

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧18）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）
副担当： 伊藤（陽） 技術専門委員： ー

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

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

主担当： 伊藤（澄） 構成員

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

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

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

総合的なコメント欄	本試験はアテロコラーゲンを使った半月板補填材を用いた11例のオープン試験のため、有効性の判断のためには、術前・術後の比較ではなく、従前の関節鏡下手術成績と比較して判断する必要がある。本試験の主たる目的は「重大な安全性の問題を生じないことを確認するとともに、有効性に関する情報を収集し、今後の試験における有効性評価指標を探索することである」と回答を得ている。本試験では重大な安全性の懸念は認められていないが、目標症例数を下回った状況で、安全性の懸念がないと評価することも困難である。研究者から提出されたHerrlinらの論文から判断する限り、通常関節鏡下手術でも術前、術後でK00Sスコアが改善することが明確であるため、本試験で術後改善していても、本技術が従来技術に比べて有用であると判断しがたい（Herrlinらの論文中に記載されている、本試験と比較可能な術後6か月のK00Sスコアを比べると、本試験の方がK00Sスコアが改善していない）。今後、治験を実施するにあたって、本治療法の有効性を示すことができる対照群の設定が必要ではないかと思慮する。
-----------	--

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

副担当： 伊藤（陽） 構成員

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

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

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