

「認知機能障害に対するヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた治療」を受ける方への事前説明書

【はじめに】

この文書は、この治療（以降は本治療）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。本治療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）「認知機能障害に対するヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた治療」および本治療の目的と内容

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、各治療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治療が進んでおります。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、各治療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治療が進んでおります。

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治療が進行しています。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治療が進められており、認知機能障害のあるヒトを対象に臨床治療を行うものです。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治療」（以下「本治療」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、認知機能障害の治療効果を本治療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。

本治療では、同意を得た患者の自己脂肪組織より医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック培養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医誠会がん・神経難病治療クリニックにおいて、自己に経静脈投与し、病状の改善度及び画像検査により、治療効果を評価するものです。

(2) 本治療を行うにあたっての利益、不利益について

- 1) 現行の治療法について例えばアルツハイマー型認知症で脳神経細胞が障害される原因は現在不明です。疾患の原因はある程度想定されてきていますが、症状の発生につながる科学的メカニズムは未だ明らかになっていません。

現在本邦で保険収載されている薬剤にはドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの4剤がありますが、いずれも疾患による神経障害を止める効果は無く、病状は進行していきます。

- 2) 脂肪組織由来間葉系幹細胞で期待される治療効果について

脂肪組織由来間葉系幹細胞には次の働きが認められています。

- ・神経細胞に分化する能力があります。
- ・神経細胞を修復する能力があります(幾つかの成長因子を分泌することが確認されています)。
- ・血流を改善する働きがあります(血管新生、血管修復をすることが確認されています)。
- ・炎症を抑える効果があります。

こうした働きから障害された脳を修復することが期待されています。つまり、病気の進行を抑え、脳を元の状態に戻す働きが期待されています。

- 3) 不利益について脂肪組織由来間葉系幹細胞は患者本人の細胞を無血清培地で培養したものであるため拒絶反応は生じません。また遺伝子操作を加えていないため癌化する可能性は低いです。また、(5) 安全性および予想される合併症、5.2.2 有害事象及びその対応に記載されている通り、予測される事象として、皮下血腫(程度により腹部皮膚の一次的な色素沈着)(1~5%)、創部からの出血(1~2%程度)、創部の疼痛・腫脹(2~3%)、5.5.3 培養細胞投与後に起こり得る合併症として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)の可能性がります。約30分の点滴投与であるため侵襲(お身体への負担)はありません。
- 4) 個人差などにより十分な効果が得られない可能性もあります。

(3) 実施方法

本治療は、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8項目について行います。

- ①HIV (抗原抗体法)
- ②HCV 抗体 (CLIA 法)
- ③HB s 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マイコプラズマ (PA 法)

「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－⑭マイコプラズマ・ニューモニエ核酸同定

血液検査結果の判定には、約 1 週間の時間が必要です。検査で本治療の実施が不可能と判定されました場合には、患者又は代諾者のみに通知し、来院頂き説明申し上げます。なお、この血液は保存し、本治療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。

2) - 1 脂肪組織採取

腹部あるいは臀部、その他に脂肪の採取が可能な部位を本治療担当医とで相談のうえ決定し、局所麻酔下 (エピネフリン添加リドカインを使用) 小切開約 (2~3 cm) を加え腹部皮下脂肪切除 (3~5g の脂肪) 採取いたします。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いたします。初回切除の脂肪組織がある場合には、再採取の必要はありません。尚、初回に採取した脂肪組織がなくなった場合、再採取を行う事があります。

採取場所は医療法人医誠会 医誠会国際総合病院手術室に於いて採取いたします。

2) - 2 血清の採取

手術中、最大 30ml (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。尚、幹細胞培養が不可能であった場合には、再度脂肪組織採取が必要となる場合があります。

3) 術後処置・抜糸について

手術の約1週間後に脂肪組織採取部位の観察のため来院していただくことがあります。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、医療法人医誠会 大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック培養室にて行います。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、更に治療細胞の品質は、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。

医療法人医誠会 大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック培養室での細胞調製の責任体制は、実施責任者である医療法人医誠会がん・神経難病治療クリニック病院長の指示・監督のもと、医療法人医誠会 医誠会がん・神経難病治療クリニック培養室が細胞調製を行います。医療法人医誠会 医誠会がん・神経難病治療クリニック培養室は製造・品質に関する情報を本治療担当医師に提供し、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、本治療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。尚、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医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニックにおいて、同意を得た患者に経静脈にて原則3回、1ヶ月間隔に投与します。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。4回投与以降、継続して投与が必要と判断した場合は、患者の状態を鑑みて、担当医師及び患者（家族あるいは法定代理人）の同意の上、継続して投与を行います。過去の実績では、多くの人は6回以上の投与を行っております。投与は通院治療であり、投与後、帰宅してもらいます。

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、(細胞最終投与、2ヶ月後、その後、6ヶ月毎に3年間経過観察いたします)に変化を経過観察します。(1回目~2回目の投与中に、同意撤回や、その他の理由で治療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、画像所見(MRI・PET等)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2ヶ月後に評価し、有効性が少ない場合の追加投与に関しては、担当医と患者或いは代諾者との協議の上、決定するものとします。

(4) 治療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) 本治療への参加は任意であること

本治療への同意は、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。

2) 本治療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

本治療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) 治療対象者は、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ます。

一旦、治療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) 治療対象者による同意が撤回された場合には、提供頂きました試料や診療記録等は速やかに廃棄し、それ以降は治療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) 選択基準 及び除外基準

①選択基準

1. 認知症診断基準（世界保健機関による国際疾病分類第 10 版（ICD-10*））に照らして認知症と診断されたものを治療対象とする。以下の基準に準じて診断する。

*ICD-10 による認知症診断基準

1. 以下の各項目を示す証拠が存在する。

1) 記録力の低下

新しい事象に関する著しい記憶力の減退、重症の例では過去に学習した情報の想起も障害され、記憶力の低下は客観的に確認されるべきである。

2) 認知能力の低下

判断と思考に関する能力の低下や情報処理全般の悪化であり従来の遂行能力水準からの低下を確認する。

1), 2)により、日常生活動作や遂行能力に支障をきたす。

2. 周囲に対する認識（すなわち、意識混濁がないこと）が、基準の 1 の症状をはっきりと証明するのに十分な期間、保たれていること。せん妄のエピソードが重なっている場合には認知症の診断は保留

3. 次の 1 項目以上を認める。

1) 情緒易変性

2) 易刺激性

3) 無感情

4) 社会的行動の粗雑化

4. 基準 1 の症状が明らかに 6 か月以上存在していて確定診断される。

2. MRI、CT 画像所見を確認の上、認知症と既に診断されている人

3. 年齢については 40～90 歳の認知症と診断された方を対象とする。

4. 認知機能障害については介護者からの問診、神経学的診察、に加えて認知機能評価スケールでの評価
5. 本治療の趣旨を理解した患者及びご本人が判断能力に欠く場合には、(家族あるいは法定代理人) が患者の代理を務める。認知機能障害のある患者を対象とする。治療開始前に投与されている薬剤は引き続き投与し、追加治療として本治療を行うこととする。

②除外基準

以下の基準に該当する患者は本治療の対象患者から除外する。

- ・ 本治療に必要な脂肪量が得られない者
- ・ 妊娠中の患者
- ・ 透析中の患者
- ・ 本治療担当医師が、患者の倫理的、科学的、安全性の観点から治療への参加が不適切と判断した患者

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、結核菌等の細菌及びウイルスによる感染症
- (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) 伝達性海綿状脳症及びその疑い
- (キ) 特定の遺伝性疾患及び当該疾患に係る家族歴
- (ク) 肺塞栓症

(5) 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治療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%)
- 2) 培養細胞投与時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、投与前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。本治療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して下さい。また、本治療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、本治療は、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、本治療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。

4) アルブミン使用について

使用するアルブミンはヒト血漿由来であり、その原料となる血液は献血者の血液です。加熱処理がなされており肝炎ウイルス感染などの既知のウイルスの感染の可能性は考えにくいとされています。しかし、未知の病原微生物による感染の危険性や、検査では検出できない可能性があります。また、個人情報保護は保護されていますが使用記録は当該製品の使用による保健衛生上の危害の発生、または拡大を防止するための措置を講ずる為に、法的例外規定などにより製造業者などへ提供することがあります。培養した細胞はご本人の治療目的以外に使用することはありません。

(6) 個人情報保護について

本治療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対応表を作成した匿名加工情報化を行い、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。治療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。本治療はヘルシンキ宣言に基づく倫理原則と疫学治療の倫理指針を遵守して実施します。

(7) 成果の公表

あなたの協力によって得られた治療の成果は、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、医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック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。

(8) 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、本治療の実施中、採取した試料は原則として本治療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、調製した細胞などは、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。同意書に署名された日から5年経過後、検体を破棄することに同意いたします。ただし、将来の研究・治療の為に用いられる場合はその限りではありません。

(9) 費用負担に関する事項

本治療に関わる資料・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。本治療での術前感染症検査、採血及び治療などは医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニックで実施し、脂肪採取は医療法人医誠会 医誠会国際総合病院手術室、細胞培養は医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック培養室で行われます。本治療に必要な細胞培養に関わる費用が発生します。また、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及び PET、MRI など必要な検査費用は自己負担となります。

費用：(1)感染症検査 9,306 円 (税込み)

HCV-RNA 定量 TaqManPCR (または HCV コア抗原) 4,664 円 (税込み)

HTLV-1 プロウイルス DNA 定性 16,500 円 (税込み)

マイコプラズマ・ニューモニエ核酸同定 7,040 円 (税込み)

(2) 1 回投与 治療 1,980,000 円 (税込み) *脂肪採取料金含む

*治療費は4回目以降も同額となります。

特許権・著作権に関する事項

この治療で新しい知見が得られた場合は、医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニックにて、特許申請を行う場合があります。

(10) 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

本治療の実施計画は安全未来特定認定再生医療等委員会にて検討を行い、外部の専門家を含めた評価委員会にて評価をすることと致します。

また、厚生労働局にも届出を行い、受理をされ番号を取得しております。

審査実施機関：安全未来特定認定再生医療等委員会

認定再生医療等委員会の認定番号 NA8160006

連絡先 044-281-6600

(11) 本治療を担当する医師の氏名・連絡先

本治療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

山岸 久一 京都府立医科大学名誉教授

医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック 顧問

本治療担当医師

山岸 久一 京都府立医科大学名誉教授

医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック 顧問

重松 一生 神経内科医師

医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック

脂肪組織採取医師

山岸 久一 京都府立医科大学名誉教授

医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック 顧問

(12) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等の情報

本治療における相談・苦情などのお問い合わせは、医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック事務部にてお受けしております。平日・日中（9時～17時）

・医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック 事務局 野口正吾

・電話番号：06-6323-6355 ・時間外連絡先：090-6979-4117

(13) 実施機関及び管理者

実施医療機関：医療法人医誠会大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック

管理者：院長 大西 和哉

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、本治療を、受けたいとご判断していただけたら、「同意書」に患者又は代諾者のご署名と日付をご記入ください。