

**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	・ <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。）

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。

1) この先進医療のポジショニングおよび戦略について

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。）

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。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。）

<品質規格について>

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

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  $\gamma$  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でならず、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無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"><li>1. 帝王切開は予定帝王切開の妊婦とすること。</li><li>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。</li></ol>		

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"><li>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。</li><li>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。</li><li>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。</li><li>帝王切開は予定帝王切開の妊婦とすること。</li><li>初発例を対象疾患から外す事。</li><li>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。</li><li>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。</li></ul>				
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。）