

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名： 自己細胞シートによる軟骨再生治療

2018年10月3日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 試験実施計画書 13 章 統計学的事項に「外部対照群である HTO を実施した症例（前向き臨床研究）」を用いることが記されているが、この外部対照群に含まれる患者が比較対照として妥当であるか否かを説明する情報が一切提示されていない。当該前向き臨床研究の内容並びに患者選択基準（適格基準）を明記すること。

【回答】

試験実施計画書に、外部対照群（前向き臨床研究）の研究内容（目的、評価項目、データ取得スケジュール等）並びに患者選択基準を記載致しました。

・試験実施計画書 13 章 統計学的事項 5) 外部対照群 (P.29～31)

2. 対照群とする前向き臨床研究に登録される患者集団が、本試験に登録される患者集団と比較可能な対照であると考えられる理由について説明されたい。PMDA との相談記録によると原疾患や軟骨欠損に係わる規定を設けていない理由について「HTO が適応となる患者のほとんどは軟骨欠損を有する膝 OA 患者であるため」と説明されているが、逆にそうであればなぜ前向き臨床研究において原疾患や軟骨欠損に係わる規定を設けないのか、説明すること。

【回答】

当院における OA に対する HTO の選択基準（適格基準）は、前向き臨床研究と先進医療の選択基準は基本的には同じです。先進医療では、細胞シートを移植することから、細胞シートが覆える範囲として、術前に関節鏡を施行して軟骨欠損の大きさを確認するため規定を設けてあります。

前向き臨床研究において、通常の細胞シート移植を行わない HTO では、術前の関節鏡を行わないため、軟骨欠損の具体的な大きさやグレード評価は困難であることから規定は設けていません。

当院における HTO の適応は、9 割以上が OA であり、残りの 1 割未満が特発性骨壊死の患者です。前向き臨床研究の術後臨床成績調査により、原疾患の違いからも手術成績を蓄積し、そのデータにより明らかになると考えたため、原疾患に係わる規定を設けていませんが、先進医療の外部比較対象としては、OA 患者のみを抽出して比較致します。

3. PMDA との相談記録によると、本試験における併用薬・併用療法等が評価に影響を与える可能性について問われた際の回答として、「先進 B 研究及び対照臨床研究では、本品の移植以外は通常の治療が行われるが、併用薬の投与及び併用療法の実施に両研究で偏りが生じないように配慮する」と説明されている。「偏りが生じないように配慮」するとは具体的にどのような手立てを講じることなのか説明すること（具体的な手立て、問題が生じないと考える妥当性のある理由の少なくとも一方は本試験計画書に記載されている必要がある）。

【回答】

例えば、併用薬で消炎鎮痛剤等を他の疾患の治療のために服用されている方は、適格性判断の段階で除外されています。また、血小板凝集抑制剤や抗凝固剤等を服用されている場合は、術前後の一定期間服用を中止して頂きます。

先進B 研究と対照群研究において、術後1 か月の入院期間の間、両者ともに高位脛骨骨切り術に対して通常実施される投薬やリハビリが行われますので、両者に偏りは生じないと考えます。術後の回復には個人差があり患者間によってリハビリの進み具合にバラツキが生じる可能性はありますが、最終的な治療成績（術後1 年時点）への影響は大きなものではないと考えます。

上記内容について試験実施計画書に追記致しました。

・試験実施計画書 13 章 統計学的事項 5) 外部対照群 (P.29～31)

4. 試験実施計画書 P16～p17 に「データ管理担当者は、結果について報告を受けて本登録された者について「症例報告書（登録）」を作成する。」と規定されているが、これは問題である。登録後に登録条件を確認するための情報の記録が作成される手順となっているためである。また、仮登録の手順についても、「(略) 仮登録する。データ管理担当者は、結果について報告を受けて被験者リストを作成する。」とされているが、どの部署の誰がどのタイミングで登録を受け付けるのかが曖昧であり問題である。

①「症例報告書（登録）」登録の条件を満たしているか否かを確認するために必要な情報と、登録後に実施される移植等に係わる情報とが混在しているため、これを切り分け別文書にすること。

②登録の条件を満たしているか否かを確認するために必要な情報を記す文書は、登録前に作成され、この書類を登録の業務を担う者に提出し適格基準を満たしていることを確認した上で本登録する、との手続きが取られるべきであり、それを明確に試験実施計画書に定めるべきである。また、どの部署の誰が登録を受け付けるのかも明記する必要がある。仮登録、本登録各々について明確に書き下すべきである。

(補足説明：これに伴い、また、別途指摘する説明・同意プロセスにおける誤解を回避するためにも、仮登録は一次登録等、現在の仮登録の時点で正式に臨床試験に参加することになる旨が明確になるよう呼称を変えた方が混乱しないと思われる。手術手技に関する臨床試験の一部では、術前に臨床試験に関する説明・同意を取得しておき適格基準確認後一次登録し、手術途中で二次登録の適格条件を満たしていることを確認した段階で二次登録を行うなどと言うことも現実に行われているが、本試験に関して二次登録の手続きを厳密に執り行うことが困難であるのならば、その理由を説明されたい。その場合であっても二次登録が速やかに取りこぼしなく行われることを担保する手順とするべきである。)

【回答】

仮登録は一次登録、本登録は二次登録と呼称を変更致しました。また、症例報告書は、登録の条件を満たしているかに係る文書「症例報告書（一次登録票、二次登録票）」と、細胞シート移植等に係る文書「症例報告書（移植）」に分け作成致しました。また、症例登録は、試験実施計画書 2.実施体制（P.7）に記載のデータ管理担当者が担当致しますので、症例登録の手続きの内容に含めて記載を追記致しました。また、登録手順については、一次登録と二次登録に分け、またご指摘を踏まえて登録手順の詳細を修正・追記致しました。

- ・ 研究実施計画書 7.同意取得と登録 2) 登録手順（P.18～19）
- ・ 先進医療実施届出書 6.治療計画（P.11～13）
- ・ 症例報告書（一次登録、二次登録、移植）

本試験に関しては、文書として二次登録の手続きを厳密に執り行うことは、関節鏡検査とは別の日に組織採取を行うことになり、患者への侵襲が大きいことから困難と考えます。そのため、関節鏡検査で研究責任者又は研究分担者により「症例報告書（二次登録票）」の適格性について手術室から電話での連絡により口頭でデータ管理担当者に説明することで、適格性の判定並びに被験者の二次登録を行う手順と致しました。

5. 本試験では、同意を2度取得することになっている。1度目は仮登録時、2度目は本登録「後」の移植手術前である（試験実施計画書 p17等）。この手順を取るのであれば、仮登録時の同意が本臨床試験に参加するためにまず必要な同意であり、2度目の同意は手術前の再確認と見なさざるを得ない。つまり、1度目の同意は仮登録の同意ではなく、本登録の同意として患者を含む関係者に認識され、実施される必要がある。もし、1度目の同意を単に仮登録するための同意と見なしているのであれば、2度目の同意前に本登録され、かつ、組織採取がなされる部分の同意が得られているのか否かが曖昧になるためである。この点について理解の齟齬が無いことを申請者に確認したい。

【回答】

仮登録（一次登録）時の同意取得が本臨床試験に参加頂くために必要な同意であり、2度目の同意取得は手術前の再確認の位置付けです。照会事項 4 でご指摘頂きました通り、説明・同意プロセスにおける誤解を回避するために、現在の仮登録の時点で正式に臨床試験に参加することになる旨が明確になるよう記載を追記し、仮登録は一次登録に呼称を変更致しました。

- ・ 研究実施計画書 7.同意取得と登録 (P.16～19)
- ・ 先進医療実施届出書 6.治療計画 (P.11～13)
- ・ 同意説明文書 4.この研究の方法 2) 臨床研究の方法 (P.4～6)

6. 届出書 p10「被験者への同意確認は、仮登録時および RMSC 法実施前の 2 度確認する。」、試験実施計画書 p17「軟骨細胞シートの移植手術前に、同意説明文書により十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を再度確認する。」とあるが 2 度目の同意説明文書は 1 度目の仮登録時の文書と同じものを使うのか？ 手術に関する説明内容は共通であっても、仮登録の役割等の話・本登録の手続き等の話は手術前には不要であるため別文書が必要なのではないか。また同意を確認するというのは口頭で確認するのか、文書で確認するのか、についても明確にする必要がある。そもそも、1 度目の同意の取得方法が問題なのでは無いかという懸念もあり、別項で問う。

【回答】

2 回目の同意取得は手術前の再確認の位置付けであるため、1 回目も 2 回目も同じ同意説明文書を使用致します。2 度の同意取得は、文書により同意を確認することを、届出書並びに試験実施計画書に明記致しました。同意説明文書については、仮登録（一次登録）前の 1 回目の同意取得が本臨床研究に参加頂くために必要な同意であり、2 回目の同意取得は手術前の同意の再確認であることの説明を追記致しました。

- ・ 研究実施計画書 7.同意取得と登録 (P.16～19)、8.研究の方法 2) 治療方法 (P.20)
- ・ 先進医療実施届出書 6.治療計画 (P.11～13)
- ・ 同意説明文書 4.この研究の方法 2) 臨床研究の方法 (P.4～6)

7. 先進医療の制度の下での、定期報告、安全性報告、健康危険情報に関する報告に関する規定が無いため、試験実施計画書に追加する必要がある。

特に、安全性報告・健康危険情報については、試験実施計画書 11 章に、事象の類型別に、再生医療等安全性確保法で求められる対応、先進医療の制度で求められる対応を整理し、対応すべき者を行うべきことが明確になるよう記載すること。

（補足説明： p23 に記載されている「医療機関の対応としては、施行規則に従う。」との部分も上述の記載方針に従い具体的なものとする事で問題発生時に関係者の混乱を避

けることが出来る)。

【回答】

試験実施計画書に、定期報告、安全性報告、健康危険情報に関する報告に関する規定について、先進医療と再生医療等安全性確保法で求められる対応を個別に明記致しました。

- ・試験実施計画書 4.倫理的事項 2) 倫理審査委員会 (P.12~13)、11.有害事象の取り扱い 8) 疾病等の報告 (P26~28)

8. 試験実施計画書 13 章の統計学的事項の「②解析方法」の項に、解析対象集団（欠損値を有する患者や脱落例をどのように扱うのか等、具体的な定義が必要）、検定の有意水準、J-KOOS の変化量を解析対象とする旨等、具体的に解析が再現出来るような記載を添え、更にどのような結論であった場合に本試験の目的が達成されたと判断するのかを明記すること（統計解析計画書ではなく試験実施計画書の中に記すこと）。

【回答】

試験実施計画書 13 章の統計学的事項に追記致しました。どのような結論であった場合に本試験の目的が達成されたと判断するのかについては、前向き臨床研究と二標本検定を行い、有意差があれば有効と判断致します。

- ・試験実施計画書 13 章 統計学的事項 5) 外部対照群 (P.29)

9. 試験実施計画書 13 章の統計学的事項の項に、主要エンドポイントの評価にあたって欠測が生じた場合の取り扱いを明記すること。

【回答】

主要エンドポイントの評価にあたって評価ポイントである術後 1 年時の欠測が生じた場合は、術後 1 カ月 (±4 週)、3 カ月 (±4 週)、6 カ月 (±8 週) で取得した J-KOOS スコアのうち、最終の J-KOOS スコアを使用して評価致します。患者が 1 年後に受診することができないことが予めわかっている場合は、なるべく 12 カ月に近いタイミングで受診してもらえように対応致します。不測の事態（例えば患者が亡くなってしまった等）で 1 年後に受診できない場合などは、最後に取得したデータを使用して評価致します。

- ・試験実施計画書 13 章 統計学的事項 5) 外部対照群 (P.29)

10. 試験実施計画書 11 章の「7)重篤な有害事象」の項に重篤な有害事象が生じた場合「また、臨床研究が 20 例に満たない場合でも、プロトコール治療は中止する」と記載されている点について。これは、それ以降の新たな患者登録を中止するという意味するのか、既に登録済みの患者のうち本登録後 RMSC 法による軟骨欠損部の治療施行直前までの過程にある者についてはその時点でそれ以降の治療を中止することまで意味する

のか、具体的なアクションが不明瞭である。患者毎にどのような対応を行うか、また、試験全体としてどのような対応を行うかを書き下し、明確に記載すること。そもそも「プロトコール治療」の定義がなされていないのでその点についても追記すること。

【回答】

重篤な有害事象が生じた場合について、試験実施計画書 11 章の 7)重篤な有害事象に下記を明記致しました。

プロトコール治療とは、「RMSC 法による細胞シート移植」を指します。

重篤な有害事象が生じた場合には、細胞シート移植直前の過程の者は予定されているプロトコール治療を中止し、新たな患者登録も中止致します。プロトコール治療が実施済の（細胞シート移植後）患者については、発生した有害事象について説明すると共に、フォローアップ及び有効性・安全性データの収集は可能な限り継続致します。

- ・試験実施計画書 11.有害事象の取り扱い 7) 重篤な有害事象 (P26)

1 1. 試験実施計画書 P15 の「2) 被験者の選択、除外、中止基準」の「(3) 中止基準」に「下記に該当する場合、同意が得られていても直ちに臨床研究を中止する。」と記されているが、臨床研究はプロトコール治療部分に加え有効性・安全性の評価のための経過観察部分も含み、下記に該当する場合であっても大半はある患者に対する「臨床研究」下での対応を全て中止するのではないため、適切に修正すること。以下に続く括弧書きの内容を踏まえると「下記に該当する場合、同意が得られていても直ちにプロトコール治療を中止する。ただしフォローアップ及び有効性・安全性データの収集は可能な限り継続する」などという書きぶりになるものとする。

説明・同意文書の記載も上記対応を踏まえて（患者向けの表現で）書き換える必要がある。

【回答】

ご指摘の通り同意文書 (P.11) に追記・修正致しました。

- ・研究実施計画書 5.被験者の選択 (3) 中止基準 (P.15~16)
- ・同意説明文書 10.臨床研究が中止される場合 (P.11)

1 2. 本試験実施計画書の内容を変更する場合（改訂・改正を行う場合）の具体的な手続きを書き下す必要がある（現在、p12 の倫理審査委員会の項に一部関連事項が記載されているが、科学的ないしは実務的な理由で本試験実施計画書の内容を変更する場合にどこにどのような形で報告なり承認を求めなければならないのかが明確になっていない点が問題である）。

【回答】

試験実施計画書の変更に関する報告・申請手続きについて追記致しました。

- ・試験実施計画書 4.倫理的事項 2) 倫理審査委員会 (P.12~13)

1 3. 試験実施計画書 16 章の資料・情報の保管の項 (P26) に「診療情報並びに再生医療等に関わる記録」の保管が定められているが、p13 プライバシーの保護の項の後半では「本臨床研究のデータ等については、臨床研究責任者により匿名化された符合が用いられ」とされている。「診療情報並びに再生医療等に関わる記録」に「本臨床研究のデータ等」が含まれるのか否かについて明らかにされたい。また、これは届出書 p23 の「再生医療等に係る記録」についても同様であり、p22 の「再生医療等に係る記録」は p22 の「診療情報」「有効性・安全性の評価等を行うための記録」を全て含むのか否かを明確にする必要がある。

もし含まれる場合、試験実施計画書 p13・届出書 p23 で規定されている「対応表等匿名化情報の管理」方法が、対応表が 30 年間保管される規定になっていることを確認したい。なお、資料の保管については、届出書 p22 「10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」欄の記載の方が情報の種類別に対応が明確に書かれており、試験実施計画書の記載と届出書の記載を揃えておく方が良いと考える。

【回答】

試験実施計画書に記載の「本臨床研究のデータ等」は「診療情報並びに再生医療等に関わる記録」に含まれます。「本臨床研究のデータ等」の文言は、術前・術後評価に関するデータ等を指しており、解析や学会発表時には患者の名前など個人情報に関することが外部に漏れないよう配慮する観点からの記載ですが、これらの評価データは全て電子カルテに取り込まれ「再生医療等に関わる記録」として扱われます。

また、届出書の「再生医療等に係る記録」は、p22 の「診療情報」「有効性・安全性の評価等を行うための記録」を含みます。

「対応表等匿名化情報の管理」については、再生医療等安全性確保法に従って対応表についても 30 年間保管される規定となっています。

資料の保管については、試験実施計画書の 16. 試料・情報の保管の項を修正し、届出書 p22 「10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」欄と記載を揃えました。

- ・研究実施計画書 16.試料・情報の保管 (P.32)

1 4. 届出書 p12<研究観察期間>に「探索的観察期間：手術日から 5 年（臨床研究観察期間終了後の探索的試験として全例経過観察）」と記されており、この探索的観察期間を本試験とは切り離して「探索的試験」として行う旨の説明がなされている。また、試験実施計画書 P25 にも探索的な検討を行う旨記されている。この点について、手術日から 5

年後までを本臨床試験の観察期間としその結果に関する最終解析までの期間を本試験の期間とする必要があると思われるので、そのように明確に記載すること（予定試験期間9年(ただし1年後の結果を主たる解析とし、その時点で一旦総括報告書を提出する)という形になるはずである)。また、再生医療等に係る記録の保管期限がいつから起算されることになるのかについても、明示しておくこと。

なお、これに伴い、経過観察の方法（頻度、内容、データ収集方法など）、解析方法・報告方法（主たる解析に関する総括報告書だけでなく、最終解析に関する総括報告書作成・提出に関する定め）等、試験実施計画書並びに届出書の改訂が必要であり、同意・説明文書の説明も変更も必要である。

【回答】

届出書並びに試験実施計画書、同意説明文書について、「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））」と記載を修正致しました。

また、「再生医療等に係る記録」の保管期限は、症例毎に同意取得の時点から起算し、30年間保管されることを明記致しました。

- ・研究実施計画書 概要 (P.3)、6.実施期間と予定症例数 (P.16)、16.試料・情報の保管 (P.32)
- ・先進医療実施届出書 7-2. 予定の試験期間及び症例数 (P.20)、10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 (P.23～24)
- ・同意説明文書 5.この臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び参加期間 (P.7)

15. 届出書 p13 「7-1 有効性及び安全性の評価」の項に、主要エンドポイントの解析方法、解析結果と結論の導き方等について明記すること（別途、試験実施計画書に関する照会の中で問うている内容を含めること）

【回答】

照会事項8で回答させて頂いた内容を先進医療実施届出書に明記致しました。

- ・先進医療実施届出書 7-1.有効性及び安全性の評価 (P.14～15)

16. 試験実施計画書 p24 「本臨床研究の「先進医療に係る費用」は被験者の全額自己負担とする。その費用は、約400万円となる。」、説明・同意文書 p12 「別途先進医療に係る費用約400万円となります」とあるが、届出書 p23 によると「本治療に要する総費用は3,578,425円である。そのうち、先進医療に係る費用は2,173,265円（略）で全額自己負担とする。」となっており、かなりの乖離がある（届出書 p23 の3,578,425円は総費用であって患者さんが自己負担する額ではない）。どのような積算で400万円という数字が出てくるのか説明のうえ、各文書の整合性を取るための記載整備が必要。

【回答】

届出書 p23 の先進医療に係る費用 2,173,265 円は、様式第 3 号に記載の先行臨床研究における典型的な症例を選び出して記載する様式第 6 号と、その詳細を記載する様式第 7-1 号及び第 7-2 号により算出された東海大学医学部付属病院 CPC で細胞シート製造を行っていた時の費用の算定から記載しています。一方、先進医療では、細胞シート製造を株式会社セルシードに製造委託することから、製造に関わる費用が約 400 万円となるため、試験実施計画書並びに同意説明文書には「本臨床研究の「先進医療に係る費用」は被験者の全額自己負担とする。その費用は、約 400 万円となる。」との記載をしております。セルシード社との正式な契約は先進医療実施が承認された後となりますが、製造委託費用の概算について別紙を提出致します。また、先進医療実施届出書の記載を典型症例でセルシードに外注した場合を想定し修正致しました。

・先進医療実施届出書 11.患者負担について (P.24)、先進医療の内容 (P.29)、先進医療に係る費用の積算根拠 (P.32-34)

17. 届出書 p26 の「当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書」欄には定性的な表現で効果を説明する記述があるが、定量的な情報、少なくとも今回の試験の主要評価項目である術後 J-KOOS スコアの変化量の情報を追記すること。届出書 p19～21 も同様。

【回答】

術後 J-KOOS スコアの変化量について、記載を追記致しました。

・先進医療実施届出書 7-2. 予定の試験期間及び症例数 (P.20～22)、19. 文献情報「当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書」③ヒト幹細胞臨床研究総括報告書 (2014) (P.27)

18. 本臨床研究の同意取得は仮登録前の 1 回 (本同意) であり、手術前は意思が変わりがないことを再確認するものと理解した。

しかし、スケジュールの表の記載では、2 段階同意のような誤解を与える。また、仮に 2 段階同意とする場合、最初の同意は仮登録 (一次登録) の同意であり、2 回目の同意が本同意であるように読める可能性もあり、その場合は仮登録後 (本同意前に) 組織採取の同意を得ずに組織採取を行っているかのような誤解を与える可能性が危惧される。

そこで、本臨床研究についての本同意を仮登録前に得るのであれば、その旨を明記し、この同意によって、仮登録、本登録、組織採取、細胞シートの製造、細胞シートの移植、フォローアップまで、臨床研究全体への参加の同意を得たこととなることが明確にわかるように、説明文書を加筆修正願いたい。(同時に、指摘事項 4 の補足にもあるように、仮登録ではなく一次登録とし、最初の同意時点から臨床研究が始まることを患者にも誤

解なく認識して頂けるように配慮すべきと考える。)

また、手術前に意思の再確認を行うということについては、本同意から時間の経過もあることから丁寧な対応であるとは思いますが、その意思の再確認をどのように記録に残すのか、意思の再確認の手続きをプロトコルに記載して頂きたい。

さらに、同意書が2枚添付されているが、もし本同意と意思の再確認で同じ同意書に2回も署名を頂くということであれば患者に混乱を与えるようにも思うし、運用上一人の患者に日付違いで2枚の同意書が存在しなくてはならないという運用となり、その運用が適当であるのか疑問を感じる。もし、2度の意思確認を書面で残すと言うことであれば、少なくとも本同意の同意書と再度の意思確認の書面は別のものにすべきではないかと考える。なお、説明文書については、意思の変更がないことの確認であれば、本同意に用いた同じ説明文書を用いて意思確認をする事は許容できると考えるが、2段階同意であるならば、最初の同意の内容と次の同意の内容が異なることから、説明文書も別々に作成する必要があると考える。)

【回答】

照会事項4、5での回答の通り、仮登録（一次登録）前の1回目の同意取得が本臨床試験に参加頂くために必要な同意であり、2回目の同意取得は手術前の再確認の位置付けです。提出書類の同意説明文書は、1つの説明文書に同意書2枚（1回目：軟骨細胞シート**作製**、2回目：軟骨細胞シート**移植**）の構成となっています。実際の同意取得時は、1回目「説明文書+同意書（軟骨細胞シート**作製**）+同意撤回書」と、2回目「説明文書+同意書（軟骨細胞シート**移植**）+同意撤回書」を使用致します。

19. 以上の照会事項に対して、試験実施計画書等の改訂を行った場合は、他の関連する届出書、説明・同意文書等の文書の改訂も並行して行うこと。

【回答】

修正致しました。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： 自己細胞シートによる軟骨再生治療

2018年10月5日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

評価時が主たる解析の観察期間1年と総観察期間が5年となっておりますが、出来れば10年時の評価も必要かと思えます。また、成績評価に当たっては、本術式の真の評価が十分に可能となる、しっかりした対照群をおく必要もあります。
これらの点につきまして、再度ご検討ください。

【回答】

再生医療という観点からも、可能な限り長期的なフォローアップが必要と考えます。先行の臨床研究の被験者に対しても、通常術後に外来診療で実施される5年間のフォローアップ以降も臨床評価を継続しています。しかし、体制の維持や資金的な面からも、10年時の評価を本試験に含めることは現実的に困難であることから、試験期間は変更致しません。研究開発計画や再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付き承認制度）を踏まえると、本試験での短～中期で有効性が推定され、今後予定されている治験（第Ⅲ相試験）を含めて示すことができれば、承認申請に至ることができる可能性が高いと考えます。

また、対照群については、PMDA レギュラトリーサイエンス戦略相談において、対照群の設定、症例数の設定並びに主要評価項目について相談し、PMDA より異論はないとの意見を得ており、本試験において対照群を変更することはありませんが、次相の治験においては、本術式の真の評価が十分に可能となる設計となるように、PMDA との治験相談を進めます。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： 自己細胞シートによる軟骨再生治療

2018年10月12日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 同意の取得方法について、2段階同意ではない（仮登録（一次登録）時の同意取得が本臨床試験に参加頂くために必要な同意であり、2度目の同意取得は手術前の再確認の位置付け）との回答が5に対する回答としてあり、また、プロトコル16頁にも「1回目の同意確認で同意された被験者は、臨床研究への参加（登録、細胞シート製造のための組織採取、軟骨細胞シートの移植、術後の経過観察）の同意をされたものとし、2回目の同意確認は同意の再確認とする。」とあります。それに合わせて、説明文書4頁以降でも「この1回目の同意の確認で同意された患者さんは、臨床研究への参加（参加の登録、関節鏡検査と細胞シート製造のための組織の採取、軟骨細胞シートの移植、術後の経過観察）の同意をされたこととなります。」と記載されております。

しかしながら、同意書については、1回目の同意書は「自己細胞シートによる軟骨再生治療（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究に対する同意、2回目の同意書は「自己細胞シートによる軟骨再生治療（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究に対する同意となっております。

つまり、同意書は2段階同意となっており、その他の説明では最初の同意が本同意であるとされており、ご説明に齟齬があるため、どちらかに統一する必要があります。

臨床研究の同意は原則として1回の本同意が得られれば、あとはその同意を撤回する意思がないかを確認するだけでよいように思います。仮に2回目の同意書に署名がもらえなかった場合、1回目の同意書に署名があるだけの状態になりますが、この場合どう取り扱うのでしょうか？（事務手続き上、1回目の同意書に対して同意の撤回書を出してもらうのでしょうか？）

何回も同意書に署名をさせるということの契約的手続きの必要性が不明ですし、患者さんの負担となる可能性もありますので、倫理的配慮として複数回意思を確認して頂く場合については、本同意を基準として、その同意を撤回する意思はない（研究参加を継続する意思である）ということを確認し、記録に残すことで十分ではないかと考えます。

2段階同意とするのであれば、同意書に合わせて、説明文書でも2段階同意について適切に説明を行うべきと考えます。

1回目の同意を本同意とするのであれば、2回目の同意取得はせずに、移植手術前に「研究への参加の意思に変わりがないことの確認」をして頂き、同意の意思に変更があれば同

意の撤回をお願いするように説明すべきではないでしょうか。(ただし、同意後に培養期間として3~4週間あるので、同意の意思に変更がないかを確認するという行為については、倫理的な配慮として評価されて良いと考えております。) また、この場合は、同意書は1回目のものの「軟骨細胞シート作製」の記載を削除して頂く必要があります。
以上を踏まえ、ご修正ください。

【回答】

事前指摘事項1で回答致しました通り、1回目の同意取得を本同意とし、2回目の同意取得は「同意の意思に変更がないことの再確認」です。よって、移植手術前に「研究への参加の意思に変わりがないことの確認」をし、同意の意思に変更があれば同意の撤回について説明し、同意の再確認記録書として文書で記録を残します。ご指摘頂きました通り、同意書は1枚とさせて頂き、「軟骨細胞シート作製」の記載も削除致しました。

- ・研究実施計画書 8.研究の方法 2) 治療方法 (P.20)
- ・同意説明文書 4.この研究の方法 2) 臨床研究の方法 (P.4~6)、同意の再確認記録 (P.18)

2. 説明文書の9頁の中段「同意はいつでも取り消すことは可能ですが、移植した後の場合は、論文・学会発表等を含めて、臨床研究としては継続しますのでご了承下さい。」については、下線部分の意味が不明です。同意を撤回された後も、研究目的で1年後のJ-KOOSスコアの測定をされる予定なののでしょうか？また、その他にも同意を撤回したにも関わらず、臨床研究プロトコルにそって新たにデータを取得する予定なののでしょうか？プロトコルならびに説明文書に、同意の撤回後のデータ等の取扱い、撤回後も継続される検査等の有無等について、追記頂けますようお願い致します。

なお一般的な感覚からは、「同意はいつでも取り消すことは可能ですが、移植した後の場合は、あなたご自身の安全性の観点から経過観察は継続させて頂きますのでご理解ください。また、論文・学会発表等に公表したもの、またはそのために解析が進んでいるものからはあなたのデータを削除することができませんのでご了承下さい。」というのが本来意図されている表現ではないでしょうか？

上記の懸念から、1回目申請時の照会事項1-13 (https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000125070_6.pdf) の区分に沿って同意撤回を分類し、対応を定め、試験実施計画書にその旨明記すべきと考えます。

以上を踏まえ、適切に修正をお願いします。

【回答】

ご指摘頂きました通り、「同意はいつでも取り消すことは可能ですが、移植した後の場合は、あなたご自身の安全性の観点から経過観察は継続させて頂きますのでご理解ください。また、論文・学会発表等に公表したもの、またはそのために解析が進んでいるものからはあなたのデータを削除することができませんのでご了承下さい。」というのが、私共が本来意

図する表現です。

細胞シート移植前に同意撤回された場合には、以降の検査やデータの取得は行いません。一方、細胞シート移植後に同意撤回された場合には、安全性の観点から経過観察は継続させて頂きたいと考えておりますので、経過観察に伴う検査や取得されたデータの取り扱いについて、実施計画書並びに同意説明文書に追記致しました。

- ・ 研究実施計画書 4.倫理的事項 6) 被験者の同意撤回への対応 (P.14)
- ・ 同意説明文書 8.臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて (P.9)

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： 自己細胞シートによる軟骨再生治療

2018年10月15日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 前回指摘事項 2 におきまして「プロトコルならびに説明文書に、同意の撤回後のデータ等の取扱い、撤回後も継続される検査等の有無等について、追記頂けますようお願い致します。」とコメントさせて頂いておりますが、ご提出頂きました修正では、説明文書に具体的な記載がございません。

説明同意文書の p9 追加部分、「また、論文・学会発表等に公表したもの、またはそのために解析が進んでいるものからはあなたのデータを削除することができませんのでご了承下さい。」については、患者さんへの倫理的配慮という観点では理解できますが、一方でこの説明のみでは、実施届出書・試験実施計画書の他の部分での規定との不整合が生じます。

具体的には、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の要求に対応するため本研究ではカルテ情報だけでなく、症例報告書なども保管するとの規定になっています(実施届出書 [10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 再生医療等に係る記録]、試験実施計画書 [16.資料・情報の保管 ④再生医療等に係る記録] でそう定められています)。そのため、「公表済みか解析が進んでいるもの」だけでなく、「再生医療法対応のために保管することとしているもの」も削除できないことになっています。つまり削除できる情報がないはずで、従って患者さんにはその旨、すなわち、実施届出書や試験実施計画書の規定と齟齬が無いよう説明同意文書の中で説明が必要だと考えます。

以上の点について、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づく対応をご確認のうえ、各文書間の不整合を解消するための変更案をご提示下さい。

なお、現行の修正では、元々記載のあった「同意を取り消したときに研究結果が論文や学会などで公表されていた場合などのように、データなどを廃棄することができない場合もあります。」という文章と、加筆修正頂きました「また、論文・学会発表等に公表したもの、またはそのために解析が進んでいるものからはあなたのデータを削除することができませんのでご了承下さい。」が内容として重複しているように思います。その点も含め、全体を再検討ください。

【回答】

ご指摘を踏まえ「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づくデータ保管の対応並びに東海大学医学部附属病院における診療情報の保管に関し追記いたしました。また、事

前照会事項 3-2 でご指摘頂きました、同意撤回後のデータ等の取扱いおよび撤回後も継続される検査等の有無等について説明文書にも明記いたしました。重複記載についても、修正いたしました。

- ・研究実施計画書 4.倫理的事項 6) 被験者の同意撤回への対応 (P.14)
- ・同意説明文書 8.臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて (P.9~10)

2. 事前照会事項 3 への回答に伴い、試験実施計画書および説明同意文書を修正されていますが、それに合わせて実施届出書も修正してください。今回の上記問 1 への回答に伴い生じた変更についても同様にご対応ください。

【回答】

事前照会事項 3 の回答並びに事前照会事項 4-1 について、先進医療実施届出書の記載を修正追記いたしました。

- ・先進医療実施届出書 6.治療計画 (P.11~14)

以上