

平成 23 年 2 月 7 日

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究

申請者：名古屋大学医学部附属病院 病院長 松尾 清一

申請日：平成 21 年 8 月 11 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究
申請年月日	平成21年8月11日
実施施設及び研究責任者	実施施設：名古屋大学医学部附属病院 研究責任者：後藤 百万
対象疾患	腹圧性尿失禁
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 承認後から平成25年3月31日まで 計30症例（女性10例、男性20例）
治療研究の概要	皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）は、腹部または臀部の皮下脂肪から従来の脂肪吸引法により採取し、ADRCs 分離装置により回収する。障害された尿道の括約筋及び尿道粘膜下に経尿道的内視鏡下で注入し、括約筋機能を回復させ、尿失禁を治療する。ADRCs が括約筋障害のために開いた尿道を閉鎖すること、ADRCs が括約筋再生に向かうこと、ADRCs から分泌されるサイトカインが局所の血流を改善することなどが、尿失禁を改善させる機序と考えられる。
その他（外国での状況等）	ADRCs を用いた腹圧性尿失禁治療は国内外において行われていない。オーストリアにおいてヒト培養自己骨格筋細胞を使用する臨床再生治療が行われているが、培養過程における安全性の問題が懸念される。
新規性について	ADRCsを用いる本研究では、細胞供給源として大量の前駆細胞が含まれる脂肪組織を用いる。細胞分離装置を用いることで、短時間で前駆細胞が得られる。さらに、腹圧性尿失禁に対する、ADRCsを用いた臨床研究は世界で初めてのものであるという点で、新規性が極めて高い。

## 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

### 1) 第1回審議

- ①開催日時： 平成21年10月7日（水）17:00～19:00  
（第9回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

### ②議事概要

平成21年8月11日付けで名古屋大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：腹圧性尿失禁）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

#### 1. プロトコルについて

- 研究実施の妥当性に関して、治療のコンセプトをさらに深く検討してほしい。特にラットの前臨床研究では、機序を更に詳細に検討すべき。
- 対象疾患について、当該間葉細胞による腫瘍増悪効果を否定する知見がないため、前立腺癌あるいは組織学的に前立腺癌を認める症例は除外すべき。
- 傍尿道周囲への細胞の移植手技として、外尿道括約筋内への皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）の移植と膜様部尿道粘膜下へのADRCsと脂肪組織の移植を行う手技の根拠を説明が必要。

#### 2. 品質・安全性について

- 分離装置（Celution）を用いて行われるADRCsの純度は採取ごとに大きな差異がある可能性があり、核型分析などによる安全性の担保が必要です。
- 有効性や安全性との相関性を明らかにするために、ADRCsの表面抗原等を含めた特性解析の方法の詳細を記載して欲しい。
- 感染症の伝播の危険性は低いと想定されるものの、調製中の異物混入がないことを確認するための検討方法を詳細に記載してほしい。エンドトキシン、マイコプラズマ、無菌検査、およびマイコプラズマの各検査方法についてその性能（特異性や感度）が日本薬局方に記載されている方法と同等あるいはそれ以上であることが確認されているか。

#### 3. 前臨床研究について

- 特にラットの前臨床研究で、効果がみられる機序を更に詳細に検討していただきたい。SMA免疫染色だけでは平滑筋への分化としての根拠に乏しく、他のマーカーの併用評価が必要。
- 注入した細胞の量と比較して、定量的な評価はされているか。細胞増殖能や細胞分裂能はどのくらい保たれているか。特に、過剰な増殖による尿管閉塞の危険はないか。
- 腹圧性尿失禁ラットモデルでの研究成果のまとめとして、HGFやVEGF産生を明らかにしているが、ADRCsが産生細胞であるのか明らかにすべき。

○ ヒトに投与する前に、中型・大型動物を用いた前臨床研究を行い安全性と有効性の評価が求められる。

#### 4. インフォームドコンセントについて

○ 説明文書が被験者には難しい表現と思われるので、全体をわかりやすく、理解できるように書きなおして欲しい。

○ この臨床研究が、従来の治療方法とどのように違うのか、どこが新規の治療なのか、有効性を示す機序をわかりやすく説明してほしい。

○ 説明同意文書に、副作用やリスク等の説明が十分でないように思われるので、追加されたい。

○ 個人情報保護の具体的方法が記載されていない。試料及び資料が連結可能匿名化で保存されること、保管期間が説明されていない。

### 2) 第2回審議

①開催日時： 平成22年7月6日（火）15:00～17:00

（第12回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

#### ②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

#### 1. プロトコルについて

○ 機序の更なる検討が望まれる。注入した細胞などによる bulking 効果を期待するものであるならば、従来行われてきたコラーゲン注入療法とはどの様に違うか？コラーゲンが入手できなくなったとのことであるが、その他の注入する製品などとの比較はどの様になっているか説明が必要。

○ 注入した脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）が平滑筋に分化していることの判定は更なる検討が必要。特異性の高い分化マーカーを用いて評価して欲しい。また、標識細胞を用いて平滑筋芽細胞が ADRCs 由来なのか明らかにすべき。

○ 採取した ADRCs にはかなりのばらつきがあると回答されています。どのような細胞 population を投与したときに臨床的な効果やあるいは安全性の問題点が認められたのか、臨床研究を通じて評価することが必要。

#### 3. 前臨床研究について

○ 注入した細胞がどの程度平滑筋に分化しているのか示されたデータでは不明である。定量的に示して頂きたい。その際には、標識した細胞を注入し、平滑筋に分化した細胞の割合を示すなどの追加検討が必要。

#### 4. インフォームドコンセントについて

○作用機序として、機械的な侵襲による瘢痕化は考えられないか？その場合は再生医療というよりはむしろ組織の硬化療法ではないか。臓器に侵襲を加えることで、将来的に副作用が継続する懸念もある。また、被検者に過剰な期待を抱かせる様なインフォームドコンセントになっていないか。記載には注意が必要である。

### 3) 第3回審議

①開催日時： 平成23年2月2日（水）15:00～17:30

（第14回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

#### ②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、名古屋大学医学部附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

## 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

### （研究計画書）

○ 本研究において治療効果を期待する機序として、3つの要素が説明された。第一に、ラットおよびブタにおける基礎実験で確認された「注入した脂肪幹細胞・脂肪細胞の bulking 効果による尿道抵抗の上昇」。これは、ヒトにおける臨床結果でも、尿道閉鎖圧の上昇、および機能的尿道長の延長が確認されています。第2には、「尿道括約筋に注入した脂肪幹細胞が平滑筋に分化する可能性」による、尿道括約筋機能の改善です。ラットおよびブタの基礎実験により、注入した脂肪幹細胞が平滑筋に分化する可能性を示している。第3は、注入した脂肪幹細胞から「サイトカインが分泌され、局所の血流を増加する」ことにより括約筋機能を改善するというもの。ラットの実験で、脂肪幹細胞が HGF や VEGF を分泌すること、またヒト臨床結果で、脂肪幹細胞の傍尿道への注入後、造影超音波検査により、経時的に局所の血流が増加していくことから、示唆された。

○ 従来用いられたコラーゲン注入では、傍尿道に注入されたコラーゲンは、通常3カ月以内に吸収され、注入部から消失する。実際に、コラーゲン注入の尿失禁治療効果は、2週間から3カ月以内に低下あるいは消失することが報告されており、実地臨床においても、コラーゲン注入の効果は一時的ということが一般的なコンセンサスとなっている。昨年12月まででバード社のウシコラーゲンが日本国内で使用可能でありましたが、需要が著しく低下し輸入を中止した。現時点ではコラーゲン注入療法に代わって本邦で用いることのできる注入物質はないことを記載した。

○ 抽出した脂肪組織由来幹細胞を注入する前一部保存し、その細胞特性をフローサイトメトリーで解析する。1) サイトカイン分泌能、2) 臨床自覚所見

3) 他覚所見 ((a) 尿失禁自覚スコアーb)尿失禁定量 c)造影超音波検査での細胞注入部位での血流変化)を比較検討することとした。

(前臨床研究)

○ グリーンラットの脂肪組織由来幹細胞をヌードラットの傍尿道周囲に注入したところ約70%が注入した細胞と $\alpha$  smooth muscle 陽性細胞とマージし注入細胞が平滑筋細胞に分化した可能性を示唆した。

○ ブタを用いた実験では、細胞注入4週間でbuking 効果の原因となる尿道内腔に突出する瘤を認めその内部の細胞はデスミン、 $\alpha$  smooth muscle actin, カルポニン type1, ミオシン heavy chain で共に染色され平滑筋構造を認めた。

(同意説明文書)

○ 機械的な侵襲による瘢痕化の危険性については、動物実験の組織学的検討で線維化は認められず、前述のように注入細胞による瘤形成、平滑筋への分化がみられた。

被験者に過度の期待を抱かせることは避けるべきで、被験者への説明書の期待される効果の項目で、「今回の治療方法は世界で初めて行われるものですので、臨床的な有効性については、わかっておらず、本治療の有効性と安全性を確認することが本臨床研究の目的です」というように述べております。また、もちろんヒトにおいて注入した脂肪幹細胞が平滑筋に分化するかどうかは不明で、「平滑筋への分化については、腹圧性尿失禁ラットモデルにて平滑筋への分化が推測される」とのみ説明書で述べた。

○ 前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後5年以上経過し、局所再発、転移所見のない難治性腹圧性尿失禁を有する5例の患者さんに対して、2009年1月から4月の間に名古屋大学付属病院倫理委員会で承認を得て、本治療を実施いたしました。その結果について、詳細な説明を記載した。

#### 4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

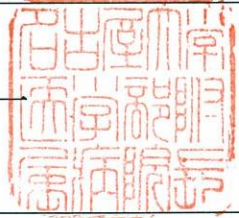
名古屋大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：腹圧性尿失禁）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 21 年 8 月 11 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
	名称	名古屋大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・ 松尾 清一 

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
非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究	名古屋大学大学院医学系研究科 泌尿器科学・教授・後藤百万

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究		
研究機関			
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		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	松尾 清一 印		
研究責任者			
所属	名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学		
役職	教授		
氏名	後藤 百万 印		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 052-744-2985 /Fax: 052-744-2319	
	E-mail	<a href="mailto:gotoh@med.nagoya-u.ac.jp">gotoh@med.nagoya-u.ac.jp</a>	
最終学歴	名古屋大学大学院医学系研究科		
専攻科目	泌尿器科学、再生医学、排尿障害		
その他の研究者	山本徳則(名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・講師) 服部良平(名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・准教授) 松川宜久(名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教) 佐々直人(名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教) 舟橋康人(名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・病院助教) 亀井譲(名古屋大学大学院医学系研究科・形成外科学・教授) 鳥山和宏(名古屋大学医学部附属病院・形成外科・講師) 室原豊明(名古屋大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授) 林裕樹(名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副医療技術部長) 林啓介(名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副医療技術部長) 詳細は別紙1(研究者一覧様式)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			



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	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	
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	
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

臨床研究の目的・意義

臨床研究の目的・意義：概略（詳細は別紙2）  
＜目的＞  
腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能の障害により腹圧負荷時に尿が漏れるもので、直接生命に関わることはないが、生活の質を著しく阻害するQOL疾患である。妊娠・出産・加齢などが要因となる女性の腹圧性尿失禁は、本邦では約400万人が罹患していると推定されている。男性における腹圧性尿失禁は、前立腺肥大症や前立腺癌の手術後合併症として発生し、特に近年急増する前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術を受けた患者の10～40％程度に発生すると報告されている。本疾患の治療では、理学療法（骨盤底筋訓練）が初期治療として行われ、問題となる合併症はないものの、中等症以上の例には無効である。外科的治療としては、尿道スリング手術が女性腹圧性尿失禁に対して広く行われ、良好な成績が得られているが、異物を体内に留置するという欠点があり、異物としてのスリング素材による膣びらん発生が副作用として報告されている。また男性における腹圧性尿失禁に対しては、本邦で行い得る有効な外科的治療がないのが現状である。そこで我々は、2001年に発見同定された多分化能を有する皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（Adipose Derived Regeneration Cells: ADRCs）に注目し、本研究では、細胞供給源としての皮下脂肪組織から採取される自己ADRCsを用いた腹圧性尿失禁に対する新しい治療、すなわち経尿道的内視鏡下ADRCs傍尿道注入治療を開発し、その有用性と安全性を検証する。  
＜意義＞  
本研究における皮下脂肪組織の採取は、脂肪吸引という形成外科では標準的で低侵襲の方法により行うことができ、さらに脂肪組織からのADRCs採取は、分離装置を用いることにより、培養工程を必要とせず、短時間で安全に行うことができ、さらに一連の治療手技過程において、皮下脂肪採取、ADRCsの採取、採取したADRCsの経尿道的傍尿道注入を行うことができる。以上より、自己ADRCsの傍尿道注入治療は腹圧性尿失禁に対する新規非侵襲性外科的治療として、安全性が高く、有用な臨床再生療法であり、医学的意義が高いと考えられる。さらに、超高齢化社会に突入し、生活の質の向上が問われる日本社会においては、まさにQOL疾患である尿失禁に対する治療開発は、極めて重要かつ喫緊の課題であり、世界に先駆けた新規治療の開発を行う必要があるが、本研究は、腹圧性尿失禁に対する、低侵襲で、有効性の高い新規治療法の開発を行うものであり、本疾患の罹患率が非常に高く、また今後さらなる増加が推定されること、また本疾患がQOLを著しく阻害することから、本研究での新規治療法の開発は医学的意義のみならず社会的意義も高いものと考えられる。

臨床研究の対象疾患

名称	腹圧性尿失禁
選定理由	腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能の障害により、腹圧負荷時に尿が漏れるもので、女性においては本邦では約400万人の患者がいると推定されている。また、男性においては前立腺肥大症、前立腺癌の手術における括約筋障害により引き起こされ、女性に比べれば頻度は低いものの数万人の罹患者がいると推計されている。腹圧性尿失禁は直接生命にかかわることはまれであるが、日常生活の多くの領域で支障を及ぼし、生活の質を著しく障害する。本治療は、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。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等の選定基準	<p>＜被験者の選定基準＞</p> <p>細胞移植で生じる効能(治療効果)・副作用・手技による合併症・利益・不利益を文書により十分に説明し、患者自らの意志および家族の理解と承諾に基づいて、細胞移植治療を希望する場合のみ施行する。以下のいずれかの患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 限局性前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術を行った男性患者で、根治手術が施行され、再発・転移がなく(術後1年以上前立腺特異抗原:PSAが測定感度以下)、術後1年以上続く腹圧性尿失禁を有する患者。</li> <li>2. 前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術後またはレーザー切除後の難治性腹圧性尿失禁患者。</li> <li>3. 真性腹圧性尿失禁を有する40歳以上の妊娠を希望しない女性患者で、薬物治療および理学療法が無効で、従来の手術治療を希望しない患者、あるいは、手術治療無効の患者。尿道スリング手術適応例で、手術材料に対するアレルギーを有する、あるいはアレルギーが予測される患者。</li> </ol> <p>＜除外基準＞</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 選定基準を満たしていても、患者からインフォームド・コンセントの得られない場合。</li> <li>2. 他の合併症により余命が1年以内と考えられる場合。</li> <li>3. 悪性新生物を有する、もしくは5年以内にその既往がある場合。または、諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された場合(前立腺癌に対する根治手術施行後の患者は除く)。</li> <li>4. 前立腺癌マーカー(血中PSA)の上昇があり、前立腺癌の存在または再発がある、あるいは予測される患者。</li> <li>5. 重大な感染症を有している場合、またはWa-R,HCV, HBV,HIVいずれかが陽性で細胞注入により増悪する可能性がある症例。</li> <li>6. 重篤な肝機能障害、腎機能障害が存在する場合。</li> <li>7. 白血球減少症、血小板減少症など重篤な血液疾患および輸血を必要とする重度貧血が存在する場合。</li> <li>8. 妊娠中および妊娠の可能性がある場合。</li> <li>9. その他、主治医が不適切と判断した場合。</li> </ol>														
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="189 1384 251 1416">種類</td><td data-bbox="615 1384 1099 1416">ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞</td></tr> <tr> <td data-bbox="189 1444 251 1476">由来</td><td data-bbox="615 1444 1243 1476"> <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 data-bbox="189 1766 555 1829">採取、調製、移植又は、投与の方法</td><td data-bbox="564 1521 1515 2076"> <p>概略:詳細および作業手順書は別紙3参照</p> <p>1) 皮下脂肪組織の採取 患者腹部または臀部皮下脂肪組織に生理食塩水1000ml+1%リドカイン(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の混合液を適量注入し、形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。</p> <p>2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・調整 上記で得た脂肪組織約250～300gから、ADRCs分離装置(Celution®:Cytori Therapeutics, Inc.)を用いてADRCsを分離濃縮する(1×10<sup>6</sup>～8個/5ml)。Celution®システムを用い、細胞分離酵素: Celase™を加え、ADRCsを採取する。脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離に使用する装置Celution®, および本装置で使用する細胞分解酵素Celase™の安全情報については、別紙3参照。</p> <p>3) 傍尿道周囲へのADRCs移植 5mlに分離されたADRCs(約1×10<sup>6</sup>～8個)を用いて2種類の注入細胞溶液を準備し、経尿道的内視鏡下に尿道粘膜下および尿道括約筋部に注入する(方法の詳細は別紙3および別紙4参照)</p> </td></tr> <tr> <td data-bbox="189 2121 399 2152">調製(加工)行程</td><td data-bbox="990 2121 1108 2152">有 <input checked="" type="radio"/>無</td></tr> <tr> <td data-bbox="189 2187 457 2218">非自己由来材料使用</td><td data-bbox="990 2187 1384 2218">有 <input checked="" type="radio"/>無    動物種(            )</td></tr> <tr> <td data-bbox="189 2252 423 2284">複数機関での実施</td><td data-bbox="990 2252 1108 2284">有 <input checked="" type="radio"/>無</td></tr> <tr> <td data-bbox="189 2318 559 2350">他の医療機関への授与・販売</td><td data-bbox="990 2318 1108 2350">有 <input checked="" type="radio"/>無</td></tr> </table>	種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞	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>概略:詳細および作業手順書は別紙3参照</p> <p>1) 皮下脂肪組織の採取 患者腹部または臀部皮下脂肪組織に生理食塩水1000ml+1%リドカイン(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の混合液を適量注入し、形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。</p> <p>2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・調整 上記で得た脂肪組織約250～300gから、ADRCs分離装置(Celution®:Cytori Therapeutics, Inc.)を用いてADRCsを分離濃縮する(1×10<sup>6</sup>～8個/5ml)。Celution®システムを用い、細胞分離酵素: Celase™を加え、ADRCsを採取する。脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離に使用する装置Celution®, および本装置で使用する細胞分解酵素Celase™の安全情報については、別紙3参照。</p> <p>3) 傍尿道周囲へのADRCs移植 5mlに分離されたADRCs(約1×10<sup>6</sup>～8個)を用いて2種類の注入細胞溶液を準備し、経尿道的内視鏡下に尿道粘膜下および尿道括約筋部に注入する(方法の詳細は別紙3および別紙4参照)</p>	調製(加工)行程	有 <input checked="" type="radio"/> 無	非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無    動物種(            )	複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無	他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無
種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞														
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>概略:詳細および作業手順書は別紙3参照</p> <p>1) 皮下脂肪組織の採取 患者腹部または臀部皮下脂肪組織に生理食塩水1000ml+1%リドカイン(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の混合液を適量注入し、形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。</p> <p>2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・調整 上記で得た脂肪組織約250～300gから、ADRCs分離装置(Celution®:Cytori Therapeutics, Inc.)を用いてADRCsを分離濃縮する(1×10<sup>6</sup>～8個/5ml)。Celution®システムを用い、細胞分離酵素: Celase™を加え、ADRCsを採取する。脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離に使用する装置Celution®, および本装置で使用する細胞分解酵素Celase™の安全情報については、別紙3参照。</p> <p>3) 傍尿道周囲へのADRCs移植 5mlに分離されたADRCs(約1×10<sup>6</sup>～8個)を用いて2種類の注入細胞溶液を準備し、経尿道的内視鏡下に尿道粘膜下および尿道括約筋部に注入する(方法の詳細は別紙3および別紙4参照)</p>														
調製(加工)行程	有 <input checked="" type="radio"/> 無														
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無    動物種(            )														
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無														
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無														

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

安全性についての評価	<p>前駆細胞を用いた再生治療では、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。今回用いる脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、自己組織から採取・分離するものであることに加え、培養を必要としないことより、安全性については問題ないものと考えられる。我々が行った基礎実験および本邦あるいは外国で行われた急性(ALLO)慢性心不全(PRESICE)、乳房組織欠損に対する再建治療(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。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。また、局所への間葉系細胞移植に関しては、共同研究者の室原らはTACT Studyで十分な経験があり、その手技の確実性および安全性は確立している。さらに、我々の施設において、ヒト皮下から採取した脂肪組織から、今回行うと同様の方法で分離した脂肪組織由来間葉系前駆細胞について品質試験(無菌試験、分画・分化試験)を行い、さらにヒト前立腺癌細胞とADRCsを共役培養して、その安全性を確認した(別紙1 1-2))。すでに行った全臨床実験(ブタ)での安全性有用性の確認後、臨床5症例行っており重篤な合併症は生じず、有用性も確認された。別紙3、別紙4、資料2、資料3、資料4、資料6、資料23-3、別紙11</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>名古屋大学医学部附属病院および大学院医学系研究科泌尿器科学では、本臨床研究責任者である後藤百万が教授として就任以来、積極的に腹圧性尿失禁に対する治療法の開発に携わってきた(資料1-2:業績参照)。更に、今回の脂肪組織由来間葉系前駆細胞:ADRCsの傍尿道注入治療においては、内視鏡下の傍尿道注入手技が重要であるが、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科における診療チームは本手技に熟達している。共同研究者の室原らの開発した自己間葉系細胞(骨髓単核球細胞)移植療法(TACT Study)は、虚血組織での血管新生が増強することを度重なる基礎実験[2]で証明した新たな治療戦略として臨床導入され[3]、2003年には、我が国最初の循環器領域における再生医療として高度先進医療に認可された。しかしながら、その後行われた多施設臨床研究の結果、十分な治療効果を得られない患者の存在も明らかになった[22、23]。治療効果減弱の原因として、動脈硬化因子を多く持つ患者では、治療必要量の骨髓単核球細胞数の不足や、移植細胞の機能低下が確認されている[24-27]。そこで、さらに皮下ADRCs、すなわち皮下脂肪組織を新たな細胞供給源とした新規血管新生療法を開発中であり、ヒト幹細胞指針に申請準備中である。我々は、既に今回申請する臨床研究に関する基礎実験を行い、ラット尿失禁モデルに対して、培養脂肪由来間葉系前駆細胞を傍尿道周囲に注入することにより尿道内圧の上昇と尿失禁の改善が得られることを明らかにしている[特許1)および添付資料1]。我々の基礎実験データと保険診療で既に行なわれている内視鏡下コラーゲン注入技術を基にしたADRCs注入、さらに共同研究の室原らがこれまで行ってきた新規治療法の開発や臨床導入の経験および研究背景より、名古屋大学医学部附属病院で、前駆細胞を用いる再生医療の治療手技、治療効果判定および安全性評価に対し十分な理解を有し、高水準の臨床研究を実施するチームの形成と実施が可能であると判断した。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

## 臨床研究の実施計画

概略(詳細は別紙4)

1. 腹圧性尿失禁再生治療適応基準の確認、患者への説明と同意後、問診、理学所見、一般検査(検尿、尿培養、血算、一般生化学検査、単純胸腹部レントゲン、心電図など)を行うとともに、悪性疾患のスクリーニング(便潜血、血中PSAを含む腫瘍マーカー、腹部超音波検査、胸部・腹部・骨盤CT)を行う。

2. 皮下脂肪採取・皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・傍尿道周囲へのADRCs移植:

<皮下脂肪組織の採取>

全身麻酔、あるいは局所および腰椎麻酔下に、患者腹部または臀部皮下脂肪組織に混合液[成分:生理食塩水1000ml+1%リドカイン(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]を適量注入し十分膨満させる。通常形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。

<皮下脂肪組織の処理(ADRCsの分離)>

上記で得た脂肪組織約250~300gから、ADRCs分離装置(Celution®:Cytori Therapeutics, Inc.)を用いてADRCsを分離濃縮する( $1 \times 10^6 \sim 8$ 個/5ml)。細胞分離酵素: Celase™[コラゲナーゼとサーモリシンの2種類の酵素の合剤であり(資料17)、サーモリシン(商品名: Thermoase)には牛乳由来のカゼインが用いられているが、この牛乳の原産国はニュージーランドである(資料18)]を加え、消化処理を行い、細胞懸濁液の遠心分離および酵素の洗浄を自動的に閉鎖回路内で行い、ADRCsを採取する。

<傍尿道周囲への脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植>

5mlに分離されたADRCs(約 $1 \times 10^6 \sim 8$ 個)を用いて2種類の注入細胞溶液を準備する[(1)ADRCs 0.5~1.0 mlの細胞溶液、(2)自己脂肪20gとADRCsの4.0~4.5 mlを混和した細胞溶液]。全身麻酔、あるいは局所および腰椎麻酔下に、尿道より内視鏡を挿入し、準備した2種類の注入細胞溶液を18Gの針注射器を用いて内視鏡下に注入する。すなわち、外尿道括約筋内へ(1)溶液0.5~1.0 mlを左右各々2カ所、(2)溶液を膜様部尿道粘膜下(4,8,6時)に症例に応じてbulking効果による尿道内腔の閉鎖が内視鏡的に確認できる程度に注入する。

3. 治療効果、安全性の評価:

<主要評価項目>

尿失禁改善効果として、自己記入式自覚症状・QOLスコアを用いて、治療前、治療後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、24ヶ月、以後6ヶ月ごとに5年間評価を行う。スコアとしては、尿失禁症状・QOLスコア(International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form)(資料5参照)と尿失禁QOLスコア(King's Health Questionnaire)(資料5参照)を用いる。

他覚所見としては24時間パットテストによる尿失禁量測定を治療前、治療後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、24ヶ月、以後6ヶ月ごとに5年間評価する。また、尿流動態検査として尿道内圧測定、最大尿道閉鎖圧、機能的尿道長を治療前、治療後2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年に評価する。

<安全性評価>

皮下脂肪吸引後の痛み・出血の有無と程度を随時評価する。血液検査としては、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、CK、BUN、Cr、電解質Na、K、Cl、Ca、CRPを治療前、治療翌日、治療後1週間、1か月に評価する。根治的前立腺摘除術後の患者については、前立腺特異抗原(PSA)測定を3か月~6か月毎に10年間行う。また、分離ADRCsの安全性検査として、無菌試験、分画、分離試験を行う。

<副次評価項目>

画像評価として、膀胱鏡検査(治療前、治療後2週間、1年)、MRI(矢状断像脂肪強調画像)(治療前、治療後2週間、3か月、6か月、1年、以後1年ごとに10年まで)、経膣または直腸的造影超音波検査(治療前、治療後2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年)を行う。

1) 2)については細胞注入後定期的な尿道内圧測定を行い評価します。

培養した1)サイトカイン分泌能、2)臨床自覚所見3)他覚所見((a)尿失禁自覚スコア-b)尿失禁定量c)造影超音波検査での細胞注入部位での血流変化)を比較検討します。

被験者等に関するインフォームド・コンセント

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>対象疾患の被験者(患者)に対し、主治医またはインフォームド・コンセント担当医が同臨床研究の内容について、説明書(別紙5)に沿ってその利点、欠点を含めた十分な説明を行い、被験者本人が、十分な理解のうえ、本臨床研究への参加を選択された場合に同意書を頂く。どのような場合においても本臨床研究における安全性確保を最優先とする。本研究への参加はあくまでも患者の自由意志であり、不参加の場合にもなんら不利益を得ないこと、また同意後の撤回も可能であることも十分に説明する。</p> <p>本研究の対象者は、成人であり、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、代諾者は必要ではないが、本学では、通常の手術前の説明(インフォームド・コンセント)においても、家族に同席していただき、本人とともに同意書に署名していただくことを推奨している。したがって、本臨床研究の新規性、内容の十分な理解のために被験者とともに家族が同席し、本人と一緒に説明を聞いていただくことが望ましい。</p> <p>本研究は、通常の脂肪吸引法により得られた皮下脂肪組織より抽出された脂肪組織間葉系前駆細胞を傍尿道周囲へ内視鏡下で移植する臨床再生療法である。したがって、手術前の通常の全身麻酔、あるいは腰椎麻酔、局所麻酔下の脂肪吸引術に対する説明、インフォームド・コンセント、同意書作成を初めに行い、その後に本臨床研究に関する説明、インフォームド・コンセント、同意書作成を実施する。</p>	
	<p>説明事項</p>	<p>患者説明書は別紙5参照</p> <p>説明事項:(1) 臨床研究とは、(2) 細胞移植治療について、(3) 臨床研究に参加していただく対象疾患について、(4) 用語説明(腹圧性尿失禁治療、脂肪組織由来間葉系前駆細胞など)、(5) 臨床研究の目的、(6) 臨床研究の実施方法、(7) 臨床研究の予想される効果と合併症および副作用について、(8) 臨床研究に参加して頂く期間および症例数について、(9) 臨床研究で使用する機器製造会社との利害関係について、(10) 臨床研究への参加と辞退の自由意思について、(11) 患者さんの人権・プライバシーの保護について、(12) 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について、(13) 研究結果の公表について、(14) 研究から生ずる知的財産の所有権について、(15) 提供して頂いた血液・脂肪細胞等の検査検体について、(16) 臨床研究が中止される場合について、(17) 臨床研究に関する費用の負担に関して、(18) 臨床研究に関する問い合わせ・苦情の受付先・診療担当医師氏名および連絡先。これらの項目は別紙9(被験者への本臨床研究に関する説明、インフォームドコンセント、同意書項目)と対応する。</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>概略を示す(詳細は別紙6参照)</p> <p>治療期間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。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し、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に回復するまで追跡調査を行う。治療期間中に発生した有害事象に関しては直ちに患者ならびに家族に報告、説明を行う。治療期間中に、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・対処を行い、また研究責任医師は、速やかに病院長ならびに厚生労働大臣に報告する。</p>
	<p>臨床研究終了後の追跡調査の方</p>	<p>退院後は外来通院で経過観察を行なう。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、泌尿器科の本臨床研究分担者により、研究期間終了後10年間行なう。追跡調査内容は、移植後6ヶ月間での評価・検査項目に準じ年1回行われる。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>		
	<p>補償の有無</p>	<p>有 無</p>



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	補償が有る場合、その内容	本臨床研究に起因して、被験者への健康被害の補償あるいは賠償責任が生じた場合は、名古屋大学医学部長、名古屋大学医学部附属病院長、臨床研究責任者は名古屋大学医学部附属病院による「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する保証について(別紙7参照)」に基づき協議の上、その取り扱いを決定する。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>1) 匿名化 「本臨床研究の目的である治療効果判定および安全性評価に関連する被験者(患者)の検体・検査値」は、連結可能匿名化とし、その個人情報管理者は名古屋大学医学部附属病院倫理委員会へ申請した如く、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科講師・山本徳則とする。また、「本臨床研究に関連する基礎研究用および追跡調査用試料および資料」は連結可能匿名化とし、研究責任者の後藤百万がその個人情報を管理する。</p> <p>2) 開示 本臨床研究成果や安全性評価の結果は、共同研究機関や各学会、学術雑誌およびデータベース上などに発表される可能性はあるが、開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行う。本臨床研究試験への参加により、臨床受託研究審査委員会、厚生労働省や文部科学省の担当者が、被験者のカルテ開示を行なう可能性はあるが、被験者および御家族のプライバシーが外部に漏れる心配はない。 またマスメディア(新聞・テレビなど)の関心を引く可能性はあるが、被験者の許可がない限り、試験担当者は秘密保持に対し、最大限の努力をする。</p>
	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>当該臨床研究に掛かる入院治療費用は名古屋大学医学部附属病院の校費で行う。再生に関わる脂肪組織採取、移植細胞の調整・移植などを含め材料、技術費用は名古屋大学医学部・大学院医学系研究科・泌尿器科学部門の研究費で負担する。</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>共同研究者の室原らが従来行なってきた自己間葉系(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ているが、今回申請する脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いる研究では、新しい細胞供給源としての脂肪組織から前駆細胞を採取する。さらに、脂肪組織は大量の前駆細胞を含んでいること、短時間で脂肪組織から前駆細胞を分離できる装置を用いることから、今回の治療では体外細胞培養を必要とせず、前駆細胞治療の臨床応用においては、新しい方法となる。さらに、腹圧性尿失禁に対する、自己脂肪由来間葉系前駆細胞を用いた臨床研究は世界で初めてのものであるという点で、新規性が極めて高い。</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)

- ✓ 研究者の研究業績及び申請特許[別紙1(2)]
- ✓ 臨床研究の目的と意義(別紙2)
- ✓ 臨床研究に用いるヒト幹細胞採取、調製、移植又は、投与の方法および標準作業手順書(別紙3)
- ✓ 臨床研究の実施計画(別紙4)
- ✓ 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(添付資料2、3、4、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(別紙5)
- ✓ 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6)
- ✓ 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7)
- ✓ 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8)
- ✓ 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:本臨床研究の概要(別紙9)

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- ✓ 参考文献(別紙10)
- ✓ 腹圧性尿失禁5症例の安全性と有用性の報告結果(別紙11)
- ✓ 脂肪組織由来間葉系前駆細胞培養試験及びラット尿失禁モデル基礎実験(資料1)
- ✓ 手術室見取り図(資料2)
- ✓ ヒト皮下脂肪組織から分離したADRCsの清潔度試験(資料3)
- ✓ ヒト皮下脂肪組織から分離したADRCsの分画・分化試験(資料4)
- ✓ 評価項目(尿失禁症状・QOL質問票)(資料5)
- ✓ 細胞分離装置CEMARKの承認証明書(資料6)
- ✓ クリニカルパス(資料7)
- ✓ 臨床フローチャート:ポンチ絵(資料8)
- ✓ 名古屋大学医学部倫理委員会議事録(資料9)
- ✓ 名古屋大学医学部倫理委員会審査結果通知書(資料10)
- ✓ 名古屋大学倫理委員会学外委員略歴(資料11)
- ✓ 倫理委員会メンバー(資料12)
- ✓ サイトリ社Celutionシステムユーザーマニュアル(資料13)
- ✓ 処理記録用紙(資料14)
- ✓ FDA申請状況(資料15)
- ✓ Celase試薬安全性試験(資料16)
- ✓ Celaseの成分に関する情報と証明書(資料17、18)
- ✓ 添付論文(Celutionシステムにより分離された細胞特性に関する論文)(21)
- ✓ 添付資料(脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植に関する大動物前臨床試験論文と本教室の結果)(29-1、29-2)と(29-3)



## 本臨床研究の概要について

非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究

### 1) 背景と目的

腹圧性尿失禁とは、膀胱から尿が漏れないように尿道を締める機能を有する尿道括約筋の機能障害により、腹圧時（運動、咳・くしゃみなど）に尿が尿意を伴わずに漏れる疾患を言う。腹圧性尿失禁は男女ともにみられる疾患で、女性における原因は、妊娠・出産、婦人科的手術、加齢による括約筋機能障害が多く、男性では前立腺肥大症や前立腺癌に対する手術による括約筋障害が原因となる。腹圧性尿失禁に対しては通常、理学療法（骨盤底筋訓練）が初期治療として行われるが、中等症以上の例には無効である。外科的治療としては、尿道スリング手術（経膣的手術で、尿道の下に人工テープをかけて、尿道を支える手術）が女性腹圧性尿失禁に対して広く行われ、良好な成績が得られているが、異物を体内に留置するという欠点があり、また男性における腹圧性尿失禁に対しては本邦で行い得る有効な外科的治療がないのが現状である。低侵襲的外科的治療として、傍尿道牛コラーゲン注入治療（経尿道的に内視鏡を挿入し、内視鏡下に尿道粘膜下にコラーゲンを注入する）が行われることがあるが、注入後数週間以内に吸収されるため1～3ヶ月以内に再発することから治療持続効果がなく、また前立腺手術後の腹圧性尿失禁に対しては有効率自体が20%以下と不良である。さらに、コラーゲンは牛組織由来であるため、伝達性海綿状脳症発症の危険性が完全には否定できない欠点がある。このような理由もあいまって、唯一日本でコラーゲンを取り扱っているメディコン社は今年12月でこのコラーゲン取り扱いを中止し、腹圧性尿失禁に対する低侵襲的外科的治療の選択肢が2010年から無くなることになる。また、最近海外では、培養自己骨格筋細胞を使用する腹圧性尿失禁に対する臨床再生治療が行われているが、培養過程における安全性の問題は大きなハードルとなっている。

そこで我々は、コラーゲンに変わる臨床再生材料として、2001年に発見同定された多分化能を有する皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（adipose derived regeneration cells: ADRCs）に注目した。また、すでに共同研究者の循環器内科の室原らは、基礎実験に基づいて、2000年より自己間葉系細胞（骨髄単核球細胞）移植による末梢閉塞性動脈疾患に対する血管新生療法の臨床導入（Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation Study: TACT Study）を行い、安全性および治療有効性について報告し、2003年には、我が国最初の循環器領域における再生医療として高度先進医療に認可されている。しかし、再

生材料採取の侵襲性の問題で新たな細胞供給源の検索が必要であると考え、自己 ADRCs 治療を用いた臨床研究を実施予定であり、本ヒト幹細胞指針に申請準備中である。

我々は、腹圧性尿失禁に対して、ラット尿失禁モデルを用いて培養した脂肪組織由来間葉系前駆細胞を傍尿道に注入することにより、尿道内圧の上昇と尿失禁の改善が得られることを明らかにした。その機序として、1) 尿道粘膜下への注入細胞による尿道閉鎖効果 (bulking effect)、2) 注入細胞の平滑筋への分化の可能性、3) 注入細胞からの尿道括約筋細胞の分化増殖を促進するサイトカイン HGF や局所血管新生血流を増加する VEGF の分泌を明らかとした。そこで今回の研究では、尿道括約筋障害による腹圧性尿失禁患者において、皮下脂肪組織を脂肪吸引法で採取後、採取した脂肪組織から分離装置を用いて ADRCs を抽出し、経尿道内視鏡下に尿道括約筋および尿道粘膜下に ADRCs を注入することにより、尿失禁の治療を行うことを計画している。

本研究の目的は、細胞供給源としての皮下脂肪組織から採取される自己 ADRCs を用いた腹圧性尿失禁に対する新しい治療、すなわち経尿道的内視鏡下 ADRCs 傍尿道注入治療を開発し、その有用性と安全性を検証することである。

## 2) 対象疾患

尿道括約筋障害による腹圧性尿失禁を有する女性、あるいは男性（前立腺手術：前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術、あるいは前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術）で、従来の治療で改善のみられない患者を対象とする。

なお、前立腺癌については癌の局所再発の可能性のある症例を除外するために、術前臨床病期 T2 以下の限局性前立腺癌で、術前 PSA（前立腺特異抗原）10ng/ml 以下・組織学的悪性度 Gleason Score 6 以下の good risk 症例であること、さらに摘出前立腺病理組織学的診断で断端が陰性 ew(-)の症例であること、前立腺癌術後の前立腺特異抗原が測定感度以下であること、明らかな転移・再発病変がないことを確認することとする。

## 3) 用語説明

・尿道スリング手術：尿道下に人工材料のテープ（スリング）を通して、尿道を支える手術で、プロリンメッシュテープをスリングとして用い、尿道中部を支えるものである。TVT(Tension-free Vaginal Tape)スリング手術は、局所麻酔下でできる低侵襲手術として女性腹圧性尿失禁に対する標準的治療として広く行われている。長期成績は良好であるが、術後の下部尿路閉塞、スリングテープによる膣びらんや新たに発生する尿意切迫感の発生などが合併症として起こり得る。

・皮下 ADRCs：2001 年米国 UCLA 大学の Zuk らにより発見同定された細胞で、培養条件により、脂肪・筋組織や骨・軟骨組織、皮膚、神経、血管など多分化能を有する事が確認されている。

・ADRCs 分離装置（Celution®）：Cytosol Therapeutics, Inc.で開発された脂肪組織から間葉系前駆細胞を単離する装置。清潔環境が保たれている閉鎖回路内で採取した脂肪組織を洗浄後融解し、そこで得られた細胞を遠心分離により回収する。装置は、すべて国際規格 ISO 13485 の品質基準を満たす工場で製造され、電気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、2007 年には臨床用装置として欧州 CE Mark を取得している。

・サイトカイン：細胞から分泌されるタンパク質で、特定の細胞に情報伝達を行う。多くの種類があるが、特に免疫、炎症に関係したものが多く、また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもある。

#### 4) 実施方法

この治療は、全身麻酔、あるいは局所または腰椎麻酔下に自己の皮下脂肪組織より得られた ADRCs を、障害された尿道の括約筋及び尿道粘膜下に注入することにより、括約筋機能を回復させ、尿失禁を治療する。皮下脂肪から採取した約 250～300g の脂肪組織から ADRCs 分離装置（Celution®）により、ADRCs を多量に含む 5ml の液を抽出する。次いで、経尿道的内視鏡下（尿道から内視鏡を挿入する）に尿道括約筋に直接（0.5～1.0ml）の ADRCs 液を注入する。さらに、残りの ADRCs 液 4.0ml と脂肪組織約 20g を混ぜた液を、尿道括約筋部の粘膜下に注入する。尿道粘膜下に脂肪と混ぜて注入した ADRCs は、括約筋障害のために開いてしまった尿道を閉鎖することにより、尿失禁の改善をもたらす、さらに ADRCs が括約筋再生に向かうことが確認されている。さらに、注入した ADRCs が種々のサイトカインを分泌し、局所の血流を改善することにより、障害括約筋の機能回復をもたらすことも尿失禁改善の機序として考えられる。

なお、ADRCs は、腹部または臀部の皮下脂肪から従来の脂肪吸引法により採取する。脂肪吸引の方法は、皮下組織に十分な生理食塩水を充満させ、小さく皮膚切開し、そこから、注射器で脂肪組織を約 250～300g 吸引する。実施時間は麻酔時間を含めおよそ 2 時間となる。手術後は翌朝まで、尿道に直径 2mm 程度のカテーテルを留置するが、それ以後はカテーテルを抜いて、自排尿可能となる。入院期間は、およそ 3 日から 5 日位となる（患者説明：資料 9、クリニカルパス：資料 7 参照）。

#### 5) 評価・検査項目

## 主要評価項目

### 6-1. 尿失禁改善効果

6-1-1. 自覚的所見：治療前、治療後 2 週、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、15 ヶ月、18 ヶ月、21 ヶ月、24 ヶ月、以後 6 ヶ月ごとに 5 年間。

A. 尿失禁症状・QOL スコア（ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form）（資料 4 参照）

（妥当性の検証された自己記入式質問票で、尿失禁頻度、尿失禁量、日常生活に対する影響をスコア化評価するもの）

B. 尿失禁 QOL スコア（KHQ: King's Health Questionnaire）（資料参照）

（尿失禁の日常生活の QOL（生活の質）に対する影響を評価する妥当性の検証された自己記入式質問票で、22 項目を含む）

### 6-1-2. 他覚所見：

A. 24 時間パットテスト：尿失禁があるたびに、パットの重さを計測し（乾いたパットの重さを差し引いて）、24 時間の尿失禁量を定量的に測定（治療前、治療後 2 週、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、15 ヶ月、18 ヶ月、21 ヶ月、24 ヶ月、以後 6 ヶ月ごとに 5 年間）。

B. 尿流動態検査（尿道内圧測定；最大尿道閉鎖圧、機能的尿道長）：（治療前、治療後 2 週間、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年）

### 6-2. 安全性評価

6-2-1. 皮下脂肪吸引後の痛み、出血の有無と程度

6-2-2. 血液検査

A. 血液学的検査（治療前、治療翌日、治療後 1 週間、1 か月）

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数

B. 血液生化学検査（治療前、治療翌日、治療後 1 週間、1 か月）

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、CK、BUN、Cr、電解質（Na、K、Cl、Ca）、CRP

C. 前立腺特異抗原（PSA）測定：根治的前立腺摘除術後の患者については、3 か月～6 か月毎に 10 年間行う。

6-2-3. 分離 ADRCs の安全性検査：脂肪組織から分離した ADRCs 一部について、無菌試験、分画、分離試験を行う。（品質異常が認められた場合には、注意深い経過観察を行い、必要に応じて抗生剤治療などを行う）

## 副次評価項目

### 6-3. 画像評価：

6-3-1. 膀胱鏡検査（治療前、治療後 2 週間、1 年）

〔尿道の Bulking 効果確認のため〕

- 6-3-2. MRI（矢状断像 脂肪強調画像）（治療前、治療後 2 週間、3 か月、6 か月、1 年、以後 1 年ごとに 10 年まで）  
[骨盤血流評価、注入 ADRCs 混和脂肪組織の存在確認と癌局所再発（前立腺癌）の有無の評価のため]
- 6-3-3. 経膣または直腸的造影超音波検査  
（治療前、治療後 2 週間、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年）  
[細胞注入部周囲の血流評価のため]

1) 2) については細胞注入後定期的な尿道内圧測定を行い評価します。

培養した 1) サイトカイン分泌能、2) 臨床自覚所見 3) 他覚所見 ((a) 尿失禁自覚スコアー b) 尿失禁定量 c) 造影超音波検査での細胞注入部位での血流変化) を比較検討します。

## 6) 細胞移植治療の効果と副作用（利益と不利益）

この細胞移植治療により傍尿道周囲（尿道粘膜下）に注入した前駆細胞を含んだ自己脂肪が、尿道抵抗を増加することにより尿失禁を改善する。また、括約筋に注入した ADRCs が括約筋への再生をきたすことも期待される。さらに、注入した ADRCs から分泌されるサイトカインによる血流改善効果による、障害括約筋の機能改善効果も期待できる。これらの作用により、尿失禁の改善あるいは消失が期待できる。

治療や術前・術後の検査では以下のような副作用を生じる可能性がある。

- A. 傍尿道周囲への ADRCs 注入術後に一過性の尿閉が生じることがある。  
対処方法：術後の一過性影響が改善するまで、間欠的導尿を行う。
- B. 脂肪吸引に伴う術後の皮膚の引きつれ、脂肪塞栓、血栓症、皮下出血、感染症、皮膚の知覚障害のリスクがあるが、皮下出血以外は極めて稀である。  
対処方法：脂肪吸引手術を担当する形成外科専門医が術後経過ケアを行う。
- C. 一般的に癌は血管新生により増殖する。そのため、前立腺癌が局所に残存する場合に癌の発育を促す可能性がある。  
対処方法：治療を始める前に癌がないかどうかの一連の検査（CT 断層検査）を行ない、特に、前立腺癌については治療前に前立腺特異抗原が測定感度以下であることを確認する。

## 7) 研究の期間および目標症例数

この細胞移植治療臨床研究の期間は術後経過観察を含めると 5 年間で、女性腹圧性尿失禁では 10 例、前立腺全摘後腹圧性尿失禁では 20 例を承認後から平成 25 年 3 月 31 日までに組み入れる。

#### 8) 皮下脂肪組織から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離する装置について

上記装置は、本臨床研究での使用を目的として、製造元である Cytori Therapeutics, Inc. から該当実施機関へ研究用として貸与される。しかしながら、Cytori Therapeutics, Inc. と本臨床研究の責任者・担当者・実施機関のいずれとも利害関係等は無く、今回の臨床試験結果に影響を与えるものではない。

#### 9) 本臨床研究への参加と辞退

この臨床研究の説明を担当医師から行い、この細胞移植治療臨床研究に参加されるかどうかを患者の自由な意思で決定する。たとえ参加しなくても今後の治療に不利益になることは全くないことを説明する。この本臨床研究に参加することを同意したあとも、臨床研究が開始されてからでも、いつでも自由に辞退することができ、また、辞退された後も現在行われている最善の治療を行うことを説明する。

#### 10) 個人情報の保護

この臨床研究の結果は、将来新たな治療法として認可されるために使用したり、また医学雑誌などに発表されることがあるが、その際に患者の名前や身元などが明らかになるようなことは全くない。試験への参加は、マスメディア（新聞・テレビなど）の関心を引くかもしれないが、患者の許可がない限り、試験担当者は秘密を保持する。

#### 11) 健康被害が発生した場合

万一、この本臨床研究によって重大な健康被害が生じた場合は、直ちに対処し最善の治療を行う。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は名古屋大学医学部附属病院で別紙 11 の通り定められている。

#### 12) 研究結果の公表について

研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがある。

#### 13) 研究から生ずる知的所有権について

特許等の知的所有権が生じた場合は、研究者あるいは研究機関がその知的所有権を所有する。

#### 14) 血液・脂肪細胞等の検査検体について

原則として、血液・脂肪細胞等の検査検体は、目的とする研究の終了後は廃棄されるが、もし同意が得られれば、将来の医学研究のための貴重な資源とし

て、研究終了後も保管する。（将来、検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について倫理委員会に申請し、承認を受けた上で実施する。）

#### 15) 研究の中止

副作用と思われる何らかの重大な事項が生じた場合は、この細胞移植治療臨床研究は直ちに中止する。この場合、直ちに対処し最善の治療を継続して行う。万が一にでも生じた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は別紙のとおりである。

#### 16) 治療の費用

本尿失禁治療の適応があるか否かを事前に外来で検査するが、その検査の費用は通常の診療扱いとなり健康保険が適応され、自己負担も通常通り発生する。本治療に関連した費用は診療科の研究費および大学校費によって支払われる。

#### 17) 問い合わせ・苦情の受付先

問い合わせ先

説明担当者氏名：

診療担当医師氏名：後藤百万（TEL：052-744-2985）

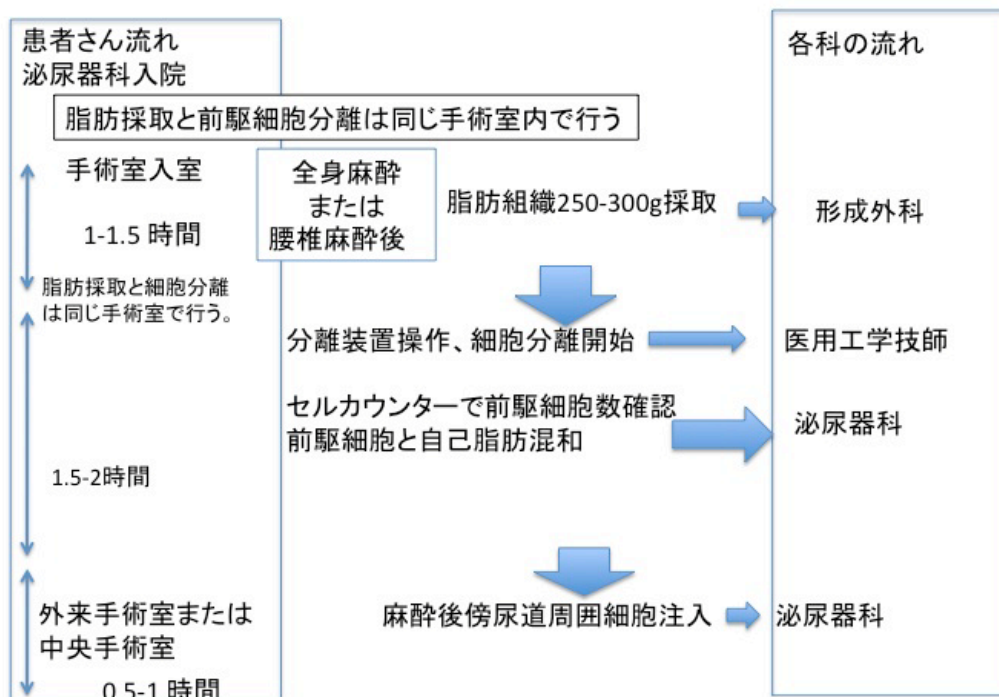
○ 苦情の受付先

名古屋大学医学部総務課：（TEL：052-744-2804）

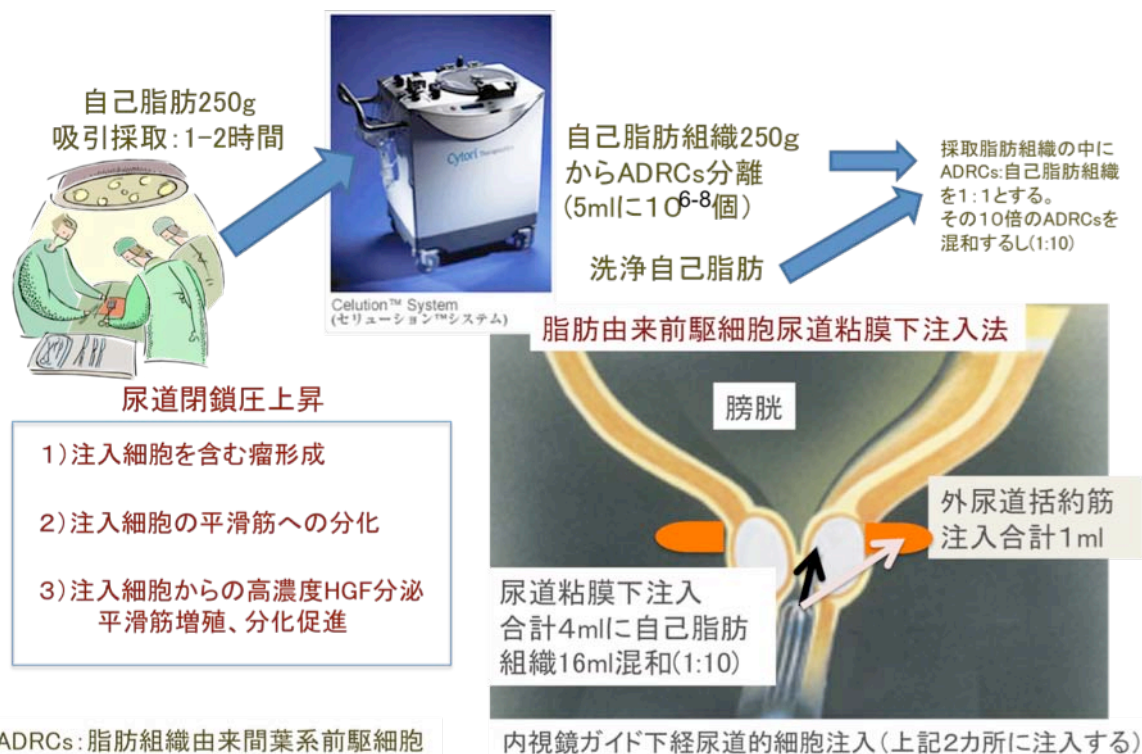




## 腹圧性尿失禁の脂肪由来間葉系前駆細胞治療(非培養法)、臨床フローチャート



## 腹圧性尿失禁に対する再生治療(非培養法)



## 説明書

### 1. 説明書の主旨

尿道括約筋とは、尿道の周囲を取り囲み、水道のパッキンのように尿道を締め付けて、膀胱内の尿が漏れないように働く筋肉です。尿道括約筋は膀胱に尿を貯めている時は収縮して尿道を締め付けて尿が漏れないように働き、排尿時には緩んで尿を通過させます。腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能の障害により、お腹に力を入れた時（運動したり、重いものを持ったり、咳やくしゃみをした）に尿が漏れるもので、女性においては妊娠・出産・加齢により骨盤底筋群（骨盤の底にハンモック状に張っている筋肉で膀胱、直腸、子宮などの骨盤内の臓器を支える筋肉）が弱くなったり、婦人科的手術によって括約筋が障害されたりすることによって起こり、本邦では約 400 万人の患者さんがいると推定されています。また、男性においては前立腺肥大症、前立腺癌の手術で括約筋が障害されることにより引き起こされ、女性に比べれば頻度は低いものの、数万人の罹患者がいると推計されています。腹圧性尿失禁は直接生命にかかわることはまれですが、日常生活の多くの領域で支障を及ぼし、生活の質を著しく障害します。

本疾患の治療では、理学療法（骨盤底筋訓練）が初期治療として行われます。骨盤底筋訓練は、膣や肛門を締める訓練を自分で毎日行うことにより、尿道括約筋の機能回復を図る治療ですが、中等症以上の例には無効です。外科的治療としては、TVT（Tension-free Vaginal Tape）手術（膣の前壁を切開し、人工テープを尿道の下に通して尿道を支える手術で、30 分程度の手術時間で、2～3 日の入院を必要とします）が、女性腹圧性尿失禁に対して広く行われ（男性には行われません）、良好な成績が得られていますが、異物を体に入れるため感染や膣のびらんなどの合併症が起こったり、尿道の圧迫のために排尿困難が起こることがあります。男性における腹圧性尿失禁に対しては本邦で行い得る有効な外科的治療がないのが現状です。比較的体に対する負担の少ない（低侵襲）外科的治療として、傍尿道牛コラーゲン注入治療（局所麻酔下に尿道から内視鏡を挿入し、内視鏡を通して尿道に針を刺して尿道の粘膜下に牛皮下組織

から生成したコラーゲンを注入します）が行われることがあります。注入後数週間以内に吸収されて消失してしまうため1～3ヶ月以内に尿失禁が再発することから治療持続効果がなく、また前立腺手術後の腹圧性尿失禁に対しては有効率自体が20%以下と不良です。さらに、コラーゲンは牛組織由来であるため、伝達性海綿状脳症発症の危険性が完全には否定できないという欠点があります。また今回の研究と類似した、腹壁から採取した自己脂肪組織の尿道括約筋への注入による腹圧性尿失禁治療は以前に行われたことがあります。すなわち、自身の腹部から皮下脂肪を採取して、採取した脂肪を細かく砕いて、尿道の周囲に注入する方法ですが、注入された脂肪組織はほとんど生着せず、つまり消失してしまうために、有効な臨床成績が得られていません。

本疾患が、罹患率が非常に高く、生活の質を障害するものであること、また現在低侵襲で治療効果の高い治療法がないことから、低侵襲で、有効性の高い治療法の開発が急務と私どもは考えています。腹圧性尿失禁に対する有望な低侵襲治療法として、近年再生医療が注目されています。尿道括約筋再生に用いる細胞としては、骨格筋から採取できる骨格筋幹細胞（骨格筋に分化する能力のある細胞）や脂肪組織から採取できる間葉系前駆細胞（脂肪組織に含まれる幹細胞で、いろいろな組織に分化する能力を有する）などがあります。自己骨格筋幹細胞（自身の腕や脚の骨格筋から採取した幹細胞）から培養した骨格筋細胞の尿道注入治療は欧米において既に臨床応用が行われ、良好な治療成績が報告されつつあります。しかし、体外での細胞培養を伴う治療は、いったん体の外に採取した細胞を人工的な環境で、いろいろな物質を添加して培養増殖させるために、安全性の確保については非常に多くのハードルを乗り越えることが必要で、さらに本邦では申請、設備や管理体制の基準が極めて厳しく、今後短期間に、多くの患者さんがどこでも受けられる治療に発展することは難しいのが現状です。

今回の研究は、今までに説明した従来の治療法の欠点を克服して、より有効で安全な新規の治療法を開発することを目的としています。すなわち、細胞培養を必要としない自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞抽出方法を用いて、女性および男性腹圧性尿失禁に対する細胞治療を行い、各方法の効果と安全性を検討することを目的としています。腹部の皮下から採取した脂肪組織を体外で脂肪

組織由来間葉系前駆細胞を分離する装置 (Cytori Therapeutics, Inc) を用い、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離することにより、細胞培養法を用いることなく移植を行うものです。本研究では、分離した細胞および脂肪組織と混ぜた細胞を、尿道括約筋と尿道の粘膜下に尿道から挿入した内視鏡下に注入するものです。今回研究を行う治療法と従来の治療法との比較を表に示しますが、本治療法は、現時点では世界で初めてのものであり、その新しい点は、（１）自身の皮下脂肪から採取した脂肪組織を用いること、（２）脂肪由来間葉系前駆細胞は分離装置を用いて取り出すために体外での細胞培養を必要としないこと、（３）経尿道的に内視鏡を挿入して尿道括約筋・尿道粘膜下に脂肪由来間葉系前駆細胞および脂肪組織を注入しますが、この手技は非常に低侵襲で15分程度でできること、（４）皮下脂肪からの脂肪組織採取は、注射器による吸引により行われること、（５）女性の腹圧性尿失禁のみならず、男性における前立腺手術後の尿失禁にも行うことができること（５）従来の治療法に比べて、高い有効性と安全性が期待できること、などとなります。

脂肪組織中には骨、軟骨、脂肪、血管、平滑筋などへ分化する能力を有する細胞が多数含まれ、動物実験では障害を受けた尿道に注入した培養脂肪幹細胞が平滑筋に分化することも示されています。我々の実験では、培養した脂肪組織由来間葉系前駆細胞を腹圧性尿失禁ラットモデル（ラットで腹圧性尿失禁と同様の括約筋障害を起こしたものの）の尿道に注入することにより、平滑筋への分化が推測されるとともに、脂肪組織としても生着し、尿道抵抗を改善することにより尿失禁が改善することを明らかにしています。また、脂肪由来間葉系前駆細胞がいろいろなサイトカイン（後述の用語説明にも記載されていますが、細胞から分泌されるタンパク質で、特定の細胞に情報伝達を行います。多くの種類があるが、特に免疫、炎症に関係したものが多く、また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもあります）を分泌し、特に新しい血管の生成を促進する作用により、血流を増加させることが期待できます。以上から、今回の治療が尿失禁に対して有効性を示す機序としては、おおまかに3つの機序、すなわち（１）尿道括約筋と尿道粘膜下に注入された脂肪由来間葉系細胞が平滑筋に分化して、括約筋機能を改善する、（２）尿道粘膜下に注入された脂肪組織由来間葉系細胞と脂肪組織が、尿道粘膜を内腔に向かって膨

隆させ、これが尿道抵抗を上昇させて、尿を漏れにくくする。また、注入された脂肪由来間葉系細胞が注入した脂肪組織が生着するのを助けると共に、脂肪細胞に分化して、この尿道抵抗の増加を長期間維持する、（3）注入した脂肪組織由来間葉系細胞が、サイトカインの分泌により注入部周囲の血流を増加し、括約筋機能の回復を助ける、が考えられます。

今回用いる脂肪組織由来間葉系前駆細胞分離装置は、治療用としては薬事認可されていませんが、汎用検査用遠心機（製造販売届出番号；13B1×1000400002）として認可されています。また、本装置を用いた自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞治療については、ヨーロッパでは循環器（急性心不全、慢性心不全）、日本（九州大学）では乳房再建（自己脂肪と採取脂肪組織由来幹細胞を混和）の臨床治療がすでに行われ、有効な結果が得られており、また重篤な副作用は報告されておらず、有効性と安全性が確認されています。今年度から韓国でもこの装置が薬事を通り治療が始まっています。安全性の検討では、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されています。さらに、私どもが行った検討では、前立腺癌細胞と脂肪組織由来間葉系細胞を増殖しても、がん細胞の増加がなく、また前立腺癌細胞が分泌する前立腺特異抗原（PSA）の増加もないことを確認いたしました。以上より、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞の血中投与、皮下注入あるいは傍尿道注入による重篤な合併症の危険性は極めて低いことが示されています。

この研究には多くの患者さんのご協力が必要となります。もちろん、本研究への参加・不参加は患者さんの自由意志で決めていただきますし、参加しなくてもそのために不利益が生じることはありませんのでご安心ください。また、一旦ご参加いただいても、いつでも撤回することができます。本研究へのご協力をお願いいたしますと存じます。

なお、本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を受け、「ヒト幹細胞を用いる臨床指研究に関する指針」による厚生労働省の審査に基づいて、名古屋大学医学部附属病院長の承認を受けて行うものです。

今回臨床研究の対象とする脂肪組織由来間葉系前駆細胞注入治療と従来の治療の比較

	作用機序と効果	副作用
脂肪組織由来間葉系前駆細胞の傍尿道注入治療 （今回の治療）	尿道粘膜下の膨隆による尿道抵抗の上昇、及び尿道括約筋の再生 尿失禁の長期改善・治癒効果を期待している	今回の研究での検討となるが、前駆細胞の注入は安全であると予想している 皮下脂肪吸引により、術後皮下出血、感染、脂肪塞栓など
傍尿道コラーゲン注入術 （男性・女性）	尿道粘膜下の膨隆による尿道抵抗の上昇 注入したコラーゲンは数週間以内に吸収され消失するので、1～3 か月以内に症状が再発 前立腺手術後の男性では有効率は20%以下と不良	副作用はまれで、軽度 感染、疼痛、術後排尿障害
尿道スリング手術（女性）	尿道を支える 良好な長期有効性が示されている （10年で90%の改善率）	出血、感染、排尿困難、人工テープに関与した感染や膣びらんなど、まれに大血管損傷や腸管損傷
理学療法（骨盤底筋訓練） （男性・女性）	弱くなった骨盤底の筋肉（括約筋を含む）を鍛える 軽症では有効であるが、中等症以上では無効	副作用はほとんどない
脂肪組織の傍尿道注入術 （男性・女性）	尿道抵抗の上昇 注入された脂肪は生着せず、成績は不良	副作用はまれで、軽度 感染、排尿困難など

## 2. 研究計画の説明

研究題目	非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究
研究機関名	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学教室
研究責任者の職名・氏名	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 教授 後藤百万
共同実施機関名・責任者の氏名	名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・講師・山本徳則 名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・准教授・服部良平 名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教・松川宣久 名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教・佐々直人 名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・病院助教・舟橋康人 名古屋大学大学院医学系研究科・形成外科学・准教授・亀井譲 名古屋大学大学院医学系研究科・形成外科学・講師・鳥山和宏 名古屋大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授・室原豊明 名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副部長・林裕樹 名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副部長・林啓介
対象とする疾患名	腹圧性尿失禁
調査する全ての資料項目 （日常診療から得る情報も含む）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿失禁症状・QOL 質問票</li> <li>・24 時間パッドテスト</li> <li>・尿道内圧測定</li> <li>・MRI 検査</li> <li>・超音波検査</li> <li>・血液検査</li> <li>・CT 検査（適応判定時のみ）</li> </ul>

### 【研究目的】

あなたがお悩みの病気は「腹圧性尿失禁」という病気です。尿道の周囲にあり、尿が漏れないように尿道を絞める作用をもつ尿道括約筋の機能障害により引き起こされ、女性においては、出産、肥満、加齢などに伴う尿道括約筋障害、男性においては前立腺肥大症に対する前立腺切除術や前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の尿道括約筋障害によるものです。本研究では、自己から採取した脂肪組織から抽出した高濃度の脂肪組織由来間葉系前駆細胞を脂肪組

織と混ぜて尿道から内視鏡を挿入し、内視鏡下に膀胱頸部あるいは尿道括約筋部に注入し、その尿失禁の改善効果、および安全性について検討します。

### 【研究への参加をお願いする理由】

本研究は、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科を受診されている腹圧性尿失禁の患者さんで、標準的な治療が奏功しない方を対象にしています。今研究では、女性腹圧性尿失禁あるいは前立腺手術後の男性腹圧性尿失禁に対して、有効で安全な新しい治療を開発するために行うもので、同様の疾患で悩んでいる多くの患者さん、さらには社会への貢献を目的としております。本研究の意義をご理解の上、ご協力とご参加をお願い申し上げます。

今回の研究にご参加いただいた場合、治療効果がどれくらい長く継続するかを検証し、また長期間の安全性を確認するために、10 年間経過観察をさせていただく必要がありますが、新しい治療の開発という点から、長期間の経過観察が大変重要と考えております。この点につきましても、よろしくご理解のほどお願い申し上げます。

### 【研究方法】

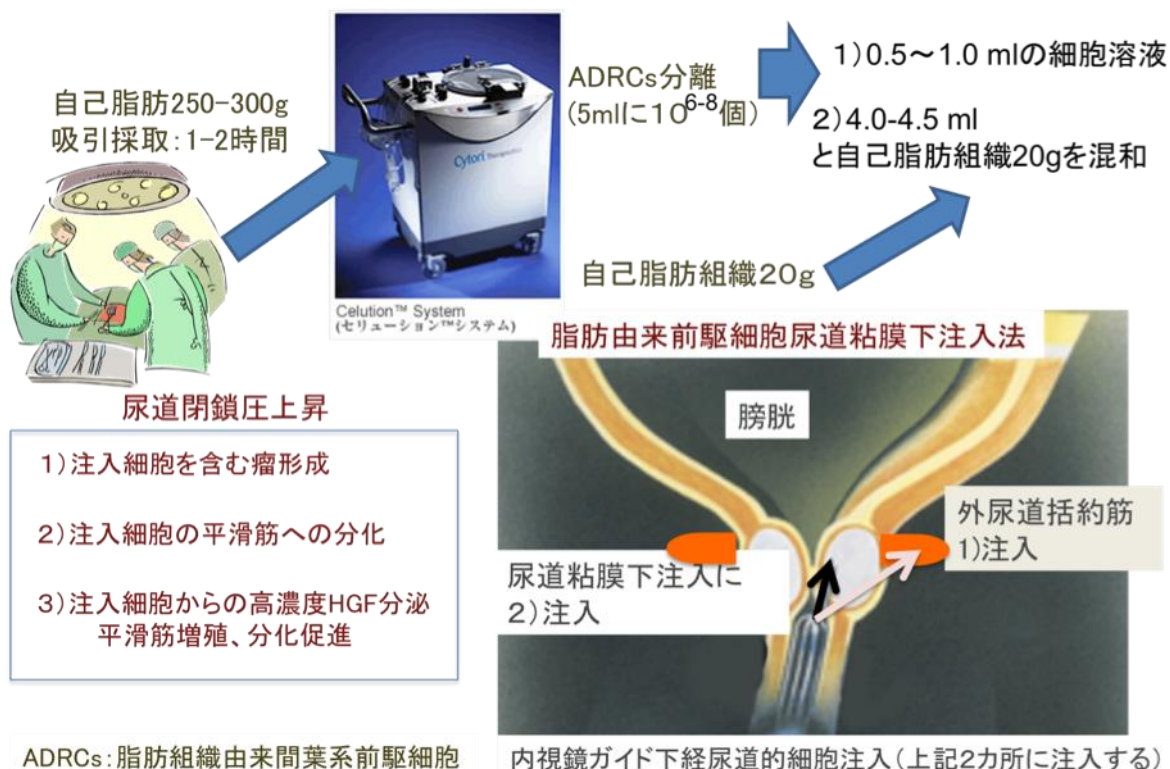
#### （1）治療方法

治療は 3～4 日程度の入院を要します。全身麻酔下、下腹部腹壁あるいは臀部より、脂肪吸引装置により脂肪組織 250～300 g を採取し、脂肪組織由来間葉系前駆細胞分離装置を用いて、必要量の脂肪組織由来幹細胞を含む濃厚細胞液を精製します。具体的には、下腹部腹壁（腹部の皮下脂肪の少ない方の場合には臀部）に 1cm 程度の皮膚切開を加えて、そこから 50cc の注射器に装着した針を刺入し、陰圧をかけて脂肪組織を何回かに分けて吸引採取します。採取した脂肪組織を分離装置にかけることにより、1～2 時間程度で脂肪由来間葉系細胞を分離して濃厚細胞液（約 5ml）を抽出します。そのうちの 0.5～1ml を、尿道から挿入した内視鏡観察下に、特殊な針を用いて尿道括約筋に 2 か所注入します。次いで、採取した残りの脂肪組織由来間葉系前駆細胞液（4～4.5ml）と約 20gm の脂肪組織を混ぜて、括約筋部の尿道粘膜下に 3 箇所注入



し、膨隆により膀胱頸部が閉鎖するまで注入します。注入は、標準的なコラーゲン傍尿道注入療法に準じ、注入用内視鏡を用いて経尿道的に行います。この注入操作は 15 分程度を要します。

## 腹圧性尿失禁に対する再生治療(非培養法)



## (2) 検査と評価方法

治療効果とその持続期間を調べるために、治療前、治療後 2 週間、1 ヶ月、以後の 2 年間は 3 ヶ月ごと、またその後 3 年間は 6 ヶ月ごとに外来受診していただき、さらに治療 5 年後以降は 1 年ごとに受診していただきます。尿失禁の状態や生活に及ぼす影響に関する質問票（アンケート）の記入と、尿失禁の程度の検査（1 日でどれくらい尿がもれるかをご自身で計測していただきます。）をお願いします。アンケートの記入は 15 分程度でできます。また、尿失禁を評価するための尿道機能検査、MRI 検査、超音波検査を行います。さらに、副作用のチェックのために、一般の血液・生化学の検査を採血により行います（血液採取量は 1 回に 5ml 程度）。これらの評価は下記の予定に沿って行わせて

いただきます。検査データや記載していただきました調査質問票は、匿名化〔後述の（5）個人情報保護に示すように連結可能匿名化といたします〕したまま厳重に保存され、本治療の有効性の評価に使用いたします。

<検査予定>

**自覚的所見：**治療前、治療後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、24ヶ月、以後6ヶ月ごとに5年間

A. 尿失禁症状・QOLスコア（ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form）（妥当性の検証された自己記入式質問票で、尿失禁頻度、尿失禁量、日常生活に対する影響をスコア化評価するもの）

B. 尿失禁QOLスコア（KHQ: King's Health Questionnaire）  
（尿失禁の日常生活のQOL（生活の質）に対する影響を評価する妥当性の検証された自己記入式質問票で、22項目を含む）

**他覚所見：**

A. 24時間パットテスト:尿失禁があるたびに、パットの重さを計測し（乾いたパットの重さを差し引いて）、24時間の尿失禁量を定量的に測定（治療前、治療後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、24ヶ月、以後6ヶ月ごとに5年間）

B. 尿流動態検査（尿道内圧測定;最大尿道閉鎖圧、機能的尿道長）:（治療前、治療後2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年）

**安全性評価：**

A. 血液検査（治療前、治療翌日、治療後1週間、1か月）

B. 前立腺特異抗原（PSA）測定:根治的前立腺摘除術後の患者さんについては、3か月～6か月毎に10年間行う

**画像評価：**

膀胱鏡検査（治療前、治療後2週間、1年）〔尿道の膨隆効果確認のため〕

MRI（治療前、治療後2週間、3か月、6か月、1年、以後1年ごとに10年まで）

〔骨盤血流評価、注入ADRCs混和脂肪組織の存在確認と癌局所再発（前立腺癌）の有無の評価のため〕

経膣または直腸的造影超音波検査（治療前、治療後2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年）

〔細胞注入部周囲の血流評価のため〕

### （3）期待される効果

今回の治療により、尿失禁の消失、あるいは尿失禁の量、回数の減少を期待しています。また、尿失禁の改善により、生活の質の向上、すなわち生活における支障度の減少が得られることを期待しています。今回、皮下脂肪組織から

分離して、尿道括約筋および尿道粘膜下に注入する脂肪組織由来間葉系前駆細胞が尿失禁を改善する効果として、3つの機序を考えています。すなわち、（1）注入した細胞が再生して、平滑筋に変化することにより括約筋機能が改善する、（2）注入した細胞がサイトカインを産生することにより、血流の改善を介して括約筋機能を改善する、（3）脂肪と同時に注入した細胞が、尿道粘膜下での脂肪組織の生着を促進することにより尿道の抵抗を上昇させる、などの効果を考えています。もちろん、今回の治療方法は世界で初めて行われるものですので、臨床的な有効性については、わかっておらず、本治療の有効性と安全性を確認することが本臨床研究の目的です。

#### <用語説明>

- ・尿道スリング手術：尿道下に人工材料のテープ（スリング）を通して、尿道を支える手術で、プロリンメッシュテープをスリングとして用い、尿道中部を支えるものです。TVT(Tension-free Vaginal Tape)スリング手術は、局所麻酔下でできる低侵襲手術として女性腹圧性尿失禁に対する標準的治療として広く行われている。長期成績は良好ですが、術後の下部尿路閉塞、スリングテープによる膣びらんや新たに発生する尿意切迫感の発生などが合併症として起こり得ます。

- ・皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞：2001年米国UCLA大学のZukらにより発見同定された細胞で、培養条件により、脂肪・筋組織や骨・軟骨組織、皮膚、神経、血管など多分化能を有する事が確認されています。

- ・脂肪組織由来間葉系前駆細胞分離装置（Celution<sup>®</sup>）：Cytori Therapeutics, Inc.で開発された脂肪組織から間葉系前駆細胞を単離する装置。清潔環境が保たれている閉鎖回路内で採取した脂肪組織を洗浄後融解し、そこで得られた細胞を遠心分離により回収します。

- ・サイトカイン：細胞から分泌されるタンパク質で、特定の細胞に情報伝達を行います。多くの種類があるが、特に免疫、炎症に関係したものが多く、また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもあります。

#### 【実施計画などをさらに知りたいとき】

希望があれば、差し支えない範囲で研究計画の内容をご覧になることができます。

### 3. 試料提供者にもたらされる利益及び不利益

本治療の予測される利益は尿失禁改善効果ですが、その他本治療では、患者さん自身から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を採取し、これを自己に使用するため、（1）倫理上の問題が少ない、（2）免疫学的問題がない、（3）感染の問題が少ない、（4）骨髄細胞由来幹細胞に比べて侵襲が少ない、（4）培養を行わずに使用できる、などの特色があり、安全性が極めて高いと考えられます。

予測される副作用としては、以下のことが考えられます。

a) 皮下脂肪を採取することによる有害事象として：

皮下脂肪を採取する際の皮下出血、その他に採取部分に痛み、かゆみ、発赤、腫脹を認めることがあり、まれな合併症として、感染、麻酔に関連するもの、脂肪塞栓、深部静脈血栓症なども考えられます。しかし、頻度は少なく美容整形で行われる手技に基づくため安全性は確立しています。脂肪塞栓は美容整形における脂肪吸引において極めてまれに見られる合併症ですが、今回の手技が美容整形で行う一般的な脂肪吸引方法と異なる点は、吸引する脂肪量が少ないこと（250～300g）と、脂肪吸引は強力な陰圧による吸引装置ではなく、50mlの注射器を用いて陰圧をかけながら吸引するという点で、合併症の発生リスクはより低いと考えられます。

b) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞を注入することに伴う有害事象として尿道に脂肪組織由来間葉系前駆細胞を注入した刺激による頻尿、尿道注入後の排尿痛などが起こる可能性があります、一時的なものと考えられます。今回の治療目的である尿道抵抗の上昇ということからは排尿困難が起こることも考えられますが、高度な排尿困難が起こった場合には、経尿道的な操作により改善可能です。その他に、感染症、自己組織を用いるため頻度は少ないと考えられるもののアレルギー反応として、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢、低血圧、アナフィラキシー様症状などが考えられます。

○ 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は別紙のとおりです。

#### 4. 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

本研究に参加されなかった場合には、特に不利益はありませんが、症状は持続すると予測されます。

#### 5. 個人情報の保護

この研究から得られた成績は世の中に公表していく必要のあるものです。ただし、この研究を発表する際、あなたの個人情報が発表されることは絶対にありません。また、すべての質問票、あるいは検査データは登録番号を用いて匿名化され（連結可能匿名化）、登録番号識別のためのデータは厳重に保管されますので、個人情報が流出することはありません。なお、今回の研究から得られた資料および試料は、上述のような連結可能匿名化のもとに、10年間保存し、その後すべての資料および試料は完全に廃棄いたします。

#### 6. 検査結果を伝えることについて

本治療に関わる検査結果、および本治療による有効性あるいは副作用に関する情報はすべて本人にお伝えします。

#### 7. 研究結果の公表

前述のように、本研究の成果はあなたの個人情報は明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

#### 8. 研究から生じる知的所有権について

この研究の結果として、特許などの知的所有権が生じた場合は、研究者あるいは研究機関がその知的所有権を持ちます。

#### 9. 目的とする検査が終わった検体がどう扱われるか

ご記入いただきました質問票や排尿日誌そのものは、研究終了後には、廃棄されます。

## 10. 治療の費用について

脂肪採取、および脂肪幹細胞注入治療のための入院費用、麻酔、注入手技、治療前検査、治療後の検査などの費用については研究費より支払われます。一方、治療後の尿失禁に関する一般検査、尿失禁以外の一般治療については保険診療分の費用を負担して頂きます。

## 11. 本研究における利益相反について

本研究において、脂肪組織から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を抽出するための脂肪組織由来間葉系前駆細胞分離装置は、Cytori Therapeutics, Inc. という会社が製造し、販売するものですが、今回の研究のために用いる装置は、名古屋大学医学部附属病院が同社より購入したものであり、本研究組織が何らかの利益を同社から受けることはありません。

## 12. 本治療の臨床5症例の結果について

前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後5年以上経過し、局所再発、転移所見のない難治性腹圧性尿失禁を有する5例の患者さんに対して、2009年1月から4月の間に名古屋大学付属病院倫理委員会で承認を得て、本治療を実施いたしました。71歳から83歳の患者さんで、1日尿失禁量が35gの軽度から900gmの重症の患者さんに本治療を行いました。尿失禁量が最も軽度で1日35gの患者さんは、治療後半年で尿失禁が消失し、1年以上再発していません。1日の尿失禁量が45gm、800gm、900gmの3名の患者さんは治療後1年で1日の尿失禁量が約半分に減少しています。また、1日尿失禁量が400gmの1名の患者さんは治療後1年で軽度（約15%の尿失禁量減少）の改善を得ています。いずれの患者さんも効果が表れるのは、治療後2カ月位からで、以後は徐々に改善しています。治療による副作用としては、皮下脂肪吸引に伴う皮下出血という軽症の合併症はありましたが、肺梗塞を含む重篤な合併症はみられませんでした。

## 13. 問い合わせ・苦情の受付先

説明担当者氏名：後藤百万

（電話 052-744-2985、ファックス 052-744-2319）

診療担当医師氏名：後藤百万  
(電話 052-744-2985、ファックス 052-744- 2319)  
苦情の受付先  
名古屋大学医学部総務課：(052-744-2804)

（名大医倫理書式2－4－B：臨床研究同意書）

同意書

ver050407

研究責任者：

名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学・教授・後藤百万 殿

研究課題名：自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を利用した腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究

《説明を受け理解した項目》（□の中にご自分でレ印を入れて下さい）

- ☐ 研究協力を自らの意思で行うことと撤回の自由があること
- ☐ 研究計画の概要
- ☐ 実施計画の内容を見ることができること
- ☐ 研究に参加した場合に考えられる利益及び不利益
- ☐ 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
- ☐ 個人情報の保護
- ☐ 研究結果の伝え方
- ☐ 研究結果の公表
- ☐ 研究から生じる知的所有権について
- ☐ 研究終了後の検体の保管と廃棄
- ☐ この研究の費用
- ☐ 問い合わせ・苦情の受付先

《この臨床研究に参加することの同意》（「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい）

この研究に参加することに同意しますか？

はい

いいえ

平成 年 月 日

本人署名又は記名・押印：

住所：

連絡先（電話など）：



## 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

### 補償制度について

臨床研究は細心の注意をもって行われますが、使用された臨床研究用治療薬或いはそれに関連する治療行為による副作用等により、万一あなたに健康被害が生じた場合に備え、名古屋大学医学部附属病院では補償制度を用意しています。

### 1 本臨床研究に係わる補償制度の概要

#### （１）補償原則

- ① あなたが保険診療以外で実施される臨床研究に参加し、これによって健康被害が生じたと推定される場合は、臨床研究実施施設である名古屋大学医学部附属病院が補償を致します。
- ② 臨床研究で使用される治療薬或はそれに関する治療行為は、新規性の高い治療で、かつ有効な治療方法が明らかでない疾患が対象となっているため、補償の内容は、臨床研究に起因して生じたとみられる健康被害に限られます。
- ③ なお、本補償制度によることなく国立大学附属病院損害賠償責任保険の対象となる場合は、当該保険の補償を適用することとし、本補償制度は適用されません。

#### （２）補償の内容

- ① 臨床研究に起因して副作用等の健康被害が生じた場合には、臨床研究実施施設である名古屋大学医学部附属病院が医療費を負担致します。但し、治療に健康保険等を使用する場合は、保険給付分を除く自己負担分の医療費を負担致します。
- ② 上記以外のもの、例えば差額ベット代や休業補償金等の補償金はお支払はできません。

### 2 補償とならない場合

#### （１）補償責任の除外

- ① 補償の対象となるのは、保険診療以外で実施される臨床研究に限られます。保険診療による臨床研究は補償の対象外となります。
- ② 臨床研究以外の原因に起因するとみられる健康障害、例えば、入院中の転倒にともなう骨折、給食による食中毒、通院途上での事故等（これらを機会原因といいます。）、臨床研究との因果関係が認められないものについては、補償の対象となりません。
- ③ 健康障害の原因・因果関係が他に明確に説明出来るもの（原疾患の進行に伴う死亡など）、あるいは、今回の臨床研究と健康障害発現との時間的経過・その他の理由により関連性の推定が及ばないもの（臨床研究用治療薬を服用する以前から出ていた症状など）、その他当該健康障害が臨床研究に起因するとみることが不適切な場合は、補償の対象となりません。

#### （２）補償責任の制限

- ① 健康被害が生じていても、臨床研究との因果関係が推定できない場合には、補償の対象とはなりません。
- ② 虚偽の申告或いは医師の指示に従わなかったなど、あなたの故意・過失が健康被害の発症に影響してい

るような場合には、補償の対象とはならず、あるいは補償の内容が制限される場合があります。

③ 臨床研究自体が無効であったという効能不発揮の申し出については、補償の対象とはなりません。

### 3 補償手続き

#### （１）被害の申し出

副作用等の健康被害があったと思われる場合には、主治医或いは受診診療科又は総務課（内線：2804）にお申し出ください。

#### （２）判定委員会

- ① 因果関係の判定・補償の決定は、担当した医療従事者の意見を参考に臨床研究実施施設である名古屋大学医学部附属病院の判定委員会において行います。
- ② 判定委員会の判定に不服がある場合には、あなたの同意を得た上で、名古屋大学医学部附属病院の費用負担において、日本医事法学会会員等の中立的な第三者に判定委員を依頼し、この判定委員の意見を尊重します。
- ③ 判定委員会の判断は、賠償責任請求問題には関与しないこととします。
- ④ 判定委員会の判定及び補償に不服がある場合には、通常の民事訴訟等、民事責任ルールにより解決戴くことになります。その場合、支払済の補償は損害に填補されます。

#### （３）その他留意事項

医療費等をお支払いする際には、あなたの口座番号をお聞きしたり、健康保険証の写し等必要書類を提出していただきますので、あらかじめご承知おきください。

このほか、補償に関しご質問等がありましたら、主治医或いは受診診療科又は総務課（内線：2804）にご遠慮なくお申し出下さい。