

施設名	部署・所属名、担当者、役職、電話番号	所在地
健保連大阪中央病院	循環器内科 部長 柳 光司 06-4795-5505	大阪府大阪市北区梅田 3-3-30 オーサカガーデンシティ

6) 統計解析業務受託機関

名称	所在地、電話番号
株式会社ウェルビー	沖縄県浦添市西原1丁目3番2号 棚原ビル 3F 098-988-9008

7) データセンター

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
新谷 歩	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座教授 06-6210-8318 Fax:06-6210-8320	症例登録責任者
山田 知美	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座准教授 06-6210-8318 Fax:06-6210-8320	データマネジメント責任者

名称	所在地、電話番号
大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 データセンター	大阪府吹田市山田丘 2-2 06-6210-8318 Fax:06-6210-8320 受付時間 9:00~16:00

8) 事務局

名称	所在地、電話番号
大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター	大阪府吹田市山田丘 2-2 06-6210-8289 irb-jimu@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp

26. 文献

- 1) 難病情報センターwebページ : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/226>
- 2) Mabuchi H, et al. *Atherosclerosis*. 214(2):404-7; 2011
- 3) Harada-Shiba M, et al. *J Atheroscler Thromb*. 19(12):1043-60; 2012
- 4) Okura H, et al. *Tissue Eng Part C Methods*. 16(4):761-70; 2010
- 5) Okura H, et al. *Tissue Eng Part C Methods*. 17(2):145-54; 2011
- 6) Saga A. et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 412(1):50-4; 2011
- 7) 「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周病再生療法開発」試験物概要書
5.1.3) ヒト脂肪組織由来幹細胞の継代培養による増殖能及び染色体への影響の検討
- 8) 白幡康弘ほか、日消外会誌. 38(1) 57-62; 2005
- 9) Shapiro AM, et al. *N Engl J Med*. 2000;343:230-8
- 10) Shapiro AM, et al. *N Engl J Med*. 355(13):1318-30; 2006
- 11) Weiss DJ, et al. *Chest* 2013;143:1590-8
- 12) Peng Y, et al. *Transplantation* 2013;95:161-8
- 13) Friedewald WT, et al. *Clin Chem*. 18(6) 499-502; 1972
- 14) タクロリムス水和物顆粒（プログラフ顆粒、アステラス株式会社）医薬品添付文書（第26版）

説明文書 (患者さんへ)

ヒト幹細胞臨床研究課題名：

「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）
に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」

研究責任者：山下静也

所属機関名：大阪大学医学部附属病院循環器内科

第 1.3 版 2014 年 7 月 1 日作成

目次

1.	はじめに	83
2.	この臨床研究の目的 ^①	85
3.	この臨床研究の意義 ^②	86
4.	この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について ^{③④}	86
5.	この臨床研究の方法 ^{⑤⑥}	86
6.	この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合 ^⑦	91
7.	この臨床研究の中止について	94
8.	他の治療法について ^⑧	94
9.	個人情報の保護 ^⑨	96
10.	臨床研究結果の開示・公表 ^{⑨⑩⑪}	96
11.	この臨床研究の費用について ^⑫	96
12.	この臨床研究の資金源について ^⑬	97
13.	この臨床研究から生じる知的財産権について ^⑭	97
14.	臨床研究組織と研究期間について	97
15.	健康被害が発生した場合の補償について ^⑮	97
16.	臨床研究期間終了後の対応 ^⑯	97
17.	試料の保存について ^⑰	98
18.	参加に伴い守っていただきたい事項	98
19.	担当医師への連絡 ^⑱	99
20.	この臨床研究の開示 ^⑲	99

1. はじめに

この文書は、大阪大学医学部附属病院で実施している臨床研究「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」について説明したものです。

大阪大学医学部附属病院では、最新の治療を提供するとともに、病気に対する新しい治療法の研究・開発に努めており、研究・開発している新しい治療法が安全で有効なものかを確認するために行われるのが「臨床研究」です。

臨床研究の中でもヒト幹細胞を用いる臨床研究の事を特に、「ヒト幹細胞臨床研究」と言います。ヒト幹細胞とは、自己複製能（自分と同じ細胞を複製する能力）及び多分化能（異なる系列の細胞に分化する能力）をもつヒトの細胞のことを指します。

- 1) この臨床研究は、安全性・有効性が確立された治療法に基づくものではありません。
- 2) この臨床研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。したがっていつでも（臨床研究の途中であっても）この臨床研究への参加を断ることができます。
- 3) この臨床研究に参加することによって、必ずしも個人的な利益が得られないかもしれませんが、あなたのご理解とご協力により、同じ疾患を抱えている人々やこれからの新しい医療に役立つ情報が得られることが期待できます。
- 4) この臨床研究に参加されなくても、あなたが今後の治療で不利益をこうむることは一切ありません。

この臨床研究の目的、意義、方法、予期される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項について、説明の内容を十分理解していただき、あなたの判断においてこの臨床研究へ参加するかどうかを決めてください。なお、わかりにくい言葉や、この臨床研究についての疑問・質問などありましたら、どんなささいなことでも結構ですので、ご遠慮なくお尋ねください。

<ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について>

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院のヒト幹細胞臨床研究審査委員会で計画が科学的に正しくなされているか、患者さんの人権を正しく守っているか、倫理的に正しく行われているかについて検討され、承認された後に厚生労働大臣の審査を受け、最終的に病院長の許可を得て実施しています。

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、国の定めた指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）に従って、大阪大学医学部附属病院内に設置されています。ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、医師・医師以外の委員・病院及び病院長と利害関係のない委員により構成されています。

名称：大阪大学医学部附属病院 ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

設置者：大阪大学医学部附属病院 病院長

所在地：大阪府吹田市山田丘2番15号

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の手順書（審査の手順を定めた文書）・審査委員名簿および会議の議事録の概要は、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センターのインターネットホームページ（<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-mctr/>）で公表しております。

2. この臨床研究の目的^①

「家族性高コレステロール血症」は、LDL 受容体（LDL コレステロールを血液中から細胞の中に取り込む働きをもつタンパク質）の欠損により、血液中の LDL コレステロールが異常に増えてしまう病気です。

現在行われている脂質異常症に対する一般的な治療法は、LDL コレステロール値を下げる薬（スタチンや胆汁酸吸着レジンなど）の内服です。これらの薬剤は、本来肝臓に存在する LDL 受容体をより増やすことにより、効果を発揮するので、家族性高コレステロール血症の患者さんにおいては、十分に LDL コレステロールを下げることはできません。そのため LDL アフェレーシスを併用します。

根治的治療として、肝臓の LDL 受容体を次のような方法で回復する研究が進められています。

1) 遺伝子治療

動物実験では効果が確認されていますが、ヒトにおいては、LDL 受容体を発現する遺伝子を導入するために用いるウイルスベクターの安全性と効果の持続性が解決されていません。

2) 肝移植

本邦でもヘテロ接合体の親からホモ接合体の子への生体肝移植の報告があり、ある程度の効果が確認されています。肝移植には、生体肝移植と脳死ドナーからの移植がありますが、生体肝移植はドナーの負担が大きいという問題があります。また、脳死ドナーからの移植も、ドナーの確保が容易ではありません。移植を受ける患者さんにとって、手術の負担は大きく、免疫抑制剤の服用を継続することが必要となり、一般的な治療法にはなっていません。

今回、我々は、これらの問題点を解決するために、より安全で提供者の負担が少ない治療法として脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）の移植療法を計画しました。ADMPC はこれまでヒトに投与されたことは無く、この臨床研究で初めてヒトに対して用いられます。

<脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）について>

ADMPC は、ヒトの皮下脂肪組織から取り出した幹細胞の一種です。ADMPC は分化して肝細胞としての機能を示すことが確認されています。高脂血症モデルのウサギの肝臓へ門脈より ADMPC を移植すると、総コレステロール値が下がることが確認されています。これは、移植した ADMPC が生体内でも分化し、血液中のコレステロールを取り込むことを示すものです。ADMPC をヒトに投与するのはこの研究が初めてです。

<ADMPC を使用する意義について>

細胞移植では、1型糖尿病患者に対して行われている膵島移植のように、成熟した

細胞を用いる方法もありますが、一般に成熟した細胞はそれ以上増えずにやがて死んでしまうため、効果が長続きしないと考えられます。

今回使用する ADMPC は成熟前の細胞で十分に増えることができ、かつ肝臓内ではコレステロールを吸収する働きを持つ、肝細胞としての機能を示す細胞になることが分かっています。このため、効果が持続することが期待されます。

この臨床研究の目的は、重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）の患者さんに対して、ADMPC を肝臓の門脈（血液を消化管から肝臓へ流している血管）を通じて肝臓に投与（移植）する治療法の安全性について評価する事です。

3. この臨床研究の意義^②

この治療法は LDL コレステロールを根治的に低下させる新しい治療法となる可能性があります。今回の臨床研究で、この治療による患者さんの LDL コレステロール値を下げる効果が確認されれば、将来、これまで内服薬として使われてきたスタチンや胆汁酸吸着レジンなどによる治療と組み合わせることで、LDL アフェレーシスの頻度を減らしたり、場合によっては中止したりする事が可能になると考えられます。

4. この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について^{③④}

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの判断において決めてください。参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。^③あなたの判断において同意をいただき、同意書にご記名押印またはご署名いただいた場合にのみこの臨床研究に参加していただきます。

また、この臨床研究の実施中に、新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、臨床研究への参加が始まったあとでも、あなたが同意の撤回をしたい時（臨床研究の参加を中止したい、やめたい時）は、いつでも自由に撤回する事ができます。^④同意を撤回される時は、お渡ししている撤回書にご記名押印、またはご署名の上、担当医師にご提出下さい。

また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく^④、適切な治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医師と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

5. この臨床研究の方法^{⑤⑥}

この治療法は、提供者（患者さんの親族）の方から脂肪組織をいただき、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの細胞培養施設で ADMPC を分離し、培養して増やした後、その細胞を患者さんの門脈を通じて肝臓に移植するという治療です。

1) 提供者の方からの脂肪組織の採取

提供者の方の腹部又は大腿部から、麻酔した上で、脂肪吸引用の器具（シリンジおよびカニューレ）を用いて脂肪組織の採取を行います。採取する脂肪組織は最大 100mL です。

2) 脂肪組織由来多系統前駆細胞の培養

採取した脂肪組織から ADMPC を分離し、培養によって必要数が得られるまで増やします。培養した ADMPC の数が足りない場合は、培養を中止し、もう一度、提供者の方から脂肪組織の採取を行います。採取は 2 回までとし、2 回目の培養でも ADMPC の数が足りない場合は、この臨床研究への参加は中止となります。

3) ADMPC の移植について

ADMPC の移植は、局所麻酔下で行います。超音波検査で肝臓内を確認しながら、体の外からカテーテルという細い管を肝臓の門脈に入れます。造影検査で位置を確認した後、門脈の圧力を測定し、血栓ができていないかを確認しながら、カテーテルから ADMPC を注入します。

4) 移植後の免疫抑制剤の使用

他人の細胞をあなたの体の中に移植すると、あなたの体の免疫系が働いて、自分のものではない細胞の侵入に対して攻撃する拒絶反応が起こります。拒絶反応がおこると、LDL コレステロール値が下がることは望めません。そのため、免疫抑制剤を使って拒絶反応を防ぐ必要があります。

今回の臨床研究では、血液中の免疫抑制剤の濃度を測定しながら、免疫抑制剤を服用していただきます。

ADMPC を移植した後、どのくらいの免疫抑制剤が必要かについては、はっきりとわかっていません。そのため、免疫抑制剤をのみ始めた後は、患者さんの状態に応じて分量を増減した後、少しずつの量を減らして、手術の 16 週後に服用を中止します。また、免疫抑制剤を中止した後も、20 週まで続けて観察を行います。免疫抑制剤の副作用については「8. 考えられる危険性・不都合」の 3) に書いています。

5) スケジュール

患者さんと提供者の方の安全を確保するために、以下のスケジュールに従って、検査・観察を実施します。この臨床研究では血液検査の一部について、大阪中央病院で採血を行い、外部の検査会社で検査し、その検査結果を大阪大学医学部附属病院が確認します。

表 1：観察・検査スケジュール 1（同意取得から手術 2 週間まで）

観察・検査・評価日		同意取得	スクリーニング	登録	術前観察 (手術前 5 週間)	前観察	0 日 (手術日)	1 日後	1 週間後	2 週間後
実施許容期間						30 日以内			±3 日	±3 日
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院	←→				←→				
	健保連大阪中央病院				←→					
同意取得		○								
患者さんの背景			○							
登録				○						
試験物の移植							○			
全身所見			○			○	○	○	○	○
臨床検査	血液検査 (脂質検査以外)		○			○	○	○	○	○
	血液検査 (脂質検査)		○		○*1	○	○	○	○*1	○*1
	タクロリムス血中濃度							○	○	○
	尿検査		○			○	○		○	○
十二誘導心電図			○			○			○	○
胸部 X 線検査			○			○*2				○
超音波検査	心臓超音波検査		○							
	腹部超音波検査		○			○*2		○	○	○
感染症検査			○							
妊娠検査			○							
併用治療		→								
有害事象		→								

○：原則として、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施しますが、患者さんの状態に応じて中止する場合があります。

*1：LDL アフェレーシス実施日の、LDL アフェレーシス実施前及び実施後に検査を行います。

*2：手術前 2 ヶ月以内に測定されたデータであれば、スクリーニング時のデータを使用する可能性があります。

表2：観察・検査スケジュール2（手術3週後から20週後まで、及び中止時）

観察・検査・評価日		3~4週後	4週後	5~8週後	8週後	9~12週後	12週後	13~16週後	16週後	17~20週後	20週後	中止時*2
実施許容期間		*1	±1週	*1	±1週	*1	±1週	*1	±1週	*1	±1週	
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院	↔		↔		↔		↔		↔		↔
	健保連大阪中央病院	↔		↔		↔		↔		↔		
同意取得												
患者さんの背景												
登録												
試験物の移植												
全身所見			○		○		○		○		○	○
臨床検査	血液検査 (脂質検査以外)		○		○		○		○		○	○
	血液検査 (脂質検査)	○*1		○*1		○*1		○*1		○*1		○
	タクロリムス血中濃度		○		○		○		○		○	○
	尿検査		○		○		○		○		○	○
十二誘導心電図									○		○	○
胸部X線検査									○		○	○
超音波検査	心臓超音波検査											
	腹部超音波検査		○		○				○		○	○
感染症検査												
妊娠検査												
併用治療		→										
有害事象		→										

○：原則として、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施しますが、患者さんの状態に応じて中止する場合があります。

*1：LDL アフェレーシス実施日の、LDL アフェレーシス実施前及び実施後に検査を行います。

*2：中止時の検査は、大阪大学医学部附属病院で行います。

6) 研究参加期間

患者さんの研究参加期間は、登録から手術後 20 週の観察終了日までです。

治療前観察期間：登録日から ADMPC 移植前まで

治療期間：手術当日（1 日）

治療後観察期間：20 週間

7) あなたがこの臨床研究の対象者として選ばれた理由^⑥

ここでは、この臨床研究に参加いただくために必要な条件と、参加できない条件についてご説明します。これらの項目は、この臨床研究を安全に行うため、また臨床研究の結果を正しく評価するために必要なものです。

(1) この臨床研究に参加できる方

以下に示す条件全てに当てはまる方がこの臨床研究に参加できます。

- ① 家族性高コレステロール血症と診断された方
- ② 家族性高コレステロール血症に対する治療として、LDL アフェレーシスを

2 週間に 1 回以上の頻度で定期的に受けておられる方のうち、以下のいずれかの条件に当てはまる方

- お薬（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジン等）による治療も受けているが、LDL コレステロール値のコントロールが不良である方
 - 何らかの理由で、お薬（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジン等）による治療が受けられない方
- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の方
 - ④ ご本人の文書による同意が得られている方
 - ⑤ 提供者の適格基準を満たし、提供者となることについて文書による同意が得られている親族（6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族）がいる方

(2) この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件に 1 つでも当てはまる方は、この臨床研究に参加することができません。

- ① がん並びに前がん病変（がんになる可能性が高い状態）がある方、その疑いのある方、及び過去 5 年以内にかんと診断された方
- ② 冠動脈疾患または脳血管障害があり、治療が必要な方
- ③ 腎障害、肝障害、血液障害を合併している方
- ④ 糖尿病の治療を受けている、又はスクリーニング検査で、HbA1c が 6.5% 以上の方
- ⑤ 活動性の感染症を有する方
- ⑥ HBV に感染している、または HBV キャリアである、又は HBV にかかったことがある方
- ⑦ 試験治療後から研究参加終了の期間に肝臓の評価に影響を及ぼす処置（手術など）を行う予定がある方
- ⑧ 妊娠している方、妊娠している可能性がある方、又は研究参加期間中に妊娠・出産を希望される方
- ⑨ 授乳中の方
- ⑩ 登録前 6 ヶ月以内にアルコール中毒症または薬物依存症の既往を有する方
- ⑪ 精神疾患により、臨床研究の意義を正しく理解し遵守事項を守るのが困難と考えられる方
- ⑫ その他、研究責任者あるいは研究分担者の判断により、当臨床研究への参加が不適当と考えられる方

8) この臨床研究への参加予定人数

4 組の患者さん・提供者の方の参加を予定しています。

9) 併用禁止薬・併用禁止療法について

今回の臨床研究に参加されている間は、禁止されるお薬や、治療は特にありません。

6. この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合^⑦

考えられる効果

この臨床研究で、ADMPCの経門脈的移植術の効果が患者さんに認められれば、LDLコレステロール値が低下することが期待されます。さらにLDLアフェレーシスの頻度を減らすことができれば、患者さんの生活の質を向上する事ができると考えられます。

なお、今回の臨床研究では、安全性の評価を主な目的としており、免疫抑制剤は16週間のみ使うように設定しておりますので、免疫抑制剤をやめた後は、効果が続かないことが考えられます。

考えられる危険性・不都合

この臨床研究における治療には、入院が必要であり、その間の生活が制限される事になります。また、ADMPCを移植することそのもの及び、移植のために行う手技（カテーテルを挿入すること）に伴う有害事象（患者さんに起こる好ましくないことがら）がみられる可能性があります。この臨床研究で、生じる可能性のある有害事象と、それらに対する対応は以下の通りです。

1) 全身性のもの

(1) 感染症

本臨床研究で用いるADMPCは、大阪大学医学部附属病院の中に設置した細胞培養施設の厳密に管理された清潔空間で作られます。提供者の方には、脂肪組織をご提供いただく前に感染症の検査を行い、提供者の方からの感染が起きないように注意しています。さらに、移植の前に、培養した細胞が細菌やカビ、マイコプラズマなどの微生物に感染していないかについて検査を行い、合格したものだけを患者さんに移植します。

しかし、移植前の検査では陰性であったものが移植後の検査で陽性の結果がでることも考えられます。

また、ADMPCを培養する際に用いるウシ血清は、狂牛病の発生が報告されていない国（オーストラリア等）で飼育されたウシのものをを用いるため、狂牛病等に関連する副作用のリスクは極めて低いと考えています。しかしながら、狂牛病に関連する感染症の可能性は、完全には否定できません。

移植の前日から移植16週後まで、免疫抑制剤を使用しますので、その間は感染症にかかりやすくなります（免疫抑制剤による副作用については、3）をご覧ください）。

感染症が起きた場合には、患者さんの状態を観察し、必要に応じて抗生剤などによる治療を行います。

(2) 血栓症

移植したADMPCが塊を作ったり、移植に伴う出血等の原因によって血の塊ができたりして、その塊が血管に詰まってしまうことがあります。その場合

は、血栓を溶かす薬などにより治療を行います。肺に詰まって呼吸困難になる可能性なども考えられます。

(3) アナフィラキシー

ADMPCの投与中、あるいは投与後に、急性の過敏反応により、じんま疹などの皮膚症状や、腹痛や吐き気などの消化器症状、息苦しさなどの呼吸器症状を呈することがあります。また、蒼白、意識の混濁などのショック状態があらわれることがあります。そういった事が起こらないよう、移植前にあらかじめ副腎皮質ステロイドによる前処置を行います。それでも強い症状が起こる可能性も考えられます。その場合は、アドレナリンの注射や、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、気管支拡張薬の投与などにより治療を行います。

(4) 拒絶反応

今回の臨床研究では免疫抑制剤を使用しますが、移植した細胞を、体が異物と認識して排除しようとする拒絶反応が強くなり、重い湿疹がでたり、急激に熱が高くなったり、呼吸困難がおこったり、血圧が下がって意識がなくなってしまうような事もあります。その場合は、複数の免疫抑制剤や副腎皮質ホルモン剤や血圧を上げる薬等により治療を行います。

(5) 肝機能障害

今回の臨床研究では、ADMPCを肝臓の門脈へ投与するので、肝臓の機能に影響を与えることがあります。その場合は、必要に応じて肝臓の働きを保護する薬などにより治療を行います。

(6) 麻酔によるアレルギー反応（じんましん、皮膚掻痒）

移植の際に局所麻酔を行いますので、麻酔剤に対するアレルギー反応として、じんましんや掻痒（皮膚のかゆみ）がみられることがあります。また、非常に稀ですが、ショック症状を起こすことがあります。

(7) 腫瘍

ADMPCは様々な細胞になる能力があり、肝臓に投与すると肝細胞としての機能を示す事が動物を用いた実験で確かめられています。ADMPCの安全性については、細胞や動物を用いた試験において腫瘍化が起きない事を確認しています。しかし、ADMPCをヒトの治療に用いるのは、この臨床研究が初めてですので、ヒトにおいて腫瘍化が起きる可能性は、完全には否定できません。

2) 穿刺部に予想される有害事象

本臨床研究では、移植を行う時に、針をつけたカテーテルという細い管を、体外から肝臓を通じて門脈という血管内に入れ、ADMPCを点滴します。そのため、以下のような症状が起こる可能性があります。

(1) 感染

皮膚の外から肝臓に針を入れますので、肝臓やお腹の中のその他の臓器、皮膚の傷口に感染が起こる可能性が考えられます。その場合は、必要に応じて抗生剤の投与などを行います。

(2) 炎症

皮膚が赤く腫れ、痛みがしばらく残ることがあります。その場合は、必要に応じて消炎・鎮痛剤の投与などを行います。

(3) 出血

肝臓の中の動脈やその他の血管を傷つける可能性があります。また、門脈の穿刺部の止血が十分出来ない事もあります。その場合は、止血剤で対処しますが、出血が大量になった場合には、輸血を行い、血液を補充しなければならない場合や、お腹をあけて止血しなければならない場合も考えられます。

(4) 疼痛、しびれ、潰瘍

傷口が傷んだり、しびれたりすることがあります。また、稀に皮膚の表面傷が炎症により深くなることもあります。その場合は、必要に応じて痛みを抑える薬などにより治療を行います。

(5) 肝臓内の血栓症

ADMPCは細胞の塊をつくらないように、十分に注意して点滴しますが、それでも細胞の塊を作ってしまう事があります。門脈から肝臓の細い血管の中に入ったときに、血管を詰まらせ、肝臓の組織の一部が死んでしまう可能性も考えられます。ただし、ある程度の血栓ができたとしても、肝臓の太い動脈を詰まらせる事は考えにくく、肝臓の機能が障害される可能性は低いと考えています。万が一、肝臓内の血栓がひどくなった場合には、薬剤で血栓を溶かす等の処置が必要になる可能性もあります。

3) 免疫抑制剤による副作用

移植したADMPCがあなたの体の中でLDLを取り込む細胞に分化すると、LDLコレステロールを低下させることができますが、あなた自身の免疫力のために移植した細胞が排除（拒絶）されてしまう可能性があります。そのため、移植してから16週の間は免疫抑制剤をのんで頂くこととしました。

免疫抑制剤の内服中は、免疫の働きが抑えられるので、感染症にかかりやすくなる可能性があります。人ごみを避ける、外出後は手洗いやうがいなどをするようにしてください。感染症の程度・症状は様々で、風邪のような症状が出る場合や、胃腸炎（腹痛や下痢などの症状）、尿路感染症（尿をするとき、痛んだり血が出たりする症状）がおきることもあります。このような症状があらわれた場合には、ただちに担当医師に連絡してください。

免疫抑制剤の副作用としては、感染症の他にも、腎障害や高血糖などがあるので、来院時に血液検査等を行い、腎機能や血糖値を確認します。

また、今回は臨床研究として、期間が限定されることから、16週までで免疫抑制剤を終了する計画としています。免疫抑制剤を使う期間が16週間と限られて

いるので、重い臓器障害は起こりにくいと思われます。ADMPC自身にも免疫抑制効果はあるとされていますが、16週以後には、効果がなくなってしまう可能性があります。

また、予期しない危険な事からにより障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できません。

7. この臨床研究の中止について

この臨床研究に参加いただいた後でも、以下のような理由で臨床研究への参加を中止する場合があります。

- 1) あなたが臨床研究への参加中止を希望された場合
- 2) 提供者の方が臨床研究への参加中止を希望された場合
- 3) 提供者の方から脂肪組織を2回いただき、ADMPCの培養を行っても、移植に必要な基準を満たすADMPCが得られなかった場合
- 4) 何らかの理由により、スケジュール通りに治療が行えなくなった場合
- 5) あなたの疾患の悪化や副作用などのために、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合
- 6) あなた又は提供者の方が今回の臨床研究の参加基準を満たしていないことが分かった場合
- 7) この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- 8) その他、担当医師が臨床研究の継続が困難であると判断した場合

中止時には、安全性の確認のため検査を行います。また、副作用等により臨床研究を中止した場合も、その副作用等がなくなるまで経過観察をさせていただくことがありますので、ご協力をお願いします。

なお、途中で臨床研究を中止した場合でも、それまでの記録は今後の研究に役立つ貴重な資料となりますので、使用させていただきますようお願いします。

8. 他の治療法について⑧

現在行っているLDLアフェレーシス及び薬物療法を継続していきます。現時点で一般的に行われている治療法に、LDL受容体を補充する根治的治療法はありません。他の治療法について、表3にそれぞれの特徴を示しています。

詳しい治療方法・方針は患者さんの状態・ご希望によって変わりますので、担当医師にお尋ねください。

表 3：家族性高コレステロール血症に対する他の治療法の特徴

		長所	短所
既存の 治療法	薬物療法	簡便である。	LDL 受容体が発現していない患者では、十分な LDL-C 低下効果が期待できないものが多い。
	LDL アフェレーシス療法	薬物療法に比較して圧倒的に大きな LDL-C 低下効果が得られる。 現段階で確立された治療法である。	時間的拘束、体力的負担が大きく QOL(生活の質)が大きく損なわれる。 LDL-C 低下効果は 2-3 日間に限られ、週に 1-2 回継続して実施しなければならない。
肝移植	脳死肝臓移植療法	提供者への負担はない。 十分な量の肝組織を得られる。 LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	脳死ドナーが限られる。 手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならず、それに伴うリスクが無視できない。
	生体肝移植療法	LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	提供者が肉親であることがほとんどであるため、LDL 受容体に異常がある場合が多い。 提供者、患者ともに手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならず、それに伴うリスクが無視できない。
治験段階 の治療法	MTTP 阻害剤	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない
	核酸医薬 (ApoB または MTTP アンチセンス)	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い。 ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない。 注射部位に着色班が出来る頻度が高い。
	抗 PCSK9 抗体医薬	一部の患者さん（特定の遺伝子の変異が原因である方）には大きな効果がある。	患者さんの原因遺伝子によっては、効果がないことがある。
研究段階 の治療法	遺伝子治療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。	安全に遺伝子を運ぶウイルスベクターなどの技術が確立されていない。 効果の持続性の問題も解決されていない。
	自己細胞移植療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。 患者自身の細胞を使うので、拒絶反応は起こらない。	何らかの遺伝子導入をしなければ LDL 受容体は回復しないが、安全に遺伝子導入を行う技術が確立していない。

9. 個人情報の保護^⑨

臨床研究の結果は、今後新しい治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元が明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族を特定する事ができる情報（個人情報）が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、この臨床研究に関係する外部の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについてもご了承いただいたこととなります。これらの人達には守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

この臨床研究で取り扱う個人情報は法律によって保護されており、あなたは開示や訂正の請求をする事ができます。手続きなど、詳細については担当医師または担当コーディネーターにご相談ください。また、以下の窓口でもお問い合わせ・ご相談を承ります。

診療情報の窓口：医事課医事係 電話番号：06-6879-5206

10. 臨床研究結果の開示・公表^{⑨⑩⑪}

この臨床研究では、研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの臨床研究の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人に対し説明いたします^⑩が、第三者からの要求に対して患者さんや提供者の方から得られた情報を開示する事はありません。^{⑨⑩}ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、臨床研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開したり、他の機関に結果を提出したりする場合があります。^⑪その際に、患者さんや患者さんのご家族のお名前や身元が明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

11. この臨床研究の費用について^⑫

この臨床研究の費用は、大阪大学医学部附属病院循環器内科が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費などの支給はありません。

12. この臨床研究の資金源について^⑬

この臨床研究の資金は大阪大学医学部附属病院循環器内科への公的資金からまかなわれます。

13. この臨床研究から生じる知的財産権について^⑭

この臨床研究の成果として生じる知的財産権は、臨床研究に参加された患者さんや提供者の方ではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者が所有します。

14. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院循環器内科 教授 山下静也を中心とするこの臨床研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、2017年4月30日まで行います。ただし、LDL アフェレーシスは大阪中央病院でも行います。チームメンバーは必要に応じて増減・変更することがあります。

15. 健康被害が発生した場合の補償について^⑮

この臨床研究に参加している間に何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。最善の治療を行います。

この臨床研究は保険会社が提供する補償保険に加入しております。万が一、この臨床研究が原因で重い健康被害（被験者の死亡、後遺障害 1 級～2 級。提供者の死亡、後遺障害 1～14 級）が生じた場合には、補償保険から保険金の給付（被験者の死亡：最高 2000 万円、後遺障害：最高 3000 万円。提供者の死亡：最高 4000 万円、後遺障害：最高 2200 万円）を受けることができます。ただし、健康被害の発生について、あなたに明らかな不注意がある場合は補償が減額される、またはおこなわれないことがあります。補償保険の詳細は、別紙に説明いたします。補償保険の対象とならない程度の有害事象については、健康保険制度の下で治療が行われます。大阪大学医学部附属病院で有害事象の治療を受けられた場合は、個人負担分を大阪大学医学部附属病院が負担いたします。

16. 臨床研究期間終了後の対応^⑯

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用等が起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡ください。他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の臨床研究とは関係のない病気で受診したとしてもこの臨床研究を大阪大学医学部附属病院で受けたことをその病院の主治医にお伝えください。

17. 試料の保存について^⑰

今回の臨床研究に使ったあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後20年間は大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て、個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料の対照表は、鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

18. 参加に伴い守っていただきたい事項

- 1) この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。もし、決められた日に来院できなくなった場合には、なるべく早めにお知らせください。
- 2) 他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。当院より、臨床研究に参加されていることを、他院の主治医にお知らせする事もあります。また、他院におけるあなたの診療情報をご提出いただくことがありますので、ご了承ください。その際には、あらためてあなたにご連絡します。
- 3) 現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局などで購入しているお薬がある場合もお知らせください。これらは、臨床研究を安全に行うために大切なことです。
- 4) 来院時絶食について
大阪大学医学部附属病院への来院時は採血がありますので、空腹（12 時間以上水以外の飲食をしない状態）で来院してください。
- 5) 妊娠について
男性及び妊娠可能な患者さんは、担当医師と相談の上、臨床研究参加中は確実に避妊*してください。あなた又はあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに担当医師にお知らせください。

（*避妊方法としては、子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用する、あるいは性交渉そのものを行わない、といった方法があります。）