

5.1. デザインの型

- 1) 研究の相：POC 試験（第 I 相）
- 2) デザインの型：単群.
- 3) 対照：無.
- 4) ランダム化：無.
- 5) 遮蔽化：無.

5.2. デザインの設定根拠

本研究はヒトへの世界初の試みであり、その主要評価項目は安全性の評価である。従ってランダム化、遮蔽化（盲検化）、比較対照群の設定は行わない。

5.3. 目標登録患者数・患者登録期間

- 1) 目標登録症例数：12 例
- 2) 登録期間：~~直近の~~大阪大学歯学部附属病院長の実施許可日から2年間平成 23 年 11 月 18 日から平成 26 年 11 月 17 日までの 3 年間

5.4. 目標登録患者数の集積可能性

2009年1月~6月に大阪大学歯学部附属病院にて行われた歯周外科手術を受けた患者数は62名であった。歯周外科手術の中で歯周組織再生療法をおこなっている患者数の割合を約10%と見積もり、年間の歯周組織再生療法実施人数は12名と推定できる。その中で本研究に同意が得られる割合を50%と仮定した場合、年間6名の被験者を集積できることから、目標登録症例数を12例、登録期間を~~直近の~~大阪大学歯学部附属病院長の実施許可日から2年間平成23年11月18日から平成26年11月17日までの3年間と設定した。

5.5. 治療計画

5.5.1. 治療の定義

本研究におけるプロトコル治療とは、以下の「5.5.2.-1) 試験物の生成（4.2.参照）」開始から「5.5.2.-4) 術野の縫合」完遂までとする。

5.5.2. 方法

- 1) 試験物の生成（4.2.参照）
- 2) 試験物の調製（4.2.参照）
- 3) 自己脂肪組織由来幹細胞の移植

継代培養した自己脂肪組織由来幹細胞の回収、出荷判定結果を確認した後、研究責任者又は分担者は、手術室に於いて自己脂肪組織由来幹細胞を移植する。歯肉溝切開を行

い、可及的に歯間乳頭を残存させた後、全層弁で歯肉骨膜弁を翻転し、スケーリング・ルートプレーニングを行う。キュレットはグレーシー型スケーラーを用いる。フィブリン懸濁物を患部歯槽骨欠損部の形態に合わせてスパーテルを用いて填入する。

4) 術野の縫合

縫合は、剥離させた歯肉が歯根に緊密に接するように行う。なお、フィブリン懸濁物の漏出が懸念されると判断される場合には、歯周包帯（非ユージノール系）を使用し、フィブリン懸濁物の漏出を防ぐようにする。

5.5.3. 併用治療

特になし。

5.5.4. 併用禁止薬剤及び併用禁止療法

ビスホスホネート系薬剤は臨床研究終了まで使用しないこととする。

被験部位（被験歯及び隣接歯）*（5.6.補足説明参照）に対して評価に影響を及ぼす処置（外科的処置または被験歯の補綴処置や根管処置等）は、臨床研究終了まで行わないこととする。

5.5.5. 支持治療

特になし。

5.5.6. 後治療

良好な口腔清掃状態を維持するために、口腔衛生指導、及び歯肉縁上、歯肉縁下のプラーク、歯石を機械的に除去する。

5.5.7. 治療計画の設定根拠

現在の歯周病治療の原則は、原因であるデンタルプラークを歯根表面の壊死セメント質とともに機械的に除去することであるが、それだけでは辺縁性歯周炎の進行により失われた歯周組織の再生は達成できない。GTR法、エムドゲインゲルを用いた歯周組織再生療法が現在臨床応用されているが、それらは全て歯根膜に内在する「歯周組織幹細胞」を活用したものである。このような内在性歯根膜由来幹細胞の活用だけでは十分な再生量が期待することができず、重度な症例に対しては多分化能を有する間葉系幹細胞を移入する再生療法の確立が期待されている。このような状況において、フィブリンゲル $1\text{mL}160\text{U/L}$ あたり培養脂肪組織由来間葉系幹細胞 1.567×10^6 個を、実験的歯周病モデル（ビーグル犬）に単回移植することにより、新生骨及び新生セメント質等の歯周組織の著明な再生効果が得られた。また、安全性にも問題は認められなかった。このことから、本治療計画においては、移植細胞として培養自己脂肪組織由来幹細胞をフィブリンゲルに

懸濁し、歯槽骨欠損部へ単回移植することで効果が期待できると考えた。移植細胞数は、ビーグル犬の実験データから $3.06.7 \times 10^6$ 個で十分であると考えられるため、細胞数を $3.06.7 \times 10^6$ に設定した。試験物を滞留させ、歯周組織欠損部のスペースメイキングを目的としてフィブリンを用いることとした。欠損部に注入できる容量としては $200 \pm 60 \mu\text{L}$ 程度と考えられるため、フィブリンの量を $200 \pm 60 \mu\text{L}$ と設定した。

また、安全性については移植する培養幹細胞は自己脂肪組織由来であり、培養過程で用いるトリプシン等もこれまで大阪大学未来医療センターにおける臨床研究プロジェクトでの細胞培養に用いられているものと同一であり、培養した幹細胞を懸濁するフィブリンも医薬品（特定生物由来製品）として承認されているものであり安全性に問題はないと考えられる。

5.6. 主要評価項目及び副次評価項目

5.6.1. 主要評価項目

本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間とする。

5.6.2. 副次評価項目

1) 副次的評価項目

- (1) 移植 36 週後の新生歯槽骨の増加率（規格撮影された X 線写真を測定し得られる、移植前の欠損の深さに対する新生した歯槽骨の高さの比率を%で表した数値）及びその経時的変化
- (2) 移植 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量及びその経時的変化
- (3) 歯周組織検査値（プロービングデプス、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数、角化歯肉幅、辺縁歯肉の退縮量）の経時的変化

2) 副次的評価項目評価のための検査の定義と方法

(1) X線写真撮影方法と新生歯槽骨の増加率測定方法

① X線写真撮影方法

各被験者のX線撮影は、各撮影時の撮影位置の均一化を図るため、撮影インジケータを用いて規格撮影する。撮影用インジケータを口腔内に装着し安定を確認する。撮影中にインジケータが動かないように注意しながら撮影する。同一被験者のX線写真照射時間は、研究期間を通して一定とし、照射時間を診療録に記録する。

各 X 線写真については、像全体の大きさや角度に多少の誤差が生じると考えられるため、研究期間中不変であると考えられる AB を用いて、移植後の測定値を補正する。すなわち、移植後の各データは、移植前の実測 AB と移植後の実測 AB の比を用いて補正してから解析に利用する。

補正 AD = 移植後の実測 AD × (移植前の実測 AB / 移植後の実測 AB)

②新生歯槽骨の増加率測定方法

各被験者のX線写真を一括測定する。測定者は、「X線写真測定に関する標準業務手順書」に従い、以下の基準点よりX線写真上におけるAB、AC、ADの測定を行う。

なお、各測定値(mm)は小数点以下第2位までの値とする。

新生歯槽骨の高さ＝移植前のAD－移植後の補正AD

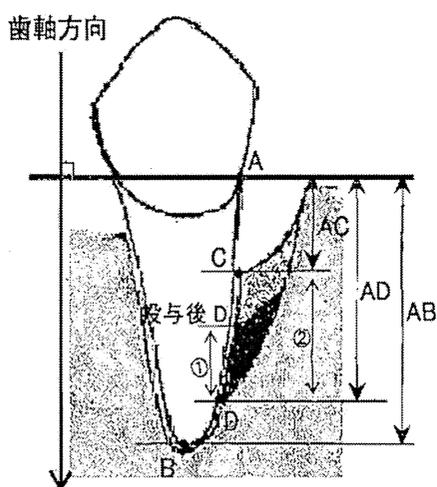
移植前の欠損深さ＝移植前のAD－移植前のAC

新生歯槽骨の増加率は下記のとおり、移植前の欠損深さに対する新生歯槽骨の高さの割合に100を乗じた値（小数点以下第3位を四捨五入）で表すこととする。

新生歯槽骨の増加率(%)

$$= (\text{新生歯槽骨の高さ} / \text{移植前の欠損深さ}) \times 100$$

$$= ((\text{移植前のAD} - \text{移植後の補正AD}) / (\text{移植前のAD} - \text{移植前のAC})) \times 100$$



[基準点]

(A)セメントーエナメル境（明瞭でない場合は修復物のマージンなどの位置とする）

(B)根尖部

(C)残存歯槽骨頂

(D)欠損底部

(2)臨床的アタッチメントレベル(CAL) 獲得量

評価統一のための基準（別添）に従い、セメントーエナメル境（困難な場合は、ステントや修復物マージン等）を基準点とし、被験者毎に作成したステントを用い、基準点から評価部位*の歯肉溝底までの距離をプローブで測定(mm)する。なお、評価部

位は歯間部の歯肉溝底の最も深い部分を選択し、また、基準点は最終測定時まで変更しない。

臨床的アタッチメントの獲得量＝移植前のCAL－移植後のCAL

(3)歯周組織検査

①プロービングデプス(PPD)

CALの測定と同時に、評価部位の歯肉縁から歯肉溝底までの距離(mm)を測定する。

②歯肉出血指数(BOP)

評価部位の歯肉溝に対して20～30gのプロービング圧による10秒後の出血の有無をチェックする。

③歯肉炎指数(GI)

評価部位を下記基準に従って評価する。

0:正常歯肉

1:軽度の炎症（色のわずかな変化やわずかな浮腫、プローブで触診しても出血しない）

2:中等度の炎症（発赤、浮腫や潰瘍があり、プローブで触診すると出血する）

3:高度の炎症（著しい発赤、浮腫や潰瘍があり、自然出血傾向があるもの）

④歯の動揺度

ピンセットで約250gの負荷を加えて歯の揺れ幅から、下記分類で評価する。

0(0度):生理的動揺（0.2mm未満の動きで、ほとんど動くと感じない）

1(1度):軽度の動揺（唇舌方向に0.2～1.0mm動く）

2(2度):中等度の動揺（唇舌方向に1.0～2.0mm動き、近遠心方向にも動く）

3(3度):高度の動揺（唇舌方向に2.0mm以上動き、垂直方向にも動く）

⑤プラーク指数(PI)

評価部位を下記基準に従って評価する。

0:プラークが全くない

1:肉眼ではプラークの付着が不明であるが、プローブで探ると付着がみられる

2:ポケット内や辺縁歯肉部に、少量～中等度のプラークがプローブを用いることなく肉眼で認められる

3:ポケット内や辺縁歯肉上に、多量のプラークが付着している

⑥角化歯肉幅

歯肉辺縁から歯肉歯槽粘膜境までの最短距離(mm)をプローブで測定する

⑦辺縁歯肉の退縮量(REC)の変化量

測定は行わず、CALの値からPPDの値を引いた値から解析時に算出する

辺縁歯肉の退縮量(REC)の変化量

＝（移植前の辺縁歯肉の退縮量）－（移植後の辺縁歯肉の退縮量）

＝（移植前のCAL－移植前のPPD）－（移植後のCAL－移植後のPPD）

* (補足説明)

評価部位及び被験部位の定義

①評価部位は、X線写真等から3mm以上の垂直性骨欠損が存在すると診断され、かつ、プローブによる触診によりポケット最深部と判断された、歯間部の1点を「評価部位」と定義する。また、培養自己脂肪組織由来幹細胞は評価部位に移植する。なお、評価部位の属する歯を「被験歯」と呼ぶ。

②被験歯及び隣接歯(両隣の歯)を被験部位とし、この部位の観察により局所の安全性を評価する。

5.7. 登録患者の研究参加期間

研究参加期間は、登録から自己脂肪組織由来幹細胞移植後の最終の観察終了または研究の中止までとする。

5.8. 臨床研究登録期間・臨床研究実施期間

臨床研究登録期間は、直近の大阪大学歯学部附属病院長の実施許可を受けた日から2年間平成23年11月18日から平成26年11月17日までの3年間、臨床研究実施期間は、大阪大学歯学部附属病院長の実施許可を受けたときから全ての登録症例の臨床研究が終了又は中止した時点までの期間とする。臨床研究実施期間の目標は6年間とする。

5.9. 中間評価

1例目の12週間までの安全性に関するデータが収集された時点で中間評価を行う。中間評価の間は被験者の新たな登録は行わない。中間評価の結果、安全性に疑義が生じた場合には「11.2. 研究全体の中止・中断の基準及び手順」に従って、本研究を中止・中断する。

6) 主要評価項目及び副次評価項目

6.1. 主要評価項目

本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間とする。

6.1.1. 有害事象の定義

有害事象とは、本研究との因果関係の有無に関わらず、本研究中に生じた全ての随伴症状及び臨床検査値異常変動を示す。

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。

- ①死亡
- ②死亡につながる恐れのあるもの
- ③入院または治療のために入院期間の延長が必要とされるもの
- ④障害
- ⑤障害につながるおそれのあるもの
- ⑥後世代における先天性の疾病または異常

6.1.2. 有害事象の評価

本研究の実施中に観察された有害事象の重症度の評価は、「7.観察・検査項目とスケジュール」に定めたスケジュールに基づき、~~NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTC AE Ver4.0 日本語版)~~に示された6段階で評価する。平成23年1月17日厚生労働省医薬食品局審査管理課発令の「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマット」を参考にし、下記の3段階で評価する。

Grade 0 正常

有害事象が観察されない、または検査値が正常範囲

Grade 1 軽度の有害事象

軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常/検査値異常

Grade 2 中等度の有害事象

最低限の治療/局所的治療/非侵襲的治療を要する

Grade 3 高度の有害事象

入院や侵襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/手術などを要する顕著な症状を有する

Grade 4 生命を脅かす、または活動不能/動作不能となる有害事象

急性で生命を脅かす代謝性/心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急IVR/治療的内視鏡/手術など）を要する。

Grade 5 有害事象による死亡

1. 軽度

特に処置を必要としないもしくは医療材料、医薬部外品による処置を必要とするが、研究の継続が可能な程度

2. 中等度

医薬品による処置を必要とするが、研究の継続は可能な程度

3. 高度

研究の中止が必要な程度

6.2. 主要評価項目の設定根拠

ビーグル犬を用いた前臨床試験で本治療法の有効性、安全性が確認されているが、ヒトへの適用は初めてであることから、安全性の確認を主要評価項目として設定した。

6.3. 副次評価項目

- (1) 移植 36 週後の新生歯槽骨の増加率（規格撮影された X 線写真を測定し得られる、移植前の欠損の深さに対する新生した歯槽骨の高さの比率を%で表した数値）及びその経時的変化
- (2) 移植 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量及びその経時的変化
- (3) 歯周組織検査値（プロービングデプス、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数、角化歯肉幅、辺縁歯肉の退縮量）の経時的変化

6.4. 副次評価項目の設定根拠

1)副次評価項目の設定根拠

(1)移植36週後の新生歯槽骨の増加率及びその経時的変化

歯周組織の再生には、「歯槽骨の再生」が不可欠であるため、新生歯槽骨の増加率及びその経時的変化を副次評価項目の評価指標として設定した。なお、新生歯槽骨増加率は、アメリカ歯周病学会のコンセンサスレポート⁷⁾を参考にして移植前の骨欠損の深さを基準にした場合にどの程度のパーセンテージで骨が改善するかを評価する。

(2) 移植36週後の臨床的アタッチメントの獲得量及びその経時的変化

歯周組織の再生には、(1)の新生歯槽骨の増加に加え、新付着の獲得が不可欠であるため、臨床的アタッチメントの獲得量（ポケット内や口腔内に露出した根面への歯肉の付着（線維性付着と上皮性付着））及びその経時的変化を副次評価項目の評価指標として設定した。

(3)歯周組織検査値の経時的変化

歯周組織の炎症の程度が、本研究の目的に関連した補足的な評価項目であることから、炎症の程度の指標となるプロービングデプス、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数、角化歯肉幅、辺縁歯肉の退縮量、及びその経時的変化を副次評価項目の評価指標として設定した。

7) 観察・検査項目とスケジュール

研究責任者及び分担者が、被験者の状態により検査をおこなうこと自体に危険が伴うと判断したときは、当該検査の中止や延期等を考慮する。

7.1. 観察・検査スケジュール

観察・評価日		スクリーニング	前観察	0日	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	36週後	中止時
許容範囲		登録前	90日以内	移植日	±3日		±1週	±2週			
全身所見		○	○※2	○	○	○	○	○	○	○	○
口腔内所見		○	○※2	○	○	○	○	○	○	○	○
脂肪組織採取部位所見			○※1	○			○	○		○	○
臨床検査	血液	○	○※2	○	○		○	○		○	○
	尿	○	○※2	○	○		○	○		○	○
	十二誘導心電図	○	○※2				○			○	○
画像診断	胸部 X 線検査	○	○※2				○			○	○
	局所 X 線写真撮影	○	○※2				○	○	○	○	○
歯周組織検査	臨床的アタッチメントレベル 歯周組織検査	○	○※2	○				○	○	○	○

○：被験者の状態により検査をおこなうこと自体に危険が伴うと判断されたときを除いて、実施許容期間内に観察、検査、評価を必ず実施する。

※1：脂肪組織採取1週後（±3日）に行う。

※2：手術の90日前以内のものであれば登録前のスクリーニング検査で代用することができる。

7.2. 観察・検査項目

7.2.1. 主要評価項目（安全性の評価）の観察・検査内容

1) 全身所見

観察項目：全身の自覚症状（異常の有無）・他覚所見（血圧、脈拍、呼吸数、体温）を診察、問診などにより調査する。

観察時期：スクリーニング、前観察、移植日、1週後（±3日）、2週後（±3日）、4週後（±1週）、12週後（±2週）、24週後（±2週）、36週後（±2週）、中止時

2)口腔内所見

観察項目：口腔内の自覚症状・他覚所見（悪性腫瘍、歯肉の炎症・発赤・腫脹、血腫、組織壊死、組織陥没、口角炎、縫合部裂開）を診察、問診などにより調査する。

観察時期：スクリーニング、前観察、移植日、1週後（±3日）、2週後（±3日）、4週後（±1週）、12週後（±2週）、24週後（±2週）、36週後（±2週）、中止時

3)脂肪組織採取部位所見

観察項目：脂肪組織採取部位の自覚症状（異常の有無）・他覚所見（炎症・発赤・腫脹、疼痛、血腫、組織壊死、組織陥没、縫合部裂開）を診察、問診などにより調査する。

観察時期：脂肪組織採取1週後（±3日）、移植日、4週後（±1週）、12週後（±2週）、36週後（±2週）、中止時

4)臨床検査

(1)血液学的検査：白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数

検査時期：スクリーニング、前観察、移植日、1週後（±3日）、4週後（±1週）、12週後（±2週）36週後（±2週）、中止時

(2)血液生化学的検査等：Na、K、Cl、BUN、クレアチニン、尿酸、AST(GOT)、ALT(GPT)、CPK、CRP、ALP、LDH、総コレステロール、総ビリルビン、総蛋白、グルコース、HbA1c、アルブミン

検査時期：スクリーニング、前観察、移植日、1週後（±3日）、4週後（±1週）、12週後（±2週）36週後（±2週）、中止時

(3)尿測定項目：蛋白、糖（定性）、ウロビリノーゲン、潜血

検査時期：前観察、移植日、1週後（±3日）、4週後（±1週）、12週後（±2週）36週後（±2週）、中止時

(4)感染症検査：HCV抗体、HBs抗原、ATLA、HIV抗体

検査時期：スクリーニング

(5)十二誘導心電図：（異常の有無、所見）

検査時期：スクリーニング、前観察、4週後（±1週）、36週後（±2週）、中止時

5)画像診断

(1)胸部X線検査（異常の有無、所見）

検査時期：スクリーニング、前観察、4週後（±1週）、36週後（±2週）、中止時

(2)局所X線写真撮影

検査時期：スクリーニング、前観察、4週後（±1週）、12週後（±2週）、24週後（±2週）、36週後（±2週）、中止時

7.2.2. 有効性に関する測定項目

1) 新生歯槽骨の増加率（歯槽骨の高さ）*1

測定方法：5.6.2. 2)に示す。

測定時期：前観察、移植4週後（±1週）、12週後（±2週）、24週後（±2週）、36週後（±2週）、中止時

2) 臨床的アタッチメントレベル（CAL）の獲得量*2

測定方法：5.6.2. 2)に示す。

測定時期：前観察、移植日、移植12週後（±2週）、24週後（±2週）、36週後（±2週）、中止時

3) 歯周組織検査*3

測定方法：5.6.2. 2)に示す。

測定時期：前観察、移植日、移植12週後（±2週）、24週後（±2週）、36週後（±2週）、中止時

*1：前観察では移植前の欠損深さのみを測定する。

*2：前観察では臨床的アタッチメントレベルのみを測定する。

*3：前観察では辺縁歯肉の退縮量（REC）の算出は行わない。

8) 被験者の安全性の確保

8.1. 基本的事項

被験者の安全性を確保するために、研究責任者及び分担者は以下の基本的事項を遵守する。

- 1) 研究責任者又は分担者は、被験者の選択基準及び除外基準を遵守する。
- 2) 被験者が本研究の研究責任者と分担者以外の医師の治療を受ける場合には、本研究に参加していること及び本研究の内容を当該医師に通知する。
- 3) 本研究終了後も出来る限り長期にわたって診察を行い、有害事象の発現の有無について注意を払う。
- 4) 被験者が健康状態の異常を感じた場合には直ちに研究責任者又は分担者に連絡するよう指導する。
- 5) 研究責任者又は分担者は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を当該患者に伝え、適切な医療を提供する。

8.2. 有害事象発現時の対応

有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて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、臨床上問題となる有害事象に対して必要に応じて十分な医療措置を講じる。

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因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本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は大阪大学歯学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い大阪大学歯学部附属病院長に報告し、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、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、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、大阪大学歯学部附属病院長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。

8.3. 予想される有害事象とその対応

8.3.1. 予想される有害事象

本治療法は、培養自己脂肪組織由来幹細胞移植を行うこと、歯肉の切開、剥離を行うフラップ手術を施行する患者に対して行うこと、及び腹部皮下より脂肪採取を行うことから以下の有害事象が予想される。

○フラップ手術に伴う有害事象

- 1) 過敏症：局所麻酔による過敏反応、^{じんましん}蕁麻疹、皮膚のかゆみ
- 2) 口腔：感染症、切開した部分の炎症、発赤、腫れ、痛み、圧痛、しびれ、血腫、出血、組織壊死、組織の陥没、口角炎、縫合部裂開、歯石

○本臨床研究における幹細胞治療を行うことに伴う有害事象

- 1) 全身：腫瘍、感染症
- 2) 過敏症：局所麻酔による過敏反応、蕁麻疹、掻痒皮膚反応
- 3) 口腔：分化異常

感染、局所の炎症、発赤、腫脹、疼痛、圧痛、しびれ、血腫、斑状出血、組織壊死、組織陥没、口角炎、ヘルペス様水疱、粘膜反応、褐色変色、縫合糸刺激、縫合部裂開、歯石

4)脂肪採取部位：出血、皮下血腫、感染

8.3.2. 有害事象への対処

本研究との関連性の有無に関わらず、何らかの有害事象が発生した場合には、研究責任者又は分担者は速やかに必要かつ適切な処置を行うとともに、研究の継続または中止に関わらず、安全と確認（症状の消失、臨床検査値の基準範囲内あるいは移植前の症状や検査値への回復）するまで追跡調査を行い、その結果を症例報告書に記載する。

9) 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順

9.1. 基準

研究責任者又は研究分担者は、以下の場合には、当該被験者の研究（あるいはプロトコル治療）を中止する。

- 1) 自己脂肪組織由来幹細胞の採取を2回実施し、2回とも何らかの理由により規格にあった自己細胞組織由来幹細胞が得られなかった場合。
- 2) 1)の他、研究実施計画書を遵守したプロトコル治療が不可能となった場合。
- 3) 被験者が同意を撤回した場合。
- 4) 有害事象の発現を認め、研究責任者又は分担者が研究の継続を困難と判断した場合。
- 5) プロトコル治療開始後、被験者が適格基準を満たしていなかったことが判明した場合。
- 6) 「11.2.1. 中止又は中断の基準」により研究全体が中止又は中断された場合。
- 7) その他、研究責任者又は研究分担者が、研究の中止を適切と判断した場合。

9.2. 手順

研究責任者又は研究分担者は、研究を中止する旨を当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。また、研究中止時における所定の項目を評価するとともに、中止日及びその理由を症例報告書に記載する。

10) 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更

10.1. 臨床研究実施計画書の遵守

本臨床研究は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない場合を除き、本実施計画書を遵守して実施する。

10.2. 実施計画書からの逸脱又は変更

登録例について、以下の通り逸脱を定義する。

- 1) 不適格例：対象外疾患、選択基準あるいは除外基準に違反したにもかかわらず、登録

され、プロトコル治療が一部でも実施された被験者。なお、プロトコル治療が一部でも実施された後に、対象外疾患、選択基準あるいは除外基準に違反していたことが判明した被験者を含む。

- 2) 登録後逸脱例：登録後に本研究実施計画書の規定を違反した被験者。具体的には以下の被験者が含まれる。
 - a) 「5.5.治療計画」で規定したプロトコル治療を違反した被験者。
 - b) 「7. 観察・検査・評価項目及びスケジュール」で規定した、観察・検査・評価及びスケジュールを違反した被験者。
 - c) 「9. 被験者ごとの研究中止基準と手順」で規定した項目に該当しない中止例、又はこの項目に該当するにもかかわらず中止しなかった被験者。

研究責任者又は分担者は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情があれば、本実施計画書からの逸脱を行うことができる。その際には、研究責任者は、内容及び理由を、可能な限り早急に大阪大学歯学部附属病院長を経て大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会（以下「歯学部倫理審査委員会」と記す）に報告する。また、研究責任者又は分担者は、本実施計画書から逸脱した場合は理由のいかんによらずすべてこれを記録する。

また、本実施計画書の変更・改訂が適切な場合には、その案を、大阪大学歯学部附属病院長を経て歯学部倫理審査委員会に提出してその承認を得る。変更の際には変更することの倫理的、科学的、及び医学的妥当性について十分検討する。

11) 臨床研究の終了又は中止及び中断

11.1. 研究全体の中止・中断の基準及び手順

11.1.1. 基準

研究責任者は、以下の場合に、臨床研究全体を中止又は中断する。

- 1) 大阪大学歯学部附属病院長が歯学部倫理審査委員会の答申を受け、臨床研究を継続すべきでないとして決定し、研究責任者に通知した場合、本臨床研究を中止する。
- 2) 重篤な有害事象等の重大な事態が発生した場合、本臨床研究を中断し、「11.1.2. 手順」に従う。
- 3) 新たな被験者の安全又は本臨床研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な情報を入手した場合、本臨床研究を中断し、「11.1.2. 手順」に従う。
- 4) その他の理由により研究責任者が本臨床研究を中止又はすべきである、又は継続が不可能であると判断した場合、本臨床研究を中止する。

11.1.2. 手順

11.1.1.項の 1)による中止の場合、研究責任者は新たな被験者のエントリーを中止し、実施中の被験者の臨床研究を可能な時点で中止する。

2)、3)による中断の場合は、速やかに大阪大学歯学部附属病院長に報告するとともに、実施中の被験者の臨床研究を可能な時点で中断し、必要に応じて適切な処置及び原因究明を行う。また、新たな被験者のエントリーを中断する。なお、大阪大学歯学部附属病院長が歯学部倫理審査委員会の答申を受け、継続可能であるとの決定を下した場合は再開することができるが、継続すべきでないとの決定を下した場合には、本臨床研究を中止する。

臨床研究の中止の場合はいずれの場合にも、研究責任者は速やかに大阪大学歯学部附属病院長に中止の報告を行い、できる限り速やかに臨床研究総括報告書を大阪大学歯学部附属病院長に提出する。大阪大学歯学部附属病院長はさらに歯学部倫理審査委員会に報告するとともに、臨床研究総括報告書について歯学部倫理審査委員会の意見を求める。

12) 同意取得

12.1. 同意説明文書及び同意書の作成

同意説明文書は全ての被験者及び被験者の家族などが理解できる平易な言語と用語を用いて作成する。(添付文書「患者さんへ」参照)

また、同意書及び同意撤回書の様式も作成されている。(添付文書「同意書」「同意撤回書」参照)

12.2. 同意説明文書及び同意書の改訂

同意説明文書及び同意書が改訂された場合は既に臨床研究に参加している被験者においても改訂された同意説明文書により再び説明を行い、再同意を文書により取得する。なお、すでに研究が終了している被験者にはその限りではない。

12.3. 同意説明及び同意取得の時期及び方法

スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。

研究責任者又は分担者は、本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(添付文書「患者さんへ」参照)を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。なお、本研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者としない。

13) 登録

以下の手順に従い被験者を登録する。

1) 同意の取得

研究責任者又は分担者は、本研究への参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。

(「12. 同意取得」を参照)

2) 被験者名簿の作成

研究責任者、分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。研究責任者は被験者名簿を保管する。

被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した患者に001番から順に番号を付与する。

3) スクリーニング検査の実施

研究責任者又は分担者は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、「7. 観察・検査項目とスケジュール」に従ってスクリーニングを実施する。

4) 症例登録票の作成

研究責任者又は分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「3. 対象疾患と適格基準」で規定する登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項をすべて記載する。

5) 症例登録票の送付

研究責任者、分担者又は研究協力者は、「症例登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。

6) 適格性の判定

データセンターは受領した「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例登録票」を保管する。

7) 被験者の登録

データセンターは、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例登録確認書」を研究責任者に送付する。この「症例登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。

8) 治療の開始

研究責任者又は分担者は、受領した「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して、登録後の必要な検査及び治療を開始する。

研究責任者、分担者又は研究協力者は、「症例登録確認書」又は「登録における不適合連絡書」を保管し、「症例登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

14) 症例報告書

14.1. 症例報告書の作成

- 1) 研究責任者又は分担者は、登録した被験者について症例報告書を作成し、記名捺印又は署名の上、データセンターに提出し、その写しを保存する。
- 2) 分担者が症例報告書を作成した場合には、研究責任者は、症例報告書をデータセンターに提出する前に、その記載内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印又は署名し、データセンターに提出する。
- 3) 研究責任者は、データセンターに提出する症例報告書の記載内容が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コード及び登録番号を用いていることを保証する。
- 4) 臨床研究コーディネーターが症例報告書の作成補助を行う場合には、研究責任者又は分担者の監督のもと、原資料からの転記にとどめる。

14.2. 症例報告書の記載上の注意

- 1) 黒色のボールペン又は黒インクのペンで記載する。
- 2) □は該当するものにレ印又は×印を記載する。
- 3) 観察・検査未実施でデータがない場合には、記載欄に斜線 (/) を入れる。
- 4) 原資料との整合性を確認する。

14.3. 症例報告書の変更又は修正

- 1) 症例報告書の変更又は修正の際には、変更又は修正箇所を二重線 (=) で消し、変更又は修正箇所の近隣に正しい内容を記載し、変更又は修正日を併記の上、捺印又は署名する。当初の記載内容を不明瞭にしないよう修正液、砂消しゴム等は使用しない。
- 2) 重要事項 [同意、エンドポイントの評価 (有害事象名、重症度、重篤性、転帰、治療との因果関係、コメント、異常変動の判定)] に関する変更又は修正では、変更又は修正日に加えて変更又は修正の理由を記載し、捺印又は署名する。
- 3) データセンターへ提出後の症例報告書の変更又は修正は、データセンターが指定する DCF (Data Clarification Form) を介して行う。

14.4. 症例報告書の提出

研究責任者、分担者、研究協力者は、当該症例の4週後、12週後、24週後、36週後観察終了後、又は臨床研究中止後6週以内に症例報告書を作成し、記名捺印又は署名した上でデータセンターモニターへ提出する。

15) 統計学的考察

15.1. 目標登録患者数の設定根拠

本研究では、ヒトでの脂肪組織由来未分化間葉系細胞を用いた新しい歯周組織再生療法の後続の臨床研究への橋渡しの可能性を意図している。それ故、プロトコル治療の安全性、有効性及び実施可能性を評価することを目的としているが、とくに安全性評価に重点をおいている。その結果として、安全性に関する評価項目として有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間を主要評価項目と設定し、有効性に関する評価項目として新生歯槽骨の移植後36週時点での増加率及び新生歯槽骨増加率の経時変化、臨床的アタッチメントの移植後36週時点での獲得量及び臨床的アタッチメント獲得量の経時的変化、歯周組織検査値（プロービングデプス、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数、角化歯肉幅、辺縁歯肉の退縮量）の経時的変化、実施可能性に関する評価項目として培養自己脂肪組織由来幹細胞移植術の実施及び完遂の可否は副次評価項目と設定してそれら进行评估することを目標としている。

したがって、上述のように安全性を評価することを主たる目的としているため、ここではプロトコル治療に対する有効性評価項目のパラメータに対する推定精度又は統計的検定に基づく定型的な例数設計の方法論で目標症例数を規定せず、症例集積可能性の視点から目標症例数を規定した。

15.2. 解析対象集団の定義

本研究の解析対象集団は、登録例のうち、不適格例、自己皮下脂肪からの幹細胞の採取未実施例、登録後逸脱例のうち評価可能なデータが全くない被験者を除いた集団とする。

15.3. 解析項目・方法

15.3.1. 解析対象集団

解析対象集団に属する症例数を集計する。中止例についてはその理由別に集計する。

15.3.2. 患者背景情報

背景情報について記述統計量を算出する。

15.3.3. 評価項目

以下の評価項目に対する集計及び解析を主に行うが、後続の臨床研究への橋渡しを意図して、得られたデータに対して必要に応じて諸種の統計的方法を適用し、探索的な解析も行う。また、被験者ごとに適切な図表を用いて評価項目に関するデータの詳細も記述する。

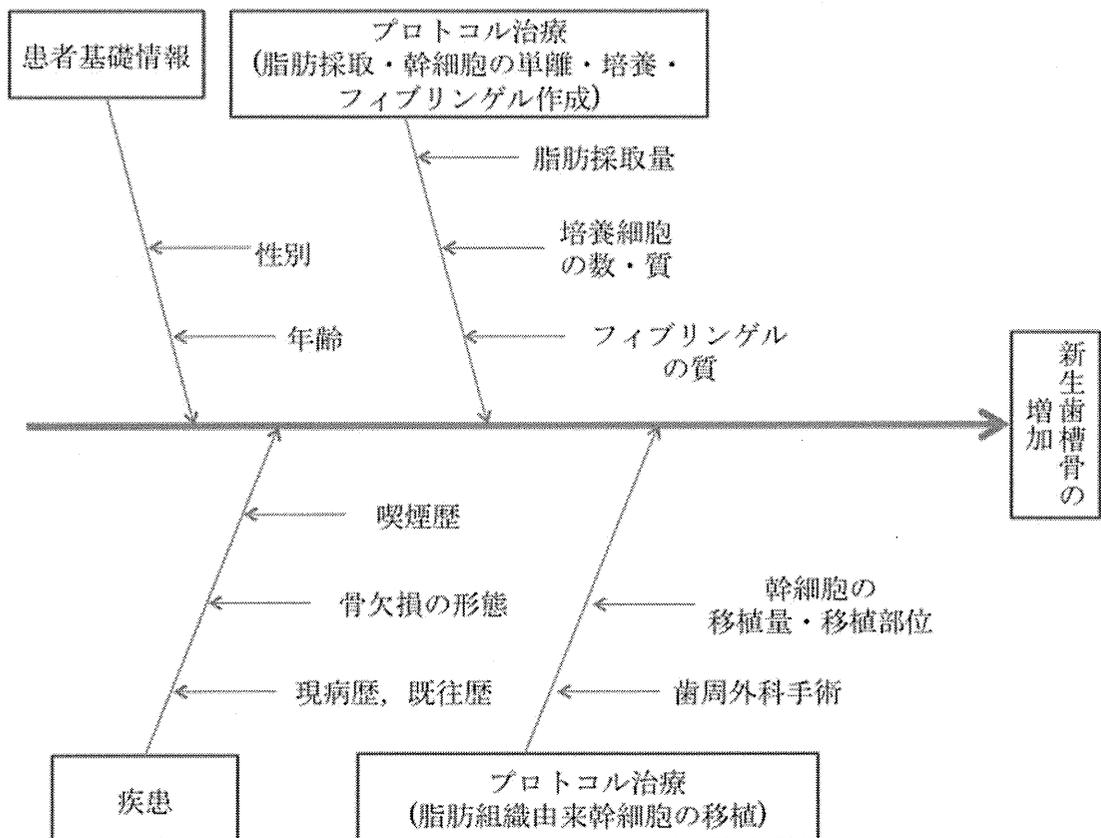
1) 主要評価項目

有害事象の種類、重症度、安全度、発現頻度、発現期間を集計する。

2) 副次的評価項目

新生歯槽骨増加率の経時変化、臨床的アタッチメントレベル獲得量の経時変化、歯周組織検査値（プロービングデプス、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数、角化歯肉幅、辺縁歯肉の退縮量）の経時変化に関しては、被験者ごとにあるいは要約統計量を用いながらプロットする。さらに、新生歯槽骨増加率、臨床的アタッチメントレベル獲得量、歯周組織検査値のデータの型に応じて統計的方法を適用し、プロトコル治療前と移植後 36 週時点での比較を行う。ここでの有意水準は 0.05 とする。また、必要に応じて図 1 の特性要因図に基づいて、データの型に応じて適切な統計量およびプロットを用いて新生歯槽骨増加率に及ぼす影響要因を探索する。

図 1



培養自己脂肪組織由来幹細胞移植術の実施及び完遂の可否に関しては、患者腹部皮下からの脂肪組織採取から培養自己脂肪組織由来幹細胞移植術成功までの被験者が迎った過程を明らかにし、実施及び完遂の可否に関わる要因を探索する。

16) 規範、法令、基準、指針等の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」及び本実施計画書を遵守し、GCP省令に準拠して実施する。

17) 臨床研究の品質管理及び品質保証

17.1. 品質管理

研究責任者、分担者及び協力者は、本実施計画書を遵守して研究を行う。また、責任者、分担者及び協力者は、臨床研究の実施に関わるそれぞれの手順書に従って研究を行う。

17.2. 品質保証

17.2.1. 症例報告書の作成と提出

研究責任者及び分担者は、同意取得した全ての症例について、~~個々の症例の4週後、12週後、24週後、36週後観察終了後、又は臨床研究中止後6週以内に症例報告書を作成し、署名又は、記名捺印し、データセンターに提出する。~~

17.2.1 モニタリング

モニターは、患者の人権、安全性及び福祉が保護されていること、臨床研究が最新の実施計画書、及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守して実施されていること、研究責任者又は分担者から報告されたデータなどが正確かつ完全で、原資料などの臨床研究関連記録に照らして確認するために「未来医療・ヒト幹細胞臨床研究モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。なお、モニタリングは、臨床研究開始前、実施中及び終了時に研究責任者、分担者、臨床研究実施部門、未来医療センター等を訪問して行う。

17.2.2 データ管理

データの品質管理は、「データマネジメントに関する標準業務手順書」に従って行う。

18) 臨床研究の倫理的实施