

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：佐藤 典宏 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	自家骨髄単核球移植による血管再生治療
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: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>ランダム化比較試験であるがオープン試験であるため主要評価項目の判定にバイアスが入る可能性は否定できない。対策として第三者評価体制を含めているが、保険導入時の評価には、この点の考慮も必要となる。</p> </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： 先行研究で本治療の有効性を示唆する結果が得られており、成果を期待して参加する患者が多いと予測される。本試験は標準治療群との1:1の割付であり、この点は同意説明文書で明記されているが、被験者の登録においてはより丁寧な説明が求められる。

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：自家骨髄単核球移植による血管再生治療

令和 6 年 2 月 28 日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科
教授 的場 聖明

1. 研究計画書について

【除外基準の設定根拠について】

研究計画書 P26 の「5.2. 仮登録除外基準」についてですが、除外基準として「ヘモグロビン値:7.0 mg/dL 未満」となっております。一方、骨髄液採取量は「10~15mL/kg 体重」となっており、採取に伴う一定程度の貧血の進行が予測されます。「ヘモグロビン値:7.0 mg/dL 未満」とした安全性の根拠をご説明ください。なお、骨髄バンクの基準の記載がありますが、バンクドナーは、貧血の方は除外されますので、根拠にはならないと考えます。

また、「血小板数:50,000 / μ L 未満」につきましても、骨髄穿刺に伴う止血困難に対して安全性が担保される根拠をご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同技術を先進医療 B として提供した先行研究「バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療（以下、バージャー再生研究）」のプロトコルにおいて、当該除外基準は以下のとおりでしたが、本研究では再生医療等委員会より基準値を明確化するよう指摘を受けて、貧血及び血小板減少症の重症度分類より、それぞれの基準を設けております。

「バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療」除外基準

- 8) 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。

ヘモグロビン減少はバージャー再生研究でも認めておりますが、いずれも非重篤であり、転帰は回復または軽快でした。ご指摘のように骨髄液採取に伴い一定の貧血進行を来しますが、必要な症例（バージャー再生研究では2件）に対しては数単位の輸血にて十分対応が可能です。また骨髄穿刺による止血困難につきましても、バージャー再生研究では有害事象として認めていません。以上から、現状では除外基準を変更すべき安全性上のデータを認めていないと考えております。

2. 同意説明文書について

【同意説明文書 割付の説明について】

同意説明文書の8ページに「血管再生治療」を受けるグループと「標準治療」を受けるグループのどちらかに無作為に1:1の割合で分けさせていただきます」との記載があり、本臨床研究の枠組みが説明されています。きちんと明示されていると思いますが、一方で患者さんには「無作為」「1:1の割合で分ける」という意味が十分に理解できないことがあります。

「2つの治療法のどちらを選択するかは自分自身では選べないこと」、「医師が適切な治療を選んでくれるわけでもないこと」、「どちらの治療に決められるかは五分五分であること」等、患者さんがよりよく理解されるような説明が望ましいと考えます。「3 細胞移植治療について」の記載からは患者さんが本治療法に大いに期待されると思いますので、その期待に応えられる可能性があるのは、本臨床研究に参加したとしても半数であることを理解してもらえようなお説明をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。この、「ランダム化」に関する記載は8ページで初めてあるわけではありません。まず、表紙で、ランダム化比較試験というキーワードを置いております。次に、「4. 臨床研究の目的について」にて、「この血管再生治療と現状行われている一般的な標準治療（創部の処置、カテーテルなどによる血行再建、薬物治療など）を比べることにより、この血管再生治療の有効性及び安全性を明らかにします。この研究では、一般的な標準治療と直接的な有効性の比較を行うため、研究に参加していただく患者さんは、再生治療を行う集団と、標準治療を継続する集団に無作為に分けられます。どちらの集団も治療開始背景を揃え、治療手段のみを変えることにより、新たな再生医療は本当に有効性があると考えてよいか判断する助けになるため、新たな治療法を開発する際に用いられる必要な手順であることを受け止めてください。」にて、はっきりとこの臨床試験の特徴について説明しております。その他、6章では、標準治療群では、希望された再生医療を受けることができないことについて説明しています。「ランダム化」は、重要な特徴であると捉えており、繰り返し説明を試みています。ご指摘いただいた部分は、4章の記載を別の表現で述べたところとなり、説明が不足しているとは考えておりません。この点を踏まえ、改めてご検討をお願いいたします。

以上

「自家骨髄単核球移植による血管再生治療（整理番号B139）」の有効性・安全性
にかかると評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

京都府立医科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. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：自家骨髄単核球移植による血管再生治療
適応症：閉塞性動脈硬化症に伴う包括的高度慢性下肢虚血
<p>内容：</p> <p>（概要・先進性）</p> <p>包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）とは、下肢虚血、組織欠損、神経障害、感染等の肢切断リスクをもち、治療介入が必要な下肢を総称する概念である。動脈硬化や血管の炎症が原因で末梢動脈の血流が著明に低下し、四肢に安静時疼痛や壊疽・潰瘍を呈する。</p> <p>CLTI の治療は、創傷を伴う場合は創傷処置、虚血を解除するための血行再建術（経皮的血管形成術やバイパス術）、また感染や骨髄炎を伴う場合は抗菌薬投与やデブリードマンを行う。また同時に、疼痛コントロールやリスク（糖尿病や高血圧等）のコントロールを行う。これらの治療でも局所感染が制御できない場合や、敗血症に至るリスクが高い症例では、切断が必要になる。</p> <p>本研究で行う血管再生治療とは、自己の骨髄液中から血管内皮に分化しうる未熟な細胞（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症状のある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出す治療法である。</p> <p>本試験は多施設共同ランダム化介入試験であり、閉塞性動脈硬化症に伴う CLTI を対象とする。薬物治療や運動療法、血行再建術などの現在保険収載されている標準治療に難治性の CLTI を対象とし、骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療の有効性を評価する。</p> <p>○主要評価項目：</p> <p>患側肢への切断（大切断又は小切断）又は再 EVT を実施した最も早い日までの期間</p> <p>○副次評価項目：①～⑧は本登録後 52 週の変化量</p> <p>① 患側肢の Visual Analogue Scale（VAS）（安静時）</p> <p>② WIQ スケール</p>

- ③ 患側肢の SPP/TcPO2 値
- ④ Clinical Frailty Scale
- ⑤ 体組成検査による患側肢骨格筋量
- ⑥ 患側肢の Rutherford 分類
- ⑦ 本登録時に最大の患側肢虚血性潰瘍の面積（縦×横）
- ⑧ 患側肢 ABI
- ⑨ 死亡又は患側肢への切断（大切断又は小切断）又は再 EVT を実施した最も早い日までの期間
- ⑩ 患側肢への再 EVT までの期間
- ⑪ 患側肢切断（大切断又は小切断）までの期間
- ⑫ 本登録時に最大の患側肢虚血性潰瘍の本登録後消失までの期間

○安全性評価項目：

- ① 有害事象の有無、及び程度と重篤性
- ② 全生存期間
- ③ 患側肢以外（非患側下肢）の切断（大切断又は小切断）又は EVT の有無及び期間
- ④ 心血管イベントの発生の有無・内訳及び発生までの期間

○予定試験期間：5年6か月

○目標症例数：66例（血管再生治療群・標準治療群各33例）

（効果）

本治療が奏功した場合、虚血状態改善や皮膚潰瘍が上皮化することによって壊死はもちろん皮膚感染症や骨髄炎などのリスクを回避することが可能となり、さらに疼痛の軽減や下肢機能の改善と保持による生活の質の向上や予後の改善が期待できる。

（先進医療にかかる費用）

245,000 円

申請医療機関	京都府立医科大学附属病院
協力医療機関	なし（今後追加予定）

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6年2月16日（金） 16:00～

（第158回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要

京都府立医科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、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) 第 158 回先進医療技術審査部会資料 3-1、3-2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

京都府立医科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。

主な論点として、①当該医療技術の安全性、②同意説明文書の適切性があり、それぞれについて適切な評価と修正を行った結果、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 B139）

評価委員 主担当：松山
副担当：後藤 副担当：上村（夕） 技術専門委員： -

先進医療の名称	自家骨髄単核球移植による血管再生治療
申請医療機関	京都府立医科大学附属病院
医療技術の概要	<p>包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）とは、下肢虚血、組織欠損、神経障害、感染等の肢切断リスクをもち、治療介入が必要な下肢を総称する概念である。動脈硬化や血管の炎症が原因で末梢動脈の血流が著明に低下し、四肢に安静時疼痛や壊疽・潰瘍を呈する。</p> <p>CLTI の治療は、創傷を伴う場合は創傷処置、虚血を解除するための血行再建術（経皮的血管形成術やバイパス術）また感染や骨髄炎を伴う場合は抗菌薬投与やデブリードマンを行う。また同時に、疼痛コントロールやリスク（糖尿病や高血圧等）のコントロールを行う。これらの治療でも局所感染が制御できない場合や、敗血症に至るリスクが高い症例では、切断が必要になる。</p> <p>本研究で行う血管再生治療とは、自己の骨髄液中から血管内皮に分化しうる未熟な細胞（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症状のある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>本試験は多施設共同ランダム化介入試験であり、閉塞性動脈硬化症に伴う CLTI を対象とする。薬物治療や運動療法、血行再建術などの現在保険収載されている標準治療に難治性の CLTI を対象とし、骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療の有効性を評価する。</p> <p>主要評価項目： 患側肢への切断（大切断又は小切断）又は再 EVT を実施した最も早い日までの期間</p> <p>副次評価項目： ~ は本登録後 52 週の変化量 患側肢の Visual Analogue Scale（VAS）（安静時） WIIQ スケール 患側肢の SPP/TcPO₂ 値 Clinical Frailty Scale 体組成検査による患側肢骨格筋量 患側肢の Rutherford 分類 本登録時に最大の患側肢虚血性潰瘍の面積（縦×横）</p>

	<p>患側肢 ABI</p> <p>死亡又は患側肢への切断(大切断又は小切断)又は再 EVT を実施した最も早い日までの期間</p> <p>患側肢への再 EVT までの期間</p> <p>患側肢切断 (大切断又は小切断) までの期間</p> <p>本登録時に最大の患側肢虚血性潰瘍の本登録後消失までの期間</p> <p>安全性評価項目 :</p> <p>有害事象の有無、及び程度と重篤性</p> <p>全生存期間</p> <p>患側肢以外 (非患側下肢) の切断 (大切断又は小切断) 又は EVT の有無及び期間</p> <p>心血管イベントの発生の有無・内訳及び発生までの期間</p> <p>予定試験期間 : 5 年 6 か月</p> <p>目標症例数 : 66 例 (血管再生治療群・標準治療群各 33 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。)	
<p>本研究は、「ランダム化比較試験」です。そのため、この研究に参加する参加者の「期待感」について、適切に配慮をすることが倫理的観点からは重要と判断しました。その点について、適切に追記していただいたほか、避妊についても、適切に説明を追記していただきましたので、適と判断しました。</p>	
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。)	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村(夕)

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。)	
<p>本試験は、閉塞性動脈硬化症に伴う CLTI を対象として、自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療の有効性及び安全性を評価するオープンラベルランダム化比較試験である。</p> <p>主要評価項目は「患側肢への切断(大切断又は小切断)又は再 EVT を実施した最も</p>	

早い日までの期間」である。盲検化していないことで主要評価項目の有効性にバイアスが入る可能性があるが、その実施の適切性を事後的に判断するため、第三者機関（治療追加評価委員会）を設置し、評価に用いる基準も設定されている。また、その他複数の照会事項に対して適切にご回答をいただき、試験実施計画書への修正がなされましたので、いずれも適と判断する。

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	66 例		予定試験期間	5 年 6 か月
実施条件：下記コメントを参照のこと。				
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。） 先行研究で、血管再生療法後に患肢の蜂窩織炎を認めている。特定認定再生医療等委員会にても因果関係なしとされている。いずれにせよ、注意深い観察が望まれる。				

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：自家骨髄単核球移植による血管再生治療

2024年2月5日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科

教授 的場 聖明

1. 本研究の対象患者は包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) 患者となります。

2022年改訂版末梢動脈疾患ガイドラインの中で、CLTIの条件について以下の記載があります。選択基準あるいは「4.本試験で用いる基準・定義」にCLTI患者の選択に係わる基準等を追記することをご検討ください。

「客観的にLEADと診断された成人で、以下のいずれかの臨床症候を有していることがCLTIの条件となる。

- ・血行動態検査で確定された (WIFI grade 3 の虚血) 安静時疼痛
- ・糖尿病性潰瘍または2週間以上継続する下肢潰瘍
- ・下腿または足部の壊疽

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

4.3にCLTIの定義を記載することと致します(4章の以降は繰り下げ)。

2. 一斉転帰調査にて、再EVTを含めない理由があればご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

一斉転帰調査時(追跡期間1年をこえた段階)におけるEVTは、登録時の自覚症状(CLTI)に起因するものではない可能性も十分見込まれるため、再EVTは含めない方針としました。

3.7.1 試験カレンダーの本登録52Wの列にあります○/-について、「-」が意味するところを注釈にてご記載ください。

【回答】

ご確認ありがとうございます。

試験カレンダーの注釈に、「－:検査・観察不要項目」と追記いたします。

4. 本登録後 / 移植後 4W、本登録後 / 移植後 12W に、VAS、ABI、SPP 値などが CRF への記載項目として提示されています。治療群間で測定タイミングが異なるため直接的な比較は困難である可能性はありますが、例えば各群の経時的な変化を示すなど収集データの適切な提示についてご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り、4W、12W、24W の観察項目は、血管再生治療群が移植後であるのに対し、標準治療群では本登録後であり、移植のアロワンスが本登録後 4 週以内であることを考慮すると、1 か月程度のずれが生じる恐れがあります。しかしながら、副次評価項目は血管再生治療群、標準治療群ともに本登録後 52W で一致しており、本治療法の有効性の判断に対して、4W、12W、24W の観察日のずれが影響を及ぼす恐れはないと考えます。なお、解析図表では、副次評価項目 ~ について、経時プロットを描画する予定にしておりますが、脚注にて 4W、12W、24W については、血管再生治療群は移植後であり、標準治療群では本登録後であることを追記する予定です。また、検定を行うのは副次評価項目である 52W 時点のみです。

5. 8.2 副次評価項目に記載されている本登録 12 か月後までの変化量は、本登録後 52W までの変化量と同じことを指していますでしょうか。12 か月と 52W が混在しているので、スケジュールに記載されている 52W が正しいようであれば統一ください。

【回答】

ご確認ありがとうございます。

本登録 12 か月の記載は、本登録 52W と同義でしたので、52 週と記載するように致しました。

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：自家骨髄単核球移植による血管再生治療

2024年2月5日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科

教授 的場 聖明

1. 研究実施計画書 P11

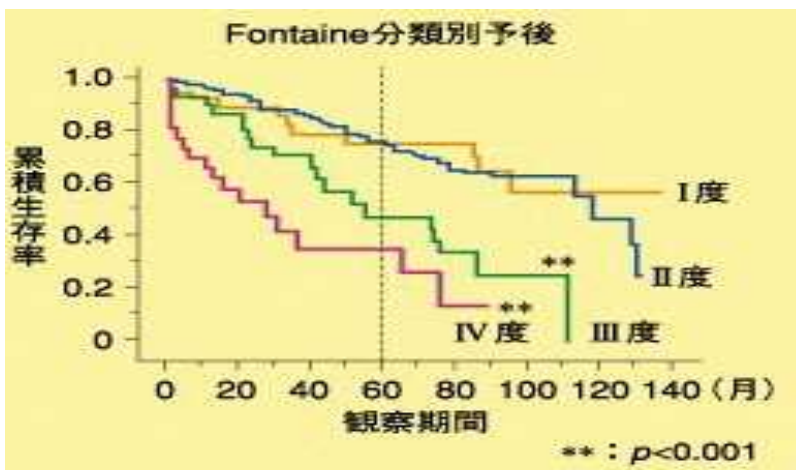
今回の対象患者は Rutherford 分類 4～6 群の包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) 患者とされています。先行研究と異なる点について、比較していただき、安全性が担保されていることについて議論してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

これまでの血管再生治療の研究でも、Rutherford 4～6 群の CLTI 患者を対象としております。先行研究と異なる点は、標準治療群と再生治療 Add-on 群をランダム化比較することであり、今回が初めての試験デザインとなります。Matoba S, et al.(引用文献 14)において、今回対象となる閉塞性動脈硬化症への予後(3 年全生存率や救肢率)は難治性 CLTI を対象とする研究において十分に許容される結果でした。また、Kondo K, et al.(引用文献 26)において血管再生治療後の長期的な転帰調査を行っており、閉塞性動脈硬化症患者に対する 5 年全生存率は 75.4%、5 年救肢率は 74%であり、一般的な標準治療後の予後と比較しても良好な結果が得られております。また、血管再生治療に起因する死亡はなく、MACE (心血管イベント) 発生率も 6%、再生治療に起因する合併症の発生 (肝機能や網膜症の悪化、出血、穿刺部疼痛、感染など) はそれぞれ 5%未満でした。以上より、血管再生治療の安全性は担保されているものと考えます。

< 閉塞性動脈硬化症の一般的な生存率: CLTI (Fontaine III, IV 度) が今回の対象となる患者群 >



2. 研究実施計画書 P11

本研究ではEVT(+下肢小切断)した患者を対象としています。安全性が担保されていることについて議論してください。また、先行研究や基礎研究成果の論文などから、その戦略の妥当性を説明して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

今回対象となるCLTI患者に対するEVT後の予後を示した論文がIida O, et al.(OLIVE registry)になります。EVT後3年の予後として、生存率は63%、切断回避率は87.9%、下肢イベント非発生率は84%となっております。また、CLTIへの治療戦略として、ガイドライン上も創部処置(感染巣の除去や切除)と血行再建術が推奨されており、その標準治療の安全性や有効性はこれまでの多くの論文で示されており、本研究においてベースとなる標準治療としてEVTと小切断は妥当であると判断しております。

3. 研究実施計画書 P11 および 12

患側肢への切断又は再EVTの基準を明確にしてください。バイアスを回避する対策が取られているのか、という視点での質問です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

主要評価項目である「再EVTと切断」は第三者機関(治療追加評価委員会)を設置し、適切性等を、事後に評価する予定です。評価に用いる基準は別添の通り設定しており、基本的に、この基準を承知した研究者により、イベントは実施されます。このため、イベント発生について、研究者によるバイアスの影響を最小に留める工夫をおこなっております。(別添は非公開資料として提出いたします。)

4. 研究実施計画書 P11

主要評価項目と副次評価項目の差異について述べてください。

【回答】

主要評価項目は死亡を打ち切り、副次評価項目は死亡を複合イベントの1つとして定義しています。臨床的知見から血管再生治療の追加は死亡率には影響を及ぼさないと考えられるため、主要評価項目において死亡による打ち切りは無情報打ち切りであると仮定しています。副次評価項目では死亡も複合イベントの構成要素の1つとすることによりこの仮定の妥当性を検証いたします。

5. 研究実施計画書 P19

先行する先進医療 B と同じ医療機器・医療材料を用いているという記載、理解いたしました。参照文献も同じ医療機器・医療材料を用いておりますでしょうか。異なる場合、得られる BM-MNC の同等性について説明して下さい。また、先行研究で投与された BM-MNCs の細胞数・濃度・用法と同じであることを、提示してください。

【回答】

本試験で用いる以下の医療機器(遠心型血液成分分離装置)及び医療材料(併用可能な血液回路)は、TACT 研究を引き継いで実施された先進医療 B「パージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療」において使用が認められていたテルモ BCT 株式会社 COBE Spectra、フレゼニウスカービジャパン株式会社 AS.TEC204 の後継となる医療機器であり、遠心方式で血液成分を分離する機能は前身の機器と比較し問題ないとして承認されているものと承知しております。

遠心型血液成分分離装置	遠心型血液成分分離装置と併用可能な血液回路			
販売名	販売名	類別/一般的名称等	医療機器承認/認証番号	製造販売業者名
スペクトラオプティア	スペクトラオプティア用血液回路	管理医療機器 遠心型血液成分分離装置用血液回路 70555000	22200BZX00554000	テルモ BCT 株式会社
COM.TEC	フレゼニウス血液成分分離装置用アフレーシスセット P1Y白血球セット	管理医療機器 遠心型血液成分分離装置用血液回路 70555000	225AFBZX00079000	フレゼニウスカービジャパン株式会社
COM.TEC	フレゼニウス血液成分分離装置用アフレーシスセット BMSC 骨髄バッグセット	管理医療機器 遠心型血液成分分離装置用血液回路 70555000	225AFBZX00079000	フレゼニウスカービジャパン株式会社

なお、すでに販売終了しているテルモ BCT 株式会社 COBE Spectra、フレゼニウスカービジャパン株式会社 AS.TEC204 は本試験で使用しません。

また、TACT 研究を引き継いで実施された先進医療 B「パージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療」と本試験で規定された BM-MNCs の細胞数・用法は以下の通り同じです。投与骨髄単核球細胞数は 5.0×10^8 個を下限、濃縮細胞液量は 40ml を下限とする点は同じです。濃縮細

胞液量の上限については先進医療 B「バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療」で 80ml、本試験で 100ml としております。

TACT 研究

濃縮細胞液 40ml

TACT 研究を引き継いで実施された先進医療 B「バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療」

骨髄単核球細胞数: 5.0×10^8 個以上

規格: 濃縮細胞液 40 ~ 80ml

原材料採取方法: 骨髄穿刺針による腸骨からの骨髄穿刺

投与方法: 虚血患側肢の膝下以遠の骨格筋内に投与

本試験

骨髄単核球細胞数: 5.0×10^8 個以上

規格: 濃縮細胞液 40 ~ 100mL

原材料採取方法: 骨髄穿刺針による腸骨からの骨髄穿刺

投与方法: 虚血患側肢の膝下以遠の骨格筋内に投与

6. 研究実施計画書 P35

運動療法の併用が本治療法に重要であり、評価項目に直接的に影響を与えられると思われま。群間比較をどのようにされるのでしょうか。また、併用薬増減の影響を群間でどのように比較されるのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

運動療法については、基本的に全例に指導することとしており、群間における差異については収集する予定としておりません。また併用禁止療法を除く併用薬は、主要評価への影響は限定的と捉え、必要に応じ増減することとしており、群間での比較をおこなう予定はございません。

7. 研究実施計画書 P78

試験実施計画 p73 に原則的に監査は実施しないとの記載がございました。また、モニタリングが循環器内科所属であり、中立性に問題はないのでしょうか。監査を行わないのであればモニタリングは第三者による実施を検討いただければと存じます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本研究は、京都府立医科大学附属病院循環器内科において、「血管再生治療」グループにより実施されます。モニタリング担当責任者は、当該グループには所属しておらず、循環器内科内とはいえ、第三者による実施で中立性を保っていると理解しております。

以上

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：自家骨髄単核球移植による血管再生治療

2024年2月9日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科

教授 的場 聖明

1. 同意文書6、7頁。

除外基準に、「3他の合併症により、余命が1年未満と考えられる場合。」とありますが、これは、誰がどのように判断して除外するのでしょうか。「余命」の判断は、かなり困難だと思われま。除外基準「9他の重い急性・慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常があり、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」で対応可能なのではないのでしょうか。スケジュールでは、1年となっていることとの関係だと思いますが、それは、9で対応可能なのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。除外基準3と9については、意味合いが重なる部分も確かにありますが、どちらの基準も必要と考えております。ご指摘の通り、本試験は、52週程度の観察期間が予定されるため、余命が少なくとも1年あると考えられるかたに試験に参加していただくことを想定しています。余命はその疾患の主治医に判断していただくこととなります。試験参加時点で、実際に生きられる時間こそ明確に分かりませんが、その時点で余命が1年に満たないと考えられるかたについては、本試験はご案内いたしません。除外基準3を9に含めるとの議論となると、明確な基準が定められなくなり、さらに除外基準2、4、6も9にまとめてしまえる、という判断もありえます。しかし我々としては、あらかじめ想定できる基準については明示させていただいた上で、それら個別基準には該当しないが、実際にこの臨床試験を実施することを考えた場合、どうしても臨床試験に入っていただくわけにはいかないかたを除く受け皿の基準として、除外基準9を設定しております。除外基準3と9は持つ意味合いが異なり、どちらも必要な基準と考えております。このままの設定とさせていただきます。

2. 同意文書13、14頁

予測される利益ですが、これは「標準治療群」には適用がない利益です。だとすれば、半分の確率でしか利益がないこととなります。この研究に参加することで、「標準治療群」に半分の確率で振り分けられるのは、有効性・安全性が治療としてあるのであれば、「不利益」ともいえると思います。そのため、「標準治療群」の最大の不利益は、「期待していたのに有効性・安全性が高い治療(利益)が得られない可能性がある、ということです。ここでいう、利益・不利益には、「希望通りにいかない」ということを入れるべきだと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。現在の文書では足りない部分と考えます。とはいえ、標準治療群となったかたにも、力を落とさず、治療を受けていただきたいと考えています。そこで、「なお、標準治療群は、現在の標準的な治療を実施するので、特段の利益・不利益は発生しません。」という記載に関しては、「なお、標準治療群は、希望通りの再生医療を受けることはできませんが、現在の標準的な治療を実施するので、特段の利益・不利益は発生しません。」という記載に改めます。

3. 2に関連して、タイトルから振り分けがわかりません。何か所か振り分けの説明がありますが、4頁まで読んで、期待していたのに、5頁で急に半分の確率しかない、と言われます。5頁のところに、なぜ対象群を作る必要があるのかについて、もう少し丁寧に説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

まず1頁で、「以下に説明する臨床研究に取り組んでいます。」とあるところを、「以下に説明するランダム化比較試験に取り組んでいます。」と明記します。

そして、なぜ、対象群が必要であるか、さらに説明します。

5頁の「この研究では、一般的な標準治療と直接的な有効性の比較を行うため、研究に参加していただく患者さんは、再生医療を行う集団と、標準治療を継続する集団に無作為に分けられます。」の記載に以下を追記します。

「どちらの集団も治療開始背景を揃え、治療手段のみを変えることにより、新たな再生医療は本当に有効性があると考えてよいか判断する助けになるため、新たな治療法を開発する際に用いられる必要な手順であることを受け止めてください。」

4. 前の研究でもありましたら、避妊をお願いする場合の理由を書いてください。母体の場合はまだわからなくはないのですが、精子についても、何らかの影響があるのであれば、丁寧な説明が必要です。妊娠と妊娠させることによる本研究への影響について、もう少し丁寧に記載してください。

【回答】

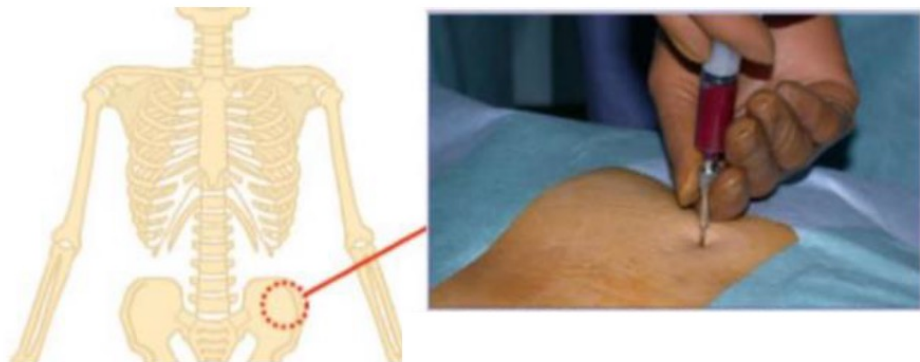
ご指摘ありがとうございます。18章の最後に以下を追記いたします。

「現在までのところ、本再生医療が生殖機能に影響を与える報告はありません。しかし、再生医療はまだ新しい治療方法であり、すべてが分かっているわけではありません。万が一に備えて、ご対応をお願いいたします。」

以上

閉塞性動脈硬化症に伴う包括的高度慢性下肢虚血に対する自家骨髓単核球細胞を用いた血管再生治療

1. 全身麻酔下に骨髓液の採取（手術室）



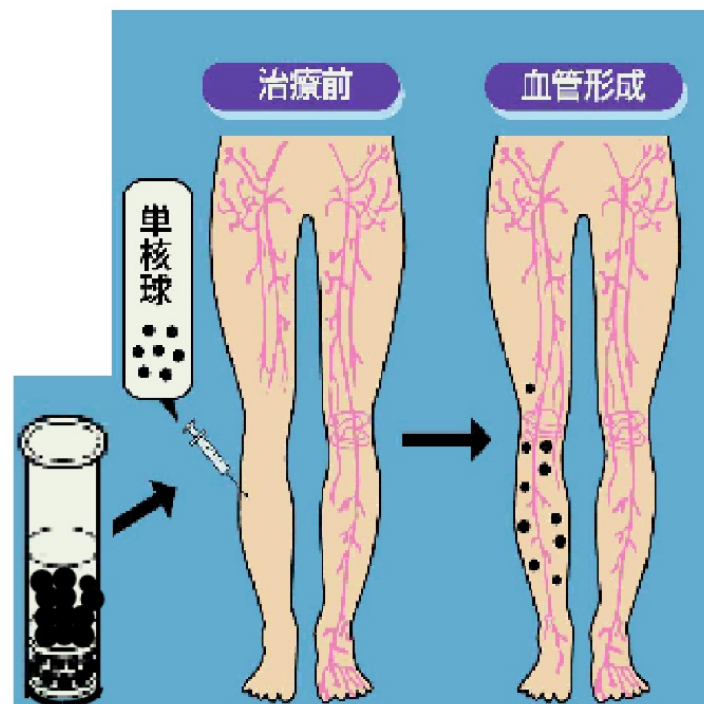
2. 骨髓液分離・濃縮（細胞培養加工施設）



濃縮骨髓単核球細胞



3. 骨髓単核球細胞を患肢へ移植（手術室）



保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：自家骨髄単核球移植による血管再生治療

先進医療での適応症：閉塞性動脈硬化症に伴う包括的高度慢性下肢虚血

新しい
臨床研究等の
追加を検討

臨床研究

- ・試験名：自家骨髄単核球細胞移植による末梢閉塞性動脈疾患患者の血管新生治療に関する多施設臨床試験
- ・試験デザイン：多施設単群前向き観察研究
- ・期間：追跡期間3年間
- ・被験者数：115例
- ・結果の概要：ASO群の全生存率および下肢切断回避率はそれぞれ80%、60%

先進医療

- ・試験名：閉塞性動脈硬化症に伴う包括的高度慢性下肢虚血に対する自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療
- ・試験デザイン：多施設2群ランダム化比較試験
- ・期間：jRCT公表日～5年6ヶ月
- ・被験者数：66例
- ・主要評価項目：患側肢への切断（大切断又は小切断）又は再EVTを実施した最も早い日までの期間
- ・副次評価項目：疼痛VASやSPP/TcPO2値、皮膚潰瘍の面積変化率など

保険収載に
至らない場合

保険
収載

当該先進医療における

選択基準：20～85歳の既存治療で効果不十分の包括的高度慢性下肢虚血を呈する閉塞性動脈硬化症患者

除外基準：原疾患のコントロールが不良な患者、手術が危険な患者、悪性腫瘍などの合併症をもつ患者など

予想される有害事象：骨髄液採取部位および筋肉注射部位の疼痛、出血、感染症、麻酔時のアレルギーなど

海外での現状

保険適用：米国（無）、英国（無）、フランス（無）、ドイツ（無）、カナダ（無）、オーストラリア（無）、その他（無）
ガイドライン記載：（無）
進行中の臨床試験（無）

本邦での現状

ガイドライン記載：（あり）
→ 2022年改訂版末梢動脈疾患ガイドライン
4.3.9再生医療 CLTIに対する遺伝子/細胞治療では、虚血組織における微小循環の改善が期待される
進行中の臨床試験（無）

【別添 1】「自家骨髄単核球移植による血管再生治療」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 京都府立医科大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 広島大学病院
- ・ 横浜市立大学附属病院
- ・ 日本医科大学付属病院
- ・ 信州大学医学部附属病院

【別添 2】「自家骨髄単核球移植による血管再生治療」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：

閉塞性動脈硬化症に伴う包括的高度慢性下肢虚血

効能・効果：

閉塞性動脈硬化症に伴う包括的高度慢性下肢虚血（Rutherford 4～6 群）に属し、将来肢切断が予想される標準治療に難治性の患者に対し、自己骨髄単核球細胞による血管新生効果を用い、血管新生を企図する虚血肢のみへ投与を行う。

**【別添 3】「自家骨髄単核球移植による血管再生治療」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. 仮登録基準

(1) 仮登録選択基準

本試験への組み入れに際し、選択基準 1)～6) をすべて満たす患者をまず組み入れる。

- 1) 文書同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 85 歳未満の患者で、性別は問わない。
- 2) 閉塞性動脈硬化症。
- 3) Clinical Frailty Scale 7 以下の患者。
- 4) Rutherford 分類 4～6 群の CLTI 患者。
- 5) 同意取得前 12 週以内に EVT が施行されていない患者。
- 6) 試験参加への文書同意が取得されている患者。

【設定根拠】

- 1) 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。
- 2)～5) 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。
- 6) 本試験を倫理的に実施するために設定した。

CLTI: chronic limb-threatening ischemia

EVT: endovascular therapy

(2) 仮登録除外基準

以下のいずれかに該当する被験者は本試験にまずは組み入れてはならない。

- 1) 疾患、術式が適しているにもかかわらず、患者からインフォームドコンセントの得られない、もしくは患者家族に対し心情的配慮が必要で適用することが困難な場合。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する場合、もしくは仮登録時に 38.0℃以上の発熱を有する場合。
- 3) 他の合併症により余命が 1 年未満と考えられる場合。
- 4) 仮登録時の血液生化学検査での HbA1c (NGSP) 値が 10%以上である、または治療を有する糖尿病網膜症を有している場合。
- 5) 仮登録時の血液生化学検査の結果が下記に該当する場合。ただし、慢性維持透析患者は除く。
 - ① AST : 100 U/L 以上
 - ② ALT : 100 U/L 以上
 - ③ eGFR : 15 mL/min/1.73m² 未満
- 6) 再生不良性貧血や血小板減少症などの血液疾患を有する場合、もしくは仮登録時の血液生化学検査の結果が下記に該当する場合。
 - ① 白血球数 : 2,000 / μ L 未満
 - ② ヘモグロビン値 : 7.0 mg/dL 未満
 - ③ 血小板数 : 50,000 / μ L 未満
- 7) 妊娠中および妊娠の可能性がある場合、または授乳婦。

- 8) 本試験と同時又は本試験への組み入れ前 30 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た者。
- 9) 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あり、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。
- 10) その他、実施責任者、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。
- 11) 同意取得時に両側重症虚血肢において、実施責任者または試験担当医師が、早急に両側下肢共に血管再生治療の提供が必要と判断した症例。

【設定根拠】

- 1) 再生医療法に従った。
- 2), 8), 9) 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。
- 3) ～7), 10), 11) 被験者の安全性を確保するために設定した。

II. 本登録基準

本登録は、仮登録後の EVT 戦略の最終 EVT 後 4 週以降 12 週まで、かつ仮登録後 20 週以内に行うこととする。

(1) 本登録選択基準

- 1) EVT や下肢小切断によって潰瘍の創傷治癒が得られていない又は見込みが乏しい患者。
 - 2) Rutherford 分類 4～6 群の CLTI 患者。
 - 3) 本登録時に患側の SPP 値が 40mmHg 未満の患者。
 - 4) Clinical Frailty Scale 7 以下の患者。
- ※ ただし、Rutherford 4 群の患者に対しては本登録選択基準 1) は満たさなくてよい。

(2) 本登録除外基準

- 1) 早急に再EVTや肢切断が必要と実施責任者、試験分担医師が判断する患者。
- 2) すでに本登録を実施された患者。

【別添 4】「自家骨髄単核球移植による血管再生治療」の有効性及び安全性の評価 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

イベント発生までの期間

割付日を起算日とし、患側肢への切断（大切断又は小切断）実施日、又は再 EVT 実施日のうち、最も早い日までの期間をイベント発生までの期間とする。切断（大切断又は小切断）、再 EVT が実施されなかった被験者は、切断（大切断又は小切断）が実施されなかったことが確認された最終日、再 EVT が実施されなかったことが確認された最終日のうち、最も早い日をもって打ち切りとする。死亡についてはイベントとせず、死亡例についても切断（大切断又は小切断）が実施されなかったことが確認された最終日、再 EVT が実施されなかったことが確認された最終日のうち、最も早い日をもって打ち切りとする。

主治医が実施した切断および再 EVT に対し、治療追加評価委員による事後評価を行う。治療追加評価委員によって実施が適当でなかったと判断された場合は、当該切断または再 EVT は、イベントとも打ち切りともしない。その後イベントが発生した場合は、当該イベントまでの期間をイベント発生までの期間とし、イベントが発生しなかった場合は、切断（大切断又は小切断）が実施されなかったことが確認された最終日、再 EVT が実施されなかったことが確認された最終日のうち、最も早い日をもって打ち切りとする。

II. 副次評価項目

- ① 患側肢の Visual Analogue Scale (VAS) (安静時)
- ② WIQ スケール
- ③ 患側肢の SPP/TcPO₂ 値
- ④ Clinical Frailty Scale
- ⑤ 体組成検査による患側肢骨格筋量
- ⑥ 患側肢の Rutherford 分類
- ⑦ 本登録時に最大の患側肢虚血性潰瘍の面積（縦×横）
- ⑧ 患側肢 ABI
- ⑨ 死亡又は患側肢への切断（大切断又は小切断）又は再 EVT を実施した最も早い日までの期間
- ⑩ 患側肢への再 EVT までの期間
- ⑪ 患側肢切断（大切断又は小切断）までの期間
- ⑫ 本登録時に最大の患側肢虚血性潰瘍の本登録後消失までの期間

III. 安全性評価項目

- ① 有害事象の有無、及び程度と重篤性
- ② 全生存期間
- ③ 患側肢以外（非患側下肢）の切断（大切断又は小切断）又は EVT の有無および期間
- ④ 心血管イベントの発生の有無・内訳及び発生までの期間

【別添5】「自家骨髄単核球移植による血管再生治療」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

予定試験期間：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 公表日から3年間

プロトコル療法期間：本登録後52週±4週

追跡期間：プロトコル療法期間終了後一斉転帰調査まで

一斉転帰調査：最終の症例登録より1年6ヶ月以内

解析期間：一斉転帰調査日から1年間

試験期間：jRCT 公表日から5年6ヶ月

予定症例数：66例

既の実績のある症例数：閉塞性動脈硬化症に対する重症虚血下肢に対し、2017年1月から2022年12月までに、京都府立医科大学附属病院にて71例が施行された。

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	閉塞性動脈硬化症	(自) 2022年3月7日 (至) 2022年3月15日	治癒	慢性腎臓病や高血圧が既往にある症例。閉塞性動脈硬化症に伴う左足趾難治性潰瘍で、血行再建等の標準治療を施行されたが改善なく、切断が必要な状態であった。左下肢へ再生治療後、徐々に潰瘍が肉芽化し、疼痛も軽快した。治療後2ヵ月目には潰瘍は治癒し、安静時疼痛も消失し、救肢できた。その後も経過は良好である。
年齢 77歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女				
整理番号2	閉塞性動脈硬化症	(自) 2022年2月21日 (至) 2022年3月1日	治癒	糖尿病や慢性腎不全（維持透析）が既往にある症例。閉塞性動脈硬化症に伴う右足趾から踵に認める難治性潰瘍で、血行再建等の標準治療を施行されたが改善なく、切断が必要な状態であった。右下肢へ再生治療後、徐々に潰瘍が肉芽化し、疼痛も軽快した。治療後6ヵ月目には足趾及び踵部の潰瘍は2cm未満まで改善し、安静時疼痛は消失し、救肢に成功した。その後も症状の悪化はなく、経過は良好である。
年齢 54歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女				
整理番号3	閉塞性動	(自)	治癒	糖尿病や脂質異常症が既往

年齢 72 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	脈硬化症	2022 年 2 月 21 日 (至) 2022 年 3 月 1 日		にある症例。閉塞性動脈硬化症に伴う右足趾難治性潰瘍で、血行再建等の標準治療を施行されたが改善なく、切断が必要な状態であった。右下肢へ再生治療後、徐々に潰瘍が肉芽化し、疼痛も軽快した。治療後 2 ヶ月目には足趾の潰瘍は消失し、治療後 2 ヶ月目には安静時疼痛は消失し、救肢に成功した。その後も症状の悪化はなく、経過は良好である。
--	------	--	--	---

閉塞性動脈硬化症だけではなく、バージャー病や膠原病疾患への血管再生治療を先進医療 A や再生医療等安全確保法に準じた治療として当院を含む共同研究機関内で多数実施しており、有効性を認めている。

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 61 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	閉塞性動脈硬化症	(自) 2018 年 8 月 6 日 (至) 2018 年 8 月 9 日	切断	糖尿病の既往がある Fontaine 分類 IV 度の右下肢の重症虚血肢であった。右第 1・2 趾に壊疽を伴う潰瘍が出現し、進行性で既存の標準治療でも難治性であったため、2018/8/7 に血管再生治療を施行した。術後はリハビリのため自宅近隣病院へ転院となった。再生治療後は感染兆候なく経過していたが、2018/9/18 に右第 1・2 趾の創部感染を発症、右下腿全体に蜂窩織炎を併発した。抗生剤加療を行ったが、創部感染の治癒が乏しく、敗血症のリスクもあったため、本人・家族に十分理解いただいたうえで、2018/9/28 に右下腿での切断が施行された。
整理番号 2 年齢 70 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	閉塞性動脈硬化症	(自) 2021 年 7 月 12 日 (至) 2021 年 7 月 20 日	切断	閉塞性動脈硬化症に伴う右下肢の難治性重症虚血下肢症例で、薬物治療に難治性で、血行再建の適応がなく、虚血に伴う潰瘍の改善が得られなかったため、2021/7/13 に血管再生治療を施行した。治療後 1 ヶ月目は、安静時疼痛はなく、潰瘍の悪化や感染は認めなかった。しかし、2021/9/1 に右足趾の創

				部感染を発症され、敗血症のリスクになりえることから、右足趾切断が施行された。
--	--	--	--	--

閉塞性動脈硬化症だけではなく、バージャー病や膠原病疾患への血管再生治療を先進医療 A として実施した経験があり、再生医療等安全確保法に準じた治療として当院を含む共同研究機関内で多数実施している。血管再生治療に起因する重篤な有害事象や死亡の報告はない。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

Morisaki らによると、Global Anatomic Staging System (GLASS) III の CLTI に対する EVT 後 1 年間の膝上または膝下の大切断と再血行再建術の割合は 54.9%と報告されている。本研究で対象となる症例も GLASS III の血管形態をとる難治性の病態であり、再血行再建術割合は 55%程度であると考ええる。次に、Giannopoulos らによると、一般的な CLTI 症例の EVT 後 12 ヶ月間の小切断は 10-15%と報告されている。また、van Haelst STW らによると、重症度の高い症例 (WIFI 分類 4) では 6 ヶ月以内の小切断は 26%と報告されている。本試験では難治性で重症な背景の症例が登録されるため、本試験の小切断を 25%程度と考える。小切断を行う症例には、大切断および再血行再建術が重なることを考慮すると(以下に示す当院における長期追跡データ解析によると 12 ヶ月以内の「EVT+大切断」と「小切断」の重なりは 5.3%であった)、本試験の標準治療群における 1 年以内の切断または再 EVT 割合としては 70%以上が見込まれる。これらより、本試験で期待される標準治療群の 1 年イベント発生確率を 70%とした。

また、京都府立医科大学附属病院にて 2010 年～2019 年に閉塞性動脈硬化症に対して血管再生治療を行い、長期追跡を行った 65 例のデータを解析した結果、血管再生治療後の 1 年イベント (再 EVT 又は大・小切断) 発生確率は 35.8%であった。以上より、本試験で期待される血管再生治療群の 1 年イベント発生確率を 35%とした。

最後に、これら 2 群の中で 1 年間に予想される死亡による打ち切りは、血管再生治療後で症例背景が同等であることが予想される Kondo らによる報告での 1 年死亡率は約 10%であったことから、10%と設定した。

以上より、標準治療群 (対照群) の 1 年イベント発生確率 70%、再生治療群の 1 年イベント発生確率 35%、ハザード比 0.358、1 年打ち切り確率は両群共に 10%とし、有意水準両側 5%でログランク検定を用いるとき、検出力を 80%以上とするためには、必要症例数は各群 31 例 (両群合計 62 例) となる (Lakatos の方法に基づき算出した)。また解析除外例を考慮し、目標症例数を各群 33 例 (両群計 66 例) と設定した。

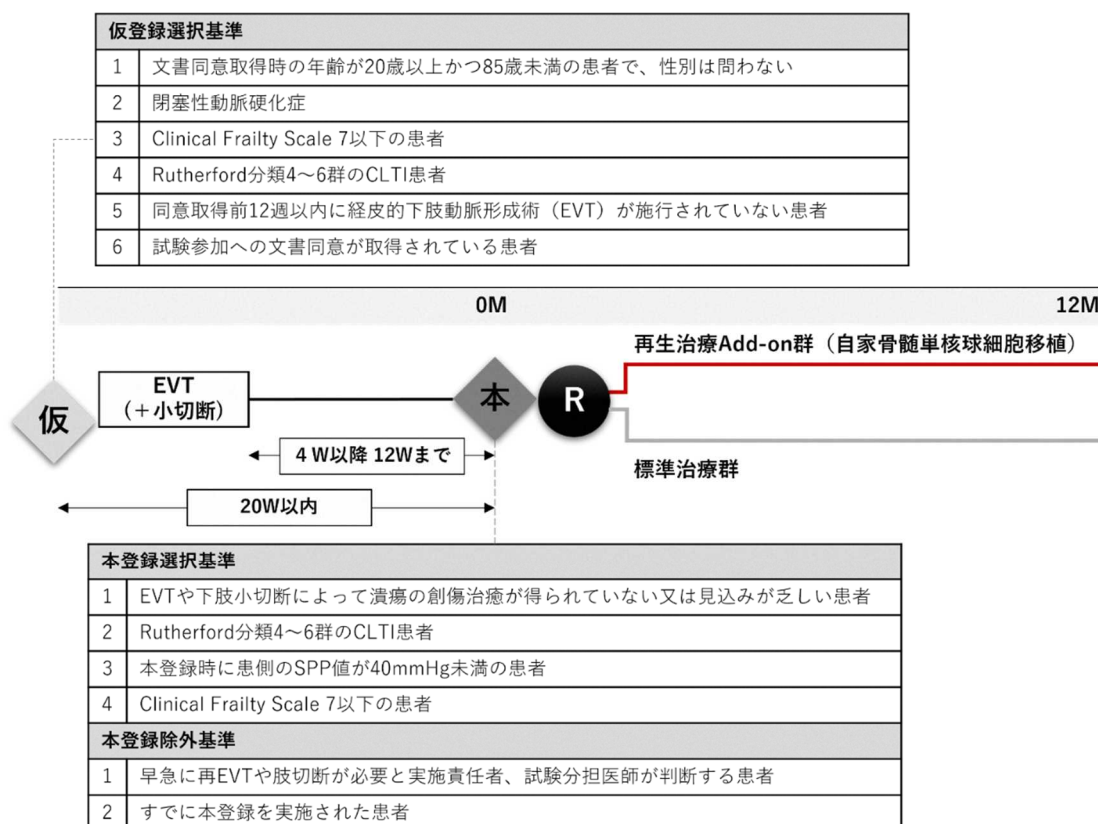
【別添6】「自家骨髄単核球移植による血管再生治療」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

試験デザイン

本試験は多施設共同ランダム化介入試験である。薬物治療や運動療法、血行再建術等の現在保険収載されている標準治療に難治性の包括的高度慢性下肢虚血を対象とし、骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療の有効性を評価する。本試験の対象は閉塞性動脈硬化症に伴う包括的高度慢性下肢虚血で、血行再建術や小切断が事前に施行されることが多いため、対照群は標準治療群とし、血管再生治療群との群間で比較を行う。まず仮登録後に EVT や小切断による標準治療を行い、既存治療のみで潰瘍の改善がえられた症例や SPP 値が 40mmHg 以上に達した症例は除外し、標準治療に難治性の症例に対し本登録を行い、その後 2 群に割り付けを行う。主要評価項目は本登録後 52 週での「イベント発生までの期間（患側肢への切断（大切断又は小切断）又は再 EVT を実施した最も早い日までの期間）」とし、副次評価項目として患肢の皮膚潰瘍の面積変化率や SPP/TcPO2 値、また再 EVT の有無等の評価を行う。安全性評価項目として有害事象の有無、心血管イベントの発生や生存率の評価を行う。主要評価の対象となる治療追加の適切性については、「治療追加評価委員会」にて事後的に第三者評価を受ける。症例登録期間は告示後 3 年間、プロトコル期間は 52 週で、最終登録症例のプロトコル期間終了後の転帰調査を含めた期間を試験期間とする。

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。



仮：仮登録、本：本登録、R：Randomization

I. 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）。なお、休薬をしたとしても解析から除外することはない。

II. 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。骨髄細胞液の採取およ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および静脈麻酔薬を併用し、麻酔科医師が管理する。

III. 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： 5.0×10^8 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髄液 10～15mL/kg 体重（体重 50kg の患者では 500～750mL）程度※採取し、血液成分分離装置を用いることにより骨髄単核球細胞を約 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。腸骨から骨髄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。

（※）骨髄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髄液量は約 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 の骨髄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髄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。本試験での骨髄液の採取量は 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、日本骨髄バンクが発行している骨髄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。

IV. 虚血肢骨格筋への骨髄単核球細胞移植

手術実施医師は細胞液をあらかじめ 1-1.2mL ずつに分けておき、22～27G 針にて一箇所につき 0.2-0.3mL ずつ、虚血患側肢の膝下以遠の骨格筋内に約 2～3cm 間隔で計 40-100 mL の骨髄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（詳細は骨髄単核球細胞移植手順書を参照のこと）。

自家骨髄細胞採取で得られる骨髄単核球細胞数が「6.6.4. 骨髄単核球濃縮液の準備」で規定した 5.0×10^8 個に満たない場合には、自家骨髄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 (SaO₂) 低下、痙攣等) を認めた場合は移植を直ちに中止する。

V. 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。

骨髄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担医師が担当する。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】「自家骨髄単核球移植による血管再生治療」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： 自家骨髄単核球移植による血管再生治療 閉塞性動脈硬化症に伴う包括的高度慢性下肢虚血	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (循環器内科、心臓血管外科、血液内科、リウマチ内科のいずれか)・不要
資格	<input type="checkbox"/> (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日本リウマチ学会リウマチ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"/> 不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> (1) 年以上 (※1)・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として (1) 例以上 (※1)・不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	※1：ここでの当該技術とは、バージャー病または閉塞性動脈硬化症または全身性強皮症における皮膚潰瘍、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ことをいう。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (循環器内科、心臓血管外科、血液内科、リウマチ内科のいずれか)・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、循環器専門医またはリウマチ専門医または総合内科専門医または血液専門医また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"/> (循環器内科、血液内科、リウマチ内科、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 type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input type="checkbox"/> ・不要

他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： (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)
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> 要 (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。(バージャー病、閉塞性動脈硬化症、あるいは全身性強皮症における皮膚潰瘍、膠原病疾患による重症虚血肢)
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input 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、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。