

## 「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

Preliminary instructions for those who will receive "treatment using human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for cognitive impairment"

(Adipose tissue: body fat

Mesenchymal stem cells: stem cell that can develop into different kinds of cells in the body, such as bone cells, cartilage cells, and fat cells (in simple terms))

### 【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。

### [Introduction]

This document has been created to help you decide whether to receive this treatment (hereinafter referred to as "this treatment"). Whether or not you receive this treatment is up to you and you are not forced to do so. Furthermore, even if you have given your consent, you may revoke your consent at any time if you so request. Even in that case, you will not be disadvantaged. Please read this document, receive a sufficient explanation, and make a decision after accurately understanding it.

### (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。

(1) "Treatment using human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for cognitive impairment" and the purpose and content of this treatment

In general, medical technologies for reconstructing organ and tissue functions are collectively called "regenerative medicine." Organ transplants, which have been performed in the medical field for some time, are also considered "regenerative medicine," but in recent years, medical treatments that replenish the patient's body with stem cells that exist in very small amounts in bone marrow, umbilical cord blood, adipose tissue, etc., have been attracting attention.

Regenerative medicine using adipose tissue-derived stem cells is a medical technology that may be aimed at repairing lost organs and tissues in the future.

Currently, each treatment institution is advancing treatments to regenerate tissues and organs by using stem cells during the developmental process of various organs. In addition, in terms of safety, guidelines for manufacturing cells for therapeutic use are also being developed, and it is positioned as an innovative medical treatment of the 21st century and is a medical field that is being focused on as a national project.

There are three types of stem cells.

- ① Human somatic stem cells: The adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in this case fall all into this category.
- ② Human embryonic stem (ES) cells
- ③ Human induced pluripotent stem (iPS) cells

Currently, treatments are being developed at various medical institutions to use stem cells to regenerate tissues and organs.

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。

In 2001, a scholar named Zuk reported the presence of stem cells in adipose tissue. Adipose tissue (body fat) is characterized by its minimally invasive and relatively easy extraction. It has been revealed that cell fractions extracted from adipose tissue contain stem cells that differentiate not only into mesenchymal cells such as adipocytes, chondrocytes, osteoblasts, and myoblasts, but also into epithelial cells, nerve cells, vascular endothelial cells, and even blood cells and liver cells. Currently, clinical treatments using non-cultured adipose-derived stem cells are underway both overseas and in Japan. Since around 2010, clinical treatments using human autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have been underway overseas, and clinical treatments are being performed on people with cognitive impairment. The autologous "clinical treatment using human autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells" (hereinafter referred to as "this treatment") performed at our hospital has the following characteristics of mesenchymal stem cells:

- 1) The cells migrate in the desired direction towards the injured tissue.

2) Focusing on the fact that cytokines such as growth factors (proteins with various functions produced by immune cells, liquid substances with various hormone-like actions) are secreted at the site of damaged tissue, the aim of this study is to evaluate the therapeutic effect of cognitive dysfunction, one of the intractable diseases for which existing treatments have little effect and no other treatment methods have been established, by comparing the degree of improvement with symptoms before this treatment.

In this treatment, autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells cultured in the incubation room of the Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic of the Medical Corporation Iseikai are taken from the autologous adipose tissue of patients who have given their consent and are administered intravenously to the patient at the Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic, and the therapeutic effect is evaluated by the degree of improvement in the condition and imaging tests.

## (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。

## (2) Advantages and disadvantages of this treatment

1) Current treatment methods For example, the cause of brain nerve cell damage in Alzheimer's dementia is currently unknown. Although the cause of the disease has been

hypothesized (to make a hypothesis of) to some extent, the scientific mechanism that leads to the occurrence of symptoms has not yet been clarified.

Currently, there are four drugs covered by insurance in Japan: donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine. None of these drugs are effective in stopping the nerve damage caused by the disease, and the condition will progress.

## 2) Expected therapeutic effects of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells

Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have been recognized to have the following functions.

- They have the ability to differentiate into nerve cells.
- They have the ability to repair nerve cells (it has been confirmed that they secrete several growth factors).
- They have the function of improving blood flow (it has been confirmed that they cause angiogenesis (the physiological process through which new blood vessels form from pre-existing vessels) and blood vessel repair).
- They have the effect of suppressing inflammation.

It is expected that these functions will help repair damaged brains. In other words, it is expected to slow the progression of the disease and return the brain to its original state.

## 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。

3) Disadvantages: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells are the patient's own cells cultured in serum-free medium, so there is no risk of rejection. In addition, since no genetic manipulation has been performed, there is a low possibility of cancer. In addition, as described in (5) Safety and expected complications, 5.2.2 Adverse events and their responses, expected events include subcutaneous hematoma (temporary pigmentation of the abdominal skin

depending on the degree) (1-5%), bleeding from the wound (about 1-2%), pain and swelling at the wound (2-3%), and 5.5.3 Anaphylactic reaction (cold sweat, nausea, vomiting, abdominal pain, difficulty breathing, low blood pressure, shock state, etc. due to acute allergic reaction) (1% or less) as a complication that may occur after administration of cultured cells. It is administered by intravenous drip for about 30 minutes, so it is not invasive (burden on the body).

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)

4) There is a possibility that the results may differ from person to person.

### (3) Procedure

This treatment is carried out in the following order: 1) Blood test → 2) Collection of adipose tissue and serum → 3) Postoperative care and removal of stitches → 4) Cultivation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells, 5) Administration of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. Each step is explained below.

#### 1) Blood test

Blood collected during your first visit will be used to perform blood and biochemistry tests as well as virus and bacteria tests.

Viral and bacterial tests are performed for the following 8 items.

- ①HIV (antigen-antibody method)
- ②HCV antibody (CLIA method)
- ③HBs antigen (CLIA method)
- ④HBe antigen (CLIA method)
- ⑤HTLV-I antibody (CLEIA method)
- ⑥Syphilis (RPR method)
- ⑦Syphilis (TPHA method)
- ⑧Mycoplasma (PA method)

「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。

"Additional tests may be needed when the results are the same or above the standard value.

- ②-⑪HCV-RNA quantitative TaqManPCR (or HCV core antigen)
- ⑤-⑫HTLV-1 proviral DNA qualitative
- ⑧-⑭Mycoplasma pneumoniae nucleic acid identification

It takes about one week to determine the blood test results. If the test determines that this treatment is not possible, only the patient or the legal representative will be notified and asked to come to the hospital for an explanation. This blood will be stored, and various tests may be conducted once the decision is made to carry out this treatment.

## 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)-1 Adipose tissue collection

After consulting with the doctor in charge of this treatment, the abdomen, buttocks, or other possible site from which fat can be collected is decided, and a small incision (2-3 cm) is made under local anesthesia (numbing agent) (using lidocaine and epinephrine combination) and abdominal subcutaneous fat (fat located under the skin) is excised (3-5 g of fat). If any hypersensitivity reaction to the anesthetic or adverse events are observed, the procedure will be discontinued. If there is still adipose tissue left from the first procedure, there is no need to re-harvest. However, if there's not enough adipose tissue, re-harvest will be required.

Collection takes place in the operating room of Iseikai International General Hospital

## 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。

### 2) -2 Collection of serum

During surgery, up to 30ml of blood will be collected (using a vacuum blood collection tube). This is necessary because the patient's own serum components are needed to culture the cells we receive. This is the same as general blood collection, but we do this when collecting blood during intravenous drips during surgery, as this requires fewer punctures. If stem cell culture is not possible, it may be necessary to collect adipose tissue again.



## 2) 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。

## 3) Postoperative care and removal of stitches

You may be asked to come to the hospital about one week after surgery to have the area where the adipose tissue was collected observed. In addition, the area where the adipose tissue was collected will be sutured with dermal sutures, so as a general rule, stitches will not be removed.

## 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。

## 4) Cultivation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells

Cultivation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells from collected adipose tissue is carried out in the culture room of Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic. The cell preparation room and cell preparation facilities are strictly controlled to prevent contamination with cells from other patients or foreign microorganisms, and the quality of the therapeutic cells is confirmed to be problem-free by conducting quality tests after the end of the culture, so the cultured cells to be administered are cultured, manufactured, handled, stored, and managed under strict control.

The system of responsibility for cell preparation in the culture room of Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic, is under the direction and supervision of the Director of the Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic, who is the person responsible for implementation, and cell preparation is carried out by the culture room of Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic. The

Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic Culture Room will provide the doctor in charge of the treatment with information on production and quality, and will assume responsibility as a cell processing facility by making shipping decisions. The doctor in charge of the treatment will then decide whether or not to administer the drug based on the information from the cell processing facility. Some of the raw materials used in the cell culture are of biological origin, but they are manufactured in compliance with the standards for manufacturing and quality control of pharmaceuticals and quasi-drugs, and have a proven track record of use in multiple clinical trials.

#### 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。

#### 5) Administration and evaluation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells

Cultivated autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells are administered intravenously to patients who have given their consent, at the Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic of the Medical Corporation Iseikai, three times at monthly intervals. When administering the cells, sufficient stirring and a blood transfusion set are used, and observation is performed at 15-minute intervals during administration. If it is determined that continued administration is necessary after the fourth administration, it will be continued after considering the patient's condition and with the consent of the doctor in charge and the patient (Family member or legal representative). In the past, many patients have been administered six or more times. Administration is an outpatient treatment, and patients are asked to go home after administration.

After cell administration is completed, changes will be observed (after the final cell administration, two months later, and then every six months for three years) to compare adverse events and therapeutic effects with those before cell administration. (Even if consent is withdrawn or treatment is discontinued for other reasons between the first and second administrations, we will continue to carefully monitor the patient's progress at the previously mentioned intervals from the final administration of cultured cells.) Evaluation will be based on physical examinations, biopsies, and imaging findings (MRI, PET, etc.). Rather than comparing treatment and non-treatment groups as in clinical trials, the degree of symptom improvement in the same individual will be compared to before cell administration and evaluated, in principle, two months after the final administration of cells, and further administration of additional doses in cases where efficacy is low will be decided upon in consultation between the attending physician and the patient or their legal representative.

(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。

(4) Items to be explained to treatment subjects when they obtain informed consent

1) Participation in this treatment is voluntary

Consent to this treatment should be decided of your own free will. It will never be forced upon you. Please make your decision freely.

2) You will not be subjected to any disadvantageous treatment for not agreeing to participate in this treatment

If you do not agree to this treatment, there will be no hindrance to your treatment.

Furthermore, you will not be subjected to any disadvantages.

3) The subject of treatment may revoke the informed consent he or she has given in writing at any time without suffering any disadvantage.

Even if you have once consented to treatment, you may revoke your consent at any time. In that case, you will not suffer any disadvantage.

4) If the subject of treatment revokes their consent, the samples and medical records provided will be promptly disposed of and will not be used for treatment purposes thereafter. However, if the cells that are not administered due to the withdrawal of consent are anonymized so that the individual cannot be identified, they may be used for research purposes if your consent is obtained at the time of withdrawal of consent.

## 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) Inclusion and Exclusion Criteria

### ①Inclusion Criteria

1. Those diagnosed with dementia according to the dementia diagnostic criteria (World Health Organization International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10\*)) are eligible for treatment. Diagnosis is based on the following criteria.

\*ICD-10 Dementia Diagnostic Criteria

1. There is evidence that shows each of the following items.
  - 1) Decreased memory ability

A marked decline in memory for new events, and in severe cases, recall of previously learned information is also impaired, and the decline in memory should be objectively confirmed.

2) Decreased cognitive ability

A decline in judgment and thinking abilities and a general deterioration in information processing, confirming a decline from the previous level of performance ability.

1) and 2) cause problems with daily living activities and performance abilities.

2. Awareness of the surroundings (i.e., no clouding of consciousness) is maintained for a period of time sufficient to clearly demonstrate the symptoms of criterion 1. If delirium episodes overlap, the diagnosis of dementia is withheld.

3. One or more of the following symptoms are present.

1) Emotionally unstable

2) Irritability

3) Apathy

4) Coarse social behavior

4. Standards1. Symptoms in 1 must be present for at least 6 months for a definitive diagnosis.

2. Those who have already been diagnosed with dementia after confirming MRI and CT imaging findings

3. Age-wise, subjects must be between 40 and 90 years old and have been diagnosed with dementia.

4. Cognitive impairment is assessed by a caregiver's interview, neurological examination, and a cognitive function assessment scale.

5. Patients who understand the purpose of this treatment and those who lack the capacity to make decisions (a family member or legal representative) will act on behalf of the patient. Patients with cognitive impairment are eligible. Medications administered before the start of treatment will continue to be administered, and this treatment will be administered as an additional treatment.

## ② Exclusion criteria

Patients who meet the following criteria will be excluded from this treatment.

-Those who cannot obtain the amount of fat required for this treatment

-Pregnant patients

-Patients undergoing dialysis

-Patients who the doctor in charge of this treatment judges to be inappropriate for participation in the treatment from the ethical, scientific, and safety standpoint of the patient

Eligibility will be determined based on the following medical history and whether or not the patient has received a blood transfusion or transplant. However, if medical history that could not be confirmed at the time of eligibility determination becomes available at a later date, it will be reconfirmed.

- (a) Infectious diseases caused by bacteria and viruses such as *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycobacterium tuberculosis*
- (b) Sepsis or suspected sepsis
- (c) Malignant tumor
- (d) Severe metabolic endocrine disease
- (e) Severe blood disease
- (f) Transmissible spongiform encephalopathy or suspected transmissible spongiform encephalopathy
- (g) Specific hereditary disease and family history of the disease
- (h) Pulmonary embolism

#### (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、個人情報保護は確保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。

#### (5) Safety, anticipated complications, adverse events, and responses to them

We will explain the safety and possible complications and adverse events associated with this treatment.

##### 1) Complications and adverse events associated with adipose tissue collection

Although rare, complications such as postoperative infection and hypertrophic scars may occur after adipose tissue collection. Please visit our hospital as we will take preventive measures. Other expected complications and adverse events and their frequency are as follows:

- Subcutaneous hematoma (pigmentation of abdominal skin depending on the degree) (1-5%)
  - Bleeding from the wound (about 1-2%)
  - Pain and swelling at the wound (2-3%)

2) Complications that may occur when cultured cells are administered Anaphylactic reaction (cold sweat, nausea, vomiting, abdominal pain, difficulty breathing, low blood pressure, shock state, etc. due to acute allergic reaction) (1% or less)

3) Handling of complications and adverse events, etc.



To prevent infarction, you will be asked to take one tablet of an antiplatelet drug (Bay Aspirin) before and the next day. If you experience any health problems that may be due to this treatment, please contact your doctor immediately. Furthermore, regarding medical expenses in the event that hospitalization is prolonged due to complications from this treatment, as this treatment is not covered by the national Adverse Drug Reaction Relief System, we will carefully discuss the matter between the patient and our hospital, including how it relates to this treatment, and decide how to handle the situation. Our hospital is covered by liability insurance, and will provide prompt and appropriate treatment and compensation for health damage within the scope of that insurance.

#### 4) Use of albumin

The albumin used is derived from human plasma, and the blood used as the raw material is blood from blood donors. It has been sterilized using heat, so the possibility of infection with known viruses such as hepatitis virus infection is considered unlikely. However, there is a risk of infection with unknown pathogenic microorganisms, and they may not be detectable by testing. In addition, while personal information is protected, usage records may be provided to manufacturers, etc., under legal exceptions, in order to take measures to prevent the occurrence or spread of health and hygiene hazards caused by the use of the product. Cultured cells will not be used for any purpose other than the individual's treatment.

#### (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。

#### (6) Personal information protection

For patients who participate in this treatment, a new patient identifier (ID) will be assigned to create a correspondence table, and the data will be anonymized and analyzed. The correspondence table will be created in Excel, encrypted and stored, and then transferred to an encrypted electronic medium such as a USB, which will be securely stored in a locked safe.

After the treatment is completed, this linked information will be discarded. No information about individual patients (such as names) will be made public, and the patient's privacy will be kept confidential. This treatment will be carried out in compliance with the ethical principles based on the Declaration of Helsinki and the ethical guidelines for epidemiological treatment.

#### (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。

(7) Publication of Results The results of the treatment obtained with your cooperation may be publicly announced by Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic of Iseikai Medical Corporation in academic conferences, academic journals, etc., on the condition that no personally identifiable information, such as the names of patients or their families, is revealed.

#### (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。

#### (8) Method of storing, using, and disposing of materials and samples

The person responsible for the implementation will be responsible for managing and storing the collected materials. In addition, during the implementation of this treatment, the collected samples will, in principle, be used only for this treatment. However, with your consent, the adjusted cells, etc. may be used for research purposes after being anonymized so that individuals cannot be identified. I agree to destroy the samples after five years after the date the consent form is signed. However, this does not apply if they will be used for future research or treatment.

#### (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 18,612 円 (税込み)

HCV-RNA 定量 TaqManPCR (または HCV コア抗原) 9,328 円 (税込み)

HTLV-1 プロウイルス DNA 定性 33,000 円 (税込み)

マイコプラズマ・ニューモニエ核酸同定 14,080 円 (税込み)

(2) 1 回投与 治療 3,960,000 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。

#### (9) Information regarding expenses

Please note that materials and samples related to this treatment will be provided free of charge. Pre-operative infection testing, blood sampling and treatment for this treatment will be carried out at the Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic, fat sampling will be carried out in the operating room of the Iseikai International General Hospital, and cell culture will be carried out in the culture room of the Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic. Costs will be incurred for the cell culture required for this treatment. In addition, costs incurred outside of insured medical care such as preoperative infection tests, fat collection, blood collection, etc., as well as the costs of necessary tests such as PET and MRI will be borne by the patient.

Cost:

(1) Infectious disease testing: 18,612 yen (tax included)

HCV-RNA quantitative TaqManPCR (or HCV core antigen): 9,328 yen (tax included)

HTLV-1 proviral DNA qualitative: 33,000 yen (tax included)

Mycoplasma pneumoniae nucleic acid identification: 14,080 yen (tax included)

(2) Single dose Treatment: 3,960,000 yen (tax included) \*Fat sampling fee included

\*The treatment fee will be the same from the fourth session onwards.

Patent rights and copyright matters

If new knowledge is obtained from this treatment, Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic, may apply for a patent.

(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

(10) The implementation plan has been approved by the Special Certified Regenerative Medicine Committee.

The implementation plan for this treatment will be reviewed by the Safe Future Special Certified Regenerative Medicine Committee and evaluated by an evaluation committee that includes external experts.

In addition, we have also notified the Ministry of Health, Labor and Welfare, which has accepted the plan and obtained a number.

Certifying organization:

Safe Future Specific Certification Regenerative Medicine Committee

Certified Regenerative Medicine Committee Certification Number NA8160006

Contact 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

(11) Name and contact information of the doctor in charge of this treatment

If you have any questions about this treatment or would like a more detailed explanation, please consult with the doctor in charge or the doctor in charge at any time. We will be able to answer your questions more appropriately.

Person in charge of this treatment

Hisakazu Yamagishi, Professor Emeritus, Kyoto Prefectural University of Medicine

Advisor, Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic,  
Medical Corporation Iseikai

Doctor in charge of this treatment

Hisakazu Yamagishi, Professor Emeritus, Kyoto Prefectural University of Medicine

Advisor, Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic,  
Medical Corporation Iseikai

Issei Shigematsu, Neurologist

Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic, Medical  
Corporation Iseikai

Doctor who collected the adipose tissue

Hisakazu Yamagishi, Professor Emeritus, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Advisor, Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic,  
Medical Corporation Iseikai

(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

(12) Contact information for inquiries, complaints, etc.

For consultations, complaints, etc. regarding this treatment, please contact the Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic Administration Department, Medical Corporation Iseikai. Weekdays, daytime (9:00-17:00)

- ・Administrative Office, Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic, Medical Corporation Iseikai, Shogo Noguchi
- ・Telephone number: 06-6323-6355      After-hours contact : 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

(13) Implementing institution and administrator

Implementing medical institution: Osaka Iseikai Cancer and Neurological Intractable Disease Treatment Clinic, Iseikai Medical Corporation

Administrator: Director Onishi Kazuya

以上の説明を十分にご理解いただきましたでしょうか。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。

Have you fully understood the above explanation? After receiving a sufficient explanation, if you understand and decide that you would like to undergo this treatment, please sign and date the "Consent Form" as the patient or legal representative.