

**厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)**

**「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、  
同種脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を用いた細胞移植療法の確立」**

**委託業務成果報告 (総括)**

**プロジェクトの総合推進  
(プロジェクト全体の総括)**

**研究結果の総合解析  
(研究結果のとりまとめ)**

**業務主任者：**

**大阪大学医学系研究科総合地域医療学寄附講座  
寄附講座教授 山下静也**

**研究要旨**

家族性高コレステロール血症は、主として LDL 受容体の欠損により LDL が肝臓に回収されず、血中 LDL コレステロール値が異常高値を示す疾患であり、ホモ接合体では若年性動脈硬化を合併し、通常は 30 才までに心筋梗塞のために突然死する予後不良な疾患であり、国の難治性疾患に指定されている。有効な根治的治療法がなく、患者は 1-2 週に 1 回約 3 時間を要する LDL アフェレーシス(吸着)療法を必要としている。根治的治療法として、肝臓移植が挙げられるがドナーの制約からほとんど実現していない。本研究では、LDL 受容体を回復するため、肝臓移植の代替的な治療として、他家脂肪組織由来幹細胞移植を行う。具体的には、健常提供者から肝臓の代わりに脂肪組織を吸引採取し、脂肪組織由来多系統前駆細胞 (adipose tissue-derived multilineage progenitor cells ; ADMPC) を分離し、培養した後、被験者に経皮経肝経門脈的に細胞移植を行う。本研究は他家(同種)ADMPC の門脈内投与という点において first in man 試験であり、その安全性を明らかにし、肝臓移植の代替療法として同種(他家)脂肪組織由来幹細胞移植療法を確立させることを目的としている。

## 研究協力者（順不同）

小澤京子	
------	--

### A．研究目的

家族性高コレステロール血症は、主としてLDL受容体の欠損によりLDLが肝臓に回収されず、血中LDLコレステロール値が異常高値を示す疾患であり、ホモ接合体では若年性動脈硬化を合併し、通常は30才までに心筋梗塞のために突然死する予後不良な疾患である。有効な根治的治療がなく、患者は1-2週に1回約3時間を要するLDLアフェレーシス(吸着)療法を必要としているが、体力的、時間的制約が大きく、LDLの除去効果も一時的であり十分とは言えない。根治的治療として、肝臓移植が挙げられるがドナーの制約からほとんど実現していない。本研究では、LDL受容体を回復する手段として、肝臓移植の代替的な治療として他家脂肪組織由来幹細胞移植を行う。具体的には健常提供者から肝臓の代わりに脂肪組織を吸引採取し、脂肪組織由来多系統前駆細胞(adipose tissue-derived multilineage progenitor cells ADMPC)を分離し、培養した後、被験者に経皮経門脈的に移植を行う。ADMPCは、これまでもGMP

製剤化を意識して、安全性試験、毒性試験等をおこなっており、大阪大学歯学部で歯周病、皮膚癬の治療に、自己ADMPCを用いた臨床研究が厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究実施計画」の承認を受け進行中である。本研究は他家ADMPCの門脈内投与という点においてfirst in man試験であり、その安全性を明らかにし、肝臓移植の代替療法としての他家脂肪組織由来幹細胞移植療法を確立させる道筋を付けることを目的としている。

この治療法の確立により、肝臓でのLDL取り込み機能を回復し、血清中LDL-C濃度を低下させ、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。本疾患は平成22年から難治性疾患の指定を受け治療費は公費負担されているが、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、患者負担のみならず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、本研究において他家ADMPC移植療法の安全性が確立され

れば、他の遺伝性疾患、肝硬変を含む肝疾患、さらにその他の臓器不全への再生医療の可能性が大きく広がると考えられ、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発展に大きく貢献できると考えられる。

## B . 研究方法

本研究は、我々研究班にとって幹細胞を用いた初めての臨床研究であるため、安全で確実な細胞移植治療実施体制を構築できるよう、慎重に各科専門医の意見を集約し、集学的に、実施計画書・被験者説明文書、提供者説明文書の作成を行った（添付資料参照）。

被験者については、いずれも研究分担者（業務項目担当者）が、従前から診療を担当している患者が10名おり、信頼関係も十分構築されていることから、この中の4名に対し実施する方針とした。第2回班会議で、診療情報を各主治医より開示し、十分に議論を尽くした（詳細は添付資料、第2回班会議議事録を参照）。

### （倫理面への配慮）

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「ヒト幹細胞を用いる臨床、床研究に関する指針」を遵守して実施するよう準備してきた。具体的には、本研究計画は、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（医政発 0930 第 1

号）」（平成 25 年 10 月 1 日全部改正）に基づいて作成され、大阪大学医学部附属病院内に設置された「ヒト幹細胞臨床研究審査委員会」にて審議され、平成 26 年 1 月 8 日承認された。さらに、厚生労働省に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究実施計画」を申請し平成 26 年 6 月 24 日了承され、科学技術部会において平成 26 年 8 月 19 日に了承された。

また、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（平成 25 年法律第 85 号）の施行を踏まえて、引き続き、法律を遵守して実施するべく準備を進める。

## C . 研究結果

平成26年12月3日から、研究資金が執行可能となり、第1回班会議を12月16日（火）に開催した。症例検討を主目的とした第2回班会議を1月15日（木）に実施した。

採択後ただちに、ヒトに投与する細胞の培養で使用可能なBSEが発生していない国の牛から作成されたFBSを発注し、ガンマ線照射ののちに納品（1.5ヵ月）、このFBSを含有したADMPC用カスタムメディウム400本の作成をただちに発注し2月末にようやく納品され、超低温フリーザーに保管した。3月は、カスタムメディウムのロットの性能確認を兼ねたコールドラン実

施のための、吸引脂肪組織が供与してもらえらる乳房形成術の予定がなかったため、やむを得ず次回手術予定日である4月15日（水）からカスタムメディウムの性能確認、及びコールドランを行う予定とした。

再生医療新法の施行に当たり、遅滞なく臨床研究が実施できるように、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づいた、臨床研究の申請の準備も行った。

研究結果のとりまとめについては、大阪大学未来医療開発部データセンターに依頼して症例報告書にさらに修正を加えて完成させ、統計解析については、次年度より現山梨大学（和歌山県立医大教授に就任予定）の下川敏雄先生に研究班員に加わっていただき、研究結果を取りまとめることを決定した。

また、研究結果の国民・社会への発表については、将来の国際的な展開を想定して、世界中の家族性高コレステロール血症患者の診療を担当する医師が集結する、3月の米国と欧州での国際学会で本臨床研究についての学会発表を行った。このうち欧州動脈硬化学会では、サテライト会合で家族

性高コレステロール血症患者支援団体の会合に招待され、本臨床研究の実施について講演したが、これまで、脂質代謝領域に再生医療を治療法として提唱した意義は大きく、反響は非常に大きかった。

## D．考察

年度の途中で研究課題が採択され、限られた期間での研究ではあったが、可能な範囲で研究全体を前進させることができた。

## E．結論

次年度も、First in Human 試験実施に向けて、粛々と必要な準備をすすめる。次年度前半のうちに2例の移植術終了が完了できる準備を整えることができている。

## F．健康安全情報

なし

## G．研究発表

### G - 1．論文発表

(英文原著)

1. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura,

- Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Committee Report 8 Metabolic Syndrome; Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, J Atheroscler Thromb 21(1):1-5, 2014
2. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Japan Atherosclerosis Society. Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Atsushi Nohara, Takao Ohta, Shinichi Oikawa, Tomoo Okada, Tomonori Okamura, Akihiko Wakatsuki, Koutaro Yokote, Shizuya Yamashita; Committee for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Takao Ohta, Shinichi Oikawa, Shizuya Yamashita, Shun Ishibashi; The Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan, Committee Report 9, Familial Hypercholesterolemia; Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, J Atheroscler Thromb 21(1):6-10, 2014
  3. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Committee Report 10 Other Types of Primary Hyperlipoproteinemia (Hyperlipidemia) Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan 2012 Version, J Atheroscler

- Thromb 21(2):82-5, 2014
4. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Committee Report 11 Coronary Artery Disease. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan 2012 Version, J Atheroscler Thromb 27;21(2):86-92, 2014
  5. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Committee Report 12 Diabetes mellitus. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan 2012 Version, J Atheroscler Thromb Feb 27;21(2):93-98, 2014
  6. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 13 Chronic Kidney Disease. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan 2012 Version, J Atheroscler Thromb 21(3):173-174, 2014
  7. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko

- Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 14 Cerebrovascular Diseases. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan 2012 Version, J Atheroscler Thromb 21(3):175-179, 2014
8. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 15 The Elderly. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan 2012 Version, J Atheroscler Thromb 21(3):180-185, 2014
9. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 16 Women. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan 2012 Version, J Atheroscler Thromb 21(4):291-295, 2014
10. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 17 Diagnosis of Atherosclerosis. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan 2012 Version, J Atheroscler Thromb 21(4):296-298, 2014

11. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report Appendix Statements, *J Atheroscler Thromb* 21(4):299-303, 2014
12. Gerald F. Watts, Samuel Gidding, Anthony S. Wierzbicki, Peter P. Toth, Rodrigo Alonso, W. Virgil Brown, Eric Bruckert, Joep Defesche, Khoo Kah Lin, Michael Livingston, Pedro Mata, Klaus G Parhofer, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Eric J. G. Sijbrands, William G. Simpson, David R. Sullivan, Andrey V. Susekov, Brian Tomlinson, Albert Wiegman, Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein, Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the international FH foundation, *Int J Cardiol* 171(3):309-25, 2014
13. Gerald F. Watts, Samuel Gidding, Anthony S. Wierzbicki, Peter P. Toth, Rodrigo Alonso, W. Virgil Brown, Eric Bruckert, Joep Defesche, Khoo Kah Lin, Michael Livingston, Pedro Mata, Klaus G Parhofer, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Eric J. G. Sijbrands, William G. Simpson, David R. Sullivan, Andrey V. Susekov, Brian Tomlinson, Albert Wiegman, Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein, Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation, *J Clin Lipidol* 8(2):148-172, 2014
14. Atsushi Hirayama, Narimon Honarpour, Masayuki Yoshida, Shizuya Yamashita, Huang F, Scotte M Wasserman, Tamio Teramoto, Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk, *Circ J* 78(5):1073-1082, 2014
15. Gerald F. Watts, Samuel Gidding, Anthony S. Wierzbicki, Peter P. Toth, Rodrigo Alonso, W. Virgil Brown, Eric Bruckert, Joep Defesche, Khoo Kah Lin, Michael Livingston, Pedro Mata, Klaus G Parhofer, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Eric J. G. Sijbrands, William G. Simpson, David R. Sullivan, Andrey V. Susekov, Brian Tomlinson, Albert Wiegman, Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein, Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation, *J Clin Lipidol* 8(2):148-172, 2014



- Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein, Executive Summary Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation, *J Atheroscler Thromb* 21(4):368-374, 2014
16. Hidenori Arai, Yu-An Ding, Shizuya Yamashita, Correspondence Impact of the Integrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia, *J Atheroscler Thromb* 21(4):366-367, 2014
17. Daisaku Masuda, Makoto Nishida, Toshihiko Arai, Hiroyuki Hanada, Hiroshi Yoshida, Keiko Yamauchi-Takahara, Toshiki Moriyama, Norio Tada, Shizuya Yamashita, Reference interval of apolipoprotein B-48 concentration in healthy Japanese individuals, *J Atheroscler Thromb* 21(6):618-627, 2014
18. Manabu Okubo, Hiroyuki Hanada, Masahiko Matsui, Yoh Hidaka, Daisaku Masuda, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita, Serum apolipoprotein B-48 concentration is associated with a reduced estimated glomerular filtration rate and increased proteinuria, *J Atheroscler Thromb* 21(9):974-982, 2014
19. Masayuki Kuroda, Adriaan G. Holleboom, Erik S.G. Stroes, Sakiyo Asada, Yasuyuki Aoyagi, Kouju Kamata, Shizuya Yamashita, Shun Ishibashi, Yasushi Saito, and Hideaki Bujo, Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial LCAT deficiency, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(8):1756-1762, 2014
20. Ryuya Edahiro, Yasuhiko Sakata, Daisaku Nakatani, Shinichiro Suna, Masaya Usami, Sen Matsumoto, Masahiko Hara, Tetsuhisa Kitamura, Hiroshi Sato, Shizuya Yamashita, Shinsuke Nanto, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, Masatsugu Hori, Toshimitsu Hamasaki, Issei Komuro, on behalf of the OACIS Investigators, Association of lifestyle-related factors with circadian onset patterns of acute myocardial infarction: a prospective observational study in Japan, *BMJ Open* 4(6):e005067, 2014
21. Mina Fujitani, Shigenobu Matsumura, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Tohru Fushiki, Kazuo Inoue, CD36, but not GPR120, is required for

efficient fatty acid utilization during endurance exercise, Biosci Biotechnol Biochem 78(11):1871-1878, 2014

(英文総説)

1. Shizuya Yamashita, Yuji Matsuzawa, Low HDL and high HDL syndromes, Encyclopedia of Endocrine Diseases (Editor-in-Chief: Luciano Martini) (Elsevier) revision, in press 2015

(英文著書)

1. Shizuya Yamashita, Daisaku Masuda, Akifumi Matsuyama, Chapter 29. Cholesterol absorption inhibitor - ezetimibe: Risk-benefits and role in treating dyslipidemias, Dyslipidemias: Pathophysiology, Evaluation and management (Springer Science and Business Media) Editor: Abhimanyu Garg, in press, 2015

(和文著書)

1. 山下静也, 第2章 脂質異常症用薬, 治療薬 Up-To-Date 2014:341-356, 2014 (メディカルレビュー社)
2. 山下静也, 第2章 脂質異常症の病態と治療法【A】 原発性高脂血症, 金原出版株式会社 『脂質異常症診療と動脈硬化』,

3. 山下静也, . 疾患の分子病態学 B. 脂質異常症・生活習慣病 2. 脂質異常症, 図説 分子病態学 改訂5版:170-181, 2014 (中外医学社)

4. 山下静也, 第3章 リポ蛋白の構成・修飾因子 序, 疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患 上巻:347-355, 2015 (株式会社 エル・アイ・シー)

5. 山下静也, 第3章 リポ蛋白の構成・修飾因子 第7節 コレステロールエステル転送タンパク (CETP), リン脂質転送タンパク (PLTP), 疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患 上巻:416-428, 2015 (株式会社 エル・アイ・シー)

6. 山下静也, 第2章 第17節 ATGL, 疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患 上巻:290-298, 2015 (株式会社 エル・アイ・シー)

7. 山下静也, 第4章 慢性炎症関連因子 第6節 CD36, 疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患 下巻(株式会社 エル・アイ・シー), in press

8. 山下静也, C. 特殊な脂質異常症の治療方針 (診断基準も含めて) 2. その他の家族性高脂血症, Jmed 第31号 あなたも名医! パターンで把握する脂質異常症治療 押さえておきたい処方 のバリエーション:139-146, 2014 (日本医事新報社)

9. 山下静也, 1 .生化学検査/ E .脂質関係, コレステロール, 最新医学 別冊 診断と治療のABC 101 高 LDL-C 血症・低 HDL-C 血症: 212-224, 2015 (最新医学社)
10. 山下静也, 第4章 管理・治療, CETP 阻害薬の現状, 最新医学 別冊 診断と治療のABC 101 高 LDL-C 血症・低 HDL-C 血症: 212-224, 2015 (最新医学社)
11. 山下静也, 第22章 脂質異常症用薬, 治療薬 Up-To-Date 2015:300-312, 2015 (メデイカルレビュー社)

## G - 2 . 学会発表

(国際学会)

1. Yamashita S, Comprehensive risk management for prevention of cardiovascular complications of type 2 diabetes, 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA 2014)2014年9月12日、京都
2. Koseki M, Hsieh J, Yakushiji E, Welch C, Iqbal J, Hussain MM, Tall AR, Sakata Y, Yamashita S, Ttc39b deficiency has a beneficial role on cholesterol and triglyceride absorption in enterocytes, Scientific Sessions 2014 of the American Heart Association 2014年11月19日シカゴ、米国
3. Masuda D, Kobayashi T, Okubo M, Okada
6. S. Yamashita  
Speaker (invited)  
The 83<sup>rd</sup> EAS Congress 2015 , FH

T, Nakaoka H, Kawase R, Nakatani K, Ohama T, Koseki M, Hanada H, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S Proteomic analysis of chylomicron remnants isolated by apolipoprotein B-48 immunoprecipitation, Scientific Sessions 2014 of the American Heart Association 2014年11月19日シカゴ、米国

4. M. Koseki, K. Nakatani, A. Saga, T. Okada, K. Tomita, K. Osuga, S. Ezoe, Y. Sakata, S. Yamashita AN OPEN-LABEL, PHASE I TRIAL OF TRANSPLANTATION THERAPY WITH ALLOGENEIC ADIPOSE TISSUE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS IN HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS Deuel Conference on Lipids 2015 2015年3月3日~6日, Monterey, CA, US
5. M. Koseki, K. Nakatani, A. Saga, K. Tomita, K. Osuga, S. Ezoe, Y. Sakata, S. Yamashita AN OPEN-LABEL, PHASE I TRIAL OF TRANSPLANTATION THERAPY WITH ALLOGENEIC ADIPOSE TISSUE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS IN HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENT The 83<sup>rd</sup> EAS Congress 2015(欧州動脈硬化学会) 2015年3月22日~25日, Glasgow, Scotland  
  
Patients Advocacy Group  
Representatives Meeting 2015年3月21日

なし

**H - 2 . 実用新案登録**

なし

**H - 3 . その他**

**【政策への提言】**

なし

**H . 知的財産権の出願・登録状況**

**H - 1 . 取得特許**

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

## 「重症家族性高コレステロール血症(主としてホモ接合体)に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」

研究責任者：山下 静也

所属機関名 : 大阪大学医学部附属病院

所属科・部署 : 循環器内科

所属機関名 : 大阪大学大学院医学系研究科

所属科・部署 : 総合地域医療学寄附講座

第 1.5 版

作成年月日：2015 年 3 月 3 日

改訂履歴表

版数	作成年月日	改訂内容	改訂理由
1.0	2013/10/10	制定	
1.1	2013/11/13	修正	除外基準の修正、評価項目の修正、観察・検査スケジュールの変更、記載整備
1.2	2014/1/8	修正	統計学的考察の追加、誤記修正
1.3	2014/07/01	修正	「背景と根拠」の加筆修正、検査項目の一部削除、門脈圧モニタリングの追記、実施体制の変更、誤記の修正
1.4	2014/10/15	修正	実施体制の変更、誤記の修正、記載整備等
1.5	2014/3/3	修正	主要評価項目の修正、記載整備

## 概要

項目	内容
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。
対象疾患	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）
被験者(レシピエント)の選択基準	以下の全ての項目に該当する患者を対象とする。 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
被験者の除外基準	以下のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外する。 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
提供者（ドナー）の選択基準	以下の全ての項目に該当する者を対象とする。 1) 血清 LDL-C が正常値（<140mg/dL）である者

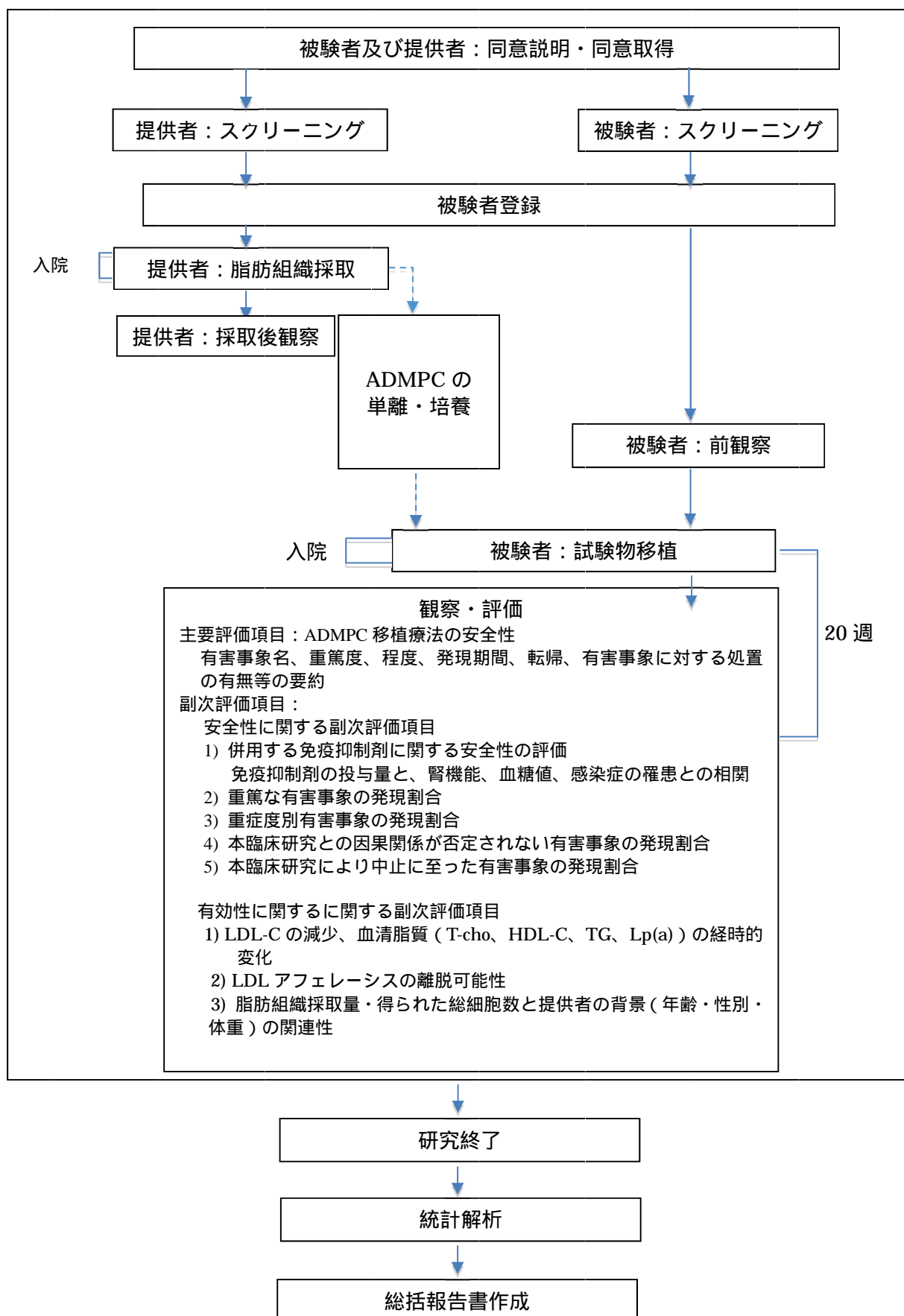
	<p>2) 同意取得時に 20 歳以上 70 歳未満の者</p> <p>3) 被験者候補である患者の、親族（6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族）である者</p> <p>4) 本研究の内容及び本研究に伴う侵襲（麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取）を理解し、提供者候補本人の文書による同意が得られている者</p> <p>5) 研究スケジュールに沿った検査及び観察が可能であると研究責任者又は研究分担者が判断した者</p>
提供者の除外基準	<p>以下のいずれかの項目に該当する者は、対象から除外する。</p> <p>1) 悪性腫瘍又は前癌病変を有しているかその疑いがある、又は 5 年以内にその既往がある者</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挙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、感染症の罹患との関係 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週間まで）

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週間後	2週間後
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週間後から20週間まで、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 <sup>2</sup>
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	lactate 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	1
2. 背景と根拠	1
3. 本臨床研究の意義	7
4. 適格基準	7
5. 同意取得	10
6. 登録	11
7. 試験物	12
8. 臨床研究実施計画	14
9. 主要評価項目及び副次評価項目	16
10. 観察・検査項目・評価項目スケジュール	18
11. 有害事象	25
12. 被験者及び提供者の安全性の確保	26
13. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順	28
14. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更	29
15. 臨床研究の終了又は中止及び中断	29
16. 症例報告書	30
17. 統計解析	31
18. 臨床研究の品質管理	34
19. 臨床研究の倫理的実施	34
20. 記録等の保存	35
21. 臨床研究総括報告書の作成	35
22. 臨床研究終了後の追跡調査の方法	35
23. 臨床研究費用並びに健康被害の補償	35
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	36
25. 臨床研究実施体制	36
26. 文献	42



## 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<sup>1)</sup>、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<sup>1)</sup>。なお、FHヘテロ接合体患者は500万人に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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。

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*)<sup>4)</sup>

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<sup>5),6)</sup>

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<sup>7)</sup>

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<sup>4)</sup>。  
(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<sup>5)</sup>。  
(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<sup>6)</sup>。  
([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<sup>8)</sup>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膵島移植で報告例<sup>9), 10)</sup>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<sup>11)</sup>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 $1.0 \times 10^8$ 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、膵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<sup>9), 10)</sup>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<sup>®</sup>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<sup>12)</sup>。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、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) 手術部位の治癒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

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は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： $1.6 \times 10^5$ /kg以上 $1.6 \times 10^7$ /kg以下  
(体重60kgの場合、 $1.0 \times 10^7$ 以上 $1.0 \times 10^9$ 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用手的な手技で行う。最大100mLの脂肪組織を採取する。
- 2) 試験物ADMPCの単離、培養  
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。  
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。  
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ゲル液) 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 H<sub>2</sub>O 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 H<sub>2</sub>O 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、临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、膵島移植<sup>9), 10)</sup>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<sup>13)</sup>

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

## 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しているが、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
-----------	-----	---------	-------	----------------------	-----	-------------	-----	-----	-----







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

検査項目：HIV、HBV、HCV、HTLV-I、パルボウイルスB19、梅毒トレポネーマ  
検査時期：スクリーニング時

8) 妊娠検査

検査項目：血清HCG

(妊娠可能な女性提供者に対して実施する。閉経後1年を経過した提供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提供者に対しては実施しない)

検査時期：同意取得から登録までの間

9) 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、継続の判断、因果関係、程度(Grade)、処置の有無、処置内容、転帰/転帰確認日(年/月/日)、コメント

10) 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

11) 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

#### 10.1.4. 試験物に関する項目

1) 脂肪組織採取

記録項目：手術日、手術開始・終了時刻、採取部位、採取脂肪組織量(mL)、完遂・不完遂、不完遂の理由

記録時期：初回採取、再採取日

### 11. 有害事象

#### 11.1. 有害事象の定義

「有害事象」とは、被験者については本治療を受けた時以後、提供者については脂肪組織採取を受けた時以降に起きる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候(一般



臨床検査値の異常変動を含む)、症状、又は病気のことであり、本試験に関する処置との因果関係の有無は問わない。

#### 11.2. 臨床検査値の有害事象の判定

各臨床検査値の異常変動の判定は、「前観察」における各臨床検査値と比較し、検査値に異常変動が認められ、「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳JCOG版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」においてGrade 2 以上に該当する場合は有害事象として取り扱う。なお、脂質検査項目については、有害事象として取り扱わないこととする。

#### 11.3. 複数の臨床検査異常値の判定

関連した複数の臨床検査値を統合し、症状・所見として有害事象と判定することが妥当である場合には、症状・所見として有害事象を取り上げる。

#### 11.4. 自覚症状及び他覚所見の有害事象の判定

自覚症状及び他覚所見については、医師により医学的に臨床的意義があると判断されたすべての事象を有害事象として取り扱う。

#### 11.5. 有害事象の評価

##### 1) 有害事象名

有害事象の名称は、誘因となる疾患名が特定される場合には、個々の症状ではなく、その診断名を記載する。

##### 2) 重篤度

重篤度は、非重篤・重篤のいずれかで評価する。重篤の場合は、以下の ~ のいずれかに該当するものとする。ただし、原疾患の悪化あるいは新たな疾患による場合、検査や来院スケジュールの都合及び社会的な理由による入院・入院期間の延長などは重篤な有害事象として取り扱わない。

死亡

死亡につながる恐れのあるもの

治療のために入院または入院期間の延長が必要とされるもの

障害

障害につながるおそれのあるもの

~ に準じて重篤なもの

後世代における先天性の疾病又は異常

3) 重症度

有害事象の重症度評価には、「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」を用いる。

4) 因果関係

有害事象の因果関係は以下の ~ より該当するものを選択する。

関連あり	時間的に相関関係があり、当該試験治療との因果関係を疑う余地がない場合
おそらく関連あり	時間的に相関関係があり、原疾患、合併症、併用薬、処置等の要因がほぼ否定され、当該試験治療との因果関係を疑うことが合理的な場合
関連あるかもしれない	時間的に相関関係があり、原疾患、合併症、併用薬、処置等の要因も考えられるが、当該試験治療との因果関係を否定できない場合
関連無し	合理的な可能性がなく、原疾患の悪化など他に原因があると判断でき、当該試験治療に起因するものでないと明確に判断できた場合

5) 継続の判断

有害事象発現後の研究継続の判断について、該当するものを記載する。

継続

中止

中断

6) 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下の分類より1つ選択する。

回復

軽快

回復したが後遺症あり

未回復

死亡

不明

12. 被験者及び提供者の安全性の確保

## 12.1. 基本的事項

被験者及び提供者の安全性を確保するために、研究責任者及び研究分担者は、以下の基本的事項を遵守する。

- 1) 研究責任者及び研究分担者は、被験者及び提供者の選択基準及び除外基準を遵守する。
- 2) 研究責任者及び研究分担者は、被験者及び提供者に対し、本臨床研究の実施者以外の医師の治療を受ける場合には、本臨床研究に参加していること及び本臨床研究の内容を当該医師に通知する旨を説明する。また、研究責任者又は研究分担者は、必要時には当該医師に臨床研究に関する情報を提供する。
- 3) 研究責任者及び研究分担者は、本臨床研究終了後も出来る限り長期にわたって被験者の診察を行う。
- 4) 研究責任者及び研究分担者は、被験者及び提供者に対し、健康状態の異常を感じた場合には直ちに研究責任者又は研究分担者に連絡するよう指導する。
- 5) 研究責任者及び研究分担者は、被験者又は提供者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を当該被験者又は提供者に伝え、適切な医療を提供する。

## 12.2. 有害事象発現時の対応

有害事象の発現に際しては、研究責任者は、適切な救急処置を施し、被験者及び提供者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者及び提供者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。

研究責任者は、症例報告書に有害事象名など必要事項を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。

重篤な有害事象が認められた場合は大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。

病院長は、重大な事態が発生した場合には、それに対する対応の状況と結果を公表し、厚生労働大臣に逐次報告する。

## 12.3. 被験者に予想される有害事象とその対応

本治療法は、脂肪組織由来多系統前駆細胞移植を行うことから下記 1) の、経皮経門脈的投与のために腹部超音波下にて穿刺することから下記 2) の有害事象が予想される。さらに、免疫抑制剤としてタクロリムスを使用する事から、タクロリムス投与により生じうる重大

な副作用を 3)に記載した。

1) 予想される全身性の有害事象とその対処

- (1) 感染症（頻度不明）  
必要に応じて抗生剤の投与及び一般的な対処を行う。
- (2) 血栓症（頻度不明）  
薬物治療を行い、必要に応じて関連診療科と連携する。
- (3) アナフィラキシー、拒絶反応、肝機能障害、過敏症（いずれも頻度不明）  
必要に応じて薬物治療を行う。

2) 予想される局所の有害事象とその対処

- (1) 感染（頻度不明）  
必要に応じて抗生剤の投与及び一般的な対処を行う。
- (2) 炎症（頻度不明）  
必要に応じて消炎・鎮痛剤の投与などを行う。
- (3) 出血（頻度不明）  
止血・輸血などの処置を行う。
- (4) 疼痛、しびれ、潰瘍（いずれも頻度不明）  
必要に応じて薬物治療及び一般的な対処を行う。
- (5) 肝臓内の血栓症（頻度不明）  
太い血管が閉塞する事は稀と考えられるが、必要に応じて抗血栓療法等を行う。

3) タクロリムス投与により生じうる主な副作用

感染症（15%以上）、腎障害(23.1%)、高血糖（15%以上）、肝機能異常（5%以上）、  
高尿酸血症（5%以上）、高カリウム血症（5%以上）<sup>14)</sup> 注)

注：タクロリムス水和物顆粒（プログラフ顆粒、アステラス製薬株式会社）医薬品添付文  
書より抜粋

これらの症状があらわれた場合には、必要に応じて投与中止・減量・休薬等を行うと共に、適切な治療を行う。

#### 12.4. 提供者に予想される有害事象とその対応

提供者に予期される有害事象と、その対処を以下に示す。

1) 予想される全身性の有害事象とその対処

- (1) 感染症（頻度不明）  
必要に応じて抗生剤の投与及び一般的な対処を行う。
  - (2) 脂肪採取に伴う脂肪塞栓（頻度不明）  
必要に応じて薬物治療及び一般的な対処を行う。
- 2) 予想される局所の有害事象とその対処
- (1) 感染（頻度不明）  
必要に応じて抗生剤の投与及び一般的な対処を行う。
  - (2) 脂肪採取に伴う臓器損傷（頻度不明）  
脂肪採取には十分な経験の蓄積があり、必要に応じて対処を行う。
  - (3) 出血、皮下血腫（頻度不明）  
必要に応じて薬物治療及び一般的な対処を行う。
  - (4) 疼痛（頻度不明）  
必要に応じて鎮痛剤の投与を行う。

### 13. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順

#### 13.1. 被験者毎の中止基準

研究責任者又は研究分担者は、以下の場合には、当該被験者の研究を中止・中断する。

- 1) 被験者が同意を撤回した場合
- 2) 提供者が同意を撤回した場合
- 3) 提供者の脂肪組織採取および試験物の製造を2回実施しても規格(7.2.2項)を満たす試験物が得られなかった場合
- 4) 3)の他、研究実施計画書を遵守した試験治療が不可能となった場合
- 5) 有害事象の発現を認め、研究責任者又は研究分担者が当該被験者についての研究の継続を困難と判断した場合
- 6) 登録後、被験者又は提供者が適格規準を満たしていなかったことが判明した場合
- 7) 「14.2.1. 臨床研究全体の中断・中止基準」により研究全体が中止又は中断された場合
- 8) その他、研究責任者又は研究分担者が、研究の中止を適切と判断した場合
- 9) 被験者の体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、当該被験者の臨床研究を中断し、回復を待って、可能であれば再開する。

#### 13.2. 被験者毎の中止の手順

研究責任者が当該被験者の臨床研究の継続が可能かどうかを判断し、不可能な場合は中

止の手続きを行う。

- 1) 研究責任者又は研究分担者は、研究を中止する旨を当該被験者及び提供者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。
- 2) 症例報告書に中止の理由及び中止年月日を記載する。

## **14. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更**

### **14.1. 臨床研究実施計画書の遵守**

本臨床研究は、被験者又は提供者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない場合を除き、本実施計画書を遵守して実施する。

### **14.2. 実施計画書からの逸脱又は変更**

研究責任者又は研究分担者は、被験者又は提供者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情があれば、本実施計画書からの逸脱を行うことができる。その際には、研究責任者は、内容及び理由を、可能な限り早急に病院長を経てヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告する。また、研究責任者又は研究分担者は、本実施計画書から逸脱した場合は理由のいかんによらずすべてこれを記録する。

また、本実施計画書の変更・改訂が適切な場合には、その案を、病院長を経てヒト幹細胞臨床研究審査委員会に提出してその承認を得る。変更に際しては変更することの倫理的、科学的、及び医学的妥当性について十分検討する。

## **15. 臨床研究の終了又は中止及び中断**

### **15.1. 臨床研究の終了**

#### **14.1.1. 臨床研究の終了の定義**

目標症例の登録が予定期間内に終了した場合、登録症例の最終研究期間終了日を研究の終了とする。

#### **14.1.2. 臨床研究終了時の手順**

臨床研究を終了した場合、研究責任者は速やかに病院長に終了の報告を行い、できる限り速やかに臨床研究総括報告書を病院長に提出する。病院長はさらにヒト幹細胞臨床研究審査委員会、及び厚生労働大臣に報告する。

## 14.2. 臨床研究全体の中断・中止の基準及び手順

### 14.2.1. 臨床研究全体の中断・中止基準

研究責任者は、以下の場合に、臨床研究全体を中止又は中断する。

- 1) 病院長が大阪大学医学部附属病院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の答申を受け、臨床研究を継続すべきでないと決定し、研究責任者に通知した場合、本臨床研究を中止する。
- 2) 重篤な有害事象等の重大な事態が発生した場合、必要に応じて本臨床研究を中断し、「14.2.2. 臨床研究全体の中断・中止の手順」に従う。
- 3) 新たな被験者又は提供者の安全又は本臨床研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な情報を入手した場合、本臨床研究を中断し、「14.2.2. 臨床研究全体の中断・中止の手順」に従う。
- 4) その他の理由により研究責任者が本臨床研究を中止又すべきである、又は継続が不可能であると判断した場合、本臨床研究を中止する。

### 14.2.2. 臨床研究全体の中断・中止の手順

「14.2.1. 臨床研究全体の中断・中止基準」の1)による中止の場合、研究責任者は新たな被験者及び提供者のエントリーを中止し、実施中の被験者及び提供者の臨床研究を可能な時点で中止する。

2) 3)による中断の場合は、研究責任者は速やかに病院長に報告する。また、必要に応じて実施中の被験者及び提供者の臨床研究を可能な時点で中断し、適切な処置及び原因究明を行う。必要があると判断された場合には、新たな被験者及び提供者のエントリーを中断する。なお、病院長がヒト幹細胞臨床研究審査委員会の答申を受け、継続可能であるとの決定を下した場合は再開することができるが、継続すべきでないとの決定を下した場合には、本臨床研究を中止する。

臨床研究の中止の場合はいずれの場合にも、研究責任者は速やかに病院長に中止の報告を行い、できる限り速やかに臨床研究総括報告書を病院長に提出する。病院長はさらにヒト幹細胞臨床研究審査委員会、及び厚生労働大臣に報告する。

## 16. 症例報告書

### 16.1. 症例報告書の作成

- 1) 研究責任者、分担者は当該被験者及び提供者の症例報告書の各分冊を、最終観察終了後または研究中止後速やかに作成する。
- 2) 症例報告書作成者は作成日を記載の上、署名捺印を行う。
- 3) 研究協力者が症例報告書の作成補助を行う場合には、責任者又は分担者の監督のもと

と、医学的判断を伴わない範囲での原資料からの転記に留める。

- 4) 症例報告書のデータは、原資料と矛盾や不整合がないよう確認の上、記載する。

## 16.2. 症例報告書の確認

- 1) 研究責任者は、データセンターに提出する前の症例報告書最終確認日を症例報告書確認日欄に記載し、署名捺印を行う。
- 2) 研究責任者は、分担者又は協力者が症例報告書を作成した場合には、症例報告書をデータセンターに提出する前に、その記載内容及び変更・修正についても点検し、問題がないことを確認した上で署名捺印を行う。
- 3) 研究責任者は、データセンターに提出する症例報告書の記載内容が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であること、及び被験者・提供者の識別に被験者・提供者識別コード及び登録番号を用いていることを確認する。
- 4) 研究責任者は、DCF を介して行う変更・修正について、問題がないことを確認した上で DCF 最終確認日を DCF 確認日欄に記載し署名捺印を行う。

## 16.3. 症例報告書の提出

- 1) 研究責任者、分担者は作成した各分冊の症例報告書を、速やかにモニターへ提出する。
- 2) モニターは SDV 終了後、症例報告書または DCF をデータセンターへ提出する。
- 3) データセンターに提出する際、写し 1 部を研究責任者は保管する。

## 17. 統計解析

有効性および安全性のデータの解析に使用する統計手法の概要を以下に示す。詳細は統計解析計画書に記述する。

### 17.1. 被験者及び提供者に関する情報

本研究における解析対象集団を以下の通り定義する。

#### 17.1.1. 安全性の解析対象集団

安全性の解析対象集団は、脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術を受けた被験者及び提供者からなる集団と定義する。

#### 17.1.2. 有効性の解析対象集団

有効性の解析は、重要な逸脱のない全ての投与例に対して行う。重要な逸脱例には、登録例のうち、不適格例、登録後逸脱例のうち評価可能なデータが全くない被験者及び提供者が含まれる。



## 17.2. 目標登録被験者数の設定根拠

本研究の主要評価項目は、プロトコル治療の安全性を評価することであり、その有効性については副次評価項目としている。したがって、本研究では、プロトコル治療の有効性についての推定精度又は効果の有無の仮説に対する統計的検定に基づく定型的な例数設計の方法論で目標症例数を規定しなかった。

また、本研究のように複数の仮説の探索を含意する早期の臨床研究に関しては、プロトコル治療の安全性及び有効性に及ぼす影響要因（患者基礎情報に関する要因、疾患要因、治療に関する要因等）を整理・把握し、臨床研究シミュレーション（Clinical Study Simulation）に基づいて、本研究で獲得される結果を予測し、後続の臨床研究への橋渡しの可能性に関して議論することは有効な一つの方策である。ただし、本研究でのプロトコル治療のヒトでの成績は存在しないため、後続の臨床研究への橋渡しのための Clinical Study Simulation を実施するのは困難である。したがって、本研究では、症例集積可能性の視点から設定された目標症例数の4例（「8.5. 目標登録被験者数の集積可能性」参照）の適切性を、安全性の観点から吟味した。その結果を以下に示す。

任意の一つの有害事象がプロトコル治療中もしくは観察期間中に1症例につき1回発現し、その発現割合の真値を  $\pi$  と仮定したとき、4例のうち少なくとも1例以上に当該有害事象を観測する場合の確率  $p$  は、以下の表3で示される。

表3 少なくとも1症例以上に有害事象を観測する確率

	発現割合の真値 $\pi$				
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
観測確率 $p$	0.34	0.59	0.76	0.87	0.94

任意の一つの有害事象の発現が稀にしか起こらない場合には、今回の目標症例数は有害事象を観測するのに十分な症例数とは言い難い（例えば、表3に示されるように、発現割合のパラメータの値が0.3以下であれば、少なくとも1例以上に有害事象を観測する確率は80%を下回る）。一方で、任意の一つの有害事象の発現が比較的起こりやすい場合には、今回の各疾患の目標症例数は十分な症例数といえそうである（例えば、表3に示されるように、発現割合の真値  $\pi$  が0.4以上であれば、少なくとも1症例以上有害事象を観測する確率は80%を上回る）。

上記記載のように4症例では、発現割合の低い有害事象についての評価は困難であるが、発現割合の高い有害事象については本試験治療において観測される確率が高いと考えられる。

本研究は希少疾患を対象としており、症例集積が困難であるが、高い確率で生じる有害事象においては、その有害事象の内容により本試験治療の安全性についての評価が可能と

考えられる。

### 17.3. 安全性の解析

本研究における安全性の評価項目は以下の通りである。

#### 17.3.1. 有害事象

- 1) 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
- 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

#### 17.3.2. 臨床検査

臨床検査データは、臨床検査のカテゴリーごとに要約する。各臨床検査項目のベースラインおよび各時点での測定値、およびベースラインからの変化の記述統計量を算出する。ベースライン値は、前観察にて測定された最新値とする。

臨床検査値が、基準値を外れる被験者及び提供者の一覧を作成する。また、顕著な異常値が認められた被験者及び提供者の一覧も作成する。

#### 17.3.3. 十二誘導心電図

頻度表を用い、臨床的異常所見の見られる被験者数および割合(%)を要約する。

#### 17.3.4. バイタルサイン

記述統計量を用い、設定された時点ごとに、体温、拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍の測定値およびベースラインからの変化量を要約する。

#### 17.3.5. 併用する免疫抑制剤に関する安全性の評価(副次評価項目)

安全性に関する副次評価項目として、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を調べる。

### 17.4. 有効性の解析

本研究における有効性の評価項目は以下の通りである。

#### 17.4.1. 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

(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

移植術前の4回のLDL-C (実測値)の検査結果を平均したものを前値とし、移植術後8週と16週 (研究終了時)のLDL-C (実測値)と前値との比較を行う。

LDL-C (Friedewald式による計算値)についても同様に解析を行う。

(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

1)に定める前値から移植術後16週までのLDL-C実測値を経時的に観察し、試験治療によるLDL-C実測値の減少効果を評価する。

その他の脂質関連検査値 (LDL-C (Friedewald式による計算値)、T-cho、HDL-C、TG、Lp(a))についても同様に解析を行う。

(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

移植術後2週から、各週ごとに前後3週のLDL-C (実測値)の平均値を算出し、その経時的変化を追跡する。その上で、LDL-C (実測値)の3週平均値が前値より2週連続で低下した症例について、3週連続でLDL-C (実測値)の3週平均値が最低値よりも上昇した場合にLDL-C (実測値)の再上昇と定義する。

投与からLDL-C (実測値)再上昇までの期間を評価する。

また再上昇した症例について、

LDL-C (実測値)の再上昇までの期間と、投与細胞数との関連性

(投与細胞数の多少が、LDL-C (実測値)の減少率に影響するかどうか)を調べる。

LDL-C (実測値)の代わりに、LDL-C (Friedewald式による計算値)を用いた解析も同様に行う。

(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

投与細胞数と、移植術後8週におけるLDL-C (実測値)の減少率

投与細胞数と、移植術後16週におけるLDL-C (実測値)の減少率

について、関連性 (投与細胞数の多少が、LDL-C (実測値)の減少に影響するかどうか)を調べる。

また、LDL-C (実測値)の代わりに、LDL-C (Friedewald式による計算値)を用いた解析も同様に行う。

2) LDLアフェレーシスの離脱可能性

LDLアフェレーシス実施前のLDL-C（実測値）が50mg/dL以下となっていたためLDLアフェレーシスを中止した症例があれば、その症例数及びそれぞれの症例における中止回数について評価を行う。

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）との関連性

脂肪組織の採取量と、提供者の背景（年齢、性別、体重）との相関を調べる。最終的に得られた総細胞数と、提供者の背景（年齢、性別、体重）との相関を調べる。

#### 17.4.2. 中間解析

中間解析は予定されていない。

### 18. 臨床研究の品質管理

研究責任者、研究分担者及び研究協力者は、本実施計画書を遵守して研究を行う。また、研究責任者、研究分担者及び研究協力者は、臨床研究の実施に関わるそれぞれの手順書に従って研究を行う。

#### 18.1. モニタリング

モニターは、被験者及び提供者の人権、安全性及び福祉が保護されていること、臨床研究が最新の実施計画書、及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守して実施されていること、研究責任者又は研究分担者から報告されたデータなどが正確かつ完全であることを、原資料などの臨床研究関連記録に照らして確認するために「未来医療・ヒト幹細胞臨床研究モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。なお、モニタリングは、臨床研究開始前、実施中及び終了時に研究責任者、研究分担者、臨床研究実施部門、未来医療センター等を訪問して行う。

#### 18.2. データ管理

データの品質管理は、「データマネジメントに関する標準業務手順書」に従って行う。

### 19. 臨床研究の倫理的実施

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」及び本実施計画書を遵守して実施する。

## 19.1. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、病院長の諮問を受け、臨床研究実施計画書、同意説明文書、症例報告書の様式の記載内容等に基づき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究の実施及び継続について審議を行う。

## 19.2. 臨床研究の進捗報告

本臨床研究の実施期間中少なくとも1年に1回以上、及び終了時には進捗状況をヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告する。

### 19.2.1. 被験者及び提供者の人権

研究責任者及び研究分担者は、被験者及び提供者の人権の保護の観点から被験者及び提供者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を十分考慮し、本臨床研究への参加を求めることの適否については慎重に検討する。また、社会的に弱い立場にある者を被験者又は提供者とする場合には、特に慎重な配慮を払う。

### 19.2.2. 個人情報の保護

被験者及び提供者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいて全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者及び提供者の名前が直接公表されない等、被験者及び提供者の個人情報の保護については十分に配慮する。

なお、被験者及び提供者からの保有個人情報に関する開示等については、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究指針」に従い、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」及び「国立大学法人大阪大学の保有する個人情報の開示、訂正及び利用停止に係る手続きに関する規程」に沿って取り扱う。

## 20. 記録等の保存

病院長は、保存すべき記録等の保存に関して未来医療開発部に委託する。臨床研究に係る文書及び記録等は、臨床研究を中止又は終了し総括報告書を提出した日から少なくとも20年間保存する。本実施計画書及び症例報告書は変更・修正があった場合はその履歴を適切に保存する。

## 21. 臨床研究総括報告書の作成

研究責任者は、臨床研究の中止又は終了後、未来医療センターの協力のもと、速やかに臨床研究総括報告書を作成し、研究機関の長に提出する。

## 22. 臨床研究終了後の追跡調査の方法

研究責任者は、安全性の確保の観点から、被験者に定期的な外来受診を促し、外来診療においてできるかぎり3年以上、合併症の有無等、安全性について調査を継続する。

また、提供者に対しても関連する有害事象などが発生した場合には連絡するよう呼びかける。

なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含まれない。

## 23. 臨床研究費用並びに健康被害の補償

### 23.1. 研究の資金源及び利益相反

本臨床研究は、大阪大学医学部附属病院循環器内科が公的資金の援助を受けて実施する。本臨床研究に関しては、特定の企業等の資金提供を受けておらず、利益相反はない。

本臨床研究の細胞培養や入院・治療にかかる費用は、大阪大学医学部循環器内科が負担する。

### 23.2. 健康被害の補償等

補償とは、被験者又は提供者の被った損失を填補することであり、製造品の欠陥、試験計画の不備、インフォームド・コンセントの不備、医療者の過失等に起因する損失に対する賠償とは区別する。

本臨床研究に関しては、保険会社の保険を設定しており、被験者又は提供者に健康被害がおこった場合は、別添の「補償保険契約内容」に従って補償が支払われる。補償保険の対象に該当しない健康被害については、大阪大学医学部附属病院で診療を受けた場合にのみその保険給付金をのぞく自己負担分を大阪大学医学部附属病院が負担する。なお、差額ベッド代や休業補償等については負担しない。

## 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

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する。本臨床研究の結果は、総括報告書としてまとめることとする。また本臨床研究による結果は、研究終了後に必要に応じて論文又は学会発表として公表する。本臨床研究に関し、研究終了前に公表す

る場合はヒト幹細胞臨床研究審査委員会に、その公表先と内容を申請し、承認を受けなければならない。

公表に際しては被験者及び提供者の名前が直接公表されない等、被験者及び提供者の個人情報の保護については十分に配慮する。

## 25. 臨床研究実施体制

### 1) 研究責任者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
山下 静也	大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄付講座 教授  大阪大学医学部附属病院 循環器内科学 06-6879-3633	臨床研究の総括、被験者及び提供者の同意説明・同意取得、スクリーニング、被験者の登録、提供者の術後観察、被験者の術後観察

### 2) 研究分担者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
柳 光司	健保連大阪中央病院 循環器内科 部長 06-4795-5505	被験者の術後観察、LDL アフェレーシス
坂田 泰史	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授 06-6879-3633	臨床研究の監督、総括支援
小関 正博	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 特任研究員 06-6879-3633	被験者及び提供者の同意説明・同意取得、スクリーニング、被験者の登録、提供者の術前・術後観察、ADMPC の単離・培養、被験者の術前・術後観察、経皮経肝門穿刺・細胞移植術
中谷 和弘	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 医員 06-6879-3633	被験者及び提供者の同意説明・同意取得、スクリーニング、被験者の登録、提供者の術前・術後観察、ADMPC の単離・培養、被験者の術前・術後観察、経皮経肝門穿刺・細胞移植術
江副 幸子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター	プロジェクトマネジメント 臨床研究計画の立案・アドバイ



	講師 06-6210-8289  大阪大学大学院 医学系研究科 内科系臨床医学専攻 血液・腫瘍内科学	ス  移植医療に関するアドバイス
大須賀 慶悟	大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 放射線医学 講師 06-6879-3434	被験者の術前・術後観察 経皮経肝門脈穿刺・細胞移植術
富田 興一	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 形成外科学 助教 06-6879-6056	提供者の術前・術後観察 脂肪組織採取
岩谷 博次	大阪大学医学部附属病院 血液浄化部 助教 06-6879-3857	LDL アフェレーシス
川本 弘一	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座消化器外科学 助教 06-6879-3251	経門脈的細胞移植術 移植医療に関するアドバイス
嵯峨 礼美	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 技術補佐員 06-6879-3633	ADMPc の単離・培養
早川 堯夫	近畿大学薬学総合研究所 所長・特任教授 06-6730-5880	安全性の検証

### 3) 研究協力者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
斯波 真理子	国立循環器病センター研究所 病態代謝部 特任部長 06-6833-5012	臨床研究計画の立案・アドバイス
荒井 秀典	京都大学大学院医学研究科 地域医療学研究室 教授 075-751-3861	臨床研究計画の立案・アドバイス
大河原 弘達	大阪大学医学部附属病院	品質管理責任者

	未来医療開発部 未来医療センター 臨床検査技師 06-6210-8289	感染症検査 CPC 担当
蒲 克郎	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任研究員 06-6210-8289	CPC 担当
藤元 若菜	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任研究員 06-6210-8289	CPC 担当
砂山 陽子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター コーディネーター 06-6210-8289	コーディネート業務
小林 久子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター コーディネーター 06-6210-8289	コーディネート業務
丸山 秩弘	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター コーディネーター 06-6210-8289	コーディネート業務
渡邊 貴恵	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	モニタリング業務
加藤 奈津弥	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	モニタリング業務
迫田 実香	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	モニタリング業務
川合 祥子	大阪大学医学部附属病院	モニタリング業務

	未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	
田邊 倫子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	モニタリング業務
山地 学	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 上級オフィサー 06-6210-8289	プロトコル作成支援
花井 達広	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任研究員 06-6210-8289	プロトコル作成支援
孫田 アイリ	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任研究員 06-6210-8289	プロトコル作成支援
幡生 あすか	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任技術職員 06-6210-8289	プロトコル作成支援
五百路 徹也	株式会社ウェルビー 沖縄県浦添市西原1丁目3番2号 棚原ビル 3F 098-988-9008	プロトコル作成支援 統計学的解析

#### 4) 臨床研究実施施設

施設名	部署・所属名、担当者、役職、電話番号	所在地
大阪大学医学部附属病院	循環器内科学 山下 静也 06-6879-3633	大阪府吹田市山田丘 2-15

#### 5) 臨床研究協力施設（アフェレーシス実施施設）

施設名	部署・所属名、担当者、役職、電話番号	所在地
健保連大阪中央病院	循環器内科 部長 柳 光司 06-4795-5505	大阪府大阪市北区梅田 3-3-30 オーサカガーデンシティ

#### 6) 統計解析業務受託機関

名称	所在地、電話番号
株式会社ウェルビー	沖縄県浦添市西原1丁目3番2号 棚原ビル3F 098-988-9008

#### 7) データセンター

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
新谷 歩	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座教授 06-6210-8318 Fax:06-6210-8320	症例登録責任者
山田 知美	大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学寄附講座准教授 06-6210-8318 Fax:06-6210-8320	データマネジメント責任者

名称	所在地、電話番号
大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 データセンター	大阪府吹田市山田丘 2-2 06-6210-8318 Fax:06-6210-8320 受付時間 9:00~16:00

#### 8) 事務局

名称	所在地、電話番号
大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター	大阪府吹田市山田丘 2-2 06-6210-8289 irb-jimu@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp

## 26. 文献

- 1) 難病情報センターwebページ : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/226>
- 2) Mabuchi H, et al. *Atherosclerosis*. 214(2):404-7; 2011
- 3) Harada-Shiba M, et al. *J Atheroscler Thromb*. 19(12):1043-60; 2012
- 4) Okura H, et al. *Tissue Eng Part C Methods*. 16(4):761-70; 2010
- 5) Okura H, et al. *Tissue Eng Part C Methods*. 17(2):145-54; 2011
- 6) Saga A. et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 412(1):50-4; 2011
- 7) 「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周病再生療法開発」試験物概要書  
5.1.3) ヒト脂肪組織由来幹細胞の継代培養による増殖能及び染色体への影響の検討
- 8) 白幡康弘ほか、日消外会誌. 38(1) 57-62; 2005
- 9) Shapiro AM, et al. *N Engl J Med*. 2000;343:230-8
- 10) Shapiro AM, et al. *N Engl J Med*. 355(13):1318-30; 2006
- 11) Weiss DJ, et al. *Chest* 2013;143:1590-8
- 12) Peng Y, et al. *Transplantation* 2013;95:161-8
- 13) Friedewald WT, et al. *Clin Chem*. 18(6) 499-502; 1972
- 14) タクロリムス水和物顆粒(プログラフ顆粒、アステラス株式会社)医薬品添付文書(第26版)

# 説明文書 (患者さんへ)

ヒト幹細胞臨床研究課題名：

「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）  
に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」

研究責任者：山下静也

所属機関名：大阪大学医学部附属病院循環器内科

第 1.3 版 2014 年 7 月 1 日作成

## 目次

1.	はじめに	80	
2.	この臨床研究の目的	82	
3.	この臨床研究の意義	83	
4.	この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について		83
5.	この臨床研究の方法	83	
6.	この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合		88
7.	この臨床研究の中止について	91	
8.	他の治療法について	91	
9.	個人情報保護	93	
10.	臨床研究結果の開示・公表	93	
11.	この臨床研究の費用について	93	
12.	この臨床研究の資金源について	94	
13.	この臨床研究から生じる知的財産権について	94	
14.	臨床研究組織と研究期間について	94	
15.	健康被害が発生した場合の補償について	94	
16.	臨床研究期間終了後の対応	94	
17.	試料の保存について	95	
18.	参加に伴い守っていただきたい事項	95	
19.	担当医師への連絡	96	
20.	この臨床研究の開示	96	

## 1. はじめに

この文書は、大阪大学医学部附属病院で実施している臨床研究「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」について説明したものです。

大阪大学医学部附属病院では、最新の治療を提供するとともに、病気に対する新しい治療法の研究・開発に努めており、研究・開発している新しい治療法が安全で有効なものかを確認するために行われるのが「臨床研究」です。

臨床研究の中でもヒト幹細胞を用いる臨床研究の事を特に、「ヒト幹細胞臨床研究」と言います。ヒト幹細胞とは、自己複製能（自分と同じ細胞を複製する能力）及び多分化能（異なる系列の細胞に分化する能力）をもつヒトの細胞のことを指します。

- 1) この臨床研究は、**安全性・有効性が確立された治療法に基づくものではありません。**
- 2) この臨床研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。したがっていつでも（臨床研究の途中であっても）この臨床研究への参加を断ることができます。
- 3) この臨床研究に参加することによって、必ずしも個人的な利益が得られないかもしれませんが、あなたのご理解とご協力により、同じ疾患を抱えている人々やこれからの新しい医療に役立つ情報が得られることが期待できます。
- 4) この臨床研究に参加されなくても、あなたが今後の治療で不利益をこうむることは一切ありません。

この臨床研究の目的、意義、方法、予期される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項について、説明の内容を十分理解していただき、あなたの判断においてこの臨床研究へ参加するかどうかを決めてください。なお、わかりにくい言葉や、この臨床研究についての疑問・質問などありましたら、どんなささいなことでも結構ですので、ご遠慮なくお尋ねください。



## <ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について>

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院のヒト幹細胞臨床研究審査委員会で計画が科学的に正しくなされているか、患者さんの人権を正しく守っているか、倫理的に正しく行われているかについて検討され、承認された後に厚生労働大臣の審査を受け、最終的に病院長の許可を得て実施しています。

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、国の定めた指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）に従って、大阪大学医学部附属病院内に設置されています。ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、医師・医師以外の委員・病院及び病院長と利害関係のない委員により構成されています。

名称：大阪大学医学部附属病院 ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

設置者：大阪大学医学部附属病院 病院長

所在地：大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の手順書（審査の手順を定めた文書）・審査委員名簿および会議の議事録の概要は、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センターのインターネットホームページ（<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-mctr/>）で公表しております。

## 2. この臨床研究の目的

「家族性高コレステロール血症」は、LDL 受容体 ( LDL コレステロールを血液中から細胞の中に取り込む働きをもつタンパク質 ) の欠損により、血液中の LDL コレステロールが異常に増えてしまう病気です。

現在行われている脂質異常症に対する一般的な治療法は、LDL コレステロール値を下げる薬 ( スタチンや胆汁酸吸着レジンなど ) の内服です。これらの薬剤は、本来肝臓に存在する LDL 受容体をより増やすことにより、効果を発揮するので、家族性高コレステロール血症の患者さんにおいては、十分に LDL コレステロールを下げることはできません。そのため LDL アフェレーシスを併用します。

根治的治療として、肝臓の LDL 受容体を次のような方法で回復する研究が進められています。

### 1) 遺伝子治療

動物実験では効果が確認されていますが、ヒトにおいては、LDL 受容体を発現する遺伝子を導入するために用いるウイルスベクターの安全性と効果の持続性が解決されていません。

### 2) 肝移植

本邦でもヘテロ接合体の親からホモ接合体の子への生体肝移植の報告があり、ある程度の効果が確認されています。肝移植には、生体肝移植と脳死ドナーからの移植がありますが、生体肝移植はドナーの負担が大きいという問題があります。また、脳死ドナーからの移植も、ドナーの確保が容易ではありません。移植を受ける患者さんにとって、手術の負担は大きく、免疫抑制剤の服用を継続することが必要となり、一般的な治療法にはなっていません。

今回、我々は、これらの問題点を解決するために、より安全で提供者の負担が少ない治療法として脂肪組織由来多系統前駆細胞 ( ADMPC ) の移植療法を計画しました。ADMPC はこれまでヒトに投与されたことは無く、この臨床研究で初めてヒトに対して用いられます。

### <脂肪組織由来多系統前駆細胞 ( ADMPC ) について>

ADMPC は、ヒトの皮下脂肪組織から取り出した幹細胞の一種です。ADMPC は分化して肝細胞としての機能を示すことが確認されています。高脂血症モデルのウサギの肝臓へ門脈より ADMPC を移植すると、総コレステロール値が下がることが確認されています。これは、移植した ADMPC が生体内でも分化し、血液中のコレステロールを取り込むことを示すものです。ADMPC をヒトに投与するのはこの研究が初めてです。

### <ADMPC を使用する意義について>

細胞移植では、1型糖尿病患者に対して行われている膵島移植のように、成熟した

細胞を用いる方法もありますが、一般に成熟した細胞はそれ以上増えずにやがて死んでしまうため、効果が長続きしないと考えられます。

今回使用する ADMPC は成熟前の細胞で十分に増えることができ、かつ肝臓内ではコレステロールを吸収する働きを持つ、肝細胞としての機能を示す細胞になることが分かっています。このため、効果が持続することが期待されます。

この臨床研究の目的は、重症家族性高コレステロール血症(主としてホモ接合体)の患者さんに対して、ADMPC を肝臓の門脈(血液を消化管から肝臓へ流している血管)を通じて肝臓に投与(移植)する治療法の安全性について評価する事です。

### 3. この臨床研究の意義

この治療法は LDL コレステロールを根絶的に低下させる新しい治療法となる可能性があります。今回の臨床研究で、この治療による患者さんの LDL コレステロール値を下げる効果が確認されれば、将来、これまで内服薬として使われてきたスタチンや胆汁酸吸着レジンなどによる治療と組み合わせることで、LDL アフェレーシスの頻度を減らしたり、場合によっては中止したりする事が可能になると考えられます。

### 4. この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの判断において決めてください。参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。 あなたの判断において同意をいただき、同意書にご記名押印またはご署名いただいた場合にのみこの臨床研究に参加していただきます。

また、この臨床研究の実施中に、新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、臨床研究への参加が始まったあとでも、あなたが同意の撤回をしたい時(臨床研究の参加を中止したい、やめたい時)は、いつでも自由に撤回する事ができます。 同意を撤回される時は、お渡ししている撤回書にご記名押印、またはご署名の上、担当医師にご提出下さい。

また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく、適切な治療を行います。 なお、撤回される場合もできる限り、担当医師と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

### 5. この臨床研究の方法

この治療法は、提供者(患者さんの親族)の方から脂肪組織をいただき、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの細胞培養施設で ADMPC を分離し、培養して増やした後、その細胞を患者さんの門脈を通じて肝臓に移植するという治療です。

1) 提供者の方からの脂肪組織の採取

提供者の方の腹部又は大腿部から、麻酔した上で、脂肪吸引用の器具（シリンジおよびカニューラ）を用いて脂肪組織の採取を行います。採取する脂肪組織は最大 100mL です。

2) 脂肪組織由来多系統前駆細胞の培養

採取した脂肪組織から ADMPC を分離し、培養によって必要数が得られるまで増やします。培養した ADMPC の数が足りない場合は、培養を中止し、もう一度、提供者の方から脂肪組織の採取を行います。採取は 2 回までとし、2 回目の培養でも ADMPC の数が足りない場合は、この臨床研究への参加は中止となります。

3) ADMPC の移植について

ADMPC の移植は、局所麻酔下で行います。超音波検査で肝臓内を確認しながら、体の外からカテーテルという細い管を肝臓の門脈に入れます。造影検査で位置を確認した後、門脈の圧力を測定し、血栓ができていないかを確認しながら、カテーテルから ADMPC を注入します。

4) 移植後の免疫抑制剤の使用

他人の細胞をあなたの体の中に移植すると、あなたの体の免疫系が働いて、自分のものではない細胞の侵入に対して攻撃する拒絶反応が起こります。拒絶反応がおこると、LDL コレステロール値が下がることは望めません。そのため、免疫抑制剤を使って拒絶反応を防ぐ必要があります。

今回の臨床研究では、血液中の免疫抑制剤の濃度を測定しながら、免疫抑制剤を服用していただきます。

ADMPC を移植した後、どのくらいの免疫抑制剤が必要かについては、はっきりとわかっていません。そのため、免疫抑制剤をのみ始めた後は、患者さんの状態に応じて分量を増減した後、少しずつのむ量を減らして、手術の 16 週後に服用を中止します。また、免疫抑制剤を中止した後も、20 週まで続けて観察を行います。免疫抑制剤の副作用については「8. 考えられる危険性・不都合」の 3) に書いています。

## 5) スケジュール

患者さんと提供者の方の安全を確保するために、以下のスケジュールに従って、検査・観察を実施します。この臨床研究では血液検査の一部について、大阪中央病院で採血を行い、外部の検査会社で検査し、その検査結果を大阪大学医学部附属病院が確認します。

表 1：観察・検査スケジュール 1（同意取得から手術 2 週間まで）

観察・検査・評価日		同意取得	スクリーニング	登録	術前観察 (手術前 5 週間)	前観察	0 日 (手術日)	1 日後	1 週間後	2 週間後
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										
患者さんの背景										
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										→

：原則として、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施しますが、患者さんの状態に応じて中止する場合があります。

\*1：LDL アフェレーシス実施日の、LDL アフェレーシス実施前及び実施後に検査を行います。

\*2：手術前 2 ヶ月以内に測定されたデータであれば、スクリーニング時のデータを使用する可能性があります。

表2：観察・検査スケジュール2（手術3週間後から20週間まで、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 <sup>*2</sup>
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												
患者さんの背景												
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												

：原則として、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施しますが、患者さんの状態に応じて中止する場合があります。

\*1：LDL アフェレーシス実施日の、LDL アフェレーシス実施前及び実施後に検査を行います。

\*2：中止時の検査は、大阪大学医学部附属病院で行います。

## 6) 研究参加期間

患者さんの研究参加期間は、登録から手術後 20 週の観察終了日までです。

治療前観察期間：登録日から ADMPC 移植前まで

治療期間：手術当日（1 日）

治療後観察期間：20 週間

## 7) あなたがこの臨床研究の対象者として選ばれた理由

ここでは、この臨床研究に参加いただくために必要な条件と、参加できない条件についてご説明します。これらの項目は、この臨床研究を安全に行うため、また臨床研究の結果を正しく評価するために必要なものです。

### (1) この臨床研究に参加できる方

以下に示す条件全てに当てはまる方がこの臨床研究に参加できます。

家族性高コレステロール血症と診断された方

家族性高コレステロール血症に対する治療として、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受けておられる方のうち、以下のいずれかの条件に当てはまる方

- お薬（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジン等）による治療も受けているが、LDL コレステロール値のコントロールが不良である方
- 何らかの理由で、お薬（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジン等）による治療が受けられない方

同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の方

ご本人の文書による同意が得られている方

提供者の適格基準を満たし、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）がいる方

(2) この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件に 1 つでも当てはまる方は、この臨床研究に参加することができません。

がん並びに前がん病変（がんになる可能性が高い状態）がある方、その疑いのある方、及び過去 5 年以内がんと診断された方

冠動脈疾患または脳血管障害があり、治療が必要な方

腎障害、肝障害、血液障害を合併している方

糖尿病の治療を受けている、又はスクリーニング検査で、HbA1c が 6.5% 以上の方

活動性の感染症を有する方

HBV に感染している、または HBV キャリアである、又は HBV にかかったことがある方

試験治療後から研究参加終了の期間に肝臓の評価に影響を及ぼす処置（手術など）を行う予定がある方

妊娠している方、妊娠している可能性がある方、又は研究参加期間中に妊娠・出産を希望される方

授乳中の方

登録前 6 ヶ月以内にアルコール中毒症または薬物依存症の既往を有する方

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のが困難と考えられる方

その他、研究責任者あるいは研究分担者の判断により、当臨床研究への参加が不適当と考えられる方

8) この臨床研究への参加予定人数

4 組の患者さん・提供者の方の参加を予定しています。

9) 併用禁止薬・併用禁止療法について

今回の臨床研究に参加されている間は、禁止されるお薬や、治療は特にありません。

## 6. この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合

### 考えられる効果

この臨床研究で、ADMPCの経門脈的移植術の効果が患者さんに認められれば、LDLコレステロール値が低下することが期待されます。さらにLDLアフェレーシスの頻度を減らすことができれば、患者さんの生活の質を向上する事ができると考えられます。

なお、今回の臨床研究では、安全性の評価を主な目的としており、免疫抑制剤は16週間のみ使うように設定しておりますので、免疫抑制剤をやめた後は、効果が続かないことが考えられます。

### 考えられる危険性・不都合

この臨床研究における治療には、入院が必要であり、その間の生活が制限される事になります。また、ADMPCを移植することそのもの及び、移植のために行う手技(カテーテルを挿入すること)に伴う有害事象(患者さんに起こる好ましくないことがら)がみられる可能性があります。この臨床研究で、生じる可能性のある有害事象と、それらに対する対応は以下の通りです。

#### 1) 全身性のもの

##### (1) 感染症

本臨床研究で用いるADMPCは、大阪大学医学部附属病院の中に設置した細胞培養施設の厳密に管理された清潔空間で作られます。提供者の方には、脂肪組織をご提供いただく前に感染症の検査を行い、提供者の方からの感染が起きないように注意しています。さらに、移植の前に、培養した細胞が細菌やカビ、マイコプラズマなどの微生物に感染していないかについて検査を行い、合格したものだけを患者さんに移植します。

しかし、移植前の検査では陰性であったものが移植後の検査で陽性の結果がでることも考えられます。

また、ADMPCを培養する際に用いるウシ血清は、狂牛病の発生が報告されていない国(オーストラリア等)で飼育されたウシのものを用いるため、狂牛病等に関連する副作用のリスクは極めて低いと考えています。しかしながら、狂牛病に関連する感染症の可能性は、完全には否定できません。

移植の前日から移植16週後まで、免疫抑制剤を使用しますので、その間は感染症にかかりやすくなります(免疫抑制剤による副作用については、3)をご覧ください)。

感染症が起きた場合には、患者さんの状態を観察し、必要に応じて抗生剤などによる治療を行います。

##### (2) 血栓症

移植したADMPCが塊を作ったり、移植に伴う出血等の原因によって血の塊ができたりして、その塊が血管に詰まってしまうことがあります。その場合



は、血栓を溶かす薬などにより治療を行います、肺に詰まって呼吸困難になる可能性なども考えられます。

(3) アナフィラキシー

ADMPCの投与中、あるいは投与後に、急性の過敏反応により、じんま疹などの皮膚症状や、腹痛や吐き気などの消化器症状、息苦しさなどの呼吸器症状を呈することがあります。また、蒼白、意識の混濁などのショック状態があらわれることがあります。そういった事が起こらないよう、移植前にあらかじめ副腎皮質ステロイドによる前処置を行います、それでも強い症状が起こる可能性も考えられます。その場合は、アドレナリンの注射や、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、気管支拡張薬の投与などにより治療を行います。

(4) 拒絶反応

今回の臨床研究では免疫抑制剤を使用しますが、移植した細胞を、体が異物と認識して排除しようとする拒絶反応が強く起き、重い湿疹がでたり、急激に熱が高くなったり、呼吸困難がおこったり、血圧が下がって意識がなくなってしまうような事もあります。その場合は、複数の免疫抑制剤や副腎皮質ホルモン剤や血圧を上げる薬等により治療を行います。

(5) 肝機能障害

今回の臨床研究では、ADMPCを肝臓の門脈へ投与するので、肝臓の機能に影響を与えることがあります。その場合は、必要に応じて肝臓の働きを保護する薬などにより治療を行います。

(6) 麻酔によるアレルギー反応（じんましん、皮膚掻痒）

移植の際に局所麻酔を行いますので、麻酔剤に対するアレルギー反応として、じんましんや掻痒（皮膚のかゆみ）がみられることがあります。また、非常に稀ですが、ショック症状を起こすことがあります。

(7) 腫瘍

ADMPCは様々な細胞になる能力があり、肝臓に投与すると肝細胞としての機能を示す事が動物を用いた実験で確かめられています。ADMPCの安全性については、細胞や動物を用いた試験において腫瘍化が起きない事を確認しています。しかし、ADMPCをヒトの治療に用いるのは、この臨床研究が初めてですので、ヒトにおいて腫瘍化が起きる可能性は、完全には否定できません。

2) 穿刺部に予想される有害事象

本臨床研究では、移植を行う時に、針をつけたカテーテルという細い管を、体外から肝臓を通じて門脈という血管内に入れ、ADMPCを点滴します。そのため、以下のような症状が起こる可能性があります。

(1) 感染

皮膚の外から肝臓に針を入れますので、肝臓やお腹の中のその他の臓器、皮膚の傷口に感染が起こる可能性が考えられます。その場合は、必要に応じて抗生剤の投与などを行います。

(2) 炎症

皮膚が赤く腫れ、痛みがしばらく残ることがあります。その場合は、必要に応じて消炎・鎮痛剤の投与などを行います。

(3) 出血

肝臓の中の動脈やその他の血管を傷つける可能性があります。また、門脈の穿刺部の止血が十分出来ない事もあります。その場合は、止血剤で対処しますが、出血が大量になった場合には、輸血を行い、血液を補充しなければならない場合や、お腹をあけて止血しなければならない場合も考えられます。

(4) 疼痛、しびれ、潰瘍

傷口が傷んだり、しびれたりすることがあります。また、稀に皮膚の表面傷が炎症により深くなることもあります。その場合は、必要に応じて痛みを抑える薬などにより治療を行います。

(5) 肝臓内の血栓症

ADMPCは細胞の塊をつくらぬよう、十分に注意して点滴しますが、それでも細胞の塊を作ってしまう事があります。門脈から肝臓の細い血管の中に入ったときに、血管を詰まらせ、肝臓の組織の一部が死んでしまう可能性も考えられます。ただし、ある程度の血栓ができたとしても、肝臓の太い動脈を詰まらせる事は考えにくく、肝臓の機能が障害される可能性は低いと考えています。万が一、肝臓内の血栓がひどくなった場合には、薬剤で血栓を溶かす等の処置が必要になる可能性もあります。

3) 免疫抑制剤による副作用

移植したADMPCがあなたの体の中でLDLを取り込む細胞に分化すると、LDLコレステロールを低下させることができますが、あなた自身の免疫力のために移植した細胞が排除（拒絶）されてしまう可能性があります。そのため、移植してから16週の間は免疫抑制剤をのんで頂くこととしました。

免疫抑制剤の内服中は、免疫の働きが抑えられるので、感染症にかかりやすくなる可能性があります。人ごみを避ける、外出後は手洗いやうがいなどをするようにしてください。感染症の程度・症状は様々で、風邪のような症状が出る場合や、胃腸炎（腹痛や下痢などの症状）、尿路感染症（尿をするとき、痛んだり血が出たりする症状）がおきることもあります。このような症状があらわれた場合には、ただちに担当医師に連絡してください。

免疫抑制剤の副作用としては、感染症の他にも、腎障害や高血糖などがあるので、来院時に血液検査等を行い、腎機能や血糖値を確認します。

また、今回は臨床研究として、期間が限定されることから、16週までで免疫抑制剤を終了する計画としています。免疫抑制剤を使う期間が16週間と限られて

いるので、重い臓器障害は起こりにくいと思われます。ADMPC自身にも免疫抑制効果はあるとされていますが、16週以後には、効果がなくなってしまう可能性があります。

また、予期しない危険な事から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ません。

## 7. この臨床研究の中止について

この臨床研究に参加いただいた後でも、以下のような理由で臨床研究への参加を中止する場合があります。

- 1) あなたが臨床研究への参加中止を希望された場合
- 2) 提供者の方が臨床研究への参加中止を希望された場合
- 3) 提供者の方から脂肪組織を2回いただき、ADMPCの培養を行っても、移植に必要な基準を満たすADMPCが得られなかった場合
- 4) 何らかの理由により、スケジュール通りに治療が行えなくなった場合
- 5) あなたの疾患の悪化や副作用などのために、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合
- 6) あなた又は提供者の方が今回の臨床研究の参加基準を満たしていないことが分かった場合
- 7) この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- 8) その他、担当医師が臨床研究の継続が困難であると判断した場合

中止時には、安全性の確認のため検査を行います。また、副作用等により臨床研究を中止した場合も、その副作用等がなくなるまで経過観察をさせていただくことがありますので、ご協力をお願いします。

なお、途中で臨床研究を中止した場合でも、それまでの記録は今後の研究に役立つ貴重な資料となりますので、使用させていただけますようお願いいたします。

## 8. 他の治療法について

現在行っているLDLアフェレーシス及び薬物療法を継続していきます。現時点で一般的に行われている治療法に、LDL受容体を補充する根治的治療法はありません。他の治療法について、表3にそれぞれの特徴を示しています。

詳しい治療方法・方針は患者さんの状態・ご希望によって変わりますので、担当医師にお尋ねください。

表 3：家族性高コレステロール血症に対する他の治療法の特徴

		長所	短所
既存の 治療法	薬物療法	簡便である。	LDL 受容体が発現していない患者では、十分な LDL-C 低下効果が期待できないものが多い。
	LDL アフェレーシス療法	薬物療法に比較して圧倒的に大きな LDL-C 低下効果が得られる。 現段階で確立された治療法である。	時間的拘束、体力的負担が大きく QOL(生活の質)が大きく損なわれる。 LDL-C 低下効果は 2-3 日間に限られ、週に 1-2 回継続して実施しなければならない。
肝移植	脳死肝臓移植療法	提供者への負担はない。 十分な量の肝組織を得られる。 LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	脳死ドナーに限られる。 手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならない、それに伴うリスクが無視できない。
	生体肝移植療法	LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	提供者が肉親であることがほとんどであるため、LDL 受容体に異常がある場合が多い。 提供者、患者ともに手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならない、それに伴うリスクが無視できない。
治験段階 の治療法	MTTP 阻害剤	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない
	核酸医薬 (ApoB または MTTP アンチセンス)	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い。 ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない。 注射部位に着色斑が出来る頻度が高い。
	抗 PCSK9 抗体医薬	一部の患者さん（特定の遺伝子の変異が原因である方）には大きな効果がある。	患者さんの原因遺伝子によっては、効果がないことがある。
研究段階 の治療法	遺伝子治療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。	安全に遺伝子を運ぶウイルスベクターなどの技術が確立されていない。 効果の持続性の問題も解決されていない。
	自己細胞移植療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。 患者自身の細胞を使うので、拒絶反応は起こらない。	何らかの遺伝子導入をしなければ LDL 受容体は回復しないが、安全に遺伝子導入を行う技術が確立していない。

## 9. 個人情報の保護

臨床研究の結果は、今後新しい治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元が明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族を特定する事ができる情報（個人情報）が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、この臨床研究に関係する外部の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについてもご了承いただいたこととなります。これらの人達には守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

この臨床研究で取り扱う個人情報は法律によって保護されており、あなたは開示や訂正の請求をすることができます。手続きなど、詳細については担当医師または担当コーディネーターにご相談ください。また、以下の窓口でもお問い合わせ・ご相談を承ります。

診療情報の窓口：医事課医事係      電話番号：06-6879-5206

## 10. 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの臨床研究の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人に対し説明いたしますが、第三者からの要求に対して患者さんや提供者の方から得られた情報を開示する事はありません。ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、臨床研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開したり、他の機関に結果を提出したりする場合があります。その際に、患者さんや患者さんのご家族のお名前や身元が明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

## 11. この臨床研究の費用について

この臨床研究の費用は、大阪大学医学部附属病院循環器内科が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費などの支給はありません。

## 12. この臨床研究の資金源について

この臨床研究の資金は大阪大学医学部附属病院循環器内科への公的資金からまかなわれます。

## 13. この臨床研究から生じる知的財産権について

この臨床研究の成果として生じる知的財産権は、臨床研究に参加された患者さんや提供者の方ではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者が所有します。

## 14. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院循環器内科 教授 山下静也を中心とするこの臨床研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、2017年4月30日まで行います。ただし、LDL アフェレーシスは大阪中央病院でも行います。チームメンバーは必要に応じて増減・変更することがあります。

## 15. 健康被害が発生した場合の補償について

この臨床研究に参加している間に何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。最善の治療を行います。

この臨床研究は保険会社が提供する補償保険に加入しております。万が一、この臨床研究が原因で重い健康被害（被験者の死亡、後遺障害1級～2級。提供者の死亡、後遺障害1～14級）が生じた場合には、補償保険から保険金の給付（被験者の死亡：最高2000万円、後遺障害：最高3000万円。提供者の死亡：最高4000万円、後遺障害：最高2200万円）を受けることができます。ただし、健康被害の発生について、あなたに明らかな不注意がある場合は補償が減額される、またはおこなわれないことがあります。補償保険の詳細は、別紙に説明いたします。補償保険の対象とならない程度の有害事象については、健康保険制度の下で治療が行われます。大阪大学医学部附属病院で有害事象の治療を受けられた場合は、個人負担分を大阪大学医学部附属病院が負担いたします。

## 16. 臨床研究期間終了後の対応

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用等が起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡ください。他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の臨床研究とは関係のない病気で受診したとしてもこの臨床研究を大阪大学医学部附属病院で受けたことをその病院の主治医にお伝えください。

## 17. 試料の保存について

今回の臨床研究に使ったあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後20年間は大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て、個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料の対照表は、鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

## 18. 参加に伴い守っていただきたい事項

- 1) この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。もし、決められた日に来院できなくなった場合には、なるべく早めにお知らせください。
- 2) 他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。当院より、臨床研究に参加されていることを、他院の主治医にお知らせする事もあります。また、他院におけるあなたの診療情報をご提出いただくことがありますので、ご了承ください。その際には、あらためてあなたにご連絡します。
- 3) 現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局などで購入しているお薬がある場合もお知らせください。これらは、臨床研究を安全に行うために大切なことです。
- 4) 来院時絶食について  
大阪大学医学附属病院への来院時は採血がありますので、空腹（12時間以上水以外の飲食をしない状態）で来院してください。
- 5) 妊娠について  
男性及び妊娠可能な患者さんは、担当医師と相談の上、臨床研究参加中は確実に避妊\*してください。あなた又はあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに担当医師にお知らせください。

（\*避妊方法としては、子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用する、あるいは性交渉そのものを行わない、といった方法があります。）

## 19. 担当医師への連絡

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 名称：大阪大学医学部附属病院  
所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15  
実施診療科（部） 循環器内科  
臨床研究責任者 職・氏名 教授 山下静也  
担当医師 職・氏名

連絡先電話番号 06-6879-3633 <平日 8:30 ~ 17:00>  
(時間外緊急連絡先) 06-6879-  
相談窓口 担当コーディネーター 氏名  
未来医療センター 電話番号<平日 8:30 ~ 17:00> 06-6879-5111 (代表)  
(内線 6552)

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

LDL アフェレーシスは以下の施設でも実施します。

研究機関 名称：健保連大阪中央病院  
所在地：大阪府大阪市北区梅田 3-3-30 オーサカガーデンシティ  
実施診療科（部） 循環器内科  
臨床研究責任者 職・氏名 部長 柳光司  
連絡先電話番号 06-4795-5505

## 20. この臨床研究の開示

この臨床研究の詳細については、以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）内の UMIN 臨床登録システム  
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)



# 説明文書

## (脂肪組織を提供される方へ)

ヒト幹細胞臨床研究課題名：

「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）  
に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」

研究責任者：山下静也

所属機関名：大阪大学医学部附属病院循環器内科

第 1.3 版 2014 年 7 月 1 日作成

## 目次

1.	はじめに	99	
2.	この臨床研究の目的	101	
3.	この臨床研究の意義	102	
4.	この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について		102
5.	この臨床研究の方法	102	
6.	この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合		106
7.	この臨床研究の中止について	107	
8.	患者さんに対する他の治療法について	107	
9.	個人情報保護	109	
10.	臨床研究結果の開示・公表	109	
11.	この臨床研究の費用について	109	
12.	この臨床研究の資金源について		110
13.	この臨床研究から生じる知的財産権について		110
14.	臨床研究組織と研究期間について		110
15.	健康被害が発生した場合の補償について		110
16.	試料の保存について	111	
17.	参加に伴い守っていただきたい事項	111	
18.	担当医師への連絡	112	
19.	この臨床研究の開示	112	

## 1. はじめに

この文書は、大阪大学医学部附属病院で実施している臨床研究「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」について説明したものです。

大阪大学医学部附属病院では、最新の治療を提供するとともに、病気に対する新しい治療法の研究・開発に努めており、研究・開発している新しい治療法が安全で有効なものかを確認するために行われるのが「臨床研究」です。

臨床研究の中でもヒト幹細胞を用いる臨床研究の事を特に、「ヒト幹細胞臨床研究」と言います。ヒト幹細胞とは、自己複製能（自分と同じ細胞を複製する能力）及び多分化能（異なる系列の細胞に分化する能力）をもつヒトの細胞のことを指します。

- 5) この臨床研究は、**安全性・有効性が確立された治療法に基づくものではありません。**
- 6) この臨床研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。したがっていつでも（臨床研究の途中であっても）この臨床研究への参加を断ることができます。
- 7) この臨床研究に参加することによって、あなたが個人的な利益を得ることはありません。しかし、あなたのご理解とご協力により、疾患を抱えている人々やこれからの新しい医療に役立つ情報が得られることが期待できます。
- 8) この臨床研究へ参加されなくても、あなたや移植をうけるあなたのご家族が今後の治療で不利益をこうむる事は一切ありません。

この臨床研究の目的、意義、方法、予期される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項について、説明の内容を十分理解していただき、あなたの判断においてこの臨床研究へ参加するかどうかを決めてください。なお、わかりにくい言葉や、この臨床研究についての疑問・質問などありましたら、どんなささいなことでも結構ですので、ご遠慮なくお尋ねください。

### <ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について>

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院のヒト幹細胞臨床研究審査委員会で計画が科学的に正しくなされているか、患者さんの人権を正しく守っているか、倫理的に正しく行われているかについて検討され、承認された後に厚生労働大臣の審査を受け、最終的に病院長の許可を得て実施しています。

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、国の定めた指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）に従って、大阪大学医学部附属病院内に設置されています。ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、医師・医師以外の委員・病院及び病院長と利害関係のない委員により構成されています。

名称：大阪大学医学部附属病院 ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

設置者：大阪大学医学部附属病院 病院長

所在地：大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の手順書（審査の手順を定めた文書）・審査委員名簿および会議の議事録の概要は、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センターのインターネットホームページ（<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-mctr/>）で公表しております。

## 2. この臨床研究の目的

「家族性高コレステロール血症」は、LDL 受容体 (LDL コレステロールを血液中から細胞の中に取り込む働きをもつタンパク質) の欠損により、血液中の LDL コレステロールが異常に増えてしまう病気です。

現在行われている脂質異常症に対する一般的な治療法は、LDL コレステロール値を下げる薬 (スタチンや胆汁酸吸着レジンなど) の内服です。これらの薬剤は、本来肝臓に存在する LDL 受容体をより増やすことにより、効果を発揮するので、家族性高コレステロール血症の患者さんにおいては、十分に LDL コレステロールを下げることはできません。そのため LDL アフェレーシスを併用します。

根治的治療として、肝臓の LDL 受容体を次のような方法で回復する研究が進められています。

### 3) 遺伝子治療

動物実験では効果が確認されていますが、ヒトにおいては LDL 受容体を発現する遺伝子を導入するために用いるウイルスベクターの安全性と効果の持続性が解決されていません。

### 4) 肝移植

本邦でもヘテロ接合体の親からホモ接合体の子への生体肝移植の報告があり、ある程度の効果が確認されています。肝移植には、生体肝移植と脳死ドナーからの移植がありますが、生体肝移植はドナーの負担が大きいという問題があります。また、脳死ドナーからの移植も、ドナーの確保が容易ではありません。移植を受ける患者さんにとって、手術の負担は大きく、免疫抑制剤の服用を継続することが必要となり、一般的な治療法にはなっていません。

今回、我々は、これらの問題点を解決するために、より安全で提供者の負担が少ない治療法として脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) の移植療法を計画しました。ADMPC はこれまでヒトに投与されたことは無く、この臨床研究で初めてヒトに対して用いられます。

### <脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) について>

ADMPC は、ヒトの皮下脂肪組織から取り出した幹細胞の一種です。ADMPC は分化して肝細胞としての機能を示すことが確認されています。高脂血症モデルのウサギの肝臓へ門脈より ADMPC を移植すると、総コレステロール値が下がることが確認されています。これは、移植した ADMPC が生体内でも分化し、血液中のコレステロールを取り込むことを示すものです。ADMPC をヒトに投与するのはこの臨床研究が初めてです。

### <ADMPC を使用する意義について>

細胞移植では、1型糖尿病患者に対して行われている膵島移植のように、成熟した

細胞を用いる方法もありますが、一般に成熟した細胞はそれ以上増えずにやがて死んでしまうため、効果が長続きしないと考えられます。

今回使用する ADMPC は成熟前の細胞で十分に増えることができ、かつ肝臓内ではコレステロールを吸収する働きを持つ、肝細胞としての機能を示す細胞になることが分かっています。このため、効果が持続することが期待されます。

この臨床研究の目的は、重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）の患者さんに対して、ADMPC を肝臓の門脈（血液を消化管から肝臓へ流している血管）を通じて肝臓に投与（移植）する治療法の安全性について評価する事です。

### 3. この臨床研究の意義

この治療法は LDL コレステロールを根治的に低下させる新しい治療法となる可能性があります。今回の臨床研究で、この治療による患者さんの LDL コレステロール値を下げる効果が確認されれば、将来、これまで内服薬として使われてきた既存のスタチンや胆汁酸吸着レジンなどによる治療と組み合わせることで、LDL アフェレーシスの頻度を減らしたり、場合によっては中止したりする事が可能になると考えられます。

### 4. この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、この臨床研究に、移植に用いる脂肪組織の提供者として参加するかどうかをあなたの判断において決めてください。参加されなくてもあなたや移植をうけるあなたのご家族に不利益はありません。あなたの判断において同意をいただき、同意書にご記名押印またはご署名いただいた場合にのみこの臨床研究に参加していただきます。

また、この臨床研究の実施中に、新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、臨床研究への参加が始まったあとでも、あなたが同意の撤回をしたい時（臨床研究の参加を中止したい、やめたい時）は、いつでも自由に撤回する事ができます。 同意を撤回される時は、お渡ししている撤回書にご記名押印、またはご署名の上、担当医師にご提出下さい。

また、撤回されてもそれによりあなたや移植をうけるあなたのご家族が不利益を受けることはありません。 患者さんには、適切な治療を行います。

### 5. この臨床研究の方法

この治療法は、提供者（患者さんの親族）の方から脂肪組織をいただき、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの細胞培養施設で ADMPC を分離し、培養して増やした後、その細胞を患者さんの門脈を通じて肝臓に移植するという治療です。

1) 提供者の方からの脂肪組織の採取

提供者の方の腹部又は大腿部から、麻酔した上で、脂肪吸引用の器具（シリンジおよびカニューラ）を用いて脂肪組織の採取を行います。採取する脂肪組織は最大 100mL です。

2) 脂肪組織由来多系統前駆細胞の培養

採取した脂肪組織から ADMPC を分離し、培養によって必要数が得られるまで増やします。また、培養した ADMPC の数が足りない場合は、培養を中止し、もう一度、提供者の方から脂肪組織の採取を行います。採取は 2 回までとし、2 回目の培養でも ADMPC の数が足りない場合は、この臨床研究への参加は中止となります。

3) スケジュール

提供者の方と患者さんの安全を確保するために、以下のスケジュールに従って、検査・観察を実施します。

表 1：提供者の方の観察・検査スケジュール

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							▶

：原則として、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施しますが、あなたの状態に応じて中止する場合があります。

\*1：脂肪組織を採取する前1ヶ月以内に測定されたデータであれば、スクリーニング時のデータを使用する可能性があります。

4) 研究参加期間

登録から脂肪組織採取 1 週間後の検査までです。

5) あなたがこの臨床研究の提供者候補として選ばれた理由

ここでは、この臨床研究に参加いただくために必要な条件と、参加できない条件についてご説明します。これらの項目は、この臨床研究を安全に行うため、また臨床研究の結果を正しく評価するために必要なものです。

(1) この臨床研究に参加できる方

以下に示す条件全てに当てはまる方がこの臨床研究に提供者として参加できます。

血清 LDL コレステロールが正常値 (<140mg/dL) である方  
同意取得時に 20 歳以上 70 歳未満の方  
患者さんの、親族 (6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族) の方  
この研究の内容及びこの研究で行われる侵襲 (脂肪組織の採取に伴うもの) を理解しており、提供者候補本人の文書による同意が得られている方  
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または研究分担者が判断した方

(2) この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件に 1 つでも当てはまる方は、この臨床研究の提供者として参加することができません。

がん又は前がん病変 (がんになる可能性が高い状態) がある方、並びにその疑いのある方、又は過去 5 年以内にごんと診断された方  
冠動脈疾患又は脳血管障害がある、又はそれらが疑われる所見のある方  
腎障害、肝障害、血液障害を有する方  
HbA1c が 8.0% 以上の方  
活動性の感染症を有する方  
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) を有する方  
伝達性海綿状脳症及びその疑いのある方  
妊娠中あるいは妊娠中の可能性がある、又は研究参加期間中に妊娠・出産を希望される方  
授乳中の方  
スクリーニング時の体重が、男性：50kg 未満、女性：40kg 未満の方  
登録前 6 ヶ月以内にアルコール中毒症または薬物依存症の既往を有する方  
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のが困難と考えられる方  
今回の研究における侵襲 (麻酔下、腹部切開、脂肪組織の採取) を実施することに問題があると責任医師が判断した方  
その他、研究責任者あるいは研究分担者の判断により、当臨床研究への参加が不適当と考えられる方



- 6) この臨床研究への参加予定人数  
4組の患者さん・提供者の方の参加を予定しています。
  
- 7) 併用禁止薬・併用禁止療法について  
今回の臨床研究に参加されている間は、禁止されるお薬や、治療は特にありません。

## 6. この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合

### 考えられる効果

この臨床研究で、ADMPCの経門脈的移植術の効果が患者さんに認められれば、LDLコレステロール値が低下することが期待されます。さらにLDLアフェレーシスの頻度を減らすことができれば、患者さんの生活の質を向上する事ができると考えられます。

なお、今回の臨床研究では、安全性の評価を主な目的としており、免疫抑制剤は16週間のみ使うように設定しておりますので、免疫抑制剤をやめた後は、効果が続かないことが考えられます。

### 考えられる危険性・不都合

脂肪組織の採取に伴う有害事象として、以下のような症状が起こる可能性があります。

#### 4) 全身性のもの

##### (1) 感染症

脂肪組織を採取する際は皮膚を切開しますので、そこから感染症が起きることがあります。その場合、必要に応じて抗生剤等を投与します。

##### (2) 脂肪組織採取に伴う臓器を傷つけること、脂肪塞栓

脂肪組織を採取する際に、近隣の臓器を傷つけることや、脂肪が血管の中へ入り、血管が詰まってしまうことがあります。脂肪組織の採取は、十分な経験のある医師が行いますので、こういったことが起こるのは非常に稀だと考えられます。もし、このような症状が起きた場合は、直ちに必要な処置を行います。

#### 5) 脂肪組織採取部位に起こるもの

##### (1) 感染

脂肪組織を採取する際は皮膚を切開しますので、その部位に感染が起こることがあります。その場合、必要に応じて抗生剤等による治療を行います。

##### (2) 出血、皮下血腫

脂肪組織を採取する際に、出血がおきる、あるいはその血が皮膚の下に溜まった状態になることがあります。これらの症状は、多くの場合治療を行わなくても早期に回復すると考えられるので、経過観察を行います。必要に応じた処置を行います。

##### (3) 疼痛

脂肪組織を採取した部位が痛む場合があります。痛みがひどい場合は鎮痛剤による治療を行います。

## 7. この臨床研究の中止について

この臨床研究に参加いただいた後でも、以下のような理由で臨床研究への参加を中止する場合があります。

- 1) あなたが臨床研究への参加中止を希望された場合
- 2) 患者さんが臨床研究への参加中止を希望された場合
- 3) あなたから脂肪組織を 2 回いただき、ADMPC の培養を行っても、移植に必要な基準を満たす ADMPC が得られなかった場合
- 4) 何らかの理由により、スケジュール通りに治療が行えなくなった場合
- 5) 患者さんの疾患の悪化や副作用などのために、担当医師が中止したほうが良いと判断した場合
- 6) あなた又は患者さんが今回の臨床研究の参加基準を満たしていないことが分かった場合
- 7) この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- 8) その他、担当医師が臨床研究の継続が困難であると判断した場合

なお、途中で臨床研究を中止した場合でも、それまでの記録は今後の研究に役立つ貴重な資料となりますので、使用させていただきますようお願いいたします。

## 8. 患者さんに対する他の治療法について

患者さんが、現在受けておられる LDL アフェレーシス及び薬物療法を継続していきます。現時点で一般的に行われている治療法に、LDL 受容体を補充する根治的治療法はありません。他の治療法について、表 3 にそれぞれの特徴を示しています。

詳しい治療方法・方針は患者さんの状態・ご希望によって変わりますので、担当医師にお尋ねください。

表 3：家族性高コレステロール血症に対する他の治療法の特徴

		長所	短所
既存の 治療法	薬物療法	簡便である。	LDL 受容体が発現していない患者では、十分な LDL-C 低下効果が期待できないものが多い。
	LDL アフェレーシス療法	薬物療法に比較して圧倒的に大きな LDL-C 低下効果が得られる。 現段階で確立された治療法である。	時間的拘束、体力的負担が大きく QOL(生活の質)が大きく損なわれる。 LDL-C 低下効果は 2-3 日間に限られ、週に 1-2 回継続して実施しなければならない。
肝移植	脳死肝臓移植療法	提供者への負担はない。 十分な量の肝組織を得られる。 LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	脳死ドナーに限られる。 手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならず、それに伴うリスクが無視できない。
	生体肝移植療法	LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	提供者が肉親であることがほとんどであるため、LDL 受容体に異常がある場合が多い。 提供者、患者ともに手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならず、それに伴うリスクが無視できない。
治験段階 の治療法	MTTP 阻害剤	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない
	核酸医薬 (ApoB または MTTP アンチセンス)	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い。 ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない。 注射部位に着色斑が出来る頻度が高い。
	抗 PCSK9 抗体医薬	一部の患者さん（特定の遺伝子の変異が原因である方）には大きな効果がある。	患者さんの原因遺伝子によっては、効果がないことがある。
研究段階 の治療法	遺伝子治療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。	安全に遺伝子を運ぶウイルスベクターなどの技術が確立されていない。 効果の持続性の問題も解決されていない。
	自己細胞移植療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。 患者自身の細胞を使うので、拒絶反応は起こらない。	何らかの遺伝子導入をしなければ LDL 受容体は回復しないが、安全に遺伝子導入を行う技術が確立していない。

## 9. 個人情報の保護

臨床研究の結果は、今後新しい治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際にあなたや患者さんのお名前や身元が明らかになるようなことはありませんし、あなたや患者さん、及び患者さんのご家族を特定する事ができる情報（個人情報）が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、この臨床研究に関係する外部の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについてもご了承いただいたこととなります。これらの人達には守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

この臨床研究で取り扱う個人情報は法律によって保護されており、あなたは開示や訂正の請求をすることができます。手続きなど、詳細については担当医師または担当コーディネーターにご相談ください。また、以下の窓口でもお問い合わせ・ご相談を承ります。

診療情報の窓口：医事課医事係      電話番号：06-6879-5206

## 10. 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの臨床研究の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人あるいは提供者の方に対し説明いたしますが、第三者からの要求に対して患者さんや提供者の方から得られた情報を開示する事はありません。

ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、臨床研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開したり、あるいは他の機関に結果を提出したりする場合があります。

その際に、患者さんや患者さんのご家族のお名前や身元が明らかになるようなことはありませんし、患者さんや提供者の方、患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

## 11. この臨床研究の費用について

この臨床研究の費用は、大阪大学医学部附属病院循環器内科が負担し、あなたが提供者としてこの臨床研究にご参加いただくために、費用を負担していただくことはありません。また、移植をうけるご家族の負担が増えることもありません。

なお、交通費などの支給はありません。

## **12. この臨床研究の資金源について**

この臨床研究の資金は大阪大学医学部附属病院循環器内科への公的資金からまかなわれます。

## **13. この臨床研究から生じる知的財産権について**

この臨床研究の成果として生じる知的財産権は、臨床研究に参加された患者さんや提供者の方ではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者が所有します。

## **14. 臨床研究組織と研究期間について**

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院循環器内科 教授 山下静也を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、2017年4月30日まで行います。チームメンバーは必要に応じて増減・変更することがあります。

## **15. 健康被害が発生した場合の補償について**

この臨床研究が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。最善の治療を行います。

この臨床研究は保険会社が提供する補償保険に加入しております。万が一、この臨床研究が原因で重い健康被害（被験者の死亡、後遺障害1級～2級。提供者の死亡、後遺障害1～14級）が生じた場合には、補償保険から保険金の給付（被験者の死亡：最高2000万円、後遺障害：最高3000万円。提供者の死亡：最高4000万円、後遺障害：最高2200万円）を受けることができます。ただし、健康被害の発生について、あなたに明らかな不注意がある場合は補償が減額される、またはおこなわれないことがあります。補償保険の詳細は、別紙に説明いたします。補償保険の対象とならない程度の有害事象については、健康保険制度の下で治療が行われます。大阪大学医学部附属病院で有害事象の治療を受けられた場合は、個人負担分を大阪大学医学部附属病院が負担いたします。

## 16. 試料の保存について

今回の臨床研究に使ったあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後20年間は大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て、個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料の対照表は、鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

## 17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- 6) この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。もし、決められた日に来院できなくなった場合には、なるべく早めにお知らせください。

脂肪組織採取の後も検査のスケジュールが決められています。これは、あなた自身の安全を確保するためのものですので、必ず受診するようにしてください。

- 7) 他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加していることを伝えてください。当院より、臨床研究に参加されていることを、他院の主治医にお知らせする事もあります。また、他院におけるあなたの診療情報をご提出いただくことがありますので、ご了承ください。その際には、あらためてあなたにご連絡します。
- 8) 現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局などで購入しているお薬がある場合もお知らせください。これらは、臨床研究を安全に行うために大切なことです。
- 9) 妊娠について

男性及び妊娠可能な方は、担当医師と相談の上、臨床研究参加期間中は確実に避妊してください。あなた又はあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに担当医師にお知らせください。

( \* 避妊方法としては、子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用する、あるいは性交渉そのものを行わない、といった方法があります。)

## 18. 担当医師への連絡

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 名称：大阪大学医学部附属病院  
所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15  
実施診療科（部） 循環器内科  
臨床研究責任者 職・氏名 教授 山下静也  
担当医師 職・氏名  
  
連絡先電話番号 06-6879-3633 <平日 8:30 ~ 17:00>  
（時間外緊急連絡先） 06-6879-  
相談窓口 担当コーディネーター 氏名  
未来医療センター 電話番号<平日 8:30 ~ 17:00> 06-6879-5111（代表）  
（内線 6552）

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

被験者の方に対する LDL アフェレーシスは以下の施設でも実施します。

研究機関 名称：健保連大阪中央病院  
所在地：大阪府大阪市北区梅田 3-3-30 オーサカガーデンシティ  
実施診療科（部） 循環器内科  
臨床研究責任者 職・氏名 部長 柳光司  
連絡先電話番号 06-4795-5505

## 19. この臨床研究の開示

この臨床研究の詳細については、以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）内の UMIN 臨床登録システム  
（<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>）

### 再生医療実用化研究事業

「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、



# 同種脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を用いた細胞移植療法の確立」

## 研究班

### 第1回 班会議

#### 議事録

2014年12月16日

#### 開会：

第一回 再生医療実用化研究事業「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を用いた細胞移植療法の確立」研究班 班会議は2014年12月16日、16:00より、大阪大学大学院医学系研究科臨床研究棟7階セミナー室にて開催が宣言された。

#### 出席者（敬称略）：

山下 静也（大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄付講座・循環器内科）

小関 正博（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科）

中谷 和弘（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科）

大須賀 慶悟（大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学）

西林 章光（大阪大学大学院医学系研究科 形成外科学）

形成外科、細川互先生、富田興一の代理出席

伊藤 壽記（大阪大学大学院医学系研究科 生体機能補完学講座）

川本 弘一（大阪大学医学部医学科教育センター 移植医療部・消化器外科）

江副 幸子（大阪大学医学部附属病院 血液腫瘍内科・未来医療開発部）

森山 博由（近畿大学薬学総合研究所 先端バイオ医薬研究室）

近畿大学、早川堯夫先生の代理出席

斯波 真理子 (国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部)

小倉 正恒 (国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部)

国立循環器病研究センター研究所、斯波真理子先生が 16:30 分よりの出席のため、代理出席

市 育代 (お茶の水大学大学院人間文化創生科学研究科  
自然・応用科学系ライフサイエンス専攻食品栄養科学コース)

以下、オブザーバーとして出席

砂山 陽子 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター)

小林 久子 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター)

小林 卓哉 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 研究協力員)

嵯峨 礼美 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 研究協力員)

小澤 京子 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 研究協力員)

## 1. 研究責任者挨拶

山下より、開会の挨拶並びに本研究に関する経緯の概略の説明が行われた。

## 2. 研究分担者の紹介と分担内容の紹介

出席者による自己紹介並びに各人の分担内容の紹介が行われた。詳細は添付資料を参照。

## 3. プロジェクトの概要について

小関より、プロジェクトの概要について説明・確認が行われた。詳細は添付資料を参照。

## 4. 本年度のスケジュールについて

小関より、本年度のスケジュールについて説明が行われた。

次回の班会議は 2015 年 1 月 15 日、15:00。本年度の総括、来年度の研究内容、被験者の選定を主眼に行う。

2015 年 2 月 18 日以降にコールドランを再度実施する予定。

現時点では、スケジュールがおしており、1 例目実施は来年度以降になる可能性が高い。

来年度のスケジュールについて委員から質問

2 例目以降は、CPC 使用期間は、各症例が重ならないように配慮し、オーバーラップして行うことも検討している旨、説明。

免疫抑制剤のプロトコールについて倫理委員会での審議経過についての質問

免疫抑制剤の使用中止に関しては各論あるが、臨床研究としては一旦中止せざるを得ない。幹細胞の移植なので、幹細胞自身の免疫寛容作用も期待できる。本研究では HLA は特に調査しない(プロトコール上にない)との説明。

## 5. 事務連絡

小関より、以下の事項が連絡された。

- ・ 次回の班会議は 2015 年 1 月 15 日、15:00。
- ・ 分担研究者への配分金に関する確認事項の説明（添付資料参照）。

### 閉会：

班会議は、17:00 に閉会が宣言されました。次回の定例会は、2015 年 1 月 15 日、15:00 より、大阪大学大学院医学系研究科にて開催されます。

書記: 小林 卓哉

承認: 山下 静也

第1回班会議出席者



患者名：

## 【被験者：レシピエント】

### 選択基準 以下のすべての項目に該当する患者が対象

↓ おわりの範囲でチェックしてください。

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

### 除外基準 以下のいずれかに該当する患者は、対象から除外する

↓ おわりの範囲でチェックしてください。基準を確認するための新たな検査は不要です。

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

提供者名：

## 【提供者：ドナー】

### 選択基準 以下のすべての項目に該当する者が対象

↓ おわりの範囲でチェックしてください。

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 <b>侵襲(麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取)</b> を理解し、提供者候補 <b>本人の文書による同意</b> が得られている者
5	<b>研究スケジュールに沿った検査及び観察が可能</b> であると研究責任者又は研究分担者が判断した者

### 除外基準 以下のいずれかに該当する者は、対象から除外する

↓ おわりの範囲でチェックしてください。基準を確認するための新たな検査は不要です

1	<b>悪性腫瘍</b> 又は <b>前癌病変</b> を有しているかその <b>疑い</b> がある、又は <b>5 年以内</b> にその <b>既往</b> がある者
2	<b>冠動脈疾患</b> 又は <b>脳血管障害</b> を有する者、又はそれらが <b>疑われる所見</b> のある者
3	<b>腎障害、肝障害、血液障害</b> を有する者
4	HbA1c が <b>8.0%以上</b> の者
5	<b>活動性の感染症</b> を有する者
6	<b>感染症</b> (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	<b>伝達性海綿状脳症</b> 及びその <b>疑い</b> のある者
8	<b>妊娠中</b> の者あるいは <b>妊娠中の可能性</b> がある者、又は研究参加期間中に <b>拳児を希望</b> している者
9	<b>授乳中</b> の者
10	スクリーニング時の体重が、男性： <b>50kg 未満</b> 、女性： <b>40kg 未満</b> の者
11	登録前 6 か月以内に <b>アルコール中毒症</b> 又は <b>薬物依存症</b> の既往を有する者
12	<b>精神疾患</b> 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 <b>侵襲(麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取)</b> を <b>実施することに問題がある</b> 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 <b>不適当</b> と考えられる者

**再生医療実用化研究事業**  
**「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、**  
**同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を用いた細胞移植療法の確立」**  
**研究班**

**第2回 班会議**

議事録

2015年1月15日

**開会：**

第一回 再生医療実用化研究事業「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を用いた細胞移植療法の確立」研究班 班会議は2015年1月15日、15:00より、大阪大学大学院医学系研究科臨床研究棟3階会議室にて開催が宣言された。

**出席者（敬称略）：**

山下 静也（大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄付講座・循環器内科）

坂田 泰史（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科）

小関 正博（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科）

中谷 和弘（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科）

斯波 真理子（国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部）

森山 博由（近畿大学薬学総合研究所 先端バイオ医薬研究室）

近畿大学、早川堯夫先生の代理出席

西林 章光（大阪大学大学院医学系研究科 形成外科学）

形成外科、細川互先生、富田興一先生の代理出席

市 育代（お茶の水大学大学院人間文化創生科学研究科  
自然・応用科学系ライフサイエンス専攻食品栄養科学コース）

柳 光司 (健保連大阪中央病院 循環器内科)

班会議の依頼で出席

以下、オブザーバーとして出席

砂山 陽子 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター)

小林 久子 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター)

幡生 あすか(大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床開発部門)

川瀬 良太 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科)

小林 卓哉 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 研究協力員)

嵯峨 礼美 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 研究協力員)

小澤 京子 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 研究協力員)

### 1. 研究責任者より現時点での課題の提示

大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座 教授 山下静也  
再生医療新法が2014年11月に施行されており、2015年11月までは旧ヒト  
幹指針下での承認の移行措置で実施が認められている。  
2015年11月以降も研究を実施する場合は、再生医療新法に従って再度申請が  
必要。2015年4月ごろから現在申請作業を予定。

### 2. 研究分担者の平成26年度の研究総括と平成27年度の研究予定の報告

今年度の総括に関しては、各担当に書いていただき後日小関が集約する。  
平成27年度の研究申請を行ったが、健保連大阪中央病院 柳光司先生、近畿  
大学薬学研究所森山博由先生、和歌山医大 臨床研究センターの下川 敏雄先生  
にも、平成27年度より班員として加わっていただいた。その他の研究計画は  
大きな変更はない。

### 3. 平成27年度スケジュールについて

詳細は別紙参照。

現時点で想定される1例目、2例目実施に向けたスケジュールについて、病



棟坂田先生、CRC 砂山さん、形成外科西林先生から、配慮を要する点について発言があった。

CRC からはキックオフミーティングは、開始のおよそ 1-2 か月前、時間帯は 17 時前後が良いとのこと。

病棟への教育・訓練は、病棟医長の大谷先生と通じて依頼し、4 月の終わりを目途に月曜日のカテカンファの後などに実施すること。

ドライランに関しては、我々の CPC 内での作業がこれまでのものと異なるので、工程管理システムの対応が遅れている。

コールドランは、形成外科の手術予定が変更になり、現時点で 2 月 18 日は手術予定がなくなったとのこと。今後の予定は、3 月中旬を予定。

1 例目の予定は、現時点で 6 月 3 日を予定しているが、提供者、被験者の都合、術者のスケジュールも勘案して最終決定する。平行して、2 例目も比較的早い時期に実施し、今年度中に 2 例実施する予定。

#### 1 例目

平成 27 年 6 月 3 日（水）脂肪採取（2 泊 3 日入院）

平成 27 年 6 月 3 日（水）から 6 月 21 日（水）まで ADMPC 培養

平成 27 年 6 月 24 日（水）ADMPC 移植（約 1 - 2 週間入院）

平成 27 年 10 月 14 日（水）16 週目免疫抑制剤終了

平成 27 年 11 月 11 日（水）20 週目観察期間終了

### 4.1 例目の症例検討

症例選択に関する指針の説明（詳細は別紙参照）。

1. 主要評価項目である安全性が重要であるが、副次評価項目である有効性も同時に評価する必要がある

Homozygous FH（HoFH）と Heterozygous FH（HeFH）の比率

2. CAD の安定度

HeFH では、CAD が再発を繰り返すので（安定していないから）、LDL アフェレーシスを導入して、LDL-C < 100 になるようにしている症例が多い。

3. 他の治験との兼ね合い（Lomitapide）

Lomitapide の治験が同じ患者群に対して進行中である。

4. コンプライアンス

1-2 週間に 1 回の LDL アフェレーシス、1 ヶ月に 1 回の阪大受診を 20 週間継続していただく必要がある。

## 5. ドナーの有無

配偶者または両親、兄弟が、まずは候補。

ドナーの候補に関しては日本移植学会の指針を参照して設定しているので、今回の臨床研究では第3者は不可である。遺伝性疾患のため、配偶者がいない症例で、両親、あるいは兄弟をドナーとする際は LDL-C が高値の可能性があり要注意。

重症家族性高コレステロール血症で LDL アフェレーシスを実施中の患者 10 名について、大阪大学 山下静也先生、健保連大阪中央病院 柳光司先生、国立循環器病研究センター 斯波真理子先生から、それぞれの担当患者について詳細な患者情報（これまでの心疾患の既往、LDL アフェレーシス実施状況、社会的背景など）が提示・検討された（詳細は別紙参照）。

症例 1 ヘテロ。 ██████████。 ██████████。 CAD の治療歴が頻回。2 週間に 1 回の LDL アフェレーシスでは、CAD が進行し、最近毎週の LDL アフェレーシスを実施しているので、LDL-C がアフェレーシス前値で < 100

症例 2 ヘテロ。症例 3 と姉弟。CAD 安定。 ██████████。

症例 3 ヘテロ。症例 2 と姉弟。CAD 不安定であり、再 CABG、弁置換術を検討しているので除外。

症例 4 ホモ。 ██████████ の治験実施中(今夏終了予定)。治験続行かどうかは相談。実施の場合も、終了時の肝機能、ウォッシュアウト期間を考慮し、来年。

症例 5 ヘテロ。仕事が忙しく、アフェレーシスの回数が 1 回/3 週のため、今回の実施条件に合致しない。アフェレーシスを中止すると心筋梗塞を起こすということをこれまでに繰り返している。既往として心筋梗塞 3 回。

症例 6 ホモ。 ████████ 歳の男性で未婚。現時点で週一回の LDL アフェレーシス。来院コンプライアンスが懸念される。PCSK9 の Compound Hetero の可能性有り。 ██████████。ドナー候補として、母はヘテロだが、父は LDL-C 値が正常の可能性（要確認）。 ██████████。

症例 7 ホモ。 ██████████ の治験実施中(今夏終了予定)。治験続行かどうかは相談。4 歳から LDL アフェレーシスを実施しており、現時点で冠動脈治療歴がなく、リスク因子が他の方に比べてずっと低いため、治験終了後にはエントリーの可能性大。夫も協力的。拳児希望はないこと確認済。実施の場合も、終了時の肝機能、ウォッシュアウト期間を考慮し、来年。

症例 8 ホモ。コンパウンドヘテロの可能性。心血管イベント、治療歴多い。

HCV 陽性だが本研究では除外要件ではない。■■■■■  
症例 9 ホモ。心血管イベント、治療歴多い。劇症肝炎の病歴あり。HCV 陽性だが本研究では除外要件ではない。症例 8 より肝機能高い。■■■■■  
■■■■■。

症例 10 ホモ。■■歳で LMT 完全閉塞。■■歳と■■歳で CABG。■■■■■。  
主婦で時間的な余裕もある。夫も協力的でドナーも確保可能と思われる。  
直接患者を担当していない、坂田先生に症例の選択についての意見を求める。  
坂田先生より、安全性、コンプライアンス等から考えると、症例 1,2,10 の方がより条件の良い候補者になるのではないかと。HCV については、心臓移植では HCV ウィルス陰性であれば実施可能ではある。ただ、考慮が必要。  
小関先生より、各種移植について、C 型肝炎は禁忌ではないが、肝機能評価の面から難しいところがある。また、スタチン等の薬剤による肝臓への負荷も考慮が必要。

本日の検討内容、資料を元に各主治医の先生と相談しながら候補者の絞り込み作業を進めていくこととなった。

本プロジェクトのために遺伝子解析が必要な際は、早急に斯波先生に連絡をする。

## 5 . 事務連絡

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 小関正博

平成 26、27 年度分の COI 書類の提出を至急に。不明な点は小関まで。

平成 27 度の班会議に関しては、原則として来年度のこの時期に予定しているが、1 例目、2 例目の状況次第で必要と判断すれば、秋頃に班会議を実施する可能性がある。

### 閉会：

班会議は、16:00 に閉会が宣言された。

書記： 小林 卓哉

承認： 山下 静也

番号	氏名	ID	生年月日/年齢	性別	配偶者	型	処理量 [mg]	治療回数	HCV	Lomi	既往歴	年齢 [歳]	処置歴
1				male	有	hetero	5000	1回/毎週			十二指腸潰瘍 高コレステロール血症 狭心症 家族性高コレステロール血症 冠動脈狭窄症 腎血管性高血圧 左頸部狭窄症 虫垂炎		CABG PCI CAG LDL-A 導入 左冠動脈PTA 左頸部ステント留置
2				female	有	hetero	LDL-A 4000 DFPP 4000	1回/2週			高コレステロール血症 家族性高コレステロール血症 狭心症 シャント閉塞		帝王切開 PCI LDL-A 導入 シャント再設 PCI (#14) CAG シャントPTA 胃腸OP
3				male	有	hetero	6000	1回/2週			家族性高コレステロール血症 狭心症		PCI CABG CAG LDL-A 導入 LDL-A 導入
4				male	有	homo	4000	1回/毎週		(+)	黄色腫出現 家族性高コレステロール血症 大動脈狭窄症		大動脈弁置換
5				male	有	hetero	6000	1回/3週			高コレステロール血症 急性心筋梗塞 家族性高コレステロール血症 ルリッシュ症候群		大動脈-両腸骨動脈バイパス LDL-A 導入 PCI (#6)
6				male	無	homo	5000	1回/毎月			狭心症 喘息 家族性高コレステロール血症 女性化乳房 円錐角膜		LDL-A 導入 シャント再設 両側乳房切除術 シャントPTA
7				female	有	homo	5000	1回/毎週		(+)	家族性高コレステロール血症 ヘルニア		ヘルニア OP LDL-A 導入 帝王切開
8				female	有	homo	6000	3回/毎月	(+)		左総頸動脈狭窄・左内径頸動脈完全閉塞 右外頸動脈狭窄・右内径頸動脈完全閉塞 家族性高コレステロール血症 腹部大動脈瘤 大動脈弁狭窄症 洞機能不全症候群 黄色腫出現		黄色腫摘除 左内径頸動脈血栓内腔摘除 LDL-A 導入 CAG 人工血管留置 PPN埋め込み 動脈弁置換 (TAVR) CAG
9				male	無	homo	5000	1回/毎週	(+)		狭心症 家族性高コレステロール血症 動脈硬化 腹部大動脈瘤 境界型2型糖尿病 洞機能不全症候群		CABG 血漿交換 導入 インターフェロン治療 人工血管置換留置 PPN埋め込み
10				female	有	homo	6000	1回/毎週			黄色腫出現 家族性高コレステロール血症 狭心症 うつ病 虫垂炎		血漿交換 導入 CABG CAG 虫垂炎OP

## LDLアフェレシス患者検査データ

	TC(前/後)	LDL-C(前/後)	HDL-C(前/後)	TG(前/後)	T-bil	Alb	AST(GOT)	ALT(GPT)	-GTP	BUN	外分存	eGFR	空腹糖	HbA1c	HBV	HCV	Lomi
1	157 / 67	91.8 / 33.4	15 / 13	251 / 103	0.2	3.8	14	11		18	0.96	61	121	5.5	(-)	(-)	(-)
2	193 / 61	134.2 / 25.8	41 / 29	89 / 31	0.7	3.5	24	26	27	13	0.54	90			(-)	(-)	(-)
3	276 / 89	210.4 / 45	29 / 22	183 / 110		3.9	17	18	32	15	0.74	87.3	128	5.6	(-)	(-)	(-)
4	239 / 83	157.8 / 31	58 / 49	116 / 15	0.5	3.7	26	17		11	0.72	94.4	96	4.9	(-)	(-)	(+)
5	131 / 42	89.8 / 13.4	28 / 24	66 / 23	0.4	3.6	17	12		11	0.59	114.4	115	5.7	(-)	(-)	(-)
6	617 / 186	524.4 / 144.4	32 / 29	303 / 63	0.5	4	15	9		18	0.73	103.1			(-)	(-)	(-)
7	390 / 85	322.6 / 41.4	47 / 34	102 / 48	0.3	3.4	14	10		13	0.62	87.2	83	4.8	(-)	(-)	(+)
8	201 / 42	167.2 / 27	13 / 11	104 / 20	0.4	3.6	44	28	25	9	0.60	77.4	124	5.8	(-)	(+)	(-)
9	359 / 96	291.8 / 68.8	21 / 18	231 / 71	0.4	4.1	70	41	295	18	0.71	86.3	186	8.3	(-)	(+)	(-)
10	465 / 82	407.6 / 55.4	28 / 20	147 / 33	0.3	4.3	29	22		14	0.58	90.3	110	5.2	(-)	(-)	(-)
	単位:mg/dL																
		mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	g/dl	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL

Prof Shizuya Yamashita  
Japan  
shizu@cardiology.med.osaka-u.ac.jp

Wednesday, February 25, 2015

**Invitation to a meeting of FH Patient Advocacy groups & KOLs as part of EAS 2015 Glasgow, 21-22 March, 2015**

Dear Prof Yamashita,

The European Atherosclerosis Society (EAS) is pleased to invite you to attend a meeting between representatives of Familial Hyperdyslipidaemia (FH) patient advocacy groups, from Europe and also from the USA, and opinion-leading clinicians in the field.

The aims of the meeting are:

- To provide a forum for exchange of information between FH patient advocacy groups themselves, and also with top experts in the field, about current and future strategies in the management of FH
- To structure a pan-European umbrella organisation for FH patient advocacy as a means to facilitate communication and to foster collaborative efforts
- To share information about development of a pan-European FH registry

Leading representatives from FH patient advocacy groups from European countries and the USA, together with clinical key opinion leaders from each country, are invited to attend a meeting as part of the 83rd Congress of the European Atherosclerosis Society, Glasgow, March 2015.

The meeting will be coordinated by Professor Kausik Ray, of the University of Cambridge, UK, and myself. The meeting programme is expected to start late afternoon on **Saturday 21 March 2015**, it will also be a session in the morning of **Sunday 22 March 2015** immediately preceding the EAS 2015 Glasgow Congress. We are pleased to cover the following expenses related to your attending the meeting:

- Travel: we will reimburse the cost of a standard return journey to Glasgow
- Accommodation will be provided for you in a 4\* hotel close to the Congress centre, 21-25 March (4 nights), for the meeting & Congress
- Registration to the EAS 2015 Congress is complimentary

I hope that you will join us in this much-needed effort to support and share the excellent work already ongoing in many FH patient advocacy groups. Please reply by email to [office@eas-society.org](mailto:office@eas-society.org) at your earliest convenience to let me know whether you will attend.

On behalf of the EAS Executive Committee,  
Yours sincerely,



**Alberico L. Catapano**  
President, EAS

Professor of Pharmacology  
Director SISA Center for the Study of Atherosclerosis  
Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences  
University of Milan  
Milan, Italy  
[alberico.catapano@unimi.it](mailto:alberico.catapano@unimi.it)



**EUROPEAN  
ATHEROSCLEROSIS  
SOCIETY**

Administrative Office  
Kronhusgatan 11  
SE-411 05, Gothenburg  
SWEDEN  
Tel: +46(0)31 724 27 95  
Fax: +46(0)31 724 27 01

Email: [office@eas-society.org](mailto:office@eas-society.org)  
Web: [www.eas-society.org](http://www.eas-society.org)

EAS is a non-profit organisation  
registered in Sweden.  
Organisation number: 802418-042



The European Atherosclerosis Society  
Familial Hypercholesterolaemia  
Studies Collaboration

[www.eas-society.org/fhsc](http://www.eas-society.org/fhsc)

[info@eas-fhsc.org](mailto:info@eas-fhsc.org)

Twitter #fhscglobalregistry

## FH Patients Advocacy Group Representatives Meeting

Invitation to participate as a **PANELIST**

**SATURDAY, 21 MARCH, 2015, 8.30-9.30 PM**

Chairs: Prof Kausik Ray and Prof Alberico L. Catapano

Dear Dr Masahiro Koseki

The overall goal of the EAS FH Studies Collaboration is to improve the clinical community's awareness of the burden of FH worldwide, and the impact of current management of FH on the global burden of disease. Our additional aim is to empower the medical community to seek change in their respective countries or organizations regarding how FH is detected and managed, with a view to promoting early diagnosis and more effective treatment of this condition.

We have invited a group of more than fifty persons from 30 countries, clinicians and representatives of FH patient advocacy groups. The detailed programme for the meeting's three sessions is included on the following pages. We aim to encourage open discussion on the management of FH patients, ultimately to promote a uniform, evidence-based standard of care.

Your contribution to the programme in the **panel discussion on Saturday at 8.30-9.30 pm** would be much appreciated. **Please confirm that you agree to take part as a Panelist by sending an email to [office@eas-society.org](mailto:office@eas-society.org), by Monday 09 March.**

Looking forward to hearing from you, and to your participation in this exciting new initiative,

Alberico L. Catapano  
President, EAS

Kausik Ray  
Lead FHSC

*Acknowledgement: this meeting is organised with financial support in the form of educational grants from Sanofi-Regeneron and Amgen. Supporting companies are in no way involved in the planning of the meeting or the programme.  
Company representatives will not participate in the meeting*

Invitation to participate as a PANELIST in the programme - FH patient advocacy group representatives meeting FINAL

Page 1 of 4