

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福田 敬 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 患者の QOL 等を含め、効率性について検討する必要がある。 </div> <input type="radio"/> 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="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 効果として、咀嚼・嚥下・審美障害の改善により QOL の向上に寄与 するとあるが、これらを評価する指標を含めなくても良いか。

「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法（整理番号B050）」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 猿田 享男

名古屋大学医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有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法

適応症等：腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等による、広範囲な顎骨欠損若しくは歯槽骨欠損（「J109 広範囲顎骨支持型装置埋入手術」に準ずる）

内容：

（先進性）

歯牙欠損患者に対して歯科インプラントを用い、咬合回復をはかる治療法を行っている中には顎骨の高度な吸収・欠損等によりインプラントを植立するために十分な骨量がない症例も含まれ、このような場合、自家骨移植が行われるが、手術により腸骨等の自家骨が採取されるため侵襲性が高く、入院が必要となり、また、移植した骨が吸収され、移植骨の一部が消失してしまうことがある。その他、BMP-2等に代表される成長因子等により骨形成を促したり、あるいはβ-リン酸三カルシウム（β-TCP）等の骨代替材料を埋入する治療が行われ、近年報告が増えている。しかし、これらの方法は骨形成量に限度があり、人工骨代替材料の場合は骨化に時間を要すること、感染に弱いこと等があげられ、より効果的な骨再生医療の開発が望まれている。

顎顔面外傷、顎骨腫瘍摘出術、嚢胞摘出術による顎骨欠損を有する患者は、顎骨欠損のために、いずれも咀嚼・嚥下・審美障害等に問題が生じ、患者の生活の質（Quality of Life：QOL）が著しく低下する。また、これらの患者の顎骨欠損に対し、従来行われてきた腸骨等の「自家骨移植」は自家骨採取のための手術が必要であるため、患者に与える身体的・精神的負担が大きい。骨髄由来間葉系幹細胞（MSCs）は骨髄穿刺により比較的容易に採取することができることから、患者の身体的・精神的負担の減少やQOLの向上に大きく寄与すると考えられる。

（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し、MSCsを培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞による骨造成を行い、その有効性及び安全性を検討する。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+ヒトトロンビン+塩化カルシウム+ β -TCP、間葉系細胞群：骨髄由来間葉系細胞+PRP+ヒトトロンビン+塩化カルシウム+ β -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出来た割合
 - 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））

（効果）

これまで名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科で実施してきた臨床試験成績から、骨欠損部における骨再生が期待でき、インプラントの埋入、義歯やブリッジ等の装着が可能となる。咀嚼・嚥下・審美障害の改善により、QOLの向上に寄与すると考えられる。

（先進医療にかかる費用）

顎骨欠損患者に対する試験製剤の移植、骨造成後の補綴（インプラントや義歯による治療等）、その他検査等にかかる総費用は、以下の通りである。

<間葉系細胞群>

- 1) インプラント治療の場合：2,179,471円
- 2) 義歯治療の場合：1,677,261円

<対照群>

- 1) インプラント治療の場合：1,279,116円
- 2) 義歯治療の場合：776,906円

そのうち、先進医療にかかる費用は、以下の通りである。

<間葉系細胞群>

- 1) インプラント治療の場合：1,017,561円
- 2) 義歯治療の場合：1,017,561円

<対照群>

- 1) インプラント治療の場合：123,606円
- 2) 義歯治療の場合：123,606円

なお、先進医療にかかる費用は、研究費で負担するため、患者が負担する費用は、以下の通りである。

<間葉系細胞群>

- 1) インプラント治療の場合：351,567円
- 2) 義歯治療の場合：200,163円

<対照群>

- 1) インプラント治療の場合：349,647円
- 2) 義歯治療の場合：198,243円

申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

- (1)開催日時：平成27年9月17日（木） 16:00～17:00
(第33回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

名古屋大学医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、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、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) 第33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

名古屋大学医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。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B050)

評価委員 主担当：松山
副担当：山中 副担当：田代 技術委員：田上

先進医療の名称	骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等により、広範囲な顎骨欠損若しくは歯槽骨欠損（「J109 広範囲顎骨支持型装置埋入手術」に準ずる）を有する患者を対象として、従来行われてきた腸骨等の「自家骨移植」や BMP-2 等の成長因子あるいは骨代替材料の局所投与に代わり、骨髄穿刺により比較的容易に採取することができる骨髄由来間葉系幹細胞を培養・分化誘導して局所に投与することにより、骨造成を促進して咀嚼・嚥下・審美障害等の機能予後改善を図る。</p> <p>試験は以下の要領で実施する。</p> <ol style="list-style-type: none">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。 <p>主要評価項目は「十分な骨再生が得られた部位の割合（%）」（十分な骨再生が得られたと判断する基準は、パノラマ X 線画像や CT 画像から母骨と再生骨を合わせた骨の高さが 10mm を超えた場合、かつ CT 値が 400 以上となった場合とする）、副次評価項目は、パノラマ X 線画像及び CT 画像による再生骨の高さ及び再生骨量率、CT 画像による CT 値の評価、インプラントが埋入出来た割合（インプラントが埋入された被験者）、移植からインプラントの埋入が実施されるまでの期間（インプラントが埋入された被験者）、インプラント生存率及び生存期間（インプラントが埋入された被験者）、動揺度（インプラントが埋入された被験者）、咬合力、組織学的評価（骨生検実施に同意が得られた被験者）、安全性評価項目は、有害事象、口腔内感染、臨床検査値、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））である。</p> <p>なお、間葉系細胞群への移植が 3 例実施され、3 例目の移植 1 ヶ月後のデータがまとまった段階で、上記「3. 安全性評価項目」のデータを確認し、効果・安全性評価委員会において安全性（忍容性）を評価し、臨床試験の継続の可</p>

	<p>否を判断する。その結果を先進医療技術審査部会や先進医療会議に報告する。</p> <p>予定症例数は最大 83 部位（対照群 28 部位及び間葉系細胞群 55 部位）、予定試験期間は 6.5 年間である。</p>
--	--

【実施体制の評価】 評価者：松山

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>これまで蓄積された症例データからは、十分に有用性が推定できると考える。</p> <p>なお、貧血がある場合等には牛胎児血清を用いて培養することもあるとされる。牛胎児血清を用いる場合、薬事関連の厚生労働省告示である生物由来原料基準に適合したものを使用されることをのぞむ。</p>	
<p>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。）</p> <p>指摘事項に対し、適切に修正がなされている。</p>	

【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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p>	
<p>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。）</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5. 補償内容	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>概ね説明同意文書に記載すべき事項は網羅され、わかりやすく説明されていると思います。患者相談等の対応についても十分整備されていると判断しました。</p>	
<p>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。）</p>	

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>探索的試験という位置づけにおいて、許容しうる試験計画となり、「適」と判断します。なお、以下の点には特に留意ください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目は客観的な尺度となっておりますが、同時に10mmをカットオフとして評価するために評価のブレが予想されることから、現在のような第三者委員会等を通じた客観的な評価の体制を整備すること ・ 主要評価項目は探索に設定されていることから、その妥当性について本試験のデータから検討を行うこと 		
<p>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。）</p>		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	対照群 28 部位及び間葉系細胞群 55 部位：最大 83 部位	予定試験期間	総試験期間：6.5 年間	
<p>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。）</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。）</p> <p>骨髄由来間葉系幹細胞に関し、他適応ではあるものの製造販売承認を受けた再生医療等製品もあり、再生医療安全性確保法および薬事法改正も相俟って、細胞治療</p>				

を社会実装する環境が整ってきている。本申請では研究期間が6.5年と長く、そののちに治験にすすむか、あるいは技術としての保険収載を目指すことが、本当の意味で患者さんの利益になるのか十分に考慮していただき、すみやかな社会実装をめぐされたい。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答

先進医療技術名：骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法

2015年9月9日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・片桐渉

1. 対照群の位置付けについての説明の追加（同意説明文書）

本試験の目的・意義や利益・不利益についての記載は、①試験治療（間葉系細胞群）と従来の②自家骨移植および③人工骨移植とを対比させる形で書かれているのですが（②より身体的負担が少なく、③より有効）、これに対して今回対照群となる治療が、事実上③の人工骨に該当することが明確には記載されていないように思いました。本試験では、被験者が対照群に割り当てられると、既存治療となり、かつ負担が増大すること（自己負担での研究用の検査の回数が増加など）を十分に理解したうえで研究参加の意思決定を行う必要があるかと思しますので、この点をわかりやすく追記して頂きたいと思えます。

例えば、「3. この試験で用いる製剤（試験製剤）について」の箇所で、対照群の治療を説明される箇所に追記として、ここでいう「試験製剤」が、現在すでに実施されている人工骨移植と基本的に同じものであることを明記して頂く、また、「6. 予測される心身の健康に対する利益と不利益について」の「1) 予想される利益について」についても、対照群に割り当てられた場合には、現在実施されている人工骨移植と同程度の治療効果が期待される旨を明記して頂く等の対応が考えられます。

【回答】

本試験における対照群は「人工骨+多血小板血漿（PRP）+塩化カルシウム+トロンビン」です。既知のようにPRPには様々な成長因子（血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング増殖因子（TGF）、血管内皮増殖因子（VEGF）、上皮増殖因子（EGF）等）が含有され、骨再生においてもPRPを添加することによる効果が報告されています（Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85: 638-646, 1998）。PRPの活性化には、血液凝固のカスケードが開始条件であるため、トロンビンとカルシウムが必要となるため、添加しています。

本研究では間葉系細胞群、対照群ともにPRP、塩化カルシウム及びトロンビンを含みますが、PRP、塩化カルシウム及びトロンビンを用いる理由はこのPRPによる成長因子群を利用することとフィブリン網形成によるこれら成長因子の保

持を期待しており、また、人工骨の形態付与性の向上を期待したもので、骨再生にいずれも重要な役割を果たすものと考えます。

以上から、間葉系細胞群と対照群の差は間葉系細胞の有無のみであり、対照群が「③の人工骨に該当」するとは考えておりません。ただし、今回の対照群の治療内容が、人工骨のみの場合とは異なることを示すため、説明文書の「3. この試験で用いる製剤（試験製剤）について 2）この試験で用いる製剤（試験製剤）について」に、以下の記載を追加することとします。

これまでの研究では、多血小板血漿には様々な骨成長因子が含まれていることがわかっており、トロンビンおよびカルシウムは多血小板血漿の働きを助けることがわかっています。そのため、 β -TCP などの人工骨に多血小板血漿、トロンビンおよびカルシウムを加えたものを移植すると、人工骨を単独で移植した場合に比べてより早く骨が再生することがわかっています。

2. 予想される不利益の説明の整理（同意説明文書）

不利益の記載が有害事象の羅列的な説明になっており、この試験においてもっとも説明すべき試験治療（間葉系細胞群）のリスクや負担が十分に伝わりにくい構成になっていると考えます。まずは、ごく簡単に従来の自家骨移植や人工骨移植においても生じるリスクを説明して頂き、その後研究参加によって追加されるリスクや負担を中心に、対照群と間葉系細胞群についてそれぞれ説明するといった形での記載の再整理をお願いします。

なお、その際特に見直して頂きたいのが、現行の説明が、例えば、検査の負担について、一般的な自家骨移植や人工骨移植の場合に比べて、研究に参加した場合どの程度負担が増大するのか、という説明が曖昧になっているように感じられる点です。具体的に言えば、不利益の（8）の項目ではCT検査とX線検査の頻度が「通常よりも多い」とは書かれているものの、その具体的な説明はありません（過去のヒト幹委員会での議論では、通常2回のものが本試験では7回になっているとの指摘もあり、現状の記載からはそこまでの回数の増加は想像しにくいと思います）。

特に本試験においては、研究用に追加される検査についても患者に費用負担を求めるとなっており、金銭的な負担の面からもより具体的な記載が必要ではないかと思えます（本来は研究のために追加される検査については研究者側で負担することが望ましいとは思いますが）。

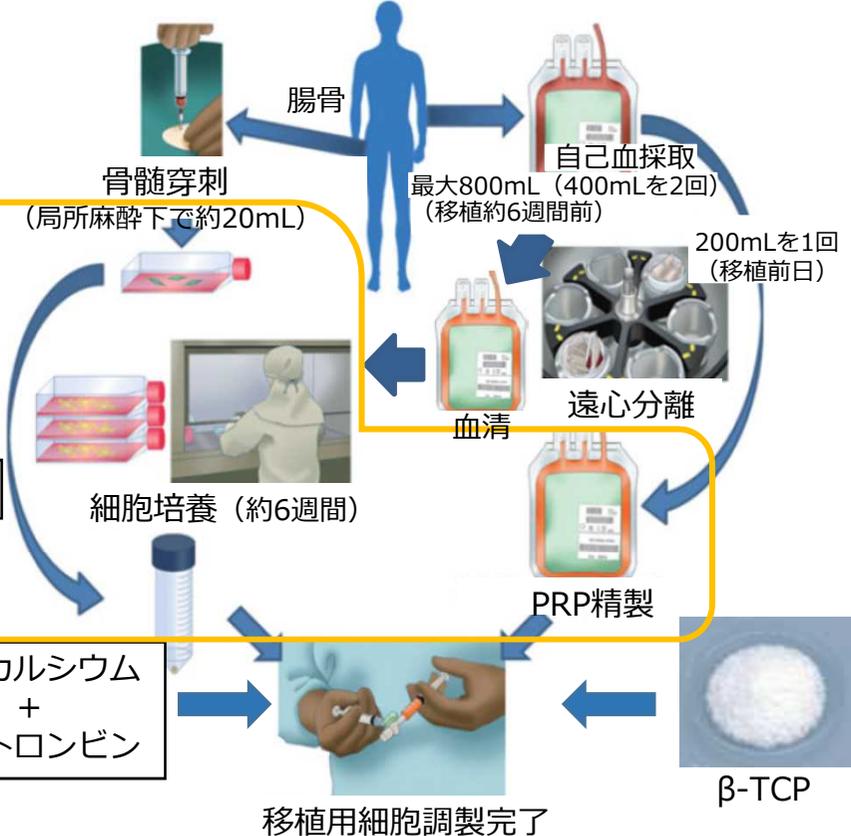
【回答】

ご指摘いただきましたように試験治療のリスク、患者負担について記載を改めました。具体的には「説明文書・同意文書」内「6. 予測される心身の健康に対する利益と不利益について 2) 予測される不利益について」の項において間葉系細胞群・対照群双方に起こり得るもの、対照群のみに起こり得るもの、間葉系細胞群のみに起こり得るもの、に分類し、記載整備しました。また、原則的に実際のスケジュールに応じた順番に編集しました。

本研究に参加することによりCT検査やX線検査の回数が通常よりも増えることについては、「6. 予測される心身の健康に対する利益と不利益について 2) 予測される不利益について (1) 本試験における検査について (間葉系細胞群・対照群双方)」の項で、を具体的に記載し、理解しやすいようにいたしました。また、費用に関しては、「11. 費用について」の項で、移植1ヵ月後からの診察及び検査（処方された薬剤料や追加された検査料は除く）の健康保険の自己負担費用として、1回あたり約9,000円を負担頂くことを被験者に理解頂くため、明記しました。

以上

医療技術の概要



大きな顎骨欠損 (腫瘍、外傷などが原因)

※従来の治療方法

- ・自家骨移植
- ・人工骨ブロック移植

→ **大きな侵襲**
移植骨の大きさ、形体に問題



顎骨欠損部に足場材 (β-TCP) とともに移植

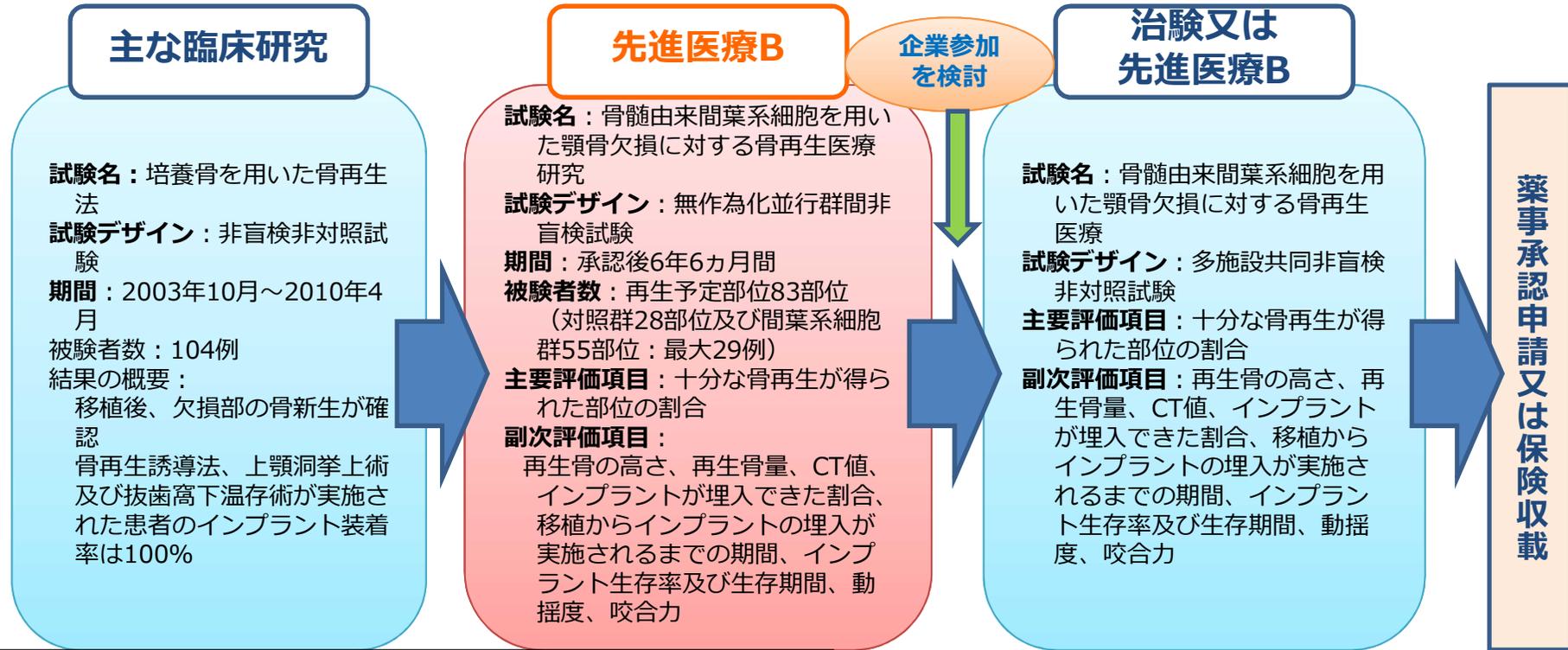
→ **咀嚼、嚥下、発音、審美など**
患者QOLに直結する低侵襲治療を可能にする再生医療製品の開発

- ・移植後7~10日を目安に退院
- ・移植24カ月まで有効性及び安全性を確認

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：骨髄由来間葉系細胞

先進医療での適応疾患：顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術等による顎骨欠損



当該先進医療における

選択基準：顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術等により残存骨の高さが10mm以下で、かつ連続した3分の1顎程度以上の顎骨欠損を有する

除外基準：歯周病による骨欠損、感染症、糖尿病又は悪性腫瘍の合併、ビスホスホネート系薬剤、ステロイド剤又は免疫抑制剤の使用、局所麻酔薬の禁忌に該当、等

予想される有害事象：感染症、アレルギー反応、血栓塞栓症、等

欧米での現状

薬事承認：米国（有・無） 欧州（有・無）
 ガイドライン記載：（有・無）
 進行中の臨床試験（有・無）
 → 概要：自己骨髄由来MSCsを移植する臨床試験（ヒト幹細胞指針に基づき松本歯科大学、奈良県立医科大学で実施）

【別添1】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・名古屋大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」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：

腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等による、広範囲な顎骨欠損若しくは歯槽骨欠損（J109「広範囲顎骨支持型装置埋入手術」に準ずる）

効能・効果：

名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科では、ヒト幹細胞指針が施行される前に研究が開始されている以下に示した総ての臨床試験において、歯科インプラント関連の骨造成（上顎洞底挙上術、骨再生誘導法）、顎裂部骨移植、骨延長術、歯周病の患者に対し、MSCsを培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞による骨造成を行ったところ、長期経過症例を含め以下のような良好な臨床成績が得られたことを報告している。インプラント埋入時の骨造成において骨髄由来間葉系細胞、PRP、ヒトトロンビン及び塩化カルシウムの混合物を用いた6例で、埋入した合計20本のインプラントは骨結合が得られており、 $7.3\pm 4.6\text{mm}$ の骨再生が得られ（Ueda M *et al.*, *Int J Periodontics Restorative Dent* 25 (2): 129-137, 2005）、上顎洞底挙上術に骨髄由来間葉系細胞、PRP、ヒトトロンビン及び塩化カルシウムの混合物を用い、2～6年という長期経過観察を行った患者12例において、16部位、41本のインプラントについて、 $8.8\pm 1.6\text{mm}$ の骨再生が得られたと報告されている（Yamada Y *et al.*, *Tissue Eng Part A* 14 (10): 1699-1707, 2008）。また、顎裂部や骨延長部に対する骨髄由来間葉系細胞、PRP、ヒトトロンビン及び塩化カルシウムの混合物の有用性が認められたことや歯周病に対してプロービングデプスの減少が得られたことが報告されている（Hibi H *et al.*, *Int J Oral Maxillofac Surg* 35 (6): 551-555, 2006; Hibi H *et al.*, *Int J Oral Maxillofac Implants* 21 (1): 141-147, 2006; Yamada Y *et al.*, *Int J Periodontics Restorative Dent* 26 (4): 363-369, 2006）。さらに、骨造成が必要な健康な被験者（歯槽堤萎縮により咀嚼機能に障害がある場合は許容）104例（骨再生誘導法：36例、上顎洞挙上術：39例、抜歯窩下温存術：12例又は歯周病に対するフラップ手術：17例）に対し、骨髄由来間葉系細胞、PRP、ヒトトロンビン及び塩化カルシウムの混合物を移植した際に、十分な骨新生が確認された成績も報告されている（Yamada Y *et al.*, *Stem Cells* 31 (3): 572-580, 2013）。

【別添3】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」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

選択基準

- 1) 20歳以上で顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術等により残存骨の高さが10mm以下で、かつ連続した3分の1顎程度以上の顎骨欠損を有する患者（顎骨腫瘍摘出術を受けた患者においては、1次治療（摘出術）後5年間の経過観察において再発・転移がない患者）で、骨造成を必要とする患者（性別は問わない）
- 2) 歯科医師又は歯科衛生士による口腔衛生指導（歯ブラシ、歯石除去）を受けており、良好なプラークコントロールが維持されている患者
- 3) 本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準

- 1) 歯周病による骨欠損が認められる患者
- 2) 一般的な外科処置が禁忌（重症心臓病、先天性血液凝固因子欠乏症、白血病、腎透析、末期の悪性腫瘍等）の患者
- 3) 感染症を有する、又は既往のある患者（B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人T細胞白血病、梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等）
- 4) 十分にコントロールされていない糖尿病患者（HbA1c 7%以上）
- 5) ビスホスホネート系薬剤を同意取得時の3ヵ月以上前から、あるいはデノスマブ製剤を同意取得時の6ヵ月以上前から投与を受けている患者で試験期間中に休薬不可能な患者
- 6) 悪性腫瘍を合併している、又は既往のある患者（ただし、1次治療（摘出術）後5年間の経過観察において再発・転移がない患者については、組入れを可能とする）
- 7) ステロイド剤又は免疫抑制剤を投与中の患者（局所投与は除く）で試験製剤注入4週間後まで休薬不可能な患者
- 8) 重篤な膠原病、骨標的ホルモン代謝異常、免疫不全症、代謝疾患、内分泌疾患、血液疾患及び肝疾患を有する患者
- 9) 敗血症及びその疑いのある患者
- 10) 伝達性海綿状脳症及びその疑い、並びにその他認知症の患者
- 11) 骨髄液採取が困難な患者
- 12) 鉄剤等の治療によっても、術前検査までに貧血の改善（ヘモグロビン（Hb）値11.0g/dL以上）が見込まれない患者
- 13) リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤（キシロカイン注射液「2%」エピレナミン（1:80,000）含有）の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し、過敏症の既往症のある患者
- 14) 十分にコントロールされていない高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進のある患者及び血管攣縮の既往のある患者

- 15) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬、イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者
- 16) 心室頻拍等の重症不整脈のある患者
- 17) 交感神経系作動薬に対し過敏な反応を示す患者
- 18) 重度の精神神経症の患者
- 19) コカイン中毒の患者
- 20) ペニシリン系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、バシトラシン、アムホテリシン B に対し、過敏症の既往のある患者
- 21) 妊娠中、妊娠している可能性がある、避妊することに協力できない、あるいは授乳中の女性患者
- 22) その他、試験責任者又は試験分担者が不適格と判断した患者

登録の手順

1) 登録

試験責任者又は試験分担者は、本臨床試験の対象として適格となる可能性があると判断した被験者から文書による同意を取得し、スクリーニングを実施した後、登録基準を満たしていた場合は、電子的臨床検査情報収集（EDC）システムの登録・適格確認欄に必要な事項を総て入力する。EDCシステムにおいて、試験責任者又は試験分担者の入力情報を基に適格性が判定される。入力内容に疑問がある場合、登録センターは直ちに試験責任者又は試験分担者に確認する。登録基準を満たさなかった場合は、その理由をカルテに記載する。

試験責任者又は試験分担者は、EDC システムで登録が完了するまで本臨床試験を開始してはならない。

【別添4】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」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

- 十分な骨再生が得られた部位の割合
試験期間中に、インプラントが可能となる程度まで十分な骨再生が得られた部位の割合(%)を以下のように算出する。

十分な骨再生が得られた部位の割合 (%)

$$= \frac{\text{残存骨の高さが 10mm 以下であった顎骨欠損部位のうち、以下の基準を満たした部位の数}}{\text{残存骨の高さが 10mm 以下であった顎骨欠損部位の数}} \times 100$$

<十分な骨再生が得られたと判断する基準 (以下のいずれも満たす場合) >

- パノラマ X 線画像や CT 画像から母骨と再生骨を合わせた骨の高さが 10mm を超えた場合
- CT 値が 400 以上となった場合

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出来た割合: インプラントが埋入された被験者
- 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: インプラントが埋入された被験者
- 6) インプラント生存率及び生存期間: インプラントが埋入された被験者
- 7) 動揺度: インプラントが埋入された被験者
- 8) 咬合力
- 9) 組織学的評価: 骨生検実施に同意が得られた被験者

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))

なお、間葉系細胞群への移植が 3 例実施され、3 例目の移植 1 ヶ月後のデータがまとまった段階で、上記「3. 安全性評価項目」のデータを確認し、効果・安全性評価委員会において安全性 (忍容性) を評価し、臨床試験の継続の可否を判断する。その結果を先進医療技術審査部会や先進医療会議に報告する。

【別添5】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」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

予定総試験期間：実施承認日より6年6ヵ月

予定登録期間：実施承認日より4年間

被験者の観察期間：試験製剤の移植より2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）

既の実績のある症例数：0例

（参考）

これまで、顎骨の骨造成が必要な被験者に対し、骨髄由来間葉系細胞、塩化カルシウム、ヒトトロンビン及びPRPの混合物（今回の申請では、β-TCPをさらに追加）の移植が行われ、有効性が確認されている（「3. 期待される適応症、効能及び効果」の項参照）。以下にその代表事例を参考に提示する。

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 年齢57歳 性別 男・ <u>♀</u>	歯槽骨萎縮症	（自） 21年11月16日 （至） 21年11月26日	治癒	平成21年11月18日上顎洞底挙上術、インプラント埋入手術を実施。術後経過問題なく、術後6ヶ月のCTにおいても良好な骨再生を認めた。
整理番号2 年齢54歳 性別 男・ <u>♀</u>	歯槽骨萎縮症	（自） 19年9月5日 （至） 19年9月21日	治癒	平成19年9月7日上顎洞底挙上術、インプラント埋入手術を実施。術後経過問題なく、術後6ヶ月のCTにおいても良好な骨再生を認めた。
整理番号3 年齢44歳 性別 男・ <u>♀</u>	歯槽骨萎縮症	（自） 21年2月16日 （至） 21年2月24日	治癒	平成21年2月18日上顎洞底挙上術、インプラント埋入手術を実施。術後経過問題なく、術後6ヶ月のCTにおいても良好な骨再生を認めた。

他 ・ 歯槽骨萎縮症 87例、歯周病 17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

特になし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間の設定根拠

名古屋大学医学部附属病院 歯科口腔外科における年間の当該症例の手術件数が約5～7例であることから、4年間で25例程度集積可能で、目標とする骨再生を予定する部位の数に到達可能と考える。また、骨髄由来間葉系細胞の調製期間（4～8週間）と各被験者の移植後からの観察期間（2

年間)も踏まえ、合計6年6ヵ月間あれば、観察期間は十分であると考え。組入れ状況に応じ、生命倫理委員会及び病院長の承認を得、並びに必要な手続きを行った上で、適宜試験期間の延長を行うこととする。

予定症例数の設定根拠

本臨床試験の主目的は、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に対する自己骨髄由来間葉系幹細胞 (MSCs) から分化誘導された骨髄由来間葉系細胞を用いた骨再生医療の有効性と安全性を検討することである。上顎洞底挙上術に骨髄由来間葉系細胞を用いて骨造成を行った患者における臨床研究において、インプラントが埋入できた割合は100%であったため、総ての部位においてインプラントが埋入出来る程度まで十分な骨再生が認められていた。そのため、やや保守的に見積り、間葉系細胞群の期待値 (十分な骨再生が得られる部位の割合) を95%とした。また、対照群についても十分な骨再生が得られる部位の割合は同様と考えられるため、対照群の期待値も95%とした。非劣性限界値の下限を-15%、有意水準 (片側) 2.5%、検出力を80%とし、対照群と間葉系細胞群を1:2で割り付けると、必要な骨再生を予定する部位の数は合計75部位 (対照群25部位及び間葉系細胞群50部位) となる。保守的に10%程度の脱落や中止を見越し、必要な骨再生を予定する部位の総数を合計83部位 (対照群28部位及び間葉系細胞群55部位) とする。

上顎洞底挙上術に骨髄由来間葉系細胞を用いて骨造成を行った患者における臨床研究の報告では、12例で41本 (最小1本、最大6本) のインプラントを埋入したことから、平均して1例当たり3.4部位の骨再生が必要であると推定し、約25例集積することで、83部位の骨再生評価が可能と考える。ただし、骨再生を予定する部位の総数に到達するまで組入れを継続するため、1例あたり最低3本の欠損が認められると想定し、登録する症例が最大29例 (対照群10例及び間葉系細胞群19例) 必要と考えられる。

【別添6】「骨髓由来間葉系細胞による顎骨再生療法」の治療計画(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

実施計画書 「7.2. 試験のアウトライン」の項参照

1. 骨髓由来間葉系細胞の調製 (対照群の場合は不要)

1) 自己血清の準備

- ① 骨髓液採取より前に採血する (1回採血量は400mL以下とし、回復期間を空けて、複数回に分け、最大800mL採血する (調製済みの血清量を勘案し、採血量を減じる))。各採血前にバイタルサイン及び問診で問題がないこと、並びに末梢血血液検査でHb値12.0g/dL以上であることを確認する。Hb値12.0g/dL未満の場合等は被験者の状況に応じ、適宜採血を延期する (鉄剤投与等の配慮を行い、次回採血に備える)。体重40kg未満の場合等、年齢や被験者の状態に応じ、採血が困難と考えられる場合は、採血をせずに、被験者の同意を得た上で、FBSを用いることを被験者に説明する。また、採血開始後、回復期間を空けてもHb値12.0g/dL以上に回復しない等、必要量の採血が困難と判断した場合には、追加の採血をせずに、被験者の同意を得た上で、FBSを用いることを被験者に説明する。
- ② 採血後、室温に静置する。
- ③ その後、遠心分離し、無菌的に上清の血清を分取する。
- ④ 保管は-30℃にて行う。

2) 骨髓液採取

手術予定日より約6週間前に骨髓液を後上腸骨稜から採取する。細胞の感染 (コンタミネーション)、増殖不良等により再度骨髓液を採取する必要が生じた場合、被験者の意思を再度確認する。この旨をあらかじめ被験者に説明しておく。

- ① 骨髓液採取部に局所麻酔 (リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤) を行う。
- ② 片側の後上腸骨稜に穿刺針を刺入し、骨髓液を10mLのシリンジを用いて、計20mL程度を目標に採取する。片側で吸引量が不十分であった場合は刺入部位の反対側の後上腸骨稜から採取する。
- ③ 採取した骨髓液を等量の専用培地の入った遠沈管に分注して、均一に混和する。

3) MSCs の培養

- ① 得られた骨髓液を専用培地にて、培養・増殖させる。細胞数が必要数に満たない場合は、再度、被験者に同意を得た上で、骨髓液の採取を行うか、本臨床試験を中止する。
- ② 分化誘導培地で培養し、骨芽細胞へと分化誘導する。
- ③ 分化の確認試験を行い、分化していることを確認して、培養骨髓由来間葉系細胞を得る。
- ④ 注入用細胞の回収基準を確認する。
- ⑤ 条件が満たされた細胞群を調製し、注入用細胞群とする。
- ⑥ 製造後2~8℃で保管し、6時間以内に使用する。

2. 多血小板血漿 (PRP) の調製

1) 採血

術前検査で Hb 値 11.0g/dL 以上であることを確認し、手術予定日の前日に 200mL 採血する。

2) 遠心分離

採血された自己血 (全血) を遠心分離し、血漿分画を抽出する。次にさらに遠心分離を行い、単一ペレットの血漿とする。PRP はおよそ 20mL 採取する。

3) 保存

22°C で振盪器にて、骨髓由来間葉系細胞と混合するまで振盪させる。

3. 混合

1) 滅菌覆布上に薬杯、シャーレ、三方活栓、各シリンジ、注射針等を用意する。

2) 10%塩化カルシウム (塩化カルシウム「ヤマゼン」) 5mL に 5000 単位ヒトトロンビン (献血トロンビン経口・外用 5000 単位「ベネシス」) 粉末を加え攪拌する。

3) 間葉系細胞群の場合は、骨髓由来間葉系細胞の上清を除去後、シリンジを用いて、骨髓由来間葉系細胞を 2. の項目で得られた PRP 2.0mL (欠損体積 3mL あたり) で懸濁する。対照群の場合は、PRP 2.0mL (欠損体積 3mL あたり) を用意する。

4) 2) で作成したヒトトロンビン及び 10%塩化カルシウム混合液 0.5mL (欠損体積 3mL あたり) を、3) とは別のシリンジに吸引する。

5) 上記 3) 及び 4) の二つのシリンジを三方活栓に接続し、混合し、ゲル化させる。

6) 上記 5) と β -TCP 0.5g (欠損体積 3mL あたり) と混和する。

4. 移植

1) 手術室で全身麻酔、あるいは移植予定部位に局所麻酔 (リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤) を行い、粘膜骨膜弁を剥離、翻転し移植部を明示する。

2) 上記 3. の項目に基づき混合された製剤 (試験製剤) をシリンジ又は移植用器具を介して、骨欠損部に移植する。

3) 移植後は粘膜骨膜弁を復位させ (場合により減張切開を併用する)、縫合し手術を終了する。

4) なお、混合前の骨髓由来間葉系細胞は一部凍結保存され、骨髓由来間葉系細胞を移植された被験者に将来問題が生じた際に、本骨髓由来間葉系細胞に起因するかどうかを明らかにするために使用される。

【別添7】「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法」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（申請書類より抜粋）

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：骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法 腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等による、広範囲な顎骨欠損若しくは歯槽骨欠損（J109「広範囲顎骨支持型装置埋入手術」に準ずる）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要（歯科口腔外科）・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> 要（日本口腔外科学会認定専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上 <input checked="" type="radio"/> 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="radio"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上 <input checked="" type="radio"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	2例以上の間葉系細胞移植の経験を有する
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要（歯科口腔外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 具体的内容：経験年数5年以上の歯科医師が2名以上
他診療科の医師数 注2)	要 <input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （臨床検査技士）	<input checked="" type="radio"/> 要（臨床検査技師）・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> 要（200床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> 要（7対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> 要（歯科医師1名）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="radio"/> 要・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="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：毎月1回開催
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要・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="radio"/> 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）	細胞調製を行うことが可能な施設を有する 2例以上の間葉系細胞移植の経験を有する
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告 <input checked="" type="radio"/> 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」の欄を記載すること。

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。