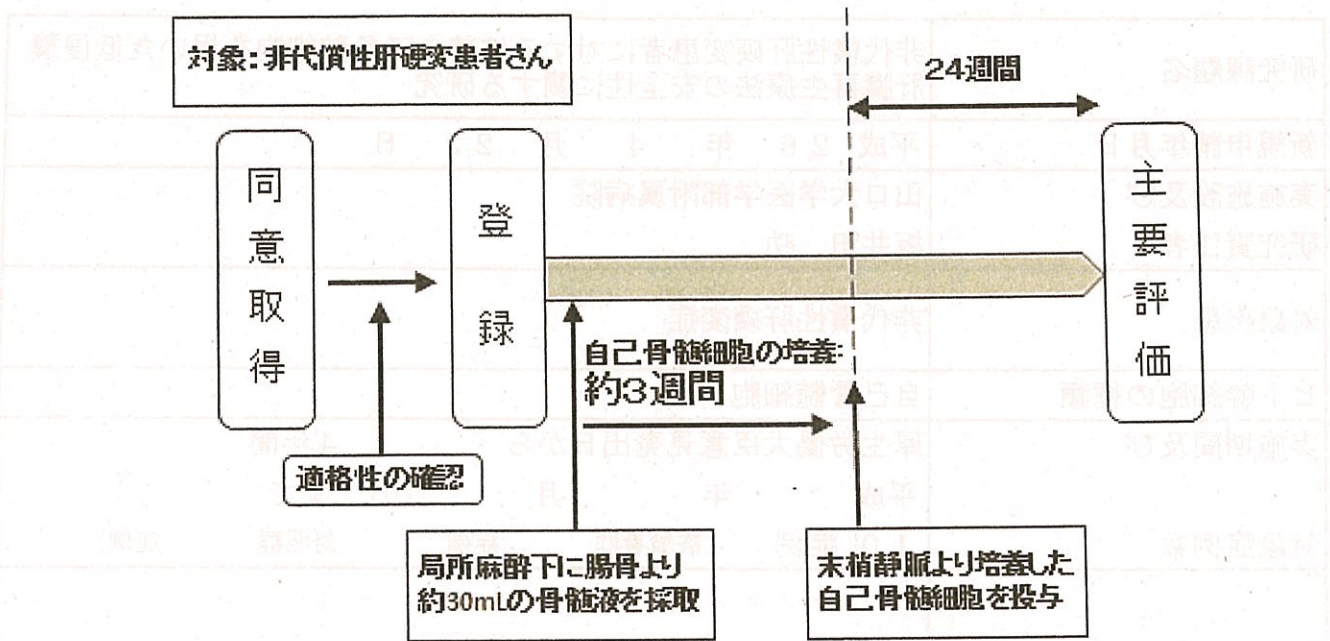


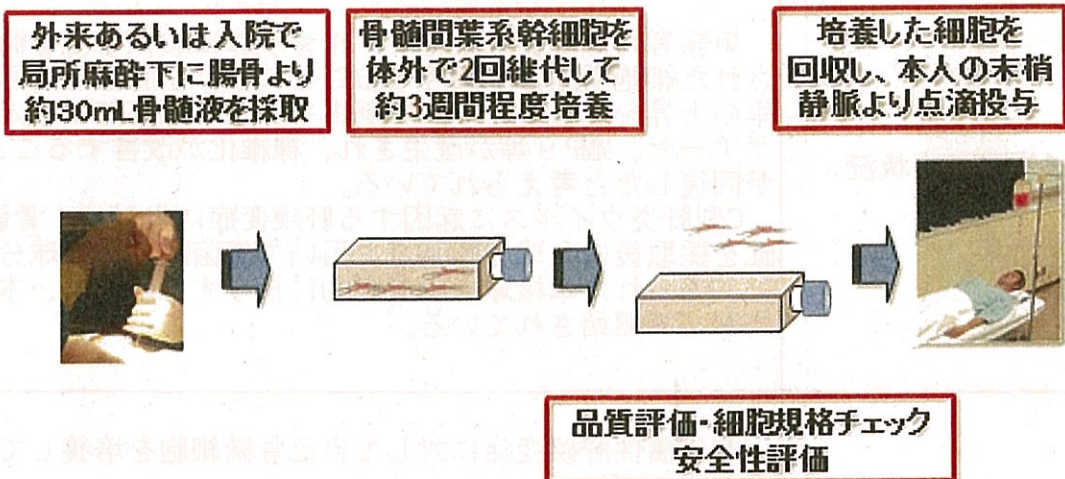
ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究
新規申請年月日	平成 26 年 4 月 23 日
実施施設及び 研究責任者	山口大学医学部附属病院 坂井田 功
対象疾患	非代償性肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 4年間 平成 年 月 日 まで 10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	非代償性肝硬変症に対して、患者自身の骨髄液を約 30 mL を採取し、約 3 週間培養し、末梢静脈より投与する。 治療 6 カ月後までの有害事象の発生頻度を主要評価項目とし、Child-Pugh スコア、血液生化学検査等を副次的に評価する。
その他 (外国での状況等)	申請者らは、肝線維化モデルマウスにおいて、骨髄より採取された細胞を経静脈投与することにより、肝機能の回復、生存率の上昇を示している。骨髄由来細胞が障害部に遊走し、コラゲナーゼ、MMP 9 等が産生され、線維化が改善することで肝機能が回復したと考えられている。 C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に対して、骨髄液 400 mL を採取後に血球分離装置を用いて無菌的に単核球分離を行い、得られた単核球を経静脈的に投与する研究は、本研究機関において開始されている。
新規性	非代償性肝硬変症に対して自己骨髄細胞を培養して投与するところ。



山口大学医学部附属病院 再生・細胞治療センター

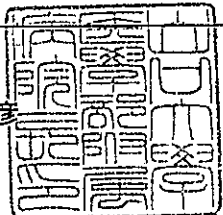
自己骨髄液採取～細胞培養～細胞投与 治療イメージ



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成26年4月23日

厚生労働大臣 殿

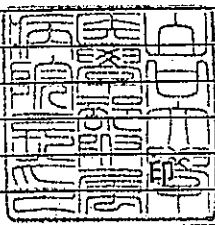

研究機関	所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1
	名称	国立大学法人 山口大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 田口 敏彦 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
非代償性肝硬変患者に対する 培養自己骨髄細胞を用いた 低侵襲肝臓再生療法の安全性に 関する研究	山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 教授 坂井田 功 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究		
研究機関				
研究機関	名称	山口大学医学部附属病院		
	所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1		
	電話番号	0836-22-2111		
	FAX番号	0836-22-2113		
研究機関の長				
研究機関の長	役職	病院長		
	氏名	田口 敏彦		
研究責任者				
研究責任者	所属	山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学		
	役職	教授		
	氏名	坂井田 功 		
	連絡先	Tel/Fax	Tel: 0836-22-2238 / Fax: 0836-22-2303	
		E-mail	sakaida@yamaguchi-u.ac.jp	
	最終学歴	山口大学医学部 (1984年)		
専攻科目	消化器内科学、肝臓病学			
その他の研究者		別紙1参照		
共同研究機関 (該当する場合のみ記載してください)				
共同研究機関	名称	該当なし		
	所在地			
	電話番号			
	FAX番号			
共同研究機関の長 (該当する場合のみ記載してください)				
共同研究機関の長	役職			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		<p>非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性について検討することを本研究の目的とする。B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、アルコールそして脂肪性肝炎など、様々な原因によって引き起こされる慢性肝炎が持続することにより肝硬変に至る。慢性肝炎は世界に約4,000万人、日本で約400万人、肝硬変は世界で約2,000万人、日本で約30万人がいるとされ、日本における非代償性肝硬変患者は約3万人と推定される。様々な原因による慢性肝炎の治療法の開発が進められているが、非代償性肝硬変に対する内科的な根治治療法はなく、現時点で唯一の根治療法である肝移植は、手術侵襲の大きさなど医学的問題に加え、生体ドナーの安全性への配慮や死体ドナーの絶対的不足といった問題もあり、現状では非代償性肝硬変に対する肝移植の実施数は多くないのが現状である。2012年の国内における初回肝移植実施数は死体27件、生体366件の計393件であり、そのうちB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、アルコールなどに起因する肝細胞性疾患は死体2件、生体100件の計102件であった(肝移植症例登録報告(第一報)日本肝移植研究会、移植Vol48, No.6, 362-368,</p>		

	<p>2013より抜粋)。自己骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し、末梢静脈より投与することで肝硬変状態の肝臓における線維化に対し改善を誘導し、肝機能を改善させる方法であるが、全身麻酔下に骨髄液を採取する必要があり、全身麻酔可能な対象に限られるといった問題点がある。そこで局所麻酔下に腸骨よりヒト骨髄液約30mLを採取し、約3週間山口大学医学部附属病院の再生・細胞治療センターに設置された cell processing center (CPC) にて培養した自己骨髄間葉系幹細胞が含まれる細胞群を経静脈投与する方法を考案した。この方法であれば、従来全身麻酔下に約400mL採取していた骨髄液を、局所麻酔で患者腸骨より骨髄液を約30mL採取のうえ培養し患者に投与することができ、より低侵襲となる。</p>	
臨床研究の対象疾患		
	名称	非代償性肝硬変症
	選定理由	原因を問わず非代償性肝硬変症に至り、現行の内科的治療法では改善が見込めず、既に実施されている「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」で対象とならない、T. Bil が 3.0mg/dL 以上 5.0mg/dL 未満の症例、あるいは T. Bil が 3.0mg/dL 未満で全身麻酔を施行することができない症例を対象とした。
	被験者等の選定基準	Child-Pugh スコア 7 点 (Child-Pugh B) 以上の現行の内科的治療法では改善が見込めない非代償性肝硬変である 20 歳以上 75 歳以下の成人で、T. Bil が 3.0mg/dL 以上 5.0mg/dL 未満の症例、あるいは T. Bil が 3.0mg/dL 未満で全身麻酔を施行することができない症例のうち、インフォームド・コンセントを取得可能で、臨床研究参加の意思を有する症例。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	自己骨髄細胞
	由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
	採取、調製、移植又は投与の方法	自己骨髄細胞採取は、血液内科領域で行われている骨髄採取と同様の方法で行う。すなわち、局所麻酔下に両腸骨より骨髄液約30mLを採取後へパリンを添加し、骨片等を除去する。さらに、山口大学医学部附属病院の再生・細胞治療センターに受入れた骨髄液に、赤血球沈降促進剤 hydroxyl ethyl starch (HES) を添加し、有核球細胞分画を調製する。これに培地を加え細胞懸濁液とした後、これを培養プラスコに播種し、約3週間継代培養し、末梢静脈より点滴投与する。
	調製(加工)工程	無・有
	非自己由来材料使用	無・有 動物種(ウシ)
	複数機関での実施	無・有
	他の医療機関への授与・販売	無・有
	安全性についての評価	本研究で骨髄採取に用いられる手法は、血液内科領域で行われている骨髄採取と同様の方法である。ただし、肝硬変症例では、凝固能障害・血小板数低下等を伴っており、出血の頻度・程度に関するリスクが増加すると考えられるため、厳重な経過観察が必要となる。採取後、山口大学医学部附属病院の再生・細胞治療センターにて、定められた手順に従って培養・品質管理を行い、約3週間培養が行われる。

臨床研究の実施が可能であると判断した理由

基礎研究として

マウスにおいて

(1) Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice.

Sakaida I et al. Hepatology 2004 (自施設) : 骨髄細胞投与により四塩化炭素誘導 (CCl₄) により作成した肝硬変が改善したことを示した論文。骨髄細胞から MMP9 等を発現することで線維化が改善した。

マウスにおいて

(2) Identification of cytokines involved in hepatic differentiation of mBM-MSCs under liver-injury conditions.

Dong XJ et al. World J Gastroenterol 2010 (海外) : マウス CCl₄ 肝障害モデルにおいて、骨髄中の間葉系幹細胞 (mBM-MSCs) が肝細胞に分化するにあたり、Fibroblast growth factor 4 (FGF4), HGF, OSM の 3 種のサイトカインが重要な役割を果たすことを明らかにした研究。抗体を用いてこれらのサイトカインを除去すると肝細胞への分化が高度に阻害され、サイトカイン補充により回復した。FGF4 と HGF は肝細胞への分化開始に重要であり、OSM は肝細胞の成熟に重要であることが判明した。

市販ヒト骨髄単核球細胞を培養してマウスにおいて

(3) Improvement of liver fibrosis by infusion of cultured cells derived from human bone marrow.

Tanimoto H. et al. Cell Tissue Res 2013 (自施設) : 市販ヒト骨髄単核球細胞をウシ血清含有培地を用いた通常培養法で培養した CD73/CD90 陽性かつ CD45 陰性細胞を得た。これを CCl₄ 投与による免疫不全肝硬変マウスモデルに末梢静脈から投与したところ、コントロールに比べて肝線維は有意に抑制され、培養ヒト骨髄細胞投与の肝線維化に対する有効性が示された。

臨床研究として

(1) Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy.

Terai S et al. Stem Cells 2006 (自施設) : 全身麻酔下に肝硬変症例 9 例の自己骨髄 400ml を採取し、Cytomate™ (Takara Bio Inc.) を用いて洗浄、末梢静脈より投与したところ、血清アルブミン値、Child-Pugh スコア、画像所見 (肝容積・腹水量) が改善した。

(2) Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis.

Kim JK et al. Cell Transplant 2010 (自施設と韓国 延世大学との共同研究) : B 型肝硬変 (Child-Pugh B) の 10 例に対して ABM/療法を行い、肝機能・Child-Pugh スコアの有意な改善をみた。治療効果は 12 ヶ月にわたり維持された。経時的な肝生検では、Hepatic progenitor cells (HPCs) 分画の活性化が確認された。

(3) Potential Therapeutic Application of Intravenous Autologous Bone Marrow Infusion in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis.

Saito T et al. Stem Cells Dev 2011 (自施設と山形大学との共同研究) : 5 例のアルコール性肝硬変に対して ABM/療法を行い、Child-Pugh スコアの有意な改善を認め、ABM/療法のアルコール性

	<p>肝硬変症に対する有用性を明らかにした。</p> <p>(4) Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial. Kharaziha P et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009 (海外): 8 例の肝硬変症に対して、局所麻酔下に腸骨から採取した約 20mL の骨髓液から単核球をフィコール法で分離し約 2 週間通常培養した。この培養細胞は CD44/CD73/CD105 (間葉系細胞マーカー) 陽性で、$3-5 \times 10^7$ 個を末梢静脈または門脈から投与したところ MELD スコアが平均 17.9 から 10.7 へと改善した。</p> <p>(5) Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells. Amer ME et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011 (海外): 20 例の C 型肝硬変症から局所麻酔下に腸骨から約 120mL の骨髓液を採取し、HGF (hepatocyte growth factor) 含有培地で培養した間葉系幹細胞をエコーガイド下に肝臓または脾臓内へ直接注入し、コントロール 20 例に比べて有意に MELD スコア及び Child スコアが投与後 2 週から 6 か月の間は改善した。</p> <p>このように山口大学では、基礎研究に加え、培養を行わない自己骨髓細胞投与の臨床研究を行ってきた実績があり、また、本臨床研究で行われる培養に関しても、再生・細胞治療センターに設置された GPC 内で、決められた手順に従って行う。すでに、コールドランを実施し、実際の臨床研究実施が可能な体制を整備している。</p>
臨床研究の実施計画	<p>研究デザイン：単施設、非盲検、第 I 相試験 目標症例数：10 例 最初の 3 例目までを 3 ヶ月観察し、因果関係の否定できない重篤な有害事象が発生していなければ、4 例目の登録を進める。 研究予定期間：実施許可を受けてから 3 年間に登録期間とし、実施許可をうけてから 4 年間に研究実施期間とする。 主要評価項目：培養自己骨髓細胞投与後 24 週の時点までに生じた有害事象の発生頻度 副次評価項目：以下の 24 週時点の量または、24 週時点における培養自己骨髓細胞投与からの変化量を副次評価項目とする。</p> <p>(1) Child-Pughスコア (2) アルブミン値 (3) 血清線維化マーカー値 (4) 下腿浮腫の改善及び消失 (5) 自覚症状スコア (SF36を使用)</p> <p>単施設にて、以下の安全性評価目的の臨床研究を行う。 原因を問わず非代償性肝硬変症に至った 20 歳から 75 歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めず、全身麻酔を施行することができない症例を対象とする。選択基準を満たす症例に対し、受診時に研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医師より詳細な説明を口頭および文書により行う。本研究への参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。登録された症例は、採取・培養に関する同意を得た後に、入院のうえ治療前評価と局所麻酔下での自己骨髓細胞採取を行う。採取後、約 3 週間の培養が山口大学医学部附属病院 再生・細胞治療セ</p>

		<p>ンターにて行われ、最終的に、投与の同意を得た後に、患者の末梢静脈より投与される。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後定期的に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医師が必要と認めた場合は調査を行いつつ、投与後24週時までの安全性を確認する。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>		
	<p>手続き</p>	<p>登録に先立って、担当医師は説明同意文書を患者に渡すとともに、研究内容を口頭で詳しく説明する。患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得る。また、骨髄液採取の前に、採取・培養に関して患者の意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得て実施する。更に培養の後、投与に関して患者の意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得て実施する。</p>
	<p>説明事項</p>	<p>研究の目的、予想される結果、予想される副作用、本研究以外の治療方法の有無とその内容、本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと、同意後であってもいつでも同意を撤回できること、個人情報の保護と研究者による病歴閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>		
	<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>該当しない。</p>
	<p>代諾者の選定理由</p>	<p>該当しない。</p>
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>		<p>一般診療として必要な対応を可及的速やかに行うとともに、回復するまでの間、定期的な経過観察を行う。重篤な有害事象あるいは予期しない有害事象が生じた場合には、担当医師は有害事象報告票を用いて研究責任者に速やかに連絡する。研究責任者は必要に応じて症例登録の一時停止等の対応を行うとともに、研究機関の長及び効果・安全性評価委員会に報告する。効果・安全性委員会は報告内容を審査し、試験中止やプロトコル変更の必要性を検討する。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>		<p>研究責任者の責任の下、本臨床研究終了から少なくとも1年間は定期的に診察を行い、安全性に係る情報を収集し、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。 臨床研究終了後も安全性の観点から、適当な期間の追跡調査その他必要な措置を行うように努める。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>		
	<p>補償の有無</p>	<p>無・有</p>
	<p>補償が有る場合、その内容</p>	<p>現時点の研究計画書等で、臨床研究に起因して被験者に健康被害を生じさせた場合に、法律上の損害賠償責任を負担することによって被る損害を対象として、保険加入可能な見積もりがあるため、計画書及び同意説明文書に保険設定可能な前提での記載としている。しかし、審査過程の指摘事項等で計画書等に変更が生じ、再見積の結果保険設定ができなかった場合には補償はできなくなる可能性がある。なお、医療手当等はない。</p>
<p>個人情報保護の方法</p>		
	<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>研究者等は、症例登録票及び症例報告書等を当該研究機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。研究機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。また、データセ</p>

		ンターが研究機関へ照会する際の被験者の特定は、研究者等が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。
	その他	研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できる情報を含まない形で行う。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法	公的競争資金（平成 26 年度以降の厚生労働科学研究費補助金に応募予定）等を充てる。
	② 既に行われているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項	非代償性肝硬変患者に対して、培養した自己骨髄細胞を投与すること。

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

1) プロトコール関係書類

- ① 研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵）（別紙 1）①参照
- ② 研究者一覧（別紙 1）②参照
- ③ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況（別紙 1）③参照
- ④ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨（別紙 1）④参照
- ⑤ 研究計画書（別紙 1）⑤参照

2) 細胞品質関連書類

- ① ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果（別紙 2）①参照
- ② 製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類（別紙 2）②参照

3) 被験者説明文書・同意書

- ① インフォームドコンセントにおける説明および同意文書様式（別紙 3）①参照

4) 研究施設基準

- ① 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙 4）①参照
- ② CPC 平面図（別紙 4）②参照
- ③ CPC 文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）等）（別紙 4）③参照

5) 倫理審査委員会関連書類

- ① 委員名簿（別紙 5）①参照
- ② 委員会規定（別紙 5）②参照
- ③ 議事録（別紙 5）③参照
- ④ 結果通知書（別紙 5）④参照

その他（資料内容：参考文献（Gholamrezanezhad 論文）及び概要）

その他（資料内容：）

「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲 肝臓再生療法の安全性に関する研究」

【研究の概要】

本研究は、原因を問わず非代償性肝硬変に至った患者に対する新しい治療法として、「培養自己骨髄細胞を用いた治療」の安全性について検討することを目的とする。新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイルス消滅と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、このような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治療法は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなど医学的問題に加え、生体ドナーの安全性への配慮や脳死ドナーの絶対的不足といった問題もあり、現状では非代償性肝硬変に対する肝移植は適応が限られている。

自己骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し、末梢静脈より投与することで肝硬変状態の肝臓における線維化に対し改善を誘導し、肝機能を改善させる方法であり、肝硬変モデルマウスでの有効性の証明を経て、平成15年より山口大学を中心とした多施設で臨床研究が実施されている。現在、肝移植以外に有効な治療法がない肝硬変症例に対する治療として肝線維化改善効果が期待されている。しかし、本療法は全身麻酔下に骨髄液を採取する必要があるため、全身麻酔可能な対象に限られるといった問題点がある。そこで今回われわれは、ヒト骨髄液約30mLを山口大学医学部附属病院再生・細胞治療センターにて約3週間培養した自己骨髄細胞を末梢静脈から点滴投与する。この方法であれば、従来全身麻酔下に約400mL採取していた骨髄液を、局所麻酔で患者腸骨より骨髄液を約30mL採取の上培養し患者に投与することができ、より低侵襲となる可能性がある。

実際の処置に先立って同意説明文書を用いて説明し、十分な理解のうえで同意書に署名を得られた症例で適格基準を満たした症例を登録する。さらに、骨髄液の採取・培養に関して同意の得られた症例から、血液内科領域で行われている骨髄採取と同様の方法で局所麻酔下に自己骨髄液約30mLの採取を行う。その後、再生・細胞治療センターで採取した自己骨髄細胞を約3週間培養する。最終的に、培養自己骨髄細胞投与の同意の得られた症例に対し、末梢静脈より点滴投与を行う。処置後1週間は原則として入院下で厳重な経過観察を行い、問題がなければ外来での経過観察とする。半年間にわたり少なくとも1ヶ月毎の経過観察を行い、安全性の評価を行う。

1) ③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況

1) ③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況

研究課題名「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」

【基礎研究】

これまでに報告された全骨髄細胞や培養骨髄間葉系幹細胞を用いた肝臓再生療法の基礎研究論文の概略を以下にまとめる。

(1) Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1304-11.

骨髄細胞投与により四塩化炭素誘導(CCl₄)により作成した肝硬変が改善したことを示した論文。骨髄細胞から MMP9 等を発現することで線維化が改善した。(山口大学による報告)

(2) Lee KD, Kuo TK, Whang-Peng J, Chung YF, Lin CT, Chou SH, Chen JR, Chen YP, Lee OK. In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1275-84.

ヒト骨髄由来の間葉系肝細胞を用いた基礎的検討。健常ドナーの骨髄液あるいは臍帯血より単核球分画を分離し継代培養。培養上清中に Hepatocyte growth factor (HGF)・Oncostatin M (OSM)を加えることにより、肝細胞様の細胞へ分化させることができた。

1) ③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況

(3) Ishikawa T, Terai S, Urata Y, Marumoto Y, Aoyama K, Sakaida I, Murata T, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K.

Fibroblast growth factor 2 facilitates the differentiation of transplanted bone marrow cells into hepatocytes.

Cell Tissue Res. 2006 Feb;323(2):221-31.

マウス GFP/CCL₄ モデルを用いた基礎的検討。CCL₄ 投与による肝硬変モデルマウスに対して骨髄細胞投与ならびに Fibroblast growth factor 2 (FGF2) 投与を行ったところ、骨髄細胞投与単独と比較して FGF2 投与群で肝組織像の改善がより良好であった。(山口大学による報告)

(4) Oertel M, Shafritz DA.

Stem cells, cell transplantation and liver repopulation.

Biochim Biophys Acta. 2008 Feb;1782(2):61-74. Epub 2007 Dec 23.

幹細胞投与による肝再生に関する総説。骨髄間葉系幹細胞が実験室レベルでは肝細胞様細胞に分化しうることが示されているが生体内での主な肝再生機序は既存細胞との接着・融合による液性因子を介したものであると考えられていること、肝細胞に分化する細胞分画の特異的なマーカーが知られていないことが記載されている。

(5) Chivu M, Dima SO, Stancu CI, Dobrea C, Uscatescu V, Necula LG, Bleotu C, Tanase C, Albulescu R, Ardeleanu C, Popescu I.

In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells under differential exposure to liver-specific factors.

Transl Res. 2009 Sep;154(3):122-32. Epub 2009 Jun 24.

ヒト骨髄由来の間葉系肝細胞を用いた基礎的検討。健常ドナーの骨髄液より接着単核細胞分画を分離し継代培養。用いられた細胞は CD105・CD90 陽性かつ CD34・CD45・CD3・CD14 陰性分画であった。培養上清に既知の肝増殖に関わる因子 (HGF,

1). ③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況

Insulin-Transferrin-Selenium, Dexamethasone, Nicotinamide) を加えることにより、肝細胞類似の細胞（形態・機能）へと分化させることができた。

(6) Dong XJ, Zhang H, Pan RL, Xiang LX, Shao JZ.

Identification of cytokines involved in hepatic differentiation of mBM-MSCs under liver-injury conditions.

World J Gastroenterol. 2010 Jul 14;16(26):3267-78.

マウス CCl₄ 肝障害モデルにおいて、骨髄中の間葉系幹細胞(mBM-MSCs)が肝細胞に分化するにあたり、Fibroblast growth factor 4 (FGF4), HGF, OSM の3種のサイトカインが重要な役割を果たすことを明らかにした研究。抗体を用いてこれらのサイトカインを除去すると肝細胞への分化が高度に阻害され、サイトカイン補充により回復した。FGF4 と HGF は肝細胞への分化開始に重要であり、OSM は肝細胞の成熟に重要であることが判明した。

(7) Maeda M, Takami T, Terai S, et al. Autologous bone marrow cell infusions suppress tumor initiation in hepatocarcinogenic mice with liver cirrhosis.

J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(Suppl 2):104-11.

高発癌肝硬変マウスに対して全骨髄細胞を頻回投与したモデル系において肝発癌は有意に抑制された。また、全骨髄細胞投与により酸化ストレスが制御されていた可能性が示唆された。(山口大学による報告)

(8) Tanimoto H, Terai S, Takami T, Murata Y, Fujisawa K, Yamamoto N, Sakaida I.

Improvement of liver fibrosis by infusion of cultured cells derived from human bone marrow.

Cell Tissue Res, 2013;354(3):717-28.

市販ヒト骨髓単核球細胞をウシ血清含有培地を用いた通常培養法で培養した CD73/CD90 陽性かつ CD45 陰性細胞を得た。これを CCl₄ 投与による免疫不全肝硬変マウスモデルに末梢静脈から投与したところ、コントロールに比べて肝線維は有意に抑制され、培養ヒト骨髓細胞投与の肝線維化に対する有効性が示された（山口大学による報告；本プロジェクトの有効性確認試験となる成果である）。

(9) Quintanilha LF, Takami T, Hirose Y, Fujisawa K, Murata Y, Yamamoto N, Goldenberg RC, Terai S, Sakaida I.

Canine mesenchymal stem cells show antioxidant properties against thioacetamide-induced liver injury in vitro and in vivo.

Hepatology Res, 2013 Jul 25. [Epub ahead of print]

肝硬変に対する培養骨髓間葉系幹細胞の有効性を再確認するため、CCl₄ とは異なるチオアセトアミド腹腔内反復投与免疫不全肝硬変マウスモデルを作出し、これにイヌ培養骨髓間葉系幹細胞を末梢静脈から計 3 回投与したところ、細胞非投与群に比べて肝線維は有意に抑制された。また、肝内 MMP9 発現量は増加しており、酸化ストレスも抑制されていたことから、骨髓間葉系幹細胞による酸化ストレス抑制作用による肝線維化改善機構の存在が示唆された。

【臨床研究】

これまでに報告された全骨髄細胞や培養骨髄間葉系幹細胞を用いた肝臓再生療法の概略を以下にまとめる。

(1) Jan Schulte AM Esch II, Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW, Piechaczek C, Burchardt ER, Feifel N, Stoldt V, Stockschläder M, Stoecklein N, Tustas RY, Eisenberger CF, Peiper M, Häussinger D, Hosch SB.

Portal Application of Autologous CD133+ Bone Marrow Cells to the Liver: A Novel Concept to Support Hepatic Regeneration.

Stem Cells 2005;23:463-470.

肝腫瘍症例 3 例に対して右葉門脈塞栓術に加え経門脈的 CD133 陽性自己骨髄細胞投与を行ったところ、対照群（門脈塞栓術のみ）と比較して左葉外側区容積増加が 2.5 倍となった。本研究において採取した骨髄量は 60～220mL であった。

(2) Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I.

Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy.

Stem Cells 2006;24:2292-2298.

全身麻酔下に肝硬変症例 9 例の自己骨髄 400mL を採取し、Cytomate™ (Takara Bio Inc.)を用いて洗浄、末梢静脈より投与したところ、血清アルブミン値、Child-Pugh スコア、画像所見（肝容積・腹水量）が改善した。（山口大学による報告）

(3) Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, Baharvand H, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R.

Phase 1. Trial of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell

Transplantation in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis.

Arch Iranian Med 2007;10:459-466.

非代償性肝硬変 4 例の自己骨髄細胞を採取し間葉系幹細胞を培養, 末梢静脈より投与した。採取骨髄量は 80-100mL。24 週時点の MELD スコアおよび肝容積はそれぞれ 2 例, 3 例で改善。健康関連 QOL 尺度(SF-36)は全例で改善。有害事象なし。

(4) Mohamadnejad M, Namiri M, Bagheri M, Hashemi SM, Ghanaati H, Zare Mehrjardi N, Kazemi Ashtiani S, Malekzadeh R, Baharvand H.

Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis.

World J Gastroenterol 2007;13:3359-3363.

上記(3)と同一グループによる報告。非代償性肝硬変 4 例の自己骨髄液を採取し造血幹細胞 (CD34 陽性細胞) を分離濃縮して経肝動脈的に投与した。採取骨髄量は 200mL。検査所見は 2 例で改善したが, 1 例で肝腎機能障害が出現、他の 1 例は造影剤腎症から肝腎症候群を来し死亡した。このため 6 例を予定していたが 4 例の時点で中止となった。

(5) Pai M, Zacharoulis D, Milicevic MN, Helmy S, Jiao LR, Levicar N, Tait P, Scott M, Marley SB, Jestice K, Glibetic M, Bansi D, Khan SA, Kyriakou D, Rountas C, Thillainayagam A, Nicholls JP, Jensen S, Apperley JF, Gordon MY, Habib NA.

Autologous Infusion of Expanded Mobilized Adult Bone Marrow-Derived CD34+ Cells Into Patients With Alcoholic Liver Cirrhosis.

Am J Gastroenterol 2008;103:1-7

アルコール性肝硬変症例を対象に, G-CSF で誘導した CD34 陽性細胞を体外で増幅し, 経肝動脈的に投与した。6 ヶ月断酒できた 9 症例が対象。投与 4, 8, 12 週後のビリルビン値は改善, 逸脱酵素値およびアルブミン値も改善。Child-Pugh Score は

7 例, 腹水量は 5 例で改善。

(6) Qin AC, Liao CX, Wang Y, Yuan J, Huang YP, Lia XX, Lai YQ, Gong ZY.

Intrahepatic transplantation of in vitro induced autologous bone marrow-derived liver stem cells in patients with posthepatitic cirrhosis.

Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2010;30:529-531.(Article in Chinese)

門脈奇静脈シャント解除と脾摘術を行った肝硬変・門脈圧亢進症例 12 例を 2 群に分け, 肝動脈より自己骨髄細胞あるいは生理食塩水を投与した。骨髄細胞投与群で術後肝機能は有意に改善した。処置に伴う合併症なし。

(7) Kim JK, Park YN, Kim JS, Park MS, Paik YH, Seok JY, Chung YE, Kim HO, Kim KS, Ahn SH, Kim do Y, Kim MJ, Lee KS, Chon CY, Kim SJ, Terai S, Sakaida I, Han KH.

Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis.

Cell Transplant. 2010;19(10):1237-46.

B 型肝硬変(Child-Pugh B)の 10 例に対して ABMi 療法を行い, 肝機能・Child-Pugh スコアの有意な改善をみた。治療効果は 12 ヶ月にわたり維持された。経時的な肝生検では, Hepatic progenitor cells (HPCs) 分画の活性化が確認された。(山口大学と延世大学の共同研究)

(8) Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C, Watanabe H, Okada A, Ikeda M, Togashi H, Ishikawa T, Terai S, Sakaida I, Kawata S.

Potential Therapeutic Application of Intravenous Autologous Bone Marrow Infusion in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis.

Stem Cells Dev. 2011;20(9):1503-1510.

5 例のアルコール性肝硬変に対して ABMi 療法を行い, Child-Pugh スコアの有意

な改善を認め、ABMi 療法のアルコール性肝硬変症に対する有用性を明らかにした。

(山口大学と山形大学の共同研究)

(9) Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, Zheng YB, Gao ZL.

Autologous bone mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: Short-term and long-term outcomes.

Hepatology. 2011;54(3):820-828.

527 人の HBV に起因した肝不全患者をリクルートし、53 人の 120mL の骨髓液を肝動脈から投与する群と、105 人の投与しない群にわけた。解析の結果、投与により副作用はなかった。早期(2-3 週)観察群と 192 週観察した群に分けた。その結果、早期には肝機能の改善を確認した。また長期観察では、骨髓細胞投与により肝細胞癌の発生率の変化なく、生存率の改善の可能性が示唆された。

(10) Kharaziha P, Hellström PM, Noorinayer B, Farzaneh F, Aghajani K, Jafari F, Telkabadi M, Atashi A, Honardoost M, Zali MR, Soleimani M.

Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21(10):1199-205.

8 例の肝硬変症に対して、局所麻酔下に腸骨から採取した約 20mL の骨髓液から単核球をフィコール法で分離し約 2 週間通常培養した。この培養細胞は CD44/CD73/CD105 (間葉系細胞マーカー) 陽性で、 $3\text{-}5 \times 10^7$ 個を末梢静脈または門脈から投与したところ MELD スコアが平均 17.9 から 10.7 へと改善した。

(11) Amer ME, El-Sayed SZ, El-Kheir WA, Gabr H, Gomaa AA, El-Noomani N, Hegazy M.

Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure

1) ③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況

injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23(10):936-41.

20 例の C 型肝硬変症から局所麻酔下に腸骨から約 120mL の骨髓液を採取し、HGF(hepatocyte growth factor)含有培地で培養した間葉系幹細胞をエコーガイド下に肝臓または脾臓内へ直接注入し、コントロール 20 例に比べて有意に MELD スコア及び Child スコアが投与後 2 週から 6 か月の間は改善した。

患者さんへ

「非代償性肝硬変患者に対する 培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の 安全性に関する研究」

- はじめに、担当医師が説明しますので、その後この説明文書をよくお読みください。

この文書は、山口大学医学部附属病院で実施している「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、研究の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床研究に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益になることはありません。さらに、この臨床研究への参加に同意した後でも、臨床研究が開始されてからでも、あなたが希望されれば、いつでも自由に参加を取りやめることができます。辞退した場合でも、あなたには他の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

1. はじめに

この説明文書は、非代償性肝硬変患者さんに対して、培養した患者さん自身の骨髄細胞（自己骨髄細胞）を投与することの安全性を検討する臨床研究の参加についての説明文書です。この文書はあなたが上記の臨床研究に参加するかどうかを決める際に担当医師の説明をより理解しやすくするためのものです。

説明の中には少し難しい部分もありますので、よくお読みになり、わからない点や不安な点がある場合、さらに詳しい説明が必要な場合は遠慮なくお尋ねください。

なお本研究は、研究の実施に先立ち、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）や山口大学医学部附属病院 医薬品等治験・臨床研究等審査委員会（臨床研究などの実施を決定する委員会）（以下、倫理審査委員会と略す）、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会等において臨床研究実施計画書、参加される方々への説明文書および同意書の内容と研究実施の適否に関して、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け、承認を得ております。

2. 研究実施グループについて

私たちは、山口大学医学部附属病院（以下、「当院」という。）を中心とした研究グループです。当院では、非代償性肝硬変患者さんに対して、培養した自己骨髄細胞を投与することの安全性を検討する臨床研究を行っています。また培養した細胞のウイルスチェックを行う機関として東京医科歯科大学が参加し、データをとりまとめる機関として先端医療振興財団臨床情報研究センターが参加しています。

私たちは、患者さんに対し最新の治療を提供するとともに、さらに効果の優れた治療法の開発を試みています。新しい治療法を開発するために行われるのが「臨床研究」です。患者さんに参加していただいて治療法の有効性や安全性を調べる臨床研究により新たな治療法を確立することは医師の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。

3. 臨床研究について

医療技術は、病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（有害事象・副作用）が現れる場合もあります。医療技術には治療効果に優れ、しかも副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さんの治療に使われるようになるまでに、まず、動物を用いた好ましい作用、好ましくない作用等の研究や、技術の完成度に関する研究（これを非臨床試験（または前臨床試験）といいます）が行われます。その後、“あらゆる好ましくない医療上の出来事（有害事象と呼びます）がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さんの協力により行う研究を「臨床研究」といいます。

さらに、この臨床研究の計画内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）等に基づいて、参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないか、実施する医療機関の倫理審査委員会及び厚生労働省で十分に検討された上で承認を受け、さらに実施医療機関の長から許可を得た後に開始されます。今回参加をお願いする臨床研究は、実際の診療に携わる医師が医学的な必要性和重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床研究、いわゆる「治験」ではありません。

4. この臨床研究の必要性

4.1 非代償性肝硬変について

肝臓は体内最大の臓器で、糖分、たんぱく質、脂肪、ビタミンなど栄養分の生成、貯蔵、加工を行い、薬物や毒物などの有害物質の分解、解毒、更には物質の運搬や血液の浸透圧の調整など多様な機能を有しています。

ウイルス性肝炎など様々な原因により肝臓の炎症が持続すると、肝細胞は破壊と再生を繰り返すこと（線維化が進行すること（硬く変化し、弾力性をうしなうこと）で次第に肝臓の機能が低下していきます。肝臓はもともと余力の大きい臓器であるため、ある程度までは残った正常組織により肝臓の機能が維持されますが、線維化が進行すると肝硬変の状態となり、肝臓の機能低下が進行していきます。この臨床研究では、肝硬変の病状が進行して「非代償期」の段階にある患者さんを対象としています。

肝硬変の初期には症状がみられない場合がありますが、これは「代償能」と

いう、肝臓の一部に障害が起こっても残りの部分がそれを補う機能があるためです。この段階を代償期といいます。しかし、その機能にも限界があり、肝硬変の病状が進行するとともに全身倦怠感や疲れやすい、食欲がないなどの症状が現れ、さらに進行すると肝機能低下による黄疸や腹水、脳症などの様々な他覚症状が現れます。この段階を非代償期といいます。

4.2 これまでの治療法

肝硬変は一度発症すると元に戻すことはできないといわれています。非代償期へ移行した肝硬変患者さんに対しては、肝臓の炎症を抑える^{かんひごさい}肝庇護剤や腹水や脳症を改善するアミノ酸製剤等の使用を含む症状を緩和する治療が行われます。

また、現時点において肝臓の機能を回復させる唯一の治療法として肝移植（生体・脳死）がありますが、肝移植には大きな手術侵襲や免疫抑制の問題に加えて、適切なドナーが存在しない場合も多く、その恩恵を受けられる患者さんが限られているのが現状です。

4.3 新しい治療法

私たちは、非代償性肝硬変に対する新しい治療法として、「培養した自己骨髄細胞を用いた治療」を検討しています。「培養」とは、細胞を人工的に育てて増やすことを意味しており、この治療法は、患者さん自身の骨髄細胞を培養したうえで投与するものです。これまで実施した前臨床試験で、実験的に肝硬変の状態としたマウスに他のマウスの骨髄細胞を静脈から投与したところ、投与された骨髄細胞が肝硬変になったマウスの肝臓の障害部分に定着し、線維化を改善させる物質を産生した結果、肝硬変の状態が改善することがわかりました。

これまで我々は、平成 15 年から当院を中心として肝硬変の患者さんを対象とした“培養を行わない”自己骨髄細胞を投与する臨床研究を行ってきました。現時点で国内で 29 名（山口大学 19 名、山形大学 6 名、国立国際医療研究センター 4 名）、国外（韓国）において 20 名（延世大学、ソウル）の肝硬変の患者さんに実際に自己骨髄細胞を投与していますが、現在のところ重大な有害事象は確認されておらず、山口大学で実施した 9 名、山形大学で実施した 5 名、延世大学で実施した 10 名の方に関しては、それぞれ論文報告がなされており、この方法により障害された肝機能が改善する傾向が明ら

かになっています。また、当院と類似する治療法が海外でも検証されており、私たちと同様に障害された肝機能がある程度改善するとの報告もあります。

ただし、この自己骨髄細胞投与は全身麻酔下に約 400mL の骨髄液を採取する必要があり、侵襲（患者さんの身体的負担）という点から施行するにあたって制限がありました。そこで私たちは、局所麻酔下に採取した約 30mL の骨髄液を、当院の再生・細胞治療センターで培養・増殖し、その後に点滴で投与する方法を考案しました。この方法は、まだ実際の患者さんに対して一度も行われたことがなく、本臨床研究で初めて実施されるものです。したがって長期間の安全性ならびに効果についても不明な部分があります。投与された培養自己骨髄細胞のうち「どの細胞が」「どのように」肝臓の線維化を改善するかについても現時点で様々な意見があり、いまだ研究が進められている段階です。また培養しても細胞が予期せず増えない可能性もあり、細胞を提供して頂いても、最終的には投与できない場合も考えられます。

しかし、現在のところ肝移植を除き、お薬による（内科的な）治療法で改善が見込めない非代償性肝硬変の患者さんに対する根本的な治療法がないことから、この培養自己骨髄細胞を投与することの安全性を科学的に検討することを目的に、この臨床研究を計画しました。

5. この臨床研究の目的

この臨床研究では、対象となる患者さんに「培養した自己骨髄細胞投与」を受けていただき、その安全性を調べます。

6. この臨床研究の方法

6.1 対象となる患者さん

以下(1)から(5)の全てにあてはまる方が本研究の対象となります。

- (1) 90 日以上の期間で肝硬変の重症度基準が規定以上であることが確認されている
- (2) 内科的治療で改善が困難である
- (3) 20 歳以上 75 歳以下
- (4) 血液検査で総ビリルビン値が 3.0mg/dL 以上 5.0mg/dL 未満、もしくは 3.0mg/dL 以下で全身麻酔を受けることができない
- (5) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外

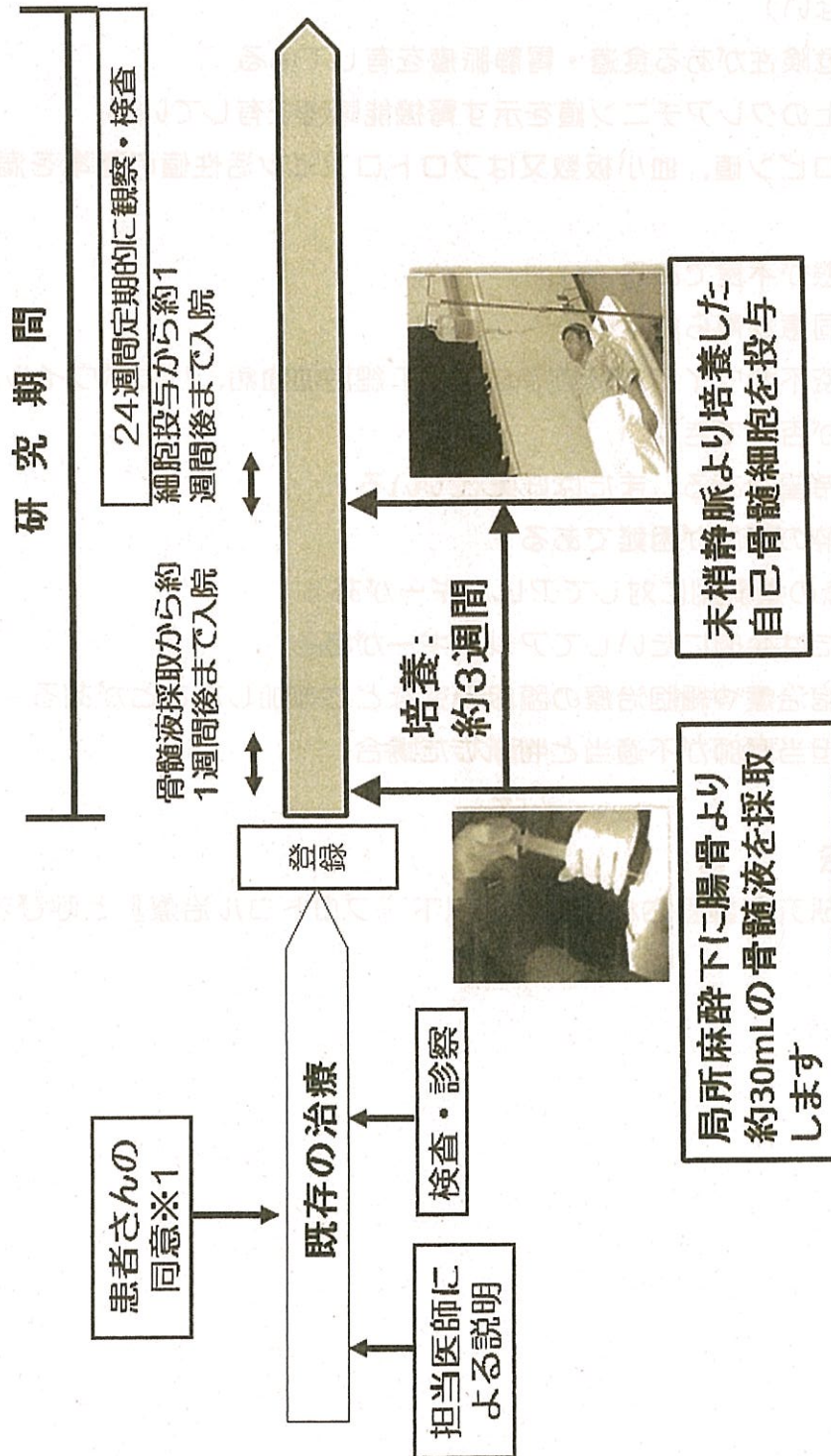
説明文書

にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1) 他のがん（血液がん・固形がん）がある（治療後であれば 1 年以上経過していない）
- (2) 破裂の危険性がある食道・胃静脈瘤を有している
- (3) 基準以上のクレアチニン値を示す腎機能障害を有している
- (4) ヘモグロビン値，血小板数又はプロトロンビン活性値の基準を満たさない
- (5) 全身状態が不良である
- (6) 輸血の同意が得られない
- (7) ヒト免疫不全ウイルス感染症，成人 T 細胞白血病，パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (8) 妊娠の希望がある，または妊娠している
- (9) 局所麻酔の実施が困難である
- (10) CT 検査の造影剤に対してアレルギーがある
- (11) 牛乳または牛肉にたいしてアレルギーがある
- (12) 他の細胞治療や細胞治療の臨床研究などに参加したことがある
- (13) その他担当医師が不適当と判断した場合

6.2 治療方法

この臨床研究で計画された治療（以下『プロトコル治療』と呼びます）を行います。



※1：研究に参加するという同意の他に「骨髄液採取」と「細胞投与」に係る同意も必要になります。

6.2.1 標準的治療

既にあなたに行われている非代償性肝硬変の症状を緩和する肝^{かん}庇^ひ護^ご剤^{ざい}やアミノ酸製剤を中心とした標準的な治療はこの研究に参加された後も同様に継続します。なお、これらのお薬の使用法および使用量は、あなたの状態に合わせて、担当医師により適宜判断されます。

6.2.2 細胞投与

標準的治療に加え、以下の手順で細胞を患者さんに投与します。

◆骨髓液の採取・培養

本臨床研究に用いる骨髓細胞は、世界中で広く行われている骨髓採取と同様に採取します。局所麻酔ののち、両側の腸骨（臀部の骨）から必要な量の骨髓液（約 30mL）を採取し、この目的に広く使用されている専用の器材を用いて骨のかけらなどを除去します。その後、当院の再生・細胞治療センターにおいて、決められた手順に従って約 3 週間骨髓液を培養します。

なお、採取された培養を行う前の細胞と決められた手順に従って培養が行われた後の細胞は、東京医科歯科大学において様々なウイルスのチェックを行います。東京医科歯科大学との検体（細胞）やこれに関する情報のやりとりは「10. 個人の情報」に記載していますが、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は用いません。

◆培養自己骨髓細胞を投与する処置

培養した結果得られた自己骨髓細胞を、患者さんの末梢静脈から点滴で約 2 時間かけて投与します。

6.3 臨床研究のスケジュール

はじめに、この臨床研究の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。本臨床研究にあてはまると判断された場合に、プロトコル治療を開始することが可能となります。

予定参加期間は、同意をいただき、骨髓液の採取を行い、培養した細胞を投与した日から約半年間（24 週）となります。

「骨髓液採取」では、骨髓液の採取から約 1 週間入院を予定しています。また、「細胞投与」が実施されてから約 1 週間入院を予定しています。これら

説明文書

の入院期間は患者さんの状態に合わせて担当医師が判断します。

診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。なお、担当医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。

また、検査内容の詳細は、担当医師までお問合せください。

	登録	細胞 投与	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週 /中止
診察・問診※1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査※2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
画像検査①※3	○									○
画像検査②※4	○		○	○	○	○	○	○	○	○
肝硬変の評価※5	○		○	○	○	○	○	○	○	○

※1：性別，生年月，身長・体重，治療歴，合併症・既往歴，全身所見，体温，血圧，脈拍等

※2：赤血球，白血球，血小板及び肝臓や腎臓の機能等，血液型やがん検査に関連する項目、なお一部血清を同意いただいた場合に保存します。

※3：心電図，胸部レントゲン撮影，上部消化管内視鏡検査

※4：腹部CT，腹部超音波

※5：身体計測（アンケートを含む），肝硬変の総合的評価

6.4 併用治療

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用されているお薬を全てお知らせください。また、薬局等で購入して使用されているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは臨床研究を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、あなたに好ましくない症状（有害事象・副作用）が現れたときには、その治療を優先し、その際に使用のお薬や治療は制限されません。

(1) 併用禁止薬・禁止療法

以下のお薬及び治療は、この臨床研究の評価に影響しますので、この臨床研究に参加されている間は使用することや実施は行いません。

- 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- この臨床研究で規定しない細胞治療法

(2) 併用制限薬

以下のお薬は、担当医師の指導により骨髄液採取前後は使用が制限されます。

- 抗血小板薬及び抗凝固薬

7. 研究への参加予定人数

本臨床研究への登録期間は、倫理審査委員会や厚生労働省での必要な手続きを経た後から3年間の予定です。また、研究期間は、倫理審査委員会や厚生労働省での必要な手続きを経た後から4年間の予定です。

この期間に、培養自己骨髄細胞の投与を10名の患者さんに行う予定です。

まず、3名の方に実施し、3ヶ月目まで観察を行い、問題がなければこれ以降の方の登録を進めます。

8. 予想される効果と有害事象

8.1 予想される効果

投与された細胞の一部が肝臓にいき、局所で肝臓の線維化を改善させる物質等を産生する結果、線維化部位が減少し、肝機能が改善することを予想しています。また今回の方法は局所麻酔で採取した骨髄細胞を培養する方法であり、従来の方法に比べ患者さんの負担は少ない方法になっています。

8.2 予想される有害事象

あらゆる好ましくない医療上の出来事（有害事象と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。さらに、担当医師は、有害事象に対する一般的な治療法を行い、必要があれば臨床研究を中止することもあります。

この臨床研究に関連して発生する可能性のある有害事象は以下の通りです。なお、これらの有害事象は一部であり、異なる有害事象が発現する可能性がありますので、詳細については医師にお問合せください。

【骨髄液採取に伴う危険】

- 骨髄液採取に伴う疼痛、出血、感染、肺脂肪塞栓症、血栓症、貧血 など
 - 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷 など
- ※骨髄液採取時に出血があった場合には医師の判断により輸血が行われる可能性がありますので、輸血に関する同意をいただく必要があります。

【細胞投与に伴う危険】

- 細胞投与に伴う注射部位の疼痛、発熱 など。また、培養細胞投与に伴う未知のアレルギー反応などの有害事象が発生する可能性があります。

9. 他の治療法

肝臓の炎症を抑える肝庇護剤^{かんひごさい}や、腹水や脳症を改善するアミノ酸製剤等の使用を含む症状を緩和する治療があります。これらは、この臨床研究に参加中でも医師の判断の下、継続使用が可能です。

現時点での内科的な治療法で改善が見込めない肝硬変の根本的な治療は肝移植（生体・脳死）のみですが、大きな手術侵襲や免疫抑制の問題に加えて、適切なドナーが存在しない場合も多く、症例数が限られているのが現状です。

10. 個人情報保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療に加え、この臨床研究において知りえたことに関して秘密を守る義務があります。また、この臨床研究が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会（臨床研究の実施を決定する委員会）の委員、厚生労働省の担当者、本研究の業務の一部を外部に委託し、研究の品質を管理する業務の担当者などがあなたの診療録を見ることがありますが、これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。

当院の診療録は電子化されており、各種検査結果の参照には ID とパスワードが必要であるほか、誰がいつ診療録を参照したかの記録が残されるようになっています。文書記録はオートロックが備えられた部屋の中に設置された鍵のかかる棚に、電子的な記録はパスワードで保護されインターネットに接続されない専用のコンピュータ内に保存され、研究関係者以外は参照できないようになっています。

この臨床研究で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、当院以外の機関（東京医科歯科大学、先端医療振興財団臨床情報研究センター）にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。

また、この研究から得られた結果は学会や医学論文等の形で公表される予定ですが、その際には個人を特定できるような情報は一切公開されず、研究参加者のプライバシーは守られます。なお、あなたが本研究に一旦参加された後、後日同意を撤回された場合や研究が中止された場合でも、その時点までのデータは本法の安全性評価の目的で使用させていただきます。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床研究に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。ご不明の点がありましたら担当医師まで遠慮なくご質問下さい。

11. 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針

採取される約 30mL の骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なりますが、あなたの同意をいただけた場合には、後日細胞の機能と治療効果との関連を細胞の性質を精密に検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、投与後に余った細胞を凍結保存させていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、

ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さん自身の遺伝子は解析しません。また、すでに延べた生物学的・免疫学的な検討が終了すれば、保存された細胞を全て破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできます。その場合は保存された細胞を全て破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、これまでと同じように治療を継続して受けることができます。しかし、細胞投与後に関しては、細胞の保管は安全管理上必要であるため、研究への参加を取り下げて破棄することはできません。この臨床研究の記録は、最終研究報告書作成から10年間保存し、その後機密文書として廃棄されます。また、患者さんの安全対策の一環として、血清も同じ期間保存します。

なお、本臨床研究で得られたデータ及び検体を今後、肝機能の改善に関与する新たなマーカーが発見された場合の研究や、新しい治療法の確立に関する研究等に、倫理審査委員会での承認を得たのちに二次利用する可能性があります。その場合もあなたを識別できるような情報が漏れることはありません。

12. 臨床研究終了後の追跡調査の方法について

本臨床研究終了から少なくとも一年間は定期的に診察を行い、培養自己骨髄細胞投与の安全性と有効性にかかる情報を収集し、追跡調査のデータとして保管します。

13. 臨床研究終了後の治療について

本研究が終了した後の治療は、その時点で患者さんご自身とも相談しながら一番良いと思われる肝硬変に対する治療を行います。

14. 臨床研究の費用

臨床研究参加にあたって必要となる交通費や食費などについて支給はありません。

標準治療の実施については、通常健康保険の適応内で行われる診療範囲内で行われますので、使用される薬剤、検査は、通常通り一部負担になります。

また、培養自己骨髄細胞を用いた治療については、当研究実施グループの研究資金により支払われますので、患者さんご自身が負担されることはありません。

ません。それ以外に、差額ベッド代等をご負担いただくことがあります。

臨床研究への参加を中止された場合（「19 培養自己骨髄細胞投与の中止について」を参照してください）、それ以降の費用については通常の保険診療となります。

15. 健康被害が生じた場合

あなたが、この臨床研究に参加したことによって、万一健康被害が生じた場合には、適切な治療を行います。研究期間中に異常を感じられた場合、どんなことでも結構ですから、担当医師、看護師、薬剤師にお伝えください。健康被害が生じた場合は、すぐに適切な治療を開始いたします。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。なお、重篤な健康被害が生じた場合においては、当院において加入している臨床研究損害保険に補償請求を行いますので、補償金をお支払いする場合があります。

16. この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達

臨床研究の参加期間中に、培養自己骨髄細胞投与に関して、あなたの研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、研究参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

17. 知的財産権の帰属先

この臨床研究の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この臨床研究の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、山口大学に帰属します。

18. 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この研究は、厚生労働省の科学研究費などの公的研究資金と研究グループの研究費などを用いて実施するものです。しかし、この試験の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切ありません。

19. 培養自己骨髄細胞投与の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに培養自己骨髄細胞投与の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床研究全体に関するものがあります。なお、あなたが途中で研究を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合、その後の経過観察については約1年間継続して行います。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- (1) あなたが同意を撤回した場合
- (2) あなたに好ましくない症状が現れ培養自己骨髄細胞投与が困難な場合
- (3) あなたが対象となる患者さんでないことが判明した場合
- (4) 適切な培養を行っても細胞が増殖しなかった場合
- (5) 培養途中に汚染（細菌感染、マイコプラズマ感染、異常なウイルス増殖）などが判明し、投与ができなくなった場合
- (6) 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- (7) その他、担当医師が継続不能と判断した場合

【研究全体に関する中止理由】

- (1) 研究治療の安全性に問題があると判断した場合

20. 自由意思による参加について

この研究に参加について、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなど、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。たとえ本臨床研究への参加をお断りになっても、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。保険診療内でのあなたにとって一番良いと思われる治療を行います。

21. 同意の撤回について

いったんこの臨床研究への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けることはありません。

22. 研究期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床研究に参加することに同意された場合、次の事項を守ってください。なお、守って頂けない場合は、担当医師から研究治療の中止をお願いする場合があります。

- できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師により処方された薬や、薬局等で購入された薬を服用されている場合も担当医師にお知らせ下さい。
- 研究期間中、風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- 妊娠中の方は、この臨床研究に参加できません。また、この臨床研究に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

23. 研究結果の取扱い

この臨床研究の結果を個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

また、この臨床研究に参加して頂くことで得られた感染症に関する情報等に関しては、担当医師より説明させていただきます。

24. 研究成果の公表

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書に署名することによって、あなたの同意が得られたこととなります。

25. 研究成果の開示について

この研究において得られた結果について、ご希望があれば開示いたします。

26. 連絡先・相談窓口

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または相談窓口にご連絡ください。

医療機関

山口大学医学部附属病院

所在地：山口県宇部市南小串 1-1-1

電話：0836-22-2111（代）

山口大学医学部医事課医事係

電話：0836-22-2487

研究責任者

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学

役職：教授

氏名：坂井田 功

電話：0836-22-2243

夜間休日緊急連絡先

山口大学医学部附属病院

電話：0836-22-2572

以上、この臨床研究の内容について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床研究に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

山口大学医学部附属病院
 病院長 殿

臨床研究参加に関する同意書

臨床研究課題名： 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲
 襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加することに同意します。

ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

1 はじめに	15 健康被害が生じた場合
2 研究実施グループについて	16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達
3 臨床研究について	17 知的財産権の帰属先
4 この臨床研究の必要性	18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
5 この臨床研究の目的	19 培養自己骨髄細胞投与の中止について
6 この臨床研究の方法	20 自由意思による参加について
7 研究への参加予定人数	21 同意の撤回について
8 予想される効果と有害事象	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
9 他の治療法	23 研究結果の取扱い
10 個人情報の保護	24 研究成果の公表
11 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針	25 研究成果の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	26 連絡先・相談窓口
13 臨床研究終了後の治療について	
14 臨床研究の費用	

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____

説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
 同意書（正）を当院保管用とする。

骨髄液採取および培養に関する同意書

臨床研究課題名： 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加し、骨髄液を採取し培養することに同意します。ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

1 はじめに	15 健康被害が生じた場合
2 研究実施グループについて	16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達
3 臨床研究について	17 知的財産権の帰属先
4 この臨床研究の必要性	18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
5 この臨床研究の目的	19 培養自己骨髄細胞投与の中止について
6 この臨床研究の方法	20 自由意思による参加について
7 研究への参加予定人数	21 同意の撤回について
8 予想される効果と有害事象	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
9 他の治療法	23 研究結果の取扱い
10 個人情報の保護	24 研究成果の公表
11 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針	25 研究成果の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	26 連絡先・相談窓口
13 臨床研究終了後の治療について	
14 臨床研究の費用	

また、採取された細胞が余った場合、細胞を生物学的・免疫学的検索のため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。
 血液検査の際に、血清を保存用に余分に採血し、新たなマーカー等の解析に利用等するため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
 担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
 協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
 同意書（正）を当院保管用とする。

同意書

山口大学医学部附属病院
病院長 殿

培養自己骨髄細胞投与
に関する同意書

培養自己骨髄細胞投与に関する同意書

臨床研究課題名： 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加し、自己骨髄液から培養した培養自己骨髄細胞の投与を受けることに同意します。

ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

1 はじめに	15 健康被害が生じた場合
2 研究実施グループについて	16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達
3 臨床研究について	17 知的財産権の帰属先
4 この臨床研究の必要性	18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
5 この臨床研究の目的	19 培養自己骨髄細胞投与の中止について
6 この臨床研究の方法	20 自由意思による参加について
7 研究への参加予定人数	21 同意の撤回について
8 予想される効果と有害事象	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
9 他の治療法	23 研究結果の取扱い
10 個人情報の保護	24 研究成果の公表
11 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針	25 研究成果の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	26 連絡先・相談窓口
13 臨床研究終了後の治療について	
14 臨床研究の費用	

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書(写)をお渡しする。
同意書(正)を当院保管用とする。

同意撤回書

山口大学医学部附属病院

病院長 殿

同意撤回書

臨床研究課題名： 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」

私は上記研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日：

本人署名：

_____年 _____月 _____日 _____

研究責任医師または分担医師確認日：

確認者署名：

_____年 _____月 _____日 _____

