

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。

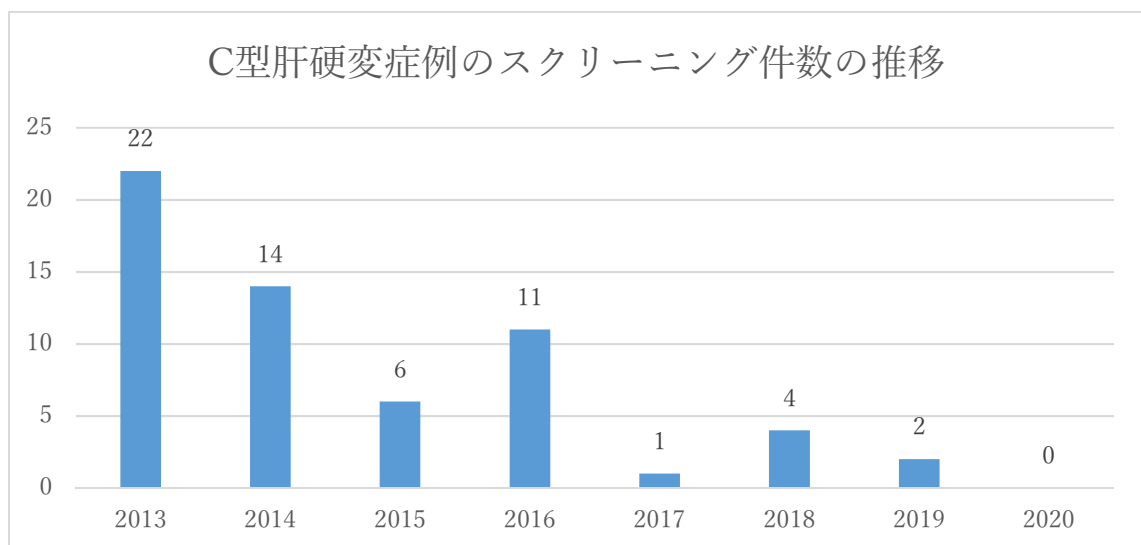
また、以下についてご回答ください。

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。

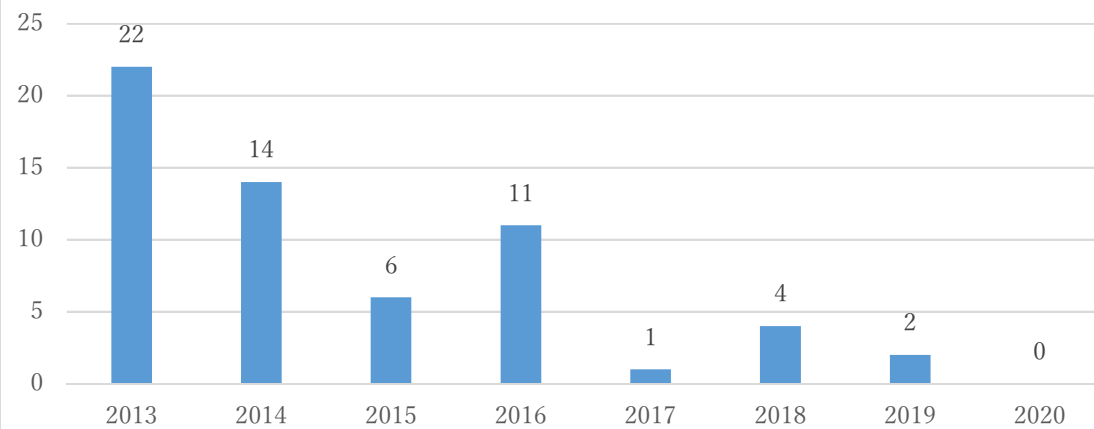
2. 総括報告書 (P19) について、当該技術の対象となる患者に対しても DAA が保険収載された等の理由により登録が困難になったとのことですが、各年度のスクリーニング人数 (26 名) および登録人数 (3 名) についてご回答ください。

【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