

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧12）

評価委員 主担当： 松山
副担当： 平川 技術専門委員： —

先進医療 の名称	自家嗅粘膜移植による脊髄再生治療
申請医療 機関	大阪大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>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。</p> <p>○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</p> <p>○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)）</p> <p>○目標症例数：</p>

	<p>10例(登録症例数：6例)</p> <p>○試験期間： 2016年4月～2022年3月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果</p> <p>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。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>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。</p> <p>○結論</p>

	<p>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。</p> <p>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。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000019694

主担当： 松山構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input checked="" type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 症例数を増やしても統計的な有意差が得られる確証はない。本臨床研究が開始された時期と比較し、リハビリ関連技術・知見が集積されており、本医療技術を積極的に推奨する必然性はない。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 有害事象の程度は Grade 1 であり、懸念される重篤な副作用は認められなかった。嗅粘膜移植部位で感染が認められなかったことは幸いです。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 嗅粘膜採取および脊髄損傷部位のクリーニングと移植について、ともにルーチンで行われる手技ではないため、数多くの経験を積んだ医師又はその指導の下であれば実施可能と考える。	

総合的なコメント欄	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。
-----------	----------------------------------------------------------------------------------------

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	該当なし。
--------------------------------------------------	-------

副担当： 平川構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

コメント欄： 本研究の主目的は、慢性期脊髄損傷患者に対して、嗅粘膜移植術による損傷脊髄機能の再生効果を、①移植後 24 週及び 48 週時点の SF-36 の PF、②AIS に基づく改善率を主要評価項目として評価することである。目標症例数は、SF-36 の PF 改善効果を期待して統計的観点から 10 例と設定されているものの、主として集積可能性の観点から設定されたものである。

当該試験には、6 例が登録された。移植後 24 週及び 48 週時点の SF-36 の PF について、統計学的に有意な改善効果は認められなかった。また、AIS に基づく改善率も 0%である。副次的評価項目についても、当該技術の有効性を示唆する結果は得られていないと考える。以上より、当該医療技術の有効性は認められていないと判断する。従来の医療技術との比較考量は行われていないことから、判定は「その他」とした。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

コメント欄： 本研究の安全性解析対象集団は 6 例であり、少数例での評価結果ではあるものの、死亡、当該医療技術と関連する重篤な有害事象は認められていない。また、治療手技に関連する可能性のある有害事象として、術後鼻出血、嗅覚低下が認められたものの、いずれも grade 1 であった。以上より、判定は「あまり問

題なし」とした。

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 <input type="checkbox"/> D. その他
コメント欄： 技術的成熟度については、判断が困難であり、主担当に委ねることとした。	