

令和 5 年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

半月板修復再建用医療機器
審査 WG 報告書

令和 6 年 3 月

審査 WG 座長 吉矢 晋一
西宮回生病院

報告書目次

1. 委員名簿.....	1
2. 半月板修復再建用医療機器に関する評価指標（案）	3
3. 調査報告	
(1)NUsurface Meniscus Implant に対する FDA での審査について.....	13
(2) 臨床試験における対照群設定に関するコメント.....	21
(3)ICRS2023 Sitges, Barcelona 見聞報告	23
(4) 画像解析：3次元MRI.....	31
4. 参考資料	
(1) 第1回～第3回会議議事概要	37
(2) 合同検討会報告資料	47

半月板修復再建用医療機器審査ワーキンググループ
委員名簿

- 座長：吉矢晋一 西宮回生病院 顧問
兵庫医科大学 名誉教授
- 副座長：眞島任史 日本医科大学大学院医学研究科 整形外科学 教授
日本医科大学医学部 整形外科 主任教授
- 委員（五十音順）：
- 石島旨章 順天堂大学医学部 整形外科学講座 主任教授
佐粧孝久 千葉大学予防医学センター 運動器疼痛疾患学 教授
藤江裕道 東京都立大学システムデザイン学部 機械システム工学科 教授
古松毅之 岡山大学病院 整形外科 講師
- 厚生労働省：
- 中山智紀 医薬局医療機器審査管理課 課長
井上大輔 医薬局医療機器審査管理課 再生医療等製品審査管理室長
黒澤壮平 医薬局医療機器審査管理課 主査
大場崇史 医薬局医療機器審査管理課
- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：
- 矢花直幸 医療機器審査第二部 部長
奥田大樹 医療機器審査第二部 審査役
横山敬正 医療機器審査第二部 主任専門員
窪田文佳 医療機器審査第二部 審査専門員
井上円加 新薬審査第四部 審査専門員（臨床医学担当）
小川将仁 医療機器調査・基準部 部長
郭 宜 医療機器調査・基準部 医療機器基準課 課長
- 国立医薬品食品衛生研究所（審査WG事務局）：
- 山本栄一 医療機器部 部長
岡本吉弘 医療機器部 性能評価室長
迫田秀行 医療機器部 第二室 主任研究官

経済産業省 商務情報政策局 商務・サービスグループ（オブザーバー）：

松本麻子	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長補佐
十河 友	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長補佐
仲條麻美	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 係長
山根史帆里	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 係長
浦 綾夏	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 係員
幸寺玲奈	生物化学産業課 室長補佐

産業技術総合研究所（オブザーバー）

安永茉由	健康医工学研究部門 主任研究員
------	-----------------

日本医療研究開発機構（オブザーバー）：

桜井智也	医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主幹
森内将貴	医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主査
多田 稔	創薬事業部 規制科学推進課 課長
栗原宏之	創薬事業部 規制科学推進課 調査役
堀切陽介	創薬事業部 規制科学推進課 主幹

半月板修復再建用医療機器に関する評価指標（案）

半月板修復再建用医療機器に関する評価指標（案）

1. はじめに

半月板は膝関節内の大腿骨と脛骨の間隙に介在する、線維軟骨を主成分とする弾力性のある組織であり、膝に加わる荷重の衝撃吸収や関節の安定化、円滑な動きの誘導等の重要な機能を果たす。外力により半月板が損傷し、損傷部が関節間隙に挟まったり、ずれたりする際に痛みや引っ掛かりといった症状が出現し、諸動作の障害の原因となる。その治療法として、薬剤の投与や関節内注射、リハビリテーション等の保存的治療もあるが、機械的障害を伴い、手術を要する場合も多い。

手術を行う場合は、可動性を有する損傷部を切除する半月板切除術か、損傷部を縫合により修復する半月板縫合術のいずれかが選択される。切除術に伴う術後の変形性関節症の進行や機能的予後の不良が明らかになってきていることから、可能な限り半月板組織の温存を図ることの重要性が強調されてきている。しかし、半月板は組織内の血行が乏しく、実質内の細胞の治癒能も低いため、その自己修復・治癒能に限界がある。従って、縫合による治癒が望み難い部位や形態の損傷に対しては、部分切除術が選択されるが、切除術には前述したような問題点があることから、手術によって喪失した半月板機能を再建する目的で、欠損部への半月板移植術も試みられてきている。

半月板切除後の欠損に対する同種半月板を用いた全半月板移植術については、1980年代の初期の報告以来、海外では、臨床経験が積み重ねられ、治療成績向上のための適応、術式の改善や最適化が行われてきている。現時点の実臨床では、新鮮凍結保存半月板が用いられることが多く、変形や進行した軟骨障害のない例では、長期経過においても良好な成績が報告されている。しかし我が国においては、同種半月板組織の入手は困難であり、臨床での使用には限界がある。

一方、半月板移植術における人工材料や生体材料の開発や使用についても、1990年代以降、様々な材料が試みられ、中には、長期の臨床成績が報告されている製品も存在する。我が国でも、半月板部分切除後の欠損部への移植材料として、いくつかの人工材料が開発され、臨床試験も行われている。そこで本評価指標では、半月板修復再建用医療機器に関する非臨床試験、および臨床試験における評価の留意点を取りまとめた。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、半月板欠損部に移植され、移植後は、自家組織侵入の足場（スキヤフールド）となり徐々に組織に置換されるタイプの、半月板修復再建用医療機器を対象とし、培養細胞などを用いた再生医療等製品は対象としない。また、移植された医療材料が自家組織による置換や吸収を受けることなく、そのまま機能し続ける製品は、本評価指標の対象外とするが、臨床試験における留意事項等、可能な部分を活用することを妨げるものではない。

3. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発が著しい半月板修復再建用医療機器を対象とすると共に、半月板の治療を取巻く状況も日々変化していることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や医療現場での知見の集積等を踏まえて改訂されていくべきものであり、承認申請内容に対して、拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。本評価指標の他、必要に応じて国内外のその他の関連ガイドライン等も参考にすることが望ましい。

4. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 非臨床試験に関する事項

1) 機械的特性試験

① 圧縮特性評価

円柱又は直方体形状の試料を用いて、材料試験機等により圧縮試験を実施し、圧縮弾性率を用いて材料の圧縮特性を評価すること。試験速度は、臨床使用環境を考慮した条件で数種類、設定することが望ましい。生体内における吸水の影響を考慮するため、湿潤前条件の他に、生理食塩水等を十分に吸水させた試料を用いて試験を行うことが望ましい。また、生体内を模した環境で試験を実施することが望ましい。例えば、37℃に調整した生理食塩水中で試験を行うことが考えられる。試験環境の影響がないことが示される場合は、室温、空気中で実施してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、試験方向を決定すること。可能な場合は、破断まで試験を実施し、圧縮強度、圧縮破断ひずみ、破断面観察等により評価することが望ましい。

② 引張特性評価

ダンベル状に加工した試験片等を用いて、材料試験機等により引張試験を実施し、引張弾性率を用いて材料の引張特性を評価すること。試験速度は、臨床使用環境を考慮した条件で数種類、設定することが望ましい。生体内における吸水の影響を考慮するため、湿潤前条件の他に、生理食塩水等を十分に吸水させた試料を用いて試験を行うことが望ましい。また、可能な限り、生体内を模した環境で試験を実施することが望ましい。試験環境の影響がないことが示される場合は、室温、空気中で実施してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、試験方向を決定すること。可能な場合は、破断まで試験を実施し、引張強度、引張破断ひずみ、破断面観察等により評価することが望ましい。

③ 微細構造評価

特に多孔体構造の製品においては、気孔径、気孔率等が性能へ与える影響が大きいことから、マイクロX線断層撮影装置（マイクロCT）、走査型電子顕微鏡（SEM）等を用いて、微細構造の状態を特定するとともに、可能な限り、気孔径や気孔率等を特定することが望ましい。

④ 含水率評価

湿潤時の飽和状態になるまでの経時変化を明らかにすること。

⑤ 耐久性評価

組織と置き換わるまでの期間を考慮し、移植後の特性回復が起こると想定されるまでの期間を

考慮し圧縮荷重や引張荷重を繰り返し加え、疲労特性を評価することが望ましい。試験は、生体内を模した環境で実施することが望ましい。周波数は、試験装置や試験試料の変形が設定した試験条件に追従可能で、環境温度が設定範囲に収まる範囲で加速してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、試験方向を決定すること。試験後に圧縮試験や引張試験を破断まで行い、弾性率、強度、破断面観察により、繰り返し負荷による特性変化について評価することが望ましい。

⑥ 動的粘弾性特性評価

円柱形状等の試料を用いて、動的粘弾性試験機等により動的粘弾性試験を実施し、貯蔵弾性率、損失弾性率、損失係数等を求め、動的粘弾性の評価を行うことが望ましい。試験速度は、臨床使用環境を考慮した条件で数種類、設定することが望ましい。生体内における吸水の影響を考慮するため、生理食塩水等を十分に吸水させた試料を用い、生体内を模した環境で試験を実施することが望ましい。例えば、37℃に調整した生理食塩水中で試験を行うことが考えられる。試験環境の影響がないことが示される場合は、室温、空气中で実施してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、試験方向を決定すること。

⑦ 埋植後サンプルの特性評価（インデンテーション試験）

動物実験等で生体内移植されその後に取り出された材料等、あるいは物性が部位依存的に変化し、均一な試験片が得られない材料等に対しては、特性を取得したい箇所に球状圧子を押しこみ、荷重-変形関係を求めるインデンテーション試験にて埋植前サンプルとの特性比較を行うことが望ましい。インデンテーション専用の試験機や圧縮試験機、動的粘弾性試験機等を用い、押し込み深さを数 mm 程度とするマクロスケールの試験と、原子間力顕微鏡やナノインデンテーション試験機を用い、押し込み深さを数 μm 程度とするミクロスケールの試験が有用である。マクロスケール試験では材料全体の特性が反映されやすく、ミクロスケール試験では材料表面の特性が反映されやすいことに留意する必要がある。評価項目としては、弾性率、剛性等が考えられる。試験速度は、臨床使用環境を考慮した条件で数種類、設定することが望ましい。また、試験では生体内における吸水の影響を考慮するため、埋植前のサンプルにおいては、生理食塩水等を十分に吸水させた試料を用い、生体内を模した環境で試験を実施することが望ましい。例えば、37℃に調整した生理食塩水中で試験を行うことが考えられる。試験環境の影響がないことが示される場合は、室温、空气中で実施してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、試験方向を決定すること。

2) 動物試験

動物試験の目的は、製品（医療材料）が生体内に移植された際の生体の反応を観察、評価することによって、生体内での周囲組織との癒合や治癒過程、および機能評価から、提案された治療の有効性と安全性（リスク）に関する評価を行うことである。ここで得られた結果が臨床試験という次の段階にすすむ基礎となる。

① 動物種の選択

動物試験に使用する動物種は、実験の目的に応じて、適切に選択すること。動物とヒトでは、

半月板組織の治癒や成長過程、製品への荷重負荷等が異なること及び年齢の違いによる影響が想定されるため、留意すること。ラットやウサギの半月板の生物学的特性はヒトとは異なる、という報告があり、また評価のための試料のサイズを確保するためにも大動物の使用が望ましい。

② 実験群の設定

臨床での使用法を模擬した実験群を設定すること。対照群としては、半月板修復再建用医療機器を用いず切除のみを行う切除群を設定することが考えられるが、さらに、関節切開のみを行うシャム群や、切除後同種移植といった他の治療選択肢を対照群に加えることも考えられる。

③ 手術方法

臨床では関節鏡視下での手術が想定される製品であっても、動物試験では大きさや設備の面で鏡視下手術が困難な場合が想定される。過去の報告でも、関節切開した直視下での手術が多く、この点は許容されるものと考えられる。ただし、動物試験の結果を臨床試験のプロトコール等へ反映させる際には、動物試験の手術モデルと実臨床での手術との差異について、十分に考慮する必要がある。

なお、関節内の環境での自家組織との癒合や成熟過程を観察するために、血行の乏しい半月板実質部に円柱状（もしくは長方形）の欠損を作成し、そこに半月板修復再建用医療機器を移植した実験群と移植しない対照群を用いて比較する動物試験モデルがある。臨床での手術とは異なる術式であるが、これは以前から確立された半月板組織治癒の実験モデルであり、半月板修復再建用医療機器の治癒能に関し、臨床試験への移行の基礎となるデータを提供するものとなり得る。

④ 成績評価法

半月板修復再建用医療機器周囲や実質内の異物反応を含む組織反応に対する肉眼的及び組織学的評価を行うこと。また、半月板修復再建用医療機器移植術の目的は、切除によって術後二次的に生じる軟骨の変性や損傷の軽減であることから、関節軟骨の肉眼的及び組織学的評価も行うこと。これらの観察による評価は、可能な限り定量的に行われることが望ましい。例えば、関節軟骨変性・障害の定量的な組織学的評価においては、Mankin らが提案したスコアリングシステムが考えられる。さらに、可能であれば核磁気共鳴画像法（MRI）による半月板の形状や位置、実質内の信号変化の観察、CT を用いた半月板形態評価、免疫組織化学検査によるコラーゲンタイプ解析、基質成分の生化学的解析、力学試験による力学的特性の評価、血液や関節液の検査等を行うことが望ましい。

⑤ 試料数及び観察期間

試料数は、実験の目的や結果のばらつきを考慮して、適切に設定すること。これまでの報告では一般的に、個々の評価期間の各群のサンプル数は5～10であり、また術後評価までの期間としては、術後早期の反応や治癒過程を観察する場合は1～3ヶ月、その後の経過での反応や成熟過程を評価する場合は6～12ヶ月の期間が設定されている。ただし、半月板修復再建用医療機器が自家組織に置き換わるためには、長期間を要するという報告もあることから、製品の特性に応じて、1年以上の経過観察結果もあることが望ましい。

⑥ 動物実験で実証すべき事項

動物試験では、以下の項目について実証すること。

イ) 安全性

- ・ 周囲組織に、問題となるようなレベルの異物反応や免疫反応を惹起しないこと。
- ・ 関節内の環境で半月板修復再建用医療機器の破損や摩耗が生じないこと。

ロ) 治癒能

- ・ 半月板修復再建用医療機器が周囲の自家組織と癒合し、新生組織の侵入により自家再生組織に置き換わっていくこと。
- ・ 移植後の治癒・成熟過程を経て、正常半月板に類似した組織所見や生物学的特性を獲得すること。

ハ) 有効性、機能

- ・ 治癒・成熟過程を経て、半月板としての形態や位置が再現できていること。
- ・ 製品の吸収・変形を経時的に確認し、製品コンセプトが成立していること。
- ・ 正常半月板組織に類似した生物学特性、及び力学的特性を獲得していること。
- ・ 切除群に比べて術後の関節軟骨の変性が軽減できること（軟骨保護効果の確認）。
- ・ 実験モデル（手術法、部位など）に応じた解析法を用いることが必要となる。

(2) 臨床評価に関する事項

1) 臨床試験（治験）のデザイン

臨床試験を行うにあたっては、半月板修復再建術の臨床的意義や術式、用いる医療機器の特性を考慮したうえで、対象となる損傷のタイプ、部位やサイズも含めた手術適応（選択や除外基準）や試験のデザインを決める必要がある。

また半月板損傷は、若年者（40歳未満）の外傷による断裂と、中高齢者（40歳以上）の半月板変性による断裂で、病態が異なることが明らかになっている。そのため、適応患者の年齢範囲を考慮して臨床試験対象者の年齢層を設定、評価することが不可欠である。

① 若年者を対象とする場合の留意事項

若年者を対象とした臨床試験における対象患者は、損傷の形態、部位、血行などから、半月板の縫合術では治癒率が低いと考えられる症例を対象とすることが望ましい。具体的には、バケツ柄状断裂、横断裂、水平断裂、無血行領域まで進展した断裂、変性を伴った断裂などが考えられる。製品が想定する適応に応じて、適切に対象となる症例を選択すること。円板状半月板断裂に適応する場合は、他の成績と分けて評価することが望ましい。

临床上、前十字靭帯（ACL）再建術、骨切り術や軟骨修復術を併用する症例もあると想定されるが、このような症例との併用も適応とするならば、併用する症例を臨床試験の対象とし、併用しない半月板単独損傷の症例と分けて評価すること。

対照群の設定に関して、切除群は長期では臨床成績に差が出るが、短期では逆に成績が良い可能性がある。半月板切除と同時に半月板修復再建用医療機器を移植する場合のコントロールとして採用できる。ただし5年以上の観察期間があれば変形性膝関節症（Osteoarthritis:OA）進行により成績が悪化することは知られているが、実際に切除群の長期の成績を要求するのは現実的ではないことが問題点である。

縫合群は一番現実的と考える。問題点としては縫合困難な症例に対する医療機器としての評価を行う場合には、論理的には対象群として許容できるかの整合性を明らかにすることが必要である。

保存治療群は半月板修復再建用医療機器の評価として、運動療法等の保存的治療を対照群として設定する場合も考えられる。本法を対照群として設定し半月板修復再建用医療機器の有効性を評価する場合には、臨床試験において介入（半月板修復再建用医療機器の使用）が運動療法単独と比較して上乗せ効果があることを示す必要があり、本来は介入群においても対照群と同じく運動療法を行うように設計すべきである。但し介入群では製品が安定化するまでの関節固定や荷重制限がある点で、対象群（運動療法）と異なることが問題点である。

単群試験での外部対照については、近年の半月板損傷に対する試験の集積は著しく進歩しており、また、環境の異なる国や施設にて行われた過去のエビデンスを引用することによる差異は無視できないと考える。従って、本件において外部対照を設けることは望ましくない。

リハビリテーションも臨床成績に影響することから、各群のリハビリテーションは統一すること。リハビリテーションのプロトコルとしては、半月板縫合術におけるリハビリテーションのプロトコルを基本とするのが適当であると考えられるが、製品の特徴に応じて内容を検討すること。

② 中高齢者を対象とする場合の留意事項

中高齢者においては、半月板損傷や逸脱による半月板機能異常が、OAの発症や進行過程に極めて重要な役割を担うことが明らかになっていることから、半月板損傷は、膝OAの発症及び進行過程の一部として発生しており、OAの早期の変化が潜在的に存在しているものと認識する必要がある。従って、少なくとも単純X線で、膝OAの重症度をKellgren-Lawrence (K/L) 分類を用いて評価し、K/L分類グレード1以下までに制限することが望ましい。OAを対象とする場合は、膝OAに対する効果を検討する別途の臨床試験を設定すること。

また、靭帯再建術や膝周囲骨切り術が、半月板損傷に対する手術と併用される症例もあると想定される。これらの手術は、膝OAにも大きく影響することから、このような術式との併用も適応とする場合は、併用する術式を臨床試験の対照とし、併用しない半月板単独損傷の症例と分けて臨床試験を計画及び実施のうえ評価すること。

中高年者では、単純X線による評価上の膝OAの有無にかかわらず、膝OA早期の病態として半月板損傷が発生していくことが明らかになってきている。そして、膝OAにおいては歩行などの移動時の膝痛が重要な臨床症状であるが、半月板損傷がキャッチングやロッキングを招いている場合を除いては、半月板損傷は膝OAに伴う膝痛への関与は弱いことが明らかになっている。さらに、単純X線上の膝OAの有無にかかわらず、中高年者の半月板損傷に対する半月板部分切除術の効果は限定的であり、場合によっては膝OAの進行リスクを高める可能性も危惧されるため臨床上推奨されない。従って、中高年者を対象とする場合、対照群に半月板部分切除術を設定することは推奨できず、半月板縫合術、もしくは保存的治療例を設定することが望ましい。また、中高年者では膝OA変化の一つとして半月板逸脱も高率に発生していることも明らかになってい

ることから、MRI による半月板の評価にあたっては、損傷に加え逸脱についても評価することが重要である。

半月板縫合術は、半月板温存の重要性の理解の高まりとともに、近年医療機器の質と量の向上と技術の向上が進んでいる。従って、半月板損傷に対する新規医療機器や材料に対する対照群として半月板縫合術を設定することは適している。対照群を縫合術とする場合、半月板損傷の部位と損傷パターンを両群間にて揃えることが重要である。

対照群を保存療法とする場合には、リハビリテーションの専門家が介入した運動療法プログラムが標準的である。膝 OA に対するリハビリテーションを含む運動療法は、確固たるエビデンスを有した確立された治療法のひとつである。したがって、このリハビリテーションを含む運動療法を対照群として半月板修復再建用医療機器群の有効性を評価する設定とする場合には、介入（半月板修復再建用医療機器群）が運動療法単独と比較して上乘せ効果があることを示す必要があり、本来は臨床試験の介入群（半月板修復再建用医療機器群）においても対照群（非介入群）と同じく運動療法を行うように設計すべきである。但し介入群では製品が安定化するまでの関節固定や荷重制限がある点で、対象群（運動療法）と異なることが問題点である。

単群試験での外部対照については、近年の半月板損傷に対する試験の集積は著しく進歩しており、また、環境の異なる国や施設にて行われた過去のエビデンスを引用することによる差異は無視できないと考える。従って、本件において外部対照を設けることは望ましくない。

2) 臨床評価

① 評価項目

半月板は膝関節の構成体のひとつであり、半月板損傷は膝関節機能の低下を生ずることになる。単独の半月板損傷の場合もあるが、靭帯損傷や軟骨損傷と合併損傷の場合も多い。他の膝関節構成体の異常に起因する症状と分離することは容易ではないことから、半月板に対する介入の結果を評価するには膝機能全般として評価することが妥当と考えられる。

従って、臨床評価には、国内外において一般的に用いられている、膝関節疾患や障害に対して汎用的に使用できる膝関節機能の評価法を用いること。また、国外で開発された評価法の場合は、日本語での検証がなされていることが望ましい。この他に、患者立脚型評価法 (patient reported outcome measures、PROMs) であること、半月板治療での使用実績があること、Minimal clinically important difference (MCID) の指標が存在すること、Patient-acceptable symptomatic state (PASS) の指標が存在することなども考慮に入れ、臨床評価に使用する指標を選択することが望ましい。

以上の観点から、主要評価項目としては、International knee documentations committee Subjective knee evaluation form (IKDC-SKF) と、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) のいずれか、又は両者の実施が望ましい。

また、副次評価項目として、Tegner scale や、疼痛についての Visual analog scale (VAS)、Patient's global assessment (PGA) 等の評価法も考えられる。

併せて、画像等を用いた半月板の構造評価も必要である。また、半月板修復の目的の一つが OA

の進行抑制であることを鑑みると、軟骨等の構造評価も必要である。

② 評価期間

有効性及び安全性について、少なくとも、術後1年以上の観察を行うこと。安全性の観点から、製品の吸収性等も考慮して、より長期の観察を要する場合もある。膝関節に施行される手術では、術後1年から2年にかけて症状・機能等の改善を認める場合が多いことから、有効性についても術後2年以上の観察が望ましい。また、安全性及び有効性の観点から、画像等を用いた構造評価も術後2年以上の評価が望ましい。

③ 単純X線を用いた評価

膝関節裂隙の狭小化、下肢アライメントの変化、変形性膝関節症の程度などを評価するために、経時的に膝関節及び下肢全長の単純X線撮影を行うことが望ましい。評価においては、定量的・半定量的な評価が可能な条件で撮影すること。

④ 関節鏡を用いた評価

関節鏡を用いた評価は、侵襲性が高い評価法であることから、全例を対象とした評価項目として必須とまでは言えない。ただし、併用術として施行された十字靭帯再建術や膝周囲骨切り術で使用された内固定材の除去術を行う際に関節鏡を用いた評価が実施される場合や、何らかの理由で関節鏡による追加処置が必要となる場合には、関節鏡を用いた評価が行われることが望ましい。再鏡視による評価を実施する場合は、中央化や複数の外部評価者による画像・動画解析の実施も考慮すること。

⑤ MRIを用いた評価

MRIを用いた経時的評価を行う場合は、撮像条件や断面を術前・術後で統一する必要がある。また半月板の欠損や連続性の有無、半月板の逸脱、膝関節軟骨の状態、軟骨下骨の骨髄浮腫等を評価可能な条件で撮像することが望ましい。評価においては、3次元画像解析ソフトウェアを利用した半月板の体積や逸脱の定量的評価も考慮してよいが、画質、画像セグメンテーション、ソフトウェア使用者の習熟度及び評価方法について以下の事項に留意することを推奨する。

i. 3次元画像解析ソフトウェアの選択

検者内・検者間信頼性が高く、半月板の体積や状態等を正確に評価することが可能なソフトウェアを選択すること。

ii. 画質

品質が担保されない医用画像データを使用することで、解析結果の妥当性を損なう可能性がある。3次元画像解析ソフトウェアに入力する医用画像データに求められる仕様及び品質を明確にすること。仕様については、撮影用装置の要件、解像度、推奨する撮像条件等を考えること。

iii. 画像セグメンテーション

半月板の欠損や連続性の有無、半月板の逸脱、膝関節軟骨の状態、軟骨下骨の骨髄浮腫等を評価するうえで関心領域が占める割合や境界設定の条件を明確にすること。

iv. ソフトウェア使用者の習熟度

3次元画像解析ソフトウェアを使用する解析者のレベルを高い水準に維持することが望ましい。検者内・検者間信頼性などを指標とすることも考慮すること。

v. 評価方法

3次元画像解析における評価の客観性が担保されるよう、中央化や外部評価者による画像解析の実施など評価者バイアスを低減するための対策を考慮すること。

調査報告(1)

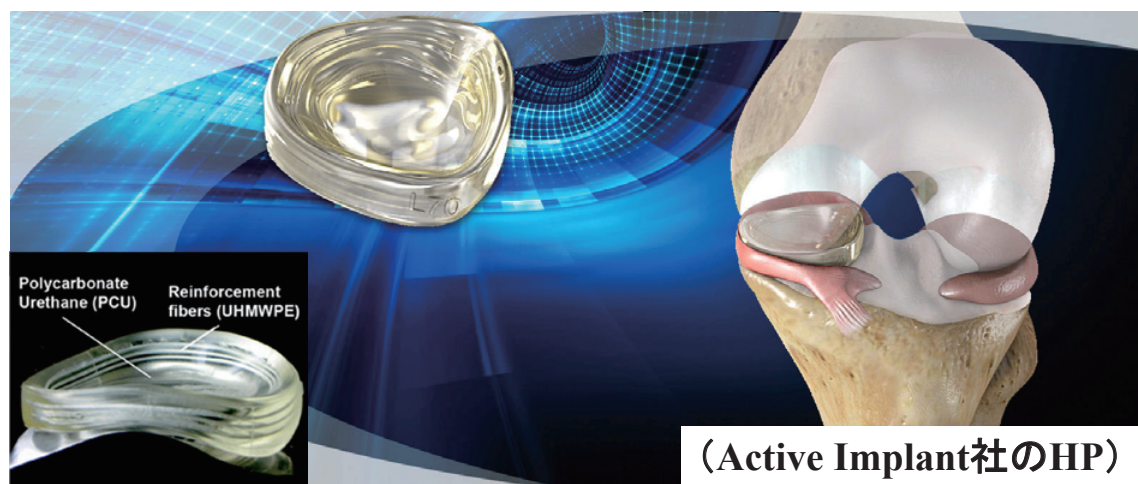
NUsurface Meniscus Implant に対する FDA での審査について

NUsurface Meniscus Implant に対するFDAでの審査について

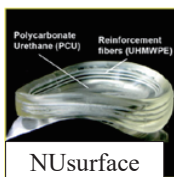
インターネット上 (FDAのHP) で公開された
2023年4月20日の委員会審議内容の紹介

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/april-20-2023-orthopaedic-and-rehabilitation-devices-panel-medical-devices-advisory-committee>

NUsurface ポリマー製人工半月板



(Vrancken et al. Int Orthop 2013;37:291より引用)



NUsurface 開発・申請の経緯



- 2005年から基礎研究、2008年から臨床研究
- 2008: 初回申請で“not substantially equivalent”であり、“De Novo” とされる
- ↔ ウシコラゲン製のcollagen meniscal implant は半月板損傷（欠損）の補強と修復に使用するとして、既存の人工材料-軟部組織組の欠損に使用するメッシュ様の材料-と“substantially equivalent to legally marketed device”として同類あつかいで認可。

(Vrancken et al. Int Orthop 2013;37:291より図を引用)

NUsurface ヨーロッパでの認可状況

- 2008 CE mark (欧州での安全基準)獲得
- 2008-2010
N: 18
Human clinical pilot study
- 2011-2013
N: 128
EU/Israel Multi-center study

NUsurface 米国での開発・申請の経緯

- 2008: 初回申請で“not substantially equivalent”とされる.
- 2012: First investigational device exemption (IDE) study (VENUS study)が認可.
- 2014: 初回De Novo request 非認可(データ不十分).
- 2015: Second IDE study (SUN study) が認可.
- 2020-2021: 2回目のDe Novo request非認可(benefit/risk).
- 2022: 今回のDeNovo request
1年→2年追跡
既存のデータのsubgroup解析に基づく適応対象の修正

NUsurface Clinical Trial 論文発表 (2020 Orthop J Sports Med)

- NUsurfaceの臨床研究
- VENUS study (Enrollment: 2015-2018)
Randomized control trial N: 127
(Implant vs. Non-surgical care)
- SUN study (Enrollment 2016-2018)
Single-arm study N: 115
- MERCURY study
VENUSとSUN studyのデータを統合して解析

NUsurface Clinical Trial 主要 Inclusion/Exclusion Criteria

(Inclusion)

- 内側半月切除後6か月以上で疼痛残存
- 2mm以上の辺縁残存
- 30-75才、アライメント異常5度以内

(Exclusion)

- Implant 部に軟骨下骨露出の軟骨障害
- II度以上の不安定性 9か月以内の靭帯手術
- BMI 32.5をこえる肥満

NUsurface Clinical Trial 2020の論文発表 1年経過時成績

- 対象症例数
Implant群: VENUS 27 + SUN 33 = 60
Control群: 27
(その時点でFollow-upできていない例も多い)
- KOOS
Implant群で保存治療群に比べ、症状改善度高い
- Adverse event
合併症・再手術の比率(16.9% vs. 14.3%) 差なし
Implant入れ替え、除去: 10.8%

NUsurface Clinical Trial 今回のFDAに対する報告

- 対象症例数

Implant群: VENUS 61 + SUN 115 = 176

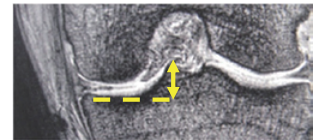
Control群: VENUS 66

- 2年以上のfollow-up

- 前回審査時、Implant 群で入れ替え22.9% 除去10.3%
再手術率が高いとの指摘

→成績良好となる例の選別

半月板extrusion 5mm未満、顆間隆起高11mm以上



自験例

NUsurface Clinical Trial 今回のFDAに対する報告

- 半月板extrusion 5mm未満、顆間隆起高11mm以上の条件を満たす症例

Implant群 176→74例 control群 66→35例へ

この症例選別により surgical failure 33.1%→16.2%

- 術後追跡調査を2年に延長

- MRIデータの追加

関節軟骨(欠損)、骨髄内変化、炎症の評価

Implantの破損、転位など

Patient Preference Information (PPI)

- FDAへの申請にあたって、PPIに関する情報を含めるよう求められた。
- 治療を受ける側の人々が、benefitとriskを秤にかけて当該の治療を受けようと思うかどうか。
- 今回の申請のデータ中に膝痛のある、手術を受けたことの無い人207名に対して行ったpatient preference question の回答が含まれている (93% preferred NU surface over control).

審査側からの指摘と疑問 Clinical successとfailureの定義

- Success/failure: ①improved KOOS
②No implant tear/displacement on MRI
③No automatic study failure (ASF)
①②③の一つでも満たしていなければfailure
- ASF: Secondary surgical intervention (SSI)
Implant群ではdevice交換・摘出のみ（癒着など除く）
Control群では any SSI to index knee

審査側からの指摘と疑問

- Failureの定義が、implant群とcontrol(保存)群で異なる
- 保存群の治療内容が統一されていない。
- 保存群のdropout例が多い。MRI施行例が少ない。
- 2つの異なった studyのデータ統合は正当？
- 2年の評価期間は不十分(implant破損、軟骨)

審査側からの指摘と疑問

- 手術のrisk回避(軽減)が適正に行われるかどうか
に疑問がある。

Implant破損のもともとの原因が未解明
(2度以上の再手術例もあり)

MRI計測による適応症例の選別に検者間誤差の問題
全ての外科医に正確な手術手技と適応選択が可能？

審査側からの指摘と疑問

- **Meniscus extrusion>5mm 顆間隆起高<11mmを除外したsubgroupで成績評価している.**
この2点に限定した理由が不明確(他の条件?)
- **Patient preference information調査(提供されたbenefitやriskに関する情報、回答様式など)が不十分.**
Patient preference information調査に際してのIC, IRB
審査がない

審査結果

- **NUsurfaceが提案された適応で使用された場合、予想されるbenefitがriskをうわまわるか?**
→ 2 yes, 6 no, 1 棄権

提供されたデータは、benefit/risk について、十分に判断できる十分なものでない。

Failure rateが高すぎる。

(症例の選別、経験ある医師の手術にかかわらず)

Sham surgery群必要?

調査報告(2)

臨床試験における対照群設定に関するコメント

半月板修復再建用医療機器の臨床試験における 対照群設定に関するコメント

令和5年8月21日 会議資料
吉矢晋一

半月板修復再建用医療機器の臨床試験における 対照群

- 部分切除と同時の移植手術
 - 〔部分切除＋インプラント移植同時手術
 - 〔部分切除のみ
 - 部分切除のみ群が対照群となる
 - (ただ部分切除術後のリハビリは早期からの運動療法)

Control群について、
過去の文献に基づく外部対照のデータは取得可

半月板修復再建用医療機器の臨床試験における 対照群

- 部分切除後の症状残存例への移植
部分切除後、期間の経過した有症状例が対象
→すでに部分切除術(と保存的治療)が行われている。
〔欠損部へのインプラント移植群
運動療法など保存的治療群
→運動療法などの保存的治療例が対照群となる。
対照群でのDropoutが多い可能性あり
以前の文献からの外部対照のデータ取得困難？

半月板修復再建用医療機器の臨床試験における 対照群

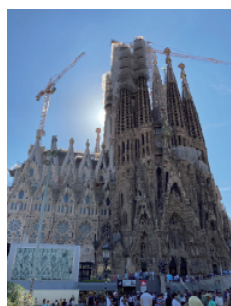
- 靭帯・軟骨手術や骨切り術との併用での移植
〔多くは併用手術ふくめた同時手術での移植となると予測
部分切除+インプラント移植
縫合の適応でないと考え部分切除 または縫合
→部分切除(または縫合)群が対照群となる
対照群での術式統一必要
以前の文献からの外部対照のデータ取得困難？

調査報告(3)

ICRS2023 Sitges, Barcelona 見聞報告

ICRS2023

Sitges, Barcelona見聞 + α 報告



佐粧 孝久

企業展示より



Geistlich社

日本にはジャック™を覆うcollagen membrane(Chondrogide™)を提供している



Meniscus repair via collagen matrix wrapping and bone marrow injection: clinical and biomolecular study

Paweł Bąkowski¹ · Adam Aron Mieloch² · Filip Porzucek² · Monika Mańkowska² · Kinga Ciemieniowska-Gorzela¹ · Jakub Naczek¹ · Tomasz Piontek^{1,3} · Jakub Dalibor Rybka²

Poland

April 2010 and November 2011

N=53 → **50**(@2y F/U) → **44**(@5y F/U) → **23**(@10y F/U)

Test	All patients	(N=16)	(N=7)
		AMMR patients	AMMR + ACLR patients
IKDC preoperative	44 ± 14 (16–69)	44 ± 13 (16–64)	44 ± 15 (26–69)
IKDC 10-year FU	92 ± 10 (75–100)	89 ± 8 (75–100)	95 ± 15 (60–100)
Lysholm preoperative	68 ± 17 (29–94)	66 ± 17 (29–87)	78 ± 13 (51–100)
Lysholm 10-year FU	94 ± 8 (72–100)	92 ± 6 (80–100)	90 ± 11 (72–100)

AMMR: arthroscopic matrix-based meniscus repair

シンポジウム

- Meniscus - ICRS Discovery: State of the Art in 2023

4人のシンポジストの一人

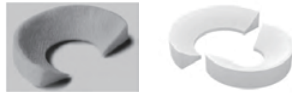
- Current Status of Meniscus Implants -

Speakers

• [Tony Van Tienen \(Roermond, NL\)](#)

Meniscal Implant

1. Scaffold type
CMI, Actifit



2. Replacement (or Prosthesis)

NU surface → FDAの承認待ち → 却下



脱転が2(?) / 10に生じた
ことが主たる理由

Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy (2022) 30:1325–1335
<https://doi.org/10.1007/s00167-021-06573-0>

KNEE

Treatment of post-menisectomy knee symptoms with medial meniscus replacement results in greater pain reduction and functional improvement than non-surgical care

Kenneth R. Zaslav¹ · Jack Farr² · Richard Alfred³ · R. Maxwell Alley³ · Michael Dyle⁴ · Andreas H. Gomoll⁵ · Christian Lattermann⁶ · Brian P. McKeon⁷ · Christopher C. Kaeding⁸ · Thomas Giel⁹ · Elliott B. Hershman¹⁰

USA, 10施設が参加

選択基準

6カ月以上前にpartial MMTomyを受け疼痛が75以下（100点がno pain）
5度以内のneutral alignment
などなど

1 : 1 でmedial meniscus replacement(MMR: NU surface) とnon-surgical careに割り付け
(N=61 vs 66)

試験期間が2年の臨床試験の1年時の成績

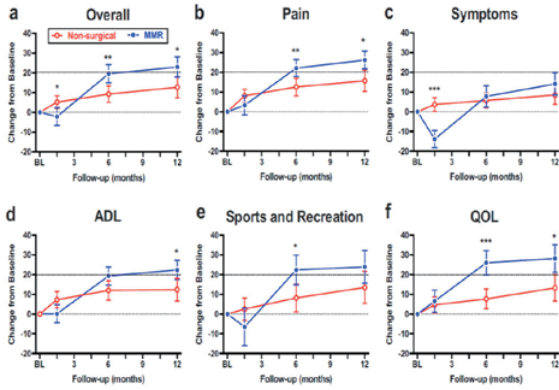


Table 4 Summary of subsequent surgical procedures on index knees in the MMR group

Type of subsequent surgery	Events <i>n</i>	Unique subjects <i>n</i> (%)
Permanent implant removal	3	3 (4.9%)
Rotation	2	2 (3.3%)
Dislocation	1	1 (1.6%)
Implant exchange	3	3 (4.9%)
Damage + Dislocation	2	2 (3.3%)
Rotation	1	1 (1.6%)
Implant repositioned	1	1 (1.6%)
Rotation	1	1 (1.6%)
Other ^a	4	4 (6.6%)

^a Other subsequent surgical procedures included synovectomy, chondroplasty, notchplasty, debridement, or adhesion lysis

1年以内に7/61=11.5%に追加手術

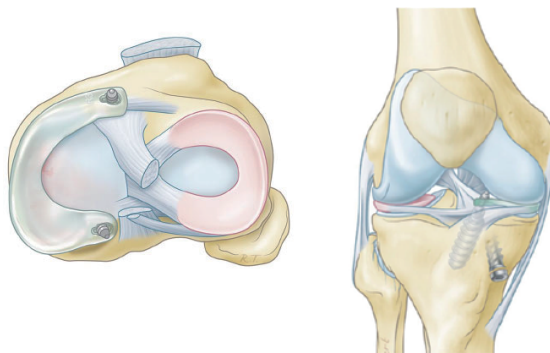
Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy (2023) 31:2526–2533
<https://doi.org/10.1007/s00167-022-07205-x>

KNEE



The first-generation anatomical medial meniscus prosthesis led to unsatisfactory results: a first-in-human study

T. G. van Tienen^{1,2} · B. van Minnen² · K. C. Defoort³ · P. J. Emans⁴ · S. A. W. van de Groes¹ · N. Verdonshot¹ · L. M. Jutten⁴ · R. W. E. Pikaart² · P. J. C. Heesterbeek³



Polycarbonate polyurethane (PCU)

Feb-Sep 2019

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion Criteria	Exclusion criteria
1. Has medial compartment joint pain with a medial partial meniscectomy > 6 months ago as confirmed by patient history and MRI	1. Has a symptomatic knee because of a tear that could be addressed by a repeat partial meniscectomy
2. Has a KOOS Pain of ≤ 75 (100 being the highest attainable and 0 being no pain)	2. Has evidence of a modified Outerbridge Grade IV cartilage loss on the medial tibial plateau or femoral condyle that potentially could contact a meniscus prosthesis (e.g., a focal lesion > 0.5 cm correlating to a circular defect of > 8 mm in diameter)
3. Is between age 30 and 65 years (inclusive) at the time of screening	3. Has lateral compartment pain and Grade III or Grade IV modified Outerbridge cartilage score in the lateral compartment
4. Has neutral alignment $\pm 5^\circ$ of the mechanical axis, i.e., the angle formed by a line drawn from the centre of the femoral head to the medial tibial spine and a line drawn from the medial tibial spine to the centre of the ankle joint, as confirmed by Radiographs	4. Has a varus alignment that is not passively correctable
5. Is willing to be implanted with the meniscus prosthesis	5. Has a laxity level of more than Grade II (IKDC), primary or secondary to an injury of the anterior cruciate ligament (ACL) and/or posterior cruciate ligament (PCL) and/or lateral collateral ligament (LCL) and/or medial collateral ligament (MCL)
6. Is able to do the study's required follow-up visits, questionnaires, radiographs, CT-scans, and MRIs	6. Compared to a normal knee, has obvious radiological evidence of medial femoral squaring, anatomical variance in the medial tibial plateau or irregularly shaped cartilage surface
7. Is able and willing to understand and sign the study's Informed Consent Form	7. Had an ACL reconstruction performed < 9 months prior to surgery
8. Is able to read and understand the national language of the country in which the relevant clinical site is located	8. Has a BMI > 32.5 at the time of screening

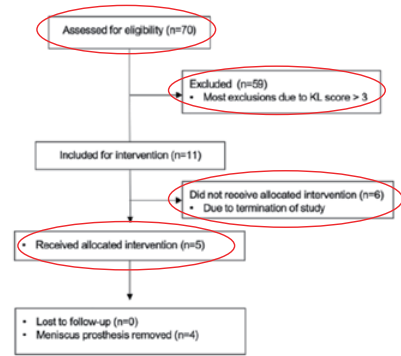
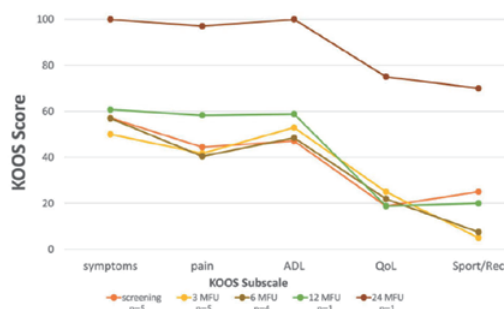


Fig.1 Patient screening flowchart. Of the planned 18 patients, only 11 were included at the moment of termination of the study

Table 3 Adverse events

Patient	Adverse event 1	Time after surgery of AE documentation (months)	First Intervention	Adverse event 2	Implant failure on MRI	Withdrawal from study (months after surgery)
1 201	Prolonged knee joint stiffness and pain	3	MUA ^a		No	Yes, after implant removal (7 months)
2 203	Prolonged knee joint stiffness and pain	3	MUA		Yes (posterior horn tear)	Yes, after implant removal (7 months)
3 302	Prolonged knee joint stiffness and pain	4			Yes (small parrot beak tear mid horn wear)	Yes, after implant removal (6 months)
5 101	Prolonged knee joint stiffness and pain	3		Patient had an acute moment and thereafter pain and swelling knee	Yes (fixation hole tear)	Yes, after implant removal (8 months)

a: MUA: manipulation under anaesthesia



Artimis™の開発

Meet the people behind Artimis™

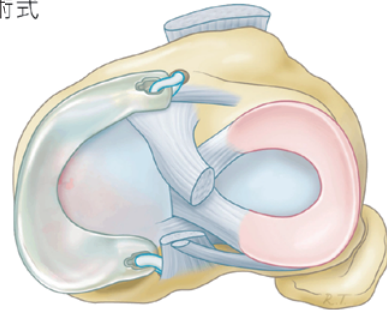


Tony van Tienen
Founder & CEO/CMO Management team

Creator of the artificial meniscus and
our orthopedic knee specialist.

(ATRO MedicalのHPより)

NU surfaceと同様の素材
固定する術式



A study on the effectiveness of our prosthesis is
currently underway. Three hospitals are
conducting it:

St. Maartenskliniek in Nijmegen
Haaglanden MC in The Hague
MUMC+ in Maastricht

まとめ

半月板損傷に関する世界的な動向の一端について紹介しました。

想定されるような治験製品や試験結果かと思われます。

本WGへの活用

1. 半月板治療法の分類（案）

Augmentation

細胞
液性因子
膜
その他

Scaffold

Replacement (Prosthesis)

2. Inclusion/ExclusionについてOAの取り扱い

調査報告(4)

画像解析 : 3 次元 MRI

2023/10/30

2023年度 第2回 半月板 WG

画像解析： 3次元MRI



岡山大学病院 整形外科
古松毅之

COI: The presenter has no conflict of interest.

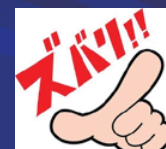
✓ 3次元MRI画像を用いた評価（ランドマーク重ね合わせ）

半月板だけに狙いを定めた 2-mm slice撮影 (PDのみ?)

常に同じ条件で(膝屈曲10度、大腿骨後顆接線を参照に)

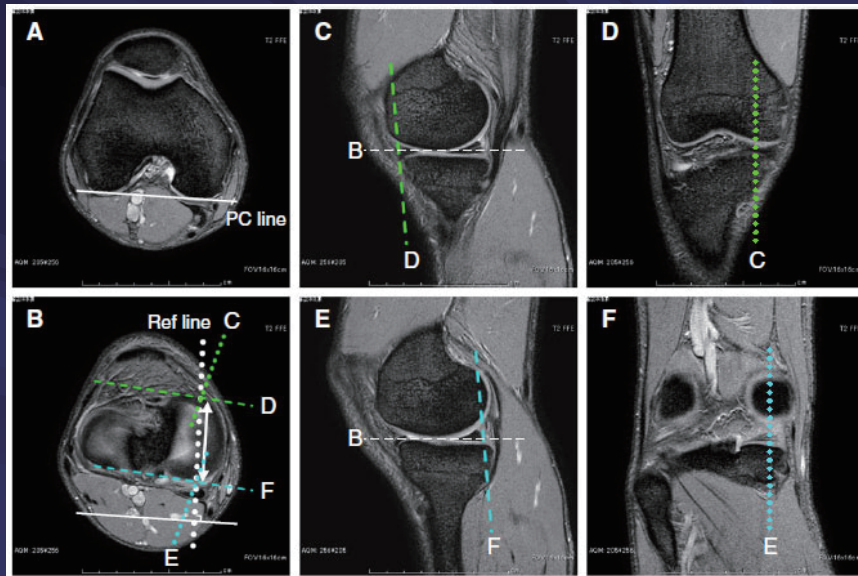
断面積の計測は2次元画像で…

短期的な膝への影響は、骨髄浮腫の状態・体積で評価する…



2022/9/5 半月板WG

2次元MRI撮影条件・画像評価



✓ 1.2~3-Tesla, proton density (PD)とT2*, 断面の統一

Furumatsu et al.

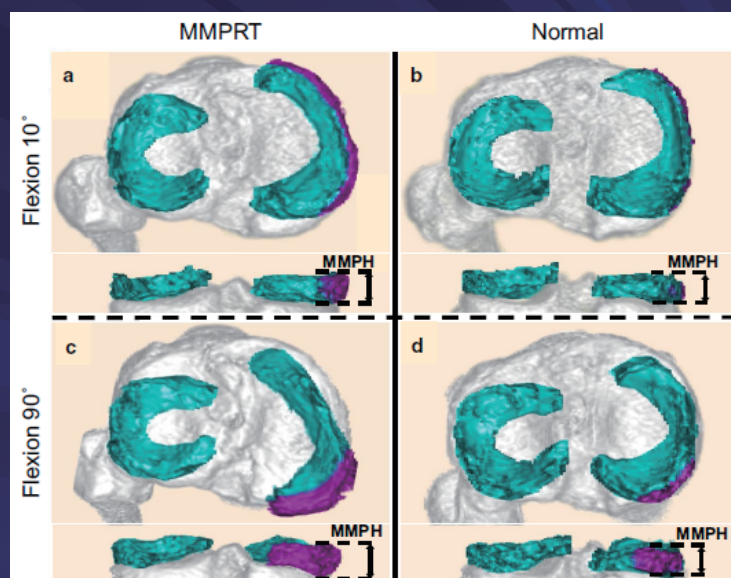
Int Orthop

2014

Kashihara, Furumatsu et al.

Acta Med Okayama 2017

3次元MRI撮影条件・画像評価



✓ 位置・体積を評価するための3D画像作成 ([SYNAPSE VINCENT, Fujifilm](#))

PD-weighted isotropic resolution fast spin-echo (FSE), 1-mm slice thickness

Okazaki Yo, Furumatsu T et al.

KSSTA 2019

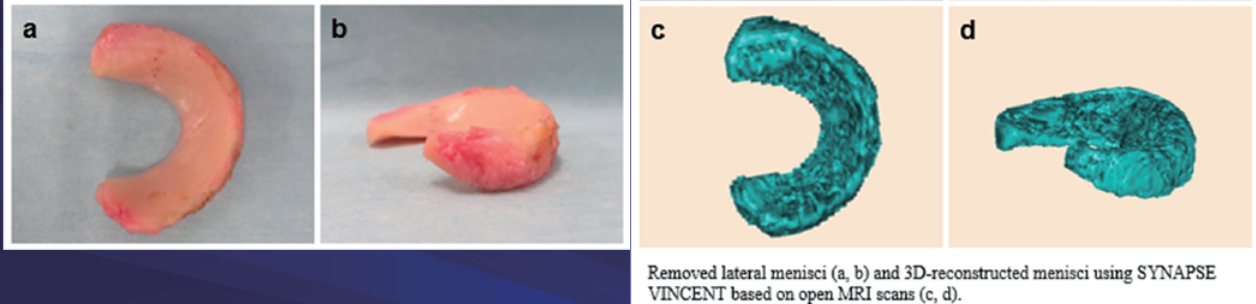
3次元MRI: 画像評価

Okazaki Yo, Furumatsu T et al.

KSSTA 2019

Supplemental data

Manual segmentation



Removed lateral menisci (a, b) and 3D-reconstructed menisci using SYNAPSE VINCENT based on open MRI scans (c, d).

Table. The validation analysis in calculated volume by 3D MRI and water suspension methods.

	Water suspension volume (mm ³)	3D MRI volume (mm ³)	Correlation coefficient	%Error
Lateral meniscus (n = 6)	3016 ± 758	2901 ± 606	0.982	4.6

Volume values are displayed as a mean ± standard deviation.
Water suspension method were repeated 3 times.
The 3D MRI measurements were performed by three observers.

✓ 輪郭を正確に判定することができれば、妥当性は高い…

3次元MRI: 画像評価

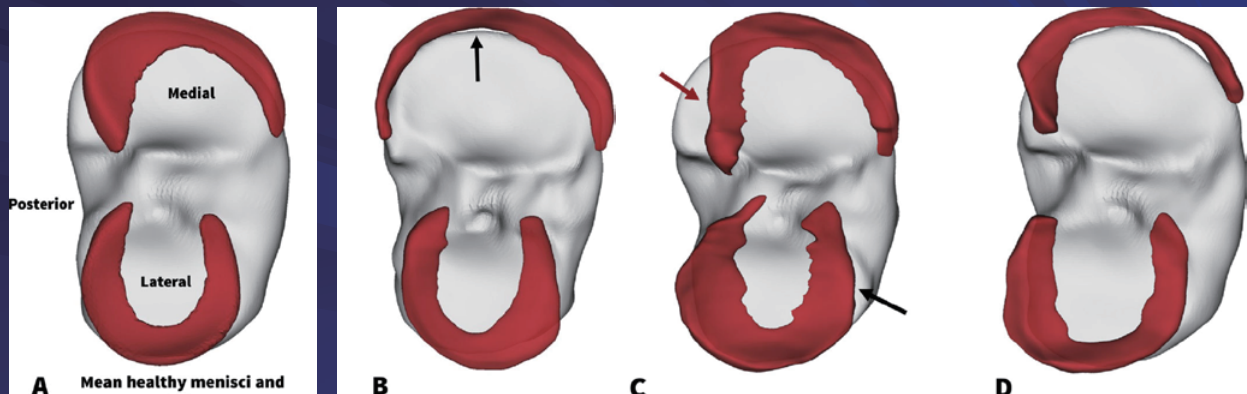
Dube B et al.

Osteoarthritis Cartilage

2018

訓練されたsegmenter が careful manual segmentation する…

Imorphics, UK



Imorphics have developed revolutionary patented technology to radically improve the performance of 3D Statistical Models to automate segmentation and analysis of virtually any anatomical structure or tissue in a 3D medical image.

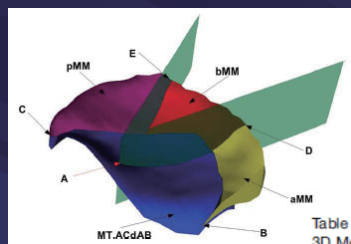
✓ 外注ですね…

3次元MRI: 画像評価

Wirth W et al.

Magn Reson Med

2010



MR images were acquired using a proton density-weighted fat-suppressed coronal fast spin echo sequence with 2 mm slice thickness.

Manual segmentation by a single reader...

Table 2
3D Measures of Meniscal Shape: Mean and Standard Deviation (SD) in Healthy Knees (KLG0) and in Knees With Radiographic OA (KLG2 or 3)*

		KLG0		KLG2		KLG3		P value: OA vs non-OA	Test-retest (RMS SD)
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
MM.V	mm ³	1770	287	1956	287	2261	294	0.008	118
aMM.V		468	126	427	111	587	143	0.433	131
bMM.V		493	95.8	580	113	670	93.2	0.003	70.9
pMM.V		809	185	949	171	1004	187	0.021	60.2
MM.mEx.Me		1.59	0.64	2.53	1.36	3.07	1.42	0.008	0.38
aMM.mEx.Me		1.97	0.88	2.29	0.67	2.78	0.98	0.072	0.60
bMM.mEx.Me		1.49	0.71	2.57	1.44	3.26	1.58	0.004	0.38
pMM.mEx.Me		1.40	0.71	2.43	1.88	2.59	2.00	0.113	0.53
MM.SI.Me		819	181	982	213	1127	203	0.011	27.7
aMM.SI.Me		765	216	819	141	966	240	0.279	30.4
bMM.SI.Me		738	191	903	172	1069	276	0.007	25.6
pMM.SI.Me		845	169	1069	274	1237	209	0.002	34.0

Segmentation software: [Chondrometrics GmbH, Ainring, Germany](#) (Image analysis service)

✓ 結局、外注ですね...

3次元MRI: 画像評価

Amano H et al.

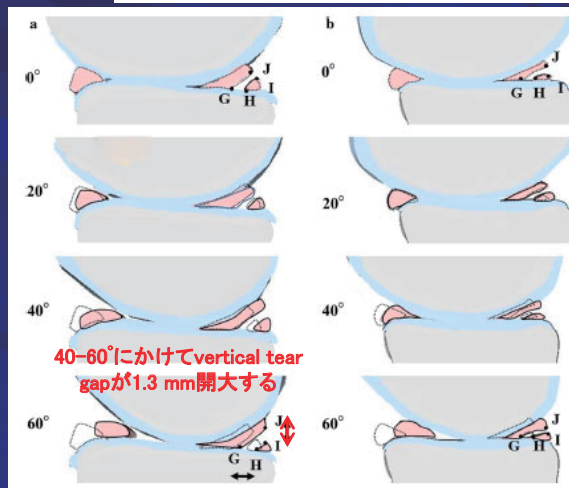
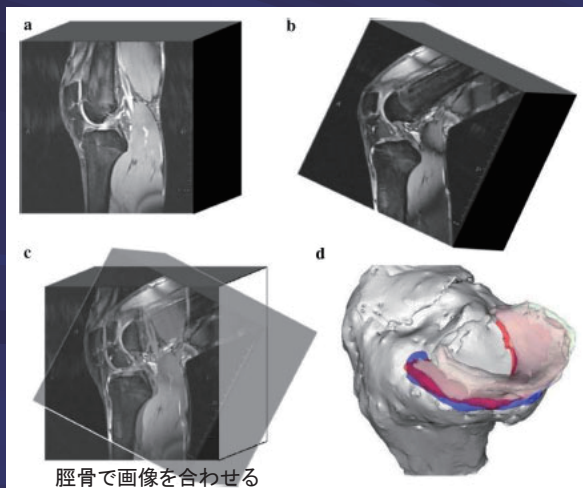
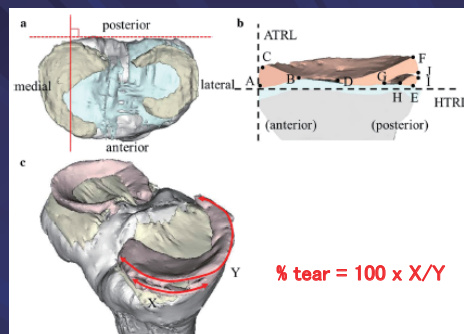
KSSTA 2015

1.5-T, 0.8 mm slice thickness

Semi-automatically segmentation with Virtual Place-M (Medical Imaging Laboratory, Tokyo, Japan).

Constructed using the marching cubes technique with the Visualization Toolkit (VTK, Kitware, Inc., Clifton Park, NY).

[AZE Virtual Place, Canon, Japan](#)



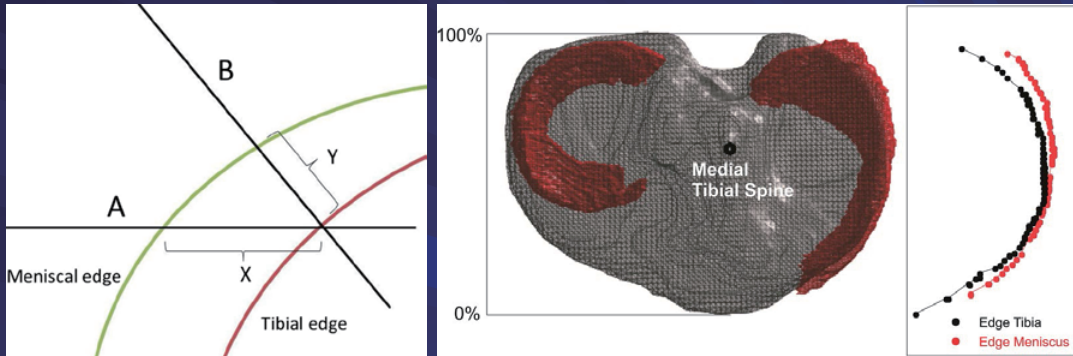
3次元MRI: 画像評価

Jones LD et al.

KSSTA 2018

3.0-T, 1.0 (?) mm slice thickness

Materialise Mimics, Belgium



Segmentation using Mimics (v. 14.1, Materialise, Belgium).

Meniscal segmentation was manually performed via a method previously validated by Bowers et al.



3次元MRI: 画像評価

Bowers ME et al.

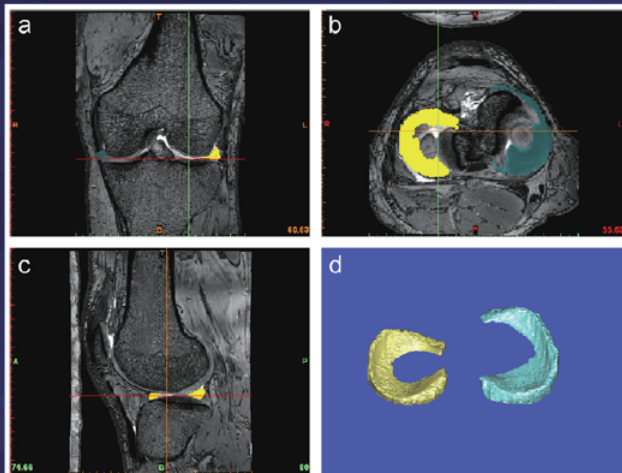
J Biomech

2007

Cadaveric knees

3.0-T, 1.0 mm slice thickness

Materialise Mimics, Belgium

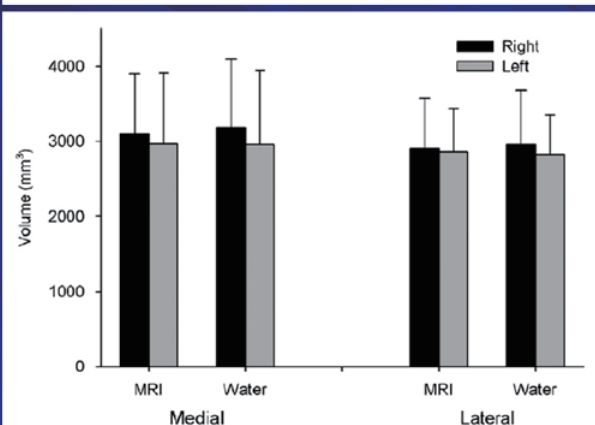


Water volume technique (water displacement measurement)で半月板体積を計測

Table 1
Mean (± 1 standard deviation) MR-based and water displacement volumes of one cadaver knee scanned 7 times (Aim 2)

Meniscus	Water vol. mean (mm ³ ; n = 3)	MR-based mean (mm ³ ; n = 7)	%Error
Medial	3041 (± 43)	2927 (± 118)	4.6
Lateral	3067 (± 71)	2801 (± 112)	7.9

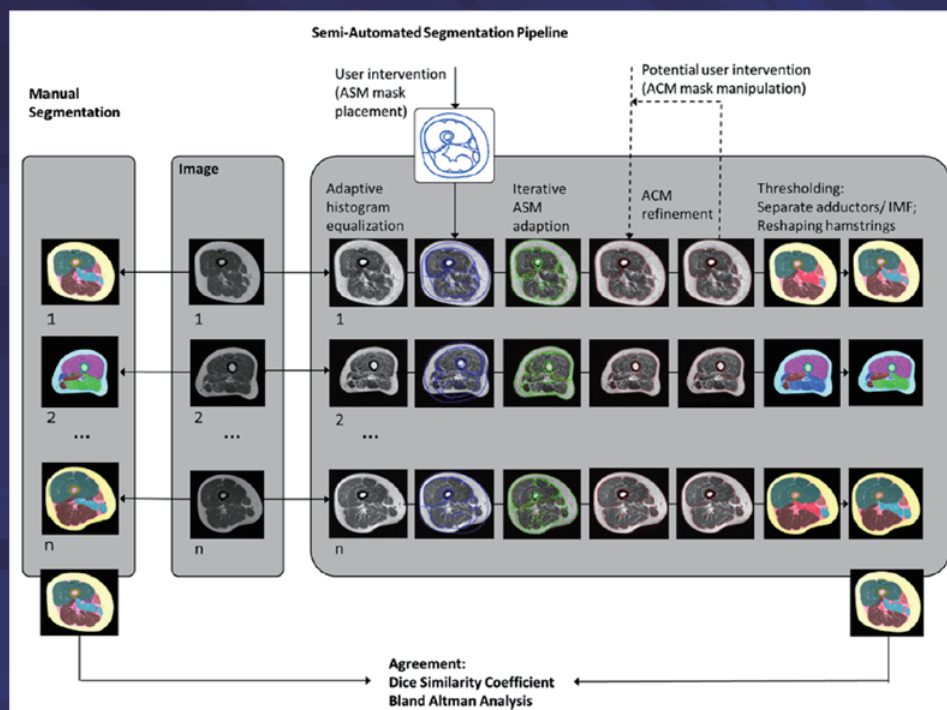
Water volume measurements were repeated 3 times.



2次元MRI: 画像評価

Kemnitz J et al. Magn Reson Mater Phy 2017

Manual segmentationと同精度のsemi-automated segmentationを開発した…という論文はある



3次元MRI: 画像評価

✓ 半月板の形状・体積を評価するなら…

Softwareを利用したmanual segmentation (semi-automated)

実際の半月板体積との誤差は 5% 程度

Validation結果が報告されているのは、

[SYNAPSE VINCENT, Fujifilm, Japan](#)

[Mimics, Materialise, Belgium](#)

ただ…

どのsoftwareを使用したとしても、同様であろう…

単純な半月板の欠損・逸脱体積の解析であれば、3次元MRIで評価する価値があるだろうが、複雑な半月板断裂形態ではそもそもsegmentationが至難の業…

参考資料(1)

議事概要

令和5年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
半月板修復再建用医療機器審査WG 第1回会議
議事概要

審査WG事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

1. 開催日時 令和5年8月21日(月) 16:00～18:00
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル(事務所:2階)
オフィス東京 L2会議室(2階)
3. 出席者(敬称略、*印はWeb参加)
座長 : 吉矢晋一(西宮回生病院)
副座長 : 眞島任史(日本医科大学)
委員(50音順) : 石島旨章*(順天堂大学)、佐粧孝久*(千葉大学)、
藤江裕道(東京都立大学)、古松毅之*(岡山大学)
欠席委員 : なし
厚生労働省 : 黒澤壮平、大場崇史
総合機構 : 奥田大樹*、横山敬正*、窪田文佳*、井上円加、郭宜*
オブザーバー : 松本麻子、十河友*、仲條麻美、山根史帆里(経済産業省)、
桜井智也*、森内将貴*(日本医療研究開発機構)
事務局 : 山本栄一、岡本吉弘、迫田秀行(国立衛研)
4. 配布資料
資料1: 座席表
資料2: 半月板修復再建用医療機器審査WG参加者名簿
資料3: 半月板修復再建用医療機器審査WG概要説明資料
資料4: NUsurface Meniscus Implantに対するFDAでの審査について(吉矢座長)
資料5: 評価指標案

5. 議事内容

5-1 開会にあたり

厚生労働省、座長、副座長、委員の挨拶と配布資料の確認に続き、資料3に基づき、本事業の概要と本年度の活動方針について事務局より説明があった。主な内容は以下の通りである。

- ・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業では、審査の迅速化に資する評価指標案の作成を目的としている。
- ・昨年度の論点をまとめた報告書を基に、評価指標案のたたき台を作成した。本年度の目標は、これを精査し評価指標案を作成することと、必要な情報を報告書にまとめること

である。

5-2 総合討論

(1) 最近の動向について

初めに、PMDA より、FDA のパネル会議とは、De Novo などの区分で申請があった場合に、FDA 外部のメンバー、患者団体、医療業界、研究者などを招集し、意見を聞くためのものである、との説明があった。引き続き、資料 4 に基づき、人工半月板インプラントである NUsurface Meniscus Implant に対するパネル会議について、吉矢座長より報告があった。主な内容は、以下の通りである。

- ・ 対象となるインプラントは、組織と入れ替わることなく、インプラント自身が半月板の代替として機能することを期待する製品である。製品のコンセプトや使用されている材料に新規性があるため、De Novo に分類された。また、本 WG が対象として想定している、半月板欠損部に移植され、移植後は、自家組織侵入の足場（スキヤフォールド）となり徐々に組織に置換される製品とは異なる。
- ・ 同製品は、2008 年に CE マークを取得し、その後、いくつかの臨床試験の結果を基に、FDA に 2 度申請されたが、いずれも承認には至っていない。
- ・ 今回は、観察期間を 1 年から 2 年に延長すると共に、不具合の発生率が高い患者群を適応外とすることで成績良好群を選別し、成績の向上を図っている。
- ・ また、保存的治療より本製品を希望する人が多いという、申請者が実施したアンケート調査結果（Patient preference information, PPI）が報告されている。
- ・ しかし、不具合の発生率が高いなどの理由により、本パネル会議においても本製品は承認されなかった。

吉矢座長の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 対象疾患は半月板損傷で、変形性膝関節症の患者はあまり含まれていないのではないかとその通りである。骨切りを併用している症例もあまり含まれていない。
- ・ PPI の結果がどの程度、審査に影響するのか不明である。

引き続き吉矢座長より、資料 4 に基づき、対照群の考え方について提案があった。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 部分切除と同時にインプラントを移植する場合の対照群としては、部分切除群が考えられるが、その場合、後療法が異なるという問題がある。
- ・ 部分切除後の症状残存例への移植の場合は、対照群として運動療法など保存的治療群が考えられるが、その場合は、脱落率が高くなる可能性が考えられる。
- ・ 併用術がある症例には、様々な組み合わせが考えられるが、それらを分類した解析は、個々の症例数が少なくなるため、困難と思われる。

(2) 評価指標案について

資料 5 に基づき、評価指標案のたたき台について議論を行った。主な内容は以下のとおりである。

- 水溶液中での力学試験は実施が容易ではないため、必須とするかについては、さらなる議論が必要である。また、耐久性試験の試験期間をどのように設定するのかについても、さらに検討する。
- 動物の関節はヒトより小さく、ヒトと同様の損傷を再現し、それを再建するということは難しいため、動物実験の目的は、生体内における材料の反応や、材料に対する生体の反応を確認することに絞るのが現実的である。
- 動物実験では、安全性の評価に加え、軟骨の保護効果といった、製品に期待される効果が確認できるとよい。
- 圧縮試験などで、材料の力学特性の動物内における経時的変化を評価することは可能である。
- 臨床試験において、半月板の断裂形態で分類した解析は、個々の症例数が少なくなるため、困難と思われる。
- 多くの患者で早期の変形性膝関節症が潜在的に存在していると考えられることから、臨床試験には、変形性膝関節症におけるステージ分類 Kellgren-Lawrence 分類グレード 2 までの患者を含めることが適当と考えられる。一方、これより重症化した患者も含める場合は、分けて評価する必要があると思われる。
- 臨床試験において、除外基準を厳密に設定すると、症例数が減少する可能性がある。
- 臨床試験の対照群をどのように設定するかは、製品がどのような症例を対象としたものかにも依存する。場合によっては、運動療法も対照群になり得る。
- 主要臨床評価と副次的臨床評価について、今後さらなる検討ができるとよい。

(3) 調査報告について

今年度の報告書には、今年度議論した内容のうち、昨年度から追加された情報を掲載する予定である。

5-3 その他

以下のとおり、次回の会議日程を確認し、閉会した。

- 第2回会議：令和5年10月30日（月）16:00-19:00（オフィス東京 L2 会議室）
- 第3回会議：令和5年12月11日（月）16:00-19:00（オフィス東京 L2 会議室）

以上

令和5年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
半月板修復再建用医療機器審査WG第2回会議
議事概要

審査WG事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

1. 開催日時 令和5年10月30日(月) 16:00～19:00
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル(事務所:2階)
オフィス東京 L2会議室(2階)
3. 出席者(敬称略、*印はWeb参加)
 - 座長 : 吉矢晋一(西宮回生病院)
 - 副座長 : 眞島任史*(日本医科大学)
 - 委員(50音順) : 石島旨章(順天堂大学)、佐粧孝久(千葉大学)、
藤江裕道*(東京都立大学)、古松毅之*(岡山大学)
 - 欠席委員 : なし
 - 厚生労働省 : 黒澤壮平*、大場崇史*
 - 総合機構 : 奥田大樹*、横山敬正*、窪田文佳*、井上円加、郭宜*
 - オブザーバー : 十河友、山根史帆里*(経済産業省)、
安永茉由*(産業技術総合研究所)、
桜井智也*、森内将貴*(日本医療研究開発機構)
 - 事務局 : 山本栄一、岡本吉弘、迫田秀行(国立衛研)

4. 配布資料

- 資料1: 座席表
- 資料2: 半月板修復再建用医療機器審査WG参加者名簿
- 資料3: 第1回会議議事概要(案)
- 資料4: 評価指標案
- 資料5: 評価指標案コメントシート
- 資料6: 佐粧委員発表資料
- 資料7: 古松委員提供資料

5. 議事内容

5-1 開会にあたり

座長挨拶、配布資料の確認後、資料3に基づき、前回会議議事概要(案)の確認を行った。
修正要否に係るコメントはなく、本日の会議の終了をもって了承された。

5-2 総合討論

(1) 委員報告

佐粧委員より、資料6に基づき、9月にスペインで開催された International Cartilage Repair Society と、それに関連して行った調査に関する報告があった。主な内容は、以下の通りである。

- ・半月板の損傷部を覆うコラーゲン膜を販売する企業の展示があった。骨髄液を注入し、コラーゲン膜で覆う治療法について臨床試験を実施し、10年の成績が論文で報告されている。
- ・半月板インプラントは、組織に置換されることを期待する Scaffold タイプと、そうではない Replacement タイプに分類することできると思われる。
- ・Replacement タイプに分類される製品の一つである NUsurface は、FDA の承認が得られなかったが、これを改良した後継インプラントの研究開発が行われている。

佐粧委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・国内でも、筋膜などで損傷部を覆う治療法の研究が行われている。
- ・半月板の細片を用いる治療法は、本 WG の対象か。→人工物を用いる場合は、医療機器になるため、対象になる可能性がある。→本 WG では、主に Scaffold タイプを想定することになると思われる。
- ・半月板インプラントの評価の際には、変形性関節症をどのように扱うかが重要と思われる。

(2) 評価指標案について

資料4、5に基づき、評価指標案について議論を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・非臨床試験の試験項目として、インデンテーション試験を追記した。→インデンテーション試験における評価項目は必要ないのか。→ヤング率と透水率を追記する。
- ・動物実験で作製できる欠損については、その大きさや位置などに選択肢が少ないため、詳細は規定せず、欠損を放置する対照群を設定し比較することで評価するのが適切と思われる。
- ・血液や関節液による評価は、有用な情報が得られる可能性がある一方、まだ課題もあるため、可能であれば行うことが望ましいという表現で追記する。
- ・動物試験では、長期間の観察を行うことが望ましいものの、上限を規定することは困難であることから、観察期間は1年以上とする。
- ・臨床試験において、治療前の半月板の損傷状態を考慮したデザインにする必要はないか。→すべてを評価することは現実的ではないのではないか。→臨床試験のデザインは、その製品の適応と一致している必要がある。→そのような文言を追記する。
- ・対照群としては、保存治療群、縫合群、切除群が考えられる。→半月板切除は、臨床成績が悪いことが証明されているため、切除群は適切ではない。また、縫合術が困難な症例に使用される製品である場合、縫合群を対照群とするのも適切ではない。→製品の適応に応じて、いずれの群も対象となり得る。→それぞれの群を対照群とした場合に考えられる課題について追記する。
- ・変形性膝関節症の患者への適応は難しいと考えられることから、対象は K/L グレード 1

以下の患者に限定する。

- ・ 保存療法（運動療法）も対照群となり得る。これに対して、有意差がなければ、臨床的意義は認められないと思われる。
- ・ 臨床試験に外部対象を用いる場合は、日米EU医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議における合意に基づく、臨床試験における対照群の選択に関する指針を考慮する必要がある。
- ・ Lysholm score はスポーツに特化した指標で、必ずしも含める必要はないため、記載を削除する。

続いて、古松委員より、資料7に基づき、3次元MRIによる画像解析について報告があった。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 3次元MRIによる画像解析の妥当性は高いと考えられるが、現状では、熟練した作業者が手作業でセグメンテーションする必要がある。

古松委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 3次元MRIによる画像解析を行う際の注意点を記載するのが適切と思われる。→画像評価を行う場合は、複数人で行い、外部の中央判定施設を設けるなどの工夫が必要である。→評価手順のマニュアル化も必要と思われる。→PMDAと事務局で記載を検討する。

本日の議論を基に、次回会議までにメールベースで評価指標案を修正することとなった。

(3) 調査報告について

今年度の報告書には、今年度議論した内容のうち、昨年度から追加された情報を掲載する予定である。

5-3 その他

以下のとおり、次回の会議日程を確認し、閉会した。

- ・ 第3回会議：令和5年12月11日（火）16:00-19:00（オフィス東京 L2 会議室）

以上

令和5年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
半月板修復再建用医療機器審査WG第3回会議
議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

1. 開催日時 令和5年12月11日（月）16:00～17:30
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル（事務所：2階）
オフィス東京 L2会議室（2階）
3. 出席者（敬称略、*印はWeb参加）
 - 座長 : 吉矢晋一（西宮回生病院）
 - 副座長 : 眞島任史（日本医科大学）
 - 委員（50音順） : 石島旨章（順天堂大学）、佐粧孝久*（千葉大学）、
藤江裕道*（東京都立大学）、古松毅之*（岡山大学）
 - 欠席委員 : なし
 - 厚生労働省 : 宮坂知幸*、西川玄希*
 - 総合機構 : 横山敬正*、窪田文佳*、井上円加、郭宜*
 - オブザーバー : 十河友、山根史帆里*（経済産業省）、
栗原宏之*、桜井智也*、森内将貴*（日本医療研究開発機構）
 - 事務局 : 山本栄一、岡本吉弘、迫田秀行（国立衛研）
4. 配布資料
 - 資料1: 座席表
 - 資料2: 半月板修復再建用医療機器審査WG参加者名簿
 - 資料3: 第2回会議議事概要（案）
 - 資料4: 評価指標（案）
 - 資料5: ICH-E10の外部対照比較に関する意見の要点（PMDA説明資料）
 - 参考資料1: 医薬審発第136号 平成13年2月27日付け 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について
5. 議事内容
 - 5-1 開会にあたり
配布資料の確認後、資料3に基づき、前回会議議事概要（案）の確認を行った。修正要否に係るコメントはなく、本日の会議の終了をもって了承された。
 - 5-2 総合討論

(1) 委員報告

PMDA より、資料 5 及び参考資料 1 に基づき、ICH-E10 の外部対照比較に関する意見の要点について報告があった。主な内容は、以下の通りである。

- ・ 参考資料 1 は、臨床試験における対照群の種類と、それぞれの利点、欠点、問題点についてまとめられたものである。資料 5 は、このうち外部対照の問題点についてまとめたものである。
- ・ 外部対照はランダム化、盲検化されていないため試験群との比較が困難で、定量不能なバイアスが入る可能性があることが問題である。そのため、外部対照の使用は、治療効果が劇的である場合に限定されるべきであり、また、エンドポイントは客観的で、エンドポイントに対するベースライン変数（ベースラインでの患者の状態や検査値等）や治療変数（併用薬や観察等）の影響の特徴が十分にわかっているような場合に限定するべきである。

PMDA の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 今回対象としている半月板修復再建用医療機器では、外部対照を用いることは難しいと思われる。

(2) 評価指標案について

資料 4 に基づき、評価指標案について議論を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 「プロセス」や「インプラント」という言葉には様々な使用法があり、改めて定義する必要があることから、「半月板修復再建用医療機器」に修正する。
- ・ 評価すべき特性が非臨床試験の項目名になっているものと、試験方法が項目名になっているものが混在しているため、書きぶりを評価すべき特性に統一する。
- ・ 縫合が困難な症例に対し半月板修復再建用医療機器を用いる場合や、半月板を切除済みの症例に新たに医療機器を用いる場合など、縫合群を対照群とすることが難しく、切除群や運動療法群が対照群として適する場合も考えられるため、若年者を対象とする場合の臨床試験の対照群について記載を改める。
- ・ 対照群で運動療法とした場合に、半月板修復再建用医療機器を使用した試験群と同じリハビリテーションを行うことは實際上難しい。従って、運動療法を対照群とする場合は、一般的な医療として通常の治療を行うことも許容するような書きぶりに修正する。
- ・ 中高齢者を対象とする場合の留意事項の対照群に関する記述について、用語を統一する修正を行うと共に、記載内容を確認する。
- ・ 関節鏡を用いた評価において、センター化を中央評価に修正する。外部評価者による解析を「考慮する」から「望ましい」に修正する。
- ・ X 線評価について新たな項目を設け、追記する。
- ・ MRI について、記載内容を精査し短くまとめる。撮像までは各施設で行い、解析は中央評価で行うことが予想されるため、関節鏡を用いた評価と同様の文言を追記する。
- ・ MRI を用いた評価が中央評価で行われるのであれば、再現性の評価について特記する必要はないと考えられる。

本日の議論を基に、2週間を目途に修正案を作成し、年内を目途にメールベースで評価指標案を修正することとなった。

(3) 調査報告について

今年度の報告書には、今年度の会議のために提出された資料を掲載する予定であるため、掲載して差し支えないように修正をお願いします。また、新たに掲載を希望するものがあれば、早めに提案頂きたい。

5-3 その他

評価指標（案）については、令和6年1月22日（月）を締め切りとし、日本整形外科学会に査読依頼を行う。また、報告書原稿の締め切りについても、令和6年1月22日（月）と確認し、閉会した。

以上

参考資料(2)

合同検討会報告資料

委員構成

- 座長 吉矢 晋一 西宮回生病院 顧問
 副座長 眞島 任史 日本医科大学 整形外科 主任教授
 委員
 石島 旨章 順天堂大学 整形外科 主任教授
 佐粧 孝久 千葉大学予防医学センター 教授
 藤江 裕道 東京都立大学 機械システム工学科 教授
 古松 毅之 岡山大学 整形外科 講師

厚生労働省 医療機器審査管理課
 PMDA 医療機器審査部、医療機器調査・基準部
 事務局 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

学会連携 日本整形外科学会

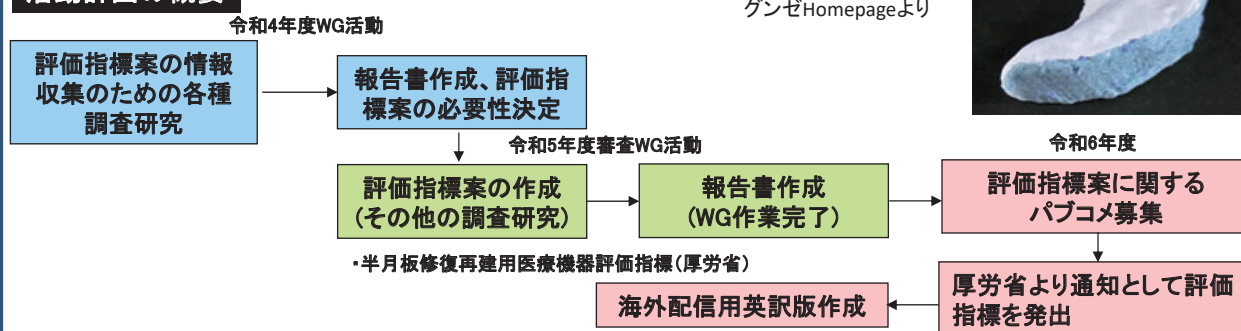
半月板WGの目標

本研究班では、半月板修復再建用医療機器として開発が進められている製品について、前年度の調査結果をもとに、**審査で想定される論点に関する検討を実施し、評価指標として取りまとめる**を作成することを目的とした。



半月板再生基材
 グンゼHomepageより

活動計画の概要



令和5年度 活動内容の要約

第1回(8/21)

NuSurfaceのFDA公聴会内容調査
 評価指標(案)の説明



第2、3回会議(10/30、12/11)

評価指標(案)の精査



2023年1月19日

評価指標(案)の最終確認
 報告書原稿提出



2023年1月末依頼

日本整形外科学会への評価指標(案)
 査読依頼



2023年2月上旬

研究班校閲



2023年2月末

2023年度報告書提出

【会議のポイント】

NuSurfaceの公聴会内容
 追加解析による承認の妥当性(2年成績と適応範囲制限による承認の可否) ← 承認することは否決

評価指標(案)の精査

- 本評価指標の対象とする範囲
- 非臨床試験の項目と条件
 - ← 温度、湿潤環境の影響を評価
 - ← 経時的影響は必要
 - ← 動的粘弾性試験の必要性
 - ← 埋植後サンプルの評価
 - ← 動物実験で評価可能な範囲、正常動物膝に対する評価の限界
- 臨床試験デザイン
 - ← 適応とするグレード
 - ← 除外基準
 - ← 単群試験の受入れ可能性
- 評価項目
 - ← 長期成績の必要性
 - ← 各評価方法の留意事項

評価指標(案) 目次

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 評価指標の位置づけ
4. 評価にあたって留意すべき事項

(1)非臨床試験に関する事項

1)機械的特性試験

- ①圧縮特性、②引張特性、③微細構造評価、④含水率、⑤耐久性、⑥動的粘弾性、⑦埋植後サンプルの特性

2)動物試験

- ①動物種の選択、②実験群の設定、③手術方法、④成績評価法、⑤試料数および観察期間、⑥実証すべき事項

(2)臨床評価に関する事項

1)臨床試験(治験)のデザイン

- ①若年者を対象とする場合の留意事項、②中高齢者を対象とする場合の留意事項

2)臨床評価

- ①評価項目、②評価期間、③単純X線を用いた評価、④関節鏡を用いた評価、⑤MRIを用いた評価

記載内容

① 圧縮特性評価

(略)生体内における吸水の影響を考慮するため、湿潤前条件の他に、生理食塩水等を十分に吸水させた試料を用いて試験を行うことが望ましい。また、生体内を模した環境で試験を実施することが望ましい。例えば、37°Cに調整した生理食塩水中で試験を行うことが考えられる。

1) 臨床試験(治験)のデザイン

(略)、対象となる損傷のタイプ、部位やサイズも含めた手術適応(選択や除外基準)や試験のデザインを決める必要がある。(略)

単群試験での外部対照については、近年の半月板損傷に対する試験の集積は著しく進歩しており、また、環境の異なる国や施設にて行われた過去のエビデンスを引用することによる差異は無視できないと考える。従って、本件において外部対照を設けることは望ましくない。

② 評価期間

(略)、少なくとも、術後1年以上の観察を行うこと。安全性の観点から、製品の吸収性等も考慮して、より長期の観察を要する場合もある。膝関節に施行される手術では、術後1年から2年にかけて症状・機能等の改善を認める場合が多いことから、有効性についても術後2年以上の観察が望ましい。また、安全性及び有効性の観点から、画像等を用いた構造評価も術後2年以上の評価が望ましい。

今後の予定

1. 評価指標(案)の日本整形外科学会への査読依頼
2. 報告書内容の最終確認
3. パブコメを経て通知化