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
　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	骨髄由来間葉系細胞を用いた顎骨欠損に対する骨再生医療研究
新規申請年月日	平成 ２６ 年 ６ 月 ２４ 日
実施施設及び 研究責任者	名古屋大学医学部附属病院 片桐 渉
対象疾患	顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮
ヒト幹細胞の種類	骨髄由来間葉系細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 6年6ヵ月間 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	骨髄液を約20mL採取し、約6週間培養して得られた骨髄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、骨髄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）	自己骨髄由来間葉系細胞と人工骨を用いた歯科領域の臨床研究が松本歯科大学、奈良県立医科大学、新潟大学で行われている。
新規性	自家骨採取が不要で、適応範囲も広いところ。

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：

<u>対象群の設定について</u>

○　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：

<u>対象群の設定について</u>

●　対象群を設定することが示された。

<u>採血量の妥当性について</u>

○　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。

<u>製品標準書の出荷判定について</u>

○　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。

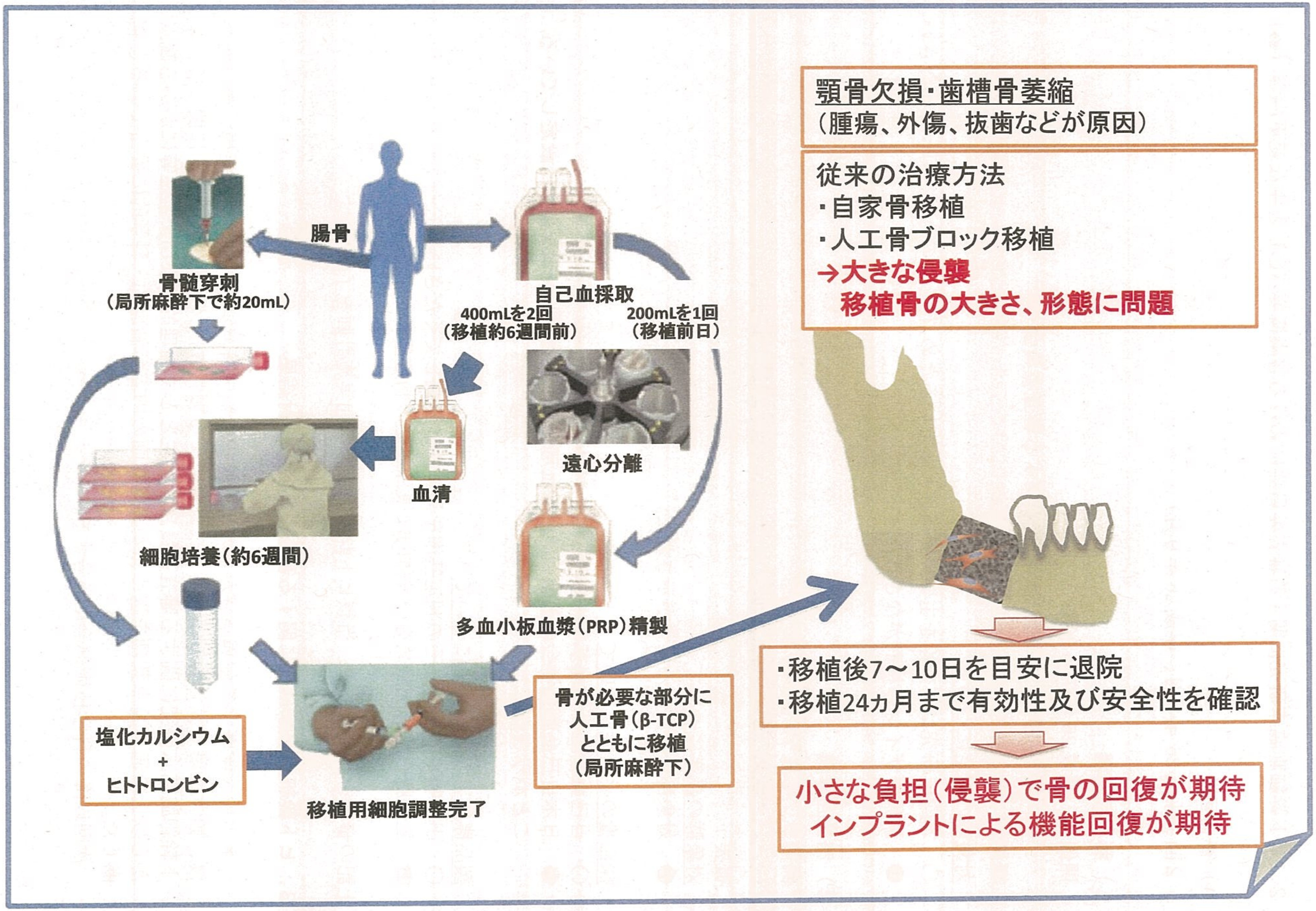
●　生細胞率や総細胞数等の具体的な項目とその判定基準が示された。

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、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、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。


顎骨欠損・歯槽骨萎縮
（腫瘍、外傷、抜歯などが原因）
従来の治療方法
・自家骨移植
・人工骨ブロック移植
→大きな侵襲
移植骨の大きさ、形態に問題
腸骨
骨髄穿刺
（局所麻酔下で約20mL）
自己血採取
400mLを2回
（移植約6週間前）
200mLを1回
（移植前日）
遠心分離
血清
細胞培養（約6週間）
多血小板血漿（PRP）精製
塩化カルシウム
+
ヒトトロンビン
移植用細胞調整完了
骨が必要な部分に
人工骨（β-TCP）
とともに移植
（局所麻酔下）
・移植後7～10日を目安に退院
・移植24ヵ月まで有効性及び安全性を確認
小さな負担（侵襲）で骨の回復が期待
インプラントによる機能回復が期待

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成26年6月24日

厚生労働大臣　殿

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

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

記

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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

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

		は歯槽骨萎縮の原因（顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、抜歯等）別で有効性に差異が認められないか確認する解析計画としている。
被験者等の選定基準		［選択基準］ 1. 20歳以上で顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、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 2. 歯科医師又は歯科衛生士による口腔衛生指導を受けており、良好なプラークコントロールが維持されている患者 3. 本臨床試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者 ［除外基準］ 1. 歯周病による骨欠損又は歯槽骨萎縮が認められる患者 2. 一般的な外科処置が禁忌（重度心不全等）の患者 3. 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） 4. 十分にコントロールされていない糖尿病患者 5. ビスホスホネート系薬剤を同意取得時の3ヵ月以上前から投与を受けている患者で試験期間中に休薬不可能な患者 6. 悪性腫瘍を合併している、又は既往のある患者 7. ステロイド剤又は免疫抑制剤を投与中の患者（局所投与は除く）で本試験製剤注入4週後まで休薬不可能な患者 8. 重篤な膠原病、骨標的ホルモン代謝異常、免疫不全症等の患者 9. 敗血症、痴呆症、並びにそれらの疑いのある患者 10. 骨髄液採取が困難な患者 11. 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 12. 局所麻酔薬の禁忌に該当する患者 13. 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 14. 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 15. その他、試験責任者又は試験分担者が不適格と判断した患者 選択基準、除外基準は、別紙5「実施計画書」の「4. 対象患者及び適格性の基準」の項参照。
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	骨髄由来間葉系細胞

	由来	(自己)・非自己・株化細胞　(生体由来)・死体由来
	採取、調製、移植又は投与の方法	［採取］ 名古屋大学医学部附属病院 手術室において、骨髄液を局所麻酔下で後上腸骨稜から、計 20mL 程度採取する。 ［培養］ 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター バイオマテリアル調製ユニットにおいて、専用培地にて、約 6 週間かけて培養・増殖・分化させ、骨髄由来間葉系細胞を得る。 ［調製・移植］ 名古屋大学医学部附属病院 手術室において、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 及び骨髄由来間葉系細胞を混合し、骨欠損部又は骨萎縮部に局所麻酔下で移植する。 別紙 5「実施計画書」の「7.2. 試験のアウトライン」の項参照。
	調製（加工）工程	(有)・無
	非自己由来材料使用	(有)・無　動物種（ ウシ（FBS） ）
	複数機関での実施	有・(無)
	他の医療機関への授与・販売	有・(無)
安全性についての評価		［我々が実施した非臨床試験の安全性］ 本臨床試験で用いる骨髄由来間葉系細胞の培養過程における性状変化の有無の検討として、核型分析を行い、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、イヌの骨欠損モデルにおいて、骨髄間葉系細胞を投与した際に、組織学的に造腫瘍性は認められなかった。 ［骨髄採取の方法］ 本臨床試験において、骨髄液は、局所麻酔下で後上腸骨稜から、計 20mL 程度、通常、臨床で行われる方法で採取する。 ［培養工程における注意点］ 培養工程においては、分化誘導前及び分化誘導後に無菌試験、エンドトキシン試験及びマイコプラズマ試験を行う。当該試験において細胞製剤出荷前に陽性反応が得られた場合は、出荷を取りやめる。細胞出荷後に陽性反応が得られた場合は、抗生物質等を用い、感染症発生の予防を行う等、必要な処置を講じる。

	[本臨床試験における安全性評価] 本臨床試験においては、1）有害事象、2）口腔内感染、3）臨床検査値、4）パノラマX線画像及びCT画像による評価により、試験期間を通じ、安全性の評価を行う（別紙5「実施計画書」の「8.3. 安全性評価項目」、「9. 観察及び検査項目」、「11. 有害事象発生時の取扱い」の項参照）。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	[顎骨欠損又は歯槽骨萎縮における治療] 顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を呈し、残存骨が少ない場合は、いずれの疾患が原因であったとしても、咀嚼・嚥下・審美障害等により、QOL が著しく低下している可能性が高い。 これらの患者にはインプラントの治療を行うが、土台となる顎骨や歯槽骨が十分量存在しないため、インプラント治療の前に骨造成が行われる。骨造成のためには、従来、腸骨移植等の「自家骨移植」が行われているが、自家骨移植は採骨部の手術も必要であるため患者に与える身体的・精神的負担が大きく、また、経時的な骨の吸収が生じることが問題である。また、人工骨の移植も行われるが、人工物であるため、骨への置換に時間を要し、また、易感染性が問題である。 [我々の研究成果について] これまで、名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科では、イヌの下顎骨に骨欠損を作成したモデルにおいて、MSCs を培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞移植により、自家骨移植と同等又はそれ以上の組織学的な再生骨の専有面積の増加や再生骨部の硬さの増加が認められたことを報告している（Yamada Y *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）。 また、名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科では、ヒト幹細胞指針が施行される前に研究が開始されている以下に示した総ての臨床試験において、歯科インプラント関連の骨造成（上顎洞底挙上術、骨再生誘導法）、顎裂部骨移植、骨延長術、歯周病の患者に対し、MSCs を培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞による骨造成を行ったところ、長期経過症例を含め以下のような良好な臨床成績が得られたことを報告している。インプラント埋入時の骨造成において骨髄由来間葉系細胞を用いた6例で、埋入した合計20本のインプラントは骨結合が得られており、7.3±4.6mm の骨再生が得られ

	(Ueda M *et al.*, Int J Periodontics Restorative Dent 25 (2): 129-137, 2005)、上顎洞底挙上術に骨髄由来間葉系細胞を用い、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±1.6mm の骨再生が得られたと報告されている（Yamada Y *et al.*, Tissue Eng Part A 14 (10): 1699-1707, 2008)。また、顎裂部や骨延長部に対する骨髄由来間葉系細胞移植の有用性が認められたことや歯周病に対して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、術後には一般の手術後と同様の腫脹と炎症反応が認められるのみであり、局所及び遠隔臓器においても腫瘍形成等、異常な所見は認められなかった。 なお、人工骨補填材（β-TCP）と自己骨髄由来 MSCs 又は顎骨由来骨膜シートの混和物を移植する臨床試験が松本歯科大学、奈良県立医科大学、新潟大学等、国内でも行われている。 [研究体制について] 名古屋大学は、2012 年に文部科学省の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」と厚生労働省の「臨床研究中核病院事業」にそれぞれ採用され、名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センターがその中核となり、先端・先進医療開発体制の整備、並びに強化を図っている。本臨床試験では、研究責任者と先端医療・臨床研究支援センターと共同し、臨床試験の質を確保することとしている。 [上記知見を踏まえ、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、顎顔面外傷、顎骨腫瘍や顎骨嚢胞摘出術、抜歯等、様々な疾患により顎骨

	欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者を対象とし、骨髄由来MSCsを培養・分化誘導した骨髄由来間葉系細胞の有効性及び安全性を検討することが可能と判断した。 非臨床試験や臨床試験成績については、別紙5「実施計画書」の「3. 試験薬の概要」の項を、同様のヒト幹細胞臨床研究の内容については、別紙3「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」の項を、研究機関の施設の状況については、別紙 11「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」の項参照。
臨床研究の実施計画	顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、抜歯等による顎骨欠損又は歯槽骨萎縮を有する患者に対する自己骨髄由来 MSCs から分化誘導された骨髄由来間葉系細胞を用いた骨再生医療の有効性と安全性を検討する単施設（名古屋大学医学部附属病院のみ）で実施する非盲検非対照試験である。具体的な実施計画は、別紙5「実施計画書」を参照。 ［試験デザイン］ 無作為化並行群間非盲検試験 ［試験群］ ・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 ［研究期間］ 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） 登録期間：実施承認日より4年間 被験者の観察期間：骨髄由来間葉系細胞の移植より2年間 ［目標症例数］ 埋入予定のインプラント 83 本（最大 83 例） ・対照群：28 本 ・間葉系細胞群：55 本 ［評価項目］ 1. 主要評価項目 ・ インプラントが埋入できた割合 2. 副次評価項目 1) パノラマX線画像及びCT画像による再生骨の高さ 2) パノラマX線画像及びCT画像による再生骨量率 3) CT画像によるCT値の評価 4) 移植からインプラントの埋入が実施されるまでの期間

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

		8) 試験の中止について 9) この臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について 10) 副作用などの健康被害が生じた場合の補償について 11) 費用について 12) プライバシーの保護について 13) 検査結果を伝えることについて 14) 臨床試験への参加の自由と同意撤回の自由について 15) あなたに守っていただきたいことについて 16) 知的財産権と利益相反について 17) 実施計画の内容などをさらに知りたいとき ＜この試験に関する窓口＞
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合		
	研究が必要不可欠である理由	該当しない
	代諾者の選定理由	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		試験責任者又は試験分担者は、被験者に有害事象が認められたときは、直ちに適切な処置を行う。また、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髄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。 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捉えないレベルに回復するまで追跡調査を行う。 臨床試験期間中に発生した有害事象に関しては直ちに患者に報告、説明を行うこととする。 臨床試験期間中に、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。 なお、試験責任者は、毎年一回、臨床試験の進捗状況並びに有害事象等の発生状況を病院長に報告する。 別紙5「実施計画書」の「11. 有害事象発生時の取扱い」の項参照。

<table>
<tr><td colspan="2">臨床研究終了後の追跡調査の方法</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="3">臨床研究に伴う補償</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>補償の有無</td><td>有（○印）・無</td></tr>
<tr><td>補償が有る場合、その内容</td><td>① 医療の提供及び医療費の補填
当該健康被害に対し最善の治療を行う。その際の医療費は名古屋大学医学部附属病院が負担するものとする。ただし、治療に健康保険等を使用する場合は、保険給付分を除く自己負担分の医療費を試験実施医療機関が負担するものとする。差額ベッド代や休業補償金等については負担しない。
② 臨床研究保険による障害補償金・遺族補償金の支払い
障害補償金・遺族補償金の支払いの対象となる事象が発生した場合、臨床研究保険によりこれを支払う。この際、速やかに加入している保険会社に連絡し、必要な対応をとる。なお、本保険では医療費・医療手当は補償されない。
※ 臨床研究保険の見積りは打診済であり、補償を受けられるとする回答が得られている（平成 26 年 2 月時点）

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。</td></tr>
<tr><td colspan="3">個人情報保護の方法</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>連結可能匿名化の方法</td><td>連結可能匿名化</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は登録番号で行う。試験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。本臨床試験に関与する総ての者は、個人情報漏洩のリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の手段を講じる。
本臨床試験の結果は、将来新たな治療法として認可されるために使用されること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。
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。</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">その他必要な事項
（細則を確認してください）</td><td>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</td></tr>
<tr><td>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。</td></tr>
<tr><td>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</td></tr>
</table>

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

備考１　各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

備考２　本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○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）・骨髄由来間葉系細胞製品標準書（別紙 8）・原材料（試薬等）の品質保証書類（別紙 9）

3）被験者説明文書・同意書

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

(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

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

試験に参加していただける方の主な基準(選択基準)

(1) 20歳以上で顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、抜歯などにより残存骨の高さが10mm以下の顎骨欠損または歯槽骨萎縮を有し、インプラントの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、良好なプラークコントロール(歯ブラシなどの清掃用具により、歯垢の量を減らすこと)が維持されている方
(3) ご本人の文書同意が得られる方

試験に参加していただけない方の主な基準(除外基準)

(1) 歯周病が原因で骨欠損または歯槽骨の萎縮が認められる方
(2) B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人T細胞白血病、梅毒、クラミジア、淋病または結核を有する方
(3) コントロールが不良な糖尿病、高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進症を有する方
(4) 同意をいただく3ヵ月以上前からビスホスホネート系薬剤の投与を受けている方で、あるいは6ヵ月以上前からデノスマブの投与を受けている方で、試験期間中に休薬できない方
(5) 悪性腫瘍の合併または既往のある方(ただし、治療後5年間再発や転移がない方は除く)
(6) ステロイド剤または免疫抑制剤の投与を受けている方
(7) 重い膠原病、骨標的ホルモン代謝異常、免疫不全症、代謝疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、精神神経症などを有する方
(8) 骨髄液の採取が困難な方
(9) 局所麻酔薬の成分(リドカイン、アドレナリン等)に対して過敏症の既往のある方
(10) ペニシリン系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、バシトラシン、アムホテリシンBに対して過敏症の既往のある方
(11) 妊娠中、妊娠している可能性のある方、試験期間中避妊することに協力をいただけない方、または授乳中の方
(12) その他、試験責任者または試験分担者が不適格と判断した方

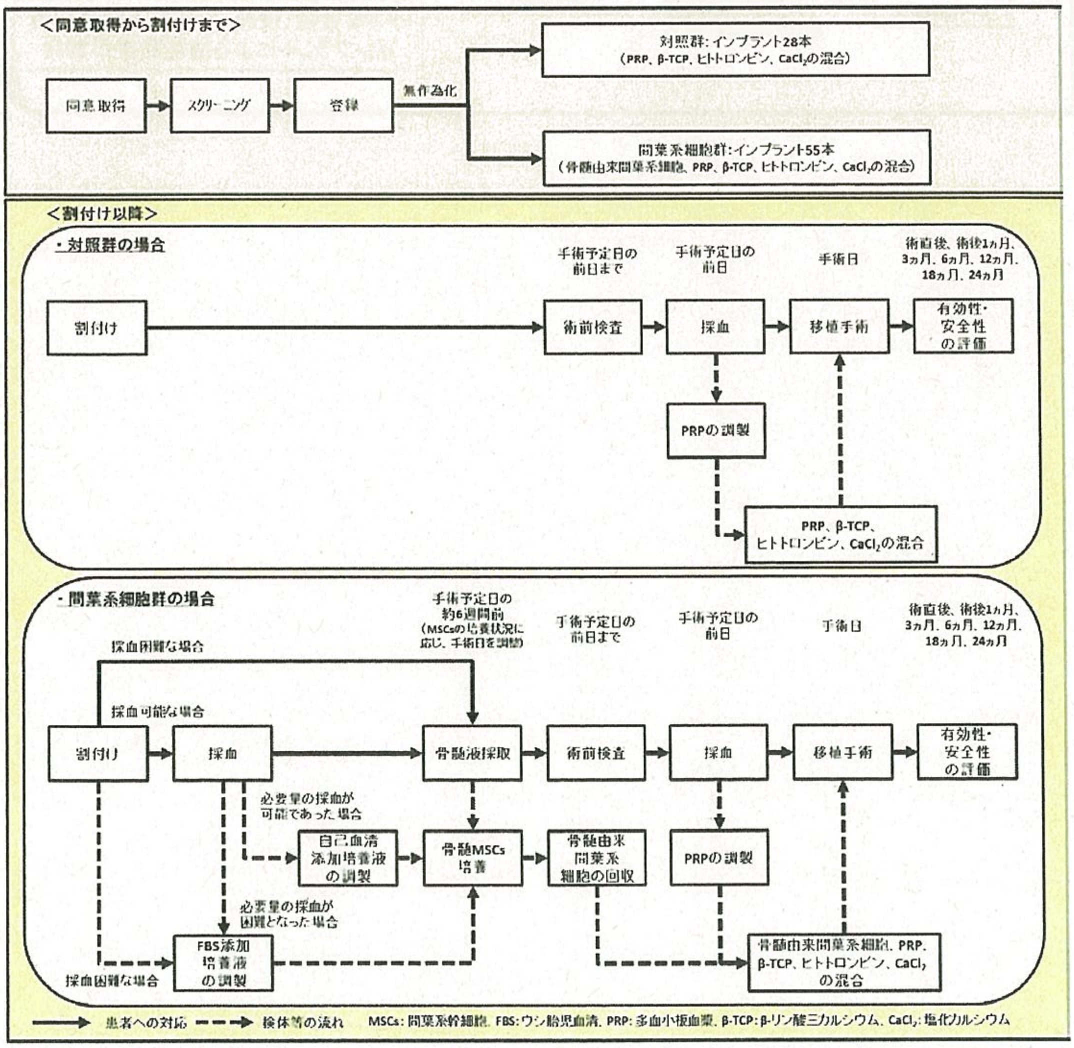
同意が得られた患者を対照群（β-TCP、多血小板血漿、トロンビン及び塩化カルシウム）と間葉系細胞群（骨髄由来間葉系細胞、β-TCP、多血小板血漿、トロンビン及び塩化カルシウム）に無作為割付をする。

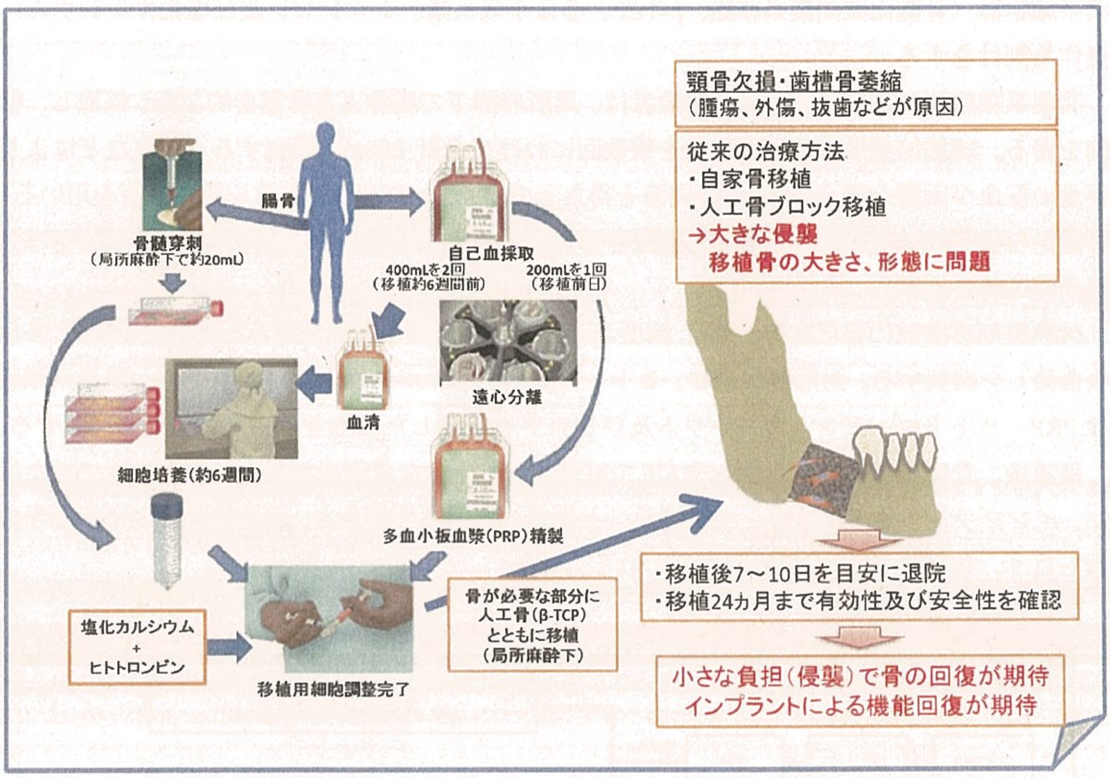
間葉系細胞群に割り付けられた被験者は、局所麻酔下で腸骨より骨髄を約 20mL 採取し、幹細胞を得る。細胞培養のために自己血を複数回にわけて合計 800mL 採血する（貧血などにより必要量の採血が困難な場合は、患者の同意を得た上で、自己血のかわりにウシ胎児血清を用いる）。骨髄から得られた幹細胞を培養し、増殖させた後、一定期間骨分化誘導培地にて培養を行う（培養期間は約 6 週間）。

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、動揺度や咬合力、可能な場合には組織学的評価も行う。移植後 24 ヵ月間評価が行われる。

試験の流れを下図に示す。





顎骨欠損・歯槽骨萎縮
（腫瘍、外傷、抜歯などが原因）
従来の治療方法
・自家骨移植
・人工骨ブロック移植
→大きな侵襲
移植骨の大きさ、形態に問題
腸骨
骨髄穿刺
（局所麻酔下で約20mL）
自己血採取
400mLを2回
（移植約6週間前）
200mLを1回
（移植前日）
遠心分離
血清
細胞培養（約6週間）
多血小板血漿（PRP）精製
塩化カルシウム
+
ヒトトロンビン
移植用細胞調整完了
骨が必要な部分に
人工骨（β-TCP）
とともに移植
（局所麻酔下）
・移植後7～10日を目安に退院
・移植24ヵ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

説明文書・同意文書

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

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髄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（かんさいぼう）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）、顎骨腫瘍又は顎骨嚢胞の摘出術、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髄（骨の中身）からつくった骨髄由来間葉系細胞（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髄由来間葉系細胞について

骨髄由来間葉系細胞は、以下の手順で作製します。まず、患者さんご自身の骨髄から骨髄液を採取し、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髄由来間葉系細胞（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）、顎骨腫瘍又は顎骨嚢胞の摘出術、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）にご協力いただく予定にしています。

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、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術、抜歯などにより残存骨の高さが10mm以下の顎骨欠損または歯槽骨萎縮を有し、インプラントの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、良好なプ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

（1）歯周病が原因で骨欠損または歯槽骨の萎縮が認められる方

（2）B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人T細胞白血病、梅毒、クラミジア、淋病または結核を有する方

（3）コントロールが不良な糖尿病、高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進症を有する方

（4）同意をいただく３ヵ月以上前からビスホスホネート系薬剤の投与を受けている方で、あるいは６ヵ月以上前からデノスマブの投与を受けている方で、試験期間中に休薬できない方
（5）悪性腫瘍の合併または既往のある方（ただし、治療後５年間再発や転移がない方は除く）
（6）ステロイド剤または免疫抑制剤の投与を受けている方
（7）重い膠原病、骨標的ホルモン代謝異常、免疫不全症、代謝疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、精神神経症などを有する方
（8）骨髄液の採取が困難な方
（9）局所麻酔薬の成分（リドカイン、アドレナリン等）に対して過敏症の既往のある方
（10）ペニシリン系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、バシトラシン、アムホテリシンＢに対して過敏症の既往のある方
（11）妊娠中、妊娠している可能性のある方、試験期間中避妊することに協力をいただけない方、または授乳中の方
（12）その他、試験責任者または試験分担者が不適格と判断した方

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、薬を増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D_3製剤
・ビタミンK_2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、試験を続けない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。

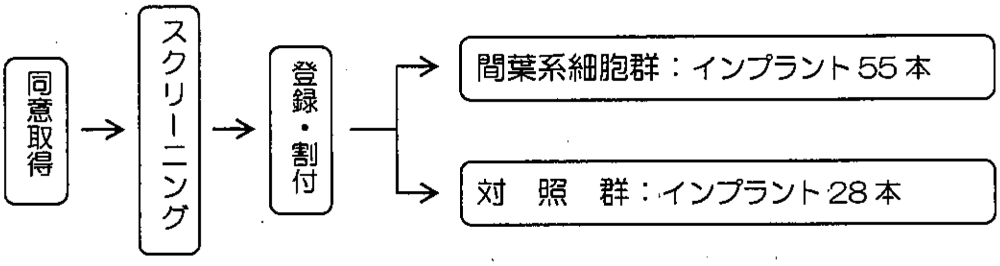
（1）スクリーニング

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）骨髄液の採取（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、骨髄液を腸骨（骨盤の骨）から約20mL採取します。その後、骨髄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髄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お聞きします。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委縮した部分）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、動揺度、咬合力等）を行い、移植 24 ヵ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 ヵ月後までです。

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	骨髄液採取	術前検査	移植前日	移植手術日	移植1日後	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)		○													
骨髄液採取					○										
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、単球）、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、リン、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徴候、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ることがあります（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) 骨髄液採取により起こりうる有害事象（間葉系細胞群のみ）

骨髄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、骨髄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、抗生物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【牛海綿状脳症（うしかいめんじょうのうしょう）（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、牛海綿状脳症（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ておりません。

（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すが、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った場合には、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あり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、医療手当て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が、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）を閲覧することがあります。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わ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、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ますと、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）を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た後でも、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おいてください。

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：　　　－　　　－

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

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