

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：変形性膝関節症に対する多血小板血漿関節内注射治療

2017年5月30日

所属・氏名：筑波大学医学医療系整形外科 運動器再生医療学寄附講座 吉岡友和

1. 説明文書は全体的にわかりやすく書かれていますが、研究の意義に関する説明がやや不足しているように思います。実施計画書では、米国では既に膝 OA に対する HA は非推奨であると記載されており、PRP の有効性が示されているが「日本人を対象とした場合の有効性は不明である」ため、今回の臨床試験が必要だというロジックになっています。しかしこれは現在の説明文書の記載における今回の試験の位置づけと少し異なるのではないのでしょうか。記載自体は簡潔なもので良いと思いますので、2 頁目の「概要」の箇所等に追記をご検討ください。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。実施計画書と説明文書の内容が一致するように説明文書 2 頁目の「概要部分」を修正致しました。

2. 現在の国内での膝 OA に対する HA の位置づけは（米国とは異なり）推奨されるべき標準治療という理解で良いのでしょうか。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドラインでは推奨度 B(中等度の根拠に基づいている)：ヒアルロン酸関節内注射は変形性膝関節症患者において有用な場合がある。副腎皮質ステロイド関節内注射に比較して、その作用発現は遅いが、症状緩和作用は長く続くことが特徴である（推奨強度：87%）とされ、国内では膝 OA に対する標準治療と位置付けられます。

3. 本試験治療につき、米国と日本での違いはどの程度見込まれているのでしょうか。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。国内外の変形性膝関節症診療ガイドラインは各国の診療実態に即した治療法の評価に基づき策定されています。日本では、2012年1月に日本整形外科学会(日整会)により、Osteoarthritis Research Society International (OARSI) ガイドライン part II が翻訳され、日本の診療実態に即して新たな情報も加味し適合化を図った「変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告—OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン (日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了板)」が策定されました。米国整形外科学会 (American Academy of Orthopaedic Surgeons: AAOS) ガイドラインも OARSI ガイドラインをベースに作成されていますが、ヒアルロン酸関節内注射の推奨強度はそれぞれ OARSI 64%、日整会 87%、AAOS 非推奨と見解が一致していません。その理由として、使用しているヒアルロン製剤の種類や分子量、用量、使用期間、アウトカム、解析方法といった試験計画に統一性を欠きエビデンスが一致しないこと、欧米における試験の対象例は病期が進んだ重症例に対して使用しているのに対し、日本では軽症例から使用すること、整形外科診療を行う医師が欧米では手術を行う医師と行わない医師で分けられているのに対し、日本では一貫して整形外科医が保存治療から手術治療まで行うことといった、様々な背景が異なるため治療効果が異なる可能性が示唆されています。すなわち、欧米では整形外科医は基本的に手術しか行わないのに対し、日本では整形外科医が保存治療から手術治療までを包括的に行っているという診療実態の大きな相違があります。したがって、軽から中等度の変形性膝関節症患者に対して質の高い研究を実施できるのは日本の整形外科医のみと考えられ、欧米とは診療実態が異なることから日本発の質の高いエビデンスを発信できると見込まれます。

4. 今回の試験は非盲検で行うとのことですが、実施可能性という観点から HA 群に割り当てられた患者が同意撤回してしまい、試験自体の遂行が困難になるということはないのでしょうか。確かに、ある種の「救済策」として試験終了後に PRP 注射を行うことは可能だと記載されていますが、この場合は全額自費診療ということになると思います。もしそうだとすれば、この試験参加を撤回して直ちに自費診療での PRP 注射に切り替える患者もいるのではないかと考えました。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。当科では膝関節外科医が4名外来診療を行っており、1週間に診察する変形性膝関節症患者は約40名、1ヵ月で約160名、年間約1900名を見込んでおります。ご指摘のように、本試験は非盲検で実施予定ですので、HA群に割り付けられた患者が同意撤回し患者登録が進まない可能性はあります。しかしながら、何らかの症状を有する変形性膝関節症患者は日本に約800万人存在することが疫学研究から明らかになっており、ヒアルロン酸注射も国内では推奨された標準的治療であることから各群75名の患者登録は可能と考えております。

自費診療でPRP治療に切り替える患者に関しては、運動器疾患という特性からその可能性は低いと想定しております。

本試験の研究デザインを盲検にするという代替案もありますが、その場合、HA群では36mLの末梢血喪失でPRP治療が行われれないという倫理的側面の問題を考慮しなければならないと考えております。

5. 本試験は再生医療等安全性確保法の適用となるため、名古屋の特定認定委員会での審査を受けたのだと思いますが、その一方で実施計画書や説明文書の記載は通常の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」対象の臨床研究のように読める所が幾つかあります。例えば、実施計画書の「12.」や「13.」には特定認定委員会ではなく、「倫理審査委員会」が記載されていますが、これは正しいのでしょうか。有害事象の報告なども含め、研究開始後の継続的な審査等を名古屋の特定認定委員会が担うものと思いますので、再度全体的に記載を見直してください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。ご指摘の通りであり、実施計画書の「12. 実施計画書からの逸脱の取扱い」並びに「13. 研究の終了・中止・中断」内の記載につきまして、倫理審査委員会→特定認定再生医療等委員会に修正し、再生医療等安全性確保法に則って本試験を行う旨、記載を修正いたしました。

6. 先進医療技術審査部会では、これまで患者からの問い合わせ先につき、研究者だけではなく、研究者から中立的な立場で対応可能な相談窓口の記載を説明文書に求めてきました。筑波大学附属病院では「事務当直」がこれに該当すると理解して良いのでしょうか。もしそうでないようでしたら、適切な

相談窓口を説明文書には記載ください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。中立的な立場で対応可能な相談窓口として、病院事務（事務当直）を想定しております。

7. 購入した補償保険の概要がわかる資料を追加でお示しください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。本試験に関する再生医療等臨床研究保険見積書を別途添付させていただきます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：変形性膝関節症に対する多血小板血漿関節内注射治療

2017年6月1日

所属・氏名：筑波大学医学医療系整形外科運動器再生医療学寄附講座・吉岡友和

実施計画書内の以下の点について検討し、回答又は対応してください（先進医療実施届出書についても該当する場合には同様とします）。

1. 「2.2. 膝 OA に対する従来の関節内注射治療法と PRP 治療」

- a) 本試験における対象集団の標準治療は、ヒアルロン酸 (HA) の関節内注入とされています。一方で、本項の記述によりますと、米国整形外科学会では、膝 OA に対するヒアルロン酸の関節内注入は非推奨と位置づけられています。米国整形外科学会による位置づけを踏まえ、ヒアルロン酸の関節内注入が我が国で標準治療と位置づけられているのか幾分疑問に思えました。念のための確認になりますが、本試験における対象集団の標準治療は、HA の関節内注入のみということでしょうか。人工膝関節置換術など他の治療選択肢が標準治療となり得ることはないという理解でよいでしょうか。本試験における対象集団に対して HA の関節内注入が標準治療たる理由又は根拠をガイドライン等に基づいて示してください。また、本試験の対象集団における米国での標準治療についても示してください。
- b) HA 関節内注入と PRP 関節内注入との海外のランダム化比較試験の成績ではおおそ後者の優越性が示されているように見えます。これら成績と上述の米国整形外科学会による HA の位置づけを踏まえ、ランダム化比較試験は遂行可能でしょうか。というのは、患者さんが、HA 関節内注入を割り付けられたとき、海外で有効性が示唆されている PRP 関節内注入を希望し、HA 関節内注入を拒否してしまうことがあり得るのではないのでしょうか。この場合、対照群が成立しなくなってしまうことはないのでしょうか（「17.2 安全性・不利益への配慮」で HA 群に割り付けられた場合の妥当性に関して丁寧に説明したとしても）。1 の a) の確認事項とも関係しますが、この点について申請者の見解を示してください。

【回答】

- a) ご指摘をありがとうございます。本試験における対象集団の標準治療は HA 関節内注射という理解で問題ございません。人工膝関節置換術など他の

治療選択肢が標準治療となりうる可能性はございません。運動器疾患の特性上（生命に直接関わる疾患ではないこと）、人工膝関節置換術の適応は保存治療に抵抗性、すなわち保存治療によって疼痛コントロールや日常生活動作の改善が得られない場合の最終手段です。本試験における対象集団に対して HA の関節内注入が標準治療たる理由又は根拠に関しては、日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドラインにて推奨度 B（中等度の根拠に基づいている）：HA 酸関節内注射は変形性膝関節症患者において有用な場合がある。副腎皮質ステロイド関節内注射に比較して、その作用発現は遅いが、症状緩和作用は長く続くことが特徴である（推奨強度：87%）ことから、国内では膝 OA に対する標準治療と位置付けられます。

本試験の対象集団における米国での標準治療は、減量と身体への負担が少ない有酸素運動が推奨度 A（最も強い推奨：エビデンスレベル I）となっています。

米国で HA 製剤が推奨されていない理由として、使用している HA 製剤の種類や分子量、用量、使用期間、アウトカム、解析方法といった試験計画に統一性を欠きエビデンスが一致しないことが挙げられ、日本と米国における HA 製剤の位置づけの相違は、欧米で試験の対象例は病期が進んだ重症例に対して使用しているのに対し、日本では軽症例から使用すること、整形外科診療を行う医師が欧米では手術を行う医師と行わない医師で分けられているのに対し、日本では一貫して整形外科医が保存治療から手術治療まで行うといった背景が異なるため治療効果が異なる可能性が示唆されています。すなわち、欧米では整形外科医は基本的に手術しか行わないのに対し、日本では整形外科医が保存治療から手術治療までを包括的に行っているという診療実態の大きな相違があります。したがって、軽から中等度の変形性膝関節症患者に対して質の高い研究を実施できるのは日本の整形外科医のみと考えられ、欧米とは診療実態が異なることから日本独自の質の高いエビデンスが発信可能と見込まれます。日本と米国の OA 治療ガイドラインを参考資料として添付します。

b) 本試験の研究デザインは非盲検ランダム化比較試験です。ご指摘のように HA 群に割り付けられた患者が同意撤回し、比較対照群の患者登録が進まない可能性はゼロではありません。しかしながら、当科では膝関節外科医が 4 名外来診療を行っており、1 週間に診察する膝 OA 患者は約 40 名、1 カ月で約 160 名、年間約 1900 名を見込んでおります。国内での大規模な疫学研究によれば、何らかの症状を有する膝 OA 患者は約 800 万人存在することが明らかとなっており、HA 注射も国内では推奨された標準的治療であることから各群 75 名の患者登録は可能と考えております。盲検化するという代替案もありますが、その場合、HA 群では 36mL × 5 回 = 合計 180 mL の末梢血

が使用されずに破棄されることとなり、倫理的問題があると考えました。

2. 「3. 目的と必要性」

HA 製剤として保険適応となっているのは 3 剤と記載されています。本試験でスベニールに使用を限定した理由を回答してください。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。HA 製剤として国内で保険適応となっている 3 剤は、アルツ、スベニール、サイビスクです。これらは分子量や由来が異なりますが、サイビスクはアルツやスベニールが無効な症例（関節水腫がない）に対するセカンドラインの HA 製剤に位置づけられます。したがって、本研究の比較対照群から除外しました。アルツとスベニールですが、アルツと比較しスベニールの分子量が大きく、一般的には分子量が大きいほど有効性が高いとされているため(Altman RD, et al. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. Am J SportsMed. 2016 Aug;44(8):2158-65.)より有効性が高い HA 製剤を比較対照群とすることで PRP の真の有効性が検証できると考えスベニールを設定しました。

参考資料として、HA 酸製剤に関する資料を添付します。

3. 「5. 対象患者」

- a) 1 の a) 及び下記の項とも関係しますが、「5.1. 選択基準」及び「5.2. 除外基準」は、HA 関節内注入が適応となる集団である同時に、他の治療法が標準治療として適応となる集団ではないという理解でよいでしょうか。
- b) 「5.1. 選択基準」及び「5.2. 除外基準」は、海外の先行臨床試験のそれらの基準とで主な類似点と相違点を回答してください。本試験の意義がさらに明確になると考えます。
- c) 「5.1. 選択基準」
 - ① 設定根拠が明確でないと考えます。数値の根拠とともに詳述してください（とくに、年齢、VAS、KL について）
 - ② 7) が空欄になっています。「患者本人から文書による同意が得られた患者」の旨の文言が入るのではないのでしょうか。
- d) 「5.2. 除外基準」
 - ① c) の ②とも関係しますが、「16) 文書による自発的同意能力を有さない患者」が「5.1. 選択基準」の 7) に代わるものとして設定されているのかもしれませんが、しかしながら、症例登録時にはすでに同意取得は終わっているはずですので、この文言は正確でないと考えます。

c) の②の事項とともに適切に修正してください。

e) 「5.1. 適格基準」、「5.2. 除外基準」：各基準が成立すべき時点が不明瞭ですので、「症例登録時に」という文言を冒頭に加えてください。

【回答】

a) ご指摘を頂き、ありがとうございます。お示し頂きました内容でご理解頂きますよう、お願い申し上げます。

b) 本試験と同じ PRP を用いている先行臨床試験は文献 4、5 です。選択基準に関しては文献 4 が 40-72 歳、文献 5 が 50 歳以上(上限なし)としていることから、本試験では国内での診療実態と先行研究データを鑑みて 40-80 歳に設定しました。除外基準では文献 4 では手術歴(膝関節)1 年以内であるのに対し、文献 5 では記載なく、本研究では一般的に手術の影響が及ばないと考えられる 6 ヶ月以内に設定しました。NSAIDs の内服歴は文献 4 では 15 日以内、文献 5 では 3 ヶ月以内ですが、本研究では文献 4 と当科で実施した安全性試験データを基に 2 週間以内に設定しました。HA 注射歴は先行研究ではいずれも 6 ヶ月以内ですが、HA 製剤の有効性発現時期を鑑みて本研究では 1 ヶ月以内としました。

c)

①年齢に関しては b) で述べたように、先行臨床試験のデータを基に設定しました。VAS に関しても先行臨床試験と当科で行った安全性試験のデータを基に同一に設定しました。KL については先行研究では 2-4 となっておりますが、4 は手術治療の可能性も考慮しなければならないため除外し、日本では膝関節痛を有する早期膝 OA を整形外科医が診療する国外とは異なった背景があることから 1 を選択基準に含めました。

これらの点に関し、「5.1. 選択基準」の設定根拠に加筆し、「先行研究ならびに本邦の診療背景を考慮し、本研究の主要評価項目の評価のために適切な基準として設定した。」としました。

②ご指摘を頂き、ありがとうございます。「患者本人から文書による同意が得られた患者」という文言が抜けておりました。当該部位に「患者本人から文書による同意が得られた患者」を追記いたしました。

d) ①ご指摘を頂き、ありがとうございます。お示し頂いた通りであり、「5.2.16) 文書による自発的同意能力を有さない患者」を削除し、17) を 16) に繰り上げ、修正いたしました。

e. ご指摘を頂き、ありがとうございます。お示し頂いた通りであり、「5. 対象患者」の後の文言に以下のように追加いたしました。

「整形外科外来に膝関節痛を主訴として受診する日本人膝 OA 患者（単純 X 線評価）

このうち、症例登録時に、以下の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を本研究登録適格例とする。」

4. 「8. 評価項目」

a) 「8.1. 主要評価項目」

- ① 膝関節痛軽減ではなく膝関節機能改善に目を向けた根拠を実施計画書内に記述してください。
- ② WOMAC スコアの信頼性，妥当性，感度及び反応性，他の評価尺度よりも本試験の評価に対して適切であることについて，単に文献を引用するのではなく，実施計画書内で明確に論じてください。
- ③ WOMAC スコアは，患者さんご自身で記録されるものでありますが，患者さんが，HA 関節内注入群に割り付けられた場合，そのことを受けて悪い評価結果を無意識のうちに与えてしまう可能性があるのではないのでしょうか。このことを回避するための方策として，患者さんに対して治療群を盲検化することを検討してください。
- ④ 「15.3.5 解析上のデータの取扱い」の (WOMAC の)「改善率 (変化率)の定義」の内容は，ここで与えた方がよいのではないのでしょうか。

b) 「8.2. 副次評価項目」

- ① 安全性に関する評価項目も重要だと考えます。組み込んでください。
- ② 「15.3.5 解析上のデータの取扱い」の (MOAKS の)「改善率 (変化率)の定義」の内容は，ここで与えた方がよいのではないのでしょうか。

【回答】

a)

①ご指摘ありがとうございます。海外の報告はいずれも膝関節痛(疼痛 VAS)を主要評価項目にしていることから、本研究でも膝関節痛を主要評価項目として計画しましたが、事前相談でのご指導を基に、患者の日常生活・QOLを総合的に改善することが望まれることから指標膝関節機能改善を主要評価項目としました。よって、「8. 評価項目」の後に、以下の文言を追記し、修正いたします。

「海外の報告はいずれも膝関節痛(疼痛 VAS)を主要評価項目にしており

本研究でも膝関節痛を主要評価項目として計画していたが、その後の関係部局との協議をふまえ、疼痛 VAS は主要評価項目に最適でないとの結論に至り、膝関節機能改善を主要評価項目とした。」

②健康関連 QOL (quality of life) 尺度は、全身健康状態を評価する尺度と、疾患別の評価法である疾患特異的尺度とに分類されます。SF-36 (Short-Form 36-Item Health Survey), NHP (Nottingham Health Profile), SIP (Sickness Impact Profile) は包括的尺度であり、疾患特異的尺度である WOMAC は股関節と膝関節の変形性関節症を評価します。これらの中でも WOMAC と SF-36 は頻用度と信頼性が高いとされています。疾患特異的尺度では WOMAC が、包括的尺度では SF-36 が最も優れているとする質の高いエビデンスが存在すること (Veenhof C, et al. Psychometric evaluation of osteoarthritis questionnaires: a systematic review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun 15;55(3):480-92. Review.)、日本語版が存在すること、整形外科分野において最も頻用されていたとする質の高いエビデンス (Beaton DE, et al. Measures of health-related quality of life and physical function. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Aug; (413):90-105.) が存在すること、海外の先行臨床試験に用いられた評価尺度が WOMAC であり比較が可能なこと、日本整形外科学会診療ガイドライン上推奨度 Grade A であることから WOMAC が本試験の評価に適切であると判断しました。

この文言を「8.1. 主要評価項目」有効性評価部分に追記しました。
さらに、参考として WOMAC の信頼性・妥当性・感度に関する資料を添付します。

③ご指摘の通り、患者に対して盲検化することが科学的に望ましいと考えます。しかしながら、盲検化を維持するために HA 群で使用されない採血 (36mL×5 回=合計 180 mL) が必要となり、結果これは破棄されることとなります。使用しない血液を採取することは倫理的に問題であることから非盲検としました。

④ご指摘ありがとうございます。お示し頂きました通り、以下の文言を追記いたします。

「WOMAC 改善率における改善率とは、変化率を指し、
変化率 = (治療開始後測定値 - 治療開始前値) / 治療開始前値 × 100 (%)
と定義する。」

b)

①ご指摘ありがとうございます。安全性評価項目として、以下を追記いたしました。

「●安全性評価

感染症、投与部位の局所症状（疼痛、こわばりなど）、その他有害事象の発生率」

②ご指摘ありがとうございます。お示し頂きました通り、以下の文言を追記いたします。

「改善率（変化率）の定義：MOAKS 改善率における改善率とは変化率を指し、 $\text{変化率} = (\text{治療開始後測定値} - \text{治療開始前値}) / \text{治療開始前値} \times 100 (\%)$ と定義する。」

5. 「15. 統計学的事項」

- a) 統計解析計画書を作成する旨を追記してください。
- b) 「15.1 目標症例数及び設定根拠」
 - ① 併合平均の計算のプロセスを明らかにしてください。
 - ② 「標準偏差は保守的に 41.6%（既報の最大値）とし、…」とあります。これは、すでに海外で実施された PRP と HA の臨床比較試験の文献 [4] に基づくものと思われませんが、同文献によりますと、ヒアルロン酸群での標準偏差は 73.1%となっています。より保守的な立場に立つと、この値を採用することも考えられるのではと思われませんが、41.6%とした理由を回答してください。
 - ③ 「WOMAC 改善率は PRP で 41.8%，HA で 18.5%である」について、これらの数値はどの文献のどの部分から抽出されたものか回答してください。
- c) 「15.4 中間解析」：実施しない理由を回答してください。
- d) 4 b) ①の指摘に伴い、安全性評価項目に関する解析項目及び方法を追記してください。

【回答】

- a) ご指摘に従い、以下の文言を試験実施計画書に追記しました。

統計解析の詳細は、別途定める統計解析計画書に示す。

- b) ① 併合平均を以下のように定義していましたので、以下の説明を試験実施計画書に追記しました。

割付け群 $i (= 0, 1)$ における併合平均を

$$\bar{x}_i = \frac{\sum_{j=1}^3 n_{ij} \bar{x}_{ij}}{\sum_{j=1}^3 n_{ij}}$$

と定義する。ここで、 n_{ij} , \bar{x}_{ij} はそれぞれ、割付け群 i , 併合平均の対象とした既報の試験 j ($= 1, 2, 3$) におけるサンプルサイズおよび平均値である。

②ご指摘の 73.1% は、Sánchez et al. (2012) [4] の p.p. 1075 Table 3 の「Normalized WOMAC pain score」の HA 群の結果だと推察します。本試験の主要評価項目は、「Normalized WOMAC pain score」ではなく、「Normalized WOMAC total score」です。

本試験で設定する主要評価項目に相当する標準偏差に関して、既報の最大値は、Vaquerizo et al. (2013) [5], p.p. 1639 Table 4 の HA 群における標準偏差 41.6% ですので、これを採用しました。

③これらの数値は、Cerza et al. (2012) [2] の p.p. 4, Figure 4, Sánchez et al. (2012) [4] の p.p. 1075 Table 3, Vaquerizo et al. (2013) [5] の p.p. 1639 Table 4 から抽出した結果を用いて算出した併合平均です。なお、Cerza et al. (2012) [2] では、変化率の平均が示されていないので、ベースラインの平均と 24 週時の平均から算出しました。

c) 試験規模が小さい点 (150 例)、試験期間が短い点 (最大 3 年間: 最終症例の最終観察日まで含む)、症例集積が速やかに進むと予想できる点 (約 2 年で登録完了予定)、から中間解析は不要と考えました。計画通りに試験を完遂することにより、結果の完全性を損なうリスクを最小化し、実務的手続きの煩雑化を避けるためにも中間解析は不要と判断しました。

d) ご指摘に従い、以下の文言を試験実施計画書に追記しました。

15.3.5 安全性評価項目の解析

有害事象を集計し、Fisher の正確確率検定により群間比較を行う。同様に、感染症、投与部位の局所症状 (疼痛, こわばりなど) に関しても集計および群間比較の検定を行う。

6. 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に関して

- a) 認定再生医療等委員会と倫理審査委員会との関係が不明確です。例えば、有害事象の報告、両委員会の審査の順番、審査結果が異なる場合に対する研究者としての具体的な action (場合によっては、研究の中断も必要になるかもしれません) を流れ図などで示していただく必要があると考えます。
- b) 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に関する記載がないように思います。例えば、疾病等及び重大事態の発生時、再生医療等の提供中止時の対応の記載がないように思います。法律をご確認いただき必要なものを追記してください。

【回答】

a) ご指摘ありがとうございます。本研究においては、先端医療推進機構特定認定再生医療等委員会において再生医療提供の審査のみならず倫理審査も合わせて行って頂いております。よって同時に再生医療に関する審査と倫理に関する審査を行い、本研究に関する有害事象の報告は当該委員会に行うこととなります。先端医療推進機構特定認定再生医療等委員会の開催概要につきましては事前に添付資料としてお示ししました通りで、委員は法律、生命倫理、生物統計を含めた15名で構成されております。

b) ご指摘ありがとうございます。お示し頂きました通り、本研究は再生医療等安全性確保法に則って行うため、重篤な有害事象発生時には先端医療推進機構特定認定再生医療等委員会へ報告し、厚生局へ報告することが義務付けられております。このため、「11.6. 重篤な有害事象の報告」に以下の文言を追記いたしました。

「本研究は特定細胞加工物（多血小板血漿）を使用した研究であり、研究責任医師は特定認定再生医療等認定委員会へ報告し、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則第107条第1項の規定に従い、委員会報告後速やかに厚生労働省地方厚生局に重大事態報告書による報告を行う。」
また、研究の終了・中止・中断についても、下記の通り加筆修正いたしました。

「13.2. 研究の中止・中断

- ・研究責任医師は、上記1) または2) に該当する場合は、速やかに研究機関の長ならびに特定認定再生医療等委員会に報告し、必要に応じて実施計画書を変更する。
- ・研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究機関の長ならびに特定認定再生医療等委員会にその理由とともに文書で報告する。」

「13.3 研究中止・終了後の被験者への対応方針

・研究中止・終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年を目安として行う。被験者に細菌感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い原因究明に努め、被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。得られた結果については、研究責任医師は特定認定再生医療等委員会へ報告し、委員会報告後速やかに厚生労働省地方厚生局に疾病等報告書による報告を行う。」

7. 「16. データマネジメント、モニタリングと監査」

p.24「本試験は先進医療 B として行われる無作為比較試験であるが、監査は行わない」と記載されています。一方で、「16.3 監査 (必要に応じて)」ということで監査の実施に関して言及があります。どちらが正しいのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「16.3 監査 (必要に応じて)」が正しい表記であり、「本試験は先進医療 B として行われる無作為比較試験であるが、監査は行わない」は誤植のため削除いたします。

8. 「17. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮」:「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」等の一部改正により「連結可能匿名化」の語は削除されています。改正倫理指針の内容を踏まえて、17.1 項の文言を修正してください。

【回答】

ご指摘に従い、「17.1 人権への配慮 (個人情報保護、目的外使用の禁止等)」の記載を以下のように修正いたします。

<修正前> 修正点を下線で示す。

17.1 人権への配慮 (個人情報保護、目的外使用の禁止等)

- ・ 研究実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮し、病院外に提出する報告書等では連結可能匿名化を行い、被験者識別コード等を用いて行うこととする。また研究の結果を公

- 表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすることとする。
- 被験者の検体等を病院外に送付して測定等を行う場合は、連結可能匿名化を行い、測定後速やかに廃棄する。測定結果については、研究責任医師および研究分担者医師のみが閲覧できるものとする。
 - 画像データの匿名化には特に留意し、研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しないこととする。
 - データを二次利用する場合は、利用の範囲を特定して文書同意を得た上で利用する。

<修正後> 修正点を下線で示す。

17.1 人権への配慮（個人情報の保護、目的外使用の禁止等）

- 研究実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮し、病院外に提出する報告書等では個人識別符号は含めず、被験者識別コード等の匿名加工情報を用いて行うこととする。また研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすることとする。
- 被験者の検体等を病院外に送付して測定等を行う場合は、被験者識別コード等の匿名加工情報を用い、測定後速やかに廃棄する。測定結果については、研究責任医師および研究分担者医師のみが閲覧できるものとする。
- 画像データの匿名化には特に留意し、研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しないこととする。
- データを二次利用する場合は、利用の範囲を特定して文書同意を得た上で利用する。

9. 「20. 倫理指針およびヘルシンキ宣言等への対応」：「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」も付与してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。お示し頂きました通り、「20. 倫理指針およびヘルシンキ宣言等への対応」について、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」を下記のように加筆修正いたします。

「本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言、再生医療等の安全性の確保等に関する法律および各実施医療機関の規則等を遵守して実施する。」

10. 独立データモニタリング委員会を設定する必要はありませんか。必要であれば、実施体制に盛り込んでください。必要でないならば、その理由を回答してください。

【回答】

本試験は、筑波大学附属病院の1施設で実施し、担当医師が安全性に十分配慮して行うこと、筑波大学附属病院で実施した10例の安全性試験において、重篤な有害事象が認められていないこと、さらに海外で実施されてPRPの臨床試験の論文報告においても安全性の懸念が記載されていないことから、独立データモニタリング委員会を設置して議論するような特別な事項はないと判断し、設置いたしませんでした。

11. 記載整備

- a) p.13「研究分担医師等」:「研究責任医師及び研究分担医師」だと思いますが、初発のところで定義を与えてください。
- b) p.3のフローチャートでは、PRP群の注射回数が3回となっていますが、「7.2. 試験のアウトライン」では5回となっています。また、「7.4.1. 研究で使用する特定細胞加工物」では3回となっています。どれが正しいのでしょうか。統一してください。
- c) 「7.2. 試験のアウトライン」:「同意取得から適格性の確認までに行った検査で基準を満たさない場合は中止となる」において、「中止となる」というよりは「症例登録を実施できない」と記載した方が正確です(試験に参加していない状態です)。

【回答】

- a) ご指摘に従い以下のように修正いたしました。
 - ・初発の「研究分担医師等」(5.2. 除外基準)を「研究責任医師又は研究分担医師」と修正いたしました。
 - ・次項(6. 研究対象者に説明し同意を得る方法)冒頭の「研究責任医師又は研究分担医師(以下、研究分担医師等)」以降に、「研究分担医師等」の文言を使用するようにいたしました。
- b) ご指摘ありがとうございます。PRP群の注射回数は5回が正しく、お示し頂きました「1.2. 研究のデザイン」内のフローチャートを変更致しまし

た。なお、「7.4.1. 研究で使用する特定細胞加工物」については 5 回で表記されており、そのままの内容となっております。

c) ご指摘ありがとうございます。「7.2. 試験のアウトライン」内の表現について、「症例登録を実施できない」に修正いたします。

1 2. その他

- a) 症例登録に関する帳票が付与されていないので判断できませんでした。が、症例登録時には、実施計画書 p.9 の「変形性膝関節症基準」の各項目のデータも収集されるという理解でよいでしょうか。
- b) 症例報告書：p.8 の中止理由が、実施計画書の「10. 脱落・中止基準」と一致していません。対応させてください。

【回答】

a) 変形性膝関節症基準を満たすことを選択基準としておりますが、通常も当該基準に基づき変形性膝関節症の診断をしております。以前から通院している患者の場合ですと、新たに当該基準のデータを取ることはないと思われまますので、本研究のデータとしては収集いたしません。しかし、基準を満たすことはカルテには記録いたしますので、確認することは可能です。

b) ご指摘を頂き、ありがとうございます。実施計画書の「10. 脱落・中止基準」が正しい基準ですので、修正した症例報告書を添付させていただきます。

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3

先進医療技術名：変形性膝関節症に対する多血小板血漿関節内注射治療

2017年6月2日

所属・氏名：筑波大学医学医療系整形外科運動器再生医療学寄附講座・吉岡友和

1. 変形性膝関節症が適応症であるが、その発症機序は多様である。その理解なくして、主要評価項目を達成出来るのか。見解および見込みを伺いたい。

【回答】

ご指摘の通り、変形性膝関節症は退行変性を基盤とした疾患でありその発症機序は多様です。当初は、先行研究に従って主要評価項目を膝関節痛（Visual Analogue Scale: VAS）に設定しました。しかしながら、膝関節痛の改善（症候学的改善）では発症機序が多様な変形性膝関節症に対するPRP治療の有効性を検証することは困難と考え、事前相談でもご指導を賜り、膝関節機能（WOMAC）の改善（臨床的意義）に主要評価項目を変更しました。WOMACは膝関節痛のみならず、日常生活動作、QOLを評価可能な疾患特異の評価尺度です。膝OAに対するPRPの作用機序として回答2に示すように関節の生体恒常性改善・抗炎症・関節軟骨保護効果が示唆されており、これらの作用によりWOMAC（膝関節痛・日常生活動作・QOL）の改善が見込まれることから、変形性膝関節症に対するPRP治療の真の有効性を検証することが可能であると考えます。

2. PRPの有効性にかかる作用機序が不明であるので、適切に説明するとともに、試験計画書等に盛り込むこと。PRPの作用標的が軟骨細胞であるのか、骨膜細胞であるのかを含めて議論いただきたい。

【回答】

ご指摘の通り、PRPの有効性にかかる作用機序は十分に明らかとなっておりませんが、これまでの報告からPRPの主な作用標的は滑膜細胞であることが示唆されています。具体的には、滑膜の過形成抑制、内在性ヒアルロン酸分泌促進、関節内サイトカイン濃度（IL-1 β , TNF- α ）の修飾によるMMP-13（関節軟骨に存在するタイプIIコラーゲンを分解する酵素）産生抑制効果によって関節の生体恒常性を改善する効果^{1, 2}、鎮痛機序としては関節内組

織の異化亢進や炎症といった膝 OA の主要病態に関連する NF κ B 活性の抑制による抗炎症効果、関節軟骨保護効果³⁻⁶が示されています。
実施計画書 P5、2.2. 膝 OA に対する従来の関節内注射治療法と PRP 治療のなかに以下の文言を追記するとともに文献を添付いたします。

その作用機序としてこれまでの研究から PRP の主な作用標的は滑膜細胞で、滑膜の過形成抑制や内在性ヒアルロン酸分泌促進、関節内サイトカイン濃度 (IL-1 β や TNF- α) の修飾による MMP-13(関節軟骨に存在するタイプ II コラーゲンを分解する酵素) 産生抑制により関節の生体恒常性を改善する効果、鎮痛機序として関節内組織の異化亢進や炎症といった膝 OA の主要病態に関連する NF κ B 活性の抑制効果による抗炎症効果、関節軟骨保護効果が示唆されている。

【参考文献】

1. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Zalduendo MM, de la Fuente M, Azofra J, Andía I. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1769-72.
2. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. 2012 Mar;28(3):429-39.
3. Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, Corsi MM, Banfi G, Maroni P, Desiderio MA. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J Cell Physiol*. 2010 Nov;225(3):757-66.
4. Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Dec;9(12):721-30.
5. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H, Bernsen MR, van Osch GJ. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med*. 2011 Nov;39(11):2362-70.
6. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO, Fortier LA. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2014 Jan;42(1):35-41.

以上

先進医療審査の事前照会事項(中村技術専門委員)に対する回答 4

先進医療技術名：変形性膝関節症に対する多血小板血漿関節内注射治療

2017年6月7日

所属・氏名：筑波大学医学医療系整形外科運動器再生医療学寄附講座・吉岡友和

基本的な背景説明として「運動器の障害により要介護となる危険性を低下させるためには、膝 OA を予防しその進行を阻止することが重要である」(実施計画書、背景)、「人工膝関節置換移行までのタイムセービングもしくは移行症例数の減少」(実施届出書 P17) が重要である、との見解は重要な指摘と考えます。膝 OA に関する経済損失の説明(実施計画書、背景)も「膝 OA を予防しその進行を阻止する」ことが可能であれば、説得力があります。「良質な」研究で endpoints として「進行を阻止する」ことの可能性を示す事が期待されています(※)。

一方、本申請の最終的にめざす保険収載という観点から、幾つかの点で説明が不足していると思います。根拠をもって回答してください。

(※) The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! A. MIGLIORE et al. 2015

1. 本治療法の、mode of action と非臨床 POC はどのように確認されているでしょうか? 提示された6つの論文はいずれも in vitro 研究です。中には関節軟骨に対し血管新生を促すことを記載しているものさえあります(Andia I, et al 2013)。非臨床 POC は、ヒトへの応用に外挿できることが必須で、そのためには一般には適切なモデル(in vivo)を使った研究の結果となります。他に情報があれば、示してください。非臨床 POC について、考えを示してください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。作用機序並びに非臨床 POC につきましては、過去の論文報告やレビューにより確認しております。

文献1はラット OA モデルに対する PRP 関節内注射の有効性を組織学的に検討した研究で、関節軟骨、軟骨下骨、滑膜組織、骨棘、関節包組織を定量化した OARSI スコアの改善を認め、その作用機序として滑膜組織における炎症反応改善効果や滑膜組織における PDGF-A、VEGF の免疫組織学的修飾効果が示唆されております。

また文献2は動物モデルを使用して変形性関節症に対する PRP の作用について述べた4編の論文をレビューしており、関節軟骨の細胞外基質変性抑制効果、軟骨細胞のアポトーシス抑制効果、OA 進行抑制効果があったことを報告しております。

また作用機序については、炎症性サイトカイン IL-1 の修飾効果による鎮痛作用や抗炎症作用、関節内の出血、凝固、血管新生の制御、グリコサミノグリカンなどの細胞外基質成分の増加作用、軟骨細胞による細胞外基質産性能高める作用、そして周囲からの細胞遊走や未分化な幹細胞を分化させる作用がその機序として見込まれると報告しております。

1. Almasry SM. et al. Platelet rich plasma enhances the immunohistochemical expression of platelet derived growth factor and vascular endothelial growth factor in the synovium of the meniscectomized rat models of osteoarthritis. Ann Anat. 2015 Jan; 197:38-49.

2. Zhu Y et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. Osteoarthritis Cartilage. 2013 Nov;21(11):1627-37.

2. 本研究の対象疾患の標準治療は、重症度 KL1-3 で WOMAC スコアでの改善を主目標とするのであれば、HAIA だけでなくステロイド IA、疼痛時の NSAIDs があり得るのではないのでしょうか。日本整形外科学会の推奨根拠は OARSI (2008) の日本語訳が元 (HAIA が推奨されている) になっていますが、その元となる OARSI guideline 自体は 2014 年に改正があり、HAIA は uncertain と格下げになっています。米国 AAOS ガイドラインも非推奨です。一方、この OARSI 2014 版ガイドラインでは corticosteroids (IA) が少なくとも短期では推奨、topical NSAIDs、NSAIDs(oral COX-2 inhibitors) は co-morbidity の一定の状況で推奨されています (AAOS は corticosteroids (IA) は非推奨ですが)。このような状況を勘案してもなお、HAIA を対照とする根拠を、整理して示してください。このように錯綜した状況ですので、重症度の違いを研究の特徴として主張するのであれば、その重症度に限定した PRP、対照コントロール(HA)群での質の高い研究結果のサーベイ結果を示してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。HA の関節内注入が標準治療たる理由又は根拠に関しては、日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドラインにて推奨度 B(中等度の根拠に基づいている)：HA 酸関節内注射は変形性膝関節症患者において有用な場合があり、副腎皮質ステロイド関節内注射に比較して、その作用発現は遅いが、症状緩和作用は長く続くことが特徴である(推奨強度：87%) ことから、国内では膝 OA に対する標準治療と位置付けられ

ます。

本試験の対象集団における米国での標準治療は、減量と身体への負担が少ない有酸素運動が推奨度 A（最も強い推奨：エビデンスレベル I）となっています。

米国で HA 製剤が推奨されていない理由として、使用している HA 製剤の種類や分子量、用量、使用期間、アウトカム、解析方法といった試験計画に統一性を欠きエビデンスが一致しないことが挙げられ、日本と米国における HA 製剤の位置づけの相違は、欧米で試験の対象例は病期が進んだ重症例に対して使用しているのに対し、日本では軽症例から使用すること、整形外科診療を行う医師が欧米では手術を行う医師と行わない医師で分けられているのに対し、日本では一貫して整形外科医が保存治療から手術治療まで行うといった背景が異なるため治療効果が異なる可能性が示唆されています。すなわち、欧米では整形外科医は基本的に手術しか行わないのに対し、日本では整形外科医が保存治療から手術治療までを包括的に行っているという診療実態の大きな相違があります。したがって、軽から中等度の変形性膝関節症患者に対して質の高い研究を実施できるのは日本の整形外科医のみと考えられ、欧米とは診療実態が異なることから日本独自の質の高いエビデンスが発信可能と見込まれます。

以上から、日本と海外とで診療実態により HA の位置付けが異なり、アメリカは非推奨、OARS1 は推奨強度 64%、日本では推奨強度 87%で、日本国内では膝 OA に対する標準治療と位置付けられること、また同じ注射治療という位置付けで HA を比較対照として設定いたしました。

3. 本研究計画は、Sanchez M, et al.(2012)の方法と近似しており、現時点で比較するかぎり新規性はないと思います。Sanchez M, et al.(2012)が 176 名、double blind で対象の膝 OA グレードが Ahlback grade1-3 で、WOMACtotal score の結果はベースラインからの%変化は PRP が -35.1 ± 38.4 、HA が -32.5 ± 31.9 で有意差がありません。本研究は対象膝 OA グレードが Klgrade1-3 とより軽症を対象としている点が変更点ですが、150 例の非盲検です。仮に今回の結果で PRP が HA より痛みに有効とでたとしても、double blind での結果を凌駕して、効果があるといえることになるのでしょうか。また、この際、AAOS での PRP の扱いが inconclusive で、その理由が以下であることも考慮してお示しく下さい。

There was a paucity of articles on the use of platelet concentrates in the treatment of osteoarthritis. Sanchez et al.119;120 used activated platelet aggregates in a fibrin matrix and Spakova et al.121 used a platelet concentrate. None of the studies controlled for platelet volume. All studies used hyaluronic acid as the control group.

The studies showed decreased levels of pain in the post injection period but they were not constructed to allow for a comparative analysis of clinical effectiveness. The lack of controlled prospective blinded randomized clinical trials with a placebo control prevent the work group from making any recommendation on the use of platelets or platelet derived growth factor concentrates in the treatment of osteoarthritis of the knee.

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

我々は、日本人を対象にしていることが新規性に当たると考えております。Edelstein LC et al. の報告では、特にトロンビン活性を阻害するタイプの抗血栓剤を利用する場合には、抗血栓剤に対する臨床反応に人種的な違いがあることを考慮に入れる必要があると報告しており、血小板機能の人種差があることが示唆されております。また日本人の生活様式(正座など)が欧米と異なることによる機能差、そして欧米では整形外科医は基本的に手術しか行わないのに対し、日本では整形外科医が保存治療から手術治療までを包括的に行っているという診療実態の相違があります。したがって、軽から中等度の変形性膝関節症患者に対して質の高い研究を実施できるのは日本の整形外科医のみと考えられ、欧米とは診療実態が異なることから日本独自の質の高いエビデンスが発信可能と考えております。

参考文献

3. Edelstein LC et al. Racial differences in human platelet PAR4 reactivity reflect expression of PCTP and miR-376c. Nat Med. 2013 Dec;19(12):1609-16.

4. 非盲検で実施する計画の場合では、いかにバイアスを排除するかには細心の注意が必要です。スコア記載の評価者、X線画像の評価者、MRIの評価者は、すくなくとも実施内容をブラインドにできる外部者が実施すべきと考えます。考えを示してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。スコア記載の評価者、X線画像の評価者、MRIの評価は、本研究の被験者対応、手技に関与しない整形外科医が割付群を盲検化した状態で評価致します(評価者盲検)。

5. 保険収載を目指すとのことですが、WOMAC total score を主要評価項目とする限り、対象患者が膨大であることが予想されること、費用が高額であること、また、患者の負担、必要な作業時間を考えると、topical NSAIDs、NSAIDs (COX-2 inhibitors) (corticosteroids (IA)、HAIA を考慮したとしても) に並ぶ治療としての実現性に不安を感じます。仮に保険収載が可能となった場合の、対象患者の範囲とその推定患者数を示し、患者の負担、必要な作業時間、費用を考慮した上で、臨床現場で広く実施可能かどうか、また想定する臨床的位置づけを説明して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本研究の対象患者は膝 OA Kellgren-Lawrence 分類 1-3 の軽度～中等度関節症の患者で、推定患者数は Yoshimura et al. の報告から膝関節痛を有する膝 OA 患者は 820 万人を見込んでおります。本研究が保険収載された場合の患者負担としては、身体的負担として採血をされること、経済的負担としては保険収載での負担が 3 割として、5 回注射で 13 万円×0.3=3 万 9 千円が必要となります。PRP 作製の作業時間は採血から注射まで約 48 分(採血:10 分、遠心:8 分、抽出その他 CPF での操作:15 分、搬送 往復:10 分、注射 準備含む:5 分)を見込んでおります。また PRP の精製に CPC が必要であるため、実施機関は CPC を有する医療機関に制限されますが、膝 OA で膝痛を有する潜在的な患者数は多く、実施可能と考えております。

本研究での適応基準では 3 ヶ月以上続く VAS 値 35 mm以上の膝痛、前回 HA 関節内注射をして 1 ヶ月以上経過したものとしております。現在、本邦では、手術療法は保存療法で効果が得られなかった場合の最終手段と考えられており、膝 OA の保存療法の標準治療は HA 関節内注射です。しかし、HA 関節内注射では膝痛をコントロールできない患者の中で、手術治療を望まない患者が臨床現場にいるのも実情であり、そういった患者に PRP 投与を行い、効果を得たいと考えております。PRP の臨床的な位置づけとしてはアルツやスベニールが無効な例に対するセカンドラインの治療と考えております。

参考文献

4. Yoshimura, N., et al., Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab, 2009. 27(5): p. 620-8

6. PRP を 5 回関節内投与との計画ですが、HAIA が 5 回であることから、それ

にそろえるために 5 回としたこと（再生医療等提供計画の審査に関する記録）には合理性があるでしょうか。侵襲性のある治療はその回数や投与量は必要にして最小であるのが原則で、投与量は、通常、安全性の検証のための臨床研究の中で検討します。PRP に関するこれまでの報告や 10 例の経験も勘案し、5 回とする根拠を示してください。これまでの 10 例の経験での年齢、性、OA グレード、VAS の基準と最終時スコアのデータは、この判断に寄与することはないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り侵襲を伴う治療であり、穿刺に伴う疼痛刺激や感染の可能性など、有害事象に対する安全性を比較することを考えております。このためヒアルロン酸投与回数と PRP 投与回数は同一であることが望ましいと考えており、ヒアルロン酸の注射回数は添付文書上 5 回となっているため、PRP の安全性をヒアルロン酸製剤と比較する観点から、5 回注射の治療プロトコールといたしました。

7. 「実施届出書」P10 PRP と HA の 3 つの比較試験は対象の膝 OA グレードが異なります。本計画は膝 OA グレードの違いの重要性を指摘した研究になっており、したがってその効果も異なると考えていることとなります。にもかかわらず、そのグレードの異なる 3 つの平均値を用いてサンプルサイズを求めることの合理性を説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。3 つの比較試験の膝 OA グレードを説明させて頂きます。Sanchez et al. の報告では Ahlback grade 1-3 を対象とし、grade 1 は 87 例、grade 2 は 64 例、grade 3 は 23 例（合計 174 例）でした。Cerza et al. の報告では K-L 1-3 を対象として、grade 1 は 46 例、grade 2 は 46 例、grade 3 は 28 例（合計 120 例）でした。一方、Vaquerizo et al. の報告では K-L grade 2-4 を対象とし、grade 2 は 32 例、grade 3 は 47 例、grade 4 は 17 例（合計 96 例）でした。

本研究の適応患者は K-L grade 1-3 で、この 3 つの試験のうち grade 1-3 の患者は、全体の 96% ((390-17)/390) でした。grade 4 の症例は全体の 4% であることから、併合平均への寄与は軽微であり、3 つの比較試験の併合平均を用いることにそれほど問題はないと考えます。今回のサンプルサイズ設定では、併合平均を用いることで精度を高めることを優先しました（試験間でのエフェクトサイズの差が大きすぎるため）。

8. 「実施届出書」P16には「バイオマーカーが存在しない」と記載されていますが、現在では関節軟骨の構造指標となり得る MRI があります。計画に副次評価項目として取り上げられている点、重要で有意義な事と思います。軟骨構造指標が主要評価項目に加われば、(経過観察期間の延長は必要と思いますが)新規性のある研究になると思います。この成果があれば、背景にあった「膝 OA を予防しその進行を阻止する」につながる可能性があり、費用、負担、作業時間を考慮してもなお、有意義になり得ると思います。考えを示してください。

【回答】

今回の研究では膝関節機能に主眼を置いていることから、主要評価項目は WOMAC トータルスコアとしました。ご指摘の通り MRI は関節軟骨の構造評価となり得るので副次評価項目として取り上げております。MRI による軟骨評価は過去の PRP と HA の比較試験ではこれまで報告がなく、本研究では MRI での評価を行う点で新規性が見いだせると考えております。

9. 特定細胞加工物概要書 (P5) と患者説明の中に、膝 OA には運動療法などの治療法があることが示されておりますが、この実施届出書の中には、治療の後療法の標準化についての記載がありません。検討して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。運動療法は下記の文献 1 により有効性が示されておりますが、本研究の注射治療後の後療法は、安全性試験で特に定義しておらず、過去の比較試験でも定義されておられません。よって、本研究でも後療法は特に定義せず、特定細胞加工物概要書 (P5、13-17 行目) の中の後療法についての記載は削除させていただきます。

(修正前) PRP 治療は、血小板の放出する成長因子により、損傷した組織を修復する治療法である。PRP には組織修復を始める働きはあるが、損傷した組織を構成する細胞を補充・移植する治療法ではない。PRP には異なる機能を持つ成長因子等が多種類含まれているため、目的とする治療効果を得るためには、PRP 投与後、治療の対象となる部位(組織)に適した後療法を行う必要がある。

(修正後) PRP 治療は、~~血小板の放出する成長因子により、損傷した組織を修復する治療法である。PRP には組織修復を始める働きはあるが、損傷した~~

組織を構成する細胞を補充・移植する治療法ではない。PRPには異なる機能を持つ成長因子等が多種類含まれているため、目的とする治療効果を得るためには、PRP投与後、治療の対象となる部位（組織）に適した後療法を行う必要がある。

5. Doi T et al. Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil, 2008. 87(4): p. 258-69

10. 「実施届出書」除外基準に血小板数に関する事項が必要ではないでしょうか、除外基準2は1と3があるので不要ではないでしょうか、P10の「関節温存が可能である」との記載の根拠は何でしょうか、P13 17.の普及性について「欧米で実施されている」は研究の実施のことか、あるいは治療の普及性があるという意味か記載が不明確ではないでしょうか、P13 18.保険収載については前述の質問に関連し、対象患者の範囲とその推定患者数を示し、患者の負担、必要な作業時間、費用を考慮した上で、臨床現場で広く実施可能かどうか、臨床的位置づけの説明が必要です、P16（先進性）「関節機能改善効果が示唆される」との記載の根拠は何でしょうか、について考えを示してください。

【回答】

- 「実施届出書」除外基準に血小板数に関する事項が必要ではないでしょうか

【回答】

ご指摘ありがとうございます。過去の3つの比較試験のうち、Cerza et al. は静脈血の血小板数が15万/ μ l未満は除外しております。他2つの論文では血小板数は除外基準に含まれません。本研究ではCerza et al.の基準に則って、実施届出書、試験実施計画書、同意説明文書内の除外基準に、末梢血の血小板数15万/ μ l未満の項目を追加いたします。

（修正前）

- 16) 文書による自発的同意能力を有さない患者
- 17) その他、研究担当医師が対象として適切でないと判断した患者

（修正後）

- 16) 血小板数が15万/ μ l未満である患者
- 17) 文書による自発的同意能力を有さない患者
- 18) その他、研究担当医師が対象として適切でないと判断した患者

- 除外基準 2 は 1 と 3 があるので不要ではないでしょうか
【回答】
 ご指摘ありがとうございます。一部誤植が含まれており、大変失礼いたしました。下記の通り修正させていただきます。
 先進医療届出書 P. 6 「5. 2. 除外基準」
 (修正前) 2) BMI が 30 kg/m² 以上の患者多関節痛を有する患者
 (修正後) 2) BMI が 30 kg/m² 以上の患者

- P10 「関節温存が可能である」との記載の根拠は何でしょうか
【回答】
 ご指摘ありがとうございます。一部誤植が含まれており、大変失礼いたしました。下記の通り修正させていただきます。
 先進医療届出書 P. 10 「WOMAC スコア改善の臨床的意義」
 (修正前) 人工膝関節置換術の効果には及ばないもののその 65%の効果が期待され、関節温存が可能である
 (修正後) 人工膝関節置換術の効果には及ばないもののその 65%の効果が期待される

- P13 17. の普及性について「欧米で実施されている」は研究の実施のことか、あるいは治療の普及性があるという意味か記載が不明確ではないでしょうか
【回答】
 ご指摘ありがとうございます。記載が不明瞭であり、大変失礼いたしました。下記の通り修正させていただきます。
 先進医療届出書 P. 13 「17. 現時点での普及性」
 (修正前) 欧米では実施されているが、本邦では現時点普及していない
 (修正後) 欧米では研究が実施されているが、本邦では現時点では普及していない

- P13 18. 保険収載については前述の質問に関連し、対象患者の範囲とその推定患者数を示し、患者の負担、必要な作業時間、費用を考慮した上で、臨床現場で広く実施可能かどうか、臨床的位置づけの説明が必要です
【回答】
 ご指摘ありがとうございます。本研究の対象患者は膝 OA Kellgren-Lawrence 分類 1-3 の軽度～中等度関節症の患者で、推定患者

数は Yoshimura et al. の報告から膝関節痛を有する膝 OA 患者は 820 万人を見込んでおります。本研究が保険収載された場合の患者負担としては、身体的負担として採血をされること、経済的負担としては保険収載での負担が 3 割として、5 回注射で 13 万円×0.3=3 万 9 千円が必要となります。PRP 作製の作業時間は採血から注射まで約 48 分(採血:10 分、遠心:8 分、抽出その他 CPF での操作:15 分、搬送 往復:10 分、注射 準備含む:5 分)を見込んでおります。また PRP の精製に CPC が必要であるため、実施機関は CPC を有する医療機関に制限されますが、膝 OA で膝痛を有する潜在的な患者数は多く、実施可能と考えております。

本研究での適応基準では 3 ヶ月以上続く VAS 値 35 mm 以上の膝痛、前回 HA 関節内注射をして 1 ヶ月以上経過したものとしております。現在、本邦では、手術療法は保存療法で効果が得られなかった場合の最終手段と考えられており、膝 OA の保存療法の標準治療は HA 関節内注射です。しかし、HA 関節内注射では膝痛をコントロールできない患者の中で、手術治療を望まない患者が臨床現場にいるのも実情であり、そういった患者に PRP 投与を行い、効果を得たいと考えております。PRP の臨床的な位置づけとしてはアルツやスベニールが無効な例に対するセカンドラインの治療と考えております。

参考文献

4. Yoshimura, N., et al., Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab, 2009. 27(5): p. 620-8

- P16 (先進性)「関節機能改善効果が示唆される」との記載の根拠は何でしょうか

【回答】

関節機能については、Sanchez et al. が膝関節痛の軽減効果を報告しており、先行研究の結果を踏まえ関節機能の改善効果が示唆されると記載いたしました。

以上