

先進医療B評価用紙(第2号)

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

先進医療の名称	難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建
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。 (今回は現在使用されている凍結羊膜による治療成績に対する非劣性と安全性を検証するものである。保険導入のためには凍結羊膜との比較試験などが必要である。) <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：

「難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的
再建（整理番号B049）」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

富山大学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有効性・安全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：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

適応症等：難治性眼表面疾患患者（再発翼状片）

内容：

（先進性）

これまで自家結膜で対応できない症例に対し利用されてきた凍結保存羊膜（K-260-2：羊膜移植術）に代わり、真空・遠赤外線・マイクロウェーブを組み合わせた新規乾燥法（特許取得）により作製したハイパードライヒト乾燥羊膜（HD羊膜）を利用する点が特徴である。HD羊膜は、羊膜がもつ抗炎症効果や上皮細胞伸展促進効果を保持しており、しかもγ線滅菌処理により感染リスクを著しく軽減した安全な材料である。機能保持のために-80℃という特別な冷凍保存が必要ないため、毒性を示す保存液のDMSOや高額な低温冷凍装置を使用する必要がない。HD羊膜は常温で乾燥状態を維持していることから術場で術野に応じた裁断が可能な為に複雑な形状にも対応可能で、手術時間の短縮が望めるなど、きわめて先進的な材料である。

（概要）

翼状片は結膜の下のTenon 囊の線維芽細胞が異常増殖し、角膜に侵入したために起こる疾患であり、重篤になると不正乱視、矯正視力低下を引き起こす。高齢者、紫外線暴露の多い労働従事者に多く発症するが、原因は明確でなく、予防し難い疾患である。悪性ではなく進行も遅いが、若年において発症した場合には、再発する可能性がきわめて高く、再発例では外見だけでなく眼運動の制限をとまなうなど患者のQOLを著しく低下させる可能性が高い。

本法では、従来利用されていた自己結膜や凍結保存羊膜に代わり、切除した再発翼状片の部位にHD羊膜を添付し、Tenon囊からの再度の結合組織伸展を抑制する。すなわち、再発翼状片基部の結膜、Tenon囊を剥離し、強膜を露出した後、翼状片を切除する。切除部を0.04%マイトマイシンで処理後、翼状片切除後に露出した強膜上に切除面に相応の

形状に成形したHD羊膜を添付する。この際に強膜面を羊膜間質面、結膜面を羊膜上皮面と接着するように装着する。HD羊膜は剥離結膜上皮内に収まるように装着する。

なお、翼状片切除部位の形状に合わせたHD羊膜を添付する点、HD羊膜の上皮面、間質面を考慮して添付することで結合組織の再伸展を抑制する処置を施行可能である。

(効果)

- 1) 術後早期から角膜および結膜上皮欠損の修復が期待できる。
- 2) 術後炎症を軽減させ翼状片再発のリスクを大幅に軽減させることができる。
- 3) 結膜上皮とTenon囊の癒着を剥離し、その部位にHD羊膜を装着することにより、結膜囊短縮や外眼筋との癒着を防止でき、術後の眼球運動障害を回避できる。

(先進医療にかかる費用)

本治療に要する総費用は、359,076円で、そのうち、先進医療に係る費用は、251,336円である。先進医療にかかる費用は、患者負担として請求する。

申請医療機関	富山大学附属病院
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27年8月21日(金) 16:00～18:20

(第32回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

富山大学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、有効性・安全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、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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32回先進医療技術審査部会 資料1-6、1-7 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B049に対する第32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

富山大学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 B049)

評価委員 主担当：上村
副担当：佐藤 副担当：柴田 技術委員：木下

先進医療の名称	難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建
申請医療機関の名称	国立大学法人 富山大学附属病院
医療技術の概要	<p>翼状片は結膜の下の Tenon 嚢の線維芽細胞が異常増殖し、角膜に侵入したために起こる疾患であり、重篤になると不正乱視、矯正視力低下を引き起こす。高齢者、紫外線暴露の多い労働従事者に多く発症するが、原因は明確でなく、予防し難い疾患である。悪性ではなく進行も遅いが、若年において発症した場合には、再発する可能性がきわめて高く、再発例では外見だけでなく眼運動の制限をとまなうなど患者の QOL を著しく低下させる可能性が高い。</p> <p>本法では、従来利用されていた自己結膜や凍結保存羊膜に代わり、切除した再発翼状片の部位に HD 羊膜を添付し、Tenon 嚢からの再度の結合組織伸展を抑制する。すなわち、再発翼状片基部の結膜、Tenon 嚢を剥離し、強膜を露出した後、翼状片を切除する。切除部を 0.04% マイトマイシンで処理後、翼状片切除後に露出した強膜上に切除面に相応の形状に成形した HD 羊膜を添付する。この際に強膜面を羊膜間質面、結膜面を羊膜上皮面と接着するように装着する。HD 羊膜は剥離結膜上皮内に収まるように装着する。</p> <p>有効性主要評価項目は、「48 週時の再発の有無」とする。なお、再発の有無は「細隙灯顕微鏡検査の項目⑤再発の有無」評価にて「3.角膜輪部に侵入」を「再発あり」と定義する。安全性主要評価項目は、48 週目までの各種検査値異常を含む有害事象の有無（頻度）及びその程度とする。</p> <p>副次評価項目は、少数視力（少数視力表による検査参照）、眼圧（眼圧測定参照）、各観察項目のデータの点数化（細隙灯顕微鏡検査及び前眼部 OCT 検査参照）、翼状片組織の伸長速度（前眼部 OCT により計測し算出）、眼底検査結果（眼底検査）。</p> <p>予定試験期間は 2 年、予定症例数は 20 例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：上村

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
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。）		
<p>本試験の実施は、以下の点に留意した上で、可能だと考えている。</p> <p>1) この先進医療のポジショニングおよび戦略について</p> <p>本提案は主として再発性、あるいは重度の翼状片を対象とした外科治療の際にHD羊膜を使用することで、凍結羊膜よりも感染性という面からより安全であり、かつ、すくなくとも「同等な」有効性を確率しようという提案である。しかしながら、統計学的には、ヒストリカルデータから「非劣性」をおおかまに推定するためのデザインであり、本試験を実施しても「同等性」は担保できないことを留意されたい。すなわち、今回、研究者が提案している20名の患者を対象とした単アーム試験では、有効性や安全性について探索的なレベルで推定することは可能であるが、有効性についての「検証」は、本試験とは別に考える必要がある。（注：指摘事項への回答の中で、研究チームの理解を確認済み。）</p> <p>2) HD羊膜の製造方法、品質管理について</p> <p>この先進医療を成功させるには、品質が保証されたHD羊膜を確実に製造するための過程（プロセス）を確立することが、非常に重要なポイントであると考え。しがたって、具体的なレベルで詳細な製造方法、品質管理の方法について、方法論はもちろんであるが、その管理体制についても規定しておくべきである。すでに標準作業手順書が整備されているようなので、プロトコール内で、そのような作業手順が別途存在していることを示し、製造方法や品質管理についての詳細については標準作業手順書を参照するように記載しておくことを推奨する。（注：指摘事項への回答の中で、対応中であることを確認済みであり、HyperDryの設定条件、ガンマ線滅菌の条件、保存条件などについても追記するとの事であった。）</p> <p><品質規格について></p> <p>現時点で、品質規格が定まっていないことは、今回の試験の実施を妨げるものではないが、HD化や、ガンマ線の照射、などにより羊膜の蛋白質が変成する可能性、また変成があるとすればどの程度の変成まで許容可能なのか、その評価基準と評価</p>		

方法については、今後あらためて議論する必要があると考える。

〈HD 羊膜の安定性〉

製品の安定性は、臨床で使用する際の使用期限の設定に関して非常に重要な情報である。しかしながら本研究で提案されている製造方法で産出された HD 羊膜の安定性については、どのような評価がなされたのか情報に乏しい。使用期限の設定根拠については、経験的根拠以外の合理的根拠は示されなかった。使用期限の設定については、すくなくとも安定性に関する科学的なデータに基づいた議論が必要である。プロトコールの中では、「作製された HD 羊膜は、試験に使用されるまで 4°C の冷蔵庫で保管する。なお、HD 羊膜の使用期限は調整から 3 年間とする。」とあるが、試験が開始される前に、最低限の安定性を保証することは必要だと考える。臨床試験を実施しながら安定性データを 延長していくことで、臨床試験での使用期限についても順次延長していくような方法も可能なので考慮願いたい。

〈HD 羊膜の無菌性等の保証〉

ドナー側の感染症については、詳細な検討がなされるようであり、現時点で想定される既知の病原体に対するスクリーニングについては問題ない。さらに、本提案では γ 線による滅菌操作がはいるので、HD 羊膜を介した感染のリスクは極めて低いものと評価できるものの、完成した HD 羊膜の無菌性やエンドトキシンの混入が無いこと等については別途担保することを考慮願いたい。

〈製法変更の可能性について〉

本研究においては、少数の患者を対象とした研究であるので、HD 羊膜の製造場所は限定されるものと理解している。今後、検証的な試験を開始する際に複数の研究施設に技術移管がおこるのかについては不明であるが、仮にそうであれば、ある程度のスケールアップが必要となり、調整のプロセスの変更などが起こりうることも、研究チームの中で理解しておいたほうがよい。その際に、仮に、調整方法の変更、修正などにより、製品の規格にずれが出ていないかを評価する基準が必要となってくる。仮に、規格に大幅なずれが生じた場合には、本試験の結果を外挿できなくなる可能性があることを留意しておくべきである。

3) 非臨床試験 (特に安全性)

研究チームから、眼粘膜刺激試験、細胞毒性試験、包埋試験については実施済みであると説明があった。今回の試験を開始を妨げるような結果は出ておらず、今後は、①感作試験、②亜急性全身毒性試験、③遺伝毒性試験等の実施について検討中であるとのことである。検証的試験の開始前、承認前までに必要となってくる非臨床試験の充足性については別途議論が必要であろう。

4) 実施計画書

主要評価項目については、事前の指摘事項に関する議論の中で「施術後48週時の再発の有無」よりも、「施術後52週時の再発の有無」とし、±4週程度の評価許容範囲を設けることが再提案されており、問題ないとする。

統計的な仮説とその検証方法については、非劣性マージンの妥当性と、検出力について、提案されている目標症例数で良いのか、技術審査部会において再度確認したいと考えている。

〈選択基準〉

研究チームによれば、「再発翼状片」を定義する上で、過去の術式を正確に把握することは困難とのことであり、今回の試験においては、過去の術式は問わないことで合意可能だと考えている。当初の提案では、外来患者のみを対象としていたが、例えば他科に入院中の患者などについては必ずしも除外する必要はないという議論もあり、指摘事項への回答の中で、外来患者に限定しないことで合意可能だと考えている。

5) 同意書説明文書（ドナー用）

モニタリングや監査の対象となりえることは記載されたほうがよい。（研究チームの対応済み）

【実施体制の評価】 評価者：木下

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>凍結羊膜を用いた羊膜移植が保険収載されており、ハイパードライ羊膜が対感染症対策を考慮した安全性に勝る方法であるとの考えを持つのは納得できる。ただし、有効性評価の観点からは、凍結羊膜と乾燥羊膜にはさまざまな相違点があり、少なくとも double arm による評価が必要と思われる。以下のコメントを記す。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 帝王切開は予定帝王切開の妊婦とすること。2. ワンアームで historic data とのあいだで評価するということで有効性を評価することは困難であると考えられ、今回の検討は主として安全性試験と位置づけていると思われる。		

3. 手術においてマトマイツ塗布を同時に施行するようであるが、ハイパードライ羊膜による再発阻止効果を評価するには不適切と思われる。これを施行するのであれば、羊膜単独治療、マトマイツ併用羊膜移植、そしてマトマイツ単独治療を比較する必要があり、本先進医療B申請が、最終的な臨床試験への安全性試験という位置づけにしかなりえないと思われる。

【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。） 説明文書にはいくつか不備があったが、適切に修正された。レシピエント側補償内容は限定的だがやむを得ないと判断する。ドナー側、レシピエント側双方について、相談等の対応もなされている。 （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。）	
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 checked="" 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 checked="" 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。） [1] 同時対照ではないとはいえ既存の凍結保存羊膜の成績を対照として比較を行うのであれば、凍結保存羊膜を用いることが一般的でない患者が今回の臨床試験の	

対象に含められることは不適切である。少なくとも現時点で提出されている資料からは初発例を対象とすることの合理的根拠は提示されておらず、かつ、臨床試験の設定も初発例を含めることを正当化できるようなものになっていない。初発例を含めるのであれば、まず、初発例に対して現在日常診療下で行われている治療及びその治療成績や診療上のデメリットを明確にした上で、HD羊膜がその治療と比較してどのような部分でメリットを提示し得るのかを整理する必要がある。これ無しには、試験を優越性試験として組むか非劣性試験として組むかの議論すら不可能である。初発例の扱いについては、事前の照会に対する回答の中で対象から外す旨の回答がなされたため、上記6、8については適と判断した。

[2] 本試験で示そうとしていることが曖昧である。再発例に対して、HD羊膜が凍結保存羊膜と同程度の有効性を示すのであれば安全性の面でのメリットがあるために十分臨床上の意義を有すると考えられるのであれば、少なくとも凍結保存羊膜に対して一定以上劣らないこと（非劣性）が示されれば良いということになる。事前の照会に対する回答からは申請者はこのように考えているようであるが、一方で、現在の設定では、「一定以上劣らない」と考える閾値の設定根拠が曖昧である（大きすぎるように思われる）。仮に事前に設定した基準を満たしたとしても、その結果は、HD羊膜の凍結保存羊膜に対する非劣性が示されたというよりも、HD羊膜が凍結保存羊膜に著しく劣ることはなさそうであるという解釈になるものと考えられる。本試験はまだ開発の初期の段階の試験であることから、現時点では著しく有効性が低い場合には開発を中止する・そうでない場合には今回の試験結果も踏まえて検証的な試験を組むという考えで開発戦略が練られているのであれば、本試験の実施を否定するものではない。

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。）

[1] 試験実施計画書「17. 統計解析方法」のセクションに具体的な統計解析方法と解析対象集団、検定をするのであれば閾値と有意水準、以上の各事項を設定した理由、本臨床試験のプライマリエンドポイントに対してどのような結果が得られたらどのような判断を下すのかを記すことを事前の照会で求めたが、これに対して回答されていない。試験実施計画書の修正が必要。

[2] 「27.3 試験試料の使用記録について」に関わる規定は、個人情報取り扱いという観点で「23.3 症例報告書の確認及び回収」の規定と矛盾する（単施設で実施する場合には現在の規定でも矛盾なく運用可能であるが、多施設共同臨床試験として実施する場合にはこれができない）。事前の照会に対する回答をもってしてもこの問題は解決していないので、修正が必要。

[3] 「22. 試験実施計画書の改訂」について、本試験は多施設共同臨床試験として実施されるが、施設毎に試験実施計画書の改訂が行われるのは不適切である。現行の規定の実施責任医師が改訂を行うとの規定は改めることが必要。

[4] 「17.4 中間解析」の規定にはセクション内で齟齬があるので修正が必要。

[5] 「16.2 症例数の設定根拠」にはこの設定での検出力を添えておく方がよい(検出力は低い)。

【1～16の総評】(主担当構成員が記載)

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20例		予定試験期間	2年間
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。)				
主な実施条件				
<ul style="list-style-type: none">● 本試験を探索的な試験であると位置づけて実施すること。● 標準作業手順書に HyperDry の設定条件、ガンマ線滅菌の条件、保存条件を追記し、試験実施計画書で引用すること。● 最低限の製品の安定性を確認した上で、使用期限を設定すること。● 帝王切開は予定帝王切開の妊婦とすること。● 初発例を対象疾患から外す事。● 試験実施計画書「17. 統計解析方法」のセクションに具体的な統計解析方法と解析対象集団、検定をするのであれば閾値と有意水準、以上の各事項を設定した理由、本臨床試験のプライマリエンドポイントに対してどのような結果が得られたらどのような判断を下すのかを記すこと。その上で、適切な検出力を確保できるような目標症例数を設定すること。● 試験に係る記録の取扱いと個人情報保護の観点から、本試験を多施設共同臨床試験として実施しても矛盾が生じないように試験実施計画書を整備すること。				
その他、事前指摘項目への回答で提案された修正を反映させること				

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。）

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

2015年7月21日

所属・氏名 富山大学附属病院再生医療チーム岡部素典

1. ドナーの選定要件は特にないと理解してよいでしょうか（最終的に使うか使わないかは検査結果次第だとしても）。また、代諾で羊膜の提供を受けることはあり得るのでしょうか（説明文書には代諾者という文言があります）。

【回答】

基本的に「羊膜取扱いガイドライン（2014）」の基準に従います。具体的には以下のような場合には採取いたしません。

- 1) 多胎妊娠
- 2) 羊水検査が実施の場合において染色体異常が認められる
- 3) 輸血(同種血)、臓器移植や組織移植
- 4) 羊膜の感染危険性のある患者(クラミジア、淋菌感染)
- 5) ヒト胎盤エキス(プラセンタ)注射剤の使用
- 6) 結核菌等の細菌感染症
- 7) 敗血症及びその疑いあるいは全身性感染症
- 8) 悪性腫瘍ならびに白血病、悪性リンパ腫などの血液腫瘍
- 9) 重篤な代謝・内分泌疾患、血液疾患や膠原病などの自己免疫疾患
- 10) パルボウイルス B19 感染症の疑い
- 11) 西(ウエスト)ナイルウイルス感染症の疑い
- 12) 新型肺炎 SARS(重症急性呼吸器症候群)感染症の疑い

また、代諾で提供を受けることがないので、文言を削除いたしました。

2. 同意説明文書 p.6 9. 先進医療Bとして認められているというのは、現段階ではA①（眼科）のみではないでしょうか。もしそうでしたら、その旨の記述を追加して下さい。（なお、こまかいことですが、ここだけ番号が丸数字ですので記載を揃えて下さい。）

【回答】

『※「難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」が先進医療Bとして認可されています。』を加え、P.2およびP.3にも同様の説明を追加いたしました。
また、丸数字を直し、記載を揃えました。

3. レシピエント用ICには金銭負担の説明をして下さい。
(本試験に参加する場合としない場合との金額をそれぞれ)

【回答】

本試験に参加する場合：280,000円の患者負担がある。
参加しない場合：27,000円の患者負担がある。
の情報を追加いたしました。

4. 同意説明文書 p.3 3. 補償については、実施届出書によれば、医薬品副作用救済制度1級あるいは2級に該当する場合のみなされるということですが、そうであれば、ICでもその旨説明して下さい。

【回答】

説明を追加いたしました。

5. 同意説明文書 p.8 9. 「医師の管理下におかれます」は表現を見直して下さい。

【回答】

表現を見直し、「医療スタッフがお世話をいたします。」に変更いたしました。

以 上

先進医療審査の指摘事項（上村構成員）に対する回答 2

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

2015年7月31日

所属・氏名 富山大学附属病院再生医療チーム岡部素典

1. 本先進医療のポジショニングおよび戦略について

1) 要約すると、本提案は主として再発性、あるいは重度の翼状片を対象とした外科治療の際に HD 羊膜を使用することで、凍結羊膜よりも感染性という面からより安全であり、かつ、すくなくとも同等な（より正確には、非劣性の）有効性を確保できるという新しい治療コンセプトである、ということが良いでしょうか？

2)（よりハードルは高くなるかもしれませんが）凍結羊膜、あるいは他の治療法と比較してより優れた有効性を示すことは必要無いのでしょうか？

3) いずれにしても、今回、ご提案されている20名の患者さんを対象とした単アームでの試験のゴールは、有効性や安全性についての“探索的な推定”（＝すなわち、有効性に関しての“検証”は別に考える必要が有る）と理解していますが、その理解でよろしいでしょうか？

4) これから実臨床での普及をめざすのであれば、有効性や安全性については、より検証的なレベルで標準治療等と比較する必要があると思うのですが、研究グループのお考えをお示してください。

【回答】

- 1) おっしゃる通りで、「非劣性の有効性を確保できるという新しい治療コンセプト」です。
- 2) 薬事戦略を考えた時に、PMDA が“優位性”を要求してくるのか、“非劣性”を要求してくるのかは分かりません。今回までの PMDA の対面助言から、“非劣性でよいという立場”であろうと理解しております。
- 3) 薬事戦略について PMDA の対面助言をいただいておりますが、戦略からすると本試験の立場は“探索的治験”となります。従って、“検証治験”を考えねばなりません。本試験の結果が検証治験のプロトコールを決める際に重要

なファクターとなるようです。凍結羊膜をコントロールにするかどうかは本試験の結果によるところが大きいようです。

- 4) 広く一般に普及させるためには、治験（検証治験）をせねばならないと考えております。ただし、その際に“単アームでよいのかダブルアームなのか？”“優位性を示すべきなのか非劣性を示すのでよいのか？”ということをもPMDAから助言いただくための（判断に足るだけの）臨床データが現段階では不足しております。

本試験は“探索的”な立場になってしまいますが、薬事戦略上、大変重要で必要なステップとご理解いただけませんか？

2. HD 羊膜の製造方法、品質管理について

この先進医療を成功させるには、品質が保証された HD 羊膜を確実に製造するための過程（プロセス）を確立することが、非常に重要なポイントであると考えます。したがって、具体的なレベルで詳細な製造方法、品質管理の方法について、方法論はもちろんですが、その管理体制についても規定しておくべきだと考えます。すでに標準作業手順書が整備されておりますので、すでにプロトコル内でも、そのような作業手順が別途存在していること、また作業の詳細については標準作業手順書を参照するように記載しておかれたほうがよろしいかとおもいます。そのうえで、下記の項目についてお尋ねします。

<品質規格について>

HD 化や、ガンマ線の照射、などにより羊膜の蛋白質が変性する可能性があるかと理解しているのですが、間違いないでしょうか？またもしそうであれば、どの程度の変性まで許容可能とお考えでしょうか？

評価基準とその評価方法について、ご教示ください。

<HD 羊膜の安定性>

臨床で使用する際の、使用期限の設定に関して非常に重要な情報だと考えます。現在考えておられる製造方法で産出された HD 羊膜の安定性について、これまで、どのような評価をされたのか、お示しください。

<HD 羊膜の無菌性等の保証>

感染症については、詳細な検討がなされるようですが、完成した HD 羊膜の無菌性や、エンドトキシンの混入が無いこと等については、どのように担保されるのでしょうか？

<製法変更の可能性について>

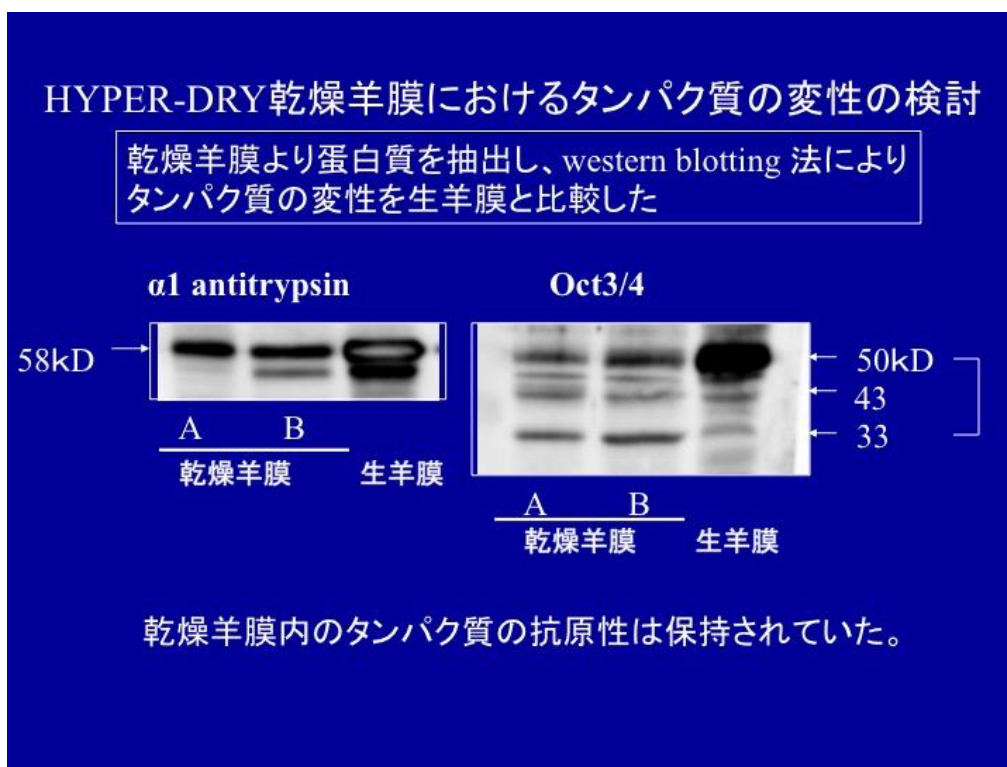
今後ある程度のスケールアップは必須かと考えられます。これからの開発の段階で製法が変更される可能性はいかがでしょうか？またその場合の本研究の成果の位置づけについてはどうお考えでしょうか？

【回答】

・ プロトコル内に SOP を参照するよう追加致しました。

<品質規格について>

HD 化によるタンパクの変性は WesternBlot で評価したところ、それほど変化していないこと、引張り試験でも大きく変化しないことから、大きなダメージは受けてないと考えております (図1)。



※ WesternBlot で $\alpha 1$ antitrypsin と Oct3/4 タンパクを検出しました。生羊膜と同様にその存在が確認できました。

γ 線滅菌 (25KGy) においては、引張り試験において強度が下がるため、線維タンパクがダメージを受けていることが予想できます (図2)。しかしながら、少なくとも現状での照射線量での変性は、他科を含めた臨床結果からしても、問題ないものと考えております。

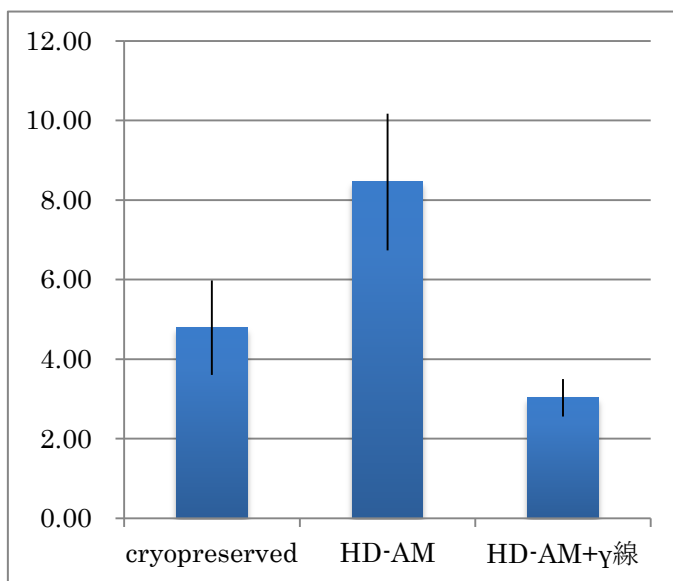


図 2

※ 凍結保存羊膜、HD-AMとHD-AMに γ 線を照射したものを引張り試験しました。
 γ 線を照射することにより、HD-AMの強度が減少しました。

<HD 羊膜の安定性>

他科での使用実績などをもとに眼科でも使用してきました。薬事に対応するような評価はこれまで行っておりません。今後 PMDA の助言をもとに安定性試験を計画しています。

<HD 羊膜の無菌性等の保証>

HD-AM の無菌試験を行い、 γ 線滅菌処理後の羊膜には細菌汚染がありませんでした。今回、羊膜取り扱いガイドライン 2014 にあわせるため、作成後 1 か月後に検査を行い、薬事に向けてのバリデーションの基礎データを得る予定です。

エンドトキシンに関するデータはありませんので、上記同様に薬事に向けてのバリデーションの基礎データを得る予定です。

<製法変更の可能性について>

患者から得られる羊膜は、その時々でまちまちとなります。胎盤からちぎれて少ない場合やほぼ全てが得られる場合、その中間ぐらいがあります。最も多い時、すなわちほぼ全てが得られた場合でも、経験的に 1 回の HD 乾燥で処理が可能です。

また、1 人の患者からの羊膜を 1 回の乾燥処理にかけ、1 つのロットとして管理致しますので、2 人分を 1 回の乾燥にかけるようなスケールアップは考えておりません。もちろん、多少の条件変更は否定できませんが、本試験での製法が大きく変わることはないと考えます。

3. 非臨床試験（特に安全性）について

1) 一次刺激試験、感作性試験、眼粘膜刺激性試験、などの非臨床での安全性評価の必要性について、これまでどのような議論がなされてきたのか、ご教示ください。

2) 今回は、非臨床の安全性試験は実施せずに、臨床応用されるということによろしいでしょうか？もしそうであれば、今後、非臨床試験は一切不要と考えておられるのか、あるいはある時点で必要と考えるのか、必要であればどのような非臨床試験が必要なのか、ご教示ください。

【回答】

1) 海外での乾燥用膜の製品化などから安全性は担保できていると考えていました。しかしながら、PMDA と事前相談をするうちに必要であろうと考えようになりました。眼科領域における粘膜部に使用するので、眼粘膜刺激試験を行い（表1）、その刺激がないことを確認致しました。また、細胞毒性試験において陰性で（図3）、包埋試験で問題ないことも確認致しました。

Table 5

Classification of HD-AM, Glu HD-AM and PVLA solution without aciclovir (solvent of PVLA)

hr	HD-AM(n=2)	Glu HD-AM(n=1)	solvent of PVLA(n=2)
Before instillation	0	0	0
0.5	0	-	0
1	0	0	0
1.5	0	-	0
2	0	-	0
4	0	-	0
24	0	0	0
48	0	0	0
72	0	0	0

表 1

Draize 法及び KAY&CARANDRA の眼刺激評価基準により評価しました。スコア=0 は刺激性が全く認められないことを示します。

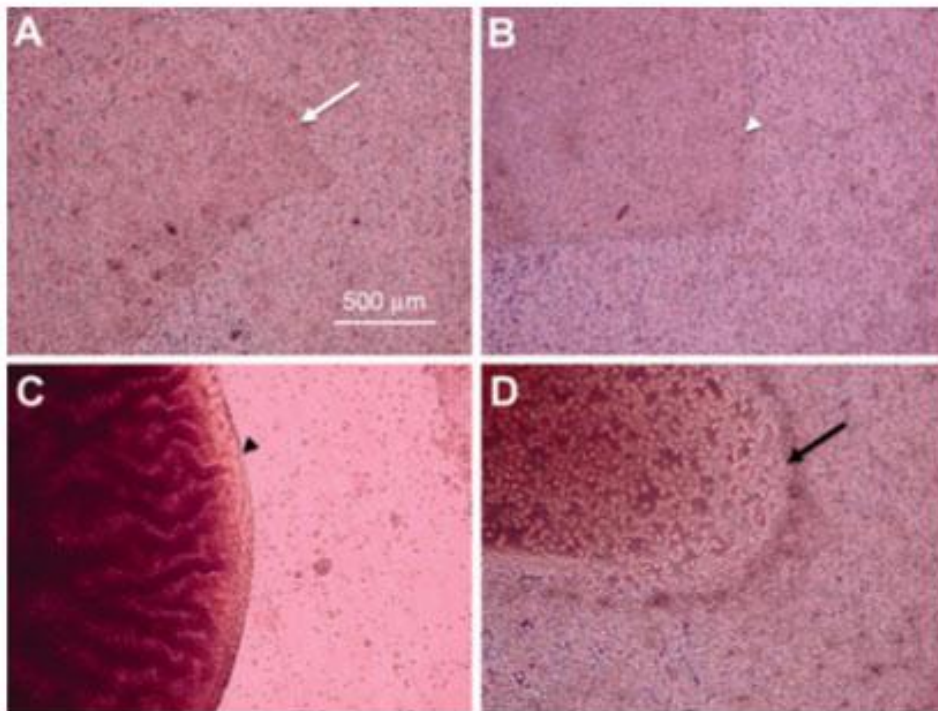


Figure 1 Micrograph of cultured HeLa cells under the different conditions. **(A)** HeLa cells covered over the hyperdry human amniotic membrane (white arrow), **(B)** freeze-dried human amniotic membrane (white arrow head), and **(D)** collagen gel (black arrow). **(C)** There were no HeLa cells near the 2-octyl-cyanoacrylate (black arrow head).

図 3

提出参考文献：File name = 1-7 組織接着剤：Clinical Ophthalmology, 7, 649-653, 2013 より。

A が HD-AM を D の collagen gel で培養皿上に接着させたもので、HD-AM 上に細胞を播種すると細胞が進展・増殖しています。C は生体接着剤 (2-octyl-cyanoacrylate) を培養皿上に接着させてその上に細胞を播種したものの。2-octyl-cyanoacrylate の毒性により、その周囲に細胞が認められません。

2) 広く一般に普及することを考え、薬事戦略を意識した場合 (治験申請まで：この先進医療が終了するまで) に必要な事項であると考えています。具体的には PMDA からの助言で、まだ成されていない①感作試験、②亜急性全身毒性試験、③遺伝毒性試験を行うこととなります。

4. 実施計画書

<主目的と仮説>

1) 主要評価項目が、「施術後 4 8 週時の再発の有無」であり、かつ、統計解析においても「20 例中再発例が 3 例以下であれば臨床的にほぼ同等と判断

する」との記載があるので、本計画の主たる目的は、有効性の（探索的）評価であり、主仮説は、「HD 羊膜による治療の有効性は、凍結羊膜での治療法によるそれとほぼ同等である」ということでしょうか？

2) しかしその一方で、20例中4例が再発した場合には、80%信頼区間の加減が11%を超えるので、凍結羊膜より劣る可能性を指摘しておられます。この研究では、既存の治療法よりも劣ることを証明しようとしているのではないので、もっとも重要な統計量は、信頼区間の下限ではなく、上限であるはずで、すなわち、再発率の信頼区間の上限が、ある threshold を超えないことを示すことが重要なのではないのでしょうか。

3) そのうえで、統計的なレベルで、主仮説を明確に説明可能でしょうか？（例、○%信頼区間の上限が○%以下である、、など）

例えば、20例中3例に再発がみられた際には、90%信頼区間（片側）の上限は、32.2%、80%信頼区間（片側）の上限でも27.8%となり、乾燥羊膜移植での再発率0-12%と比較して、“同等”と判断するには、乖離が大きすぎて、この試験規模で、新しい治療法が従来の治療法と同等かどうかを判断するには相当な無理があるとおもいます。

4) 参考までに、仮に真の再発率が12%であるとして、観察される90%信頼区間の上限が、15%、20%、あるいは24%以下となる確率を70%、あるいは80%以上保つために必要なNをご呈示ください。

5) 現時点でご提案の試験の規模が小さいことは、いたしかたない面もあるかとおもいます。しかし、このままでは、この試験が”disaster check”以外の意味をもたず、次のステップに対してより定量的なdecisionを加えることが難しいかもしれません。Bayesian approachで、事前情報としての再発率（0-12%）をモデル内で考慮したうえで、仮に観察された20人中の3名に再発が見られた場合、再発率が12%以下である事後確率を推定するという手法もありうるかもしれません。

<主要評価項目そのものの妥当性>

6) 48週での評価である理由は？1年ということであれば、52週と設定しておいて、±4週程度のallowanceを設けたほうがやりやすいと思うのですが、いかがでしょうか？

7) 再発以外にも、（再発の有無を問わず）再手術に至る例などはイベントとしてカウントする意味はないのでしょうか？ 臨床的な考察をお願いしま

す。

<副次的評価項目>

8) 翼状片組織の伸長速度は、どのように評価するのでしょうか？ 客観的に定量化するための方法を規定する必要がないのでしょうか？

<試験資料の調整、提供及び保管・管理>

9) すでに述べましたが、別途、詳細なマニュアルまたは、標準作業手順書の記載内容は重要であると考えます。現 SOP には、例えば、羊膜の採取タイミング（例、帝王切開から実際の採取までにかかる時間とその許容範囲）、HyperDry の設定条件、ガンマ線滅菌の条件、保存条件（例、採取から処理へ以降する間の温度条件、また一時的に温度条件をはずれる許容時間）、等のガイダンスがありませんので、追記をご検討ください。

10) 使用期限が3年とありますが、その設定根拠は何でしょうか？

<選択基準>

11) 「再発翼状片」を定義しておいたほうがよろしいかと思えます。手術後の再発だということだと想像しておりますが、術式、時期などについても。

12) 「外来患者」とありますが、そもそもこの条件は必要でしょうか？他の疾患で入院中の患者は除外されるのでしょうか？

<翼状片に対する施術方法>

13) 「0.04MMC を含ませたマイクロスポンジで 3-5min 結膜下に、」とありますが、3-5 min とは、3-5 分という意味でしょうか？

14) 「結膜断端組織は羊膜移植部を内側にわずかに超える位置に」とありますが、ようは、羊膜のサイズが、結膜断端よりもすこし小さくなるようにということでしょうか？ 「わずかに」という表現は、ばらつきの原因となりますので、可能であれば、シェーマなどで図示したうえで、定量的に表現されることを推奨します。

【回答】

1) 効果に大きな差がなく、安全性の面でメリットを示すことが出来ればよいと考えております。

2)、3)、4)、5)

根本的に誤っておりましたので、考え直し、以下のようにプロトコールに反映致しました。

過去の知見より、凍結羊膜移植での再発率は0~12%とされる[4-6]。本試験では、乾燥羊膜移植での再発率が凍結羊膜のそれとほぼ同等であることを探索的に調査する。仮に、乾燥羊膜移植の再発率を20%あるいは25%（凍結羊膜移植の約2倍）という劣性の帰無仮説を想定する。すなわち、乾燥羊膜移植の再発率は凍結羊膜移植のそれに対して、2倍以上高いことはないことを検証する。その際、第1種の過誤はほぼ20%にしたため、検証結果は探索的水準と認識する。

再発率20%あるいは25%を想定するとき、誤って劣性という帰無仮説を棄却する第一種の過誤をほぼ20%以内（正確には20.6%以内）に抑えるためには、20例中再発例が2例以下の成績であれば帰無仮説を棄却すればよいことになる（下記）。この再発例が2例以下の成績で劣性という帰無仮説を棄却するという判定は、20例ではなく18例の時には第一種の過誤は27.1%となり（再発率20%想定の場合）、過誤率は高すぎると思われた。従って、再発例2例以下で凍結羊膜移植ほぼ同等と判定するためには、症例数を20例とすれば第1種の過誤をほぼ20%以内に抑えられる。

劣性の帰無仮説（20%あるいは25%）を想定した時、
20例において低い再発率を観察する確率

再発率	再発率20%を想定	再発率25%を想定
0% (0/ 20)	0.0115	0.0032
5%以下 (0-1/ 20)	0.0691	0.0243
10%以下 (0-2/ 20)	0.2060	0.0912
15%以下 (0-3/ 20)	0.4113	0.2251

6) 52週±4週間といたします。

7) 再手術に至るのは例外なく再発症例のみです。

8) 細隙灯顕微鏡写真を用いて輪部から翼状片頭部までの長さを測定いたします。

9) 追記致しました。

1 0) 他科での使用経験から 3 年と致しました。

1 1) 他施設でかなり以前に施行された手術方法は確認しようがないため、術式は問いません。また、翼状片が角膜輪部を超えていれば時期も問う必要はないと考えます。

1 2) 外来患者・入院患者は問う必要がないと思われまので、削除致しました。

1 3) 訂正致しました。

1 4) 羊膜の上に結膜上皮を再生させたいので、羊膜を強膜に縫着した後、その上に結膜断端を重ねて 1mm 内側の位置で縫合します。

5. 同意書説明文書（ドナー用）につき、モニタリングや監査の対象となりえることは記載されたほうがよろしいかと思ひます。

【回答】

記載致しました。

6. 同意書説明文書（レシピエント用）

1) 既存の治療法として、凍結羊膜をつかう方法について説明する必要はないでしょうか？

2) 「ハイパードライヒト乾燥羊膜を使用した場合、再発の抑制効果が期待できます」は、これから検証していく仮説レベルの話しだと思ひます。いまの段階ですと「ハイパードライヒト乾燥羊膜を使用した場合、再発の抑制効果があるかもしれません」くらいが適当かと思ひますが、いかがでしょうか？

【回答】

1) ①レシピエントの同意説明文（P. 2：1. 本試験への参加の自由）に追加し、「本院では施行することは出来ませんが、施行可能な病院へ紹介いたします。」としました。

②また、既存の治療方法と先進医療の長所・短所を簡単に表にして追加いたしました（P. 11）。

2) 訂正致しました。

以 上

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答3

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

2015年8月4日

所属・氏名 富山大学附属病院再生医療チーム岡部素典

1. 臨床試験実施計画書 p16 によると「本試験は(略)対象患者に HD 羊膜を用いて治療し、治療手技、治療効果（期間、結果）を凍結保存羊膜による治療法（文献的なコントロール）と総合的に比較する探索的試験」とされている。このような考え方で本試験が計画されたのであれば本試験の適格規準を満たす患者集団は、凍結保存羊膜による治療法が適用される患者集団である必要がある。

一方、現在の保険診療内での羊膜移植術の適用範囲は「再発翼状片」となっており、かつ平成15年より高度先進医療で実施されてきた凍結保存羊膜による先進医療もまた「再発翼状片」が対象とされていた。

そのため、上に引用した p16 の方針で本試験が計画されたのであれば、本試験で初発例を対象とすることは不適切である。この点について申請者の見解を提示されたい（なお、本申請に関して PMDA との相談が行われたことは承知しているが、本照会は PMDA の見解ではなく申請者の見解を問うものである）。

【回答】

初発例を対象疾患から外させていただきます。

したがって以下の2. 3. 4. につきまして回答を控えさせていただきたいと思っております。

2. 本試験で対象の一部として含まれる「初発翼状片で眼球癒着があり、複視の自覚もしくは Hess 試験による眼球運動抑制を認めるもの」に該当する患者は、本試験に入らなかった場合、日常診療下ではどのような治療を受けることが現時点でのベストな治療と考えられるのか、申請者の見解を提示されたい。

【回答】

○*****

3. 再発翼状片には凍結保存羊膜による治療が適用されることから、HD 羊膜の評価にあたっては、凍結保存羊膜と同等の有効性があり安全性の面でそれを凌駕する点があれば、HD 羊膜に一定の臨床的意義があると結論づけられるかもしれない。しかし、「初発翼状片で眼球癒着があり、複視の自覚もしくは Hess 試験による眼球運動抑制を認めるもの」に凍結保存羊膜を用いる治療が一般的でないのであれば、何をもって HD 羊膜の臨床的意義を示すのかという点から考え直す必要がある。

以下の3点について説明すること。

- ①「初発翼状片で眼球癒着があり、複視の自覚もしくは Hess 試験による眼球運動抑制を認めるもの」（以下、初発例と略記する）という条件を満たす患者に対して日常診療下で行われる治療法（前項で問うたもの）の問題点を明らかにすること。
- ②次に、現時点では凍結保存羊膜が初発例に適用されないにもかかわらず HD 羊膜を用いる治療によって日常診療下で行われている治療法の問題点を克服し得ると考える理由について説明すること。また、両治療法の長所・短所をまとめて提示すること（臨床試験実施計画書 p15 の表と同じ様式で構わない）
- ③以上を踏まえ、初発例において HD 羊膜の臨床的意義を示すためのエンドポイントと、当該エンドポイントに関する①で取りあげた治療法の成績（ヒストリカルコントロール）を提示し、本臨床試験でどのような結果であれば開発継続の価値があると判断するのか、説明すること。

【回答】

○*****

4. 対象集団の設定、その対象集団での既存治療を特定しないことには、新しい治療法をどのようなエンドポイントで評価するかを議論することは出来ない。本臨床試験実施計画書の問題点のひとつとして、適格基準を満たす集団における集団に対してどのような既存治療が適用されるかが明確にされていないことが挙げられる。これが、統計解析方法の規定の不明瞭さや、被験者向け同意説明文書 p2 の既存の治療法の説明が、臨床試験実施計画書の記載と食い違うなどと言う問題に繋がっている。これらの不整合を解消する必要がある。前項までの回答内容にもよるが、潜在的な選択肢としては以下の3つが考えられる。

(a) 初発例は本試験の対象外とする

(b) 初発例は現状通り試験の対象とするが、初発例と再発例で別の判断基準を設

ける

(c)初発例と再発例を共に試験の対象とし、かつ、解析・結果の解釈も併合して取り扱う

以上の選択肢のうち、もしも(c)を選択するのであれば、初発例と再発例を同じエンドポイント同じヒストリカルコントロールで解析することが妥当であると考える理由を説明すること。

【回答】

○*****

5. 臨床試験実施計画書 p24 有効性の評価項目の定義について、「施術後 48 週時の再発の有無」を評価することになっているが、再発後別の治療が行われるケースもあることから、施術後 48 週までの再発の有無としておく方が良いのではないかと。ヒストリカルコントロールでの再発の定義も確認の上、本臨床試験での再発の定義を見直すこと。また、定義を変える場合であっても現行の定義のままとする場合であっても、細隙灯顕微鏡検査が実施出来ないケースが生じたときのデータの扱いについて定めておくこと。

【回答】

- 1) 照会 2 までのご指摘も踏まえ、「施術後 52±4 週までの再発の有無」に訂正致しました。その他にも許容範囲を設定しました。
- 2) 医師に確認したところ、来院すれば細隙灯顕微鏡検査が実施できないケースはないと判断いたしました。もし、測定できない状況があるとすれば、交通事故などで来院出来ない、あるいは台に乗れない様なことが考えられます。その場合は有害事象が想定され、有効性の検査（細隙灯検査）は有害事象が回復してから許容範囲の中で実施されることが考えられます。または有害事象のため中止ということもあり得ると考えます。
したがって、御指摘のような事象は想定されないのではないかと思っております。

6. PMDA との相談時に、自覚的乱視量を評価しておくことが推奨されているが、本臨床試験実施計画書の 11 章、12 章にはそれが含まれていないように見受けられる。含めておくほうが良いと考えるが、如何か。理由があつて含めていないのであればその理由を説明されたい。

【回答】

- 1) 記録としてはとっておりますが、文章で表しておりませんでした。12章に追加致しました。
- 2) CRFにも追記しました。

7. PMDAとの相談時に、再発例の既往の手術方法などの記録を推奨されているが、本臨床試験の11章や登録のための用紙等にはそれが含まれていないように見受けられる。含めておくほうが良いと考えるが、如何か。理由があつて含めていないのであればその理由を説明されたい。

【回答】

明記いたしました。
しかしながら、他施設でかなり以前に施行された手術方法は確認しようがないため、術式は問わないことにしたいと思っております。

8. 臨床試験実施計画書 p9 (8)統計解析のセクションに書いてある事項は(別途指摘をしている事項に対応した上で)、17章に記載すること。

【回答】

16章が「目標症例数」となっており、重複部でもありましたので16章へ移動させました。

9. 臨床試験実施計画書 p28 「17. 統計解析方法」のセクションに具体的な統計解析方法と解析対象集団、検定をするのであれば閾値と有意水準、以上の各事項を設定した理由、本臨床試験のプライマリエンドポイントに対してどのような結果が得られたらどのような判断を下すのかを記すこと。例えば、HD羊膜が既存の凍結保存羊膜と(理論上は)効果に大きな差が無く安全性の面でのメリットを示すことが出来れば良いと考えている場合と、羊膜移植術以外の治療法を対象にしてそれに対する有効性の観点からの優越性を示す必要があると考えている場合とで、ヒストリカルコントロールの設定も、閾値の設定も、判断基準の設定も異なる。現在の記載では設定根拠が記されて居らず、何を示せば良いと考えているのかが読み取れない。また、評価可能例に絞った解析を敢えて選択するのであればその理由を記すと共に、全登録例での解析も行う旨の追記をすること。標準業務手順書の中に現時点で記されている内容は本臨床試験を実施することが妥当かどうかを判断するに十分で

ない。別途解析計画書を定めること自体は問題無く、かつ、現時点での解析計画書が概略のみであること自体は一般的であるが、本臨床試験の場合、少なくとも臨床試験の目的が達成可能かどうかを判断するに必要な解析方法が臨床試験実施計画書の本文内に記されていないことが問題である。

【回答】

前回の症例数設定の根拠は誤っておりました。本剤は凍結羊膜とほぼ同等の再発率であることを確認するというに変更したいと思います。仮に、乾燥羊膜移植の再発率を20%あるいは25%（凍結羊膜移植の約2倍）という劣性の帰無仮説を想定する。すなわち、乾燥羊膜移植の再発率は凍結羊膜移植のそれに対して、2倍以上高いことはないことを検証する。その際、第1種の過誤はほぼ20%にしたため、検証結果は探索的水準と認識する。

再発率20%あるいは25%を想定するとき、誤って劣性という帰無仮説を棄却する第一種の過誤をほぼ20%以内（正確には20.6%以内）に抑えるためには、20例中再発例が2例以下の成績であれば帰無仮説を棄却すればよいことになる（下記）。この再発例が2例以下の成績で劣性という帰無仮説を棄却するという判定は、20例ではなく18例の時には第一種の過誤は27.1%となり（再発率20%想定の場合）、過誤率は高すぎると思われた。従って、再発例2例以下で凍結羊膜移植ほぼ同等と判定するためには、症例数を20例とすれば第1種の過誤をほぼ20%以内に抑えられる。

劣性の帰無仮説（20%あるいは25%）を想定した時、

20例において低い再発率を観察する確率

再発率	再発率20%を想定	再発率25%を想定
0% (0/ 20)	0.0115	0.0032
5%以下 (0-1/ 20)	0.0691	0.0243
10%以下 (0-2/ 20)	0.2060	0.0912
15%以下 (0-3/ 20)	0.4113	0.2251

10. 臨床試験実施計画書 p27 の目標症例数については、別途照会している本臨床試験の対象の設定が妥当か、比較対照とする治療法の設定・ヒストリカルコントロールの設定が妥当か、解析対象集団と解析方法の設定が妥当か等を尋ねた事項への回答を踏まえ、全面的に改めること。

【回答】

根本的に誤っておりましたので、考え直し、9. への回答のようにプロトコールに反映致しました。

1 1. 臨床試験実施計画書 p28 「17.4 中間解析」で10例の症例データが集積した時点で主に安全性について中間評価を行うとされている。これは被験者登録中に安全性上の問題が生じているようであればそれ以降の被験者の登録を中止するための役割の中間評価であるはずであるが、本試験は試験期間2年であり、10例の「症例データが集積した時点」の規定の如何によっては、20例の登録が終了している可能性がある。中間解析の目的を改めて確認し、その目的に照らしてどの時点でどのデータに基づきどのような解析を行うのか、具体的に定めること。

なお、20例完了時点での評価は中間解析ではなく、本臨床試験の主たる解析であるので、記載すべき箇所が異なるのではないかと。もしも主たる解析結果も独立モニタリング委員会で評価するのであれば項を改めてその旨明記すべきである。

【回答】

- 1) 中間解析の主たる目的は安全性の確認にあります。これについては継続的に確認しながら進める予定です。しかしながら、途中で総合的な判定をすることも大切なことであると考え、1年目が経過した時点で安全性の総合評価をすることに変更いたします。
- 2) 中間解析では有害事象の頻度、程度、時期などを集計し、総合的に判断します。解析はありません。本医療器機との因果関係をRelated, Possible, Not relatedで評価しておきます。
なお、最終解析においてはそれぞれの有害事象に関する発生率およびその95%信頼区間（スコア法）を算出します。
- 3) 有効性に対しては、帰無仮説として再発率を20%としたときの片側P値を算出します。P<0.206（有意水準20.6%未満）のときに、乾燥羊膜移植の再発率は凍結保存羊膜移植のそれとほぼ同等と判定します。
- 4) 有効性の解析結果については独立モニタリング委員会で評価いたしません。プロトコールを訂正いたしました。

1 2. 臨床試験実施計画書 p29 「20. 被験者の中止基準とその手順」に「安全性上の問題が生じ試験を中止した場合、症状（検査値の変動等）が試験開始前の状態にほぼ回復するまで、あるいは最低4週間は追跡調査あるいは追跡検査を実施する。」とあるが、この追跡調査・追跡検査は安全性上の問題に関連するものであって、この条件に合致する被験者も可能な限り「可能な限り48

週時に予定されている必要な検査、調査を実施する」という理解で正しいか。その旨が明確になるよう修正すること。

【回答】

訂正致しました。

1 3. 臨床試験実施計画書 p29「20. 被験者の中止基準とその手順」に「(2)有害事象が発現し、試験実施医師が中止すべきと判断した場合」とあることについて、各種検査の実施が被験者に安全性上の問題を生じさせうる事態があり得るのであればこの規定が必要であろうが、具体的にどのような有害事象が想定されるのか？ 基本的には、有害事象が発現してもその後の経過観察は実施可能であるのでは無いか？

【回答】

各種検査の実施が被験者に安全性上の問題を生じさせうる事態はなく、経過観察が可能ですので、この項目を削除致します。

1 4. 羊膜の取り扱いについては、臨床試験実施計画書 p20～p22 に記載されているが、これら一連の手順は、「眼科領域における『羊膜取り扱いガイドライン 2014』」（日本角膜学会 第2版 2014年3月）に準じる必要は無いか。このガイドラインについては、臨床試験実施計画書 p5 によると「ドナーの適応基準に関する資料」として挙げられているのみで、羊膜の取り扱いの規定内では言及されていないが、このガイドライン（あるいは、日本組織移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン」）に準拠する必要性について、申請者の見解を提示されたい。

【回答】

1) 言及していないようなので文章を加えました。

2) ご指摘のように『羊膜取り扱いガイドライン 2014』（日本角膜学会 第2版 2014年3月）に準じる必要があると考えております。どのような羊膜を採取するか、また、採用に伴う検査等は全く同じだと考えており、それに合わせたものにしております。

しかしながら、乾燥させてからの羊膜は凍結保存の生きた細胞が存在するものと異なり、細胞が死滅しておりますので、コラーゲン膜（PMDA の対面助言より医療器機に分類）として扱います。そのため、乾燥作業以降の

羊膜はこのガイドラインからはずれたものとして扱えると考えており、『羊膜取り扱いガイドライン 2014』にあるような羊膜バンクなどの設置も不要と考えております。

15. 本臨床試験は単施設の研究ではなく多施設共同臨床試験であることから、登録手順（例えば、登録のタイミング、どの書類をどこに送付するか、適格性確認をいつ誰が行うか、など）は具体的に規定し、臨床試験実施計画書に記すべきである。

【回答】

- 1) プロトコール P. 19「7. 被験者の登録及び被験試料の割り当て」、P. 32「23. 原資料及び症例報告書」で規定いたしました。
- 2) CRF の P. 45（最終ページ）で規定致しました。

16. p19 登録時に「試験資料の使用記録に記録する」とあり、p32 にその使用記録について定められているが、カルテ番号他、個人を特定する情報は CRF に記載されないことになっているので、被験者（レシピエント）の情報が書き込まれた試験試料の使用記録を具体的にどのように作成するのかが明確でない。その手順を臨床試験実施計画書に盛り込むこと。また、特定生物由来製品に求められるのと同様に本臨床試験で用いる試験試料についても、このような記録が作成されること・少なくとも 20 年間保管されることは、それがどこに保管されるかも含め、被験者向けの同意説明文書にも記すべきではないか。

【回答】

- 1) 連結の為の方策は CRF 作成時に「紙カルテ」を作成し、それに患者名（ID）と登録番号を記載することで対応します。CRF 提出時には「紙カルテ」は提出しないようにします。（「23.1 原資料及び症例報告書の作成」に明記いたしました。）
- 2) 保存場所は富山大学大学院医学薬学研究部再生医学教室の鍵のかかるロッカーに保存致します。
- 3) レシピエントの同意説明文に追記しました。

17. CRF の提出方法、提出のタイミングについて具体的に臨床試験実施計画書内に記すべきである。

【回答】

- 1) プロトコール P. 19「7. 被験者の登録及び被験試料の割り当て」、P. 32「23. 原資料及び症例報告書」で規定いたしました。
- 2) CRF の P. 45 (最終ページ) で規定致しました。

18. 臨床試験実施計画書 p25~26 に重篤な有害事象の定義と報告方法が記されており、14. 1. 3 の②に「実施計画書等から予測できないもの (未知)」という条件が付されている。しかし本臨床試験実施計画書には既知の事象について記されていないことから、この既知・未知の判断が困難である。予測 (予期) される有害事象については、本臨床試験実施計画書に具体的に記すべきである。

【回答】

予測 (予期) される有害事象について明記致しました。

19. 臨床試験実施計画書 p8【主な選択基準】の3つめ「・あるいは再発翼状片で(略)」とあるが、ここは他の部分に合わせると「初発」ではないか。症例報告書 pg. 3 の【適合性の確認】シートの3も同様の不整合がある。

【回答】

初発例を対象疾患から外させていただきます。
したがって削除いたしました。

20. 臨床試験実施計画書 p23「詳細は「13. 有効性に関する観察項目及び実施時期」」の13は12のタイプミス。

【回答】

訂正いたしました。

21. 被験者適合性確認表に「以下の選定基準に N0 が一つでも (略) ある場合、本被験者は研究に組み入れることが出来ません」とあるが、条件の中に「再発翼状片(略)」と「初発翼状片(略)」とがあることから、いずれか一方が N0 になる。記載を整備すること。

【回答】

初発例を対象疾患から外させていただきます。

22. 臨床試験実施計画書の改訂内容は、適宜、他の書類にも反映させること。

【回答】

出来るだけ反映させたいつもりなのですが、抜けてるところがあるかもしれません。大変遅くなりましたが、よろしく願いいたします。

以 上

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員その2）に対する回答4

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

2015年8月4日

所属・氏名 富山大学附属病院再生医療チーム岡部素典

1. ドナー用説明文書において、相談窓口の記載がないので、明記して下さい。

【回答】

記載いたしました。

以 上

(別紙 2)

第 32 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：難治性眼表面疾患（翼状片）に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建

平成 27 年 9 月 25 日

所属・氏名 再生医療チーム・岡部素典

技術審査部会の事前評価における事前指摘を受けてその回答で修正を提案され、その上で技術審査部会の承認を受けたものを適切に反映させること。

その他、下記の各項目に対応されたい。

1. 本試験を探索試験と位置づけて実施すること。
その際、試験実施計画書「17. 統計解析方法」のセクションに具体的な
1) 統計解析方法と解析対象集団、検定を記載するにあつては、2) 閾値と有意水準、3) 以上の各事項を設定した理由、4) 本臨床試験のプライマリエンドポイントに対してどのような結果が得られたらどのような判断を下すのかを記載されたい。その上で、現在は有効性に関する閾値設定が若干甘すぎて判断できない懸念があることを鑑みて、5) 適切な検出力（探索試験の位置づけならば 70%程度あれば Go / No Go の判断の上では有効と思われる）を確保できるような目標症例数を設定されたい。

【回答】

本試験はご指摘のように探索試験と位置づけておりますが、ある程度目標点がないといけないため統計学的考察を加えました。

1) 統計解析手法ですが、プライマリーエンドポイントについてだけ述べますと、再発率についてその 95%信頼区間は Score 法で求める予定です。また、帰無仮説（再発率を 20%と設定）の正誤を判定するため、Fisher's exact test（片側）を実施する予定です。片側としたのは、本剤が既存対照である凍結乾燥羊膜の再発率（20%と設定）よりも劣ることは想定されないことが理由です。同等か、願わくば、より有効というのが想定範囲です。加えて、途中脱落により 48 週後の再発の有無が不明となる症例を想定し、Kaplan-Meier 法を適用し、48 週時の（累積）再発率及び 95%信頼区間（Greenwood 法で）を算出します。その際、途中脱落日で打ち切り扱いとします。解析対象集団は、被験者同意が得られて移植が完遂された症例と定義します。なお、再発の有無は 48 週間時で判定する計画ですが、そのデータ

が欠損している場合は、Informative censoring でなければ、それらのデータを除外して解析する予定です。もちろん、Kaplan-Meier 法ではそうしたデータも除外せずに、打ち切り扱いで解析します。

2) 閾値である帰無仮説としては、48 週時再発率を 20%と設定します。この値は高すぎるという意見はあるかもしれませんが、これよりも低く設定しますと統計学的に有意な結果を得るには 100 例を超え、非現実的となります。また、探索試験の水準を超えてしまうと考えています。すなわち、20%は最悪値と考えており、それより有意に優れることは確認しておきたいと考えています。従って、凍結羊膜移植より有意に優れることは結論することは目標とはしていませんし、結論できないと考えています。なお、有意水準は片側 5%とします。片側とした理由は 1) に示したとおりです。

3) 設定根拠はすでに説明済みです。

4) 目標症例数を 40 例としております。このとき、再発率 10%(4 例再発)というデータが得られると、片側 95%信頼上限は 20.5%となります。これでは帰無仮説と設定した再発率 20%より有意に低いとは主張できません。従って、40 例中に再発例が 3 例以下となれば、本試験は成功であると考えています。

5) 帰無仮説を 20%と設定し、片側 5%有意水準としたとき、目標症例数 40 例にて、本剤の再発率が 5%のときの検出力 (20%の帰無仮説を有意に棄却できる確率) は 86%あります (表 1)。この検出力は十分高いといえます。本剤の再発率が 7.5%と仮定しても検出力は 64%ありますので、40 例による本試験で有効性を確認できると判断しました。

【表 1】

凍結羊膜移植 (既存対照) の再発率 〔帰無仮説〕	乾燥羊膜移植の再発率 〔対立仮説〕	目標症例数	検出力
10%	5%	40	12%
10%	10%	40	0%
10%	5%	20	1%
10%	10%	20	0%
15%	5%	40	67%
15%	10%	40	22%
15%	5%	20	35%
15%	10%	20	12%
20%	5%	40	86%
20%	10%	40	42%
20%	5%	20	35%
20%	10%	20	12%

2. 標準作業手順書に本技術のハイパードライ製法の設定条件、ガンマ線滅菌の条件、保存条件を追記し、その上でそれらを試験実施計画書内で引用されたい。

もし前者が既に対応済みであれば、後者のみ対応されたい。

【回答】

SOP に足りないところを追加・訂正し、試験実施計画書に転帰・引用いたしました。

3. 試験に係る記録の取扱いと個人情報保護の観点から、本試験を多施設共同臨床試験として実施しても矛盾が生じないように試験実施計画書を整備されたい。(この中には、現行の試験実施計画書では個人データを実施施設外に持ち出すことを禁止している一方、診療情報の個人記録は中央一元管理としている矛盾点を適切に修正する事を含む。)

【回答】

「本試験に関する個人情報についてはそれぞれの施設が有する院内規定に従って厳重に管理することとし、外部には持ち出さないことと」しています。また、「被験者の試験への登録等の試験に関する情報においては病院固有の患者 ID は使用せず、別途試験に固有の被験者識別コードを設け管理する」としています。したがって、試験の集計解析に使用する症例報告書には患者 ID 等の個人情報は集計場所である富山大学には提供されないよう配慮しています。

なお、被験者識別コードと患者 ID の連続性、つまり連結可能匿名化はそれぞれの病院が有する原資料（カルテ・「紙カルテ」）のみにて紐付されます。

4. 本先進医療では、想定される症例 1 例ごとに新たにドナーを選定し、羊膜を採取してハイパードライ乾燥羊膜を作成するという理解でよいのか？

そうでないならば、1 名のドナーから採取した羊膜は製品として最終的に 1 名の症例にしか使用しないのか、●あるいは 1 名のドナーから複数ハイパードライ乾燥羊膜を作成して保存しておき、多数の症例に使用するのか？

また、生物由来製品のトレーサビリティ（ドナーと使用症例の対応関係の記録）はどのように確保されるのか、以上を示されたい。

【回答】

1 名のドナーから複数の HD 羊膜を作製し、多数の症例に使用します。

HD 羊膜作製時にドナー毎に Lot 番号をつけて匿名化をしますが、同意書および問診票に Lot 番号を記し、そのコピーを Lot の検査結果と共に管理することで、作製した HD 羊膜とドナーが連結可能となります。

1名のドナーから複数のHD 羊膜を作製し、それら1枚毎に枝番号を振ります。定められた Lot 番号に枝番号が付き、それらを合わせて管理番号とします。HD 羊膜をレシピエントに使用の際、レシピエントの電子カルテ・紙カルテ・CRF にこの管理番号を記録します。

レシピエント側では CRF から分離した「紙カルテ：患者 ID と使用した HD 羊膜の管理番号が記載されているもの」と照合することによって連結可能にいたします。

上記要領にて、HD 羊膜管理番号(羊膜の Lot 番号+HD 羊膜の枝番号ドナー側)とレシピエント側の ID によってトレーサビリティが確保されるものと考えます。

5. 同意説明文書（レシピエント用）につき以下の点を検討・改善されたい。

- 1) 5 頁「6. 本試験の背景」とある説明の大部分は背景と言うより試験目的そのものの記述であり、「7. 目的」に2行しか記載が無いのと合わせると違和感がある。
- 2) 保険既収載の羊膜移植術と今回の移植の「予想される利益・不利益」の比較(例えば凍結羊膜では抗生物質による殺菌処理のみで滅菌できない等の問題がどの程度の影響なのか等)を適切に示す事が必要と考える。
- 3) 3 頁「3. 本試験に関連する健康被害が発生した場合にあなたが受けることのできる治療及び補償」の文中に「障害（健康被害）があなた自身の過失または故意により・・・」との記載があるが、眼球の場合はわずかな動き等で被害が発生する可能性もあるため、仮に「過失」の責任を問うならば、術前の説明・注意、術後の看護体制の説明も必要と思われる。

【回答】

1) 6. 本試験の背景および7. 目的を改善いたしました。

2) 本邦で羊膜を殺菌処理することで細菌が死滅していない事例（細菌汚染の事例）が発生していないことから、上記1)での表現を訂正いたしました。抗生物質による殺菌処理で現在のところ「安全な治療」に影響がないと考えられます。

3) 術前の患者さんに対する説明・注意・術前後の看護体制を以下の項目

を同意説明文書（レシピエント用）に追加した。

- ①手術後は目をこすらないように注意する。
- ②羊膜が生着し、その上に結膜上皮が再生する最低2週間（多めに言うと1か月）は注意していただく必要がある。その理由として、こすることで羊膜が剥離したり、縫合が外れたりする可能性が高くなり、それにより再発のリスクが高くなる。
- ③転倒すると眼球打撲や眼球破裂の危険があるので気をつけるよう注意する。
- ④手術の前後で看護師さんがしっかりとサポートするのでお話をよく聞くこと。

6. 従前の指摘とも関連するが、以下の事項に対応されたい。

- 1) 最低限の製品の安定性を確認した上で、適切な使用期限を設定すること。
- 2) 羊膜を採取する「帝王切開」は予定帝王切開の妊婦からとすること。
- 3) 試験計画のみならずロードマップからも「初発の翼状片」記載を外すこと。
- 4) 先進医療実施届出書の様式第9号「Ⅱ. 医療機関の要件：その他医療従事者の配置」の箇所で、「衛生検査技師」との記載があるが、本資格は近年「臨床検査技師」との統合が図られているところと承知する。よって、認定国家資格としての本記載を変更する要否を確認すること。

【回答】

- 1) これまでのHD羊膜の研究から2年は安定と考えております。ただし、ICHに規定されている安定性あるいは規格に関する試験は必ずしも実施しておりません。従って、本試験では暫定2年の安定性にて実施することといたしますが、試験実施に併せて本臨床研究に使用される同一LotのHD羊膜を使用して下記内容の検査を6ヶ月おきに実施する予定です。また、今後の製品化に備えて、採取部位等の情報も管理する予定です。

検査項目：

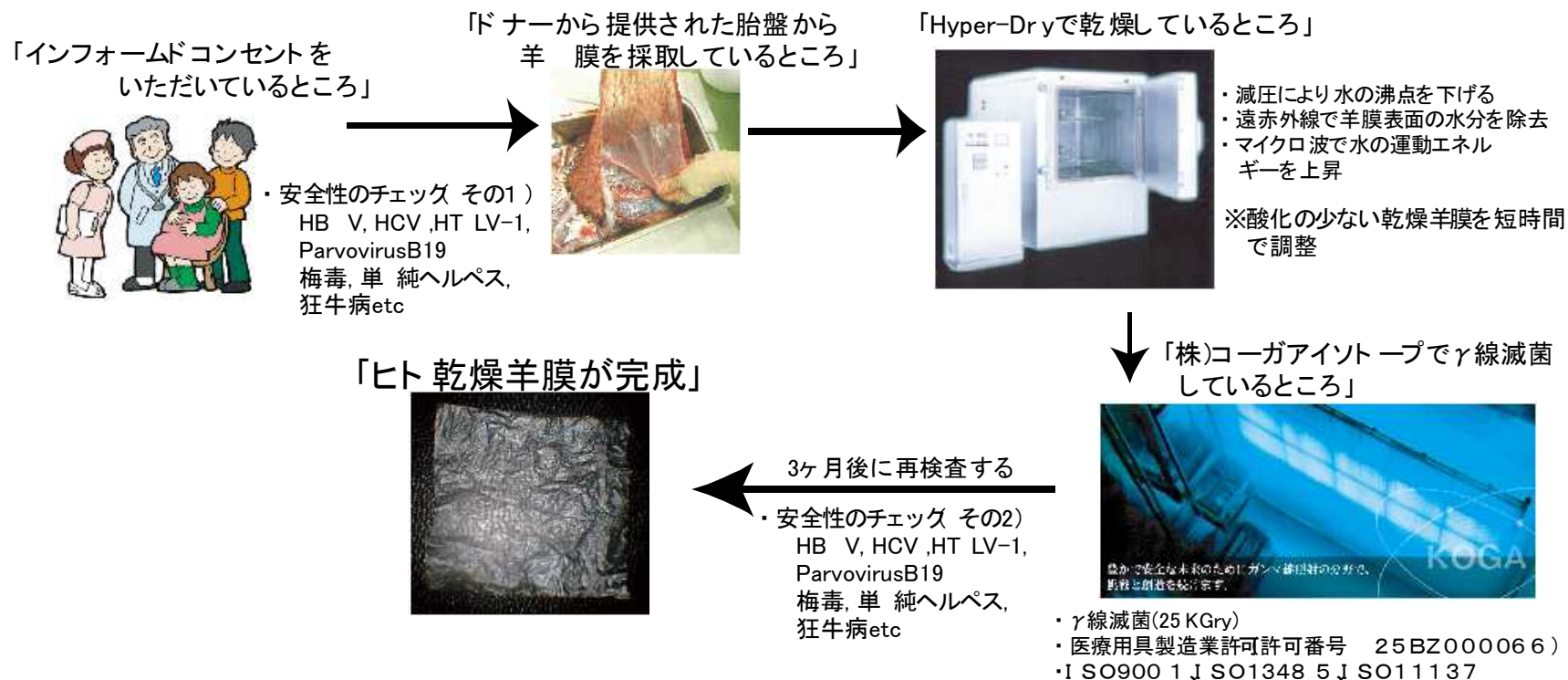
- ① 無菌検査（羊膜取り扱いガイドライン2014に従い1ヶ月を加える）
 - ② 含水量の測定
 - ③ 強度試験
 - ④ 厚み
- ※ ③④については採取部位による情報を取り、3年まで計6回とする。
また、調整可能なHD羊膜の量に依存しますが、加速（過酷）試験ができれば

ありがたいと考えております。さらに、薬事戦略を意識した場合（治験申請まで：この先進医療が終了するまで）に、PMDAからの助言を基に①感作試験、②亜急性全身毒性試験、③遺伝毒性試験も計画したいと考えております。

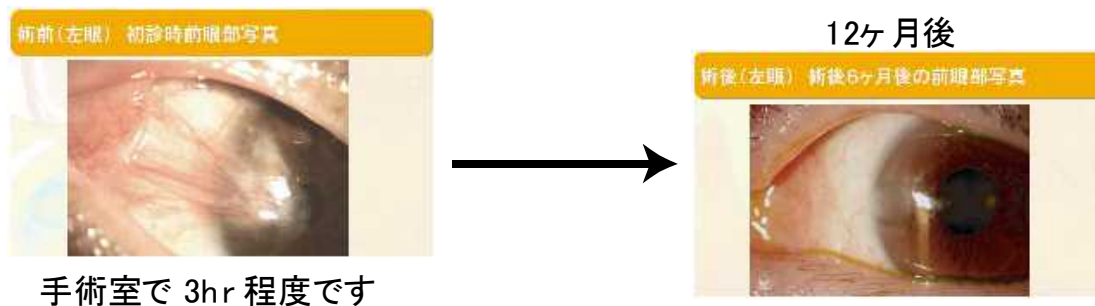
- 2) 予定帝王切開のみといたします。
- 3) 外しました。
- 4) 附属病院内に再生医療チームを編成する際には病院長から「そのメンバーは附属病院の職員であること、そのためには医療従事者であること」を求められました。HD羊膜を供給する再生医学講座から、薬剤師と衛生検査技士の資格保有者が附属病院の職員となり、HD羊膜の製造・管理をする為そのように記述いたしました。

以 上

『 難治性眼表面疾患 (翼状片) に対するハイパードライヒト 乾燥羊膜を用いた外科的再建』

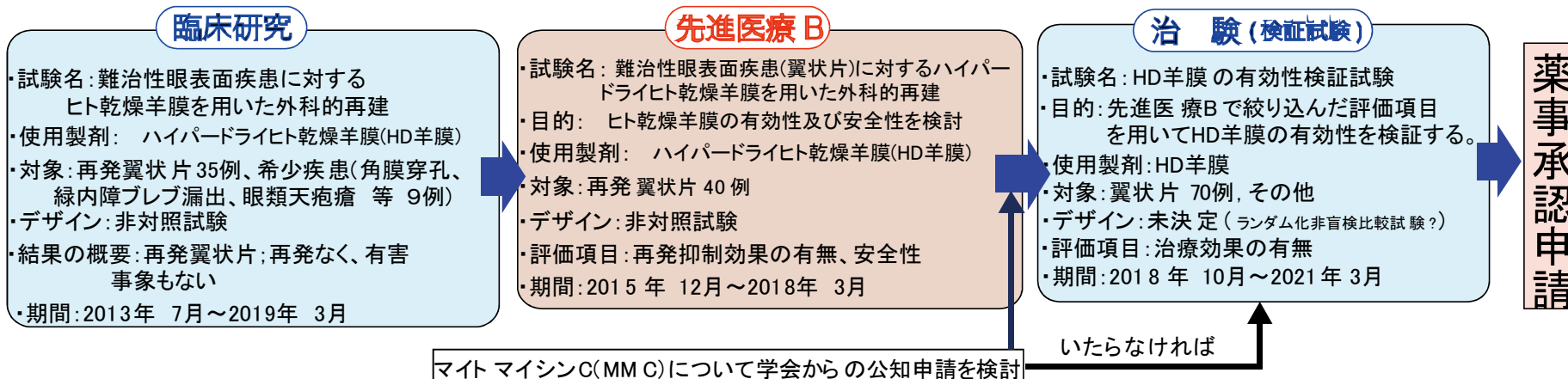


「再発翼状片の治療に利用しているところ」



試験機器：ハイパードライヒト乾燥羊膜(HD羊膜)

先進医療Bでの適応疾患：外科的再建としてハイパードライヒト乾燥羊膜を必要とする下記のような難治性眼表面疾患：再発翼状片



当該先進医療における

選択基準：1)年齢：20歳以上(同意取得時)の患者 2)全身状態が比較的良好な患者
 3)再発翼状片で病的増殖組織が角膜輪部を越えて侵入した患者。
 4) 試験実施計画書に則った観察・検査及び調査が可能と判断される患者

除外基準：1)初発翼状片患者あるいは偽翼状片患者 2)活動性のある眼感染症を併発している患者。3)試験期間中(同意取得を試験開始とする)に有効性評価眼に対する眼科手術の施行を予定している患者。4)片眼が眼球摘出眼あるいは眼球内容除去眼の患者。5)試験期間中に使用する予定の薬剤(点眼麻酔薬、フルオレセイン等)の類薬に対し、薬物アレルギーの既往がある患者。
 6)6ヶ月以内に他の試験または臨床研究に参加した患者(ただし、試験薬の投与を受けていない被験者は可とする)7)妊娠または妊娠している可能性がある、または試験期間中に妊娠を希望しているあるいは適切な避妊法を用いていない妊娠可能な患者

予想される有害事象：γ線滅菌を施すことにより滅菌・ウイルスの不活化処理を行うが、HD羊膜は未知の感染症を完全には予防できない。

欧米での現状

薬事承認：米国 (361HCT/P, 510(k):K032104)
 欧州 (無)

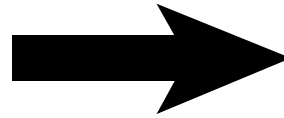
2015年 12月～2018年 3月

2018年 10月～2021年 3月

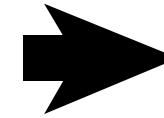
2021年 10月

1) 翼状片

先進医療 B(探索的治験)
 試験番号:HD001
 対象:翼状片 40 名
 資料:HD 羊膜
 2015年 12月～2018年 3月



治験(検証治験)
 試験番号:HD004
 対象:翼状片(未定)名, その他 各 5名
 資料:HD 羊膜
 2018年 10月～2021年 3月



薬事申請

※複数の施設が望ましい

2016年 4月

2) その他

①穿孔部修復を要する患者

- ・緑内障術後
- ・角膜穿孔

先進医療 B(探索的治験)
 試験番号:HD002
 対象:その他 各5名
 資料:HD 羊膜
 2016年 10月～2018年 3月

②眼表面の再建を要する患者

- ・強膜軟化症等
- ・結膜嚢再建等
- ・遷延性角膜上皮欠損等

先進医療 B(探索的治験)
 試験番号:HD003
 対象:その他 各5名
 資料:HD 羊膜
 2016年 10月～2018年 3月

※複数の施設が望ましい

【別添 1】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立大学法人富山大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添2】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：難治性眼表面疾患患者（再発翼状片）

効能・効果：

難治性眼表面疾患（再発翼状片、角膜上皮欠損（角膜移植によるものを含む）、角膜穿孔、角膜化学腐蝕、角膜瘢痕）、瞼球癒着（スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学外傷瘢痕期、その他の重症瘢痕性角結膜疾患を含む）、結膜上皮内過形成又は結膜腫瘍（その他の眼表面疾患を含む）に対する治療に凍結保存羊膜（ヒト生羊膜）が使用されてきた（保険収載：K-260-2 羊膜移植術）。

本法は、ヒト生羊膜にかわり、羊膜の効果を維持しつつこれまで懸念されていた安全性を担保したハイパードライヒト乾燥羊膜（HD羊膜）を利用した治療法である。HD羊膜にはγ線滅菌、マイクロウエーブ滅菌、などの処理を施しているため、細菌・ウイルス等による感染・炎症の惹起が予防できる。HD羊膜の縫着により安全に難治性眼表面疾患の治療効果が得られる。

HD羊膜による再発翼状片の治療では24週後においても再発が観察されなかった。

【別添3】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」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

疾患：難治性眼表面疾患患者（再発翼状片）

次の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ本試験への参加に対する本人の自由意思による文書での同意が得られた患者を対象とする。

選択基準

少なくとも1眼（対象となる眼）が以下の基準を全て満たす難治性眼表面疾患と診断された患者。なお、両眼が以下の基準を全て満たす場合は、少数視力の良い方の眼を、両眼の少数視力が同じ場合は右眼を有効性評価眼とする。他眼をコントロールとする。

確認	選択基準
同意取得時に確認する事項	1) 年齢：20歳以上（同意取得時）の患者 2) 全身状態が比較的良好な患者 3) 再発翼状片で病的増殖組織が角膜輪部を越えて侵入した患者。 4) 試験実施計画書に則った観察・検査及び調査が可能と判断される患者

[設定根拠]

被験者の安全性の確保、治療の効果を正しく評価するために設定した。

除外基準

下記のいずれかに該当するものは、本試験の対象から除外する。

確認時期	除外基準
同意取得時に確認する事項	1) 初発翼状片患者あるいは偽翼状片患者 2) 試験期間にわたり安全に来院及び帰宅することが困難と医師が判断した患者 3) 活動性のある眼感染症を併発している患者。 4) 試験期間中（同意取得を試験開始とする）に有効性評価眼に対する眼科手術の施行を予定している患者。 5) 片眼が眼球摘出眼あるいは眼球内容除去眼の患者。 6) 試験期間中に使用する予定の薬剤（点眼麻酔薬、フルオレセイン等）の類薬に対し、薬物アレルギーの既往がある患者。 7) 6ヶ月以内に他の試験または臨床研究に参加した患者（ただし、試験薬の投与を受けていない被験者は可とする） 8) 妊娠または妊娠している可能性がある、または試験期間中に妊娠を希望しているあるいは適切な避妊法を用いていない妊娠可能な患者
その他	9) 同意取得時の検査において医師が本試験の対象として不適格と判断した患者

[設定根拠]

1) に関しては本施術が適切でないと判断、3)、8) 及び 9) に関しては被験者の安全確保を優先して除外とした。また、4) ～7) に関しては、試験試料を適切に評価するために除外とした。

【別添 4】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」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

有効性の評価：

1) 主要評価項目

「52 週時の再発の有無」とする。なお、再発の有無は「細隙灯顕微鏡検査の項目⑤再発の有無」評価にて「3. 角膜輪部に侵入」を「再発あり」と定義する。

①主要評価項目及び評価時期

評価項目 / 疾患	疾患 (再発翼状片)
再発の有無：再発の項参照	○：52 週目

評価項目 / 疾患	疾患 (再発翼状片)
効果あり	再発なし
効果なし	再発あり

2) 副次評価項目：

- ① 小数視力検査
- ② 眼圧検査
- ③ 眼底検査
- ④ 細隙灯・前眼部 OCT 検査
- ⑤ 翼状片組織の伸長速度
- ⑥ 4、12、24、36 週時における「再発の有無」

安全性の評価：

52 週目までの各種検査値異常を含む有害事象の有無（頻度）及びその程度にて評価する。

試験途中における安全性および有効性の中間評価を行いながら試験を進める。中間評価は独立モニタリング委員会が実施して、試験継続の有無を研究実施側へ勧告する。

1 年目が経過した時点で有害事象の頻度、程度、時期などを集計し、安全性を総合的に判断する。解析はしない。本医療器機との因果関係を Related, Possible, Not related で評価する。

【別添5】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」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：2年

予定症例数：主疾患40例

既に実績のある症例数：4

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 70歳 性別 男・女	左再発翼状片	外来	良好	H24年冬, H25年冬にまずだ眼科で左翼状片切除手術を施行。 H27.2.2に左翼状片切除手術を施行した。術中MMC処理を行い、HD羊膜を使用。術後経過良好。
整理番号2 年齢 67歳 性別 男・女	左再々発翼状片	外来	良好	H19.5.29に済生会富山病院で左翼状片切除手術を施行。 H19.10に再発。H20.4.10に左翼状片切除手術を施行。 H27.2.23に左翼状片切除手術を施行した。術中MMC処理を行い、HD羊膜を使用。術後経過良好。
整理番号3 年齢 85歳 性別 男・女	右再発翼状片	外来	良好	H17年頃に真正会富山病院で右翼状片切除手術を施行。 H27.2.23に右翼状片切除手術を施行した。術中MMC処理を行い、HD羊膜を使用。術後経過良好。
整理番号4 年齢 63歳 性別 男・女	左再発翼状片	(自) 27年3月25日 (至) 23年3月27日	良好	20年頃前に富山県立中央病院で左翼状片切除手術を施行。 H27.3.26に左翼状片切除手術を施行した。術中MMC処理を行い、HD羊膜を使用。術後経過良好。

他 例(病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

整理番号 3		(自)		
年齢 歳		年 月 日		
性別 男・女		(至)		
		年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

統計解析手法は、プライマリーエンドポイントについてだけ述べると、再発率についてその95%信頼区間は Score 法で求める予定である。また、帰無仮説（再発率を 20%と設定）の正誤を判定するため、Fisher's exact test（片側）を実施する予定である。片側とした理由は、本剤が既存対照である凍結乾燥羊膜の再発率（20%と設定）よりも劣ることは想定されないためである。同等か、願わくば、より有効というのが想定範囲である。加えて、途中脱落により 48 週後の再発の有無が不明となる症例を想定し、Kaplan-Meier 法を適用し、48 週時の(累積)再発率及び 95%信頼区間 (Greenwood 法で) を算出する。その際、途中脱落日で打ち切り扱いとする。解析対象集団は、被験者同意が得られて移植が完遂された症例と定義する。なお、再発の有無は 48 週間時で判定する計画だが、そのデータが欠損している場合は、Informative censoring でなければ、それらのデータを除外して解析する予定である。もちろん、Kaplan-Meier 法ではそうしたデータも除外せずに、打ち切り扱いで解析する。

閾値である帰無仮説としては、48 週時再発率を 20%と設定する。この値は高すぎるという意見はあるかもしれないが、これよりも低く設定すると統計学的に有意な結果を得るには 100 例を超え、非現実的となる。また、探索試験の水準を超えてしまうと考える。すなわち、20%は最悪値と考えており、それより有意に優れることは確認しておきたいと考えている。従って、凍結羊膜移植より有意に優れることは結論することは目標とはしていないし、結論できないと考えている。なお、有意水準は片側 5%とする。

目標症例数は 40 例としてある。このとき、再発率 10%（4 例再発）というデータが得られると、片側 95%信頼上限は 20.5%となる。これでは帰無仮説と設定した再発率 20%より有意に低いとは主張でない。従って、40 例中に再発例が 3 例以下となれば、本試験は成功であると考ええる。

帰無仮説を 20%と設定し、片側 5%有意水準としたとき、目標症例数 40 例にて、本剤の再発率が 5%のときの検出力（20%の帰無仮説を有意に棄却できる確率）は 86%ある（表 1）。この検出力は十分高いといえ、本剤の再発率が 7.5%と仮定しても検出力は 64%あるので、40 例による本試験で有効性を確認できると判断した。

表 1

凍結羊膜移植（既存対照）の再発率 〔帰無仮説〕	乾燥羊膜移植の再発率 〔対立仮説〕	目標症例数	検出力
10%	5%	40	12%
10%	10%	40	0%
10%	5%	20	1%
10%	10%	20	0%
15%	5%	40	67%

1 5 %	1 0 %	4 0	2 2 %
1 5 %	5 %	2 0	3 5 %
1 5 %	1 0 %	2 0	1 2 %
2 0 %	5 %	4 0	8 6 %
2 0 %	1 0 %	4 0	4 2 %
2 0 %	5 %	2 0	3 5 %
2 0 %	1 0 %	2 0	1 2 %

【別添6】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の治療計画(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

手術後、経過観察し羊膜脱落等の不測の事態に備え、安定した段階で退院とする。

退院後は外来診察にて52週フォローし、その後評価する。

観察時点の許容範囲

それぞれの観察時点における許容範囲は以下のとおりとする。

観察時点	1週目	2週目	4週目	8週目	12週目	16週目	20週目	24週目	36週目	52週
許容範囲	±1日	±2日	±5日	±7日	±7日	±14日	±14日	±21日	±21日	±28日

【別添7】「難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの(申請書類より抜粋)

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：難治性眼表面疾患(翼状片)に対するハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建；難治性眼表面疾患患者(再発翼状片)	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (眼科) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本眼科学会専門医) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5)年以上 ・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (1)年以上 ・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者[術者]として (2)例以上 ・不要 [それに加え、助手又は術者として ()例以上 ・ <input type="checkbox"/>]
その他(上記以外の要件)	凍結保存羊膜の移植術実施経験(類似技術)を上記の当該技術の経験とみなす。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (眼科かつ産婦人科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：経験年数5年以上の眼科医3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：経験年数3年以上の産科婦人科医2名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師、衛生検査技士) ・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (200床以上) ・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (10対1看護以上) ・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (眼科科1人以上) ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査(24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：隔月で1回以上倫理審査会を行っている。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (2症例以上) ・不要
その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等)	凍結保存羊膜の移植術実施経験(類似技術)を上記の当該技術の経験とみなす。その他は別紙①参照

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

- 注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

別紙①

HD 羊膜を製造する施設

1) 施設

- ・日本角膜学会の「羊膜取扱いガイドライン 2014」を遵守できる体制を構築した施設（実務経験を1年以上有する組織移植コーディネーター同伴でICを得る等）であること
- ・分娩を扱う産婦人科を有する
- ・病院内に羊膜を乾燥させる為のクリーンルームを有し、その中に乾燥と同時に殺菌効果をもつ器機（ハイパードライ乾燥装置）を設置している

2) 乾燥方法

- ・「乾燥羊膜及び羊膜の乾燥処理方法：特許第4977345号」、「乾燥羊膜からなる眼表面の再建用医療材料：特許第5092119号」に記載された、①減圧、②マイクロウエーブ照射、③遠赤外線照射をコントロールして乾燥させる（ハイパードライ法により乾燥させる）。

3) 施術医師

- ・凍結羊膜を含む「羊膜移植」技術あるいは乾燥羊膜を使用する治療経験を有し、MMCの術中経験がある者。

HD 羊膜を使用して治療を行う施設

1) 施設

- ・分娩を扱う産婦人科は存在しなくとも良い
- ・各科1人以上の当直体制
- ・各科緊急時に対応可能な体制

2) 施術医師

- ・凍結羊膜を含む「羊膜移植」技術あるいは乾燥羊膜を使用する治療経験を有し、MMCの術中経験がある者。

以上