

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術
適応症	
角膜上皮幹細胞疲弊症	
内容	<p>(先進性)</p> <p>従来 of 角膜移植で根治させることが困難である角膜上皮幹細胞疲弊症の視力回復が長期的に得られ、また自家移植であるため、免疫抑制剤の投与が不要になる。</p> <p>(概要)</p> <p>本方法は、患者本人の口腔粘膜組織を採取し単離した上皮細胞を、温度応答性培養皿状で約2週間培養し、培養上皮細胞シートを作製する。角膜表面から結膜癒痕組織を外科的に除去した後、この細胞シートを露出させた角膜実質に縫合する。</p> <p>これにより、角膜表面は上皮組織により完全に再建され、角膜の透明性が回復し、視力回復が長期的に得られる事が期待できる。</p> <p>(効果)</p> <p>従来 of 角膜移植では根治が困難である疾患に対し、視力回復が長期的に得られ、拒絶反応が回避できるため、免疫抑制剤の投与も不要となる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>先進医療に係る費用 1,939,998 円のうち、患者負担は 550,000 とし、差額は校費もしくは研究費で支払う。</p>
申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

【別添】「自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

角膜上皮幹細胞疲弊症の患者で、同意取得時に以下に挙げたすべての項目を満たす患者を対象とする。

- 1) 対象眼が全周に及び角膜上皮幹細胞が疲弊している患者
- 2) 対象眼の角膜表面全体が結膜組織で被覆されている患者
- 3) 同意取得時年齢が20歳以上の男女
- 4) 被験者本人の書面による同意が得られている患者

除外基準

- 1) 妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者
- 2) 感染症（HBV、HCV、HIV、HTLV-1）に罹患している患者
- 3) 治療に抵抗する極端な涙液減少症の患者
- 4) 採取部位の口腔粘膜に明らかな癒痕化がある、或いは炎症所見があり採取が不可能な患者
- 5) 活動状態（PS*）のScoreが3以上のもの
- 6) その他、合併症等のため、担当医師が不相当と判断した患者

*注釈）PS（Performance Status）：Common Toxicity Criteria, Version 2.0 Publish Date April 30, 1999の規定する

PS Score:	0	全く問題なく活動できる。
	1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。（例：軽い家事、事務作業）
	2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。（日中の50%以上はベッド外で過ごす）
	3	限られた自分の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
	4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

選定方法

角膜上皮幹細胞疲弊症の患者が、本治療法を希望されれば、選定基準のすべてを満たし、除外基準のすべてを満たさないことが確認してうえで、文章による説明同意を得て対象患者として選定する。

評価者 構成員： 北村 惣一郎

技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<p>Ⓐ. 倫理的問題等はない。</p> <p>B. 倫理的問題等がある。</p>
現時点での 普及性	<p>A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。</p> <p>B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。</p> <p>Ⓒ. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>
効 率 性	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、</p> <p>Ⓐ. 大幅に効率的。</p> <p>B. やや効率的。</p> <p>C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
将来の保険収 載の必要性	<p>Ⓐ. 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;">〔患者個人からの口腔粘膜の培養をプロトコールを遵守して行える施設のみで行う施設限定の保険医療とするか、CPC など細胞培養過程の GMP 対応可能企業が成立するか見極める必要がある。〕</p> <p>B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
総 評	<p>総合判定： Ⓓ ・ 条件付き適 ・ 否</p> <p>コメント： 先進医療Bで進める臨床研究の本プロトコールをPMDAとも早期検討し、治験をせずとも薬事承認を可とする新しい先進医療の道筋の成功例になってもらいたい。</p>

「自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術（整理番号 046）」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

大阪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、高度医療評価会議で
安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通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：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術	
適応症：角膜上皮幹細胞疲弊症	
内容： (先進性) 従来の角膜移植で根治させることが困難である角膜上皮幹細胞疲弊症の視力回復が長 期的に得られ、また自家移植であるため、免疫抑制剤の投与が不要になる。 (概要) 本方法は、患者本人の口腔粘膜組織を採取し単離した上皮細胞を、温度応答性培養皿 上で約2 週間培養し、培養上皮細胞シートを作製する。角膜表面から結膜瘢痕組織を外 科的に除去した後、この細胞シートを露出させた角膜実質に縫合する。 これにより、角膜表面は上皮組織により完全に再建され、角膜の透明性が回復し、視 力回復が長期的に得られることが期待できる。 (効果) 従来の角膜移植では根治が困難である疾患に対し、視力回復が長期的に得られ、拒絶 反応が回避できるため、免疫抑制剤の投与も不要となる。 (先進医療に係る費用) 先進医療に係る費用 1,939,998 円のうち、患者負担は 550,000 円とし、差額は校費も しくは研究費で支払う。	
申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成24年6月27日(水) 14:00～15:00
(第32回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

大阪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「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙) 第32回高度医療評価会議資料1-2 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、高度医療評価会議は、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、出席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高度医療として妥当であると判断した。

なお、高度医療評価会議終了後、臨床研究の保険への加入が可能となったため、保険への加入及びそれに伴う申請書等の修正を行ったことを申し添える。

高度医療 評価表 (番号 046)

評価委員 主担当：柴田
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：高橋

高度医療の名称	自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本方法は、患者本人の口腔粘膜組織を採取し単離した上皮細胞を、温度応答性培養皿上で約2週間培養し、培養上皮細胞シートを作製する。角膜表面から結膜瘢痕組織を外科的に除去した後、この細胞シートを露出させた角膜実質に縫合する。</p> <p>これにより、角膜表面は上皮組織により完全に再建され、角膜の透明性が回復し、視力回復が長期的に得られることが期待できる。</p>

【実施体制の評価】 評価者：村上

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。）</p> <p>対象となる症例の数は多いものではないが、医療上の必要性が高い日本発の医療技術である。既にフランスにおいて臨床開発が進行していることから、高度医療で実施することで開発の Go/No go 判断を速やかに行い、治験に繋げていくことが肝要と考える。</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

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。）</p> <p>実施体制等については問題なく、「適」と判断する。</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：田島_____

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
<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>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。</p> <p>（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。）</p> <p>患者相談の対応は整備されている。</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>	

【プロトコールの評価】 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 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
<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>本臨床試験を高度医療評価制度下で実施するに足るデータがあると思わせるか、逆に、現時点で治験ではなく高度医療評価制度下で本臨床試験を実施することにより、治験を実施するか否かの意思決定を（登録終了までに3年を要した場合、最終登録例の主要評価項目の評価終了まで4年程）漫然と先送りすることにならないか、の両面からの検討が必要と考える。プロトコールの評価に関連して後者について申請者の見解を照会したところ、回答より、本臨床試験実施で有効性に関する情報が追加されること、術後2年間までの有効性、安全性の情報が得られること、将来実施される治験で用いるべきエンドポイントの妥当性の検討等に寄与する情報を得られること等が考えられ、漫然と意思決定が先送りされるものではないと解釈した。</p> <p>本臨床試験の主要評価項目は「1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積」であり、術後1年時点でこの面積が10%以上であった場合に有効とし、有効となる症例の割合が従来法では2~3割程度であるのに対し本法では8~9割となることを見込まれている。この定義による「有効」の臨床的意義については議論の余地があると考えられるが、より厳密な治験の実施の Go/No go 判断を下すための探索的な臨床試験での有効性評価方</p>	

第 32 回高度医療評価会議	資料1-2
平成 24 年6月 27 日	

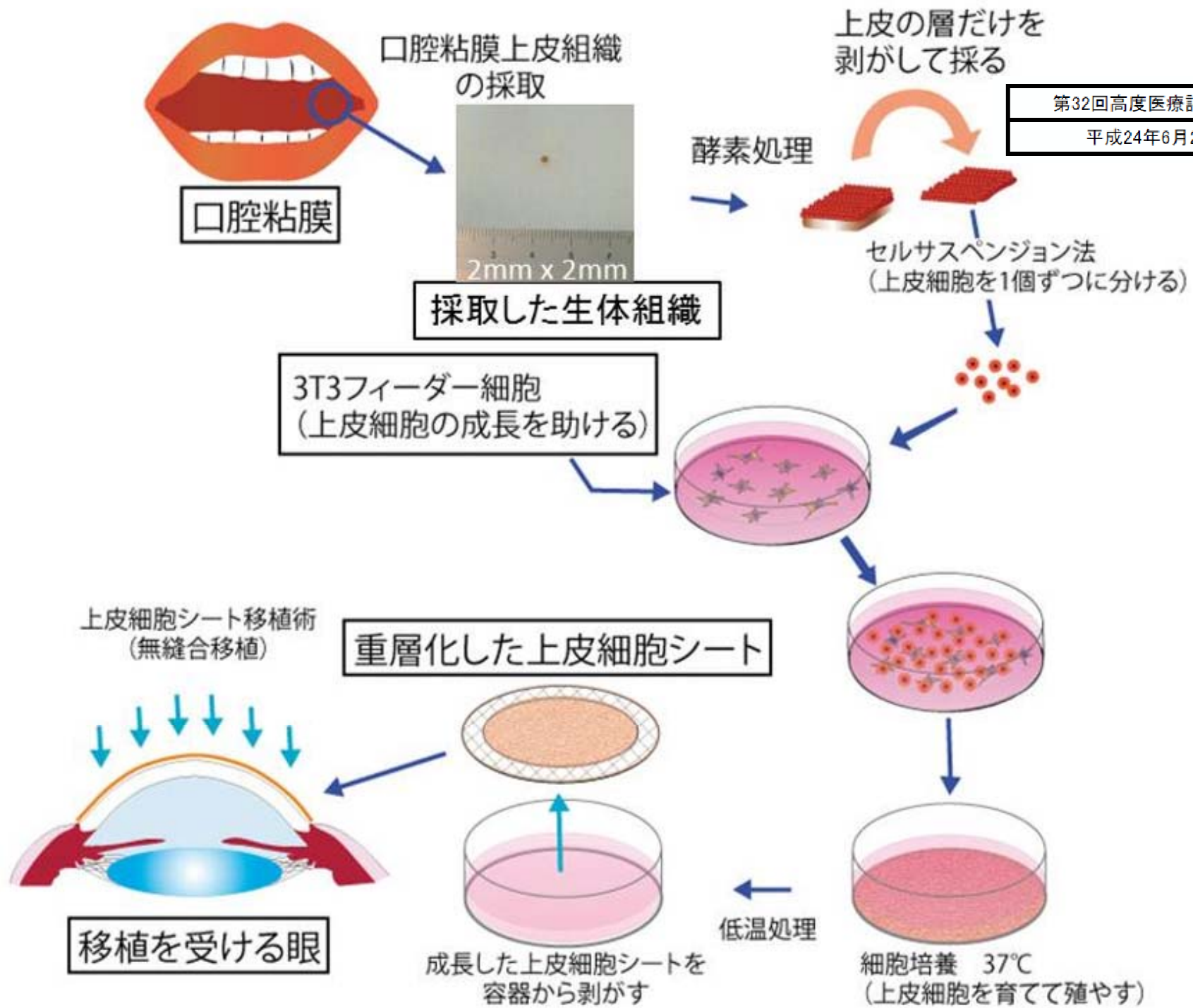
法としては問題ないと判断した。なお、有効性を評価する時期が術後1年時点で良いのかについては別途検討が必要であるが、この点については、術後2年までの追跡を行うよう臨床試験実施計画を変更する旨の回答がなされており、本臨床試験の結果にもとづきその妥当性を検討し得ると考える。

その他、有害事象発現時の対応に関する規定、本臨床試験の有効性を評価・解析する際の方法等について、指摘をしたところ、臨床試験実施計画書を改訂する旨の回答を得た。

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。）

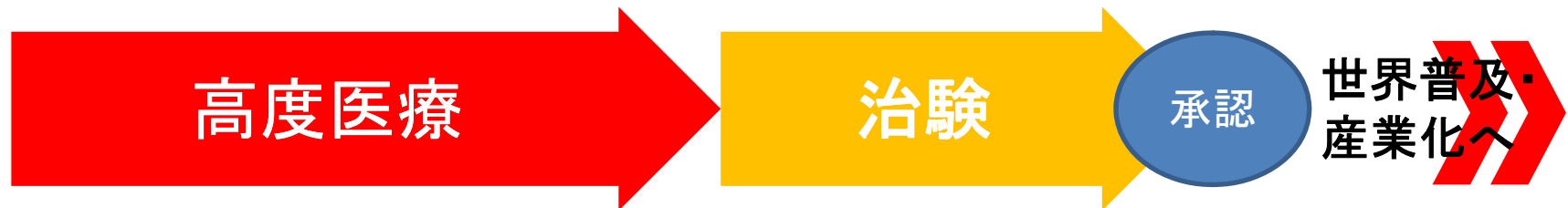
【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

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	10 例	予定試験期間	3 年
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。）			
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。）			



自己培養口腔粘膜上皮細胞シート 薬事承認までのロードマップ

試験薬または試験機器: 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート
高度医療での適応疾患: 角膜上皮幹細胞疲弊症



試験名: 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験

試験デザイン: 単群非ランダム化試験

期間: 2010年10月～2013年10月

被験者数: 10例

評価項目: 結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積
矯正視力、角膜混濁、角膜血管新生、安全性情報

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)