

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金	先進医療技術審査部会				総評	先進医療会議		その他 (事務的対応等)
							審査担当構成員					事前評価	総評	
							主担当	副担当	副担当	技術委員				
078	周術期hANP投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制	非小細胞肺癌完全切除手術予定症例	・ハンブ注射用1000(第一三共株式会社)	12万3千円 (12万1千円は研究費負担、残りは患者負担)	159万1千円	68万8千円	藤原	佐藤	柴田	—	条件付き 適	福井 次矢	適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B078）

評価委員 主担当：藤原_____
副担当：柴田____ 副担当：佐藤____ 技術委員：一____

先進医療の名称	周術期hANP投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>過去5年以内に他の癌腫に対する手術、化学療法、放射線照射の治療歴がなく、5年間無再発で、完全切除手術予定の非小細胞肺癌を適応として登録し、「A群：hANP使用群」と「B群：手術単独群」に1:1でランダムに割り付け、A群には手術2時間前から72時間hANPを持続静脈内投与し、完全切除後の癌再発抑制としてのhANPの有用性を非盲検ランダム化比較試験で評価する。</p> <p>主要評価項目は完全切除術後2年無再発生存期間、副次評価項目は「有効性評価項目」として、術後5年無再発生存期間、全生存期間、治療完遂割合、「安全性評価項目」として術後合併症発生率（有害事象）を評価し、試験期間は告示日から2022年5月31日まで（被験者登録は2017年5月31日まで）、予定症例数は500例（A群・B群各250例）である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：藤原_____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 完全切除例での再発を追うデザインであるが、完全切除後で画像上明らかな計測可能病変のない患者において、計測可能病変を測定することが前提であるRECIST規準を用いるとプロトコールに規定されており、臨床腫瘍学の専門性に不安を感じる が、適正に修正すれば承認は可。</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

当初、説明文書やプロトコルに申請書との不整合が見られたが、適切に修正されました。hANP 投与群に割り付けられると 1691 円の患者負担がありますが、許容できるものと判断いたします。研究費を（hANP 製造企業である）製薬企業から受けていますが、適切に管理されていると考えますし、説明文書でも説明されています。健康被害に対する対応、患者相談の体制も適切と考えます。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

本申請には以下に挙げるような問題点がある。

申請時に提出された研究実施計画書では、主要評価項目である無再発生存期間の評価方法が実施可能な規定になっておらず、科学的にも適切でない。具体的には、

- ・ 研究実施計画書内の複数箇所で異なる・相互に矛盾する規定が設けられている、
- ・ 無再発生存期間を評価する試験であるにもかかわらず RECIST 規準を用いるという規定がなされている、
- ・ 被験者の割り付けの情報を知り得ない独立した評価者によるエンドポイントの評価がなされると謳われているがその具体的手順が定められていない、
- ・ 医薬品戦略相談で PMDA から指摘され相談者（本申請の臨床試験の研究統括事務局）も合意している評価方法とは異なる方法が用いられている、

などの問題がある。すなわち、申請書類は形式的には体裁が整っているものの、そ

の内容に関しては試験を開始できる状況になっていない。

また、今回の臨床試験計画の根拠となる先行研究に関して、UMIN-CTR に登録された研究計画、2012年に学会発表された情報、2015年に公表された論文との間でいくつかの乖離があり、その理由を確認する必要がある（解析対象者数の差や、24ヶ月以上追跡されていた被験者数が2012年の学会発表時の数よりも update されているはずの2015年の論文で減っているという本来生じ得ないはずの状況が生じていること、理由、など）。

さらに、本評価表をまとめる前に不明点を問い合わせたが、問い合わせている事項に対し回答が提示されていない箇所がある（例えば、前段落で指摘した内容に関連し、先行研究において「全登録例は手術+ANP 群、手術単独群、それぞれ何名であったのか、そこからどのような理由で解析対象から除外されたのか（略）を各群毎に明記すること」、先行研究において「研究実施計画書にどのような条件で解析対象集団が定められているのかを明示すること」などを指摘しているが、提示された回答ではこれらが無視されている）。

問題の一部は、事前の照会に対する回答によって解決しているが、未解決のものも残っている。ただし、これらの問題が解消すれば「適」としても差し支えないと考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

[1] 主要評価項目の評価方法として、医薬品戦略相談時に術後2年及び5年のみではない頻回の検査を実施すべきこと、実施された全検査画像に対して独立画像判定委員による評価が必要であること、との指摘をPMDAから受けている。これに対し、腹部CTは6ヶ月毎、頭部MRI、骨シンチグラフィ又はPET検査は1年毎に実施すること、全検査画像は独立画像判定委員が判定する旨の回答がなされているが、今回の申請時の研究実施計画書、事前の照会事項を踏まえた研究実施計画書の改訂案、いずれにおいてもこのPMDAに対する回答に整合した内容となっていない。この点について、医薬品戦略相談時の合意に沿った形の規定とするか、医薬品戦略相談時の合意と異なる方針を採ることになった理由ならびにその妥当性について説明すること。

[2] 今回実施する臨床試験がPOC取得を目的としたものであることは理解するが、申請者自身が研究実施計画書に記しているように「更なるlate-phaseの臨床試験に進むことが適切であるかどうかを判断すること（研究実施計画書 p30）」も副次的な目的に含まれている。事前の照会事項を踏まえた改訂案として「感度解析としてPPSに基づく解析およびITTに基づく解析を実施する」旨を研究実施計画書に追記すると説明されているが、これでは不十分であり、研究実施計画書に「感度解析

として PPS に基づく解析および、更なる late-phase の臨床試験に進むことが適切であるかどうかを判断する際に参照する情報を得るためにランダム化された全例における解析を実施する」と明示するべきである。

[3] 「薬事承認申請までのロードマップ」の「治験」の部分に「非小細胞肺癌完全切除例に対する術後 hANP 投与に関する多施設共同無作為化比較試験」と記されているが、術前から hANP 投与を行うものである以上「完全切除例に対する」という対象の規定は不適切である。術前に・hANP 投与前に得られている情報に基づき対象を規定する書きぶりに修正すること（今回行う臨床試験が POC 確立を目的としたものであったとしても、引き続いて行われる治験は POC 確立を目的としたものではないため、記載の修正が必要である）。

[4] 臨床的増悪の取り扱いに関する、事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[3]⑥の回答は、こちらからの指摘に答えたものになっていないため、再回答すること。

[5] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[4]①の回答は、こちらからの指摘「全登録例は手術+ANP 群、手術単独群、それぞれ何名であったのか、そこからどのような理由で解析対象から除外されたのか（例えば良性腫瘍であった、完全切除で無かった、等）を各群毎に明記すること」に答えたものになっていないため、再回答すること。

[6] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[4]④の回答は、こちらからの指摘「対象者数の違いが何によって生じているのか明らかにすると共に、研究実施計画書にどのような条件で解析対象集団が定められているのかを明示すること。」に答えたものになっていないため、再回答すること。

[7] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[5]②の回答では、「主要評価項目である 2 年後の再発については」云々と記されているが、医薬品戦略相談時に PMDA から指摘されているように、本臨床試験で評価しようとしていることは 2 年時点での再発の有無ではなく、2 年追跡での無再発生存期間であるはずであり、そうであれば、その間の検査間隔等に群間で偏りが生じないかという懸念に対してどのような対応を取るのかについて事前に検討しておく必要がある。この点についての説明を加え、再回答すること。

[8] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[12]①の回答について、被験者登録番号対応表の情報流出対策は規定されているが、本試験は長期にわたり経過観察を行うものであるため対応表の紛失を避けるための規定を設けておく方が良い。対応表の紛失を避けるための手立て及び各医療機関で誰が管理するのかについて追記すること。

[9] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[4]①で「不完全フォローアップ 8 例」とあるが、これらの群別の内訳を示すと共に、具体的な理由を各々記すこと。また、無再発生存期間の解析にあたって、これら 8 例を打ち切りとして解析に含めなかった理由についても説明すること。

[10] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[6]②について、「良性腫瘍 15% 程度、完全切除に至らない症例 5%程度、その他中止を数%」との内訳も研究実施計画書に追記すること。本試験の結果を提示する際には、全登録例が何例であり、上記の理由(必要があればその他の理由)の各々による解析対象からの除外症例が各群毎に何例ずつあるのかを示すこと。

[11] 登録された被験者のうち、FASに含まれない方についても副次的に行う解析に含まれるよう改訂されている点について。OSに関しては問題ないものの、RFSの解析を行う際のデータの解析上の取り扱い方(一例としては手術日でイベントと見なす、など)を事前に定めておく必要がある。これを研究実施計画書に盛り込むこと。

[12] 今回の臨床試験計画の根拠となる先行研究に関して、2012 年に学会発表された情報、2015 年に公表された論文との間で、24 ヶ月以上追跡されていた被験者数が各群とも異なり論文の方で少なくなっている。ひとつの理由は、学会発表と比して論文での解析対象者数が減っていることであるが、2012 年の学会発表時の数よりも情報が update されているはずの 2015 年の論文で解析対象者数の減少以上に 24 ヶ月以上追跡されていた被験者数が減っていることは不自然であるとも考えられることから、そのような状況が生じた理由を説明すること(考えられる可能性としては、データの取り扱いに不整合・間違いがある、学会発表か論文のいずれか一方で「打ち切り」の扱いに間違いがある、などが挙げられるが、実際には何が原因であるのか具体的に説明すること)。

なお、2015/4/20 の回答書で「他の疾患の為、フォローが完全にできていない症例(心不全で入院中、肺炎で入院中、他疾患で手術の為、他施設でフォロー中等)、他の癌腫(胃癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、頭頸部癌、舌癌も居りました)が見つかり、明らかに肺癌とは組織が異なると示されたが、加療中など」が理由として挙げられているが、2012 年学会発表時点ではそれらが無く 24 ヶ月まで追跡されていた被験者が、2015 年公表論文時点では 24 ヶ月よりも前に上記事象を起こして 24 ヶ月よりも短い期間しか追跡されていないという扱いになることは考えがたい。改めて理由を確認すること。更に、これらのフォローが完全にできていない症例の群別の内訳、並びに、解析上どのように扱ったのかについて、学会発表、論文それぞれの扱いが対比できるように説明すること。

[13] 研究実施計画書の改訂内容を、申請書の各様式に反映し、両者の記載に不整合が無いことを確認すること。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	500例（A・B群各250例）	予定試験期間	総試験期間：告示日から2022年5月31日まで	
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>生物統計家・データ管理専門家のアドバイスのもと、生物統計学的に適正なデザイン・適切なデータ管理がなされる計画とすること。たとえば、再発時期の解釈が施設、担当医師によってまちまちになることが懸念されるため、再発の定義や評価（とくに第三者評価）の方法については詳細に決めて頂きたい。また、術後補助化学療法の内容に関する情報もしっかりCRFで担保しておくこと、等。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p> <p>ロードマップをみると、パートナー企業（本プロトコルについては研究の資金源はパートナー企業であるが、企業主導の治験ではない）がランダム化比較試験を治験として実施後、承認申請に至るので、今回強くは求めないが、PMDAの薬事戦略相談においても用量については、複数の設定をすることも含みのあるアドバイスを受けており薬事承認の鬼門になる可能性を危惧する。</p>				

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制

2015年3月23日

所属：大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学

氏名：奥村 明之進

1. 費用負担について

同意説明文書には「この臨床研究は、通常の治療と同じように健康保険の範囲内で行いますので、あなたには自己負担分をお支払い頂くこととなります。この試験で使用する hANP については研究で負担しますので、患者さんへの負担はありません。また、この研究として独自に実施する外注測定項目の検査については、この研究の資金より支払われ、患者さんへの負担はありません。」

(p. 9) とあり、プロトコルでも同様です（「本研究は先進医療 B として実施するため、試験薬以外の診療に係る費用は通常の保険の範囲内である。また、試験薬（カルペリチド）は塩野義製薬株式会社から提供される為、被験者への負担は求めない。」(p. 35)）。

一方、先進 B の申請書では、「うち、先進医療にかかる費用は 123,000 円である。先進医療にかかる費用のうち、121,309 円は研究費から負担する。そのため、患者負担は 1,691 円である。」とあります (p. 15、この金額は、看護師の人件費と推測されます (p. 22))。上記説明文書では、この費用負担があるようには読めませんので、負担が発生するのであれば追記が必要と考えます。

また、この費用負担はコントロール群 (B 群) に割り当てられた場合にも発生するのでしょうか。併せてご教示ください。

【回答】

適切なお指摘ありがとうございます。ご指摘いただきました点を同意説明文書およびプロトコルに追記させていただきました。また、B 群に割り当てられた場合、患者負担は発生いたしません。以上を、指摘事項に対する回答とさせていただきます。よろしく願い申し上げます。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制

2015 年 4 月 20 日

所属：大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学

氏名：奥村 明之進

主要評価項目の評価方法が適切に定められていないなど、提出された臨床研究実施計画書には問題がある。以下に主な問題点を提示するので適宜改訂されたい。なお、回答内容・研究実施計画書の改訂内容に関しては、主要評価項目の評価を独立に行う判定担当者、データ管理専門家、生物統計専門家、及び回答・改訂案を作成する方とは別の本臨床試験に参加する予定の医師、に確認を取り、当該内容で多施設共同臨床試験が混乱無く実施可能か否か評価した上で回答を提出すること。

[1]解析について

- ①PMDA からはランダム化された全例での解析を実施するよう求められている。本試験の主たる目的として「更なる late-phase の臨床試験に進むことが適切であるかどうかを判断すること（研究実施計画書 p30）」が含まれているので、ランダム化された全例での解析を実施すること、この情報は単なる感度分析では無く次相への go/no go 判断の際に参照するものとして実施する旨、明記すること。
- ②研究実施計画書 p30 12.3 統計解析の項で提示されている解析については、副次評価項目についても解析対象集団を明記すること。
- ③術後補助療法の使用状況、後治療の状況が群間で偏りが無いか検討する旨、12.3 統計解析計画の中に明記すること。

【回答】

前提といたしまして、本成分は今後異なる剤型で開発を行う予定であり、本剤形による適応拡大の予定はありません。本試験は本成分の肺がんの転移抑制についての proof of concept (POC)取得を目的とし、本試験結果は異なる剤型開発の参考データとなる予定です。本件については異なる剤型の開発予定企業とも協議し、了承を得ております。

- ① PMDA の意見は承知していますが、相談の場でも当方としては POC 取得のための試験と位置付けているため、主たる解析対象集団は FAS で行う旨を

主張しております。そのため、計画書への go/no go の判断も明記いたしません。

- ② FAS を主たる解析対象集団としており、副次評価については主として FAS を対象として解析を実施することを考えております。その旨、わかりやすく記載いたします。
- ③術後補助療法の使用状況、後治療の状況を群毎で要約する旨を記載いたします。

[2] 「薬事承認申請までのロードマップ」の「治験」の部分に「非小細胞肺癌完全切除例に対する周術期 hANP 投与に関する多施設共同無作為化比較試験」と記されているが、術前から hANP 投与を行うものである以上「完全切除例に対する」という（手術が終わらなければ判らない情報に基づく）対象の規定は不適切である（これは、PMDA との相談時に PMDA がランダム化した全ての患者による解析が必要だと指摘していることと、本質的には同じ問題である）。術前に・hANP 投与前に得られている情報に基づき対象を規定する書きぶりに修正すること。

【回答】

本試験は本成分の完全切除例に対する有効性の POC 確立が目的であるため、現在の表記が適切であると考えております。

[3] 主要評価項目の評価方法について

- ①研究実施計画書（以下、特に断らない限りページ番号は研究実施計画書のものである）p24 8. 5. 1 再発抑制効果の判定定義には「再発抑制効果（Relapse free rate）の判定は、登録症例の治療の割付結果、臨床所見等を一切知らされていない独立した判定担当者が、Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST criteria1. 1)に従い、以下の時期に実施する。」「効果判定の時期 肺癌術後 6 ヶ月ごと、5 年間行う。」とある。手術で腫瘍を切除した患者に対して RECIST を用いることが妥当と考える理由及び RECIST の使い方・その手順を「具体的」に書き下すべきである。あるいは RECIST を用いることが不適切であるのであれば適切に研究実施計画書全体を修正すること。
- ②p24 8. 5. 1 再発抑制効果の判定定義によると、肺癌術後 6 ヶ月ごと、5 年間の独立な判定者による評価が行われることになっているが、これが現在の研究実施計画書の書きぶりで実施可能であるとは考えがたい。各被験者の 6 ヶ月毎の情報がどのような手順で情報をマスクされ、評価者に送られ、評価されるのか、その具体的な手順を明記するべきである。その際、担当医の判断と独立な評価者の判断に乖離が生じた場合の、具体的な対処方法（データの扱

い、以降の被験者の追跡方法等) を定めること。

- ③p24 8. 5. 1 再発抑制効果の判定定義によると、肺癌術後 6 ヶ月ごと、5 年間の独立な判定者による評価が行われることになっているが、p25 8. 7 では「解析に供する再発判定は中央判定員会で実施する」とされており、こちらに提出する画像は術後 6 ヶ月、2 年、5 年、再発時のものとされている。これらは別の委員会で別々に解析されるものなのか？ そうであればそれぞれのエンドポイントに用いるものであるのか説明すること。
- ④p24 8. 5. 1 再発抑制効果の判定定義、p25 8. 7 画像の中央判定について、PMDA からの盲検に関する指摘、検査回数に関する指摘、及び、相談時点での申請者の回答を議事録で確認すると、8. 7 の規定ではなく 8. 5. 1 に規定されている判定方法を PMDA が求めており申請者としてもそれを採用することにしように読める。にもかかわらず、申請者としては PMDA の指摘には対応せず 8. 7 の規定を主たるものとするにしようとしたのか。申請者の見解を示されたい。またその場合には PMDA の指摘を受け入れないことを妥当と判断した理由を明記すること。
- ⑤p24 8. 5. 1 再発抑制効果の判定定義に出てくる「判定担当者」を定義すべきである。p25 8. 7 の「中央判定委員会」や、p40 20. 6 画像判定委員会の委員を指すのであれば、名称を統一すべきであるし、また、20. 6 で定められている業務は「転移の有無」の判定となっており、8. 5. 1 で求められる役割と必ずしも一致しないはずである。
- ⑥p27 再発のイベントの中に、臨床的増悪を含めている。また、生検病理診断による再発の確定診断が下されるケースもある。これについては現在の研究実施計画書の規定では、患者を診察している医師以外の独立した委員による中央判定は困難であることが予想される。この点については、やむを得ないものとして割り切りこのような規定にしたのか。もしそうであれば、本臨床試験については PMDA との相談時に群間のバイアスについて慎重な議論がなされていたのであるから、独立した委員による中央判定が困難であることとそれによって生じる問題が本研究の結果に影響を与える可能性・それに対する対処法について試験デザイン設定根拠の一部として明記すべきである。
- ⑦p27 「再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする」とあるが、8. 5. 1 節で定める判定者（ないしは、中央判定委員会、画像判定委員会）に提出された画像が「画像上疑い」であった場合にはどのような手順

をとるのか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下の通り対応いたします。また画像判定の手順については「画像判定委員会手順書」をご参照ください。

- ① 「Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST criteria1.1) に従い」の文言を削除致します。
- ② 「再発抑制効果 (Relapse free rate) の判定は、各施設における画像及びその他臨床所見による判定と、画像判定委員会による画像判定にて行う。両者の判定が異なる場合、画像については画像判定委員会、それ以外の所見による再発判定の場合は施設評価を優先する。」に文言を修正いたします。また、臨床所見による再発判定の情報が確認できるよう、調査項目に「再発判定理由 (画像所見、腫瘍マーカー、細胞診、その他)」の解答欄を設けます。
- ③ 「画像判定委員会では術後 2 年、5 年及び再発判定時、各施設では肺癌術後 6 ヶ月ごとの 5 年間行う。」に文言を修正いたします。また、判定に供される画像はスクリーニング時、術後 6 ヶ月、2 年、5 年、再発時ですが、スクリーニング、術後 6 ヶ月をベースラインとし、2 年、5 年、再発時を再発判定ポイントといたします。
- ④ 8.7.の 1 文目を「画像判定の客観性を担保するため、評価項目に用いる時点の画像評価を中央判定委員会を実施する。」に修正いたします。
- ⑤ 文中の画像の判定者の表現を「画像評価委員会」に統一いたしました。また、20.6.の画像評価委員会の業務を「画像の中央判定により再発・転移の有無を判定する。」に修正いたします。
- ⑥ ②のご指摘に対する修正により、臨床的増悪も評価に含めるように修正いたしました。
- ⑦ 中央判定と施設との評価が異なった場合には疑義照会を行い、必要であれば画像の再提出を依頼する手順となっております。

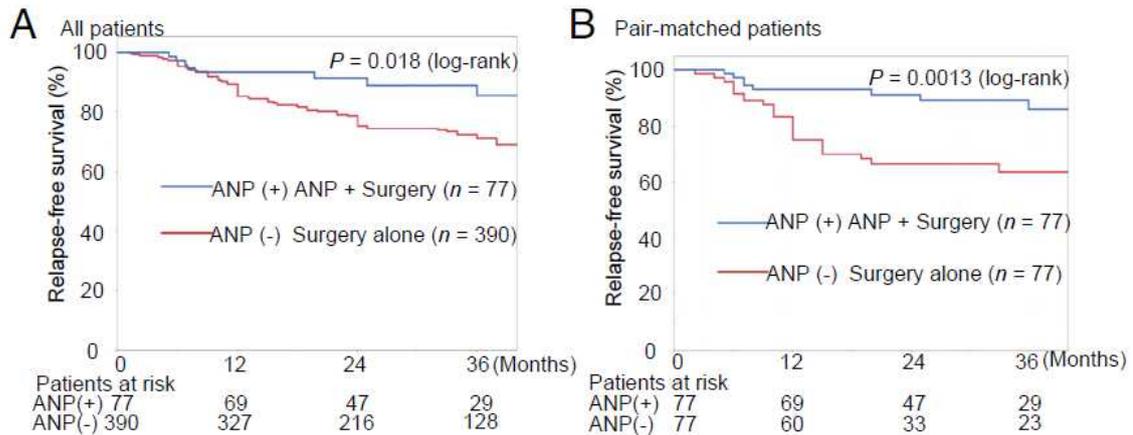
[4] 研究実施計画書 p4 に掲載されている先行して実施された非ランダム化研究について

- ① UMIN-CTR の登録を見ると、目標参加者数は 1000 名となっている。しかし、2012 年の日本癌治療学会学術集会での発表データは全症例解析で合計 501 名しか含まれていない。全登録例は手術+ANP 群、手術単独群、それぞれ何名であったのか、そこからどのような理由で解析対象から除外されたのか (例えば良性腫瘍であった、完全切除で無かった、等) を各群毎に明記すること。また、全登録例が 1000 名に至っていない場合、なぜ途中で結果が公表されたのか、説明の上、その事実を明記すること。

- ②提示されている Kaplan-Meier プロットには手術+ANP 群として 74 名のデータが含まれているが、約 20 ヶ月時点で起きているイベントによるグラフの変化量から読み取るに、この時点でそれなりの数の打ち切り例が生じていることが伺われる。適当な時間間隔毎に、各群の at risk の人数を明記すること。
- ③申請書に添付されている論文① (Nojiri et al, Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells) の Fig. 1 にもこの図と同様のグラフが提示されている。両者は同じ研究の異なる時点のグラフであると理解して良いか？
- ④論文①の Fig1 では手術+ANP 群で 77 名、手術単独群で 390 名が対象になっているが、研究実施計画書 p4 ではそれぞれ 74 名と 427 名になっている（「薬事承認申請までのロードマップ」では論文①の合計数と一致する 467 名になっている）。この対象者数の違いが何によって生じているのか明らかにすると共に、研究実施計画書にどのような条件で解析対象集団が定められているのかを明示すること。
- ⑤研究実施計画書 p4 のグラフ、論文①の Fig1 とも、死亡はイベントに含めているのか、含めていないのであればどのように扱ったのか。研究実施計画書 p4 にはそれを明記すること。

【回答】

- ① 2012 年時点では 1000 例の登録のうち、2 年のフォローアップが終了している 501 例について中間評価を実施した結果を公表したものです。途中で解析を行った理由としては、当該研究の進捗遅延により、こちらの臨床試験の計画を立てるため、連続例 501 例を用いて中途解析を行いました。なお、本研究実施計画書の掲載データについては、本計画書作成時に当該論文が公表前であったため、別 Fig を使用しておりました。現時点で公表済みとなりましたので、2015 年 3 月 16 日付け電子版「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」の掲載論文（添付論文①）の画像に差し替えさせていただきます。



Materials and Methods 欄に記載の通り、連続 552 症例の肺癌手術のうち、上皮内癌（早期癌）54 症例と縮小手術 23 症例を除外し、不完全フォローアップに終わった 8 症例を除いた最終、467 症例について解析した結果です。

- ② 上記のごとく、本研究実施計画書掲載データについて「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」の掲載論文（添付論文①）の画像に差し替えさせていただきました。
- ③ 上記のごとく、本研究実施計画書掲載データについて「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」の掲載論文（添付論文①）の画像に差し替えさせていただきました。
- ④ 上記のごとく、本研究実施計画書掲載データについて「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」の掲載論文（添付論文①）の画像に差し替えさせていただきました。
- ⑤ 上記のごとく、本研究実施計画書掲載データについて「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」の掲載論文（添付論文①）の画像に差し替えさせていただきました。術後 2 年無再発生存率のグラフであり、死亡はイベントに含まれております。

[5] 患者のフォローアップについて

①p11 に本臨床試験は盲検化をしないことから、画像診断による評価を独立・盲検化された評価者による評価で客観性を担保することが述べられている。一方で、手術単独群では担当医による診察、検査が手術+ANP 群よりも密になることでバイアスが生じる可能性もある。この点についてバイアスを小さくするためにどのような取り組みがなされているのか、また、結果としてバイアスが生じた可能性の有無を検討するためにどのような分析をする予定であるのかを明示すること。

②p14 6.2.3 に「被験者の試験参加を中止」する条件が挙げられている。PMDA との相談記録によるとランダム化された全登録例における解析を行うことに

なるが、それを行うことを前提とした上でこれらの条件を満たした被験者に対する追跡調査は不要という判断をされていると理解して良いか？ 言い替えると、これらの条件で「試験参加を中止」とした被験者の解析上の扱いは既に検討済みであるのか？ 検討済みであれば、解析時の取り扱いについて解析の章に記載すること。

- ③[中止・逸脱]「その他、分担医師が試験参加の中止が必要と判断した」ために参加中止となった場合には、その理由の詳細を記録しておく必要がある。

【回答】

- ① 主要評価項目である 2 年後の再発については、中央判定で実施するため、客観的な評価が可能と考えております。術後治療は診療ガイドラインに則り実施することとしております。両群に差異なく実施するよう、研究者間で徹底致します。また、主要評価項目の結果は、群間での術後補助療法の使用状況や後治療の状況の違い、副次評価項目の結果とともに、起こりうるバイアスの可能性を吟味しながら、慎重に解釈いたします。
- ② [1]解析について①で回答しましたように、本試験は hANP の投与によりどの程度まで再発を抑制できるかを検討するために実施する最初のランダム化比較対照試験であり、POC 試験として位置付けています。そのため、主たる解析対象集団は ITT にできる限り近づけた FAS としております。割り付け後に試験参加中止となる症例の多くは、完全切除できなかった症例あるいは未施行となった症例であり、これは現在、解析対象集団として定義している FAS には含まれません。転居などによる追跡不能については、被験者の住所を最新のものに保つように、できるだけ追跡不能となることがないように最善をつくします。ITT を対象とした解析は感度解析の一部として実施いたしますが、そのため試験参加中止となった症例についてはその後の 2 年時と 5 年時で死亡の有無のみ調査する予定です。試験実施計画書に明記いたします。
- ③ 調査項目「中止理由」記載欄で調査予定です。また、中止の判断者を「責任・分担医師」に修正いたします。

[6]目標症例数の設定根拠

- ①「先行して実施した前向き臨床研究」には reference をつけること。
- ②良性腫瘍であることが判明する被験者の割合、完全切除に至らない被験者の割合をそれぞれどの程度と見込んでいるのか明らかにすること。

【回答】

①新しく文献 8)として、以下の文献を加えさせていただきます。

Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Otani K, Kishimoto I, Shintani Y, Inoue M, Kimura T, Sawabata N, Minami M, Nakagiri T, Funaki S, Takeuchi Y, Maeda H, Kidoya H, Kiyonari H, Shioi G, Arai Y, Hasegawa T, Takakura N, Hori M, Ohno Y, Miyazato M, Mochizuki N, Okumura M, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:4086-91.

② 良性腫瘍 15%程度、完全切除に至らない症例 5%程度、その他中止を数%とし、計 20%強としております（プロトコル記載では 20%弱としておりましたので 20%強に改めさせていただきます）。

[7]有害事象報告について

p17 有害事象の緊急報告に関する 7.5 の 1)の条件には、手術+ANP 群の周術期合併症も含まれるべきと考える。p15 7.3「但し、原疾患の増悪、手術手技、原疾患への標準治療（略）に起因すると判断されたものは、報告の対象外とする」との規定を修正すること。

【回答】

周術期の合併症についても報告対象とし、「但し、原疾患の増悪、手術手技、原疾患への標準治療（略）に起因すると判断されたものは、報告の対象外とする」の記載を削除いたします。

[8] 研究実施計画書改訂の方法について

p35 15. 1. 試験実施計画書の改訂 改訂にあたっては、プロトコル作成委員会との協議に留まらず、データセンター責任者並びに生物統計専門家との協議を行うよう定めるべきである。

【回答】

「プロトコル作成委員会、統計解析責任者、データマネジメント責任者及びその他改定箇所に関連する担当者との協議のうえ、」に記載を修正いたします。

[9] PMDA からの指摘にもあるが後治療の実施が本臨床試験の結果に与える影響を何らかの形で考察できるようにしておくべきである。まず、本臨床試験に参加しても、術後補助療法の対象になる患者に関しては、手術単独群であっても手術+ANP 群であっても同じように日常診療で選択されている術後補助療法を行うことが前提であることを研究実施計画書に明示するべきである（研究実施計画書別紙 6 の扱いをより明確にする必要がある）。後治療の選択についても同様。その上で、研究実施計画書に、術後補助療法の選択の指針と術後補助療法・後治療のデータの記録方法について定めるべきである。

【回答】

6.4.後治療に「後治療については、原則肺癌診療ガイドライン（2013.7.9 更新）に沿って行い、化学療法等の併用を妨げない（別紙 6. 術後補助化学療法（肺癌診療ガイドラインより引用）参照）。」と記載しており、調査項目としても「術後補助化学療法」として収集対象としております。

[10]PMDA からは「血行動態を慎重に観察することが必要」とされているのであるから、p12 6. 1. 1 に最低限観察すべき事項を規定すべきでは無いか。

【回答】

血行動態の指標として、ANP による変動因子である血圧低下を用いる予定で
す。先行研究での経験では、通常診療内のバイタルチェックによる確認で血圧
低下には十分対処できたことから、通常診療範囲内のバイタルチェック（血圧、
脈拍）で被験者の安全を担保できると考えております。そのため、本研究計画
では特段の規定は設けず、異常があった場合には有害事象として報告する手順
にしております。また、血圧低下発生時の対応については研究計画書に記載し
ておりますが、研究者内でも十分周知いたします。

[11]PMDA からは総括責任医師等（研究総括責任者のことか？）と所属施設が同
一である専門家が画像判定を実施することについて、評価の客観性を確保す
るため「外部施設の専門家を含めた複数名で判定することを強く勧める」と
の指摘がなされている。現時点での規定では同施設の 3 名が画像判定委員
会を構成しているが（p40）、これについて、PMDA からの指摘を踏まえてどの
ような検討を行い現在の規定に至ったのか、説明されたい。

【回答】

本試験の画像評価委員会は大阪大学の放射線科に依頼しております。PMDA の
ご指摘を受け改めて検討しましたが、放射線科の医師は本研究の立案・計画は
関与しておらず、研究からの独立性は保たれていると判断しました。また、現
在指名中の委員は、肺がんの画像評価に習熟し、かつ、臨床試験の経験も豊富
であるため、判定委員として適格であると考えます。委員を同施設の者とし
ることで、独立した複数名の委員による画像判定が迅速かつ確実に実施できると
いう実務上の利点もあり、現在の規定とさせて頂きました。

[12]その他、研究実施計画書の記載整備

①p15 13. 個人情報保護の方法 症例登録番号の管理方法を明示すること（本試
験では EDC システム内で対応するのであれば特段の規定は不要であるが、各
医療機関側で対応表を管理するのであれば、対応表の紛失を防ぐための規定
を設ける必要がある）。

②p16 7.4 の「hANP の副作用及び手術合併症」との部分の記載と、同セクション3)の記載「周術期合併症」との記載は、いずれかに表記を統一する方が良い。

③p18 「総括責任医師」 → 「研究総括責任医師」

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下の通り対応いたします。

① 被験者登録番号対応表の保管方法について、以下の通り追記致します。

「なお、作成した連結表は、情報の流出防止のため、管理担当者や施設による保管、standalone の PC 上での管理を行う等、各施設の個人情報管理の規定に従い厳重に管理する。」

② 「hANP による副作用及び手術周術期合併症」に修正いたします。

③ 「研究総括責任医師」に修正いたします。

[13] その他、EDC 画面の記載整備

① [JANP study] PMDA からはランダム化前に予定切除術式を決定すること、と指摘を受けているが、登録時の入力項目にこれが含まれていない。要追加。

② [観察期間(6ヶ月毎)][観察期間(1年毎)]

前者は、6ヶ月、1年6ヶ月、2年6ヶ月、3年6ヶ月、4年6ヶ月の情報を記載するようになっており、後者は1年、2年、3年、4年、5年の情報を記載するようになっている。再発の記録欄が両者で異なっているが、これらは統一しなくて良いのか？ また画像上の再発とその他の臨床増悪等の区別がつかないがそれでも良いのか？（中央判定との乖離を分析する際やデータ管理上、混乱が生じないか）。

③ [中止・逸脱] 「その他、分担医師が試験参加の中止が必要と判断した」ために参加中止となった場合には、その理由の詳細を記録しておく必要がある。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下の通り対応いたします。

① 「同意取得／スクリーニング時及びベースライン検査」の原疾患情報に「予定する切除術式」記載欄を追加いたします。

② 両記載が一致するよう修正いたします。

③ 調査項目「中止理由」記載欄で調査予定です。

先進医療審査の指摘事項（藤原構成員）に対する回答

先進医療技術名：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制

2015 年 4 月 20 日

所属：大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学

氏名：奥村 明之進

1. 本研究の科学的根拠の判断のため、第 50 回日本癌治療学会（2012 年 10 月）の発表原稿をご提示下さい。提示できない場合はその理由を述べて下さい。

【回答】

ご依頼の資料に関しまして、発表時のポスター（添付資料 1）を提出させていただきます。

2. 投稿中であっても結構ですので、1. の発表データに関連する論文をご提示下さい。2 年以上前のご発表の際には反響も大きかったので、論文投稿されているかと思えます。

【回答】

ご指摘に関する論文（添付資料 2）を提出させていただきます。

3. もし調べていれば、申請者が参考論文としている臨床研究（J Thorac Cardiovasc Surg 143:488-94, 2012; Eur J Cardio-Thoracic Surg 41: 1330-1334, 2012）における患者の予後調査データをご提示下さい。

【回答】

ご指摘の両論文の予後調査データに関しましては、上記の論文（添付資料 2）にすべて含まれておりますので、こちらをご照覧いただきましたら幸甚です。

先進医療審査の指摘事項（藤原構成員その2）に対する回答

先進医療技術名：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制

2015年4月22日

所属：大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学

氏名：奥村 明之進

1. 生物統計学的に適正なデザインとすること。たとえば、IB と II 期以上では、術後の抗がん剤治療が前者は UFT、後者はプラチナベースの治療で全く異なることから、病期に関する層別因子は IA, IB, II 以上とすべではないでしょうか？
2. また、術後補助化学療法の内容に関する情報もしっかり CRF で担保しておく必要があるように思います。

【回答】

1. ご指摘頂きありがとうございました。肺癌手術において、最も多い集団は IA 期であり、複雑なかでもできる限り単純な試験デザインを選択する観点から、必要最低限の因子と因子カテゴリーでの割り付けを行うこと考え、IA/IB 以上としておりました。ただ、ご指摘の通り、IA 期は術後補助化学療法なし、IB 期は術後 UFT、II 期以上では術後プラチナベースの抗癌剤投与となっておりますので、割付調整因子について、ご指摘の通り、IA/IB/II 期以上の三つに変更いたします。
2. 補助化学療法の内容については試験実施計画書「8. 調査項目とスケジュール 8.3.2) 治療情報 術後補助療法」に「実施有無、実施期間、治療詳細（シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、TS-1、その他（具体的薬剤名）、放射線治療（照射量）」の調査欄を設けております。

3. 再発の定義や評価（とくに第3者評価）の方法については、詳細に決めて下さい。再発時期の解釈が施設、担当医師によってまちまちになることが懸念されます。

【回答】

再発の定義や評価方法については、「画像評価手順書」に詳細を定めております。

先進医療審査の指摘事項（藤原構成員その3）に対する回答

先進医療技術名：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制

2015年4月20日

所属：大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学

氏名：奥村 明之進

1. 申請者らが資料として提出している PNAS 112:4086-4091, 2015 (March 31)の Fig 1 と 2012 年 10 月 26 日日本癌治療学会総会（横浜）で申請者らが発表したスライド 5 は、ANP 投与群と非投与群を後ろ向きに比較した研究であるが、PNAS では投与群 77 名、非投与群 390 名でフォローが開始され、24 ヶ月後には各 47, 216 名となっているのに、癌治療学会のデータでは、90 名、460 名からフォローが始まり、24 ヶ月後では、86 名と 391 名と記載されている。2012 年のデータの方が大きな数字であり、PNAS での発表の段階でデータを選んで解析したような疑念を持たせる。

【回答】

学会で発表させて頂いたデータに関しましては、全ての肺癌手術症例を解析しておりましたので、多い症例でした。

しかし、この時点で阪大も刀根山病院でも、野尻のデータに驚いており、信頼性を担保する意味で、野尻の関与を全て外して、阪大及び刀根山病院から独自にデータを、統計解析責任者である大阪大学大野ゆう子教授に送られたという経緯がございます。

この結果できたのが、PNAS 誌 Figure1 のデータになります。この figure 作成に当たり、除外項目をしっかりと設ける必要があると統計家の先生方が判断され、縮小手術症例や、完全切除できていない症例が除外され、統計解析に耐える症例が inclusion criteria を満たすとの判断がなされたようです。

この figure 作成に当たっては、阪大呼吸器外科井上匡美准教授、新谷康講師、刀根山病院呼吸器外科の前田元部長、竹内幸康医長が、全てのデータをチェックされました。

以上の経緯を経て、figure1 が作成されましたので、皆が納得して、Nature に当初投稿したという経緯です。

長くなりましたが、学会発表時は、野尻が全ての肺癌手術症例を解析したもの（あくまで発表時点までの症例ですが）であり、PNAS 論文のデータは、2 施設の臨床家計 4 名が、決められた inclusion criteria を満たすことをきちんとチェックした上で、統計解析者にデータ解析を依頼し、算出された結果、ということになります。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員その2）に対する回答

先進医療技術名：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制

2015年4月20日

所属：大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学

氏名：奥村 明之進

1. ANP が「術後補助療法」なら完全切除例に絞った解析でも良いが、ANP は術中から投与するので、対象を完全切除例に絞るのは治療法の効果が臨床的にどのくらいのインパクトをもつものかを調べるための解析としては、間違いだと思われる。また、解析対象が 90 例から 77 例になった理由は書かれているが、24 ヶ月時点での追跡症例数が減った理由については言及がない。この点については如何か。

【回答】

先生のご指摘、ごもつともだと思えます。ただ、ANP の作用機序について、我々の解析した結果について考えてみたいと思えます。(PNAS 論文をご参照頂ければ幸いです)

肺癌患者に対して完全切除しても、血中には多量の遊離癌細胞が放出されており、同時に手術に伴う強い炎症反応が惹起されます。

この遊離癌細胞は多くが 24 時間程度で細胞死を迎えますが、一部の残存した遊離癌細胞が、全身炎症によって血管で発現亢進した E-selectin 分子に接着しやすくなることにより、細胞死を迎える前に、一部の癌細胞が血管へ接着・浸潤してしまう、これが完全切除後の術後再発の一因となっている、と指摘されており、ANP はこの血管における E-selectin の発現を抑制することによって、血中遊離癌細胞が血管へ接着するのを防ぎ、結果として、癌転移を抑制する、というメカニズムであることから、不完全切除には何の効果も期待できず、完全切除を行い得た肺癌患者さんにおいて、臨床的に有用だと考えております。

また、解析対象が 77 例から 24 か月時点で追跡症例数が両群共に減っている最も大きな原因は、他の疾患の為、フォローが完全にできていない症例（心不全で入院中、肺炎で入院中、他疾患で手術の為、他施設でフォロー中等）、他の癌腫（胃癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、頭頸部癌、舌癌も居りました）が見つかり、明らかに肺癌とは組織が異なると示されたが、加療中など、です。

特に ANP 投与群は元々 BNP 値が高い心不全集団に投与されており、様々な併存症を有しております。よって、肺癌の術後再発が起きなくとも、他疾患に関するイベントが多く起こり、それに伴いフォローが十分でない症例が多く

ございました。ただ、本試験では、前向き研究の為、プロトコールに沿って、しっかり術後フォローを行う仕組みにしております。また、BNP 値が高い集団ばかりを相手とするわけではなく、肺癌患者のうち、ほとんどの症例が、本試験の対象となります。肺癌患者集団全体として、BNP 高値症例は決して多くありません。肺癌患者ほとんど全体の集団を相手とすることにより、フォロー率も自然と高くなると思いますが、それに加えて、本試験に入ることによって、さらに厳格にフォローを行う予定です。

以上の点について、ご理解頂けたら幸いです。ご質問頂きありがとうございました。

先進医療審査の指摘事項（藤原構成員その4）に対する回答

* 事務局にて問・回答とも一部改変：申請者・評価者・パートナー企業共に了解済

先進医療技術名：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制

2015 年 4 月 20 日

所属：大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学

氏名：奥村 明之進

1. ロードマップをみると、販売企業とは別の開発パートナー企業がランダム化比較試験を治験として実施後、承認申請に至る事を検討しているのですが、今回強くは求めないが、PMDA の薬事戦略相談においても用量については、複数の設定をすることもあると含みのあるアドバイスを受けており薬事承認の鬼門になる可能性を危惧します。

【回答】

パートナー企業は現在の剤型のまま承認申請を行うことはありません。よって、今回は ANP 製剤が真に術後癌の再発を抑制し得るかどうか、を示すもの、という位置づけであり、良い結果ならば、剤型を変更した上で、PK/PD を考慮しながら独自に最初から臨床試験を実施し、承認申請を行うのだと理解しております。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員その3）に対する回答

先進医療技術名：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制

2015年4月30日

所属：大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科

氏名：奥村 明之進

[1] 主要評価項目の評価方法として、医薬品戦略相談時に術後2年及び5年のみではない頻回の検査を実施すべきこと、実施された全検査画像に対して独立画像判定委員による評価が必要であること、との指摘をPMDAから受けている。これに対し、腹部CTは6ヶ月毎、頭部MRI、骨シンチグラフィ又はPET検査は1年毎に実施すること、全検査画像は独立画像判定委員が判定する旨の回答がなされているが、今回の申請時の試験研究実施計画書、事前の照会事項を踏まえた試験研究実施計画書の改訂案、いずれにおいてもこのPMDAに対する回答に整合した内容となっていない。この点について、医薬品戦略相談時の合意に沿った形の規定とするか、医薬品戦略相談時の合意と異なる方針を採ることになった理由ならびにその妥当性について説明すること。

【回答】

PMDAへの相談後、研究組織内で検討いたしました。骨シンチグラフィまたはPET検査の1年毎の実施は保険診療上困難な地域があり、先進医療の経費で補てんすることも予算上困難であること、中央判定委員会の負担に限界があること等を鑑み、現在の規定といたしました。中央判定で再発が疑われた症例では、遡って画像を提出させるなどの措置を講じております。

[2] 今回実施する臨床試験がPOC取得を目的としたものであることは理解しますが、申請者自身が研究実施計画書に記しているように「更なるlate-phaseの臨床試験に進むことが適切であるかどうかを判断すること（研究実施計画書p30）」も副次的な目的に含まれている。事前の照会事項を踏まえた改訂案として「感度解析としてPPSに基づく解析およびITTに基づく解析を実施する」旨を研究実施計画書に追記すると説明されているが、これでは不十分であり、研究実施計画書に「感度解析としてPPSに基づく解析および、更なるlate-phaseの臨床試験に進むことが適切であるかどうかを判断する際に参照する情報を得るためにランダム化された全例における解析を実施する」と明示すべきである。

【回答】

ご指摘のとおり、「感度解析としてPPSに基づく解析および、更なる

late-phase の臨床試験に進むことが適切であるかどうかを判断する際に参照する情報を得るためにランダム化された全例における解析を実施する」と記載しました。

[3] 「薬事承認申請までのロードマップ」の「治験」の部分に「非小細胞肺癌完全切除例に対する周術期 hANP 投与に関する多施設共同無作為化比較試験」と記されているが、術前から hANP 投与を行うものである以上「完全切除例に対する」という対象の規定は不適切である。術前に・hANP 投与前に得られている情報に基づき対象を規定する書きぶりに修正すること（今回行う臨床試験が POC 確立を目的としたものであったとしても、引き続いて行われる治験は POC 確立を目的としたものではないため、記載の修正が必要である）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。現時点で企業がイメージしている対象も踏まえた上で、「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP 投与に関する多施設共同無作為化比較試験」と修正させていただきました。

[4] 臨床的増悪の取り扱いに関する、事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[3]⑥：「p27 再発のイベントの中に、臨床的増悪を含めている。また、生検病理診断による再発の確定診断が下されるケースもある。これについては現在の研究実施計画書の規定では、患者を診察している医師以外の独立した委員による中央判定は困難であることが予想される。この点については、やむを得ないものとして割り切りこのような規定にしたのか。もしそうであれば、本臨床試験については PMDA との相談時に群間のバイアスについて慎重な議論がなされていたのであるから、独立した委員による中央判定が困難であることとそれによって生じる問題が本研究の結果に影響を与える可能性・それに対する対処法について試験デザイン設定根拠の一部として明記するべきである。」に対する回答が、こちらからの指摘に答えたものになっていないため、再回答すること。

【回答】

本試験では臨床経過及び画像で臨床的に再発と判断することとしており、病理診断で再発を確定しないことから、病理の中央判定は不要と考えました。また、研究運営面・財政的にも、病理の中央診断は導入困難と考えています。

[5] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[4]①：「UMIN-CTR の登録を見ると、目標参加者数は 1000 名となっている。しかし、2012 年の日本癌治療学会学術集会での発表データは全症例解析で合計 501 名しか含まれていない。全登

録例は手術+ANP 群、手術単独群、それぞれ何名であったのか、そこからどのような理由で解析対象から除外されたのか（例えば良性腫瘍であった、完全切除で無かった、等）を各群毎に明記すること。また、全登録例が1000名に至っていない場合、なぜ途中で結果が公表されたのか、説明の上、その事実を明記すること。」に対する回答は、こちらからの指摘「全登録例は手術+ANP 群、手術単独群、それぞれ何名であったのか、そこからどのような理由で解析対象から除外されたのか（例えば良性腫瘍であった、完全切除で無かった、等）を各群毎に明記すること」に答えたものになっていないため、再回答すること。

【回答】

UMIC-CTR の症例登録は1000名の登録を最終目標としておりました。しかし、予想以上に症例登録が進まなかったため、中途終了し、2012年に解析を行い、公表した次第です。

2012年の日本癌治療学会発表時点で、全症例解析データは合計552例であり、内訳は手術+ANP 群が90例、手術単独群が462例でした。

一方、論文報告 (Nojiri T et al, PNAS, 2015) は、手術+ANP 群が77例、手術単独群が390例でした。（詳細については12で回答いたします。）

[6] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[4]④:「論文①のFig1では手術+ANP 群で77名、手術単独群で390名が対象になっているが、研究実施計画書p4ではそれぞれ74名と427名になっている（「薬事承認申請までのロードマップ」では論文①の合計数と一致する467名になっている）。この対象者数の違いが何によって生じているのか明らかにすると共に、研究実施計画書にどのような条件で解析対象集団が定められているのかを明示すること。」に対する回答は、こちらからの指摘「対象者数の違いが何によって生じているのか明らかにすると共に、研究実施計画書にどのような条件で解析対象集団が定められているのかを明示すること。」に答えたものになっていないため、再回答すること。

【回答】

ロードマップ記載の数字が誤っておりましたので修正いたしました。

実施計画書の記載は論文1のデータに差し替えましたのでご確認ください。

その他の回答は同趣旨の12に回答いたします。

[7] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[5]②:「p14 6.2.3に「被験者の試験参加を中止」する条件が挙げられている。PMDAとの相談記録によるとランダム化された全登録例における解析を行うことになるが、それを行うことを前提とした上でこれらの条件を満たした被験者に対する追跡調査は不要という判断をされていると理解して良いか？ 言い替えると、これらの条件で「試

験参加を中止」とした被験者の解析上の扱いは既に検討済みであるのか？ 検討済みであれば、解析時の取り扱いについて解析の章に記載すること。」に対する回答では、「主要評価項目である2年後の再発については」云々と記されているが、医薬品戦略相談時にPMDAからも指摘されているように、本臨床試験で評価しようとしていることは2年時点での再発の有無を評価するのではなく、2年追跡での無再発生存期間であるはずであり、そうであれば、その間の検査間隔等に群間で偏りが生じないかという懸念に対してどのような対応を取るのかについて事前に検討しておく必要がある。この点についての説明を加え、再回答すること。

【回答】

繰り返しになりますが、当該臨床試験はPOCの位置づけで実施し、治療そのものの効果がどの程度あるかを知るために主たる解析対象集団はFASとしており、研究実施計画書に記載しましたように、不完全切除例は解析対象例から除かれます。[2]で示唆いただきましたように、ランダム化された全例における解析は感度解析として、更なるlate-phaseの臨床試験に進むことが適切であるかどうかを判断する際に参照する情報を得るために実施いたします。不完全切除例については試験参加中止としますが、2年時と5年時の予後(日付情報を一緒に)を調査させていただきます。ランダム化された全例における無再発生存期間の検討では、[11]で示唆いただきましたように、不完全切除例について手術日でイベントとみなします。その旨を研究実施計画書に記載いたしました。

[8] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[12]①：「p15 13. 個人情報保護の方法 症例登録番号の管理方法を明示すること(本試験ではEDCシステム内で対応するのであれば特段の規定は不要であるが、各医療機関側で対応表を管理するのであれば、対応表の紛失を防ぐための規定を設ける必要がある)。」に対する回答について、被験者登録番号対応表の情報流出対策は規定されているが、本試験は長期にわたり経過観察を行うものであるため対応表の紛失を避けるための規定を設けておく方が良い。対応表の紛失を避けるための手立て及び各医療機関で誰が管理するのかについて追記すること。

【回答】

ご指摘に従い、以下の文言へ修正いたします。

「本研究に関与する全ての者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。当該研究データの取扱法として連結可能匿名化を採用する。

各患者の氏名やカルテ番号等の個人を特定し得る情報は、症例登録番号を付与することで匿名化され、当該施設外へデータが提出される際には氏名等の個

個人情報推測されない形式に変換される。この際、個人情報との連結表を各施設内で作成する。なお、各施設の責任医師は管理担当者を置き、作成した連結表を管理させる。管理担当者は、連結表の紛失や情報流出防止のため、施設による保管、standaloneのPC上での管理を行う等、各施設の個人情報管理の規定に従いし厳重に管理する。

個人情報の保護に係る問題が発生した際は、各施設の手順に従い対応するとともに、研究総括責任者へ報告し、研究組織全体として必要な措置を講じる。」

[9] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[4]①:「UMIN-CTRの登録を見ると、目標参加者数は1000名となっている。しかし、2012年の日本癌治療学会学術集会での発表データは全症例解析で合計501名しか含まれていない。全登録例は手術+ANP群、手術単独群、それぞれ何名であったのか、そこからどのような理由で解析対象から除外されたのか(例えば良性腫瘍であった、完全切除で無かった、等)を各群毎に明記すること。また、全登録例が1000名に至っていない場合、なぜ途中で結果が公表されたのか、説明の上、その事実を明記すること。」に対する回答で「不完全フォローアップ8例」とあるが、これらの群別の内訳を示すと共に、具体的な理由を各々記すこと。また、無再発生存期間の解析にあたって、これら8例を打ち切りとして解析に含めなかった理由についても説明すること。

【回答】

各群の詳細については、同趣旨の12番で回答いたします。1000例に満たない状況で結果が公表された理由ですが、当該観察研究を続けながら、ANPの更なる臨床開発の道筋を模索していた時期であり、症例登録が思うように伸びなかったため、このまま1000例を満了するために登録を続けるよりも、一旦終了して結果をまとめた上で次のステップに進む方針に変更したためです。

不完全フォローアップ8例は、全て手術単独群に該当します。1症例は海外赴任の為フォローアップ不可、3例は他院通院中で、かつ研究実施施設では術後定期的なフォローアップがされず、残り4例は通院を自己中断され、その後の連絡が一切取れなかった症例です。8例全てにおいて手術後の情報が欠落していたため、解析対象からははずすという取り扱いを選択しました。

[10] 事前の照会事項に対する回答書(2015/4/20)の[6]②:「良性腫瘍であることが判明する被験者の割合、完全切除に至らない被験者の割合をそれぞれの程度と見込んでいいのか明らかにすること。」に対する回答について、「良性腫瘍15%程度、完全切除に至らない症例5%程度、その他中止を数%」との内訳も研究実施計画書に追記すること。本試験の結果を提示する際には、全登録例が何例であり、上記の理由(必要があればその他の理由)の各々による解析対象か

らの除外症例が各群毎に何例ずつあるのかを示すこと。

【回答】

12. 1. に以下の通り下線部を追記いたしました。

「登録後の病理診断により良性腫瘍であることが判明すること、術後の定期的観察ができない等の不適格による解析除外例が生じることを20%強(良性腫瘍15%程度、完全切除に至らない症例5%程度、その他中止を数%)考慮し、1群250例、合計で500例を組み入れ目標とする。」

また、試験結果報告の際にはご指摘の通り除外症例内訳について明記いたします。

[11] 登録された被験者のうち、FASに含まれない方についても副次的に行う解析に含まれるよう改訂されている点について。OSに関しては問題ないものの、RFSの解析を行う際のデータの解析上の取り扱い方(一例としては手術日でイベントと見なす、など)を事前に定めておく必要がある。これを研究実施計画書に盛り込むこと。

【回答】

ランダム化された全例における無再発生存期間の検討では、不完全切除例について手術日でイベントとみなします。その旨を研究実施計画書に記載いたしました。

[12] 今回の臨床試験計画の根拠となる先行研究に関して、2012年に学会発表された情報、2015年に公表された論文との間で、24ヶ月以上追跡されていた被験者数が各群とも異なり論文の方で少なくなっている。ひとつの理由は、学会発表と比して論文での解析対象者数が減っていることであるが、2012年の学会発表時の数よりも情報がupdateされているはずの2015年の論文で解析対象者数の減少以上に24ヶ月以上追跡されていた被験者数が減っていることは不自然であるとも考えられることから、そのような状況が生じた理由を説明すること(考えられる可能性としては、データの取り扱いに不整合・間違いがある、学会発表か論文のいずれか一方で「打ち切り」の扱いに間違いがある、などが挙げられるが、実際には何が原因であるのか具体的に説明すること)。

なお、2015/4/20の回答書で「他の疾患の為、フォローが完全にできていない症例(心不全で入院中、肺炎で入院中、他疾患で手術の為、他施設でフォロー中等)、他の癌腫(胃癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、頭頸部癌、舌癌も居りました)が見つかり、明らかに肺癌とは組織が異なると示されたが、加療中など」が理由として挙げられているが、2012年学会発表時点ではそれらが無く24ヶ月まで追跡されていた被験者が、2015年公表論文時点では24ヶ月よりも前に上記事象

を起こして24ヶ月よりも短い期間しか追跡されていないという扱いになることは考えがたい。改めて理由を確認すること。更に、これらのフォローが完全にできていない症例の群別の内訳、並びに、解析上どのように扱ったのかについて、学会発表、論文それぞれの扱いが対比できるように説明すること。

【回答】

2012年の日本癌治療学会発表時点で、全症例解析データは合計552例であり、内訳は手術+ANP群が90例、手術単独群が462例でした。一方、論文報告(Nojiri T et al, PNAS, 2015)は、手術+ANP群が77例、手術単独群が390例でした。それぞれの時点での症例数の内訳と齟齬の理由を以下の表に示します。

	2012年学会発表	2015年論文報告
手術+ANP群	解析対象90例	解析対象77例 学会発表からの削除例(13例)内訳 ・上皮内癌 11例 ・不完全切除例 2例 ・フォローアップ未実施 0例
手術単独群	解析対象462例	解析対象390例 学会発表からの削除例(72例)内訳 ・上皮内癌 60例 ・不完全切除例 4例 ・フォローアップ未実施 8例

2012年の学会発表データには、データの取り扱いに関して、実際いくつかの間違いがございました。よって、データ解析に関して誤りを修正し、懸念を払しょくする為に行った作業およびその経過を以下に示します。

2012年の日本癌治療学会では、症例情報を知っている研究者自身がデータを扱っていたため、論文作成にあたっては中立性を保つことが重要と考え、症例データを全て匿名化したうえで、共著者である大阪大学医学部保健学科大野ゆう子教授に提出しました。大野教授と教室の堀芽久美先生(現国立がん研究センター がん対策情報センターがん統計研究部)には、匿名化されたデータを中立的に取捨選択したうえで、統計解析を実施して頂きました。この時のデータの取捨選択の基準として、研究者内で話し合い、上皮内癌もしくは(上皮内癌に対する)縮小手術例、完全切除が施行できていなかった例、術後フォローアップ未実施例を両群から一律に除外することとしました。

2013年7月頃に解析結果が出た後、論文について、共著者全員のチェックを経て2014年4月に最終承認、英文校正の後、論文投稿を致しました。しかし、Nature誌、Nature Medicine誌、Journal of Clinical Investigation誌をreject

され、2014年9月PNAS誌へ投稿、revise作業を経て、2015年2月18日に accept となった次第です。非常に時間が長くかかりましたが、極めて新しいアイデアの為、reviewer にすんなりと理解されにくい状況があったのではないかと愚考しております。学会発表時には観察研究自体は終了していたため、2015年論文発表時のデータにおいて、2012年の学会発表データに新たに追加された update はございません。

論文化した研究は資金や人員に様々な制約のある中で実施した前向き観察研究のため、ANPに肺がんの転移抑制作用があるという可能性を示唆するにすぎないものと承知しており、今回の先進医療Bで無作為化比較試験を行い、臨床的POCを確立した上で、更なる臨床開発に進むべきと考えています。

[13] 研究実施計画書の改訂内容を、申請書の各様式に反映し、両者の記載に不整合が無いことを確認すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。齟齬のないよう対応いたします。

評価者 構成員： 福井 次矢 技術委員： _____

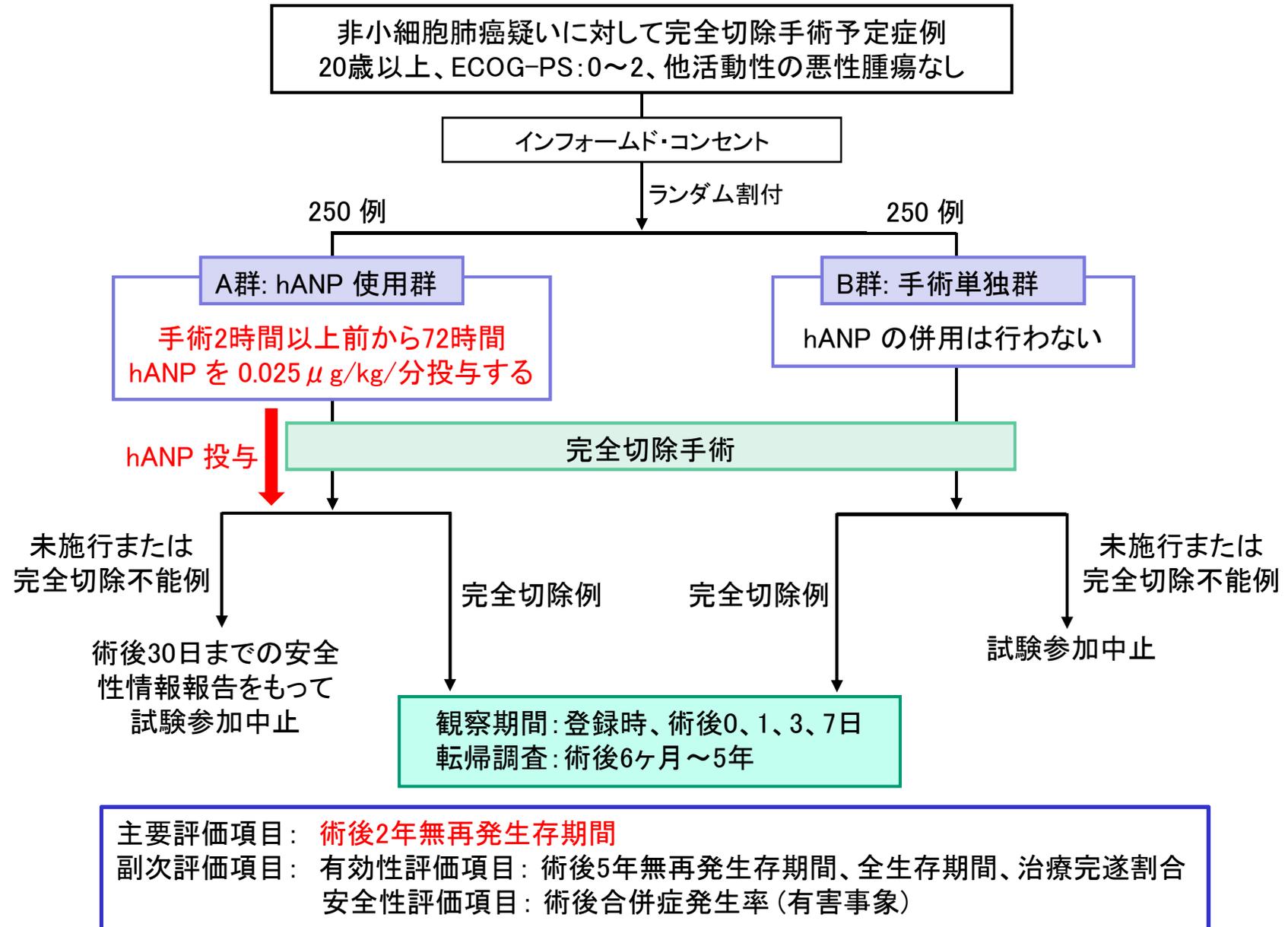
先進技術としての適格性

先進医療 の名称	周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center;"> [</div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制
適応症：非小細胞肺癌完全切除手術予定症例
<p>内容：</p> <p>(先進性) ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) は、我が国で単離・同定された生理活性物質であり、現在、hANP 製剤は急性心不全に対する第一選択薬である。本技術は、循環作動薬として頻用されている本邦発の薬剤を癌の再発抑制を目的として使用するという点において、高度な独自性を有した、世界初の先進的な治療である。</p> <p>(概要) 現在、本邦では、肺癌は悪性腫瘍による死因の第一位である。非小細胞肺癌完全切除例に対する手術療法はすでに確立された治療法であるが、根治術を施行できても約半数に再発を認めているのが現状である。周術期に転移再発抑制を講じる治療法は未だ確立されていない。一方、これまでの臨床研究から、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) の周術期投与は非小細胞肺癌の術後再発を抑制する有望な治療法である可能性が示唆されている。そこで、肺癌手術の術後再発抑制としての hANP の有用性をランダム化比較試験で評価することを目的に、術後 2 年無再発生存期間を主要評価項目とした臨床試験を計画した。</p> <p>(効果) 本先進医療により hANP の有用性および安全性を評価することで、検証的試験 (治療) の実施を経て保険収載にまで至ることで、本技術が広く普及し、肺癌の術後再発率を低下させ、結果として国民医療の向上に寄与することが十分に期待できる。</p> <p>(先進医療にかかる費用) 本治療に要する総費用は 2,401,740 円であり、うち、先進医療にかかる費用は 123,000 円である。先進医療にかかる費用のうち、121,309 円は研究費から負担する。そのため、患者負担は 1,691 円である。</p>

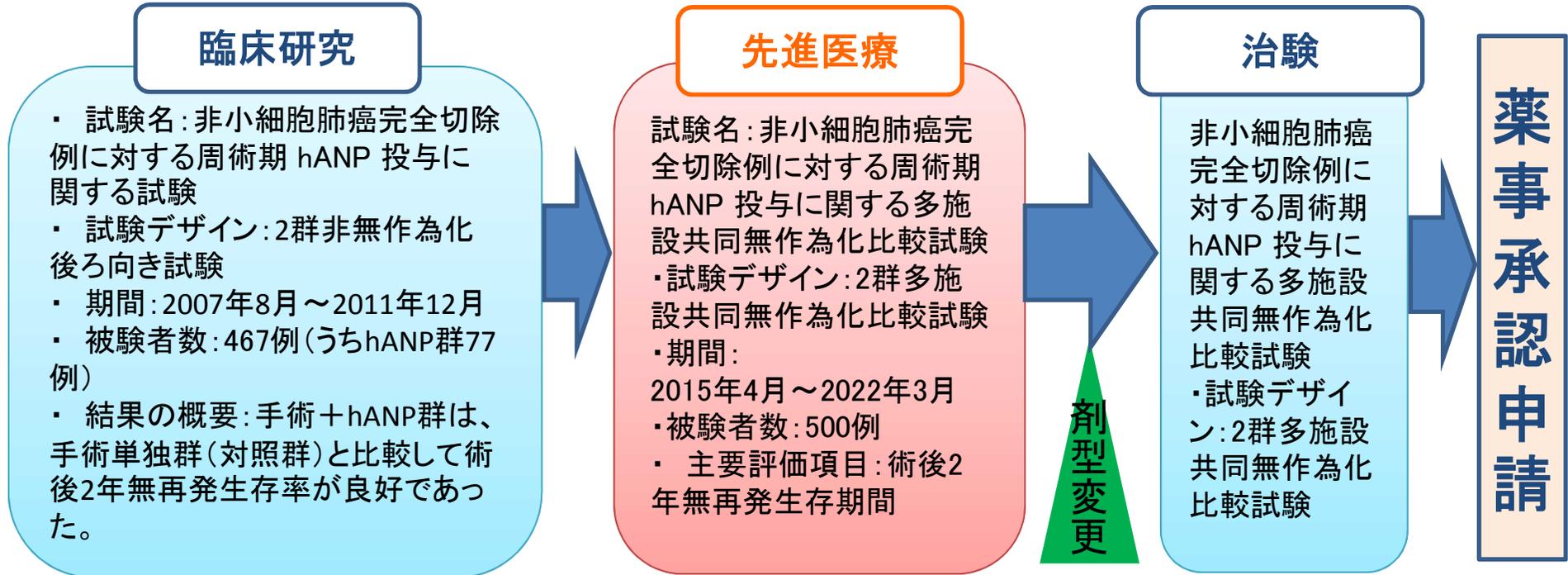
非小細胞肺癌完全切除例に対する周術期 hANP 投与に関する 多施設共同無作為化比較試験



薬事承認申請までのロードマップ(治験)

試験薬または試験機器：カルペリチド（製品名：ハンブ注射用1000）

先進医療での適応疾患：非小細胞肺癌



当該先進医療における

選択基準：非浸潤癌以外の非小細胞肺癌完全切除予定症例

除外基準：活動性重複癌、重篤な低血圧等

予想される有害事象：血圧低下、不整脈等

欧米での現状

薬事承認：米国（有・無） 欧州（有・無）

ガイドライン記載：（有・無）

→有りならば概要：

進行中の臨床試験（有・無）

→有りならば概要：

【別添 1】「周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・大阪府立成人病センター
- ・国立病院機構刀根山病院
- ・大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
- ・北海道大学病院
- ・山形大学医学部附属病院
- ・山形県立中央病院
- ・東京大学医学部附属病院
- ・神戸大学医学部附属病院

【別添2】「周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：非小細胞肺癌完全切除手術予定症例

効能・効果：現在、本邦では、肺癌は悪性腫瘍による死因の第一位である。非小細胞肺癌完全切除例に対する手術療法はすでに確立された治療法であるが、根治手術を施行できても約半数以上に再発を認めているのが現状である。周術期に転移再発抑制を講じる治療法は未だ確立されていない。一方、本邦で開発されたヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)は、心不全治療薬として頻用されている。これまでに行われた非ランダム化前向き臨床試験において、hANP を周術期に投与された患者群は、投与されていない手術単独群と比較して、術後2年無再発生存率が有意に良好であることが示された (hANP 投与群:91% vs. 手術単独群:75%)。さらに基礎的検討の結果、hANP は血管内皮細胞を介して、癌細胞の接着・浸潤を抑制し、抗転移作用を発揮することが見いだされた。これらの成果から、周術期における hANP 投与により、非小細胞肺癌の術後再発を抑制する効果が期待される。

【別添3】「周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制」の被験者の
適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

被験者選択基準：

- 1) 臨床的に非小細胞性肺癌が疑われる。
- 2) 画像的に非浸潤癌が否定できる（5 mm 以下の薄切 CT にて solid component の割合が腫瘍最大径の 25 %以上であることが確認されている）。
- 3) 完全切除が予定されている。
- 4) ND2a 以上のリンパ節郭清、または選択的リンパ節郭清が行われる予定である。※
※ 本試験における肺癌の解剖学的分類と組織型分類は「肺癌診療ガイドライン（2012 版）」、進行度分類は UICC 第 7 版に従う。
- 5) 5 年以内に他の癌腫に対する手術、化学療法、放射線照射の治療歴がなく、5 年無再発である（但し、carcinoma in situ（上皮内癌）または粘膜内癌相当の病変に対する局所治療は除く）。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上である
- 7) Performance Status (PS) が、0～2 である。
- 8) 主要臓器の機能が保持され、登録前 30 日以内の血液検査の結果、以下のすべての基準を満たしている。
 - 好中球 1,500/ μ L 以上
 - 血小板 100,000/ μ L 以上
 - ヘモグロビン値 8.0g/dL 以上
 - AST (GOT) /ALT (GPT) 100IU/L 以下
 - 総ビリルビン 1.5mg/dL 以下
 - SpO₂（酸素吸入なし） 92%以上
- 9) 本試験の参加に関して、患者本人から文書による同意が得られている。

被験者除外基準：

- 1) 活動性の重複癌（同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の維持性重複癌）を有する（但し局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない）。
- 2) 妊娠中・妊娠の可能性があるまたは授乳中の女性である。
- 3) 精神病または精神症状を合併しており、医師が試験への参加が困難と判断する。
- 4) ステロイド剤または免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。ただし、COPD や気管支喘息に対する吸入ステロイドは使用可とする。
- 5) コントロール不良な活動性の感染症（ウイルス性肝炎は除く）を有する（38℃以上の発熱を認めるなど）。
- 6) 重篤な合併症（重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、3 ヶ月以内の心筋梗塞、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病など）を有する。

- 7) コントロール不良な自己免疫疾患の合併症を有する。
- 8) 右室梗塞の既往がある。
- 9) 重篤な低血圧がある。
- 10) 適切な治療をしても、脱水症状が持続する。
- 11) その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断する。

【別添4】「周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

1) 主要評価項目

術後2年無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)

- 「再発 (relapse)」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認または病状の増悪の臨床的な判断をもって再発とする。
- 無再発生存期間とは、手術日を起算日とし、再発と判断された日までの期間とする。
- 再発と判断されていない生存例では再発がないことが確認された最終日（最終無再発生存確認日：入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日）をもって打ち切りとする。
- 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断せず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- 二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発生存期間とする。

2) 副次評価項目

① 有効性評価項目

1) 術後5年無再発生存期間 (Relapse-free survival ; RFS)

2) 全生存期間 Overall survival (OS)

手術日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間のことである。

- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

3) 治療完遂割合

全適格例を分母とし、hANP 群、対照群ともにプロトコル治療を完了した症例数を分子とした割合を群別に求める。

<治療完遂>

治療完遂とは、プロトコル治療において以下のすべてを達成できた状態を示す。

- 1) 外科的手術による完全切除
- 2) A 群症例における hANP 投与完遂（減量は許容するが中止例は除く）

② 安全性評価項目

術後合併症発生率（有害事象）

術後合併症の定義を以下の通りとする。

1) 心血管合併症

不整脈（頻脈性不整脈として、心房細動（5分以上持続する）、発作性上室性頻拍、心室頻拍、50/分以下の高度徐脈）、狭心症、急性心筋梗塞、急性心不全、血栓塞栓症（肺梗塞を含む）

2) 呼吸器合併症

肺炎（38度以上の発熱、胸部 Xp もしくは CT にて浸潤影あり）、ARDS（ $PaO_2 / FiO_2 < 200$ mmHg）、間質性肺炎の急性増悪、人工呼吸を要する急性呼吸不全、気管支鏡による介入を要する無気肺、在宅酸素を必要とする呼吸不全、膿胸

※なお、7日以上遷延する肺気ろう、気管支断端ろう、乳び胸、出血による再手術、反回神経麻痺は、手術テクニックに依存する場合も多いが、報告記載をした上で、参考までに取り扱うこととする。

3) その他の合併症

その他の合併症として、脳梗塞、脳出血、急性腎障害（血清 Cr が 1.5 倍以上に増加 もしくは eGFR が 25 %以上の低下を認める）、肝不全（プロトロンビン時間が 40 %以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すもの、もしくは肝性昏睡を認める）が挙げられる。ここに記載されないが、記載すべき合併症が生じた場合、具体的内容を報告記載するものとする。同一個人において同一有害事象が複数回発生した場合、より重度な重症度を用いて集計する。有害事象用語は MedDRA 収載用語を使用する。副作用についても同様の解析を行う。

【別添5】「周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：告示日から 2022 年 5 月 31 日まで（被験者登録は 2017 年 5 月 31 日まで）

予定症例数：500 例（A 群 250 例 B 群 250 例）

既の実績のある症例数：あり

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 68 歳 性別 男	肺癌、冠動脈バイパス術後	(自) 2009 年 7 月 28 日 (至) 2009 年 8 月 19 日	軽快	冠動脈バイパス術後、肺癌手術目的に入院となった。BNP79.1pg/ml と高値であったため、手術開始時よりハンブ 0.025 γ を 3 日間投与した。右肺上葉切除術施行され、周術期に合併症なく経過し、最終病理病期 stage1B であったが、術後 5 年無再発生存中である。
整理番号 2 年齢 73 歳 性別 男	肺癌	(自) 2009 年 10 月 26 日 (至) 2009 年 11 月 10 日	軽快	肺癌手術目的で入院され、術前の BNP47.4pg/ml と高値であったため、手術開始時ハンブ 0.025 γ を 3 日間投与した。左肺上葉切除術後、周術期に合併症なく経過し、最終病理病期 stage1B であったが、術後 5 年無再発生存中である。
整理番号 3 年齢 77 歳 性別 男	肺癌	(自) 2009 年 11 月 19 日 (至) 2010 年 1 月 13 日	軽快	肺癌手術目的で入院され、術前の BNP77.2pg/ml と高値であったため、手術開始時よりハンブ 0.025 γ を 4 日間投与した。右上葉切除術+胸壁合併切除術後、周術期に合併症なく経過し、最終病理病期 stage3B であったが、術後 5 年無再発生存中である。

他 6 例肺癌症例あり（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 71 歳 性別 男	肺癌、慢性心房細動	(自) 2014 年 6 月 20 日 (至) 2014 年 7 月 14 日	軽快	慢性心房細動の経過観察中に肺癌を指摘された。BNP186.4pg/ml と高値であったため、手術開始時よりハンブ 0.025 γ を開始した。手術を終了し病棟へ帰室後に収縮期血圧が 80mmHg 以下へ低下したため、投与を中止した。後に硬膜外麻酔を減量、輸液の負荷を行い、血圧を保つことができた。その後合併症なく経過した。

整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 0 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

先行して実施した前向き臨床研究から、主要評価項目である、2 年無生存に関する hANP 投与群の手術単独群に対するハザード比は 0.28 (95%信頼区間: 0.09-0.87) と推定された。観察研究の性格からこのハザード比の 70%信頼区間の上限を本試験におけるハザード比として 0.50、また追跡期間 2 年での手術単独群での非再発率を 70%と仮定し、目標検出力を 0.90、片側検定での有意水準を 0.025 として症例数を設定する。以上の設定のもとで、Freedman 公式を用いれば、解析対象例数としての最小必要症例数は 409 例 (総イベント数 95) と計算される。登録後の病理診断により良性腫瘍であることが判明すること、術後の定期的観察ができない等の不適格による解析除外例が生じることを 20%弱考慮し、1 群 250 例、合計で 500 例を組み入れ目標とする。

【別添6】「周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1) 同意の取得

登録に先立って、試験責任医師または分担医師は医療機関の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、口頭で詳しく説明する。

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。

同意文書は3部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設研究責任者が、1部は臨床試験事務局が保管する。原本はカルテに保管する（電子カルテの場合、原本は施設研究責任者が保管することも可とする）。

2) 登録・割付

試験責任医師または分担医師は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、対象の選択基準及び除外基準に従って、適格と思われる症例について、電子的データ収集システム（以下、EDCシステム）上で症例登録する。EDCシステム上での適格性判定の結果「適格」となった症例は、症例登録番号が発行される。登録後は「症例登録番号」を用いて症例を管理する。適格と判定された症例は、さらに PROBE 法を用いて「A群：hANP 使用群」と「B群：手術単独群」に1：1でランダムに割り付けられる。割付調整因子には、①性別（男 / 女）、②年齢（70歳未満 / 70歳以上）、③臨床病期（IA / IB 以上）、④組織型（腺癌 / 非腺癌）及び⑤施設を設定する。

試験責任医師または分担医師は、EDCシステム上で適格性の判定結果および割付結果を確認する。A群（hANP投与群）に割り付けられた場合、手術2時間前のhANP投与を行うよう準備する（薬剤部及び病棟への連絡など）。

3) 治療薬投与

A群（試験治療：hANP使用群）については、hANPを手術2時間以上前から72時間持続静脈内投与する。詳細は以下を順守する。

hANPは日本薬局方注射用水10 mLに溶解し、必要に応じて日本薬局方生理食塩液または5%ブドウ糖注射液で希釈し、カルペリチドとして1分間あたり0.025 µg/kg投与する。減量・中止については（注1）「A群におけるhANPの減量・中止基準」に従う。中止した場合でも、hANPを投与した症例は可能な限り術後30日までの安全性を確認する。

<周術期 hANP 投与プロトコル>

- ① 午前開始手術の場合は手術前夜から、午後開始手術の場合は手術当日朝（術前2時間以上前を順守）から、3号輸液80-100ml/Hでhypovolemiaを予防する。
- ② hANP 1000 µg×2Vを5%ブドウ糖20 mlに溶解し、0.025 µg/kg/分で点滴側管より開始する（投与量は下記早見表を参照）。

様式第3号（つづき）

- ③ 投与開始から72時間連続投与（手術当日を含む）を原則とする。血圧低下に対して点滴負荷でもhANP投与を続行できない場合や、その他の副作用が出現した際は、hANPの投与量を半分に減量する。減量で副作用が改善しない場合にはhANP投与を中止する。

hANP 投与量 (ml/H)		
体重	0.025 γ (低用量)	0.1 γ (通常量)
30kg	0.5	2.0
40kg	0.6	2.4
50kg	0.8	3.0
60kg	0.9	3.6
70kg	1.1	4.2

<低血圧の対応例（収縮期血圧 < 80mmHg）>

ラクテックもしくはソルラクト 500 mL×1本負荷する。Hypovolemia と考えればもう1本追加を可とする。それでも血圧戻らなければ各医師の判断で対処する。

B群（対照治療：手術単独群）については、hANPの併用を行わずに治療開始日以降試験終了または試験中止まで、hANPの投与を禁止する。もし投与した場合には、その旨を症例報告書に記載する。

（注1）A群におけるhANPの減量・中止基準

hANP投与時に、過度な低血圧等の明らかな病態の悪化を認めた場合には、医師の判断で適宜減量する。また、以下のいずれかに該当した場合、hANP投与を中止する。

- 1) 低血圧が点滴負荷もしくはカテコラミン投与等により改善しない場合
- 2) 重篤な低血圧によりhANPが継続できない場合
- 3) 患者から治療中止の申し出があった場合
- 4) その他、分担医師がhANP投与の中止が必要と判断した場合

4) 完全切除手術（両群共通）

両群の外科的治療は、日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン2012年版で推奨されている外科治療を推奨する。非小細胞肺癌の外科切除は肺葉切除（二葉切除含む）や肺区域切除または肺全摘及びリンパ節郭清（ND2a）である。また場合によっては、選択的なリンパ節郭清も許容される。

《選択的リンパ節郭清》

肺門リンパ節郭清と縦隔のリンパ節郭清を選択的に行う郭清法をさす。縦隔の選択方法は以下に従う。

原発部位	所属リンパ節群	原発部位	所属リンパ節群
右上葉肺癌	2R, 4R	左上葉上区肺癌	4L, 5, 6
中葉肺癌	2R, 4R, 7	左上葉舌区肺癌	4L, 5, 6, 7
右下葉肺癌	7, 8, 9	左下葉肺癌	7, 8, 9

【別添7】「周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：周術期 hANP 投与による非小細胞肺癌の術後再発抑制 非小細胞肺癌完全切除手術予定症例	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （呼吸器外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （呼吸器外科学会認定呼吸器外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （3）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（3）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要〕
その他（上記以外の要件）	不要
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （呼吸器外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 3名以上 具体的内容：当該診療科経験年数3年以上の医師
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 1名以上 具体的内容：麻酔科医師
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師1名以上）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （200 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （10 対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （外科系の医師1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： 2か月に1回以上の開催、必要時の随時開催
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> （3 症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	不要
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要

様式第9号

その他（上記以外の要件）	不要
--------------	----

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

- 注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。
例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に
対する事前評価結果等について

整理 番号	技術名	適応症等	医薬品・ 医療機器等情報	保険給付されない 費用※1※2 （「先進医療に係る費用」）	保険給付される 費用※2 （「保険外併用療養費 に係る保険者負担」）	保険外併用療養費分 に係る一部負担金	事前評価		その他 （事務的対 応等）
							担当構成員 （敬称略）	総評	
079	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	欠損を有する半月板損傷	・コラーゲン半月板補填材 株式会社高研	26万2千円	68万1千円	29万8千円	宮坂 信之	条件付き適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く。）
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く。）
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 宮坂 信之 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	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
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	<input type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 現時点で将来の保険収載の必要性を明言することは不可能である。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 <input type="radio"/> 否 コメント：ウシ真皮由来のアテロコラーゲンで作成した製品の過重負荷部位でのヒトにおける使用実績は世界的にもなく、動物実験でも3ヶ月を超える成績はない。もしも過重負荷などにより変性をすれば、有効性のみならず安全性も問題となろう。このため、臨床試験は慎重に、かつ倫理的及び科学的に行われる必要がある。また、本臨床試験には対比すべき対照が設定されていないが、半月板切除術後に行われるために、半月板切除術のみを施行した症例をヒストリカルコントロールとして用いることを考えてはどうか？さらに、副次評価項目として MRI が用いられており、評価担当者が実施することになっているが、実施にあたってはブラインドで読影することを臨床研究計画書に明記すべきである。

「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（整理番号B045）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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
適応症等：欠損を有する半月板損傷
内容： （先進性） 重度の半月板損傷では旧来の縫合術では本来の形状に修復できない程に欠損があり、切除する以外に有効な治療法がなかったが、切除術では中長期的には変形性関節症を続発するため、このような欠損のある半月板損傷にも温存治療が望まれていた。本技術は、このような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て修復し温存することを目指す世界初の治療法である。 （概要） 現在、半月板損傷に対する有効な薬剤はなく、外科的な修復術にも限界がある。修復不能な損傷に対し切除術が行われ、一時的な疼痛緩和が得られるが、中長期的には関節に力学的負荷を増大し変形性関節症を発症する。以上のことから、新たな半月板補填材の開発が必要であると考えられる。本技術では生体適合性の高いコラーゲンを用いて、半月板と同等の強度を有するコラーゲン半月板補填材を作成し、これを補填材として用いて修復する。 対象疾患：欠損を伴う半月板損傷 手技：コラーゲン半月板補填材を用いた半月板修復術 1) 本登録前に関節鏡視下で、半月板の損傷形態を確認する。 2) 本登録されたのを確認した後、試験物を半月板の欠損に合う形に形成する。 3) 試験物を半月板欠損部に補填後、半月板を縫合する。 4) 試験物の補填後、術翌日から24週間、リハビリテーションを実施する。 （効果） 半月板欠損部に試験物を移植し縫合固定することで、試験物を足場とした修復反応が誘導され、欠損部に半月様組織が再生されることで、関節軟骨保護効果に寄与することが

期待される。

(先進医療にかかる費用)

本治療に要する総費用は1,240,657円である。その内、先進医療にかかる費用は261,937円である。先進医療にかかる費用を患者負担として請求する。

申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年3月12日(木) 16:00～17:30
(第27回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第27回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B045 に対する第27回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第27回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成27年3月12日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B045)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：大門 副担当：田島 技術委員：戸山

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>重度の半月板損傷では旧来の縫合術では本来の形状に修復できない程に欠損があり、切除する以外に有効な治療法がなかったが、切除術では中長期的には変形性関節症を続発するため、本技術はこのような欠損のある半月板損傷患者を対象に、半月板と同等の強度を有するコラーゲン半月板補填材を用いて修復し温存する治療法である。</p> <p>本登録前に関節鏡視下で半月板の損傷形態を確認して適合性を確認する。本登録できなかった症例はそのまま通常の標準内視鏡手術治療となる。適合症例では本登録後、試験物を半月板の欠損に合う形に形成して半月板欠損部に補填後、半月板を縫合、術翌日から24週間リハビリテーションを実施する。試験物を足場とした修復反応が誘導され、欠損部に半月様組織が再生され、関節軟骨保護効果に寄与することを期待する。</p> <p>主要評価項目は、安全性項目として有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間、有効性項目としてKOOSによる術前後の自覚症状評価、副次評価項目はVASによる疼痛の経時的評価、MRI画像評価、活動性評価、関節鏡検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査。</p> <p>予定試験期間は3年間、予定症例数は35例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
ウシ真皮由来のアテロコラーゲンで作成した半月板と同等の圧縮強度をもち、海綿構造の半月板補填剤は世界でもヒトに投与された経験がない。アテロコラーゲンは止血剤などで用いられているが、半月板のような荷重負荷がかかる部位の実績は		

なく、動物試験でも3か月を超える成績はない。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：戸山

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 医療技術の有用性について、申請医療機関に以下の点の確認を求め、書類で提出頂きました。回答を拝見したところ、一部修正案もご提示頂き、回答には納得致します。基本的には、全て「適」と致します。 1) 術後リハビリプログラムの詳細を提示下さい（特に荷重時期について） 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ますが、臨床例ではこの様な欠損は考えられません。このため、全ての欠損に本手技を適応するのは問題があるのではないのでしょうか。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てはどうでしょうか。その具合を見てから、適応拡大すべきかと思えます。 3) 補填材が関節内で遊離した場合はどのように処置、ないし対応するのでしょうか。 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年は観察すべきかと思えます。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ・ 説明文書中、指摘した事項について所要の修正がなされたことにより、問題点は解消されている。 ・ 補償については補償責任保険により対応することとなっている。 ・ 患者相談の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門__

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適*	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

実施計画書について事前に確認・指摘した事項について必要な回答及び対応が概ねなされましたが、以下の点について対応してください：

- 本試験は、半月板縫合が不可能で半月板切除術が選択される患者を対象とした単群試験であり、試験治療は半月板切除術「直後」に実施されることになっています。これは、本試験の対象集団において半月板切除術（＋リハビリテーション）だけでは有効性評価項目において改善の傾向を示さないということを前提としているためであろうと思われます。半月板切除術単独での有効性は本試験内で確認することは不可能なだけに、半月板切除術の標準的なヒストリカルデータは、本試験においても一つの対照として重要な役割を果たすものと考えられます。そのような半月板切除術後のデータは、回答から「数々の論文で明らかにされている」とのことですから、「今後渉猟する」のではなく「2.1.4. 標準治療と予後」で明示してください（とくに、本試験を実施する意義をもたせるためには、上述の前提を裏付けるデータを示す必要があるかと思料します）。さらには、国外で本治療法と同様の治療法が存在するのでしたらそのデータもそこで明示してください。これらのデータは、後続の試験への go/no go の判断にも役立つはずですが、

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	35 例		予定試験期間	承認後 3 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） ・本試験と比較しうる半月板切除術（+リハビリテーション）の治療成績を提示すること。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

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ますと、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か否かも「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」について確認がりましたが、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、主観的な評価だけでなく、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、本プロトコー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、中絶基準です。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. 臨床研究全体の中絶・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。

先進医療審査の指摘事項に対する回答

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剤を用いた治療法

2015年3月27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. 本試験の一次エンドポイントは K00S 自己評価指標の手術前後の比較であるが、本試験を施行しなかった場合の代替治療と思われる単純半月板切除術(＋リハビリテーション)の一般的な治療成績を試験計画書等に提示し、その上で本試験の目標となる改善率等の成績を並列的に示されたい。

【回答】

半月板切除術(＋リハビリテーション)の術前、術後8週間及び術後6カ月における K00S の成績が報告されています。(S. Herlin et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc (2007) 15:393-401)

各時点での K00S の成績を表1に示しました。

表1：半月板切除術(＋リハビリテーション)の K00S の成績

	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)

上記の内容を実施計画書“2.1.4. 標準治療と予後”に追記いたしました。

なお、本試験物を用いることによって得られると予想される成績は、術後短期間(1年以内)においては標準治療と比べて有意な改善が見られるとは考えておらず、長期成績において有意な改善が得られることを期待しております。

2. 実際に試験で使用する K00S 日本語翻訳版を試験計画書に添付されたい。

【回答】

実施計画書別添の K00S 日本語翻訳版の添付をもって回答といたします。

3. 本試験で提出された概要図は、治療後慢性期の図および写真が完全治癒した状態を提示しており、もし実際にここまで改善がうまくいかない例もある可能性があれば患者に完全治癒の誤解を与えかねない。よってもし患者同意説明の際に同様の概要図を使用するならば、これがブタ実験から得た実際の治療の写真（図）なのか、本試験以外のヒトの一般的写真（図）なのか等、写真あるいは図の性質を概要図に併記されたい。

【回答】

概要図に用いた写真ですが、左はヒトの一般的な欠損を有する半月板損傷の写真、右はヒトの正常半月の写真でございます。本先進医療技術のイメージとして用いた写真ですので、誤解を招かぬよう右のヒト正常半月の写真がイメージ図である旨を追記いたしました。

今回提出いたしました概要図は、患者同意説明時に使用するものではなく、今後使用する予定もございません。

なお、患者同意説明の際には、必ずしも完全治癒にいたらない可能性も含めて、誤解のないよう説明いたします。

先進医療審査の指摘事項（更問）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剤を用いた治療法

2015年4月8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

先般の指摘事項 1 に対する回答として、「半月板切除術（＋リハビリテーション）の K00S の成績」が示されている。その成績を見る限り、「半月板切除術（＋リハビリテーション）」単独でも K00S は改善傾向を示しているように見受けられる。また、これを受けて「本試験物を用いることによって得られると予想される成績は、術後短期間（1 年以内）においては標準治療と比べて有意な改善が見られるとは考えておらず、長期成績において有意な改善が得られることを期待しております」と回答された。

「手術後 1 年及び 2 年の時点で受診、電話確認、あるいは郵送によって症状の確認... 臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない」との実施計画書 p. 32 の記載では、肝心の「長期成績において有意な改善が得られることを期待」に関する統計的な最終評価が明示的に行われないうままとなってしまう。今回の回答（とくに「長期成績において有意な改善が得られることを期待」）からすると、本試験の主たる目的は安全性の評価ではあるものの、次のステップに進むべきか否かの判断のために、K00S スコアでゼロを帰無仮説とした検定で統計的に有意な結果が獲得されたとしても、より長期のフォローデータを副次評価項目として明示的にとり、解析すべきではないか。

【回答】

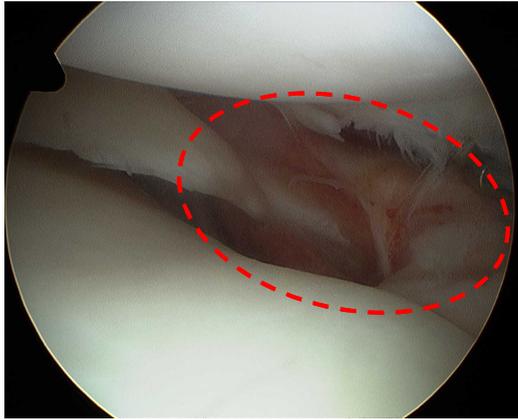
ご指摘の通り、「半月板切除術（＋リハビリテーション）」のみであっても短期的には K00S の改善がみられることは知られておりますが、半月板切除術を受けると再生は難しく、術後長期間が経つと膝関節の二次性関節症性変形が生じることが報告されております。本試験物に関する真のエンドポイントは、術後長期間における二次性関節症性変化の予防であり、ご指摘の通り、本来であれば真のエンドポイントを評価することが理想と考えます。しかし、過去の研究^{*1}を参照しますと、真のエンドポイントを評価するためには、3～5 年の中期で

も評価困難であり、10年程度の評価期間が必要となります。体制の維持、資金的な観点も踏まえ、例えば副次評価項目であっても、10年の試験を組むことは残念ながら現実的に困難です。また、近年の医療機器審査の現状や対面助言での相談内容を鑑みて本品の開発戦略を検討いたしますと、K00Sにおける既存治療との短～中期での非劣性を、今後予定されている検証試験を含めて明示できれば、製造販売承認申請には至れる可能性が高いと考えられます。ただ、ご指摘いただいた評価に関しても、本製品の開発上重要なものとなることも間違いございません。以上の点を検討いたしまして、探索的試験としての本試験での評価期間、評価項目について、先だつての先進医療技術審査部会でのご指摘も踏まえ、52週までを解析対象の観察期間とし、その後のデータについては本試験終了後のフォローアップ試験として別途集積することを検討させていただきます。

*1 Long-Term Outcome After Arthroscopic Meniscal Repair Versus Arthroscopic Partial Meniscectomy for Traumatic Meniscal Tears. Thomas Stein, Andreas Peter Mehling, Frederic Welsch, Rüdige von Eisenhart-Rothe and Alwin Jäger. Am J Sports Med 2010 38: 1542 originally published online June 15, 2010

医療技術の概要図

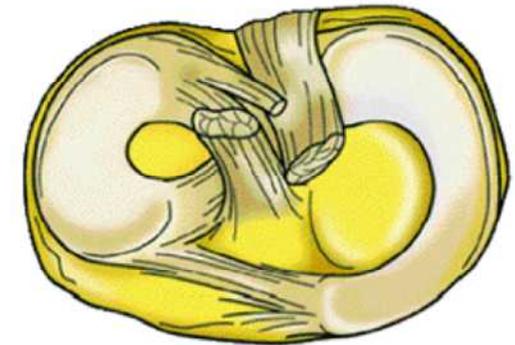
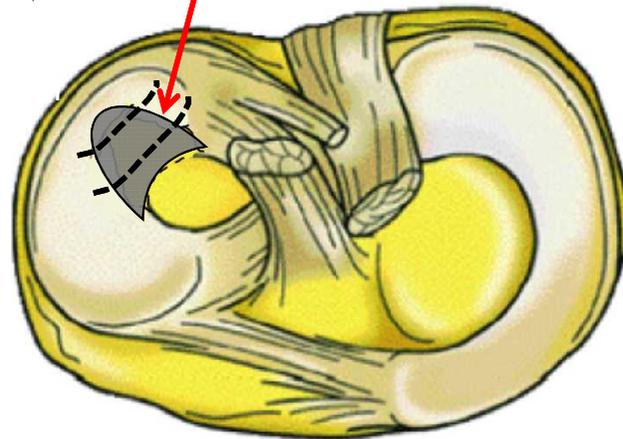
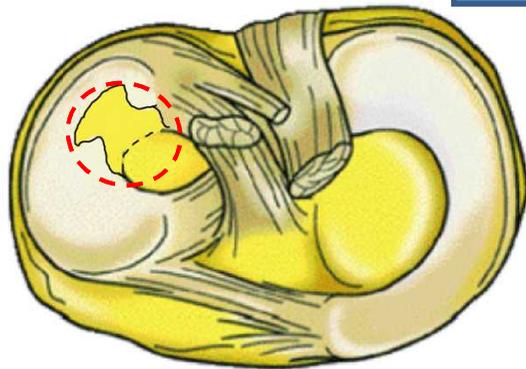
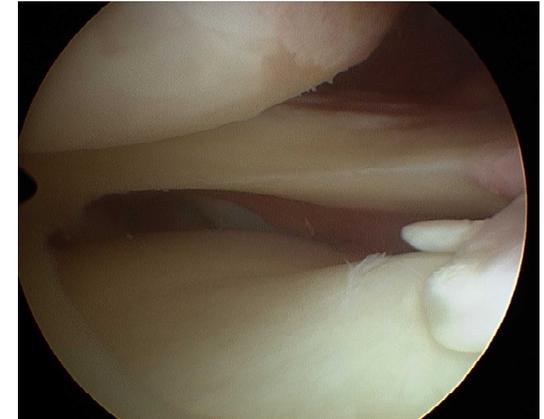
欠損を有する半月板損傷



コラーゲン半月板補填剤

適切な形状に
カットし、補填

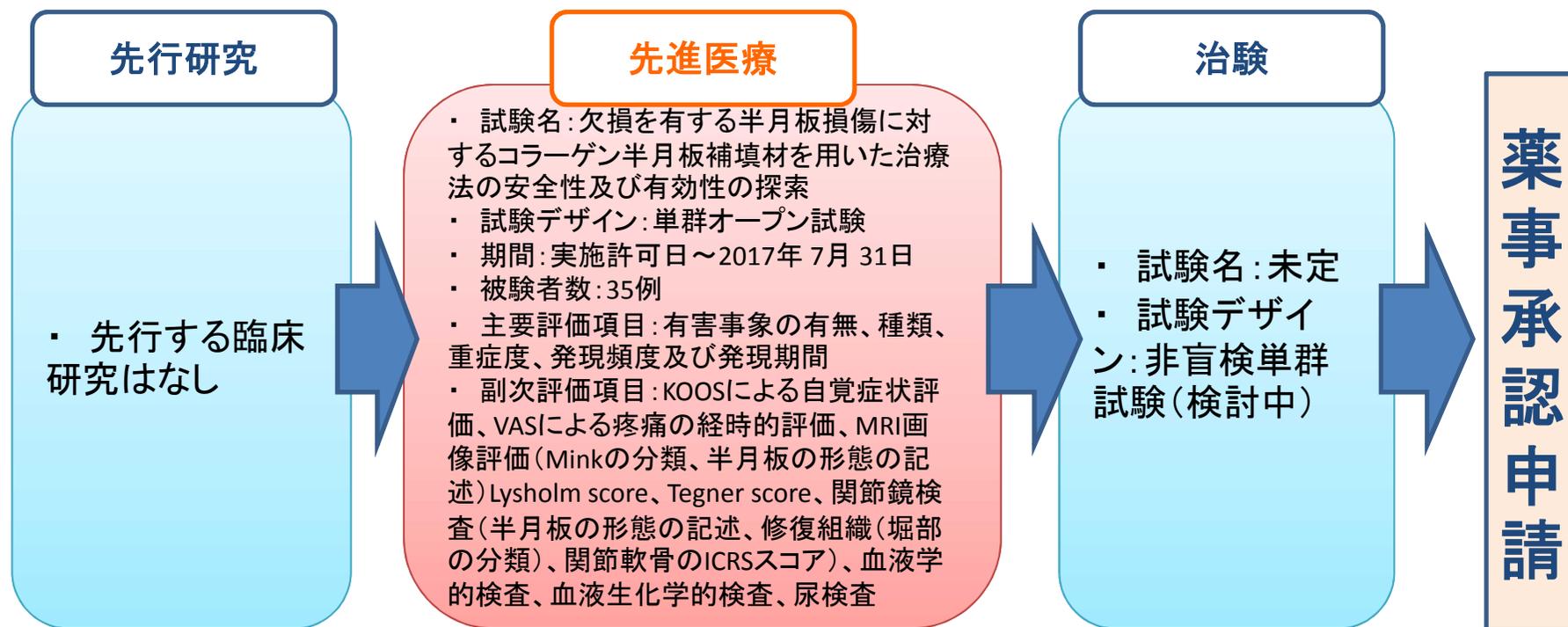
修復された半月板
(イメージ図)



薬事承認申請までのロードマップ(治験)

試験機器 : コラーゲン半月板補填剤

先進医療での適応疾患 : 欠損を伴う半月板損傷



当該先進医療における

選択基準: 半月板縫合術だけでは治癒しえない欠損のある半月板損傷、年齢が16歳以上、60歳未満、

除外基準: KL分類Grade III～IVの変形性膝関節症、等

予想される有害事象: 移植部位の炎症・感染、組織癒着及び関節拘縮、筋萎縮、局所の出血、全身アレルギー症状、腓骨神経麻痺、関節軟骨損傷、術後関節血腫、術後関節水腫、血栓症

欧米での現状

薬事承認: 米国(有~~無~~) 欧州(有~~無~~)
 ガイドライン記載: (有~~無~~)
 進行中の臨床試験(有~~無~~)

【別添1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

欠損を有する半月板損傷

効能・効果：

半月板損傷における半月板欠損部分を補填する。

【概念・定義・病因・病態】

半月板は、ひざ関節内の線維軟骨組織であり、荷重分散、衝撃吸収、関節の滑動や安定化など、多くの機能があり、それらの機能は多くを I 型コラーゲンやプロテオグリカンなどの細胞外マトリックスが担っている。半月板は、膝関節に過大な外力が加わったり、加齢による繰り返すストレスなどにより損傷されることが多く、膝関節の疼痛や運動時のひっかかり、ロッキングなどの症状を引き起こし、日常生活動作やスポーツ活動の障害となる。さらに、半月板機能不全膝では経過により関節軟骨損傷を来し、変形性関節炎を続発することが知られている。

ヒト成人の半月板の血行は、内側又は外側膝動脈から滑膜包を経て半月板実質の外周辺 25～35%程度に供給されているが、残り約 70%の遊離縁は血管がなく、無血行部分の半月は関節内の滑液より還流、浸透により栄養を受ける。外側半月では、膝窩筋裂隙で半月実質は関節滑膜と連続していないため、この付近の部位では特に血行は乏しい。限られた特異な血行分布のため、遊離縁に近い部位や膝窩筋腱裂隙付近での無血管野での損傷では修復が非常に困難であり、臨床上大きな問題となる。

半月板損傷にはさまざまな形態があり、典型的には、縦断裂、横断裂、フラップ状断裂、水平断裂、円盤状半月板断裂、多断裂、変形断裂などがあり、さらにこれらの複合的な断裂がある。

【疫学】

半月板損傷は、将来的には関節に力学的負荷を増大し変形性関節症を発症する。変形性関節症は高齢化社会における運動器障害の最大の病因であり、本邦 2000 万人、全世界で 2 億人の罹患数と言われ、特に膝関節罹患患者が最も多い。

また、本邦で年間約 9000 例の半月板関節鏡手術の報告がある。

【標準治療と予後】

損傷を受けた半月板は自然治癒する場合もあるが、保存療法に抵抗性で症状の持続または増悪する例では手術的治療を要する。手術療法は、辺縁部の血行のある部位での比較的単純な損傷では半月板機能の温存を目指した半月板縫合術が行われ治癒することが報告されているが、治癒の見込みのない無血管野といわれる遊離縁に損傷がある場合には半月切除術が広く行われている。ひとたび、切除術を受けると再生は難しく、さらに、半月板切除後に膝関節の二次性関節症性変形が生じることが報告されており、半月板は

膝関節軟骨の変性予防に非常に重要な組織である。

半月板切除術及び術後リハビリテーションによる、術後短期間のKOOSの成績が報告されている。その成績を表1に示す。

表1：半月板切除術（+リハビリテーション）のKOOSの成績

	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)

【併存疾患及び合併症】

半月板は、前十字靭帯と同時に損傷する場合と、前十字靭帯の機能不全がある不安定な状態で運動をすることによって二次的に損傷する場合がある。前十字靭帯損傷に半月板損傷が合併する割合は39～65%と報告されている。

【対象疾患の設定根拠】

現在、半月板損傷に対する有効な薬剤はなく、外科的な修復術にも限界がある。修復不能な損傷に対し切除術が行われ、一時的な疼痛緩和が得られるが、中長期的には関節に力学的負荷を増大し変形性関節症を発症する。

以上のことから、新たな半月板補填材の開発が必要であると考え、生体適合性の高いコラーゲンを用いて、半月板と同等の強度を有するコラーゲン半月板補填材を作成し、補填材として修復すべく、欠損のある半月板損傷を対象疾患とした。

【試験物の概要】

試験物であるコラーゲン半月板補填材は、ウシ真皮由来のコラーゲンで作製したコラーゲンスポンジを、エチレンジグリコールジグリシジルエーテルで架橋した円盤形の補填材であり、グリシンを中和剤として使用している。

コラーゲンは、オーストラリア（非 BSE 国）産のウシの真皮を酵素（ペプシン）処理によりテロペプチドを除去し、精製したものであり、生体適合性が高く、連通性を持つポアが一様に分布する構造を有しており、軟骨（半月板）と同等の圧縮強度を示す。細胞培養の足場や医療機器等の分野で20年以上の使用実績がある。

試験物の3つの原材料は、既に承認されている医療機器の成分又は製造時の原料として用いられている。

【これまでの非臨床試験、臨床研究及び臨床試験の結果の要約】

1) 有効性に関する非臨床試験

ミニブタを用いたコラーゲン半月板補填材の欠損半月板の補填試験

(1) 方法

9 匹（後肢：18 膝関節）のミニブタの内側半月板前節に直径 5mm の円柱状欠損を作成し、コラーゲン半月板補填材群、ネガティブコントロール群（欠損のまま）、フィブリンクロット補填群（ポジティブコントロール）の 3 群（6 例/1 群）を設けた。術後 3 カ月後に、肉眼的及び病理組織学的に評価を行った。

(2) 結論

コラーゲン半月板補填材群は、ブタ半月板欠損モデルにおいて欠損群およびフィブリンクロット群に比較して、組織誘導および周囲組織の維持に関して有効であった。また、感染、組織癒着および関節炎などの有害事象は認められなかった。

2) 安全性に関する非臨床試験

(1) コラーゲン半月板補填材の抽出率確認試験（GLP）

コラーゲン半月板補填材の抽出率確認試験を、4 種類の有機溶媒（メタノール、アセトン、2-プロパノール/シクロヘキサン混液(1:1)、ヘキサン）を用いて行った結果、それぞれの溶媒による抽出率は 0.02%から 0.09%の範囲であり、“抽出物は得られない”と判断された*。

*：医療機器の重量が 0.5g 以上の場合、抽出率が 0.5%未満、医療機器の重量が 0.5g 未満の場合は抽出率が 1%未満。

(2) V79 細胞を用いる細胞毒性試験（GLP）

チャイニーズハムスター肺由来の V79 細胞を用いた培地抽出法によるコロニー形成試験により、コラーゲン半月板補填材の細胞毒性作用を検討した。

20%以下の濃度においてコロニー形成の阻害は認められなかった。50%以上で濃度依存的にコロニーが小さかったが、コロニー形成率の低下は認めなかった。試験物に細胞毒性はないと判定された。

(3) ミニブタを用いたコラーゲン半月板補填材の欠損半月板の補填試験における感作性および刺激性評価

ミニブタを用いたコラーゲン半月板補填材の欠損半月板の補填試験において、コラーゲン半月板補填材を補填した半月板、及び周辺組織に、著しい炎症などは認められず、感作性はないと判断された。また、コラーゲン半月板補填材を補填した半月板及びその周辺組織において、異物反応とみられる炎症がみられたが、刺激性の程度は軽いものであり、刺激性はないと判断された。

(4) マウス皮下埋入刺激性試験（non-GLP）

コラーゲン半月板補填材（ $\phi 5 \times 3\text{mm}$ ）を生理食塩水で浸し、2 匹のマウス（雌、Balb/c 系）の背部皮下に埋入した（左右 2 カ所/1 匹）。1 カ月後に肉眼所見及び病理組織学的に評価した。

埋入 25 日後の肉眼所見で、試験物の皮下埋入による炎症反応は認められなかった。

試験物は、被膜に覆われ、その内部は細胞浸潤、血管新生が認められた。

3) 原材料の安全性

本試験物は、原材料としてアテロコラーゲン、エチレングリコールジグリシジルエーテル及びグリシンが用いられている。

主原料のアテロコラーゲンは、患部に注入（埋入）される「コーケンアテロコラーゲンインプラント（シリンジタイプ）」（軟組織注入剤）の主原料として用いられている。コーケンアテロコラーゲンインプラントの使用成績調査終了時において、総症例 1,192 例中、24 例（2.0%）に有害事象が認められている。

また、アテロコラーゲン、エチレングリコールジグリシジルエーテル及びグリシンは、(株)高研が承認取得している医療機器「インテグラン」の原材料として用いられている。インテグランは平成 7 年 4 月 25 日に承認され、今日まで長く臨床の場で使用されている。インテグランの承認後 8 年間の使用成績調査で有害事象集計の対象となった 660 例中、有害事象は 15 例（2.5%）に認められた。主な有害事象は発熱 9 件（2.5%）、局所炎症 5 件（1.5%）、血腫 4 件（0.7%）等であった。安全性に問題となる作用は報告されていない。

【別添3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

対象疾患：半月板損傷

半月板損傷はMRI等の非侵襲的検査で診断可能だが、その損傷形態が欠損を持ち本臨床研究の対象となるかどうかについては侵襲的な関節鏡検査を実施することでしか鑑別できない。しかし、関節鏡をスクリーニング検査と試験治療とで頻回に実施することは、患者の負担となり、許容されない。従って、本臨床研究では、MRI等の診断による仮登録と、関節鏡検査による本登録の二段階登録とし、試験治療はスクリーニング検査での関節鏡検査と一体で実施することとした。

被験者仮登録時の適格基準

被験者登録時に以下の選択基準の全ての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない被験者を仮登録する。

仮登録の選択基準

- 1) MRI画像診断によって、半月板損傷と診断された患者
- 2) 薬物治療によって疼痛コントロールができない患者
- 3) 同意取得時の年齢が15歳以上、60歳未満の患者
- 4) 患者本人（15歳以上20歳未満の患者の場合は、親権者などの代諾者と患者本人の両者）の文書による同意が得られている患者

仮登録の除外基準

- 1) 手術加療が必要な両膝半月板損傷を有する患者
- 2) KL分類（Kellgren-Lawrence grading system）にてGrade III～IVの変形性膝関節症を有する患者
- 3) 発疹、蕁麻疹等のアトピー性又はアレルギー症状を起こしやすい体質の患者
- 4) 感染症のある患者（HIV、HBV、HCV、HTLVのいずれかが陽性の患者）
- 5) 活動性の悪性腫瘍を有する患者
- 6) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある患者又は授乳中の患者、及び本臨床研究中に妊娠を希望する患者
- 7) 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者が判断した患者
- 8) その他、研究責任者又は研究分担者が本臨床研究への参加を不相当と判断した患者

被験者本登録時の適格基準

仮登録された被験者のうち、以下の選択基準の全ての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない被験者を適格とし、本登録する。

本登録の選択基準

- 1) 本臨床研究に仮登録されている被験者
- 2) 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（欠損の形態、部位は問わない）

本登録の除外基準

本登録について、除外基準は設定しない。

【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

（安全性に関する主要評価項目）

本臨床研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間とする。

（有効性に関する主要評価項目）

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score（KOOS）（別添1）による半月板欠損補填前後の自覚症状評価

自覚症状について、KOOSを用いて、前観察および術後24、28週、52週の結果を比較して評価する。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。

副次評価項目

1) 有効性に関する副次評価項目

(1) Visual Analogue Scale（VAS）による疼痛の経時的評価

前観察および術後8、16、24、28、52週に、VAS（100分率）を用いて患肢の疼痛を経時的に評価する。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。

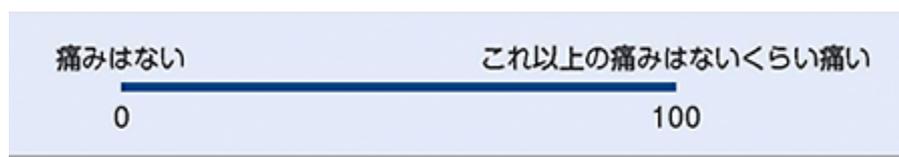


図1：VASの疼痛評価

「0」を「痛みはない」状態、「100」を「これ以上の痛みはないくらい痛い（これまで経験した一番強い痛み）」状態として、現在の痛みが10cmの直線上のどの位置にあるかを示す。

(2) MRI画像評価

半月板修復の程度について、前観察および術後24週にMRIを用いて、以下の項目を評価する。評価は、研究分担者の内、評価担当者が実施する。

① Minkの分類（表2）

表2に示す分類に従って、半月板修復の程度を評価する。

表 2 : MRI-Mink の分類

Grade	評価	解説
0	正常	正常半月板は無信号で均一の低信号を示す
1	変性	半月板内に点状の異常高信号のみられるもの(異常高信号が関節面まで達していない)
2		半月板内に線状の異常高信号のみられるもの(異常高信号が関節面まで達していない)
3A	断裂	半月板内に線状の異常高信号がみられ関節面まで達しているもの
3B		半月板内に種々の形の信号がみられ関節面まで達している

② 半月板の形態の記述

MRI 画像上で半月板損傷の有無を判定する。半月板損傷がある場合には、損傷の形態を以下の 8 つから記述する。

- i. 縦断裂
- ii. バケツ柄断裂
- iii. 横断裂
- iv. フラップ状断裂
- v. 水平断裂
- vi. 円盤状半月板断裂
- vii. 多断裂
- viii. i.~vii の組み合わせ (複合断裂)

(3) 活動性評価 (Lysholm score、Tegner score)

患者の活動性評価について、Lysholm score (表3)、及びTegner score (表4) を用いて、前観察および術後24、28、52週の成績を比較して評価する。評価は、研究分担者の内、評価担当者が実施する。

表3 : Lysholm score

跛行(足の引きずり) (5ポイント)	なし : 5 わずか又は時々 : 3 重度でいつも : 0	歩行不安定性 (30ポイント)	<ul style="list-style-type: none"> ・問題なく歩ける : 30 ・スポーツやその他激しい運動の時にまれに膝が崩れる : 25 ・スポーツやその他激しい運動の時にしばしば膝が崩れる : 15 ・日常生活で時に不安定 : 10 ・日常生活でしばしば不安定 : 5 ・歩行の時にいつも不安定 : 0
-----------------------	-------------------------------------	--------------------	---

支持能力 (5 ポイント)	荷重完全可能 : 5 杖又は松葉杖が必要 : 3 荷重負荷不可能 : 0	腫脹 (10ポイント)	・なし : 10 ・膝崩れに伴って : 7 ・激しい運動によって : 5 ・日常の運動で : 2 ・常に : 0
階段昇降 (5 ポイント)	問題なし : 5 若干問題あり : 3 一歩一歩のみ昇降可能 : 2 不可能 : 0	疼痛 (30 ポイント)	・なし : 30 ・激しい運動の時にたまにわずかにあり : 25 ・膝崩れの時にあり : 20 ・激しい運動の時にあり : 15 ・2km 以上の歩行中もしくは歩行後にあり : 10 ・2km 未満の歩行中もしくは歩行後にあり : 5 ・常にあり : 0
膝の屈伸 (5ポイント)	問題なし : 5 若干問題あり : 3 90度まで 2 不可能:0	大腿部の委縮 (5 ポイント)	・なし : 5 ・1-2 cm の委縮 : 3 ・2 cm以上の委縮 : 0
		計 (100点)	

表4 : Tegner score

レベル 10	競技スポーツ- サッカー, アメリカンフットボール, ラグビー (国家代表級)
レベル 9	競技スポーツ- サッカー, アメリカンフットボール, ラグビー (地方代表級)、アイスホッケー、レスリング、体操、バスケットボール
レベル 8	競技スポーツ- ラケット競技 (ラケットボール、スカッシュ、バドミントン)、陸上競技 (幅跳び等)、スキー (ダウンヒル)
レベル 7	競技スポーツ- テニス、長距離走、モータースポーツ、ハンドボール レクリエーション- サッカー、アメリカンフットボール、ラグビー、アイスホッケー、バスケットボール、ラケットボール、スカッシュ、陸上競技
レベル 6	レクリエーション- テニス、バドミントン、ハンドボール、ラケットボール、スキー (ダウンヒル)、週に5度以上のジョギング
レベル 5	労働- 重労働 (建設現場等) 競技スポーツ- 自転車、スキー (クロスカントリー) レクリエーション- 平坦でない場所での最低週2回以上のジョギング
レベル 4	労働- 中労働 (トラック運転手など)

レベル 3	労働- 軽労働 (子守など)
レベル 2	労働-上記以外の軽労働 平坦でない土地の歩行は可能だが、遠方へハイキングに出かけるのは不可能
レベル 1	労働- デスクワーク(事務員等)
レベル 0	膝の問題で病気休暇もしくは障害年金を受給中

*膝への追加手術の有無の問いあり

(4) 関節鏡検査

前観察（半月板補填直前）および術後24週に関節鏡検査にて、以下の項目を評価する。評価は、研究分担者の内、評価担当者が実施する。

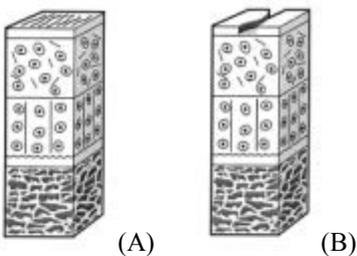
① 半月板の形態の記述、修復組織（堀部の分類：表 5）

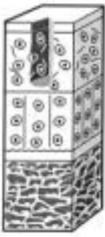
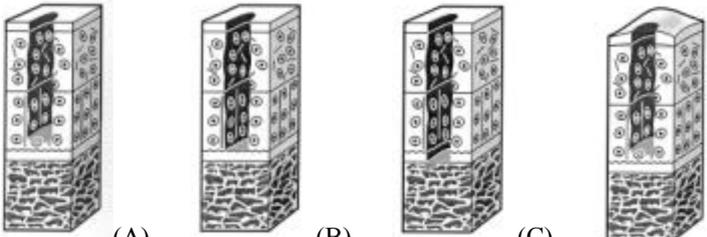
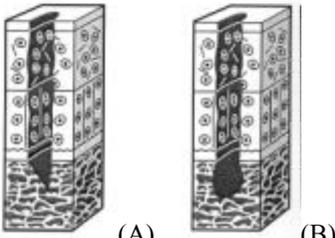
表 5：堀部の分類

	評価又は Grade	
修復部位	Excellent	ほぼ完全に治癒し、未治癒部分は見られない
	Good	部分的に厚さが不足し完全治癒ではないが、プローブでの触診にて安定している
	Poor	未治癒、不安定
半月板本体	Grade 0	断裂部の修復又はの再生、新たに形成された断裂なし
	Grade 1	部分的な断裂の修復又は再生
	Grade 2	断裂は修復され元の厚さを示す

② 関節軟骨の ICRS スコア（表 6）

表 6：関節軟骨 ICRS 分類

ICRS 等級	評価	解説
0	正常	
1	ほぼ正常	表面的な損傷。わずかなへこみ(A)や表面的な裂溝およびそのひび(B) 

2	異常	軟骨の深さの 50%未満まで損傷が達する 
3	極度な異常	軟骨の深さの 50%以上の欠損(A)、石灰化層に達する欠損(B)、軟骨下骨までは達しない軟骨の欠損(C)、および水泡(D) 
4	極度な異常	助軟骨下骨床(A)まで達する骨軟骨の負傷、損傷または海綿質(B)まで達するさらに深い欠損。 

2) 安全性に関する副次評価項目

- (1) 血液学的検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球））
- (2) 血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、CRP、CK (CPK)、Na、K、Cl)
- (3) 尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血）

中間評価

最初の 5 例について、試験物の補填後 8 週間の観察が終わった時点で、被験者ごとに発生した有害事象とその内容（事象名、重症度、重篤度、転機、発現日、転機日、処置の有無、因果関係の有無）を基に安全性について効果安全性評価委員会にて中間評価を行い、試験継続の可否を判断する。6 例目以降の登録は、試験継続が可と判断された後に行う。

【別添5】「欠損を有する半月板損傷に対するコーゲン半月板補填材を用いた治療」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：3年間

予定症例数：35例

うち、既に実績のある症例数：0例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験の主要な目的は安全性の確認であるが、対象が患者であることから、有効性についてもある程度確認すべきと考えた。そこで目標被験者数設定においては、安全性と有効性の両面から検討した。

本試験では35例前後の被験者は集積可能であると考えている。そこで20～35例程度の被験者数でどの程度の有害事象発生を観測できるかを計算した。ある有害事象は1被験者に1回しか発現しないと想定し、有害事象発現者数は二項分布に従うと仮定する。この仮定のもと、当

該有害事象発現確率を 0.05、0.1、0.15 及び 0.2 とし、上記被験者数で試験を行ったとき、少なくとも 1 例で当該有害事象の発現を観測できる確率は表 9 のようになる。

表 9：有害事象発現観測確率

被験者数	有害事象発現確率			
	0.05	0.1	0.15	0.2
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

一方、有効性の観点からは次のように考えた。本試験の有効性に関する主要評価変数である KOOS (pain) 指標に対して、手術前と術後 6 か月の変化量 (=手術後 6 か月 KOOS スコア - 手術前 KOOS スコア) に関して仮説を設定する。本試験の対象となるような患者においては、手術を行わずにいた場合術後 KOOS スコアが上がることはない。したがって、有効性に関して帰無仮説を「手術前後の KOOS スコアの変化量は 0 以下である」、対立仮説を「手術前後の KOOS スコアの変化量は 0 より大きい」と設定する。本試験においてどの程度の KOOS スコアの改善が見込まれるかについては、ポリウレタンを用いた同様な先行試験を参考にした。この先行試験 (n=52) における手術前 KOOS スコアの平均及び標準偏差の推定値は 57.5 及び 22.2 であり、手術後 6 か月 KOOS スコアの平均及び標準偏差の推定値は 72.3 及び 18.7 であった。個々のデータは記載されていないが、KOOS スコア変化量の平均は 14.8 と推定される。一方、KOOS スコア変化量の標準偏差の推定値については個々のデータがないため計算できないが、手術前後のスコアの相関は正と考えられることから、変化量の分散は最大でも術前と術後の分散の和となると考えられる。このことから、KOOS スコアの変化量の標準偏差は最大でも 29.0 と推定される。しかしながらこれらの推定値は 52 例という少数例のデータから推定されたものであり、推定精度が十分高いとは考えられない。そこで本試験における KOOS スコア変化量の想定値に関しては、上坂²⁾を参考に、先行試験における KOOS スコア変化量の平均値及び標準偏差の片側信頼限界を用いて保守的に推定した。信頼係数 0.75 及び 0.8 の場合の当該推定値は表 10 のようになった。

表 10：平均及び標準偏差の片側信頼限界値

信頼係数	平均	標準偏差
0.75	12.1	31.3
0.8	11.4	31.8

本試験は検証的位置づけではないため、有意水準を片側 10%とし、一方検出力を 80%としたとき、上述の統計的仮説検定を行った際に必要な最小被験者数を、表 10 のそれぞれの信頼係数の平均及び標準偏差の推定値を用いた場合で計算した結果を表 11 に示す。

表 11：必要被験者数

信頼係数	被験者数
0.75	32 例
0.8	36 例

以上の安全性及び有効性の観点、ならびに被験者の集積可能性を考慮し、必要被験者数を 32 例とした。若干例の脱落を考慮し、本試験の目標登録被験者数を 35 例と設定した。阪大での一年間での半月板損傷の手術症例の内、欠損を伴うような症例は 10～12 例であることから、試験期間は 3 年と設定した。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

「適格基準」でも述べたとおり、本臨床研究は、MRI等の診断による仮登録と、関節鏡検査による本登録の二段階登録とし、試験治療はスクリーニング検査での関節鏡検査と一体で実施する。

仮登録

以下の手順に従い被験者を仮登録する。

1) 同意の取得

研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる患者本人（同意取得時に15歳以上20歳未満の患者の場合は、親権者などの代諾者と患者本人の両者）に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。

2) 被験者名簿の作成

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。研究責任者は被験者名簿を保管する。

被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した被験者に001番から順に番号を付与する。

3) スクリーニング検査の実施

研究責任者又は研究分担者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、「10. 観察・検査項目とスケジュール」に従ってスクリーニングを実施する。

4) 症例仮登録票の作成

研究責任者又は研究分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「4.1. 被験者仮登録時の適格基準」で規定する仮登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例仮登録票」に必要事項をすべて記載する。

5) 症例仮登録票の送付

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例仮登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターに送付する。

6) 適格性の判定

データセンターは受領した「症例仮登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例仮登録票」を保管する。

7) 被験者の仮登録

データセンターは、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例仮登録確認書」を研究責任者に送付する。この「症例仮登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「仮登録」したものとす。不適格と判定した場合には、「仮登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。研究責任者又は研究分担者は、受領した「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されてい

ることを確認する。研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例仮登録確認書」又は「仮登録における不適格連絡書」を保管し、「症例仮登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

本登録

仮登録された被験者を、以下の手順に従い本登録する。

1) 関節鏡検査の実施

研究責任者又は研究分担者は、仮登録された被験者に対して、「10. 観察・検査項目とスケジュール」に規定した関節鏡検査を実施する。

2) 症例本登録票の作成

研究責任者又は研究分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「4. 適格基準」で規定する本登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例本登録票」に必要事項をすべて記載する。

3) 症例本登録票の送付

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例本登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターに送付する。

4) 適格性の判定

データセンターは受領した「症例本登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例本登録票」を保管する。

5) 被験者の本登録

データセンターは、適格と判定した場合には、「症例本登録確認書」を研究責任者に送付する。この「症例本登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「本登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「本登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。

6) 試験治療の開始

研究責任者又は研究分担者は、受領した「症例本登録確認書」に本登録完了の旨が記載されていることを確認し、引き続き試験治療を開始する。「本登録における不適格連絡書」を受領した場合は、標準治療を実施する。

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例本登録確認書」又は「本登録における不適格連絡書」を保管し、「症例本登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

試験治療の方法

1) 半月板損傷に対する試験物の補填

試験物の補填は、大阪大学医学部附属病院手術室にて実施する。以下に手順を示す。

(1) 本登録前に関節鏡視下で、半月板の損傷形態を確認する。

(2) 本登録されたのを確認した後、試験物を半月板の欠損に合う形に形成する。

(3) 試験物を半月板欠損部に補填後、半月板を縫合する。

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

登録被験者の研究参加期間

被験者の研究期間は、登録日から移植後第 28 週の検査終了日（中止の場合は中止時の試験終了日）までとする。

前観察期間：術前 14 日以内

治療期間：1 日

後観察期間：52 週

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名：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	
適応症：欠損を有する半月板損傷	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （整形外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （整形外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （6）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（0）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（0）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	関節鏡下半月板縫合術・切除術について経験年数4年、かつ術者として20例かつ助手として40例の経験を要する。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （整形外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：整形外科専門医が2名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （理学療法士）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （400床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （7対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （当直医1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：1か月に1回以上開催していること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	半月板損傷の治療（半月板縫合術・切除術）として年間10症例以上の実績を有すること。 日本整形外科学会 整形外科専門医研修施設であること。

Ⅲ. その他の要件

頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。

例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。