

I D No. :

フリガナ

氏 名 :

生年月日:

自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞（Ricacell）を用いる 難治性四肢潰瘍の治療に関する説明書・同意書

1. 患者の病名・状態 *各担当医は、説明時に必ず病名と状態を記載してからお渡しすること

病名:

状態:

2. 提案する医療の概要（目的・内容・必要性・有効性）

(1) 目 的:

難治性虚血性四肢潰瘍の患者さんは動脈硬化や血管炎により四肢の末梢で血液の流れが悪くなり、末梢循環不全を起こしていると考えられています。また、血管内皮前駆細胞の機能が衰えていることや四肢末梢の血管が傷害を受けていることが傷を治りにくくしているとも考えられています。そのため、新しい血管を作ってあげることによって末梢循環不全などを改善させ、潰瘍の治癒を促進させることができると考えられます。

血管内皮前駆細胞は骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する細胞（血管内皮細胞）になる（分化する）能力があります。これまでに動物実験で、ヒトの血管内皮前駆細胞を血管が閉塞したマウスの足に筋肉注射する（細胞移植）ことで、新しい血管が作りだされ（これを「血管再生」と呼んでいます）、血流が改善することが示されています。これまでに私たちは、血液から血管内皮前駆細胞を含む単核球を取り出し、独自に開発した培養法に供して得られる Ricacell（自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞）と呼ばれる細胞を用いた治療をヒトにおける臨床研究として実施し、その安全性と有効性を示しました。本治療は、あなたの血液中の末梢血単核球から調製した Ricacell を四肢に注射より投与することで、血管再生により血流改善、虚血性四肢潰瘍の治癒を目指します。

(2) 内 容:

再生医療とは、機能障害や機能不全に陥った体の組織や臓器に対して、細胞や人工的な材料を利用して、損なわれた機能の再生をはかるものです。これまで治療法がなかった病気に対して、新しい医療をもたらす可能性があります。本治療法は再生医療として、難治性四肢潰瘍の患者さん自身の血液から調製した末梢血単核球を独自に開発した培養法に供して得られる Ricacell を患者さんの潰瘍部分周辺などへ注射により投与することで血管・組織の再生により潰瘍の治癒を目指す新しい治療法です。本治療は「再生医療等の安全性の確保等に関す

る法律（平成 26 年 11 月 25 日施行）」を順守し、厚生労働省が認定した審査機関である特定認定再生医療等委員会における審査を受けた後、厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出し施行しています。

1) 再生医療の実施体制

① 実施責任者

順天堂大学医学部附属順天堂医院 足の疾患センター：医師 松原 忍：形成外科、再生医療の専門家

② 再生医療を実施する医師

順天堂大学医学部附属順天堂医院 足の疾患センター：医師 松原 忍：形成外科、再生医療の専門家

順天堂大学医学部附属順天堂医院 足の疾患センター：医師 田中里佳：形成外科、難治性潰瘍、再生医療の専門家

順天堂大学医学部附属順天堂医院 足の疾患センター：医師 森重侑樹：形成外科、難治性潰瘍、再生医療の専門家

順天堂大学医学部附属順天堂医院 足の疾患センター：医師 矢内香織：形成外科、難治性潰瘍、再生医療の専門家

順天堂大学医学部附属順天堂医院 足の疾患センター：医師 加賀谷優：形成外科、難治性潰瘍、再生医療の専門家

順天堂大学医学部附属順天堂医院 足の疾患センター：医師 菊池 守：形成外科、難治性潰瘍、再生医療の専門家

順天堂大学医学部附属順天堂医院 形成外科：医師 溝渕 亮：形成外科、再生医療の専門家

③ 再生医療提供施設の名称、管理者及び所在地

順天堂大学医学部附属順天堂医院

管理者：院長 山路 健

〒113-8431 東京都文京区本郷 3 丁目 1-3

TEL 03-3813-3111

2) 治療対象

① 本治療を受けてもらえる基準は以下の通りです。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

② 本治療を受けてもらえない基準は以下の通りです。

- [illegible]

3) 治療のスケジュール

本治療は、[REDACTED]
で構成されます。

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4) 治療方法

- ①「あなたから採血した血液から 末梢血単核球生体外培養増幅細胞を作る 」と
 - ②「 あなたの潰瘍が存在する 四肢の筋肉に細胞を注射する 」
- の二つの過程に分けられます。

① あなたから採血した 血液から末梢血単核球生体外培養増幅細胞を作る

あなたの血液に含まれる単核球には、血管を作る元になる血管内皮前駆細胞が存在します。

ただし単核球に存在する血管内皮前駆細胞はほんの少ししかなく、そのままでは治療に必要な数の細胞が手に入りません。そのため、治療に必要な数になるまで細胞を増やす必要があります。

。試験培養の結果から得られた細胞数から、実際の投与のために必要な採血量を推定・決定します。決定した採血量に従い、

採血させていただいた血液は、順天堂大学の細胞培養加工施設にて単核球を分離し培養されます。5日間培養された単核球は Ricacell となります。細胞培養加工施設は、空气中に浮遊した細菌やちり、ごみなどの物質を可能な限り取り除いた、いわゆるクリーンルームで、厳密な国際基準にも適合しています。すべての材料において、細菌などが含まれていないことを確認しており、製造作業中に細菌などが混入する

可能性は極めて低いですが、製造において培養後の一部を抜き取り、細菌などが含まれているか否かを確認する検査を行います。

② あなたの潰瘍が存在する四肢の筋肉に細胞を注射する

入院約2日目に Ricacell の投与を手術室で行います。①のような方法で増幅され機能が向上した血管内皮前駆細胞を含む単核球を、潰瘍がある四肢の皮下と筋肉内に注射します。 [REDACTED]

[REDACTED] 得られた Ricacell の細胞数が少ない場合には投与する箇所を減らすことがあります。以上を基本的な投与方法としますが、潰瘍の部位や数によって最善の効果が得られるよう適宜修正します。投与は麻酔下で行われます。麻酔方法は、麻酔科医師の判断により伝達麻酔、局所麻酔、全身麻酔から選択します。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

(3) 必要性 :

末梢血流の改善方法として必要です。

(4) 有効性 :

本治療に先立ち、順天堂大学順天堂医院で Ricacell の前身である MNC-QQ 治療の臨床研究を行いました。難治性四肢潰瘍の患者さん 9 例 10 肢に対して本治療を行い、全例において大切断回避、歩行維持、疼痛および血流の改善が認められました。本細胞治療と因果関係のある有害事象の発生はありませんでした。以上から臨床研究において一定の安全性と有効性が示唆されています。しかし、治療を施した全ての患者さんに同様の効果が現れるわけではありません。

3. 本医療を行う医師名 *各担当医は、説明時に必ず診療科と医師名を記載してからお渡しすること

診療科 :

医師名 : _____

細胞採取者名

診療科 :

医師名 : _____

4. 起こりうる合併症と対応 / 起こりえる利益と不利益

(1) 起こりうる合併症と対応

以下のような症状が起きる可能性があります。担当医師が十分な観察をし、治療いたしますが、この治療の途中であなたの身体に異常が認められた場合には、適切な処置を行いますので、いつでも遠慮なく担当医師にお申し出ください。

<採血を行うことによる危険性>

1) 皮下血腫

止血操作が不十分なときに生じることがあります。採血後に注射針が抜かれた後、十分な圧迫止血をしてください。

2) 神経損傷

採血後に手指へ拡がる痛みやしびれなどが生じ、一定時間が経過した後も続くことがあります。約1万～10万回の採血に1回の頻度で起こるとされていますが、症状は一時的な場合がほとんどです。

3) 血管迷走神経反応

採血前や採血中に神経が興奮し、急激に血圧が下がるため、めまいや気分不快感、意識消失などを引き起こすことがあります。約0.01～1%の頻度で起こるとされており、心理的に緊張や不安が強いと起こりやすいとされています。

4) アレルギー症状

採血前の消毒薬や採血スタッフの手袋などの影響で、発疹やかゆみなどのアレルギー症状が起こることがあります。

<治療を行うことによる危険性>

1) 四肢への注射に伴う痛み、発赤および感染の注射に伴う痛み、発赤および感染

2) 麻酔に伴う合併症の可能性

全身麻酔に伴う合併症、局所麻酔薬に対するアレルギー（ぜんそく、じんま疹、ショックなど）、神経障害、局所麻酔中毒が極めて稀に生じることがあります。それらの症状に対しては、麻酔科医が迅速に処置しますが、神経障害の合併症は発生すると治りにくいことが知られています。

3) 末梢血単核球生体外培養増幅細胞を作るにあたり予期される危険

あなたの血液から採取した細胞を培養する過程は、国が定めた衛生基準を満たした施設内で無菌的に行われますが、細菌や炎症物質等が培養過程で予期せず移植する細胞に混

入する可能性があります。その結果、予期せぬ細菌や炎症物質が移植細胞と一緒に患者さんに移植される危険性があることもご理解ください。

培養にはヒトアルブミンを含む市販の培養液を使用しています。ヒト B 型及び C 型肝炎ウイルス、HIV の検査陰性の提供者から得られたアルブミンですが、その他のウイルス等に感染する可能性は完全に否定できません。また、必要な細胞を増殖させるためにヒトの遺伝子を組み込んだ大腸菌などに作らせた成長因子 5 種類が使用されています。大腸菌などは完全に不活化されて混入することはありません。細胞は培養後に充分洗浄され投与されるため、培養に使用したアルブミンや成長因子の混入はヒトの健康に影響を及ぼさないレベルまで減少しています。培養の際に使用する抗生物質（ペニシリン、ストレプトマイシンなど）は、細胞培養後に充分洗浄され投与されるため、混入はヒトの健康に影響を及ぼさないレベルまで減少していますが、これら抗生物質にアレルギーがある場合には注意が必要です。

4) ヒト血清アルブミンを使用することによる危険性

この治療において採血させていただいた血液から得られた細胞を培養する際の培地と投与する際に細胞を懸濁する細胞保存液にヒト血清アルブミンが入っています。ここで使用されるヒト血清アルブミンはヒト血液から調製された血漿分画製剤(医薬品)であり、以下の危険が考えられます。

- ① 感染症：ヒト血漿分画製剤は長時間の熱処理等で充分滅菌されていますが、ごく稀に B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、成人 T 細胞白血病ウイルス、細菌等に感染することがあるほか、ヒトパルボウイルス B19 など完全に不活性化出来ないウイルスなどに感染する可能性があります。その他に変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の原因とされる異常プリオンなど新しい病原体や未知の病原体による感染の可能性があります。
- ② 免疫反応免疫反応：他の人の血液成分によって引き起こされる免疫反応でじんましん、アナフィラキシー反応、発熱、血圧低下、呼吸困難、溶血などの症状が起こる可能性があります。以上の副作用を適切に把握するためにアルブミン製剤の製造元などから安全性に関する情報を受けた場合にはウイルス感染等に関する検査などを行うことがあります。

5) Ricacell を注射することによる副作用

あなたの血液から細胞を分離して生体外で培養し、

- ① 患者さんご本人の血液から得られた末梢血単核球を静脈注射することは、血液病の治療では数年前から行われ、特に有害な副作用は報告されていません。しかし、皮下・筋肉内に注射する治療の安全性、特に長期間の影響は確立されていません。動

物実験では、注入された細胞が新しい血管以外の組織になることは報告されていませんが、筋肉内に注射された細胞が癌を引き起こす可能性は否定できません。本治療と同じ細胞を使用した先の臨床研究では、細菌感染による皮下の炎症が生じました。このため追加の治療を行い、この感染は完治しています。この有害な事象は直ちに厚生労働省に報告、対策を実施した結果、厚生労働大臣より継続の許可を受けました。悪性腫瘍を合併している、又は悪性腫瘍の治療後5年以内（乳がんは10年以内）のかたは本治療の対象から除外されていますが、同意取得時点で見つからない微小な癌が注入された細胞によって発育する可能性があることもご理解ください。

- ② 注入された血管内皮前駆細胞が糖尿病の眼の合併症（糖尿病性網膜症）を悪化させる可能性があります。活動性の糖尿病増殖網膜症等を治療する目的で血管新生阻害作用を有する薬剤の投与を受けているかたは本治療の対象から除外されていますが、可能性のあるかたや心配なかたは、必ず眼科の先生の診察を受けて糖尿病性網膜症がないか調べてください。
- ③ 難治性四肢潰瘍患者さんでは、動脈硬化が合併していることがあります。心臓の血管においても動脈硬化を起こしている可能性があります。心臓に病気があり、その病気の性質や重症度によりこの試験に参加できないことがあります。

(2) 起こりえる利益と不利益

- ・ 利益：血管内皮前駆細胞を含む単核球を潰瘍が生じている下肢に注射することにより、個人差はあるかと思われませんが、新しい血管を作り出し（血管再生）、潰瘍・壊死などの症状を改善することが期待できます。
- ・ 不利益：いかなる副作用の症状や徴候にも、担当医師は注意深く観察いたします。ここにあげている症状以外にも、予測できない副作用等、不測の事態が起こる可能性があります。このような予測できない副作用等を防ぐために担当医師が十分な観察をします。万が一そのような症状が起きた場合には適切な処置を行いますので、この治療の途中であなたの身体に異常が認められた場合には、いつでも、どんなことでも遠慮なく担当医師にお申し出ください。

5. 考えられる代替案(本医療との長所・短所の比較)

現在、難治性四肢潰瘍に対して、以下の治療法があります。

<保存的治療法>

軟膏治療と四肢の血流を改善するための薬を内服していただく方法があります。

長所：薬物や軟膏による治療は侵襲が少なく、合併症が発生する可能性も低いです。

短所：内科的治療や保存的治療のみでは改善しない場合があります。改善しない潰瘍に対して

は、外科的治療を行います。

<外科的治療法>

壊死した（腐った）組織を取り除く「デブリードマン」と呼ばれる手術と、欠損している組織を埋める「再建術」と呼ばれる手術を行います。

長所：血流が良い状態でデブリードマンを行えば、小さい潰瘍ならそのまま治癒する可能性が高く、また大きい潰瘍であれば再建術により治癒し得ます。

短所：血流が回復しない状態で手術を行なっても潰瘍の治癒は見込めず、切断に至る可能性が高くなります。

<血管再生治療>

近年、一部の施設では従来とは異なる新しい方法での治療が行われています。それは細胞を用いた血管再生治療と呼ばれ、患者さんのお身体から採り出した骨髄細胞、末梢血幹細胞、末梢血単核球などを患者さんご本人へ移植することにより血管再生を促すことを目的として実施されており、その有効性について検討が進められています。

長所：自分の細胞から新しい血管を再生することができます。

短所：細胞採取の際に患者さんへのご負担が予想される場合もあること、また、糖尿病などの基礎疾患をお持ちの場合は、採取した細胞の機能が低下していたり、数が少なかったりといった報告がされることなど課題があります。

6. 本医療による病状・症状の改善の見込み

2. 提案する医療の概要(目的・内容・必要性・有効性)の(4)有効性および4. 起こりうる合併症と対応 / 起こりえる利益と不利益の(2) 起こりえる利益と不利益を参照ください。

7. 回復に関連して考えられる問題

4. 起こりうる合併症と対応/起こりえる利益と不利益の(1)起こりうる合併症と対応を参照ください。

8. 本医療を受けないことによってもたらされる結果

治療を受けるかどうかはあなたの自由な意思でお決めください。誰からも強制されることはなく、誰に対しても気をつかう必要はありません。また、説明を受けたその場で決める必要はありません。この説明文書を持ち帰っていただき、ご家族の方などと相談してから決めていただくこともできます。

また、この治療は、同意後であっても、投与前であればいつでもやめることができます。治療を受けなくても、同意された後で取りやめられた場合でも、その後の治療を受ける上であなたが不利な扱いを受けることは決してありません。ただし、費用に関しては 12.に記載する通りとなり

ます。また、投与後の同意の撤回については、患者さんご自身の安全性の確保のため認められませんことをご理解の上で治療を受けられてください。

9. 再生医療等を受ける者の個人情報の保護に関する事項

患者さんの個人情報については、個人情報の保護に関する法律及び順天堂医院で定められている「患者情報保護方針」に基づき診療記録に記載されている患者個人情報や診療情報は厳重に管理され、保護されます。

この治療を受けた場合のカルテなどが治療中あるいは治療終了後に調査されることがあります。

- (1) 患者さんの人権が守られながら、きちんとこの治療が行われているかを確認するために、この治療の関係者、順天堂医院院長（提供機関の管理者）、特定認定再生医療等委員会、当院倫理委員会、規制当局等ならびに代理人が必要な範囲内においてあなたのカルテなどの医療記録を見ることがありますが、これらの関係者には守秘義務が課せられています。
- (2) 患者さん自身、代諾者も閲覧する権利が守られています。
- (3) 治療で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、患者さんの名前などの個人的情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。

10. 試料等の保管及び廃棄の方法

患者さんから採血させていただいた血液につきましては、全て Ricacell の製造に使用するため保管はいたしません。調製した Ricacell の一部については感染等が生じた場合の確認のため、一部を一定期間保管させていただくことはありますが、保管した細胞を治療に用いることはございません。保管期間が終了後には個人情報に配慮した上で順天堂医院の規定に従い廃棄いたします。

11. 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制

あなたがこの治療およびあなたの権利に関してさらに情報が欲しい、本治療に関連する健康被害が生じた、または本治療に関連する苦情がある等で、照会または連絡を取りたい場合は、以下にご連絡ください。

連絡先：順天堂医院 TEL :03-3813-3111（代表）

足の疾患センター外来

受付時間 月～金曜日 午前 9:00 から午後 4:00

土曜日（第 2 土曜日を除く）午前 9:00 から午後 12:00

それ以外の時間帯は病院代表へご連絡いただいた上で救急科を通じて実施責任者及び担当医師への連絡となります。

12. 当該再生医療等の実施に係る費用に関する事項

- ・ 細胞治療により血流が改善して、足潰瘍のための治療（壊死組織切除術、断端形成術、植皮

術など)ができるようになった場合は、有効性があつたと判断して観察期間は終了し、通常の保険診療になります。

- ・末梢血行再建ができるようになった場合も、観察期間は終了し、保健診療になります。
- ・既存疾患により入院が延期になった場合、今回予定している検査以外の検査や治療が必要になった場合にも観察期間は終了し、保険診療になります。
- ・4日以上入院が必要になった場合には、状況に応じて追加費用をお伝えしますので、それに従っていただきます。

■ [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

- ・費用については、細胞治療に関する治療のみが含まれ、他の病名に対する治療は別途お支払いいただくことになります。

13. 本再生医療等から生じる特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項

本治療での成果により、画期的な発見等があつた場合に生じる特許権等の知的財産権は、医療機関(法人)に属します。本治療では、その権利は学校法人順天堂に帰属し、患者さまには帰属しないことをご了承ください。また、知的財産に該当する情報に関してはご希望があつた場合でも開示できませんのでご了承ください。

14. 患者への再生医療提供による健康被害に関する補償の有無及びその内容

治療実施者は、日本再生医療学会健康被害補償制度である「再生医療サポート保険」に加入しております。本治療とは因果関係のないと考えられる有害事象の場合(随伴する他病態や既存疾患による症状)については、適切な診療と治療が保険診療の範囲で行われます。

15. 再生医療等を受ける者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には当該者に係るその知見(偶発的所見を含む)の取り扱い

本再生医療提供に伴う検査等で患者さんの身体に関わる重要な結果(偶発症や検査値異常など)が見つかった場合には、その旨をお知らせいたします。

16. 再生医療等を受ける者から取得された試料等について、当該者又は代諾者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の医療機関に提供する可能性がある場合は、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

本治療への参加によって得られたデータを他の試験と統合して解析したり、本治療のために製造

した製品のうち投与に用いなかったもの（使用しなかった余剰分など）を今後の研究に使用するなど、本治療のデータ・試料等を使用させていただく場合があります。このような場合でも、試料を研究目的で使用するために余分な採血などによる検体の採取を行うことはなく、データ等はこの治験特有の記号・番号に置き換えて個人を識別することができないようにしますので、個人情報情報は守られます。また、2次利用に際しては、利用目的に応じた規制に従い倫理審査委員会等による承認を得たうえで、再度同意の取得のお願いや当院のホームページ等で公開し同意の拒否の機会を設けさせていただいた上でデータ・試料等を使用し、患者さんの同意なく第三者にデータ・試料等が渡ることはありません。なお、治療データ等の2次利用に同意されない場合でも本治療を受けていただけます。

17. 当該再生医療等の審査等業務等を行う認定再生医療等委員会における審査事項その他当該再生医療等に係る認定再生医療等委員会に関する事項

委員会名：特定非営利活動法人先端医療推進機構（JAPSAM）

特定認定再生医療等委員会・東京（認定番号：NA8150010）

審査事項：再生医療についての意見（法第26条第1項第1号関係）

疾病等の報告を受けた場合における意見（法第26条第1項第2号関係）

再生医療等の提供状況について報告を受けた場合における意見
（法第26条第1項第4号関係）

【 緊急時のご受診に関するお問い合わせ先 】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 : 03-3813-3111 (大代表)

※ 休診日ならびに時間外は、救急プライマリケアセンターでの対応となります。

【 医療者側記載欄(通訳者署名欄以外) 】

✓ 説明時に配慮した事項 ☐ 特記すべき事項なし ☐ 視覚☐ 聴覚 ☐ 発語☐ その他 ()✓ 説明に使用した言語 ☐ 日本語 ☐ その他 ()通訳 ☐ あり(※) ☐ なし

※ 通訳の方は、以下ご署名にご協力ください。

ご所属(会社名・部署): _____

ご署名: _____

患者との続柄: _____

説明医師氏名(自署): _____

同席者氏名(自署): _____ ☐ なし

説明日時(西暦): _____ / _____ / _____ (午前・午後 :)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

私は、(自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞 (Ricacell) を用いる難治性四肢潰瘍の治療)について、説明書に基づき、担当医師から十分な説明を受け納得いたしましたので、治療を受けることに同意いたします。医療中に緊急処置の必要が生じた場合、適切な処置を受けることについても承諾いたします。なお、説明文書を受け取りました。

西暦 年 月 日 (午前・午後 :)

患者氏名 : _____ 生月日: _____ / _____

代筆者氏名 : _____ ☐ なし

患者との続柄: _____

住 所 : _____

視力低下や手指潰瘍のため本人による同意文書への署名が困難な場合は、本人の同意を得た上でご家族など同席する代理人が‘代筆者氏名’の箇所にご署名ください。