

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】 公立大学法人 横浜市立大学附属病院

【先進医療告示番号と名称】 大臣告示番号 46 LDL アフェレシス療法

【適応症】

閉塞性動脈硬化症（薬物療法に抵抗性を有するものであり、かつ、血行再建術及び血管内治療が困難なものであって、フォンタン分類ⅡB度以上のものに限る。）

【試験の概要】

血中総コレステロール値 220 mg/dL 以下、かつ LDL コレステロール値 140 mg/dL 以下の正コレステロール血症を呈する従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症の者を対象として、low density lipoprotein apheresis (LDL アフェレシス療法) を施行する治療法の効果について検討を行う。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

①使用する医療機器

・血漿浄化装置 KANEKA MA-03 日機装(株) 21500BZZ00262000 適応内

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

- ・リポソーパー LA-15 (株)カネカ 16200BZZ01995000 適応外
- ・サルフラックス 旭化成クラレメディカル(株) 16300BZZ00991A01 適応内
- ・血漿交換療法用回路 日機装(株) 21500BZY00191000 適応内

【実施期間】 研究期間：2015年11月～2020年10月

【予定症例数】 目標症例数：35例

【現在の登録状況】 12例登録（2018年3月7日現在）

【主な変更内容】

①7.2. プロトコル治療の中止基準（下線部を追記）

以下の基準に該当した場合、施設の研究代表者または担当医師は試験を中止する。「中止日」は中止の理由となる事象が発現した日ではなく、担当医師が中止を判断した日と

する。 (1) (2) (5) (6) の中止症例は、可能な限り観察を継続する。

- (1) 有害事象の発現により医師が試験治療の継続困難と判断した場合
- (2) 被験者から試験治療中止の申し出があった場合
- (3) 被験者が転居、転院、多忙など有害事象に関連しない理由により継続的な診察が困難となった場合
- (4) 登録後、不適格症例であることが判明した場合
- (5) 登録後、血管内治療あるいは血管外科的治療による血行再建等、下肢閉塞性動脈硬化症に対する他治療が優先的に必要と判断された場合
- (6) その他の理由で、担当医師が試験の継続ができないと判断した場合

②8. 4. 1. 緊急報告

記載なし→

(1) 本試験では、プロトコル治療初回施行日から中止/終了1ヶ月後 (+7日) までの間に発現した重篤なAEについて、治療との因果関係の有無や予測性に関わらずすべて報告する。

原則として AE が消失するか追跡期間 (治療中止/終了後 3 ヶ月後) まで観察し報告する。

③9. 2. 1. 被験者背景 (下線部を追記)

登録前 2 ヶ月以内のデータを用いる。

・年齢、生年月日、性別、身長、基礎体重、基礎腎疾患、CKD 重症度分類、血液透析治療期間、心疾患の既往、生活習慣病の有無 (高血圧、糖尿病 (+糖尿病合併症)、脂質異常症) と治療薬数および種類、抗血小板薬・抗凝固薬、飲酒歴、喫煙歴、下肢閉塞性動脈硬化症の治療歴。

④9. 2. 3. Fontaine分類の変化 (下線部を追記)

Fontaine分類について、閉塞性動脈硬化症の改善・進行を登録前2ヶ月以内、10回目終了1ヶ月後 (±7日)、LDLアフェレシス療法終了3ヶ月後 (±14日) の計3回評価する。中止となった場合は、登録前2ヶ月以内、中止時 (～+2日)、LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後 (±14日) の計3回評価する。(ただし中止日～LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後 (±14日) の期間に他治療開始となる場合は、開始前に可能な限り評価を行う。)

⑤9. 2. 4. 臨床所見

(1) 自覚的臨床症状 (下線部を追記)

プロトコル治療開始前 (登録2か月前からLDLアフェレシス初回施行前まで)、10回目終了1ヶ月後 (±7日)、プロトコル治療期間 (10回1クール) 終了3ヶ月後 (±14日) の計3回評価する。

中止となった場合は、プロトコル治療開始前 (登録2か月前からLDLアフェレシス初回施行前まで)、中止時 (～+2日)、LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後 (±14日) の計3回評価する。(ただし中止日～LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後 (±14日) の期間に他治療開始となる場合は、治療開始前に可能な限り評価を行う。)

(2) 他覚的臨床症状

登録前2ヶ月以内, 10回目終了1ヶ月後(±7日), プロトコル治療期間(10回1クール)終了3ヶ月後(±14日)の計3回評価する.

中止となった場合は, 中止時(～+2日), LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後(±14日)の計3回評価する.

→

プロトコル治療開始前(登録2か月前からLDLアフェレシス初回施行前まで), 10回目終了1ヶ月後(±7日), プロトコル治療期間(10回1クール)終了3ヶ月後(±14日)の計3回評価する.

中止となった場合は, プロトコル治療開始前(登録2か月前からLDLアフェレシス初回施行前まで), 中止時(～+2日), LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後(±14日)の計3回評価する. (ただし中止日～LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後(±14日)の期間に他治療開始となる場合は、治療開始前に可能な限り評価を行う。)

・跛行出現距離(下線部を追記)

跛行出現距離(移動は車椅子で行い, 測定前に5分～10分間安静を保ち, その後50mの廊下を往復し, 下肢疼痛が出現するまでの歩行距離を担当医以外の医師が測定する), 最大歩行距離(跛行出現距離の測定に引き続き, 歩行を継続し最大距離を担当医以外の医師が測定する)

(Fontaine分類ⅡA/ⅡBの方は登録前に測定する)

・潰瘍病変の有無 →潰瘍病変の評価

(3) 有害事象(下線部を追記)

有害事象の発現を確認し, LDLアフェレシス療法初回施行開始から治療中止/終了1ヶ月後(+7日)までの最悪グレード・最悪日を症例報告書に記載する.

⑥9.2.5. 理学的検査(下線部を追記)

プロトコル治療開始前(登録2か月前からLDLアフェレシス初回施行前まで), 10回目終了1ヶ月後(±7日), プロトコル治療期間(10回1クール)終了3ヶ月後(±14日)の計3回評価する.

中止となった場合は, プロトコル治療開始前(登録2か月前からLDLアフェレシス初回施行前まで), 中止時(～+2日), LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後(±14日)の計3回評価する. (ただし中止日～LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後(±14日)の期間に他治療開始となる場合は、治療開始前に可能な限り評価を行う。)

⑦9.3. 観察・検査・報告スケジュール

・他覚的臨床症状(下線部を追記)

跛行出現距離, 最大歩行距離

登録前2ヶ月以内～1回目施行前

・潰瘍有無

登録前2ヶ月以内

＊ ＊：中止時（+2日）に中止時検査として実施し、有害事象については中止1ヶ月後（+7日）まで観察を行う。

→潰瘍病変の評価

登録前2ヶ月以内～1回目施行前

＊ ＊：中止時（+2日）に中止時検査として実施し、有害事象については中止1ヶ月後（+7日）まで観察を行う。（ただし中止日～LDLアフェレシス最終施行後3ヶ月後（±14日）の期間に他治療開始となる場合は、開始前に可能な限り評価を行う。）

***：Fontaine分類Ⅱ度については、ⅡA/ⅡBを分類するため登録2か月前に測定する

【変更申請する理由】

①7.2. プロトコル治療の中止基準

血行再建など下肢閉塞性動脈硬化症に対する他治療が行われた場合、LDLアフェレシス単独での有効性評価が困難となるため、下線(5)の中止基準を追加した。

本試験では血行再建が困難であることが適格基準の1つであり、治療経過・画像所見などをもとに血行再建困難と第三者委員会で判定された症例のみ登録している。しかしながら登録後に、下肢潰瘍進行などの病状変化により再度血行再建の適応を検討し、血行再建困難であっても救肢・救命のために血行再建を試みる場合や、新たに血行再建の適応病変を発症した場合など、再検討時点で血行再建適応と判断される症例が存在する可能性がある。そのような症例ではLDLアフェレシス単独の有効性評価が困難となるため、血行再建の適応と判断された時点で本試験は中止し、血行再建前に有効性評価を行うこととする。

なお2018年3月7日現在本試験に登録した症例数は12例であるが、この中には試験登録後観察期間中に血行再建が施行された症例は含まれない。

②8.4.1. 緊急報告

報告のための観察をいつまでするのか記載がなかったため明記した。

③9.2.1. 被験者背景

「心血管疾患の既往」は、動脈硬化性疾患の併存・既往情報として重要であるため追加した。

「抗凝固薬」はLDLアフェレシスの有効性・安全性（出血傾向）に影響を与えうる薬剤であるため追加した。

「下肢閉塞性動脈硬化症の治療歴」は、従来治療抵抗性であることの判断上重要な情報であり、また先行する血行再建の施行時期を明確化することで、LDLアフェレシス単独の有効性が評価されることを担保する目的で追加した。

④9. 2. 3. Fontaine 分類の変化

⑤9. 2. 4. 臨床所見

⑥9. 2. 5. 理学的検査

中止となった場合のデータ取得の時期を明言した（計 3 回評価のうち、「治療前」の記載が脱落していたため記載整備した）。

なお治療前評価の施行時期については、適格/除外基準の確認のために登録前に評価を要する項目（被験者背景、Fontaine 分類）については「登録前 2 ヶ月以内」、その他の項目については「プロトコル治療開始前（登録 2 ヶ月前から LDL アフェレシス初回施行前まで）」とした。

登録後観察期間中に血行再建などの他治療が開始された場合には、LDL アフェレシス単独の有効性を評価するために、本試験を中止した上で他治療開始前に可能な範囲で有効性評価を行うこととした。

⑦9. 3. 観察・検査・報告スケジュール

跛行出現距離・最大歩行距離の治療前評価時期については、Fontaine II 度の症例を除き登録後の評価も許容されるため上記の記載に変更した。ただし Fontaine II 度の症例については Fontaine II b 以上であること（適格基準）の確認のために、登録前に跛行出現距離・最大歩行距離の評価を行う。

潰瘍病変の治療前評価についても同様に、登録後の評価も許容されるため上記の記載に変更した。

【試験実施計画の変更承認状況】

試験実施計画書の改訂は、2018 年 3 月 5 日の横浜市立大学附属病院の倫理審査委員会にて承認済みである。