

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

名古屋大学医学部附属病院

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 48

骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法

### 【適応症】

腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等の疾患による広範囲の顎骨又は歯槽骨欠損（上顎にあっては連続した三分の一顎程度以上の顎骨欠損又は上顎洞若しくは鼻腔への交通が認められる顎骨欠損に限り、下顎にあっては連続した三分の一顎程度以上の歯槽骨欠損又は下顎区域切除以上の顎骨欠損に限り、歯槽骨欠損にあっては歯周疾患及び加齢による骨吸収を除く。）

### 【試験の概要】

顎顔面外傷、顎骨腫瘍摘出術、嚢胞摘出術等による顎骨欠損を有する患者を対象とする。以下の手順で臨床試験を実施する。

1. 骨髄由来間葉系細胞の調製（間葉系細胞群のみ）
2. 多血小板血漿（PRP）の調製
3. 試験製剤（対照群：PRP+ヒトロンビン+塩化カルシウム+ $\beta$ -TCP、間葉系細胞群：骨髄由来間葉系細胞+PRP+ヒトロンビン+塩化カルシウム+ $\beta$ -TCP）の作製
4. 試験製剤を骨欠損又は骨移植部位に移植
5. 移植後以下の評価項目を評価する。
  - 1) 主要評価項目：十分な骨再生が得られた部位の割合
  - 2) 副次評価項目：
    - ① パノラマX線画像及びCT画像による再生骨の高さ
    - ② パノラマX線画像及びCT画像による再生骨量率
    - ③ CT画像によるCT値の評価
    - ④ インプラントが埋入できた割合
    - ⑤ 移植からインプラントの埋入が実施されるまでの期間
    - ⑥ インプラント生存率及び生存期間
    - ⑦ 動揺度
    - ⑧ 咬合力
    - ⑨ 組織学的評価

### 3) 安全性評価項目

- ① 有害事象
- ② 口腔内感染
- ③ 臨床検査値
- ④ パノラマ X 線画像及び CT 画像による評価（骨形成の異常（腫瘍化等））

#### 【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

- ・ 骨髄由来間葉系細胞：名古屋大学医学部附属病院バイオマテリアル調製ユニットで調製
- ・ 多血小板血漿：名古屋大学医学部附属病院バイオマテリアル調製ユニットで調製
- ・ 骨補填剤オスフェリオン（ $\beta$ -リン酸三カルシウム）：オリンパス株式会社
- ・ 献血トロンビン経口・外用 5000 単位「JB」（日局 トロンビン）：一般社団法人日本血液製剤機構
- ・ 塩化カルシウム「ヤマゼン」（塩化カルシウム水和物）：山善製薬株式会社

#### 【実施予定期間】

予定総試験期間：平成 28 年 1 月 22 日より 6 年 6 ヶ月

予定登録期間：平成 28 年 1 月 22 日より 4 年間

#### 【予定症例数】

骨再生予定部位 83 部位（対照群 28 部位及び間葉系細胞群 55 部位：最大 29 例）

#### 【現在の登録状況】

1 例（平成 28 年 12 月 31 日時点）

#### 【主な変更内容】

- ① 特定認定再生医療等委員会を「特定非営利活動法人先端医療推進機構 特定認定再生医療等委員会」から「名古屋大学特定認定再生医療等委員会」に変更した。
- ② ウシ胎児血清（FBS）を使用する可能性があることについては削除した。
- ③ 間葉系細胞の製造工程において、拡大培養後に間葉系幹細胞の表面マーカーを測定しておくこと、マイコプラズマ否定試験の検体を培養上清から細胞懸濁液にした。これにより工程の途中で細胞を抜き取る必要が生じ、原料となる骨髄液の量を約 20mL から約 40mL へ、血清の原料となる血液を 800mL から 1,200mL への追加することが必要となった。
- ④ 血清調製のための Hb 値の採血基準を 11g/dL に変更した。
- ⑤ 実施者の追加と削除をした。

#### 【変更申請する理由】

- ① 審査委員会を名古屋大学特定認定再生医療等委員会に変更する申請を行ったため。
- ② 特定認定再生医療等委員会より、FBSの使用は不可と意見を頂いたため。
- ③ 特定認定再生医療等委員会より、工程管理のための試験を追加・修正するよう意見を頂いたため。
- ④ 特定認定再生医療等委員会より、血清のための採血基準（Hb 値 12g/dL 以上）と多血小板血漿のための採血基準（Hb 値 11g/dL 以上）に乖離があると指摘されたため、「貯血式自己血輸血実施基準（2014）－予定手術を行う成人を対象とした原則－」の基準にあわせて統一することとしたため。
- ⑤ 実施者の 1 名が異動したため削除し、また、被験者リクルートの促進のため、実施者を増やし、体制強化を行ったため。

#### 【試験実施計画の変更承認状況】

- ・ 名古屋大学：  
平成 26 年 4 月 14 日  
平成 26 年 6 月 24 日  
平成 28 年 1 月 22 日
- ・ 厚生労働大臣通知：  
「ヒト幹細胞臨床研究実施計画について」（平成 26 年 11 月 6 日 厚生労働省発 医政 1106 第 5 号）
- ・ 特定認定再生医療等委員会：特定非営利活動法人先端医療推進機構 特定認定再生医療等委員会  
「認定再生医療等委員会意見書」（平成 27 年 7 月 28 日）  
「認定再生医療等委員会確認書」（平成 27 年 8 月 5 日）  
「認定再生医療等委員会意見書」（平成 27 年 10 月 27 日）  
「認定再生医療等委員会意見書」（平成 28 年 2 月 23 日）  
「認定再生医療等委員会意見書」（平成 28 年 5 月 24 日）
- ・ 特定認定再生医療等委員会：名古屋大学特定認定再生医療等委員会  
「認定再生医療等委員会意見書」（平成 28 年 12 月 27 日）

※2017年2月の第53回先進医療技術審査部会において審議されたが、構成員より疑義照会があり、継続審議となったもの。  
次ページよりその照会事項を示す。

## 先進医療技術の試験実施計画変更に係る照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：大臣告示番号 48 骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法

2017年3月7日

所属・氏名：歯科口腔外科・日比英晴

1. 血清の原料となる採取すべき血液を800mLから1,200mLへ増量が必要である根拠について詳細な説明を要する。

### 【回答】

今回、特定認定再生医療等委員会より、拡大培養後に表面マーカーを追加で確認すること、並びに分化誘導後にマイコプラズマ試験として、細胞を含めて検討をするように、指示を受けました。この変更に伴い、培養する細胞数が多く必要となりました。血清が途中で不足すると細胞培養を中断せざるを得なくなること、confluentになるまでの培養期間が長引くことも勘案し、細胞調製に必要な血清量が400mL程度は必要と考えました。血清を調製するために必要な血液は、血清量の2～3倍であるため、800～1,200mL程度と考え、1,200mLと設定しました。

原則3回に分けて採血をするが、実施計画書にも記載の通り、「調製済みの血清量を勘案し、採血量を減じる」こととしているため、n回目の採血時に必要な血清量の確保がされた場合は、その次の採血はしないこととします。

2. 採取すべき血液量の800mLから1,200mLへの増加は大きな侵襲の増加である。安全性担保にかかる具体的な対策とその説明を要する。

### 【回答】

日本自己血輸血学会から発出されている「貯血式自己血輸血実施基準(2014)―予定手術を行う成人を対象とした原則―」を参考に、自己血採血時にバイタルサイン(血圧、脈拍数、体温)やHb値の確認、問診をした上で採血を実施することとしており、各採血前に末梢血血液検査でヘモグロビン(Hb)値11.0g/dL以上であることを確認することとしています。また、Hb値11.0g/dL未満の場合等は被験者の状況に応じ、鉄剤投与等の配慮もしながら、適宜採血を延期することとしております。実施計画書の「7.2.1. 骨髄由来間葉系細胞の調製 1) 自己血清の準備」の項に記載しましたとおり、1回採血量は400mL以下とし、回復

期間を十分に空けて、複数回に分け、採血することとしています。そのため、具体的には数か月程度かけて様子を見ながら採血することになります。

以上

## 先進医療技術の試験実施計画変更に係る照会事項に対する回答2

先進医療技術名：大臣告示番号 48 骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法

2017年3月10日

所属・氏名：歯科口腔外科・日比 英晴

「先進医療技術の試験実施計画変更に係る照会事項に対する回答1」（以下、回答1という。）を受けた追加照会である。

1. 回答1の1において、「この変更に伴い、培養する細胞数が多く必要となりました。」とあるが、これまで細胞数はどの程度必要であり、今回の指示により細胞数は何個必要となるのか。特定認定再生医療等委員会での議論において、被験者への侵襲についての議論はなされていたのか疑問である。

### 【回答】

移植する細胞数  $1 \times 10^7$  個程度に変わりはありませんが、拡大培養後のフラスコ3枚を表面マーカーの測定に、分化誘導後のフラスコ1枚をマイコプラズマ否定試験に確保が必要であるため、培養工程における培養のためのフラスコを増やす必要が生じました。

以下の表に各工程に必要なフラスコ数、その工程に必要な培地交換の回数、必要な血清量の概算を示しました。血清量は、培養状況によっても変わります。培養を開始してから血清が足りなくなる状況は避けるべきであり、十分量の血清の確保が必要と考えています。血清量としては400mLあれば十分ですが、血清を調製するために必要な血液は、血清量の2~3倍であるため、800~1,200mL程度であり、1,200mLと設定しました。そのため血清が400mL確保できましたら、以降の採血は行わないこととしております。

	改訂前			改定後		
	フラスコ数	培地交換	必要血清量	フラスコ数	培地交換	必要血清量
初代培養工程	4	4~8	40~80	6	4~8	60~120
拡大培養工程	8	2~4	40~80	10	2~4	50~100
分化誘導工程	10	4~6	100~150	11	4~6	110~165
合計			180~310			220~385

2. 回答1の2において、「鉄剤投与等の配慮もしながら、適宜採血を延期する」とあるが、鉄剤を投与してでも実施する程度まで、ベネフィットがリスクを凌駕すると考えられるのか？特定認定再生医療等委員会での議論を提示して欲しい。

【回答】

これまで本培養方法で調製した細胞の移植を100例ほど行ってきましたが、その際のインプラント生着率は100%であり、観察期間においてインプラントの脱落等の大きな問題は認められていません。そのため、細胞を移植することにより十分な有効性を期待できると考えています。しかし、これまでは比較試験を行っていないため、細胞移植がどの程度有効性があるか明確ではありません。今回の臨床試験は細胞の有無を比較する試験であり、ベネフィットを探索的に確認することになります。採血することのリスクについては、日本自己血輸血学会から発出されている「貯血式自己血輸血実施基準（2014）－予定手術を行う成人を対象とした原則－」を参考に、採血前のHb値やバイタルサイン及び問診で問題がないことを確認することで、一定の安全性を担保できると考えています。またそのために回復期間である採血間隔を十分にとり貧血などが生じないように配慮します。

3. 回答1の2において、「回復期間を十分に空けて、複数回に分け、採血する」とあるが、回復期間を○週間以上など、提示してください。

【回答】

原則Hb値を基に採血の可否を判断したいと考えています。「貯血式自己血輸血実施基準（2014）－予定手術を行う成人を対象とした原則－」では、「採血間隔は原則として1週以上とする」とされていますが、少なくとも4週間程度以上の間隔は空けることを想定しています。

4. 特定認定再生医療等委員会の議事録を審議資料として提示してください。

【回答】

既に提出していますが、今回の照会を受けて再度提出させていただきます。採血量の増加については、採血前のHb値やバイタルサイン及び問診で問題がないことを確認することで、了承頂いております。

以上