

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：	