

## 脳卒中による骨髄由来間葉系幹細胞を用いた治療

### を希望される患者様への説明書（以下、「説明書」とする）

#### 本人の意思判断や意思疎通が困難である方用説明書

（再生医療提供計画番号：PB1230003）

#### 1. あなたの病気（脳卒中）について

脳卒中は、いずれも一旦発症してしまうと運動障害や感覚障害、認知機能障害などといった様々な症状が出現します。

#### 2. 脳卒中に対する治療法について

現在、脳卒中に対する二次予防として降圧療法、抗凝固療法、抗血小板療法が施行され一定の効果が得られておりますが、根本的な治療薬剤は存在しません。また、ほとんどは後遺症が残り、専門的なリハビリテーションが施行されても効果は限定的です。

#### 3. 本治療の概要（目的・意義・予期される効果）

脳卒中は、発症すると麻痺などが生じ、障害が残存することが少なくありません。また、色々な治療をされても効果は限定的であり、より効果のある治療法の早期の確立が望まれております。

#### 〔本治療について〕

中枢神経（脳や脊髄）は細胞からできています。最近、これらの神経が障害を受けた時に、ある種類の細胞を加工したもの（細胞加工物）を用いて障害を治す（再生する）治療法（いわゆる「再生医療」）が開発されつつあります。体内の細胞（骨髄組織）には神経や血管の元になる細胞が存在します。我々は骨髄組織からこの元になる細胞（間葉系幹細胞\*と呼ばれます）を増やす技術を開発してきました。脳卒中に対する再生医療としてこの間葉系幹細胞の投与により、機能改善が得られたことを報告する動物研究及びヒトを対象とした臨床研究が増えてきております。この様に、間葉系幹細胞の投与の安全性及び効果がともに期待されている状況であり、今回これらの経験を踏まえて、本治療を計画しました（下記①～③）。

- ① あなた様からの骨髄液を採取（細胞提供）：あなた様から骨髄液（約 60 mL）を採取します。同時に 180ml の静脈血も採血します。
- ② 採取された骨髄液の中の間葉系幹細胞を増殖：採取された骨髄液から間葉系幹細胞をコージンバイオ株式会社の細胞培養加工施設で増やします。
- ③ 間葉系幹細胞をあなた様へ投与：この増えた細胞をあなた様に点滴投与します。

この再生医療により、中枢神経損傷部の周囲の神経が保護、再生され、神経障害の後遺症が軽減されることが期待されます。本治療と同様の方法で培養された間葉系幹細胞が他の種々疾患患者様 100 例以上に投与されておりますが、それに伴う大きな副作用はみられていません。しかし、今回の治療は新しい試みであり未だ一般的でも無く、その効果についても限定的なものです。また、せっかく採取された骨髄液から十分な細胞が増えないことも考えられます。この場合には本治療を行うことはできません。

#### 4. 実施方法と実施機関

##### ① あなた様からの骨髄液を採取（細胞提供）する段階に関して

あなた様の腰の骨（腸骨というズボンのベルトがかかる部位の骨）から骨髄液を注射器で約 60 mL 採取します。具体的には、採取する周囲の皮膚の虹下に麻酔薬（キシロカインという麻酔薬）約 10 mL を注射して痛みを少なくします。そして、骨髄液採取専用の骨髄針と呼ばれる針を麻酔のかかった皮膚から腰の骨に刺して、骨の中から骨髄液を採取します。骨髄針を刺した部位の皮膚には小さな穴ができますが、2 日程で自然に治ります（まれに皮膚の下に出血がおこり皮膚の色が変わることがありますが、通常 3 週間ほどでもとに戻ります）。同時に約 180ml の静脈血も採血します。

##### ② 採取された骨髄液の中の間葉系幹細胞を増殖する段階に関して

採取した骨髄液を細胞培養加工施設のあるコージンバイオ株式会社に搬送し、同施設で血管や神経の元になる細胞（間葉系幹細胞）を約 4 週間かけて増やします。

##### ③ 間葉系幹細胞をあなた様へ投与する段階に関して

緊急処置対応が可能な処置室又は在宅にて輸血用フィルターを使用し、増えた細胞をあなた様の腕の静脈から約 30 分かけて点滴投与します。投与後は、必要に応じて血液検査などを行います。

以上の骨髄採取は医療法人リアルエイジ静哉会 D クリニック札幌、投与・検査は医療法人リアルエイジ静哉会 D クリニック札幌又は在宅の緊急処置対応が可能な体制にて行われます。

投与する場所は医師の判断で決定します。主にはクリニックで実施しますが、ストレッチャーの方など、通院や訪問リハビリは可能だが移動が困難である方などは、医師の判断のもと在宅で投与する場合があります。

細胞を増やす操作は、病院外にある細胞培養加工施設があるコージンバイオ株式会社で行われます。また、再度の投与や後日の検査のため、増えた細胞の一部を冷凍保存します。

#### 〔治療方針〕

本再生医療で施行する治療は、1~2 ヶ月に 1 回の割合で 1 回あたり 1 億個~2 億個の自家骨髄

由来幹細胞を投与し、3回の投与を1クールとする。なお、患者様の状態や治療状況によって、投与する幹細胞数は適宜増減可能とする。

本治療では、幹細胞点滴中にリハビリテーションを組み合わせた治療を行っております。

リハビリテーションは、先進リハビリ、運動療法を組み合わせ、患者様一人ひとりに合ったリハビリテーションプログラムを実施いたします。

## 5. 本治療の実施により予期される危険性とその対処方法

本治療は、主に①～③の3つの段階があります。これらの段階において次の合併症が生じる危険性があります。

### ① あなた様からの骨髓液を採取（細胞提供）する段階

採取部位の痛みや出血が生じたり、出血により血腫（血の固まり）が生じたりすることなどが考えられます。血腫は数週間で自然に吸収されますが、もし大きな血腫が残る場合には、現在の確立された治療法で速やかに対処いたします。また、痛みを軽減するために局所麻酔を使用します。この麻酔により、一時的に血圧が下がるなどの症状（ショックと呼ばれる副作用）を生じることが報告されていますが、頻度は極めて低いと思われます。また、ショックが生じた場合に対処できる様に準備をして骨髓採取を行います。

骨髓穿刺後、当日のみ入浴を控えて下さい。

### ② 採取された骨髓液の中の間葉系幹細胞を増殖する段階に関して

細菌やウイルスの感染が起こる可能性があります。しかし、感染を防ぐために様々な手段を講じており、現段階で考えられる最適な構造設備を有する施設で行われるため、その可能性は極めて低いです。細胞を増やす時には自己血清が用いられることになります。自己血清を使用する方が、感染等の観点から安全性は高いと考えますが、約180ml程度の追加の採血が必要になります。しかし、病状などより追加の採血を希望されない場合は、ご自身の血清の代わりにウイルス検査などで安全性が確認された他の方の血小板（細胞）から調整されたヒト血小板由来添加物を選択することも可能です。培養時にヒト血小板由来添加物の使用を選択された場合は、アレルギー、免疫反応、未知のウイルスの混入などのリスクがあります。

### ③ 間葉系幹細胞をあなた様へ点滴投与する段階

肺塞栓症：急速に投与した細胞が肺の血管を閉塞して肺梗塞を発症する可能性が考えられます。しかし、本治療では、処置が対応可能な状態にて輸血用フィルターを使用しあなた様の腕の静脈から30分程度の時間をかけてゆっくりと点滴投与します。また、現在、移植片対宿主病に対して保険収載されている骨髓性幹細胞製剤（テムセル HS 注）の場合は体重50kg当たり、 $1 \times 10^8$ 個を10分程度かけて点滴静注されているが、輸血用フィルター等は使用しておらず、肺塞栓症が生じた報告はありません。

発熱、頭痛、悪寒、注射部の痛みが出現する場合は出現する可能性があります、経過観察のみで大抵症状は軽減します。

細菌感染・腫瘍化：用いる細胞によっては癌化が心配されますが、これまで色々な施設で行なわれた調査では間葉系幹細胞の癌化の報告はありません。大串らの技術により増えた細胞（間葉系幹細胞）は、対象疾患は異なるものの100例以上の患者様に投与されていますが、現在までこの投与による細菌感染や腫瘍の発生は報告されていません。しかし、これら有害事象発生の可能性は否定できません。これらを心配される方は本治療を選択しないことをお勧めします。

投与する幹細胞は、凍結細胞、冷蔵細胞の選択が可能です。凍結細胞では凍結前後で比較して生存率や活性に有意な差は認めず、冷蔵細胞と比較して、事前の無菌検査、マイコプラズマ検査、エンドトキシン検査が可能です。また、幹細胞投与をお急ぎの場合は無菌検査の最終報告を待たず中間報告のみで投与を実施することが出来ます。

## 6. 本治療に参加いただく前に確認したいこと

この治療に参加いただけるのは以下の条件に当てはまる方です。

### 対象者の選定基準

下記の選択基準を全て満たす患者を対象とする。

(1)脳卒中の治療を希望する方

(2)下記いずれかに該当する方

- 同意取得時の年齢が18歳以上90歳以下で本人からの文書による同意が得られている方
- 16歳以上18歳未満の方であっても、週2回以上のリハビリの実施が可能な方で、本人及び代諾権者から文書による同意が得られている方
- 91歳以上の高齢者であっても、週2回以上のリハビリの実施が可能な方で、本人から文書による同意が得られている方
- 16歳以上で本人による意思判断や意思疎通が困難であると判断出来る場合に限って法的権限のある代諾者による文書による同意が得られている方

(3)投与期間中～その後の経過フォローまで来院、電話、オンラインでの連絡が可能な方

### 経過のフォロー

細胞投与終了後、3か月～6か月後に医師により局所及び全身状態を評価します。患者様の状態に応じて、投与後に血液検査(末梢血、生化学、炎症反応、感染症)を行います。

ただし、在宅での治療等により来院が難しい場合には、電話、オンラインを使用して経過フォローを行います。

経過の観察は、患者様の状態、医師の判断により複数回実施することもあります。

なお、幹細胞点滴治療で2回、もしくは3回点滴投与をする場合には、すべての点滴投与が終了した後に経過フォローを行います。

## 除外基準

(Ⅰ)末梢血球減少(白血球数<2000/ $\mu$ L、好中球数<500/ $\mu$ L、ヘモクロビン<7.0 g/dL、血小板数<5 万/ $\mu$ L)を認める方

(Ⅱ)ペニシリン、ストレプトマイシンに対するアレルギー及びその他重篤なアレルギーの既往(ショック、アナフィラキシー様症状等)を有する方

その他、治療に参加するためにはいくつかの基準があります。また、治療参加に同意された後でも、その基準にあてはまるかどうかの事前の検査の結果によっては参加いただけない場合があります。

## 7. 本治療に関わる費用負担

費用負担に関して：本治療は有償での治療になります。あなた様から採取した骨髄の細胞（間葉系幹細胞）はコージンバイオ株式会社で増やし、約 4 週間後には細胞の点滴投与を行います。しかし、細胞の増殖不良、感染等が生じた場合には投与出来ません。この場合には、本治療で既に要した費用（コンサルタント等初期費用・診察及び往診・骨髄採取・その他処置・培養費用）に関してはあなた様の負担となります。

## 8. 他の治療法の有無及びその方法並びに他の治療法により予期される効果及び危険との比較

現在、脳卒中後遺症などでは筋肉の緊張を軽減させる薬、痺れを軽減させる薬が存在します。また、多くの神経障害に対する治療法としては、ビタミン剤、痺れや痛みを軽減する薬なども処方されます。リハビリテーションなどの集学的な治療も併用されていますが、一般的に効果は限定的であり、より効果のある治療法の早期の確立が望まれています。

他の再生医療：細胞を増やす手段を用いずに、骨髄の単核球などをそのまま点滴投与するという再生医療が国立循環器センター等で行われていますが、単核球が神経細胞に分化することは無く神経栄養因子などによる単核球以外の一過性の効果であると考えられます。本治療で投与された間葉系幹細胞は神経損傷領域に遊走し神経保護作用だけではなく、血管新生作用・神経再生作用が生じることを期待しておりますが、全ての方に機能改善が得られるのかは不明です。我々は今回計画している治療法が有用であると考えていますが、場合によってはこれらの再生医療を行っている施設でのセカンドオピニオンを受けることも良いかと思われます。

## 9. 健康被害が発生した場合について

万一、この治療によりあなた様の健康被害が生じた場合は、あなた様の安全確保を最優先し、被害を最小限にとどめるため、直ちに必要な治療を行います。加えて、この治療によりあなた様に生じた健康被害のうち、医療行為を原因とするもので法律上の賠償責任が生じる場合には医師

賠償責任保険を適用致します。

我々は本治療が安全に行われ、治療効果も見られることを期待しています。しかし、この治療は新しい治療であり、その効果についての確証は得られていません。その為、本治療で効果がなかった場合は補償の対象とはなりません。

#### 10. 同意にあたって（同意撤回の権利）

この治療への参加はあなた様の自由意思であり、強制ではありません。また、同意撤回はあなた様からの細胞提供あるいはあなた様への細胞投与のいずれの段階においても可能です。また、同意を撤回された場合でも、治療上含めて不利益を被ることはありません。

#### 11. 個人情報の保護と成果の公表

患者様の個人情報を保護することは、我々スタッフの義務です。採取されたあなた様の骨髓組織や、骨髓組織から増殖される間葉系幹細胞などからは氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報は取り除かれ、代わりに新しく符号が付けられることで（「匿名化」と言います）、個人を特定されないようにします。本治療によって得られた情報は、この新しい再生医療が有効か否かの判断等を委ねるために、当院以外の機関にあなた様の情報を提供することがあります。

しかし、あなた様の個人を特定できる情報は記載されません。また、得られた結果を学会や学術雑誌等で公表されることがありますが、同様に個人が特定できないように配慮いたします。なお、本治療法に起因すると考えられる疾病等が発生したときに原因を特定するため、匿名化は連結可能な匿名化といたします。

#### 12. 知的所有権

本治療の結果として、特許などの知的所有権が生じた場合は、あなた様でなく担当医及び実施医療機関がその知的所有権を持ちます。

#### 13. 細胞加工物の管理保存

採取された骨髓液はコージンバイオ株式会社に搬送され細胞増殖後、冷蔵にて搬送あるいは患者様へ投与されるまで、コージンバイオ株式会社に患者様の希望に応じて 10 年間まで凍結保存されます。増やした間葉系幹細胞（法律ではこれを「細胞加工物」とよびます）の一部は後証品として 6 ヶ月間冷凍保存されます。しかし、その後は破棄されます。また、再度の投与が想定される場合には、この保存細胞を使って、細胞増殖に適した条件を調べたり、その細胞を再び投与に使うこともあります。

なお、十分に細胞が増えなかった場合や、細胞増殖中に感染が確認された場合には増殖された間葉系幹細胞はすべて破棄されますので、この細胞を使う治療は行われません。

#### 14. 患者様から採取された試料等について

患者様から採取した組織材料は、本治療以外に用いることはなく、また、本治療以外の目的として、他の医療機関へ提供することも個人情報が開示されることもございません。

#### 15. 本治療を中止・中断する場合について

あなた様より本治療に対する同意の撤回の申し出があった場合は、あなた様に対する本治療を中止いたします。あなた様から採取された約 60 mL の骨髄液から 1 億個以上の間葉系幹細胞が増殖されると想定していますが、それ以下の場合は本治療を中断することになります。ただし、それでも 1000 万個以上の細胞が得られた場合で、あなた様の病状や疾患部位の大きさ等から、得られた細胞の投与により症状がよくなると想定されるなら、主治医の判断の下、本治療を行います。その他、あなた様の状態や細胞が本治療に不適切と担当医が判断した場合、本治療は中止となります。本治療を中止・中断される場合、発生した費用の返金は出来ません。

#### 16. 本治療についての問い合わせ・苦情の受付先

本治療について、不明な点や心配することがあれば、遠慮なく担当医師にお聞きになるか、以下に連絡をお願いいたします。

施設名（診療科）：医療法人リアルエイジ静哉会 D クリニック札幌

院長：長坂 良

連絡先：011-350-7474

#### 17. 治療費用に関して

別紙同意書参照

#### 18. 特定認定再生医療等委員会について

この治療は、厚生労働大臣へ当再生医療の提供計画を提出し、はじめて実施できる治療法です。治療の計画書を作成し、治療の妥当性、安全性の科学的根拠を示さなければなりません。それらの計画資料を先ず、第三者の認定機関（特定認定再生医療等委員会）にて、審査を受ける必要があります。当院で実施する「脳卒中による骨髄由来間葉系幹細胞を用いた治療」については、特定認定再生医療等委員会の承認を得て、そして厚生労働大臣へ提供計画を提出し、計画番号が付与されて実施している治療です。特定認定再生医療等委員会に関する情報は以下の通りです。

認定再生医療等委員会の認定番号：NA8200005

認定再生医療等委員会の名称：日本医理工連携 特定認定再生医療等委員会

連絡先：TEL06-6933-7844

## 19. 本再生医療実施における医療機関情報

### 【骨髄採取を行う医療機関】

☐名称：医療法人リアルエイジ静哉会 Dクリニック札幌

☐住所：〒060-0004 札幌市中央区北4条西2-1-2 キタコートレードビル 7F

☐電話：011-350-7474

☐管理者、実施責任者及び再生医療等を行う医師 氏名：長坂 良

☐実施医師

氏名：長坂 良、貴宝院 永稔、高井 俊輔、山内 康平、川上 太一郎、内海 喜晴、田中 一成、脇坂 長興、高橋 紀代

### <幹細胞投与を行う医療機関の説明>

培養した幹細胞の末梢静脈内への点滴投与については、Dクリニック札幌又は在宅の緊急処置対応が可能な体制にて行います。

### 【幹細胞投与を行う医療機関】

☐医療機関名：医療法人リアルエイジ静哉会 Dクリニック札幌

☐住所：〒060-0004 札幌市中央区北4条西2-1-2 キタコートレードビル 7F

☐電話：011-350-7474

☐管理者、実施責任者及び再生医療等を行う医師 氏名：長坂 良

☐実施医師

氏名：長坂 良、貴宝院 永稔、高井 俊輔、山内 康平、川上 太一郎、内海 喜晴、田中 一成、脇坂 長興、高橋 紀代

### 【本人の意思判断や意思疎通が困難である方への治療内容の説明と同意に関して】

ご本人に意識障害があったり、認知症などのために意思判断(意思疎通能力)を欠くために、自身の意思確認ができない方が本治療を受けるには、治療内容に関して法的権限のある代諾者が本説明文書を読み納得された上での文書による同意が必要になります。また、同意書(本人の意思判断や意思疎通が困難である方用)に不備や空欄がある場合、治療を受けて頂くことが出来ません。

## 脳卒中による骨髄由来間葉系幹細胞を用いた治療

### 同意書（別紙「説明書」に対して）

本人の意思判断や意思疎通が困難である方用同意書

医療法人リアルエイジ静哉会 D クリニック札幌 実施責任者 長坂 良 殿

私は下記項目について、脳卒中による骨髄由来間葉系幹細胞を用いた治療に関して十分な説明を受けました。この治療の内容を理解し、“脳卒中による骨髄由来間葉系幹細胞を用いた治療’を受けることに同意します。

説明を受け理解した項目（☐の中にご自身で✓をつけてください）

- ☐ 1. あなたの病気（脳卒中）について
- ☐ 2. 脳卒中に対する治療法について
- ☐ 3. 本治療の概要（目的・意義・予期される効果）
- ☐ 4. 実施方法と実施機関
- ☐ 5. 本治療の実施により予期される危険性とその対処方法
- ☐ 6. 本治療に参加いただく前に確認したいこと
- ☐ 7. 本治療に関わる費用負担
- ☐ 8. 他の治療法の有無及びその方法並びに他の治療法により予期される効果及び危険との比較

- ☐ 9. 健康被害が発生した場合について
- ☐ 10. 同意にあたって（同意撤回の権利）
- ☐ 11. 個人情報の保護と成果の公表
- ☐ 12. 知的所有権
- ☐ 13. 細胞加工物の管理保存
- ☐ 14. 患者様から採取された試料等について
- ☐ 15. 本治療を中止・中断する場合について
- ☐ 16. 本治療についての問い合わせ・苦情の受付先
- ☐ 17. 治療費用に関して
- ☐ 18. 特定認定再生医療等委員会について
- ☐ 19. 本再生医療実施における医療機関情報

|                                    |                                      |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| 脳卒中 再生医療                           | 治療費用（現在の目安の金額です。委員会承認後、変更の可能性があります。） |
| 診察・カウンセリング                         | 10,000 円 （税抜）                        |
| 血液検査                               | 10,000 円 （税抜）                        |
| 骨髄穿刺（1 回）<br>＋骨髄由来間葉系幹細胞の点滴投与（1 回） | 1,500,000 円（税抜）                      |
| 骨髄由来間葉系幹細胞の点滴投与（2 回目）              | 1,000,000 円（税抜）                      |
| 骨髄由来間葉系幹細胞の点滴投与（3 回目）              | 1,000,000 円（税抜）                      |
| 凍結細胞長期保管料（1 年毎）                    | 50,000 円（税抜）                         |

年 月 日

患者氏名（署名）：

年齢：

患者住所：

連絡先：

代諾者氏名（署名）：

年齢：

代諾者住所：

連絡先：

---

年 月 日に説明を行いました。

担当医（署名）

# 脳卒中による骨髄由来間葉系幹細胞を用いた治療

## 細胞提供あるいは細胞投与における同意撤回書

本人の意思判断や意思疎通が困難である方用

医療法人リアルエイジ静哉会 D クリニック札幌 実施責任者 長坂 良 殿

私は治療を受けるにあたり、説明を受けて十分理解し同意しましたが、私の自由意思による治療の中止も自由であることから、この治療への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

年 月 日

患者氏名（署名）：

住所：

連絡先：

代諾者氏名（署名）

住所：

連絡先：

-----

同意撤回されることを確認しました。

年 月 日

担当医師名(署名)：