

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>				