

先進医療審査の照会事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年11月30日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 本臨床試験の主要評価項目は Child-Pugh Score が 1 点以上改善した場合に改善とし、その改善割合を群間で比較するものとなっている。Child-Pugh Score が 1 点改善したと言っても、ベースラインの点数によってその意義は変わって来るとも考えられる。ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会での評価時には score がどのように経過観察中に変動するかという観点からの本主要評価項目の妥当性について回答がなされているが、score の変動の大きさの臨床的な意義を考慮して、例えば Child-Pugh Score が一定の値以下（6 点以下、など）になった場合に改善とするなどの定義を採用されなかった理由について、申請者の見解を示されたい。

（回答案）

ご指摘の通り、「Child-Pugh Scoreが一定の値以下（6点以下、など）になった場合に改善とする」といった定義も検討いたしました。今回は選択基準で「Child-Pugh Scoreが7点（Child-Pugh B）以上の状態」としているため、ベースラインの点数が一定とはならず、このため、scoreの変動の観点から「Child-Pugh Scoreが1点以上改善した場合に改善とする」定義を採用しております。

2. 研究実施計画書・申請様式第 3 号先進医療の実施計画の予定症例数の箇所
で、必要症例数が合計 30 例と記されているが、（算出方法によって多少のぶ
れは生じるものの）記載されている条件では必要症例数は 40 例弱となるの
ではないか。記載事項に齟齬がないか改めて確認されたい。

（回答案）

この部分に関しては、先端医療振興財団 臨床研究情報センターと共同で作成
しておりますが、以下、計画書 21 ページに記載しておりますように考えており
ます。

「Child-Pugh Score 7 点（Child-Pugh B）以上の肝硬変を有する患者に対して
自己骨髄細胞投与療法の効果を評価した先行の臨床研究によると、治療 6 ヶ月
後に Child-Pugh Score が 1 点以上改善した割合は、治療群（自己骨髄細胞投与
療法群）で 53.3%（8/15）、historical control 群で 6.2%（2/33）であった。こ

のため、本研究では Child-Pugh Score 1 点以上の改善割合を治療群で 50%、対照群で 5%と想定した。このとき、これらの 2 群の想定改善割合の差を片側有意水準 0.025、検出力 0.80 以上で有意差として検出するのに必要な症例数は各群 15 例、合計 30 例となる。各群で 2 例程度の解析除外例ができることを想定すると各群 17 例、合計 34 例が必要となる。」

3. 研究実施計画書・申請様式第 3 号先進医療の実施計画において、主要評価項目は「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」とされているが、これは細胞投与群においては細胞投与後の score ではなく細胞投与後 24 週の時点でのデータを主たる解析の群間比較に用いることを意図しているものであることを念のために確認したい（そうであれば問題無い）。

(回答案)

ご指摘の通り、細胞投与後 24 週の時点でのデータを主たる解析の群間比較に用いることを意図しております。

4. 先進医療の内容(概要)(様式第 5 号)に記載のある「19 例の患者に本治療が施行され、ドロップアウト症例 2 例を除いた 17 例で経過観察が可能であった」との点について、ドロップアウトとなった理由を明らかにされたい。

(回答案)

1 例は細胞投与後にアルコール摂取ありドロップアウトとなり、1 例は 6 ヶ月目の受診がなくドロップアウトとなっております。

5. 研究実施計画書にプロトコル治療を中止した被験者における、主要評価項目の扱いを定めておく必要がある(非改善扱いにされるのではないかと推察するが、その旨 14.3 節に明らかにしておく必要がある)。

(回答案)

ご指摘を受け、計画書 22 ページ「14.3 解析項目・方法」の項に、「以下を主要評価項目、副次評価項目とする。なお、プロトコル治療を中止した被験者については非改善とする。」と追記しております。

先進医療審査の照会事項（伊藤構成員1）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年11月28日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 標準治療群とされた患者さんも悪化して、経過中に Child-Pugh Score が 2 点以上悪化した場合は中止となって、細胞投与群になることが可能？しかしながら、24 週まで標準治療群として経過観察されて、Child-Pugh Score が 1 点悪化して、2 週間後に Child-Pugh Score が 2 点悪化していたら、細胞治療が受けられないというように研究計画書は読み取れるが（計画書 13 ページ、9.7 標準的治療群における細胞投与の検討）、こういう理解でよいのか。

（回答案）

ご指摘の通り、計画書 13 ページ「9.7 標準的治療群における細胞投与の検討」において、標準的治療群において細胞投与を検討する場合には、以下の基準を満たしていることを条件としているため、経過中に Child-Pugh Score が 2 点以上悪化し中止となった場合は、細胞投与群になることはできません。

(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

2. C 型肝炎に関するインターフェロン治療などを継続中の被験者も参加できるように読めるが、2 群に分ける際に調整割付を行わないという理解でよいのか（調整因子の記載がないので）。

（回答案）

8 ページ「6.1 選択基準」(2)において、「90 日以上離れた 2 点において、Child-Pugh Score が 7 点（Child-Pugh B）以上の状態にあり、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例」を選択することとしているため、インターフェロン治療を継続中の被験者は対象となりません。

3. 骨髄液を400ml採取することになっているが、治療として投与に必要な骨髄液はどれぐらいか。保管サンプルや研究用に故意に余剰細胞を多く採取することになっていないか。

(回答案)

まず採取した骨髄液のうち、10mL程度を保管サンプルとし、コムテックを用いて調整した最終産物100mLより、感染症チェックや研究目的で5mL程度を保管します。他は全て治療に用います。

4. 補償については保険会社4社から引き受け不能との返事があったが、採取した骨髄液の調整時の感染などの製造物責任などの賠償については担保されているという理解でよいか。

(回答案)

本治療法では、現在医療として行われている骨髄移植と同様の手法で採取した自己骨髄液を、骨髄移植と同様に同日に投与します。また使用する血液成分分離装置も、ABO不適合骨髄移植の際に用いられているものです。

このため、感染などが起こるリスクは非常に少ないと考えています。

5. 標準治療群で中止後あるいは24週後以降に細胞治療を受ける被験者も医療保険上は先進医療の適応になるという理解でよいのか。もしそうであるなら、標準治療⇒細胞治療あるいは中止後細胞治療の被験者の評価ならびに統計的処理をどうするのか(計画書に記載がない)。

(回答案)

標準治療群で24週後以降に細胞治療を受ける被験者は、今回の先進医療の適応にはなりません。計画書13ページ「9.7 標準的治療群における細胞投与の検討」に記載しておりますように安全性を確認します。

先進医療審査の照会事項（伊藤構成員 2）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012 年 12 月 13 日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 提出された参考文献で対照のある比較試験は山形大学のアルコール性肝硬変を対象にした 5 例（無治療群 5 例、STEM CELLS AND DEVELOPMENT 20:1503-1510, 2011）と B 型肝炎に起因する肝硬変を対象にした 53 例（対照は 105 例）の試験（Hepatology 54:820-828, 2011）だけである。アルコール性肝硬変については ABMi 治療群は 6 か月の経過で改善していたが、無治療群は変化がないとする結論である。B 型肝炎由来の肝硬変ではアルブミンなどは 3 週から 24 週までは ABMi 群で改善しているが、対照群も改善しており、36 週以降についてはほとんどの指標で差がないばかりでなく長期生存率は差がないというデータがでている。C 型肝炎を対象にした試験は ABMi 実施前後での比較しかなく、この B 型肝炎由来の肝硬変の結果を勘案すると対照群も前後で改善していた可能性もあり（提出された資料は後ろ向き調査なので判断しがたい）、この治療法が全身麻酔による骨髄採取と高額な自己負担を伴う治療法として先進医療の適応とするのを妥当とは判断しがたい。

(回答)

まず、引用した中国のグループからの Hepatology の論文は、培養した間葉系幹細胞を用いたものであり、我々の非培養単核球細胞投与とは異なります。ただし、この論文で強調したいことは、長期観察群においても肝がんの発生率に差がないことであり、この部分に注目し引用しております。

また、コントロール群を長期観察したデータで肝機能は改善しており、薬物等を用いずに肝硬変症が改善することは、通常では考えら難い状況です。そこで再度オリジナルの Clinical trial を確認致しました。

すると、この論文の臨床研究のデザインは、

・ Primary Outcome Measures:

Short-term therapeutic effects of transplantation. [Time Frame: 1 to 4 weeks after transplantation] [Designated as safety issue: Yes]

Biochemical indexes [alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), prothrombin time (PT) and Model for End-stage Liver Disease (MELD)] were compared 1 to 4 weeks after transplantation.

・ Secondary Outcome Measures:

Long-term outcomes of transplantation. [Time Frame: 3 ~ 48 months years after transplantation] [Designated as safety issue: Yes]

In 3 ~ 48 months of follow-up, incidence of HCC (hepatocellular carcinoma) and mortality were compared between two groups.

となっており、肝機能の評価は行わず、肝がんの発生率、死亡率のみをみたものであり、肝機能評価を評価するプロトコールにはなっておりませんでした。

肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与（ABMi）療法は、世界に先駆けて2003年より山口大学医学部附属病院で臨床研究として開始し、ご指摘の通り、ABMi実施前後の比較ではありますが、重篤な副作用がなく肝硬変症例の肝機能が改善したことを示しました。その後共同研究を行い、山形大学ではアルコール性肝硬変症に対し、また韓国の延世大学ではB型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に対してABMi療法を実施し、その有効性を明らかにしてきました。

再生医療の領域、特に重症患者に対し、最初からランダム化比較試験を実施することは困難でしたが、今回、「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」（多施設共同ランダム化比較試験）について、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく審査を受け、昨年12月に承認を得ております。

本邦では、肝炎ウイルスによる肝炎が国内最大の感染症であることより、2009年12月に「肝炎対策基本法」が公布され、国をあげてその対策に取り組んでいる状況です。本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因しており、状態によっては治癒が可能となってきておりますが、すでに進行してしまった肝硬変患者に対して、十分な治療法がない現状があります。実際に移植医療を実施した場合と比べ、ABMi療法の費用は20分の1程度です。これらのことより、今回、全身麻酔による骨髄採取と自己負担を伴う事含め、説明文書を用いて丁寧に説明を行い同意の得られた場合のみ、対照群をおいた比較試験を実施し、その有効性及び安全性について評価を行うということで、先進医療での実施は妥当性があると考えております。

なお、先進医療にかかる費用（約90万円）につきましては、研究費負担とさせていただきます。

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員1）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月07日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 患者説明文書 P6 6.2.2 細胞投与に骨髄液約400mlを採取するとあります。

このうち、目標とする細胞数（骨髄液のなかにどれぐらいの割合で標的細胞がふくまれると予想されるか？）、実際に得られる細胞数はこれを超える場合があること、についてご教示をお願いします。

（回答）

計画書4ページ「4. 薬物情報」の「6. 仕様」の項目には記載しておりますが、これまでの経験より、細胞分画に依存はしますが、最終的に「概ね 2×10^9 個以上の単核球が含まれる」と想定しています。またご指摘の通り、実際に得られる細胞数はこれを超える可能性があるため、計画書の記載として「概ね 2×10^9 個以上の単核球が含まれる」としております。

2. 研究計画書

「保存必要量」とありますが、どれぐらいの量が保存に必要なかわかるように記載すること。

（回答）

計画書12ページ「9.3. 保管サンプルおよび余剰細胞の取扱い」の部分を、「余剰細胞は、保存必要量を超える細胞数が余剰し、」→「余剰細胞は、保存必要量（概ね 2×10^9 個以上の単核球が含まれる最終産物100mLより5mL程度）を超える細胞数が余剰し、」と追記しております。

3. 患者説明文書 相談窓口について

27. 連絡先・相談窓口の欄「研究責任者以外に、付属病院等の相談窓口の担当課・担当者等を具体的に記載すること」

(回答)

以下のように具体的な担当者を追記しております。

医療機関

山口大学医学部附属病院

所在地：山口県宇部市南小串1-1-1

電話：0836-22-2111 (代)

山口大学医学部医事課医事係 安永 渉

電話：0836-22-2487

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員2）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月07日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 患者向け説明文書において、

『採取される400mlの骨髄液に含まれる細胞数はケースによって異なること』を、『目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、同意が得られた場合に、研究目的で保存する』の説明の前に加えること。（試験実施計画書は変更されているが、同意説明文書が変更されていない。）

（回答）

ご指摘の通り、説明文書6ページ「6.2.2. 細胞投与◆単核球細胞を投与する処置」の2行目を、「また、採取される400mlの骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なりますが、目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、」と追記しております。

2.

・骨髄液400mlのうち10mlは保管サンプルとする（同意の有無に拘らず保管。ということは研究利用ではないのか？）

・ここから最終サンプルが100ml程度得られるが、このうち5mlは感染症チェックおよび研究用に保管（後者のみ同意をとるのか？）

というデザインなのでしょうか。感染症の有無のための保管には別途の同意は不要と思いますが、研究用利用のための保管には、本件のように別途同意が必要だと思います。

また、目標とする細胞数が得られなかった、あるいは余剰がない場合、5mlの保管はどうかされるのでしょうか。

さらに、保管のために同意が必要のものと不要のものを一緒に取り分けるというデザインではなく、たとえば、3mlと2mlと別に扱うことをご検討ください。

（回答）

・骨髄液400mlのうち、5mlは製造工程のサンプルとして採取のため同意の有無に拘わらず保管します。5mlは説明文書6ページ「6.2.2. 細胞投与◆単核球細胞を投与する処置」の2行目以降に記載しておりますように同意が得られた場合のみ保管します。（骨髄液採取に関する同意書に別途チェックボックスを設け

ております。)

・最終サンプルのうち、3mL は感染症チェック用に用いるため同意の有無に拘わらず保管します。また、2mL は研究用の保管となります。最初にご指摘頂いた細胞保存と同様の研究目的の保存のため、説明文書 6 ページ「6.2.2. 細胞投与◆単核球細胞を投与する処置」の 2 行目以降の記載で説明しているものと理解しております。(骨髄液採取に関する同意書に別途チェックボックスを設けております。)

また、目標とする細胞数が得られなかった、あるいは余剰がない場合でも、感染症チェックのサンプルは必須と考えております。含まれる細胞数が少ない最終産物の上清でも感染症の検査は可能であり、この場合研究用の保管は行わない事となります。

ご指摘を踏まえ、計画書 12 ページ「9.3 保管サンプルおよび余剰細胞の取扱い」の 1 行目を「保管サンプル（骨髄液 400ml のうち製造工程サンプルとして 5mL，被験者の同意を得られている場合 5mL の計 10mL，また最終産物 100mL のうち感染症チェックのサンプルとして 3mL，被験者の同意を得られている場合 2mL の計 5mL）および余剰細胞は、」と追記しております。

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員3）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月06日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 骨髄液400mlの内、5mlは同意の有無に拘わらず保管、さらに5mlは同意があった場合にのみ保管、ということなのですが、採取後廃棄するというのは適切ではないと思いますので、同意が得られていない場合、骨髄採取量は395mlになる、と理解してよろしいでしょうか。

(回答)

本治療では、計画書4ページ「4. 薬物情報」の「6. 仕様」の項目に記載しておりますが、これまでの経験より、細胞分画に依存はしますが、最終的に「概ね 2×10^9 個以上の単核球が含まれる」と想定しています。

今回、説明文書6ページ「6.2.2. 細胞投与◆単核球細胞を投与する処置」の2行目を、「また、採取される約400mLの骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なりますが、目標とする細胞数よりも多くの細胞が摂取され、」と追記いたしておりますが、採取される約400mLの骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なるため、同意が得られなかった場合にも骨髄液の採取は約400mLとし、同意の有無に拘わらず保管する5mLを除いた約395mLで最終産物を調整する計画となっております。

先進医療審査の照会事項（佐藤構成員 4）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月11日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 「採取される約 400mL の骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なるため、同意が得られなかった場合にも骨髄液の採取は約 400mL とし、同意の有無に拘わらず保管する 5mL を除いた約 395mL で最終産物を調整する計画となっております」とのご回答なのですが、以下のように理解してよろしいでしょうか。可能性として以下の 2 × 2 の 4 パターンがあり得ます。

- 1) 保管への同意があり、かつ最終産物中に十分な細胞数がある場合：この場合、390ml のみを最終産物用、5ml は研究用（+5ml はチェック用）で問題ありません
- 2) 保管への同意があり、かつ最終産物中に十分な細胞数がない場合：この場合、保管用の 5ml は最終産物用に回す、あるいは、（十分な細胞数はないけれども）390ml のみを最終産物用で 5ml は研究用に回す、の 2 つの可能性が 있습니다。
- 3) 保管への同意が得られず、かつ最終産物中に十分な細胞数がある場合：結果論としては、採取量は 395ml で足りたはず、という評価になるはずですが（これが先の指摘です）
- 4) 保管への同意が得られず、かつ最終産物中に十分な細胞数がない場合：この場合はご回答の通りです

3 と 4 のどちらが多いかと、2 をどう考えられるかに依るのだろうと思います。

2 の場合には研究用保管はしない（395ml すべてを最終産物用に回す）のであれば、一定程度の無駄は当初には分からないので約 400ml を採取する、ということは許容できるものと思われます。おそらくそのようなご回答であると理解をいたしました。よろしいでしょうか。

そうでしたら、計画書にその旨を記載ください。また、3 の場合、395ml 全体を最終産物用にすること（5ml 増えること）のメリットはまったくないものではないでしょうか。

（一方、2 であっても研究用保管をする、というのであれば、細胞数が足りない場合があることを一定程度許容しているものと思われますので、4 の場合

も、採取量は395mlであるべきだ、ということになるように思います。)

400mlの骨髄の採取に、5mlの誤差、ということは当然あり得ると思うので、純理論的な指摘になっているだろうと思いますが、被験者に必要以上の害を与えない、という観点から指摘をさせて頂いております。

(回答)

まず、本計画では「最終産物中に 2.0×10^9 個以上の単核球が含まれる」事を前提にしており、2)及び4)となる可能性は過去の経験上低いと想定しております。

2)に関しましては、最終産物をチェックした後に、当初、研究用に保管した5mlの検体を最終産物として調整することは用いることは、使用する機器では5mlの検体から単核球細胞を分離することは不可能なので無理な状況です。このため、当初研究用に保管した検体はそのまま保管とし、同意が得られている場合であっても、最終産物からの研究用保管は行わず、最低限の感染症等チェック用の検体のみ保管することになります。

また、3)の場合、ご指摘頂いた通り、結果的に振り返ってみれば、395mlで足りたことになりましたが、本計画では、全身麻酔を行った上で骨髄液を採取致します。全身麻酔を行った上で行う骨髄液採取というリスクが0でない中で「最終産物中に 2.0×10^9 個以上の単核球が含まれる」ために約400mlの骨髄液を採取する計画としております。全身麻酔をかけて採取した骨髄液を使用し治療するわけなので、少ない細胞数しかとれないとあって、もしも治療ができない事態だけは回避しないとイケないため(この場合患者さんは、全身麻酔をかけ、骨髄液を採取しただけの状況になります)、約400mlと規定しています。

先進医療審査の照会事項（高橋政代技術委員）に対する回答

先進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月07日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 単核球の投与量と投与ルート（末梢静脈 vs 肝動脈）について、これが最適と考える根拠を教えてください。

（回答）

最適な投与方法が、末梢静脈投与あるいは肝動脈投与のどちらかは現在のところ不明です。しかし、今回の方法では、全身麻酔下に患者をうつぶせ状態で骨髄液を採取し、全身麻酔終了後、病室にて末梢静脈から単核球を投与する、というものです。全身麻酔をかけた後、同日にさらに造影剤を用いた血管造影を行う必要がある肝動脈からの投与方法は、被験者負担が多く適当ではないと考えております。

肝動脈からの投与方法が検討される場合として、事前に採取した骨髄細胞を培養など行い、後日投与する場合は考えられますが、今回は、採取した同日に投与を行うため、前述のような被験者負担の観点から困難であると考えます。

投与細胞量に関しては、過去に行った臨床研究では、骨髄液400mLより最低 2.2×10^9 個以上の単核球細胞を確保し、投与の上有効性を得ております。さらに少ない細胞量で有効かは、細胞量を変えた比較試験により明らかになると考えますが、被験者ごとに無作為に投与量を分ける方法は、今後の課題になると考えております。

先先進医療審査の照会事項（高橋信一技術委員）に対する回答

進医療技術名：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

日付：2012年12月06日

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学、氏名：坂井田 功

1. 本研究の主要評価として、最終的に Child-Pugh score の 1 点以上の改善を挙げておられますが、この score には主観的で定量化できない点数、すなわち「肝性脳症の程度」と「腹水の量」が含まれております（研究実施計画書 5 page）。臨床的にも肝硬変患者の Child-Pugh score の 1 点程度は、状態によってよく動くことを経験します。なぜ、アルブミン値などの定量化できる指標により最終評価されないのか理由をお伺いしたい。

（回答）

Child-Pugh score は項目の中に定量化の難しい指標が入っておりますが、肝臓の機能は多岐に渡っているため肝硬変症の評価には全身の総合評価が必要となります。同 score は日常臨床で広く用いられている総合指標であり主要評価項目としております。別途、副次評価項目として、個々の定量化できる項目を評価することとしており、さらに腹水に関しても CT 画像を用いて客観的に評価することとしております。

また、本臨床研究は、研究実施計画書P. 1の1. 概要 適格基準【選択基準】(2) 及び、P. 8の6. 1選択基準(2)において、“90日以上離れた2点において、Child-Pugh Scoreが7点（Child-Pugh B）以上の状態にあり、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例”としております。

一般臨床では、このような状態にある患者においてChild-Pugh Scoreが改善する見込みは少なく、むしろ悪化するケースが殆どと考えられます。以上のことから、主要評価項目をChild-Pugh Score1点以上改善した割合としております。また、これに加え、本研究はランダム化比較試験で行うこととしており、変動も含めて、対照群との比較で検証できると考えております。