

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示9）

評価委員 主担当： 松山
副担当： 山本 技術専門委員： ー

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	名古屋大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>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。</p> <p>○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</p> <p>○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</p>

医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>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。</p> <p>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ヵ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</p>
-------------------	---

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>○結論</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
臨床研究 登録ID	UMIN000020398 jRCTb041190076

主担当： 松山構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input checked="" type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 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β TCP 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。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 良性腫瘍が発症しており、当該腫瘍が移植した自己 BM-MSC 由来であるのか、局所細胞由来の腫瘍であるのか、また PRP 投与が局所で病態生理に寄与するのかが不明である。その病因が不明であるため、安全性の項目を「C. 問題あり。」とした。二種・三種を含め、再生医療等提供計画においても長期かつ適切な経過観察が必要であることを示唆する。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 細胞の移植に関しては、歯科医師が日常で行うβ TCP 等移植と同等の手技であり、経験を積んだ歯科医師又は歯科医師の指導の下であれば実施できるとした。	

総合的なコメント欄	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。
-----------	-------------------------------------

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>実施症例数（人数）が4例と少なく、薬事承認申請の効率化に資するか否かは不明である。</p> <p>一方、同一口腔で複数歯（部位）の登録が許容されており、今後の歯科医療技術開発にとって有益な情報となる。</p>
--	---

副担当： 山本構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
-----	---

コメント欄： 目標部位数/症例数（間葉系細胞群：55部位，対照群：28部位/最大29症例）に対し，様々な理由から登録が進まず，間葉系細胞群：17部位/3症例，対照群：11部位/1症例にて試験中止となった．本試験は間葉系細胞群の対照群に対する非劣性を証明する試験として計画されていたが，登録された部位数では十分な検出力の確保ができていないため，適切な結果の解釈はできないと考え「その他（評価不能）」と考える．

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
-----	--

コメント欄： SAE（医療機器使用部位感染及び組織学的検査異常）が間葉系細胞群に1例2件の発現があり，試験製剤との因果関係は否定できないものであったが，その他に大きな問題となる有害事象は認められなかった．しかしながら，少なくとも目標部位数に達せず試験中止となったことにも鑑みると，現段階で試験製剤に関する十分な情報が得られているとは言えず，安全性に関する評価としては「その他（評価不能）」と考える．

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄： 本試験における技術（移植術）については判断できないため主担当の評価に委ねる。</p>	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

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

2023年3月30日

名古屋大学医学部附属病院・岡部 一登

1. 新生骨でない病変を認めた症例があります。この病変について、介入以前の原疾患（良性腫瘍）に由来するのか、あるいは移植物（BM-MSC、PRP）による腫瘍なのか、検討された範囲でご教授ください。

【回答】

病理組織学的所見として、粘液様の間質を背景に、異型の乏しい紡錘形細胞が疎に増生しており、原疾患（歯原性線維腫）と類似した組織像でした。しかし、今回の検体では粘液様間質が目立ち、歯原性粘液線維腫とも診断できました。また、移植物であることを考慮すると未熟な間葉系組織をみている可能性も否定できませんでした。

免疫染色を追加したところ、AE1/AE3、p63、CK19 はいずれも陰性であり、上皮成分は認められませんでした。そのため、歯原性線維腫や歯原性粘液線維腫を積極的に支持する所見ではなく、原疾患に由来する腫瘍と診断できませんでした。一方、知見に乏しいため、移植物による腫瘍とも鑑別できませんでした。

なお、過去の検体・今回の検体いずれにも悪性所見は認められていません。

2. BM-MSC 群と対照群があります。PRP および β -TCP については、対照群でも投与されていますでしょうか。

【回答】

提出しました別紙7様式第1号「先進医療にかかる定期・総括報告書」の「2 概要」の「技術の内容」の項にもあるように、それぞれの群の試験製剤としては、以下の組み合わせとしております。

- ・対照群：PRP+ヒトロンビン+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+ヒトロンビン+塩化カルシウム+ β -TCP

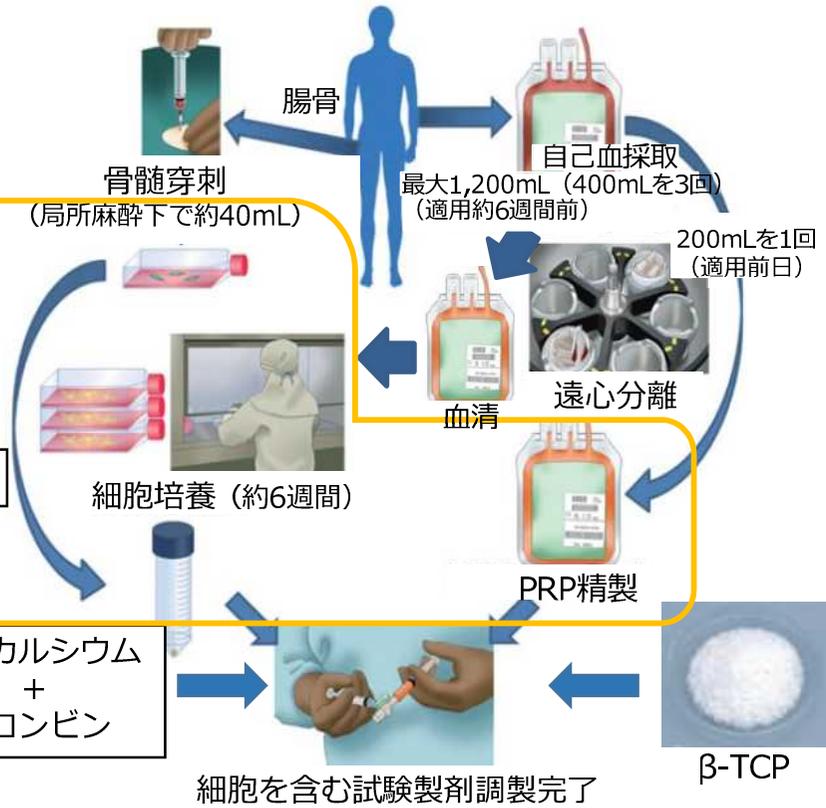
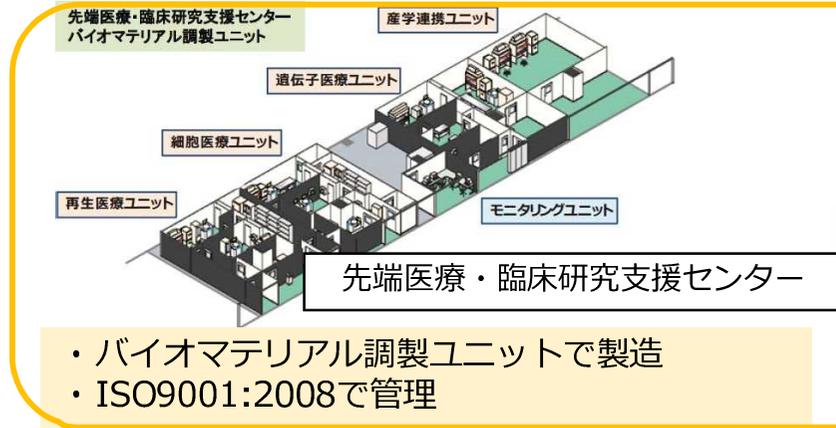
3. 併用禁止薬ステロイドが投与された症例があります。その理由をご教授ください。

【回答】

併用禁止薬を失念していました。下顎の術後腫脹が強いと呼吸困難に陥る場合があるため、移植手術の術後の腫脹予防のために使用されておりました。

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
- ・人工骨ブロック適用

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) とともに適用

→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

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