

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B140）

評価委員 主担当：北川

副担当：掛江 副担当：平川 技術専門委員：志賀

先進医療の名称	自己脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いた歯周組織再生療法
申請医療機関	大阪大学歯学部附属病院
医療技術の概要	<p>辺縁性歯周炎は主に嫌気性グラム陰性菌からなる口腔内細菌の持続的感染により歯肉、歯槽骨、歯根膜及びセメント質などの歯を支える組織（以下、歯周組織）に慢性炎症を生じ、その組織が破壊されていく疾患である。口腔内細菌は内毒素や酵素を産生して直接的に歯周組織破壊を惹き起こすだけでなく、宿主に炎症や免疫反応を誘発することにより間接的に歯周組織破壊も惹き起こす。辺縁性歯周炎の進行により歯周組織が失われた場合、従来の治療方法では歯周組織を再生させることは困難であり、最終的には抜歯に至ることとなる。</p> <p>辺縁性歯周炎の歯周基本治療として、歯に付着した細菌バイオフィルム（デンタルプラーク）の除去、プラークが蓄積する環境の改善、患者へのブラッシングの指導や歯科医師による非侵襲的プラーク除去療法（スケーリングなど）が行われている。これらの歯周基本治療で改善が認められない場合に、歯周外科手術が行われる。</p> <p>より大きな骨欠損を有する重度の歯周組織破壊を伴う症例に対しては、骨芽細胞、セメント芽細胞、歯根膜細胞への多分化能を有する未分化間葉系幹細胞を移入する細胞治療の確立が期待されている。</p> <p>本研究では、辺縁性歯周炎患者を対象として、フラップ手術を施行する際に、自己脂肪組織由来多系統前駆細胞を炭酸アパタイト骨補填材とともに移植する再生医療を先進医療として実施し、同歯周組織再生療法の有効性、安全性及び多施設実施の可能性を評価することを目的とする。</p> <p>○主要評価項目： 移植 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量及びその経時的変化</p> <p>○副次評価項目： （1）移植 36 週後の新生歯槽骨の増加率（規格撮影された X 線写真を測定し得られる、移植前の欠損の深さに対する新生した歯槽骨の高さの比率を%で表した数値）及びその</p>

	<p>経時的変化</p> <p>(2) 移植 36 週後の新生歯槽骨体積 (歯科用コーンビーム CT の三次元解析から得られる新生歯槽骨体積)</p> <p>(3) 歯周組織検査値 (プロービングポケットデプス、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数、角化歯肉幅、辺縁歯肉の退縮量) の経時的変化</p> <p>○安全性評価項目： 有害事象及び疾病等の発生件数及び発生頻度</p> <p>○予定試験期間：jRCT 公開日～2029 年 3 月 31 日</p> <p>○目標症例数：30 例</p>
--	---

【実施体制の評価】 評価者： 北川

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。） 研究者らによるイヌを用いた前臨床試験で ADMPC/アパタイトの有効性と安全性が確認されているが、ADMPC/アパタイトのヒトへの適用は初となることから、当該臨床試験は、試験物の有効性および安全性を検証することを目的としたシングルアーム、オープンラベルの検証的試験とされた。すでに保険適用されているアパタイトと ADMPC の相互作用や安全性に問題がないとすれば、当該臨床試験は妥当と考えられる。		
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： 志賀

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。） 照会事項 1 に対し、「本研究にて当該医療の有効性を探索し、その後、新たな先進医療あるいは治験にて有効性の検討を行う」と回答されております。また、照会事項 2 に対し、「本申請療法がリグロスと骨補填材との併用療法と比較し、より高い有効性が期待される」と回答されております。「当該医療の有効性の探索」や「従来法との比較」は、先進医療の申請前に行うものと考えます。なお、探索試験や比較試験を行う際には被験者の選択基準に留意する必要があると考えます。 照会事項 4 に対し、インプラント治療の費用を比較にされています。費用対効果を考えますと将来の保険収載時の医療費への影響を考えた連携企業との費用低減の試みをしていただきたいと思います。		
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： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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。） 説明文書ならびに同意書及び同意撤回書については、再生医療法施行規則 第 13 条第 2 項に基づく記載不備について指摘いたしましたが、概ね対応頂きましたので「適」と致しました。ただし、当該研究で実施する方法と他の治療法としてお示しくださった方法では、何が同じで何が異なるのか、それぞれの得意な部分、不得意な部分等について比較しながら、非専門家が容易に理解できるようご説明頂きたかったと考えております。そ		

の他、全体的にわかりにくい印象がございましたので、図を用いる等して、分かりやすい文書となるよう努めて頂くことを希望致します。

補償内容につきましては、当初詳細な資料が添付されておりましたが、指摘を受けて補償の内容についての資料も添付頂きましたので「適」と致しました。

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。)

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 平川

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

本試験における統計学的論点は、単群試験成績に基づく一般化可能性の程度と、本試験後に実施予定の「先進医療もしくは治験」の試験デザインと考えます。

登録時の歯周炎の重症度（例えば、選択基準2）に示されている歯槽骨吸収度、アタッチメントロス、プロービングポケットデプス等）が、主要評価項目である36週後のCAL獲得量に強く影響するのであれば、本試験の統計的仮説の検証の可否は、登録される被験者の重症度に依存することになり、症例登録に関する選択バイアスの影響等により試験成績の一般化可能性が失われることが懸念されます。照会事項回答書3によれば、この懸念の可能性はあるものの、本試験を探索的試験と位置付けて、続く検証的試験の計画に資する情報を収集する計画とのことですので、試験の実施は可能と判断しました。本試験後に実施する「先進医療もしくは治験」においては、ランダム化比較試験を実施して当該療法のリスクベネフィットを検証することが望ましいと考えます。探索的試験であることを踏まえると、統計的仮説や症例数設計等についても特段の問題はないと考え、適と判断しました。

【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	30 例		予定試験期間	jRCT 公開日～2029 年 3 月 31 日
<p>実施条件：下記コメントを参照のこと。</p> <p>細胞の出荷判定に関しては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出荷判定基準に達している結果が記載されている出荷判定書のクオリティチェック ・ 細胞輸送の手配書と配送記録書の管理 ・ 研究者側の受け入れ体制（場所、責任者、輸送から保管の手順書の整備）などの体制整備が必要である。 <p>実施に際しては、本領域の専門家である志賀専門委員の意見を踏まえて、構成員の合意が得られた場合に可能とする</p>				
<p>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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>				