

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

- | |
|---|
| <p>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。</p> |
|---|

【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る次第です。

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