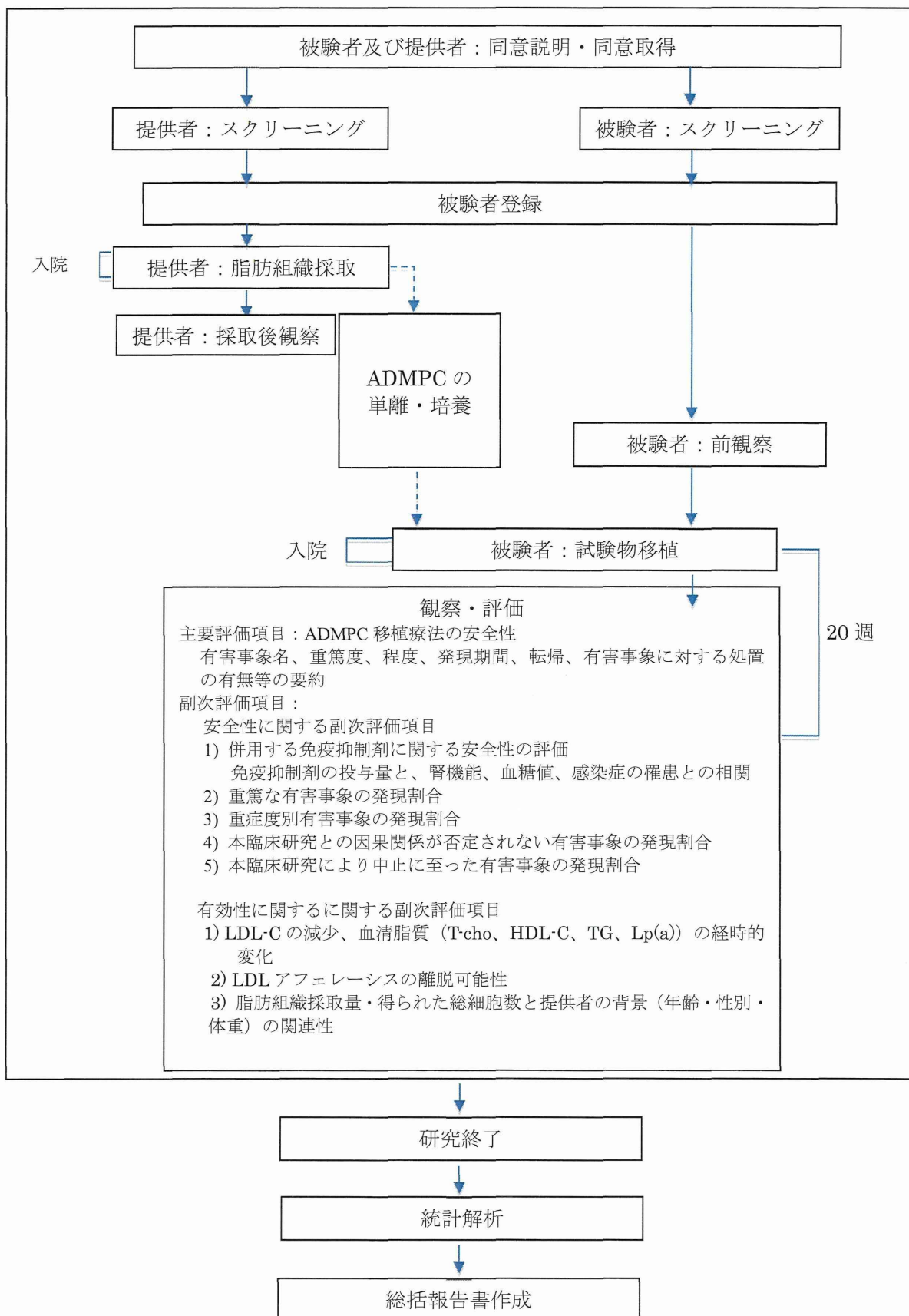


	<p>2) 同意取得時に 20 歳以上 70 歳未満の者</p> <p>3) 被験者候補である患者の、親族（6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族）である者</p> <p>4) 本研究の内容及び本研究に伴う侵襲（麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取）を理解し、提供者候補本人の文書による同意が得られている者</p> <p>5) 研究スケジュールに沿った検査及び観察が可能であると研究責任者又は研究分担者が判断した者</p>
提供者の除外基準	<p>以下のいずれかの項目に該当する者は、対象から除外する。</p> <p>1) 悪性腫瘍又は前癌病変を有しているかその疑いがある、又は 5 年以内にその既往がある者</p> <p>2) 冠動脈疾患又は脳血管障害を有する者、又はそれらが疑われる所見のある者</p> <p>3) 腎障害、肝障害、血液障害を有する者</p> <p>4) HbA1c が 8.0%以上の者</p> <p>5) 活動性の感染症を有する者</p> <p>6) 感染症（HIV、HBV、HCV、HTLV-I、パルボウイルス B19、梅毒トレポネーマのいずれか）を有する者</p> <p>7) 伝達性海綿状脳症及びその疑いのある者</p> <p>8) 妊娠中の者あるいは妊娠中の可能性がある者、又は研究参加期間中に育児を希望している者</p> <p>9) 授乳中の者</p> <p>10) スクリーニング時の体重が、男性：50kg 未満、女性：40kg 未満の者</p> <p>11) 登録前 6 か月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する者</p> <p>12) 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者又は研究分担者が判断した者</p> <p>13) 今回の研究における侵襲（麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取）を実施することに問題があると研究責任者又は研究分担者が判断した者</p> <p>14) その他、研究責任者あるいは研究分担者の判断により、当研究への参加が不適当と考えられる者</p>
被験者の同意	<p>スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者候補本人による同意を得る。</p> <p>研究責任者又は研究分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して、説明文書（添付文書「患者さんへ」参照）を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。（「ヒト幹細胞臨床研究インフォームド・コンセントに関する手順」を参照）。なお、本研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者とししない。</p>
提供者の同意	<p>スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、提供者候補本人による同意を得る。</p> <p>研究責任者又は研究分担者は、本研究への参加候補となる提供者本人に対して、説明文書（添付文書「脂肪組織を提供される方へ」参照）を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。（「ヒト幹細胞臨床研究インフォームド・コンセントに関する手順」を参照）。なお、本研究において</p>

	は、単独で同意を取得できない者は提供者としない。
試験物	脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC)
研究方法 治療スケジュール	脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術 登録完了後、研究責任者又は研究分担者は、提供者より得た脂肪組織より ADMPC を抽出、培養する。 十分な ADMPC 数が得られた後、被験者に経皮経肝門脈穿刺術により ADMPC を移植する (移植する細胞数は、 $1.6 \times 10^5/\text{kg}$ 以上 $1.6 \times 10^7/\text{kg}$ 以下)。移植後は 20 週まで観察を行う。
併用治療等	移植前日より、タクロリムスの投与を行う。 登録前より行われている LDL アフェレーシス及び薬物治療などは原則として継続する。
観察・検査スケジュールの概略	観察・検査スケジュール表参照
主要評価項目	ADMPC 移植療法の安全性： 有害事象名、重篤度、程度、発現期間、転帰、有害事象に対する処置の有無等の要約
副次評価項目	安全性に関する副次評価項目 1) 併用する免疫抑制剤に関する安全性の評価 免疫抑制剤の投与量と、腎機能、血糖値、感染症の罹患との相関 2) 重篤な有害事象の発現割合 3) 重症度別有害事象の発現割合 4) 本臨床研究との因果関係が否定されない有害事象の発現割合 5) 本臨床研究により中止に至った有害事象の発現割合 有効性に関する副次評価項目 1) LDL-C の減少、血清脂質 (T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)) の経時的変化 LDL-C、血清脂質 (T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)) について以下の評価を行う。 (1) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値) の移植術後8週、16週における減少率 (2) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値)、T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)の経時的変化 (3) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値) の再上昇までの期間と投与細胞数との関連性 (4) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値) の移植術後8週、16週における減少率と投与細胞数との関連性 2) LDLアフェレーシスの離脱可能性 3) 脂肪組織採取量・得られた総細胞数と提供者の背景 (年齢・性別・体重) の関連性
目標症例数	4 例
登録期間	病院長による研究実施許可日 (=承認日) ~2016 年 8 月 31 日
研究実施期間	病院長による研究実施許可日 (=承認日) ~2017 年 4 月 30 日

シエーマ

目標症例数：4例



観察・検査・評価項目スケジュール

以下のスケジュール表に従って、観察・検査・評価を実施する。

被験者の観察・検査・評価項目スケジュール1 (同意取得から手術2週後まで)

観察・検査・評価日		同意取得	スクリーニング	被験者登録	術前観察 (手術前5週間)	前観察	0日 (手術日)	1日後	1週後	2週後
実施許容期間						30日以内			±3日	±3日
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院	←→				←→				→
	健保連大阪中央病院				←→					
同意取得		○					○			
被験者背景			○							
被験者登録				○						
試験物の移植							○			
全身所見			○			○	○	○	○	○
臨床検査	血液検査 (脂質検査以外)		○			○	○	○	○	○
	血液検査 (脂質検査)		○		○*1	○	○	○	○*1	○*1
	タクロリムス血中濃度							○	○	○
	尿検査		○			○	○		○	○
十二誘導心電図		○			○			○	○	
胸部 X 線検査		○				○*2			○	
超音波検査	心臓超音波検査		○							
	腹部超音波検査		○			○*2		○	○	○
感染症検査		○								
妊娠検査		○								
併用治療		→								
有害事象		→								

○：被験者の状態により検査を行うこと自体に危険が伴うと判断された時を除いて、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施する。

*1：LDL アフェレーシス実施日毎、LDL アフェレーシス実施前及び実施後に実施する。

*2：手術前2か月以内に行われたものであれば、スクリーニング時のデータを使用できる。

被験者の観察・検査・評価項目スケジュール2（手術3週後から20週後まで、及び中止時）

観察・検査・評価日		3~4 週後	4 週後	5~8 週後	8 週後	9~12 週後	12 週後	13~16 週後	16 週後	17~20 週後	20 週後	中止時 ^{*2}
実施許容期間		*1	±1 週	*1	±1 週	*1	±1 週	*1	±1 週	*1	±1 週	
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院		↔		↔		↔		↔		↔	↔
	健保連大阪中央病院	↔		↔		↔		↔		↔		
同意取得												
被験者背景												
被験者登録												
試験物の移植												
全身所見			○		○		○		○		○	○
臨床検査	血液検査 (脂質検査以外)		○		○		○		○		○	○
	血液検査 (脂質検査)	○ ^{*1}		○ ^{*1}		○ ^{*1}		○ ^{*1}		○ ^{*1}		○
	タクロリムス血中濃度		○		○		○		○		○	○
	尿検査		○		○		○		○		○	○
十二誘導心電図								○		○	○	
胸部 X 線検査								○		○	○	
超音波検査	心臓超音波検査											
	腹部超音波検査		○		○				○		○	○
感染症検査												
妊娠検査												
併用治療												→
有害事象												→

○：被験者の状態により検査を行うこと自体に危険が伴うと判断された時を除いて、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施する。

*1：LDL アフェレーシス実施日毎、LDL アフェレーシス実施前及び実施後に実施する。

*2：中止時（本臨床研究への参加を中止する時）の○で示す観察、検査、評価は、可能な限り実施する。

提供者の観察・検査・評価スケジュール

観察・検査日	同意取得	スクリーニング	登録	前観察	脂肪組織採取(0日)	1日後	1週後
実施許容期間				(脂肪組織採取前日～脂肪組織採取当日)			±4日
同意取得	○			○			
提供者背景		○					
登録			○				
脂肪組織採取					○		
全身所見		○		○		○	○
創部所見						○	○
臨床検査	血液	○		○*1		○	○
	尿	○		○*1		○	○
感染症検査		○					
妊娠検査		○					
併用治療							→
有害事象							→

○：提供者の状態により検査を行うこと自体に危険が伴うと判断された時を除いて、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施する。

*1：脂肪組織採取前1か月以内に行われたものであれば、スクリーニング時のデータを使用できる。

語句の定義

- 登録期間
研究開始（病院長による研究実施許可）から最終被験者・提供者が登録されるまでの期間を指す。
- 研究実施期間
研究開始（病院長による研究実施許可）から最終被験者が研究参加を終了する（もしくは研究参加を中止する）までの期間を指す。
- 研究参加期間
各被験者・提供者が臨床研究への参加を開始してから終了するまでの期間を指す。
- 研究期間
研究開始（病院長による研究実施許可）から総括報告書の作成が完了するまでの期間を指す。
- 被験者（レシピエント）
本臨床研究において細胞移植術を受ける者をいう。
- 提供者（ドナー）
本臨床研究において自らの脂肪組織を提供する者をいう。

略語一覧

略語	省略していない表現（説明）
ADMPC (hADMPCs)	adipose tissue-derived multilineage progenitor cells (脂肪組織由来多系統前駆細胞) (human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells (ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞))
ALT	alanine aminotransferase (アラニン・アミノトランスフェラーゼ)
AL-P	alkaline phosphatase (アルカリフォスファターゼ)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BUN	blood urea nitrogen (血中尿素窒素)
CD	clusters of differentiation
CK(CPK)	creatine phosphokinase (クレアチニン・ホスホキナーゼ)
CRP	C-reactive protein (C 反応性タンパク)
CPC	cell processing center (細胞調製室)
CYP	Cytochrome P450 (シトクロム P450)
FH	familial hypercholesterolemia (家族性高コレステロール血症)
HbA1c	hemoglobin A1c (ヘモグロビン A1c、特に断りがない場合、NGSP 値を指す)
HCV	hepatitis C virus (C 型肝炎ウイルス)
HDL-C	cholesterol, high-density lipoprotein (HDL コレステロール)
HepG2	(ヒト肝腫瘍細胞株)
HIV	human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)
HTLV-I	human T cell lymphotropic virus type I (ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型)
HVB	hepatitis B virus (B 型肝炎ウイルス)
LDH	lactase dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
LDL	low-density lipoprotein (低比重リポ蛋白)
LDL-C	cholesterol, low-density lipoprotein (LDL-C)
Lp(a)	lipoprotein (a) (リポ蛋白 (a))
MHC	major histocompatibility complex (主要組織適合遺伝子複合体)
mRNA	messenger RNA
NOD-SCID	non-obese diabetic severe combined immunodeficiency
T-cho	cholesterol, total (総コレステロール)
TG	Triglyceride (トリグリセリド、中性脂肪)
QOL	quality of life (クオリティ・オブ・ライフ、生活の質)

目次

1. 研究目的	28
2. 背景と根拠	28
3. 本臨床研究の意義	36
4. 適格基準	36
5. 同意取得	40
6. 登録	42
7. 試験物	43
8. 臨床研究実施計画	46
9. 主要評価項目及び副次評価項目	49
10. 観察・検査項目・評価項目スケジュール	50
11. 有害事象	59
12. 被験者及び提供者の安全性の確保	61
13. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順	64
14. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更	65
15. 臨床研究の終了又は中止及び中断	65
16. 症例報告書	66
17. 統計解析	67
18. 臨床研究の品質管理	71
19. 臨床研究の倫理的実施	71
20. 記録等の保存	72
21. 臨床研究総括報告書の作成	72
22. 臨床研究終了後の追跡調査の方法	73
23. 臨床研究費用並びに健康被害の補償	73
24. 臨床研究成果の帰属及び研究結果の公表に関するとり決め	73
25. 臨床研究実施体制	75
26. 文献	80

1. 研究目的

LDLアフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症(主としてホモ接合体)患者を対象とした経門脈的脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) 移植療法の安全性の評価及び有効性の探索を目的とする。

2. 背景と根拠

2.1. 対象疾患

2.1.1. 対象疾患名

重症家族性高コレステロール血症 (主としてホモ接合体)

2.1.2. 概念・定義・病因・病態・予後

家族性高コレステロール血症 (FH) は、高LDL-C血症、腱黄色腫、早期性冠動脈疾患を主な特徴とする疾患である。約半数の患者には低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体の遺伝子変異が認められ、LDLが肝臓に取り込まれないため出生時より著しい高LDL-C血症をきたす。FHホモ接合体では、血清総コレステロール値は600~1200mg/dLと著明に上昇し¹⁾、アキレス腱をはじめとする腱黄色腫が特徴的である。幼児期にすでに冠動脈狭窄や完全閉塞、大動脈弁狭窄や弁上狭窄を有する例が存在し、予後は極めて不良である。このためFHホモ接合体は、国の特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されている。また、FHヘテロ接合体では、血清総コレステロール値は320~350mg/dLであるが、個々の症例によるばらつきは大きく、血清総コレステロール値高値の症例ではホモ接合体同様に予後不良である。

2.1.3. 疫学

これまでの研究で、わが国におけるFH患者総数は、30万人以上と推定されており、FHホモ接合体患者は 100万人に1人以上の頻度で認められる¹⁾。なお、FHヘテロ接合体患者は500人に1人以上の頻度と推定されている。最近の北陸地方における研究では²⁾、遺伝子診断によりFHホモ接合体は17万人に1人、FHヘテロ接合体は約200人に1人と推定している報告もある。

遺伝性脂質代謝疾患の中で、FHは最も高頻度にみられる疾患であり、さらに患者数が多い可能性がある。

2.1.4. 標準治療

FHの治療の基本は、冠動脈疾患など若年齢で起きる動脈硬化症の発症及び進展の予防であり、早期診断とLDL-Cを可能な限り低下させる治療が最も重要である。出来るだけ早期に

診断を下し、低脂肪食などの正しい食生活を子供時代から身につけると同時に、喫煙、肥満などの動脈硬化症の増悪因子を避け、高血圧や糖尿病を厳格にコントロールする。しかしながら、生活習慣の改善のみでは、LDL-Cを安全域まで十分に低下させることは困難である。

特に、FHホモ接合体は、薬物療法（スタチンやエゼチミブなどのコレステロール低下剤）に対し反応が乏しく治療効果が十分でない。このため、1～2週に1回のLDLアフェレーシス（吸着法）によってLDLを取り除くことが標準的な治療法になっている。幼児期の心筋梗塞の剖検の報告もあり、開始の時期が遅くなるほど予後が悪くなるので、できる限り早期に治療を開始することが勧められる。LDL受容体を回復する根治的治療法として肝臓移植が挙げられる。我が国では小児例において、FHヘテロ接合体の親からの生体肝移植の報告があるが、FHヘテロ接合体の両親がドナーであるため、効果は十分とは言えない。脳死肝移植についてもドナーが限られており、一般的な治療法にはなり得ていない。

FHヘテロ接合体については、まず、一般薬物治療を行うが、総コレステロール値が食事療法下の定常状態において400mg/dLを超えており冠動脈病変があり薬物療法を行っても250mg/dL以下に低下しない症例に対しては、LDLアフェレーシスを行う³⁾。

FHに対する新しい治療法で、国内外にて治験段階にあるものとして、MTTP阻害剤、ApoB又はMTPPに対するアンチセンス核酸医薬、抗PCSK9抗体医薬がある。MTTP阻害剤及び核酸医薬は、ホモ接合体に対してもある程度有効と予想されるが、十分なLDL-C低下効果は期待できず、副作用としての脂肪肝・肝障害が解決できていない。抗PCSK9抗体医薬は遺伝子変異がPCSK9遺伝子で機能獲得型の場合は大きな効果が期待できるが、原因遺伝子がLDL受容体の場合は効果が無い。また研究段階にある治療法として遺伝子治療法及び自己細胞移植療法が挙げられるが、安全に遺伝子を導入する技術は確立されていない。

2.1.5. 併存疾患及び合併症

重症家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）では、出生時より著明な高LDL-C血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する。LDLアフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症の最も重要な予後規定因子は早発性冠動脈硬化症である。

2.1.6. 対象疾患の設定根拠

家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）は、国の難治性疾患指定を受けている。近年、スタチンやエゼチミブなどのコレステロール低下剤が入手可能であるが、家族性高コレステロール血症患者においては、十分な効果はなく、標準治療は、1～2週に1回のLDLアフェレーシスを必要とする。また、ヘテロ接合体でも重症の場合は、経口薬の効果だけではLDL-Cのコントロールができず、定期的なLDLアフェレーシスを必要とする症例もある。し

かし、LDLアフェレーシスの効果は一時的なものであり、1~2週間間隔で繰り返さなければならぬ。さらに、拘束時間の長さ、体力的な負担から患者のQOLも大きく損なわれている。

以上のことから、LDLアフェレーシスを必要とする重症家族性コレステロール血症に対する根治的な治療法の開発が必要である。

2.2. 試験物名及びその概要

2.2.1. 試験物名

脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC)

2.2.2. 試験物の概要

ADMPCはヒト脂肪組織から単離した脂肪組織由来幹細胞を継代培養して得た幹細胞である (7項参照)。

ADMPCは、松山 ((財) 先端医療振興財団) らにより、脂肪組織から新たな間葉系幹細胞として単離・培養法が確立された細胞であり、脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞、心筋細胞、肝細胞及び膵臓細胞へも分化することが*in vitro*で確認されている。さらに、動物モデル(ウサギ)において経門脈的に投与した場合、高い割合で肝細胞様細胞に分化して(*in vivo*)、肝細胞特異的遺伝子および蛋白を発現し、LDLの取込み能を含む肝細胞特異的機能を示すことが確認されている。

ADMPCは、大阪大学未来医療開発部未来医療センター (以下、未来医療センターと略) Cell processing center (CPC) で培養され、経皮経門脈的に投与される。

2.2.3. これまでの非臨床試験、臨床研究及び臨床試験の結果の要約

1) hADMPCs (hADMSCs) の肝細胞様細胞塊への分化誘導 (*in vitro*)⁴⁾

ヒト脂肪組織から得た stromal vascular fraction の中から新規の間葉系幹細胞であるヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPCs)を単離・培養した。hADMPCs を上皮細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、及びオンコスタチン M を用いて分化誘導し、さらに DMSO を添加することにより *in vitro* で肝細胞様細胞塊を得た。

hADMPCs より調製した肝細胞様細胞塊を、慢性肝機能障害モデルマウスの腎被膜下に移植したところ、移植部位でヒトアルブミンおよびグリコーゲン産生が確認され、移植された細胞の生着が示唆された。また、総ビリルビン値は低値を示し、肝特異的機能の発現が示唆された。

2) 遺伝性高脂血症モデル (WHHL ウサギ*) への hADMPCs 移植試験^{5),6)}

ヒト脂肪組織をコラゲナーゼ処理し、stromal vascular fraction より得た hADMPCs を 5~6 回継代して得た細胞を移植に用いた。遺伝性高脂血症モデル (WHHL ウサギ) に hADMPCs

を経門脈的に移植したところ、血清総コレステロールの低下が認められた。また、hADMPCs の移植により LDL クリアランスが有意に増加したことから、移植された hADMPCs は生体内で肝細胞様細胞に分化し、LDL を取込むことが示唆された。ヒト LDL 受容体を含む複数のヒト肝細胞特異的蛋白を発現した細胞が、移植後 12 週に、肝実質の静脈周辺組織中に分散して観察された。さらに、移植された hADMPCs は、高率で (約 80% 以上) 生体内で分化して肝細胞様細胞になることが確認された。

hADMPCs を移植した WHHL ウサギに対してスタチンを連続投与することによって、血清総コレステロール値は有意に低下し、24 時間 LDL クリアランスは有意に増加した。hADMPCs の移植によりヒト LDL 受容体が発現し、スタチンによる LDL 低下作用が示されたと考えられる。

3) ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞の安全性の検討⁷⁾

安全性の面では、hADMPCs を増殖しなくなるまで継代培養 (14 代) しても染色体に異常のないことを確認している。

* : WHHLウサギ (Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit、渡辺遺伝性高脂血症ウサギ)

神戸大学渡辺らにより見出された遺伝性に高脂血症を呈する家兎。LDL受容体の遺伝的欠損であり、ヒトの家族性高コレステロール血症のモデル動物として用いられる。マウス・ラットはHDL動物(血中主要リポ蛋白がHDL)である点がヒトと異なり、ヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物としては不十分であるが、ウサギはヒトと同じくLDL動物(血中主要リポ蛋白がLDL)であり、LDL受容体欠損動物モデルとして重用される。

2.3. 臨床研究実施が可能であると判断した理由

【研究体制について】

研究責任者の山下静也、研究分担者の荒井秀典、斯波真理子は厚生労働省難治性疾患等克服研究事業、原発性高脂血症に関する調査研究班(H23-難治一般-011)の班員であり、これまでも家族性高コレステロール血症をはじめとする原発性高脂血症の研究に取り組んできた。日本動脈硬化学会の策定した、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年度版では、山下静也は動脈硬化診療・疫学委員会の委員として、荒井秀典、斯波真理子はFH(家族性高コレステロール血症)ガイドライン委員会委員として参加するなど国内の同分野の診療・研究において中心的な役割を果たしている。

【我々の研究グループが、これまでに明らかにしてきたこと】

我々の研究グループでは、平成21年度から平成25年度までの5カ年間、「難治性家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)に対する脂肪組織由来新規幹細胞を用いた細胞治療法の開発と臨床応用」と題した研究課題に対し、独立行政法人医薬基盤研究所の先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業の助成を受け、これまで主として非臨床研究を進めてきた。

これまでの成果としては、

- 1) 新規脂肪組織由来幹細胞である脂肪組織由来多系統前駆細胞 (adipose tissue-derived multilineage progenitor cells:ADMPC) が多系統の細胞に分化する能力を持ち、肝小葉様細胞塊に分化誘導されて、LDLを取り込むことを見出した⁴⁾。

(Okura H, Saga A, et al. Tissue Eng Part C Methods. 2010)

- 2) 家族性高コレステロール血症の動物モデルは、マウス (*Ldlr*ノックアウトマウス)、ウサギ (WHHLウサギ)に限られるが、このうちマウスはHDL優位動物でヒトトリポ蛋白分布が全く異なるため、ウサギのみにおいて動物実験を行った。

WHHLウサギに対し、ヒトADMPCを経門脈的に移植したところ、肝細胞様細胞が認められ、移植後4週目から12週目まで有意にLDL-Cが低下することを見出した⁵⁾。

(Okura H, Saga A, Yamashita Y, Hayakawa T, et al. Tissue Eng Part C Methods. 2011)

- 3) WHHLウサギに対しヒトADMPCを経門脈的に移植することにより認められるLDL-C値低下作用は、スタチンの併用でさらに増強される事を明らかにした⁶⁾。

(Saga A, Yamashita S, Hayakawa T, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2011)

【家族性高コレステロール血症の根治的治療法に関する知見】

家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体) 患者に対し、LDL受容体を回復する根治的治療として遺伝子治療と肝移植が検討されてきた。遺伝子治療は安全性の点で治療法として確立していない。一方、肝移植は有効な治療効果が得られたという報告⁸⁾があり、LDL受容体回復の有力な選択肢となりうる。

しかし実際には生体肝移植ではドナーへの負担が大きく、脳死肝移植ではドナーの入手が困難、さらにレシピエントの免疫抑制剤内服、自己の肝臓を摘出するリスクも小さくなくほとんど実施されていない。

【経門脈的細胞移植に関する知見】

肝臓への経皮経門脈的な細胞移植という手法は、細胞種は異なるが1型糖尿病に対する脳死豚島移植で報告例^{9), 10)}があり、長期にわたる細胞生着、副腎皮質ステロイド剤を含まない免疫抑制プロトコルの有効性、門脈内細胞投与の安全性が示されている。

【我々の研究成果と上記の知見を踏まえて、臨床研究へ移行する事が可能と判断した理由】

我々の研究成果の成果と上記の知見を考え合わせて、肝移植のドナー、レシピエントのリスクを軽減しうる新しい治療法として、ドナーより脂肪組織を採取し、ADMPCを単離・培養・調製し、レシピエントに移植する細胞移植療法を考案した。肝臓の一部を採取するより、脂肪組織を吸引する方が、ドナーの負担が少ないと考えられる。

将来的には長期的な同種（他家）ADMPC移植療法の確立を目標としているが、本研究ではFirst in Human試験を行い、安全性を主に評価する事とした。

本研究において、安全性に大きく影響を与えうる要因は1. ADMPC自体の安全性、2. 脂肪採取、ADMPCの培養、ADMPCの移植術に関する安全性、3. 免疫抑制剤の3つあると考えられる。

- 1) ADMPC自体の安全性については、我々が実施した非臨床試験において、安全性に問題は無かった。海外の知見では、骨髄由来間葉系幹細胞を投与した研究¹¹⁾では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者62人に対し、炎症抑制目的で 1.0×10^8 個の骨髄由来間葉系幹細胞を月に1回、4か月にわたり反復静注反復投与したが、移植による毒性、死亡は認められなかったとの報告があり、これらを考え合わせると、同じ間葉系幹細胞であるADMPCの血管内への細胞移植でも安全に行える可能性が高いと判断した。
- 2) 脂肪採取、ADMPCの培養、ADMPCの移植術に関する安全性については、脂肪採取は大阪大学医学部附属病院において豊富な脂肪吸引術の経験を持つ形成外科専門医が行い、ADMPCの培養は大阪大学医学部附属病院未来医療センターCPCにおいて非臨床試験時より豊富な経験を有する者が担当し、ADMPCの移植は門脈造影・エコー下門脈アクセスの経験豊富な放射線科専門医が行うので、安全に行えると判断した。
- 3) 本研究は同種移植であるため、免疫抑制剤を投与する。対象疾患は脂質代謝異常症であり、副腎皮質ステロイド剤の長期使用は糖脂質代謝異常を増強するため、膝島移植に用いられる副腎皮質ステロイド剤を含まないEdmonton protocol^{9), 10)}を参照した。Edmonton protocolに含まれる3種の免疫抑制剤（Tacrolimus、Sirolimus、Daclizumab）のうち、mTOR阻害剤であるSirolimusは脂質異常症を引き起こす事があるため除外、Daclizumabは今回の移植が臓器移植でなく細胞移植であり易感染性のリスクを下げる観点から除外とし、Tacrolimusのみを使用する事とした。また間葉系幹細胞の投与自体が免疫抑制・抗炎症作用を有する事が明らかになっており、カナダでは骨髄由来間葉系幹細胞を主体とするProchymal[®]が小児ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病に対して承認されている。生体腎移植において免疫抑制目的で骨髄由来間葉系幹細胞を投与した研究があり、骨髄由来間葉系幹細胞の投与下にTacrolimusの投与量を半量に減量しても移植片に拒絶反応が起こらなかったと報告されている¹²⁾。本研究においても間葉系体性幹細胞の一種であるADMPCを移植するため免疫抑制作用が期待できると考え、少量のTacrolimusで十分であると判断した。

Tacrolimusの投与期間については、免疫抑制剤の併用による易感染性がADMPC移植療法の安全性に影響を与えると考え、研究期間内に投与を終了することとし、移植後16週で投与を終了する事とした。さらに投与終了後に免疫応答による有害事象が起こる可能性を考慮し観察期間を移植後20週と設定した。

2.4. 被験者の予想される利益と不利益

2.4.1. 被験者に予想される利益

本臨床研究は、LDLアフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）患者に対して、脂肪組織由来幹細胞（ADMPC）の経皮経門脈移植術を行う治療法について安全性の確認及び有効性の探索を行うものである。本臨床研究における治療法のLDL-C低下効果が被験者に認められれば、動脈硬化進展阻止に寄与する。また、LDLアフェレーシスの頻度を減じる、場合によっては終了できる可能性があることから、被験者のQOLを改善することにつながる。

なお、本臨床研究に参加することにより被験者が報酬などの金銭的利益を受けることは一切無い。また、本臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとし、それにより被験者が治療効果以外に利益を受けることはない。以上、本臨床研究によって得られる治療効果以外に被験者が利益を受けることはない。

2.4.2. 被験者に予想される不利益

本臨床研究によるプロトコル治療では、入院を必要とし、その間は生活が制限される事となる。また、12.3項に挙げる有害事象が生じる可能性があり、重篤な場合には通院、入院などによる処置が必要となる。また、予期せぬ有害事象により障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できない。

なお、本臨床研究における治療にかかる費用は研究費によって行われ、被験者による負担は生じない。本臨床研究に関する補償制度については22項に記載する。

2.5. 提供者の予想される利益と不利益

2.5.1. 提供者に予想される利益

本臨床研究に参加することにより提供者が報酬などの利益を受けることは一切無い。また、本臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとし、それにより提供者が利益を受けることはない。以上、本研究に参加する事により提供者が利益を受けることはない。

2.5.2. 提供者に予想される不利益

脂肪組織の採取では、入院を必要とし、その間は生活が制限される。また、12.4.項に挙げる有害事象が生じる可能性があり、重篤な場合には通院、入院などによる処置が必要となる。また、予期せぬ有害事象により障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できない。

なお、本臨床研究における脂肪組織採取にかかる費用は研究費によって行われ、提供者による負担は生じない。本臨床研究に関する補償制度については22項に記載する。

3. 本臨床研究の意義

本研究の意義は、LDLアフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）患者に対して、ADMPCの経皮経門脈移植術を行うことの安全性を明らかにし、重篤な遺伝性疾患の患者に対する新たな根治的治療法の可能性を探ることにある。この治療法の確立により、肝臓でのLDL受容体発現を回復し、LDL-Cを低下させ、最終的には高コレステロール血症（ホモ接合体）患者の生命予後、生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。また、薬物療法との併用でLDLアフェレーシスの頻度を減らす、又は中止する事ができれば、社会的医療費負担を大きく軽減することにつながる。

さらに、本研究においてADMPCの安全性が確立されれば、肝硬変を含む肝疾患やその他の臓器不全への再生医療の可能性が広がると考えられ、再生医療の発展に大きく貢献することともなりうる。

4. 適格基準

4.1. 被験者登録時の適格基準

被験者登録時に以下の選択基準の全ての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない被験者を適格とする。

4.1.1. 被験者の選択基準

- 1) LDL受容体活性測定あるいはLDL受容体遺伝子解析により診断されたLDLアフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）の患者
- 2) 薬物治療（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジジン等）を行っているが、LDL-Cのコントロールが不良であり、LDLアフェレーシスを2週間に1回以上の頻度で定期的に行っている患者。あるいは副作用等の理由で薬物治療を行えない患者で、LDLアフェレーシスを2週間に1回以上の頻度で定期的に行っている患者
- 3) 同意取得時に20歳以上80歳未満の患者
- 4) 研究の内容を理解し、同意能力があり、患者本人の文書による同意が得られている患者
- 5) 提供者の適格基準に合致し、提供者となることについて文書による同意が得られている親族（6親等内の血族、配偶者と3親等内の姻族）がいる患者

4.1.2. 被験者の選択基準の設定根拠

- 1) 本臨床研究の対象疾患として設定した。
- 2) 薬物治療ではコントロール不良である、または薬物治療が実施できないために、LDL

アフエレーシスを定期的に実施しなければならない患者を対象とした。

- 3) 患者自身に同意能力がある年齢として20歳以上を設定した。80歳未満については、門脈への注入による侵襲を考慮し、設定した。家族性高コレステロール血症は男女とも罹る常染色体遺伝性疾患であることから性別は不問とした。
- 4) 研究を理解し、期間を通じて研究に協力できる患者を組み入れるため設定した。
- 5) 実施可能性と提供者の倫理的配慮から設定した。なお、提供者となれるのは、日本移植学会倫理指針における生体臓器移植に準じ、民法上の親族（6親等内の血族、配偶者と3親等内の姻族）の範囲とした。

4.1.3. 被験者の除外基準

- 1) 悪性腫瘍又は前癌病変を有しているかその疑いがある、又は5年以内にその既往がある患者
- 2) 治療が必要な冠動脈疾患又は脳血管障害のある患者
- 3) 腎障害、肝障害、血液障害を有する患者
- 4) 糖尿病の治療を受けている、又はHbA1cが6.5%以上の患者
- 5) 活動性の感染症を有する患者
- 6) HBVに感染している、又はHBVキャリアである、又はHBV既感染の患者
- 7) 試験治療後から研究参加終了までの期間に、肝臓の評価に影響を及ぼす処置（外科的処置等）を行うことが必要な患者
- 8) 妊娠中の患者、妊娠中の可能性がある患者、又は研究参加期間中に挙児を希望している患者
- 9) 授乳中の患者
- 10) 登録前6か月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者
- 11) 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者又は研究分担者が判断した患者
- 12) その他、研究責任者又は研究分担者の判断により、当研究への参加が不適当と考えられる患者

4.1.4. 被験者の除外基準の設定根拠

- 1) 転移による再発の可能性があり、安全性の評価に影響を及ぼす恐れがあることから設定した。
- 2) 心血管イベントの発生や臓器不全の出現は安全性に支障をきたす可能性があるため設定した。
- 3) 手術部位の治療に影響を与え、安全性の評価に支障をきたす恐れがあるため設定した。
- 4) 手術部位の治療に影響を与える可能性があるため、安全性への配慮から設定した。

- 5) 安全性への配慮から設定した。
- 6) 安全性への配慮から設定した。
- 7) 手術部位の治癒に影響を与え、安全性の評価に支障をきたす恐れがあるため設定した。
- 8) 妊娠中の幹細胞移植手術に関する安全性が確立されていないため設定した。
- 9) 乳児に対する安全性が確立されていないため設定した。
- 10) 臨床研究の内容を理解し、正しい意思決定ができない可能性があるため設定した。
- 11) 臨床研究の内容を理解し、正しい意思決定ができない可能性があるため設定した。
- 12) 除外基準 1)～11)で設定した理由以外で、研究の実施に影響のある患者を除くために設定した。

4.2. 提供者の適格基準

登録時に以下の選択基準の全ての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない提供者を適格とする。

4.2.1. 提供者の選択基準

- 1) 血清LDL-Cが正常値 (<140mg/dL) である者
- 2) 同意取得時に20歳以上70歳未満の者
- 3) 被験者候補である患者の、親族（6親等内の血族、配偶者と3親等内の姻族）である者
- 4) 本研究の内容及び本研究に伴う侵襲（麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取）を理解し、提供者候補本人の文書による同意が得られている者
- 5) 研究スケジュールに沿った検査及び観察が可能であると研究責任者又は研究分担者が判断した者

4.2.2. 提供者の選択基準の設定根拠

- 1) LDL 受容体活性のある細胞の移植が目的であり、家族性高コレステロール血症に罹患していない者を組み入れるため設定した。
- 2) 提供者自身に同意能力がある年齢として 20 歳以上を設定し、拒絶反応や試験の手法について特に男女差がないため提供者としての性別は不問とした。70 歳以上の提供者の脂肪組織から単離した脂肪組織由来幹細胞を継代培養した場合、必要とする細胞数が得られない可能性が否定できないため設定した。
- 3) 提供者への倫理的配慮から、日本移植学会倫理指針における生体臓器移植のドナーに準じ、民法上の親族（6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族）の範囲とした。
- 4) 本研究の趣旨を理解し、期間を通じて研究に協力できる患者を組み入れるため設定した。今回の研究では健康な提供者の体に侵襲を加えることになるので、その実施