

先進医療審査の指摘事項(伊藤構成員)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015年3月3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. 移植物につき、数年以上の長期において、自家組織との適合あるいは置換状況について、推定できるデータは存在するか。

また、最終的に関節内異物として認識される可能性、及びその際の対処法についてはどうするのか。

【回答】

本品は、コラーゲンを原材料とする生体材料ですが、コラーゲンは生体適合性が高く、生体内に留置しても数週間から数ヶ月で分解、吸収が起こります。生体内にコラーゲンを分解する酵素(コラゲナーゼ)が存在し、脊椎動物ではこの酵素がコラーゲン分子のN末端から3/4の位置でらせん構造を保ったままコラーゲンを切断し、切断されたコラーゲン断片は変性温度が下がるために体温でらせんがほどけ、その後はエラスターゼ、ゼラチナーゼなどの酵素によって低分子化されます(細胞外経路)。またマクロファージなどの細胞にとりこまれ細胞内で分解される経路もあります。いずれの経路でも分解生成物は血流中に入り、その大部分は尿中に排泄されます。

本品の動物実験では、ミニブタ半月板または関節軟骨への移植では3ヶ月で完全に吸収され線維性組織に修復置換されておりました。数年以上の長期の状況についてのデータはありませんが、移植後数ヶ月の間に吸収されて自己修復組織に置換され、それ以降は、その自己修復組織がリモデリングの過程を経て変化してゆくものと推定されます。

ヒトでは、本品と同一の原材料を用いて類似した工程で製造されている既承認医療機器に形成外科・外科分野のコラーゲン使用吸収性局所止血材「インテگران」と、歯科分野の「コーケンティッシュガイド」があります。インテグランの体内動態を以て本品の長期的な適合・置換を推定すると、インテグランの承認後使用成績調査では有害事象の発生頻度が2.5%であり、主な有害事象として発熱1.5%、局所炎症0.8%、血腫0.7%等とされています。また、「コーケンティッシュガイド」では副作用が1.3%に認められ、適用部位の発赤・疼痛・炎症、歯肉退縮・歯肉腫脹、感染・膿瘍が報告されています。

これらのことを踏まえ、本品が数年以上の長期を経て最終的に関節内

異物として認識される可能性は非常に低いと考えられますが、完全吸収される以前に関節内で遊離した場合には、吸収されるまでの間で異物として認識される可能性はあり得ると考えます。その場合、運動時のひっかかりなどの機械的
症状、または、局所炎症すなわち関節炎が考えられ、遊離した本品が小さい場合には吸収されて症状が自然軽快することもあり得ますが、遊離体としての機械的
症状や炎症、疼痛症状がある場合には、指摘事項にあった遊離体となった場合と同様に、関節鏡下遊離体摘出術（関節内異物除去を含む）・炎症のある滑膜を除去する関節鏡視下滑膜切除術を施行し対処致します。

先進医療審査の指摘事項(大門構成員)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015年2月26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. 実施計画書の以下の点についてご対応下さい。(届出書、症例報告書などにおいて該当する部分も同様)
- ア) p.5「4. 適格基準」：両膝の半月板が損傷している患者さんが本試験へ参加することを希望する場合が起こり得るようでしたら、適格基準にてそのような患者さんに対処できるよう修正してください。また、これと関連して、片膝のみに試験治療を実施するの可否かも「8.5.2. 試験治療方法」で明確に記述してください。
- イ) p.9「6.2. 本登録」：ここでの研究者側の手順は、おそらく手術当日の手術室内で行われ、一方でデータセンターの手順は、それに待機・対応する形で行われることになると予想されます。この一連の手順は相応の慣れが必要であると思われます。実行可能であると理解してよいでしょうか(申請医療機関の過去の諸種の研究と同様に、この実際のオペレーションは、例えば、コールドランや双方の綿密な打ち合わせなどを通じて機能することはすでに確認済みという理解でよいでしょうか)。
- ウ) p.11「デザインの設定根拠」：薬事戦略相談の資料と比較すると、非盲検単群試験を設定しない根拠が明確に記載されていないようです(どのような治療も少なからず「侵襲を伴う」わけですので、対照治療を設けない理由としては現時点での記述では不十分だと考えます)。この点を綿密に検討しておくことは、将来の治験の際にも役立つと考えられますので、明示してください。
- エ) p.11「試験治療の方法」：試験治療は「半月板損傷に対する試験物の補填」と「その後 24 週間のリハビリテーション」とで構成されています。試験治療の安全性、とくに有効性は、おそらく両者の加法的又は相乗的な効果に左右されるものと思われます。以下の点について検討し、必要ならば対応してください。その必要がないならばその理由を回答で示してください：
- a) 先般に別の構成員から「リハビリテーションの詳細」について確認がございましたが、リハビリテーションの内容・頻度等は、被験者の状態に依

じてベストなものが実施されるとはいえ、リハビリテーションも試験治療の重要な構成要素であるだけに、標準的な内容や頻度は明記しておいた方がよいのではないのでしょうか。これを目安とすることで個々の患者さんのリハビリテーションの特徴抽出に少なからず活かせるように思われます。

- b) 試験物の補填とリハビリテーションが成功理に実施されたかを確認することは重要だと考えます。症例報告書をみますと、「半月板損傷に対する試験物の補填」の成否に関するデータは、「完遂」又は「不完遂」で収集されます。とくに、不完遂についてはその理由もデータとして収集されます。しかしながら、リハビリテーションのデータについては全く収集されることが計画されていません。リハビリテーションの内容・頻度等は、被験者の状態に応じて上記の標準的な内容や頻度との乖離(バラツキ)をもちながら、有効性に関する成績へ影響を及ぼすのではないのでしょうか。及ぼすとした場合、その影響は評価する必要はないのでしょうか。

オ) p.12「中間評価」:「必要に応じて有効性に関する中間解析を行うこととする」と記載されています。「中間解析」は、統計的術語として通常意味するところは、有効性の評価の観点に絞ると、当該試験の「有効早期中止」や「無効早期中止」といった判断に供するための試験途中の解析を指し、その中止判定基準をはじめ、中間解析の時期や内容は予め実施計画書で決めておくべきものです。この点で上記の文言はいささか場当たりのですし、中間解析の上述の意味合いともズレがあります。また、p.30の「本試験では中間解析は実施しない」の文言とも齟齬があります。おそらく申請者は、検定などは行わず「必要に応じて個々の患者さんの有効性に関するデータ及びその集計結果も参考にする」といったレベルのことを想定されていると考えられます。もしそうであれば、文言を適切に修正してください。

カ) p.13「9. 主要評価項目及び副次評価項目」:MRI画像評価 (Mink の分類, 半月板の形態の記述), 関節鏡検査 (堀部の分類, ICRS スコア), 及び活動性評価 (Lysholm score, Tenger score) ?は、研究責任者又は分担者が単独で実施するものとし、各項目において評価者間信頼性は問題ないと理解してよいのでしょうか。その問題が危惧されるようであれば、その方策を実施計画書に盛り込んでください。KOOS 及び VAS については、おそらく患者さん自身により評価するものだと理解していますが、他の副次評価項目とともに主語を明示してください。また、治療後の KOOS と VAS の評価は、いわゆる Patient-reported outcome として相応に意義がありますが、主観的な評価なだけに、研究責任者や分担者の目や存在を意識してしまうと、それぞれ、高値、低値にスコアリングしてしまう可能性も危惧されます。そのような影響や妥当性を損なわせるものを排除する工夫についても実施計画書で明示してく

ださい。

- キ) p.13「9.2. 主要評価項目の設定根拠」：安全性に関する主要評価項目については言及されていますが、有効性に関するものについては言及されていないようです。設定根拠を付記してください。
- ク) p.22「11.4. 有害事象発現時の対応」：先進医療における安全性報告についても言及してください。
- ケ) p.27「16. 統計解析」：有害事象の発現確率の観点とともに、ポリウレタンを用いた同様の先行試験に基づいて症例数設計が行われています。今回の試験でどのような結果が得られた場合（例えば、先行試験と比較して有害事象が頻発せず、対立仮説が採択された場合、KOOS 変化量の 95%信頼区間が 0 を超えかつ先行研究の成績を含む場合、など）に、先行試験と同等の成績又はそれ以上と判断して、後続の治験へ go する予定であるのかも明示してください。

【回答】

ア) 本試験では、両側とも手術加療が必要な半月板損傷の患者を組み入れることは想定していません。そのことを明示するため、仮登録の除外基準に「手術加療が必要な両膝半月板損傷を有する患者」と追記させていただきました。

イ) すでに同様の関節鏡下手術の臨床研究の実施経験があり、実施者側、支援側のスタッフ（CRC, データセンター担当者）は共に上記の経験のある者があたりますため、本プロトコルを遂行する上での習熟度に関しては問題ないと考えております。

ウ) ご指摘を踏まえ、デザインの設定根拠に関して、以下の様に修正させていただきます。

「本臨床研究は、試験物に対する探索的試験の位置付けであり、試験物に明らかな安全性の問題が無いことを少数例で確認し、合わせて有効性に関する情報を出来る限り多くの項目に関して単施設で迅速に収集することが目的である。本臨床研究では、半月板縫合が不可能で、通常半月板切除術が選択される患者を対象としており、半月板を再建するという治療の主旨に沿った適切な対照を置くことが困難であること、また、半月板切除術の標準的なヒストリカルデータに関しては数々の論文で明らかにされており、今後それらのデータを渉猟する予定であることから、対照群は設定しない。」

エ)

a) 先の照会への回答も踏まえ、以下の様に追記させていただきます。

「2) リハビリテーション

試験物の補填後、28 週までの間、以下の内容に沿って、リハビリテーションを実施する。リハビリテーションの内容・頻度等は、被験者の状態に応じて、研究責任者又は研究分担者の判断で適宜修正する。

荷重：

完全免荷 術後—術後2週まで
部分荷重 術後2週—3週まで 足底接地のみ
術後3週—4週まで 体重の1/3 荷重
術後4週—5週まで 体重の1/2 荷重
術後5週—6週まで 体重の2/3 荷重
全荷重 術後6週から

可動域訓練：術後2週間外固定の後に開始。

非荷重下での筋力訓練：等尺性運動・・・術翌日より
等張性運動・・・術後2週間より」

b) 半月板断裂へのリハビリテーションのメニューは上記に示す通りですが、回復には個人差があり、患者の状態に応じて、適宜修正されるものと考えております。そのメニューに関しては当然患者間の乖離が予想されますが、これまでの臨床での治療経験を鑑みると、メニューの乖離による最終的な治療成績への影響は大きなものでないと考えております。

o) ご指摘を踏まえまして、p12.「また、必要に応じて有効性に関する中間解析を行うこととする。」の文章は削除させていただきます。

カ) MRI 画像評価 (Mink の分類, 半月板の形態の記述), 関節鏡検査 (堀部の分類, ICRS スコア), 及び活動性評価 (Lysholm score, Tenger score) に関しては、研究分担者の内、評価担当者が実施することとし、その旨を実施計画書に記載し、併せて、実施体制表に評価担当者を明示させていただきました。また、K00S、VAS に関しては、記入の際の研究実施者からの影響を少しでも除外するため、記録法について以下の様に各々追記させていただきました。

K00S「記録法に関しては、研究協力者（コーディネーター）から事前に記入方法について説明を行ったのち、原則患者が一人の時に記録を行う。」

VAS「記録法に関しては、研究協力者（コーディネーター）から事前に記入方法について説明を行ったのち、原則患者が一人の時に、独立記入方式で記録を行う。」

キ) 以下の様に設定根拠を追記いたしました。

「K00S は膝関節疾患患者の自覚評価の指標として標準的に用いられており、日本語版も作成されているため、設定した。

ク) ご指摘を踏まえ、以下の様に追記させていただきました。

「病院長は、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について」別添に基づき、安全性報告を地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告する。」

ケ) 本試験では、先行試験と比較して有害事象が頻発せず、対立仮説が採択された場合に先行試験と同等の成績又はそれ以上と判断する予定です。ただ、次の臨床試験の予定については企業と検討中の段階であり、本実施計画書上で今後の予定を明示することは控えさせていただきましたら幸甚です。

2. 以下の記載整備を行ってください。

- (ア)タイトル：p.1「1. 研究目的」、p.11「デザインの設定根拠」で言及されているように、「安全性の確認」と「有効性の探索」が本研究の目的であるわけですが、この目的と整合性をとるように標題を修正した方がよいのではないのでしょうか。概要の目的の「... 安全性及び有効性を探索...」、p.4の「安全性及び有効性の探索を目的として...」という文言も同様。
- (イ)観察・検査スケジュール：リハビリテーションのスケジュールが抜けています。付与してください。また、関節鏡検査は試験治療と一体として行われ、半月板切除術などの治療も並行されることから、有害事象の評価開始時期の矢印は、「本登録前」から開始すべきではないでしょうか。p.18「10.1. 観察・検査スケジュール」も同様。
- (ウ)p.21「有害事象の評価」：有害事象の「程度」→「重症度」?
- (エ)p.24「12.2. 被験者毎の試験治療中止基準」：「被験者より試験治療実施の申し出があった場合」→「被験者より試験治療中止の申し出があった場合」?
- (オ)p.24「12.2. 被験者毎の試験治療中止基準」：6) は中止基準ではなく、中断基準です。それを包括するような標題にするか、別個の項を設けるなどして整理してください。
- (カ)p.24「13.2. 実施計画書からの逸脱又は変更」：「本実施計画書から逸脱した場合は... すべてこれを記録する」：記録先を明示してください。また、本項は、その記載内容に鑑みるに、「実施計画書からの逸脱」については言及されていますが、「実施計画書からの変更」については言及されていません。一方で「実施計画書そのものの変更」については言及されています。おそらく「実施計画書からの(試験治療などの計画の)変更」と「実施計画書の変更」とが混同されているものと思われます。実施計画書からの逸脱や変更の定義を与えながら、本項を整理してください。
- (キ)p.25「14.1.1. 臨床研究の終了の定義」：「目標症例の登録」→「目標症例数の登録」?
- (ク)p.25「14.2.1. 臨床研究全体の中断・中止基準」：「中止又すべきである」→「中止すべきである」?、「中止すべきである」「又は継続が不可能である」→同じことではないでしょうか。

(ケ)p.30「18.2. 効果安全性評価委員会による勧告」：「連続する…」の意味がわかりにくいです。「本」or 削除?

(コ)p.30「17.1. モニタリング」, 「25. 臨床研究実施体制」：モニタリングの標準業務手順書を見ますと、モニタリング責任者も当該試験のモニタリング業務の一旦（監督・指導）を担うとしていますが、肝心のモニタリング責任者の名前が体制から抜け落ちています。加えてください。

【回答】

ご指摘を基に、記載整備をいたしました。

先進医療審査の指摘事項(田島構成員1)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015年2月20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. スケジュール表の局所所見欄及び全身所見欄について、28週後の○が抜けていませんか？

【回答】

ご指摘の通り、同意説明文書のスケジュール表において、28週後の局所所見欄及び全身所見欄の○が抜けておりましたので、修正いたしました。

2. 資金源について、奨学寄付金など自己調達した資金とされていますが、直接または間接的に株式会社高研が奨学寄付金等を提供してはいませんか？

【回答】

株式会社高研から奨学寄付金等の提供は受けておりません。

3. 補償制度の内容を示す別紙を提出して下さい。

【回答】

別紙の添付をもって回答とさせていただきます。

4. 担当医師への時間内連絡先電話番号と時間外緊急連絡先電話番号が同じですが、間違いはありませんか？

【回答】

同じ電話番号で間違いありません。

5. 医事課医療相談窓口にも内線番号があるではありませんか？

【回答】

病院の代表番号から連絡いただく形をとっております。

先進医療審査の指摘事項(田島構成員2)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015年2月24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. 18. の補償内容については、説明文書に、別紙として追加送付して頂いた「臨床研究における健康補償の概要」を添付して下さい。

【回答】

患者さんへ同意説明を行う際には、説明文書と別紙「臨床研究における健康補償の概要」を併せてお渡しし、説明いたします。当院では説明文書と「臨床研究における健康補償の概要」を別冊子としてお渡ししておりますので、この運用方法で実施させていただきたいと考えております。

2. 21. について、「担当医師への連絡」を「担当医師等への連絡」として下さい。また、医師、相談窓口、コーディネーターの各連絡先表記がまちまちになっていて誤解を招きかねないため、統一した表記に改めて下さい(病院のホームページを見ると、医事課医療相談窓口も平日8:30~17:15が稼働時間となっています。また、担当医師の連絡先を二つに分けていながら番号が同じでは分かりにくいので、時間内と時間外が同じであることを付記する形の方が良いと思います。)

【回答】

ご指摘に従い、「21. 担当医師等への連絡」の記載を修正いたしました。

先進医療審査の指摘事項(戸山技術委員)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015年2月20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. 術後リハビリプログラムの詳細につき提示されたい(特に荷重時期について)

【回答】

本先進医療は既存の縫合術に加えてコラーゲン半月板を移植するものであり、術後リハビリについては既存の縫合術単独の場合と同等の進行でございます。

以下に標準的なリハビリプログラムを提示します。

荷重：完全免荷 術後—術後2週まで

部分荷重 術後2週—3週まで 足底接地のみ

術後3週—4週まで 体重の1/3 荷重

術後4週—5週まで 体重の1/2 荷重

術後5週—6週まで 体重の2/3 荷重

全荷重 術後6週から

通常、縦断裂では2週間の免荷の後、部分荷重を経て4週間で全荷重を許可し、横断裂やフラップ断裂では、その程度に応じて、3-6週間免荷させ、5-8週間で全荷重を許可します。可動域訓練は術後2週間外固定の後に開始します。非荷重下での筋力訓練は等尺性運動が術翌日より、等張性運動が術後2週間より開始となり、筋力回復に応じて、おおよそ3ヶ月後よりジョギングが開始となります。

2. ミニ豚での実験では直径5mmの円柱状欠損を作製しているが、臨床例ではこの様な欠損は考えられない。このため、全ての欠損に本手技を適応するのには問題があるのではないかと。より適応基準を絞って、全ての半月板断裂例とするのではなく、実験例に近いタイプに限って開始し、その具合を見てから適応拡大するのがよいのではないかと。

動物モデルでは免荷・外固定ができず、また、ミニ豚の関節の解剖学的サイズの限界から、臨床上見られるような欠損を作成し、本品を応用した動物試験

を実施することは技術的な限界がありました。よって、技術的に安定して実施できる範囲を検討したうえで、今回提示した条件での非臨床試験を実施いたしました次第です。試験結果からは、一定以上の大きさの半月板欠損が本試験物によって補填、再生される結果が得られており、本結果からヒトの半月板欠損への効果を推定することは可能と考えておりますが、ご指摘通り、人の臨床例では想定しにくい欠損形状となっております。よって、ご指摘の点を踏まえ、ミニ豚での欠損形状並びに試験成績と、臨床における半月板欠損の形状が多岐にわたることも鑑みまして、本登録適格基準を「関節鏡検査にて、半月板縫合術のみでは治療不能な半月板部分を切除した後、10mm²以上の半月板欠損を有する患者（ただし、広範な欠損で、本試験物の残存半月板への縫着部位が、本試験物の全周の50%未満になると想定されるものを除く）」とさせていただきます。

3. 補填材が関節内で遊離した場合はどのように処置、ないし対応するのか。

【回答】

補填材が関節内に遊離体となった場合、屈伸時のひっかかり症状や関節炎が予想されます。画像検査等の結果も合わせて検討し、遊離体の症状と考えられる場合には、関節鏡下遊離体摘出術を施行することで対処いたします。

4. 半月板再生であり、経過観察期間が28週でなく、少なくとも1年は観察すべきではないか。

【回答】

コラーゲン半月板補填材は徐々に吸収・分解される生体材料であり、ミニブタの試験においても術後3カ月においてコラーゲン半月板補填材の吸収が病理組織学的に認められております。ミニブタにおける術後3カ月の所見から、術後6カ月以内にコラーゲン半月板補填材は完全に吸収されるものと推測されません。

このような観点から、28週の経過を見ることで安全性の確認及び有効性の推察は可能であると考えます。

なお、24週でMRI及び関節鏡検査を施行しますが、その後も臨床症状や画像検査でのフォローアップに努める方針でございます。