

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成22年10月1日

厚生労働大臣 殿

| | | |
|------|------------------|--|
| 研究機関 | 所在地 | 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 |
| | 名称 | 国立大学法人東京大学医科学研究所附属病院 電話: 03-3443-8111 (代表) |
| | 研究機関の長 役職名・氏名 | 国立大学法人東京大学医科学研究所附属病院長 今井 浩 三  |

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 |
|--|---|
| 自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討 (第I、第IIa 相試験) | 国立大学法人東京大学医科学研究所 分子療法分野 特任准教授 各務 秀明 |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

| | |
|--------------|--|
| 研究課題名 | 自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討（第Ⅰ、第Ⅱa相試験） |
| 申請年月日 | 平成22年10月1日 |
| 実施施設及び研究責任者 | 実施施設：東京大学医科学研究所附属病院 各務 秀明 |
| 対象疾患 | 歯槽骨萎縮症 |
| ヒト幹細胞の種類 | 骨髄由来間質細胞 |
| 実施期間及び対象症例数 | 承認から4年間、 最終目標症例数25例（第Ⅰ相15例、第Ⅱ相10例） |
| 治療研究の概要 | 歯槽骨萎縮症患者を対象として、顆粒状の担体に対して最適化された自家骨髄間質細胞の培養、分化誘導条件を用いて、歯槽骨再生治療の有効性及び安全性を評価する。従来、自家骨移植が必要とされた患者に対して、歯槽骨を再生し、最終的にはインプラント義歯による治療を可能とすることを期待する。自己骨髄由来間質細胞をリン酸カルシウム顆粒上で培養し、デキサメサゾン、アスコルビン酸等を加え骨芽細胞様細胞へ分化誘導、手術に用いる。 |
| その他（外国での状況等） | 当施設では、先行する臨床研究として、平成16年から「自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討」を行っており、培養自己骨髄間質細胞の移植、およびその後の観察期間中に、本治療に起因すると考えられる副作用などの有害事象は認められず、全例で骨再生を認めた。 |
| 新規性について | より効率的な骨再生を行うために先行臨床研究のプロトコルを改良し、ヒト細胞を用いた動物実験を行った。本研究では、最適化と簡便化が図られており、先行する臨床研究との比較により、有用性を検討する。 |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

| | |
|--------------------------|--|
| 臨床研究の名称 | 自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討 (第Ⅰ、第Ⅱa相試験) |
| 研究機関 | |
| 名称 | 東京大学医科学研究所附属病院 |
| 所在地 | 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 |
| 電話番号 | 03-3443-8111(代) |
| FAX番号 | |
| 研究機関の長 | |
| 役職 | 病院長 |
| 氏名 | 今井 浩三 |
| 研究責任者 | |
| 所属 | 東京大学医科学研究所先端医療研究センター・分子療法分野 |
| 役職 | 特任准教授 |
| 氏名 | 各務 秀明 |
| 連絡先 Tel/Fax | Tel: 03-5449-5120 /Fax: 03-5449-5121 |
| E-mail | kagami@ims.u-tokyo.ac.jp |
| 最終学歴 | 平成3年 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程修了 |
| 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 | |
| 所在地 | 〒 |
| 電話番号 | |
| FAX番号 | |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

| | |
|----------------------------|--|
| 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 | |
| 氏名 | |
| 臨床研究の目的・意義 | <p>歯槽骨萎縮症患者を対象として、顆粒状の担体に対して最適化された自家骨髄間質細胞の培養、分化誘導条件を用いて、この移植材料による歯槽骨再生治療の有効性及びその安全性を評価する。本プロトコルでは最適化とともに簡便化が図られており、先行する臨床研究との比較により、本プロトコルの有用性を検討する。従来自家骨移植が必要とされた患者に対して、インプラントの埋入に必要な歯槽骨を再生し、最終的にはインプラント義歯による治療を可能にする。従来より行われている自家骨移植は、たとえ少量の骨採取であっても、採取部に対する侵襲は避け難く、術後の腫脹・疼痛の原因となることから、本研究で検討する新しい歯槽骨再生法の意義は大きい。</p> |
| 臨床研究の対象疾患 | |
| 名称 | 歯槽骨萎縮症 |
| 選定理由 | <p>高齢化社会が進むにつれ、齶触や歯周病で歯を失い、咀嚼や構音といった口腔機能ばかりでなく、審美的な障害にも苦しむ患者が増加している。多数歯が連続して欠損している場合には、従来から可撤式義歯(いわゆる入れ歯)が用いられているが、しばしば安定性に欠け十分な咬合機能の回復ができない場合や異物感などの問題点があり、患者の十分な満足が得られていないことが多い。近年、義歯に代わる治療として人工歯根(デンタルインプラント)が用いられるようになってきた。特にチタン製の骨統合型インプラントが開発されて以来著しく治療成績が向上し、患者の満足度も非常に高くなった。しかしながら、高度の歯周炎によって歯を喪失したり、長期間にわたり義歯を装着したりしていた患者では、歯槽骨の吸収が進み歯槽骨萎縮症を呈することが少なくない。このような歯槽骨萎縮症患者に対してはデンタルインプラントの埋入が困難であるため、自家骨移植による歯槽堤形成術あるいは上顎洞底挙上術が行われている。骨移植には自家骨の採取が必要となるが、たとえ少量の骨採取であっても、採取部に対する侵襲は避け難く、術後の腫脹・疼痛の原因となることから、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、歯槽骨萎縮症は本臨床研究の対象疾患として適切と考えられる。</p> |
| 被験者等の選定基準 | <p>① 上顎あるいは下顎歯列に連続した2歯以上の欠損を認め、固定式架橋義歯(いわゆるブリッジ)による補綴処置によって機能回復が望めないもの ② 可撤式義歯(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を希望するもの ③ 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患者。具体的には、インプラント埋入部位の最小歯槽骨幅径が5mm以下、また上顎においては上顎洞底までの、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するが、実際の骨移植の必要性については、CT画像によるシミュレーションソフト(SimPlant, 株式会社マテリアライズデンタルジャパン製)にて確認の上決定する。 ④ 治療前処置として、歯石除去と歯ブラシ指導を受けており、良好なプラークコントロールが維持されていること ⑤ 年齢は20歳以上、70歳以下であること ※ 成人であることと移植細胞の増殖率を考慮して設定 ⑥ 文書による同意が得られるもの ⑦ 通院の意思と能力を有するもの</p> |

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 | 骨髄由来間質細胞 |
| 由来 | <input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来 |
| 採取、調製、移植又は投与の方法 | 被験者の骨髄液を、局所麻酔下で片側の後上腸骨陵から無菌的に吸引して回収する。骨髄採取量は、20mLを目標とする。採取した骨髄液は、クリーンルーム(細胞調整室)内で細胞増殖用培地(自己血清入り培地)で4倍希釈した後、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入れ、培養を始める。付着性の細胞である骨髄由来間質細胞の増殖を確認したのち、細胞が80%confluency以上に達するまで培養を続け、達した時点で継代を行う。生細胞数を計算後、滅菌済リン酸カルシウム顆粒(βTCP顆粒:人工骨補填剤)に播種し、骨芽細胞へと分化誘導を行う。2週間の分化誘導後、細胞-βTCP顆粒複合体(培養骨)を骨萎縮部へ移植する。 |
| 調製(加工)行程 | <input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 |
| 非自己由来材料使用 | <input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無 |
| 複数機関での実施 | <input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無 |
| 他の医療機関への授与・販売 | <input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無 |
| 安全性についての評価 | <p>移植細胞の安全性の評価としては、厚生労働省通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(平成12年12月26日医薬発第1314号)」及び「第3回厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会(平成14年5月2日開催)」議事録などを参考にし、培地充てん試験、核型分析試験を施行している。また、症例毎に無菌試験、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験を行う。</p> <p>なお、下記に該当する場合は、治療を中止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 被験者が中止を申し出た場合 2) 副作用の発現など支持療法によってもコントロール不能な有害事象が発現した場合 3) 骨髄液採取量が不十分または細胞培養時における細胞の発育不良で、被験者が骨髄液の再採取を拒否した場合 4) その他、責任医師が研究を中止すべきであると判断した場合 <p>※ 責任医師は、中止理由の如何にかかわらず、理由及び日付について症例報告書に記載し、プロトコル治療期に入っていた場合には中止時点で感染に関する検査及び調査を行う。</p> <p>※ 有害事象については研究中止後も回復、もしくは症状が安定または固定するまで追跡調査を行う</p> <p>※ 研究中止後は適切な治療を行う。</p> |
| 臨床研究の実施が可能であると判断した理由 | <p>当施設では、先行する臨床研究として、平成16年から平成20年にかけて「自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討」を行っており、全例で骨再生を認めた。培養自己骨髄間質細胞の移植、およびその後の観察期間中に、本治療に起因すると考えられる副作用などの有害事象は全8症例で認められていない。細胞移植による骨再生が行なわれた8例におけるインプラントの骨結合は、93%(29本中27本)であり、移植自家骨に対するインプラント埋入の骨結合と同程度の成功率であった。以上から、自己培養骨髄間質細胞を用いた歯槽骨再生治療は安全かつ有用であると考えられる。本臨床研究は、より効率的な骨再生を行うためにヒト細胞を用いた動物実験を行い、先行臨床研究のプロトコルを改良したものであるため、有効性、安全性に関しては先行研究と同等、あるいは、それ以上と考えられる。</p> |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

| | |
|---|--|
| 臨床研究の実施計画 | 添付文書「実施計画書 自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討（第Ⅰ、Ⅱa相試験）」に記載。 |
| 被験者等に関するインフォームド・コンセント | |
| 手続 | <p>1 被験者の保護</p> <p>1) 本研究に関する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従って実施する。</p> <p>2) 試験実施計画書を、東京大学医科学研究所附属病院の「ヒト幹細胞臨床研究審査委員会」においてその倫理性、科学的妥当性について十分審議を行い、承認された後に研究を実施する。また、その変更についても、同様に十分審議を行い、承認された後に研究を実施する。</p> <p>3) 被験者から研究参加の同意を取得する際には、十分にその内容について説明を行い、被験者本人に対して研究に参加するか否かを決定するのに十分な時間と質問をする機会を与え、自由意思による同意を文書により取得する。</p> <p>4) 同意書及び説明文書の作成ならびにその変更について、責任医師、副責任医師および分担医師は医科学研究所附属病院の「ヒト幹細胞臨床研究審査委員会」の承認を得た後これを使用する。また、変更の場合は、研究への継続参加について改めて被験者の同意を文書により得る。</p> <p>2 被験者への説明文及び同意</p> <p>1) 責任医師、副責任医師または分担医師は研究の開始に先立って、対象となる被験者本人に説明文書を手渡して十分に説明する。説明を行なうのは、医師または歯科医師とする。被験者への説明は被験者のプライバシーに十分配慮した上で、詳細に研究内容・被験者の利益・危険・権利について被験者に説明する。なお説明は骨髄穿刺時と細胞移植時に行い、それぞれに同意を得る。</p> <p>2) 同意文書には、説明を行った責任医師、副責任医師または分担医師と被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。</p> <p>3) 研究協力者が補足的な説明を行う場合、研究協力者は同意文書へ記名捺印または署名し、日付を記入する。</p> <p>4) 同意文書に必要事項が記入された後、2部コピーし、一部は被験者本人に、一部は責任医師が保管し、原本はカルテに保管する。</p> |
| 説明事項 | <p>1) 本臨床研究の目的について</p> <p>2) 本臨床研究の対象について</p> <p>3) 本臨床研究の実施期間について</p> <p>4) 自己骨髄間質細胞とそれを用いた骨再生法に期待される効果について</p> <p>5) 自己骨髄間質細胞を用いた骨再生を行う際に考えられる有害事象・副作用について</p> <p>6) 臨床試験の進め方(手順・スケジュール、手術法)について</p> <p>7) 本臨床研究で行う方法以外の治療法について</p> <p>8) 本臨床研究終了後の治療について</p> <p>9) 本臨床研究による健康被害が発生した際の処置について</p> <p>10) プライバシーの保護について</p> <p>11) 拒否・中止の権利について</p> <p>12) 診療記録の閲覧について</p> <p>13) 知的財産権について</p> <p>14) 当該臨床研究に関連する企業等との関係について</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 | |
| 研究が必要不可欠である理由 | |
| 代諾者の選定方針 | |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

| | |
|--|--|
| | 既に実施されている臨床研究及び当施設での先行臨床研究から、ヒト骨髄間質細胞の骨再生能力には、患者間で差(個体差)があることが明らかになってきた。本臨床研究に先立って行った基礎研究の結果から、ヒト骨髄間質細胞の骨再生能の個体差を回避する方法が示唆された。本臨床研究は、その成果に基づいたものであり、より安定した骨再生法であることが期待される。また、細胞調製プロトコルが簡便化されるため、実用化に近い骨再生法として有用性が高いと考えられる。 |
|--|--|

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(研究者略歴ファイル参照)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(研究機関の施設の状況(CPC)ファイル参照)
- 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(細胞の品質等に関する研究成果ファイル参照)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(同様の臨床研究に関する内外の研究状況ファイル参照)
- 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(臨床研究の概要ファイル参照)
- 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(インフォームド・コンセントファイル参照)
- その他(資料内容:実施計画書ファイル)
- その他(資料内容:歯槽骨再生標準手順書(SOP)ファイル)
- その他(資料内容:添付資料として資料1-11、その中に上記を含む)

「自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討」の概要

一般的に齲蝕（ムシ歯）や歯周炎（歯槽膿漏）で歯がなくなった際、歯の無い部分が少数の場合には隣り合った歯を支えにしたブリッジで治療される。また、多数の歯が無くなってしまった場合には、はめはずし式の入れ歯で治療が行なわれる。しかしながら、ブリッジの場合は隣り合った健康な歯を削らなければならない場合があり、入れ歯の場合は良く噛めなかったり、異物感が強かったりといった問題がしばしば起こる。近年、これらの治療に代わって人工歯根（インプラント）が使われるようになってきている。最近では治療成績も大変良くなり、患者さんの満足度も高いものになっている。インプラント治療では、チタン性の金属のスクリューを骨に埋め込んで、人工の歯の支えとして使用する。したがって、インプラント治療には、このスクリューを支えるために、あごの骨が十分残っていることが重要である。しかしながら、歯がなくなると歯を支えていた骨に力が加わらなくなくなるために、骨は吸収されやすくなってしまふ。骨が吸収されていくと、インプラントを埋め込むスペースが確保できない場合や、十分にインプラントを支えることが難しい場合も少なくない。従来このような患者さんに対しては、患者さん自身の腰骨や顎から骨を取ってきて、骨のやせた部分に移植する方法が行われてきた。しかしながら、骨を取るという手術は患者さんの体に対する負担があり、特に必要な骨の量が多い場合には、治療後の経過も必ずしもよいものではない。一方人工の骨の代わりになるような材料も開発されているが、人工の材料のみで骨の再生が十分に得られる場合は限られている。したがって、インプラントのための骨が十分でない患者さんに対して、体に対する負担が小さく、安定した結果の得られる新しい治療法を確立することが強く望まれている。本研究で行なうのは、自己の骨の中にある細胞を用いてあごの骨を再生させる治療法であり、従来試された方法の問題点を改善し、さらに確実性を高めることを目指した方法である。

再生治療とは、細胞、体の中で吸収される材料などを用いて、さまざまな体の部分を再生させる新たな医療である。これまで、アメリカや韓国などで皮膚、軟骨などの再生治療が企業を通じて実用化されている。骨髄（骨の内部にある組織）中に含まれる特殊な細胞は、増殖するとともに、いろいろな組織をつくる細胞になることのできる能力を持つ。たとえば、骨、軟骨、脂肪などの組織を作ることが知られている。この細胞を培養し、薬剤によって骨を作ることのできる骨芽細胞へと変化させることが可能であり、これまでの動物実験や臨床試験の結果により効果が示されている。当施設でも、平成16年より8名の患者を対象として、骨の中の細胞を用いたあごの骨の再生治療の臨床試験を行った。その結果、骨の再生が確認され、副作用は見られていない。しかしながら、手技の煩雑さや骨再生の速度に個人差があるなどの問題が明らかとなった。従って、広くこの治療を普及させるためには、細胞調製が簡便であるとともに、個人差の影響を最小限とし、安定した治療効果の得られる方法へと改善することが必要と考え、基礎研究によってその方法を決定した。本臨床試験は、この改善された方法の安全性と有効性を判定し、前回の臨床研究の結果と比較検討するものである。

試験の方法としては、外来にて局所麻酔を行ない、腸骨（腰骨）に特殊な針を挿入する。その針から骨髄液（20 ml）を注射器で採取し、この中から骨を作る細胞を増殖させ、足場となる材料の上で骨をつくる細胞へと変化させる。用いる足場は、すでに人工の骨として整形外科の治療に使われている材料である。この細胞と足場を、あごの骨が吸収してインプラントを支えることのできない部分に移植する。第Ⅰ相臨床試験として15名、第Ⅱa相臨床試験としてさらに10名の患者にこの治療法を試みることを予定している。治療開始前3ヶ月以内に検査と観察を行い、対象となるかどうかの判断を行なう。細胞移植を行なった後、16週を目安にインプラントの手術を行い、術後2年まで定期的に経過観察を行なう。骨再生の評価として、レントゲン写真による評価と、インプラントの手術時に骨を一部採取して、標本を顕微鏡で評価する。また、断層写真（CT）を撮影し、コンピューターソフト上で再生された骨量の継時的な変化を観察する。さらに再生骨部分に埋入されたインプラントの経過についても確認する。

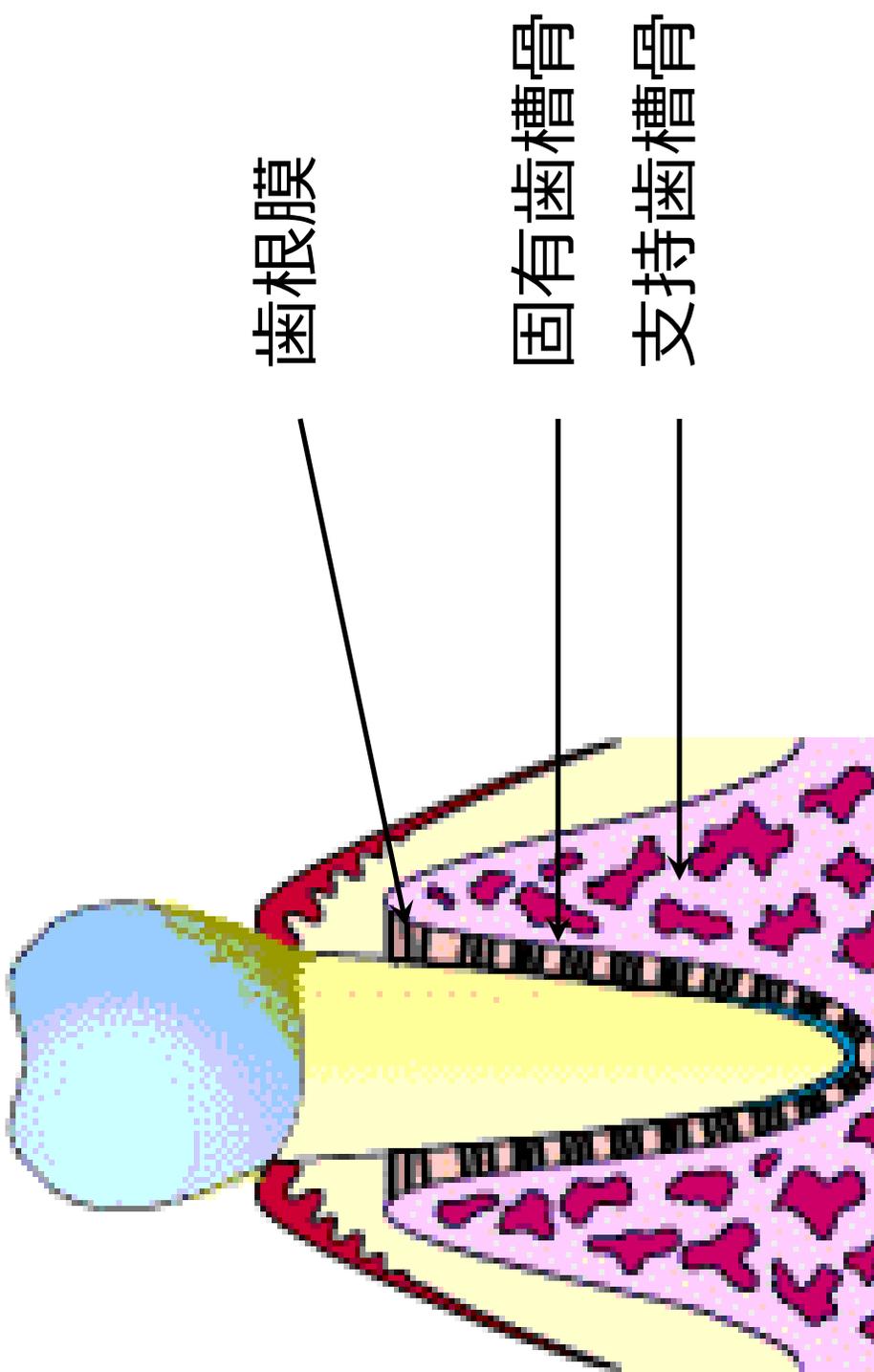
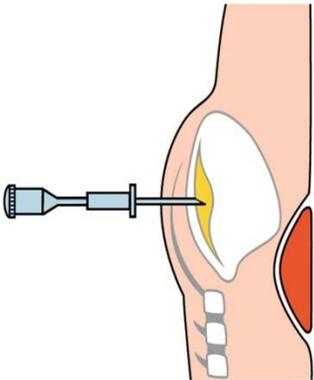
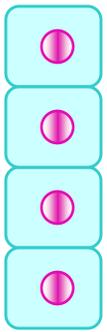


図1. 固有歯槽骨、支持歯槽骨および歯根膜の模式図

腸骨（こし骨）から
20mLほど採取します



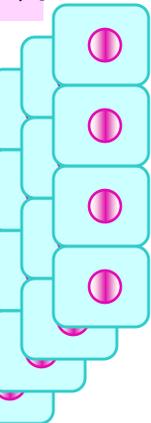
骨髓液の採取



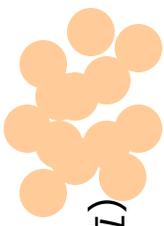
骨髓間質細胞

細胞を十分な量に
増やします

3～4週間



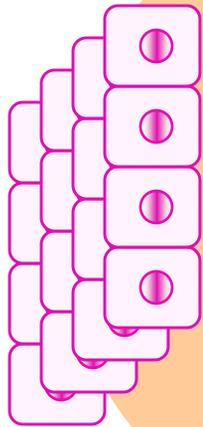
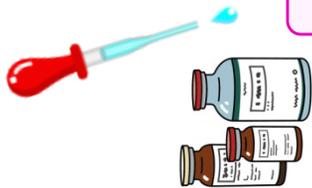
リン酸カルシウム
でできており、細胞の
足場となります



生体材料
(β-TCP 顆粒)

足場となる顆粒の
上で、試薬を加え、
骨芽細胞様細胞へ
と育てます
(分化誘導)

2週間



骨芽細胞様細胞

手術室にて歯槽骨
の欠損部に培養骨
を移植します



手術（培養骨の移植）

図2. 骨髓液の採取から培養骨の移植までの流れ