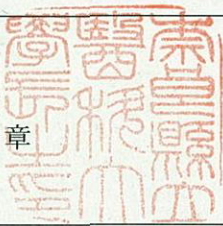


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年8月31日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
	名称	奈良県立医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	学長 吉岡 章 

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
顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究	奈良県立医科大学 口腔外科学講座 教授 桐田 忠 昭

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	顎骨嚢胞摘出後の骨欠損を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究		
研究機関			
名称	奈良県立医科大学		
所在地	〒634-8522 奈良県橿原市四条町840番地		
電話番号	(0744)22-3051		
FAX番号	(0744)29-8876		
研究機関の長			
役職	奈良県立医科大学学長		
氏名	吉岡 章		印
研究責任者			
所属	奈良県立医科大学 口腔外科学講座		
役職	教授		
氏名	桐田 忠昭		印
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0744-29-8875 / Fax: 0744-29-8875	
	E-mail	oralsurg@narmed-u.ac.jp	
最終学歴	昭和62年 3月 奈良県立医科大学大学院医学研究科 修了		
専攻科目	口腔外科学		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループ		
所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺3-11-46		
電話番号	06-6494-7807		
FAX番号	06-6494-7861		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	独立行政法人産業技術総合研究所理事長		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	氏名	野間口 有
臨床研究の目的・意義	顎骨嚢胞の治療法として、摘出術、病巣搔爬術等がある。手術後には、顎骨内に大きな骨欠損が生じ、口腔顔貌の変形のみならず口腔の機能障害をきたす。このため従来から患者の健常部から採取した自家骨またはセラミックなどの人工骨を移植骨として用いていた。自家骨を用いる場合、採取量に限りがあるだけでなく、健常部に侵襲を与えるため、術後採骨部の感染、神経麻痺などの合併症が起こる可能性があり、その代替法の開発が望まれている。人工骨を移植骨として用いる方法では、大きな骨欠損には適用は難しく、またセラミック等の人工材料自体に骨形成能力がないため、人工材料と周囲の骨組織が結合するのに長期間を要する。本研究の目的は、患者自身の骨髄細胞から分離・培養して得られた骨芽細胞とセラミックを複合化することにより得られる、骨形成能を有する骨移植材料(培養骨)が自家骨移植法の代替法となりうるのかを検討する非劣勢試験である。具体的には、培養骨移植群と自家骨移植群を画像上比較し、形態的および機能的な再建に対する培養骨移植の有効性の検証を行う。本治療法が確立されれば、自家骨移植を回避することができ、患者に与える恩恵は大なるものである。	
臨床研究の対象疾患		
	名称	顎骨嚢胞
	選定理由	顎骨内には、さまざまな嚢胞や腫瘍が生じ、これらは、摘出・搔爬後、大きな骨欠損を生じるものもある。このため、顎顔面の変形や咀嚼・発音機能障害が生じたり、二次的な顎骨骨折が生じる可能性があり、骨欠損部への補填が必要となる。本研究では、これらの疾患のうち再発率が極めて低い顎骨嚢胞を対象疾患として選定した。
被験者等の選定基準	対象は奈良県立医科大学附属病院歯科口腔外科を受診した上記疾患を有する患者で、骨欠損に対し自家骨移植が必要と判断された患者とする。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は被験者としない。対象年齢は、20歳以上70歳未満とする。症例数は実験群(培養骨移植群)10例、対象群(自家骨移植群)10例とし、研究期間は承認後5年間とする。患者の各群への振り分け方法は、実験群・対象群及び本研究に参加しない場合のそれぞれについて患者に説明を行い、患者自らが研究に参加するか否か、研究に参加の場合はいずれの群に参加するかを決定する。実験群及び対象群については、各々10例に達した時点で各群への受け入れを中止する。また、実験群・対象群ともに10例に達した時点で本研究は終了する。	
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	骨髄由来間葉系細胞
	由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来

ヒト 幹 細胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

採取、調製、移植又は授与の方法	<p>患者の腸骨から10数mlの骨髓を骨髓針を用いて採取し、ヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取は医師と連携の上、主治医が中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で行う。麻酔はキシロカインを用いた局所麻酔を使用する。自己血清を培養に用いるので、骨髓採取日、もしくはそれ以前に約400mlの患者血液を中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で採取して血清を分離する。主治医が産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターにて、産業技術総合研究所のスタッフの監督のもと、培養操作を行う。なお、セルプロセッシングセンターは、より高度な細胞処理を行うことを考慮され、平成20年度に産業技術総合研究所内に新たに構築されている。本セルプロセッシングセンターにおいて試験培養をおこない、従来通りヒト間葉系幹細胞の増殖や骨芽細胞への分化に問題がない事を確認している(添付書類:新規CPCでの試験的培養)。産業技術総合研究所における作業においては主治医がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した主治医名およびスタッフ名を記載する。培養は20 μg/mL硫酸ゲンタマイシンと15%自己血清を含んでいる液体培地(α-MEM:GIBCO カタログ番号12571)に採取した骨髓を混和し、T-75 フラスコを用いて炭酸ガス培養器(5%CO₂、37°C)内で行う。骨髓2mlに対して20mlの培地を加える。フラスコ底面に接着した細胞を約14日間増殖させる。これは骨髓細胞に含まれる間葉系細胞の増殖である。この増殖した細胞を動物由来成分不含のトリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を用いてフラスコより剥離して、再度フラスコ内で培養することで必要細胞数を確保する。その後、剥離した細胞を人工骨と混和して上記培養条件下に培養を行う。用いる人工骨は、オスフェリオン(規格:A1, A2, A3, A4, G1-1, G1-5, G2-1, G2-5, G3-2, G3-5, G4-2, G4-5, 60G2-2, 60G2-5, 60G3-2, 60G3-5, 60G4-2, 60G4-5 医療機器承認番号:21800BZZ10045000号 製造販売元:オリンパス テルモ バイオマテリアル株式会社)で、ガンマ線照射により滅菌済みである。上記培養時に70 μM アスコルビン酸、10mM βグリセロリン酸、100nM デキサメタゾン培地中に添加する。この条件下で培養することにより、間葉系細胞は約2週間で骨芽細胞へ分化する。この培養操作により骨芽細胞・骨基質を含む人工骨(再生培養骨)が作製できる。これらの再生培養骨を奈良県立医科大学附属病院中央手術室で、腫瘍摘出手術と同日に骨欠損部に生理食塩水もしくはPBSで3回洗浄後に移植する。細胞調整方法の詳細に関しては、(添付書類:培養手順)を参照。</p>
調製(加工)行程	(有)・無
非自己由来材料使用	(有)・無 動物種(ブタ)
複数機関での実施	(有)・無
他の医療機関への授与・販売	有・(無)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>各培養段階において、安全性検査を実施する。培養のための骨髄・血液採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無菌操作を心がける。特に骨髄は滅菌処理が出来ないため、滅菌チューブを二重梱包し、産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送する。搬送にあたっては、保冷剤を入れた運搬用クーラーボックスを用いる。1つのクーラーボックスで、複数の症例の骨髄を運搬することはない。運搬中、ボックス内は、ほぼ一定の温度(20～25℃)に保たれていること、およびこれまでに本方法にて搬送した骨髄を培養しても、症例に必要な細胞数が得られていることより、本方法で搬送した骨髄の安全性および有効性を確認している。自己血より採取した自己血清は液体培地調整後0.22 μmフィルターによりフィルター滅菌を行った後、無菌試験、エンドキシン試験を行う。骨髄は培養開始時に無菌試験を行う。培養過程において培養操作時の汚染に対して、無菌試験を行う。さらに最終培地交換時に培養上清より、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドキシン試験を行い、汚染の最終確認を行う。移植手術予定日にはこれらの検査結果を踏まえて、主治医がその使用の可否を判断する。マイコプラズマ否定試験はPCR法を用いるため、サンプリング後約1日で結果が得られる。培養開始時に作成する調整培地について行ったエンドキシン試験は、培養終了時までには結果が得られる。両試験で汚染が確認された場合は、移植手術を中止する。無菌試験は培養開始時、継代時、最終培地交換時、最終産物において行っており、培養開始時、継代時については手術前に結果が得られる。培養開始時、継代時の無菌試験で汚染が確認された場合は、移植手術を中止する。最終培地交換時、最終産物の無菌試験、エンドキシン試験については最終判定を待たず手術に用いることになるが、手術日の報告で陽性と判断されなければ、移植手術を行う。最終判定にて陽性と判断された場合は、奈良県立医科大学附属病院 医療安全管理指針に則って、病院長および医療安全管理委員会委員長に報告するとともに、できるだけ早い段階で患者への説明の機会を設定する。患者の安全確保を最優先し、必要な検査(血液検査等)および治療(上記検査での陽性菌に対するスペクトルを有する抗生物質の投与等)を行う。</p> <p>現在までに産業総合研究所は、大学病院または国立研究機関と共同で80症例以上の自己骨髄由来間葉系細胞培養及び移植を行っているが、すべての症例で細菌、真菌検査の最終判定は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。また、無菌試験の結果に関わらず、術後5年間は定期的に局所、並びに全身状態を観察する。動物由来成分を含有する試薬は骨髄採取に用いるヘパリン(ブタ)だけである。ヘパリンは日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。液体培地(α-MEM: GIBCO カタログ番号12571)はフィルター滅菌処理済のものを採用する。細胞剥離剤は動物由来成分を含まない、トリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を採用する。添加因子であるアスコルビン酸、βグリセロリン酸、デキサメタゾン(は全て分析用グレードを用い、フィルター滅菌処理後に使用する。液体培地に添加する抗菌剤である硫酸ゲンタマイシンは日本薬局方のものを採用する。その使用にあたっては、事前に硫酸ゲンタマイシンに対する過敏症の既往がないことを確認する。また、移植直前に最終培養産物は、培地を破棄し、滅菌生理食塩水もしくはPBSで3回洗浄されるため、薬剤の残留は低減する。最終培養産物は、専用容器に入れ、3時間以内に奈良県立医科大学附属病院手術場に搬入する。使用した細胞、血清、人工骨は、その一部を後証品として冷凍保存する。臨床有効性との相関性についての解析、および生存率ならびに細胞活性を測るため、3次培養時に移植用とは別に細胞培養を行い、手術日にイメージアナライザーを用いたカルシウム定量測定、ALP定量測定を行う。また、再生培養骨の一部にて、Alizarin Red S染色、Alkaline phosphate染色、ヌードラットへの皮下移植を行う。</p>
-------------------	--

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>本研究と同様の人工骨(β-TCP)と自己骨髄培養細胞を用いた骨再生医療が、整形外科領域の骨疾患に対し、産業技術総合研究所と奈良医科大学整形外科との臨床研究として行われている。(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況①、④)。一定の有効性が認められたと報告されており、本臨床研究とは対象部位が異なるものの、骨再生という観点からは差異はなく、安全性および有効性の根拠となりうる。自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用はドイツ(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況②)、日本では名古屋大学附属病院歯科口腔外科(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況③)ですで行われており、顎骨疾患においても自己骨髄培養細胞を用いた再生医療の有用性が認められている。これらと本研究とは細胞の由来、人工骨の相違等はあるが、培養条件や用いる試薬に基本的に差異はなく、自己骨髄培養細胞を顎骨疾患に移植することの有効性と安全性の根拠となりうると思われる。(添付書類:内外の研究との比較リスト)また、我々はラットの顎骨モデルを用いた研究を行った(添付書類:前臨床試験)。移植8週後の組織評価において、人工骨(オスフェリオン)移植では骨癒合はみられないにも関わらず、オスフェリオンを用いた再生培養骨移植では骨癒合が認められており、顎骨領域における人工骨移植の無効性および再生培養骨移植の有効性を確認した。</p>
臨床研究の実施計画	別紙参照(実施計画審査申請書および臨床研究計画書)
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	下記説明事項について、インフォームド・コンセントにおける説明文書(添付書類:説明文書)を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを与える。なお、本臨床研究の実施に際しては、臨床研究に入るとき、骨髄採取時、再生培養骨の移植時の計3回、文書にて同意の確認を行う(添付書類:同意書1、同意書2、同意書3)。
説明事項	①当該臨床研究の目的、意義及び方法 ②当該研究を実施する機関名 ③他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較 ④被験者となることを拒否することは自由であること、及び自己骨髄培養細胞の移植に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来の治療が継続されること。⑤被験者となるべき者が自己骨髄培養細胞の移植に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること ⑥無償による提供であること ⑦健康被害に対する補償の有無 ⑧-1個人情報保護の方法 ⑧-2研究成果が匿名化の上公表されること ⑧-3問い合わせ・苦情の受付先
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	
研究が必要不可欠である理由	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は被験者としない。
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	患者に生じた有害事象を最小限にとどめるため、患者の安全確保を最優先し、必要な治療を行う。さらに研究機関の長に速やかに報告し、本学の医療安全管理指針(別紙)に基いて対処する。

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	<p>移植が終了し、退院後も本院口腔外科外来にて術後5年間は定期的に局所、並びに全身状態を観察するとともに、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月目、以後必要に応じてエックス線撮影もしくはCT撮影を行い、移植部位の状態を評価する。移植後の評価については、術後5年間は定期的に移植部位及び穿刺部位、並びに全身状態を観察するとともに、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月目、以後必要に応じてエックス線撮影およびCT撮影を行います。エックス線撮影(パントモグラフィ)の評価は、Grey level measurements法(J. Dentomaxillofac Radiol. 2002, 31:182-186.)を用い、不透過性の変化を経時的に定量評価する。CTでは、同一断面にてMPR(多断面再構成)画像を作製し、骨欠損部位に関心領域(ROI)を設定する。CT値500以上999以下を測定領域とし、病変の最大径を含んだMPR断面についてROI内の測定領域の面積を経時的に定量評価する。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無)
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	研究責任者の責任のもと、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな登録番号をつけ、個人を特定できなくする。また、本研究終了後には連結不可能匿名化を行う。
その他	研究結果の公表に際しては、個人情報保護法に則り、個人情報の保護に十分配慮する。公表される個人に関する情報としては年齢、疾患名、性別のみである。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本研究に係る外来診療、術前・術後検査、手術(骨髄穿刺を含む)及び細胞培養に掛かる費用は、奈良県立医科大学口腔外科学講座および産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループがすべて負担する。</p>
	<p>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</p> <p>奈良県立医科大学整形外科講座などで行われている自己骨髄培養細胞の臨床研究(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況④)と比較して、対象疾患(顎骨嚢胞)に新規性が認められる。ドイツで行われている自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況②)と比較すると、腸骨から骨髄を採取すること及び、人工骨を用いることに新規性が認められる。名古屋大学附属病院歯科口腔外科などで行われている自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況③)と比較すると、人工骨を用いることに新規性が認められる。詳細は(別紙:内外の研究状況の比較リスト)を参照。</p>

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)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 1.研究の流れを示した図やイラストなど
- 2.研究者の略歴及び研究業績
- 3.研究業績
- 4.同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 5.その他(資料内容:内外の研究との比較リスト)
- 6.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
- 7.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
- 8.その他(資料内容:搬送用クーラーボックスの品質を示す書類)
- 9.その他(資料内容:原材料(試薬等)の品質保証書類)
- 10.インフォームド・コンセントにおける説明文書
- 11.同意文書1, 12.同意文書2, 13.同意文書3
- 14.15.その他(資料内容:医の倫委要録)
- 16.その他(資料内容:奈良医大 承認書)
- 17.その他(資料内容:医の倫委名簿)
- 18.その他(資料内容:医の倫委規定)
- 19.その他(資料内容:奈良医大 実施計画審査申請書)
- 20.その他(資料内容:奈良医大 申請書受付票)
- 21.その他(資料内容:医工学応用実験倫理委員会議事録)
- 22.その他(資料内容:医工学応用実験計画書審査結果)
- 23.その他(資料内容:産総研 承認書)
- 24.その他(資料内容:医工学 委員名簿)
- 25.その他(資料内容:医工学応用実験取扱要領)
- 26.その他(資料内容:医工学応用実験計画申請書)
- 27.研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 28.29.その他(資料内容:奈良医大手術室平面図・手術室空調)
- 30.その他(資料内容:標準作業手順書)
- 31.その他(資料内容:医療安全管理指針)
- 32.その他(資料内容:「自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療」臨床研究計画書)
- 33.その他(資料内容:疑義回答書)
- 34.その他(資料内容:前臨床試験)
- 35.その他(資料内容:新規CPCでの試験的培養)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 36.その他(資料内容:共同研究契約書(原契約書))
- 37.その他(資料内容:平成20年10月度更改契約書)
- 38.その他(資料内容:マイコプラズマ否定試験の感度および特異性の検証実験)
- 39.その他(資料内容:奈良医大整形外科 再生培養骨による有害事象の追跡調査)

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

本臨床研究は、本来自家骨移植が必要な比較的規模の大きな顎骨疾患に対して、患者自身の骨髄細胞から分離・培養して得られた骨芽細胞とセラミックを複合化することにより得られる、骨形成能を有する骨移植材料(培養骨)の移植法が自家骨移植法の代替法となりうるのかを検討することである。

対象患者は、顎骨内に骨欠損を生じる疾患を有するもので、骨欠損に対し自家骨移植が必要と判断されるものとする。

研究試料の調整方法については、まず骨髄採取を、患者の腸骨から骨髄針を用いて 10 数 ml 採取する。採取後主治医の責任のもと、速やかに産業技術総合研究所内のセルプロセッシングセンターに搬送し、培養を行う。自己骨髄由来培養細胞は自己血清を含む液体培地の中に骨髄を混和し、培養フラスコ内で培養する。そして、培養フラスコ底面に接着した細胞を増殖させる。これは骨髄細胞に含まれる間葉系細胞の増殖である。この増殖した細胞を培養フラスコより剥離して、再度培養フラスコ内で培養することで必要細胞数を確保する。その後、剥離した細胞を人工骨と混和して培養を行う。上記培養時に添加因子を培地中に加えることにより間葉系細胞は約2週間で骨芽細胞へ分化する。この培養操作により骨芽細胞・骨基質を含む人工骨(培養骨)が作製可能である。

移植手技については、基本的に従来法に準ずる。コンタミネーションを否定した培養骨はセルプロセッシングセンターより速やかに奈良県立医科大学付属病院 中央手術部へ搬送され、移植手術を実施する。対象患者の術中管理、術後管理は従来法を用いた場合と何ら変わらない。

本臨床研究における治療効果の判定は、口腔外科外来の定期受診にて行う。対照を従来法による治療症例とし、定期的に CT 撮影もしくはエックス線撮影を行う。

自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療研究 説明書

本臨床研究の目的

現在、口腔領域(顎の骨など)の骨疾患に対して、その疾患に対する治療を行う場合、病気により失われた骨をいかに元に戻すかは大きな課題です。従来は外科的な手術により別の部位にある健康な骨の移植や、人工的な骨(人工骨)の移植などを行ってきました。しかし、これらの治療法は体への負担が大きいことや、治療期間が長期化するという問題点があります。このような問題点を克服するために、奈良県立医科大学口腔外科では「再生療法」という新しい治療方法の研究が進められてきました。

再生療法を応用することで、近年では骨疾患により失われた骨を、体への負担が少ない方法で治療することが可能になりつつあります。その方法は**再生培養骨移植**と言い、患者さん自身の骨髄から骨を作る細胞を取り出し、**体の外で骨を作って患部に移植する**というものです。すでに当附属病院整形外科より、大腿骨壊死(足の骨の病気)に対し、本研究と同様の治療方法により骨修復が得られたとの報告がなされています。しかし、現在のところ顎の骨には適用されていないため、この新しい治療法を**口腔外科領域にも応用し、体への負担が少ない顎の骨の治療法を確立しようとする**ものです。

この臨床研究は奈良県立医科大学「医の倫理審査委員会」で審査され、奈良県立医科大学学長により承認されたものです。

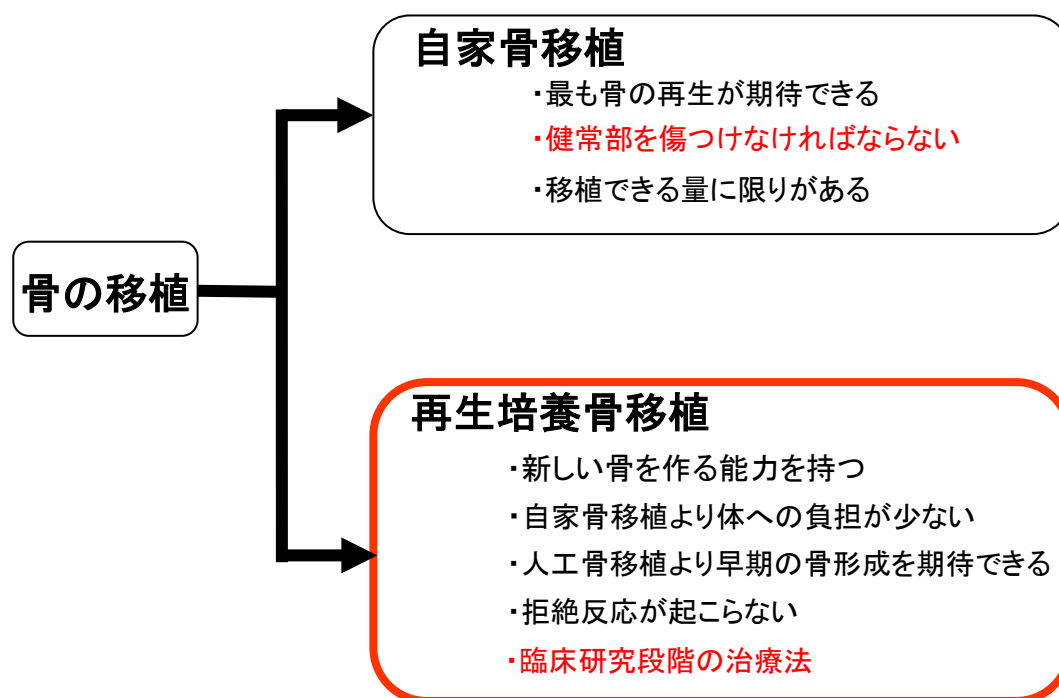
再生培養骨移植と従来の治療法との違い

顎の骨のできもの(**顎骨嚢胞**)により顎の骨が大きく失われた場合、従来の治療方法は患者さん本人の健康な部位(主に腰の骨)から採取した骨(自家骨)または、骨の成分を合成して作られた人工骨を移植してきました。また、失われた骨の大きさによっては、自然治癒に頼っています。自家骨を移植する方法は、現在のところ最も骨の治癒が期待できますが、健康な部位を傷つけないければならず、採取できる量にも限りがあります。人工骨を移植する方法では使用量に制限はありませんが、移植した人工骨に骨再生能力(骨を作る能力)が無いため、大きな範囲の疾患に用いるのは難しく、周囲の骨とつながるのに長い治療期間を必要とします。

本臨床研究で行う治療方法には、**自家骨を移植する方法(自家骨移植)**と、**患者さん本人の細胞により作られた骨(再生培養骨)を移植するという方法(再生培養骨移植)**があり、どちらの方法を選択するかは患者さんご自身の意思で決定することができます。再生培養骨移植では、「患者さん本人の骨髄から、体の外で、骨を作る細胞を培養し、作製した再生培養骨を移植する」ところが自家骨移植との大きな違いです。骨髄の採取は自家骨を採取するよりも、体への負担が少ない方法で行うことができ、自家骨とほぼ同等の骨修復力が期待されます。再生培養骨移植の危険性として、骨髄の細胞を培養するときに細菌やウイルスの感染がおこる可能性があります。しかし、感染を防ぐために培養前、培養中、培養後の各段階において検査を行うなどの様々な手

段を講じており、また細胞培養は現段階で考えられる最高の設備を有する施設で行われるため、その可能性は極めて稀です。また、治療後に予期しない合併症を生じる可能性があります。

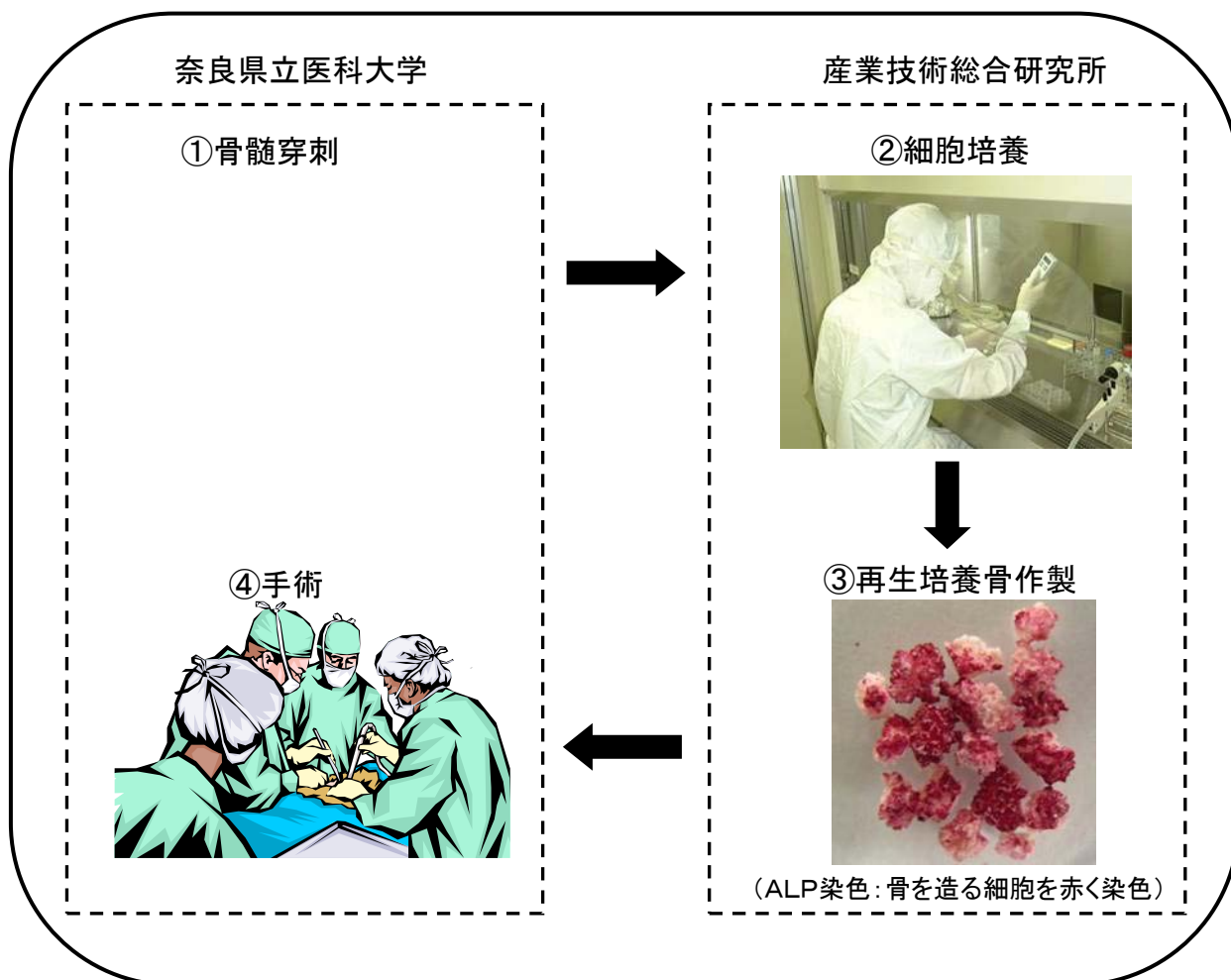
以下に骨が大きく失われた場合の骨移植の方法についての比較を図表で示します。



再生培養骨の作製方法

まず患者さん自身の細胞を取り出すために、腰の骨から骨髄を注射器で10数ml採取する必要があります(下図①)。骨髄採取時の痛みに対しては、局所麻酔を行います。注射した部位には針による小さな穴ができますが、2日程で自然に治ります。自家骨採取と比較すると、非常に体への負担が少ない方法です。採取した骨髄に対して、「細胞培養」(下図②)という操作を行い、骨を作る能力のある細胞を3週間ほどかけて増やします。そしてこの細胞を人工骨と組み合わせ、さらに2週間ほど細胞培養を行うことで、人工骨の表面に患者さん自身の細胞により骨が作られます。この骨を再生培養骨(下図③)といい、自分自身の細胞が作った骨なので拒絶反応は起こらず、移植後速やかに骨の形成が始まります。このようにして作製された再生培養骨は、奈良県立医科大学の中央手術室で骨が失われている部位に移植されます(下図④)。

本治療研究の流れ



これらの細胞培養は、病院外にある培養専門施設(産業技術総合研究所のセルプロセッシングセンター)で行われます。また細胞の一部と再生培養骨の一部は、後日の検査のために冷凍保存させていただきます。なお、細胞培養を行うための下地(培地)には患者さん自身の栄養(自己血清)を使用しますので、血液を約 400mL 採血させていただく必要があります。詳細は文末の“再生培養骨移植のフローチャート”を参照して下さい。

再生培養骨移植の危険性とそれらが生じた場合の措置

再生培養骨移植は、健康な部位から骨を取る必要がなく、腰の骨から骨髄を吸引するだけという体への負担の少ない優れた方法ですが、研究段階の治療法のため完全なものではありません。

本治療方法特有の危険性として、骨髄細胞を培養するときに細菌やウイルスの感染がおこる可能性があります。しかし、感染を防ぐために培養前、培養中、培養後の各段階において検査を行うなどの様々な手段を講じており、また細胞培養は現段階で考えられる最高の設備を有する

施設で行われるため、その可能性は極めて稀です。また、治療後に予期しない合併症を生じる可能性があります。本研究の治療方法にて十分な骨形成が得られない場合は、従来法による治療を行います。

手術方法はこれまでの方法と同様であり、手術の安全性に問題はありません。もちろん、これまでの治療方法で認められるような合併症(術後の発熱、疼痛、腫脹、知覚低下や移植骨が生着しない等)がおこる可能性はあります。それらが生じた場合は、これまでの治療方法と同様に、迅速に対処致します。

移植に用いる再生培養骨の安全性が確認できなかった場合は、移植手術を中止することがあります。培養開始後に患者さんの都合(病気等)で予定日に手術ができない場合は、再生培養骨を用いた移植手術を行えないことがあります。それらの場合は、従来の治療法である自家骨移植を行うか、または再度、骨髄穿刺を行い、培養骨の移植を行うかは患者さんご自身により選択して頂くことができます。

同様の治療方法による臨床研究を、当附属病院整形外科では平成13年より現在までに整形外科領域の骨の病気を対象に50症例行っていますが、**腫瘍発生や感染といった再生培養骨による有害事象は1例も報告されていません**。しかし、これらを心配される方は従来の治療法を受けられる事をお勧め致します。

健康被害に対する補償

本臨床研究との因果関係に係わらず、健康被害が生じた場合は、患者さんの安全確保を最優先し、被害を最小限にとどめるために必要な治療を行います。本臨床研究に伴う特別な補償はありません。

同意にあたって

この臨床研究への協力はあなたの自由意志であり、強制ではありません。ご協力頂ける場合の治療法の選択もあなたの自由意思により決定できます。また、本臨床研究に同意できない場合においても、あなたの不利益になるようなことはありません。また、一旦同意された後でも、同意を撤回することはいつでも可能です。拒否または撤回をされても、あなたが不利益を受けることはなく、従来法による治療が継続されることをお約束致します。

治療に関わる費用について

本研究に係る外来診療、術前・術後検査、手術(骨髄穿刺を含む)及び細胞培養に掛かる費用は、奈良県立医科大学口腔外科学講座および産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研

究部門 組織・再生工学研究グループですべて負担させていただきますが、**通院交通費は患者さんの自己負担**となります。

追跡調査について

手術後の経過を観察するだけでなく、本臨床研究の適切な評価を行うために追跡調査を行います。**退院後少なくとも5年間**は、口腔外科外来にて定期的に移植部位ならびに、全身状態の観察を行い、必要に応じて種々の検査を行います。また、**手術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月目**、以後必要に応じてCT撮影、又はレントゲン撮影を行います。

個人情報について

患者さんの個人情報を保護することは、法律で定められた医師、歯科医師の義務です。個人情報の保護にあたっては、**採取された骨髄や、血液などの検体**からは氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報は取り除かれ、代わりに新しく符号が付けられることで(「匿名化」と言います)、個人を特定されないようにします。

この研究によって得られた結果は、個人情報保護法にのっとり、個人情報の識別ができないようにして、学会や学術雑誌等で公表されることがありますので、ご了承下さい。

基礎研究のための細胞利用

骨髄培養細胞の一部を利用して、**基礎研究**を行わせていただきます。具体的には、実験室で骨髄培養細胞を使って組織再生に関わる実験を行います。このような研究を通し、再生医療は進歩してきました。骨髄培養細胞の一部を利用して行う、基礎研究にご理解いただければ幸いです。

基礎研究で使用する細胞からは個人を特定できる情報は取り除かれ、匿名化処理が施されているため、個人が特定されることはありません。また、個人を特定するような実験は行われません。基礎研究のための細胞利用への同意は任意であり、強制するものではありません。

本臨床研究についての問い合わせ先

奈良県立医科大学口腔外科学講座 教授 桐田忠昭
0744-22-3051 (内線 3427)

苦情の受付先

奈良県立医科大学附属病院医療相談室 0744-22-3051 (内線 3224)

再生培養骨移植のフローチャート

