

ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書


平成 25 年 9 月 13 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、別添のとおり重大な事態を報告致します。

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 重大な事態報告書

平成25年 9月13日

厚生労働大臣 殿

研究機関の長

職名・氏名 鳥取大学医学部長 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

職名・氏名 准教授 中山 敏 印



臨床研究の名称 (厚生労働大臣意見書 文書番号及び日付)	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 (厚生労働省発医政 1003 第 3 号、平成23年10月3日)		
被験者識別コード	※ BR-02	年齢	※ 52歳
性別	※ <input type="checkbox"/> 男 <input checked="" type="checkbox"/> 女	診療区分	※ <input checked="" type="checkbox"/> 入院 ・ <input type="checkbox"/> 外来
※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要			
重大な事態と 判断した理由	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input checked="" type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある <input type="checkbox"/> その他()		
重大な事態の概要			
年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等		
2012年10月27日	第1病日に貧血(Hb6.3)を認め、腹部CTを施行し、腹部の脂肪吸引部に血腫形成を認めたが、尿量、バイタルとも安定していたため、経過観察とした。		
2012年10月28日	第2病日に貧血の進行を認めたため(Hb5.7)、輸血(照射赤血球濃厚液-LR4単位)を施行した。その後、貧血は速やかに改善した。		
2012年10月29日	輸血後2日目(術後第5日)に輸血に関連した肝機能異常を認めた。		
2012年10月30日	肝機能障害改善。貧血進行なし(Hb8.5)。		
2012年11月1日	退院		
2012年11月27日	貧血の回復(Hb11.9)。肝機能は正常化した。		
2013年2月19日	鳥取大学医学部附属病院輸血部「血液製剤に係る遡及調査・輸血前後検査のガイドライン」に準じて行った輸血後3ヶ月の感染症検査はすべて陰性であった。		
	詳細な経過は別紙(詳細報告)を参照		
倫理審査委員会 (研究機関内)の意見	倫理的、臨床的に問題なく、本臨床試験の実施は差し支えない。 ただし、説明書の一部修正と対象者の適応基準の追加修正を要する。 今後は迅速に厚生労働省へ報告してほしい。		
原因の分析	当該事象は、皮下血腫による貧血の進行で、血腫については脂肪吸引の合併症で報告されており、その合併症の範囲内であると考えられた。その対応として輸血を行うに至った。		
研究機関長の指示	<input type="checkbox"/> 臨床研究を中止を命じた <input type="checkbox"/> 臨床研究を休止を命じた <input type="checkbox"/> その他の必要な措置を講じた ()		

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)

- 実施計画書の写し(別紙7)
- 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(別紙2)
- 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(様式自由)
- 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(様式自由)(別紙4)
- 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(様式自由)(別紙6)
- その他(資料内容: 重大な事態報告書 別紙(詳細報告))
- (研究機関の長の承認(別紙5))
- (研究責任者から'クオリティ審査専門員会'への資料と意見書の写し(別紙1))
- (研究責任者から倫理審査委員長への報告書と審議記録の写し(別紙3))

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書 別紙(詳細報告)

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		
被験者識別コード	BR-02	登録番号	02
性別	女	年齢	52歳
傷病名	右乳癌に対する乳房温存術後 乳がん臨床病期:T2N1M0(Stage II B)		
合併症	パニック障害(内服加療中)		
既往症	小児期 腎盂腎炎、虫垂炎手術 40歳 急性肝炎 以後問題なし 妊娠・出産歴3回、現在妊娠なし その他悪性腫瘍既往なし		
現病歴	2003年6月右乳房に腫瘤を自覚し、近医受診し、乳がん疑いにて7月当院乳腺外科紹介受診。neo adjuvant療法施行された。Complete Responseとならず、2004年2月6日、乳房温存術施行、センチネルリンパ節陽性であったため、術後化学療法、ホルモン療法、放射線療法を施行された。以後、再発・転移なし。2012年8月30日乳房再建希望にて当院形成外科外来受診。		
経過			
2012年8月30日	本臨床研究「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」の概要について説明し、本人の参加意思を確認した。		
2012年9月13日	本臨床研究参加のための適応検査を各種実施、特に問題を認めなかった。		
2012年9月24日	本学附属病院に設置された「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治療に関する小委員会」にて、本臨床研究への参加に適格と判断された。		
2012年9月25日	本臨床研究参加について文書で同意を得た。手術および輸血について文書で説明し、同意を得た。		
2012年10月25日	当学附属病院へ入院 術前Hb12.7g/dl		
2012年10月26日	自己皮下脂肪組織由来細胞移植を実施した。総吸引脂肪量615ml、ガーゼ出血量50ml、術直後Hb 8.4g/dl、術中合併症なく終了した。		
2012年10月27日	貧血(Hb6.3)を認め、腹部CTを施行し、腹部の脂肪吸引部に血腫形成を認めたが、尿量、バイタルとも安定していたため、経過観察とした。		
2012年10月28日	貧血の進行(Hb5.7)と頻脈を認めた。輸血の必要性について被験者に説明し、同意を得て輸血(照射赤血球濃厚液-LR4単位)を施行した。輸血による合併症なく、Hb8.3に改善、バイタルは安定した。		
2012年10月29日	貧血の進行はなく(Hb8.3)、輸血に関連した肝機能異常を認めた(AST142、ALT102、 γ -GTP195、LDH299)。		
2012年10月30日	貧血、肝機能の改善を認めた(AST100、ALT123、 γ -GTP289、LDH286)。		
2012年10月31日	退院許可。		
2012年11月1日	肝機能値はAST57、ALT101、 γ -GTP305、LDH262、貧血の指標Hb8.8g/dl。退院。		
2012年11月9日	研究責任者は本学附属病院に設置された「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治療に関する小委員会」に本有害事象の術後経過と対応について臨床的判断を求めた。		
2012年11月15日	「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治療に関する小委員会」は臨床上問題なしと判断した。		
2012年11月19日	本学ヒトES細胞使用研究倫理審査委員会に「ヒト幹細胞使用研究の実施過程における偶発症発生に係る報告書」を提出。		
2012年11月27日	本学ヒトES細胞使用研究倫理審査委員会で、「今後の研究継続」及び「事後の対応」について倫理的に問題ないと判定された。		
2012年11月27日	本学医学部長より「ヒト幹細胞使用研究の実施過程における偶発症発生について」について倫理的に問題ないものと判定された。		
2012年11月27日	貧血の回復(Hb11.9)。肝機能は正常化した(AST23、ALT27、 γ -GTP77、LDH160)。		
2013年2月19日	鳥取大学医学部附属病院輸血部「血液製剤に係る遡及調査・輸血前後検査のガイドライン」に準じて行った輸血後3ヶ月の感染症検査はすべて陰性であった(HBV(-)、HCV(-)、HIV(-)、HTLV-I(-))。		
2013年5月14日	本臨床研究の「ヒト幹細胞臨床研究 中間報告書」を本学医学部長へ提出。		
2013年6月3日	本臨床研究の「ヒト幹細胞臨床研究 中間報告書」を厚生労働大臣へ提出。		
2013年8月5日	「ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書」を厚生労働大臣へ提出。		

経過	
2013年8月13日	厚生労働省から倫理審査委員会の判断材料である小委員会の構成に対して、第三者性に欠ける、独立したもので再審査するよう指摘を受けた。
2013年8月13日	研究責任者は本学附属病院に設置された「クオリティ審査専門委員会」に本有害事象の術後経過と対応について臨床的判断を求めた。
2013年8月21日	「クオリティ審査専門委員会」は臨床上問題なしと判断した。
2012年8月26日	本学医学部長及びヒトES細胞使用研究倫理審査委員会に「ヒト幹細胞使用研究の実施過程における偶発症発生に係る報告書」を提出。
2013年9月9日	本学ヒトES細胞使用研究倫理審査委員会で、「今後の研究継続」及び「事後の対応」について倫理的に問題ないと判定された。
2013年9月9日	本学医学部長より「ヒト幹細胞使用研究の実施過程における偶発症発生について」について、「事後の対応」は問題なく、倫理審査委員会の勧告に基づき、研究の継続を許可した。
2013年9月13日	「ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書」を厚生労働大臣へ再提出。

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>

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	井上貴央		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1-2参照		
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</p>		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

灰化、嚢胞形成をしやすく、満足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。

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の改善をさせる効果があるかを検討することを目的とする。

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。

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5症例。

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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か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

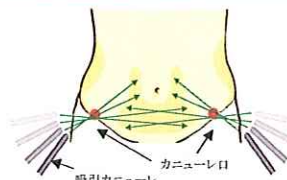

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	ヒト皮下脂肪組織由来間質細胞 (Adipose tissue Derived Regenerative Cells : ADRCs)
由来	自己細胞 生体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>① 脂肪組織採取方法</p> <p>所要時間：約1時間、実施場所：手術室</p> <p>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（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）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 脂肪組織処理方法 (ADRCsの分離)</p> <p>所要時間：約2～3時間、実施場所：手術室</p> <p>脂肪組織分離装置 (Celution® System : 米国Cytori Therapeutics, Inc) に滅菌</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

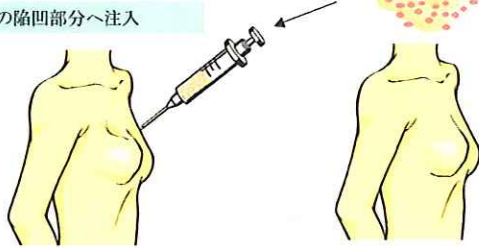
	<p>済みディスプレイセットを装着し、採取した脂肪組織全量を脂肪組織収集容器内へ注入する。注入した脂肪組織を乳酸リンゲル液で洗浄する。その後、脂肪組織から細胞を分離する酵素(Celase TM)を加え、消化処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮、酵素の洗浄を行い、ADRCsを採取する。採取された細胞溶液と洗浄後の脂肪組織を混合する。</p> <p>③ 移植方法</p> <p>所要時間:約1~2時間、実施場所:手術室</p> <p>セリューションシステム注入用機器(Celbrush; サイトリ・セラピューティクス社 別紙2)を用い、乳房の陥凹部に複数箇所注入する。</p>
調製(加工)行程	無
非自己由来材料使用	無
複数機関での実施	無
他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	<p>脂肪組織採取に関する安全性:</p> <p>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Ilouzが行っている(Plast Reconstr Surg 1983;72)。</p> <p>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要するため、合併症発症のリスクは非常に低いと考える。</p> <p>Celution® 装置およびディスプレイ製品の安全性:</p> <p>Celution装置の電氣的安全性は、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</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>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>
<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>別紙5参照(計画書; 鳥取大学医学部倫理委員会提出書類)</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)参照概略を下記に示す。</p> <div style="text-align: center;"> <p>自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法</p> <p>①脂肪吸引</p> <p>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。</p>  <p>吸引した脂肪</p> <p>②皮下脂肪組織由来細胞を抽出</p>  <p>濃縮した脂肪組織由来細胞</p> <p>③ 脂肪組織由来細胞 と 洗浄した脂肪細胞 を混合</p> <p>洗浄した脂肪細胞</p> </div>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

④乳房の陥凹部分へ注入



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 = $Y/y \times 100 - 100$ (%)

②乳房体積(大胸筋膜上の乳房体積)の増加率

c = 術前、健側乳房体積(cm^3)

tx = 術前、治療側乳房体積(cm^3)

C = 術後、健側乳房体積(cm^3)

eTX予測乳房体積 = $tx \times C / c$ (cm^3)

TX = 術後、治療側乳房体積(cm^3)

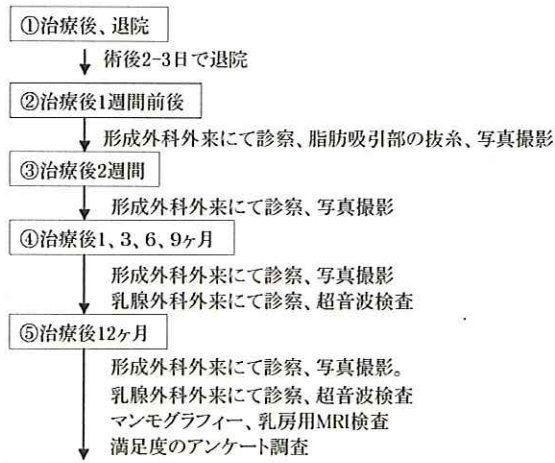
乳房増加体積 = $TX / eTX \times 100$ (%)

ii. 副次的評価項目

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。

(別紙7参照)

④ 経過観察スケジュール



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

▼ 研究終了のインフォームド同意

⑥臨床研究終了

被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続</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>
<p>説明事項</p>	<p>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)代替治療法について、10)費用、11)予期される利益・不利益、12)同意と撤回について、13)不同意・同意撤回による不利益が生じない説明、14)個人情報の保護、15)利益相反、16)相談窓口の情報を説明する。</p>

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

<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>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。</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>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ため、不要。</p>

<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>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。</p>
---------------------------------	---

<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<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起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か月・3か月・6か月・9か月・12か月後に行う。</p> <p>b)検査所見:血液検査、超音波検査、乳房用MRI、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か月・3か月・6か月・9か月・12か月後、乳房用MRI・マンモグラフィーは12か月後に行う。</p> <p>3)満足度の評価:治療後12か月に質問(アンケート)票(別紙7)を、配布</p>
------------------------	---

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>郵送調査法で行う。</p> <p>1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	○ 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可し、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)の責任の元、施錠して保管する。
その他	研究結果の公表においては、個人情報が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)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>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、通常的一般診療に係る費用、入院費は患者自己負担となる。</p> <p>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</p> <p>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。]</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)

- ✓ 研究者の略歴及び研究業績(別紙1-1参照)
- ✓ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(添付書類1)
- ✓ 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(添付書類2)
- ✓ 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)
- ✓ 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(添付書類3)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- ✓ 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(資料内容:標準作業手順書 (別紙6参照))
- ✓ その他(資料内容:倫理委員会提出書類一式))
- ✓ その他(資料内容:製品概要書・製品標準書などCelution® 装置に関する資料 (別紙3参照)
- ✓ その他(資料内容: Celase1に関する資料 (別紙4参照))

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、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。

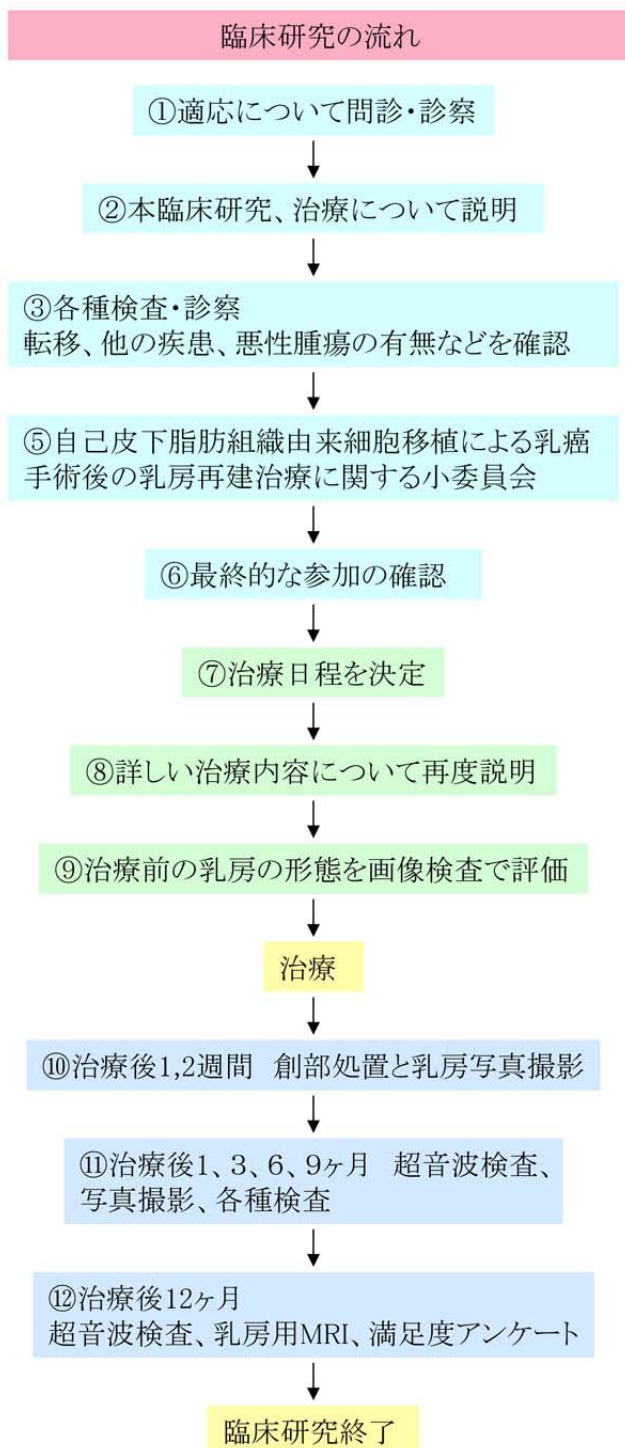
- ・ この治療によって脂肪組織由来細胞移植により、合併症および偶発症が発生しないか。
- ・ 乳房形態への効果：自己皮下脂肪組織由来細胞移植治療が、乳房温存術後の乳房変形などの乳房形態の問題点を改善するかどうか。
- ・ 生活の質への効果：乳癌術後の乳房に関する問題点から生じる精神的・肉体的な負担が軽減され、生活の質が改善されるかどうか。

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

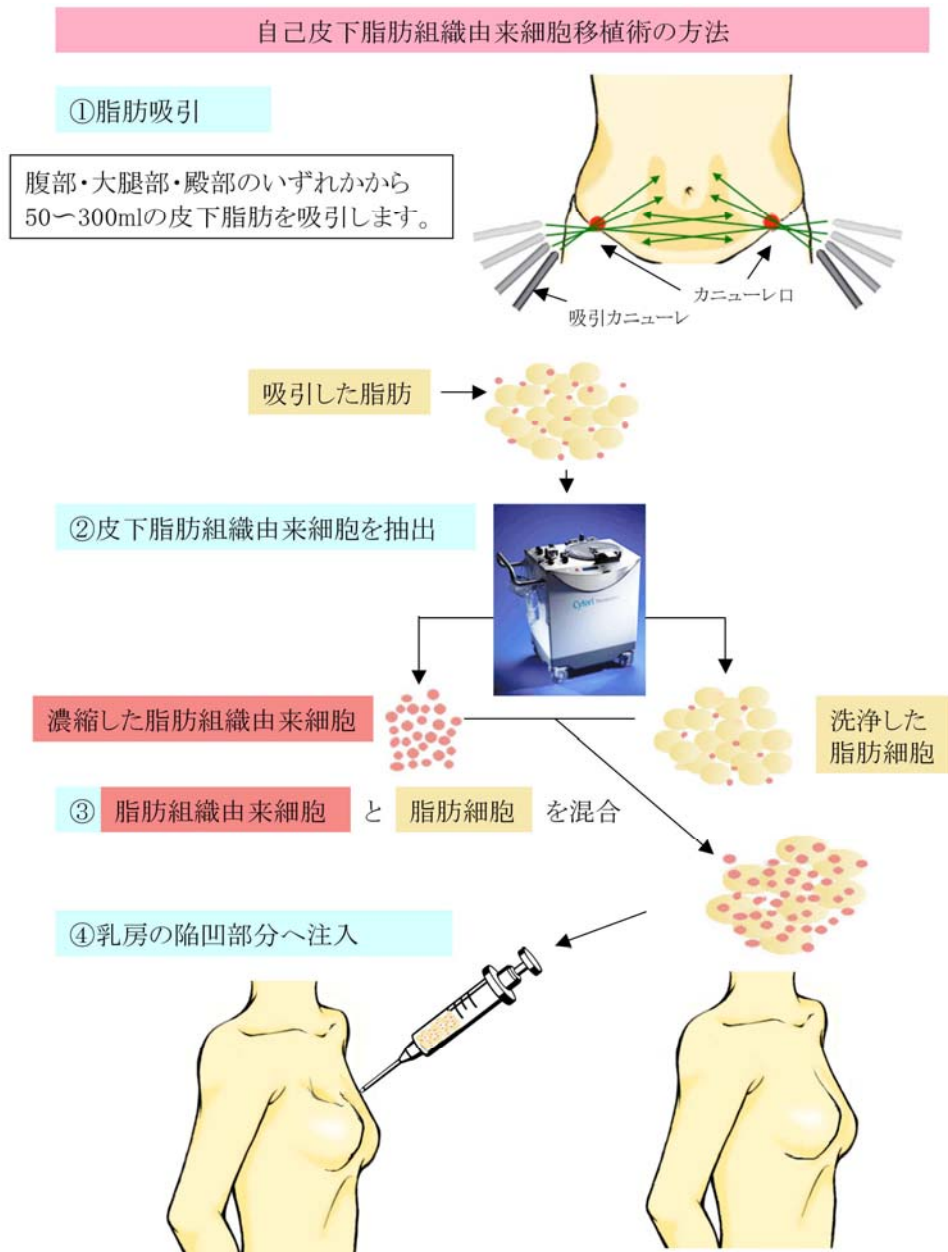
参加決定後、治療のための準備と検査を行います。治療の実際については、次頁を参照して下さい。

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。