

※本回答6は、第42回先進医療技術審査部会時
未回答分である。

先進医療審査の事前照会事項(中村技術専門委員)に対する回答6

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年10月27日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 「先進医療審査の事前照会に対する回答3」問1. にて、因果関係がある『重度』な有害事象が発現して症例登録を一旦中断する基準を2例とする理由を求めたところですが、残念ながら、ご回答が質問の趣旨にはあっていないと思いますので、現時点ではご回答を承認できないと考えます。

質問させていただいた趣旨は、なぜ因果関係のある重度な有害事象が1例でも発生した時に「安全であるとは決して言えない」と考えないのか、なぜ2例でないと「安全であるとは決して言えない」とは考えないのかです。

最悪の事態として、2例目が発生した場合を想定いたしますと、その2例目の人にどのような説明を医療機関として考えたとき、2例目の人から「1例目があったのにもかかわらず、なぜ安全性についてしっかりチェックをしなかったのか」という質問を当然予想します。医療機関としても、また本部会としても、患者さんに、そして社会にこの点をどのように適切に説明するのか、重要な点だと思いますので再度ご説明をお願いいたします。

【回答】

1例目で因果関係がある『重度』な有害事象が発現した場合、症例登録を一旦中止します。

2. 「先進医療審査の事前照会に対する回答3」問2. にて、文献調査によるヒストリカルデータの妥当性とその根拠について見解を求めたところですが、残念ながら、こちらも現時点ではご回答を承認できないと考えます。

2点、確認をしておきたいことがあります。①脊髄損傷の例には自然回復が観察される。②回復率、回復の程度は受傷からの期間が短いほど、損傷程度が軽いほど高率である(※)。これは脊髄損傷の臨床現場では、世界的に常識であり、お示した海外のパネルはそのことを示しております。

※その理由は以下のように説明されています。つまり、初期には一次的脊髄損傷と代謝障害や血管収縮物質や細胞障害物質による二次的な浮腫などの障害があるが、時間の経過とともに二次的な浮腫の部分が回復し、一次的な損傷部位が残る。この一次的な損傷の治癒がきわめて困難だということです。

「麻痺のプロセス：外傷による頸髄損傷は、骨折により分離した骨片が直接脊髄を圧迫することも原因となりますが、多くは受傷時の強い外力により脊髄が損傷され、神経細胞や神経線維が損傷されることによります。すぐ生体反応が起こり脊髄出血や微細血管の収縮、血栓形成、神経組織への酸素欠乏により壊死が発生します。さらに、この変化により生じた代謝障害や血管収縮物質や細胞障害物質が、二次的に壊死と浮腫の部分を急速に広め、麻痺が短時間に完成します。

切創や壊死により損傷を受けた脊髄の神経細胞の再生は、ヒトでは現在のところ期待できませんが、損傷を免れ、浮腫や二次的な障害のために一時的に麻痺を生じていた損傷周辺の部分の回復に伴って、時間とともに徐々に麻痺が回復します。この期間が受傷後数週間から半年間あります」

（津山直一監修：頸髄損傷のリハビリテーション．国立身体障害者リハビリテーションセンター・マニュアル．協同医書出版社、1998、P9 より）

質問の趣旨は、今回の対象患者とヒストリカルコントロールとする症例の受傷からの時間を適切に合わせたものとはいえないために、治療効果が過大評価される設定になっているため、対象症例と受傷後の期間の調整のとれたもので、評価基準を組み立ててくださいますかという質問です。

脊髄損傷の治療研究の評価の困難さは、対照群を設定できないという点にあり、ヒストリカルコントロールとしてどの程度の自然回復を見込むかは極めて重要な点です。②に示しましたように、脊髄損傷の程度と受傷からの期間は自然回復に影響しますので、これらを十分に考慮しないヒストリカルコントロールはあり得ないと思います。新しい医療の実施において評価基準がしっかりしていないことは致命的と考えます。

今回の適応症例の設定は、受傷後3日目から12週以内です、急性期から亜急性期の最も自然回復も起こり得る期間が設定されています。したがって、その設定と同程度の重症度、同程度の受傷からの期間の例をヒストリカルコントロールとすべきと考えます。受傷からの期間が異なる、より慢性に近い症例の結果をヒストリカルコントロールとして、より急性期の患者さんの治療結果を比較しますと、治療効果は自ずから過大評価となります。

また、今回の対象者はMRIで有連続性の証明されるものだけで、不連続になった最重症例は含まれていないので、一般の最重症型が含まれている自然経過例をコントロールとするとここでも治療効果を過大評価するリスクを含んでおり、より慎重に考えるべきだと思います。

評価基準がしっかりしていない治療を、リスクを冒すことになる患者さんに実施することは大きな問題です。住田の論文や先行研究がしっかりしていないと言っている訳ではなく、受傷からの時間をそろえた評価基準で評価すべきで

あるという提案です。

「米国人の患者研究データを元にまとめた論文をご呈示いただきましたが人種が異なります。さらに、リハビリテーションについては日本の厚労省の定めた保険診療によるものと比べて、より優れているのか、同等なのか、より劣っているのかを判断することができません」とのご回答がありましたが、そのようなことはお聞きしておりません。

内容の議論なく、日本の論文の方がヒストリカルコントロールにいいというのは、論理的ではないと思います。申請者も今回の申請根拠に多くの海外論文を使用しておられます。また、今回のお示しした論文はアメリカ、カナダ、イギリス、オーストラリア、フランス、スイス、日本（慶応大学）からの脊髄損傷の専門家によるパネル（委員会）が検討した結果としての提案がその内容です。受傷後の早い時期では、特に3か月までの時期は自然回復があるので、受傷からの時期の設定が臨床研究で重要であると指摘している論文です。このことは臨床的には周知のことですが、参考にしてくださいという意味でのご提示です。無視するにはあまりに有名な論文です。

どうか世界的に認められる評価法で有効性を示し、先進的研究として成果を広く世界へ発信していただきたいと思いますので、是非ご検討ください。

僭越ながら海外には（※）With motor complete lesions (AIS A/AIS B) the majority of functional return is within the zone of partial preservation, and may be sufficient to reclassify the injury level to a lower spinal level. The vast majority of recovery occurs in the first 3 months, but a small amount can persist for up to 18 months or longer. との指摘もございます。first 3 months という期間は、今回の変更された期間設定と、全くかぶっていますので余計に心配いたします。

今回の研究成果は世界からも注目されことになると思いますし、また、今後、脊髄損傷治療の先駆けとしてもゆるぎない設定論拠が必要ではとっております。ご検討いただけますようお願いいたします。

※Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. Spinal Cord. 2007 Mar;45(3):190-205. Epub 2006 Dec 19.

【回答】

受傷後の経過時間により自然治癒率が異なるというご指摘に従い、今回の試験は、細胞移植開始時の ASIA A と B ごと、受傷後の経過時間ごと（受傷後 4 週間、8 週間、12 週間）、それぞれ別々（2×3 群）に細胞移植療法の有

効性を評価することとし、以下のように例数設定いたします。

ASIA 機能障害尺度 A

受傷後 4 週間後脊髄損傷患者（許容期間±1 週）	9 例
受傷後 8 週間後脊髄損傷患者（許容期間±1 週）	8 例
受傷後 12 週間後脊髄損傷患者（許容期間±1 週）	10 例

ASIA 機能障害尺度 B

受傷後 4 週間後脊髄損傷患者（許容期間±1 週）	8 例
受傷後 8 週間後脊髄損傷患者（許容期間±1 週）	8 例
受傷後 12 週間後脊髄損傷患者（許容期間±1 週）	8 例

この例数の設定根拠は以下の通りです。

ご紹介いただきましたガイドライン論文より、頸部受傷患者の受傷後 4 週と 8 週での ASIA A と B の患者での 6 ヶ月後の自然治癒率を見積もり再度症例数の設定根拠の設定を変更いたしました。また、受傷後 8 週間以上の自然治癒率はガイドライン論文に示されておりませんでしたので、国内のリハビリ入院患者の集計論文の住田論文を参考に受傷後 12 週間の自然治癒率を見積もりました。

即ち、ガイドライン論文（Spinal Cord. 2007 Mar;45(3):190-205. Epub 2006 Dec 19.）の添付のテーブル”Benzel Scale - by Week 4 Benzel”と “Benzel Scale - by Week 8 Benzel”より、頸部受傷患者の受傷後 4 週および 8 週患者が 26 週後に Benz 1 から Benz 2 以上に改善した患者数、Benz 2 から Benz 3 以上に改善した患者数から改善率を求めると以下の表が得られます。

リハビリ入院時の ASIA 機能障害尺度	ASIA 機能障害尺度 1 以上の改善率		
	住田論文	ガイドライン論文	
		Week 4	Week 8
A	3.2%	21.5%	15.1%
B	26.0%	44.6%	25.0%

これより受傷後 4、8 および 12 週後の閾値改善率をガイドライン論文と住田論文より以下のように

受傷後 4 週間後の ASIA 機能障害尺度 A 患者群	21.5%
受傷後 8 週間後の ASIA 機能障害尺度 A 患者群	15.1%
受傷後 12 週間後の ASIA 機能障害尺度 A 患者群	3.2%
受傷後 4 週間後の ASIA 機能障害尺度 B 患者群	44.6%
受傷後 8 週間後の ASIA 機能障害尺度 B 患者群	25.0%
受傷後 12 週間後の ASIA 機能障害尺度 B 患者群	25.0%

と設定します。

一方期待改善率は、先行する研究 (Suzuki 2014, p477-8) の 10 例で、ASIA 機能障害尺度 A で 20% (1/5 例)、B で 60% (3/5 例) の結果が得られていますが、このうち受傷後 12 週以内では A で 100% (1/1 例)、B で 100% (2/2 例) の結果が得られていますので、期待有効率を下記の如く設定することといたしました。

受傷後 4 週間後の ASIA 機能障害尺度 A 患者群	55.2%
受傷後 8 週間後の ASIA 機能障害尺度 A 患者群	49.1%
受傷後 12 週間後の ASIA 機能障害尺度 A 患者群	20.0%
受傷後 4 週間後の ASIA 機能障害尺度 B 患者群	79.0%
受傷後 8 週間後の ASIA 機能障害尺度 B 患者群	60.0%
受傷後 12 週間後の ASIA 機能障害尺度 B 患者群	60.0%

このときに、

受傷後 4 週間後の ASIA 機能障害尺度 A 患者群	9 例中 4 例以上
受傷後 8 週間後の ASIA 機能障害尺度 A 患者群	8 例中 3 例以上
受傷後 12 週間後の ASIA 機能障害尺度 A 患者群	10 例中 1 例以上
受傷後 4 週間後の ASIA 機能障害尺度 B 患者群	8 例中 6 例以上
受傷後 8 週間後の ASIA 機能障害尺度 B 患者群	8 例中 4 例以上
受傷後 12 週間後の ASIA 機能障害尺度 B 患者群	8 例中 4 例以上

の有効例が観察された時に、真の改善率が閾値改善率よりも高くなる確率は 0.95、有効例がその例数未満のときは期待改善率よりも小さくなる確率が 0.90 となると算出されます。

3. 「先進医療審査の事前照会に対する回答 3」問 4. にて、zone of partial preservation (ZPP) (部分的残存の領域) について指摘をしたところですが、「ZPP は C5 と考えられる」を「測定により ZPP は C5 であった」と変更したところのご回答を頂いたところです。ここで 1 点、確認させて下さい。

以前、ヒト幹の会議で「回復と ZPP (※) の関係がどうであったか」の趣旨の質問があり、その時は「ZPP は測定していない」との回答であったかと記憶しています。「脊髄損傷の研究で、ASIA (American Spinal Cord Injury) スコアリングシステムを使用していない？」と個人的には大変おどろいた記憶がありますが、以前の研究で ZPP は測定されていたのでしょうか？仮に私の記憶違いであればお詫び申し上げます。

※zone of partial preservation (ZPP) (部分的残存の領域)

神経損傷高位から遠位で、運動機能、知覚機能が部分的に残存している領域。多くの自然回復がこの領域でおこることが知られている。ASIA (American Spinal Cord Injury) スコアリングシステムでチェックすべき項目としてスコアリング表に掲載されている。

NEUROLOGICAL LEVEL <small>The most caudal segment with normal function</small>		R	L	COMPLETE OR INCOMPLETE? <small>Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5</small>	<input type="checkbox"/>	ZONE OF PARTIAL PRESERVATION <small>Caudal extent of partially preserved segments</small>		R	L
	SENSORY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				ASIA IMPAIRMENT SCALE	<input type="checkbox"/>	SENSORY
	MOTOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			MOTOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

(ASIA (American Spinal Cord Injury) スコアリングシステムの一部)

【回答】

ZPP に関しては副次評価項目に入っていないので解析・評価は行っていない、ということで回答させていただきました。しかし、患者の機能評価は ASIA (American Spinal Cord Injury) スコアリングシステムのスコアリング表を用いて行っており、ZPP もデータとして残しております。

4. 「先進医療審査の事前照会に対する回答3」問4. にて、骨髄液約 120ml から分離された単核球の移植に関する記載につき修正を指摘したところですが、それに対し「・・・従って、本研究の場合対象疾患数が多くないこともあり、いくつかの細胞数を検討し、次相以降（第 II 相）で最適化していくことはせず、安全性を最重視して、かつ、有効性が期待できる細胞数の移植による安全性の評価を目的としました。・・・」との趣旨のご回答を頂いたところです。

残念ながら、こちらも現時点ではご回答を承認できないと考えます。再度質問させていただきますが、先のご説明の論拠は以下の3点かと思えます。

- ①骨髄液 120ml から分離される単核球の数には個人差があります
- ②本研究の場合対象疾患数が多くない
- ③安全性を最重視

②と③については、今回は状況が変わった、進んだ研究になっています。また①の個人差があるので不明という論理は、最終投与製品が均一でないという意味でしょうか？必要な細胞数が投与されているかどうか？少なくとも投与した例の細胞数は推定できるようにサンプルをとるなりして検討することが不可能でしょうか？ご検討ください。

もともとの研究は平成 24 年に承認されていたとしても、研究が進んでいる以上、委員会での疑問点にはお答えいただきたいと思えます。

【回答】

すでに終了した Phase1-2 の結果より、実施例数が 10 例であったこともあり、移植細胞数と運動機能、知覚機能の改善に相関的なことは言えなかったことから、本臨床試験においても幅広くデータを収集することが必要と考え、「移植細胞数は 1.00×10^8 個から 1.00×10^9 個とする。ただし、移植細胞数が 1.00×10^8 個未満の細胞数であっても倫理的な観点から細胞投与を行い、得られたデータは参考データとして扱う。」とします。（臨床試験実施計画書 9.2.3 細胞移植へ追記、様式第 3 号・6. 治療計画・2.3 細胞移植へ追記）

なお、移植細胞数が 1×10^8 個未満の症例は、有効性解析集団から除く。

以上

第 42 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016 年 10 月 27 日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

「先進医療審査の事前照会事項に対する回答 6」に未回答である為、係る照会の各問に回答された上で、加えて以下の指摘事項にご回答下さい。

1. 脊髄損傷における麻痺の程度は、急性期にあつては脊髄浮腫などの二次的損傷が加わり最も重篤な麻痺状態にあります。ヒトでは脊髄の神経そのものの障害（一次的損傷）による麻痺の回復は期待できませんが、浮腫など二次的損傷は時間経過とともに軽減することから、二次損傷が関与した麻痺の部分は自然回復として観察されます。この自然回復は多くは受傷後 3 か月以内に起こり、その後は自然回復の可能性は急速に減少するため、治療効果の判定にあたってはこの自然回復の影響を考慮することが必須要件です。（具体的には対象患者とヒストリカルコントロールでの受傷からの時期をそろえる必要があります。例えば、慢性期または慢性期に近い症例でのヒストリカルコントロールを用い、急性期または急性期に近い症例を対象とすれば、治療効果を過大評価する懸念があります。）今回の申請書はこの受傷からの時期に対する検討が不十分と考えます。
2. 本技術の登録基準では、脊髄完全離断例は除外されています。その上で本技術を実施した際、そのモード・オブ・アクションが、例えば単純な神経保護なのか、離断した神経組織の再結合なのか、炎症反応の軽減阻止なのか、全く明確に示されていないため、現時点で出来る可能な範囲の説明を適切に加えるべきです。
3. 「因果関係がある『重度』な有害事象が 2 例発現した時点で、症例登録を一旦中断する」について、1 例の時点でなく、2 例発現まで待つ理由が不明確なため、合理的な説明を加えて下さい。
4. 本治療法は単核球による細胞治療であり、その有効性の判断にあたって、最終投与製品の単核球細胞数が不明であるという点は、本治療の最終ゴールを見据え改善の必要があります。「個人差があるため個数を明記することは不可能である」との回答は、今後の視点もなく不十分と考えます。

5. 閾値改善率と期待改善率の根拠、およびそれに従った目標症例数の設定根拠については、再検討が必要と考えます。
6. 様式第9号の定める実施体制では、「日本形成外科学会専門医」を擁する形成外科であれば単独で本技術を実施可能な取り決めとなっており、実際今回の申請医療機関は形成外科単独での申請となっています。しかし日本形成外科学会に確認したところ、係る専門医の要件には脊髄損傷についての知識・技能習得は含まれていないとの見解であったため、形成外科単独での申請の場合には、それに加えて整形外科領域の専門医資格或いは整形外科医師の参画を必須とすべきと考えます。また、リハビリの品質が問われる技術であるため、理学療法士等の要件も加えるべきと考えます。
7. 同意説明文書に、急性期に起こりえる脊髄損傷に係る臨床症状の自然回復について記載されていないため、適切に記載を加えることが必要です。

【回答】

1. 回答6-2 参照
2. 動物実験結果より、骨髄由来単核球を脳脊髄液中に投与すると、脳脊髄液内の HGF 濃度が上昇し、TNF- β の濃度が低下することが分かりました。また、組織学的には、脊髄損傷部のニューロンのアポトーシスが抑制され、損傷部の軸索数が多いことが分かりました。よって、われわれの研究からは骨髄由来単核球は脊髄損傷の慢性期ではなく急性亜急性期に有効であることが予想されます。
以上の内容を臨床試験実施計画書・4. 背景と根拠に追加しました（4 ページ4-1 1 行）。
3. 回答6-1 参照
4. 回答6-4 参照
5. 回答6-2 参照
6. 「形成外科単独での申請の場合、整形外科、脳神経外科、神経内科、救急医学科のいずれかの医師の参加を必要とする」と様式第9号・Ⅱ. 医療機関の要件・その他に追記しました。
「リハビリテーションセンター（理学療法部）あるいはそれと同等の部署が存在し理学療法士あるいは作業療法士が適切なりハビリテーション指導を行えること」と様式第9号・Ⅱ. 医療機関の要件・その他に追記しました。
7. 同意説明文書（2 ページ 13-14 行）に、急性期に起こりえる脊

髄損傷に係る臨床症状の自然回復について下記の下線部の記載を追記しました。

「このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。また、損傷した部位やその程度にもよりますが、ある程度までは自然に回復してくる場合もあります。しかし一方ではほとんど回復しないこともあります。現在の医学では自然回復の程度を正確に予測することはできません。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年11月26日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 試験実施計画書 14.1 目標症例数の設定根拠について、
- 1) (2) 期待改善率の設定根拠の文章から、先行研究の結果からどのようにして本試験の期待改善率が設定されたかが理解できませんので、説明を追加願います。
- 2) ASIA A と B を別々に評価することは問題ないと思いますが、さらに受傷後 4 週間後、8 週間後、12 週間後の各グループで有効かどうかの決定をした場合、結果の解釈が難しくなる可能性（例えば、4 週間後と 12 週間後では有効、8 週間後では無効など）があると思います。各グループへの登録割合を定めて総合的に判断するようなデザインと比較してこのデザインを選択した理由をお教え願います。
- 3) 標本サイズ計算（Whitehead ら、2008）の際、例えば、ASIA A の受傷後 12 週間後の場合、10 例では規準を満たしますが、11 例～16 例ではこの規準を満たさず 17 例以上では満たします。この場合、通常は必要標本サイズを 17 例と設定しますが、10 例と設定した理由をお教え願います。これは他のグループすべてに共通です。

【回答】

- 1)
プロトコルで期待改善率の設定根拠が不明確でしたので以下様に改めて期待改善率を再設定いたします。

先行する研究では、ASIA 機能障害尺度 A で 20% (1/5 例)、B で 60% (3/5 例) の結果が得られており、このうち受傷後 12 週以内では ASIA 機能障害尺度 A で 100% (1/1 例)、B で 100% (2/2 例) であった。この結果より事前分布を一様分布として得られる事後分布の 70% 確信区間の下限より受傷後 8 週までの期待改善率を設定し、ASIA 機能障害尺度 A で 54.8%、B で 66.9% とした。

なお今回、照会事項2（2016年11月8日付）の指摘に基づき、本試験では受傷後12週では適切なヒストリカルデータが無くまた、症例の集積も困難であることから、受傷後12週を対象とした検討は実施しないことにいたしました（照会事項2回答参照）。

2)

海外の脊髄損傷患者を対象とした臨床試験の報告から、受傷後4週間後、8週間後の改善率は、ASIA Aでは21.5%、15.1%、ASIA Bでは44.6%、25.0%と大きな違いがあり、ASIA機能障害度別、受傷後の細胞治療開始までの期間別に結果を解釈する必要があると考えたためです。また、本試験実施施設では、ASIA機能障害度別に細胞治療開始までの期間別の患者数を予測することが難しいために、この試験ではASIA機能障害度毎に受傷後の細胞治療開始までの期間別の登録患者を定めました。

3)

ご指摘のとおりですので、ASIA機能障害尺度AとBの受傷後4,8週ごとの観察患者数と必要な成功例数を以下のように改定し、同様にプロトコルの修正を行います。

(1) ASIA機能障害尺度A

	閾値改善率	期待改善率	$\eta=0.95$ 、 $\zeta=0.9$ 以上の条件を満たす例数	成功例数
受傷後4週間後	21.5%	54.8%	14例	6例
受傷後8週間後	15.1%	54.8%	10例	4例

(2) ASIA機能障害尺度B

	閾値改善率	期待改善率	$\eta=0.95$ 、 $\zeta=0.9$ 以上の条件を満たす例数	成功例数
受傷後4週間後	44.6%	66.9%	39例	23例
受傷後8週間後	25.0%	66.9%	7例	4例

以上

先進医療審査の事前照会事項(中村技術専門委員)に対する回答2

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年11月26日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

脊髄損傷の臨床研究に麻痺の自然回復があること、自然回復には受傷からの期間と評価時の重症度が影響することが取り入れられたことは、日本の脊髄損傷の治療研究にとって良かったと考えます。

また、投与する細胞の数に関する記載、設定根拠、有害事象が発生した時の一旦中止について、改善していると考えます

その意味でなお幾つかの改善が必要と思います。

1. 試験実施計画書 P30

4週、8週時に対する尺度1以上の改善率は Benzel Scale を用いて計算されており妥当だと思いますが、実際にどの数字を使用したのかをご説明ください。

【回答】

引用した supplementary data を下記に記載し、使用したデータを黄色塗で示した。

Analysis of Benzel grade change from the Sygen database

This analysis shows the change in Benzel grade for patients, with the starting point of the study recalculated at 0,4,8,16 weeks. We would like to know, for example, if a patient is Cervical ASIA A at about 48 hrs (per Sygen entry), what is the likelihood of being rated ASIA A or B or C at 4, or 8, or 16, or 26 and 52 weeks? If still graded at 4 weeks as ASIA A, what is the likelihood of being ASIA A, B, or C at 8, 16, 26, and 52 weeks. If graded at 8 weeks as ASIA A ..etc. We would also like to know this information for those who are ASIA B subjects at

0-4-8-etc...weeks. Finally, we would like to see the same information for the Thoracic A and B groups.

Benzel Scale - by baseline ASIA

(entry indicates number of patients)

Baseline ASIA	Follow-up Benzel	Week 4	Week 8	Week 16	Week 26	Week 52
Cervical A	1	252	221	202	202	188
	2	29	39	43	47	33
	3	13	21	20	27	25
	4		3	10	10	10
	5		1	2	5	7
	6			1	2	2
	7					
	Total		294	285	278	293
Cervical B	1	9	8	6	7	5
	2	49	34	28	25	23
	3	28	25	19	20	11
	4	5	8	12	12	9
	5	4	16	19	16	19
	6		1	6	13	16
	7	1	1	3	6	6
	Total		96	93	93	99
Thoracic A	1	131	126	114	121	118
	2	4	10	11	11	8
	3	1	1	6	4	6
	4	1	1	1	1	
	5				2	3
	6					
	7					
	Total		137	138	132	139
Thoracic B	1	2	1	1		
	2	9	6	2	2	2
	3	2	5	5	5	3
	4	1	1	1	3	1
	5		1	2	4	6

6					1
7					
Total	14	14	11	14	13

Benzel Scale - by Week 4 Benzel

(entry indicates number of patients)

Week 4 Benzel	Follow- up Benzel	Week 8	Week 16	Week 26	Week 52
Cervical 1	1	221	202	193	183
	2	17	22	33	21
	3	8	12	17	16
	4	1	3	3	4
	5				2
	Total		247	239	246
Cervical 2	1	3	2	5	4
	2	53	44	36	32
	3	15	13	19	11
	4	1	7	8	8
	5		4	3	7
	6			2	3
	7			1	
Total		72	70	74	65
Cervical 3	1	1			
	3	22	12	8	6
	4	6	9	8	5
	5	11	15	15	15
	6		4	9	12
Total		40	40	40	38
Cervical 4	4	1	1		
	5	3	2	1	1
	6		1	2	2
	7		1	2	2
Total		4	5	5	5
Cervical 5	5	3			
	6	1	2	2	1
	7		1	1	2
Total		4	3	3	3
Cervical 7	7	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1
Thoracic 1	1	123	112	116	114

	2	7	10	11	8
	3	1	3	3	5
	4			1	
	5				1
	Total	<i>131</i>	<i>125</i>	<i>131</i>	<i>128</i>
Thoracic 2	1		1		
	2	9	3	2	2
	3	4	7	5	3
	4			2	1
	5			3	4
	6				1
	Total	<i>13</i>	<i>11</i>	<i>12</i>	<i>11</i>
Thoracic 3	1	1		1	1
	3	1	1		
	4	1	1	1	
	5		1	1	2
	Total	<i>3</i>	<i>3</i>	<i>3</i>	<i>3</i>
Thoracic 4	4	1	1		
	5	1	1	2	2
	Total	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>2</i>

Benzel Scale - by Week 8 Benzel

(entry indicates number of patients)

Week 8 Benzel	Follow- up Benzel	Week 16	Week 26	Week 52
Cervical 1	1	194	185	172
	2	12	24	17
	3	8	9	8
	4			2
	Total	214	218	199
Cervical 2	1	5	8	8
	2	52	46	37
	3	8	12	11
	4	4	4	5
	5		1	1
	6		1	1
Total	69	72	63	
Cervical 3	1	1		1
	2	4	1	
	3	20	20	15
	4	11	12	7
	5	9	11	17
	6		1	2
Total	45	45	42	
Cervical 4	1		1	1
	3	1		
	4	5	1	
	5	4	5	4
	6	1	3	5
	7		1	
	Total	11	11	10
Cervical 5	4	1	1	1
	5	8	3	2
	6	6	10	10
	7	1	2	3
Total	16	16	16	
Cervical 6	7	1	1	1

	Total	1	1	1
Cervical 7	7	1	1	1
	Total	1	1	1
Thoracic 1	1	112	117	115
	2	6	6	5
	3	1	1	1
	Total	119	124	121
Thoracic 2	1	2	1	1
	2	5	7	5
	3	8	3	4
	4		2	1
	5		2	4
	Total	15	15	15
Thoracic 3	2	1		
	3	2	3	2
	4	1	2	
	5		1	2
	6			1
	Total	4	6	5
Thoracic 4	4	1		
	5	1	2	2
	Total	2	2	2
Thoracic 5	5	1	1	1
	Total	1	1	1

2. 試験実施計画書 P31

12 週については住田論文を引用しておりますが、この論文は重要な麻痺の判定時期に関する情報がないので、この研究には使用できないと考えます。受傷から退院までの期間から一般的に 12 週と考えることは根拠がありません。

12 週については Benzel Scale のデータを用いて推定することを検討してはいかがでしょうか。

【回答】

住田論文を本研究には使用できないということであれば、非常に残念であるが、受傷後 12 週の脊髄損傷患者を対象に入れられない方向で研究計画を変更する。

もし、受傷後12週(3ヶ月)、もしくは3ヶ月以降の脊髄損傷患者のヒストリカルデータ若しくは文献をご存じであれば、ご教示いただきたい。

3. 試験実施計画書P8

「リハビリテーションの専門家など」との記載はあいまいですので、職種を明確にしてください。

【回答】

リハビリテーションの専門家（リハビリテーション科専門医師）に変更する。

以上

先進医療審査の事前照会事項(松山構成員)に対する回答3

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年11月26日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 施設基準について、先進医療実施届出書様式9号の医療機関の要件「その他」に、「形成外科単独での申請の場合、整形外科、脳神経外科、神経内科、救急医学科のいずれかの医師の参加を必要とする」とあるが、本来であれば、形成外科はこの領域の専門医ではない。常勤医師である整形外科、あるいは脳神経外科医（各々専門医）による申請を必須とすべきだと考えるがいかがか。

【回答】

本来であれば、形成外科は脊髄損傷の領域の専門医ではないので、先進医療実施届出書様式9号の「実施責任医師の要件」の「診療科」から「形成外科」、「資格」の「日本形成外科学会専門医」を削除する。また、「医療機関の要件」の「診療科」において、「形成外科」を削除する。

また、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）の記載において、下記のように変更する。

変更前

「形成外科単独での申請の場合、整形外科、脳神経外科、神経内科、救急医学科のいずれかの医師の参加を必要とする。」

変更案

「北野病院は当該技術の指導医療機関となるため形成外科医師鈴木義久が実施責任者として実施可能とする。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(中村技術専門委員)に対する回答4

先進医療技術名：骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する治療

2016年12月12日

所属・氏名：北野病院 鈴木義久

1. 受傷後12週の患者の自然経過の回復率の根拠として、住田論文を使用している設定は適さないとと思われる。「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」の2.にあるように、住田論文を使用せず、受傷後12週の脊髄損傷患者を対象に入れない方向で研究計画を変更すべきだと考えるがいかがか。

もしくは、BenzelScale8週のデータには26週だけでなく16週と、52週までの経過が知られているので、これらの数字を利用することで妥当な推計値を得て、12週を実施することも可能性があるが、いずれにしても計画の変更が必要ではないか。

【回答】

BenzelScale8週のデータの16週、26週および52週の経過データを用いて検討を行いましたが、多くの症例が必要となり、現実的ではないと判断し、受傷後12週の脊髄損傷患者を対象に入れない方向で検討します。

以上