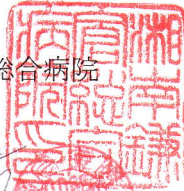
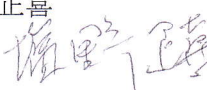


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 4 月 24 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神奈川県鎌倉市岡本 1370-1
	名称	医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院
	研究機関の長 役職名・氏名	医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 院長 塩野 正喜  

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
自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた乳癌術後変形に対する再建治療の検討	形成外科部長 山下 理絵

(別紙4) ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた乳癌術後変形に対する再建治療の検討
申請年月日	平成25年4月24日
実施施設及び 研究責任者	湘南鎌倉総合病院 山下 理絵
対象疾患	乳癌に対する乳房温存術後（術後1年以上経過した症例）の乳房変形
ヒト幹細胞の種類	ヒト皮下脂肪組織由来間質細胞（ADRCs）
実施期間及び 対象症例数	登録期間：1年間。 実施期間：2年間。5症例。
治療研究の概要	この臨床研究では、乳房温存術後の陥凹変形に対し、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳房再建術を行い、治療の安全性、乳房形態への効果、生活の質への効果を検討、評価する。 局所又は全身麻酔下に脂肪採取を行い、脂肪組織分離装置を用いてADRCsを得る。採取された細胞溶液と脂肪組織を混合し、注入用機器を用いて移植する。
その他（外国での状況等）	本治療法は、国内において九州中央病院・九州大学において実施されており、判断した理由19例の安全性・有効性が報告されている（RESTORE研究）。ヨーロッパにおいて本研究と同じADRCを用いた乳癌術後の70症例に対し、施行された乳房再建の試験であるRESTORE2のうち、半年を経過した32症例についてthe San Antonio Breast Cancer Symposium（2009）において有効性・安全性が発表された。
新規性について	本研究は、ADRCsを用いた本疾患に対する臨床研究として湘南鎌倉総合病院として初めての申請。また評価手法として3D画像検査を採用している。

乳房再建の方法

① 腹部または大腿部から
細い金属の管を挿入し
脂肪を吸引します



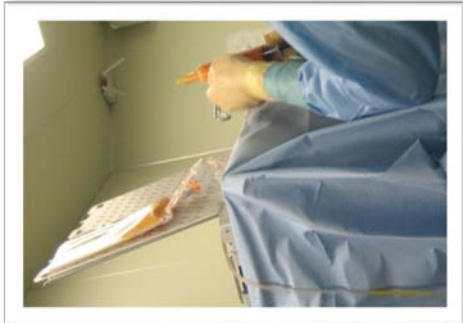
②-1 吸引した脂肪の半分を
分離装置で分離し、幹細胞をとりだ
します



②-2 吸引した脂肪の残り半分を
洗浄します



③ ②-1の幹細胞と②-2の洗
浄した脂肪を混ぜ合わせます



④ 分離した脂肪を
患部に注入します



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた乳癌術後変形に対する 再建治療の検討		
研究機関				
	名称	医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院		
	所在地	〒247-8533 神奈川県鎌倉市岡本 1370-1		
	電話番号	0467-46-1717		
	FAX 番号	0467-45-0190		
研究機関の長				
	役職	医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院長		
	氏名	塩野 正喜		
研究責任者				
	所属	形成外科		
	役職	形成外科部長		
	氏名	山下 理絵		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 0467-46-1717 /Fax : 0467-45-0190	
		E-mail	yamashita@shonankamakura.co.jp	
	最終学歴	北里大学 医学部		
	専攻科目	形成外科 美容外科		
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			
	所在地	〒		
	電話番号			
	FAX 番号			
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			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		乳癌術後の女性は、乳房切除による喪失感、手術痕と陥凹部、日常生活の不都合、および精神的苦痛を感じるなど心も身体にも様々な問題が生じている。その様な患者の心身の QOL を向上させることが期待される治療に乳房再建がある。 我が国で現在行われている乳癌手術後の乳房再建術には、大きく 2 つあり、シリコンなどの人工物を使用するもの、背中や		

		お腹の自己組織の筋皮弁を使用するものである。これら一般に行われている乳房再建術は完全にもとの乳房に再建することは難しく、他部位に傷ができたり、さらには感染症およびアレルギーの危険性も伴うものである。最近では、乳房手術も縮小化しているため、前述以外に自己の脂肪や人工物のヒアルロン酸などを注入する方法も出てきてはいるものの、従来の脂肪注入は生着率が低く、ヒアルロン酸などは持続期間が短い。 多能な脂肪組織由来間葉系前駆細胞が明らかとなり¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、その細胞は、腹部など体表面の脂肪組織に多く存在することが判明した。⁵⁾ これにより現在は、脂肪組織由来間葉系前駆細胞を使用した治療で様々な臨床試行がなされている。⁶⁾⁷⁾⁸⁾ 本研究の乳癌術後の手術痕に患者自身の自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を移植する方法は、生着率や合併症など前述の方法と比較して効果的な乳房再建が期待され、海外の症例では術後の満足度も報告されている⁹⁾。Celution 800 systemを使用した自己脂肪由来間葉系前駆細胞移植の論文¹⁰⁾における Viability 値が86.6%であること、本研究で用いる脂肪吸引法は細い金属カニューレを使用するため大きな血管・神経の損傷を避け、脂肪を採ることが出来¹¹⁾、かつ自己の細胞を用いるため合併症も極めて少ないこと¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾が考えられ、安全性の面からも注目されている治療法の一つである。 患者の安全性の確保と早期再生医療の適切な実用化のために研究を進めるため、臨床研究を実施する。
臨床研究の対象疾患		
	名称	乳癌温存術後の陥凹や変形
	選定理由	乳癌の外科的手術後の陥凹や変形による女性の精神的、身体的な苦痛は QOL の著しい低下を招く。自己脂肪組織由来脂肪前駆細胞を用いた再建治療を実施することで、安全で効果的に、これらを軽減し QOL の改善が図ることが出来る。
被験者等の選定基準		1. 選択基準 以下の基準を全て満たす成人患者を対象とする。年齢の上限は定めない。ただし、患者個人の身体的条件により臨床研究責任医師が判断する。 (1) 乳房温存手術を受けた乳癌患者 (2) 外科手術、内視鏡乳房（腺）切除術、乳癌部分切除術を受けている患者 (3) 対象部位が清潔である患者

- (4) 脂肪吸引ができる患者
- (5) 人工物による乳房再建を受けていない患者
- (6) 乳癌術後、1年以上再発・転移がない患者
- (7) 登録前に画像診断（MRI など）にて再発が無いことを確認すること
- (8) 登録12ヶ月前に化学療法を終了している（抗エストロゲン術後補助化学療法は除く）患者
- (9) 対象部位の胸壁と皮膚の間に1cm以上の軟部組織（乳房、脂肪等）を有する患者
- (10) 2/3以上乳房が温存されている患者
- (11) 対象部位に直径3cm以上、皮膚と骨との連続した癒着がない患者
- (12) 本臨床研究を理解し脂肪由来間葉系前駆細胞移植術を希望し文書による同意が得られていること

2. 除外基準

以下のうち1つでも該当する場合は対象から除外する。

- (1) 乳癌以外の悪性腫瘍を有するもしくは5年以内にその既往のある患者。または諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された場合。
- (2) 抗癌剤もしくは免疫抑制剤を使用している患者
- (3) 明らかに感染を有する患者
- (4) 発熱（38.5度以上）を伴った患者
- (5) 重篤な合併症（心疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、出血傾向、コントロール不良な糖尿病や高血圧など）を有する患者
- (6) 自己免疫疾患のある患者
- (7) ケロイド体質のある患者
- (8) 登録前15日以内に連続7日以上抗凝固薬アスピリン、NSAIDの投与を受けた患者
- (9) 2年以内の寿命が予測される患者
- (10) BMI 18.5未満 30以上の患者
- (11) 薬剤過敏症の既往歴を有する患者
- (12) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある患者
- (13) その他、研究責任医師が不適当と判断した患者

3. 中止基準

研究責任医師は、臨床研究期間中に下記に該当する被験者が発生した場合には、当該被験者に対する臨床研究を中止する。

		(1) 被験者より中止の申し入れがあった場合 (2) 被験者の都合により臨床研究が中断された場合 (転居、転医・転院、多忙、追跡不能等) (3) 臨床研究開始後、被験者が対象症例ではないことが判明した場合 (4) 偶発的な事故が発生した場合 (5) 有害事象が発現し（原疾患の増悪、合併症の増悪または偶発症を含む）、研究責任医師が中止すべきと判断した場合 (6) 効果不十分または症状悪化のため、臨床研究の継続が困難となった場合 (7) 本臨床研究実施計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合 (8) その他、研究責任医師が臨床研究の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合
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質細胞（ADRCs）
	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	1. 脂肪組織採取 実施場所：手術室 全身麻酔下にて、採取部位（腹部、臀部または大腿部）の皮下脂肪組織にチューメセントを 38℃に加温し適量注入する。脂肪組織を採取する。その際は、指定のカニューラ（3mm 径）を使用する。カニューラにシリンジを接続し、手動で予定吸引量を採取する。採取後のシリンジは麻酔溶液と脂肪組織が混合されているため、脂肪組織の採取量のカウントを行う。 2. 脂肪分離と消化処理 実施場所：手術室 所要時間：2 時間 2-1. 脂肪組織の分離と洗浄 (1) 採取した脂肪組織を脂肪組織収集容器に注入する。（100～260 mL） (2) 混入している麻酔液を分離する。 (3) ラクトリンゲル液が注入され、脂肪組織の洗浄を行う。 2-2. 脂肪組織の消化処理 (1) 洗浄された脂肪組織にラクトリンゲル液が注入される。 (2) Celase 1 パイアルにラクトリンゲル液を 5mL 入れ、1 分間

	攪拌する。 (3) 脂肪組織量に合わせて、添加する Celase の量が表示される。 (4) 脂肪組織収集容器に必要な量の Celase を添加する。(0.2 μ 滅菌フィルターを通す) (5) 20 分間、酵素処理を行う。次に、5 分間消化液を分離する。 (6) 分離された消化液は、70 mL ずつ遠心分離処理容器に注入され、遠心分離される。このサイクルは消化液量に応じて数回行われる。 (7) 脂肪組織収集容器内の不要な廃液は手動で吸引し、排液する。 (8) ラクトリンゲル液で脂肪組織収集容器を洗浄する。 (9) 10mL ロック付きシリンジに 18G スパイナル針を接続して、細胞濃縮液を採取する。(全量 5 mL) 2-3. 移植用脂肪組織の洗浄と細胞分離 (1) PureGraft (移植用脂肪組織洗浄用バッグ) をセット・準備する。 (2) 移植用脂肪組織を PureGraft に注入する。 (3) 混入している麻酔液を排液する。 (4) 37℃に加温したラクトリンゲル液を注入し、移植用脂肪組織の洗浄を行う。 (5) 血球などが混入した液を排液する。 (6) 再度、37℃に加温したラクトリンゲル液を注入し、移植用脂肪組織の洗浄を行う。 (7) 血球などが混入した液を排液する。 (8) 細胞濃縮液を洗浄した脂肪組織の入った PureGraft へ注入する。 3. 乳房陥凹部への注入 PureGraft より混合液を吸引し、Celution system 注入用シリンジ(Celbrush:Cytori 社)を用いて乳房陥凹部へ細かく注入していく。
調製(加工)工程	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	有害事象の定義をし、その有無、種類、重症度の判定、発現時期、発現頻度など定期または必要時に評価、記録し、必要に応じて適宜対応する。 *別紙 「添付書類 その他（倫理委員会提出書類一式：実施計画書 6.評価項目および9.有害事象）」参照
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	・国内の症例 九州中央病院・九州大学別府先進医療センターの報告では、基礎実験としてヒト脂肪組織から採取した幹細胞を <i>in vitro</i> で培養し、脂肪組織の分化を確認。19 症例に対し脂肪前駆細胞を用いた乳房再建の施術 Cytori Therapeutics, Inc. の Celution® system による自己脂肪組織から無菌的に幹細胞を分離、注入する治療による効果および安全性を報告している。 鳥取大で大動物（ブタ）による前臨床安全性試験により、血液、顕微鏡的所見において異常なしと結果を得ている。現在、臨床研究として症例を実施しており、有害事象等の報告はない。 本院の症例 ・最終調整物の品質管理の試験および規格試験結果から安全であると考えられるという結果が出た。 *別紙 「添付書類 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 3）」参照 ・海外の症例 RestoreII の報告では、イギリス、ベルギー、スペイン、イタリアの共同臨床試験：ADRCs による乳房再建術 71 例において移植による再発は認められなかった。 以上の症例報告から本研究の実施に際して、治療の安全性・有効性の評価はされており、技術面において熟達した脂肪吸引手技、Celution® system の操作などの経験から臨床研究の実施は可能であると判断できる。

臨床研究の実施計画	1. 対象疾患および対象症例数 乳房温存術後の変形に対する治療を希望する患者 5 名 2. 研究期間 倫理委員会承認後～参加決定から 12 ヶ月 3. 治療の流れ 医師による適応患者の選定 ↓ 臨床研究 間葉系前駆細胞移植の説明、同意書の取得 ↓ 治療前検査（診察、術前検査等） ↓ 治療（①脂肪吸引、②脂肪組織の分離と消化処理、 ③移植用脂肪組織の洗浄と細胞分離、④手術痕への注入） ↓ 経過観察（1 週間、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後） 4. 術前 患者の同意を得た後は、全身麻酔下でこの治療に耐えうるかどうか全身のおよび局所的検査を行う。術前検査として血液検査、心電図、肺機能、一般撮影を行う。また、手術痕のサイズ、深さを実測、超音波検査により測定し脂肪吸引量を決定する。 5. 治療手順 自身の腹部、臀部もしくは大腿部の脂肪組織から間葉系前駆細胞を無菌的に採取した後、間葉系前駆細胞を Celution 800 system を使用し分離、患部に間葉系前駆細胞を移植し患部の再生を行なう。 6. 観察・検査項目とスケジュール ＊別紙 「添付書類 その他（倫理委員会提出書類一式：実施計画書 7. 観察・検査項目とスケジュール）」参照 7. 評価項目 7-1. 主要評価項目 治療開始時、1 週間、1、3、6、12 ヶ月後の 3D 画像撮影解析装置 Vectra™ による乳房変化の比較
-----------	---

		7-2. 副次的評価項目 ・治療開始時、3、6 および 12 ヶ月後における超音波診断による乳房厚増加率（乳房表面から大胸筋膜） ・治療後 12 ヶ月に被験者に対して、満足度調査をアンケート方式で行う。 ・安全性評価－有害事象の有無 8. 有害事象 *別紙 「添付書類 その他（倫理委員会提出書類一式：実施計画書 9. 有害事象）」参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	本臨床研究担当医師は、被験者に対して本臨床研究の内容等を十分に説明する。被験者には質問する機会および本臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、本臨床研究の内容を良く理解したことを確認した上で、臨床開始前に本臨床研究への参加について自由意思による同意を本人より文書で得て、同意書（「臨床研究への同意書（参加の同意）」）への署名をもらう。また、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞の採取とその注入にあたり、同意書（「臨床研究への同意書（採取及び投与の同意）」）に署名をもらう。 同意文書等には、説明を行った臨床研究担当医師および同意した被験者が署名または記入捺印し、日付を記入する。原本 1 枚をカルテに保管し、その写しを被験者に渡すものとする。 本臨床研究期間中に、被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報あるいは本臨床研究に継続して参加するかどうかについての被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合は、臨床研究担当医師は速やかに当該情報に基づき同意説明文書等を改訂し、共同倫理委員会の承認を得る。さらに、臨床研究担当医師は当該情報を速やかに被験者に説明し、新たに本臨床研究への継続参加について自由意思による同意を文書により得、その同意文書の写しおよび改訂された説明文書を被験者に渡すものとする。 また、同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないものとする。
	説明事項	説明事項 添付書類「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 6）」に従い次の項目について説明を行う。 ・ はじめに （臨床研究について） ・ 細胞移植治療についての説明 ・ この臨床研究の目的 ・ この臨床研究の方法 ・ この臨床研究への参加予定期間について ・ 予想される効果と不利益（副作用）について ・ 他の治療方法について ・ 臨床研究中にあなたの健康被害が生じた場合について ・ この臨床研究への参加について ・ この臨床研究を中止する場合 ・ 個人情報、その他の権利について ・ 試料等の保存方法・保存期間について ・ 臨床研究の医療費について ・ 臨床研究実施の資金源について ・ あなたに守っていただきたいこと ・ お問い合わせ・連絡先および倫理審査委員会について
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	該当しない
	代諾者の選定理由	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	本臨床研究進行中に、以下の理由により本臨床研究の中止・中断または本臨床研究実施計画書等の変更を余儀なくされた場合は、研究責任医師は速やかにその内容および理由を医療機関の長に連絡する。研究責任医師は、当該情報について速やかに医療機関の長および共同倫理委員会に文書で報告する。さらに厚生労働大臣への報告を行う。 (1) 使用する機器の安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合 (2) 重篤な有害事象の発現により本臨床研究実施計画書の変更が必要と判断された場合 (3) 被験者のリクルートが困難で、予定症例数を達成することが明らかに困難であると判断された場合	
臨床研究終了後の追跡調査の方法	1. 臨床研究開始時に医師の診察を含めて、次の項目について調査し、症例報告書に記入する。 ・ 被験者背景：性別、生年月日（年齢）、カルテ番号、身長、体重、BMI、P.S ・ 被験者の同意：同意文書、同意取得年月日	

	・原疾患：初回発症年齢、部位 ・治療部位の手術歴：手術日、術式 ・既往歴：（同意取得までに治癒した疾患） ・合併症：（同意取得時に罹患中の疾患）有・無、疾患名 ・治療対象部位の状態（乳房の計測と写真撮影） ・アレルギー素因または薬物過敏症の既往、腫瘍マーカーCEA, CA15-3 確認 ・バイタルサイン（血圧・脈拍・体温）の測定 ・術前検査：心電図、肺機能、胸部 X 線撮影、MRI 検査など ・治療開始前臨床検査 （1）血液学的検査 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、MCV、MCH、MCHC、血小板数 プロトロンビン時間 （2）血液生化学検査 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、CPK、BUN、Cr、LDH、 電解質（Na、K、Cl、Ca）、CRP、無機リン、血糖、HBs 抗原、HCV 抗原、梅毒検査 （3）尿検査 蛋白、糖、ウロビリノーゲン 2. 有効性評価のための観察および検査 自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植による治療後の全身状態と乳房形態の評価を行う。 両側乳房、乳房陥凹の変形を写真撮影し、対象部位・陥凹部の大きさ・乳房の形態を観察する。 ・3D 画像撮影解析装置 Vectra™ による乳房変化の比較 ・治療対象部位の写真撮影 ・超音波検査 治療部位の厚さ（乳房表面から大胸筋膜まで）の増加率 $y = \text{術前、治療部位の厚さ(mm)}$ $Y = \text{術後、治療部位の厚さ(mm)}$ 乳房厚増加率 $= Y/y \times 100 - 100$ (%) ・満足度評価：治療 12 か月後にアンケートによる評価をする。 3. 安全性評価のための調査、観察および検査
--	--

		・自覚症状・他覚所見 悪化した場合はその発症日、程度、処置内容および経過を調査。 ・有害事象の有無の確認 有害事象とは、脂肪組織由来細胞移植の臨床研究中に起こり得る合併症ならびに偶発症をいう。 *別紙 「添付書類 その他（倫理委員会提出書類一式：実施計画書 7. 観察・検査項目とスケジュール）」参照
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	本臨床研究の実施に起因して有害事象または不具合が生じ、被験者に健康被害が生じた場合は、適切に対応し、治療等にかかる費用は本臨床研究実施医療機関が負担する。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	保存用検体（ADRCs、血清、血漿）の保管は連結可能匿名化する。参加者を識別コードにて匿名化し、連結情報はコンピュータおよび用紙による管理とする。院内の再生医療センターにて責任者（山下理絵）の責任の元、保管する。
	その他	共同倫理委員会が本臨床研究実施中または終了後に、実施に係る書類、重篤な有害事象報告書及び症例報告書等の調査をすることがあり、その際、個人を特定できる内容は提供されない。 また、本臨床研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三者に漏洩しないものとする。
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
		本臨床研究参加期間中、本研究に係る治療費は、湘南鎌倉総合病院が費用を負担するものとする。
		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
		本治療は当院で初めてのヒト幹細胞を用いた乳房再建の申請であること。当院での安全性を確認するとともに、有効性を明確に示唆するため、臨床研究実施後の評価手法として 3D 画像による乳房変化の比較を採用している点に新規性がある。

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○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）
- ☑ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙 2）
- ☑ 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 3）
- ☑ 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 4）
- ☑ 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 5）
- ☑ 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 6）
- ☑ その他（倫理委員会提出書類一式（別紙 7）
- ☑ その他（Celase に関する資料）（別紙 8）
- ☑ その他（参考文献リスト）（別紙 9）
- ☑ その他（標準作業手順書追加等）（別紙 10）

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 5）

1. 研究の目的

乳癌の治療として、外科的温存術を受けた女性は、乳房喪失による身体的・精神的なダメージによって日常生活上での制約が多いため、旅行や外出を控えたり、ストレスを抱えながら生活をしています。このような状況を改善するために、様々な乳房再建術が行われています。しかし今までの治療法では、他の部位に大きく傷が出来たり、拘縮や感染などの問題が起こっています。今回の自己脂肪由来間葉系前駆細胞を用いた乳房再建は幹細胞を用いて脂肪注入を行うため、他の治療法での問題点が最小限であり、何よりも患者の満足度が高い治療法と考えられますが、まずは安全性を明らかにする必要があります。

本臨床研究は、自己脂肪由来間葉系前駆細胞を用いた乳房再建をすることにより、患者の満足度が高くかつ、安全性の高い治療法であることを明らかにすることを目的としています。

2. これまでの治療法

・筋皮弁法

自分の背中や腹部の組織を採取して乳癌術後部位にかぶせる方法があります。

有茎腹直筋皮弁法：自分の腹部の筋肉のうち、前腹壁の中を走る前腹筋の一つである腹直筋を使い、皮膚と脂肪を剥がし、血管をつけたまま乳癌術後部位にかぶせる方法。

有茎広背筋皮弁法：自分の背中の下半分を覆う筋である広背筋を使い、上記と同様に乳癌術後部位にかぶせる方法。

遊離腹直筋皮弁法：下腹壁動静脈を栄養血管として腹直筋を採取し、乳房を再建する方法。内胸動静脈に皮弁の血管をつなぎます。

などがあります。

・インプラント法

人工物であるシリコンの半円球形のバックを大胸筋上に挿入し膨らみをつけます。

シリコンを入れる皮膚の余裕がない場合、皮膚を拡張させる必要があります。そのため、生理食塩水でできたティッシュューエキスパンダー（組織拡張器）を使い、徐々に拡張させていきます。その後にシリコンを挿入します。人工物であるため、感染・露出の可能性があります。

・脂肪やヒアルロン酸の注入

脂肪吸引の技術により、太ももなどから脂肪吸引によって採取した脂肪を注入する治療です。しかし脂肪注入だけでは、生着率が低く、石灰化が起こることがあります。

また、豊胸用のヒアルロン酸注入は簡便な手法ではありますが、持続期間が短く、あまりボリュームが求められないのが欠点です。

3. 新しい治療法

自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた乳房再建は、脂肪吸引により自分の脂肪に含まれる間葉系前駆細胞を用いて、乳房を再建する方法です。これにより、従来の治療法での手術による患者の負担、人工物による露出や長期間の留置が不可、脂肪のみの注入法での低い生着率など様々な問題が軽減されます。大きく手術部位にメスを入れたり、他の部位から移植用に皮膚をとることもありません。自分の細胞を乳房に入れるため、感染などの可能性も低く、生着率も低くなりません。しかし、間葉系前駆細胞を用いた治療はまだ新しく広く普及した治療法ではないため、安全性の確認が必須となります。

4. 治療の方法

手術室において、全身麻酔下で患者の腹部、臀部または大腿部より脂肪吸引を行います。採取した脂肪細胞を手術室内で細胞分離処理装置に投入し、滅菌操作下にて間葉系前駆細胞を分離し、濃縮間葉系前駆細胞液を作ります。一方、細胞分離処理装置に投入したほぼ同量の脂肪組織を洗浄します。その後、再建部位の皮下組織内に、抽出された濃縮間葉系前駆細胞液と洗浄した脂肪組織の混合液を治療部位に少量ずつ注入していきます。

5. 治療の手順

5-1. 医師による適応患者の選定

乳癌術後の再建を希望する患者に対して以下の基準に基づき選定を行います。

選択基準

- (1) 乳房温存手術を受けた乳癌患者
- (2) 外科手術、内視鏡乳房（腺）切除術、乳癌部分切除術を受けている患者
- (3) 対象部位が清潔である患者
- (4) 脂肪吸引ができる患者
- (5) 人工物による乳房再建を受けていない患者
- (6) 乳癌術後、1年以上再発・転移がない患者
- (7) 登録前に画像診断(MRI など)にて再発が無いことが確認できた患者
- (8) 登録 12 ヶ月前に化学療法を終了している（抗エストロゲン術後補助化学療法は除く）患者
- (9) 対象部位の胸壁と皮膚の間に 1cm 以上の軟部組織（乳房、脂肪等）を有する患者
- (10) 2/3 以上乳房が温存されている患者
- (11) 対象部位に直径 3cm 以上、皮膚と骨との連続した癒着がない患者
- (12) 本臨床研究を理解し間葉系前駆細胞移植術を希望し文書による同意が得られている患者

除外基準

以下のうち1つでも該当する場合は対象から外れることになります。

- (1) 乳癌以外の癌を発症されているもしくは5年以内にその既往がある患者。または癌が疑われる患者
- (2) 抗癌剤もしくは免疫抑制剤を使用している患者
- (3) 明らかに感染を有する患者
- (4) 発熱（38.5度以上）を伴った患者
- (5) 重篤な合併症（心疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、出血傾向、コントロール不良な糖尿病や高血圧など）を有する患者
- (6) 自己免疫疾患のある患者
- (7) ケロイド体質のある患者
- (8) 登録前15日以内に連続7日以上抗凝固薬アスピリン、NSAIDの投与を受けた患者
- (9) 2年以内の寿命が予測される患者
- (10) BMI18.5未満 30以上の患者
- (11) 薬剤過敏症の既往歴を有する患者
- (12) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある患者

その他、治療担当医が不適当と判断した患者は対象となりません。

5-2. 臨床研究の説明、同意文書の取得

患者に文書を用いて臨床研究の説明を実施し、同意（参加への同意、脂肪組織の採取と投与の同意）を得て、署名を頂きます。

5-3. 治療前検査

患者の同意を得た後は、術前検査として血液検査、心電図、肺機能、一般撮影等行います。また、診察や検査により、脂肪吸引量を決定します。

5-4. 治療

手術室内の無菌操作で自身の腹部、臀部もしくは大腿部の脂肪組織を吸引し、間葉系前駆細胞を無菌的に採取した後、間葉系前駆細胞を分離装置を使用し分離、患部に間葉系前駆細胞を移植し患部の再生を行ないます。

5-5. 経過観察

術後は1日目から1週間、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後と、スケジュールにそって、診察および検査により、経過観察を行います。有害事象の有無についてチェックアップします。

6. 実施期間

予定登録数：乳房温存術後の変形に対する治療 5 例

登録期間：倫理委員会承認後～臨床研究の参加から 1 年間

（ただし症例の登録状況により期間の延長もしくは短縮することがあります）

追跡調査期間：登録終了後 1 年

7. 有効性および安全性の評価

治療開始時、1 週間、1、3、6、12 ヶ月後の 3D 画像撮影解析装置（ベクトラ）Vectra™による乳房変化を比較します。副次的評価として治療開始時、3、6 および 12 ヶ月後における超音波診断による乳房厚増加率（乳房表面から大胸筋膜）や治療後 12 ヶ月に被験者に対して、満足度調査をアンケート方式で行います。

また、安全性評価として有害事象の有無を確認します。