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：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。

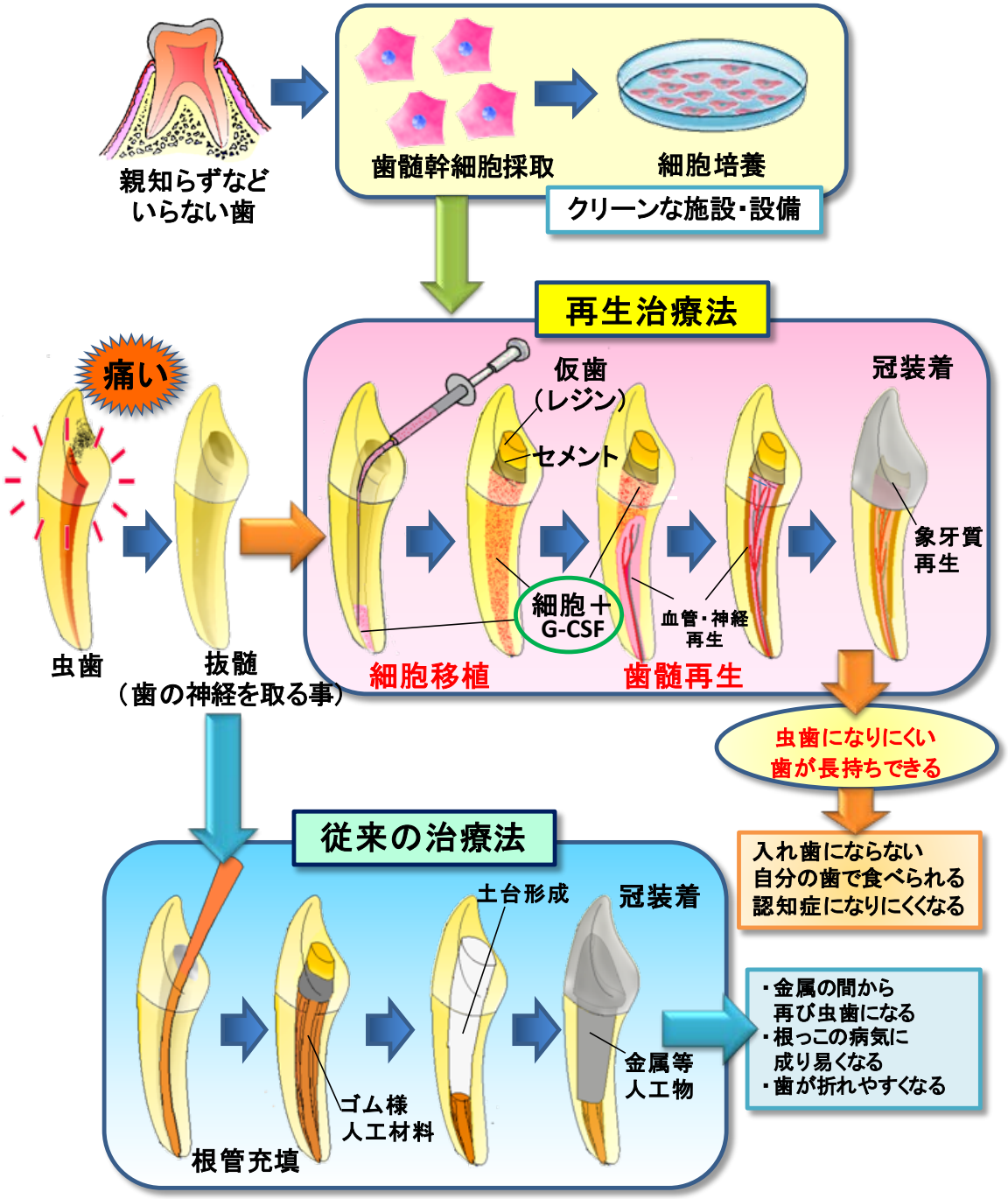
- 「あらかじめラベルした歯髄幹細胞を投与し、G-CSF を高濃度に作用させることにより歯髄幹細胞移植がより安全かつ有効であることを確認した。」との返答を得た。

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　伸一

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　　印
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　　印
	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 愛知県名古屋市千種区楠元町 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	(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、ウィルス、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。 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。 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。 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。 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。 ⑥　不可逆性歯髄炎の抜髄：抜髄法SOP (添付２１参照) 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、granurocyte-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。
	調製（加工）工程	(有)・無
	非自己由来材料使用	有・(無)　　動物種（　　）
	複数機関での実施	(有)・無
	他の医療機関への授与・販売	有・(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

		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。
臨床研究終了後の追跡調査の方法		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。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	㊒・無
	補償が有る場合、その内容	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。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録

■ 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）

添付１３

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、歯の色がか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うことがあります。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てすみます。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

<u>参加できる人</u>：（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

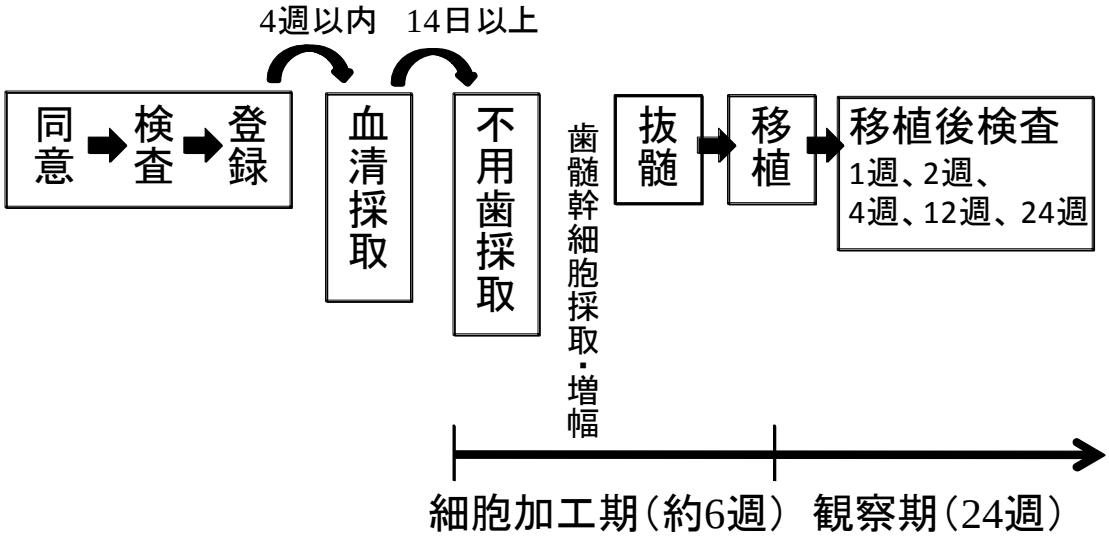
はじめに、本臨床研究に参加していただく前に、歯科医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床研究の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

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、プロトコー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 (根尖端切除、根尖掻爬など) 、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（ちけん）」ではありません。

一般的な臨床研究の流れ

基礎研究	試験管などを用いた実験により治療法を選び出す研究
↓	
非臨床研究	動物実験により効果が期待できる治療法の研究
↓	
臨床研究 安全性の確認	少数の健康な成人もしくは患者さんを対象に安全性を確かめる
↓	
臨床研究 有効性の確認	少数の患者さんに、どういった方法が最も効果が高く、また副作用が少ないかを調べる
↓	
治験による 検証	多数の患者さんに、前段階の試験でわかった方法で、さらに有効性と安全性などを確かめる
↓	
承認申請	新しい治療方法として厚生労働省により承認される

3. 深い虫歯、歯髄炎（しずいえん）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出てしまうと、「不可逆性歯髄炎（ふかぎゃくせい しずいえん）」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（抜髄（ばつずい）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うことがあります。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（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）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

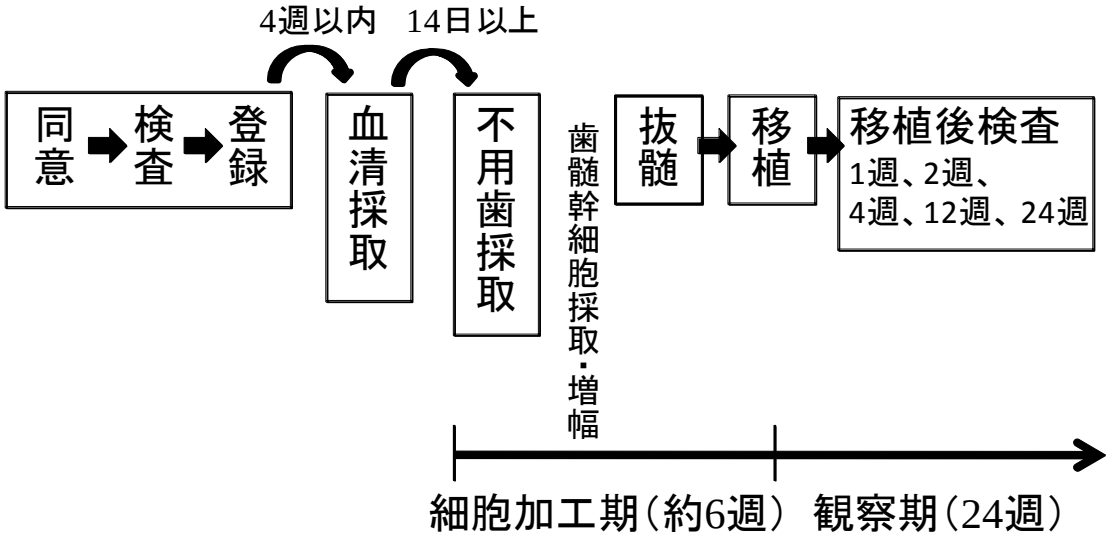
参加できない方：（以下の条件のどれか一つでも当てはまる方）

- 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（被蓋象牙質（ひがいぞうげしつ））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、細菌が入っていか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が期待されています。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すが、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もあります。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。

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ほう）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になりますが、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になります。

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

の組織に関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：

別紙１

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っては、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になりますので、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。

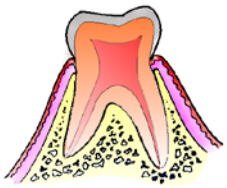
3. その他

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

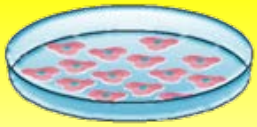
別紙２

自己歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療法の開発



親知らずなど
いらない歯

歯髄幹細胞
採取

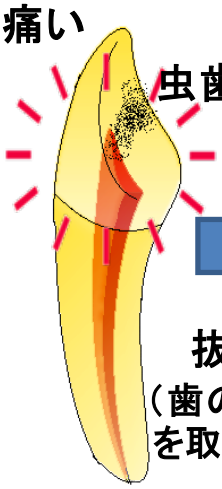


細胞培養

クリーンな施設・設備

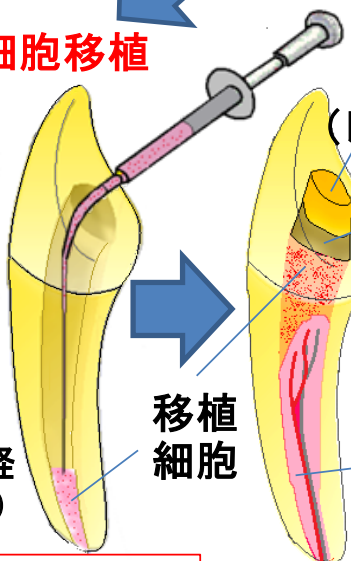
細胞移植

痛い



虫歯

抜髄
（歯の神経
を取る事）

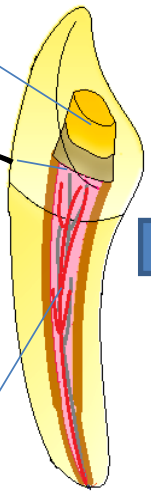


移植
細胞

仮歯
（レジン）

セメント

再生
歯髄



歯髄組織再生

再生
象牙
質

歯の神経を取ると痛みは
無くなるが・・・
・再び虫歯になっても気づかず、
　虫歯が大きくなる
・根っこの病気に成り易くなる
・歯が割れ易くなる

歯が元通りになる
歯が長持ちできる

入れ歯にならない
自分の歯で食べられる
認知症になりにくくなる

全身的健康維持に役立つ

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)

添付１４－２

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

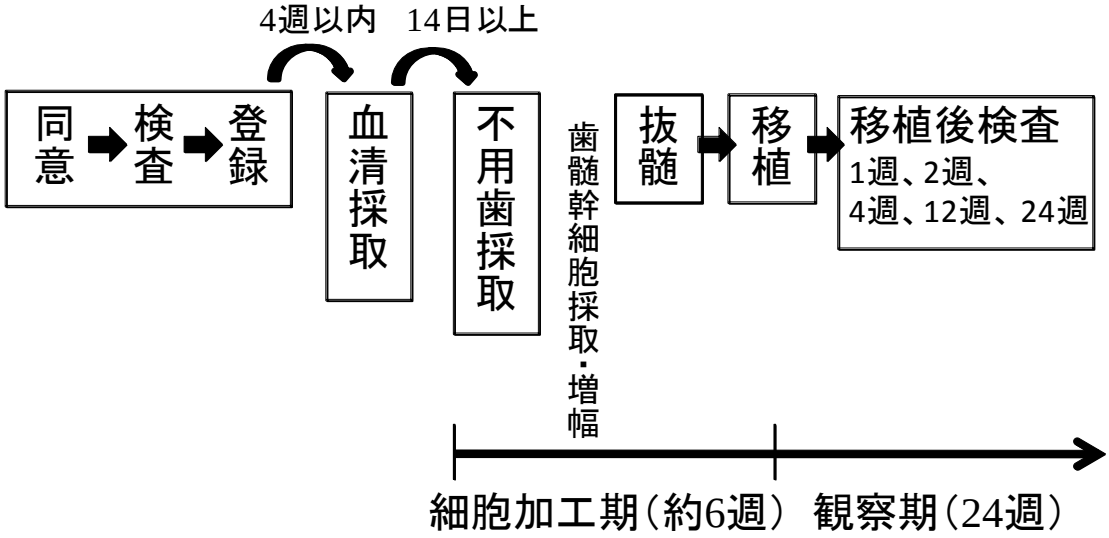
参加について、あなたに同意いただいた後の検査の結果から適格と判断され、治療を開始していますが、今回、ヒト幹細胞の採取前に改めて治験の継続の意思を確認させていただきます。再度、この研究についてご説明します。継続しても良いと思われる場合には同意書にご署名をお願いいたします。

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い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（被蓋象牙質（ひがいぞうげしつ））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。

<u>観察・検査項目の詳細</u>

●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、細菌が入っていか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が期待されています。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すが、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もあります。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になりますが、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：

別紙１

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っては、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になりますので、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。

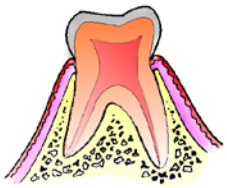
3. その他

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

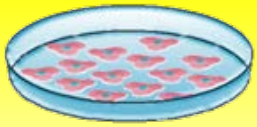
別紙２

自己歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療法の開発



親知らずなど
いらない歯

歯髄幹細胞
採取

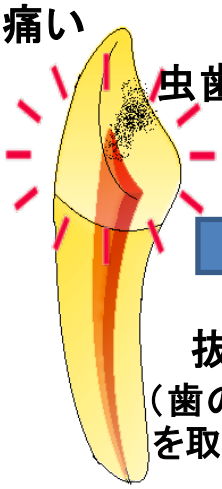


細胞培養

クリーンな施設・設備

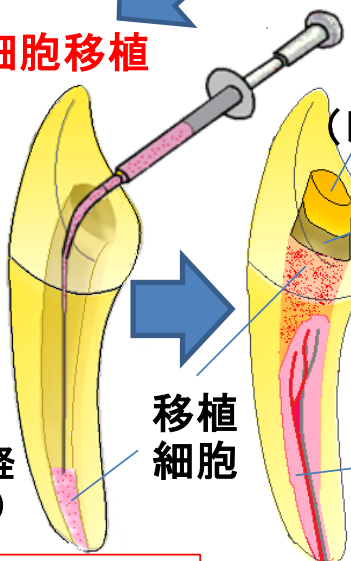
細胞移植

痛い



虫歯

抜髄
（歯の神経
を取る事）

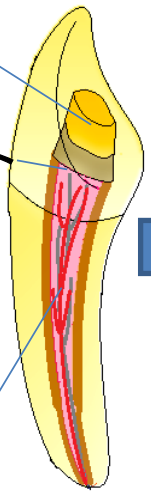


移植
細胞

仮歯
（レジン）

セメント

再生
歯髄



歯髄組織再生

再生
象牙
質

歯の神経を取ると痛みは
無くなるが・・・
・再び虫歯になっても気づかず、
　虫歯が大きくなる
・根っこの病気に成り易くなる
・歯が割れ易くなる

歯が元通りになる
歯が長持ちできる

入れ歯にならない
自分の歯で食べられる
認知症になりにくくなる

全身的健康維持に役立つ

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)

添付１４－３

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

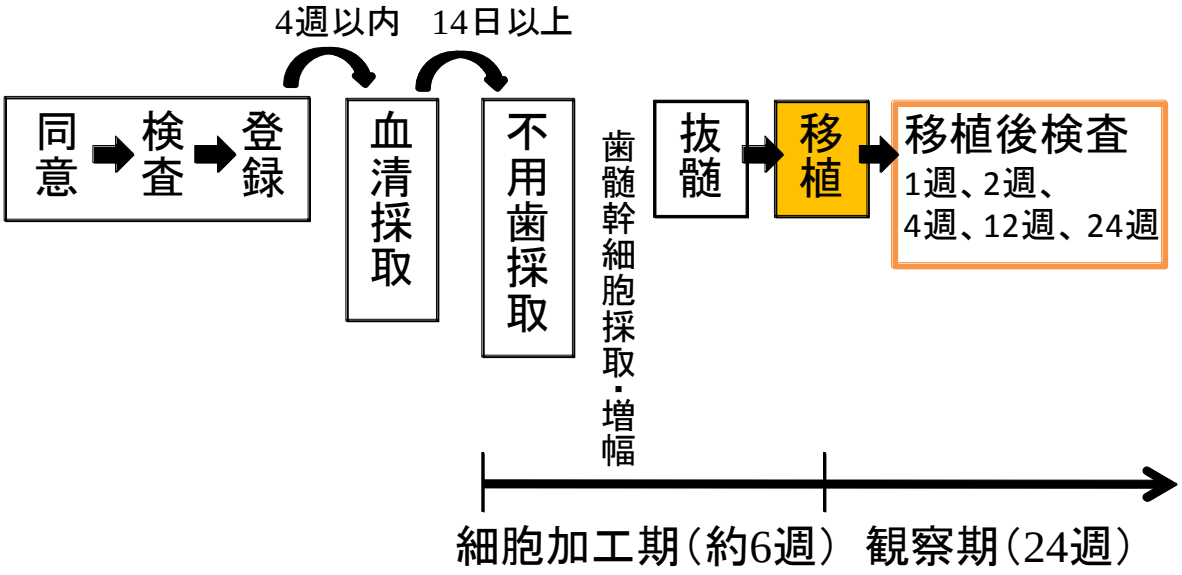
以前にもご説明しましたが、本臨床研究は、あなた自身の親知らず（智歯）などの不用の歯から取り出した歯髄幹細胞を抜髄後の根の中に移植して歯髄を完全に元通りに回復させる再生治療を行う世界で初めての研究で、その治療が安全に行えることを確かめることをまず第一の目的としています。さらに、期待される効果が十分に得られるかどうかについて確かめることを第二の目的としています。

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.　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。中にばい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。

<u>観察・検査項目の詳細</u>

●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が期待されています。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 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すが、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もあります。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ほう）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になりますが、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：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

別紙１

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っては、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になりますので、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。

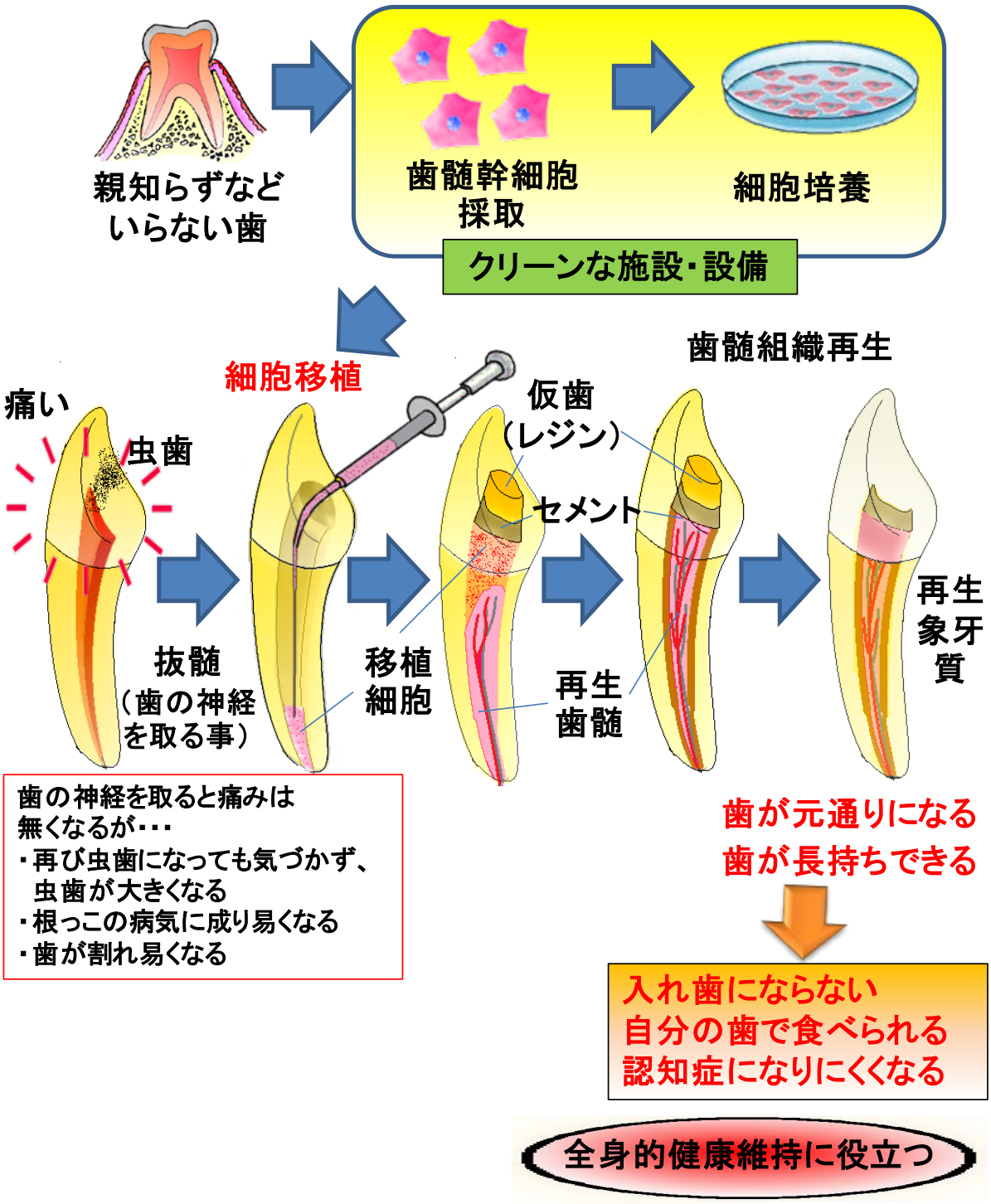
3. その他

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

別紙２

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