

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：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植

2022年8月24日

所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院

氏名：本間 康弘

(同意説明文書について)

1. 「2. あなたの病気と治療法について」の項目で、初めに自家骨髄濃縮液を用いた治療法についての再生医療に関する手続き的説明が唐突に出て来るのは疑問です。患者さんの理解に資するためにも、タイトルの順序どおり病気に関する説明から入るべきではないでしょうか。また、この手続き的記載はこの項目でなく、本臨床研究を説明する箇所に入れるべきものと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ごもっともです。順序を入れ替えました。さらに、手続き的記載は、適切な箇所(「1.はじめに」先進医療の説明の後)に移動させました。

2. 「2. あなたの病気と治療法について」の項目で、病気に関する説明中に引用されている病期分類表中の図には、大腿骨頭や骨盤がどれに当たるのかの説明が無いので、患者さんに分かりにくくなっています。図中に必要な説明を記載して下さい。

【回答】

ありがとうございます。修正しました。

3. 「2. あなたの病気と治療法について」「(2)あなたの病気について」のタイトル下に、治療法に関する説明が引き続き記載されていますが、大変分かりにくいので、治療法について別タイトルを立てて説明して下さい。その際、5種類の治療法について、「代表的な標準治療」「標準的治療」がそれぞれの治療を指すのか分かるように記載して下さい。

また、各治療法の説明図が写真であったり図であったり区々で、しかも総て他文献からの引用で患者さんに分かり易く書かれているものではないため、図に統一してこの臨床試験の患者さん用に作り直して下さい。

【回答】

治療法に関して、別タイトルを作成し、「代表的な標準治療」「標準治療」がわかるに最初に記載しました。さらに、図を統一しました。

4. 「2. あなたの病気と治療法について」の項目中、「5:人工股関節全置換術・人工骨頭置換術・表面置換型人工股関節」下に記載されている説明の冒頭に、「人工股関節全置換術は」を記載する必要があるのではないのでしょうか。そうでないとこの説明が上記三種の総てに関するものになってしまいます。また、患者さんの理解に資するため、人工股関節全置換術以外の二つの治療法についても説明図を記入して下さい。

【回答】

修正しました。

5. 「2. あなたの病気と治療法について」の項目中に本臨床試験の治療法に関する説明も記載されていますが、これは標準治療等現在承認されている治療とは別に、本研究の内容として目的・意義とともに別項目で記載すべきものではないのでしょうか。

【回答】

修正しました。

6. 「4. この研究の方法」にある[試験アウトライン]の横軸は、時期や期間を示すもので、縦軸に記載されている「同意取得」「適格性確認」「登録」の3項目が横軸にも入るのは間違いです。見直して下さい。

【回答】

修正しました。

7. 骨髄液採取方法について説明している箇所で、「BioCUE」が何であるかの説明を簡単に加えて下さい。

【回答】

BioCUE の説明を追記しました。

8. 相談・苦情等の窓口の名称を記載して下さい。特に呉医療センター・中国がんセンターについては代表電話番号の記載しかないのでアクセス困難です。

【回答】

追記しました。

以上

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：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髓液移植

2022年9月8日

所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院 整形外科

氏名：本間 康弘

1. ロードマップについて、
欧米での承認が米・欧ともに「有」となっています。機器承認と思います。大腿骨頭壊死の予防を適応症として承認を受けているか、確認をお願いします。

【回答】

確認いたしました。現時点で、医療機器としての承認は得られておりますが、特発性大腿骨頭壊死症に対する適応症は取得しておりません。ロードマップに追記いたしました。

2. 試験実施計画書について、
p7 スクリーニングで発熱 37.5℃が閾値となっておりますが、37℃の方が良いのではないかと思います。また、明らかな細菌感染を疑う場合は手術延期ですが、ウイルス感染症も含めた方が良いかもしれません。

【回答】

37.0℃に変更しました。また、明らかなウイルス感染症を疑う場合も含むことにします。また、体温は問診に加え測定もされますので、「問診などによるスクリーニング」といたします。試験実施計画書に反映いたしました。非常に重要なご意見ありがとうございます。先進医療申請書、特定細胞加工物概要書に反映いたしました。

3. 試験実施計画書について、
今回の投与方法(図1)と、文献8について、骨髓液の投与方法(デバイス含む)は、同じでしょうか。

【回答】

いいえ、同じではありません。

文献8では、大型の遠心分離器を用いていました。しかしながら、大型で金額が非常に高額であることも加え、実用性が非常に劣ることが問題であったため、今回使うような小型で汎用性の高い機器が開発された経緯があります。その有効性に関しては、過去の報告でも

十分に担保されていると考えられ、さらには本邦においてクラス3の医療機器承認が得られている安全性が確保されているものになります。

4. 試験実施計画書について、

p13 選択基準で、年齢が20歳～70歳となっています。Proof of Safety 試験である先行研究2例(JRCTc032200027)では、対象が20歳～50歳となっております。対象年齢は50歳以下とすべきではないでしょうか。

また、除外基準で、

・血小板が5万/ μ 未満とありますが、出血を目視で確認できない手技ですので、この値が適切かどうか説明してください。

・Hb 8以下とありますが、重度貧血が骨髄採取での出血によりあり得ますので、この値が適切とする根拠を示してください。

・HbA1c 9.0以上のコントロール不良の糖尿病患者とありますが、この閾値の適切性について、見解をお示し下さい。

そのほか、併用薬に関する除外基準がなく、効能の評価に影響を与えうると考えます。見解をご教授ください。

【回答】

貴重なご意見、感謝申し上げます。

まず、適応年齢は、本試験の適用する患者の年齢層は20歳から40歳台であると認識しておりますが、実臨床の適用を考えると、少数でありながらも50歳以上もいらっしゃるのではないかと考え、当初の研究計画書案としておりました。しかしながら、被験者の安全性を再考し、本試験の主要な層であり、先行研究でも経験をもつ50歳以下に絞ることとしました。

次に、除外基準に関して、臨床的に見て明らかな基準として数値を記載していましたが、臨床的な観点からも明確化した方が、患者の安全性を担保できると考え、以下のように記載します。

まず、血小板数ですが、

「末梢血で血小板数が重度異常値(5万/ μ 未満)を示す患者もしくは明らかな出血傾向を示す患者」に変更します。ガイドライン(科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン:2019年改訂版)において、「外科手術前血小板輸血トリガー値が5万/ μ とされ、止血が確認されるまで血小板数5万/ μ を維持すること」と示されていること。さらには、厚労省の血液製剤の使用指針においても、「一般に、血小板数が5万/ μ 以上では、血小板輸血が必要となることはない。」「術前あるいは施行前の血小板数が5万/ μ 以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはない。」とあることから、5万/ μ を最低限のラインと設定いたしました。

しかしながら、臨床的には、5万/ μ Lを超えていても明らかな出血傾向が見られる患者においては、手術による過度の出血リスクが伴うことが予想されるので、安全性の観点からそのような患者を除外することといたしました。

次に、ヘモグロビン値ですが、

「Hb10未満の貧血を呈する患者」に変更します。

従前のHb8という値の根拠としては、手術を実施することを明らかに躊躇する値であることや、本研究の対象者として最も多いと想定される全身性エリテマトーデスの患者において、Hbが8未満であることが疾患活動性の評価指標に用いられているためでした。しかしながら、Hbが8以上であっても、ご指摘の通り手術により貧血が進行する可能性があります。そこで、厚労省の血液製剤の使用指針・急性出血に対する適応として「Hb値のみで輸血の開始を決定することは適切ではないものの、Hb値が10g/dLを超える場合は輸血を必要とすることはなく、6g/dL以下では輸血はほぼ必須とされている。」の記載を考慮し、より安全に本研究を実施するために、Hb10未満を除外することといたしました。

そして、HbA1cに関してですが、

「血糖コントロールが不良な患者」に変更します。

これも手術を実施することを明らかに躊躇する値として設定しました。しかしながら、HbA1cが9未満であっても血糖コントロールが不良であると、感染リスクが上昇すると言われております。よって、より安全に実施するために、血糖コントロールが不良な患者は除外することといたしました。

以上、先進医療実施届出書、試験実施計画書、同意説明文書、各種手順書に反映いたしました。

最後に、併用薬に関して、ご指摘の通り内服薬が効能の評価に影響を与える可能性はあるかと思えます。一方で、対象となる患者は何らかの基礎疾患があり、極めて多彩な薬剤を内服していることが多いことから、効能と内服薬の影響を検討することが難しい状況です。さらには、内服薬に限定した適応に関して、人工股関節全置換術に禁忌となる特定の薬剤は基本的には想定されず、自家濃縮骨髄液移植においても同様です。よって、今回の研究においては併用薬に関する除外基準は設定しておりません。

5. 試験実施計画書について、
p13 から 14 で、統計解析のコントロールが明示されていません。また、統計解析に使用する検定についても記載が不十分です。統計解析計画書に詳細を記載し提出してください。

【回答】

統計解析のコントロールに関してご質問ありがとうございます。より精度の高い計画にすべく、研究計画と統計解析計画書を推敲いたしました。

詳細は、統計解析計画書バージョン1を提出いたしましたのでご確認いただければと思いますが、以下にご説明いたします。

まず、主要評価項目である両側罹患例における術後 2 年後の対側の大腿骨頭の圧潰率については、Asada らの報告による自然経過における非・圧潰大腿骨頭の圧潰への病期進行率を参照しました。

病型(重症度)	診断日から 1 年時点	診断日から 2 年時点	診断日から 3 年時点
Type B (n=33)	0% (0.0-0.0)	3.0% (0.4-19.6)	6.3% (1.6-22.8)
Type C1 (n=104)	19.2% (12.9-28.2)	33.7% (25.5-43.6)	42.1% (33.0-52.6)
Type C2 (n=115)	54.8% (46.0-64.0.)	66.1% (57.4-74.6)	72.9% (64.4-80.8)

Asada, R et al. Femoral head collapse rate among Japanese patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. Journal of International Medical research, 2021.

この報告の結果から、以下のように考察を行いました。

- 1) 順天堂医院で診療を受けた過去症例の調査(研究名:「特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術術後成績の後ろ向き調査」。2020 年 7 月 31 日倫理委員会承認。オプトアウト済み。以下、「我々の過去症例調査」。)では、本研究対象患者は 24 名おり、そのうち Type B は 1 例(4.2%)のみであり術後複数年たっても大腿骨頭は圧潰していませんでした。以上より、Type B は数も少なくその自然経過でほぼ圧潰しないので、本有効性検証研究の対象とするのは相応しくなく、Type C のみを対象にすることが適切であると判断しました。
- 2) Asada らの報告は診断日を起点とした観察期間であります。本研究は両側例における片側の手術日を基点としています。臨床的には、診断日から片側の手術日までは一定の時間を要するため、本研究における観察開始期間は当該論文よりも実質的に病期の後期に位置します。よって、診断日から 2 年の時点の圧潰率よりも 3 年時点の圧潰率である(C1:42.1%,C2:72.9%)を用いることとしました。
- 3) 本研究では、両側罹患例における片側が圧潰した症例のうち、対側が非・圧潰の大腿骨頭を維持している患者を対象としています。よって、C1 と C2 の比率が同じではない可能性が存在する。我々の過去症例調査では、解析可能な本研究対象者 20 名のうち、Type C1 は 16 人、C2 は 4 人であり、術後 2 年の圧潰率は 45%でした。2)で採用した圧潰率(C1:42.1%,C2:72.9%)について、順天堂医院での各症例の人数が Type C1 は

16人、C2は4人であったことから、本研究においても、このような人数の割合となると想定し、それぞれのタイプの人数を重みとして、Type Cの圧潰率の重みづけ平均を計算すると、48.3%と計算されました。

よって、本研究における術後2年における大腿骨頭圧潰率は48%と設定いたしました。

上記内容を、研究計画、説明同意書、先進医療申請書及び各種手順書に全て反映いたしました。

6. 骨頭圧壊の有無の評価の客観性の担保方策をご教授ください。

【回答】

ありがとうございます。重要な大腿骨頭圧壊の有無の評価に関しては、執刀医とは別に中央に判定委員会を設置し評価を行うように計画しております。委員会としては、本研究に参加していない整形外科学会専門医から3名を評価委員として招聘し、画像判定を行っていただくこととしています。

1人の画像評価について担当する評価委員は2名とし、2名の評価が一致する場合は最終判定とします。もし、評価が一致しない場合は、委員会審議とし、当初評価を行わなかった3人目が評価を行い、3人の評価の合議制とする流れとなっています。

評価にあたっては、評価表および合議結果を記録・保存し、疑義があった場合の担保資料する計画としています。

以上のプロセスをもって評価の客観性を担保するための対策といたします。

7. jRCTc032200027 について、peer review された論文報告がなされていれば、ご提示ください。

【回答】

提出いたしました。

以上

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：特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植

2022年9月5日

所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院 整形外科

氏名：本間 康弘

(同意説明文書について)

1. 5 頁の大腿骨内反骨切り術の説明文中に、「これまでの報告によると、平均 18 年の経過で、人工股関節置換術を受けた患者は、10 年で約 12%、20 年で約 20%であったとされました。」と記載されていますが、この趣旨が分かりにくいです。この術式を受けた後に人工股関節置換術も受けなければならなかった患者さんのことを説明する趣旨と思いますが、18 年、10 年、20 年が何を意味するかを含め、より丁寧に分かり易く説明して下さい。また、人工股関節置換術の記載について5. の対応をご検討ください。

また、タイトルの「大腿骨内反骨切り術」と、この術式を図示した図 2 の「大腿骨湾曲内反骨切り術」が一致していないことが内容の不一致も示すものでなければ、図 2 についてもタイトルと一致させないと、患者さんが混乱すると思いますのでご検討下さい。

【回答】

ご指摘、誠にありがとうございます。同意説明文書へより丁寧にわかり易く説明を追加しました。またタイトルと図2の不一致も修正いたしました。

2. 6 頁の大腿骨頭回転骨切り術の説明文中にも、「これまでの報告によると、平均 14 年の経過で、人工股関節全置換術を受けた患者は約 15%とされました。」と記載されていますが、これについても上記同様分かりにくいので、同趣旨の説明をして下さい。

【回答】

ご指摘、誠にありがとうございます。同意説明文書を修正いたしました。

3. 7 頁の除圧術についての説明が簡略過ぎて分かりにくいいため、壊死部に穴を開ける目的とそれにより期待される効果を付記して下さい。

【回答】

ご指摘、誠にありがとうございます。同意説明文書へ除圧術の目的と期待される効果を追記しました。

4. 12 頁のスケジュール表について、横軸は時点や期間等時間の経過を示す項目のみを記載し、同意取得、適格性確認、登録、入院、濃縮骨髄液調製・投与、人工股関節置換術の6項目は外して、縦軸にある項目欄に必要な応じて追記して下さい。また、スケジュールを説明する本文中に、臨床試験と同時に人工股関節全置換術も組み込み、臨床試験を行うことが出来ない場合には、人工股関節全置換術を行うのか否かも記載して下さい。

【回答】

非常に重要な点のご指摘ありがとうございます。同意説明文書のスケジュール表を修正し、人工股関節全置換術も組み入れました。また、研究実施計画書のスケジュール表も修正しました。

5. 随所に「人工股関節置換術」と記載されていますが、総て「人工股関節全置換術」に変更すべきではないでしょうか。あえて区別して記載されている場合は、説明をご検討ください

【回答】

同意説明文書に記載されている「人工股関節置換術」を全て人工股関節全置換術に変更しました。ご指摘に感謝申し上げます。

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: 特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植

2022年9月9日

所属・氏名: 順天堂大学・本間康弘

1. 病型 Type C1 と C2 の患者が本試験に組み入れられる比率についての考えについてお示し下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。次の二つの理由により、本試験において C1 と C2 が同じ比率になることは考えにくいと判断しています。

1. 過去の報告で Type C1 と C2 の圧潰確率が大きく異なること
2. 実臨床において、両側罹患例で片側が圧潰している患者における対側股関節が Type C2 である場合には既に圧潰していることが多く、本試験の対象から外れてしまうこと

そこで今回は、我々の過去の比率を元に比率を4:1に設定しました。

2. 本技術では閾値の48%に対して50%リスク減少を期待している点の臨床的な意義を明確にして下さい。

【回答】

外科医としての臨床的な観点からは、本技術の有効率が50%を大きく下回るようであると、低侵襲で合併症が少ない手術であるものの、リスクベネフィットのアンバランスが生じていると考えております。対側の人工股関節全置換術と同時に本技術を受けることから、少なくとも50%リスク減少があれば、リスクベネフィットのバランスが十分に取れていると判断しました。

また、本技術と類似した再生医療技術を行った術後2.3年での圧潰率が22% (Wang BL, et al. Arch Orthop Trauma Surg, 2010.)、術後5.0年で23.1% (Gangji V, et al. Bone, 2011.)とされており、それらの研究と本研究の病型の割合は必ずしも同じでないものの、今回の設定である圧潰率24%(約50%リスク減少)と類似の結果となっております。

なお、本試験の評価のタイミングとしては、術後2年と設定していますが、2年目以降も圧潰が生じないことで、疼痛や手術(人工関節挿入)のタイミングをできるだけ遅らせることは、患者のQOLを上げるなど臨床的に非常に意義があるものと考えます。

以上