

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答

先進医療技術名：骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法

2015年9月9日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・片桐渉

## 1. 対照群の位置付けについての説明の追加（同意説明文書）

本試験の目的・意義や利益・不利益についての記載は、①試験治療（間葉系細胞群）と従来の②自家骨移植および③人工骨移植とを対比させる形で書かれているのですが（②より身体的負担が少なく、③より有効）、これに対して今回対照群となる治療が、事実上③の人工骨に該当することが明確には記載されていないように思いました。本試験では、被験者が対照群に割り当てられると、既存治療となり、かつ負担が増大すること（自己負担での研究用の検査の回数が増加など）を十分に理解したうえで研究参加の意思決定を行う必要があるかと思しますので、この点をわかりやすく追記して頂きたいと思えます。

例えば、「3. この試験で用いる製剤（試験製剤）について」の箇所で、対照群の治療を説明される箇所に追記として、ここでいう「試験製剤」が、現在すでに実施されている人工骨移植と基本的に同じものであることを明記して頂く、また、「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」の「1) 予想される利益について」についても、対照群に割り当てられた場合には、現在実施されている人工骨移植と同程度の治療効果が期待される旨を明記して頂く等の対応が考えられます。

## 【回答】

本試験における対照群は「人工骨+多血小板血漿（PRP）+塩化カルシウム+トロンビン」です。既知のようにPRPには様々な成長因子（血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング増殖因子（TGF）、血管内皮増殖因子（VEGF）、上皮増殖因子（EGF）等）が含有され、骨再生においてもPRPを添加することによる効果が報告されています（Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85: 638-646, 1998）。PRPの活性化には、血液凝固のカスケードが開始条件であるため、トロンビンとカルシウムが必要となるため、添加しています。

本研究では間葉系細胞群、対照群ともにPRP、塩化カルシウム及びトロンビンを含みますが、PRP、塩化カルシウム及びトロンビンを用いる理由はこのPRPによる成長因子群を利用することとフィブリン網形成によるこれら成長因子の保

持を期待しており、また、人工骨の形態付与性の向上を期待したもので、骨再生にいずれも重要な役割を果たすものと考えます。

以上から、間葉系細胞群と対照群の差は間葉系細胞の有無のみであり、対照群が「③の人工骨に該当」するとは考えておりません。ただし、今回の対照群の治療内容が、人工骨のみの場合とは異なることを示すため、説明文書の「3. この試験で用いる製剤（試験製剤）について 2) この試験で用いる製剤（試験製剤）について」に、以下の記載を追加することとします。

これまでの研究では、多血小板血漿には様々な骨成長因子が含まれていることがわかっており、トロンビンおよびカルシウムは多血小板血漿の働きを助けることがわかっています。そのため、 $\beta$ -TCP などの人工骨に多血小板血漿、トロンビンおよびカルシウムを加えたものを移植すると、人工骨を単独で移植した場合に比べてより早く骨が再生することがわかっています。

## 2. 予想される不利益の説明の整理（同意説明文書）

不利益の記載が有害事象の羅列的な説明になっており、この試験においてもっとも説明すべき試験治療（間葉系細胞群）のリスクや負担が十分に伝わりにくい構成になっていると考えます。まずは、ごく簡単に従来の自家骨移植や人工骨移植においても生じるリスクを説明して頂き、その後研究参加によって追加されるリスクや負担を中心に、対照群と間葉系細胞群についてそれぞれ説明するといった形での記載の再整理をお願いします。

なお、その際特に見直して頂きたいのが、現行の説明が、例えば、検査の負担について、一般的な自家骨移植や人工骨移植の場合に比べて、研究に参加した場合どの程度負担が増大するのか、という説明が曖昧になっているように感じられる点です。具体的に言えば、不利益の(8)の項目ではCT検査とX線検査の頻度が「通常よりも多い」とは書かれているものの、その具体的な説明はありません（過去のヒト幹委員会での議論では、通常2回のものが本試験では7回になっているとの指摘もあり、現状の記載からはそこまでの回数の増加は想像しにくいと思います）。

特に本試験においては、研究用に追加される検査についても患者に費用負担を求めるとなっており、金銭的な負担の面からもより具体的な記載が必要ではないかと思えます（本来は研究のために追加される検査については研究者側で負担することが望ましいとは思いますが）。

【回答】

ご指摘いただきましたように試験治療のリスク、患者負担について記載を改めました。具体的には「説明文書・同意文書」内「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 2) 予測される不利益について」の項において間葉系細胞群・対照群双方に起こり得るもの、対照群のみに起こり得るもの、間葉系細胞群のみに起こり得るもの、に分類し、記載整備しました。また、原則的に実際のスケジュールに応じた順番に編集しました。

本研究に参加することによりCT検査やX線検査の回数が通常よりも増えることについては、「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 2) 予測される不利益について (1) 本試験における検査について (間葉系細胞群・対照群双方)」の項で、を具体的に記載し、理解しやすいようにいたしました。また、費用に関しては、「11. 費用について」の項で、移植1ヵ月後からの診察及び検査（処方された薬剤料や追加された検査料は除く）の健康保険の自己負担費用として、1回あたり約9,000円を負担頂くことを被験者に理解頂くため、明記しました。

以上