

平成 23 年 2 月 7 日

東京大学医科学研究所附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

東京大学医科学研究所附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 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 II a 相試験）

申請者：東京大学医科学研究所附属病院 病院長 今井 浩三

申請日：平成 22 年 10 月 1 日

1. 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。

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22年11月22日(月)16:00~19:00
(第13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22年10月1日付けで 東京大学医科学研究所附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:歯槽骨萎縮症)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。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコルについて

- 従来の同施設で実施されていた臨床研究との比較を行うとされていますか、先行した臨床研究の評価が十分にできているのか説明して欲しい。再生骨量の解析では12M、24Mと骨量は減少しているが、その後の長期成績は如何。
- 従来の骨移植では、時間とともに移植骨が萎縮してしまうことが問題点として指摘されているが、当該手技でも骨量の減少は見られる。既存の治療法と比較して、本臨床研究における手技の優位性の説明を求める。
- 先行する臨床研究の10例中2例はコンタミネーションの可能性や細胞数の不足のため除外されたとあるが、その詳細について説明を求めるとともに、予防策の策定を求める。なお、同意文書にも説明が必要。

2. 品質・安全性について

- 長期にわたる培養では、細胞増殖の減弱による培養増殖曲線の低下に関する評価は如何。
- 分化誘導のマーカーとして培養上清中のALP活性が測定されていますが、ばらつきが大きく定性的な指標となっていると思えます。分化細胞の比率を評価するためにも、臨床研究のなかで最終調製物を用いて、分化した細胞の比率を検討する必要性はないか。
- 無菌性検査については日本薬局方の記載に従うとの説明で了解される。しかし、マイコプラズマ検査に用いられるキットについて妥当性について解説いただきたい。また、実際にどこで検査が行われるのか、詳細な説明を求める。

3. 説明同意文書について

- 既に実施された臨床研究の評価について、その後の長期成績を記載するなどの追加修正が必要。更に、研究中止時の対応について、有害事象とその対応について等の検討を反映していただきたい。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成 23 年 2 月 2 日（水） 15:00～17:30
（第 14 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疑義に対し、東京大学医科学研究所附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、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

（研究計画書）

- 先行臨床研究の評価として、プロトコルに設定された検討項目に関する評価をすべて行っており、先行臨床研究の結果が今回の臨床研究と比較が可能となるよう、臨床統計学的な検討の上で今回の臨床研究をデザインしている。
骨再生の目的はインプラント埋入に必要な骨を得ることであり、再生骨中に埋入され、骨結合の得られたインプラントについては、現在まで脱落等の異常は認められず、骨再生治療の長期成績は良好であること記載。
- コンタミネーションの可能性は、培養細胞に対するものではなく、自己血から調製された自己血清に対して行った無菌検査にて菌陽性が認められたもの。予防策として採血中のコンタミネーションを防ぐため、採血時の消毒を徹底すること、無理をして採取しないこと、骨髓採取前に自己血清を採取することという手順に変更されました。実験計画書および SOP 上にこの点を明確になるよう追記した。

（品質・安全性について）

- 今回拡大培養期間は最大 4 週へ修正し、および増殖因子を用いた培養により、これまでの実験からは増殖減弱を認めたサンプルはなかったことから、今回培養期間中に増殖の低下の可能性は低いと考えられます。しかしながら、実際の患者においては年齢、性別などの条件が異なるため、本臨床研究にてさらに検証していく。
- ご指摘のように ALP 活性にはばらつきが大きく、実質的に定性的な指標とならざるを得ません。しかしながら、本研究で用いる細胞の培養条件を決定する際に、in vitro の ALP 活性のみでなく in vivo における骨形成能を評価して最適化していること、現在のところ ALP 活性以外に優れた分化マーカーが存在しないことから、in vitro の ALP 活性の測定による品質評価を用いることとした。
- マイコプラズマ検査についても、日本薬局方に従って SOP を変更した。

（同意説明文書）

- 臨床研究の評価、長期成績を含めて追加記載した。また、上記 1 における

検討を反映し、細胞移植が行われなかった経緯についての説明と予防策を追加記載した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果


東京大学医科学研究所附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：歯槽骨萎縮症）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、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 

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 style="color: red;">本研究の目的は、骨移植を必要とする重度の歯槽骨萎縮症患者に対して、より侵襲の少ない骨再生治療を提供することである。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、齶蝕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	<ul style="list-style-type: none"> 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

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	骨髓由来間質細胞
由来	(自己)非自己・株化細胞 (生体由来)・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	被験者の骨髓液を、局所麻酔下で片側の後上腸骨稜から無菌的に吸引して回収する。骨髓採取量は、20mLを目標とする。採取した骨髓液は、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髓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	(有)無
非自己由来材料使用	有(無)
複数機関での実施	有(無)
他の医療機関への授与・販売	有(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) 骨髓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、被験者が骨髓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「自己骨髓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。培養自己骨髓間質細胞の移植、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、自己培養骨髓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

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>重大な事態が発生した場合、責任医師は、本プロトコル治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から速やかに医療安全管理部長と医科研附属病院長に口頭または電話にて連絡を取り合い、登録中断等の緊急対策の必要性を判断し、必要な場合その内容を病院長に報告し、病院長が決定する。医療安全管理部は、提供された全ての情報に基づき評価を行い、それを基に病院長が、試験の中止、登録の中断・再開、プロトコルの変更、「ヒト幹細胞臨床研究審査委員会」による審査等の決定を行う。病院長は、速やかに上記を行ったうえで厚生労働大臣に報告する。</p> <p>責任医師は、医療安全管理部からの勧告を踏まえて、対策の必要性及びその内容について決定を行う。責任医師は、決定事項を医療安全管理部に連絡する。</p> <p>病院長は、厚生労働大臣から意見があった場合には、それに従い対応を行う。</p>				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>臨床研究終了後(移植手術後)2年まで追跡調査を行う。追跡調査期間終了後は、被験患者紹介医との連携のもと患者状況の把握に努める。また、追跡調査期間終了後においても責任医師、医療安全管理部およびトランスレーショナルリサーチコーディネーターを通じて、患者からの相談を受け付けるものとする。</p>				
臨床研究に伴う補償					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">補償の有無</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">有 無</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">補償が有る場合、その内容</td> <td style="padding: 5px;">健康被害に対しては、歯槽骨再生法終了後であっても、この療法が原因で起こった症状である場合には保険患者負担分は当院が負担し、その治療における患者負担はない。ただし、医療に明らかな過失がない場合は、健康被害に対する金銭的補償は行わない。</td> </tr> </table>	補償の有無	有 無	補償が有る場合、その内容	健康被害に対しては、歯槽骨再生法終了後であっても、この療法が原因で起こった症状である場合には保険患者負担分は当院が負担し、その治療における患者負担はない。ただし、医療に明らかな過失がない場合は、健康被害に対する金銭的補償は行わない。	
補償の有無	有 無				
補償が有る場合、その内容	健康被害に対しては、歯槽骨再生法終了後であっても、この療法が原因で起こった症状である場合には保険患者負担分は当院が負担し、その治療における患者負担はない。ただし、医療に明らかな過失がない場合は、健康被害に対する金銭的補償は行わない。				
個人情報保護の方法					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">連結可能匿名化の方法</td> <td style="padding: 5px;">患者試料は施設内では匿名化されないが、外部への検査委託、検体の保管時、本臨床試験の結果解析時には連結可能匿名化を行う。匿名化及び対照表の管理は個人情報保護管理者が行う。</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">その他</td> <td style="padding: 5px;">試料を採取した段階でそれぞれ番号付けされる。匿名化および番号は紙台帳にて管理される。検査等を外部へ発注する場合には番号のみでやり取りされるため、検査等によって得られた結果と特定の個人とが第三者により結び付けられることはない。</td> </tr> </table>	連結可能匿名化の方法	患者試料は施設内では匿名化されないが、外部への検査委託、検体の保管時、本臨床試験の結果解析時には連結可能匿名化を行う。匿名化及び対照表の管理は個人情報保護管理者が行う。	その他	試料を採取した段階でそれぞれ番号付けされる。匿名化および番号は紙台帳にて管理される。検査等を外部へ発注する場合には番号のみでやり取りされるため、検査等によって得られた結果と特定の個人とが第三者により結び付けられることはない。	
連結可能匿名化の方法	患者試料は施設内では匿名化されないが、外部への検査委託、検体の保管時、本臨床試験の結果解析時には連結可能匿名化を行う。匿名化及び対照表の管理は個人情報保護管理者が行う。				
その他	試料を採取した段階でそれぞれ番号付けされる。匿名化および番号は紙台帳にて管理される。検査等を外部へ発注する場合には番号のみでやり取りされるため、検査等によって得られた結果と特定の個人とが第三者により結び付けられることはない。				
<p>その他必要な事項 (細則を確認してください)</p>	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本研究に必要とされる資金は、当研究は、医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野の研究費(株式会社TESホールディングスとの共同研究費)、および医科学研究所附属病院学用費によって施行される。</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>				

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い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。

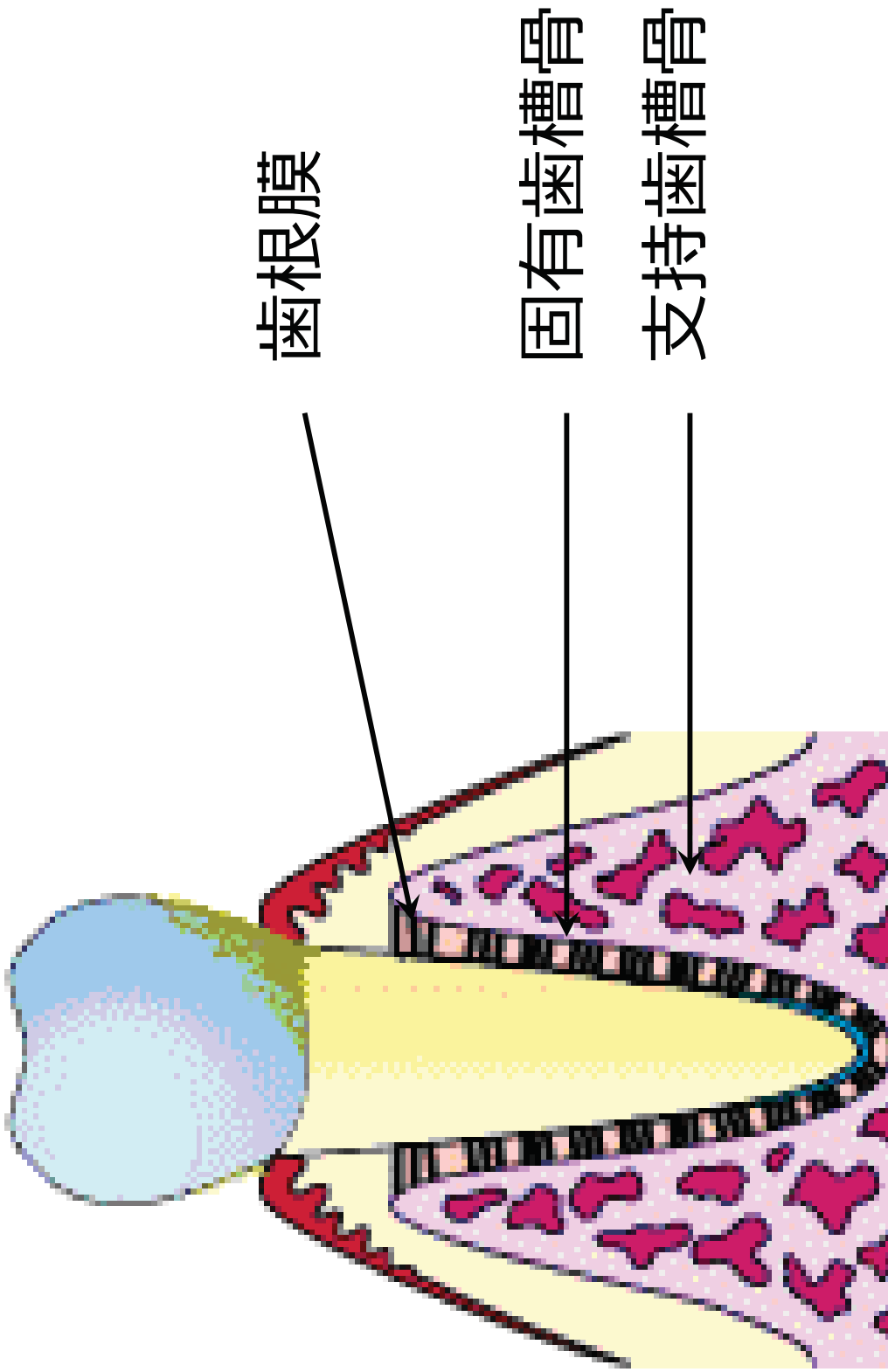
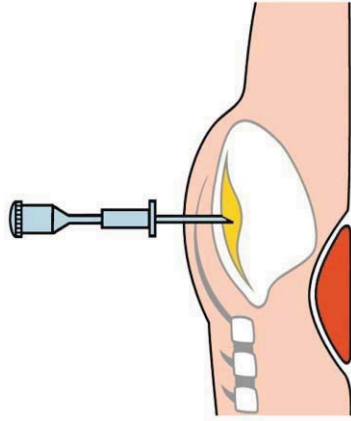
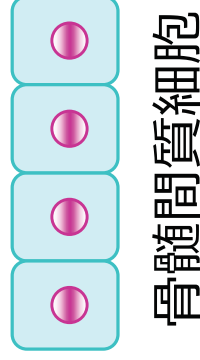


図1. 固有歯槽骨、支持歯槽骨および歯根膜の模式図

腸骨（こし骨）から
20 mLほど採取します



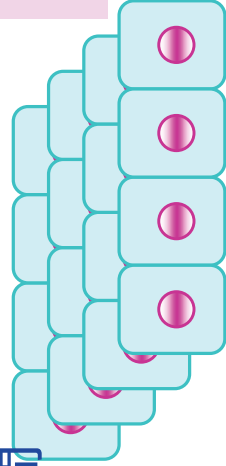
骨髓液の採取



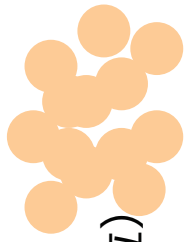
骨髓間質細胞

細胞を十分な量に
増やします

3～4週間



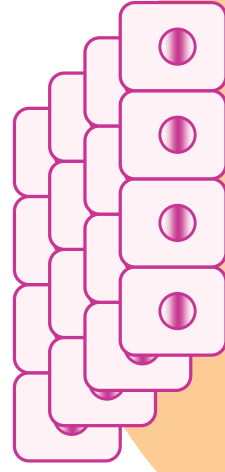
生体材料
(β-TCP顆粒)



リン酸カルシウム
でできており、細胞の
足場となります

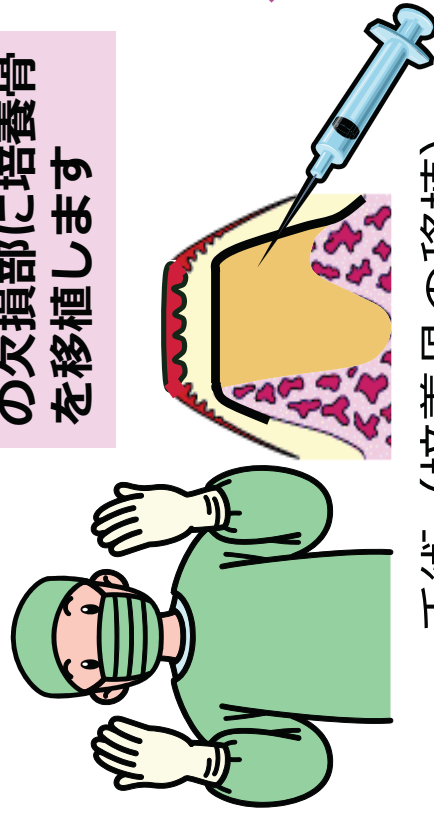
2週間

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



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

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	1/19

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)

説明同意文書：臨床研究への参加



東京大学医科学研究所附属病院
東京都港区白金台4-6-1、108-8639

歯槽骨再生プロジェクト

承認・日付	審査・日付	作成・日付
		2010/6/28 作成:各務

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	2/19

変更経歴書Change career book

版 Version	日付 Date	記事 Item
第1版 Version 1.0	2010.6.28	新規作成 New

内容

はじめに.....	4
歯槽骨萎縮症と今回の臨床試験について.....	4
<small>そしきさいせい</small> <u>組織再生</u> について.....	5
この臨床試験の目的について.....	5
臨床試験の方法.....	6
1)この臨床試験の対象.....	6
2)臨床試験の実施期間について.....	6
3)あなたの臨床試験への参加期間について.....	6
4)今回使用する自己培養骨芽細胞様細胞について.....	7
5)臨床試験の方法・スケジュールについて.....	7
6)あなたから得られた検体などの取り扱いについて.....	10
7)あなたに守っていただきたいこと.....	11
利益について.....	11
副作用・リスクについて.....	11
1)トラフェルミンについて.....	11
2)骨髄液の採取.....	12
3)細胞培養について.....	12
4)手術.....	12
5)コラテープについて.....	12
この臨床研究以外の治療について.....	12
本臨床研究終了後の治療について.....	13
臨床試験参加に伴う費用について.....	13

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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 / II a相試験) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	3/19

この臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について.....	13
プライバシー保護について	13
拒否・中止の権利について.....	14
この臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について.....	14
この臨床試験の中止について.....	14
記録の閲覧について.....	14
知的財産権について.....	15
当該臨床研究に関連する企業等との関係について.....	15
当該臨床研究に係わる資金源.....	15
連絡先・相談窓口について.....	15
トランスレーショナル・リサーチ・コーディネーターについて.....	16
登録番号.....	18
同意書(臨床研究への参加).....	18

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	4/19

はじめに

この説明文書は、あなたに今回の臨床試験の内容を説明するためのものです。この文書をよくお読みになり、担当医からの説明をお聞きになってから、十分に理解・納得されたうえで臨床試験に参加するかどうかご自分の意思で判断してください。また、臨床試験に参加することに同意された後でも、いつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、あなたが何の不利益を被ることなく必要な治療を受けられることを保証いたします。臨床試験への参加に同意していただける場合には、この文章の最後にある同意書に署名あるいは記名捺印をし、日付を記入して担当医にお渡しください。

し そう こ つ い し ゅ く し ょ う じ こ こ つ ず い

東京大学医科学研究所附属病院では、現在、歯槽骨萎縮症の患者さまを対象に自己骨髄

ゆらいばいようこつがさいぼうようさいぼう

由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の臨床試験を行っております。「臨床試験」とは、新しい治療法の研究・開発の取り組みのひとつとして、新しい治療法や薬が病気に対して効果があり安全であるかどうかを、実際に患者さまに協力していただいて調査することを言います。臨床試験として行われる治療は、十分な効果や安全性が確認されたものではなく、実験的・研究的な側面を持っています。そのため、患者さまの安全や権利を守るために、国が定めた指針に従い、綿密な計画が立てられ、細心の注意をはらいながら行われます。また、当院のヒト幹細胞臨床研究審査委員会が試験内容の審査を行っており、承認された臨床試験だけが実施されます。

歯槽骨萎縮症と今回の臨床試験について

図1をご覧ください。歯槽骨は、歯を支える顎の骨です。ものを食べるためには当然、歯が必要ですが、歯を支えるためには健康な歯槽骨の存在が欠かせないものとなります。そして、この歯槽骨が先天的または後天的になくなってしまった状態にあるものを歯槽骨萎縮症と言います。

うしよく ししゅうえん しそうのうろう

齶喰(ムシ歯)や歯周炎(歯槽膿漏)で歯がなくなった際、一般的に、1本の歯だけの場合にはブリッジで、多数の歯の場合は入れ歯で、見た目や噛む機能を回復させます。しかし、ブリッジの場合は健康な歯を削らなければならなかったり、入れ歯の場合は良く合わなかったり、異物

感が強かったりといった問題点がでてくる場合があります。これに代わって、最近では人工歯根(デンタルインプラント)が使われるようになってきました。特に、骨と結合するタイプのチタン製のものが使われるようになって、治療成績も大変良くなり、患者さまの満足度も高いものになっています。しかし、一般的に歯がなくなると歯槽骨の仕事がなくなるために骨は萎縮(やせること)しやすくなります。歯槽骨がやせていくと、インプラントを埋め込むことが難しくなります。従来、このよう

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	5/19

ちょうこつ

な患者さまに対しては、ご自分の 腸 骨(こし骨)やあごから骨を取ってきて歯槽骨のやせた部分に移植する方法が行われてきました。しかし骨を取る手術を余計にしなければなりません。特に必要な骨の量が多い場合には、患者さまの体に対する負担が大きくなり、治療後の経過も必ずしもよいものではありません。そこで、このような患者さまに対して、体の負担が小さく、効果が確かな新しい治療法を確立することが強く望まれています。

私たちは、歯槽骨萎縮症に対する新しい治療法を開発するため、自らの骨髄(骨の内部)にある

こつずいかんしつさいぼう

骨 髄 間 質 細 胞 という細胞を用いた治療法を計画しました。これから、その内容についてご説明いたします。

そしきさいせい

組織再生について

人間は、けがや病気によって組織を一部失ったり、大きい損傷を受けたりした場合、自分の体内にあるしくみによって組織を再生することができます。しかし、組織の損傷や欠損が大きすぎた場合には、自然には組織を再生できません。このような場合に機能を回復させる方法として、ご自

そしきさいせい

分や他の人の組織や人工の組織を移植する方法がありますが、もう一つの方法として組織再生

りょうほう

じ こ こつずいゆらいばいようこつ が さいぼうようさいぼう

療 法 があります。これからご説明する自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた

しろうこつさいせいりょうほう

歯槽骨再生療法もこの組織再生療法のひとつです。

この臨床試験の目的について

あなたの歯および歯槽骨の欠損の状態を調べさせていただいた結果、歯槽骨萎縮症と診断しました。すなわち、デンタルインプラントの埋め込みに必要な骨の量が十分でなく、骨の移植あるいは再生を必要とすると考えられます。そこで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についてご説明したいと思います。この治療法は、欧米を含めても多数の患者さまに行われているわけではないので、まだ確立した医療ではありません。しかしながら、安全性と有効性を確認するための臨床試験が、他施設および当院において行われています。当院における臨床試験は平成16年に始まり、8名の患者さまに細胞の移植が行われています。これまで当院、他施設を含めて安全性に関する問題は報告されていません。また、この治療法が有効である可能性が示されています。しかしながら、臨床試験の中で明らかになったいくつかの問題点もあり、それらを改善することでより良い治療法となるよう検討を重ねてきました。

今回、あなたに参加をお願いする臨床試験の主な目的は、2つあります。1つは、前回の臨床試験の方法を改良した新しい治療法が、歯槽骨萎縮症の患者さまに対して安全に行えるものである

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	6/19

かを調べることです。もう1つの目的は、この治療によって歯槽骨がどの程度再生できるかを調べることにあります。これらはそれぞれ第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験と言われ、新しい治療を確立するために必要なものです。第Ⅰ相試験とは、実際の患者さまを対象にして、基礎的な研究で有望である可能性が示された治療が安全であるかを調べるために行う臨床試験です。第Ⅱ相試験とは、第Ⅰ相試験の次の段階に行う臨床試験で、治療の有効性やさらなる安全性を確認するために行います。第Ⅰ/Ⅱ相試験とは、この第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験の両方の目的で行う臨床試験です。つまりこの臨床試験の目的は、歯槽骨萎縮症の患者さまへ歯槽骨の再生治療が安全に行えるか、そして効果があるかという疑問に答えることです。

ここまでの説明をご理解いただけましたら、この臨床試験の方法、起こりうる合併症などについて説明させていただきます。説明中に不明な点がありましたら、いつでも中断してご質問ください。

臨床試験の方法

1) この臨床試験の対象

この臨床試験は、歯槽骨萎縮症の患者さまのうち、次の基準を満たしている方を対象に行います。

- ① 上あごあるいは下あごに連続した2歯以上の歯のない部分があり、ブリッジによる治療ができない方
- ② 入れ歯ではなくデンタルインプラントでの治療を希望される方
- ③ デンタルインプラント治療のための十分な骨がなく、骨の移植が必要な方
- ④ 治療前に歯石除去、歯ブラシ指導などを受けており、歯の清掃状態が良好な方
- ⑤ 年齢が20歳以上、70歳以下である方
- ⑥ 他の重い病気にかかっていない方
- ⑦ 煙草を吸わない方
- ⑧ 通院の意思があり、通院が可能な方
- ⑨ 文書による同意が得られる方

この臨床試験は、当院と紹介先の病院あるいは歯科医院と連携して行います。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名の患者さまにこの治療法を試みることを予定しています。

2) 臨床試験の実施期間について

この臨床試験は、承認を受けてから4年間で実施する予定です。

3) あなたの臨床試験への参加期間について

あなたがこの臨床試験へ参加する期間は、同意書に署名をいただいてから細胞の移植(手術)後2年までです。

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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 / II a相試験) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	7/19

4) 今回使用する自己培養骨芽細胞様細胞について

若い細胞は、成長するとともに特定の役割を担う細胞に変化していきます。これを分化と言います。細胞の中には、複数の違った働きをする細胞に分化する力(多分化能)を持つものがあります。患者さまの骨髄(骨の内部にある組織)の中に含まれる骨髄間質細胞もその1つで、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞などに分化する能力を持つと考えられています。この骨髄間質細胞を、特定の化学物質を加えて培養すると、骨を作る細胞である骨芽細胞に似た細胞(骨芽細胞様細胞)へと分化させることができます(これを分化誘導と言います)。これまでの動物を用いた試験あるいは臨床試験の結果により、この骨芽細胞様細胞には骨を作る能力があることが分かっています。

図2をご覧ください。まず、あなたの腸骨(こし骨)から骨髄液(20ml)を採取し、この中から骨髄間質細胞だけを取り出します。この骨髄間質細胞を増殖させ、細胞の育つ足場となる生体材料の

こつがさいぼうようさいぼう

ばいようこつ

上で骨芽細胞様細胞へと分化させます。この骨芽細胞様細胞(培養骨)を歯槽骨の萎縮

じょうがくどう

部位あるいは上顎洞(上顎歯槽骨の上部にある空洞部分)に移植すると骨組織が再生してきます。再生された骨は、インプラントとよく結合し、患者さま自身の骨の硬さに近いと考えられています。

5) 臨床試験の方法・スケジュールについて

これまでにあなたには、担当医の診察や、CT・レントゲン・血液検査などの検査を受けていただきました。そして、この臨床試験に直接関わらない医師による会議を開いて診察所見や検査所見を検討した結果、あなたはこの臨床試験に参加できると判断されました。

この臨床試験への参加に同意された場合、以下の順序で処置を行います(表も併せてご覧ください)。

じこけっせいさいしゅ

① 自己血清の採取

骨髄間質細胞および骨芽細胞様細胞を培養するとき、これらの細胞の増殖を助けるために、あなたご自身の血液(血清)を約200~400ml採取し使用します。また、万一あなたから採取した血清が不足した場合には、追加で採血をすることがあります。

② 骨髄液の採取

必要な骨髄間質細胞を採取するために、あなたの腸骨(こし骨)に針を刺して吸引し、骨髄

きょくしよますい

液を取ります。骨髄液の採取には、周囲に局所麻酔を施して行い、採取する量も20mlと少量なので、身体的な負担はほとんどありません。

③ 骨髄間質細胞の培養と骨芽細胞様細胞への分化誘導

採取した骨髄液から骨髄間質細胞を取り出し、3~4週間培養して増やします。この期間は、

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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 / II a相試験) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	8/19

多少短くなったり長くなったりします。その後、この増やした細胞にデキサメタゾン等の分化誘導試薬を加えて2週間培養し、骨芽細胞様細胞(骨を形成する細胞)に誘導します。培養した細胞には、細菌、真菌、ウイルス、発熱物質等の人に害があるものが含まれていないことを確かめます。また、分化の確認試験を行い、確実に細胞が分化していることを確認します。

④ 培養骨の調製

培養骨とは、細胞の足場となる生体材料の上で骨髄間質細胞を骨芽細胞様細胞へと分化させたものであり、これをよく洗って移植します。ここで使う生体材料は、人の骨と同じ成分であるリン酸カルシウムでできたもので、すでに臨床で広く使われているものです。これは時間と共に少しずつ吸収されて、ご自身の骨に置き換わっていきます。

⑤ 手術(培養骨の移植)

手術は、骨髄液を採取した後、約5～6週間後に行う予定です。ただし、培養や分化誘導の進み方によって前後することがあります。手術は局所麻酔で行いますが、あなたが極度に緊張している場合や希望された場合は、点滴で鎮静剤を使用する場合もあります。

メスで歯肉を切開、剥離して歯槽骨萎縮部を外から見える状態にし、この萎縮部に培養骨を移植します。その後、培養骨の形態を整えるために、必要があればGTRメンブレンという膜で移植部を覆います。この膜は、広く臨床に使われていますが、インプラントを埋め込

こつまく ねんまく

む時に除去する必要があります。その後、はがした骨膜と粘膜を元に戻して縫合します。

ぜんべき

上顎洞に移植する場合は、上顎洞の前壁の骨を削り取った後、上顎洞粘膜を持ち上げます。そして、この上顎洞の粘膜を持ち上げることでできた空間に培養骨を移植します。ただし、上顎洞粘膜は大変薄く弱い組織であり、持ち上げる操作によって断裂する可能性があります。その場合には、自然に吸収される材料(コラテープ)を用いて断裂した部分を覆い、細胞移植を行いません。術後、口腔内の清潔を保つためにネオステリングリーンでのうがいを行います。また、感染予防のために抗菌剤を服用します。

⑥ 手術部位の洗浄と抜糸

手術の翌日から1週間の間に手術創部を洗浄します。また、縫合した部位の抜糸を術後1～2週間で行います。手術後、担当医の指示に従って定期的に受診をしていただきます。診察は東京大学医科学研究所附属病院の担当医と紹介歯科医師との共同で行っていきます。

⑦ 骨の生検とインプラントの埋め込み

デンタルインプラントの埋め込みが可能であると判断された患者さまには、手術後約16週にデンタルインプラントを埋め込む手術を行います。その際に移植部位から少量の骨を採取します。採取はインプラントを埋め込む部位から専用のドリルを用いて行います。もともと穴をあける予定の部位からの採取であり、採取のために治療上必要のない部位に追加で

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	9/19

穴をあけるものではありません。ただし、インプラントで穴を開ける部分から何らかの理由で骨を採取できない場合には、デンタルインプラント埋め込まないところから採取する場合があります。その場合には採取部は一次的に骨のない状態となりますが、徐々に正常な骨が再生されます。採取した骨は骨の状態を調べるために使用します。デンタルインプラントの埋め込みは当院にて行いますが、その後のインプラント義歯を作製する歯科治療は当院では行いません。患者さまをご紹介いただいた歯科医師、あるいは当院よりご紹介する研究協力者の病院で行います。

インプラントの埋め込み後も、担当医の指示に従って定期的に当院および紹介歯科医を受診していただきます。具体的な受診、処置、検査などのスケジュールは日程表をご覧ください。治療経過、検査結果については、逐次ご報告いたします。

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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 / II a相試験) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	10/19

表 日程表

	治療前		手術日	手術翌日	1 週	2 週	4 週
入院/外来	外来	細胞培養・分化誘導 (5~6週間)	入院	入院	外来	外来	外来
血圧、脈拍数	○		○	○			
自覚症状、口腔内検査	○		○	○	○	○	○
血液検査(採血)	○						
尿検査	○						
胸部X線撮影	○						
心電図	○						
頭部CT撮影	○						
パノラマX線撮影(紹介元)	○						
骨髄液採取・自己血清採取(採血)	○						
手術(培養骨の移植)				○*	創洗浄	抜糸	

	6 週	8 週	12 週	16 週	24 週または中止時
入院/外来	外来	外来	外来	外来	外来
血圧、脈拍数				○	
自覚症状、口腔内検査	○	○	○	○	○
血液検査(採血)				○	
尿検査					
胸部X線撮影					
心電図					
頭部CT撮影			○		○
パノラマX線撮影(紹介元)	○		○		○
骨生検・インプラント埋め込み				○	

	9ヶ月	12ヶ月	15ヶ月	18ヶ月	21ヶ月	24ヶ月
入院/外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来
血圧、脈拍数						
自覚症状、口腔内検査	○	○	○	○	○	○
血液検査(採血)						
尿検査						
胸部X線撮影						
心電図						
頭部CT撮影		○				○
パノラマX線撮影(紹介元)		○				○

6) あなたから得られた検体などの取り扱いについて

あなたから採取した細胞、血清、骨などの検体は、当研究所分子療法分野および臨床

細胞工学室でこの臨床研究が終了するまで保管されます。この臨床研究以外の目的に使用されることはありません。

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	11/19

7) あなたに守っていただきたいこと

この臨床研究への参加に同意された場合は、以下の点を守ってください。

- ① 臨床試験に参加している間は、私たちの指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。もし来院予定日に来院できない場合は、必ず私たちに連絡してください。
- ② 普段服用している薬(市販薬や健康食品を含みます)や、他の病院から処方された薬がある場合には、参加される前に必ず私たちに伝えてください。また、臨床試験中に他の病院で治療を受ける場合や、新たに薬を使用される場合には、事前に私たちに相談してください。
- ③ 臨床試験に参加している間は必ず避妊に努めてください。臨床試験に参加中または参加後に、あなたもしくはあなたのパートナーが妊娠していることがわかった場合は、私たちに申し出てください。この治療が妊娠中の胎児に及ぼす影響については明らかになっていません。

利益について

この治療法はまだ一般的ではありませんが、名古屋大学ではすでに上顎の歯槽骨萎縮症の患者さまに対して歯槽骨再生法を行っており、培養骨が手術後3～6ヶ月の期間に骨を再生させる能力を持つと報告しています。しかし、再生された骨が期待された量や形態を持たない場合もあり、その有効性が十分確立しているとは言えません。ただし、平成16年より当院にて行われた同様の臨床試験の結果からは、細胞の移植を行った8名全員で骨の再生が確認され、現在までに副作用は起こっていません。歯槽骨の再生治療を行った患者さまに対して行われたインプラント治療では、インプラントの93%(29本中27本)で骨との結合が得られ、結合の得られたインプラントについては、その後に脱落などの問題は見られていません。当院での前回の臨床試験では、骨の形態を保つ工夫をしたので、より安定した結果をもたらしたと推測されます。その一方で骨ができる速度には個人差があることが明らかとなっており、今回の臨床試験ではそれらの問題を解消できるよう細胞培養方法や移植方法に改良が加えられています。

副作用・リスクについて

1) トラフェルミンについて

細胞の増殖を助けるためにトラフェルミン(bFGF)という物質を加えます。トラフェルミンとは、フィブラストという商品名で皮膚潰瘍の治療薬としてすでに通常の診療で使用されている薬です。副作用の発現は1.51%で、主な症状は使用した部位の刺激感や痛み、発赤、かゆみでした。トラフェルミンは、骨髄由来細胞を用いた再生医療にも使用されています。再生医療への使用では、これまでのところ明らかな副作用などの問題は報告されていません。しかしながら再生医療の分野での使用は、使用経験も限られており、将来問題が起こる可能性を完全には否定できないことをご了承ください。

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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 / II a相試験) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	12/19

2) 骨髄液の採取

骨髄液を採取する際に、骨髄液採取部位に腫れや痛みが起こることがあり、まれに痛みが長引くことがあります。この場合、ステロイド剤や鎮痛剤を服用することにより改善します。出血も起こり得ますが、この場合は血を止める処置を行います。また、感染を起こすことがまれにありますが、患部の洗浄処置や細菌を殺す抗菌薬の服用により改善します。局所麻酔剤の使用により、ごくまれにショックが起こることが報告されています。

3) 細胞培養について

培養に用いる薬品類はすべて組成や品質が明らかなものを使いますが、アスコルビン酸は人に投与するための製剤がないため、実験用のものを使います。また、細胞の増殖を助けるためにトラフェルミンを添加します。これらの物質は培養後に良く洗って体の中に混入しないようにします。

4) 手術

全身麻酔で手術を行なう必要がある場合、全身麻酔に伴う危険があります。また、局所麻酔下で鎮静法を併用する場合には、鎮静法の危険があります。全身麻酔、および鎮静法に関する説明は、手術前に麻酔科医から行なわれます。局所麻酔剤の使用により、ごくまれにショックが起こることが報告されています。

手術後に腫れと痛みや発熱が起こることは多いですが、鎮痛剤や抗菌薬等の服用により改善します。また、まれではありますが出血や感染が起こることがあります。出血の場合は血を止める処置を行い、感染の場合は細菌を殺す抗菌薬を投与します。さらに、手術中およびその前後に血圧低下などのショック症状が起こる可能性があります。この症状がでたときは直ちに適切な処置と治療を行います

なお、この治療は新しい治療法であり、予知できない重篤な副作用が起こる可能性があります。私たちは、これらのことについても十分に念頭に置きながら治療を行います。

5) コラテープについて

コラテープの材料はウシコラーゲンであり、アメリカの牛を使用しています。牛由来の材料を使用することで狂牛病が感染する可能性がないとはいえません。しかしながら、現在販売されている材料は国内で厚生労働省の許可を得ており、アメリカの安全性試験にて品質の保証がされていますので、安全性は高いと考えられます。

この臨床研究以外の治療について

重度の歯槽骨萎縮症では、デンタルインプラントを埋め込む場合には骨の移植が必要となります。萎縮部位が小さい場合にはあごの骨の一部を取って移植できます。しかしながら、萎縮の程度が強い場合には、こし骨や足の骨などから採取し、骨を移植する必要があります。骨移植の場合には骨再生の確実性は高いと考えられています。その一方で、時間が立つにつれて再生され

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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 / II a相試験) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	13/19

た骨が再び萎縮してしまう可能性があることが知られています。採取部の痛みや腫れは、ほぼすべての方に起こります。さらにこし骨から採取した場合には術後1～2週間入院での治療と安静が必要であり、また1ヶ月程度歩行時に痛みが起こることが多いため、その間歩くことが少し困難となる場合があります。

デンタルインプラントを用いない治療としては通常の入れ歯による治療が可能です。入れ歯による治療は外科処置が不要ですが、インプラント義歯と比較して、咬む力が弱いことが知られています。

本臨床研究終了後の治療について

治療終了後は紹介医にて経過を継続的にみていきます。なお、この臨床研究や経過に関するご質問には、臨床研究終了後もこの説明同意文書に記載された窓口で対応いたします。

臨床試験参加に伴う費用について

今回の臨床試験に参加中、当院での歯槽骨萎縮症の治療に関わる医療費(診療に要する費用、培養骨治療、インプラント埋入)にかかる費用などは研究費等で支払うので患者さまのご負担はありませんが、金銭の支払いはありません。歯槽骨再生後の歯科処置(上部構造)については、原則紹介先にて保険外診療として行っていただき、費用をご負担いただきます。

この臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について

今回の歯槽骨再生法中、または終了後でも、体の異常に気づいた場合は、担当医にすぐ連絡してください。東京大学医科学研究所附属病院において担当医は適切な治療を行います。歯槽骨再生法終了後であっても、この療法が原因で起こった症状である場合には医療の保険患者負担分は当院が負担し、その治療において患者さまの医療費負担はありません。ただし、医療に明らかな過失がない場合は、健康被害に対する金銭的補償はありません。

医療行為の過誤により健康被害が生じた場合には、医師もしくは病院の責任賠償保険によって賠償がなされる場合があります。

プライバシー保護について

個人情報の保護については、患者さまの個人情報に関する当院の基本方針に基づいて行われます(添付文書をご参照ください)。

この臨床試験が適正に行われているかどうかを確認するために、許可された当院の職員や外部の専門家、当院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会委員、国内外の規制当局などの関係者が、あなたの診療に関する記録を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられていますので、あなたの個人情報やプライバシーは守られます。最後のページにあります同意文書に署名または記名捺印されますと、この閲覧についてご了解いただいたこととなります。

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	14/19

また、この臨床試験で得られた結果が、学会や学術雑誌等に発表されることがあります。このような場合でも、あなたの個人情報やプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

拒否・中止の権利について

この治療を行うかどうかは、あなたの自身の自由な意思でお決めください。また、臨床研究に参加することに同意された後、もしくは臨床研究が始まった後でもいつでも同意を取り下げることができます。同意を取り下げるときには、主治医もしくは責任医師へ口頭もしくは文書で連絡してください。もしお断りになっても、あなたが何の不利益を被ることなく必要な治療を受けられることを保証いたします。病院と担当医はあなたの意思を尊重し、あなたの口腔内の状態を専門的に判断した上で、あなた自身が選択された治療法に従って研究協力者や紹介歯科医とともに最善を尽くします。また、治療に用いた細胞の安全性確認のために細胞の一部を検体として研究期間中保存します。細胞の保管は安全管理上必要であるため、細胞移植を行った場合には、研究への参加を取り下げても廃棄することはできません。なお、研究期間終了後は法令によって定められた期間保管後、廃棄されます。検体の治療への使用あるいは保存の中止を希望される際は、添付の「検体の使用および保存についての中止請求」をお送りください。

この臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について

臨床試験参加の継続についてあなたの意思に影響を与える可能性のある、新たな情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。そして、本療法以外の治療法の有無およびその治療法に関して予測される重要な利益・危険性についても、情報が得られた場合は速やかにお伝えいたします。この場合、この臨床試験への参加を取りやめることも自由ですので、もう一度参加の継続、あるいは中止をご判断ください。

この臨床試験の中止について

以下のようなことがあれば臨床試験を中止いたします。

1. あなたが臨床試験の中止を希望された場合
2. 副作用の発現により担当医が臨床試験を中止すべきであると判断した場合
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の場合等、あなたの状態がこの臨床試験を行うのに適当でないとき
4. その他、担当医が臨床試験を中止すべきであると判断したとき

記録の閲覧について

あなたの希望により、他の患者さまの個人情報保護などに差し障りのない範囲で、この臨床試験の計画や方法についての資料を見ることができます。希望される場合は、担当医または相談窓

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	15/19

口にご相談ください。

知的財産権について

この臨床研究で用いる治療法に関する基盤技術は、東京大学および株式会社TESホールディングスとの共同研究によって開発され、特許などの権利は東京大学と株式会社TESホールディングスに帰属しています。ただし、この臨床研究の成果から特許など知的財産権が生じた場合には、その知的財産権は東京大学に帰属します。臨床試験に参加いただいたあなた自身に特許などの知的財産権が生じることはありません。

当該臨床研究に関連する企業等との関係について

この臨床研究で用いる治療法に関する基盤技術は、東京大学および株式会社TESホールディングスとの共同研究によって開発されました。また、臨床研究で用いる薬品や材料の一部はインビトロジェン株式会社、オリンパステルモバイオマテリアル株式会社およびノーベルバイオケアジャパン株式会社から提供を受けます。責任医師はこれまで株式会社TESホールディングスと共同研究を行っており、寄付を受けたことがあります。また、技術アドバイザーとして本治療技術に関する指導を行っています。分担医師(副責任医師他1名)はこれまで株式会社TESホールディングスと共同研究を行っています。

当該臨床研究に係わる資金源

医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野の研究費(株式会社TESホールディングスとの共同研究費)、および医科学研究所附属病院学用費によって行われます。

連絡先・相談窓口について

この治療の施行中、本療法に関する質問は下記の責任医師および分担医師がお受けいたします。

責任医師 かがみ ひであき
各務 秀明 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

特任准教授

〒108-8639

東京都港区白金台4-6-1

TEL:03-3443-8111(代表)

03-5449-5120(ダイヤルイン)

FAX:03-5449-5121

E-mail: kagami@ims.u-tokyo.ac.jp

分担医師 縣 秀樹 東京大学医科学研究所

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	16/19

先端医療研究センター 分子療法分野

この臨床試験への参加中の全身状態および内科的疾患に関するお問い合わせ・質問は下記の副責任医師がお受けいたします。

副責任医師 東條 有伸 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、附属病院血液腫瘍内科

教授

〒108-8639

東京都港区白金台4-6-1

TEL: 03-3443-8111(代表)

03-5449-5540(ダイヤルイン)

FAX: 03-5449-5429

e-mail: a-tojo@ims.u-tokyo.ac.jp

また、当院ではさらに情報がほしいとお考えの場合や本臨床試験に関する相談、苦情、あるいは個人情報に関する相談、苦情がある場合、あなたが相談できる別の窓口を設置しております。

東京大学医科学研究所附属病院 医療安全管理部 長村文孝

TEL: 03-5449-5462

また、個人情報の開示に関しては以下が窓口です。

東京大学医科学研究所事務部 総務課医事係 宮坂安佳

TEL: 03-5449-5217

以上の説明でも十分に理解できない点がある場合には、何なりと担当医にお尋ねください。

トランスレーショナル・リサーチ・コーディネーターについて

東京大学医科学研究所附属病院での臨床試験には、看護師、薬剤師、心理士、管理栄養士、臨床検査技師から構成されるトランスレーショナル・リサーチ・コーディネーター(TRC)が参加します。これらの人たちはあなたが臨床試験を円滑に受けられるように援助します。あなたの権利に関する情報を得たい場合や、医師に言いにくいことなどがありましたら、トランスレーショナル・リサーチ・コーディネーターにご相談ください。

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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 / II a相試験) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	17/19

十分に納得した上でご同意をいただける場合は、お手数ですが以下に署名または記名捺印をお願いいたします。この同意文書は、臨床研究への参加同意、骨髄穿刺の際と細胞移植の際にそれぞれ必要となります。

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	18/19

登録番号

同意書(臨床研究への参加)

東京大学医科学研究所附属病院長 今井 浩三 殿

臨床試験課題名: 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/Ⅱa相臨床試験)

私は、この臨床試験に関して担当医から上記の記載に基づき十分な説明を受け、自らすすんで自由意思で本臨床試験への参加に同意します。

患者住所: _____

患者氏名: _____ 印

同意日 : 平成 年 月 日

説明医師: _____ 印

説明日 : 平成 年 月 日

補助説明者: _____ 印

説明日 : 平成 年 月 日

立ち会い人: _____ 印

日 付: 平成 年 月 日

立ち会い人: _____ 印

日 付: 平成 年 月 日

立ち会い人: _____ 印

日 付: 平成 年 月 日

立ち会い人: _____ 印

日 付: 平成 年 月 日

管理番号	マニュアル名	改定日	作成	ページ
	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) 説明同意文書 臨床研究への参加	2010/6/28	分子療法分野 各務	19/19

検体の使用および保存についての中止請求

臨床試験課題名: 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/Ⅱa相臨床試験)

該当する項目へ○をつけてください。署名の上、下記の宛先まで郵送願います。

1. 検体を「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相臨床試験)」の臨床試験に使用することを中止する。
2. 検体の保存を中止する(ただし、細胞移植後は検体の保管が義務付けられており、中止はできません)。

平成 年 月 日

検体提供者氏名(自署)

氏名

中止請求書宛先

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

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

各務 秀明

電話 03-5449-5120

FAX 03-5449-5121