

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：手良向 聡 先生

先進技術としての適格性	
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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本探索的試験の結果および後続の検証的試験の結果を総合的に評価したうえで、薬事承認および保険収載の判断を行う必要がある。また、治療費用については、効果とのバランスによって決定されることが望ましい。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：既存の歯周組織再生療法の適用にならない重度歯周病に対する培養自己脂肪組織由来多系統前駆細胞の効果と安全性について、探索的臨床試験(単群、目標登録症例数 35 例)によって評価を行う計画である。試験実施計画書(対象、評価項目、試験デザイン等)については妥当と考える。

令和 6 年 4 月 12 日

「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（整理番号B140）」の
有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

大阪大学歯学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

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
適応症：既存の歯周組織再生療法の適応にならない重度歯周病
<p>内容：</p> <p>（概要・先進性）</p> <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：</p> <p>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>

○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）及びその経時的変化

(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）

(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

○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

○予定試験期間：jRCT 公開日～2029 年 3 月 31 日

○目標症例数：30 例

(効果)

本技術は、臨床的アタッチメントレベルの獲得、歯周ポケット深さの減少、ならびに歯槽骨の再生効果が期待でき、歯周病による歯の喪失を防ぎ、歯の寿命の延伸に繋がる。

(先進医療にかかる費用)

約 350 万円

申請医療機関	大阪大学歯学部附属病院
協力医療機関	なし（今後追加予定）

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和 6 年 3 月 14 日（金） 16:00～

（第 159 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

大阪大学歯学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 159 回先進医療技術審査部会資料 1 - 2、1 - 3 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪大学歯学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。

主な論点として、①当該医療技術の安全性、②適格基準、③同意説明文書の適切性があり、それぞれについて適切な評価と修正を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

(本会議での検討結果)

(別紙2) 第159回先進医療技術審査部会からの指摘事項参照

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	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。)

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>				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：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

2024年2月26日

所属・氏名：大阪大学歯学部附属病院 口腔治療・歯周科 村上伸也

1. ロードマップをみると、先進医療を多施設で行うとの記載がありますが、施設数はどの程度を想定していますでしょうか？仮に先進医療を開始された場合、評価に際して他施設の結果が重要視されると思います。実施届出書に追加施設として東北大学病院がありますが、東北大学病院は共同研究施設ですので、他施設とはいえないと思います。また、他施設が本申請の先進医療の参加を希望された時、費用はどのようになりますでしょうか？実施届出書をみると患者一人当たりの費用が350万円となるが、約340万円は研究費で支払い、患者に負担させないと記載されています。施設数と他施設の参加について、ご説明をお願いします。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

先般、申請医療機関として大阪大学歯学部附属病院から先進医療実施届出書を提出させて頂きました。今後、東北大学病院での準備が整い次第、協力医療機関として届出書を提出する予定であり、二施設合計で30例の移植治療を実施する計画としております。従いまして、本先進医療は二施設以外の医療施設での提供は予定していません。ロードマップでお示しましたように、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証を行う予定ですが、その際には、大阪大学、東北大学以外の医療施設を含めた3施設以上での実施計画を立案する予定です。また、将来的な実用化に向けて、多くの歯科医院にて当該医療の提供が可能となるよう、細胞のパッケージや移植工程に関するPMDAとの相談を、本計画の実施中に行う予定です。費用については、連携企業であるAdipo Medical Technology社と相談を行い、コストカット等による費用軽減を試みます。

なお、歯周病治療においては一口腔内で複数部位の再生療法が必要となる症例が多いため、実用化された際には、一部位あたりの治療費はお示している費用と比較し、大幅に減額される見通しであることを申し添えます。

2. 概要図をみますと、従来の治療方法(エムドゲイン、リグロス)はスペースメイキング能に問題があると記載されていますが、リグロス療法に骨添加材等を用いることにより、スペースメイキング能の問題を解決できると思いますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

ご指摘のとおり、エムドゲイン(自由診療として提供されている)やリグロスに骨補填材を併用することにより、スペースメイキング能を高めることは可能だと考えます。我々が特定臨床研究として実施した先行研究(症例数:10例)では、リグロスと炭酸アパタイトとの併用による歯周組織再生効果が、手術36週

後の歯槽骨再生率を指標として $53.1 \pm 38.0\%$ と報告しました。この値は、リグロスの治験にて得られた数値(前期第 III 相試験: $37.1 \pm 32.0\%$ 、後期第 III 相試験: $34.4 \pm 24.4\%$)と比較し良好であり、重度に歯槽骨が欠損した症例が組み入れられたことを勘案すると炭酸アパタイトによるスペースメイキング能がリグロスによる治療効果を高めた結果であると考察できます。しかしながら、その有効性は平均値として 55%を超えることはなく、より高い有効性を発揮する治療法の開発が必要であるといえます。これら先行事例と比較して、より重度な症例を対象として我々が先行実施した脂肪組織由来多系統前駆細胞の自己移植の安全性と有効性を評価した臨床研究においては、スペースメイキング能が期待できないフィブリンゲルを足場材として用いています。その結果、移植 36 週後の歯槽骨再生率が $49.1 \pm 32.2\%$ であったことを考慮しますと、脂肪組織由来多系統前駆細胞とスペースメイキング能の高い炭酸アパタイト製剤との併用は、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ます。

なお、エムドゲイン、リグロスは共に単独での治療が原則となっており、「中程度の歯周組織欠損」が対象となっています。従って、これら治療法と骨補填材との併用は、歯科医師の裁量により行われており、メーカーが推奨しているものではないことを念のため申し添えます。

3.

先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文として資料 2-1 の論文を提出しておりますが、本申請研究で用いる骨添加材を用いたものとは異なり、フィブリンゲルを用いて脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC)と混和しています。また、用いる骨添加材はインプラントに応用するもので、生理食塩水と混和しても骨が形成されるものです。したがって、骨の形成が骨添加材によるものか ADMPC によるものか、両者によるものか、どの程度の差異があるのかなどの事前検討が必要になると思います。

さらに、資料 2-1 の論文は、ポケットデプス、アタッチメントレベル、歯槽骨の改善を示したにすぎず、従来法(現在、保険収載されている歯周組織再生療法)との比較がされていません。従来法を用いてもこれらの指標に改善がみられるのは明らかであると思います。

加えて、従来法は軽度から中等度での適用と先進医療実施届出書(p12)に記載されていますが、本申請研究の被験歯には用いられていないのでしょうか？

以上3点について、ご説明をお願いします。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

ADMPC と骨補填材との併用による歯周組織再生効果に関しては、ご指摘のとおり懸念がございました。そこで、ビーグル犬を用いた非臨床研究にて、まず ADMPC の足場材としての有用性について、フィブリンゲルと炭酸アパタイトの比較検討を行いました。その結果、事前に期待していたとおり、マイクロ CT 解析で検出される硬組織量(残存する炭酸アパタイトと新生骨の総量)は、炭酸アパタイトを用いることにより有意に上昇しました。そこで次に炭酸アパタイト単独の埋植と、炭酸アパタイト・ADMPC の移植を組織学的に比較検討したところ、硬組織量に差が認められない一方で、新付着の形成は炭酸アパタイト・ADMPC 移植により有意に亢進することが明らかとなりました(いずれも資料 2-2)。これらの結果は、ADMPC の足場材としての炭酸アパタイトの有用性を示すものであり、本先

進医療における主要評価項目として臨床的アタッチメントレベルを選定する基盤情報と致しました。ご指摘のとおり、実用化に向け他の保険収載された歯周組織再生療法と ADMPC の自己移植による治療法の有効性を比較することが必要だと考えています。本先進医療では、ADMPC と炭酸アパタイトの併用による再生効果を探索するとともにその適応症を厳密に評価することを計画しています。我々は、その結果を踏まえ、ランダム化比較試験等による第三相試験を PMDA と相談のうえ立案したいと考えています。

本申請での被験歯は、日本歯周病学会発行の「歯周治療のガイドライン 2022」に記載された骨欠損形態による歯周外科手術の選択基準において、歯周組織再生療法の適応とならない欠損形態を有する歯を設定しました。

4. 将来、保険収載された場合の医療費への影響が大きいと予想されます。この点について、従来法のリグロス(保険診療)やエムドゲイン(保険外診療)との比較について、ご説明をお願いします。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

ご指摘のとおり、保険収載されているリグロスや自由診療として用いられるエムドゲインと比較し、治療費は高額となります。今後、連携企業である Adipo Medical Technology 社と相談し、細胞の製造にかかる費用の低減を試みる予定ですが、照会事項1の回答に記載させて頂きましたとおり、歯周病治療においては一口腔内で複数部位の再生療法が必要となる症例が多いため、実用化された際には、一部位あたりの治療費はお示している費用と比較し、大幅に減額されるものと考えております。歯を喪失した後に行うインプラント治療は一本あたり約 50-60 万円、症例に応じて GBR 等の前処置を考慮すると、さらに費用が必要となりますので、一部位あたりの医療費としては比較可能な額を目標と考えています。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：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

2024年3月1日

所属・氏名：大阪大学歯学部附属病院 口腔治療・歯周科 村上伸也

1. 細胞移植するまで一定の期間が必要となりますが、被験者の局所感染コントロールとその評価方法はどのようになりますでしょうか。抗菌薬使用については種類を統一するのでしょうか。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

被験者の選択基準として 3) 被験者の選択に至る再評価において、歯周基本治療が完了している患者、4) 口腔衛生が確立しており、幹細胞移植術後も実施責任者又は再生医療等を行う歯科医師の指導に従った口腔清掃を行うことが可能であると実施責任者又は再生医療等を行う歯科医師が判断した患者、を設定しています。3)にある歯周基本治療の完了は、歯周病の原因であるデンタルバイオフィルムの除去が完了していることを意味します。また、4)の基準は、歯科医師の指導に従った口腔清掃を行うことにより被移植部位の再感染を、ホームケアによって回避することが可能と判断されるコンプライアンスの高い患者であることを意味します。これらの条件を満たす被験者は、局所の感染がコントロールされていることを意味し、細胞移植までの期間(約2ヶ月間)に問題となる再感染を生じることは、通常ありません。従って、上記3)、4)の条件を満たす患者が、細胞移植までの待機期間中に抗菌薬を用いた感染のコントロール等の治療を受けることは一般的に無いと考えられます。

ただし、細胞移植までの待機期間中に歯周病の急性症状が生じた場合には、局所の洗浄(ベンザルコニウム塩化物)に加え、歯周ポケットへの歯科用塩酸ミノサイクリン軟膏(局所投与が認められた唯一の薬剤)を用いた消炎処置を行うことが想定されます。

2. 標準治療に抵抗性の本疾患に対し、脂肪吸引から ADMPCs の確立、投与まで、かなりの時間を要し、病変が進行することが危惧されます。その間も標準治療が継続されるのでしょうか。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

上記1.の回答に記載したとおり、原因除去が完了した患者が被験者として選択されるため、脂肪吸引から ADMPC の投与までの約2か月の間に、病変の進行が急速に生じるリスクは極めて低いと考えています。ただし、細胞の増殖具合や被験者の予定等により、移植手術までに長期の時間を要する場合には、通常の歯周治療で行うメンテナンス治療(口腔清掃治療)と同様の治療を、概ね3か月に一度の頻度で、実施します。

3. ADMPCs の機能評価(サイトカインの発現等)は必要ないでしょうか。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

本計画において、ADMPC の機能評価は予定していません。我々は、歯周組織再生へ寄与する可能性がある ADMPC 由来サイトカインとして IGFBP6 を報告しましたが、異なるロットの ADMPC にてその産生が確認されているものの、産生量の閾値を設定するための根拠となる情報はありません。本先進医療における 30 例の ADMPC を用いた reverse translational research により、組織再生量と関連する ADMPC の機能(特定のサイトカイン産生等)が明らかとなった場合には、次に実施する有効性検証試験において品質管理項目として設定する可能性があり、必要に応じて PMDA との相談を予定します。

4. 口腔内の感染状況は適応判定で評価されないのでしょうか。局所感染コントロールがついていない状況下での細胞移植は不適ではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

ご指摘のとおり、局所の感染がコントロールされていない患者は被験者として不適です。上記1の回答に記載のとおり、選択基準を満たす被験者は局所の感染がコントロールされていることを意味します。

5. 辺縁性歯周炎の診断基準を提示してください。

【回答】

アタッチメントロス(通常は歯槽骨吸収を伴う)があり、プロービングポケット深さが 4mm 以上存在する場合に辺縁性歯周炎と診断されます。そのうち、歯槽骨吸収度 33%以上、アタッチメントロス 5mm 以上、プロービングポケット深さ 6mm 以上のいずれかの条件を満たす場合に、重度歯周炎と診断されます。(参考:日本歯周病学会発行「歯周治療のガイドライン 2022」)

6. AMT 社から細胞を受け取ったあと、医療機関のどこでどのように保管するのかが不明です。同一時期に被験者が複数となった場合の管理方法は問題ないのでしょうか。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

試験実施計画書 P.35 4.4.8.管理・保管に記載のとおり AMT 社から輸送された ADMPC は同日中に使用するか、温度管理可能な冷凍庫に保管します。保管は最長で 3 日と設定しており、同一医療機関内で複数の被験者に由来する ADMPC を同時に保管することはありません。

7. 提供される細胞加工物に関しては、別途細胞加工施設 (AMT 社)の手順書等の必要書類が提出されているという理解ですが、試験実施計画書 32 頁から 34 頁に記載の品質試験項目の方法が記載されていないため、無菌やマイコプラズマは局方準拠の方法か否かの判断ができず、適切な安全性試験(計画書には感染症検査と記載)が遂行されているかの判断ができません。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

無菌試験は洗浄液による直接法、マイコプラズマ否定試験は日局 C 法、エンドキシン試験は比濁法によって実施します。各検査方法については、医薬品医療機器概要書(特定細胞加工物概要書)に明記しました。修正した概要書も提出させていただきますのでご確認をお願い致します。

8.

凍結可能な細胞加工物と理解しますが、試験実施計画書 34 頁の「無菌試験(中間報告)」の意味が理解できませんのでご説明ください。

同頁に、無菌試験(中間報告)の結果で細胞加工物の投与を行って、もし投与後に無菌試験の最終報告が陽性だった場合は、実施責任者の判断においてしかるべき措置を行うと記載されています。なぜ安全性試験(計画書には感染症検査)の結果を待ってから投与できないのでしょうか？しかるべき措置についても、想定範囲内の具体的な記載をお願いいたします。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

細胞製造の工程で、目的細胞数を超えた余剰細胞を別バイアルにて同時に凍結保存し、余剰細胞 vial を出荷前に解凍して「解凍後 管理項目」の試験を行います。局方無菌試験(直接法)では最終結果が得られるまでに 2 週間を要するため、多くの再生医療等提供計画では投与後に結果が判明し、必要に応じて被験者(患者さま)にご説明をしております。

しかしながら、本研究は先進医療であり、ご指摘の通りより高い安全性を確保すべきという観点から、同一製造余剰細胞を事前に解凍して試験に供し、「解凍後 管理項目」の最終結果が得られた後に出荷判定することが望ましいとのご助言と承りました。重く受け止め、「(中間報告)」を削除させていただきました。

尚、並行して実施しております ADMPC を用いた臨床研究において、近畿厚生局から頂いたいくつかの指摘事項に対応する軽微な修正に関しましても、この機に併せて修正したく、修正概要書を提出させていただきます。

9. 細胞加工物の出荷判定は、AMT 社か試験実施責任者かを明確化する必要があります。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

医薬品医療機器概要書(特定細胞加工物概要書)P.14 に記載の通り、出荷判定は AMT 社の品質管理責任者が行います。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：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

2024年3月1日

所属・氏名：大阪大学歯学部附属病院 口腔治療・歯周科 村上伸也

1. 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、症例登録の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。この懸念が生じる可能性について申請者の見解をご説明頂き、可能性がある場合はどのような方で検証的臨床研究(第 IIb/III 相)としての一般化可能性を担保していくのかご説明ください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

先行実施した臨床研究では、被験者 12 例の登録時の重症度と移植 36 週後の CAL 獲得量に相関関係は認められませんでした。本試験では、症例数が 30 例と増えることから、ご指摘の懸念が生じる可能性はあると考えておりますが、本試験はロードマップにお示した通り有効性探索試験と位置付けており、得られる結果は、今後実施する検証的臨床研究の統計解析方法に活用する予定です。

なお、試験実施計画書に記載のある検証的試験は探索試験に誤記修正を致しました。混乱を招き、大変申し訳ございません。

2. ロードマップにおいて示されている本試験後の「先進医療もしくは治験」はランダム化比較試験として実施する予定であるのかご説明ください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

本試験後に実施する「先進医療もしくは治験」のランダム化等の試験デザインについては、本試験で得られる結果を踏まえ、PMDA と十分に相談のうえ決定する予定です。

3. 臨床研究実施計画書 8 頁の「研究方法」欄には、目標登録症例数は 35 例である旨が説明されています。他方でセクション 7.1 では、目標被験者数は 30 例であると説明されています。統計学的に必要な症例数 30 例に、脱落例 5 例を上乗せした 35 例を目標登録被験者数としているのであれば、セクション 7.1 や統計解析計画書においてもこの旨を記載してください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

ご指摘のとおり、試験実施計画書セクション 7.1 と統計解析計画書に記載致しました。

4. 本研究においては、1 症例につき、1 歯を評価対象歯とする計画であると理解しましたが、登録時に選択基準 2)を満たす歯が複数存在した場合は、どのような基準で評価対象歯を 1 つ選択するのかご説明ください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

選択基準 2)を満たす歯のなかから、重症度の高い部位を優先して選択する予定です。ただし、歯周治療の流れにおいて、本先進医療を含めた歯周外科治療の後、その有効性判断を行い、ブリッジ、義歯、インプラント等を含めた口腔機能回復治療、あるいはメンテナンス、サポータティブペリオドンタルセラピーへ移行します。個々の症例には一口腔単位の治療方針がありますので、被験歯の選択は同方針に則り、総合的な判断が求められると考えています。

なお、本計画においては、一人の被験者で複数歯を対象とする可能性を排除しておりませんので、その場合には、一つの被検部位に対する移植および観察した後に、別の部位に対して移植を予定したいと考えています。

5. 臨床研究実施計画書のセクション 7.2.1「有効性の解析対象集団」の記載内容に不備があるように思われますので、ご確認ください。また、セクション 7.2 の記載については、統計解析計画書の解析対象集団の記載内容を転記することをご検討ください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

試験実施計画書 7.2 ですが、統計解析計画書の解析対象集団の記載内容を転記する形で修正致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：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

2024年3月7日

所属・氏名：大阪大学歯学部附属病院 口腔治療・歯周科 村上伸也

1.〔説明文書について〕

再生医療法施行規則 第13条第2項の15にて、苦情及び問合せへの対応に関する体制について説明文書に記載することを求めています。本説明文書においては、末尾に「この研究に関する相談窓口」がこれに当たると理解しますが、「苦情」を受け付けてくれることが伝わらないように考えます。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

26項に、苦情等も受け付ける旨を明記し、伝わりやすいように修正しました。

2.〔説明文書について〕

再生医療法施行規則 第13条第2項の17にて、他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較について説明することを求めています。本説明文書の8において他の治療法を紹介してはおりますが、予想される利益及び不利益の比較はなされておらず、「いずれも治療効果が充分に見込めません」とだけ説明されています。患者にとっては、効果に加え、侵襲度や治療に要する時間、費用など、比較衡量する事項は複数あると考えますので、もう少し丁寧に比較をお示し頂きたいと思っております。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

本計画で行う幹細胞移植治療は、同意説明文書でお示した他の治療法である組織再生誘導法、エムドゲイン®ゲルやリグロス®の局所投与と同様に、一回の歯周外科治療で行う治療であり、治療に要する時間や侵襲度はほぼ同じです。ただし、細胞源となる脂肪組織を採取する必要があることが他の治療法と異なります。この点について同意説明文書に追記しました。

一方で費用についてですが、組織再生誘導法とリグロス®の投与による歯周組織再生療法は保険収載されており、一歯あたりの負担は数千円です。エムドゲインは自由診療となります。これらの情報も追記致しました。本研究での幹細胞移植治療では、治療費を頂かない旨を16.あなたの費用負担がある場合はその内容、に明記しており、それが他の治療との比較として強調されることは避けるべきと考え、同項目における追記は控えさせていただきます。

3. (説明文書について)

補償について、補償が受けられることは説明文書の9にて記載されていますが、具体的な補償の内容が確認出来ませんでした。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

具体的な補償の内容を別紙1に記載したうえで、補償の詳しい内容については、別紙1を参照いただくように9項に記載しました。

4. (説明文書について)

再生医療法施行規則 第13条第2項の20にて、再生医療等を受ける者から取得された試料等について、当該者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の医療機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容について説明することを求めており、これに対して説明文書の19.試料・情報の保管および廃棄の方法の後半にて二次利用の可能性とその際の手続きについてご説明頂いておりますが、同意についての説明が十分ではないと考えます。情報をホームページにて公開することのみではなく、オプトアウトの機会を保障すべき研究の場合はその旨の情報が公開されることまで説明をされるべきと考えますが、いかがでしょうか？

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

19項にオプトアウトについての説明を追記しました。

5. (同意撤回書について)

代諾者の署名欄がありますが、本研究では対象者は20歳以上となっており、説明文書内でも「代諾者」についての説明がありません。同意撤回の時点で、ご本人が自ら同意を撤回することが出来ない状態になっていることを想定して、同意書にはない代諾者署名欄を設けておられるのであれば、説明文書の同意の撤回の説明箇所、その旨の説明を加筆する必要があると考えます。

また、本件において代諾により同意ならびに同意の撤回を想定していない場合は、同意撤回書内の代諾者署名欄を削除すること。(なお、同意書の立会人の説明の中でも「代諾者」という言葉が出て参りますので、こちらも削除される必要があるかと考えます。)

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

本研究では代諾により同意ならびに同意の撤回を想定していないため、代諾者についての記載を削除しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：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

2024年3月12日

所属・氏名：大阪大学歯学部附属病院 口腔治療・歯周科 村上伸也

1. (説明文書について)

照会事項に対する回答4 2の他の治療法のご説明ですが、加筆くださいましたが、比較にならず、当該研究の方法と他の治療方法が、何が同じで何が違うのか、メリット・デメリットもしくはリスク・ベネフィットが比較されておらず、非常に理解しづらいと考えます。少なくとも、最後の部分「歯周組織が大きく失われて歯周組織に存在する幹細胞の数が減少した場合」を治療の対象とできるのは、当該研究のメリットではないかと考えますので、「この研究で対象としているような」等の文言を加筆することにより、多少伝わりやすくなるかと考えます。再考ください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

ご指摘頂きましたとおり、「この研究で対象としているような」という文言を加筆致しました。

2. (説明文書について)

先進医療に関するご説明がないので、追記ください。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

当該医療の提供を先進医療として実施する旨は2.今回の研究について、の最後に記載していますので、先進医療の説明を注釈として追記致しました。

3. (説明文書について)

費用についてはAMED研究費から支弁されるとご説明されていますが、獲得できておられるのかを確認させてください。また、説明文書中に、「...(AMED研究費)から提供された資金やその他の研究費にて行います」と記載されておられますが、その他の研究費とは何かご説明頂けますでしょうか。(そもそも想定されておられる研究費の合算使用は認められているのでしょうか。)

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

本研究は、AMED 再生医療等実用化研究事業(令和5年度採択課題:自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生療法の先進医療制度下における臨床PoC取得)にて令和7年度までご支援を頂く予定となっております。本先進医療の実施期間のすべてが上記研究課題にて支援頂けるものではないことから具体的な課題名等の情報を同意説明文書に記載することは控えました。なお、令和7年度に予

定症例数への先進医療の提供あるいは観察期間が終了せず、令和8年度以降も先進医療の継続が必要となった場合には、引き続きAMEDからの研究費獲得を目指すとともに、それが困難な場合には、本院の運営費や他の研究費を用いての継続を検討する予定ですので、合算使用は予定しておりません。

4. (説明文書について)

4-2の研究方法の3)において、「なお、AMT社からの移送中に、幹細胞の保管状況が適切でなかった場合、その細胞の移植は行いません。」と記載されていますが、被験者候補者は「そんなことがあるのですか？」と驚かれると思います。移送方法については品質保持のために最適な管理がなされるよう計画されておられることと思いますので、きちんと管理していること、万が一の場合についてのご説明であることを加筆される必要があると考えます。また、当該治療(移植)について、図解する等、もう少しイメージしやすい工夫をされた方が良いのではないかと考えます。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

細胞の輸送は専門業者に委託し、事前に定められた温度管理下にて行われます。ただし、万が一、保管状況が適切でなかった場合には移植を行わないこととしています。その旨について4-2 3)に追記を致しました。

当該治療についての概略図を、4-2に挿入致しました。

患者様への細胞移植の説明についてですが、当該の患者様のX線写真、口腔内写真等を用いて具体的に説明を行う必要があります。患者ごとに投与する部位が異なる(例:前歯と臼歯など)ことから、投与部位を一般化した図として示すことは、誤解を招く可能性があると考えられ、説明文書への挿入は控えさせていただきます。

5. (説明文書について)

4-3の研究スケジュールにおいて、培養期間については全く記載がないように思いますが、目安として通常どのくらいの期間が必要なのかはご説明頂いた方が良いでしょうと思います。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

先行研究の経験から、培養期間には被験者の個人差に依存した差がありますが、概ね2～6週間程度と想定しており、その旨を4-2 2)に追記致しました。

6. (同意撤回書について)

14のプライバシー保護の箇所ですが、AMT社に検体を移送する際の説明において「個人を判別できる情報は削除し、研究用の番号を」と書かれていますが、そもそも個人を判別できる情報を検体に付けないということだと思いますので、「削除し」ではなく「用いず」ではないかと考えます。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

ご指摘の通りです。当該部位を修正致しました。

以上

第 159 回先進医療技術審査部会からの指摘事項

先進医療技術名：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

2024 年 3 月 21 日

所属・氏名：大阪大学歯学部附属病院 口腔治療・歯周科 村上伸也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正してください。

1. (試験実施計画書)

選択基準2)に1.~3.と項目があるが、1.~3.それぞれが広すぎるため、対象をしぼること。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

日本歯周病学会発刊の「歯周治療のガイドライン」にて重度歯周炎と定義される条件を選択基準2)1. に、同ガイドラインにて骨欠損形態による歯周外科手術の選択基準から歯周組織再生療法の適応とならない欠損形態を選択基準2)2. に設定しておりました。本先進医療は探索的研究であり、当該再生医療の適応症を厳密に評価することが目的の一つとなることから、選択基準を広く設定致しましたが、同設定に临床上、既存の歯周組織再生療法を適応する症例が含まれる可能性があることのご指摘と承りました。そこで、選択基準2)2. に記載した幅 2mm 以上の垂直性骨欠損に 3 壁性骨欠損を除く旨を付記するように変更致しました。

2. (先進医療実施届出書 様式第 9 号)

頻回の報告が不要となっているが、安全性の懸念があることから、初回の数例については頻回の報告を行うこと。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

頻回の実績報告について、『要』(3症例までは、厚生労働省医政局研究開発政策課へ毎月報告)と様式第9号を修正致しました。

安全性の懸念ということですので、各症例への介入(脂肪採取あるいは ADMPC 移植手術)の有無、重篤な有害事象及び疾病等の有無と、有の場合にはその具体的な内容とを報告させていただきます。

3. (同意説明文書)

当該研究で実施する方法と他の治療法にて、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再考いただきたい。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

8. 他の治療法について、に本研究で実施する方法と他の治療法の違いを表にまとめて追記致しました。

4. (同意説明文書)

同意説明文書において、本研究が探索的研究であることが読み取れないため、その旨を追記いただきたい。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

3. この研究の目的および意義に、探索的研究であることが読み取れるよう追記を致しました。

5. (同意説明文書)

p17 記載のデータの二次利用において、二次利用する場合には、認定再生医療等委員会等において審査するとあるが、認定再生医療等委員会での審査は介入侵襲ありの研究のみと思われる。観察研究であれば、倫理審査委員会での審議もあり得るので、正確な記載に改めていただきたい。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

倫理審査委員会での審査と修正致しました。

6. (同意説明文書)

p16 記載の費用負担について、一部保険請求もされるのであれば、治療に係る費用は全て研究費から支弁されるというのは正確でないため、記載を修正いただきたい。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

「16. あなたに費用負担がある場合はその内容」について、患者負担となる費用が研究費から支弁される旨を追記致しました。

7. 細胞の出荷判定に関しては、

- ・ 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

と考える。上記について対応いただきたい。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

AMT 社における出荷判定書の作成に様式-1 試験検査結果報告書が活用されます。これらの書面に、品質に係る検査法や検査日、結果および検査実施者とその判定を行った者の日付と署名、研究者側(再生医療を提供する歯科医師)の確認欄がございます。

また、「特定細胞加工物の輸送および保管に関する手順書」を作成致しましたので、提出させていただきます。

以上

先進医療の内容 (概要)

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
適応症：既存の歯周組織再生療法の適応にならない重度歯周病
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>本技術は、従来の歯周組織再生療法では十分な組織再生が見込めないと判断された患者を対象とする。すなわち、歯周病に対する原因除去療法（歯周基本治療）を行った後に歯周外科治療が実施可能と判断された患者のなかから、日本歯周病学会発行の歯周治療のガイドラインに記された歯周組織再生療法の適応とならない歯周組織欠損を有する患者を対象とする。本技術は、これまで治療が困難であった重度歯周病に対する歯周組織再生療法として unmet medical needs を満たす治療法となる。</p> <p>(概要)</p> <p>大阪大学歯学部附属病院および東北大学病院にて、患者からの同意を取得した後、各種スクリーニング検査を実施し、適格基準を満たすことを確認し、登録する。腹部皮下脂肪組織を採取後、同組織を Adipo Medical Technology 社に輸送し、脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を単離、培養する。同社にて凍結保存された ADMPC を各病院に輸送し、歯科用骨補填材である炭酸アパタイト製剤と混和したうえで歯周外科手術時に歯槽骨の欠損部に自己移植する。その後、事前に定めたスケジュールに従い、移植 36 週間まで有効性および安全性に関する各種検査を実施する。</p> <p>(効果)</p> <p>本技術は、臨床的アタッチメントレベルの獲得、歯周ポケット深さの減少、ならびに歯槽骨の再生効果が期待でき、歯周病による歯の喪失を防ぎ、歯の寿命の延伸に繋がる。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本技術に係る総費用は 356 万円である。先進医療に係る費用は 350 万円で、そのすべては研究者負担（研究費等）によって支弁されるため、患者負担はない。</p>

概要：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
 適応症：従来の治療法では十分な歯周組織欠損の再生が見込めない辺縁性歯周炎

術前・術後の骨欠損解析

歯科用CBCT



CT画像診断装置



- ・術前診断→歯槽骨欠損形態の解析
- ・術後診断→歯槽骨再生量の三次元的解析

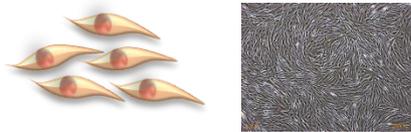
ADMPC移植



- ・観察・評価→移植36週後まで
- ・主要評価項目
→CALの獲得量
- ・副次評価項目
→新生歯槽骨増加率
歯周組織検査値（CAL除く）

脂肪採取

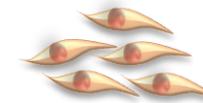
幹細胞単離・培養



ADMPC
 (自己脂肪組織由来多系統前駆細胞)

細胞輸送

ADMPC移植体の作成



ADMPC

歯科用骨補填材
 サイトランス®グラニュール

Adipo Medical Technology社



ADMPC製造

重度の歯周組織欠損

*従来の治療方法

- ・エムドゲイン
 - ・リグロス
- スペースメイキング能、賦形性に問題がある

27

歯周組織欠損部に歯科用骨補填材とともに使用
 →歯周組織再生による歯の喪失リスク低減および咀嚼能率向上による患者のQOL向上に寄与する

薬事承認申請までのロードマップ (先進⇒治験)

先進医療技術名：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

試験薬または試験機器：脂肪組織由来多系統前駆細胞（製品名：AMT-102）

先進医療での適応症：従来の治療法では十分な歯周組織欠損の再生が見込めない辺縁性歯周炎

臨床研究

- ・試験名：自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発
- ・試験デザイン：単群有効性探索試験
- ・期間：2012年～2018年
- ・被験者数：12名
- ・結果の概要：12名すべての症例において歯周組織再生（歯槽骨の再生および臨床的アタッチメントの獲得）が認められ、重篤な有害事象は観察されなかった。

先進医療

- ・試験名：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
- ・試験デザイン：多施設単群有効性探索試験
- ・期間：2024年～2028年
- ・被験者数：30名
- ・主要評価項目：臨床的アタッチメントの獲得量
- ・副次評価項目：新生歯槽骨の増加量・歯周組織検査値の経時的变化

先進医療もしくは治験

- ・先行研究の結果等を踏まえ試験デザインを検討

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：20歳以上で重度歯周炎と診断された歯を有する患者

除外基準：評価に支障をきたす補綴物等が存在する、あるいは全身的な問題を有する患者

予想される有害事象：歯周外科手術に伴う局所麻酔に対する過敏症、口腔内感染症、歯肉の炎症等

海外での現状

薬事承認：米国(有~~無~~)、英国(有~~無~~)、フランス(有~~無~~)、ドイツ(有~~無~~)、カナダ(有~~無~~)、オーストラリア(有~~無~~)、その他(有~~無~~) 有ならば国名：)
 ガイドライン記載：(有~~無~~)
 進行中の臨床試験(有~~無~~)

本邦での現状

ガイドライン記載：(有~~無~~)
 進行中の臨床試験(有~~無~~)

【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・大阪大学歯学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・東北大学病院

【別添 2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：既存の歯周組織再生療法の適応にならない重度歯周病

効能・効果：臨床的アタッチメントの獲得および歯槽骨の再生

【別添3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

下記に選択基準と除外基準を示す。

＜選択基準＞

- 1) 同意取得時に20歳以上の患者。
- 2) 以下の全てを満たす被験歯を有する患者。
 1. 初診時に重度歯周炎（歯槽骨吸収度33%以上、アタッチメントロス5mm以上、プロービングポケットデプス6mm以上、のいずれかの条件を満たす）と診断された歯。
 2. 近心または遠心部に、幅2mm以上の垂直性骨欠損（3壁性の垂直性骨欠損を除く）、あるいは深さ4mm未満、幅2mm未満の1、4壁性の垂直性骨欠損のいずれかが認められる歯。
 3. 動揺度が2度以下で、フラップ手術が可能と判断される角化歯肉が存在する歯。
- 3) 被験者の選択に至る再評価において、歯周基本治療が完了している患者。
- 4) 口腔衛生が確立しており、幹細胞移植術後も実施責任者又は再生医療等を行う歯科医師の指導に従った口腔清掃を行うことが可能であると実施責任者又は再生医療等を行う歯科医師が判断した患者。
- 5) 本臨床研究の参加について文書により同意が得られている患者。

＜除外基準＞

- 1) 被験部位の臨床的アタッチメントレベルの正確な測定に支障をきたす補綴物等が存在している患者。
- 2) 悪性腫瘍を合併している、またはその既往がある患者。
- 3) 登録前口腔内診断において、口腔内に悪性腫瘍、前癌病変またはそれらが疑われる所見のある患者。
- 4) 顎骨壊死のリスクがある薬剤を使用したことのある患者、また使用する予定のある患者。
- 5) 幹細胞移植術後 36 週以内に有効性又は安全性の評価に影響を及ぼす治療を行うことが必要な患者。
- 6) 妊娠中、授乳中、移植 36 週後までに妊娠を希望している、または妊娠の可能性のある患者（登録前妊娠検査により判断）。
- 7) 重度な血液疾患、骨標的ホルモン代謝異常の患者。
- 8) 腎臓、消化器等のカルシウム代謝系器官の異常や膠原病の疑いのある患者。
- 9) 人工透析中の患者、ステロイド剤投与中の患者。
- 10) 重度の併発疾患（感染症、免疫不全症、心疾患等）または精神障害等、臨床研究の要件を遵守することが制限される管理不能な併発疾患を有する患者。
- 11) 登録前臨床検査でヘモグロビン A1c が 6.5%以上の患者。
- 12) アルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者。
- 13) HCV 抗体、HBs 抗原、ATLA 抗体、HIV 抗体が陽性の患者。
- 14) その他、実施責任者の判断により、本臨床研究への参加が不適当と考えられる患者。

＜選定方法＞

研究参加の同意を得られた患者に対し、全身所見、口腔内所見、臨床検査（血液検査、尿検査）、画像検査（局部X線写真、CT撮影）、歯周組織検査をスクリーニング検査として実施し、上記適格基準を満たすか否かを判定する。

【別添 4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性の評価

下記の項目を測定することにより有効性を評価する。

1. 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
2. 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）及びその経時的変化
3. 移植 36 週後の新生歯槽骨量（術前の CT 画像と比較し新生した歯槽骨体積）
4. 歯周組織検査値（プロービングポケット深さ、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

安全性の評価

下記の項目を観察することにより安全性を評価する。

1. 有害事象及び疾病等の発生件数及び発生頻度
2. 被験部位（被験歯及び隣接歯）の安全性評価

【別添5】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT 公開日から 2029 年 3 月 31 日まで

予定症例数：30 例

既の実績のある症例数：12 例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	歯周病	(自) 年 月 日	軽快	2015 年 1 月 22 日 移植 2015 年 10 月 21 日 歯周ポケットの減少、臨床的アタッチメントの獲得、歯槽骨の再生を認めた。
年齢 45 歳 性別 男・♀		(至) 年 月 日		
整理番号 2	歯周病	(自) 年 月 日	軽快	2015 年 10 月 29 日 移植 2016 年 7 月 7 日 歯周ポケットの減少、臨床的アタッチメントの獲得、歯槽骨の再生を認めた。
年齢 49 歳 性別 男・♀		(至) 年 月 日		
整理番号 3	歯周病	(自) 年 月 日	軽快	2016 年 5 月 12 日 移植 2017 年 1 月 16 日 歯周ポケットの減少、臨床的アタッチメントの獲得、歯槽骨の再生を認めた。
年齢 72 歳 性別 ♂・女		(至) 年 月 日		

他 9 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	該当なし	(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

過去の臨床研究における被験者リクルート間隔・期間を参考とし、実施可能性を鑑み予定試験期間を決定した。

予定症例数は以下の根拠により設定した。

これまでに実施された FGF-2 を用いた歯周組織再生療法に関する先行研究において、プラセボ群を除く試験群における臨床的アタッチメントレベル (CAL) の獲得量の最低値は 2mm であったことから、本試験における CAL 獲得量の閾値は 2mm と設定した。また、脂肪組織由来多系統前駆細胞の支持体としてフィブリンゲルを用いた先行研究では、移植 36 週後の CAL 獲得量が 2.9mm、標準偏差 1.68mm であり、本試験においては支持体に炭酸アパタイトを用いるものの、同程度の効果が得られると期待される。これらの過程のもと、有意水準両側 5%、検出力 80%で同様の差を検出するには最低 30 例必要となるため、目標被験者数を 30 例と設定した。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

試験物の調整から術野の縫合までをプロトコール治療と定義する。詳細は下記の通りとする。

1. 試験物の調整

1) 自己脂肪組織の採取

脂肪組織採取部位をポビドンヨードにて消毒し、テープ付き丸穴ドレープを採取部位周囲に掛ける。局所麻酔液はエピネフリン含有 2%塩酸リドカイン液 10mL、生理食塩水 30mL、7%炭酸水素ナトリウム注射液 1mL（歯学部附属病院薬剤部にて調製）を用いる。23G カテラン針にて臍部に局所麻酔を行う（局所麻酔液の注入量は体重 1kg 当たり 1mL を最大投与量とする）。なお、局所麻酔薬に起因すると思われるアナフィラキシーショックに十分注意し、事前に既往歴について十分な問診を行い、救急処置の取れる準備を整える。局所麻酔薬を注入し、約 10 分後から採取を開始する。ジョニーロックにて陰圧にしたシリンジの先端にチューリップカニューラを装着し、臍部の切開部より下腹部にかけて半円状の皮下組織にカニューラを挿入、皮下脂肪を吸引採取する。必要量の脂肪組織 10~30ml が採取できるまでこの操作を繰り返す。採取した脂肪組織は滅菌角型培地ボトルに移し入れ、AMT 社 Cell Manufacturing Unit（CMU）へ搬送する。止血を十分に確認後、創部を消毒し、洗浄して閉創。創部保護テープを貼付し、必要に応じレストンスポンジにて圧迫する。疼痛及び感染症の予防のため鎮痛剤及び抗生物質の内服投与を行う。

2) 自己脂肪組織由来多系統前駆細胞の単離、培養、凍結

細胞の単離、培養は AMT 社に業務委託する。すなわち AMT 社 CMU に脂肪組織を受け入れ、洗浄した後、脂肪組織に対してコラゲナーゼ溶液を加え、小型振盪器内にて振盪する。内容物をセルストレーナーにて濾過し、濾液をウシ胎仔由来血清含有培地で懸濁し培養ディッシュに播種する。24~48 時間の培養後、培養ディッシュ内の細胞を洗浄し、EDTA 処理により脂肪組織由来多系統細胞を回収し、培地に懸濁して播種する。

【凍結前 管理項目】

- ① 細胞数 0.9×10^7 個以上
- ② 生存率 70%以上
- ③ 純度 CD45⁺ 70%以上、CD105⁺ 70%以上、CD166⁺ 70%以上

管理項目を満たした培養細胞は凍結保存液に懸濁し、クライオチューブに分注して液体窒素保存庫に保管する。また、回収した細胞上清を滅菌チューブに回収し、感染症検査を行う。

④ 感染症検査（凍結前のデータ）

- | | |
|--------------|------------|
| ・無菌試験 | 陰性 |
| ・マイコプラズマ否定試験 | 陰性 |
| ・エンドトキシン試験 | 25EU/mL 未満 |

【解凍後 管理項目】

- ① 生存率 70%以上

規格

② 感染症検査（解凍後のデータ）

- ・無菌試験 陰性
- ・マイコプラズマ否定試験 陰性
- ・エンドトキシン試験 25EU/mL 未満

なお、2度の培養工程を経ても規格を満たす細胞が得られなかった場合や感染症検査で陽性になった場合は、被験者の臨床研究を中止する。

3) 自己脂肪組織由来多系統前駆細胞の回収、調製、出荷判定、出荷

試験物となる幹細胞をトリプシン処理によって回収し、その調製を行う。また、回収した細胞上清10mLを滅菌チューブに回収し、感染症検査を行う。また、調製した細胞の懸濁液より細胞数、生存率、純度を計測する。

調製した試験物にラベルを貼付し出荷する。

【規格】

- ③ 細胞数 0.9×10^7 個以上
- ④ 生存率 70%以上
- ⑤ 純度 CD45⁻ 70%以上、CD105⁺ 70%以上、CD166⁺ 70%以上
- ⑥ 感染症検査（解凍後のデータ）
 - ・無菌試験 陰性
 - ・マイコプラズマ否定試験 陰性
 - ・エンドトキシン試験 25EU/mL 未満

2. ADMPC の移植および縫合

実施責任者又は再生医療等を行う歯科医師は、AMT社から搬送された細胞を受け取った後、遠心洗浄後、炭酸アパタイト骨補填材と混和（脂肪組織由来多系統前駆細胞 1×10^7 個に対し 170mg 炭酸アパタイト製骨補填材）することで移植体として調整を行い、手術室に於いて自己脂肪組織由来多系統前駆細胞を移植する。歯肉溝切開を行い、可及的に歯間乳頭を残存させた後、全層弁で歯肉骨膜弁を翻転し、スケーリング・ルートプレーニングを行う。キュレットはグレーシー型スケーラーを用いる。自己脂肪組織由来多系統前駆細胞を炭酸アパタイト製剤と混和し患部歯槽骨欠損部の形態に合わせてスパーテルを用いて填入する。縫合は、剥離させた歯肉が歯根に緊密に接するように行う。なお、自己脂肪組織由来多系統前駆細胞と炭酸アパタイト製剤と混和物の漏出が懸念されると判断される場合には、歯周包帯（非ユージノール系）を使用し、漏出を防ぐようにする。

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：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	
適応症：既存の歯周組織再生療法の適応にならない重度歯周病	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (口腔治療・歯周科もしくは歯内療法科またはそれに相当する科)・不要
資格	要 ()・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	歯周外科処置の経験症例数 10 例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (口腔治療・歯周科もしくは歯内療法科またはそれに相当する科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：歯周外科処置の経験症例数 5 例以上の歯科医師 2 名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	要 (床以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要 (対1看護以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要 ()・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：非該当
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	

頻回の実績報告	要 (3症例までは、厚生労働省医政局研究開発政策課へ毎月報告)・不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。