
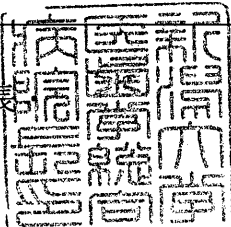


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 9 月 16 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通1番町754番地
	名称	新潟大学医歯学総合病院
	研究機関の長 役職名・氏名	新潟大学医歯学総合病院長 内山 聖  

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。


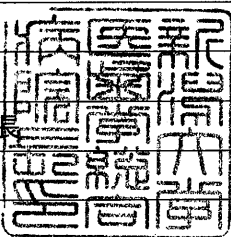

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
培養骨膜シートを用いた歯槽骨・顎骨欠損の再生療法	新潟大学大学院 医歯学系 ・教授・高木律男

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己培養骨膜シートを用いた歯槽・顎骨再生研究 第Ⅱ相臨床試験
申請年月日	平成23年9月16日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：新潟大学医歯学総合病院 高木 律男
対象疾患	従来法では回復することが期待できない重度の歯槽 骨・顎骨欠損
ヒト幹細胞の種類	顎骨骨膜細胞
実施期間、対象症例数	平成28年3月31日、30症例
治療研究の概要	自己口腔内粘膜下から骨膜小片を採取し、Cell Processing Centerで6週間培養し、シート状に成形す る。骨欠損部に骨系細胞供給源として骨膜シートを、足 場としてハイドロキシアパタイトおよび自家骨を、増殖 因子として多血小板血漿を併用して移植する。
その他（外国での状況 等）	研究責任者らは、犬の骨欠損モデルを作製し、3者併 用療法の歯周組織再生効果を確認している。 歯周組織を再生させる細胞療法として日本では、それ ぞれ歯根膜幹細胞を、脂肪組織由来幹細胞を、骨髄幹細 胞を用いる方法が報告されている。
新規性について	自己顎骨骨膜細胞を用いた歯槽骨・顎骨再生療法の報 告はなく、用いる幹細胞に新規性が高い。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	培養骨膜シートを用いた歯槽骨・顎骨欠損の再生療法
研究機関	
名称	新潟大学医歯学総合病院
所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通1番町 754 番地
電話番号	(代表)025-223-6161
FAX 番号	
研究機関の長	
氏名	内山 聖 
役職	新潟大学医歯学総合病院長 
研究責任者	
氏名	高木律男 
役職	教授
最終学歴	1980年新潟大学歯学部卒業
専攻科目	口腔外科学
その他の研究者	別紙1参照
臨床研究の目的・意義	<p>これまでに申請者らが実施した培養自家骨膜シートによる歯槽骨に局限した小範囲の骨再生細胞療法から派生し、顎顔面領域の炎症、外傷、腫瘍、腫瘍類似疾患、先天疾患に伴うさらに広範囲の歯槽骨・顎骨欠損を対象に、同一の自己培養骨膜シート+自己多血小板血漿+自家骨(および人工骨補填材)による骨再生療法の安全性と有効性を検証する。</p> <p>本試験は再生細胞療法の実践例の一つとして、将来の再生医療において多方面に知見をもたらす意義がある。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	歯槽骨・顎骨欠損
選定理由	<p>これまで申請者らが培養骨膜投与の対象としてきた歯槽骨に局限した骨欠損の半数は適切な移植術式を選択すれば自家骨単独移植でも実用上許容できる骨再生を得ることができるものであった。しかし、それ以外の重度の歯槽骨欠損や土台をなす顎骨体そのものを失うような広範囲の顎骨欠損の骨再生の実現には、自家骨単独移植では再生骨に十分な量と形態の付与は非常に困難である。同時に、多量の自家骨移植は、採骨部位に大きな手術侵襲と組織欠損による障害を結果する。これまでの私達の研究成果において、培養自家骨膜の投与は移植部に活発な骨形成と骨リモデリングの活性化を同時的にもたらし、臨床的には複雑な歯槽骨の形態の再生を自在にすることが示されている。さらに、良質な機能骨の形成と長期的な骨量の維持の点からも満足する結果であった。</p> <p>これらの経緯から培養骨膜を用いた骨再生療法を顎骨体を含む広範囲の骨再生に適用することは本療法において本質的な意義を実現する。</p>

被験者等の選定基準

血液疾患、代謝性および循環器系疾患、主要臓器疾患が無く、HIV,HBV, HCV 梅毒検査に陰性を示す。移植部の骨膜あるいは骨面が喪失した歯槽骨・顎骨の広範囲におよぶ骨欠損で、骨単独移植では骨再生が難しい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	顎骨骨膜細胞
採取、調製、移植又は投与の方法	患者の口腔内粘膜下・顎骨表面から骨膜小片を採取し細胞調製センター(CPC)のバイオクリーンルーム(BCR)で6週間培養し、培養骨膜シートを製造する。骨欠損に人工骨補填材あるいは自家骨の細片、多血小板血漿とともに骨膜シートを投与する。
安全性についての評価	感染症の無い被検者から骨膜片を採取し、CPCに搬入する。GMP基準に準拠した標準プロトコールに従い、専属培養士が無菌環境下で培養操作を行う。位相差顕微鏡観察により培養細胞の増殖性・変性・異型化とシートとしての形態について観察する。培養6週目に出荷判定を行い、培養骨膜シートは手術室へ搬送される。手術室もしくは外来手術室で移植手術が行われる。(別紙)
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>①骨膜細胞の有する骨形成能は多くの研究が示しているように、安定した強いものである。</p> <p>②自家骨膜細胞は多能性では幹細胞に劣るが、分化の進んだ骨原性細胞や血管内皮細胞などに分化する細胞要素を含んでおり、骨再生の目的において最も優れた自家由来細胞の一つである。</p> <p>③多能性を有するが幹細胞の施用においては分化誘導という細胞にストレスを与えることが想定される過程が必須であり、癌化などのリスクを増す要因である。骨膜細胞は既に骨原性細胞としての方向を獲得しており、細胞にストレスのかかる特別な培養行程が不要である＝安全性が高い。</p> <p>④骨膜細胞は生涯のいかなる時期においても、低侵襲に自家採取が可能であり、比較的高齢を特徴とする歯槽骨・顎骨再生を必要とする患者においても好都合である。臨床実用上現実的である。</p> <p>⑤自家骨膜細胞、自家骨および多血小板血漿は自己由来のものであり、非常に多数の潜在的対象患者を有する歯科適応において安全性の高い材料である。</p> <p>⑥リン酸カルシウム系骨補填材は代用骨として現時点で一般的に臨床使用されている。</p> <p>⑦培養操作においてはCPCを設置しており、専属の培養士がGMP基準に配慮した標準プロトコールに従って培養操作の実施と培養環境の維持を行っている。</p> <p>⑧施設内には中央手術室と外来手術室が設備されており、安全に移植を行う環境が完備されている。</p> <p>⑨組織としては生命科学医療センターのもと医薬品・医療機器臨床研究審査委員会などの監視体制、移植部門にCPC・BCRの設置と専属の専門家職員を有し、内科学(免疫学、移植学、血液内科学、呼吸器内科学)、歯科学(口腔外科学、歯周病学、補綴学、インプラント学、等)の多数の専門領域からの共同参画の環境が整っている。</p>
臨床研究の実施計画	移植手術完了後、1週目に術直後の治癒状況、2週目に抜糸、その後は月1回の割で被験部位のクリーニングを実施し、術後3か月、6か月、12か月目に臨床診査および規格エックス線診査、CT検査およびMRI(大きな骨再生部位に対して、3か月目と2年目までに)を行い、ベースラインと治療後の間で画像解析を行い、骨再生量と再生骨の質的比較を行う。(別紙)

被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続</p>	<p>本試験の開始にあたり、試験担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、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には、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、実施計画書の変更に対して本院の医薬品・医療機器臨床研究審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。</p>
<p>説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)</p>	<p>①臨床試験の目的および方法、参加予定者・期間 ②治療スケジュール(観察期間を含む) ③自己培養骨膜シートの特徴(有害事象) ④予期される効果およびその内容 ⑤重大な影響を与える情報 ⑥他の治療方法の有無およびその内容 ⑦医療側が被験者の安全のため中止する場合 ⑧臨床試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと ⑨臨床試験への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること ⑩人権の保護に関する配慮 ⑪薬剤及び検査に関わる費用について ⑫予期せぬ有害事象に対する処置、健康被害が発生した場合の治療および補償について ⑬臨床試験担当医師の氏名および連絡先 ⑭研究目的の被験者検体の使用と保存</p>
<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</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>従来法では回復することが期待できない重度の歯槽骨・顎骨欠損あるいは骨同化能の低下状態に対して、本法の応用は臨床的に有効性が高く、安定した効果を期待できる。使用材料および培養環境、移植手術については最大限の安全性を確保している。</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>三親等以内の親族を第一代諾者として選定する。該当者が存在しない場合は法的に被験者の権利を代表できる者を代諾者として選定する。</p>
<p>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>	<p>自家骨膜細胞の施用が原因である可能性がある移植部位の異常経過が確認された場合は、速やかに移植材を除去する。それに加えて、現行型の通常治療を追補的に施用することにより、現状において得られるレベルでの治療効果を確保する。この場合、再手術にかかる費用は、一切患者負担としない。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	臨床研究終了後は1年に1～3回、最長5年まで術後経過を観察し、臨床評価とエックス線写真を撮影する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	① 無
補償が有る場合、その内容	歯科医師賠償責任保険、対人1事故につき1億円、対人1年間につき3億円、臨床研究責任保険に加入申請中(1事故・期間中1億円)
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	試験実施に係わる生データ類および同意書を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告等では、イニシャル及び被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにすること、試験の目的以外に、試験で得られたデータを使用しないこととする。被験者の検体は、試験責任医師が骨膜小片採取時に匿名化し、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターバイオクリーンルームに移送し、ただちに培養操作に入る。6週目に培養骨膜シートを患者へ移植する。
その他	

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)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容: 『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』第Ⅱ相臨床試験 実施計画書 )
- その他(資料内容: 永田先生申請分 )
- その他(資料内容: )

## 試験実施計画書の概要

### 1) 目的

慢性歯周炎により失われた歯槽骨欠損あるいは低歯槽堤を再生するには、骨を作る細胞と細胞が増殖できる足場、加えて細胞が分化できる増殖因子が必要である。このたび、骨を作る細胞の供給源として骨膜細胞を、細胞の足場として人工骨（ハイドロキシアパタイト）を、増殖因子として患者自己血由来の多血小板血漿を組み合わせた新しい治療法を開発し、歯槽骨再生に関する有効性と安全性を調べる。

### 2) 対象

全身疾患を有せず、喫煙をしていない患者で、歯周基本治療終了後に歯周ポケット深さが 6 mm 以上、付着の喪失が 6 mm 以上、骨欠損が 4 mm 以上の部位を有する慢性歯周炎患者を対象とする。

### 3) 治療

慢性歯周炎による歯槽骨および歯列欠損の治療を希望する患者に、歯周基本治療（プラークコントロール、スケーリング、咬合調整、固定）を行い、再評価後に歯周ポケット深さ 6 mm 以上、付着の喪失 6 mm 以上、骨欠損 4 mm 以上を有する部位を適応とする。

患者にインフォームドコンセントをとり、適応部位から離れたところ（原則として下顎大白歯部頰側）から 5x5 mm<sup>2</sup> の骨膜片を採取し、きわめて清潔な環境下で 6 週間の培養を経てシャーレ全体にシート状膜構造が形成されるのを待つ。

手術の方法は、適応部位付近に歯肉溝切開を入れ歯肉を剥離して病的組織を徹底的に搔爬する。骨欠損部に手術当日に調整した自己多血小板血漿と人工骨（ハイドロキシアパタイト顆粒）の混合物を充填する。その上を被覆するように培養骨膜シートを設置し、歯肉弁を復位させ縫合する。

術後 2 週目までに抜糸、3 か月目、6 か月目、12 か月目目に臨床診査、エックス線検査を行い骨再生効果および安全性を判定する。

### 4) 目標症例数

慢性歯周炎による歯槽骨欠損症例 30 例を目標とする。

### 5) 主たる評価項目と評価方法

歯槽骨再生をともなう付着回復量および骨質を評価項目とする。すなわち

- ① 定期的（術後 3 か月、6 か月、12 か月）にプラーク指数、歯肉炎指数、歯周ポケット深さ、付着の喪失、プロービング時の出血、角化歯肉幅、歯の動揺度、規格エックス線的骨欠損、口腔内写真により、ベースラインと治療期間の間で比較を行う。併せて安全性の評価を行う。
- ② 骨質はインプラント埋入トルクと再生骨の組織所見により評価する。



6) 試験実施期間

平成 23 年 10 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日とする。

# 臨床試験の流れ

★これまでの成果をもとに細胞療法法の利点を生かした広範囲の骨再生へ

小範囲の歯槽骨再生  
での有効性



自家骨膜採取



培養過程



移植材の調製



移植材



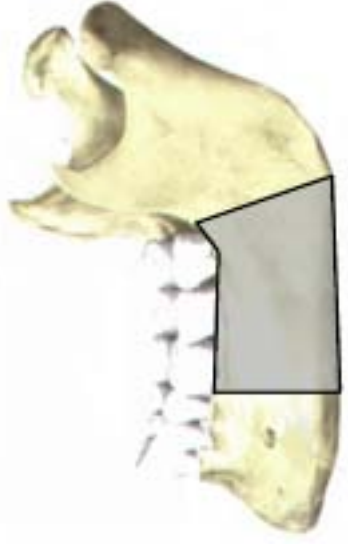
歯槽骨造成



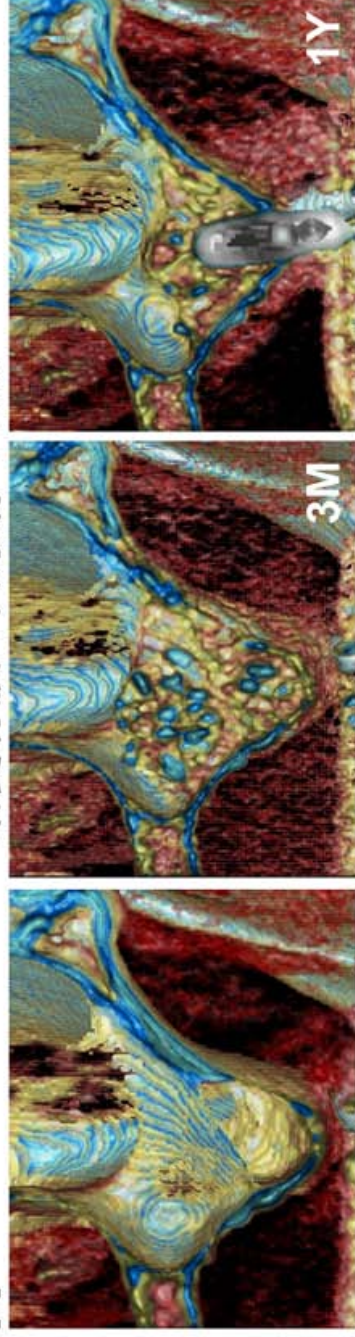
上顎洞底挙上



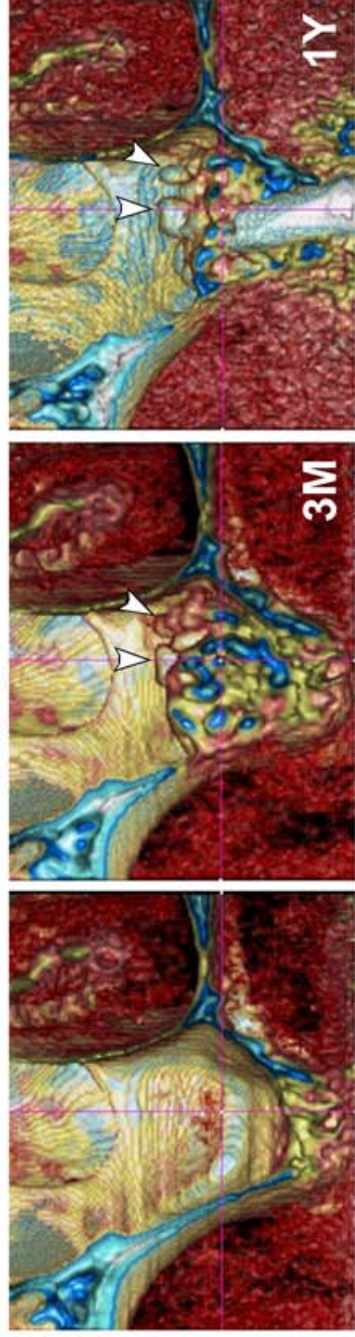
広範囲の顎骨再生へ



## A 培養骨膜 + 自家骨 + PRP



## B 自家骨 + PRP



## 細胞投与は機能骨の形成をもたらす

骨再生部位の3D CT画像 《移植前・骨移植後3か月(3M)・骨移植後1年(1Y)の画像比較》  
CT値(HU:エックス線吸収度)による色分けをしている。HU値が高いほど硬い骨を表している。

**A** に示す培養骨膜を投与した再生骨では移植後1年の段階で移植した自家骨がほとんど代謝されて生骨に置き換わっている。

一方、**B** に示す細胞を投与しない自家骨単独移植では1年経過後にも移植した自家骨がそのまま残っており(白矢頭)、代謝されない死骨によって構成されている様子を示している。