

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立
申請年月日	平成20年12月25日
実施施設及び研究責任者	実施施設：松本歯科大学 研究責任者：上松 隆司
対象疾患	顎堤の高度骨吸収症例（上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う症例）
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	3年間 16症例
治療研究の概要	歯槽骨の増生を図るために上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う際、あらかじめ採取した培養した自己骨髄間葉系幹細胞を、自己血から調整した多血小板血漿と人工骨（ β -リン酸三カルシウム）と共に移植して、その骨形成効果を評価する。細胞の調製は共同研究機関である信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターのCPCにて行われる。
その他（外国での状況等）	国内では、骨髄細胞から分化させた骨芽細胞様細胞を用いて歯槽骨の骨形成を図る臨床研究が、Uedaらによって行われている。また、歯肉下骨骨膜、歯槽骨由来の骨芽細胞、コラーゲンと混和した骨髄間葉系幹細胞等を用いた研究もみられる。一方国外ではテヘラン大学のグループが、自己骨髄培養細胞を、 β -リン酸三カルシウムを担体として上顎洞へ移植する研究（6例）を2008年に報告している。
新規性について	本研究は培養した自己骨髄間葉系幹細胞を骨芽細胞などに分化誘導させることなく、多血小板血漿とともに、 β -リン酸三カルシウム単独キャリアで移植する点で新規性を認める。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時： 平成21年2月20日（金）10:00～12:00
（第7回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成20年12月25日付けで松本歯科大学から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画「ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立」（対象疾患：顎堤の高度骨吸収症例）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

その際に論じられた疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を再審議することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

実施計画書について

- 対象症例基準が画像所見等よりの診断基準がなく客観性に欠ける。
- 評価基準の記載内容も、どのような客観的基準を用いて評価するのか不明である。また、評価のときにCTを1年間に6回ほど撮ることになるが、それは撮りすぎではないか。

細胞品質関連について

- 多血小板血漿の採取は、骨髄液の採取と同時に行うのか？
- 検体の保管はできれば10年を要望している。何か起きた場合のトレーサビリティを確保するという意味で、資料の保管に関してはできるだけ長期の保存が望ましい。
- 無菌性試験やマイコプラズマ試験の結果が患者に投与後に明らかになった場合の対処を記載してください。
- ウイルス安全性試験については実施されないのか。
- 骨髄液や末梢血の搬送方法は安全性が確認出来ているか。
- エンドトキシン試験の測定方法が記載されていない。日本薬局方に準じて実施すべき。
- マイコプラズマ測定について、PCR法に併用して培養法も併用しては如何か。
- 「最終製品の搬送」において、信州大学CPCからの出荷基準は？最終製品の搬送方法について明記されたい。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成21年6月3日（水）17:30～19:00
（第8回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、松本歯科大学から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き

実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

細胞品質関連について

○最終製品の払い出し基準が新たに策定され、それに関するSOPが作られています。内容は不十分です。細胞浮遊液を 1×10^7 /mlに調整した後、最終製品を出荷するまでの間はどのような条件で保管するのか。追加の記載をお願いします。

○細胞等の搬送容器として「シーパックメディカル」を使用するとあるが、搬送容器内は清潔ではあっても無菌を保障するものではない。移植用細胞の搬送容器として不適切ではないか。少なくとも内部はオートクレーブなどで滅菌可能なものが望まれる。清潔操作の方法を記載してください。

3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、松本歯科大学から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(実施計画書)

○対象症例基準についてですが、「高度骨吸収症例」として以下の記載を追加し、対象症例基準と術前評価基準を明記しました。

(研究実施計画書3ページ【被験者等の選定基準】参照)

○術後の評価基準についてですが、術後評価基準を明記しました。

(研究実施計画書7ページ【(7)術後評価】参照)

(細胞品質関連について)

○製品の払い出しや運搬の基準について試験物概要書を作成し、それぞれの疑義につき詳細に説明を追加した。

○安全性を担保するための無菌性試験、ウイルス検査、エンドトキシン測定について追加した。無菌性を保証できない結果が、細胞出荷前に得られた際には、細胞出荷を取りやめ、細胞出荷後に上記試験において陽性反応が得られた場合は、被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理を行うことを記載した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

松本歯科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画「ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立」（対象疾患：顎堤の高度骨吸収症例）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 20 年 1 2 月 2 5 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所在地	長野県塩尻市広丘郷原1780 (郵便番号 399-0781)
	名称	松本歯科大学 0263-52-3100(電話番号) 0263-53-3456(FAX番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	松本歯科大学 学長 森本 俊文 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別紙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
ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による 顎骨増生法の確立	松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座 准教授 上松 隆司 