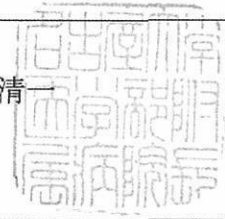


ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

平成 25 年 1 月 23 日

厚生労働大臣 殿

|      |                  |                            |
|------|------------------|----------------------------|
| 研究機関 | 所在地              | 〒466-8560<br>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<br>役職名・氏名 | 名古屋大学医学部附属病院・病院長・松尾清一      |



下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり計画を変更いたします。

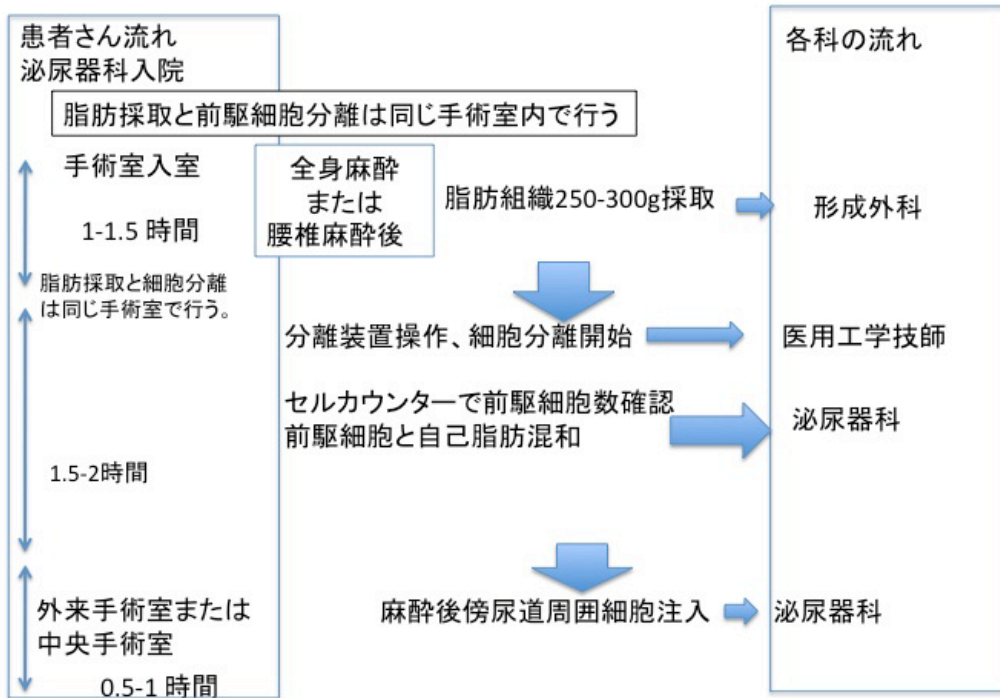
記

| ヒト幹細胞臨床研究の課題名  | 研究責任者の所属・職・氏名                   |
|--|---------------------------------|
| 非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来<br>間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿<br>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<br>泌尿器科学・教授・後藤百万 |

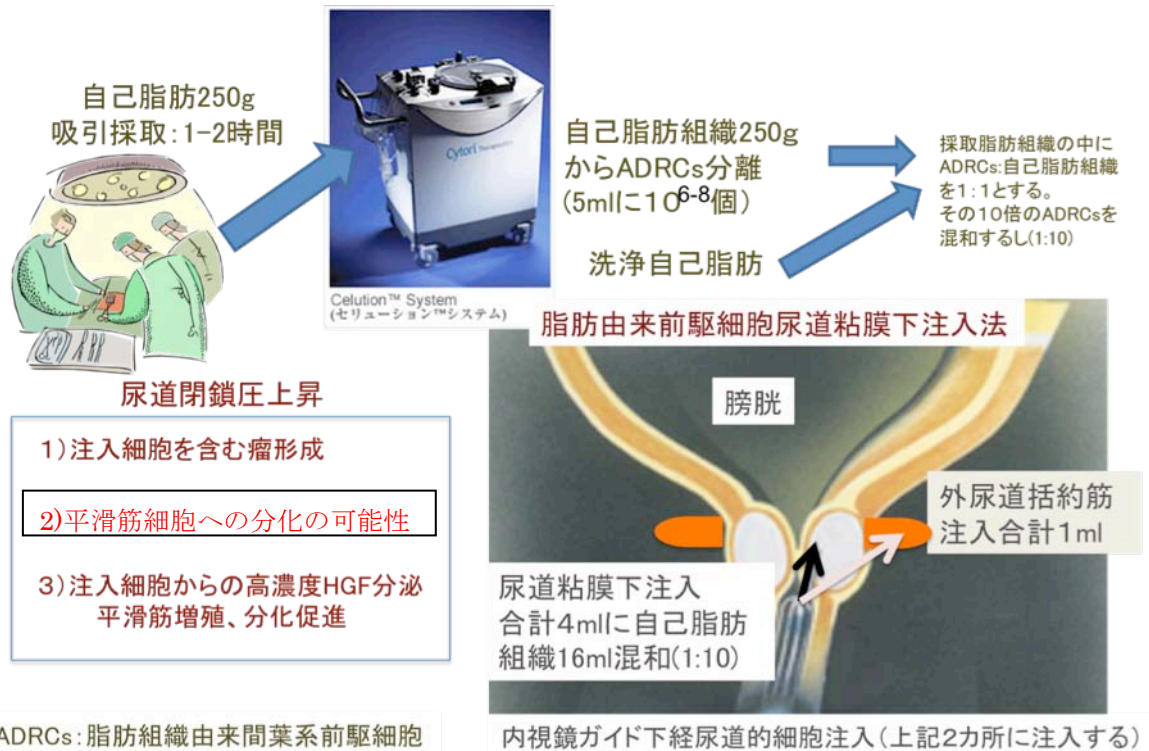
ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

|              |   |
|--------------|---|
| 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<br>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<br>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。   |


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)



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

|             |   |                            |                   |
|-------------|---|----------------------------|-------------------|
| 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)<br>愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65  |                            |                   |
| 連絡先         | Tel/Fax   | Tel:052-741-2111           | /Fax:052-744-2785 |
| 研究責任者       |   |                            |                   |
| 役職          | 教授  |                            |                   |
| 氏名          | 後藤百万           |                            |                   |
| 連絡先         | Tel/Fax   | Tel:052-744-2981           | /Fax:052-744-2319 |
|             | E-mail  | gotoh @ med.nagoya-u.ac.jp |                   |
| 変更時期        | 2013年4月1日   |                            |                   |
| 変更内容        |   |                            |                   |
| 実施計画書における事項 | 研究期間  |                            |                   |
| 変更前         | 承認後から平成25年3月31日   |                            |                   |
| 変更後         | 承認後から平成27年3月31日   |                            |                   |
| 変更理由        | 承認後(平成23年4月)より、13症例を組み入れ、有効な成績が得られ、問題となる副作用はなく、安全性においても問題ない。しかし、目標症例数の30例に達していないため、研究期間を2年間延長したい。 |                            |                   |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>臨床研究の名称</b>                  | 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  |
| <b>研究機関</b>                     |   |
| 名称                              | 名古屋大学医学部附属病院  |
| 所在地                             | 〒 466-8560<br>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  |
| <b>研究機関の長</b>                   |   |
| 役職                              | 病院長   |
| 氏名                              | 松尾 清一 <span style="float: right;">印</span>  |
| <b>研究責任者</b>                    |   |
| 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 <span style="float: right;">印</span>  |
| 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   |
| <b>その他の研究者</b>                  | 山本徳則(名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・講師)<br>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)<br>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)<br>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)<br>舟橋康人(名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・病院助教)<br>亀井譲(名古屋大学大学院医学系研究科・形成外科学・教授)<br>鳥山和宏(名古屋大学医学部附属病院・形成外科・講師)<br>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)<br>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)<br>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)<br>詳細は別紙1(研究者一覧様式)参照 |
| <b>共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)</b> |   |
| 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

|                   |  |
|-------------------|--|
| <p>臨床研究の目的・意義</p> | <p>臨床研究の目的・意義：概略（詳細は別紙2）</p> <p>&lt;目的&gt;<br/>                 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。</p> <p>&lt;意義&gt;<br/>                 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。</p> |
| <p>臨床研究の対象疾患</p>  |  |
| <p>名称</p>         | <p>腹圧性尿失禁</p>  |
| <p>選定理由</p>       | <p>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。</p>  |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

|                 |   |    |                   |    |                               |                 |  |          |             |           |                    |          |             |               |             |
|-----------------|---|----|-------------------|----|-------------------------------|-----------------|--|----------|-------------|-----------|--------------------|----------|-------------|---------------|-------------|
| 被験者等の選定基準       | <p>&lt;被験者の選定基準&gt;<br/>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>&lt;除外基準&gt;</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 1379 255 1413">種類</td> <td data-bbox="615 1379 1099 1413">ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞</td> </tr> <tr> <td data-bbox="189 1439 255 1473">由来</td> <td data-bbox="615 1439 1243 1473">自己・非自己・株化細胞 ( ) 生体由来・死体由来 ( )</td> </tr> <tr> <td data-bbox="189 1766 555 1826">採取、調製、移植又は、投与方法</td> <td data-bbox="564 1521 1517 2081"> <p>概略:詳細および作業手順書は別紙3参照</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 皮下脂肪組織の採取<br/>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。</li> <li>2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・調整<br/>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。</li> <li>3) 傍尿道周囲へのADRCs移植<br/>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)</li> </ol> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="189 2121 401 2155">調製(加工)行程</td> <td data-bbox="615 2121 1108 2155">有 ( ) 無 ( )</td> </tr> <tr> <td data-bbox="189 2187 457 2221">非自己由来材料使用</td> <td data-bbox="615 2187 1384 2221">有 ( ) 無 ( ) 動物種( )</td> </tr> <tr> <td data-bbox="189 2252 427 2287">複数機関での実施</td> <td data-bbox="615 2252 1108 2287">有 ( ) 無 ( )</td> </tr> <tr> <td data-bbox="189 2318 560 2353">他の医療機関への授与・販売</td> <td data-bbox="615 2318 1108 2353">有 ( ) 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 | 自己・非自己・株化細胞 ( ) 生体由来・死体由来 ( ) | 採取、調製、移植又は、投与方法 | <p>概略:詳細および作業手順書は別紙3参照</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 皮下脂肪組織の採取<br/>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。</li> <li>2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・調整<br/>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。</li> <li>3) 傍尿道周囲へのADRCs移植<br/>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)</li> </ol> | 調製(加工)行程 | 有 ( ) 無 ( ) | 非自己由来材料使用 | 有 ( ) 無 ( ) 動物種( ) | 複数機関での実施 | 有 ( ) 無 ( ) | 他の医療機関への授与・販売 | 有 ( ) 無 ( ) |
| 種類              | ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞   |    |                   |    |                               |                 |  |          |             |           |                    |          |             |               |             |
| 由来              | 自己・非自己・株化細胞 ( ) 生体由来・死体由来 ( )   |    |                   |    |                               |                 |  |          |             |           |                    |          |             |               |             |
| 採取、調製、移植又は、投与方法 | <p>概略:詳細および作業手順書は別紙3参照</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 皮下脂肪組織の採取<br/>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。</li> <li>2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・調整<br/>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。</li> <li>3) 傍尿道周囲へのADRCs移植<br/>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)</li> </ol>  |    |                   |    |                               |                 |  |          |             |           |                    |          |             |               |             |
| 調製(加工)行程        | 有 ( ) 無 ( )   |    |                   |    |                               |                 |  |          |             |           |                    |          |             |               |             |
| 非自己由来材料使用       | 有 ( ) 無 ( ) 動物種( )  |    |                   |    |                               |                 |  |          |             |           |                    |          |             |               |             |
| 複数機関での実施        | 有 ( ) 無 ( )   |    |                   |    |                               |                 |  |          |             |           |                    |          |             |               |             |
| 他の医療機関への授与・販売   | 有 ( ) 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(骨髄単核球細胞)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、治療必要量の骨髄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、さらに共同研究者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、単純胸部腹部レントゲン、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)、経膈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。

4. 目標症例数および研究期間:

女性腹圧性尿失禁患者10症例、前立腺手術後の男性腹圧性尿失禁患者20症例を目指し、承認後から平成27年3月31日まで症例を組み入れ以後10年間の観察を行う。

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

|   |   |
|---|---|
| 手続  | <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> |
| 説明事項  | <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>   |
| <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                                     | 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。   |
| 代諾者の選定方針  | 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。   |
| 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>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>  |
| 臨床研究終了後の追跡調査の方                                    | 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。   |
| <b>臨床研究に伴う補償</b>                                  |   |
| 補償の有無   | (有) 無   |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <p>補償が有る場合、その内容</p>               | <p>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。</p>  |
| <p>個人情報保護の方法</p>                  |   |
| <p>連結可能匿名化の方法</p>                 | <p>1) 匿名化<br/>「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<br/>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。<br/>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> |
| <p>その他</p>                        |   |
| <p>その他必要な事項<br/>(細則を確認してください)</p> | <p>①当該研究に係る研究資金の調達方法<br/>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<br/>共同研究者の室原らが従来行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（経膈的手術で、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®) : 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 時間パッドテスト:尿失禁があるたびに、パッドの重さを計測し (乾いたパッド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. 経膈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 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でも、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等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)