

歯槽骨欠損に対する臍帯間葉系細胞由来骨芽細胞 様細胞移植療法 (第 I 相試験)

実施計画書

研究責任医師 湊 塔子
丸の内大学医学部附属病院 歯科口腔外科 教授

連絡先

住所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03) 1234-9999 (Ext. 52356)

2020年3月2日作成 第0.99版

目次

1. 臨床研究の概要	6
2. 目的及び意義	9
3. 背景	9
3.1. 対象疾患に関する情報	9
3.1.1. 歯槽骨欠損	9
3.1.2. 高度歯槽骨欠損の治療法の現状	10
3.2. 投与製剤	12
3.2.1. 試験製剤の概要	12
3.2.2. 安全性・品質評価検査	12
3.3. 非臨床試験について	13
3.3.1. 動物実験における有効性の検証	13
3.3.2. 細胞増殖、細胞の異所性増殖、腫瘍形成、遺伝的安定性に関する試験	13
3.3.3. 本臨床研究で用いる培養液、増殖因子について	13
3.4. 本臨床研究実施が妥当であると判断した理由	13
4. 投与製品に関する情報	14
4.1. 調製方法	14
4.1.1. 臍帯 MSC のバンキング	14
4.1.2. ワーキングセルバンクの作成・維持	15
4.1.3. 培養骨	15
4.1.4. 培養骨芽細胞様細胞	16
4.1.5. 品質保証	16
4.2. 調製細胞の管理方法	17
4.3. 製品の投与	17
4.4. 製品の返却・回収	17
4.5. 試験製剤の有効性と安全性	17
4.5.1. 有効性の根拠	17
4.5.2. 安全性の根拠	18
4.6. 予想される有害事象とその対応	18
4.6.1. 培養細胞の投与	18
4.6.2. 類似再生医療での有害事象	18
4.7. その他の有害事象	19
4.8. 公衆衛生上の配慮	19
5. 試験のデザイン	19
5.1. 試験の種類およびデザイン	19
5.2. 投与	19
5.2.1. 培養骨の移植	19

5.2.2.	創部洗浄	20
5.2.3.	抜糸	20
5.2.4.	デンタルインプラントの埋入および生検	20
5.2.5.	マイコプラズマ試験及びエンドトキシン試験結果の確認	20
5.2.6.	支持療法	20
5.2.6.1.	感染	20
5.2.6.2.	疼痛	21
5.2.6.3.	出血	21
5.2.6.4.	発熱	21
5.2.6.5.	ショック	21
5.2.6.6.	歯肉の哆開	21
6.	被験者の選定	21
6.1.	選択基準	21
6.2.	除外基準	22
7.	臨床研究の方法、スケジュール	22
7.1.	臨床研究の概略	22
7.2.	被験者の登録	23
7.3.	臨床研究のスケジュール	23
7.4.	骨生検、インプラント埋入	23
7.5.	併用禁止薬・療法	23
7.6.	試験期間	23
7.6.1.	登録期間	23
7.6.2.	観察期間	23
8.	評価方法	24
8.1.	臨床評価	24
9.	被験者の中止基準	25
9.1.	各被験者に対する臨床研究の中止基準	25
9.2.	中止時の対応	25
10.	評価項目および評価基準	25
10.1.	評価項目	25
10.1.1.	主要評価項目（プライマリーエンドポイント）	25
10.1.2.	副次的評価項目（センカンダリーエンドポイント）	26
11.	疾病等の発生・有害事象	26
11.1.	疾病等の発生の場合の措置	26
11.2.	有害事象の定義	26
11.3.	副作用	27
11.4.	予測できない有害事象	27
11.5.	有害事象の重症度	27

11.6.	疾病等の報告と対応.....	27
12.	統計学的事項.....	28
12.1	実施期間および目標被験者数.....	28
12.1.1	実施予定期間.....	28
12.1.2	目標被験者数.....	28
12.2	統計学的解析.....	28
12.2.1	被験者の取扱.....	28
12.2.2	解析対象被験者.....	28
12.2.3	データの取扱.....	29
12.2.4	統計解析計画.....	29
13.	不適合の管理.....	30
14.	臨床研究の終了および中止・中断.....	30
14.1	臨床研究の終了.....	30
14.2	臨床研究の中止・中断.....	30
15.	データの取扱と記録の保存.....	30
15.1	症例報告書の構成.....	30
15.2	症例報告書の作成.....	30
16.	記録の保存.....	31
16.1.	研究責任医師が保存する記録類.....	31
16.2.	医療機関が保存する記録類.....	31
16.3.	試料の保存.....	31
17.	原データの特定制および原資料等の直接閲覧.....	31
17.1	原データの特定制.....	31
17.2	原資料の直接閲覧.....	31
17.3.	記録の開示.....	32
18.	倫理的配慮.....	32
18.1.	遵守すべき諸規則.....	32
18.2.	被験者の人権保護.....	32
18.3.	同意の取得.....	32
18.3.1	説明文書および同意文書の作成.....	32
18.3.2	説明文書に記載する項目.....	32
18.3.3.	同意取得の時期と方法.....	33
18.4.4	説明文書・同意文書の改訂.....	33
18.5.	個人情報およびプライバシーの保護.....	33
18.6.	補償・賠償.....	34
18.7.	匿名化の方法.....	35
18.8.	データの管理・保管方法.....	35
18.9.	個人情報開示に関する窓口.....	35

19.	審査委員会.....	35
19.1.	審査委員会.....	35
19.2.	定期報告.....	36
20.	臨床研究の品質の管理および保証.....	37
20.1.	モニタリング.....	37
20.2.	監査.....	37
20.3.	効果安全性評価委員会.....	37
21.	臨床研究の費用.....	37
21.1.	臨床研究の資金源.....	37
21.1.1.	資金源.....	37
21.1.2.	利益相反 (conflict of interest) について.....	37
21.2.	被験者の費用負担.....	38
21.3.	知的財産権の帰属.....	38
22.	臨床研究のデータベース登録.....	38
23.	研究成果の公表.....	38
24.	研究組織.....	38
24.1.	実施施設.....	38
24.2.	研究体制.....	38
24.3.	被験者からの問い合わせ・苦情の窓口・個人情報開示窓口.....	38
24.3.1.	被験者からの問い合わせの窓口.....	38
24.3.2.	被験者からの苦情の窓口、個人情報開示請求窓口.....	39
24.4.	教育・研修.....	39
	参考文献.....	40

1. 臨床研究の概要

項目	内容
投与製剤名	骨髄由来 MSC
臨床研究名	歯槽骨欠損に対する臍帯間葉系細胞由来骨芽細胞様細胞を用いた再生療法(第I相試験)
臨床研究概要・目的	この臨床研究では、この歯槽骨再生療法が安全であり、そして有効性を検証する次の段階の臨床研究に進むことのできるエビデンスを得ることを目的として実施する。より大きな歯槽骨欠損の患者が咀嚼力を回復することは大きなメリットがあると考えられる。
観察期間	同意取得日から最終観察終了日（最終投与 3 年間または中止日）
主要評価項目	安全性
副次評価項目	① 骨生検における骨形態計測量 ② 頭部 CT 撮影画像から得られた骨形成量 ③ インプラント生着率
選択基準	<p>被験者は下記の全ての基準を満たすものとする</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 上顎あるいは下顎歯列に連続した4歯以上の欠損を認め、固定式架橋義歯(いわゆるブリッジ)による補綴処置によって機能回復が望めないもの ② 可撤式義歯(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を希望するもの ③ 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患者。具体的には、インプラント埋入部位の最小歯槽骨幅径が 5mm 以下、また上顎においては上顎洞底までの、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するが、実際の骨移植の必要性については、CT画像によるシミュレーションソフトにて確認の上決定する。 ④ 治療前処置として、歯石除去と歯ブラシ指導を受けており、良好なプラークコントロールが維持されていること ⑤ 歯周病による歯槽骨欠損の場合は年齢 65 歳以上、80 歳以下であり、外傷による歯槽骨欠損の場合は年齢 20 歳以上、80 歳以下であること ⑥ 下記の造血能を有するもの ⑦ WBC 3,000/μl 以上 ⑧ Hb 10 g/dl 以上 ⑨ PLT 100,000/μl 以上 ⑩ 下記の腎機能を有するもの ⑪ 血中クレアチニン、尿素窒素が施設基準値の 1.5 倍以内

	<p>⑫ 文書による同意が得られるもの</p> <p>⑬ 通院の意思と能力を有するもの</p>
除外基準	<p>被験者は下記のいずれかに該当する場合不適当とする</p> <p>① 糖尿病または重篤な代謝内分泌疾患または自己免疫疾患に罹患しているもの</p> <p>② 悪性腫瘍の罹患歴が有る場合</p> <p>③ 内服コントロールの必要な感染症のあるもの</p> <p>④ 血液凝固異常を有しているもので以下の値を外れる場合</p> <p>⑤ PT (プロトロンビン時間): 50%以上</p> <p>⑥ APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間): 23.5~42.5 秒</p> <p>⑦ あるいは抗血小板薬や抗凝固薬を使用しているもので服薬の中止が困難であるもの</p> <p>⑧ 梅毒、HBV 抗原, HCV 抗体, HTLV-1 抗体, HIV 抗体のいずれかが陽性であるもの</p> <p>⑨ 骨粗鬆症など骨代謝疾患の者やビスフォスフォネート製剤使用者</p> <p>⑩ 肝疾患、肝臓機能障害のあるもの (以下の値を外れる場合)</p> <p>⑪ GOT (AST): 10~40 IU/L</p> <p>⑫ GPT (ALT): 5~45 IU/L</p> <p>⑬ 妊娠している、あるいは妊娠の疑いのあるもの (妊娠可能な年齢においては男女ともバリア型避妊処置を行なう)。</p> <p>⑭ 本研究で使用される薬剤に対してアレルギーの既往のあるもの、もしくは継続的な全身投与の治療を要するアレルギー疾患を有するもの</p> <p>⑮ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びに認知症があるもの</p> <p>⑯ 喫煙者</p> <p>⑰ 骨硬化性病変等遺伝性疾患及びその疑いのあるもの</p> <p>⑱ その他、責任医師、副責任医師が不適と認めたもの</p>
各被験者の試験参加期間	<p>各被験者の参加期間は、同意取得日から最終観察終了日 (最終投与後3年) までとする。被験者が中止を希望した場合、中止基準に該当する事項が発生した場合、転院等により観察・調査が困難になった場合には、その当該日の当日を中止日とし最終観察終了日とする。なお、追跡調査は、参加期間には含めない。</p>
中止基準	<p>① 被験者がプロトコル実施の中止を申し出た場合</p> <p>② 「4.6. 予想される有害事象とその対応」でもコントロール不能な有害事象が発現した場合</p> <p>③ 手術の合併症により、本臨床研究の継続が困難と判断された場合</p> <p>④ 被験者が中止を申し出た場合</p> <p>⑤ その他、責任医師が中止すべきであると判断した場合</p>

試験方法	<p>本臨床研究は、丸の内大学医学部附属病院の単独施設、単群、非盲検試験。</p> <p>丸の内大学附属病院歯科口腔外科に通院中の患者、および他病院から紹介された患者、歯科口腔外科ホームページ(被験者の募集手順(広告等)に関する資料)を見て連絡してきた患者を対象として、本臨床研究の被験者の募集を行う。本臨床研究への参加の申し出があった患者について、まず責任医師がその適応を検討した後、適格性について歯科口腔外科カンファレンスで確認する。その後、責任医師・分担医師または説明内容について責任医師から教育を受けた臨床研究コーディネーターが、被験者候補者に、本臨床研究について文書により説明する。検討時間を設けるため、説明の翌日以降に、本臨床研究への参加のための同意を文書にて取得した後に、スクリーニング検査を実施する。スクリーニングの結果を再度歯科外科カンファレンスで確認し、適格であれば候補者に説明を行う。プロトコルは、別添のスケジュールを進める。文書による同意を取得した後に臨床試験センターに登録する。</p>
目標症例数	10 例
試験実施期間	jRCT での公表日～2025 年 3 月
実施医療機関	丸の内大学医学部附属病院
研究責任医師	丸の内大学医学部附属病院歯科口腔外科 湊 塔子 教授
製品製造者	丸の内大学医学部附属病院セルプロセッシング・輸血部 井下 時子 准教授

2. 目的及び意義

本研究の目的は、交通外傷による欠損あるいは歯周病による歯槽骨萎縮により固定式架橋義歯（いわゆるブリッジ）による補綴あるいはインプラントの挿入が付加であり、可撤式義歯（いわゆる入れ歯）を用い、安定性に欠け十分な咬合機能が得られていない、あるいは異物感の強い患者を対象に歯槽骨を再生しインプラントの装着を可能にし、咀嚼機能を回復することを臨床上の目的とする。

今回、我々は基礎研究の結果から臍帯由来の間葉系細胞 (Mesenchymal stem/stromal cell: MSC) を増幅してバンク化し、その細胞を骨芽細胞様細胞へ分化誘導し骨として再生させることに非臨床試験でも有望な結果を得ることができた。そして、この骨芽細胞様細胞を交通外傷あるいは重度の歯槽骨萎縮患者に移植し、歯槽骨を再生する治療方法を考案した。近年、自己骨髄由来 MSC を用いた歯槽骨再生療法は多くの手法が導入され、大きな危険性がないことがわかっている。しかしながら高齢者では採取細胞の十分な増殖を認めなかったり、あるいは欠損部位が大きい場合には若年者であっても十分な細胞を採取することで侵襲性が増す可能性がある。本臨床研究ではバンク化により十分量の細胞を確保されている臍帯由来 MSC を用いることにより、上記の歯槽骨の欠損の大きな患者も被験者として組み入れることを可能にし、患者の負担の軽減と、患者からの採取不要という来院や検査の省略による負担軽減を目指している。従来、臍帯由来間葉系細胞は骨への分化能が低いとされていたが、我々の新規細胞調製方法により、その欠点を克服することができた。本臨床研究では、この歯槽骨再生療法が安全であり、そして有効性を検証する次の段階の臨床研究に進むことのできるエビデンスを得ることを目的として実施する。より大きな歯槽骨欠損の患者が咀嚼力を回復することは大きなメリットがあると考えられる。

3. 背景

3.1. 対象疾患に関する情報

3.1.1. 歯槽骨欠損

高齢化社会により歯周病で歯槽骨萎縮により歯を失い、咀嚼や構音といった口腔機能及び審美的な障害を有する患者が増加している。また、交通事故等の外傷により歯槽骨に障害を受け、歯を失う患者も依然存在している。少数の歯牙欠損であれば固定式架橋義歯（いわゆるブリッジ）による補綴で咀嚼機能や審美性の回復が可能である。しかし、多数歯が連続して欠損している場合には、可撤式義歯（いわゆる入れ歯）が用いられているが、しばしば安定性に欠け十分な咬合機能の回復ができない、あるいは異物感が強いなどの問題点があり、患者の QOL (Quality of Life 生活の質) を著しく低下させている。そのため、人工歯根 (デンタルインプラント) が用いられるようになってきた。特にチタン製の歯槽骨に直接接合する骨統合型インプラントが開発されて以来、著しく治療成績が向上し、患者の QOL も非常に向上した。しかし、高度の歯周病により歯槽骨が萎縮した場合、長期間にわたり義歯を装着していた場合、あるいは外傷で欠損が存在している場合では、デンタルインプラントの埋入が困難であることが多い。

3.1.2. 高度歯槽骨欠損の治療法の現状

高齢化社会により歯周病で歯槽骨萎縮により歯を失い、咀嚼や構音といった口腔機能及び審美的な障害を有する患者が増加している。また、交通事故等の外傷により歯槽骨に障害を受け、歯を失う患者も依然存在している。少数の歯牙欠損であれば固定式架橋義歯（いわゆるブリッジ）による補綴で咀嚼機能や審美性の回復が可能である。しかし、多数歯が連続して欠損している場合には、可撤式義歯（いわゆる入れ歯）が用いられているが、しばしば安定性に欠け十分な咬合機能の回復ができない、あるいは異物感が強いなどの問題点があり、患者のQOL（Quality of Life 生活の質）を著しく低下させている。そのため、人工歯根（デンタルインプラント）が用いられるようになってきた。特にチタン製の歯槽骨に直接接合する骨統合型インプラントが開発されて以来、著しく治療成績が向上し、患者のQOLも非常に向上した。しかし、高度の歯周病により歯槽骨が萎縮した場合、長期間にわたり義歯を装着していた場合、あるいは外傷で欠損が存在している場合には、デンタルインプラントの埋入が困難であることが多い。

3.1.3. 高度歯槽骨欠損に対する再生医療、その他の医療法開発状況

デンタルインプラント

歯槽骨の高さが5mm以上であれば、骨移植を用いなくともソケット・リフトあるいは組織再生誘導法によって対処することが可能であるが、治療期間が長期に及ぶことや、審美的な修復が困難なことから、骨、および歯肉などの移植処置を要する場合も少なくない。また、歯槽骨の高さ、あるいは、幅が5mm以下の場合には、標準治療として自家骨移植による歯槽堤形成術あるいは上顎洞底挙上術が行われ骨量の増加が必要である。自家骨の採取は、比較的少量の骨が必要な場合は、顎骨から骨組織を採取し、多量の骨が場合には上下顎骨では対応できず前腸骨隆から採取した海綿骨を移植する必要がある。腸骨からの採骨は言うに及ばず、たとえ少量の顎骨からの採骨であっても、採骨部に対する2次的な外科侵襲は大きく、術後の腫脹・疼痛の原因となることから、より低侵襲な治療法が待ち望まれている。特に本臨床研究が対象とする患者では採取量が大きく、その侵襲性は大きくなる。

その他の再生療法

1999年、Pittingerらによって骨髄中に、骨、軟骨、筋肉、脂肪などの間葉系細胞に分化しうるMSCが存在することが明らかにされた。これ以降、骨組織の再生を図る数多くの実験的研究がなされ、骨組織再生に対する有用性が示され、歯槽骨再生治療が試みられてきた。Yamadaらは、腸骨穿刺によって得られた骨髄液中のMSCを培養し、デンタルインプラントと共に患者本人の末梢血から採取された多血小板血漿とともに移植し、3例全例で骨再生が認められたと報告している。SchimmingとSchmelzeisenらは、下顎角部から1cm²程度の骨膜を採取し、その中に含まれる細胞を培養し、7.5週後に通常の上顎洞底挙上術に従って上顎洞粘膜を挙動した後、同部へ培養細胞の移植を行った。27症例のうち、一期的にインプラントの埋入まで行った症例が12症例、2期的にインプラントの埋入を行ったのは15症例であった。最終的には27例中16例にて骨再生とインプラントの埋入に成功しており、これらの症例では培養細胞を用いた歯槽骨の再生医療は、有用であっ

たとえられる。一方2期的にインプラントの埋入を計画した15例中、8例では骨形成が認められなかったと報告している。骨形成の得られなかった症例がすべて2期的なインプラントを予定した症例であったことから、これらの症例ではもともと残存骨が少ないことから、再生すべき骨の量が大きくなることで、血流など再生のための条件が不利になったのではないかと考察している。Springer らは培養骨膜細胞をコラーゲンあるいは人工骨補填剤ともに上顎洞挙上術に使用したところ、全例で骨再生が認められた。Meijer らは、患者の腸骨より採取した骨髄液から MSC(骨髄間質細胞)を単離培養し、ハイドロキシアパタイトの担体上に播種し、さらに1週間骨芽細胞へと分化誘導後移植を行った。インプラント埋入部における生検の結果、6例中3例(歯槽頂2例、上顎洞1例)で移植部における骨再生を認めた。しかしながら、2例では骨再生は自家骨の近傍のみであり、隣接する骨組織からの誘導によるものではないかと推測しており、残りの3例では骨再生が認められなかった。

当院の連携医療機関である白金医科学研究所の Kagami らは、9例に自己骨髄由来骨芽細胞様細胞を移植し、全例にデンタルインプラントを埋入することができ、1年後にデンタルインプラントが残存していたのは29部位中27部位であり、細胞移植に伴う有害事象は手技によるもの以外は認めなかったと報告している。Kagami らは細胞調製方法を改良した臨床試験を15例に対して実施し、細胞移植に伴う有害事象は手技によるもの以外は認めず、前例にデンタルインプラントを埋入することができたとしている(学会報告)。

3.1.4. 臍帯由来間葉系細胞

臍帯には、間葉系細胞(Mesenchymal stem/stromal cell: MSC)が豊富に含まれている。MSC は軟骨、骨、脂肪、靭帯、腱などの中胚葉系細胞に分化可能な組織幹細胞の一つで、臍帯、骨髄、脂肪組織などに存在する。分化再生能に加え、炎症部位・組織障害部位に集積して抗炎症・免疫抑制能と組織修復能を呈する特性を有している。このため有望な細胞療法ソースとして、骨髄由来 MSC を中心とした臨床試験が国内外で行われ、承認を得ている製品も存在する。しかしながら国内で用いられている MSC の大半は海外からの輸入製剤であり、トレーサビリティと安定供給の面から懸念がある。臍帯は胎児由来附属物であり、通常は医療廃棄物として処理され、ドナーへの侵襲性がないため倫理的に受け入れ易く、国内ドナー由来製剤製造への障壁は低い。また、骨髄由来 MSC に比べて遺伝子学的にも未熟かつ増殖率が非常に高く、機能は HLA 非拘束性と考えられており、他家への効率的な製剤化が可能と期待されている。

この臍帯由来 MSC を再生医療等製品の材料として当院セルプロセッシング輸血部の井下 時子准教授は、バンキングを行っている。手法としては、当院産婦人科にて同意の得られた臍帯から MSC を調製し、増幅・品質保証のなされたものでマスターセルバンクを形成し、細胞増殖及び純度や増殖能の良好なものを臨床用マスターセルバンクとしている。今回の臨床研究では、このマスターセルバンクから、ワーキングセルバンクを形成し、本臨床研究用の細胞を調製する。

3.1.5. 使用細胞から投与細胞への分化

パラニトロフェニルフォスフェート(p-nitrophenyl phosphate)を基質に用いてアルカリフォスファターゼ(ALP)活性を測定する。また、分化誘導群の ALP 活性の非分化誘導群の ALP 活性に対する割合、あるいは同条件で測定した分化誘導群の OD 値(p-nitrophenol の値/ WST-8 の値)と非

分化誘導群の OD 値 (p-nitrophenol の値/ WST-8 の値) の比を算定し、これを ALP インデックスとする。培養された細胞が目的とする骨形成性の細胞であることを確認するために、ALP 活性を測定する。ALP インデックスが 1.0 以上であることを出荷の条件とする。

3.2. 投与製剤

3.2.1. 試験製剤の概要

- 1) 使用細胞名： 臍帯間葉系細胞由来骨芽細胞様細胞
- 2) 使用細胞の材料： 臍帯由来間葉系細胞を培養・増幅した細胞
- 3) 使用細胞の採取場所： 板東大学医学部附属病院中央手術室にて、産婦人科医師により帝王切開時に得られた臍帯を用いる
- 4) 使用細胞の細胞培養加工施設： 板東大学医学部附属病院セルプロセッシング輸血部細胞プロセッシングセンター 住所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
- 5) 細胞の特性： 骨芽細胞様細胞に類似する
- 6) 細胞の純度： アルカリフォスファターゼ・インデックスで 1.0 以上
- 7) 体内での予想される働き： 移植部位での定着・骨組織形成ならびに周囲骨組織修復
- 8) 寿命： 人体内での寿命は不明。
- 9) 他の細胞への影響： 他家細胞であるが、細胞として免疫学的に未熟で寛容を得やすいと推測される。免疫不全マウスを用いた非臨床試験では他器官への浸潤あるいは組織の変性は認めなかった。臍帯以外の組織に由来する MSC を用いた他家への臨床試験では、明らかな腫瘍形成や免疫不活化を生じた報告はない。
- 10) 細胞の安全性： 動物への移植実験および継代培養での核型検査では、異所性骨形成、他組織への分化、あるいは核型異常を認めず、試験製剤の安全性は高いと考えられる。

3.2.2. 安全性・品質評価検査

培養液交換や継代培養の際には、倒立顕微鏡下で培養細胞の増殖状態を確認する。また、厚生労働省通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(平成 12 年 12 月 26 日医薬初第 1314 号)」及び「第 3 回厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会(平成 14 年 5 月 2 日開催)」議事録などを参考にして、細胞培養実施前の培養液(実施頻度は、日本薬局方「培地充てん試験法」の規定に準拠する)、細胞培養中の培養液交換時および移植前日の調製細胞回収時に回収された培養液について、以下のような試験項目を実施する。

1) 無菌試験

ステリテストを行う(丸の内大学医学部附属病院・検査部)。

2) マイコプラズマ試験

PCR 法、マイコプラズマ培養法、マイコプラズマ特異的酵素検出法(マイコアラート法)によりマイコプラズマ汚染の有無を調べる。(丸の内大学附属病院・検査部)

3) エンドキシシン試験

培養液中のエンドキシシン活性を、リムルス ES-II テストワコーを用いて、トキシノメーター ET-2000 にて判定し、1 EU/mL 以下であることを確認する(丸の内大学医学部附属病院・検査部)。上記のいずれかの項目で陽性と判断された場合には、被験者に説明し、再調製の同意を得た後に再度再調製を行う。また、陽性の原因について調査を行い、調査結果は病院長に責任医師より報告される。

- 4) 分化の確認試験で、アルカリフォスファターゼ (ALP) インデックス{分化誘導細胞のALP値(p-nitrophenol の値/WST-8 の値)を非誘導細胞の ALP 値(p-nitrophenol の値/WST-8 の値)で割ったもの}が 1.0 以上であること
- 5) 培養開始後 21~27 日間で細胞が 50% confluence に至らない場合で、品質管理責任者が培養の継続により細胞数が 80~90% confluence まで増殖する見込みがあると判断した場合、見込みなしと判断するまで延期する。90% confluence にまで増殖しない場合には被験者に説明し、再調製の同意を得た後に再調製を行う。

3.3. 非臨床試験について

3.3.1. 動物実験における有効性の検証

1) 動物実験の結果

- ①マウスを用いた研究
- ②イヌを用いた研究
- ③細胞の異所性増殖、腫瘍形成、遺伝的安定性に関する試験

※今回の演習では、動物実験の検証は十分なされていると仮定してください。

3.3.2. 細胞増殖、細胞の異所性増殖、腫瘍形成、遺伝的安定性に関する試験

MSC であり、腫瘍形成に関しては、特に大きな問題がないと考えられる。非臨床試験においては、病理検査にていかなる異所性増殖および腫瘍形成は認めなかった。また、染色体検査では P10 まで異常を認めないロットを使用している。

3.3.3 本臨床研究で用いる培養液、増殖因子について

臍帯由来 MSC は増殖能が高く、また、本製剤の培養で使用する A 社製培養液スプリムカルチャはウシ胎児等動物由来成分は含まないが、十分な増殖を得ることができる。また、増殖・分化時の培養液としても自己血清が不要であり、患者より自己末梢血から血清を得る必要がない。

※今回の演習では、培養液はウシ胎児血清等動物由来の成分は含まれず、増殖因子も十分に検討がなされていると仮定してください。

3.4. 本臨床研究実施が妥当であると判断した理由

既述のように、欠損した歯槽骨の治療法としては、自家骨移植、研究段階ではあるが骨髄等由来

MSC を用いた再生療法が挙げられる。自家骨移植は、侵襲を伴い、補充する部位が大きいほどその侵襲性は増加する。また、自家 MSC を用いた再生医療は有効性および安全性に関して有望な結果が報告されている。しかし、高齢者では培養効率が悪く適応となりがたいこと、欠損部位が大きい場合には採取細胞の増加が必要であり患者への負担が大きくなったり、あるいは必要細胞数を確保できなかったりする可能性が存在する問題がある。

今回、我々は、当院でバンキングされた臍帯由来 MSC を用いることを計画しているが、多量の細胞がマスターセルバンクとして保存されており、必要細胞数の確保は問題がない。カナダを始めとして Osiris 社の骨髄 MSC 由来の Prochymal が急性 GVHD に対して承認されている。Prochymal は、クローン病、急性放射線障害、1型糖尿病、急性心筋梗塞、肺疾患に対しても臨床試験が海外で行われており、国内においても同様の手法による細胞性医薬品であるテムセルが急性 GVHD に対して承認がなされている。

その他、脂肪等由来の MSC を用いた再生医療等の臨床試験が行われている。これらは他家移植であり、拒絶あるいは免疫不活化の発症が懸念されるが、今までの報告では問題となる有害事象の報告はなく、HLA 非拘束性とされている。我々が用いるのは臍帯由来 MSC であり、より免疫に対しては寛容であり、Nagamura-Inoue らの検討では、IFN- γ 刺激においても HLA class II の発現は骨髄由来 MSC に比較して抑えられている。また、ヒトでの免疫応答を動物モデルで検証することは困難であるが、我々の非臨床研究でも懸念は少ないと考えられた。

MSC の再生医療では腫瘍化の懸念がほとんど払拭され、安全性の点で懸念の少ない細胞ソースであることが認識され、本治療法でも安全性の懸念は少ないと考えられる。高齢であるために従来の自家 MSC 再生医療では被験者となり得なかった患者、あるいは欠損部位が大きいために侵襲性が非常に大きい自家骨移植のみが適応であった患者に対しても臨床応用が可能であると期待される。

4. 投与製品に関する情報

4.1. 調製方法

4.1.1. 臍帯 MSC のバンキング

当院産婦人科にて、当院セルプロセッシング輸血部「臨床応用目的臍帯採取・保存手順書」により臍帯が同意を得た妊婦より帝王切開時に採取される。採取に当たっては、問診票、家族歴、分娩記録などから母児が下記の疾患に罹患していないことを確認する。

- ① 梅毒トレポネーマ、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ② 敗血症
- ③ 悪性腫瘍
- ④ 重篤な代謝内分泌疾患
- ⑤ 膠原病及び血液疾患
- ⑥ 肝疾患
- ⑦ 伝染性海綿状脳症及びその疑い
- ⑧ 特定の遺伝性疾患及び当該疾患に係る家族歴

また、用いられる説明同意文書には下記の事項が含まれている。

- ① 当該細胞の用途

- ② 当該細胞の提供により危険及び不利益はないこと
- ③ 細胞提供者となることは任意であること
- ④ 同意の撤回は連結可能匿名化の対照表が破棄されるまで可能であること
- ⑤ 臍帯の提供をしないこと又は提供に係る同意を撤回することにより診療上不利益な取扱いを受けないこと。
- ⑥ 当該細胞の提供に係り費用は発生しないこと、また、提供は無償であること。
- ⑦ 当該細胞の提供による健康被害が発生することは考えられないこと
- ⑧ 細胞提供者の個人情報提供されないこと
- ⑨ 当該細胞を用いる再生医療等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益は板東大学に帰属し、提供者には帰属しないこと
- ⑩ 本臨床研究から得られた研究成果については、細胞提供者について個人が特定されない形で学会等において公開される可能性があること

なお、同意書は産婦人科から板東大学医学部附属病院セルプロセッシング輸血部細胞プロセッシングセンターに移され管理される。産婦人科で付与されたIDは細胞プロセッシングセンターにて2nd IDに置き換えて連結可能匿名化され、以降は2nd IDのみで運用される。従って、ドナー（児）および母親が臨床用IDは知りえない。

「臨床応用用臍帯由来 MSC 細胞調製・保存手順書」により、採取された臍帯は、細胞プロセッシングセンターにて ex palnt 法により培養・増幅され、この調製細胞から臍帯由来 MSC のマスターセルバンクが形成される。このマスターセルバンクより本臨床研究用のワーキングセルバンクを構築する。臍帯由来 MSC の安全性・品質検査項目は、表 1 および資料 5 の通りである。詳細は GP102 品質管理基準書に記載されている。なお、臍帯は胎児由来細胞であり、臍帯血中のウイルス感染に関する抗体価は母体からの移行抗体を反映しているため、母親からも感染症の確認のための採血を行う。

4.1.2. ワーキングセルバンクの作成・維持

細胞の安全性と品質が確認された後、マスターセルの一部を解凍・洗浄後に、MSC 用培地に浮遊させて、フラスコに播種・増幅して回収する。P3 細胞をワーキングセルと称する。ワーキングセルは、ステムセルバンカー®に浮遊させて、凍結バッグに注入し、凍結保管する。品質としては CD73+CD105+CD90+(CD44+,HLA-ClassI+)/CD45-CD34-CD14-CD19-HLA-DR をロット毎に確認して基準をクリアーしたものを使用する。

（「臍帯由来間葉系細胞を用いた歯槽骨再生療法 ワーキングセルバンク運用手順書」 参照）
以下、割愛します

4.1.3. 培養骨

ワーキングセルバンクより調製した培養臍帯由 MSC をリン酸カルシウム顆粒に播種し、その上で骨芽細胞様細胞へと分化誘導させ、細胞と顆粒が一塊として移植できる材料を培養

骨と称する。具体的な培養方法は、「臍帯由来間葉系細胞を用いた歯槽骨再生療法 分化培養手順書」 参照。

以下、割愛します

4.1.4. 培養骨芽細胞様細胞

臍帯由来 MSC ワーキングセルを洗浄後に培養し、骨芽細胞に分化誘導させた細胞をいう。

(「臍帯由来 MSC を用いた歯槽骨再生療法 分化培養手順書」 参照)

以下の試験については、症例ごとに実施する。

1) 無菌試験：当院検査部・細胞製剤検証室にて実施

2) 細胞培養行程における無菌性の検証：細胞観察の度に肉眼にて観察し、コンタミネーションの有無を確認する。もし、フラスコ内で細胞浮遊が生じるか、培地自体が濁った場合は、菌培養後、菌の同定を細胞製剤検証室にて行うとともに、該当するフラスコのみ高圧蒸気滅菌後、焼却する。また、同時に当該フラスコを培養した炭酸ガス培養機をアルコール消毒滅菌する。

3) マイコプラズマ否定試験

培養終了前の最終培地交換時、および細胞移植時に、回収した培養上清を用いて、マイコプラズマ培養法、PCR 法およびマイコプラズマ特異的酵素検出法により細胞のマイコプラズマ汚染の有無を細胞製剤検証室にて行う。

4) エンドトキシン試験

培養終了前の最終培地交換時、および細胞移植時に、回収した培養上清のエンドトキシン活性の測定を細胞製剤検証室にて行う。

5) 分化の確認試験

パラニトロフェニルフォスフェート (p-nitrophenyl phosphate) を基質に用いてアルカリフォスファターゼ(ALP)活性を測定する。また、分化誘導群の ALP 活性の非分化誘導群の ALP 活性に対する割合、あるいは同条件で測定した分化誘導群の OD 値 (p-nitrophenol の値/WST-8 の値) と非分化誘導群の OD 値 (p-nitrophenol の値/WST-8 の値) の比を算定し、これを ALP インデックスとする。培養された細胞が目的とする骨形成性の細胞であることを確認するために、ALP 活性を測定する。ALP インデックスが 1.0 以上であることを出荷の条件とする。

4.1.5. 品質保証

培養液交換や継代培養の際には、倒立顕微鏡下で培養細胞の増殖状態を確認する。また、厚生労働省通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について (平成 12 年 12 月 26 日医薬初第 1314 号)」及び「第 3 回厚生科学審議会科学技

術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会(平成 14 年 5 月 2 日開催) 議事録などを参考にして、細胞培養実施前の培養液(実施頻度は、日本薬局方「培地充てん試験法」の規定に準拠する)、細胞培養中の培養液交換時および移植前日の調製細胞回収時に回収された培養液について、以下のような試験項目を実施する。

1. 無菌試験

ステリテストを行う(丸の内大学医学部附属病院・検査部)。

2. マイコプラズマ試験

PCR 法、マイコプラズマ培養法、マイコプラズマ特異的酵素検出法(マイコアラート法)によりマイコプラズマ汚染の有無を調べる。(丸の内大学附属病院・検査部)

3. エンドトキシン試験

培養液中のエンドトキシン活性を、リムルス ES-II テストワコーを用いて、トキシノメーター ET-2000 にて判定し、1 EU/mL 以下であることを確認する(丸の内大学医学部附属病院・検査部)。

上記のいずれかの項目で陽性と判断された場合には、被験者に説明し、再調製の同意を得た後に再度再調製を行う。また、陽性の原因について調査を行い、調査結果は病院長に責任医師より報告される。

4. 分化の確認試験で、アルカリフォスファターゼ(ALP)インデックス{分化誘導細胞の ALP 値(p-nitrophenol の値/WST-8 の値)を非誘導細胞の ALP 値(p-nitrophenol の値/WST-8 の値)で割ったもの}が 1.0 以上であること

5. 培養開始後 21~27 日間で細胞が 50% confluence に至らない場合で、品質管理責任者が培養の継続により細胞数が 80~90% confluence まで増殖する見込みがあると判断した場合、見込みなしと判断するまで延期する。90% confluence にまで増殖しない場合には被験者に説明し、再調製の同意を得た後に再調製を行う。

4.2. 調製細胞の管理方法

丸の内大学医学部附属病院セルプロセッシング・輸血部にて製造され凍結保存された製品は、別途定められる手順書に従い液体窒素換下で使用時まで保管する。

4.3. 製品の投与

製品の運搬、解凍、投与は別途定められる手順書に従い実施する。

4.4. 製品の返却・回収

製品のバッグの返却及び回収は別途定める手順書に拠る。

4.5. 試験製剤の有効性と安全性

4.5.1. 有効性の根拠

本臨床試験で用いられる臍帯臍帯由来 MSC の増殖および分化能は骨髄あるいは脂肪由来 MSC よりも優れていることが特徴であり、このため増殖効率と分化効率において優れている。

購入 MSC による免疫不全マウスにおいて、他の組織由来 MSC よりも骨化の程度が優れていることを認めることができた。(非臨床試験の結果詳細については省略)。臍帯由来 MSC の HLA の発現も非常に微弱であり、他の臓器由来 MSC では拒絶による有効性の減弱は報告されておらず、更にその懸念が低いと考えられる。

4.5.2. 安全性の根拠

非臨床試験を免疫不全マウスにおいて培養骨を移植したが、異所性の骨等の形成は認めなかった。(詳細略)

継代培養後の染色体検査では染色体の異常はなく、組織検査にても骨以外の組織の形成は認めず、目的以外への分化の懸念は低いものと考えられた。

4.6. 予想される有害事象とその対応

4.6.1. 培養細胞の投与

1) 培養細胞の有害事象

現在までに臍帯由来 MSC 由来骨芽細胞様細胞による骨再生医療は報告されておらず類似の研究から推測される有害事象は不明である。また、本調製方法での非臨床試験では毒性、異所増殖、腫瘍形成は認められなかった。

2) 培養時に混入する微生物による感染

MSC の培養中に微生物が混入・増殖を防止するために、培養液中に抗生剤、抗真菌剤を入れたうえで、手順書に従い厳重に品質管理を行うが、微生物の混入が確認された場合は、当該の細胞調製を中止する。移植直前の培養液の回収では、培養液を遠心し、沈査をグラム染色し、菌の混入が無いかを確認する。移植後に移植部位に感染症を発症した場合には、抗生剤の投与あるいは外科的除去等の適切な処置を講ずる。

3) 培養液に含まれる薬剤の毒性

培養液および含まれる薬剤は、組成・品質の明らかなものを使用する。また、回収された培養細胞を十分に洗浄し、培養液および培養液に含まれる薬剤が被験者の体内に投与される量は最小限にとどめる。

4.6.2. 類似再生医療での有害事象

1) 名古屋大学において開発された骨髄由来 MSC と PRP による注入型培養骨に関しては、厚生労働省から示されたヒト由来物を適用する際の通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質および安全性確保について(平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号)」において求められている、生体外で細胞を一定期間培養することに伴う安全性を保障するための、培養した細胞の安全性に関する検討がなされた。その結果、その培養過程で、テロメア長の短縮が確認され、また、培養骨芽細胞様細胞への誘導前後に関する核の異型性もなかった。また移植細胞のマイコプラズマ汚染も確認されないことから安全性に問題のないことが確認された。

現在まで名古屋大学において行われた 40 例以上の症例においては、術後 1 日間 37 度台の

発熱、また、通常の手術に伴う腫脹、疼痛を認めるのみで、重大な有害事象は認めなかった。

骨髄由来 MSC 製剤である Prochymal は急性 GVHD について各国で承認が得られ、国内ではテムセルが承認されているが、その添付文書の Adverse Event の項では、細胞投与群とプラセボ投与群において有意な差は認められなかったとしている。

培養骨移植に伴うと考えられる感染症が発生し、抗生剤投与ではコントロール出来ない場合には移植細胞の除去を考慮する。また、保存検体あるいは除去した細胞について検索を行い、病原体の同定、混入経路の特定に努める。

4.7. その他の有害事象

本臨床研究中に上記以外の副作用と考えられる症状が認められた場合は、主治医が迅速に対応する。被験者にも異常を感じたら、直ぐに病院スタッフに連絡することを説明する

4.8. 公衆衛生上の配慮

本臨床研究で用いられる細胞は、細胞調製の段階では廃液等は全てオートクレーブが行われ、また、移植時は生体で仕切られた空間に投与され、手術に用いた機器等は医療ゴミとしての廃棄あるいはオートクレーブが行われるので環境中に流出することはない。

5. 試験のデザイン

5.1. 試験の種類およびデザイン

第一相、単一施設、用量固定、非盲検試験

5.2 投与

5.2.1 培養骨の移植

※「臍帯由来 MSC を用いた歯槽骨再生療法 培養骨移植手順書」 参照

1) 場所 丸の内大学医学部附属病院・中央手術室

2) 責任者 板東 太郎

3) 方法

手術当日、培養骨を細胞から手術室へとセルポーターにて搬入する。手術室にて滅菌された薬さじ等を用いて搬送用チューブより清潔なカップへ移し、必要量を移植する。

患者の体調不良により予定日に移植できない場合には最大 21 日間延期することができる。21 日を過ぎた場合には、被験者に説明し、再調製の同意を得た後に再度再調製を行う。

4) 術式

① 局所麻酔にて手術を行なう。手術時間、および被験者自身の希望を考慮し、また極度に緊張状態である場合は同意を得て静脈内鎮静法を施行する。

② 術野相当部に、局所麻酔薬で浸潤麻酔をする。

a) 上顎洞底挙上術

① 術野相当部に切開を入れ、粘膜骨膜弁を作成し、上顎洞前壁を明示する。

② 上顎洞前壁の骨を一層削除し、フラップ・ドアーを形成後、上顎洞粘膜を挙上し、培養骨を移植する。

③ この際に上顎洞粘膜に穿孔が生じた場合、Colla Tape®を用い、穿孔部を閉鎖する。

b) 歯槽堤形成術

①' 術野相当部に切開を入れ、粘膜骨膜弁を作成し、歯槽骨萎縮部あるいは欠損部を明示する。

②' 萎縮部あるいは欠損部に培養骨を移植した後、必要に応じて歯槽堤形態を保持するために、GTR メンブレンあるいはチタンメッシュで移植骨を被覆し、非吸収性メンブレンの場合はマイクロスクリューで固定する。

③' 必要に応じて骨膜に減張切開を加えた後、粘膜骨膜弁を復位、縫合する。

5) 術後投薬

抗菌薬、鎮痛薬を処方する。

5.2.2. 創部洗浄

手術翌日と 1 週間後に行う。

5.2.3. 抜糸

状態に応じて手術後 1～2 週間で行う。

5.2.4. デンタルインプラントの埋入および生検

術後 1 2 週の骨評価の結果にもとづいて責任医師、分担医師がデンタルインプラント埋入の可否を決定し、当院にて行う。

口腔内診査および X 線診査に於いてインプラント埋入予定部位の再生された歯槽骨の高径が 10mm 以上、幅径が 5mm 以上ある場合にインプラント埋入可能と判断し、責任医師、分担医師がデンタルインプラントの埋入を行う(術後 1 6 週目)。この際、責任医師あるいは分担医師はトレフィンバーを用い、骨生検を行う。デンタルインプラント埋入後の補綴処置(歯科処置)および同一患者に必要とされる臨床研究対象部以外の治療に関しても原則として当院で実施する。

5.2.5. マイコプラズマ試験及びエンドトキシン試験結果の確認

手術後約 2 週間までに、細胞移植時に採取した培地の無菌試験、マイコプラズマ試験及びエンドトキシン試験の結果を確認する。試験結果が陽性であった時は、経過観察を行うと共に、感染が疑われる場合は支持療法を行う。支持療法によってコントロールできない場合はプロトコル治療を中止する。

5.2.6. 支持療法

培養骨の術前・術後において、以下の症状が生じた場合は適切に対処する。

5.2.6.1. 感染

血液検査、X 線検査、患部の搔爬及び洗浄処置

抗菌薬（原因菌に対してスペクトルを有するもの）の投与

5.2.6.2. 疼痛

鎮痛剤の投与

5.2.6.3. 出血

圧迫による止血、あるいは再縫合処置。移植手術時は必要に応じて止血剤の静注。

5.2.6.4. 発熱

培養骨移植後の発熱に対しては、処置部への感染について確認する。感染の疑いがある場合は、4.1.11.1. 感染の処置を行う。明らかな感染が認められない場合は他家の診察を受ける。

5.2.6.5. ショック

手術担当医が迅速に対応し、必要に応じて救急診療部等の他家の診察を受ける。

5.2.6.6. 歯肉の哆開

移植手術部の歯肉の哆開は、洗浄療法とともに縫合処置を行う。

6. 被験者の選定

6.1. 選択基準

- ① 上顎あるいは下顎歯列に連続した 4 歯以上の欠損を認め、固定式架橋義歯（いわゆるブリッジ）による補綴処置によって機能回復が望めないもの
- ② 可撤式義歯（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を希望するもの
- ③ 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患者。
具体的には、インプラント埋入部位の最小歯槽骨幅径が 5mm 以下、また上顎においては上顎洞底までの、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するが、実際の骨移植の必要性については、CT 画像によるシミュレーションソフトにて確認の上決定する。（※近年 short implant と呼ばれる 5-8mm のインプラントでも比較的良好的な予後が得られることが明らかになっており、short implant による治療が困難である症例を対象とするため 5mm 以下を基準としている。）
- ④ 治療前処置として、歯石除去と歯ブラシ指導を受けており、良好なプラークコントロールが維持されていること
- ⑤ 歯周病による歯槽骨欠損の場合は年齢 65 歳以上、80 歳以下であり、外傷による歯槽骨欠損の場合は年齢 20 歳以上、80 歳以下であること
- ⑥ 下記の造血能を有するもの

WBC 3,000/ μ l 以上

Hb 10 g/dl 以上

PLT 100,000/ μ l以上

- ⑦ 下記の腎機能を有するもの
血中クレアチニン、尿素窒素が施設基準値の1.5倍以内
- ⑧ 文書による同意が得られるもの
- ⑨ 通院の意思と能力を有するもの

6.2. 除外基準

被験者は下記のいずれかに該当する場合不相当とする

- ① 糖尿病または重篤な代謝内分泌疾患または自己免疫疾患に罹患しているもの
- ② 悪性腫瘍の罹患歴が有る場合
- ③ 内服コントロールの必要な感染症のあるもの
- ④ 血液凝固異常を有しているもので以下の値を外れる場合
PT (プロトロンビン時間) : 50%以上
APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) : 23.5~42.5 秒
あるいは抗血小板薬や抗凝固薬を使用しているもので服薬の中止が困難であるもの
- ⑤ 梅毒、HBV 抗原, HCV 抗体, HTLV-1 抗体, HIV 抗体のいずれかが陽性であるもの
- ⑥ 骨粗鬆症など骨代謝疾患の者やビスフォスフォネート製剤使用者
- ⑦ 肝疾患、肝臓機能障害のあるもの (以下の値を外れる場合)

GOT (AST) : 10~40 IU/L

GPT (ALT) : 5~45 IUI/L

- ⑧ 妊娠しているあるいは妊娠の疑いのあるもの (妊娠可能な年齢においては男女ともバリア型避妊処置を行なう)。
- ⑨ 本研究で使用される薬剤に対してアレルギーの既往のあるもの、もしくは継続的な全身投与の治療を要するアレルギー疾患を有するもの
- ⑩ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びに認知症があるもの
- ⑪ 喫煙者
- ⑫ 骨硬化性病変等遺伝性疾患及びその疑いのあるもの
- ⑬ その他、責任医師、副責任医師が不適と認めたもの

7. 臨床研究の方法、スケジュール

7.1. 臨床研究の概略

臨床研究は、丸の内大学医学部附属病院の単独施設、単群、非盲検試験とする。

丸の内大学附属病院歯科口腔外科に通院中の患者、および他病院から紹介された患者、歯科口腔外科ホームページ (被験者の募集手順 (広告等) に関する資料) を見て連絡してきた患者を対象として、本臨床研究の被験者の募集を行う。本臨床研究への参加の申し出があった患者について、まず責任医師がその適応を検討した後、適格性について歯科口腔外科カンファレンスで確認する。その後、責任医師・分担医師または説明内容について責任医師から教育を受けた臨床研究コーディネーターが、被験者候補者に、本臨床研究について文書によ

り説明する。検討時間を設けるため、説明の翌日以降に、本臨床研究への参加のための同意を文書にて取得した後に、スクリーニング検査を実施する。スクリーニングの結果を再度歯科外科カンファレンスで確認し、適格であれば候補者に説明を行う。プロトコルは、別添のスケジュールで進める。文書による同意を取得した後に臨床試験センターに登録する。

7.2. 被験者の登録

- ① 本臨床研究への参加の申し出があった患者について、責任医師または分担医師が、被験者候補者に、本臨床研究について文書により説明し、翌日以降、本臨床研究への参加のための同意を文書にて取得した後に、スクリーニング検査を実施する。スクリーニング検査の有効期間は登録前 8 週間とする。
- ② スクリーニング検査の結果を責任医師または分担医師は確認し、本臨床試験の被験者としての適応を、歯科口腔外科カンファレンスで確認する。
- ③ 責任医師は、適格と確認された場合は臨床試験センターに症例の登録を行う。
- ④ 臨床試験センターは登録完了後責任医師に通知する。

7.3. 臨床研究のスケジュール

臨床研究のスケジュールは別表に示す。外来での診療を基本とするが、細胞移植時の侵襲の大きさにより、経過観察のための入院は責任医師の判断とする。その場合、予め入院の必要性を被験者に説明し、移植による有害事象出現による入院と区別する。

7.4. 骨生検、インプラント埋入

インプラント埋入と判断された被験者には術後 16 週を目処にインプラント埋入を実施する。その際、埋入に先立ち骨生検を実施する。16 週より遅れる場合には、別添のスケジュールの週、月の予定を遅れた期間分延長する。

7.5 併用禁止薬・療法

下記の薬剤・療法の併用は認めない。临床上使用する必要がある場合には、緊急回避の逸脱として取り扱う。

- ① 新規免疫抑制剤の全身投与
- ② 他の治験薬、未承認薬、サプリメントの使用

7.6. 試験期間

7.6.1. 登録期間

特定認定再生医療等審査委員会が承認し、jRCT に登録した日から 2 年。

7.6.2. 観察期間

移植後 2 年。ただし、長期的な安全性の確認のために責任医師は被験者の所在地の把握に努め、また、異常時には速やかな受診を被験者に求める。

7.6. 感染症予防

術後感染症の予防のため、術前・術後に抗生剤を投与する。また、術後も、創部の観察（発赤、腫脹、疼痛）と体温の変化、さらに必要に応じて採血を行い、CRP や末梢血白血球数の変化に注意する。感染兆候を発見した時には、速やかに抗生剤の投与を行う。

7.7. 疼痛対策

術後の疼痛に対しては、鎮痛剤として非ステロイド性抗炎症剤を適宜投与する。

8. 評価方法

8.1. 臨床評価

① 血圧、脈拍：

スクリーニング時、移植時、1 日、1 週、16 週

② 自覚症状、口腔検査、他覚所見：

スクリーニング時、移植時、1 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週、12 週、16 週、24 週、9 ヶ月、12 ヶ月、15 ヶ月、18 ヶ月、21 ヶ月、24 ヶ月

③ 末梢血（WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Ht, PLT, PT, APTT, Fib）：

スクリーニング時、1 日、1 週、16 週

④ 血液生化学検査（TP, GOT, GPT, T, Fibibibib, Bil, D-Bil, ALP, LDH, BUN, クレアチニン, UA, Ca, Na, K, Cl, T-Cho, Glu, HbA1C, CPK, CRP）：

スクリーニング時、1 週（HbA1C 除く）、16 週

⑤ 免疫血清学検査（ABO 式血液型、Ph 式血液型、梅毒、HCV 抗体、HBs 抗原、HTLV-1, HIV）：

スクリーニング時

⑥ 尿一般（定性、定量）：

スクリーニング時、1 週、16 週

⑦ 頭部 CT：

スクリーニング時、12 週、24 週、12 ヶ月、24 ヶ月

⑧ パノラマ X 線：

スクリーニング時、6 週、24 週、12 ヶ月、24 ヶ月

⑨ 胸部 X 線：

スクリーニング時

⑩ 心電図：

スクリーニング時

⑪ 培養骨移植

スクリーニング時、移植日

⑫ 骨生検、インプラント埋入

スクリーニング時、16 週

ECOG の Performance Status (PS) の日本語訳

スコア	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ps.html>)

9. 被験者の中止基準

9.1 各被験者に対する臨床研究の中止基準

- ① 被験者がプロトコル実施の中止を申し出た場合
- ② 「4.4.予想される副作用とその対応に記載された対応」でもコントロール不能な有害事象が発現した場合
- ③ 手術の合併症により、本臨床研究の継続が困難と判断された場合
- ④ 被験者が中止を申し出た場合
- ⑤ その他、責任医師が中止すべきであると判断した場合

9.2 中止時の対応

- ①責任医師は、中止理由の如何にかかわらず、理由及び日付について、症例報告書に記載する。
- ②有害事象については、プロトコル中止後も、回復もしくは症状が安定または固定するまで追跡調査を行う。
- ③プロトコル中止後は、適切な治療を行う。

10. 評価項目および評価基準

10.1. 評価項目

10.1.1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

安全性の評価:本臨床研究における安全性(有害事象の出現頻度、種類、グレード、持続期間、回復度)

10.1.2. 副次的評価項目（センカンダリーエンドポイント）

有効性の評価：

骨生検における骨形態計測量

骨生検で得られた組織から非脱灰標本を作製し Villanueva-Goldner 染色を施した後、任意の10視野における単位面積あたりの新生骨面積、残留 β TCP 面積、骨髓腔面積、繊維性結合組織面積を算定したものを平均し、それぞれ新生骨量、残留 β TCP 量、骨髓腔量、繊維性結合組織量とする。

2. 頭部CT撮影画像から得られた骨形成量

測定方法:骨量解析ソフトを用いてCTデータを解析し、培養骨移植部の新生骨体積を測定して、骨形成量とする。また、インプラント埋入予定部位の骨高径を計測する。

3. インプラント生着率

24ヶ月の時点で生着しているインプラントの埋入数に対する割合。

11. 疾病等の発生・有害事象

11.1. 疾病等の発生の場合の措置

1. 有害事象が発生した場合は、責任医師は直ちにその重症度を評価し、「10.2.1.報告義務のある有害事象」の報告手順に従い、速やかに丸の内大学医学部附属病院長に報告し、「10.2.1.2.報告義務」のある有害事象の対応に従い対応する。

2. 有害事象が発生した場合は、報告義務の有無にかかわらず、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、重症度、処置の有無、及びその内容、転帰及びその判定日、本臨床研究との関連性及びその理由を診療録に記載する。

3. 有害事象が認められた場合は、本臨床研究との因果関係の有無に関わらず、正常化また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。

4. 有害事象の転帰は、以下の基準で分類する。

- ① 回復:正常化または有害事象として捉えないレベルまで回復したもの。
- ② 継続:その時点で回復に至っていないもの。
- ③ 死亡:被験者が死亡に至ったもの。

11.2. 有害事象の定義

有害事象の定義は下記とする。

臨床研究中に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または疾病のことであり、当該臨床研究との因果関係の有無は問わない。有害事象の中にはカテーテル手技による事象も含まれる。

2. 重篤な有害事象の定義は下記とする

- 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なるもの
- ④永続する障害
- ⑤永続する障害につながる恐れのあるもの
- ⑥その他、①～⑤に準じて重篤であるもの

11.3. 副作用

有害事象のうち、臨床研究との因果関係が否定できないものをいう。

11.4. 予測できない有害事象

有害事象のうち、製品概要書に記載されていないもの、あるいは記載されていても、その特異度や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

11.5. 有害事象の重症度

有害事象の重症度については CTCAE ver.4.1 による。(添付 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.1 参照)

Grade 1 軽度の有害事象

Grade 2 中等度の有害事象

Grade 3 高度の有害事象

Grade 4 生命を脅かす、または活動不能とする有害事象

Grade 5 有害事象による死亡

11.6. 疾病等の報告と対応

特定認定再生医療等審査委員会への報告

病院長は、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内に当該事項を、特定認定再生医療等委員会に報告する。

- ① 本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：7日以内
 - イ 死亡
 - ロ 死亡につながるおそれのある症例
- ② 本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：15日以内
 - イ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となった場合
 - ロ 障害
 - ハ 障害につながるおそれのある症例
 - ニ 重篤である症例
 - ホ 後世代における先天性の疾病又は異常
- ③ 前二号に掲げるものを除く、本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出し

た日から起算して 60 日ごとに当該期間満了後 10 日以内

12. 統計学的事項

12.1 実施期間および目標被験者数

12.1.1 実施予定期間

2020 年 4 月～2025 年 3 月

12.1.2 目標被験者数

10 例(インプラント埋入を受けた被験者とする)。

Kagami らの第一相試験と同数として、この historical control と比較するため。高齢者と、欠損の大きな骨欠損の患者は、それぞれ少なくとも 3 例が評価できるように登録する。

12.2 統計学的解析

12.2.1 被験者の取扱

被験者の取扱い基準を以下に示す。データベース固定までに、責任医師は、必要に応じて統計解析責任者と協議の上、以下の基準に従い被験者の取扱いを決定する。

- ① 重大不遵守例:同意取得または臨床研究手続き上の重大な違反症例。
- ② 未投与例:被験者登録後に何らかの理由により、製剤が投与されなかった症例。
- ③ 不適格例:選択基準に合致しない症例、または除外基準に抵触する症例。
- ④ 不完全例。

(ア) 中止例。

(イ) 製剤投与開始後の実施計画書からの逸脱例:以下の理由などにより、有効性評価項目の各評価を行う上で、実施計画書の規定から逸脱している症例。

- ・検査・観察時期のずれや欠測値を生じた。
- ・製剤の投与規定に違反した。記載

12.2.2 解析対象被験者

初回投与を実施した被験者を解析対象被験者とする。何らかの理由で投与が行われない、あるいは必要な検査が実施できない場合には解析対象からは除き、新たな被験者を当該の投与レベルに追加する。

12.2.2.1 安全性評価に関する解析対象集団 (安全性解析対象集団)

臨床研究へ登録された被験者のうち、製剤が 1 回も投与されなかった症例、製剤投与開始後の有害事象の調査・観察を全く行うことができなかった症例を除外した症例を安全性解析対象集団とする。ただし、重大不遵守例は安全性解析対象集団から除外する。また、4 サイクルの投与を完遂した被験者および初回投与以降最終投与後 28 日までの時点で DLT を発現した被験者を「DLT 評価の対象集団」とする。DLT を発現せず、初回投与以降最終投与後 28 日までの間に原病の進行等により投与中止となった症例、何らかの理由により追跡不能となった症例については DLT 評価

の対象としない。解析対象から除外された対象者が発生した場合には新たな被験者を当該の投与レベルに追加する。

12.2.2.2. 最大の解析対象集団 (FAS)

臨床研究に登録された被験者のうち、製剤が 1 回も投与されなかった症例、製剤投与開始後のデータがない被験者を除外した全ての症例を最大の解析対象集団 (FAS) とする。

12.2.2.3. 実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)

臨床研究へ登録された被験者のうち、実施計画書に定めた項目に違反していない被験者を治験実施計画書に適合した対象集団とする。

12.2.3 データの取扱

1) 被験者の診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録は当院において、また、症例報告書およびそれに準ずる書類は臨床試験センターにおいて、それぞれ保存する。これらの記録は、総括報告書提出日より少なくとも30年間保存する。

2) 保存される記録は、監督官庁の監査の請求があれば、閲覧可能であるが、その場合も被験者の個人情報およびプライバシーは厳重に保護される。

3) 個人情報保護法の定めるところにより、被験者また代理人が、個人情報の訂正、データなどの使用や停止、第三者へのデータ提供の停止などを希望する場合には、責任医師あるいは丸の内大学医学部附属病院・医事課・患者相談窓口が、その希望を確認し、必要な措置を講ずる。

責任医師は、①再生医療等を受けた者の住所、氏名、性別及び生年月日、②病名及び主要症状、③本培養骨に関する分類、投与方法その他の再生医療等の内容及び評価、当該細胞の提供又は採取が行われた場所や年月日、当該細胞提供者の適格性の確認の結果及び当該細胞についての適切性を確認した検査の結果、④細胞プロセッシングセンターの業務内容、⑤移植を行った年月日、⑥移植を行った歯科医師の氏名、以上の記載された症例ファイルを被験者毎に作成する。

12.2.4 統計解析計画

12.2.4.1 主要評価項目

安全性の評価：

本臨床研究における安全性（有害事象の出現頻度、種類、グレード、持続期間、回復度）

12.2.4.2 副次評価項目

1. 骨生検における骨形態計測量

骨生検で得られた組織から非脱灰標本を作製し Villanueva-Goldner 染色を施した後、任意の 10 視野における単位面積あたりの新生骨面積、残留 β TCP 面積、骨髓腔面積、繊維性結合組織面積を算定したものを平均し、それぞれ新生骨量、残留 β TCP 量、骨髓腔量、繊維性結合組織量とする。

2. 頭部 CT 撮影画像から得られた骨形成量

測定方法：骨量解析ソフトを用いて CT データを解析し、培養骨移植部の新生骨体積を測定して、骨形成量とする。また、インプラント埋入予定部位の骨高径を計測する。

3. インプラント生着率

24 ヶ月の時点で生着しているインプラントの埋入数に対する割合。

13. 不適合の管理

研究分担医師は、本臨床研究が再生医療等の安全性の確保等に関する法律あるいは省令、または実施計画書に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、研究責任医師と附属病院長に対し、速やかにその旨を報告する。

2 研究責任医師は、前項（の報告により知った場合を除き、臨床研究が不適合であると知ったときは、病院長に報告する。

3 病院長は、不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに特定認定再生医療等委員会に意見を求める。

14. 臨床研究の終了および中止・中断

14.1 臨床研究の終了

全ての被験者で、本実施計画書で規定された観察、検査、調査が終了した後に研究責任医師は病院長に臨床研究が終了した旨および臨床研究結果の概要を文書で報告する。病院長は、報告を受領したら本臨床研究の終了を速やかに特定認定再生医療等委員会に文書で通知する。

14.2 臨床研究の中止・中断

以下のいずれかの条件に該当し、研究責任医師が臨床研究の継続は困難と判断した場合、研究責任医師はその時点で臨床研究の一部または全体を中断する。その上で、臨床研究の一部または全体を中止するか否かを決定し、その旨を文書に記録する。

- ① 調製細胞に関する新たな安全性情報または重篤な有害事象の情報が得られた場合。
- ② 研究責任医師または実施医療機関のいずれかが、重大な再生医療等の安全性の確保等に関する法律違反、実施計画書からの重大な逸脱を行った場合。
- ③ その他、臨床研究実施中に中止・中断が必要と考えられる新たな情報が得られた場合。

15 データの取扱と記録の保存

15.1 症例報告書の構成

症例報告書は臨床試験センターで導入している ClearBase を EDC(Electric Data Capture)として使用し、作成は臨床試験センターが行う。

15.2 症例報告書の作成

研究責任医師又は研究分担医師及び研究協力者は、手順書に従い、全ての被験者について

症例報告書をEDCに入力することにより作成する。ただし、研究協力者の入力範囲は、医学的判断を伴わない原資料からの転記にとどめる。EDCの入力期限は、手順書に従う。記入された内容を訂正する際は、EDC上で手順書に従い修正を行う。その際に監査証跡が残される。研究責任医師は症例報告書が正確、完全に記載されていることを確認し、症例報告書の承認を行う。研究責任医師は症例報告書に入力される全てのデータの正確性と信頼性について責任を負う。症例報告書の受領、レビュー、問い合わせ、症例報告書の固定等は手順書に従う。

16. 記録の保存

16.1. 研究責任医師が保存する記録類

研究責任医師は、本臨床研究において得られた記録および再生医療等の安全性の確保等に関する法律で規定された保存すべき文書を丸の内大学医学部附属病院の文書保存内規の定めるところに基づき保存する。これらの記録は、総括報告書提出日より少なくとも 30 年間保存する。

16.2. 医療機関が保存する記録類

丸の内大学医学部附属病院が定めた保管責任者は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律において実施医療機関が保存すべき資料とされたものおよびその他必要な資料など同法に規定する実施医療機関において保存すべき文書を丸の内大学医学部附属病院の定めるところに基づき保存する。これらの記録は、総括報告書提出日より少なくとも 30 年間保存する。

16.3. 試料の保存

1) 被験者の試料（臨床研究のために調製された細胞）の一部は、臨床研究の安全性検証が将来必要な場合に備え、歯科口腔外科研究室の施設される冷凍庫に匿名化された状態で凍結保存される。

2) 試料は、最低限 30 年間保管する。

17. 原データの特定制および原資料等の直接閲覧

17.1 原データの特定制

原資料とは、丸の内大学医学部附属病院に保存されている被験者に関する全ての医療記録である。症例報告書に記録する情報はこれらの記録と一致していなければならない。

17.2 原資料の直接閲覧

研究責任医師および丸の内大学医学部附属病院長は、研究責任医師が指名したモニターによるモニタリング、特定認定再生医療等委員会および規制当局による調査時には、原資料等の全ての臨床研究関連記録をモニター、特定認定再生医療等委員会委員、規制当局の調査官に供し、これに協力するものとする。

なお、臨床試験センター事務局は、研究責任医師と協議し、直接閲覧の方法、実施時期、原

資料の特定および閲覧項目等を決定する。

17.3. 記録の開示

被験者または代理人から臨床研究に関する情報の開示を求められた場合、研究責任医師は丸の内大学の情報公開制度に拠るべきか否かを判断し、該当する場合にはその手続きについて被験者または代理人に説明する。

18. 倫理的配慮

18.1. 遵守すべき諸規則

本臨床研究は、「ヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ総会改訂）」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」および関連法規・通知に従って行われる。また、本実施計画書および関連する標準手順書を遵守して施行される。

18.2. 被験者の人権保護

研究責任医師および研究分担医師は、被験者の選定にあたって、人権保護の観点ならびに選択基準と除外基準に基づいて被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究責任医師等との依存関係、他の治験を含む臨床研究への参加の有無を十分に考慮したうえで、臨床研究への参加を求めることの適否を慎重に検討する。

18.3. 同意の取得

18.3.1 説明文書および同意文書の作成

- (1) 研究責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書および同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。なお、同意文書および説明文書は一体化した文書として取り扱う。
- (2) 作成または改訂した説明文書および同意文書は、特定認定再生医療等委員会に諮られ、承認を得るものとする。

18.3.2 説明文書に記載する項目

説明文書には下記の項目を記載し作成する

- ① 本臨床研究の名称及び厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出している旨
- ② 当院の名称及び研究責任医師、病院長の氏名
- ③ 再生医療の目的及び内容
- ④ 細胞提供者あるいは本再生医療を受ける者として選定された理由
- ⑤ 当該細胞の提供・調製細胞の移植により予期される利益及び不利益
- ⑥ 細胞提供者となること、及び本臨床研究を受けるは任意であること。
- ⑦ 同意の撤回に関する事項
- ⑧ 本臨床研究への参加の同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと。
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法。

- ⑩ 被験者の個人情報保護に関する事項
- ⑪ 試料等の保管及び廃棄の方法
- ⑫ 利益相反に関する事項
- ⑬ 当該細胞を用いる再生医療等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項
- ⑭ 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- ⑮ 臨床研究参加に係る費用に関する事項
- ⑯ 臨床研究参加による健康被害に対する補償に関する事項
- ⑰ 被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、当該細胞提供者に係るその知見（偶発的所見を含む。）の取扱い
- ⑱ 特定認定再生医療等委員会における審査事項その他当該再生医療等に係る特定認定再生医療等委員会に関する事項
- ⑲ その他当該細胞を用いる再生医療等の内容に応じ必要な事項

18.3.3. 同意取得の時期と方法

- 1) 研究責任医師、または研究医師は、臨床研究の開始に先立って、対象となる被験者本人に説明文書を手渡しして、十分に説明する。被験者への説明については、プライバシーを十分に配慮したうえで、詳細に研究内容、被験者の利益・危険・権利について行うものとする。
- 2) 同意文書には、説明を行った医師と被験者が署名し、各自日付を記入する。
- 3) 研究協力者が補足的な説明を行う際は、研究協力者は同意文書へ署名し、日付を記入する。
- 4) 同意文書に必要事項が記入された後、2部コピーし、1部は被験者本人に、1部は研究責任医師が保管し、原本は臨床試験センターに保管する。
- 5) 本臨床研究の説明および参加の同意の取得は、被験者登録前と細胞の移植前に行なう。

18.4.4 説明文書・同意文書の改訂

- 1) 被験者の同意に影響を与えうる新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、研究責任医師は、特定認定再生医療等委員会の承認後に使用する。
- 2) 上記 1) に従い説明文書が改訂された場合、研究責任医師または分担医師は、既に臨床研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、研究に継続して参加するか否かについて、改訂された説明文書を用いて説明し、研究への参加の継続について同意文書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。
- 3) 研究責任医師または研究分担医師は、同意を得た日付を記録し、新たに記名捺印または署名と日付を記載した同意文書の写しおよび説明同意文書を被験者に渡す。

18.5. 個人情報およびプライバシーの保護

症例報告書、臨床研究実施に関わる原資料、同意文書等の取り扱いに関し、被験者の個人情報およびプライバシー保護については十分配慮する。症例報告書の作成にあたっては、被

験者の特定は被験者識別番号等にて行う。なお、研究責任医師は、作成された症例報告書を本臨床研究の目的以外には使用しない。

個人情報保護管理者

氏名 五反田 登

所属 丸の内大学医学部附属病院・医療情報部

職名 准教授

2. 臨床試験センターから被験者の登録を受け、ID を指定し、臨床試験センターに伝える。
この際作成した対照表は医療情報部内の鍵のかかる第三者の立入が制限されたデータ保管室のスタンドアロンの PC に暗号化されて保管される。

18.6. 補償・賠償

健康被害に対しては、本臨床研究終了後を含め、細胞の採取および調製細胞の投与が原因で起こった場合には、丸の内大学医学部附属病院で最善の治療を提供する。その場合、被験者の健康保険を使用する。また、医療過誤の場合の賠償を含め保険に加入する。概要は下記のとおりであるが、対応について別途手順書で規定する。

1) 補償の内容：臨床研究が原因で、治療を必要とする健康被害が発生した場合は、その治療にかかった医療費※1 や医療手当※2 が、保険会社の補償制度に基づき支払われる。

※1 医療費：本補償制度に基づき支払われる医療費とは、健康保険などからの給付を除く自己負担に相当する費用である。ただし、差額ベッド代は、空きベッドがないなど特別の場合を除き、支払いがなされない。

※2 医療手当：臨床研究に起因した健康被害が発生して、その治療に入院を必要とする場合に、交通費や入院に必要な諸雑費など治療以外に要した経費として支払われる手当です。金額は、加入する保険の定める給付額により、入院日数（やむを得ず通院している場合には通院日数）に応じて、月額（定額）で算出される。

<参考>医療手当の給付額は以下の通り。

①通院の場合

ア) 1 ヶ月のうち 3 日以上通院の場合：36,300 円（月額）

イ) 1 ヶ月のうち 3 日未満通院の場合：34,300 円（月額）

②入院の場合

ア) 1 ヶ月のうち 8 日以上入院の場合：36,300 円（月額）

イ) 1 ヶ月のうち 8 日未満入院の場合：34,300 円（月額）

③入院と通院がある場合：36,300 円（月額）

※上記いずれも事故発見日より最大支払月数 12 ヶ月

補償の原則

補償を受けることができるのは、臨床研究に起因した説明文書や試験製品概要書に記載さ

れていない未知の副作用による健康被害に限られる。医師または当院に過失があり、賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことができるものとする。ただし、賠償と補償を同時には支給されることは無くどちらか一方に限られる。

2) 補償が受けられないもしくは制限される健康被害

臨床研究自体に直接関係しない健康被害については、補償を受けられない。臨床研究以外の原因が明確に説明できる場合や細胞投与の使用と健康被害発生との間で時間的整合性が無い場合など、臨床研究との因果関係が否定される健康被害については、補償は受けられない。また、効能不発揮の申し出も補償の対象とはならない。虚偽の申告を含め被験者に故意または過失がある場合には、補償を受けられない、もしくは補償金が減額されることがある。

3) 補償が受けられるかどうかの判定

研究責任医師の意見を参考に、当院の医療安全管部が組織するアクシデント対応会議が判定し、保険会社と協議することとなっている。関係を否定する責任は研究責任医師にあり。上記の判定に不服がある場合には、あなたまたはご家族等の同意を得た上で、日本再生医療学会が設立する中立的な第三者に判定委員をお願いすることがあります。

18.7. 匿名化の方法

被験者が登録された段階で臨床試験センターから登録番号が付与される。個人情報保護管理者は登録番号と被験者名の対象表を作成する。この匿名化及び番号は紙台帳にて管理される。保存検体への記載あるいはデータの解析は登録番号を使用する。検査等を外部へ委託する場合には、番号のみでやり取りされるため、検査等によって得られた結果と特定の個人とが第三者により結びつけられることはない。

18.8. データの管理・保管方法

研究責任医師が保管する同意書のコピー、診療録、画像などの資料は、丸の内大学・臨床試験センター・研究室の鍵のかかる保管庫にて管理される。細胞に関するデータは、セルプロセッシング輸血部の鍵のかかる保管庫にて管理される。被験者と匿名のための被験者 ID の対照表は、専用の台帳で作成し、臨床試験センターの鍵のかかるデータ保管室の施錠できるロッカー（二重に施錠）内に保管する。

18.9. 個人情報開示に関する窓口

丸の内大学医学部附属病院医事課

開示の手続きは丸の内大学の個人情報開示手続きによる。

19. 審査委員会

19.1. 審査委員会

本臨床研究は、丸の内大学が設置する「丸の内大学医学部附属病院特定認定再生医療等審

査委員会」(設置者：丸の内大学学長)の承認を得て、実施される。

審査委員会の連絡先：住所：東京都臨海区黒銀 4-6-1 特定認定再生医療等審査委員会事務局

電話：03-1234-0001 直通 (祝日を除く平日 9:00-17:00)

電子メール：<https://www.adm.rmr.marunouchi-u.ac.jp>

19.2. 定期報告

研究責任医師は、厚生労働大臣に提供計画を提出してから 1 年ごとに、当該機関満了後 90 日以内に特定認定再生医療等審査委員会と厚生労働大臣に定期報告を行う。なお、下記の最新版を特定認定再生医療等委員会、厚生労働大臣が有していない場合には最新の資料を添付する。

- ① 研究計画書
- ② 研究責任医師および研究分担医師の氏名、所属、役職及び略歴（研究に関する実績がある場合には、当該実績を含む。）を記載した書類
- ③ 再生医療等提供計画に記載された再生医療等と同種又は類似の再生医療等に関する国内外の実施状況を記載した書類
- ④ 再生医療等提供計画に記載された再生医療等に用いる細胞に関連する研究を記載した書類
- ⑤ 特定細胞加工物概要書、特定細胞加工物標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書及び品質管理基準書
- ⑥ 個人情報取扱実施規程
- ⑦ モニタリング実施手順書
- ⑧ 利益相反管理基準及び利益相反管理計画
- ⑨ 統計解析計画書

特定認定再生医療等審査委員会への報告事項

- ① 本臨床研究の被験者の、登録状況、実施された数
- ② 疾病等の発生状況とその後の経過
- ③ 不適合事案の発生状況及びその後の対応
- ④ 安全性及び科学的妥当性についての評価
- ⑤ 利益相反管理に関する事項

厚生労働大臣への報告事項

- ① 特定認定再生医療等審査委員会の名称
- ② 本臨床研究の投与をうけた患者の数
- ③ 本臨床研究の継続の適否

20. 臨床研究の品質の管理および保証

20.1. モニタリング

本臨床研究の品質の管理および保証のため、「丸の内大学医学部附属病院臨床試験センターモニタリング標準業務手順書」(別添)にしたがい、臨床試験センターの担当者がモニタリングを実施する。モニタリングの担当者については臨床試験センターにて指名書を作成して業務に従事させる。責任医師は、モニタリングが実施手順書に定められた計画の通りに適切に履行されていることを確認する。

20.2. 監査

本臨床研究は探索的な第一相試験であり、企業からの研究等の支援はないため。監査は実施しない。

20.3. 効果安全性評価委員会

本臨床研究の安全性あるいは有効性に関して懸念が生じ第三者的な検討が必要な場合、エンドポイントに関連する実施計画書の変更を行う場合、次のコホートへの以降が妥当であるか、について意見を求めるために研究責任医師は効果安全性評価委員会を設置する。効果安全性評価委員会は諮問に対して答申を行い、委員会の運営は研究責任医師が行う。

効果安全性委員会 委員

加藤 良治 関東医科歯科大学歯学部インプラントセンター教授

武藤 哲二 国立トランスレーショナルリサーチセンター 臨床評価部 部長

佐藤 俊雄 利根川大学医学部附属病院セルセラピーセンター センター長

21. 臨床研究の費用

21.1. 臨床研究の資金源

21.1.1. 資金源

本臨床研究に必要とされる資金は、研究責任者が代表を務める日本医療研究開発機構 (AMED) の研究費 (代表者: 湊 塔子、課題名: 歯槽骨欠損に対する臍帯間葉系細胞由来骨芽細胞様細胞移植療法 (第 I 相試験)) 及び歯科口腔外科大学運営費 (教育研究経費) によりまかなわれる。

21.1.2. 利益相反 (conflict of interest) について

本臨床研究にかかわる特許出願は丸の内大学よりなされている。帰属割合は学内の規定による。研究代表者は、関連特許の発明人となっている。利益相反管理は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律および関連法令の定めるところにより、研究責任医師は、利益相反管理基準を作成し、病院長に提出。病院長は利益相反管理基準および作成した利益相反管理計画について特定認定再生医療等委員会に意見を求める。本臨床研究に関しては研究費を含め一切の提供はない。

21. 2. 被験者の費用負担

本臨床研究において、臨床研究の実施に係わる費用は研究者負担もしくは校費負担とし、被験者には金銭的な負担を求める事はない。また、本臨床研究参加にかかわる負担軽減費等の金銭の支払いは行わない。

21. 3. 知的財産権の帰属

本臨床研究の成果により生じた知的財産権は、丸の内大学に帰属する。

22. 臨床研究のデータベース登録

臨床研究開始前に、jRCT (Japan Registry of Clinical Trial) 臨床研究実施計画・研究概要公開システム (<https://jrct.niph.go.jp/>) に登録する。

23. 研究成果の公表

本臨床研究により医学的に有用と考えられる成果が得られた場合は、その成果を学会、専門雑誌等に公表し、社会に還元する。但し、そのような場合にも、個々の被験者が特定できないように取り計らい、被験者の個人情報やプライバシーを保護する。また、最終的には jRCT に総括報告を行う。

24. 研究組織

24. 1. 実施施設

丸の内大学医学部附属病院は、基礎研究の成果を臨床応用するトランスレーショナルリサーチを積極的に進めており、再生医療等の安全性の確保等の法律及び関連法令に準拠して細胞調製を行うことのできる細胞プロセッシングセンターが設置されている。また、臨床研究の実施件数も豊富である。

当院歯科口腔外科は、インプラント埋入を年間 80-100 例実施し、交通外傷等による歯槽骨の形成も年間 10 例程度実施している豊富な臨床経験を有している。被験者の確保には問題がないと考えられる。

病院としては、救急指定病院であり、ICU (集中治療室)、CT/MRI/エックス線装置、心電計、輸血及び輸液のための設備等を備えている。また、緊急で ICU (集中治療室) にて重度の有害事象発生時にも速やかに対応を行う事が可能である。

24. 2. 研究体制

別紙 1 参照

24. 3. 被験者からの問い合わせ・苦情の窓口・個人情報開示窓口

24. 3. 1. 被験者からの問い合わせの窓口

丸の内大学医学部附属病院臨床試験センター 担当臨床研究コーディネーター

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話：(03)1334-5678 (ダイヤルイン) 平日 9 時から 17 時

24.3.2. 被験者からの苦情の窓口、個人情報開示請求窓口

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03)1224-5678 (ダイヤルイン)

個人情報の開示手続き、料金は丸の内大学の定めるところによる

24.4. 教育・研修

研究責任医師は、臨床研究開始に先立ち、研究分担医師、研究協力者及び関連する病院スタッフに対して、本臨床研究の概要、再生医療の留意点について講習会を開催する。また、年に一度講習会を開催し、研究の実施に伴う留意点を含めて教育を行う。なお、研究に参加する全スタッフは、臨床研究への参加に先立ち、当院の研究倫理セミナーを受講してはならない。

参考文献

1. 以下、略

別紙 1 研究実施体制

1. 再生医療を行う医療機関の管理者
三光 長太郎、病院長、丸の内大学医学部附属病院、
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1 (03)1234-9999
2. 研究責任医師：本臨床研究を責任をもって統括する医師
湊 塔子（丸の内大学医学部附属病院・歯科口腔外科 教授）
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1 (03)1234-9999 内線 75472
3. 再生医療等を行う医師または歯科医師
湊 塔子（丸の内大学医学部附属病院・歯科口腔外科 教授）
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
4. データマネジメント責任者
略
5. 統計解析責任者
略
6. モニタリング担当者略
7. 研究・開発計画支援担当責任者
略
8. 細胞調製体制
責任者・施設管理者：井下 時子 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング
輸血部 准教授
製造部門責任者：佐藤 紀子 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング輸血部
助教
品質部門責任者：田中 敦美 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング輸血部
学術支援専門職員
9. 個人情報保護管理者
五反田 登 丸の内大学医学部附属病院・医療情報部 准教授
10. 被験者からの問い合わせ・苦情の窓口
被験者からの問い合わせの窓口

丸の内大学医学部附属病院臨床試験センター 担当臨床研究コーディネーター

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話：(03)1334-5678 (ダイヤルイン) 平日 9 時から 17 時

被験者からの苦情の窓口、個人情報開示請求窓口

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03)1224-5678 (ダイヤルイン)