

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 18）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）
副担当： 伊藤（陽） 技術専門委員： ー

先進医療 の名称	コラーゲン半月板補填材を用いた半月板修復療法
申請医療 機関	大阪大学医学部附属病院
医療技術 の概要	○目的: 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実施し、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。 ○主要評価項目： ・安全性の評価（有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間） ・Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score（K00S）による半月板欠損補填前後の自覚症状評価 ○副次評価項目： ・Visual Analogue Scale（VAS）による疼痛の経時的評価 ・MRI画像評価（Minkの分類、半月板の形態の記述） ・活動性評価（Lysholm score、Tegner score） ・関節鏡検査（半月板の形態の記述、修復組織（堀部の分類）、関節軟骨のICRSスコア） ・血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査 ○目標症例数：35例、（登録症例数：11例※） ○試験期間：2015年7月～2021年2月 ※目標登録症例数に未達ではあったが、本試験物の開発計画において、医師主導治験で有効性に関する検証を行う方針へと変更となったため、研究実施計画書の記載に則り、研究責任医師の判断に基づき試験を終了した（第109回先進医療技術審査部会に報告済み）。
医療技術 の試験結 果	12例が仮登録された。そのうち1例は本登録の選択基準を満たさなかったため、11例が本登録され、11例に試験物の移植が行われた。有効性の評価及び安全性は、試験物が移植された11例で評価した。

	○安全性の評価結果： 主要評価項目の有害事象の評価では、11 例全例で認められ、件数は 124 件であった。有害事象の中で最も多いのは、腫脹 11 例 21 件であり、次いで熱感 9 例 15 件、処置による疼痛 11 例 14 件、感覚麻痺 7 例 13 件であった。有害事象の程度は、高度の有害事象は皮膚感染（右膝、皮下）1 例のみであり、中等度では処置による疼痛が 11 例と最も多かった。有害事象の発生時期は、手術直後である 0-28 日の発現例数が最も多く、次いで 24 週の関節鏡検査後の 169-196 日の発現例数が多かった。因果関係が否定できない有害事象は 9 例に認められ、発生件数は 20 件（腫脹が 7 例 10 件、関節滲出液 4 例 5 件、熱感 3 例 3 件、発疹 1 例 1 件、感染 1 例 1 件）であった。因果関係が否定できない有害事象について、高度の有害事象はなく、有害事象の期間別の発生は、手術直後である 0-28 日の発現例数が多く、手術に起因するものと考えられた。 重篤な有害事象（治療のための入院または入院期間の延長が必要とされるもの）は、1 例 1 件で認められ、手術日から 169-196 日における皮膚感染（右膝、皮下）であった。転帰は回復であり、効果安全性評価委員会で因果関係はなしと判断された。 ○有効性の評価結果： 主要評価項目の K00S 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 ($p < 0.001$)。K00S の 5 つのサブスコア評価については、「症状」「機能：スポーツおよびレクリエーション活動」の 2 項目以外は手術 24 週後で有意な改善が見られ、52 週後ではすべての項目で改善が見られた。K00S のスコアの改善は、手術 52 週後で有意な改善とともに、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。 ○結論： 本試験物の補填において、安全性上、重大な問題となる事項はないと判断された。
臨床研究 登録 ID	UMIN000014587、jRCTs052180065

主担当： 伊藤（澄） 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 ☐ E. その他
コメント欄：総合的なコメント欄に記載したが、本試験の術前・術後比較での改善成績では、従前の関節鏡下手術およびリハビリと比較して有効か否かを判断することは困難である。	

安全性	☐ A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄：当初予定症例数から症例数が減少しているため、結論をだすのは困難であるが、有害事象は関節鏡下手術に伴う腫脹、熱感などで、アテロコラーゲンを使った半月板補填材 に起因したと推察される事例は認められていない。	

技術的成熟度	☐ A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：関節鏡下手術に熟達した術者であれば、可能と考えるが、欠損部位に応じてアテロコラーゲン補填材の成形に熟度が必要になるかもしれない。	

総合的なコメント欄	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、術前・術後の比較ではなく、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。本試験の主たる目的は「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」と回答を得ている。本試験では重大な安全性の懸念は認められていないが、目標症例数を下回った状況で、安全性の懸念がないと評価することも困難である。研究者から提出されたHerrlinらの論文から判断する限り、通常関節鏡下手術でも術前、術後でK00Sスコアが改善することが明確であるため、本試験で術後改善していても、本技術が従来技術に比べて有用であると判断しがたい（Herrlinらの論文中に記載されている、本試験と比較可能な術後6か月のK00Sスコアを比べると、本試験の方がK00Sスコアが改善していない）。今後、治験を実施するにあたって、本治療法の有効性を示すことができる対照群の設定が必要ではないかと思慮する。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	11例のオープン試験成績は、研究者から提出された参考文献に記載された従前の関節鏡下手術のK00Sスコアの改善よりも低い。薬事承認申請のためには、本技術が従来技術と同等以上であることを示す必要があると思慮する。
--	---

副担当： 伊藤（陽） 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 ☒ E. その他
コメント欄： 有効性については、従来の医療技術と比較されていないので、直接評価を行うことは困難である。一方で、症例数が目標症例数に達していないものの、事後的な検出力の検討により、手術に伴う変化の検出については、一定の検出力を有していると思われる。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） ☒ B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 問題となるような有害事象は見当たらないが、症例数が目標症例数に達しておらず、10%未満の発現確率の有害事象を観察するためには十分な症例数とは言えないので、頻度の低い有害事象については、観測できなかった可能性がある。	

技術的成熟度	☒ A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 技術的には難しいものではないと思われる。	

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。

※「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、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

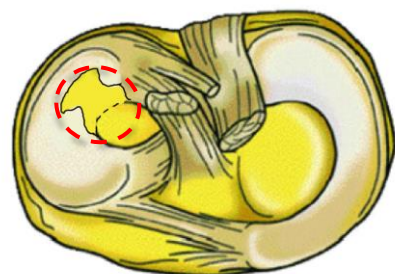
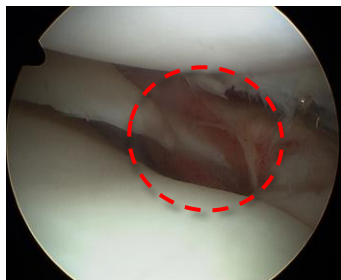
医療技術の概要図

第121回先進医療技術審査部会

令和3年8月19日

資料1-3

欠損を有する半月板損傷



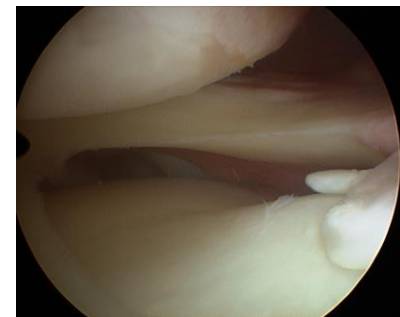
膝関節半月板の損傷のため
疼痛, ひっかかり等の症状の
ため, 膝関節機能の低下

新規医療機器
「コラーゲン半月板補填剤」

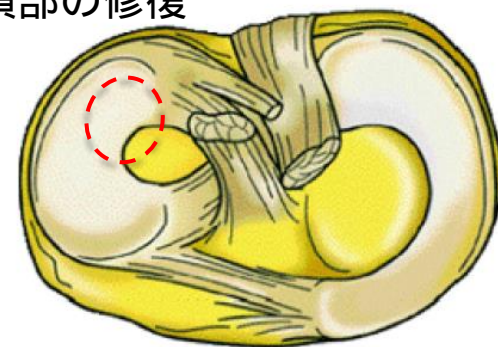


関節鏡視手術により,
「コラーゲン半月板補填材」を, 欠損
に適合する形状に術中にカットして,
半月板に縫合して補填

修復された半月板
(イメージ図)



欠損部の修復



新しい治療による手術とリハビリ
テーションにより
膝関節半月板が修復され
疼痛, ひっかかり等の症状が軽
減し, 膝関節機能が向上