

先進医療会議の審査結果について

別紙3

(別添様式第3-1号)

高度医療の名称	食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術
適応症	食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄
内容	<p>(先進性)</p> <p>本治療法の特徴は、1) 1回のBD-stent留置術による難治性良性狭窄の改善状態がEBDと比較して長く続くこと、2) BD-stentを用いることで、抜去時合併症の発生が想定されないことが挙げられる。EBDを5回以上行っても拡張が改善されない難治性食道良性狭窄患者にとって、長期間・繰り返し行う治療や食事通過障害症状の継続は身体的・精神的・経済的苦痛を伴うものである。本治療はこれらを改善しうる有用な治療であると期待される。</p> <p>(概要)</p> <p>BD-stentは外科吸収糸で使用されるpolydioxanoneを素材としており、polydioxanoneが加水分解反応することにより、留置後約1.5-3か月程度でステント構造が分解・吸収されるという特性を持つ。BD-stentの長さは60、80、100mmの3種類があり、狭窄に応じたステントを選択する。ステント留置術は、付属のデリバリーステントを用いて内視鏡的に行う。狭窄が強くデリバリーデバイスが通過しないと予測される場合、留置前にデリバリーデバイスが通過するための拡張処置として、ステント留置前にEBD、ブジーもしくはradial incision and cutting (RIC)を行ってもよい。</p> <p>(効果)</p> <p>2010年に食道消化性狭窄・術後狭窄21名に対する臨床試験(BEST study)が報告されている。有効性としては、9/20名(45%)においてdysphagia free(固形の食事摂取可能)が達成された。また、症状が再燃した患者においても、症状再燃までの期間は19±4週とその無症状期間は長く、かつ再燃後のEBD回数の頻度は有意に減少したという結果であった。また、他の文献では、小規模なstudyであるが、有効性は約5か月で6/18名(33%)と報告されている。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>本試験では、BD-stent留置術が先進医療であり、その実費(12,036円)が患者負担となる。ただし、BD-stentは株式会社パイオラックスメディカルから無償提供されるため、患者の費用負担は発生しない。</p> <p>その他の入院・検査等の費用は保険外併用療養費として保険給付され、通常診療と同様の自己負担が生じる。</p>
申請医療機関	国立がん研究センター東病院
協力医療機関	なし

【別添】「食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準

- 1) 食道癌に対する、食道切除術、内視鏡治療、放射線治療または化学放射線療法後に根治切除もしくは完全寛解が確認され、再発が認められていない。
- 2) 以下のすべてを満たす、食道良性狭窄が認められる。
 - ① dysphagia score ≥ 2
 - ② 汎用内視鏡（先端径9-11mm）が狭窄部を通過しない
 - ③ 内視鏡的に悪性所見がない
 - ④ 狭窄部位の生検にて、病理組織学的に悪性でないことが確認された
- 3) 以下のいずれかもしくは両方を満たす、難治性狭窄である
 - ① EBD もしくはブジーを合計5 回以上で狭窄が改善しない
 - ② 1 回以上のRIC で狭窄が改善しない。
- 4) 以下をすべて満たし、安全にステントが留置できると考えられる
 - ① 狭窄部に、瘻孔がない
 - ② 食道入口部から狭窄までが3cm 以上である
 - ③ 狭窄長が8cm 以下である
- 5) 登録時の年齢が20 歳以上である
- 6) PS(ECOG)が0～2 である。
- 7) 以下のすべての条件を満たす。（すべての検査項目は登録前28 日以内の最新の検査値を用いる。）
 - ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$ （登録に用いた採血日前14 日以内に輸血なし）
 - ③ 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ④ AST $\leq 100\text{IU/L}$
 - ⑤ ALT $\leq 100\text{IU/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
- 8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

除外規準

- 1) BD-stent 留置術前に拡張処置（EBD、ブジーまたはRIC）を行っても、デリバリーデバイス（径9.4mm：28F）が通過しないと予想される
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 同時性重複癌。ただし、局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）、粘膜内癌相当の病変もしくは無治療で経過観察中の前立腺癌は含めない。
- 4) 登録時点で食道癌に対する最終の放射線照射日が6か月以内である。
- 5) 狭窄部周囲にヨード不染帯を有する、もしくは食道全体に多発ヨード不染帯を有している。
- 6) モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬を使用している。

- 7) 抗血栓療法を必要とし、治療薬の休止が困難である。
- 8) 嚥下機能が著しく低下している、もしくは廃絶している。
(脳梗塞後後遺症や咽喉食摘出後などによる嚥下機能低下・廃絶など)
- 9) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性
- 10) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている
- 11) その他、研究責任/分担医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者
- 12) 過去にBD stent留置術を受けたことがある。

評価者 構成員： 山口 俊晴 _____ 技術委員： _____

先進技術としての適格性

<p>先進医療 の 名 称</p>	<p>食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術</p>
<p>社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)</p>	<p><input 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。</p>
<p>現時点での 普 及 性</p>	<p>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 type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>
<p>効 率 性</p>	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
<p>将来の保険収 載の 必 要 性</p>	<p><input 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。</p> <p style="text-align: center;">〔 安全性の確認と、トラブルが起きたとき対応について検証が必要と考える。 〕</p> <p><input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
<p>総 評</p>	<p>総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否</p> <p>コメント： 保険収載により患者負担の軽減、医療費の節減が期待できる。 安全性の確認、トラブルへの対応など確保されれば、広く普及する可能性があると考える。</p>

平成 25 年 3 月 8 日

「食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術 (整理番号 003)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立がん研究センター東病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

適応症：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄（従来の治療法に抵抗性を有するもので、内視鏡的に悪性所見がなく、かつ、病理学的見地から悪性ではないもの）

内容：

（先進性）

食道留置ステントについては、すでに金属ステントが薬事承認されているが、金属ステントは、長期間留置すると穿孔を起こすため、適応は悪性腫瘍による狭窄に限られていた。

良性の食道狭窄に対しては、従来は、バルーン拡張術（EBD）またはブジーが行われてきたが、難治性の狭窄（一般的には、EBDを5回行っても改善がみられないもの）については、有効な治療法の実用化が希求されていた。

本治療法は、難治性狭窄に対して、数ヶ月で吸収される生分解性ステント（BD-stent）を留置するもので、その特徴として、1) 1回のBD-stent留置術による難治性良性狭窄の改善状態がEBDと比較して長く続くこと、2) BD-stentを用いることで、留置による穿孔のリスクが小さく、抜去時合併症の発生が想定されないことが挙げられる。

（概要）

BD-stent は外科吸収糸で使用される polydioxanone を素材としており、polydioxanone が加水分解反応することにより、留置後約 1.5-3 か月程度でステント構造が分解・吸収されるという特性を持つ。BD-stent の長さは 60、80、100mm の 3 種類があり、狭窄に応じたステントを選択する。ステント留置術は、付属のデリバリーステントを用いて内視鏡的に行う。狭窄が強くデリバリーデバイスが通過しないと予測される場合、留置前にデリバリーデバイスが通過するための拡張処置として、ステント留置前に EBD、ブジーもしくは radial incision and cutting (RIC) を行ってもよい。

（効果）

2010年に食道消化性狭窄・術後狭窄21名に対する臨床試験（BEST study）が報告されている。有効性としては、9/20名（45%）においてdysphagia free（固形の食事摂取可能）が達成された。また、症状が再燃した患者においても、症状再燃までの期間は19±4週とその無症状期間は長く、かつ再燃後のEBD回数の頻度は有意に減少したという結果であった。また、他の文献では、小規模なstudyであるが、有効性は約5か月で6/18名（33%）と報告されている。

(先進医療に係る費用)

本試験では、BD-stent 留置術が先進医療であり、その実費（12,036 円）が患者負担となる。ただし、BD-stent は株式会社パイオラックスメディカルから無償提供されるため、実費に BD-stent の費用は含まれない。

その他の入院・検査等の費用は保険外併用療養費として保険給付され、通常診療と同様の自己負担が生じる。

申請医療機関	国立がん研究センター東病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 24 年 12 月 18 日(水) 16：30～17：50
(第 2 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立がん研究センター東病院から申請のあった新規医療技術について、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 2 回先進医療技術審査部会資料 3-10 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B003 に対する第 2 回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立がん研究センター東病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、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構成員等が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 003)

評価委員 主担当：大門
副担当：山本 副担当：田島 技術委員：北川

先進医療の名称	食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術
申請医療機関の名称	国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	BD-stentは外科吸収糸で使用されるpolydioxanoneを素材としており、内視鏡的に留置後約1.5-3か月程度でステント構造が分解・吸収されるという特性を持つ。バルーン拡張術などの既存治療を繰り返しても効果不十分な食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対して、BD-stent留置術によって狭窄改善状態が長期間続くことが期待される。

【実施体制の評価】 評価者：山本

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。)	
実施責任医師の要件として、申請書(p23)には記載があるが、研究計画書中に記載がない。医療機器の臨床試験であるため、研究計画書中にも記載すべきと考える。 → 指摘により記載されたので、問題はない。	
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。)	

【実施体制の評価】 評価者：北川

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。)	
上記3項目ともおおむね適と判定しますが、下記コメントを追記させていただきます。	
1) 先行研究であるBEST studyにおいて有害事象として重度の疼痛が比較的高	

頻度（14%）であることが報告されています。一般に食道ステント挿入に伴う疼痛、違和感は装填部位が頸部に近づくほど多いことが知られており、本試験の適格規準に記載された「食道入口部から狭窄までが2cm以上である」（届出書 p8）は、やや懸念を抱きます。すなわち食道入口部から十分な距離が確保された症例を対象とすることが望ましいと考えます。

- 2) ヨーロッパの CE マークは届け出制で、ある程度の基準を満たしていれば比較的容易に取得できますので、市販後の臨床データが重要です。米国 FDA では phase III study を実施中の段階であり、真の意味での安全性・有効性が確認されていないものと判断します。先行研究の対象症例数も限られており、販売元企業側からもう少し詳細な臨床データを提出してもらいたいと思えます。
- 3) 被験者に対して重大な事態が生じた場合の対処（届出書 p13）の記載として適切な医療を速やかに行うが、医療費の減免やその他の手当はなし、という解釈でよろしいでしょうか？
- 4) 届出書 p23 の医療機関としての当該技術の実施症例数を消化管ステント留置術として5例は妥当でしょうか？少ない印象を受けます。
- 5) 食道良性狭窄は術後狭窄、内視鏡治療狭窄、化学放射線療法後狭窄など多岐にわたり、それぞれにおいて本法の安全性、有効性は異なる可能性があります。登録症例数を背景因子別に設定する必要はないでしょうか？
- 6) 試験実施計画書 p15 に多施設ランダム化比較試験の可能性について言及されていますが、実施可能性、予定するデザインについてももう少し記載が必要です。
- 指摘により記載されたので、問題はない。

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。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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。）

説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。

（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。）

患者相談の対応は整備されている。

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。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。）		
試験実施計画書等の評価については、資料4-11に示すとおり、主に、主要評価項目の dysphagia score の信頼性の担保のための対応策及びその評価方法、症例数設計における閾値・期待値設定のために用いた根拠データ、拡張処置や狭窄原因の主要評価項目への影響について、確認・指摘を行いました。結果としましては、これら及びその他の点に関して修正がなされ、「適」と判断します。		
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。）		

【1～16の総評】

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	20名		予定試験期間	24カ月
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>各委員からの指摘に対して修正が行われ、「適」と判断します。ただし、以下の点で注意を要します：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本試験は、食道癌根治後の難治性良性狭窄患者を対象として、生分解性ステント留置術において相応の効果を見込めるか否かを評価することを主たる目的とされています。そこでは、本邦において、現時点では、いくつか存在する狭窄原因の種類によって有効性・安全性の違いがあるか否かについて定かではないだけに、この種類による患者集団の不均一性を許容しながら難治性良性狭窄患者として一括りにして対象集団として設定されています。ただし、数人の委員から指摘があったように、この狭窄原因の違いによって主要評価項目の成績が異なる可能性があります。本試験は、この成績の違いを検証することを主たる目的としているわけではないので、当然のことながら、その検証を可能にする症例数は確保できていないこととなります。狭窄原因の種類ごとのサブグループ解析の必要性も指摘しましたが、本試験の症例数では、このサブグループ解析も事実上集計レベルであるので、本試験の範囲内では、むしろ臨床的な観点からの詳細な検討がウェイトを占めてくると考えられます。狭窄原因の違いについて有効性・安全性をより適切に評価するためには、当然のことながら、相応の症例数が必要になると考えます。 2. 症例集積の結果、狭窄原因の種類において症例数が偏る可能性があります。上記の1の点に留意すると、このことは、本試験の結果を実地へ還元する際のlimitationにもなり得ます。この点にはくれぐれもご留意ください。 				
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。）				

先進医療B003 に対する第2回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2013年1月25日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 同意説明文書3. 2) に、

「国立がん研究センター東病院の調査によると、2005年から2007年にEBDを受けた方のうち、5回以上EBDを行っても狭窄改善しない難治性（治療抵抗性）の患者さんは約61%（110名中67名）いらっしゃいました。」とあるが、自施設で実施したものなのか、調査結果なのかわかりづらいので、明確になるような表現とすること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。当院の実績になりますので、以下のとおり修正させていただきます。

修正後：

2005年から2007年に国立がん研究センター東病院でEBDを受けた方のうち、5回以上EBDを行っても狭窄改善しない難治性（治療抵抗性）の患者さんは約61%（110名中67名）いらっしゃいました。

2. 同意説明文書4. 3) と4) について、単に「欧州ではすでに一般診療として使用されています。」と記載するのみでは、患者が本臨床試験の安全性・有効性に対する期待を抱く可能性があるため、欧州における使用状況と本臨床試験の内容の違い（既存の狭窄拡張術を行っても改善しない者に限定しているか否か）が明確に分かるように説明を加えること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。欧州でも本臨床試験でも、既存の拡張術を行っても改善していない難治性狭窄に対して本ステント留置術を行うことに違いはありません。しかし、欧州では狭窄背景として消化性狭窄であることが多く、一方、本臨床試験では、食道癌治療後による狭窄を対象としていることの違いがあります。したがって、以下の下線部のとおり、修正させていただきます。

修正後：

1) 開発状況

生分解性ステント留置術は欧州ではすでに一般診療として難治性の良性狭窄の治療に使用されています。欧州での難治性良性狭窄の多くは、胃酸の逆

流によるものです。

欧州で行われた臨床試験では難治性の良性狭窄患者さん 21 名に生分解性ステント留置術を行ったところ、9 名の方に長期間に渡って追加治療なく狭窄症状の改善が認められました。（改善が持続しているのが確認されている期間は、患者さんによって 25～88 週間でした。）追加治療が必要となった 11 名の方も、狭窄症状が再燃するまでの期間がおよそ 19 週と長く、追加治療の頻度は減少していました。

なお、国内においては、厚生労働省に承認されていない開発中の治療です。

2) この臨床試験の意義

上述の通り、生分解性ステントは難治性狭窄の患者さんにとって既存の拡張術に代わる新しい治療になることが期待されます。しかし、欧州では胃酸の逆流による狭窄に対する使用例の報告が多く、日本で問題になっている食道がん治療による狭窄に対する使用例の報告は少なく、その効果は十分にはわかっていません。この臨床試験では、食道がん治療後の良性狭窄を有する患者さんのうち、既存の狭窄拡張術を行っても改善しない方を対象に、生分解性ステント留置術の有効性を評価することを目的に計画しました。

3. 同意説明文書 7. に、この臨床試験に参加することによる直接的な利益はないとあるが、効果が得られる可能性があることと矛盾する説明にならないよう修正すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。経済的な利益がないことを記載したものでしたが、紛らわしいので削除し、「7. 臨床試験の参加に伴って期待される利益」は以下のとおりといたします。

修正後：

この臨床試験に参加することによって、本邦では承認されていない生分解性ステントを使用することが可能です。生分解性ステント留置術の効果が得られる可能性があります。そうでない可能性もあります。

将来の患者さんにとってよりよい治療法を確立するための社会的な貢献となります。

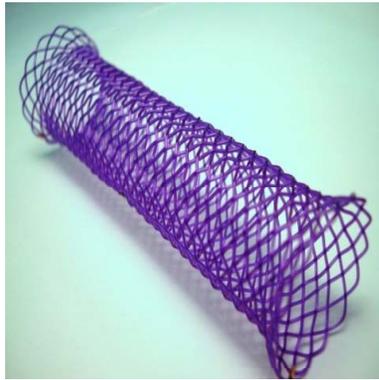
4. 同意説明文書で、患者が理解し易いよう、ステントの「分解・吸収」を「溶解」や「溶ける」などと言い換えているが、両者は意味が異なるので、生体吸収を表す適切な表現に修正すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。生分解性ステントは消化管内では吸収されません。「分解」が適切な表現と考えますので、説明同意文書に記載した「溶解」を「分解」に修正させていただきます。あわせて実施計画書も同様に修正いたします。

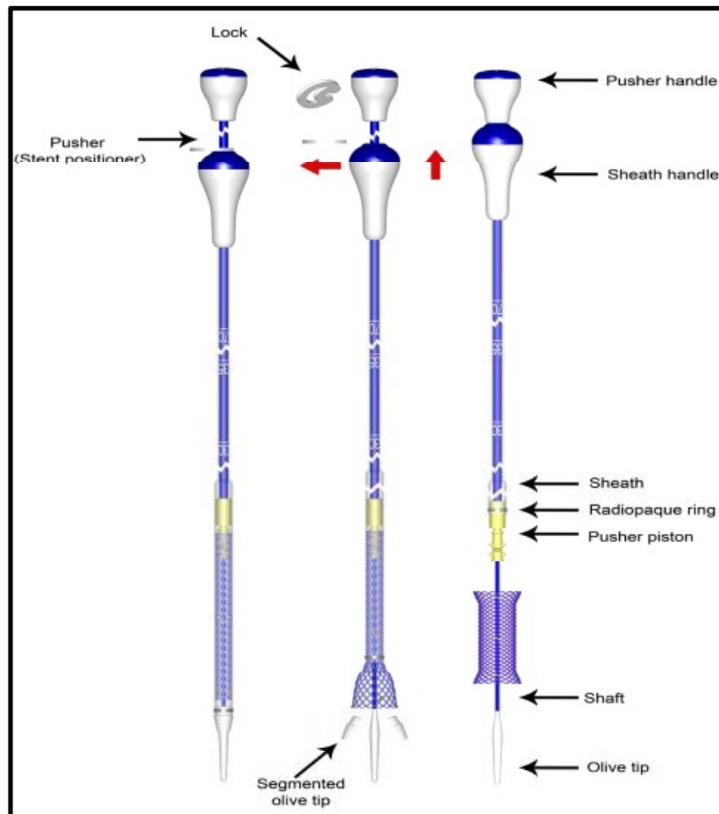
以上

食道癌根治治療後の良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

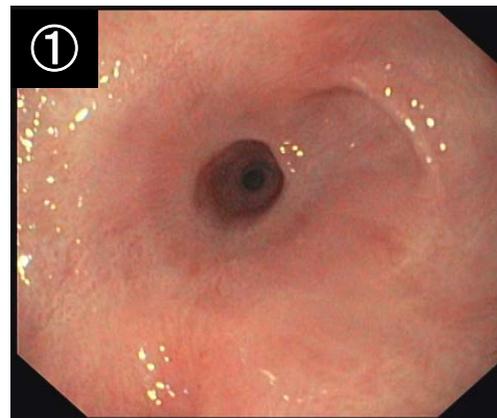


素材: Polydioxanone

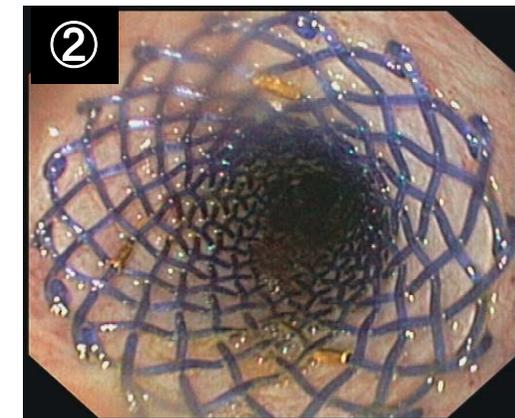
特性: Polydioxanoneが加水分解反応することにより、留置後約1.5-3か月程度でステント構造が分解・吸収される。



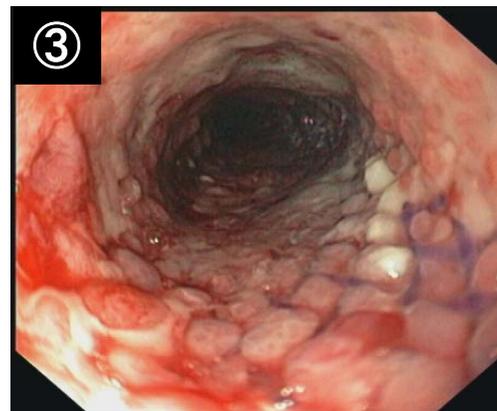
ステント留置デリバリーシステム



留置前の食道狭窄



ステント留置直後



3ヶ月後（狭窄改善）



6ヶ月後（狭窄改善）

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名 : 生分解性ステント (biodegradable stent : BD-stent)

適応疾患 : 食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄

【試験名】 食道癌根治的治療後の良性狭窄に対する生分解性ステント
(BD-stent)留置術の有効性評価試験

【試験デザイン】 単群第Ⅱ相試験

Step 1(臨床研究)

【期間】2012年5月～2012年12月

【患者数】2名

【評価項目】3ヶ月 dysphagia score改善割合

Step 2(先進医療)

【期間】先進医療承認後～2014年4月

【患者数】18名

【評価項目】3ヶ月 dysphagia score改善割合

欧米での現状

薬事承認: 米国・無 欧州・有(2007年12月CEマーク取得) ガイドライン記載: 無

進行中の臨床試験: 米国にて食道良性狭窄患者を対象としてBD stentとEBD(内視鏡的バルーン拡張術)を比較する第Ⅲ相試験を実施中

当該先進医療における

【選択規準】 食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄を有する

【除外規準】 狭窄部周囲にヨード不染帯を有するもしくは食道全体に多発ヨード不染帯を有する

【予想される有害事象】 食道穿孔、食道痛、食道出血、食道瘻など

薬事承認申請の参考資料として活用を検討

第5回先進医療会議における指摘事項

先進医療技術名：

食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2013年4月30日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

本ステントを留置した後に生じた再狭窄に対する取り扱いについて明らかにすること

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書「6.5. 後治療」の規定に従い、再狭窄（「dysphagia score \geq 2」かつ「汎用内視鏡が通過しない」状態）が生じた場合は後治療を考慮いたします。後治療としては、日常診療において標準的に行われているEBD、ブジー、RICを行います。BD stentの再挿入は行いません。

以上

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢 技術委員：

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 効果の大きさがわずかであること、Child-Pugh スコアの判定に主観的要素が入る可能性があることなどより、今後、同様の研究を繰り返す、効果判定をより客観的に行う方法を導入するなどの必要がある。 </div> <input type="radio"/> 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="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 本治療の有効性は決定的に証明されているとは言えないが、非代償期肝硬変に対して有効なその他の治療法がないこと、本治療法に施行を躊躇させるような副作用・合併症が認められないことなどから、「適」と判断する。

「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法（整理番号001）」の有効性・安全性にかか
る評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

山口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、先進医療技術審査部
会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので
報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法	
適応症：C型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変で、他の内科的治療によっては改善 が見込めないもの。	
内容： （先進性） 新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難で あった慢性ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイルス消失と肝炎の治癒を期待できる ようになった。しかし、非代償性肝硬変に至っている症例では、標準的なインターフェ ロン療法は基本的に適応とならない。非代償性肝硬変に対する現時点で唯一の根治療法 は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなど医学的問題に加え、生体ドナーの安全性への 配慮や脳死ドナーの絶対的不足といった問題もあり、現状では症例数が限られている。 自己骨髄細胞投与療法は、非代償性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 る方法であり、自己の骨髄細胞を使用するため、肝移植と異なり、ドナー不足や免疫抑 制剂の長期投与などの問題がなく、安全かつ低侵襲な自己完結型治療を提供できる可 能性がある。本治療は、肝硬変モデルマウスでの有効性の証明を経て、平成 15 年より山 口大学を中心とした複数施設で臨床研究が行われ、臨床症状の改善等が報告されており、 肝移植以外に有効な治療法がない非代償性肝硬変症例に対する治療としての効果が期待 できる。	
（概要） 全身麻酔下で患者の腸骨より骨髄液を約400ml採取の上、骨髄採取キットにより骨片を 除去し（血液疾患の骨髄移植に準じて）、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。	
（効果） これまでの臨床研究において、本治療の肝機能および肝線維化の改善効果により腹水 貯留などで低下していた肝硬変患者の QOL を上昇させることが確認されている。	
（先進医療に係る費用） 本治療に要する医療費は 874,000 円（研究費負担のため、患者負担はなし）である。 （参考）生体肝移植は（総額 15,000,000 円）である。	
申請医療機関	山口大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成24年12月18日(水) 16:30～17:50
(第2回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

山口大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、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「条件付き適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。なお、検討において、別紙2における指摘事項の他に下記のような指摘があった。

- ・ 中国における先行研究では、施行後6ヶ月における臨床指標に有意差はあったが、6ヶ月以上の長期予後についての有意差がないとされており、安全性について、十分な情報提供の上で実施する必要がある。
- ・ この技術自体には、まだ不確実性が残っているが、肝移植以外の治療方法が確立していないため、不確実性を十分認識した上で、リスクとベネフィットの勘案で判断するしかないのではないかと。現時点でこの計画で臨床試験を実施すること自体には一定の妥当性があるのではないかと。
- ・ 本試験の実施後に、仮に有意差が認められた場合であっても、非常に大きな効果があるのか、限定的な効果しかないのか、臨床現場での使用に至るまでに改めてディスカッションが必要である。そこそこの差があるかないかを確認しつつ、さらに科学的に追及すべきところがあるのではないかとということを考え合わせながら、少しずつ前進していきながら、日常診療に導入されるまでの道を模索すべき。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第2回先進医療技術審査部会資料3-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B001に対する第2回先進医療技術審査部会における指摘事項1及び2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

山口大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、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先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 001)

評価委員 主担当：柴田
副担当：伊藤 副担当：佐藤 技術委員：高橋政、高橋信

先進医療の名称	肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法
申請医療機関の名称	山口大学医学部附属病院
医療技術の概要	全身麻酔下で患者の腸骨より骨髄液を約400ml採取の上、骨髄採取キットにより骨片を除去し（血液疾患の骨髄移植に準じて）、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。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 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はアルブミンなどは3週から24週まではABMi群で有効であるが、コントロール群も改善しており、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では差がないというデータがでていいる。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C型肝炎を対象とした試験でも対照群をおいていたとすると前後で改善していた可能性もある。一方、申請者が回答するように、培養した細胞であること、投与経路が異なること、医療環境が異なることなど外挿しがたい部分がある。この治療法は全身麻酔による骨髄採取という身体的負担を伴うものであるが、費用の自己負担部分は研究費で支弁されることになったことも勘案し、対照群をおいた比較試験を実施することは必要と判断した。</p>	
<p>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。） 対照群となった被験者が本治療法を望まれた場合の先進医療の取り扱いを明確にして下さい。</p>	

【実施体制の評価】 評価者：高橋政

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>投与した単核球のうち末梢静脈投与でどの程度の細胞が肝臓に生着しているか不明であり、適量が病変部に到達しているか心もとないです。さらに大量の細胞が有効である場合もあり、今後もっと投与細胞量を増やすことも必要かと思われます。また、投与ルートについても侵襲は大きいですが肝動脈投与の方が確実で、有効性も高いという可能性はないかなどを、検討していく必要があると考えます。</p>	
<p>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。）</p>	

【実施体制の評価】 評価者：高橋信

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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>中等度に進行した Child-Pugh B 以上の C 型肝硬変症の診療において、現状では根本的な治療はなく、分岐鎖アミノ酸製剤や利尿剤投与などの対処療法が行われている現実があります。そのため「自己骨髄細胞投与療法」は大変魅力ある新規治療法です。</p> <p>しかし、本研究の主要評価が、細胞投与後 24 週において Child-Pugh Score の 1 点以上の改善とされていますが、これは臨床的には到底改善とは呼べないものです。すなわち Child-Pugh Score には、「肝性脳症の程度」、「腹水の量」など定量的でなく、主観が入りやすい項目が 5 項目のうち 2 項目有り、評価者によって 1 点程度の相違は出現する可能性があります。また、臨床経験から、患者の診療経過中において Child-Pugh Score の 1 点程度は容易に変動するものです。</p> <p>従って、本研究は治療法を有効とする評価が過大であり、真の臨床的有効性を示すものではなく、このままの評価法では先進医療として不適と考えます。</p>	
<p>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。）</p>	

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。） 相談窓口の担当課名など、疑義がある点については適切に修正された。 （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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。） 一般に対照群との間に統計学的に有意差が示されたとしても、それが臨床的に意義のある差であるとは限らない。本申請に関しては、現在設定されている有効性の評価方法・主要評価項目によって臨床的に意義のある差・本技術のリスクや身体的負担に見合う有用性を示したことになるのか否かについて、再考が必要。	
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。） 有効性の評価方法・主要評価項目の設定の妥当性を再検討し、臨床的に意義のある差・本技術のリスクや負担に見合う有用性を示したことになるものを設定する必要があると考える（なお、主要評価項目を変更する場合には、予定症例数等、関連する事項を併せて修正する必要がある）。	

第2回先進医療技術審査部会	資料3-2
平成24年12月18日	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	34例		予定試験期間	～2015年3月31日
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>各評価者の指摘を踏まえ、試験実施計画書等の内容が適切に修正・変更されることが必要と考える。</p>				
<p>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。）</p>				

先進医療B001に対する第2回先進医療技術審査部会における指摘事項1

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：2013年2月19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. 対照群となった被験者が本治療法を望まれた場合の先進医療の取り扱いを明確にすること。

(回答)

研究実施計画書 p13「9.7 標準的治療群における細胞投与の検討」の記載を「(前略) 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。(後略)」と変更し、

同意説明文書 p11「13. 臨床研究終了後の治療について」の記載を「(前略) その結果、**実施可能となった場合には、先進医療ではなく臨床研究として**細胞投与を実施し、「細胞投与」グループと同一のスケジュールで観察・評価します。」と変更しております。

また、先進医療実施届出書のp8様式3号「6. 治療計画」を「(前略) その後、別途設けた基準を満たすことが確認された場合には、**臨床研究として**細胞投与治療を実施する。(後略)」と変更しております。

2. 本臨床試験の効果・安全性評価委員会の審議対象について、研究実施計画書 17.2.1 に「(1)本臨床研究期間中に細胞投与以降に発現した重篤な有害事象のうち、審議が必要と判断したとき、(2)(略)、(3)その他、総括責任者、効果・安全性評価委員会が必要と判断したとき」と記されている。細胞投与前の事象であっても、例えば万一骨髄液採取に伴う重篤な有害事象等が生じた場合も効果・安全性評価委員会に諮ることが明らかになるよう、研究実施計画書に記載すること(既に臨床現場で行われている手技にともなう既知の事象とはいえ、万一重篤な有害事象が生じた場合には、本試験の試験治療によって生じるベネフィットとリスクとのバランスの妥当性を再検討すべき余地があり、本試験の効果・安全性評価委員会の審議対象とすることが妥当と考える)。

(回答)

研究実施計画書 p24「17.2.1 効果・安全性評価委員会による審議」(1)の記載を「本臨床研究期間中 **同意取得時～プロトコル治療後観察期終了もしくは中止時**」に発現した重篤な有害事象のうち、審議が必要と判断したとき(「10.1.4 有害事象の評価」も参照)」と変更しております。

また、先進医療実施届出書の p9 様式 3 号「7-1. 有効性及び安全性の評価」を「(前略) 臨床研究期中 (同意取得時～プロトコル治療後観察期終了もしくは中止時) に観察された有害事象について、本細胞投与治療との因果関係の有無に係わらず、改善又は安定するまで (臨床検査値については、施設基準内又は投与直前に復するまで) 可能な限り、観察を継続する。(後略)」と変更しております。

3. 投与した単核球のうち末梢静脈投与でどの程度の細胞が肝臓に生着しているかデータ等で根拠を示し、投与細胞量が適切であるかどうか、検討すること。また、投与ルートについても侵襲は大きい肝動脈投与の方が確実で、有効性も高いという可能性はないかなどを、検討すること。

(回答)

ヒトにおいて末梢静脈投与された細胞がどの程度肝臓に生着するのかというデータはありませんが、研究実施計画書「p3.2 根拠」に記載致しましたようにマウスにおいては肝臓への生着が確認されております。また、結果的にヒトにおいて、自己骨髄細胞投与によって肝機能の改善が見られたいくつかの臨床研究の報告があります。

投与細胞量に関しましては、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。

また、投与ルートに関しましては、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。また、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、他の臨床研究で造影剤腎症による死亡例の報告があり研究が中断されている現状からも、被験者負担が多く適当ではないと考えております。

4. 出血傾向のある方を除外基準に追加するなど、除外基準の見直しを行うこと。

(回答)

出血傾向のある方を以下のように除外基準に加えております。

研究実施計画書 p1【除外基準】(5)および p8「6.2 除外基準(5)」を「ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満, あるいは血小板数が 50,000 / μ L 未満, あるいは PT が

40%未満の症例」と変更し、

同意説明文書 p4「6.1 対象となる患者さん」の「ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。(中略) (5)」を「ヘモグロビン値又は血小板数又はプロトロンビン活性値の基準を満たさない」と変更し、

また、先進医療実施届出書の p8 様式 3 号「5. 被験者の適格基準及び選定方法【除外基準】(5)」を「ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満，あるいは血小板数が 50,000 / μ L 未満，あるいは PT が 40%未満の症例」と変更しております。

5. 同意説明文書中

「現時点で 25 例以上の患者さんに実際に自己骨髄細胞投与を実施しています」とあるが、正確な症例数及びその結果について記載すること。また、研究責任者の役職名についても記載すること。

(回答)

同意説明文書 p3「4.3 新しい治療法」を「(前略) 現時点で国内において 29 例(山口大学 19 例, 山形大学 6 例, 国立国際医療研究センター4 例), 国外(韓国)において 20 例(延世大学, ソウル)の患者さんに実際に自己骨髄細胞投与を実施していますが、現在のところ重大な有害事象は確認されておらず、山口大学で実施した 9 例, 山形大学で実施した 5 例, 延世大学で実施した 10 例に関しては、それぞれ論文報告がなされており、肝機能の改善傾向が明らかになっています。(後略)」

また、同意説明文書 p15「27. 連絡先・相談窓口」の研究責任者の項に所属、役職を追記しております。

さらに、先進医療実施届出書の p12-13 様式 3 号「15. 技術的成熟度」を「(前略) また国立国際医療研究センター AACC センターにて HIV 合併 HCV を起因とする肝硬変症に現時点で 4 例実施してきており、技術的成熟度は十分である。また海外では韓国延世大学にも技術移転を行い、現在までに 20 例安全に実施されている。」と変更し、

p13 様式 3 号「17. 現時点での普及性」を「(前略) また国立国際医療研究センター AACC センターにて HIV 合併 HCV を起因とする肝硬変症に現時点で 4 例実施してきている。また海外では韓国延世大学にも技術移転を行い、現在までに 20 例安全に実施されている。(後略)」と変更しています。

6. 主要評価項目の評価を割付群の情報を知らない評価者によって行うなど、可能な限り中立的な評価であることをデザイン上担保することが必要である。実施可能性も考慮した上で、対応を検討すること。

(回答)

主要評価項目の内、腹水の測定につきましては、可能な限り主観を排除するために、CT画像を用い解剖学的に規定された3スライスから算出する方法を採用しておりますが、これに加え、直接本臨床研究に関与しない2名の肝臓専門医が評価することとします。

一方で、肝性脳症の評価に関しましても、直接本臨床研究に関与しない2名の肝臓専門医が評価することとします。

このため、研究実施計画書 p19「11.1 観察・検査項目及び報告すべき治療情報」の表内の「腹水」及び「肝性脳症」に※6を追記し、表下部に「**※6 腹水及び肝性脳症については、直接臨床研究に関与しない2名の肝臓専門医が評価する。**」を追記しております。

また、先進医療実施届出書の p9 様式3号「7-1. 有効性及び安全性の評価」の※6の下部に、「**なお、腹水及び肝性脳症については、直接臨床研究に関与しない2名の肝臓専門医が評価を行う。**」と追記しております。

7. 臨床的に意義のある差・本技術のリスクや負担に見合う有用性を示したことになるものを設定することが重要であることから、有効性の評価方法・主要評価項目の設定の妥当性を再検討すること。なお、現在の主要評価項目による本試験結果の解釈には限界があるとはいえ、step by stepで進められる治療開発のプロセスのひとつの段階としてこの設定のままでも一定の意義があると考えられるのであれば、現在の設定の限界と意義について研究実施計画書に記載すること。

(回答)

Child-Pughスコアは、現在国が行っている障害者認定基準において、肝臓の機能評価に用いられているものでもあり、現状では、肝機能を評価する指標として妥当であり、またこれに代わる指標はないと考えております。

また、前向きに検討した結果はありませんが、我々の施設で後ろ向きに検討した結果、自己骨髄細胞投与を行った群19例と、条件をマッチさせた、自然経過で標準的治療が行われた群38例では、6か月後のChild-Pughスコアに差を認めております。

このため、本臨床研究では、研究実施計画書p14「14.1 目標症例数の設定根拠」に記載しましたように、

「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ヵ月後に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ることを想定すると各群17例, 合計34例が必要となる。」と症例数を設定しております。

さらに、選択基準において、「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」を対象としております。本研究は、ランダム化比較試験であり、Child-Pughスコアの1点の改善を主要評価項目とし、対照群と比較することには意義があると考えております。

先進医療B001に対する第2回先進医療技術審査部会における指摘事項2

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 2013年3月8日

所属 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 教授

氏名 坂井田 功

1. 前回照会事項7について

前回の照会は、Child-Pugh Scoreが妥当でないと指摘するものではなく、Child-Pugh Scoreの1点の変化を改善とする主要評価項目の設定がいかなる意味において妥当と見なし得るのかを検討し、それに関する説明を追加するよう求めるものである。

統計学的に有意な差の有無と、その差が臨床的に十分な大きさであるか否かは別の問題であり、この後者は、本臨床試験の結果が得られた際に本技術を臨床現場に導入しうるか否かを議論する上で重要な論点となる。仮に本試験が後に控える大規模な比較試験の前段階として本技術の効果の有無を確認することのみを目的とした試験であれば、(その差が十分なものであるか否かは後々検証されるべき事項と見なすこともできるので)現時点でこの論点の重要性は相対的に低くなる。しかし、もしそうでないのであれば、既に提示されている観点に加え、検出しようとしている差が本技術のリスクや負担に見合うものであるか否かという観点からの主要評価項目の妥当性(繰り返すがChild-Pugh Scoreの妥当性を問うていない)の説明が重要である。この点について申請者の見解を追加されたい。

以前から審査員の先生方にご指摘いただいておりますように、Child-Pugh Scoreの1点の改善に関する臨床的意義については医師が診察、診断する要素を含む指標のため、臨床的な改善が本当にあるのか否かについてのご懸念については理解いたしました。しかしながら、現行の臨床現場においては、肝硬変患者さんを対象とした際にChild-Pugh Scoreが世界的にも臨床上幅広く使用されている指標であること、さらにはChild-Pugh Scoreは厚生労働省の定めた肝機能障害に伴う身体障害認定においても使われている指標であり、本治療によって、そのScoreの有意な改善(少なくとも1点以上)が得られれば、身体障害認定の患者の症状改善に有効であるという結果が得られます。その意味で「臨床的に十分な大きさ」といえるものと考えます。このため、今回は過去の経験

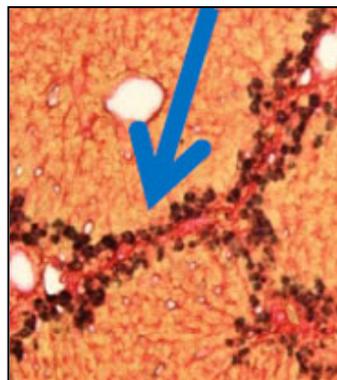
を踏まえ、コントロールを置いた多施設無作為比較試験を行い、Child-Pugh Score を指標として定量的な評価をするものです。

さらに、試験終了後の解析時に Child-Pugh Score を構成する項目をそれぞれで対照群と比較し、どの項目が改善するかを示すことにより臨床的意義について明らかにしたいと考えます（医師の診察診断に伴う指標と血液検査に伴う指標がどのように改善するかについて明らかにすることで臨床的意義がさらに明らかになると考えます）。

肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の概要

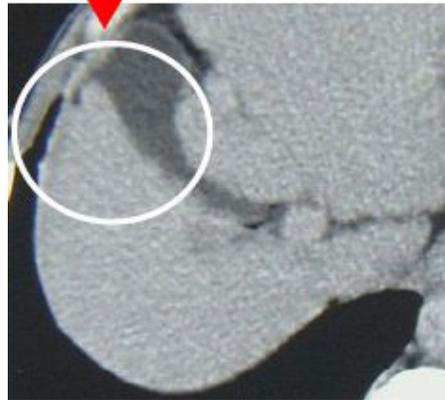


自己骨髄細胞採取(手術室)



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)

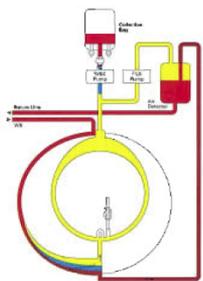
肝線維化が改善



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)



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
1静脈から投与



薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または機器：自己骨髄細胞投与療法
 先進医療での適応疾患：肝硬変症

臨床研究

試験名：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
 試験デザイン：Phase-II
 期間：2003年11月1日から
 被験者数：19例(山口大学)
 6例(山形大学)
 結果の概要：
 Stem Cells. 2006 Oct;24(10):2292-8.
 Stem Cells Dev. 2011 Sep;20(9):1503-10.

先進医療

試験名：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
 試験デザイン：多施設・ランダム化比較試験
 期間：先進医療承認時から2015年3月31日まで
 被験者数：34例
 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
 使用機器：血液成分分離装置 ※

1)自己骨髄細胞投与療法

2)適応拡大
→細胞療法

薬事承認申請

当該先進医療における 選択基準

1. C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症例
2. 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
3. 20歳以上75歳以下の症例 など

除外基準

1. C型肝炎ウイルス以外の原因で肝硬変へ至った症例、もしくは肝硬変へ至った原因が不明の症例
2. 悪性新生物を合併する、または既往を有する症例 など

予想される主な有害事象

- 骨髄液採取：穿刺部位疼痛、感染、出血 など
- 細胞投与：注射部位疼痛、発熱 など

※血液成分分離装置 コムテック

欧米での現状

- 薬事承認：
 米国 **有**・無・申請中
 →2006年9月承認(510(K)取得済)
 欧州 **有**・無・申請中
 →1999年7月にCE Mark取得
- ガイドライン記載：(有 **無**)
- 進行中の臨床試験：(有 **無**)

申請に至らなければ



先進医療制度下での新デザイン
の臨床研究又は治験の実施等を検討

【別添 1】「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の選択基準をすべて満たし、かつ、以下の除外基準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。

【選択基準】

- (1) C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症例
- (2) 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
- (3) 20歳以上75歳以下の症例
- (4) インフォームドコンセントを取得可能で、研究参加の同意が得られた症例

【除外基準】

- (1) C型肝炎ウイルス以外の原因で肝硬変へ至った症例、もしくは肝硬変へ至った原因が不明の症例
- (2) 悪性新生物を合併する、または既往を有する症例
- (3) 破裂の危険性を有する食道・胃静脈瘤を有する症例
- (4) 血清クレアチニン値2 mg/dL以上の腎機能障害を合併する症例
- (5) ヘモグロビン値が8 g/dL未満、あるいは血小板数が50,000 / μ L未満、あるいはPTが40%未満の症例
- (6) T.Bilが3.0mg/dL以上の症例
- (7) Performance Status 3あるいは4の症例
- (8) 同種血輸血に関する同意を得られない症例
- (9) B型肝炎ウイルス感染症、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人T細胞白血病ウイルス感染症、パルボウイルスB19感染症が否定できない症例
- (10) 妊娠中の女性
- (11) 全身麻酔を行うことが適切でないとは担当医が総合的に判断した症例
- (12) 造影剤に対する重篤なアレルギーのある症例もしくは造影剤に対する重篤なアレルギーの既往を有する症例
- (13) その他担当医が不相当と判断した症例

【60歳以上75歳以下も対象に含めた理由】

我が国ではC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者が60歳以上に多いため。

【別添2】「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

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

副次評価項目

細胞投与群は細胞投与後、標準的治療群は登録後24週の時点の以下の指標を副次エンドポイントとする。

- (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
- (7) 有害事象の発生頻度

	登録	細胞投与 ^{※6}	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週/中止
診察・問診 ^{※1}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査 ^{※2}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
画像検査① ^{※3}	○									○
画像検査② ^{※4}	○		○	○	○	○	○	○	○	○
肝硬変の評価 ^{※5}	○		○	○	○	○	○	○	○	○

※1：性別，生年月，身長・体重，治療歴，合併症・既往歴，全身所見，体温，血圧，脈拍 等

※2：赤血球，白血球，血小板及び肝臓や腎臓の機能等，血液型やがん検査に関連する項目

※3：心電図，胸部レントゲン撮影，上部消化管内視鏡

※4：腹部CT，腹部超音波，肝生検（可能な患者さんのみ実施）

※5：身体計測（アンケートを含む），肝硬変の総合的評価

※6：「細胞投与」のグループのみ。投与後1，3日時において，診察と血液検査を実施

なお，腹水及び肝性脳症については，直接臨床研究に関与しない2名の肝臓専門医が評価を行う。

有害事象と判定した場合，その事象名，発現日，重篤度，重症度，転帰日，転帰を症例報告書の有害事象欄に記載する。なお，疾患名を記載する場合，その疾患に付随する症状は，有害事象として記載しない。

臨床研究期中（同意取得時～プロトコル治療後観察期終了もしくは中止時）に観察された有害事象について，本細胞投与治療との因果関係の有無に係わらず，改善又は安定するまで（臨床検査値については，施設基準内又は投与直前に復するまで）可能な限り，観察を継続する。ただし，研究者等がプロトコル治療の影響は消失しており，被験者の安全性は十分確保され，それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。なお，器質的な障害（脳梗塞・心筋梗塞など）で不可逆的な有害事象が認められた場合は，症状が安定又は固定するまで追跡調査を行う。

【別添3】「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：実施許可を受けてから 2015 年 3 月 31 日まで（登録：2014 年 3 月 31 日まで）

（期間内の予定症例のリクルートが困難と判断した場合は、登録期間・試験期間の延長を検討する。）

予定症例数：34 例：細胞投与群 17 例，標準的治療群 17 例

うち、既に実績のある症例数：0（先行の臨床研究の医療機関としての実施症例数：19）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間は、予定症例を登録するために、現在までの診療実績より、この期間が必要と判断した。

予定症例数については、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ることを想定すると各群 17 例、合計 34 例が必要となる。

【別添4】「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画：多施設による以下のランダム化比較試験を行う。

肝硬変を有する20歳から75歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に限定した症例を対象とする。選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例に対し、受診時に研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。本研究への参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。登録された症例をランダムに、細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。細胞投与群は、入院にて治療前評価を行った後、レミフェンタニルあるいはフェンタニルとプロポフォールの併用による静脈麻酔を基本とし、セボフルレンによる吸入麻酔を適宜併用した全身麻酔下で、両腸骨より自己骨髄細胞液を約400ml採取する。ボーンマロウコレクションシステム等の骨髄採取キットを用いて骨片等の除去を行い、その後、血液成分分離装置等にて処理を行い、単核球分画を分離し末梢静脈より投与する。術後は厳重な観察を行い、定期的に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。また、標準的治療群では、登録から24週間まで標準的治療を実施し、その後、別途設けた基準を満たすことが確認された場合には、臨床研究として細胞投与治療を実施する。細胞投与治療を実施した場合には、投与後24週間までの安全性を確認する。