

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

平成25年 6月 3日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒683-8503 鳥取県米子市西町 86 番地
	名称	鳥取大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	鳥取大学医学部長 福本 宗嗣



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変更報告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
自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討	鳥取大学医学部附属病院形成外科 准教授 中山 敏

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

臨床研究の名称	自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討		
研究機関			
名称	鳥取大学医学部		
所在地	〒 683-8503 鳥取県米子市西町86番地		
電話番号	0859-33-1111		
FAX番号	0859-38-7109(学務・研究課)		
研究機関の長			
役職	鳥取大学医学部長		
氏名	福本 宗嗣		
研究責任者			
所属	鳥取大学医学部附属病院形成外科		
役職	准教授		
氏名	中山 敏		
連絡先	Tel/Fax	Tel:0859-38-6711 /Fax:0859-38-6711	
	E-mail	toprsri@med.tottori-u.ac.jp	
最終学歴	昭和63年3月 鳥取大学医学部医学科卒業		
専攻科目	形成外科学		
その他の研究者	別紙1-1,2,3参照		
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	<p>研究の背景</p> <p>乳癌術後の乳房再建には、自家組織移植あるいは人工物による再建がある。自家組織である有茎あるいは遊離皮弁移植においては、大きな手術侵襲・新たに生じる傷、人工物の場合、材質・拘縮・露出・感染などの問題がある。いずれも、大きな乳房組織欠損には適しているが、乳房温存術による部分的な陥凹変形には、推奨される方法がないのが実情である。組織欠損が小さい場合、自己の脂肪注入が行われることがある。しかし、従来の脂肪注入は、生着率が50%前後と低く、石灰化、嚢胞形成をしやすい、満足のいく結果が得られていない。そこで、近年注目されているのが、自己皮下脂肪組織由来細胞移植である。この治療は、脂肪吸引で得られた脂肪組織から抽出・</p>		



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

	<p>分離した自己の脂肪組織由来細胞を乳房内に注射し、乳房を再建する方法である。この方法は、自己の細胞を使用するため、拒絶反応が起こらず、従来の脂肪注入法と比較して、脂肪の生着率が90%前後と高く、石灰化を生じにくいと言われている。これは、一部の日本国内の臨床試験(乳癌術後患者を対象)において実施され、報告されているが、まだ一般的な治療法として安全性は確立されていない。</p> <p>本研究の目的 本臨床研究では、自己脂肪組織由来細胞移植治療という新しい治療が、乳癌術後の乳房変形に問題を抱える患者の治療法として、安全であるか、また、治療により、乳房形態の改善と、患者のQOLを改善させる効果があるかを検討することを目的とする。</p> <p>本研究の医学的・社会的意義 今回の移植は自己細胞を用いており、倫理的な側面、免疫拒絶反応の副作用などは障害とならないと考えられる。皮下脂肪は幅広い年齢層において回収可能であり、かつ骨髄細胞と異なり反復した組織採取が可能であるため、再生医療の細胞源として有望視されている。今回の臨床研究においてこの治療の有効性が充分確認されることにより先端医療として医学・社会に貢献し得ると期待される。</p>				
臨床研究の対象疾患					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="161 1234 517 1323">名称</td> <td data-bbox="517 1234 1426 1323">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</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1323 517 1458">選定理由</td> <td data-bbox="517 1323 1426 1458">乳癌に対する乳房温存術後の乳房に陥凹変形を認める事により、QOLが著しく損なわれている症例に対し施行され、長期的な改善が認められればQOLの向上を図ることが可能であるため。</td> </tr> </table>	名称	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	選定理由	乳癌に対する乳房温存術後の乳房に陥凹変形を認める事により、QOLが著しく損なわれている症例に対し施行され、長期的な改善が認められればQOLの向上を図ることが可能であるため。	
名称	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				
選定理由	乳癌に対する乳房温存術後の乳房に陥凹変形を認める事により、QOLが著しく損なわれている症例に対し施行され、長期的な改善が認められればQOLの向上を図ることが可能であるため。				
変更時期	平成25年8月				
変更内容					
実施計画書における事項	<p>主な臨床試験実施計画書の変更点は以下の通り</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 研究機関の長</li> <li>2. 被験者等の選定基準</li> <li>3. 研究期間の延長</li> <li>4. 臨床研究に用いるヒト幹細胞:採取、調整、移植又は投与の方法</li> <li>5. 臨床研究の実施計画</li> <li>6. 被験者等に関するインフォームド・コンセント</li> <li>7. 別紙1における研究者の変更・追加</li> <li>8. その他字句等の修正</li> </ol>				
変更前	1. 研究機関の長				

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

鳥取大学医学部長 豊島 良太

2. 被験者等の選定基準  
対象症例数 5症例
3. 研究期間の延長  
1年(平成25年3月まで)
4. 臨床研究に用いるヒト幹細胞:採取、調整、移植又は投与の方法  
チューメッセント液(麻酔用液)(成分:生理食塩水1000ml+1%リドカイン  
(1%キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1.5ml+8.4%メイロン10ml)
5. 臨床研究の実実施計画における計画書(別紙5)の内容変更  
○7. 自己血輸血について【別紙5/12P】 記載なし  
○15. 分担研究者 中川奈保子【別紙5/15P】 記載なし  
○患者連絡先:総合診療外来(形成外科)【別紙5/15P】  
○事務連絡先:再生医療学部門 山本康孝  
形成外科 陶山淑子【別紙5/15P】
6. 被験者等に関するインフォームド・コンセント(別紙8)の内容変更  
○5. 本臨床研究の予測される経過【別紙8/6P】に実施済み5症例の記載  
記載なし  
○9. 自己血輸血について【別紙8/12P】 記載なし  
○15. 分担研究者 中川奈保子【別紙8/15P】 記載なし  
○連絡先:総合診療外来(形成外科)【別紙8/15P】
7. 別紙1における研究者の変更・追加  
○分担研究者10 津田美和【別紙1-2】  
○分担研究者12 中川奈保子【別紙1-3】 記載なし
8. その他誤記等の修正のための変更  
○平成25年5月22日ヒトES細胞使用研究倫理審査資料中の  
誤記・誤字等訂正箇所について【委員会資料2】を参照

変更後

1. 研究機関の長  
鳥取大学医学部長 福本 宗嗣
2. 被験者等の選定基準  
対象症例数 10症例
3. 研究期間の延長  
平成27年7月末まで
4. 臨床研究に用いるヒト幹細胞:採取、調整、移植又は投与の方法  
チューメッセント液(麻酔用液)(成分:生理食塩水1000ml+1%リドカイン  
(エピネフリン含有)(1%キシロカイン(E))50ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1ml)
5. 臨床研究の実実施計画における計画書(別紙5)の内容変更  
○7. 自己血輸血について【別紙5/12P】を追記(それに伴う項目変更)  
○15. 分担研究者 中川奈保子【別紙5/15P】を追記  
○患者連絡先:次世代高度医療推進センター 【別紙5/15P】  
○連絡先:形成外科 陶山淑子【別紙5/15P】
6. 被験者等に関するインフォームド・コンセント(別紙8)の内容変更

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

	<p>○5、本臨床研究の予測される経過【別紙8／6P】に実施済み5症例の記載</p> <p>○9、自己血輸血について【別紙8／12P】を追記(それに伴う項目変更)</p> <p>○15、分担研究者 中川奈保子【別紙8／15P】を追加</p> <p>○連絡先:次世代高度医療推進センター【別紙8／15P】</p> <p>7、別紙1における研究者の変更・追加</p> <p>○分担研究者10 小倉和音【別紙1-2】に変更</p> <p>○分担研究者12 中川奈保子【別紙1-3】を追加</p> <p>8、その他誤記等の修正のための変更</p> <p>○平成25年5月22日ヒトES細胞使用研究倫理審査資料中の誤記・誤字等訂正箇所について【委員会資料2】を参照</p>
<p>変更理由</p>	<p>1、研究機関の長 任期満了による医学部長の交代</p> <p>2、被験者等の選定基準 5症例の追加→10症例へ</p> <p>3、研究期間の延長 平成27年7月末まで</p> <p>本臨床研究の対象となった被験者5例において、重大な有害事象は認めず、安全性は確保されている。生細胞率はいずれも90%以上であり、各種感染症検査は陰性であった。術後経過観察中であり、現在腫瘍性病変など認めていない。</p> <p>一方で、術後経過において注入脂肪の吸収量に個人差が見られた。5例の被験者は、年齢、BMI、乳房の陥凹変形部位、陥凹の大きさにおいて個人差があるとともに、ヒト皮下脂肪組織由来間質細胞数(ADRC)にも個人差(3.7~8.7×10<sup>7</sup>個)があった。また、フローサイトメトリーによる細胞表面マーカーの解析では、5例とも幹細胞マーカーであるCD34、CD90が陽性であり、脂肪幹細胞であることが判明した。しかし、細胞マーカーの比率は個々で異なっており、これにも個人差をみとめた。注入した脂肪の吸収量は乳房形態の改善に大きく影響する。被験者の多様性を考慮した上で、吸収量に影響する可能性のある要因を検討するために5例を追加することが妥当と考えた。それに伴い、研究期間の延長が必要である。</p> <p>4、臨床研究に用いるヒト幹細胞:採取、調整、移植又は投与の方法 脂肪吸引時に皮下注するチューメッセント液の成分を変更した。これにより、止血効果と鎮痛効果を高め、より安全に脂肪吸引を行うことを目的とする。</p> <p>5、臨床研究の実施計画における計画書(別紙5)の内容変更</p> <p>○7、自己血輸血について【別紙5／12P】を追記(それに伴う項目変更)</p> <p>自己血輸血を行うことによって、脂肪吸引後の貧血の程度を顕著に軽減できることを見いだしたために、本改善点をプロトコールに追加することが妥当と考えた。</p> <p>○15、分担研究者 中川奈保子【別紙5／15P】を追加</p> <p>患者へのカウンセリング、説明、遺伝性乳癌の検討等を担当するため</p> <p>○患者連絡先:次世代高度医療推進センター【別紙5／15P】</p> <p>当院に次世代高度医療推進センターが設立され、再生医療に関する患者窓口を設定した。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

	<p>○連絡先:形成外科 陶山淑子【別紙5/15P】</p> <p>分担研究者の異動による担当者の削除</p> <p>6, 被験者等に関するインフォームド・コンセント(別紙8)の内容変更</p> <p>○5、本臨床研究の予測される経過【別紙8/6P】に実施済み5症例の記載 当院倫理審査委員会から、5例の症例追加を行うためには、既に手術を行った5名の結果を患者説明書に記載すべき、という指摘を受けたため。</p> <p>○15. 分担研究者 中川奈保子【別紙8/15P】を追加 上記の「計画書(別紙5)の内容変更」に同じ</p> <p>○連絡先:次世代高度医療推進センター【別紙8/15P】 上記の「計画書(別紙5)の内容変更」に同じ</p> <p>7, 別紙1における研究者の変更・追加</p> <p>○分担研究者10 小倉和音【別紙1-2】に変更 津田美和の退職に伴う変更</p> <p>○分担研究者12 中川奈保子【別紙1-3】を追加 上記の「計画書(別紙5)の内容変更」に同じ</p> <p>8, その他誤記等の修正のための変更</p> <p>○平成25年5月22日ヒトES細胞使用研究倫理審査資料中の 誤記・誤字等訂正箇所について【委員会資料2】を参照</p>
<p>今後の研究計画</p>	<p>平成25年8月に開始し、平成27年7月末まで、本安全性試験を延長する。この期間中に上記項目を加えて、個人差の観点を含めて安全性の確保と効果に影響する可能性のある要因を明らかにし、より厳密な安全性試験を実施する。</p>
<p>これまでの研究結果 及び研究結果の公表状況</p>	<p>【学会発表】</p> <p>2012年11月18日第11回山陰形成外科懇話会 松江</p> <p>2013年1月26日 鳥取大学サイエンスアカデミー 鳥取</p> <p>2013年2月3日 第65回日本形成外科学会中国・四国支部学術集会 岩国</p> <p>2013年3月21日 第12回日本再生医療学会総会 横浜</p> <p>2013年4月3日 第56回日本形成外科学会総会・学術集会 東京</p>

【新聞報道】

2012年(平成24年)7月25日(水) 毎日新聞

**本人の幹細胞で乳房再生**  
 脂肪幹細胞を採取 乳がん手術後開始

乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法が、京都府立医科大学で初めて試みられた。手術後約1年、乳房の大きさが手術前とほぼ同じになったという。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

森田教授は、乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法を開発した。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法が開発された。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

京都府立医科大学の森田浩一教授が、乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法を開発した。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

2012年(平成24年)7月25日(水) 毎日新聞

**乳がん手術で切除 幹細胞移植 乳房を再生**  
 京都府立医科大学で初めて試み

乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法が開発された。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

京都府立医科大学の森田浩一教授が、乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法を開発した。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

京都府立医科大学の森田浩一教授が、乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法を開発した。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

京都府立医科大学の森田浩一教授が、乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法を開発した。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

2012年(平成24年)7月25日(水) 毎日新聞

**再生医療柱に研究、応用**  
 京都府立医科大学で初めて試み

京都府立医科大学の森田浩一教授が、乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法を開発した。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

京都府立医科大学の森田浩一教授が、乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法を開発した。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

京都府立医科大学の森田浩一教授が、乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法を開発した。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

京都府立医科大学の森田浩一教授が、乳がん手術を受けた女性に、本人の脂肪幹細胞を採取し、乳房を再生させる治療法を開発した。この治療法は、乳がん手術を受けた女性に、乳房の大きさを保ちながら、乳房の再生を促す効果が期待できる。京都府立医科大学の森田浩一教授が、この治療法について、25日朝刊の毎日新聞に発表した。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討
申請年月日	平成23年2月28日
実施施設及び研究責任者	実施施設：鳥取大学医学部附属病院 中山 敏
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、対象症例数	実施期間（平成25年3月31日まで）、5症例
治療研究の概要	<p>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。</p> <p>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。</p>
その他（外国での状況等）	<p>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。</p>
新規性について	<p>本研究は、ADRCsを用いた本疾患に対する臨床研究として「ヒト幹細胞臨床研究実施計画」として初めての申請。本治療手技に関して申請機関に新規性がある。</p>

## 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

### 1、背景

乳癌術後の乳房再建には、自家組織移植あるいは人工物による再建があります。自家組織である皮弁移植は、手術が大きく、体の他の部位に新たな傷が生じます。人工物の場合、材質、拘縮、露出や感染などの問題があります。自己の脂肪注入が行われることがあります。従来は、自己脂肪注入では、生着率が50%前後と低く、満足いく結果が得られていません。特に、乳房温存術による部分的な陥凹変形の場合、適した再建方法がないのが実情です。そこで、注目されているのが、自己皮下脂肪組織由来細胞移植です。脂肪組織由来細胞は、皮下脂肪組織に存在する間葉系細胞の一種で、成熟した脂肪細胞や血管の内皮細胞にも分化し、血管を備えた脂肪組織を構成するといわれています。自己皮下脂肪組織由来細胞移植は、脂肪の生着率が90%と高く、石灰化を生じにくいといわれています。この治療法は、日本国内の一部の臨床試験(乳癌術後患者を対象)が報告されていますが、まだ一般的な治療法としては安全性が確立されていません。

### 2、目的

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ます。そして、この治療が、乳房温存術後の乳房変形に対する治療法として、安全、そして効果があるかを以下の3点において評価します。

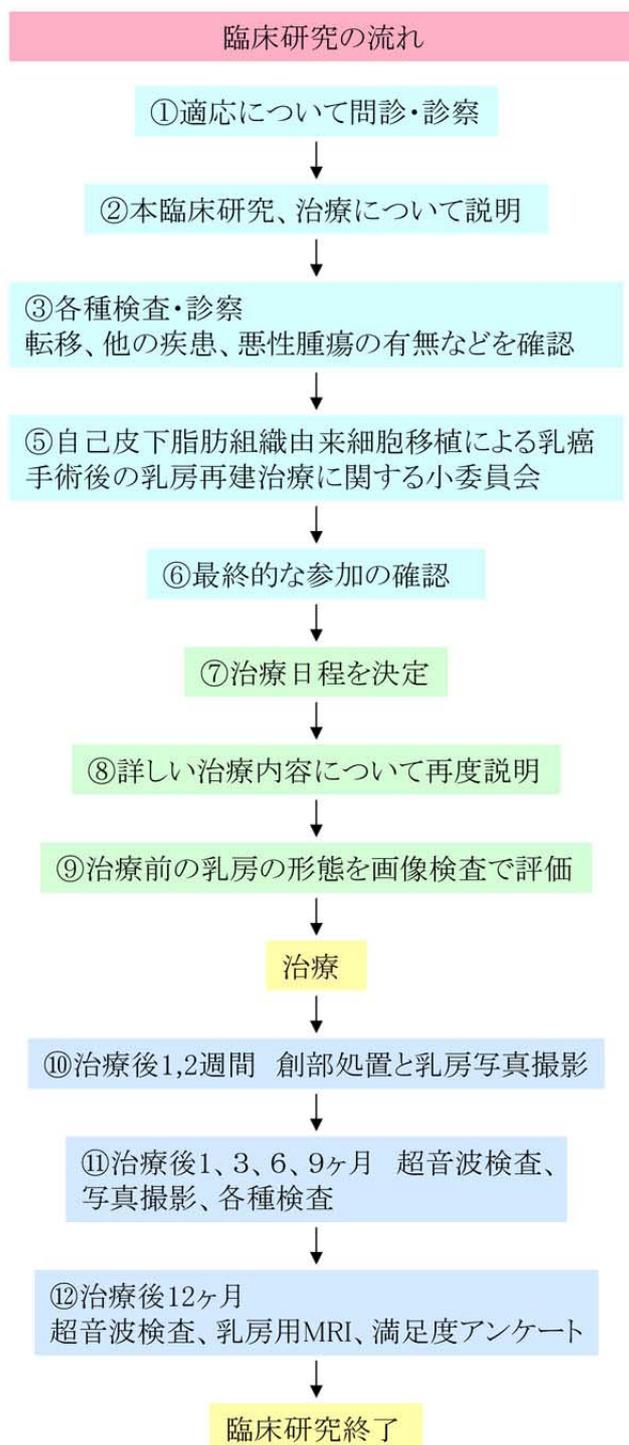
- ・ この治療によって脂肪組織由来細胞移植により、合併症および偶発症が発生しないか。
- ・ 乳房形態への効果：自己皮下脂肪組織由来細胞移植治療が、乳房温存術後の乳房変形などの乳房形態の問題点を改善するかどうか。
- ・ 生活の質への効果：乳癌術後の乳房に関する問題点から生じる精神的・肉体的な負担が軽減され、生活の質が改善されるかどうか。

### 3、臨床研究の対象と選定基準

- 1) 乳癌に対する乳房温存術後1年以上経過した、局所再発・転移のない5症例。

- 2) 20歳以上の女性。妊娠中および妊娠の可能性ある女性を除きます。
- 3) 被験者本人の同意が得られていること。
- 4) 『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』の承認を得られていること。

#### 4、臨床研究の流れ



##### 臨床研究参加まで

『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』は、外科的、内科的および麻酔・周術期分野からの総合的な見地から、あなたが本臨床研究へ参加することが可能かどうかを判断します。

##### 臨床研究参加～治療

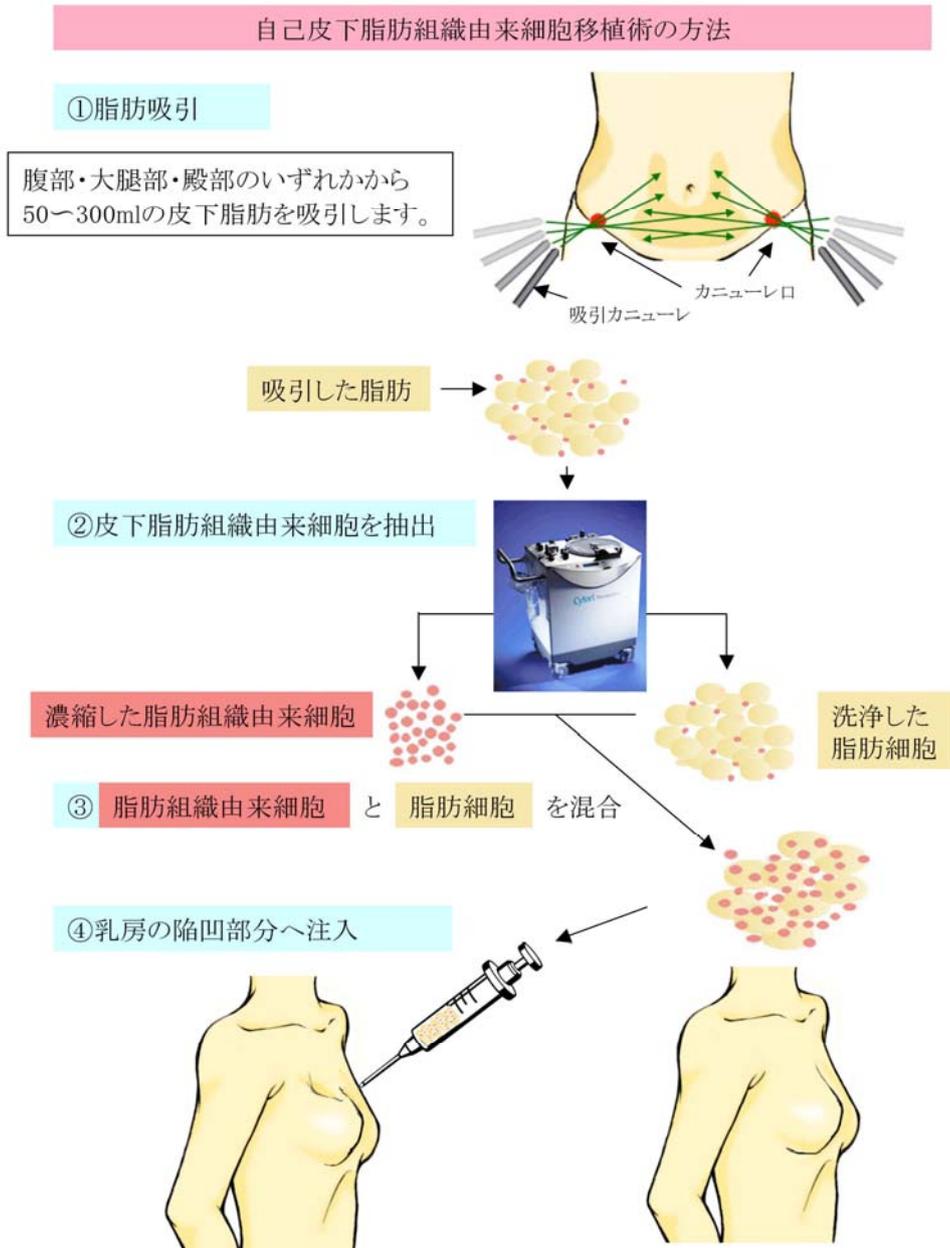
参加決定後、治療のための準備と検査を行います。治療の実際については、次頁を参照して下さい。

##### 治療～臨床研究終了

治療後、12ヶ月の経過観察を行います。その間、治療の効果を評価するために、各種検査を行います。治療後12ヶ月目に最終評価(検査、ア

ンケート)を行い、本臨床研究は終了します。

## 5、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳房再建の方法



①脂肪吸引を行います。吸引部位は腹部、大腿部、殿部のいずれかからで、50～300ml吸引します。1～2cmの皮膚切開を数カ所行い、そこから専用のカニューレを挿入し、脂肪を吸引します。吸引後、皮膚切開線を縫合します。

②吸引した脂肪を器械に入れ、濃縮した脂肪組織由来細胞を抽出し、洗浄した脂肪細胞を分離します。

③濃縮した脂肪組織由来細胞と必要量の脂肪細胞を混合し、混合液を作ります。

④混合液を乳房の陥凹部分に注入器で注入します。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討		
研究機関				
	名称	鳥取大学医学部		
	所在地	〒683-8503 鳥取県米子市西町 86 番地		
	電話番号	0859-33-1111		
	FAX 番号	0859-38-7109 (学務・研究課)		
研究機関の長				
	役職	鳥取大学医学部長		
	氏名	福本 宗嗣 印		
研究責任者				
	所属	鳥取大学医学部附属病院形成外科		
	役職	准教授		
	氏名	中山 敏 印		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 0859-38-6711 / Fax : 0859-38-6711	
		E-mail	toprsri@med.tottori-u.ac.jp	
	最終学歴	昭和 63 年 3 月 鳥取大学医学部医学科卒業		
	専攻科目	形成外科学		
その他の研究者		(別紙 1) - 1, 2, 3 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		<p><u>研究の背景</u></p> <p>乳癌術後の乳房再建には、自家組織移植あるいは人工物による再建がある。自家組織である有茎あるいは遊離皮弁移植においては、大きな手術侵襲・新たに生じる傷、人工物の場合、材質・拘縮・露出・感染などの問題がある。いずれも、大きな乳房組織欠損には適しているが、乳房温存術による部分的な陥凹</p>		

	<p>変形には、推奨される方法がないのが実情である。組織欠損が小さい場合、自己の脂肪注入が行われることがある。しかし、従来の脂肪注入は、生着率が 50%前後と低く、石灰化、嚢胞形成をしやすく、満足のいく結果が得られていない。そこで、近年注目されているのが、自己皮下脂肪組織由来細胞移植である。この治療は、脂肪吸引で得られた脂肪組織から抽出・分離した自己の脂肪組織由来細胞を乳房内に注射し、乳房を再建する方法である。この方法は、自己の細胞を使用するため、拒絶反応が起こらず、従来の脂肪注入法と比較して、脂肪の生着率が 90%前後と高く、石灰化を生じにくいと言われている。これは、一部の日本国内の臨床試験(乳癌術後患者を対象)において実施され、報告されているが、まだ一般的な治療法として安全性は確立されていない。</p> <p><u>本研究の目的</u></p> <p>本臨床研究では、自己脂肪組織由来細胞移植治療という新しい治療が、乳癌術後の乳房変形に問題を抱える患者の治療法として、安全であるか、また、治療により、乳房形態の改善と、患者の QOL を改善させる効果があるかを検討することを目的とする。</p> <p><u>本研究の医学的・社会的意義</u></p> <p>今回の移植は自己細胞を用いており、倫理的な側面、免疫拒絶反応の副作用などは障害とならないと考えられる。皮下脂肪は幅広い年齢層において回収可能であり、かつ骨髄細胞と異なり反復した組織採取が可能であるため、再生医療の細胞源として有望視されている。今回の臨床研究においてこの治療の有効性が充分確認されることにより先端医療として医学・社会に貢献し得ると期待される。</p>
--	--

臨床研究の対象疾患

	名称	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
	選定理由	乳癌に対する乳房温存術後の乳房に陥凹変形を認める事により、QOL が著しく損なわれている症例に対し施行され、長期的な改善が認められれば QOL の向上を図ることが可能であるため。
被験者等の選定基準		乳房温存術後 1 年以上経過した症例で、乳房に陥凹変形を認め、QOL が著しく損なわれている局所再発および転移のない <b>10 症例</b> 。 研究の背景ならびに目的、方法、本臨床研究についての流れ

および経過、本臨床研究への参加で発生しうる効果・副作用・利益・不利益について十分に説明を受け、患者自らの意思および家族の理解に基づいて、細胞移植医療を希望する患者を対象とする。以下に、適応事項と適応除外事項を示す。

1) 適応事項

性別：女性。妊娠中および妊娠の可能性のある女性を除く。  
年齢：20歳以上。原則として上限は設けない。患者個人の身体的条件により、“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会において判断する。

2) 適応除外事項

合併症等により余命が1年以内と考えられる患者、過去3ヵ月以内にアルコールもしくは薬物依存の既往のある患者、乳癌以外の悪性新生物を有する患者及び5年以内にその既往のある患者、別途規定の諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された患者、重症の糖尿病性網膜症を有する患者、重症の心臓病を有する患者、その他同意を得られない患者。

“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会が、適応事項と適応除外事項をもとに、適応対象に該当するか審査する。

3) 中止基準

移植治療前に患者の中止希望があった場合。

本臨床研究参加までに、“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会が、不適と判断した場合。

本臨床研究に参加してから終了までに、局所的、全身的に異常を来した場合あるいは患者が本臨床研究の目的から逸脱した場合。

付記：“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会は、鳥取大学形成外科、再生医療学、器官再生外科、麻酔・集中治療医学担当スタッフに属する医師で構成される。当委員会は、外科的分野、内科的分野、麻酔科的分野からの総合的な見地により、最終的に適応・不適応を判断する。各分野の役割を以下に示す。

外科的分野：形成外科、器官再生外科担当医

内科的分野：再生医療学担当医

麻酔・周術期分野：麻酔・集中治療医学担当医

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 (Adipose tissue Derived Regenerative Cells : ADRCs)	
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己	<input type="checkbox"/> 非自己・株化細胞 <input 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>① <u>脂肪組織採取方法</u>                      所要時間：約 1 時間、実施場所：手術室                      局所および全身麻酔下に、採取部位（腹部または臀部、大腿部）の皮下脂肪組織にチューメッセント液（麻酔溶液）（成分：生理食塩水 1000ml+1%リドカイン(エピネフリン含有) (1%キシロカイン(E))50ml+0.1%エピネフリン（ボスミン） 1ml）を適量注入する。その後、通常形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を採取部位より吸引する。この際、シリンジには麻酔溶液と脂肪組織が混合された状態で吸引されるため、採取された検体総量のうち脂肪組織が約 50～300ml 採取されていることを確認する。</p> <p>② <u>脂肪組織処理方法（ADRCs の分離）</u>                      所要時間：約 2～3 時間、実施場所：手術室                      脂肪組織分離装置（Celution® System：米国 Cytori Therapeutics, Inc）に滅菌済みディスプレイセットを装着し、採取した脂肪組織の 1/2 量を脂肪組織収集容器内へ注入する。注入した脂肪組織を乳酸リンゲル液で洗浄する。その後、脂肪組織から細胞を分離する酵素（Celase TM）を加え、消化処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮、酵素の洗浄を行い、ADRCs を採取する。残りの 1/2 量の脂肪組織を洗浄し、採取された細胞溶液を混合する。洗浄脂肪と、ADRCs の混合比率は、九州大学、RESTORE-2 の設定が 1:1 であることに準ずる。</p> <p>③ <u>移植方法</u>                      所要時間：約 1～2 時間、実施場所：手術室                      セリューションシステム注入用機器(Celbrush；サイトリ・セラピューティクス社 別紙 2) を用い、乳房の陥凹部に複数箇所注入する。</p>	
調製（加工）工程	有・	<input type="checkbox"/> 無
非自己由来材料使用	有・	<input type="checkbox"/> 無 動物種（ ）
複数機関での実施	有・	<input type="checkbox"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有・	<input type="checkbox"/> 無

安全性についての評価

脂肪組織採取に関する安全性：

脂肪吸引手技は、1980年代に美容医療領域において部分的痩身を目的に行われ始めており、最初の報告は Illouz が行っている (Plast Reconstr Surg 1983;72)。以来吸引手技や機器の進歩によりその安全性は向上してきた。脂肪吸引による局所的合併症としては、出血、感染、血腫貯留、神経損傷などがある。また全身的合併症としては肺塞栓症、脂肪塞栓症、肺水腫、リドカイン中毒が知られており、米国での1994年から1998年における調査では約50万例の脂肪吸引中、これらを原因とする死亡例が95例(約0.02%以下)あったと報告されている (Plast Reconstr Surg 2000;105)。しかし、上記の多くは痩身を目的として広範囲脂肪吸引が行われた、局所麻酔下における外来手術例である。今回実施する脂肪吸引手技は、あくまで脂肪組織由来間質細胞と移植脂肪の採取が目的であり、非侵襲的で丁寧な手技を用いるため、合併症発症のリスクは非常に低いと考える。

Celution® 装置およびディスプレイ製品の安全性：

Celution 装置の電气的安全性は、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 に適合している。加えて、国際規格 ISO 13485 の品質基準を満たす工場にて製造されている。また、2007年に臨床用装置として欧州 CE Mark を取得している (別紙3参照)。本装置を用いた自己脂肪組織由来幹細胞治療については、本邦では九州大学および九州中央病院において乳房再建の臨床研究を実施し、重篤な副作用を含む不具合は報告されていない (日本美容外科学会会報、2008年、第30巻、151-160頁)。さらに乳癌細胞と分離装置で採取した間質細胞を培養してもがん細胞の有意の増加はなく、がん細胞増殖を促進させないことが示唆されている (the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2007)。脂肪組織移植に関しても発癌性に対する安全性が報告されている (Fraser JK in press)。

酵素 Celase™の安全性：

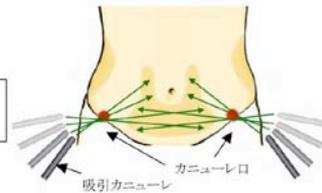
本装置の処理で使用している細胞分解酵素 Celase™は、欧州 CE Mark を取得しており、(別紙3, 4参照)、安全性は確保されている。

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>1) 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、19 例の安全性・有効性が報告されている (RESTORE 研究)。現在までに有害事象の報告はない。</p> <p>2) 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 (December 2009) において有効性・安全性が発表された。</p> <p>3) 前臨床安全性試験として、ブタによる検討を施行した (N=1)。ADRC を採取し、同個体皮下に細胞を移植し、28 日間の健康状態・移植部位の観察を実施。また、観察期間終了後に移植部位・他臓器の肉眼的・顕微鏡的観察を施行するも異常所見は認められなかった。</p> <p>上記の臨床・前臨床試験の結果をふまえ、本試験に使用する細胞は培養プロセスを挟まない自己細胞であることから副作用の発生が極めて生じにくいと考えられ臨床試験が可能であると判断した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>計画書 (別紙 5: 鳥取大学医学部倫理委員会提出書類) 参照</p> <p>① 術前処置: 治療は手術部において、全身麻酔下に行う。清潔操作方法、および抗生物質等の投与は通常の外科的術式に準ずる。</p> <p>② 手術手順 (本計画書) および標準作業手順書 (別紙 6) 参照概略を下記に示す。</p>

自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法

①脂肪吸引

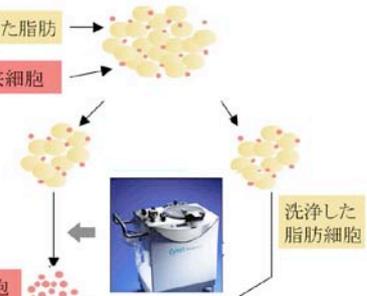
腹部・大腿部・臀部のいずれかから  
50～300mlの皮下脂肪を吸引します。



吸引した脂肪

脂肪組織由来細胞

②皮下脂肪組織由来細胞を抽出

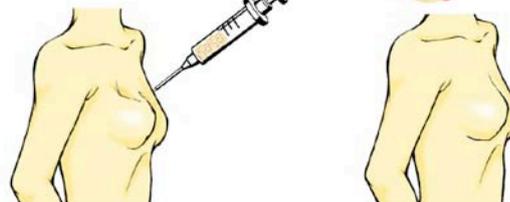


濃縮した脂肪組織由来細胞

洗浄した  
脂肪細胞

③ 脂肪組織由来細胞 と 脂肪細胞 を混合

④乳房の陥凹部分へ注入



全例で、移植前の脂肪組織由来細胞と脂肪細胞の混合物の有核細胞数ならびに生存率、微生物検査（エンドトキシン・マイコプラズマ検査・一般細菌培養）、細胞表面マーカーなど各種検査を行う。使用する細胞は、生存率が70%以上とする。

検査結果判定が移植後となる場合があり、感染症、その他の不測の臨床症状が生じた際、必要に応じて医療処置等の適切な処置を行う。結果が得られた後、臨床症状が検査結果に起因するものと判断された場合、結果に基づき、適切に対処する。

③ 評価項目

i. 主要評価項目

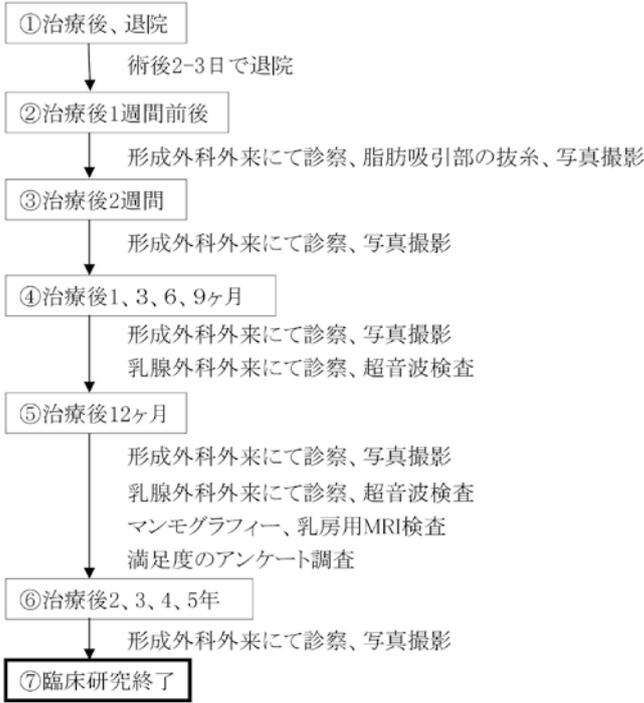
治療後6ヶ月および12ヶ月に、超音波検査で①乳房厚増加率、乳房撮影用MRI検査で②乳房体積増加率を算出し評価する。

①治療部位の厚さ（大胸筋膜から乳房表面まで）の増加率

$y$  = 術前、治療部位の厚さ (mm)

$Y$  = 術後、治療部位の厚さ (mm)

乳房厚増加率 =  $Y/y \times 100 - 100$  (%)

	<p>②乳房体積（大胸筋膜上の乳房体積）の増加率</p> <p><math>c =</math> 術前、健側乳房体積 (<math>\text{cm}^3</math>)</p> <p><math>t_x =</math> 術前、治療側乳房体積 (<math>\text{cm}^3</math>)</p> <p><math>C =</math> 術後、健側乳房体積 (<math>\text{cm}^3</math>)</p> <p><math>eTX</math> 予測乳房体積 = <math>t_x \times C / c</math> (<math>\text{cm}^3</math>)</p> <p><math>TX =</math> 術後、治療側乳房体積 (<math>\text{cm}^3</math>)</p> <p>乳房増加体積 = <math>TX / eTX \times 100</math> (%)</p> <p>ii. 副次的評価項目</p> <p>治療後 12 ヶ月に、被験者に対して、アンケートによる満足度評価を行う。</p> <p>(別紙 7 参照)</p> <p>④ 経過観察スケジュール</p> 
--	--

被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続き</p>	<p>説明書(別紙 8)にて研究の背景ならびに目的、方法、本臨床研究についての流れおよび経過、本臨床研究への参加で発生しうる効果・副作用・利益・不利益を十分に説明し、患者自らの意思にて移植医療と本臨床研究への参加を希望する場合のみ施行する。また、脂肪組織由来細胞移植前に、患者より中止の意思が表明された際には直ちに臨床研究を中止する。</p>
------------	---

	説明事項	説明書(別紙8)に従い、1) 背景、2) 目的、3) 臨床研究の概要、4) 方法、5) 予想される経過、6) 得られた効果の情報、7) 臨床研究の流れ、8) 本試験の副作用、危険性、9) 自己血輸血について、10) 代替治療法について、11) 費用、12) 予期される利益・不利益、13) 同意と撤回について、14) 不同意・同意撤回による不利益が生じない説明、15) 個人情報の保護、16) 利益相反、17) 知的財産、18) 相談窓口、の情報を説明する。
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しない。
	代諾者の選定理由	上記により不要。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	重篤な有害事象が発生した場合、研究責任医師および分担医師は、被験者の安全性の確保のため、必要に応じて医療処置等の適切な処置を講じる。また、研究責任医師は、速やかに医学部長、医学部倫理審査委員会に報告し、さらに厚生労働大臣への報告を行う。	
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>1) 有害事象の有無を確認する。有害事象とは、脂肪組織由来細胞移植によって起こる合併症 ならびに偶発症(別紙 5『6. 患者の安全確保 C, D, E, F』参照)である。一般的な治療、全身麻酔および脂肪吸引によっておこる合併症ならびに偶発症(別紙 5『6. 患者の安全確保 A, B』参照)を除く。</p> <p>2) 皮下脂肪組織由来細胞移植術による治療後の全身状態と乳房形態の評価を行う。</p> <p>a) 身体的所見：両側乳房、乳房陥凹変形を写真撮影し、部位・陥凹の大きさ・乳房の形態等を記録する。治療後1週間・2週間・1ヵ月・3ヵ月・6ヵ月・9ヵ月・12ヵ月後に行う。</p> <p>b) 検査所見：血液検査、超音波検査、乳房用MR I、マンモグラフィー等にて、乳房内腫瘍の有無、乳房形態を評価する。超音波検査は、1ヵ月・3ヵ月・6ヵ月・9ヵ月・12ヵ月後、乳房用MRI・マンモグラフィーは12ヵ月後に行う。</p> <p>c) 治療後2年、3年、4年、5年後に一般的な診察および写真撮影を行い、乳房形態の変化を経過観察する。</p> <p>3) 満足度の評価：治療後12ヵ月に質問(アンケート)票(別紙7)を、配布郵送調査法で行う。5年間の臨床研究期間終了後も10年間を目安として保険診療行為として治療部位ならびに全身状態の把握を各関係部門と協力して行う。</p>	

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無
補償が有る場合、その内容	自己皮下脂肪細胞由来細胞移植による乳房の再建治療実施に起因して被験者に健康被害が生じた場合は、適切な診察と治療を行う。また、この医療費については鳥取大学医学部附属病院校費が負担する。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	保存用の検体（ADRC・血清・血漿・脂肪細胞）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、厳重な管理の下（パスワードを設置したコンピュータ）、学内（形成外科学教室）にて責任者（中山敏）の責任の下、施錠して保管する。
その他	研究結果の公表においては、個人情報特定できない形で発表する。研究目的で採取した「試料・情報」の解析結果の本人および家族・遺族等への開示は原則的に行う。
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
	本臨床研究に関わる費用はすべて、鳥取大学医学部附属病院の研究資金で負担する。ただし、通常の一般診療に係る費用、入院費は患者自己負担となる。
	② 既に行わ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
	本研究は”ヒト幹細胞臨床研究実施計画”に申請される ADRCs を用いた本疾患に対する臨床研究として本邦で初めての計画である。従来の方法は再建に脂肪組織のみを用い、他の細胞（幹細胞も含む）を移植しないが、本法は脂肪組織に大量に含まれる ADRC を脂肪組織と同時移植することにより移植組織の長期維持が可能と考えられる点からも従来の治療に比し新規性がある。〔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9）参照。〕

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)－1,2,3
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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

- ✓ 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 8）
- ✓ その他 計画書（別紙 5）鳥取大学倫理審査委員会提出書類
- ✓ その他 鳥取大学における倫理審査委員会資料（承認通知 及び 議事要旨）