

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年5月13日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 試験実施計画書(2頁、28頁)：試験予定期間が、2014年10月1日から、となっていますので修正してください。

【回答】

下記のように試験予定期間を変更させていただきます。

「告示より」

2. 試験実施計画書(5頁)：標本サイズの設定根拠とも関係しますので、先行臨床研究(文献29)の結果について、本試験の主要評価項目である改善割合を含めて詳しく記述いただいた方がよいと思います。また、移植日を「受傷直後から12週以内」に変更するという記述がありますが、対象の選択基準では「受傷後3日目から12週以内」となっています。

【回答】

先行臨床研究(文献29)の結果について以下を記載します。

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
年齢	27	57	36	38	28	20	22	21	30	28
性別	男	男	男	男	男	男	男	男	男	男
損傷部位	T8-T 10	C3-C 6	T12	T2-T 3	T9-C oc1	C2-C 7	C6	C2-C 6	T7-T 8	C3-C 6
移植時の 受傷後日数	80	24	130	194	365	87	172	42	113	88
移植時 ASIA	A	B	A	B	A	A	B	B	B	A
移植時 motor score	50	33	51	50	50	20	30	19	50	12
移植細胞数 X10 ⁸	8.44	3.06	3.13	3.74	3.35	3.29	2.03	2.56	6.84	4.63
半年後 ASIA	B	D	A	C	A	A	B	C	B	A
半年後 motor score	50	99	57	57	50	22	32	31	50	16

(表の説明)

ASIA 機能障害尺度の細胞移植時から細胞移植半年後までの変化：

- ASIA 機能障害尺度 A 群 5 例中 1 例（症例番号 1）に ASIA 機能障害尺度 B への改善が認められた
- ASIA 機能障害尺度 B 群 5 例中 3 例（症例番号 2, 4, 8）に ASIA 機能障害尺度の改善が認められた

3. 試験実施計画書（29 頁）： 14.1 の「実施可能な症例数として」という文言と「ベイズ流サンプルサイズの設定法により」という文言は矛盾すると思います。また、14 章全般に「奏効率」および「有効率」という用語が頻出しますが、すべて「改善率」だと思っています。

【回答】

14.1 の「実施可能な症例数として」という文言を削除します。
14 章の「奏効率」および「有効率」を「改善率」に統一いたします。

4. 試験実施計画書（29 頁）： 文献 30（Whitehead, 2008）の方法に従って、標本サイズを設定したとする場合、1) η (eta) と ζ (zeta) の値を明示する必要があります。統計解析計画書（1.1 版）では、eta=0.9、zeta=0.9 で設定したとなっておりますが、その設定では ASIA B で 10 例必要という根拠になっていませんので、例えば、eta=0.95、zeta=0.9 として設定すれば、ASIA A も B も根拠として成立すると思います。2) 文献 29 から期待改善率が設定されていますが、先行研究の論文を引用する必要があると思います。

【回答】

$\eta=0.95$ 、 $\zeta=0.9$ とし、計画書に記載いたします。

5. 試験実施計画書（30 頁）： 14.1 の最後のパラグラフに有効中止は行わないということが記載されていますが、無効中止を目的とした中間モニタリングについては記述が曖昧です。行うか行わないかを明確にし、行う場合は、中止規則を明示する必要があると思います。

【回答】

「ASIA 機能障害尺度 B では 10 例以内に 6 例の無効例が認められた場合無効

終了とする。」とし無効終了基準を明示します。

6. 試験実施計画書 (31 頁): 14.3.3 の「閾値の期待確率が片側 5%以下であり期待改善率の期待確率が片側 5%以上の時に本治療が既存治療より有効と判定する」の意味が不明です。また、95%ベイズ確信区間は有効の判定規準 (η の値) に対応していないと思います。

【回答】

「閾値の期待確率が片側 5%以下であり期待改善率の期待確率が片側 5%以上の時に本治療が既存治療より有効と判定する」を削除します。

7. 試験実施計画書 (42 頁): 25 章にモニタリング責任者、データマネジメント責任者の記載が必要だと思います。

【回答】

下記のデータマネジメント責任者を追記いたします。

データセンター責任者

河野 健一 公益財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター

以上

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年5月12日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 1. 健康被害に対する補償について

補償の方針について詳細が不明なので、追加で説明して頂き、必要に応じて修正をご検討ください。

実施計画書の概要箇所(19.3)には、大きくは1)「細胞移植と因果関係のある有害事象」の治療費は研究機関が負担する、2) 研究機関が「賠償責任」を果たすことに対する保険を購入している、3) その保険の範囲で「補償」する、と書かれています。しかしこの記載には幾つかの点で疑問があります。

まず1) ですが、治療費の補償を研究機関が負担するのは被験者保護の観点から良いことだと思いますが、その範囲がやや不明瞭です。具体的に言いますと、本研究計画では細胞投与以外にも髄液の採取など健康被害が生じる可能性がある処置が含まれているのですが、それらの治療費は補償されないのでしょうか。この点に関して、日本再生医療学会の「再生医療等臨床研究における健康被害補償ガイドライン」では、補償の対象は細胞投与だけではなく、「研究として実施される一連の医療行為に依るもの」としており、個人的にはその方が合理的な考え方だと思います。もし今回の研究計画では「一連の医療行為」が補償対象にならないのであれば、追加でその理由等をご説明いただければと思います。

次に2)と3)ですが、「補償」と「賠償」の区別が曖昧な印象を受けます。再生医療新法等含め、国内の様々な規制・ガイドラインが研究者に求めているのは「(無過失)補償」であり、その内容は1)に述べた「医療費」に加え、「医療手当」と「補償金」が含まれます(これに対して、研究機関に過失があった場合に賠償責任に出来るのはある意味当たり前のことであり、それに備えて賠償保険を購入するかどうかは被験者の保護とは直接関係ないはずです)。この点で、本研究において実際に研究者が賠償責任だけではなく、補償責任に対応した保険を購入しているのかが不明確なので、購入されている保険がカバーしている内容につき、追加で詳細をお知らせください。

なお、通常の臨床研究保険が対応している補償の内容は、死亡や高度障害などの極めて限定的な場合の補償金の支払いのみだと思います。この点で、説明文書に記載されているように、「保険に加入しているので治療費の支払いはな

い」といった表現は誤解を招くのではないのでしょうか。また、届出書では、補償の内容は「補償金」「医療費」「医療手当」いずれも「有」となっていますが、医療手当についても保険は対応していないと思います（そもそも、実施計画書と説明文書のどこにも医療手当の話が出てきません）。通常、医療費等については保険ではなく、研究機関が内規等に応じて負担するものだと思いますので、当該研究機関における健康被害の補償に関する方針についても併せてご説明いただければと思います。

【回答】

1) ご指摘いただきました補償の対象は、保険会社に確認し、加入している臨床研究賠は、加入の際に研究実施計画書（プロトコール）に記載があるものはすべて対象となっております。従いまして、本試験のプロトコール治療及び観察期間中に骨髄液採取及び細胞移植と因果関係がある有害事象が発現した場合の治療費の健康被害に対する補償は、研究機関が負担する。

2) と 3)

臨床研究における医療行為によるミス（過失）があった場合は医師賠償責任保険で対応します。ただし、臨床研究賠償責任保険で対応のため免責額が 100 万円となっております。ご指摘いただきましたように賠償責任保険とならない免責の 100 万円に関しても北野病院での治療に関して賠償する方針にいたします。

「補償責任」（医療行為以外で研究機関に過失がなく、身体に障害が発生した場合。例えば試験薬等による副作用被害 など医療行為の結果、研究機関に過失はないが、身体に障害が発生した場合。例えば注射針によるショック死など）については、死亡補償保険金被験者が生計維持者の場合は 2000 万円、被験者が生計維持者以外の場合は 700 万円となっております。そして、後遺障害補償保険金は、後遺障害の級数に応じて 1,600 万円～3,000 万円となっております。

また、「医療手当」に関しては、入院を必要とするような健康被害が生じた場合、研究観察期間終了後 6 か月まで、北野病院での入院費用および医療手当を北野病院が負担する方針にします。

2. 連絡先・相談窓口について

研究者以外に被験者が利用可能な相談窓口を追記ください。

【回答】

相談窓口

【連絡先】

地域医療サービスセンター

患者相談窓口

電話：06-6131-2956（直通）

以上

先進医療審査の事前照会事項(中村技術専門委員)に対する回答3

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年5月13日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 「因果関係がある『重度』な有害事象が2例発現した時点で、症例登録を一旦中断する」とございますが、2例とする理由を説明ください。

【回答】

骨髄単核球を用いた臨床研究(Kumar A. A., Kumar S. R., Narayanan R, Arul K, Baskaran M., Autologous Bone Marrow Derived Mononuclear Cell Therapy for Spinal Cord Injury : A Phase I / II Clinical Safety and Primary Efficacy Date. Experimental and Clinical Transplantation. (2009)4:241-248.)では、重度の有害事象が起きたという報告はない。前の臨床試験(骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験)においても重度の有害事象は起っていない。ただし、本試験において、因果関係が否定できない重度の有害事象が生じないとは言い切れない。しかし、因果関係のある重度な有害事象が2例発現した場合は、安全であるとは決して言えないと考えているため、2例とした。

2. 文献調査によるヒストリカルデータについて

先行する研究でASIA機能障害尺度Aで20% (1/5例)、Bで60% (3/5例)の結果が得られていることからAとBの期待改善率が求められています。

実際の症例を引用している論文(Suzuki 2014, p477-8)で見ますと、その適応症は受傷後3週から1年以内と今回とは違っており、24日から1年に分布しています。実際、改善があったのは、24日から194日の4例で、今回の適応症が受傷後3日目から12週以内に見てみますと、適応症例は3例で改善があったのはAで100% (1/1例)、Bで100% (2/2例)となってしまいます。期待改善率を20%と60%と設定する根拠は大丈夫でしょうか？

そのように考えますと 住田らの試験が受診までの期間平均67.5日であったとしても、ただちに、この結果だけをヒストリカルコントロールにし、閾値改善率することは大丈夫でしょうか。

僭越ながら海外には(※) With motor complete lesions (AIS A/AIS B) the majority of functional return is within the zone of partial preservation,

and may be sufficient to reclassify the injury level to a lower spinal level. The vast majority of recovery occurs in the first 3 months, but a small amount can persist for up to 18 months or longer.との指摘もございます。first 3 months という期間は、今回の変更された期間設定と、全くかぶっていますので余計心配いたします。

今回の研究成果は世界からも注目されことになると思いますし、また、今後、脊髄損傷治療の先駆けとしてもゆるぎない設定論拠が必要ではと思っております。ご検討いただけますようお願いいたします。こちらの誤解であればお許しください。

※Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. Spinal Cord. 2007 Mar;45(3):190-205. Epub 2006 Dec 19.

【回答】

実際の症例を引用している論文（Suzuki 2014, p477-8）は私たちの行った Phase 1 – 2 の結果をまとめたものです。試験の主要エンドポイントは安全性を確認することでした。試験の結果 10 例で安全性が確認されました。そこで今回は Phase 2 として主要エンドポイントを有効性としました。住田等の論文はきちんと書かれており十分信頼できるものであると思います。また、日本人の患者を対象とされていますので欧米の患者のデータよりヒストリカルデータとして適切であると考えます。

米国人の患者研究データを元にまとめた論文をご呈示いただきましたが人種が異なります。さらに、リハビリテーションについては日本の厚労省の定めた保険診療によるものと比べて、より優れているのか、同等なのか、より劣っているのかを判断することができません。なお本項は、第 32 回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会からの疑義事項でご指導いただき作成したものです。回答の結果承認され、平成 26 年 8 月 6 日付の厚生労働省医政 0806 第 7 号で厚生労働大臣の承認を得ておりますことを参考までに申し添えます。

3. 先進医療実施届出書様式第 5 号の（概要）に「エンドトキシン濃度が 0.24EU/ml であること」とございますが、「エンドトキシン濃度が 0.24EU/ml 未満であること」でしょうか。

【回答】

「エンドトキシン濃度が0.25EU/ml 未満であること」に修正いたします。
尚、ご指摘は、0.24EU/ml となっておりますが、0.25 EU/ml です。

4. 試験実施計画書実施計画書について、以下の点を確認の上適切に修文してください。

既に指摘がありました但P4に使用の表は最近の10例のものに変更してください。説明内容も「ZPPはC5と考えられる」との表現は不適切ではないでしょうか。ZPPは実際に測定するものだと思います

P16 「…有害事象の発生を考慮して骨髓液約120mlから分離された単核球を移植しても…」

→「…有害事象の発生を考慮して骨髓液約120mlから分離された単核球（○～△×108個）を移植しても…」

P17 「…とし、転院先のリハビリテーションプログラムで行う。」

→リハビリテーションの均一性というところに対する配慮は、診療報酬6単位とするだけで十分でしょうか？

【回答】

既に指摘がありました但P4に使用の表は最近の10例のものに変更してください。説明内容も「ZPPはC5と考えられる」との表現は不適切ではないでしょうか。ZPPは実際に測定するものだと思います。

→前の10例の臨床試験の結果を表2として記載しました。また、「ZPPはC5と考えられる」を「測定によりZPPはC5であった」と変更しました。

P16 「…有害事象の発生を考慮して骨髓液約120mlから分離された単核球を移植しても…」

骨髓液120mlから分離される単核球の数には個人差があります。したがって、個数を明記することは不可能です。

同様の質問はこれまでも厚労省から頂いております。第16回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会からの疑義事項でも回答した内容をコピーさせていただきます。（回答の結果承認され、平成24年2月10日付の厚生労働省医政0210第2号で厚生労働大臣の承認を得ておりますことを参考までに申し添えます。）

ヒト幹よりの質問：

これまでの論文報告から投与細胞数を設定されていますが、非臨床試験のデータも参考に初期投与量を設定し、さらにⅡ相の中で最適化する必要があるのではないのでしょうか？

回答：

ラットをもちいた非臨床試験の結果をヒトに換算した細胞数を投与しないのかというご質問かと思えます。ただ、ラットでの有効細胞数をヒトに外挿するときに、単純な体重換算でよいのか疑問があります。すなわち、経口や静注の場合は全身分布を考慮して単純に体重換算する場合がありますが、髄腔内投与の場合にもこの考え方を踏襲することは困難かと思われます。従って、本研究の場合対象疾患数が多くないこともあり、いくつかの細胞数を検討し、次相以降（第Ⅱ相）で最適化していくことはせず、安全性を最重視して、かつ、有効性が期待できる細胞数の移植による安全性の評価を目的としました。本研究で設定した細胞数はラットで有効性が確認されている量をヒトに体重換算した量より少ないことが予想されますが、すでに外国の研究機関で297名の脊髄損傷患者に実施された方法（120mLの骨髄液から採取できた細胞量の移植）で軽い可逆的な異常以外の重篤な副作用はなかったと報告されているものです。

以上より本試験では、骨髄液の採取量を100～120mLとしました。

P17 「…とし、転院先のリハビリテーションプログラムで行う。」

リハビリテーションの均一性というところに対する配慮は、診療報酬6単位とするだけで十分でしょうか？

→厚労省が脊髄損傷に対して適切と判断された診療報酬6単位の中でそれぞれの症例の状況に応じてベストのリハビリテーションが行われていると判断できます。

5. 症例登録表・報告書様式について、

受傷時・脊髄損傷 神経学的分類

登録時・リハビリテーションの実施状況

とございますが、これらの内容の信頼性はどこで担保されるのでしょうか？

また、フォロー時のリハビリテーションの実施状況は、どのような資料に基づいて、だれが50%未満、50-75%未満、75%以上を判定するのでしょうか？

【回答】

リハビリテーションの実施状況は、リハビリテーション担当施設から実施状況を報告してもらい、責任医師または分担医師が手順に従って、50%未満、50～75%未満、75%以上といった点数化を行います。例えば、診療報酬6単位が滞りなく行われた場合は100%と判断します。そして、モニターは、

実施状況報告をおよび点数化が手順通りに採点されているかを確認し、信頼性を担保します。

以上

先進医療審査の事前照会事項(松山構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年5月13日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 先進医療実施届出書の P5 について

「25%人血清アルブミン」を使用するとあるが、添付文書はメドウエイとなっています。いずれを用いるのでしょうか。感染症の伝播リスクを考慮すると、大きな変更にあたります。

また、人血清アルブミンを用いるのであれば、アルブミンが直接髄腔内に投与されることとなります。献血由来アルブミンを髄腔内に投与する安全性に関し、製造販売元の下承をえているのでしょうか。髄腔へ投与しての安全性を、製造販売元が担保しうるか、と読み替えていただいでよいです。

【回答】

市販されている 25%人血清アルブミンを使用します。

化血研の「赤十字アルブミン 25% 静注 12.5g/50mL」は、昨年度の問題より、同等品のヒト血清アルブミン（「ニチヤク」アルブミン 25% 静注 12.5g/50mL）に変更する。

変更前

ヒト血清アルブミン（赤十字アルブミン 25% 静注 12.5g/50mL）

<組成>有効成分

人血清アルブミン（備考：採血国 日本，採血方法 献血）

添加物

アセチルトリプトファンナトリウム

カプリル酸ナトリウム（ナトリウム含量及び塩素含量の実測値は、瓶ラベル及び個装箱に表示してある。）

： 12.5g

： 269.27mg

： 166.20mg

<性状> 緑黄色から黄色ないし黄褐色の透明な液剤である。

pH： 6.4～7.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）： 0.5～0.7

変更後

ヒト血清アルブミン（「ニチヤク」アルブミン 25% 静注 12.5g/50mL）

有効成分

人血清アルブミン：12.5g

添加物

アセチルトリプトファンナトリウム：273.60mg

カプリル酸ナトリウム：169.75mg

<性状>

製剤の性状 緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液剤

pH6.4～7.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）0.5～1.0

2. 先進医療実施届出書の P7 について

受傷後 3 日目から 12 週以内の患者を被験者としておられます。3 日～12 週間とした脊髄局所の生理学的根拠を示してください。もし、非培養骨髄由来細胞の Mode of Action を抗炎症作用に求めるなら受傷後 4 週間程度までが有効性を期待できる window となります。MOA を説明していただき、動物モデルでの有効性を発揮したことに関する議論をしていただき、それが被験者選定（期間）に適切に外挿されていることの説明をして欲しい、という意味です。

【回答】

受傷後 4 週間までが window とのことですが、ヒトで証明されたのでしょうか。動物のデータでヒトの病態を類推することはできますが、正確なことはわかりません。たとえば、ラットの 1 週間はヒトでは何ヶ月に相当するのでしょうか。

受傷後 3 日目から 12 週以内の患者を被験者とした理由は、

（先行する phase1-2 試験は受傷後 3 週間から 1 年までの患者が対象であった）

- 受傷当日や翌日は患者および家族に臨床試験のお話をするような適切な機会をもうけることができないと判断しました。
- 先行する phase1-2 試験で受傷後 3 週間より前に細胞移植できたにもかかわらずプロトコール上 3 週間まで待機してもらう事になった患者がいたため、今回は受傷後 3 日からとしました。
- 先行する phase1-2 試験を完了した結果、受傷後 12 週以上経過した患者では筋肉が萎縮してしまっていることが多く神経機能が回復しても

筋力・関節可動域の改善につながらないと考えられる症例があったことから12週以内としました。

同じ厚労省から同様の質問はこれまで複数回頂いております。前回の厚労省第16回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会からの疑義事項に対する回答をコピーさせて頂きます。(ヒト幹でも同じ質問を2回受けました。以下は同様の質問2回目に対する回答です。回答の結果承認され、平成24年2月10日付の厚生労働省医政0210第2号で厚生労働大臣の承認を得ておりますことを参考までに申し添えます。)

ヒト幹よりの質問：

骨髄単核球の損傷脊髄に対する作用メカニズムは？

回答：

脊髄を損傷されたラットに骨髄単核細胞を髄液経由で注入・移植する動物実験を行いました。移植された単核細胞の一部は損傷部に入るが、細胞はそこで長い間生存することはなく、やがて消失しました。また移植細胞が組織に組み込まれて再生軸索の足場となる所見はありませんでした。それにも拘わらず、宿主脊髄内の軸索の生存は良好で、ラットの行動は明らかに回復していました。髄液中のHGFとVEGFが増加していました。この実験から、骨髄由来単核細胞は、細胞自体が分化したり足場となって神経再生を促進するのではなく、細胞から分泌される機能因子が脊髄の再生に関与していることが示されました。(われわれの論文：Yoshihara et al. Neuroprotective effect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury. J Neurotrauma 24; 1026-1036, 2007)

また、骨髄単核球に含まれている間質細胞の培養上清には神経細胞のアポトーシスを抑制する働き(変性の運命にある軸索及びニューロンの生存維持)、そして再生軸索の伸長を促進する働きがあることが示されました。これは細胞から分泌された有効因子によるものと考えられます。(われわれの論文：Ohta et al. Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. Exp Neurol 187: 266-278. 2004)

ヒト幹よりの質問：

貴施設における培養自家骨髄間質細胞移植は、受傷後早期に治療を行っている。また他研究機関においても、脊髄損傷の治療時期として受傷後早期の治療が効果的であるように発表しているところがある。今回の治療期間の設定は異なっているが、その妥当性につき論じていただけるでしょうか。

回答：

- 「貴施設における培養自家骨髄間質細胞移植は、受傷後早期に治療を行っている。」

われわれの先行臨床研究では根拠となる前臨床のデータは急性期に対する実験結果のみであり、亜急性期に対するデータがなかったそのような設定であったが、今回、亜急性期慢性期に対する動物実験データ^{3,4}があるので受傷後3週間から1年に設定した。ただし、動物の週齢をヒトにどう外挿するかは見解の分かれるところである。

1. Saito, F., Nakatani, T., Iwase, M., Maeda, Y., Hirakawa, A., Murao, Y., Suzuki, Y., Onodera, R., Fukushima, M., Ide, C.: Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: The first clinical trial case report. The Journal of TRAUMA. 2008; 64, 53-59.
 2. Saito F., Nakatani T., Iwase M., Maeda Y., Murao Y., Suzuki Y., Fukushima M., Ide C.: Administration of cultured autologous bone marrow stromal cells into cerebrospinal fluid in spinal injury patients: a pilot study. RESTORATIVE NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE (in press)
 3. Ide C., Nakai Y, Nakano N, Seo TB, Yamada Y, Endo K, Noda T, Saito F, Suzuki Y., Fukushima M, Nakatani T: Bone Marrow Stromal Cell Transplantation for Treatment of Sub-acute Spinal Cord Injury in the Rat. Brain Res 2010; 1332: 32-47.
 4. Nishida H., Nakayama M., Tanaka H., Kitamura M., Hatoya S., Sugiura K., Suzuki Y., Ide C., Inaba T.: Evaluation of transplantation of autologous bone marrow stromal cells into the cerebrospinal fluid for treatment of chronic spinal cord injury in dogs. Am J Vet Res 2011; 72: 1118-1123.
- 「他研究機関においても、脊髄損傷の治療時期として受傷後早期の治療が効果的であるように発表しているところがある。」

日本国内では慶応大学医学部のグループでも研究がすすめられている。彼らは、細胞を用いた脊髄損傷治療としては神経幹細胞等 (neural progenitor cell, neural stem cell, iPS cell等) を用いた動物実験をすすめ、ラット、マウスおよびマーモセットでいずれも受傷後9日目に細胞移植を行い、機能回復が得られたとしている。

(・ Ogawa Y, Sawamoto K, Miyata T, Miyao S, Watanabe M, Nakamura M, Bregman BS, Koike M, Uchiyama Y, Toyama Y, Okano H.: Transplantation of in vitro-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats. J Neurosci. Res. 2002, 69(6): 925-933.

・ Iwanami A, Kaneko S., Nakamura M, Kanemura Y, Mori, H, Kobayashi S, Yamasaki M, Momoshima S, Ishii H, Ando K, Tanioka Y, Tamaoki M, Nomura T, Toyama Y, Okano H.; Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J Neurosci Res.* 2005, 80(2): 182-190.

・ Tsuji O, Miura K, Okada Y, Fujiyoshi K, Mukaido M, Nagoshi N, Kitamura K, Kumagai G, Nishino M, Tomisato S, Higashi H, Nagai T, Kato H, Kohda K, Matsuzaki Y, Yuzaki M, Ikeda E, Toyama Y, Nakamura M, Yamanaka S, Okano H: Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107(28):12704-12709.)

さらに、他の論文では、マウスを使って、損傷直後の細胞移植と損傷後9日目の細胞移植の所見を比べている。そこでは両者の移植所見に統計学的な相違はないが、損傷後9日目に移植した方が効果的であるとしている。全体的な結果として、損傷後早期に移植するよりも、遅れて移植した方が、効果的で、現実的でもあると述べている。

(・ Okada S, Ishii K, Yamane J, Iwanami A, Ikegami T, Katoh H, Iwamoto Y, Nakamura M, Miyoshi H, Okano HJ, Contag CH, Toyama Y, Okano H: In vivo imaging of engrafted neural stem cells: its application in evaluating the optimal timing of transplantation for spinal cord injury. *FASEB J.* 2005, 19(13): 1839-1841.)

損傷後9日より遅い時期に移植を行った研究はなされていないようです。すなわち、損傷後たとえば、2週間あるいは1-2ヶ月という時期の移植は試みられておりません。結果として、受傷9日目の移植が損傷後直ちに移植するよりも良好であるのなら、さらに時間が経った後に移植したのも良好である可能性があり、それを斟酌すべきです。つまり、損傷後9日目の移植が最も効果的という限定はできません。

また一般に、実験動物の受傷後9日目は、急性期ではなく、亜急性期と見なされています。そして、ヒトの脊髄損傷の亜急性期は受傷後4日目から1年までとされています。

わたくしたちは、亜急性期として対象期間を長期に設定して申請しているものの、他施設の研究結果にも十分に配慮して、当面は設定期間の

中でも早期の症例を対象とするように留意したいと思います。ただ、先行する骨髄間質細胞を用いた臨床試験の経験から、患者さんが臨床試験を知り、これを希望して適用出来るかの問い合わせをされるのは少し月日が経過してからのことが多いので、これらを切り捨てず、可能性を検討できるように、期間の後ろの幅には余裕を持たせておきたいと思えます。

科学的な見地からは、慶応大学医学部のグループの研究は骨髄単核球ではなく、細胞種が異なりますので同列には議論できません。骨髄由来細胞の移植の研究では、受傷後早期しか効果が得られないという報告は当方で調査したところ見つけられておりません。

— 追記 —

米国 NIH のデータベース Clinical Trials.gov に登録されている自家骨髄由来細胞を用いた脊髄損傷治療のリストを以下に列記いたします。

1. Clinical Trials.gov Identifier: NCT01328860 (USA)
Autologous Stem Cells for Spinal Cord Injury (SCI) in Children
Bone marrow progenitor cells autologous transplantation
Intra-venous infusion
受傷後 4 年以下の患者
2. Clinical Trials.gov Identifier: NCT01162915 (USA)
Transfer of Bone Marrow Derived Stem Cells for the Treatment of Spinal Cord Injury
Autologous, ex vivo expanded bone marrow-derived mesenchymal stem cells
Intrathecal infusion
受傷後 2 週間以降の患者
3. Clinical Trials.gov Identifier: NCT00816803 (Egypt)
Cell Transplant in Spinal Cord Injury Patients
Autologous bone marrow derived cell
受傷後 10 ヶ月から 3 年の患者
4. Clinical Trials.gov Identifier: NCT01490242 (India)
To Study the Safety and Efficacy of Autologous Bone Marrow Stem Cells in Patients With Spinal Cord Injury (SCI-STEM)
Autologous bone marrow derived stem cells
受傷後 6 ヶ月から 8 年の患者
5. Clinical Trials.gov Identifier: NCT00695149 (Japan) –これは先行するわれわれの臨床研究です。
Treatment of Acute Spinal Cord Injury

Intrathecal injection
Bone marrow stromal cells
受傷後 72 時間以内の患者

- 「今回の治療期間の設定は異なっているが、その妥当性につき論じていただけるでしょうか。」

今回申請中の研究は骨髄単核球を用いる研究です。従って、他の細胞や薬物をもちいる研究を根拠にすることは困難と考えます。以下に<骨髄単核球>を脊髄損傷治療に用いる研究で細胞投与時期を受傷後 3 週から 1 年とした理由について述べさせていただきます。

なお、今回の照会事項は以前に回答させていただいたものと同じ趣旨のようですので、去る 2011 年 8 月 31 日付の回答をあらためて添付しました。その内容を以下に引用します。

私たちのラットをもちいた研究⁵では脊髄損傷後急性期に骨髄単核球を投与し有効性を確認しました。共同研究者の田村等は獣医科病院で脊髄損傷受傷後数日から数ヶ月のイヌに同様の治療を行い、細胞投与によると思われる重篤な有害事象は認められず麻痺の改善等の有効性が確認されたと報告しています^{6, 6'}。海外での同様のヒトへの臨床試験⁷では、受傷直後の脊髄の圧迫が解除され脊椎の安定性が得られた後、すなわち亜急性期から慢性期を対象とし、軽度の可逆的な副作用しか観察されず約 1/3 の患者で有効性が確認されたとしております。

動物では急性期、亜急性期、慢性期の区別が明確にされておらず、動物での試験がヒトのどの時期に該当するのかも不明です。本試験は亜急性期を対象としました。ヒトの場合、亜急性期は受傷後 3 日～1 年となっておりますが、受傷による脊髄の圧迫を解除し脊椎を固定する手術等の初期治療がすでに行われ臨床試験のために当施設へ安全に搬送できることが重要と考え、対象例を受傷後 3 週～1 年とさせていただきます。

5. Yoshihara, T., Ohta, M., Itokazu, Y., Matsumoto, N., Dezawa, M., Suzuki, Y., Taguci, A., Watanabe, Y., Adachi, Y., Ikehara, S., Sugimoto, Y., Ide, C.: Neuroprotective effect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury. Journal of Neurotrauma. 2007; 24, 1026-1036.

6. 田村勝利.等 M.ダックスフントの胸腰部椎間板ヘルニア症例に対する自家骨髄細胞移植の臨床効果の検討：第 150 回日本獣医学会 2010

7. Kumar A. A., Kumar S. R., Narayanan R, Arul K, Baskaran M., Autologous Bone Marrow Derived Mononuclear Cell Therapy for Spinal Cord Injury : A Phase I /II Clinical Safety and Primary Efficacy Date. Experimental and Clinical Transplantation. (2009)4:241-248.

数日前に共同研究者による上記6の学会発表の内容が論文として受理されましたので追記させていただきます。

6' Katsutoshi Tamura, Yasuji Harada, Naho Nagashima, Maki Kunimi, Takamasa Itoi, Hirokazu Ishino, Takuya Yogo, Yoshinori Nezu, Yasushi Hara, Yoshihisa Suzuki, Chizuka Ide, Masahiro Tagawa: Autotransplantation of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells (BM-MNC) for Complete Cases of Canine Paraplegia and Loss of Pain Perception Secondary to Severe Intervertebral Disc Herniation. Experimental and Clinical Transplantation(in press)

すなわち、本研究は、受傷による脊髄の圧迫を解除し脊椎を固定する手術等の初期治療が完了し研究施設へ安全に搬送できる亜急性期患者としていたため、対象を受傷後3週間から1年として設定しております。

更に、上記引用文献7では、本研究と同一の骨髄液由来単核球を用いて脊髄損傷に対する安全性と有効性を確認しており、運動機能の回復が確認された外傷性四肢麻痺被験者の受傷後から細胞治療までの平均期間は 2.61 ± 2.87 年（回復が認められなかった被験者では 3.83 ± 4.06 年, $p=0.012$), 同様に外傷性対麻痺患者における平均期間は 3.91 ± 3.88 年(同 3.77 ± 3.82 年, $p=0.902$) であり、本研究の対象よりも受傷長期においても有効性が確認されていた。

また、本研究は上記引用文献7と同一の骨髄液由来単核球を用いるものです。

以上のことから、本研究は、培養骨髄間質細胞をはじめとする異なる幹細胞や薬物を用いた研究結果ではなく、骨髄液由来単核球を用いた非臨床試験並びに骨髄液由来単核球を用いた他の臨床研究を基に考案したものでありますので、設定した受傷後3週から1年の患者を対象として実施が可能と判断しております。

3. 先進医療実施届出書のP7について

細胞移植に伴う有害事象について、十分な議論がなされていることを示して

ください。同一の Route of Administration で非培養骨髄単核細胞が投与され、当該細胞の体内動態・運命試験の結果を考察していれば、有害事象とその対策は取れると考えます。

たとえば、細胞が凝集することにより髄腔が閉塞し、水頭症を惹起することも想定されます。単核細胞が凝集する、あるいは長期生存して mass をつくる可能性もあります。髄腔に投与した動物試験などでの経験があれば、その経験を議論することでリスクの考慮はなされていると考えてよいと思います。

【回答】

髄液内に投与した細胞は数週間以内になくなることをラットで確認済みです。

すでに終了した Phase1-2 試験では 10 例で細胞移植に伴う重篤な有害事象はなかったと論文報告しました。

すでに終了して論文発表した Phase1-2 試験でヒトでの安全性が確認されたことを受け、本 Phase2 試験はヒト幹で審査され、平成 26 年 8 月 6 日付の厚生労働省医政 0806 第 7 号で厚生労働大臣の承認を得ておりますことを参考までに申し添えます。

4. 先進医療実施届出書の P10 について

遠心に関し 約 500g などとあります。500 x g のように gravity を意味しているのでしたら、誤植です（本質的な問題ではないです）。

【回答】

gravity を意味しており、500 x g です。

修正します。

5. 先進医療実施届出書の P10 について

無菌試験の結果が陽性であることが後日判明した場合、適切な抗菌剤投与を行う、とあります。髄腔投与では、より丁寧な対応が必要です。特定認定委員会では、この点は議論されていますでしょうか。局方メンブレンフィルター法では、試験結果をえるのに 7 日以上かかります。局方でない迅速微生物試験法でも数日は要すると思われれます。完全閉鎖系で非培養骨髄単核細胞が manipulation されていますし、髄腔投与ですので、髄膜炎が有害事象として発生する可能性は考える必要があります。より詳細にリスクマネジメントプランを提示してください。

なお、髄膜炎が生じた場合、これは補償ではなく賠償で対応すべきと考えま

すが、特定認定委員会で議論はなされたでしょうか。

【回答】

「無菌試験結果が出る前でも髄膜炎には注意し疑わしいときは結果を待たずに抗菌剤投与を行う」と変更します。
補償と賠償？

6. 先進医療実施届出書の P11 について

投与細胞数の設定根拠について。Yoshimura らのラットでの試験を根拠としておられます。投与方法はヒトへの投与経路 (ROA) と同じでしょうか。有効性に用量依存性はあるのでしょうか。

【回答】

投与経路はラットもヒトも脳脊髄液経由で同じです。
用量依存性については、ラットで単回投与より複数回投与の方が回復がよい結果を得ており論文作成中です。

7. 観察期間が 6 か月とされています。その根拠を示してください。

【回答】

メルクママニュアル 18 版 日本語版 (<http://merckmanual.jp/mmpej/sec21/ch311/ch311a.html>) より、脊髄損傷の予後と治療から、「脊髄中で離断または変性した神経は回復しないため、機能障害は永続性である。圧迫された神経組織は、機能を回復できる。損傷後 1 週間のうちに運動感覚機能が戻れば、順調な回復が予想される；6 か月を過ぎても残存している機能不全は、永続性となる可能性が高い。」
臨床試験実施計画書 参考論文 25) の Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D, Bartlett PF. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. Spinal Cord. 45(3):190-205, 2007 の Fig. 6, Fig7 より、運動機能及び感覚機能の回復は、脊髄損傷後 6 か月を経過すると自然回復が徐々に緩やかとなっていることが分かる。
札幌医科大学附属病院で実施中の治験 (JMA-11A00154) では、評価時期を

脊髄損傷発症後 40 日目および 220 日目とし、移植後約 180 日で評価しており、Neurogen Brain and Spine Institute（インド）で自己由来骨髄単核球を移植した試験（NCT02027246）では、観察期間を、6 か月としている。

上記の事項より、脊髄損傷後、6 か月以降については、回復する見込みが少なくなるので、観察期間は、6 か月が妥当であると考えます。

8. 先進医療実施届出書の P17 について

臨床研究保険をこえる補償は行わないとありますが、この対応は適切なのでしょうか。なお、賠償はこの限りではないと確認していただけるのでしょうか。

【回答】

回答 2 で対応済。

以上

先進医療審査の事前照会事項(松山構成員)に対する回答5

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年5月16日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答4の3. について、ラットで確認済みとのことですので、データを示してください。

※なお、再生医療安全性確保法下で臨床研究が行えるということと、先進医療会議で保険外併用療法を認めることでは、法的枠組みが違いますので、申請者のコメントは、事実関係の提示としてのみ受けることとします。

【回答】

ラットのデータは論文にしていますので引用します

Yoshihara et al. (2007). Neuroprotective effect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury. Journal of Neurotrauma 24, 1026-1036 の P1030、Fig. 2 (J-M) On day 7, almost no PKH67-labeled cells were observed. (細胞移植後7日目には PKH67 で標識した移植細胞は観察されなかった)

Phase1-2 で細胞移植の安全性を移植後1年までフォローしましたがご指摘のような臨床症状は10例中1例も認めませんでした。

2. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答4の4. について、*g*はイタリックにしてください。

【回答】

ご指摘いただきましたように *g* をイタリック体にします。

3. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答4の5. について、補償と賠償は違います。髄膜炎が発症した場合は賠償されるべきです。補償の枠組みで議論するのは、被験者保護の立場から厳しいのではないのでしょうか。

【回答】

髄膜炎の原因として、以下の3つが考えられます。

- ① 細胞調整時での細菌等のコンタミネーション（無菌検査で否定可能）
- ② 細胞投時の細菌等のコンタミネーション
- ③ 患者が脊髄損傷の傷や風邪をひいていた等、臨床試験以外の理由での感染症

①、②は、医師の賠償の対象となり、100万円以下の場合、北野病院が治療費を負担することになると考えます。

③は、補償の事項で、死亡した場合と後遺障害が発生した場合のみ保険の対象となります。

4. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答4の7. について、細胞投与の場合、安全性評価が6か月で適切かという議論です。試験観察期間が6か月でも、その後のフォローアップはされるでしょうから、その旨を記載してください。

【回答】

臨床試験実施計画書の9.5 後治療にて、

「臨床試験中止後又は終了後の治療は制限しない。なお、研究責任者の責任の下、本臨床試験終了から1年後に診察を行い、プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集し、その結果を提供機関管理者へ報告する。」としており、本臨床試験終了後のフォローアップを行います。

以上