

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 宮坂 信之 技術委員: \_\_\_\_\_

## 先進技術としての適格性

先進医療 の名称	自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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。 ( 今回の先進医療 10 症例において有意の改善が認められることが前提である。 ) <input type="radio"/> 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="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント:

## 「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療（整理番号B054）」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 猿田 享男

大阪大学医学部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、その結果を以下のとお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：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療
適応症：両側下肢完全運動麻痺(AIS の A)を呈する慢性期胸髄損傷
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>脊髄損傷は運動及び知覚麻痺や膀胱直腸障害等の重篤な神経機能の損失をもたらす。これまでに骨髄細胞を用いた臨床研究や、神経幹細胞、ES 細胞もしくは iPS 細胞を用いた基礎研究が行われているが、倫理的問題と安全性の問題が解決されて有効性が検証された慢性期脊髄損傷に対する治療法はまだ存在しない。かかる状況の中、国立エガス・モニツ病院（ポルトガル・リスボン）の Carlos Lima らが、自家嗅粘膜移植による損傷脊髄の再生医療法を開発し、回復効果が認められたことを報告した。嗅神経は神経再生が終生行われる部位である。嗅粘膜は嗅神経の再生機能を担っており、幹細胞、神経栄養因子の分泌と軸索経路の形成に寄与する嗅神経鞘細胞と細胞外マトリックスを含んでいる。嗅粘膜組織は慢性期脊髄損傷治療に必要とされる神経細胞の補填、軸索伸長因子と軸索伸長する足場の条件を満たしている。一方慢性期損傷脊髄ではグリア瘢痕組織が認められ、軸索再生を阻む事がわかっている。自家嗅粘膜移植術は確実に嗅粘膜を内視鏡下に採取する技術と、損傷部位の瘢痕組織を顕微鏡下に切除し、採取した嗅粘膜を適切に移植する、ヒト神経組織再生の基礎的研究に立脚した外科的技術である。我々は、Carlos Lima らの方法を用いる自家嗅粘膜移植法を、2007 年より臨床研究として開始し、その安全性と効果を検討してきた日本国内唯一の施設であり、先進性は極めて高い。</p> <p>(概要)</p> <p>自家嗅粘膜移植では、全身麻酔下に患者自身の鼻腔内に存在する嗅粘膜組織を内視鏡下に摘出する。そして摘出した嗅粘膜を手術室内で洗浄、細切後、脊髄損傷部位に存在する瘢痕組織を摘出して作製した移植床に直ちに移植する。嗅粘膜移植技術には、①損傷高位の脊椎を安全に切削し損傷脊髄を露出する、②損傷脊髄を顕微鏡下に正確に見極め瘢痕組織を切除する、③採取した嗅粘膜を母床に適切に移植する技術が必要である。</p>

移植後は少なくとも1年間は週35時間程度のリハビリテーションを遂行し、軸索再生と新たに獲得された神経回路の維持の為に訓練を行っていく。

(効果)

本治療は、受傷後12ヶ月以上経過した両側下肢完全運動麻痺(AISのA)を呈する慢性期胸髄損傷に対し、自家嗅粘膜移植術を行う。本治療は両下肢運動機能の回復効果を有し、American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS)、アメリカ脊髄損傷協会(ASIA)機能障害尺度、神経生理学的検査及び、制限されたQOLの改善が見込まれる。具体的には体幹支持性の向上と生活動作の改善、AISの改善、随意筋電図波形の出現、経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位の出現と下肢随意運動の回復が見込まれる。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は1,506,805円である。先進医療に係る費用は623,535円で、このうち研究者負担(研究費)は0円、実施施設負担は0円、企業負担は0円となり、よって患者負担額は623,535円である。

申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
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28年1月21日(木) 16:00~17:45

(第38回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪大学医学部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「条件付き適」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38回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B054に対する第38回先進医療技術審査部会の指摘事項 参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪大学医学部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 B054)

評価委員 主担当：松山  
副担当：田代 副担当：山中 技術委員：－

先進医療の名称	自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本技術では、受傷後 12 ヶ月以上経過した両側下肢完全運動麻痺 (American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) A もしくは B) を呈する慢性期胸髄損傷に対し、全身麻酔下に患者自身の鼻腔内に存在する嗅粘膜組織を内視鏡下に摘出し、摘出した嗅粘膜を手術室内で洗浄、細切後、脊髄損傷部位に存在する瘢痕組織を摘出して作製した移植床に直ちに移植する。嗅粘膜移植技術には、①損傷高位の脊椎を安全に切削し損傷脊髄を露出する、②損傷脊髄を顕微鏡下に正確に見極め瘢痕組織を切除する、③採取した嗅粘膜を母床に適切に移植する技術が必要である。移植後は少なくとも 1 年間は週 3 5 時間程度のリハビリテーションを遂行し、軸索再生と新たに獲得された神経回路の維持の為の訓練を行っていく。</p> <p>本治療は両下肢運動機能の回復効果を有し、AIS、アメリカ脊髄損傷協会(ASIA)機能障害尺度、神経生理学的検査と、さらに制限された QOL の改善が見込まれる。具体的には体幹支持性の向上と生活動作の改善、AIS の改善、随意筋電図波形の出現、経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位の出現と下肢随意運動の回復が見込まれる。</p> <p>主要評価項目は、SF-36 の身体機能スコア、副次評価項目は SF-36 の下位尺度 (日常役割機能、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能、心の健康と、サマリースコアである身体的側面の QOL サマリースコア、精神的側面の QOL サマリースコア、役割/社会的側面の QOL サマリースコア)、AIS、SCIM、ASIA scoring (アメリカ脊髄損傷協会脊髄損傷の神経学的分類基準)、EMG (実施可能な施設では SSEP 及び MEP)、有害事象。</p> <p>予定試験期間は 3 年間、予定症例数は 10 例である。</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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
事前照会事項への対応により、術後1年間のリハビリテーションも含めた技術であることなどが明示される等、文書は適切に修正され、疑義は解消されました。	
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：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
事前照会事項への対応により、説明同意文書は適切に修正され、本技術が研究段階の未確立の技術であること、及び術後1年間のリハビリテーションも含めた技術であることが明確化されたと判断します。	
また本研究では、研究対象者に16歳以上の未成年が含まれますが、その必然性につき、より年齢の低い患者の方が効果を期待できる技術であるとの説明を受けましたので、こちらについても問題ないと判断しました。	
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：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	

照会事項については、適切に回答いただいたので、すべて適と判断する。

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	10例		予定試験期間	承認後3年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
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。）				

## 先進医療審査の事前照会事項(松山構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016年1月7日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院

脳神経外科 岩月幸一

1. 嗅粘膜には、嗅上皮細胞に加え、多くの夾雑細胞が混入しています。自家嗅粘膜移植に関し、その Mode of Action について説明してください。また、同意説明文書では、「幹細胞」という用語が用いられています。MOA が明確にされていない本研究において、幹細胞が機能するかのような説明は、患者さんに対して適切であるとは思えません。

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

嗅粘膜は嗅上皮層に支持細胞、嗅細胞と基底細胞を含み、固有層に嗅神経鞘細胞、嗅神経繊維と毛細血管を含んでいます。嗅神経は終生軸索再生を繰り返しますが、その際に嗅神経鞘細胞は軸索伸長を促し、神経軸索は嗅粘膜固有層の細胞外マトリックスの中を再生していきます。嗅粘膜移植の作用機序は、非臨床試験の結果からですが、①嗅神経鞘細胞からの神経栄養因子による神経保護作用と軸索伸長作用、②嗅神経鞘細胞の軸索伸長作用、③再生軸索の足場の作用と④嗅粘膜由来のニューロンによる relay ニューロンとしての作用があげられます。

同意説明文書中の「幹細胞」という用語は、少なからず患者さんに当臨床研究の内容を正しく理解していただけない危険がございますことから、必要最小限の使用にとどめております。

2. 細切による大きさと有用性の関連性など、事前検討された非臨床試験での成績はありますでしょうか。また、移植された嗅粘膜組織の動態を教えてください。組織として生存している場合、mass を形成するのではないか、という危険が問題意識としてあります。

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

細切による大きさと有用性の関連性など、移植嗅粘膜組織の至適サイズを事前

に検討した非臨床試験での成績はございません。先に述べました通り、嗅粘膜組織の作用機序は移植細胞と栄養因子によるものなので、細切のサイズによりその作用が増強または減弱する可能性は少ないと考えております。再生軸索の足場としての作用は、細切のサイズにより影響があるかもしれませんが、それがどの程度寄与しているかは不明です。嗅粘膜組織を細胞単位に分散した場合は足場効果の減弱の可能性あります。

げっ歯類では、0.5mm サイズの嗅粘膜を同種移植した場合、移植後 4 週で嗅粘膜組織は組織学的評価にて消退していました。これまでに嗅粘膜組織を移植したげっ歯類での mass 形成は一例もありません。ヒトでは、移植部位の解剖を調べた報告はなく、われわれの移植患者の解剖経験もないため不明です。

われわれは嗅粘膜組織を 1mm から 1.5mm 大の移植片として使用していますが、これまで 8 例の移植患者において、mass 形成は認めておりません。

3. Mass を形成するリスクが否定できない場合、MRI だけで mass を検出できるでしょうか。安全性の評価として、MRI で十分なのか否か、より安全性を担保するための方策はないのでしょうか。また、Mass が出来た場合の対処法はどうかございますか？

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。

単独の時点評価では、modality を多くしたほうが診断精度は上がると考えられますが、mass 形成検出という観点では MRI での継時的評価が最も良い指標ではないかと考えております。臨床研究終了後も外来で MRI でのクローズフォローアップを長期間行います。

mass 形成を確認した場合は、厚生労働省と大阪大学医学部附属病院を含めた諸機関に報告するとともに、直ちに臨床研究の中止の措置を取ります。mass は外科的に摘出し、組織診断を行うとともに、後療法を検討し、必要に応じて行います。

4. 先進医療 B 実施計画書 p1 目的 実施する技術指導は、リハビリのみでしょうか。目的の日本語が散漫です。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。

以下のように加筆・修正を行っております。

『「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」を希望する慢性期脊髄損傷患者について、嗅粘膜移植術による損傷脊髄機能の再生効果を評価することを目的とする。また嗅粘膜を内視鏡下に採取する技術と、損傷部位の癒痕組織を顕微鏡下に切除し、採取した嗅粘膜を移植する技術の指導を行うことを目的とする。』

5. 先進医療 B 実施計画書 p2 嗅粘膜 採取後の無菌性の担保、エンドトキシン汚染に関する考え方を提示してください。これは、GCP 上も非常に重要な問題となると考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

自家嗅粘膜移植術において無菌性は担保できていません。しかし、『嗅粘膜組織の洗浄と細切に関する手順書』に則り、持ち込む菌を最小限する処置を取っております。実際には採取した嗅粘膜はゲンタシン・ロセフィン入り人工髄液で洗浄し、検鏡にて細菌を認めない場合に移植を行います。さらに移植基準を満たした残りの洗浄液（洗浄前脊髄液及び洗浄後脊髄液）を用い、無菌試験（嫌気ボトル・好気ボトル、SCD 培地、TG 培地）、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を行います。

6. 先進医療 B 実施計画書 p3 リハビリを 48 週行うとあります。この部分も保険外併用療法として行うのでしょうか（リハビリの費用が積まれているのでしたら、提示してください）。これまで、脊髄損傷患者さんに対してここまで intensive な care はされていなかったのだろうか、なぜされてこなかったのだろうか、という問題意識を含んでいます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

リハビリテーションに関しましては保険内診療となります。

7. 嗅粘膜移植術の実施以前のリハビリ施術の状況に対しての議論がないと、リハビリによる改善と粘膜移植による改善の区別が出来ず、科学的ではないのではないのでしょうか。これまで intensive なリハビリで改善する脊髄損傷に対して、適切な医療が施されてこなかったのではないか、実は intensive なリハビリで治療効果があるのではないか、という疑義です。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。

リハビリテーションの効果に関しては、われわれは臨床研究にて検証を行っております。この臨床研究では4人の患者さんに移植前に2ヶ月間の術後と同様のintensiveなリハビリテーションを行いました。電気生理学的検査（EMG・SSEP・MEP）と神経所見とともに変化は認められませんでした。しかし4人中1人は術後2ヶ月以内に下肢随意運動と下肢筋電図波形の出現を認めており、もう1人は術後半年で下肢随意運動と下肢筋電図波形の出現を認めました。われわれが対象としているのは慢性期完全下肢運動麻痺を呈する脊髄損傷患者では、intensiveなリハビリテーションのみでの神経機能の回復は難しいと考えております。

8. 脊髄損傷に対して、治験が実施されている薬剤等の予期される有用性と比較して、本治療法の優位性はいかがでしょうか。本治療により、後続の革新的治療を実施できなくなるのではなか、という危惧を払拭していただきたいと思います。本研究の元となる研究は2007年に開始されています。この10年での周辺環境の変化に、研究が対応しているのだろうか、という思いです。

**【回答】**

この件に関しては、文面の意図するところが読めず、回答になっていなければご容赦くださいませ。

本邦では現在のところ慢性期下肢完全運動麻痺を呈する脊髄損傷患者への治療効果が認められる方法は自家嗅粘膜移植術のみですが、今後イノベーションにより急性期から慢性期にかけての治療法が開発された際に、先行するわれわれの治療法が何かしらの貢献となる結果を出せていければと思います。

9. 先進医療B実施計画書 主要評価項目についてです。SF-36を用いることの科学的合理性を示してください。適切ではないのではないか、という疑念があります。p10のSF-36を見ていると、主要評価項目として適切なのだろうか、という疑念です。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。

これまでに大阪大学医学部附属病院において施行した自家嗅粘膜移植術では重篤な有害事象はなく、軽微な有害事象の出現のみでありました。海外で施行さ

れた嗅粘膜移植術27例においても重篤な有害事象は認めておらず、本法の安全性が示されております。大阪大学医学部附属病院において施行した8例中6例では下肢随意筋電図波形の出現と下肢随意運動を認めております。しかし、脊髄損傷に対する再生治療の有効性の評価には、ICCP (International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis) にて報告されておりますが、神経学的回復と電気生理学的回復の他に、機能的回復と患者の充足度が重要であると報告しております。すなわち脊髄損傷患者さんがこの治療によって、下肢筋電図波形の出現や下肢随意運動の出現がなされても、実生活の改善（幸福）に至っているかということです。そこで被験者の幸福度の評価法として最も一般的なSF-36の中でも身体機能スコアを主要評価項目に用いております。

10. 先進医療B実施計画書 対象疾患についてです。「AIS C以上の・・・、むしろ機能低下を招く危険性がある」とされています。この科学的な説明と、AおよびBであれば、忍容可能であるとする合理的説明をお願いします。BとCのカットオフが、嗅粘膜移植の選択基準へ利用することの合理性の説明を、ということです。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

AIS C以上は運動と感覚機能が残存しています。すなわち損傷脊髄に少なからず機能している残存神経軸索があると考えられます。自家嗅粘膜移植では損傷部位の瘢痕組織の切除を行うため、残存脊髄組織へのダメージが危惧されます。そこでAIS C以上の患者さんでは、機能している残存神経軸索を障害し、運動と感覚の機能低下を招く恐れがあると考えられます。一方、AIS Aは下肢完全運動感覚麻痺であり、機能している残存神経軸索はほぼないと考えられ、損傷部位の瘢痕組織の切除による機能的影響は少ないと考えられます。またAIS Bは下肢完全運動麻痺ですが、知覚機能の残存があるため、われわれは神経機能温存のために後脛骨神経刺激によるSSEPを術中施行し、機能温存に努めています。これまでに嗅粘膜移植術を施行した8例の患者の内、AIS Bは1例でしたが、感覚機能の低下は認めませんでした。

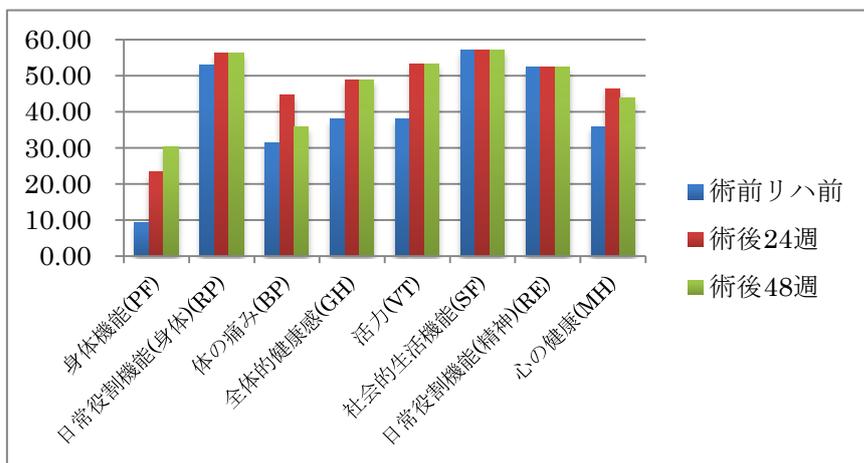
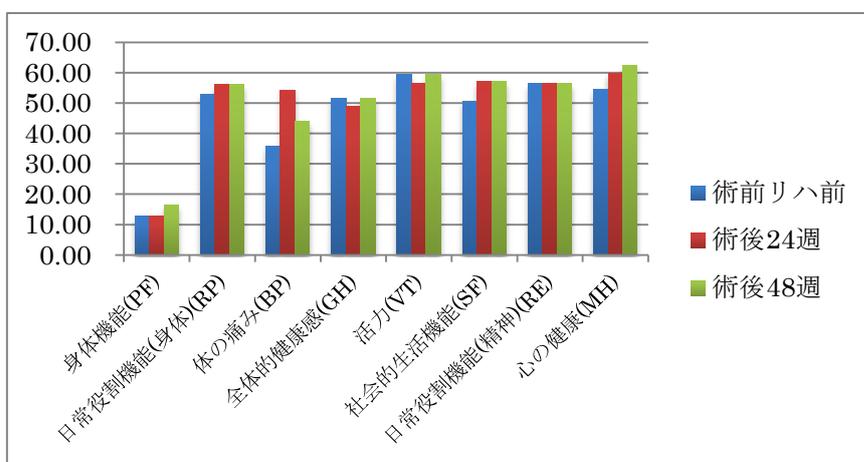
11. 先進医療B実施計画書 p2 本技術は、ポルトガルにて先行して実施され、大阪大学に導入されたと仄聞しております。先行研究での成果、大阪大学での4例を含め、今回主要評価項目としているSF-36での成績として示してください。10例の研究で、SF-36を用いて統計的な意義をもった研究が本当に実施できるのですか？という疑問です。この点は、生物統計の担当の先生が了承されれば、問題ないと考えます。

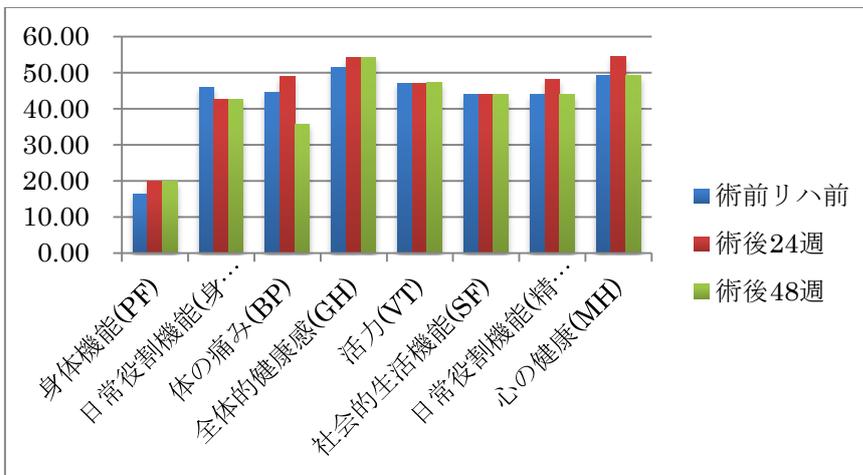
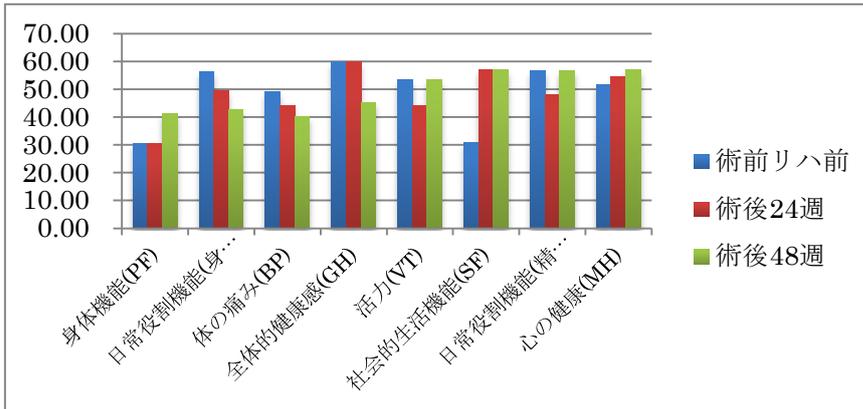
### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

自家嗅粘膜移植術は、Carlos Limaらが世界に先駆けて2001年に行い、大阪大学脳神経外科においても当該手法を用いて、2007年から開始しております。また10例で、SF-36を用いて統計的な意義をもった研究が実施できることを生物統計の担当の先生に了承頂いております。

以下4例のSF-36の結果です。





1 2. 先進医療B実施計画書 p4 選択基準を16歳～40歳とした根拠を教えてください。また、選択基準に、intensive なリハビリを実施したが、改善しなかった症例、とするお考えはないでしょうか。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。

41歳以上では移植に用いる嗅粘膜が減少してくる可能性が多いため、年齢上限は40歳までといたしました。また小児での安全性は先行研究においても確立されていない事から、原則16歳以上といたしました。

1 3. 鼻腔の細菌培養にてMRSA やMRSE が検出されないことが選択基準となっています。これらを否定すれば全ての髄膜炎が惹起されないのでしょうか。本手技により髄膜炎が惹起された場合、看過し得ない重篤な事態を引き起こすと考えられ（臨床研究そのものは中止されなければならないと考えます）、とくに議論すべき点であると考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

細菌種に関して申し上げますと、MRSA と MRSE を選択基準としておりますが、鼻腔での頻度は少ないですが、事前にこれ以外の耐性菌である腸球菌、ESBL、CRE などが分離された場合は除菌が困難と考えられ、除菌ができなければ移植は行いません。

また抗菌薬に関しましては、鼻腔内除菌と嗅粘膜の洗浄とともに、バンコマイシンとロセフィンの静脈投与を術前より行います。特に嗅粘膜洗浄培養検査より MRSA が検出された場合の MRSA 髄膜炎の診断・治療に関しては、『自家嗅粘膜洗浄液培養検査より MRSA が検出された場合の MRSA 髄膜炎の診断・治療に関する手順書』に則り治療を行います。その際バンコマイシン低感受性の場合には RFP や ST 合剤との併用やリネゾリドの使用を検討いたします。そしてバンコマイシンが使用できない場合、他の抗生剤感受性（テイコプラニン、アルベカシンなど）を調べ、抗生剤を変更いたします。

14. 先進医療 B 実施計画書 p9 併用治療で、他の脊髄損傷の再生を意図した薬剤を含めた治療は併用しない、とありますが、具体的にどのような薬剤でしょうか。また、そのような薬剤を選択しない、倫理上の合理性を本試験計画が満たしているでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

修正いたしました。

15. 先進医療 B 実施計画書 p11 患者の幸福度の評価法として最も一般的な SF-36 を採用した旨記載がありますが、整形外科領域でよく使われる SF-36 が、本対象疾患のように重篤な疾患でそもそも利用できるのでしょうか。（ここは、脳神経外科の専門の先生にお聞きすべき点です）。SF-36 では、本研究終了後、次の研究が実施されなければならない、ロードマップからみて適切であるのか、という問題意識です。事前の 4 例で安全性が確認され、既報にても安全性が担保されているなら、副次評価項目記載のものを前面にだして、有効性を検証するという事は出来ないのでしょうか（そのほうが、早く患者さんにお届けでき、医学者として誠実ではないか、という問題意識です）。

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

先にも述べさせていただきましたが、これまでに大阪大学医学部附属病院において施行した自家嗅粘膜移植術では重篤な有害事象はなく、軽微な有害事象の出現のみでありました。海外で施行された嗅粘膜移植術27例においても重篤な有害事象は認めておらず、本法の安全性が示されております。大阪大学医学部附属病院において施行した8例中6例では下肢随意筋電図波形の出現と下肢随意運動を認めております。しかし、脊髄損傷に対する再生治療の有効性の評価には、ICCP (International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis) にて報告されておりますが、神経学的回復と電気生理学的回復の他に、機能的回復と患者の充足度が重要であると報告しております。すなわち脊髄損傷患者さんがこの治療によって、下肢筋電図波形の出現や下肢随意運動の出現がなされても、実生活の改善（幸福）に至っているかということです。そこで被験者の幸福度の評価法として最も一般的なSF-36の中でも身体機能スコアを主要評価項目に用いております。

16. 先進医療B実施計画書 p15 有害事象の定義が記載されています。医薬品による有害事象の横並びではない、本研究にふさわしい有害事象の定義について検討されるべきと考えます。想定されるリスク（ハザード）が何であって、それが重篤な有害事象なのか、軽微なものなのか、事前に検討しておくべき、という考えです。有害事象として髄膜炎・脊髄炎の発生リスクはある程度予想されるものです。これは、有害事象としてどう捉えますでしょうか。

## 【回答】

届出書と実施計画書に以下を記載させていただいております。

予測される有害事象としては、以下のものが挙げられます。

「嗅粘膜摘出に関するもの」

1. 鼻出血
2. 鼻腔感染症
3. 嗅覚低下
4. 髄液鼻漏
5. 鼻閉

「脊髄への移植に関するもの」

1. 皮下髄液貯留
2. 低髄圧症状

### 3. 髄膜炎

#### 4. 移植部における腫瘍の発生

17. 有害事象として髄膜炎・脊髄炎の発生リスクはある程度予想されるものです。被験者に対しては、速やかに対応できるよう、鼻腔粘膜の細菌種を事前に検査し・同定し、抗生剤反応性など対応するための情報を入手し、脳脊髄液移行性を念頭に（炎症があれば移行性は変化しますが）、事前に投与する抗生剤を選定しておくべきと考えます。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

髄膜炎などの移植片からの細菌感染に関しての対応は、大阪大学医学部附属病院感染制御部のスタッフの皆様と discussion を積み重ねてきた経緯があります。先にも述べさせていただきましたが、鼻腔内除菌と嗅粘膜の洗浄とともに、バンコマイシンとロセフィンの静脈投与を術前より行います。鼻腔内細菌検査は行いますが、鼻腔内細菌は通過細菌であり、ある一定期間過ぎれば細菌が消失または入れ替わるという特徴があります。このようなことから耐性菌を想定して、髄液移行性の良いロセフィンとバンコマイシンを抗菌薬として選択しております。

18. 同意説明文書についてです。「幹細胞」に効果があるような記載です。MOA が明確にされないと、説明文書の適切性が判断できないと思います。「幹細胞」という用語だと、患者さんは神経細胞あるいは脊髄実質細胞に変化して効果があるのではないのでしょうか。サイトカイン効果（cell-based cytokine delivery）と考えるのが合理的だと思います。Replacement therapy でも cytokine therapy でも、本当に効果があるものは患者さんのためになり、手技として生き残っていきます。患者さんに説明して、理解していただくことが肝要だと思います。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

同意説明文書中の「幹細胞」という用語は、少なからず患者さんに当臨床研究の内容を正しく理解していただけない危険がございますことから、必要最小限の使用にとどめております。

19. BM-MSD で効果がないという説明があります。それは確かなのでしょうか。本試験の先行研究が開始された 2007 年にあつては、それは事実かもしれませんが、学会発表を含め、入手できる範囲での調査は必要だと思います。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。  
修正しております。

20. 組織の研究利用の可能性が、同意説明文書には記載されていません。追記してください。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。  
修正しております。

21. 岩月先生の職位が、同意説明文書では講師、先進医療 B 実施計画書では准教授となっています。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。  
修正しております。

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：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016年1月7日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院

脳神経外科 岩月幸一

同意説明文書は全体的にわかりやすく書かれているのですが、倫理面及び指針適合性の点から修正又は追加での説明を求めたい点がありますので、以下に指摘いたします。

### 1. 「治療」という用語の見直し

本「治療」は未確立の技術であり、先進医療Bはあくまでも「臨床研究」として実施されるものですが、同意説明文書には至る所に「治療」との記載があり、被験者が研究参加の利益を過大に見積もってしまうのではないかと危惧します。例えば、2頁の「3. 治療への参加とその撤回について」は「3. 研究への参加とその撤回について」が適切な表現だと思いますし、その内容についても「治療するかどうか」ではなく「研究に参加するかどうか」ではないでしょうか。

そのため、全体的に同意説明文書の「治療」という表現を見直して頂き、「研究」や「研究への参加」といった表現への置き換えを検討ください（なお、「7. 他の治療方法について」については、臨床研究に参加しない場合の選択肢を示すものですので、修正の必要はありません）。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

加筆・修正いたしました。

### 2. 研究の目的及び意義の追記

1. での指摘事項とも関わりますが、同意説明文書が全体として「治療の提供」というニュアンスが強く、臨床研究としての記載が弱いように思いますので、追記を検討ください（おそらく他に治療法がなく、対照群も置かないためだと思います）。具体的には、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第12の3の③で記載が求められている「研究の目的及び意義」については明示的な記載が必要だと思います。

なお、これと関連して実施計画書に記載されている研究の「目的」において、

未だ確立していない技術について、「当該技術の普及を図る」という「目的」が掲げられている点については違和感があります。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。  
加筆・修正いたしました。

**3. 現在の自家嗅粘膜移植術の不十分な点の明記**

これも上記の指摘事項と関わりますが、通常、研究の目的や意義を説明するためには、現状では本技術が有効性や安全性を確立したとは言えず、さらなる研究が必要である理由を明記する必要があると思います。しかし、この点に関して、「1. 自家嗅粘膜移植術について」の箇所は基本的には本技術の良い点のみが強調されているように読めますので、不十分な点についても明確になるように記載を検討ください（なお、「6. 治療の考えられる効果と危険性・不都合」で記載されているように、過去の症例数が限られており、有効性は未確立であるとの指摘はその一つだと思います）。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。  
加筆・修正いたしました。

**4. リハビリテーションの費用負担について**

本技術は、長期に渡るリハビリテーションの併用が一つの特徴だと思いますが、費用に関する説明の箇所で、移植の費用のみが記載されていることに違和感があります。概算で構いませんので、リハビリテーションについての費用負担を明示すべきではないでしょうか。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。本研究では、リハビリテーションに関しましては保険内診療となります。リハビリテーションの入院期間中にかかる患者負担費用の総額はおよそ90万円になります。下記の文面を加筆しております。

『またリハビリテーションを行う病院での入院におきましても、健康保険による自己負担分のおよそ90万円の費用がかかります。』

## 5. 未成年の研究参加の必要性に関する確認

本研究では16才以上の未成年の研究参加を許容しており、医学的妥当性があればそのこと自体に特に問題はないと思っておりますが、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第13の1のア③に従い、16歳以上の未成年を「研究対象者としてすることが必要な理由」を追加でご説明ください。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

自家嗅粘膜移植の作用機序は、①嗅神経鞘細胞からの神経栄養因子による神経保護作用と軸索伸長作用、②嗅神経鞘細胞の軸索伸長作用、③再生軸索の足場の作用と④嗅粘膜由来のニューロンによる relay ニューロンとしての作用があげられます。

中枢神経系は再生能力に乏しいのですが、成人より小児、小児より乳幼児の方が再生能力は高くなります。そのため、嗅粘膜移植術における作用効果も成人よりも小児の方が期待でき、小児への嗅粘膜移植術の意義があります。

しかし、嗅粘膜移植術後には、長期間のリハビリテーションを行う必要があります。我々の臨床研究ではリハビリテーションを行う施設は限定しており、入院リハビリテーションが必要とされます。小児が入院リハビリテーションを行うにはご家族が長期間入院生活を共にする必要があり、経済的・社会的負担が大きいです。

また、小児にリハビリテーション訓練の内容を理解して、長期間持続していくことができるかという疑問があります。そして小児での嗅粘膜移植術の安全性は先行研究においても確立されておられません。そこで、本研究では義務教育を終え、リハビリテーション訓練の内容を理解して、長期間持続していくことができ、ご家族のサポートもある程度必要とされないと考えられる16歳以上を対象といたしました。

一方、41歳以上では移植に用いる嗅粘膜が減少してくる可能性が多いため、上限は40歳までといたしました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016年1月8日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院

脳神経外科 岩月幸一

1. リハビリテーション関連、とくに脊髄損傷のリハ関連の領域において、FIM や健康関連 QOL である SF-36 も利用されると思いますが、AIS (American Spinal Injury Association Impairment Scale) の使用の方が多くははずです。実際、本実施計画書の研究背景においても、過去にポルトガルや本研究者らによって行われた本治療法の有効性を示唆するデータは、いずれも AIS で示されています。なぜ、主要評価項目が SF36 の下位尺度の一つである「身体機能 (SF36-PF; Physical Functioning)」とされ、SF36-PF 経時変化データにおける固定効果の検定の問題に落とし込まれているのかよくわかりません。神経学的回復の結果、SF36-PF で測られるような機能回復が見られるわけですが、現在の臨床開発の状況では、AIS のような神経学的回復を測れるような指標にすべきではないかと思えます。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

これまでに大阪大学医学部附属病院において施行した自家嗅粘膜移植術では重篤な有害事象はなく、軽微な有害事象の出現のみでありました。海外で施行された嗅粘膜移植術27例においても重篤な有害事象は認めておりません。大阪大学医学部附属病院において施行した8例中6例では下肢随意筋電図波形が出現し、4例で下肢随意運動を認めております。海外で施行された嗅粘膜移植術27例では、AISの変化は、AIS Aの13.3%がBに、Aの40%がCに、Bの60%がCに変化しております。

自家嗅粘膜移植術を行った8例は全員が生活動作や電気生理学的検査における改善を認めました。しかし、必ずしも全例で下肢の動きや歩行運動が認められたわけではなく、下肢随意運動や筋電図波形の出現が患者さんの日常生活の改善にどの程度寄与し、患者さんがどの程度満足しているかは不明です。

脊髄損傷に対する再生治療の有効性の評価には、ICCP (International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis) にて、神経学的回復と電気生理学的回復の他に、機能的回復と患者の充足度が重要であると報告されております。すなわち脊髄損傷患者さんが治療によって、下肢筋電図波形の出現や下肢

随意運動の出現がなされても、実生活の改善（幸福）に至っているかどうかが大切になります。本邦ではバリアフリー設備が進み、比較的車椅子での生活がしやすい環境が整えられつつあります。治療後歩行運動の獲得がなされれば一番良いのですが、車椅子から離れることができなくても患者さんの日常生活を改善することができるかということが、実臨床では大切ではないかと考えました。

そこで、主要評価項目として被験者の幸福度の評価法として最も一般的なSF-36の中でも身体機能スコアを主要評価項目に用い、継時的変化を評価することといたしました。また、自家嗅粘膜移術は有効性及安全性が確立されたとは言えず、さらなる研究が必要であり、副次評価項目にて安全性と有効性の評価を行います。

2. 一般的に、脊髄機能の回復には、現状、リハビリテーションが効果の高い「治療法」という認識かと思えます。この試験においても、リハビリテーションがプログラム化され(このように内容を規定することは臨床試験上必要と思えます)、試験デザイン上は「本介入治療はリハビリテーションまで含んでいる」と理解しています。長期間のリハビリテーションが必要となり、施設間のリハビリテーションのクオリティコントロールが肝要になりますが、この点について現在の計画をご教示ください。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

リハビリテーションのみを行う協力医療機関は、和歌山県立医科大学、那智勝浦町立温泉病院と国立障害者リハビリテーションセンター病院の3施設を予定しております。和歌山県立医科大学と那智勝浦町立温泉病院は、嗅粘膜移植術後のリハビリテーションを我々と共にこれまで行ってきた経緯があります。和歌山県立医科大学リハビリテーション科において教育を受けた医師と理学療法士が、那智勝浦町立温泉病院にてリハビリテーションを行っております。国立障害者リハビリテーションセンター病院では、嗅粘膜移植術後のリハビリテーションを行うにあたり、担当のリハビリテーション科医師が和歌山県立医科大学と那智勝浦町立温泉病院にリハビリテーションの見学に行き、嗅粘膜移植術後のリハビリテーションに関して有用な意見交換を行い、国立障害者リハビリテーションセンター病院においても和歌山県立医科大学と那智勝浦町立温泉病院と同様のリハビリテーションが行える準備をしております。

本研究ではさらに、施設間でのリハビリテーションのクオリティをコントロールするために、①日単位または週単位でのリハビリテーション時間の目標値を設定、②患者個人の Performance Status (PS) によりリハビリテーションの時

間および強度を規定、③主となるリハビリテーション内容を段階別とし、判定基準をもうけ、その基準を満たしたと判断された場合に次のリハビリテーションメニューを行う、という計画としております。

3. P24の「臨床研究実施体制」について、プロトコル内にデータセンターの場所を明記ください。統計解析責任者、データ管理者の名前の記載をお願いします。効果安全性評価委員会のメンバーについての記載をお願いします。別紙に記載とありますが、別紙にも細かい記載が見られません。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。

臨床研究実施体制の別紙を追加させていただきました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016年1月16日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院

脳神経外科 岩月幸一

1. 本技術は治療法の「臨床試験」であり、さらに、Proof of concept を見ると言っても差し支えない臨床開発の段階にあります。そのような治療法の評価をいきなり SF-36 の身体機能に限定して評価することで専門家コミュニティからの支持を受けられるのか、という懸念があります。AIS 等の尺度を用いた評価が可能かどうか今一度ご検討いただきたい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本臨床研究において、主要評価項目に『AIS に基づく改善率』を追加いたします。

はじめに、脊髄損傷患者の自然経過についてご説明いたします。受傷後よりリハビリテーションを継続していても、受傷後 12 ヶ月以上が経過した完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者では、症状が固定し、自然経過による運動機能改善が認められる可能性は極めて低いです。運動機能の改善が認められるのは、受傷後 3 ヶ月以内がほとんどで、受傷後 6 ヶ月を過ぎると回復はほとんどみられません。また回復の程度は 1 髄節レベルがほとんどです。これまでの報告では、受傷時 AIS A である両下肢完全運動麻痺患者のおよそ 90%は 1 年後も AIS A であります。また受傷後 1-5 年の経過では、受傷後 1 年で AIS A の患者の 3.5%が AIS B となり、AIS C または D となったのはそれぞれおよそ 1.05%です。すなわち運動機能の回復を認めたのはおよそ 2.1%となります<sup>1</sup>。これをふまえ、われわれは本臨床研究において、自然経過で機能回復がなされる可能性が極めて低い AIS A の患者を対象といたしました。

次にリハビリテーションをした際の脊髄損傷患者の経過に関してご説明いたします。これまでの報告では、完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対してリハビリテーションを実施しても、AIS 等の運動機能改善はありませんでした<sup>2-7</sup>。リハビリテーション専門医においても、完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対してリハビリテーションを実施しても、AIS 等の運動機能改善はないと認識されております（和歌山県立医科大学医学部・リハビリテーション科・

田島文博教授と横浜市立大学医学部・リハビリテーション科・中村健教授)。自家嗅粘膜移植術においても、Carlos Lima らは完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対して、移植術前に週平均 30 時間以上のリハビリテーションを平均 30 週行いましたが、AIS と ASIA motor score は認めませんでした。われわれも 4 人の完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対して、移植術前に週平均 35 時間以上のリハビリテーションを 8 週行いましたが、AIS と ASIA motor score とともに改善は認めませんでした。

一方、受傷後 1 年以上経過した完全運動麻痺を呈する脊髄損傷患者において、リハビリテーションを行った際に、4 人中 1 人で AIS C に改善したとの報告があります<sup>8</sup>。しかしながら、この改善例は一部残存区域を認めていました。完全麻痺に含まれるとはいえ、一部残存区域を認める場合は、残存軸索、再生軸索や軸索側枝による神経支配が残っており、リハビリテーションの効果に関しても大きな違いが出現するものと考えられます。上述した『完全運動麻痺患者ではリハビリテーションで改善を認めない』という報告では、一部残存区域は認められていません<sup>2-7</sup>。

主要評価項目の AIS の改善率に関してご説明いたします。リハビリテーションの内容や一部残存区域の有無などの相違はありますが、受傷後 1 年以上経過した AIS A の患者にリハビリテーションを行った場合、被験者の 0% から 25% の割合で AIS が変化する可能性があります。そこで、本研究では AIS に関しては、改善率の閾値を 30% と致しました。主要評価項目の AIS では、術前後での改善率を評価いたします。評価方法は以下のとおりといたします。

- 1) 術前 AIS が A であったものが、術後 24 週および術後 48 週の各時点で AIS が B または C 以上に改善した被験者を改善率陽性とする。
- 2) 改善率は、(改善率陽性数)/(被験者数)\*100 とする。
- 3) 改善率が閾値の 30% より高い場合に AIS の改善を本研究にて認めたとする。

そこで本臨床研究では(1)SF-36 (PF) に関する主解析において統計的有意差が得られ、かつ(2)AIS に基づく改善率が 30% より高い場合、本プロトコル治療は有効であると判断いたします。

嗅粘膜移植術は両下肢完全運動麻痺患者においても部分的ではあるが筋力回復をもたらすことのできた初めての治療法でございます。しかし、1) 全例で機能回復がみられるものではない、2) 機能回復がもたらされたとしてその程度は限定的である、3) 移植後長期間リハビリを続けることが必要である、などの課題が残されています。これまでのところ、損傷高位や残存機能が重要な要素であることがわかってきており、上記したように麻痺筋群や、大脳皮質と残存神経

回路の賦活化が大切と考えられます。また急性期から亜急性期にかけて、いかに残存機能を温存し、損傷を小さくするかも課題となってきます。本臨床研究により、慢性期脊髄損傷患者への嗅粘膜移植術とリハビリテーションによる機能回復効果が評価・検証されれば、嗅粘膜移植術のみならず、慢性期脊髄損傷患者への再生医療全般の発展に寄与できるものとなることが期待されると考えております。

### 用語説明

神経学的レベル：すべての上位レベルが正常であれば、正常の機能を有する最下位レベル。

完全麻痺：神経学的レベルの3 髄節以内で運動感覚機能が残っていない。

一部残存区域：完全麻痺にて神経学的レベルの3 髄節より離れて運動感覚機能の残存を認めた場合。例えば、神経学的レベルがT5であっても、L3に一部残存機能を認める完全麻痺。完全麻痺は神経解剖学的には、横断性に脊髄が損傷を受けていると考えられるが、一部残存区域を認める場合は、残存軸索、再生軸索や軸索側枝による神経支配が残っている。

### AIS:

A (完全損傷)：仙髄領域 (S4～S5) に知覚または運動機能が残存していない。

B (不完全損傷)：仙髄領域 (S4～S5) を含む神経学的レベルより下位に知覚は残存しているが運動機能は残存していない。

C (不完全損傷)：神経学的レベルより下位に運動機能は残存しているがKey muscleの半数以上がMMT3未満である。

D (不完全損傷)：神経学的レベルより下位に運動機能は残存しKey muscleの半数以上がMMT3以上である。

E (正常)：知覚・運動機能は正常である。

### 参考文献

1. Kirshblum S, Millis S, McKinley W, Tulskey D. Late neurologic recovery after traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85:1811-7.
2. Dietz V, Colombo G, Jensen L. Locomotor activity in spinal man. The Lancet. 1994;344:1260-3.
3. Dietz V, Colombo G, Jensen L, Baumgartner L. Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. Ann Neurol. 1995 May;37(5):574-82.

4. Harkema S, Schmidt-Read M, Lorenz D, Edgerton VR, Behrman A. Functional recovery in individuals with chronic incomplete spinal cord injury with intensive activity-based rehabilitation. *Arch Phys Med Rehab.* 2012;93:1508-17.
5. Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y, Ferreira C, Willhite A, Rejc E, Grossman RG, Edgerton VR. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet.* 2011 Jun4;377(9781):1938-47.
6. Wernig A, Müller S. Laufband locomotion with body weight support improved walking in persons with severe spinal cord injuries. *Para.* 1992;30:229–38.
7. Wernig A, Nanassy A, Müller S. Maintenance of locomotor abilities following Laufband (treadmill) therapy in para- and tetraplegic persons: follow-up studies. *Spinal Cord.* 1998;36:744–9.
8. Larson CA, Dension PM. Effectiveness of intense, activity-based physical therapy for individuals with spinal cord injury in promoting motor and sensory recovery: is olfactory mucosa autograft a factor? *J Spinal Cord Med.* 2013;36:44-57.

以上

# (別紙 2)

## 第 38 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016 年 1 月 26 日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院  
脳神経外科 岩月幸一

同意説明文章につき、以下の事項を検討し修正されたい。

1. 本技術がどのような手技を経る技術であるかの説明につき、現在は 12 ページの「考えられる危険性・不都合」のセクションで簡潔に述べられているだけだが、それより前の「研究の流れ」のセクションでも、患者にわかるようにもう少し詳しく記載を追加されたい。
2. 「考えられる危険性・不都合」のセクションで記載の髄液漏につき、そうなったときの処置は記載されているが、「それが発生すると患者にどのような症状変化や不利な状態が生じるのか」についても記載を追加されたい。
3. 本文中、用語説明が纏めて行われているが、その用語が初めて本文に出現した箇所に、別途用語説明がある旨（例えば※印を付した説明など）の記載を追加されたい。
4. 表 2、3 の解像度が悪いため、患者ベースでハッキリと読める様に改変されたい。
5. 写真の掲出されている場所がそれに対応する文章の箇所と離れているところがあるが、各々がなるべく近接するように写真の位置を調整されたい。
6. ルビが振られているのは良いが、現状では過度に多用しており、却って見辛い。さらに振り方間違い（肝＝きも、筋＝すじ、等）が多いため、その点に鑑みて再確認・整理されたい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。  
加筆・修正いたしました。

以上

## 第 38 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

2016 年 1 月 29 日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院

脳神経外科 岩月幸一

改訂された説明文書に更に問題がありますので指摘させていただきます。

1. 「1. 自家嗅粘膜移植術について」の中で、嗅神経についての説明と絵を示されていますが、その次に突如「嗅粘膜」が出て来ることに変わりがなく、「この嗅粘膜」と言われても、説明が無いので、どの嗅粘膜のことかと首を傾げてしまいます。絵の中にあっても嗅神経とは異なる場所にあり、その関係も分かりません。「自家嗅粘膜移植」の試験なのですから、嗅粘膜の何たるかを説明することは不可欠だと思います。
2. 用語説明に＊は付けて頂きましたが、番号を振らないと探しにくいと思います。文中の言葉に＊1、＊2・・・と番号を付け、説明欄にも同じ言葉に＊1、＊2・・・と同じ番号を付けて下さい（頭の✓は要りません。）。
3. 「19. 研究の資金源等，研究期間の研究に係る利益相反及び個人の収益等，研究者等の研究に係る利益相反に関する状況」の利益相反の2つめのルビが、まだ「りえきあいはん」になっていますので、直して下さい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。

上記の点に関しまして、加筆・修正いたしております。

以上

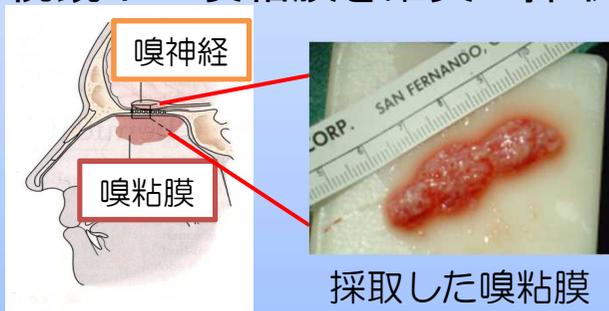
# 先進医療：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

適応症：両側下肢完全運動麻痺(AIS A)を呈する慢性期胸髄損傷

## 嗅粘膜採取技術

①内視鏡下に嗅粘膜と呼吸粘膜を正確に見極める

②内視鏡下に嗅粘膜を確実に採取する



移植後は、軸索再生と新たに獲得された神経回路の維持の為、週35時間程度のリハビリテーションを行う。

## 先進性

自家嗅粘膜移植術はヒト神経組織再生の基礎的研究に立脚した外科的技術である。我々は、自家嗅粘膜移植法を、2007年より臨床研究として開始し、その安全性と効果を検討してきた日本国内唯一の施設であり、先進性は極めて高い。

## 嗅粘膜移植技術

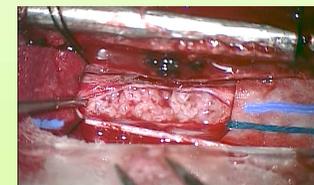
①損傷高位の脊椎を安全に切開し損傷脊髄を露出する

②瘢痕組織を顕微鏡下に正確に見極め切除する

③採取した嗅粘膜を母床に適切に移植する



瘢痕組織を切除



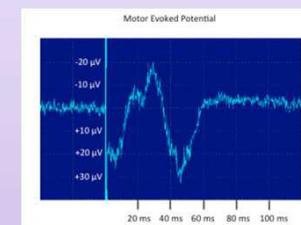
嗅粘膜を移植

## 効果

両下肢運動機能の回復。AIS、ASIA score、神経生理学的検査と、QOLの改善が見込まれる。



ASIA score  
の改善



経頭蓋磁気刺激による下肢筋電図波形の出現

# 保険適用までのロードマップ

試験名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療  
適応疾患：両側下肢完全運動麻痺を呈する慢性期胸髄損傷

## 臨床研究

- ・ 試験名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療
- ・ 試験デザイン：単施設・Phase I
- ・ 期間：2006年10月1日～2011年9月1日
- ・ 被験者数：4名
- ・ 結果の概要：軽微な有害事象のみ。4名中3名で両下肢筋電図波形出現。4名中1名で下肢MEP波形出現。

## 暫定先進医療A

- ・ 試験名：慢性期完全脊髄損傷患者のリハビリテーションと脳機能再構成および脊髄再生との関連性についての評価
- ・ 試験デザイン：多施設・Phase II a
- ・ 期間：2012年12月25日～2017年03月31日（終了予定）
- ・ 被験者数：10名
- ・ 結果の概要：4名中4名で両下肢筋電図波形出現。

## 先進医療B

- ・ 試験名：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療
- ・ 試験デザイン：多施設共同試験、単群
- ・ 期間：承認後～
- ・ 被験者数：10名
- ・ 主要評価項目：有効性 (1)SF-36のPF, (2) AISに基づく改善率
- ・ 副次評価項目：有害事象、SF-36のサマリースコアと下位スコア, AIS, SCIM, ASIA scoring, EMG

保険収載

当該先進医療における  
選択基準：1)同意取得時の年齢が16歳以上40歳以下。2)受傷後12ヶ月以上経過している。3)AISでA。4) 損傷部位が単一箇所で長さが3cmを超えない。  
除外基準：1) 脊髄手術部付近に出血が認められる患者、脊髄手術部付近に出血の可能性のある患者。2) リハビリテーションを行う上で問題となる筋萎縮と関節拘縮。3) その他責任医師が移植に適さないと判断した場合。  
予想される有害事象：1) 後皮下髄液貯留、2) 後髄膜炎、3) 術後鼻出血 4) 術後鼻腔感染症、5) 嗅覚低下、6) 嗅粘膜移植部における腫瘍の発生 7) その他の有害事象

保険収載に至らなければ

新しい試験デザインの臨床研究を検討

**【別添 1】「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」の申請医療機関等  
(申請書類より抜粋)**

1. 申請医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

**【別添2】「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」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：両側下肢完全運動麻痺（AIS A）を呈する慢性期胸髄損傷

効能・効果：両側下肢運動機能の回復

受傷後12ヶ月以上が経過した完全運動麻痺を呈する脊髄損傷患者では、症状が安定（固定）し、自然経過による運動機能改善が認められる可能性が極めて低いと考えられる。

受傷時American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) Aである患者のおよそ90%は1年後もAIS Aである。AISの改善が認められるのは、受傷後3ヶ月以内がほとんどである。受傷後1-5年の経過は、受傷後1年でAIS Aの患者の3.5%がAIS Bとなり、およそ1%未満がAIS CまたはDとなる。

慢性期脊髄損傷患者に対する有効性を認めた既存の確立した治療法はない。本治療法は、受傷後12ヶ月以上経過した慢性期胸髄損傷患者に対し、「自家嗅粘膜移植術」を行う。本治療法における効果が登録被験者に認められれば、他の治療法では望めなかった治癒も可能となり、アメリカ脊髄損傷協会 (ASIA) が開発したASIA機能障害尺度、神経生理学的検査と、さらに制限されたQOLが改善されることとなる。具体的には体幹支持性の向上と生活動作の改善、AISの改善、随意筋電図波形の出現、経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位の出現と下肢随意運動の回復が見込まれる。

### 【別添3】「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」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

被験者背景及びスクリーニング結果に基づいて、適格基準で規定する登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、スクリーニング検査後3ヶ月以内に嗅粘膜移植術を行う。

#### 適格基準

- 1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 40 歳以下
- 2) 受傷後 12 ヶ月以上経過している。
- 3) AIS A
- 4) MRI whole spine にて、損傷部位が単一箇所で長さが 3cm を超えない。
- 5) 頭部 CT Scan で、手術時内視鏡的に嗅粘膜に至る鼻腔内に障害を認めない。
- 6) 嗅覚検査にて嗅覚正常。
- 7) 鼻腔の細菌培養にて、MRSA、MRSE が認められない、または、除菌治療後に検出されないことが確認されている
- 8) 被験者本人または法定代理人の書面による同意書が得られている。

#### 除外基準

- ① 脊髄手術部付近に出血が認められる患者、脊髄手術部付近に出血の可能性のある患者。
  - ② 精神疾患の診断を受けている患者。
  - ③ 発作、嗜眠、失神を含む意識レベルの低下（CTCAE grade1 以上）を認めている患者。
  - ④ 悪性新生物の診断を受けている、または 5 年以内に受けたことがある患者。
  - ⑤ HIV, HCV, HTLV, CMV 抗体または HBs 抗原のいずれか陽性または RPR 定性検査陽性の患者。
  - ⑥ 胆嚢炎、胆嚢閉塞、肝不全、肝出血を含む CTCAE grade 2 以上の肝胆道系障害を認める患者。
  - ⑦ CTCAE grade 2 以上の腎障害を認める患者。
  - ⑧ 無呼吸、無気肺、気管支閉塞、気管支痙攣を病態に含む呼吸器、胸郭および縦隔障害により、低酸素症を呈する（CTCAE grade2 以上）患者。
  - ⑨ 医学的治療を必要とする低血圧（CTCAE grade3 以上）。
  - ⑩ 空腹血糖が 250mg/dl 以上で、医学的治療を必要とするもの高血糖（CTCAE grade3 以上）。
  - ⑪ リハビリテーションを行う上で問題となる筋萎縮と関節拘縮。
- その他責任医師が移植に適さないと判断した場合その他責任医師が移植に適さないと判断した場合。

## 【別添 4】「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

### 7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目：

SF-36 の身体機能スコア (PF)

SF-36は、健康関連QOL (HRQOL: Health Related Quality of Life) を測定するための、科学的で信頼性・妥当性を持つ包括的尺度である。SF-36は、8つの健康概念を測定するための複数の質問項目から成り立っている。8つの概念とは、(1)身体機能(2)日常役割機能(身体) (3)体の痛み(4)全体的健康感(5)活力(6)社会生活機能(7)日常役割機能(精神) (8)心の健康である。

ベースライン、術後 24 週および術後 48 週の各時点の SF-36 の PF データに対して、時点による固定効果が 0 でないことを線形混合効果モデルにて評価する。モデルは変量切片モデルとし、当該係数に対する t 検定の自由度の算出方法は Kenward-Roger 法とする。有意水準は両側 5%とする。

AIS (American spinal injury association impairment scale) に基づく改善率

術前後での AIS の改善率を評価する。術前 AIS が A であったものが、術後 24 週および術後 48 週の各時点で AIS が B または C 以上に改善した被験者を改善陽性とする。改善率は、(改善陽性数)/(被験者数)\*100 とする。

AIS に基づく改善率については、統計的検定は行わず、当該改善率の推定値および Clopper-Pearson 法に基づく正確な信頼区間を算出する。

A (Complete) : 仙髄領域 (S4~S5) に知覚または運動機能が残存していない。

B (Incomplete) : 仙髄領域 (S4~S5) を含む神経学的損傷レベルより下位に知覚は残存しているが運動機能は残存していない。

C (Incomplete) : 神経学的損傷レベルより下位に運動機能は残存しているが Key muscle の半数以上が MMT3 未満である。

D (Incomplete) : 神経学的損傷レベルより下位に運動機能は残存し Key muscle の半数以上が MMT3 以上である。

E (Normal) : 知覚・運動機能は正常である。

### 【プロトコル治療の有効性判断】

これまでの報告では、完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対してリハビリテーションを実施しても、AIS 等の運動機能改善は見込めない。またリハビリテーション専門医においても完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対してリハビリテーションを実施しても、AIS 等の運動機能改善はないと認識されている。自家嗅粘膜移植術においても、Carlos Lima らが完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に対して、移植術前に週平均 30 時間以上のリハビリテーションを平均 30 週行ったが、AIS と ASIA motor score は認めなかった。われわれも 4 人の完全運動麻痺を呈する慢性期脊髄損傷患者に

対して、移植術前に週平均 35 時間以上のリハビリテーションを 8 週行ったが、AIS と ASIA motor score とともに改善は認めなかった。

一方、受傷後 1 年以上経過した完全運動麻痺を呈する脊髄損傷患者において、リハビリテーションを行った際に、4 人中 1 人で AIS C に改善したとの報告がある。しかしながら、この改善例は一部残存区域を認めるとの記載がある。完全麻痺に含まれるとはいえ、一部残存区域を認める場合は、残存軸索、再生軸索や軸索側枝による神経支配が残っており、リハビリテーションの効果に関しても大きな違いが出現するものと考えられる。上述した『完全運動麻痺患者ではリハビリテーションで改善を認めない』という報告では、一部残存区域は認めていない。

リハビリテーションの内容や一部残存区域の有無などの相違はあるが、受傷後 1 年以上経過した AIS A の患者にリハビリテーションを行った場合、被験者の 0% から 25% の割合で AIS が変化する可能性がある。そこで、本研究では AIS に関しては、改善率の閾値を 30% とした。

以上のことから、本試験では (1) SF-36 (PF) に関する主解析において統計的有意差が得られ、かつ (2) AIS に基づく改善率が 30% より高い場合、本プロトコル治療は有効であると判断する。

#### 副次評価項目

1) SF-36 の下位尺度である日常役割機能 (RP)、体の痛み (BP)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (RE)、心の健康 (MH) と、サマリースコアである身体的側面の QOL サマリースコア (PCS)、精神的側面の QOL サマリースコア (MCS)、役割／社会的側面の QOL サマリースコア (RCS)。

#### SF-36

下位尺度	略号	得点の解釈	
		低い	高い
身体機能 Physical functioning	PF	入浴または着替えなどの活動を自力で行うことが、とてもむずかしい	激しい活動を含むあらゆるタイプの活動を行うことが可能である
日常役割機能 (身体) Role physical	RP	過去 1 ヶ月間に仕事やふだんの活動をした時に身体的な理由で問題があった	過去 1 ヶ月間に仕事やふだんの活動をした時に、身体的な理由で問題がなかった
体の痛み Bodily pain	BP	過去 1 ヶ月間に非常に激しい体の痛みのためにいつもの仕事が非常にさまたげられた	過去 1 ヶ月間に体の痛みはぜんぜんなく、体の痛みのためにいつもの仕事がさまたげられることはぜんぜんなかった



## 「その他の有害事象」

AIS grade は日本神経内科学会専門医が評価する。

ASIA scoring は日本脳神経外科学会専門医または日本整形外科学会専門医が評価する。

SCIM は日本脳神経外科学会専門医または日本整形外科学会専門医または日本神経内科学会専門医のもと理学療法士または看護師が評価する。

### 観察・検査項目

#### スクリーニング

1)HRQOL (SF-36)：下位尺度点及びサマリースコア

2)ASIA scoring

3)AIS の grade

4)SCIM の得点

5)脊椎 MRI：損傷部位の数及び長さ

6)副鼻腔 CT：鼻腔内の障害の有無

7)鼻腔培養検査：MRSA、MRSE の有無

8)嗅覚検査：嗅覚閾値平均値

9)血液検査：

血球数（赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、血小板）

血液生化学検査（総蛋白、アルブミン、グロブリン、CK、AST、ALT、LD、ALP、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン、アミラーゼ、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、グルコース、HbA1C、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、Na、K、Cl、Mg、Ca、IP、CRP）

感染症検査（HBs 抗原（定量）、HBs 抗体（定量）、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV 抗体、CMV 抗体、梅毒（TPLA 法又は RPR 法））

ASIA STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISC) FORM

Patient Name: \_\_\_\_\_ Examiner Name: \_\_\_\_\_ Date/Time of Exam: \_\_\_\_\_

**MOTOR**

LEVEL	R	L
C5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SENSORY**

LEVEL	R	L
C5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NEUROLOGICAL LEVEL: \_\_\_\_\_ COMPLETE OR INCOMPLETE: \_\_\_\_\_ ZONE OF PARTIAL PRESERVATION: \_\_\_\_\_ SENSORY MOTOR: \_\_\_\_\_

### 術前

(スクリーニング検査結果を使用できる)

1)HRQOL (SF-36)：下位尺度点及びサマリースコア

2)ASIA scoring

3)AIS の grade

4)SCIM の得点

5)脊椎 MRI

6)副鼻腔 CT

7)筋電図 (EMG)：大腿四頭筋／前脛骨筋／大腿二頭筋／腓腹筋の波形の有無

8)体性感覚誘発電位 (SSEP)：後脛骨神経刺激での P37 波形の有無。P37 波形があればその潜伏時 (msec)。

9)運動誘発電位 (MEP)：大腿四頭筋／前脛骨筋での波形の有無

10) 嗅覚検査

11) 血液検査：

血球数

血液生化学検査

(注) スクリーニング時に同一項目の観察・検査が行われている場合、その結果を共用することができるものとする。

1 日後 (±0 日)

1) 血液検査：

血球数

血液生化学検査

1 週後 (±1 日)

1) 副鼻腔 CT

2) 血液検査：

血球数

血液生化学検査

2 週後 (±1 日)

1) 脊椎 MRI

2) 血液検査：

血球数

血液生化学検査

24 週後 (±14 日) 及び 48 週後 (±14 日)

1) HRQOL (SF-36)

2) ASIA scoring

3) AIS の grade

4) SCIM の得点

5) 脊椎 MRI

6) 副鼻腔 CT

7) 筋電図 (EMG)

8) 体性感覚誘発電位 (SSEP)

9) 運動誘発電位 (MEP)

10) 嗅覚検査

11) 血液検査：

血球数

血液生化学検査

中止時

1)HRQOL (SF-36)

2)ASIA scoring

3)AIS の grade

4)SCIM の得点

5)脊椎 MRI

6)副鼻腔 CT

7)筋電図 (EMG)

8)体性感覚誘発電位 (SSEP)

9)運動誘発電位 (MEP)

10)嗅覚検査

11)血液検査：

血球数

血液生化学検査



【別添5】「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」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：3年

予定症例数：10例

既の実績のある症例数：8例

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 年齢 40 歳 性別 (男)・女	胸髄損傷	(自) 2008年1月29日 (至) 2008年3月8日	軽快	1983年バイク事故にて第4/5胸髄損傷となる。2007年2月7日に自家嗅粘膜移植術施行。以後リハビリテーションを行っている。体幹の支持機能が改善し、日常生活動作の改善を認めた。
整理番号2 年齢 19 歳 性別 男・(女)	胸髄損傷	(自) 2008年1月31日 (至) 2008年3月8日	軽快	2005年7月9日に第7/8胸髄出血を発症。両下肢完全麻痺となる。2007年2月7日に自家嗅粘膜移植術施行。以後リハビリテーションを行っている。大腿筋膜張筋と中臀筋の筋収縮と股関節周囲の深部感覚の回復を認めている。体幹の支持機能が改善し、日常生活動作の改善を認めた。
整理番号3 年齢 25 歳 性別 (男)・女	胸髄損傷	(自) 2009年7月10日 (至) 2009年8月24日	軽快	2008年2月12日仕事中に5mの高さから転落し受傷。2009年7月17日に自家嗅粘膜移植術施行。以後リハビリテーションを行っている。現在下部腹直筋と腹斜筋の筋収縮を認めている。体幹の支持機能が改善し、日常生活動作の改善を認めた。
整理番号4 年齢 37 歳 性別 (男)・女	胸髄損傷	(自) 2010年3月19日 (至) 2011年3月5日	軽快	1999年11月オートバイにて転倒し受傷。2010年3月19日に自家嗅粘膜移植術施行。以後リハビリテーションを行った。大腿・下腿筋群での筋収縮を認めた。経頭蓋磁気刺激検査では、両下肢筋電図波形の出現を認め、大脳皮質から下肢筋までの神経軸索経路の再生を確認した。現在短下肢装具にて歩行可能となっている。

整理番号 5 年齢 25 歳 性別 (男)・女	胸髄損傷	(自) 2013年7月12日 (至) 2014年9月18日	軽快	2010年6月オートバイにて受傷。2013年10月4日に自家嗅粘膜移植術施行。以後リハビリテーションを行った。体幹の支持機能が改善し、日常生活動作の改善を認めた他、仰臥位にて下腿の随意伸展運動が可能となっている。
整理番号 6 年齢 40 歳 性別 男・(女)	胸髄損傷	(自) 2013年8月15日 (至) 2014年10月22日	軽快	2009年10月落馬にて受傷。2013年11月8日に自家嗅粘膜移植術施行。以後リハビリテーションを行った。大臀筋と大腿四頭筋の筋電図波形の出現を認めている。体幹の支持機能が改善し、日常生活動作の改善を認めた。
整理番号 7 年齢 32 歳 性別 (男)・女	胸髄損傷	(自) 2013年11月1日 (至) 2015年1月14日	軽快	2007年6月交通事故にて受傷。2014年1月31日に自家嗅粘膜移植術施行。以後リハビリテーションを行った。仰臥位にて下腿の随意伸展運動が可能となっている。下腿筋群より筋電図波形の出現を認めている。体幹の支持機能が改善し、日常生活動作の改善を認めた。仰臥位にて下腿の随意伸展運動が可能となっている。
整理番号 8 年齢 34 歳 性別 (男)・女	胸髄損傷	(自) 2014年2月5日 (至) 2015年5月5日	軽快	1995年に交通事故にて受傷。2014年5月23日に自家嗅粘膜移植術施行。以後リハビリテーションを行った。大臀筋、大腿・下腿筋群より筋電図波形の出現を認めている。体幹の支持機能が改善し、日常生活動作の改善を認めた。仰臥位にて下腿の随意伸展運動が可能となっている。

他 例 (病名ごとに記載すること)

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		(自)		

年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：10 例

大阪大学医学部附属病院と協力医療機関であるリハビリテーション病院での受け入れ可能な人数から考え、3 年間で集積可能な被験者数はおおよそ 10 例程度と予測される。実施施設の増加に伴い、1 年間に集積される被験者数は増加すると見込まれる。

主要評価項目をSF36のPFとし、ベースライン、術後24週、術後48週の各時点での測定が行われるため、経時変化データとして、その時間による固定効果が0でないことを線形混合効果モデルにて評価することを考えた。そして集積可能例数10例にてどの程度の検出力があるかをシミュレーションにて検討した。先行研究を参考に各パラメーターを次のように設定した。観測時点数を3、時点間の相関を0.3、誤差分布の標準偏差を4.4~5、ベースライン時のPFを12.24、有意水準を両側5%とし、各被験者にて切片のみが変化する変量切片モデルを想定し、係数に対するt検定の自由度の算出方法をKenward-Roger法として1000回のシミュレーションを行ったところ、80%以上の検出力が得られた。

有害事象発現確率に基づく計算結果は、8 例~12 例でどの程度の有害事象発生を観測できるかを計算した結果を下記に記す。ある有害事象は 1 被験者に 1 回しか発現しないと仮定し、有害事象発現者数は 2 項分布に従うと仮定する。この仮定のもと、当該有害事象発現確率を 5%、10%、20%および 30%とし、上記被験者数で試験を行ったとき、少なくとも 1 例で当該有害事象の発現を観測できる確率は表 1 のようになる。

被験者数	有害事象発現確率			
	5%	10%	20%	30%
8 例	33.7%	57.0%	83.2%	94.2%
10 例	40.1%	65.1%	89.3%	97.2%
12 例	46.0%	71.8%	93.1%	98.6%

**【別添6】「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」の治療計画  
(申請書類より抜粋)**

**6. 治療計画**

スクリーニング検査にて除外基準に該当しなければ、自家嗅粘膜移植術を施行する。自家嗅粘膜移植術を施行された被験者は、術後 48 週間、大阪大学医学部附属病院もしくは協力医療機関にてリハビリテーションを行う。

**①自家嗅粘膜移植術**

術前治療：手術実施日の1週間前からバクトロバン軟膏の鼻腔内塗布を行う。

手術：

- 1) 全身麻酔下に腹臥位にて手術を行う。脊髄損傷部位に存在する癒痕組織を摘出し、移植床を作成する。（「嗅粘膜組織の移植に関する手順書」参照）
- 2) 次に成人の場合被験者自身の嗅粘膜(3cm×3cm)を内視鏡下に摘出する。（「嗅粘膜組織の採取に関する手順書」参照）
- 3) 摘出した嗅粘膜を洗浄後、1-1.5mmに細切する。（「嗅粘膜組織の洗浄と細切に関する手順書」参照）
- 4) 移植床に移植する。（「嗅粘膜組織の移植に関する手順書」参照）

術後管理：

- 1) 術後1日の術部単純レントゲン写真2方向（正面側面）と術後脊髄MRI検査と頭部CT検査を施行する。さらにバイタルサイン、術部創局所の観察や血液検査等通常の脊髄手術に準じた術後管理を行う。
- 2) 自家嗅粘膜洗浄液培養検査よりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）またはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）が検出された場合、MRSAまたはMRSE髄膜炎の診断を行い、治療を開始する。（「自家嗅粘膜洗浄液培養検査よりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が検出された場合のMRSA髄膜炎の診断・治療に関する手順書」参照）。

**②リハビリテーション**

リハビリテーションは大阪大学医学部附属病院または協力病院で入院もしくは外来にて48週間は継続して行う。リハビリテーションは、5-8時間/日、40時間/週目標とする。患者個人のPerformance Status (PS) によりリハビリテーションの時間および強度を以下の通り規定する。

PS0-1：歩行訓練およびバイオフィードバック訓練を実施する。

PS2：歩行訓練およびバイオフィードバック訓練をPS1の50%以下の時間および強度で実施する。

PS3-4：歩行訓練およびバイオフィードバック訓練を中止する。

再開：PS0-2のリハビリテーションが実施できる場合。

Performance Status

Grade	Performance Status
0	無症状で日常生活ができ、制限をうけることがない。
1	軽度の症状があるが、軽労働はできる。
2	身の回りのことはできるが、時に少し介助が必要とする。軽労働はできない。日中の50%以上は起居している。
3	身の回りにある程度のことはできるが、しばしば介助が必要とする。日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要とする。

リハビリテーション内容は第1段階より開始し、第3段階まで行う。術後12週、24週、36週に各段階のリハビリテーションの到達度を判定する。各段階に到達度を満たした場合に、次の段階へのリハビリテーションに進むこととする。到達度の判定は術後12週、24週、36週に行う。判定は医師のもと、理学療法士または看護師が行う。

各段階のリハビリテーションの内容は以下の通り規定する。

①歩行訓練

第1段階：長下肢装具で平行棒内、歩行器さらにロフトランド杖使用による歩行訓練へとすすめる。

第2段階：短下肢装具で平行棒内から歩行器による歩行訓練へとすすめる。

第3段階：短下肢装具でロフトランド杖を使用した歩行訓練を開始する。

判定基準はそれぞれ以下の通り規定する。

第1段階判定：長下肢装具でのロフトランド歩行を確立し、短下肢装具での平行棒内立位が可能となる。

第2段階判定：短下肢装具での歩行器歩行を確立し、短下肢装具でのロフトランドを使用した立位が可能となる。

②筋電図バイオフィードバック訓練（各麻痺筋において）

第1段階：様々な姿勢や意識で筋収縮を試み、筋電図上で麻痺筋からの筋放電を誘発する。

第2段階：筋放電を認めた麻痺筋の筋放電量の増加と、第1段階とは異なる姿勢での筋放電の誘発を試みる。

第3段階：筋放電を認めた筋の随意運動を試み、筋力の増強をすすめる。

判定基準

第1段階判定：どのような姿勢でも構わないので、ある一定の姿勢で自分の意志で麻痺筋の筋放電を誘発できる。

第2段階判定：麻痺筋の筋収縮を手で触れて確認ができる。どのような姿勢でも、自分の意志で麻痺筋の筋放電を誘発できる。

【別添7】「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」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

先進医療名及び適応症：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療 両側下肢完全運動麻痺（AIS A）を呈する慢性期胸髄損傷	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	要（脳神経外科または整形外科）・不要
資格	要（日本脊髄外科学会専門医または日本脊椎脊髄病外科学会専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（1）年以上・不要 ただしリハビリテーションのみを行う施設では不要。
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（1）例以上・不要 〔それに加え、助手として（1）例以上・不要〕 ただしリハビリテーションのみを行う施設では不要。
その他（上記以外の要件）	本技術を実施する医師に関しては、5例以上の脊髄髄内腫瘍摘出術の術者としての経験を有する必要がある。ただしリハビリテーションのみを行う施設では不要。
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	要（脳神経外科または整形外科、ならびに耳鼻咽喉科、神経内科、病理診断科およびリハビリテーション科に相当する部門）・不要 ただしリハビリテーションのみを行う施設では脳神経外科または整形外科、ならびにリハビリテーション科のみで可。
実施診療科の医師数 注2)	要・不要 具体的内容：常勤専門医が2名以上
他診療科の医師数 注2)	要・不要 具体的内容：麻酔科標榜医1名以上
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	要（理学療法士5名、作業療法士3名、臨床検査技師1名）・不要
病床数	要（400床以上）・不要 ただしリハビリテーションのみを行う施設では150床以上
看護配置	要（7対1看護以上）・不要 ただしリハビリテーションのみを行う施設では10:1看護以上
当直体制	要（脳神経外科または整形外科ならびに麻酔科および耳鼻咽喉科の医師各1名）・不要 ただしリハビリテーションのみを行う施設では不要
緊急手術の実施体制	要・不要

	ただしリハビリテーションのみを行う施設では不要
院内検査（24時間実施体制）	要・不要 ただしリハビリテーションのみを行う施設では不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <del>不要</del> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：月1回 リハビリテーションのみを行う施設では随時開催でも可。
医療安全管理委員会の設置	要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 1 症例以上）・不要 ただしリハビリテーションのみを行う施設では不要
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）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嗅粘膜採取に関しては、1）5年以上の耳鼻咽喉科の経験を有する日本耳鼻咽喉科学会専門医であり、2）5例以上の内視鏡下鼻・副鼻腔手術V型の経験を有する必要がある。</li> <li>・ 当該技術の経験症例数は、1）1例以上の経験のある術者のもとで、2）助手または術者として1例以上の必要がある。</li> <li>・ リハビリテーションを行う施設においては、1）脳血管リハビリテーション管理Ⅰが認められている施設であり、2）日本リハビリテーション学会専門医1名以上の必要がある。</li> <li>・ リハビリテーションに関しては、5年以上のリハビリテーション科の経験を有する日本リハビリテーション学会専門医の必要がある。</li> </ul>
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <del>不要</del>
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。