

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B120）

評価委員 主担当：松山
副担当：後藤 副担当：飛田 技術専門委員：一

先進医療の名称	自己骨髄由来培養間葉系細胞移植による末梢動脈疾患に対する完全自家血管新生療法
申請医療機関の名称	東京医科大学病院
医療技術の概要	<p>近年、薬物治療や血行再建術に限界のある重症の末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症）に対して、自己末梢血または自己骨髄由来の幹細胞を虚血四肢骨格筋へ筋肉内移植することにより、虚血部周辺の組織からの血管新生の増強や側副血行の発達を促すことで、虚血組織の血流を確保し、組織障害や壊死を軽減させようとする試みがなされている。</p> <p>現時点で国内で実施されている血管再生医療は、遺伝子治療薬を用いる方法、あるいは、G-CSF（顆粒球コロニー形成刺激因子）を投与し、アフエレーシスを用いる方法はあるが、安全性および侵襲性の点で問題が残されている。</p> <p>本試験では、下肢切断のリスクを有する、重症糖尿病や透析患者を含む重症末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症）患者を対象に、患者自身より採取した骨髄間葉系細胞を、自己末梢血から調製した多血小板血漿を用い、細胞調製室で培養し、末梢動脈疾患患者の虚血下肢内へ筋肉注射にて移植を行う事で、下肢の血流を改善させる治療法の有効性について検討する。</p> <p>○主要評価項目：救肢率（細胞移植後1年） 細胞移植時に施行される局所創傷処置（デブリードマン、計画された小切断など）を除き、未計画で実施された標的肢大切断を患肢切断と定義</p> <p>○副次評価項目：1)皮膚潰瘍の大きさ（皮膚潰瘍を有している場合）、2)6分間歩行距離テスト、3)visual analog scale (VAS)、4)TcPO₂ (Transcutaneous partial pressure of oxygen)、5)SPP (Skin perfusion pressure)、6)ABPI (Ankle brachial pressure index)、7)SF-12 (12-item short form health survey)、8)Fontaine 分類、9)Rutherford 慢性虚血肢臨床分類</p> <p>○安全性の評価：移植後1年までにおける有害事象を「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v5.0 - JCOG）」7)に従い評価し、Grade 2 以上の有害事象の発生頻度を求める。</p>

	<p>○予定試験期間： 研究承認日から5年 （登録期間3年間、経過観察期間1年、データ固定期間1年）</p> <p>○目標症例数：50例</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。）	
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： 後藤

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。）	
<p>最初の段階では、どのような患者さんが対象となるのか不明確であったこと、臨床研究のスケジュールがあいまいで、採血や骨髄採取から細胞移植にいたる過程で、患者さんが何をどのようにすればよいのかが不明確であったこと、研究の離脱と患者さんの負担金額との関係が明確でなかったことなど、説明同意文書としては、不十分な点が散見されたが、何回かのやり取りによって、それが是正されたことから、適と判断した。</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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 飛田

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

1 2. 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
1 3. 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
1 4. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 5. 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
1 6. 個人情報保護の方法	<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>有効性の評価方法として、主要評価項目である救肢率に関して、死亡例であっても切断されていなければ救肢として評価される定義に基づいた試験計画でしたが、その点を含めた照会事項のやりとりを踏まえて、1年間の経過観察前に追跡終了した患者、死亡した患者、後治療が提供された患者は、救肢には含めず切断例と同様に扱う評価に修正され、かつ、修正された救肢率に基づく閾値、目標症例数なども計画書が修正されました。</p> <p>また、被験者の適格基準及び選定方法でも、当初は著しく QOL が障害されている患者とか、適応症例は医師の合議で決定するなど、曖昧かつ非定量的な設定がなされておりましたが、本試験の目的を達成するための本医療技術の対象となり得る集団を適切に選択できるような基準に修正するように求め、その修正がなされましたので、いずれも適と判断しております。</p> <p>認定再生医療等委員会で承認されていますが、臨床研究法や指針とのズレが大きいと感じる評価でした。</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>	

【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	50 例	予定試験期間	研究承認日から5年 （登録期間3年間、経過観察期間1年、データ固定期間1年）	
実施条件：				
<p>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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>当初の申請では、治療と研究の混同と思われる記載が多々あり、適切に修正いただきました。また、治験に移行するという前提での先進医療であるため、当該技術に用いる細胞の品質規格、作用機序の明確化について、議論させていただきました。</p>				

本研究での個々の被験者での品質と有用性評価項目の相関についても検討することで、次のステップである治験にむけ、有用なデータが蓄積されることを望みます。

また、本審査でのやり取りは、先進医療技術の検討にあたり最低限検討すべき事項と考えます。これからの再生医療・細胞治療を先進医療に申請するにあたり、特定認定再生医療等委員会で参考にさせていただきたいと思います。