

## 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B087)

評価委員            主担当：松山             
 副担当：掛江            副担当：柴田            技術専門委員：戸山           

先進医療の名称	自己細胞シートによる軟骨再生治療
申請医療機関の名称	東海大学医学部付属病院
医療技術の概要	<p>変形性膝関節症の軟骨欠損部が自己修復される可能性は極めて低く、長期的な予後の観点からも軟骨欠損部を硝子軟骨で修復再生させ、再び本来の関節機能を取り戻すことは非常に重要である。これまで変形性膝関節症の軟骨欠損は適応となる治療法がなく、放置されるか、外傷性軟骨欠損または離断性骨軟骨炎に適応のある骨軟骨移植術、骨髄刺激法、培養軟骨細胞移植などの治療法が適応外使用され、そのため線維性組織または線維軟骨が混在した状態で修復されてきた。</p> <p>本技術は、高位頸骨骨切り術の適応である、変形性膝関節症の軟骨欠損に対する新規治療法であり、また上皮系以外の組織で世界初の細胞シートを用いた関節軟骨の再生医療でもある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目：J-KOOS ( Japanese Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) による術前術後1年の臨床評価。</li> <li>・ 副次評価項目：術後1年時点で、軟骨組織が形成されていることを病理検査、関節鏡所見、MRI 画像評価、臨床評価で評価。</li> <li>・ 探索的評価項目 (術後5年時点)：有効性評価 (JKOOS、MRI)</li> <li>・ 予定試験期間：9年間 (症例登録期間4年、総観察期間5年 (主たる解析の観察期間1年))</li> <li>・ 予定症例数：20例</li> </ul>

【実施体制の評価】 評価者：松山           

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。)		
これまで当該疾患への細胞シートの移植経験を有しており、実施体制に問題はな		

い。広範な軟骨傷害への挑戦であり、実医療に展開されれば患者さんにとって医療選択が増えることとなり、有用と考える。

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。）

【実施体制の評価】 評価者：戸山

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。）

技術専門委員としての立場から、倫理面等へのコメントではなく、あくまで申請されてきた本技術に関しての意見を以下に述べます。基本的に申請書から判断して、実施責任医師・医療機関の体制については「適」と判断致します。本技術は、整形外科の専門医で、特に膝関節外科を専門とし、ある程度以上の経験を有していれば実施可能な技術と判断致します。但し、シート状軟骨補填の方法のみは、どのように移植するか等を含めた手技を良く理解しておく必要はあるが、煩雑な手技ではなく技術的問題は少ないと思われます。加えて、申請してきた実施責任医師と施設は、以前から関節軟骨再生に関する十分な基礎実験と、先行の臨床研究も実施してきており、本術式を実施するだけの実績、準備等は出来ている、と判断致します。

さて、本術式の意義、有用性等に関して少し詳しく説明を加えます。ご存知のように、我が国では益々高齢化が進み、腰痛と膝痛を有する高齢者は増加の一途を辿っています。この腰痛・膝痛はADL、QOLを著しく障害し、健康寿命にも大きく影響致します。高齢者膝痛のほとんどは、いわゆる変形性膝関節症（OA）であり、特に日本人はO脚変形による膝内側型OAが多く、これらが進行して保存治療で対応出来ず、症状進行と共にOAや変形が強い場合には手術の適応となります。欧米では、人工膝関節の適応が一般的であり、「骨切り術」はほとんど行われていません（医療環境の差による）。しかし我が国では、以前より適応を厳選して「高位脛骨骨切り術」が行われてきました（最近では欧米並みに人工膝関節が増加し、骨切り術はかなり減少しています）。本術式は、適応を選べば一定以上の術後成績が得られると報告されており、人工膝関節が将来に亘って回避されている例も多々あります。この手術は脛骨高位（膝関節のやや下位）で骨切りを行い、O脚変形となって内側に加重軸があるものを、外側に加重軸を移行させて、変性の少ない外側部で加重させることにあります。よって、変性が進んだ内側部は加重軸から外れることから、痛みも和らぎ、変性ないし欠損した内側部軟骨面は線維軟骨で修復される症例が多いようです。しかし、残念ながら、本来の関節軟骨である硝子軟骨に再生されるとはありません。本術式は、この欠損部にシート状軟骨（患者さん自身から採取し培養した硝子軟骨）を移植して、本来の関節軟骨（硝子軟骨）を再生させるものです。その意義は大きいと思われますが、やはり、従来の軟骨移植を併用しな

い「高位脛骨骨切り術」に比べて本当に生物学的、臨床的に将来に亘って有用であるのか否かをしっかり見極める必要があります。評価時が1年と5年となっていますが、可能であれば更なる長期成績も報告してもらう必要はあるかと思えます。また、成績評価に当たっては、硝子軟骨を移植・再生させたことによる本術式の真の臨床評価が十分に可能となる、しっかりした対照群を設定しておく必要もあるでしょう。本術式により本来の関節軟骨が再生され、長期的に安定して人工関節の適応が回避できれば、高齢社会を迎える中で、その意義は大きいと判断致します。

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。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同意の取得方法が、2段階に分けて同意を取得する方法であるのか、同意取得後の細胞移植前に同意の再確認をする方法であるのか、混乱していたため、整理をして頂いた。</li> <li>・ 同意を撤回した場合の対応が不明確であった。再生医療法上の保管義務により削除できない情報及び検体もあることから、それら同意の撤回権の制限があること等についての説明も含め、（特に細胞移植後に同意を撤回した場合の具体的な対応について）予め説明文書に記載した上で、同意を得るよう修正して頂きました。</li> <li>・ 患者相談等の対応、補償の対応については、適切に説明されていることを確認致しました。</li> </ul> <p>（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。）</p>	
<p>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>	

【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 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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 ・ 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 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 type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>登録に関わる手続きが不明瞭であったこと、主たる解析の方法が明示されていなかったこと、更に、外部対照データがどのような条件で収集されるのかが明らかにされていないこと、安全性情報の報告手順など、試験実施計画書・症例報告書・届出書等の不備・記載の不整合について事前の照会を経て修正されたため、いずれも適と判断した。</p>	
<p>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> <p>①本試験はあくまで探索的な段階の試験であることから許容範囲内とも考えられるが、外部対照群の設定の妥当性、並びに、主たる解析時に比較可能性を損ねる原因となる要因・解析時に調整すべき変数の有無について、臨床的な観点から確認が必要と考える。</p> <p>②試験実施計画書の内容変更を行う際に、先進医療としての手続きと再生医療としての手続きの前後関係を明確にするための記載整備が必要である。</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20例		予定試験期間	9年間 (登録期間：4年間)
<p>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。）</p> <p>柴田構成員ご指摘の点に対応されれば適として評価する。</p>				
<p>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。）</p>				