

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 梅村 敏 技術専門委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植
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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 治験の必要性については、海外での第 III 相試験結果や、「医慮ニーズの高い医療機器等選定品目」として CliniMACS を用いた CD34 陽性細胞移植の下肢難治性骨折への応用医師主導治験等、及び本先進医療の結果も見て、総合的に判断すべきと思います。 </div> <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: 移植前治療として大量のシクロホスファミド(適応外)を投与後、国内未承認機器である CliniMACS を用いて純化した自己 CD34 陽性細胞(造血幹細胞を、重症全身性硬化症患者に移植した際の有効性を明らかにすることを目的とする先進医療。シクロホスファミドの上記使用法、CliniMACS とともに、米国、欧州で薬事承認されている。申請者らによる臨床 I/II 相試験でも予後の改善を認めており、また先進医療技術審査部会以降の指摘事項にも適切に回答しており、「適」と判断する。

「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植（整理番号 B077）」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 山口 俊晴

九州大学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有効性・安全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：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植
適応症：重症全身性硬化症
内容： (先進性) 予後不良の重症全身性硬化症に、従来より血液疾患に対して施行されてきた自己造血幹細胞移植を臨床応用することにより免疫学的再構築を促し、治癒や寛解を目指す治療法であり、先進性を有する。 (概要) 全身性硬化症のうち高度のびまん性皮膚硬化と内臓病変を有する重症例の5年生存率は50-60%と予後不良であり、また皮膚硬化や間質性肺炎による呼吸困難などのため日常生活の質は著しく低下する。 これらの症例を治癒、寛解に導くために全身性硬化症において病態形成に大きな役割を持つ、自己反応性リンパ球を体内より一掃するため、大量免疫抑制療法に引き続き自己造血幹細胞移植を行う。 具体的には、まずシクロホスファミド 4g/m ² と顆粒球・コロニー刺激因子(G-CSF)を用いて、造血幹細胞の骨髄より末梢血中への動員を行う。アフエレーシスによって造血幹細胞を含む末梢血単核球を採取後、自己反応性リンパ球を除去する目的でCliniMACSシステムを用いてCD34陽性細胞すなわち造血幹細胞を免疫学的に分離する。移植前治療としてシクロホスファミド 200mg/kgの投与を行う事により自己反応性リンパ球の根絶を目指す。シクロホスファミドの大量免疫抑制療法は骨髄破壊的であるため、アフエレーシスで採取したCD34陽性細胞(2x10 ⁶ /kg以上)の移植によって骨髄レスキューを行う。このようにCD34陽性細胞に純化した後に移植すると、CD34陽性細胞すなわち造血幹細胞より再構築された免疫系は自己寛容が回復する(自己に反応しない)と考えられる。自己造血幹細胞移植は九州大学病院内の無菌病棟において、造血幹細胞移植に習熟した血液専門医と膠原病専門医が共同で行う。

(効果)

九州大学病院でこれまでに施行した全身性硬化症 15 例の解析では、CliniMACS システムを用いて CD34 陽性細胞に純化することにより移植片中のリンパ球は 1%未満となった。臨床効果として、ほとんどの症例で皮膚硬化や間質性肺炎の改善が認められ、5 年生存率は 80.0% (2017 年 3 月 1 日時点) であり、予後の改善が認められた。治療関連死は認めていない。

海外では臨床第 II 相試験において、全身性硬化症の皮膚硬化や間質性肺炎に対し、自己造血幹細胞移植が従来の治療(1 ヶ月毎 6 回のシクロホスファミド静注療法)に比べ、有意に優れていると報告された(Burt RK, et al. Lancet 2011)。海外では現在臨床第 III 相試験を実施中で、試験終了後には本療法が難治性全身性硬化症の標準療法になる可能性もあると予想される。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合、本技術に係る総費用は 4,136,390 円である。先進医療にかかる費用は 923,000 円で、全額研究費で負担するため、患者負担は発生しない。

なお、重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植以外の診療については患者本人の健康保険制度を利用する。また、交通費等その他の費用については患者の自己負担とし、本試験参加に対する患者本人への金銭供与は行わない。

申請医療機関	九州大学病院
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 29 年 4 月 17 日 (月) 16:00～17:00
(第 56 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

九州大学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 56 回先進医療技術審査部会資料 2-2、2-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B077 に対する第 56 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

九州大学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 B077)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：田島 副担当：山中 技術専門委員：

先進医療の名称	重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	<p>本技術は、標準治療の無い全身性硬化症のうち高度のびまん性皮膚硬化と内臓病変を有する重症例に対して、大量シクロホスファミド療法により自己反応性リンパ球を体内から除去し、CD34 陽性自己造血幹細胞移植によって骨髄レスキューを行うものである。</p> <p>本技術について既存研究のうちシクロホスファミド単剤（月1回投与）療法を対照とし、スキンスコアの変化量における優越性を単群試験により検証する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：移植 12 ヶ月後のスキンスコア変化量 ・ 副次評価項目：スキンスコアによる奏功割合、努力性肺活量（FVC）の変化量、KL-6 のベースラインからの変化量、安全性、無イベント生存期間、全生存期間 ・ 予定試験期間：5 年（登録期間：4 年、評価期間：1 年） ・ 予定症例数：12 例

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>申請施設において、2002 年から 2012 年までに全身性硬化症 15 例を含む 18 例に自己末梢血幹細胞移植療法が実施されている。移植後 6 日目の敗血症性ショックに伴う低酸素性脳症による遷延性意識障害を起こした 1 例を除けば安全に施行されていること。海外論文（ASTIS 試験、JAMA:2014）でシクロホスファミド静注療法に比して、CD34 陽性細胞を純化しない自己造血幹細胞移植は治療早期では治療関連イベントは多いが長期ではイベントフリー生存の成果をもたらしていること。本試験で実施されている CD34 陽性細胞の純化による有効性の増加が期待できることから適と判断した。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明文書は事前の指摘に従い修正されて概ね問題点が解消したので適とした。</p> <p>但し、16歳以上の未成年者が対象に含まれるところ、申請者はアセント文書を作成しないこととし、その理由として、『人を対象とする医学研究に関する倫理指針』（平成29年2月28日一部改正）の第13代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等、1代諾の要件等において、『(3)...代諾者からインフォームド・コンセントを受けた場合であって、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される時には、当該研究者からもインフォームド・コンセントを受けなければならない』とされております。</p> <p>同ガイドンス（平成27年3月31日一部改訂）の同項からも、本試験の対象となる未成年被験者は『十分な判断能力を有する』に該当すると考えられるため、本試験ではインフォームド・アセントではなく、代諾者に加え本人からのインフォームド・コンセントも必要とするよう、より厳しい同意取得を要件とすることとしました。としているが、本試験の対象者が16歳以上の未成年者であっても研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断されない場合もあり得るのであるから、そのような場合に備えてアセント文書を準備する必要があるものとする。特に本臨床試験の説明文書が特別に理解し易いものとは言えない水準のものであるため、その必要性は高い。</p> <p>患者相談の対応は整備されている。</p> <p>（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。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【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 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

プロトコールは九州大学 ARO の支援を受け、よく練られていると思われます。以下の点について、ご確認ください。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

以下の点について実施計画書内に追記してください。

- ・ 移植前治療としてシクロホスファミド+グロブリンを、シクロホスファミド単剤と比較した過去試験において、「長期生存率が有意に向上するものの、移植後一年間の治療関連死が増加するという点」について具体的な結果の記載、ならびに治療関連死増加にかかる考察を記載ください。本試験を実施する上で大変重要な点だと思います。
- ・ 主要評価項目であるスキンスコア（ロドナンスキンスコア変法）は医師 2 名が評価し、スコアが食い違った場合は平均値をとることになっています。米国リウマチ学会の標準的評価項目であることは理解しますが、日本の医師主導臨床研究において、かならずしも十分な使用経験があるわけではありません。今回、症例数が少ない試験ですので、1 例ごとのスコアは全体の結果に少なからず影響を及ぼします。ですので、2 名による評価は可能な限り一致することが望ましく、もし食い違った場合に平均値をとるのであれば、値を“ならず”意味でも 3 名以上の評価にした方がいいです。かつ評価の一致度についての統計的な検討も含められて良いと思います。2 名の評価でいくのであれば、ロドナンスキンスコア変法の測定経験が十分にある 2 名で、かつ、実際にその 2 名の間でスコアがほぼ一致することを複数例で確認してから試験を開始してください。
- ・ 解析対象集団の定義において、すべての被験者から、倫理指針不遵守例、未観察例（主要評価項目が完全に欠測）を除いたものを、FAS とするとありますが、倫理指針不遵守例を除いたものを FAS とするのは一般的ではないと思います。

【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	12 例	予定試験期間	告示後 5 年間 (登録期間 4 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。） 治療早期の治療関連イベントの起きうる可能性を鑑み、シクロホスファミド静注療法が適応となるような間質性肺病変を伴う重症全身性硬化症に限定して実施すべきであると思慮する。				

先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答1

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月4日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司浩一

1. 参考文献10 (JAMA:311:2490-8、2014)によれば、自己造血幹細胞移植群はシクロフォスファミド群に比べて治療後1年間は治療関連死が多いことが示されている。先進医療届出書23ページの安全性の問題が発生した事例、整理番号3にも自己造血幹細胞移植後第6日目に敗血症ショックとなり、意識障害が遷延し、最終的に肺炎で死亡された症例が提示されている。本症例並びに、同様の重篤な有害事象の発現例について個別症例の詳細を提示していただきたい。

【回答】

整理番号3の経過の詳細を以下に示します。

平成22年5月に前医にて全身性硬化症、間質性肺炎の診断を受けた。ステロイド治療、シクロフォスファミド点滴静注療法を施行するも間質性肺炎の改善がえられず、平成23年3月に当科紹介となった。平成23年5月23日、24日に自己末梢血幹細胞採取を行い、CD34陽性細胞を純化して $1.4 \times 10^6/\text{kg}$ と十分量の幹細胞をえた。平成24年6月9日よりシクロフォスファミド大量静注療法を開始し、6月14日に自己末梢血幹細胞移植を施行した。6月19日 (Day5) に 37.5°C の発熱と悪寒が出現し、敗血症の可能性を考慮して血液培養を2セット採取した上でDoripenem 1gX3の点滴静注を開始した。翌20日 (Day6) に血液培養からグラム陽性球菌が検出されたため、Vancomycin 1gX2を開始した。同日、敗血症性ショックに伴うと考えられる心肺停止に至り、心肺蘇生を行った。抗生剤投与および循環・呼吸管理によって、感染はコントロールされ、心肺機能も回復したが、低酸素脳症に起因すると考えられる意識障害が残存した。移植後は胸部CTで間質性肺炎の増悪は認めなかった。長期的にリハビリテーション等を継続するも、意識障害とADLの回復はえられなかった。移植35ヶ月後の平成27年9月に呼吸状態の増悪と肺野の浸潤影を認め、喀痰より緑膿菌、肺炎桿菌、モルガネラを認め、細菌性肺炎と診断した。抗生剤投与を継続したが、呼吸状態の改善が得られず、移植36ヶ月後の平成27年10月に死亡した。本症例以外は生命に関わるような重篤な有害事象は認めておりません。また参考文献10のASTIS試験では、移植前治療としてシクロフォスファミ

ドに加えてウサギ抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)を投与するプロトコルとなっております。当施設では自己反応性T細胞はCD34陽性細胞の純化によって除去できると考えて、ATGの投与は行っておりません。従って、ASTIS試験と比較して本試験ではリンパ球抑制に関しては強度の弱い前治療であり、重症感染症の発症率は減少すると考えております。またASTIS試験では肺高血圧症の除外基準を平均肺動脈圧>50mmHgとなっておりますが、特に肺高血圧症症例での死亡率が高かった(4例中2例)ことから、本試験では平均肺動脈圧>30mmHgを除外としております。

2. シクロfosファミド並びに G-CSF を用いた末梢血幹細胞の動員およびシクロfosファミドを用いた造血幹細胞移植前治療が実施されているが、出血性膀胱炎予防目的でメスナの投与がされているのでしょうか。

【回答】

末梢血幹細胞の動員および造血幹細胞移植前治療のシクロfosファミド投与に際しては、シクロfosファミド1日量の40%相当量を1回量とし1日3回(シクロfosファミド投与前、投与開始後約4時間、約8時間)メスナ(ウロミテキサン®)の点滴静注を行っております(試験実施計画書P20, 21)。

3. 本試験はCD34のみを抽出することが重要な点であると理解するが、CD34を選択的に抽出しない造血幹細胞移植の臨床成績があれば提示して下さい。

【回答】

論文未発表のデータですが、当施設において純化したCD34陽性細胞を移植した群(純化群)とCD34陽性細胞の純化を行わずに移植した群(非純化群)の有効性を後方視的に比較すると、5年間にわたるスキンスコアの改善は純化群で有意に優れていました(図1)。また努力肺活量については非純化群では移植2年目以降にベースラインに戻るのに対して、純化群では移植5年目まで有意に上昇が持続しました(図2)。有害事象は純化群でCMV抗原血症や帯状疱疹などのウイルス感染症が多く見られる傾向にありましたが、適切なモニタリングと抗ウイルス薬投与により十分に対処可能でありました。両群ともに治療関連死はなく、重篤な有害事象や細菌感染症は同等でありました。

また欧州で行われた比較対照試験の結果をみますと、純化を行う ASTIS 試験、非純化の ASIST 試験におけるスキンスコアの改善は各々2年間で-79%、-45%でありました。患者背景や移植前処置が異なるため単純な比較はできませんが、本研究の結果と同様の傾向を示しました。また欧州のレジストリーを用いた解析により、純化・非純化で移植後の長期生存率に差がないと報告されましたが、皮膚硬化や肺機能に対する有効性は明らかにされていません。

この結果より、全身性硬化症に対する自己幹細胞移植において CD34 陽性細胞の純化を行うことは有用性が高いと考えております。

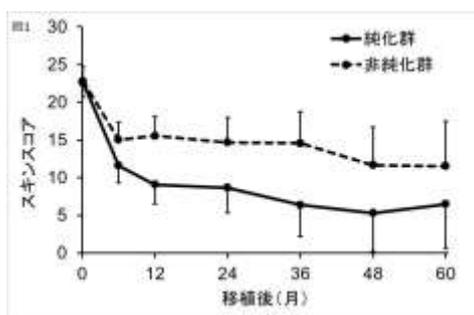


図 1

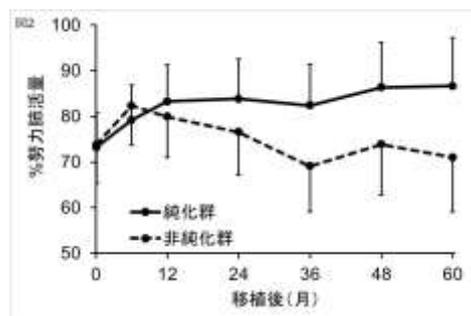


図 2

4. 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として、当該技術の経験年数が不要となっているが、少なくとも造血幹細胞移植の経験がない施設で実施することは困難ではないか。

【回答】

ご指摘のとおり安全性の観点から造血幹細胞移植の経験は必要と考えます。「造血幹細胞移植の経験年数：3年以上」を追加致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月4日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司 浩一

1. 16歳以上20歳未満の未成年者も対象となっていますので、アセント文書を追加して下さい。

【回答】

ご指摘のとおり、本試験においては、16~19歳の未成年被験者が対象として含まれるため、倫理面に配慮した同意取得が必要です。本試験では、実施計画書において「被験者が未成年の場合は、本人に加え、代諾者（親権者または後見人である法定代理人）にも十分な説明を行い、文書での同意を取得する。同意書には、被験者と代諾者との関係についても記載する。」と規定し、説明文書においては「あなたが未成年の場合には、ご家族などの代諾者の方にも説明し、同意をいただくこととなります」と記載し、本人および代諾者の同意を取得することを予定しております。

『人を対象とする医学研究に関する倫理指針』（平成29年2月28日一部改正）の第13代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等、1代諾の要件等において、『(3)...代諾者からインフォームド・コンセントを受けた場合であって、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断されるときには、当該研究者からもインフォームド・コンセントを受けなければならない』とされております。

同ガイダンス（平成27年3月31日一部改訂）の同項からも、本試験の対象となる未成年被験者は『十分な判断能力を有する』に該当すると考えられるため、本試験ではインフォームド・アセントではなく、代諾者に加え本人からのインフォームド・コンセントも必要とするよう、より厳しい同意取得を要件とすることとしました。

2. 上記の場合代諾者に対する説明が必要となりますので、別途説明文書を作成するか、提出している説明文書に必要な文言を加えて下さい。

【回答】

上記回答のとおり、説明文書 p.6 において「あなたが未成年の場合には、ご家族などの代諾者の方にも説明し、同意をいただくこととなります」と記載し、代諾者の方の同意が必要である旨説明しております。代諾者への説明文書は、被験者と同一のもの

を使用する予定です。

3. 加入している再生医療等臨床研究保険の補償内容を記載した資料を提出して下さい。

【回答】

2016年10月に添付のとおり健康被害補償保険の見積もりを取得しました。補償内容は添付ご参照ください。臨床試験開始までに、損保ジャパン日本興亜の再生医療等臨床研究保険に加入する予定です。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月7日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司 浩一

- | |
|--|
| <p>1. 説明文書 14 頁の「(1) 予想される効果」中、貴大学病院での治療効果の内容が抽象的で不明確なため、より具体的なものにして下さい。</p> |
|--|

【回答】

ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました。

九州大学病院において 15 名の患者さんに対して行った造血幹細胞移植では、以下のような効果が得られています。

- ・移植後 5 年間で皮膚の硬化が約 70% 改善しました。
- ・移植後に肺活量が約 10% 改善し、5 年間維持されました。
(従来の治療では、肺活量の改善は認めないか、改善しても数年で悪化します)
- ・5 年生存率は 80.0% と従来の治療より良好でした。

また、海外の臨床試験では、自己造血幹細胞移植が従来の治療（月 1 回のシクロホスファミド静注療法）にくらべ、長期の生存率が向上することが明らかとなっています。

- | |
|---|
| <p>2. 同 17 頁の「e. <u>自己造血幹細胞移植</u>によるもの」中、CP-1 が本邦では未承認の薬剤としながら、過去 20 年間に数万人に臨床応用されており、その安全性は確認されている、との説明は、患者さんには分かりにくいです。そのような薬剤が未承認であることが納得出来る説明の仕方をして下さい。</p> |
|---|

【回答】

CP-1 の製造元に未承認理由を照会のうえ、ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

また、採取した自己造血幹細胞を一時的に凍結保存した後に、造血幹細胞の移植を行いますが、凍結による細胞損傷を減少させるため、研究用試薬として発売されている細胞凍害保護液 CP-1 を使用します。CP-1 は開発

当時に法律上の医薬品の区分に該当しないという理由により、医薬品として未承認のまま使用されている薬剤ですが、過去 20 年間に数万人に臨床応用されており、その安全性については確認されています。

3. 同 19 頁の「9. 健康被害が発生した場合について」中、保険の範囲内での補償を行うと言うだけで、その具体的内容を説明していないのは不十分です。保険の範囲を示すか、最低限、単に「健康被害が生じた場合」と言うに止めず、「死亡や重い後遺障害の健康被害が生じた場合」として下さい。

【回答】

加入予定の保険内容に沿い、ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

この臨床試験へ参加したことによって、あなたに死亡や重い後遺障害が試験全体の終了後 1 年以内までに生じた場合、九州大学病院が加入する保険の範囲内での補償を行い、必要に応じて適切な治療を行います。この保険で補償される範囲は、法律上の賠償責任が生じる場合、および本研究との因果関係が合理的に否定できない場合となります。ただし、あなた自身の故意または過失による場合はこの限りではありません。

補償・倍賞の支払限度額は下表のとおりです。

①補償

死亡	生計維持者		2,000 万円
	非生計維持者		700 万円
後遺障害等級	1 級	生計維持者	3,000 万円
		非生計維持者	2,000 万円
	2 級	生計維持者	2,400 万円
		非生計維持者	1,600 万円

②賠償

1 名	1 億円
1 事故・期間中	3 億円
免責金額	なし

また、補償の範囲外の健康被害や臨床試験中に全身性硬化症が悪化した場合の治療は、保険診療での一般診療の対処に準じて行われます。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険が使用され、一部あなた自身にご負担いただくこととなります。

4. 同 24 頁の相談窓口は、臨床研究コーディネーターの電話番号のみでなく、病院全体の患者相談窓口も追記して下さい。

【回答】

弊院の治験・臨床研究（先進医療含む）の患者様窓口と臨床研究コーディネーターへの連絡窓口の両方ともが、ARO 次世代医療センター窓口となっております。

ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

相談窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター（患者様窓口）

臨床研究コーディネーター _____

092-642-5858 平日 9:00~16:30

5. 同 8 頁 5 行目の「1）」が「(1)」と読めて紛らわしいので、「1)」と半角表示に訂正して下さい。

【回答】

ご指摘の箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

なお、シクロホスファミドの全身性硬化症に対する本試験での使い方である、末梢血幹細胞の動員および造血幹細胞移植前治療としての使用は日本では承認されていません。これまでの九州大学病院の臨床試験で、シクロホスファミドを用いた全身性硬化症の造血幹細胞移植時の有効性と安全性について確認しています。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月10日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司 浩一

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答3」の1.のうち、肺活量以外の2点についても、従来治療の数値を入れて比較し易いようにして頂きたいと思います。

【回答】

ご指摘の点につきまして、当該箇所を下記のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。

九州大学病院において15名の患者さんに対して行った造血幹細胞移植では、従来の治療（月1回のシクロホスファミド静注療法）と比較して以下のような効果が得られています。

・皮膚硬化：移植後1年間で約52%、5年間でも約70%と長期にわたって改善が認められました（従来の治療では、1年間で約24%改善した報告がありますが、長期に渡って効果が維持されたという明確な報告はありません）。

・肺機能：移植後に肺活量が約10%改善し、5年間にわたって維持されました

（従来の治療では、肺活量の改善は認めないか、改善しても数年で悪化します）。

・生命予後：5年生存率は80%（2017年3月1日時点）と従来の治療より良好でした（従来の治療では、5年生存率は50-60%と報告されています）。

自己造血幹細胞移植の効果が十分でなく、この臨床試験中にあなたの病気が悪化した場合は、その時のあなたの病状に合わせて、専門医として責任をもって最善の治療を行います。

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答3」の2.で、分かり易い説明にはなっていませんし、そもそもCP-1に関する記述中に副作用と不利益に当たる内容が無く、むしろ安全性を強調する内容になっていることからすると、この部分（「副作用および不利益について」の項目である17頁の最後の段落）は記載する必要が無いと思います。

また、18 頁の副作用に関する説明は、17 頁の e. 自己造血幹細胞移植によるものとは別の内容になっていると思いますので、f. としてタイトルを付す必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

記述を分かりやすくするために、当該箇所を以下のように修正いたしました（赤字下線が修正部分）。18 頁の副作用に関する説明は、17 頁の e. 自己造血幹細胞移植によるものとは別の内容ではなく、同じ CliniMACS を用いた自己造血幹細胞移植の国内試験での結果をまとめたものですので、説明を追加しました。また、CP-1 により生じるかもしれない副作用につきましても記載を追加し、項目も区分しました。

e. 自己造血幹細胞移植によるもの

造血幹細胞移植により、生命の危機が生じることがあります。九州大学病院において 15 名の患者さんに対して行った造血幹細胞移植では、移植が原因で亡くなることはありませんでしたが、欧州で行われた臨床試験（移植前治療に本試験で使用するシクロホスファミドに加え、抗胸腺細胞免疫グロブリン^{こうきょうせんさいぼうめんえき}という強い治療を行っています）では移植による死亡率が 10.1%であるとの報告もあります。

また、今回の臨床試験で使用する CliniMACS という機器を用いて実施した、国内（九州大学病院外）で行われた非ホジキンリンパ腫、乳癌の患者さんに対する造血幹細胞移植の臨床試験で明らかとなった副作用を以下にお示しします（表中に発現頻度の記載がない副作用の発現頻度は 2.2%です）。

<表 略>

f.採取した自己造血幹細胞の保存薬剤に伴うもの

自己造血幹細胞を移植する時には、体に戻す細胞が生きている必要があります。そのため分離した造血幹細胞を移植の時まで一時的に凍結保存します。凍結による細胞損傷を減少させるため、研究用試薬として発売されている細胞凍害保護液 CP-1 を使用します。CP-1 自体は治療を目的としたものではないため医薬品としては承認されていませんが、血液疾患における造血幹細胞移植療法では細胞の凍結保存に広く用いられています（過去 20 年間に数万人に使用）。2010 年に日本輸血・細胞治療学会が行った全国調査では、本邦の末梢血幹細胞の凍結保存を実施している施設の 80%以上が使用しており、日本輸血・細胞治療学会と日本造血幹細胞移植学会が共同で発表している「院内における血液細胞処理のための指針」でも、CP-1 を使用した凍結保存が推奨されています。

解凍した CP-1 は造血幹細胞と共にそのまま点滴静注します。

CP-1 に含まれる DMSO という成分により、まれにアレルギー反応や肝機能障害等の副作用が生じることが報告されています。これまでの血液疾患における使用では、副作用は一過性であることが分かっています。

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 5

先進医療技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017年4月14日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司 浩一

1. 移植前治療としてシクロホスファミド+グロブリンを、シクロホスファミド単剤と比較した過去試験において、「長期生存率が有意に向上するものの、移植後一年間の治療関連死が増加するという点」について具体的な結果の記載、ならびに治療関連死増加にかかる考察を実施計画書内に追記してください。本試験を実施する上で大変重要な点だと思います。

【回答】

欧州の第Ⅲ相臨床試験（ASTIS 試験）は、シクロホスファミド（200 mg/kg）及び抗胸腺細胞免疫グロブリン（7.5 mg/kg）を移植前処置とした自己末梢血幹細胞移植とシクロホスファミド単独療法を比較したランダム化オープンラベル試験です。本試験では、骨髄移植群 79 例、シクロホスファミド群 77 例が評価されていますが、治療後 1 年での死亡率は骨髄移植群 13.9%（11 例）、シクロホスファミド群 9.1%（7 例）と骨髄移植群において死亡率が高い傾向にありました。その後、死亡率は 2 年目には両群で差がなくなり、4 年目時点では骨髄移植群 16.5%（13 例）、シクロホスファミド群 26.0%（20 例）となっています。

治療後 1 年での骨髄移植群の死亡症例のうち、8 例は治療関連死とされています。そのうち 3 例は心疾患からの死亡であり、左室機能障害や肺高血圧の合併例では死亡率が高いことから、本試験の除外基準にこれらの項目を加えています。また、免疫抑制と関連すると思われる EBV の再活性化からの死亡例を 1 例、重篤な感染症からの死亡例を 1 例で認めているほか、抗胸腺細胞免疫グロブリン投与中のショック、急性肺障害からの死亡を 1 例で認めています。本試験では、CD34 陽性細胞純化によって自己反応性 T 細胞の再輸注は回避されることから抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与は行わず、併用療法と比較して易感染性の低減と抗 T 細胞免疫グロブリンによる副作用の回避を行っています。

上記内容につき、試験実施計画書の修正を行いました。

2. 主要評価項目であるスキンスコア（ロドナンスキンスコア変法）は医師 2 名が評価し、スコアが食い違った場合は平均値をとることになっています。米国リウマチ学会の標準的評価項目であることは理解しますが、日本の医師主導臨床研究において、かならずしも十分な使用経験があるわけではありま

せん。今回、症例数が少ない試験ですので、1例ごとのスコアは全体の結果に少なからず影響を及ぼします。ですので、2名による評価は可能な限り一致することが望ましく、もし食い違った場合に平均値をとるのであれば、値を“ならず”意味でも3名以上の評価にした方がいいです。かつ評価の一致度についての統計的な検討も含められて良いと思います。2名の評価でいくのであれば、ロドナンスキンスコア変法の測定経験が十分にある2名で、かつ、実際にその2名の間でスコアがほぼ一致することを複数例で確認するべきだと考えます。

【回答】

スキンスコアはClementsらの報告（J Rheumatol. 1993;20:1982-6.）でも検証されている通り、比較的再現性の高い検査です。また、以前、当院のリウマチ科医数名で評価を行った際には、完全に一致はしないまでも、あまり結果に差はない印象でした。

しかしながら、ご指摘の通り、強皮症の試験自体がまれであり、本邦では十分な使用経験があるわけではないため、膠原病内科医2名、皮膚科医1名の3名で評価を行う方針に変更し、試験実施計画書を修正しました。

3. 解析対象集団の定義において、すべての被験者から、倫理指針不遵守例、未観察例（主要評価項目が完全に欠測）を除いたものを、FASとするとありますが、倫理指針不遵守例を除いたものをFASとするのは一般的ではないと思いますが、どの様にお考えでしょうか。

【回答】

重大な倫理指針不遵守例（たとえば、同意を取っていないことが判明）を除外することが意図でしたが、「重大な」が抜け落ちておりました。「重大な」を追記し、試験実施計画書および統計解析計画書を修正しました。治験においても「重大なGCP不遵守例」をFASから除外することは一般的ですので、「重大な」を補うことで、一般的なFASの定義となると考えます。

以上

(別紙 2)

第 56 回先進医療技術審査部会における 条件付き適にかかる照会事項に対する回答

技術名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

2017 年 5 月 23 日

所属・氏名：九州大学病院 血液腫瘍内科，免疫膠原病感染症内科 赤司 浩一

1. 一般に造血幹細胞移植を必要とする治療技術は、生命に関わる重篤な有害事象の発生も想定され、それらを正確に理解して参加について判断していただくことが大切です。翻って本申請の患者説明文書を見ると、その内容は全体に難解です。たとえば図 3 の「血球の回復・検査（生着確認）」という表現などは、医学の知識が無いと理解するのは難しいと思われます。本試験は 16 歳などの未成年も対象としており、成人についても全員が医学知識を持っているわけではないので、中学校を卒業していれば理解できるような平易な表現で本技術について説明した、いわゆる「説明補助資料」を作成し、患者様に正しくご理解いただけるよう努めてください。

【回答】

ご指摘のとおり、平易な言葉を用い、16～19 歳の未成年者用の説明補助資料を作成しました。

2. ロードマップを見ると、シクロホスファミドについては公知申請を指すと書かれています。シクロホスファミドを製造販売している企業には、当該先進医療 B が完結した後に薬事承認申請をしてくれる内諾を取られていますか？また CliniMACS の販売企業からは、適応追加の申請をしてくれる内諾を取られていますか？そのような、先進医療 B で有効な結果が得られた後の出口戦略の実現見通しについてお示しください。

【回答】

CliniMACS の販売企業であるミルテニーバイオテク株式会社、シクロホスファミドを販売する塩野義製薬株式会社とは、本先進医療申請の検討段階から協議しており、内諾を得ております。医政局への事前面談、PMDA への事前面談にも同席いただき、開発方針についてもご同意いただいております。

3. 本技術には CD34 陽性細胞を用いた造血幹細胞移植が含まれており、生命に関わる重篤な有害事象のリスクも伴います。それを考えると、適応を慎重に見極め、厳格な体制で施行することが重要です。本申請における有害事象のモニタリングなどを含めた実施体制についてご説明ください。

【回答】

モニタリングは九州大学病院 ARO 次世代医療センターのモニタリング担当者が実施する予定です。モニタリング部門は、モニタリング責任者 1 名、モニタリング担当者 3 名で構成されており、教育を受け、実務の十分な経験を有しています。試験実施中は、同意取得と適格基準の合致状況、有害事象発現の有無および記録の確認、重篤な有害事象の手続について速やかにモニタリングを実施することが可能です。

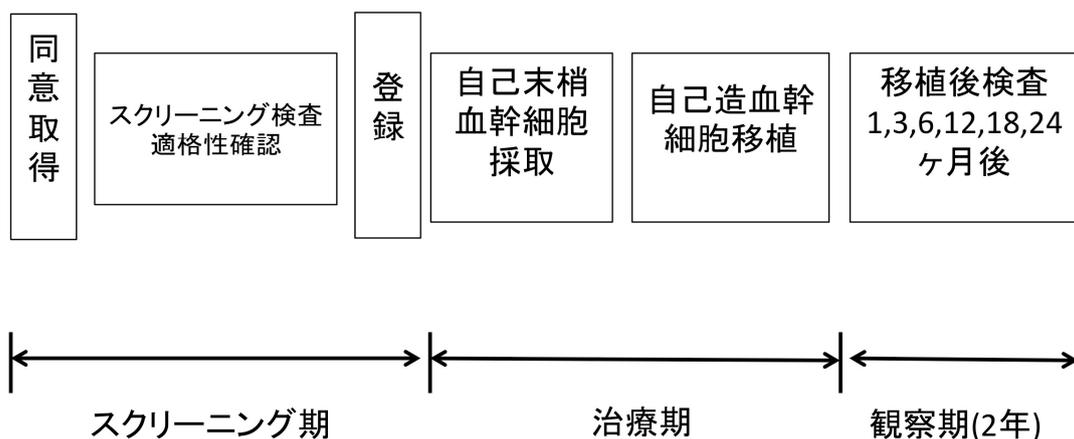
また、重篤な有害事象発生時は速やかに試験責任医師から九州大学病院長および効果安全性評価委員会への報告を経由し、ARO 次世代医療センター長にも報告が届くようになっております。ARO 次世代医療センターでは安全性情報管理担当の医師が医学的な観点および規制・実施計画書遵守の観点から報告内容を確認します。効果安全性評価委員会は、3 名の他施設の血液内科、膠原病内科医師で構成されており、疾患および本先進医療での治療方法に対する専門的な観点から、症例の取り扱いや試験の継続について勧告することが可能です。

以上より、被験者の安全性を厳しく考慮した実施体制が取られていると考えます。

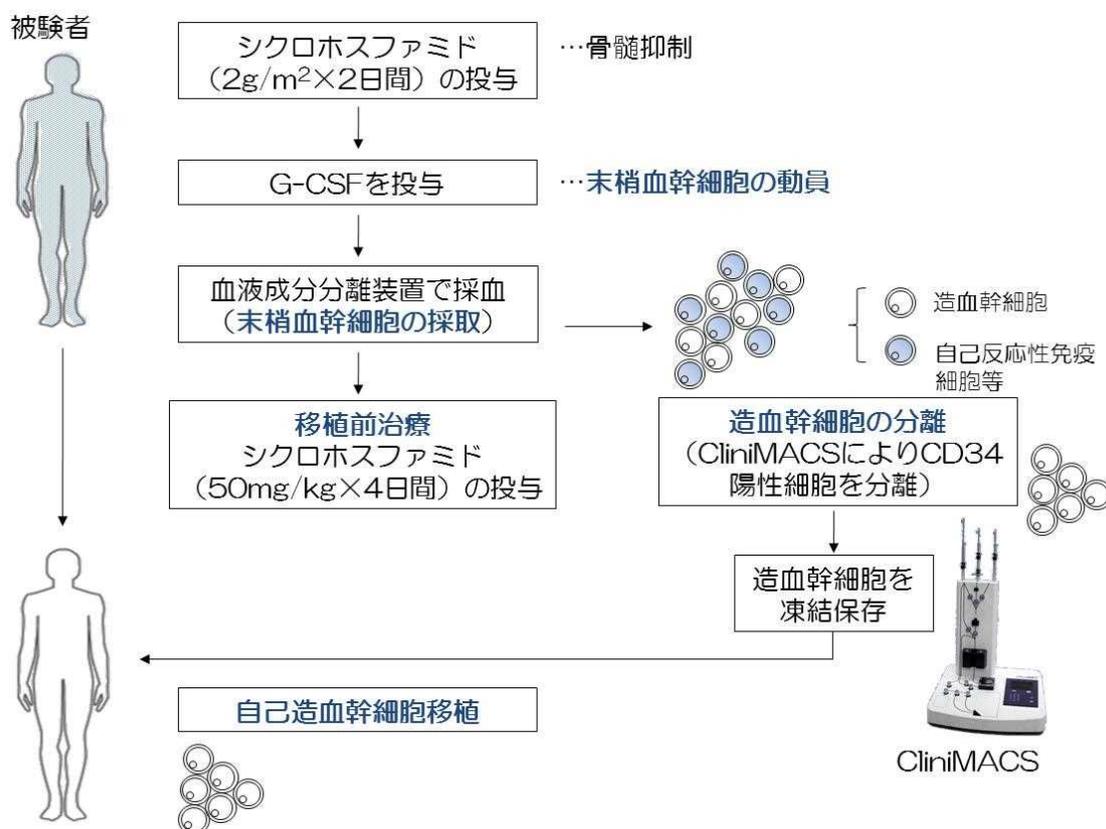
以上

医療技術の概要図

先進医療の流れ



治療期の概要



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器：CliniMACS・適応追加
 適応疾患：重症全身性硬化症

医療ニーズの高い医療機器等 選定品目
 (日本造血幹細胞移植学会より要望)
 下肢難治性骨折に対するCD34陽性細胞移植の
 医師主導治験(2018年終了予定)

保険収載

臨床研究

- 試験名：難治性自己免疫疾患に対する大量免疫抑制療法と自己末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する臨床第I/II相試験
- 試験デザイン：単群オープン試験
- 期間：2002～2012
- 被験者数：18例(うち全身性硬化症 15例)
- 結果の概要：全身性硬化症について、移植後皮膚硬化の著明な改善とともに間質性肺炎の有意な改善、自己抗体の有意な低下を認めた。5年生存率は85.5%であった(従来の治療では50-60%)。移植関連死は認めず。皮膚筋炎に対する有効性と安全性も確認した。

PMDA事前面談実施

先進医療B

- 試験名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の有効性に関する検討：探索相臨床試験
- 試験デザイン：単群オープン試験
- 期間：先進医療Bの届出受理日より5年間
- 被験者数：12例
- 主要評価項目：移植12ヶ月後のスキンスコア変化量
- 副次評価項目：
 - 移植12ヶ月後のスキンスコア変化率<25%未満の症例の割合
 - 移植12ヶ月後の努力肺活量(FVC)の変化量
 - 移植12ヶ月後のKL-6の変化量
 - 安全性、無イベント生存期間、全生存期間

適応追加

可能な場合

治験実施

薬事承認申請

欧米での現状

薬事承認：米国(有：Humanitarian use device 2014) 欧州(有：CEマーク取得 1997)

ガイドライン記載：(無)

進行中・実施済みの臨床試験：(有)米国 SCOT study(Isoplex®使用・CD34+細胞使用), 欧州 ASTIS trial(CliniMACS®使用)

概要：重症全身性硬化症に対するCD34純化自己造血幹細胞移植群と従来治療群の第III相ランダム化比較試験。

対象患者数はSCOT study114例, ASTIS trial156例。

当該先進医療における

選択基準：年齢16歳以上65歳未満、Performance status 0-2、ステロイド剤/免疫抑制剤抵抗性有、発症4年以内スキンスコア15点以上+心肺腎いずれかの症状など

除外基準：重症の臓器合併症の既往有、悪性新生物、感染症既往、過去のシクロホスファミド使用量10g以上など

予想される有害事象：シクロホスファミド使用による臓器障害、骨髄不全・免疫不全による感染症など

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
 または治験の追加を検討

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：シクロホスファミド・公知申請

適応疾患：全身性硬化症における造血幹細胞移植の前治療

臨床研究

- ・ 試験名：難治性自己免疫疾患に対する大量免疫抑制療法と自己末梢造血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する臨床第I/II相試験
- ・ 試験デザイン：単群オープン試験
- ・ 期間：2002～2012
- ・ 被験者数：18例（うち全身性硬化症 15例）
- ・ 結果の概要：全身性硬化症について、移植後皮膚硬化の著明な改善とともに間質性肺炎の有意な改善、自己抗体の有意な低下を認めた。5年生存率は85.5%であった（従来の治療では50-60%）。移植関連死は認めず。皮膚筋炎に対する有効性と安全性も確認した。

PMDA
事前
面談
実施

先進医療

- ・ 試験名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の有効性に関する検討：探索相臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群オープン試験
- ・ 期間：先進医療Bの届出受理日より5年間
- ・ 被験者数：12例
- ・ 主要評価項目：移植12ヶ月後のスキンスコア変化量
- ・ 副次評価項目：
 - 移植12ヶ月後のスキンスコア変化率-25%未満の症例の割合
 - 移植12ヶ月後の努力肺活量（FVC）の変化量
 - 移植12ヶ月後のKL-6の変化量
 - 安全性、無イベント生存期間、全生存期間

公知
申請
検討

欧米での現状

薬事承認：承認されている。但し造血幹細胞移植の前治療に対する適応があるのはドイツ、その他は具体的な効能・効果の記載はないが使用可（全身性硬化症に対してはいずれもない）

ガイドライン記載：（無）

進行中・実施済みの臨床試験：（有）米国 SCOT study (Isolex®使用・CD34+細胞使用)、欧州 ASTIS trial (CliniMACS®使用)

概要：重症全身性硬化症に対するCD34純化自己造血幹細胞移植群と従来治療群の第III相ランダム化比較試験。

対象患者数はSCOT study 114例、ASTIS trial 156例。

当該先進医療における

選択基準：年齢16歳以上65歳未満、Performance status 0-2、ステロイド剤/免疫抑制剤抵抗性有、発症4年以内スキンスコア15点以上+心肺腎いずれかの症状など

除外基準：重症の臓器合併症の既往有、悪性新生物、感染症既往、過去のシクロホスファミド使用量10g以上など

予想される有害事象：シクロホスファミド使用による臓器障害、骨髄不全・免疫不全による感染症など

【別添 1】「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植」の申請医療機関等
(申請書類より抜粋)

<p>1. <u>申請医療機関</u></p> <p>・九州大学病院</p> <p>2. <u>協力医療機関</u></p> <p>・なし</p> <p>3. <u>予定協力医療機関</u></p> <p>・なし</p>
--

【別添2】「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植」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

期待される適応症：重症全身性硬化症

効能・効果：全身性硬化症における症状・予後の改善

全身性硬化症はその発症に自己免疫的機序が関与しており、自己抗体や自己反応性 T リンパ球によって多臓器に障害がもたらされると考えられている。本邦での全身性硬化症患者は 2~3 万人であり、男女比は 1 : 12、好発年齢は 30~50 歳代である。このうち約 10~20%を占める高度の皮膚硬化と内臓病変を有する重症全身性硬化症では、著しい ADL（activities of daily living、日常生活動作）の低下を認め、5 年生存率は 50~60%と予後不良である。重症全身性硬化症の患者には標準療法が無く、個々の患者ごとに治療法が検討されているのが実情であり、新規治療法開発が早急に求められている。

このような重症全身性硬化症の自己反応性リンパ球を根絶する目的で、本試験では大量シクロホスファミド（cyclophosphamide）投与を移植前治療に用いる自己造血幹細胞移植を行う。この際、患者から採取した自己末梢血単核細胞を、造血幹/前駆細胞のマーカーである CD34 を用いて、CD34 陽性細胞分離装置 CliniMACS により免疫学的方法で CD34 陽性細胞を純化することにより、自己反応性リンパ球の再輸注を避けることが可能である（CD34 純化自己造血幹細胞移植）。純化 CD34 陽性細胞の移植後、正常な免疫系の再構築を期待する。

欧米では 1996 年より自己免疫疾患に対する自己造血幹細胞移植の臨床応用が開始され、既に 1000 例以上に、全身性硬化症についても 200 例以上に自己造血幹細胞移植が施行されている⁷。欧州における臨床第 I/II 相試験（CD34 純化）では、全身性硬化症の有意な皮膚硬化の改善や間質性肺炎の進行阻止が認められた²。また、米国における臨床第 II 相試験（ASSIST study、CD34 非純化）では、全身性硬化症の皮膚硬化や間質性肺炎に対し、自己造血幹細胞移植が月 1 回のシクロホスファミド静注療法に比べ有意に優れていると報告された⁸。欧州における臨床第 III 相試験（ASTIS Trial : CD34 純化自己造血幹細胞移植の移植前治療としてシクロホスファミド（4 日間で 200mg/kg）および抗胸腺細胞免疫グロブリン（3 日間で 7.5mg/kg）使用）において、治療開始後 4 年後の生存率は自己造血幹細胞移植群で 83.5%、月 1 回のシクロホスファミド静注療法群で 74.0%であり、自己造血幹細胞移植によって長期生存率が有意に向上することが示された⁹。その一方で、治療開始後 1 年間の治療関連死については、シクロホスファミド静注療法群では認めなかったのに対して、自己造血幹細胞移植群では 8 例（10.1%）に認めていた。そのうち 3 例は心合併症での死亡であり、左心機能低下例や肺高血圧の合併例では死亡率が高いことから、本試験ではこれらの症例を除外する。また、免疫抑制と関連すると思われる EBV の再活性化からの死亡例を 1 例、重篤な感染症からの死亡例を 1 例で認めているほか、抗胸腺細胞免疫グロブリン投与中のショック、急性肺障害からの死亡を 1 例で認めた。本試験では、CD34 陽性細胞純化によって自己反応性 T 細胞の再輸注は回避されることから抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与は行わず、シクロホスファミド単剤を移植前化学療法に使用することとして易感染性の低減と抗胸腺細胞免疫グロブリンによる副作用の回避を行う方針としている。また、2016 年 3 月に米国における全身性硬化症に対する臨床第 III 相試験（SCOT study、CD34 純化）が終了し、10 月現在では解析結果待ちの状況である。

九州大学病院では 2002 年から 2012 年まで、「難治性自己免疫疾患に対する自己造血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する臨床第 I/II 相試験」を行った。CD34 純化自己造血幹細胞移植を施行した症例は全身性硬化症 15 例、皮膚筋炎 2 例、ウェゲナー肉芽腫症 1 例の計 18 例で、治療関連死は 1 例も認めなかったことより、本療法は安全に施行可能であることが示された⁴⁵。全身性硬化症 15 例の解析では、CliniMACS システムを用いて CD34 陽性細胞を純化することにより、移植片中のリンパ球は 1%未満となった。純化した CD34 陽性細胞のみを移植後、好中球が 500/ μ L 以上に回復するのに要した平均日数は 13.1 日、血小板が 5 万以上に回復するのに要した平均日数は 13.5 日であり、通常の生着がみられた。また、全身性硬化症に対する臨床効果として、皮膚硬化に関して移植後早期より有意な改善が認められ、指標となるスキンスコアでは 5 年後まで平均で約 70%の改善が持続した。間質性肺炎については移植後緩徐な改善傾向を示し、4 年後以降有意な肺活量の増加を示した。5 年生存率は 80.0% (2017 年 3 月 1 日時点) と予後の改善が認められた。

また九州大学病院では前述の試験の中で、非純化自己造血幹細胞移植も施行した。対象は全身性硬化症 8 例、皮膚筋炎 1 例の計 9 例であった。全身性硬化症症例について純化自己造血幹細胞移植群と非純化自己造血幹細胞移植群を比較したところ、両群で移植後の血球系の回復に関して有意な差を認めなかった。また、純化自己造血幹細胞移植ではウイルス感染の頻度が高くなるものの、抗ウイルス薬にてコントロール可能であり、皮膚硬化や間質性肺炎に対する有効性において優っていたため、本試験では純化自己造血幹細胞移植を選択した。

本試験において、重症全身性硬化症に対して CD34 純化自己造血幹細胞移植を用いることにより、以下の効果が期待できる。

- ・ 5 年生存率を 80%前後まで改善させることが期待できる。
- ・ 皮膚硬化や内臓病変の改善により、QOL (quality of life、生活の質) の向上が期待できる。
- ・ 末梢血幹細胞動員の際にシクロホスファミドを使用 (適応外使用) することにより、末梢血幹細胞動員の効率化に加え、末梢血幹細胞採取後の原疾患の増悪の抑制が期待できる。
- ・ CliniMACS (国内未承認) を用いて移植片から CD34 陽性細胞を純化することにより、奏効率の向上、再発率の低下が期待できる。

なお、現時点で本療法は臨床開発段階にあり、本療法以外で重症全身性硬化症の予後を改善できる治療法がないことから、本療法のさらなる開発や保険収載が待ち望まれている。

本試験では、移植前治療として大量のシクロホスファミド (適応外使用) を投与後、国内未承認機器である CliniMACS を用いて純化した自己 CD34 陽性細胞 (造血幹細胞) を、重症全身性硬化症患者に移植した際の有効性を明らかにすることが目的である。

【別添3】「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植」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

選択基準

以下の(1)～(5)の基準をすべて満たす患者を対象とする。

- (1) 全身性硬化症の 2013 ACR/EULAR 分類基準を満たす患者。
- (2) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 65 歳未満*の患者。
- (3) ECOG の Performance Status (PS) が 0～2 の患者。
- (4) ステロイド剤または少なくとも 1 種類の免疫抑制剤に抵抗性を有する患者。
- (5) 以下 a)、b)のいずれかに該当する患者。
 - a) 発症 4 年以内のびまん型全身性硬化症 (SSc) で、皮膚硬化はロドナンスキンスコア (以下、スキンスコア) が 15 点以上で、次の①～③のいずれかの症状を呈する。
 - ①肺合併症：胸部 X 線検査または胸部 CT により間質性肺炎と診断され、呼吸機能検査**にて肺活量 (%VC) または一酸化炭素拡散能 (%DLCO) が 80%未満である。
 - ②腎クリーゼの既往がある。
 - ③心合併症：可逆性心不全、不整脈 (上室性、心室性、AV ブロック)、または心嚢液貯留がある (除外基準(1)a に記載されている重篤なものは除く)。
 - b) 発症 2 年以内で躯幹の皮膚硬化を含み、スキンスコアが 20 点以上で赤沈 25mm/1hr 以上かつ/または Hb11g/dL 以下である。
- (6) 本人の自由意思に基づき本臨床試験への参加を希望し、本人 (16～19 歳の場合は本人および代諾者) の文書による同意取得が可能な患者。

*16～19 歳でも上記基準を満たす場合、本人の同意に加え代諾者 (被験者の配偶者、親権者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者) の同意が得られる場合、本試験の対象とする。

**複数回行った場合は最良値を用いる。

除外基準

以下のうち 1 つでも該当する患者は対象から除外する。

- (1) 以下 a)～d)のいずれかの重症の臓器合併症が存在する患者。
 - a) 心：ペースメーカーや植え込み式除細動器の装着を要するような、コントロール困難な重篤な不整脈が存在する。
コントロール不能な心不全が存在する。
エコー検査において左室駆出率 (LVEF) が 50%未満である。
中等症以上の肺高血圧 (平均肺動脈圧 30mmHg 以上) を有する。
 - b) 肺：室内気で PaO₂ が 60mmHg 未満である。
肺活量 (%VC) が 50%未満である。
一酸化炭素拡散能 (%DLCO) が 20%未満である。
 - c) 腎：腎糸球体濾過値が 40mL/分未満である。
血清クレアチニン値が 2mg/dL 以上である。

- d) 肝：血清 AST、ALT、総ビリルビンのいずれかが施設正常値上限の 3 倍以上である
- (2) 悪性腫瘍を有する患者(寛解状態、治癒切除後のものを除く)。
 - (3) 活動性のある感染症（足白癬等の軽度の感染症を除く）を有する患者。
 - (4) スクリーニング検査時の B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）、C 型肝炎ウイルス抗体（HCV 抗体）、抗ヒト免疫不全ウイルス抗体（抗 HIV 抗体）、抗ヒト T 細胞白血病ウイルス抗体（抗 HTLV-1 抗体）が陽性である患者。
 - (5) 過去のシクロホスファミドの使用量が総計 10g 以上となる患者。
 - (6) マウス免疫グロブリン又は鉄デキストランに対して、過敏症の既往歴のある患者。
 - (7) 妊娠中または授乳中の患者。
 - (8) その他、担当医師が不適切と判断した患者。

選定方法：

選択基準を満たし除外基準にあてはまらない候補患者に対して、試験責任（分担）医師から対象患者に対し、別添説明文書に基づいて十分説明し、患者の自由意志による同意を別添同意文書で取得する。文書による同意が得られた被験者について、適格基準を確認した後、本臨床試験の被験者とし、登録番号を発行のうえ登録する。

【別添4】「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植」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：移植12ヶ月後のスキンスコアのベースラインからの変化量

<設定根拠>

スキンスコアは全身を17部位に分け、皮膚硬化の程度を4段階にスコア化し（0～3）、それを合計したものである（0～51）。スキンスコアは皮膚硬化の程度を反映するのみでなく、生命予後との関連が示されているため、米国リウマチ学会が全身性硬化症の臨床試験におけるエンドポイントとして採用している。よって本試験における生存期間の代替エンドポイントとする。スキンスコアは当院皮膚科医師1名及び免疫膠原病内科医師2名がそれぞれ評価し、その平均値を用いる。

安全性評価項目：

有害事象発現割合

重篤な有害事象発現割合

副作用発現割合

副次評価項目：

移植12ヶ月時におけるスキンスコアが25%以上改善した症例の割合

移植12ヶ月時における努力性肺活量（FVC）の変化量

移植12ヶ月時におけるKL-6のベースラインからの変化量

安全性、無イベント生存期間、全生存期間

副次評価項目の解析については以下のとおり実施する。

a) 無イベント生存期間（Event-free survival）

移植治療開始日（自己造血幹細胞移植日）を起算日とし、イベントと判断された日もしくはあらゆる原因による死亡日のうち早いほうまでの期間。イベントと判断されていない生存例ではイベントがないことを確認された最終日（最終無イベント生存確認日）をもって打ち切りとする。無イベント生存曲線の描出、50%無イベント生存期間、年次無イベント生存率等の推定にはKaplan-Meier法を用いて行い、Brookmeyer and Crowleyの方法を用いて50%無イベント生存期間の95%信頼区間を求め、Greenwoodの公式を用いて年次無イベント生存率の95%信頼区間を求める。

イベントの定義：呼吸不全（室内気でPaO₂ 60mmHg未満またはPaCO₂ 50mmHg以上が3ヶ月以上持続）、心不全（LVEF 30%未満が3ヶ月以上持続）、腎不全（慢性透析が必要）

b) 全生存期間 (Overall survival)

移植治療開始日(自己造血幹細胞移植日)を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で最終生存確認日をもって打ち切りとする。全生存曲線の描出、50%全生存期間、年次生存率等の推定には Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて 50%全生存期間の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存率の 95%信頼区間を求める。

探索的評価項目：

患者報告アウトカム：SSc-HAQ

各時点のスコア及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出する。

炎症性マーカー：血清免疫検査、末梢血単核球の Immunophenotyping 及びサイトカインについて、各時点のデータ及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出する。

【別添5】「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植」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：告示日より5年間

症例登録期間：告示日より4年間

各症例の観察期間：同意取得から移植後12ヶ月まで

各症例の追跡調査期間：移植後12ヶ月から60ヶ月まで

予定症例数：12例

設定根拠：過去の臨床試験及び観察研究において月1回のシクロホスファミド治療群でスキンスコアが12か月で最も改善したNEJM 2006の変化量-5.3を達成基準とした。九州大学病院における自己造血幹細胞移植での12ヶ月間のスキンスコアの変化量は -14 ± 5.4 であるが、他試験と比較して変化量が大きいため、保守的に点推定値は-11を用いることとした。有意水準両側5%、検出力80%として1標本t検定を行う場合の必要症例数は10例とであり、除外・脱落例を考慮し、本試験の目標症例数を12例と設定する。

既の実績のある症例数：

本臨床試験とは別途、2002年から2012年まで九州大学病院において難治性自己免疫疾患に対する自己末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する臨床第I/II相試験を行った。対象は全身性硬化症15例、皮膚筋炎2例、ウェゲナー肉芽腫症1例の計18例で治療関連死は1例も認めなかった事より、本療法は安全に施行可能であることが示された。

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	全身性硬化症	(自) 16年9月17日 (至) 16年12月29日	軽快	自己末梢血幹細胞移植を完遂した。移植後、皮膚硬化、間質性肺炎の改善を認めた。
年齢 63歳 性別 男・女		(自) 17年3月29日 (至) 17年6月3日		
整理番号2	全身性硬化症	(自) 17年6月1日 (至) 17年7月30日	軽快	自己末梢血幹細胞移植を完遂した。移植後、皮膚硬化、間質性肺炎の改善を認めた
年齢 61歳 性別 男・女		(自) 17年8月17日 (至) 17年10月21日		

整理番号 3	全身性硬化症	(自) 18年3月28日 (至) 18年6月30日	軽快	自己末梢血幹細胞移植を完遂した。移植後、皮膚硬化、間質性肺炎の改善を認めた
年齢 52 歳 性別 男・女				

他 全身性硬化症 10 例、皮膚筋炎 2 例、ウェゲナー肉芽腫症 1 例

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	全身性硬化症	(自) 16年8月4日 (至) 17年5月13日 (自) 18年6月29日 (至) 18年7月21日	死亡	造血幹細胞移植を施行するも原疾患の合併症である間質性肺炎に対する効果不十分で、移植 20 ヶ月後に間質性肺炎の進行により死亡。
年齢 34 歳 性別 男・女				
整理番号 2	全身性硬化症	(自) 23年7月27日 (至) 23年8月24日 (自) 23年9月21日 (至) 23年10月28日	死亡	自己造血幹細胞移植後皮膚硬化の改善を認めたが、24 ヶ月後に再発。その後皮膚硬化の増悪、心機能低下等、原疾患に進行により、移植 36 ヶ月後に死亡。
年齢 55 歳 性別 男・女				
整理番号 3	全身性硬化症	(自) 23年5月6日 (至) 23年6月4日 (自) 24年6月1日 (至) 24年8月6日 (自) 24年9月3日 (至) 27年10月11日	死亡	自己造血幹細胞移植後第6日敗血症性ショックとなった。治療により敗血症性ショックからは回復したが、意識障害が遷延した。長期的にリハビリテーション等を継続するも、意識障害とADLの回復はえられなかった。原疾患の進行は認めなかったが、移植 36 ヶ月後に肺炎で死亡。
年齢 47 歳 性別 男・女				

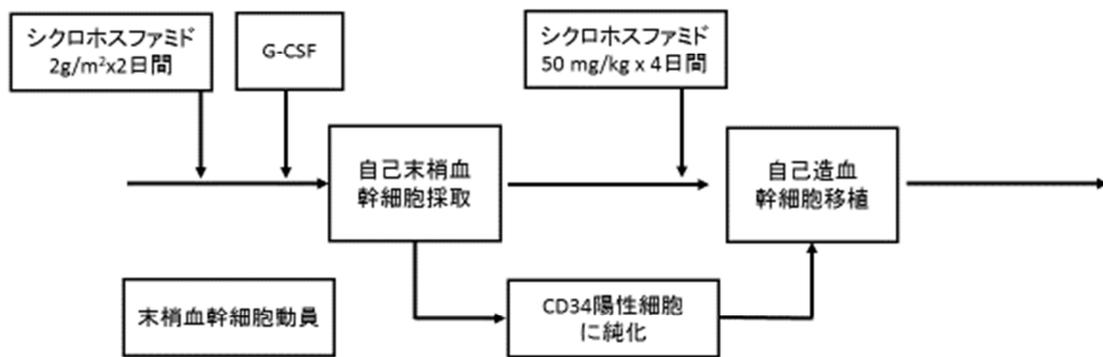
他 0 例 (病名ごとに記載すること)

【別添6】「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植」の治療計画
(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

重症全身性硬化症 12 例に対し、自己造血幹細胞移植を施行し、有効性を評価する。症例数や有効性の評価法に関しては、医薬品医療機器総合機構との相談結果を踏まえ、設定した。

治療法は、シクロホスファミド $4\text{g}/\text{m}^2$ と顆粒球・コロニー刺激因子 (G-CSF) を用いて、造血幹細胞を骨髄より末梢血へ動員し、アフエレーシスによって採取後、自己反応性リンパ球を除去する目的で分離装置 (CliniMACS) を用いて CD34 陽性細胞を免疫学的に分離する。体内の自己反応性リンパ球の根絶を目的に移植前治療としてシクロホスファミド $200\text{mg}/\text{kg}$ の投与を行った後、移植日に保存しておいた CD34 陽性細胞 ($2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上) の移植を行う。アフエレーシスによって得られた細胞を CliniMACS という免疫学的分離システムを用いて CD34 陽性細胞に純化した後に移植すると、CD34 陽性細胞より再構築された免疫系は自己寛容が回復している (自己に反応しない) と考えられる。



末梢血幹細胞の動員と採取

登録された被験者に対し、入院管理下でシクロホスファミドおよび G-CSF により末梢血幹細胞動員を行い、九州大学病院遺伝子細胞療法部においてアフエレーシスを実施し末梢血幹細胞採取を行う。原則として、以下の手順で行う。

末梢血幹細胞の動員前日

・末梢血幹細胞動員前日 (シクロホスファミド投与前日) に、ダブルルーメンの 16G 中心静脈カテーテルを右鎖骨下静脈ないし内頸静脈より挿入する。

末梢血幹細胞の動員 1~2 日目 (シクロホスファミド $2\text{g}/\text{m}^2$, div)

(1) 末梢血幹細胞の動員 1~2 日目に、シクロホスファミド (注射用エンドキサン®500mg など) $2\text{g}/\text{m}^2$ を生理食塩水 500mL に溶解後、約 3 時間かけて中心静脈より点滴静注する。

- ・出血性膀胱炎予防のため十分な補液 (ソルデム®など、 $3000\text{mL}/\text{day}$ 以上) を行い、約 6 時間毎に尿量、尿 pH、尿潜血の監視を行う。
- ・対表面積から計算された投与量は、シクロホスファミドは $100\text{ mg}/\text{body}$ 単位で切り捨てて決定する。
- ・シクロホスファミド投与開始から終了後約 24 時間は、尿量 $800\text{mL}/6\text{hr}$ 以上、pH 7.5 以上を確保する。尿量 $800\text{mL}/6\text{hr}$ を下回った時はフロセミド (ラシックス®など)、pH 7.5 を下回った時は炭酸水素ナトリウム輸液 (メイロン®など) を投与する。
- ・体重が増加傾向の場合は尿量をチェックし、フロセミドの追加、輸液量の補正を行う。

- ・メスナ（ウロミテキサン®）は、シクロホスファミド 1 日量の 40%相当量を 1 回量とし 1 日 3 回（シクロホスファミド投与前、投与開始後約 4 時間、約 8 時間）点滴静注する。
- ・シクロホスファミドは約 0.1～5%の頻度で心筋障害を合併し致死的となることがあるので、息切れ、浮腫、呼吸困難等の心不全徴候には十分注意する。

(2) シクロホスファミドによる骨髄抑制からの造血回復期に G-CSF（filgrastim：グラン®など）150～300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の皮下投与を開始し、末梢血幹細胞採取最終日まで投与を継続する。

- ・発熱、感染症等を合併した場合はこの限りではなく、抗生剤等の十分な対処療法を行う。
- ・通常、造血回復期に 1～2 日間、末梢血幹細胞採取を行う。末梢血幹細胞動員完了後 3 週間程度が末梢血幹細胞採取の目安となる。
- ・CD34 陽性細胞が末梢血中に動員される前に、末梢血中の単球の増加や、幼若な網状赤血球の増加が認められることが多い。また、末梢血中の CD34 陽性細胞数（比率）が採取される CD34 陽性細胞数と高い正の相関を示すため、血液学的検査の結果を採取時期の参考にする。

自己末梢血幹細胞採取

(1) 九州大学病院 遺伝子細胞療法部で持続式血液成分分離装置によりアフエレーシスを実施し単核球層を採取する。

- ・脱血用と返血用の血管確保をおこなうが、脱血には 50～80mL/min の流量が可能であるような太い血管が理想的であり、肘窩、大腿、鎖骨下静脈が一般的である。
- ・通常、処理血液量は 150～200mL/kg で所要時間は 2～4 時間である。
- ・単核球採取に用いる可能性のある肘静脈からの採血は、入院後行わない。
- ・採取時には、低カルシウム血症、血管迷走神経反射（詳細は「7.2.予測される有害事象」参照）が生じる場合がある。

(2) 自己反応性リンパ球を除去する目的で CD34 陽性細胞の純化を行う。

- ・純化は遺伝子細胞療法部の細胞培養検査室で行う。
- ・純化には CD34 陽性細胞分離装置 CliniMACS®（ミルテニーバイオテク株式会社製）を用いる。通常、回収率 50%程度、90%以上の純度の CD34 陽性細胞が得られる。
- ・純化 CD34 陽性細胞は $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を目標とする。 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の場合、投与を中止する。
- ・末梢血幹細胞採取は 1 コースにつき 1～2 回施行するが、回収した CD34 陽性細胞数を測定し、必要回数を決定する。

(3) 凍結保存：採取した CD34 陽性細胞は、凍害保護液（CP-1 など）を用いて使用日まで -80°C で凍結保存する。

CD34 陽性細胞の分離方法や保存方法などの詳細は「特定細胞加工物標準書」を参照すること。

移植前治療

末梢血幹細胞採取および CD34 陽性細胞の凍結保存を行った被験者に対して、入院管理下で以下の治療を行う。末梢血幹細胞採取から 7 日以上あけ、移植前治療開始前の検査を行ったうえで実施すること。原則として、以下の手順で行う。

	day	-5	-4	-3	-2	-1	1
CY	50mg/kg	↓	↓	↓	↓		
造血幹細胞移植							↓

- (1) 造血幹細胞移植前 6 日 (Day -6) にダブルルーメンの 16G 中心静脈カテーテルを右鎖骨下静脈ないし内頸静脈より挿入する。粘膜障害、感染症予防等のため、同日より抗真菌薬等の内服、含嗽、吸入を開始する。
- (2) Day -5~Day -2 に、シクロホスファミド 50mg/kg を生理食塩水 500mL に溶解後、約 3 時間かけて中心静脈より点滴静注する。
 - ・体重から計算された投与量は、シクロホスファミドは 10 mg/body 単位で切り捨てて決定する。
 - ・出血性膀胱炎予防のため十分な補液 (ソルデム®など、3000mL/day) を行い、約 6 時間毎に尿量、尿 pH、尿潜血の監視を行う。
 - ・シクロホスファミド投与開始から終了後約 24 時間は、尿量 800mL/6hr 以上、pH 7.5 以上を確保する。尿量 800mL/6hr を下回った時はフロセミド (ラシックス®など)、pH7.5 を下回った時は炭酸水素ナトリウム輸液 (メイロン®など) を投与する。
 - ・体重が増加傾向の場合は尿量をチェックし、フロセミドの追加、輸液量の補正を行う。
 - ・メスナ (ウロミテキサン®) は、シクロホスファミド 1 日量の 40%相当量を 1 回量とし 1 日 3 回 (シクロホスファミド投与前、投与開始後約 4 時間、約 8 時間) 点滴静注する。

造血幹細胞移植

無菌病棟において以下の治療を行う。末梢血幹細胞採取から 6 ヶ月以内に実施すること。原則として、以下の手順で行う。

- (1) 凍結保存しておいた CD34 陽性細胞を 37°C の恒温層内で急速に解凍し、洗浄することなく直ちに中心静脈ラインより輸注する。温度が上昇すると保存液中の DMSO が細胞毒性をもつため、可能な限り速やかに点滴静注する。輸注はモニター監視下にて行う。
- (2) 輸注量が大量 (>1000mL) になる場合には、分割輸注を考慮する。
- (3) CD34 陽性細胞輸注時の副作用 (発熱、嘔吐、呼吸困難感、咳等) を軽減するため、輸注直前に前投薬 (メチルプレドニゾロン 125mg + 生理食塩水 100mL + ポララミン注® 5mg 点滴静注) を行う。

なお、移植後約 1 ヶ月間は入院管理とし、移植前治療の開始から移植後好中球数が 500/ μ L へ回復するまでの期間は無菌病棟にて治療を行うこととする。また、サイトメガロウイルス感染対策として定期的なモニタリングを行う (例: 約 1 週間毎に C7-HRP 等の検査を適宜実施する)。

併用禁忌薬

注射用エンドキサンの併用禁忌薬である、ペントスタチン (コホリン®) を併用禁止とする。

検査項目

観察期間中は、以下に規定する各時期に検査を実施する。ただし、通常臨床的に必要とされる項目については、下記に限定せず定期的・必要に応じて観察および検査を実行する。

大項目	観察期間								追跡調査	試験中止時
	同意取得	登録前検査	末梢血幹細胞動員	末梢血幹細胞採取	移植前治療開始前	移植前治療	移植	移植1, 3, 6, 12ヶ月後	移植後60ヶ月まで	
同意取得	○									
PS、一般全身状態、理学所見		○			○			○	○	○*
合併症、感染症の有無		○								
スキンスコア		○			○			○	○	○*
日常生活質問表		○			○			○	○	○*
血液型検査		○								
臨床検査		○			○			○	○	○*
胸部X線検査		○			○			○**	○*	○*
胸部CT		○			○			○	○	○*
Gaシンチ		○*			○			○**	○*	○*
腹部エコー、CT		○								
肺機能検査		○			○			○	○	○*
心機能検査		○			○			○ (12, 24ヵ月後のみ)		○*
有害事象の有無			←						→	

* 必要に応じて検査を実施。
** 3ヶ月目以降は必要に応じて実施。

上記表中の臨床検査（血液・尿検査）は以下の検査を実施する。

末梢血検査	白血球数、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球、血小板数、血液像
血液生化学検査	TP、Alb、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、TB、CK、Amy、TC、TG、Glu、BUN、Cr、UA、Na、K、Cl、Ca、Fe、Ferritin、UIBC、蛋白分画、赤沈
血液免疫検査	CRP、IgG、IgA、IgM、KL-6、SP-D、可溶性IL-2レセプター、自己抗体（抗核抗体、抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体、抗RNP抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体）、 β -Dグルカン、C7-HRP（移植前治療開始前より）
尿検査	尿定性（尿蛋白、尿糖、潜血、ウロビリノーゲン）、尿沈渣
リンパ球表面抗原	CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD4+CD25+、CD4+CD45RA+、CD4+CD45RO+、CD19+CD27+、Th1/Th2バランスなど
サイトカイン	TNF- α 、TGF- β 、IL-6、VEGF、MCP-1など

以下の臨床検査は登録前検査のみ行う。

血液凝固検査	APTT、PT-INR、D-ダイマー、FIB
血液免疫検査	CH50、C3、C4、ウイルス検査（HBs抗原、抗HBs抗体、抗HBc抗体、抗HCV抗体、抗HTLV-1抗体、抗HIV抗体、抗CMV IgM、抗CMV IgG、EBV VCA-IgM、EBNA）、T-SPOT
妊娠検査 (必要に応じて)	尿中hCG検査または血清hCG検査

【別添 7】「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植」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：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植／重症全身性硬化症	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（血液内科あるいはその相当科または膠原病・免疫・リウマチ内科あるいはその相当科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（血液専門医またはリウマチ専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	要実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 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）	九州大学病院において当該技術に関するトレーニングを行う。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（血液内科かつ膠原病内科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：常勤の血液専門医、リウマチ専門医それぞれ1名以上
他診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：常勤の輸血部医師、皮膚科医師それぞれ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"/> 要（薬剤師）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（400 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（10対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要（内科）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・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"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：倫理審査委員会を月1回以上、定期開催。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（症例以上）・ <input type="checkbox"/> 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）	日本血液学会認定の研修施設かつ日本リウマチ学会認定の教育施設である
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（月間又は症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

- 注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。