

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B061）

評価委員 主担当：上村
 副担当：佐藤 副担当：山中 技術専門委員：田上

先進医療の名称	即時自己完結型バイオリジェネレーション法による歯周組織再生
申請医療機関の名称	岡山大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>従来の歯周外科処置で行われている歯肉剥離搔爬術（フラップ手術）のみでは歯周組織再生の可能性は低く、先頃保険導入された歯周組織再生誘導法（GTR 法）は遮蔽膜を扱うため操作が煩雑であり長時間を要する一方、現在先進医療 A として施行されている「歯周外科治療におけるバイオリジェネレーション法」の技術では、異種動物由来のタンパク質が主成分である歯周組織再生誘導材料を用いているため、完全に安全とはいえなかった。</p> <p>本技術は、保険既収載である患者の歯槽骨・顎骨から採取した自家骨の移植術に、歯周外科治療直前に患者から採取した末梢血由来の多血小板血漿（platelet-rich plasma：PRP）を用いて成長因子と足場を供給すること、また PRP の活性化に生物由来のトロンビン製剤処理ではなく、局方の塩化カルシウム液をわずかに添加する方法を用い、自己完結性を維持することで、これらの課題である異種動物由来の感染症や生体反応を除外した、即時型かつ自己完結型の安全な歯周組織再生療法を目指すものである。</p> <p>採血室にて、患者の肘皮静脈からヘパリン採血管へ末梢血液を採取する。細胞調整室に搬送し、『卓上小型遠心分離機（国際安全規格 IEC 61010-2-020 に準拠）』にて遠心分離して血漿層を得る。これを別な遠沈管に回収し、再度遠心分離して多血小板血漿（platelet-rich plasma：PRP）を分離の後診療室（手術室）へ搬送、歯周外科処置中に手術部位周囲の歯槽骨・顎骨から採取した自家骨と混合する。そこへ『塩化カルシウム注射液』を滴下・混和して PRP を活性化し、自家骨と PRP の混合物を垂直性骨欠損部位に填入して、歯肉弁を縫合する。</p> <p>これによって、GTR 法との併用によって従来では対応できなかった幅の広い歯槽骨欠損にも対応できることから、適応範囲の拡大が期待できる。</p> <p>主要評価項目は手術 24 週後の臨床的アタッチメントの獲得量（mm）、副次評価項目は手術 24 週後の①X 線写真上</p>

	<p>で評価された垂直性骨欠損の改善度、②歯周ポケット深さの改善量 (mm)、③咀嚼能力の変化を用いる。</p> <p>予定試験期間は3年8ヶ月間、予定症例数は50例である。</p>
--	---

【実施体制の評価】 評価者：上村

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

既存の治療方法と比較して、本技術をどう臨床的に位置付けるのかを明確にする必要があると思います。GTR、あるいは自家骨移植に対する優越性が必要なのか、あるいは、同等性または非劣性があれば十分なのか？

研究者らはすでに本技術に関して相当数の経験を積んでおられますので、この段階においては単群の研究ではなく、対照群をおいた比較試験を計画し、proof of concept を確立することをお勧めします。本技術は、すでに標準治療になっている自家骨移植に対して、自家骨+PRP の移植を行うものですので、PRP の上乘せ部分についての有効性と安全性の評価を行うのがもっともシンプルなアプローチだと思います。その際には、本技術の自家骨移植に対する優越性 (superiority) を示すこと必須かと思えます。

安全性に対するモニタリングプラン (safety monitoring plan) が不十分だと思われる。

PRP の調整方法については、標準操作手順書においてより詳細な説明が必要です。品質リスクマネジメントという意味においても、調整手順をバリデートしておく必要があると思います。提案されている方法で作成した PRP の無菌性が保たれ、エンドトキシン、異物の混入などが無いかなどをどう保証するのか等、単に調整の方法というだけの“手順”だけではなく、作業区域や機材の設定管理、調整する人員のトレーニング、出荷する PRP の品質の保証もふくめた話になると思います。

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。）

【実施体制の評価】 評価者：田上

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

事前照会事項に対する回答を拝見しましたが、やはり、有効性については十分なエビデンスがないと考えられます。

以下の2編の論文も参考になります。

Rosello-Camps A et al., Olatelet-rich plasma for periodontal regeneration in the treatment of intrabony defects: a meta-analysis on prospective clinical trials.

Oral Maxillofacial Surgery vol. 2015. ; 120: 562-574

systematic review and meta-analysisの文献です。歯周組織欠損に対するPRP有効性は不確かであると述べています。

Hassan KS et al., Torus mandibularis bone chips combined with platelet rich plasma gel for treatment of intrabony osseous defects: clinical and radiographic evaluation.

International Journal of Oral Maxillofacial Surgery 2012; 41: 1519-1526

上記論文に引用されているもので、自家骨群と自家骨+PRP群を比較した文献です。自家骨+PRP群の方が良好な成績をおさめていますが、両群に吸収性膜を併用しているため、本申請の根拠とはいえないかと考えます。

他の評価委員の先生からは、感染に対する対応が不十分との意見がありました。この点は非常に重要だと思います。

卓上遠心器は、医療機器としては認められていませんし、採血から分離、そしてオペまでの感染対策また術式の感染への配慮が十分ではありません。

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：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input 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。）

当初、必要と思われる情報が説明文書に欠けていたが、問い合わせの結果補充され、残余および基準に満たず使用できなかった試料の扱い、患者負担、有害事象が生じた場合および補償の要件について記載されるに至った。保険による補償は死亡、後遺障害1級および2級の場合になされるが、適切であると判断した。その他の同意手続き、患者相談等の窓口も適切と判断した。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

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。)

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

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。)

研究計画の立案に際して、臨床研究に精通した専門家の関与がないか、関わっていたとしてもアドバイス程度ではないかと思われます。充実した臨床研究計画の策定ならびに実施体制が必要かと思われます。メジャーなコメントを列挙します：

- 引用されている GTR 療法の臨床的アタッチメント獲得量のデータ (1994 年文献) は、 $2.2 \pm 1.9\text{mm}$ である。平均値と標準偏差が同程度の値となっているが、これは GTR の値が右裾に長く伸びた (right-tailed) 分布をとり、算術平均値 (2.2mm) も right-tailed に影響される値であることを示している。したがって、本医療技術の有用性を示す上で、この 2.2mm をリファレンスとするのは不適切と思われる。
- そもそも、上村委員・田上委員からの照会事項に対する回答の中で、申請者は本医療技術の有効性は「GTR 療法と同等の成績を期待している」と述べられているが、もしそうであれば、GTR 療法の臨床的アタッチメント獲得量を上回ることを目指した試験デザインではなく、同等であることを示すための試験デザインとし、かつ、同等で良いと考えられる臨床的な意義を十分に整理・説明することが必要である。
- GTR 法に同等であればよいとする理由 (のひとつ) として、GTR 法では対応できない幅広い歯槽骨欠損に対応できることがあげられているが、もしそうであれば、そのような対象集団を定義し、そこに PRP の適応を見出すことが必要であろう。
- いずれにしても、国内外の代替治療法 (自家移植、GTR 等) の治療成績をレビ

ューした上で、今回の研究において示すべき臨床仮説を丁寧に議論・整理することが必要であり、それがないまま、単に「t 検定」といった統計手法に問題が矮小化されているので、全般的に試験を実施する意義が理解しづらい実施計画書になっている。

- 自家骨移植（保険収載）と PRP を併用する臨床研究なので、研究対象における自家骨移植単独の成績を明らかにすることが必要である。さもないと、併用療法から得られる治療効果において、PRP の上乘せ分を評価できない。
- 本医療技術の最新データが、2008 年の国際学会発表（抄録のみ）における 24 例（32 部位）である。今回の研究では、岡山大学単施設で 50 例を 2 年半で登録予定であるが、この集積能にもかかわらず、10 年近く前のデータが最新とされているのは理解できない。さらに、ヒストリカルコントロールとされる GTR の成績は 1994 年の文献である。時代背景の違いもあるので、ヒストリカルデータとするのは懐疑的である。
- 先進医療実施届出書には「実績のある症例数：103 症例」のことが記載されているが、この情報は、実施計画書やロードマップ図にはなく、2008 年の国際学会発表や 2007 年の国内誌発表における 20 数例のデータの記載があるのみである。
- 個人情報の取り扱い手順も実施計画書内では「連結可能匿名化をする」とあるだけで詳細不明。誰が匿名化の対応表を管理するのか、誰がデータ管理をするのか、解析者は誰なのか、そもそもデータセンターがあるのかないのか、等の様々な記載がない。
- 被験者に重篤な問題（有害事象等）が生じた場合の具体的な報告や検討の手順がない（被験者からの相談窓口の記載があるのみ）。

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	50 例		予定試験期間	3 年 8 ヶ月間
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。）				
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。）				