

高度医療審査の照会事項（柴田構成員）に対する回答

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術

2012 年 6 月 19 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)西田 幸二

1. 本技術に関して今後治験を計画する際、あるいは薬事承認申請をする際に、長期追跡データは重要な役割を果たすと考えられる。そのため、本臨床試験の主たる解析は術後 1 年目の時点のデータに基づき行うとの現在の設定はそのまま変更しないにしても、それとは別に副次目的として、長期追跡時の有効性・安全性のデータを取得し結果をとりまとめて報告するよう予め計画しておくべきではないか（研究実施計画書「22 臨床研究終了後の追跡調査の方法」の規定よりも、より具体的な追跡方法を予め定めるべきではないか）。

その際、術後 1 年経過以降は CRF でのデータ収集頻度を減らす、各被験者ごとに調査時期を規定するのではなく試験全体で年 2 回実施する定期モニタリングのタイミングに合わせて CRF を記入・回収する、などして臨床試験運営上の負担を軽減することも可能と考える。データ管理の専門家とも相談の上、対応を検討されたい。

ご指摘のように長期追跡データは重要であると考えられますので、患者追跡期間を「被験者ごとに培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術後 96 週（2 年）又は研究の中止まで」に変更し、CRF でのデータ収集は被験者ごとに術後 1 年 6 か月、2 年の時点を追加することにしました。この点について実施計画書および同意説明文書の関連箇所の記載を修正しました。

2. 本臨床試験の研究実施計画書の「8.2 有害事象発現時の対応」には、高度医療評価制度下で求められる事項に関わる記述がないため、追記が必要である。

ご指摘の通り、本臨床試験の研究実施計画書の「8.2 有害事象発生時の対応」に高度医療評価制度下で求められる事項について記載を追加しました。

3. 本臨床試験の研究実施計画書の「9 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順」では、「当該被験者の研究を中止」という記載が散見されるが、臨床試験下での追跡は行われるはずであり、「当該被験者のプロトコール治療を中止」などと規定すべきと考える。

ご指摘のとおりのため、該当箇所を修正しました。

4. 症例数の設定根拠について、申請書 7-2 の記載と、研究実施計画書 15.1 節・15.3 節の記載に乖離があり、後者には統計学的な観点からの議論が記されていない。研究実施計画書にも申請書 7-2 の情報を記しておく必要がある（単に形式的な書類上の齟齬が問題なのではなく、臨床試験終了時の結果の解釈に必要な情報であり、また、臨床試験実施中に効果安全性評価委員会の意見を聞く必要が生じた場合にリスク・ベネフィットバランスの評価に影響を与える情報であるため、このような情報は研究実施計画書上に記しておくべきである）。なお、先行研究をとりまとめる際に統計学的な解析が行われていることから、本臨床試験でも同様に解析されると推察するが、そうであるならば探索的な解析であっても予定している解析方法を記しておくこと。

ご指摘の通り、申請書 7-2 の記載と研究実施計画書 15.1 節および 15.3 節の記載の乖離を変更いたしました。また後者についても統計学的な観点からの議論および解析方法について記載を追加しました。

5. 本臨床試験の主要な解析が本登録例を対象に行われるのは適切と考えるが、それとは別に、仮登録例のうち本登録に至らなかったケースについても、その理由を要約して提示するよう、15.3 節に定めるべきである（「培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術」が技術的理由で実施できなかったために本登録されないケースが生じるようであれば、そのような事実は本技術の評価に関わる情報であり、明確に記録・公表されるべきものであるためである）。

ご指摘の通り、仮登録例のうち本登録に至らなかったケースについても、解析対象とすべきであると考えられます。よって 15.3 節にご指摘の点につきまして記載を追加いたしました。

6. 「ヒト幹細胞臨床研究実施計画書」の 3/5 ページに「東北大学とデータセンターを共有し、施設間での結果の違いを解析する可能性がある」とされているが、これは現時点での研究実施計画書からは内容が推測できないため、具体的にどのようなことを予定されているのか明らかにされたい。

本臨床研究と東北大学で行っている臨床研究について、東北大学病院臨床試験推進センターのデータセンターが共通でデータセンター業務を請け負い、施設間で治療成績に関する比較を探索的に実施する予定としております。

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。

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。

高度医療審査の照会事項（村上構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植

平成 24 年 6 月 1 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)西田 幸二

1. 提出いただいた臨床研究実施計画書の 1. 研究目的に、「将来の高度医療採択への根拠を得ることを目標とする」という記載があり、不適切と考えます。今回、高度医療で実施される臨床試験の研究目的を教えてください。

御指摘の通り、研究目的の記載が不適切でした。「将来の高度医療採択への根拠を得ることを目標とする」の記載を「高度医療評価制度を通じて薬事法による申請等につながる科学的評価可能なデータの収集の迅速化を図る」に改めました。

2. 提出いただいた「自己培養口腔粘膜上皮細胞シート製品標準書」にのっとり製造された細胞シートを角膜上皮幹細胞疲弊症に移植した先行臨床試験（既に実績のある 2 例）の成績を詳細に教えてください。

先行臨床試験において 2 例の患者治療を行いました。治療成績は以下の表のとおりです。

| 症例 1 | 術前 grade | 術後 3 ヶ月 grade |
|-----------------------------------|----------|---------------|
| 術後の結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積 （主要評価項目） | 0 | 5 |
| 矯正視力（副次評価項目） | 0.01 | 0.15 |
| 角膜混濁（副次評価項目） | 2 | 0 |
| 角膜血管新生（副次評価項目） | 3 | 0 |

| 症例 2 | 術前 grade | 術後 3 ヶ月 grade |
|-----------------------------------|----------|---------------|
| 術後の結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積 （主要評価項目） | 0 | 5 |
| 矯正視力（副次評価項目） | 0.01 | 0.04 |
| 角膜混濁（副次評価項目） | 2 | 1 |
| 角膜血管新生（副次評価項目） | 3 | 2 |

2 例ともに主要評価項目である術後の結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積は 0 から 5 に著明に改善しました。また副次評価項目である矯正視力、角膜混濁、角膜血管新生はいずれも改善しました。安全性についても、腫瘍性増殖や角膜感染症をはじめとした重大な有害事象は認めていません。

3. 細胞シートを作成する上で重要な器材である温度応答性培養皿の概要を提示して下さい。また、入手方法も明示していただきたい。(研究用に限定して販売されている(株)セルシード社製 Up Cell を購入するのでしょうか?)

温度応答性培養皿は、培養温度である 37℃では疎水性(細胞接着表面)であり、32℃以下では親水性(細胞遊離表面)に変化するものです。この性質を用いることでトリプシンなどの細胞に損傷を与える酵素を一切用いることなく、温度を 20℃にして 30 分程度待つだけで、培養細胞がシート状に回収できます。また本申請の高度医療においては、セルシード社製の Up Cell を購入して使用する予定としております。株式会社テルモが厚生労働省から許可を得て行っている治験「虚血性心疾患による重症心不全患者に対する TCD-51073 の探索的試験」においても、セルシード社製の Up Cell を用いています。温度応答性培養皿は、培養液やその他の製造工程に用いる部材と同様の取り扱いとなります。

4. 今回申請された新規医療技術は、(株)セルシード社がフランスで治験を実施した、あるいは、日本で(株)セルシード社と J-TEC 社とが共同研究開発を進めている「温度応答性培養皿を使用した自家培養口腔粘膜上皮細胞シート」と同じ技術でしょうか?

もし違うのであれば、申請された技術の特色や優位性について、及び、早期実用化(事業化)の観点から関連企業との連携状況について教えて下さい。

今回申請の医療技術はご指摘の技術と基本的に同じものとなります。本医療技術は我々が世界で初めて開発し、論文発表したものです(Nishida K et al. NEJM 2004)。セルシード社には我々から技術教授した経緯があります。

関連企業との連帯状況として、我々の技術を用いてフランスではセルシード社が本医療技術を広め、日本国内では我々が行う臨床試験の結果がよければ、J-TEC 社が治験を行うことを考えています。

5. 早く臨床試験を終えるために、被験者リクルートを促進する方策を検討されているのであれば教えて下さい。

被験者リクルートを促進するために、医師・患者に本臨床試験について広く周知する必要があります。ホームページを用いて全国に情報公開を行い、近郊にはメールマガジンを用いて情報提供を行っています。

高度医療審査の照会事項（村上構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術

2012 年 6 月 7 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)西田 幸二

1. ご提示いただいた先行臨床試験（2例）の成績には術後3ヶ月までの情報しかありませんが、ヒト幹細胞臨床研究実施計画書にある術後1年目の評価結果はいつ頃出る予定でしょうか。また、今回申請の臨床研究において、術後の経過観察期間を1年としている根拠も併せて教えて下さい。（指摘事項（1）2の更問）

先行臨床試験2例についての術後1年目の評価結果は2013年2月に出る予定です。

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養上皮細胞を用いた同様の臨床試験においては、経過観察期間を1年としたものが多くみられます（Nishida K NEJM 2004, Tsai RJ NEJM 2000, Nakamura T 2003 BJO）。また従来治療法である他家角膜移植(historical control)の角膜上皮幹細胞疲弊症に対する治療成績として、Ilari らの報告では角膜上皮の再建率は36カ月で27.3%、Gomes らの報告では16カ月の観察期間で透明治癒率が20%と非常に悪く、経過観察期間1年間で本治療法との治療効果の差を十分見ることが出来ると考えています。これらの理由により本臨床試験においても経過観察期間を1年と設定しました。

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜細胞シート移植術

平成 24 年 6 月 6 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)西田 幸二

1. 概要図（1枚紙）と説明文書の4頁4. の図が異なっている。

概要図と説明文書を統一させていただきました。

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術

2012 年 6 月 18 日

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）西田 幸二

1. 同意説明文書 P2 アンダーライン部分に「この治療法はある程度治療の安全性および有効性がわかっています」とあるが、「この治療法」とは、

- ① 実績としては2例（術後3ヶ月超程度の経過）のみの角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養細胞シート移植のことか。そうであれば「安全性および有効性がわかっています」と記載するのは問題が無いのか。
- ② 自己培養口腔粘膜細胞シート移植術全般のことか。その場合、①と誤読する可能性があるので誤解を生まない記述にする必要があるのではないのか。

ご指摘の「この治療法」とは、②の自己培養口腔粘膜細胞シート移植術全般を指しています。そのため、同意説明文書の該当箇所を具体的な表現に改めました。

2. 同意説明文書 P5 の※（温度応答性培養皿）の説明が難解で分かりにくい。指摘事項（1）3の回答内容を踏まえて、より分かりやすい説明に修正すること。

ご指摘の箇所を「指摘事項（1）3の回答」のような説明文に修正しました。

3. 同意説明文書 P11 の「9. 治療の費用について」に、費用総額が1,939,998円であり、そのうちの55万円が患者負担であることを明示すること。

ご指摘のように修正しました。

4. 同意説明文書 P11 の「10. 高度医療の資金源について」は、患者負担額の説明主体でなく、他の資金源から支払われる額主体の書きぶりに改め、かつ「残りの費用」の金額を明示すること。

ご指摘のように修正しました。

5. 同意説明文書 P11 の「10. 高度医療の資金源について」では「眼科の研究費」で差額を負担するとあるが、申請書 P12 の「11. 患者負担について」には「校費もしくは研究費」で差額を負担するとあり、一致していない。どちらが正しいのか。

ご指摘の箇所は「大阪大学の校費もしくは研究費」が正しいため、修正しました。

6. 9 頁 4 行目「上皮細胞シートにをつくる」の「に」を削除して下さい。

13 頁 3 つ目の中黒最終行に「ご家族の方にお話しててください」を「ご家族の方にお話ししておいて下さい」に改めて下さい。

ご指摘の通り、修正しました。