

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 1/24 |

**自己骨髄間質細胞を用いた
 歯槽骨再生治療
 「説明同意文書①
 臨床研究への参加および治療への同意」
 第 2.3 版**

**松本歯科大学病院
 長野県塩尻市広丘郷原 1780**

口腔顎顔面外科学講座

| 届出・日付 | 審査・日付 | 作成・日付 |
|---------------------|----------------------------|-----------------------|
| 厚生労働省 2017/XX/XX | 特定認定再生医療等委員会 2017/10/31 | 作成：各務秀明 2017/12/20 |

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 2/24 |

変更経歴書 Change career book

| 版 Version | 日付 Date | 記事 Item |
|------------------------|------------|---|
| 第 1.0 版 Version 1.0 | 2015.8.12 | 新規作成 New |
| 第 1.1 版 Version 1.1 | 2015.12.20 | 特定・認定再生医療等委員会の指摘により先進医療に関する費用負担についてより詳細に記載（具体例の追加） |
| 第 1.2 版 Version 1.2 | 2017.1.16 | 特定・認定再生医療等委員会の指摘により補償に関する記載の追加。料金に関する説明の修正。合併症に関する記載の修正。同意撤回に関する表現の修正。治療場所についての記載の修正。表の修正。術後の経過観察期間と場所に関する記載の追加。中止に関する記載の変更。同意撤回書の修正。 |
| 第 1.3 版 Version 1.3 | 2017.1.30 | 特定・認定再生医療等委員会の指摘により修正。用語の説明と統一（プロトコル治療）。中止時の費用負担に関する記述の追加。長期経過に関する記載の追加。同意撤回に関する記載の追加。 |
| 第 1.4 版 Version 1.4 | 2017.8.17 | 厚生労働省の指示により再生医療等の名称の修正、脱字の修正（P7.7~8行目） |
| 第 2.0 版 Version 2.0 | 2017.8.25 | 先進医療から臨床研究の内容に変更 |

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 3/24 |

| | | |
|------------------------|------------|--|
| 第 2.1 版 Version 2.1 | 2017.10.10 | 特定・認定再生医療等委員会の指摘により先進医療を包含する形で臨床研究の内容に変更 |
| 第 2.2 版 Version 2.2 | 2017.11.7 | 文書名より管理番号を削除 |
| 第 2.3 版 Version 2.3 | 2017.12.20 | 説明同意文書、同意撤回書提出先名の修正、誤字の修正（齶蝕） |

内容

| | |
|--|----|
| 歯槽骨萎縮症と骨再生治療について..... | 5 |
| 組織再生について..... | 6 |
| 歯槽骨再生治療の背景と目的について..... | 7 |
| 治療の方法..... | 8 |
| あなたから得られた検体、及びその解析結果等の取り扱いについて..... | 13 |
| あなたに守っていただきたいこと..... | 14 |
| 本臨床研究におけるプロトコル治療を受ける場合に期待される利益について..... | 14 |
| 今回の治療の副作用・合併症、リスク..... | 15 |
| 本臨床研究におけるプロトコル治療以外の治療の選択肢について..... | 17 |
| 治療終了後の経過観察について..... | 17 |
| 本臨床研究におけるプロトコル治療に伴う費用..... | 17 |
| 本臨床研究におけるプロトコル治療による健康被害が発生した際の処置と補償について..... | 18 |
| プライバシー保護について..... | 18 |
| 本臨床研究におけるプロトコル治療の拒否・中止の権利について..... | 19 |
| 本臨床研究におけるプロトコル治療に関する新たな情報が得られた場合について..... | 19 |
| 本臨床研究におけるプロトコル治療の中止について..... | 19 |

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 4/24 |

| | |
|---------------------------|----|
| 記録の閲覧について..... | 20 |
| 知的財産権について..... | 20 |
| 本治療法に関連する企業等との関係について..... | 20 |
| 連絡先・相談窓口..... | 20 |
| 同意書..... | 22 |
| 同意撤回書..... | 24 |

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 5/24 |

はじめに

この説明文書は、あなたに今回の臨床研究の内容を説明するためのものです。この文書をよくお読みになり、担当医からの説明をお聞きになってから、十分に理解・納得されたうえで本臨床研究へ参加し治療を受けるかどうかご自分の意思で判断してください。また、本臨床研究への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。もし、同意を撤回することになっても、あなたが何の不利益を被ることなく必要な治療を受けられることを保証いたします。ただし、細胞移植を行った後で、移植された細胞を元に戻すことはできません。また、臨床研究への参加の同意を撤回されたとしても、細胞移植後の経過観察や追跡、および試料やデータの保管はあなたの安全に必要であり、法令でも義務づけられているため、中止することはできません。臨床研究へ参加することに同意していただける場合には、この文章の最後にある同意書にご署名あるいは記名捺印をし、日付を記入して担当医にご提出ください。

この臨床研究は、東京大学医科学研究所附属病院にて行われた「臨床研究」の結果に基づいて行われるものです。「臨床研究」とは、新しい治療法の研究・開発の取り組みのひとつとして、新しい治療法や薬が病気に対して効果があり安全であるかどうかを、実際に患者様に協力していただいて調査することを言います。この東京大学医科学研究所における「臨床研究」では、15名の被験者に対して今回と同じ手順での治療が行われています。具体的には腰骨から骨を作る細胞を注射器にて採取し、増幅後骨を作る細胞に分化させて、移植を行いました。全例と骨の再生が認められ、インプラントの埋入が可能でした。また、術後2年間の経過観察期間中に、細胞移植に関連する有害事象（副作用）は認められていないことから、安全性の高い治療と考えられます。その結果を受けて、さらに同じ治療を実施するものです。ただし、今回実施場所が松本歯科大学病院となり新たな細胞調整施設を使用する点、および細胞を培養する工程に自動培養装置を導入する点が変更されています。

歯槽骨萎縮症と骨再生治療について

図1をご覧ください。歯槽骨は、歯を支える顎の骨です。食べ物を食べるためには当然、歯が必要ですが、歯を支えるためには健康な歯槽骨の存在が欠かせな

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 6/24 |

いものとなります。そして、この歯槽骨が先天的または後天的になくなってしまった状態にあるものを歯槽骨萎縮症と言います。

^{うしよく}齶蝕（虫歯）や^{しそうのうろう}歯周病（歯槽膿漏症）で歯を失った場合、一般的に、1本の歯だけの場合にはブリッジで、多数の歯の場合は入れ歯で、見た目や噛む機能を回復させます。しかし、ブリッジ治療の場合は健康な歯を削らなければならない事があります。入れ歯の場合は安定が悪く良く食べ物が噛めなかったり、異物感が強かったりといった問題点がでてくる可能性があります。これに代わる治療法と

して最近では^{じんこうしこん}人工歯根（デンタルインプラント）が使用されるようになってきました。特に、骨と結合するチタン製のものが使われるようになって、治療成績も大変良くなり、患者様の満足度も高いものになっています。しかし、一般的に歯がなくなると歯槽骨の役目がなくなるために骨の萎縮（痩せること）が起こります。歯槽骨が痩せていくと、インプラントを埋め込むことが難しくなります。

従来、このような患者様に対しては、ご自分の^{ちょうこつ}腸骨（腰骨）や顎から骨を採取し歯槽骨の萎縮部分に移植する方法が行われてきました。しかしこの方法は、骨を採取する手術を余計にしなければなりません。特に必要な骨の量が多い場合には、患者様の体に対する負担が大きくなり、治療後の腫れが大きかったり疼痛が長く続いたりするなど、経過も必ずしもよいものではありません。そこで、このような患者様に対して、体の負担が小さく、効果が確かな新しい治療法を確立することが強く望まれています。

私たちは、歯槽骨萎縮症に対する新しい治療法を開発するため、自らの骨髄（骨の内部）にある^{こつずいかんしつさいぼう}骨髄間質細胞という細胞を用いた新しい治療法を開発しました。これから、その内容についてご説明いたします。

組織再生について

人間は、けがや病気によって組織を一部失ったり、大きい損傷を受けたりした場合、自分の体の内にあるしくみによって組織を再生することができます。しかし、組織の損傷や欠損が大きすぎる場合は、自然にその組織を再生させる事が出来ません。このような場合に機能を回復させる方法として、ご自分や他の人の組

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 7/24 |

織や人工の組織を移植する方法がありますが、もう一つの方法として再生医療があります。これからご説明する自己^じ骨髄間質^{こつずいかんしつさいぼう}細胞^{しほう}を用いた^し歯槽骨^{こつさいせいりょうぼう}再生^{せいせい}療法^{りょうほう}もこの再生医療のひとつです。

歯槽骨再生治療の背景と目的について

あなたの歯および歯槽骨量を調べさせていただいた結果、歯槽骨萎縮症と診断しました。すなわち、デンタルインプラントを埋め込むために必要な骨の量が十分でなく、骨の移植あるいは骨の再生を必要とすると考えられます。そこで自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法についてご説明したいと思います。この治療法は、欧米を含めても多数の患者様に行われているわけではないので、まだ完全に確立した治療法ではありません。しかしながら、安全性と有効性を確認するための臨床研究が、他の施設及び当院においても行われています。現在の治療にかかわる臨床研究は、平成16年に東京大学医科学研究所附属病院で始まり、8名に細胞の移植が行われています。細胞移植6カ月後に評価を行い全症例で骨再生が認められました。骨再生の程度を平均すると自分自身の骨を採取して移植した自家骨移植と同程度の骨再生と考えられました。また、問題のある副作用などは認められませんでした。再生骨中には29本のインプラントが埋入され、27本のインプラントで骨と結合が得られています。骨結合が得られたインプラントには、その後脱落などの異常は見られていません。また、その後の経過中にインプラントの脱落や細胞移植部位の異常など、これまで当安全性に関する問題は報告されていません。ただし、細胞増殖や骨再生速度に個人差が認められたため、治療のさらなる安定性を目的として細胞調整法に改良を加えました。そして、この新たな治療法の安全性と有効性について検討するための、臨床研究が計画され、平成23年より東京大学医科学研究所附属病院にて実施され、15名に細胞移植が行われました。15名に対しては、細胞移植4ヶ月後に再生骨の評価が行われ、前例で先行臨床研究と同程度の骨再生が認められました。再生骨中に56本のインプラントが埋入されすべてのインプラントで骨との結合が得られています。また、細胞増殖や骨再生が安定していたことから、先行臨床研究よりも優れた治療法であることが示されています。自家骨移植では、再生した骨が徐々に吸収することが知られています。培養骨による再生骨についても経過中に吸収が起こりますが、自家骨と比較して吸収量が少ない可能性が示されています。

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 8/24 |

また、これまでに経過中の骨吸収によってインプラントが脱落した症例はありません。

これまでの臨床研究によって本治療の有効性と安全性が支持される結果が得られていますが、今回さらに症例数を積み重ねることで、この治療がより一般的に普及することのできる治療であるかを評価するために行われるものです。なお、本治療はあらかじめ実施計画書上で定められたとおりに治療、処置、検査等を実施していきます。それを以後「プロトコル治療」と呼ぶことにします。

ここまでの説明をご理解いただけましたら、この治療の方法、起こりうる合併症などについて説明させていただきます。説明中に不明な点がありましたら、いつでも中断してご質問ください。

治療の方法

1) この治療を受けることができる方

この治療は、歯槽骨萎縮症の患者様のうち、次の基準を満たしている方を対象に行います。

- ① 上顎あるいは下顎に連続した2歯以上の歯のない部分があり、固定式補綴（ブリッジ）による治療ができない方
- ② 入れ歯ではなくデンタルインプラントでの治療を希望される方
- ③ デンタルインプラント治療のための十分な骨がなく、骨の移植が必要な方
- ④ 治療前に歯石除去、歯ブラシ指導などを受けており、定期的な口腔管理を行い口腔衛生状態が良好な方
- ⑤ 年齢が20歳以上、70歳以下の方
- ⑥ 他の重い病気にかかっていない方
- ⑦ 煙草を吸わない方
- ⑧ 通院の意思があり、通院が可能な方
- ⑨ 文書による同意が得られる方

この治療は、当院、あるいは紹介先の歯科医院と連携して行います。

この治療は臨床研究として初めに3例程度を実施し、その後先進医療として同じ治療を行う予定であり、対象は合わせて10名です。

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 9/24 |

2) 臨床研究の実施期間について

この臨床研究は、承認を受けてから6年間で実施する予定です。

3) あなたの臨床研究への参加期間について

あなたがこの臨床研究に参加される期間は、細胞移植手術後2年間です。

4) 今回使用する自己培養骨芽細胞様細胞について

若い細胞は、成長するとともに特定の役割を担う細胞に変化していきます。これを分化と言います。細胞の中には、複数の違った働きをする細胞に分化する力（多分化能）を持つものがあります。患者さまの骨髄（骨の内部にある組織）の中に含まれる骨髄間質細胞もその1つで、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞などに分化する能力を持つと考えられています。この骨髄間質細胞を、特定の化学物質を加えて培養すると、骨を作る細胞である骨芽細胞に似た細胞（骨芽細胞様細胞）へと分化させることができます（これを分化誘導と言います）。これまでの動物を用いた研究あるいは臨床研究の結果により、この骨芽細胞様細胞には骨を作る能力があることが分かっています。

図2をご覧ください。まず、あなたの腸骨（腰骨）から骨髄液（20ml）を採取し、この中から骨髄間質細胞だけを取り出します。この骨髄間質細胞を増殖さ

せ、細胞の育つ足場となる生体材料の上で骨芽細胞様細胞へと分化させます。

この骨芽細胞様細胞（培養骨）を歯槽骨の萎縮部位あるいは上顎洞（上顎歯槽骨の上部にある空洞部分）に移植すると骨組織が再生してきます。再生された骨は、インプラントとよく結合し、患者様自身の骨の硬さに近いと考えられています。

5) 治療法・スケジュールについて

これまでにあなたには、担当医の診察や、CT・レントゲン・血液検査などの検査を受けていただきました。その結果、あなたは本臨床研究の対象と判断されました。

この臨床研究への参加に同意された場合、以下の順序で処置が行われます。

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 10/24 |

① 自己血清の採取

骨髄間質細胞および骨芽細胞様細胞を培養するときに、これらの細胞の増殖を助けるために、あなたご自身の血液（血清）を約200～400ml採取し使用します。また、移植量の多い場合、細胞の増殖状態によって万一あなたから採取した血清が不足した場合には、追加で200mlの採血をすることがあります。

② 骨髄液の採取

必要な骨髄間質細胞を採取するために、あなたの腸骨（腰骨）に針を刺して吸引し、骨髄液を取ります。骨髄液の採取には、周囲に局所麻酔きょくしよますいを施して行い、採取する量も20mlと少量なので、身体的な負担はほとんどありません。

③ 骨髄間質細胞の培養と骨芽細胞様細胞への分化誘導

採取した骨髄液から骨髄間質細胞を取り出し、3～4週間培養して増やします。この期間は、多少短くなったり長くなったりします。その後、この増やした細胞にデキサメタゾン等の分化誘導試薬を加えて2週間培養し、骨芽細胞様細胞（骨を形成する細胞）に誘導します。培養した細胞には、細菌、真菌、ウイルス、発熱物質等の人に害があるものが含まれていないことを確かめます。また、分化の確認試験を行い、確実に細胞が分化していることを確認します。

④ 培養骨の調製

培養骨とは、細胞の足場となる生体材料の上で骨髄間質細胞を骨芽細胞様細胞へと分化させたものを言います。ここで使う生体材料は、人の骨と同じ成分であるリン酸カルシウムでできたもので、すでに臨床で広く使われているものです。これは時間と共に少しずつ吸収されて、ご自身の骨に置き換わっていきます。培養骨は、よく洗浄をして移植をします。

⑤ 手術（培養骨移植手術）

手術は、骨髄液を採取した後、約5～6週間後に行います。ただし、培養や分化誘導の進み方によって前後することがあります。手術は局所麻酔と点滴による鎮静法で行います。

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 11/24 |

上顎洞に移植する場合は、メスで歯肉を切開、歯槽骨・上顎洞の^{ぜんぺき}前壁部分まで剥離をします。上顎洞前壁部の骨を削り取った後、上顎洞粘膜を持ち上げます。そして、この上顎洞の粘膜を持ち上げることでできた空間に培養骨を移植します。ただし、上顎洞粘膜は大変薄く弱い組織であり、持ち上げる操作によって穿孔する可能性があります。その場合には、自然に吸収されるコラテープ（創傷治癒促進コラーゲン材）や PRF メンブレン（ご自身の血液から作った膜）を用いて穿孔部分を覆い、培養骨移植を行ないます（PRF メンブレンを使用する場合には、別紙にて説明させていただきます）。

歯槽堤部分に骨萎縮があり骨幅が不足している場合のみ歯槽堤形成術を行い、培養骨を同時に移植します。歯槽骨萎縮部の歯肉に切開を加え、粘膜を剥離して外から見える状態にし、この萎縮部に培養骨を移植します。形を整える為、萎縮部に培養骨を移植しジーシーメンブレン（吸収性人工被膜）あるいは PRF メンブレンで覆います。その後、剥がした骨膜に減張切開を加え、粘膜を元に戻して縫合します。

手術は、松本歯科大学附属病院で行います。術後、口腔内の清潔を保つためにネオステリングリーン洗口液でのうがいを行います。また、感染予防のために抗菌薬を服用します。

⑥ 手術部位の洗浄と抜糸

術後は手術創部を洗浄します。また、縫合した部位の抜糸は術後 1～2 週間で行います。手術後、担当医の指示に従って定期的に受診をしていただきます。診察は松本歯科大学附属病院にて行います。

⑦ 骨生検とインプラントの埋入手術

術後 1 2 週の骨評価の結果にもとづいて責任者、担当医師がデンタルインプラント埋入の可否を決定し、松本歯科大学病院にて行います。デンタルインプラントの埋め込み時期は、術後 1 6～2 4 週です。その際に移植部位から少量の培養骨を採取します。採取はインプラントを埋め込む部位から専用のドリルを用いて行います。もともと穴をあける予定の部位からの採取であり、採取のために治療上必要のない部位に追加で穴をあけるものではありません。ただし、インプラントで穴を開ける部分から何らかの理由で骨を採取できない場合には、デンタルインプラント埋め込まないと

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 12/24 |

ころから採取する事もあります。その場合には採取部は一時的に骨のない状態となりますが、徐々に正常な骨が再生されます。採取した再生骨は、骨化の状態を調べるために使用します。その後インプラントの埋入手術を行います。手術は、松本歯科大学附属病院で行います。術後、口腔内の清潔を保つためにネオステリングリーン洗口液でのうがいを行います。また、感染予防、痛みの軽減のために抗菌薬・鎮痛剤を服用します。

⑧インプラント義歯（上部構造）の治療

インプラント義歯（上部構造）を作製する治療及び本プロトコル治療の対象となる部位以外の治療に関しては、患者様をご紹介いただいた歯科医院、当院、あるいは当院よりご紹介する歯科医院で行います。

インプラントの埋入後も、治療期間中は担当医の指示に従って定期的に当院を受診していただきます。具体的なスケジュールは日程表をご覧ください。治療経過、検査結果については、逐次ご報告いたします。

⑨フォローアップ期間について

本プロトコル治療については、細胞移植2年後まで松本歯科大学病院へ経過観察のために必ず通院していただくことが必要となります。この2年間の経過観察期間中には、細胞を移植された部分に異常がないかを確認するとともに、再生した骨の変化を観察することで、今後の治療に役立てるためのものです。なお、再生医療については、経過観察期間終了後も疾病等の発生、効果についての検証のために、継続的な経過観察を行うことが法令で求められております。また、インプラント治療については上部構造の装着で治療が終了ではなく、定期的なメンテナンスを行うことが、予後を向上させるために有効であることが知られています。そこで、経過観察期間終了後も、すべての患者様に松本歯科大学病院あるいは紹介先歯科への3から6か月ごとの定期的な通院をお願いしております。

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 13/24 |

表 日程表

| | 治療前 | | 手術日 | 手術翌日 | 1 週 | 2 週 | 4 週 |
|------------------|-----|-------------------|-----|------|-----|-----|-----|
| 入院/外来 | 外来 | 細胞培養・分化誘導(5, 6週間) | 入院 | 入院 | 外来 | 外来 | 外来 |
| 血圧、脈拍数 | ○ | | ○ | ○ | | | |
| 自覚症状、口腔内検査 | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液検査(採血) | ○ | | | | | | |
| 尿検査 | ○ | | | | | | |
| 胸部X線撮影 | ○ | | | | | | |
| 心電図 | ○ | | | | | | |
| 頭部CT撮影 | ○ | | | | | | |
| パノラマX線撮影 | ○ | | | | | | |
| 骨髓液採取・自己血清採取(採血) | ○ | | | | | | |
| 手術(培養骨の移植) | | | | ○* | 創洗浄 | 抜糸 | |

| | 6 週 | 8 週 | 12 週 | 16 週 | 24 週または中止時 |
|----------------|-----|-----|------|------|------------|
| 入院/外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 |
| 血圧、脈拍数 | | | | ○ | |
| 自覚症状、口腔内検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液検査(採血) | | | | ○ | |
| 尿検査 | | | | | |
| 胸部X線撮影 | | | | | |
| 心電図 | | | | | |
| 頭部CT撮影 | | | ○ | | ○ |
| パノラマX線 | ○ | | ○ | | ○ |
| 骨生検・インプラント埋め込み | | | | ○ | |

| | 9ヶ月 | 12ヶ月 | 15ヶ月 | 18ヶ月 | 21ヶ月 | 24ヶ月 |
|------------|-----|------|------|------|------|------|
| 入院/外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 |
| 血圧、脈拍数 | | | | | | |
| 自覚症状、口腔内検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液検査(採血) | | | | | | |
| 尿検査 | | | | | | |
| 胸部X線撮影 | | | | | | |
| 心電図 | | | | | | |
| 頭部CT撮影 | | ○ | | | | ○ |
| パノラマX線 | | ○ | | | | ○ |

あなたから得られた検体、及びその解析結果等の取り扱いについて

①検体の取り扱いについてあなたから採取した細胞、血清などの検体は、当病院での治療後10年間保管されます。この治療以外の目的に使用されることはありません。なお、組織バンクへの寄託はしません。

②情報・データ等の取扱いについて

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 14/24 |

臨床研究のデータについては、公的データベースであるUM I N臨床試験登録システムに登録される予定です。解析結果等の情報は歯槽骨再生治療の担当者、あるいは同プロジェクトメンバーで共有されますが、将来的にデータベースとして公開の可能性があります。ただし、共有される情報は匿名化されたものであり、個人が特定されることはありません。

この研究のために集めたデータを別の研究に利用する場合があります。今はまだ計画・予想されていないものの、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合です。

この研究に参加される際に受けられた説明の目的・項目の範囲を超えて、将来データを利用させていただく場合は、当大学の倫理委員会および特定・認定再生医療等委員会の承認を得てから実施します。また、他施設へデータを提供する場合には、個人を特定できる情報を含まない形で行います。

あなたに守っていただきたいこと

本臨床研究への参加に同意された場合は、以下の点を守ってください。

- ① 治療期間中は、私たちの指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。もし来院予定日に来院できない場合は、必ず私たちに連絡してください。
- ② 普段服用している薬（市販薬や健康食品を含みます）や、他の病院から処方された薬がある場合には、治療開始前に必ず私たちに伝えてください。また、治療期間中に他の病院を受診される場合・受診された場合や、新たに薬を使用される場合には、私たちにお知らせください。また、新たな薬を使用した場合は後日（来院時）必ずご報告下さい。（塗り薬・貼り薬等も含まれます）
- ③ 治療期間中は必ず避妊に努めてください。治療中または治療後に、あなたもしくはあなたのパートナーが妊娠していることがわかった場合は、私たちに申し出てください。この治療が妊娠中の胎児に及ぼす影響については明らかになっていません。

本臨床研究におけるプロトコル治療を受ける場合に期待される利益について

この治療法はまだ一般的ではありませんが、同様の治療は国内外で臨床応

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 15/24 |

用されています。平成16年より行われた同様の先行臨床研究の結果および平成23年より行われた臨床研究の結果からは全員で骨の再生が確認され、現在までに副作用の報告はありません。以上の事から、自家骨移植を受けるよりも低侵襲な治療での骨再生とインプラント植立が期待できます。

今回の治療の副作用・合併症、リスク

1) トラフェルミンについて

細胞の増殖を助けるためにトラフェルミン(bFGF)という物質を加えます。トラフェルミンとは、フィブラストという商品名で皮膚潰瘍の治療薬としてすでに通常の診療で使用されている薬です。副作用の発現は1.51%で、主な症状は使用した部位の刺激感や痛み、発赤、かゆみでした。トラフェルミンは、骨髄由来細胞を用いた再生医療にも使用されています。再生医療への使用では、これまでのところ明らかな副作用などの問題は報告されていません。しかしながら再生医療の分野での使用は、使用経験も限られており、将来問題が起こる可能性を完全には否定できないことをご了承ください。

2) 採血について

採血は基本的には安全な手技であり、合併症の発症頻度は少ないとされています。しかしながら、皮下血腫、止血困難、手袋などによるアレルギー、神経損傷、血管迷走神経反射などが稀に起こる可能性があります。

3) 骨髄液の採取について

骨髄液を採取する際に、骨髄液採取部位に腫れや痛みが起こることがあり、まれに痛みが長引くことがあります。この場合、疼痛緩和の効果があるとされるステロイド剤や鎮痛剤を処方します。出血も起こり得ます。この場合は止血処置を行います。また、まれに止血困難な場合があります。また、感染を起こすことがまれにありますが、感染治療に有効とされる患部の洗浄処置や細菌を殺す抗菌薬の投与を行います。局所麻酔剤の使用により、ごくまれにショックが起こることが報告されています。

骨髄液、あるいは培養中の細胞に何か問題が起こった場合には、骨髄液や細胞を廃棄することがあります。その場合は、あなたのご意思を確認し、ご希望があれば再度骨髄液を採取します。再度の骨髄液採取を希望されない場

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 16/24 |

合や、中止を望まれた場合には、この治療は中止となります。

4) 細胞培養について

培養に用いる薬品類はすべて組成や品質が明らかなものを使いますが、アスコルビン酸など一部には人に投与するための製剤がないため、実験用のものを使用します。これらの物質は培養後に良く洗浄し、できるだけ体の中に混入しないよう十分に注意をします。

5) 培養骨移植手術について

全身麻酔で手術を行なう必要がある場合、全身麻酔に伴う危険があります。また、培養骨手術・インプラント埋入手術を局所麻酔下で鎮静法を併用する場合には、鎮静法の危険を伴う事があります。全身麻酔、および鎮静法に関する説明は、手術前に当院麻酔科医が行います。局所麻酔剤の使用により、ごくまれにショックが起こることが報告されています。過去の歯科治療で、局所麻酔による異常があった場合は、事前にお知らせください。

手術後に腫れ・痛み・発熱の症状が出る場合があります。その際にはこれらを軽減する効果があるとされる鎮痛剤や抗生物質の投与を行います。また、まれに術後の出血や感染が起こることがあります。出血の場合は止血処置を行い、感染の場合は細菌を殺す抗菌薬を投与します。さらに、手術中およびその前後に血圧低下などのショック症状が起こる可能性があります。この症状がでたときは直ちに適切な処置と治療を行います

コラテープの材料は牛コラーゲンであり、アメリカの牛を使用しています。牛由来の材料を使用することで狂牛病が感染する可能性がないとはいえません。しかしながら、現在販売されている材料は国内で厚生労働省の認可を得ており、アメリカの安全性試験にて品質の保証がされていますので、安全性は高いと考えられます。

この治療は新しい治療法であり、予知できない重篤な副作用が起こる可能性があります。私たちは、これらのことについても十分に念頭に置きながら慎重治療を行います。

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 17/24 |

本臨床研究におけるプロトコル治療以外の治療の選択肢について

重度の歯槽骨萎縮症でインプラントを埋め込む場合には十分な骨量が必要となります。萎縮部位が小さい場合には顎の骨の一部を採取し移植をすることができます。しかしながら、萎縮の程度が大きい場合には、腰骨や足の骨などから骨を採取し、移植する必要があります。骨移植の場合には骨再生の確実性は高いと考えられています。その一方で、時間が立つと再生された骨が再び萎縮してしまう可能性があることも知られています。自家骨移植では、骨採取部の痛みや腫れは、ほぼすべての方に起こります。さらに腰骨から採取した場合には術後1～2週間入院での治療と安静が必要であり、また1ヶ月程度歩行時に痛みが起こることがあるため、その間歩行困難となる場合があります。

インプラントを用いない治療法としては通常入れ歯（義歯）による治療が可能です。入れ歯による治療は外科処置が不要ですが、インプラントと入れ歯を比較してみると、入れ歯は咬む力が弱く、異物感を感じる事が知られています。

治療臨床研究終了後の経過観察について

細胞移植から2年後までは、本プロトコル治療のために定期的な松本歯科大学病院への通院が必要となります。2年経過後は本臨床研究参加による通院の義務は生じませんが、インプラント治療については定期的なメンテナンスが必要となるため、当院にて担当医がインプラントの定期健診を行い、その際に骨再生治療を行った部位や全身状態の異常などがいないか、確認を行います。また、紹介医から依頼を受けた方の場合は、当院での経過観察が終了する細胞移植から2年経過後も、引き続き紹介医にて継続的な経過観察をお願いします。なお、この治療に関するご質問には、プロトコル治療期間終了後もこの説明同意文書に記載された窓口で対応いたします。

本臨床研究におけるプロトコル治療に伴う費用

本プロトコル治療は、臨床研究として実施されます。臨床研究についての自己負担はありませんが、先進医療にて実施される場合、骨再生治療とインプラント埋入費用は全額自己負担となります。先進医療として実施される場合には、検査費用、入院費用など治療費の一部には健康保険が適用になり、一部負担金を窓口にお支払頂きます。上部構造（補綴処置）につきましては、院内インプラント治療担当歯科医もしくは紹介先医院にて保険外診療（自由診療）として実施される

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 18/24 |

ため、その費用をご負担いただきます。先進医療およびインプラント上部構造の詳しい費用については、それぞれの担当医から別紙料金表（見積書）にてご説明いたします。

なお、先進医療の場合、ご自身の意志として臨床研究への同意を撤回される場合には、すでに納付した治療費については返還されません。他の施設での有害事象（副作用）などの報告のために治療が中止となる可能性や、目標とする細胞増殖が得られなかった場合や、細胞調製手順の問題などご自身以外の問題によって治療が中止となる場合には費用は発生しませんが、補償はありません。その場合には、ご希望があれば同じ治療、あるいは実施できる最善の骨再生治療を無償で再度実施いたします。

本臨床研究におけるプロトコル治療による健康被害が発生した際の処置と補償について

今回の治療期間中、または終了後でも、体の異常に気づいた場合は、担当医にすぐに連絡をしてください。松本歯科大学病院において担当医が適切な処置を行います。健康被害が生じたと考えられる場合に備えて、医師もしくは病院は責任賠償保険や再生医療サポート保険に加入しています。

プライバシー保護について

個人情報の保護については、患者様の個人情報に関する当院の基本方針に基づいて行われます。

この治療が適正に行われているかどうかを確認するために、許可された当院の職員や外部の専門家、特定・認定再生医療等委員会委員、国内外の規制当局などの関係者が、あなたの診療に関する記録を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられていますので、あなたの個人情報やプライバシーは守られます。最後のページにあります同意文書に署名または記名捺印されますと、この閲覧についてご了解いただいたこととなります。

また、この治療で得られた結果が、学会や学術雑誌等に発表されることがあります。このような場合でも、あなたの個人情報やプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 19/24 |

本臨床研究におけるプロトコル治療の拒否・中止の権利について

この治療を行うかどうかは、あなたの自身の自由な意思でお決めください。また、本臨床研究に参加することに同意された後、もしくは本プロトコル治療が始まった後でもいつでも同意を取り下げることができます。同意を取り下げた場合には、責任者へ口頭もしくは文書で連絡してください。もし同意を取り下げても、あなたが何の不利益を被ることはありません。また、治療に用いた細胞は安全性確認のために細胞の一部を検体として保存します。細胞の保管は法律で義務づけられており、また安全管理上経過観察も必要であるため、細胞移植を行った場合には、本臨床研究への参加を取り下げることができません。なお、治療期間終了後は法令によって定められた期間保管後、廃棄されます。検体の治療への使用あるいは保存の中止を希望される際は、添付の「検体の使用および保存についての中止請求」をお送りください。

本臨床研究におけるプロトコル治療に関する新たな情報が得られた場合について

本臨床研究への参加の継続についてあなたの意思に影響を与える可能性のある、新たな情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。そして、本プロトコル治療以外の治療法の有無およびその治療法に関して予測される重要な利益・危険性についても、情報が得られた場合は速やかにお伝えいたします。この場合、本臨床研究への参加を取りやめることも自由ですので、もう一度参加の継続、あるいは中止をご判断ください。

本臨床研究におけるプロトコル治療の中止について

以下のようなことがあれば、本臨床研究におけるプロトコル治療を中止いたします。

1. あなたが臨床研究への参加の中止を希望された場合
2. 副作用の発現により担当医が本プロトコル治療を中止すべきであると判断した場合
3. 骨髄液採取量が不十分または細胞培養時における細胞の発育不良の場合
4. あなたの状態が本プロトコル治療を行うのに適当でないと判断された場合
5. その他、担当医が本プロトコル治療を中止すべきであると判断した場合

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 20/24 |

記録の閲覧について

あなたの希望により、他の患者様の個人情報保護などに差し障りのない範囲で、本臨床研究の計画や方法についての資料を閲覧することができます。希望される場合は、担当医または相談窓口にご相談ください。

知的財産権について

本治療法に関する基盤技術は、東京大学および株式会社 TES ホールディングスとの共同研究によって開発され、特許などの権利は東京大学と株式会社 TES ホールディングスに帰属しています。ただし、この本プロトコル治療の成果から特許など知的財産権が生じた場合には、その知的財産権は松本歯科大学に帰属します。治療に参加いただいたあなた自身に特許などの知的財産権が生じることはありません。

本治療法に関連する企業等との関係について

本治療法に関する基盤技術は、東京大学および株式会社 TES ホールディングスとの共同研究によって開発されました。責任者はこれまで株式会社 TES ホールディングスと共同研究を行っており、寄付を受けたことがあります。雇用関係や株式の所有はありません。

連絡先・相談窓口

本臨床研究に関する質問は下記の責任者および担当医師、歯科医師がお受けいたします。

責任者

松本歯科大学歯学部

口腔顎顔面外科学講座

教授 かがみ ひであき
各務 秀明



| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 21/24 |

また、当院ではさらに情報がほしいとお考えの場合や本臨床研究に関する相談、苦情、あるいは個人情報に関する相談、苦情がある場合、あなたが相談できる別の窓口を設置しております。

病院医療相談室(平日 9 : 0 0 ~ 1 6 : 0 0) 担当者 : 4 名

責任者 : 病院医療安全管理委員会委員長

電話 : 0263-51-2308 または 0263-51-2129

ただし、症状の急変など緊急な対処が必要な場合は、以下の連絡先に御連絡いただければ、時間外でも対応いたします。

松本歯科大学病院 時間外対応窓口

電話 : 0263-51-2300

以上の説明でも十分に理解できない点がある場合には、何なりと担当医にお尋ねください。

今回の説明で十分に納得した上でご同意をいただける場合は、お手数ですが以下の同意書に日付・ご署名または記名捺印をお願いいたします。本臨床研究への参加同意、採血と骨髄穿刺、細胞移植手術、およびインプラント埋入時にそれぞれ必要となります。

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 22/24 |

| |
|------|
| 登録番号 |
| |

同意書

松本歯科大学病院 病院統括者殿

臨床研究名： 自己骨髄間質細胞を用いた歯槽骨再生治療

私は、本臨床研究に関して担当医から以下の項目について、口頭と文書による説明を受け、十分に理解し納得しましたので、自らすすんで自由意思で本臨床研究への参加に同意します。

説明を受けた項目

- 歯槽骨萎縮症と骨再生治療について
- 組織再生について
- 歯槽骨再生治療の背景と目的
- 本臨床研究におけるプロトコル治療の方法
- あなたから得られた検体、及びその解析結果等の取り扱い
- あなたに守っていただきたいこと
- 本臨床研究におけるプロトコル治療を受ける場合に期待される利益
- 本臨床研究におけるプロトコル治療の副作用・合併症
- 本臨床研究におけるプロトコル治療以外の治療の選択肢
- 本臨床研究におけるプロトコル治療終了後の治療
- 本臨床研究におけるプロトコル治療に伴う費用
- 本臨床研究におけるプロトコル治療による健康被害が発生した際の処置と補償
- プライバシー保護について
- 本臨床研究におけるプロトコル治療の拒否・中止の権利について
- 本臨床研究におけるプロトコル治療に関する新たな情報が得られた場合
- 本臨床研究におけるプロトコル治療の中止について
- 記録の閲覧

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 23/24 |

- 知的財産権について
- 本治療法に関連する企業等との関係
- 連絡先・相談窓口

患者住所： _____

患者氏名： _____ 印

同意日： 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明医師： _____ 印

説明日： 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

| 管理番号 | 文書名 | 改定日 | 作成 | ページ |
|------|----------------------------------|------------|--------------------|-------|
| 5-1 | 説明同意文書① 臨床研究への参加および治療への 同意 | 2017/12/20 | 口腔顎顔面外科学講座 各務秀明 | 24/24 |

| |
|------|
| 登録番号 |
| |

同意撤回書

松本歯科大学病院 病院統括者殿

私は、「臨床研究：自己骨髄間質細胞を用いた歯槽骨再生治療」への参加について同意しておりましたが、以下の項目についての同意を撤回いたします。

(該当する項目の()に✓をおつけください。ただし、細胞移植を行った後で、移植された細胞を元に戻すことはできません。また、治療の同意を撤回されたとしても、細胞移植後の経過観察や追跡、および試料やデータの保管はあなたの安全に必要であり、法令でも義務づけられているため、中止することはできません。)

● 治療への同意

() 本臨床研究へ参加すること

● 試料の取扱に関する指示・同意

() 本臨床研究におけるプロトコル治療のために採取された骨髄液、血液、培養細胞、その他サンプルを長期間保存すること

私は本臨床研究への参加に関する同意を撤回します。

患者署名： _____

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

上記臨床研究への参加の同意撤回の意思を確認しました。

担当医師署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日