

先進医療専門家会議における第2項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用 ^{※1※2} （「先進医療に係る費用」）	保険給付される費用 ^{※2} （「保険外併用療養費」）	総評	その他 （事務的対応等）
261	樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法【適応拡大】	腫瘍抗原を発現する消化管悪性腫瘍（食道がん、胃がん又は大腸がんに限る。）、進行再発乳がん又は肺がん 【適応拡大】肝臓がん（転移性含む）、膵臓がん、胆道がん	13万円 （1回）	2万5千円	適	別紙1
265	自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療	下肢完全運動麻痺を呈する、受傷後6ヶ月以上経過した脊髄損傷	75万2千円 （1回）	112万7千円	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療（高度医療）」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

先進医療の名称	樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法
適応症	
<p>腫瘍抗原を発現する消化管悪性腫瘍（食道がん、胃がん又は大腸がんに限る。）、進行再発乳がん又は肺がん</p> <p>【適応拡大】<u>肝臓がん</u>（転移性含む）、<u>膵臓がん</u>、<u>胆道がん</u></p>	
内容	
<p>(先進性)</p> <p>樹状細胞は強力な抗原提示細胞として発見され、癌抗原を提示して生体内での特異的免疫応答を誘導する。この樹状細胞に、癌特異抗原のアミノ酸配列をもとに合成した人工抗原ペプチドや自己腫瘍から抽出した自己癌抗原ペプチドをパルスして抗原提示させることにより作成された樹状細胞がんワクチンの投与により、がん患者の生体内で特異的免疫応答を誘導し抗腫瘍効果を発揮することが確認されており、副作用の少ない先進的な治療法と考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p>消化器悪性腫瘍患者の末梢血単核細胞を白血球成分採取装置(アフエレーシス)により採取し、無菌細胞調製室 (CPC)にて比重遠心法にて混入赤血球を除去後にフラスコに2時間静置した後のフラスコ付着細胞にヒトGM-CSFとIL-4を添加して6日間培養して未熟樹状細胞を誘導する。その後、人工抗原ペプチドもしくは自己癌抗原ペプチドをパルスして、さらに24時間培養して成熟樹状細胞を誘導し、樹状細胞がんワクチンを作成する。この樹状細胞がんワクチンを患者そけい部に皮内投与する。がんワクチン投与は3週ごとに行い、がんワクチン接種部の皮膚反応が10mm以上となることを目標とする。なお、人工抗原ペプチドは個々の患者の癌組織にて発現が確認された癌抗原を選択し、個々の患者のHLA型に適合したペプチドを使用する。</p> <p>(効果)</p> <p>当院にて実施した患者62症例において樹状細胞がんワクチンの投与が実施され、重篤な副作用を認めず安全に実施され、画像検査上腫瘍径の縮小が確認されており、有効な治療法となることが期待される。</p> <p>(先進医療に係る費用)</p> <p>130,000円（1回分）</p> <p>(実施科)</p> <p>血液内科、消化器内科、呼吸器内科、呼吸器外科、消化器外科、乳腺外科、<u>腫瘍内科</u></p>	

先進医療評価用紙（第1号）

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法
適 応 症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有 効 性	A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技 術 的 成 熟 度	A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
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	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input 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、 A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <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 ・ 否 コメント： 海外からの報告でも、もはや治療手段のない消化器固形癌の患者にも有意に延命効果があると考えられている。

先進医療評価用紙（第2号）

当該技術の医療機関の要件（案）

先進医療名及び適応症： 樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （血液内科、消化器内科、呼吸器内科、呼吸器外科、消化器外科、乳腺外科又は腫瘍内科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （血液専門医、消化器病専門医、呼吸器専門医、呼吸器外科、消化器外科専門医、乳腺外科専門医又はがん薬物療法専門医）・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 checked="" type="checkbox"/> （ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ 5 ）例以上・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）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （血液内科、消化器内科、呼吸器内科、呼吸器外科、消化器外科、乳腺外科又は腫瘍内科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容： 常勤の医師2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容： 病理部門が設置され、病理医が1名以上 輸血部門が設置され、常勤の医師が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）	<input checked="" type="checkbox"/> （専任の細胞培養を担当するものが配置され、院内で細胞培養を実施していること）・不要
病床数	要（ ）床以上・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （ ）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 15 症例以上）・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）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	<input checked="" type="checkbox"/> （ 6月間又は 10症例までは、毎月報告）・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。

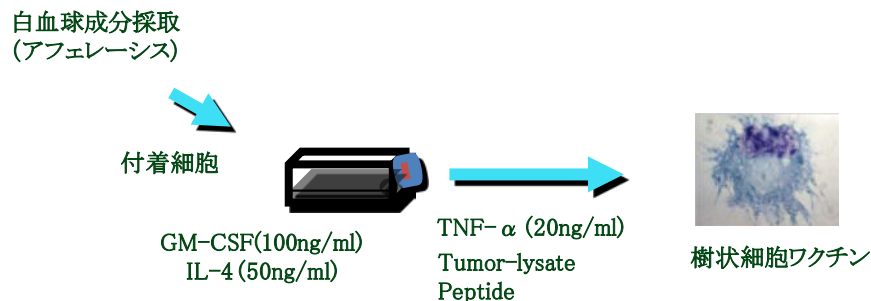
樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法

【先進性】

本年度ノーベル賞受賞のSteinman教授によって発見された樹状細胞は、強力な抗原提示細胞である。この樹状細胞と、人工抗原ペプチドや自己癌抗原ペプチドを用いてワクチンを作成する。このワクチンを投与することにより、がん患者の生体内で特異的免疫応答を誘導し抗腫瘍効果を発揮することが確認されており、副作用の少ない先進的な治療法と考えられる。

【概要】

末梢血単核細胞を白血球成分採取装置により採取し、無菌細胞調製室(CPC)にて比重遠心法にて混入赤血球を除去後にフラスコに2時間静置した後のフラスコ付着細胞にヒトGM-CSFとIL-4を添加して6日間培養して未熟樹状細胞を誘導する。その後、人工抗原ペプチドもしくは自己癌抗原ペプチドをパルスして、さらに24時間培養して成熟樹状細胞を誘導し、樹状細胞がんワクチンを作成する。作成ワクチンは鼠径または腋窩に皮下注射する。



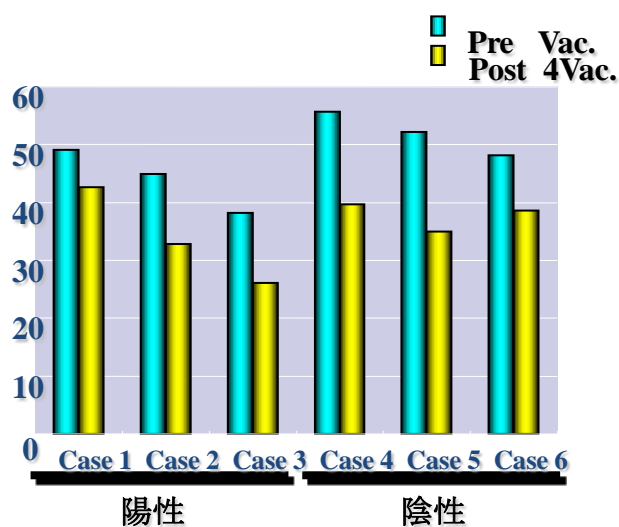
【効果】 当院にて実施した患者17症例において樹状細胞がんワクチンの投与が実施され、重篤な副作用は認めず安全に実施された。

画像検査上腫瘍径の縮小が5症例で確認されており、有効な治療法となることが期待される。

Steinman 教授は自身の膵臓癌に対し樹状細胞ワクチン療法を施行し4年間の延命を果たしたと報道されているように有効な治療となる事が期待されています

【参考① 樹状細胞ワクチン療法の有用性について】

肝内胆管癌に対するワクチン療法による免疫応答と臨床効果の関連性を検討した。(対象)肝内胆管癌根治術後、補助療法として免疫療法を施行した38例(方法)DTH反応陽性例(陽性群)と陰性例(陰性群)のリンパ球比率、抑制性T細胞比率の推移と臨床効果との関連を検討した。(結果)陽性群は22例、陰性群は16例であった。DTH陽転化までの平均ワクチン回数は3.6回であった。ワクチン開始前と4回投与後のリンパ球%の推移は、陽性群では2倍の増加を認め、陰性群では1.7倍に留まった。対象症例中6例にT細胞サブセットの推移を検討した。両群でCD4陽性細胞の減少とCD8陽性細胞の増加を認めた。抑制性T細胞は、陽性群で減少し、陰性群では僅かに増加した。陽性群は陰性群に比し無再発生存と累積生存の延長を認めた。(結語)DTH反応の有無によって臨床効果には大きな差を認めリンパ球%の増加率や抑制性T細胞変化が臨床効果の違いとして現れている可能性があると考えられた

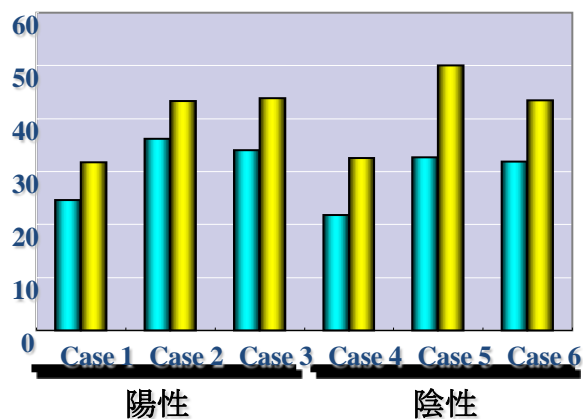


上図は樹状細胞ワクチンを施行前後のCD4リンパ球比率を示す

下図は樹状細胞ワクチン施行前後のCD8リンパ球比率を示す

ワクチン療法施行することでCD4は減少しCD8が増加する

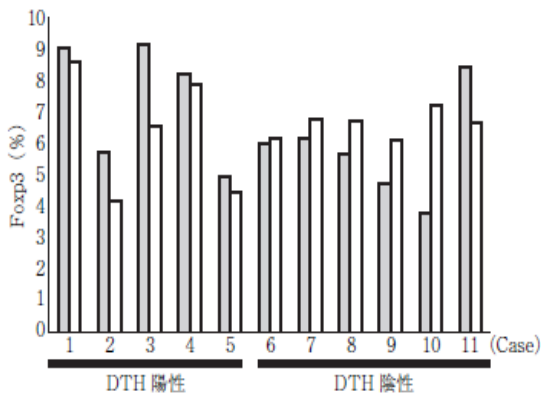
CD8の増加が抗腫瘍効果発現に関与していることが示唆される



A Study of relationship between immuno-response and Dendritic Cell based vaccination
 Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Medical University
 Yoshihito Kotera, Masakazu Yamamoto, Atsushi Aruga
 癌の臨床 55巻11号 779-784、2010.06

【参考② 樹状細胞ワクチン療法の有用性について】

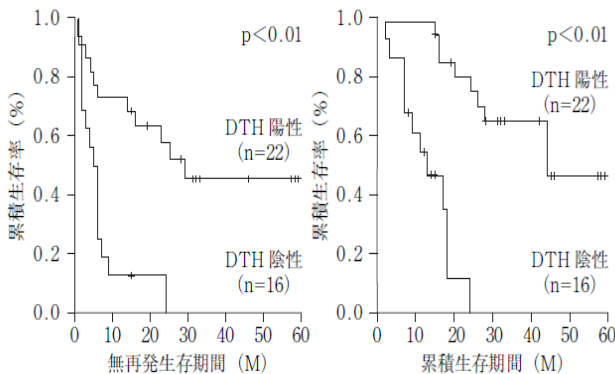
肝内胆管癌の予後は極めて不良であり、術後早期から再発するため、2000年より樹状細胞ワクチン療法と活性化自己リンパ球療法の併用を術後補助療法として積極的に採用し、ワクチン療法施行中にDTH反応陽性例と陰性例を認めること、陽性例においては良好な臨床効果を認めていることを報告してきた。今回、ワクチン療法による免疫応答と臨床効果の関連性を検討した。2000～2005年に当科にて切除された肝内胆管癌89例中、免疫療法を施行した38例を対象とし、DTH反応陽性例（陽性群）と陰性例（陰性群）に分け、それぞれのリンパ球比率、制御性T細胞比率の推移と無再発生存期間、累積生存期間などの臨床効果との関連を検討した。結果：ワクチン開始前と4回投与後のリンパ球%の推移を検討すると、陽性群では2倍の増加を認め、陰性群では1.7倍にとどまった。また、両群でCD4陽性細胞の減少とCD8陽性細胞の増加を認めた。制御性T細胞マーカーのFoxp3陽性細胞は、陽性群では減少するのに対し、陰性群ではわずかに増加した。陽性群は陰性群に比し無再発生存と累積生存の延長を認めた。DTH反応の有無によって臨床効果には大きな差を認め、DTH反応陰性群ではリンパ球%の増加率は少なく、制御性T細胞の増加が示唆された。これらが臨床効果の違いとして現れている可能性があると考えられた



上段の図はワクチン施行例における抑制性T細胞の比率を示してある

下段はワクチン療法施行した、肝内胆管癌の生存曲線である

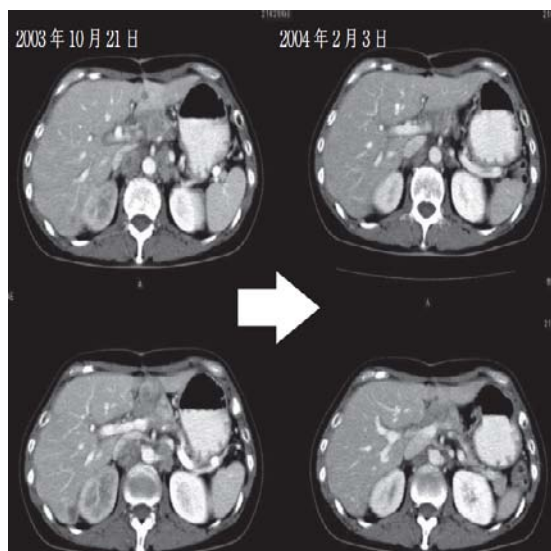
ワクチン療法施行することで、抑制性T細胞が減少し、抗腫瘍効果が高められ、生存率の延長を認める事が示された



Dendritic Cell Vaccine for Intrahepatic Cholangio Cellular Carcinoma— A Study of Relationship between Immuno—Reaction and Clinical Outcome: Yoshihito Kotera * 1, Yumi Kougen * 2, Atsushi Aruga * 1 and Masakazu Yamamoto * 1 (* 1Dept. of Surgery, and * 2Dept. of Institute of Gastroenterology, Tokyo Medical University)
Jpn J Cancer Chemother 36(12): 1964 — 1966, November, 2009

【参考③ 樹状細胞ワクチン療法の有用性について】

要旨 症例は53歳、女性。進行胆嚢癌の診断にて当院を受診。CT検査にて多発リンパ節転移と動脈浸潤を認め、Stage IVbの診断であったが、本人および家族の強い希望にて胆嚢病巣のみを切除し、術後免疫療法を施行した。術後、DUPAN-2は6,800 U/mLまで上昇し、肝転移病巣が出現したが、tumor-lysateをパルスした樹状細胞ワクチンとS-1の投与により、DUPAN-2は980 U/mLに減少しCT検査にて肝転移巣の消失とリンパ節転移の縮小を認めた。しかし自己腫瘍抗原に代わって、MUC-1ペプチドを使用してから徐々にCEA値の上昇とリンパ節転移巣の増大を認め、術後約1年で永眠された。DUPAN-2の上昇は認めず、肝転移巣の増悪も認められなかった。腫瘍における抗原性の変化と転移巣間での抗原性の多様性がうかがえる症例と考えられた。



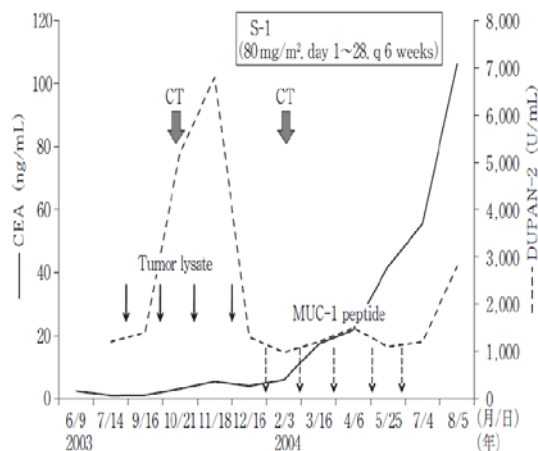
進行胆嚢癌の胆嚢病巣切除後の肝・リンパ節転移に対しワクチン療法施行した臨床経過報告

上図は肝転移及びリンパ節転移が消失したことを示す

下図は腫瘍マーカーの推移を示す

ワクチン療法によって肝転移・リンパ節転移の縮小を認めるも、腫瘍マーカーの推移から腫瘍の抗原性の変化を認め再増悪した

ワクチン療法は抗原特異性を持つことが示された。そのため副作用等は少ない事が予想された。



The Case of Tumor Escape Mechanism by Changing Their Tumor-Associated Antigens:
 Ryuji Suzuki, Yoshito Kotera, Nobuhiro Takeshita, Norimasa Matsushita, Ryuji Okuyama, Atsushi Aruga
 and Masakazu Yamamoto (Dept. of Surgery, Tokyo Women's Medical University)
 Jpn J Cancer Chemother 36(12): 1988 - 1990, November, 2009

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	
<p>下肢完全運動麻痺を呈する、受傷後 6 ヶ月以上経過した脊髄損傷</p>	
内容	
<p>(先進性)</p> <p>脊髄損傷によって脊髄に非可逆的な損傷が及ぶと四肢の運動及び知覚麻痺や膀胱直腸障害等の回復は望めない。これまでに骨髄細胞を用いた臨床研究や、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を解決した、有効性の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。そのような状況の中、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、神経幹細胞、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。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。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プログラムを遂行し、軸索再生と新たに獲得された神経回路の維持の為訓練を行っていく。</p> <p>(効果)</p> <p>アメリカ脊髄損傷協会(ASIA)が開発したASIA機能障害尺度と神経生理学的検査での改善が期待できる。Carlos Limaらは20名の両下肢完全運動麻痺の脊髄損傷慢性期患者に自家嗅粘膜移植を施行し、術後12～45ヵ月(平均27.7ヵ月)の観察期間で、ASIA 分類において 6 名がAからCへ、3 名がBからCへ、そして 2 名がAからBへと回復している。2010年4月までに我々は計4例に自家嗅粘膜移植術を施行している。筋電図測定では、4例中1例で下部腹直筋と大腿筋膜筋膜張筋で筋電図波形が出現し、別の 1 例では下部腹直筋の筋電図波形の出現を認めている。またもう 1 例では大腿・下腿筋群で筋電図波形の出現を認めている。研究参加期間を終えた 2 例のうち 1 例は、現在元の職場で元の仕事をしており、通院によるリハビリを継続している。もう 1 例は現在通院リハビリ継続中である。</p> <p>(先進医療に係る費用)</p> <p>752,300円</p> <p>(実施科)</p> <p>脳神経感覚器外科学講座</p>	

先進医療評価用紙（第1号）

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
適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的 成熟度	A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
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	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input 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、 A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <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 ・ 否 コメント： 合併症として報告されている感染への対策を十分に講じておく必要がある。

先進医療評価用紙（第2号）

当該技術の医療機関の要件（案）

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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （脳神経外科又は整形外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （脳神経外科専門医又は整形外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 10 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 3 ）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ 3 ）例以上・不要 助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （脳神経外科又は整形外科並びに麻酔科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、病理診断科及び泌尿器科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容： 常勤の専門医2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容： 麻酔科標榜医
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （臨床検査技師1名）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （20床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （ 10 対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （ ）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 3 症例以上）・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）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	<input checked="" type="checkbox"/> （ 6 月間又は 10 症例までは、毎月報告）・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」の欄を記載すること。

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。

「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」

についての意見書

脊髄損傷は、非可逆的な損傷により、四肢の運動及び感覚麻痺、膀胱直腸障害などによる著しいADLの低下をきたす一方で、リハビリテーション以外の有効な治療法がなく、新たな治療法の出現が待ち望まれている。

本技術は、嗅粘膜を用い脊髄損傷部へ移植することにより脊髄神経再生を促すものである。嗅粘膜は嗅神経の再生機能を担っていることから、神経幹細胞やその他の神経再生に関与する組織を含んでおり、慢性期脊髄損傷治療に必要な条件を満たしていると考えられる。

これまでの海外での知見、国内での知見を勘案すると、有効性・安全性等については、別紙に記載するとおりであり、慢性期脊髄損傷の患者に限り先進医療を実施することは妥当と考える。

一方で、合併症として報告されている感染への対策を十分に講じておく必要があることや、多数の診療科の協力が必要であることなどから、比較的大規模な医療機関において実施されることが妥当と考えられる。

先進医療専門家会議 構成員 戸山 芳昭

先進医療名称：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療

先進性

脊髄損傷による完全運動麻痺患者への治療法はリハビリテーション以外になく、再生医療として期待されるiPS等の幹細胞治療も慢性期には効果を示さない。

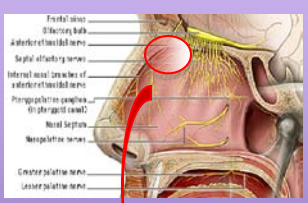
嗅粘膜組織は嗅神経の再生機能を担っており、**神経幹細胞**、**神経栄養因子**と軸索形成に寄与する**嗅神経鞘細胞**と**細胞外マトリックス**を含んでいる。嗅粘膜組織は慢性期脊髄損傷治療に必要とされる**神経細胞の補填**、**軸索伸長因子**と**軸索伸長する足場**の条件を満たしている。脊髄神経再生の移植片として有用である。

自家嗅粘膜移植法は、リスボンと大阪大学で臨床研究が施行されてきた。倫理的問題また移植による拒絶反応もない。我々は2007年より臨床研究を開始し、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。

概要

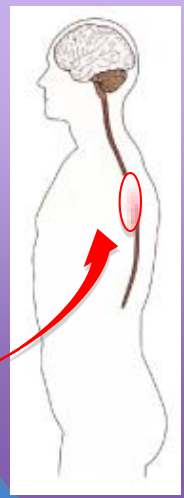
評価項目：ASIA score(米国脊髄損傷協会評価スコア)、MRI、筋電図、MEP(運動誘発電位)、SEP(体性感覚誘発電位)、MEG(脳磁図)、他より安全性と有効性を評価

内視鏡による自家嗅粘膜の採取



内視鏡で採取した嗅粘膜を細切
嗅覚は術後24週で回復

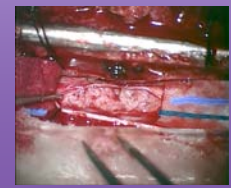
脊髄損傷部へ移植



脊髄損傷部位の瘢痕組織を切除し、採取した患者自身の嗅粘膜をその摘出腔に移植する



摘出腔



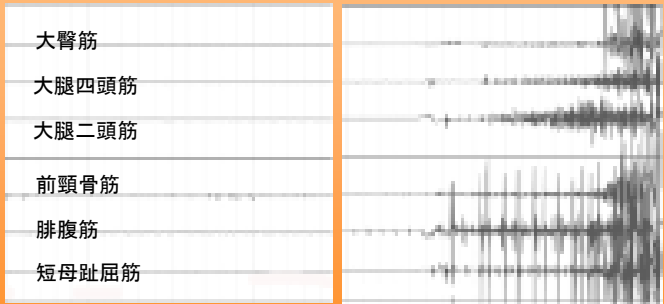
移植後

移植後、専門施設で48週間のリハビリテーション

期待される効果

術前

術後48週



下腿筋群で随意筋電図波形出現

完全両下肢運動麻痺脊髄損傷慢性期患者4名において

- ・体幹支持能力の向上し、日常生活が改善(4名)
- ・ASIA score A→Cと改善(2名)
- ・大腿屈曲(2名)と下腿伸展が可能(1名)
- ・装具下での歩行(杖歩行)可能(2名)

MRI



術前



術後72週

術後感染・腫瘍発生なし

【嗅粘膜移植の有用性について】

Background/objective. Basic science advances in spinal cord injury (SCI) are leading to novel clinical approaches. The authors report a prospective, uncontrolled pilot study of the safety and outcomes of implanting olfactory mucosal autografts (OMA) in 20 patients with chronic, sensorimotor complete or motor complete SCI. **Methods.** Seven paraplegic and 13 tetraplegic subjects (17 men and 3 women; 19-37 years old) who sustained a traumatic SCI 18 to 189 months previously (mean = 49 months) were enrolled. Preoperative rehabilitation that emphasized lower extremity stepping using either overground walking training or a robotic weight-supported treadmill training was provided for 25 to 39 hours per week for a median of 4 months at 3 sites. No change in ASIA Impairment Scale (AIS) motor scores for the lower extremities or AIS grades of completeness was found. OMAs were transplanted into 1.3- to 4-cm lesions at C4-T12 neurological levels after partial scar removal. Therapy was continued postoperatively. Preoperative and postoperative assessments included AIS scores and classification, electromyography (EMG) of attempted voluntary contractions, somatosensory evoked potentials (SSEP), urodynamic studies with sphincter EMG, spinal cord magnetic resonance imaging (MRI), and otolaryngology and psychology evaluations. The Functional Independence Measure (FIM) and Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI) were obtained in 13 patients. **Results.** All patients survived and recovered olfaction. One patient was rehospitalized for aseptic meningitis. Minor adverse events occurred in 4 others. The mean duration of follow-up was 27.7 months (range = 12-45 months). By MRI, the lesion site was filled in all patients with no neoplastic overgrowth or syringomyelia. AIS grades improved in 11 of 20 patients, 6 (A → C), 3 (B → C), and 2 (A → B), and declined in 1 (B → A). Improvements included new voluntary EMG responses (15 patients) and SSEPs (4 patients). Scores improved in the FIM and WISCI (13/13 tested), and urodynamic responses improved in 5 patients. **Conclusion.** OMA is feasible, relatively safe, and possibly beneficial in people with chronic SCI when combined with postoperative rehabilitation. Future controlled trials may need to include a lengthy and intensive rehabilitation arm as a control.

Table 4. Summary of Outcome Measures

	Pre ± SD	Post ± SD	Post-Pre	N	Z
ASIA motor arms (tetraplegics)	19.0 ± 14.5	23.5 ± 13.3	4.54	13 ^a	-2.59
ASIA motor legs	0	4.95 ± 7.1	4.95	20 ^a	-2.67
Paraplegics	0	9.3 ± 8.8	9.3	7	
Tetraplegics	0	2.6 ± 4.9	2.6	13	
ASIA light touch	42.7 ± 19.5	60.7 ± 28.0	18.0	20 ^a	-2.82
Paraplegics	56.4 ± 10.5	80.0 ± 20.6	23.6	7	
Tetraplegics	35.4 ± 19.5	50.4 ± 26.5	15.0	13	
ASIA pin prick	38.9 ± 19.3	54.6 ± 29.8	15.75	20 ^a	-2.8
Paraplegics	56.1 ± 10.7	77.4 ± 22.3	21.3	7	
Tetraplegics	29.6 ± 16.4	42.4 ± 26.3	12.8	13	
WISCI	0.15 ± 0.38	7.3 ± 2.6	7.15	13 ^b	-3.19
Paraplegics	0	9.6 ± 1.5	9.6	5	
Tetraplegics	0.3 ± 0.5	5.9 ± 2.0	5.6	8	
FIM	71.8 ± 20.9	86.8 ± 25.9	15.0	13 ^b	-3.18
Paraplegics	90 ± 12.2	110 ± 9.0	20.0	5	
Tetraplegics	60.5 ± 16.9	72.3 ± 21.8	11.8	8	

Abbreviations: SD, standard deviation; WISCI, Walking Index for Spinal Cord Injury; FIM, Functional Independence Measure.

ASIA: アメリカ脊髄障害協会機能尺度 FIM: 機能自立度評価 WISCI: 歩行能力評価

術前リハビリテーションを行い、運動機能改善の認められなかった7人の胸髄損傷患者と13人の頸髄損傷患者に対し嗅粘膜移植術を施行した。

上図は術前と術後のASIA、WISCIとFIMを比較したものである。

本研究の結果から慢性期脊髄損傷患者に嗅粘膜移植術と術後のリハビリテーションを行うことで、運動機能が改善する可能性が示された。

出典: **Olfactory Mucosal Autografts and Rehabilitation for Chronic Traumatic Spinal Cord Injury**

Carlos Lima, MD, Pedro Escada, MD, José Pratas-Vital, MD, Catarina Branco, MD, Carlo Alberto Arcangeli, MD, Giovanna Lazzeri, MD, Carlos Alberto Santana Maia, MD, Clara Capucho, MD, Armando Hasse-Ferreira, MD, and Jean D. Peduzzi, PhD

Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisbon, Portugal

Neurorehabil Neural Repair. 2010 Jan;24(1):10-22

先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・ 医療機器情報	保険給付されない 費用 ^{※1※2} (「高度医療に係る費用」)	保険給付される 費用 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	総評	その他 (事務的 対応等)
035	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術	軟骨無形成症などの骨系統疾患、下肢長不等により骨延長術の適応のある症例	一般名：骨髄由来骨形成細胞・担体複合体 (薬事未承認)	36万1千円 (1回)	168万3千円	適	別紙3

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

高度医療の名称	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
適応症	軟骨無形成症などの骨系統疾患、下肢長不等により骨延長術の適応のある症例
内容	<p>(先進性)</p> <p>著しい低身長あるいは脚長差を有する疾患に対して骨延長術は有効な治療法であるが、緩序に延長することが必須なため治療期間は長期にわたる。長期間の治療期間中には、感染や関節拘縮、仮骨形成不全などさまざまな合併症が生じやすい。骨延長術に伴う合併症は、ほとんどが延長部位の仮骨形成不全に由来する。したがって、延長部位の骨形成をいかにして促進させるかが骨延長術正否の鍵となる。</p> <p>骨延長術における骨形成促進に関して、組織工学的手法を用いた細胞移植の併用はこれまでに報告がない。骨延長術における治療期間の短縮を目的として、骨形成能を有する骨髄間葉系幹細胞と、細胞増殖因子を豊富に含む多血小板血漿による組織工学的手法を用いた骨再生療法を開発した。本法は侵襲が小さく安全性も高いことに加え、有効な仮骨形成が獲得でき、治療期間の短縮が期待できる先進性の高い医療技術と考える。</p> <p>(概要)</p> <p>骨延長術時に骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清含有の骨芽細胞誘導培地にて3週間培養し骨芽細胞へ分化誘導する。多血小板血漿は移植前日に自己静脈血より遠心分離法により精製する。培養細胞の安全性を確認後、培養細胞と多血小板血漿を混合してトロンビン、カルシウムとともに骨延長部位に注射により移植して、早期に骨形成を促す治療法である。</p> <p>(効果)</p> <p>本院で施行した骨髄細胞移植を併用しない従来の骨延長術は35例68肢であり、平均のHealing Index (1cm延長するのに要する期間)は低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ37.7日/cm、69.4日/cmであった。一方、本法を併用した骨延長術41例74肢の平均Healing Indexは低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ31.0日/cm、37.1日/cmであり、治療期間は著明に短縮した。低身長症では、平均で9cmの延長を行っているので、Healing Indexが6.7日/cm (37.7-31.0)と小さくなると6.7日/cm×9cm=60.3日すなわち約2カ月の治療期間が短縮することとなる。</p> <p>本法では骨髄細胞、多血小板血漿ともに自家組織であるため、感染や免疫反応の危険性が少なく安全性が高い。さらに、注射による移植であるためきわめて侵襲が少ない。本法は、骨形成を促進する新しい低侵襲治療法として、従来の同種骨あるいは自家骨移植の代用となり得る可能性を秘めている。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>360,900円</p>
申請(調整)医療機関	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

【別添】「軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する
培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術」の被験者の適格基準及び選定方法
(申請書類より抜粋)

骨欠損のため骨延長術を要する 30 歳以下の症例が適応となる。

具体的には軟骨無形成症、軟骨低形成症などの各種骨系統疾患に伴う著しい低身長の症例、あるいは外傷や先天性疾患による左右の下肢長差を有する症例である。

ただし、 $-3SD$ 以上の低身長症例、3cm 未満の脚長差を有する症例は除外する。

またスクリーニング検査により、HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBV 抗原陽性、梅毒トレポネーマ陽性など、ウィルス感染症（キャリアを含む）を有する症例も除外する。

また、精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と思われるもの、および 200ml 採血の安全性を考慮して体重 20kg 未満の症例も除外する。

適格基準を満たすものに説明文書に基づいて説明し、同意を得たのちに当試験に参加する。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" 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="text-align: center; font-size: 2em;">[</div> <div style="text-align: center; font-size: 2em;">]</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 ・ 否 コメント: 従来の方法に比べて有効性が高く、低侵襲の上に安全性も確認されており、十分に先進技術・医療に値する技術である。

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

「軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術（高度医療整理番号 035）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

名古屋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、本会議で安全性・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. 高度医療の概要

高度医療の名称：軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術	
適応症：軟骨無形成症などの骨系統疾患、下肢長不等により骨延長術の適応のある症例	
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>著しい低身長あるいは脚長差を有する疾患に対して骨延長術は有効な治療法であるが、緩序に延長することが必須なため治療期間は長期にわたる。長期間の治療期間中には、感染や関節拘縮、仮骨形成不全などさまざまな合併症が生じやすい。骨延長術に伴う合併症は、ほとんどが延長部位の仮骨形成不全に由来する。したがって、延長部位の骨形成をいかにして促進させるかが骨延長術正否の鍵となる。</p> <p>骨延長術における骨形成促進に関して、組織工学的手法を用いた細胞移植の併用はこれまでに報告がない。骨延長術における治療期間の短縮を目的として、骨形成能を有する骨髄間葉系幹細胞と、細胞増殖因子を豊富に含む多血小板血漿による組織工学的手法を用いた骨再生療法を開発した。本法は侵襲が小さく安全性も高いことに加え、有効な仮骨形成が獲得でき、治療期間の短縮が期待できる先進性の高い医療技術と考える。</p> <p>(概要)</p> <p>骨延長術時に骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清含有の骨芽細胞誘導培地にて3週間培養し骨芽細胞へ分化誘導する。多血小板血漿は移植前日に自己静脈血より遠心分離法により精製する。培養細胞の安全性を確認後、培養細胞と多血小板血漿を混合してトロンビン、カルシウムとともに骨延長部位に注射により移植して、早期に骨形成を促す治療法である。</p> <p>(効果)</p> <p>本院で施行した骨髄細胞移植を併用しない従来の骨延長術は35例68肢であり、平均のHealing Index（1cm 延長するのに要する期間）は低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ 37.7 日/cm、69.4 日/cm であった。一方、本法を併用した骨延長術41例74肢の平均Healing Index は低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ 31.0 日/cm、37.1 日/cm であり、治療期間は著明に短縮した。低身長症では、平均で9cmの延長を行っているので、Healing Index が6.7 日/cm（37.7-31.0）と小さくなると6.7 日/cm×9cm=60.3 日すなわち約2カ月の治療期間が短縮することとなる</p> <p>本法では骨髄細胞、多血小板血漿ともに自家組織であるため、感染や免疫反応の危険性が少なく安全性が高い。さらに、注射による移植であるためきわめて侵襲が少ない。本法は、骨形成を促進する新しい低侵襲治療法として、従来の同種骨あるいは自家骨移植の代用となり得る可能性を秘めている。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>360,900円</p>	
申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成23年7月13日(水) 16:00～17:00
(第25回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家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25回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第25回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

名古屋大学医学部附属病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、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高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 035)

評価委員 主担当：竹内
副担当：金子 副担当：佐藤 技術委員：越智、松山

高度医療の名称	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	骨延長術時に骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清下で培養し骨芽細胞へ分化誘導する。 細胞の安全性を確認後、自己血より精製した多血小板血漿とともに骨延長部位に移植し、早期に骨形成を促す治療法である。

【実施体制の評価】 評価者：金子

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。） PRPをスcaffordと細胞増殖因子として用いる点が斬新であり、先行する臨床研究において良好な成績が得られている。治療期間の短縮、合併症の軽減が期待でき、臨床に直結する有望な研究である。別添の質疑応答を経て、問題点が解消されたので、適とする。		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者：越智

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。） 2002 年より培養骨髄細胞と PRP にトロンビンとカルシウムを加え移植する方法で骨延長術（40 肢 70 骨以上）の治療にかかる期間の短縮を行い、その有効性と安全性の実績を有している。		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。） 我が国における骨再生の臨床研究を牽引する素晴らしいプロトコールだと思います。実施にあたり、問題となりそうな点については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、疑義が解消されたので「適」とします。		
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：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	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。） 当初、説明文書の項目名、小児用説明文書の内容、同意書における小児のいわゆるアセント欄など、いくつか気になる点があったが、事務局を通じてやりとりをした結果、すべて改善された。 患者相談等の対応についても、適当であると考え。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
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。）		

【プロトコールの評価】 評価者：竹内

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：本臨床試験では、無作為化比較試験実施は適切ではなく、ヒストリカルコントロールとの比較試験は適切であると判断致します。症例数設定根拠では、35例68骨データから算出されており、治療細胞の均一化等を考慮し、独立データモニタリング委員会が設置され、本試験のデザイン（症例数、被験者の背景）、有効性、安全性が検討され、本試験継続が審議されることは重要であると判断いたします。		
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。）		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

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		予定試験期間		
実施条件： 本臨床研究に参加される被験者の背景因子がばらつく可能性があるため、5症例毎に高度医療事務局に報告して頂くこととする。必要に応じて、高度医療評価会議に報告し、同会議において評価を行う。				
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。）				

高度医療 035 に対する第 25 回高度医療評価会議における指摘事項に対する回答

高度医療技術名：

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

平成 23 年 9 月 1 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 鬼頭浩史

1. 効果安全性評価委員会及び独立データモニタリング委員会の役割を明確にし、メンバーも含め再考すること。

【再考の際、考慮していただきたい事項】

- ・全く試験に関連していない(独立した)先生にみていただいて判断していただくこと。
- ・同一整形外科で診療グループが違うだけの助手の先生では問題があること。
- ・独立データモニタリングで判断された内容を高度医療事務局に報告していただくこと。
- ・2つの委員会を併存させるのは、かえって権限等々で混乱をまねき、運営のときに混乱するのではないか。

2. 高度医療評価会議事務局に5症例毎に報告すべき事項としては、安全性に関わる事項と登録された被験者の背景因子に関わる事項が考えられる。1. の検討結果によって効果安全性評価委員会/独立データモニタリング委員会に報告する事項・時期等が確定されるが、あわせて、高度医療評価会議事務局に報告する内容等についても予め手順を定めておくこと。

1：ご指摘ありがとうございます。別添1のとおり委員を見直し委員会を1本化しました。

2：ご指摘ありがとうございます。別添2の独立データモニタリング委員会運営概要のとおり運営体制を構築しております。

3. 第25回高度医療評価会議時資料1-3「質問事項への回答」に記載されている解析方針などは、そもそも臨床試験実施計画書（治療計画）に記載すべきことである。一部は臨床試験実施計画書 p12 に記されているが、回答内容から漏れがあるため、適宜臨床試験実施計画書を改訂すること。

【改訂の際、考慮していただきたい事項】

- ・本試験はランダム化比較試験では無く、ヒストリカルコントロール(外部対照)の情報と本臨床試験の情報とを比較するものである。そのため、外部対照の集団と本試験の集団との間の比較可能性がなければ、治療効果の比較は困難である。資料1-3の(1)、(2)で指摘されていることはまさにこの点についてであり、この点を踏まえ解析方法を明確にする必要がある。具体的には、①比較可能性を確認するための集計・解析、②主たる仮説を検証するための解析（及び(4)で記されている結果の解釈）、③探索的解析の3つに区別して、各々の解析対象となる集団を明記すると共に解析方法を記すことを勧める。
- ・「手術時年齢、延長量、Healing Index」等を挙げ「有意差検定をもって有効性を評価」とされているが、「手術時年齢」の外部対照と本試験データとの有意差は治療効果を示すものではない。解析の目的を明確にする必要がある。また、「大腿骨延長、下腿骨延長に分けて（略）延長部位による治療効果を判定する」と記されているが、これは単なる探索的解析として行うものなのか、大腿骨延長例と下腿骨延長例とが混在した集団同士では比較可能性の観点から不適切なために分けて比較するのかを明確にすべきであり、かつ資料1-3の(4)に記されている比較可能性に影響を与え得る他の要因に関する記載が臨床試験実施計画書（治療計画）に欠けているので盛り込む必要がある。
- ・これらを記した上で、もしも②の主たる仮説を検証するための解析が本試験に登録される患者さんの一部に基づく解析になるのであれば、本試験の検出力が十分であるのか否かを確認する必要がある。解析方法を明確にすることに伴って臨床試験実施計画書（治療計画）p11-12の目標数の設定根拠の記載事項・検討内容に変更が必要になるようであれば、あわせて改訂されたい。
- ・なお、資料1-3の(1)で論文（Hamajima, N. et al. J Clin Epidemiol 47(9):971-975, 1994）を引用して「データがすべてそろっているコントロール群が存在する場合、matched controlによる解析の必要性は乏しい」と主張されておられるが、この論文は「ケース・コントロール研究」において既に「比較可能」と見なしうるコントロールが存在する場合の議論がなされているものであって、ヒストリカルコントロール（外部対照）との比較可能性そのものが問われている今回の議論においては不適切な引用である。
- ・臨床試験実施計画書（治療計画）の記載変更に伴い、特に②の主たる仮説を検証するための解析及び結果の解釈については、高度医療申請様式第3号への反映もしていただきたい。

- ・提出されている臨床試験実施計画書（治療計画）は「作成年月日：平成 21 年 8 月 17 日」となっているが、その後に改訂された内容を含むものと思われる。実施計画書の日付、改訂履歴は逐次更新すること。
- ・回答にあたって、変更箇所を記した新旧対照表をつけること。

3：ご指摘ありがとうございます。治療計画を見直しました。また治療計画の見直しに伴い、申請書の様式 3 号も変更しました。修正した治療計画、申請書様式 3 号及び新旧対照表を送付しますのでよろしくご査収願います。

効果安全性評価委員会と独立モニタリング評価委員会について

本臨床研究“軟骨無形性症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術”において、

効果安全性評価委員会の役割は、臨床研究の継続の適否、臨床研究実施計画書の変更を審議することを目的として、臨床研究の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な頻度で評価することを目的としている。

一方、独立モニタリング委員会は5症例毎に別途、安全性、有効性を審議し臨床試験の継続を審議する委員会である。

効果安全性評価委員会と独立モニタリング委員会は、その目的においては若干異なるものの安全性・有効性の審議・臨床試験の継続の審議という点で同じであるため、独立モニタリング委員会のメンバーを外部委員だけとし独立性を担保し、そのメンバーを、

①：名古屋市立大学病院 整形外科 教授 大塚隆信（委員長）

②：名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三

③：あいち小児保健医療総合センター 整形外科 部長 服部 義

④：名古屋市立大学医学部 公衆衛生学 准教授 小嶋雅代（生物統計専門家）

に見直すことにより効果安全性評価委員会の役割と独立モニタリング委員会の役割の両委員会の役割を果たす独立データモニタリング委員会に1本化することとする。

《 独立データモニタリング委員会の運営概要 》



骨延長器除去後3ヵ月で治療効果に影響を与える背景因子、Healing Index および合併症の頻度をt検定等で解析。
5症例毎に独立データモニタリング委員会に報告！！



独立データモニタリング委員会

委員メンバー

名古屋市立大学病院	整形外科 教授 大塚隆信 (委員長)
名古屋医療センター 小児科	部長 堀部敬三
あいち小児保健医療総合センター	整形外科 部長 服部 義
名古屋市立大学医学部 公衆衛生学	准教授 小嶋雅代 (生物統計専門家)



報告されたデータ及び結果をもとに安全性及び有効性を評価し試験継続の可否を審議する。
審議結果については、研究責任者へ報告すると共に翌月までに厚生労働省へ報告する。



◆ 審議結果
研究責任者に報告

◆ 審議結果
厚生労働省へ報告

平成 23 年 8 月 29 日
 名古屋大学医学部附属病院
 整形外科 講師 鬼頭浩史

申請課題名：軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
 文 書 名：治療計画

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
治療計画 作成年月日	作成年月日:平成 21 年 8 月 17 日	平成21年8月17日 改定 平成23年6月30日 改定 平成23年7月 5日 改定 平成23年7月 6日 改定 平成23年8月10日 改定 最終改定年月日:平成 23 年 8 月 29 日	高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応
治療計画 9-1. 比較対象 (コントロール)	以前当施設で施行された	これまでに当施設で施行された	高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応

<p>治療計画 9-2. 調査項目</p>	<p>コントロール群、細胞移植群両群において手術時年齢、延長部位（大腿骨、下腿骨）、延長量およびHealing Index を調査する。延長量は単純レントゲンにて延長部位を計測することにより算出する。</p>	<p>コントロール群、細胞移植群両群において手術時年齢、延長部位（大腿骨、下腿骨）、延長量、Healing Index および追加治療を要する合併症の有無を調査する。延長量は単純レントゲンにて延長部位を計測することにより算出する。</p>	<p>高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応</p>
<p>治療計画 9-5. 有効性の 判定方法および 判定時期</p>	<p>手術時年齢、延長量、Healing Index および合併症の頻度を Mann-Whitney <i>U</i> test を用いてコントロール群、細胞移植群で統計学的に比較して有意差検定を行う。なお、延長量に大きな差を認めることが予想されるため、比較は低身長症例、脚長不等症例別々に施行する。手術時年齢と延長量に両群間で有意な差がなく、Healing Index あるいは合併症の頻度が細胞移植群で有意に小さい場合をもって、本試験を有効と判定する。さらに、延長部位（大腿骨延長、下腿骨延長）別に上記の各種パラメーター（手術時年齢、延長量、Healing Index、合併症の頻度）を両群間で統計学的に比較検討し、延長部位による治療効果も合わせて判定する。有効性の判定時期は、骨延長器除去後3ヶ月時点とする。なお有効性判定のちも、小児症例に関しては骨成熟時まで、成人の症例に関しては、延長部位のリモデリングが完成するまで（延長部が完全に髄腔化するまで）フォローアップを継続する。</p>	<p>治療効果に影響を与える背景因子として、手術時年齢、延長量、延長部位（大腿骨、下腿骨）、疾患（低身長症例、脚長不等症例）が挙げられる。ヒストリカルコントロールとの比較可能性を確認するため、これら背景因子をコントロール群と細胞移植群において統計学的に比較、解析する。背景因子に両群間で差を認めない場合には、Healing Index および合併症の頻度を t 検定（two sample test）にて統計学的に解析して有意差検定を行い、Healing Index あるいは合併症の頻度が細胞移植群で有意に小さい場合をもって本試験を有効と判定する。背景因子のいずれかに両群間で有意な差を認める場合には、重回帰分析により背景因子による影響を補正したのちに有効性を判定する。さらに、延長部位別（大腿骨延長、下腿骨延長）や疾患別（低身長症例、脚長不等症例）の治療効果についても探索的解析を加え、細胞移植の有効性を検討する。</p>	<p>高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応</p>
<p>治療計画 12-3. 解析方法</p>	<p>培養骨髄細胞移植を併用した群と併用していない群において手術時年齢、延長量、Healing Index、合併症の頻度を Mann-Whitney <i>U</i> test を用いて統計学的に比較し、有意差検定をもって本試験の治療効果を判定する。さらに大腿骨延長、下腿骨延長に分けて、上記パラメーター（手術時年齢、延長量、Healing Index、合併症の頻度）を両群間で統計学的に比較検討し、延長部位による治療効果を判定する。</p>	<p>まず、治療効果に影響を及ぼすと思われる背景因子（手術時年齢、延長量、延長部位、疾患）につき、培養骨髄細胞移植を併用した群とヒストリカルコントロールにおいて比較可能性を検討する。背景因子に両群間で有意な差を認めない場合には、Healing Index および合併症の頻度を t 検定（two sample test）を用いて両群間で統計学的に比較し、有意差検定をもって本試験の治療効果を判定する。背景因子に両群間で差を認める場合には、重回帰分析により背景因子の影響を補</p>	<p>高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応</p>

		正して効果判定を行う。さらに探索的解析として、延長部位別（大腿骨延長、下腿骨延長）による治療効果、疾患別（低身長症例、脚長不等症例）による治療効果についても検討を加える。	
--	--	---	--

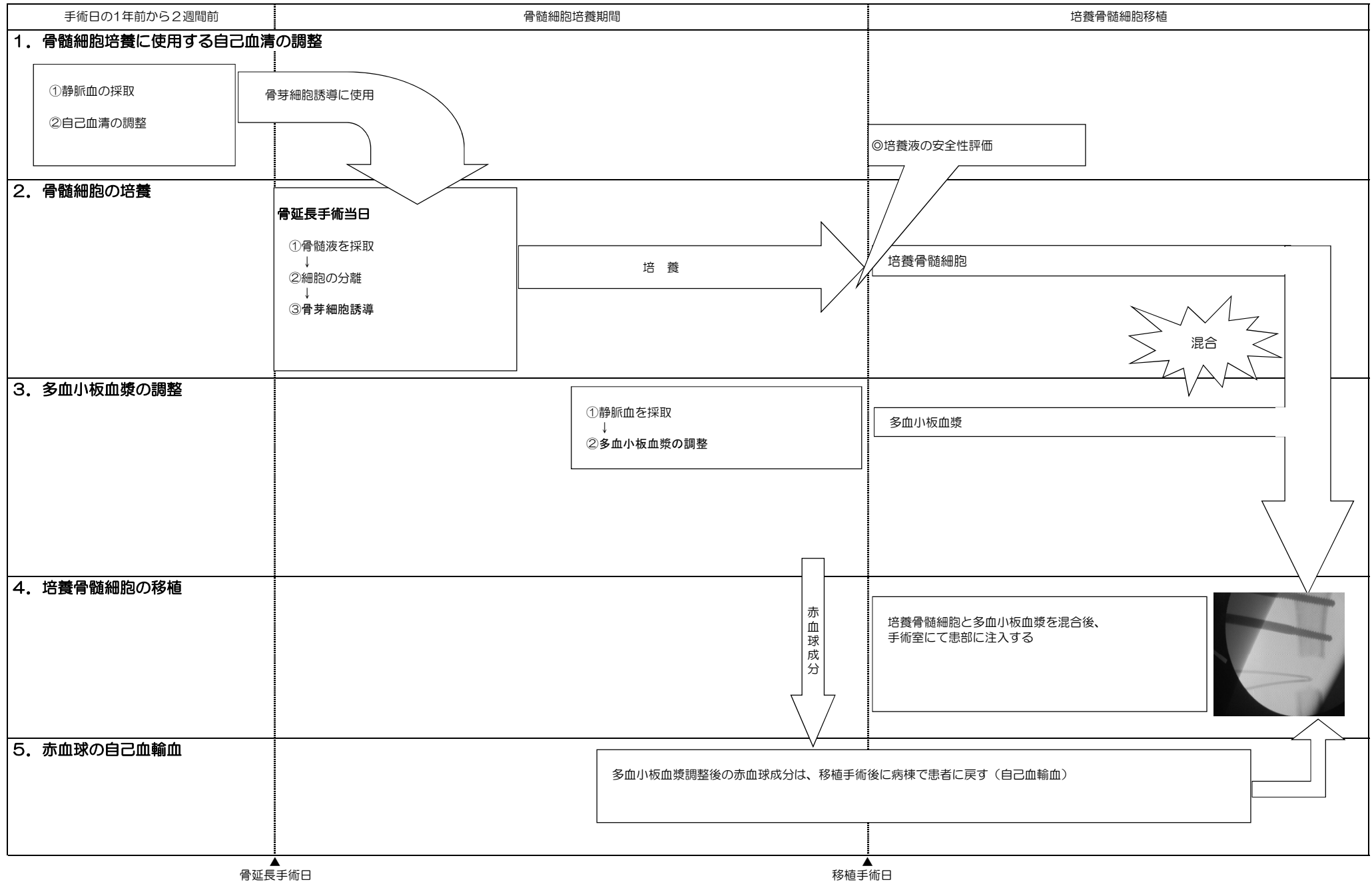
平成 23 年 8 月 29 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 鬼頭浩史

申請課題名：軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
文 書 名：高度医療申請書様式第 3 号

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
高度医療申請書様式第 3 号 7. 有効性及び安全性の評価	Healing Index を Mann-Whitney U test を用いて統計学的に比較し、有意差検定をもって細胞移植による治療効果を評価する。	Healing Index を t 検定 (two sample test) を用いて統計学的に比較し、有意差検定をもって細胞移植による治療効果を評価する。 治療成績に影響を及ぼすと思われる背景因子（手術時年齢、延長量、延長部位および疾患）が両群間で有意な差を認めた場合には重回帰解析を行い、背景因子の影響を補正して治療効果を判定する。さらに、それぞれの背景因子に関する探索的解析も追加して、有効性を総合的に判定する。	高度医療評価会議における指摘事項への対応

培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術の概要

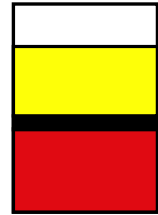




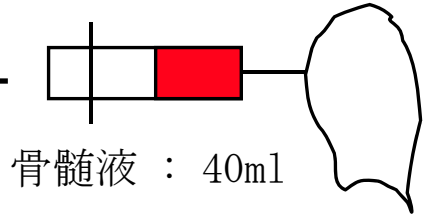
デキサメサゾン
+ β グリセロリン酸
アスコルビン酸



単核細胞



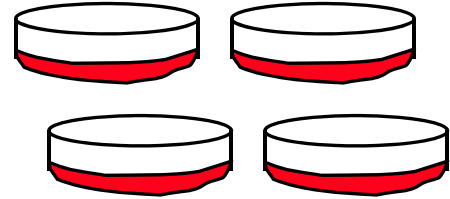
遠心



骨髓液 : 40ml

3週間培養

継代 :
5000 cells/cm²



骨芽細胞



トロンビン&カルシウム

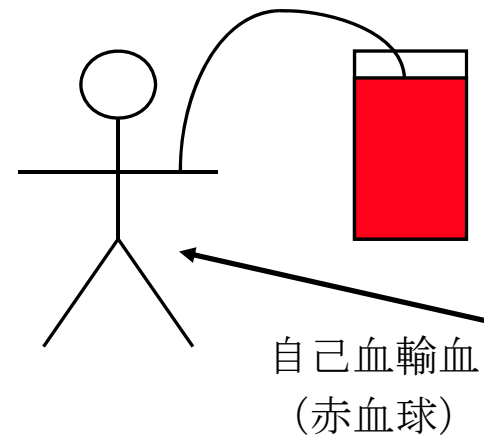
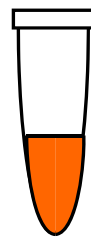
体内でゲル化



静脈血 : 200ml

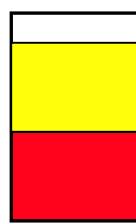
多血小板血漿

混合



自己血輸血
(赤血球)

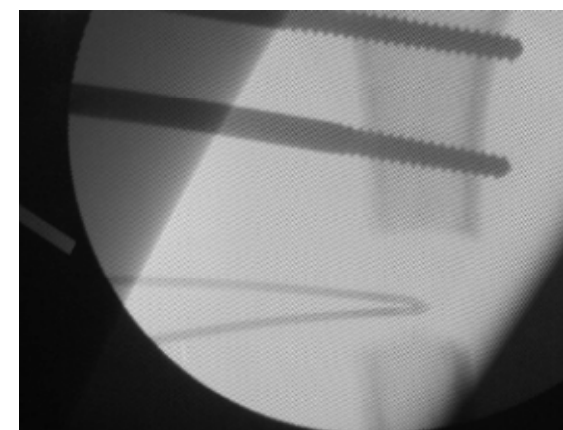
弱遠心



上清除去

強遠心

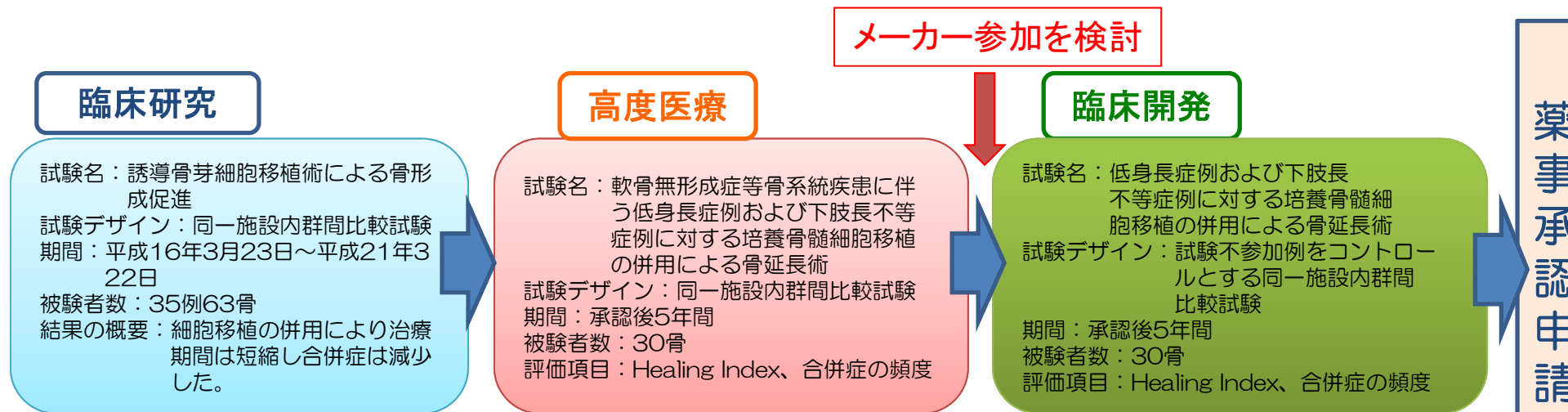
血小板沈殿



薬事承認申請までのロードマップ

試験薬名：骨髄由来骨形成細胞・担体複合体

適応疾患：骨系統疾患による低身長症例および下肢長不等例



欧米での現状

薬事承認：米国（有・~~無~~） 欧州（有・~~無~~）

ガイドライン記載：（有・~~無~~） 進行中の臨床試験（有・~~無~~）

当該高度医療における

- ・ 選択基準：-3SD以下の低身長例および3cm以上の下肢長不等例
- ・ 除外基準：30歳以上、体重20kg未満、精神病および精神症状の合併、HIV抗体、HCV抗体、HBV抗体陽性、梅毒陽性
- ・ 予想される有害事象：移植部位の感染、血液製剤による過敏症

申請に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療
または臨床開発の追加を検討