

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (旧告示 21)

評価委員 主担当： 松山
副担当： 柴田 技術専門委員：

先進医療 の名称	自己口腔粘膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術
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	これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。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とし、6段階のグレード分類にて評価する。副次評価項目は矯正視力、角膜混濁の程度、角膜新生血管の程度、予測される眼合併症、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象とする。
医療技術 の試験結果	<p>登録26例、解析対象22例であった。</p> <p>※先進医療の試験期間中に医師主導治験を行うこととなったため、先進医療で実施したのは1例のみであった。このため、当該技術の有用性の有無について、より多くの情報が得られると考えられることから、先進医療申請と並行して行っていた同一プロトコールに登録された患者、及び、他の3医療機関で実施されたほぼ同様のプロトコールに登録された患者21例とあわせて解析を行っている。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>(1) 予測される眼合併症：角膜上皮欠損が20例(90.9%)・53件と最も多く、次いで結膜充血が19例(86.4%)・40件であった。総合すると、223件発生した。最も高いGradeはGrade3であり、Grade3の眼合併症は、点状表層角膜症が7件、角膜上皮欠損が2件、結膜上皮侵入が1件であった。眼内炎及び腫瘍性増殖については、発現が認められなかった。</p> <p>(2) 臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象：「(1) 予測される</p>

眼合併症」以外のすべての有害事象を集計した。

最も多かった有害事象は、医療機器関連眼合併症（主にコンタクトレンズ脱落）が9例（40.9%）・135件であり、次いで眼圧上昇9例（40.9%）・15件であった。最も高いGradeはGrade3であり、Grade3の有害事象は、眼圧上昇2件、白内障1件、鼠径ヘルニア1件であった。Grade3の眼圧上昇は、術眼1件、僚眼1件に認められた。

○有効性の評価結果：

・ 主要評価項目：移植後1年の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積：移植後1年の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積について、Grade2以上（結膜化がなく、かつ、上皮欠損のない面積が10%以上）を示した症例が22例であり、有効性解析対象となる全ての症例にて有効性が確認された。（Gradeの内訳は、Grade5（結膜化がなく、かつ、上皮欠損のない面積が75%以上）が20例、Grade4（結膜化がなく、かつ、上皮欠損のない面積が50%以上、75%未満）が1例、Grade2（結膜化がなく、かつ、上皮欠損のない面積が10%以上、25%未満）が1例であった。）

・ 副次評価項目

(1) 矯正視力：LogMAR 換算による術前後の変化：移植後1ヶ月で平均1.67、時間の推移と共に改善し、移植後2年の時点では平均1.48となった。移植前と比較して改善した症例数の割合は、移植後1ヶ月で59.1%、1年で59.1%、2年で68.2%となった。

(2) 角膜混濁：Grading 評価：有効率は、移植2週間後に63.6%、移植1年後に50.0%、移植2年後では63.6%となった。移植2年後に有効率が改善したが、移植1年後より追加治療である角膜移植が可能となるため、その影響も考えられる。

(3) 角膜血管新生：Grading 評価：有効率は、移植2週間後に77.3%、移植1年後に68.2%、移植2年後では68.2%となった。

○結論：有効性について、主要評価項目は、移植後1年で、全症例（22例）でGrade2以上（結膜化がなく、かつ、上皮欠損のない面積が10%以上）であり有効性が確認された。矯正視力（LogMAR 換算）、角膜混濁、角膜血管新生は、移植後に改善が見られ、自己培養

	<p>口腔粘膜上皮細胞シート移植により視力と角膜透明度が向上することが示された。安全性については、「予測される眼合併症」は 223 件みられたが、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による臨床上大きな問題となる有害事象が発現するリスクは低いと考えられ、安全性に問題はないと考えられた。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000005400

主担当：松山構成員

有効性	<p>A. 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>先進医療として行われたのが 1 例（大阪大学）のみであり、先進医療として評価することは困難である。参考情報として評価を行っている。</p> <p>口腔粘膜シート移植後 1 年は、角膜再移植などの事例は認められていないが、22 例中 8 例では、移植後 1 年から 2 年の間に角膜移植が行われている。本統括報告書では、これら症例での角膜移植が、口腔粘膜シート移植の追加治療として許容されたプロトコールであるのみならず（GCP 上許容されるべきと考える）、追加治療としての角膜移植による改善効果が口腔粘膜シート移植の有効性に上乘せされているという評価上の課題がある。</p> <p>主要評価項目が移植後 1 年でしかとられていないため長期予後については有益な情報が得られていない。副次評価項目として、矯正視力、角膜混濁、角膜血管新生が挙げられており、この 3 項目については 2 年目でデータが得られていたため再解析を試みた。</p> <p>矯正視力が改善した症例の比率は移植後 1 か月で 59.1%、1 年で 59.1%、2 年で 68.2%とされている。角膜移植を追加治療として行った 8 症例の矯正視力は改善したと想定しなかった場合、2 年での有効症例比率は 36.4%になる。</p>	

角膜混濁評価が改善した症例の比率は移植後 2 週間で 63.6%、1 年で 50.0%、2 年で 63.6%とされている。角膜移植を追加治療として行った 8 症例の角膜混濁を改善したと想定しなかった場合、2 年での有効症例比率は 27.3%になる。

角膜血管新生評価が改善した症例の比率は移植後 2 週間で 77.3%、1 年で 68.2%、2 年で 68.2%とされている。角膜移植を追加治療として行った 8 症例の角膜混濁評価を改善したと想定しなかった場合、2 年での有効症例比率は 22.7%になる。

評価対照としてみる従来の医療技術として角膜移植を想定した場合、医療技術として同等以上であるとは言い難い。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：

生じた有害事象は予期されていたものであり、羊膜移植、角膜移植などにより手当てがなされている。そのため、「あまり問題なし」と評価した。

しかしながら、22 例中 8 例 (36.4%) で角膜移植に至っている。角膜移植に至った例を有害事象ととらえることは、研究計画の定義上は困難であるが、被験者保護の観点から、今後行われる治験等においては、少なくとも 2 年以上の長期的観察期間が設定されるべきである。

技術的成熟度	<p>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。</p> <p>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。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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。</p> <p>D. その他</p>
--------	---

コメント欄：

2 年眼における副次評価項目の施設間差が大きい。また、角膜移植に陥った症例の比率も、施設間差がある。これは、細胞シートの調製、運搬、角膜表面剥破手技、移植、後治療（ステロイド、免疫用製剤治療）までの一貫した医療技術として難易

度が高いことを想定させるものである。

関連する技術の進化は日進月歩である。新たな知見を取り入れることで、これら施設間のばらつきは克服できると信じたい。

総合的なコメント欄	角膜移植と比較して、長期的予後が良好であるという情報が提供されておらず、長期予後に関する論文の公表を期待したい。また、角膜移植あるいは追加治療の必要性も考慮し、医療経済的にも優位性があるのか、検討を期待したい。
-----------	---

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	薬事申請においては、被験者保護、長期予後の観点からプロトコルを再考し、少なくとも2年以上の長期的観察期間が設定して評価していただきたい。
--	--

副担当：柴田構成員

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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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。 E. その他
コメント欄： 本総括報告書は、先進医療として大阪大学医学部附属病院において実施された1例と、先進医療として認められる前に同院で実施された症例9例、及び他の3医療機関から登録された症例、合計4つの独立した臨床試験のデータを統合して有効性、安全性を評価したものである。なお、大阪大学医学部附属病院の10例中、2例は解析対象外となっている。 また、大阪大学医学部附属病院で実施された臨床試験（UMIN000005400）は、①先進医療として認められる前に開始された臨床試験を同一試験として継続しつつ途中から先進医療下の臨床試験としたものであること、②UMIN000005400開始時の試験実施計画書には症例数設定根拠は記されていないこと（10例の登録はな	

されているが、この大半は統計学的な設定がなされる以前の患者のデータであること)、から、本総括報告書のデータに対する統計学的な結果を厳密に扱うことは不適切である。

加えて、仮にこの点が無かったとしても、この試験の有効性評価方法の臨床的意義には（1年という評価時期の問題も含め）議論の余地があることは第32回高度医療評価会議（2012/6/27）において既に議論されており、あくまでより厳密な治験実施のGo/No go判断を下すための探索的な評価方法としての位置づけに留まるものである。

申請医療機関による先行研究（NEJM 2004; 351:1187-96.）では、「4症例全例において1週間以内に角膜表面の完全な再上皮化が得られた。角膜の透明性は回復し、手術後の視力は4例全例で著明に回復した。平均14ヶ月の経過観察期間中ですべての症例の角膜透明性が保たれた。」（高度医療申請時に申請医療機関が提出した資料内に提示されている翻訳・要約を引用）とされている。一方で、本臨床試験においては、全例において角膜表面の「完全な再上皮化」は得られていないこと（主要評価項目で全例が「有効」とされているが、その「有効」の定義は先行研究の成果の説明とは異なる）、後治療として角膜上皮欠損に対し羊膜移植が4例5件に行われていること（これは主要評価項目において最も良好なGrade5と判定されていても一時的にはあれ角膜上皮欠損に対する追加治療が必要であった患者が存在したことを意味する）、また、眼合併症として移植後2年の間に角膜上皮欠損が20例53件報告されていること、等から、NEJMの論文からは読み取れない本技術の特性が把握されるに至っている。これは問題という訳では無く、通常の治療開発において普通に生じることであり、臨床試験を実施すべき状況であったことを意味するが、ただし、今後、本臨床試験成績を抜きにNEJMに掲載された成績のみをもって本技術の有効性・安全性を説明することは不適切であることを明確にしておきたい。

加えて、他家輪部移植との相対的な関係については、申請医療機関が先行研究に対する優位性を主張するための比較対照として挙げている文献（Gomes et al. Arch Ophthalmol 121(10):1369-74, 2003.）では、「Successful ocular surface reconstruction was defined on the basis of corneal epithelialization, decrease in corneal neovascularization, and improvement in visual acuity.」との条件を満たす患者の割合である一方、本臨床試験では、「結膜化がなく、かつ、上皮欠損のない面積が10%以上」との条件を満たす患者の割合であることから、本

臨床試験において有効性が相対的に高く評価される条件下での比較であることを差し引いて解釈する必要がある。ただし、この点については、本試験が引き続いて行われる治験の Go/No go 判断を行われるために実施されるとの申請医療機関の主張の範囲内で考える限り不適切な設定とは考えない。

ただし、角膜移植が 8 例 8 件実施されているが、総括報告書上は角膜移植の術式・目的等が明確に記録されておらず、本技術の移植一年以降の有効性評価を困難にしている。この点については、事後の照会事項により、角膜表面の再上皮化後に（予め想定された範囲の対応として）角膜混濁の解消のために全層移植等が行われたものであるとの説明がなされ、本技術の比較対照が他家輪部移植であるとすれば一定の理解は可能である。しかしながら、このような重要な情報が明示されていないことは、①結果の総括の方法として不十分である、②本技術のリスク・ベネフィットバランスの考察にあたり論点を不明瞭にする、という意味で問題である。後者について補足すると、本技術の適応となる患者の中で角膜混濁解消目的での全層移植が必須となる方が多いようであれば、本技術の優位性のひとつである自己の細胞を使うことの副次的メリットが相対的に小さくなる。

なお、医師主導治験を行うこととなったためという理由で先進医療を中止しているが、大阪大学医学部附属病院における最後の症例が登録されたのは 2013 年である。そもそも高度医療の申請がなされた時点で即医師主導治験として実施すべきとの指摘も有ったところ、申請医療機関側は「本臨床試験においては主要評価項目を有効性として、本治療法の有効性を中心にデータ集積を行う予定としております。本臨床試験を通じて安全性及び有効性について一定の評価が終了すれば、治験実施が可能になるものと考えております。」との説明をしており、本臨床試験の結果、特に有効性について何らの総括もせずに医師主導治験を開始したのであれば、本先進医療 B を実施する必然性を申請医療機関自ら否定するものである。総括報告書作成にこれだけの時間を要していることや、前述の経緯も含め実施した結果を評価した上で次のステップに進むという体制が取られなかったのではないかと疑わざるを得ない状況であることは問題と考える。

本技術の潜在的な有用性は理解でき、また、一部本臨床試験の結果からそれが推測できる。しかしながら、過大な評価を引き起こしかねない総括の仕方、結果の取りまとめが十分なされないままに治療開発が進められていると考えざるを得ない状況であることについては問題と考える。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>想定を越える問題は観察されていない。</p>	

技術的成熟度	<p>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。</p> <p>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。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>一定の条件を満たし、経験を積んだ医療機関において実施・評価されるべき段階にあるものと判断せざるを得ない。</p>	