

(別添様式第3-1号)

高度医療の名称	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
適応症	軟骨無形成症などの骨系統疾患、下肢長不等により骨延長術の適応のある症例
内容	<p>(先進性)</p> <p>著しい低身長あるいは脚長差を有する疾患に対して骨延長術は有効な治療法であるが、緩序に延長することが必須なため治療期間は長期にわたる。長期間の治療期間中には、感染や関節拘縮、仮骨形成不全などさまざまな合併症が生じやすい。骨延長術に伴う合併症は、ほとんどが延長部位の仮骨形成不全に由来する。したがって、延長部位の骨形成をいかにして促進させるかが骨延長術正否の鍵となる。</p> <p>骨延長術における骨形成促進に関して、組織工学的手法を用いた細胞移植の併用はこれまでに報告がない。骨延長術における治療期間の短縮を目的として、骨形成能を有する骨髄間葉系幹細胞と、細胞増殖因子を豊富に含む多血小板血漿による組織工学的手法を用いた骨再生療法を開発した。本法は侵襲が小さく安全性も高いことに加え、有効な仮骨形成が獲得でき、治療期間の短縮が期待できる先進性の高い医療技術と考える。</p> <p>(概要)</p> <p>骨延長術時に骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清含有の骨芽細胞誘導培地にて3週間培養し骨芽細胞へ分化誘導する。多血小板血漿は移植前日に自己静脈血より遠心分離により精製する。培養細胞の安全性を確認後、培養細胞と多血小板血漿を混合してトロンビン、カルシウムとともに骨延長部位に注射により移植して、早期に骨形成を促す治療法である。</p> <p>(効果)</p> <p>本院で施行した骨髄細胞移植を併用しない従来の骨延長術は35例68肢であり、平均のHealing Index (1cm延長するのに要する期間)は低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ37.7日/cm、69.4日/cmであった。一方、本法を併用した骨延長術41例74肢の平均Healing Indexは低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ31.0日/cm、37.1日/cmであり、治療期間は著明に短縮した。低身長症では、平均で9cmの延長を行っているので、Healing Indexが6.7日/cm (37.7-31.0)と小さくなると6.7日/cm×9cm=60.3日すなわち約2カ月の治療期間が短縮することとなる。</p> <p>本法では骨髄細胞、多血小板血漿ともに自家組織であるため、感染や免疫反応の危険性が少なく安全性が高い。さらに、注射による移植であるためきわめて侵襲が少ない。本法は、骨形成を促進する新しい低侵襲治療法として、従来の同種骨あるいは自家骨移植の代用となり得る可能性を秘めている。</p> <p>(高度医療に係る費用) 360,900円</p>
申請(調整)医療機関	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

【別添】「軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する
培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術」の被験者の適格基準及び選定方法
(申請書類より抜粋)

骨欠損のため骨延長術を要する 30 歳以下の症例が適応となる。

具体的には軟骨無形成症、軟骨低形成症などの各種骨系統疾患に伴う著しい低身長の症例、あるいは外傷や先天性疾患による左右の下肢長差を有する症例である。

ただし、 $-3SD$ 以上の低身長症例、3cm 未満の脚長差を有する症例は除外する。

またスクリーニング検査により、HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBV 抗原陽性、梅毒トレポネーマ陽性など、ウィルス感染症（キャリアを含む）を有する症例も除外する。

また、精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と思われるもの、および 200ml 採血の安全性を考慮して体重 20kg 未満の症例も除外する。

適格基準を満たすものに説明文書に基づいて説明し、同意を得たのちに当試験に参加する。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例 に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" 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	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 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、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 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="text-align: center; margin: 10px 0;"> [</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 ・ 否 コメント: 従来の方法に比べて有効性が高く、低侵襲の上に安全性も確認 されており、十分に先進技術・医療に値する技術である。

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

「軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術（高度医療整理番号 035）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・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. 高度医療の概要

高度医療の名称：軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術	
適応症：軟骨無形成症などの骨系統疾患、下肢長不等により骨延長術の適応のある症例	
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>著しい低身長あるいは脚長差を有する疾患に対して骨延長術は有効な治療法であるが、緩序に延長することが必須なため治療期間は長期にわたる。長期間の治療期間中には、感染や関節拘縮、仮骨形成不全などさまざまな合併症が生じやすい。骨延長術に伴う合併症は、ほとんどが延長部位の仮骨形成不全に由来する。したがって、延長部位の骨形成をいかにして促進させるかが骨延長術正否の鍵となる。</p> <p>骨延長術における骨形成促進に関して、組織工学的手法を用いた細胞移植の併用はこれまでに報告がない。骨延長術における治療期間の短縮を目的として、骨形成能を有する骨髄間葉系幹細胞と、細胞増殖因子を豊富に含む多血小板血漿による組織工学的手法を用いた骨再生療法を開発した。本法は侵襲が小さく安全性も高いことに加え、有効な仮骨形成が獲得でき、治療期間の短縮が期待できる先進性の高い医療技術と考える。</p> <p>(概要)</p> <p>骨延長術時に骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清含有の骨芽細胞誘導培地にて3週間培養し骨芽細胞へ分化誘導する。多血小板血漿は移植前日に自己静脈血より遠心分離法により精製する。培養細胞の安全性を確認後、培養細胞と多血小板血漿を混合してトロンビン、カルシウムとともに骨延長部位に注射により移植して、早期に骨形成を促す治療法である。</p> <p>(効果)</p> <p>本院で施行した骨髄細胞移植を併用しない従来の骨延長術は35例68肢であり、平均のHealing Index（1cm延長するのに要する期間）は低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ37.7日/cm、69.4日/cmであった。一方、本法を併用した骨延長術41例74肢の平均Healing Indexは低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ31.0日/cm、37.1日/cmであり、治療期間は著明に短縮した。低身長症では、平均で9cmの延長を行っているので、Healing Indexが6.7日/cm（37.7-31.0）と小さくなると6.7日/cm×9cm=60.3日すなわち約2カ月の治療期間が短縮することとなる</p> <p>本法では骨髄細胞、多血小板血漿ともに自家組織であるため、感染や免疫反応の危険性が少なく安全性が高い。さらに、注射による移植であるためきわめて侵襲が少ない。本法は、骨形成を促進する新しい低侵襲治療法として、従来の同種骨あるいは自家骨移植の代用となり得る可能性を秘めている。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>360,900円</p>	
申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成23年7月13日(水) 16:00～17:00

(第25回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第25回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第25回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

名古屋大学医学部附属病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、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結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 035)

評価委員 主担当：竹内
副担当：金子 副担当：佐藤 技術委員：越智、松山

高度医療の名称	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	骨延長術時に骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清下で培養し骨芽細胞へ分化誘導する。 細胞の安全性を確認後、自己血より精製した多血小板血漿とともに骨延長部位に移植し、早期に骨形成を促す治療法である。

【実施体制の評価】 評価者：金子

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。)		
PRPをスcaffordと細胞増殖因子として用いる点が斬新であり、先行する臨床研究において良好な成績が得られている。治療期間の短縮、合併症の軽減が期待でき、臨床に直結する有望な研究である。別添の質疑応答を経て、問題点が解消されたので、適とする。		
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。)		

【実施体制の評価】 評価者：越智

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 2002 年より培養骨髄細胞と PRP にトロンビンとカルシウムを加え移植する方法で骨延長術（40 肢 70 骨以上）の治療にかかる期間の短縮を行い、その有効性と安全性の実績を有している。		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 我が国における骨再生の臨床研究を牽引する素晴らしいプロトコールだと思います。実施にあたり、問題となりそうな点については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、疑義が解消されたので「適」とします。		
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：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 当初、説明文書の項目名、小児用説明文書の内容、同意書における小児のいわゆるアセント欄など、いくつか気になる点があったが、事務局を通じてやりとりをした結果、すべて改善された。 患者相談等の対応についても、適当であると考えている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
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。）		

【プロトコールの評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 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
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：本臨床試験では、無作為化比較試験実施は適切ではなく、ヒストリカルコントロールとの比較試験は適切であると判断致します。症例数設定根拠では、35例68骨データから算出されており、治療細胞の均一化等を考慮し、独立データモニタリング委員会が設置され、本試験のデザイン（症例数、被験者の背景）、有効性、安全性が検討され、本試験継続が審議されることは重要であると判断いたします。		
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。）		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

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		予定試験期間		
実施条件： 本臨床研究に参加される被験者の背景因子がばらつく可能性があるため、5症例毎に高度医療事務局に報告して頂くこととする。必要に応じて、高度医療評価会議に報告し、同会議において評価を行う。				
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。）				

高度医療 035 に対する第 25 回高度医療評価会議における指摘事項に対する回答

高度医療技術名：

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

平成 23 年 9 月 1 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 鬼頭浩史

1. 効果安全性評価委員会及び独立データモニタリング委員会の役割を明確にし、メンバーも含め再考すること。

【再考の際、考慮していただきたい事項】

- ・全く試験に関連していない(独立した)先生にみていただいて判断していただくこと。
- ・同一整形外科で診療グループが違うだけの助手の先生では問題があること。
- ・独立データモニタリングで判断された内容を高度医療事務局に報告していただくこと。
- ・2つの委員会を併存させるのは、かえって権限等々で混乱をまねき、運営のときに混乱するのではないか。

2. 高度医療評価会議事務局に5症例毎に報告すべき事項としては、安全性に関わる事項と登録された被験者の背景因子に関わる事項が考えられる。1. の検討結果によって効果安全性評価委員会/独立データモニタリング委員会に報告する事項・時期等が確定されるが、あわせて、高度医療評価会議事務局に報告する内容等についても予め手順を定めておくこと。

1：ご指摘ありがとうございます。別添1のとおり委員を見直し委員会を1本化しました。

2：ご指摘ありがとうございます。別添2の独立データモニタリング委員会運営概要のとおり運営体制を構築しております。

3. 第25回高度医療評価会議時資料1-3「質問事項への回答」に記載されている解析方針などは、そもそも臨床試験実施計画書（治療計画）に記載すべきことである。一部は臨床試験実施計画書 p12 に記されているが、回答内容から漏れがあるため、適宜臨床試験実施計画書を改訂すること。

【改訂の際、考慮していただきたい事項】

- ・本試験はランダム化比較試験では無く、ヒストリカルコントロール(外部対照)の情報と本臨床試験の情報とを比較するものである。そのため、外部対照の集団と本試験の集団との間の比較可能性がなければ、治療効果の比較は困難である。資料1-3の(1)、(2)で指摘されていることはまさにこの点についてであり、この点を踏まえ解析方法を明確にする必要がある。具体的には、①比較可能性を確認するための集計・解析、②主たる仮説を検証するための解析（及び(4)で記されている結果の解釈）、③探索的解析の3つに区別して、各々の解析対象となる集団を明記すると共に解析方法を記すことを勧める。
- ・「手術時年齢、延長量、Healing Index」等を挙げ「有意差検定をもって有効性を評価」とされているが、「手術時年齢」の外部対照と本試験データとの有意差は治療効果を示すものではない。解析の目的を明確にする必要がある。また、「大腿骨延長、下腿骨延長に分けて（略）延長部位による治療効果を判定する」と記されているが、これは単なる探索的解析として行うものなのか、大腿骨延長例と下腿骨延長例とが混在した集団同士では比較可能性の観点から不適切なために分けて比較するのかを明確にすべきであり、かつ資料1-3の(4)に記されている比較可能性に影響を与え得る他の要因に関する記載が臨床試験実施計画書（治療計画）に欠けているので盛り込む必要がある。
- ・これらを記した上で、もしも②の主たる仮説を検証するための解析が本試験に登録される患者さんの一部に基づく解析になるのであれば、本試験の検出力が十分であるのか否かを確認する必要が生じる。解析方法を明確にすることに伴って臨床試験実施計画書（治療計画）p11-12の目標数の設定根拠の記載事項・検討内容に変更が必要になるようであれば、あわせて改訂されたい。
- ・なお、資料1-3の(1)で論文（Hamajima, N. et al. J Clin Epidemiol 47(9):971-975, 1994）を引用して「データがすべてそろっているコントロール群が存在する場合、matched controlによる解析の必要性は乏しい」と主張されておられるが、この論文は「ケース・コントロール研究」において既に「比較可能」と見なしうるコントロールが存在する場合の議論がなされているものであって、ヒストリカルコントロール（外部対照）との比較可能性そのものが問われている今回の議論においては不適切な引用である。
- ・臨床試験実施計画書（治療計画）の記載変更に伴い、特に②の主たる仮説を検証するための解析及び結果の解釈については、高度医療申請様式第3号への反映もしていただきたい。

- ・提出されている臨床試験実施計画書（治療計画）は「作成年月日：平成 21 年 8 月 17 日」となっているが、その後に改訂された内容を含むものと思われる。実施計画書の日付、改訂履歴は逐次更新すること。
- ・回答にあたって、変更箇所を記した新旧対照表をつけること。

3：ご指摘ありがとうございます。治療計画を見直しました。また治療計画の見直しに伴い、申請書の様式 3 号も変更しました。修正した治療計画、申請書様式 3 号及び新旧対照表を送付しますのでよろしくご査収願います。

効果安全性評価委員会と独立モニタリング評価委員会について

本臨床研究“軟骨無形性症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術”において、

効果安全性評価委員会の役割は、臨床研究の継続の適否、臨床研究実施計画書の変更を審議することを目的として、臨床研究の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な頻度で評価することを目的としている。

一方、独立モニタリング委員会は5症例毎に別途、安全性、有効性を審議し臨床試験の継続を審議する委員会である。

効果安全性評価委員会と独立モニタリング委員会は、その目的においては若干異なるものの安全性・有効性の審議・臨床試験の継続の審議という点で同じであるため、独立モニタリング委員会のメンバーを外部委員だけとし独立性を担保し、そのメンバーを、

①：名古屋市立大学病院 整形外科 教授 大塚隆信（委員長）

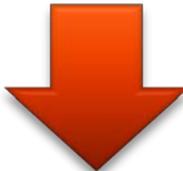
②：名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三

③：あいち小児保健医療総合センター 整形外科 部長 服部 義

④：名古屋市立大学医学部 公衆衛生学 准教授 小嶋雅代（生物統計専門家）

に見直すことにより効果安全性評価委員会の役割と独立モニタリング委員会の役割の両委員会の役割を果たす独立データモニタリング委員会に1本化することとする。

《 独立データモニタリング委員会の運営概要 》



骨延長器除去後3ヶ月で治療効果に影響を与える背景因子、Healing Index および合併症の頻度をt検定等で解析。
5症例毎に独立データモニタリング委員会に報告！！



独立データモニタリング委員会

委員メンバー

名古屋市立大学病院	整形外科 教授 大塚隆信 (委員長)
名古屋医療センター 小児科	部長 堀部敬三
あいち小児保健医療総合センター	整形外科 部長 服部 義
名古屋市立大学医学部 公衆衛生学	准教授 小嶋雅代 (生物統計専門家)



報告されたデータ及び結果をもとに安全性及び有効性を評価し試験継続の可否を審議する。
審議結果については、研究責任者へ報告すると共に翌月までに厚生労働省へ報告する。



◆ 審議結果
研究責任者に報告

◆ 審議結果
厚生労働省へ報告

平成 23 年 8 月 29 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 鬼頭浩史

申請課題名：軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
文 書 名：治療計画

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
治療計画 作成年月日	作成年月日:平成 21 年 8 月 17 日	平成21年8月17日 改定 平成23年6月30日 改定 平成23年7月 5日 改定 平成23年7月 6日 改定 平成23年8月10日 改定 最終改定年月日:平成 23 年 8 月 29 日	高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応
治療計画 9-1. 比較対象 (コントロール)	以前当施設で施行された	これまでに当施設で施行された	高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応

<p>治療計画 9-2. 調査項目</p>	<p>コントロール群、細胞移植群両群において手術時年齢、延長部位（大腿骨、下腿骨）、延長量およびHealing Index を調査する。延長量は単純レントゲンにて延長部位を計測することにより算出する。</p>	<p>コントロール群、細胞移植群両群において手術時年齢、延長部位（大腿骨、下腿骨）、延長量、Healing Index および追加治療を要する合併症の有無を調査する。延長量は単純レントゲンにて延長部位を計測することにより算出する。</p>	<p>高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応</p>
<p>治療計画 9-5. 有効性の 判定方法および 判定時期</p>	<p>手術時年齢、延長量、Healing Index および合併症の頻度を Mann-Whitney <i>U</i> test を用いてコントロール群、細胞移植群で統計学的に比較して有意差検定を行う。なお、延長量に大きな差を認めることが予想されるため、比較は低身長症例、脚長不等症例別々に施行する。手術時年齢と延長量に両群間で有意な差がなく、Healing Index あるいは合併症の頻度が細胞移植群で有意に小さい場合をもって、本試験を有効と判定する。さらに、延長部位（大腿骨延長、下腿骨延長）別に上記の各種パラメーター（手術時年齢、延長量、Healing Index、合併症の頻度）を両群間で統計学的に比較検討し、延長部位による治療効果も合わせて判定する。有効性の判定時期は、骨延長器除去後3ヶ月時点とする。なお有効性判定のちも、小児症例に関しては骨成熟時まで、成人の症例に関しては、延長部位のリモデリングが完成するまで（延長部が完全に髄腔化するまで）フォローアップを継続する。</p>	<p>治療効果に影響を与える背景因子として、手術時年齢、延長量、延長部位（大腿骨、下腿骨）、疾患（低身長症例、脚長不等症例）が挙げられる。ヒストリカルコントロールとの比較可能性を確認するため、これら背景因子をコントロール群と細胞移植群において統計学的に比較、解析する。背景因子に両群間で差を認めない場合には、Healing Index および合併症の頻度を t 検定（two sample test）にて統計学的に解析して有意差検定を行い、Healing Index あるいは合併症の頻度が細胞移植群で有意に小さい場合をもって本試験を有効と判定する。背景因子のいずれかに両群間で有意な差を認める場合には、重回帰分析により背景因子による影響を補正したのちに有効性を判定する。さらに、延長部位別（大腿骨延長、下腿骨延長）や疾患別（低身長症例、脚長不等症例）の治療効果についても探索的解析を加え、細胞移植の有効性を検討する。</p>	<p>高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応</p>
<p>治療計画 12-3. 解析方法</p>	<p>培養骨髄細胞移植を併用した群と併用していない群において手術時年齢、延長量、Healing Index、合併症の頻度を Mann-Whitney <i>U</i> test を用いて統計学的に比較し、有意差検定をもって本試験の治療効果を判定する。さらに大腿骨延長、下腿骨延長に分けて、上記パラメーター（手術時年齢、延長量、Healing Index、合併症の頻度）を両群間で統計学的に比較検討し、延長部位による治療効果を判定する。</p>	<p>まず、治療効果に影響を及ぼすと思われる背景因子（手術時年齢、延長量、延長部位、疾患）につき、培養骨髄細胞移植を併用した群とヒストリカルコントロールにおいて比較可能性を検討する。背景因子に両群間で有意な差を認めない場合には、Healing Index および合併症の頻度を t 検定（two sample test）を用いて両群間で統計学的に比較し、有意差検定をもって本試験の治療効果を判定する。背景因子に両群間で差を認める場合には、重回帰分析により背景因子の影響を補</p>	<p>高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応</p>

		正して効果判定を行う。さらに探索的解析として、延長部位別（大腿骨延長、下腿骨延長）による治療効果、疾患別（低身長症例、脚長不等症例）による治療効果についても検討を加える。	
--	--	---	--

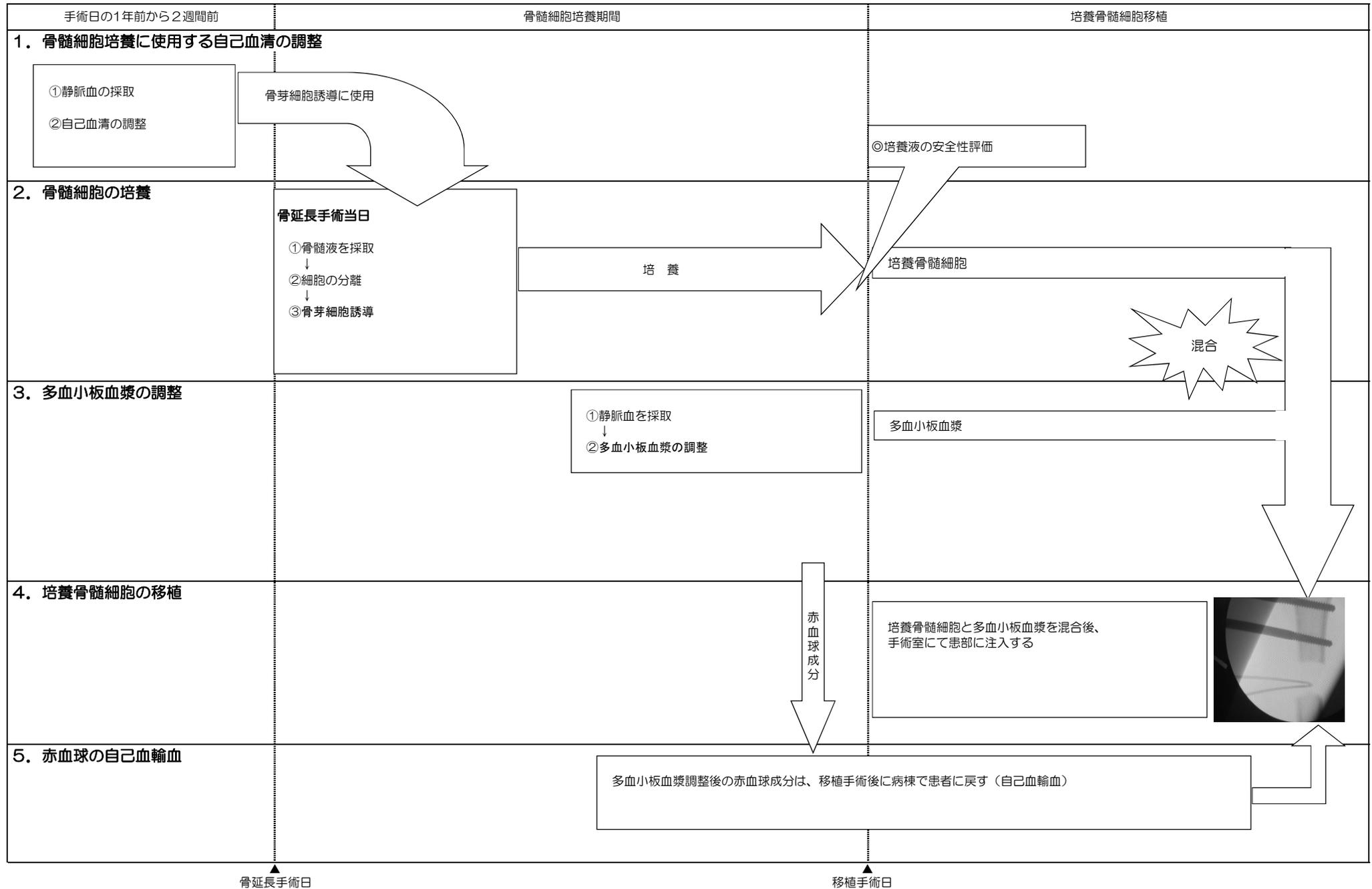
平成 23 年 8 月 29 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 鬼頭浩史

申請課題名：軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
文 書 名：高度医療申請書様式第 3 号

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
高度医療申請書様式第 3 号 7. 有効性及び安全性の評価	Healing Index を Mann-Whitney U test を用いて統計学的に比較し、有意差検定をもって細胞移植による治療効果を評価する。	Healing Index を t 検定 (two sample test) を用いて統計学的に比較し、有意差検定をもって細胞移植による治療効果を評価する。 治療成績に影響を及ぼすと思われる背景因子（手術時年齢、延長量、延長部位および疾患）が両群間で有意な差を認めた場合には重回帰解析を行い、背景因子の影響を補正して治療効果を判定する。さらに、それぞれの背景因子に関する探索的解析も追加して、有効性を総合的に判定する。	高度医療評価会議における指摘事項への対応

培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術の概要

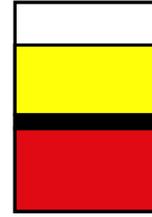




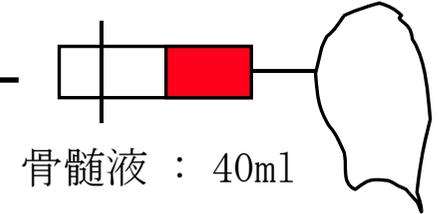
デキサメサゾン
+ β グリセロリン酸
アスコルビン酸



単核細胞



遠心

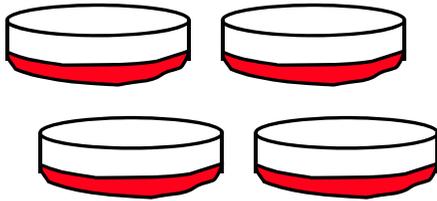


骨髓液 : 40ml

3週間培養

継代 :

5000 cells/cm²



骨芽細胞



トロンビン&カルシウム

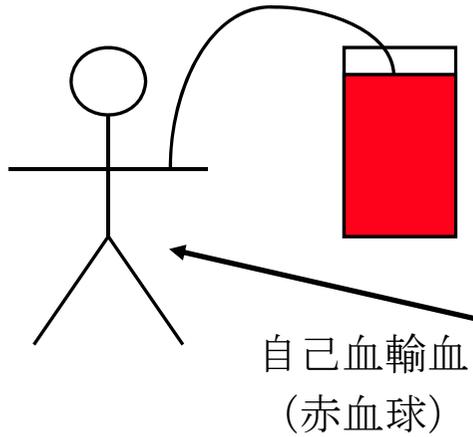
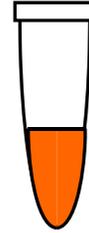
体内でゲル化



静脈血 : 200ml

多血小板血漿

混合



自己血輸血
(赤血球)

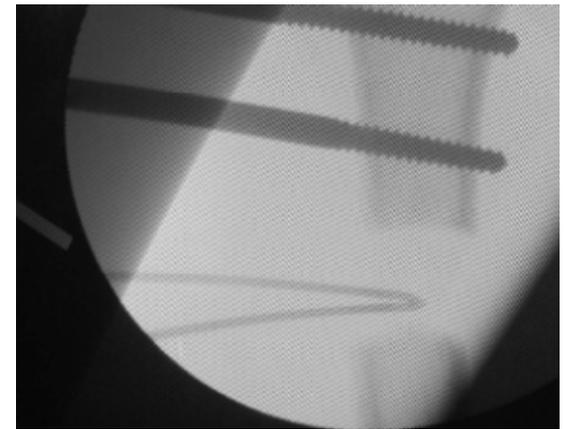
弱遠心



上清除去

強遠心

血小板沈殿



薬事承認申請までのロードマップ

試験薬名：骨髄由来骨形成細胞・担体複合体

適応疾患：骨系統疾患による低身長症例および下肢長不等例



欧米での現状

薬事承認：米国（有・~~無~~） 欧州（有・~~無~~）

ガイドライン記載：（有・~~無~~） 進行中の臨床試験（有・~~無~~）

当該高度医療における

- ・ 選択基準：-3SD以下の低身長例および3cm以上の下肢長不等例
- ・ 除外基準：30歳以上、体重20kg未満、精神病および精神症状の合併、HIV抗体、HCV抗体、HBV抗体陽性、梅毒陽性
- ・ 予想される有害事象：移植部位の感染、血液製剤による過敏症

申請に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療
または臨床開発の追加を検討