

## 細胞提供および再生医療等の提供を受けることについてのご説明

再生医療等名称:

知的機能障害小児に対する自己脂肪由来間葉系幹細胞の静脈内投与

この説明文書は、あなた(お子さま)に再生医療等提供の内容を正しく理解していただき、あなた(お子さま)と保護者の自由な意思に基づいて、細胞の提供を行うかどうか及び再生医療等の提供を受けるかどうかを判断していただくためのものです。

この説明文書をよくお読みいただき、担当医師からの説明をお聞きいただいた後、十分に考えてから細胞提供を行うか、再生医療等の提供を受けるかどうかを決めてください。ご不明な点があれば、どんなことでも気軽にご質問ください。

### 1. 再生医療等の名称、厚生労働省への届出について

本再生医療等は「知的機能障害小児に対する自己脂肪由来間葉系幹細胞の静脈内投与」という名称で、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出し、認定再生医療等委員会の審査を受けた上で実施します。

### 2. 細胞の提供を受ける医療機関、再生医療等を提供する医療機関等に関する情報について

医療機関名: 医療法人ひまわり会 神奈川ひまわりクリニック

医療機関の管理者: 院長 小野 龍太

再生医療等の実施責任者: 小野 龍太

細胞を採取する医師: 小野 龍太、黒木 良和、吉見 公一、高戸 毅、高橋 史子

再生医療等を提供する医師: 小野 龍太、黒木 良和、吉見 公一、高戸 毅、高橋 史子

製造管理: Tenvi Clinic Ginza CPC (製造管理主体)

特定細胞加工物製造: CZEN CLINIC Cell Processing Center (施設番号: FC3250051)

知能検査の実施: 医療法人ひまわり会 ひだまりクリニック (担当医師: 和田医師)

### 3. 細胞の用途、再生医療等の目的及び内容について

今回採取させていただく脂肪組織およびそこから作製する細胞は、本再生医療等にのみ使用します。

本再生医療等では、あなた(お子さま)から腹部などの皮下脂肪を採取し、特定細胞加工施設で細胞を培養して必要数を作製した後、点滴により静脈内へ投与します。投与は最大 4 回(初回、4 か月後、8 か月後、12 か月後)を予定し、初回投与から 18 か月相当まで経過観察を行います。

#### (3) 投与量および投与方法の概要

1 回あたりの投与量は、原則として体重 1 キログラムあたり 100 万個の細胞数を初回投与量の目安とします。

第 2 回以降の投与は、前回投与で重大な有害事象が認められなかった場合に限り、体重 1 キログラムあたり 200 万個相当量を目安として段階的に増量することを検討します。

ただし、複数回投与による忍容性が確認されている場合には、体重換算値に加えて、あなた(お子さま)の全身状態、過去投与時の反応および安全性評価を総合的に勘案し、1回あたり最大 5000 万個を上限として投与量を調整することがあります。

投与時間は原則 60 分以上とし、あなた(お子さま)の状態に応じて適宜延長します。

解凍した細胞製剤は、全解凍後 8 時間以内を目安として投与を完了します。

#### (4) 適格性

本再生医療等を受けられるかどうかは、以下の基準に基づいて担当医師が判断します。

##### (1) 選択基準 (Inclusion criteria)

1. 年齢: 同意取得時に 5 歳以上 12 歳未満

2. 性別: 不問

3. 診断: 以下(3-1)を満たし、かつ(3-2)を満たす(または疑い)

・(3-1) 知的機能障害(知的発達症): 主治医の診断により、発達検査・知能検査等(例: WISC-V 又は田中ビネー知能検査 V 等)で知的機能の遅れが示されること。

・(3-2) ASD の扱い

ASD の診断または臨床的疑いを有する

4. 全身状態: 脂肪採取(生検針による皮下脂肪採取又は脂肪吸引による皮下脂肪採取)および静脈内投与を実施可能と実施医師が判断する。

5. 感染症スクリーニング: 原料受入条件に基づき、HBV/HCV/HIV/HTLV-1/梅毒が陰性

6. 併用療法の安定: 心理社会的介入・教育的支援・薬物療法等がある場合、開始/変更から 8 週間以上安定(変更予定がない)

7. 同意: 保護者の文書同意が得られ、年齢・発達段階に応じて本人アセントを取得できる

8. スケジュールに従って通院・検査・評価(録画を含む)に参加できる(保護者が協力可能)

##### (2) 除外基準 (Exclusion criteria)

1. 活動性の感染症(発熱、臨床的に治療を要する感染症など)または感染が疑われる状態

2. 感染症スクリーニング陽性: HBV/HCV/HIV/HTLV-1/梅毒のいずれかが陽性(または判定不能)

3. 重篤な併存疾患: 重度の心疾患、呼吸器疾患、肝機能障害、腎機能障害、血液疾患など、治療によりリスクが増大すると判断されるもの

4. 発作・てんかん: 直近 6 か月以内のけいれん発作、またはコントロール不良のてんかん

5. 出血リスク: 凝固異常、血小板減少、抗凝固薬/抗血小板薬の継続が必要など、脂肪採取に伴う出血リスクが高い

6. 免疫抑制状態: 免疫不全、または全身性の免疫抑制療法(例: 高用量ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤)を要する状態

7. 悪性腫瘍の既往: 活動性の悪性腫瘍

8. 重篤なアレルギー: 本再生医療等で使用する医薬品・材料(例: 溶媒、消毒薬、局所麻酔薬等)に対する重篤な過敏症の既往

9. 他の細胞治療歴: 過去 12 か月以内の細胞治療/幹細胞治療、または他の介入研究への参加中

10. 予定された通院・評価・安全性フォローが困難と判断される(保護者の協力が得られない等)

11. その他: 実施医師が、安全性または妥当性の観点から不相当と判断した場合

#### (5) 評価および経過観察

安全性評価として、有害事象および重篤有害事象の発生状況を継続して確認します。主要な時点で、血算、生化学検査および C 反応性蛋白の検査を行います。

有効性評価として、投与前後 2 回を基本として WISC-V(ウエクスラー式知能検査)を実施します。適応行動については、Vineland 適応行動尺度第 3 版(保護者版)を各時点で回収し、オンラインでの回収を行うことがあります。

また、標準化した課題を録画し、第三者が盲検で評価する方法を用いて、評価の偏りを低減します。

#### 4. 細胞提供者として選定された理由

本再生医療等では、再生医療等を受ける本人(あなた[お子さま])から採取した脂肪組織を用いて細胞を作製し、本人へ投与しますので、あなた(お子さま)が細胞提供者として選定されました。

#### 5. 再生医療等に用いる細胞について

本再生医療等には、あなた(お子さま)から採取した脂肪組織から分離・培養される自己脂肪由来間葉系幹細胞を使用します。

##### (1) 脂肪組織の採取方法

脂肪組織の採取方法は、あなた(お子さま)の年齢、体格、全身状態を考慮し、実施医師が以下のいずれかを選択します。

##### ① 生検針による皮下脂肪採取

##### ② 脂肪吸引による皮下脂肪採取

生検針による採取の場合、採取量は概ね 0.2 グラムから 1 グラムを目安とし、侵襲性に十分配慮して実施医師が判断します。脂肪吸引による採取の場合、採取量は侵襲性に十分配慮し、10 グラムを上限として実施医師が判断します。

必要な細胞数に達しない場合は、培養期間の延長、培養条件の調整、又は追加採取の可否を安全性最優先で検討します。

##### (2) 脂肪組織の輸送および細胞の製造

採取した脂肪組織は、無菌性を担保できる密閉容器に封入し、漏えい防止の二重包装(吸収材同梱)を行ったうえで、温度管理が可能な専用輸送ボックスに収容して特定細胞加工施設へ直行搬送します。

特定細胞加工物の製造工程は、Tenvi Clinic Ginza CPC の管理および責任の下で CZEN CLINIC Cell Processing Center に分担委託しますが、Tenvi Clinic Ginza CPC が製造全体の管理、最終的な出荷可否判断、ならびに治療実施医療機関としての受領確認、投与、経過観察および有害事象対応を担います。

##### (3) 微生物等の検査および抗生物質の使用方針

提供前の措置として、採取した脂肪組織そのものに対する微生物の存在に関する検査は原則行いません。

一方で、特定細胞加工物については、製造工程において無菌試験、マイコプラズマ試験およびエンドトキシン試験を実施し、規格に適合した製品のみを投与します。  
また、細胞製造時に使用する抗生物質の添加は、脂肪組織を播種する段階に限って使用し、その後の増殖培地には原則使用しません。

#### (4) 最終製品の放出基準および凍結保存

最終製品は、細胞数が 1000 万個以上であること、凍結品の場合は解凍後の生存率が 70 パーセント以上であること、外観に異常がないこと、無菌試験が陰性であること、エンドトキシンが規格内であること、マイコプラズマ試験が陰性であること等の基準を満たした場合に限り投与します。  
細胞は凍結保存する可能性があり、1 週間以上保存する場合は液体窒素(マイナス 196 度)下で保存します。凍結製剤を投与する可能性があるため、生存率は凍結品の場合の解凍後生存率として 70 パーセント以上を基準とし、先行臨床研究で用いられた基準を参考に設定しています。

#### (5) 医療機関での受領確認

医療機関では、特定細胞加工物受領時に、患者識別情報と製品識別情報の整合、外観(漏えい・破損・変色・混濁等)の確認、温度管理状況、輸送時間および添付書類の整合を確認し、記録します。不適合または逸脱が疑われる場合は直ちに隔離し、投与を保留した上で特定細胞加工施設と協議して投与可否を判断します。

### 6. 細胞の提供や再生医療等を受けることによる利益(効果など)、不利益(危険など)について

#### ・利益(効果など)

本再生医療等で使用する自己脂肪由来間葉系幹細胞は、炎症を抑える作用や組織の修復に関わる物質を分泌する作用が報告されており、知的機能や生活機能に関連する状態の改善に寄与する可能性が期待されます。

しかしながら、本再生医療等は十分な研究結果に基づくものではなく、効果が得られることが保証されているものではありません。また、改善がみられない可能性もあります。

一方で、本再生医療等から得られる情報は、今後同様の状態にある子どもたちの治療や研究の発展に役立つ可能性があります。

#### ・不利益(危険など)

本再生医療等では、以下のような不利益(危険性)が想定されますが、いずれも早期に発見し対応できるように体制を整えます。

#### <脂肪組織の採取に伴うもの>

脂肪組織の採取では、局所麻酔を行った上で皮膚を小さく切開し、脂肪を採取します。局所麻酔の注射時に痛みを感じる場合があります。採取に伴い、出血、皮下血腫、感染、縫合不全、傷跡が残ること、まれに神経や血管の損傷が生じることがあります。

静脈路の確保や採取手技が難しい場合、必要に応じて前投薬や鎮静を用いることがありますが、その場合は、眠気、呼吸抑制、血圧低下、吐き気などの副作用が起こる可能性があります。

安全性確保のため、非常勤の麻酔科医が本再生医療等に参加し、鎮静の適応判断、緊急時対応（気道管理・循環管理等）に関して助言及び必要時の対応を行います。  
緊急時の搬送先として、聖マリアンナ医科大学病院(救命救急センター等)への搬送体制を整備しています。

#### <採血などの検査に伴うもの>

採血では、穿刺部の痛み、内出血、皮下血腫、まれに神経損傷や失神が起こることがあります。

#### <細胞投与に伴うもの>

点滴投与に伴い、発熱、悪寒、頭痛、吐き気、発疹、かゆみ、血圧低下などの反応が起こることがあります。

凍結保存した製剤を投与する場合、凍結保存に用いるジメチルスルホキシドに対する反応として、吐き気、血圧低下、独特のにおいを感じるなどの症状が出る可能性が報告されています。

また、血管内に細胞を投与する治療では、まれに血栓・塞栓(肺塞栓など)が生じる可能性があり、呼吸苦、胸痛、意識障害などの重篤な症状が起こるおそれがあります。

知的機能障害や自閉スペクトラム症のあるお子さまでは、点滴確保や医療環境の変化に伴う不安・興奮・不穏が起こることがあり、これらはストレス関連事象として整理し、細胞製品や溶媒に関連する可能性のある事象と区別して評価・記録します。

製造工程では無菌試験等により安全性確認を行います。感染が生じる可能性を完全にゼロにすることはできませんので、投与後の発熱や局所症状等があれば速やかに連絡していただきます。

さらに、細胞治療に伴う長期的な影響(腫瘍形成など)については、非臨床研究で大きな安全性上の懸念が示されていないとされる一方で、現時点で完全に否定できるものではありませんので、経過観察を行います。

#### <その他>

本再生医療等への参加に伴い、通院や検査、録画等の負担が生じます。

#### 7. 細胞の提供や再生医療等を受けることを拒否することができます。

あなた(お子さま)および保護者は、細胞を提供することや本再生医療等を受けることを強制されることはありません。説明を受けた上で、細胞の提供や本再生医療等を受けないと判断した場合は、いつでも拒否することができます。

#### 8. 同意の撤回について

あなた(お子さま)および保護者は、細胞の提供や本再生医療等を受けることについて同意した場合でも、細胞の加工を開始する前、または投与を受ける前であれば、いつでも同意を撤回することができます。

#### 9. 拒否、同意の撤回により、不利益な扱いを受けることはありません。

細胞の提供や本再生医療等を受けることを拒否した場合、または同意した後に同意を撤回した場合であっても、今後の診療・治療等において不利益を被ることはありません。

#### 10. 個人情報の保護について

本再生医療等で取得した個人情報は適切に管理・保護され、あなた(お子さま)を特定できる形で外部へ開示されることはありません。治療結果を学会発表や論文等で公表する場合も、個人が特定されないよう匿名化した上で公表します。録画データも同様に厳重に管理し、評価に必要な範囲でのみ利用します。

#### 11. 細胞などの保管及び廃棄の方法について

疾病等が発生した場合の原因究明のため、製造工程中の中間体または最終製品の一部分を、細胞の状態で6か月間、マイナス70度以下、又は液体窒素下で保存します。脂肪組織の採取量が少量の場合には、脂肪組織の保存に代えて、細胞保存を優先します。保存期間終了後には、医療廃棄物として適切に処理して廃棄します。

#### 12. 再生医療等に係る特許権、著作権その他の財産権、経済的利益の帰属について

あなた(お子さま)から提供を受けた細胞を用いる再生医療等について新たに生じた特許権、著作権その他の財産権、経済的利益は、原則として医療機関または関係者に帰属します。

#### 13. 苦情及びお問い合わせの体制について

当院では、以下のとおり本再生医療等に関する苦情及びお問い合わせの窓口を設置しております。

名称:医療法人ひまわり会 神奈川ひまわりクリニック

住所:神奈川県川崎市宮前区宮前平 3-3-26

電話番号:044-853-7001

担当:栗原

受付時間:10:00 ~ 19:00

受付時間外の連絡先:jimu@ro-himawarikai.or.jp

#### 14. 費用について

細胞の提供に際して費用は発生しません。

本治療は保険適用外であるため、治療にかかる費用全額をご自分でご負担いただきます。本治療にかかる費用は440万円(税込)となっております。

※症状等の事情により金額は前後する可能性があります。

なお、脂肪の採取後や、細胞加工物の製造後に同意を撤回された場合など、同意を撤回される時点までに費用が発生している場合は、発生した費用についてはあなたにご負担いただきますのでご了承ください。

また、本治療は必ず効果が得られるものではなく、効果が得られなかった場合でも返金はできません。担当医師と十分にご相談いただき、その点についてご理解いただいた上で同意いただきますようお願い申し上げます。

#### 15. 他の治療法の有無、本再生医療等との比較について

知的機能障害や自閉スペクトラム症のあるお子さまに対しては、原因そのものを治す確立した治療法は限られている一方で、発達段階や特性に応じた発達支援・教育的支援・行動療法等を中心とした

介入が広く行われています。具体的には、応用行動分析に基づく療育、構造化支援、言語聴覚療法、作業療法、理学療法、ソーシャルスキルトレーニング、ペアレントトレーニング、学校や福祉サービスと連携した支援計画の作成などが挙げられます。これらは生活技能やコミュニケーション、問題行動の軽減、家庭・学校での適応の改善に役立つ可能性があります。効果には個人差があり、支援の内容・頻度・期間によって結果が変わり得ます。また、継続のために時間的・心理的負担や人的資源を要することがあります。

また、併存症状や行動上の困難が強い場合には、薬物療法が併用されることがあります。例えば、易刺激性、強い興奮、睡眠障害、不安、注意欠如・多動、衝動性などに対して、症状の軽減を目的として薬剤が用いられることがありますが、薬物療法は発達特性そのものを改善させることを目的とするものではありません。さらに、眠気、体重増加、食欲変化、消化器症状、錐体外路症状などの副作用が起こる可能性もあるため、主治医の判断のもとで慎重に用いる必要があります。

これらの標準的な支援や治療に加え、国内外で、幹細胞等を用いた治療が研究として検討されていますが、現時点では、知的機能障害や自閉スペクトラム症に対する幹細胞治療が有効であることは確立しておらず、標準治療ではありません。したがって、本再生医療等で実施する自己脂肪由来間葉系幹細胞の静脈内投与は、あなた(お子さま)にとって有効であることが保証された治療ではなく、安全性、有効性を評価する段階にあります。

本再生医療等を受けない場合でも、従来から行われている療育、教育的支援、福祉サービス、必要に応じた薬物療法等を継続することは可能であり、これらを選択したことによって不利益を受けることはありません。さらに、本再生医療等を受ける場合であっても、担当医師が医学的に問題がないと判断する範囲で、すでに受けている療育や教育的支援等を継続することが可能です。治療を受けるかどうかは、効果の不確実性と、脂肪採取および点滴投与に伴う負担・リスク、通院・検査・録画等の負担を踏まえ、十分に検討した上で判断してください。

#### 16. 健康被害に対する補償について

細胞の提供や本再生医療等が原因であると思われる健康被害が発生した場合は、可能な限り必要な処置を行いますので、直ちに当院までご連絡ください。補償の具体的内容(保険加入の有無を含む)については、担当医師から説明します。

#### 17. 再生医療等の審査を行う認定再生医療等委員会の情報、審査事項について

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」により、再生医療等提供計画は厚生労働大臣への提出前に「認定再生医療等委員会」による審査を受ける必要があります。当院では、本治療に関する再生医療等提供計画について、以下のとおり審査を受けています。

審査を行った認定再生医療等委員会：JSCSF 再生医療等委員会(認定番号：NA8230002)

委員会の苦情及び問い合わせ窓口：03-5542-1597

審査事項：再生医療等提供計画及び添付資料一式を提出し、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」により定められた「再生医療等提供基準」に照らして審査を受けています。

#### 18. その他の特記事項

・脂肪を採取し培養を行った際に、まれに培養不良等により細胞が十分に増えないことがあります。その場合は、培養条件の調整や追加採取の可否を安全性最優先で検討します。

- ・投与当日は、医師の直接監督の下で、投与中に経皮的動脈血酸素飽和度を連続監視し、血圧を定期的に測定します。投与は末梢静脈から原則 60 分以上かけて行い、投与後は原則として 1 時間から 2 時間程度院内で観察します。
- ・抗ヒスタミン薬やステロイド薬などの前投薬、または静脈路確保を円滑に行うための鎮静の使用については、あなた(お子さま)の状態、既往歴、過去投与時の反応を踏まえ、実施医師が必要性を判断します。
- ・本再生医療等の実施に当たり、ヒトゲノム・遺伝子解析は行いません。
- ・採取した細胞や作製した特定細胞加工物を、同意なく本再生医療等以外の目的に使用することはありません。
- ・本再生医療等を受けた後は、健康被害の発生や治療の有効性を確認するため、初回投与から 1 か月、3 か月、6 か月、12 か月、18 ヶ月後に通院により経過観察を行います。通院が難しい場合は、電話連絡等により経過観察を行うことがあります。
- ・本再生医療等では、現時点で予測できない副作用が起こる可能性があります。その場合には、速やかに医師が対応し、必要に応じて本再生医療等を中止します。

## 同意書

医療法人ひまわり会 神奈川ひまわりクリニック 院長 小野 龍太 殿

私は再生医療等(名称「知的機能障害小児に対する自己脂肪由来間葉系幹細胞の静脈内投与」)に用いる細胞の提供を行うことについて以下の説明を受けました。

- 再生医療等の名称、厚生労働省への届出について
- 細胞の提供を受ける医療機関等に関する情報について
- 細胞の用途について
- 細胞提供者として選定された理由
- 細胞の提供による利益(効果など)、不利益(危険など)について
- 細胞の提供を拒否することができること
- 同意の撤回について
- 細胞の提供の拒否、同意の撤回により、不利益な扱いを受けないこと
- 個人情報の保護について
- 細胞などの保管及び廃棄の方法について
- 再生医療等に係る財産権、経済的利益の帰属について
- 苦情及びお問い合わせの体制について
- 費用について
- 健康被害に対する補償について
- 再生医療等の審査を行う認定再生医療等委員会の情報、審査事項について
- その他特記事項

私は再生医療等(名称「知的機能障害小児に対する自己脂肪由来間葉系幹細胞の静脈内投与」)の提供を受けることについて以下の説明を受けました。

- 再生医療等の名称、厚生労働省への届出について
- 提供医療機関等に関する情報について
- 再生医療等の目的及び内容について
- 再生医療等に用いる細胞について
- 再生医療等を受けることによる利益(効果など)、不利益(危険など)について
- 再生医療等を受けることを拒否することができること
- 同意の撤回について
- 再生医療等を受けることの拒否、同意の撤回により、不利益な扱いを受けないこと
- 個人情報の保護について
- 細胞などの保管及び廃棄の方法について
- 苦情及びお問い合わせの体制について
- 費用について
- 他の治療法の有無、本再生医療等との比較について



## 同意撤回書

医療法人ひまわり会 神奈川ひまわりクリニック 院長 小野 龍太 殿

私は再生医療等(名称「知的機能障害小児に対する自己脂肪由来間葉系幹細胞の静脈内投与」)に用いる細胞の提供を行うことについて同意いたしましたが、この同意を撤回いたします。  
なお、同意を撤回するまでに発生した費用その他の費用については私が負担することに異存はありません。

撤回年月日                      年              月              日

お子さまご署名(可能な場合)

保護者(代諾者)ご署名

(続柄:    )

## 同意撤回書

医療法人ひまわり会 神奈川ひまわりクリニック 院長 小野 龍太 殿

私は再生医療等(名称「知的機能障害小児に対する自己脂肪由来間葉系幹細胞の静脈内投与」)の提供を受けることについて同意いたしましたが、この同意を撤回いたします。  
なお、同意を撤回するまでに発生した費用その他の費用については私が負担することに異存はありません。

撤回年月日                      年              月              日

お子さまご署名(可能な場合)

保護者(代諾者)ご署名

(続柄:    )