

内容について（麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取）理解し、同意することが必須であると考え設定した。

- 5) 研究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。

4.2.3. 提供者の除外基準

- 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者
- 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
- 3) 腎障害、肝障害、血液障害を有する者
- 4) HbA1cが8.0%以上の者
- 5) 活動性の感染症を有する者
- 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
- 7) 伝達性海綿状脳症及びその疑いのある者
- 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挙児を希望している者
- 9) 授乳中の者
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

4.2.4. 提供者の除外基準の設定根拠

- 1) 移植による被験者への伝播の可能性があるため、被験者の安全性を考慮して設定した。
- 2) 心血管イベントの発生や臓器不全の出現は、麻酔の使用や脂肪の採取などの安全性に支障をきたす可能性があるため設定した。
- 3) 採取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。
- 4) 採取部位の治癒に影響を与え、安全性に支障をきたす恐れがあるため設定した。
- 5) 感染症の伝播、及び提供者の安全性を配慮し設定した。
- 6) 感染症の伝播、及び提供者の安全性を配慮し設定した。

- 7) 感染症の伝播、及び提供者の安全性を配慮し設定した。
- 8) 妊娠中の脂肪組織採取に関する安全性が確立されていないため設定した。
- 9) 使用する麻酔薬等の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) 脂肪組織の採取について、提供者保護のために設定した。
- 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) 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。
- 13) 採取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。
- 14) 除外基準 1)～13)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。

5. 同意取得

5.1. 説明文書及び同意書の作成

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、説明文書は全ての被験者及び提供者が理解できるよう、可能な限り専門的な用語を避け、平易な表現を用いて作成する。

また、臨床研究参加時、ヒト幹細胞の採取並びに移植又は投与ごとに同意書及び同意撤回書の様式を作成する。

5.2. 説明事項

5.2.1. 被験者に対する説明事項

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、被験者に対する説明文書には、以下の事項を記載する。

- 1) 本臨床研究の目的、意義及び方法
- 2) 本臨床研究を実施する機関名並びに研究責任者及び総括責任者の氏名
- 3) 本臨床研究により予期される効果及び危険（従来研究成果を含む）
- 4) 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びに他の治療法との比較
- 5) 4)に関わらず、予期されない危険が生じる可能性があること
- 6) 被験者となることを拒否することは任意であること、及び試験物の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、従来治療が継続されること
- 7) 被験者となるべき者が試験物の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同

意を撤回できること

- 8) 健康被害の補償のために必要な措置
- 9) その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

5.2.2. 提供者に対する説明事項

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、提供者に対する説明文書には、以下の事項を記載する。

- 1) 本臨床研究の目的、意義及び方法
- 2) 本臨床研究を実施する機関名並びに研究責任者及び総括責任者の氏名
- 3) 脂肪組織の採取により予期される危険及び不利益
- 4) 提供した脂肪組織の取扱い
- 5) 提供者となることを拒否することは任意であること、及び脂肪組織の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと
- 6) 提供者となるべき者が脂肪組織を本臨床研究に用いることについて同意した後であっても、当該脂肪組織から採取されたヒト幹細胞が被験者に投与されるまでいつでも同意を撤回できること
- 7) 本臨床研究から得られた研究成果については、個人が特定されない形で学会等で公開される可能性があること。
- 8) 無償による提供であること。
- 9) 本臨床研究に伴い提供者に生じた健康被害に対する補償の内容
- 10) その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項
- 11) ヒト幹細胞等から有用な成果が得られた場合には、その成果から特許権、著作権その他の無体財産権又は経済的利益が生ずる可能性があること及びそれらはヒト幹細胞等の提供者には帰属しないこと

5.3. 説明文書及び同意書の改訂

説明文書及び同意書が改訂された場合は、既に本臨床研究に参加している被験者及び提供者に対して改訂された説明文書により再び説明を行い、再同意を文書により取得する。なお、すでに本臨床研究への参加が終了している被験者及び提供者については、この限りではない。

5.4. 同意説明及び同意取得の時期及び方法

5.4.1. 被験者への同意説明及び同意取得の時期及び方法

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、以下のように同意説明及び同意取得を行う。

- 1) 研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる被験者候補本人に対して、説明文書（「患者さんへ」）を提供し、十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。
なお、本臨床研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者としない。
- 2) 研究責任者又は研究分担者は、被験者に対して試験物の移植術の前に、移植に伴う手術について再度、十分な説明を行った後、脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術の同意を文書で取得する。

5.4.2. 提供者への同意説明及び同意取得の時期及び方法

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、以下のように同意説明及び同意取得を行う。

- 1) 研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる提供者候補本人に対して、説明文書（「脂肪組織を提供される方へ」）を提供し、十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。
なお、本臨床研究においては、単独で同意を取得できない者は提供者としない。
- 2) 研究責任者又は研究分担者は、脂肪組織の採取ごとに、提供者本人に対して、提供した説明文書を基に、十分な説明を行った後、脂肪組織の採取の同意を文書で取得する。

6. 登録

以下の手順に従い、被験者及び提供者を一对として登録する。

- 1) 同意の取得
研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる被験者及び提供者本人に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行い、熟慮の機会を与えた後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。（「5. 同意取得」を参照）
- 2) 被験者名簿の作成
研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た被験者及び提供者を一对として、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。
研究責任者は被験者名簿を保管する。
被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した被験者に001番から順に番号を付与する。提供者に対しては、後者3桁に011番から順に番号を付与する。後者3桁より被験者と提供者がそれぞれ「001」 - 「011」から順に一对であることとする。
- 3) スクリーニング検査の実施

研究責任者又は研究分担者は、研究参加に文書で同意を得た被験者及び提供者に対して、「10. 観察・検査項目とスケジュール」に従ってスクリーニングを実施する。

4) 症例登録票の作成

研究責任者又は研究分担者は、被験者及び提供者の背景及びスクリーニング結果に基づいて、「4. 適格基準」で規定する登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項をすべて記載する。

5) 症例登録票の送付

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。FAXで送付した場合には、データセンターが受領した「症例登録票」を原本とする。

6) 適格性の判定

データセンターは受領した「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例登録票」を保管する。

7) 被験者及び提供者の登録

データセンターは、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者及び提供者一対に対し3桁の「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例登録確認書」を研究責任者に送付する。この「症例登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者と提供者を被験者及び提供者として「登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。

8) 試験治療の開始

研究責任者又は研究分担者は、受領した「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して、登録後の必要な検査及び試験治療を開始する。

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例登録確認書」又は「登録における不適格連絡書」を保管し、「症例登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

7. 試験物

7.1. 試験物名

脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC)

7.2. 成分・構造・特性・製造方法など

7.2.1. 成分・構造

提供者の脂肪組織から採取し、体外で培養、増幅した細胞を含む。

7.2.2. 規格

- 1) 総細胞数： $1.6 \times 10^5/\text{kg}$ 以上 $1.6 \times 10^7/\text{kg}$ 以下
(体重60kgの場合、 1.0×10^7 以上 1.0×10^9 以下を想定して設定した)
- 2) 純度：70%以上 (CD45陰性かつCD105陽性かつCD166陽性細胞の比率)
70%以上を目標とするが、60%以上であれば研究責任者の判断で投与を可能とする。
- 3) 細胞生存率：70%以上 (トリパンプルー陰性)
70%以上を目標とするが、60%以上であれば研究責任者の判断で投与を可能とする。
- 4) 感染症検査 (出荷3日前*)
 - (1) 無菌試験：陰性
 - (2) マイコプラズマ否定試験：陰性
 - (3) エンドトキシン試験：1.0EU/mL未満

感染症検査は出荷3日前*と出荷当日に培養上清を用いて行うが、出荷判定は出荷3日前*の結果をもって行う。

*：出荷3日前を原則とするが、出荷5日前～3日前の実施は許容範囲とする。

7.2.3. 製造方法

- 1) 提供者からの脂肪組織の採取
脂肪組織の採取は、手術室において、麻酔下に腹壁、又は大腿部の皮下より、シリンジ及びカニューラを用いた手技で行う。最大100mLの脂肪組織を採取する。
- 2) 試験物ADMPCの単離、培養
 - ① 未来医療センターCPCにて採取した脂肪組織を洗浄、細切、コラゲナーゼ処理し、その後に比重法にて赤血球を除去する。
 - ② 得られた細胞群を、ウシ胎児血清を含む培養液に懸濁、培養dishに播種する。必要な細胞数が得られるまで、継代培養を行う。なお、継代を繰り返しても必要細胞数を得られないと判断した場合は、再び脂肪組織採取から行うことができることとする。
 - ③ 得られた細胞をトリプルセレクト処理によって剥離・回収し、必要細胞数を懸濁液 (ヘパリン加乳酸リングル液) に懸濁したものを試験物とする。試験物にラベルを貼付し出荷する。

なお、上記培養工程を2度行っても規格を満たす細胞が得られなかった場合や感染症検査で陽性になった場合は、被験者の臨床研究を中止する。

3) ADMPCの品質検査

出荷3日前と回収前の培養上清10mLを滅菌チューブに回収し、感染症検査を行う。(3日前*の結果をもって出荷判定を行う。)

また、調製した細胞の懸濁液の一部より細胞数、生存率、純度を計測する。

規格にあわなかった場合、もう1回のみ採取からやり直すことができることとする。

*：出荷3日前を原則とするが、出荷5日前～3日前の実施は許容範囲とする。

7.3. 容器・包装・保存条件など

懸濁したADMPCを血液成分分離バックに入れ、さらにビニール袋に梱包する。梱包後のADMPCは、冷蔵庫又はクーラーボックス等で保管する。

7.4. 出荷判定

出荷3日前*の培養上清を用いた感染症検査結果（中間報告）、並びに出荷当日の規格試験の結果を以って出荷判定を行う。

*：出荷3日前を原則とするが、出荷5日前～3日前の実施は許容範囲とする。

7.5. 交付・搬送

製造担当者が未来医療センターCPCから手術室までクーラーボックスに入れて運搬する。手術室で症例登録確認書の被験者識別コードと試験物のラベルの被験者コードが一致していることを確認し、品質保証書とともに予め定められた受け取り担当者に手渡しする。

7.6. 管理・保管

試験物の受け取り担当者（研究分担者）は手術室の所定の場所に自らの監視下において使用までの間保管する。冷所にて保管する。

7.7. 参考品の保存

将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終調製物の一部又は投与前の培養上清の一部を10年間以上、未来医療センターにおいて凍結保存する。また、試験物を投与前の培養上清の一部も同様に保存する。

これらの保存試料は本臨床研究の被験者及び提供者の安全に関わる確認の目的にのみ使用され、他の研究等に使用されることはない。また、これらの保存試料は連結匿名化のもとに管理される。

8. 臨床研究実施計画

8.1. デザインの型

- 1) 単施設
- 2) First in Human試験
- 3) デザインの型：単群
- 4) 対照：非対照
- 5) ランダム化：無
- 6) 遮蔽化：無

8.2. デザインの設定根拠

本研究はヒトへの世界初の試みであり、その主要評価項目は安全性の評価である。従ってランダム化、遮蔽化（盲検化）、対照試験などは行わない。

8.3. 臨床研究実施施設について

ヒト幹細胞の採取・培養・投与については全て大阪大学医学部附属病院で実施するため、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づくヒト幹細胞臨床研究としては、単施設研究とする。

被験者は、臨床研究参加前からLDLアフェレーシスを行っているが、ADMPC移植術前後の研究期間中のLDLアフェレーシスについては、健保連大阪中央病院で実施する（8.6.3項参照）。被験者の入院前、及び退院後の後観察におけるLDLアフェレーシス実施前後の脂質検査のための採血は当日のLDLアフェレーシスと同一施設にて実施する。両施設で実施した検体の測定については実施施設間で一貫性を確保するため、単一の検査業者に委託する。大阪大学医学部附属病院と健保連大阪中央病院は連絡体制を構築し、施設間の情報の取り扱いは、安全かつ迅速に行う。

8.4. 目標登録被験者及び提供者数・登録期間・研究実施期間

目標登録被験者及び提供者数：各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

8.5. 目標登録被験者数の集積可能性

大阪大学医学部附属病院又は国立循環器病センターにおいて定期的に状態観察しており、かつ近医にてLDLアフェレーシスを定期的に行っている重症家族性高コレステロール血症患者は8名存在する。それらの患者は全員薬剤の反応性が悪く1~2週に一回程度のLDLアフェレーシスを余儀なくされている。しかし、合併症の重症度、提供者の選択などを考慮するとそのうち半数程度が参加可能であると考えられる。

以上のことから2年間に4例の症例集積は十分可能と考える。

8.6. 試験治療計画

8.6.1. 試験治療の定義

本臨床研究における試験治療とは、8.6.2項の「脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術」とする。

8.6.2. 方法

- 1) 脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術（経皮経肝門脈穿刺術を含む）

登録完了後（「6. 登録」を参照）に、大阪大学医学部附属病院手術室にて、経皮経肝門脈的に ADMPC を移植する。

- 2) 穿刺部位を消毒、局所麻酔後、超音波で観察しながら経皮的にカテーテルを門脈内に挿入する。肝臓の血管撮影を行い、位置確認した上で、門脈にカテーテルを留置する。カテーテルより用手的に5分以上かけて ADMPC 懸濁液の投与を行う。投与終了後は、カテーテルを抜去し挿入部位の止血、消毒を行う。

ADMPC 投与中は門脈圧のモニタリングを行い、門脈圧が 20cm H₂O を超過した場合は ADMPC 懸濁液の投与を一時中断する。投与中止後5分間の経過観察において門脈圧が 20cm H₂O 未満まで低下しなかった場合、その被験者の試験治療を中止する。

8.6.3. 併用治療

研究参加期間中も継続して1週間に1回*のLDLアフェレーシスを実施する。

- 1) 試験治療前

健保連大阪中央病院で、LDLアフェレーシスを行う。

- 2) 試験治療（脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術）のための入院期間中

LDLアフェレーシスは、大阪大学医学部附属病院で行う。

- 3) 退院後のLDLアフェレーシス

健保連大阪中央病院で、移植20週後まで継続してLDLアフェレーシスを行う。

*：被験者毎の研究参加前のLDLアフェレーシス実施状況に応じて、2週間に1回の実施も可能とする。

なお、LDLアフェレーシス実施前のLDL-C（実測値）が50mg/dL以下である場合は、その日のLDLアフェレーシスを中止し、1週間後にもう一度評価する。

登録前に行われている家族性高コレステロール血症に対する薬物治療などは原則として継続する。

その他の評価に影響を及ぼす処置（外科的処置等）は研究期間終了まで原則行わないこととするが、臨床上必要と認められる場合には、逸脱とする。また、免疫抑制剤については、原則として8.6.4及び8.6.5の規程に従う。

8.6.4. 支持治療

ADMPC投与時には、アレルギー反応予防のため、ステロイド剤による前処置を行う。また、アレルギー症状が出現した場合には、必要に応じてステロイド剤の投与を行う。

8.6.5. 後治療

移植前日より移植16週後まで、タクロリムスの投与を行う。初期には1回0.15mg/kgを1日2回投与し、以後徐々に減量し、移植16週後まで有効最小量で維持する。初期投与量は被験者の状態に応じて適宜増減する。

副作用などによりタクロリムスの投与が困難と判断される場合には、適宜他の免疫抑制剤に変更することは可能とする。

8.6.6. 試験治療計画の設定根拠

本研究は脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術を行うものである。脂肪組織多系統前駆細胞移植術は、腓島移植^{9), 10)}を参考として設定した。

8.7. 研究参加期間

8.7.1. 登録被験者の研究参加期間

前観察期間：登録から脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術の開始までとする。

治療期間：脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術の開始から脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術完遂までとする。

後観察期間：脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術完遂から20週後（±1週間）とする。

8.7.2. 登録提供者の研究参加期間

登録から脂肪組織採取後1週後（±4日）とする。

9. 主要評価項目及び副次評価項目

9.1. 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

9.2. 主要評価項目の設定根拠

遺伝性高脂血症モデル（WHHLウサギ）を用いた非臨床試験で本治療法の有効性、安全性は確認されているが、ヒトへの適用は初めてであることから、安全性の確認を主要評価項目として設定した。

9.3. 副次評価項目

9.3.1. 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を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

9.3.2. 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

注) Friedewald式による計算値¹³⁾

$$\text{LDL-C (Friedewald式による計算値)} = \text{T-cho} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$$

9.4. 副次評価項目の設定根拠

9.4.1. 安全性に関する副次評価項目の設定根拠

- 1) 今後の研究における免疫抑制剤の使用方法について検討するために設定した。

9.4.2. 有効性に関する副次評価項目の設定根拠

- 1) (1)~(4)について、以下の根拠により設定した。
 - (1) 試験治療の最大効果が達成できる予想時期として移植術後8週、効果が持続しうる予想期間として16週をそれぞれ設定した。
 - (2) それぞれの被験者においてLDL-Cの経時的変化を見ることが有効性の評価に必要である。また、脂質評価の目的で、T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)についても有効性の項目として設定した。
 - (3) 試験治療効果の持続期間について評価する。また、投与細胞数と試験治療効果の持続期間との相関を検討するため設定した。
 - (4) 投与細胞数とLDL-Cの減少率とに相関があるかについて評価することにより、今後の研究計画の設定の参考とするため設定した。
- 2) LDL-Cが大幅に減少した場合には、LDLアフェレーシスの必要性がなくなることが期待される。本研究ではLDLアフェレーシスの実施前のLDL（実測値）が50mg/dL以下であればその回のLDLアフェレーシスを中止することになっているが、中止の状況を把握することで最終的にLDLアフェレーシスの離脱を目指すことができるかどうか評価する。
- 3) 提供者の体重や年齢、性別、体格によって採取量の限界や細胞の増殖状況が異なることが予想される。今後の研究における提供者の適格性などを検討するために設定した。

10. 観察・検査・評価項目とスケジュール

研究責任者及び研究分担者が、被験者又は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した時は、当該検査の中止や延期等を考慮する。

被験者の観察・検査スケジュールは表1-1及び1-2に、提供者の検査・観察スケジュールは表2に示した。

表1-1：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	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
-----------	-----	---------	-------	--------------	-----	---------	-----	-----	-----

	得										
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。

表 1-2：被験者の観察・検査・評価項目スケジュール 2（手術 3 週間後から 20 週間後まで、及び中止時）

観察・検査・評価日	3~4 週間後	4 週間後	5~8 週間後	8 週間後	9~12 週間後	12 週間後	13~16 週間後	16 週間後	17~20 週間後	20 週間後	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。

表2：提供者の観察・検査・評価項目スケジュール

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週間後
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。

10.1. 観察・検査・評価項目

10.1.1. 被験者の観察・検査・評価項目

1) 同意取得

同意取得日、再同意取得日を記録する。

2) 被験者背景

観察項目：生年月日、性別、身長、体重、病歴（診断名、診断日、診断方法、既往歴、手術歴、合併症）

観察時期：スクリーニング時

3) 自覚症状及び他覚所見

観察項目：自覚症状及び他覚所見の有無

観察時期：スクリーニング時、前観察、手術日、手術1日後、1週後（±3日）、2週後（±3日）、4週後（±1週）、8週後（±1週）、12週後（±1週）、16週後（±1週）、20週後（±1週）、本臨床研究への参加を中止する場合は中止時。

4) バイタルサイン

観察項目：体温、拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍

観察時期：スクリーニング時、前観察、手術日、手術1日後、1週後（±3日）、2週後（±3日）、4週後（±1週）、8週後（±1週）、12週後（±1週）、16週後（±1週）、20週後（±1週）、本臨床研究への参加を中止する場合は中止時。

5) 臨床検査

(1) 血液検査（脂質検査以外）

検査項目：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、PT-INR、D-Dimer、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、CRP、CK (CPK)、Na、K、Cl、空腹時血糖、HbA1c

検査時期：スクリーニング時、前観察、0日（手術日）、手術1日後、1週後（±3日）、2週後（±3日）、4週後（±1週）、8週後（±1週）、12週後（±1週）、16週後（±1週）、20週後（±1週）、本臨床研究への参加を中

止する場合は中止時。

(2) 血液検査 (脂質検査)

検査項目：T-cho、HDL-C、LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値)、TG、Lp(a)

検査時期：スクリーニング時、手術前5週間のLDLアフェレーシス実施日毎*、前観察、0日 (手術日)、手術1日後、1週後*、2週後*、3週後～20週後のLDLアフェレーシス実施日毎*、本臨床研究への参加を中止する場合は中止時。

*：LDLアフェレーシス実施日の測定は、LDLアフェレーシス実施前及び実施後の2回行う。

(3) タクロリムス血中濃度

検査項目：タクロリムス血中濃度 (朝食前)

検査時期：手術1日後、1週後 (±3日)、2週後 (±3日)、4週後 (±1週)、8週後 (±1週)、12週後 (±1週)、16週後 (±1週)、20週後 (±1週)、本臨床研究への参加を中止する場合は中止時。

(4) 尿検査

検査項目：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血

検査時期：スクリーニング時、前観察、0日 (手術日)、手術1週後 (±3日)、2週後 (±1週)、4週後 (±1週)、8週後 (±1週)、12週後 (±1週)、16週後 (±1週)、20週後 (±1週)、本臨床研究への参加を中止する場合は中止時。

6) 十二誘導心電図

検査項目：異常の有無

検査時期：スクリーニング時、前観察、手術1週後 (±3日)、2週後 (±3日)、16週後 (±1週)、20週後 (±1週)、本臨床研究への参加を中止する場合は中止時。

7) 胸部X線写真撮影

検査項目：心胸郭比 (CTR)、異常の有無

検査時期：スクリーニング時、前観察*、手術2週後（±3日）、16週後（±1週）、20週後（±1週）、本臨床研究への参加を中止する場合は中止時。

*：手術日前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。

8) 超音波検査

(1) 心臓超音波検査

検査項目：左室駆出率 (LVEF)、左室拡張末期径 (LVDd)、左室収縮末期径 (LVDs)、異常の有無

検査時期：スクリーニング時

(2) 腹部超音波検査

検査項目：異常の有無

検査時期：スクリーニング時、前観察*、手術1日後、1週後（±3日）、2週後（±3日）、4週後（±1週）、8週後（±1週）、16週後（±1週）、20週後（±1週）、本臨床研究への参加を中止する場合は中止時。

*：手術日前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。

9) 感染症検査

検査項目：HIV、HBV（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体）、HCV、HTLV-I

検査時期：スクリーニング時

10) 妊娠検査

検査項目：血清HCG

（妊娠可能な女性患者に対して実施する。閉経後1年を経過した患者及び子宮全摘等外科的処置により妊娠不能である事が明らかな患者に対しては実施しなくても良い）

検査時期：スクリーニング時

11) 有害事象

記録項目：有害事象名、発現日（年/月/日）、重篤度、重篤判定理由、本治療の継続の判断、因果関係、程度（Grade）、有害事象に対する処置の有無、処置内容、転帰/転帰確認日（年/月/日）、コメント

12) 併用薬

同意取得以後の全研究期間にわたって併用薬を症例報告書に記載する。

記録項目：併用薬名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由

13) 併用治療

同意取得以後の全研究期間にわたって併用治療を症例報告書に記載する。

記録項目：投与併用療法名、実施期間、実施理由

10.1.2. 試験治療に関する項目

1) 前処置

記録項目：ステロイド剤投与の有無、免疫抑制剤投与の有無

2) ADMPC移植術

記録項目：手術日、手術開始・終了時刻、ADMPC投与開始・終了時刻、投与細胞数（個）、完遂・不完遂、不完遂の理由

3) ADMPC単離・培養成績

記録項目：総細胞数（個）、純度（%）、細胞生存率（%）、コメント

記録時期：初回培養、再培養時

4) 感染症検査

記録項目：無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験

記録時期：出荷3日前、出荷当日

5) 出荷判定

記録項目：判定結果

記録時期：初回培養、再培養時

10.1.3. 提供者の観察・検査項目

1) 同意取得

同意取得日、再同意取得日を記録する。

2) 提供者背景

観察項目：生年月日、性別、身長、体重、既往歴、合併症

観察時期：スクリーニング時

3) 自覚症状及び他覚所見

観察項目：自覚症状及び他覚所見の有無

観察時期：スクリーニング時、前観察、脂肪採取1日後、1週後（±4日）

4) バイタルサイン

観察項目：体温、拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍

観察時期：スクリーニング時、前観察、脂肪採取1日後、1週後（±4日）

5) 創部所見

観察項目：脂肪採取部位の自覚症状・他覚症状について問診により確認する。

観察時期：脂肪採取1日後、1週後（±4日）

6) 臨床検査

(ア) 血液検査

検査項目：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、CRP、CK (CPK)、Na、K、Cl、空腹時血糖、HbA1c、T-cho、HDL-C、LDL-C（実測値）、LDL-C（Friedewald式による計算値）、TG、Lp(a)

検査時期：スクリーニング時、前観察*、脂肪採取1日後、1週後（±4日）

*：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。

(イ) 尿検査

検査項目：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血

検査時期：スクリーニング時、前観察*、脂肪採取1日後、1週後（±4日）

*：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。

7) 感染症検査