平成 24 年 7 月 13 日

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長　永井良三

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

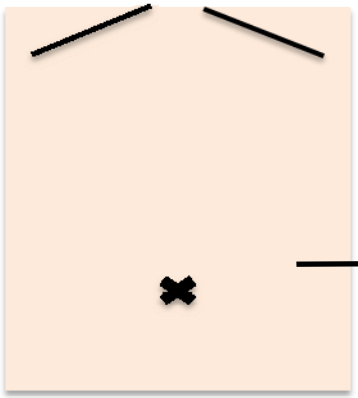
１．ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究
　申請者：名古屋大学医学部附属病院　病院長　松尾　清一
　申請日：平成 21 年９月９日

１．ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

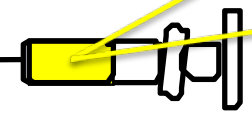
研究課題名	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究
申請年月日	平成２１年９月９日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：名古屋大学医学部附属病院 研究責任者：室原　豊明
対象疾患	閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血肢
ヒト幹細胞の種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
実施期間及び 対象症例数	登録期間　意見発出日から５年間 ４０症例
治療研究の概要	重症化した末梢動脈疾患の患者のうち、既存の治療で十分な効果が得られない症例に対して、皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）による血管新生療法を行う。皮下脂肪組織から脂肪吸引法にて脂肪組織を吸引し、ADRCs 分離装置を用いて ADRCs を分離する。虚血肢の骨格筋内 40～60 カ所に移植し、治療効果と安全性を評価する。
その他（外国での状況等）	2001 年 UCLA 大学の Zuk らにより、皮下脂肪組織から間葉系前駆細胞が発見同定された。研究責任者らにより、ADRCs の移植により、移植細胞と虚血組織から血管新生増強因子が分泌され、骨髄から血管内皮前駆細胞が放出され血管新生を増強する機序が明らかにされた。 ADRCs 分離装置は欧州 CE Mark を取得し、循環器疾患に対する臨床研究が開始されているところ。

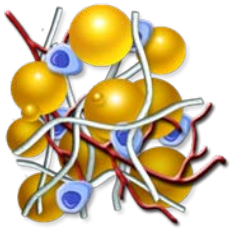
新規性について	研究責任者らが開発した、難治性重症虚血肢に対する自己骨髄単核球細胞移植療法に変わる、ADRCs を新たな細胞供給源として血管再生療法に用いることに新規性がある。

ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法



自己皮下脂肪
組織採取



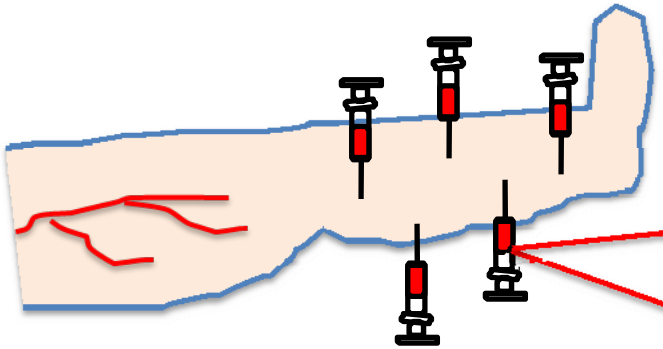


Celution™ System
（細胞分離装置）

細胞分離時間：約2時間

ADRCs

ADRCsを虚血筋肉内に移植



２．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

０）審査回数
４回（平成 22 年 1 月、4 月、平成 23 年 2 月、平成 24 年 5 月）

１）第 1 回審議
①開催日時：　平成 22 年 1 月 7 日（木）16:00～18:00
（第 10 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）
②議事概要
平成 21 年 9 月 9 日付けで名古屋大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症虚血肢）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。
各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

１．プロトコールについて
○ ヒトに対する投与の安全性が不明である治療との認識であり、まずは単施設の小数例での開始が望まれるのではないか。

- 「我々が臨床導入を行った TACT study 同様に 3 施設で共通のプロトコルで検討を行うことで、より正確な評価が出来ると考えた。また、本臨床研究で使用される移植細胞の安全性については、すでに、我が国では乳癌術後の乳房再建術に、また欧米では急性心筋梗塞や慢性心筋虚血による心不全に対する臨床治験が行われていることから、確立されたものであると認識している。現在まで、これらの臨床研究では重篤な合併症は生じていないことより、対象疾患は異なるが、組織採取から ADRCs 移植までの手技を含む安全性は確立されていると考える。」との返答を得た。

○ 対象疾患に閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血肢とあるが、それぞれ作用機序が異なる疾患をすべて含めることの説明が欲しい。

- 「閉塞性動脈硬化症、バージャー病による重症虚血に対する新規治療として始まった TACT study であるが、血管新生による虚血性潰瘍の創傷治

癒効果が期待され、現在では膠原病による虚血性潰瘍に対しても良好な治療効果を得ている（Takahashi et al. 2009）。本臨床研究は、強力な細胞由来のサイトカインが、その主たる治療効果の要因であると認識しており、閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病と異なる病態を呈する疾患においても、血管新生増強効果により治療効果が期待できると考えている。」との返答を得た。

○ マウスのデータが示されているが、中・大動物のモデルの方がヒトに対する治療効果を示しうるのではないか。中・大動物を用いた前臨床研究のデータがあれば追加していただきたい。

- 他グループの検討であるが、ブタ心筋梗塞モデルに対する ADRCs 移植による治療効果の概要を提出いただいた。

２）第２回審議

①開催日時：　平成 22 年 4 月 2 日（金）15:00～17:00
（第 11 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成 21 年９月９日付けで名古屋大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症虚血肢）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

１．プロトコールについて

○ マウス下肢虚血モデルに用いた脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）は、添付論文の supplemental methods を見る限りでは、培養した細胞を使用している記載となっている。マウスモデルに用いた細胞の調製法を明らかに示してほしい。もし、培養細胞を用いているならば、本臨床研究のモデルとしては適切とはいえず、プロトコールの変更も思慮が必要ではないか。

- 「ご指摘の通りマウスモデルでは培養細胞を用いていました。そこで、非培養細胞を用いて検討しなおした所、虚血部血管新生増強効果があることが確認できました。」と返答を得た。

○ 中・大型のモデルとして、ウサギなどの下肢虚血のモデルでの有効性を示すことは如何でしょうか。TACT study を開始する際には、ウサギで有効性を示していると聞いています(Shintani S et al. Circulation. 13; 897-903. 2001)。同様の検討を ADRCs 投与について行い、それらの試験を比較するべきと考えるが、いかがでしょうか。

- 「下肢虚血モデルとして確立しているウサギからは、セリューション®を用いるのに充分な皮下脂肪は採取できません。またブタでは下肢虚血モデルは一般的ではありません。」との返答を得た。

３）第３回審議

①開催日時：　平成 23 年２月２日（水）15:00～17:50

（第 14 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成 21 年９月９日付けで名古屋大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症虚血肢）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

１．プロトコールについて

○ 本臨床研究の治療手技は、マウス虚血モデルでは有効性を示したもの、ブタ虚血モデルでは有効性は示されなかったことを考えると、やはりヒトに投与する前に中・大型の動物モデルとしてウサギでの検討は必須ではないか。ウサギは 3 年程飼育すると十分な皮下脂肪組織が得られます。マウスの実験系と同様に Celution を使用しない系で、脂肪由来間葉系細胞を分離して検討していただきたい。

- 「ウサギ鼠径部皮下脂肪組織から治療必要量の非培養 ADRCs を確保できましたので、自己骨髄単核球細胞（BM-MNCs）移植との比較検討を行いました。ウサギ片側下肢虚血モデルにおける自己皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植による血管新生増強効果は、既に臨床導入されている自己骨髄単核球細胞移植と同等でありました」との返答を得た。

４）第４回審議
①開催日時：　平成 24 年５月 22 日（火）10:00～12:30
（第 20 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要
平成 21 年９月９日付けで名古屋大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症虚血肢）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。
各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

１．プロトコールについて
○ヒト幹細胞臨床研究終了後の医師主導治験などを用いて薬事承認への展開を考えておられますか。もし考えておられればそのロードマップを含めてご説明ください。

- 薬事承認に向けたロードマップを示していただいた。

５）第５回審議
①委員会の開催はなし
②議事概要
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、名古屋大学医学部附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

３．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

名古屋大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症虚血肢）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。
次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年 9 月 9 日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所　在　地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65　　（郵便番号　466-8560）
	名　　称	名古屋大学医学部附属病院　　052-744-2111（電話番号） 052-744-2785（FAX 番号）
	研究機関の長役職名・氏名	名古屋大学医学部付属病院・病院長・松尾　清一

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
ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究	名古屋大学大学院医学研究科・循環器内科教授・室原　豊明

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究の名称		ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究
研究機関		
	名称	名古屋大学医学部附属病院
	所在地	〒 466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
	電話番号	052-744-2111
	FAX番号	052-744-2785
研究機関の長		
	役職	病院長
	氏名	松尾 清一 印
研究責任者		
	所属	名古屋大学大学院医学研究科・循環器内科
	役職	教授
	氏名	室原 豊明 印
	連絡先 Tel/Fax	Tel: 052-744-2149 /Fax: 052-744-2138
	E-mail	murohara@med.nagoya-u.ac.jp
	最終学歴	熊本大学大学院医学系研究科
	専攻科目	循環器内科学、再生医学
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	信州大学医学部附属病院
	所在地	〒390-8621 長野県松本市旭3丁目1番1号
	電話番号	0263-35-4600
	FAX番号	0263-37-3024
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	病院長
	氏名	小池 健一
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）		
	名称	福岡徳洲会病院
	所在地	〒816-0864

		福岡県春日市須玖北4丁目5番地
	電話番号	092-573-6622
	FAX番号	092-573-1733
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	病院長
	氏名	海江田　令次
臨床研究の目的・意義		別紙2参照
臨床研究の対象疾患		
	名称	閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血肢
	選定理由	組織への血流改善を目的とした血行再建療法は、末梢性虚血性疾患に対する治療として確立しているが、従来の治療で管理できない安静時疼痛や難治性潰瘍・壊死を有する症例も見られる。本血管新生療法は、そのような症例のQOLを向上させるため有用性が高い治療法であると想定し選定した。
被験者等の選定基準		別紙3参照
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
	由来	(自己)・非自己・株化細胞　(生体由来)・死体由来
	採取、調製、移植又は、投与の方法	別紙4参照
	調製（加工）行程	有・(無)
	非自己由来材料使用	有・(無)　動物種（　　）
	複数機関での実施	(有)・無
	他の医療機関への授与・販売	有・(無)
安全性についての評価		幹細胞／前駆細胞を用いた血管新生療法では、移植細胞が悪性新生物を含めた目的臓器以外へ分化することや、潜在性悪性疾患をはじめ血管新生により増悪する疾患の管理が重要と考えられる。我々が行った基礎実験および本邦で行われた乳房組織欠損に対する再建療法（臨床例）においても、何ら問題となる事象は起こっていない。我々は、本システムで得られた移植細胞における感染の制御も確認している（別紙4参照）。本臨床研究で行われる皮下脂肪採取法は、通常形成外科領域で行われている脂肪吸引法であり、その安全性は確保されている。また、局所への細胞移植に関しては、我々はTACT Studyで十分な経験があり、その手技の確実性および安全性は確立している。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		別紙5参照
臨床研究の実施計画		別紙6参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続	別紙7参照
	説明事項	別紙8参照
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		
	研究が必要不可欠である理由	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とはしない。

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

	代諾者の選定方針	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とはしないため、代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		別紙9、10参照
臨床研究終了後の追跡調査の方法		退院後は外来通院で経過観察を行なう。しかしながら、本臨床研究対象疾患は急激な病状増悪を来し、肢切断を要する可能性があるため近隣病院との連携の元、適切な処置が行われるよう配慮を行なう。追跡調査は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して、本研究責任者、循環器内科および血管外科領域籍の本臨床研究分担者により、研究期間終了後10年間行なう。追跡調査内容は、移植後6ヶ月間での評価・検査項目に準じ年1回行われる。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	(有)　　無
	補償が有る場合、その内容	別紙10参照
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	別紙11参照
	その他	
その他必要な事項 （細則を確認してください）		①当該研究に係る研究資金の調達方法
		名古屋大学附属病院で行われる脂肪組織採取、移植細胞の調整・移植などを含めた当該臨床研究にかかる費用は、すべて名古屋大学医学部・大学院医学系研究科・循環器内科学部門の研究費で負担する。共同研究施設である信州大学医学部附属病院および福岡徳洲会病院で行われる本臨床研究にかかる費用は各々の研究施設における研究費で負担して頂く。患者の通院費、一般診療に要する費用、その他の治療に要する費用および入院費は患者自己負担とする。
		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
		我々が従来行なってきた自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法は、難治性重症虚血肢に対する新しい治療法として確立した訳であるが、今回申請する脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、新規細胞供給源とし大きな期待が寄せられる。

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）

- ✓ 研究者の略歴及び研究業績　（別紙1参照）
- ✓ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況　（別紙13参照）
  - ✓ 参考文献2（内容：TACT Study−臨床研究）
  - ✓ 標準手順書（SOP）
  - ✓ Celutionユーサ゛ーマニュアル
  - ✓ Nucleo Counter操作マニュアル
  - ✓ 名大研究施設関連資料
- ✓ 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4参照）
  - ✓ その他（Celution System製品概要書Ver 1.0）

- ✓ その他（Celution System製品標準書Ver 1.0）
- ✓ CE Markによる品質保証書
- ✓ 癌増殖に関する安全性ー基礎研究
- ✓ 部外秘：Celase成分証明書

✓ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況　　（別紙14参照）

- ✓ 参考文献10（内容：ADRCs移植による血管新生増強効果ー基礎研究）
- ✓ 参考文献11（内容：新しい乳房再建術ー臨床研究）
- ✓ 参考文献12（内容：虚血心筋に対するADRCs移植による再生療法ー臨床研究）
- ✓ 部外秘：ADRCs大動物実験

✓ 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（別紙15参照）

✓ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式（別紙12参照）

- ✓ 臨床研究審査委員会第2回議事録
- ✓ 審査結果通知書
- ✓ 名大病院倫理委員会構成員名簿
- ✓ 名古屋大学医学部生命倫理委員会内規
- ✓ 名古屋大学医学部生命倫理委員会専門審査委員会細則

✓ 共同研究機関における施設状況

- ✓ 信州大学医学部附属病院
- ✓ 福岡徳洲会病院

本臨床研究の概要について

近年、我が国においても社会の高齢化や食生活の欧米化に伴い、高血圧、糖尿病や高脂血症などといった生活習慣病患者数が増加しています。これら生活習慣病は、喫煙や加齢などとともに動脈硬化危険因子とも呼ばれ、全身の血管が固くなり、さらに内腔の狭小化や閉塞を来たします。

“閉塞性末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症やバージャー病）”は、四肢の主要血管に狭窄や閉塞が起こり骨格筋への血流が低下するために、堪え難き痛みが出現し、その後四肢末梢部より皮膚の色調変化や爪の発育不良、さらには、難治性の皮膚潰瘍・壊死（組織腐敗や欠損）へと進行していきます。この疾患に対する一般的な治療法は、まず、禁煙・食事療法を含めた生活環境の改善を指導したうえで、血管を拡張させる薬物や血栓の形成を抑制する（血を固まりにくくする）薬物や側副血行（組織への血流を保つために生じる迂回血行路）を発達させる薬物投与を行います。改善が見られない場合には、虚血骨格筋への血流を増やし痛みや潰瘍といった虚血に伴う症状や状態の軽減・治癒を目指し、カテーテルバルーンやステントを用いて血管を内腔から拡張させる方法（血管拡張術）や静脈や人工血管を使いバイパスを作製する手術による血行再建術を行います。また、動脈硬化性疾患ではありませんが膠原病に伴う難治性皮膚潰瘍も、原疾患の治療や薬物療法や神経節ブロックといった痛みや潰瘍に対する対症療法を行ないます。しかしながら、これらの疾患の中には、現行の治療法では治癒できない重症例も存在し、疼痛・潰瘍・感染管理のために虚血肢の切断が回避できず、その後の QOL が低下すると言わざるを得ません。

私たちは、これまでに、将来的に虚血肢切断が免れない重症虚血性患者に対する新たな治療法の開発を積極的に行なってきました。そのひとつとして、度重なる基礎実験に基づきその治療効果および安全性を確認した上で、自己の骨髄液中から血管内皮に分化しうる未熟細胞（血管内皮前駆細胞）を含んだ単核球細胞分画を取り出し、症状のある脚または腕の骨格筋内へ移植することにより新たな血管を作る治療（血管新生療法）の開発さらには臨床導入を行いました。この治療法により肢切断を回避できた患者さんも少なからず見えますが、骨髄採取に伴う身体に対する負担が大きい（侵襲度が高い）ことや、治療効果が十分得られない患者さんがいるなどといった問題が解決されておりません。動脈硬化危険因子を多く有する患者においては、骨髄中の血管内皮前駆細胞の血管新生を増強する機能が低下していることや末梢血中の細胞数が低下していることが報告されており、原因のひとつと考えられます。

そこで、私たちは、新たな細胞供給源として、間質に豊富な血管網を有する組織−皮下脂肪組織−に着目しました。つまり、皮下脂肪組織より取り出した未熟

な細胞（脂肪組織由来間葉系前駆細胞）を血行再建不十分な組織（虚血骨格筋）へ移植することにより、移植された細胞が虚血組織での血管新生の増強および側副血行の発達を促す効果を有していれば、新規血管新生療法となり得ると考えています。私たちは、すでに実験動物において、この脂肪組織由来間葉系前駆細胞を虚血組織へ移植することにより、血管新生増強効果を有する様々な蛋白の分泌が増加し、新たな毛細血管ネットワークが構築されて虚血が軽減することを確認しています。また、移植に伴う重篤な副作用等の安全性の確認も行われていますが、実際、ヒトにおいての安全性や有効性つまり必ず血管新生がおこり虚血肢切断を回避できるという保証もなく、本血管新生療法の臨床導入に際し、本臨床研究が不可欠と考え、今回の申請に至りました。本臨床研究の目的は、この細胞移植によって新しくできた血管が、四肢骨格筋が虚血に陥った際に生じる症状（痛みや皮膚潰瘍など）を改善できるどうかを検討することです。細胞移植といいましても患者自身の細胞を使用するために、免疫学的拒絶反応などが起こる可能性はありません。しかしながら、その他の安全性についての検討も必要と考えています。血管新生ではありませんが、現在、国内の他施設において、この脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植により、乳がんのために乳房切除術を受けた患者の欠損した乳房組織が再生されたとの報告があり、本細胞を用いた再生医療としての有効性と安全性は確認されています。

実施方法

1. 皮下脂肪組織の採取について

   本臨床研究で使用する脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、患者腹部または臀部より採取された皮下脂肪組織より分離されます。皮下脂肪は、局所および静脈麻酔下に、従来の形成外科領域で行われている脂肪吸引法により採取します。脂肪吸引の方法は、皮下組織に局所麻酔薬を含んだ生理食塩水を十分に充満させ、小さな皮膚切開を加え、そこから、特殊なチューブを付けた注射器で脂肪を含んだ混濁液を吸引します。

2. 脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離について

   脂肪吸引混濁液の中から約 300g の脂肪組織を採取し、脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離する特殊な装置の滅菌された専用ディスポーザブルキットへ入れると、全ての行程で清潔環境が保たれている閉鎖回路内で洗浄や消化酵素処理が行われ、目的とする脂肪組織由来間葉系前駆細胞が自動的に分離されます。上記装置は、本臨床研究での使用を目的として、製造元であるサイトリ・セラピューティクス株式会社から該当実施機関へ無償で貸与されるものです。しかしながらサイトリ・セラピューティクス株式会社と本臨床研究の責任者・担当者・実施機関のいずれとも利害関係等は無く、今回の臨床試験結果に影響を与えるものではありません。

3. この分離された患者自身の細胞は、虚血肢の骨格筋内 40〜60 ヶ所へ注射器により直接移植投与されます。細胞移植手技は、移植経験を充分に積んだ前述の自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法（TACT Study）チームにより行われるため、安全性は高いと考えます。
4. 皮下脂肪組織採取から細胞移植終了までの全ての行程の実施時間はおよそ 3-4 時間となります。また、全ての行程が同一手術室内で行われるため、採取された組織や抽出された移植細胞が、手術室外へ持ち出されることはありません。

細胞移植終了後は、痛みなどの自覚症状の変化や皮膚潰瘍などの身体所見の観察を注意深く行います。また、血管新生の評価として、上肢下肢血圧比や皮下血流量の測定、血管造影検査などを行います。移植後６ヶ月までは、外来で定期的に治療効果および副作用や合併症といった安全性の評価項目の観察を行い、本臨床研究実施期間とします。

説明書

脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植による末梢閉塞性動脈疾患
（閉塞性動脈硬化症･バージャー病）・膠原病の血管新生治療

1)　臨床研究とは、

医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの（個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。）をいう（厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針のホームページより引用)。

2)　細胞移植治療についての説明

あなたが患っていらっしゃる末梢閉塞性動脈疾患（閉塞性動脈硬化症･バージャー病）では、一般的に、カテーテルバルーンやステントを用いて血管を内腔から拡張させる方法（血管拡張術）や静脈もしくは人工血管を使いバイパスを作製する手術により組織（虚血骨格筋）への血流を改善させ、痛みや壊死・潰瘍といった虚血に伴う症状や状態を軽減させる治療を行います。また、膠原病に伴う難治性皮膚潰瘍では、原疾患の治療や痛みや潰瘍に対する対症療法を行ないます。しかし、あなたの脚（足）または腕（手）はこのような治療法では改善することが出来ないほど重症で、実際、これまでに行なった治療法では効果がありませんでした。また、一般に使用されている血管を拡張する薬や血小板の凝集を防ぐ薬を試みましたが、あなたの症状は改善されませんでした。現時点で、あなたの脚（足）または腕（手）の痛みを軽くしたり、皮膚の潰瘍を治す薬もありません。このままでは、将来、あなたの肢を切断せざる得なくなるかもしれません。

私たちは、あなたのように血管が閉塞したために筋肉への血流が低下し、そのために生じる痛みや潰瘍を持つ患者さんの治療法として、自己骨髄液または末梢血中の血管内皮に分化しうる未熟細胞（血管内皮前駆細胞）を含んだ単核球細胞分画を取り出し、症状のある脚（足）または腕（手）に自己移植することにより新たな血管を作る新しい治療を施行しています。しかし、骨髄採取に伴う身体に対する負担が大きい（侵襲度が高い）ことや、治療効果が十分得られない患者さんがいるなどといった問題が解決されておりません。そこで、私たちはこれらの細胞治療に代わり自分の皮下脂肪組織より取り出した未熟な細胞（脂肪組織由来間葉系前駆細胞）による治療が有効であるかを検討しています。

この脂肪組織由来間葉系前駆細胞の移植治療は試験的なものであり、安全性は完全には保証されていません。また必ず成功するという保証もありません。しかし、すでに国内の他施設においては、この脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植により、乳がんのために乳房切除術を受けた患者の欠損した乳房組織が再生されたとの報告があり、細胞移植治療の安全性は確認されております。我々は、この治療法によって新しくできた血管があなたの症状を改善できることを期待しています。あなたの同意が得られるならば、虚血に陥っている筋肉内にあなた自身の脂肪組織由来間葉系前駆細胞を注射により移植し、新しい血管を作り肢の痛みや潰瘍を治すことができるかどうかを検討したいと思っています。移植といいましてもあなた自身の細胞を使用するために、拒絶反応などが起こる可能性はありません。

3)　臨床研究に参加していただく対象疾患について

閉塞性動脈硬化症･バージャー病・膠原病を対象とします。

4)　用語説明

- **血管新生療法：**組織が虚血に陥ると、虚血組織の壊死を回避、または虚血臓器の機能保持および修復するために血管新生が起こります。血管新生は、隣接する既存の毛細血管内皮細胞が虚血組織より放出された増殖因子やサイトカインにより増殖･遊走したり、流血中の血管内皮前駆細胞（endotherial progenitor cells: EPCs）が虚血組織で増殖・分化・遊走し起こります。これら血管新生を増強させる幹・前駆細胞や血管新生増強因子蛋白・プラスミドを移植し血管新生を増強させる事を目的とした治療です。
- **脂肪組織由来間葉系前駆細胞（adipose derived regenerative cells: ADRCs）：**2001 年米国 UCLA 大学の Zuk らにより発見同定された細胞で、培養条件により、脂肪・筋組織や骨・軟骨組織、皮膚、神経、血管など多様分化能を有する事が確認されています。我々は、既に、下肢虚血を作成した実験動物へこの細胞を移植することにより血管新生が増強することを確認報告しています。
- **脂肪分離装置（Celution®）：米国** Cytori Therapeutics 社で開発された脂肪組織から間葉系前駆細胞を単離する装置。清潔環境が保たれている閉鎖回路内で採取した脂肪組織を洗浄後融解します。そこで得られた細胞を遠心分離により回収します。装置は、すべて国際規格 ISO 13485 の品質基準を満たす工場で製造されています。電気的安全性は国際規格 IEC 60601-1 に適合し、また生物学的安全性は国際規格 ISO 10993-1 に適合しています。加えて、2007 年には臨床用装置として欧州 CE Mark を取得しています。

5)　細胞移植治療臨床研究の目的

この細胞移植治療臨床研究の目的は、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植で血管の閉塞した虚血四肢に新しく小さなバイパス血管を作ることができるかどうかを検討し、新しくできた血管による運動時や安静時の痛みの軽減・消失や、四肢末梢にできた潰瘍が治るかどうかを検討することです。

6)　実施方法

この処置は、あなた自身の皮下脂肪組織より得られた脂肪組織由来間葉系前駆細胞を、虚血に陥っている筋肉内 40〜60 ヶ所に 0.5-1.0mL づつ注射により移植するものです。脂肪組織由来間葉系前駆細胞はいろいろな条件下で血管内皮細胞へ分化したり、血管新生に有効である蛋白を分泌したりすることにより、血管を刺激して新しい毛細血管を構築させることが知られている細胞です。私たちも含めた複数の施設からの基礎実験で、この細胞移植治療により新しい血管が作られ、現在あなたを苦しめている症状を改善させる可能性があることがわかっています。

脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、麻酔下にあなたの腹部または臀部の皮下脂肪から従来の脂肪吸引法により採取します。脂肪吸引の方法は、皮下組織に十分な生理食塩水を充満させ、小さく皮膚切開し、そこから、特殊なチューブを付けた注射器で脂肪組織を約 250g 吸引します。この吸引した脂肪組織から、さらに目的とする脂肪組織由来間葉系前駆細胞を前述の分離装置で分離濃縮します。この分離された細胞をあなたの虚血肢の骨格筋内へ注射器で直接移植します。実施時間は麻酔時間を含めおよそ 2 時間となります（実施計画などをさらに知りたい希望があれば、差し支えない範囲で研究計画の内容を見ることができますので担当医へ申し出てください。）。

また、術前と術後に以下の検査を実施いたします。

	術前	当日	術後 1W	術後 2W	術後 3W	術後 １M	術後 6M
同意取得	○						
診察	○	○	○	○	○	○	○
手術		○					
ABPI （足膝関節上腕血圧比測定）	○		○	○	○	○	○
レーザードップラー	○		○	○		○	○
DSA、その他画像診断	○					○	○
運動負荷検査	○					○	○
QOL 質問票	○		○	○	○	○	○
採血	○			○		○	○
有害事象の確認		○	○	○	○	○	○

※また、調査する可能性のある資料項目（日常診療から得る情報も含む）を以下に示します。
血液検査、心電図、心エコー、負荷心筋シンチ、心臓カテーテル検査、CT、腹部エコー、上部消化管内視鏡、便検査、尿検査、眼底検査、婦人科検診、マンモグラフィー、ABPI、レーザードップラ、TcO2、DSA または MRA、トレッドミル検査、質問票、サーモグラフィ（但し、倫理委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります）

7)　細胞移植治療の効果と副作用（利益と不利益）

この細胞移植治療により新しくできた血管が、筋肉の血流を改善させ、運動時や安静時の痛みを軽減させたり、四肢末梢にできた皮膚の潰瘍が改善することが期待できます。現在、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植治療は、ヨーロッパにおいて虚血性心疾患（急性心筋梗塞や心筋梗塞後心機能低下症例）に対する臨床治験が行われています。また日本においても、乳癌術後の乳房欠損に対する再建療法として効果が確認されています。現在までにこの細胞移植治療の明らかな副作用は出現していませんが、副作用と考えられる症状や徴候を注意深く観察します。また、担当医師は一般的な治療を試験の有無に関わらず行ないます。治療や術前・術後の検査では以下のような副作用を生じる可能性があります。

A.　注射に伴う痛み及び発赤が生じることがあります。
B.　脂肪吸引に伴う術後の皮膚の引きつれ、脂肪塞栓、血栓症、皮下出血、感染症、

皮膚の知覚障害のリスクがあります。

C. 動脈造影検査を施行した場合、動脈の破裂、感染、出血、塞栓、血栓症、造影剤や抗生剤等に対するアレルギー反応、腎機能悪化など、通常のカテーテル検査でも生じる可能性のある合併症と同じものが生じる可能性があります。

D. 一般的に癌は血管新生により増殖していきます。そのため細胞移植治療（血管新生治療）により、治療開始の時には診断できなかった微小な癌の発育を促す可能性があります。治療を始める前に癌がないかどうかの一連の検査を行ないます。またこれらの精密検査で見つけることの出来ない微小な癌もあり、細胞移植治療（血管新生治療）により発育する可能性があります。事前の検査で癌が発見あるいは疑われる場合は治療を受けられません。

E. 細胞移植治療（血管新生治療)は糖尿病の合併症である糖尿病性網膜症を悪化させる可能性があります。特に、インスリン注射を受けている方で問題になると考えられますが、受けていない方でも網膜症が悪化する可能性があります。今回の治療の前に眼底検査を行ないますが、重度の糖尿病性網膜症が判明した場合はこの試験に参加出来ないことがあります。また、インスリン注射の有無や糖尿病のコントロール状況に関わらず、糖尿病性網膜症の所見が無くとも細胞移植治療（血管新生治療）により網膜症を起こす可能性があります。

8)　研究へ参加していただく期間および目標症例数

この細胞移植治療臨床研究の期間は 6 ヶ月間で、その間に前述した各種の検査を予定していきます。またその期間終了後も引き続き担当医師を含めた診察・診療を受けることができますので心配はいりません。また、今回の研究にご参加いただく患者様は、あなたを含め 40 名を予定しております。

9) 皮下脂肪組織から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離する装置について

上記装置は、本臨床研究での使用を目的として、製造元である米国 Cytori Therapeutics 社から該当実施機関へ脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離機器として無償貸与されるものです。しかしながら、臨床試験結果については全て学内の研究チームが厳正にかつ独立して解析するため、今回の結果に利害が生じるような影響を与えません。

10)　細胞移植治療臨床研究への参加と辞退

この細胞移植治療臨床研究の説明を担当医師から受けた上で、この細胞移植治療臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めて下さい。たとえ参加されなくても今後の治療に不利益になることは全くありません。この細胞移植治療臨床研究に参加することを同意したあとでも、臨床研究が開始されてからで

も、いつでも自由に辞退することができます。また、辞退された後も現在行われている最善の治療を行ないます。

11)　個人情報の保護

この臨床研究の結果は、将来新たな治療法として認可されるために使用されたり、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの名前や身元などが明らかになるようなことは全くありません。あなたの試験への参加は、マスメデイア（新聞・テレビなど）の関心を引くかもしれません。あなたの許可がない限り、試験担当者は秘密保持の最大限の努力をします。

また、あなたが細胞移植治療臨床研究に参加されることを承諾されますと、細胞移植治療の内容を確認するために、臨床受託研究審査委員会（細胞移植治療の実施に関して、倫理的・学問的に問題が無いことを審査し決定する委員会）や厚生労働省や文部科学省の担当者が、あなたのカルテを見ることがあるかもしれません。また、共同研究者である他施設の代表者および装置を提供する米国 Cytori Therapeutics 社の担当者が、データを検討するために、あなたのカルテを見ることがあります。しかし、あなたやあなたの御家族のプライバシーが外部に漏れる心配は全くありません。

12)　健康被害が発生した場合

万一、この細胞移植治療臨床研究によってあなたの四肢または全身に重大な健康被害が生じた場合は、直ちに対処し最善の治療を行ないます。また、試験に関連して発生した障害に関しても、直ちに適切な最善の処置を行ないます。臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償については名古屋大学医学部付属病院で別紙の通り定められています。

13)　研究結果の公表について

研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上等で公に発表されることがあります。

14)　研究から生ずる知的所有権について

特許等の知的所有権が生じた場合は、研究者あるいは研究機関がその知的所有権を持ちます。

15)　血液・脂肪細胞等の検査検体について

原則として、血液・脂肪細胞等の検査検体は、目的とする研究の終了後

は廃棄されますが、もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。（将来、検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について倫理委員会に申請し、承認を受けた上で実施いたします。）

16)　細胞移植治療臨床研究の中止

副作用と思われる何らかの重大な事項が生じた場合は、この細胞移植治療臨床研究は直ちに中止します。この場合、直ちに対処し最善の治療を継続して行ないます。万が一にでも生じた臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償については別紙のとおりです。

17)　細胞移植治療の費用

まず、本血管新生療法の適応があるか否かを事前に入院精査していただきます。その検査入院での費用は通常の診療扱いとなり健康保険が適応され、自己負担も通常通り発生します。検査の結果、細胞治療の適応と判断された場合は再入院となりますが、あなたの細胞移植治療に関連した費用は所轄診療科の研究費等によって支払われます。また治療が終了し退院された後は、通常の診療の扱いとなります。そのため退院後の診療については健康保険が適応され、自己負担も通常通り発生します。もし、費用などで質問があれば担当医師に随時御相談下さい。

18)　問い合わせ・苦情の受付先

この細胞移植治療臨床研究について、心配なことや、判らないことがありましたら御遠慮なく担当医師に申し出て下さい。

これらの内容をよく読み、ご理解いただき、この研究（治療）に参加されることを同意される場合は、同意書に署名し、日付を記入して担当者（担当医師）にお渡し下さい。

問い合わせ先

説明担当者氏名：

診療担当医師氏名：新谷　理、　（FAX : 052-744-2138）

〇苦情の受付先

名古屋大学医学部総務課：（052-744-2804）

同意書

実施責任者:　名古屋大学医学部循環器内科　教授　室原豊明　殿

《説明を受け理解した項目》（□の中にご自分でレ印を入れて下さい）
□研究協力を自らの意思で行うことと撤回の自由があること
□研究計画の概要
□実施計画の内容を見ることができること
□研究（治療）に参加した場合に考えられる利益及び不利益
□臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について
□個人情報の保護
□研究結果の伝え方
□研究（治療）結果の公表
□研究成果から生ずる知的財産権について
□研究終了後の検体の保管と廃棄
□この研究の費用
□問い合わせ・苦情の受付先

《この研究（治療）に参加することの同意》（「はい」又は「いいえ」に○を付けて下さい）
　この研究（治療）に参加することに同意しますか？
　　はい　　いいえ

《検体を将来の医学研究のために保管することの同意》（「はい」又は「いいえ」に○を付けて下さい）あなたの検体が将来の医学研究（遺伝子解析研究を含まない）に使用されることに同意しますか？
　　はい　　いいえ

本人署名および押印：　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印
住所：　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
電話：　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
家族署名および押印：　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印
平成　　年　　月　　日