

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 9 月 16 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通 1 番町 754 番地
	名称	新潟大学医歯学総合病院
	研究機関の長 役職名・氏名	新潟大学医歯学総合病院長 内山 聖

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。

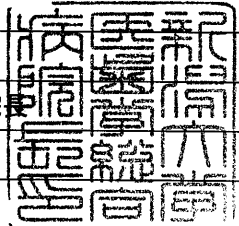
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究	新潟大学大学院 医歯学系 ・教授・吉江弘正

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究 第Ⅱ相臨床試験
申請年月日	平成23年9月16日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：新潟大学医歯学総合病院 吉江 弘正
対象疾患	従来の治療法では十分な歯槽骨欠損の回復が見込めない慢性歯周炎
ヒト幹細胞の種類	顎骨骨膜細胞
実施期間、対象症例数	平成28年3月31日まで、30症例
治療研究の概要	自己口腔内粘膜下から骨膜小片を採取し、Cell Processing Center で6週間培養し、シート状に成形する。骨欠損部に骨系細胞供給源として骨膜シートを、足場としてハイドロキシアパタイトおよび自家骨を、増殖因子として多血小板血漿を併用して移植する。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、犬の骨欠損モデルを作製し、3者併用療法の歯周組織再生効果を確認している。 歯周組織を再生させる細胞療法として日本では、それぞれ歯根膜幹細胞を、脂肪組織由来幹細胞を、骨髄幹細胞を用いる方法が報告されている。
新規性について	自己顎骨骨膜細胞を用いた歯周組織再生療法の報告はなく、用いる幹細胞に新規性が高い。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究	
研究機関		
名称	新潟大学医歯学総合病院	
所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通1番町 754 番地	
電話番号	(代表)025-223-6161	
FAX 番号		
研究機関の長		
氏名	内山 聖 	
役職	新潟大学医歯学総合病院 	
研究責任者		
氏名	吉江 弘正 	
役職	教授	
最終学歴	1981 年新潟大学大学院歯学研究科修了	
専攻科目	歯周病学	
その他の研究者	別紙1参照	
臨床研究の目的・意義	失われた歯槽顎顔面領域の骨欠損部に骨を再生させる方法として、骨系細胞供給源として自己培養骨膜シートを、足場として人工骨材料(ハイドロキシアパタイト)および自家骨、増殖因子として自己血液から調整された多血小板血漿を選択し、これら組織工学の3つの要素からなる混合物の投与による歯槽骨再生に関する有効性と安全性を調べることを目的とする。本治療法が確立されれば骨膜細胞の骨誘導効果を期待した細胞治療として画期的な突破口としての意義がある。	
臨床研究の対象疾患		
名称	歯周病により喪失した歯槽骨欠損	
選定理由	自家骨あるいは人工骨移植、歯周組織再生誘導法(GTR法、GBR法)、エナメルタンパクを用いたバイオ・リジェネレーション法による歯槽骨・顎骨欠損の骨再生量および骨質は不十分であった。患者由来の少量の骨膜片を培養してシート状に拡大することで細胞供給を可能とした本法は、人工骨または自家骨と多血小板血漿とを併せて用いることで従来法による臨床成績よりも格段の再生量を実現することが先立つ臨床試験の結果から期待される。	
被験者等の選定基準	血液疾患、代謝性および循環器系の全身疾患が無く、HIV, HBV, HCV 梅毒検査に陰性を示す患者で、歯周炎、外傷、先天異常、腫瘍等により生じた重度の歯槽顎顔面骨欠損に対して、従来からの治療法では回復不可能な症例の骨再生を期待する患者を被験者として選定する。	

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	顎骨骨膜細胞
採取、調製、移植又は投与の方法	患者の健全口腔内粘膜下から骨膜小片を採取し細胞調整センター(CPC)で6週間培養してシート状に成形する。骨欠損部に人工骨補填材、自家骨、多血小板血漿とともに骨膜シートを投与する。
安全性についての評価	感染症の無い被検者から骨膜片を採取し、CPC に搬入する。GMP 基準に準拠して専属培養士により無菌環境下で培養操作が行われ、位走査顕微鏡観察により培養細胞の増殖性・変性・異型化とシートとしての形態について観察する。培養 6 週目にマニュアルに基づき出荷判定を行い、培養骨膜シートは手術室へ搬送される。手術室もしくは外来滅菌環境下で移植手術が行われる。(別紙)
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	被検者となる患者には、文書によるインフォームド・コンセントを行う。骨膜細胞および多血小板血漿は自己由来のものであり、安全性の高い材料である。培養操作においてはCPCを設置しており、専属の培養士がGMP基準を遵守した製造マニュアルに従って操作している。施設内の中央手術室に加えて、外来における移植のための手術室も完備されている。
臨床研究の実施計画	移植手術完了後、1週目に術直後の治癒状況、2週目に抜糸、その後は月1回の割で被験部位のクリーニングを実施し、術後3か月、6か月、12か月目に臨床診査および規格エックス線診査、CT 検査(大きな骨再生部位に対して、3 か月目と 2 年目までに)を行い、ベースラインと治療後の間で画像解析を行い、骨再生量と再生骨の質的比較を行う。(別紙)
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	本試験の開始にあたり、試験担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、実施計画書の変更に対して本院の医薬品・医療機器臨床研究審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。
説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)	①臨床試験の目的および方法参加予定者・期間 ②治療スケジュール(観察期間を含む) ③自己培養骨膜シートの特徴(有害事象) ④予期される効果およびその内容 ⑤重大な影響を与える情報 ⑥他の治療方法の有無およびその内容 ⑦医療側が被験者の安全のため中止する場合 ⑧臨床試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと ⑨臨床試験への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること ⑩人権の保護に関する配慮 ⑪薬剤及び検査に関わる費用について ⑫予期せぬ有害事象に対する処置、健康被害が発生した場合の治療および補償について

		⑬臨床試験担当医師の氏名および連絡先 ⑭研究目的の被験者検体の使用と保存
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	従来法では回復することが期待できないほど重度の歯槽骨・顎骨欠損あるいは骨同化能の低下状態に対して、本法の応用が臨床的に有効性が高く、安定した効果を期待できる。使用材料および培養環境、移植手術に際しては最大限の安全性を確保している。
	代諾者の選定方針	三親等以内の親族を第一代諾者として選定する。該当者が存在しない場合は法律的に被験者の権利を代表できる者を代諾者として選定する。
	被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	自家骨膜細胞の施用が原因である可能性がある移植部位の異常経過が確認された場合は、速やかに移植材を除去する。それに加えて、現行型の通常治療を追補的に施用することにより、現状において得られるレベルでの治療効果を確保する。この場合、再手術にかかる費用は、一切患者負担としない。責任医師は、医師賠償保険に加入済みである。

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	臨床研究終了後は1年に一回、最長5年まで術後経過を観察し、臨床評価とエックス線写真を撮影する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	⑦ 無
補償が有る場合、その内容	歯科医師賠償責任保険、対人1事故につき1億円、対人1年間に つき3億円、臨床研究責任保険に加入申請中(1事故・期間中1 億円)
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	試験実施に係わる生データ類および同意書を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告等では、イニシャル及び被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすること、試験の目的以外に、試験で得られたデータを使用しないこととする。被験者の検体は、試験責任医師が骨膜小片採取時に匿名化し、新潟大学医歯学総合病院生命科学リサーチセンターバイオクリーンルームに移送し、ただちに培養操作に入る。6週目に培養骨膜シートを患者へ移植する。
その他	

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○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
- ☐ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ☐ 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
- ☒ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ☒ 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
- ☒ 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
- ☒ その他(資料内容: 『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』第Ⅱ相臨床試験 実施計画書)
- ☐ その他(資料内容:)
- ☐ その他(資料内容:)

試験実施計画書の概要

1) 目的

慢性歯周炎により失われた歯槽骨欠損あるいは低歯槽堤を再生するには、骨を作る細胞と細胞が増殖できる足場、加えて細胞が分化できる増殖因子が必要である。このたび、骨を作る細胞の供給源として骨膜細胞を、細胞の足場として人工骨（ハイドロキシアパタイト）を、増殖因子として患者自己血由来の多血小板血漿を組み合わせた新しい治療法を開発し、歯槽骨再生に関する有効性と安全性を調べる。

2) 対象

全身疾患を有せず、喫煙をしていない患者で、歯周基本治療終了後に歯周ポケット深さが 6 mm 以上、付着の喪失が 6 mm 以上、骨欠損が 4 mm 以上の部位を有する慢性歯周炎患者を対象とする。

3) 治療

慢性歯周炎による歯槽骨および歯列欠損の治療を希望する患者に、歯周基本治療（プラークコントロール、スケーリング、咬合調整、固定）を行い、再評価後に歯周ポケット深さ 6 mm 以上、付着の喪失 6 mm 以上、骨欠損 4 mm 以上を有する部位を適応とする。

患者にインフォームドコンセントをとり、適応部位から離れたところ（原則として下顎大臼歯部頬側）から 5x5 mm² の骨膜片を採取し、きわめて清潔な環境下で 6 週間の培養を経てシャーレ全体にシート状膜構造が形成されるのを待つ。

手術の方法は、適応部位付近に歯肉溝切開を入れ歯肉を剥離して病的組織を徹底的に搔爬する。骨欠損部に手術当日に調整した自己多血小板血漿と人工骨（ハイドロキシアパタイト顆粒）の混合物を充填する。その上を被覆するように培養骨膜シートを設置し、歯肉弁を復位させ縫合する。

術後 2 週目までに抜糸、3 か月目、6 か月目、12 か月目目に臨床診査、エックス線検査を行い骨再生効果および安全性を判定する。

4) 目標症例数

慢性歯周炎による歯槽骨欠損症例 30 例を目標とする。

5) 主たる評価項目と評価方法

歯槽骨再生をとまなう付着回復量および骨質を評価項目とする。すなわち

- ① 定期的（術後 3 か月、6 か月、12 か月）にプラーク指数、歯肉炎指数、歯周ポケット深さ、付着の喪失、プロービング時の出血、角化歯肉幅、歯の動揺度、規格エックス線的骨欠損、口腔内写真により、ベースラインと治療期間の間に比較を行う。併せて安全性の評価を行う。
- ② 骨質はインプラント埋入トルクと再生骨の組織所見により評価する。

6) 試験実施期間

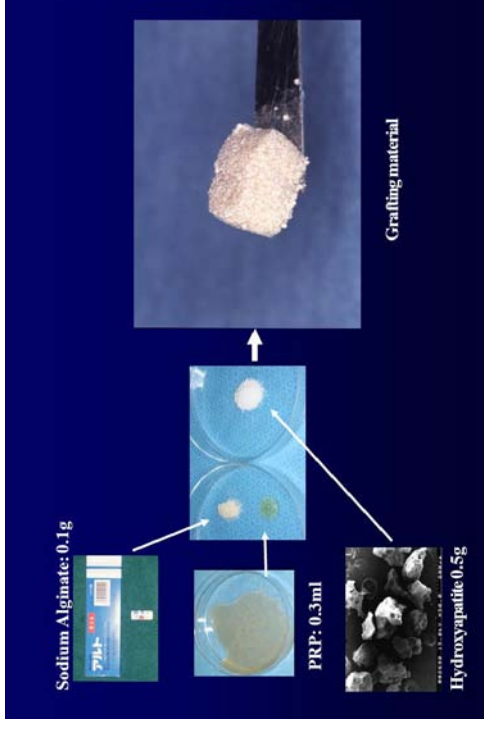
平成 23 年 10 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日とする。



術前診査



骨膜採取・培養



移植材の調整



ベースライン



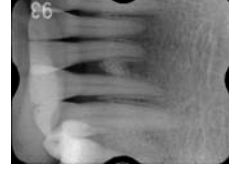
3か月後



6か月後



12か月後



骨膜シート移植手術

予後診査