先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血

2024年12月11日

所属・氏名：高知大学医学部附属病院

藤枝 幹也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 別紙1様式第1-1号の「被検者等への同意」に誤字があります。意志→意思へ修正してください。その他、いくつかの文書において、「調製」とすべきところ、「調整」との誤字が多数あります。修正・記載整備をお願いいたします。

【回答】修正しました。併せて、研究実施責任者 藤枝幹也の所属・役職、研究分担者の永井立平の役職、症例検討員会委員1名の交代(横山彰仁(呼吸器・アレルギー内科教授)→藤本新平(内分泌代謝・腎臓内科教授))を修正しました。

2. 出荷時の無菌検査で、輸血後に判定が出るというのは望ましくないため修正をお願いいたします。迅速無菌検査を行われている場合、その適切性も評価する必要があります。

【回答】出庫時の無菌検査は、凍結バックにつながるルートに作成したセグメント内のものを用いて行います。凍結バックとセグメントの中にあるものは同じものであり、また、凍結バックとセグメントは同じケースに入れて、液体窒素にて出庫まで保管しています。これをもって無菌検査を行い、輸血前に結果が判明します。そのため、迅速無菌検査は実施しておりません。

3. 保管において、検体取り違防止策についてご教授ください。(ステムセルの10例、残り2例を別建てで)

【回答】保管において、ステムセル研究所では、製造管理基準書「原料または特定細胞加工物の同一性(ドナー情報と原料または特定細胞加工物)を確保するために、取り違えが起り得る工程においては照合作業をする。バーコード等の機械認識が望ましいが、機械認識による照合が困難な場合、その工程の重要度に応じ、ダブルチェックの実施を検討する。」に従って実施されております。

本院では、同時に異なるドナー由来の細胞等は取り扱わず、識別ラベル等を用いて取り間違え防止に努めています(製造管理基準書)。具体的には、検体の識別コード割り付けに関する手順書、特定細胞

加工物等の受領に関する手順書、出庫に関する手順書に従って実施しており、搬送者と受領実施者、出庫実施者(研究分担者の輸血・細胞治療部)とその他医療従事者(研究実施責任者を含む。)でダブルチェックをすることにより、取り違い防止対策を行っております。

4. マイコプラズマ否定試験を行われていない場合、それを不要であると考えた根拠をご教授ください。

【回答】マイコプラズマは、主に気道に感染・増殖するため、胎盤を介して胎児に感染することはないと言われております。厚生科学審議会 疾病対策本部会 造血幹細胞移植委員会(第 60 回) 令和 6 年 2 月 29 日に示された「移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する症例の運用に関する指針(ガイドライン)」6-7 頁、各種感染症の検査項目においても、マイコプラズマ否定試験の必要性は記載されていないため、不要と考えました。

5. 別紙1様式第3号「11. 患者負担について」について
「保管費用 100,000 円」も費用に加算するという記載があるが、過去に保存した場合、その調製費用・保管費用・感染症付随費用を先進医療の対象とすることはできないため、修正をお願いします。

【回答】以下を追記しました。

細胞バンクに保存した場合は、先進医療の対象とならないため調製費用・保管費用・感染症付随費用は研究対象者の負担にはならない。

6. 別紙1様式第3号「16. 社会的妥当性(社会的倫理的問題等)」について
臍帯血採取・保管の部分に対する記載(prospective のもののみ先進医療として審議できます)と、投与の記載を分けてご記載ください。
臍帯血投与後の同意撤回について、どのように対応するかご記載ください。

【回答】以下を追記しました。

採取と保管:

本研究の実施期間中に高知大学医学部附属病院で出産する妊婦において出生児に脳性麻痺が予測される母親や親権者に本研究への参加希望がある場合、予め、児の特定細胞加工物を保管するための保管登録を行う。

保管登録の際の説明は、実施責任者、研究分担者(医師)、当院 CRC の 3 名以上のチームで行う。母親や親権者の感情や葛藤にそれぞれの立場やスキルから寄り添い、気軽に質問ができるよう配慮を行う。説明から承諾、代諾にいたる経緯は詳細に記録に残す。

登録と投与:

(以下、既記載の「本研究では」に続きます。)

投与後の同意撤回

3. 同意拒否と同意撤回

研究の参加は研究対象者の自由意思によるものであり、研究に参加しない場合でもいかなる不利益も受けないこと。また、一旦同意をした後に、「投与後」や研究の終了後であっても同意の撤回は自由であり、同様に研究対象者はいかなる不利益も受けない。“投与後”を追加しました。

7. 様式第6号別紙について

前採血検査において、対象者(児)で HBs 抗原・抗体等が検査されていますが、臍帯血保存時にこれらが否定されているなら不要ではないでしょうか。

【回答】HBs 抗原検査で B 型肝炎感染が臍帯血保存時に否定されていても、対象年齢である 1 歳以上 7 歳未満の間に感染した可能性が否定できないため行うようにしております。

8. 研究実施計画書について

第 1.0 版であり、その日付が 2023 年 3 月 1 日とあり、改訂履歴がありません。File 名で 20240131 とありますので、特定認定委員会の指摘をうけて改訂されているかもしれないと思うのですが、最新版でしょうか。また最新版で特定認定委員会の審議を経ているでしょうか。当該文書の履歴を、特定認定再生医療等委員会での審議の適切性を確認するためにご提供ください。

【回答】

提出した研究計画書は特定認定再生医療等委員会で「適」の意見書を受けた最終版です。別紙で修正履歴を提出します。

9. 無菌検査が日局(変法チオグリコール酸培地)とあります。投与前に結果が出ますでしょうか。臍帯血回収が無菌環境下で行われるわけではないので、重要な点です。

【回答】出庫時の無菌検査は、凍結バックにつながるルートに作成したセグメント内のものを用いて行います。凍結バックとセグメントの中にあるものは同じものであり、また、凍結バックとセグメントは同じケースに入れて、液体窒素にて出庫まで保管しています。これをもって無菌検査を行い、輸血前に結果が判明します。

10. 予定症例数 12 例のうち、10 例が民間バンク、残り2例は高知大学で調製・保管するということでしょうか。その場合、高知大学で採取した臍帯血も民間バンクで保存されるのでしょうか。

【回答】予定症例数 12 例のうち、10 例が民間バンク、残り 2 例は高知大学で調製・保管します。高知大学で臍帯血を採取した場合は、高知大学で調製・保管いたします。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血

2024年12月11日

所属・氏名：高知大学医学部附属病院

藤枝 幹也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 主要評価項目について、リハビリテーション単独による効果の影響を考慮するため、輸血前後6か月間のGMFMの変化量の差を評価指標とする点は理解できますが、本医療技術の有効性を評価する上で、先行研究や自然経過から事前に閾値を設定し、輸血前後のスコア差と閾値の比較を行う必要はないかについて説明してください。

【回答】

今回の主要評価においては、GMFM-88(88項目)とGMFM-66(66項目)(Russell DJ et al. Gross Motor Functional Measure(GMFM-66 & GMFM-88) User's Manual 2nd Ed. 2013 Mac Keith Press)双方の尺度を使用したいと考えております。

本邦における小児麻痺の小児の運動機能評価はGMFM-88を使用していることが一般的ですが、先行研究が存在しないため、先行研究との改善度比較は難しい状況ですので、投与前後でのスコア変化を比較検討したいと考えております。

諸外国の先行研究では、後者の障害度(GMFCS)と年齢を考慮したGMFM-66を使用していることが多い現状でございます。これによると、対象が6歳までの場合、リハビリ単独の場合の運動改善度(総合点)は6か月後で 2.17 ± 3.58 ($N = 201$)ポイントの改善度でした。障害度別にみると、GMFCS-Iは 3.18 ± 4.35 ($N = 57$)ポイント、GMFCS-IIは 2.30 ± 3.27 ($N = 27$)ポイント、GMFCS-IIIは 1.51 ± 3.32 ($N = 35$)ポイント、GMFCS-IVは 1.31 ± 2.81 ($N = 46$)ポイント、GMFCS-Vは 2.17 ± 3.58 ($N = 36$)ポイントの改善が認められたと示されております。これらの改善度と比較検討したいと考えております。ただし、この数値は、日本人小児のデータではありませんので、今回は、これを閾値としての比較は予定せず、対象者全体の輸血前後比較に加えて、個々の症例での輸血前後比較、および障害度なども加味した検討を行う予定としております。

2. 本研究の対象が12例と少数例であり、かつ年齢や障害度などの背景データのバラツキが大きいことが想定されるため、これらの患者背景が有効性に与える影響について考慮する必要はないかについて説明してください。

【回答】

ご指摘の通り、背景データのバラツキが想定されますが、12例であることを考慮しますと、これを回避することは極めて困難であると考えております。本研究では、有効性評価である運動機能評価の指標としまして、年齢・重症度が加味された間隔尺度であるGMFM-66評価尺度による評価に加え、GMFM-88評価尺度においては個々の症例ごとの改善度の観察により、年齢や障害度などのバラツキを加味して検討を行う予定としております。

3. プロトコル 6.5 研究のデザインで、障害度の異なる個々の症例で点数の上昇の意味づけがことなることから、個々の症例ごとの改善度も観察する計画とするとされていますが、いずれの評価項目が個々の症例ごとの改善度を評価する項目に該当するのか説明してください。

【回答】

質問1と2に重複します。

GMFM は GMFM-88(88 項目)、GMFM -66(項目)で検討を行う予定としております。

GMFM 評価尺度においては、総合点および下位5領域のスコア(臥位と寝返り、座位、四つ這いと膝立ち、立位、歩行・走行とジャンピング)が該当します。GMFM-66 評価尺度においては、算出スコアが該当します。これら項目につきまして改善度を評価する予定にしております。

個々の症例では、例えば、

項目A 臥位と寝返り

玩具を触るために右上肢を正中線を超えて反対側に伸ばす:

0=全くできない、1=少しできる、2=部分的にできる、3=完全にできる

項目D 立位

椅子に座って上肢を使わないで立ち上がることができる:

0=全くできない、1=少しできる、2=部分的にできる、3=完全にできる

上記の項目などで改善の推移をみていきますが、障害度によって全くできない項目もありますので、運動能力の改善度については GMFM-88 総合点や GMFM-66 算出スコアの推移で評価を行う予定にしております。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血

2024年12月11日

所属・氏名：高知大学医学部附属病院

藤枝幹也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 「01_脳性麻痺自家臍帯血由来有核細胞研究実施計画書 20240131」、「30.特定細胞加工物概要書」および「03_ロードマップ及び概要図 先進医療 B(再生医療技術)20241017」について誤字が多いので、記載整備をお願いします。
例)調製が調整となっている個所が2文書で10か所程度あります。

【回答】修正いたしました。

2. 「01_脳性麻痺自家臍帯血由来有核細胞研究実施計画書 20240131」の特定認定再生医療等委員会指示後の修正について
大阪大学第一特定認定再生医療等委員会の指示に「・主要評価項目を運動障害の評価(粗大運動能力尺度:GMFM)のみに絞り、自家臍帯血細胞輸血実施後の6か月間の「リハビリテーション+自家臍帯血細胞輸血のGMFMスコア」と自家臍帯血細胞輸血実施前の6か月間の「リハビリテーション単独のGMFMスコア」を比較することを明確に記載すること。」とあり、「01_脳性麻痺自家臍帯血由来有核細胞研究実施計画書 20240131」の主要評価項目は修正されていました。ただし、リハビリテーションが欠けているので、追記してください。
本試験では、リハビリテーションが重要で、リハビリテーションの併用がなければ、CD45陽性細胞の有効性が発揮し得ないと考えます。
リハビリテーションに関する記載が研究計画にありません。追記をお願いします。

【回答】研究実計画書 6.3 に以下を追記しました。

「輸血実施前6か月間と輸血実施後6か月間、および臨床研究期間中においてはリハビリテーションは継続する。」

3. 説明同意文書について

本試験では、リハビリテーションが重要で、リハビリテーションの併用がなければ、CD45 陽性細胞の有効性が発揮し得ないと考えます。
リハビリテーションに関する説明がありません。追記してください。

【回答】説明同意書の【第 1 回症例検討委員会】の項目に以下を追記しました。

「臨床研究に参加できなくなった患者さんは、臨床研究期間中は、行われているリハビリテーションは継続していただきます。」

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血

2024年12月11日

所属・氏名：高知大学医学部附属病院

藤枝幹也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 予定症例数が12例、うち民間バンクが10例とありますが、高知大学での調製はSTEMセル研究所と同等なのでしょうか。また、手順も同じなのでしょうか。

【回答】高知大学とSTEMセル研究所の調製は同等です。

また、概要については、以下のとおりです。(30.特定細胞加工物概要書に記載)

1. 臍帯血を採取する(細胞調製まで4~25°C)
2. HES40を全血量の5分の1量添加し、5~10分間攪拌する
3. 遠心分離機(50G 5min)にかける、または60分間静置する
4. 白血球浮遊層を分取する
5. 遠心分離器にかける(400~500G 10min 4~20°C)
6. 白血球層から血漿を抜きとる
7. 凍害保護液を添加する(4°C)(DMSO最終濃度5~10%)
8. 凍結バッグに移す
9. ディープフリーザーでプログラム凍結した後、液体窒素下にて保管する

2. 先進医療実施届出書様式第3号「5. 被験者の適格基準及び選定方法」について
選択基準について、「HIE、PVL等の原因により脳性麻痺の診断を受けている症例」とありますが、「等の原因」というのは抽象的ではないでしょうか。臨床研究を実施された対象はHIEと記憶しております。PVLでは、必ずMRIでの所見を伴います。バックグラウンドを統一すべきと考えます。

【回答】公益財団法人日本医療機能評価機構 脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査プロジェクトチーム：脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査報告書。2018年10月によりますと、脳性麻痺(CP)のリスク因子と考えられる分娩時の疾患がある児が70.6%、新生児仮死が50.2%と最も多く、次いでPVL28.6%、HIEが18.2%と報告されています。したがって、PVLとHIEが多いことは事実であるがそれ以外の原因も考えられるため「HIE、PVL等の原因・・・」としました。先行研究(JRCTb060190039、Kikuchi et al. Brain & Dev 2022)ではMRI上は局所性脳虚血/出血像を呈する症例が大半でしたが、同じような改善効果が得られたためバックグラウンドを統一しませんでした。

3. 先進医療実施届出書様式第3号「5. 被験者の適格基準及び選定方法」「6. 治療計画」について MRI での移植前(輸血前)画像所見は、副次評価項目には含まれていますが、登録条件として(選択基準)に入っていません。また、前診察時にも MRI の実施は記載されていません。整合性の確認をお願いします。

【回答】質問2と重複しますが、MRI で PVL のような明確な異常が認められない場合もあり、登録条件には MRI 所見は入れておりません。MRI に関しては、リハビリテーションのみの前観察時(初回入院時、輸血 6 か月前)が初回の検査で、2 回目入院時(輸血 2 週間前)が 2 回目の検査です。初回入院時と 2 回目入院時でのリハビリテーションのみでの MRI 像変化の有無を観察します。その後、2 回目入院の退院日(輸血1週間後)、後観察時(輸血 6 か月と12か月)に MRI を撮影し、輸血による影響を観察します。

4. 先進医療実施届出書様式第3号「7-1. 有効性及び安全性の評価」について GMFM が主要評価項目に含まれていますが、輸血実施前 6 か月間と前診察時の意味は異なるのでしょうか。

【回答】前診察時は、血液検査や保存臍帯血由来有核細胞の検討を行うための診察であり、この時の検査により第 1 回症例検討委員会が開かれ、臨床研究の対象者になるか否か決定されます。対象者になり投与前期間(輸血実施前 6 か月間)が、輸血前として GMFM の改善度の Pre の評価となります。

5. 先進医療実施届出書様式第3号「5. 被験者の適格基準及び選定方法」について 在胎週数に関して、未熟児、低体重児も対象でしょうか？

【回答】対象になります。

6. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」④母親の感染症検査について 日本の公的さい帯血バンクにおいては、母親の感染症(=臍帯血の評価)には、パルボ B19 が陰性であることが含まれています。同様にされた方がよいかと存じます。もし、母子手帳のみでの検討ということであれば、臍帯血サンプルチューブからの検査も実施可能かと思われます。

【回答】私どもの 3 つの先行研究(jRCTb060190039、jRCTa060200017、jRCT060200018)では、パルボウイルス B19 の検査は行っておりませんでした。これらの臨床研究対象者は同ウイルスによると思われる胎児水腫、心筋炎などはありませんでしたし、輸血後に同ウイルスによると思われる症状も認めておりませんでした。国立感染症研究所(IDWR2015 年第 26 号)の同ウイルス感染症の説明にも、「伝染性紅斑を発症した妊娠婦から出生し、同ウイルス感染が確認された新生児でも妊娠分娩の経過が正常で、出生後の発育も正常であることが多い。さらに、生存児での先天異常は知られていない。」と記載され今回の臨床研究対象者は、溶血性貧血や免疫不全状態でもなく、輸血した臍帯血由来細胞が移植患者のように

長期間生着することはありません。以上から、今回の臨床研究も同ウイルス検査はなしとしました。

7. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」【無菌検査・感染症検査】について

②の細胞数が無菌検査・感染症検査に含まれた項目になっています。顆粒球を除く CD45 陽性細胞数に対応した項目名にしてください。

【回答】研究実施計画書 6.12 の 4)を【無菌検査・感染症検査および細胞検査】に修正しました。

8. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」【無菌検査・感染症検査】について

上記7に関連して、顆粒球を除く CD45 陽性細胞数の必要性はどこになるのでしょうか。また、行うとしか書かれておらず、基準値がありません。これまでの研究から、いくら以下は実施しない等の基準が設けられていません。これに関連して、研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」の項でも、自家臍帯血細胞高投与群 $2 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上とありますが、Kurtzberg らは TNCC と CD34 陽性細胞数で表現しています。

顆粒球を除く CD45 陽性細胞にされた根拠をお示してください。本課題名は、有核細胞輸血になっています。

【回答】私どもの施設の検討では臍帯血由来有核細胞は約 97%が CD45 陽性である点、また、顆粒球も CD45 陽性ですが顆粒球は分離後数時間から数日で死滅することから、顆粒球を除く CD45 陽性細胞としました。

研究実施計画書 6.12 の 4)に以下を追加しました。

「細胞数は顆粒球を除く CD45 陽性細胞数が 1.2×10^6 個以上かつ 60%以上の生存率とする」

9. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」【第 1 回 症例検討委員会】について

「輸血基準を満たしていること」とありますが、「輸血基準」と明記されているところはどこでしょうか。文書の整合性の確認をお願いします。

【回答】臨床研究実施計画書の p8 の別紙 2 の特定細胞加工物に対する試験及び判定基準を満たすことであります。

【第 1 回 症例検討委員会】

「実施責任者は、輸血基準(研究実施計画書 別紙 2「特定細胞加工物に対する試験及び判定基準」)をみたしていることを確認する。」に修正しました。

10. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」について

在庫検査の無菌検査というのは、臍帯血を分離凍結した際に出ている検査ではないでしょうか。つまり、自家臍帯血が無菌検査で陰性であること。なお、検査用保管検体は、クライオチューブに入っている

るのでしょうか。パッキンが入っているとしても本体とは同じような保管状態ではないので、これで無菌検査を実施しても意味がないと思われます。凍結時の無菌検査を重視すべきです。

【回答】細胞調製開始時 と 細胞調整後に凍結バッグへの充填時 の2点において、陰性であったもののみを凍結保管します。出庫検査での無菌検査は、凍結バックにつながるルートに作成したセグメント内のものを用います。凍結バッグとセグメントのなかにあるものは同じものであり、また、凍結バッグとセグメントは同じケースに入れて、液体窒素にて出庫まで保管しております。

11. 文献を添付いただいておりますが、論文自体の分類分けが明確ではありません。先進医療実施届出書様式第3号「19. 文献情報」に合わせて整理して頂けると分けやすいです。

【回答】別添資料のように整理しました。

12. 研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」について
上述しましたが、DUKE 大学の自家臍帯血細胞の正確な細胞対象を明記してください(TNCCと思いません)。また、これらの結果や海外の Double blind randomized placebo-controlled trial (Stem Cells, 2013, 31:581-591)の結果等も正確に記載をお願いします。

【回答】研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」を以下のように修正しました。

「・・・リハビリテーション単独群に対して自家臍帯血由来有核細胞投与併用群は有意な差は出なかったが、自家臍帯血由来有核細胞高投与群(総有核細胞数 2×10^7 個/kg 以上群)では、・・・」

投与する自家臍帯血由来有核細胞数(総数)が 2×10^7 個/kg 以上で、運動能力はリハビリテーション単独よりもより改善していると記載されています。

13. 研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」について
最終的に何が、有効そうであるので、この治療を行うのが、明確になっていません。輸注した現象論のみになっていますので、臍帯血の特定解析項目が明らかにならない原因かと思われます。

【回答】研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」の末尾に下記を追記しました。

「Duke 大学の Sun らは、投与する自家臍帯血由来有核細胞数(総数)が 2×10^7 個/kg 以上が有効であると報告している¹¹⁾。私どもの先行研究(jRCTb060190039)では Sun らの投与細胞数よりも体重当たりの投与数は少量であったが、運動能力の改善はリハビリテーション単独よりも改善している例が多く認められた。したがって本研究では投与細胞数に関して症例数をふやして検討していく予定である。」

14. 研究実施計画書「6.3. 主要評価項目」について

記載内容をもう少し分かりやすく表現できますでしょうか。比較して何を見たいのかを説明してください。

【回答】

研究実施計画書「6.3. 主要評価項目」について、以下のように訂正しました。

運動障害(粗大運動能力尺度:GMFM、GMFM-88 総合点および GMFM-66 算出スコア)の輸血前 6 か月間の変化(スコアの差)と輸血実施後 6 か月間の変化(スコアの差)を比較する。

* 輸血実施前 6 か月間とは、1 回目入院時(前観察期間の初回検査)から 2 回目入院時(前観察期間の最終検査)の期間をいい、輸血実施後 6 か月間とは、2 回目入院時(前観察期間の最終検査)と輸血 6 か月後の期間をいう。

* 輸血実施前 6 か月間と輸血実施後 6 か月間、および臨床研究期間中においてはリハビリテーションは継続する。

15. 研究実施計画書「6.4. 副次評価項目」について

「主要評価項目でのスコア変化と顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との関連性を評価する」とありますが、引用されたデータまたは論文を示して下さい。

【回答】前述しましたように、私どもの施設の検討では有核細胞の約 97%が CD45 陽性であることから、「主要評価項目でのスコア変化と顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との関連性を評価する」としました。13.の回答にて前述したとおり、顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との関連性について検討したいと考えております。

引用論文

研究実施計画書 21. 参考文献 11)

先進医療実施届出書

19. 文献情報

先進医療の内容を論述した論文 4、先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文 4

Sun JM, Song AW, Case L, Mikati MA, Gustafson KE, Simmons R, Goldstein R, Petry J, McLaughlin C, Waters-Pick B, Chen LW, Wease S, Blackwell B, Worley G, Troy J, Kurtzberg J. Effect of autologous cord blood infusion on motor function and brain connectivity in young children with cerebral palsy: A randomized, placebo-controlled trial. Stem Cell Transl Med 6: 2071-2078, 2017

16. 廃棄ポリシーはあるのでしょうか？（例えば、感染症陽性の場合、7 年間保管して使用しない場合、同意撤回の場合等の場合は廃棄をさせていただきます 等）

【回答】当院に保管される試料、輸血されなかった特定細胞加工物は本研究終了後 10 年まで保管したのち、当院で規定する「院内感染防止マニュアル（XVII 医療廃棄物の取扱い）」に基づき安全に廃棄します。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血

2025年1月9日

所属・氏名：高知大学医学部附属病院

藤枝幹也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 主要評価項目の運動障害スコアについては、GMFM-88 総合点と GMFM-66 算出スコアの両方の尺度で評価すると回答されていますが、これは主要評価項目として 2 つの指標で有効性を評価する計画とされているのでしょうか。

先行研究(Brain & Development 44; 681-689, 2022)で観測された GMFM-66 算出スコアを基に目標症例数が設定されていますので、あくまで主要評価項目は GMFM-66 算出スコアの集団における変化を評価し、GMFM-88 総合点は個々の症例毎の改善度を評価するための副次評価項目と考えているのでしょうか。

【回答】

GMFM-88 総合点は本邦の実臨床及び臨床研究においても広く一般的に用いられている指標でございます。また、各項目において個別にスコアの推移を評価できる尺度でございます。ただ、海外の論文におきましては 6 か月後の評価しかなく、それ以上の期間での評価も含め、報告数がまだ足りない指標であると考えております。

一方 GMFM-66 算出スコアは Duke 大学をはじめ海外では広く用いられており、年齢や障害度別の評価を求めることが可能な指標でございます。ただ、本邦においては当該指標を用いた報告が少なく、こちらも本邦において症例数の積み重ねが必要な指標であると考えております。

GMFM-88 総合点の評価においては、主に個々のスコアの変化を観察し、GMFM-66 算出スコアの評価においては、算出スコアの平均値等での要約により集団でのスコアの変化を評価します。

今回は、粗大運動能力を評価する尺度として、GMFM-88 総合点を主要評価項目として、GMFM-66 算出スコアは副評価項目といたします。

2. 有効性に関して日本人小児データがないため、閾値を設定しないと回答されていますが、本試験と若干異なるものの研究者らが実施された先行研究(jRCTb060190039, jRCTa060200018)から、本技術に対する臨床的な最小効果量として閾値を設定し比較することはできないのでしょうか。もし、できないのであれば、その理由について説明してください。

【回答】

私どもの先行研究である自家臍帯血由来細胞輸血 6 例における GMFM-88 総合点と GMFM-66 算出スコアにつきまして、輸血前の当該スコアと比すと、GMFM-88 総合点は、輸血 6 か月後は平均 4.33 (Range:-1 - 8)ポイント上昇、輸血 12 か月後は平均 8.0 (Range:1 - 11)ポイント上昇が認められました。GMFM-66 算出スコアは、輸血 6 か月後は平均 4.66 (Range:0.82 - 11.29)ポイント上昇、輸血 12 か月後は平均 6.68 (Range:1.53 - 13.30)ポイント上昇が認められました。また、同胞臍帯血由来細胞輸血 5 例における GMFM-88 総合点と GMFM-66 算出スコアにつきましては、輸血前の当該スコアと比すと、GMFM-88 総合点は、輸血 6 か月後は平均 6.8 (Range:4 - 9)ポイント上昇、輸血 12 か月後は平均 10.0 (Range:4 - 15)ポイント上昇が認められました。GMFM-66 算出スコアは、輸血 6 か月後は平均 5.45 (Range:2.18 - 13.24)ポイント上昇、輸血 12 か月後は平均 7.462 (Range:2.71 - 13.24)ポイント上昇が認められました。

しかし、症例数が少ないこと、障害度の相違等により個々でばらつきが大きいこと等により、私どもの先行研究結果から臨床的な最小効果量(閾値)を設定することは難しいと考えます。

3. 本試験は 12 例と少数であり、かつバラツキが大きいことが想定されますが、最終的にどのような結果が得られたら本医療技術の治療効果が確認されたと判断するのかの規準など検討されていれば説明してください

【回答】

上記質問 2 で回答しましたように、症例数の少ない現段階では閾値による治療効果の判断規準を設定することは難しいと考えます。既存研究結果を参考にしつつ、本研究において閾値についても検討し、最終的に閾値による治療効果の判断規準を示したいと考えております。

以上