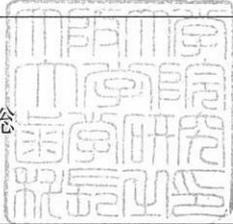


ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更申請書

平成24年 4月20日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-8
	名称	大阪大学大学院歯学研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	研究科長・脇坂 聡 

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
自己脂肪組織由来幹細胞を用いた 新しい歯周組織再生療法開発	大阪大学大学院歯学研究科 教授・村上 伸也

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要（大臣意見：平成23年8月22日発出）

研究課題名	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発
申請年月日	平成22年10月28日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学大学院歯学研究科 村上 伸也
対象疾患	従来の治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない辺縁性歯周炎
ヒト幹細胞の種類	培養自己脂肪組織由来幹細胞
実施期間、対象症例数	登録期間（試験開始から2年間）、12症例
治療研究の概要	自己の腹部または大腿から皮下脂肪組織を採取し、大阪大学歯学部附属病院のCell Processing Centerの閉鎖系細胞調製培養装置（セルプロセッシング・アイソレーター）内で脂肪組織の中にある幹細胞を取り出し、1～2週間の培養後、フィブリン糊（ボンヒール®）と混合し、フラップ手術の際に患者さんの歯周組織に詰め込み移植する。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、ビーグル犬の歯周病モデルを作製し、脂肪組織由来未分化間葉系幹細胞の歯周組織再生効果を確認している。 2004年に独のLendeckelらにより、「7歳女兒の頭蓋骨広範囲欠損に対する自己脂肪組織由来幹細胞及びフィブリン糊の使用報告」として症例報告があるのみ。
新規性について	自己脂肪組織由来幹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変更報告書

臨床研究の名称	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発
研究機関	
名称	大阪大学大学院歯学研究科
所在地	(〒565-0871 ) 大阪府吹田市山田丘1-8
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6879-2932 /Fax: 06-6879-2934
研究責任者	
役職	教授
氏名	村上 伸也 
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6879-2930 /Fax: 06-6879-2934
E-mail	ipshinya @ dent.osaka-u.ac.jp
変更時期	研究登録前
変更内容	
実施計画書における事項	試験物の概要 研究登録期間 その他、誤記等の修正
変更前	試験物の概要: 細胞数: $3 \times 10^6$ 個以上 フィブリンゲルの含有量 50% 研究登録期間: 大阪大学歯学部附属病院長による実施の許可から2年間 誤記等の箇所については、新旧対照表のとおり
変更後	試験物の概要: 細胞数: $6.7 \times 10^6$ 個以上 フィブリンゲルの含有量 16.25% 研究登録期間: 大阪大学歯学部附属病院長による実施の許可から3年間 誤記等の修正内容については、新旧対照表のとおり
変更理由	フィブリンゲルに混和する細胞数について前臨床試験にて見直しを行い、安定した再生効果と安全性が確認された試験物作製方法に変更したため。現時点で被験者の登録はまだ行われておらず、本研究実施計画の変更に伴い、研究登録期間の延長が必要であるため。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発		
研究機関			
名称	大阪大学大学院歯学研究科		
所在地	〒565-0871 吹田市山田丘1-8		
電話番号	06-6879-5111		
FAX番号	06-6879-2934		
研究機関の長			
役職	研究科長		
氏名	脇坂 聡		
研究責任者			
所属	大阪大学 大学院歯学研究科		
役職	教授		
氏名	村上 伸也		
連絡先	Tel/Fax	Tel:06-6879-2930 /Fax:06-6879-2934	
	E-mail	ipshinya@dent.osaka-u.ac.jp	
最終学歴	昭和63年 大阪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4「研究者一覧表」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			
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	辺縁性歯周炎患者を対象として、フラップ手術を施行する際に、自己脂肪組織由来の幹細胞を移植し、幹細胞移植術に基づく歯周組織再生療法の安全性、有効性及び実施可能性を評価することを目的とする。この治療法の確立により最終的には辺縁性歯周炎患者の生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。		

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の対象疾患	
名称	従来の治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない辺縁性歯周炎
選定理由	現在の辺縁性歯周炎治療の原則は、原因であるデンタルプラークを歯根表面の壊死セメント質とともに機械的に除去することであるが、それだけでは辺縁性歯周炎の進行により失われた歯周組織の再生は達成できない。GTR法、エムドゲインゲルを用いた歯周組織再生療法が現在臨床応用されているが、それらは全て歯根膜に内在する「歯周組織幹細胞」を活用したものである。このような内在性歯根膜由来幹細胞の活用だけでは十分な再生量が期待することができず、重度な症例に対しては多分化能を有する間葉系幹細胞を移入する再生療法の確立が期待されている。そこで今回、自己脂肪組織由来幹細胞移植術の歯周組織再生効果が期待できる辺縁性歯周炎を対象疾患と選定した。
被験者等の選定基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 初診時にプロービングデプス7mm以上の歯周ポケットが認められる患者。</li> <li>2) X線写真により、深さ4mm以上かつ幅2mm以上の垂直性骨欠損が歯間部(被験歯の近心または遠心のいずれかを含む位置)に認められる患者。</li> <li>3) 被験者の選択に至る再評価において、初期治療内容が達成されている患者</li> <li>4) 被験歯の動揺度が2度以下で、かつフラップ手術が適応と判断される角化歯肉が存在する患者。</li> <li>5) 口腔衛生が確立しており、幹細胞移植術後も研究責任者又は分担者の指導に従った口腔清掃を行うことが可能であると研究責任者又は分担者が判断した患者。</li> <li>6) 同意取得時に20歳以上の男女。</li> <li>7) 本臨床研究の参加について文書により同意が得られている患者。</li> </ol>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	培養自己脂肪組織由来幹細胞
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	<ol style="list-style-type: none"> <li>①自己血清の採取 自己脂肪組織採取前30日以内に400mLの血液を採取、遠心分離し、血清成分を凍結保存する。</li> <li>②自己脂肪組織の採取 局所麻酔下にて腹部脂肪採取部位にメスで1cm程度の切り口を開け、カニューレを挿入する。シリンジを引き陰圧の状態にして固定し、皮下に針を巡らしながら脂肪組織を吸引する。脂肪採取終了後、切開部の消毒・縫合を行う。</li> <li>③自己脂肪組織からの幹細胞の単離および培養 採取した脂肪組織より幹細胞を単離し、移植細胞数に達するまで、1—2週間程度の継代培養を行い凍結する。凍結した幹細胞は、移植術の<b>10±2日前</b>に解凍する。</li> <li>④培養自己脂肪組織由来幹細胞移植術 継代培養した自己脂肪組織由来幹細胞を回収し、フィブリンゲルに懸濁し、移植術を施行する。その際、フィブリン懸濁物を患部歯槽骨欠損部の形態に合わせて填入、移植する。</li> </ol>
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無     動物種(            )
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	近年、組織幹細胞の1つとして脂肪組織中に存在する間葉系幹細胞が注目されている。皮下には脂肪組織は豊富に存在し、皮下脂肪組織からの脂肪組織採取は患者への侵襲が少なく、簡便かつ安全に行うことが可能である。すでに、in vitroにおいては、脂肪組織由来幹細胞が、脂肪、骨、軟骨、筋肉など中胚葉性の細胞へ分化することが報告されており、脂肪組織由来幹細胞が多分化能を有する細胞であることが明らかにされている。研究責任者らは、ヒト皮下脂肪組織より単離した間葉系幹細胞が骨芽細胞、セメント芽細胞 lineageへの分化能を有することを確認している。さらに、ビーグル犬を用いた根分岐部病変および2壁性骨欠損の歯周病モデルで、脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織の著明な再生を確認している。また、増殖しなくなるまで長期培養を行うことによっても染色体に異常がないことを確認しており、腫瘍化のリスクについてもほぼないと思われる。以上のことから、本臨床研究実施が可能であると判断した。

臨床研究の実施計画											
以下のスケジュール表に従って、観察・検査・評価を実施する。											
観察・評価日	スクリーニング	前観察	0日	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	36週後	中止時	
許容範囲	登録前	90日以内	移植日	±3日	±1週	±2週					
全身所見	○	○※2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
口腔内所見	○	○※2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
脂肪組織採取部位所見		○※1	○			○	○		○	○	○
臨床検査	血液	○	○※2	○	○	○	○	○	○	○	○
	尿	○	○※2	○	○	○	○	○	○	○	○
	十二誘導心電図	○	○※2				○			○	○
画像診断	胸部 X 線検査	○	○※2				○			○	○
	局所 X 線写真撮影	○	○※2				○	○	○	○	○
歯周組織検査	臨床的アタッチメントレベル	○	○※2	○			○	○	○	○	○
	歯周組織検査										



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有                      ④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	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されることがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
その他	
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>本臨床研究にかかる費用は、研究責任者又は大阪大学歯学部附属病院が負担する。</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>自己脂肪組織由来幹細胞を用いた歯周組織再生療法の臨床研究結果は報告されていない。</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)

- 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: \_\_\_\_\_ )
- その他(資料内容: \_\_\_\_\_ )
- その他(資料内容: \_\_\_\_\_ )