

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

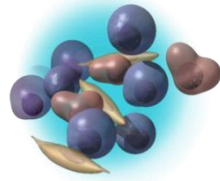
研究課題名	脂肪組織由来間質細胞を用いた難治性肺動脈性肺高血圧症治療の安全性および有効性に対する研究
新規申請年月日	平成 24 年 11 月 15 日
実施施設及び研究責任者	杏林大学 佐藤 徹
対象疾患	肺動脈性肺高血圧症
ヒト幹細胞の種類	脂肪組織由来間質細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 2年間 平成 年 月 日 まで 5 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	全身麻酔下に脂肪組織を約300ml吸引し、間質細胞液を分離し、肺動脈に挿入したカテーテルから1時間かけて注入することにより、障害された肺細動脈の再生を目的とする。
その他 (外国での状況等)	ラットモデルやイヌモデル (肺高血圧症) において内皮前駆細胞等を投与すると有効である。中国では特発性肺動脈性肺高血圧症患者に末梢血由来の内皮前駆細胞を投与する臨床研究が行われ、症状の改善が報告されている。カナダでも同疾患に対し臨床研究が行われている。
新規性	脂肪由来間質細胞を肺高血圧症患者に投与するところ。

細胞の特徴

1. サイトカイン分泌(高パラクライン効果)
2. 多分化能
3. 低侵襲での採取可能
4. 自己細胞移植(拒絶反応なし)
5. 細胞培養不要(細胞改変のリスク無し)

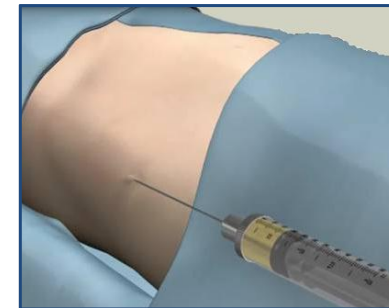
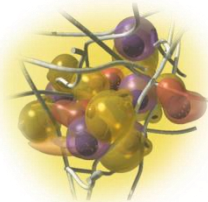
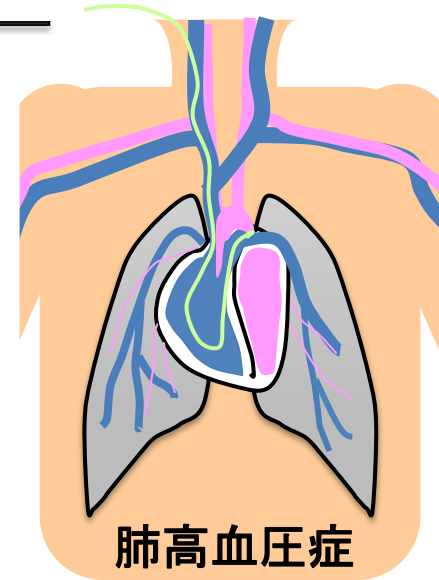


脂肪をCelution®
Systemで処理



脂肪中から脂肪組織由来間質細胞を採取

細胞移植



脂肪の摘出
(局所麻酔)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 24 年 11 月 15 日

厚生労働大臣 殿


研究機関	所在地	〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2
	名称	杏林大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 甲能 直幸 

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
脂肪組織由来間質細胞を用いた難治性肺動脈性肺高血圧症治療の安全性および有効性に対する研究	杏林大学医学部内科学(Ⅱ) 教授 佐藤 徹 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		脂肪組織由来間質細胞を用いた難治性肺動脈性肺高血圧症治療の安全性および有効性に対する研究		
研究機関				
	名称	杏林大学医学部		
	所在地	〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2		
	電話番号	0422-47-5511		
	FAX 番号			
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	甲能 直幸		
				
研究責任者				
	所属	杏林大学医学部内科学(Ⅱ)		
	役職	教授		
	氏名	佐藤 徹		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 0422-47-5511/Fax : 0422-44-0683	
		E-mail	tsatoh@ks.kyorin-u.ac.jp	
	最終学歴	慶應義塾大学医学部 昭和 57 年卒業		
	専攻科目	循環器内科学		
				
その他の研究者(研究分担者)		吉野 秀朗 杏林大学医学部内科学(Ⅱ) 教授 片岡 雅晴 杏林大学医学部内科学(Ⅱ) 助教 松下 健一 杏林大学医学部内科学(Ⅱ) 講師 伊波 巧 杏林大学医学部内科学(Ⅱ) 助教 志村 亘彦 杏林大学医学部内科学(Ⅱ) 医員 田口 弘樹 杏林大学医学部内科学(Ⅱ) 医員 柳澤 亮爾 杏林大学医学部内科学(Ⅱ) 医員 大谷 伸久 自由が丘 MC クリニック 院長		
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

詳細は別紙 9 参照

1) 本研究の背景・目的

肺動脈性肺高血圧症は、肺細動脈の平滑筋細胞や内皮細胞の異常増殖により肺細動脈が閉塞・狭窄することで肺血管抵抗が上昇する難病指定疾患である。肺血管抵抗の上昇は肺動脈圧の上昇を引き起こし、過度の右心負荷は右心不全を引き起こして、進行すると死に至る。従来は 5 年生存率が約 30%以下とされており、近年では肺動脈を拡張する作用のある治療薬が開発されてきたことで生命予後は 5 年生存率で 70%近くに改善しつつあるとされるものの、依然として根治は不可能であり、使用可能な治療薬を全て用いても反応不良な症例も多く、生命予後が極めて不良の難治性疾患である。

そこで、難治性疾患である肺高血圧症に対する新しい治療法開発の試みとして、幹細胞移植治療が期待されつつある。本疾患に対する幹細胞移植のヒト臨床研究は未だ行われていないものの、前臨床研究の結果およびその他の血管疾患に対する幹細胞を用いた臨床研究の結果を見ても、幹細胞移植治療が安全かつ有効である可能性が高いと考える。

しかしながら、閉塞性末梢動脈疾患に対する臨床研究での問題点として、複数の動脈硬化因子を有する患者群では、治療必要量の骨髄単核球細胞数の確保が困難であることや、移植細胞の分化・増殖・遊走能あるいは血管新生増強因子の放出能が低下していることが治療効果減弱の原因として考えられていた。

本臨床研究では、幹細胞を含む間質細胞を潤沢に含み、かつ分化・増殖・遊走能やサイトカイン放出能に優れていることが報告されている脂肪組織由来間質細胞(Adipose Derived Regenerative Cells : ADRCs)を移植治療に用いて、その安全性を評価し、有効性を検証することを目的とする。

2) 本研究の医学的・社会的意義

肺動脈性肺高血圧症は難病指定の稀少疾患であり症例数が少ない疾患であるため、多くの病院で専門加療を行っているわけではなく、本疾患を専門加療することが可能な病院は我が国内でもごく少数の施設に限られている。杏林大学病院は、本研究責任者である佐藤徹のもと、東日本における肺動脈性肺高血圧症治療の最大規模の拠点病院であり、肺動脈性肺高血圧症患者約 300 人以上の外来診療や入院加療が行われている。常時これだけの症例数をフォローアップしている施設は国内においてはトップレベルであり、肺動脈性肺高血圧症治療の最先端を国内外においてリードしてきた実績を

	<p>有する。</p> <p>今回申請する肺動脈性肺高血圧症に対する ADRCs の肺動脈内注入治療では、骨髄採取と比較しても有意に低侵襲な脂肪吸引法により細胞を採取し、かつ培養工程を必要としないため、短時間でより安全に採取から移植までを行うことができ、動脈硬化因子を有する患者群に対しても実施可能な方法である。</p> <p>肺動脈性肺高血圧症に対する幹細胞移植療法は、海外に於いてもいまだ数例のみで、本邦では初の試みとなる。肺動脈性肺高血圧症の罹患率は昔から 100 万人に 1～2 人と報告されてきたが、有病率は治療の進歩により増加傾向にあり、最近では 100 万人に約 20～50 人と推測されている。難治性疾患である本疾患の治療費は公費負担であり、原因の究明、治療法の開発が求められているものの、症例数の少なさからもなかなか進まなかった一因と考えられている。今回、本治療法の安全性と有効性を検証することにより、現在の治療法で不応性または難治性の患者に対して生命予後を改善する画期的な治療法となる可能性が高い。</p> <p>以上のことより、ADRCs の肺動脈内注入治療は肺動脈性肺高血圧症に対する新規治療として、安全性が高く、効果が期待される再生療法であり、医学的および社会的意義が高いと考える。</p>
--	--

臨床研究の対象疾患

	名称	肺動脈性肺高血圧症
	選定理由	<p>肺動脈性肺高血圧症の罹患率は昔から 100 万人に 1～2 人と報告されてきた。有病率は治療の進歩により増加傾向にあり最近では 100 万人に 20～50 人ぐらいと推測されている。それでも稀な疾患といって良く、治療がなかなか進まなかった一因と考えられている。女性に圧倒的に多く、好発年齢は、特発性では 30 歳前後、膠原病によるものは 50 歳前後と、原因により好発年齢は異なっている。</p> <p>1999 年に肺動脈性肺高血圧症に有効な薬剤としてプロスタグランジン製剤のベラプロスト、エポプロステノールが日本でも使用開始されたが、それ以前の 5 年生存率は 30%弱と報告されていた。プロスタグランジン製剤以降、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE V 阻害剤が開発されて治療に使われるようになり 5 年生存率は 70%以上となったが、逆にいうとこれら 3 剤を使用しても 5 年以内に死亡する患者が 20、30%は存在し、このような患者を救済する治療法が期待されている。</p> <p>肺動脈性肺高血圧症は肺動脈細動脈の硬化、狭窄により起こり、プロスタグランジン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDEV 阻</p>

	<p>害剤が治療に有用であることが証明されている。しかし、このような治療薬を使用しても5年生存率が70～80%であり、20～30%はきわめて予後不良となる。また肺動脈の再生療法が有効であることは肺動脈性肺高血圧症の動物モデル[文献1]で示されており、難治性で予後のきわめて悪い重症肺動脈性肺高血圧症を対象疾患とした。</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 諸検査により特発性肺動脈性肺高血圧症の診断が確定している WHO class III または IV の患者で、平均肺動脈圧 40mmHg 以上、肺血管抵抗 10 wood units 以上、平均右房圧 10mmHg 以上のいずれかを満たす場合 2) プラスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE (phosphodiesterase) V 阻害剤を使用しても改善が得られない患者 3) 肺移植手術に登録している場合でも待機に1年以上を要し、予後がきわめて不良と考えられる患者 4) 年齢が 20-75 歳の患者 5) 臨床的に重症な右心不全状態にない患者 6) 脂肪吸引手術に耐えられる患者 7) 本研究の参加について文書に同意が得られている患者 <p>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 脂肪採取処置程度の負荷にても致命的となることが予想されるほどの極めて重篤な右心不全状態にある患者 2) 特発性肺動脈性肺高血圧症以外の原因による肺高血圧症患者 (膠原病性肺高血圧症など) 3) 活動性の感染症を有する患者 4) 重篤な合併症 (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 5) 中止が出来ない抗凝固薬、抗血小板薬を内服している患者 6) 薬剤過敏症の既往歴を有する患者 7) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある患者 8) 抗コラーゲン抗体検査にてコラーゲン抗体が検出された患者 9) その他、研究担当医が不相当と判断した患者 <p>【中止基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 十分な自己脂肪組織採取が困難な場合 2) 手技的理由で注入完遂できなかった場合 3) 被験者より同意撤回の申し出があった場合 4) 有害事象の発現を認め、責任者が当該被験者についての研究の

	<p>継続が困難と判断した場合。</p> <p>5) プロトコル治療開始後、被験者が適格基準を満たしていなかったことが判明した場合</p> <p>6) 本臨床研究全体が中止又は中断された場合、実施中の被験者の臨床研究は可能な時点で中止又は中断する。</p> <p>7) 被験者の体調の変化などにより登録後 4 週以内にプロトコル治療が実施できなかった場合は、脂肪組織の採取を実施していない症例についてのみ、適格性の再評価を行い、適格基準を満たすことが再確認された症例については臨床研究を継続することができる。ただしこの場合も再確認の時点から 4 週以内にプロトコル治療を実施することとし、再び期間内に治療を実施できなかった場合は、当該被験者の研究を中止するものとする。</p>
--	--

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
由来	<input type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
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>局所あるいは腰椎麻酔下に、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 250g 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（脂肪組織由来間質細胞の分離）</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（セルーション 遠心分離器 IV（届出番号 13B1X10155000013）、サイトリ・セラピューティクス株式会社）に滅菌済みディスプレイセットを装着し、採取した脂肪組織約 250～360g 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加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試薬 セレース リエージェントを加え、分離処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮後、試薬 イントラベース リエージェントを注入し処理を行う。その後、試薬の洗浄を行い、ADRCs を採取する。確認検査用検体として 20μL を採取し、細胞数、細胞生存率を算出する。</p> <p>3. 移植方法</p>

	<p>所要時間：約 1 時間、実施場所：手術室</p> <p>細胞数を調整し、内頸静脈から肺動脈に注入したカテーテルより選択的に肺動脈に静注する。カテーテル先端は肺動脈主幹部の左右肺動脈への分枝直前に位置するように留置し、カテーテルの先端から細胞を投与する。濃縮細胞液は $1 \times 10^6/\text{ml}$ とし、肺動脈へ選択的に挿入したカテーテルより $2.0\text{ml}/\text{min}$ の速度で 3 分間注入し、5 分間注入を中止する。再度同液の注入、中止を繰り返し、合計 20ml、2×10^7 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	<p>詳細については、別紙 10 参照</p> <p>1) 前臨床研究：</p> <p>動物の肺高血圧症モデル（低酸素負荷、モノクロタリン投与）に対して脂肪組織由来の間葉系間質細胞（幹細胞）を用いた前臨床試験のデータは得られていない。しかし、ラット、ブタ等を用いた急性心筋梗塞、慢性心不全、末梢動脈傷害に対する研究がおこなわれその成果が報告されている[文献 2]。</p> <p>2) 臨床研究：</p> <p>重篤な心筋梗塞である ST 上昇型心筋梗塞発症後 12 時間以内に経皮的冠動脈インターベンション(ステント留置)成功患者のうち、左室駆出率 (LVEF 値) が 30~50%の患者に対して、自己皮下脂肪組織の採取後に Celution 分離機器を用いて ADRCs (Adipose-derived Regenerative Cells) を分離し PCI 術後 24 時間以内に Over-the-wire カテーテルで心筋梗塞責任冠動脈より細胞移植を行った。移植後 6 ヶ月及び 18 ヶ月の結果が報告されている。</p> <p>3) 脂肪組織採取：</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 Illouz が行っている[文献 3]。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 0.0002% 以下）あったと報告されている。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</p>

	<p>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ものとする。</p> <p>4) 脂肪組織分離装置：</p> <p>本装置の開発者である Cytori Therapeutics 社（米国）は、CE Mark を取得した装置を用い、欧州において形成外科領域、循環器領域で治験を行っている。また、国内では九州大学、九州中央病院で乳房再建術の臨床研究を行った。さらにヒト幹臨床研究指針大臣意見を受け、名古屋大学 泌尿器科、鳥取大学 形成外科、大阪大学 消化器外科では、本装置を用いて臨床研究を開始している。いずれにおいても現在まで本装置に起因する重篤な副作用は報告されていない。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>別紙 11 参照</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>詳細については、別紙 12 および別紙 13 参照。</p> <p>1. 術前処置：術前の治療、薬剤投与、検査等（該当する場合）</p> <p>それまで行われていた治療を継続し、低心機能例では少量のドブタミンを投与して施行後の心不全の発生に備える。当日朝より禁食とし 100ml/時程度の維持輸液を行う。治療後の変化を検出するため前日までに胸部レントゲン、心電図、心エコー検査を、当日朝に一般的採血検査を施行する。</p> <p>2. 手術手順</p> <p>①脂肪組織採取方法</p> <p>手術室において、局所麻酔或いは腰椎麻酔下に患者自身の腹壁もしくは臀部から大腿部より、通常美容外科で行われているシリンジおよびカニューラを用いた手技で、260-360g の脂肪組織を採取する。</p> <p>②脂肪組織処理方法</p> <p>脂肪採取を行う手術室内に設置されている脂肪組織分離装置（セルーション 遠心分離器 IV（届出番号 13B1X10155000013）、サイトリ・セラピューティクス株式会社）を用いて、採取した脂肪組織に対し洗浄、細胞の分離、濃縮処理を無菌的かつ自動的に行い、濃縮細胞液（5mL）を抽出する。確認検査用検体として 20μL を採取し、細胞数、細胞生存率を算出する。生存率が 70%以上であるこ</p>

	<p>とを確認し、細胞数 2×10^7 個/20ml となるように乳酸加リンゲル液で調整する。</p> <p>③移植方法</p> <p>細胞数を調整した後、内頸静脈から肺動脈に注入したカテーテルより選択的に肺動脈に静注する。注入は以下の方法で行う。</p> <p>細胞液は 1×10^6/ml とし、肺動脈へ選択的に挿入したカテーテルより 2.0ml/min の速度で 3 分間注入し、5 分間注入を中止する。再度同液を注入、中止を繰り返し、合計 20ml、2×10^7 を注入する。注入中は、血行動態を観察、記録する。</p> <p>細胞数の設定根拠については、別紙 12. P1 細胞数の設定根拠の項を参照のこと。</p> <p>3. 術後処置</p> <p>併用治療</p> <p>① 脂肪組織採取に伴う出血を抑制するため、エピネフリンを 0.25-1.5mg/L に希釈して皮下投与する。</p> <p>②術後は感受性を有する抗生剤の投与を併用する。</p> <p>支持治療</p> <p>アレルギー症状（皮疹、気道狭窄など）が出現した場合には必要に応じてステロイド剤の投与を行う。また、重篤な呼吸困難が生じた場合は、必要に応じて気管内挿管により呼吸管理を行う。心不全の悪化に対しては心不全治療薬（利尿剤、強心剤）を使用する。</p>
--	---

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続き	診療内容事前審査委員会で当研究の実施に関して許可を得る。
説明事項	<p>(1) はじめに（臨床研究とは）</p> <p>(2) 臨床研究の目的・意義</p> <p>(3) 臨床研究への参加の同意と同意の撤回について</p> <p>(4) 治療の方法・治療資格・治療期間</p> <p>(5) 考えられる効果・危険性・不都合</p> <p>(6) 他の治療方法について</p> <p>(7) 個人情報の保護</p> <p>(8) 臨床研究結果の開示・公表、患者さんの人権・プライバシーの保護について</p> <p>(9) 治療の費用について</p> <p>(10) 臨床研究の資金源について</p> <p>(11) 臨床研究から生じる知的財産権について</p> <p>(12) 臨床研究組織と研究期間について</p> <p>(13) 健康被害が発生した場合について</p>

		<p>(14) 臨床研究期間終了後の対応</p> <p>(15) 試料の保存について</p> <p>(16) 参加に伴い守っていただきたい事項</p> <p>(17) 担当医師への連絡</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等とする臨床研究の場合</p>		
	<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はしない。</p>
	<p>代諾者の選定理由</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はしないため代諾者は選定しない。</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>有害事象取り扱い</p> <p>1) 症状または疾患</p> <p>治療中に発現した、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患は、有害事象として取り扱う。脂肪組織採取ならびに細胞移植術開始時点の合併症の程度が悪化した場合も、有害事象として取り扱う。なお、有効性評価指標の程度が悪化した場合は、有害事象として扱わない。</p> <p>2) 他覚所見</p> <p>臨床研究開始前検査値と比較し、最終検査日までに、異常化(正常→異常、異常→さらに異常)を示した場合は、有害事象として取り扱う。また、臨床研究開始前検査値*が欠測しており、細胞移植後に異常値となった場合は、有害事象として取り扱う。ただし、欠測している場合は、同意取得日の30日前までの値を判断の参考値として利用する。</p> <p>同意取得後、観察期に実施された検査値(複数回実施されたものは、治療期開始時に近い値とする)は、本研究実施計画書に規定された項目、規定されていない項目を問わず、有害事象とされたものについては、発現時、最大悪化時、転帰判定時及び関連性の判定に必要と考えられたデータについて症例報告書に記載する。</p> <p>3) 有害事象の記録と調査</p> <p>有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本臨床研究との関連性およびその理由を症例報告書の有害事象欄に記載する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しない。治療中に観察された症状または疾患、他覚所見において、有害事象が認められた場合は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、原則として正常化または有害事象として促えないレベル(他覚所見については「各</p>	

検査項目の取り扱い基準」を参照)に回復するまで追跡調査を行う。ただし、研究責任医師または分担医師が回復と判断した場合はその限りではない。

その場合は回復と判断した根拠を症例報告書に記載するものとする。器質的な障害（脳梗塞・心筋梗塞など）で不可逆的な有害事象が認められた場合は、症状が安定または固定するまで追跡する。

4) 有害事象の分類

有害事象の程度は、以下の基準で分類する。

- ① 軽度：患者の日常生活を損なわない程度
- ② 中等度：患者の日常生活に支障があるが、我慢すれば活動が行える程度
- ③ 高度：患者の日常生活の遂行を大きく妨げる程度

有害事象の転帰は、以下の基準で分類する。

- ① 回復：正常化または有害事象として促えないレベルまでに回復したもの
- ② 継続：その時点で回復に至っていないもの
- ③ 死亡：本治療と関連することが否定できないもの
- ④ 不明：他の原因で死亡したため、転帰が不明だったもの

5) 有害事象と本臨床研究との関連性の判定

本臨床研究との関連性は、被験者の状態、治療との時間関係、その他の要因による可能性等を勘案し、以下の関連性の判定基準に従い判定する。

- ① 明らかに関連あり
- ② おそらく関連あり
- ③ 関連があるかもしれない
- ④ 関連なし

有害事象については、本臨床研究との関連性が①～③と判定されたものを本臨床研究との関連性が否定できない有害事象、本臨床研究との関連性が④と判定されたものを本細胞移植治療との関連性が否定できる有害事象とする。

6) 有害事象の患者、代諾者への報告

治療中に発生した有害事象に関しては直ちに患者、ならびに代諾者に報告、説明を行う。

7) 重篤な有害事象

治療中に、本臨床研究との因果関係の有無にかかわらず重篤な有害事象が発現した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して直ちに適切な処置を行う。また、研究責任医師は、速

	<p>やかに病院長ならびに厚生労働大臣に報告しなければならない。</p> <p>【重篤な有害事象】</p> <p>① 死亡</p> <p>② 死亡につながる恐れのある症例</p> <p>③ 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例</p> <p>④ 障害</p> <p>⑤ 障害につながる恐れのある症例</p> <p>⑥ ①から⑤に掲げる症例に準じて重篤である症例</p> <p>⑦ 後世代における先天性疾病または異常</p> <p>8) 新たな情報の提供</p> <p>本臨床研究実施者（臨床研究責任医師、臨床研究分担者、臨床研究協力者、学外の研究分担者）は安全性や有害事象に関する新たな情報を得た場合には、速やかに病院長に文書で報告し、研究実施者内に周知させる。直ちに患者、および代諾者へ追加説明し、必要に応じて説明文書・同意文書の改定を行う。</p> <p>9) 有効性および安全性の判定を客観的に行うため、第三者が入る有効性および安全性の判定検討部会を杏林大学病院臨床研究審査委員会の下に設置する。当該部会の名称、構成員は下記のとおりとする。</p> <p>名称：杏林大学医学部幹細胞臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会</p> <p>委員：杏林大学医学部 細胞生理学教室教授 赤川公朗 杏林大学医学部 小児外科教授 菫澤融司 慶應義塾大学医学部 循環器内科教授 福田恵一</p> <p>当該部会は被験者登録時に被験者の適格性を確認するとともに、初期5例の6ヶ月後の評価が終了した時点で、有効性および安全性を判定し、目標症例数への被験者増加の可否についての意見を杏林大学病院臨床研究審査委員会に提出する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>2020年までは本臨床研究責任者が実施する。2020年以降は循環器内科の本臨床研究分担者によって継続される。移植後5年までは年1回、それ以降は3年に1回とし、移植後14-15年時に終了する。調査の内容は移植後36か月までの評価・検査項目に準じる。</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	対処方法：本臨床研究については、被験者に生じた、本臨床研究と因果関係を否定できない健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、臨床研究に起因して被験者に健康被害（死亡または後遺障害という重篤な身体障害）が生じた場合に、研究責任医師等が負担する補償責任、または本臨床研究に起因して被験者に身体障害が生じた場合に法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	個人情報の代わりに無作為に番号やアルファベットをつけることにより、個人情報との対応ができないようにする。被験者（患者）の全ての検体は、①この臨床研究に関連する基礎研究用」のものは連結可能匿名化とし、研究責任者の 佐藤徹がその個人情報を管理する、②「この研究に直接関係しない将来の研究用」のものは連結不可能匿名化とし、匿名化が行われる。ゲノムが関係する可能性があるのでその資料は本学医学部個人情報管理責任者、坂田好美によって管理される。③「この研究そのものでの保管」については連結可能匿名化とする。その個人情報管理者は杏林大学医学部循環器内科講師佐藤俊明とする。
その他	(ア) 被験者の人権 責任者及び分担者は、被験者の人権の保護の観点から被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を十分考慮し、本研究への参加を求めることの適否については慎重に検討する。また、社会的に弱い立場にある者を被験者とする場合には、特に慎重な配慮を払うこととする。 (イ) 成果の公表 公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
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 研究責任者佐藤徹管理の研究費 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 細胞培養を必要とせず大量に幹細胞を含む細胞群を取得でき、自己の細胞であるため免疫反応も生じない。脂肪細胞由来間質細胞を使用した研究としては、国内では初めて肺高血圧症に対して使用される。

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○参照」と記載すること。

文献

- 1) Nagaya N, et al. Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. Circulation 2003;108:889-895.
- 2) Sanz-Ruiz R, et al. Early translation of adipose-derived cell therapy for cardiovascular disease. Cell Transplant 2009;18:245-254.
- 3) Illouz YG. Body contouring by lipolysis: a 5-year experience with over 3000 cases. Plast Reconstr Surg 1983;72:591-597.

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、3）
- 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）
- 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 5）
- 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 6、添付資料 6、添付資料 7）
- 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 7、8）
- その他（資料内容：臨床研究の目的・意義 別紙 9）
- その他（資料内容：安全性についての評価 別紙 10）
- その他（資料内容：臨床研究の実施が可能であると判断した理由 別紙 11）
- その他（資料内容：臨床研究の実施計画 別紙 12）
- その他（資料内容：標準作業手順書 別紙 13）
- その他（資料内容：製品標準書【セルーション遠心分離器 IV】 別紙 14）
- その他（資料内容：添付文書【セルーション遠心分離器 IV】 別紙 14 添付資料 1）
- 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】 別紙 14 添付資料 2）
- その他（資料内容：試薬 Celase の安全性保証書類 別紙 14 添付資料 3）
- その他（資料内容：試薬 Intravase の安全性保証書類 別紙 14 添付資料 4）
- その他（資料内容：セルーション 遠心分離器 IV ユーザーマニュアル 別紙 14 添付資料 5）
- その他（資料内容：医療機器製造販売届け【セルーション遠心分離器 IV】 添付資料 1）
- その他（資料内容：慢性心疾患 PRECISE Study 結果プレスリリース 添付資料 2）
- その他（資料内容：急性心筋梗塞 APOLLO Study - AHA 2010 Abstract 添付資料 3）
- その他（資料内容：急性心筋梗塞 APOLLO Study - AHA2010 ポスター 添付資料 4）
- その他（資料内容：急性心筋梗塞 APOLLO Study -18 ヶ月後結果プレスリリース 添付資料 5）
- その他（資料内容：杏林大学医学部倫理委員会規定書 添付資料 8）
- その他（資料内容：杏林大学医学部倫理委員会名簿 添付資料 9）
- その他（資料内容：杏林大学医学部倫理委員会議事録 添付資料 10）
- その他（資料内容：杏林大学医学部倫理委員会結果通知書 添付資料 11）

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

「肪組織由来間質細胞を用いた難治性肺動脈性肺高血圧症の治療」

0.1mm 程度の非常に細い肺動脈が障害される肺動脈性肺高血圧症は、新しい薬による治療を行っても依然効果が不十分で生命がおびやかされる難病だが、そのような難治性の肺高血圧症患者に幹細胞（かんさいぼう）という、「いろいろな体の細胞に変化できる細胞」を注入して肺動脈を作る治療が有効であることが報告されている。しかし幹細胞の作成には骨髓から抽出してこれを培養（人工的に薬品などを使い、時間をかけて細胞の数を増やすこと）する方法が用いられてきたがこれは操作が煩雑で時間も要する。今回の臨床研究はこのような難治性肺高血圧症に対する新しい治療法開発を目的として計画された。

近年、幹細胞を使った再生医療が進歩し、実際に患者さんに使われるような研究も行われている。皮下脂肪（脂肪組織）の中にも、この幹細胞が含まれ、脂肪組織だけでなく様々な組織に分化する能力を持つことが研究の結果わかっている。皮下脂肪には、他の臓器に比べ多くの数の幹細胞が含まれているため、利用する際に培養などの作業を必要としない。さらに、皮下脂肪を取り出す際も患者さんへの身体の負担が比較的少なく、この臨床研究では患者自身の皮下脂肪（脂肪組織）から採取した、幹細胞を多く含んだ前駆細胞を使用し、難治性肺動脈性肺高血圧症に対する再生治療を行う。

本研究では全身麻酔下に患者のお腹もしくは、お尻から約 260～360mL の皮下脂肪（脂肪組織）を吸引して取り出し、取り出された脂肪組織を脂肪組織から間葉系前駆細胞を分離する装置(Celution 800 cell processing Device, Cytori Therapeutics 社製)で処理して幹細胞を多く含んだ間葉系前駆細胞液（濃縮細胞液）を作る。この濃縮細胞液を注射用に生成した後、肺動脈に挿入したカテーテルよりゆっくりと注入する。皮下脂肪から抽出した幹細胞を局所組織に注入する治療は、乳癌術後の乳房再建（九州中央病院等）等で実際に行われ、十分な効果がみられ、副作用はほとんどなく、また一般に心臓発作と呼ばれる“急性心筋梗塞”に対しては 14 人の患者さんで冠動脈という心臓の血管に投与され副作用は全くなく、安全性は高いと考えている（手術および操作時間は約 3 時間）。

治療後は 6 か月後まで、心臓カテーテル検査、6 分間歩行距離、心エコー、心電図、診察、採血、尿、胸部レントゲン、有害事象の観察を適宜行って、効果および副作用をみてゆく。

この臨床研究の参加予定人数は 5 人とし、

- 1) 脂肪組織採取部位、注入部位の腫れ、皮下出血（通常数日で改善する）
 - 2) 脂肪組織採取部位の感染
 - 3) 注入した濃縮細胞による感染
 - 4) 注入した濃縮細胞に対するアレルギー反応
 - 5) 濃縮細胞注入による予期せぬ体の反応
- を副作用として予想している。