

令和5年3月10日

「自家嗅粘膜移植による脊髄再生治療（告示旧12）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会
座長 竹内 勤

大阪大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称： 自家嗅粘膜移植による脊髄再生治療
適応症等： 胸髄損傷（損傷後十二月以上経過してもなお下肢が完全な運動麻痺（米国脊髄損傷教会によるAISがAである患者に係るものに限る。）を呈するものに限る。）
医療技術の概要： 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。自家嗅粘膜移植術は確実に嗅粘膜を内視鏡下に採取する技術と、損傷部位の瘢痕組織を顕微鏡下に切除し、採取した嗅粘膜を適切に移植する技術が必要とされる。本研究では「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」を希望する慢性期脊髄損傷患者について、嗅粘膜移植術による損傷脊髄機能の再生効果を評価することを目的とする。 ○主要評価項目： 1)SF-36の身体機能スコア（PF） 2)American spinal injury association impairment scale（AIS）に基づく改善率 ○副次評価項目： 安全性評価基準：有害事象 有効性評価基準： 1) SF-36の下位尺度である日常役割機能（RP）、体の痛み（BP）、全体的健康感（GH）、活力（VT）、社会生活機能（SF）、日常役割機能（RE）、心の健康（MH）と、サマリースコアである身体的側面のQOLサマリースコア（PCS）、精神的側面のQOLサマリースコア（MCS）、役割／社会的側面のQOLサマリースコア（RCS）。 2) 脊髄損傷に特異的な機能評価尺度（SCIM） 3) アメリカ脊髄損傷協会脊髄損傷の神経学的分類基準（ASIA scoring） 4) 筋電図（EMG）（実施可能な施設では体性感覚誘発電（SSEP）及び運動誘発電位（MEP）） ○目標症例数：10例（登録症例数：6例） ○試験期間：2016年4月～2022年3月 臨床研究登録ID：UMIN000019694
医療技術の試験結果： [有効性の評価結果] 本研究の主要評価項目は、SF-36のPFの時点における固定効果の推定値とAISに基づく

改善率であった。術後48週時点のSF-36のPFの時点による固定効果の推定値は0 (95%信頼区間: -12.9 - 12.9) であり、統計的有意差は示されず (p= 1.000)、事前に規定された有効性の判定基準は達成されなかった。術後24週時点の固定効果の推定値は、0.8 (95%信頼区間: -6.1 - 7.8) であった。AISに基づく改善率は、術後48週時点0.00 % (95%信頼区間: 0.0 - 45.9) であり、事前に規定された有効性の判定基準である30%以上の改善率に到達しなかった。術後24週時点0.00 % (95%信頼区間: 0.0 - 45.9) であった。従って、SF-36のPFデータに対する有効性の判定基準、術後48週時点のAISに基づく改善率についての有効性の判定基準のいずれも達成されなかったため、実施計画書に規定されたプロトコル治療の有効性の判定基準は満たされなかった。

[安全性の評価結果]

有害事象は、全体で6例 (100.0 %) に29件発現した。複数の被験者で発現した有害事象は、発熱5例 (83.3 %) 5件、処置による疼痛4例 (66.7 %) 4件、頭痛2例 (33.3 %) 2件であった。「因果関係あり」の有害事象は、全体で6例 (100.0%) 20件発現した。「因果関係あり」の有害事象のうち、複数の被験者で発現した有害事象は、発熱5例 (83.3 %) 5件、処置による疼痛4例 (66.7 %) 4件、頭痛2例 (33.3 %) 2件であった。死亡例は認められなかった。重要な有害事象として定義した6つの有害事象のうち、後皮下髄液貯留、後髄膜炎、術後鼻腔感染症、嗅粘膜移植部における腫瘍の発生は発現しなかった。術後鼻出血、嗅覚低下は1例 (16.7 %) に1件ずつ発現したが、有害事象の程度はいずれもGrade 1であった。重篤な有害事象は腎盂腎炎1例1件のみであった。術後48週の評価のため入院時に腎盂腎炎と診断され入院期間が延長されたものの、数日後に回復した。細菌感染によるものと判断されたため、プロトコル治療との「関連なし」と判定された。

[総括]

実施可能性を担保した上で有効性を評価可能な症例数として目標被験者数10例として設定した。しかしながら、研究期間の延長を行うなどの症例収集の推進を行ったものの、症例登録に難渋したために最終登録例数は6例と目標症例数未達で研究を終了した。

SF-36の身体機能スコア (PF) とAISに基づく改善率において、実施計画書で規定された有効性の判定基準が達成されず、自家嗅粘膜移植による脊髄再生治療について有効性を示すことはできなかった。データマネジメント体制をはじめ先進医療として必須とされる質の高い実施体制により、誤差や過大評価にかかるバイアスが可能な限り排除された結果、有効性評価において先行研究結果との間に齟齬が生じたものと考えられる。有害事象について、本研究においては先行研究と同じく、自家嗅粘膜移植の外科的介入部分について治療に伴う副作用の影響は限定的であった。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和5年3月9日 (木) 16:00～
(第146回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要及び検討結果

大阪大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、総評として概要は以下のとおりであった。

- 自家嗅粘膜移植による脊髄再生治療について有効性を示すことはできなかった。
- 海外での臨床研究を参考に進められた臨床研究である。動物実験で非臨床 PoC 検討が不十分であり、臨床研究を実施するにたるエビデンスを自ら研究で得てから、臨床研究を進められたい。

当該技術の総括報告書を了承し、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)

第 146 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 1 参照

(評価技術の概要)

第 146 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 2 参照