

平成 23 年 8 月 26 日

鳥取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

鳥取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まとめましたので報告いたします。

記

1. 自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討
申請者：鳥取大学医学部附属病院 医学部長 豊島 良太
申請日：平成 23 年 2 月 28 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討
申請年月日	平成23年2月28日
実施施設及び研究責任者	実施施設：鳥取大学医学部附属病院 中山 敏
対象疾患	乳癌に対する乳房温存術後（術後1年以上経過した症例）の乳房変形
ヒト幹細胞の種類	ヒト皮下脂肪組織由来間質細胞（ADRCs）
実施期間、対象症例数	実施期間（平成25年3月31日まで）、5症例
治療研究の概要	<p>この臨床研究では、乳房温存術後の陥凹変形に対し、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳房再建術を行い、治療の安全性、乳房形態への効果、生活の質への効果を検討、評価する。</p> <p>局所又は全身麻酔下に脂肪採取を行い、脂肪組織分離装置を用いてADRCsを得る。採取された細胞溶液と脂肪組織を混合し、注入用機器を用いて移植する。</p>
その他（外国での状況等）	<p>本治療法は、国内において九州中央病院・九州大学において実施されており、判断した理由19例の安全性・有効性が報告されている（RESTORE研究）。ヨーロッパにおいて本研究と同じADRCを用いた乳癌術後の70症例に対し、施行された乳房再建の試験であるRESTORE2のうち、半年を経過した32症例についてthe San Antonio Breast Cancer Symposium（2009）において有効性・安全性が発表された。</p>
新規性について	<p>本研究は、ADRCsを用いた本疾患に対する臨床研究として「ヒト幹細胞臨床研究実施計画」として初めての申請。本治療手技に関して申請機関に新規性がある。</p>

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23年5月20日（金）16:00～19:00
（第15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23年2月28日付けで鳥取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：乳癌術後）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. プロトコールについて

- 脂肪細胞とADRCをそれぞれ分離しながら、また混合して投与する意味が明確ではないように思います。また、その混合比率について、その妥当性を含めて説明していただけるでしょうか。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00
（第16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）

2. 品質・安全性について

- 品質に関して：ADRCの生細胞率を60%以上とされていますが、60%の生細胞率で安全であることを説明してください。

3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

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、鳥取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、持ち回りに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)

- 「吸引脂肪を半分に分け、半分からADRCを分離・採取し、残りの脂肪半分は洗浄するのみです。これらを混合し、脂肪組織に対してADRCが増えたものを移植いたします。また、混合比率につきましては、今までの報告の安全性、ならびに有効性を鑑み、踏襲する形で計画いたしております（洗浄脂肪と、ADRCsの混合比率は、九州大学、RESTORE-2の設定が1:1であることに準ずる）。」との返答を得た。

(細胞品質関連書類)

- 「Celution®800/CRS 自動細胞処理装置の特性を検討した論文で、平均細胞生存率が86.6%の成績が得られております。被験者の状況や手技的な要因による変動を考慮し、60%以上 → 70%以上と設定いたします。」との返答を得た。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

鳥取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：乳癌術後）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 23 年 2 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	鳥取県米子市西町 86 番地 (郵便番号 683-8503)
	名称	鳥取大学医学部 0859-33-1111 (電 話 番 号) 0859-38-7109 (FAX 番号) (学務・研究課)
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 井上 貴央 

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
自己皮下脂肪組織由来細胞移植 による乳癌手術後の乳房再建法 の検討	鳥取大学医学部附属病院形成外科 准教授 中山 敏

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討		
研究機関			
名称	鳥取大学医学部		
所在地	〒 683-8503 鳥取県米子市西町86番地		
電話番号	0859-33-1111		
FAX番号	0859-38-7109(学務・研究課)		
研究機関の長			
役職	鳥取大学医学部長		
氏名	井上貴央		印
研究責任者			
所属	鳥取大学医学部附属病院形成外科		
役職	准教授		
氏名	中山 敏 印		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0859-38-6711 / Fax: 0859-38-6711	
	E-mail	toprsri@med.tottori-u.ac.jp	
最終学歴	昭和63年3月 鳥取大学医学部医学科卒業		
専攻科目	形成外科学		
その他の研究者	別紙1-2参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称			
所在地	〒		
電話番号			
FAX番号			
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職			
氏名			
臨床研究の目的・意義	<p>研究の背景</p> <p>乳癌術後の乳房再建には、自家組織移植あるいは人工物による再建がある。自家組織である有茎あるいは遊離皮弁移植においては、大きな手術侵襲・新たに生じる傷、人工物の場合、材質・拘縮・露出・感染などの問題がある。いずれも、大きな乳房組織欠損には適しているが、乳房温存術による部分的な陥凹変形には、推奨される方法がないのが実情である。組織欠損が小さい場合、自己の脂肪注入が行われることがある。しかし、従来の脂肪注入は、生着率が50%前後と低く、石</p>		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

灰化、嚢胞形成をしやすく、満足いく結果が得られていない。そこで、近年注目されているのが、自己皮下脂肪組織由来細胞移植である。この治療は、脂肪吸引で得られた脂肪組織から抽出・分離した自己の脂肪組織由来細胞を乳房内に注射し、乳房を再建する方法である。この方法は、自己の細胞を使用するため、拒絶反応が起こらず、従来の脂肪注入法と比較して、脂肪の生着率が90%前後と高く、石灰化を生じにくいと言われている。これは、一部の日本国内の臨床試験(乳癌術後患者を対象)において実施され、報告されているが、まだ一般的な治療法として安全性は確立されていない。

本研究の目的

本臨床研究では、自己脂肪組織由来細胞移植治療という新しい治療が、乳癌術後の乳房変形に問題を抱える患者の治療法として、安全であるか、また、治療により、乳房形態の改善と、患者のQOLの改善をさせる効果があるかを検討することを目的とする。

本研究の医学的・社会的意義

今回の移植は自己細胞を用いており、倫理的な側面、免疫拒絶反応の副作用などは障害とならないと考えられる。皮下脂肪は幅広い年齢層において回収可能であり、かつ骨髄細胞と異なり反復した組織採取が可能であるため、再生医療の細胞源として有望視されている。今回の臨床研究においてこの治療の有効性が充分確認されることにより先端医療として医学・社会に貢献し得ると期待される。

臨床研究の対象疾患

名称	乳癌に対する乳房温存術後(術後1年以上経過した症例)の乳房変形
選定理由	乳癌に対する乳房温存術後の乳房に陥凹変形を認める事により、QOLが著しく損なわれている症例に対し施行され、長期的な改善が認められればQOLの向上を図ることが可能であるため。
被験者等の選定基準	<p>乳房温存術後1年以上経過した症例で、乳房に陥凹変形を認め、QOLが著しく損なわれている、局所再発および転移のない5症例。</p> <p>研究の背景ならびに目的、方法、本臨床研究についての流れおよび経過、本臨床研究への参加で発生しうる効果・副作用・利益・不利益を十分に説明を受け、患者自らの意思および家族の理解に基づいて、細胞移植医療を希望する患者を対象とする。以下に、適応事項と適応除外事項を示す。</p> <p>1) 適応事項</p> <p>性別: 女性。妊娠中および妊娠の可能性のある女性を除く。</p> <p>年齢: 20歳以上。原則として上限は設けない。患者個人の身体的条件により、“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会において判断する。</p> <p>2) 適応除外事項</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

合併症等により余命が1年以内と考えられる患者、過去3か月以内にアルコールもしくは薬物依存の既往のある患者、乳癌以外の悪性新生物を有する患者及び5年以内にその既往のある患者、別途規定の諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された患者、重症の糖尿病性網膜症を有する患者、重症の心臓病を有する患者、その他同意を得られない患者。

“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会が、適応事項と適応除外事項をもとに、適応対象に該当するか審査する。

3)中止基準

移植治療前に患者の中止希望があった場合。

本臨床研究参加までに、“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会が、不適と判断した場合。

本臨床研究に参加してから終了までに、局所的、全身的に異常を来した場合あるいは患者が本臨床研究の目的から逸脱した場合。

付記：“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会は、鳥取大学形成外科、再生医療学、器官再生外科、麻酔・集中治療医学担当スタッフに属する医師で構成される。当委員会は、外科的分野、内科的分野、麻酔科的分野からの総合的な見地により、最終的に適応・不適応を判断する。各分野の役割を以下に示す。

外科的分野：形成外科、器官再生外科担当医

内科的分野：再生医療学担当医

麻酔・周術期分野：麻酔・集中治療医学担当医

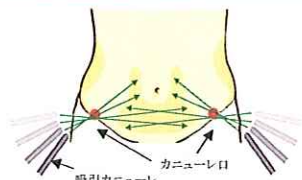
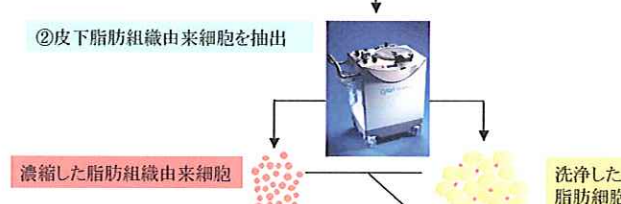
臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	ヒト皮下脂肪組織由来間質細胞 (Adipose tissue Derived Regenerative Cells : ADRCs)
由来	自己細胞 生体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>① 脂肪組織採取方法</p> <p>所要時間：約1時間、実施場所：手術室</p> <p>局所および全身麻酔下に、採取部位（腹部または臀部、大腿部）の皮下脂肪組織にチューメッセント液（麻酔溶液）（成分：生理食塩水1000ml+1%リドカイン（1%キシロカイン）2ml+0.1%アドレナリン（ボスミン）1.5ml+8.4%メイロン10ml）を適量注入する。その後、通常形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を採取部位より吸引する。この際、シリンジには麻酔溶液と脂肪組織が混合された状態で吸引されるため、採取された検体総量のうち脂肪組織が約50～300ml採取されていることを確認する。</p> <p>② 脂肪組織処理方法（ADRCsの分離）</p> <p>所要時間：約2～3時間、実施場所：手術室</p> <p>脂肪組織分離装置（Celution® System：米國Cytori Therapeutics, Inc）に滅菌</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

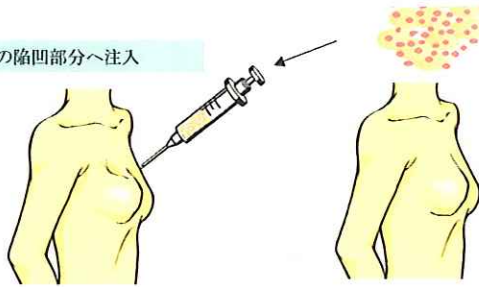
	<p>済みディスプレイセットを装着し、採取した脂肪組織全量を脂肪組織収集容器内へ注入する。注入した脂肪組織を乳酸リンゲル液で洗浄する。その後、脂肪組織から細胞を分離する酵素(Celase TM)を加え、消化処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮、酵素の洗浄を行い、ADRCsを採取する。採取された細胞溶液と洗浄後の脂肪組織を混合する。</p> <p>③ 移植方法</p> <p>所要時間:約1~2時間、実施場所:手術室</p> <p>セリューションシステム注入用機器(Celbrush; サイトリ・セラピューティクス社 別紙2)を用い、乳房の陥凹部に複数箇所注入する。</p>
調製(加工)行程	無
非自己由来材料使用	無
複数機関での実施	無
他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	<p>脂肪組織採取に関する安全性:</p> <p>脂肪吸引手技は、1980年代に美容医療領域において部分的痩身を目的に行われ始めており、最初の報告はIlouzが行っている(Plast Reconstr Surg 1983;72)。</p> <p>以来吸引手技や機器の進歩によりその安全性は向上してきた。脂肪吸引による局所的合併症としては、出血、感染、血腫貯留、神経損傷などがある。また全身的合併症としては肺塞栓症、脂肪塞栓症、肺水腫、リドカイン中毒が知られており、米国での1994年から1998年における調査では約50万例の脂肪吸引中、これらを原因とする死亡例が95例(約0.02%以下)あったと報告されている(Plast Reconstr Surg 2000;105)。しかし、上記の多くは痩身を目的として広範囲脂肪吸引が行われた、局所麻酔下における外来手術例である。今回実施する脂肪吸引手技は、あくまで脂肪組織由来間質細胞と移植脂肪の採取が目的であり、非侵襲的で丁寧な手技を要するため、合併症発症のリスクは非常に低いと考える。</p> <p>Celution® 装置およびディスプレイ製品の安全性:</p> <p>Celution装置の電氣的安全性は、国際規格IEC 60601-1に適合し、また生物学的安全性は、国際規格ISO 10993-1に適合している。加えて、国際規格ISO 13485の品質基準を満たす工場にて製造されている。また、2007年に臨床用装置として欧州CE Markを取得している(別紙3参照)。本装置を用いた自己脂肪組織由来幹細胞治療については、本邦では九州大学および九州中央病院において乳房再建の臨床研究を実施し、重篤な副作用を含む不具合は報告されていない(日本美容外科学会会報、2008年、第30巻、151-160頁)。さらに乳癌細胞と分離装置で採取した間質細胞を培養してもがん細胞の有意の増加はなく、がん細胞増殖を促進させないことが示唆されている(the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2007)。脂肪組織移植に関しても発癌性に対する安全性が報告され</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>ている(Fraser JK in press)。</p> <p>酵素Celase™の安全性: 本装置の処理で使用している細胞分解酵素Celase™は、欧州CE Markを取得しており、(別紙3, 4参照)、安全性は確保されている。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>1)本治療法は、国内において九州中央病院・九州大学において実施されており、19例の安全性・有効性が報告されている(RESTORE研究)。</p> <p>現在までに有害事象の報告はない。</p> <p>2)ヨーロッパにおいて本研究と同じADRCを用いた乳癌術後の70症例に対し、施行された乳房再建の試験であるRESTORE2のうち、半年を経過した32症例についてthe San Antonio Breast Cancer Symposium (December 2009)において有効性・安全性が発表された。</p> <p>3) 前臨床安全性試験として、ブタによる検討を施行した(N=1)。</p> <p>ADRCを採取し、同個体皮下に細胞を移植し、28日間の健康状態・移植部位の観察を実施。また、観察期間終了後に移植部位・他臓器の肉眼的・顕微鏡的観察を施行するも異常所見は認められなかった。</p> <p>上記の臨床・前臨床試験の結果をふまえ、本試験に使用する細胞は培養プロセスを挟まない自己細胞であることから副作用の発生が極めて生じにくいと考えられ臨床試験が可能であると判断した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>別紙5参照(計画書;鳥取大学医学部倫理委員会提出書類)</p> <p>① 術前処置:治療は手術部において、全身麻酔下に行う。清潔操作方法、および抗生物質等の投与は通常の外科的術式に準ずる。</p> <p>② 手術手順(本計画書)および標準作業手順書(別紙6参照)参照概略を下記に示す。</p> <div style="text-align: center;"> <p>自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法</p> <p>①脂肪吸引</p> <p>腹部・大腿部・臀部のいずれかから50～300mlの皮下脂肪を吸引します。</p>  <p>吸引した脂肪</p> <p>②皮下脂肪組織由来細胞を抽出</p>  <p>濃縮した脂肪組織由来細胞</p> <p>③ 脂肪組織由来細胞 と 脂肪細胞 を混合</p> </div>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

④乳房の陥凹部分へ注入



③ 評価項目

i. 主要評価項目

治療後6ヶ月および12ヶ月に、超音波検査で①乳房厚増加率、
乳房撮影用MRI検査で②乳房体積増加率を算出し評価する。

①治療部位の厚さ(大胸筋膜から乳房表面まで)の増加率

y = 術前、治療部位の厚さ(mm)

Y = 術後、治療部位の厚さ(mm)

乳房厚増加率 = $Y/y \times 100 - 100$ (%)

②乳房体積(大胸筋膜上の乳房体積)の増加率

c = 術前、健側乳房体積(cm^3)

tx = 術前、治療側乳房体積(cm^3)

C = 術後、健側乳房体積(cm^3)

eTX予測乳房体積 = $tx \times C / c$ (cm^3)

TX = 術後、治療側乳房体積(cm^3)

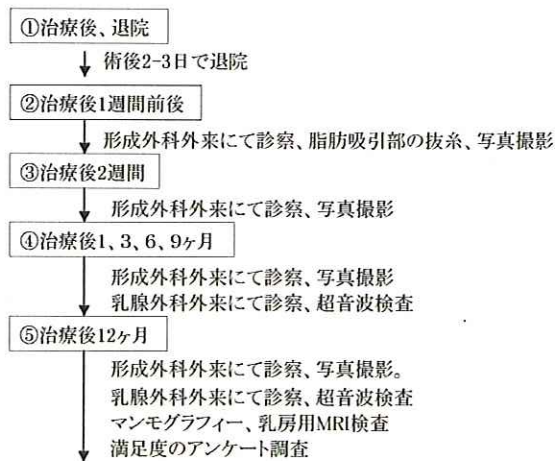
乳房増加体積 = $TX / eTX \times 100$ (%)

ii. 副次的評価項目

治療後12ヶ月に、被験者に対して、アンケートによる満足度評価を行う。

(別紙7参照)

④ 経過観察スケジュール



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

▼ 研究終了のシグナル調査

⑥臨床研究終了

被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続</p>	<p>説明書(別紙8)にて研究の背景ならびに目的、方法、本臨床研究についての流れおよび経過、本臨床研究への参加で発生しうる効果・副作用・利益・不利益を十分に説明し、患者自らの意思にて移植医療と本臨床研究への参加を希望する場合のみ施行する。また、脂肪組織由来細胞移植前に、患者より中止の意思が表明された際には直ちに臨床研究を中止する。</p>
<p>説明事項</p>	<p>説明書(別紙8)に従い、1)背景、2)目的、3)臨床研究の概要、4)方法、5)予想される経過、6)得られた効果の情報、7)臨床研究の流れ、8)本試験の副作用、危険性、9)代替治療法について、10)費用、11)予期される利益・不利益、12)同意と撤回について、13)不同意・同意撤回による不利益が生じない説明、14)個人情報の保護、15)利益相反、16)相談窓口の情報を説明する。</p>

単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合

<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者としない。</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者としないため、不要。</p>

<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>重篤な有害事象が発生した場合、研究責任医師および分担医師は、被験者の安全性の確保のため、必要に応じて医療処置等の適切な処置を講じる。また、研究責任医師は、速やかに医学部長、医学部倫理審査委員会に報告し、さらに厚生労働大臣への報告を行う。</p>
---------------------------------	---

<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>1)有害事象の有無を確認する。有害事象とは、脂肪組織由来細胞移植によって起こる合併症ならびに偶発症(別紙5 6. 患者の安全確保C,D,E,F参照)である。一般的な治療、全身麻酔および脂肪吸引によって起こる合併症ならびに偶発症(別紙5 6. 患者の安全確保A,B参照)を除く。</p> <p>2)皮下脂肪組織由来細胞移植術による治療後の全身状態と乳房形態の評価を行う。</p> <p>a)身体的所見:両側乳房、乳房陥凹変形を写真撮影し、部位・陥凹の大きさ・乳房の形態等を記録する。治療後1週間・2週間・1か月・3か月・6か月・9か月・12か月後に行う。</p> <p>b)検査所見:血液検査、超音波検査、乳房用MRI、マンモグラフィー等にて、乳房内腫瘍の有無、乳房形態を評価する。超音波検査は、1か月・3か月・6か月・9か月・12か月後、乳房用MRI・マンモグラフィーは12か月後に行う。</p> <p>3)満足度の評価:治療後12か月に質問(アンケート)票(別紙7)を、配布</p>
------------------------	---

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>郵送調査法で行う。</p> <p>1年間の臨床研究期間終了後も10年間を目安として保険診療行為として治療部位ならびに全身状態の把握を各関係部門と協力して行う。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	○ 有 無
補償が有る場合、その内容	自己皮下脂肪細胞由来細胞移植による乳房の再建治療実施に起因して被験者に健康被害が生じた場合は、適切な診察と治療を行う。また、この医療費については鳥取大学医学部附属病院校費が負担する。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	保存用の検体(ADRC・血清・血漿・脂肪細胞)の保管は連結可能匿名化する。 参加者を識別コードにて匿名可し、連結情報は、厳重な管理の下(パスワードを設置したコンピュータ)、学内(形成外科学教室)にて責任者(中山敏)の責任の元、施錠して保管する。
その他	研究結果の公表においては、個人情報が特定できない形で発表する。 研究目的で採取した「試料・情報」の解析結果の本人および家族・遺族等への開示は原則的に行う。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究に関わる費用はすべて、鳥取大学医学部附属病院の研究資金で負担する。ただし、通常的一般診療に係る費用、入院費は患者自己負担となる。</p> <p>②既に行われているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>本研究は”ヒト幹細胞臨床研究実施計画”に申請されるADRCsを用いた本疾患に対する臨床研究として本邦で初めての計画である。従来の方法は再建に脂肪組織のみを用い、他の細胞(幹細胞も含む)を移植しないが、本法は脂肪組織に大量に含まれるADRCを脂肪組織と同時移植することにより移植組織の長期維持が可能と考えられる点からも従来の治療に比し新規性がある。[同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(別紙9)参照。]</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ✓ 研究者の略歴及び研究業績(別紙1-1参照)
- ✓ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(添付書類1)
- ✓ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果(添付書類2)
- ✓ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(別紙9参照)
- ✓ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨(添付書類3)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- ✓ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式(別紙8)
- ✓ その他(資料内容:標準作業手順書 (別紙6参照))
- ✓ その他(資料内容:倫理委員会提出書類一式))
- ✓ その他(資料内容:製品概要書・製品標準書などCelution® 装置に関する資料 (別紙3参照)
- ✓ その他(資料内容: Celase1に関する資料 (別紙4参照))

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1、背景

乳癌術後の乳房再建には、自家組織移植あるいは人工物による再建があります。自家組織である皮弁移植は、手術が大きく、体の他の部位に新たな傷が生じます。人工物の場合、材質、拘縮、露出や感染などの問題があります。自己の脂肪注入が行われることがあります。従来は、自己脂肪注入では、生着率が50%前後と低く、満足いく結果が得られていません。特に、乳房温存術による部分的な陥凹変形の場合、適した再建方法がないのが実情です。そこで、注目されているのが、自己皮下脂肪組織由来細胞移植です。脂肪組織由来細胞は、皮下脂肪組織に存在する間葉系細胞の一種で、成熟した脂肪細胞や血管の内皮細胞にも分化し、血管を備えた脂肪組織を構成するといわれています。自己皮下脂肪組織由来細胞移植は、脂肪の生着率が90%と高く、石灰化を生じにくいといわれています。この治療法は、日本国内の一部の臨床試験(乳癌術後患者を対象)が報告されていますが、まだ一般的な治療法としては安全性が確立されていません。

2、目的

この臨床研究では、乳房温存術後の陥凹変形に対し、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳房再建術を行います。そして、この治療が、乳房温存術後の乳房変形に対する治療法として、安全、そして効果があるかを以下の3点において評価します。

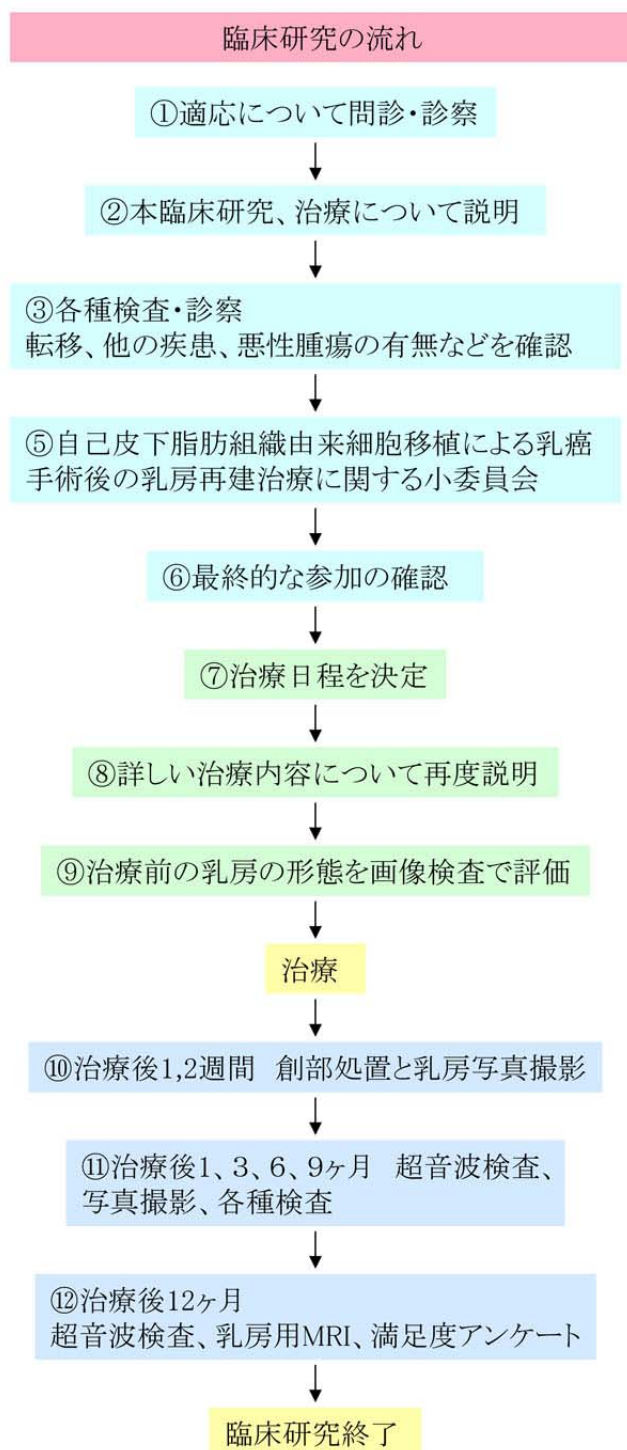
- ・ この治療によって脂肪組織由来細胞移植により、合併症および偶発症が発生しないか。
- ・ 乳房形態への効果：自己皮下脂肪組織由来細胞移植治療が、乳房温存術後の乳房変形などの乳房形態の問題点を改善するかどうか。
- ・ 生活の質への効果：乳癌術後の乳房に関する問題点から生じる精神的・肉体的な負担が軽減され、生活の質が改善されるかどうか。

3、臨床研究の対象と選定基準

- 1) 乳癌に対する乳房温存術後1年以上経過した、局所再発・転移のない5症例。

- 2) 20 歳以上の女性。妊娠中および妊娠の可能性ある女性を除きます。
- 3) 被験者本人の同意が得られていること。
- 4) 『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』の承認を得られていること。

4、臨床研究の流れ



臨床研究参加まで

『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』は、外科的、内科的および麻酔・周術期分野からの総合的な見地から、あなたが本臨床研究へ参加することが可能かどうかを判断します。

臨床研究参加～治療

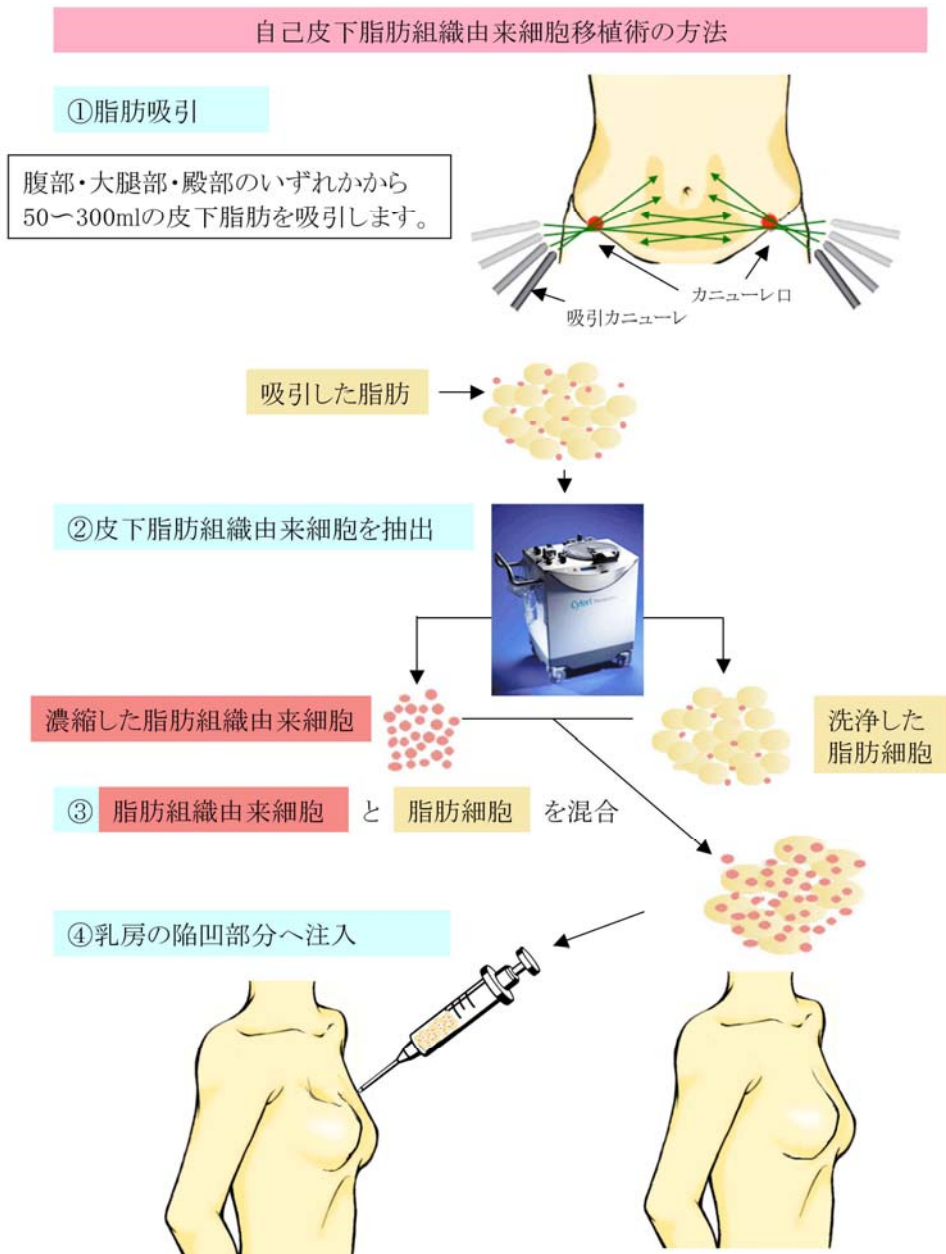
参加決定後、治療のための準備と検査を行います。治療の実際については、次頁を参照して下さい。

治療～臨床研究終了

治療後、12ヶ月の経過観察を行います。その間、治療の効果を評価するために、各種検査を行います。治療後12ヶ月目に最終評価(検査、ア

ンケート)を行い、本臨床研究は終了します。

5、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳房再建の方法



①脂肪吸引を行います。吸引部位は腹部、大腿部、殿部のいずれかからで、50～300ml吸引します。1～2cmの皮膚切開を数カ所行い、そこから専用のカニューレを挿入し、脂肪を吸引します。吸引後、皮膚切開線を縫合します。

②吸引した脂肪を器械に入れ、濃縮した脂肪組織由来細胞を抽出し、洗浄した脂肪細胞を分離します。

③濃縮した脂肪組織由来細胞と必要量の脂肪細胞を混合し、混合液を作ります。

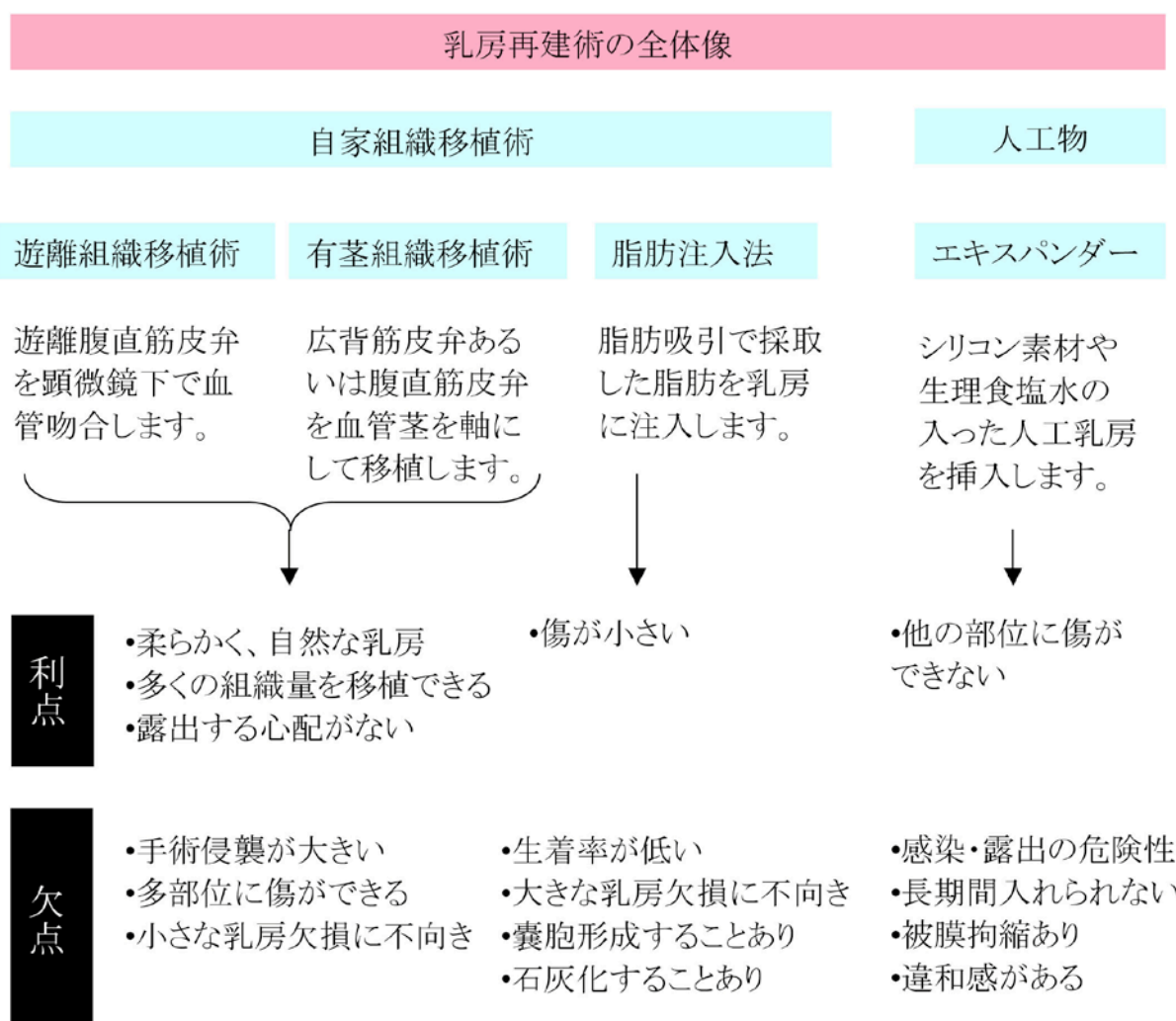
④混合液を乳房の陥凹部分に注入器で注入します。

添付資料 1

“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討” についての説明書

臨床研究名；自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の
の検討

1、背景



乳癌術後の乳房再建には、自家組織移植あるいは人工物による再建があります。自家組織である有茎あるいは遊離皮弁移植においては、手術侵襲が大きく、

新たな傷が生じます。人工物の場合、材質、拘縮、露出や感染などの問題があります。近年では、自己の脂肪注入が行われることがあります。しかし、従来の脂肪注入では、生着率が低く(50%前後といわれます)、満足いく結果が得られていません。特に、乳房温存術による部分的な陥凹変形などの場合、推奨される方法がないのが実情です。

そこで、注目されているのが、自己皮下脂肪組織由来細胞移植です。脂肪組織由来細胞は、皮下脂肪組織に存在する間葉系細胞(組織を支える性質の細胞のこと)の一種です。この細胞の働きは、成熟した脂肪細胞や血管の内皮細胞にも分化し、血管を備えた脂肪組織を構成すると言われていています。脂肪吸引法のテクニックを用いて採取することができます。自己皮下脂肪組織由来細胞移植は、脂肪注入法と比べて、脂肪の生着率が高く(90%)、石灰化を生じにくいと言われていています。あなた自身の細胞を使用するために、移植と言っても、拒絶反応が起こる可能性はありません。この治療法は、日本国内の一部の臨床試験(乳癌術後患者を対象)において実施されています。しかし、まだ一般的な治療方法として安全性は確立されていません。

2、目的

この臨床研究の目的は、以下の点になります。

- 主な目的は、自己脂肪組織由来細胞移植治療という新しい治療が、他に推奨される方法がない乳房温存術後の乳房変形に対する治療法として、安全であるかを検討することです。

その他、下記の項目も評価します。

- 自己脂肪組織由来細胞移植治療という新しい治療が、乳房温存術後の乳房変形などの乳房形態の問題点を改善するか、どうかを検討します。
- また、乳癌術後の乳房に関する問題点から生じる、あなたの精神的・肉体的

な負担が軽減され、生活の質が改善されるかどうか、を評価します。

そこで、あなたが本臨床研究の参加に同意された場合、私たちは、あなたの乳房にご自身の脂肪組織由来細胞と脂肪細胞を注射し、乳房の陥凹変形の治療を行います。

3、本臨床研究について

すべての説明・検査・治療は鳥取大学医学部附属病院内で行われます。説明を受けた方法がまだ試験的なものであり、100%成功する保証のないことや必ずしも安全性は保証されていません。

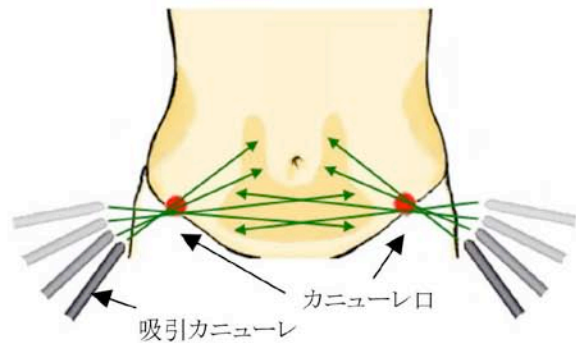
本臨床研究の実施は、あなたの同意、担当医の判断と『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』の承認が必要です。本臨床研究への参加が決まった後、局所的、全身的に異常を来した場合あるいはあなたが医師の指示を守らない場合、担当医の判断で、本臨床研究を中止することがあります。本臨床研究中いかなる症状や徴候も報告してください。本臨床研究では、同一の方が繰り返しの参加はできません。また、医師の了解なしに薬を服用しないでください。

4、自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法

自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法

①脂肪吸引

腹部・大腿部・殿部のいずれかから
50～300mlの皮下脂肪を吸引します。



吸引した脂肪



②皮下脂肪組織由来細胞を抽出



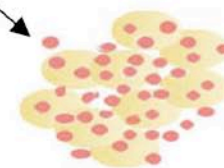
濃縮した脂肪組織由来細胞



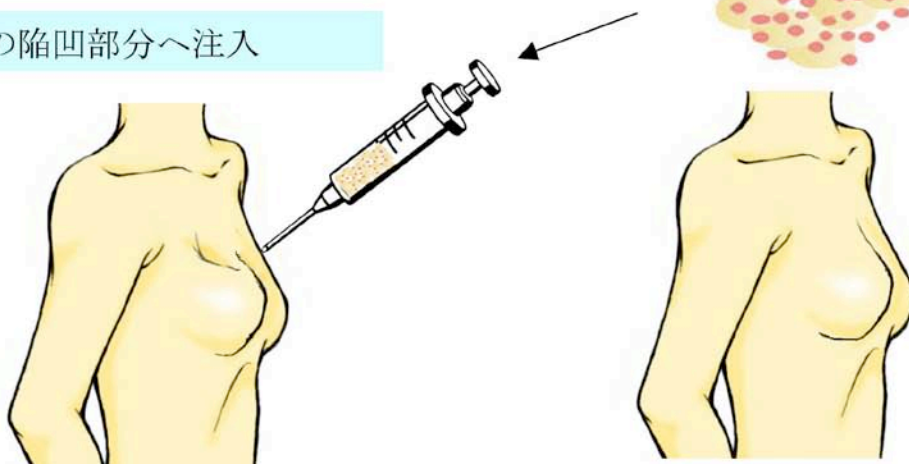
洗浄した
脂肪細胞



③ 脂肪組織由来細胞 と 脂肪細胞 を混合



④乳房の陥凹部分へ注入



この治療は、すべて全身麻酔下に行います。

①まず、脂肪吸引を行います。吸引部位は腹部、大腿部、殿部のいずれかからで、50～300ml 吸引します。脂肪吸引方法は、数カ所、1～2cmの皮膚切開を行い、カニューレ口を作ります。そこから専用のカニューレを挿入し脂肪を吸引します。丁寧に脂肪を吸引して行きますので、大きな血管に損傷を与えることはありませんが、軽い出血を伴うことがあります。吸引後、皮膚切開線を縫合します。

②吸引した脂肪を器械に入れ、濃縮した脂肪組織由来細胞を抽出し、洗浄した脂肪細胞を分離します。

③濃縮した脂肪組織由来細胞と必要量の脂肪細胞を混合し、混合液を作ります。

④混合液を乳房の陥凹部分に注入器で注入します。

5、本臨床研究の予測される経過

術後 2 週間程度は、注入した局所の発赤・腫脹・疼痛が生じます。

術後1～2 ヶ月間は、注入した局所に硬結を生じることがあります。

術後 6～9 ヶ月で、乳房形態は安定します。この期間に注入した脂肪組織の 90% が生着し、一部は吸収されます。

欠損が大きい場合、乳房局所の血行が悪い場合、術後血腫が生じた場合などでは、吸収量がより多く、治療効果が十分に得られないことがあります。

いずれにしても約 9 ヶ月で乳房形態は変わらなくなると考えられます。

6、本臨床研究によって得られる効果

同様の他施設での研究では、「術後6ヶ月後の超音波検査で、皮膚表面と大胸筋表面との厚さは、術前、平均 6.1 mmであったものが、術後、平均 14.4 mmと厚くなった。」、「拒絶反応、感染などの合併症はなかった」、「約8割の方が、乳房形態

の改善が得られる」と報告されています。

7、本臨床研究の流れ

本臨床研究の流れについて具体的にご説明いたします。

臨床研究の参加までの流れ

①はじめに、適応か否かについて問診させていただきます

別紙の問診票に記載をして下さい。

②形成外科診察室にお呼びします。

問診票を確認し、詳しいお話を伺い、診察いたします。



③本臨床研究、治療について説明を行います。

研究の詳細、治療の内容について詳しくお話しします。



④当院乳腺外科を受診して頂きます。

再発の有無、治療内容について確認し、診察いたします。

超音波検査、マンモグラフィーなどの検査を行います。



⑤さらに詳しく各種検査・診察を行います。転移、何らかの疾患、他の悪性腫瘍の有無などを確認します。

血液検査、画像検査(全身CT、レントゲン)。

循環器内科にて心機能評価を行います。

糖尿病がある場合、眼科にて、糖尿病性網膜症の重症度を判定します。



⑥自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建治療に関する小委員会



⑦最終的な参加の確認を行います。

『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』は、外科的、内科的および麻酔・周術期分野からの総合的な見地から、あなたが本臨床研究へ参加することが可能かどうかを判断します。

臨床研究参加から治療までの流れ

①治療日程を決定します。

術前の検査の日程、入院日、手術日を決定します。



②詳しい治療内容について再度説明を致します。

研究の詳細、治療の内容について詳しくお話しします。



③治療前の乳房の形態を評価します。

乳房用MRI撮影、超音波検査を行います。

乳房の臨床写真を撮影します。



④全身麻酔のための検査を行います。

血液検査、胸部レントゲン検査、心電図検査、呼吸機能検査を行います。

必要に応じて麻酔科外来受診を行います。



⑤入院（原則5B病棟）



治療

治療の詳細については、「4、自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法」をご参照下さい。

治療後から臨床研究終了までの流れ

①治療後、退院

術後2-3日で退院します。



②治療後1週間前後

形成外科外来にて診察、脂肪吸引部の抜糸、写真撮影を行います。



③治療後2週間

形成外科外来にて診察、写真撮影を行います。



④治療後1、3、6、9ヶ月

形成外科外来にて診察、写真撮影を行います。

乳腺外科外来にて診察、超音波検査を行います。



⑤治療後12ヶ月

形成外科外来にて診察、写真撮影を行います。

乳腺外科外来にて診察、超音波検査を行います。

マンモグラフィー、乳房用MRI検査を行います。

満足度のアンケート調査にお答えいただきます。



臨床研究終了

本臨床研究の予定人数は5名です。

本臨床研究のすべてが、鳥取大学医学部附属病院内にて行われます。あなたが本臨床研究に参加する期間は、参加決定から、治療後12ヵ月間です。その後、続けて担当医師の診察を受けることは出来ます。

8、本臨床研究に参加することから予想される副作用、危険性及びその対処法について

主治医は、副作用によるいかなる症状や徴候に関しても注意深く観察します。万が一、あなたに、局所または全身に重大な健康被害が生じた場合には、最善の治療を行ないます。以下に列記した副作用が起こる可能性があります。

A. 一般的な手術に伴う危険性、合併症および偶発症。

術中に不測の出血、神経損傷などが起こる可能性があります。術後、創部感染が起こることがあり、感染の程度や原因となった菌の種類によっては、治療期間が長期化する場合があります。術後、気管支炎、肺炎、不整脈などの重篤な合併症、術後麻痺性腸閉塞、肝障害、胃十二指腸潰瘍(ストレス潰瘍)などの消化器合併症をおこすことがあります。その他、尿路感染症、使用した薬剤による副作用、局所麻酔中毒、過敏なアレルギー反応などをおこすことがあります。極めてまれな合併症に心不全、肺水腫、肺梗塞などの生命に関わる重篤な合併症が起こることがあります。

B. 脂肪吸引に伴う合併症および偶発症。

脂肪吸引部の出血、血腫、感染、皮膚弁の下垂、皮膚表面の不整、皮膚の色素沈着、瘢痕形成が起こることがあります。

C. 脂肪組織由来細胞と脂肪細胞の注入に伴う合併症および偶発症。

術後2週間程度は、注入した局所の発赤・腫脹・疼痛が生じます。術後1~2ヶ月間は、注入した局所に硬結を生じることがあります。

また、移植後約6ヶ月間、脂肪由来組織および脂肪細胞が吸収されることがあります。吸収量が多い場合、移植部分の陥凹が目立つことがあります。

D. 脂肪組織由来細胞移植による乳癌に対する危険性。

あなた自身の脂肪組織より採取した脂肪組織由来細胞を、乳房内に注入することは無害と考えられています。従来 of 検討・実験室レベルでの結果では危険性は

ないと考えられていますが、その安全性は確立されていません。本試験は全く新しい試験です。移植後に変化が起こるとする証拠もない一方で、何らかの異常が起こる可能性も完全には否定できません。日本国内で試行された臨床試験(5年間の観察期間)・動物を用いた基礎研究では、乳癌の再発を促進することは認められていません。

E. 脂肪組織由来細胞移植によるその他の疾患に対する危険性。

本臨床試験に用いる細胞はいわゆる多能性幹細胞ではありません。この細胞に類する細胞を用いて血管増生を促す研究が施行されていますが、その結果はまだ明らかになってはいません。

あらかじめ診断されていない悪性腫瘍、いわゆる微小な潜在癌や肉腫が存在した場合、細胞移植により分化した血管内皮細胞が血流を増加させることにより癌の発育を促す可能性は完全には否定できません。したがって、治療を始める前にこのような癌がないかどうかの検査を実施します。癌の有無は多くの検査で調べられますが、これらの検査で見つけることの出来ない非常に微小な癌もあります。

血管内皮細胞が、糖尿病の合併症である糖尿病性網膜症を悪化させる可能性があります。特に、インスリン注射を受けている方では、糖尿病性網膜症が悪化すると考えられますが、インスリン注射を受けていない方でも起こる可能性があります。細胞移植治療前にあなたの眼底を検査し、もし糖尿病性網膜症がひどい場合はこの臨床試験に参加できません。従って、この臨床試験に参加する場合、3ヵ月後に再度眼底検査を受けて頂く必要があります。

糖尿病の方は、糖尿病のコントロールが良くても、インスリン注射や脂肪組織由来細胞移植の有無に拘わらず、糖尿病性網膜症を起こす可能性があります。

F. その他、予期できない合併症および偶発症が起こる可能性があります。

手術の際に施行する全身麻酔による副作用および合併症については、本説明書および同意書とは別に説明いたします。

9、他に考えられる治療法について

乳房温存手術後の変形はさまざまです。

欠損が大きい場合は、以下のような手術方法が考えられます。

- 1) 小さな遊離皮弁移植術
- 2) 小さな有茎皮弁移植術
- 3) 血行のない脂肪組織移植術

10、費用等について

本臨床研究に関わる費用はすべて、鳥取大学医学部附属病院の研究資金で負担します。ただし、通常の一般診療に関わる費用、入院費はあなたの自己負担となります。

11、予期される利益及び不利益について

本臨床研究に参加することによって、あなたの乳房の問題点が改善され、生活の質が改善し、精神的な負担が軽減できる可能性があります。本臨床研究参加までの診察および各種検査後に、『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』の判断によって、あなたが本臨床研究に参加できないことがあります。また、参加までの診察および各種検査後、あなたが参加を希望しない、あるいは参加の同意を撤回される場合があります。このような場合でも、診察および各種検査に要した費用は返還されません。なお、謝金等をあなたに支払うことはなく、金銭的な利益はありません。

一方で、本臨床研究に関連した副作用、合併症および偶発症が生じることがあります。また、自己皮下脂肪組織由来細胞移植術を受けた後、この細胞を取り出すことはできません。この詳細は、「8、本臨床研究に参加することから予想される副

作用、危険性及びその対処法について」をご参照下さい。

必要があれば、担当医あるいは『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』の判断によって、あなたの同意なしに本臨床研究を中止することがあります。

12、研究への協力の同意と同意撤回について

この臨床研究の説明を受けた上で、あなたが参加するか否かを自由な意思で決めて下さい。あなたが臨床研究に参加し、この臨床研究の実施中、新たな情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。この臨床研究への参加に同意した後でも、また臨床研究が開始されてからでも、何らかの理由で同意を撤回したい時には、いつでも自由に撤回することができます。

13、研究への不同意および同意撤回による不利益がないこと

たとえこの臨床研究に参加されなくても、今後の治療に不利益になることは全くありません。また、同意を撤回した後も、現在行われている最善の治療が行われま

すし、その後の治療に不利益になることは全くありません。

14、あなたの個人情報の保護について

私たちは、あなたの個人情報を守ります。この臨床研究の効果は、将来新しい治療としての認可を得るために使用されます。また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの名前や身元などが明らかになるようなことはありません。ただし、あなたとあなたの家族の許可がある場合は例外です。

臨床研究への参加は、新聞・テレビなどのマスメディアの関心を引くかもしれません。あなたとあなたの家族の許可がない限り、私たちはあなたと、あなたの家族の

個人情報を守ります。

また、あなたが臨床研究の参加に同意されると、臨床研究の内容を確認するために、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会、厚生労働省および文部科学省が、あなたのカルテを閲覧することがあります。法律上の守秘義務に従い、あなたと、あなたの家族の個人情報を外部に漏らすことはありません。

15、利益相反について

この臨床研究を施行することにより、研究者(代表者・分担者)・研究所属機関ならびにその家族が利益関係にある企業・団体はありません。

16、相談窓口について

本臨床研究終了後も、あなたと、あなたの家族は本臨床研究担当医師に連絡を取ることができます。

代表者:

鳥取大学医学部附属病院・形成外科・准教授 中山 敏

分担研究者

鳥取大学大学院・再生医療学部門・教授	久留一郎
鳥取大学医学部・器官制御外科学・器官再生外科学・教授	西村元延
鳥取大学医学部・器官制御外科学・器官再生外科学・准教授	石黒清介
鳥取大学医学部・器官制御外科学・麻酔・集中治療医学・教授	稲垣喜三
鳥取大学大学院・再生医療学部門・助教	山本康孝
鳥取大学医学部附属病院・形成外科・助教	陶山淑子

研究総括 鳥取大学医学部附属病院・形成外科・准教授 中山 敏

事務(連絡先)

鳥取大学医学部附属病院総合診療外来(形成外科)

電話:0859-38-6692 FAX:0859-38-6690

自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の 乳房再建法の検討についての同意書

鳥取大学医学部附属病院・形成外科
准教授
中山 敏 様

私はこの度の「自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討」という研究について、別紙説明書に基づき担当医師より説明を受け、下記の点を確認した上で協力することに同意します。

- 背景
- 目的
- 本臨床研究について
- 自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法
- 本臨床研究の予測される経過
- 本臨床研究によって得られる効果
- 本臨床研究の流れ
- 予想される副作用、危険性及びその対処法について
- 他に考えられる治療法について
- 費用等について
- 予期される利益及び不利益について
- 研究への協力の同意と同意撤回について
- 不同意および同意撤回による不利益がないこと
- あなたの個人情報の保護について
- 利益相反について
- 相談窓口について

同意年月日 平成 年 月 日

住所

本人署名

「確認欄」

私は本研究について説明を行い、同意が得られたことを確認しました。

平成 年 月 日

鳥取大学医学部 _____ 講座(分野)(または附属病院 _____ 科)

同意確認者署名