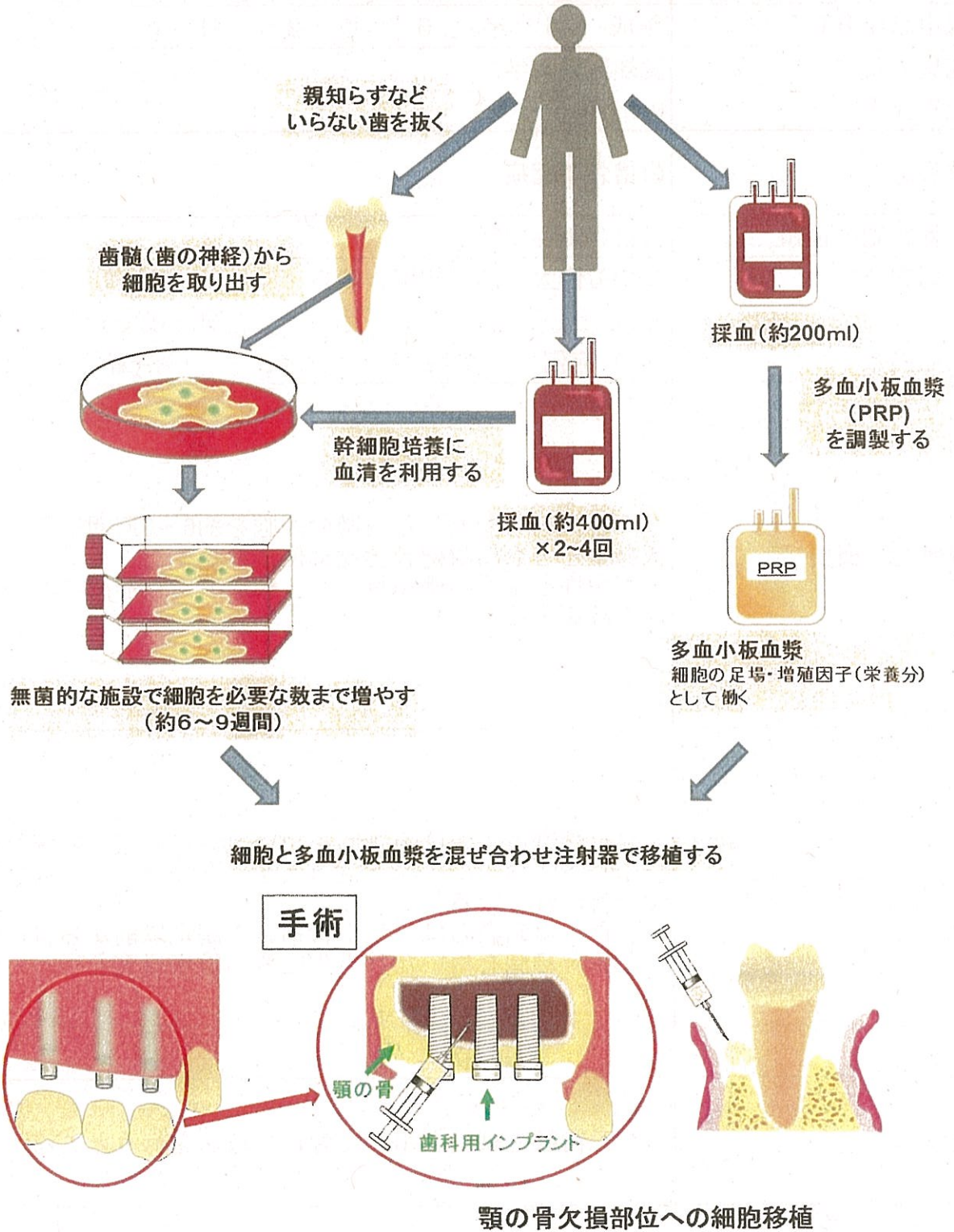


ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発
新規申請年月日	平成 26 年 6 月 25 日
実施施設及び 研究責任者	愛知医科大学 山田 陽一
対象疾患	歯槽骨萎縮症
ヒト幹細胞の種類	自己歯髄幹細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 3年間 平成 年 月 日 まで 10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	不要歯から採取した歯髄の細胞を約6~9週間培養し、多血小板血漿とともに歯槽骨萎縮部位に移植する。 安全性を主要評価項目とし、副次的に骨形成について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を用いた歯科領域の臨床研究はヒト幹指針下においては松本歯科大学、奈良県立医科大学、新潟大学で行われている。 また、申請者らは、ヒト幹指針の制定以前から自己骨髄由来間葉系幹細胞を用いた骨再生医療の臨床研究を行っている。
新規性	自己歯髄幹細胞を用いて骨再生療法を行うところ。

## 自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発




様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 26 年 6 月 25 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1
	名称	愛知医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 岡田 尚志郎 

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
自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発	愛知医科大学歯科口腔外科 准教授 山田 陽一 

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<b>臨床研究の名称</b>		自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の開発	
<b>研究機関</b>			
名称		愛知医科大学	
所在地		〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1	
電話番号		0561-62-3311	
FAX番号		0561-62-6690	
<b>研究機関の長</b>			
役職		医学部長	
氏名		岡田 尚志郎	
<b>研究責任者</b>			
所属		歯科口腔外科	
役職		准教授	
氏名		山田 陽一	
連絡先	Tel/Fax	Tel : 0561-62-3311 (内線) 22243 / Fax : 0561-62-1947	
	E-mail	yyamada@aichi-med-u.ac.jp	
最終学歴		1999年 名古屋大学大学院医学研究科短縮修了	
専攻科目		口腔外科学、再生医学、組織工学	
その他の研究者		別紙2参照	
<b>共同研究機関 (該当する場合のみ記載してください)</b>			
名称			
所在地		〒	
電話番号			
FAX番号			
<b>共同研究機関の長 (該当する場合のみ記載してください)</b>			
役職			
氏名			
<b>臨床研究の目的・意義</b>		<p>歯槽骨・顎骨萎縮症患者に対し、ヒト幹指針制定前より行ってきた歯髄由来幹細胞を用いた歯槽骨再生医療を改良し、より低侵襲な抜去歯を用いた歯髄由来幹細胞を用いた骨(歯槽骨・顎骨)再生療法の第1相安全性評価を本臨床研究の目的とする。</p> <p>現在、歯周病罹患患者は全人口の74.2%を占め、中でも働き盛りとされる45-54歳の年齢層では約90%もの罹患率を示す国民病とも言われている。さらに、平成23年歯科疾患実態調査では約6割の人は喪失歯を抱え、機能、審美障害に悩まされ、回復へ向けての社会的要請が極めて高い(厚生労働省ホームページ歯科疾患実態調査)。現在までに、このように歯周病などにより歯の周囲骨がなくなる疾患に対し、多くの治療方法が試みられているが、十分な骨再生が得られないためにさらに歯を失うことも少なくない。また、人工歯根(歯科用インプラント)治療において回復を目指す場合にお</p>	

愛知医科大学

	<p>いても、十分な骨がない場合では、従来、他の健常部位から自家骨を採取して移植していたため、患者さん負担は非常に大きく、その侵襲は計り知れず、腫脹、疼痛などに加え、入院期間も2～3週かかる場合もあった。さらに、採取量に制限されることもあり、治療を断念する場合さえ多かった。近年、患者より採取した幹細胞を用いた新しい骨再生治療法が開発されつつある。この方法は患者さん自身の骨髄から幹細胞を培養し、幹細胞自身あるいは、骨芽細胞へ分化誘導した後、移植することで骨をつくらせる方法である。我々はヒト幹臨床研究指針制定前より細胞源として骨髄を用いて骨(歯槽骨・顎骨)再生を行い、良好な結果を得てきた。骨髄液を用いることによって、自家骨自体を採取する場合にくらべ、侵襲が少なくなったとはいえ、骨髄穿刺の必要性、採取量に制限されることもあり、より低侵襲による骨再生法が待たれた。ゆえに、本研究の意義は、これまでの治療法では難しいとされた、より低侵襲による歯周病、顎裂部骨移植、嚢胞、骨延長、歯科用インプラントなどのための骨増生治療の安全性を明らかにし、高度歯槽骨萎縮症例に対する新たな治療法の可能性を探ることにある。この治療法の確立により、歯槽骨再生により、咬合機能の回復が可能となり、quality of life (QOL) 向上に貢献できるとことも期待され、今後の治療対象者の拡大や実用化による社会貢献が大きく、社会的医療費負担を軽減することにも帰依されることに繋がると考えられる。さらに、本研究により歯髄由来幹細胞の安全性が確立されれば、歯槽骨・顎骨を含む骨系統疾患への再生医療の可能性が広がることも考えられ、再生医療の発展に大きく貢献するであろう。</p>				
<b>臨床研究の対象疾患</b>					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="331 1218 651 1290">名称</td> <td data-bbox="651 1218 1380 1290">歯槽骨萎縮症</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1290 651 1850">選定理由</td> <td data-bbox="651 1290 1380 1850"> <p>超高齢社会の現在、歯の喪失により、咀嚼、嚥下、構音、審美性など口腔機能は言うに及ばず、痴呆などへの影響に至るまで著しく quality of life (QOL) を低下させてしまうとされている。また、多数歯を失った場合、義歯(入れ歯)による機能回復が図られるが、異物感に加え、歯槽骨が萎縮している場合などは安定が悪く、痛みなども加わることで十分な機能回復は得られない。さらに、その対応療法として、人工歯根(歯科用インプラント)を用いた治療法により改善が得られるものの、歯槽骨が存在することが前提となる。歯槽骨が吸収されるとインプラント埋入は困難となり、人工材料や自家骨による骨造成法が試みられるが、人工材料は安全生と骨形成能に疑問が残り、自家骨移植では健常部位を傷つけねばならず、大きな侵襲を要するなど問題点が散在する。故に、より低侵襲な治療法が待ち望まれている。以上の理由から歯槽骨萎縮症が本臨床研究の対象疾患として適切と考えられる。</p> </td> </tr> </table>	名称	歯槽骨萎縮症	選定理由	<p>超高齢社会の現在、歯の喪失により、咀嚼、嚥下、構音、審美性など口腔機能は言うに及ばず、痴呆などへの影響に至るまで著しく quality of life (QOL) を低下させてしまうとされている。また、多数歯を失った場合、義歯(入れ歯)による機能回復が図られるが、異物感に加え、歯槽骨が萎縮している場合などは安定が悪く、痛みなども加わることで十分な機能回復は得られない。さらに、その対応療法として、人工歯根(歯科用インプラント)を用いた治療法により改善が得られるものの、歯槽骨が存在することが前提となる。歯槽骨が吸収されるとインプラント埋入は困難となり、人工材料や自家骨による骨造成法が試みられるが、人工材料は安全生と骨形成能に疑問が残り、自家骨移植では健常部位を傷つけねばならず、大きな侵襲を要するなど問題点が散在する。故に、より低侵襲な治療法が待ち望まれている。以上の理由から歯槽骨萎縮症が本臨床研究の対象疾患として適切と考えられる。</p>	
名称	歯槽骨萎縮症				
選定理由	<p>超高齢社会の現在、歯の喪失により、咀嚼、嚥下、構音、審美性など口腔機能は言うに及ばず、痴呆などへの影響に至るまで著しく quality of life (QOL) を低下させてしまうとされている。また、多数歯を失った場合、義歯(入れ歯)による機能回復が図られるが、異物感に加え、歯槽骨が萎縮している場合などは安定が悪く、痛みなども加わることで十分な機能回復は得られない。さらに、その対応療法として、人工歯根(歯科用インプラント)を用いた治療法により改善が得られるものの、歯槽骨が存在することが前提となる。歯槽骨が吸収されるとインプラント埋入は困難となり、人工材料や自家骨による骨造成法が試みられるが、人工材料は安全生と骨形成能に疑問が残り、自家骨移植では健常部位を傷つけねばならず、大きな侵襲を要するなど問題点が散在する。故に、より低侵襲な治療法が待ち望まれている。以上の理由から歯槽骨萎縮症が本臨床研究の対象疾患として適切と考えられる。</p>				
<b>被験者等の選定基準</b>					
	<p><b>【被験者の選択基準】</b></p> <p>① 口頭と文書で研究計画を説明し、自由意思による研究参加の同意を本人ないし代諾者から文書で取得した患者。</p>				

	<p>② 性別：不問</p> <p>③ 年齢：同意取得時に 20 歳以上 80 歳未満であること。</p> <p>④ 歯髄組織を提供できる不要歯を有する患者。不要歯とは智歯、矯正学的便宜抜去歯あるいは咬合に関係しない過剰歯および転位歯などをいう。</p> <p>⑤ 可綴式義歯（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ないしは歯を抜かずに残すことを希望するもの。</p> <p>⑥ 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もの。具体的には、インプラント埋入部位の最小歯槽骨幅径 5mm 以下、上顎においては上顎洞底まで、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し、最終的には CT 画像により確認の上決定する。</p> <p>⑦ 治療前処置として、ブラッシング指導などを受け、良好なプラークコントロールが得られていること。</p> <p>⑧ 通院の意思と能力を有するもの。</p> <p><b>【 被験者の除外基準 】</b> 以下のいずれかに該当する患者さんはこの臨床研究に参加することができません。</p> <p>① 採血が不可能な患者（血色素量 12.5 g/dl 未満、血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 以下）</p> <p>② 感染症（HBs 抗原, HBc 抗体陽性, HCV 抗体, HIV 抗体, HTLV-1 抗体陽性, 梅毒）を有する患者</p> <p>③ 重い心血管系、腎、肝、血液疾患を合併している患者（検査基準上限値の 1.5 倍以上）</p> <p>④ 抗血小板剤、抗凝固剤を服用の患者</p> <p>⑤ 糖尿病の患者</p> <p>⑥ 骨粗鬆症の患者</p> <p>⑦ 精神疾患、アルコール中毒症、薬物依存症症状を有している患者</p> <p>⑧ 妊娠中もしくは妊娠の可能性のある方、試験期間に妊娠を希望される患者</p> <p>⑨ 抗菌薬や局所麻酔薬によるアレルギー歴のある患者</p> <p>⑩ その他、研究責任者の判断により、この研究への参加が不適当と考えられる患者</p>
--	--

**臨床研究に用いるヒト幹細胞**

<b>種類</b>	自己歯髄幹細胞
<b>由来</b>	自己・非自己・株化細胞 <del>生体由来</del> ・死体由来
<b>採取、調製、移植又は投与の方法</b>	<p>・血液検査により、事前にウイルス（HBV, HCV, HIV, HTLV）感染症、梅毒感染症がないことを確認する。</p> <p>・歯髄細胞培養用に予め 400ml 採血を 2~4 回行い、自己血清を分離保存する。</p> <p><b>【 採取 】</b></p> <p>・被験者の不要歯を局所麻酔下にてヘーベル、鉗子にて抜去し、抜去歯にセメントエナメルジャンクションにて割線を入れる。</p> <p><b>【 調製 】</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クリーンルーム（細胞調製室）内で、抜去した歯から歯髄組織、歯髄細胞を採取し、リベラーゼで細胞の分散を行う。</li> <li>・分散化された細胞の洗浄後、細胞培養用フラスコに播き、37℃、炭酸ガス濃度 5%のインキュベーターにて培養を始める。</li> <li>・付着性の歯髄幹細胞の増殖を確認したのち、移植細胞数に達するまで継代培養を行う。</li> <li>・手術1週間前より骨芽細胞へと分化誘導を行う。</li> <li>・手術前日には200mlの血液を採取し、多血小板血漿（濃厚血小板）を調製する。</li> </ul> <p><b>[ 移植 ]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・歯髄幹細胞移植は培養細胞と多血小板血漿のマトリックス複合体等をトロンビン/塩化カルシウムと混合することによりゲル化させ、骨欠損部、再生必要部位に注入し移植する。</li> <li>・十分な自己歯髄組織あるいは自己歯髄幹細胞採取が困難な場合や無菌化困難など手技的理由で移植が出来なかった場合には被験者に対する自己歯髄幹細胞移植療法を中止あるいは延期とする。</li> </ul>
調製（加工）工程	無・㊦
非自己由来材料使用	無・㊦ 動物種（ヒトトロンビン）
複数機関での実施	㊦・有
他の医療機関への授与・販売	㊦・有
<b>安全性についての評価</b>	<p><u>抜歯部位について</u> 抜歯部位、移植部位の疼痛、腫脹、出血などの合併症に関しては通常経過観察を実施する。しかし、感染等症状が見られた場合には必要に応じ、抗生剤投与等適切に行う。</p> <p><u>移植部位について</u> 移植されたゲル化された細胞による感染の可能性は、自己細胞、自己血小板を用いていることから輸血、臓器移植のように他人の感染症に感染することはないと考えられるが、移植手技による感染等の可能性が考えられるため、抗生剤の予防的投与を行うなど、局所の衛生管理を実施し、骨形成に至るまでの観察を適宜実施する。また、細胞は患者自身から採取したものであるため、反応が生じるリスクは極めて少ないと考えられるが、アレルギー症状（皮疹、気道狭窄、呼吸困難など）の出現についても観察を実施し、アレルギー症状が出現した場合には必要に応じ適切な処置を行う。</p>
<b>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</b>	<p>[申請者らが、これまでに明らかにしてきたこと]</p> <p>申請者らはすでに、ヒト幹細胞臨床研究指針制定より前から、骨髄を用いた骨（歯槽骨・顎骨）再生医療（骨髄由来間葉系幹細胞と多血小板血漿、トロンビン/塩化カルシウム混合物）による前臨床研究、さらに臨床研究を進め、良好な結果を得て、長期経過まで確認してきた。</p> <p>骨髄を用いた骨再生医療のこれまでの主な成果としては以下のようなものである。</p>

1. 前臨床研究としてイヌ顎骨骨欠損モデルを作製し、骨髄間葉系幹細胞と多血小板血漿 (PRP)、腸骨自家骨、PRP をそれぞれ移植して比較検討した結果、骨髄間葉系幹細胞と PRP を移植した群において有意に高い骨再生が得られた。以上より骨髄間葉系幹細胞と PRP を用いた再生療法が骨再生に有用であることが示唆された。  
(Yamada Y, et al., Tissue Eng, 2004)

2. 上顎歯槽骨萎縮臨床症例に対して、骨髄由来間葉系幹細胞と多血小板血漿を用いた再生療法を応用し、良好な骨再生を認め、骨吸収等も認めないことを示した。  
(Yamada Y, Nakamura S, et al., Tissue Eng, 2008)

3. トランスレーショナルリサーチの概念に則り、骨髄間葉系幹細胞、多血小板血漿 (PRP) を用いた細胞療法の臨床研究を行った。インプラントのための骨造成症例や歯周病患者に移植した結果、著明な骨再生が得られ、長期予後も良好であった。また、副作用は認められなかった。以上のことより、われわれが行ってきた骨髄由来間葉系幹細胞を用いた骨再生は、自家骨移植に代わる侵襲の少ない新規医療として有効であることが示唆された。  
(Yamada Y, Nakamura S, et al., Stem Cells, 2013)

また、これらの研究に対して受けてきた主な研究費助成は、

1. 厚生労働科学研究費補助金によるヒトゲノム・再生医療等研究事業「組織工学技術を用いた骨・軟骨の効果的効率的再生による臨床研究」
2. 科学研究費・基盤 (B) 「幹細胞を用いた再生医学的歯周組織再生療法 - 実用化に向けた多施設共同研究 -」
3. 医薬基盤研究所補助金事業「注入型培養骨の臨床応用に向けての研究」
4. 医薬基盤研究所補助金事業「注入型培養骨の臨床試験の治験実施計画書作成等に関する検討」
5. 医薬基盤研究所補助金事業「注入型培養骨の臨床研究に向けての研究」
6. 新エネルギー産業技術総合開発機構 (NEDO) 「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発/再生医療材料の安全性の確立と規格化及び臨床研究への応用」である。

一方、近年、歯 (歯髄) 中に存在する間葉系幹細胞は骨髄由来細胞と同様に増殖能に優れ、多分化能を有する有用な細胞であることが明らかとなってきた。骨髄穿刺が必要な骨髄液から採取される幹細胞と比較して、歯髄は不要となった抜去歯から容易かつ侵襲なく採取可能である利点を有している。研究責任者らはこれまでに歯髄由来幹細胞を用いた歯槽骨再生療法の検証においても、骨髄由来幹細胞と同等に骨再生が得られており、有害事象も認められず、基礎、前臨



床研究により安全性、有効性を確認している。

これまでの歯髄幹細胞を用いた主な研究成果としては、

1. 歯髄由来幹細胞および骨髄由来間葉系幹細胞におけるキ  
ャラクタイズを遺伝子レベルで検討した。その遺伝子  
発現について DNA マイクロアレイを用いて比較し、遺  
伝子発現プロファイルの解析を行った結果、歯髄由来幹  
細胞に特徴的な遺伝子が明らかになり、今後再生医療に  
用いる有効な細胞源であることが示唆された。  
(Yamada Y, et al., Biomaterials, 2006)
2. 歯髄由来幹細胞の特性・特徴を明らかとするため、基礎  
研究として、ヒト乳歯歯髄由来細胞と永久歯歯髄由来細  
胞の遺伝子発現をマイクロアレイ法を用いて比較し、乳  
歯歯髄由来細胞において増殖能に関するパスウェイが亢  
進していることを示した。  
(Nakamura S, Yamada Y et al., J Endod, 2009)
3. 乳歯および永久歯から得られた歯髄幹細胞の骨再生能に  
ついて、すでに実績のある骨髄間葉系幹細胞と比較する  
ことにより検証した。In vitro 骨分化能、前臨床大型動物  
実験の結果、乳歯歯髄由来幹細胞・永久歯歯髄由来幹細  
胞ともに骨髄由来間葉系幹細胞と同等の骨造成能を有す  
ることが示され、歯髄由来幹細胞が骨再生、歯科用イン  
プラント治療にも有効であることが示唆された。また、  
有害事象も認められないことを明かとした。  
(Yamada Y, Nakamura S, et al., Tissue Eng, 2010)
4. 骨髄、骨膜および歯髄由来細胞を用いた骨再生能および  
歯科用インプラント治療への応用をイヌ骨欠損モデルを  
用いて比較検討し、歯髄由来幹細胞が最も有用と考えら  
れることを示した。  
(Ito K, Yamada Y, Nakamura S, et al., Int J Oral  
Maxillofac Implants, 2011)

[骨造成に関する知見]

現在、骨造成のゴールドスタンダードは自家骨移植であるが、健常部位に侵襲を加えるため患者負担が大きい欠点がある。また、同種他家骨、異種他家骨、人工材料を用いる方法もあるが、安全性や有効性が疑問視されているのが現状である。

[上記の研究成果及び知見を踏まえて、臨床研究へ移行することが可能と判断した理由]

申請者らのこれまでの研究成果より、自己培養細胞を用いた歯槽骨再生治療法は安全かつ有用であると考えられる。また、骨髄由来間葉系幹細胞と比較して、より低侵襲で不要歯より細胞採取することが可能である歯髄由来幹細胞を用いることによって、簡便かつ安全に行うことが可能であると考えられた。

愛知医科大学

	<p>そこで本研究では、歯髄由来幹細胞を単離・調製・移植することによる新規骨再生療法の確立を目指し、安全性を主に評価することとした。</p> <p>研究責任者らはすでに2013年7月に愛知医科大学倫理委員会の承認（承認番号 13-024）のもと、ヒト不要歯を外来にて抜去し、歯髄由来幹細胞を分取、増幅、凍結保存させる細胞培養技術を確立、確認している。本細胞培養は愛知医科大学病院細胞調製室（CPC）において熟練した者が担当し行い、臨床応用に関しても、研究責任者、分担者は口腔外科専門医、指導医であり、長きにわたる口腔外科疾患への治療経験、細胞移植、歯槽骨再生治療の経験を有することからも臨床研究の実施が可能であると判断した。</p>
<p><b>臨床研究の実施計画</b></p>	<p>[ 試験デザイン ] 単施設にての第I相試験  [ 研究期間 ] 承認から3年  [ 登録被験者の研究参加期間 ]  前観察期間：登録から歯髄由来幹細胞移植術の開始までとする。  治療期間：歯髄由来幹細胞移植術の開始から歯髄由来幹細胞移植術完遂までとする。  後観察期間：歯髄由来幹細胞移植術前後、術後1、4週、3、6、12ヶ月後、また治療中止、終了時に観察、検査を行う。</p> <p>[ 対象症例数 ] 10例  [ 評価項目 ]  主要評価項目；安全性（有害事象の有無を見る）  副次評価項目；画像（CT等）評価、生検組織（同意の得られた患者）の病理学的検査にて、骨形成についての有効性を見る。</p>
<p><b>被験者等に関するインフォームド・コンセント</b></p>	
<p>手続き</p>	<p>研究責任者または分担者は被験者本人（あるいは代諾者）に対して同意説明文書を提供し、口頭で十分説明を行った後、本研究への参加の同意を文書にて取得する。その際、その内容について説明を行い、研究に参加するか否かの決定に十分な時間と質問する機会を与え、自由意思により取得を得ることとする。説明は被験者のプライバシーに十分配慮し、研究内容、被験者の利益・危険性・権利について詳細に説明する。また、同意書および同意撤回書の様式も準備されている。</p>
<p>説明事項</p>	<p><input type="checkbox"/>この研究への参加について  <input type="checkbox"/>この研究の目的  <input type="checkbox"/>研究方法  <input type="checkbox"/>研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）  <input type="checkbox"/>予想される利益（効果）と危険、不利益について  <input type="checkbox"/>健康被害が発生した場合の補償について  <input type="checkbox"/>研究終了後の治療について  <input type="checkbox"/>この研究に参加することであなたが負担する費用について  <input type="checkbox"/>この研究計画及び方法に関する情報の提供について  <input type="checkbox"/>個人情報の保護について</p>

		<input type="checkbox"/> 研究結果、知的財産権の帰属先について <input type="checkbox"/> 本研究の資金源と当該臨床研究に起こりうる利益相反等について <input type="checkbox"/> 研究中止条件について <input type="checkbox"/> 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間について <input type="checkbox"/> この臨床研究に同意され参加されている間のお願い <input type="checkbox"/> 臨床研究に関する問い合わせ窓口
<b>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</b>		
	研究が必要不可欠である理由	該当なし
	代諾者の選定理由	該当なし
<b>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</b>		<p>重大な事態が生じた場合には、まずは、適切な救急処置を施し、被験者の安全性確保を最優先する。必要に応じ、専門医師による診断を受け、原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後、臨床上問題となる有害事象に対しても真摯に対処し、医療措置を講じる。また、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関係等を記載するとともに、愛知医科大学医学部長に報告し、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、必要と認められた場合は臨床研究の中止も検討する。特に因果関係が否定できない事象に対しては、可能な限り追跡調査を行う。臨床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には、愛知医科大学医学部長は厚生労働大臣に報告する。研究終了後でもあっても、追跡調査において「重大な事態が明らかとなった場合も必要に応じ厚生労働大臣へ報告する。また、学部長は厚生労働大臣から意見があった場合にはそれに従い対応を図る。</p>
<b>臨床研究終了後の追跡調査の方法</b>		<p>研究責任者、分担者は安全性の確保の観点から、被験者に定期的な外来受診を促し、外来診療においてできる限り3年以上、合併症の有無等、安全性について調査を継続する。また、提供者に対しても関連する有害事象などが発生した場合には連絡するよう呼びかけるものとする。</p>
<b>臨床研究に伴う補償</b>		
	補償の有無	無・㊦
	補償が有る場合、その内容	<p>本臨床研究において、被験者に生じた健康（身体）被害に備えて、本研究に携わる研究責任医師等を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は本臨床研究に起因した健康被害が生じた場合に、被保険者が被る損害、補償責任に対して保険金を支払うものである。ただし、本臨床研究に起因しない有害事象等に対しては健康被害に対する金銭的補償は行わないが、研究責任者及び愛知医科大学は適切な治療、措置がうけられるよう誠意を持って対応するものとする。</p>
<b>個人情報保護の方法</b>		
	連結可能匿名化の方法	被験者のデータ管理、製造管理など症例の取り扱いについて

愛知医科大学

		は連結可能匿名化を行う。保管は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては、被験者の名前が直接公表されないように、個人情報の保護については十分に配慮するものとする。
	その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法	本臨床研究にかかる費用は研究責任者、研究グループ員又は愛知医科大学が負担する。
	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	自己歯髄由来幹細胞を用いた骨再生療法の臨床研究の安全性、有効性を示す結果は報告されていない。

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）

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） (添付1)

■②研究者一覧 (添付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 (添付3)

■④臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨 (添付4)

■⑤研究計画書 (添付5)

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研究成果 (添付6)

■②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類 (添付7)

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（採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います） (添付8)

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（※参照） (添付9)

■②CPC平面図 (添付10)

■③CPC文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）等） (添付11～32)

（資料内容：愛知医科大学GMP品質マニュアル 添付11）

（資料内容：医療機器用語定義集 添付12）

（資料内容：文書・記録の管理規定 添付13）

（資料内容：製造工程管理基準書 添付14）

（資料内容：衛生管理基準書（入退出手順） 添付15）

（資料内容：品質管理基準書 添付16）

（資料内容：バリデーション手順書 添付17）

（資料内容：品質等に関する情報及び品質不良等の処理手順書 添付18）

（資料内容：出荷可否判定手順書 添付19）

（資料内容：回収処理手順書 添付20）

（資料内容：自己点検手順書 添付21）

愛知医科大学

(資料内容：教育訓練手順書	添付22)
(資料内容：逸脱管理手順書	添付23)
(資料内容：変更管理手順書	添付24)
(資料内容：セキュリティーに関する手順書	添付25)
(資料内容：原材料受払い手順書	添付26)
(資料内容：組織受入手順書	添付27)
(資料内容：保管管理手順書	添付28)
(資料内容：ヒト培養自己歯髄幹細胞手順書	添付29)
(資料内容：自己血清採取手順書	添付30)
(資料内容：濃厚血小板 (PRP) の手順書	添付31)
(資料内容：細胞移植法手順書	添付32)

5) 倫理審査委員会関連書類 (添付33)

- ①委員名簿
- ②委員会規定
- ③議事録
- ④結果通知書

■その他 (資料内容：参考文献リスト (参考論文) 添付34)

## 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

### 1. 臨床研究の目的

慢性炎症、腫瘍、外傷、先天奇形等により骨がとけたり、なくなってしまうと、形態、口の機能などが落ちてしまいます。現在、自分の骨などを移植し、機能を回復する方法が取られていますが、新たに正常な所に傷をつけないければならず、大きな負担がかかります。自分の骨ですから取れる量にも限界があります。また、なくなった歯による噛む機能を回復する方法として、人工歯根（歯科インプラント）による方法もありますが、十分な骨がないときは治療をあきらめることが多くありました。ところが、最近になり骨髄から組織をつくる元になる細胞（幹細胞と言われています）を取りだし、再生医療という細胞を用いた骨（歯槽骨・顎骨）再生法をわれわれはヒト幹細胞臨床研究指針制定前より試みており、良好な結果を得てきております。しかし、骨髄液を採取するにも患者さん負担、侵襲もありますし、採取できる量にも、増える量においても制限もあります。そこで、近年、歯（歯の神経；歯髄）の中にもいろいろな幹細胞が含まれていることが明らかになり、この細胞を用いた細胞療法と呼ばれる新しい方法が開発されました。この方法は患者さん自身の不要となった親知らずなどの歯（歯髄）から幹細胞を取り出し、骨を作り出す能力を引き出して、目的とする骨をつくらせるものです。この臨床研究を行うことにより、今まで医療廃棄物として廃棄されてきていた組織（歯）から細胞を採取しますので、患者さんの身体的負担は軽くなり、新たな再生医療による治療法が見いだされ、咬合機能回復などの生活の質向上にも役立つことが期待されます。つまり、本臨床研究の目的は歯槽骨・顎骨萎縮症患者に対し、ヒト幹細胞臨床研究指針制定前より行ってきた骨髄由来幹細胞を用いた骨再生医療を改良し、より低侵襲な抜去歯を用いた歯髄由来幹細胞を用いた骨（歯槽骨・顎骨）を再生する再生療法の第I相による安全性評価を目的とするものです。

### 2. 適格基準

参加できる人（以下の項目に該当する患者さんはこの臨床研究に参加することができます。）

- 1) 口頭と文書で研究計画を説明し、自由意思による研究参加の同意を本人ないし代諾者から文書で取得できる方
- 2) 20歳以上80歳未満であること。
- 3) 歯髄組織を提供できる不要歯を有する患者。不要歯とは智歯、矯正学的便宜抜去歯あるいは咬合に関係しない過剰歯および転位歯などをいう。
- 4) 可綴式義歯（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ないしは歯を抜かずに残すことを希望するもの。
- 5) 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もの。具体的には、インプラント埋入部位の最小歯槽骨幅径5mm以下、上顎においては上顎洞底まで、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し、最終的にはCT画像により確認の上決定する。
- 6) 治療前処置として、ブラッシング指導などを受け、良好なプラークコントロールが得られていること。
- 7) 通院の意思と能力を有するもの。

参加できない人：（以下のいずれかに該当する患者さんはこの臨床研究に参加することができません）

- 1) 採血が不可能な患者（血色素量12.5g/dl未満、血小板数100,000/mm<sup>3</sup>以下）
- 2) 感染症（HBs抗原、HBc抗体陽性、HCV抗体、HIV抗体、HTLV-1抗体陽性、梅毒）を有する患者
- 3) 重い心血管系、腎、肝、血液疾患を合併している患者（検査基準上限値の1.5倍以上）

- 4) 抗血小板剤、抗凝固剤を服用の患者
- 5) 糖尿病の患者
- 6) 骨粗鬆症の患者
- 7) 精神疾患、アルコール中毒症、薬物依存症症状を有している患者
- 8) 妊娠中もしくは妊娠の可能性のある方、試験期間に妊娠を希望される患者
- 9) 抗菌薬や局所麻酔薬によるアレルギー歴のある患者
- 10) その他、研究責任者の判断により、この研究への参加が不適当と考えられる患者

### 3. 臨床研究の治療方法

- 1) インフォームドコンセントにより臨床研究への参加を説明・同意文書を用いて説明させて頂き、自由意思による同意を取得させて頂きます。本臨床研究の対象者として適格性を判断する検査を行わせて頂き、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコール治療を開始させて頂きます。
- 2) 細胞を増やすための栄養の栄養源としての血清の血清を採取；必要な細胞まで数を増やすために、血清を使用する必要があります。一般的にはウシ由来の胎児血清が使われていますが動物由来であるために、病原体の感染の危険性があります。従って、患者さんご自身の血液約400mlを2回（必要に応じて4回）採取させて頂き、血清を取り出して細胞を増やすのに用います。血液を取る方法は輸血等の方法として確立されています。
- 3) 歯（歯髄）から移植するための細胞を採取するために要らなくなった歯を一般的な方法で抜歯します。細胞調製施設にて、抜いた歯から歯髄由来幹細胞を採取し、必要細胞数まで血清を用いて増やします。
- 4) 細胞による組織再生を有効に行うために、手術前に血液を約200ml採取させて頂き、濃縮した血小板を調製します。
- 5) 増やした歯髄幹細胞と上記血小板、トロンビン等を混合し、骨再生が必要な部位に移植します。移植された幹細胞により骨が作り出されると考えています。  
移植後、1週、1、3、6、12、また治療中止、終了時に観察、検査を行います。また、再生された組織の骨形成を確認のために組織採取をお願いしております（同意の得られた患者）。
- 6) 試験期間終了後も医師の判断で来院していただくことがあります。

### 4. 安全性および有効性の評価

- 1) 安全性の評価：本研究における有害事象の有無、重篤か否か、発現頻度及び発現期間を評価します。
- 2) 有効性の評価：採取した自己歯髄由来幹細胞から分取・増やした歯髄由来幹細胞による細胞移植骨再生療法の効果についても調べさせて頂きます。

### 5. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：10例
- 2) 臨床研究実施期間：承認日から3年間の予定

#### [ 登録被験者の研究参加期間 ]

前観察期間：登録から歯髄由来幹細胞移植術の開始までとします。

治療期間：歯髄由来幹細胞移植術の開始から歯髄由来幹細胞移植術完遂までとします。

後観察期間：歯髄由来幹細胞移植術前後、術後1、4週、3、6、12ヶ月後、また治療中止、終了時に観察、検査を行います。

