

令和5年4月24日

「骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法（告示9）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

名古屋大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

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。）
医療技術の概要： 顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術等では、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。本研究では、顎顔面外傷、顎骨腫瘍や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。 ○主要評価項目：十分な骨再生が得られた部位の割合 ○副次評価項目： 安全性評価基準： 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）） 有効性評価基準： 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、 ③CT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 ○目標症例数： 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） （登録症例数：4例） ○試験期間：2016年1月～2023年3月 臨床研究登録ID：jRCTb041190076 UMIN000020398

医療技術の試験結果：

[有効性の評価結果]

FAS 解析対象である 4 例において、主要評価項目である十分な骨再生が得られた部位の割合は、部位数・割合 [95%信頼区間、以下同様] は、間葉系細胞群 14/17 部位・82.4% [56.6%, 96.2%] 及び対照群 10/11・90.9% [58.7%, 99.8%] であった。主要解析である割合の差については、-8.6% [-35.1%, 18.0%] であった。なお、目標症例数・目標部位数に到達しておらず、統計解析についても十分な精度が担保されていないことから、非劣性検証に係る判断は困難であると考えた。

十分な骨再生が得られた部位の割合（主要評価項目）について、3 つの割付因子（骨再生予定部位数、術式、骨再生予定部位）を調整した下でのロジスティック回帰分析を計画していたが、被験者数が 4 名に留まり、術式は全症例「上顎洞底挙上術以外」で同じであったため、当該ロジスティック回帰分析は実施できなかった。また、骨再生予定部位数、骨再生予定部位を投入したモデルではデータ不足によりパラメータの推定ができなかった。このため、参考として、骨再生予定部位数、骨再生予定部位を各々投入したモデルで解析を実施した。なお、解析対象集団が PPS ではいずれも収束しなかった。

[安全性の評価結果]

安全性解析対象である本研究で組み入れられた 4 例（対照群 1 例及び間葉系細胞群 3 例）において、試験期間中に被験者に生じた死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は間葉系細胞群 1 例に 2 件認められ、認められた事象は、医療機器使用部位感染及び組織学的検査異常であり、組織学的検査異常は試験製剤との因果関係が否定できないと判断された。間葉系細胞を含む試験製剤を移植後、移植物の保護、形態付与を目的としたメッシュ、それを固定していたスクリューが露出するようになってきたため、移植してから約 11 ヶ月後にメッシュおよびスクリューを除去した。その際に新生骨でない病変が認められた。病理組織学的検査及び画像検査では、病変は良性病変との診断であり、変性した移植物である可能性が強く疑われたが、明らかな原疾患の再発の可能性も否定できなかった。移植物を除去後約 1 年経過後（移植後 2 年）で、画像検査をしたが、明らかな異常所見は認められていない。また、保存していた骨髄由来間葉系細胞を継代培養したものの（9 継代）、市販の骨髄由来間葉系細胞に比べ、増殖能に差は認められず、特異な形態変化は認められなかった。

また、有害事象は間葉系細胞群 3 例及び対照群 1 例、全例に認められ、2 例以上に認められた有害事象としては、術後創合併症が間葉系細胞群 2 例及び対照群で 1 例、処置による疼痛が間葉系細胞群で 2 例及び対照群で 1 例であった。試験製剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、間葉系細胞群に認められた組織学的検査異常の 1 例・1 件のみであった。さらに、口腔内感染に関連する有害事象は間葉系細胞群の 1 例に認められた。その他、臨床検査値に問題となる事象は認められなかった。

[総括]

本研究では、目標とする症例数を組み入れることはできなかったため、「顎顔面外傷、顎骨腫瘍や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はできなかった。

少数例の検討であるため、有効性及び安全性について十分な議論はできないものの、間葉系細胞群で明らかな骨再生の向上も認められていないため、欠損体積が大きい場合に必要となる細胞数が少ない可能性も示唆された。また、移植物による可能性のある病変も認められたため、本試験製剤の開発を改めて慎重に検討する必要があると考えた。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和5年4月20日（木）16:00～
（第147回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

名古屋大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、総評として概要は以下のとおりであった。

- 自己骨髄由来間葉系幹細胞（BM-MSC）の、濃縮血小板血漿（PRP）およびβTCPへの上乗せ効果を期待した研究である。残念ながら、自己BM-MSCによる上乗せ効果は認められなかった。
- 臨床試験の成績は貴重であり、論文等で科学的知見を共有していただきたい。

当該技術の総括報告書を了承し、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）

第147回先進医療技術審査部会 資料1－1参照
（評価技術の概要）

第147回先進医療技術審査部会 資料1－3参照