

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：竹内 勤 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植
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	<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="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> 技術的には成熟した手技であり、使用する医療機器も保険収載済み、日本のガイドラインにおいても推奨されている。適応症例においてアウトカム改善が示されれば、本医療技術が将来的に保険収載されることは妥当と考える。 </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 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 社会的必要性の高い大腿骨頭壊死症において、骨頭圧潰側の人工関節置換術に際して、反対側の骨頭が非圧潰の場合に自家濃縮骨髄液を移植する技術で、圧潰進行の抑制が期待される。この効果が示されれば、有効な治療手段となることが期待される。

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植

令和 4 年 9 月 28 日

所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院 整形外科

氏名：本間 康弘

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 実施届出書について

実施届出書、様式第1-1号(p1)の実施責任医師の所属は『整形外科・スポーツ診療科』と記入されています。一方、様式第2号(p2)の先進医療の実施診療科及び実施体制の「1. 申請医療機関」については、申請医療機関の実施診療科は、『整形外科』となっております。『整形外科・スポーツ診療科』と『整形外科』の関係が、この文書の中からは理解できず、整合性をとっていただくか、整形外科と整形外科・スポーツ診療科の関係に関する説明が必要であると考えます。ご説明願います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。正式届出名称は、「整形外科」になりますので、全て届出名称を用いることといたします。

2. 実施届出書について

骨髄液量の下限：実施届出書の様式第3号「6. 治療計画」についてです。「特定再生加工物の概要(p9)」には、骨髄液薬165mL採取を目的と記載されています。続けて7行目以降に、『また、規定量の骨髄液が採取できない場合の最低量に関しては』という記載があり、そこでは『片側約108mLとすとなっております。ただし、1時間以上の骨髄穿刺を行なっても規定量に達しない場合、その時点での採取量を限度とし、遠心分離操作後の濃縮骨髄液全てを投与に用いることとする。』とあり、事実上、下限設定とはなっていない点が懸念されます。ごく少量の場合においても患者組み入れを行うということでしょうか。ご説明願います。

また、片側108mLと、『片側』という記載もその意味が理解できません。さらに、その際には、出荷判定基準には含まれないものの安全性上重要と考えられる品質試験(無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験)を実施せず、とあり、この点は、試験全体の安全性を考える上で問題とならないでしょうか?ご説明願います。

【回答】

重要な点に関するご質問ありがとうございます。

まず、「片側」とは、「一つの大腿骨頭のための」という意図でした。実施届出書等、修正いたします。

次に詳細の説明ですが、本試験では、一つの大腿骨頭に濃縮骨髄液 12ml を移植し、濃縮骨髄液 6ml を品質試験に使用する計画です。そのためには、3つの遠心分離用バック(1つあたり 54ml)に骨髄液 162ml を注入する必要があります。骨髄液を遠心分離用バックに注入する過程でシリンジ内にわずかですが遺残骨髄液が生じることを考え、骨髄液約 165ml 採取することとしています。一方、非常に稀ではありますが、骨髄液の採取に時間を要することも経験しており、そのような場合には、一つの大腿骨頭に移植する予定の濃縮骨髄液 12ml を作るためには最低限の 108ml の骨髄液が必要になるため、108ml の採取を目標値と設定しました。そして、全身麻酔のリスク等を考え、骨髄液採取は1時間を超えないことといたしました。

このように、非常に稀では有りますが、万が一骨髄液採取に時間を要する場合においても安全にかつ最大の利益が得られるように、規定量に満たない骨髄液の取り扱いを設定しておく必要があり、本研究では、全量を移植に用いる計画にしております。

その理由としては、骨髄液が採取される段階では、既に患者さんは試験に組み入れられており、また全身麻酔もかかっている状況で手術室にいる状態になります。そして、自家の細胞ソースを用いる再生医療技術になるため、規定上の最大投与量(約 12ml)でなくても、本人から採取できる最大投与量を投与するということになり、一定のリスクの上で、ベストの治療を行う目的のためです。治療効果においても、設定した骨髄液に満たない量の移植を行なった場合も含めて評価を行う予定としています。

また、同様の場合において、品質試験を実施しない理由としては、過去の報告で示されている本再生医療の安全性と、品質試験の結果は手術の数日後に判明することを鑑み、規定量未滿の濃縮骨髄液を用いても品質検査を実施すること自体の当該患者への直接的なメリットよりも、治療効果が減弱するデメリットの方が大きいと判断しているためです。一方、ご指摘の通り、試験全体の安全性を考える上では、品質試験は重要になってきますが、上記のような品質試験ができない状況は極めて稀であり、そのような状況でも安全にかつ最大限の治療効果が得られるよう計画した次第です。そして、本試験の安全性は、細胞の採取後に、単純な操作で短時間に体内に投与するといった性質を鑑み、品質試験だけではなく、厳格な細胞採取前スクリーニング、細胞出荷時の目視判定や術後の患者の状態や採血結果等により総合的に検討し安全性を担保する計画になっております。

3. 実施届出書、ロードマップについて

有効性が認められた事例：実施届出書の様式第3号「7-2. 予定の試験期間及び症例数」①有効性が認められた事例、についてです。こちらには2例が記載されています。いずれの症例も『骨髄液移植実施後、問題なく退院となった』と記載されていますが、主要評価にも使用されている移植2年後の骨頭圧潰の程度などを明記する必要があると考えます。

また、添付された薬事承認申請までのロードマップには、『2症例とも初診時より約2年間経過しているが、病期の進行を認めていない』と記載されていますが、『初診時』ではなく、『骨髄移植時から2年間』とすべきではないでしょうか？進行がないという記載も科学的表現として適切でしょうか？ご説明願います。

【回答】

ご指摘感謝申し上げます。

2症例において、非圧潰大腿骨頭は骨髄移植後2年で骨頭圧潰を認めておりません。実施届出書へ追記いたします。

ロードマップですが、2症例とも、「非圧潰大腿骨頭は、骨髄移植時より約2年経過しているが非圧潰を維持しており、骨頭圧潰抑制効果が示されている。」に修正いたしました。

4. 実施届出書について

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：実施届出書の様式第3号「7-2. 予定の試験期間及び症例数」「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」についてです。

予定の試験期間及び症例数の設定根拠には、期待比率0.24とされていますが、その根拠はどのようなエビデンスに基づいているのでしょうか。ご説明願います。

【回答】

外科医としての臨床的な観点からは、本技術の有効率が50%を大きく下回るようであると、低侵襲で合併症が少ない手術であるものの、リスクベネフィットのアンバランスが生じていると考えております。対側の人工股関節全置換術と同時に本技術を受けることから、少なくとも50%リスク減少があれば、リスクベネフィットのバランスが十分に取れていると判断しました。また、本技術と類似した再生医療技術を行った術後2.3年での圧潰率が22% (Wang BL, et al. Arch Orthop Trauma Surg, 2010.)、術後5.0年で23.1% (Gangji V, et al. Bone, 2011.)とされており、それらの研究と本研究の病型の割合は必ずしも同じでないものの、今回の設定である圧潰率24%(約50%リスク減少)と類似の結果となっております。

なお、本試験の評価のタイミングとしては、術後2年と設定していますが、2年目以降も圧潰が生じないことで、疼痛や手術(人工関節挿入)のタイミングをできるだけ遅らせることは、患者のQOLを上げるなど臨床的に非常に意義があるものと考えます。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植

令和 4 年 9 月 28 日

所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院 整形外科

氏名：本間 康弘

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 実施届出書、ロードマップについて

本邦のガイドラインにおける位置づけは記載いただいておりますが、海外でのガイドラインにおける位置づけ(米国、EU 等)などは、どのようになっておりますでしょうか。ご説明願います。

【回答】

重要なお質問ありがとうございます。

我々が渉猟しえた範囲では本邦のような明確なガイドライン自体が欧米には有りませんでした。複数の Review Article (Larson, Eric, et al. "Early-stage osteonecrosis of the femoral head: where are we and where are we going in year 2018?" *International orthopaedics* 42. 7 (2018): 1723-1728. Piuzzi, Nicolas S., et al. "Evidence for the use of cell-based therapy for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature." *The Journal of Arthroplasty* 32. 5 (2017): 1698-1708.)によって、更なるエビデンスの蓄積が必要とされた上で、当該再生医療が有効性と安全性を持ち、非圧潰期の特発性大腿骨頭壊死症に有望な再生治療であるという記載もあることから、当該再生医療を支持する一定の位置づけがなされているものと考えております。

以上

「特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植（整理番号B131）」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

順天堂大学医学部附属順天堂医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、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植
適応症：特発性大腿骨頭壊死症（非圧潰病期）
内容： （概要・先進性） 特発性大腿骨頭壊死症は、非圧潰状態の大腿骨頭が圧潰へと病期進行すると疼痛と関節症に伴う機能障害が不可逆性に生じ、日常生活動作が制限される。よって、大腿骨頭の圧潰抑制が治療において重要となるが、大腿骨頭の圧潰を抑制する治療方法は存在しない。本医療技術は患者自身の腸骨骨髄液を用いた低侵襲な骨再生医療であり、海外における過去の報告においては70%～78%の圧潰抑制効果、82～88%の人工関節回避率が示され、本邦では2019年11月に日本整形外科学会・厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班により作成されたガイドラインにおいて、本医療技術が[推奨度 2/エビデンスの強さ C]と他の標準的治療と同等の位置付けがなされている。 ○主要評価項目： 自家濃縮骨髄液移植術後2年における骨頭圧潰の有無○副次評価項目： 1)有害事象 2)疼痛評価：全例を対象に治療期間および観察期間における疼痛評価を行う。 3)股関節機能評価：全例を対象に、WOMAC(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)スコア、JHEQ(日本整形外科学会股関節疾患評価質問票)スコアを実施し、股関節機能を評価する。 4)壊死体積の変化：術前・術後6ヶ月、1年、2年の時点のMRIで壊死体積の比較検証を行う。 ○予定試験期間：先進医療告示日～7年（登録期間：～3年）

○目標症例数：34 例

(効果)

非圧潰・特発性大腿骨頭壊死症の圧潰への病期進行を抑制する。

(先進医療にかかる費用)

771,970 円（全額患者負担無し）

申請医療機関	順天堂大学医学部附属順天堂医院
協力医療機関	なし（今後追加予定）

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和4年9月15日（木） 16:00～

（第139回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

順天堂大学医学部附属順天堂医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「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) 第139回先進医療技術審査部会資料1-2, 1-3参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

順天堂大学医学部附属順天堂医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。主な論点として、①説明同意文書の適切性、②申請医療機関での先行研究が2例と少数例であることの是非、③統計推定に用いたヒストリカルコントロールデータの適切性、があり、それぞれについて適切な評価と修正を行った結果、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 B131）

評価委員 主担当：松山
副担当：田島 副担当：飛田 技術専門委員：安達

先進医療の名称	特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植
申請医療機関	順天堂大学医学部附属順天堂医院
医療技術の概要	<p>特発性大腿骨頭壊死症は、非圧潰状態の大腿骨頭が圧潰へと病期進行すると疼痛と関節症に伴う機能障害が不可逆性に生じ、日常生活動作が制限される。よって、大腿骨頭の圧潰抑制が治療において重要となるが、大腿骨頭の圧潰を抑制する治療方法は存在しない。本医療技術は患者自身の腸骨骨髄液を用いた低侵襲な骨再生医療であり、海外における過去の報告においては70%～78%の圧潰抑制効果、82～88%の人工関節回避率が示され、本邦では2019年11月に日本整形外科学会・厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班により作成されたガイドラインにおいて、本医療技術が[推奨度2/エビデンスの強さC]と他の標準的治療と同等の位置付けがなされている。</p> <p>○主要評価項目： 自家濃縮骨髄液移植術後2年における骨頭圧潰の有無</p> <p>○副次評価項目： 1)有害事象 2)疼痛評価：全例を対象に治療期間および観察期間における疼痛評価を行う。 3)股関節機能評価：全例を対象に、WOMAC(Western Ontarioand McMaster Universities Osteoarthritis Index)スコア、JHEQ(日本整形外科学会股関節疾患評価質問票)スコアを実施し、股関節機能を評価する。 4)壊死体積の変化：術前・術後6ヶ月、1年、2年の時点のMRIで壊死体積の比較検証を行う。</p> <p>○予定試験期間： 先進医療告示日～7年（登録期間：～3年）</p> <p>○目標症例数： 34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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 大腿骨頭壊死は原因が不明の指定難病となります。 骨頭部の骨髄・骨組織の血流不全と組織圧上昇が壊死につながると想定されています。 本医療技術は、大腿骨頭部にニードルを介して腸骨由来骨髄由来単核球を輸注するものです。ニードルによる組織圧低減効果と骨髄由来単核球による組織修復が相乗効果をもって、大腿骨頭壊死の発症抑制につながると想定され、大いに期待される治療技術であると考えております。</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>		

【実施体制の評価】 評価者： 安達

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>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	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。） 説明文書の内容について、各事前照会事項記載の問題点がありましたが、総てについて所用の修正がなされましたので、適と判断致しました。 補償については、保険加入がなされ、適切に対応されるため適としました。</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>		

【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	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	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>本試験は、両側に特発性大腿骨頭壊死症を有する目標症例数32例を対象として、片側の圧潰に標準治療である人工股関節全置換術を施行する際に、対側の病型Type Cの非圧潰骨頭に本医療技術の介入を行い、主要評価項目である術後2年における骨頭圧潰の発生率を、過去の報告と自施設でのヒストリカルデータから得られた閾値48%と比較する2施設共同単群試験です。</p> <p>閾値の設定根拠とされている自施設におけるヒストリカルデータの詳細及び本試験の目的に対する仮説と解析に関してプロトコル上で読み取り難い点がありましたが、照会回答のなかで閾値の設定は少し保守的ではありますが適切に回答していただき、プロトコルへの反映、統計解析計画書の作成をしていただけましたので、いずれも適と判断しております。</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	34 例	予定試験期間	先進医療告示日 ～7年 (登録期間：～3年)
実施条件：			
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。） 論点は ① 説明同意文書の適切性 ② 申請医療機関での先行研究が2例と少数例であることの是非 ③ 統計推定に用いたヒストリカルコントロールデータの適切性 の3点であったと考えております。 ①説明同意文書については、申請医療機関とのやりとりのなかで、特に被験者にわかりやすく適切に修正いただきました。 ②申請医療機関での先行研究が2例と少数例であることの是非につきましては、海外での多くの実施例についての論文があり、また申請者が海外留学にて当該技術を習得された経験も有しておられ、安全性上のリスクの懸念は、一定程度は除外できたと考えました。 ③統計推定に用いたヒストリカルコントロールの適切性については、過去3年間のヒストリカルコントロールの成績が、カルテ研究として倫理委員会にて承認され適切に実施、報告されており、一定度の信頼性が認められると思われます。加えて、この3年間で、当該疾患に対する医療技術的背景に著変なく、コントロールとしておいても大きな問題はないと想定しました。 本医療技術は、ニードルによる組織圧低減効果と骨髄由来単核球による組織修復が相乗効果をもって、大腿骨頭壊死の発症抑制につながると想定され、大いに期待される治療技術と考えます。先進医療技術として適とさせていただきます。			

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植

2022年8月24日

所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院

氏名：本間 康弘

(同意説明文書について)

1. 「2. あなたの病気と治療法について」の項目で、初めに自家骨髄濃縮液を用いた治療法についての再生医療に関する手続き的説明が唐突に出て来るのは疑問です。患者さんの理解に資するためにも、タイトルの順序どおり病気に関する説明から入るべきではないでしょうか。また、この手続き的記載はこの項目でなく、本臨床研究を説明する箇所に入れるべきものと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ごもっともです。順序を入れ替えました。さらに、手続き的記載は、適切な箇所(「1.はじめに」先進医療の説明の後)に移動させました。

2. 「2. あなたの病気と治療法について」の項目で、病気に関する説明中に引用されている病期分類表中の図には、大腿骨頭や骨盤がどれに当たるのかの説明が無いと、患者さんに分かりにくくなっています。図中に必要な説明を記載して下さい。

【回答】

ありがとうございます。修正しました。

3. 「2. あなたの病気と治療法について」「(2)あなたの病気について」のタイトル下に、治療法に関する説明が引き続き記載されていますが、大変分かりにくいので、治療法について別タイトルを立てて説明して下さい。その際、5種類の治療法について、「代表的な標準治療」「標準的治療」がそれぞれの治療を指すのか分かるように記載して下さい。

また、各治療法の説明図が写真であったり図であったり区々で、しかも総て他文献からの引用で患者さんに分かり易く書かれているものではないため、図に統一してこの臨床試験の患者さん用に作り直して下さい。

【回答】

治療法に関して、別タイトルを作成し、「代表的な標準治療」「標準治療」がわかるに最初に記載しました。さらに、図を統一しました。

4. 「2. あなたの病気と治療法について」の項目中、「5:人工股関節全置換術・人工骨頭置換術・表面置換型人工股関節」下に記載されている説明の冒頭に、「人工股関節全置換術は」を記載する必要があるのではないのでしょうか。そうでないとこの説明が上記三種の総てに関するものになってしまいます。また、患者さんの理解に資するため、人工股関節全置換術以外の二つの治療法についても説明図を記入して下さい。

【回答】

修正しました。

5. 「2. あなたの病気と治療法について」の項目中に本臨床試験の治療法に関する説明も記載されていますが、これは標準治療等現在承認されている治療とは別に、本研究の内容として目的・意義とともに別項目で記載すべきものではないのでしょうか。

【回答】

修正しました。

6. 「4. この研究の方法」にある[試験アウトライン]の横軸は、時期や期間を示すもので、縦軸に記載されている「同意取得」「適格性確認」「登録」の3項目が横軸にも入るのは間違いです。見直して下さい。

【回答】

修正しました。

7. 骨髄液採取方法について説明している箇所で、「BioCUE」が何であるかの説明を簡単に加えて下さい。

【回答】

BioCUE の説明を追記しました。

8. 相談・苦情等の窓口の名称を記載して下さい。特に呉医療センター・中国がんセンターについては代表電話番号の記載しかないのでアクセス困難です。

【回答】

追記しました。

以上

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：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髓液移植

2022年9月8日

所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院 整形外科

氏名：本間 康弘

1. ロードマップについて、
欧米での承認が米・欧ともに「有」となっています。機器承認と思います。大腿骨頭壊死の予防を適応症として承認を受けているか、確認をお願いします。

【回答】

確認いたしました。現時点で、医療機器としての承認は得られておりますが、特発性大腿骨頭壊死症に対する適応症は取得しておりません。ロードマップに追記いたしました。

2. 試験実施計画書について、
p7 スクリーニングで発熱 37.5℃が閾値となっておりますが、37℃の方が良いのではないかと思います。また、明らかな細菌感染を疑う場合は手術延期ですが、ウイルス感染症も含めた方が良いかもしれません。

【回答】

37.0℃に変更しました。また、明らかなウイルス感染症を疑う場合も含むことにします。また、体温は問診に加え測定もされますので、「問診などによるスクリーニング」といたします。試験実施計画書に反映いたしました。非常に重要なご意見ありがとうございます。先進医療申請書、特定細胞加工物概要書に反映いたしました。

3. 試験実施計画書について、
今回の投与方法(図1)と、文献8について、骨髓液の投与方法(デバイス含む)は、同じでしょうか。

【回答】

いいえ、同じではありません。

文献8では、大型の遠心分離器を用いていました。しかしながら、大型で金額が非常に高額であることも加え、実用性が非常に劣ることが問題であったため、今回使うような小型で汎用性の高い機器が開発された経緯があります。その有効性に関しては、過去の報告でも

十分に担保されていると考えられ、さらには本邦においてクラス3の医療機器承認が得られている安全性が確保されているものになります。

4. 試験実施計画書について、

p13 選択基準で、年齢が20歳～70歳となっています。Proof of Safety 試験である先行研究2例(JRCTc032200027)では、対象が20歳～50歳となっております。対象年齢は50歳以下とすべきではないでしょうか。

また、除外基準で、

・血小板が5万/ μ 未満とありますが、出血を目視で確認できない手技ですので、この値が適切かどうか説明してください。

・Hb 8以下とありますが、重度貧血が骨髄採取での出血によりあり得ますので、この値が適切とする根拠を示してください。

・HbA1c 9.0以上のコントロール不良の糖尿病患者とありますが、この閾値の適切性について、見解をお示し下さい。

そのほか、併用薬に関する除外基準がなく、効能の評価に影響を与えうると考えます。見解をご教授ください。

【回答】

貴重なご意見、感謝申し上げます。

まず、適応年齢は、本試験の適用する患者の年齢層は20歳から40歳台であると認識しておりますが、実臨床の適用を考えると、少数でありながらも50歳以上もいらっしゃるのではないかと考え、当初の研究計画書案としておりました。しかしながら、被験者の安全性を再考し、本試験の主要な層であり、先行研究でも経験をもつ50歳以下に絞ることとしました。

次に、除外基準に関して、臨床的に見て明らかな基準として数値を記載していましたが、臨床的な観点からも明確化した方が、患者の安全性を担保できると考え、以下のように記載します。

まず、血小板数ですが、

「末梢血で血小板数が重度異常値(5万/ μ 未満)を示す患者もしくは明らかな出血傾向を示す患者」に変更します。ガイドライン(科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン:2019年改訂版)において、「外科手術前血小板輸血トリガー値が5万/ μ とされ、止血が確認されるまで血小板数5万/ μ を維持すること」と示されていること。さらには、厚労省の血液製剤の使用指針においても、「一般に、血小板数が5万/ μ 以上では、血小板輸血が必要となることはない。」「術前あるいは施行前の血小板数が5万/ μ 以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはない。」とあることから、5万/ μ を最低限のラインと設定いたしました。

しかしながら、臨床的には、5万/ μ Lを超えていても明らかな出血傾向が見られる患者においては、手術による過度の出血リスクが伴うことが予想されるので、安全性の観点からそのような患者を除外することといたしました。

次に、ヘモグロビン値ですが、

「Hb10未満の貧血を呈する患者」に変更します。

従前のHb8という値の根拠としては、手術を実施することを明らかに躊躇する値であることや、本研究の対象者として最も多いと想定される全身性エリテマトーデスの患者において、Hbが8未満であることが疾患活動性の評価指標に用いられているためでした。しかしながら、Hbが8以上であっても、ご指摘の通り手術により貧血が進行する可能性があります。そこで、厚労省の血液製剤の使用指針・急性出血に対する適応として「Hb値のみで輸血の開始を決定することは適切ではないものの、Hb値が10g/dLを超える場合は輸血を必要とすることはなく、6g/dL以下では輸血はほぼ必須とされている。」の記載を考慮し、より安全に本研究を実施するために、Hb10未満を除外することといたしました。

そして、HbA1cに関してですが、

「血糖コントロールが不良な患者」に変更します。

これも手術を実施することを明らかに躊躇する値として設定しました。しかしながら、HbA1cが9未満であっても血糖コントロールが不良であると、感染リスクが上昇すると言われております。よって、より安全に実施するために、血糖コントロールが不良な患者は除外することといたしました。

以上、先進医療実施届出書、試験実施計画書、同意説明文書、各種手順書に反映いたしました。

最後に、併用薬に関して、ご指摘の通り内服薬が効能の評価に影響を与える可能性はあるかと思っております。一方で、対象となる患者は何らかの基礎疾患があり、極めて多彩な薬剤を内服していることが多いことから、効能と内服薬の影響を検討することが難しい状況です。さらには、内服薬に限定した適応に関して、人工股関節全置換術に禁忌となる特定の薬剤は基本的には想定されず、自家濃縮骨髄液移植においても同様です。よって、今回の研究においては併用薬に関する除外基準は設定しておりません。

5. 試験実施計画書について、
p13 から 14 で、統計解析のコントロールが明示されていません。また、統計解析に使用する検定についても記載が不十分です。統計解析計画書に詳細を記載し提出してください。

【回答】

統計解析のコントロールに関してご質問ありがとうございます。より精度の高い計画にすべく、研究計画と統計解析計画書を推敲いたしました。

詳細は、統計解析計画書バージョン1を提出いたしましたのでご確認いただければと思いますが、以下にご説明いたします。

まず、主要評価項目である両側罹患例における術後 2 年後の対側の大腿骨頭の圧潰率については、Asada らの報告による自然経過における非・圧潰大腿骨頭の圧潰への病期進行率を参照しました。

病型(重症度)	診断日から 1 年時点	診断日から 2 年時点	診断日から 3 年時点
Type B (n=33)	0% (0.0-0.0)	3.0% (0.4-19.6)	6.3% (1.6-22.8)
Type C1 (n=104)	19.2% (12.9-28.2)	33.7% (25.5-43.6)	42.1% (33.0-52.6)
Type C2 (n=115)	54.8% (46.0-64.0.)	66.1% (57.4-74.6)	72.9% (64.4-80.8)

Asada, R et al. Femoral head collapse rate among Japanese patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. Journal of International Medical research, 2021.

この報告の結果から、以下のように考察を行いました。

- 1) 順天堂医院で診療を受けた過去症例の調査(研究名:「特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術術後成績の後ろ向き調査」。2020 年 7 月 31 日倫理委員会承認。オプトアウト済み。以下、「我々の過去症例調査」。)では、本研究対象患者は 24 名おり、そのうち Type B は 1 例(4.2%)のみであり術後複数年たっても大腿骨頭は圧潰していませんでした。以上より、Type B は数も少なくその自然経過でほぼ圧潰しないので、本有効性検証研究の対象とするのは相応しくなく、Type C のみを対象にすることが適切であると判断しました。
- 2) Asada らの報告は診断日を起点とした観察期間であります。本研究は両側例における片側の手術日を基点としています。臨床的には、診断日から片側の手術日までは一定の時間を要するため、本研究における観察開始期間は当該論文よりも実質的に病期の後期に位置します。よって、診断日から 2 年の時点の圧潰率よりも 3 年時点の圧潰率である(C1:42.1%,C2:72.9%)を用いることとしました。
- 3) 本研究では、両側罹患例における片側が圧潰した症例のうち、対側が非・圧潰の大腿骨頭を維持している患者を対象としています。よって、C1 と C2 の比率が同じではない可能性が存在する。我々の過去症例調査では、解析可能な本研究対象者 20 名のうち、Type C1 は 16 人、C2 は 4 人であり、術後 2 年の圧潰率は 45%でした。2)で採用した圧潰率(C1:42.1%,C2:72.9%)について、順天堂医院での各症例の人数が Type C1 は

16人、C2は4人であったことから、本研究においても、このような人数の割合となると想定し、それぞれのタイプの人数を重みとして、Type Cの圧潰率の重みづけ平均を計算すると、48.3%と計算されました。

よって、本研究における術後2年における大腿骨頭圧潰率は48%と設定いたしました。

上記内容を、研究計画、説明同意書、先進医療申請書及び各種手順書に全て反映いたしました。

6. 骨頭圧壊の有無の評価の客観性の担保方策をご教授ください。

【回答】

ありがとうございます。重要な大腿骨頭圧壊の有無の評価に関しては、執刀医とは別に中央に判定委員会を設置し評価を行うように計画しております。委員会としては、本研究に参加していない整形外科学会専門医から3名を評価委員として招聘し、画像判定を行っていただくこととしています。

1人の画像評価について担当する評価委員は2名とし、2名の評価が一致する場合は最終判定とします。もし、評価が一致しない場合は、委員会審議とし、当初評価を行わなかった3人目が評価を行い、3人の評価の合議制とする流れとなっています。

評価にあたっては、評価表および合議結果を記録・保存し、疑義があった場合の担保資料する計画としています。

以上のプロセスをもって評価の客観性を担保するための対策といたします。

7. jRCTc032200027 について、peer review された論文報告がなされていれば、ご提示ください。

【回答】

提出いたしました。

以上

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：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髓液移植

2022年9月5日

所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院 整形外科

氏名：本間 康弘

(同意説明文書について)

1. 5 頁の大腿骨内反骨切り術の説明文中に、「これまでの報告によると、平均 18 年の経過で、人工股関節置換術を受けた患者は、10 年で約 12%、20 年で約 20%であったとされました。」と記載されていますが、この趣旨が分かりにくいです。この術式を受けた後に人工股関節置換術も受けなければならなかった患者さんのことを説明する趣旨と思いますが、18 年、10 年、20 年が何を意味するかを含め、より丁寧に分かり易く説明して下さい。また、人工股関節置換術の記載について5. の対応をご検討ください。

また、タイトルの「大腿骨内反骨切り術」と、この術式を図示した図 2 の「大腿骨湾曲内反骨切り術」が一致していないことが内容の不一致も示すものでなければ、図 2 についてもタイトルと一致させないと、患者さんが混乱すると思いますのでご検討下さい。

【回答】

ご指摘、誠にありがとうございます。同意説明文書へより丁寧にわかり易く説明を追加しました。またタイトルと図2の不一致も修正いたしました。

2. 6 頁の大腿骨頭回転骨切り術の説明文中にも、「これまでの報告によると、平均 14 年の経過で、人工股関節全置換術を受けた患者は約 15%とされました。」と記載されていますが、これについても上記同様分かりにくいので、同趣旨の説明をして下さい。

【回答】

ご指摘、誠にありがとうございます。同意説明文書を修正いたしました。

3. 7 頁の除圧術についての説明が簡略過ぎて分かりにくいいため、壊死部に穴を開ける目的とそれにより期待される効果を付記して下さい。

【回答】

ご指摘、誠にありがとうございます。同意説明文書へ除圧術の目的と期待される効果を追記しました。

4. 12 頁のスケジュール表について、横軸は時点や期間等時間の経過を示す項目のみを記載し、同意取得、適格性確認、登録、入院、濃縮骨髄液調製・投与、人工股関節置換術の6項目は外して、縦軸にある項目欄に必要な応じて追記して下さい。また、スケジュールを説明する本文中に、臨床試験と同時に人工股関節全置換術も組み込み、臨床試験を行うことが出来ない場合には、人工股関節全置換術を行うのか否かも記載して下さい。

【回答】

非常に重要な点のご指摘ありがとうございます。同意説明文書のスケジュール表を修正し、人工股関節全置換術も組み入れました。また、研究実施計画書のスケジュール表も修正しました。

5. 随所に「人工股関節置換術」と記載されていますが、総て「人工股関節全置換術」に変更すべきではないでしょうか。あえて区別して記載されている場合は、説明をご検討ください

【回答】

同意説明文書に記載されている「人工股関節置換術」を全て人工股関節全置換術に変更しました。ご指摘に感謝申し上げます。

以上

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: 特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髓液移植

2022年9月9日

所属・氏名: 順天堂大学・本間康弘

1. 病型 Type C1 と C2 の患者が本試験に組み入れられる比率についての考えについてお示し下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。次の二つの理由により、本試験において C1 と C2 が同じ比率になることは考えにくいと判断しています。

1. 過去の報告で Type C1 と C2 の圧潰確率が大きく異なること
2. 実臨床において、両側罹患例で片側が圧潰している患者における対側股関節が Type C2 である場合には既に圧潰していることが多く、本試験の対象から外れてしまうこと

そこで今回は、我々の過去の比率を元に比率を4:1に設定しました。

2. 本技術では閾値の48%に対して50%リスク減少を期待している点の臨床的な意義を明確にしてください。

【回答】

外科医としての臨床的な観点からは、本技術の有効率が50%を大きく下回るようであると、低侵襲で合併症が少ない手術であるものの、リスクベネフィットのアンバランスが生じていると考えております。対側の人工股関節全置換術と同時に本技術を受けることから、少なくとも50%リスク減少があれば、リスクベネフィットのバランスが十分に取れていると判断しました。

また、本技術と類似した再生医療技術を行った術後2.3年での圧潰率が22% (Wang BL, et al. Arch Orthop Trauma Surg, 2010.)、術後5.0年で23.1% (Gangji V, et al. Bone, 2011.)とされており、それらの研究と本研究の病型の割合は必ずしも同じでないものの、今回の設定である圧潰率24%(約50%リスク減少)と類似の結果となっております。

なお、本試験の評価のタイミングとしては、術後2年と設定していますが、2年目以降も圧潰が生じないことで、疼痛や手術(人工関節挿入)のタイミングをできるだけ遅らせることは、患者のQOLを上げるなど臨床的に非常に意義があるものと考えます。

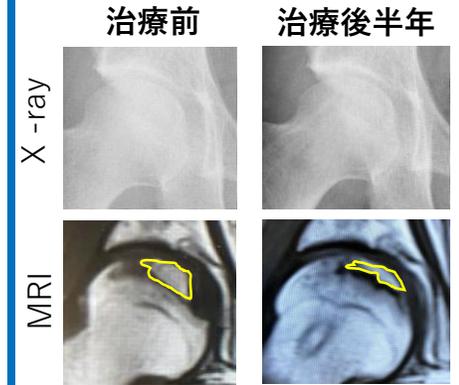
以上

特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植の概要図

対象：特発性大腿骨頭壊死症

圧潰側への手術時に
非圧潰側へ自家濃縮骨髄液移植を施行

自家濃縮骨髄液移植 術前・術後の画像



骨頭圧潰の抑制
骨頭形態の変化なし
非圧潰を維持

壊死範囲(黄色枠内)縮小
治療前 (4.7ml)
治療後 (3.9ml)

1. 骨髄液採取

場所：手術室

全身麻酔下で腸骨から
骨髄液を採取

直ちに搬送

2. 骨髄液濃縮

場所：細胞培養加工室

遠心分離機を用いて
骨髄液を分離

直ちに搬送

3. 濃縮骨髄液移植

場所：手術室

大腿骨頭壊死部まで注入針を挿入
注入針を通して濃縮骨髄液を移植

日本整形外科学会・
厚生労働省指定難病
特発性大腿骨頭壊死症研究班
による診療ガイドライン



他の標準的手術と同等の評価
➤ 推奨度2：行うことを弱く推奨する（提案する）
➤ エビデンスの強さ：C(効果の推定値に対する確信は限定的)]

専用チューブへ
骨髄液を注入

血漿成分の除去 濃縮骨髄液の吸引

保険収載までのロードマップ（先進⇒医療技術としての保険収載）

試験薬または試験機器：自家濃縮骨髓液移植
先進医療での適応疾患：特発性大腿骨頭壊死症

臨床研究

- 試験名：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髓液移植法の安全性検証(jRCTc032200027)
- 試験デザイン：安全性検証試験
- 期間：2020年5月7日～2020年12月31日
- 被験者数：2人3股関節
- 結果の概要：本疾患2例3股関節に対して、本再生医療等技術の安全性検証研究を実施。本再生医療等に起因する有害事象の発生はなく、最終細胞培養加工物に対する無菌性試験・マイコプラズマ否定試験ともに陰性。2症例とも初診時より約2年が経過しているが、非圧潰大腿骨頭の圧潰への病期進行は認めていない。

先進医療

- 試験名：両側特発性大腿骨頭壊死症における人工股関節全置換術施行時の対側・非圧潰骨頭に対する自家濃縮骨髓液移植法の骨頭圧潰抑制効果の検証
- 試験デザイン：ヒストリカルコントロールを用いた単群試験
- 期間：先進医療告示日～2027年3月
- 被験者数：34人
- 主要評価項目：術後2年の大腿骨頭圧潰率
- 副次評価項目：
 - 有害事象
 - 疼痛評価：全例を対象に治療期間および観察期間における疼痛評価
 - 股関節機能評価：全例を対象に、WOMACスコア、JHEQスコアを実施し、股関節機能を評価する。
 - 壊死体積の変化：術前・術後6ヶ月、1年、2年の時点のMRIで壊死体積の比較検証を行う。

保険収載

当該先進医療における選択基準：1) 両側股関節罹患症例、2) 片側が圧潰(病期Stage 3A以上)していて、疼痛による日常生活動作低下のため人工股関節全置換術を希望され手術が予定された症例、3) 人工股関節全置換術を受ける対側股関節が非圧潰(病期Stage1～2)かつ病型Type Cの症例、4) 20歳以上の患者

欧米での現状

医療機器承認: 米国・欧州(有)、適応症：米国・欧州(無)

本邦でのガイドライン記載：(有)

→概要：日本整形外科学会及び厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班による診療ガイドライン・他の標準的手術と同等の評価 [推奨度2 行うことを弱く推奨する (提案する)/エビデンスの強さC(効果の推定値に対する確信は限定的)]

進行中の臨床試験 (無)

【別添 1】「特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・順天堂大学医学部附属順天堂医院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター

**【別添 2】「特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植」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

適応症：特発性大腿骨頭壊死症（非圧潰病期）

効能・効果：特発性大腿骨頭壊死症における非圧潰大腿骨頭の圧潰進行を抑制する。

【別添 3】「特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植」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

対象患者：特発性大腿骨頭壊死症

下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を対象とする。

選択基準（以下の全てを満たす場合）

- 1) 両側股関節罹患症例
- 2) 片側が圧潰(病期 Stage 3A 以上)していて、疼痛による日常生活動作低下のため人工股関節全置換術を希望され手術が予定された症例
- 3) 人工股関節全置換術を受ける対側股関節が非圧潰(病期 Stage1~2)かつ病型 Type C の症例
- 4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、50 歳以下の患者

除外基準

- 1) 末梢血で血小板数が重度異常値（5 万/ μ L 未満）を示す患者もしくは明らかな出血傾向を示す患者
- 2) 重度の喫煙歴（Brinkman index>600）を過去あるいは/および現在有する患者（Brinkman index=1 日の本数×年数）
- 3) Hb10 未満の貧血を呈する患者
- 4) 血糖コントロールが不良な患者
- 5) 現在治療中の悪性新生物を有する患者
- 6) 心筋梗塞、脳梗塞発症後 6 ヶ月未満の患者
- 7) 合併疾患による余命が 1 年以内と考えられる患者
- 8) 活動性感染症患者（HBV, HCV, HIV, 梅毒を含む）
- 9) 透析中の患者
- 10) 認知症や意識障害など自己決定の出来ない患者
- 11) 大腿骨近位部に対する手術歴がある患者
- 12) 術前麻酔科診察で、全身麻酔が不可と判断した患者
- 13) その他、担当医師が被験者として不適当と判断した患者

【別添 4】「特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植」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

- ・ 自家濃縮骨髄液移植術後 2 年における骨頭圧潰^{※1}の有無

※1 厚生労働省指定難病研究班が作成した基準に則り、単純レントゲン二方向を用いて骨頭の形態を評価する。当該評価は本研究に参加していない整形外科学会専門医 3 名で構成された効果安全性評価委員会を設置し、圧潰の有無の判断を行う。症例 1 人の画像評価について担当する評価委員は 2 名とし、2 名の評価が一致する場合は最終判定とする。もし、評価が一致しない場合は、委員会審議とし、当初評価を行わなかった 3 人目が評価を行い、3 人の評価の合議制とする。なお、詳細な評価手順は、効果安全性評価委員会標準手順書にて規定する。

副次的評価項目

- ・ 有害事象
- ・ 疼痛評価：全例を対象に治療期間および観察期間における疼痛評価を行う。
- ・ 股関節機能評価：全例を対象に、WOMAC スコア、JHEQ スコアを実施し、股関節機能を評価する。

壊死体積の変化：術前・術後 6 ヶ月、1 年、2 年の時点の MRI で壊死体積の比較検証を行う。

**【別添5】「特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植」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：先進医療開始後7年間（登録期間：3年間、観察期間：症例登録後2年間、解析期間：最終症例観察期間後1年間）

予定症例数：34例

既の実績のある症例数：2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	特発性大腿骨頭壊死症	(自) 2020年7月9日	不変	2020年7月10日に自家濃縮骨髄液移植術実施、問題なく退院となった。 非圧潰大腿骨頭は、骨髄移植後2年で骨頭圧潰を認めておりません。
年齢 32歳 性別 男		(至) 2020年7月13日		
整理番号2	特発性大腿骨頭壊死症	(自) 2020年7月22日	不変	2020年7月23日に自家濃縮骨髄液移植術実施、問題なく退院となった。 非圧潰大腿骨頭は、骨髄移植後2年で骨頭圧潰を認めておりません。
年齢 33歳 性別 女		(至) 2020年7月30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）

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 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(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：

予定試験期間：5年

主要評価項目である両側罹患例における術後 2 年後の対側の大腿骨頭の圧潰率に関して、以下の Asada らの報告の自然経過における非・圧潰大腿骨頭の圧潰への病期進行率を参照することとした。

病型(重症度)	診断日から 1 年時点	診断日から 2 年時点	診断日から 3 年時点
Type B (n=33)	0% (0.0-0.0)	3.0% (0.4-19.6)	6.3% (1.6-22.8)
Type C1 (n=104)	19.2% (12.9-28.2)	33.7% (25.5-43.6)	42.1% (33.0-52.6)
Type C2 (n=115)	54.8% (46.0-64.0.)	66.1% (57.4-74.6)	72.9% (64.4-80.8)

Asada, R et al. Femoral head collapse rate among Japanese patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. Journal of International Medical research, 2021.

上記の結果から、以下のように考察を行った。

- 1) 順天堂医院で診療を受けた過去の症例の調査(研究名:「特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術術後成績の後ろ向き調査」。2020年7月31日倫理委員会承認。オプトアウト済み。以下、我々の過去症例調査。)では、本研究対象患者は24名おり、そのうちType Bは1例(4.2%)のみであり術後複数年たっても大腿骨頭は圧潰していなかった。以上より、Type Bは数も少なくその自然経過ではほぼ圧潰しないので、本有効性検証研究の対象とするのは相応しくなく、Type Cのみを対象にすることが適切であると判断した。
- 2) Asada らの報告は診断日を起点とした観察期間であるが、本研究は両側例における片側の手術日を基点としている。臨床的には、診断日から片側の手術日までは一定の時間を要するため、本研究における観察開始期間は当該論文よりも実質的に病期の後期に位置する。よって、診断日から 2 年の時点の圧潰率よりも 3 年時点の圧潰率である(C1:42.1%, C2:72.9%)を用いることとした。
- 3) 本研究では、両側罹患例における片側が圧潰した症例のうち、対側が非・圧潰の大腿骨頭を維持している患者を対象としている。よって、C1 と C2 の比率が同じではない可能性が存在する。我々の過去症例調査では、解析可能な本研究対象者 20 名のうち、Type C1 は 16 人、C2 は 4 人であり、術後 2 年の圧潰率は 45%であった。2) で採用した圧潰率(C1:42.1%, C2:72.9%)について、順天堂医院での各症例の人数がType C1 は 16 人、C2 は 4 人であったことから、本研究においても、このような人数の割合となると想定し、それぞれのタイプの人数を重みとして、Type C の圧潰率の重みづけ平均を計算すると、48.3%と計算された。

よって、本研究における術後 2 年における大腿骨頭圧潰率は 48%と設定した。

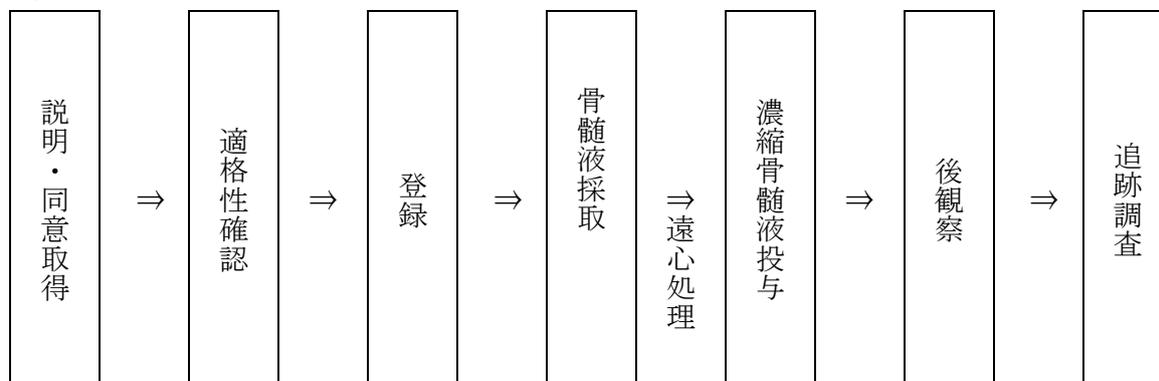
以上の考察より症例数設定は以下ようになる。ヒストリカルコントロールの大腿骨頭圧潰率を 48%、本試験での期待比率 0.24、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.2$ と仮定した。必要症例数を、二項比率に対する正確検定により計算すると、29 症例となった。この時、実際の有意水準は 4.89%で、検出力は 86.4%となった。我々の過去症例調査において、本試験の対象患者であるが、内科的原疾患の悪化等の理由により術後 2 年のフォローを行えなかったものが、23 名中 3 名(13.0%)生じていたので、脱落率を 13%と想定し、合計 34 名を本試験の目標症例数と設定した。

さらには、2019~2021 年における本研究における対象患者数は、順天堂医院で平均 6.0 人/年(2019 年は 9 人)、呉医療センターで平均 3.7 人/年であった。さらに、本研究開始時には、研究協力医師からの患者紹介による症例追加(各 2 例、合計 4 例/年を見込み)、呉医療センターは 2021 年度の膠原病内科新設による患者増加により更なる対象患者の増加が見込まれる。よって、目標症例数の組入れ可能性は十分に高い。

【別添6】「特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

試験のアウトライン



適格性確認・登録期間 (1~4 週間)	治療期間 (1 日) 入院期間 (3 週間前後)	後観察期間 (2 年間)
------------------------	-----------------------------	-----------------

- (1) 研究代表医師は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（平成 26 年厚生労働省令第 110 号）及び再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令（平成 30 年厚生労働省令第 140 号）（以下、「省令」という。）第 7 条を遵守し作成した同意説明文書について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた後、説明文書および同意文書を患者に渡し、文書及び口頭により本研究についての十分な説明を行い、患者が本研究の内容をよく理解したことを確認した上で本研究への参加について依頼し、患者の自由意思による参加の同意を文書で得る。
- (2) 同意取得した患者が選択基準を全て満たし、かつ除外基準に該当しないことを確認する。
- (3) 登録後、原則手術前日に入院する。なお、入院時・手術当日に発熱(37.0℃以上)などの菌血症罹患が疑われる場合は、細胞品質安全性管理及び全身麻酔リスクの観点から手術を延期する。手術当日に、手術室で骨髄液採取を行う。骨髄液採取は、採取時の細菌汚染を防止するために、類似医療技術である自己血輸血の実施ガイドライン(日本自己血輸血学会)を参考にし、清潔操作で行う(詳細は後述する「清潔操作での骨髄液採取」を参照)。腸骨翼より骨髄穿刺針を用いて骨髄液を採取する。採取した骨髄液は、各施設の細胞培養加工施設まで運び、BioCUE (Zimmer-Biomet 社)を用いて濃縮骨髄液を作成する。
- (4) 骨髄液採取後に、圧潰側に対する人工股関節全置換術を実施する。
- (5) 安全性評価目的として、採取した骨髄液における外観試験及び目視による異物検査を実施する。また、作製した濃縮骨髄液における外観試験および目視による異物検査、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン検査を実施する。
- (6) 圧潰側に対する人工股関節全置換術が施行されたら、イメージを用いながら、非圧潰側の大腿骨頭壊死部まで穿刺針を挿入し、作成した濃縮骨髄液約 12ml を移植する。
- (7) 入院期間は人工股関節全置換術に必要な入院期間とし、約 3 週間前後とする。
- (8) 術後は、人工股関節全置換術術後に行われる一般的下肢静脈血栓予防法を行い、痛みに応じて段階的にリハビリテーションを進めていく。

- (9) 濃縮骨髄液移植後 2 年間を後観察期間とし、治療提供の有効性及び安全性を評価する。後観察期間終了後も追跡調査として特発性大腿骨頭壊死症に対する診察時（年 1 回以上）に有効性評価、有害事象の有無等の確認を実施する。

特定細胞加工物の概要

名称：自家濃縮骨髄液

対象患者の腸骨より骨髄液約 165mL を全身麻酔下で採取する。採取した骨髄液を細胞培養加工施設に搬入後、遠心分離操作し、血漿成分を除去し、赤血球層以外の分画を吸引したものを濃縮骨髄液とする。ただし、分離はマニュアルで行うため、ごく少量の血漿成分と赤血球が含有される。そのため、外観は赤色を呈する。濃縮骨髄液は最終特定細胞加工物の試験を受けてから出荷され、作製当日中に投与する。

また、規定量の骨髄液が採取できない場合の最低量に関しては、結果が移植後に判明する品質試験に必要な分を除いた一つの大腿骨頭に必要な約 108 mL とする。ただし、1 時間以上骨髄穿刺を行なっても規定量に達しない場合、その時点での採取量を限度とし、遠心分離操作後の濃縮骨髄液全てを投与に用いることとする。この規定量の骨髄液が採取できない場合の最低量採取の場合、あるいは、1 時間以上骨髄穿刺しても規定量に達しない場合は、最終特定細胞加工物の出荷判定基準に含まれない品質試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン検査）は実施せず、記録の確認と目視検査（異物の有無の確認、異常な濁りの有無）のみとする。

- ・ 性状 : 赤色の液状
- ・ 貯法 : 常温保存
- ・ 剤形 : 液状
- ・ 用法・用量 : 濃縮骨髄液約 12ml を大腿骨頭壊死部に移植する
- ・ 管理方法 : 受入検査、最終特定細胞加工物の試験を受け、判定基準に適合することを確認し、取扱いを決定する。また、作製後は常温保存で作製当日を使用可能期間とする。その他、必要な製造および品質管理の詳細については、特定細胞加工物概要書に記載する。

細胞培養加工施設

順天堂大学医学部附属順天堂医院セルプロセッシング室

独立行政法人国立病院機構呉医療センター細胞培養加工施設

<細胞採取>

菌血症が疑われる患者から、菌が混入した骨髄液の採取を避けるため、問診によるスクリーニング、清潔操作での骨髄液採取を行う。なお、本研究で実施する再生医療に類似した医療技術である自己血輸血において、日本自己血輸血学会が作成しているガイドラインを参考に実施する。

➤ 問診などによるスクリーニング

入院時に以下に該当する場合は、原則として手術を延期する

- ・ 発熱 (37.0 度以上)

- ・ 皮膚の感染創・熱傷
- ・ 下痢
- ・ 抜歯後 72 時間以内
- ・ その他、医師が明らかな細菌・ウイルス感染を疑う所見を認めた場合

手術当日に以下に該当する場合は、原則として手術を延期する

- ・ 発熱 (37.0 度以上)
- ・ その他、医師が明らかな細菌・ウイルス感染を疑う所見を認めた場合

➤ 清潔操作での骨髓液採取

適切なスタンダードプリコーションで清潔管理された手術室内において、以下の手順に基づき実施する。

1. 骨髓液採取者は、通常の手洗い後滅菌手袋を装着し、70%イソプロパノールまたは消毒用エタノールを使用し穿刺予定部位である腸骨部に対して十分にふき取り操作を行う。なお、採取は手術室で行われるため、手術着、手術帽子、サージカルマスクは標準的に装着しているものとする。
2. 1回目消毒：消毒は原則として10% ポビドンヨードを使用する（ヨード過敏症は0.5%グルコン酸クロルヘキシジンを使用する）。
3. 消毒後は2 分以上待ち、消毒部位を乾燥させる。
4. 骨髓液採取者は、通常の手術と同様にラビング法もしくはスクラビング法により手術時手指消毒を行い、滅菌手袋・滅菌ガウンを装着する。
5. 2回目消毒：骨髓液採取者は、滅菌手袋・滅菌ガウンを装着した状態で、原則として10% ポビドンヨードを使用し、穿刺部位の消毒を行う。（ヨード過敏症は0.5%グルコン酸クロルヘキシジンを使用する）。
6. 消毒後は2 分以上待ち、消毒部位を乾燥させる。
7. 穿刺部位を含む腸骨に対して、滅菌された手術用フィルムドレープを貼付する。
8. 滅菌された骨髓穿刺針を用いて骨髓液の採取を行う。
9. 採取した骨髓液を、既承認医療機器である骨髓液遠心分離用専用バック (BioCUE, Zimmer Biomet社)に、添付文書に示されている通りの方法で充填する。

<細胞培養加工>

採取した骨髓液が充填された既承認医療機器である骨髓液遠心分離用専用バック (BioCUE, Zimmer Biomet社)を各施設のCPCにおいて、既承認専用遠心分離機を用いて遠心分離を行う。骨髓液分離用専用バック、シリンジ等の骨髓液に接する全ての機器は滅菌された既承認医療機器を用いる。詳細は、特定細胞加工物概要書、特定細胞加工物標準書を参照。

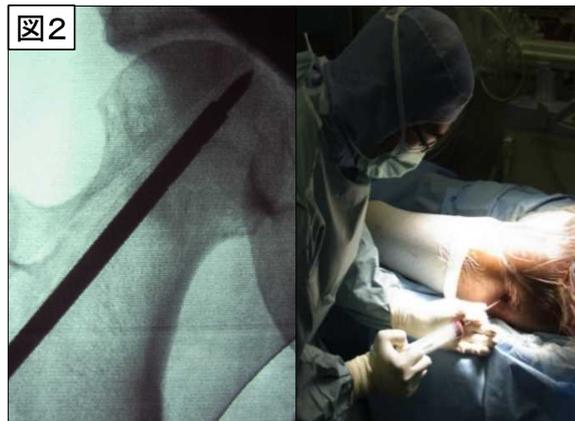
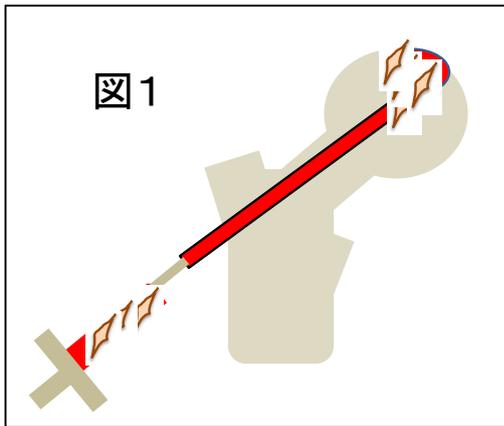
<特定細胞加工物(最終物)に対する品質試験>

目視検査を行い異常な濁りや異物の確認を行う。さらに、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン検査を行う。無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン検査は、

特定細胞培養加工物投与後に結果が判明するが、当該結果によりプロセス全体の品質安全に関する安全性評価を継続して行っていく。また、結果に応じて、患者の診察を行い適切な医療の提供を実施する。

特定細胞加工物の投与方法

作製した約 12 mL の濃縮骨髄液を既承認滅菌シリンジに充填し、異物を認めないことを確認する。透視画像を用いながら大腿骨頭壊死部位に滅菌された既承認医療機器 BioCUE (Zimmer Biomet 社) 注入用専用デバイスを挿入し、濃縮骨髄液を投与する(図 1, 2)。具体的には、大腿骨大転子より遠位から大腿骨頸部中央を通り、壊死部に達するように専用注入デバイスを骨内に挿入する(図 2)。この際、透視画像を用いながら、大腿骨頸部の皮質骨を削らないこと、関節内穿破しないことに十分注意する。なお、濃縮骨髄液の最終工程での規格を満たさない場合、各施設の実施責任者の判断において投与の可否を決定する。



併用薬（療法）についての規定

併用禁止薬については特に規定しない。ただし、併用薬に関しては、すべて記録する。担当医師は、患者の来院時に、他院での治療も含めた、前回来院時から今回の来院時までの間における併用治療の有無について患者に確認し、症例報告書等に記録する。

減量および休薬についての規定

止血機能に影響しうる抗凝固薬・抗血小板薬等を内服している場合、術後感染に影響を与えうるステロイドや免疫抑制剤を内服している場合、その他の薬剤を内服している場合、必要に応じて原疾患担当科及び麻酔科医と、原疾患の活動性等を考慮し減量・休薬に伴うリスク・ベネフィットを協議し対応を決定する。

症例登録

- (1) 本研究への登録に際し、担当医師は患者に対し本研究に関する十分な説明を文書と口頭で行った上で、研究参加の同意を文書で取得する。同意書は 2 部取得し、そのうち 1 部は患者へ返却し、残りの 1 部は医療機関の担当診療科にて保管する。

- (2) 同意取得後、適格性確認を行い、対象患者が選択基準を全て満たし、除外基準の何れにも該当しないことが確認された症例を被験者として登録する（担当医師による登録適格性確認票の起票）。なお、検査結果が偽陽性等の場合は、再検査を行う場合がある。
- (3) 登録適格性確認票を研究事務局に送付し、本研究の被験者として登録する（実施医療機関での同意書、登録適格性確認表の保管、および研究事務局における登録適格性確認票の受領、保管をもって登録完了とする）。

[登録に際しての注意事項]

- ・ 登録適格性確認票の記載が不十分なときは、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ・ 重複登録は不可のため、判明した場合は速やかに研究事務局に連絡する。
- ・ 誤登録の場合が判明した際には速やかに研究事務局に連絡する。

観察および検査項目

	同意取得	適格性確認	登録	入院（約3週間）			後観察期間				追跡調査※	中止時	
				入院	濃縮骨髄液調製・投与 人工股関節置換術	投与後約2週間	投与後4週間（H7日）	投与12週間（H7日）	投与後24週間（H14日）	投与後1年（H14日）			投与後1年半（H14日）
研究の説明・同意取得	○												
適格性確認		○											
感染症検査※1		○											
登録			○										
入院（投与前日から入院）				○									
濃縮骨髄液用血液採取					○								
人工股関節置換術					○								
濃縮骨髄液治療提供					○								
観察および検査項目	①患者背景	○											
	②バイタルサイン		○	○	○	○							
	③心電図		○										
	④胸部レントゲン		○										

⑤血液学的検査※2	○			○※3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
⑥血液生化学的検査 ※2	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
⑦有害事象			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
⑧疼痛評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
⑨股関節機能評価		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
⑩単純レントゲン		○		○※3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
⑪MRI		○						○	○		○			

治療期間および後観察期間においては、規定の実施日の前後 2 週間以内の観察・検査を採用する。

※1 感染症検査：

適格性の確認および各施設の CPC の受け入れ可否判断のために実施する。ただし、適格性確認前 6 ヶ月以内に実施した感染症検査結果があらかじめ得られる場合はこの限りでない。

※2 血液学的検査および血液生化学的検査：

適格性確認時までの血液学的検査及び血液生化学的検査について、同意取得前 2 週間以内に検査が行われていれば、その結果を採用してもよい。

※3 血液学的検査：

術直後に行う。

※4 追跡調査：

有効性評価、有害事象および不具合の有無等の確認を目的に特発性大腿骨頭壊死症に対する診察時（年 1 回以上）に追跡調査を行う。

※5 中止時：

中止時に可能な範囲の観察・検査を実施する。

< 観察・検査・調査項目 >

項目	内容
感染症検査	HCV 抗体、HBs 抗原、HIV 抗体、梅毒
患者背景	同意取得日、性別、生年月日、原疾患、合併症、既往歴、アレルギーの有無、治療歴（服薬中の治療薬も含む）
バイタルサイン	血圧（最高血圧、最低血圧）、脈拍数、体温
血液検査（血液学的検査）	赤血球数、Ht、Hb、白血球数、血小板数、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分プロトロンボプラスチン時間（APTT）、白血球数分画（単球、好中球、好塩基球、リンパ球）

血液検査（血液生化学検査）	Alb、BUN、S-Cr、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALP、LDH、D-Bil、T-Bil、ChE、CRP、D-ダイマー、CK、Na、K、Cl、Ca、AMY、Glu.
有害事象	本研究中に観察されたあらゆる有害事象の発現の有無・内容、発現時期、消失時期、程度、処置、重篤性評価、当該細胞加工物との関連性
疼痛評価（VAS）	本研究中に発生した疼痛について、疼痛発現時間、痛みの種類、程度、鎮痛薬服用時間、疼痛抑制度、速効性、持続性について、ヒアリングにて実施する。
股関節機能評価	WOMAC スコア、JHEQ スコアを用いて実施する。
単純レントゲン	股関節正面・側面像
MRI	T1・T2・STIR の条件

【別添7】「特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植」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）

先進医療名及び適応症： 先進医療名：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植 適応症：特発性大腿骨頭壊死症(非圧潰病期)	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（整形外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本整形外科学会専門医）・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 checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手として（ 2 ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	特になし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（整形外科）・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：日本整形外科学会専門医2名以上は必要
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：膠原病疾患に対する診療経験を有する内科医師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（理学療法士、薬剤師及び臨床工学技士）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（200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（整形外科当直を必要とする）・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 checked="" 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
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>（再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）</i>
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 checked="" 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）	該当なし

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）・ 不要
その他（上記以外の要件）	特になし

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。