

説 明 書

<研究課題名>

重症高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する肝細胞移植に関する 臨床研究

(研究総括責任者；国立成育医療研究センター 笠原群生)

はじめに

この説明書は、「重症高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する肝細胞移植に関する臨床研究」(以下、「肝細胞移植臨床研究」と表記します)への参加を検討されている患者さまやご家族に、肝細胞移植臨床研究について十分にご理解いただき、本研究への参加または不参加を決めていただけるよう、作成されたものです。よくお読みになって肝細胞移植研究への参加または不参加についてご検討ください。なお、参加または不参加の決定をなさる際に、特に以下の点についてご留意くださいますようお願いいたします。

- ・今回の肝細胞移植研究への参加または不参加は、あなたの自由意思によって決定されること。
- ・今回の肝細胞移植研究に参加されなくとも、患児さまには今後も変わらぬ最善の治療が提供され、何ら不利益を受けないこと。
- ・今回の肝細胞移植研究に参加を決められた場合でも、いつでも肝細胞移植研究への参加をとりやめることができること。
- ・今回の肝細胞移植研究に参加された場合、患児さまの治療に関する医学的なデータ(以下、「臨床データ」と表記します)が、肝細胞移植の効果を判定する上で使用され、学会や論文などで発表される可能性があること。
- ・今回の肝細胞移植研究に参加された場合でも、これまでの治療法より大きな効果は得られない可能性があること、あるいは副作用などの不利益を被る可能性があること。

また、肝細胞移植研究に参加を希望される場合でも、様々な事情により輸血などの特定の医療行為を希望されない場合があるかもしれません。もし、希望されない医療行為がある場合には、事前に肝細胞移植研究スタッフ(以下、医療スタッフと表記します)にご相談ください。ただ、希望されない医療行為の種類などによっては、今回の肝細胞移植臨床研究にご参加いただけないことがあることもご留意ください。

なお、今回の肝細胞移植臨床研究に参加される方が20歳未満の場合は、参加または不参加の最終決定をしていただく方は、保護者の方になります。

もし、少しでも不安に思うことがあり、ご家族やご友人以外の方に相談したい場合は、国立成育医療研究センター内にカウンセラー(相談役)がおりますので、遠慮無くお申し出ください。また、肝細胞移植研究への参加または不参加のご検討に関して、当センターの医療スタッフ以外の第三者的な立場での医学的

別添（5）再生医療を受ける者に対する説明文および同意文の様式意見（セカンドオピニオン）をご希望される場合には、適任者を複数名ご紹介いたします。

I. 臨床研究とは

ある病気に対する新しい治療法が開発され、実際に広く用いられるようになるまでにはいくつかの段階を踏まなければなりません。なぜなら、その方法が「安全であるのか」、「どのくらい効果があるのか」、「どのような副作用があるのか」を確かめる必要があるからです。

そのため、新しい治療法を開発するときには、それを実際にヒトに対して用いる前に、まず私たちは動物を用いた実験を行って安全性、有効性、副作用を確認します。しかし、たとえ動物実験で安全性や有効性が確認されてもヒトでも同じように安全であり有効であるとも限りません。そこで、新しい方法については、ヒトに対して広く用いる前に、ごく一部のヒトに対して非常に厳しい管理の下、安全性や有効性を科学的に評価する必要があります。このような新しい治療法を実際にヒトに対して用いる医学的な研究を「臨床研究」とよびます。

もちろん、安全性や有効性が確立していない新しい治療法をヒトに対して用いるわけですので、臨床研究の実施に当たっては様々な面から十分な検討を行い、細心の注意を払わなければなりません。このため、すべての臨床研究は倫理に反することなく患者様の安全を確実に守るために国が定めた厳しい規則や指針に従い、専門の委員会による審査を経て計画・実行されています。このような多くの条件をみたした上で初めて新しい治療法をおこなうことができます。

「肝細胞移植」はいまだ試験途上の方法です。今回の肝細胞移植臨床研究も、高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症の患者さんに対して、生体肝移植手術ができるようになるまでの間の高アンモニア血症による脳障害の発症や全身状態の悪化を予防することと同時に、その安全性と有効性を評価するために行われるものです。今回の肝細胞移植研究によりなんらかの効果が得られる可能性がある反面、効果が全くみられないことや、重大な障害を及ぼす危険性も否定はできません。もちろん、私たち医療スタッフは最新の情報をもとに安全性に最大限留意して肝細胞移植を行います。今回の肝細胞移植は、現時点では研究的・実験的な側面が強い方法といえますので、これからその内容について詳しくご説明いたします。そして、最終的には代諾者であるあなた自身が、参加または不参加をお決めください。

II. 肝細胞移植臨床研究の背景

1) 肝細胞移植について

肝細胞移植の対象となる疾患・対象とならない疾患（禁忌）、成績、肝臓移植手術との違い、移植方法、移植手技に関連した合併症、移植後の経過につき説明します。

① 肝細胞移植の対象となる疾患と禁忌

a) 対象となる疾患

- ・生まれてすぐに発症する先天性代謝疾患で、肝臓移植の対象であるが、低体重のため肝臓移植が十分安全に行えない場合
- ・生体肝移植手術が必要であるが、適切なドナーが見つからない場合

b) 対象とならない疾患（禁忌）

重症な感染症、悪性腫瘍のある場合には行えません。全身に細菌やがん細胞が広がっていると考えられ、術後の免疫抑制治療によって感染症やがんが術後に悪化する危険があるためです。このように、ある治療法を行ってはいけない状態を禁忌といいます。

②肝細胞移植の成績

1980年代に日本でも肝細胞移植が数例行われています。これは、大人の患者さんで肝臓が硬くなる肝硬変という病気の患者さんに対して、肝臓の特に悪くなった一部分を摘出し、摘出した肝臓から肝細胞

別添(5) 再生医療を受ける者に対する説明文および同意文の様式を分離して、患者さん本人の脾臓に細胞を移植するという治療法でした。対象が肝硬変の患者さんであったこと、細胞を分離した肝臓が肝硬変という正常の細胞が少ない組織であったこと、脾臓に移植したこと等の理由から成績は良くありませんでした。

海外では、小児の劇症肝炎や代謝疾患、血友病などの患者さん約数十例に対して肝細胞移植が行われています。いずれも肝臓移植手術を行うまでの応急的・代替的方法としての治療成績が報告されています。先天代謝疾患の一つである糖原病という病気に対する肝細胞治療では、生着した肝細胞が働くようになり、糖原病の主な症状である低血糖発作がなくなり、欠損していた酵素活性も2例の症例で酵素活性が4.5%、15.6%まで回復したという報告があります。

国立成育医療研究センターではこれまでに高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症の患者さんを対象として、2015年10月時点で2例の肝細胞移植を実施しております。いずれの患者さんも、肝細胞移植後に肝臓移植を受けられています。

③肝細胞移植と肝臓移植の違い

どちらも重症の肝機能不全を補助あるいは治療しようとするものです。肝臓移植は、全身麻酔下で患者さんの肝臓を摘出しドナーさんからの肝臓の血管をつないで取り替えるものです。肝細胞移植はドナーさん(今回の場合、第三者が細胞ドナーになります)の肝臓から分離した肝細胞を全身または局所麻酔下で体外より血管に刺した針によって門脈から肝臓に輸注するものです。肝臓移植は患者さんの手術による負担や合併症の危険性は大きいですが、その後は、ほぼ正常の肝機能が得られ普通の生活をおくることが出来るようになります。これに対して肝細胞移植手術は、肝臓移植にくらべて手術の負担や合併症の危険性は低いですが、肝機能の正常化の程度も輸注する細胞の数や生着率などに影響を受け、肝細胞移植手術を繰り返し行う必要が生じたり、最終的に肝移植手術を行う事になる可能性があります。

2) 重症高アンモニア血症の病態説明

アンモニアは、体の中でタンパク質が分解されてエネルギーが産生されるときに肝臓で作られる物質です。肝臓で産生されたアンモニアは、肝臓の働きにより尿素という物質に変換され腎臓から排泄されます。アンモニアは有害な物質で体の中にたまりすぎると神経など様々な細胞や組織に悪影響を及ぼします。そのため、正常な体の中では血液の中のアンモニアがたまりすぎないように肝臓で分解され腎臓から排泄し調節されています。

アンモニアは、食事の影響や薬、病気など様々な影響で高くなることが知られています。特に肝臓の生まれつきの病気(先天代謝異常症)で体のアンモニアを処理できない病気があります。アンモニアから尿素を作り出す酵素のオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)あるいはカルバモイルリン酸合成酵素I(CPSI)の欠損症などです。これらの病気では、体内で作られたアンモニアを処理することができないために血液中のアンモニアが多くなってしまいます。アンモニアが高くなると神経に影響を及ぼし、意識が低下したりけいれんが起こったりしてきます。さらに重症化してアンモニアの高い状態が長い間続くと脳に障害を及ぼし後遺症を残すこともあります。

3) 重症高アンモニア血症に対する現在の治療法の説明及び治療効果

通常は血液中のアンモニアの値は一定レベルに保たれています。このアンモニアの値が一定値以上に高くなると細胞に障害を及ぼしますので治療が必要になります。このアンモニアが高くなっている状態(高アンモニア血症)の治療法としては現在のところ、食事療法、薬物治療、血液浄化療法、肝臓移植手術があります。

アンモニアは食物の成分の一つであるタンパク質より産生されますのでアンモニアが高いときにはタン

別添(5) 再生医療を受ける者に対する説明文および同意文の様式
パク質の摂取制限を含む食事療法が必要で、軽度の高アンモニア血症の場合はこれが有効な場合があります。

アンモニアを下げるお薬として安息香酸、L-アルギニン、L-グルタミン、ラクツロースなどがあります。これらの薬はアンモニアのもとになるタンパク質を別の方法で体外に排出する補助をしますが、その効果には限界があります。アンモニアを処理する酵素のオルニチントランスカルバミラーゼやカルバモイルリン酸合成酵素等に異常をもつ生まれつきの病気(先天代謝異常症)の患者さんでは、アンモニアが高値になることが多く食事療法や薬物治療だけで高アンモニア血症を治療するのは困難で、血液浄化療法が必要となる場合があります。血液浄化療法は血管に針を刺し持続的に血液を体の外に出し、体の外で透析装置という機械によって血液から有害物質のアンモニアを除き血液をきれいにして体に戻す治療法です。この方法は有効な治療法ですが、長時間にわたり体外で血液を循環させること、継続して行う必要があること(治療を中止したらまたアンモニアが高くなっていくこと)、感染症などの合併症の危険があることが欠点です。

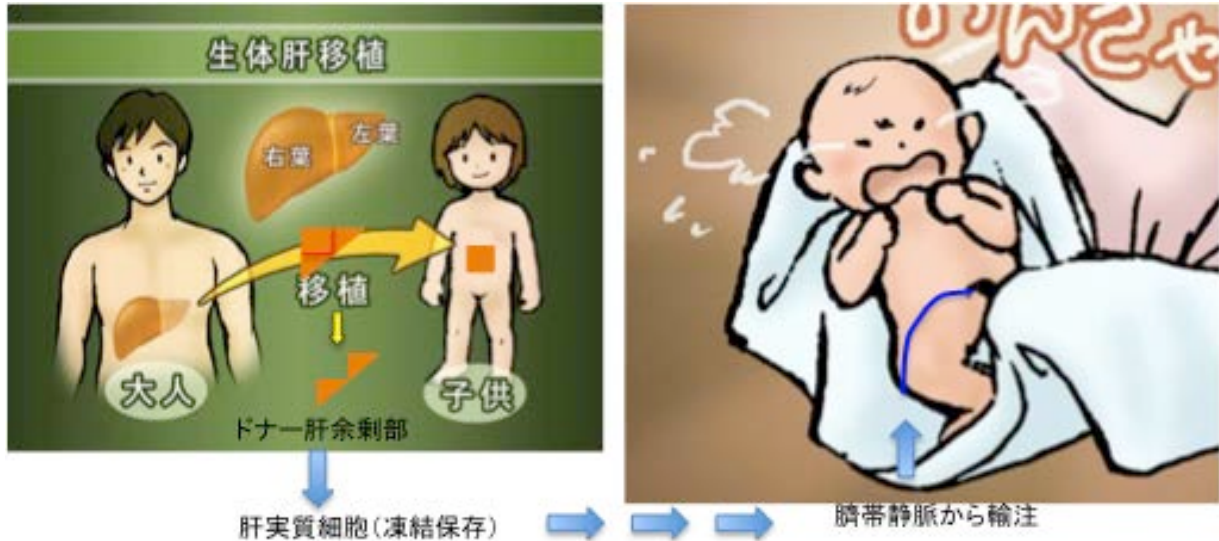
これに対して肝臓移植手術は、効果的で一度成功するとその後高アンモニア血症の治療は必要ありません。しかしながら、肝臓移植手術を行うためには、肝臓を提供してくださるドナーの方が必要なこと、全身麻酔を要する手術を受けなければいけないこと、体が小さかったり心臓病などの合併症があったりする場合には手術が困難で成功しない可能性があることなどの問題があります。

4) 高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する肝細胞移植の説明

オルニチントランスカルバミラーゼやカルバモイルリン酸合成酵素等の肝臓でアンモニアを処理する酵素に異常を持つ患者さんでは、重症の高アンモニア血症を発症することが多く、しかも生後早期に発症することがあります。このように小さいときに重度の高アンモニア血症をおこすと将来脳障害などの後遺症が残ることが知られています。従って高アンモニア血症の発作を起こさないように、適切な時期に適切な治療を行う必要があります。これまでは、食事療法、薬物治療、血液浄化療法を行いながら、さらにそれでも高アンモニア血症がおきる患者さんには肝臓移植手術が行われてきました。しかしながら、このような患者さんでは肝臓移植手術を行うまでに、重度の高アンモニア血症が生じ脳障害を併発することがありました。肝臓移植を行うには患者さんの体重が小さすぎたり、肝臓を提供してくださるドナーの方がなかなか見つからずにすぐに肝臓移植ができないことがあります。

そこで肝臓移植手術が可能となるまでに高アンモニア血症の有効な治療として肝細胞移植が行われるようになってきました。肝細胞移植で用いる肝細胞は別の小児肝移植手術の際に移植に使われなかった残りの肝臓から得たものです。小児の肝臓移植手術では、ドナーの方から摘出した肝臓をレシピエントの患者さんに効果的に移植するために移植する肝臓を適正な大きさにする必要があります。そのためレシピエントの患者さんが小さい場合には、ドナーから摘出した肝臓の一部が移植に使われずに残る場合があります(これを余剰肝組織といいます)。この余剰肝組織から肝細胞を採取し、凍結保存します。今回の肝細胞移植臨床研究ではそのようにして保存した肝細胞の中で、血液型が一致あるいは適合し、活性や生存性の高い細胞を選び出して解凍し、患者さんの血管から肝臓に輸注、患者さんの肝臓に生着させます。この治療法は、肝細胞が生着すれば生着した肝細胞がアンモニアを処理して高アンモニア血症を改善させる効果が期待でき、さらに肝臓を提供してくださるドナーの方を見つける必要がないこと、血管から細胞を輸注するので体に及ぼす危険や侵襲が少なく短時間ですむこと、等の利点が知られています。欠点としては、移植手術をしても生着せず効果が現れない可能性があること、移植の際細胞が血管につまる可能性があること、等があります。

IV. 今回の肝細胞移植治療臨床研究について



1) 目的

高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症の患者さんに対して、生体肝移植手術ができるようになるまでの間に高アンモニア血症による脳障害の発症や全身状態の悪化を予防することを目的に、肝細胞移植を行い、安全性と有効性を評価します。

2) 肝細胞移植とは

肝細胞移植治療とは、肝臓の代わりに肝臓から取り出しばらばらにした肝臓の細胞（肝臓は肝細胞の塊ですが、肝細胞は肝臓の塊から1個1個の細胞にしたものです）をおなかの血管から注射して患者さんの肝臓に細胞を植え付ける治療法のことです。この方法では肝臓そのものではなく1個1個に分離した細胞を血管から注射するため、肝臓移植手術のようにお腹をあける手術が必要でなく短時間にできます。移植した肝細胞が患者さんの体の中に生着すれば体にたまったアンモニアという有害な物質を取り除くことが可能になります。

3) 対象者

重症高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症の患者さんの中で、生体肝移植手術が困難な症例とします。

4) 参加基準

今回の肝細胞移植臨床研究に患者さんが参加するためには、以下の基準をすべて満たす必要があります。

1) 先天代謝異常症により高アンモニア血症を有するか、今後急速に重症高アンモニア血症きたす可能性のある症例。

2) 体重 6kg 以下の小児例もしくはドナーの問題により即時的な肝臓移植手術が困難と研究総括責任者が判断した症例。

3) 患児の代理者（両親、その他の代諾者など）から本肝細胞移植臨床研究への参加について文書による同意が得られている症例。

4) 薬物治療などを行っても症状が軽減しない、あるいはそれが予想される症例。

5) 以下に示す心肺肝腎機能を有する症例

左室駆出率 $\geq 50\%$

安静時の動脈酸素飽和度 (SPO₂) $\geq 95\%$

AST, ALT \leq 100IU/L

体表面積 (1.73m²) 補正クレアチニンクリアランス (Ccr) は被験者の日齢を考慮し、腎臓・リウマチ・膠原病科医師により正常値との所見を得られること

随時または食後 2 時間後の血糖値 \leq 200mg/dL

ただし、以下の除外項目の一つでも当てはまると参加できません。

- 1) HIV 陽性例。
- 2) 現病と関連しない重篤な合併症を有する症例 (心疾患、肺疾患、神経疾患、悪性腫瘍など)。
- 3) 既往歴などにより重篤なアレルギー反応を起こす可能性のある症例。
- 4) その他、研究総括責任者が不相当と認めた症例。

5) 参加に関する注意点

今回の肝細胞移植臨床研究に参加をご希望された場合の注意点を下記に示します。

①参加できる場合

この肝細胞移植臨床研究に参加するには、「同意書」に、あなたの自筆の署名が必要になります。

②参加できない場合

あなたがこの肝細胞移植臨床研究に参加することを決められ、同意書に署名した場合でも、当国立成育医療研究センターに設置されている審査委員会によってその参加が適当でない判断される可能性があります。また、肝細胞移植を実施する前に、この肝細胞移植治療臨床研究により、患者さんに予想外の重い副作用を生じることが判明した場合など、肝細胞移植臨床研究の継続が困難と判断されるような状況が発生した場合には、たとえ同意書に署名があってもこの肝細胞移植臨床研究を中止し、他の適切な治療法を選択します。

6) 実施方法

①本肝細胞移植臨床研究の方法

肝細胞移植手術に用いる肝細胞は、小児生体肝移植手術のドナー肝臓で、縮小化処置で生じた余剰部分 (これをドナー余剰肝組織といいます) から分離します。細胞は凍結保存し、肝細胞移植手術に用いる際は、患者さんの血液型と一致または適合するドナーに由来する細胞を用います。

肝細胞移植手術は、全身麻酔を行い患者さんの臍帯静脈または門脈という血管に X 線でみながらカテーテルを挿入してそこから肝細胞を輸注します。細胞を輸注するときは血管から漏れていないかどうか、血管がつまっていないかどうか、など注意深く観察し、全身状態を専門の麻酔科医が管理しながら行います。手術は 1 時間程度で終わります。手術後は、輸注した肝細胞が生着しているかどうか判定するためにアンモニアなどの血液検査を行いながら効果を判定していきます。移植した細胞が体の中に生着するように肝臓移植手術と同様に体の免疫を抑えるお薬 (免疫抑制剤) も使います。

②本肝細胞移植臨床研究が実施される場所

肝臓から移植用の肝細胞を分離するのは成育医療研究センター研究所の中にある専用の細胞分離調製室 (セル・プロセッシング・ファシリティ、Cell Processing Facility、略して CPF とも言います) という部屋で行います。この部屋は無菌的に細胞を分離保存するために特別に作られた専用の部屋です。

肝細胞移植治療法は、病院 4 階にある X 線透視室で行います。この部屋で麻酔科専門医の管理下に全身麻酔を行い、臍帯静脈または門脈から細胞の輸注を行います。

7) 期待される効果

肝細胞移植により移植した肝細胞が患者さんの肝臓の中に生着し正常な肝機能を発揮すれば、体の中にたまっているアンモニアの処理をし、高アンモニア血症が軽快または改善する可能性があります。その結果、重症の高アンモニア血症の発症を防ぐことが可能となり、重度高アンモニア血症発作による脳障害やその他全身への二次的な障害を予防することも可能となります。このように肝細胞移植治療により重度高アンモニア血症の発症を防ぎながら患者さんの全身状態や栄養管理を行い、体重が増えることにより、その後の肝臓移植手術の効果が高まるものと期待できます。

8) 予測される副作用や合併症とそれらへの対応

今回の肝細胞移植臨床研究において生じる可能性のある危険性（副作用や合併症）についてお話しします。

①移植に用いる細胞の問題

細胞移植に用いる肝細胞の分離保存凍結融解は細胞の取り扱いを熟知した研究者または医師が、専用の部屋で無菌的かつ効率的に取り扱い、移植には事前に細菌検査や毒素の検査を行った安全な細胞を用います。しかしながら検査で分からない未知の細菌や毒素が、患者さんの体の中で感染症などの副作用を起こす可能性があります。

②移植した細胞が生着しない可能性

肝細胞の投与は、投与後の経過を見極めながら、最大で5~6回程度投与します。投与後の経過によっては、より少ない回数の場合もあります。一方で、投与した肝細胞が患者さんの肝臓に生着しない可能性もあります。生着しても生着した肝細胞の数が少なかったり機能が低下したりしていれば、アンモニアの処理が十分でなく、血中アンモニアの値が下がらない場合があります。この場合、再度肝細胞移植を繰り返すか他の治療法により高アンモニア血症の治療を行います。

③肝細胞移植に伴う危険性

肝細胞移植は、カテーテルを臍帯静脈または門脈に刺して細胞の輸注を行います。臍帯静脈は目で確認できますので確実にカテーテルを挿入することができますが、門脈に入れる場合はおなかを少し切り、門脈の枝をみつけて、X線で見ながらカテーテルを挿入します。この際、血管やその他の臓器を傷つけ、出血する可能性（穿刺部の皮下出血、肝臓内の血腫、腹腔内出血等）があります。この操作は熟練した医師が細心の注意を払って行いますので、その他の手術の際に行う血管穿刺術と同等の危険です。細胞輸注にあたり、血管内にゆっくりと細胞を輸注していきませんが、血管が詰まり血管内圧が高くなったり閉塞を起こす危険性があります（塞栓症）。この危険性を回避するために予め輸注する血管内の血圧を測定しながら、血管内圧が一定レベル以上にならないように調べながら輸注します。また、細胞を浮遊させる液体が体内に入るために心臓や肺に負担をかける危険性があります。この危険性を回避するために麻酔科医が全身麻酔のもと心臓や呼吸機能の管理を行います。

④肝細胞移植後に起き得る危険

移植した肝細胞が肝臓内の血管にて閉塞を起こし、肝臓の壊死を起こす危険性があります。移植した肝細胞が血管に残らず肝臓に生着するか、そのまま肝臓内血管に残って血管閉塞を起こし肝臓壊死を起こすかについては、現在のところ予想できません。閉塞を起こさないようできるだけ慎重かつゆっくりと細胞の輸注を行います。肝細胞を入れる血管は肝臓に流れる血管の一部を使用するためにその血管が閉塞し一部の肝臓が壊死を起こしても、その他の肝臓は問題ありませんので生命に重大な影響を及ぼす可能性はあ

りません。

手術中または術後感染症を起こす危険性があります。感染症予防のため抗生剤を用います。さらに、手術後は肝細胞の生着を目的に免疫抑制剤を使用しますので、抵抗力が低下し感染症を合併する危険があります。使用する薬剤（特に免疫抑制剤）の副作用のため腎障害、高血圧、皮膚障害、糖尿病の出現する場合があります。

移植に用いる肝細胞の製造工程で異種由来のタンパク質や献血アルブミンが使用されていることから、それらに起因してアレルギー発症の可能性が否定できません。また移植に用いる肝細胞の製造工程で、原料としてヒト肝細胞、材料として献血アルブミンを使用していることから、それらに由来して感染症を発症する可能性が否定できません。

9) 本臨床研究に代わる治療法

肝細胞移植は、肝臓移植手術が可能となるまでの一時的な補助を行うことを想定しています。高アンモニア血症を伴う先天性代謝異常症の治療法としては、食事療法、薬物治療、血液浄化療法、肝移植手術がありますが、患者さんの場合、高アンモニア血症の程度が重症ですので、薬物治療、血液浄化療法、肝細胞移植療法を組み合わせながら、最終的には肝移植手術を行う場合が多いです。

10) 効果判定について

肝細胞移植の効果判定は、血中アンモニア値を含む全身状態の検査により行います。肝細胞移植施行後、血中アンモニア値が上昇する発作が非施行例に比べて少なければ効果有りとして判定します。肝細胞移植が成功し、移植した肝細胞が正常に機能すれば肝臓での代謝、酵素の産生や解毒作用が行われ、肝機能不全や代謝異常症による症状が改善されます。最も順調に経過した場合は2-3週間で退院することが可能となりますが、さらに長期にわたる入院治療を続けなければならない例もあります。移植した肝細胞が機能しなかった場合に特に合併症は起きないと考えられます。従って移植した肝細胞を取り除く必要はありません。経過次第ですが、次の肝細胞移植手術または肝臓移植手術の機会を待つこととなります。

11) 治療への同意と撤回権

本臨床研究の医学的な意味についてはこの説明書を用いて説明したとおりです。本臨床研究への参加はあなたの自由意思によるもので、参加しない場合であってもその決定によってなんら不利益を被りません。また、本臨床研究への参加を同意した場合であっても、随時同意を撤回することができます。

12) 費用負担

この臨床研究を行うために必要な経費は本臨床研究グループがすべて負担いたします。この臨床研究に参加することであなたに今まで以上に余分な医療費を負担していただくことはありません。

なお、この肝細胞移植臨床研究に参加することで経済的な報酬はありません。また、患児さまが臨床研究に参加するためにあなたやご家族が仕事を休んだりして収入が減ったとしてもその分の補償はされません。

13) 副作用発生時に関して

この臨床研究に関して患児さまが副作用などによる何らかの健康被害を受けた場合は現在行われている医療の範囲内でできる限りの対応を行います。また、本臨床研究の実施に当たっては、日本再生医療学会が主導する「再生医療等臨床研究補償保険制度」へ加入し保障の体制を整えております。これは、日本再生医療学会が設置する第三者機関により、健康被害発生時にスムーズかつ適切な対応を行うもの

別添（5）再生医療を受ける者に対する説明文および同意文の様式であり、日本再生医療学会が策定したガイドラインに基づいた、再生医療特有のリスクに対応した必要かつ十分な補償を行うものです。一方、当院の過失以外での損失に対する損害賠償は請求できません。

1 4) 個人情報の保護・臨床成果の取扱い

個人情報とは、お名前、住所、生年月日、電話番号、カルテ番号など、患者さんを特定できる情報のことです。今回の肝細胞移植研究を行う国立成育医療研究センターでは、患者さんの個人情報は「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」（平成15年法律第58号）、「独立行政法人の保有する個人情報の保護に関する法律」（平成15年法律第59号）、「国立成育医療研究センターの保有する個人情報の保護に関する規程」（平成22年4月1日規程第38号）にしたがって取り扱われ、患者さんの個人情報が外部に漏れることがないように最大限の努力がなされます。ただし、今回の肝細胞移植治療研究については、その安全性や有効性を公の場で正式に評価するために、治療成績、副作用情報などは公開することが原則となっています。また、研究成果については論文や学会などで発表いたします。公開される内容については、患者さんと特定できないように最大限の配慮をいたします。

国立成育医療研究センターでは、個人情報の取り扱いや診療情報の開示に関する問い合わせ窓口を設けております。この研究に関する個人情報、診療情報の開示についてのご相談窓口は下記の通りです。

国立成育医療研究センター 医事課 患者相談専門職：03-3416-0181（内2101）

1 5) お願い

①住所や連絡先が変わったときのお願い

肝細胞移植は、急速に発展する分野であり、新しい進展が報告されています。あなたがこれらの情報を知ることはきわめて重要と考えられますので、私たちが入手した情報を速やかにお伝えします。このため、住所変更ならびに電話番号など連絡方法に変更があった場合には速やかに私たちに連絡をお願いいたします。

②この肝細胞移植研究の同意を撤回する際のお願い

あなたはいつでもこの研究への参加の同意を撤回することが可能です。撤回は、肝細胞移植の直前まで可能です。同意の撤回をご希望される場合は、同意撤回書に署名いただき、主治医へお申し出ください。主治医ならびに同席医師が同意の撤回を確認させていただき、確認の署名をいたします。主治医ならびに同席医師が署名した同意撤回書は、研究責任者へご提出いただくか、主治医へご提出ください。研究責任者が同意の撤回を確認し、本研究を中止いたします。

1 6) モニタリング及び監査について

本研究においては、研究が適切に行われているか、「国立研究開発法人国立成育医療研究センターにおける臨床研究のモニタリングに係る標準業務手順書」及び「国立研究開発法人国立成育医療研究センターにおける臨床研究の監査に係る標準業務手順書」に従い、モニタリング及び監査を実施いたします。この過程でモニタリング・監査に従事する者や特定認定再生医療等委員会等が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料や情報を閲覧することがあります。

1 7) 利益相反について

本研究に関連して、開示すべき COI（利益相反）関係にある企業はありません。

18）本臨床研究の体制および問い合わせ先

本臨床研究は、病院臓器移植センターの笠原群生センター長を研究責任者として、病院、研究所、臨床研究センターの医師、研究者が参加して行うものです。

この研究協力のお願だけでは不明な点や、研究がどのように行われているか、などについては主治医あるいは下記にお問い合わせください。

<研究総括責任者>

笠原 群生（かさはら むれお）

国立成育医療研究センター 臓器移植センター 院内 PHS 7389

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話 03-5494-7612 FAX 03-3416-2222

e-mail kasahara-m@ncchd.go.jp

なお、研究者に直接ご相談されにくいことやご同意の撤回などについてご相談のご希望がございましたら以下の窓口までご連絡ください。

<研究被験者保護窓口>

上遠野雅美（かとうのまさみ）

国立成育医療研究センター 臓器移植センター 看護師・移植コーディネーター

院内 PHS 7208

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話 03-5494-5007

e-mail katono-m@ncchd.go.jp

久保田智美（くぼたともみ）

国立成育医療研究センター 臓器移植センター 看護師・移植コーディネーター

院内 PHS 7208

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話 03-5494-5007

e-mail kubota-tm@ncchd.go.jp

おわりに

この説明書を理解していただきましたでしょうか。何かわからないことやご心配なことがございましたら何でも結構ですので担当医師または上記の者までご連絡ください。

説明を行った日付 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明医師（職名） _____ （ _____ ）

肝細胞移植臨床研究に関する説明のチェックリスト

患者氏名 _____
 保護者氏名 _____
 担当医氏名 (職名) _____ (_____)
 説明を行った日付 _____ 年 _____ 月 _____ 日

今回、国立成育医療研究センターで行われる「重症高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する肝細胞移植に関する臨床研究」に関して、主治医より説明を受けられ、ご理解された項目のチェック (□にレを記入) をお願いします。

医師 患者

I. 臨床研究について

臨床研究とは、新しい治療法をヒトで行い安全性と有効性を科学的に評価する
 医学的研究であること

臨床研究は倫理に反しないよう、また患者さんの安全性を守るために国が定めた
 規則や指針に従って行われること

II. 肝細胞移植の背景について

肝細胞移植の対象となる疾患と禁忌があること

これまでに肝細胞移植が行われたことがあること

肝細胞移植と肝臓移植の違いについて

高アンモニア血症が脳に障害を及ぼす可能性があること

高アンモニア血症の治療法として食事療法、薬物療法、
 血液浄化療法、肝臓移植手術などがあること

高アンモニア血症の新たな治療法として肝細胞移植が研究されていること

III. 今回の肝細胞移植について

—目的、実施基準、実施に関する注意点について—

今回の臨床研究は、高アンモニア血症による脳障害の発症や全身状態の悪化を予防する
 ことと同時に、肝細胞移植治療の安全性と有効性を評価する目的で行われること

今回の臨床研究へ参加するに当たり、参加基準を満たす必要があること

今回の臨床研究への参加を同意しない場合でも何ら不利益をうけないこと

今回の臨床研究への参加を同意した場合でもいつでもこれを撤回できること

—臨床研究の実施にあたって—

今回の臨床研究で細胞移植に用いる肝細胞は、小児生体肝移植手術の際ドナー肝臓
 で縮小化処理で生じた余剰部分 (これをドナー余剰肝組織といいます) から分離され
 凍結保存された細胞であること

今回の臨床研究で細胞移植に用いる肝細胞は、患者さんの血液型と一致または

別添 (5) 再生医療を受ける者に対する説明文および同意文の様式

- 適合するドナーに由来する細胞であること
- 肝細胞移植手術は、全身麻酔をしておこなうこと
- 細胞の輸注は、レントゲンでみながら臍帯静脈または門脈から輸注すること
- 肝細胞移植後は、細胞が患者さんの体に生着しやすいように免疫抑制剤の投与を行うこと
- 肝細胞移植を行っても血中アンモニア値が下がらない場合には、肝細胞移植を複数回行うことがあること
- 同意書に署名した場合でも、この肝細胞移植臨床研究を中止し、他の適切な治療法を選択する可能性があること
- 重大な危険性について—
- 移植した肝細胞が生着しないことがあること
- 移植した肝細胞が生着しても機能が不十分で高アンモニア血症が改善しない可能性があること
- 感染を起こす可能性があること
- 移植した肝細胞によって血管の閉塞や血管の損傷、肝臓の障害を起こす危険性があること
- 治療効果について—
- 今回の治療で移植した肝細胞が患者さんの体の中に生着して正常に働くことができればアンモニアの値が低下すること
- 費用に関して—
- 今回の肝細胞移植臨床研究に参加した場合、この研究に関わる費用は一切かからないこと
- 副作用発生時に関して—
- 今回の治療で副作用が起きた場合は適切な治療が受けられこと
- 日本再生医療学会が主導する「再生医療等臨床研究補償保険制度」へ加入していること
- 個人情報に関して—
- 今回の臨床研究に参加した場合、患者さんの個人情報は「個人情報の保護に関する法律」に従って取り扱われること
- 個人情報の取り扱いや診療情報の開示に関して問い合わせができること
- お願い—
- 住所変更ならびに電話番号など連絡方法に変更があった場合には速やかにお知らせいただくこと
- 撤回は、肝細胞移植の直前まで可能なこと
- モニタリング及び監査に関して—
- モニタリング・監査に従事する者や特定認定再生医療等委員会等が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料や情報を閲覧すること
- 利益相反に関して—
- 本研究に関連して開示すべき利益相反はないこと

別添（5）再生医療を受ける者に対する説明文および同意文の様式

—その他—

当院の過失以外での損失に対する損害賠償は請求できないこと

問い合わせ先

別添 (5) 再生医療を受ける者に対する説明文および同意文の様式
同意書

国立成育医療研究センター 理事長殿

私は、「重症高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する肝細胞移植に関する臨床研究」に参加するにあたり、本研究の研究総括責任者または研究総括責任者の代理の医師から、「参加の説明書」をもとに、今回の研究の目的、方法、成果ならびに危険性について十分な説明を受けました。

また、本肝細胞移植臨床研究に参加することに同意しなくとも、何ら不利益を受けないことを確認した上で、本肝細胞移植臨床研究による治療を受けることに同意します。

ただし、この同意はあくまでも私自身の自由意思によるものであり、随時撤回できるものであることを確認しています。

平成 年 月 日

肝細胞移植を受ける方 氏名 _____

代諾者（続柄） 署名 _____

代諾者（続柄） 署名 _____

「重症高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する肝細胞移植に関する臨床研究」の臨床研究において、書面及び口頭により平成 年 月 日に説明を行い、上記の通り同意を得ました。

説明医師 署名 _____

同席医師 署名 _____

別添（5）再生医療を受ける者に対する説明文および同意文の様式
確認書

私は、本肝細胞移植臨床研究を行うにあたり、担当医が被験者あるいはその代諾者に本研究を十分に説明し、被験者あるいはその代諾者が本研究の内容を十分に理解した上で、自由意思で本研究への参加に同意したものと認めます。

平成 年 月 日

研究統括責任者署名_____

同意撤回書

国立成育医療研究センター 理事長殿

私は、「重症高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する肝細胞移植に関する臨床研究」への参加に同意したことを撤回いたします。

平成 年 月 日

肝細胞移植を受ける方 氏名 _____

代諾者（続柄） 署名 _____

代諾者（続柄） 署名 _____

「重症高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する肝細胞移植に関する臨床研究」の臨床研究について同意の撤回を確認いたしました。

説明医師 署名 _____

同席医師 署名 _____