

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

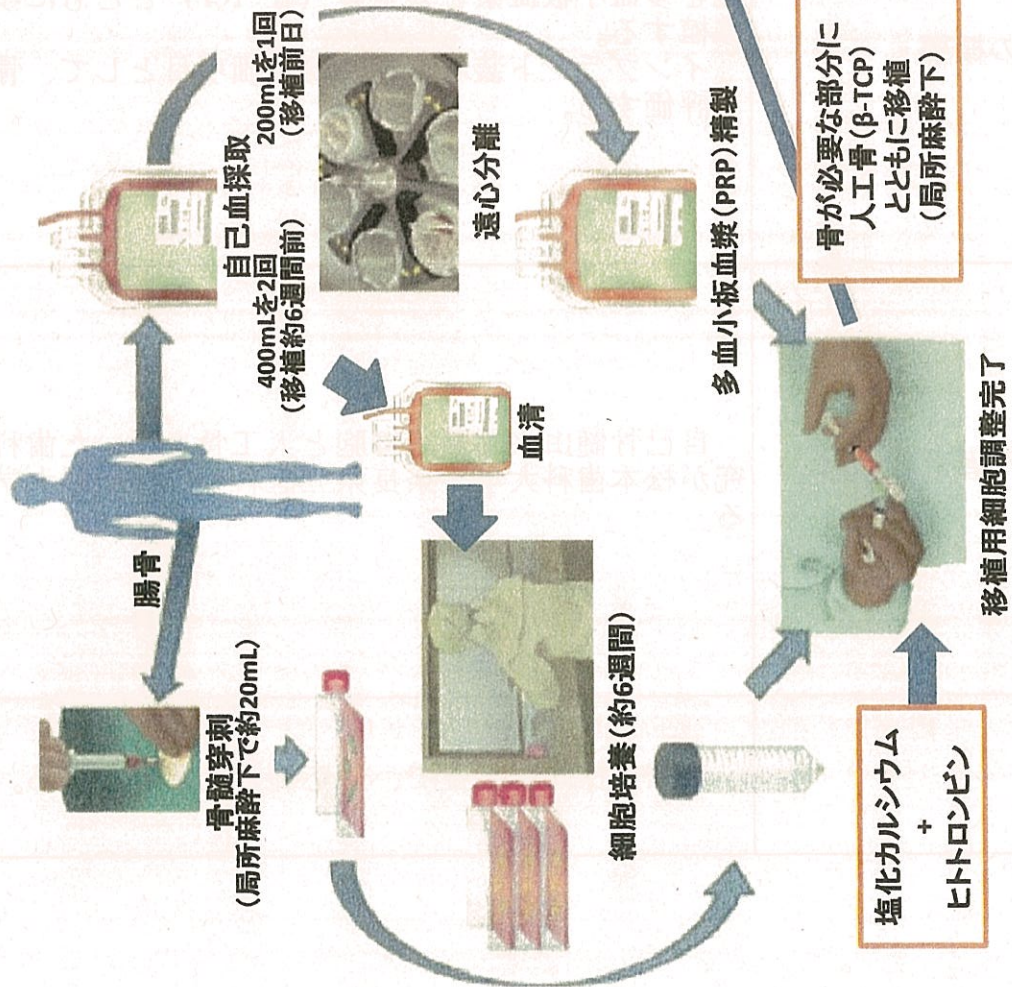
研究課題名	骨髄由来間葉系細胞を用いた顎骨欠損に対する骨再生医療研究
新規申請年月日	平成 26 年 6 月 24 日
実施施設及び 研究責任者	名古屋大学医学部附属病院 片桐 渉
対象疾患	顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮
ヒト幹細胞の種類	骨髄由来間葉系細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 5 年 6 ヶ月間 平成 年 月 日 まで 50 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	骨髄液を約20mL採取し、約6週間培養して得られた間葉系細胞を多血小板血漿と人工骨 (β -TCP) とともに顎骨欠損部位に移植する。 インプラント装着率を主要評価項目として、骨再生の有効性を評価する。
その他 (外国での状況等)	自己骨髄由来間葉系細胞と人工骨を用いた歯科領域の臨床研究が松本歯科大学、奈良県立医科大学、新潟大学で行われている。
新規性	自家骨採取が不要で、適応範囲も広いところ。

顎骨欠損・歯槽骨萎縮
(腫瘍、外傷、抜歯などが原因)

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、形態に問題



- ・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

小さな負担(侵襲)で骨の回復が期待
インプラントによる機能回復が期待

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 26 年 6 月 24 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
	名称	名古屋大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 石黒 直樹

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
骨髄由来間葉系細胞を用いた顎骨欠損に対する骨再生医療研究	名古屋大学大学院 医学系研究科 頭頸部・感覚器外科学 助教 片桐 渉

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		骨髄由来間葉系細胞を用いた顎骨欠損に対する骨再生医療研究		
研究機関				
	名称	名古屋大学医学部附属病院		
	所在地	〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65		
	電話番号	052-744-2111		
	FAX 番号	052-744-2785		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	石黒 直樹 印		
研究責任者				
	所属	名古屋大学大学院 医学系研究科 頭頸部・感覚器外科学		
	役職	助教		
	氏名	片桐 渉 印		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 052-744-2348 /Fax : 052-744-2352	
		E-mail	w-kat@med.nagoya-u.ac.jp	
	最終学歴	名古屋大学大学院医学系研究科		
	専攻科目	顎顔面外科学		
その他の研究者		別紙 2 参照		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称			
	所在地	〒		
	電話番号			
	FAX 番号			
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）				
	役職			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等により顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有するこれらの患者は、本邦で約7,800名であり、いずれも咀嚼・嚥下・審美障害等により、QOL が著しく低下している可能性が高い。また、顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等により顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者に対し、従来行われてきた腸骨移植等の「自家骨移植」は採骨部の手術も必要であ		

		るため患者に与える身体的・精神的負担が大きい。 一方、名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科では歯槽骨萎縮に対し、骨髄由来間葉系幹細胞（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、長期経過を含め良好な臨床成績を残してきた。骨髄由来 MSCs は骨髄穿刺により得ることから、自家骨移植術と比較すると患者の侵襲性が低いと考えられる。 本臨床試験はこれらの患者の臨床経過を踏まえ、顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等により顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者を対象とし、骨髄由来 MSCs を培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞の有効性及び安全性を検討することで、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る。
臨床研究の対象疾患		
	名称	顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮
	選定理由	顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を呈し、残存骨が少ない場合は、いずれの疾患が原因であったとしても、咀嚼・嚥下・審美障害等により、QOL が著しく低下している可能性が高い。 これらの患者にはインプラントの治療を行うが、土台となる顎骨や歯槽骨が十分量存在しないため、インプラント治療の前に骨造成が行われる。骨造成のためには、従来、腸骨移植等の「自家骨移植」が行われているが、自家骨移植は採骨部の手術も必要であるため患者に与える身体的・精神的負担が大きく、また、経時的な骨の吸収が生じることが問題である。また、人工骨の移植も行われるが、人工物であるため、骨への置換に時間を要し、また、易感染性が問題である。 一方、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開始している臨床研究で、様々な原因で顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を呈した患者に対し、骨髄由来間葉系細胞を用いた骨再生治療を行っており、良好な結果が得られている。そこで今回の臨床試験では、顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等の原因によらず、残存骨の高さが 10mm 以下の顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者をまとめて、骨髄由来間葉系細胞を用いた骨再生治療の有効性を評価することとしている。なお、顎骨欠損又は歯槽骨萎縮の原因（顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、抜歯等）別で有効性に差異が認められないか確認する解析計画としている。

被験者等の選定基準	[選択基準] 20 歳以上で顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、拔牙等により残存骨の高さが 10mm 以下の顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有し、歯科インプラントの装着に際し十分な骨量が存在しない患者で、骨造成を必要とする患者 - 歯科医師又は歯科衛生士による口腔衛生指導を受けており、良好なプラークコントロールが維持されている患者 - 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] - 歯周病による骨欠損又は歯槽骨萎縮が認められる患者 - 一般的な外科処置が禁忌（重度心不全等）の患者 - 感染症を有する患者（B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人 T 細胞白血病等） - 十分にコントロールされていない糖尿病患者 - ビスホスホネート系薬剤を同意取得時の 3 ヶ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 - 悪性腫瘍を合併している、又は既往のある患者 - 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）で本試験薬剤注入 4 週間まで休薬不可能な患者 - 重篤な膠原病、骨標的ホルモン代謝異常、免疫不全症等の患者 - 敗血症、痴呆症、並びにそれらの疑いのある患者 - 骨髓液採取が困難な患者 - 多血小板血漿を得るための採血量の確保が困難な患者 - 局所麻酔薬の禁忌に該当する患者 - 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 - 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 - 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 選択基準、除外基準は、別紙 5「実施計画書」の「4. 対象患者及び適格性の基準」の項参照。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髓由来間葉系細胞
由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	[採取] 名古屋大学医学部附属病院 手術室において、骨髓液を局所麻酔

	下で後上腸骨稜から、計 20mL 程度採取する。 〔培養〕 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター バイオマテリアル調製ユニットにおいて、専用培地にて、約 6 週間かけて培養・増殖・分化させ、骨髄由来間葉系細胞を得る。 〔調製・移植〕 名古屋大学医学部附属病院 手術室において、多血小板血漿、塩化カルシウム、ヒトロンビン及び人工骨補填剤 (β-TCP ; β-リン酸三カルシウム) と骨髄由来間葉系細胞を混合し、骨欠損部又は骨萎縮部に局所麻酔下で移植する。 別紙 5「実施計画書」の「7.2. 試験のアウトライン」の項参照。
調製 (加工) 工程	有 ☒ 無 ☐
非自己由来材料使用	有 ☒ 無 ☐ 動物種 (ウシ (FBS))
複数機関での実施	有 ☐ 無 ☒
他の医療機関への授与・販売	有 ☐ 無 ☒
安全性についての評価	〔我々が実施した非臨床試験の安全性〕 本臨床試験で用いる骨髄由来間葉系細胞の培養過程における性状変化の有無の検討として、核型分析を行ったところ、染色体数を調べた結果、培養初期細胞及び培養後期細胞はともに正常ヒト細胞と一致し、染色体数頻度の構成に大きな変化は認められなかった。また、イヌの骨欠損モデルにおいて、骨髄間葉系細胞を投与した際に、組織学的に造腫瘍性は認められなかった。 〔骨髄採取の方法〕 本臨床試験において、骨髄液は、局所麻酔下で後上腸骨稜から、計 20mL 程度、通常、臨床で行われる方法で採取する。 〔培養工程における注意点〕 培養工程においては、分化誘導前及び分化誘導後に無菌試験、エンドトキシン試験及びマイコプラズマ試験を行う。当該試験において細胞製剤出荷前に陽性反応が得られた場合は、出荷を取りやめる。細胞出荷後に陽性反応が得られた場合は、抗生物質等を用い、感染症発生の予防を行う等、必要な処置を講じる。 〔本臨床試験における安全性評価〕 本臨床試験においては、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 画像による評価により、試

	験期間を通じ、安全性の評価を行う（別紙5「実施計画書」の「8.3. 安全性評価項目」、「9. 観察及び検査項目」、「11. 有害事象発生時の取扱い」の項参照）。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	〔顎骨欠損又は歯槽骨萎縮における治療〕 顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を呈し、残存骨が少ない場合は、いずれの疾患が原因であったとしても、咀嚼・嚥下・審美障害等により、QOL が著しく低下している可能性が高い。 これらの患者にはインプラントの治療を行うが、土台となる顎骨や歯槽骨が十分量存在しないため、インプラント治療の前に骨造成が行われる。骨造成のためには、従来、腸骨移植等の「自家骨移植」が行われているが、自家骨移植は採骨部の手術も必要であるため患者に与える身体的・精神的負担が大きく、また、経時的な骨の吸収が生じることが問題である。また、人工骨の移植も行われるが、人工物であるため、骨への置換に時間を要し、また、易感染性が問題である。 〔我々の研究成果について〕 これまで、名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科では、イヌの下顎骨に骨欠損を作成したモデルにおいて、MSCs を培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞移植により、自家骨移植と同等又はそれ以上の組織学的な再生骨の専有面積の増加や再生骨部の硬さの増加が認められたことを報告している（Yamada Y <i>et al.</i>, Tissue Eng. 10 (5-6): 955-964, 2004 ; Ito K <i>et al.</i>, J Biomed Mater Res A. 73 (1): 63-72, 2005 ; Yamada Y <i>et al.</i>, Stem Cells. 31 (3): 572-580, 2013）。 また、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 <i>et al.</i>, 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移植の有用性が認められたことや歯周病に対してブローピ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) の成績も報告されている (Yamada Y *et al.*, Stem Cells. 31 (3): 572-580, 2013)。いずれの報告においても重篤な有害事象は報告されておらず、術後には一般の手術後と同様の腫脹と炎症反応が認められるのみであり、局所及び遠隔臓器においても腫瘍形成等、異常な所見は認められなかった。

なお、人工骨補填材 (β -TCP) と自己骨髄由来 MSCs 又は顎骨由来骨膜シートの混和物を移植する臨床試験が松本歯科大学、奈良県立医科大学、新潟大学等、国内でも行われている。

[研究体制について]

名古屋大学は、2012 年に文部科学省の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」と厚生労働省の「臨床研究中核病院事業」にそれぞれ採用され、名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センターがその中核となり、先端・先進医療開発体制の整備、並びに強化を図っている。本臨床試験では、研究責任者と先端医療・臨床研究支援センターと共同し、臨床試験の質を確保することとしている。

[上記治験を踏まえ、本臨床試験を実施することが可能と判断した理由]

通常実施される自家骨移植や人工骨の移植も行われるが、それぞれに問題があること、これまでに実施した臨床試験成績を踏まえると、様々な疾患が原因で顎骨欠損又は歯槽骨萎縮をきたしていても、臨床的に有効と考えられる骨造成が期待できると考え、顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等、様々な疾患により顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者を対象とし、骨髄由来 MSCs を培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞の有効性及び安全性を検討することが可能と判断した。

	非臨床試験や臨床試験成績については、別紙5「実施計画書」の「3. 試験薬の概要」の項を、同様のヒト幹細胞臨床研究の内容については、別紙3「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」の項を、研究機関の施設の状況については、別紙11「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」の項参照。
臨床研究の実施計画	顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者に対する自己骨髄由来 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単施設（名古屋大学医学部附属病院のみ）で実施する非盲検非対照試験である。具体的な実施計画は、別紙5「実施計画書」を参照。 [対照群] [目標症例数] に示したように、過去に名古屋大学で実施した骨髄由来間葉系細胞を用いた臨床試験成績（インプラント装着率が100%）も踏まえ、臨床的に許容され则认为られる本治療方法の期待有効率及び閾値有効率を仮定し、症例数を設計した上で、本治療方法の有効性を統計学的に十分な精度で評価するため、本試験に比較対照群を設定していない。 [研究期間] 総試験期間：実施承認日より5年6ヵ月間（登録期間、観察期間に加え、症例報告書の回収期間等を勘案） 登録期間：実施承認日より3年間 被験者の観察期間：骨髄由来間葉系細胞の移植より2年間 [目標症例数] 装着予定のインプラント 50 本（最大 50 例） （過去に名古屋大学で実施した骨髄由来間葉系細胞を用いた臨床試験成績（インプラント装着率が 100%）（Yamada Y <i>et al.</i>, Tissue Eng Part A 14 (10): 1699-1707, 2008）から閾値装着率、期待装着率を決定し、必要なインプラント装着予定本数を決定） [評価項目] 1. 主要評価項目 ・ インプラント装着率 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) 移植からインプラントの装着が実施されるまでの期間 5) インプラント生存率及び生存期間

		6) 動揺度 7) 咬合力 8) 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))
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	被験者から臨床試験への参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意文書は、試験責任者が作成し、生命倫理審査委員会及び病院長の承認を受けたものを使用する。また、試験責任者は被験者の同意に影響を及ぼすような新たな情報を入手した場合等、説明文書及び同意書を改訂する必要があると判断した場合は、説明文書及び同意書を速やかに改訂し、生命倫理審査委員会及び病院長の承認を得る。 生命倫理審査委員会及び病院長による承認の得られた説明文書・同意文書を患者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行った上で、被験者の自由意思による同意を文書で得る。同意文書は2部コピーし、1部は被験者本人に手渡し、1部は施設が保管する。原本は施設が保管する。 被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に生命倫理審査委員会及び病院長の承認を得て説明文書、同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。
	説明事項	説明文書には、以下の内容を記入する。詳細は、別紙10「説明文書・同意文書」を参照。 1) 臨床試験について 2) あなたの病気について 3) 「試験製剤」について 4) この試験の目的について 5) 試験の方法について 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 7) 他の治療法について 8) 試験の中止について

		9) この臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について 10) 副作用などの健康被害が生じた場合の補償について 11) 費用について 12) プライバシーの保護について 13) 検査結果を伝えることについて 14) 臨床試験への参加の自由と同意撤回の自由について 15) あなたに守っていただきたいことについて 16) 知的財産権と利益相反について 17) 実施計画の内容などをさらに知りたいとき <この試験に関する窓口>
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合		
	研究が必要不可欠である理由	該当しない
	代諾者の選定理由	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	試験責任者又は試験分担者は、被験者に有害事象が認められたときは、直ちに適切な処置を行う。また、細胞調製用の自己血清のための採血を行う場合は採血開始以降、あるいは細胞調製用の自己血清のための採血を行わない場合は骨髓液採取開始以降において認められた有害事象の症状又は疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤な事象と判断した場合はその理由、処置の有無及びその内容、転帰及びその判定日、本臨床製剤との関連性及びその理由をCRFの有害事象欄に記載する。 原則として被験者の死亡、転院等により調査不能となった場合を除いて、正常化又は有害事象として促えないレベルに回復するまで追跡調査を行う。 臨床試験期間中に発生した有害事象に関しては直ちに患者に報告、説明を行うこととする。 臨床試験期間中に、本臨床試験との因果関係の有無にかかわらず重篤な有害事象が発現した場合、試験責任者又は試験分担者は、被験者に対して直ちに適切な処置・対処を行い、また、試験責任者は、速やかに病院長に報告し、必要に応じて厚生労働大臣にも報告する。 なお、試験責任者は、毎年一回、臨床試験の進捗状況並びに有害事象等の発生状況を病院長に報告する。 別紙5「実施計画書」の「11. 有害事象発生時の取扱い」の項参照。	
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後も外来診察により定期的に合併症や有効性に関する検査を行う。	

臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有・無
	補償が有る場合、その内容	① 医療の提供及び医療費の補填 当該健康被害に対し最善の治療を行う。その際の医療費は名古屋大学医学部附属病院が負担するものとする。ただし、治療に健康保険等を使用する場合は、保険給付分を除く自己負担分の医療費を試験実施医療機関が負担するものとする。差額ベッド代や休業補償金等については負担しない。 ② 臨床研究保険による障害補償金・遺族補償金の支払い 障害補償金・遺族補償金の支払いの対象となる事象が発生した場合、臨床研究保険によりこれを支払う。この際、速やかに加入している保険会社に連絡し、必要な対応をとる。なお、本保険では医療費・医療手当は補償されない。 ※ 臨床研究保険の見積りは打診済であり、補償を受けられるとする回答が得られている 別紙5「実施計画書」の「17.3. 健康被害に対する措置」の項参照。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	連結可能匿名化
	その他	被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は登録番号で行う。試験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。本臨床試験に関与する総ての者は、個人情報漏洩のリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の手段を講じる。 本臨床試験の結果は、将来新たな治療法として認可されるために使用されることがあるが、その際は患者の名前や身元を特定できる情報を含めないようにする。 詳細は、別紙5「実施計画書」の「16.6. 個人情報の保護」の項参照。
その他必要な事項 (細則を確認してください)		① 当該研究に係る研究資金の調達方法
		本臨床試験にかかる費用は、研究開発施設共用等促進費補助金(橋渡し研究加速ネットワークプログラム)による支援を受けている。 ② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項

	骨代替材料 (β-TCP) と自己骨髄由来 MSCs 又は顎骨由来骨膜シートの混和物を移植する臨床試験が松本歯科大学、奈良県立医科大学、新潟大学等、国内でも行われている (別紙 3 参照)。しかし、名古屋大学と同様に骨髄由来 MSCs を用いている松本歯科大学は適応が歯科インプラントにおける上顎洞底挙上術や歯槽堤形成術に限られており、奈良県立医科大学は適応が顎骨嚢胞摘出後に限られているが、名古屋大学における様々な原因疾患、並びに様々な術式に対するこれまでの経験から、本臨床試験では、顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者を対象とすることとしており、術式も上顎洞底挙上術、骨再生誘導法、抜歯窩温存術等のいずれも選択可能であることから、より汎用性が高いと考えられる。また、新潟大学は足場剤として自家骨も混合することとしており、自家骨移植と同等の侵襲性があるため、名古屋大学の方法よりも侵襲性が高い治療であると考えられる。 以上、名古屋大学の方法は、自家骨採取が不要で侵襲性が低く、また、同様の骨髄由来 MSC から誘導した細胞治療よりも適応範囲も広く、汎用性が高いと考えられる。本臨床試験においては、様々な原因疾患や術式の違いをまとめて評価し、各疾患で見られる骨欠損に対する移植の「有効性」を本臨床試験で確認していくことで、適応拡大につながるデータが得られると考えられる。
--	---

備考 1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

備考 2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類 (添付した書類にチェックを入れること)

1) プロトコル関係書類

- ☒ ① 研究の流れを示した図やイラストなど (ポンチ絵) (別紙 1)
- ☒ ② 研究者一覧 (別紙 2)
- ☒ ③ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況 (別紙 3)
- ☒ ④ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨 (別紙 4)
- ☒ ⑤ 研究計画書 (別紙 5)

2) 細胞品質関連書類

- ☒ ① ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する成績 (別紙 6)
- ☒ ② 試験薬概要書 (別紙 7)・骨髄由来間葉系細胞製品標準書 (別紙 8)・原材料 (試薬等) の品質保証書類 (別紙 9)

3) 被験者説明文書・同意書

- ☒ ① インフォームドコンセントにおける説明および同意文書様式 (別紙 10)

4) 研究施設基準

- ☒ ① 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙 11)

- ☒ ② バイオマテリアル調整室平面図（別紙 11 図 1）
- ☒ ③ バイオマテリアル調整室関連文書（バリデーション規定（別紙 12-1）、「バイオマテリアル」調整室管理規定（別紙 12-2）、検査管理規定（別紙 12-3）、衛生管理規定（別紙 12-4）、職務分掌規定（別紙 12-5）、教育訓練規定（別紙 12-6）、バイオマテリアル調整室設計図（別紙 12-7））
- 5) 生命倫理審査委員会関連書類
 - ☒ ① 委員名簿（別紙 13-1）
 - ☒ ② 生命倫理に関する見識を有する者の経歴及び業績（別紙 13-2）
 - ☒ ③ 名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院における生命倫理審査に関する内規（別紙 13-3）
 - ☒ ④ 議事録（別紙 13-4）
 - ☒ ⑤ 結果通知書（別紙 13-5）
- 6) 参考資料（参考資料 1～参考資料 3）

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

研究背景・目的

顎顔面の外傷、顎骨腫瘍の摘出術又は抜歯等で歯やその周囲の骨が吸収してしまった場合や骨がなくなってしまった場合、腸骨等から骨を移植する自家骨移植という方法が一般的である。しかし、骨移植は骨採取部の手術が必要で患者さんの身体的負担は大きく、さらに採取に伴う神経損傷などの危険性もある。また、人工骨の移植も行われるが、骨化に時間を要し、感染が起こりやすく治療が難しいという問題点がある。そのため、我々は患者の生活の質を改善し、満足のいく生活を送るための安全かつ効き目の高い治療法の開発が必要と考えている。

近年、体内には将来骨や他の組織になる元の細胞である幹細胞が潜んでいることが明らかになってきた。幹細胞は骨髄に多く含まれており、容易に得ることが可能である。この幹細胞を分離して体外で一定期間培養、骨芽細胞へ分化誘導し体内へ移植するという、自己細胞を使用した低侵襲の骨再生医療を行うことが可能となってきた。我々は既にこの方法を歯科インプラント植立予定部位の骨欠損部に移植する臨床試験を行っており、良好な経過が得られている。

本臨床試験ではこの方法の適応対象疾患を増やしより多くの患者さんに提供できるよう検討し、効き目と安全性を調べることを目的としている。

研究方法

顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者を対象とする。規定された以下の選択基準に適合し、除外基準に適合しない患者に研究の内容を説明し、文書による同意を得る。

試験に参加していただける方の主な基準（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、抜歯などにより残存骨の高さが10mm以下の顎骨欠損または歯槽骨萎縮を有し、インプラントの装着に際し十分な骨量が存在しない方で、骨造成を必要とする方
- (2) 歯科医師または歯科衛生士による口腔衛生指導を受けており、良好なブラークコントロール（歯ブラシなどの清掃用具により、歯垢の量を減らすこと）が維持されている方
- (3) ご本人の文書同意が得られる方

試験に参加していただけない方の主な基準（除外基準）

- (1) 歯周病が原因で骨欠損または歯槽骨の萎縮が認められる方
- (2) 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、クラミジア、淋病または結核を有する方
- (3) コントロールが不良な糖尿病、高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進症を有する方
- (4) 同意をいただく3ヵ月以上前からビスホスホネート系薬剤の投与を受けている方で、あるいは6ヵ月以上前からデノスマブの投与を受けている方で、試験期間中に休薬できない方
- (5) 悪性腫瘍の合併または既往のある方（ただし、治療後5年間再発や転移がない方は除く）
- (6) ステロイド剤または免疫抑制剤の投与を受けている方
- (7) 重い膠原病、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、肝疾患、精神神経症などを有する方
- (8) 骨髄液の採取が困難な方
- (9) 局所麻酔薬の成分（リドカイン、アドレナリン等）に対して過敏症の既往のある方
- (10) 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に対して過敏症の既往のある方
- (11) 妊娠中、妊娠している可能性のある方、試験期間中避妊することに協力をいただけない方、または授乳中の方
- (12) その他、試験責任者または試験分担者が不適格と判断した方

同意が得られた患者から、局所麻酔下で腸骨より骨髓を約 20mL 採取し、幹細胞を得る。細胞培養のために自己血を複数回にわけて合計 800mL 採血する（貧血などにより必要量の採血が困難な場合は、患者の同意を得た上で、自己血のかわりにウシ胎児血清を用いる）。

骨髓から得られた幹細胞を培養し、増殖させた後、一定期間骨分化誘導培地にて培養を行う（培養期間は約 6 週間）。

細胞移植前に自己血を 200mL 採血し、生理活性物質として濃縮した血小板（PRP：多血小板血漿）を調製する。この PRP、ヒトトロニン、カルシウム及び人工骨（ β -TCP： β -リン酸三カルシウム）と調製した細胞を混和して病変に移植する。

移植後、骨形成能をレントゲンや CT で評価する。十分な骨形成が得られたと判断できた場合に、インプラントを埋植する。インプラント生着、動揺度や咬合力、可能な場合には組織学的評価も行う。移植後 24 ヶ月間評価が行われる。

試験の流れを下图に示す。

