

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のことですが、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すが、その管理体制についても規定しておくべきだと思います。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成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、どの程度の変成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>

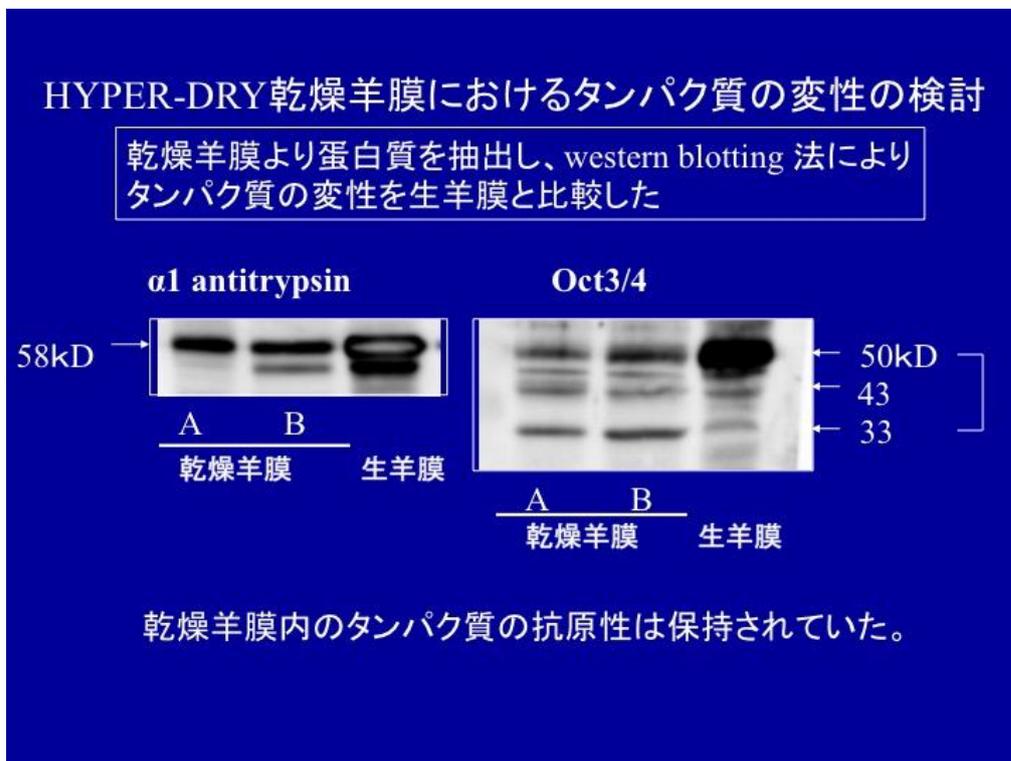
今後ある程度のスケールアップは必須かと考えられます。これからの開発の段階で製法が変更される可能性はいかがでしょうか？またその場合の本研究の成果の位置づけについてはどうお考えでしょうか？

【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。

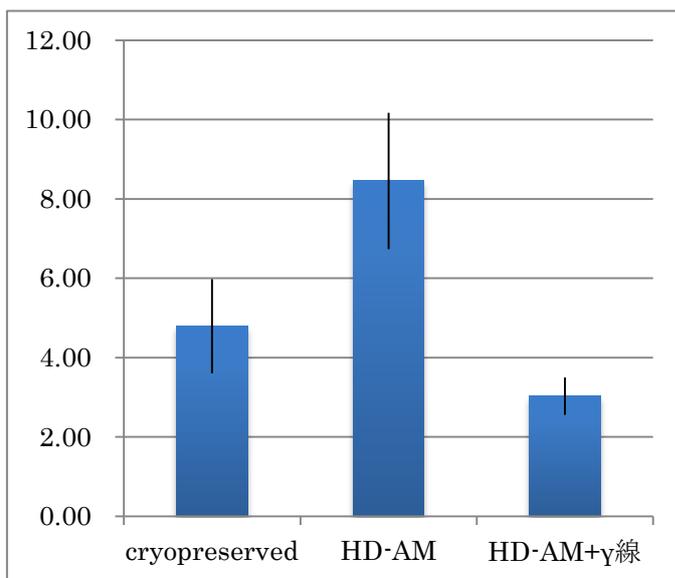


図 2

※ 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。

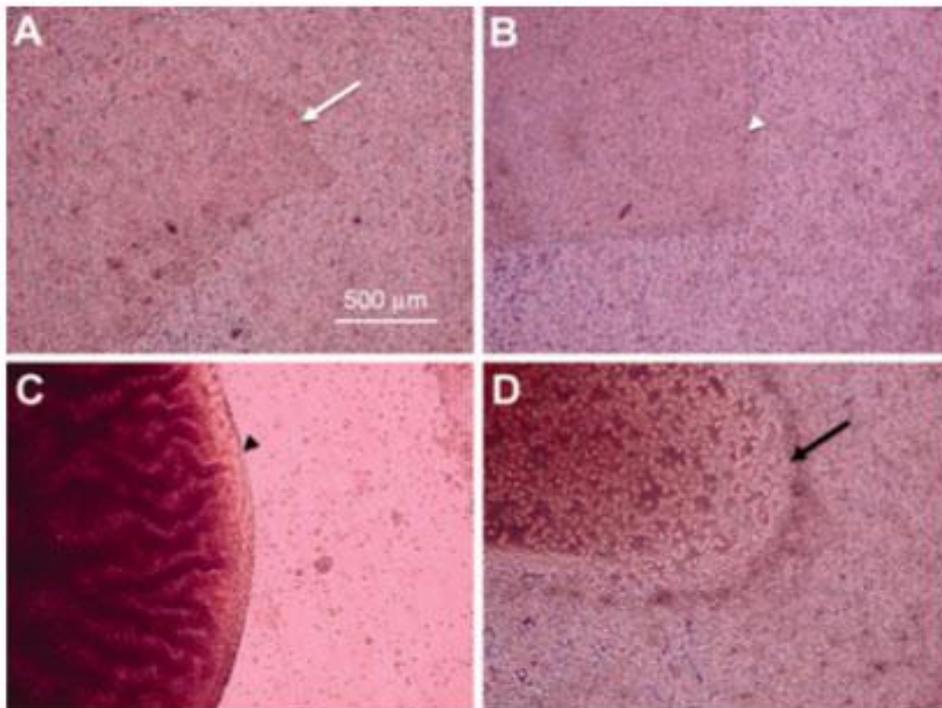


Figure 1 Micrograph of cultured HeLa cells under the different conditions. **(A)** HeLa cells covered over the hyperdry human amniotic membrane (white arrow), **(B)** freeze-dried human amniotic membrane (white arrow head), and **(D)** collagen gel (black arrow). **(C)** There were no HeLa cells near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