

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、有効な治療法を確立するため、自己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 (<u>先進医療で実施 された1 例のみ。</u>)	<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、先進医療と並行して行っていた同一プロトコール及び他の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（登録26例、解析対象22例）した結果について総括報告書としてまとめ、第83回先進医療技術審査部会にて評価を行ったが、先進医療で実施された1例のみで再度総括報告書を作成することとなった。</p> <p>○安全性の評価結果： (1) 予測される眼合併症：予測される眼合併症は14件発現し、その内訳は角膜上皮欠損、眼痛、流涙がそれぞれ3件、羞明が2件、結膜充血、結膜化、点状表層角膜症がそれぞれ1件であった。Gradeは1～2であり、Grade1は9件、Grade2は5件であった。角膜角化、瞼球癒着、角膜感染症、眼内炎、腫瘍性増殖は発現が認められなかった。</p>

(2) 臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象：「(1) 予測される眼合併症」以外のすべての有害事象を集計した。

有害事象は9件発現し、その内訳（事象別の有害事象）は、悪心2件、便秘1件、医療機器関連合併症（コンタクトレンズ合併症）1件、不眠症2件、角膜移植片拒絶反応、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1件、眼圧上昇1件であった。重症度はGrade1~2であり、Grade1が2件、Grade2が7件であった。

○有効性の評価結果：本先進医療において実施した1例においては術前から角膜実質にも強い混濁が認められた。そのため、まず上皮再建を目的として自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植を行い、上皮の再建が成功していることを移植後1年の時点で確認したうえで、角膜実質混濁を除去する追加治療として中央部の全層角膜移植（輪部移植ではない）を細胞シート移植1年1か月後に行った。このような症例では角膜中央部を一旦切除してしまうことになることから、追加治療後は自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植そのものの有効性を評価することは困難である。したがって、本症例においては、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性の評価は追加治療前の術後1年までとすることが妥当であると考えられる。

・主要評価項目：「結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積」は術前Grade0（角膜表面が全て結膜化）に対して移植後1年Grade4（角膜表面の50%以上75%未満の面積が結膜化がなく上皮欠損がない）と著明に改善していた。本結果から、本症例において自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植は移植後1年の時点で有効であることが示唆された。

・副次評価項目：矯正視力、角膜混濁については術後早期から1年後まで経過観察中不変であった。これは、元来治療対象部位でない角膜実質混濁の存在によるものであり、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性を判断する指標となっていないと考えられた。角膜血管新生は術後2週間では一旦著明に改善したものの、術後1年では術前と同じであった。これは、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植により角膜表面を被覆していた結膜癒痕組織の血管が一旦除去されたが、その後に移植した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートが本来の口腔粘膜としての血管新生誘導性を残しているため、血管

新生のグレードが増加したと推定される。ただし、今回用いた grading は、侵入した血管の長さに着目したものであり（一本でも角膜中央部に伸びていれば grading3 と判定される）、量的なことは評価していない点に限界がある。以上から、本症例のように術前から角膜実質にも強い混濁が認められる症例では、試験開始当初に設定した副次評価項目で自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性を評価することには限界があると考えられた。

追加治療：中央部に対する角膜移植（輪部移植ではない）については、細胞シート移植術後 1 年の時点で上皮再建が成功した症例に対してのみ施行可能となる治療法である。細胞シート移植術前から存在していた実質混濁に対する治療のために、角膜中央部に対して当初の予定通り細胞シート移植術後 1 年 1 カ月の時点で 1 件行われた。また、一時的な角膜上皮欠損を治療するため、眼表面に一時的に羊膜を縫合して移植する羊膜移植（羊膜パッチ、羊膜移植は角膜移植（輪部移植含む）後にしばしば生じる一時的な角膜上皮欠損に対して一過的に使用する医療技術である。）が 1 件行われた。

○結論：本症例（1 例）において自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植は術後 1 年の時点までの有効性が示唆された。ただし角膜血管新生の誘導が認められた点が本治療法の課題である。

細胞シート移植術後 2 年の有効性の評価については、細胞シート移植術後 1 年 1 カ月の時点で中央部に対する全層角膜移植（輪部移植ではない）が施行されたために判定不能である。なお、細胞シート移植術後 2 年後の上皮については、輪部から角膜中央部に向かってゆっくりと新しい細胞（本試験の場合は口腔粘膜上皮由来細胞）が供給され、ターンオーバーによりおよそ半年～1 年程度で上皮細胞が入れ替わると考えられる。本症例では全層角膜移植後 11 か月後（細胞シート移植後 2 年）の時点で上皮欠損が存在しないことから、角膜中央部の（全層あるいは表層）角膜移植を実施した後も、輪部に存在する自己口腔粘膜上皮由来細胞が機能していることが推測される。

安全性について、重篤な有害事象は発現しなかった。自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植により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。
臨床研究 登録ID	UMIN000005400

主担当：松山構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>先進医療で行われた症例が 1 例であり、先進医療以前の症例のデータを追加して解析することは、先進医療制度になじまない。医師主導型治験に移行されたとのことなので、当該治験の結果をもって評価されたい。</p>	

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>先進医療で行われた症例が 1 例であり、先進医療以前の症例のデータを追加して解析することは、先進医療制度になじまない。医師主導型治験に移行されたとのことなので、当該治験の結果をもって評価されたい。このため、本来であれば安全性の評価はすべきではないが、被験者保護の観点から安全性に関する言及は公益に資すると考え、参考情報として添付された、先進医療開始以前の症例の結果も参考に評価を加えた。先進医療で行われたの 1 例および先進医療に先行した症例の検討により、本先進医療申請の観察期間として設定された 1 年間においては、安全性上の大きな懸念はないと推察されるため、B とした。</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： COMET 後の角膜移植や羊膜移植のタイミングなど、経験が十分な医師による診療が必要であり、COMET の特殊性を理解するための経験が必要であろう。</p>	

総合的なコメント欄	<p>先進医療以前に行われた症例、ならびに先進医療で行われた1例を含め、長期予後に関する論文化がなされていない。2年に限らず、長期にわたるデータが追跡されているのであれば、早急に論文化して公刊されたい。なお、追跡できない症例が複数ある場合には、再生医療において被験者の置かれる立場の特殊性を考慮していただきたい。</p>
-----------	--

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	<p>先進医療で行われた症例は1例であり、薬事承認申請に効率化に資することはない。ただし、医師主導型治験への意向により1例で終了したとのことであり、当該探索型治験のデータは、検証型試験への展開に有用となる。</p>
--	---

副担当：柴田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の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>	

第 83 回先進医療技術審査部会における評価時と総論としての判断は変わらないが、今般、先進医療として実施された 1 例について詳細な経過が提示されたことを踏まえ、コメントを記す。

まず、前回評価時にも指摘した事項であるが、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。」との結果が、必ずしも再現出来るわけではないことに注意が必要である。

具体的には、本先進医療の症例は「著明改善」ではあるが「角膜表面の 50% 以上 75% 未満の面積が結膜化がなく上皮欠損がない」との改善に留まり、かつ、「一時的な角膜上皮欠損を治療するため、眼表面に一時的に羊膜を縫合して移植する羊膜移植」が行われている。また、角膜血管新生についても、「術後 2 週間では一旦著明に改善したものの、術後 1 年では術前と同じ」との結果であった。これについては「今回用いた grading は、侵入した血管の長さに着目したものであり（一本でも角膜中央部に伸びていれば grading3 と判定される）、量的なことは評価していない点に限界がある」が、「自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植により角膜表面を被覆していた結膜癒痕組織の血管が一旦除去されたが、その後に移植した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートが本来の口腔粘膜としての血管新生誘導性を残しているため、血管新生のグレードが増加したと推定される」との説明がなされている。

以上の結果は、本医療技術には一定の有効性があるものの、治療法として課題が残っていることを示している。今後、現在進行中の医師主導治験の結果も加味しつつ判断が下されるべきであり、既報の論文のみに基づく過大な評価が行われぬよう注意が必要と考える。

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

技術的成熟度	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。 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。 <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。 D. その他
コメント欄： 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。	

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. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. 従来の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。

<p>安全性</p>	<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>	

<p>技術的成熟度</p>	<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>	

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：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（旧告示 21）

2019年 2月 19日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 眼科・大家 義則

1. 副次評価項目の追跡のために移植後2年間の観察を行われています。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）についても、2年目のデータ解析・提出が出来ないかご検討ください。

【回答】

主要評価項目は「移植後1年の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積」としていますので、「移植後2年の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積」のデータは臨床研究実施中にはとっておりません。

一方、移植2年後の前眼部写真は撮影していますので写真を用いたレトロスペクティブな判定なら可能ですが、ほかの visit と異なる方法での評価を同じように扱うことになってしまいますので、適切ではないのではないかと考えます。

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：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（旧告示 21）

2019年 3月3日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 眼科・大家 義則

1. 総括報告書 p37～38 に移植 2 年後に有効率が改善していることの原因として「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」との考察がなされている。実際、本総括報告書では、追加治療が 22 例中 18 例に 20 件行われており、うち 8 例で角膜移植がなされた旨の記録がなされている（総括報告書 p34）。

副次評価項目の矯正視力、角膜混濁、角膜血管新生について、後治療の影響を考察するための参考情報として、登録番号毎に、追加治療の内容、実施時期、実施理由を表形式で提示すること。なお、実施時期は、追加治療の実施日と直近の評価項目の評価日の前後関係が明らかになるよう示すこと。

【回答】

被験者毎の追加治療の一覧は表 1 のとおりです。実施時期については、前後の評価時期を記載しました。

表 1 被験者ごとの追加治療の一覧

登録番号	内容	実施時期	実施理由
01-06	角膜移植	術後 1 年と 1 年半の間	角膜混濁除去のため
01-07	羊膜移植	術後 1 年半と 2 年の間	角膜上皮欠損治療のため
01-07	羊膜移植	術後 1 年半と 2 年の間	角膜上皮欠損治療のため
01-07	眼瞼縫合	術後 1 年半と 2 年の間	角膜上皮欠損治療のため
01-07	眼瞼縫合	術後 1 年半と 2 年の間	角膜上皮欠損治療のため
01-07	角膜移植	術後 1 年と 1 年半の間	角膜混濁除去のため
01-08	内反症手術	術後 1 か月と 3 か月の間	内反症治療のため
01-10	羊膜移植	術後 1 年と 1 年半の間	角膜上皮欠損治療のため
01-10	角膜移植	術後 1 年と 1 年半の間	角膜混濁除去のため
03-01	羊膜移植	手術日	結膜嚢再建のため
03-01	角膜移植	術後 1 年と 1 年半の間	角膜混濁除去のため

03-03	白内障手術	術後1年と1年半の間	白内障治療のため
03-03	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため
03-04	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため
03-05	白内障手術	術後1年半と2年の間	白内障治療のため
04-01	下眼瞼手術	術後1年と1年半の間	眼瞼異常治療のため
04-01	耳介軟骨移植(下眼瞼)	術後1年半と2年の間	眼瞼異常治療のため
04-01	角膜移植	術後1年半と2年の間	角膜混濁除去のため
04-02	羊膜移植	術後1か月と3か月の間	角膜上皮欠損治療のため
04-02	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため

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：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（旧告示21）

2019年3月5日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 眼科・大家 義則

1. 22例中17例に対して追加治療が行われており、羊膜移植4例5件、眼瞼縫合1例2件、角膜移植8例8件、その他の治療4例5件とあります。追加治療は介入眼であるのか、僚眼であるのか、示してください。また、その他の治療4例5件の内訳を、介入眼・僚眼の別とともに示してください。

【回答】

追加治療の対象症例は再確認したところ22例中10例に対して行われており、いずれも介入眼に対してのものでした。（表1）

総括報告書中の「その他の治療」4例5件の内訳は、表1の内反症手術（01-08）白内障手術（03-03、03-05）下眼瞼手術（04-01）、耳介軟骨移植（下眼瞼）（04-01）が該当します。

表1 被験者ごとの追加治療の一覧

登録番号	内容	実施時期	実施理由
01-06	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため
01-07	羊膜移植	術後1年半と2年の間	角膜上皮欠損治療のため
01-07	羊膜移植	術後1年半と2年の間	角膜上皮欠損治療のため
01-07	眼瞼縫合	術後1年半と2年の間	角膜上皮欠損治療のため
01-07	眼瞼縫合	術後1年半と2年の間	角膜上皮欠損治療のため
01-07	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため
01-08	内反症手術	術後1か月と3か月の間	内反症治療のため
01-10	羊膜移植	術後1年と1年半の間	角膜上皮欠損治療のため
01-10	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため
03-01	羊膜移植	手術日	結膜嚢再建のため
03-01	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため
03-03	白内障手術	術後1年と1年半の間	白内障治療のため
03-03	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため
03-04	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため

03-05	白内障手術	術後1年半と2年の間	白内障治療のため
04-01	下眼瞼手術	術後1年と1年半の間	眼瞼異常治療のため
04-01	耳介軟骨移植（下眼瞼）	術後1年半と2年の間	眼瞼異常治療のため
04-01	角膜移植	術後1年半と2年の間	角膜混濁除去のため
04-02	羊膜移植	術後1か月と3か月の間	角膜上皮欠損治療のため
04-02	角膜移植	術後1年と1年半の間	角膜混濁除去のため

2. 羊膜移植4例5件、角膜移植8例8件が介入眼である可能性があります。介入眼で、羊膜移植や角膜移植をfailととらえた場合の有効性を示してください。角膜移植と比較して、そんな色ない有効性が示しているといえますでしょうか。

【回答】

羊膜移植はいずれも介入眼に対して行ったものです。3例4件が一時的な角膜上皮欠損に対するもの、1例1件が瞼球癒着に対して結膜嚢再建を行ったものとなります。一時的な角膜上皮欠損は羊膜移植後に結膜上皮化せずに消失しましたので培養上皮細胞シート移植の治療成績としてはfailとは考えられません。この場合の羊膜移植とは羊膜パッチと呼ばれる術式であり、一時的に眼表面に羊膜を移植することで上皮化を促進する治療となります。また瞼球癒着に対する結膜嚢再建術も強膜上に羊膜を移植したものでありますので、術後経過からfailとは考えられません。

次に、本研究では培養上皮細胞シート移植の術前から角膜実質混濁を伴っている症例でもシート移植時には実質混濁に対する同時角膜移植は行わず、シート移植のみを行うこととしております。シート移植後1年以上経過した後に必要な症例に対して視力回復を目的として角膜中央部に対する角膜表層移植もしくは全層移植を行っています。つまり培養上皮細胞シート移植による上皮再建術が成功した後に視力回復を目的として角膜移植を行っています。

以上の点から、いずれの症例もfailとは考えられず、眼表面再建術としての角膜移植（他家輪部移植）と比較して有効性を示していると考えます。

3. 角膜血管新生が発生する機序を教えてください。口腔粘膜シートに起因するのか、あるいはシート移植に前もって行われる表面剥破など手術手技によるのでしょうか。この有害事象の発生が、機関によりばらつきがあるのであれば、手技によるものと想定されます。

【回答】

角膜血管新生が発生する機序は不明です。原疾患によりますが、スティーブンス
ジョンソン症候群などでは慢性炎症が眼表面に継続することが多いですし、患
者毎で状態が異なります。またシート移植前に行う結膜上皮除去の手術操作は
それほど難易度の高いものではありませんので、手術手技による影響はあまり
大きくないのではないかと考えます。

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：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（旧告示 21）

2019年3月12日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 眼科・大家 義則

1. 2012年6月19日付けの、申請医療機関からの回答書には、以下のよう
に記されています。

「(問) 7. 本技術について、現時点では治験実施が困難であるものの本臨床
試験後であれば治験実施の見込みが立つ理由、現時点までに得られている情
報では何が不足しているのか、それぞれについて、申請者の見解を明らかにさ
れたい。

(回答) これまでの臨床研究においては、主に安全性を中心にデータの集積を
行ってきました。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。」

これについて、以下の二点、ご回答ください。

①提出された総括報告書 p20 によると、貴院での最終患者の「登録・仮登録
日」は2013年9月となっています。移植を行った時期は明記されていません
が、2015年には主要評価項目に関する解析が、2016年には2年間の追跡期間
を経た解析が実施可能であったのではないかと推察されます（なお、本技術に
ついては、第31回先進医療技術審査部会資料によると2015年7月1日付で
「保険外併用療養が終了したため」との理由で告示の取り下げが申し出られ
ています）。

総括報告書の作成日は2018年11月ですが、最終患者の追跡終了から長期に
わたって総括報告書が作成、提出されなかった理由をご回答下さい。

②本先進医療は、上述のように治験実施のために必要なデータを収集すると
して開始された先進医療（高度医療）の総括報告書の提出が治験開始後になっ
た理由について時間経過を添えてご説明下さい。また、治験実施にあたり、本
先進医療Bの情報がどのように活用されたのか、ご説明下さい。なお、総括報
告書 p34 には「中間解析及びデータモニタリングは行っていない」とされてい
ますので、この点との整合性についてもご説明下さい。

【回答】

①

本研究開始当時の制度（ヒト幹指針）では、1施設ごとの申請と、プロトコールの審査を求めている事情から、各研究が別々に実施されており、各施設におけるCRF記載方法についての不一致があったことから、データ収集・固定に際し、これらのクエリ対応に非常に時間を要してしまい、解析開始が大幅に遅れてしまいました。また先進医療の実施担当者と治験の実施担当者が（研究の内容の連続性の観点から）同一であったため、担当者が治験開始の調整に気を取られ、結果として総括報告書の提出を失念してしまい、昨年当院未来医療開発部内に設置された先進医療支援室から総括報告書の未作成の可能性に係る指摘を受けるまで、総括報告書の作成開始が遅れてしまったことについては、反省する点も多く、誠に申し訳なく感じており、ここにお詫び申し上げます。

②

培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の治験実施に当たり、治験プロトコールについての対面助言資料の疑義照会の中でPMDAから急遽本臨床研究の途中経過結果の開示の求めがありましたので（添付資料 疑義3、5②、7、10参照）、阪大の先進医療の1例を含む症例の有効性・安全性の情報をまとめてPMDAに提出しました。これは表として単純にまとめたものであり、中間解析の位置づけではないと考えております。その結果、過去に行った臨床研究とこのまとめの結果から治験開始は可能との意見をPMDAからいただきましたので、治験を開始するに至りました。

またデータセンターにおけるモニタリングについては行っておりますので、この点は総括報告書の記載を謹んで修正させていただきます。

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：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（旧告示 21）

2019年3月5日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 眼科・大家 義則

1. 下記は角膜移植によるデータを改善とならなかった場合の計算ですが、事実誤認がないかご確認下さい。

・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。

・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。

【回答】

本研究は角膜上皮幹細胞疲弊症患者の眼表面再建の治療を主要評価項目としており、角膜実質混濁の改善は副次評価項目としていることから、各副次評価項目を評価するにあたっては、研究開始前に決定したプロトコールにおいて追加治療である角膜移植施行症例を除く設定としていません。ご連絡の2年時の有効率の計算方法がわかりませんので確かなことは申し上げられませんが、シート移植術によって術前より視力や角膜混濁がすでに改善しているもののさらなる改善を目指して角膜移植を施行した症例もあると考えられることから、角膜移植施行例を視力、角膜混濁、角膜新生血管が改善しなかったとして解析することは計算上は可能であっても、有効性の評価としては適切といえるかは疑問と考えております。また追加解析として、ご指摘の通り登録症例を角膜移植施行例と角膜移植未施行例に分けて、層別解析のような形をとることも一案と考えますが、本製品に関してはすでに治験が実施されており、臨床研究段階のものに関して追加の解析を行う予定はないため、角膜移植を追加治療として行った8症例の矯正視力、角膜混濁、角膜新生血管は改善したと想定しなかった場合については、現時点で明確な回答はできないと考えております。

よって角膜移植を追加治療として行った 8 症例について各評価項目を改善したと想定しなかった場合の有効症例比率の追加は現時点では適切ではないと考えております。

以上