

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答1

先進医療技術名：自己細胞シートによる軟骨再生治療

2016年10月5日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 試験実施計画書 p17、18、p21 等：本臨床試験の primary endpoint は J-K00S スコアとされているが、このスコアに関して「奏効」の定義がなされておらず（スコアをある値に基づき奏効・非奏効の2つに切り分ける基準が示されておらず）、現状の試験実施計画書の規定では予定症例数の設定根拠に挙げられている趣旨の解析が出来ない。試験実施計画書上に明示すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 P17 「9. 術後検査・評価項目とスケジュール、●主要エンドポイント、＜有効性評価＞」部分の4行目以降に追記いたします。

改善率 40%を閾値とした根拠は P21 「13. 統計学的事項 1) 予定症例数および設定根拠」の4行目以降に追記いたします。

2. 試験実施計画書 p22：主たる解析が Wilcoxon signed rank test とされているが、予定症例数の設定根拠は、閾値・期待値を設定して二項割合の解析を行うという前提で記されており、乖離がある（解析方法と予定症例数設定根拠が対応していない）。両者の整合性を取る必要がある。

【回答】

試験実施計画書の p22 「13. 統計学的事項、解析方法」を「Wilcoxon signed rank test」から「二項検定」に訂正いたします。

3. 試験実施計画書 p14、p21 等：予定症例数設定根拠の閾値奏効率 25%の設定根拠が記されていないが、その設定根拠を具体的に明記する必要がある。なお、通常は、有効性が存在すると判断する閾値、あるいは、既存の治療法を凌駕すると判断する閾値として設定されるが、本研究ではどちらの意味で設定されているのかを明らかにすること。また、その設定は、本試験の適格基準を満たす患者に対する標準治療（本試験の適格基準を満たす患者がもし本試験に参加しなければ受けるであろう日常診療での第一選択として推奨される治療）、及

びその治療成績を明らかにし、それを参照しつつ、閾値を定める必要がある。期待奏効率についてもその設定根拠を記す必要がある。なお、 α は片側か両側かを明記した方がよい。

【回答】

先の臨床研究において、8例の患者について細胞シート移植前後のK00Sスコアの推移をまとめた結果（表1）と、本試験の適格基準を満たす患者がもし本試験に参加しなければ受けると考えられる既存の治療法について、文献値（施術1年後のK00Sスコア）に基づいて改善度および改善率を算出した結果（表2）を、試験実施計画書 p21 の「13. 統計学的事項、1」予定症例数および設定根拠」の4行目以降に追記いたします。

既存の治療法の改善率は手技の違いなどから各方法で差が見られますが、参考値を得るため平均を算出したところ 43.55%となりました。この値から「既存の治療法から有効性が存在すると判断しうる閾値」として「改善率 40%以上」と設定した結果、先の臨床研究では8例中2例（25%）が閾値を下回りました。以上の理由から、本試験の閾値奏効率を 25%と設定いたします。

同様に、期待奏効率は先の臨床研究で8例中6例（75%）が閾値を上回ったことから 75%と設定いたします。

なお、 α は「片側検定」といたします。

4. 試験実施計画書 p14、p21 等：予定症例数設定根拠に「今までに実施した臨床研究の結果をもとに」との説明付きで、閾値奏効率・期待奏効率等の数字が提示されていることから、先行研究における治療後の経過について、ある程度の J-K00S の推移の実データを有しているものと推察する。8名の各患者の治療経過の記載部分にスコアの推移及び試験実施計画書 p18 に記されている定義に基づく改善率を併記すること。

【回答】

8名の患者の J-K00S スコアの推移並びに改善率について、試験実施計画書 p21 の「13. 統計学的事項、1」予定症例数および設定根拠」の4行目以降に表を追記いたします。

5. 試験実施計画書 p21：解析対象集団の設定について、「細胞シート移植を実施した症例」でデータ解析を行うこと自体は否定しないが、主たる解析対象は「細胞シート移植を実施しようとした症例」とすべきである（その場合、細胞シート移植を実施しようとしたが何らかの理由で結果として移植が出来なか

った患者は無効例として扱うことになる。ただし、もしも、J-KOOS スコアを奏効・非奏効の 2 つに切り分けずに解析するのであれば、そのような患者を primary endpoint の解析時にどのように扱うか、事前に試験実施計画書に定めておく必要がある)。

【回答】

本試験では患者の損傷部分を診察するために関節鏡を施行する際に患者組織を採取し、細胞シート移植は前十字靭帯再建術や高位脛骨骨切り術時に行います。よって、患者には細胞シート移植を目的として負担をかけることはなく、何らかの理由により細胞シートを移植しなかった場合でも通常の手術が行われ、患者に不利益が生じることはございません。

細胞シートの有効性は移植して初めて評価ができるものと考えます。ゆえに本試験の解析対象集団は、実際に細胞シートを移植した患者（細胞シート移植を実施した症例）と設定することが適切であると考えます。

6. 試験実施計画書 p14：試験への登録について、本試験では 5 つある選択基準のうち、「①20 歳から 60 歳までの性別を問わない患者、②膝関節軟骨損傷（外傷又は変性により生じたものに限る）を有するもの」の 2 つを満たすものを登録し、「③関節鏡所見で軟骨損傷が Outerbridge 分類 Gradelll 以上のもの、④大腿膝蓋関節部及び大腿骨顆部に 1.0cm² 以上 8.4cm² 未満の軟骨欠損を有し、従来骨髄刺激法やモザイクプラスティなどが適応となる患者、⑤試験参加について、患者本人から同意が得られていること」を満たした場合に、プロトコル治療を実施するように定められている。

(1) 試験への登録時に同意の取得をしておく必要がある

(2) 骨髄刺激法やモザイクプラスティなどの既存の治療法を行う場合にも必須の検査以外に、日常診療を超えた本試験特有の検査を行うのであれば、現状のように検査の前の登録が必須と考える。ただしその場合であっても、①、②を満たしていることを確認した段階一次登録し、検査で適格基準を満たしたら二次登録をする、という段取りにする方が良いのではないかと考える。理由は、解析対象の 10 例は①、②を満たすもの 10 名ではないためである。

(3) 症例報告書は冊子形式になっているようであるが、登録時に記入すべき情報とプロトコル治療後に記入される情報とが混在している。登録用の帳票と、それ以降の情報を記録する帳票とに分ける必要がある。

【回答】

(1)、(2) のご指摘を踏まえ、試験への登録は、①、②を満たしていることを確認した段階で一次登録し、この段階で初めの同意取得を行いません。また、

検査③、④の選択基準を満たした段階で二次登録をする、という二段階の登録方法といたします。P14「7. 登録」を修正いたします。

(3) 症例報告書は、ご指摘の通り登録用の帳票とそれ以降の情報を記録する帳票とに分けて作成いたします。

7. 試験実施計画書 p22: 本試験では中間解析を実施しない旨定められているが、一方で「有効性及び安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、本先進医療は、予定症例数に達しなくても終了する」とある。この規定は安全性に問題があつて早期無効中止をするケース、明らかに有効性に問題があるために早期無効中止するケース以外では許容出来ない。もしも、早期に有効と判断して中止することを想定しているのであれば、評価方法を事前に定める必要がある。

【回答】

ご指摘の文言は、平成 23 年にヒト幹細胞臨床研究として申請した際に、当時の担当官のご指導により加えた経緯があり、記載したものです。基本的には早期に有効と判断して中止することは想定しておりませんので、「有効性及び安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、本先進医療は、予定症例数に達しなくても終了する」の文章は削除いたします。

8. 試験実施計画書 p22: 安全性の理由から早期無効中止をする手順や、有効性に著しく問題がある症例が発生したなどの理由から早期無効中止をする手順については、事前に基準を設けることが困難であるので基準を設けることは必須ではない。しかし、データをどのタイミングで、誰がどのように集約し、誰に提示し、どう評価するのかの手順を試験実施計画書に定めておく必要がある（例えば、定期的に安全性データを集計し、効果安全性評価委員会に提示する、等。あくまで一例で有り必ずそのようにすべきという趣旨ではない。具体的なデータの取り扱いの具体的プロセスが提示されていないことが問題であり、前向きな研究である以上それは事前に定めておく必要がある。）

【回答】

P17「9. 術後検査・評価項目スケジュール」に従って症例毎に得られたデータは、実施責任医師の指示により実施協力者が集約し症例報告書に纏め、その都度実施責任医師に報告し、有効性及び安全性に関するデータを確認いたします。毎月開催されている細胞移植再生医療運営委員会で定期報告を行なうと共に、実施責任医師により安全性データに著しく問題があると判断された場合

には、速やかに安全性評価委員会に提示することとしております。

試験実施計画書 P21-22「13. 統計学的事項 4) 中間解析」の4行目以降に追記いたします。

9. 試験実施計画書 p22：成果の発表について、どのタイミングで結果を公表するのかを明示する必要がある。具体的には、登録例（10例）全例の1年後の有効性評価が終わり主たる解析を実施した段階、あるいは安全性上の問題あるいは有効性の観点から明らかに成績が悪く主たる結果を待たずに早期無効中止をした段階のいずれかで結果を公表する旨を記すことになるものと考え。また、総括報告書の作成、提出についても記載しておく方がよい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、成果発表のタイミング並びに総括報告書の作成、提出について、P23「成果の発表」2行目以降に追記いたします。

10. 試験実施計画書 p20：重篤な有害事象に関する規定について、実施者が実施責任医師に報告する手順を明示する必要がある。

【回答】

記載が不明瞭で申し訳ありません。ご指摘の通り、P20「重篤な有害事象」の記載を修正いたします。

11. 試験実施計画書 p20：疾病等の報告に関する規定について、「提供機関管理者」「特定細胞加工物製造事業者」が本試験では誰にあたるのか、p5～7の実施体制のセクションに明記すること。

【回答】

「提供機関管理者」並びに「特定細胞加工物製造業者」は下記の通りとなります。P5～7「実施体制」に明記いたします。

「提供機関管理者」東海大学医学部附属病院 病院長 飯田政弘

「特定細胞加工物製造業者」学校法人東海大学 理事長 松前義昭

12. 試験実施計画書 p23：モニタリングについて「研究責任医師」「分担研究者」「研究協力者」といった記載があるが、p5～7の実施体制のセクションの規

定と齟齬がある。統一すること。また、必要に応じて SOP 等の書類を改訂すること。

【回答】

記載に齟齬があり申し訳ありません。

P5～7 実施体制の記載に統一して修正いたしました。また、標準業務手順書（モニタリング）並びに（統計解析計画書）等について、記載の統一のため、修正し改訂いたしました。

13. 試験実施計画書 p14 中止基準について「直ちに先進医療を中止する」と定められているが（プロトコール治療を中止すること自体は妥当だが）、その後のフォローアップ、及び、有効性・安全性データの収集は続けられるべきである。例外は、「①本人が先進医療参加の中止を求めた場合」のみである。ただしこの①の記載は曖昧で有り、「プロトコール治療の中止を希望するがフォローアップの継続は許容する」、「プロトコール治療の中止を希望する and/or 以降のフォローアップの中止を希望するがそれまでに蓄積されたデータの利用は許容する」、「（本試験に参加したこと自体を後悔しているなどの理由で）一切のデータの利用を拒否する」、という3通りの可能性が有りえ、各々によってそれ以降対応が変わり得る。現実には多くはひとつ目の類型であり、その場合にはフォローアップは継続することが原則であり、2つめ、3つめの類型の患者希望であるためにフォローアップが出来ない・データが利用できない場合にはその理由を記録しておき、総括報告書作成時には報告出来るようにする必要がある。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「直ちに先進医療を中止する」との記載に、カッコ書きで（プロトコール治療は中止し、フォローアップ及び有効性・安全性データの収集は可能な限り継続する）と追記いたします。

また、「①本人が先進医療参加の中止を求めた場合」に関する事項が発生した場合には、総括報告書で詳細を報告できるように症例報告書の Patient Summary に中止に関する記録事項を追加し、記録できるようにいたします。

14. 試験実施計画書 p12: 患者を同定する情報の管理方法を明らかにする必要がある。「先進医療終了後のデータ等は連結可能匿名化し」と定められており解析用データセットには患者の識別情報を含まないようにするとの趣旨の規定がなされているが、連結可能匿名化を誰が行い、その対応表が紛失等しないようにどのように管理するのか、などを明示すること。ここが曖昧であると p22「再

生医療等に関わる記録は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律に従い、30年間保管する。」との条件を満たせない可能性がある。(申請書様式第3号 p19とも整合性を取ること)

【回答】

連結可能匿名化は実施責任医師が行ないます。また、対応表等匿名化情報の管理は、東海大学医学部における個人情報管理者により管理いたします。現在、伊勢原情報システム部部長小川吉明が個人情報管理者となっております。

P12の「5) プライバシーの保護」の8行目以降を修正いたします。

15. 試験実施計画書 p14: 同一個人が2回登録される可能性がある旨記されているが、その場合、解析データセット上で同一個人を同定するためにどのような手段がとられるのか、具体的な手順を p12 5) プライバシーの保護のセクション(あるいは連結可能匿名化の方法を記すセクション)等に明示すること。

【回答】

ご指摘の通り同一個人が2回登録される可能性はあります。しかし、この場合は対側が手術対応となる場合のみ(例えば1回目の登録は右肢、2回目は左肢)です。さらに対側の再登録には、有効性・安全性評価の影響を踏まえて2年以上期間を空けることとしておりますので、データ解析上では基本的に個々の症例として扱い、同一個人を同定することはないと考えます。

16. 試験実施計画書 p3: 研究期間が「承認後～4年(臨床研究と1年後フォローまで実施するための期間)」と記されているが、本研究の場合には、1年後のフォローまでを含めて臨床研究となっていることから、記載整備が必要である。研究的治療(プロトコール治療)の実施のみが臨床研究なのではなく、その後の経過観察と結果の解析までの一連の流れが臨床研究であるため。意図を酌んで書き換えると「承認後～4年(プロトコール治療実施後1年時点の調査までの期間を含む)」などといった書きぶりか。

【回答】

ご指摘の通り、実施計画書等、同様の記載のあるものについて記載を変更いたします。

17. 試験実施計画書 p27：別添 1～3 は先進医療の申請書だけでなく、試験実施計画書にも添付しておく必要がある。

【回答】

実施計画書に添付いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：自己細胞シートによる軟骨再生治療

2016年10月5日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 説明文書には極めて大まかな研究目的のみが記載されており、このままでは研究対象者が今回申請されている研究計画の具体的な目的や意義が理解できないのではないかと思います(再生医療等安全性確保法第13条第2項1号の説明事項には、通知にあるように「研究目的と意義」が含まれると理解していません)。例えば、研究計画書を読めば、先行する臨床研究との関係で、今回はより大きな損傷部に対し、シートを複数枚使用した場合の治療効果を評価することが目的となっていることがわかりますが、説明文書からはこうした新たな試みが行われていることが読み取れません。

なお、説明文書では5頁目に本試験治療の概要についての図が掲載されていますが、説明が不十分であり、患者がこの図のみを見て理解することは困難だと考えます。説明項目の「1. 先進医療とは」の内容(特に3段落目)は大幅に削っても構わないと思いますので、研究対象者が本研究計画に至る簡単な経緯がわかるように説明すべきだと思います(そもそも現在の標準治療のどのようなものであり、それにはどんな課題があり、それをどう解決するために本治療法が開発され、この研究ではどのような不明な点を明らかにしようとしているのか等)。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

説明文書P3「1. 先進医療とは」の3段落目を削除し、本研究の経緯並びに先進医療を実施する意義について、P3「3. 先進医療の目的」を修正いたします。

2. 先の指摘事項とも関わりますが、本試験治療が既存の治療法と比べて具体的にどのようなメリット・デメリットを有するのかが説明文書からは明確に読み取れませんでした(再生医療等安全性確保法の省令第13条第2項第3号で定められている説明事項「他の治療法の有無、内容、他の治療法により予期される効果及び危険との比較」に該当する内容)。わずかに「9. 他の治療法について」の箇所で、「ヒアルロン酸やステロイドの関節内注射」および「関節鏡下手術や骨髄刺激法、骨切り等」が挙げられていますが、これらの「効果及び危険との比較」は示されていません。研究の意義・目的に関する箇所で記載しても

構いませんし、「7. 予想される効果及び副作用」の箇所でもまとめて記載して頂いても構いませんが、記載自体は規制要件上も必須だと思います。特に本領域は既存の治療法が入り組んでおり、専門家以外には理解しにくくなっているため、メリット・デメリット等をまとめて一覧表にするなど、素人に分かりやすい説明を心がけて頂ければと思います。

なおこれらの比較は、あくまでも今回の試験治療の対象となる患者が、実際に選択し得る治療法とのみと比較して頂いて構いません。この点で、説明文書の「他の治療法」で挙げられている治療法と研究計画書で挙げられている「現在の治療法」が必ずしも一致しておらず、評価者としても、今回の試験治療が具体的には何を（仮想的な）比較対照として行われているのかが明確には理解できませんでした（選択基準の④にあるように、骨髄刺激法とモザイクプラスティが具体的には比較対照となっているのでしょうか）。

【回答】

ご指摘を踏まえ、本領域における国内の主な手術療法について、メリット・デメリット等に関する情報を記載した表をP3「3. 先進医療の目的」に追加いたします。

また、説明文書P8「9. 他の治療法について」を修正いたします。

3. 手術の適応となった患者を対象に本試験治療が行われるため、手術自体は試験治療外であるという研究計画になっているかと思えます。手術適応の決定は、本臨床試験とは完全に独立に行われることはどのように担保されているのでしょうか。

【回答】

予め通常手術の適応となった患者で、術前のMRI検査等で選択基準①、②を満たした患者にたいして同意説明（一次登録）が行われますので、手術適応の決定は独立したものと考えます。ご指摘の通り、説明文書での説明が不足しておりましたので、P4「5. 先進医療の方法（3）手術」の記載を修正いたします。

4. 1年後の関節鏡検査について伺いたいのですが、これは本臨床試験に参加しない場合でも通常実施されるという理解で良いのでしょうか（説明文書6頁の最初の段落からはそのように理解しました）。

【回答】

その通りです。併用療法（通常の手術）で行なわれる、高位脛骨骨切り術あるいは前十時靭帯再建術などでは、プレートまたはスクリューを入れて固定するため、1年後には抜釘しますので、1年後の関節鏡検査は通常実施されるものです。

5. 除外基準に感染症検査の結果が入っているのですが、本試験参加に伴い感染症検査を実施することが説明されていないように思いました。結果が陽性だった場合には結果の説明が必要になる場合もあると思いますので、再度ご確認ください。

【回答】

感染症の検査は通常の手術を行なう場合でも術前検査時に実施されるもので、本試験参加に伴い実施するものではありません。ただし、感染症検査で陽性であった場合には本試験は実施しないため、除外基準として記載しています。感染症検査の結果が陽性だった場合については、通常の手術の場合と同様に患者さまにご説明いたします。

6. 補償の内容について確認いたします。再生医療学会の補償ガイドラインでは医療費・医療手当についても補償することを推奨していますので、補償金に加えて、医療費・医療手当を補償することは患者の立場からは良いことだと思います。ただし、民間の臨床研究補償保険は通常補償金のみでの取扱いであり、医療費・医療手当については（補償する場合には）一定の方針を定めて施設又は研究者が負担することになるかと思えます。この点、説明文書では「合併症により入院が長期化した場合の治療費」のみに限定して支払うとしていますが、研究計画書に詳細な方針の記載が無く、具体的にどのような場合にどの程度の医療費・医療手当を施設や研究者側が負担するのかが不明です。

また、支払う際に「医師賠償責任保険」から支払うと書かれているのですが、賠償保険は基本的には研究者側に過失があり研究対象者から損害賠償を請求された場合に、病院や医療者が支払う金銭をカバーするものだと理解しています。ここで問題となっているのはあくまでも無過失補償であり、たとえ研究者側に過失が無くとも支出されるべきものですので、賠償の話とは関係がないように思えます。

いずれにしても、研究者側には過失が無いものの何らかの理由で研究対象者に生じた健康被害にどう対応するかが問題であり、この部分の医療費・医療手当を拠出できる保険は存在しないと認識しているのですが、この点はどのようにお考えでしょうか。

【回答】

過失補償と無過失補償の記載内容が不明瞭となり申し訳ありません。

説明文書の「合併症により入院が長期化した場合の治療費」に関する記載は、1つの例を挙げさせて頂いたにすぎず、また医療費・医療手当てを補償するという記載に関しては、過失があった場合を想定しているものです。無過失補償に関しては、ご指摘の通り、加入予定の再生医療等臨床研究保険では補償金のみの支払いとなり、医療費・医療手当てなどは対象外となっております。実施医療機関としても、無過失の場合には基本的には患者様負担とさせて頂いております。

説明文書 P9「13. 13. 先進医療に関して健康被害が発生した場合の治療及び補償について」の記載を修正いたします。また、実施計画書 P21「12. 医療費の負担と補償 2) 補償」に関しても、同内容に修正いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(中村構成員)に対する回答3

先進医療技術名：自己細胞シートによる軟骨再生治療

2016年10月11日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 申請書（実施する意義（p8—9）、治療計画（p11）、予定の症例数（p16—18））では、対象に関係する用語として変性、外傷、損傷、欠損などの用語や、変形性関節症、離断性骨軟骨炎、外傷性軟骨欠損の診断名、また、これまでの経験例では陳旧性前十字靭帯損傷、半月板損傷の診断名も使用されています。臨床研究では、どのような疾患が対象となり、どの程度の患者さんが予想され、その標準治療が何であり（※）、そこにどのような課題（数字等の事実をもって具体的に）があり、この先進医療で何を解決することをめざしているのかが、対象疾患名を中心に整理して説明される必要があります。本申請書はこれらの記載が不十分です。対象疾患名が不明確ですと、対象となる疾患数などの予測も困難となります。技術審査部会や一般の人でも理解できるように、整理して説明ください。

※[Hoemann C.](#) et al. International Cartilage Repair Society (ICRS) Recommended Guidelines for Histological Endpoints for Cartilage Repair Studies in Animal Models and Clinical Trials. [Cartilage](#). 2011. など文献も参照ください。

【回答】

記載が不明瞭で申し分けありません。申請書 P8-9「3. 期待される適応症、効能及び効果」並びに、P11「6. 治療計画」をわかりやすく修正いたします。また、関連文書についても修正いたします。

2. 変形性膝関節症を対象として高位脛骨骨切り術に軟骨シートを併用する場合、陳旧性靭帯損傷を対象として靭帯再建術を行い軟骨シートを併用する場合、骨折を対象に観血的整復固定術に軟骨シートを併用する場合、いずれも軟骨シートに関係なく、高位脛骨骨切り術、靭帯再建術、観血的整復固定術による臨床的効果が当然予想され、J-KOOSは術前より改善することはいわば予想の範囲と考えます。にもかかわらず、①J-KOOSの改善をこのシート移植の効果であると評価する、論理は为什么呢。また、②本来は標準治療との優越性を検討すべきではないでしょうか。標準治療との優越性を検討しない

合理的な理由もお示しください。

【回答】

①Tigenic 社の ChondroCelect では構造的修復（バイオプシー結果）と臨床成績の2つをプライマリーエンドポイントに設定しておりますが、国内外の再生医療製品の第3相試験では、ほとんどが臨床成績のみをプライマリーエンドポイントに設定しており、本技術分野においては臨床成績をプライマリーエンドポイントとすることがスタンダードと考えます。

②自家培養軟骨移植、自家骨軟骨柱移植、骨髄刺激法などが外傷性の軟骨損傷の標準治療法として挙げられますが、これらの治療法は変形性膝関節症の適応外となっています。私共の適応症は変形性膝関節症の軟骨損傷（外傷又は変性により生じたものに限る）であり、申請書 P16-18 「7-2 予定の試験期間及び症例数 ①有効性が認められた事例」に記載の通り、実施した 8 症例は、変形性膝関節症を対象としています。本試験で対象とする変形性膝関節症には人工関節が適応となるような末期のものは含まれず、高位脛骨骨切り術、前十字靭帯再建術、半月板縫合や切除術が適応となり、軟骨損傷を有するものです。本試験治療はこれらの手術療法並びに骨髄間葉系幹細胞を動員するために骨髄刺激法を併用して実施するため、標準治療との優越性を個々に検討することは困難と考えます。

しかしながら、ご指摘の通り標準治療との優越性を検討することは重要であるため、手技の違いなどから各治療法で差が見られますが、参考値として文献より平均を算出し、この値から「既存の治療法から有効性が存在すると判断する閾値」として改善率を設定し、有効性を評価いたします。改善率に関しては、事前照会事項1 指摘1 での回答・修正で、実施計画書 P18 「9. 術後検査・評価項目とスケジュール ●主要エンドポイント」並びに P23-25 「13. 統計学的事項 1」 予定症例数および設定根拠」に記載いたしました。

3. これまでの症例の（p 16-18）転帰が軽快とありますが、①その実施した手術と J-KOOS の結果の推移をお示しください。また、②硝子軟骨を確認とありますが、その評価法をおお教えください。またこの表現は線維軟骨がなかったということの意味するのでしょうか。硝子軟骨/線維軟骨の混在の可能性についてお教えください。

【回答】

別紙として、添付いたします。

②硝子軟骨の確認は、生検で採取された組織の病理組織検査において、Safranin-0の組織染色並びにコラーゲン Type I、Type IIの免疫組織染色による組織学的評価を実施いたしました。先の臨床研究で実施した8例では、全症例でSafranin-0染色が確認されています。また、8症例中2症例で、表層の一部分にコラーゲン Type Iの染色が若干確認された以外は、コラーゲン Type Iでの染色は認められず、コラーゲン Type IIでの強い染色性が確認されていることから、修復された組織は硝子軟骨であると評価いたしました。

4. 病理検査について、その生検の部位、サイズ、評価等手順のプロトコールをお示しください。8例では硝子軟骨の有無を検討されていますが、今回、実施しない理由をお示しください。

【回答】

先行の臨床研究では、細胞シート移植部位の中央部2ヶ所の生検を実施いたしました。ジャムシンディ骨髄生検針13Gを使用し、組織を採取いたしました。生検で採取された組織は、病理組織検査においてSafranin-0組織染色並びにコラーゲン Type I、Type IIの免疫組織染色による組織学的評価を実施いたしました。本試験治療においても、届出書P12-15「7-1 有効性及び安全性の評価」に記載の通り、病理検査による組織学的評価を実施いたします。

5. 組織学的評価、レントゲン写真、MRIの評価の公平性の担保はどのようになされるのでしょうか。説明ください。

【回答】

整形外科の専門医3名により、別々に評価をいたします。

6. 術前関節鏡検査の時期とこの臨床研究への登録の時期との関係を明確にしてください。

【回答】

選択基準の①、②に該当し、問診や術前の血液検査で既往症等の適格性の確認後、除外基準を満たした者を一次登録し、1回目の同意取得を行いません。同意が得られた者について、術前の関節鏡検査を実施いたします。

前照会事項1指摘6で同様のご指摘を受け、実施計画書P14「7. 登録」を修正いたしました。申請書P10「5. 被験者の適格性基準及び選定方法」についても修正いたします。

7. p15「先進医療開始前検査値が欠測している」との表現がありますが、どのような事態が考えられるのでしょうか？

【回答】

基本的にはそのような事態は想定しておりませんので、記載を削除いたします。

8. p21 「ヒト幹細胞臨床研究において、安全性・有効性が確認されている」とあります。ヒト幹細胞臨床研究で有効性を確認することを目的とした臨床研究が行われたのでしょうか、その場合、何例実施し、どのような評価方法で有効性が確認されたか説明してください。

【回答】

先行の臨床研究では、プライマリーエンドポイントとして安全性の確認を行い、移植を実施した8症例の全例で重篤な有害事象は認めませんでした。有効性については、8症例の効果に関するデータを収集し、術前と術後1年のJ-KOOSによる臨床評価、関節鏡視下所見、病理検査、レントゲン、MRI検査、超音響法による評価を実施し、臨床評価の改善並びに病理検査における採取組織の組織学的評価による硝子軟骨での再生などにより有効性を確認いたしました。

9. 作用機序として、液性因子の関与の記載がありますが、細胞補充の効果について明記されていないようですが、何か理由がありますでしょうか？

【回答】

私共は、動物実験で細胞シートを長期にトレーシングした実験があります。ルシフェラーゼが強発現したラットの軟骨細胞で作製した細胞シートを通常のラットの膝関節軟骨損傷部へ移植し、体外からIVISを用いてバイオルミネッセンスイメージングでトレーシングすると、細胞シート自体は21ヶ月以上膝関節の中に残っていることが分かっていますが、非常に少ない量で、殆どが4週以内で細胞シートの残存ピークは過ぎてしまいます。欠損部位への細胞補充にも一定の効果があるとは考えられますが、液性因子によるトロフィック効果の方が強く、あるいは細胞シートのカバーリングによる損傷部保護の効果もあり、再生というよりは修復の方に働いていると考えているため

です。

10. 患者さんへの同意取得のための説明文章には、その臨床研究の目的、標準治療とその現状の課題を明確にする説明がありません。改善を求めます。

【回答】

説明が不足しており、申し訳ありません。事前照会事項2 指摘1で同様のご指摘を受け、説明文書P3「1. 先進医療とは」の3段落目を削除し、本研究の経緯並びに先進医療を実施する意義について、P3「3. 先進医療の目的」を修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(松山構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：自己細胞シートによる軟骨再生治療

2016年10月11日

所属・氏名：東海大学医学部外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 先進医療実施届出書 p10 選択基準・除外基準について

「(1) 選択基準 ④・・・、従来骨髄刺激法やモザイクプラスティなどが適応となる患者」とあるが「など」は不適切です。

また、今回の先進医療届出での成果としての有効性は、従来の骨髄刺激法やモザイクプラスティと比較する必要はないでしょうか。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「(1) 選択基準 ④・・・、従来骨髄刺激法や自家骨軟骨移植が適応となる患者」といたします。先進医療実施届出書 p10「選択基準・除外基準」の該当部分、並びに実施計画書等も同様に修正いたします。

標準治療との比較の必要性については、事前照会事項 3 指摘 2 でも同様のご指摘があり、回答させて頂きました。自家培養軟骨移植、自家骨軟骨移植、骨髄刺激法などが外傷性の軟骨損傷の標準治療法として挙げられますが、これらの治療法は変形性膝関節症の適応外となっています。私共の適応症は変形性膝関節症の軟骨損傷(外傷又は変性により生じたものに限る)であり、申請書 P16-19「7-2 予定の試験期間及び症例数 ①有効性が認められた事例」に記載の通り、実施した 8 症例は、変形性膝関節症を対象としています。本試験で対象とする変形性膝関節症には人工関節が適応となるような末期のものとは含まれず、高位脛骨骨切り術、前十字靭帯再建術、半月板縫合や切除術が適応となり、軟骨損傷を有するものです。本試験治療はこれらの手術療法並びに骨髄間葉系幹細胞を動員するために骨髄刺激法を併用して実施するため、標準治療との優越性を個々に検討することは困難と考えます。

しかしながら、ご指摘の通り標準治療との優越性を検討することは重要であるため、手技の違いなどから各治療法で差が見られますが、参考値として文献より平均を算出し、この値から「既存の治療法から有効性が存在すると判断する閾値」として改善率を設定し、有効性を評価いたします。改善率に関しては、事前照会事項 1 指摘 1 での回答・修正で、実施計画書 P18「9. 術後検査・評価項目とスケジュール ●主要エンドポイント」並びに P23-25「13. 統計学的事項 1」予定症例数および設定根拠」に記載いたしました。

2. 先進医療実施届出書 p11 主要エンドポイントについて

J-K00S などの評価にあたり、評価者によるバイアスを低減させるため、●ポイント以上の改善をもって有効であると定義、などとは考えられないでしょうか。

【回答】

事前照会事項 1 指摘 1 でも同様のご指摘を受け、実施計画書 P18 「9. 術後検査・評価項目とスケジュール ●主要エンドポイント」並びに P23-25 「13. 統計学的事項 1」 予定症例数および設定根拠」に記載いたしました。先進医療実施届出書 p12 「主要エンドポイント 有効性評価」にも、有効についての定義を追記いたします。

3. 先進医療実施届出書 p19

「クロスコンタミネーション防止のため、個々の検体毎にクリーンベンチやインキュベーター等を分けて使用すること、一度に扱う検体は 1 検体のみを取扱いとしている」とあります。CPC 内にはいる被験者検体は 1 検体のみと読めるのですが、その理解でよろしいか。

【回答】

記載が不明瞭で申し訳ありません。「……、一度に扱う検体は 1 検体のみを取扱いとしている」との記載は、同時に扱われる検体は 1 検体のみという意味となります。CPC の運用として基本的には培養期間が重ならない状況を推奨していますが、研究の進捗によっては、例えば、CPC 内で検体 A と検体 B の培養期間が重なる状況も想定されます。その場合には、視覚的に確認できるような色分け等の目印や、個々の検体ごとにクリーンベンチやインキュベーターは分けて使用することで、チェンジオーバーによるクロスコンタミネーションや取り違えを防止いたします。

4. 先進医療実施届出書 p19

PC の取り扱いですが、「インターネットに接続されていない実施責任者の PC または鍵付きロッカーで保管する。」とあります。実施責任者の PC というのは、個人所有なのか大学の財産なのか不明です。また、インターネットに接続しない PC というものが本当に活用できるのか、USB など外部媒体との接続など、大学としての考え方を示してください。

【回答】

先進医療Bで行なう場合も、先のヒト幹細胞臨床研究の場合と同様にデータを取扱うことで特定認定再生医療等委員会の承認を得ております。

すなわち、診療では病院に設置されたPCを使うため患者の臨床情報に関しましては、通常の診療と同じ扱いになります。実施場所が病院内であるので個人情報管理は個人情報管理委員会のもとで組織的、人的、技術的、物理的管理は万全であると考えております。

一方、CPCは病院付属施設ではありますが、そこで扱う細胞に関しての各種検査結果等の情報は、現在のところ病院のPCには直接反映されておられませんので、実施責任者のPCを先進医療専用としてstand aloneで使用し、USBなど外部媒体との接続などは、実施責任者の管理下でデータ解析のためだけに限定しております。実施責任者のPCは、個人ではなく大学の所有となっております。また、紙ベースでの記録に関しては、1例毎にファイルを作成し、鍵付きロッカーで保管しております。

5. 説明文書 p6

*ウシ胎児血清使用のリスクについて

FBSに「35 グレイの γ （ガンマ）線照射」とあります。35kGyの記載ミスでしょうか。また、使用するFBSの照射証明を見せてください。

*抗生剤使用のリスクについて

「感染症のない細胞シート」というのがよくわかりません。わかりやすく修正してください。

【回答】

*ウシ胎児血清使用のリスクについて

誤記載があり大変申し訳ありません。「25 kGyの γ （ガンマ）線照射」が正しい記載となります。現在、本試験用に確保しているFBSの γ 線照射証明を添付書類にて提示いたします。また、現在確保しているFBSのロットも2018年10月が使用期限となっており、今後ロット変更の可能性があります γ 線照射規格が多少異なる場合もあるため、ロット変更の場合には照射証明書等はその都度確認・保管いたしますが、同意説明文書への γ 線照射レベルの記載については削除いたします。

*抗生剤使用のリスクについて

不明瞭な記載となっており、大変申し訳ありません。わかりやすい表現に修正いたします。

6. 説明文書 p8 14. 費用の負担について

被験者負担が200万円を超えています。これは、説明文書に明示すべきです。

【回答】

ご指摘の通り、説明文書 P9「14. 費用の負担について」を修正し、負担額について明示いたします。他の関連文書についても、修正いたします。

7. 説明文書 p8 16. 知的財産権の帰属について

知的財産権は、東海大学にのみ帰属するとしたほうが良いのではないのでしょうか。研究グループは、届出書によれば東海大学の職員です。東海大学との契約で、知的財産権が個人やグループに帰属しうると明示されているなら別です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。そのように修正いたします。

8. チェンジオーバーでのサニテーションの記載がありませんが、これは必須です。

【回答】

記載に不備があり申し訳ありません。チェンジオーバーについては、衛生管理基準書で規定してある通り、作業シフトごとに作業前、中、終了時及び日常作業ごとにクリーニングを実施し、チェンジオーバーにおけるリスク低減のため適切に対処いたします。

実施計画書、P15「6. 実施期間と予定症例数【実施期間の設定根拠】」に、チェンジオーバーでのクリーニング実施について追記いたします。

以上