

ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

【意見書・概要・申請書・計画書】

- 広島大学病院
自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復
P. 1
- 順天堂大学
難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第Ⅰ相試験臨床研究
P. 41
- 愛知医科大学
自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発
P. 91
- 名古屋大学医学部附属病院
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
P. 123

平成 26 年 10 月 24 日

広島大学病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

広島大学病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、
本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおり取りまとめたので報告い
たします。

記

1. 自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復

申請者：広島大学病院

病院長 茶山 一彰

申請日：平成 26 年 2 月 24 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復				
新規申請年月日	平成 26 年 2 月 24 日				
実施施設及び 研究責任者	広島大学病院 越智 光夫				
対象疾患	外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷				
ヒト幹細胞の種類	自己骨髓間葉系細胞				
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 3 年間 平成 年 月 日 まで 5 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)				
治療研究の概要	膝関節軟骨欠損に対して、従来の骨髓刺激法に加えて、磁性化した自己骨髓間葉系細胞を関節鏡下に注入し、磁場発生装置によって、注入した細胞を軟骨欠損部へ集積させる磁気ターゲッティングを併用した治療法の安全性を確認する。				
その他（外国での状況等）	米国Genzyme Biosurgery社は、平成9年、自家軟骨細胞培養・移植法を開発し、FDAの認可を受け商品化した（Carticel [®] ）が、従来の治療法を超える有用性は示せていない。国内では自家培養軟骨ジャック [®] が平成25年4月に保険適用となった。自己骨髓間葉系細胞を用いた関節軟骨の臨床研究は、広島大、近畿大、兵庫医大、大阪市大、大阪大、奈良県立医大で実施されている。 自己滑膜間葉系幹細胞を用いた関節軟骨の臨床研究は、東海大、大阪大、東京医科歯科大で実施されている。				
新規性	関節内に注入した自己骨髓間葉系細胞を磁気ターゲッティングという手法で軟骨欠損部へ集積させるところ。				

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

2回（平成26年3月、平成26年9月）

1) 第1回審議

開催日：平成26年3月24日

第32回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

説明文書について

- 臨床研究の効果と危険性についてより具体的に記載してください。
- 説明文書が改訂された。

細胞培養加工施設について

- 人と物の動線を記載した図面、各部屋の室圧を記載した図面を提出してください。
- 必要な書類が提出された。

安全性試験について

- 磁性化間葉系細胞に磁場をあてた後の、染色体検査と造腫瘍性検査を行ってください。

2) 第2回審議

開催日：平成26年9月30日

第36回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

安全性試験について

- 前回、指摘された染色体検査と造腫瘍性検査の結果が提出された。

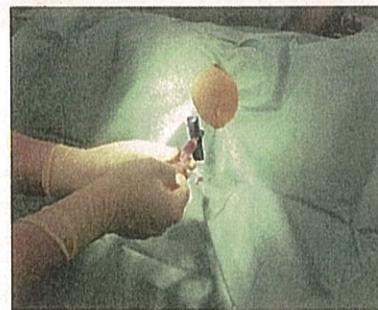
上記の審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

広島大学病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

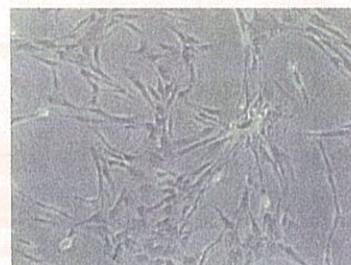
次回以降の科学技術部会に報告する。

整形外科外来処置室（診療棟2階）

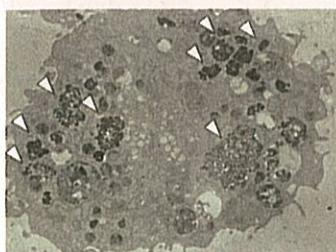
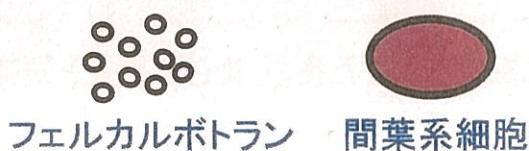


局所麻酔下に腸骨から
骨髓液30mlを採取

広島大学病院未来医療センター内CPC（診療棟2階）



CPCで骨髄細胞を培養
約3週間で 1×10^7 個以上の間葉系細胞を樹立



培養の最終段階で
フェルカルボトラン
を添加し、約12時間で
間葉系細胞を磁性化

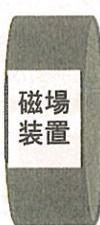
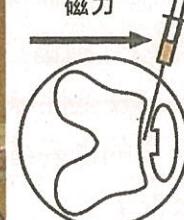
手術室（診療棟4階）



+



磁力



磁場
装置

関節軟骨欠損患者に
関節鏡視下に骨髓刺激法を行った直後に
磁気ターゲッティングによる細胞移植を行う

骨髓刺激法

磁気ターゲッティング

様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成26年2月24日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3
	名称	広島大学病院 082-257-1551 (電話番号) 082-257-5909 (FAX番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	広島大学病院長 茶山一彰

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
自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 整形外科学・教授・越智光夫

様式第1号の別添

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる 関節軟骨欠損修復		
研究機関				
	名称	広島大学病院		
	所在地	〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3		
	電話番号	082-257-1551		
	FAX番号	082-257-5909		
研究機関の長				
	役職	病院長	印	
	氏名	茶山一彰	印	
研究責任者				
	所属	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 整形外科学		
	役職	教授		
	氏名	越智光夫		
	連絡先	Tel/Fax	Tel: 082-257-5233 /Fax: 082-257-5234	
		E-mail	ochim@hiroshima-u.ac.jp	
	最終学歴	広島大学医学部医学科		
専攻科目	整形外科学			
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		本研究の目的： 本臨床研究の目的は、関節軟骨欠損に対して、従来の骨髓刺激法に加えて、磁性化した自己骨髓間葉系細胞を関節鏡下に注入し、さらに磁場発生装置によって注入した間葉系幹細胞を関節軟骨欠損部へ集積させる磁気ターゲッティングを併用した治療法の安全性を確認することである。 本研究の意義：		

	<p>我が国における膝関節軟骨損傷の有病率に関する報告はないが、米国において、膝関節軟骨損傷に対する培養軟骨移植(Carticel®)が年間約1000例に施行されていることから、人口比や国民皆保険制度を考慮すると、我が国では年間500例以上の患者が治療を受けることが見込まれる。本臨床研究の意義は、膝関節軟骨損傷患者を対象とした骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングの安全性を明らかにし、新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。本臨床研究で骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングの安全性が確認されれば、今後、さらに有効性を評価する臨床試験を計画する。</p> <p>この治療は最終的には膝関節軟骨欠損症病患者の生活の質(QOL)の向上に大きく寄与することが期待される。</p>
--	---

臨床研究の対象疾患

名称	外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷
	一般的に膝関節軟骨損傷として、外傷性軟骨損傷、離断性骨軟骨炎、及び変形性関節症による損傷があげられるが、本臨床研究では外傷性損傷と離断性骨軟骨炎を対象とする。離断性骨軟骨炎は、詳細不明であるが小外傷の繰り返しが原因と考えられ、基本的に外傷性軟骨損傷の病態と大きく異なるためである。変形性関節症では関節内の環境が変化している可能性があるために本臨床研究の対象からは除外する。

被験者等の選定基準	<p>選択基準</p> <p>以下に挙げた全ての項目を満たす患者を選択する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 対象疾患に対して骨髓刺激法の施行が予定されている患者 2) MRIで関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者 (International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage injury classification (別添資料①) グレード3以上に相当) 3) MRIで損傷面積が2cm²以上と診断された患者 4) 同意取得時年齢が16歳以上、70歳以下の患者 5) 本人の文書による同意が得られている患者 <p>本人が未成年の場合、本人に加え、法定代理人(代諾者)の文書による同意が得られている患者</p> <p>除外基準</p> <p>以下のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本臨床研究への登録より2ヶ月以内に前十字靱帯、後十字靱帯いずれか、もしくは両方の靱帯再建術を施行された患者 2) 活動性の癌を有する患者

	<p>3) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある患者、又は授乳中の患者及び本臨床研究中に妊娠を希望する患者</p> <p>4) 感染症を有する患者 (HIV抗体、HBs抗原、HCV抗体、ATLA抗体のいずれかが陽性)</p> <p>5) 精神疾患を有する患者</p> <p>その他、本臨床研究への参加を研究責任者又は研究分担者が不適當と判断した患者</p>
--	---

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	自己骨髓間葉系細胞
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	<p>1. 骨髓液の採取</p> <p>定められた手順書に従って約 30mL の自己骨髓液の採取を行う。</p> <p>2. 細胞の調製</p> <p>調製担当者が、定められた手順書に従い、細胞の調製を行う。培養液にウシ胎児血清 (FBS) を加える。骨髓液約 30mL に培養液を加えて培養する。3 日ごとに培養液を交換する、約 3 日後に接着細胞が出現する。赤血球等の非接着細胞は培養液交換の時に除去される。約 10 日後、培養細胞がサブコンフルエントに達したところで継代培養する。約 10 日後、細胞がほぼコンフルエントに達したところで培地中にフェルカルボトラン (リゾビスト[®]) を添加し、約 12 時間反応させる。その後、細胞を剥離、生理食塩水で 2 回洗浄後、さらに生理食塩水を加え細胞浮遊液を作成し、そこにヒアルロン酸を加え攪拌する。</p> <p>培養の打ち切りは以下の手順で細胞数の変化を基準にして判断する。</p> <p>なお、細胞数のカウントは、作業者が視覚的に行う。</p> <p>細胞増殖の判断は、継代培養後に実施するものとする。</p> <p>また、細胞カウントは、同じ作業者が行うものとする。</p> <p>1) 継代の翌日にフラスコ底面の任意の 6 点の写真を撮り、画面内の細胞数をカウントして平均値をとる。</p> <p>2) その 5 日後にも同様に同じフラスコから 6 点の写真を撮って、平均値を測定する。</p> <p>3) 平均値が前回よりも 1.5 倍以上になっていなければ、増殖を停止していると判断して培養を中止する。</p> <p>但し、写真を撮る場所は底面の同じような場所にする。</p> <p>3. 骨髓刺激法、及び骨髓間葉系細胞の移植手術（入院）</p> <p>細胞の品質管理成績をチェックし、定められた標準作業手順書に従って調製された細胞であることを確認する。関節鏡手術を施行</p>

	し関節軟骨欠損部を確認、同部に骨髓刺激法を施行する。軟骨欠損部の反対側に磁場発生装置を設置し、試験物を関節内に注入し、磁場に暴露したまま 10 分間静置した後、創部を縫合し手術を終了する。術後は抗菌薬を投与して感染予防を行う。
調製（加工）工程	有・無
非自己由来材料使用	有・無 動物種（ ）
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	<p>安全性評価項目</p> <p>培養で得られた自己骨髓間葉系細胞の安全性を確保するため、出荷 3~5 日前の培養上清を検体とした無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を実施する。また出荷時には、細胞生存率、およびフローサイトメトリー解析による CD44、CD105（間葉系細胞の表面マーカー）陽性細胞率を検査し、一部の細胞で無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を再度実施する。</p> <p>非臨床安全性試験</p> <p>1. 磁性化間葉系細胞の染色体検査</p> <p>これまでに購入した骨髓間葉系幹細胞の 3 種類のロットで骨髓間葉系細胞を磁性化し、通常の培養期間を超えた培養後に染色体検査を行った（① P2 細胞で磁性化なし、②P5 細胞で磁性化なし、③ P2 細胞を磁性化後、3 繼代した P5 細胞、④ P5 細胞を磁性化した細胞）。それぞれの群で 20 細胞を用いて染色体の検査を行ったところ、1 ロットで、P5 細胞を磁性化した細胞においてのみ、20 細胞中 2 細胞で 13 番染色体から X 染色体への均衡型相互転座を認めた。その他には染色体異常がなかった。13 番染色体から X 染色体への均衡型相互転座に関して病的意義の報告は無く、Fisher の確率計算法を用いた検定で $p=0.24$ であったことから、P5 細胞を磁性化した細胞で染色体異常が確認されたのは偶然であり、リゾビストによる磁性化で異常が引き起こされたとは考えにくい。</p> <p>さらに均衡型相互転座を認めたロットの間葉系細胞を用いて、染色体の再検査を行った（① P5 細胞で磁性化なし、② P5 細胞を磁性化した細胞、③P10 細胞で磁性化なし、④ P5 細胞を磁性化した細胞を 5 繼代した P10 細胞）。再検査では各群で 50 細胞の染色体検査を行ったが、いずれの群においても染色体異常は確認されなかったことから、前回見られた相互転座は、確率的に生じた異常であり、磁性化によって生じたものではないと考えられる。</p> <p>さらに上記と同様の 3 種類のロットで、5 繼代後に磁性化した骨</p>

髓間葉系幹細胞を 10 分間磁場に暴露した後に核型分析試験を行った。なお磁場への暴露は、臨床研究で使用するものと同様に最大 5.4 T の磁束密度をもつ磁場発生装置を用いて、細胞懸濁液をいったファルコンチューブ内を磁場発生装置の磁場が最大の部分に接触させて行った。磁場暴露後も 3 種類のロットすべてにおいて、50 細胞のカウントでも核型異常は認められなかった。

2. 磁性化間葉系細胞の造腫瘍性について

1) 軟寒天コロニー形成試験

染色体検査と同じ骨髓間葉系細胞の 3 種類のロットを磁性化し、通常の培養期間を超えた培養後に軟寒天コロニー形成試験を行った (① P2 細胞で磁性化なし、② P5 細胞で磁性化なし、③ P2 細胞を磁性化後、3 繼代した P5 細胞、④ P5 細胞を磁性化した細胞)。いずれの細胞でもコロニー形成は認めなかっただ。また、核型分析試験と同様に磁場に暴露した 3 ロットの磁性化骨髓間葉系幹細胞についても軟寒天コロニー形成試験を行った。磁場暴露した磁性化骨髓間葉系幹細胞においても、足場非依存性の増殖は認められず、形質転換していないことが確認された。

2) 細胞増殖能試験

染色体検査及び軟寒天コロニー形成試験と同じ骨髓間葉系細胞の 3 種類のロットを磁性化して、細胞増殖が横ばいになるまで長期間培養し、磁性化によって細胞増殖が変化しないか確認した (① 磁性化なし、② 手順書通りに磁性化した細胞、③ 手順書の倍量のリゾビストで磁性化した細胞、④ 手順書の倍の時間をかけて磁性化した細胞)。いずれの細胞でも、異常増殖能の獲得は認められなかっただ。

さらに、核型分析試験や軟寒天コロニー形成試験と同様に磁場暴露した 3 ロットの磁性化骨髓間葉系幹細胞についても連続継代による細胞増殖能試験を行った。磁性化あり・なしと磁場暴露あり・なしを組み合わせた 4 種類の条件で細胞増殖の経時的变化を比較した (① 磁性化なし、磁場なし、② 磁性化なし、磁場あり、③ 磁性化あり、磁場なし、④ 磁性化あり、磁場あり)。磁性化の有無や磁場暴露の有無にかかわらず、細胞の異常増殖は認められなかっただ。

3) 磁性体の残留

上記の細胞増殖能試験における継代時に余剰細胞で单層標本を作製し、ベルリン青染色で磁性体の残留の推移を確認した。

いずれの細胞においても磁性化後 10~14 日で磁性体が激減し、約 3 週間でほぼ消失した。

また、ミニブタを用いた前臨床試験でも組織切片のベルリン青染色で磁性体の残留を確認したところ、磁性化間葉系細胞の関節内投

	<p>与後 1 週では関節欠損部にベルリン青で染色される細胞を数多く認めたが (Kamei G et al. Am J Sports Med 2013)、投与後 6か月において、膝関節の切片はベルリン青で染色されず、肺・肝臓・腎臓などの主要臓器切片でも同様に染色されず(論文未発表データ)、磁性体はすでに代謝・排泄されたものと考えられる。</p> <p>4) 残留 FBS 定量試験</p> <p>FBS 中のウシ血清アルブミン (BSA) を指標に、磁性化間葉系細胞の懸濁液中に残留する FBS の量を酵素免疫定量 (ELISA) 法で定量した。</p> <p>2回洗浄後に磁性化間葉系細胞 1×10^7 個の懸濁液中に含まれる BSA 量は、保険収載されている自家培養軟骨 (ジャック[®]) における残留 BSA の基準未満であり、臨床で使用可能な残留量であると考えられる。</p> <p>5) 残留抗生素定量試験</p> <p>磁性化間葉系細胞の懸濁液中に残留する抗生素 (ゲンタマイシン、アムホテリシン) を定量した。</p> <p>2回洗浄後に間葉系細胞 1×10^7 個の懸濁液中に含まれる抗生素は臨床におけるこれらの抗生素の最低 1 回投与量 (静脈注射・体重 50kg 換算) の 1 万分の 1 未満であり、非常に微量と考えられる。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>自己骨髓間葉系細胞移植により、関節軟骨修復が促進されることが、前臨床試験で明らかになっている¹⁻⁴⁾。臨床的には、厚生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行以前に行われた自己骨髓間葉系細胞移植に関する2つの臨床研究により、移植に伴う有害事象が認められなかったのと同時に、関節軟骨欠損修復が促進される可能性が明らかになっている^{5, 6)}。しかし、これまで行われた2つの臨床研究の方法は、関節切開により関節を展開して自己骨髓間葉系細胞移植するために、手術侵襲が大きい。臨床的に、より一般的な治療法として確立することを目指すにあたっては、手術侵襲の小さい方法により移植が行われることが望ましい。</p> <p>関節鏡手術により関節軟骨欠損部を確認し同部に標準治療の一つである骨髓刺激法を施行し、同時に自己骨髓間葉系細胞を移植する治療は、これまでの2つの臨床研究における治療と比較して、患者に与える侵襲が小さい（骨髓液採取、及び関節内注射の侵襲のみ）。また、ラットの実験系でも、自己骨髓間葉系細胞関節内注入+骨髓刺激により、正常軟骨とほぼ同様の修復軟骨が得られ、組織学的スコアにおいても、骨髓刺激単独と比較して、有意な再生が得られている²⁾。ただし、あまりに大量の間葉系幹細胞を関節内に注射すると、関節内に瘢痕組織が形成され、関節拘縮が起こるリスクに</p>

についても動物実験で明らかになり^④、安全性と有効性を両立した治療法の確立には、少ない細胞を効率よく軟骨損傷部に集積させる方法が必要であると考えられた。そこで、すでに臨床で用いられているMRI用造影剤であるフェルカルボトランを用いて磁性化した間葉系幹細胞を関節内に注射し、磁場発生装置で体外から注入した細胞をコントロールして、軟骨欠損部へ集積・接着させる磁気ターゲッティングを開発した。ラビットの実験系で、磁気ターゲッティングによって注入した細胞を関節軟骨部へと効率的に集積可能であることを明らかにした^⑤。また、人工膝関節置換術を行う際に切除されるヒトの骨軟骨片を用いて、フラスコ内で磁気ターゲッティングを再現したところ、ヒト変性骨軟骨片の表面に新たな軟骨層が形成されるのを確認した^⑥。さらに前臨床試験として、ミニブタの膝蓋骨軟骨欠損モデルを用いて、関節鏡下に骨髓間葉系幹細胞を注入し、欠損部で重力のみで骨髓間葉系幹細胞10分間静置した群と、10分間磁場に暴露した群で比較したところ、磁場に暴露した群の方で、より良い軟骨修復が得られることを明らかにした^⑦。

以上のようなことから、臨床研究で実施が可能であると判断した。

関節軟骨損傷は、治療をせずに放置すると変形性関節症への進行が加速される。特に、未成年者は発症後の余命が長く、また活動性も高いために、関節軟骨損傷による変形性関節症進行への危険性が高いと考えられる。例えば、30歳前後で関節軟骨損傷から変形性膝関節症を発症した場合は、社会生活をしていく上で障害が大きくなると考えられる。その上、30歳前後の変形性膝関節症に対する治療法はほとんどないのが実情である。変形性関節症に対する人工関節置換術は、一般的には60歳以上が適応となる。そのため、未成年者の関節軟骨損傷は早いうちに修復しておくべきであり、治療の必要性は年齢が若いほど高いと考えられる。

また、スポーツ傷害としての関節軟骨損傷は、前十字靱帯患者の分布を参考すると、男女ともに10歳代後半に多いと考えられる。従って、比較対象の限られる本臨床研究において、10歳代後半を対象に含めることが症例集積の面からも重要である。

細胞治療を未成年者へ適用した際の安全性の面に関しては、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行以前に我々が行った臨床研究で、4例の未成年者への骨髓間葉系細胞移植を臨床研究として実施した報告があり（平均年齢13.5歳、平均経過期間5年）、これら実施症例全例において有害事象を認めていない。

一方、高齢者については人工関節置換術という確立された方法が

あるため、上限は70歳とした。

これまでに実施した前臨床試験、臨床試験及びその結果の要約

- 1) 家兎自己骨髓間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
(Wakitani S, et al., J Bone Joint Surg Am 1994) (国内)

家兎の脛骨近位部より骨髓液を採取し、接着細胞を培養増殖した。家兎の膝関節大腿骨内顆荷重部に $6 \times 3 \times 3\text{mm}$ の骨軟骨欠損を作成し、自己骨髓間葉系細胞 1×10^6 個をコラーゲン・ゲルに包埋して欠損部に充填した。

移植 2 週間後、骨軟骨欠損部の全域がトルイジンブルー異染性の硝子軟骨様組織で埋められた。その後、骨髓側から軟骨細胞の肥大化、血管の侵入により骨に置換された。24 週後には軟骨下骨は完全に修復され、関節腔に面した部分のみが修復軟骨として残った。その修復軟骨は、周囲の正常軟骨と比べやや菲薄化していた。移植された細胞は、移植部で軟骨に分化し、その後、骨髓に面した部分から肥大軟骨細胞化し吸収され、骨に置換された。関節腔に面した部分は、関節腔からの因子あるいは力学的要因により軟骨のままで維持されたと考えられる。家兎の実験系において骨髓間葉系細胞移植で骨軟骨欠損の修復が促進されることが明らかになったため、この方法をヒトの関節軟骨欠損の治療に応用した。

- 2) ラットにおける関節軟骨欠損の骨髓間葉系幹細胞による修復
(Nishimori M, et al., J Bone Joint Surg Br 2006)
(国内、自施設研究)

ラットを用いて、自己骨髓間葉系細胞を関節内注入し、関節軟骨欠損修復を検討した。60匹のラットに $2\text{mm} \times 2.5\text{mm}$ の骨軟骨欠損を作成した。4週間後、18匹をコントロール群としPBSのみ関節内注射した。18匹をdrilling群とし、4週間前に作成した欠損部に直径1mmのdrilling（骨髓刺激）を施行した。18匹を細胞移植群とし、drilling施行後にGFPラットから採取した 1×10^6 個の骨髓間葉系細胞を移植した。残りの6匹は慢性欠損群とした。12週まで経過観察し、組織学的に比較した。細胞移植群の修復軟骨の表面はスムーズであり、外観は正常軟骨とほぼ同様であった。組織学的スコア評価においても、細胞移植群は他の2群に比較し有意に正常軟骨に近い組織による修復が得られた。また、細胞移植群では移植後4週までGFP陽性細胞が軟骨欠損部に確認された。

3) ミニブタモデルを用いた広範軟骨欠損に対する自己間葉系幹細胞移植療法 (Lee KB, et al., Stem Cells 2007) (国外)

軟骨欠損を作成したミニブタに対し、自己腸骨稜から採取した間葉系幹細胞 (MSC) を増殖培養し、欠損軟骨に移植し修復を検討した。対照群としてヒアルロン酸注入群、生理食塩水注入群を設けた。肉眼所見は、MSC 移植群では、欠損部の著明な修復が認められた。修復組織はガラス軟骨様であり、周囲正常軟骨と一体化し、表面はなめらかで、十分な厚さを示した。ヒアルロン酸注入群では、欠損部はある程度、非ガラス軟骨により部分的に修復されたが、周囲との境界は明瞭で、表面が不均一であった。生理食塩水注入群では、欠損部の修復は認められなかつた。MSC 移植群では、組織学的にも欠損軟骨の修復が認められた。CFDA-SE で標識した MSC を移植した結果、移植した MSC 細胞は新生軟骨に存在するのが確認された。Wakitani 組織学的評価指数を用いた組織学的 grading では、MSC 移植群、ヒアルロン酸注入群、生理食塩水注入群の 3 群間に有意差が認められた ($p<0.001$ 、Kruskal-Wallis test)。

4) 骨髓由来間葉系幹細胞関節内注入後の損傷組織への移動性及び組織再生の検討 (Agung M, et al., Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2006) (国内、自施設研究)

Green rat (GFP 遺伝子組み換え Sprague-Dawley (SD) ラット) の骨髓細胞を 1×10^6 個、または 1×10^7 個を、前十字靱帯切断、内顆軟骨欠損、及び内側半月板切除を作成した SD ラットの膝関節に注入し、損傷組織への移動性及び組織再生を検討した。注入後 4 週時点で、 1×10^6 個注入群では GFP 陽性細胞は前十字靱帯切断部のみに認められたが、 1×10^7 個注入群では前十字靱帯切断部のみならず、内顆軟骨欠損部及び内側半月板切除部にも GFP 陽性細胞が認められ、組織修復に寄与している像が認められた。このことから、関節内注射細胞数が多い方が、関節軟骨欠損修復が促進される可能性が示唆された。ただし、 1×10^7 個注入群では、関節内の瘢痕形成も認められた。

5) ヒト自己骨髓間葉系細胞移植による膝蓋骨軟骨欠損修復 (Wakitani S, et al., Cell Transplant 2004) (国内)

2 例の膝蓋骨軟骨欠損患者に対して自己骨髓間葉系細胞移植を行った。対象症例は 44 才男性と 26 才女性であった。手術の

約 3 週間前に腸骨稜から骨髓液を採取し、接着細胞を増殖させた。軟骨欠損部の軟骨下骨を薄く削除 (abrasion) したのちに、ゲルに包埋した細胞を置き、その上を自己骨膜の cambium layer を移植細胞側にして縫合した。2 例とも術後 7-8 週で関節鏡を施行し修復組織の再生を確認し、臨床症状の改善は顕著であった。移植前は杖なしには歩行困難であったが、移植後 12 年と 10 年の現在、疼痛なく杖なし歩行はもちろん、走ることも可能であり、両患者とも非常に満足している。

6) ヒト自己骨髓間葉系細胞移植による変形性膝関節症関節軟骨欠損修復 (Wakitani S, et al., Osteoarthritis Cartilage 2002) (国内)

変形性膝関節症患者の関節軟骨欠損修復を試みた。24 例の内側型変形性膝関節症患者で高位脛骨骨切術の適応のある患者を対象とした。女性 15 例、男性 9 例、手術時年齢は 49 歳から 70 歳、平均 63 歳であった。チャンレー型創外固定を用いた高位脛骨骨切り術を行い、同時に 12 例に対しては自己骨髓未分化間葉系細胞移植を行い、12 例に対しては細胞移植を行わずコントロール群とした。細胞移植群では、手術の約 3 週間前に本人の腸骨より骨髓液を採取し、接着細胞を増殖させた。高位脛骨骨切り術と同時に大腿骨内顆の軟骨欠損部の硬化した軟骨下骨を abrasion した後、培養した細胞を包埋したコラーゲン・ゲルを移植し、自己骨膜の cambium layer を移植細胞側にして縫合した。コントロール群では細胞の入っていないコラーゲン・ゲルを入れる以外は同様の手術を施行した。術後 3 日目より CPM を開始し、平均 6.8 週後に創外固定の抜去時、その後平均 41.8 週後のステイプル抜去時、関節鏡を施行し、修復組織の観察を行った。

非荷重位平均大腿脛骨角は術前の 181 度を術後 170 度に矯正した。臨床成績は Hospital for Special Surgery knee-rating scale で評価し、術前と術後約 16 カ月で比較した。細胞移植群は術前 65.0 点が術後 81.3 点に、コントロール群は術前 66.3 点が術後 79.2 点に、いずれも有意に改善したが、両群間で改善度に有意差はなかった。抜釘時、同意が得られた症例で関節鏡を施行し、鏡視下及び組織学的に修復組織を評価した。移植後 6.7 週では、修復組織を覆った骨膜は残存していたが、一部剥がれている症例もあった。その下の修復組織は白色で柔らかく、組織学的には一部に異染性を認めるのみであった。42 週では骨膜組織は認められず、修復組織は 6.7 週より固いものの周辺の正常関節軟骨よりは柔ら

	<p>かく、また組織学的には異染性を全体に認め、一部硝子軟骨様であった。</p> <p>7) ラビットの膝関節軟骨欠損に対する骨髓間葉系幹細胞の磁気ターゲッティング (Kobayashi T, et al., Arthroscopy 2008) (国内、自施設研究)</p> <p>MRI 造影剤を用いて骨髓間葉系幹細胞を磁性化し、ラビットの膝蓋骨軟骨欠損モデルに対して、0.5T の外磁場装置を用いた磁性化間葉系幹細胞の磁気ターゲッティングを行った。対照群として、磁場の無い状態で磁性化間葉系幹細胞を注入した群を作製した。組織学的評価で、磁気ターゲッティングを行った群では、軟骨欠損部に細胞層が形成されていたのに対して対照群では細胞層は認められなかった。</p> <p>8) ヒト変性骨軟骨片を用いた骨髓間葉系幹細胞の磁気ターゲッティング (Kobayashi T, et al., Arthroscopy 2009) (国内、自施設研究)</p> <p>人工関節置換術の際に採取可能なヒト変性軟骨をフラスコ内の壁に接着させ、培地を充填して、ヒト変性軟骨を貼り付けた壁に 0.5T の外磁場装置を設置した状態で培地内へ磁性化間葉系幹細胞の懸濁液を滴下したところ、細胞はヒト変性軟骨片へと集積し、組織学的評価で変性軟骨片の表層に新しい軟骨層が形成されていた。</p> <p>9) ミニブタの膝蓋骨軟骨欠損に対する骨髓間葉系幹細胞の磁気ターゲッティング (Kamei G, et al., Am J Sports Med 2013) (国内、自施設研究)</p> <p>ミニブタの膝蓋骨軟骨欠損モデルを作製し、約 5T の超伝導パルク磁石システムを使った外磁場装置で磁性化間葉系幹細胞の磁気ターゲッティングを行った（磁気ターゲッティング群）。対照群として、PBS のみを注入した群と、細胞懸濁液を軟骨欠損部へ滴下し、重力のみで 10 分間静置した群（MSC 群）を作製した。磁気ターゲッティング群では他の 2 群と比較して、組織学的評価や超音波による評価で有意に良好な軟骨が形成されていた。</p>
--	---

臨床研究の実施計画		<p>試験デザイン</p> <p>単施設非盲検非対照試験</p> <p>研究期間、目標被験者数、被験者登録期間</p> <p>研究期間：承認日から3年間 (登録期間2年および経過観察期間1年)</p> <p>目標被験者数：5例</p> <p>被験者登録期間：2年（本実施計画が承認され、研究機関の長の実施許可が通知された日を研究開始日とし、それから2年間、患者登録を受理する）</p> <p>評価項目</p> <p>主要評価項目：有害事象（種類、重症度、発現頻度、発現期間、本研究との因果関係）</p> <p>副次評価項目：IKDC subjective score のプロトコル治療前と治療48週後における改善度、MRI、局所単純X線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
手続		<p>1) 被験者の選定及び適格性判定</p> <p>研究責任医師及び分担医師は、外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷を有する者を対象とし、「選択基準」及び「除外基準」に基づく検査を実施して、適格性を判定する。</p> <p>2) 同意取得</p> <p>スクリーニングを行う前に、研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書を提供・使用し、口頭で十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。なお、被験者本人が未成年の場合は、本人に加え、法定代理人（代諾者）に対しても同意説明文書を使用し、口頭で十分な説明を行った後、本人及び法定代理人の本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。</p>
説明事項		<p>以下の項目について説明する。（別添「同意説明文書参照」）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. この臨床研究の目的・意義 2. 臨床研究への参加同意の任意性について 3. 臨床研究への参加後の同意撤回の自由について 4. 代諾者からの同意取得の必要性について 5. 臨床研究における治療の方法 6. 臨床研究治療の考えられる効果と危険性・不都合 7. 他の治療方法について 8. 個人情報の保護 9. 臨床研究結果の開示・公表

	<p>10. 臨床研究実施にあたっての費用について 11. 臨床研究の資金源について 12. 臨床研究から生じる知的財産権について 13. 臨床研究組織と研究期間について 14. 健康被害が発生した場合の補償について 15. 臨床研究期間終了後の対応 16. 試料の保存について 17. 参加に伴い守っていただきたい事項 18. 臨床研究の開示 19. 担当医師への連絡</p>
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	<p>関節軟骨損傷は、治療をせずに放置すると変形性関節症への進行が加速される。特に、未成年者は発症後の余命が長く、また活動性も高いために、関節軟骨損傷による変形性関節症進行への危険性が高いと考えられる。変形性関節症に対する人工関節置換術は一般的には60歳以上が適応で、30歳前後の変形性膝関節症に対する治療法はほとんどないのが実情である。そのため、未成年者の関節軟骨損傷は早いうちに修復しておくべきであり、治療の必要性は年齢が若いほど高いと考えられる。また、スポーツ傷害としての関節軟骨損傷は、前十字靭帯患者の分布を参照すると、男女ともに10歳代後半に多いと考えられる。従って、比較対象の限られる本臨床研究において、10歳代後半を対象に含めることが症例集積の面からも重要である。</p> <p>細胞治療を未成年者へ適用した際の安全性の面に関しては、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行以前に行われている臨床研究で、4例の未成年者への骨髓間葉系細胞移植を臨床研究として実施されているが（平均年齢13.5歳、平均経過期間5年）、これら実施症例全例において有害事象を認めていない。</p>
代諾者の選定理由	親権者
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>有害事象について 重篤な有害事象の定義</p> <p>「重篤な有害事象」とは症状の程度に関わらず、以下の基準に従って、重篤か否かを判定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡 2. 死亡につながる恐れのあるもの 3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要とされるもの 4. 障害

- | | |
|--|--|
| | <ol style="list-style-type: none"> 5. 障害につながるおそれのあるもの 6. 1~5に準じて重篤なもの 7. 後世代における先天性の疾病または異常 |
|--|--|

有害事象の評価

臨床研究の実施中に観察された有害事象は、「9. 観察・検査項目とスケジュール」(別紙5参照、P16)に定めたスケジュールに基づき評価する。有害事象の重症度は NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTC-AE Ver4.0 日本語版)に基づいて決定する。

有害事象発現時の対応

有害事象の発現に際しては、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。

研究責任者は、症例報告書に有害事象名、発現日、程度、重篤か否か、経過及び本臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。

重篤な有害事象が認められた場合、当該症例の担当医師は、本臨床研究において別途定められた「重篤な有害事象発生時の報告・対応手順書」(別添資料②)に従い、研究責任者、研究機関の長及び関連部署に対し、発生を知った時点から72時間以内に一次報告を行い、7日以内に二次報告を行う。一次報告、二次報告、及びその他必要な報告を基に、効果安全性評価委員会が本臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議・勧告等を行い、研究責任者は必要に応じて臨床研究を中止等の対処を行う。

予想される有害事象

- 1) 感染
- 2) 関節内出血
- 3) 癒着による可動域制限
- 4) 骨軟骨腫の発生
- 5) 歩行障害
- 6) 移植細胞の汚染

有害事象への対処

- 1) 必要に応じて、抗生素、抗ウィルス剤、抗真菌剤にて治療を行う。場合によっては関節鏡視下洗浄術を施行する。
- 2) 必要に応じて止血処置を行う
- 3) リハビリテーションで可動域訓練を行い、改善が得られなければ関節鏡視下癒着剥離術を行う。
- 4) 歩行障害等が生じる場合には、必要に応じて関節鏡視下切除術を施行する。
- 5) リハビリテーションを行う。
- 6) 移植細胞における無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験で陽性結果が出た場合は、直ちに血液検査、関節液細菌培養検査、MRIを施行し、抗生物質を投与する。感染が確認されれば、感受性のある抗生物質の投与を行う。場合によっては関節鏡視下手術により、感染巣の搔爬、洗浄を行う。

重大な事態発生時の対応

重大な事態の定義

重大な事態を以下に定義する。

- 1) 重篤な有害事象のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床研究全体の継続に大きな影響を与えると判断された重篤な有害事象
- 2) 類似治療、その他の研究報告等から得られた新たな重大情報のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床研究の継続に大きな影響を与えると判断された重大情報

重大な事態の報告と対処

- 1) 対象となる被験者

重大な事態が発生した場合に、厚生労働大臣への報告対象となる症例は、該当する重大な事態が発生した全症例とする。

- 2) 報告手順

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく。

(1) 研究責任者

効果安全性評価委員会にて重大な事態と判断された事象及び情報につき、研究機関の長に対して速やかに報告しなければならない。

また、研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床研究の中止または暫定的な措置を講ずることができる。

	<p>(2) 研究機関の長</p> <p>① 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、その発生及び内容を速やかに厚生労働大臣に報告するとともに、原因の分析を含む対処方針について、速やかに倫理審査委員会の意見を聞き、当該研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講ずるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会の意見を聞く前に、研究機関の長は、当該研究責任者に対し、中止又は暫定的な措置を講ずるよう、指示することができる。</p> <p>② 研究機関の長は、①に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他のすべての研究機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知するとともに、倫理審査委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に報告する。</p> <p>③ ②に掲げる、中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後も定期的な外来受診を促す。定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行う。
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	本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究責任者は、医学上最善の処置を取ることにより被験者の回復に努める。また、本臨床研究は、病院長からの許可後に臨床研究補償保険に加入する予定であり、本研究の実施に起因して、過失によらず死亡または重篤な有害事象等の健康被害が生じた際には、その被害が被験者の責に帰すべき事由により引き起こされた等の免責事由に相当する場合を除いて、臨床研究補償保険によって補償される。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の同意取得後は、データ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は、施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。
その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究で、広島大学にて登録された症例の臨床研究実施にか</p>

	<p>かる費用は、運営費交付金および競争的研究資金を充てるものとする。</p> <p>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</p> <p>本研究は、磁場発生装置によって関節内へ注入した骨髓間葉系幹細胞を軟骨欠損部へ集積させるマグネットターゲッティングという新しい手法を用いた細胞移植治療であり、従来の細胞移植治療のように関節を開けないことから低侵襲であり、単に細胞を関節内に注入する治療に比べて移植細胞を軟骨欠損部へと集積させることができ、さらに軟骨欠損部への細胞接着も促すことから有効性が高い点において新規性がある。</p>
--	---

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○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) プロトコール関係書類

- 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研究成果（別紙6）
- ②製品概要書（別紙7-1）・製品標準書（別紙7-2）・原材料（試薬等）の品質保証書類（別紙7-3）

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（採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います）
 - ・説明文書（別紙8-1）・同意書（別紙8-2、8-3、8-4）・同意撤回書（別紙8-5）

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9-1、9-2）

- ②CPC平面図（別紙10）

- ③CPC文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）等）（別紙11）

5) 倫理審査委員会関連書類

- ①委員名簿（別紙12）
- ②委員会規則（別紙13）
- ③議事録（別紙14）
- ④結果通知書（別紙15）

別紙4

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

<本研究の概要>

関節軟骨損傷は、若年者のスポーツ障害として多くみられるが、数年程度の短期の経過では症状が出にくく、これまで確実な修復方法がないこともあり、放置されることが多い疾患であった。しかし、最近は長期の経過で変形性関節症になる可能性が高いことが明らかになり、修復することが望まれる。

骨髓間葉系細胞移植の利点は細胞を採取し増殖させた状態で移植できる事、正常軟骨を傷つける必要性がない事、また、軟骨だけでなく軟骨下骨の修復も期待できる事から従来の方法に比してより良い骨軟骨修復を得られる可能性があるものと考えられる。しかし従来の方法は関節を大きく展開するために手術侵襲が大きいという問題がある。

本研究では、より手術侵襲の小さい治療法を計画した。この治療法は、すでに臨床で使用されているMRI用造影剤を骨髓間葉系細胞に取り込ませることで、磁力に引きつけられる性質を細胞に持たせて、関節の外から磁場をあてながら細胞を関節に注射するだけで軟骨欠損部へ集めることができる方法で（磁気ターゲッティング）、手術侵襲が小さくても、効率良く細胞移植治療ができる利点がある。本研究の目的は、関節鏡視下に骨髓刺激法を施行し、同時に自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲッティングによる移植を行い、その関節軟骨修復への安全性を評価する事である。

<本研究の背景>

変形性膝関節症患者は、現在我が国に1000万人以上存在すると考えられ、今後の高齢化社会の進行とともにますます患者数の増加する重要な疾患である。近年、変形性関節症の多くは軟骨損傷に由来すると考えられるようになってきた。すなわち若年期のスポーツ障害などで軟骨損傷を生じた場合、10年程度の経過で変形性関節症になると考えられる。従って、関節軟骨損傷を修復する方法があれば、スポーツ障害の治療法となるのみならず変形性関節症患者を減らすことができ、有用である。

現在、我が国において、確実に関節軟骨損傷を修復する方法はない。従来、このような軟骨障害に対する手術方法としては骨髓刺激法が行われてきた。この方法は軟骨下骨を削り出血させることで骨髓中の間葉系細胞を動員し修復を得る方法である。骨髓刺激法は簡便な方法であるが、これにより再生されるのは線維軟骨（関節軟骨の本来の組織は硝子軟骨）である。そこで、近年は硝子軟骨による修復を目指して自家骨軟骨柱移植法（モザイクプラスティー）が行われるようになってきた。しかしこの方法では、正常軟骨組織を採取して移植するため新たな軟骨障害を惹起する可能性が生じるという矛盾がある。通常、軟骨の採取部位として利用される大腿骨遠位外側の関節面においても相応の膝関節圧がかかっていることが報告されている。さらに、モザイクプラスティーでは欠損部が大きいほ

ど大量の骨軟骨柱を必要とし、対応できる欠損の大きさには限界がある。また、打ち込む骨軟骨柱の深さを一定にして関節表面の曲率を再現することの難しさ、骨軟骨柱の間隙は数年経過しても残存することが指摘されている。さらに我々は、自己の関節軟骨を一部採取してアテロコラーゲン内で培養することによって体外で形成した軟骨様組織を損傷軟骨部に移植する自家培養軟骨細胞移植法を開発した。この方法はジャパン・ティッシュ・エンジニアリングに技術移転されて、自家培養軟骨（ジャック®）として平成25年4月に保険収載され、一般の保険診療での実用化に成功した。この方法は採取する軟骨が少量で良く、本来の硝子軟骨を再生できる点で優れているが、細胞採取時と移植時の2回の手術が必要であり、移植時に関節を大きく展開する必要があるなど、改善すべき点も存在する。

骨髓間葉系細胞は培養によって軟骨細胞よりも多く増殖させることができ、軟骨修復に有効であることが数々の動物実験で報告されている。さらに、自己骨髓間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復の臨床研究は14年前からを開始されており、これまでに45関節に移植され、良好な臨床成績がえられ、しかも局所の腫瘍形成や感染を認めず安全な方法であることが報告されている。しかしながら従来の間葉系細胞移植の方法では、自家培養軟骨細胞移植と同様に関節を切開するために手術侵襲が大きいと言う問題がある。そこで関節鏡手術で細胞移植ができ、さらに移植細胞を無駄なく軟骨欠損部へ集めることのできる方法の開発を計画した。

<本研究の目的・意義>

本研究では、現在のところ確実な治療方法のない関節軟骨欠損に対する新しい治療方法であり、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で、効率良く細胞移植を行える方法である自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングの安全性を確認することが目的である。

この臨床研究で治療の安全性が確認されれば、その後に、有用性が明らかにするための臨床試験を計画して、この治療法の普及を目指す。

この方法で多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現在治療方法のない、スポーツ障害などの軟骨損傷患者にとって福音となるのみならず、将来の変形性関節症患者を減らすことが可能であり、本研究の意義はきわめて高いといえる。

<対象疾患・目標症例数>

外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷患者 5例

<主要評価項目>

本臨床研究において生じた有害事象の種類と重症度、発現頻度、発現期間、因果関係

<副次評価項目>

IKDC subjective score の治療前と治療 48 週後における改善度

MRI、単純X線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

局所感染症状：局所感染症状の有無

局所皮膚症状局所皮膚症状：腫脹の有無、発赤の有無、疼痛の有無

血液学的、血液生化学的検査

観察時期：スクリーニング、術前検査、手術1週後（±2日）、2週後（±2日）、4週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

局所単純X線、MRI

観察時期：スクリーニング、6週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

IKDC subjective score (IKDC subjective knee evaluation form)

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score : KOOS

観察時期：スクリーニング、2週後（±2日）、6週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

患者さんへ

臨床研究課題名

「自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復」

研究責任者 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 整形外科 教授 越智 光夫

1. この臨床研究の目的・意義

私たち医師は患者さんに最善の治療を提供するととともに、さらに優れた治療法の研究に取り組んでいます。臨床研究はそのために必要なもので、新しく開発された治療法が人の病気に對して有効かどうか、また安全かどうか、患者さんにご協力いただいて試験することをいいます。この臨床研究を行うことによって、新しい治療法の有効性が明らかになった場合は、将来あなたと同じ病気の患者さんの治療に大きく役立つことになります。

軟骨は関節面において骨の表面を被い、骨にかかる衝撃を分散・吸収する役割があります。この関節軟骨が損傷されると、骨同士が擦れ合い摩擦が大きくなり、また衝撃が直接骨に伝わるため骨が損傷しやすく将来的には変形性関節症に移行し痛みが生じると考えられます。しかし、軟骨の修復力は非常に弱く、いったん損傷されると元の状態に戻ることはありません。軟骨を修復するために様々な手術治療が行われていますが現段階で軟骨を完全に修復する方法はありません。

このため私たちは関節軟骨を修復する新たな方法の一つとして骨髓間葉系細胞を用いることを考えました。骨髓間葉系細胞は、骨髄の中に存在する細胞の一種で、骨や軟骨、筋肉、脂肪等のもととなる細胞です。骨髓間葉系細胞は、骨髄より採取した血液から容易に分離でき、10日間の培養で約2000倍にも増えるため臨床応用に適し、いくつかの組織の再生に応用が試みられています。この細胞を手術によって関節軟骨欠損部に移植すると、軟骨修復が促進されることを、私たちは動物実験および患者さんに対する臨床研究によって明らかにしました。しかし、この方法は関節を切開して行う大きな手術が必要であるという欠点がありました。そこで今回、関節鏡を使った手術で自己骨髓間葉系細胞を関節内へ注射し、さらに磁力で注射した細胞を軟骨欠損部へ集める治療法（磁気ターゲッティング）を開発しました。この関節鏡視下移植術は、従来の方法より小さな手術で済むため、よりよい機能回復が得られる可能性を、私たちは期待しています。今回の臨床研究は、関節鏡視下自己骨髓間葉系細胞移植という新しい方法を患者さんにはじめて応用するにあたり、その安全性の検討を目的としています。

2. 臨床研究への参加同意の任意性について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。あなたの自由意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみ臨床研究治療を行います。また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

3. 臨床研究への参加後の同意撤回の自由について

この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、臨床研究治療が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。さらに、試験物である細胞が移植された後に、臨床研究治療実施に対する同意のみを撤回し、可能な限り当初の観察スケジュールに従った観察・検査を継続することも可能です。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく、現在行われている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにしてください。

4. 代諾者からの同意取得の必要性について

この臨床研究が対象とする関節軟骨欠損は若年者にも起こりやすい病気で、しかも若年者の方が、軟骨再生が有効と考えられておりますので、このような病気をもった若年者の方に対する適切な治療法が現在ないことから、未成年の方を対象に含んだ臨床研究を計画しました。

この臨床研究において 16 歳以上 20 歳未満の方が臨床研究へ参加される際には、患者さんご自身と親権者など法定代理人の方（代諾者）の間で十分相談して内容をご理解いただいた上で、患者さんご自身と代諾者の署名、捺印をいただきます。

5. 臨床研究における治療の方法

臨床研究参加の条件

関節軟骨欠損のため疼痛があり関節軟骨欠損を修復する必要があると判断され、この疾患に対する標準的な治療法である「骨髓刺激法」とよばれる関節鏡を用いた治療を行うことが適当と診断された人が対象です。臨床研究への参加に文書により同意され、さらにレントゲン、MRI、関節鏡などの検査が行われ、研究への適格性がある（臨床研究参加への条件を満たしている）と判断された場合に初めて臨床研究治療を受ける対象となります。

臨床研究治療の方法

[臨床研究治療]

手術の約 3 週間前に、外来処置室において、局所麻酔で骨盤の骨から患者さんご自身の骨髓液を 30mL 採取します。この骨髓液を細胞培養施設に運び、骨髓間葉系細胞を分離、培養し増殖させます。さらに培養の最終段階で MRI 用造影剤を細胞に取り込ませます。増殖・調製された軟骨に分化する能力を持つ細胞は、厳重な品質管理検査が行われます。調製の完了した細胞は回収され、細心の注意を払い、最終的には手術室に運ばれ、移植に用いられます。

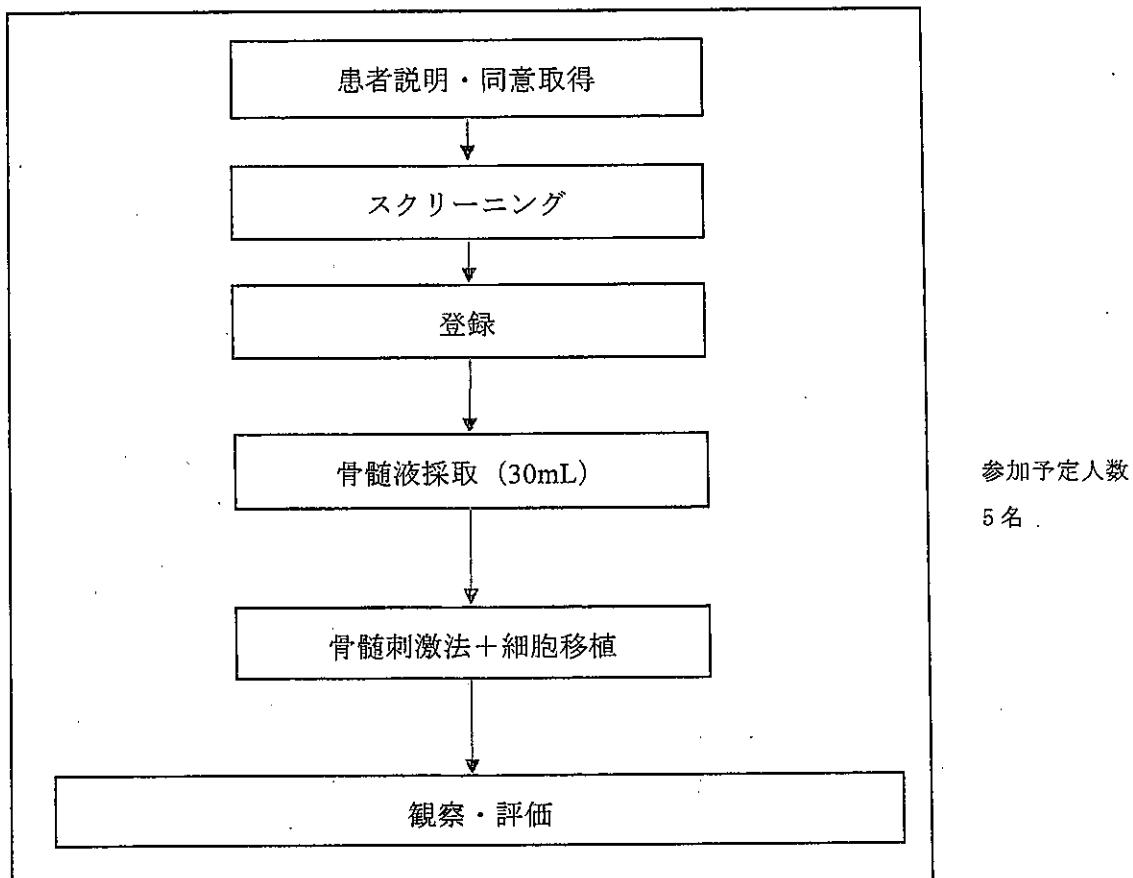
手術室において、関節鏡で欠損部の軟骨下骨に傷をいれ（骨髓刺激法）、さらに磁場発生装置を体外に設置した状態で関節内に細胞を注入し、磁力で注入した細胞を軟骨欠損部へと磁力で集めます。関節鏡視下手術ですので通常の関節手術にくらべて切開が小さいという利点があります。

[臨床研究治療後]

臨床研究治療を受けられた後は、手術直後から膝装具をあて安静にします。翌日、装具を

はずし、両松葉杖を用いて臨床研究治療した膝に荷重がかからない歩行（完全免荷歩行）とします。持続的他動運動訓練を開始し、その後に退院となります。臨床研究治療後 3 週から 1/3 荷重、4 週から 1/2 荷重、6 週から全荷重とします。

臨床研究治療の流れ



観察項目

有害な事がらの記録、MRI、IKDC subjective score、全身・局所の臨床症状、一般血液検査、レントゲン検査

観察・検査スケジュール

観察・評価日		同意取得	スクリーニング	登録	骨髓液採取日	術前検査	0日	0日	1週後	2週後	4週後	6週後	12週後	24週後	48週後	中止時
許容範囲			登録前 4週以内		採取前	手術前 4週以内	術前	術後	±2日	±1週	±8週					
同意取得		○		○		○										
登録			○													
患者さんの背景			○													
臨床症状 全身	バイタル サイン		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床 症状 局所	局所感染 症状		○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	局所皮膚 症状		○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床 検査	血液		○			○			○	○	○		○	○	○	○
	血清 KS 値*					○							○	○	○	○
	尿		○			○										
	心電図		○			○										
画像 診断	局所単純 X線		○					○				○	○	○	○	○
	MRI		○								○		○	○	○	○
自覚 評価	IKDC subjective		○						○		○	○	○	○	○	○
	KOOS		○						○		○	○	○	○	○	○
有害な事がら																
併用治療																

参加予定期間

この臨床研究に参加される患者さん、お一人お一人の観察期間は、手術後48週間とします。ただし、観察期間終了後も患者さんは広島大学病院にて定期的に病状を観察します。

この臨床研究に参加できる方（選択基準）

以下に挙げたすべての項目を満たす患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 関節軟骨を損傷し、この疾患の標準的な治療法である「骨髓刺激法」により治療することが適当であると診断された患者さん
- 2) MRIで関節軟骨の50%以上の深さの損傷が認められる患者さん (International Cartilage Repair Society (ICRS)articular cartilage injury classificationグレード3以上に相当)
- 3) MRIで損傷面積が2cm²以上と診断された患者さん
- 4) 年齢が16歳以上、70歳以下の患者さん。
- 5) 患者さん本人の文書による同意が得られている患者さん
- 6) 患者さん本人が未成年の場合は、患者さん本人と代諾者の方の文書による同意が得られている患者さん

この臨床研究に参加できない方（除外基準）

以下のいずれかの項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) この臨床研究へ参加する2ヶ月以内に前十字靱帯、後十字靱帯、あるいはその両方の靱帯再建術を受けられた患者さん
- 2) 活動性の癌を有する患者さん
- 3) 妊娠中又は妊娠が予想される患者さん、又は授乳中の患者さん及びこの臨床研究に参加されている間に妊娠を希望する患者さん
- 4) 感染症を有する患者さん (HIV抗体、HBs抗原、HCV抗体、ATLA抗体のいずれかが陽性)
- 5) 精神疾患を有する患者さん
- 6) その他、この臨床研究への参加を責任者又は分担者が不適当と判断した患者さん

参加予定人数

5名

臨床研究参加の中止・中断について

患者さんが以下のいずれかの項目に当てはまった場合は、患者さんの臨床研究への参加を中止又は中断します。

- 1) 骨髓細胞から培養を2回行い、2回とも培養細胞の基準を満たさなかつた場合
- 2) 上記1)の他に、臨床研究治療が実施できなくなった場合
- 3) 患者さんより臨床研究への参加に対する同意撤回の申し出があつた場合
- 4) 有害な事がらの発生を認め、研究責任者が患者さんの臨床研究への参加の継続が困難と判断した場合
- 5) 研究に参加された後に、患者さんがこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかつたことが判明した場合
- 6) その他、研究責任者又は研究分担者が、臨床研究への参加の中止を適切と判断した場合
- 7) 患者さんの体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、

患者さんの臨床研究を中断し、回復を待って、可能であれば再開します。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

患者さんが半月板損傷を合併している場合については、臨床研究治療前、もしくは同時、いずれの時期にも半月板損傷に対する治療を行うことが可能であるものとします。

6. 臨床研究治療の考えられる効果と危険性・不都合

考えられる治療効果

保険適用も認められており、関節軟骨修復の最も標準的な治療法として骨髓刺激法があります。この骨髓刺激法は約半世紀前に開発された方法ですが、関節軟骨欠損の修復を促進させる効果があります。特殊な装置や高度の技術を用いて実施することができますが、修復される組織が本来の関節軟骨の組織である硝子軟骨ではなく、線維軟骨という組織で修復されるため、長期間の治療効果の維持に問題があり、治療後2年程度しか治療効果が維持できないと言われています。

一方、この臨床研究における骨髓間葉系細胞の磁気ターゲッティングによる治療を受けられた場合、その効果として、より本来の関節軟骨の組織に近い硝子軟骨による修復が期待されます。それに伴い、疾患により制限された日常生活動作が骨髓刺激法と比較して、より改善されることや、治療効果が長期間維持できることなどが予想されます。

考えられる危険性と不都合

臨床研究治療には、2日間の入院を必要とし、その間の生活が制限されることになります。しかし、その入院は従来からある関節鏡視下骨髓刺激法のみを受ける場合と同じで、患者さんにとって特に大きな不利益とはなりません。

重大な有害な事がらとして感染症や修復軟骨の剥離が起こる可能性が考えられ、その場合には治療した関節の熱感、腫れ、痛み、運動制限などが生じます。その他の有害な事がらとして骨髓採取部（骨盤）や治療した関節からの出血や骨髓採取部位の痛みなどが考えられ、その程度によっては通院、入院などによる処置が必要となる場合があります。その他に細胞移植に対するアレルギー反応が起こった場合には、皮膚のじんましん、発赤、かゆみや呼吸障害などの出現が考えられ、ひどい場合には血圧低下や意識障害などのいわゆるショック症状が出現する可能性が考えられます。

また、細胞を磁性化するために使用するリゾビストにして以下の副作用が報告されています。

肝臓の機能の障害【AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加】（各0.25%）

嘔気、白血球数減少、背部痛（各0.15%）

熱感、倦怠感、頭痛、鼻出血、発疹（各0.10%）

7. 他の治療方法について

臨床研究治療以外で現在ある方法として、前述の骨髓刺激法以外に、自己骨軟骨柱移植法、自己軟骨細胞移植などがあります。自己骨軟骨柱移植法あるいは自己軟骨細胞移植法は、自分の正常軟骨から一部組織を採取して、関節軟骨欠損に移植します。関節軟骨本来の硝子軟骨で修復さ

れますが、小さいとはいえたところに軟骨欠損を作ってしまいます。また、自己軟骨細胞移植法では培養した軟骨細胞を移植する際に、関節を大きく開ける手術が必要になります。

他の治療法との比較

治療名	骨髓刺激法	自己軟骨骨柱移植	自己軟骨細胞移植	本臨床試験治療法
方法	軟骨欠損部に骨髓まで通じる小孔を開けて、骨髓から軟骨修復のための細胞や液性因子を誘導する治療	自分の正常軟骨から一部組織（骨軟骨柱）を採取して、関節軟骨欠損に移植	自分の正常軟骨から一部組織を少量採取し、培養して体外で軟骨様組織を形成し、関節軟骨欠損に移植	自己骨髓間葉系細胞を関節内へ注射し、さらに磁力で注射した細胞を軟骨欠損部へ集める治療法
利点	関節鏡による侵襲の少ない手術	硝子軟骨での修復が可能	硝子軟骨での修復が可能 少量の正常軟骨の採取で治療可能	関節鏡による侵襲の少ない手術 硝子軟骨での修復が期待できる
欠点	繊維軟骨での修復 効果の維持期間に限界（2年程度）	欠損部と同じ大きさの正常軟骨を採取	移植のために関節を大きく開く手術が必要	骨髓穿刺を行う必要がある 使用する薬剤（リゾビスト）の副作用の可能性

8. 個人情報の保護

臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがあります。その際に患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたが臨床研究治療に参加されることを承諾されると、治療の内容や結果について確認するために、審査委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたことになります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの臨床研究治療の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人や代諾者の方に対し説明しますが、第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにした上で、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。

その際に、患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

10. 臨床研究実施にあたっての費用について

参加された患者さんの研究にかかる費用は、広島大学病院が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただることによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

11. 臨床研究の資金源について

この臨床研究は公的研究費その他の競争的研究資金等、研究責任者のもつ資金により実施されます。

12. 臨床研究から生じる知的財産権について

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、広島大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。

13. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、以下のような研究体制で行われます。

臨床研究治療実施研究機関 広島大学病院

あなたが、この臨床研究に参加される場合には、広島大学病院にて参加手続をいたしますので、広島大学病院整形外科による研究チームが、広島大学病院において臨床研究治療を行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

なお、この臨床研究は、当院において研究実施の許可が得られてから3年間、患者さんの参加を受け付けます。

14. 健康被害が発生した場合の補償について

この治療が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。責任をもって最善の治療を行います。また、この臨床研究は臨床研究保険に加入しており、この臨床研究における治療が原因で、医療上あなたにとって好ましくない事が生じた場合には保険による補償の対象になります。

15. 臨床研究期間終了後の対応

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用などが起こっていないかについて観察を続けます。少なくとも1年間（治療後2年間）は定期的な観察をさせていただきます。また、体調の不良などの場合はご連絡ください。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしてもこの臨床研究治療を広島大学病院で受けたことをその病院の主治医に伝えてください。

16. 試料の保存について

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったと

きなどに原因を調べるため、研究終了後 20 年間は広島大学病院内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は広島大学病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたの名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

18. 臨床研究の開示

この臨床研究の詳細については以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）内の UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

19. 担当医師への連絡

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

[担当医師]

広島大学病院	整形外科	越智光夫
広島大学病院	整形外科	安達伸生
広島大学病院	整形外科	石川正和
広島大学病院	整形外科	中佐智幸
広島大学病院	整形外科	亀井豪器

[相談窓口]

広島大学病院 未来医療センター 亀井直輔 082-257-5470 (整形外科外来)

[緊急連絡先]

広島大学大学院整形外科学 : 082-257-5233

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡してください。

同 意 書

広島大学病院整形外科 越智光夫 殿

研究題目 : 自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復

私は、上記研究題目における研究に（研究対象者氏名）が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- 1. この臨床研究の目的・意義
- 2. 臨床研究への参加同意の任意性について
- 3. 臨床研究への参加後の同意撤回の自由について
- 4. 代諾者からの同意取得の必要性について
- 5. 臨床研究における臨床研究治療の方法
- 6. 臨床研究治療の考えられる効果と危険性・不都合
- 7. 他の治療方法について 8. 個人情報の保護
- 9. 臨床研究結果の開示・公表 10. 臨床研究実施にあたっての費用について
- 11. 臨床研究の資金源について 12. 臨床研究から生じる知的財産権について
- 13. 臨床研究組織と研究期間について
- 14. 健康被害が発生した場合の補償について
- 15. 臨床研究期間終了後の対応
- 16. 試料の保存について
- 17. 参加に伴い守っていただきたい事項 18. 臨床研究の開示
- 19. 担当医師への連絡

本人署名 : _____ 印

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名（続柄） : _____ () 印
_____ () 印

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ 印

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____
(複数署名可) _____

* 本研究は、広島大学ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会の承認を受けた後に実施するものです。

同 意 書

広島大学病院整形外科 越智光夫 殿

研究題目 : 自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名)が
参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を
受け、骨髓液の採取を受けることに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- ①骨髓液採取の目的
- ②同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと
- ③代諾者からの同意取得の必要性
- ④骨髓液採取の方法
- ⑤骨髓液採取での期待される結果及び起こりうる危険性・不都合
- ⑥個人情報の取扱い
- ⑦試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法
- ⑧問い合わせ先 (研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等)

本人署名 : _____ 印

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名 (続柄) : _____ () 印
_____ () 印

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ 印

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

*本研究は、広島大学ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会の承認を受けた後に実施するものです。

同 意 書

広島大学病院整形外科 越智光夫 殿

研究題目 : 自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名)が
参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を
受け、骨髓間葉系幹細胞移植に同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- ①骨髓間葉系幹細胞移植の目的
- ②同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと
- ③代諾者からの同意取得の必要性
- ④細胞移植の方法
- ⑤細胞移植で期待される結果及び起こりうる危険性・不都合
- ⑥個人情報の取扱い
- ⑦試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法
- ⑧問い合わせ先 (研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等)

本人署名 : _____ 印

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名 (続柄) : _____ () 印
_____ () 印

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ 印

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 :

(複数署名可) _____

*本研究は、広島大学ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会の承認を受けた後に実施するものです。

別紙8-5
患者さん用

同意撤回書

広島大学病院
整形外科 越智光夫 殿

「自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復」の臨床研究の参加に同意しましたが、同意を撤回したいと思います。

同意撤回日：_____年_____月_____日

本人署名：氏名 _____

代諾者署名：氏名 _____

撤回確認日：_____年_____月_____日

確認者署名：氏名 _____

病院保管用

同意撤回書

広島大学病院
整形外科 越智光夫 殿

「自己骨髓間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復」の臨床研究の参加に同意しましたが、同意を撤回したいと思います。

同意撤回日：_____年_____月_____日

本人署名：氏名 _____

代諾者署名：氏名 _____

撤回確認日：_____年_____月_____日

確認者署名：氏名 _____

平成 26 年 10 月 24 日

順天堂大学から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長 永井良三

順天堂大学から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、
本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおり取りまとめたので報告い
たします。

記

1. 難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第Ⅰ相試験臨床研究

申請者：順天堂大学

医学部長 新井 一

申請日：平成 26 年 6 月 23 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第Ⅰ相試験臨床研究				
新規申請年月日	平成 26 年 6 月 23 日				
実施施設及び 研究責任者	順天堂大学 田中 里佳				
対象疾患	難治性四肢潰瘍				
ヒト幹細胞の種類	自己末梢血単核球に含まれる血管内皮前駆細胞				
実施期間及び	厚生労働大臣意見発出日から 2年間 平成 年 月 日 まで				
対象症例数	10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)				
治療研究の概要	<p>難治性四肢潰瘍に対する自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の安全性を評価する。</p> <p>血液は2回にわけて計200ml採取し、単核球を単離し、7日間培養を行い、患部周辺の筋肉に注射する。</p>				
その他 (外国での状況等)	<p>潰瘍部の血管新生を促す治療として、慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病に対して骨髄細胞や末梢血単核球を移植する血管再生療法が行われている (Lancet, 2002)。</p> <p>しかしながら、骨髄からの細胞採取やG-CSFの投与は患者に負担がかかり、特に糖尿病などの基礎疾患がある場合には血管再生療法に用いる細胞の機能や数の低下が指摘されている (Circulation, 2002)。</p>				
新規性	投与細胞を末梢血から採血により採取し培養するところ。				

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

1回（平成26年7月）

1) 第1回審議

開催日：平成26年7月30日

第34回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

説明文書について

- 説明文書が3種類になっていますが、どれも同じように思われます。同じであれば、説明文書は1つにして、また、それぞれ強調する部分が違うのであれば、それを強調した文書にしてください。
- 説明文書が1つにまとめられた。

2) 第2回審議

委員会の開催はなし。

概要：

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、順天堂大学の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

順天堂大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：難治性四肢潰瘍）について、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

難治性四肢潰瘍を対象とした自己末梢血単核球生体外培養 増幅細胞移植による血管・組織再生治療

【本療法の特徴】

- ・自己細胞使用（拒絶反応がない）
- ・末梢血からの採取（負担が少ない採取）
- ・増幅培養した細胞を移植（質の高い細胞）

1日目

形成外科外来

1日に血液100 mlを2回
(合計200 ml)

通常の採血と同じ方法
で負担軽減のため2回
にわけて採血します。

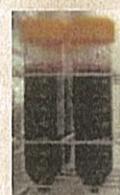


難治性四肢潰瘍
を持つ患者さん

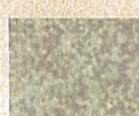
安全性試験
細菌試験
エンドトキシン試験
マイコプラズマ試験

1日目
～
7日目

細胞調製施設



末梢血



末梢血単核球
分離



培養
(7日間)

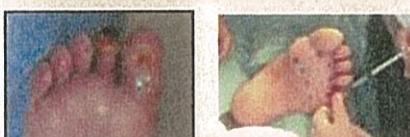


生体外増幅
末梢血単核球
回収

患者さんに移植するための専用培養施設で血液から末梢血単核球を取り出し、7日間培養します。

7日目
～

手術室



移植

患者さんには7日後再度
病院に来て頂き、手術
室にて全身麻酔下で細
胞を患部周辺の筋肉へ
注射します。

病室



移植後観察

移植を受けられた
患者さんには、術
後の観察と安静に
して頂くため、3日
以内の入院をお願
いします。

退院



経過観察

退院後は、一定
の期間経過観察
と検査の為来院
して頂きます。

様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 26 年 6 月 23 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒113-8421 東京都文京区本郷 2 丁目 1-1
	名称	順天堂大学
	研究機関の長役職名・氏名	順天堂大学 医学部長 新井 一

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
難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第Ⅰ相試験臨床研究	順天堂大学 形成外科 准教授 田中 里佳

様式第1号の別添

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第Ⅰ相試験臨床研究		
研究機関				
	名称	順天堂大学		
	所在地	〒113-8421 東京都文京区本郷2丁目1-1		
	電話番号	03-3813-3111		
	FAX番号	03-3813-3622		
研究機関の長				
	役職	医学部長		
	氏名	新井一 印		
研究責任者				
	所属	形成外科		
	役職	准教授		
	氏名	田中里佳 (印)		
	連絡先	Tel/Fax	Tel: 03-3813-3111 (ext 71084) /Fax: 03-5802-1225	
		E-mail	rtanaka@juntendo.ac.jp	
	最終学歴	東海大学大学院医学研究科		
専攻科目	形成外科 生涯医療科学			
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		<p><目的> 本研究の目的は、従来の薬物療法・手術療法に抵抗性を示す難治性四肢潰瘍の患者を対象に、患者本人の末梢血管内皮前駆細胞（自己末梢血血管内皮前駆細胞という）を移植する治療法の安全性を評価することである。副次評価項目として有効性を検証する。 なお、本研究は、細胞の採取・製造・投与・評価のすべてを自施設で実施する。</p> <p><意義> 難治性四肢潰瘍（治りにくい創傷）は有効な治療手段がなく、悪化すれば切断を余儀なくされる疾患である。この疾患の原因は様々であるが、糖尿病をはじめてとして、閉塞性動脈硬化症（ASO）、膠原病等が挙げられる。 日本において糖尿病治療を受けている人は218万人であり（厚生労働省の平成8年報告）、その内、足壊疽の合併率は2.2～5.9%（約47,000～120,000人）とされている。また、「糖尿病足病変に関する国際ワーキンググループ（1999）」による調査では、非</p>		

	<p>外傷性の下肢切断の約40～60%は糖尿病患者であり、これは人口10万人対5～24人の頻度である。</p> <p>動脈硬化症に占める重症虚血肢の頻度は15～20%程度であり、四肢切断となるのはその25%、また膠原病における四肢切断の発症率は強皮症で最大60%との報告がある。</p> <p>上記の状況から、本研究の対象となる潜在的な国内患者数は、足壊疽を合併する糖尿病患約47,000～120,000人に、動脈硬化症や膠原病により四肢切断に至る発症数を加えた規模と想定される。</p> <p>これまで難治性四肢潰瘍に対しては、基礎疾患の治療と局所の軟膏治療、外科的治療が行われてきたが、特に末梢循環不全が高度で四肢末梢の血流が悪い患者については、これらの治療によって十分な治療効果が得られてこなかった。</p> <p>難治性四肢潰瘍は血管修復機能の低下による末梢血管の減少や、創傷治癒の遅延などにより発症し、最近の研究では、これらの原因因子として血管内皮前駆細胞(Endothelial progenitor cell: EPC)の機能異常が報告されている(Tamarat R, Am J Pathol, 2004)。また、基礎的な疾患(糖尿病等)を持つ患者は、健常人と比較して末梢血管幹細胞数が減少しその機能低下が報告されており、そのため、従来の自己血管幹細胞移植血管再生療法は十分な効果が期待できない可能性がある。</p> <p>本研究の責任者らは虚血性疾患に対する次世代型の無血清条件下生体外増幅培養(Quality and Quantity Control Culture: QQ培養法)による血管幹細胞移植血管再生療法(以下本療法)を開発した(Tanaka R, Diabetes, 2013)。本療法は末梢血単核球を一週間継代、培地交換をしない無血清培地を用いた浮遊系培養を行うQQ培養法に供することで血管・組織再生に重要な役割を担うEPCを増幅し、疾患により低下した血管再生能を改善する。本技法により200mLの血液からより多くの機能的な細胞を簡便に採取でき移植に供することができるところから、患者に負担の掛かるG-CSF投与、アフェレーシス(成分採血)の必要がなく、外来における自己血液の採血のみで移植細胞の採取が可能である。以上のことから本療法は簡便で患者への負担が少ない治療法となり得る。本技法による新しい血管再生治療は従来の血管再生治療の問題点を改善できる新規的な血管再生治療法と考える。</p> <p>本療法が、四肢切断の回避、患者QOLの向上、介護費の軽減というライフイノベーションをもたらし、医療費の削減や患者の社会復帰による生産性の向上が望め、社会的意義は大きいと考える。</p>
--	---

臨床研究の対象疾患

	名称	難治性四肢潰瘍
	選定理由	<p>本療法が適用可能と考えられる潜在的な国内患者数は、足壊疽を合併する糖尿病患者約47,000～120,000人に、動脈硬化症や膠原病により四肢切断に至る発症数を加えた規模と想定され、難治性四肢潰瘍患者を救済する安全性の高い治療法が期待されている。</p> <p>本疾患は保存的治療にて経過を診て、創傷処置やデブリードマン(感染した組織や壊死した組織を切除して創傷部位をきれいにする)等の局所的治療をおこない経過を観察するが、それらによっても潰瘍・壊疽の改善や安静時の疼痛改善が認められない場合には切断術の適応となり、本疾患に対する有効な治療法は未だない。</p> <p>本提案の療法は、本研究責任者を含む研究グループのモデル動物</p>

	<p>(マウス : Masuda H, et al. J Am Heart Assoc, 2014, in press、 ブタ : 田中里佳 第22回日本形成外科学会基礎学術集会シンポジウム、新潟、2013) を用いた基礎研究において安全性が示されていることから、難治性四肢潰瘍を対象疾患とした。</p>
被験者等の選定基準	<p>【適格基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ① Wagner の分類でグレード 1 以上、補完的潰瘍分類 3 度以上 (別紙 5 研究実施計画書 6. 被験者参照) の重度の難治性四肢潰瘍を有する例で、保存的治療を 3 ヶ月続けても抵抗性で改善が期待できない患者、または著しく QOL が障害されており将来切断が予想される重症例 ② 1 ヶ月間の内科的治療を行っても潰瘍の明らかな改善が認められないもの ③ 年齢 : 20 歳以上 75 歳以下の患者 (同意取得時の年齢) <p>【除外基準】</p> <p>下記のいずれかに該当する患者は対象としない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 保存的治療にて潰瘍が 60% 以上改善認めたもの ② 糖尿病に対する内科的治療を行った結果、HbA1C が 8.0% 以上のもの ③ 下肢主幹動脈の閉塞がある場合 ④ 心エコー図で左室駆出率が 25% 未満の高度心機能低下を認める患者 ⑤ 治療を要する高度な冠動脈病変 (左主幹部または 3 枝病変) を有する患者 ⑥ 悪性腫瘍*1、活動性の糖尿病性増殖性網膜症*2などの重篤な血管新生性疾患を合併する患者 ⑦ 虚血性疾患以外の何らかの原因で、1 年以上の余命を期待できない患者 ⑧ 心筋梗塞、脳梗塞発症後 6 カ月未満の患者 ⑨ 血液疾患 (白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群) を合併する患者 ⑩ ヘモグロビン濃度が 10.0 g/dL 未満の貧血を認める患者 ⑪ 重度な呼吸機能・肝機能障害を認める患者 ⑫ 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者 ⑬ インフォームド・コンセントが得られない患者 ⑭ HIV、HBV、HCV、HTLV、パルボウイルス B19 への感染が認められた患者 ⑮ その他、臨床研究責任医師または分担医師が本研究の対象として医学的根拠に基づき不適当と判断した患者 <p>*1 頭部・胸部・腹部 CT 検査、上部消化管内視鏡検査、便潜血、便中ヒトヘモグロビン検査、注腸検査 (便中ヒトヘモグロビン陽性時に施行) で、悪性腫瘍の有無を検索する。</p> <p>*2 眼底検査と眼底造影で網膜症の有無と重症度を検索する。眼科を受診の上、活動性の網膜症、もしくは新生血管の増生が認められる場合 (福田分類 B II 以上重症なもの) は除外とする。軟性白斑が認められればレーザー治療を行い、改善が認められた場合は移植可能とする。</p>

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類 由来 採取、調製、移植又は投与の方法	自己末梢血単核球に含まれる血管内皮前駆細胞
	(自己)・非自己・株化細胞 (生体由来)・死体由来
	1. 血液採取(所要時間: 約 6 時間 (休憩含む)、実施場所: 自施設外来診察室) <ul style="list-style-type: none"> 血液の採取は 2 回に分けて採血する。当院外来診察室において、通常の方法にて患者より EDTA 入り真空採血管へ各回末梢血を 100 mL ずつ、合計 200 mL の採血を行う。採血の間隔は 4 時間以上あける。
	2. 末梢血単核球の単離と培養(所要時間: 7 日間、実施場所: 自施設の細胞調製施設) <ul style="list-style-type: none"> 採血された末梢血は速やかに自施設の医学部再生医療研究施設 (CPF) に運ばれ、施設内で無菌的に移植用細胞の調製を行う。細胞の調製は、単核球を分離したのち 7 日間培養後に回収し移植用細胞とする。
	3. 移植方法(所要時間: 約 1 時間、実施場所: 自施設手術室) <ul style="list-style-type: none"> 細胞移植は手術室で局所あるいは全身麻酔の下で実施し、総細胞数 2×10^7 個/body の細胞を注射する。 移植予定部位は、血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内 (腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等)、また壊疽、潰瘍がある場合にはその周辺部位とする。 細胞投与法は、投与 1 回につき 1 カ所あたり 1×10^6 個 (0.5mL を目安) の細胞を 20 カ所、合計 2×10^7 個の細胞を、潰瘍が認められる部位から半径 20 cm 以内の筋肉内に注射する。
詳細は「別紙 5 研究実施計画書 参照」	
調製 (加工) 工程	無・有
非自己由来材料使用	無・有 動物種 (ヒト) ヒトアルブミンが Stemline II 培地 (GMP グレード) に含まれる。
複数機関での実施	無・有
他の医療機関への授与・販売	無・有
安全性についての評価	<p>【臨床の安全性】</p> <p>1. これまで国内外の他施設において類似の臨床研究が実施されているほか、本研究責任者がヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針施行前に実施した自己 G-CSF 動員末梢血 CD34 陽性細胞を用いた糖尿病性難治潰瘍の治療に関する臨床研究においても造腫瘍や異所性発現等の重大な有害事象の報告はなく (Tanaka R, Cell Transplantation, 2014)、使用細胞の安全性は高いと考えられる。</p> <p>詳細は「別紙 5 研究実施計画書 参照」</p> <p>本製造と同じ工程にて調製(7 日間)した製品 (生体外増幅末梢血単核球: MNC-QQC) を前臨床試験にて確認した。下記の結果より製造工程により製品の安全性は損なわれないと考える。 また、エンドトキシン、マイコプラズマ、無菌試験を実施し、製品の安全性を確保する。</p> <p>1. 造腫瘍性試験 :</p>

	<p>MNC-QQC 1×10^7 個を免疫不全マウス (Balb/cAJcl-nu/nu) の背部皮下に接種し 3 カ月間観察を行った。この結果実施した 9 例とともに腫瘍形成、および異所性発現は確認されなかった。</p> <p>2. 核型異常： MNC-QQC(3 人分)において、G-Band 法による核型解析を行った結果、染色体異常は認めなかった。</p> <p>3. 残留物の確認： MNC-QQC(2 人分)において、洗浄後の培地添加物等の残留量の確認を行った結果、血清アルブミン、IL-6、TPO は、全て検出感度以下であった (アルブミン : < 1.0 mg/dL、IL-6 : < 0.2 pg/mL、TPO : < 0.40 fM/mL)。例えば、IL-6 の臨床検査での基準値は ≤ 4.0 pg/mL (SRL 社 HP より) であることからも、体内に入る残存物により有害事象が発生する可能性は極めて低いことが示唆され、洗浄工程は妥当と考えられる。</p> <p>本製品製造における培養過程で用いる Stemline II 培地 (Sigma-Aldrich 市販品) には、非自己由来材料としてヒトアルブミンを含む事が示されているが、本培地は GMP グレードで製造され、製造元よりヒトアルブミンが HIV-1, HIV-2, HCV, HBsV 抗体と反応しないドナー由来である事が示されており、製造地アメリカにおいて FDA の DMF(Drug/Device Master File)に登録されていることから製品の安全性を含む品質が確保されていると考える。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>難治性四肢潰瘍に対する従来の治療では病状の改善は必ずしも十分に行はれていない。一般的な治療法は、保存的治療として基礎疾患に対する投薬を中心とした内科的治療を行い、局所的治療として洗浄・創処理、軟膏等外用薬塗布、抗生素を用いた感染コントロール、陰圧吸引療法、加えて外科的手術として壞死組織除去術、植皮術、非弁形成術など創傷処置で経過を観察する、といったものであった。以上の様な治療を行ったにもかかわらず、潰瘍・壞死の改善や安静時の疼痛改善が認められない場合には切断術の適応となる。</p> <p>また、近年、本疾患に対して新しい治療アプローチが試みられている。潰瘍部の血管再生を促す細胞治療法として慢性閉塞性動脈硬化症、パージャー病に対する骨髄細胞、末梢血幹細胞、末梢血単核球移植による血管再生治療、さらに多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療が先進医療等で一部施設において行われている (Tateishi-Yuyama E et al, Lancet, 2002)。しかしながら、骨髄からの細胞採取や G-CSF の投与など、患者に負担が掛かり、特に糖尿病など基礎疾患がある場合には血管再生療法に用いても、使用する細胞の機能と数の低下が共同研究者である Tepper らに指摘されており (Tepper OM et al, Circulation, 2002)、新しい治療アプローチにおいても十分な結果が得られないケースが報告されている (Stepanovic, V et al, Circ Res, 2003, Awad O et al, Stem Cell, 2005)。</p> <p>本研究においては、患者本人から採血により採取した末梢血から単核球を調製し、生体外で培養することにより基礎疾患がある患者の単核球の機能と数を回復させ移植を行う。この方法により、従来の治療よりも患者における負担が少なく、かつ効果的な治療が期待される。</p>

【我々の研究グループにおける研究の推移】

1997年に浅原らの研究グループは、血管内皮前駆細胞が成体の末梢血にCD34陽性細胞として存在することを初めて明らかにし、*vasculogenesis*（脈管新生）という概念をもたらした (Asahara T, Science, 1997)。続いて、組織虚血により血管内皮前駆細胞が骨髓から末梢血へ強制動員され、血管再生に関与することが明らかになった (Takahashi T, Nature Med, 1999)。本研究責任者においても G-CSF 動員自己末梢血 CD34 陽性細胞を用いた難治性糖尿病性潰瘍患者の治療を行い、成果を上げている (Tanaka R, Cell Transplantation, 2014) 【自施設】。

共同研究者である東海大学・増田と浅原は、EPC の再生能力を高めるため、無血清条件下での生体外増幅培養を開発し、モデル動物にて培養 EPC の有効性を確認している (Masuda H et al, Stem Cells Transl Med, 2012)。本研究の責任者らは、本技法を用いて糖尿病モデルマウスにおいて有効性を世界で初めて示唆した (Tanaka R. et al, Diabetes 2013) 【自施設】。

本研究の責任者らは、こうした近年の研究成果を踏まえ、本疾患に対する新しい療法を将来確立すべく、自施設において基礎研究ならびに非臨床試験（小動物・マウス・大動物・ブタ）を実施してきた (Masuda H. et al, J Am Heart Assoc, 2014 in press) 【自施設】。

詳細は「別紙 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（文献 1）参照」

【自施設における基礎研究】

QQ 培養法により得られる細胞 (MNC-QQC) の特性解析を行い、以下の結果を得ている (Masuda H. et al, J Am Heart Assoc, 2014 in press)。

- 1) 組織生成能に反映する分化型 EPC(Definitive-EPC ; DEPC)の数は、同じ血液量から得られる末梢血単核球の 19 倍と高効率で得られることを確認した。
- 2) フローサイトメトリー法の結果から、MNC-QQC は末梢血単核球と比較して、幹細胞マーカーの増加、内皮細胞マーカーの増加が確認された。
- 3) リアルタイム PCR による遺伝子発現解析により末梢血単核球に対して MNC-QQC は血管新生、筋原性サイトカインの発現増加が確認された。さらに抗線維化機能を介して血管再生や組織再生に重要な役割を果たす MMP-2、MMP-9 などマトリックスプロテアーゼ (MMP) は、MNC-QQC で末梢血単核球と比較有意に増加していた。
- 4) 血管形成能を評価した結果、生体外において MNC-QQC は末梢血単核球よりも *In vitro* 血管形成能が高いことが示唆された。

【自施設における非臨床研究】

1) 小動物：マウス

マウス下肢虚血モデルの虚血部位への MNC-QQC 及び PBMC 末梢血単核球移植の結果は、健常脚に対する血流率で示し比較した。結果、は虚血後 21 日目の MNC-QQC 移植群は、

	<p>コントロール（細胞なし）、PBMNC 末梢血単核球移植群に比べ血流がそれぞれ 1.85 倍、1.80 倍に改善した。また MNC-QQC 群では下肢切断に至る頻度が最も低く、治癒する割合が最も高かった。すなわち MNC-QQC 移植は、下肢虚血に対して高い治療効果を示した。また、MNC-QQC 移植は、末梢血単核球移植、コントロール（細胞なし）に対して血管形成、動脈形成、筋形成が向上しており、逆に線維化を抑制しており、組織修復において優位な結果であった (Tanaka R, World Stem Cell Summit 2013, San Diego, CA, 2013)。</p> <p>2) 大動物：ブタ</p> <p>免疫抑制剤を投与した家畜ブタ（20 kg 以上、3 頭）に 2.5 cm 四方の潰瘍を作成し、潰瘍部周囲へ 2×10^7 個/匹の MNC-QQC を移植して生理食塩水移植群と比較し MNC-QQC 細胞移植効果を判定した。結果、移植後 10 日目、14 日目、17 日目に MNC-QQC 細胞移植群のほうが生理食塩水移植群に比較して有意に高い潰瘍縮小率を認めた。</p> <p>潰瘍の組織学的評価を HE 染色にて行った。結果、MNC-QQC 細胞を移植した群にて真皮の膠原纖維の構築が整い、より成熟した瘢痕が認められた(田中里佳 第 22 回日本形成外科学会基礎学術集会シンポジウム、新潟、2013)。</p> <p>詳細は「別紙 7 自家末梢血単核球細胞移植概要書（4. 非臨床試験における生物学的実験） 参照」</p> <p>上記の結果から、末梢血単核球の QQ 培養法にて製造された細胞は、末梢血単核球の血管再生能を向上させることが示された。さらに G-CSF 投与やアフェレーシス（成分採血）、また磁気ビーズなどを用いる細胞調製の過程を経ず、外来などの静脈からの通常採血により細胞を調製し培養するため、患者の身体的負担と副作用の危険性、経済的な負担を軽減することから、今後様々な虚血性疾患治療において新たな治療選択肢となることが期待される。</p> <p>順天堂大学では、文部科学省の補助を受け再生医療研究施設を設立しアイソレーターを具備しており、本臨床研究を実施するにあたり必要とされている細胞調製設備としての要件を十分満たしていると考えられる。</p> <p>以上の事実より、既存の治療に抵抗性の難治性四肢潰瘍に対する生体外増幅自己末梢血単核球を用いた臨床研究を行うことが可能であると判断した。</p>
臨床研究の実施計画	<p>【試験デザイン】</p> <ul style="list-style-type: none"> 参加施設数：単施設（順天堂大学医学部附属順天堂医院） 群数：単群 相：第 I 相（安全性試験） <p>【試験期間】</p> <ul style="list-style-type: none"> ヒト幹細胞臨床研究承認日から 2 年間 <p>【対象症例】</p> <ul style="list-style-type: none"> 対象：難治性四肢潰瘍罹患者。Wagner の分類（Wagner Grading System）においてグレード 1 以上、補完的分類でグレード 3 以上である（別紙 5 研究実施計画書 6. 被験者参照）、潰瘍が皮下組織に達しているか、それ以上の重症度

	<p>の患者を対象とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 症例数：10 症例 <p>【評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目：治療後 3 ヶ月までの安全性評価、有害事象発生頻度と有害事象の症状を CTCAE* Ver4.0 の基準に基づいてグレード化し重症度を評価する 副次評価項目：治療後 3 ヶ月までの有効性評価、潰瘍の面積、深さ、肉芽形成等の評価とともに、患肢虚血の改善、血管新生を評価 <p>*CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event (National Cancer Institute, USA により公表), 有害事象の症状を 1 (軽症) - 5 (重症) にグレード化し評価、集計を行う。</p> <p>詳細は「別紙 5 研究実施計画書 参照」</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお、本臨床試験協力者が補足的に説明を行った場合には、協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入するものとする。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意説明文書が改訂された場合は、試験責任医師又は試験分担医師は、その都度当該情報を速やかに被験者に伝え本臨床試験に参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得るものとする。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師又は試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し、実施医療機関では試験責任医師又は試験分担医師がその写し等およびカルテに添付された同意文書の写し等を回収、試験責任医師がこれらを別途保管する。また、同意撤回までに採取した細胞等試料は直ちに廃棄し、得られた検査結果などカルテに添付されたデータは、以後の治療で参照するために同意の撤回を記した上でカルテとともに保管するが研究目的には一切使用しない。本件に関しては同意書に記載するとともに被験者に十分説明し同意を得て実施する。</p>

	<p>「別紙 5 研究実施計画書（10. 試験方法 1) 同意取得）参照」</p> <p>説明事項</p> <p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受け得ることのできる補償及び治療 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を隨時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。 10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 12) 倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口 18) 被験者が守るべき事項 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先 20) 当該臨床試験に係る資金源、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 21) 説明文書作成日、版番号 <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床研究名 2) 説明文書作成日、版 3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述
--	---

		<p>6) 実施医療機関名</p> <p>同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床研究名 2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述 5) 実施医療機関名 <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。</p> <p>詳細は「別紙 8 説明同意文書 参照」と「別紙 5 研究実施計画書（5. 倫理）参照」</p>
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	該当なし
	代諾者の選定理由	該当なし
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		<p>有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本細胞移植治療との関連性およびその理由を症例報告書の有害事象欄に記載する。</p> <p>主任研究者、研究事務局及び独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、研究実施計画書等を参照のこと</p> <p>詳細は「別紙 5 研究実施計画書（12. 臨床研究の安全性を確保するための事項 及び 有害事象発生時の対応に関する手順書） 参照」</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		最終症例登録から 1 年後に、一斉調査（転帰と細胞移植治療実施の有無）を行う。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	無・ 有
	補償が有る場合、その内容	本臨床試験に関して、研究責任者は臨床研究に関する賠償責任保険に加入する予定であり、本臨床試験の 生体外増幅自己末梢血単核球細胞移植治療実施に起因して有害事象が発生し被験者に健康被害が生じた時は、保険の対象となる障害に対して被験者へ金銭での補償を行うとともに、生じた健康被害に対し、適切な治療その

		他必要な措置を受けることができるよう実施医療機関、試験責任医師、主任研究者が対応する。提供される治療・検査における費用は、保険が適用されない場合、株式会社日立製作所との共同研究契約に基づく研究費によって支払われる。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	連結可能匿名化を採用し、独自に割り付けた被験者番号にて管理する。試験責任医師及び試験分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化された被験者番号を付し、医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。連結表は、情報管理責任者が管理し、管理者以外の者が容易に見られないように保管する。
	その他	試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をはらう。被験者の特定は、情報管理責任者が管理する被験者識別コード又は登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。
その他必要な事項 (細則を確認してください)		<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法 本臨床研究における期間にかかる費用、すなわち自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する期間に生じる費用（細胞培養費用、細胞移植費用、手術料全般、入院費など）については、全て研究費より支払われる。本研究費用の一部は日立製作所との共同研究契約に基づき支援を得る。</p> <p>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 今回用いる生体外増幅末梢血単核球は、G-CSF 投与による末梢血へのEPCの動員、アフェレーシス（成分採血）による細胞の回収など患者に身体的・時間的・経済的な負担を強いる既存の治療法と比較して、より容易で安全な外来での採血により得られる新鮮末梢血中の単核球から培地交換、継代が不要な1週間の無血清浮遊培養により簡便に細胞を調製し移植する。以上により本療法は従来法より高い安全性と簡便性が患者への負担を軽減することを目指す。</p>

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○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) プロトコール関連書類

- ①研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵）（別紙1参照）
- ②研究者一覧（別紙2参照）
- 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3参照）
- 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4参照）
- ⑤研究計画書（別紙5参照）

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研究成果（別紙6参照）
- ②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類（別紙7参照）

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（採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います）（別紙8参照）

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（※参照）（別紙9参照）
 ②CPC 平面図（別紙10参照）
 ③CPC 文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）、バリデーション計画・報告書等）（別紙11参照）

5) 倫理審査委員会関連書類

- ①委員名簿（別紙12参照）
 ②委員会規定（別紙13参照）
 ③議事録（別紙14参照）
 ④結果通知書（別紙15参照）

その他（資料内容：①CPC プロセスシュミレーション資料）（別紙16）

臨床研究の概略をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨

「難治性潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第Ⅰ相試験臨床研究」の要旨

順天堂大学医学部形成外科学 田中里佳

<背景>

難治性潰瘍患者の足病変は患者の QOL を著しく低下させる。本疾患に対する有効な治療法はなく、保存的治療にて経過を診て、局所的治療（創傷処置、デブリードマン）をおこない経過を観察するが、それらによっても潰瘍・壊疽の改善や安静時の疼痛改善が認められない場合には切断術の適応となる。足病変は閉塞性動脈硬化症や糖尿病など、様々な原因があるが、例えば非外傷性の下肢切断の約 40~60% は糖尿病患者であり、人口 10 万人対 5~24 人と報告される（糖尿病足病変に関する国際ワーキンググループ 1999）。

申請者らは、糖尿病モデルマウスの自己血管幹細胞を独自に開発した培養法にて培養したとき、糖尿病環境下で減少した血管幹細胞の細胞数、及び血管幹細胞の血管再生能について、それぞれ正常マウスと同等のレベルに回復することを見出し、糖尿病性潰瘍治療に対する有効性を示唆する結果を世界で初めて報告した (Tanaka R. et al. Diabetes 2013)。本法による血管幹細胞移植療法の利点は、少量の血管幹細胞から血管再生能が改善した十分量の血管幹細胞が確保できることであると考えられる。本研究が実現可能となると下肢切断の回避、患者 QOL の向上、介護費の軽減というライフノベーションが実現できるため、社会的意義は大きい。

<目的>

従来の薬物療法、手術療法に抵抗性な難治性潰瘍の患者を対象に、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管再生治療を施行し、治療後 3 ヶ月までの主要エンドポイントとして安全性、副次エンドポイントとして潰瘍の面積、深さ、肉芽形成等の評価とともに、患肢虚血の改善、血管新生に対する有効性を評価する。

<対象疾患・目標症例数>

難治性四肢潰瘍 (ただし皮下以上潰瘍が及ぶ患者のみを対象とする)

10 症例

<研究のデザイン>

(1) 内容

難治性潰瘍の患者に対する自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植（単回投与）の安全性及び有効性評価試験

(2) primary endpoint：安全性評価項目

自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞の筋肉内投与の安全性につき、有害事象発現率及び本細胞治療と関連性の否定できない有害事象発現率を評価する。

(3) secondly endpoint：有効性評価項目

自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞の筋肉内投与前後で下記所見を評価する。

1) 主要評価項目（8項目）

- | | |
|--------|-------|
| ・潰瘍の深度 | ・感染 |
| ・形状 | ・肉芽組織 |
| ・大きさ | ・壊死組織 |
| ・浸出液 | ・ポケット |

2) 副次評価項目（6項目）

- ・安静時 ABPI、 T_cPO_2 、近赤外線分光法
- ・サーモグラフィーによる皮膚温の変化
- ・レーザードップラーによる皮膚血流の評価
- ・アンギオ CT 又は、血管造影による側副血流の評価
- ・神経障害の改善：ABI、Touch Test、ABI、アキレス腱反射
- ・自覚症状の改善：痛み、冷感等

患者さんへ

難治性四肢潰瘍患者に対する自己末梢血単核球
生体外培養増幅細胞移植の臨床研究参加についての説明文書



《はじめに》

この文書は保存的治療でも改善が期待できない難治性四肢潰瘍がある患者さんに対して、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による治療が、安全で役立つかどうかを調べる臨床研究についてのべたものです。

この説明文書は、患者さんに臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で臨床研究への参加を決めていただくために書かれたものです。

臨床研究に参加するかどうかは患者さん本人の意思により決めていただることで、決して強制されるものではありません。また、いったん同意されてもいつでも同意を取り消すことができます。さらに、臨床研究に参加されない場合や、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、我々は患者さんに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたが不利益を受けることはありません。これらのことをご理解のうえ、この臨床研究に参加するかどうかを、ご判断ください。



順天堂大学医学部附属順天堂医院 形成外科 ver.1
2013年12月12日作成

目次

1. 臨床研究とは	4
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による治療とは	4
3. 臨床研究の目的	5
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間	6
5. 臨床研究の方法	6
6. あなたに守っていただきたいこと	9
7. 予想される効果及び副作用	10
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて	12
9. 他の治療方法について	12
10. 臨床研究が中止される場合	13
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について	13
12. あなたの人権・プライバシーの保護について	13
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について	14
14. 費用の負担について	14
15. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先	15

本臨床研究の流れを図で説明いたします。

難治性四肢潰瘍を対象とした自己末梢血単核球生体外培養 増幅細胞移植による血管・組織再生治療

(本療法の特徴)

- ・自己細胞使用（拒絶反応がない）
- ・末梢血からの採取（負担が少ない採取）
- ・増幅培養した細胞を移植（質の高い細胞）

1日目

形成外科外来

1日に血液100 mlを2回
(合計200 ml)

通常の採血と同じ方法
で負担軽減のため2回
にわけて採血します。



難治性四肢潰瘍
を持つ患者さん

安全性試験

細菌試験
エンドトキシン試験
マイコプラスマ試験

1日目
～
7日目

細胞調製施設



末梢血



末梢血単核球
分離



培養
(7日間)



生体外増幅
末梢血単核球
回収

患者さんに移植するための専用培養施設で血液から末梢血単核球を取り出し、7日間培養します。

7日目
～

手術室



移植

患者さんには7日後再度
病院に来て頂き、手術
室にて全身麻酔下で細
胞を患部周辺の筋肉へ
注射します。

病室



移植後観察

移植を受けられた
患者さんには、術
後の観察と安静に
して頂くため、3日
以内の入院をお願
いします。

退院



経過観察

退院後は、一定
の期間経過観察
と検査の為来院
して頂きます。

1. 臨床研究とは

臨床研究（臨床試験）ってなに？

最近の医学の進歩には目覚しいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ患者さんの治療は、病気を予防したり、治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合もあります。病気の予防あるいは治療にあたっては、治療効果に優れ副作用・合併症の少ないことが望まれます。最善と認められた予防方法、治療方法であっても、医学の進歩に対応して、その治療効果、副作用・合併症に関して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さんを対象として治療方法の有効性や副作用・合併症を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さんが“時代に即したより良い治療”を受けることが出来るようになります。

臨床研究は、まずはその治療法自体が安全であるかどうかを確認することが目的となる第Ⅰ相試験から始まり、その治療がどれだけ効果的かを調べる第Ⅲ相試験まで、目的によって第Ⅰ相～第Ⅲ相に分けられています。そしてこの臨床研究は第Ⅰ相試験になります。

また、臨床研究は参加される患者さんの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2003年7月30日施行 2008年7月31日改正）及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（2006年9月1日施行 2013年10月1日改正）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者さんに、臨床研究の内容を充分に理解して頂いた上で、参加されるか否かを決めて頂くための文書です。

ちなみにこの臨床研究を行うことについては、当院の医学部倫理委員会での科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果実施することの承認が得られています。

2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による治療とは

難治性四肢潰瘍の患者さんは動脈硬化などで四肢の末梢（足先など）で血液の流れが悪くなり、末梢循環不全を起こしていると考えられています。また、難治性四肢潰瘍の患者さんでは、後に述べる血管内皮前駆細胞の機能が衰えていること、四肢末梢（足手先）の血管が傷害を受けていることが傷を治りにくくしているとも考えられています。そのため、新しい血管を作つてあげることによって末梢循環不全などを改善させ、潰瘍の治癒を促進させることができます。

血管内皮前駆細胞は骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する細胞（血管内皮細胞）になる（分

化する）能力があります。これまでに動物実験で、ひとの血管内皮前駆細胞をマウスの血管が閉塞した足に筋肉注射する（細胞移植）ことで、新しい血管がつくりだされ（これを「血管再生」と呼んでいます）、血流が改善することが示されています。また、下肢以外では心臓でも、動物実験（ブタ）で冠動脈の血流が改善し、臓器機能が改善することが示されています。

本臨床研究に用いられるこの治療法では、私たちがあなたの血液を2回に分けて200ccほど腕から採血します。あとは私たちがその血液から血管内皮前駆細胞を含む単核球を取り出します。

この治療法は、あなたの血液から取りだした血管内皮前駆細胞を含む単核球を特別な培養法により培養し、機能を改善した細胞を血液の流れが悪くなっている下肢の筋肉に注射することにより、新しい血管をつくりだし、血行を改善することによって難治性潰瘍を治すことを目的としています（血管再生治療）。

3. 臨床研究の目的

この臨床研究の一番の目的は、この治療法の安全性を確認する事です。この治療法は、動物を用いた研究では安全であることが確認されていますが、ヒトではまだ確認がされていないことから、この治療を行うことで重い副作用などが起こらないかを調べます。その上で二番目の目的として、この治療により、新しい血管をつくりだす（血管再生）ことができるかどうか、また新しくできた血管により、下肢の潰瘍・壊死が改善するかどうかを検討することです。通常、難治性四肢潰瘍の治療は、基礎疾患の治療と局所の軟膏治療、外科的治療をおこないますが、特に末梢循環不全が高度で四肢末梢の血流が悪い患者さんはこれらの治療によってもなかなか潰瘍が治りません。潰瘍が長期間治らない場合や潰瘍の範囲が広がった場合、感染（ばい菌がついた状態）を起こした場合などでは四肢の切断が必要になる可能性があります。

私たちは、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植という新しい治療法があなたのような難治性潰瘍を持つ患者さんの治療に役立つか検討しています。この治療法の効果はまだ確立されていませんが、数多くの動物実験で効果が確認されており、新しく作られた血管が下肢の虚血による壊死を予防したり、下肢の切断を予防したりする効果があることがわかっています。これらの基礎研究を踏まえ、私達は、あなたの下肢にあなたの血液から得た細胞を注射することにより、この治療法が安全であるかどうか、新しい血管を作りだすことができるかどうか、そして、下肢の潰瘍を治すことができるかどうかを検討したいと考えています。なお、安全性については貧血、発熱、感染の有無を観察し、有効性については、潰瘍の大きさ、性状などの変化を観察し評価します。また、血管造影検査（動脈造影）または四肢造影CT検査をおこない、新たな血管がつくれているかどうか検査します。

この臨床研究を安全に行うため、移植開始前の観察期に全身状態に問題がないかを検査する必要があります。その検査の主な目的は高度の心機能障害はないか、悪性腫瘍が認められないか、重症な糖尿病性網膜症がないかを調べることです。これは移植により症状が悪化するおそれがあるため事前に検査を行います。心臓の血流障害の合併があるかどうかを調べるために心電図、心エコー検査、冠動脈CTを施行します。冠動脈CTで異常が認められた場合には心筋血流シンチグラフィーを施行します。この検査で心筋血流低下が認められる場合は冠動脈の狭窄や閉塞を調べるために冠動脈造影検査を行います。検査の結果、高度な心機能障害が認められた場合には移植は施行できません。また胸腹部CT、頭部CT、腹部エコーなどで悪性腫瘍が認められた場合にも移植は施行できません。更にレーザー治療にても改善が認められない重症な糖尿病性網膜症が認められた場合に移植は施行できません。

4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は2014年承認日から2年の間に当院に通院する患者さんのうち、10名の患者さんに参加していただく予定です。

あなたがこの臨床研究への参加に同意した日から、移植後3ヶ月までが臨床研究への参加期間となります。

5. 臨床研究の方法

治療の実施方法は、

- 1) あなたの血液から末梢血単核球生体外培養増幅細胞を作る処置、と
 - 2) あなたの潰瘍が存在する下肢の筋肉に細胞を注射する処置
- の二つに分けられます。

1) あなたの血液から末梢血単核球生体外培養増幅細胞を作る処置

あなたの血液に含まれる単核球には、血管を作る元になる血管内皮前駆細胞が存在します。ただし単核球に存在する血管内皮前駆細胞はほんの少しづかなく、そのままで治療に必要な数の細胞が手に入りません。そのため、治療に必要な数になるまで細胞を増やす必要があります。

血液は通常と同じ方法で採血します。あなたの負担を減らすために2回に分けて合計200cc程度採らせて頂きます。私たちはあなたの血液から血管内皮前駆細胞を含む単核球を取り出して、1週間特別な方法で培養することでその数を増やし、かつ細胞の機能を改善させます。

2) あなたの潰瘍が存在する下肢の筋肉に細胞を注射する処置

以上のような方法で増幅され機能が改善した血管内皮前駆細胞を含む単核球を難治性潰瘍の周辺筋肉内に注射します（注射する細胞数： 2×10^7 個、注射する部位：潰瘍周囲半径20cm以内に20箇所）。細胞を筋肉に注射する際は、手掌、腕、あるいは下肢の筋肉に細い針で注射いたします。

移植治療を行う際に同時に同時に潰瘍の治療としてデブリードマン（潰瘍の汚染された組織を切除する手術）も行います。

麻酔方法： 全身麻酔または、局所麻酔。

本臨床研究では、この治療法の安全性、および効果をできるかぎり科学的に判定することを目標にしています。患者さんの同意をいただけた場合には患者さんの血液の幹細胞の機能を生物学的、免疫学的に調べるために移植治療前と後の血液を調べさせていただきます。また、患者さんの血液から増幅させ機能を改善させた血管内皮前駆細胞を含む 単核球が目標数よりも多く得られ、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連を生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきます。その場合、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄いたします。細胞の保存や幹細胞の検査に同意するかはあなたの自由です。細胞の保存に一度同意していただいたあとに、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄いたします。

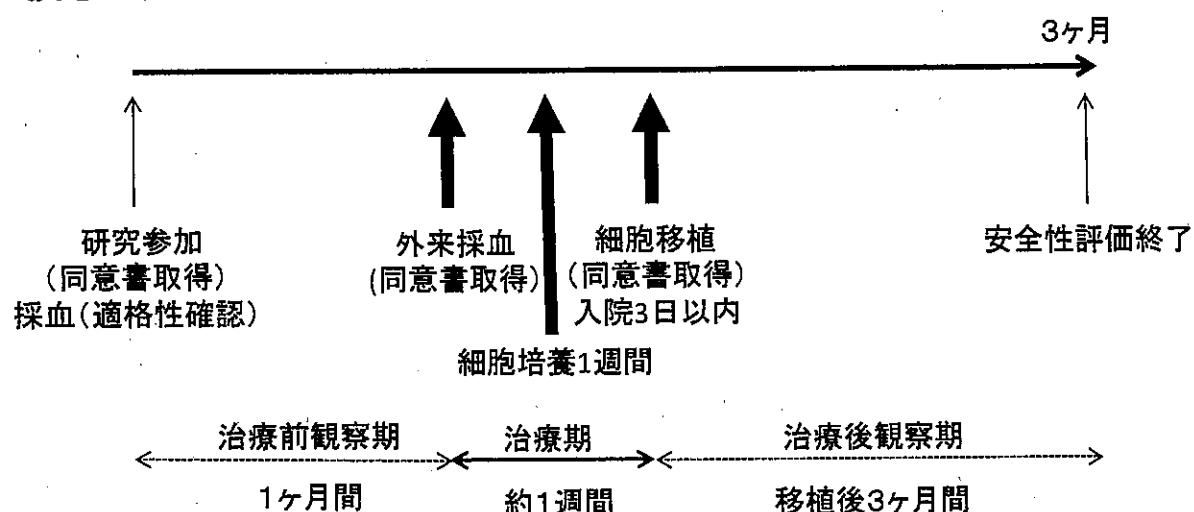
<スケジュールについて>

潰瘍ができるから3ヶ月間できる限りの治療をして治癒しなかったもののみこの移植治療の適応となります。そのため同意取得いただく前に潰瘍治療をされていない患者さんは最低でも3ヶ月間は保存的治療をしていただきます。同意取得以前に潰瘍治療を長期間受けられている患者さんには治療前観察期の3ヶ月間を短縮することができます。

移植前日に必要な検査を受けて頂き、移植後に観察と安静にして頂くために3日以内の入院と、治療3ヶ月後の時期に効果を判定するために入院が必要となることがあります。また、状態により、入院期間が長引くことがあります。退院後3カ月間は、次頁のスケジュールで検査を受けて頂きます。

また副作用の有無の確認のため、臨床研究終了後も細胞の移植から6カ月後・1年後の計2回は最低限来院していただきます。

<投与スケジュールの図>



治療前観察期：臨床研究参加同意後から内科的治療及び保存的潰瘍治療までの期間*

治療期：自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞の分離・移植までの期間

治療後観察期：自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞の移植から効果判定終了までの期間

(*；潰瘍罹患期間が3ヶ月未満の場合は、3ヶ月間の保存的治療をする)

この臨床研究におけるその他の診察、採血等のスケジュールは下記の通りです。

観察・検査項目	治療前		治療後 2週	治療後 4週	治療後 8週	治療後 3ヶ月
	1ヶ月前	直前				
一般臨床検査	◎	◎	◎	◎	◎	◎
身体所見	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血圧、脈拍数	◎	◎	◎	◎	◎	◎
症状評価シート	◎	◎	◎	◎	◎	◎
有害事象	—		随時			
レーザードップラー	◎	◎	◎	◎	◎	◎
サーモグラフィー	◎	◎	◎	◎	◎	◎
安静時ABPI	◎* ¹	◎	◎	◎	◎	◎
安静時心電図	◎	◎	○	○	○	○
胸部レントゲン	◎	◎	—	○	—	◎
上部消化管内視鏡	○* ³					
下肢AngioCT	◎		—		—	◎
下肢造影	○* ⁵					○
CT(胸腹部、頭部)	◎* ²		—	—	—	◎
眼底検査、造影	◎* ²		—	—	—	◎
心エコー図検査	◎* ²		—	—	—	◎
冠動脈CT	◎* ²					◎
負荷心筋シンチグラフィ	(△* ⁴)					(△* ⁴)
腹部エコー検査	◎					
神経障害の検査	◎	◎	◎	◎	◎	◎
呼吸機能検査	◎	◎	○	○	○	○

◎は必ず検査、○は望ましい検査、△は該当症例のみに施行する検査です。

- * 1 : 同意取得後、観察期において2回以上施行するのが望ましい検査です。
- * 2 : 同意取得前に施行できなかった場合に、3ヶ月の観察期間内に施行します。
- * 3 : 便ヘモグロビン検査で陽性の場合に施行します。必要があれば注腸検査も施行します。
- * 4 : 冠動脈 CT にて異常所見が認められたかたに施行します。負荷心筋シンチグラフィーで異常所見のあるかたは冠動脈造影検査が必要となります。高度の狭窄病変を認める場合は治療後12週にも実施します。
- * 5 : 腎機能に障害なく、造影検査にて腎機能が障害される危険性の少ないものに対してのみ施行します。

■ 血管造影検査について

臨床研究に参加していただくにあたって、あなたの血管の状態（動脈硬化による狭窄や閉塞）を正しく評価するために受けさせていただきます。

- ・ 血管造影検査：造影剤を注入し、エックス線を使って血管の状態を評価します。
- ・ 冠動脈造影：狭心症や心筋梗塞が疑われる場合のみ行います。造影剤を冠動脈に注入し、エックス線を使って冠動脈の状態を評価します。

■ 心臓核医学検査について

狭心症や心筋梗塞が疑われる場合に行います。タリウムやテクネシウムなどの核種を注射し、心拍数を増加させる薬を投与し、その前後で心筋血流の状態を調べます。

6. あなたに守っていただきたいこと

あなたがこの臨床研究に参加された場合には、次のことを守っていただけようにおねがいします。

- ①予定されているスケジュールをお守り下さい。なお、どうしても検査や処置をうけられない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- ②他の病気などで担当医師以外の治療を受けているときは、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。
- ③この臨床研究の担当医師以外から処方された薬や、薬局で買った薬をのんでいる場合にはお知らせ下さい。また、風邪などで他の薬が必要になったときは、必ず事前に担当医師にご相談下さい。
- ④妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床研究に参加できません。また、この臨床研究に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- ⑤各種検査・処置を受けていただく際に、守っていかなくてはならないことがあります（絶食や内服の有無などについて）ので、ご注意下さい。

7. 予想される効果及び副作用

① 予想される効果

血管内皮前駆細胞を含む単核球を潰瘍が生じている下肢に注射することにより、新しい血管をつくりだし（血管再生）、潰瘍、壊死などの症状を改善することが期待できます。

② 予想される副作用

いかなる副作用の症状や徵候に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。ここにあげている症状以外にも、予測できない副作用が起こる可能性があります。以上のような副作用を防ぐために、担当医師が十分な観察をします。万一そのような症状が起きた場合には適切な処置を行いますので、この臨床研究の途中であなたの体に異常が認められた場合には、いつでも、どんなことでも遠慮なく担当医師に申し出て下さい。

<採血を行うことによる危険性>

1) 皮下血腫

止血操作が不十分なときに生じることがあります。採血後に注射針が抜かれた後、十分な圧迫止血をしてください。

2) 神経損傷

採血後に手指へ拡がる痛みやしびれなどが生じ、一定時間が経過した後も続くことがあります。約1万～10万回の採血に1回の頻度で起こるとされていますが、症状は一時的な場合がほとんどです。

3) 血管迷走神経反応

採血前や採血中に神経が興奮し、急激に血圧が下がるため、めまいや気分不快感、意識消失などを引き起こすことがあります。約0.01%～1%の頻度で起こるとされており、心理的に緊張や不安が強いと起りやすくなります。

4) アレルギー症状

採血前の消毒薬や採血スタッフの手袋などの影響で、発疹やかゆみなどのアレルギー症状が起こることがあります。

<治療を行うことによる危険性>

1) 下肢の注射に伴う痛み及び発赤および感染

2) 血管カテーテル検査に伴う一般的な合併症

心臓・血管の損傷、塞栓症（脳梗塞）、不整脈、感染症、造影剤や抗生物

質に対するアレルギー反応、腎機能の悪化

3) 麻酔に伴う合併症の可能性

全身麻酔に伴う合併症、局所麻酔薬に対するアレルギー（ぜんそく、じんま疹、ショックなど）、神経障害、局所麻酔中毒が極めて稀に生じることがあります。それらの症状に対しては、麻酔科医が迅速に処置しますが、神経障害の合併症は発生すると治りにくいことが知られています。

4) 末梢血単核球生体外培養増幅細胞を作るにあたり予期される副作用

患者さんから採取された血液から单核球を分離して生体外で増幅培養し、機能を改善させた細胞を病変のある下肢に注射します。この細胞のうち 2×10^7 個を治療に使用します。それ以上の細胞は、細胞の機能を科学的に評価するための検査に使用します。

また、この細胞を培養する過程は、国が定めた衛生基準を満たした施設内で無菌的に行われるため、ウイルスや菌の混入がないことを確認した上で細胞を投与します。

5) 末梢血単核球生体外培養増幅細胞を注射することによる副作用

①患者さん本人の血液から得られた末梢血単核球を静脈注射することは、血液病の治療では数年前から行われ、特に有害な副作用は報告されていません。しかし、筋肉内に注射する治療の安全性、特に長期間の影響は確立されていません。動物実験では、注入された細胞が新しい血管以外の組織になることは報告されていませんが、筋肉内に注射された細胞が癌を引き起こす可能性は否定できません。また、本治療前に癌の有無を多くの検査で調べますが、これらの検査で見つけることのできない微小な癌が注入された細胞によって発育する可能性があることもご理解下さい。

②注入された血管内皮前駆細胞が糖尿病の眼の合併症（糖尿病性網膜症）を悪化させる可能性があります。臨床研究を開始する前に必ず眼科の先生に診察を受けて頂き眼底検査と眼底造影検査を受けて頂きます。眼の糖尿病性変化が強い場合には、この臨床研究に参加できません。眼所見がレーザー治療可能な場合はレーザー治療を施行した後に再度この試験に参加できるか否かを検査し、問題ない場合には試験に参加していましただけます。

③四肢難治性潰瘍患者さんでは、動脈硬化が合併していることがあります。心臓の血管においても動脈硬化をおこしている可能性がありますので、あらかじめ心臓の検査も行います。心臓に病気があり、その病気の性質

や重症度によりこの試験に参加できないことがあります。また非常にまれではありますが、トレッドミル試験を行うことによって、狭心症や不整脈を引き起こす可能性があります。安全のために検査中は必ず医師が付き添いますし、検査中は心電図モニターをつけ十分な観察をします。

8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて

この臨床研究に参加するかしないかはあなたの自由意思によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、あなたはいつでも参加をやめることができます。ただし、その場合は担当医師である私に申し出てください。これは、あなたの健康管理に万全の注意をはらうためです。また、代諾者の方も、あなたと同様に、同意を撤回したり、中止の申し入れをすることができます。

臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたにとって何ら不利益を受けることはありません。参加をとりやめられた場合、この臨床研究に関連して採取させていただいた細胞等の試料は直ちに廃棄されます。また集めさせて頂いた検査結果等は、あなたの今後の治療の参考になる可能性がありますので、カルテとともに保管させていただきます。しかし、この臨床研究のためには一切使用しません。

9. 他の治療方法について

現在、難治性四肢潰瘍に対する治療法としては、内科的治療法、保存的治療法と外科的治療法があります。保存的治療法としては、軟膏治療と四肢の血流を改善するための薬を内服していただく方法があります。内科的治療や保存的治療にても改善しない潰瘍に対しては、外科的治療を行います。手術方法としては、デブリードマンという壊死した（腐った）組織を取り除く手術と再建術と言って欠損している組織を埋める手術を行います。このような手術を行っても潰瘍が改善しない場合には四肢の切断をしなくてはなりません。

近年、一部の施設では従来とは異なる新しい方法での治療が行われております。それは細胞を用いた血管再生治療と呼ばれ、患者さんのお体から採り出した骨髄細胞、末梢血幹細胞、末梢血単核球などを患者さんご本人へ移植することにより血管再生を促すことを目的として実施されており、その有効性について検討が進められています。しかしながらそれらの治療法では、細胞採取の際に患者さんのお体にご負担が予想される場合もあること、また、糖尿病などの基礎疾患をお持ちの場合は、採取した細胞の機能が低下していたり、数が少なかったりといった報告がされることなど課題があります。この臨床研究は、細胞採取時の患者さんの負担を軽減し、患者さん本来の細胞数と機能を回復させ、それらを治療に用いることで、

より効果的な治療の実現を目指しています。

10. 臨床研究が中止される場合

この臨床研究への参加に同意していただいても、次の場合には臨床研究を中止させていただきます。

- 1) 臨床研究開始前の全身検査の結果、参加の基準にあてはまらない場合
- 2) この臨床研究が開始された後に症状が悪化した、副作用等が発生した場合
- 3) あなたや代諾者（保護者）がこの臨床研究への参加の同意を撤回した場合
- 4) あなたが守って頂きたいことを故意に守らなかった場合
- 5) 担当医師の判断で臨床研究への参加・継続を中止したほうがいいと判断した場合

なお、この臨床研究への参加・継続を中止した場合には、特に体の不調を自覚されなくとも中止時点であなたの体が変調をきたしていないか詳しくみるために検査を受けていただきますので、ご了承ください。

11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について

臨床研究に参加された後、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による治療についてあなたの継続の意思に影響を与える可能性のある重要な情報（たとえば、他の患者さんで予想しない重い副作用が発生したなど）が得られた場合には、出来るだけ早くあなたにご報告します。特に重要な情報の場合には、文書でもお知らせします。

説明を受けた後に、この臨床研究を継続していただけるかどうかあなたの意思を再確認させていただきます。

12. あなたの権利・プライバシーの保護について

この臨床研究が適正に行われ、報告される情報の信頼性を確かめるために、当病院の臨床研究審査委員会および国（厚生労働省）の指定した機関の調査者が、あなたのカルテやレントゲン写真などの診療記録を閲覧することができます。その他、当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、第3者機関の医師が、あなたの画像診断フィルム（X線やCTのフィルムなど）を確認することができます。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合も、プライバシーに関するあなたの個人情報は厳重に保護されます。

なお、同意文書に署名又は記名捺印されることによって、あなたの診療記

録や画像診断フィルムを閲覧することを承諾していただいしたことになります。

さらにこの臨床研究に参加することにより得られた結果は、学会で発表されたり、医学雑誌に掲載されることもあります。この場合にも、プライバシーに関するあなたの個人情報は厳重に保護されます。

13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について

この「臨床研究」に参加されている間に、あなたの身体になんらかの症状や身体の不調がありましたら、すぐに担当医師（または臨床研究コーディネーター）にご連絡ください。速やかに適切な診察と治療が受けられます。また、あなたの身体になんらかの健康被害が発生した場合には、担当医師が加入する臨床研究賠償保険により補償を受けられます。しかしながら国が定めた医薬品副作用被害救済制度により補償を受けることはできませんのでご注意ください。あなたが健康被害と臨床研究との関連性を証明する必要はありません。

このようなことがないように、常にあなたの状態について観察し、異常と判断された場合には即座に中止し、治療を含めて適切な対応をさせていただきます。

14. 費用の負担について

「推奨治療十自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植治療」を受ける患者さんの「自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植治療」にかかる費用（細胞培養費用、細胞移植費用、手術料全般、入院費など）は、本臨床研究の研究費より支払われます。

推奨療法のみを受ける患者さんが本臨床研究で前もって決められている中止基準のうち、医師により、患者さんの重症度が変化する、病変部位の潰瘍や壊疽が基準以上に大きくなる、新規の潰瘍・壊疽が出現するなど、原病の悪化と判断されたことで中止となり、医師が実施可能と判断しさらに患者さんが希望した場合のみ細胞移植治療の実施が可能であり、この際の細胞移植治療にかかる費用については、本臨床研究の研究費より支払われます。

本研究費用の一部は日立製作所との共同研究契約に基づき支援を得ております。

15. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

この臨床研究について分からぬことやさらに詳しい説明が欲しい場合、いつもと違う症状が現れた場合、心配なことがある場合、気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

1) 臨床研究責任医師

氏名：田中 里佳（職名：准教授）連絡先：03-3813-3111（内線71084）

2) 臨床研究分担(担当)医師

氏名： （職名：医師）
連絡先：- - -（内線 ）

3) 臨床研究コーディネーター

氏名： （職種：看護師）
連絡先：- - -（内線 ）

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合やさらに詳しい説明が必要でしたら担当医師又は臨床研究コーディネーターまでご遠慮なくおたずねください。

《MEMO欄》

(MNCQQ-

) 参加

【カルテ保管用】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(I D カード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果(利益)及び副作用(不利益)
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

(MNCQQ-

) 参加

【責任医師保管用】

(I D カード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名) ; (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名) ; (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名) ; (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

(MNCQQ-

) 参加

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(IDカード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果(利益)及び副作用(不利益)
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

参加

【患者さん控え用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血血管内皮前駆細胞移植の臨床研究について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： _____ (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： _____ (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： _____ (本人)

同席者名： _____ (本人との続柄) ()

(MNCQQ-

) 採血

【カルテ保管用】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(I D カード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果(利益)及び副作用(不利益)
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
 - 1.1. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
 - 1.2. あなたの権利・プライバシーの保護について
 - 1.3. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
 - 1.4. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

(MNCQQ-

) 採血

【責任医師保管用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果(利益)及び副作用(不利益)
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

(MNCQQ-

) 採血

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(I D カード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果(利益)及び副作用(不利益)
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

採血

【患者さん控え用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

(MNCQQ-

) 細胞移植

【カルテ保管用】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(I D カード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

(MNCQQ-

) 細胞移植

【責任医師保管用】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(IDカード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果(利益)及び副作用(不利益)
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コ-ディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コ-ディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

(MNCQQ-

) 細胞移植

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(I D カード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果(利益)及び副作用(不利益)
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

細胞移植

【患者さん控え用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの権利・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日： 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)： (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日： 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)： (本人)

同席者名： (本人との続柄) ()

(MNCQQ-)

[カルテ保管用]

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名 :

難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日 : _____年_____月_____日

本人署名 : _____

試験責任医師または分担医師確認日

_____年_____月_____日

確認者署名 : _____

(MNCQQ-

[責任医師保管用]

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名 :

難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日 : _____年_____月_____日

本人署名 : _____

試験責任医師または分担医師確認日

_____年_____月_____日

確認者署名 : _____

(MNCQQ-

[臨床研究事務局保管用]

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名 :

難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日 : _____年_____月_____日

本人署名 : _____

試験責任医師または分担医師確認日

_____年_____月_____日

確認者署名 : _____

(MNCQQ-

)

[患者さん控え用]

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名 :

難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日 : _____年_____月_____日

本人署名 : _____

試験責任医師または分担医師確認日

_____年_____月_____日

確認者署名 : _____

平成 26 年 10 月 24 日

愛知医科大学から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長 永井良三

愛知医科大学から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、
本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおり取りまとめたので報告いたします。

記

1. 自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発

申請者：愛知医科大学

医学部長 岡田 尚志郎

申請日：平成 26 年 6 月 25 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発				
新規申請年月日	平成 26 年 6 月 25 日				
実施施設及び 研究責任者	愛知医科大学 山田 陽一				
対象疾患	歯槽骨萎縮症				
ヒト幹細胞の種類	自己歯髄幹細胞				
実施期間及び	厚生労働大臣意見発出日から 3年間 平成 年 月 日 まで				
対象症例数	10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)				
治療研究の概要	<p>不要歯から採取した歯髄の細胞を約6~9週間培養し、多血小板血漿とともに歯槽骨萎縮部位に移植する。</p> <p>安全性を主要評価項目とし、副次的に骨形成についての有効性を評価する。</p>				
その他（外国での状況等）	<p>自己骨髄由来間葉系細胞を用いた歯科領域の臨床研究はヒト幹指針下においては松本歯科大学、奈良県立医科大学、新潟大学で行われている。</p> <p>また、申請者らは、ヒト幹指針の制定以前から自己骨髄由来間葉系幹細胞を用いた骨再生医療の臨床研究を行っている。</p>				
新規性	自己歯髄幹細胞を用いて骨再生療法を行うところ。				

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

1回（平成26年7月）

1) 第1回審議

開催日：平成26年7月30日

第34回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

採血について

- 高齢の患者からの採血について再検討してください。
- 対象者の上限が80歳以下から70歳以下に変更され、採血基準は自己血輸血のガイドラインに従うことが示された。

2) 第2回審議

委員会の開催はなし。

概要：

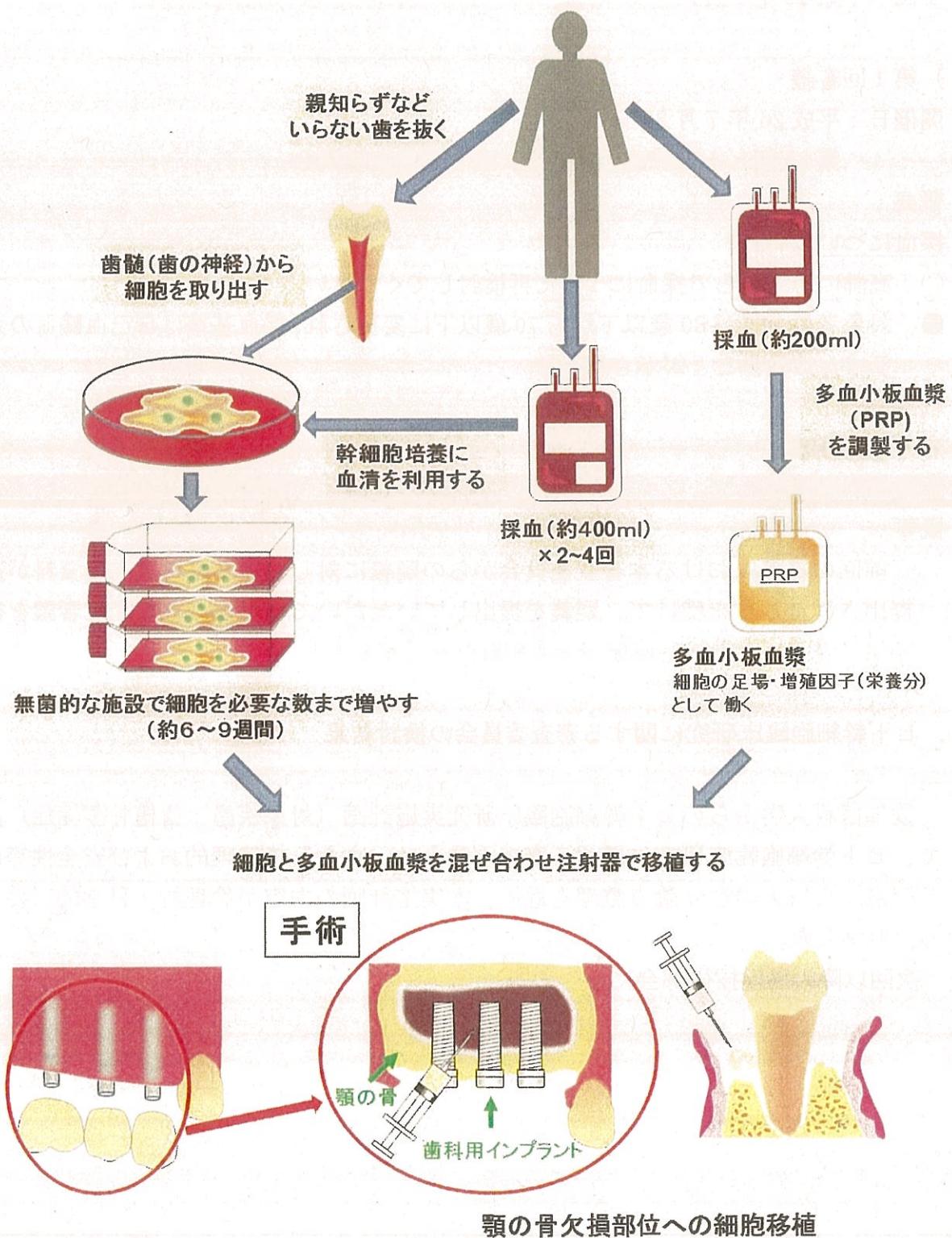
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、愛知医科大学の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

愛知医科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：歯槽骨萎縮症）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発

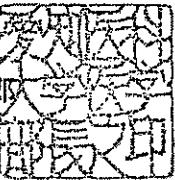


様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 26 年 6 月 25 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1
	名称	愛知医科大学
	研究機関の長役職名・氏名	医学部長 岡田 尚志郎 

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
自己歯髓由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発	愛知医科大学歯科口腔外科 准教授 山田 陽一 

様式第1号の別添

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己歯髓由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発
研究機関		
	名称	愛知医科大学
	所在地	〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1
	電話番号	0561-62-3311
	FAX番号	0561-62-6690
研究機関の長		
	役職	医学部長
	氏名	岡田 尚志郎
研究責任者		
	所属	歯科口腔外科
	役職	准教授
	氏名	山田 陽一
	連絡先	Tel/Fax : 0561-62-3311 (内線) 22243 /Fax : 0561-62-1947 E-mail : yyamada@aichi-med-u.ac.jp
	最終学歴	1999年 名古屋大学大学院医学研究科短縮修了
専攻科目	口腔外科学、再生医学、組織工学	
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		歯槽骨・顎骨萎縮症患者に対し、ヒト幹指針制定前より行ってきた歯髓由来幹細胞を用いた歯槽骨再生医療を改良し、より低侵襲な抜去歯を用いた歯髓由来幹細胞を用いた骨（歯槽骨・顎骨）再生療法の第1相安全性評価を本臨床研究の目的とする。 現在、歯周病罹患患者は全人口の74.2%を占め、中でも働き盛りとされる45-54歳の年齢層では約90%もの罹患率を示す国民病とも言われている。さらに、平成23年歯科疾患実態調査では約6割の人は喪失歯を抱え、機能、審美障害に悩まされ、回復へ向けての社会的要請が極めて高い（厚生労働省ホームページ歯科疾患実態調査）。今までに、このように歯周病などにより歯の周囲骨がなくなる疾患に対し、多くの治療方法が試みられているが、十分な骨再生が得られないためにさらに歯を失うことも少なくない。また、人工歯根（歯科用インプラント）治療において回復を目指す場合にお

愛知医科大学

いても、歯槽骨が萎縮した患者には、他の健常部位から自家骨を移植して骨造成を行い、人工歯根治療によって咬合回復を行ってきた。しかし、自家骨を採取して移植するため、患者の身体的負担は非常に大きく、その侵襲は計り知れず、腫脹、疼痛などに加え、入院期間も2~3週かかることもあつた。さらに、自家骨の採取量には限界があり、治療を断念せざるをえないこと也有った。

近年、患者より採取した幹細胞を用いた新しい骨再生治療法が開発されつつある。この方法は患者自身の骨髓から幹細胞を培養し、幹細胞自身あるいは、骨芽細胞へ分化誘導した後、移植することで骨をつくる方法である。我々はヒト幹指針制定前より細胞源として骨髓を用いて骨（歯槽骨・顎骨）再生を行い、良好な結果を得てきた。骨髓液を用いることによって、自家骨自体を採取する方法にくらべ、身体への侵襲が少なくなったとはいえ、骨髓穿刺は患者にはかなりの身体的な負担になり、その採取量にも限界がある。そのため、より低侵襲による骨再生法の開発が求められる。ゆえに、本研究の意義は、これまでの治療法では難しいとされた、より低侵襲による歯周病、顎裂部骨移植、囊胞、骨延長、歯科用インプラントなどのための骨増生治療の安全性を明らかとし、高度歯槽骨萎縮症例に対する新たな治療法の可能性を探ることにある。この治療法の確立により、歯槽骨が再生されれば、咬合機能の回復が可能となり、quality of life (QOL)向上に貢献できるとともに期待される。さらに、今後、治療対象者の拡大や実用化により、国民の医療費軽減に帰依すると考えられる。本研究により歯髓由来幹細胞の安全性が確立されれば、歯槽骨・顎骨を含む骨系統疾患への再生医療の可能性が広がることも考えられ、再生医療の発展に大きく貢献する。

臨床研究の対象疾患

名称	歯槽骨萎縮症
選定理由	歯の喪失により、咀嚼、嚥下、構音、審美性など口腔機能は言うに及ばず、痴呆などへの影響などから quality of life (QOL)を低下させる可能性が指摘されている。また、多数歯を失った場合、義歯（入れ歯）による機能回復が図られるが、異物感に加え、歯槽骨が萎縮している場合などは義歯の安定が悪く、痛みなども出ることがあり十分な機能回復を得られないこともある。さらに、その対応療法として、人工歯根（歯科用インプラント）を用いた治療法がある。しかし、歯槽骨が存在することが前提となる。歯槽骨が吸収されるとインプラント埋入は困難となり、人工材料や自家骨による骨造成法が試みられるが、人工材料は安全生と骨形成能に疑問があり、さらに、健常部位から採取する自家骨移植では健常部位を傷つけねばならず、大きく身体を侵襲するなど問題点が散在する。故に、より低侵襲な治療法が待ち望まれている。以上の理由から歯槽骨萎縮症は歯髓由来幹細胞を使用する本臨床研究の対象疾患として適切と考える。

被験者等の選定基準	[被験者の選択基準]
	<p>① 口頭と文書で研究計画を説明し、自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得した患者。</p> <p>② 性別：不問</p> <p>③ 年齢：同意取得時に20歳以上70歳以下であること。</p> <p>④ 歯髄組織を提供できる不要歯を有する患者。不要歯とは智歯、矯正学的便宜抜去歯あるいは咬合に関係しない過剰歯および転位歯などをいう。</p> <p>⑤ 可継式義歯（いわゆる入れ歯）ではなく、人工歯根を用いた補綴処置ないしは歯を抜かずに残すことを希望するもの。</p> <p>⑥ 人工歯根埋入のための十分な骨量が存在せず、骨移植を必要とするもの。具体的には、インプラント埋入部位の最小歯槽骨幅径5mm以下、あるいは上顎においては上顎洞底まで、下顎においては下顎管までの最小歯槽骨高径が5mm以下の患者を目安とし、最終的にはCT画像により決定する。</p> <p>⑦ 治療前処置として、ブラッシング指導などを受け、良好なブラークコントロールが得られていること。</p> <p>⑧ 通院の意思と能力を有するもの。</p>
	[被験者の除外基準]
	<p>以下のいずれかに該当する患者はこの臨床研究に参加することはできない。</p> <p>① 採血が不可能な患者（血色素量11g/dl未満、血小板数100,000/mm³以下）</p> <p>② 感染症（HBs抗原、HBc抗体陽性、HCV抗体、HIV抗体、HTLV-1抗体陽性、梅毒）を有する患者</p> <p>③ 重い心血管系、腎、肝、血液疾患を合併している患者（検査基準上限値の1.5倍以上）</p> <p>④ 抗血小板剤、抗凝固剤を服用の患者</p> <p>⑤ 糖尿病の患者</p> <p>⑥ 骨粗鬆症の患者</p> <p>⑦ 精神疾患、アルコール中毒症、薬物依存症症状を有している患者</p> <p>⑧ 妊娠中もしくは妊娠の可能性のある方、試験期間に妊娠を希望される患者</p> <p>⑨ 抗菌薬や局所麻酔薬によるアレルギー歴のある患者</p> <p>⑩ その他、研究責任者の判断により、この研究への参加が不適当と考えられる患者</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
	種類
	自己歯髄幹細胞
	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	・血液検査により、事前にウイルス（HBV, HCV, HIV, HTLV）感染症、梅毒感染症がないことを確認する。
	・歯髄細胞培養用に予め400ml採血を2~4回行い、自己血清を分離保存する。
<p>[採取]</p> <p>・被験者の不要歯を局所麻酔下にてヘーベル、鉗子にて抜去</p>	

	<p>し、抜去歯にセメントエナメルジャンクションにて割線を入れる。</p> <p>[調製]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・細胞調製室（CPC）内で、抜去した歯から歯髄組織、歯髄細胞を採取し、酵素を用いて細胞の分散を行う。 ・分散化された細胞の洗浄後、細胞培養用フラスコに播き、37℃、炭酸ガス濃度5%のインキュベーターにて培養を始める。 ・付着性の歯髄幹細胞の増殖を確認したのち、移植細胞数に達するまで継代培養を行う。 ・手術1週間前より骨芽細胞へと分化誘導を行う。 ・手術前日には200mlの血液を採取し、多血小板血漿（濃厚血小板）を調製する。 <p>[移植]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・歯髄幹細胞移植は培養細胞と多血小板血漿のマトリックス複合体等をトロンビン/塩化カルシウムと混合することによりゲル化させ、骨欠損部、再生必要部位に注入し移植する。 ・十分な自己歯髄組織あるいは自己歯髄幹細胞採取が困難な場合や無菌化困難など手技的理由で移植が出来なかつた場合には被験者に対する自己歯髄幹細胞移植療法を中止あるいは延期とする。
調製（加工）工程	無・ <input checked="" type="checkbox"/>
非自己由来材料使用	無・ <input checked="" type="checkbox"/> 動物種（ヒトトロンビン）
複数機関での実施	無・有
他の医療機関への授与・販売	無・有
安全性についての評価	<p><u>抜歯部位について</u></p> <p>抜歯部位、移植部位の疼痛、腫脹、出血などの合併症に関しては通常経過観察を実施する。しかし、感染等症状が見られた場合には必要に応じ、抗生素投与等を適切に行う。</p> <p><u>移植部位について</u></p> <p>移植され、ゲル化された細胞による感染の可能性は、自己細胞、自己血小板を用いていることから輸血、臓器移植のように他人の感染症に感染することはないと考えられる。しかし、移植手技による感染等の可能性が考えられるため、抗生素の予防的投与を行うなど、局所の衛生管理を実施し、骨形成に至るまでの観察を適宜実施する。また、細胞は患者自身から採取したものであるので、反応が生じるリスクは極めて少ないと考えられるが、アレルギー症状（皮疹、気道狭窄、呼吸困難など）の出現についても観察を実施し、アレルギー症状が出現した場合には必要に応じ適切な処置を行う。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>[申請者らが、これまでに明らかにしてきたこと]</p> <p>申請者らはすでに、ヒト幹細胞臨床研究指針制定より前から、骨髄を用いた骨（歯槽骨・顎骨）再生医療（骨髄由来間葉系幹細胞と多血小板血漿、トロンビン/塩化カルシウム混合物）による前臨床研究、さらに臨床研究を進め、良好な結果を得て、長期経過まで確認してきた。</p>

骨髄を用いた骨再生医療のこれまでの主な成果としては以下のようである。

前臨床研究としてイヌ顎骨骨欠損モデルを作製し、骨髓間葉系幹細胞と多血小板血漿（PRP）、腸骨自家骨、PRP をそれぞれ移植して比較検討した結果、骨髓間葉系幹細胞と PRP を移植した群において有意に高い骨再生が得られた。以上より骨髓間葉系幹細胞と PRP を用いた再生療法が骨再生に有用であることが示唆された。

(Yamada Y, et al., 2004)

上顎歯槽骨萎縮臨床症例に対して、骨髓由来間葉系幹細胞と多血小板血漿を用いた再生療法を応用し、良好な骨再生を認め、骨吸収等も認めないことを示した。

(Yamada Y, Nakamura S, et al., Tissue Eng, 2008)

トランスレーショナルリサーチの概念に則り、骨髓間葉系幹細胞、多血小板血漿（PRP）を用いた細胞療法の臨床研究を行った。インプラントのための骨造成症例や歯周病患者に移植した結果、著明な骨再生が得られ、長期予後も良好であった。また、副作用は認められなかった。以上のことより、われわれが行ってきた骨髓由来間葉系幹細胞を用いた骨再生は、自家骨移植に代わる侵襲の少ない新規医療として有効であることが示唆された。

(Yamada Y, Nakamura S, et al., Stem Cells, 2013)

また、これらの研究に対して受けてきた主な研究費助成は、

厚生労働科学研究費補助金によるヒトゲノム・再生医療等研究事業「組織工学技術を用いた骨・軟骨の効果的効率的再生による臨床研究」

科学研究費・基盤（B）「幹細胞を用いた再生医学的歯周組織再生療法－実用化に向けた多施設共同研究－」

医薬基盤研究所補助金事業「注入型培養骨の臨床応用に向けての研究」

医薬基盤研究所補助金事業「注入型培養骨の臨床試験の治験実施計画書作成等に関する検討」

医薬基盤研究所補助金事業「注入型培養骨の臨床研究に向けての研究」

新エネルギー産業技術総合開発機構（NEDO）「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発／再生医療材料の安全性の確立と規格化及び臨床研究への応用」である。

一方、近年、歯（歯髄）中に存在する間葉系幹細胞は骨髓由来細胞と同様に増殖能に優れ、多分化能を有する有用な細胞であることが明らかとなってきている。骨髓穿刺が必要な骨髓液から採取される幹細胞と比較して、歯髄は不要となった抜去歯から容易かつ侵襲なく採取可能である利点を有している。研究責任者らはこれまでに歯髓由来幹細胞を用いた歯

槽骨再生療法の検証においても、骨髓由来幹細胞と同等に骨再生が得られており、有害事象も認められず、基礎、前臨床研究により安全性、有効性を確認している。

これまでの歯髓幹細胞を用いた主な研究成果としては、

歯髓由来幹細胞および骨髓由来間葉系幹細胞におけるキャラクタライズを遺伝子レベルで検討した。その遺伝子発現についてDNAマイクロアレイを用いて比較し、遺伝子発現プロファイルの解析を行った結果、歯髓由来幹細胞に特徴的な遺伝子が明らかになり、今後再生医療に用いる有効な細胞源であることが示唆された。

(Yamada Y, et al., Biomaterials, 2006)

歯髓由来幹細胞の特性・特徴を明らかとするため、基礎研究として、ヒト乳歯歯髓由来細胞と永久歯歯髓由来細胞の遺伝子発現をマイクロアレイ法を用いて比較し、乳歯歯髓由来細胞において増殖能に関するパスウェイが亢進していることを示した。

(Nakamura S, Yamada Y et al., J Endod, 2009)

乳歯および永久歯から得られた歯髓幹細胞の骨再生能について、すでに実績のある骨髓間葉系幹細胞と比較することにより検証した。In vitro 骨分化能、前臨床大型動物実験の結果、乳歯歯髓由来幹細胞・永久歯歯髓由来幹細胞とともに骨髓由来間葉系幹細胞と同等の骨造成能を有することが示され、歯髓由来幹細胞が骨再生、歯科用インプラント治療にも有効であることが示唆された。また、有害事象も認められないことを明かとした。

(Yamada Y, Nakamura S, et al., Tissue Eng, 2010)

骨髓、骨膜および歯髓由来細胞を用いた骨再生能および歯科用インプラント治療への応用についてイヌ骨欠損モデルを用いて比較検討し、歯髓由来幹細胞が有用と考えられることを示した。

(Ito K, Yamada Y, Nakamura S, et al., Int J Oral Maxillofac Implants, 2011)

[骨造成に関する知見]

現在、骨造成のゴールデンスタンダードは自家骨移植であるが、健常部位に侵襲を加えるため患者負担が大きい欠点がある。また、同種他家骨、異種他家骨、人工材料を用いる方法もあるが、安全性や有効性が疑問視されているのが現状である。

[上記の研究成果及び知見を踏まえて、臨床研究へ移行することが可能と判断した理由]

申請者らのこれまでの研究成果より、自己培養細胞を用いた歯槽骨再生治療法は安全かつ有用であると考えられる。また、骨髓由来間葉系幹細胞と比較して、より低侵襲で不要歯より細胞採取することが可能である歯髓由来幹細胞を用い

	<p>ることによって、簡便かつ安全に行うことが可能であると考える。</p> <p>そこで本研究では、歯髄由来幹細胞を単離・調製・移植することによる新規骨再生療法の確立を目指し、安全性を主に評価することとした。</p> <p>研究責任者らはすでに2013年7月に愛知医科大学倫理委員会の承認（承認番号13-024）のもと、ヒト不要歯を外来にて抜去し、歯髄由来幹細胞を分取、増幅、凍結保存させる細胞培養技術を確立、確認している。本細胞培養は愛知医科大学病院細胞調製室において熟練した者が行っている。臨床応用に関しては、研究責任者、分担者は口腔外科専門医、指導医であり、長きにわたる口腔外科疾患への治療経験、細胞移植、歯槽骨再生治療の経験を有することからも臨床研究の実施が可能であると判断した。</p>
臨床研究の実施計画	<p>[試験デザイン] 単施設にての第I相試験</p> <p>[研究期間] 承認から3年</p> <p>[登録被験者の研究参加期間]</p> <p>前観察期間：登録から歯髄由来幹細胞移植術の開始までとする。</p> <p>治療期間：歯髄由来幹細胞移植術の開始から歯髄由来幹細胞移植術完遂までとする。</p> <p>後観察期間：歯髄由来幹細胞移植術後、1、4週、3、6、12ヶ月後、また治療中止、終了、必要時に観察、検査を行う。</p> <p>[対象症例数] 10例</p> <p>[評価項目]</p> <p>主要評価項目；安全性（有害事象の有無を見る）</p> <p>副次評価項目；画像（CT等）評価、生検組織（同意の得られた患者）の病理学的検査にて、骨形成についての有効性を調べる。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	<p>手続き</p> <p>研究責任者または分担者は被験者本人に対して同意説明文書を提供し、口頭で十分説明を行った後、本研究への参加の同意を文書にて取得する。その際、その内容について説明を行い、研究に参加するか否かの決定に十分な時間と質問する機会を与え、自由意思により取得を得ることとする。説明は被験者のプライバシーに十分配慮し、研究内容、被験者の利益・危険性・権利について詳細に説明する。また、同意書および同意撤回書の様式も準備している。</p> <p>説明事項</p> <p>□この研究への参加について □この研究の目的 □研究方法 □研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容） □予想される利益（効果）と危険、不利益について □健康被害が発生した場合の補償について □研究終了後の治療について □この研究に参加することであなたが負担する費用について</p>

		<input type="checkbox"/> この研究計画及び方法に関する情報の提供について <input type="checkbox"/> 個人情報の保護について <input type="checkbox"/> 研究結果、知的財産権の帰属先について <input type="checkbox"/> 本研究の資金源と当該臨床研究に起きた利益相反等について <input type="checkbox"/> 研究中止条件について <input type="checkbox"/> 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間について <input type="checkbox"/> この臨床研究に同意され参加されている間のお願い <input type="checkbox"/> 臨床研究に関する問い合わせ窓口
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	該当なし
	代諾者の選定理由	該当なし
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		<p>重大な事態が生じた場合には、まずは、適切な救急処置を施し、被験者の安全性確保を最優先する。必要に応じ、専門医師による診断を受け、原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後、臨床上問題となる有害事象に対しても真摯に対処し、医療措置を講じる。また、研究責任者は症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との関係等を記載するとともに、愛知医科大学医学部長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究の中止も検討する。特に因果関係が否定できない事象に対しては、可能な限り追跡調査を行う。臨床研究との因果関係が認められ、厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合には、愛知医科大学医学部長は厚生労働大臣に報告する。研究終了後でもあっても、追跡調査において「重大な事態が明らかとなつた場合も必要に応じ厚生労働大臣へ報告する。また、学部長は厚生労働大臣から意見があつた場合にはそれに従い対応を図る。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方		<p>法</p> <p>研究責任者、分担者は安全性の確保の観点から、被験者に定期的な外来受診を促し、外来診療においてできる限り3年以上、合併症の有無等、安全性について調査を継続する。</p> <p>また、提供者に対しても関連する有害事象などが発生した場合には連絡するよう呼びかけるものとする。</p>
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	無・ <input checked="" type="radio"/>
	補償が有る場合、その内 容	<p>本臨床研究において、被験者に生じた健康（身体）被害に備えて、本研究に携わる研究責任医師等を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は本臨床研究に起因した健康被害が生じた場合に、被保険者が被る損害、補償責任に対して保険金を支払うものである。ただし、本臨床研究に起因しない有害事象等に対しては健康被害に対する金銭的補償は行わないが、研究責任者及び愛知医科大学は適切な治療、措置が受けられるよう誠意を持って対応する。</p>

個人情報保護の方法	
	連結可能匿名化の方法 被験者のデータ管理、製造管理など症例の取り扱いについては連結可能匿名化を行う。保管は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては、被験者の名前が直接公表されることがないように、個人情報の保護については十分に配慮するものとする。
その他	
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 本臨床研究にかかる費用は研究責任者、研究グループ員又は愛知医科大学が負担する。 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 自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の臨床研究の安全性、有効性を示す結果は報告されていない。

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○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) プロトコール関係書類

- ①研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵） (添付1)
- ②研究者一覧 (添付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 (添付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 (添付4)
- ⑤研究計画書 (添付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研究成果 (添付6)
- ②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類 (添付7)

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（採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います） (添付8)

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（※参照） (添付9)
- ②CPC平面図 (添付10)
- ③CPC文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）等） (添付11～32)

（資料内容：愛知医科大学GMP品質マニュアル 添付11）

（資料内容：医療機器用語定義集 添付12）

（資料内容：文書・記録の管理規定 添付13）

（資料内容：製造工程管理基準書 添付14）

（資料内容：衛生管理基準書（入退出手順） 添付15）

（資料内容：品質管理基準書 添付16）

（資料内容：バリデーション手順書 添付17）

（資料内容：品質等に関する情報及び品質不良等の処理手順書 添付18）

（資料内容：出荷可否判定手順書 添付19）

(資料内容：回収処理手順書	添付 2 0)
(資料内容：自己点検手順書	添付 2 1)
(資料内容：教育訓練手順書	添付 2 2)
(資料内容：逸脱管理手順書	添付 2 3)
(資料内容：変更管理手順書	添付 2 4)
(資料内容：セキュリティに関する手順書	添付 2 5)
(資料内容：原材料受扱い手順書	添付 2 6)
(資料内容：組織受入手順書	添付 2 7)
(資料内容：保管管理手順書	添付 2 8)
(資料内容：ヒト培養自己歯髄幹細胞手順書	添付 2 9)
(資料内容：自己血清採取手順書	添付 3 0)
(資料内容：濃厚血小板（PRP）の手順書	添付 3 1)
(資料内容：細胞移植法手順書	添付 3 2)

5) 倫理審査委員会関連書類 (添付 3 3)

- ①委員名簿
- ②委員会規定
- ③議事録
- ④結果通知書

■その他 (資料内容：参考文献リスト (参考論文) 添付 3 4)

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

1. 臨床研究の目的

慢性炎症、腫瘍、外傷、先天奇形等により骨がとけたり、なくなってしまうと、形態、口の機能などが落ちてしまいます。現在、自分の骨などを移植し、機能を回復する方法が取られていますが、新たに正常な所に傷をつけなければならず、大きな負担がかかります。自分の骨ですから取れる量にも限界があります。また、なくなった歯による噛む機能を回復する方法として、人工歯根（歯科インプラント）による方法もありますが、十分な骨がないときは治療をあきらめることが多くありました。ところが、最近になり骨髄から組織をつくる元になる細胞（幹細胞と言われています）を取りだし、再生医療という細胞を用いた骨（歯槽骨・顎骨）再生法をわれわれはヒト幹細胞臨床研究指針制定前より試みており、良好な結果を得てきています。しかし、骨髄液を採取するにも患者さん負担、侵襲もありますし、採取できる量にも、増える量においても制限もあります。そこで、近年、歯（歯の神経；歯髄）の中にもいろいろな幹細胞が含まれていることが明らかになり、この細胞を用いた細胞治療と呼ばれる新しい方法が開発されました。この方法は患者さん自身の不要となった親知らずなどの歯（歯髄）から幹細胞を取り出し、骨を作り出す能力を引き出して、目的とする骨をつくるのです。この臨床研究を行うことにより、今まで廃棄されていた組織（歯）から細胞を採取しますので、患者さんの身体的負担は軽くなり、新たな再生医療による治療法が見いだされ、咬合機能回復などの生活の質向上にも役立つことが期待されます。つまり、本臨床研究は歯槽骨・顎骨萎縮症患者に対し、ヒト幹細胞臨床研究指針制定前より行ってきた骨髄由来幹細胞を用いた骨再生医療を改良し、より低侵襲な抜去歯を用いた歯髄由来幹細胞を用いた骨（歯槽骨・顎骨）を再生する再生療法の第Ⅰ相による安全性評価を目的とするものです。

2. 適格基準

参加できる人：(以下の項目に該当する患者はこの臨床研究に参加することができます。)

- 1) 口頭と文書で研究計画を説明し、自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得できる方。
- 2) 20歳以上70歳以下であること。
- 3) 歯髄組織を提供できる不要歯を有する患者。不要歯とは智歯、矯正学的便宜抜去歯あるいは咬合に関係しない過剰歯および転位歯などをいう。
- 4) 可綴式義歯（いわゆる入れ歯）ではなく、デンタルインプラントを用いた補綴処置ないしは歯を抜かずに残すことを希望するもの。
- 5) デンタルインプラント埋入のための十分な骨量が存在せず、骨移植を必要とするもの。具体的には、インプラント埋入部位の最小歯槽骨幅径5mm以下、あるいは上顎においては上顎洞底まで、下顎においては下顎管までの最小歯槽骨高径が5mm以下の患者を目安とし、最終的にはCT画像により決定する。
- 6) 治療前処置として、ブラッシング指導などを受け、良好なプラークコントロールが得られていること。
- 7) 通院の意思と能力を有するもの。

参加できない人：(以下のいずれかに該当する患者はこの臨床研究に参加することができません。)

- 1) 採血が不可能な患者（血色素量 11g/dl未満、血小板数 100,000/mm³以下）
- 2) 感染症（HBs抗原、HBc抗体陽性、HCV抗体、HIV抗体、HTLV-1抗体陽性、梅毒）を有する患者
- 3) 重い心血管系、腎、肝、血液疾患を合併している患者（検査基準上限値の1.5倍以上）

- 4) 抗血小板剤、抗凝固剤を服用の患者
- 5) 糖尿病の患者
- 6) 骨粗鬆症の患者
- 7) 精神疾患、アルコール中毒症、薬物依存症症状を有している患者
- 8) 妊娠中もしくは妊娠の可能性のある方、試験期間に妊娠を希望される患者
- 9) 抗菌薬や局所麻酔薬によるアレルギー歴のある患者
- 10) その他、研究責任者の判断により、この研究への参加が不適当と考えられる患者

3. 臨床研究の治療方法

- 1) インフォームドコンセントにより臨床研究への参加を説明・同意文書を用いて説明させて頂き、自由意思による同意を取得させて頂きます。本臨床研究の対象者として適格性を判断する検査を行わせて頂き、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコール治療を開始させて頂きます。
- 2) 細胞を増やすための栄養源としての血清を採取；必要な細胞まで数を増やすために、血清を使用する必要があります。一般的にはウシ由来の胎児血清が使われていますが動物由来であるために、病原体の感染の危険性はあります。従って、患者さんご自身の血液約 400ml を 2 回（必要に応じて 4 回）採取させて頂き、血清を取り出して細胞を増やすのに用います。血液を取る方法は輸血等の方法として確立されています。
- 3) 歯（歯髄）から移植するための細胞を採取するために、要らなくなつた歯を一般的な方法で抜歯します。細胞調製施設にて、抜いた歯から歯髄由来幹細胞を採取し、必要細胞数まで血清を用いて増やします。
- 4) 細胞による組織再生を有効に行うために、手術前に血液を約 200ml 採取させて頂き、濃縮した血小板を調製します。
- 5) 増やした歯髄幹細胞と上記血小板、トロンビン等を混合し、骨再生が必要な部位に移植します。移植された幹細胞により骨が作り出されると考えています。
移植前後、1週、1、3、6、12ヶ月また治療中止、終了、必要時に観察、検査を行います。また、再生された組織の骨形成を確認のために組織採取をお願いしております（同意の得られた患者）。
- 6) 試験期間終了後も医師の判断で来院していただくことがあります。

4. 安全性および有効性の評価

- 1) 安全性の評価：本研究における有害事象の有無、重篤か否か、発現頻度及び発現期間を評価します。
- 2) 有効性の評価：採取した自己歯髄由来幹細胞から分取・増やした歯髄由来幹細胞による細胞移植骨再生療法の効果についても調べさせて頂きます。

5. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：10 例
- 2) 臨床研究実施期間：承認日から 3 年間の予定

[登録被験者の研究参加期間]

前観察期間：登録から歯髄由来幹細胞移植術の開始までとします。

治療期間：歯髄由来幹細胞移植術の開始から歯髄由来幹細胞移植術完遂までとします。

後観察期間：歯髄由来幹細胞移植術後、1、4 週、3、6、12 ヶ月後、また治療中止、終了、必要時に観察、検査を行います。

説明書

「自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発」にご参加いただける

患者さんへ

はじめに

愛知医科大学歯科口腔外科では、患者さん自身の歯（歯髄）から得られた細胞と多血小板血漿（濃厚血小板）及びトロンビンを混ぜ合わせることによって、歯槽骨萎縮部分に入れることで骨増生を行う研究を進めています。これから説明しますことは、再生医療による細胞を利用した臨床研究段階での再生医療であり、この目的及び治療内容についての説明です。お読みになってわからないことや疑問点などがありましたら担当医に遠慮なくおたずねください。

1. この研究への参加について

本研究では歯（歯髄）の幹細胞を利用して口腔内で必要な骨を再生することを目標としており、安全な方法の開発のために臨床研究への参加をお願いしています。

この研究に参加されるかどうかはあなたの自由です。たとえ同意されなくても、今後の治療に不利益を受けることは決してありません。また、この研究に参加することに同意された後にあなたの自由意思でいつでも撤回ないし中止が「同意撤回書」により可能です。参加をお断りになっても何ら不利益はありません。論文等にて研究結果が公表された後には撤回することができません。

2. この研究の目的

歯槽骨・顎骨萎縮症は歯周病や虫歯、外傷、腫瘍などにより歯周囲の骨がなくなる、あるいは先天的に骨がなくなってしまっている疾患です。歯を支えている骨がなくなってしまうことにより、歯は抜けてしまいなくなります。また、人工歯根（歯科用インプラント）を使う治療法に際しても、十分な骨がないため人工歯根を入れることができないので、なくなってしまった歯を作ることができなくなります。

このような骨欠損、萎縮症例に対して、現在は自分の骨を他の部位から持ってくる自家骨移植や人工材料による人工骨により骨を増生する方法が取られています。

1) 自家骨移植術

自家骨移植は自分の骨を採取し、持ってくることになりますので、免疫拒絶などは受けませんが、健常な他の部位から骨を採取しなければなりませんので、骨採取を行った部位に新たな骨の欠損を作るため患者さんの負担、侵襲が大きい、採取量にも制限されるなどの問題点も指摘されていました。また、その侵襲のために治療を

断念する場合も多くありました。

2) 人工骨移植術

人工骨として現在セラミクス、ウシなどの動物由来の凍結乾燥骨などがあります。しかし、骨再生能力も十分とはいえず、骨ができるまでの時間がかかること、感染の危険性がぬぐい去れないなどの問題点が指摘されています。

近年になり臨床研究段階ではありますが、骨髓液から採取した幹細胞を用いた再生医療による方法もあります。

3) 骨髓由来幹細胞による骨再生療法

骨髓液より幹細胞を採取し、歯槽骨・顎骨再生療法は我々も行ってまいりました。しかし、骨髓液採取のために骨髓穿刺が必要であり、採取量などに制限があるなどの問題がありました。

今回、我々は、これらの問題点を解決するために、より安全で提供者の負担が少ない治療法として歯（歯髄）より採取した幹細胞を用いた再生医療による新しい骨再生治療法を計画しました。この方法は患者さん自身の細胞を培養し、幹細胞あるいは骨芽細胞へ分化誘導したのち移植することで骨をつくる方法です。患者さん自身の幹細胞は培養という技術により増やすもので、歯（歯髄）などから採取する過程があるものの、手術にともなう患者さんの身体的な負担は軽くなり、患者さん自身の細胞を用いるため異物反応が少なく、生きた細胞を使うのでより積極的な骨の再生が期待できるといった利点があります。その反面、生きた細胞ですから増え方も患者さんによって差がありますので、細胞が培養によって思ったほど増えない可能性はあります。また、患者さんから採取した歯（歯髄）から細胞培養する場合にその栄養分として血液の成分が必要となりますので、そのためにあらかじめ採血をさせて頂く必要があります。

本研究の目的は歯槽骨・顎骨萎縮症患者さんに対し、ヒト幹細胞臨床研究指針制定前より行ってきた骨髓由来幹細胞を用いた歯槽骨再生医療を改良し、より低侵襲な抜去歯を用いた歯髄由来幹細胞を用いた歯（歯槽骨・顎骨）再生療法の安全性について評価をすることです。

3. 研究方法

(1) 対象となる患者さん

愛知医科大学病院歯科口腔外科に通院中の患者さんで、以下の選択基準を満たす方を対象とします。ただし、合併症や治療経過等により、除外基準に該当する患者さんは除きます。

(I) 選択基準

以下の項目に該当する患者さんはこの臨床研究に参加することができます

- ① 口頭と文書で研究計画を説明し、自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得した患者
- ② 性別：不問
- ③ 年齢：同意取得時に20歳以上70歳以下であること
- ④ 歯髄組織を提供できる不要歯を有する患者。不要歯とは智歯、矯正学的便宜抜去歯あるいは咬合に関係しない過剰歯および転位歯などをいいます
- ⑤ 可継式義歯（いわゆる入れ歯）ではなく、デンタルインプラントを用いた補綴処置ないしは歯を抜かずに残すことを希望する方
- ⑥ デンタルインプラント埋入のための十分な骨量が存在せず、骨移植を必要とするもの。具体的には、インプラント埋入部位の最小歯槽骨幅径5mm以下、あるいは上顎においては上顎洞底まで、下顎においては下顎管までの最小歯槽骨高径が5mm以下の患者を目安とし、最終的にはCT画像により決定する
- ⑦ 治療前処置として、ブラッシング指導などを受け、良好なブラークコントロールが得られていること
- ⑧ 通院の意思と能力を有するもの

(II) 除外基準

以下のいずれかに該当する患者さんはこの臨床研究に参加することができません。

- ① 採血が不可能な患者（血色素量 11g/dl未満、血小板数100,000/mm³以下）
- ② 感染症（HBs抗原、HBc抗体陽性、HCV抗体、HIV抗体、HTLV-1抗体陽性、梅毒）を有する患者
- ③ 重い心血管系、腎、肝、血液疾患を合併している患者（検査基準上限値の1.5倍以上）
- ④ 抗血小板剤、抗凝固剤を服用の患者
- ⑤ 糖尿病の患者
- ⑥ 骨粗鬆症の患者
- ⑦ 精神疾患、アルコール中毒症、薬物依存症症状を有している患者
- ⑧ 妊娠中もしくは妊娠の可能性のある方、試験期間に妊娠を希望される患者
- ⑨ 抗菌薬や局所麻酔薬によるアレルギー歴のある患者
- ⑩ その他、研究責任者の判断により、この研究への参加が不適当と考えられる患者

(2) 対象とする疾患名、目標症例数と研究期間

- ① 対象とする疾患名：歯槽骨・顎骨萎縮症
- ② 目標症例数：10例
- ③ 臨床研究実施期間：承認日から3年間

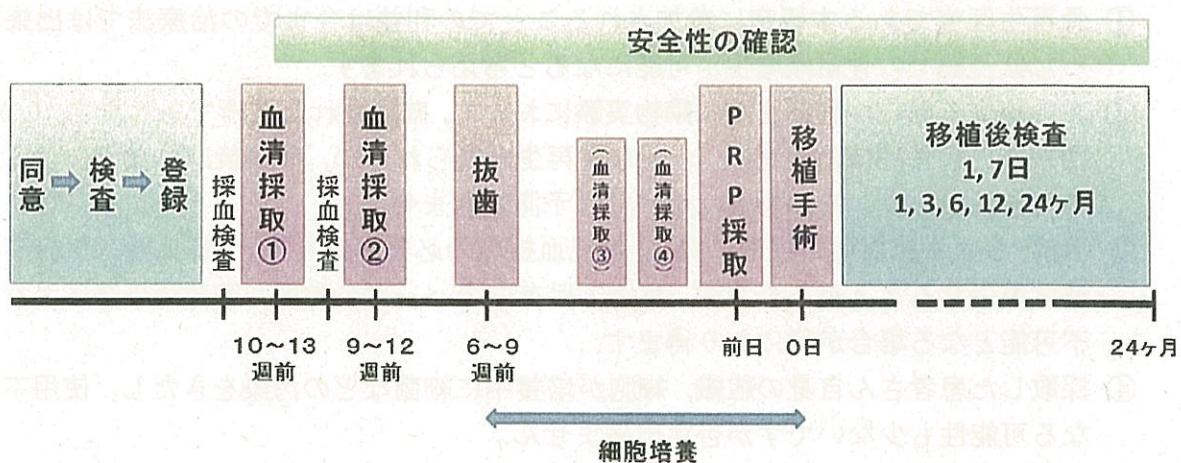
[登録被験者の研究参加期間]

前観察期間：登録から歯髄由来幹細胞移植術の開始までとする。

治療期間：歯髄由来幹細胞移植術の開始から歯髄由来幹細胞移植術完遂までとする。
後観察期間：歯髄由来幹細胞移植術後、1, 4週，3, 6, 12ヶ月後，また治療中止，終了，必要時に観察，検査を行う。

(3) 試験スケジュール

説明文書を用いて説明をさせて頂き，納得・同意頂ければ同意文書を作成します。骨再生治療に必要な歯（歯髄）の採取を行う前に感染症の血液検査を行います。この事前検査によって感染がないことを確認した後に，被験者情報を登録させて頂きます。細胞を培養するための栄養分（血清）の採取を自己血液から400mlを2回（必要に応じて4回）採取させて頂く予定となっています。不要となった歯（歯髄）を採取し，幹細胞を分離します。この細胞を約6～9週間培養することにより骨再生治療に必要とされる幹細胞を得ることになります。また，手術前に多血小板血漿（PRP, PC, PRF）作成のための自己血液採取（200ml）を行います。これらの組み合わせにより，骨，組織再生手術を行います。安全性の評価として血液検査，尿検査，胸部X線検査，心電図，骨形成に関する評価としてレントゲン撮影（頭部CT、頭部X線）、組織採取（同意頂ける方には術野リエントリー時（インプラント埋入時ないしインプラント2次手術時等）に骨の一部を採取）をお願いします。



	治療前		手術日	手術翌日	1週	4週	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	24ヶ月
全身所見	○		○	○	○	○	○	○	○	○
口腔内検査	○	細胞培養・分化誘導	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査	○				○	○	○	○	○	○
尿検査	○				○	○	○	○	○	○
胸部X線撮影	○				○		○	○	○	○

心電図	○					○		○	○	○
頭部 CT撮影	○			○		○	○	○	○	○
頭部 X線撮影	○			○		○	○	○	○	○

4. 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

歯がなくなってしまっている部位に対しましては、骨移植術を行わなかった場合として、歯の欠損部位により義歯（入れ歯）やブリッジなどの補綴処置が可能であれば行います。また、骨移植が必要な場合には上記自家骨移植術や認可を受けている人工骨による既存の骨増生の治療法のうち症状に応じて最適なものを受けすることができます。

詳しい治療方法・方針は患者さんに状態・ご希望によって変わりますので、担当医師にお尋ねください。

また、本研究に参加されない場合でも、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので何ら不利益を受けることはありません。

5. 予想される利益（効果）と危険、不利益について

- ① 骨再生医療である本研究に参加されることでの利益は今までの治療法では出来なかった低侵襲での骨組織増生が可能になると考えられます。
- ② この細胞を用いた骨再生法は動物実験において、確認された技術であります。しかし、従来の自家骨移植と同様に、十分な骨再生が得られない、移植後感染などによる脱落の可能性があり、その割合については予測できません。
- ③ 血清、多血小板血漿の採取に際し、自己血採取の必要があります。採血時の気分不快、貧血等生じることがあります。また、保存中のバッグの破損、細菌汚染等により使用不可能となる場合が稀にあり得ます。
- ④ 採取した患者さん自身の組織、細胞が培養中に細菌などの汚染をきたし、使用不能となる可能性も少ないので否定出来ません。
- ⑤ 細胞移植手術後に手術部位に痛み、腫れなどといった有害事象が発生する場合もありますが、これは骨及び骨膜、歯肉を対象とした手術の多くの場合に見られ、通常の手術時と同等のものと考えられます。
- ⑥ CT撮影を複数回行う計画ですので、CTを撮影することによる被曝量の増加はあると考えられます。

6. 健康被害が発生した場合の補償について

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、この研究中への参加中にいつもと違う症状または身体の不調などの有害事象がありましたら、すぐに担当医にお知

らせください。それに対する適切な処置および治療を行います。しかしながら、治療に伴う費用はご本人の負担となります。また、一定水準を超える健康被害に対しては、本研究で加入する保険で保障を行います。この点を十分ご理解頂き研究への参加をご判断ください。

7. 研究終了後の治療について

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもつて適切と考えられる医療を提供いたします。

8. この研究に参加することであなたが負担する費用について

本細胞治療に対する培養、細胞調製に関する負担はありません。ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。また、参加頂くにあたっての負担軽減費、研究に参加することに対する謝金などのお支払いもありませんので、十分ご理解頂き研究への参加をご検討ください。また、病院への移動など交通費は自己負担となります。

9. この研究計画及び方法に関する情報の提供について

この研究に関して、研究計画や方法など、関係する資料をお知りになりたい場合は、担当医師にお申し出ください。他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることは可能です。

10. 個人情報の保護について

この研究に際して得られた診療情報については、主治医・研究者・職員全体が守秘義務を負います。また、この研究に参加する研究者があなたの治療内容を知る必要がある場合には、あなたのカルテや病院内の記録などを閲覧します。最終的に研究成果は学術目的のために学術雑誌や学会で公表される予定です。その場合、あなたの名前や個人を識別できる情報は公表されることはありません。研究が開始された後に同意を取り下げられた場合、あなたの健康管理のために追加検査が必要な場合があります。また、それまでに得られた結果は、同意撤回書のご署名をもって使用させて頂きます。

11. 研究結果、知的財産権の帰属先について

特許等の知的所有権が生じた場合は、研究機関である愛知医科大学あるいは研究者がその知的所有権を持ちます。

12. 当該臨床研究に関わる資金源、起こりうる利益相反等について

この研究に関する経費は、本研究グループの研究費等、あるいは今後申請する公的研究費の助成を得られた場合は、その助成金で賄われます。

この研究の研究責任者と研究分担者は金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切いたしません。

13. 研究中止条件について

あなたは本研究期間の中で、研究への参加に同意されてから細胞の移植手術を実施するまでの間はいつでも自由に研究参加の中止や同意の撤回が可能です。また、研究担当者の判断により試験が中止されることもあります。なお、中止（同意の撤回を除く）などした場合、その後の経過観察は継続して行います。

14. 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間について

ご提供頂いた試料や検体は、将来万が一有害な事態などが起こった時に原因を調べるために、細胞治療センターに保存させて頂きます。保存期間は本研究につきましては研究終了後5年間保存させて頂きます。これらの試料は個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたのお情報を漏れることはございませんし、お名前と試料の対照表は鍵のかかる施設にて保管されます。

15. この臨床研究に同意され参加されている間のお願い

研究に参加している間は、わたしたちの指示にしたがい検査、診察等を受けてください。もし来院予定日に来院できない場合、わたしたちに連絡してください。試験期間中心配なこと、体調の不良などありましたら、担当医までご連絡ください。

16. 臨床研究に関する問い合わせ窓口

問合せ先

○本研究に関する問い合わせ先：愛知医科大学病院歯科口腔外科

　　担当医師氏名： 山田 陽一　　電話： 0561-62-3311（内線 22243）

○研究以外のことに関する連絡先

〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1

　　愛知医科大学医学部事務部庶務課倫理委員会担当

　　電話： 0561-62-3311（内線 11241）

これらの内容をよく読み、ご理解いただき、この研究（治療）に参加されることを同意される場合は、同意書に署名し、日付を記入して担当者（担当医師）にお渡し下さい。

平成　年　月　日
説明者（説明医師）署名

愛知医科大学第1版
作成日 2014年8月19日

臨床研究に伴う健康被害に対する補償について

(患者さんへの説明文書)

臨床研究課題名：「自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発」

1 はじめに

この臨床研究は、細心の注意をもって実施いたしますが、研究に使用した薬剤や機器により、万一患者さんに健康被害が発生した場合に備え、厚生労働省が制定した「ヒト幹細胞臨床研究に関する倫理指針」に従って補償*制度を用意しています。この冊子は、同意説明文書に記載されている補償の内容について、より詳しく説明したものです。同意説明文書と共に保管してください。

***補償**：臨床研究が原因で発生した健康被害に対して、本学が法律上その損害を補う責任が無いと判定した場合に所定の金銭をお支払いすることです。これに対して、治療上のミスや過失など法律上の責任がある場合の措置を「賠償」といいます。

2 補償制度の概要

(1) 補償の原則

- ①補償を受けることができるのは、この臨床研究に起因した健康障害に限られます（それをここでは**健康被害**と呼びます）。
- ②しかもその健康被害が一定水準を超える場合に補償を行います。
- ③当院や担当医師に過失があり、その結果発生した健康被害に対しては、この補償制度の対象とはなりません。別に当院や医師個人で加入している**損害賠償責任保険**で賠償金を支払う場合があります。

(2) 補償の内容

この臨床研究で行う補償は「**補償金（障害補償金または遺族補償金）**」です。臨床研究に起因して、**障害等級1級および2級**に該当する障害が発生したり、死亡された場合にお支払いいたします。これ以外の健康被害に対して行う検査や治療などの措置については、通常の診療と同様にあなたの健康保険で行いますので、金銭的な補償はありません。また、休業補償金も含まれておりません。

(3) 補償を受けられない、または制限される場合

- ①臨床研究に**直接関係がない**健康障害、たとえば通院途中の交通事故によるけがなどについては、補償を受けられません。
- ②健康障害について臨床研究以外の原因が明らかに見つかる場合、たとえばもともとの病気やその治療薬による場合、研究に使用した薬剤の服用と時間的につじつまが合わない場合なども、補償を受けられません。

愛知医科大学第1版
作成日 2014年8月19日

い場合など、臨床研究との因果関係が否定される場合は補償を受けられません。

③「臨床研究で実施した治療方法に効果がなかった」ことによる健康障害（これを「効能不発揮」といいます）は、補償の対象になりません。

④健康障害について偽りの申告をした場合や、担当医師の指示に従わず薬剤の用法・用量を守らなかつた場合など、あなたに故意または過失がある場合には、補償が受けられない、または補償金が減額されることがあります。

（4）補償を受けられるかどうかの判定

①臨床研究中あるいはそれが終了後においても、臨床研究と関連があるかも知れない健康障害をあなたが自覚された場合、研究担当医師にお申し出下さい。あるいは検査値の異常などは担当医師が先に分かる場合もあります。それを踏まえて研究責任者は、本学の「臨床研究健康被害判定委員会」での審査を申請します。もし研究責任者が申請する必要がないと判断しても、あなた、またはあなたの家族がそうして欲しいと希望されるなら、あなた、またはあなたの家族が申請者になることができます。本学医学部庶務課の担当者にご連絡下さい（電話：0561-62-3311 内線 11241）。

②申請を受けて本学の「臨床研究健康被害判定委員会」が、あなたの治療経過などを考慮して、健康障害の補償をするべきかどうかを判定します。研究責任者は、その委員会で説明をすることはできますが、判定には加わりません。

③もし検討の結果、健康障害の発生に医療行為上の過失が関係している可能性があると判断された場合には、審査を病院の「医療問題検討会」に委ねることができます。その際は臨床研究健康被害判定委員会での審査は、一旦終了となります。

④判定委員会の結論は、研究責任者からあなたにお伝えします。その判定に不服がある場合は本学医学部長にお申し出ください。研究責任者を含めない判定委員会を再開して、補償をするべきかどうか再度協議します。その結果は判定委員長からあなたにお伝えします。

3 その他

①補償金をお支払いする場合には、あなたやご家族の銀行口座をお聞きしたりすることがありますので、ご了承ください。

②補償金の支払いは、通常、健康障害の申し出（または補償の判定）から2～3カ月後となります。場合によっては多少遅れることがあります。あらかじめ、ご承知おきください。

③その他、補償に関してご質問などがありましたら、担当医師にご遠慮なくお尋ね下さい。

[同意書は3部(原本1部,コピー2部)作成
研究責任者,カルテ,患者さんで各保管]

同 意 書

(臨床研究への参加について)

愛知医科大学医学部長 殿

私は、「自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発」に協力することについて、担当医師から説明文書をもって以下の項目について十分な説明を受けました。

※説明を受けた項目の□にレ点を付してください。

- この研究への参加について
- この研究の目的
- 研究方法
- 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）
- 予想される利益（効果）と危険、不利益について
- 健康被害が発生した場合の補償について
- 研究終了後の治療について
- この研究に参加することであなたが負担する費用について
- この研究計画及び方法に関する情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 研究結果、知的財産権の帰属先について
- 当該臨床研究に関わる資金源、起こりうる利益相反等について
- 研究中止条件について
- 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間について
- この臨床研究に同意され参加されている間のお願い
- 臨床研究に関する問い合わせ窓口

上記内容を理解し、承知した上で、本臨床試験に自らの自由意思の下に参加することを同意します。

平成 年 月 日

患者氏名(署名) _____

説明医師 所属・職 歯科口腔外科・

署名 _____

[同意書は3部(原本1部,コピー2部)作成
研究責任者,カルテ,患者さんで各保管]

同 意 書

(歯(歯髄)の採取について)

愛知医科大学医学部長 殿

私は、「自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発」に協力することについて、担当医師から説明文書をもって以下の項目について十分な説明を受けました。

※説明を受けた項目の□にレ点を付してください。

- この研究への参加について
- この研究の目的
- 研究方法
- 研究に参加しなかった場合の対応(他の治療法の有無やその内容)
- 予想される利益(効果)と危険、不利益について
- 健康被害が発生した場合の補償について
- 研究終了後の治療について
- この研究に参加することであなたが負担する費用について
- この研究計画及び方法に関する情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 研究結果、知的財産権の帰属先について
- 当該臨床研究に関わる資金源、起こりうる利益相反等について
- 研究中止条件について
- 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間について
- この臨床研究に同意され参加されている間のお願い
- 臨床研究に関する問い合わせ窓口

上記内容を理解し、承知した上で、本臨床試験に自らの自由意思の下に参加することを同意します。

平成 年 月 日

患者氏名(署名) _____

説明医師 所属・職 歯科口腔外科・

署名 _____

愛知医科大学第1版
作成日 2014年8月19日

同 意 書

(歯髄幹細胞複合体の投与・移植について)

愛知医科大学医学部長 殿

私は、「自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発」に協力することについて、担当医師から説明文書をもって以下の項目について十分な説明を受けました。

※説明を受けた項目の□にレ点を付してください。

- この研究への参加について
- この研究の目的
- 研究方法
- 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）
- 予想される利益（効果）と危険、不利益について
- 健康被害が発生した場合の補償について
- 研究終了後の治療について
- この研究に参加することであなたが負担する費用について
- この研究計画及び方法に関する情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 研究結果、知的財産権の帰属先について
- 当該臨床研究に関わる資金源、起こりうる利益相反等について
- 研究中止条件について
- 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間について
- この臨床研究に同意され参加されている間のお願い
- 臨床研究に関する問い合わせ窓口

上記内容を理解し、承知した上で、本臨床試験に自らの自由意思の下に参加することを同意します。

平成 年 月 日

患者氏名(署名) _____

説明医師 所属・職 歯科口腔外科

署名 _____

愛知医科大学第1版
作成日 2014年8月19日

愛知医科大学 医学部長 殿

同意撤回書

(注: 対象者の参加同意撤回書様式 提出時に、受領者は受領年月日・受領者所属・
氏名を記入し、押印の上、写しを対象者にお渡しください。)

研究題名 研究等 自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発

課題実施責任者 所属: 歯科口腔外科
氏名: 山田 陽一
連絡先: 0561-62-3311 (内線 22243)

私は先般、愛知医科大学で実施される上記研究について、対象者として参加することに
同意しましたが、このたび、本同意を撤回しますので、私に関するデータ等を処分するよ
うよろしくお願いします。

同意撤回年月日 平成 年 月 日

氏名 _____ (署名又は記名・捺印)

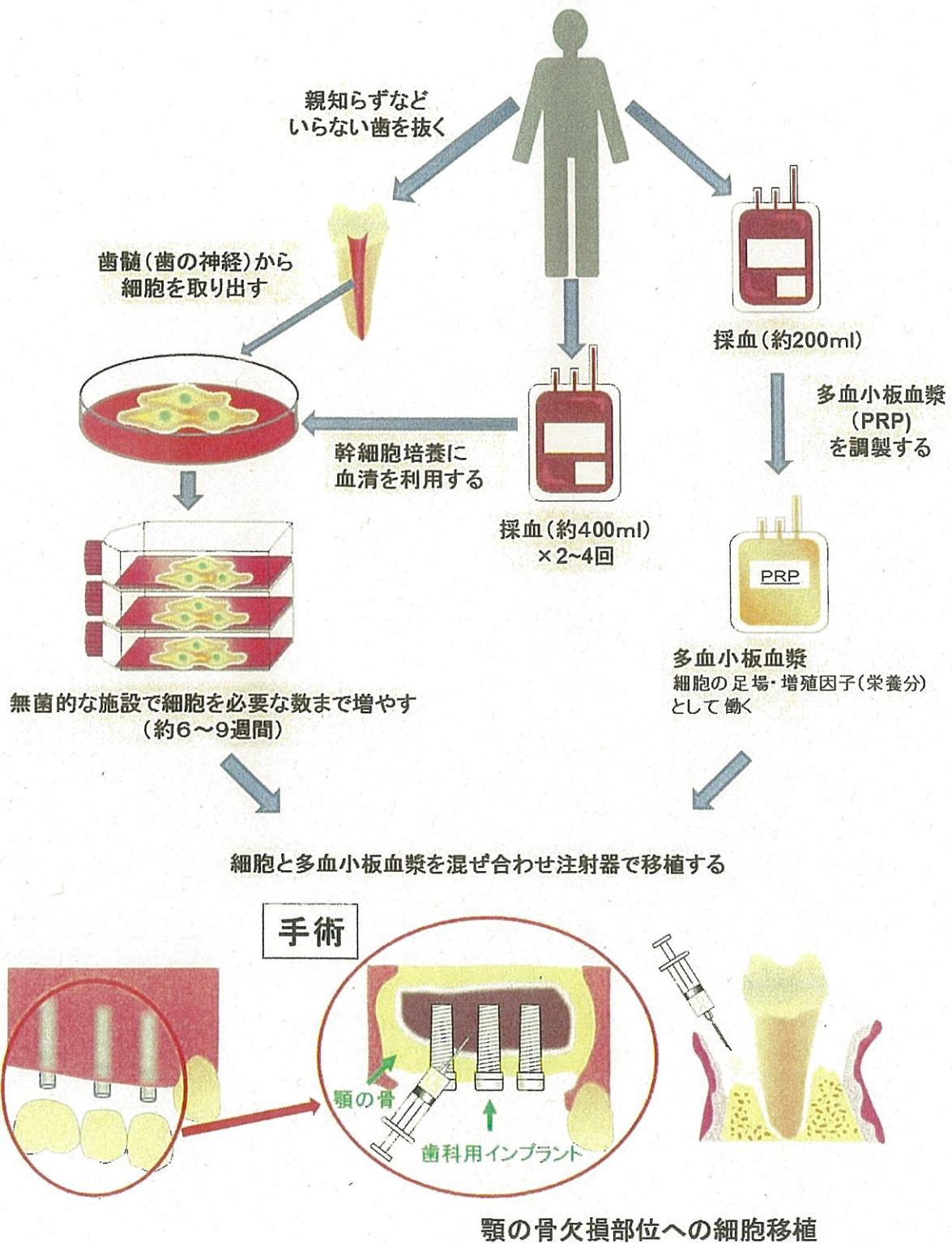
同意撤回書

受領年月日 平成 年 月 日

受領者所属 歯科口腔外科
受領者氏名 _____

(署名又は記名・捺印)

自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発



平成 26 年 10 月 24 日

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおり取りまとめたので報告いたします。

記

1. 骨髓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

申請者：名古屋大学医学部附属病院
病院長 石黒 直樹

申請日：平成 26 年 6 月 24 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	骨髓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、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、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	骨髓由来間葉系細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 6年6ヶ月間 平成 年 月 日 まで 83 本 (被験者群 55 本 対照群 28 本)
治療研究の概要	骨髓液を約20mL採取し、約6週間培養して得られた骨髓由来間葉系細胞を多血小板血漿と人工骨補填材 (β -TCP) とともに顎骨欠損部位に移植する。 β -TCPと多血小板血漿、トロンビン、塩化カルシウムの混合物を骨補填材とし、骨髓由来間葉系細胞の添加の有無による効果を比較する。 インプラントが埋入できた割合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）	自己骨髓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。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

2回（平成26年7月、平成26年9月）

1) 第1回審議

開催日：平成26年7月30日

第34回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

対象群の設定について

- 本臨床研究は有効性を主要評価項目としているため、何らかの比較を行ってください。
- 試験デザインの検討がなされた。

2) 第2回審議

開催日：平成26年9月30日

第36回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

対象群の設定について

- 対象群を設定することが示された。

採血量の妥当性について

- 自己血輸血の採血基準を参照してください。
- 日本自己血輸血学会の基準よりも採血可能なヘモグロビン値を高めに設定していることが示された。

製品標準書の出荷判定について

- 出荷判定の項目とその判定基準を具体的に記載してください。
- 生細胞率や総細胞数等の具体的な項目とその判定基準が示された。

上記の審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

名古屋大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

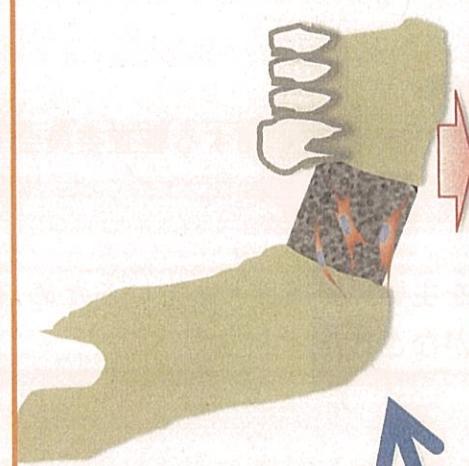
次回以降の科学技術部会に報告する。

頸骨欠損・歯槽骨萎縮
(腫瘍、外傷、抜歯などが原因)

従来の治療方法

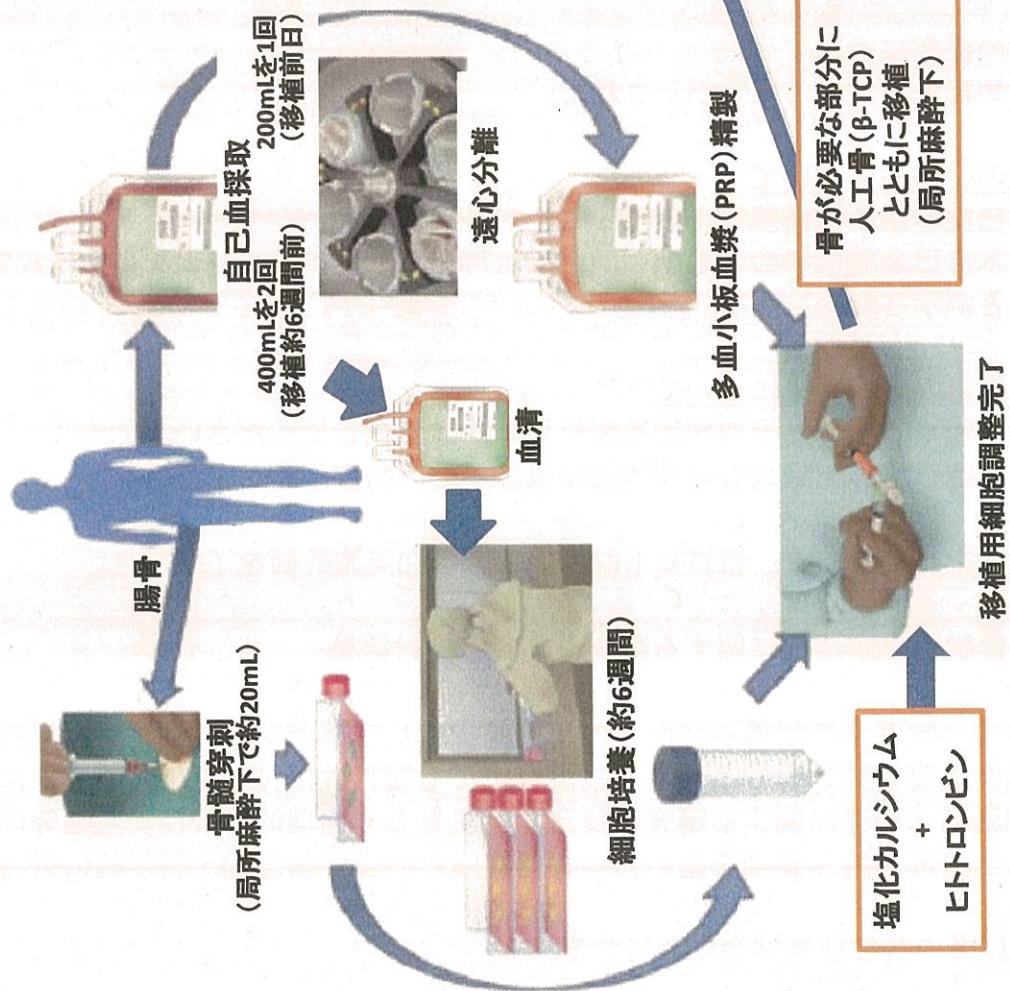
- ・自家骨移植
- ・人工骨ブロック移植

→**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

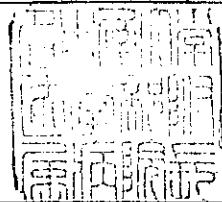


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

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る。

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		骨髓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		
研究責任者				
	所属	名古屋大学大学院 医学系研究科 頭頸部・感觉器外科学		
	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、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、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、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、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		

	<p>るため患者に与える身体的・精神的負担が大きい。</p> <p>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、骨髓由来間葉系幹細胞（MSCs）を培養・分化誘導した骨髓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。骨髓由来 MSCs は骨髓穿刺により得ことができることから、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。</p> <p>本臨床試験はこれらの患者の臨床経過を踏まえ、顎頬面外傷、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、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、骨髓由来 MSCs を培養・分化誘導した骨髓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。本臨床試験では、人工骨補填剤である β-TCP と多血小板血漿、トロンビン、塩化カルシウムの混合物を骨補填剤とし、骨髓由来間葉系細胞の添加の有無による効果を比較することを目的とする。</p>
--	---

臨床研究の対象疾患

名称	顎頬面外傷、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮
選定理由	<p>顎頬面外傷、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、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。</p> <p>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。</p> <p>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、骨髓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、顎頬面外傷、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、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、骨髓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</p>

		は歯槽骨萎縮の原因(顎顔面外傷、顎骨腫瘍や囊胞摘出術、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		<p>[選択基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> 20歳以上で顎顔面外傷、顎骨腫瘍や囊胞摘出術、抜歯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埋入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、良好なブレーグ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 <p>[除外基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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)で本試験製剤注入4週後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 骨髄液採取が困難な患者 鉄剤等の治療によっても、術前検査までに貧血の改善(Hb値11.0g/dL以上)が見込まれない患者 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 <p>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。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	骨髄由来間葉系細胞

由来	<input checked="" type="radio"/> 自己 <input type="radio"/> 非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>[採取]</p> <p>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。</p> <p>[培養]</p> <p>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、骨髓由来間葉系細胞を得る。</p> <p>[調製・移植]</p> <p>名古屋大学医学部附属病院 手術室において、対照群は多血小板血漿、塩化カルシウム、ヒト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）を、間葉系細胞群は多血小板血漿、塩化カルシウム、ヒトトロンビン、β-TCP 及び骨髓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。</p> <p>別紙 5「実施計画書」の「7.2. 試験のアウトライン」の項参照。</p>
調製（加工）工程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 動物種（ウシ（FBS））
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
安全性についての評価	<p>[我々が実施した非臨床試験の安全性]</p> <p>本臨床試験で用いる骨髓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、核型分析を行い、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、イスの骨欠損モデルにおいて、骨髓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。</p> <p>[骨髓採取の方法]</p> <p>本臨床試験において、骨髓液は、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。</p> <p>[培養工程における注意点]</p> <p>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。</p>

	<p>[本臨床試験における安全性評価]</p> <p>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）。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>[顎骨欠損又は歯槽骨萎縮における治療]</p> <p>顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、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。</p> <p>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。</p> <p>[我々の研究成果について]</p> <p>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・分化誘導した骨髓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 et al., Tissue Eng. 10 (5-6): 955-964, 2004; Ito K et al., J Biomed Mater Res A. 73 (1): 63-72, 2005 ; Yamada Y et al., Stem Cells. 31 (3): 572-580, 2013)。</p> <p>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・分化誘導した骨髓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髓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 ± 4.6mm の骨再生が得られ</p>

(Ueda M et al., Int J Periodontics Restorative Dent 25 (2): 129-137, 2005)、上顎洞底挙上術に骨髓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 ± 1.6 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髓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）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、術後には一般的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) と自己骨髓由来 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。

[上記知見を踏まえ、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、顎頬面外傷、顎骨腫瘍や顎骨囊胞摘出術、抜歯等、様々な疾患により顎骨

	<p>欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者を対象とし、骨髓由来 MSCs を培養・分化誘導した骨髓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。</p> <p>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。</p>
臨床研究の実施計画	<p>顎頚面外傷、顎骨腫瘍や囊胞摘出術、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髓由来 MSCs から分化誘導された骨髓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。</p> <p>[試験デザイン]</p> <p>無作為化並行群間非盲検試験</p> <p>[試験群]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群：多血小板血漿、トロンビン、カルシウム、β-TCP ・ 間葉系細胞群：間葉系細胞、多血小板血漿、トロンビン、カルシウム、β-TCP <p>[研究期間]</p> <p>総試験期間：実施承認日より6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）</p> <p>登録期間：実施承認日より4年間</p> <p>被験者の観察期間：骨髓由来間葉系細胞の移植より2年間</p> <p>[目標症例数]</p> <p>埋入予定のインプラント 83 本（最大 83 例）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群：28 本 ・ 間葉系細胞群：55 本 <p>[評価項目]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・ インプラントが埋入できた割合 2. 副次評価項目 <ol style="list-style-type: none"> 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埋入が実施されるまでの期間

	<p>5) インプラント生存率及び生存期間</p> <p>6) 動搖度</p> <p>7) 咬合力</p> <p>8) 組織学的評価</p> <p>3. 安全性評価項目</p> <p>1) 有害事象</p> <p>2) 口腔内感染</p> <p>3) 臨床検査値</p> <p>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))</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
説明事項	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床試験について 2) あなたの病気と治療法について 3) この試験で用いる製剤（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

	<p>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></p>
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	<p>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、対照群ではPRPのための採血開始以降、間葉系細胞群では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、試験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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>臨床試験期間中に、試験製剤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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>※ 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（平成 26 年 2 月時点）</p> <p>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。</p>

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	<p>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。</p> <p>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や医学雑誌等に発表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まないようにする。</p> <p>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。</p>
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>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。</p> <p>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</p>

	<p>骨代替材料（β-TCP）と自己骨髓由来 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髓由来 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囊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、顎骨腫瘍や囊胞摘出術、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、抜歯窓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。</p> <p>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、同様の骨髓由来 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。</p>
--	--

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) プロトコール関係書類

- 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用いて記載した要旨（別紙 4）
- ⑤研究計画書（別紙 5）（最終版（別紙 5-1）、最終版修正履歴付（別紙 5-2））

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）・骨髓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）（最終版（別紙 10-1）、最終版修正履歴付（別紙 10-2））

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製室平面図（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名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会細則（別紙 13-4）
- ⑤名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会専門審査委員会細則（別紙 13-5）
- ⑥議事録（別紙 13-6）
- ⑦結果通知書（別紙 13-7）

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。

本臨床試験では人工骨補填剤である β-TCP (β-リン酸三カルシウム) と多血小板血漿、トロンビン、塩化カルシウムの混合物を骨補填剤とし、骨髓間葉系細胞の添加の有無による効果を比較することを目的としている。

研究方法

顎顔面外傷、顎骨腫瘍や囊胞摘出術、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、顎骨腫瘍や囊胞摘出術、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、インプラントの埋入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カ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カ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) ベ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

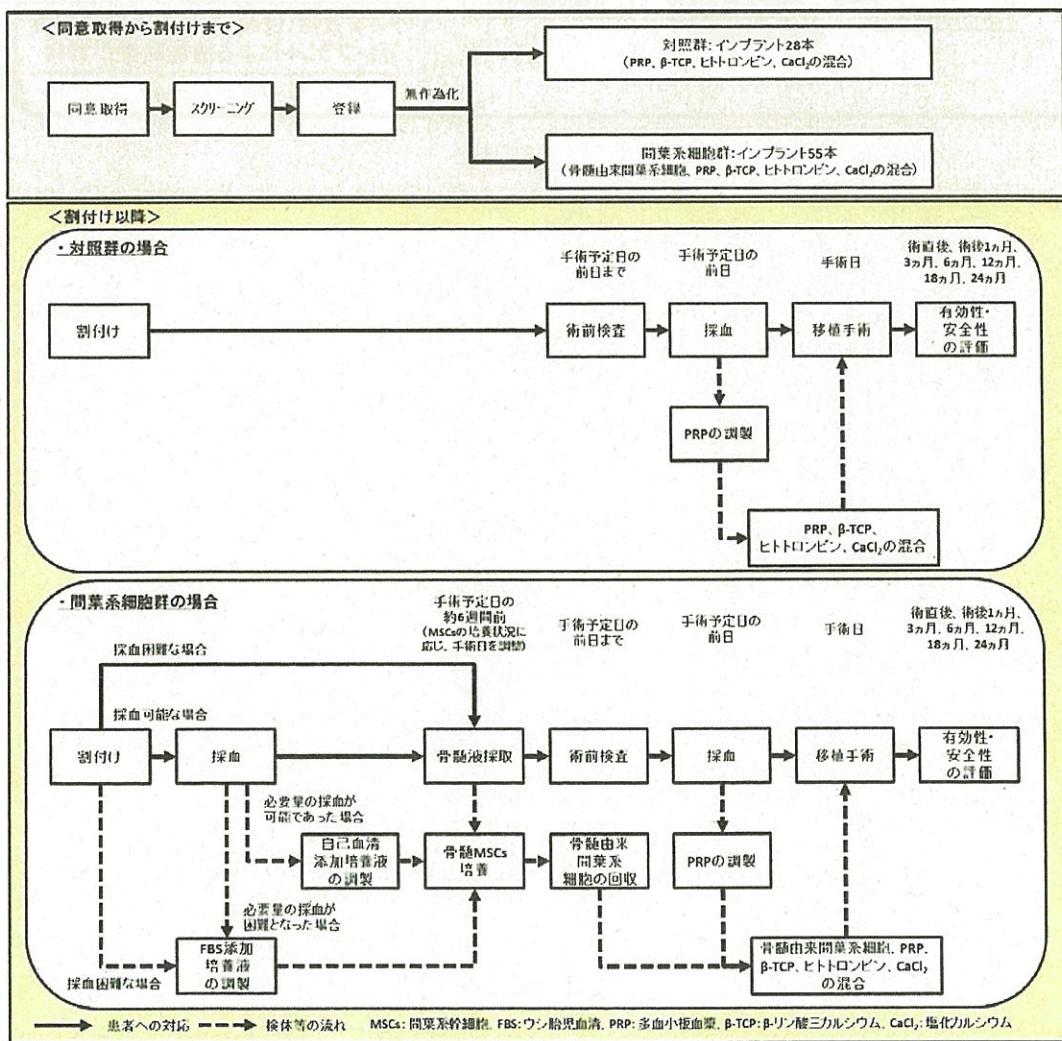
同意が得られた患者を対照群（ β -TCP、多血小板血漿、トロンビン及び塩化カルシウム）と間葉系細胞群（骨髓由来間葉系細胞、 β -TCP、多血小板血漿、トロンビン及び塩化カルシウム）に無作為割付をする。

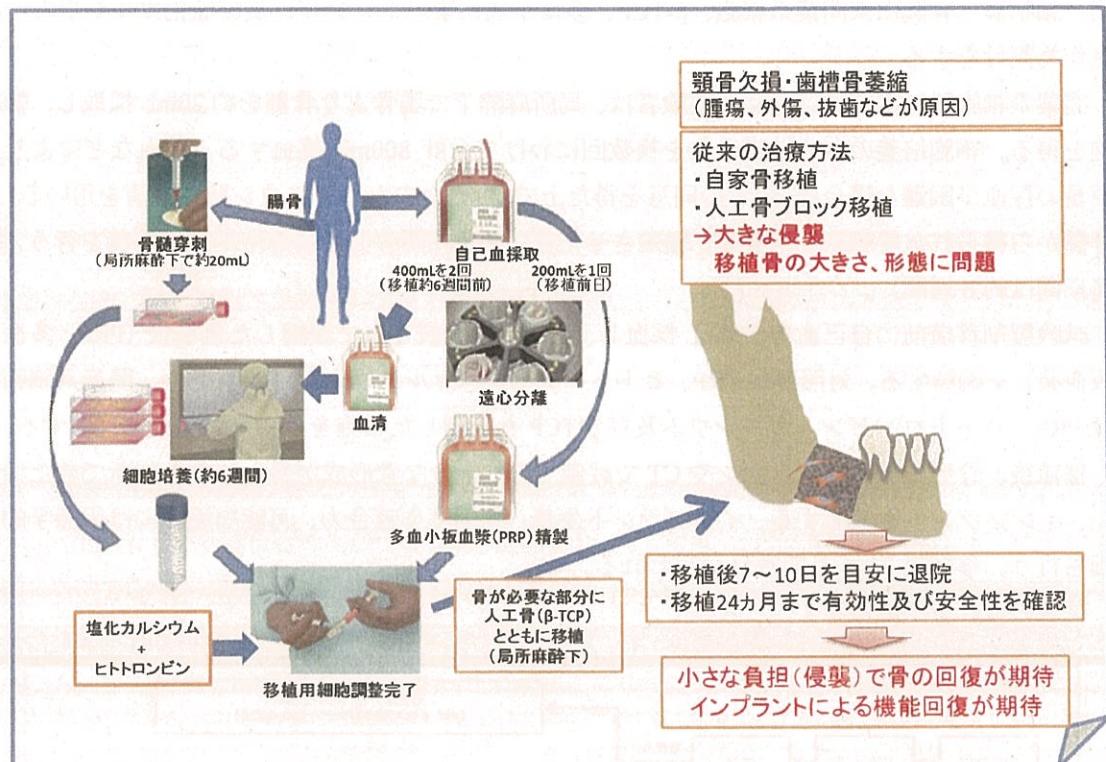
間葉系細胞群に割り付けられた被験者は、局所麻酔下で腸骨より骨髓を約20mL採取し、幹細胞を得る。細胞培養のために自己血を複数回にわけて合計800mL採血する（貧血などにより必要量の採血が困難な場合は、患者の同意を得た上で、自己血のかわりにウシ胎児血清を用いる）。骨髓から得られた幹細胞を培養し、増殖させた後、一定期間骨分化誘導培地にて培養を行う（培養期間は約6週間）。

試験製剤移植前に自己血を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。対照群はPRP、ヒトトロンビン、カルシウム及び β -TCPを、間葉系細胞群はPRP、ヒトトロンビン、カルシウム及び β -TCP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、動搖度や咬合力、可能な場合には組織学的評価も行う。移植後24ヵ月間評価が行われる。

試験の流れを下図に示す。





説明文書・同意文書

骨髓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

現在、私たち（担当医師）は、患者さんの協力を得て、患者さんご自身の骨髓細胞を培養して製剤をつくり移植する骨再生医療の効き目と安全性を調べる臨床試験に取り組んでいます。

今回、あなたにこの試験の内容について説明させていただきます。この説明文書は、私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものですのでよくお読みになり、試験にご協力いただけるかどうかご検討ください。

なお、この試験に参加するかどうかはあなたの自由です。試験に参加した後でも、いつでも自由にやめることができます。もし参加されなくても、あなたが不利益を被ることは全くありません。

この試験に参加するかどうかを決めていただくためには、あなたに臨床試験の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

1. 臨床試験について

新しい治療法を確立するためには、薬としての効き目と安全性を十分に調べなければなりません。まずいろいろな動物を使い、効き目と安全性について調べます。そして薬として期待される物質が得られた場合は、人の病気に役立つかどうかを健康な方や患者さんに使っていただいて調べます。

このように病気の予防法や治療について、科学的に調べる研究のことを「臨床試験」といいます。臨床試験には一般の治療と異なり、研究的な側面があります。

このような臨床試験によって得られた結果は、患者さんのプライバシーに関わる情報を切り離した上で報告書にまとめ、学術論文の発表といった形で社会に還元され、将来同じ病気になった多くの患者さんの治療に役立つことになります。

この臨床試験は参加された方の安全や人権を守るために、「ヘルシンキ宣言（人間を対象とする医学研究の倫理的原則）」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」等に従って行われます。また、この臨床試験を行うことについては、病院内に設置されている生命倫理審査委員会で審査を受け、すでに承認されています。

「名古屋大学大学院医学系研究科および名古屋大学医学部附属病院
生命倫理審査委員会」について

設置者：名古屋大学大学院医学系研究科長

名古屋大学医学部附属病院長

住 所：〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

患者さんの安全を守る立場から、臨床試験の内容が科学的および倫理的に妥当であるかどうかの審議を行い、病院長に意見を述べる委員会です。今後、この試験が行われている間に新しい情報がわかった場合には、その内容を確認して、引き続きこの試験を正しく安全に行うことができるかどうかを審査していきます。

2. あなたの病気と治療法について

あなたは、顎顔面の外傷（けが）、顎骨腫瘍又は顎骨囊胞の摘出術、あるいは抜歯などで歯と顎の骨が欠損しているか、歯槽骨が萎縮しています。治療としては、自家骨（身体の他の部分（腸骨など））もしくは人工骨の移植を行い、骨が欠損している部分に骨造成を行った上で、インプラント（人工歯根）療法で失われた歯を補填する治療が行われています。

しかしながら、自家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ります。また、人工骨の移植は、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もあります。そのため、私たちは患者さん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ます。

そこで、私たちは人工骨を使用する治療に、患者さんご自身の骨髓（骨の中身）からつくった骨髓由来間葉系細胞（骨細胞に成熟していく能力を持った細胞）を加えることで、よりよい治療を患者さんに提供できるようになるのではないかと考え、この試験を計画しました。

3. この試験で用いる製剤（試験製剤）について

1) この試験で用いる骨髓由来間葉系細胞について

骨髓由来間葉系細胞は、以下の手順で作製します。まず、患者さんご自身の骨髓から骨髓液を採取し、間葉系幹細胞を分離します。間葉系幹細胞は軟骨細胞や骨細胞、脂肪細胞に成熟していく能力を持った細胞で、組織が損傷を受けると、その組織を修復する能力もあります。これを特定の条件下で培養すると、主に骨芽細胞（骨を作ることができる細胞）に分化させることができます。この骨芽細胞を含む間葉系細胞を骨髓由来間葉系細胞（以下、間葉系細胞）といいます。

私たちはこの間葉系細胞を、骨をつくりたい部位に移植することで、これまでの治療法より身体的負担が少ない治療が可能になるのではないかと期待しています。

2) この試験で用いる製剤（試験製剤）について

この試験で用いる製剤は、2種類あります。1つは、患者さんご自身の血液（自己血）から調製した多血小板血漿（血小板の豊富な血液の成分）と、ヒト献血由来のトロンビン（血液を固まりやすくする酵素の1種）粉末、カルシウム、 β -TCP（カル

シウムのリン酸塩を原料とした人工骨）を混ぜ合わせゲル状にした試験製剤です。

もう一つは、上記の試験製剤にあなたの骨髄から作製した「間葉系細胞」を加えた試験製剤です。間葉系細胞は、当院に設置されている「先端医療・臨床研究支援センター バイオマテリアル調製室」で作製します。

4. この試験の目的について

この試験は、患者さんの協力を得て、間葉系細胞を加えた試験製剤を顎の骨の欠損または萎縮した部分に移植した場合（間葉系細胞群）と、間葉系細胞を加えない試験製剤を移植した場合（対照群）の効き目と安全性を比較検討することを目的にしています。

この試験は、当院のみで実施され、顎顔面の外傷（けが）、顎骨腫瘍又は顎骨囊胞の摘出術、あるいは抜歯などで顎の骨が欠損または萎縮しており、インプラントの埋入を希望している患者さん、最大83名（インプラント本数が83本に到達するまで）にご協力いただけます。

5. 試験の方法について

1) 参加基準

この試験では、患者さんの安全性を確保しつつ試験を正しく評価するために、以下の基準を設けています。

●試験に参加していただける方の主な基準

- (1) 20歳以上で顎顔面外傷、顎骨腫瘍や囊胞摘出術、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、インプラントの埋入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、良好なブランコントロール（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

- (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カ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カ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) 骨髓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

なお、以下の薬剤を使用されている場合、同意をいただく4週間前から試験終了ま
での間、薬を增量することができません。

- ・エストロゲン製剤
- ・塩酸ラロキシフェン
- ・活性型ビタミンD₃製剤
- ・ビタミンK₂製剤
- ・カルシトニン製剤
- ・カルシウム製剤
- ・タンパク同化ホルモン製剤
- ・イソフラボン製剤

上記の他にも、試験参加の同意をいただいてから行う検査などで確認が必要な基準
もいくつかあるため、同意をいただいても検査結果によっては試験に参加できない場
合もあります。また試験が始まってからも、基準を満たしていないことがわかった場
合や、試験を続ける方がよいと私たちが判断した場合は、途中で試験を中止するこ
ともありますので、ご了承ください。

2) スケジュール

あなたがこの試験への参加に同意された後、以下のスケジュールにしたがって試験
を実施します。8頁の表1スケジュール表をあわせてご覧ください。

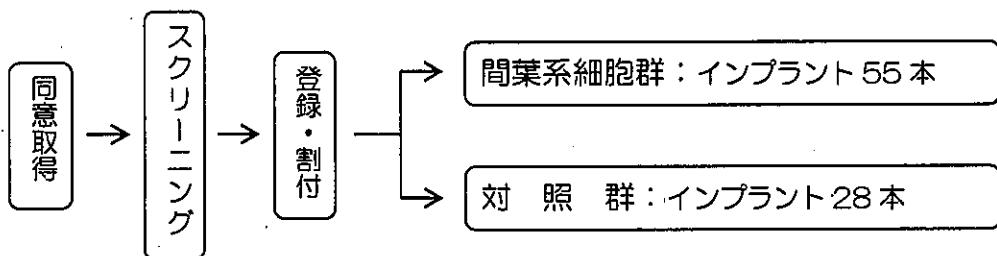
(1) スクリーニング

あなたがこの試験への参加に同意された後、あなたの体の状態がこの試験の参加に適しているかどうかを調べるため、診察、臨床検査（血液）、レントゲン検査、CT検査、妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）を受けていただきます。この際、使用されている薬や他にご病気がないかなどもお尋ねします。

なお、試験に参加する前に通常の診療で実施した検査結果がある場合は、試験のための検査をあらためて行わずに、その検査結果を使用させていただくことがあります。また、あなたの体の状態によっては、私たちの判断で検査を追加する場合もありますのでご了承ください。

(2) 登録・割付

スクリーニング検査の結果、試験への参加基準を満たしていることが確認された患者さんは、全員、間葉系細胞を加えた試験製剤を用いて治療を行う群（間葉系細胞群）か間葉系細胞を加えない試験製剤を用いて治療を行う群（対照群）のどちらかに登録されます。



あなたが間葉系細胞群と対照群のどちらの群になるかは2対1の確率で決まります。この群分けは、臨床試験を公平に行うために研究者とは独立した第三者が行うため、あなたにも私たちにも群を選ぶことはできません。この方法は臨床試験を進める上で一般的に用いられている方法の一つであり、試験製剤の効き目を公平に評価するためにこの方法が用いられています。

(3) 自己血採血①（間葉系細胞群のみ）

あなたが間葉系細胞群の場合、間葉系幹細胞を培養する（増殖させる）際に使用する血清を作るために必要な血液（自己血）を、あなたから採取します。自己血の採血量は800mLであり、1回あたりの採血量は400mL以下とし、複数回にわけて採血

を行います。採血前には血液検査を行い、貧血がないかなどを確認します。貧血がある場合は、必要に応じて鉄剤などを服用していただくことがあります。

貧血などにより必要量の採血が困難な場合は、あなたの同意を得た上で、自己血のかわりにFBS（ウシの胎児の血液から調製された血清）を用いることもできます。

(4) 骨髓液の採取（間葉系細胞群のみ）

あなたが間葉系細胞群の場合、試験製剤を移植する日（予定日）より約6週間前に、骨髓液を腸骨（骨盤の骨）から約20mL採取します。その後、骨髓液から間葉系幹細胞を分離し、培養をはじめます。試験製剤の完成には約6週間かかります。

なお、細胞が増殖せず、必要な量が得られない場合や培養細胞に細菌等が感染してしまった場合には、再度あなたの同意を得た上で骨髓液を採取させていただくこともあります。

(5) 術前検査

あなたの身体の状態がこの試験で定められた移植手術を受ける基準を満たすかどうかを確認するため、診察、臨床検査（血液・尿）、血圧・脈拍数・体温の測定を行い、使用されている薬などを聞きします。基準を満たしていることが確認されたら、手術の準備を行います。

(6) 自己血採血②

移植手術を行う前（手術日の3日前～1日前）に入院していただき、多血小板血漿（血小板の豊富な血液の成分）を調製するために必要な血液（自己血）を最大200mL採取します。調製された多血小板血漿は、成長因子を放出することで手術部位の治癒を促進させ、また、移植した試験製剤を固め留める働きをします。

(7) 移植手術

移植手術は手術室において局所麻酔下で行います。手術の前に血圧・脈拍・体温を測定します。その後、移植予定部位（顎の骨の欠損または萎縮した部分）に局所麻酔を行います。麻酔が効いていることを確認してから、対照群の場合は、先につくっておいた多血小板血漿、ヒト献血由来のトロンビン粉末、カルシウムおよび β -TCPを、間葉系細胞群の場合は、先につくっておいた多血小板血漿と間葉系細胞の混合液に、

ヒト献血由来のトロンビン粉末、カルシウムおよび β -TCP を加え、顎の骨の欠損または萎縮した部分に移植します。

(8) 移植後

移植後は3日間程度、感染症の予防のため、抗生物質を投与します。移植後7～10日をめやすに退院になります。移植日以降は、「表1 スケジュール表」にしたがい、診察や検査（血圧・脈拍数・体温、臨床検査、レントゲン、CT検査、動搖度、咬合力等）を行い、移植24カ月後まであなたの身体の状態と移植部位の状態を確認します。

また、インプラントの埋入等により、移植部位の手術を受けられる方で、同意をいただける方には、骨生検（少量の骨を採取します）を行い、新しい骨がどの程度できているかを調べます。その際には、あらためて説明いたします。

3) 試験の参加期間について

この試験の参加期間は、同意をいただいた日から移植24カ月後までです。

表1<スケジュール表>

	同意取得	スクリーニング	登録・割付	自己血採血	骨髓液採取	術前検査	移植前日	移植手術日	移植1カ月後	移植3カ月後	移植6カ月後	移植12カ月後	移植24カ月後	中止時
同意取得	○													
登録・割付			○											
診察・問診	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重	○													
血圧・脈拍・体温					○			○	○	○				○
レントゲン	○								○	○	○	○	○	○
CT検査	○								○	○	○	○	○	○
臨床検査(血液)*1	○		○		○				○	○	○	○	○	○
臨床検査(尿)*1					○				○	○	○	○	○	○
自己血採血				○		○								
妊娠検査(尿)	○													
骨髓液採取					○									
試験製剤移植								○						
動揺度										○	○	○	○	○
咬合力	○									○	○	○	○	○
骨生検														
併用薬														○
有害事象の有無						←								○

*1 臨床検査：1回の採血量は約2mL～12mLであり、検査の項目は以下の通りです。

血 液	血液学的検査：	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画(好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、单球)、血小板数
	血液生化学検査：	総タンパク、アルブミン、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、クロール、カリウム、カルシウム、リソーム、乳酸脱水素酵素(LDH)、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTP、総ビリルビン
	炎症反応検査：	CRP
	血液凝固検査：	プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲン
	感染症検査：	B型肝炎ウイルス抗原(HBs抗原)、C型肝炎ウイルス抗体(HCV抗体)、ヒト免疫不全ウイルス抗体(HIV抗体)、ヒトTリンパ好性ウイルス抗体(HTLV-1抗体)、梅毒定性(RPR、TPHA)、ヒトパルボウイルスB19抗体
尿	pH、蛋白、グルコース、ウロビリノゲン、潜血HCG(妊娠検査：妊娠可能な女性のみ実施)	

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

1) 予測される利益について

この試験に参加されることで、自家骨移植に比べ、低侵襲な骨造成が期待されます。また、間葉系細胞群の場合は、人工骨移植による治療に比べ骨造成が早く、全体の治療期間を短くできることが期待されます。しかし、試験段階の治療であることから、必ずしもこのような利益が得られるとは限りません。

2) 予測される不利益について

試験期間中に生じた、あらゆる好ましくない症状や病気の徵候、臨床検査値の変化を「有害事象」といい、試験製剤との因果関係の有無は問いません。そのため、試験で使用した製剤が「原因である」あるいは「原因が疑われる」もの以外に、「関連がない」ものが含まれます。一方、有害事象の中で、試験で使用した製剤が「原因である」あるいは「原因が疑われる」と判断された事象を「副作用」と言います。

(1) 試験製剤の混合液を注入することで起こりうる有害事象

- ① 感染症：頻度不明
- ② アレルギー反応（発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、吐き気、おう吐、下痢、低血圧、アナフィラキシー様症状）：頻度不明

万が一、アレルギー反応と思われる症状が発現した場合に備え、移植は十分に設備の整った手術室で行い、適切かつ迅速に治療を行います。

(2) 移植手術に伴う有害事象

従来の骨移植と同程度の一般的な有害事象、すなわち麻酔によるアレルギーやショック、感染、移植後の経時的かつ部分的に骨吸収がおこる可能性があります。同様に手術部位の痛みや腫れなども予想されます。

(3) 自己血採血により起こりうる有害事象

採血中に、緊張や痛み、採血のスピードなどが原因で、血管迷走神経反射と呼ばれる症状が現れことがあります（頻度1%程度）。血圧低下、徐脈（脈が遅くなる）、吐き気、冷や汗、生あくび、気分不良などが症状ですが、放置すれば、意識消失、痙攣（けいれん）などを引き起こします。このような場合、すぐに採血を中止して、輸液などの適切な処置を行いますので、すぐに私たちに知らせてください。

採血後は、採血部位に血腫や疼痛、細菌感染などが稀におこることがあります。また、体のだるさや脱力感、めまいなどがおこることがありますので、激しい運動、労働は避け、休養を取るようにしてください。また、飲酒はひかえ、食事や水分を十分取るようにしてください。

(4) 骨髓液採取により起こりうる有害事象（間葉系細胞群のみ）

骨髓液は骨盤にある腸骨に針を刺し、注射器で吸引して採取します。針を刺す部位（穿刺部位）には麻酔をしますが、痛みを伴うことがあります。また、穿刺部位の出血・血腫・感染、麻酔によるアレルギーやショック、血液塞栓、深部静脈血栓症、骨髓液採取による部分的な骨吸収（いずれも頻度不明）がみられることがあります。

(5) 間葉系細胞群の場合、骨髄細胞は十分に整った環境で培養しますが、万が一、細菌などが入りこんでしまった場合は、使用できない可能性があります。また、この細菌などが入りこんでいないかを判定する検査結果については、検査の特性上、時間がかかり、移植後に判明する検査項目もあります。そのため、試験製剤を注入後検査結果が陽性であった場合は、感染症を予防するため、抗生素質等の投与を行う等、適切な対策を行います。ただし、これまでの臨床試験における骨髄細胞の培養過程では、移植細胞の感染はありませんでした。また、以前検討した結果、培養工程の初期と後期において、染色体の性状に変化なく、遺伝的な性状の変化なども確認されませんでした。

(6) 間葉系細胞群において、FBS（ウシ胎児血清）を用いた細胞培養を行った場合は、これらを由来とする既知【牛海绵状脳症（BSE）など】あるいは未知の感染症を起こす可能性が完全に否定できません。

しかし、今回使用する原料はオーストラリア産のウシを使用しており、牛海绵状脳症（BSE）が発生した国のウシのものではありません。またガンマ線照射で適切に滅菌・殺菌処理が行われたものを使用します。

(7) 間葉系細胞群において、試験製剤を注入後、骨髄細胞が異なる形で増殖し異質のもの（がん化など）に変化してしまう可能性が否定できません。しかし、試験製

剤中の細胞は、分化したこと（骨の細胞の役割を持ったこと）を確認後に使用しており、それ以外の性質のものに変化する可能性は低いと考えられます。またこれまでの研究で、約100人の患者さんに移植を行いましたが、腫瘍などの形成は認められおりません。

(8) 本試験に参加することにより、表1のスケジュール表に示した回数のCT検査およびX線検査を受けて頂きます。これは、注入した試験製剤により、骨造成が進んでいるか確認し、インプラントの埋入の可否を判断したり、間葉系細胞群の試験製剤に含まれる細胞が異なる形で増殖していないか確認するため、通常の頻度よりも多く検査を行います。そのため、放射線による被曝量が増加しますが、歯科用CT検査が0.1mSv、X線検査が0.03mSvであり、1年間の限度とされる値よりも少ない値となります。

これらの症状以外にも、発現頻度の低い副作用やこれまでには発現していない新たな症状が起こる可能性があります。また、予測されている症状でも、人によって症状の程度が異なります。そのため、試験期間中はもちろん、臨床試験を終了（中止）した後でも、何か気になる症状を感じたときは、その症状の程度にかかわらず、すぐに私たちにお知らせください。あなたの身体の状態を確認して、検査や治療が必要かどうかを判断し、適切に処置いたします。

7. 他の治療法について

1) 自家骨移植

手術により患者さんご自身の腸骨などから骨を一部取り出して移植する方法です。この方法は既に確立している治療法であり、一定の効果が期待できます。しかし、移植のために入院し、手術により体から骨を採り出すことが必要なため、体への負担が大きく、移植したとしても骨が吸収され一部が消失してしまうことがあります。

2) 人工骨を使用する方法

患者さんご自身の骨の代わりに人工骨（ β -TCP等）を埋め込む方法です。この方法は、自家骨移植に比べ体への負担は少ないので、骨として定着するまでに時間がかかり、また感染に弱いと言われています。

この試験への参加を希望されない場合や、同意をされても検査の結果、この試験に参加していただくことができなかつた場合には、あなたとよく相談した上で、現在、当院で行われている治療法のうち、最も良いと考えられる治療を行います。

8. 試験の中止について

あなたに試験への参加に同意をいただいた後でも、次のような場合には試験に参加していただけないことや、試験を中止することができますのでご了承ください。

- 1) あなたが試験の中止を申し出た場合
- 2) 検査などの結果、あなたの症状や体の状態が試験への参加基準に合わないことがわかった場合
- 3) 参加いただいている途中で、あなたの体の状態の変化やその他の理由により試験をやめたほうがよいと私たちが判断した場合
- 4) 転院などの理由により、経過観察ができなくなった場合
- 5) 試験責任者が試験全体を中止した場合

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

試験期間中に、あなたの健康や試験継続の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合は、すみやかにお知らせいたします。その場合には、試験を続けることに関してもう一度参加の意思を確認させていただくことがあります。

10. 副作用などの健康被害が生じた場合の補償について

この試験は、これまでの結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もしこの試験に参加している間に、健康被害が生じた場合には、私たちが適切な診察と十分な治療を行います。

この試験に参加したことが原因で健康被害が生じたと推定される場合は、名古屋大学医学部附属病院が保険給付分を除く自己負担分の医療費を負担いたします。その際は、まず病院の窓口で一旦お支払いいただいた後、あなたのお支払い額に相当する金額を負担させていただきます。さらに、臨床研究に関する保険に加入しているため、その健康被害の程度に応じて補償金^{*2}が受けられます。ただし、この試験以外の原因による場合や、試験との因果関係が認められない場合、あなたの故意・過失が健康被

害の発症に影響している場合、そして試験自体が無効であったという効能不発揮の申し出については補償の対象とはなりません。一方、休業補償金、差額ベッド料金、医療手当などのお支払いはできません。詳細につきましては、「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について」をご覧ください。

*²補償金：医薬品副作用救済制度に定める障害等級（障害の程度）に該当する健康被害や死亡事故の場合には、名古屋大学医学部附属病院が加入している保険により、補償金が支払われます。

11. 費用について

この試験のために行う診察および検査、処置、移植手術の費用については、術前検査までにおおよそ3~4万円程度、移植手術におおよそ10~20万円、その後の経過観察については、1回あたり2~3万円になります。これらの費用は、インプラント手術時までは、入院に掛かる費用（1日あたり約3万円）を除き、原則、研究費（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））から支払います。また、間葉系細胞の調製にかかる費用も研究費から支払います。

一方、インプラント手術の費用（手術とその後の経過観察のための診療費：1本あたり約42万円）およびインプラント手術後の経過観察については、1回あたり2~3万円になり、これらは自己負担となります。この費用は高額療養費の払い戻しの対象となっておりません。ただし、税金の医療費控除が受けられます。なお、顎骨腫瘍摘出術を行った方については、インプラント手術が保険診療となるため、インプラント手術およびインプラント手術後の経過観察については、その自己負担分を負担していただきます。

12. プライバシーの保護について

1) 試験結果の公表などについて

この試験で得られた結果は、私たちが報告書にまとめ、学会や医学雑誌、UMIN臨床試験登録システム（臨床試験情報のデータベース）などで公表されることがあります、あなたの個人情報が公表されることは一切ありません。具体的には、私たちが報告書を記載する際にあなたの名前や住所、電話番号など個人情報の代わりに符号を用います。これにより、報告書から個人を特定することができなくなります。

また、この試験により得られたデータは原則、他の目的に使用されることはありません。たとえば、この試験のためにあなたから提供された血液や尿などの検体は、他

の目的で使用することではなく、検査を終えた検体は試験終了後にすみやかに廃棄いたします。一方、あなたの骨髄からつくった試験製剤は、個人情報の代わりに符号を用いて匿名化した上で試験終了後、試験全体の結果を病院長に報告してから10年保管させていただきます。

さらに、あなたに同意していただけるのであれば、再移植のため、または将来の医学研究のための貴重な試料として、臨床試験終了後、試験全体の結果を病院長に報告してから10年経過した後も保管したいと考えています。また、この試験によりあなたから得られたデータについても、あなたに同意していただけるのであれば、将来、これらの資料を別の医学研究に用いたいとも考えています。その場合には、あらためて生命倫理委員会に申請を行い、承認を受けた上で実施しますのでご検討ください。

2) あなたのカルテなどの調査について

この試験が適正に行われているかどうかを定期的に確認するために、モニタリング担当者があなたの診療に関する記録（他科分や臨床試験参加以前の期間も含む）を閲覧することになります。さらに、監査担当者、厚生労働省の担当官、当院の審査委員会の委員等が、この試験が定められた手順および指針に従い、適正に行われていたかを確認するために、あなたの診療に関する記録（他科分や臨床試験参加以前の期間も含む）を閲覧することができます。しかし、このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられていますので、あなたのプライバシーにかかる情報は保護されます。

3) 他の主治医への連絡について

あなたが他院や他科に受診されているもしくは受診される場合、あなたの安全を守るために、また、試験による影響の有無を確認するために、あなたがこの試験に参加していることを担当医に連絡し、治療の内容（使用した薬など）について問い合わせをさせていただくことがあります。

なお、最後のページにあります同意文書に署名されると、試験関係者による診療に関する記録の閲覧、および私たちが必要と判断したあなたの診療情報（治療内容など）入手することについてご了承いただいたことになります。

13. 検査結果を伝えることについて

この試験により得られた診療の範囲外の検査結果および治療による有効性あるいは副作用に関する情報は、あなたが希望された場合、すべてお伝えします。また、あなた以外に説明を行う場合には、どなたに説明を行うかをあなたに確認した後にお伝えします。

14. 臨床試験への参加の自由と同意撤回の自由について

この試験に参加するかどうかについては、ご家族と相談するなどして十分に考えていただき、あなた自身の自由な意思でお決めください。また、一度同意していただいだ後でも、いつでも自由に同意を撤回して試験への参加をやめることができますので、遠慮なく私たちに伝えてください。この試験に参加されなくても、あなたが不利益を被ることは一切ありません。

ただし、試験製剤を使用された後にこの試験への参加をやめられる場合は、あなたの健康管理のために、必要に応じて適切な検査を受けていただき、医学的に問題がないかを確認させていただく場合があります。また、試験結果の公表後に同意の撤回をされた場合は、あなたのデータの利用をやめることができない場合もありますので、あらかじめご了承ください。

15. あなたに守っていただきたいことについて

この試験に参加していただける場合は、次のことをお守りください。

- 1) 臨床試験に参加している間は、私たちの指示通り、スケジュールに従い、必ず診察、検査、投薬などを受けてください。もし、来院予定日に来院できない場合は、必ず私たちに連絡してください。
- 2) 普段服用している薬や、他の病院からもらっている薬がある場合には、試験に参加される前に必ず私たちに伝えてください。また、試験中に他の病院で治療を受ける場合や新たに薬を使用される場合は、事前に私たちに相談してください。
- 3) 試験製剤が胎児にどのような影響を与えるかわかっていないません。そのため、あなたが女性の場合は、試験に参加している間、避妊に努めてください。
血液や尿による妊娠検査の結果は、100%正しいわけではありません。試験参加以前あるいは参加中、何か気になる症状や気がついたことがありましたら、私たちにお知らせください。

16. 知的財産権と利益相反について

この試験の結果が特許権などの知的財産を生み出す可能性がありますが、その場合の知的財産権は、試験責任者もしくは名古屋大学に帰属します。

また、この試験の実施において、いかなる利益も企業などから受けておらず、利益相反（起こりうる利益の衝突）はありません。

17. 実施計画の内容などをさらに知りたいとき

ご希望があれば、差し支えない範囲で試験の計画内容をご覧になることができます。

また、この試験についてわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なく私たちにお尋ねください。

＜この試験に関する窓口＞

この試験ならびに治療の内容について、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいこと、さらに詳しく知りたい情報などがありましたら、遠慮せずにいつでもお尋ねください。試験が始まった後でも、わからないことがあれば、なんでもお答えいたします。また、この臨床試験薬を使うことになにか心配がありましたら、いつでも遠慮なく私たちにご連絡ください。

名古屋大学医学部附属病院

試験責任者：歯科・口腔外科 助教 片桐 渉

あなたの担当者：歯科・口腔外科

電話：052-744-2348 FAX：052-744-2352

相談窓口：先端医療・臨床研究支援センター <平日 8:30~17:30>

電話：052-744-1962・1956

担当臨床試験コーディネーター（CRC）：

苦情の受付先：名古屋大学医学部総務課

電話：052-744-1901

なお、試験終了後の結果についてお知りになりたい方は、私たちにご連絡ください。ご連絡いただいた時点で私たちが知り得ている情報について、ご説明させていただきます。

以上、この試験の内容について十分ご理解いただいた上で、参加していただける場合は、最終ページの同意文書に同意年月日の記載と署名をしてご提出ください。記載していただきました同意文書はあなたが1部（写し）、病院が1部それぞれ保管することになります。なお、この説明文書と同意文書の写しは大切に保管してください。

ID番号：

一枚目 カルテ用 □(再同意)

同意文書

名古屋大学医学部附属病院長 殿

私は、「骨髓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」の臨床試験に参加するにあたり、説明文書を受け取り、その内容について説明を受けました。本試験の内容を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。なお、いつでも私の意思によって中止できること、中止後も必要かつ可能な治療行為が行われ、病院および試験責任(分担)者からなんら不利益を受けることがないことを試験責任(分担)者に確認したため、ここに同意し署名いたします。ただし、臨床試験終了後、提供した試料などについては、以下のように対応することを条件とします。

1) 提供した情報について（どちらかを選択してください。）

- すみやかに情報を廃棄してください。
 提供する情報が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。

2) 提供した骨髄からつくられた試験製剤について（どちらかを選択してください。）

- 臨床試験結果の報告から10年経過後、すみやかに試料を廃棄してください。
 提供する試料が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。

同意日：平成 年 月 日 ご本人氏名_____

説明日：平成 年 月 日 所属_____

試験責任（分担）者名_____

なお、説明文書に基づき患者さんに説明を行うとともに、説明文書を手渡しました。
<臨床試験協力者による補助説明時>

説明日：平成 年 月 日 所属_____

臨床試験協力者名_____

同意確認及び同意文書の手交日：平成 年 月 日

ID番号：
二枚目 患者さん用 □(再同意)

同意文書

名古屋大学医学部附属病院長 殿

私は、「骨髓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」の臨床試験に参加するにあたり、説明文書を受け取り、その内容について説明を受けました。本試験の内容を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。なお、いつでも私の意思によって中止できること、中止後も必要かつ可能な治療行為が行われ、病院および試験責任(分担)者からなんら不利益を受けることがないことを試験責任(分担)者に確認したため、ここに同意し署名いたします。ただし、臨床試験終了後、提供した試料などについては、以下のように対応することを条件とします。

- 1) 提供した情報について（どちらかを選択してください。）
 すみやかに情報を廃棄してください。
 提供する情報が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。
- 2) 提供した骨髓からつくられた試験製剤について（どちらかを選択してください。）
 臨床試験結果の報告から10年経過後、すみやかに試料を廃棄してください。
 提供する試料が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。

同意日：平成 年 月 日 ご本人氏名 _____

説明日：平成 年 月 日 所属 _____

試験責任（分担）者名 _____

なお、説明文書に基づき患者さんに説明を行うとともに、説明文書を手渡しました。
<臨床試験協力者による補助説明時>

説明日：平成 年 月 日 所属 _____

臨床試験協力者名 _____

同意確認及び同意文書の手交日：平成 年 月 日

ID番号：
一枚目 カルテ用

同意撤回文書

名古屋大学医学部附属病院長 殿

私は、「骨髓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」の臨床試験への参加に関し、同意を撤回いたします。

平成 年 月 日

ご本人氏名_____

同意撤回の意思を確認いたしました。

平成 年 月 日

所属_____

試験責任（分担）者名_____

同意撤回文書の手交日：平成 年 月 日

ID番号： - - -

二枚目 患者さん用

同意撤回文書

名古屋大学医学部附属病院長 殿

私は、「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」の臨床試験への参加に関し、同意を撤回いたします。

平成 年 月 日

ご本人氏名 _____

同意撤回の意思を確認いたしました。

平成 年 月 日

所属 _____

試験責任（分担）者名 _____

同意撤回文書の手交日：平成 年 月 日