

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 5 月 30 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	(郵便番号 816 - 0873) 福岡県春日市須玖北 4 丁目 5 番地
	名称	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院 092-573 - 6622 (代表番号) 092-573 - 1733 (代表 FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院 ・ 院長 海江田令彦 

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。

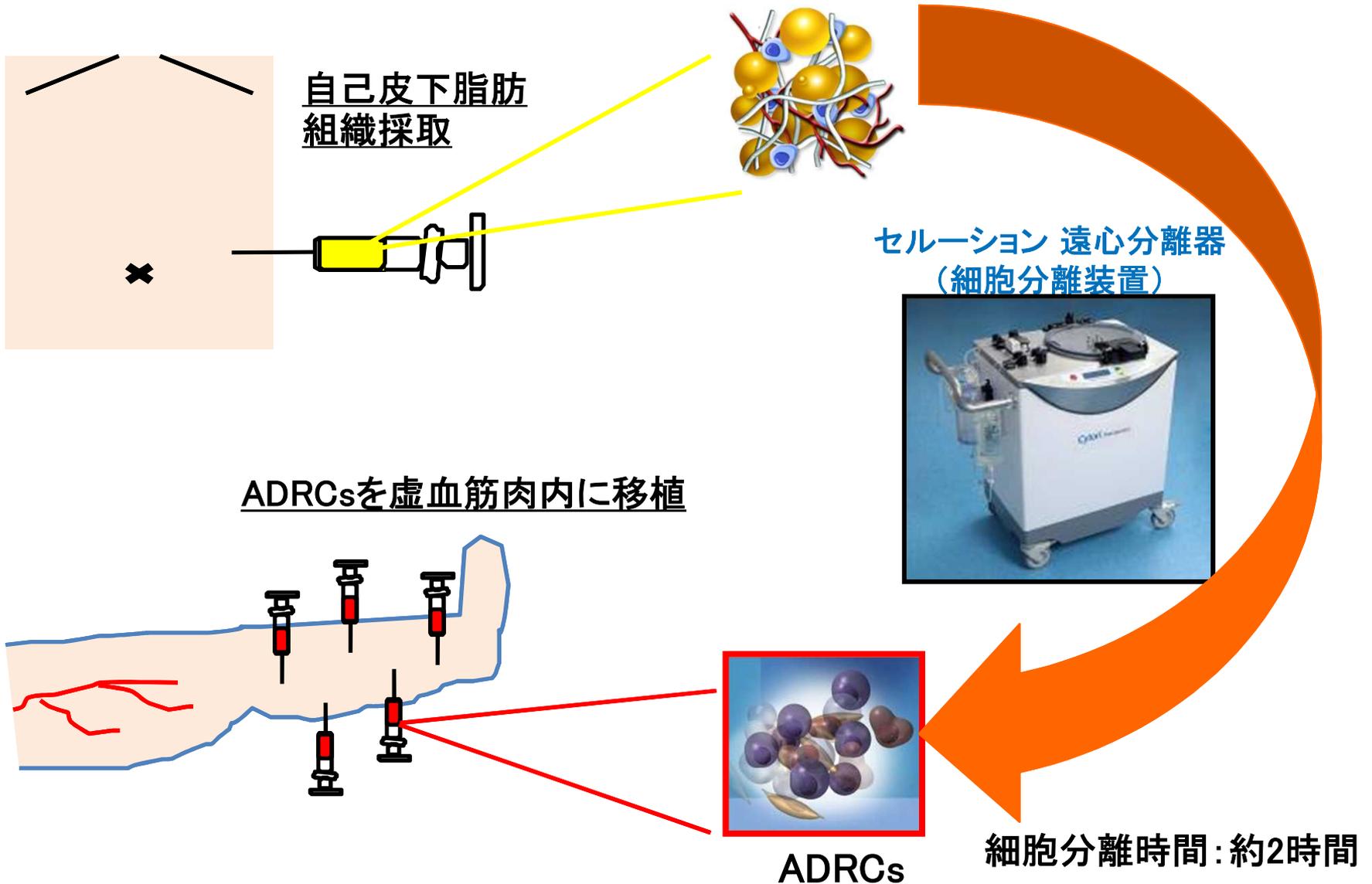
記

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	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院 循環器内科 副院長・ 下村 英紀

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25年5月30日
実施施設及び研究責任者	実施施設：福岡徳洲会病院 研究責任者：下村 英紀
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。名古屋大学医学部附属病院及び信州大学医学部附属病院との共同研究。
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	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



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	医療法人徳洲会 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		
研究機関の長				
	役職	院長		
	氏名	海江田 令次		
				
研究責任者				
	所属	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院		
	役職	副院長		
	氏名	下村 英紀		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 092-573-6622 / Fax : 092-573-1733	
		E-mail	hrrmshim@bb.csf.ne.jp	
	最終学歴	熊本大学大学院		
専攻科目	循環器内科学			
				
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	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		
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	松尾 清一		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称	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	天野 直二
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）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	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。
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	

	手続き	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。
	代諾者の選定理由	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う。しかし、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下、適切な処置が行われるよう配慮する。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、循環器内科および心臓血管外科の本臨床研究分担者により、研究期間終了後 10 年間行う。追跡調査内容は、移植後 6 カ月間での評価・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)		<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>医療法人福岡徳洲会病院で行われる当該臨床研究にかかる費用は、全て福岡徳洲会病院が負担する。共同研究施設である名古屋大学医学部附属病院および信州大学医学部附属病院で行われる本臨床研究にかかる費用は当該施設の研究費で負担する。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の自己負担とする。</p> <p>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</p> <p>我々が従来行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。</p>

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）

- ✓ 別紙1 研究者の氏名、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割
- ✓ 別紙2 臨床研究の目的・意義
- ✓ 別紙3 被験者の選定基準
- ✓ 別紙4 臨床研究に用いるヒト幹細胞
- ✓ 別紙5 臨床研究の実施が可能であると判断した理由
- ✓ 別紙6 臨床研究の実施計画
- ✓ 別紙7 被験者に関するインフォームドコンセント（手続き）
- ✓ 別紙8 被験者等に関するインフォームドコンセント（説明事項）
- ✓ 別紙9 被験者に対して重大な事態が生じた場合の対処方法
- ✓ 別紙10 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
- ✓ 別紙11 個人情報保護の方法
- ✓ 別紙12 「患者さまへ」同意説明文書および同意文書
- ✓ 別紙13 研究機関の施設の状況
- ✓ 別紙14 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15 本臨床研究の概要について
- ✓ 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
- ✓ その他（資料内容：第一種医療機器製造販売業許可証 ）
- ✓ その他（資料内容：医療機器製造販売届書 ）
- ✓ その他（資料内容：医療機器外国製造業者認定証 ）
- ✓ その他（資料内容：添付文書 セルーション 遠心分離器【第1版_2012.09.20】 ）
- ✓ その他（資料内容：添付文書 セルーション ディスポーザブルセット【第1版_2012.09.20】 ）
- ✓ その他（資料内容：製品標準書【セルーション遠心分離器】 ）
- ✓ その他（資料内容：セルーション遠心分離器 ユーザーマニュアル IN1553624_）
- ✓ その他（資料内容：部外秘 ADRCs 大動物実験 ）
- ✓ その他（資料内容：部外秘 Celase 成分証明書 ）
- ✓ その他（資料内容：参考文献 ）
- ✓ その他（資料内容：徳洲会グループ共同倫理委員会 条件付承認 回答）

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いません。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、自己の骨髓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、骨髓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られません。動脈硬化危険因子を多く有する患者においては、骨髓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）を改善できるかどうかを検討することです。細胞移植といいますが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プレイキットへ入れると、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、当院循環器内科で購入されたものであり、機器提供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関連は無く、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、本研究を開始する前にトレーニ

ングを受けた当院スタッフ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。