

患者さんへ

しこんたんせつじょじゅつ

歯根端切除術における自己血由来フィブリンゲル

(CGF) 注入の効果の検証研究についての説明

1. はじめに

この説明文書は、東北大学、東京医科歯科大学、大阪大学及び新潟大学で実施する「しこんたんせつじょじゅつ歯根端切除術における自己血由来フィブリンゲル（CGF）注入」の研究内容を説明するものです。CGFとは、患者さんご自身の血液から分離したフィブリンゲル：concentrated growth factor（コンセントレーティッド グロース ファクター）という成分を言います。

この文書をお読みになり、説明をお聞きになってから十分に理解していただいた上で、この研究に参加するかどうかをあなたの意思でご判断ください。

また、研究に参加することに同意された後でも、いつでも同意を取り下げることができます。研究に参加しなくても、あなたが不利な扱いを受けたりすることは一切ありません。研究に参加することに同意いただける場合は、この説明書の最後にある同意書に署名し、日付を記入して担当医にお渡しく下さい。

この研究について、わからないことや心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師や相談窓口におたずねください。

2. CGF を用いた治療について

2014年の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」施行により、CGFを用いた治療及び研究は、法律に従って東北大学をはじめ東京医科歯科大学、大阪大学及び新潟大学との多施設共同研究として計画・実施することになりました。この研究計画も、法律に基づいて厚生労働省に認定された「東北大学認定再生医療等委員会」での審査を経て、厚生労働大臣へ届出されています。なお、この治療にかかる費用は健康保険で行います。

3. 研究の目的と意義

こんせんせいしゅうえん根尖性歯周炎とは、進行した虫歯が歯の神経（歯髄）に達し、さらに放置すると

虫歯菌の感染が根の先に広がった状態（根尖病変）を指し、周囲の骨（歯槽骨）は破壊を受けています。その治療方法は、感染した歯質を切削（根管形成）し、消毒（超音波振動を併用した化学的洗浄）と封鎖（根管充填）を行います。しかし歯髓の形態は複雑で、完全に無菌化することは困難で治療が期待されない場合は根尖病変の外科的切除（歯根端切除）を行います。現在、歯科用顕微鏡を併用した歯根端切除術により、治療成功率は飛躍的に向上しましたが、より積極的に根尖病変切除後の歯槽骨を誘導する再生医療の開発が求められています。そこで本研究では、失った歯槽骨を積極的に回復させることを目的として、高い骨再生誘導能力を有することが報告されている CGF を併用した歯根端切除術の効果を検証することを目標としています。そのため東京医科歯科大学、大阪大学、新潟大学及び東北大学より歯根端切除術における CGF 注入によって骨再生が期待できるかを多施設で検証します（多施設臨床共同研究の実施）。CGF 注入後は定期的に観察を行い、骨の再生が起きているかどうかを調べます。今回の研究で良好な成果が得られれば、将来的に CGF 注入が保険診療へ導入される可能性が広がり（先進医療 B の申請）、高度な医療が国民に提供することができます。

4. 歯根端切除術について

歯根端切除術とは、進行した虫歯によって歯髓が失われ歯の根の先（根尖孔外）に病変を形成した症例に対して、その病変を外科的に切除します。このことにより従来の根管治療では回復が期待できなかった症例に対して歯周組織の治療を図る治療法です。

5. 骨欠損における CGF 注入について

血液の中には、成長因子（細胞の増殖に関わるタンパク質）が多数含まれていることが知られています。歯科領域では、インプラント治療や歯周病治療において、CGF を直接、骨欠損部に注入することによって、骨組織の治療促進を期待する治療が行われています。

私たちが実施する治療では、患者さんの血液を高速回転することによる遠心力を利用した分離装置（遠心分離機）にかけ、血液の成分（赤血球・白血球・血漿など）を分けることによって、CGF を調整します。次に、歯根端切除の際に骨欠損部（骨が失われた部分）へ CGF を注入し（図1）、手術部位を縫合します。

注入後は定期的に観察を行い、骨の再生が起きているかどうかを調べます。

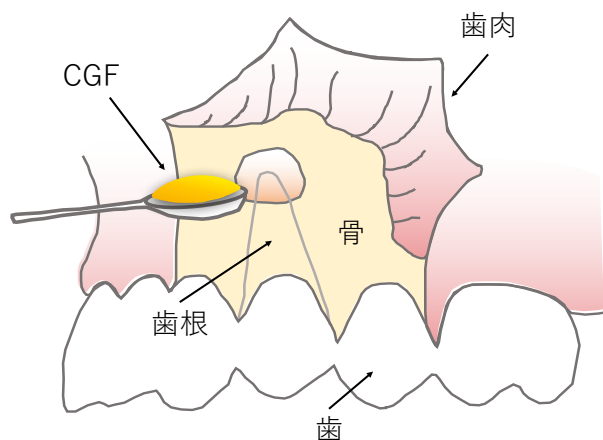


図1 骨欠損部へのCGFの注入

6. 今回の研究の内容について

(1) この研究の対象となるのは、以下の基準を満たす患者さんです。

- 1) もっとも訴えている症状の解消、あるいは希望や期待に対して歯根端切除術が有効な手段であると考えられる方
- 2) 全身的な健康状態が良好である方
- 3) 血小板数10万/mm³以上の方
- 4) 20歳から70歳の方

(2) また、次の各項目に1つでも当てはまる場合は研究に参加いただくことができません。

- 1) 悪性腫瘍にかかっている、またはかかったことがある方
- 2) 異常な歯肉の増殖が認められる、またはその症状の経験がある方
- 3) 口腔内診断で悪性腫瘍、前癌病変(がんになる恐れのある状態)またはそれらが疑われる方
- 4) 20歳に満たないか、あるいは70歳を超える方
- 5) その他、重い感染症にかかっているなど、この研究に参加することを歯科医師が不相当と判断した方

(3) 研究の方法

この研究は、1) CGF調整のための採血、2) CGF調整、3) 歯根端切除術、4) 骨欠損部へのCGFの注入、5) 経過観察(フォローアップ)の段階で行われます。採血とCGFの注入は手術室で行われます。

1) CGF 調整のための採血

今回の治療では、CGF を調整するために、あなたの血液を約 10mL 使います。そのため歯根端切除術の当日、治療に先立って患者さんの腕の内側の静脈から血液を約 10mL 採取します。

2) CGF 調整

採血した血液は遠心管という容器に入れ、遠心分離操作により分離した3層のうち、表面の上澄みを除去し、血球層とCGF層を採取し、CGF層のみを取り出し、患部に注入するための容器に移します（図2）。

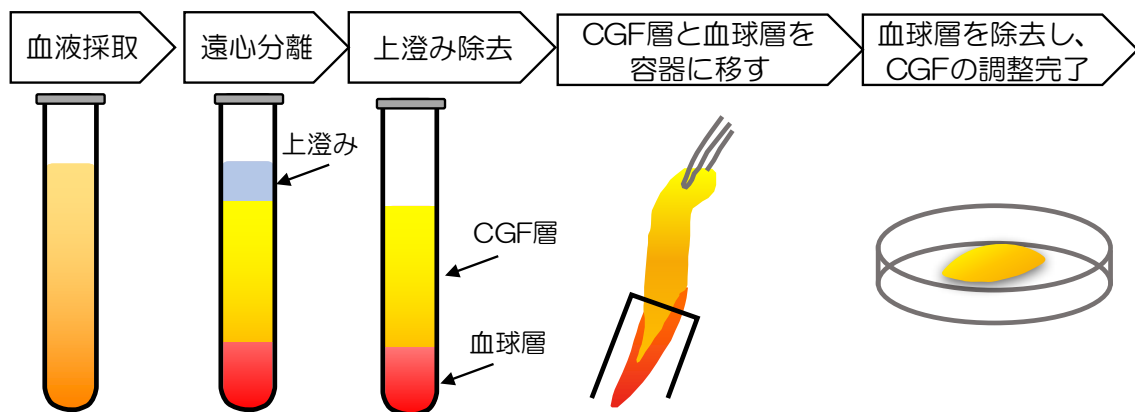


図2 CGF の採取と調整

3) 骨欠損部へのCGF注入

局所麻酔下で行われる歯根端切除術時に、骨が失われた部分へCGFを注入します（図1）。麻酔開始から終了までの所要時間は約1時間30分で、入院することなく日帰りで行います。手術翌日に消毒と1週間後に抜糸を行い手術は完了します。

4) 経過観察（フォローアップ）

CGFを注入してから1か月後、3か月後、6か月後および12か月後に観察を行い骨の再生が起きているかなどを調べます。研究のスケジュールは下記のようになります。

口腔内所見および全身所見の診査によって、この研究に起因するものと疑われる疾病等（治療において好ましくない症状）の発生および口腔内感染の有無、生存期間（定着期間）、および動揺度（ぐらつきの有無）、デンタルX線撮影および歯科用コーンビームCTによる評価（再生骨の再生骨量率、病変縮小率、骨形成異常、腫瘍化の有無など）を観察します。なお歯科用コーンビームCTは、

通常の CT に比べて所用検査時間は変わらないものの、撮影領域が限局されるので体が受ける被曝量は約 1/10 に軽減されます。

	登録日	手術日	翌日	1 週 間後	約 1 ヶ 月後	約 3 ヶ 月後	約 6 ヶ 月後	約 12 ヶ 月後
問診	○							
同意取得	○							
口腔内 診査	○							
デンタル 撮影	○				○	○		○
CBCCT 撮影	○						○	
全身所 見の診 査		○			○			
口腔内 所見の 診査		○	○	○	○	○	○	○

(4) 参加予定期間（登録期間）

この研究に参加いただく期間は、同意をいただいた後 12 ヶ月となります。

(5) 本研究への参加予定数

CGF 併用群と未使用群の歯根端切除術を各々 12 名に実施し（1 施設において各群 3 名ずつ計 6 名ずつ行う）、合計 24 名の患者さんに対して、2023 年 10 月までの 5 年間実施します。CGF 併用群か未使用群かの振り分けはコンピューターによって自動割り振り（ランダム化）を行いますので、患者様は選択できません。

7. この研究に参加することにより予期される効果及び危険

(1) 予測される効果

CGF には成長因子が多く含まれていることから、骨欠損部に用いることで、骨組織の再生が誘導されることが期待できます。

(2) 予測される不具合と不利益

CGF の原料には、あなた自身の血液を使います。他人の組織を移植する場合に

用いる免疫抑制剤を使うことがないため、免疫抑制剤による副作用の心配はありません。ただし、採血のために静脈内に注射針を刺す行為が必要となります。採血は約10mLですので、通常の献血量である200mL、あるいは400mLに比べて少量であり、比較的安全性の高い処置だと考えられますが、ごく稀に以下のような合併症も考えられます（表1）。これらの合併症が起きた場合には最善の処置を行います。

また、製造したCGFが規格を満たさない場合や、製造途中で発生した問題により製造が完了しなかった場合など、採血を行なったにもかかわらず、CGF注入ができない場合があることをご理解ください。

表1：この治療で起こりうる代表的な偶発症・合併症

処置	偶発症・合併症	頻度・対応など
採血	採血に伴う痛み	痛みの感じ方の個人差もありますが、通常の場合、次第に治まります。
	気分不良、吐き気、めまい、失神	0.9%（1/100人）
	失神に伴う転倒	0.008%（1/12,500人）
	皮下出血	0.2%（1/500人）
	神経損傷（痛み、しびれ、筋力低下など）	0.01%（1/10,000人）
CGF注入	感染	CGF調整にあたっては、細菌などの混入を防止する対策を取っていますが、完全に混入が起こらないとはいえないため、注入後は、注意深く観察を行います。感染の症候が認められた場合には、適切な抗生剤などの投与により対応します。
	術後の痛み	手術後には鎮痛剤（痛み止め）を服用していただきます。痛みの感じ方の個人差もありますが、通常の場合、鎮痛剤を数回服用する程度で痛みは次第に治まります。
	手術部位の腫れ	腫れる程度は手術の状況により異なりますが、次第に腫れは引きます。

手術部位の内出血 (紫色になる)	次第に治まります。
---------------------	-----------

* 献血の同意説明書（日本赤十字社）より転記

*あなたに適用される予定の治療の種類や方法などの詳細については、別途、担当医師から説明をお聞きになってください。

8. 他の治療法について

手術前の検査で骨欠損量が大きいと予想される場合には、歯根端切除術時に、骨の移植を行う方法があります。骨欠損部に移植される材料としては、自家骨（患者本人の骨）、他家骨（患者本人以外から得られた骨）、異種骨（ヒト以外の動物に由来する骨）、人工骨（骨欠損部を補うための人工的な素材）がありますが、他家骨は医療機器の薬事承認（体内埋込み型材料としての使用が認められていること）が得られていません。また研究参加に同意されなかった場合は、通常の歯根端切除術が施術されます。

他の治療法との比較

	CGF 注入	骨移植
対象となる骨欠損の大きさ	● 比較的小さい。	● 比較的大きい
即効性	● 骨増加の即効性はない。	● 骨の量が増える。 ● 歯肉のラインが整えられる。
効果	● 期待する骨組織の治癒促進効果が得られない場合がある。	● 骨の量が増えるので、早期に治癒の可能性がある。
安全性	● 自分の組織であるため拒絶反応や感染症のリスクがきわめて低い。	● 自家骨の場合は CGF と同じ。
身体への負担	● 採血だけなので、比較的小さい。	● 自家骨の場合は、採取に対する負担は比較的大きい。
費用	● 診査及び CGF 調整のため	● 自家骨の場合は骨採取の

	<p>めの採血にかかる費用、CGF 調整費用、骨欠損部への注入、歯科用コーンビーム CT の撮影、デンタル X 線撮影、歯根端切除術は研究費又は校費負担</p>	<p>手術費用がかかる。 (すべて保険外診療)</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------

9. 研究に参加することへの同意

この研究に参加するかどうかは、あなた自身の自由な意思でお決めください。もしあなたが、この研究に参加することに同意されなくても、不利益となることはありません。最適と考えられる治療を実施し、あなたの治療に最善を尽くします。

10. 同意の撤回について

この研究に参加することに同意されたあとでも、いつでも同意を取り下げ、この研究を中止することができます。もしあなたが、同意を取り下げても、不利な扱いを受けたりすることは一切ありません。なお、手術後には、元の状態には戻せない（血液成分を取り出せない）ことをご承知ください。また、同意を撤回した時点でそれまでのデータおよび記録は破棄しますが、治療として継続することは可能です。

11. 研究参加にかかる費用について

「歯根端切除術における自己血由来フィブリンゲル（CGF）注入」は、診査及び CGF 調整のための採血にかかる費用、CGF 調整費用、骨欠損部への注入、歯科用コーンビーム CT の撮影、デンタル X 線撮影、歯根端切除術は研究費又は校費負担となり、患者様の負担はございません。

12. 健康被害が発生した際の処置と補償等について

この研究に参加したことが直接の原因となってあなたの健康被害（合併症など）が生じた時は、適切な治療を行います。その際の医療費はあなたが加入している健康保険が使用されます。健康被害が発生した場合に備え、当院は再生医療サポ

ート保険（自由診療）*に加入しています。しかし、金銭的補償がなされるのは、ある程度（咀嚼できず、流動食以外は摂取できない状態など）以上の障害が長期にわたる場合に限られることをあらかじめご承知おきください。なお、医療行為の過ちにより健康被害が生じた場合には、歯科医師または当院の責任賠償保険によって賠償がなされる場合もあります。

*再生医療サポート保険（自由診療）補償内容の概要

補償の内容は、医療の提供、再生医療サポート保険（自由診療）による障害・遺族に対する補償金の支払いとします。

（１）医療の提供

当該健康被害に対し最善の治療を行います。

（２）再生医療サポート保険（自由診療）による障害・遺族に対する補償金の支払い

障害・遺族に対する補償金の支払いの対象となる事象が発生した場合、速やかに保険会社に連絡し、必要な対応をとり、再生医療サポート保険（自由診療）によりこれを支払います。

13. 個人情報の保護について

あなたの個人情報は、各種法令に基づいた各施設の院内規定を守った上で、あなたがお受けになる医療サービス、医療保険事務業務、検体検査の業務委託、紹介元医療機関に対する診療情報の提供、症例に基づく研究（ただし、この場合、お名前など個人を特定する内容はわからないようにします）の目的にのみ利用させていただきますので、ご理解とご協力をお願いいたします。この研究で得られた情報や記録は、匿名化して研究用IDで管理いたします。研究の結果は、学会や医学系雑誌にて公表する予定ですが、その際もあなたのお名前や個人を特定する情報は公開いたしません。また本研究で得られた情報や記録は、参加機関から匿名化したまま代表機関である東北大学へ送られてきます。

なお、研究の管理のために、研究班以外の者（研究のモニタリング担当者）が研究資料等を閲覧・調査することがあります。これは、研究を公正に行うために定められた規則に従って実施されるものです。また、本治療を先進医療として厚生労働省に申請する可能性がありますので、その際に担当者が研究資料等を閲覧・調査することも考えられます。

14. 研究資金と利益相反（企業等との利害関係）について

本研究は、平成 29-30 年度日本歯科医学会プロジェクト研究費「自己血清製剤を併用した歯根切除術の先進医療導入に向けた多施設臨床共同研究」の研究費によって行われます。研究責任者、研究分担者は、研究遂行にあたって特定企業との関係や利益相反状態にはありません。個人あるいは組織の利益のために公正な判断を曲げることも一切ありません。

15. 試料・情報の保管及び廃棄方法について

研究で得られた情報は、研究の中止または研究終了後 30 年間施設可能な各施設で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄します。資料のうち、紙媒体のものはシュレッダーで裁断して廃棄し、パソコンに入力された情報は記録媒体を機械的に破壊し完全に消去します。なお、生体から得られた試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、10 年間凍結保管し、その後医療用廃棄物として処理します。

16. 研究に関する情報公開および資料閲覧方法について

患者さんの希望により、他の方の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、臨床研究計画書及び臨床研究の方法に関する資料を手又は閲覧することができます。希望される場合は、担当医に申し出てください。また、この研究の概要はデータベース（UMIN）に登録して公開しています。個人が特定される情報は公開されません。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- (1) この研究に参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- (2) この研究以外で他の歯科医院にて治療を行う場合は、この治療を行っている箇所については、本研究に参加しており加療済であることを伝えてください。
- (3) 他の臨床研究への参加については、本研究の治療効果への影響を検討しますので担当歯科医師と相談してください。

18. モニタリング実施について

この研究内容に精通しているモニターを置き、研究が適切に行われているかど

うかモニタリングを実施します。また、必要な事象が生じた場合には、適切な外部監査者の下で監査を受けます。

19. 連絡先・相談窓口について

【問い合わせの窓口：担当歯科医師】

・東北大学病院保存修復科 担当：齋藤 正寛、半田 慶介、八幡 祥生

TEL.022-717-8341

・東京医科歯科大学歯学部付属病院むし歯外来 担当：興地 隆史、川島 伸之

TEL.03-5803-5427

・大阪大学歯学部付属病院保存科 担当：林 美加子、伊藤 祥作、岡本 基岐、大嶋 淳 TEL:06-6879-2354

・新潟大学医歯総合病院歯の診療科 担当：野村 由一郎、大倉 直人、大墨 竜也、竹中 彰治 TEL:025-223-6161

【苦情窓口】

・東北大学病院ご意見窓口

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 TEL.022-717-7701

月曜～金曜 8:30～16:00（土・日・祝日・年末年始を除く）

・東京医科歯科大学歯学部付属病院患者様係

〒113-8549 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL.03-5803-5427

月曜～金曜 9:00～16:00（土・日・祝日・年末年始を除く）

・大阪大学歯学部付属病院保存科

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-8 TEL:06-6879-2354

月～金 9:00-16:00（土・日・祝日・年末年始を除く）

・新潟大学医歯総合病院患者様サポートセンター

〒951-8122 新潟市中央区旭町通一番町 754 番地 TEL:025-223-6161

月～金 9:00-16:00（土・日・祝日・年末年始を除く）

20. 研究体制

・東北大学大学院歯学研究科歯科保存学分野教授 齋藤 正寛（実施責任者）

宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1

・東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学講座歯髓生物学

分野教授 興地 隆史（研究分担者）東京都文京区湯島一丁目5番45号

・大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座教授 林 美加子（研究分担者）大阪府吹田市山田丘1番8号

・新潟大学医歯学総合研究科口腔健康科学講座教授 野杵 由一郎（研究分担者）新潟市中央区旭町通一番町754番地

同意書

再生医療等名称：歯根端切除術における自己血由来フィブリンゲル（CGF）注入

私は、上記の治療に関して担当医から、以下の内容について十分な説明を受け、質問する機会も与えられ、その内容に関して理解しました。その上で、この研究に参加することに同意します。

*説明を受け理解した項目の口の中に、ご自分でチェック（し印）をつけてください。
この同意書の原本は担当医が保管し、あなたには同意書の写しをお渡しします。

（説明事項）

- 1. はじめに
- 2. CGF を用いた治療について
- 3. 研究の目的と意義
- 4. 歯根端切除術について
- 5. 骨欠損における CGF 注入について
- 6. 今回の研究の内容について
- 7. この研究に参加することにより予期される効果及び危険
- 8. 他の治療法について
- 9. 研究に参加することへの同意について
- 10. 同意の撤回について
- 11. 研究参加にかかる費用について
- 12. 健康被害が発生した際の処置と補償等について
- 13. 個人情報の保護について
- 14. 研究資金と利益相反（企業等との利害関係）について
- 15. 試料・情報の保管及び廃棄方法について
- 16. 研究に関する情報公開および資料閲覧方法について
- 17. 参加に伴い守っていただきたい事項
- 18. モニタリング実施について
- 19. 連絡先・相談窓口について
- 20. 研究体制

同意日：西暦____年____月____日

患者住所：_____

連絡先：_____

患者署名：_____

説明日：西暦____年____月____日

説明歯科医師署名：_____