

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

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
新規申請年月日	平成 26 年 4 月 21 日
実施施設及び 研究責任者	大阪大学医学部附属病院 山下 静也
対象疾患	重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）
ヒト幹細胞の種類	同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）
実施期間及び	厚生労働大臣意見発出日から 2年8ヵ月間 平成 年 月 日 まで
対象症例数	4 症例（被験者群 症例 対照群 症例）
治療研究の概要	<p>遺伝性脂質代謝異常症で最も多い疾患である重症家族性高コレステロール血症に対してADMPC移植療法を行い、LDL受容体を肝臓内に定着させ、LDLアフェレーシス（吸着療法）しなくて済むようにする。</p> <p>ADMPC移植療法とは、患者の親族で血清LDL-Cが正常な者から脂肪組織を採取し、ADMPCを単離、培養し、経皮経肝門脈穿刺術により患者に移植するもので、本研究では、ADMPC移植療法の安全性を評価する。</p>
その他（外国での状況等）	<p>LDL受容体を発現させる根治療法として遺伝子治療と生体肝臓移植術が検討されてきたが、遺伝子治療は安全性の点で治療法として確立していない。生体肝臓移植は提供者の負担が大きいため一般的な治療法とはなっていない。</p> <p>申請者らは、家族性高コレステロール血症の動物モデルのウサギに対し、ヒトADMPCを経門脈的に移植しLDL-C値が低下することを報告している（Tissue Eng Part C Methods, 2011）。</p>
新規性	本疾患に対して初めて幹細胞治療を行うところ。



# 同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法 概略図

## 重症家族性高コレステロール血症(主としてホモ接合体)



- ・国の難治性疾患に指定されている
- ・遺伝性脂質代謝異常症で最も多い国内に約150人の患者
- ・未治療例ではLDL-Cが800mg/dlにちなり、若年性心筋梗塞を発症するなど著しく予後不良
- ・標準治療はLDLアローシス(吸着療法)だが、LDL-C低下効果が一時的で、予後が十分改善されず患者負担も大きい
- ・何らかの方法でLDL受容体を回復し、LDLアローシスをしなくて済むような治療法(根治療法)を確立することが急務

## 1 臍島移植術の進歩からの知見

- ・経交経肝門脈穿刺術による細胞移植法の安全性・有効性
- ・生着しにくい分化した臍島細胞が肝に生着し、長期有効であった
- ・副腎皮質ステロイドを含まない免疫抑制療法(Edmonton Protocol)が考案され有効性が示された

## 臓器の代わりに前駆細胞を移植 根治療法としてのADMPC移植療法

### 【ADMPC：脂肪組織由来多系統前駆細胞の特徴】

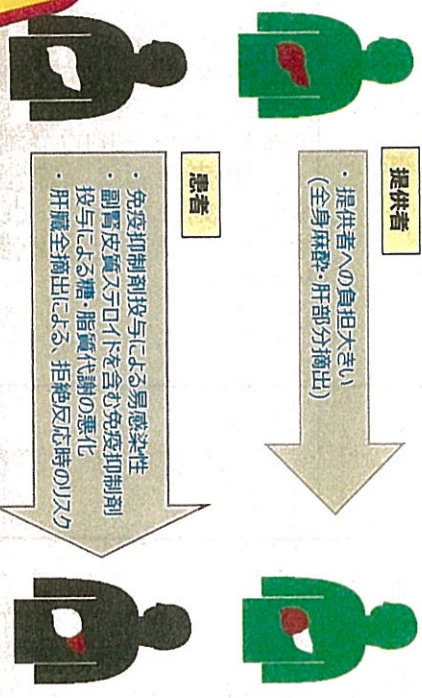
- ・ADMPCは骨髄由来幹細胞に比して多く採取できる
- ・ADMPCは容易に細胞数を増やせる
- ・ADMPCは間葉系幹細胞の一種であり、骨髄由来間葉系幹細胞同様に免疫抑制作用を有する可能性、分化した肝細胞移植にくらべて生着しやすく、かつ効果が持続しやすい可能性がある
- ・ヒト体内に移植した場合のADMPCの分化、生着のメカニズム、長期安全性は明らかでない

### 【臨床研究の概要】

- ・対象疾患：重症家族性高コレステロール血症(主としてホモ接合体)
- ・投与するもの：同種ADMPC
- ・投与経路：経交経肝門脈穿刺術
- ・単群、非対照、ランダム化なし、盲検化なし、First in Human
- ・主要評価項目：安全性

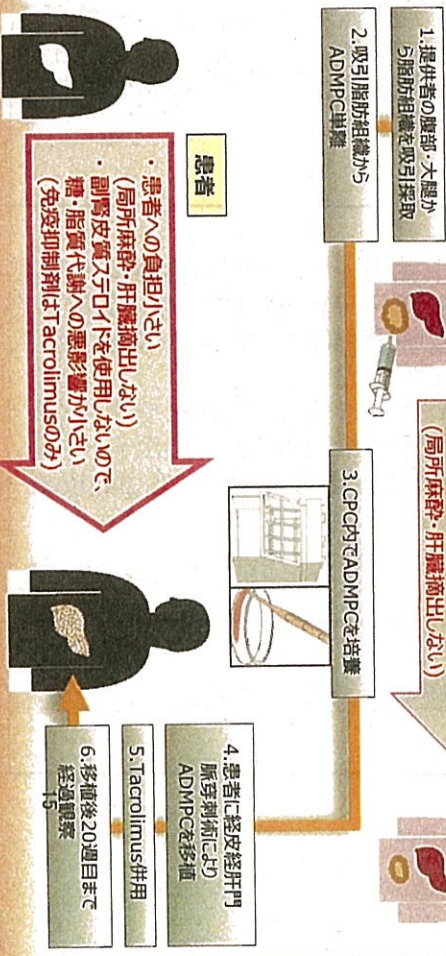
## 根治療法としての生体肝臓移植術

- ・LDL受容体を回復できる
- ・本邦でも、へテロの親からホモの子供への移植例2例の報告があり一定の効果
- ・脳死肝移植ではドナーの入手が困難
- ・一般的な治療法とはなっていない



本治療法が確立できれば、予後、QOLの改善、社会医療費の軽減が期待できる

### 【臨床研究の流れ】





様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 26年 4月 21日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15
	名称	大阪大学医学部附属病院 06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長 金倉 讓

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
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	大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座 教授 大阪大学医学部附属病院循環器内科 山下 静也 

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		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	
研究機関			
名称		大阪大学医学部附属病院	
所在地		〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
電話番号		06-6879-6551	
FAX 番号		06-6879-6549	
研究機関の長			
役職		病院長	
氏名		金倉 譲	
研究責任者			
所属		大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座 大阪大学医学部附属病院循環器内科	
役職		教授	
氏名		山下 静也	
連絡先	Tel/Fax	Tel : 06-6879 - 3633 /Fax : 06-6879 - 3634	
	E-mail	shizu@cardiology.med.osaka-u.ac.jp	
最終学歴		大阪大学医学部	
専攻科目		医学	
その他の研究者		別紙1 参照	
共同研究機関 (該当する場合のみ記載してください)			
名称		健保連大阪中央病院	
所在地		〒530-0001 大阪市北区梅田 3-3-30 オオサカガーデンシティ	
電話番号		06-4795-5505	
FAX 番号		06-4795-5544	
共同研究機関の長 (該当する場合のみ記載してください)			
役職		院長	
氏名		大橋秀一	
臨床研究の目的・意義		<p>LDLアフェレーシス (LDL吸着) 療法を必要とする重症家族性高コレステロール血症 (主としてホモ接合体) 患者を対象とした経門脈的脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) 移植療法の安全性の評価を目的とする。</p> <p>本研究の意義は、LDLアフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症 (主としてホモ接合体) 患者に対して、ADMPCの経皮経門脈移植術を行うことの安全性を明らかにし、重篤な遺伝性疾患の患者に対する新たな根治的治療法の可能性を探ることにある。この治療法の確立により、肝臓でのLDL受容体発現を回復し、LDL-Cコレステロール(LDL-C)値を低下させ、最終的には高コレステロール血症 (ホモ接合体) 患者の生命予後、生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。また、薬物療法との併用でLDLアフェレーシスの頻度を減らす、又は中止する事ができれば、社会的医療費負担を大きく軽減することにつながる。</p> <p>さらに、本研究においてADMPCの安全性が確立されれば、肝硬変を含む肝疾患やその他の臓器不全への再生医療の可能性が広が</p>	

	ると考えられ、再生医療の発展に大きく貢献することともなりうる。
<b>臨床研究の対象疾患</b>	
名称	重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）
選定理由	<p>家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）は、2010年から国の難治性疾患指定を受けており、国内に120人程度の患者がいると推定されている。著明な高LDL-C値（600-1200mg/dl）の結果、急速に動脈硬化が進展し、10歳代で急性心筋梗塞をきたすなど大変予後不良な疾患である。近年、スタチンやエゼチミブなどのコレステロール低下剤が入手可能であるが、家族性高コレステロール血症患者に対してはほとんど効果がなく、標準治療は1~2週に1回のLDLアフェレーシス療法となっている。本疾患の重症度はLDL受容体遺伝子の変異の種類、部位により大きく変動するため、ヘテロ接合体の中にも軽症のホモ接合体と同程度にLDL-C値が上昇し、急速に動脈硬化が進行する重症例があり、経口薬によってLDL-C値を低下させることができずに定期的なLDLアフェレーシスを導入している。</p> <p>このようにLDLアフェレーシス療法は、家族性高コレステロール血症に対する、現時点で最善の治療法であるが、あくまで対症療法的で、LDL-C値低下の効果は数日間しか持続せず一時的なものであるため1~2週間間隔で繰り返さなければならず、動脈硬化抑制効果も十分ではない。拘束時間の長さ、体力的な負担から患者のQOLは大きく損なわれ、社会的医療経済的負担も大きい。</p> <p>以上のことから、LDLアフェレーシスを必要としている重症（ホモ接合体と重症のヘテロ接合体）の家族性コレステロール血症患者に対しLDL受容体を回復させる何らかの根治的な治療法の開発が必要である。</p>
<b>被験者等の選定基準</b>	<p><b>【被験者の選択基準】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) LDL受容体活性測定あるいはLDL受容体遺伝子解析により診断されたLDLアフェレーシスを必要とする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</li> <li>2) 薬物治療（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジン等）を行っているが、LDL-Cのコントロールが不良であり、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行っている患者。あるいは副作用等の理由で薬物治療を行えない患者で、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行っている患者</li> <li>3) 同意取得時に20歳以上80歳未満の患者</li> <li>4) 研究の内容を理解し、同意能力があり、患者本人の文書による同意が得られている患者</li> <li>5) 提供者の適格基準に合致し、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）がいる患者</li> </ol> <p><b>【被験者の除外基準】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 悪性腫瘍又は前癌病変を有しているかその疑いがある、又は5年以内にその既往がある患者</li> <li>2) 治療が必要な冠動脈疾患又は脳血管障害のある患者</li> <li>3) 腎障害、肝障害、血液障害を有する患者</li> <li>4) 糖尿病の治療を受けている、又はHbA1cが6.5%以上の患</li> </ol>

者

- 5) 活動性の感染症を有する患者
- 6) HBVに感染している、又はHBVキャリアである、又はHBV既感染の患者
- 7) 試験治療後から研究参加終了までの期間に、肝臓の評価に影響を及ぼす処置（外科的処置等）を行うことが必要な患者
- 8) 妊娠中の患者、妊娠中の可能性がある患者、又は研究参加期間中に挙児を希望している患者
- 9) 授乳中の患者
- 10) 登録前6ヵ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者
- 11) 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者又は研究分担者が判断した患者
- 12) その他、研究責任者又は研究分担者の判断により、当研究への参加が不適当と考えられる患者

**【提供者の選択基準】**

- 1) 血清LDL-Cが正常値 (<140mg/dL) である者
- 2) 同意取得時に20歳以上70歳未満の者
- 3) 被験者候補である患者の、親族（6親等内の血族、配偶者と3親等内の姻族）である者
- 4) 本研究の内容及び本研究に伴う侵襲（麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取）を理解し、提供者候補本人の文書による同意が得られている者
- 5) 研究スケジュールに沿った検査及び観察が可能であると研究責任者又は研究分担者が判断した者

**【提供者の除外基準】**

- 1) 悪性腫瘍又は前癌病変を有しているかその疑いがある、又は5年以内にその既往がある者
- 2) 冠動脈疾患又は脳血管障害を有する者、又はそれらが疑われる所見のある者
- 3) 腎障害、肝障害、血液障害を有する者
- 4) HbA1cが8.0%以上の者
- 5) 活動性の感染症を有する者
- 6) 感染症（HIV、HBV、HCV、HTLV-I、パルボウイルス B19、梅毒トレポネーマのいずれか）を有する者
- 7) 伝達性海綿状脳症及びその疑いのある者
- 8) 妊娠中の者、あるいは妊娠中の可能性がある者、又は研究参加期間中に挙児を希望している者
- 9) 授乳中の者
- 10) スクリーニング時の体重が、男性：50kg 未満、女性：40kg 未満の者
- 11) 登録前6ヵ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する者
- 12) 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者又は研究分担者が判断した者
- 13) 今回の研究における侵襲（麻酔下、腹部の切開、脂肪組織

	<p>の採取)を実施することに問題があると研究責任者又は研究分担者が判断した者</p> <p>14) その他、研究責任者あるいは研究分担者の判断により、当研究への参加が不相当と考えられる者</p>
<b>臨床研究に用いるヒト幹細胞</b>	
種類	同種脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC)
由来	自己 <input checked="" type="checkbox"/> 非自己 <input type="checkbox"/> ・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生体由来 <input type="checkbox"/> 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>以下に概略を示す(詳細は別紙5「実施計画書」を参照)。</p> <p><b>【採取(提供者からの脂肪組織の採取)】</b> 脂肪組織は、大阪大学医学部附属病院手術室において、形成外科専門医により麻酔下に腹壁、又は大腿部の皮下より、脂肪吸引器具を用いて、最大100mL採取する。</p> <p><b>【調製】</b> 採取した脂肪組織は大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内細胞調製室(CPC)に持ち込み、コラゲナーゼ処理、比重遠心法によりADMPCを含む分画を単離する。 得られた細胞群は、ウシ胎児血清を含む培養液を用いて必要な細胞数が得られるまで継代、培養する。細胞の剥離にはトリプシン含有剥離液を使用する。 必要細胞数以上となった細胞を剥離・回収し、懸濁液として調製する。</p> <p><b>【移植(脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術)】</b> ADMPCの移植は、大阪大学医学部附属病院手術室において、放射線科の血管内治療専門医により局所麻酔下に、経皮経肝門脈的に留置したカテーテルより行う。</p>
調製(加工)工程	無 <input checked="" type="checkbox"/> 有
非自己由来材料使用	無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 動物種(ヒト、ウシ)
複数機関での実施	無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/>
他の医療機関への授与・販売	無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/>
安全性についての評価	<p><b>【我々の研究グループが行った非臨床安全性試験】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>染色体検査 長期培養において、ADMPCは継代8代目まで高い増殖能を示し、さらに14代目まで増殖可能であり、継代数が進んでも染色体に異常は認めなかった。</li> <li>単回投与毒性試験(GLP) a. ヒトADMPCをヌードラット、b. LewisラットADMPCをLewisラット、c. LewisラットADMPCをNorwayラット、に最大<math>1.5 \times 10^7</math>/kg、肝門脈内に単回投与したが、死亡及びADMPCに起因する異常は認めなかった。</li> <li>造腫瘍試験(GLP) <math>1 \times 10^7</math>のヒトADMPCをヌードマウス皮下に投与したが、12週間の観察期間に腫瘍形成は認めなかった。 (詳細は別紙6：試験物概要書を参照)</li> </ol> <p><b>【他施設の同種脂肪組織由来幹細胞のヒト血管内投与の報告例】</b> 2例の血液疾患移植治療後のGVHDに対し、サルベージ療法目的</p>

	<p>で、HLA不一致の提供者の皮下脂肪組織から採取した幹細胞を培養し、<math>1 \times 10^6</math>/kg投与した。術後1～2年の経過観察で、GVHDの完全寛解に至り、重篤な有害事象を認めなかったと報告されている。</p> <p><b>【試験物製造時の注意点】</b>          提供者からの感染症伝播防止のため、スクリーニング検査において、感染症検査を行う。          ADMPCは、臨床専用に運用・管理されている大阪大学医学部附属病院の未来医療センター内細胞調製室（CPC）で調製する。          ADMPCは培養後、移植直前に感染症検査（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験）を行う。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p><b>【研究体制について】</b>          研究責任者の山下静也、研究分担者の荒井秀典、斯波真理子は厚生労働省難治性疾患等克服研究事業、原発性高脂血症に関する調査研究班(H23-難治-一般-011)の班員であり、これまでも家族性高コレステロール血症をはじめとする原発性高脂血症の研究に取り組んできた。日本動脈硬化学会の策定した、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年度版では、山下静也は動脈硬化診療・疫学委員会の委員として、荒井秀典、斯波真理子はFH（家族性高コレステロール血症）ガイドライン委員会委員として参加するなど国内の同分野の診療・研究において中心的な役割を果たしている。</p> <p><b>【我々の研究グループが、これまでに明らかにしてきたこと】</b>          我々の研究グループでは、平成21年度から平成25年度までの5か年間で、「難治性家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）に対する脂肪組織由来新規幹細胞を用いた細胞治療法の開発と臨床応用」と題した研究課題に対し、独立行政法人医薬基盤研究所の先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業の助成を受け、これまで主として前臨床研究を進めてきた。          これまでの成果としては、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 新規脂肪組織由来幹細胞である脂肪組織由来多系統前駆細胞（adipose tissue-derived multilineage progenitor cells:ADMPC）が多系統の細胞に分化する能力を持ち、肝小葉様細胞塊に分化誘導されて、LDLを取り込むことを見出した。          (Okura H, <u>Saga A</u>, et al. Tissue Eng Part C Methods. 2010)</li> <li>2. 家族性高コレステロール血症の動物モデルは、マウス（<i>Ldlr</i>ノックアウトマウス）、ウサギ（WHHLウサギ）に限られる。このうちマウスはHDL優位動物でヒトとりボ蛋白分布が全く異なるため、ウサギのみにおいて動物実験を行った。          WHHLウサギに対し、ヒトADMPCを経門脈的に移植したところ、肝細胞様細胞が認められ、移植後4週目から12週目まで有意にLDL-C値が低下することを見出した。          (Okura H, <u>Saga A</u>, <u>Yamashita Y</u>, <u>Hayakawa T</u>, et al. Tissue Eng Part C Methods. 2011)</li> <li>3. WHHLウサギに対しヒトADMPCを経門脈的に移植することにより認められるLDL-C値低下作用は、スタチンの併用でさらに増強される事を明らかにした。</li> </ol>



(Saga A, Yamashita S, Hayakawa T, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2011)

**【家族性高コレステロール血症の根治的治療法に関する知見】**

家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）患者に対し、LDL受容体を回復する根治的治療として遺伝子治療と肝移植が検討されてきた。遺伝子治療は安全性の点で治療法として確立していない。一方、肝移植は有効な治療効果が得られたという報告があり（日本消化器外科学会雑誌2005;38:57-62）、LDL受容体回復の有効な選択肢となりうる。

しかし実際には生体肝移植はドナーへの負担が大きく、脳死肝移植ではドナーの入手が困難、さらにレシピエントの免疫抑制剤内服、自己の肝臓を摘出するリスクも小さくなくほとんど実施されていない。

**【経門脈的細胞移植に関する知見】**

肝臓への経皮経門脈的な細胞移植という手法は、細胞種は異なるが1型糖尿病に対する脳死膵島移植で報告例があり（Shapiro AM, et al. NEJM 2000;343:230-238, Shapiro AM, et al. NEJM 2006;355(13):1318-1330）、長期にわたる細胞生着、副腎皮質ステロイド剤を含まない免疫抑制プロトコルの有効性、門脈内細胞投与の安全性が示されている。

**【我々の研究成果と上記の知見を踏まえて、臨床研究へ移行する事が可能と判断した理由】**

我々の研究成果と上記の知見を考え合わせて、肝移植のドナー、レシピエントのリスクを軽減しうる新しい治療法として、ドナーより脂肪組織を採取し、ADMPCを単離・培養・調製し、レシピエントに移植する細胞移植療法を考案した。肝臓の一部を採取するより、脂肪組織を吸引する方が、ドナーの負担が少ないと考えられる。

将来的には長期的な同種（他家）ADMPC移植療法の確立を目標としているが、本研究ではFirst in Human試験を行い、安全性を主に評価する事とした。

本研究において、安全性に大きく影響を与えうる要因は1. ADMPC自体の安全性、2. 脂肪採取、ADMPCの培養、ADMPCの移植術に関する安全性、3. 免疫抑制剤の3つあると考えられる。

1. ADMPC自体の安全性については、我々が実施した非臨床試験において、安全性に問題は無かった。海外の知見では、骨髄由来間葉系幹細胞を投与した研究では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者62人に対し、炎症抑制目的で $1.0 \times 10^8$ 個の骨髄由来間葉系幹細胞を月に1回、4ヶ月にわたり反復静注反復投与したが、移植による毒性、死亡は認められなかったとの報告があり（Weiss DJ, et al. Chest 2013;143:1590-1598）、これらを考え合わせると、同じ間葉系幹細胞であるADMPCの血管内への細胞移植でも安全に行える可能性が高いと判断した。
2. 脂肪採取、ADMPCの培養、ADMPCの移植術に関する安全性については、脂肪採取は大阪大学医学部附属病院において豊富な脂肪吸引術の経験を持つ形成外科専門医が行い、ADMPCの培養は大阪大学医学部附属病院未来医療センターCPC（細胞調

	<p>整室)において前臨床試験時より豊富な経験を有する者が担当し、ADMPCの移植は門脈造影・エコー下門脈アクセスの経験豊富な放射線科専門医が行うので、安全に行えると判断した。</p> <p>3. 本研究は同種移植であるため、免疫抑制剤を投与する。対象疾患は脂質代謝異常症であり、副腎皮質ステロイド剤の長期使用は糖脂質代謝異常を増強するため、膵島移植に用いられる副腎皮質ステロイド剤を含まないEdmonton protocol (Shapiro AM, et al. NEJM 2000;343:230-238, Shapiro AM, et al. NEJM 2006;355(13): 1318-1330) を参照した。Edmonton protocolに含まれる3種の免疫抑制剤 (Tacrolimus、Sirolimus、Daclizumab) のうち、mTOR阻害剤であるSirolimusは脂質異常症を引き起こす事があるため除外、Daclizumabは今回の移植が臓器移植でなく細胞移植であり易感染性のリスクを下げる観点から除外とし、Tacrolimusのみを使用する事とした。また間葉系幹細胞の投与自体が免疫抑制・抗炎症作用を有する事が明らかになっており、カナダでは骨髄由来間葉系幹細胞を主体とするProchymal<sup>®</sup>が小児ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病に対して承認されている。生体腎移植において免疫抑制目的で骨髄由来間葉系幹細胞を投与した研究があり、骨髄由来間葉系幹細胞の投与下にTacrolimusの投与量を半量に減量しても移植片に拒絶反応が起こらなかったと報告されている (Peng Y, et al. Transplantation 2013;95:161-168)。本研究においても間葉系体性幹細胞の一種であるADMPCを移植するため免疫抑制作用が期待できると考え、少量のTacrolimusで十分であると判断した。Tacrolimusの投与期間については、免疫抑制剤の併用による易感染性がADMPC移植療法安全性に影響を与えると考え、研究期間内に投与を終了することとし、移植後16週で投与を終了する事とした。さらに投与終了後に免疫応答による有害事象が起こる可能性を考慮し観察期間を移植後20週と設定した。</p>
<p><b>臨床研究の実施計画</b></p>	<p><b>【デザインの型】</b></p> <p>1) 単施設        ヒト幹細胞の採取・培養・投与については全て大阪大学医学部附属病院で実施するため、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づくヒト幹細胞臨床研究としては、単施設研究とする。        被験者は、臨床研究参加前からLDLアフェレーシスを行っているが、ADMPC移植術前後の研究期間中のLDLアフェレーシスについては、健保連大阪中央病院で実施する。被験者の入院前、及び退院後の後観察におけるLDLアフェレーシス実施前後の脂質検査のための採血は当日のLDLアフェレーシスと同一施設にて実施する。両施設で実施した検体の測定については実施施設間で一貫性を確保するため、単一の検査業者に委託する。大阪大学医学部附属病院と健保連大阪中央病院は連絡体制を構築し、施設間の情報の取り扱いは、安全かつ迅速に行う。</p> <p>2) First in Human試験        3) デザインの型：単群        4) 対照：非対照</p>

- 5) ランダム化：無
- 6) 遮蔽化：無

**【目標登録被験者数及び提供者数・被験者登録期間・研究実施期間】**

目標登録被験者及び提供者数：各4例

登録期間：承認日から2年間、研究実施期間：承認日から2年8ヶ月間

**【目標登録被験者数の集積可能性】**

大阪大学医学部附属病院又は国立循環器病センターにおいて定期的に状態観察しており、かつ近医にてLDLアフェレーシスを定期的に行っている重症家族性高コレステロール血症患者は8名存在する。それらの患者は全員薬剤の反応性が悪く1~2週に一回程度のLDLアフェレーシスを余儀なくされている。しかし、合併症の重症度、提供者の選択などを考慮するとそのうち半数程度が参加可能であると考えられる。

以上のことから2年間に4例の症例集積は十分可能と考える。

**【登録被験者の研究参加期間】**

前観察期間：登録から脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術の開始までとする。

治療期間：脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術の開始から脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術完遂までとする。

後観察期間：脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術完遂から20週後(±1週間)とする。

**【併用治療】**

研究参加期間中も継続してLDLアフェレーシスを実施する。

- 1) 試験治療前  
健保連大阪中央病院 (LDLアフェレーシス実施施設) で、LDLアフェレーシスを行う。
- 2) 試験治療 (脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術) のための入院期間中  
LDLアフェレーシスは、大阪大学医学部附属病院で行う。
- 3) 退院後のLDLアフェレーシス  
健保連大阪中央病院 (LDLアフェレーシス実施施設) で、移植20週後まで継続してLDLアフェレーシスを行う。

登録前に行われている家族性高コレステロール血症に対する薬物治療などは原則として継続する。

その他の評価に影響を及ぼす処置 (外科的処置等) は研究期間終了まで原則行わないこととするが、临床上必要と認められる場合には、逸脱とする。また、免疫抑制剤については、原則として次に記載する【支持治療】及び【後治療】の規定に従う。

**【支持治療】**

ADMPC投与時には、アレルギー反応予防のため、ステロイド剤による前処置を行う。また、アレルギー症状が出現した場合には、必要に応じてステロイド剤の投与を行う。

**【後治療】**

	<p>移植前日より移植16週後まで、タクロリムスの投与を行う。初期には1回0.15mg/kgを1日2回投与し、以後徐々に減量し、移植16週後まで有効最少量で維持する。初期投与量は被験者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>副作用などによりタクロリムスの投与が困難と判断される場合には、適宜他の免疫抑制剤に変更することは可能とする。</p> <p><b>【主要評価項目及び副次評価項目】</b></p> <p>1. 主要評価項目 本臨床研究における有害事象の評価</p> <p>1) 全身性の有害事象</p> <p>(2) 細胞投与によるアレルギー反応、拒絶反応、血栓症 発熱、好酸球増加、PT-INR、D-Dimer、AST、ALT</p> <p>(3) 細胞投与に伴う血管内合併症 出血、塞栓症の有無、重症度</p> <p>2) 穿刺部局所の有害事象 血腫、感染症の有無、重症度</p> <p>3) その他の有害事象 本研究における全ての有害事象の有無、名称、種類、重症度、発現頻度および発現期間を評価する。</p> <p>2. 副次評価項目</p> <p>2.1 安全性に関する副次評価項目</p> <p>1) 併用する免疫抑制剤に関する安全性の評価 免疫抑制剤の投与量と、腎機能、血糖値、感染症の罹患との相関</p> <p>2.2 有効性に関する副次評価項目</p> <p>1) LDL-Cの減少、血清脂質 (T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)) の経時的変化 LDL-C、血清脂質 (T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)) について以下の評価を行う。</p> <p>(1) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値) の移植術後8週、16週における減少率</p> <p>(2) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値)、T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)の経時的変化</p> <p>(3) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値) の再上昇までの期間と投与細胞数との関連性</p> <p>(4) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値) の移植術後8週、16週における減少率と投与細胞数との関連性</p> <p>2) LDLアフェレーシスの離脱可能性</p> <p>3) 脂肪組織採取量・得られた総細胞数と提供者の背景 (年齢・性別・体重) の関連性</p>
<p><b>被験者等に関するインフォームド・コンセント</b></p>	
<p>手続き</p>	<p><b>【被験者への同意説明及び同意取得の時期及び方法】</b></p> <p>「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、以下のように同意説明及び同意取得を行う。</p> <p>1) 研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補と</p>

		<p>なる被験者候補本人に対して、説明文書（「患者さんへ」）を提供し、十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。</p> <p>なお、本臨床研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者としなない。</p> <p>2) 研究責任者又は研究分担者は、被験者に対して試験物の移植術の前に、移植に伴う手術について再度、十分な説明を行った後、脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術の同意を文書で取得する。</p> <p><b>【提供者への同意説明及び同意取得の時期及び方法】</b>  「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、以下のように同意説明及び同意取得を行う。</p> <p>1) 研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる提供者候補本人に対して、説明文書（「脂肪組織を提供される方へ」）を提供し、十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。</p> <p>なお、本臨床研究においては、単独で同意を取得できない者は提供者としなない。</p> <p>2) 研究責任者又は研究分担者は、脂肪組織の採取ごとに、提供者本人に対して、提供した説明文書を基に、十分な説明を行った後、脂肪組織の採取の同意を文書で取得する。</p>
<p>説明事項</p>		<p><b>【被験者に対する説明事項】</b>  「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、被験者に対する説明文書には、以下の事項を記載する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本臨床研究の目的、意義及び方法</li> <li>2) 本臨床研究を実施する機関名並びに研究責任者及び総括責任者の氏名</li> <li>3) 本臨床研究により予期される効果及び危険（従来の研究成果を含む）</li> <li>4) 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びに他の治療法との比較</li> <li>5) 4)に関わらず、予期されない危険が生じる可能性があること</li> <li>6) 被験者となることを拒否することは任意であること、及び試験物の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、従来の治療が継続されること</li> <li>7) 被験者となるべき者が試験物の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること</li> <li>8) 健康被害の補償のために必要な措置</li> <li>9) その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項</li> </ol> <p><b>【提供者に対する説明事項】</b>  「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、提供者に対する説明文書には、以下の事項を記載する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本臨床研究の目的、意義及び方法</li> </ol>



		<ol style="list-style-type: none"> <li>2) 本臨床研究を実施する機関名並びに研究責任者及び総括責任者の氏名</li> <li>3) 脂肪組織の採取により予期される危険及び不利益</li> <li>4) 提供した脂肪組織の取扱い</li> <li>5) 提供者となることを拒否することは自由であること、及び脂肪組織の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと</li> <li>6) 提供者となるべき者が脂肪組織を本臨床研究に用いることについて同意した後であっても、当該脂肪組織から採取されたヒト幹細胞が被験者に投与されるまではいつでも同意を撤回できること</li> <li>7) 本臨床研究から得られた研究成果については、個人が特定されない形で学会等で公開される可能性があること。</li> <li>8) 無償による提供であること。</li> <li>9) 本臨床研究に伴い提供者に生じた健康被害に対する補償の内容</li> <li>10) その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項</li> <li>11) ヒト幹細胞等から有用な成果が得られた場合には、その成果から特許権、著作権その他の無体財産権又は経済的利益が生ずる可能性があること及びそれらはヒト幹細胞等の提供者には帰属しないこと</li> </ol>
<b>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</b>		
	研究が必要不可欠である理由	該当しない。
	代諾者の選定理由	該当しない。
	<b>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</b>	<p>有害事象の発現に際しては、研究責任者は、適切な救急処置を施し、被験者及び提供者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者及び提供者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。</p> <p>研究責任者は、症例報告書に有害事象名など必要事項を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合は大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」（以下「有害事象手順書」と記す。）に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。</p> <p>病院長は、重大な事態が発生した場合には、それに対する対応の状況と結果を公表し、厚生労働大臣に逐次報告する。</p>

<b>臨床研究終了後の追跡調査の方法</b>		<p>研究責任者は、安全性の確保の観点から、被験者に定期的な外来受診を促し、外来診療においてできるかぎり3年以上、合併症の有無等、安全性について調査を継続する。</p> <p>また、提供者に対しても関連する有害事象などが発生した場合には連絡するよう呼びかける。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>
<b>臨床研究に伴う補償</b>		
	補償の有無	無 <input checked="" type="radio"/> 有
	補償が有る場合、その内容	<p>本臨床研究に関しては、保険会社の保険を設定しており、被験者又は提供者に健康被害がおこった場合は、契約内容に従って補償が支払われる。補償保険の対象に該当しない健康被害については、大阪大学医学部附属病院で診療を受けた場合にのみその保険給付金をのぞく自己負担分を大阪大学医学部附属病院が負担する。なお、差額ベッド代や休業補償等については負担しない。</p>
<b>個人情報保護の方法</b>		
	連結可能匿名化の方法	<p>被験者及び提供者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。</p>
	その他	<p>公表に際しては被験者及び提供者の名前が直接公表されない等、被験者及び提供者の個人情報の保護については十分に配慮する。</p>
<b>その他必要な事項 (細則を確認してください)</b>		① 当該研究に係る研究資金の調達方法
		厚生労働省 再生医療実用化研究事業又は難治性疾患克服研究事業に応募予定
		② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項
		脂肪由来多系統前駆細胞の“同種”移植である点

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

1) プロトコル関係書類

①研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵）（別紙1）

②研究者一覧（別紙2）

③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況（別紙3）

④臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨（別紙4）

⑤研究計画書（別紙5）

2) 細胞品質関連書類

①ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果（別紙6 試験物概要書に記載）

②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類（別紙6、別紙7）

3) 被験者説明文書・同意書

①インフォームドコンセントにおける説明および同意文書様式（採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います）（別紙8）

4) 研究施設基準

①研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙9）

②CPC平面図（別紙10）

③CPC文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）等）（別紙9、別紙11）

5) 倫理審査委員会関連書類

①委員名簿（別紙12）

②委員会規定（別紙13）

③議事録（別紙14）

④結果通知書（別紙15）

その他（資料内容：参考文献（別紙その他））

## 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

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」

### 1. この臨床研究の目的

本研究では、健常者の脂肪組織から単離したヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を重症家族性高コレステロール血症の患者さんに移植する細胞移植療法の安全性を検証します。

### 2. 家族性高コレステロール血症とこれまでの治療法

家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)は、LDL を細胞の中に取り込むための受容体(LDL 受容体)がないため、肝臓の細胞で LDL を処理することができず、著しい高 LDL-C 血症のために若年期冠動脈疾患を発症する極めて予後不良な疾患であり、国の特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されています。

薬物療法に対しては反応が乏しく、週一回の LDL アフェレーシス療法(吸着法)を施行して LDL を除去する治療が標準的治療法ですが、LDL の除去は十分とは言えず、患者の QOL の低下、社会的医療費負担の面でも大きな課題があります。

### 3. 脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)とは

脂肪組織を採取して、そこから特殊な方法により細胞を選別し培養することで得られる、脂肪組織由来の一種の幹細胞です。この細胞は、与えられる刺激に応じて、心筋様、神経様、毛胞様の細胞に分化することが確認されていて、さらに肝細胞様細胞塊にも分化できることから脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)と呼んでいます。

これまでの動物実験では、この細胞を遺伝性高脂血症(WHHL)ウサギの門脈(肝臓へ流れていく血管)から注入すると、ウサギの血液中の総コレステロール値が低下したり、血液中からの LDL の消失率が高まることがわかっています。

### 4. ADMPC を用いた新しい治療法

動物実験でのデータをふまえ、健常な脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を家族性高コレステロール血症の患者さんに移植する細胞治療を計画しました。これは健常者の細胞を、門脈から注入することにより、LDL を処理することのできる細胞(LDL 受容体を持った細胞)を肝臓内に定着させて、患者さんの肝臓内で LDL を処理し胆汁へ排泄する能力を回復させることを目指す、根治的な細胞移植治療です。

## 5. 臨床研究のスケジュール

まず、患者さん(被験者)と、患者さんのご親族で健常な方(提供者)に十分説明の上、書面による同意を得た後に、スクリーニング検査を行い、本研究の基準を満たした方について登録を行います。まず提供者に入院していただき、腹部の脂肪から脂肪組織を採取します。脂肪組織は、大阪大学医学部附属病院未来医療センター内の細胞調整室で処理し、脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)を選別して、約一ヶ月間培養し、十分に数を増やします。必要な細胞数が得られたら、被験者に約 2 週間入院していただき、細胞移植を行います。術後は約 2 週間入院の上で経過を観察し退院後も外来にて 20 週目まで経過を観察します。移植直前から移植後 16 週目までは免疫抑制剤を内服して、拒絶反応が起こらないようにします。移植後も原則として LDL アフェレーシスは継続します。

## 6. 臨床研究デザインと安全性評価

今回の臨床研究は、ヒトに脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)を移植する初めての臨床研究なので、最も優先して検証されるのは安全性の評価、すなわち本治療法により有害事象が起きないかを検証することです。平行して、主に血液中の LDL コレステロール濃度を測定することで、副次的に有効性も評価します。

## 7. 本研究の意義

脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)移植療法の確立は、家族性高コレステロール血症の患者さんにおいて、根治的な治療法となる可能性があります(LDL アフェレーシス療法の回数を減らせる、または中止できる)。さらに、他の代謝疾患、肝硬変を含む肝疾患、心臓を含むその他の臓器不全への再生医療の可能性を広げ再生医療の発展にも大きく貢献する可能性があると考えられます。



### 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況

これまでに厚生科学審議会科学技術部会にて計画を了承されたヒト幹細胞臨床研究は 91 件<sup>1), 2)</sup> あるが (2013 年 1 月現在)、その中で本研究と類似の脂肪組織由来幹細胞を用いた研究は 10 件であり、全ての研究で自己脂肪組織を用いており、同種 (他家) 脂肪組織を用いるものはなかった。治療対象としては、軟組織、血管組織等が含まれる。Lindroos らによる総説では、脂肪組織由来の幹細胞を用いた臨床試験は 18 件が取り上げられている (2010 年 5 月時点)<sup>3)</sup>。

本臨床研究の特徴として挙げられる点は、1. 脂肪組織由来幹細胞であること、2. 採取したのち一定期間、体外で培養すること、3. 自己由来ではなく、同種 (他家) 由来の幹細胞を用いること、4. 経門脈的に肝臓へ移植すること、が挙げられる。以上をふまえ、国内外の研究状況を考察した。

#### <脂肪組織由来多系統前駆細胞 (adipose-derived multilineage progenitor cells, ADMPCs) >

我々の研究グループでは、かねてより脂肪組織の中に比較的豊富に含まれる幹細胞に着目し、平成21年度から平成25年度までの5か年間、独立行政法人医薬基盤研究所の先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業の助成を受け、前臨床研究を進めてきた。

- ・ 新規脂肪組織由来幹細胞として脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) に多系統分化能があること、さらに肝小葉様細胞塊に誘導され、LDLを取り込むことを見出した<sup>4)</sup> (Tissue Eng Part C Methods. 2010 16: 761)。
- ・ 家族性高コレステロール血症の動物モデルである WHHLウサギに対し、ヒト ADMPCを経門脈的に移植することにより肝細胞様細胞が発現し、移植後4週目から26週目まで有意にLDL-C値が低下することを見出した<sup>5)</sup> (Tissue Eng Part C Methods. 2011;17:145)。
- ・ WHHLウサギでの、ヒトADMPC移植によるLDL-C値低下作用は、スタチンの併用で増強される事を明らかにした<sup>6)</sup> (BBRC 2011;412:50)。

大阪大学歯学部では、この ADMPC を用いて、従来の治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない辺縁性歯周炎に対し、フィブリン糊を加え、フラップ手術の際に歯周組織に埋め込み移植する臨床研究について厚労省の承認を受け、臨床研究実施中である。 (『自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法』)。

#### <類似の自己脂肪組織由来幹細胞>

臨床研究に使用されている脂肪組織由来幹細胞には、作成方法に培養工程を含むか否かにより 2 種類に大別される。自動分離濃縮装置 (Cytori 社製) を用いて単離し (培養工

程を含まない)、幹細胞以外の分画も含む脂肪組織由来再生(幹)細胞(Adipose Derived Regenerative Cells: ADRCs)と、脂肪組織より分離し、一定期間培養することにより単一の細胞を得て投与する、脂肪組織由来幹細胞がある。

ADRCsは、機械的に分離・精製でき、培養の必要が無いことから、比較的入手が容易で、国内外で複数の臨床研究が実施されている。大阪大学医学部附属病院においても、難治性皮膚瘻に対するヒト幹細胞臨床研究が実施中である(『消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用』)。

培養工程を伴う脂肪組織由来幹細胞を用いる臨床試験としては、難治性肛門腺瘻孔を対象とした第III相無作為化臨床試験(FATT: Fistula Advanced Therapy Trial)<sup>7)</sup>が既に海外で実施された。投与後6ヶ月で約40%、1年で50%以上の治癒率を示し、重篤な有害事象を認めていない。

#### <同種(他家)脂肪組織由来幹細胞>

同種脂肪組織由来幹細胞を用いた臨床試験は、自己由来に比して少ない。海外の報告であるが、クローン病に伴う肛門周囲瘻孔患者24例に同種脂肪組織由来幹細胞を投与したI/IIa相臨床試験が行われた<sup>8)</sup>。この試験では、排液性瘻孔の病巣内に、提供者より採取・培養した $2 \times 10^7$ の脂肪組織由来幹細胞(expanded allogeneic adipose-derived stem cells; eASCs)を投与した。24週間の研究期間中、治療関連の有害事象が5例、及び有害事象として、発熱および肛門周囲膿瘍の2例が報告されている。この2例の被験者は、適切な処置により回復した。有効性については、24週後に被験者の69.2%で排液性瘻孔数の減少を認め、56.3%で治療を行った瘻が完全閉鎖、30%では完全に瘻管が閉鎖した。

また、同種脂肪組織由来幹細胞の免疫抑制作用に着目した、GVHD(graft-vs.-host disease)に対するサルベージ療法<sup>9)</sup>の症例報告がある。これは、HLA不一致の提供者の皮下脂肪組織から採取した幹細胞を培養し、AMSC(human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells)として、重篤なGVHDが認められた2例の患者に投与した。2例とも重篤な有害事象は無く、GVHDの完全寛解に至った。

#### <幹細胞の投与経路>

これまでに実施された臨床研究では、幹細胞の投与方法は、局所投与や、静注による全身投与である。一方で、今回、我々が計画している経皮経門脈的投与については、1型糖尿病に対する膵島移植(Edmonton Protocol)<sup>10)</sup>に関しては、既に多くの研究において用いられ、安全性が確認されている。脳死患者の膵島を分離し、36例の1型糖尿病患者に経皮経肝的に移植し、グルココルチコイドを含まない免疫抑制プロトコールで管理、重篤な有害事象は認めず、1年後に21例の患者がインスリン不要であった。

【文献】

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuu/iryousaisei.html>  
(厚生労働省ホームページ ヒト幹細胞を用いる臨床研究について)  
(最終アクセス日：2014年2月24日)
- 2) <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/table2.html>  
(多能性幹細胞安全情報サイト)  
(最終アクセス日：2014年2月24日)
- 3) Lindroos B et al. Stem Cell Rev and Rep. 7:269-291; 2011.
- 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) M.D.Herreros, et al. Dis. Colon Rectum. 55:762-772; 2012.
- 8) F. de la Portilla, et al. Int J Colorectal Dis 28:313-323; 2013.
- 9) Fang B et al. Pediatr Transplantation. 11:814-817; 2007.
- 10) Shapiro AM, et al. N Engl J Med. 355(13):1318-30; 2006.

# 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 4 月 21 日作成

## 目次

1. はじめに.....	2
2. この臨床研究の目的 <sup>①</sup> .....	4
3. この臨床研究の意義 <sup>②</sup> .....	5
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 <sup>③④</sup> .....	5
5. この臨床研究の方法 <sup>⑤⑥</sup> .....	5
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 <sup>⑦</sup> .....	10
7. この臨床研究の中止について.....	13
8. 他の治療法について <sup>⑧</sup> .....	13
9. 個人情報の保護 <sup>⑨</sup> .....	15
10. 臨床研究結果の開示・公表 <sup>⑩⑪</sup> .....	15
11. この臨床研究の費用について <sup>⑫</sup> .....	15
12. この臨床研究の資金源について <sup>⑬</sup> .....	16
13. この臨床研究から生じる知的財産権について <sup>⑭</sup> .....	16
14. 臨床研究組織と研究期間について.....	16
15. 健康被害が発生した場合の補償について <sup>⑮</sup> .....	16
16. 臨床研究期間終了後の対応 <sup>⑯</sup> .....	16
17. 試料の保存について <sup>⑰</sup> .....	17
18. 参加に伴い守っていただきたい事項.....	17
19. 担当医師への連絡 <sup>⑱</sup> .....	18
20. この臨床研究の開示 <sup>⑲</sup> .....	18



## 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が、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絶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⑤、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⑥⑦

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ラ）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、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	2週間
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週間後から20週間まで、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 <sup>2</sup>
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

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・不都合の

### 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が、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が、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起き、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

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。	脳死ドナーに限られる。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。 注射部位に着色斑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ことができます。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⑩⑪

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。⑪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。⑫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⑬

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<sup>⑬</sup>

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<sup>⑭</sup>

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<sup>⑮</sup>

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<sup>⑯</sup>

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⑦

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。）

## 19. 担当医師への連絡<sup>⑩</sup>

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 名称：大阪大学医学部附属病院  
所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15  
実施診療科（部） 循環器内科  
臨床研究責任者 職・氏名 教授 山下静也  
担当医師 職・氏名  
  
連絡先電話番号 06-6879-3633 <平日 8:30~17:00>  
（時間外緊急連絡先） 06-6879-  
相談窓口 担当コーディネーター 氏名  
未来医療センター 電話番号<平日 8:30~17:00> 06-6879-5111（代表）  
（内線 6552）

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

LDL アフェレーシスは以下の施設でも実施します。

研究機関 名称：健保連大阪中央病院  
所在地：大阪府大阪市北区梅田 3-3-30 オーサカガーデンシティ  
実施診療科（部） 循環器内科  
臨床研究責任者 職・氏名 部長 柳光司  
連絡先電話番号 06-4795-5505

## 20. この臨床研究の開示<sup>⑩</sup>

この臨床研究の詳細については、以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）内の UMIN 臨床登録システム  
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

# 説明文書

## (脂肪組織を提供される方へ)

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 4 月 21 日作成

## 目次

1.	はじめに.....	2
2.	この臨床研究の目的①.....	4
3.	この臨床研究の意義②.....	5
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.....	5
5.	この臨床研究の方法⑤⑥.....	5
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.....	9
7.	この臨床研究の中止について.....	10
8.	患者さんに対する他の治療法について.....	10
9.	個人情報の保護⑧.....	12
10.	臨床研究結果の開示・公表⑨⑩.....	12
11.	この臨床研究の費用について⑪.....	12
12.	この臨床研究の資金源について⑫.....	13
13.	この臨床研究から生じる知的財産権について⑬.....	13
14.	臨床研究組織と研究期間について.....	13
15.	健康被害が発生した場合の補償について⑭.....	13
16.	試料の保存について⑮.....	14
17.	参加に伴い守っていただきたい事項.....	14
18.	担当医師への連絡⑯.....	15
19.	この臨床研究の開示⑰.....	15

## 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、あなたが個人的な利益を得ることはありません。しかし、あなたのご理解とご協力により、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) この臨床研究へ参加されなくても、あなたや移植をうけるあなたのご家族が今後の治療で不利益をこうむる事は一切ありません。

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臨床研究が初めてです。

### <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絶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既存の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、この臨床研究に、移植に用いる脂肪組織の提供者として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。参加されなくてもあなたや移植をうけるあなたのご家族に不利益はありません。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あなたや移植をうけるあなたのご家族が不利益を受けることはありません。④患者さんには、適切な治療を行います。

### 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ラ）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。また、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) スケジュール  
提供者の方と患者さん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。

表 1：提供者の方の観察・検査スケジュール

観察・検査日	同意取得	スクリーニング	登録	前観察	脂肪組織採取 (0日)	1日後	1週間後
実施許容期間				(脂肪組織採取前日～脂肪組織採取当日)			±4日
同意取得	○						
提供者背景		○					
登録			○				
脂肪組織採取					○		
全身所見		○		○		○	○
創部所見						○	○
臨床検査	血液	○		○*1		○	○
	尿	○		○*1		○	○
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、あなたの状態に応じて中止する場合があります。

\*1：脂肪組織を採取する前1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。

#### 4) 研究参加期間

登録から脂肪組織採取 1 週間後の検査までです。

#### 5) あなたがこの臨床研究の提供者候補として選ばれた理由

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提供者として参加できます。

- ① 血清 LDL コレステロールが正常値 (<140mg/dL) である方
- ② 同意取得時に 20 歳以上 70 歳未満の方
- ③ 患者さんの、親族 (6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族) の方
- ④ この研究の内容及びこの研究で行われる侵襲 (脂肪組織の採取に伴うもの) を理解しており、提供者候補本人の文書による同意が得られている方
- ⑤ 研究スケジュールに沿った検査及び観察が可能であると研究責任者または研究分担者が判断した方

(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、この臨床研究の提供者として参加することができません。

- ① がん又は前がん病変 (がんになる可能性が高い状態) がある方、並びにその疑いのある方、又は過去 5 年以内になんと診断された方
- ② 冠動脈疾患又は脳血管障害がある、又はそれらが疑われる所見のある方
- ③ 腎障害、肝障害、血液障害を有する方
- ④ HbA1c が 8.0% 以上の方
- ⑤ 活動性の感染症を有する方
- ⑥ 感染症 (HIV、HBV、HCV、HTLV-I、パルボウイルス B19、梅毒トレポネーマのいずれか) を有する方
- ⑦ 伝達性海綿状脳症及びその疑いのある方
- ⑧ 妊娠中あるいは妊娠中の可能性がある、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 スクリーニング時の体重が、男性：50kg 未満、女性：40kg 未満の方
- ⑪ 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
- ⑫ 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
- ⑬ 今回の研究における侵襲 (麻酔下、腹部切開、脂肪組織の採取) を実施することに問題があると責任医師が判断した方
- ⑭ 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

- 6) 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。
  
- 7) 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

脂肪組織の採取に伴う有害事象として、以下のような症状が起こる可能性があります。

#### 1) 全身性のもの

##### (1) 感染症

脂肪組織を採取する際は皮膚を切開しますので、そこから感染症が起きることがあります。その場合、必要に応じて抗生剤等を投与します。

##### (2) 脂肪組織採取に伴う臓器を傷つけること、脂肪塞栓

脂肪組織を採取する際に、近隣の臓器を傷つけることや、脂肪が血管の中へ入り、血管が詰まってしまうことがあります。脂肪組織の採取は、十分な経験のある医師が行いますので、こういったことが起こるのは非常に稀だと考えられます。もし、このような症状が起きた場合は、直ちに必要な処置を行います。

#### 2) 脂肪組織採取部位に起こるもの

##### (1) 感染

脂肪組織を採取する際は皮膚を切開しますので、その部位に感染が起こることがあります。その場合、必要に応じて抗生剤等による治療を行います。

##### (2) 出血、皮下血腫

脂肪組織を採取する際に、出血がおきる、あるいはその血が皮膚の下に溜まった状態になることがあります。これらの症状は、多くの場合治療を行わなくても早期に回復すると考えられるので、経過観察を行います。必要に応じて処置を行います。

##### (3) 疼痛

脂肪組織を採取した部位が痛む場合があります。痛みがひどい場合は鎮痛剤による治療を行います。

## 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) 患者さんが臨床研究への参加中止を希望された場合
- 3) あなたから脂肪組織を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) 患者さん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良いと判断した場合
- 6) あなた又は患者さん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

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いたします。

## 8. 患者さんに対する他の治療法について

患者さんが、現在受けておられる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。	脳死ドナーに限られる。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。注射部位に着色斑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⑥

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、その際にあなたや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、あなたや患者さん、及び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ことができます。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⑧⑨⑩

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、患者さん本人あるいは提供者の方に対し説明いたします⑧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。⑨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、あるいは他の機関に結果を提出したりする場合があります。⑩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、患者さんや提供者の方、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⑪

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、あなたが提供者としてこの臨床研究にご参加いただくために、費用を負担していただくことはありません。また、移植をうけるご家族の負担が増えることもありません。

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<sup>⑫</sup>

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<sup>⑬</sup>

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。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<sup>⑭</sup>

この臨床研究が原因であなただが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. 試料の保存について<sup>⑤</sup>

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。

## 17. 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。

脂肪組織採取の後も検査のスケジュールが決められています。これは、あなた自身の安全を確保するためのものですので、必ず受診するようにしてください。

- 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ことを伝えてください。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) 妊娠について

男性及び妊娠可能な方は、担当医師と相談の上、臨床研究参加期間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。)

## 18. 担当医師への連絡<sup>⑩</sup>

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 名称：大阪大学医学部附属病院  
所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15  
実施診療科（部） 循環器内科  
臨床研究責任者 職・氏名 教授 山下静也  
担当医師 職・氏名  
  
連絡先電話番号 06-6879-3633 <平日 8:30~17:00>  
（時間外緊急連絡先） 06-6879-  
相談窓口 担当コーディネーター 氏名  
未来医療センター 電話番号<平日 8:30~17:00> 06-6879-5111（代表）  
（内線 6552）

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

被験者の方に対する LDL アフェレーシスは以下の施設でも実施します。

研究機関 名称：健保連大阪中央病院  
所在地：大阪府大阪市北区梅田 3-3-30 オーサカガーデンシティ  
実施診療科（部） 循環器内科  
臨床研究責任者 職・氏名 部長 柳光司  
連絡先電話番号 06-4795-5505

## 19. この臨床研究の開示<sup>⑩</sup>

この臨床研究の詳細については、以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）内の UMIN 臨床登録システム  
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)





## 同意書 (提供者・研究参加)

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 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

私は、上記研究題目における研究に (提供者氏名) \_\_\_\_\_ が  
脂肪組織の提供者として参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文  
書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含  
め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的                                      | <input type="checkbox"/> ⑧個人情報の取扱い                            |
| <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義                                      | <input type="checkbox"/> ⑨研究結果の提供                             |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意し<br>ない場合も不利益をうけないこと           | <input type="checkbox"/> ⑩研究成果の公表                             |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも<br>可能であり、その場合も不利益を受<br>けないこと | <input type="checkbox"/> ⑪費用負担に関すること                          |
| <input type="checkbox"/> ⑤脂肪組織の提供者として選定され<br>た理由                       | <input type="checkbox"/> ⑫臨床研究の資金源                            |
| <input type="checkbox"/> ⑥脂肪組織採取の方法                                    | <input type="checkbox"/> ⑬知的財産権等の帰属                           |
| <input type="checkbox"/> ⑦期待される結果及び起こりうる危<br>険性・不都合                    | <input type="checkbox"/> ⑭補償の有無                               |
|  | <input type="checkbox"/> ⑮試料(資料)の保存・保存期間及び<br>使用方法            |
|  | <input type="checkbox"/> ⑯問い合わせ先 (研究機関名・研究<br>者等の氏名、職名・連絡先 等) |
|  | <input type="checkbox"/> ⑰臨床研究の開示                             |

本人署名 : \_\_\_\_\_ (印)

署名年月日 : 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明しました。

担当医署名 : \_\_\_\_\_ (印)

説明年月日 : 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

研究協力者署名 : \_\_\_\_\_ (印)

補助説明年月日 : 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日





## 同意撤回書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目：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

私は、上記研究題目における研究に（氏名\*）\_\_\_\_\_が参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究に関する以下の内容について同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

\*：研究対象者氏名又は提供者氏名のいずれかを記入する。

同意撤回内容（該当するものにチェックを入れて下さい）

- 私はこの研究への参加の同意を撤回し、これ以後この研究へは参加しません。同意撤回までに得られたこの研究に関するデータ等の使用は認めます。
- 私はこの研究への参加の同意を撤回し、これ以後この研究へは参加しません。また、同意撤回までに得られたこの研究に関するデータ等の使用に関してもその同意を撤回します。

本人署名： \_\_\_\_\_ (印)

署名年月日： 西暦 年 月 日

私は担当医として、今回の研究について、上記の通りに同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名： \_\_\_\_\_ (印)

署名年月日： 西暦 年 月 日

