

平成 24 年 10 月 18 日

新潟大学医歯学総合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

新潟大学医歯学総合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
申請者：新潟大学医歯学総合病院 病院長 内山 聖
申請日：平成 23 年 9 月 16 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、脂肪組織由来幹細胞、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。

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（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

3 回（平成 23 年 10 月、平成 24 年 2 月、9 月）

1) 第 1 回審議

①開催日時： 平成 23 年 10 月 12 日（水）10:00～12:30

（第 17 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 23 年 9 月 16 日付けで新潟大学医歯学総合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：慢性歯周炎）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. プロトコールについて

○ 自家骨の採取部位はどこか

- 「通常、口腔内の顎骨から採取します。しかし、移植材の総量が12gを超える場合には腸骨稜部から採取します。」との返答を得た。

2. 品質・安全性について

○ 骨膜由来細胞の培養の打ち切り基準を示してください。

- 培養過程において異常が生じている場合について打ち切ることとし、具体的に 8 項目を挙げた。

4. CPC について

○ 改築後のモニタリングデータを提供してください。

- 「CPC は翌年春に改築を行う予定である。同設計の CPC のデータを参考に提出する。」との返答を得た。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成 24 年 2 月 29 日（水）15:30～18:00
（第 19 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 23 年 9 月 16 日付けで新潟大学医歯学総合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：慢性歯周炎）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）

4. CPC について

- 改築後のモニタリングデータを提供してください。

- 空気清浄度評価（作業時・非作業時）と環境微生物評価（浮遊菌・表面付着菌）について結果を示された。

5. 倫理審査委員会について

- オブザーバーとして加わられた生命倫理の専門家を今後は倫理審査委員会に正式に加えてはいかがか。

- 正式に加わっていただいた。

3) 第3回審議

- ①開催日時： 平成 24 年 9 月 19 日（水）10:00～12:00
（第 22 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 23 年 9 月 16 日付けで新潟大学医歯学総合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：慢性歯周炎）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。

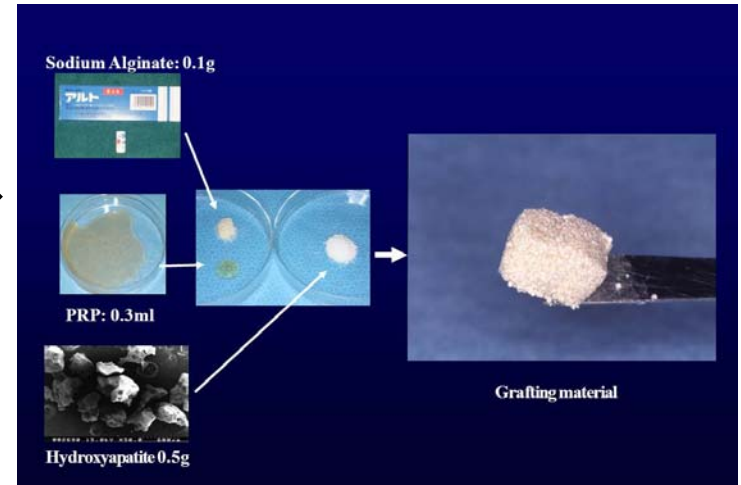
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、資料が適切に提出されたことを受けて、審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

新潟大学医歯学総合病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：慢性歯周炎）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。

臨床試験の流れ(①歯槽骨再生)



術前診査

骨膜採取・培養

移植材の調整



骨膜シート移植手術

予後診査

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院長
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: 『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:)

研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

1	氏名	奥田一博
	所属	新潟大学大学院医歯学総合研究科歯周診断・再建学分野
	略歴(最終学歴)	1982 年新潟大学歯学部卒業
	専攻科目	歯周治療学、歯周病学
	臨床研究において果たす役割	患者説明、患者登録、骨膜小片採取、骨膜移植手術、臨床データ解析
2	氏名	永田昌毅
	所属	新潟大学医歯学総合病院顎顔面外学分野
	略歴(最終学歴)	1987 年新潟大学歯学部卒業 1991 年新潟大学大学院歯学研究科修了
	専攻科目	口腔外科学
	臨床研究において果たす役割	患者説明、患者登録、骨膜小片採取、骨膜移植手術、臨床データ解析
3	氏名	川瀬知之
	所属	新潟大学大学院医歯学総合研究科歯科基礎移植・再生学分野
	略歴(最終学歴)	1985 年新潟大学歯学部卒業
	専攻科目	薬理学、細胞生理学、組織工学
	臨床研究において果たす役割	培養骨膜細胞の異型性や増殖過程の管理
4	氏名	星名秀行
	所属	新潟大学医歯学総合病院インプラント診療部
	略歴(最終学歴)	1982 年岩手医科大学歯学部卒業
	専攻科目	口腔外科学
	臨床研究において果たす役割	患者説明、患者登録、骨膜小片採取、骨膜移植手術
5	氏名	高木律男
	所属	新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面外科学分野
	略歴(最終学歴)	1980 年新潟大学歯学部卒業
	専攻科目	口腔外科学
	臨床研究において果たす役割	患者説明、患者登録、骨膜小片採取、骨膜移植手術

備考1 1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること

研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

6	氏名	布施一郎
	所属	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
	略歴(最終学歴)	1978 年新潟大学医学部卒業
	専攻科目	血液内科学
	臨床研究において果たす役割	培養骨膜の品質管理、CPC の維持・管理、培養士の指導
7	氏名	中田 光
	所属	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
	略歴(最終学歴)	1983 年京都大学医学部卒業
	専攻科目	呼吸器内科学
	臨床研究において果たす役割	CPC の運営、統括管理責任者 培養技術者教育
8	氏名	吉江弘正
	所属	新潟大学大学院医歯学総合研究科歯周診断・再建学分野
	略歴(最終学歴)	1981 年新潟大学大学院歯学研究科修了
	専攻科目	歯周治療学、歯周病学
	臨床研究において果たす役割	研究統括責任者、臨床データ解析、研究結果考察
9	氏名	
	所属	
	略歴(最終学歴)	
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	
10	氏名	
	所属	
	略歴(最終学歴)	
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	

備考1 1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること

①自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究

平易な用語を用いた要旨

1) 目的

慢性歯周炎は国民の 80%が罹患しているとされるまさに“国民病”ともいえる炎症性疾患である。中年期以降この慢性炎症を放置すると歯を支持している歯槽骨が吸収し、結果として歯の自然脱落を引き起こし、咀嚼障害を中心とする患者の日常生活の QOL を著しく低下させることにつながる。骨吸収が中等度程度の破壊までの間に歯周治療として介入し、失われた骨欠損を再生させることができれば歯の喪失を妨げることができ、歯の機能回復を図れることになる。

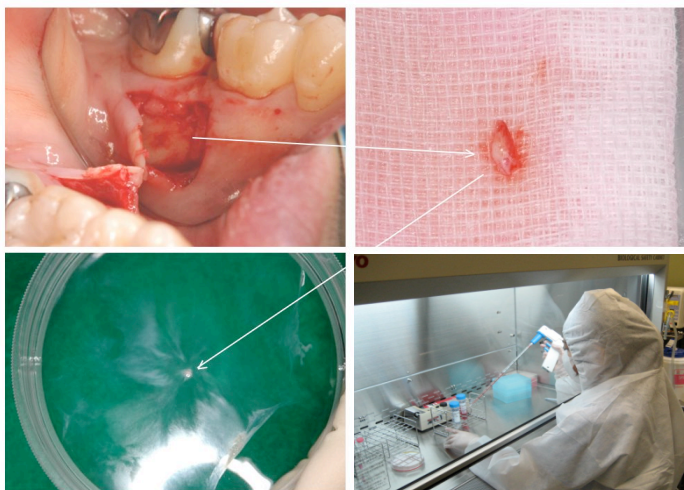
このたび慢性歯周炎により失われた歯槽骨欠損を再生させるために、患者自己の骨膜細胞および自己の血液と人工骨を組み合わせる歯周手術に応用する方法を開発した。これまでの研究から、患者から採取した骨膜片を培養した骨膜シートには骨を作る細胞の供給源がふくまれていること、血液を濃縮した血小板分画には骨膜細胞を増殖させる因子が含まれていることが明らかにされていて、これに細胞の足場として従来から広く使われている人工骨を混合させることで骨再生を期待するものである。今回の目的は、歯槽骨再生に関する有効性と安全性を調べることにある。

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

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 mm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。



4) 評価方法

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、組織付着効果、骨再生効果および安全性を判定する。

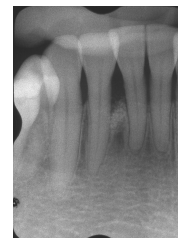
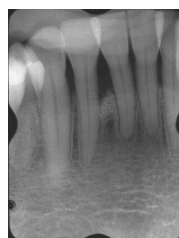


ベースライ

3か月

6か月

12か月



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。

5) 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。

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。

患 者 さ ん へ

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』の説明

この冊子は、担当医師によるこの臨床研究の内容についての説明を補うものです。
この臨床研究についてわかりやすく説明しますのでの内容をお読みいただき、担当医師の説明を聞かれた後、十分に考えてからこの臨床研究に協力するかどうかをご自身の意思によってお決めください。

また、何かわからないことや疑問に思うことがありましたら、どんなことでも結構ですので、遠慮なく、何度でも担当医師にご質問ください。

《 この臨床研究の問い合わせ・相談窓口 》

臨床研究責任医師氏名(所属・職名) 奥田 一博 (歯周病診療室 ・ 准教授)

担当医師氏名(所属・職名) 奥田 一博 (歯周病診療室 ・ 准教授)

連絡先 025-227-2952 <歯周病診療室・外来> Fax 025-227-0808
025-227-2871 <医局> 025-227-2870 <研究室>

新潟大学医歯学総合病院 歯周病診療室
〒951-8514 新潟市学校町通2番町5274番地

第 1 版	作成年月日	平成 18年 5月 20日
第 2 版	作成年月日	平成 18年 6月 17日
第 3 版	作成年月日	平成 20年 10月 10日
第 4 版	作成年月日	平成 21年 12月 1日
第 5 版	作成年月日	平成 23年 8月 29日
第 5-1 版	作成年月日	平成 23年 11月 7日
第 6 版	作成年月日	平成 23年 12月 28日

1. はじめに

あなたは現在、歯周病という病気にかかっており歯を支える歯槽骨が一部、吸収されています。このような病気に対して、通常フラップ法、GTR 法（人工膜を用いて特定の細胞の増殖を期待する方法）、人工骨移植法（人工的に合成された骨顆粒を欠損に填入する方法）、エナメル基質由来タンパク療法（ブタ由来のエナメル蛋白を用いてセメント質組織を再生させる方法）、自己多血小板血漿（自己の血液成分のなかで血小板が多く含まれた領域を抽出して、骨組織、歯根膜組織を再生させる方法）の治療を受けることになります。2005 年あなたと同じ病気の数名の患者さんに対して、従来の自己多血小板血漿および人工骨移植混合移植法に、新たに自己培養骨膜シートを組み合わせた新しい治療が試みられ、これらの効果が臨床的に有効である可能性が報告されました。これらの成果をふまえ、今回、新しく開発されたこの治療法を、さらに多くの患者さんに適用し、治療効果を明らかにする研究を行うことになりました。一般的な治療と異なり、この治療には従来の自己多血小板血漿および人工骨移植混合移植法と比較するという研究的意味合いがあります。本院では、このような研究を行う場合には医薬品・医療機器臨床研究審査委員会（IRB）を設置し、その研究内容について医学的な面だけでなく、患者さんの人権および安全に対しての配慮を十分検討し、問題がないと考えられた臨床研究（以下、研究）にだけ、病院長の許可を得て行うこととしております。

2. この研究の目的

この研究は従来の自己多血小板血漿および人工骨混合移植法に、新たに自己培養骨膜シートを組み合わせた新しい治療法と従来の自己多血小板血漿および人工骨移植混合移植法との有効性と安全性を比較することを目的としています。これまでに付着の獲得や歯槽骨再生のような研究結果が得られており、これまでの治療よりも効果が得られることが期待できます。また、新しい治療法が従来の治療法に比べて効果や安全性の面で優れていることが明らかになることにより、あなたと同じ病気にかかっている多数の患者さんがよりよい治療を受けることができるようになります。

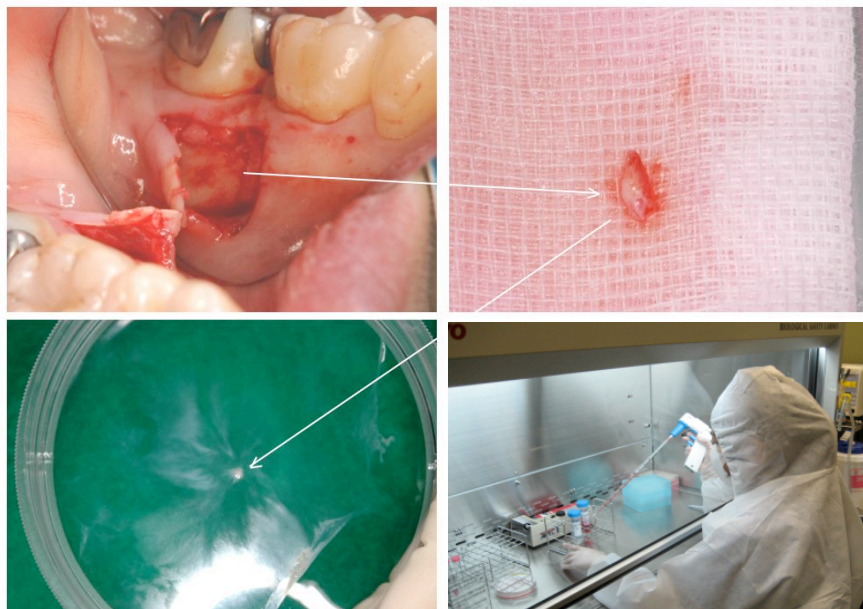
3. この研究の方法

（ア）患者さん

今回研究に参加していただくのは歯周病という病気にかかっている 20 歳から 80 歳までの患者さんです（従来の治療法で十分な治療効果が得られなかった患者さんです）。

（イ）研究方法

手術前に、下顎第一大臼歯付近の骨表面から骨膜組織を 5x5 ㎠提供していただき、この組織を 6 週間かけて自己培養骨膜シートを作成し、ご自身の次回の歯周外科手術時に移植します。



自己培養骨膜シート移植を行う目的ですが、これまで歯周病により破壊された骨欠損部位に対しては人工合成材料による補填や人工合成遮断膜が用いられてきました。これらは、生体にとって適応性はあるのですが、細胞成分が含まれていないために、その効果にかなりのばらつきがありました。今回の自己骨膜培養シートは、患者さんご自身の組織を、組織工学という新たに医学領域に取り入れられた技術で数倍の大きさの組織に増やし、それを骨がなくなっている部位に移植して骨を再生させようとするものです。この方法はすでに、動物実験などを通じて有効性をみとめています。そこで、今回患者さんご自身の細胞でその技術を応用する段階に至っているのです。自己骨膜培養シートは厚さが薄いので、これまでの人工骨移植と多血小板血漿の混合物（移植手術日当日に30mL採血させていただき、調整します）を骨欠損部に移植した上に、このシートを被覆する形をとります。



(ウ) 検査項目

研究の安全性と有効性を判定するために、「自覚症状」「他覚症状」からなる検査を行います。具体的に調べる内容は、手術前に血液検査をし全身疾患がないこと、一般歯科治療に耐えられることを確認後、被検部位に対して、プラーク指数、歯肉炎指数、歯周ポケット深さ、付着の喪失、角化歯肉幅、歯の動揺度、規格エックス線写真、口腔内写真からなる臨床データを採取します。検査スケジュールは、手術前、手術後3か月、6か月、12か月と4ポイントで行います。なお、異常値が見られた場合はさらに検査を行うことがあります。



ベースライン

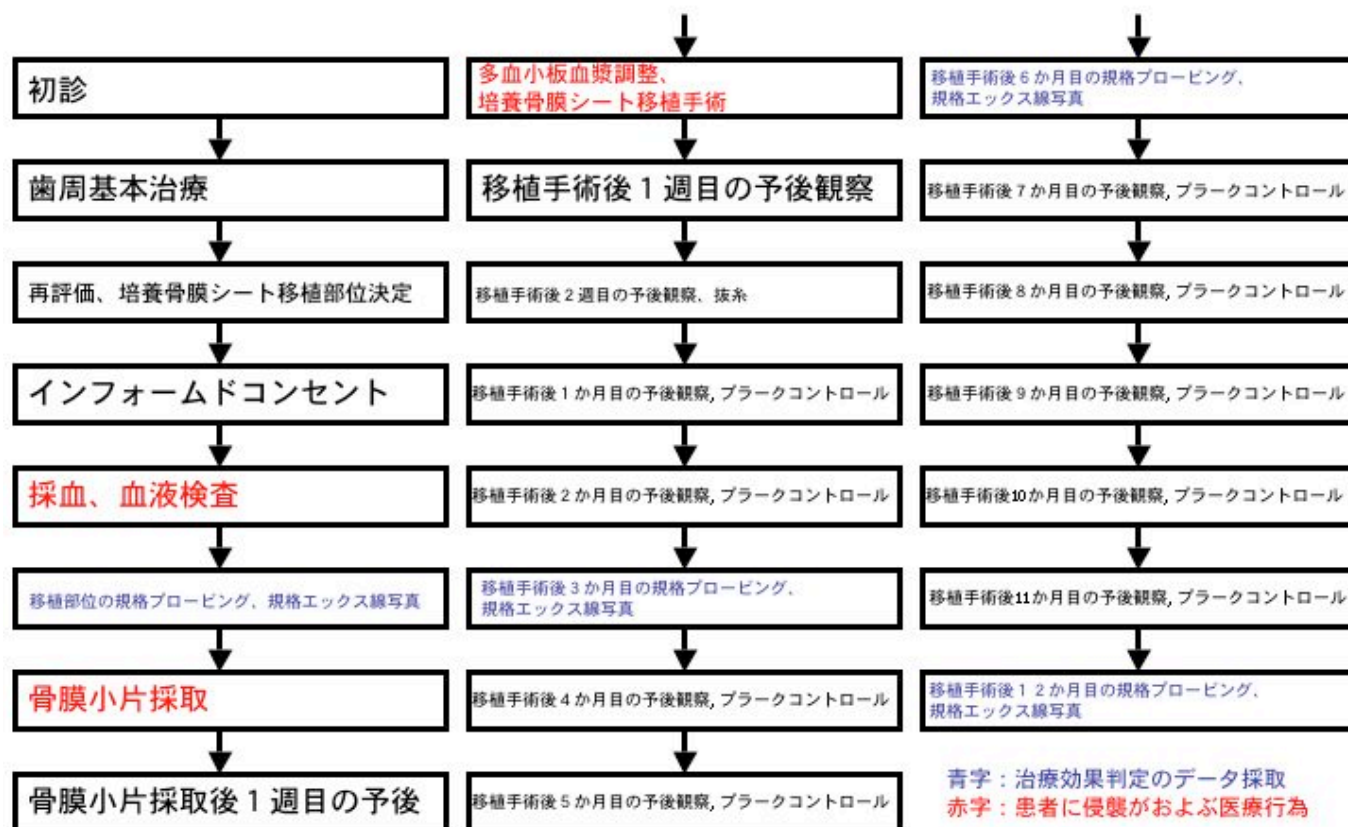
3か月後

6か月後

12か月後



治療の流れ、来院日、検査日、検査項目



4. この研究への参加予定期間

この研究は平成23年10月1日から平成28年3月31日（観察期間を含む）にかけて行いますが、あなたに研究に参加していただく期間は1年間です。

5. 研究に参加する予定の患者さん数

この研究には、あなたと同じ歯周炎に罹患されている30人の患者さんに参加して戴く予定です。

6. 予想される臨床上の利益(効果)および不利益(副作用など)について

過去に行われた数例の症例からは、付着の獲得および歯槽骨の再生といった成績が得られており、今回の研究に参加していただくことによりさらにこの方法の効果の確実性を得られることが期待できます。この治療法は、治療効果が期待できるものとはいえませんが、あくまでも最新技術であり、試験段階であることを十分ご理解いただくため、次の点をご了承ください。

本研究で用いる培養骨膜を臨床使用するにあたって理論的には次のリスクが考えられます。

1. 感染リスク

① 培養試薬・機器による感染

培養操作に用いる機器および試薬について、一定の感染リスクは否定できません。本研究で用いる試薬・機器類において、これに相当する感染リスクへの配慮が必要なものには培地中のウシ血清があげられます。それ以外の成分すべては既知物質で構成されているために、材料としての感染リスクは理論的に考えられません。本研究のウシ血清の安全性については下記の通りです。現時点における行政指針に対して適応が確認されたものを使用します。すなわち「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療

機器の品質及び安全性の確保について」(平成 20 年 2 月 8 日 薬食発第 0208003 号医薬安全局長通知) および「生物由来原材料基準」(平成 15 年 5 月 20 日 厚生労働省告示第 210 号、平成 16 年 3 月 30 日 厚生労働省告示第 157 号、平成 16 年 7 月 5 日厚生労働省告示第 262 号) に基づき点検を行ったものを使用いたします。従いまして、培養試薬・機器に起因する感染リスクはきわめて少ないと考えております。

＜自己培養骨膜シートに用いられるウシ胎児血清の仕様規格＞

1. 原産地

オセアニア (オーストラリア、ニュージーランド) に限定 (BSE 非発症国)

2. ウィルス試験

FDA (米国食品医薬局) の動物由来医薬品原料のウィルス試験基準 CFR title 9, Part 113.53 に従った試験方法、判定基準に適合。

3. 輸出検疫証明書

出荷国の発行する BSE 非感染国である証明書

4. 品質試験成績書

無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験、蛋白分析等

5. 放射線照射証明書

ガンマ線照射 25kGy の照射 (ウィルスバリデーション試験済みの条件)

6. 殺場の個体識別管理

現地視察により運用体制を確認済み

7. 飼育場の健康管理

健康なウシのみを使用

8. 個体へのトレーサビリティ

記録による管理

9. GMP 適合製造施設

医薬品原料製造施設として FDA 査察を定期的に受けている。

製造施設の手順の文書化、衛生管理、施設管理等

② 培養操作による感染

培養操作を通じて、操作者または他の患者からの感染性物質の汚染が考えられます。本研究においては、操作を行う部屋を他の研究とは隔離した場所に設置し、かつ施錠を徹底して無関係な人の出入りを禁じることによって他の研究資料などからの汚染リスクを最小限にしております。また、操作者は適切な作業衣を着用し、同時に同じクリーンベンチ内で複数の患者組織を取り扱わないことに加え、CO₂ インキュベータ培養装置は専用のものを用います。さらに、患者組織を取り扱った後にクリーンベンチを清拭し部分的に紫外線滅菌を施し、患者間の感染性物質汚染リスクを排除するようにつとめます。

2. アレルギー

① 動物由来材料アレルギー

本研究は自己細胞を用いるため、原則的に移植後に免疫拒絶を受けることはありません。このことは移植組織自体にアレルギーを惹起するリスクがきわめて少ないことを意味しています。しかし、本研究で用いる移植組織はウシ血清を使って培養しているために、ウシ由来タンパクに起因するアレルギーのリスクは否定できません。このため、次の配慮を実施します。すなわち、実施に際して問診にてウシ関連アレルギー (牛肉に対する食物アレルギー、薬剤カプセルなどウシ由来材料に起因するアレルギー、化粧品などウシタンパクに起因するアレルギー) 等について詳細を確認し、疑義がある場合には実施しません。一方、使用する移植材料は移植に際し十分に洗浄し、これら残存培地成分は可及的に除く努力を行います。

ウシ由来アレルギーについては、われわれが日常的に牛肉を食していること、再生医療においてウシ血清を用いた培養皮膚が世界的に1万例以上行われ、何ら有害事象がないことなどから、安全性になんら問題がないと考えています。しかしながら、昨今のアレルギー疾患が増加している事情から、慎重に対応したいと考えています。

② 薬剤アレルギー

培養操作について、アスコルビン酸（ビタミンC）および種々の抗生物質を用いています。先に述べましたようにこれら培地成分は移植時の洗浄操作で希釈され、ほとんど残存していない可能性が高いと言えます。しかし、これら薬剤に起因するアレルギーに配慮し、薬剤アレルギー（特に抗生物質）の既往を有する患者は、本研究の適応外としたいと考えています。

適応する移植材料に残存するこれら薬物の濃度が、皮内テストに用いる量と比較して圧倒的に少ないこと、および本試験の移植が小量かつ局所的なものであることから、あらかじめ、これら薬剤のアレルギー試験は予定していません。

3. 移植後細胞の変性・異型化など

培養操作によって、細胞が異型化するなどの変性をきたす可能性は完全に否定できません。再生医療全般にわたる種々の報告をもとに考えると、ヒト正常細胞の通常培養中の異型化については報告がなく、またそれに類する有害事象についても認めていません。

本件への対応としては、次のことが考えられます。

① 培養中の観察

万一、正常細胞が通常の培養中に異型化した場合、その増殖能など細胞特性に変化をきたすことが想像できます。ただし、このような事実はいまだ報告もないほど稀なことではあり、申請者ら自身および申請者らが渉猟しえた情報をもとにしてもこのような事例を経験していません。すなわち、培養操作における日常観察を通じて、スクリーニングできると考えております。また、本研究で用いる培養が組織片培養であり、培養中きわめて統一性のとれた形態・構造をつくることから、異型細胞が増殖した際に容易に区別することができます。従って、本方法は他の単離細胞培養法と比べ、これら移植組織のスクリーニングは容易であると考えています。万一、培養中にこれら細胞変化を認めた場合には、安全性確保を主体として移植を中止します。

② 患者さんへの説明および移植後の観察

上記事実を患者さんへ説明します。また、移植後1週目、2週目、4週目に外来観察すなわち炎症反応の有無（プラーク指数、歯肉炎指数、ポケット底部からの出血）を試験担当医師または診療担当医師により行い、本治療法の不成功の場合、改めて手術をし直ちに培養骨膜シートを除去し、救済手術であるフラップ手術あるいは骨移植術を行います。この処置で不具合の生じた病巣は、治癒していくことが予想されます。この再手術にかかる費用は一切、患者に負担をかけることは無く、無料とします。

4. 患者さん取り違えに関するリスク

患者さん取り違えに関するリスクについては、次の配慮を実施します。

① 複数の患者さん組織の同時操作をしない

複数の患者さんについて、培地交換など培養操作を同時に行わないこととします（感染リスクの項でも既述）。また、組織採取および移植については原則的に同日複数の患者さんを行わず、可及的に取り違え防止につとめます。

② 患者さんコードNo.による管理

患者さんコードNo.をできる限り単純化し、培養操作者および施術者が容易に判断できるものとするを予定しています。また、これは個人情報保護法への対応をもとに患

者情報の漏洩を防ぐ配慮を実施します。尚、主任研究者(奥田)が情報管理責任者となり、個人情報が入ったデータの閲覧は、主任者および分担者(川瀬・永田)の範囲に限定します。

5. 余剰骨膜シートの取り扱い

何らかの理由で移植手術に使われない培養骨膜シートが出た場合、移植以外の他の目的に流用しないように厳密に医療用廃棄物として廃棄されたことを確認する。ただし、安全管理とデータ保存の目的で一部の培養骨膜シートについては細菌成分の解析やPCR解析を行います。

以上、本研究に関するリスクを列記しました。しかし、自己の骨膜細胞から骨膜組織を作成する本治療法は画期的であり、当科での臨床研究での成果が、新規な歯周組織再生治療法への確立につながるものと思われます。また、企業との技術連携により更なる安全性の確立、安定供給の可能性を有しており医療の発展に大いに寄与することが予想されます。

7. 他の治療法について

あなたがこの研究に参加されない場合には、従来の治療が行われます。すなわち、フラップ手術（歯肉を剥離し、病変部を取り除き、元に戻して縫合する方法：保険適用）、GTR法（人工膜を用いて特定の細胞の増殖を期待する方法：高度先進医療適用）、人工骨移植法（人工的に合成された骨顆粒を欠損に填入する方法：保険適用）、エナメル基質由来タンパク療法（ブタ由来のエナメル蛋白を用いてセメント質組織を再生させる方法：自費診療）、自己多血小板血漿（自己の血液成分のなかで血小板が多く含まれた領域を抽出して、骨組織、歯根膜組織を再生させる方法：一部保険適用）の治療を受けることになります。

8. この研究に関連した健康被害が生じた場合に患者さんが受けることができる治療についてあるいは、この研究に関連した健康被害について

骨膜が生着しないという、本治療法の不成功の場合、改めて手術をして直ちに培養骨膜シートを除去し、通常の治療法であるフラップ手術（歯肉を剥離し、病変部を取り除き、元に戻して縫合します）を行います。この処置で不具合の生じた病巣は、治癒していくことが予想されます。この再手術にかかる費用は、医事課と連絡をとり再手術の理由を文書にて明らかにした後に、一切、患者さんに経済的ご負担と混乱をかけることが無い様にいたします。さらにこの治療法に関連したなんらかの異常症状や健康上の変化があった場合には、必ず担当医にお知らせください。このような副作用に対しては、適切且つ最大限の対処いたします。

9. 自由意思による参加について

この研究に参加するかあるいはしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。信賴している人に相談し、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。たとえ、研究への参加をお断りになっても、その後の治療などに何ら不利益を受けることなく、治療にも差し支えることはありません。試験内容の説明と研究参加への同意取得は原則的に試験責任医師が行いますが、試験責任医師と診療担当医師が同一の場合は診療担当医師が試験責任医師に代り試験内容の説明をさせていただきます。

10. 同意撤回の自由について

いったんこの研究に参加することに同意した後でも、いつでも自由に研究への参加をとりやめることができます。その場合でも、あなたには何ら不利益を受けることなく、すぐに他の治療を

受けることができます。ただし、その場合は担当医師にお知らせください。これはあなたの健康管理に万全を払うためです。

11. 研究への参加継続の意思に影響を与えるような情報が得られた場合は速やかに患者さんに知らされること

この研究についてお聞きになりたいことがあれば、試験責任歯科医師または試験分担歯科医師に遠慮なくおたずねください。研究が開始されると、新しいさまざまな情報が得られることになり、こうした情報によりあなたが研究への参加を取り止めるという判断をすることも考えられます。したがって、この研究に関する新しい重大な情報（研究の危険性・安全性など）が得られた場合には、速やかにその内容をあなたに伝え、このまま研究への参加を続けるのかどうか、もう一度あなたの自由な意思で決めていただきます。

12. この研究への参加を中止していただく場合の条件について

あなたがこの研究への参加への取り止めを希望された場合だけでなく、研究への参加を中止していただく場合があります。以下に示した項目に該当した場合は、この研究の途中で参加を中止していただく場合がありますのでご了承ください。その場合はすぐに中止の理由を説明致します。

- ・ 研究実施中にあなたに好ましくない症状などが発現し、研究を中止すべきと責任医師が判断した場合
- ・ 研究開始後、あなたがこの研究の対象となっている病気ではないことがわかった場合
- ・ 研究開始後、あなたが転院などにより来院できないことがわかった場合
- ・ あなたの病気が改善して、この研究による治療を続ける必要がないと責任医師が判断した場合

13. 参加した患者さんのプライバシー保護について

この研究に参加する研究者があなたの治療内容を知る必要がある場合には、あなたの個人情報が特定できないようにして閲覧します。また、研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書にあなたが自筆署名をすることによって、あなたの同意が得られたことになります。

14. 患者さんに費用負担がある場合はその内容

①歯周病の骨膜採取と培養骨膜シート調整、培養骨膜移植手術にかかるすべての費用は、研究費負担とします。②それ以外の歯周病の治療検査は通常の診療とみなし、保険診療とする。なお、①と②は別カルテで異なる日に診療を行う。インプラント治療を含む歯槽骨再生細胞療法はこの限りではなく、全額自由診療とし、患者負担とします。

15. 臨床研究保険加入等について

万が一、この臨床研究に協力いただいた被験者の健康被害等が発生し、その原因が臨床研究の実施に起因すると判定された場合、あらかじめ新潟大学医歯学総合病院が加入している臨床研究保険によって賠償および補償がなされます。

この研究に参加していただいても謝礼はありませんが、一般の治療以上に綿密な医学的チェックや詳しい説明が受けられます。

16. 臨床責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先

臨床研究責任医師：この病院で行う研究について責任を持つ医師で、患者さんを担当する場合

もあります。

職名 歯周病診療室 准教授
氏名 奥田一博
連絡先 025-227-2952 (歯周科外来:9:00-16:00)、025-227-2870 (研究室)、
025-227-2871 (医局)

この研究を担当する医師および連絡先は以下の通りです。

あなたの担当医師は

職名 歯周病診療室 准教授
氏名 奥田一博
連絡先 025-227-2952 (歯周科外来:9:00-16:00)、025-227-2870 (研究室)、
025-227-2871 (医局)
職名 顎顔面外科診療室 講師
氏名 永田昌毅
連絡先 025-227-2954 (顎顔面外科外来:9:00-16:00)、025-227-2885 (医局)

17. 患者さんの権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに、患者さんが連絡をとるべき相談窓口

あなたがこの研究およびあなたの権利に関してさらに情報が欲しい場合、また、あなたに健康被害が発生した場合に、あなたが連絡をとる病院の担当者は下記の通りです。また、あなたが被った健康被害に関しての問い合わせや健康被害に対して何らかの対応をとりたい場合にも、ご遠慮なくお問い合わせください。あなたのご質問に対してできるだけ迅速に適切な回答をさせていただきます。

職名 歯周病診療室 准教授
氏名 奥田一博
連絡先 025-227-2952 (歯周科外来:9:00-16:00)、025-227-2870 (研究室)、
025-227-2871 (医局)

18. 研究に参加するにあたって、患者さんが守らなければならないこと

この研究に参加していただいた場合には、治療の有効性や安全性を調べるためにさまざまな診察、検査を行います。正確なデータを得るために、研究が終了するまで担当医師の指示に従ってください。

19. 研究から生じる知的財産権の帰属

この研究を通じて得られた発明発見の特許に関しては、その帰属については、患者さんには権利が生じないことをご了解ください。

同意書

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受けました。

また、私には今後もこの臨床研究に関してどんな質問も尋ねる機会があることを承知していますし、いつでもこの臨床研究の参加を取りやめることができることを理解しています。

私はこの臨床研究を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

説明を行った日 年 月 日

文書同意を行った日 年 月 日

同意・説明文書の写しをお渡しした日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間：平成23年10月1日～平成28年3月31日まで

(臨床試験への参加について)

162

(臨床試験への参加について)

163

同意書

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受けました。

また、私には今後もこの臨床研究に関してどんな質問も尋ねる機会があることを承知していますし、いつでもこの臨床研究の参加を取りやめることができることを理解しています。

私はこの臨床研究を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

説明を行った日 年 月 日

文書同意を行った日 年 月 日

同意・説明文書の写しをお渡しした日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間：平成23年10月1日～平成28年3月31日まで

(骨膜の採取について)

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受けました。

また、私には今後もこの臨床研究に関してどんな質問も尋ねる機会があることを承知していますし、いつでもこの臨床研究の参加を取りやめることができることを理解しています。

私はこの臨床研究を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

説明を行った日 年 月 日

文書同意を行った日 年 月 日

同意・説明文書の写しをお渡しした日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間：平成23年10月1日～平成28年3月31日

同意書
(骨膜の採取について)

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受けました。

また、私には今後もこの臨床研究に関してどんな質問も尋ねる機会があることを承知していますし、いつでもこの臨床研究の参加を取りやめることができることを理解しています。

私はこの臨床研究を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

説明を行った日 年 月 日

文書同意を行った日 年 月 日

同意・説明文書の写しをお渡しした日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間：平成23年10月1日～平成28年3月31日まで

同意書

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受けました。

また、私には今後もこの臨床研究に関してどんな質問も尋ねる機会があることを承知していますし、いつでもこの臨床研究の参加を取りやめることができることを理解しています。

私はこの臨床研究を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

説明を行った日 年 月 日

文書同意を行った日 年 月 日

同意・説明文書の写しをお渡しした日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間：平成23年10月1日～平成28年3月31日まで

同意書

(培養骨膜の投与について)

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受けました。

また、私には今後もこの臨床研究に関してどんな質問も尋ねる機会があることを承知していますし、いつでもこの臨床研究の参加を取りやめることができることを理解しています。

私はこの臨床研究を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

説明を行った日 年 月 日

文書同意を行った日 年 月 日

同意・説明文書の写しをお渡しした日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間 : 平成23年10月 1日～平成28年3月31日まで

同意書

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受けました。

また、私には今後もこの臨床研究に関してどんな質問も尋ねる機会があることを承知していますし、いつでもこの臨床研究の参加を取りやめることができることを理解しています。

私はこの臨床研究を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

説明を行った日 年 月 日

文書同意を行った日 年 月 日

同意・説明文書の写しをお渡しした日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間：平成23年10月1日～平成28年3月31日まで

同意撤回書

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受け、____年 ____月 ____日に臨床研究の内容を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意しましたが、今回この臨床研究の参加を取りやめることにいたします。

同意撤回日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

同意撤回の意思表示を行った日 年 月 日

同意撤回後の治療についての説明と同意を行った日 年 月 日

同意撤回文書の作成日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間 ： 平成23年10月 1日～平成28年3月31日まで

同意撤回書

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受け、 年 月 日に臨床研究の内容を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意しましたが、今回この臨床研究の参加を取りやめることにいたします。

同意撤回日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

同意撤回の意思表示を行った日 年 月 日

同意撤回後の治療についての説明と同意を行った日 年 月 日

同意撤回文書の作成日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間：平成23年10月1日～平成28年3月31日まで

同意撤回書

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』

私は、上記の研究内容と使用する材料について、添付の説明書に基づき担当歯科医師から、十分な説明を受け、____年____月____日に臨床研究の内容を理解した上で、私の自由意思でこの自己培養骨膜シート移植に関する臨床研究に参加することに同意しましたが、今回この臨床研究の参加を取りやめることにいたします。

同意撤回日 年 月 日

(本人) 署名

(代諾者) 署名

同意撤回の意思表示を行った日 年 月 日

同意撤回後の治療についての説明と同意を行った日 年 月 日

同意撤回文書の作成日 年 月 日

(説明医師) 署名

臨床研究期間：平成23年10月1日～平成28年3月31日まで