

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する配慮を十分検討し、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。

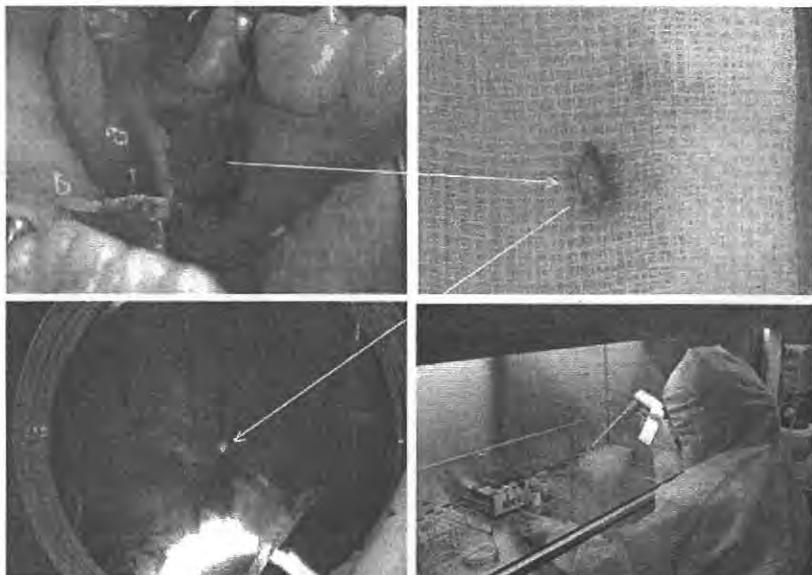
3. この研究の方法

（ア）患者さん

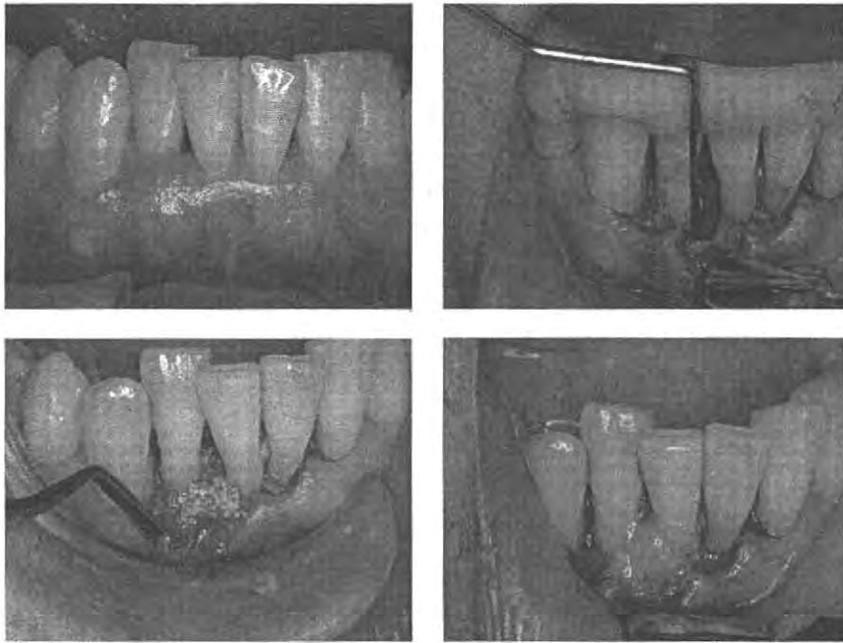
今回研究に参加していただくのは歯周病という病気にかかっている20歳から80歳までの患者さんです（従来の治療法で十分な治療効果が得られなかった患者さんです）。

（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^{mm}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。

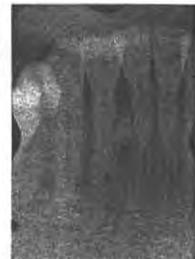


ベースライン

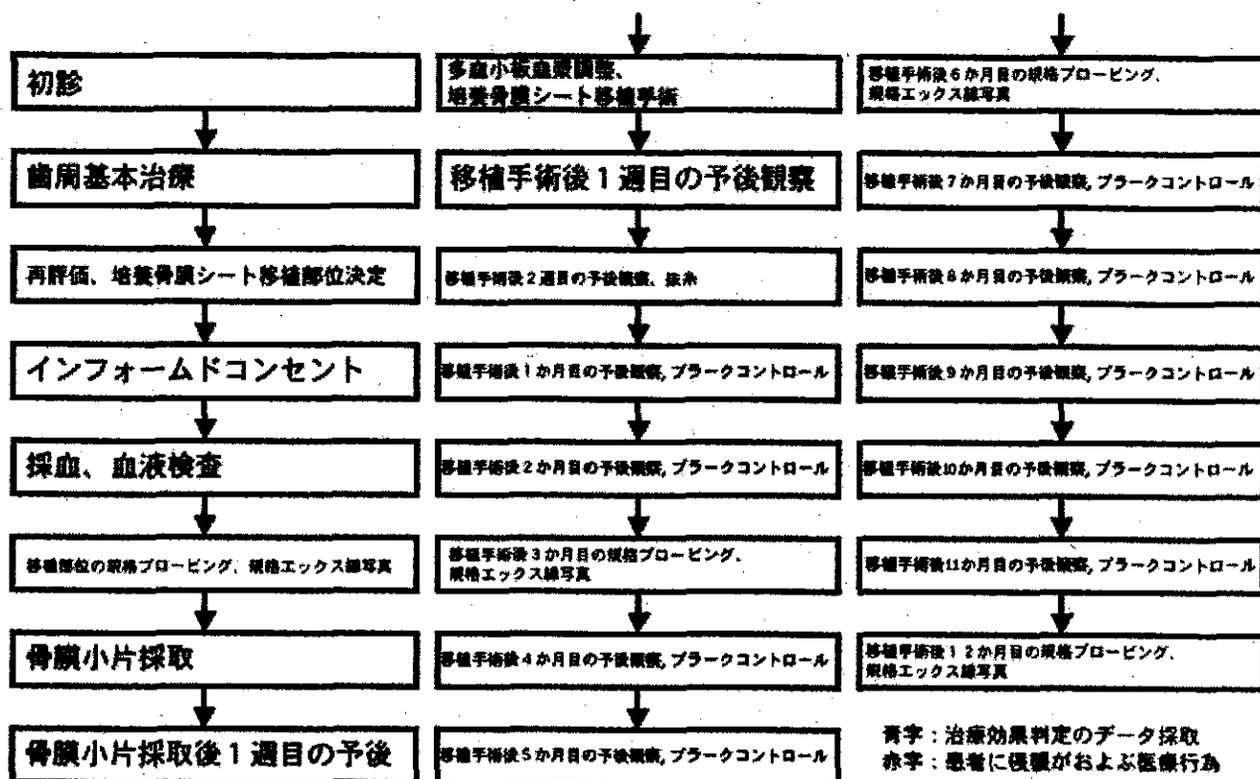
3か月後

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CFRtitle9, Part113.53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ず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少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られた場合には、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。この処置で不具合が生じた病巣は、治療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。信頼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となります。

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する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。

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・顎骨再生研究 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・顎骨再生研究 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 高木 律男
対象疾患	従来法では回復することが期待できない重度の歯槽 骨・顎骨欠損
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、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槽骨・顎骨再生療法の報 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：歯槽・顎骨欠損) 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)

2. 品質・安全性について

○ 目的とする特性をもった骨膜由来細胞の増幅に適している培養期間であることを説明してください。

- 「骨形成細胞としての分化能を有し、細胞増殖が最大に達した時」との返答を得た。

○ リン酸カルシウム顆粒を混合する場合としない場合があるとされていますが、その基準を明確にしてください。

- 「口腔内の顎骨からの採骨を採用する症例において、必要な移植材の総量が6gを超えているが、十分な採骨量の確保が困難な症例においてリン酸カルシウム顆粒 (人工骨補填材) を自家骨に混和して併用します。」との返答を得た。

3. 患者同意説明文書について

- 説明文書に簡単な説明の図解を加えては如何か。

- 「図解を加えた説明文書を添付します。」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：歯槽・顎骨欠損）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:歯槽・顎骨欠損)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。

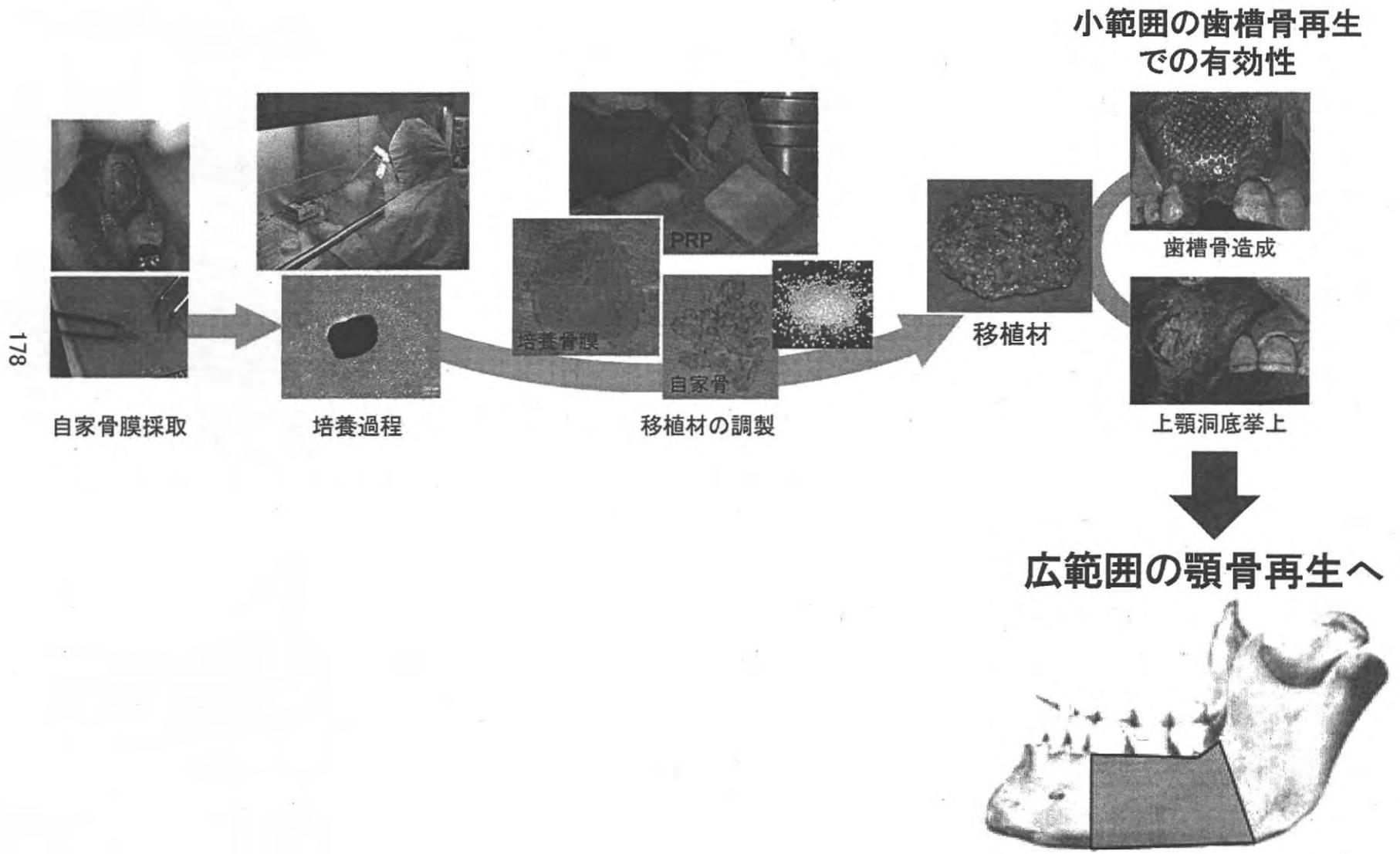
3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

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:歯槽・顎骨欠損)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。

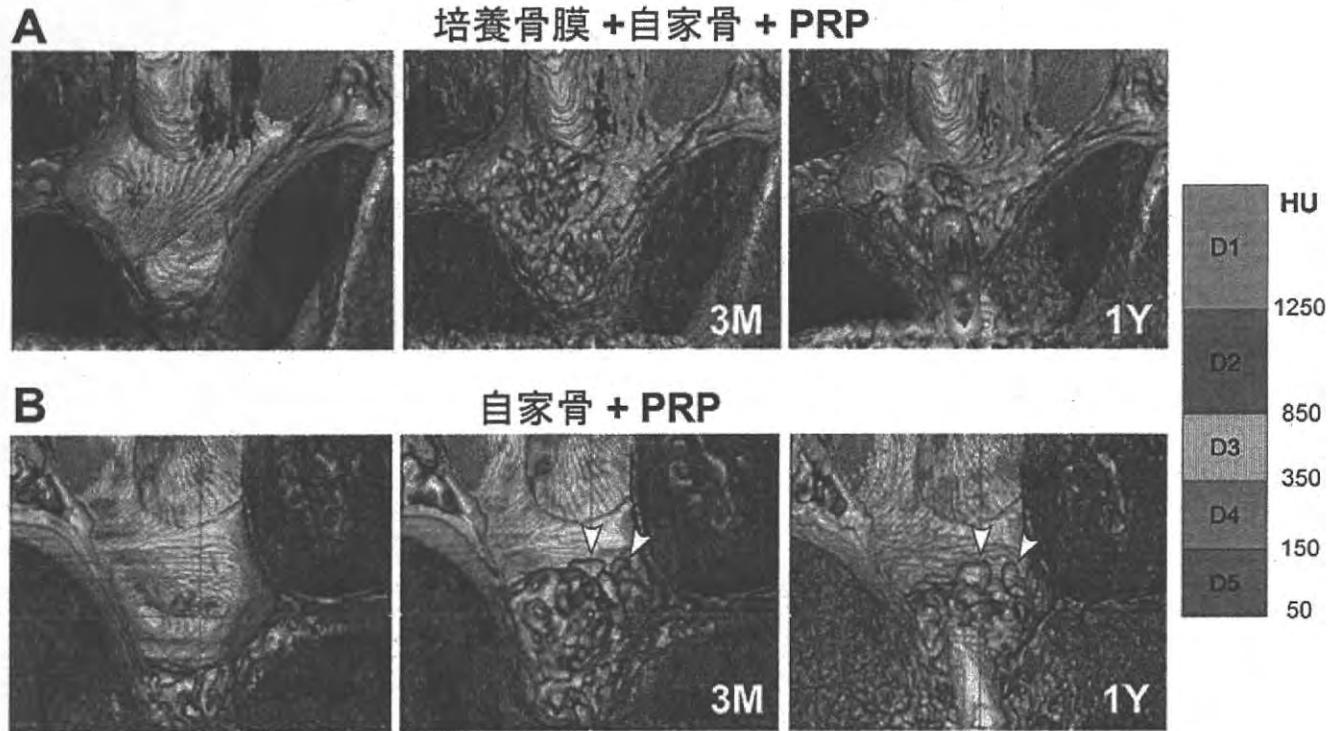
次回以降の科学技術部会に報告する。

臨床試験の流れ(②顎骨再生)

★ これまでの成果をもとに細胞療法の利点を生かした広範囲の骨再生へ



臨床試験の流れ(②顎骨再生)続き



細胞投与は機能骨の形成をもたらす

骨再生部位の3D CT画像 《移植前・骨移植後3か月(3M)・骨移植後1年(1Y)の画像比較》
CT値(HU:エックス線吸収度)による色分けをしている。HU値が高いほど硬い骨を表している。

Aに示す培養骨膜を投与した再生骨では移植後1年の段階で移植した自家骨がほとんど代謝されて生骨に置き換わっている。

一方、Bに示す細胞を投与しない自家骨単独移植では1年経過後にも移植した自家骨がそのまま残っており(白矢頭)、代謝されない死骨によって構成されている様子を示している。

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
培養骨膜シートを用いた歯槽骨・顎骨欠損の再生療法	新潟大学大学院 医歯学系 ・教授・ 高木律男 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	培養骨膜シートを用いた歯槽骨・顎骨欠損の再生療法
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長
研究責任者	
氏名	高木律男
役職	教授
最終学歴	1980年新潟大学歯学部卒業
専攻科目	口腔外科学
その他の研究者	別紙1参照
臨床研究の目的・意義	<p>これまでに申請者らが実施した培養自家骨膜シートによる歯槽骨に局限した小範囲の骨再生細胞療法から派生し、顎顔面領域の炎症、外傷、腫瘍、腫瘍類似疾患、先天疾患に伴うさらに広範囲の歯槽骨・顎骨欠損を対象に、同一の自己培養骨膜シート+自己多血小板血漿+自家骨(および人工骨補填材)による骨再生療法の安全性と有効性を検証する。</p> <p>本試験は再生細胞療法の実践例の一つとして、将来の再生医療において多方面に知見をもたらす意義がある。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	歯槽骨・顎骨欠損
選定理由	<p>これまで申請者らが培養骨膜投与の対象としてきた歯槽骨に局限した骨欠損の半数は適切な移植術式を選択すれば自家骨単独移植でも実用上許容できる骨再生を得ることができるものであった。しかし、それ以外の重度の歯槽骨欠損や土台をなす顎骨体そのものを失うような広範囲の顎骨欠損の骨再生の実現には、自家骨単独移植では再生骨に十分な量と形態の付与は非常に困難である。同時に、多量の自家骨移植は、採骨部位に大きな手術侵襲と組織欠損による障害を結果する。これまでの私達の研究成果において、培養自家骨膜の投与は移植部に活発な骨形成と骨リモデリングの活性化を同時的にもたらし、臨床的には複雑な歯槽骨の形態の再生を自在にすることが示されている。さらに、良質な機能骨の形成と長期的な骨量の維持の点からも満足する結果であった。</p> <p>これらの経緯から培養骨膜を用いた骨再生療法を顎骨体を含む広範囲の骨再生に適用することは本療法において本質的な意義を実現する。</p>

被験者等の選定基準	血液疾患、代謝性および循環器系疾患、主要臓器疾患が無く、HIV,HBV, HCV 梅毒検査に陰性を示す。移植部の骨膜あるいは骨面が喪失した齒槽骨・顎骨の広範囲におよぶ骨欠損で、骨単独移植では骨再生が難しい。
-----------	---

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	患者の口腔内粘膜下・顎骨表面から骨膜小片を採取し細胞調製センター(CPC)のバイオクリーンルーム(BCR)で6週間培養し、培養骨膜シートを製造する。骨欠損に人工骨補填材あるいは自家骨の細片、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基準に準拠した標準プロトコールに従い、専属培養士が無菌環境下で培養操作を行う。位相差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手術室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	<p>①骨膜細胞の有する骨形成能は多くの研究が示しているように、安定した強いものである。</p> <p>②自家骨膜細胞は多能性では幹細胞に劣るが、分化の進んだ骨原性細胞や血管内皮細胞などに分化する細胞要素を含んでおり、骨再生の目的において最も優れた自家由来細胞の一つである。</p> <p>③多能性を有するが幹細胞の施用においては分化誘導という細胞にストレスを与えることが想定される過程が必須であり、癌化などのリスクを増す要因である。骨膜細胞は既に骨原性細胞としての方向を獲得しており、細胞にストレスのかかる特別な培養行程が不要である＝安全性が高い。</p> <p>④骨膜細胞は生涯のいかなる時期においても、低侵襲に自家採取が可能であり、比較的高齢を特徴とする歯槽骨・顎骨再生を必要とする患者においても好都合である。臨床実用上現実的である。</p> <p>⑤自家骨膜細胞、自家骨および多血小板血漿は自己由来のものであり、非常に多数の潜在的対象患者を有する歯科適応において安全性の高い材料である。</p> <p>⑥リン酸カルシウム系骨補填材は代用骨として現時点で一般的に臨床使用されている。</p> <p>⑦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基準に配慮した標準プロトコールに従って培養操作の実施と培養環境の維持を行っている。</p> <p>⑧施設内には中央手術室と外来手術室が設備されており、安全に移植を行う環境が完備されている。</p> <p>⑨組織としては生命科学医療センターのもと医薬品・医療機器臨床研究審査委員会などの監視体制、移植部門にCPC・BCRの設置と専属の専門家職員を有し、内科学(免疫学、移植学、血液内科学、呼吸器内科学)、歯科学(口腔外科学、歯周病学、補綴学、インプラント学、等)の多数の専門領域からの共同参画の環境が整っている。</p>
臨床研究の実施計画	移植手術完了後、1週目に術直後の治療状況、2週目に抜糸、その後は月1回の割合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検査およびMRI(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

<p>手続</p>	<p>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。</p>
<p>説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)</p>	<p>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</p>
<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</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>従来法では回復することが期待できない重度の齒槽骨・顎骨欠損あるいは骨同化能の低下状態に対して、本法の応用は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、移植手術については最大限の安全性を確保している。</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>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。</p>
<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>	<p>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。</p>

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1～3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	⑤ 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医療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: 永田先生申請分)
- 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	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
2	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
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	吉江弘正
	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)	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	患者説明、患者登録、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	培養骨髄の品質管理、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	
	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	
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

臨床研究の平易な説明

② 歯槽骨・顎骨再生研究

1) 目的

この研究では培養自家骨膜と自家骨を中心とする移植による歯槽骨と顎骨の再生療法の安全性と有効性を検証する。

2) 対象と期待される効果

顎顔面領域の慢性炎症、外傷、腫瘍、先天奇形による上顎骨や下顎骨に生ずる広範囲の欠損。

このような顎骨欠損は顔貌とともに口腔機能（咀嚼や発音）に障害をもたらす。従来の治療法では長時間の手術を要し、仕上がりの顔貌が満足のいく結果をもたらしてきたとはいえない。加えて顎骨の再生は話す・食べるといった機能のリハビリテーションを助ける。

3) 具体的な臨床試験の流れ

① インフォームドコンセントをもとに試験参加への同意

② 自家骨膜の採取：同意をとり、下顎大白歯部から骨膜を採取し、標準プロトコール（SOP）にそって6週間培養する。シート状膜構造がシャーレ上に形成される。

③ 培養自家骨膜の移植：培養骨膜投与について同意をとり、手術室において培養骨膜・多血小板血漿（以下：PRP）・自家骨細片（不足時は人工骨補填材も混和）の混合移植材を移植する。

④ 評価：③の移植材の移植後3か月目、6か月および12か月目にCT画像もしくはMRI画像を撮影する。これらの3次元画像の解析によって、再生骨の体積とともに骨代謝状態を評価する。

歯科インプラント埋入症例では、生検により骨組織像を評価する。

4) 目標症例数および試験方法

30例 オープン試験

5) 試験実施期間

平成23年10月1日～平成28年3月31日（IRB申請内容）

6) 現時点での本研究の位置づけ (臨床研究の動向)

骨膜細胞以外にも間葉系幹細胞を用いた多様な歯槽骨再生細胞療法のトライアルが報告されている。さきがけのプロジェクトとしては名古屋大学の口腔外科が行う間葉系幹細胞+PRPを用いた注入型の骨再生材が報告されている。その臨床上的効果が期待される場所であるが、数十例の臨床実施について学会報告がなされたものの、その後の臨床実用化については、報告がなされていない。最近では自家歯根膜細胞による歯周組織再生の臨床試験が東京女子医大において開始されつつある。その効果については今しばらく待たねばならないであろう。

その他、国外の施設において間葉系幹細胞をスキュッフォールド上に培養した移植材を用いた歯槽骨再生について少数例の報告がなされている。同様の方法を用いた報告が後年、症例報告施用例として報告されている。その効果は良好なものから、効果が無いものまでさまざまであったが、特に広範囲の歯槽骨再生には効果が得られなかったとしている。その他細胞投与による歯槽骨再生の試みは海外で散発的に報告されているものの、多数の症例による継続的な取り組みは渉猟した範囲では見られない。

そのような背景の中で新潟大学においてこれまでに行われてきた培養骨膜細胞による歯槽骨再生の試みは、既に合計で概ね80例に実施されているという点で、世界的にも最多の症例数に達しつつある。その効果については、得られる骨形成の効果も高く、一か所に5gを越える移植でも良質な再生骨を安定して得ることができている。すでに新潟大学医歯学総合病院の歯科インプラント診療において重度歯槽骨萎縮症例の救済治療として重要な位置を占めている。しかし、現時点で自家骨の混和量を40%~50%までおさえることが可能になったとはいえ、理想とするところの採骨を必要としない骨再生細胞療法に今のところ到達していない。今後さらに採骨量を減量すべく施用法の改良が必要である。

本顎骨再生プロジェクトは骨再生細胞療法の適用範囲を顎骨の広範囲に設定しており、顔の整容とともに咬む・話すといった顎顔面機能回復を高いレベルで可能にする治療法として効果が期待できる。

患者さんへ

『自己培養骨膜シートを用いた歯槽・顎骨再生研究』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) 永田 昌毅 (顎顔面口腔外科・講師)

連絡先 025-227-2954 <口腔外科・外来> Fax 025-227-2954
025-227-2885 <医局> 025-227-2884 <研究室>
070-6512-1453 <PHS>

新潟大学医歯学総合病院 顎顔面口腔外科
〒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 23年 5月 31日
第 2 版	作成年月日	平成 23年 6月 17日
第 3 版	作成年月日	平成 23年 8月 29日
第 4 版	作成年月日	平成 23年 11月 7日
第 5 版	作成年月日	平成 23年 12月22日

1. はじめに

あなたは現在、歯槽骨あるいは顎骨に骨の吸収あるいは欠損を有しています。このような病状に対して、通常は自家骨の移植が行われています。2008年から当病院において歯槽骨に欠損を伴う病状を有する50名以上の患者さんに対して、従来の自己多血小板血漿および自家骨と一部人工骨補填材を用いた移植に、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、これらが臨床的に有効であることがわかりました。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自家骨ならびに一部では人工骨補填材を混合して移植するという臨床試験としての意味合いがあります。当院では、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する配慮を十分検討し、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、自家骨ならびに人工骨補填材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、自家骨ならびに人工骨補填材の移植」との間で有効性と安全性を比較することを目的としています。これまでに歯の周囲の歯槽骨再生のような小さな範囲の治療において研究結果が得られており、これまでの治療よりも良い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炎症、腫瘍、外傷、先天疾患にかかっている16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、下顎大臼歯付近の骨表面から骨膜組織を10×10mm提供していただき、この組織から6週間かけて自己培養骨膜シートを作成し、ご自身の移植手術時に移植します。



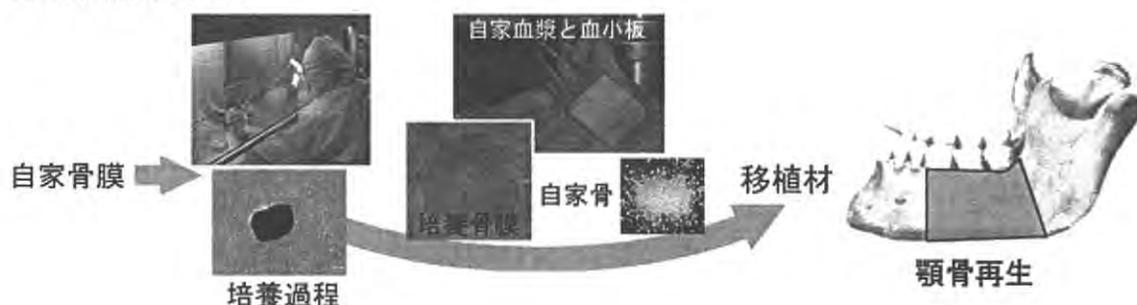
組織採取



自己培養骨膜シート

自己培養骨膜シート移植を行う目的ですが、様々な疾患の結果生じた骨欠損部位に対しては自家骨の移植や人工合成材料による補填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。この方法はこれまでの臨床試験の結果などにおいて既に有効性が認められています。自己骨膜培養シートは自家骨や人工骨補填材および多血小板血漿（移植手術前日あるいは当日に30mL採血させていただきます）と混合して骨欠損部に移植されます。

臨床試験の流れ



(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、手術前に血液検査で全身疾患がないこと、一般歯科治療とともに局所麻酔や全身麻酔に耐えられることを確認後、エックス線写真やCT画像、一部の方ではMRI画像など様々な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。

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年から2年間です。

5. 研究に参加する予定の患者さんの数

この研究には、あなたと同様に歯槽骨や顎骨の欠損を有する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

従来の自家骨移植では見かけ上は骨ができていても、その骨が長期間改造されることなく残っていることが知られています。また自家骨や人工骨補填材の移植では手術範囲の拡大や骨形成の不全のリスクが増すので、広範囲の骨の再生医療には十分な効果が得られませんでした。これまでに行った自家培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生治療の結果は、歯槽骨の再生においてこれまでにない効果が確認されており、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と適用の拡大が得られると期待できます。とはいうものの、この治療法は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、感染リスクは完全には否定できません。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が完全に否定できないものとして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。（「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号医薬品安全局長通知）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 title9, Part113.53 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さん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ず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さんの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で用います。さらに、患者さんの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、個々の組織間で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さんは、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少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、培養過程で自家由来細胞が癌化を含む異型化（腫瘍化）といった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の報告についても認められません。

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られた場合には、安全性確保を主体として移植を中止します。

② 移植後の観察

移植後に外来で経過観察を行い、培養骨膜シートに起因する可能性がある口腔内あるいは全身的な異常がある場合、直ちに培養骨膜シートを含む移植材を除去します。これまでに培養骨膜シートを併用した骨移植を受けた患者さんで、そのような事例は起きて

いませんが、もし培養した細胞が原因であれば、不具合の症状は治癒していくことが予想されます。そのうえで、自家骨膜細胞シートを用いない従来法による自家骨の再骨移植術を行います。

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さんの情報漏洩を防ぐ配慮を実施します。尚、主任研究者(永田)が情報管理責任者となり、個人情報の入ったデータの閲覧は、主任者および分担者(永田・星名)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します。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。

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も、従来の治療が行われます。自家骨の移植による骨の欠損部の再生がその範囲で可能です。新たな成分の使用が無いのでその点では安心して行うことができます。しかし同時に、骨の採取が2倍程度になりますので、術後回復の延長や入院期間延長が考えられます。

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

培養自家骨膜シートを含む移植材が原因である可能性がある口腔内および全身症状を生じた場合、再手術によって直ちに培養骨膜シートを除去します。もし培養自家骨膜シートの施用が原因であれば、不具合の症状は治癒することが期待できます。回復が確認できた時点で、従来の治療法である単純な骨移植を再度適応することが可能です。これら再手術にかかる費用は、再手術の理由を文書にて明らかにした後に、一切、患者さんに経済的負担をかけることはありません。したがって、この試験的治療法に関連したなんらかの不快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。信頼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、当病院において可能な治療を受けることができます。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、当病院における一般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できるだけ中断の理由などお知らせください。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となります。

14. 患者さんに費用負担がある場合はその内容

通常の自家骨移植術の医療費負担以外に特別な医療費負担はありません。
自家骨膜細胞の培養にかかる費用は大学における公的研究資金をもって賄われますので、その分についての追加の負担はありません。

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があります。

職名 顎顔面口腔外科 講師
氏名 永田 昌毅
連絡先 025-227-2954 (口腔外科外来:9:00-17:00)、025-227-2884 (研究室)、
025-227-2885 (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 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)

職名 インプラント治療部 講師
氏名 星名 秀行
連絡先 025-227-2954 (顎顔面外科外来:9:00-16:00)、025-227-2885 (医局)
025-227-2871 (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 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)

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。

平成 24 年 10 月 18 日

国立長寿医療研究センターから申請のあった
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

国立長寿医療研究センター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まとめたので報告いたします。

記

1. 自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発
申請者：国立長寿医療研究センター 総長 大島 伸一
申請日：平成 24 年 4 月 12 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発
申請年月日	平成24年4月12日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立長寿医療研究センター 研究責任者：中島 美砂子
対象疾患	不可逆性歯髄炎
ヒト幹細胞の種類	培養自己歯髄組織由来幹細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可が出てから2年半 5症例
治療研究の概要	20歳以上55歳未満の歯髄炎患者において、抜髄後根管充填を行う際に、不用歯より採取・培養した自己歯髄由来幹細胞をG-CSFと共にコラーゲンゲルに懸濁して移植する。細胞培養は共同研究機関である愛知学院大学歯学部にて行う。移植後6週間観察し、有害事象の有無等を評価する。
その他（外国での状況等）	2009年に自己歯髄間葉系細胞を増やし、歯槽骨再生を行ったとの報告がなされているが、歯髄再生を行った臨床研究は未だ報告がない。当研究者はイヌ抜髄モデルにおいて歯髄再生を確認している。
新規性について	研究責任者らが開発した、自己歯髄組織由来幹細胞を用いた歯髄組織再生療法に新規性がある。

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（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

3回（平成24年5月、7月、9月）

1) 第1回審議

①開催日時：平成24年5月22日（火）10:00～12:30

（第20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24年4月12日付けで国立長寿医療研究センター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：不可逆性歯髄炎）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

○ 根尖孔部を意図的に拡大して、根尖部歯肉組織から血管の侵入を促すとされていますが、申請者の期待されるように、歯髄組織が再生しても、この根尖孔部は拡大されたままだと推測されますが、このような状態で咀嚼に耐えられるのか不明です。

- 「動物実験結果では、根尖部を拡大しても、歯髄組織が再生されるとともに、根尖部には象牙質およびセメント質の添加が生じ、徐々に根尖部は狭窄していきます。」との返答を得た。

2. 品質・安全性について

○ 自己歯髄組織由来幹細胞の分離から6週間で細胞移植するとされていますが、その間に細胞の凍結工程があります。凍結工程の検討につきご説明ください。

- 「輸送の安全性、安定性を考慮して凍結状態で輸送する事としました。凍結12M後も細胞生存率は70%を超えています。」との返答を得た。

- G-CSF が自己歯髄組織由来幹細胞の分離や移植時での添加に必須とされていることから、G-CSF は本臨床研究で重要な薬剤と思われます。G-CSF を使用しているそれぞれのステップにおける用量の理由、根拠をご説明ください。
- G-CSF を細胞を分取するステップで用いた場合、細胞を移植する段階で用いた場合それぞれ濃度を4段階に振って検討しもっとも効率のよい条件を採用した。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成24年7月30日（月）16:00～18:30

（第21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24年4月12日付けで国立長寿医療研究センター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：不可逆性歯髄炎）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

- 根尖部周囲における歯槽骨等の炎症性骨吸収像の評価結果を詳しく示して下さい。
- 「イヌ抜髄モデルの細胞移植4週間後の歯の根尖部周囲組織の病理組織学的検査では、歯槽骨の炎症性骨吸収像や歯根膜の炎症性細胞浸潤像などは全く観察されなかった。」との返答を得た。
- 本臨床研究に伴う合併症の頻度が20%であることは、一般的には高率であると考えられます。今回想定されている合併症の詳細についてご説明ください。
- 「想定される頻度20%の合併症のほとんどは打診痛と想定されます。しかし、この打診痛は1週間以内に、消退すると思われます。他にも歯髄炎や、さらに症状が進みますと根尖性歯周炎を起こすことが想定されます。」との返答を得た。

2. 品質・安全性について

○G-CSF を高濃度に作用させている局所における細胞動態等をご説明ください。

- 「あらかじめラベルした歯髄幹細胞を投与し、G-CSF を高濃度に作用させることにより歯髄幹細胞移植がより安全かつ有効であることを確認した。」との返答を得た。

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 24 年 4 月 12 日付けで国立長寿医療研究センター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：不可逆性歯髄炎) 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。

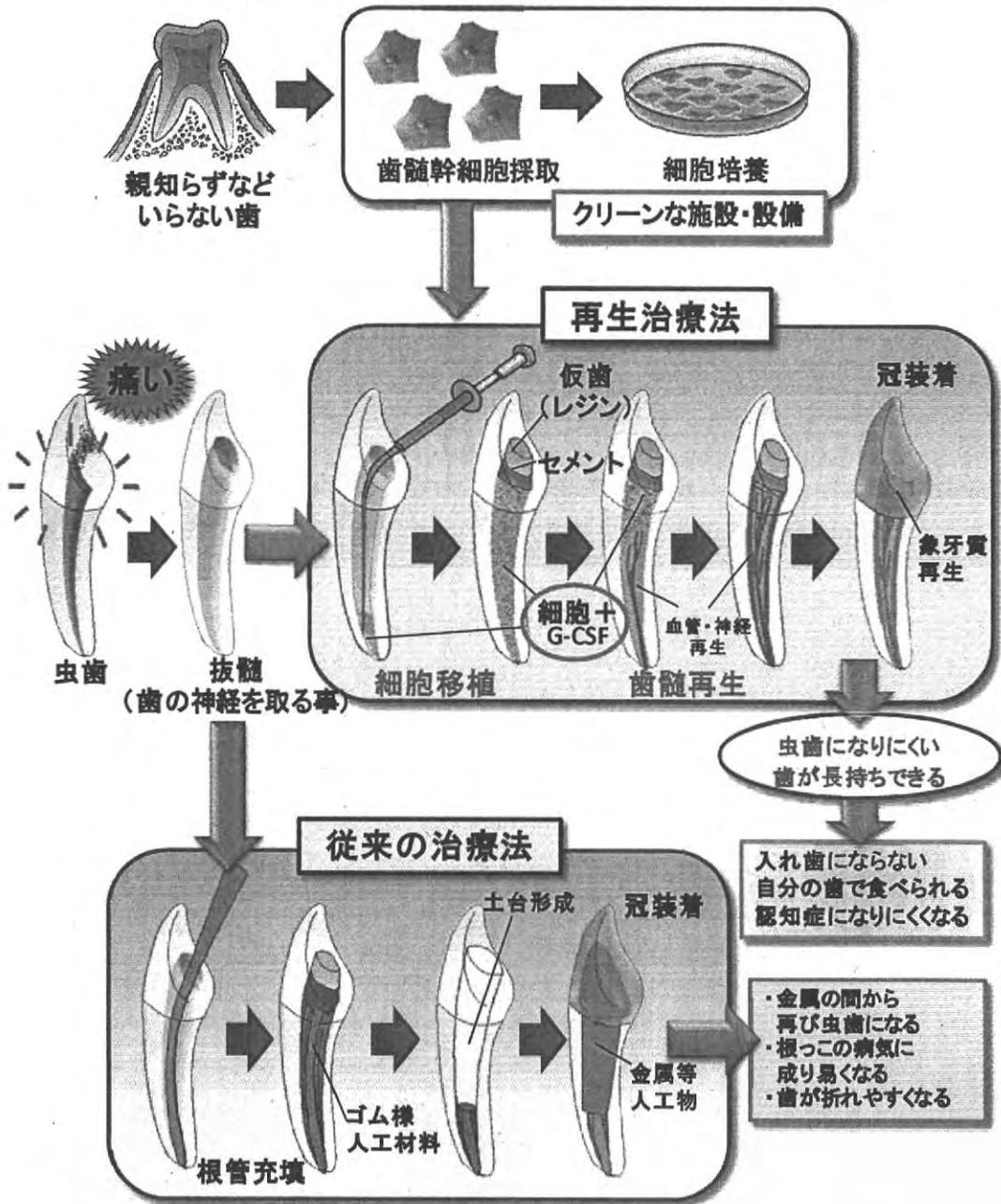
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、資料が適切に提出されたことを受けて、審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

国立長寿医療研究センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：不可逆性歯髄炎) 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。

自己歯髄幹細胞を用いた 歯髄再生治療法の開発



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

平成 24 年 4 月 12 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 TEL : 0562-46-2311 FAX : 0562-48-2373
	名称	独立行政法人国立長寿医療研究センター
	研究機関の長 役職名・氏名	総長 大島 伸 

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
自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後 歯髄組織再生療法開発	独立行政法人国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター 再生歯科医療研究部・ 部長・中島 美砂子 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発		
研究機関				
	名称	独立行政法人国立長寿医療研究センター		
	所在地	〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾35		
	電話番号	0562-46-2311		
	FAX 番号	0562-48-2373		
研究機関の長				
	役職	総長		
	氏名	大島 伸一		
研究責任者				
	所属	独立行政法人国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター 再生歯科医療研究部		
	役職	部長		
	氏名	中島 美砂子		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 0562-44-5651 Ext 5065 /Fax : 0562-46-8684	
		E-mail	misako@ncgg.go.jp	
	最終学歴	昭和63年九州大学大学院歯学研究科 修了		
専攻科目	歯内治療学			
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	愛知学院大学歯学部		
	所在地	〒464-8650 愛知県名古屋千種区楠元町1-100		
	電話番号	052-751-2561		
	FAX 番号	052-752-5988		
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	学長		
	氏名	大野 榮人		
臨床研究の目的・意義		歯髄炎患者を対象として、抜髄後根管充填を施行する際に、人工物ではなく、自己歯髄組織由来の幹細胞を G-CSF とともに移植し、幹細胞移植術に基づく歯髄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歯髄炎患者の歯の延命化による生活の質の向上に大きく寄		

由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>① 採血および皮内テストによる事前診査 血液検査により、ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマ感染症がないことを確認する。皮内テストにより、アテロコラーゲンに対するアレルギー反応がないことを確認する。</p> <p>② 自己血清の採取：自己血清の採取SOP (添付16参照) 自己歯髄組織採取前30日以内に200mLの血液を採取、遠心分離し、血清成分を凍結保存する。</p> <p>③ 自己不用歯の抜去と歯の輸送：抜歯SOP (添付17参照)、歯の輸送SOP (添付18参照) 局所麻酔下にてヘーベルと鉗子にて不用歯を抜去する。抜去歯に縦方向に割線を入れる。細胞加工施設へ安全に安定に抜去歯を輸送する。</p> <p>④ 自己歯髄組織からの幹細胞の分取・増幅：培養自己歯髄幹細胞SOP (添付19参照) 抜去歯から採取した歯髄組織より歯髄細胞を分離し、継代後膜分取器により歯髄幹細胞を分取する。移植細胞数に達するまで、6週間程度の継代培養を行い凍結する。品質検査として、凍結細胞の一部を融解し、細胞数、細胞生存率、フローサイトメトリーによる幹細胞マーカー(CD29, CD31, CD44, CD105)発現率を解析する。</p> <p>⑤ 凍結細胞の輸送：冷凍歯髄幹細胞の輸送SOP (添付20参照) 細胞加工施設より、病院に凍結細胞を安全に安定に輸送する。</p> <p>⑥ 不可逆性歯髄炎の抜髄：抜髄法SOP (添付21参照)</p> <p>⑦ 培養自己歯髄組織由来幹細胞移植術：細胞移植法SOP (添付22参照) 継代培養した自己歯髄組織由来幹細胞は凍結し、移植時に解凍する。幹細胞およびG-CSF (顆粒球コロニー刺激因子、granulocyte-colony stimulating factor) をコラーゲンゲルに懸濁したものを、根管内に、小児用留置針を用いて填入、移植する。 十分な自己歯髄組織あるいは自己歯髄幹細胞採取が困難な場合や、止血や無菌化困難など手技的理由で移植ができなかった場合には、被験者に対する自己歯髄組織由来幹細胞移植療法を中止あるいは延期する。</p>
調製 (加工) 工程	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無
非自己由来材料使用	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無 動物種 ()
複数機関での実施	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無
他の医療機関への授与・販売	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無

骨、血管、神経などの細胞へ分化することが報告されており、多分化能を有することが明らかにされている。研究責任者らは、これまでに、ヒト不用歯を外来で抜去し、研究責任者ら自らがアイソレータ内に1時間以内に輸送する際の輸送の安全性・安定性を確認した(添付24)。研究責任者らは、また、品質マニュアルおよび標準操作手順書に従って、ヒト不用歯からアイソレータ内で歯髄幹細胞を分取・増幅、凍結保存させることに熟達しており、最終製品の有効性と安全性を確認している(添付9)。また、イヌ抜歯後の歯髄組織再生の目的で自己歯髄組織由来間葉系幹細胞移植療法を行い、有効性と安全性を示している(添付25)。イヌの前歯部はヒトの単根歯に組織形態が類似している。臨床研究責任者は歯内治療の専門医であり、長きにわたる歯内治療での経験を歯髄再生治療に応用することが可能である。膜分取器は市販のセルカルチャー・インサート(Polycarbonate Membrane Transwell® Inserts, corning)の膜を細胞非接着性になるように安全にコートしたものを東レより入手(添付23、40)、使用可能である。移植に細胞製品とともに用いるコラーゲン(添付38)およびG-CSF(添付39)は医療機器あるいは医薬品として認可済みである。よって、臨床研究実施は可能であると判断した。

臨床研究の実施計画

観察・評価日		前観察	0日	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	中止時
許容範囲		90日以内	移植日	±3日		±1週	±2週		
全身所見		○	○	○	○	○	○	○	○
口腔内所見		○	○	○	○	○	○	○	○
抜歯部位所見		○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液	○	○	○		○	○	○	○
	尿	○	○	○		○	○	○	○
	十二誘導心電図	○				○		○	○
画像診断	局所X線写真撮影	○	○			○	○	○	○
歯髄組織機能検査	根尖部圧痛	○	○	○	○	○	○	○	○
	垂直打診	○	○	○	○	○	○	○	○
	電気歯髄診	○	○	○	○	○	○	○	○
自己血液検査		○							

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続き	責任者または分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対
-----	--------------------------------

		<p>置を講じる。</p> <p>研究責任者は症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。重篤な有害事象が認められた場合は国立長寿医療研究センター病院あるいは愛知学院大学歯学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」（以下「有害事象手順書」と記す。）に従い国立長寿医療研究センター病院長あるいは愛知学院大学歯学部学部長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、国立長寿医療研究センター病院長あるいは愛知学院大学歯学部学部長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p>
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	①・無
	補償が有る場合、その内容	<p>研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も研究費（科学技術戦略推進事業費）によってまかなわれている。本臨床研究については、被験者に生じた健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、臨床研究に起因して被験者に健康被害（身体障害）が生じた場合に、被保険者が補償責任または法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。ただし、本臨床研究の実施に起因しない有害事象又は不具合に対しては、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者及び国立長寿医療研究センター病院あるいは愛知学院大学歯学部附属病院が誠意を持って対応する。ただし、提供される治療等には健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</p>
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>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</p>

- その他 (資料内容: 細胞移植法 SOP 添付 2 2)
- その他 (資料内容: 幹細胞膜分離法 添付 2 3)
- その他 (資料内容: 歯輸送の安定性 添付 2 4)
- その他 (資料内容: 抜髄後歯髄再生の非臨床試験 添付 2 5)
- その他 (資料内容: 製品標準書 添付 2 6)
- その他 (資料内容: 原材料および資材の品質保証書類 添付 2 7、2 8)
- その他 (資料内容: 品質マニュアル 添付 2 9)
- その他 (資料内容: 用語集 添付 3 0)
- その他 (資料内容: 品質管理基準書 添付 3 1)
- その他 (資料内容: 製造管理基準書 添付 3 2)
- その他 (資料内容: 衛生管理基準書 添付 3 3)
- その他 (資料内容: 試験検査に関する文書 添付 3 4)
- その他 (資料内容: ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会関連資料
国立長寿医療研究センター 添付 3 5)
- その他 (資料内容: ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会関連資料
愛知学院大学歯学部 添付 3 6)
- その他 (資料内容: 症例登録票及び報告書 添付 3 7)
- その他 (資料内容: 移植用医療機器 添付 3 8、3 9、4 0)
- その他 (資料内容: 歯髄幹細胞の継代に伴う安定性 添付 4 1)
- その他 (資料内容: 臨床研究に係る補償制度の概要 添付 4 2)
- その他 (資料内容: 機器管理手順書 添付 4 3)
- その他 (資料内容: 研究体制の説明 添付 4 4)

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

1. この臨床研究の目的について

歯に深い虫歯があり、冷たい物、熱い物にしみる時には、歯髄（神経）を取り、歯髄（神経）を取った後に、ゴムのようなものを詰めています。しかし、歯髄（神経）がなくなると歯が脆くなって折れたり、歯の色が変わるなどしてきます。そこで、この研究では、歯髄（神経）を取った後に、再度、歯髄（神経）を再生させることを目的としています。この治療法では、歯髄（神経）を抜いた後の根っこの穴の中に、患者さん自身の親知らず（智歯）などの要らない歯から取り出した歯髄由来の幹細胞（かんさいぼう：色々な種類の細胞に成長できる基になる細胞）を移植し、歯髄を完全に元通りに回復させます。世界で初めての歯髄再生治療ですので、その治療が安全に行えることを確かめることを、まず第一の目的としています。

この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、歯髄の回復を見込めない歯髄炎の患者さんの歯を長持ちさせ、生活の質の向上に役立てたいと考えています。

2. 不可逆性歯髄炎について

歯髄炎は主に、歯が虫歯にかかり、その虫歯が大きく深くなりばい菌が歯髄（神経）に及ぶことによりかかる病気です。初期の段階では覆髄という、虫歯と削ってお薬を塗ることにより元の歯髄の状態に戻る場合（可逆性歯髄炎）もあります。しかし、そのまま放置すると、ばい菌が歯髄全体に広がり、どのような処置をしても歯髄を元の状態に戻すことは出来なくなります。これを不可逆性歯髄炎といいます。急性歯髄炎では激しい痛みがあり、冷たいものあるいは熱いものでしみることがあります。慢性歯髄炎ではほとんど症状はありませんが、放置しますと、ばい菌が根っこの下までおよび（根尖性歯周炎）、歯ぐきが腫れたり、咬むと痛いことや何もしなくても痛くなることもあります。したがって、不可逆性歯髄炎になったら、ひどくならない前に、完全に歯髄（神経）をとる治療（抜髄治療）を受ける必要があります。

3. これまでの治療法の問題点

これまでの治療法では、一旦抜髄する（神経を抜く）と歯髄（神経）や歯を元通りにすることはできません。また、再び虫歯になっても、痛いという警告信号がなくなるため、虫歯に気づかず、知らぬ間に虫歯が大きくなってしまふことがあります。また、神経を抜いたあと、痛みや不快感が続くこともありま

す。さらに、神経を抜いた後は、人工物（ゴムのようなもの）で根っこの中を詰めるため、しだいに詰め物との間に隙間ができ、お口の中から根の中にばい菌が侵入して腐って根っこの下に膿がたまる病気（根尖性歯周炎）になり、再度根っこの治療を行う必要が生じることも少なくありません（10%から20%）。再び根っこの治療をして良くなる率は50%から70%と低く、結果として歯を抜いてしまうことにもつながります。しばらくして、歯が折れることもあります。

4. 新しい歯髄再生治療法

現在、ヒトの体の中には、骨の中の骨髄やその他多くの場所に幹細胞が存在することが知られ、その幹細胞を移植する再生療法が注目されています。一方、歯の中の歯髄組織の中には、特に、血管と神経を作るのに有利な幹細胞が多く含まれています。歯髄は噛みあわせに関係していない要らない歯（親知らずや矯正治療のために便宜的に抜く予定の歯など）から取り出すことができ、患者さんの体への負担が少なくすみます。そこで、この臨床研究では、要らない歯から幹細胞をとりだし神経を取った後の根っこの穴の中（根管）に移植する治療を計画しました。私たちの研究室では基礎実験および動物実験により、この治療法が安全であり、元通りに歯髄（神経）が再生されることを確認しています。この治療法を行うことで、歯が折れたり、根っこの下が腐ったりすることを防ぎ、歯をできるだけ抜かずに長持ちさせることができると確信しております。さらに、歯を健康に長持ちさせることは、全身の健康を保つことにつながるともいわれ、認知症との関係なども明らかにされつつあります。また、年をとっても、歯がしっかり残っていると医療費が安くすみ、介護を必要とすることも少なくなることもわかっています。そのため、不可逆性歯髄炎の治療においては、歯髄を完全に除去して痛みをとるだけでなく、元通りに、歯髄を再生し、歯の機能を回復させる新たな治療法が求められています。

5. 適格基準

参加できる人：（以下の条件にすべて当てはまる方）

- 1) 20歳以上55歳未満の人
- 2) 不可逆性歯髄炎の歯をもつ人（単根管（根の神経（歯髄）の穴が一つ））
- 3) 歯髄組織を供給できる不用な歯*を持つ人。

*不用な歯とは、親知らずや、矯正治療のために便宜的に抜く予定の歯、噛みあわせに関係しない余分な歯（過剰歯）および横にはえている歯（転位歯）などをいいます。ただし、その不用歯は虫歯が無いかあるいはあった場合でも歯髄に達していません。

- 4) X線写真により、骨の上までしっかり根っこが残っているのを確認できる人
- 5) 歯が折れていないのが確認できる人
- 6) X線写真により、根っこの下に膿が溜まっていないのが確認できる人

参加できない人：（以下の条件のどれか一つでも当てはまる方）

- 1) 採血が不可能な人
- 2) ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマなどの感染症の人
- 3) 重い心血管系疾患の人
- 4) 抗血小板剤、抗凝固剤を服用の人
- 5) 糖尿病の人
- 6) 骨粗鬆症の人
- 7) 妊娠中もしくは妊娠の可能性のある方、試験期間に妊娠を希望される人
- 8) 抗菌薬や局所麻酔薬によるアレルギー歴のある人

6. 治療方法

1) 細胞を増やすための血清を採る処置

歯の歯髄（神経）には幹細胞はごく少数しか含まれていません。したがって、治療に必要な数の細胞を増やすために、血清を使う必要があります。血清は通常の基礎研究レベルでは、ウシ由来胎児血清が一般に用いられていますが、狂牛病などの動物由来の病原体の感染のおそれがあります。従って、本研究では、自分の血液200mlをいただき、ここから血清を取り出して、細胞を増やすのに用います。血液をとる方法は、一般的な検査あるいは輸血の際の方法として確立されています。

2) 移植細胞の採取のため、歯を抜く処置

要らない歯の抜歯は、局所麻酔下にて、一般的な方法で行います。抜いた歯は即座に細胞加工施設に安全に輸送し、そこで歯髄幹細胞を採取し、必要数まで血清を用いて増やします。

3) 増やした歯髄幹細胞の移植

前もって抜髄された歯の根っこの穴の中に、増やした歯髄幹細胞をコラーゲンと顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF）とともに注入し移植します。G-CSFは根っこの外から、体の中の幹細胞を呼び込むのに用います。移植した幹細胞から出される様々な蛋白質により、呼びこまれた幹細胞が増え、血管や神経になり、歯髄を作り出すと考えられます。

7. 臨床研究のスケジュール

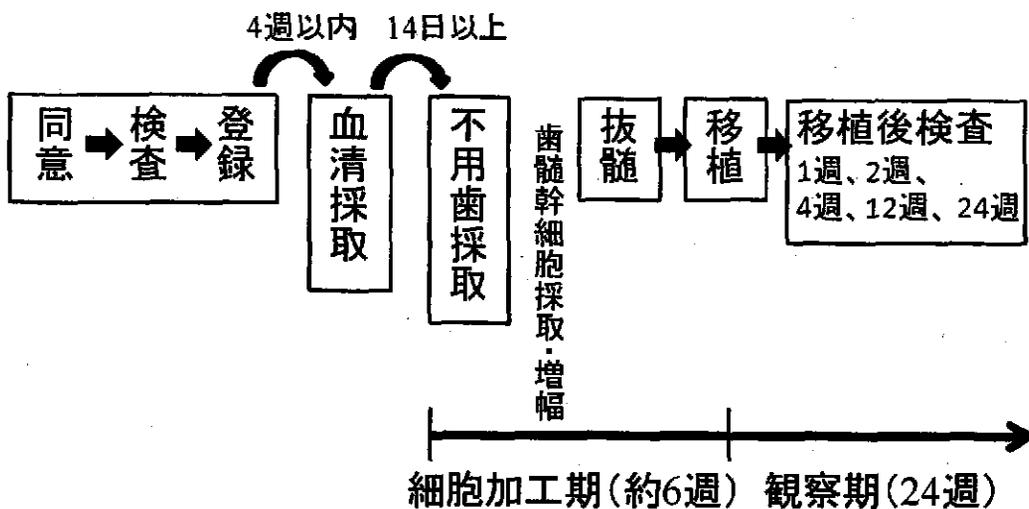
はじめに、本臨床研究に参加していただく前に、歯科医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床研究の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして、本臨床研究の対象者として適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコル治療を開始します。

登録から4週間以内、細胞を採る14日前までに、血清を採る処置を開始します。続いて、歯髄幹細胞を採るための歯を抜く処置を行い、細胞を増やした後（約6週間ぐらい後）に、抜髄した歯の根っこの中に細胞を注入・移植する治療を行います。

さらに、移植後1週、2週、4週、12週および24週の時点で規定の検査を実施します。試験期間終了後も、医師の判断で来院していただくことがあります。なお、歯髄炎で歯が痛むときは、あらかじめ歯の鎮静処置をします。

本臨床研究の手順



8. 併用禁止薬・併用禁止療法

創傷治癒・再生に影響をおよぼす手術（根先端切除、根尖搔爬など）、薬剤（水酸化カルシウム製剤の貼薬・充填など）の併用は、本臨床研究の評価に影響を及ぼす可能性があるため、臨床研究期間中は使用や実施を禁止します。

9. 安全性および有効性の評価

1) 安全性の評価

本研究における有害事象の有無、重篤か否か、発現頻度及び発現期間を評価

します。

2) 有効性の評価

採取した自己歯髄組織由来細胞から分取・増幅した歯髄幹細胞による細胞移植歯髄再生療法が完遂できたかどうかを調査します。

10. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：5例
- 2) 研究期間：2013年3月～2015年3月
- 3) 症例登録期間：2013年3月～2014年9月

添付 14

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

添付 14-1 説明文書及び同意文書

初回の研究全体の説明

添付 14-2 説明文書及び同意文書 血清採取、細胞採取時

添付 14-3 説明文書及び同意文書 移植前

添付 14-4 研究への協力の同意撤回書

添付 14-5 同意取得の報告

添付14-1

ヒト幹細胞臨床研究

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後
歯髄組織再生療法開発」についてのご説明

国立長寿医療研究センター

Ver. 1 2012年6月29日作成

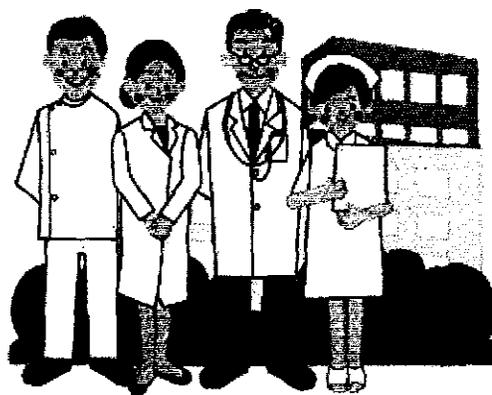
1. はじめに

この冊子は臨床研究について説明する文書で、今から、あなたにこの臨床研究の内容についてご説明します。この説明文書は、私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものですのでよく読まれて、今回の研究に参加いただけるかどうかご検討ください。

この研究に参加されるかどうかはあなたの自由意志で決めてください。また、研究に同意いただいた後でも、いつでも同意を撤回することができます。もし参加されなかったり同意を撤回されても、あなたに不利益が生じたり、これからの治療に差し支えることは全くありませんのでご安心ください。

今回、参加をお願いする臨床研究は、国立長寿医療研究センターヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会の承認を受け、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による厚生労働省の審査に基づいて、国立長寿医療研究センターの総長の承認を受けておこなうものです。

この研究に参加されるかどうかを決めていただくためには、あなたに研究の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。



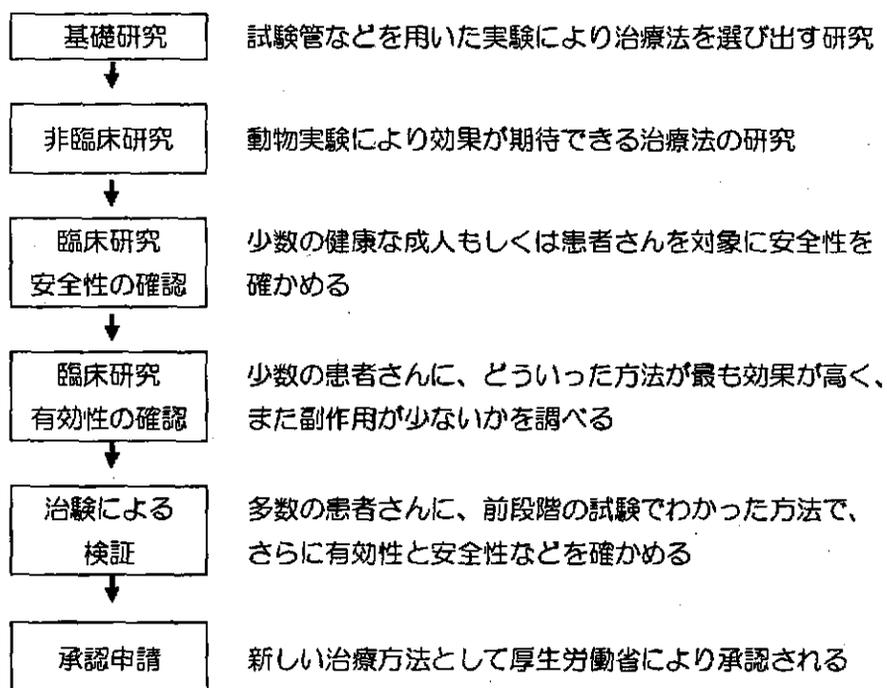
2. 臨床研究とは

国立長寿医療研究センターでは、最善の医療を患者さんに提供するために、より良い治療法や診断法などを開発する研究をおこなっています。新しい治療法を開発するには、「効果があるかどうか（有効性）」や「安全であるかどうか（安全性）」の確認をおこなう必要があります。そのために、まず研究所での研究、動物での試験を行い、治療効果があり、ヒトに使用しても安全と予測されるものが「新しい

治療の候補」として選ばれます。ヒトに対しておこなわれる研究のことを「臨床研究」といいます。臨床研究により新しい治療法を確立することは医師としての使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。

今回参加をお願いする臨床研究は「自主臨床研究」と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性や重要性を考えて立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる「治験」ではありません。

一般的な臨床研究の流れ



3. 深い虫歯、^{しづいえん}歯髄炎による抜髄（神経を抜くこと）について

虫歯が深く、神経（歯髄といいます）にまで達して痛みが強くなってしまつと、「^{ふかきやくせいしづいえん}不可逆性歯髄炎」といわれ、今までの治療法では神経を抜かざるを得ません。しかしながら、一旦神経を抜く（^{ばつせい}抜髄といいます）と、元通りに歯髄を回復させることは期

待できません。また、再び虫歯になっても、神経がないために痛いという警告信号がなくなるため、虫歯に気づかず、知らぬ間に虫歯が大きくなってしまふことがあります。また、神経を抜いたあと、痛みや不快感が続くこともあります。さらに、神経を抜いた後は、人工物（ゴムのようなもの）を根の中に詰めるため、しだいに詰め物との間に隙間ができ、お口の中から根の中にバイ菌が侵入して腐って根の下に膿がたまる病気（根尖性歯周炎こんせんせいししゅうえんといいます）になり、再度根の治療を行う必要が生じることも少なくありません（10～20%）。再び根の治療をして良くなる率は50～70%と低く、結果として歯を抜いてしまうことにもつながります。歯を抜かない場合でも、しばらくして歯が折れることもあります。したがって、歯髄を残すことは歯を長持ちさせるために非常に重要です。一方、歯を健康に長持ちさせることは、全身の健康を維持することにつながるといわれ、認知症との関係なども学術的にも明らかにされつつあります。また、高齢者で歯がしっかり残っていると医療費が安くすみ、介護を必要とする率も低いこともわかっています。そのため、不可逆性歯髄炎の治療においては、歯髄を完全に除去して痛みをとるだけでなく、元通りに、血管や神経を含む歯髄を再生し、歯の機能を回復させる新たな治療法が求められています。

現在、骨の中の骨髄やその他、体中の多くの組織には幹細胞かんさいぼう（色々な種類の細胞に成長できる基になる細胞）が存在することが知られ、その幹細胞を移植する再生療法さいせいりょうほうが注目されています。例えば、重度の歯周組織破壊に対して、大阪大学において、ヒトの体に豊富に存在する皮下脂肪組織から間葉系幹細胞かんようけいかんさいぼうをとりだし、歯周の組織に移植して骨を作る治療のための臨床研究が始まっています。

最近、歯の中の歯髄組織の中には、特に、血管と神経を作るのに有利な幹細胞が多く含まれることが報告されました。歯髄は噛みあわせに関係していない不用の歯（親知らずや矯正治療のために便宜的に抜く予定の歯など）から取り出すことができます。そこで、この臨床研究では、不用の歯から幹細胞をとりだし、神経を抜いた後の根の中（根管こんかん）に移植する治療を計画しました。国立長寿医療研究センターの研究所において、基礎実験および動物実験により、この治療法の安全性と有効性（血管や神経を含む歯髄が再生すること）を確認しています。私たちは、ヒトに対して神経を抜いた歯に歯髄幹細胞しせいかんさいぼうを移植することにより血管や神経を含む歯髄が再生され、歯が折れた

り、根の下が腐ることを防ぎ、抜歯しなくてもすむようになる可能性があると考えています。

4. この臨床研究の目的

この臨床研究では、深い虫歯や歯髄炎により痛みがあり、今までの治療法では歯髄組織の回復が見込めず、神経を抜かなくてはならない患者さんを対象にしています。あなた自身の親知らず（智歯）などの不用の歯から取り出した歯髄幹細胞を抜歯後の根の中に移植して歯髄を完全に元通りに回復させる再生治療を行う世界で初めての研究で、その治療が安全に行えることを確かめることをまず第一の目的としています。さらに、期待される効果が十分に得られるかどうかについて確かめることを第二の目的としています。

この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、歯髄の回復を見込めない歯髄炎の患者さんの歯を長持ちさせ、生活の質の向上に役立てたいと考えています。

5. 臨床研究の方法について

①臨床研究への参加規準：この臨床研究に参加いただくために以下の条件があります。

参加できる方：（以下の条件にすべて当てはまる方）

- 20歳以上 55歳未満の方
- 不可逆性歯髄炎の方（単根管（根の神経（歯髄）の穴が一つ））
- 虫歯がないもしくはひどくなく歯髄を有する不用な歯*をもつ方

*不用な歯とは、親知らずや、矯正治療のために便宜的に抜く予定の歯、噛みあわせに関与しない過剰歯（通常の本数よりも余分に多い歯）および転位歯（正常な位置とずれた場所に生えている歯）などのことをいいます。このような歯のことを不用歯と呼びます。

- X線写真により、骨の上までしっかり根が残っているのを確認できる方
- 歯が折れていないのが確認できる方
- X線写真により、根の下に膿が溜まっていないのが確認できる方

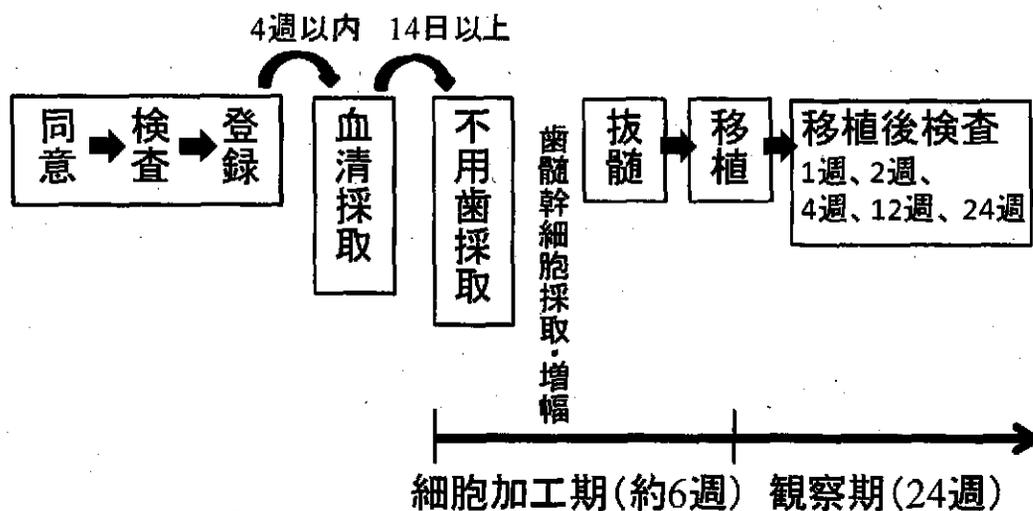
参加できない方：（以下の条件のどれか一つでも当てはまる方）

- 採血が不可能な方（血色素量が男性 12.5g/dl 未満、女性 12.0g/dl 未満）
- ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマなどの感染症の方
- 重篤な心血管系疾患の方
- 抗血小板剤、抗凝固剤を服用の方
- 糖尿病の方
- 骨粗鬆症の方
- 妊娠中もしくは妊娠の可能性のある方
- 試験期間に妊娠を希望される方
- 収縮期血圧が 180mmHg 以上の方
- 抗菌薬や局所麻酔薬によるアレルギー歴のある方
- 知的あるいは精神的問題により、同意能力に問題があると考えられる方
- その他、臨床研究責任者が不適当と判断した方

②臨床研究の方法

この研究に同意いただいた場合、本臨床研究に参加いただけるかを調べさせていただきます。調査の結果、適格と判断された場合には登録を行い、治療を開始します。

本臨床研究の手順



歯髄再生治療法についての詳細は別紙2の資料をご参照ください。

同意をいただいてから、歯髄幹細胞を移植するまでの手順は以下の通りです。

- ① 採血による事前診査による感染症の有無や全身状態を調べ、研究に参加いただけるか確認します。
- ② 血清採取（細胞を増やす血清を採るための採血）：細胞を採る 14 日前までに 200ml 自己血採血をします。
- ③ 不用歯採取：自己血採血後、歯髄幹細胞を採るために不要な歯を抜く処置（抜歯）を行います。
- ④ 抜歯した歯は、愛知学院大学に搬送し、細胞培養をします（培養には 6 週間程度を要します）。
- ⑤ 不可逆性歯髄炎を起こしている歯の神経を抜きます（抜髄）。再生治療のための抜髄は一般的な歯科治療にしたがって行います。ただし、根の下から血管や神経が入ってより再生が促進されるように、今回の研究では根の下（根尖）を一般的な治療よりもやや大きめに開けます。
- ⑥ 培養された自己歯髄組織由来の歯髄幹細胞を、コラーゲンと G-CSF とともに、抜髄した歯（神経をとって空洞になった根の穴）に移植します（別紙 2）。G-CSF は根っこの外から体の中の幹細胞を呼び込むのに用います。移植した幹細胞から出される様々な蛋白質により、呼び込まれた幹細胞が増え、血管や神経になり、歯髄を作り出すと考えられます。一般的な治療ではガッタパーチャというゴムのような人工の詰め物を入れますので、今回の再生治療が異なるのはあなた自身に由来する天然の詰め物を入れるという点です。上部（冠部）は、一般歯科治療で用いられている詰め物あるいは仮歯を一般的な治療どおりに用いてふさぎます。ただし、再生治療では、数ヶ月後に歯髄が再生され、上部は天然の歯のふた（^{ひがいそうげしつ}被蓋象牙質）でふさがれる可能性があります。

移植後は 1 週、2 週、4 週、12 週および 24 週後に来院していただき、規定の検査を実施し、安全性の確認や移植した後の経過を観察いたします。

もし、あなたから採取した歯の歯髄から幹細胞が増えない場合や、最終細胞出荷時に幹細胞の感染がみられる場合あるいは品質に問題がある場合は、移植すること

ができません。その際は、原因についてよくご説明させていただき、ご相談の上、同意していただければ、再度、血清採取あるいは細胞採取から行わせていただく場合があります。ただし、この場合の血清採取は前回採取時から12週経過後となります。

治療開始から24週後の検査をもって研究期間は終了となります。研究期間終了後も、担当医師の判断で来院していただくことがあります。また、担当医師が必要と判断した場合には、あなたの健康状態に応じて追加の検査や診察を受けていただくこともありますのでご了承ください。また、歯髄炎で歯が痛むときは、あらかじめ歯の鎮静処置をします。

観察・検査項目の詳細

- 全身所見・口腔内所見：移植前、移植当日、移植後1、2、4、12、24週後に実施

身長、体重、体温、血圧、脈拍数を測定します。

- 血液・尿検査：移植前、移植当日、移植後1、4、12、24週後に実施

血液検査：白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン数、ヘマトクリット値、血液像、血液生化学（血清電解質、AST、ALT、ALP、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、CRP、HbA1c、血糖値）

尿検査：蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血、ケトン、妊娠反応の6項目を検査します。

- 心電図検査：移植前、4、24週後に検査します。

- 歯のレントゲン検査：移植前、移植当日、移植後4、12、24週後に実施

根の下に異常がないか、根の先や歯髄の上に歯（象牙質）ができて、細菌が入っていないように穴が塞がっているかどうかの検査をします。

- 歯髄組織機能検査：移植前、移植当日、移植後1、2、4、12、24週後に実施

症状があるかどうか、電気歯髄診により歯髄が生きているかどうかの検査をします。

- 核型試験について

今回の臨床研究では、移植に用いる細胞の安全性を確認するために、細胞培養の際に細胞の染色体異常の有無を調べます（核型試験といいます）。この試験の結果、

もし移植に適していないと判断した場合には、あなたに結果についてご説明した上で研究への参加を中止させていただきます。もし、移植後にこのような結果が判明した場合には、移植した細胞および再生組織を除去し、抜髄後の歯の内部に神経のかわりにゴム様の人工材料をつめる治療をおこないます。染色体検査の結果については基本的にはお伝えしません。ただし、あなたが結果についてお聞きになりたい場合には担当医師にお伝えください。結果についてご説明します。今回の染色体異常を調べる目的は安全に移植をおこなうための確認であり、それ以外の目的で使用することはありません。

6. 臨床研究終了後の治療について

臨床研究終了後の治療は特に決めていません。追加の治療が必要になる場合などは担当医師より説明します。

7. 臨床研究への参加予定期間と参加予定人数

この臨床研究の実施期間は 年 月 日 ~約2年間で、5名の患者さんに参加していただく予定です。あなたが、この試験に参加された場合の予定参加期間は、外来での前観察期間 2-4週間、移植準備(抜髄処置も含める)期間 6-8週間、移植治療期間1日間及び観察期間 24週間となります。

8. 期待される利益、および起こる可能性のある不利益（危険）

【期待される利益（効果）】

抜髄後に歯髄幹細胞を移植することで、歯髄が再生され、抜髄後の感染や歯が折れてしまうことの予防につながることを期待されています。また、この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、歯髄の回復を見込めない歯髄炎の患者さんの歯を長持ちさせ、生活の質の向上に役立てたいと考えています。

【起こる可能性のある不利益】

歯科治療により、今までに報告のある症状（事象）は以下の通りです。これらの症状は必ず出るものではなく、また、これ以外の症状や副作用が生じることも可能性もあります。担当医師は細心の注意を払いながら研究を進めていきますが、以下に該当するような症状がみられた場合には速やかにご連絡ください。

- ① 抜歯部位や移植部位の痛み、腫れ、出血、膿がたまる
- ② 抜歯部位の感染
- ③ 細胞に対するアレルギー反応
- ④ 局所麻酔に伴う合併症（不安や針を刺した時の痛みによる心因性のものから気分不快が生じたり、局所麻酔薬でアレルギーを起こすことがあります）
- ⑤ 抜歯部位、移植部位の気腫（まれに皮下に空気が閉じこめられることがあり、症状としては顔や首の皮膚が腫れたり、時として呼吸困難、胸痛、動悸などの症状がみられることもある）
- ⑥ 自己血採血に伴う副反応（軽度な症状：あくび・気分不良・顔面蒼白・冷汗・悪心・嘔吐、重度な場合：意識消失・けいれん）
- ⑦ 細胞移植による感染
- ⑧ 移植細胞の転移やがん化（動物実験ではがん化や染色体異常は全くみられませんので、移植後に細胞が異常に増殖したり、それにより細胞ががんになる可能性は低いと思われませんが、可能性は否定できません）

安全に研究に参加していただくため、担当医師が常にあなたの身体の状況や検査値などに注意を払い、このような症状が起きていないか確認します。もし研究中にこのような好ましくない症状が認められた場合には、専門の医師が適切な治療を行います。また、担当医師の判断により、研究を中止する場合があります。このような研究中止の場合でも、下記のような、通常の根の治療を行い、ゴム様の人工材料により根の中を詰めて、歯に冠をかぶせ噛めるようにすることができます。また、臨床研究中有るいは臨床研究開始後（移植後）でも同意を撤回することはできます。移植後に同意をされた場合でも、既に移植されている幹細胞を取り出して従来の根管充填に切り替えることもできます。

9. この臨床研究に参加されない場合の他の治療法について

現在、不可逆性歯髄炎に対して一般的に行われている治療法は抜髄・根管充填法こんかんじゅうてんぽうです。歯髄再生療法では、抜髄後の歯の内部に神経を再生させるのに対して、抜髄・根管充填法では抜髄後の歯の内部に神経のかわりにゴム様の人工材料をつめます。抜髄・根管充填法の成功率は70～90%であるといわれています。しかしながら、5年以上経過をすると、成功率はより低下すると予想され、つめた材料の劣化等により根の下に膿が溜まる根尖性歯周炎や何らかの臨床症状が出現する可能性（10～20%）があります。その予後の不良な症例を再度、根の治療をしても、その内、約50～70%が治癒するに過ぎません。また、歯が折れる可能性が高くなります。このように、歯髄を除去することは、歯をお口の中で長持ちさせるためには負の要素が多いと考えられます。

10. 臨床研究への参加と辞退について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。あなたがこの臨床研究の参加された後でも、参加を取りやめることができます。参加を辞退されたとしても、あなたが不利益を受けることはありません。これまで通り、最善の治療を行います。臨床研究の参加を取りやめた場合でも、あなたの健康状態を確認するための検査を受けていただくことをお勧めします。また、試験の途中で参加を辞退された場合、参加辞退の連絡があるまでの検査などの結果を使用させていただきます。それらについて使用して欲しくない場合は、参加辞退の連絡の際に、合わせてお申し出ください。

また、臨床研究実施中に、あなたの臨床研究継続の意思決定に関わるような新しい情報が得られた場合には、速やかにお知らせし、臨床研究に継続して参加していただけるかどうか確認させていただきます。

11. 臨床研究の中止について

次のような場合、あなたに臨床研究継続の意思があっても、担当医師の判断で中止させていただくことがあります。その場合も、担当医師が最善の治療を行い

ます。

- この臨床研究の参加できる条件に合わないことがわかったとき
- 移植に用いる細胞の最終製品に染色体異常、核型異常の陽性所見が得られたとき
- 病気の状態により治療法を変える必要があるとき
- 幹細胞が増やせないとき
- 患者さんより同意撤回の申し出があったとき
- 副作用等が現れ継続が困難と判断されたとき
- この試験全体が中止になったとき

ただし、幹細胞移植後の場合であっても、歯に麻酔を行い、移植した細胞および再生組織を除去し、通常の根管治療（根管拡大、形成、根管内洗浄・消毒、貼薬）後、ガッタパーチャポイントにて根管充填します。

12. プライバシーの保護について

この臨床研究の結果は、医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたのお名前や身元などが明らかになるようなことはありません。また、医療関係者はあなたの秘密を守ることを法律で義務づけられていますし、当研究機関のきまりに基づき個人情報保護法に沿ってあなたの情報を取り扱いますので、プライバシーが外部に漏れることはありません。

また、臨床研究の内容を確認するために、この臨床研究の関係者（当研究機関の職員など）があなたのカルテをみることがありますが、これらの職員も仕事上で知り得た情報については秘密を守る義務があり、個人情報保護法に基づいて仕事をします。あなたのプライバシーが外部に漏れる心配はありません。この同意書に署名されますと、上記の職員がカルテ等を閲覧させていただくことについてもご了承いただいたものとして取り扱わせていただきます。

研究参加を途中で止めた場合でも、それまでに得られた情報は使用させていただくこととなりますが、拒否される場合はお申し出ください。

13. 臨床研究倫理審査委員会について

当研究機関にて行われるすべての臨床研究は、研究に参加される方の人権や安全性の保護および科学性について問題がないかを各施設の「ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会」で検討され、その意見をもとに総長が許可したものののみ実施しており、この研究も審議され承認を得ております。

あなたの希望により、研究の計画や研究方法に関する資料を閲覧することができますので、ご希望がありましたらお申し出ください。

14. 臨床研究に関わる費用について

この研究に関わる検査や処置等の費用については、研究者が「科学技術戦略推進事業費」から負担しますので、あなたに負担いただくことはありません。なお、これらの費用を支払うために手続きが必要な場合がありますので、ご協力ください。研究期間中に研究の内容と関係のない病気に対しての治療については、通常の保険診療で自己負担分をお支払いいただくこととなります。

15. 健康被害が生じた場合について

この臨床研究はこれまでの研究に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もしこの臨床研究が原因であなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、補償が受けられます。補償については、医療費、医療手当、障害補償金等がありますが、補償の詳しい内容については別紙1「補償制度の概要」をご参照ください。ただし、担当医師に事実と違う報告をしたり、あなた自身の重大な過失または故意によりその被害が発生した場合は、補償金が減額されたり受けられないことがあります。

16. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中に、新たな薬の開始や使用中の薬の変更があった場合、また、他の病院を受診された場合には、担当医師へお知らせください。また、あなたが他の病院に通院されている場合に、この研究に参加されていることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了承ください。

上記の内容を守っていただけない場合には、担当医師から中止のお願いをする

場合があります。

17. 臨床研究終了後の結果の取り扱いについて

本臨床研究の結果によって生まれる特許などの知的財産に関する権利は、当研究機関のものになります。

18. 試料等の保存および使用方法ならびに保存期間について

ご提供いただいた検体はあなた自身の歯髄再生治療の目的で保存させていただきます。それ以外の目的に使用することはありません。保存期間は研究終了後10年間保存させていただきます。歯髄再生医療の10年後は研究責任者が責任をもって廃棄いたします。検体の保存のために必要な費用、研究に必要な費用等は、歯髄再生治療の研究に対する助成金（科学技術戦略推進事業費）から支出され、患者さんが負担することはありません。また、ご提供いただいた検体ならびに情報は、研究内容の公正な審査の後に研究者に提供され、決して売買されることはありません。なお、検体はご提供いただいた患者さんに対価が支払われることもありません。

19. この臨床研究に関する研究組織について

この臨床研究は、国立長寿医療研究センター病院で行います。ただし、細胞加工は愛知学院大学歯学部細胞加工施設内で国立長寿医療研究センターの研究員が行います。

〈研究代表者〉

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長

愛知学院大学歯学部 歯内治療学講座 客員教授（兼任）

中島 美砂子

以上のこの臨床研究に加わる医師が、この臨床研究に関連して特定の利益を受けたり、不利益を受けたりすることはなく、また臨床研究の内容に関わる企業など

の組織に關与していることはありません。

20. お問い合わせ先

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられたときは、いつでもご遠慮なく担当医師、若しくは相談窓口にご相談ください。

〈連絡先〉

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子

電話：0562-44-5651 内線 5065/5403

平日：9時～17時

〈夜間・休日連絡先〉

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子

電話：0562-44-5651 内線：5065 または 5403

〈国立長寿医療研究センターの責任医師と担当医師〉

責任医師：歯科口腔先進医療開発センター 再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子

担当医師：

研究依頼者：国立長寿医療研究センター

- 本臨床研究は、細心の注意をもって行われますが、細胞加工製品（ご自身の歯髄幹細胞）の副作用等により万一あなたに健康被害が生じた場合に備え、本臨床研究の依頼者である国立長寿医療研究センターでは、補償制度を用意しています。この資料は、同意・説明文書の補償に関する説明をより詳しくするためのものです。同意・説明文書の控と共に大切に保管してください。
- 臨床研究に起因した健康被害が見られた場合は、遠慮なく臨床研究責任医師あるいは分担・協力医師に申し出てください。あなたにとって最善と思われる適切な処置を致します。
- 臨床研究に起因した健康被害については、国立長寿医療研究センターの以下の補償制度に基づき、その治療に要した医療費や医療手当等の補償を行います。

1. 補償制度の概要

1) 補償対象

- ① あなたがこの臨床研究に参加したことにより、臨床研究に起因した健康被害が発生した場合には、当該健康被害について、この臨床研究の依頼者である国立長寿医療研究センターが補償を行います。
- ② この臨床研究の参加同意書に署名した後であっても賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことができます。本補償制度はあなたの損害賠償請求権の行使を妨げるものではありません。

2) 補償責任の除外規定

- ① 他の因果関係が明確に証明できる場合、歯髄幹細胞移植と健康被害との時間的な関連性に無理がある場合、臨床研究に関連した通院途上の交通事故であっても加害者が明確な場合など、臨床研究との因果関係が否定される場合は補償の対象とはなりません。
- ② 歯髄幹細胞が効かなかつたという効能不発揮より治療上の利益が得られなかつた場合については、補償の対象とはなりません。

3) 補償責任の制限規定

あなたの健康被害が、虚偽の申告であつたり、用法・用量を守らなかつたり、医師の指示に従わなかつた等、あなたに故意または重大な過失がある場合には、補償されない、または補償が制限される場合があります。

4) 補償（医療費・医療手当・障害補償金等）

補償については、あなたからの補償請求の時点の医薬品副作用被害救済制度の給付を目安として、以下の通り、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターがお支払い致します。

- ① 医療費については、臨床研究に起因する健康被害の治療に要した費用のうち、健康保険等からの給付を除くあなたの自己負担額をお支払い致します。
- ② 入院を必要とする程度以上の健康被害にあつては、臨床研究に係る健康被害の治療に伴う医療費以外の費用の負担（病院への往復の交通費、入院に伴う諸雑費等）として、月を単位とした定額（月額 約 35,000 円程度）を医療手当としてお支払い致します。

- ③ その他、あなたの健康被害の程度に応じた金額（障害補償金等）をお支払い致します。

5) 補償ルール

- ① 本補償については、「医療機器の臨床研究の実施の基準（GMP）」に則り、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターが定めた補償制度に基づきその責任を果たします。
- ② 臨床研究との因果関係を判定する責任は、担当医師の意見を尊重し、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターが負います。

6) 判定委員会

- ① 臨床研究との因果関係の判定に不服がある場合には、あなたの同意を得た上で、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターの費用負担で、中立的な第三者を判定委員にお願いし、判定委員により構成される委員会の意見を尊重します。
- ② この判定委員会は、損害賠償責任問題には関与しないことと致します。
- ③ この判定委員会の判定に不服がある場合は、通常の民事訴訟等、民事責任ルールにより解決いただくこととなります。

2. 補償手続

1) 健康被害が発生した場合の対応について

本臨床研究に起因して、あなたに何らかの健康被害が発生したと思われた場合には、臨床研究責任医師あるいは分担・協力医師にお申し出ください。当施設では、あなたやご家族等とご相談の上、適切な処置を行います。

また、臨床研究担当医師は、本補償の対象と考えられる健康被害が発生した場合には、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターに連絡致します。

2) 補償の手続について

臨床研究責任医師あるいは分担・協力医師が臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターに連絡した後、あなたまたはご家族等に対し、補償に必要な申請書類をお渡し致しますので、必要事項を記載の上、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターに提出してください。その際、あなたのお名前、連絡先および銀行口座のほか、医療費支払領収書（明細書）の写し等の必要書類も併せてご提出いただくこととなりますので、あらかじめご承知おきください。

なお、ご提出いただきました個人情報および個人情報に係わる書類に関しましては、厳格に管理され、補償金等の支払目的以外に利用されることは一切ありません。

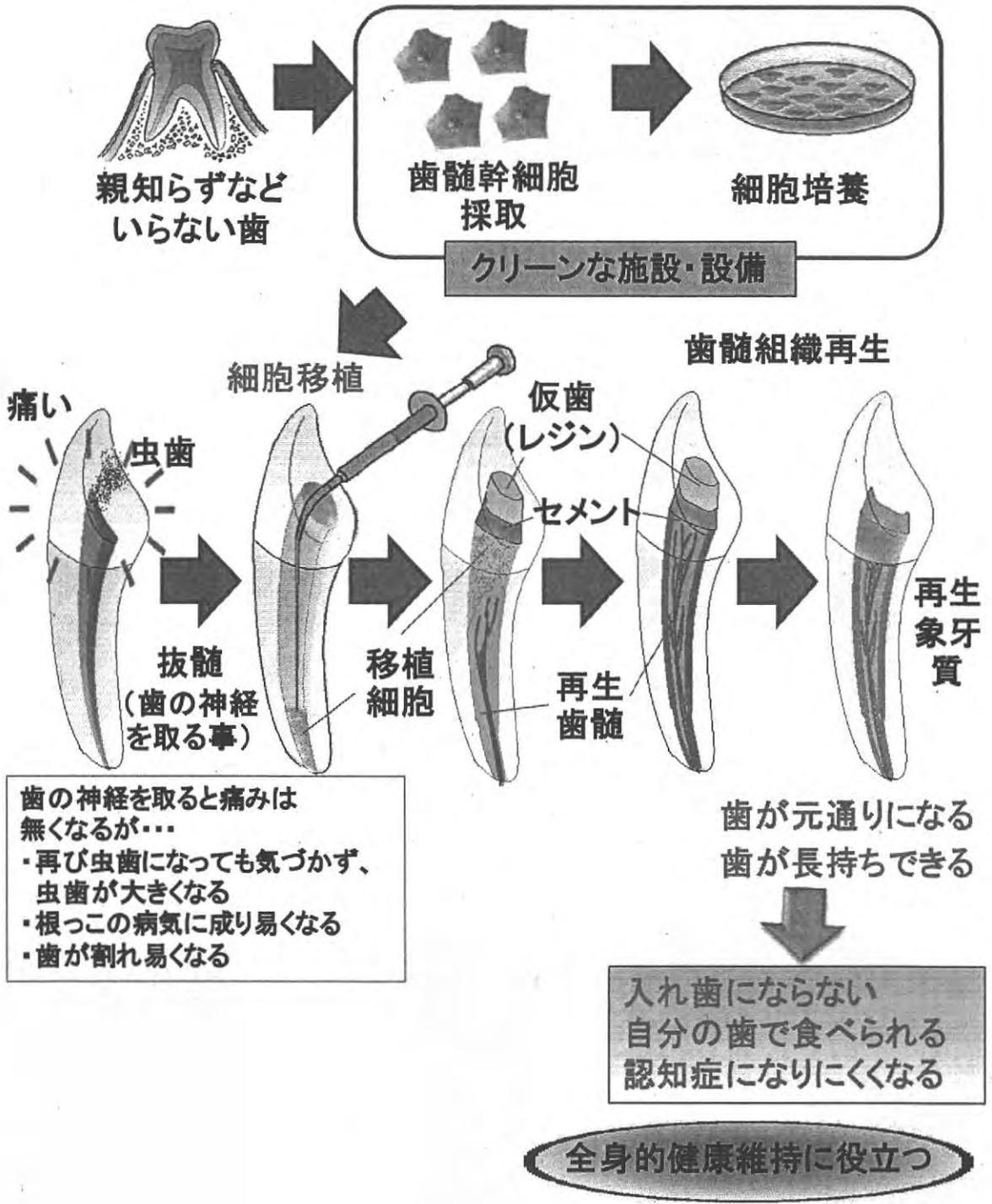
補償金等は、通常、ご請求いただいてから約2ヵ月後にあなた名義の銀行口座にお振り込みいたします。

3. その他

補償に関してご質問等がありましたら、同意・説明文書にある臨床研究相談窓口にご遠慮なくお申し出ください。

以上

自己歯髄幹細胞を用いた 歯髄再生治療法の開発



同意書

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子 殿

臨床研究課題名：

自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発

【説明事項】

- はじめに
- 臨床研究とは
- 深い虫歯、歯髄炎による抜髄について
- この臨床研究の目的
- 臨床研究の方法について
- 臨床研究終了後の治療について
- 臨床研究への参加予定期間と参加予定人数
- 期待される利益、および起こる可能性のある不利益（危険）
- この臨床研究に参加されない場合の他の治療法について
- 臨床研究への参加と辞退について
- 臨床研究の中止について
- プライバシーの保護について
- 臨床研究倫理審査委員会について
- 臨床研究に関わる費用について
- 健康被害が生じた場合について
- あなたに守っていただきたいこと
- 臨床研究終了後の結果の取り扱いについて
- 試料等の保存および使用方法ならびに保存期間について
- この臨床研究に関する研究組織について
- お問い合わせ先

【患者さんの署名欄】

私はこの臨床研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 患者氏名： _____ (自署)

(必要なら以下も追加)

代諾者氏名： _____ (自署) 本人との続柄： _____

【医師・研究協力者の署名欄】

私（たち）は臨床研究について、上記説明事項に関して説明文書を用いて、十分に説明いたしました。

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 所属： _____ 氏名： _____ (自署)

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 所属： _____ 氏名： _____ (自署)

ヒト幹細胞臨床研究

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後
歯髄組織再生療法開発」についてのご説明

【ヒト幹細胞の採取前】

国立長寿医療研究センター

Ver. 1 2012年6月29日作成

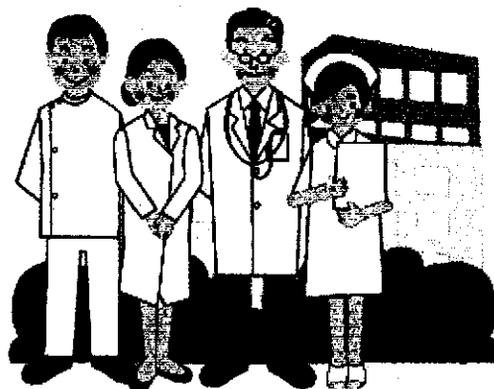
1. はじめに

この冊子は臨床研究について説明する文書で、今から、あなたにこの臨床研究の内容についてご説明します。この説明文書は、私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものですのでよく読まれて、今回の研究に参加いただけるかどうかご検討ください。

この研究に参加されるかどうかはあなたの自由意志で決めてください。また、研究に同意いただいた後でも、いつでも同意を撤回することができます。もし参加されなかったり同意を撤回されても、あなたに不利益が生じたり、これからの治療に差し支えることは全くありませんのでご安心ください。

今回、参加をお願いする臨床研究は、国立長寿医療研究センターヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会の承認を受け、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による厚生労働省の審査に基づいて、国立長寿医療研究センターの総長の承認を受けておこなうものです。

この研究に参加されるかどうかを決めていただくためには、あなたに研究の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。



2. この臨床研究の継続について

以前にもご説明しましたが、本臨床研究は、あなた自身の親知らず（智歯）などの不用の歯から取り出した歯髄幹細胞を抜髄後の根の中に移植して歯髄を完全に元通りに回復させる再生治療を行う世界で初めての研究で、その治療が安全に行えることを確かめることをまず第一の目的としています。さらに、期待される効果が十分に得られるかどうかについて確かめることを第二の目的としています。この臨床研究への

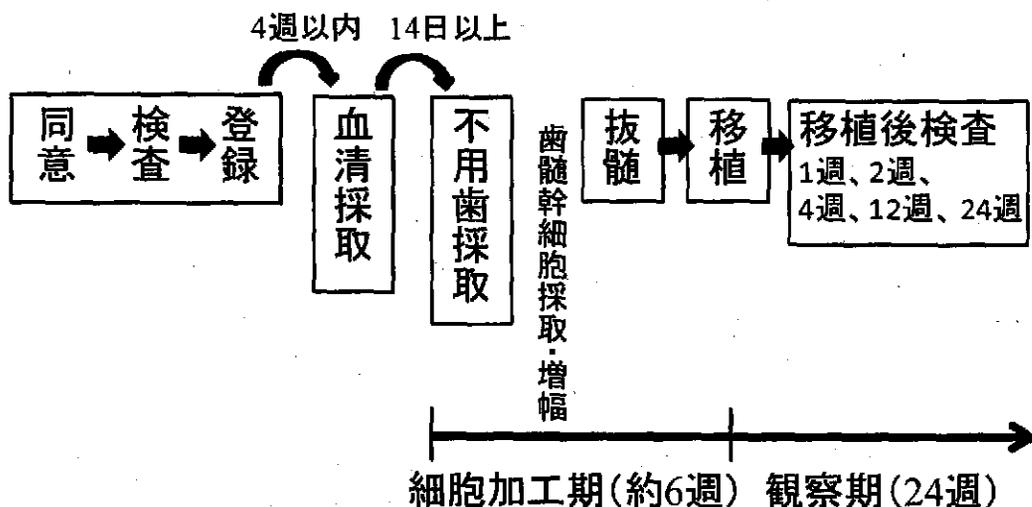
参加について、あなたに同意いただいた後の検査の結果から適格と判断され、治療を開始していますが、今回、ヒト幹細胞の採取前に改めて治験の継続の意思を確認させていただきます。再度、この研究についてご説明します。継続しても良いと思われる場合には同意書にご署名をお願いいたします。

3. 臨床研究の方法について

①臨床研究の方法

この研究に同意いただき治療を開始しています。

本臨床研究の流れ



歯髄再生治療法についての詳細は別紙2の資料をご参照ください。

同意をいただいてから、歯髄幹細胞を移植するまでの手順は以下の通りです。

- ① 採血による事前診査による感染症の有無や全身状態を調べ、研究に参加いただけるか確認します。
- ② 血清採取（細胞を増やす血清を採るための採血）：細胞を採る14日前までに200ml自己血採血をします。
※ここまでは終了しています。
- ③ 不用歯採取：自己血採血後、歯髄幹細胞を採るために不要な歯を抜く処置（抜歯）を行います（ヒト幹細胞の採取）。

- ④ 抜歯した歯は、愛知学院大学歯学部内細胞加工施設に搬送し、細胞培養をします（培養には6週間程度を要します）。
- ⑤ 不可逆性歯髄炎を起こしている歯の神経を抜きます（抜髄）。再生治療のための抜髄は一般的な歯科治療にしたがって行います。ただし、根の下から血管や神経が入ってより再生が促進されるように、今回の研究では根の下（根尖）を一般的な治療よりもやや大きめに開けます。
- ⑥ 培養された自己歯髄組織由来の歯髄幹細胞を、抜髄した歯（神経をとって空洞になった根の穴）に移植します（別紙2）。一般的な治療ではガッタパーチャというゴムのような人工の詰め物を入れますので、今回の再生治療が異なるのはあなた自身に由来する天然の詰め物を入れるという点です。上部（冠部）は、一般歯科治療で用いられている詰め物あるいは仮歯を一般的な治療どおりに用いてふさぎます。ただし、再生治療では、数ヶ月後に歯髄が再生され、上部は天然の歯のふた（^{ひがいそうげしつ}被蓋象牙質）でふさがれる可能性があります。

移植後は1週、2週、4週、12週および24週後に来院していただき、規定の検査を実施し、安全性の確認や移植した後の経過を観察いたします。

もし、あなたから採取した歯の歯髄から幹細胞が増えない場合や、最終細胞出荷時に幹細胞の感染がみられる場合あるいは品質に問題がある場合は、移植することができません。その際は、原因についてよくご説明させていただき、ご相談の上、同意していただければ、再度、血清採取あるいは細胞採取から行わせていただく場合があります。ただし、この場合の血清採取は前回採取時から12週経過後となります。

治療開始から24週後の検査をもって研究期間は終了となります。研究期間終了後も、担当医師の判断で来院していただくことがあります。また、担当医師が必要と判断した場合には、あなたの健康状態に応じて追加の検査や診察を受けていただくこともありますのでご了承ください。また、歯髄炎で歯が痛むときは、あらかじめ歯の鎮静処置をします。

観察・検査項目の詳細

- 全身所見・口腔内所見：移植前、移植当日、移植後1、2、4、12、24週後に実施

身長、体重、体温、血圧、脈拍数 を測定します。

- 血液・尿検査：移植前、移植当日、移植後 1、4、12、24 週後に実施

血液検査：白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン数、ヘマトクリット値、血液像、血液生化学（血清電解質、AST、ALT、ALP、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、CRP、HbA1c、血糖値）

尿検査：蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血、ケトン、妊娠反応の6項目を検査します。

- 心電図検査：移植前、4、24 週後に検査します。

- 歯のレントゲン検査：移植前、移植当日、移植後 4、12、24 週後に実施

根の下に異常がないか、根の先や歯髄の上に歯（象牙質）ができて、細菌が入っていないように穴が塞がっているかどうかの検査をします。

- 歯髄組織機能検査：移植前、移植当日、移植後 1、2、4、12、24 週後に実施

症状があるかどうか、電気歯髄診により歯髄が生きているかどうかの検査をします。

- 核型試験について

今回の臨床研究では、移植に用いる細胞の安全性を確認するために、細胞培養の際に細胞の染色体異常の有無を調べます（核型試験といいます）。この試験の結果、もし移植に適していないと判断した場合には、あなたに結果についてご説明した上で研究への参加を中止させていただきます。もし、移植後にこのような結果が判明した場合には、移植した細胞および再生組織を除去し、抜髄後の歯の内部に神経のかわりにゴム様の人工材料をつめる治療をおこないます。染色体検査の結果については基本的にはお伝えしません。ただし、あなたが結果についてお聞きになりたい場合には担当医師にお伝えください。結果についてご説明します。今回の染色体異常を調べる目的は安全に移植をおこなうための確認であり、それ以外の目的で使用することはありません。

4. 臨床研究終了後の治療について

臨床研究終了後の治療は特に決めていません。追加の治療が必要になる場合などは担当医師より説明します。

5. 臨床研究への参加予定期間と参加予定人数

この臨床研究の実施期間は 年 月 日 ～約2年間で、5名の患者さんに参加していただく予定です。あなたが、この試験に参加された場合の予定参加期間は、外来での前観察期間 2-4週間、移植準備(抜髄処置も含める)期間 6-8週間、移植治療期間1日間及び観察期間 24週間となります。

6. 期待される利益、および起こる可能性のある不利益（危険）

【期待される利益（効果）】

抜髄後に歯髄幹細胞を移植することで、歯髄が再生され、抜髄後の感染や歯が折れてしまうことの予防につながることを期待されています。また、この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、歯髄の回復を見込めない歯髄炎の患者さんの歯を長持ちさせ、生活の質の向上に役立てたいと考えています。

【起こる可能性のある不利益】

歯科治療により、今までに報告のある症状（事象）は以下の通りです。これらの症状は必ず出るものではなく、また、これ以外の症状や副作用が生じることも可能性があります。担当医師は細心の注意を払いながら研究を進めていきますが、以下に該当するような症状がみられた場合には速やかにご連絡ください。

- ① 抜歯部位や移植部位の痛み、腫れ、出血、膿がたまる
- ② 抜歯部位の感染
- ③ 細胞に対するアレルギー反応
- ④ 局所麻酔に伴う合併症（不安や針を刺した時の痛みによる心因性のものから気分不快が生じたり、局所麻酔薬でアレルギーを起こすことがあります）

- ⑤ 抜歯部位、移植部位の^{きしゅ}気腫（まれに皮下に空気が閉じこめられることがあり、症状としては顔や首の皮膚が腫れたり、時として呼吸困難、胸痛、動悸などの症状がみられることもある）
- ⑥ 自己血採血に伴う副反応（軽度な症状：あくび・気分不良・顔面蒼白^{そうはく}・冷汗^{おしん}・悪心^{おうと}・嘔吐、重度な場合：意識消失・けいれん）
- ⑦ 細胞移植による感染
- ⑧ 移植細胞の転移やがん化（動物実験ではがん化や染色体異常は全くみられませんが、移植後に細胞が異常に増殖したり、それにより細胞ががんになる可能性は低いと思われませんが、可能性は否定できません）

安全に研究に参加していただくため、担当医師が常にあなたの身体の状況や検査値などに注意を払い、このような症状が起きていないか確認します。もし研究中にこのような好ましくない症状が認められた場合には、専門の医師が適切な治療を行います。また、担当医師の判断により、研究を中止する場合があります。このような研究中止の場合でも、下記のような、通常の根の治療を行い、ゴム様の人工材料により根の中を詰めて、歯に冠をかぶせ噛めるようにすることができます。また、臨床研究中あるいは臨床研究開始後（移植後）でも同意を撤回することはできます。移植後に同意をされた場合でも、既に移植されている幹細胞を取り出して従来の根管充填に切り替えることもできます。

7. この臨床研究に参加されない場合の他の治療法について

現在、不可逆性歯髄炎に対して一般的に行われている治療法は抜髄・根管充填法^{こんかんじゅうてんぽう}です。歯髄再生療法では、抜髄後の歯の内部に神経を再生させるのに対して、抜髄・根管充填法では抜髄後の歯の内部に神経のかわりにゴム様の人工材料をつめます。抜髄・根管充填法の成功率は70～90%であるといわれています。しかしながら、5年以上経過をすると、成功率はより低下すると予想され、つめた材料の劣化等により根の下に膿が溜まる根尖性歯周炎や何らかの臨床症状が出現する可能性（10～20%）があります。その予後の不良な症例を再度、根の治療をしても、その内、約50～70%が治癒するに過ぎません。また、歯が折れる可能性が高くなります。

このように、歯髄を除去することは、歯をお口の中で長持ちさせるためには負の要素が多いと考えられます。

8. 臨床研究への参加と辞退について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。あなたがこの臨床研究の参加された後でも、参加を取りやめることができます。参加を辞退されたとしても、あなたが不利益を受けることはありません。これまで通り、最善の治療を行います。臨床研究の参加を取りやめた場合でも、あなたの健康状態を確認するための検査を受けていただくことをお勧めします。また、試験の途中で参加を辞退された場合、参加辞退の連絡があるまでの検査などの結果を使用させていただきます。それらについて使用して欲しくない場合は、参加辞退の連絡の際に、合わせてお申し出ください。

また、臨床研究実施中に、あなたの臨床研究継続の意思決定に関わるような新しい情報が得られた場合には、速やかにお知らせし、臨床研究に継続して参加していただけるかどうか確認させていただきます。

9. 臨床研究の中止について

次のような場合、あなたに臨床研究継続の意思があっても、担当医師の判断で中止させていただくことがあります。その場合も、担当医師が最善の治療を行います。

- この臨床研究の参加できる条件に合わないことがわかったとき
- 移植に用いる細胞の最終製品に染色体異常、核型異常の陽性所見が得られたとき
- 病気の状態により治療法を変える必要があるとき
- 幹細胞が増やせないとき
- 患者さんより同意撤回の申し出があったとき
- 副作用等が現れ継続が困難と判断されたとき

- この試験全体が中止になったとき

ただし、幹細胞移植後の場合であっても、歯に麻酔を行い、移植した細胞および再生組織を除去し、通常の根管治療（根管拡大、形成、根管内洗浄・消毒、貼薬）後、ガッタパーチャポイントにて根管充填します。

10. プライバシーの保護について

この臨床研究の結果は、医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたのお名前や身元などが明らかになるようなことはありません。また、医療関係者はあなたの秘密を守ることを法律で義務づけられていますし、当研究機関のきまりに基づき個人情報保護法に沿ってあなたの情報を取り扱いますので、プライバシーが外部に漏れることはありません。

また、臨床研究の内容を確認するために、この臨床研究の関係者（当研究機関の職員など）があなたのカルテをみる場合がありますが、これらの職員も仕事上で知り得た情報については秘密を守る義務があり、個人情報保護法に基づいて仕事をしますので、あなたのプライバシーが外部に漏れる心配はありません。この同意書に署名されますと、上記の職員がカルテ等を閲覧させていただくことについてもご了承いただいたものとして取り扱わせていただきます。

研究参加を途中で止めた場合でも、それまでに得られた情報は使用させていただくこととなりますが、拒否される場合はお申し出ください。

11. 臨床研究倫理審査委員会について

当研究機関にて行われるすべての臨床研究は、研究に参加される方の人権や安全性の保護および科学性について問題がないかを各施設の「ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会」で検討され、その意見をもとに総長が許可したものののみ実施しており、この研究も審議され承認を得ております。

あなたの希望により、研究の計画や研究方法に関する資料を閲覧することができますので、ご希望がありましたらお申し出ください。

12. 臨床研究に関わる費用について

この研究に関わる検査や処置等の費用については、研究者が「科学技術戦略推進

事業費」から負担しますので、あなたに負担いただくことはありません。なお、これらの費用を支払うために手続きが必要な場合がありますので、ご協力ください。研究期間中に研究の内容と関係のない病気に対しての治療については、通常の保険診療で自己負担分をお支払いいただくことになります。

13. 健康被害が生じた場合について

この臨床研究はこれまでの研究に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もしこの臨床研究が原因であなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、補償が受けられます。補償については、医療費、医療手当、障害補償金等がありますが、補償の詳しい内容については別紙1「補償制度の概要」をご参照ください。ただし、担当医師に事実と違う報告をしたり、あなた自身の重大な過失または故意によりその被害が発生した場合は、補償金が減額されたり受けられないことがあります。

14. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中に、新たな薬の開始や使用中の薬の変更があった場合、また、他の病院を受診された場合には、担当医師へお知らせください。また、あなたが他の病院に通院されている場合に、この研究に参加されていることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了承ください。

上記の内容を守っていただけない場合には、担当医師から中止のお願いをする場合があります。

15. 臨床研究終了後の結果の取り扱いについて

本臨床研究の結果によって生まれる特許などの知的財産に関する権利は、当研究機関のものになります。

16. 試料等の保存および使用方法ならびに保存期間について

ご提供いただいた検体はあなた自身の歯髄再生治療の目的で保存させていただきます。それ以外の目的に使用することはありません。保存期間は研究終了後10

年間保存させていただきます。歯髄再生医療の10年後は研究責任者が責任をもって廃棄いたします。検体の保存のために必要な費用、研究に必要な費用等は、歯髄再生治療の研究に対する助成金（科学技術戦略推進事業費）から支出され、患者さんが負担することはありません。また、ご提供いただいた検体ならびに情報は、研究内容の公正な審査の後に研究者に提供され、決して売買されることはありません。なお、検体はご提供いただいた患者さんに対価が支払われることもありません。

17. この臨床研究に関する研究組織について

この臨床研究は、国立長寿医療研究センター病院で行います。ただし、細胞加工は愛知学院大学歯学部細胞加工施設内で国立長寿医療研究センターの研究者が行います。

〈研究代表者〉

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長

愛知学院大学歯学部 歯内治療学講座 客員教授（兼任）

中島 美砂子

以上のこの臨床研究に加わる医師が、この臨床研究に関連して特定の利益を受けたり、不利益を受けたりすることはなく、また臨床研究の内容に関わる企業などの組織に関与していることはありません。

18. お問い合わせ先

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられたときは、いつでもご遠慮なく担当医師、若しくは相談窓口にご相談ください。

〈連絡先〉

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子

電話：0562-44-5651 内線 5065/5403

研究依頼者：国立長寿医療研究センター

- 本臨床研究は、細心の注意をもって行われますが、細胞加工製品（ご自身の歯髄幹細胞）の副作用等により万一あなたに健康被害が生じた場合に備え、本臨床研究の依頼者である国立長寿医療研究センターでは、補償制度を用意しています。この資料は、同意・説明文書の補償に関する説明をより詳しくするためのものです。同意・説明文書の控と共に大切に保管してください。
- 臨床研究に起因した健康被害が見られた場合は、遠慮なく臨床研究責任医師あるいは分担・協力医師に申し出てください。あなたにとって最善と思われる適切な処置を致します。
- 臨床研究に起因した健康被害については、国立長寿医療研究センターの以下の補償制度に基づき、その治療に要した医療費や医療手当等の補償を行います。

1. 補償制度の概要

1) 補償対象

- ① あなたがこの臨床研究に参加したことにより、臨床研究に起因した健康被害が発生した場合には、当該健康被害について、この臨床研究の依頼者である国立長寿医療研究センターが補償を行います。
- ② この臨床研究の参加同意書に署名した後であっても賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことができます。本補償制度はあなたの損害賠償請求権の行使を妨げるものではありません。

2) 補償責任の除外規定

- ① 他の因果関係が明確に証明できる場合、歯髄幹細胞移植と健康被害との時間的な関連性に無理がある場合、臨床研究に関連した通院途上の交通事故であっても加害者が明確な場合など、臨床研究との因果関係が否定される場合は補償の対象とはなりません。
- ② 歯髄幹細胞が効かなかったという効能不発揮より治療上の利益が得られなかった場合については、補償の対象とはなりません。

3) 補償責任の制限規定

あなたの健康被害が、虚偽の申告であったり、用法・用量を守らなかったり、医師の指示に従わなかった等、あなたに故意または重大な過失がある場合には、補償されない、または補償が制限される場合があります。

4) 補償（医療費・医療手当・障害補償金等）

補償については、あなたからの補償請求の時点の医薬品副作用被害救済制度の給付を目安として、以下の通り、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターがお支払い致します。

- ① 医療費については、臨床研究に起因する健康被害の治療に要した費用のうち、健康保険等からの給付を除くあなたの自己負担額をお支払い致します。
- ② 入院を必要とする程度以上の健康被害にあつては、臨床研究に係る健康被害の治療に伴う医療費以外の費用の負担（病院への往復の交通費、入院に伴う諸雑費等）として、月を単位とした定額（月額 約 35,000 円程度）を医療手当としてお支払い致します。

- ③ その他、あなたの健康被害の程度に応じた金額（障害補償金等）をお支払い致します。

5) 補償ルール

- ① 本補償については、「医療機器の臨床研究の実施の基準（GMP）」に則り、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターが定めた補償制度に基づきその責任を果たします。
- ② 臨床研究との因果関係を判定する責任は、担当医師の意見を尊重し、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターが負います。

6) 判定委員会

- ① 臨床研究との因果関係の判定に不服がある場合には、あなたの同意を得た上で、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターの費用負担で、中立的な第三者を判定委員にお願いし、判定委員により構成される委員会の意見を尊重します。
- ② この判定委員会は、損害賠償責任問題には関与しないことと致します。
- ③ この判定委員会の判定に不服がある場合は、通常の民事訴訟等、民事責任ルールにより解決いただくこととなります。

2. 補償手続

1) 健康被害が発生した場合の対応について

本臨床研究に起因して、あなたに何らかの健康被害が発生したと思われる場合には、臨床研究責任医師あるいは分担・協力医師にお申し出ください。当施設では、あなたやご家族等とご相談の上、適切な処置を行います。

また、臨床研究担当医師は、本補償の対象と考えられる健康被害が発生した場合には、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターに連絡致します。

2) 補償の手続について

臨床研究責任医師あるいは分担・協力医師が臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターに連絡した後、あなたまたはご家族等に対し、補償に必要な申請書類をお渡し致しますので、必要事項を記載の上、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターに提出してください。その際、あなたのお名前、連絡先および銀行口座のほか、医療費支払領収書（明細書）の写し等の必要書類も併せてご提出いただくこととなりますので、あらかじめご承知おきください。

なお、ご提出いただきました個人情報および個人情報に係わる書類に関しましては、厳格に管理され、補償金等の支払目的以外に利用されることは一切ありません。

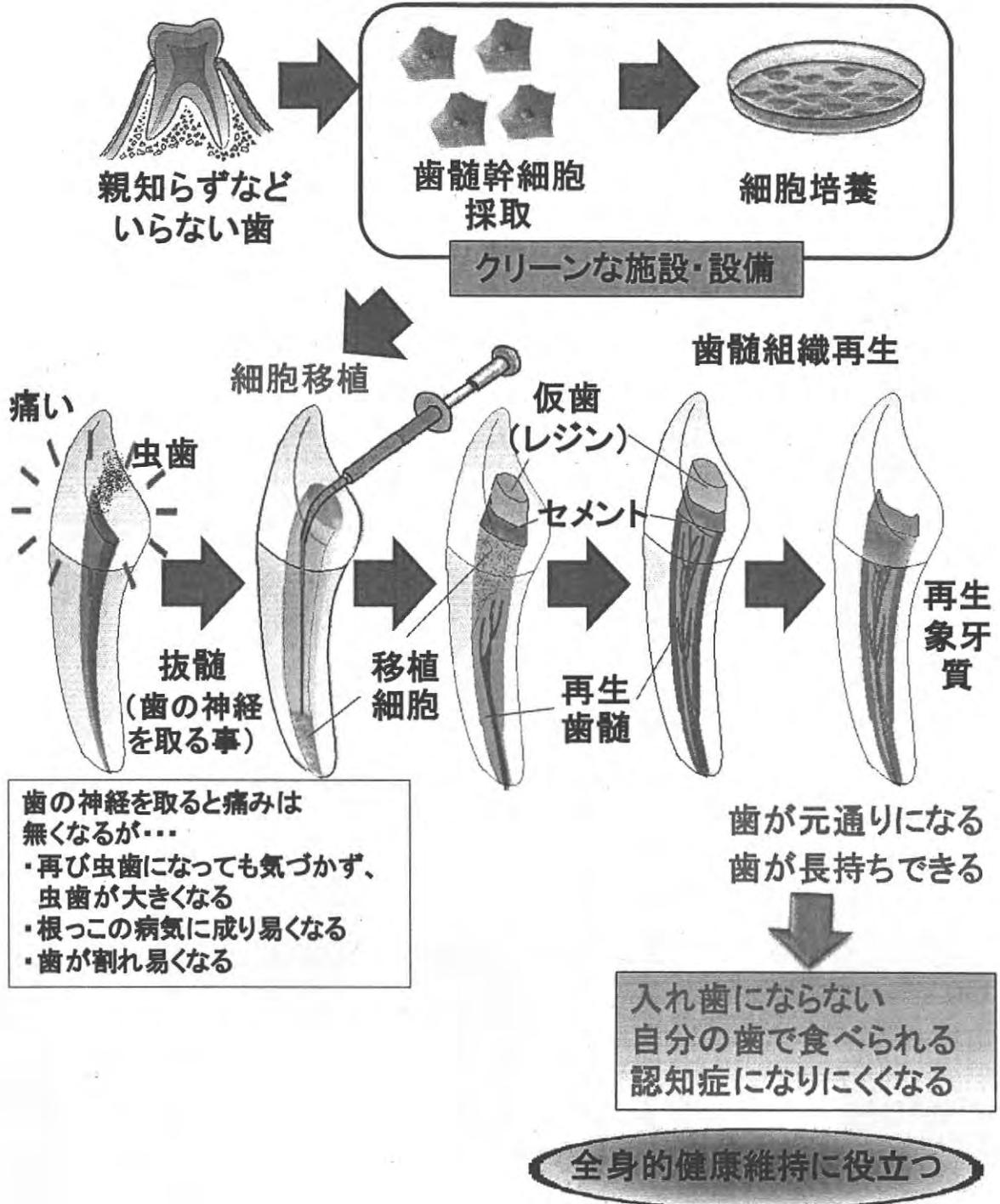
補償金等は、通常、ご請求いただいてから約2ヵ月後にあなた名義の銀行口座にお振り込みいたします。

3. その他

補償に関してご質問等がありましたら、同意・説明文書にある臨床研究相談窓口にご遠慮なくお申し出ください。

以上

自己歯髄幹細胞を用いた 歯髄再生治療法の開発



研究継続に関する同意書【ヒト幹細胞の採取前】

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子殿

臨床研究課題名：

自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発

【説明事項】

- はじめに
- この臨床研究の継続について
- 臨床研究の方法について
- 臨床研究終了後の治療について
- 臨床研究への参加予定期間と参加予定人数
- 期待される利益、および起こる可能性のある不利益（危険）
- この臨床研究に参加されない場合の他の治療法について
- 臨床研究への参加と辞退について
- 臨床研究の中止について
- プライバシーの保護について
- 臨床研究倫理審査委員会について
- 臨床研究に関わる費用について
- 健康被害が生じた場合について
- あなたに守っていただきたいこと
- 臨床研究終了後の結果の取り扱いについて
- 試料等の保存および使用方法ならびに保存期間について
- この臨床研究に関する研究組織について
- お問い合わせ先

【患者さんの署名欄】

私はこの臨床研究等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 患者氏名： _____ (自署)

(必要なら以下も追加)

代諾者氏名： _____ (自署) 本人との続柄： _____

【医師・研究協力者の署名欄】

私（たち）は臨床研究について、上記説明事項に関して説明文書を用いて、十分に説明いたしました。

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 所属： _____ 氏名： _____ (自署)

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 所属： _____ 氏名： _____ (自署)

ヒト幹細胞臨床研究

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後
歯髄組織再生療法開発」についてのご説明

【ヒト幹細胞の移植前】

国立長寿医療研究センター

Ver. 1 2012年6月25日作成

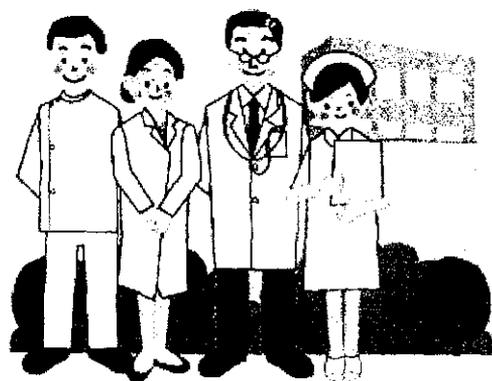
1. はじめに

この冊子は今回の臨床研究について、特に、神経をとった（抜髄）後の歯にあなたご自身の細胞を移植し、歯髄を再生する治療の内容についてご説明する文書です。この説明文書は、私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものですのでよく読まれて、移植治療を受けていただけるかどうかご検討ください。

この移植治療を受けられるかどうかはあなたの自由意志で決めてください。また、移植治療に同意いただいた後でも、いつでも同意を撤回することができます。もし参加されなかったり同意を撤回されても、あなたに不利益が生じたり、これからの治療に差し支えることは全くありませんのでご安心ください。

今回、参加をお願いする臨床研究は、国立長寿医療研究センターヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会の承認を受け、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による厚生労働省の審査に基づいて、国立長寿医療研究センターの総長の承認を受けておこなうものです。

この移植治療研究に参加されるかどうかを決めていただくためには、あなたに研究の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。



2. この臨床研究の継続について

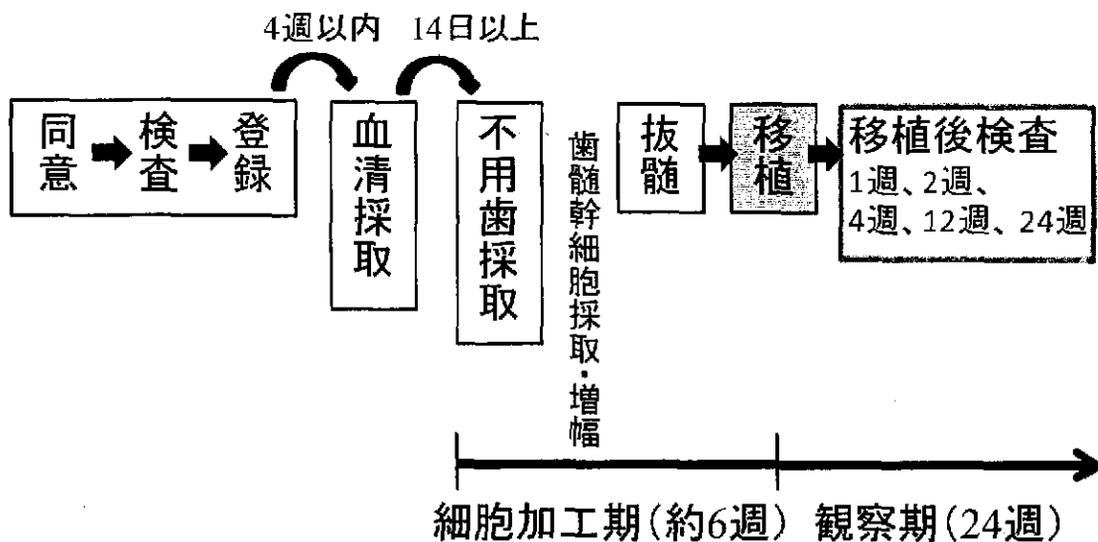
以前にもご説明しましたが、本臨床研究は、あなた自身の親知らず（智歯）などの不用の歯から取り出した歯髄幹細胞を抜髄後の根の中に移植して歯髄を完全に元通りに回復させる再生治療を行う世界で初めての研究で、その治療が安全に行えることを確かめることをまず第一の目的としています。さらに、期待される効果が十分に得られるかどうかについて確かめることを第二の目的としています。

先日、あなた自身の親知らず（智歯）などの不用の歯から取り出した歯髄幹細胞を抜髄後の根の中に移植して歯髄を完全に元通りに回復させる再生治療を行います。この歯髄幹細胞は非常に血管と神経、および歯髄を作り上げる能力が高く、すでにイヌの動物実験において、その歯髄再生効果と安全性が証明されています。この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、歯髄の回復を見込めない歯髄炎の患者さんの歯を長持ちさせ、生活の質の向上に役立てたいと考えています。

この臨床研究への参加について、あなたに同意いただいた後の検査の結果から適格と判断され、治療を開始していますが、今回、ヒト幹細胞の移植前に改めて治療の継続の意思を確認させていただきます。再度、この研究についてご説明します。継続しても良いと思われる場合には同意書にご署名をお願いいたします。

3. 移植治療の方法について

本臨床研究の流れ



歯髄再生治療法についての詳細は別紙2の資料をご参照ください。

歯髄幹細胞を移植する手順とその後の検査や診察は以下の通りです。

- ① 先日、神経を抜いた（抜髄）歯に、ご自身の不用な歯（親知らずや、矯正治療のため

に便宜的に抜く予定の歯、噛みあわせに関与しない過剰歯および転位歯など)から培養して増やした歯髄の幹細胞をコラーゲンと G-CSF とともに移植します。G-CSF は根っこの外から体の中の幹細胞を呼び込むのに用います。移植した幹細胞から出される様々な蛋白質により、呼び込まれた幹細胞が増え、血管や神経になり、歯髄を作り出すと考えられます。中には細菌が入らないように、上部はセメントとプラスチック(レジン)を詰めます。場合によっては、白い仮歯を被せます。

② 移植後は1週、2週、4週、12週および24週後に来院していただき、規定の検査を実施し、安全性の確認や移植した後の経過を観察いたします。

③ 治療開始から24週後の検査をもって研究期間は終了となります。その後、白い丈夫な前装冠(永久修復)を被せます。

研究期間終了後も、担当医師の判断で来院していただくことがあります。また、担当医師が必要と判断した場合には、あなたの健康状態に応じて追加の検査や診察を受けていただくこともありますのでご了承ください。また、移植後に歯が痛むときは、歯の鎮静処置(噛みあわせの調整や投薬)をします。もし、上の詰め物がとれた場合や欠けた場合、あるいはとれそうな場合にはご連絡下さい。もう一度修復して、1ヶ月ほど様子をみさせていただき、症状がなく、X線により問題がなければ、そのまま継続します。もし、問題があれば臨床研究は中止し、通常の根の治療を行います。

観察・検査項目の詳細

- 全身所見・口腔内所見：移植当日、移植後1、2、4、12、24週後に実施
身長、体重、体温、血圧、脈拍数 を測定します。
- 血液・尿検査：移植当日、移植後1、4、12、24週後に実施
血液検査：白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン数、ヘマトクリット値血液像、血液生化学(血清電解質、AST、ALT、ALP、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、CRP、HbA1c、血糖値)
尿検査：蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血、ケトン、妊娠反応の6項目を検査します。
- 心電図検査：4、24週後に検査します。
- 歯のレントゲン検査：移植当日、移植後4、12、24週後に実施
- 歯髄組織機能検査：移植当日、移植後1、2、4、12、24週後に実施

症状があるかどうか、電気歯髄診により歯髄が生きているかどうかの検査をします。

●核型試験について

今回の臨床研究では、移植に用いる細胞の安全性を確認するために、細胞培養の際に細胞の染色体異常の有無を調べます（核型試験といいます）。この試験の結果、もし移植に適していないと判断した場合には、あなたに結果についてご説明した上で研究への参加を中止させていただきます。もし、移植後にこのような結果が判明した場合には、移植した細胞および再生組織を除去し、抜髄後の歯の内部に神経のかわりにゴム様の人工材料をつめる治療をおこないます。染色体検査の結果については基本的にはお伝えしません。ただし、あなたが結果についてお聞きになりたい場合には担当医師にお伝えください。結果についてご説明します。今回の染色体異常を調べる目的は安全に移植をおこなうための確認であり、それ以外の目的で使用することはありません。

4. 臨床研究終了後の治療について

臨床研究終了後の治療は特に決めていません。追加の治療が必要になる場合などは担当医師より説明します。

5. 臨床研究への参加予定期間と参加予定人数

この臨床研究の実施期間は 年 月 日 ～約2年間で、5名の患者さんに参加していただく予定です。あなたが、この試験に参加された場合の予定参加期間は、外来での前観察期間 2-4週間、移植準備(抜髄処置も含める)期間 6-8週間、移植治療期間1日間及び観察期間 24週間となります。

6. 期待される利益、および起こる可能性のある不利益（危険）

【期待される利益（効果）】

抜髄後に歯髄幹細胞を移植することで、歯髄が再生され、抜髄後の感染や歯が折れてしまうことの予防につながることを期待されています。また、この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、歯髄の回

復を見込めない歯髄炎の患者さんの歯を長持ちさせ、生活の質の向上に役立てたいと考えています。

【起こる可能性のある不利益】

幹細胞移植治療や歯科治療により、今までに報告のある症状(事象)は以下の通りです。これらの症状は必ず出るものではなく、また、これ以外の症状や副作用が生じることも可能性があります。担当医師は細心の注意を払いながら研究を進めていきますが、以下に該当するような症状がみられた場合には速やかにご連絡ください。

- ① 細胞に対するアレルギー反応
- ② 局所麻酔に伴う合併症（不安や針を刺した時の痛みによる心因性のものから気分不快が生じたり、局所麻酔薬でアレルギーを起こすことがあります）
- ③ 細胞移植による感染
- ④ 移植細胞の転移やがん化（動物実験ではがん化や染色体異常は全くみられませんので、移植後に細胞が異常に増殖したり、それにより細胞ががんになる可能性は低いと思われませんが、可能性は否定できません）

安全に研究に参加していただくため、担当医師が常にあなたの身体の状況や検査値などに注意を払い、このような症状が起きていないか確認します。もし移植後にこのような好ましくない症状が認められた場合には、専門の医師が適切な治療を行います。また、担当医師の判断により、研究を中止する場合があります。このような研究中止の場合でも、下記のような、通常の根の治療を行い、ゴム様の人工材料により根の中を詰めて、歯に冠をかぶせ噛めるようにすることができます。また、臨床研究開始後（移植後）に同意を撤回された場合でも、既に移植されている幹細胞を取り出して従来の根管充填に切り替えることもできます。

7. この臨床研究に参加されない場合の他の治療法について

現在、不可逆性歯髄炎に対して一般的に行われている治療法は抜髄・根管充填法こんかんじゅうてんぽうです。歯髄再生療法では、抜髄後の歯の内部に神経を再生させるのに対して、抜髄・根管充填法では抜髄後の歯の内部に神経のかわりにゴム様の人工材料をつめます。抜髄・根管充填法の成功率は70～90%であるといわれています。しかしながら、5年以上経過をすると、

成功率はより低下すると予想され、つめた材料の劣化等により根の下に膿が溜まる根尖性歯周炎や何らかの臨床症状が出現する可能性（10～20%）があります。その予後の不良な症例を再度、根の治療をしても、その内、約50～70%が治癒するに過ぎません。また、歯が折れる可能性が高くなります。このように、歯髄を除去することは、歯をお口の中で長持ちさせるためには負の要素が多いと考えられます。

8. 臨床研究への参加と辞退について

この歯髄幹細胞移植治療の臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。あなたがこの臨床研究に参加され、移植治療を受けられた後でも、参加を取りやめ、通常の根の治療に戻すことはできます。参加を辞退されたとしても、あなたが不利益を受けることはありません。これまで通り、最善の治療を行います。臨床研究の参加を取りやめた場合でも、あなたの健康状態を確認するための検査を受けていただくことをお勧めします。また、試験の途中で参加を辞退された場合、参加辞退の連絡があるまでの検査などの結果を使用させていただきます。それらについて使用して欲しくない場合は、参加辞退の連絡の際に、合わせてお申し出ください。

また、臨床研究実施中に、あなたの臨床研究継続の意思決定に関わるような新しい情報が得られた場合には、速やかにお知らせし、臨床研究に継続して参加していただけるかどうか確認させていただきます。

9. 臨床研究の中止について

次のような場合、あなたに臨床研究継続の意思があっても、担当医師の判断で中止させていただくことがあります。その場合も、担当医師が最善の治療を行います。

- この臨床研究の参加できる条件に合わないことがわかったとき
- 移植に用いる細胞の最終製品に染色体異常、核型異常の陽性所見が得られたとき
- 病気の状態により治療法を変える必要があるとき
- 患者さんより同意撤回の申し出があったとき
- 副作用等が現れ継続が困難と判断されたとき
- この試験全体が中止になったとき

ただし、幹細胞移植後の場合であっても、歯に麻酔を行い、移植した細胞および再生組織を除去し、通常の根管治療（根管拡大、形成、根管洗浄・消毒、貼薬）後、ガッタパーチャポイントにて根管充填します。

10. プライバシーの保護について

この臨床研究の結果は、医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたのお名前や身元などが明らかになるようなことはありません。また、医療関係者はあなたの秘密を守ることを法律で義務づけられていますし、当センターのきまりに基づき個人情報保護法に沿ってあなたの情報を取り扱いますので、プライバシーが外部に漏れることはありません。

また、臨床研究の内容を確認するために、この臨床研究の関係者（当センターの職員など）があなたのカルテをみるがありますが、これらの職員も仕事上で知り得た情報については秘密を守る義務があり、個人情報保護法に基づいて仕事をします。あなたのプライバシーが外部に漏れる心配はありません。この同意書に署名されますと、上記の職員がカルテ等を閲覧させていただくことについてもご了承いただいたものとして取り扱わせていただきます。

研究参加を途中で止めた場合でも、それまでに得られた情報は使用させていただくこととなりますが、拒否される場合はお申し出ください。

11. 臨床研究倫理審査委員会について

当センターにて行われるすべての臨床研究は、研究に参加される方の人権や安全性の保護および科学性について問題がないかを「ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会」で検討され、その意見をもとに総長が許可したものののみ実施しており、この研究も審議され承認を得ております。

あなたの希望により、研究の計画や研究方法に関する資料を閲覧することができますので、ご希望がありましたらお申し出ください。

12. 臨床研究に関わる費用について

この研究に関わる検査や処置等の費用については、研究者が「科学技術戦略推進事業費」

から負担しますので、あなたに負担いただくことはありません。なお、これらの費用を支払うために手続きが必要な場合がありますので、ご協力ください。研究期間中に研究の内容と関係のない病気に対しての治療については、通常の保険診療で自己負担分をお支払いいただくこととなります。

13. 健康被害が生じた場合について

この臨床研究はこれまでの研究に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もしこの臨床研究が原因であなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、補償が受けられます。補償については、医療費、医療手当、障害補償金等がありますが、補償の詳しい内容については別紙1「補償制度の概要」をごらんください。ただし、担当医師に事実と違う報告をしたり、あなた自身の重大な過失または故意によりその被害が発生した場合は、補償金が減額されたり受けられないことがあります。

14. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中に、新たな薬の開始や使用中の薬の変更があった場合、また、他の病院を受診された場合には、担当医師へお知らせください。また、あなたが他の病院に通院されている場合に、この研究に参加されていることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了承ください。

上記の内容を守っていただけない場合には、担当医師から中止のお願いをする場合があります。

15. 臨床研究終了後の結果の取り扱いについて

本臨床研究の結果によって生まれる特許などの知的財産に関する権利は、国立長寿医療研究センターのものになります。

16. 試料等の保存および使用方法ならびに保存期間について

ご提供いただいた検体はあなた自身の歯髄再生治療の目的で保存させていただきます。それ以外の目的に使用することはありません。保存期間は研究終了後10年間保存させていただきます。歯髄再生医療の10年後は研究責任者が責任をもって廃棄いたします。

検体の保存のために必要な費用、研究に必要な費用等は、歯髄再生治療の研究に対する助成金（科学技術戦略推進事業費）から支出され、患者さんが負担することはありません。また、ご提供いただいた検体ならびに情報は、研究内容の公正な審査の後に研究者に提供され、決して売買されることはありません。なお、検体はご提供いただいた患者さんに対価が支払われることもありません。

17. この臨床研究に関する研究組織について

この臨床研究は、国立長寿医療研究センター病院で行います。ただし、細胞加工は愛知学院大学歯学部細胞加工施設内で国立長寿医療研究センターの研究員が行います。

〈研究責任者〉

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長

愛知学院大学歯学部 歯内治療学講座 客員教授（兼任）

中島 美砂子

以上のこの臨床研究に加わる医師が、この臨床研究に関連して特定の利益を受けたり、不利益を受けたりすることはなく、また臨床研究の内容に関わる企業などの組織に関与していることはありません。

18. お問い合わせ先

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられたときは、いつでもご遠慮なく担当医師、若しくは相談窓口にご相談ください。

〈連絡先〉

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子

電話：0562-44-5651 内線 5065/5403

平日：9時～17時

〈夜間・休日連絡先〉

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター

再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子

電話：0562-44-5651 内線：5065 または 5403

〈国立長寿医療研究センターの責任医師と担当医師〉

責任医師：歯科口腔先進医療開発センター 再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子

担当医師：_____

臨床研究に係る補償制度の概要

研究依頼者：国立長寿医療研究センター

- 本臨床研究は、細心の注意をもって行われますが、細胞加工製品（ご自身の歯髄幹細胞）の副作用等により万一あなたに健康被害が生じた場合に備え、本臨床研究の依頼者である国立長寿医療研究センターでは、補償制度を用意しています。この資料は、同意・説明文書の補償に関する説明をより詳しくするためのものです。同意・説明文書の控と共に大切に保管してください。
- 臨床研究に起因した健康被害が見られた場合は、遠慮なく臨床研究責任医師あるいは分担・協力医師に申し出てください。あなたにとって最善と思われる適切な処置を致します。
- 臨床研究に起因した健康被害については、国立長寿医療研究センターの以下の補償制度に基づき、その治療に要した医療費や医療手当等の補償を行います。

1. 補償制度の概要

1) 補償対象

- ① あなたがこの臨床研究に参加したことにより、臨床研究に起因した健康被害が発生した場合には、当該健康被害について、この臨床研究の依頼者である国立長寿医療研究センターが補償を行います。
- ② この臨床研究の参加同意書に署名した後であっても賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことができます。本補償制度はあなたの損害賠償請求権の行使を妨げるものではありません。

2) 補償責任の除外規定

- ① 他の因果関係が明確に証明できる場合、歯髄幹細胞移植と健康被害との時間的な関連性に無理がある場合、臨床研究に関連した通院途上の交通事故であっても加害者が明確な場合など、臨床研究との因果関係が否定される場合は補償の対象とはなりません。
- ② 歯髄幹細胞が効かなかったという効能不発揮より治療上の利益が得られなかった場合については、補償の対象とはなりません。

3) 補償責任の制限規定

あなたの健康被害が、虚偽の申告であったり、用法・用量を守らなかったり、医師の指示に従わなかった等、あなたに故意または重大な過失がある場合には、補償されない、または補償が制限される場合があります。

4) 補償（医療費・医療手当・障害補償金等）

補償については、あなたからの補償請求の時点の医薬品副作用被害救済制度の給付を目安として、以下の通り、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターがお支払い致します。

- ① 医療費については、臨床研究に起因する健康被害の治療に要した費用のうち、健康保険等からの給付を除くあなたの自己負担額をお支払い致します。
- ② 入院を必要とする程度以上の健康被害にあつては、臨床研究に係る健康被害の治療に伴う医療費以外の費用の負担（病院への往復の交通費、入院に伴う諸雑費等）として、月を単位とした

定額（月額 約 35,000 円程度）を医療手当としてお支払い致します。

- ③ その他、あなたの健康被害の程度に応じた金額（障害補償金等）をお支払い致します。

5) 補償ルール

- ① 本補償については、「医療機器の臨床研究の実施の基準（GMP）」に則り、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターが定めた補償制度に基づきその責任を果たします。
- ② 臨床研究との因果関係を判定する責任は、担当医師の意見を尊重し、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターが負います。

6) 判定委員会

- ① 臨床研究との因果関係の判定に不服がある場合には、あなたの同意を得た上で、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターの費用負担で、中立的な第三者を判定委員にお願いし、判定委員により構成される委員会の意見を尊重します。
- ② この判定委員会は、損害賠償責任問題には関与しないことと致します。
- ③ この判定委員会の判定に不服がある場合は、通常の民事訴訟等、民事責任ルールにより解決いただくことになります。

2. 補償手続

1) 健康被害が発生した場合の対応について

本臨床研究に起因して、あなたに何らかの健康被害が発生したと思われる場合には、臨床研究責任医師あるいは分担・協力医師にお申し出ください。当施設では、あなたやご家族等とご相談の上、適切な処置を行います。

また、臨床研究担当医師は、本補償の対象と考えられる健康被害が発生した場合には、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターに連絡致します。

2) 補償の手続について

臨床研究責任医師あるいは分担・協力医師が臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターに連絡した後、あなたまたはご家族等に対し、補償に必要な申請書類をお渡し致しますので、必要事項を記載の上、臨床研究依頼者である国立長寿医療研究センターに提出してください。その際、あなたのお名前、連絡先および銀行口座のほか、医療費支払領収書（明細書）の写し等の必要書類も併せてご提出いただくこととなりますので、あらかじめご承知おきください。

なお、ご提出いただきました個人情報および個人情報に係わる書類に関しましては、厳格に管理され、補償金等の支払目的以外に利用されることは一切ありません。

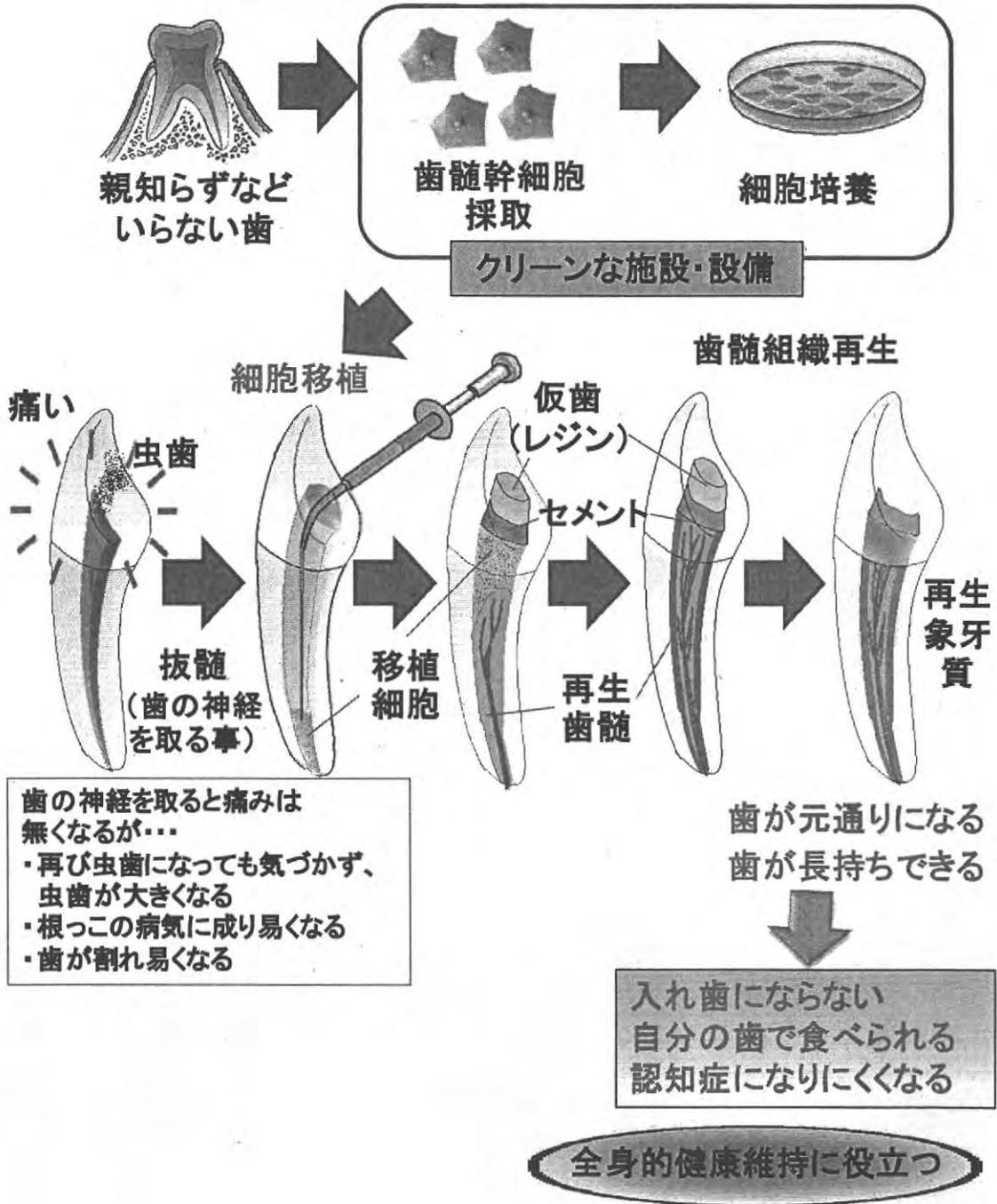
補償金等は、通常、ご請求いただいてから約 2 ヶ月後にあなた名義の銀行口座にお振り込みいたします。

3. その他

補償に関してご質問等がありましたら、同意・説明文書にある臨床研究相談窓口にご遠慮なくお申し出ください。

以 上

自己歯髄幹細胞を用いた 歯髄再生治療法の開発



研究継続に関する同意書【ヒト幹細胞の移植前】

国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター
再生歯科医療研究部 部長 中島美砂子殿

臨床研究課題名：

自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発

【説明事項】

- ・ はじめに
- ・ この臨床研究の継続について
- ・ 移植治療の方法について
- ・ 臨床研究終了後の治療について
- ・ 臨床研究への参加予定期間と参加予定人数
- ・ 期待される利益、および起こる可能性のある不利益（危険）
- ・ この臨床研究に参加されない場合の他の治療法について
- ・ 臨床研究への参加と辞退について
- ・ 臨床研究の中止について
- ・ プライバシーの保護について
- ・ 臨床研究倫理審査委員会について
- ・ 臨床研究に関わる費用について
- ・ 健康被害が生じた場合について
- ・ あなたに守っていただきたいこと
- ・ 臨床研究終了後の結果の取り扱いについて
- ・ 試料等の保存および使用方法ならびに保存期間について
- ・ この臨床研究に関する研究組織について
- ・ お問い合わせ先

【患者さんの署名欄】

私はこの臨床研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 患者氏名： _____ (自署)

(必要なら以下も追加)

代諾者氏名： _____ (自署) 本人との続柄： _____

【医師・研究協力者の署名欄】

私（たち）は臨床研究について、上記説明事項に関して説明文書を用いて、十分に説明いたしました。

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 所属： _____ 氏名： _____ (自署)

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 所属： _____ 氏名： _____ (自署)

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」

研究への協力の同意撤回書

独立行政法人国立長寿医療研究センター

歯科口腔先進医療開発センター

中島 美砂子 殿

私は、「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」研究に対して、以前、研究への協力の同意文書に署名しましたが、このたび、その研究への協力同意を撤回いたします。

なお、同意を撤回することにより不利益を被ることはないことについて、
_____より、説明を受けました。

平成 年 月 日

同意撤回者（署名、または記名・捺印）

氏名 _____ 印

代諾の場合は、試料提供者の記名ならびに代諾者の署名または記名・捺印

氏名 _____ 印（試料提供者との関係： _____）

住所

電話番号 _____

（歯科医師記入欄）

本研究への協力同意が撤回されたことを証します。

担当者の所属・職名 _____

氏名 _____ 印

（署名または記名・捺印）

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」

同意取得の報告

独立行政法人国立長寿医療研究センター総長 殿

説明担当者 _____

印

下記事項について説明し、承諾を得たことを報告します。

同意者 _____

説明年月日 平成 年 月 日

記

課題名： 自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発

1. 病気（症状）について 済み
2. 目的 済み
3. 方法 済み
4. 臨床研究終了後の治療について 済み
5. 臨床研究の参加予定期間（承認日～平成 年 月 日）と参加予定人数 済み
6. 臨床研究の期待される利益および起こる可能性のある危険 済み
7. 臨床研究に参加しなかった場合の他の治療法 済み
8. 臨床研究への参加は、被験者の自由意思であること 済み
9. 臨床研究への参加に同意した後でも、不利益を被ることなく撤回することができること 済み
10. 臨床研究に関する情報の公開 済み
11. 臨床研究を中止させていただく場合があること 済み
12. 臨床研究に参加された場合、被験者のカルテなどが調査されることがあること 済み
13. 臨床研究結果などが公表される場合でも、被験者のプライバシーは保護されること 済み
(個人情報管理者 _____)
14. 臨床研究に関わる費用について 済み
15. 健康被害が生じた場合について 済み
16. 被験者に守っていただきたいこと 済み
17. 知的財産権について 済み
18. 試料等（血液など）の保存および使用方法ならびに保存期間 済み
19. 研究組織について（臨床研究責任医師 _____） 済み

- 20. 起こりうる利害の衝突（利益相反）について 済み
- 21. お問い合わせ先 済み
(必要なら以下も追加)
- 22. 共同研究のため、データおよび試料が他機関に匿名化して提供されること 済み
- 23. 研究終了後も、データおよび試料が保存され、匿名化して研究に利用されること
 済み
- 24. 公共的なデータバンクあるいは試料バンクに匿名化して提供されること
(研究終了後の試料についての説明) 済み

平成 24 年 10 月 18 日

愛知学院大学歯学部から申請のあった
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

愛知学院大学歯学部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. 自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発
申請者：愛知学院大学歯学部 学長 大野 榮人
申請日：平成 24 年 4 月 18 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発
申請年月日	平成24年4月18日
実施施設及び研究責任者	実施施設：愛知学院大学歯学部 研究責任者：中村 洋
対象疾患	不可逆性歯髄炎
ヒト幹細胞の種類	培養自己歯髄組織由来幹細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可が出てから2年半 5症例
治療研究の概要	20歳以上55歳未満の歯髄炎患者において、抜髄後根管充填を行う際に、不用歯より採取・培養した自己歯髄由来幹細胞をG-CSFと共にコラーゲンゲルに懸濁して移植する。移植後6週間観察し、有害事象の有無等を評価する。国立長寿医療研究センターとの共同研究で、当施設ではアイソレータを用いて細胞培養を担う。
その他（外国での状況等）	2009年に自己歯髄間葉系細胞を増やし、歯槽骨再生を行ったとの報告がなされているが、歯髄再生を行った臨床研究は未だ報告がない。当グループではイヌ抜髄モデルにおいて歯髄再生を確認している。
新規性について	国立長寿医療研究センターで開発した、自己歯髄組織由来幹細胞を用いた歯髄組織再生療法に新規性がある。

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 (○) と主な変更内容 (●)

0) 審査回数

3回 (平成24年5月、7月、9月)

1) 第1回審議

①開催日時： 平成24年5月22日 (火) 10:00~12:30

(第20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24年4月18日付けで愛知学院大学歯学部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：不可逆性歯髄炎) 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. 細胞調整施設について

○ クリーンルームへの出入り口が1ヶ所となっており、クリーンルーム内の汚染が拡大する可能性があります。当該臨床研究では調製はアイソレータ内で行い、アイソレータ外では行わないというSOPを徹底してください。

- 「調製はすべてアイソレータ内で行い、アイソレータ外では行うことは全くありません。」との返答を得た。

○ 入退室管理に関する手順書において「風邪を引いていない」とありますが「風邪」の定義をご説明下さい。また他の感染症にかかっているときの対応をご記載下さい。

- 「風邪 (咽頭痛、鼻汁、咳嗽、発熱、倦怠感、頭痛など) またはその他の感染症にかかっているか。他の感染症にかかっているときには、細胞の安全性や純度に望ましくない影響を与える可能性があるため、入室を禁止します。」との返答を得た。

○ 清掃に関する手順書の中に清掃（サニテーション）を実施する時期について、具体的な記載がありません。

- 「アイソレータ内の作業空間については、停止状態からの運転開始時、およびドナーチェンジ毎に行います。また、クリーンルームについては、一日の作業が全て終了したときに行います。さらに、一年に一度専門業者に委託して厳密なサニテーションをアイソレータ、クリーンルームに行います。」との返答を得た。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成24年7月30日（月）16:00～18:30

（第21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24年4月18日付けで愛知学院大学歯学部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：不可逆性歯髄炎）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. 細胞調整施設について

○ 培養工程中の染色体異常発生の有無を評価するため、コールドランを行ってください。

- 「3検体で核型解析を行ったところ、染色体異常・核型異常は見られなかった。」との返答を得た。

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24年4月18日付けで愛知学院大学歯学部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:不可逆性歯髄炎)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

愛知学院大学歯学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:不可逆性歯髄炎)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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

平成 24 年 4 月 18 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒464-8650 愛知県名古屋市千種区楠元町 1-100 TEL : 052-751-2561 FAX : 052-752-5988
	名称	愛知学院大学
	研究機関の長 役職名・氏名	学長 大野 榮 

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
自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜歯後 歯髄組織再生療法開発	愛知学院大学歯学部 歯内治療学講座・ 教授・中村 洋 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己歯髓組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髓組織再生療法開発		
研究機関				
	名称	愛知学院大学		
	所在地	〒464-8650 愛知県名古屋市中種区楠元町 1-100		
	電話番号	052-751-2561		
	FAX 番号	052-752-5988		
研究機関の長				
	役職	学長		
	氏名	大野 榮人		
研究責任者				
	所属	愛知学院大学歯学部 歯内治療学講座		
	役職	教授		
	氏名	中村 洋 		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 052-759-2147 / Fax : 090-7023-8872	
		E-mail	nakaendo@dpc.aichi-gakuin.ac.jp	
	最終学歴	昭和43年愛知学院大学歯学部		
専攻科目	歯内治療学			
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	独立行政法人国立長寿医療研究センター		
	所在地	〒474-8511 愛知県大府市森岡町瀬谷 3 5		
	電話番号	0562-46-2311		
	FAX 番号	0562-48-2373		
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	総長		
	氏名	大島 伸一		
臨床研究の目的・意義		歯髓炎患者を対象として、抜髄後根管充填を施行する際に、人工物ではなく、自己歯髓組織由来の幹細胞を G-CSF とともに移植し、幹細胞移植術に基づく歯髓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歯髓炎患者の歯の延命化による生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。		

臨床研究の対象疾患		
	名称	従来の治療法では歯髄組織の回復が全く見込めない不可逆性歯髄炎
	選定理由	現在の歯髄炎治療の原則は、原因である炎症性歯髄組織を機械的に除去し、根管を人工物で充填し、再感染を防ぐことであるが、それだけでは口腔内からの細菌の微小漏洩を完全には防ぐことはできず、また歯髄炎の進行により失われた歯髄組織の再生は達成できない。幼若永久歯の根尖部が未完成の歯では、血餅を用いた歯髄組織再生療法が現在臨床応用されているが、それらは全て根尖部歯周組織に内在する「SCAP(stem cells of apical papilla)」を活用したものである。このような内在性 apical papilla 由来幹細胞の活用だけでは十分な歯髄再生組織の質と量あるいは速度を期待することができない。よって、根尖部未完成および完成歯いずれの場合においても、歯髄炎症例に対しては多分化能を有する間葉系幹細胞を移植する再生治療法の確立が期待されている。そこで今回、自己歯髄組織由来幹細胞移植術の歯髄組織再生効果が期待できる歯髄炎を対象疾患と選定した。
	被験者等の選定基準	登録時に下記の基準を全て満たす患者を選択する。 1) 口頭と文書で研究計画を説明し、自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得した患者 2) 年齢：同意取得時に 20 歳以上 55 歳未満 3) 性別：不問 4) 入院・外来：外来 5) 単根管の不可逆性歯髄炎を有する患者 6) 歯髄組織を供給できる不用歯を有する患者。不用歯とは、智歯、矯正学的便宜抜去歯あるいは咬合に関係しない過剰歯および転位歯などをいう。ただし、その不用歯にはう蝕が無いあるいはあつた場合でも歯髄に達していない。 7) X線写真により、骨縁上に残存健全歯質が認められ、根管内への微小漏洩を完全に防止できる患者 8) 破折が認められない患者 9) X線写真により、根尖部透過像が認められない患者
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	培養自己歯髄組織由来幹細胞
	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	① 採血および皮内テストによる事前診査 血液検査により、ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマ感染症がないことを確認する。皮内テストにより、アテロコラーゲンに

		<p>対するアレルギー反応がないことを確認する。</p> <p>② 自己血清の採取：自己血清の採取SOP (添付1.6参照) 自己歯髄組織採取前30日以内に200mLの血液を採取、遠心分離し、血清成分を凍結保存する。</p> <p>③ 自己不用歯の抜去と歯の輸送：抜歯SOP (添付1.7参照)、歯の輸送SOP (添付1.8参照) 局所麻酔下にてヘーベルと鉗子にて不用歯を抜去する。抜去歯に縦方向に割線を入れる。細胞加工施設へ安全に安定に抜去歯を輸送する。</p> <p>④ 自己歯髄組織からの幹細胞の分取・増幅：培養自己歯髄幹細胞SOP (添付1.9参照) 抜去歯から採取した歯髄組織より歯髄細胞を分離し、継代後膜分取器により歯髄幹細胞を分取する。移植細胞数に達するまで、6週間程度の継代培養を行い凍結する。品質検査として、凍結細胞の一部を融解し、細胞数、細胞生存率、フローサイトメトリーによる幹細胞マーカー(CD29, CD31, CD44, CD105)発現率を解析する。</p> <p>⑤ 凍結細胞の輸送：冷凍歯髄幹細胞の輸送SOP (添付2.0参照) 細胞加工施設より、病院に凍結細胞を安全に安定に輸送する。</p> <p>⑥ 不可逆性歯髄炎の抜髄：抜髄法SOP (添付2.1参照)</p> <p>⑦ 培養自己歯髄組織由来幹細胞移植術：細胞移植法SOP (添付2.2参照) 継代培養した自己歯髄組織由来幹細胞は凍結し、移植時に解凍する。幹細胞およびG-CSF (顆粒球コロニー刺激因子、granulocyte-colony stimulating factor) をコラーゲンゲルに懸濁したものを、根管内に、小児用留置針を用いて填入、移植する。 十分な自己歯髄組織あるいは自己歯髄幹細胞採取が困難な場合や、止血や無菌化困難など手技的理由で移植ができなかった場合には、被験者に対する自己歯髄組織由来幹細胞移植療法を中止あるいは延期する。</p>
調製 (加工) 工程		④・無
非自己由来材料使用		有・④ 動物種 ()
複数機関での実施		④・無
他の医療機関への授与・販売		有・④
安全性についての評価		<p>1) 抜歯部位、移植部位の疼痛・腫脹・出血：これらの合併症に関しては、通常経過観察のみで早期に回復すると考えられる。</p> <p>2) 抜歯部位、移植部位の排膿・感染：必要に応じ、抗生剤投与、ドレナージなどの処置を行う。</p> <p>3) 細胞に対するアレルギー反応：細胞は患者自身から採取したも</p>

	<p>のなので、反応が生じるリスクは極めて少ないと思われるが、アレルギー症状(皮疹、気道狭窄など)が出現した場合には必要に応じてステロイド剤の投与を行う。また重篤な呼吸困難が生じた場合は、必要に応じて適切な治療を行う。</p> <p>4) 局所麻酔に伴う合併症：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。</p> <p>5) 抜歯部位、移植部位の気腫：抜歯窩や根管が骨とつながっているため、誤って空気を入れて気腫となるリスクがあるが、通常抗生剤投与して経過観察する。</p> <p>6) 自己血採血に伴う副反応：細胞培養に必要な自分の血液成分(自己血清)を成分献血と同じように 200ml 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。</p> <p>7) 細胞移植による感染の問題：自己細胞を自己血清を用いて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)ができる愛知学院大学歯学部のクリーンルームのアイソレータで培養する。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>8) 移植細胞のガン化の問題：ヒト歯髄幹細胞の動物実験によるガン化試験は 16 週までガン化はみられない。根管内に移植した細胞は根管内で増殖せず、根管外への溢出もみられない。よって、ガン化の可能性は極めて低い。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>近年、組織幹細胞の1つとして歯髄組織中に存在する間葉系幹細胞が注目されている。歯髄組織には血管・神経は豊富に存在し、不用歯からの歯髄組織採取は患者への侵襲が少なく、自己の歯を用いるので倫理問題は少なく、簡便かつ安全に行うことが可能である。すでに、<i>in vitro</i> においては、歯髄組織由来幹細胞が、脂肪、骨、軟骨、血管、神経などの細胞へ分化することが報告されており、多分化能を有することが明らかにされている。総括責任者らは、これまでに、ヒト不用歯を外来で抜去し、総括責任者ら自らがアイソレータ内に1時間以内に輸送する際の輸送の安全性・安定性を確認した(添付24)。総括責任者らは、また、品質マニュアルおよび標準</p>

操作手順書に従って、ヒト不用歯からアイソレータ内で歯髄幹細胞を分取・増幅、凍結保存させることに熟達しており、最終製品の有効性と安全性を確認している（添付9）。また、イヌ抜髄後の歯髄組織再生の目的で自己歯髄組織由来間葉系幹細胞移植療法を行い、有効性と安全性を示している（添付25）。イヌの前歯部はヒトの単根歯に組織形態が類似している。臨床研究責任医師は歯内治療の専門医であり、長きにわたる歯内治療での経験を歯髄再生治療に応用することが可能である。膜分取器は市販のセルカルチャー・インサート（Polycarbonate Membrane Transwell® Inserts, coming）の膜を細胞非接着性になるように安全にコートしたものを東レより入手（添付23、40）、使用可能である。移植に細胞製品とともに用いるコラーゲン（添付38）および G-CSF（添付39）は医療機器あるいは医薬品として認可済みである。よって、臨床研究実施は可能であると判断した。

臨床研究の実施計画

観察・評価日		前観察	0日	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	中止時
許容範囲		90日以内	移植日	±3日		±1週	±2週		
全身所見		○	○	○	○	○	○	○	○
口腔内所見		○	○	○	○	○	○	○	○
抜歯部位所見		○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液	○	○	○		○	○	○	○
	尿	○	○	○		○	○	○	○
	十二誘導心電図	○				○		○	○
画像診断	局所X線写真撮影	○	○			○	○	○	○
歯髄組織機能検査	根尖部圧痛	○	○	○	○	○	○	○	○
	垂直打診	○	○	○	○	○	○	○	○
	電気歯髄診	○	○	○	○	○	○	○	○
自己血液検査		○							

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続き

責任医師または分担医師は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書を提供し、口頭で十分説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。なお、本研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者とししない。
同意説明文書は全ての被験者および被験者の家族などが理解できる平易な言語と用語を用作成するまた同意書および同意撤回書様

		式も準備される語を用いて作成する。また、同意書および同意撤回書の様式も準備されている。
	説明事項	<input type="checkbox"/> 本研究の方法、目的について <input type="checkbox"/> 予想される研究の意義 <input type="checkbox"/> 同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと <input type="checkbox"/> 参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと <input type="checkbox"/> 他の治療法 <input type="checkbox"/> 期待される結果及び考えられる危険性・不都合 <input type="checkbox"/> プライバシーが守られること <input type="checkbox"/> 研究終了後の対応・研究成果の公表 <input type="checkbox"/> 試料（資料）の保存及び使用方法並びに保存期間（研究終了後の試料（資料）の取扱い） <input type="checkbox"/> 費用負担に関すること <input type="checkbox"/> 補償の有無 <input type="checkbox"/> 研究の資金源 <input type="checkbox"/> 関連組織との関わり <input type="checkbox"/> 研究の開示 <input type="checkbox"/> 研究結果の提供 <input type="checkbox"/> 知的財産権等の帰属 <input type="checkbox"/> 問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等） <input type="checkbox"/> 本研究に関する質問が自由であること
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	
	代諾者の選定理由	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる有害事象に対して必要に応じて十分な医療措置を講じる。 研究責任者は症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。重篤な有害事象が認められた場合は国立長寿医

		<p>療研究センター病院あるいは愛知学院大学歯学部「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い国立長寿医療研究センター病院長あるいは愛知学院大学歯学部学部長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、国立長寿医療研究センター病院長あるいは愛知学院大学歯学部学部長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p>
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	④・無
	補償が有る場合、その内容	<p>研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も研究費(科学技術戦略推進事業費)によってまかなわれている。本臨床研究については、被験者に生じた健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、臨床研究に起因して被験者に健康被害(身体障害)が生じた場合に、被保険者が補償責任または法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。ただし、本臨床研究の実施に起因しない有害事象又は不具合に対しては、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者及び国立長寿医療研究センター病院あるいは愛知学院大学歯学部が誠意を持って対応する。ただし、提供される治療等には健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</p>
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>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ないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。</p>
	その他	

その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法 本臨床研究にかかる費用は、研究責任者又は国立長寿医療研究センターが負担する。
	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
	自己歯髄組織由来幹細胞を用いた歯髄組織再生療法の臨床研究の 安全性および有効性を示す結果は報告されていない。

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 (添付1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (添付2～8)
 - 責任体制 (添付2)
 - 教育体制 (添付3)
 - 健康管理体制 (添付4)
 - 細胞加工施設設備 (添付5)
 - 品質管理施設設備 (添付6)
 - クリーンルーム平面図 (冊子体)
 - バリデーション基準書 (添付7)
 - バリデーション基準実測値 (添付8)
- 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 (添付9、10 (参考文献1～8))
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (添付11、12 (参考文献9))
- 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 (添付13)
- 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 (添付14-1~5)
- その他 (資料内容: 臨床研究の実施計画プロトコール 添付15)
- その他 (資料内容: 自己血清の採取 SOP 添付16)
- その他 (資料内容: 拔牙 SOP 添付17)
- その他 (資料内容: 歯の輸送 SOP 添付18)
- その他 (資料内容: ヒト培養自己歯髄幹細胞 SOP 添付19)
- その他 (資料内容: 冷凍歯髄幹細胞の輸送 SOP 添付20)
- その他 (資料内容: 抜髄法 SOP 添付21)
- その他 (資料内容: 細胞移植法 SOP 添付22)
- その他 (資料内容: 幹細胞膜分離法 添付23)
- その他 (資料内容: 歯輸送の安定性 添付24)
- その他 (資料内容: 抜髄後歯髄再生の非臨床試験 添付25)
- その他 (資料内容: 製品標準書 添付26)

- その他（資料内容： 原材料および資材の品質保証書類 添付27、28）
- その他（資料内容： 品質マニュアル 添付29）
- その他（資料内容： 用語集 添付30）
- その他（資料内容： 品質管理基準書 添付31）
- その他（資料内容： 製造管理基準書 添付32）
- その他（資料内容： 衛生管理基準書 添付33）
- その他（資料内容： 試験検査に関する文書 添付34）
- その他（資料内容： ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会関連資料
国立長寿医療研究センター 添付35）
- その他（資料内容： ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会関連資料
愛知学院大学歯学部 添付36）
- その他（資料内容： 症例登録票及び報告書 添付37）
- その他（資料内容： 移植用医療機器 添付38、39、40）
- その他（資料内容： 歯髄幹細胞の継代に伴う安定性 添付41）
- その他（資料内容： 臨床研究に係る補償制度の概要 添付42）
- その他（資料内容： 機器管理手順書 添付43）
- その他（資料内容： 研究体制の説明 添付44）