

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

(6) 間葉系幹細胞の移植手術

搬送された細胞の品質管理成績をチェックし、GMP 基準下で調製された細胞及び多血小板血漿であることを確認する。移植時の際、上顎洞底挙上術では、上顎洞粘膜下に移植床を形成する。歯槽堤形成術では、骨欠損部に粘膜骨膜弁を作製して移植床を形成する。

骨補填のために、必要量のβ-リン酸三カルシウム（オスフェリオン®）（通常 1-3g）、多血小板血漿（PRP）（通常 1-3ml）および CPC にて培養した骨髄間葉系幹細胞（通常 $0.5-1 \times 10^7$ cells）を混合する。必要に応じて、注射用塩化カルシウムを滴下することでゲル化させ、移植ペレットを調製する。移植ペレットを移植床に充填した後、粘膜骨膜弁を復位して縫合する。術後は抗菌薬を投与して感染予防を行う。

(7) 術後評価

1) 臨床症状や局所所見を術後 1 週、1・3・6 か月・1 年、経過観察し、二次手術（インプラント体の植立など）が可能かどうかを検討する。二次手術後も術後 1 週、1・3・6 か月・1 年、経過観察し、その後は 1 年毎に評価を行う。

2) CT エックス線検査およびパノラマエックス線検査により、下記に示す経時的な骨の形態、性状、密度の変化を評価する（術後 3 および 6 か月で撮影。術後 5 年まで 1 年毎に撮影する）。

[上顎洞底挙上術（サイナスリフト）症例]

① 残存歯の状態と顎骨内病変の存在の有無

② 歯槽骨の高径(mm)：基準線（上顎前歯部は鼻腔底、上顎臼歯部は上顎底、下顎前歯部はオトガイ孔間線、下顎臼歯部は下顎管）から歯槽頂までの距離

③ 断面積 (cm^2)：多断面再構成 (Multiplanar reconstruction：MPR) による断面積の測定

④ 骨密度 (HFU)：Simplant によるハンスフィールド値 (HFU) の測定

⑤ 顎洞容積と骨容積 (cm^3)：OsiriX による上顎洞容積と骨容積を測定する。

[歯槽堤形成術症例]

① 残存歯の状態と顎骨内病変の存在の有無

② 骨頂から骨底部までの骨の高さ

③ 下顎骨の高さ

④ 骨の幅

⑤ 骨密度 (HFU)：Simplant によるハンスフィールド値 (HFU) の測定

3) 3DXCT エックス線検査：骨増生手術後に、二次手術でインプラント体を植立する場合、経過が長い残根、内骨腫、歯根尖の位置など CT エックス線では細部まで描出できないものについては歯科用 CT (3DXCT) エックス線検査を術前と術後に行なう。

4) 骨性状検査：二次手術時に骨表面の色調・硬さ・移植したペレット上の骨膜の状態を評価する。

5) 病理組織検査：二次手術時に再生組織の一部を生検 (Biopsy)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>し、HE 染色やトルイジンブルー染色等を行い、組織学的・形態計測学的評価を行う。</p> <p>(8) 有害事象の評価と逸脱症例に対する対応</p> <p>本臨床研究との因果関係の有無に関わらず期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、または病気を有害事象と定義する。また臨床研究期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは重篤な有害事象と定義する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡にいたるもの 2. 生命を脅かすもの 3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの 4. 永続的または顕著な障害／機能不全に陥るもの 5. 次世代に影響が及ぶと思われるもの <p>逸脱症例について下記の状況が生じた場合と定義する</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 被験者の不参加表明 2. 有害事象が生じたとき 3. 培養中の感染等培養過程での事故 <p>逸脱症例について、上記 2 の場合には起きた有害事象に対して速やかに適切な治療をおこなう。逸脱症例についてはすべて再度インフォームド・コンセントを行い、本臨床研究に従った研究を進めるか、一般的な治療法で治療を進めるかを確認する。</p> <p>(9) 余剰検体の使用について</p> <p>最終製品の今後の品質改善のために、基礎的研究に余剰検体を使用する場合がある。</p> <p>(10) ドライランの実行</p> <p>現在、SOP に従ったドライラン（2008 年 3 月より現在まで合計 5 回）を施行中である。ドライランとしては、当該臨床研究の方法(1)から(6)（β-リン酸三カルシウム、多血小板血漿および調製細胞をチューブ内で混合し、ゲル化までのプロセス）までを実施中である。</p> <p>(11) 二次手術（インプラント体の植立）について</p> <p>顎骨増生後の口腔インプラント体の植立やその後の補綴処置については、原則として松本歯科大学病院歯科診療部口腔外科および総合歯科診療科において、保険外診療として行い、費用は患者負担とする。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>研究担当者は、本研究の被験者に対して、研究に係る同意説明文（別紙 2）を口頭と文書で説明する。被験者本人から同意を得ることが困難な場合は、本研究にご協力頂かないこととする。全ての項目について同意が得られた場合に限り、同意書（別紙 3）に本人による自筆署名をいただく。原本は研究責任者が保管し、そのコピーを被験者に渡す。</p>
<p>説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)</p>	<p>説明事項は添付資料の「同意説明文」（別紙 2）、同意文書は添付資料の「同意書」（別紙 3）の通りである。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<ul style="list-style-type: none"> ① 研究の参加への任意性 ② 同意しないことにより不利益な対応を受けることがないこと ③ 同意後に随時同意を撤回できること ④ この研究への協力者として選ばれた理由 ⑤ 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間 ⑥ 当該研究を実施する機関名および研究担当者 ⑦ 期待される研究の利益及びこの研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態、臨床研究終了後の対応 ⑧ この研究の計画及び方法についての資料の閲覧 ⑨ この研究の結果の他機関への提供 ⑩ 知的財産権の帰属 ⑪ この研究の成果の公表 ⑫ 研究のための費用 ⑬ 健康被害に対する補償 ⑭ この研究の倫理的な配慮 ⑮ 問い合わせ・苦情の連絡先
<p>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>	<ul style="list-style-type: none"> (1) 局所麻酔に対する反応 穿刺の際の局所麻酔などの薬剤に過敏反応が生じた場合、血圧低下などが起こることがある。これらの合併症が出現した場合は、処置(補液、昇圧剤投与)を行なう。 (2) 穿刺による疼痛 局所麻酔の刺入時と骨髄の吸引時に疼痛がみられることがある。しかし、これは数分間で消失する。 (3) 骨髄穿刺による出血の可能性 穿刺部位に皮下血腫は若干みられるが重篤な危険は非常にまれである。多量の出血をみた場合には、血管を結紮また焼灼して止血する。 (4) 自己血採血に伴う副反応の可能性 細胞培養に必要な自分の血液成分(自己血漿)を成分献血と同じように約 400ml 採血する。その際に血腫、血管迷走神経反射、血圧低下等が起こることがあるが、一般医療と同じように安静、補液などで対応する。 (5) 検体の取り違えのリスク 個人情報の保護のために培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して符号をつける。細胞と患者本人とを対応表により結び付けるが、同時期に複数症例を扱う場合、取り違え(自分のものでない細胞移植)の可能性もあると推測されるため、細胞検体の厳重な管理を行なう(細胞の管理は一人の患者あたり一つのインキュベーターを割り当てて行い、培養期間中は他の人の検体をその場所で扱わない)。 (6) 感染の問題 自己細胞を培養して再び体内に戻すことから、輸血や他の臓器移植のように、他人の感染症に感染することはない。しかし、も

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>ととも体内に存在するか、培養工程における何らかの病原菌による汚染が生じる可能性は否定できない。その可能性を極力低くするために、医療用の細胞培養(加工)ができる信州大学部医学部付属先端細胞治療センター(CPC)のクリーンルームで培養する。無塵衣を着用した専門担当者が培養に従事し、感染症の有無など品質を検査する方法(無菌試験等の品質検査)が確立されている。</p> <p>(7)癌化の問題</p> <p>動物実験のほか、同様の方法で行なったヒト培養骨髄間葉系細胞の移植治療では、現在までに細胞の癌化が生じた報告はない。したがって、細胞の癌化の可能性は極めて低いと考えられるが、多分化能をもつ幹細胞を培養操作で増やすという操作の性格上、その可能性は否定できない。このため、移植後5年間定期的に患部の状況をチェックする。</p>				
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>被験者に対しては治療効果の評価だけでなく治療による有害事象の有無のチェックを、臨床研究終了後もおおよそ1年毎に定期的におこなっていく。</p>				
<p>臨床研究に伴う補償</p>					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="225 920 584 965">補償の有無</td> <td data-bbox="584 920 1433 965" style="text-align: center;"> <input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="225 965 584 1294">補償が有る場合、その内容</td> <td data-bbox="584 965 1433 1294"> <p>自己骨髄間葉系幹細胞を用いた骨増生法は、今までに行われている多血小板血漿およびβ-リン酸三カルシウムを用いた骨増生方法と同等の高い安全性が示されると考えられる。しかし、通常の外科治療で生じる感染や治療による何らかの生体反応が生じる可能性は残る。</p> <p>本臨床研究によって健康被害が生じた場合は、当方で補償する。その後本研究とは関わりを持たない原因による歯科治療が必要となった場合は、通常の診療費を被験者の負担とする。</p> </td> </tr> </table>	補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	補償が有る場合、その内容	<p>自己骨髄間葉系幹細胞を用いた骨増生法は、今までに行われている多血小板血漿およびβ-リン酸三カルシウムを用いた骨増生方法と同等の高い安全性が示されると考えられる。しかし、通常の外科治療で生じる感染や治療による何らかの生体反応が生じる可能性は残る。</p> <p>本臨床研究によって健康被害が生じた場合は、当方で補償する。その後本研究とは関わりを持たない原因による歯科治療が必要となった場合は、通常の診療費を被験者の負担とする。</p>	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無				
補償が有る場合、その内容	<p>自己骨髄間葉系幹細胞を用いた骨増生法は、今までに行われている多血小板血漿およびβ-リン酸三カルシウムを用いた骨増生方法と同等の高い安全性が示されると考えられる。しかし、通常の外科治療で生じる感染や治療による何らかの生体反応が生じる可能性は残る。</p> <p>本臨床研究によって健康被害が生じた場合は、当方で補償する。その後本研究とは関わりを持たない原因による歯科治療が必要となった場合は、通常の診療費を被験者の負担とする。</p>				
<p>個人情報保護の方法</p>					
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>本研究では被験者の個人情報として、氏名、年齢、性別と傷病名の提供を受ける。検体、資料及び得られたデータ等(以下、「被験者情報」という)は、連結可能匿名化を行い、被験者の個人情報を保護する。これらの被験者情報は、研究責任者上松隆司が管理し、松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座の施錠された書庫で厳重に保管する。漏洩等の問題が発生した場合には、研究等個人情報管理者と協力して速やかに問題解決に努めるとともに、学長に報告する。また、本研究終了後又は被験者から同意の撤回等があった場合は、被験者情報を研究等個人情報管理者と協議の上廃棄する。その際には、匿名化の状況を確認し、被験者情報が漏洩することのないように配慮する。</p>				
<p>その他</p>	<p>当該臨床研究終了後の対応</p> <p>本研究で採取する検体及び資料等は、研究責任者上松隆司が松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座で厳重に保管する。検体(骨髄由来の間葉系細胞および多血小板血漿(PRP))の保存は、-80℃冷凍庫保管の後、液体窒素の気相保管(-144℃)を10年間行う。また、</p>				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>臨床データについては、20年間厳重に保管する。 廃棄する際には、研究等個人情報管理者と協力して行う。</p>
<p>その他必要な事項</p>	<p><u>＜本臨床研究にかかる研究資金の調達方法＞</u> この研究にかかる費用は、文部科学省、日本学術振興会、新エネルギー産業技術総合開発機構（NEDO）からの研究助成金や松本歯科大学病院および研究責任者・研究分担者の学内研究費によって負担される。この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じた場合には、その権利は研究機関である松本歯科大学と共同研究機関に帰属する。共同研究機関は、NEDOプロジェクトの研究機関であり、研究機関の役割は明確化されている。</p> <p><u>＜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＞</u> 患者自身の骨髄間葉系幹細胞を用いた骨・軟骨の再生療法に関しては、産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門組織・再生工学研究グループ（大串 始グループ長）によって、細胞培養技術が確立され、臨床応用が始まっている。すなわち、人工足関節や骨腫瘍掻爬後の欠損部に対する再生培養骨の応用、培養骨髄間葉系細胞移植による軟骨・心筋・血管再生療法などである。また、産業技術総合研究所の研究の流れを汲んで、大阪大学や奈良県立医科大学においては、骨腫瘍への再生培養骨移植の臨床応用が行われている。信州大学では、軟骨欠損修復への応用がなされている。さらに、奈良県立医科大学においては、培養骨髄間葉系細胞を用いた人工足関節置換術や大腿骨頭壊死の骨温存手術への臨床応用が行われている他、顎骨部位の腫瘍、骨髄炎、骨折などに対する培養骨芽細胞移植が計画されている。</p> <p>一方、名古屋大学大学院医学系研究科の上田 実教授のグループは、患者由来の骨髄細胞を培養し骨芽細胞に分化誘導させ、これらの細胞を歯槽骨欠損部位に移植する治療を既に行っている（別紙 6 参照）。</p> <p>その他、広島大学歯学部および新潟大学歯学部においても、培養細胞を用いた歯周組織再生療法の臨床研究が行われている。</p> <p>最近、テヘラン大学（イラン）の研究グループは、ヒト自己骨髄細胞を、β-リン酸三カルシウム（βTCP）をキャリアとして上顎洞に移植することにより、2-3ヶ月で新生骨の形成が認められたという治療結果（6症例）を発表している（別紙6参照）。</p> <p>本研究は、培養細胞を PRP と共に βTCP 単独キャリアで移植し、歯科用 CT(3DXCT)などで詳しく骨増生を評価する点で、新規性が認められる。また、CPC (Cell Processing Center) を有さない施設（本学）が近隣の CPC（信州大学先端細胞治療センター）を利用することにより、細胞移植治療を可能とさせる点でも新規性が認められる。ほぼ同様の臨床応用は既に上記のように行われているが、歯槽骨増生治療に関しての需要は大変高く、今後さらに注目されていくことは確実である。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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（別紙1）
- 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（別紙2 および別紙3）
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙4）
GMP 施設基準バリデーションマスタープラン（VMP、三洋電機からの文書）
- 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（別紙5）
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況（別紙6）
- その他（資料内容：製品基準書・標準書・工程順管理文書・CPC 機械・設備一覧）（別紙7）
- 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（別紙8）
- 松本歯科大学研究等倫理規定、松本歯科大学研究等倫理審査委員会内規・名簿・審査の過程および結果、信州大学医学部医倫理委員会名簿および審査結果（別紙9）
- 基礎実験の概要：イヌの骨髄間質細胞を用いた骨再生に関する実験的研究（別紙10）

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

高齢者における歯の喪失は、歯周疾患による歯槽骨吸収が大きな原因を占める。そして、歯の喪失は発音機能や咀嚼機能の低下を招き、全身の栄養状態や QOL の低下にもつながることが、高齢化社会の到来と共に問題となっている。歯の喪失部位には、常に歯槽骨吸収が惹起されるため、義歯の装着による咀嚼機能の回復は十分なものではない。また、口腔インプラントの埋入に際しては、歯槽骨の厚さが要求されるため、口腔インプラントの適応症例はかなり限定されているのが現状である。

そのような理由により、インプラント埋入の適応拡大を目指して、歯槽骨の増生をはかるための上顎洞底挙上術（サイナスリフト： Sinus Elevation Technique）や歯槽堤形成術（GBR： Guided Bone Regeneration）が従来行われてきた。しかし、これらの外科的手術による骨増生には、長時間必要であることや、必ずしも全ての症例において成功が期待されないなど、問題点が指摘されている。特に高齢者に対するこれらの外科的手術の適応と成功が問題となっている。

そこで、本臨床研究においては、自己骨髄細胞由来の間葉系細胞を細胞培養室（CPC）において十分に増やし、これらの細胞をβ-リン酸三カルシウム（β-TCP）と多血小板血漿（PRP）と共に移植することにより、量的に十分かつ力学的強度を有する骨形成を目指す。口腔機能の回復および審美障害の回復を目的とした口腔インプラント埋入を可能とさせるための顎骨増生が必要な症例を対象とする。この研究は低侵襲で骨形成を促進する方法の開発を目的としている。

本臨床研究においてヒト骨髄細胞を培養する信州大学医学部先端細胞治療センター（CPC： Cell Processing Center）は、2007年4月に稼動を開始した長野県のみならず中部・甲信越地方で唯一医薬品の品質を維持して細胞を調製することが可能である施設である。本臨床研究はこのCPCと共同で行うもので、松本歯科大学病院がこれまで行ってきた再生医療の基礎研究と臨床研究の実績を踏まえて計画された先端医療である。

本臨床研究では、自然修復されない骨欠損や口腔機能の回復のために骨増生が必要な症例に対して、従来よりも低侵襲で骨増生が可能な自己骨髄間葉系細胞移植を行う。この研究を行なう意義は次のとおりである。

- ① 口腔インプラントや補綴前処置として行なわれる上顎洞粘膜挙上術や歯槽堤形成術などの新たな治療法が受けられるようになる。
- ② 従来法の腸骨や顎骨の骨髄を用いた自家骨移植に比べ、低侵襲性の骨増生に必要な骨髄間葉系細胞の数を十分に確保できる。
- ③ 従来法では、全身麻酔下で腸骨部皮膚に約 10 cm の切開を加え、腸骨稜から海綿骨を採取していましたが、本治療法では局所麻酔下の骨髄穿刺で採取が可能となり低侵襲の治療が受けられるようになる。
- ④ 骨採取部位の感染、瘢痕化、機能不全などのリスクが減少する。
- ⑤ 培養細胞に対しては細菌、真菌検査、マイコプラズマ検査などの薬品の安全性試験と同じ検査を受けた自己細胞によって治療が受けられるようになる。

同意説明文

研究課題「培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨増生法の確立」

研究責任者 大学院硬組織疾患制御再建学講座 准教授 上松 隆司

1. この臨床研究の意義、目的、方法及び期間

(1) 臨床研究の意義

本臨床研究では、自然修復されない骨欠損や口腔機能の回復のために骨増生が必要な症例に対して、従来よりも低侵襲で骨増生が可能な自己骨髄間葉系細胞移植を行ないます。この研究を行なう意義は次のとおりです。

- ① 口腔インプラントや補綴前処置として行なわれる上顎洞粘膜挙上術や歯槽堤形成術などの新たな治療法が受けられるようになります。
- ② 従来法の腸骨や顎骨の骨髄を用いた自家骨移植に比べ、骨増生に必要な骨髄間葉系細胞の数を低侵襲性で十分に確保できます。
- ③ 従来法では、全身麻酔下で腸骨部皮膚に約 10 cmの切開を加え、腸骨稜から海綿骨を採取していましたが、本治療法では局所麻酔下の骨髄穿刺で採取が可能となり低侵襲の治療が受けられるようになります。
- ④ 骨採取部位の感染、癒痕化、機能不全などのリスクが減少します。
- ⑤ 培養細胞に対しては細菌、真菌検査、マイコプラズマ検査などの薬品の安全性試験と同じ検査を受けた自己細胞によって治療が受けられるようになります。

(2) 臨床研究目的

歯科領域の顎骨欠損に対する治療は、歯槽骨再生を目的に、自家骨移植が行なわれてきましたが、1) 口腔からの自家骨採取によって感染や骨吸収を生じる、2) 自家骨は、骨の欠損量以上の移植組織骨が必要である、3) 移植部位における合併症がみられる場合があり、外科的侵襲が大きいなどの欠点があり、低侵襲性で造骨能が高い再生医療技術の確立が望まれてきました。

私たちも、多数の骨増生治療を行なってきましたが、骨形成細胞の採取に限界がありました。低侵襲性で骨の再生を促進させるには、十分な数のヒト自己骨髄間葉系幹細胞(骨に分化する能力を持つ細胞)を確保するための自己組織体性幹細胞の培養が必要であり、さらに品質の優れた医薬品を製造するための要件であるGood Manufacturing Practice (GMP)基準を柱とした「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(厚生労働省)」に準拠した信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター(Cell Processing Center: CPC)で品質管理された細胞移植が必要であるという結論に達しました。

そこで、私たちは、採取させていただいた末梢血液由来の血清を用いて培養した自己骨髄幹細胞(骨髄体性幹細胞)と末梢血液由来の多血小板血漿(PRP)を用いた、CPCを利用したGMP基準の品質管理を保障した骨再生医療を口腔領域に適用します。この臨床研究は、この再生医療が安全性の高い手法であることを確認するためのものです。

(別紙 2)

(3) 臨床研究の方法

対象となるのは、口腔機能の回復や審美障害の回復のために口腔インプラント埋入が必要な方で骨増生を行わなければならないと判断された方が対象です。

補填の方法は、β-リン酸三カルシウム(βTCP)と多血小板血漿(PRP)に自己骨髄間葉系幹細胞を混合して骨形成を促進させる骨増生法です。血液検査、エックス線検査、エックス線CTなどの検査が行われ、移植の適応があると判断された場合に治療を行いません。

骨髄液と血液の採取は、骨増生のための細胞移植術の約3-4週間前に、当病院口腔外科外来小手術室にて、医師および歯科医師(口腔外科専門医)が共同して行ないます。ベッド上で横になっていただき、1%キシロカインによる局所麻酔を背中側の腰の部分(後上腸骨棘部位)に行い、骨髄穿刺針にて、3mlずつ骨髄液を採取(合計約9-15ml)します。麻酔を行ってから終了するまで、約10分間です。

その後、骨髄穿刺の止血中に、肘の静脈から末梢血液(合計400ml)の採取を行います。採血時間は約20分間です。この血液(血清)を用いて、あなたの骨髄細胞を増殖させるための細胞培養を行います。

これらのあなたから採取した骨髄液と血液を、信州大学附属病院先端細胞治療センター(CPC)に運び、骨髄間葉系細胞を分離し自己血清にて培養、増殖させます。これらの骨髄間葉系細胞について各種の品質検査を行い、品質に問題ないことを確認した後、当院に搬送します。移植手術前後に各種検査を行い、骨の形態、性状、密度の変化をチェックします。

術前検査として、単純エックス線撮影、CTエックス線検査およびパノラマエックス線検査を行い、あなたが本臨床研究の対象疾患であるか否かを明らかにします。さらに、術前一般血液検査にて、ヘモグロビン値の確認を行うと共に、ウイルス、細菌、真菌などの感染症検査(HIV、ATLV1、HBV、HCVおよび梅毒検査等)を行います。これらの感染症検査で陽性反応が認められた場合は、あなたは本臨床研究の該当者にはなりません。

また、術後の骨増生の評価に関しては、CTエックス線検査およびパノラマエックス線検査(術後3および6か月で撮影、術後5年まで1年毎に撮影する)により、経時的な骨の形態、性状、密度の変化を評価させていただきます。

(4) 研究期間

2009年9月1日～2014年8月31日

2. この研究への参加は任意です

この研究への参加は任意です。あなたの自由な意思が尊重されます。

3. この研究への参加に同意しないことにより不利益な対応を受けません

この研究に参加しないことにより、あなたが不利な扱いを受けたり、当然受けるべき利益を失ったりすることはありません。

(別紙 2)

4. 同意した後でも不利益を受けることなくいつでもこれを取り消すことができます

参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は廃棄され、それ以降は診療情報が研究のために用いられることもありません。その際には、「同意撤回申出書」を提出していただきます。なお、同意を取り消した時点ですでに学術雑誌や学会などに公表されている場合は、その結果などを破棄することができないことがありますので、ご承知おき願います。

5. この研究への協力者として選ばれた理由

この研究は低侵襲で骨形成を促進する方法の開発を目的にしており、口腔インプラント埋入を可能とさせる顎骨増生が必要な方に対して研究へのご協力をお願いしています。この研究では健康な骨髄間葉系幹細胞の培養を行いません。そのため重篤な疾患に罹っていない健康状態が望まれます。現在あなたは臨床研究に影響を及ぼすような病気に罹っておりませんし、臨床研究に影響する薬も服用していません。これらの理由から、この臨床研究への協力をお願いしています。

本臨床研究において細胞を培養する信州大学医学部先端細胞治療センター（CPC）は、2007年4月に稼動を開始した長野県のみならず中部・甲信越地方で唯一医薬品の品質を維持して細胞を調製することが可能である施設です。本臨床研究はこのCPCと共同で行うもので、松本歯科大学病院がこれまで行ってきた再生医療の基礎研究と臨床研究の実績を踏まえて計画された先端医療です。本臨床研究に参加し、医療の発展に貢献していただきたいと思っております。

6. 研究者等の所属・職・氏名

研究担当者等（所属・職・氏名）

研究責任者	松本歯科大学			
	大学院硬組織疾患制御再建学講座	准教授	上松	隆司
研究担当者	大学院顎口腔機能制御学講座	教授	古澤	清文
	歯学部口腔顎顔面外科学講座	助教	堂東	亮輔
	歯学部口腔顎顔面外科学講座	助教	内橋	隆行
	歯学部口腔顎顔面外科学講座	助教	高橋	美徳
	歯学部口腔顎顔面外科学講座	助手	寺本	祐二
	歯学部第1保存学講座	教授	吉成	伸夫
	歯学部口腔生化学講座	教授	宇田川	信之
	歯学部口腔生化学講座	講師	中村	美どり
	歯学部社会歯科学	准教授	八上	公利

松本歯科大学歯学部非常勤講師
信州大学医学部附属病院輸血部
(兼務) 先端細胞治療センター
副部長・准教授
副センター長 下平 滋隆

(別紙 2)

松本歯科大学歯学部非常勤講師 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科 准教授	脇谷 滋之
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター臓器細胞工学分野 教授	田原 秀晃
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター臓器細胞工学分野 助教	佐藤まりも

7. この研究で予測される結果、参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態、臨床研究終了後の対応について

(1) 期待される利益

従来法の腸骨や顎骨の骨髄を用いた自家骨移植に比べて低侵襲ですし、骨増生に必須な骨髄間葉系細胞も十分に確保することができます。その結果、骨採取部位の痛み、感染、癒痕化、機能不全などのリスクが減少し、入院が必要なくなります。社会的利益としてCPCセンターで調製された治験(医薬品)水準の骨髄間葉系細胞を移植する再生医療の実用化ということがあります。

(2) 起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態

①局所麻酔に対する反応

穿刺の際の局所麻酔などの薬剤に過敏反応が生じた場合、血圧低下などが起こることがあります。これらの合併症が出現した場合は、処置(補液、昇圧剤投与)を行いません。

②穿刺による痛み

局所麻酔の刺入時と骨髄の吸引時の疼痛がみられることがあるがありますがこれは数分間で消失します。

③骨髄穿刺による出血の可能性

穿刺部位には若干の皮下血腫がみられますが術後に吸収されます。重篤な危険は非常にまれですが、これに対しても十分な対応策を施します。

④自己末梢血液採取に伴う副反応の可能性

細胞培養に必要な自分の血液成分(自己血漿)を成分献血と同じように400ml採血します。その際に血腫、血管迷走神経反射、血圧低下等が起こることがありますが、一般医療と同じように安静、補液などで対応します。

⑤検体の取り違えのリスク

個人情報保護のために、培養細胞および保存される細胞検体については符号をつけて匿名化します。細胞とあなたとを対応表により結び付けますが、同時期に複数症例を扱う場合、取り違えの可能性も完全には否定できませんので、細胞検体の厳重な管理を行いません。

⑥感染の問題

自己細胞を培養して再び体内に戻しますから、輸血や他の臓器移植のように、他人の感染症に感染することはありません。しかし、もともと体内に存在するか、培養工程における何らかの病原菌による汚染が生じる可能性は否定できません。その可能性を極力低くするために、医療用の細胞培養(加工)ができる先端細胞治療センター(CPC)のクリーンルームで培養し、感染症の有無などの品質を検査します。

もし無菌性を保証できない結果(無菌性試験およびマイコプラズマ試験結果が陽性と判

(別紙 2)

定された場合)が、細胞出荷前に得られた際には、細胞出荷を取りやめ、原因究明のために細胞を保存すると共に、本臨床研究の中止を協議し、あなたに関する血液疾患の精査を行います。細胞出荷後に上記試験において陽性反応が得られた場合は、あなたにその旨を説明し同意に基づいた処理を行います。具体的には、至適な抗生物質投与等による感染症発生の予防あるいは移植部位の搔爬等の外科処置等を行います。

⑦がん化の問題

動物実験のほか、同様の方法で行なったヒト培養骨髄間葉系細胞の移植治療では、現在までに細胞のがん化が生じた報告はありません。しかし、多分化能をもつ幹細胞を培養操作で増やすという操作の性格上、がん化の可能性は否定できないことから、可能性がゼロとは言いきれません。移植後も長期にわたって定期的に患部の状況をチェックします。

⑧最終製品の今後の品質改善のために、基礎的研究に余剰検体を使用する場合があります。

(3) 臨床研究終了後の対応

本研究で採取する検体及び資料等は、研究責任者上松隆司が松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座で厳重に保管します。検体(骨髄由来の間葉系細胞および多血小板血漿 (PRP))の保存は、 -80°C 冷凍庫保管の後、液体窒素の気相保管(-144°C)を10年間行います。また、臨床データについては、20年間厳重に保管します。これらの情報を廃棄する際には、研究等個人情報管理者と協力して行ないます。

8. この研究の計画及び方法についての資料を入手又は閲覧することができること

あなたの希望があれば、この研究の計画及び方法についての資料を入手又は閲覧することができます。その際には、研究責任者へお申し出ください。ただし、あなた以外の人の個人情報を守る必要があることと、この研究は独創性があるため学会発表するまで内容を公にできないことから、これらに支障が生じない範囲内に限らせていただきます。

9. この研究の結果を他の機関へ提供する可能性

この臨床研究の結果は、厚生労働省、経済産業省、東京大学医科学研究所、信州大学先端細胞治療センターに報告することがあります。その際には、研究結果のみが提供され、あなたが特定される個人情報が提供されることはありません。

10. 特許権等とその帰属先

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じた場合には、その権利は研究機関である松本歯科大学と共同研究機関に帰属し、あなたにその権利は生じません。

11. この研究の成果が公表される可能性

この研究から得られた成果は、学会発表や学術誌への論文掲載などの形で公表する可能性があります。その際には、あなたの氏名や住所などの個人情報が明らかにならないように匿名化します。

12. この研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この研究にかかる費用は、日本学術振興会、新エネルギー産業技術総合開発機構からの

(別紙 2)

研究助成金や松本歯科大学病院および研究責任者、研究分担者の学内研究費によって負担されます。したがって、利害の衝突は起こりえません。

骨髓液と末梢血液の採取に要する費用については負担していただく必要はありません。しかし、顎骨増生後の口腔インプラント体の植立やその後の補綴処置については、原則として、松本歯科大学病院歯科診療部口腔外科および総合歯科診療科において、保険外診療として行い、費用はあなたのご負担とさせていただきます。

13. この研究に伴う補償

自己骨髓間葉系幹細胞を用いた骨増生法は、今までに行われている多血小板血漿およびβ-リン酸三カルシウムを用いた骨増生方法と同等の高い安全性が示されると考えられています。しかし、通常の外科治療で生じる感染や治療による何らかの生体反応が生じる可能性は残っています。

本臨床研究によって生じた健康被害に対する経費は、臨床研究責任者を主体とし、研究分担者や松本歯科大学病院で補償させていただきます。ただし、本研究とは関わりを持たない原因による歯科治療が必要となった場合は、通常の診療費をあなたの負担とさせていただきます。

14. 倫理的な配慮を行い、ヘルシンキ宣言に従っていること

この研究は、倫理面に配慮し、ヘルシンキ宣言が言明する諸原則に従っています。

15. お問い合わせに関する情報

この研究に関して不明な点や情報の開示、同意の撤回等の問い合わせは、下記の担当者へお願いします。

〒399-0781 長野県塩尻市広丘郷原1780
松本歯科大学病院歯科診療部口腔外科
准教授 上松 隆司 電話 0263-51-2066 (ダイヤルイン)
E-mail : uematsu@po.mdu.ac.jp

松本歯科大学歯学部口腔生化学
教授 宇田川 信之 電話 0263-51-2072 (ダイヤルイン)
E-mail : udagawa@po.mdu.ac.jp

16. 苦情等の窓口

この臨床治療の施行中における苦情などは下記の窓口にてお受け致します。

〒399-0781 長野県塩尻市広丘郷原1780 松本歯科大学病院医療相談室

平日 9:00~16:00 土曜日
9:00~12:00 電話 0263-51-2308 (ダイヤルイン)

(別紙 2)

時間外受付 松本歯科大学病院
電話 0263-51-2197 (ダイヤルイン)

*この研究は松本歯科大学研究等倫理審査委員会および信州大学医学部医倫理委員会の審査を経て、松本歯科大学学長および信州大学医学部長の承認を得ています。

研究課題 「ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立」

【患者様の治療の流れ】

松本歯科大学病院

骨髄液採取



1. 口腔外科小手術室にて、腰に局所麻酔を行い、無痛下で骨髄液を9-15ml採取します。約10分かかります。

血液採取



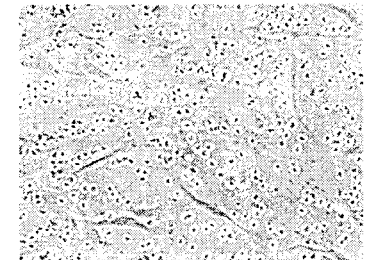
2. 腕の静脈から血液(約400ml)を採取します。これは、ご本人の細胞を増やすために使われます。採血後、少し休憩したら、お帰りいただけます。

信州大学医学部附属病院へ



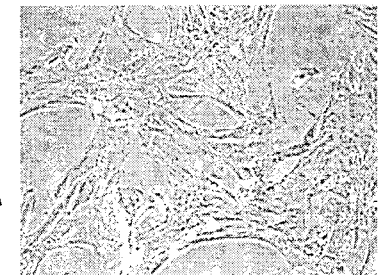
先端細胞治療センター
(CPC)における培養

初代培養時



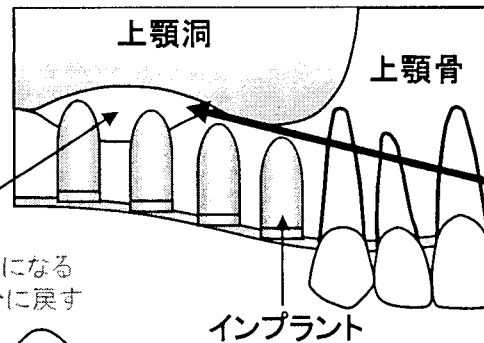
約3週間

細胞回収時



上顎洞底挙上術
(サイナスリフト法)

上顎洞底挙上術により
生み出されたスペース
に再生された骨組織

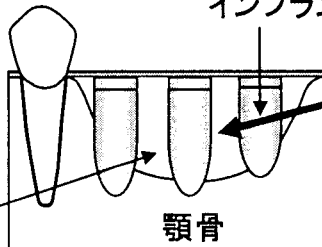


骨補填材と
ともに移植

3. 次に来院していただくのは、増えた細胞を骨の代わりになる骨補填材とともに、患者様の顎の骨を増やしたい部分に戻す手術の時です。以降は通常の歯科の治療となります。

歯槽堤形成術

歯槽堤形成術により
再生された骨組織



※ 従来の自家骨移植の場合、全身麻酔で手術を行い、入院が必要でしたが、この方法では、外来治療のみでお帰りいただけます。
※ 特別のご病気をお持ちの場合は、治療ができない場合がありますので担当者にご相談ください。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画(松本歯科大学)