

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧6）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）

副担当： 上村（夕） 技術専門委員： ー

先進医療 の名称	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法
申請医療 機関	山口大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>自己骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し、末梢静脈より投与することで肝硬変状態の肝臓に線維化改善を誘導し肝機能を改善させる方法である。本研究は、日本人に対して実施経験があり、重篤な有害事象の発生を認めず、有効性の再現性が多施設で報告されていることから、より科学的に有効性と安全性を検討するために、本治療群に対して、肝庇護剤やアミノ酸製剤の投与等の標準的治療を実施する群を標準的治療群としたランダム化比較試験を行うことにより、有効性と安全性を検討する。</p> <p>○主要評価項目： 細胞投与群は細胞投与後、標準的治療群は登録後24週の時点でChild-Pugh Scoreの1点以上改善する割合</p> <p>○副次評価項目： (1) 効果維持率の推移（効果維持の定義：Child-Pugh Scoreが悪化しない） (2) アルブミン値の推移 (3) 血清線維化マーカー値の推移 (4) 腹水量の推移 (5) 下腿浮腫の改善率及び消失率の推移 (6) 自覚症状の推移</p> <p>○目標症例数： 34例（登録症例数：3例）</p> <p>○試験期間： 2013年6月～2021年9月</p>

<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果： 登録症例数が統計学的解析が可能な数に満たず、統計解析は行っていない。細胞投与群2例において、主要評価項目である投与後24週時点のChild-Pughスコアは維持されており、各副次評価項目についても著変を認めなかった。なお、標準治療群においても24週の経過観察後のChild-Pughスコアは維持され、各副次評価項目について著変を認めなかった。</p> <p>○安全性の評価結果： 登録は3症例（細胞投与群2例、標準的治療群1例）であり、統計学的な解析は行っていないが、細胞投与群の2例において、細胞投与に伴う有害事象は認められなかった。細胞投与群の2例において、骨髓液採取に伴う貧血を認めた。また、2例目において重篤な有害事象（悪性腫瘍）が認められたが、原疾患であるC型肝炎の自然経過による発生と想定されるものであり、細胞投与との因果関係は否定的と考えられた。</p> <p>○結論 登録例（細胞投与群2症例および標準的治療群1症例における救済措置としての細胞投与）において、自己骨髓細胞投与療法は安全に施行可能であり、細胞分離工程でも汚染などの逸脱は生じなかった。 本研究では、研究計画時点での登録症例数を確保することができなかった。これは、現在C型肝炎ウイルスに対する治療法が大きく変遷し、本研究の対象であるC型非代償性肝硬変患者に新規の直接作用型抗ウイルス薬が適応となったこと等が背景にある。 登録症例数が計画に満たず、統計解析はできなかったが、症例個別の検討において、各症例とも細胞投与後の主要評価項目および副次評価項目とも悪化なく維持されていた。また、細胞投与に関連した重篤な有害事象は認められなかった。</p>
<p>臨床研究 登録ID</p>	<p>UMIN000011651 jRCTb060190031</p>

主担当： 伊藤(澄) 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。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
-----	---

コメント欄： 本試験は当初の予定症例(細胞投与群 17 人、標準的治療群 17 人)に対し、細胞投与群 2 人、標準的治療群 1 人と 8.8%の症例集積で終了した。この結果をもって本治療を評価することは困難である。本試験開始後に直接作用型抗ウイルス薬(DAA)が承認され、2019 年 2 月から C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善を適応とするソホスブビル・ベルパタスビルが承認されたことを斟酌するにしても、本試験の成果が困難である理由は症例集積努力を含めた実施体制に起因していると判断せざるを得ない。細胞治療群 2 例および標準治療群 1 例の Child-Pugh スコアは登録時と 24 週時点でいずれも変化がない。

DAA という新規治療法の出現による C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する治療ニーズが減少したこと、実施体制に起因して評価対象症例が 3 例しかないこと、さらに治療群・対照群ともに 24 週後の主たる評価項目に変化が認められないことから治療法そのものの有効性も期待薄であり、本治療法については評価不能と判断した。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) 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) <input type="checkbox"/> D. その他
-----	--

コメント欄： 本試験において細胞投与がされた 2 例のうち 1 例で肝細胞がんが発現しているが、試験前から存在したことが推定された肝細胞がんが自然経過によって顕在化したと事後的に判断され、効果安全性評価委員会および特定認定再生等委員会でも当該判断は了承されている。しかしながら、「全身麻酔下で患者の腸骨より骨髓液を約 400ml 採取の上、骨髓採取キットにより骨片を除去し、無菌的に単核球分画の分離精製を行い、末梢静脈から約 2-3 時間かけて投与する」という手技により患者細胞投与群 2 例において貧血を認めている。「軽い副作用のため B. あまり問題なし」ともするが、2 例のみの結果で重篤な副作用がないと判断

することは困難であるのでD. その他とした。

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。 D. その他
コメント欄： 血液疾患の骨髄移植に準じた治療法であるため、骨髄移植の経験がある医師は実施可能と考えるが、非代償性肝硬変患者を対象にすることから、Bとした。	

総合的なコメント欄	本試験において、予定された対象患者数が集積せず、本試験の有効性・安全性を評価することは困難と思慮する。DAAによるC型肝炎ウイルス排除によって、今後、本治療法のニーズが減少する可能性もあり、先進医療として実施される場合には実施可能性の高い計画・実施体制の策定が必要と考える。
-----------	---

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	本試験結果は評価不能であり、薬事承認申請の効率化には寄与しない。
--	----------------------------------

副担当： 上村（夕）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。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
-----	---

コメント欄：

本試験では、主要評価項目を「24 週の時点で Child-Pugh Score の 1 点以上改善する割合」と設定し、投与群の改善割合が標準的治療群の割合以下であるという帰無仮説を片側有意水準 0.025 で検定している試験です。Child-Pugh Score 1 点以上の改善割合を治療群で 52.9%、対照群で 5.9%を想定し、検出力 0.80 のもと各群 17 例、合計 34 例を目標症例数として設定した計画の下、試験が実施されました。一方で、本試験開始後に直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) が承認され、2019 年 2 月から C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善を適応とするソホスブビル・ベルパタスビルが承認されたことも影響し、実際に登録された人数は、投与群に 2 名、標準治療群に 1 名でした。また、24 週時のスコアは 3 名ともベースライン時のスコアから変動はなく、いずれの群においても改善した症例はいないとの結果であり、これらを踏まえると、本研究で得られた結果をもって従来の医療技術と比較した有効性の評価をすることは困難と考えます。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) 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) <input type="checkbox"/> D. その他
-----	--

コメント欄：

本治療の手技により患者細胞投与群 2 例において貧血を認めています。また、因果関係のある重篤な有害事象は認められませんでした。投与例は 2 名のみであることから、本試験結果から安全性に関して判断を下すことは困難と考えます。

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：	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法

2022年7月26日

(所属・氏名) 山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学
高見 太郎

1. この試験の最大の問題点は、当初の予定症例(細胞投与群 17 人、標準的治療群 17 人)に対して細胞投与群 2 人、標準的治療群 1 人と 8.8%しか症例が集積せずに終了していることだと考えます。試験が開始された 2013 年には直接作用型抗ウイルス薬(DAA)がなかったため、当初の計画どおりに本試験の進捗がいかんかったことは配慮すべきとは考えますが、本試験の適応である Child-Pugh Score が 7 点以上は非代償性肝硬変に分類され、C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善を適応症としたソホスビル・ベルパタスビルが 2019 年 2 月に承認されるまでは本試験対象者は DAA 治療の対象になっていなかったと考えます。DAA 治療によって代償性肝硬変から非代償性肝硬変に進行する対象者が増えなくなった可能性は否定しませんが、2018、2019、2020 年度における「1 年間の実施件数が 0 件だった理由」の記載が DAA の普及とされていますが、少なくとも 2018 年および 2019 年度の理由としては妥当な説明であったかどうかを確認する必要があるか思います。27 ページの 13.考察と全般的結論で「2020 年 9 月から新たに自己骨髄間葉系幹細胞を用いた医師主導試験を開始しており、…」という記載もありますし、C 型肝炎による非代償性肝硬変患者に対する抗ウイルス療法ができたことによる本治療の必要性の消失ではないと思慮します。

毎年提出されている実績報告(7月1日から6月30日まで)では2014年7月1日から2015年6月30日の間の2件、2015年7月1日から2016年6月30日の間の1件だけで、以後は0件です。中国四国厚生局に対する「平成26年度実績0件に関する理由書」で12例のスクリーニングを行い、2例待機中との記載がありますので、2014年から2015年にかけては被験者募集がされていたことが推察できます。以上を踏まえて、

- 1) 申請医療機関における C 型肝炎代償性肝硬変患者の対象者推移について明らかにしていただくとともに、2015 年度以降のスクリーニング件数を開示して下さい。
- 2) 厚生局に対するスクリーニングの件数のもとになった対象者が適格基準を満たさなかった理由を教えてください。

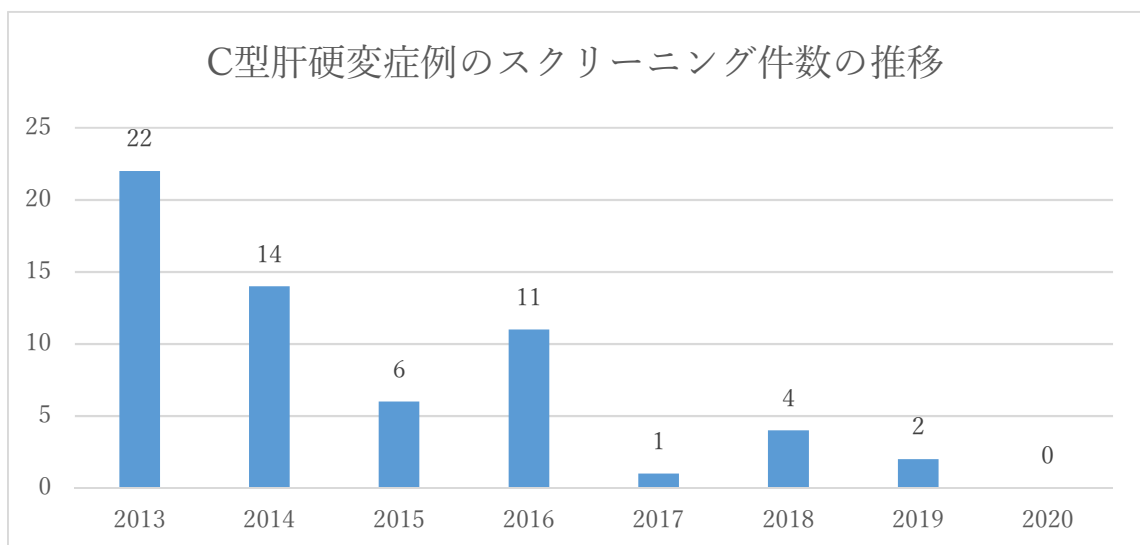
また、以下についてご回答ください。

3) 標準的治療群に割り付けられた 1 例は 24 週経過後救済措置として再生医療を実施されています。救済措置は先進医療外で実施されていると理解しますが、救済措置の計画書および倫理審査が適切に実施されたことの証左を示して下さい。

4) 2 例目において肝細胞がんの発現が確認されております。自己骨髄細胞投与による腫瘍増殖促進の可能性もあると憂慮しますが、効果・安全性評価委員会における議事録及び倫理審査委員会の記録を提供して下さい。

【回答】

- 1) 当院における C 型肝硬変患者については、各担当医師により対象患者の拾い上げを随時行ってきましたが、肝細胞癌を含めた悪性新生物の既往あるいは DAA 治療待機などにより、該当がありませんでした。そのため、スクリーニングは主に他院からの診療情報提供により実施してきました。
- 2013 年の先進医療 B 認可以後のスクリーニング件数は、以下の通りです。



- 2) スクリーニング対象者が適格基準を満たさなかった理由としては、肝細胞癌を含む悪性新生物の既往、肝硬変の程度が軽度である症例（DAA 治療の適応あるいは待機症例）、逆に高度に進行した肝硬変で、T.Bil や PT%等の血液検査値が基準を満たさなかった症例、入退院が頻回で病状が安定せず安全性評価が困難と見込まれた症例、重篤な併存疾患の存在、除外基準となる感染

症の存在が確認された症例などがあります。

3) 救済措置は、本研究計画書に以下のように定められています。

9.8 標準的治療群における細胞投与の検討

標準的治療群において 24 週時の主要評価完了後等に細胞投与を検討する場合、以下の基準を満たしていることを確認する。医学的判断に基づいて臨床研究として細胞投与治療を実施した場合には、投与後 24 週時までの安全性を確認する。

- (1) 「6.1 選択基準」をすべて満たし、かつ、「6.2 除外基準」のいずれにも該当しない症例
- (2) 登録から 24 週後までの経過中に Child-Pugh Score が 1 点以上悪化した症例の場合、2 週間後に Child-Pugh Score に関する再評価を行い、結果的に 2 点以上の悪化が観察されない症例

以上のように、救済措置は本研究計画に含まれたものであり、計画全体として倫理審査を受け、承認されています。

4) 肝細胞癌の発現について、本症例の背景肝は C 型非代償性肝硬変であり、元来、肝発癌の高リスク群でした。また当該病変部位の造影 CT 所見を後ろ向きに見るに、細胞投与以前より僅かな早期濃染を認めていました。当時の所見からは腫瘍性病変の確定診断は困難ですが、実際には腫瘍組織が存在し、同病変が経時的に顕性化したものと推定されました。経時変化としては一般的な肝細胞癌の増殖速度と比較しても十分に想定される範囲のものであり、専門領域の医師の知見としても、本有害事象と細胞治療との因果関係はないと考えられました。

事象発生後は、「先進医療に係る届出等の取り扱い」に基づき、2016 年（平成 28 年）2 月 5 日に厚生労働省への第一報を行い、同 3 月 7 日に最終報告をいたしました。効果・安全性評価委員会には、定期報告として 2016 年（平成 28 年）11 月 14 日付で書面報告を行い、特段の疑義なく受理されました。更に、再生医療等提供状況定期報告として 2016 年（平成 28 年）11 月 21 日付で大阪大学第 1 特定認定再生医療等委員会に上申し、2017 年（平成 29 年）1 月 5 日付の意見書においても安全性に係る疑義はありませんでした。

なお、重篤な有害事象に関して、総括報告書別添 6 への記載を失念していましたので追記します。

参考：

1. 様式第2号 先進医療に係る重篤な有害事象等報告書
平成28年2月9日（第一報）、平成28年3月7日（最終報）
2. 当科で実施中の臨床研究（ABMi 療法）における臨床経過について（ご報告）
平成28年11月14日
3. 別紙様式第三（省令第三十七条関係） 再生医療等提供状況定期報告書
平成28年11月21日
4. 別紙様式第五（省令第二十六条関係） 認定再生医療等委員会意見書
平成29年1月5日

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法

2022年 7月 29日

(所属・氏名) 山口大学大学院医学系研究科
消化器内科学 高見 太郎

1. 総括報告書 (P3) について、登録期間が2021年3月31日までと記載されておりますが、データ固定がその前の2020年11月とあります。データ固定の日付に誤りがあるのかご確認ください。また、記載通りだった場合、登録期間終了時前にデータ固定された適切性についてご回答ください。

【回答】

ここに示すデータ固定日(2020年11月)は、それまでに登録された症例データについて、モニタリング等でデータの確認や修正を行った最終日となります。データセンターによる最終報告において、上記のデータ更新最終日をデータ固定日として提示したものです。

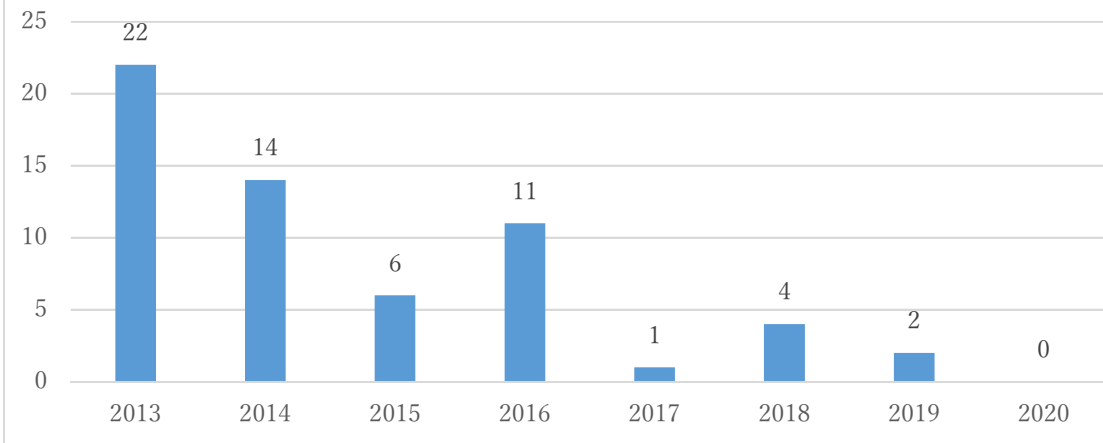
2. 総括報告書 (P19) について、当該技術の対象となる患者に対してもDAAが保険収載された等の理由により登録が困難になったとのことですが、各年度のスクリーニング人数(26名)および登録人数(3名)についてご回答ください。

【回答】

再集計により、2013年の先進医療B認可以降のスクリーニング件数は60名でした。これは、以前の報告が、再生医療等の安全性の確保等に関する法律への移行後の集計であったためです。年度別の人数を下表に示します。また、登録人数については、2014年1例、2015年2例です。

なお、スクリーニング件数の修正に伴い、総括報告書2.概要を修正いたしました。

C型肝硬変症例のスクリーニング件数の推移



3. 総括報告書（P20）について、登録例が3名と少ないことに鑑み、統計学的な解析はせずに有効性および安全性データの一覧を提示する方針に異存はございませんが、主要評価項目である Child-Pugh スコアについては、構成する5つの項目（肝性脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性値）の推移をご提示ください（現状、11.4節にはアルブミン、腹水のみ提示されておりますが、残りの3つの項目についても同様にご提示ください）。

【回答】

ご指摘に従い、総括報告書 11.4 に、総ビリルビン値、プロトロンビン活性値、肝性脳症の記載を追加いたしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法

2022年8月2日

(所属・氏名) 山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学

高見 太郎

1. 2015年7月1日から2016年6月30日の間の1件は標準的治療群において24週経過後に細胞投与がされた症例と理解しています。概要に症例集積が順調でなかった理由として、DAAの承認が記載されていますが、本対照群に対するDAAは2019年2月に承認とあることから、このままでは妥当な説明と受け取れず、また、2015年以降、スクリーニング等の臨床試験を円滑に進める努力がされていたと首肯するのも難しいと感じています。山形大学、国際医療研究センター、ハートライフ病院も実施予定機関になっていますが、それについての記載もないようです。先進医療として申請をされた以上、症例集積が順調でなかった理由について、妥当なご説明をお願いいたします。

【回答】

非代償性肝硬変症に対するDAAの薬価収載は2019年2月でしたが、その2、3年前からすでに肝臓専門医の間では当該薬剤が登場予定であることが認識されており、多くの肝硬変患者がDAA治療待機となっていたのが実情です。また当該薬剤が本研究と比較して適格基準の制限が少ないことや、本研究がランダム化比較試験であり、割り付け結果によっては標準治療群となり経過観察通院のみになる可能性もあることなどから、研究に関する情報発信を行うも、DAA待機症例が本臨床研究への参加を積極的に希望する状況にはなり得なかったと考えられます。

また、本臨床研究計画で目標とした症例数の実施にあたっては、山口大学医学部附属病院に加え、独立行政法人国立国際医療研究センター病院、山形大学医学部附属病院、社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院での多施設研究を予定していましたが、スクリーニング件数および適格症例が想定より少なかったこと、標準的治療群の救済措置として実施する細胞投与費用は施設負担であったことなどから、最終的に、主施設のみで実施し、他の研究施設での倫理審査および実施は行われませんでした。

本内容については、総括報告書の5.1に追記しました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答4

先進医療技術名：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法

2022年8月5日

(所属・氏名) 山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学

高見 太郎

1. 総括報告書(P3)

照会事項 2-1の回答に関連しまして、登録期間を2013年6月1日から2021年3月31日までを予定していたものの、その登録期間前に試験を終了した、という理解になりますでしょうか。

【回答】

登録期間は予定通り2021年3月31日までで変更ございません。患者のスクリーニングは継続し、適応症例があれば登録を予定していました。あくまで最終のデータ更新日（以降の追加データなし）をもって固定としているものです。

2. 総括報告書(P20)

主要評価項目である Child-Pugh スコアの算出方法についてご回答ください。例えば、細胞投与群1例目の24週時のスコアは7点と提示されております。Child-Pugh スコアを構成する各項目のスコアは計画書 5. 2 の対応表と照らし合わせると、以下の通り算出されると理解しております。

肝性脳症:1点(ない)、腹水:1点(0mL)、血清ビリルビン値:1点(0.5mg/dL)、血清アルブミン値:2点(3.0)、プロトロンビン活性値:1点(89.5%)

上記の点数を合わせると6点となり7点となりません。算出の方法が異なるようであればお示しください。

【回答】

計画書の算出表は「なし」「少量」「中等量以上」となっていますが、肝臓学会等で示されている表における Child-Pugh スコアの「腹水」は、腹水がない場合でも、利尿剤を用いてコントロールされた状態である場合は、薬剤によるコントロールが可能なものを軽度とする規定（身体障害者手帳制度における肝臓機能障害）に倣って2点と判定しております。細胞投与群1例目の24週時は利尿剤を内服していますので2点となり、ご指摘の相違はこれに起因するものと考えます。

3. 総括報告書(P28)

12.6 安全性の結論において、「自己骨髄細胞投与療法において、細胞の採取、分離、投与に伴う有害事象の発生の発生は認めず、本治療の安全性が示された。」とあります。本研究で細胞投与された症例について、因果関係のある重篤な有害事象は認められなかったとしておりますが、投与例は 2 名のみであり、安全性が示された、と結論づけることの適切性についてご検討ください。

【回答】

投与例 2 例のみの安全性評価であることに鑑み、「現時点での安全性」と記載を修正いたしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答5

先進医療技術名：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法

2022年8月10日

(所属・氏名) 山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学

高見 太郎

1. 照会 1-1 3)について、
標準的治療群の1例は24週後に細胞治療を受けているのですが、9.8 標準的治療群における細胞投与の検討 の定めによる細胞投与が、先進医療として行われたのであれば、24週後以降の細胞治療について、投与後24週後の安全性について、総括報告書の中に記載して下さい。

【回答】

標準治療群における救済措置としての細胞投与は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づいて行っている臨床研究であり、先進医療として行っているものではありません。

以上

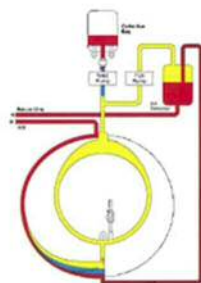
肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の概要



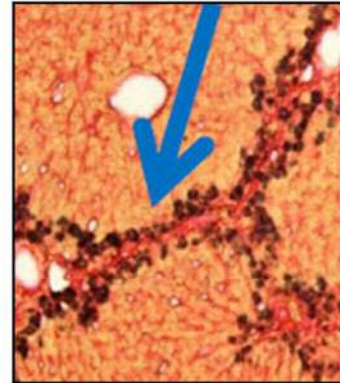
自己骨髄細胞採取(手術室)



血液成分分離装置を用いて
閉鎖回路内で単核球分画の
分離を施行



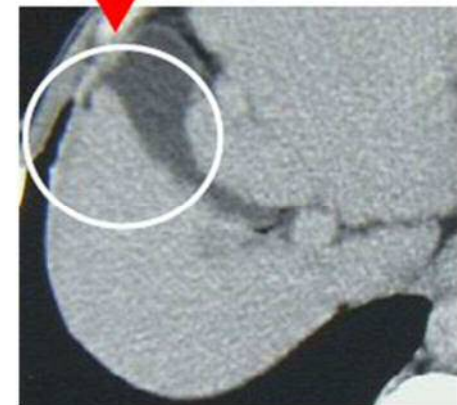
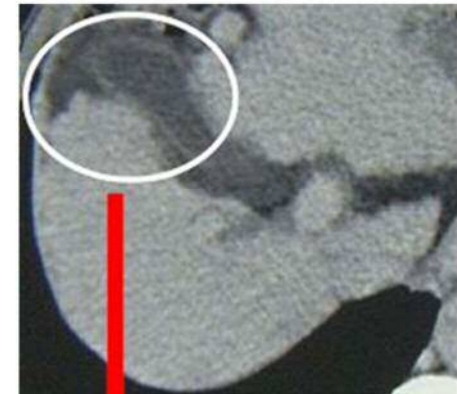
同日中に
静脈から投与



投与された細胞が
肝臓に定着
(写真はマウスでの実験結果)



肝線維化が改善



有効例の肝CT像の変化:
実施後(下)に腹水が減少し、
肝臓の形態も正常に
近付いた(山口大学)