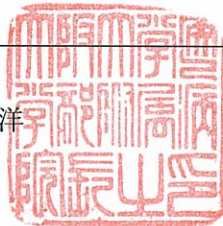


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22年 11月 18日

厚生労働大臣 殿

|      |                  |                             |  |
|------|------------------|-----------------------------|--|
| 研究機関 | 所在地              | 〒565-0871<br>大阪府吹田市山田丘 2-15 |  |
|      | 名称               | 大阪大学医学部附属病院                 | 06-6879-6551 (電話番号)<br>06-6879-6549 (FAX 番号)   |
|      | 研究機関の長<br>役職名・氏名 | 大阪大学医学部附属病院長                | 福澤 正洋  |

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                        |
|--|--------------------------------------|
| 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>外科学講座消化器外科学・教授・森 正樹 |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

|              |  |
|--------------|--|
| 研究課題名        | 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用   |
| 申請年月日        | 平成22年11月18日  |
| 実施施設及び研究責任者  | 実施施設：大阪大学医学部附属病院<br>森 正樹   |
| 対象疾患         | 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻   |
| ヒト幹細胞の種類     | 自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞 (ADRC)   |
| 実施期間、対象症例数   | 登録期間（試験開始から2年間）、7症例  |
| 治療研究の概要      | 6ヶ月間の観察期間で治療の安全性を評価することを目的。全身麻酔下に、腹部、臀部又は大腿より脂肪組織を吸引、脂肪組織から間葉系前駆細胞を分離する装置 (Celution CT-800 cell processing system、Cytori Therapeutics 社製) で処理し、幹細胞を多く含んだ濃縮細胞液を抽出する。取り出した濃縮細胞液とフィブリン糊を混和し治療部位に注入する。   |
| その他（外国での状況等） | 研究責任者らは、本研究で使用する Celution®800/CRS 自動細胞処理装置を用いて調製した間葉系細胞濃縮液を、乳癌術後の患者に移植し乳房再建を行った。移植後6カ月の follow up で移植部位の組織厚の有意な増加を認め、約80%の症例でほぼ満足しているとの結果を得た。<br>スペインの <b>García-Olmo</b> らはクローン病患者の瘻孔 (Phase I)、難治性会陰部痔瘻 (Phase II) を対象として臨床試験を実施し、高い治癒率を示している。 |
| 新規性について      | 本研究は、消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻で従来治療では1ヶ月間以上治癒が得られない症例を対象とし、ADRCを移植し安全性を評価する。  |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

|                            |  |
|----------------------------|--|
| 臨床研究の名称                    | 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用 |
| 研究機関                       |  |
| 名称                         | 大阪大学医学部附属病院  |
| 所在地                        | 〒 565-0871<br>吹田市山田丘2-15                           |
| 電話番号                       | 06-6879-5111                                       |
| FAX番号                      | 06-6879-5207                                       |
| 研究機関の長                     |  |
| 役職                         | 病院長  |
| 氏名                         | 福澤 正洋  |
| 研究責任者                      |  |
| 所属                         | 大阪大学大学院医学研究科外科学講座消化器外科                             |
| 役職                         | 教授   |
| 氏名                         | 森 正樹   |
| 連絡先 Tel/Fax                | Tel: 06-6879-3251 /Fax: 06-6879-3259               |
| E-mail                     | mmori@gesurg.med.osaka-u.ac.jp                     |
| 最終学歴                       | 九州大学大学院修了  |
| 専攻科目                       | 消化器外科  |
| 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                         |  |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

|   |  |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
|---|--|----|------------------|------|---|-----------------|---|----------|--|-----------|---|----------|--------------------------------------|---------------|--------------------------------------|
| <p>臨床研究の目的・意義<br/>(別紙 実施計画書内</p> <p>「1.研究目的及び2.経緯」<br/>参照)</p>  | <p>本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の安全性を評価することである。</p> <p>消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻の治療としては、ドレナージ、洗浄、搔爬、抗生剤投与や人工肛門造設に加えて大網、筋皮弁などを用いた充填や対象臓器の切除などが試みられている。しかし、手術による侵襲が大きい一方で、組織充填後の皮膚瘻再発は高率であり、必ずしも確立された治療法とは言えない。本治療法が確立されると、難治性皮膚瘻の早期治癒、組織充填や臓器切除などの再手術回避の可能性があり、患者の生活の質(Quality of Life: QOL)回復に貢献できる。</p> <p>今回、安全性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施することを計画した。本臨床試験を行うことにより、本治療を先進医療へと進めていくことをめざす。</p> |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| <p>臨床研究の対象疾患</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td> <p>消化器外科手術後難治性皮膚瘻による合併症としては、全身性の感染症、膿瘍形成や炎症による癒着に起因する腸閉塞などがある。これらの治療にはドレナージや再手術など侵襲的な治療を必要とすることも多い。また合併症を来たさない場合も、長期間にわたる治療が必要となり患者のQOL低下をまねく。難治性皮膚瘻は種々の消化器外科手術後に合併しうるが、病態は多岐にわたり、未だ低侵襲で効果的な治療法は確立されていない。</p> <p>本研究では以上のような問題点を考慮し、消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻を対象とした。</p> </td> </tr> </table>   |  | 名称 | 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻 | 選定理由 | <p>消化器外科手術後難治性皮膚瘻による合併症としては、全身性の感染症、膿瘍形成や炎症による癒着に起因する腸閉塞などがある。これらの治療にはドレナージや再手術など侵襲的な治療を必要とすることも多い。また合併症を来たさない場合も、長期間にわたる治療が必要となり患者のQOL低下をまねく。難治性皮膚瘻は種々の消化器外科手術後に合併しうるが、病態は多岐にわたり、未だ低侵襲で効果的な治療法は確立されていない。</p> <p>本研究では以上のような問題点を考慮し、消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻を対象とした。</p> |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| 名称  | 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻   |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| 選定理由  | <p>消化器外科手術後難治性皮膚瘻による合併症としては、全身性の感染症、膿瘍形成や炎症による癒着に起因する腸閉塞などがある。これらの治療にはドレナージや再手術など侵襲的な治療を必要とすることも多い。また合併症を来たさない場合も、長期間にわたる治療が必要となり患者のQOL低下をまねく。難治性皮膚瘻は種々の消化器外科手術後に合併しうるが、病態は多岐にわたり、未だ低侵襲で効果的な治療法は確立されていない。</p> <p>本研究では以上のような問題点を考慮し、消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻を対象とした。</p>  |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| <p>被験者等の選定基準</p>  | <p>(別紙 実施計画書内「3.対象疾患と適格基準」参照)</p>  |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| <p>臨床研究に用いるヒト幹細胞</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td></td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td> <input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞    <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来                 </td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は投与の方法</td> <td> <p>自己脂肪組織を患者自身の腹壁・臀部又は大腿部皮下より採取し、Celution®800/CRS自動細胞処理装置(Cytori Therapeutics社製)を用いて濃縮細胞液を得る。</p> </td> </tr> <tr> <td>調製(加工)行程</td> <td>Celutionにて2,3時間、そのまま移<input checked="" type="radio"/>有・無</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td><input checked="" type="radio"/>有・無      動物種(ヒト)</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td><input checked="" type="radio"/>有・無</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td> <td><input checked="" type="radio"/>有・無</td> </tr> </table> |  | 種類 |                  | 由来   | <input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来   | 採取、調製、移植又は投与の方法 | <p>自己脂肪組織を患者自身の腹壁・臀部又は大腿部皮下より採取し、Celution®800/CRS自動細胞処理装置(Cytori Therapeutics社製)を用いて濃縮細胞液を得る。</p> | 調製(加工)行程 | Celutionにて2,3時間、そのまま移 <input checked="" type="radio"/> 有・無 | 非自己由来材料使用 | <input checked="" type="radio"/> 有・無      動物種(ヒト) | 複数機関での実施 | <input checked="" type="radio"/> 有・無 | 他の医療機関への授与・販売 | <input checked="" type="radio"/> 有・無 |
| 種類  |  |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| 由来  | <input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来  |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| 採取、調製、移植又は投与の方法   | <p>自己脂肪組織を患者自身の腹壁・臀部又は大腿部皮下より採取し、Celution®800/CRS自動細胞処理装置(Cytori Therapeutics社製)を用いて濃縮細胞液を得る。</p>  |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| 調製(加工)行程  | Celutionにて2,3時間、そのまま移 <input checked="" type="radio"/> 有・無   |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| 非自己由来材料使用   | <input checked="" type="radio"/> 有・無      動物種(ヒト)  |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| 複数機関での実施  | <input checked="" type="radio"/> 有・無   |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| 他の医療機関への授与・販売   | <input checked="" type="radio"/> 有・無   |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |
| <p>安全性についての評価</p>   | <p>有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する(詳細は「臨床研究の実施計画」の「7. 観察・検査・評価項目とスケジュール」、「8. 被験者の安全性の確保」、「15. 統計的考察」を参照)</p>  |    |                  |      |   |                 |   |          |  |           |   |          |                                      |               |                                      |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

|   |  |
|---|--|
| 臨床研究の実施が可能であると判断した理由                              | (別紙 実施計画書内「2.2.4.臨床研究実施が可能であると判断した理由」参照)   |
| 臨床研究の実施計画   | (別紙 実施計画書「本文全文」参照)   |
| <b>被験者等に関するインフォームド・コンセント</b>                      |  |
| 手続  | 別紙12「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。   |
| 説明事項  | 説明文書「患者さんへ」、及び同意書、同意撤回書書式参照  |
| <b>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</b> |  |
| 研究が必要不可欠である理由                                     | 該当しない  |
| 代諾者の選定方針  | 別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。  |
| 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 実施計画書内「8.被験者の安全性の確保」参照  |
| 臨床研究終了後の追跡調査の方法                                   | <p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお 臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは</p> |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

|                           |   |
|---------------------------|---|
|                           | <p>なお、「臨床研究」後の定期的な診療・検診については、追加調査の費用は、解析には含めない。</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              | <p>本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究者は医学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。この際には、日常の治療の場合と同様に、保険診療により検査及び治療を行うことになり、別途、補償制度はない。</p>   |
| 個人情報保護の方法                 |   |
| 連結可能匿名化の方法                | <p>症例の取り扱いにおいては、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。責任者は被験者名簿を保管する。被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した患者に001番から順に番号を付与する</p>   |
| その他                       | <p>本研究に関わるものは被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払わなければならない。また、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に関わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。</p>  |
| その他必要な事項<br>(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>本臨床研究にかかる費用は、研究責任者(又は大阪大学医学部附属病院)が負担する。</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>脂肪組織由来の間葉系前駆細胞(幹細胞)を用いた前臨床研究として、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。</p> <p>また、乳癌術後の乳房再建、前立腺手術後の排尿障害、肺癌放射線治療後の瘻孔治療(海外)、クローン病患者の瘻孔、及び難治性会陰部痔瘻を対象とした臨床試験(海外)も報告されている。しかし、術後の難治性皮膚瘻に関する報告はなく、本研究が国内における初の試みである。</p> <p>また、肺癌放射線治療後の瘻孔治療(海外)、クローン病患者の瘻孔、及び難治性会陰部痔瘻を対象とした臨床試験(海外)においては、細胞の培養が行われており、非自己由来生体材料が用いられていたが、本研究では得られた細胞を培養することなく使用するため、より安全性の高い治療法であると考えられる。</p> |

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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 (リストナンバー3: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 (リストナンバー:14-17、20-22)
- 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 (リストナンバー:4)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (実施計画書及びリストナンバー4に記載)
- 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 (リストナンバー6)
- 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等 (リストナンバー10-12)
- その他(資料内容: リストナンバー5 試験物概要書 )
- その他(資料内容: リストナンバー7及び8 製品標準書及び標準作業手順書 )
- その他(資料内容: リストナンバー13 ヒト幹細胞臨床研究規定及び審査委員会名簿 )
- その他(資料内容: リストナンバー18及び19 症例登録書及び報告書 )
- その他(資料内容: 参考文献 )

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

「消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する

自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた

組織再生医療の臨床応用」

|           |               |
|-----------|---------------|
| 研究責任者     | 森 正樹          |
| 研究分担者（主任） | 関本貢嗣          |
| 所属機関名     | 大阪大学大学院医学系研究科 |
| 所属科・部署    | 外科学講座消化器外科学   |

作成年月日：2010年 10月 日（第1版）

改訂履歴表

| 改訂番号 | 年月日 | 改訂内容 | 改訂理由 | 承認 |
|------|-----|------|------|----|
| 00   |     | 制定   |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |
|      |     |      |      |    |

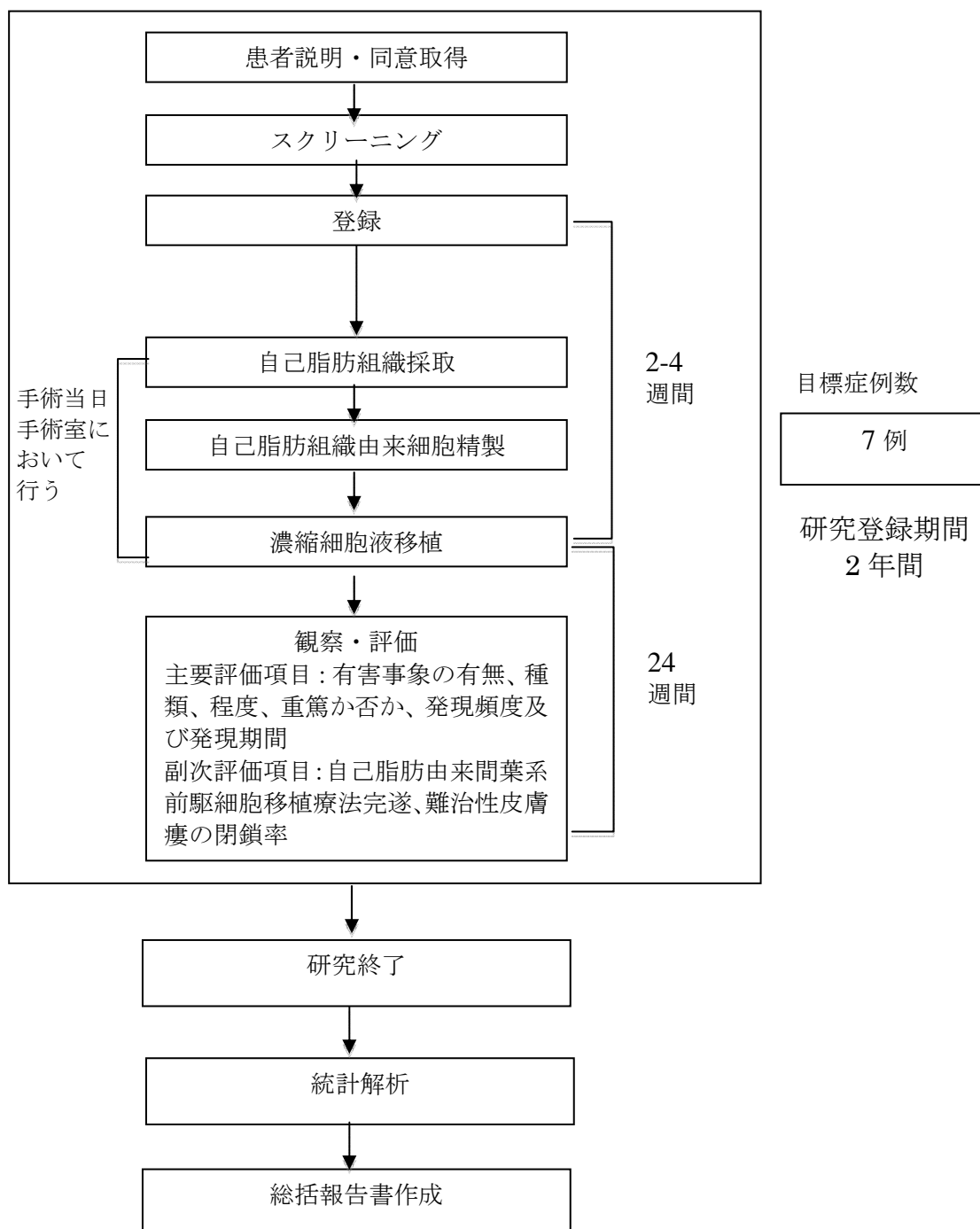
概要

| 項目           | 内容  |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
|--------------|---|--------|--------------------------|------------|------------|----------|--|------------|-------------|------------|------------|--------------|-------------|
| 目的           | これまで有効な治療法がなかった消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の安全性を評価すること。   |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
| 対象患者         | 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻  |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
| 選択基準         | <p>登録時に以下のすべての項目を満たす患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 消化器外科手術に伴う皮膚瘻を有し、ドレナージ、洗浄、搔爬、抗生剤投与や人工肛門造設などによる治療を行っても1ヶ月間以上治癒が得られていない患者</li> <li>2) CT、MRI、造影検査または内視鏡で評価可能な病変を有する患者</li> <li>3) 造影検査での瘻孔容量が10mLを越えない患者</li> <li>4) 年齢20-75歳</li> <li>5) The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status が0~1</li> <li>6) 登録前の主要臓器機能について、以下の規準を満たしている患者               <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>i. 白血球</td> <td>4,000/mm<sup>3</sup>以上</td> </tr> <tr> <td>ii. ヘモグロビン</td> <td>9.0 g/dL以上</td> </tr> <tr> <td>iii. 血小板</td> <td>10.0×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以上</td> </tr> <tr> <td>iv. 総ビリルビン</td> <td>1.5 mg/dL以下</td> </tr> <tr> <td>v. AST、ALT</td> <td>100 IU/L以下</td> </tr> <tr> <td>vi. 血清クレアチニン</td> <td>1.5 mg/dL以下</td> </tr> </table> </li> <li>7) 本研究の参加について文書による同意が得られている患者</li> </ol> | i. 白血球 | 4,000/mm <sup>3</sup> 以上 | ii. ヘモグロビン | 9.0 g/dL以上 | iii. 血小板 | 10.0×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以上 | iv. 総ビリルビン | 1.5 mg/dL以下 | v. AST、ALT | 100 IU/L以下 | vi. 血清クレアチニン | 1.5 mg/dL以下 |
| i. 白血球       | 4,000/mm <sup>3</sup> 以上  |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
| ii. ヘモグロビン   | 9.0 g/dL以上  |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
| iii. 血小板     | 10.0×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以上  |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
| iv. 総ビリルビン   | 1.5 mg/dL以下   |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
| v. AST、ALT   | 100 IU/L以下  |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
| vi. 血清クレアチニン | 1.5 mg/dL以下   |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
| 除外基準         | <p>登録時に以下のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 担癌状態にある患者</li> <li>2) 抗癌剤を使用している患者</li> <li>3) 活動性の感染症を有する患者</li> <li>4) 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</li> <li>5) 抗凝固薬、抗血小板薬を内服している患者</li> <li>6) 薬剤過敏症の既往歴を有する患者</li> <li>7) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある患者</li> <li>8) その他、研究担当医が不適当と判断した患者</li> </ol>   |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |
| 被験者の同意       | <p>スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。</p> <p>責任者又は分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書（添付文書「患者さんへ」参照）を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。（「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照）。なお、本研究においては、単独で同意を取得で</p>  |        |                          |            |            |          |  |            |             |            |            |              |             |

|                    |  |
|--------------------|--|
|                    | きない者は被験者とししない。   |
| 試験物                | 自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRC)  |
| 研究方法<br>(治療スケジュール) | <p>手術室において、全身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的な手技で、最大260mLの脂肪組織を採取する。</p> <p>Celution®800/CRS自動細胞処理装置 (Cytori Therapeutics社製) 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 (2-5mL) を調整する。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。濃縮細胞液は、瘻孔内の搔爬、洗浄を行った後、体表から移植する。移植は以下の方法で行う。</p> <p>瘻孔内の搔爬、洗浄を行った後、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 濃縮細胞液の半量を注射針で皮膚瘻周囲組織内に全周性、等間隔となるように4-8分割して移植する。</li> <li>② 皮膚瘻の容量の半量のフィブリノゲン溶液と、濃縮細胞液の残り半量で希釈しフィブリノゲン溶液と等量になるように調整したトロンビン溶液 (トロンビン溶液の希釈倍数は20倍以下) の混合により作成するフィブリン糊 (ボルヒール®) で充填する。</li> <li>③ 内視鏡にて瘻孔を確認できる症例は、皮膚瘻周囲組織内に移植する濃縮細胞液を2分し、内視鏡下に瘻孔周囲の粘膜下にも濃縮細胞液を移植する。(濃縮細胞液の4分の1量を皮膚瘻周囲組織内、瘻孔周囲粘膜下にそれぞれ移植する。)</li> </ol> |
|                    | <p>十分な自己脂肪組織採取が困難な場合、手技的理由で移植ができなかった場合には、被験者に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法を中止する。</p>  |
| 併用禁止薬剤及び併用禁止治療     | 創傷治癒に影響をおよぼす薬剤 (bFGFなど) の併用、手術 (大網、筋皮弁充填など) は行わない。   |

|                |   |
|----------------|---|
| 観察・検査スケジュールの概略 | 観察・検査スケジュール表参照  |
| 主要評価項目         | <p>本研究における有害事象の有無、程度（CTCAE v 4.0のGrade）、重篤か否か、発現頻度及び発現期間とする。手術日、1、2、4、12、24週間、またはプロトコール治療中止・終了時に観察、検査を行う。有害事象が認められた場合は、最善の処置を行なうと共に、カルテ並びに症例報告書（CRF）に詳細を記載する。</p> <p>自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法は他領域においてすでに実施されており、その安全性はほぼ確立している。しかし、本研究において実施する消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻患者に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法は本邦初の試みであるため、安全性の評価を目的とした主要評価項目を設定した。</p> |
| 目標症例数          | 7例  |
| 研究登録期間         | 計画許可後 2年間   |

シエーマ



## 観察・検査スケジュール

| 観察・評価日       |                     | 治療前           | 手術日  | 1 週後 | 2 週後 | 4 週後 | 12 週後 | 24 週後 | 中止時 |
|--------------|---------------------|---------------|------|------|------|------|-------|-------|-----|
| 許容範囲         |                     | 手術日より<br>-6 週 | 0 日※ | ±2 日 | ±4 日 | ±1 週 | ±4 週  | ±4 週  |     |
| 臨床症状<br>(全身) | バイタル<br>サイン         | ○             | ○    | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
| 臨床症状<br>(局所) | 脂肪組織<br>採取部位        | ○             | ○    | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
|              | 細胞移植<br>部位          | ○             | ○    | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
| 臨床検査         | 血液                  | ○             |      | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
|              | 尿                   | ○             |      | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
| 画像診断         | CT<br>and/or<br>MRI | ○             |      |      | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
|              | 造影検査                | ○             |      |      | △    | △    | △     | △     | △   |
|              | 内視鏡                 | △             |      |      | △    | △    | △     | △     | △   |

※：手術後に実施

○：実施する

△：造影検査（2週後、4週後、12週後、24週後、中止時）

皮膚瘻の再発があれば実施する

内視鏡（治療前、2週後、4週後、12週後、24週後、中止時）

治療前評価が可能であれば実施する

## 語句の定義

瘻孔：体腔内の感染巣や臓器と体表や周辺臓器の間に生じる交通

皮膚瘻：体表に開口した瘻孔

ADRC：自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞（Adipose Derived Regenerative Cell）

## 目次

|                                     |                        |
|-------------------------------------|------------------------|
| 1. 研究目的 .....                       | 1                      |
| 2. 経緯 .....                         | 1                      |
| 3. 対象疾患と適格基準.....                   | 4                      |
| 4. 試験物 .....                        | 5                      |
| 5. 臨床研究実施計画.....                    | 6                      |
| 6. 主要評価項目及び副次評価項目 .....             | 8                      |
| 7. 観察・検査項目とスケジュール.....              | 8                      |
| 8. 被験者の安全性の確保.....                  | 10                     |
| 9. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順.....          | 11                     |
| 10. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更.....        | 12                     |
| 11. 臨床研究の終了又は中止及び中断.....            | 122                    |
| 12. 同意取得 .....                      | 13                     |
| 13. 登録 .....                        | 14                     |
| 14. 症例報告書 .....                     | 14                     |
| 15. 統計学的考察 .....                    | 15                     |
| 16. 規範、法令、基準、指針等の遵守.....            | 16                     |
| 17. 臨床研究の品質管理及び品質保証.....            | 16                     |
| 18. 臨床研究の倫理的実施.....                 | 16                     |
| 19. 記録等の保存 .....                    | 17                     |
| 20. 臨床研究総括報告書の作成.....               | 17                     |
| 21. 臨床研究終了後の追跡調査の方法.....            | 17                     |
| 22. 臨床研究費用並びに健康被害の補償.....           | 17                     |
| 23. 臨床研究成果の帰属及び研究結果の公表に関するとり決め..... | 18                     |
| 24. 臨床研究実施体制.....                   | 18                     |
| 25. 文献 .....                        | エラー! ブックマークが定義されていません。 |



## 1. 研究目的

これまで有効な治療がなかった消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の安全性を評価すること。

## 2. 経緯

### 2.1. 対象疾患

消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻

#### 2.1.1. 概念・定義・病因・病態

消化器外科手術後には、時に手術部位である体表や臓器、体腔内の感染、縫合不全などを合併する。手術部位感染の治療としては、一般にドレナージ、洗浄、搔爬や抗生剤の投与などが行われる。さらに上部消化管の縫合不全に対しては絶食、チューブによる減圧が、下部消化管の縫合不全では人工肛門造設などが行われている。しかし、このような感染巣はしばしば血流不全などを伴うため、数ヶ月にわたり治癒がえられず、体表との間に難治性の瘻孔を形成し、患者の生活の質（Quality of Life: QOL）を著しく低下させる。このような難治性皮膚瘻の治療には組織充填(大網、筋皮弁充填等)や臓器切除などの再手術を必要とすることも多いが、完全な治癒が得られない症例もみられ、治療期間は延長し、患者のQOLはさらなる低下をまねく。

#### 2.1.2. 疫学

本邦、海外ともに消化管手術後に生じる腹腔内膿瘍、縫合不全などの合併症発生頻度は下部消化管（小腸、結腸、直腸）で約2%と決してまれではない[1]。これらの病態の大半は、ドレナージ、洗浄、搔爬、抗生剤投与などの保存的治療により治癒しうる。しかし、時として創傷治癒遅延により、難治性皮膚瘻となり治療に難渋する（頻度不明）。

#### 2.1.3. 標準治療と予後

消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻の治療としては、ドレナージ、洗浄、搔爬、抗生剤投与や人工肛門造設に加えて大網、筋皮弁などを用いた充填や[2]対象臓器の切除などが試みられている。しかし、手術による侵襲が大きい一方で、組織充填後の皮膚瘻再発は43%と高率であり[3]、必ずしも確立された治療法とは言えない。

#### 2.1.4. 併存疾患及び合併症

消化器外科手術後難治性皮膚瘻による合併症としては、全身性の感染症、膿瘍形成や炎症による癒着に起因する腸閉塞などがある。これらの治療にはドレナージや再手術など侵襲的な治療を必要とすることも多い。また合併症を来さない場合も、長期間にわたる治療が必要となり患者のQOL低下をまねく。

#### 2.1.5. 対象疾患の設定根拠

難治性皮膚瘻は種々の消化器外科手術後に合併しうるが、病態は多岐にわたり、未だ低侵襲で効果的な治療法は確立されていない。本研究では「2.1.4.併存疾患及び合併症」で述べた治療上の問題点を考慮し、消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻を対象とした。

## 2.2. 試験物名及びその概要

### 2.2.1. 試験物名

自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRC）

Celution®800/CRS自動細胞処理装置（Cytori Therapeutics社製）（添付資料1）を用いて、無菌的に細胞を分離して濃縮細胞液を調製する。

## 2.2.2. 試験物の概要

近年、多分化能と自己複製能を有する幹細胞を用いた組織再生医療が行われるようになり、心筋梗塞やパーキンソン病の治療に対する骨髄由来幹細胞の応用が開始されている。幹細胞には、①受精卵由来の胚性幹細胞（Embryonic Stem Cell、ES細胞）、②胎児由来の胎性生殖細胞（Embryonic Germ Cell、EG細胞）、③組織幹細胞の3種類がある。これらの幹細胞は多分化能と自己複製能を有し、このため生体は常に細胞を補給できる仕組みを持っていることになる。皮膚、腸管上皮、骨髄血などでは常に細胞が分裂・分化して組織の恒常性を維持しており、組織における再生の主要な役割を果たしているのが「組織幹細胞」であると考えられている。間葉系幹細胞（Mesenchymal Stem Cell）の1つである脂肪由来幹細胞も脂肪のみでなく心筋、骨、軟骨、神経、肝臓などに分化する多能性を有していることが明らかになった[4]。脂肪組織は骨髄に比べはるかに多くの幹細胞を含み、培養が不要であり、採取に伴う患者への侵襲が少ないなどの利点がある。また、脂肪組織由来幹細胞(間葉系細胞)は抗炎症作用や血管新生作用を有することも報告されており[5-7]、炎症や血流障害を伴う病態に対する応用も期待されている。本研究は自己脂肪組織から採取した脂肪組織由来幹細胞を豊富に含む間葉系前駆細胞を使用し再生治療を行うものである。脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた再生医療は今後大きく発展していくものと考えられる。その有効性を示唆する文献も散見されており、将来性の高い有望な治療法と考えられる[8]。本研究における脂肪組織由来間葉系前駆細胞の抽出方法として、まず、手術室において、全身麻酔下に患者自身の腹壁、又は臀部から大腿部の皮下より、通常美容外科で行われているシリンジ及びカニューラを用いた手動的な手技で、最大260mLの脂肪組織を採取する。次いで手術室内に於いて、Celution®800/CRS自動細胞処理装置（Cytori Therapeutics社製）を用いて、採取した脂肪組織の洗浄、細胞の分離から濃縮処理までの工程を約1時間で無菌的かつ自動的にを行い、濃縮細胞液（2-5mL）を調整する。脂肪組織1mLあたり平均 $3.0 \times 10^5$ の細胞が得られ、細胞生存率は86.6%と報告されており[9]、260mLの脂肪組織からは $7.8 \times 10^7$ の細胞が得られることとなる。抽出した濃縮細胞液は、難治性皮膚瘻の治療に十分な細胞数であると考えられる。通常、細胞培養を行う場合は、血清を始め多くの試薬を用いるため、細胞の変異及びコンタミネーションの危険性が懸念される。しかし、Celution®800/CRS自動細胞処理装置を使用した場合、細胞の変異及びコンタミネーションの危険性が低く[9]、十分な細胞数を得ることが可能であり、培養工程を必要とせず直接患者の患部に移植することが可能であるという点において有用性が高いと考えられる。

なお、本研究で使用するCelution®800/CRS自動細胞処理装置は、国際ISO13485の品質基準を満たす工場で製造されている。また、装置の電氣的安全性は国際規格IEC 60601-1に適合し、生物学的安全性は国際規格ISO 10993-1に適合している。ヨーロッパでは2007年10月に医療機器として承認され、CE Certificateを取得している。米国においては、既にFDAに申請され、現在審査が行われている。なお、同装置に先立つモデルは2006年8月に医療機器として承認されている。日本においてもCelution®800/CRS自動細胞処理装置は、既に医療機器としての製造販売承認申請がなされている。

## 2.2.3. これまでの前臨床試験、臨床研究及び臨床試験の結果の要約

### 1) 前臨床研究

動物で瘻孔モデルが作成することができないため、脂肪組織由来の間葉系前駆細胞（幹細胞）を用いた瘻孔に対する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[10]。

### 2) 臨床研究

自己脂肪組織由来間葉系細胞（幹細胞）を、乳癌術後の乳房再建[11]、前立腺手術後の排尿障害[12]、肺癌放射線治療後の瘻孔治療（海外）[13]、クローン病患者の瘻孔、及び難治性会陰部痔瘻を対象とした臨床試験（海外）[14, 15]が報告されている。以下に乳房再建、クローン病に伴う瘻孔治療の報告の概略を示した。

① 乳癌術後の患者に対する乳房再建（国内）

本研究で使用するCelution®800/CRS自動細胞処理装置を用いて調製した間葉系細胞濃縮液を、乳癌術後の患者（評価症例数：19）に移植し乳房再建を行った。平均脂肪採取量は259mL、平均移植細胞数は $1.5 \times 10^7$ であった。移植後6カ月のfollow upで移植部位の組織厚の有意な増加を認め、約80%の症例でほぼ満足しているとの結果が得られた[11]。

② クローン病患者の瘻孔、及び難治性会陰部痔瘻を対象とした臨床試験（海外）[14, 15]

i：クローン病患者の瘻孔

自己脂肪組織由来間葉系細胞を継代培養により増殖し、クローン病患者の瘻孔部位に移植した。平均移植細胞数は、 $10 \sim 15 \times 10^6$ であった。8週間以上follow upできた4例8瘻孔中、6つの瘻孔（75%）で開口部は上皮で覆われ治癒したものと考えられた[14]。

ii：クローン病患者の難治性会陰部痔瘻

24例のクローン病患者の難治性会陰部痔瘻に、培養した自己脂肪組織由来幹細胞（ $1.0 \times 10^7$ ）を移植し、対照群の25例にはフィブリン糊を投与した。8週後の評価で、自己脂肪細胞由来幹細胞投与群（以下、投与群）では17例（71%）に治癒が見られたが、対照群の治癒は4例（16%）で有意に良好な治療効果が認められた。有害事象は、治療8週後の評価で、投与群で11、対照群で17が報告されたが、投与群では全て因果関係はないと判断された。対照群の6例が因果関係ありと判断された[16]。

## 2.2.4. 臨床研究実施が可能であると判断した理由

研究責任者らは、これまでに乳癌術後の乳房再建の目的で自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法を行い、安全性と効果を示した[11]。消化器外科手術に関連した難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の実施に際しては、乳癌術後の乳房再建術での経験を応用することが可能であり、Celution®800/CRS自動細胞処理装置が入手、使用可能である。研究責任者らは脂肪組織採取、Celution®800/CRS自動細胞処理装置使用手技に熟達しており、臨床研究実施は可能であると判断した。

消化器外科手術に関連した難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法は従来行われてきた組織充填などと比較して、低侵襲な治療法としてその有用性が期待される。

## 2.3. 登録患者の予想される利益と不利益

### 2.3.1. 予想される利益

被験者は、本臨床研究に参加することにより難治性皮膚瘻の早期治癒、組織充填や臓器切除などの再手術回避の可能性が期待し得る。しかし、本臨床研究に参加することにより被験者が報酬などの利益を受けることは一切無い。また、本臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとし、それにより被験者が利益を受けることはない。

### 2.3.2. 予想される不利益

本臨床研究における治療にかかる費用は校費によって行われ、被験者による負担は生じない。また、本研究における治療が原因で有害事象が生じる可能性がある。有害事象に対する補償制度は無いが、大阪大学医学部附属病院において治療を受けた場合、治療や検査にかかる費用は病院が負担する。

### 2.4. 本研究の意義

本研究の意義は、消化器外科手術に関連した難治性皮膚瘻を対象とした自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の安全性を明らかにし、新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。消化器外科手術に関連した難治性皮膚瘻に対しては、従来、大網、筋皮弁などを用いた充填や対象臓器の切除などが試みられているにすぎず、幹細胞による組織再生医療の試みは行われていない。また、本研究で実施する治療法は、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を体表から病変部位に直接投与するものである。この方法の利点は、従来の治療法のように侵襲的なアプローチを必要としないということ、またIVRなどを利用した局所投与方法と比較して確実に局所に細胞を投与できることである。

この治療法の確立により本治療法が先進医療として承認され、これまで有効で低侵襲な治療法が無かった本疾患に悩まされる患者全てに適応されることを目標とする。また、本疾患に限らず、他領域の難治性創傷に対する治療法として広く取り入れられることを期待する。

このことは最終的には消化管手術に関連した難治性皮膚瘻患者及びその他領域の難治性創傷患者におけるQOLの向上に大きく寄与することが期待される。

## 3. 対象疾患と適格基準

### 3.1. 対象疾患

消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻

### 3.2. 選択基準

登録時に以下のすべての項目を満たす患者を対象とする。

- 1) 消化器外科手術に伴う皮膚瘻を有し、ドレナージ、洗浄、搔爬、抗生剤投与や人工肛門造設などによる治療を行っても1ヶ月間以上治癒が得られていない患者
- 2) CT、MRI、造影検査または内視鏡で評価可能な病変を有する患者
- 3) 造影検査での瘻孔容量が10mLを越えない患者
- 4) 年齢20-75歳
- 5) The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status が0~1
- 6) 登録前の主要臓器機能について、以下の規準を満たしている患者
  - i. 白血球 4,000/mm<sup>3</sup>以上
  - ii. ヘモグロビン 9.0 g/dL以上
  - iii. 血小板 10.0×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以上
  - iv. 総ビリルビン 1.5 mg/dL以下
  - v. AST、ALT 100 IU/L以下
  - vi. 血清クレアチニン 1.5 mg/dL以下
- 7) 本研究の参加について文書による同意が得られている患者

### 3.3. 選択基準の設定根拠

- 1) 本研究における対象疾患であり、保存的治療抵抗性であると考えられる
- 2) 客観的に治療対象疾患が評価できることを考慮した
- 3) 得られる試験物量と併用するフィブリン糊の量を考慮した
- 4) 倫理性を考慮した

- 5) 治療の安全性を考慮した
- 6) 治療の安全性を考慮した
- 7) 倫理性を考慮した

### 3.4. 除外基準

登録時に以下のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外する。

- 1) 担癌状態にある患者
- 2) 抗癌剤を使用している患者
- 3) 活動性の感染症を有する患者
- 4) 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
- 5) 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) その他、研究担当医が不相当と判断した患者

### 3.5. 除外基準の設定根拠

- 1) 転移、再発の可能性がある
- 2) 治療法に対する薬剤の影響が考えられる
- 3) 治療法に伴う感染症の増悪が考えられる
- 4) 被験者の安全性、治療法に対する影響を考慮した
- 5) 治療に伴う出血に対する影響を考慮した
- 6) 被験者の安全性を考慮した
- 7) 母子の安全性を考慮した
- 8) 臨床研究の内容理解、正しい意思決定ができない患者を除外するため

## 4. 試験物

### 4.1. 試験物名

自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRC)

### 4.2. 成分・構造・特性・製造方法など

脂肪組織の採取は、手術室において、全身麻酔下に患者自身の腹壁、又は臀部から大腿部の皮下より、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用手的な手技で行う。最大260mLの脂肪組織を採取する。Celution®800/CRS自動細胞処理装置（Cytori Therapeutics社製）を用いて、採取した脂肪組織の洗浄、細胞の分離、濃縮処理までの工程を無菌的かつ自動的に行い、濃縮細胞液を抽出する（2-5mL）。脂肪分離装置による濃縮細胞液の調整時間は約1時間である。手術室内で、濃縮細胞液の調整後、確認検査用検体を採取し、細胞数、細胞生存率を算出する。細胞数  $3.5 \times 10^6$ 以上、細胞生存率 60%以上であることを確認の上、治療に用いる。

### 4.3. 容器・包装・保存条件など

無菌的に処理された濃縮細胞液をディスプレイブルシリンジで無菌的に採取し、手術室の患者の患部に直接移植する。したがって、包装・保存は行わない。

### 4.4. 交付・搬送

試験物は手術室において採取された自己脂肪組織より、手術室内で調整する。調整終了後は手術室内で対象病変部位に使用する。したがって、交付、搬送は行わない。

#### 4.5. 管理・保管

試験物は手術室で調整後、直ちに患者に移植する。ただし、その一部を確認検査用検体として分取する。確認検査用検体を用いて細胞数、細胞生存率、細胞組成（脂肪組織由来間葉系前駆細胞の割合）を算出する。残りの検体は消化器外科において保管する。

またCelution®800/CRS自動細胞処理装置（Cytori Therapeutics社製）の最終工程で得られる最終洗浄液を用いて細菌検査を行う。

### 5. 臨床研究実施計画

#### 5.1. デザインの型

単施設、非ランダム化、非盲検化、非対照

#### 5.2. デザインの設定根拠

本研究における試験物「自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞」は大阪大学医学部附属病院において製造し、院内製剤として使用する。よって本臨床研究は大阪大学医学部附属病院においてのみ行う。

また、本研究は国内における初の試みであり、その主要評価項目は安全性の評価である。従ってランダム化、盲検化、対照試験などは行わない。

#### 5.3. 目標登録患者数・患者登録期間

目標登録症例数：7例

研究登録期間：2年間（本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通知された時を研究開始とし、それから2年間、患者登録を受理する）

#### 5.4. 目標登録患者数の集積可能性

大阪大学医学部附属病院および関連施設における、2008年消化器手術症例は約10,000例であり、約2%の発生率を見込む縫合不全、腹腔内膿瘍などの合併症発生症例は200例程度と推測される。これらの症例中5%の難治性症例発生を仮定、試験参加の同意取得を考慮して、2年間で7例が登録可能であると考えた。

#### 5.5. 治療計画

##### 5.5.1. 治療の定義

本研究における治療とは、以下の「5.5.2方法」に記載された自己脂肪組織の採取から自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞の調整、移植完遂までとする。

##### 5.5.2. 方法

「12.同意取得」「13.登録」に記載された方法に従い同意取得及び登録を行う。

同意取得、登録後は外来にて、速やかに必要な検査（「7.観察・検査項目とスケジュール」参照）を行う。検査終了後、開始前日までに入院し治療を行う。

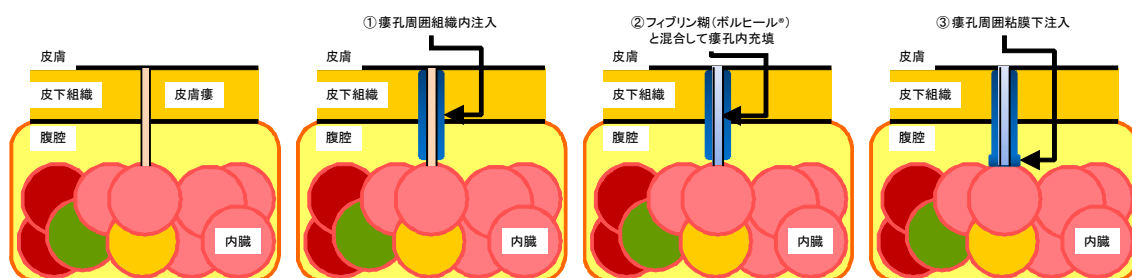
手術室において、全身麻酔下に患者自身の腹壁もしくは臀部から大腿部より、通常美容外科で行われているシリンジおよびカニューラを用いた用手的な手技で、最大260mLの脂肪組織を採取する。

Celution®800/CRS自動細胞処理装置（Cytori Therapeutics社製）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（2-5mL）を調整する。確認検査用検体として20μLを採取し、細胞数、細胞生存率、細胞組成（脂肪組

織由来間葉系前駆細胞割合)を算出する。濃縮細胞液は、瘻孔内の搔爬、洗浄を行った後、体表から移植する。移植は以下の方法で行う。

濃縮細胞液の移植に際しては、血管内への迷入のないことを十分に確認する。

- ① 濃縮細胞液の半量を注射針で皮膚瘻周囲組織内に全周性、等間隔となるように4-8分割して移植する。
- ② 皮膚瘻の容量の半量のフィブリノゲン溶液と、濃縮細胞液の残り半量で希釈しフィブリノゲン溶液と等量になるように調整したトロンビン溶液(トロンビン溶液の希釈倍数は20倍以下)の混合により作成するフィブリン糊(ボルヒール®)で充填する。
- ③ 内視鏡にて瘻孔を確認できる症例は、皮膚瘻周囲組織内に移植する濃縮細胞液を2分し、内視鏡下に瘻孔周囲の粘膜下にも濃縮細胞液を移植する。(濃縮細胞液の4分の1量を皮膚瘻周囲組織内、瘻孔周囲粘膜下にそれぞれ移植する。)



十分な自己脂肪組織採取が困難な場合、手技的理由で移植ができなかった場合には、被験者に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法を中止する。

### 5.5.3. 併用治療、及び併用禁止治療

#### 1) 併用治療

- 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。
- ② 併存する感染症の状況に応じて、感受性を有する抗生剤の投与を併用する。

#### 2) 併用禁止治療

創傷治癒に影響をおよぼす手術(大網、筋皮弁充填など)、薬剤(bFGFなど)の併用は行わない。

### 5.5.4. 支持治療

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。

### 5.5.5. 後治療

自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法完了後、併存する感染症の増悪を認めた場合には、「5.5.3.1) 併用治療」と同様に適切な薬物治療を行う。

薬物治療抵抗性である場合にはドレナージなど侵襲的治療を追加する。

### 5.5.6. 治療計画の設定根拠

本研究は消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻閉鎖を目的に、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法を行うものである。試験に用いる自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞採取方法、採取量に関しては、研究責任者らがこれまでにやってきた乳癌術後の乳房再建を目的とした自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法[11]に準じて設定した。自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植法はクローン病患者の難治性瘻孔治療[14]を参考として設定した。

抗生剤投与の併用に関しては、創傷治癒、試験物の状態に影響を与えるとの報告はない。アレルギー症状に対するステロイド剤による支持療法は、短期間、少量であり、創傷治癒、試験物の状態に影響を与える可能性は低いと考えられる。

## 5.6. 登録患者の研究参加期間

一人の被験者が登録後に研究に参加する期間は、前観察期間 2-4週間、治療期間 1日間及び観察期間 6ヶ月間とする。

## 5.7. 臨床研究実施期間

臨床研究登録期間は病院長の実施許可を受けたときから2年とする。

臨床研究実施期間は、病院長の実施許可を受けたときからすべての登録症例の臨床研究が終了又は中止する時点までの期間とし、臨床研究実施期間の目標は臨床研究登録期間+1年で3年とする。

# 6. 主要評価項目及び副次評価項目

## 6.1. 主要評価項目

本研究における有害事象の有無、程度（CTCAE v4.0のGrade）、重篤か否か、発現頻度及び発現期間とする。手術日、1、2、4、12、24週後、またはプロトコール治療中止・終了時に観察、検査を行う。有害事象が認められた場合は、最善の処置を行なうと共に、カルテ並びに症例報告書（CRF）に詳細を記載する。

## 6.2. 主要評価項目の設定根拠

自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法は他領域においてすでに実施されており、その安全性はほぼ確立している。しかし、本研究において実施する消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻患者に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法は本邦初の試みであるため、安全性の評価を目的とした主要評価項目を設定した。

## 6.3. 副次評価項目

### 6.3.1. 自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の完遂

採取した自己脂肪組織由来細胞から精製した濃縮細胞液による、細胞移植療法が可能であったかを記録する。自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法を実施または完遂できなかった場合はその理由を調査する。

### 6.3.2. 皮膚瘻の閉鎖率

臨床症状（上皮化、皮膚瘻からの排液の有無、量、性状）、画像検査（膿瘍、皮膚瘻再発の有無）を経時的に記録する。皮膚瘻からの排液が消失し、画像検査上膿瘍、皮膚瘻再発が認められない場合を皮膚瘻閉鎖と診断し、1、2、4、12、24週後における皮膚瘻が閉鎖した症例の割合（皮膚瘻の閉鎖率）を評価する。

## 6.4. 副次評価項目設定根拠

本研究において実施する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法が、難治性皮膚瘻に対して実施可能であるか、効果が期待できるかを評価することを目的として、副次的評価項目に自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の完遂、皮膚瘻の閉鎖率を設定した。

# 7. 観察・検査項目とスケジュール



## 7.1. 観察・検査スケジュール

表 観察・検査スケジュール

| 観察・評価日       |                     | 治療前           | 手術日  | 1 週後 | 2 週後 | 4 週後 | 12 週後 | 24 週後 | 中止時 |
|--------------|---------------------|---------------|------|------|------|------|-------|-------|-----|
| 許容範囲         |                     | 手術日より<br>-6 週 | 0 日※ | ±2 日 | ±4 日 | ±1 週 | ±4 週  | ±4 週  |     |
| 臨床症状<br>(全身) | バイタル<br>サイン         | ○             | ○    | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
| 臨床症状<br>(局所) | 脂肪組織<br>採取部位        | ○             | ○    | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
|              | 細胞移植<br>部位          | ○             | ○    | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
| 臨床検査         | 血液                  | ○             |      | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
|              | 尿                   | ○             |      | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
| 画像診断         | CT<br>and/or<br>MRI | ○             |      |      | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
|              | 造影検査                | ○             |      |      | △    | △    | △     | △     | △   |
|              | 内視鏡                 | △             |      |      | △    | △    | △     | △     | △   |

※：手術後に実施

○：実施する

△：造影検査（2週後、4週後、12週後、24週後、中止時）

皮膚瘻の再発があれば実施する

内視鏡（治療前、2週後、4週後、12週後、24週後、中止時）

治療前評価が可能であれば実施する

## 7.2. 観察・検査項目

1) 臨床症状（全身）：バイタルサイン

観察項目：体温、血圧、脈拍数、酸素飽和度

観察時期：治療前、手術日、1週後（±2日）、2週後（±4日）、4週後（±1週）、12週後（±4週）、24週後（±4週）、中止する場合は中止時。

2) 臨床症状（局所）

観察項目：脂肪組織採取部位所見(疼痛、腫脹、皮下出血、感染、その他)、自己脂肪由来間葉系前駆細胞移植部位所見（疼痛、腫脹、皮下出血、硬結、感染、アレルギー反応、瘻孔閉鎖、上皮化、排液（量、性状）、その他）

瘻孔閉鎖の有無は複数の医師あるいは看護師で判定し、判定者を記録する。

観察時期：治療前、手術日、1週後（±2日）、2週後（±4日）、4週後（±1週）、12週後（±4週）、24週後（±4週）、中止する場合は中止時。

### 3) 臨床検査

血液測定項目：白血球（分画）、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板、血清電解質（Na、K、Cl）、UN、クレアチニン、AST、ALT、ALP、総蛋白、アルブミン値、総ビリルビン、直接ビリルビン、CRP

尿測定項目：蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血、ケトン、沈渣

観察時期：治療前、1週後（±2日）、2週後（±4日）、4週後（±1週）、12週後（±4週）、24週後（±4週）、  
中止する場合は中止時。

### 4) 画像診断

診断項目：（治療前）CT and/or MRI（部位、最大径、その他）、造影検査（部位、容量、その他）、（内視鏡（部位、最大径、その他））

（治療後）CT and/or MRI（再発有無、その他）、（造影検査（部位、容量、その他）、内視鏡（再発有無、上皮化、その他））

造影検査は皮膚瘻の再発があれば実施する。

内視鏡は治療開始前評価が可能であれば実施する

観察時期：治療前、2週後（±4日）、4週後（±1週）、12週後（±4週）、24週後（±4週）、  
中止する場合は中止時。

## 8. 被験者の安全性の確保

### 8.1. 基本的事項

被験者の安全性を確保するために、責任者及び分担者は、以下の基本的事項を遵守する。

- 1)責任者又は分担者は、被験者の選択基準及び除外基準を遵守する。
- 2)被験者が本研究の責任者と分担者以外の医師の治療を受ける場合には、本研究に参加していること及び本研究の内容を文書にて当該医師に通知する。
- 3)本研究終了後も出来る限り長期にわたって診察を行い、有害事象の発現の有無について注意を払う。
- 4)被験者が健康状態の異常を感じた場合には直ちに責任者又は分担者に連絡するよう指導する。
- 5)責任者又は分担者は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を当該患者に伝え、適切な医療を提供する。

### 8.2. 有害事象および重篤な有害事象の定義

有害事象とは、当該臨床研究の因果関係の有無に関わらず、当該臨床研究中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを示す。

有害事象に対し、程度（CTCAE v4.0のGrade）、重篤か否か、の評価を行う。重篤な有害事象とは症状の程度に関わらず、以下の基準に従って判定する。発現期間、転帰を記録し、治療との因果関係を検討する。

観察期間は治療開始後より観察終了まで、中止する場合は中止時までとする。

- ①死亡
- ②死亡につながる恐れのあるもの
- ③入院または治療のために入院期間の延長が必要とされるもの
- ④障害
- ⑤障害につながるおそれのあるもの
- ⑥後世代における先天性の疾病または異常

### 8.3. 有害事象発現時の対応

有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる有害事象に対して十分な医療措置を講じる。

責任者は症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。

重篤な有害事象が認められた場合は大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」（以下「有害事象手順書」と記す。）に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。

### 8.4. 予想される有害事象とその対応

#### 8.4.1. 予想される有害事象

- 1) 脂肪組織採取部位、移植部位の疼痛
- 2) 脂肪組織採取部位、移植部位の腫脹
- 3) 脂肪組織採取部位、移植部位の皮下出血
- 4) 移植部位の硬結
- 5) 脂肪組織採取部位、移植部位の感染
- 6) 濃縮細胞に対するアレルギー反応
- 7) 全身麻酔に伴う合併症

#### 8.4.2. 有害事象への対処

- 1)-4) これらの合併症に関しては、通常経過観察のみで早期に回復すると考えられる。
- 5) 必要に応じ、抗生剤投与、ドレナージなどの処置を行う。
- 6) 細胞液は患者自身から採取したものであるため、反応が生じるリスクは極めて少ないと思われるが、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。
- 7) 治療は全身麻酔下に行われるため、通常の手術と同程度の全身麻酔に伴う合併症リスクがある。

## 9. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順

### 9.1. 基準

責任者又は分担者は、以下の場合には、当該被験者の研究を中止・中断する。

- 1) 下記の理由により実施計画書を遵守したプロトコール治療が不可能となった場合、当該被験者の研究を中止する。
  - ① 十分な自己脂肪組織採取が困難な場合
  - ② 手技的理由で移植完遂できなかった場合
- 2) 被験者より同意撤回の申し出があった場合、当該被験者の研究を中止する。
- 3) 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継続が困難と判断した場合、当該被験者の研究を中止する。
- 4) プロトコール治療開始後、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、

当該被験者の研究を中止する。

- 5) 「11.2.1 研究全体の中止の基準」により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。
- 6) その他、責任者又は分担者が、研究の中止を適切と判断した場合、当該被験者の研究を中止する。
- 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。

## 9.2. 手順

責任者が当該被験者の臨床研究の継続が可能かどうかを判断し、不可能な場合は中止の手続きを行う。

責任者又は分担者は、研究を中止する旨を当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。

症例報告書に中止の理由及び中止年月日を記載する。

## 10. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更

### 10.1. 臨床研究実施計画書の遵守

本臨床研究は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない場合を除き、本実施計画書を遵守して実施する。

### 10.2. 実施計画書からの逸脱又は変更

責任者又は分担者は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情があれば、本実施計画書からの逸脱を行うことができる。その際には、責任者は、内容及び理由を、可能な限り早急に病院長を経てヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告する。また、責任者又は分担者は、本実施計画書から逸脱した場合は理由のいかんによらずすべてこれを記録する。

また、本実施計画書の変更・改訂が適切な場合には、その案を、病院長を経てヒト幹細胞臨床研究審査委員会に提出してその承認を得る。変更に際しては変更することの倫理的、科学的、及び医学的妥当性について十分検討する。逸脱・変更に際しての手続きは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規程」第7条、第19条に従う。

## 11. 臨床研究の終了又は中止及び中断

### 11.1. 研究の終了

目標症例の登録が予定期間内に終了した場合、登録症例の最終研究期間終了日を研究の終了とし、以下の手順をふむ。

#### 11.1.1. 手順

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規程」第11条、及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究の中止、中断又は終了に関する手順書」に従う。

### 11.2. 研究全体の中断・中止の基準及び手順

### 11.2.1. 基準

研究責任者は、以下の場合に、臨床研究全体を中止又は中断する。

- 1) 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規程」第5条に基づき、病院長が大阪大学医学部附属病院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の答申を受け、臨床研究を継続すべきでないとして決定し、責任者に通知した場合、本臨床研究を中止する。
- 2) 重篤な有害事象等の重大な事態が発生した場合、本臨床研究を中断し、「11.2.2.手順」に従う。
- 3) 新たな被験者の安全又は本臨床研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な情報を入手した場合、本臨床研究を中断し、「11.2.2.手順」に従う。
- 4) その他の理由により責任者が本臨床研究を中止又すべきである、又は継続が不可能であると判断した場合、本臨床研究を中止する。

### 11.2.2. 手順

11.2.1.項の1)による中止の場合、責任者は新たな被験者のエントリーを中止し、実施中の被験者の臨床研究を可能な時点で中止する。

2)、3)による中断の場合は、速やかに病院長に報告するとともに、実施中の被験者の臨床研究を可能な時点で中断し、必要に応じて適切な処置及び原因究明を行う。また、新たな被験者のエントリーを中断する。なお、病院長がヒト幹細胞臨床研究審査委員会の答申を受け、継続可能であるとの決定を下した場合は再開することができるが、継続すべきでないとの決定を下した場合には、本臨床研究を中止する。

臨床研究の中止の場合はいずれの場合にも、責任者は速やかに病院長に中止の報告を行い、できる限り速やかに臨床研究総括報告書を病院長に提出する。病院長はさらにヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告するとともに、臨床研究総括報告書についてヒト幹細胞臨床研究審査委員会の意見を求める。

なお、臨床研究の中止及び中断に関わる手続きは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究の中止、中断又は終了に関する手順書」に従う。

## 12. 同意取得

### 12.1. 同意説明文書及び同意書の作成

同意説明文書は全ての被験者及び被験者の家族などが理解できる平易な言語と用語を用いて作成する。(添付文書「患者さんへ」参照)

また、同意書及び同意撤回書の様式も作成されている。(添付文書「同意書」「同意撤回書」参照)

### 12.2. 同意説明文書及び同意書の改訂

同意説明文書及び同意書が改訂された場合は既に臨床研究に参加している被験者においても改訂された同意説明文書により再び説明を行い、再同意を文書により取得する。なお、すでに研究が終了している被験者にはその限りではない。

### 12.3. 同意説明及び同意取得の時期及び方法

スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。

責任者又は分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書(添付文書「患者さんへ」参照)を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。(「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照)。なお、本研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者とししない。

## 13. 登録

以下の手順に従い被験者の登録及び名簿の作成をする。

- 1) 同意の取得  
責任者又は分担者は、本研究への参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。  
〔12. 同意取得〕を参照)
- 2) 被験者名簿の作成  
責任者、分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。責任者は被験者名簿を保管する。  
被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した患者に001番から順に番号を付与する。
- 3) スクリーニング検査の実施  
責任者又は分担者は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、「7. 観察・検査項目とスケジュール」に従ってスクリーニングを実施する。
- 4) 症例登録票の作成  
責任者又は分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「3. 対象疾患と適格基準」で規定する登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要な事項をすべて記載する。
- 5) 症例登録票の送付  
責任者、分担者又は研究協力者は、「症例登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。
- 6) 適格性の判定  
データセンターは受領した「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例登録票」を保管する。
- 7) 被験者の登録  
データセンターは、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例登録確認書」を責任者に送付する。この「症例登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「登録における不適格連絡書」を責任者に送付する。
- 8) 治療の開始  
責任者又は分担者は、受領した「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して、登録後の必要な検査及び治療を開始する。  
責任者、分担者又は研究協力者は、「症例登録確認書」又は「登録における不適格連絡書」を保管し、「症例登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

## 14. 症例報告書

### 14.1. 症例報告書の作成

- 1) 責任者又は分担者は、登録した被験者について症例報告書を作成し、記名捺印又は署名の上、データセンターに提出し、その写しを保存する。
- 2) 分担者が症例報告書を作成した場合には、責任者は、症例報告書をデータセンターに提出する前に、その記載内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印又は署名し、データセンターに提出する。

- 3) 責任者は、データセンターに提出する症例報告書の記載内容が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コード及び登録番号を用いていることを保証する。
- 4) 臨床研究コーディネーターが症例報告書の作成補助を行う場合には、責任者又は分担者の監督のもと、原資料からの転記にとどめる。

#### 14.2. 症例報告書の記載上の注意

- 1) 黒色のボールペン又は黒インクのペンで記載する。
- 2) □は該当するものにレ印又はx印を記載する。
- 3) 観察・検査未実施でデータがない場合には、記載欄に斜線 (/) を入れる。
- 4) 原資料との整合性を確認する。

#### 14.3. 症例報告書の変更又は修正

- 1) 症例報告書の変更又は修正の際には、変更又は修正箇所を二重線 (=) で消し、変更又は修正箇所の近隣に正しい内容を記載し、変更又は修正日を併記の上、捺印又は署名する。当初の記載内容を不明瞭にしないよう修正液、砂消しゴム等は使用しない。
- 2) 重要事項 [同意、エンドポイントの評価 (有害事象名、程度、重篤か否か、転帰、治療との因果関係、コメント、異常変動の判定)] に関する変更又は修正では、変更又は修正日に加えて変更又は修正の理由を記載し、捺印又は署名する。
- 3) データセンターへ提出後の症例報告書の変更又は修正は、データセンターが指定するDCF (Data Clarification Form) を介して行う。

#### 14.4. 症例報告書の提出

責任者、分担者、研究協力者は、当該症例の各分冊の最終観察期間終了後4週以内に症例報告書を作成し、記名捺印又は署名した上でデータセンターへ提出する。

### 15. 統計学的考察

#### 15.1. 目標登録患者数の設定根拠

消化器手術後の感染性合併症の発生率は約2%と報告されている[1]。大阪大学医学部附属病院における、2008年消化管手術症例493例中の縫合不全、膿瘍合併は22例 (4.5%) であり、術後1ヶ月以上の入院治療を要した症例は16例であった。これらの症例中、登録対象になりうると考えられる症例は2例であった。関連施設を含めると年間約10,000例の消化器外科手術が行われている。登録される被験者数が上記実施例の25%と見積もると、登録期間2年間で集積可能な被験者数は、20例程度と予測される。同意取得率を考慮し、本研究の目標症例数は症例集積可能性の視点から7例とした。

#### 15.2. 解析対象集団の定義

本研究の解析対象集団は、少なくとも脂肪組織採取が施行された登録症例を解析対象とする。

ただし、登録後に不適格であると判明した症例は除く。

#### 15.3. 解析項目・方法

- 1) 主要評価項目  
有害事象の種類、程度、重篤か否か、発現頻度、発現期間を集計する。
- 2) 副次的評価項目

自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の実施及び完遂可否に関しては自己脂肪組織の採取から自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞の精製、濃縮細胞液の移植までの被験者の辿った過程を明らかにし、実施及び完遂の可否に及ぼす影響要因を探索する。

臨床症状、画像検査に基づく皮膚瘻の閉鎖率に関しては、要約統計量を用いながら解析する。また皮膚瘻の閉鎖率に及ぼす影響要因も探索する。

## 16. 規範、法令、基準、指針等の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」及び本実施計画書を遵守して実施する。

## 17. 臨床研究の品質管理及び品質保証

### 17.1. 品質管理

責任者、分担者及び協力者は、本実施計画書を遵守して研究を行う。また、責任者、分担者及び協力者は、臨床研究の実施に関わるそれぞれの手順書に従って研究を行う。

### 17.2. 品質保証

#### 17.2.1. 症例報告書の作成と提出

責任者及び分担者は、同意取得した全ての症例について、個々の症例における各分冊の最終観察期間終了後、又は臨床研究中止後4週以内に症例報告書を作成し、署名又は、記名捺印し、データセンターに提出する。

#### 17.2.2. モニタリング

モニターは、患者の人権、安全性及び福祉が保護されていること、臨床研究が最新の実施計画書、及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守して実施されていること、責任者又は分担者から報告されたデータなどが正確かつ完全で、原資料などの臨床研究関連記録に照らして確認するために「未来医療・ヒト幹細胞臨床研究のモニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。なお、モニタリングは、臨床研究開始前、実施中及び終了時に責任者、分担者、臨床研究実施部門、未来医療センター等を訪問して行う。

#### 17.2.3. データ管理

データの品質管理は、「データマネジメントに関する標準業務手順書」に従って行う。

## 18. 臨床研究の倫理的实施

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」及び本実施計画書を遵守して実施する。

### 18.1. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、病院長の諮問を受け、臨床研究実施計画書、説明文書（患者さんへ）、症例報告書の様式の記載内容にもとづき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究の実施及び継続について審議を行う。



## 18.2. 臨床研究の進捗報告

本臨床研究の実施期間中少なくとも1年に1回以上、及び終了時には進捗状況を上記ヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告する。（「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規程」を参照）

## 18.3. 被験者の人権及び個人情報の保護に関する事項

### 1)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。

### 2)個人情報の保護

被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、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。

## 19. 記録等の保存

病院長は、保存すべき記録等の保存に関して未来医療センターに委託する。

臨床研究に係る文書及び記録等は、臨床研究を中止又は終了し総括報告書提出した日から少なくとも20年間保存する。本実施計画書及び症例報告書は変更・修正があった場合はその履歴を適切に保存する。

## 20. 臨床研究総括報告書の作成

責任者は、臨床研究の中止又は終了後、未来医療センターの協力のもと、速やかに臨床研究総括報告書を作成する。

## 21. 臨床研究終了後の追跡調査の方法

研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。

臨床研究終了後も有効性安全性確保の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他必要な措置を行うように努める。

なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含まない。

## 22. 臨床研究費用並びに健康被害の補償

### 22.1. 研究の資金源及び利益相反

本臨床研究に関して、外部からの資金提供はない。また、利益相反については本学利益相反委員会にて審査される。

### 22.2. 臨床研究に関する費用負担

本臨床研究にかかる費用は、責任者（又は大阪大学医学部附属病院）が負担する。

### 22.3. 健康被害の補償等

本試験は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本試験の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適

切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者及び大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。

なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も校費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害においての医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。

## 23. 臨床研究成果の帰属及び研究結果の公表に関するとり決め

本臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとする。

本臨床研究結果は、総括報告書としてまとめることとする。また必要に応じて論文又は学会発表として公表する。本臨床研究に関し、研究終了前に公表する場合はヒト幹細胞臨床研究審査委員会に、その公表先と内容を申請し、承認を受けなければならない。

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。

## 24. 臨床研究実施体制

### 1)研究責任者

| 氏名   | 機関名、部署・所属、役職、電話番号   | 臨床研究において果たす役割 |
|------|---|---------------|
| 森 正樹 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>外科系臨床研究医学専攻<br>外科科学講座<br>(消化器外科)<br>教授<br>06-6879-3251 | 臨床研究の総指揮      |

### 2)研究分担者

| 氏名            | 機関名、部署・所属、役職、電話番号   | 臨床研究において果たす役割 |
|---------------|---|---------------|
| (主任)<br>関本 貢嗣 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>外科系臨床研究医学専攻<br>外科科学講座<br>(消化器外科)<br>06-6879-3251 | 臨床研究の実施       |
| 山本 浩文         | 大阪大学大学院医学系研究科<br>外科系臨床研究医学専攻<br>外科科学講座<br>(消化器外科)<br>06-6879-3251 | 臨床研究の実施       |
| 池田 正孝         | 大阪大学大学院医学系研究科<br>外科系臨床研究医学専攻<br>外科科学講座<br>(消化器外科)<br>06-6879-3251 | 臨床研究の実施       |
| 水島 恒和         | 大阪大学大学院医学系研究科<br>外科系臨床研究医学専攻<br>外科科学講座<br>(消化器外科)                 | 臨床研究の実施       |

|        |   |         |
|--------|---|---------|
|        | 06-6879-3251  |         |
| 竹政 伊知郎 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>外科系臨床研究医学専攻<br>外科科学講座<br>(消化器外科)<br>06-6879-3251 | 臨床研究の実施 |
| 高橋 秀和  | 大阪大学大学院医学系研究科<br>外科系臨床研究医学専攻<br>外科科学講座<br>(消化器外科)<br>06-6879-3251 | 臨床研究の実施 |

### 3)研究協力者

#### (1)大阪大学医学部附属病院未来医療センター協力者

| 氏名    | 機関名、部署・所属、役職、電話番号                                     | 臨床研究において果たす役割 |
|-------|---|---------------|
| 江崎 久男 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>医員<br>06-6879-6551         | プロジェクトマネジメント  |
| 江副 幸子 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>特任講師<br>06-6879-6551       | プロジェクトマネジメント  |
| 名井 陽  | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>副センター長・准教授<br>06-6879-6551 | 臨床研究品質管理      |
| 大河原弘達 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>品質管理責任者<br>06-6879-6551    | 感染症検査         |
| 長尾 杏奈 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>特任技術職員<br>06-6879-6551     | 感染症検査         |
| 山地 学  | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>上級オフィサー<br>06-6879-6551    | プロトコール作成支援    |
| 花井 達広 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>安全情報管理部門<br>06-6879-6551   | プロトコール作成支援    |

## (2)臨床研究コーディネーター

| 氏名    | 機関名、部署・所属、役職、電話番号                                   | 臨床研究において果たす役割 |
|-------|---|---------------|
| 小巻 正泰 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>コーディネーター<br>06-6879-6551 | コーディネーター      |
| 佐野 夕子 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>コーディネーター<br>06-6879-6551 | コーディネーター      |

## (3)モニター

| 氏名    | 機関名、部署・所属、役職、電話番号                               | 臨床研究において果たす役割 |
|-------|---|---------------|
| 墨田 梨絵 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター<br>モニター<br>06-6879-6551 | モニタリング        |

## (4)統計解析及びデータマネジメント

| 氏名    | 機関名、部署・所属、役職、電話番号  | 臨床研究において果たす役割        |
|-------|--|----------------------|
| 大門 貴志 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター特任講師<br>06-6879-6560<br>Fax:06-6879-6536      | プロトコール作成支援<br>統計学的解析 |
| 棚原 憲子 | 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センターデータマネージャー<br>06-6879-6560<br>Fax:06-6879-6536 | データマネジメント<br>症例登録    |

## 4)連絡先

## (1)データセンター

| 名称                         | 所在地、電話番号  |
|----------------------------|---|
| 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療データセンター | 大阪府吹田市山田丘 2-15<br>06-6879-6560<br>Fax:06-6879-6536<br>受付時間 9:00～16:00 |

## (2)事務局

| 名称                      | 所在地、電話番号   |
|-------------------------|--|
| 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター | 大阪府吹田市山田丘 2-15<br>06-6879-6551<br>irb-jimu@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp |

(3)緊急連絡先

| 名称                      | 所属、代表者、所在地、電話番号  |
|-------------------------|--|
| 研究チーム                   | 大阪大学医学部消化器外科<br>森 正樹、関本 貢嗣、山本 浩文、池田 正孝、水島 恒和、竹政 伊知郎、<br>高橋 秀和<br>大阪府吹田市山田丘 2-2<br>06-6879-3251                               |
| 大阪大学医学部附属病院<br>未来医療センター | 大阪府吹田市山田丘 2-15<br>06-6879-6551<br><a href="mailto:irb-jimu@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp">irb-jimu@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp</a> |

## 25. 文献

1. Slim, K., et al., *Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery*. *Ann Surg*, 2009. **249**(2): p. 203-9.
2. Oomen, J.W., et al., *Guideline proposal to reconstructive surgery for complex perineal sinus or rectal fistula*. *Int J Colorectal Dis*, 2007. **22**(2): p. 225-30.
3. Giroto, J.A., et al., *Closure of chronic abdominal wall defects: a long-term evaluation of the components separation method*. *Ann Plast Surg*, 1999. **42**(4): p. 385-94; discussion 394-5.
4. Mizuno, H., et al., *Myogenic differentiation by human processed lipoaspirate cells*. *Plast Reconstr Surg*, 2002. **109**(1): p. 199-209; discussion 210-1.
5. Puissant, B., et al., *Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells*. *Br J Haematol*, 2005. **129**(1): p. 118-29.
6. Uccelli, A., L. Moretta, and V. Pistoia, *Immunoregulatory function of mesenchymal stem cells*. *Eur J Immunol*, 2006. **36**(10): p. 2566-73.
7. Lin, J., et al., *Effects of surface-modified scaffolds on the growth and differentiation of mouse adipose-derived stromal cells*. *J Tissue Eng Regen Med*, 2007. **1**(3): p. 211-7.
8. Moseley, T.A., M. Zhu, and M.H. Hedrick, *Adipose-derived stem and progenitor cells as fillers in plastic and reconstructive surgery*. *Plast Reconstr Surg*, 2006. **118**(3 Suppl): p. 121S-128S.
9. Lin, K., et al., *Characterization of adipose tissue-derived cells isolated with the Celution system*. *Cytotherapy*, 2008. **10**(4): p. 417-26.
10. Sanz-Ruiz, R., et al., *Early translation of adipose-derived cell therapy for cardiovascular disease*. *Cell Transplant*, 2009. **18**(3): p. 245-54.
11. Sugimachi, K., K. Kitamura, and M. Mori, *新しい乳房再建術—幹細胞を用いた乳癌術後の乳房再生の試み—*. *日本美容外会報*, 2008. **30**(3): p. 151-160.
12. Yamamoto, T., et al., *Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: Report of two initial cases*. *Int J Urol*, 2009.
13. Alvarez, P.D., et al., *A new bronchoscopic treatment of tracheomediastinal fistula using autologous adipose-derived stem cells*. *Thorax*, 2008. **63**(4): p. 374-6.
14. Garcia-Olmo, D., et al., *A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation*. *Dis Colon Rectum*, 2005. **48**(7): p. 1416-23.
15. Garcia-Olmo, D., et al., *Treatment of enterocutaneous fistula in Crohn's Disease with adipose-derived stem cells: a comparison of protocols with and without cell expansion*. *Int J Colorectal Dis*, 2009.

- 24(1): p. 27-30.
16. Garcia-Olmo, D., et al., *Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial*. *Dis Colon Rectum*, 2009. **52**(1): p. 79-86.

## 要約

| 項目                  | 内容  |
|---------------------|---|
| 研究課題                | 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する<br>自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用  |
| 総括責任者               | 森 正樹（大阪大学大学院医学研究科外科学講座消化器外科）  |
| 対象疾患                | 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻  |
| ヒト幹細胞の種類            | 自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRC)   |
| 実施期間および対象症例数        | 臨床研究登録期間は病院長の実施許可を受けたときから2年とする。<br>臨床研究実施期間は、病院長の実施許可を受けたときからすべての登録症例の臨床研究が終了又は中止する時点までの期間とする。<br>目標登録症例数は7例とする。  |
| 治療研究の概要             | 本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法安全性を評価することである。消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻の治療としては、ドレナージ、洗浄、搔爬、抗生剤投与や人工肛門造設に加えて大網、筋皮弁などを用いた充填や対象臓器の切除などが試みられている。しかし、手術による侵襲が大きい一方で、組織充填後の皮膚瘻再発は高率であり、必ずしも確立された治療法とは言えない。本治療法が確立されると、難治性皮膚瘻の早期治癒、組織充填や臓器切除などの再手術回避の可能性があり、患者の生活の質(Quality of Life: QOL)回復に貢献できる。今回、患者数を増やし有効性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施することを計画した。本臨床試験を行うことにより、本治療を先進医療へと進めていくことをめざす。 |
| その他（外国での状況や新規性について） | 脂肪組織由来の間葉系前駆細胞（幹細胞）を用いた前臨床研究として、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。<br>また、乳癌術後の乳房再建、前立腺手術後の排尿障害、肺癌放射線治療後の瘻孔治療（海外）、クローン病患者の瘻孔、及び難治性会陰部痔瘻を対象とした臨床試験（海外）も報告されている。しかし、術後の難治性皮膚瘻に関する報告はなく、本研究が国内における初の試みである。<br>今回、患者数を安全性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施する。本試験の成果を基盤として、本方法が先進医療  |



|                    |  |
|--------------------|--|
|                    | に認可されることをめざしている。   |
| 観察検査項目およびスケジュールの概要 | <p>治療の実施に際し、採取した自己脂肪組織由来細胞から精製した濃縮細胞液による、細胞移植療法が可能であったかを記録する。自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法を実施または完遂できなかった場合はその理由を調査する。</p> <p>手術日、1、2、4、12、24週後、またはプロトコール治療中止・終了時に臨床症状（全身、局所）の観察、臨床検査、画像診断を行い、本研究における有害事象の有無、程度（CTCAE v4.0のGrade）、重篤か否か、発現頻度及び発現期間の評価を行う（表 観察・検査スケジュール参照）。皮膚瘻からの排液が消失し、画像検査上膿瘍、皮膚瘻再発が認められない場合を皮膚瘻閉鎖と診断し、1、2、4、12、24週後における皮膚瘻が閉鎖した症例の割合（皮膚瘻の閉鎖率）を評価する。</p> |
| 主要評価項目および副次的評価項目   | <p>主要評価項目は、本研究における有害事象の有無、程度（CTCAE v4.0のGrade）、重篤か否か、発現頻度及び発現期間とする。</p> <p>副次評価項目は、自己脂肪由来間葉系前駆細胞移植療法完遂、難治性皮膚瘻の閉鎖率とした。</p>  |

表 観察・検査スケジュール

| 観察・評価日       |                     | 治療前           | 手術日  | 1 週後 | 2 週後 | 4 週後 | 12 週後 | 24 週後 | 中止時 |
|--------------|---------------------|---------------|------|------|------|------|-------|-------|-----|
| 許容範囲         |                     | 手術日より<br>-6 週 | 0 日※ | ±2 日 | ±4 日 | ±1 週 | ±4 週  | ±4 週  |     |
| 臨床症状<br>(全身) | バイタル<br>サイン         | ○             | ○    | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
| 臨床症状<br>(局所) | 脂肪組織<br>採取部位        | ○             | ○    | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
|              | 細胞移植<br>部位          | ○             | ○    | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
| 臨床検査         | 血液                  | ○             |      | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
|              | 尿                   | ○             |      | ○    | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
| 画像診断         | CT<br>and/or<br>MRI | ○             |      |      | ○    | ○    | ○     | ○     | ○   |
|              | 造影検査                | ○             |      |      | △    | △    | △     | △     | △   |
|              | 内視鏡                 | △             |      |      | △    | △    | △     | △     | △   |

※：手術後に実施

○：実施する

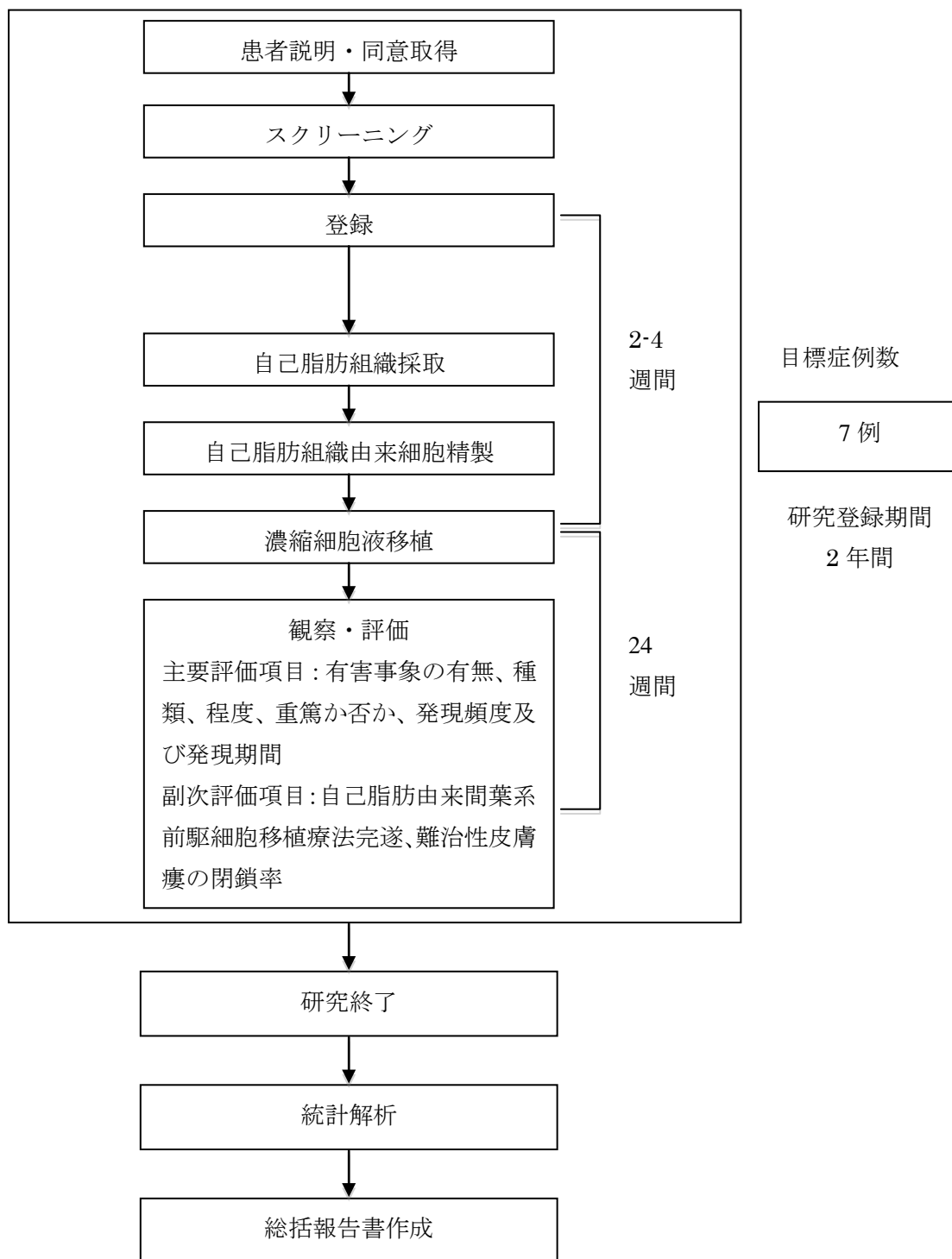
△：造影検査（2週後、4週後、12週後、24週後、中止時）

皮膚瘻の再発があれば実施する

内視鏡（治療前、2週後、4週後、12週後、24週後、中止時）

治療前評価が可能であれば実施する

臨床研究シエーマ



# 手術当日

一度の外科手術中に採取から濃縮・移植までを完結

細胞回収

