

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： コラーゲン半月板補填材を用いた半月板修復療法

2021年8月 5日

大阪大学大学院医学系研究科

器官制御外科学(整形外科)

健康スポーツ科学講座スポーツ医学

中田 研

1. 本試験はアテロコラーゲンを使った半月板補填材を用いた11例のオープン試験のため、有効性の判断のためには、従前の関節鏡下手術成績と比較して判断する必要がある。研究者から提出された論文“Arthroscopic or conservative treatment of degenerative medial meniscal tears: a prospective randomized trial. (Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc(2007)15:393-401)”のTable3 “The result of the K00S scores reported as median and range”と比較するために総括報告書の表11-6、11-9、11-12、11-15、11-18の中から、術前と術後6か月に相当する24週後のK00Sスコアの中央値と範囲の比較表を作成した(Herrlin論文は中央値が記載されているため)。本試験では術前、24週後、28週後、52週後のK00Sスコアがあるが、Herrlin論文には術前、8週後、術後6か月のデータがあるため、術前と術後6か月データの比較表を作成した。対象患者も違うため、比較は困難であるが、Herrlin論文にある関節鏡手術の術後経過に比較して、本試験の被験者のK00Sスコアの改善が劣っているように見受けられるが、その解釈でよいか。

※「比較表」は別添参照

【回答】

本臨床研究の目的は、総括報告書「8.実施目的」(p.25-26)の記載「これまでに有効な治療法がなかった、欠損のある半月板損傷患者を対象に、コラーゲン半月板補填材を用いた治療法を初めて人に実施し本治療法が重大な安全性の問題を生じないことを確認するとともに、有効性に関する情報を収集し、今後の試験における有効性評価指標を探索することである。」としているとおり、本臨床試験の対象症例である「欠損のある半月板損傷」に対しては、これまで有効な治療法がなかった。よって、本臨床研究と同じ対象患者の治療に対する成績報告は従前になく、Herrlinらの論文と比較して有効性の優劣を解釈することはできないと考える。

さらに、本臨床試験は「有効性評価指標を探索すること」を目的とし、総括報告書「9. 実施計画」の「9.1 全般的デザインと計画—記述」(p.27)と、「9.5.2. 有効性の項目」(p.35)に記載しているとおりに、試験物補填術前と52週までの観察・評価を行い、主要評価項目として、安全性の評価と、KOOSによる自覚症状を評価した。評価項目の時期については、総括報告書「9.8 実施又は計画された解析に対する変更」の「2) 評価項目の解析の追加と評価項目の時期の追加について」(p.45)に「これらの事から、臨床研究においても、52週後に評価、解析を行うのが適切と考えられ、52週後について解析を行うこととした。」と記載のとおり、術後52週の評価が適切とした。本臨床試験の有効性の結論は、「主要評価項目のKOOSの全体評価は、手術24週後で有意な改善が見られた。また、手術52週後でも有意な改善が認められた($p < 0.001$)。(中略)KOOSのスコアの改善は、手術52週後で有意の改善とともに、その改善量がMCID (Minimal Clinically Important Difference; 臨床的に意義のある最小変化量)を超える改善量であった。」と記載のとおり、術後52週後の有意な改善を有効性の結論としている(総括報告書「11.4.7. 有効性の結論」 p.75)。

以上

Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score(KOOS)

Arthroscopic Exercise group (n=47)

		術前	術後8週間	術後6カ月
Pain		56 (44-67)	89 (72-94)	89 (75-97)
Symptom		64 (50-75)	86 (75-93)	89 (79-96)
ADL		68 (54-81)	93 (85-97)	84 (81-100)
Sport/Rec		20 (5-40)	70 (35-85)	70 (30-90)
QOL		31(25-50)	63 (50-75)	69 (44-88)

本試験(n=11)

		手術前		24週後
痛み		61.0(39-94)		75.0(56-89)
症状		71.0(57-89)		75.0(61-86)
日常生活		75.0(56-99)		87.0(72-93)
スポーツ&レク		50.0(15-95)		40.0(15-75)
生活の質		31.0(13-63)		44.0(19-69)

総括報告書から抽出

KOOSスコア 表11-3

		手術前	24週後	28週後	52週後
例数		11	11	11	11
平均		60.76	68.78	67.75	87.38
標準偏差		15.48	10.31	16.11	7.5
最小値		41.6	45.8	39	74.8
第一四分位点		47.2	61.8	55.6	78.4
中央値		55.8	72.6	78.6	90.4
第三四分位点		73.8	77.6	81.6	93.4
最大値		90.6	80.6	83.4	97.4

KOOSサブスコア結果

KOOS症状サブスコア 表11-6

		手術前	24週後	28週後	52週後
例数		11	11	11	11
平均		71.7	74.2	71.5	87
標準偏差		12	9.1	15.6	6.8
最小値		57	61	43	79
第一四分位点		57	68	54	82
中央値		71	75	75	86
第三四分位点		82	82	82	93
最大値		89	86	89	100

KOOS痛みサブスコア 表11-9

		手術前	24週後	28週後	52週後
例数		11	11	11	11
平均		65.6	76.3	76.5	91.4
標準偏差		18.4	8.6	12.8	7
最小値		39	56	56	81
第一四分位点		47	75	67	83
中央値		61	75	81	92
第三四分位点		81	83	86	97
最大値		94	89	94	100

KOOS日常生活サブスコア 表11-12

		手術前	24週後	28週後	52週後
例数		11	11	11	11
平均		76	84.4	81.6	94.6
標準偏差		13.4	7.3	12.2	6.8
最小値		56	72	56	81
第一四分位点		69	79	75	90
中央値		75	87	87	97
第三四分位点		85	91	91	100
最大値		99	93	94	100

スポーツ及びレクリエーション活動(サブスコア) 表11-15

		手術前	24週後	28週後	52週後
例数		11	11	11	11
平均		49.5	50	49.1	80.5
標準偏差		24.4	20.7	27.7	11.9
最小値		15	15	0	60
第一四分位点		25	35	20	70
中央値		50	40	65	80
第三四分位点		70	70	75	85
最大値		95	75	75	100

生活の質サブスコア 表11-18

		手術前	24週後	28週後	52週後
例数		11	11	11	11
平均		33.8	48	47.9	70.4
標準偏差		17.4	16	20	17.1
最小値		13	19	19	31
第一四分位点		19	38	31	56
中央値		31	44	44	75
第三四分位点		44	69	69	81
最大値		63	69	75	94

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： コラーゲン半月板補填材を用いた半月板修復療法

2021年 8月 12日

大阪大学大学院医学系研究科

器官制御外科学(整形外科)

健康スポーツ科学講座スポーツ医学

中田 研

1. 総括報告書 p. 43 において、有害事象発現確率別の、少なくとも 1 例の有害事象を観測する確率を評価しているが、本研究は 11 例で終了しているため、11 例の場合に確率がどの程度低くなるのかを評価していただきたい。

【回答】

総括報告書 p. 43 の有害事象発現観測確率の表につきまして、本臨床研究の登録例 11 例において少なくとも 1 例で有害事象の発現が観測できる確率を追記すると下記の通りとなります。

被験者数	有害事象発現確率			
	0.05	0.1	0.15	0.2
11例	0.431	0.686	0.833	0.914
20例	0.642	0.878	0.961	0.988
25例	0.723	0.928	0.983	0.996
30例	0.785	0.958	0.992	0.999
35例	0.834	0.975	0.997	0.9996

上記の表から、試験物の補填による有害事象発現確率を 20%と仮定すると、被験者数 11 例中少なくとも 1 例でその有害事象が観測される確率は 91.4%となります。

2. 総括報告書 p. 44 において、検出力の検討がなされているが、本研究は 11 例で終了しているため、11 例の場合の検出力について、再検討していただきたい。

【回答】

本臨床研究の有効性の主要評価項目である「手術前の KOOS スコアと手術 24 週後の KOOS スコアの変化量」につきまして、11 例の平均は 8.02、標準偏差は 12.99 でした。

これらの値を用いて、帰無仮説「手術前後の KOOS スコアの変化量は 0 以下である」、対立仮説「手術前後の KOOS スコアの変化量は 0 より大きい」について、Student-t 検定により有意水準片側 10%で事後検出力を算出した結果、75.2%となりました。研究計画時の見積もりに比べて変化量の平均は小さかったものの、ばらつきが大幅に抑えられたことから、11 例でも一定の検出力が得られる研究となったと考えます。

3. 総括報告書 p. 9において、「優位改善みられず」は「有意改善みられず」の誤記ではないでしょうか。

【回答】

ご指摘のとおり、「有意改善みられず」が正しい表記となります。
総括報告書の記載を修正します。

以上