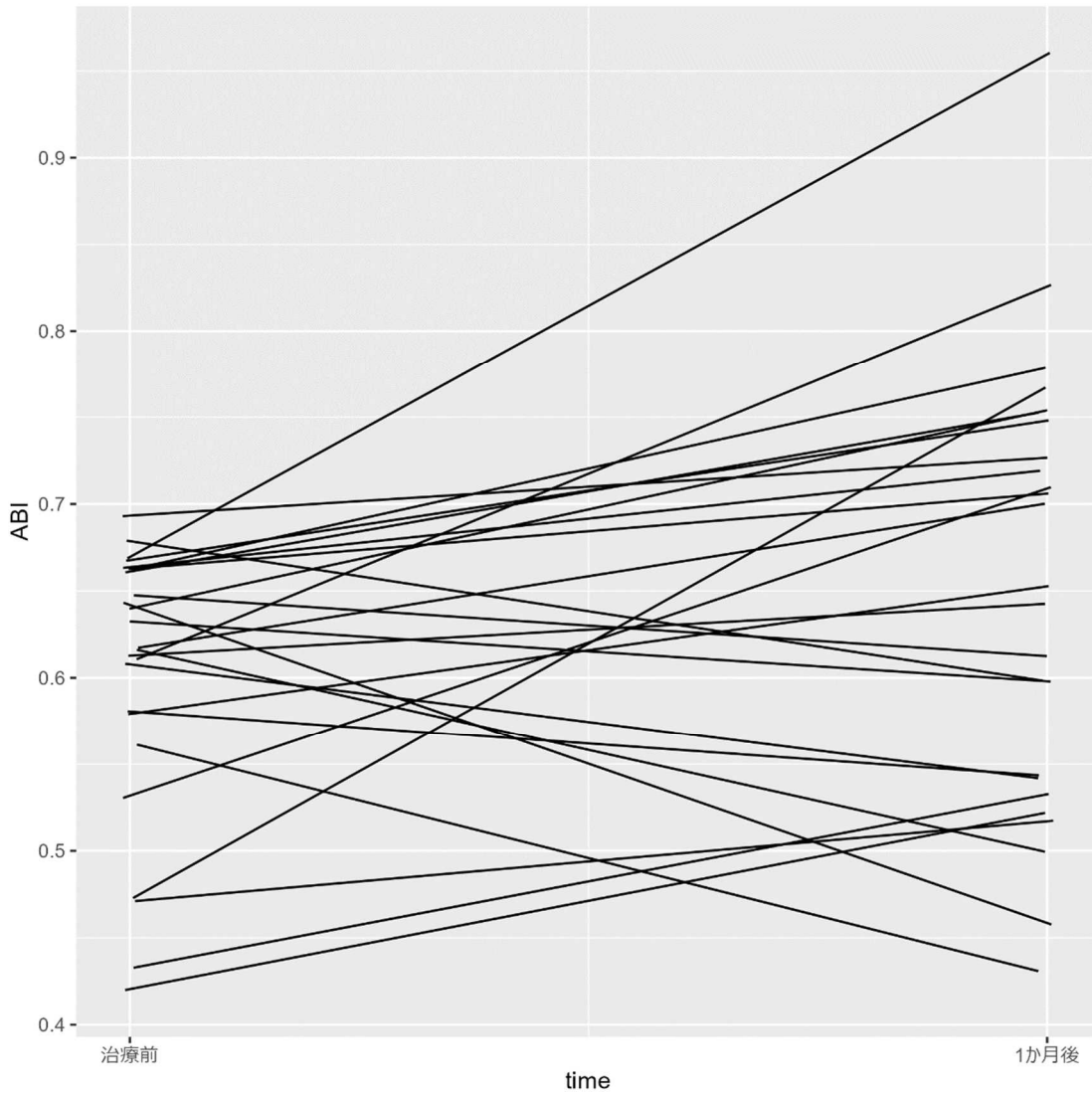
化

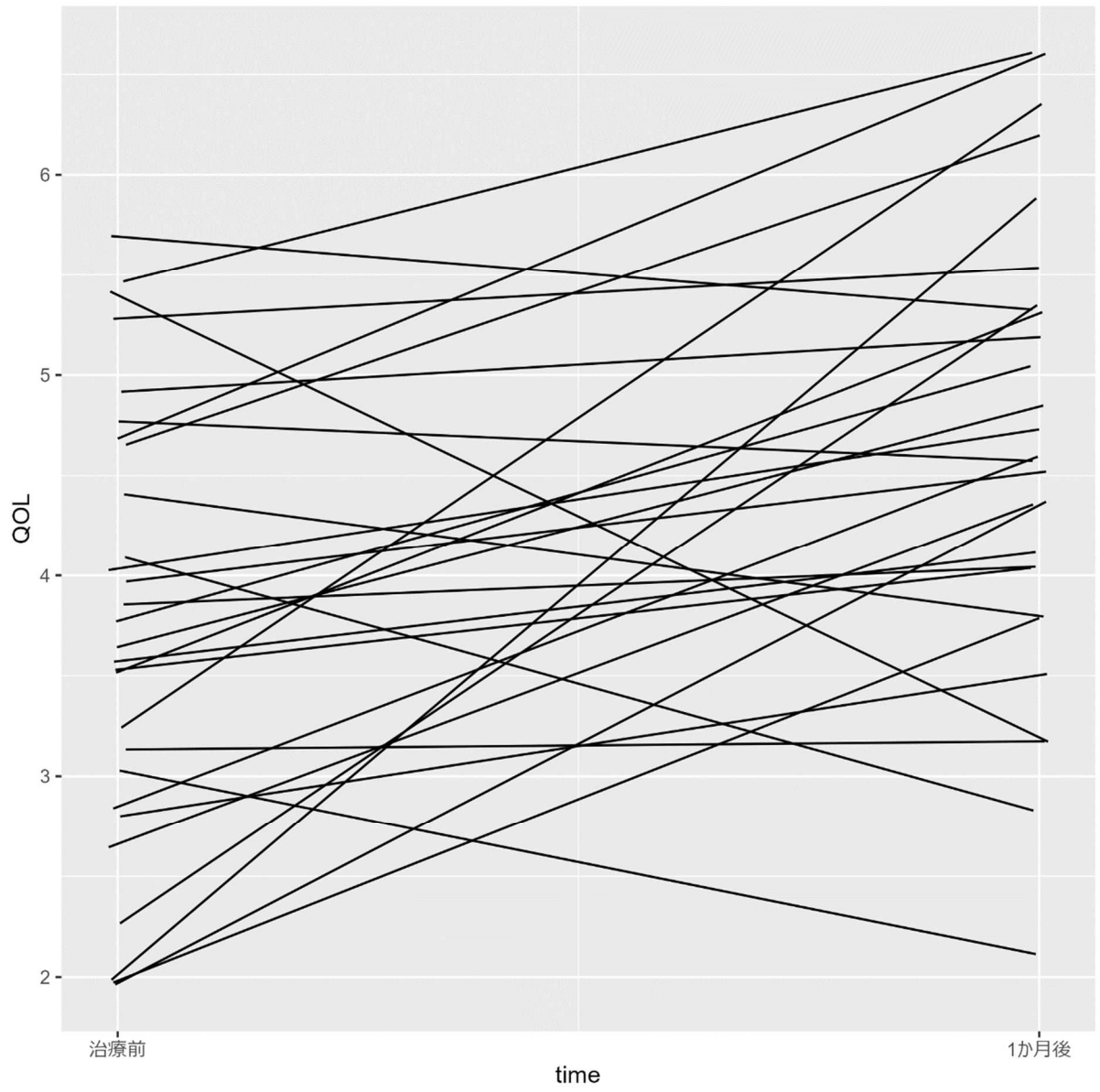
	登録時	1 か月後	1 か月後-登録時
n	30	28	28
mean	3.7	4.6	0.9
sd	1.1	1.1	1.4
max	6	7	4
min	2	2	-2
q1	2.9	4	0.2
median	3.6	4.6	0.7
q3	4.6	5.3	1.8

片側 95%信頼区間

lower upper

0.4629 Inf





#### 4. 総括報告書

##### 11.4.1 有効性の解析

ABI の変化量は 0.05 となり、既存データで得られた 0.075 より小さい値となっています。

日本循環器学会 / 日本血管外科学会合同ガイドライン「末梢動脈疾患ガイドライン(2022 改訂版)」に「有意な変化は、複数の測定精度調査からの 2 標準偏差(2 SD) 値に相当する 0.15 以上の変動、あるいは ABI 以外のパラメーターと合わせて判断する場合には 0.10 以上の変動とされている(P15)」とあります。上記も踏まえて、今回得られた ABI の変化量に対する臨床的な意義をについてご説明ください。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

「末梢動脈疾患ガイドライン(2022 改訂版)」に記載されている「有意な変化は、複数の測定精度調査からの 2 標準偏差(2SD) 値に相当する 0.15 以上の変動、あるいは ABI 以外のパラメーターと合わせて判断する場合には 0.10 以上の変動とされている(P15)」は、日本循環器学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011-2012 年度合同研究班報告)から引き継がれたものであるが、これは、同一患者の ABI を異なる検者が複数回測定した場合の再現性に関する記述であり、介入試験のエンドポイントとしての MID には当てはまりません。

本研究で、ABI は統計学的に有意な改善を認めました。本試験が単群試験であることを考慮すると、客観的指標である ABI で有意な変化が観察されたことには意義があると考えます。一方、ABI 変化量と PAD 臨床症状の関連は議論があり、ABI 変化量のみで臨床的意義を議論することは難しいと思います。

そこで本試験では QOL 指標をもう一つの主要評価項目として評価し、先行研究に基づく MID を上回る有意な改善が観察されたことから臨床的意義が示唆されました。また副次評価では跛行出現距離・安静時疼痛・潰瘍といった PAD 臨床症状を評価しており、1 か月後評価で有意な改善または改善傾向を認めたことから、LDL アフェリシスの治療効果は臨床的意義を伴うものであったと考えています。

#### 5. 総括報告書

##### 11.4 有効性に関する成績および個別患者データ一覧表

FAS 症例は 30 例とありますが、主要評価項目ならびに副次評価項目について、治療前、1 か月後、3 か月それぞれ解析した用いた評価人数は(n=30)で間違いはないでしょうか。記載を見つけることができませんでした。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

FAS 集団に対する各解析における例数を以下の表に示します。なお、PPS 集団は FAS 集団と同一のため、PPS 集団に対する各解析の例数は同様です。

主要な解析	登録前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-登録前	3 か月後-登録 前
( 1 ) ABI の変化	29	25		25	
( 2 ) VascuQOL の変化	30	28		28	

副次的な解析	登録前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-登録前	3 か月後-登録 前
( 1 ) ABI の変化	29	25		25	
( 2 ) VascuQOL の変化	30	28		28	

他覚的臨床症状	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
(a) 跛行出現距離、最大歩行 距離	28	27	23	27	23

(b) 潰瘍 (Fontaine IV 度)	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
潰瘍の大きさ	10	10	8	10	8
炎症/感染の有無と程度	10	10	8	10	8
良性肉芽組織の割合	10	10	8	10	8
壊死組織の有無と程度	10	10	8	10	8

自覚的臨床症状	登録前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-登録前	3 か月後-登録 前
(a) VascuQOL					
総点	30	28	25	28	25
Activity	30	28	25	28	25
Symptom	30	28	25	28	25
Pain	30	28	25	28	25
Emotional	30	28	25	28	25
Social	30	28	25	28	25

(b) 安静時疼痛 (VAS)	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
	15	14	13	14	13

#### 血液検査

(a) 脂質代謝系	1 回目施行 前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月後-施行 前	3 か月後-施行 前

LDL-コレステロール (直接測定法)	30	30	25	30	25
HDL-コレステロール	30	30	25	30	25
総コレステロール	30	30	25	30	25
中性脂肪	30	30	25	30	25
(b) 血液凝固・炎症系	1回目施行前	1か月後	3か月後	1か月後-施行前	3か月後-施行前
フィブリノゲン	30	30	25	30	25
高感度CRP	30	30	25	30	25
(c) 酸化ストレス, 抗酸化力	1回目施行前	1か月後	3か月後	1か月後-施行前	3か月後-施行前
酸化LDL (MDA-LDL)	30	30	25	30	25
ペントシジン derivatives of reactive oxidative metabolites (d-ROMs)	30	29	25	29	25
biological anti-oxidative potential (BAP)	30	29	25	29	25
(d) 血液中の白血球での遺伝子発現解析	1回目施行前	1か月後	3か月後	1か月後-施行前	3か月後-施行前
	28	23	20	22	18
理学的検査	治療前	1か月後	3か月後	1か月-治療前	3か月後-治療前
(a) 患肢の脈波伝播速度測定 (PWV)	29	25	23	25	23
(d) 血管内皮機能	治療前	1か月後	3か月後	1か月-治療前	3か月後-治療前
FMD	14	12	10	12	10
RHI (Endo-PAT)	24	22	21	22	21
(e) 患肢の皮膚灌流圧測定検査	治療前	1か月後	3か月後	1か月-治療前	3か月後-治療前
足背	30	29	25	29	25
足底	30	29	25	29	25



(f) 患肢の MRA (CT), 下肢動

脈造影, あるいは DSA (Digital Subtraction Angiography)	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
総腸骨動脈	21	19	16	19	16
外腸骨動脈	20	19	16	19	16
総大腿動脈	22	22	18	22	18
浅大腿動脈	21	21	17	21	17
膝窩動脈	22	22	17	22	17
前脛骨動脈	20	20	15	20	15
脛骨腓骨動脈幹	19	19	16	19	16
後脛骨動脈	20	20	16	20	16
腓骨動脈	21	20	16	20	16
足背動脈	15	13	10	13	10
足底動脈	13	10	8	10	8

	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
(g) 患肢の足関節上腕血圧比 (ABI)	29	25	22	25	22

下肢・足趾切断術の有無	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
			30		

Fontaine 分類の変化	治療前	1 か月 後	3 か月 後	1 か月-治療前	3 か月後-治療 前
	30	29	25	29	25

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：LDL アフェレシス療法

2023年6月1日

横浜市立大学附属病院

腎臓・高血圧内科 血液浄化センター長

戸谷 義幸

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。

付録4\_有害事象一覧について

付録4のラインリストでは判断できないため、因果関係のある6件について、症例ごとの詳細経過が分かるものを提出ください。特に、急性冠症候群の例がなぜ因果関係ありと判断されたのか、説明をお願いいたします。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

因果関係ありの重篤な有害事象:6件について

1. カテーテル関連血流感染症 3件

該当症例番号:LDLA-17

参照資料 先進医療に係る重篤な有害事象等報告書(最終報) 平成30年12月19日

該当症例番号:LDLA-23

参照資料 統一書式9 2019年9月7日 (独立データモニタリング委員会への報告用として作成)

上記報告書に記載されている経過以降の状況は、「疾病等リスト」をご参照ください。

該当症例番号:LDLA-32

参照資料 統一書式9 2021年8月16日 (独立データモニタリング委員会への報告用として作成)

上記報告書に記載されている経過以降の状況は、「疾病等リスト」をご参照ください。

2. 血腫 2件

該当症例番号:LDLA-04

参照資料 先進医療に係る重篤な有害事象等報告書(最終報) 平成29年10月2日

該当症例番号:LDLA-27

参照資料 統一書式9 2020年5月2日 (独立データモニタリング委員会への報告用として作成)

上記報告書に記載されている経過以降の状況は、「疾病等リスト」をご参照ください。

### 3. 急性冠症候群 1件

該当症例番号:LDLA-14

参照資料 先進医療に係る重篤な有害事象等報告書 平成30年11月19日付

主任研究者としては、体外循環の影響について完全に否定できないことから因果関係不明と判断いたしましたが、因果関係ありという可能性は低いと考えています。今回、プロトコルに記載されている因果関係の評価基準では「否定できない」に該当することから「因果関係あり」となりました。

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：LDL アフェレシス療法

2023年6月6日

横浜市立大学附属病院

腎臓・高血圧内科 血液浄化センター長

戸谷 義幸

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。

様式第1号 先進医療に係る定期・総括報告書について

「9.4.7 前治療及び併用療法:

併用可能治療: 薬物治療を含むリスクファクターの是正(糖尿病治療, 降圧薬による血圧管理, スタチンなどの脂質異常症治療薬投与, 抗血小板薬投与)。なお原則として観察期間中の変更を回避し、併用薬の投与状況を記録した。」とあります。

ベースライン時および試験中の併用薬については、「添付文書(6)統計解析報告書」の4.3、4.4節に記載がありましたが、有効性評価への影響が大きい情報となりますので、脂質異常症治療薬投与, 抗血小板薬投与状況について、以下の項目の主要評価項目評価2時点(あるいは試験登録後と試験終了時など)の投与割合(例数と%)などを表にして様式1に追記ください。

- ・糖尿病治療薬
- ・降圧薬
- ・スタチン
- ・エゼチミブ
- ・その他の高脂血症薬
- ・シロスタゾール(用量の変更についても記載)
- ・その他の抗血小板剤

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

脂質異常症治療薬投与, 抗血小板薬投与状況について、様式第1号に追記いたしました。

なお、エゼチミブについて該当はありませんでした。

添付文書(6)統計解析報告書

p 3にてFASの人数がn=30と記載がありますが、例えば、4.4の糖尿病治療薬の人数が「なしn=19、ありn=3」となっており、合計人数がFAS人数と一致していないものがございます。データが欠測している場合にはそれが分かるような記載に修正をお願いいたします。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。

統計解析報告書の記載について、下記項目の解析対象例数(n)およびデータなしの例数(NA; Not Applicable)が不明瞭だったため、それらが分かるように修正しました。

- ・人口統計学およびその他の背景
- ・プロトコル治療および併用薬

主要評価項目

- (1)足関節上腕血圧比(ABI, ankle brachial pressure index)の変化
- (2)VascuQOL (Vascular Quality of Life Questionnaire)の変化

副次評価項目

- ・他覚的臨床症状
- ・自覚的臨床症状
- ・血液検査
- ・理学的検査
- ・下肢・足趾切断術の有無
- ・Fontaine 分類の変化

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：LDL アフェレシス療法

2023年6月8日

横浜市立大学附属病院

腎臓・高血圧内科 血液浄化センター

戸谷 義幸

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。

照会事項回答書\_1 によりますと、主要評価項目である登録時ABI、治療後1か月のABIを測定した人数はそれぞれ29名、25名です。FASは30名であり、中止症例についても中止時点から+2日で測定することが必須と実施計画書上定められておりますが、測定されなかった理由についてご記載ください。10.2節にて、実施計画書からの逸脱は「該当なし」とありますが、上記は逸脱に該当するのではないのでしょうか。同様に、VascuQOLの治療後1か月の測定人数は28名の理由をお示ください。

【回答】

ご質問いただきました件につきまして、以下のとおり回答いたします。また該当の症例およびその他の事項も含め逸脱内容を様式第1号に追記いたしましたのでご確認をお願いいたします。

・治療前ABIが欠測となりました症例は、登録番号32になります。

欠測となりました理由は、右患肢ABIは脈信号が小さいことにより測定不能となりました。

下肢動脈造影を含む他の検査及び診察所見から右足関節レベルの血圧低下が明らかであり、症例検討会においても適格であると判断され、全解析対象となりました。しかし、登録前左患肢ABI値が「1.22」であったため、評価できるデータがないことから、解析対象外となりました。

・治療後1か月ABI測定が欠測となりました症例および理由は、下記のとおりとなります。

詳細は、様式第1号に記載いたしましたのでご確認をお願いいたします。

登録番号 8: 患肢右: 脈信号が小さいことにより測定不能

登録番号 20: 結石性腎盂腎炎・敗血症性ショックによる全身状態不良から中止時検査が実施できなかったため

登録番号 26: 患肢左: 脈信号が小さいことにより測定不能

登録番号 29: 患肢右: 脈信号が小さいことにより測定不能

登録番号 32: 上記回答のとおり

・様式第 1 号に追記しました上記以外の症例については、片方の患肢における測定データがあるため解析対象に含まれております。

また、ご指摘のございました患肢の評価については、プロトコルの副次評価項目(P24)に「ただし、左右の下肢が測定可能な項目は患肢のみ評価する」はありますが、主要評価項目には記載がございませんでした。そのため「統計解析計画書 P9」に「左右の下肢が測定可能な項目は、登録時 ABI が 0.7 未満の評価が可能な患肢のみ評価する。評価が可能な患肢が複数ある場合、登録時 ABI がより低い側を評価する。」を明記し、解析を行いました。

・治療後 1 か月後の VascuQOL が欠測となりました症例および理由は、下記のとおりとなります。

登録番号 20: 結石性腎盂腎炎・敗血症性ショックによる全身状態不良から中止時検査が実施できなかったため。

登録番号 27: 右腸腰筋血腫により全身状態不良から中止時検査が実施できなかったため。

・モニタリングの適切性については、プロトコルに記載されております年 2 回の中央モニタリングレポートにて研究代表医師等に提出をし、内容については是正措置となるべき症例、事項がないかを検討いたしました。様式第 1 号に追記いたしました逸脱に該当する症例については、検討の結果「逸脱(やむを得ない)」、「逸脱(臨床的に妥当)」に該当すると判断いたしました。追記内容から被験者の安全性確保及び機器の検出限界による測定不可によるもので、是正措置の対象となる逸脱はございませんでした。