

「ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究 筋萎縮性側索硬化症(ALS)」を受ける方への事前説明書

【はじめに】

この文書は、この臨床研究（以降は本研究）を受ける事を決めていただくために作成されたものです。本研究を受けるかどうかはあなたの意思により決定するものであり、強制されるものではありません。また、一度同意をされてもいつでも取り消すこともできます。治療を受けない場合でも、決して不利益を受けることはありません。この文書をお読みいただき、十分な説明をお受けになり、正確に理解した上でご判断ください。

(1) 「ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた再生医療」および本研究の目的と内容

一般的に、臓器および組織機能の再建をするための医療技術を総合して「再生医療」といいます。過去から医療現場で行われている臓器移植も「再生医療」となりますが、近年、骨髄、臍帯血、脂肪組織等の中にごく僅か存在する幹細胞を患者の体内に補充する医療が注目を浴びております。脂肪組織由来幹細胞を用いた再生医療は、将来的には失った臓器、組織を修復することが目的となる可能性がある医療技術です。

現在、各研究機関では各種臓器の発生過程で幹細胞を用いて再生させることにより、組織および臓器の再生ができるように研究が進んでおります。また、安全性という面でも細胞を治療用途で用いる際の製造に関するガイドラインも整備が進められており、21世紀の革新的な医療と位置付けられており、国家プロジェクトとしても重点がおかれている医学分野です。

幹細胞には下記の3種類があります

- ① ヒト体性幹細胞：今回の脂肪組織由来間葉系幹細胞はここに分類されます
- ② ヒト胚性幹細胞（ES）細胞
- ③ ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）

現在、各研究機関で幹細胞を用いて、組織および臓器の再生ができるように研究が進んでおります。

2001年、Zukという学者が脂肪組織に幹細胞が存在することを報告しました。脂肪は低侵襲で比較的簡単に採取可能であることが特徴です。脂肪から採取される細胞分画には、脂肪細胞、軟骨細胞、骨芽細胞や筋芽細胞など間葉系細胞だけでなく、上皮細胞や神経細胞、血管内皮細胞、さらには血球系細胞や肝細胞にも分化する幹細胞が含まれることが明らかになっています。現在、海外や我が国でも非培養脂肪由来幹細胞を治療に用いる臨床研究が進行しています。2010年頃より海外では、ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究が進められており、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対して臨床研究がなされていることから、筋萎縮性側索硬化症（ALS）を対象に臨床研究（以降は本研究）を行うものです。

当院で実施される自己の「ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究」(以下「本研究」という)は、間葉系幹細胞の特性として、

- 1) 傷害組織へのホーミング(目的の方向に細胞が遊走する)作用を有する。
- 2) 傷害組織部位で成長因子などのサイトカイン(免疫細胞から生産される様々な働きを持つタンパク質、いろいろなホルモン様作用を有する液状物質)を分泌するという点に着目して、既存治療法で有効性に乏しく他の治療手段が確立されていない難治性疾患のうち、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療効果を本研究前の症状に比較した改善度により評価することを目的とします。

本研究では、同意を得た患者の自己脂肪組織よりタカラバイオ株式会社細胞調製室で培養された自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を医療法人財団康生会武田病院(以降は武田病院)において、自己に経静脈投与し、病状の改善度により、治療効果を評価するものです。

(2) 実施方法

本研究は、1) 血液検査→2) 脂肪組織、血清の採取→3) 術後処置・抜糸→4) 脂肪組織由来間葉系幹細胞の培養、5) 脂肪組織由来間葉系幹細胞の投与という流れで行われます。以下にそれぞれを説明します。

1) 血液検査について

初回来院時に採取した血液を用いて血液・生化学検査とウイルス・細菌検査を行います。ウイルス・細菌検査は以下の10項目について行います。

- ①HIV(抗原抗体法)
- ②HCV抗体(CLIA法)
- ③HBs抗原(CLIA法)
- ④HBe抗原(CLIA法)
- ⑤HTLV-I抗体(CLEIA法)
- ⑥梅毒(RPR法)
- ⑦梅毒(TPHA法)
- ⑧単純ヘルペス(CF法)
- ⑨マイコプラズマ(PA法)
- ⑩パルボウイルス B19(IgM抗体)

「基準値以上の結果が出た場合の追加検査」

- ②の場合→⑪HCV-RNA定量 TaqManPCR(またはHCVコア抗原)
- ⑤の場合→⑫HTLV-1プロウイルスDNA定性
- ⑧の場合→⑬単純ヘルペスウイルスDNA定量
- ⑨の場合→⑭マイコプラズマ・ニューモニエ核酸同定
- ⑩の場合→⑮ヒトパルボウイルスB19DNA(HPV/B19-DNA)検査

血液検査結果の判定には、約 1 週間の時間が必要です。検査で本研究の実施が不可能と判定された場合には、ご本人のみに通知し、来院頂き説明申し上げます。なお、この血液は保存し、本研究の実施が決まった際に諸検査を行わせていただくことがあります。この時点で細胞を採るために手術を勧めるような事は決してありません。

2) - 1 脂肪組織採取

患者様の腹部あるいは臀部、その他に脂肪組織の採取が可能な部位を患者様と本研究担当医師とでお話の上で決め、局所麻酔下（エピネフリン添加リドカインを使用）に 3~4 cm の小切開を加えて採取します。麻酔薬に対する過敏反応や有害事象が認められた場合には施術を中止します。脂肪組織はブロックで採取し、10g~15g を 2 個に分けて、単包で EOG 滅菌した 50cc 容器(タカラバイオ株式会社より提供)に抗生剤入りのラクテック溶液を入れます。当該組織は細胞加工委託先であるタカラバイオ株式会社へ輸送され、特定細胞加工物製造許可を得た施設で特定細胞加工物の製造がおこなわれます。

2) - 2 血清の採取

手術中、最大 50ml（真空採血管にて）の採血をさせていただきます。これは、いただいた細胞を培養するのに患者様自身の血清成分が必要となるので採る必要があります。一般的な採血と同じですが、手術中に行う点滴の際に採血するほうが、少ない穿刺ですむため、そのように対応しています。

3) 術後処置・抜糸について

術後の 1 週間後に脂肪組織採取部位の処置のため来院していただきます。また、脂肪組織採取部位は、真皮縫合を行いますので原則として抜糸は行いません。

4) 脂肪組織由来間葉系幹細胞の培養

採取した脂肪組織からの脂肪組織由来間葉系幹細胞の培養は、タカラバイオ株式会社の細胞調製室（タカラバイオ株式会社 遺伝子・細胞プロセッシングセンター）にて行います。細胞調製室および細胞調製施設は、他の患者様由来の細胞や外来微生物の混入が起きないように厳重に管理されており、更に試験細胞の品質は、培養終了後に品質試験を行う事により問題が無いことを確認しておりますので、投与する培養細胞は、厳密に管理された状態で培養製造・取扱い、保管、管理されております。

タカラバイオ株式会社 遺伝子・細胞プロセッシングセンターでの細胞調製の責任体制は、実施責任者である武田病院院長の指示・監督のもと、タカラバイオ株式会社が細胞調製を行います。タカラバイオ株式会社は製造・品質に関する情報を本研究担当医師に提供し、出荷判定を実施することで、細胞調製施設としての責任を担います。その後、本研究担当医師は細胞調製施設からの情報を基に投与可否決定を行います。

なお、細胞培養の一部原材料において、生物由来原料を使用いたしますが、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準を遵守して製造され、複数の臨床試験で使用実績があるものを使用しております。

5) 脂肪組織由来間葉系幹細胞の投与及び評価

培養した自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を武田病院において、同意を得た自己に経静脈にて合計3回（原則として2ヶ月間隔）投与します。細胞投与時には十分な攪拌と輸血用点滴セットを使用し、投与中15分間隔の観察をします。投与後は1時間観察をします。細胞投与終了後、有害事象と治療効果を細胞投与前と比較するため、経時的（細胞最終投与1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後、3年後）に変化を経過観察します。（1回目～3回目の投与中に、同意撤回や、その他の理由で試験が中止となった場合でも、培養細胞最終投与より前述の間隔で慎重に経過観察をさせていただきます。）評価は、身体所見及び生体検査、検体検査にて行います。治験のように、投与群、非投与群を比較するのではなく、同一人での症状改善度を細胞投与前と比較して、細胞最終投与原則3ヶ月後に評価します。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）：種々の症状（嚥下障害、構音障害、筋力低下など）の変化を投与前を基準として評価します。

（3）研究対象者がインフォームド・コンセントを受けるに当たっての説明事項

1) 本研究への参加は任意であること

本研究への協力の同意は、あなたの自由意思で決定して下さい。決して強制致しません。自由なお気持ちでご判断下さい。なお、本研究では、代諾を頂く必要がある方は対象としておりません。

2) 本研究への参加に同意しないことにより不利益な対応を受けないこと

本研究への協力に同意されなくても、あなたの治療に差し支えることは全くありません。また、何らかの不利益を受けることもありません。

3) 研究対象者は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく文書により撤回することができること。

一旦、研究に同意された場合でも、いつでも同意を撤回することができます。その場合においても、あなたが不利益を受けることは一切ありません。

4) 研究対象者による同意が撤回された場合には、当該撤回に係る試料・資料及び研究結果が連結不可能匿名化されている場合を除き、廃棄されること

同意を撤回された場合は、提供頂きました試料や診療記録等は速やかに廃棄し、それ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意の撤回により投与しないこととなった細胞については、同意撤回時にあなたの同意が得られれば、個人が特定されないように匿名化した上で、研究目的に使用させていただく場合があります。

5) 研究対象者等に選ばれた理由

武田病院に入院もしくは通院あるいは他医療施設から紹介され、既存治療法で有効性に乏しい本臨床研究の対象疾患を持つ患者様であり、脂肪組織由来間葉系幹細胞治療をうけていただけることが出来ると判断させていただきました。

・本臨床研究の対象疾患：

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療を必要とする患者。

・除外基準：

以下の基準に該当する患者は本研究の対象患者から除外する。

- ・ 本研究に必要な脂肪量が得られない者
- ・ 透析中の患者
- ・ 妊娠中の患者
- ・ 本研究担当医師が、被験者の倫理的、科学的、安全性の観点から試験への参加が不適切と判断した患者
- ・ 代諾を必要とする患者

次に掲げる既往歴を確認するとともに、輸血又は移植を受けた経験の有無等から、適格性の判断を行います。ただし、適格性の判断時に確認できなかった既往歴について後日確認可能となった場合は、再確認することとします。

- (ア) 梅毒トレポネーマ、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- (イ) 敗血症及びその疑い
- (ウ) 悪性腫瘍
- (エ) 重篤な代謝内分泌疾患
- (オ) 重篤な血液疾患
- (カ) 肝疾患
- (キ) 伝達性海綿状脳症及びその疑い
- (ク) 特定の遺伝性疾患及び当該疾患に係る家族歴
- (ケ) 肺塞栓症

(4) 安全性および予想される合併症、有害事象及びその対応

今回実施を行います本研究において安全性および可能性のある合併症、有害事象について説明をいたします。

1) 脂肪組織採取時に関連した合併症および有害事象

稀ではありますが、脂肪組織の採取後に、術後感染、肥厚性瘢痕等の合併症を引き起こすことがあります。当院で予防措置を施しますので、来院して下さい。

その他、予想される合併症および有害事象とその頻度は次のとおり

- ・皮下血腫（程度により腹部皮膚の色素沈着）（1～5%）
- ・創部からの出血（1～2%程度）
- ・創部の疼痛・腫脹（はれ）（2～3%）
- ・出血による貧血（1%以下）
- ・腹筋の損傷（1%以下）
- ・腹膜炎（1%以下）

2) 培養細胞投与後に起こり得る合併症

アナフィラキシー反応（急性アレルギー反応による冷汗、吐気、嘔吐、腹痛、呼吸困難、血圧低下、ショック状態など）（1%以下）

3) 合併症および有害事象等の対処

梗塞性病変予防のため、投与直後と翌日に抗血小板剤(バイアスピリン)を1錠ずつ内服して頂きます。本研究が原因と考えられる何らかの健康被害が発生した場合は、すぐに担当医師に連絡する。また、本研究に伴う合併症により入院が長期化した場合の治療費については、本研究の場合、国が定めた医薬品副作用被害救済制度の適応にはならないため、本研究との関連性も含めて、慎重に患者様と『当院』とで協議しその対応を決定させていただきます。当院は責任賠償保険に加入しており、その範囲内にて、早急に適切な治療を行い、健康被害に対する補償を行います。

(5) 個人情報保護について

本研究に参加していただいた患者様については、新たに患者識別子（ID）を割り当てる事により連結可能匿名化を行い、データの解析は匿名化したデータで行います。対応表はエクセルで作成し、暗号化して保管し、さらに暗号化したUSBなどの電子媒体に移し、これを鍵のついた金庫等で厳重に管理します。研究終了後はこれらの連結した情報を廃棄します。患者個人に関する情報（氏名など）が外部に公表されることは一切なく、患者のプライバシーは秘匿されます。本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理原則と疫学研究の倫理指針を遵守して実施します。本研究に協力頂く患者様には、自己脂肪組織由来間葉系幹細胞の自己への投与により治療効果と有害事象の評価結果についての情報を得ることができます。

(6) 成果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、患者様やその家族の氏名などの個人を特定できる情報は一切明らかにされないようにした上で、武田病院及びタカラバイオ株式会社が学会発表や学術雑誌等にて公に発表することがあります。

(7) 資料・試料の保存及び使用・廃棄方法

収集した資料については、実施責任者が責任を持って管理・保存します。また、本研究の実施中、採取した試料は原則として本研究のためにのみ使用します。ただし、あなたの同意が得られれば、調整した細胞などは、個人が特定されないように匿名化した上で、研究目的に使用させていただくことがあります。

(8) 試料提供が無償であることの確認

本研究に関わる資料・試料の提供については、無償となりますことにつきまして、ご了承をお願いいたします。

(9) 費用負担に関する事項

本研究での術前感染症検査、脂肪採取、採血及び治療などは武田病院で実施し、細胞培養はタカラバイオ株式会社で行われます。術前感染症検査、脂肪採取、採血などの保険診療外で発生する費用等は武田病院が負担し、細胞培養にかかる費用はタカラバイオ株式会社が負担しますので、あなたが費用を負担する必要はありません。

但し、研究として定められた投与が終了後、治療継続を希望される場合は、費用負担が発生します。

(10) 特許権・著作権に関する事項

この研究で新しい知見が得られた場合は、タカラバイオ株式会社と武田病院が双方検討し合意のうえ、日本での特許申請を行うものと致します。

(11) 実施計画は特定認定再生医療等委員会の承認を得ていること

本研究の実施計画は医療法人財団康生会武田病院特定認定再生医療等委員会の承認を得ております。

(12) 本試験を担当する医師の氏名・連絡先

本試験についてわからないことがあるなど、さらに詳しい説明を求められる際はいつでも責任医師や担当医師にご相談ください。より適切にお答えいたします。

実施責任者 武田 純 医療法人財団康生会 武田病院 院長
本研究担当医師 山岸 久一 京都府地域医療支援センター長
京都府立医科大学名誉教授

神経内科担当医

秋口一郎 医療法人財団康生会武田病院 神経脳血管センター センター長
八木秀雄 医療法人財団康生会武田病院 神経脳血管センター 院長代理
渡邊裕子 医療法人財団康生会武田病院 神経脳血管センター 副部長
仲嶋勝喜 医療法人財団康生会武田病院 神経脳血管センター 医師
浅沼光太郎 医療法人財団康生会柳馬場武田クリニック 医師

(13) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等の情報

本研究における相談・苦情などのお問い合わせは、医療法人財団康生会武田病院総務部にてお受けしております。

平日・日中（9時～17時）

- ・医療法人財団康生会武田病院総務部
- ・電話番号：075-361-1335

夜間・休日

- ・医療法人財団康生会武田病院医事部
- ・電話番号：075-361-1351

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。十分な説明を受けた上で、ご理解をいただき、本試験について、受けたいとお判断していただけたら、「同意書」にご署名と日付をご記入ください。