

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B079)

評価委員 主担当：松山
副担当：田代 副担当：大門 技術専門委員：中村

先進医療の名称	変形性膝関節症に対する多血小板血漿関節内注射治療
申請医療機関の名称	筑波大学附属病院
医療技術の概要	<p>本研究は従来の標準治療の1つであるヒアルロン酸関節内注射と比較して、PRP 関節内注射治療の有効性を評価することを目的としたランダム化非盲検並行群間比較試験である。PRP の分離抽出は筑波大学附属病院輸血部内の GMP 基準を満たす処理室で行い、PRP 関節内注射を 1 回 6ml、1 週間間隔で合計 5 回行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：膝関節機能改善率（治療開始前と治療開始（1 回目の注射時）から 24 週時の WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) スコア改善率) ・ 副次評価項目：治療開始前の VAS が治療開始（1 回目の注射時）から 24 週で 50%以下に軽減した患者の比率、膝関節可動域改善角度、日本人膝 OA 患者機能評価尺度改善率、日本整形外科学会 OA 膝治療成績判定基準 score 改善率、画像評価、アセトアミノフェン使用量 ・ 予定試験期間：3 年間（登録期間 2 年 6 ヶ月） 予定症例数：150 例（各群 75 例）

【実施体制の評価】 評価者：松山

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	適 ・ <input checked="" 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。） PRP の作用機序の説明が臨床症状の改善への外挿を示すのに現状では十分ではない。そのため、PRP の有用性を示すための臨床評価手法・指標が適切であることを提示していない。	
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：中村

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	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>今回の「先進医療審査の事前照会事項に対する回答4」で一部は状況が明確化されよかったと思いますが、誤解と未回答部分があり、依然として基本的なことが解決していないと考えます</p> <p>今回の臨床研究の特徴は</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) OA K-L grade 1-3 を対象 150 名 2) 非盲検 3) 対照薬が関節内 HA 投与 (HAIA) 4) WOMAC による 6 か月後の評価 5) PRP の品質管理と至適投与量 6) その他 <p>今回の臨床研究が今の状況で行われ、仮に HAIA より WOMAC スコアが改善したとの結果がでたとして、現状で、保険収載にいたるだけのエビデンス、根拠となるかどうか重要と考えます</p> <p>非盲検：言うまでもなく、これはこの臨床研究の質を規定し、高いエビデンスは期待できません。大きなバイアスが予想されます。それでもなお結果が有効であると言えるだけの評価法も含めた研究デザインが必須と思います。</p> <p>対照薬：HAIA の治療は、世界的に見て推奨からはずれています。日本には変形性膝関節症のガイドラインがなく、あるのは、「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（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版）」です。この推奨根拠は OARSI（2008）です。しかし、その元となる OARSI guideline 自体は 2014 年に改正されており、HAIA は uncertain と格下げになっています。米国 AAOS ガイドラインでも非推奨です。今回の臨床研究で HAIA を根拠とする根拠が提示されておりません。</p> <p>WOMAC による 6 か月後の評価：</p> <p>WOMAC は疼痛（5 項目：平らな道路での歩行、階段昇降、など）、こわばり（stiffness）</p> <p>（2 項目：朝のこわばり、日中のこわばり）、日常生活の困難度（function）（17 項目：階段を降りる、階段をのぼる、椅子座位から立ち上がる、買物に行く、浴槽にはいる、など）からなる、患者報告型の質問票です。多くの膝の介入（Home exercise, NSAIDs など）の評価に用いられています。</p>	

変形性関節症は関節軟骨の変性磨耗が本態です。K-L4 度の重症例の治療は人工膝関節ですが、その適応の大きな判断基準は関節軟骨の状態です。今最も求められているのは人工関節を回避できるか、あるいはその時期を遅らせることができるかです。したがって、関節軟骨の変性を抑えることができるかが鍵になります。実際、動物実験での OA の効果の評価は軟骨の変性の抑制効果です。臨床では現在 MRI が進歩し、軟骨変性の評価に用いられております (McAlindon TE, et al (JAMA. 2017)※).

※Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial JAMA. 2017

Conclusions and Relevance: Among patients with symptomatic knee osteoarthritis, 2 years of intra-articular triamcinolone, compared with intra-articular saline, resulted in significantly greater cartilage volume loss and no significant difference in knee pain. These findings do not support this treatment for patients with symptomatic knee osteoarthritis.

5) PRP の品質管理と至適投与量

PRP の品質管理と至適投与量は今回の計画ではその言及がありません。AAOS のガイドラインでも Inconclusive です。その理由として、以下があります。ここでも痛みの減少だけを見ることの不十分さが指摘されています。本研究計画がこの指摘に応える研究デザインであるかを検討する必要があります。本研究では OA グレードを 1-3 にすることを主張していますが、そのことがどのように重要で、これまでの研究を超える可能性があるかを根拠をもって明確にする必要があります。日本の整形外科の医療状況が海外と異なるだけでは研究の質の理由にはなりません。

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.

6) 本研究での患者説明文の中に、変形性関節症は軟骨変性が本態であるということに一切ふれていないことも奇異な点です。説明文は簡潔である必要がありますが、情報として十分である必要があります。

実臨床で広く可能であるか？についてのコメントは研究が出来るかになっている点、海外における PRP の臨床での使用状況についての質問への回答は誤解があると思います。

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：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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。） 事前照会事項への回答により、説明文書の記載や健康被害に対する補償の概要、患者相談窓口の役割等については明確化されたのですが、他の構成員及び技術専門委員による照会事項への回答を確認したところ、さらに実施計画書及び説明文書を改訂する余地があると考えられたので、「不適」と判断致しました。	
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。） <ul style="list-style-type: none">● 技術専門委員からは、日本のガイドラインが依拠している OARSI ガイドラインにおいても、2014 年改正では膝 OA に対するヒアルロン酸関節内注射の推奨度は下がっており、対照群に対しては別の標準治療がありうるのではないかとの指摘がありました。これらを踏まえると、やはり現在保険診療であるというだけで、ヒアルロン酸関節内注射を標準治療として比較試験をすることの意義がやや不明確なように思います。日本では軽症例から使用することや血小板機能の人種差などが回答されているのですが、観察研究等で日本でのヒアルロン酸関節内注射の特徴が示せるようなデータはないのでしょうか。少なくとも説明文書で、現在日本で保険診療として行われているヒアルロン酸関節内注射の有効性が揺らいでいる状況を説明する必要があるようにも思います。● 構成員及び技術専門委員から、PRP の注射回数を 3 回から 5 回に変えた点についての指摘がありましたが、主な理由はヒアルロン酸との比較可能性を担保するためだと理解しました。研究としての重要性は理解できるのですが、そうすると少なくとも PRP の注射回数や投与量はこの試験に入ったことによって（例えば自費診療の場合と比べて）増大するのではないのでしょうか。もしそうであれば、これは研究対象者にとっての明確な不利益ではないかと思しますので、少なくとも説明文書に明記する必要があると考えます。● 特定認定再生医療等委員会との関係については、一定の修正が行われたものの、重篤な有害事象の扱いについては、まだ不明確な点が残されています。実施計画書の 11. 6. に追記された「施行規則第 107 条第 1 項」は特定認定再生医療等委員会への有害事象報告を定めた項目ではなく、参照すべきは「第 35 条」ではないのでしょうか。なお、法の定める委員会への報告義務を有する有害事象は、倫理指針や GCP 省令よりも狭く設定されており（因果関係が疑われるものに限定されている）、その是非はともかくとしても、研究者はどの範囲の重篤な有害事象を委員会に報告するのかを事前に明確にしておく必要があります。個人的には因果関係を問わず報告することが望ましいと考えますが、研究者及び特定認定委員会の考え方によるところもあると思しますので、再度ご検討く	

ださい。

- 構成員からの「連結可能匿名化」の用語の廃止についての指摘を受けて、実施計画書の 17. に「匿名加工情報」という用語が記載されていますが、これは誤記だと思いますので、削除して頂き、単に「具体的にどのような匿名化を行うのか」を記述的に記載してください（「〇〇を削除し、対応表を用いて匿名化を行う」等）。そもそも、筑波大学は国立大学法人ですので「匿名加工情報」を作成することはできず、かつ臨床試験において「匿名加工情報」を扱うことは原則的にあり得ないと考えます（「匿名加工情報」は個人情報を復元できないようにしたものですから、診療録に戻る事が不可能になります）。

【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	適	・	不適
7. 予測される安全性情報	適	・	不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・	不適
9. 治療計画の内容	適	・	不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・	不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・	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	適	・	不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・	不適
14. 患者負担の内容	適	・	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	適	・	不適
16. 個人情報保護の方法	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。）

- 「6. 期待される適応症、効能及び効果」、 「8. 被験者の適格基準及び選定方法」：構成員及び技術専門委員より、本試験の対象集団での標準治療（比較対照）はヒアルロン酸注入としてよいのか照会がなされました。申請者からは、日米での診療実態の違い、ガイドラインでのヒアルロン酸注入の推奨強度等を主な理由として回答がなされましたが、当該照会で説明を求めた、薬物治療、手術治療といった他の治療の存在を踏まえた標準治療（比較対照）の設定根拠は回答として示されませんでした。これは重要な論点であり、明示的に実施計画書に盛り込む必要があると考えます。

また、構成員からは、適格基準の各項目の設定根拠の不備について指摘がなされましたが、「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」という幾分雑駁な理由しか示されませんでした。このため、現在規定されている適格基準が、申請者が主張するようにヒアルロン酸注入が標準治療となる（他の治療は標準治療に該当しないといえる）ような集団を標的とできているのか懸念が残ります。本試験

での標的集団及びそれに対する標準治療を意識して、各項目に対する設定根拠をもう少し詳細に書き下していただく必要があると考えます。

- 「9. 治療計画の内容」: 先般に認定再生医療委員会による治療計画における盲検化に関する指摘を受けたことに伴い、また治療群間の比較可能性を理由に、ヒアルロン酸の注入回数と同じにすべく、PRPの注入回数を3回から5回に増やしています。この増加について倫理的に懸念がありますし、少なくともこの5回の投与回数及び総投与量の根拠について有効性及び安全性の観点から論じていただく必要があると考えます。

因みに、「PRP 関節内注射を1週間隔で5回行う。」と「1週間間隔で合計3回関節内投与する。」との記載がありますが、後者は誤記でしょうか。

- 「10. 有効性及び安全性の評価方法」: ヒアルロン酸注入は海外のガイドラインによれば非推奨であること、また WOMAC score は患者の報告によるエンドポイントであることを踏まえ、ヒアルロン酸群に割り当てられ、それを知っている患者は悪いスコアを与える可能性があります。構成員からは、盲検化を検討できないのか照会がなされましたが、ヒアルロン酸注入では採取された末梢血が廃棄されてしまうことによる倫理的問題があり、盲検化は困難であることの回答がなされました。このことを踏まえたうえで技術専門委員からはさらに、評価者に対する盲検化の必要性の指摘がなされました。申請者からは、「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する」との回答がなされたものの、この盲検化のための具体的な手順、実施体制、工夫等（評価者は誰か、割付群の情報がおそらく含まれている EDC への評価結果への反映等）が実施計画書内では明記されていません。評価者に関する盲検化可能性を担保する詳細な記載が必要です。

例数設計において、対照群の設定値について、3つの比較試験の成績の併合平均を算出しています。この適切性について技術専門委員より照会がなされました。申請者からは、設定値の精度を高めること、各試験は本試験で対象とする K-L grade 1-3 の患者をほぼ包括している点で問題のないことを理由に適切であると回答がなされました。前者の理由については理解できるものの、後者の理由については、グレードによって有効性の違いが予想されるのであれば、各グレードの構成割合が異なっている試験の成績を併合することは問題ないのか懸念が残ります。この点の申請者の考えを示していただく必要があると考えます。グレードが予後因子又は予測因子であれば、割付時及び解析時にこのことを考慮する必要はないのかも気になるところです。

技術専門委員からの照会を受けて、後治療は、申請者によって行われた安全性試験でその内容に縛りを入れなかったことを理由に、本試験でも規定しないと変更されましたが、主要評価項目の評価に影響を及ぼすのではないかと危惧されます。やはり規定しなくてよいのか、その影響を統計的観点から評価しなくてよいのか気になるところです。

- 「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」: 構成員からの

指摘により、認定再生医療委員会への報告に関して一定の修正がなされましたが、依然として、重篤な有害事象の報告内容が明確でないです。「疾病等」の定義を与えながら、検討していただく必要があります。

- 「16. 個人情報保護の方法」:「匿名加工情報」という語を修正し、匿名化の具体的な手順を記載していただく必要があります。

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。）

【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	150例（各群75例）	予定試験期間	3年間 （登録期間2年6ヵ月）	
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。） 有効性を適切に示しえたならば、有効であると想定される適応患者に対し、細胞治療と比較して安価かつ安全に適応できることから、価値のある試験であると考え る。有効性を示すためのロジックを再検討していただきたい。				
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。）				