

## 先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)に対する回答1

先進医療技術名：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

平成28(2016)年5月7日

所属・氏名：岡山大学病院・高柴正悟

## 1. 血小板数が基準値に満たなかった場合について

- ・試験実施計画書12ページには「試料は得ない」とありますが、基準値に満たないものは廃棄すると理解してよろしいでしょうか。
- ・同意説明文書4ページにも、廃棄する旨を説明した方がよいと思います(5ページには「使用した場合」の残余試料の廃棄の説明があります)。

## 【回答】

- ・「基準値に満たないもの」は、廃棄します。
- ・「同意説明文書」にもその旨を記載しました。(新旧対照表を参照)

## 2. 費用について(同意説明文書6ページ)

先進医療実施届出書によれば、先進医療部分の患者負担は42900円と算定されていますので、そのことを説明して下さい。また、この負担は血小板数が基準に満たない場合にも請求されるのかも明記して下さい。

## 【回答】

- ・「同意説明文書」および「試験実施計画書」にも患者負担分について記載しました。(新旧対照表を参照)
- ・「血小板数が基準に満たない場合」には、先進医療技術を適用しないので患者負担分はありません。このことも「同意説明文書」および「試験実施計画書」に記載しました。(新旧対照表を参照)

## 3. 相談窓口について

研究責任者以外の相談窓口(たとえば病院の患者相談窓口など)を準備して下さい。

【回答】

- ・岡山大学病院には「総合患者支援センター」が既設です。このセンターが相談窓口となっています。このことを「同意説明文書」および「試験実施計画書」に記載しました。（新旧対照表を参照）

4. 補償がある場合

同意説明文書6ページには「万一発生した場合には誠意を持って対応します。」とありますが、対応内容を具体的に記してください（健康被害に対する治療を行う、など）。

また、保険加入に関して「重大な事態が生じた場合」とありますが、こちらにも具体的に説明してください（試験実施計画書ですと「本研究への参加に起因して重い健康被害（死亡、後遺障害1級・2級）が生じた場合」となっています）。

【回答】

- ・「健康被害」に対する治療を行います。また、再生医療等臨床研究保険に加入しており、本研究に起因して研究対象者が死亡、後遺障害（1級・2級）を生じた場合には補償されます。このことを「同意説明文書」に記載しました。（新旧対照表を参照）

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(田上技術専門委員)に対する回答2

先進医療技術名：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

平成 28 (2016) 年 5 月 9 日

所属・氏名：岡山大学病院・高柴正悟

1. これまでの研究報告から、垂直性骨欠損に対して、自家骨移植単独と PRP を担体とした自家骨移植を比較した場合、顕著な治癒効果が認められていない。また、先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文は、症例報告の内容であり、エビデンスレベルの低いものである。その結果を評価しても、GTR 法や先進医療 A で行われている再生治療と臨床成績に差がみられない。こうしたこれまでの治療法と同等の有効性を有すると考えれば、本法は日常臨床で行われている内容の組み合わせであり、安全性や凡用性は高い治療法であるといえるものの、当該医療技術の有用性については疑問が残るが、どのように考えるか。

### 【回答】

自家骨移植単独と PRP を担体とした自家骨移植の治療成績を直接比較した臨床研究は、残念ながら見出していない。しかし、申請者らの臨床経験から、移植した自家骨の安定化が図られており、創部の閉鎖不全や自家骨の漏出の例が減少した。

自家骨移植単独と PRP を担体とした自家骨移植のみならず、保険収載された GTR 法や先進医療 A の「歯周外科治療におけるバイオリジェネレーション法」も、日本人における臨床効果の歯周ポケットの減少量と臨床的付着の獲得量は、それぞれ約 3~4 mm と約 1.7~3.6 mm であった。(参考文献として、申請に用いた論文に加えて、下記の論文をここでは記載する。)

以上のことから、PRP を担体とした自家骨移植の治療成績は、前述の GTR 法や先進医療 A と同等の治療成績を得ていると判断できる。そして、自家骨移植単独に比較して安定していると判断できる。

さらに、GTR には、適用部位に制限があったり術者の技術への依存度が高かったりと、問題がある。一方で、先進医療 A で用いられる異種動物由来の材料は患者の抵抗感が強く、そのために応用可能な症例に制限がある。しかし、PRP を担体とした自家骨移植は、骨欠損部の複雑な形態に応用し

やすいうえに、自己の組織と血液を用いることに加えて培養等の工程を含まない即時型の技術であるので、患者に受け入れられやすい（本申請者らによるアンケート調査：岡山大学医療系部局研究倫理審査専門委員会の承認番号 研 1509-002；結果は未公表）。したがって、PRP を担体とした自家骨移植は安全性や凡用性の高い治療法と考える。

このことを加味すると、PRP を担体とした自家骨移植の有用性は高いと判断する。

なお、PRP を担体とした自家骨移植の治療成績に関する臨床研究には、調べた限り現在の基準による評価に耐えうるものがなかった。さらに、ご指摘のように申請者らの原著論文も同様である。そのため、本先進医療においてエビデンスレベルの高い臨床研究を実施し、その有用性を検証する必要があると考えている。

#### 新規の文献

1. Okuda K, Momose M, Miyazaki A, Murata M, Yokoyama S, Yonezawa Y, Wolff LF, Yoshie H. Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. J Periodontol. 2000 Dec;71(12):1821-8.
2. Saito A, Hayakawa H, Ota K, Fujinami K, Nikaido M, Makiishi T. Treatment of periodontal defects with enamel matrix derivative: clinical evaluation at early healing stages. The Bulletin of Tokyo Dental College 2010 May;51(2):85-93.

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(上村構成員)に対する回答3

先進医療技術名：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

平成28(2016)年5月11日  
所属・氏名：岡山大学病院・高柴正悟

### 1. 研究開発の妥当性と本試験の目的

本技術の臨床的な位置づけは、歯周病組織再生療法としてのファーストラインであり、GTR法に変わる技術を目指しているということでしょうか？

提案の技術は安全な治療法であるかもしれませんが、自家骨の採取、PRPの調整など煩雑なプロセスも必要になります。先行研究103症例のデータが示されていますが本試験も先行研究と同様のオープンラベルの単群試験であり、GTRとの直接的な比較は困難であります。本研究では有効性を探索することは可能ですが、有効性という部分でGTR法、あるいはRPPを使わない自家骨移植に対して明確な優位性を示すことができず技術的に差別化が可能か否かという疑問に対しての答えを出せない可能性があります。

### 【回答】

- ・これまでに保険収載されたGTR法で対応しづらい症例へ応用するものです。また、GTR法は歯槽骨のみならず歯根膜の再生も図りますが、本技術は機序の観点からも歯槽骨の再生を重要視しています。
- ・本試験では、本技術の特性からオープンラベル試験となります。そして、ヒストリカルコントロールを用いた単群試験ですので、以下のように検討することを決定しました。

>主要評価項目である臨床的アタッチメントの獲得量について、当科で発表したPRPと自家骨との併用療法の最新データの平均値±標準偏差は $3.00 \pm 1.57\text{mm}$ でありました(Tomiyama T, *et al.*, 95th Annual Meeting of American Academy of Periodontology, Seattle, Washington, USA. 2008)。また、ヒストリカルコントロールに用いる保険収載されているGTR療法(ジーシーメンブレンの添付文書)のデータ(山之内一也ら. 日本歯周病学会会誌. 36(4): 884-894, 1994)の平均値±標準偏差は $2.2 \pm 1.9\text{mm}$ でありました。これらより、本試験群とヒストリカルコントロール群との平均値の差を0.8(3.0-2.2)、標準偏差を1.9、有意水準5%、検出力80.0%として、今回検討する症例数を決定しています。

>これによって、自家骨移植単独群との比較はできないとしても、保険収載されているゴールドスタンダードとしてのGTR法に勝るとも劣らない結果を得ると考えています。

## 2. 有効性の評価について

本試験の主要仮説は、具体的には、「手術24週後の臨床的アタッチメントの獲得量の95%信頼区間の下限が、ヒストリカルコントロールにおける臨床的アタッチメントの獲得量の平均、すなわち2.2mmよりも大きい」ということでしょうか？ それとも、「介入群（本研究）の臨床的アタッチメントの獲得量が対照群(GTR)のそれよりも有意に大きい」ことを示そうとしているのでしょうか？ もし、後者であれば、観察される手術24週後の臨床的アタッチメントの獲得量の95%信頼区間の下限は、何mmを超える必要があるのでしょうか？

GTR法が承認された際の臨床試験での主要評価項目は、「手術24週後の臨床的アタッチメントの獲得量」だったのでしょうか？

有効性に関しては、自家骨移植と自家骨移植+PRPの比較をする必要はないのでしょうか？（もしあるのであれば、この研究以外で評価する予定でしょうか？）

### 【回答】

- ・本試験の主要仮説は、ヒストリカルコントロールに用いる保険収載されているGTR療法（ジーシーメンブレンの添付文書；高度管理医療機器20700BZZ00204000）の根拠データ（山之内一也ら、日本歯周病学会会誌、36（4）：884-894、1994）に対応して検討しているので、当時に行われた検討範囲において「介入群（本研究）の臨床的アタッチメントの獲得量が対照群(GTR)のそれよりも有意に大きい」ことを示そうとするものです。したがって、95%信頼区間に関して具体的に検討できていません。そのために本試験によって、エビデンスを固めようとしています。
- ・GTR法が承認された際の臨床試験での主要評価項目は、ヒストリカルコントロールとしたメンブレンの添付文書から、「手術24週後の臨床的アタッチメントの獲得量」と「手術24週後の歯周ポケット深さの改善量」でありました。
- ・自家骨移植単独の効果を示した臨床試験は検索結果に上がってこなかったため、自家骨移植単独とPRPと自家骨との併用療法を比較することは望ましいと考えます。しかし、PRPと自家骨との併用療法は保険収載されている治療法である自家骨移植を安定化させる技術であり、そのため比較試験のために被験者をリクルートすることは困難であると考えます。

そのため、この研究以外で両者を比較する予定はありません。

### 3. 安全性の評価について

“自己完結型の安全な再生療法“であることを示すうえで、安全性に関して特に注意して評価しておくべきもの（例えば、病巣あるいは骨採取部位での感染症等？）があれば、事前に規定しておくこともご考慮ください。

#### 【回答】

- ・“自己完結型の安全な再生療法“の「安全」は、異種や同種の再生加工物を持ちいるのではなく、さらに培養等を行わないので異物や感染物の混入がないという意味です。
- ・一方で、保険収載の自家骨移植を行うということから、一般の歯周外科処置に加えて自家骨を用いた再生療法に関する臨床上の注意点が加えられます。これは、試験実施計画書の「10. 研究対象者の設定方針」に記載しています。なお、歯周病は、この疾患そのものが口腔細菌の感染症に相当します。

### 4. エンドポイント

「手術24週後の臨床的アタッチメントの獲得量」、「手術24週後のX線写真上で評価された垂直性骨欠損の改善度（骨縁下ポケット長の改善度%）」、「手術24週の歯周ポケット深さの改善量」、については、標準業務手順書だけでなく実施計画書の中でもシェーマ等を使って明確に定義し、評価の方法（e.g., 使用するプローブの種類や、0点法など）についても示しておくべきだと思います。

症例報告書には、“プロービングデプス”とありますが、これは、この研究で定義している“歯周ポケットの深さ”と同義でしょうか？

症例報告書には、実施計画書には特に規定されていない“Millerの動揺度”が出現しますが、もし必要であれば、実施計画書に、評価のタイミングと方法について記載してください。

#### 【回答】

- ・試験実施計画書に、「手術24週後の臨床的アタッチメントの獲得量」、「手術24週後のX線写真上で評価された垂直性骨欠損の改善度（骨縁下ポケット長の改善度%）」、「手術24週の歯周ポケット深さの改善量」の

- シェーマを用いた算出方法および評価の方法（プローブの種類等）を具体的に記載しました。（新旧対照表を参照）
- ・症例報告書の“プロービングデプス”は，“歯周ポケットの深さ”と同義で用いています。
  - ・試験実施計画書の「5. 観察および検査項目」の中の「歯周組織検査」で“動揺度”を測定します。その評価方法である，“Miller の動揺度”について試験実施計画書に記載しました。（新旧対照表を参照）

#### 5. 適格基準

2～3 壁性垂直性骨欠損があり、フラップ手術の適応となるものが対象になっていますが、それだけの条件で手術の必要性を客観的に判断することは可能でしょうか？

悪性腫瘍の根治例についても除外されますか？

血小板減少症を除外するにあたって、基準となる血小板数を規定する必要はないでしょうか？

#### 【回答】

- ・試験実施計画書の「10. 研究対象者の設定方針（1）選択基準」に記載の通り，慢性歯周炎と診断され，歯周基本治療終了後の再評価でフラップ手術が必要と判断された歯で，デンタル X 線写真上で歯間部に明らかな垂直性骨欠損像（2～3 壁性）が確認できる歯を対象とします。さらに，歯周組織検査でプロービングポケット深さが 5mm 以上の部位を評価部位に設定しています。また，外傷力の制御が不可能な歯や歯周組織の治癒に影響を及ぼす可能性がある疾患（根尖性歯周炎，歯根破折等）を合併している歯は除外します。したがって，対象疾患および適応症を客観的に判断することは可能と考えます。
- ・悪性腫瘍の根治例も含め，既往がある患者も除外します。化学療法（免疫抑制剤等）や放射線療法による歯周組織および生体の免疫応答への影響を考慮した故です。
- ・血小板減少症を含め，出血性素因の可能性がある患者は，手術時および術後止血の問題に加え，プロービング時出血の診査値を不正確にするため，本研究から除外します。さらに，選択基準に合致した患者に対しても，血液を濃縮する前後の血小板数の最小値をそれぞれ  $15 \times 10^4 / \mu\text{L}$  と  $75 \times 10^4 / \mu\text{L}$  と規定し，基準に適合しなかった場合は，研究を中止します。すなわち，基準となる血小板数を規定しています。

## 6. 術式

本研究で実施される手術について、術者間、施設間での差を最小化するうえでも、移植の方法もふくめて術式と術後管理方法を標準化する必要があります。実施計画書上への記載をお願いします。

### 【回答】

自家骨移植の技術は既に保険収載されており、広く普及しています。また、それに伴う術後管理方法も広く普及しています。したがって、自家骨移植の技術のことを「試験実施計画書」の「5. 観察および検査項目」にある『h』項に追記しました。また、術後管理方法の一つに感染予防と消炎鎮痛があるが、通常の自家骨移植と同様です。これは、同書の「4. 研究の方法」の「(5) 併用薬（療法）に関する規定」にも間接的に表現されています。

## 7. 自家骨採取方法、PRP 調整、混和方法

これらについても詳細なレベルでの標準化が必要になると思いますが、現行の実施計画書には、具体的な記載がありません。

### 【回答】

自家骨移植の技術は既に保険収載されており広く普及しているので、自家骨移植の技術のことを「試験実施計画書」の「5. 観察および検査項目」にある『h』項に追記しました。また、PRP の調製および混和方法は、別紙として「PRP の調製」および「歯周外科時の PRP 併用自家骨移植」の図を、「試験実施計画書」の末尾（14-16 頁）に追加しました。

以上