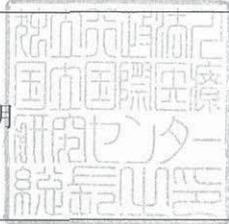


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22 年 9 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
	名称	独立行政法人 国立国際医療研究センター
	研究機関の長 役職名・氏名	総長 桐野 高明 

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
肝硬変を有する HIV 感染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	エイズ治療・研究開発センター センター長 岡 慎一

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	肝硬変を有する HIV 感染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
申請年月日	平成 22 年 9 月 28 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立国際医療研究センター病院 岡 慎一
対象疾患	HIV 感染症を合併している肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
実施期間及び対象症例数	臨床試験実施予定期間（結果通知日から 3 年間） 10 例
治療研究の概要	肝移植以外の治療法では改善が見込まれない肝硬変を有する 75 歳以下の HIV 感染者に対して、全身麻酔下で自己骨髄細胞採取・投与を行う。骨髄液 400mL 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。治療 6 カ月後に Child-Pugh スコア、血液生化学検査で治療効果を判定する。
その他（外国での状況等）	共同研究者である坂井田（山口大学）らは、肝線維化モデルマウスによる実験で、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た。骨髄由来細胞が障害部に遊走し、コラゲナーゼ、MMP9 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。この知見を参考に、平成 15 年 11 月より山口大学を中心に肝硬変症例に対して「自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法」の臨床応用が開始され、良好な治療成績が報告されている。
新規性について	同様の研究は山口大学を中心とする複数施設で行われているが、HIV感染者を対象としたものはない。今回の研究はHIV感染者においても本治療法が同様の効果をもたらすかを検討するものである。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	肝硬変を有するHIV感染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
研究機関	
名称	国立国際医療研究センター病院
所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
電話番号	03-3202-7181
FAX番号	03-3207-1038
研究機関の長	
役職	総長
氏名	桐野 高明 印
研究責任者	
所属	エイズ治療・研究開発センター
役職	センター長
氏名	岡 慎一 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 03 - 5273 - 5193 /FAX: 03 - 5273 - 5193
E-mail	oka @ acc.ncgm.go.jp
最終学歴	徳島大学医学部(1982年)
専攻科目	感染症学
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)	
名称	山口大学医学部および附属病院
所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1
電話番号	0836-22-2239
FAX番号	0836-22-2303
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	
役職	医学部長
氏名	佐々木 功典

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	非代償性肝硬変患者の肝線維化を改善する可能性が示されている自己骨髄細胞投与療法の、HIV感染者における安全性と有効性の検討を目的とする。HIV感染の重複によりウイルス性肝炎の治療成績は悪化し肝線維化の進行が速くなることが知られており、特に重複感染者の大きな部分を占める血友病症例においては、20歳代で肝硬変に至っている症例も稀ではない。現在非代償性肝硬変に対する根本治療は肝移植のみであるが、本邦では脳死肝移植の症例数が少なく、このような症例の生命予後は極めて厳しい。このような症例に対して自己骨髄細胞投与療法を安全かつ有効に適用できることが明らかとなれば、対象者に大きな利益をもたらす。
臨床研究の対象疾患	
名称	HIV感染症を合併している肝硬変症
選定理由	当センター通院中のHIV感染例、特に非加熱凝固因子製剤により感染した血友病症例の予後規定因子として肝疾患は極めて重要な位置を占める。肝硬変自体を改善する確立された治療法は肝移植のみであるが、HIV感染者は移植の適応とならない場合も多く、自己骨髄細胞投与療法はこのような症例に対して劇的な生命予後ならびに生活の質の改善をもたらす可能性がある。
被験者等の選定基準	Child-Pughスコア7点 (Child-Pugh B) 以上の肝硬変 (アルコール性肝硬変を除く) の状態にある75歳以下の成人HIV感染者で、肝移植以外の治療法では改善が見込まれない症例のうち、インフォームドコンセントを取得可能で、試験参加の意思を有する症例。詳細は別紙研究計画書を参照のこと。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で自己骨髄細胞を採取し投与する。すなわち、全身麻酔下に対象者の腸骨より骨髄液約400mLを採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、血球分離装置を用いて閉鎖回路内で無菌的に単核球分離を行い、得られた細胞分画を経静脈的に投与する。
調製(加工)行程	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 動物種()
複数機関での実施	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>
安全性についての評価	本研究で用いられる手法は、対象集団に対する適用実績を有するものの組み合わせである。すなわち骨髄液採取および投与は骨髄移植と同様の手法であり、全身麻酔は肝硬変例が肝細胞癌を発症し手術を行う際には必ず必要となる処置である。骨髄移植の際には細胞採取から投与までの間の保存・移送に関して安全性・安定性の問題があるが、本研究においては採取された自己骨髄細胞が当日中に同一施設内で投与されるため、このような問題が発生する可能性は骨髄移植よりむしろ小さい。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	自己骨髄細胞投与療法は他に有効な治療法が存在しない肝硬変症例に大きな利益をもたらす可能性があるが、HIV感染者における有効性・有害事象については不明な点も多く、臨床研究としての実施が妥当である。本療法は山口大学を中心とした複数の施設で既に臨床応用されており、非HIV感染者における効果と安全性が示されている。血友病症例を含むHIV感染者の骨髄移植や全身麻酔に関して経験を有する当センターにおいては、HIV感染者においても同様の処置を安全に行うことが可能であると判断した。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	<p>肝硬変を有する75歳以下のHIV感染者のうち、アルコール性肝硬変を除く症例を対象とする。参加基準を満たす症例の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とともに、血友病症例に関しては患者団体を通じても告知する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。試験への参加に同意が得られ、本試験への参加が適切でないと考えられる者を除いた症例を登録する。入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髄細胞採取・投与を行う。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後第2週、第4週以降4週後に第24週まで、第36週、第48週に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。詳細は研究計画書を参照のこと。</p>				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">手続</td> <td>登録に先立って、担当医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。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験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。</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>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、質問の自由について説明する。</td> </tr> </table>	手続	登録に先立って、担当医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。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験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。	説明事項	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、質問の自由について説明する。	
手続	登録に先立って、担当医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。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験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。				
説明事項	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、質問の自由について説明する。				
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					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">研究が必要不可欠である理由</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td></td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由		代諾者の選定方針		
研究が必要不可欠である理由					
代諾者の選定方針					
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>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、担当医は有害事象報告票を用いて研究事務局ならびに研究代表者に速やかに連絡する。研究代表者は必要に応じて症例登録の一時停止や他参加者の担当医への緊急連絡等の対応を行うとともに、効果・安全性委員会に報告する。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>				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>本研究に参加した症例については、研究期間終了後のHIV感染症管理を目的とした外来受診の際に、研究期間終了後に発生した本研究との関連を否定できない事象に関する情報を継続的に収集する。</p>				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無)
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	登録患者の同定や照会は、基本的に症例登録の際に各症例に付与される登録番号を用いて行うこととし、登録患者の氏名およびカルテ番号は各回のCRFには記載しない。
その他	研究成果の報告にあたっては、個人を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)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法 本研究のために受給している国際医療研究委託費を充てる。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 同様の研究は山口大学を中心とする複数施設で行われているが、HIV感染者を対象としたものはない。今回の研究はHIV感染者においても本治療法が同様の効果をもたらすかを検討するものである。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績(別紙1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(病棟図面・医療機器の概要・教育訓練の記録)
- 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(1. 国立国際医療研究センター採取実績)
- 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(2. 山口大学の治療実績)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式(研究参加時・採取時・投与時)
- その他(資料内容: 倫理委員会関連資料(倫理委員会規定・委員名簿・議事録・判定通知書))
- その他(資料内容: 研究計画書 (Version 1.1.1))
- その他(資料内容: 標準作業手順書(骨髄液採取・単核球分離・単核球分画製剤投与))
- その他(資料内容: 製品標準書)
- その他(資料内容: 医療事故後のHIV感染防止のための予防服用マニュアル)

研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

1	氏名	岡 慎一
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター(センター長)
	略歴(最終学歴)	徳島大学医学部(1982年) 医学博士(1988年)
	専攻科目	感染症学
	臨床研究において 果たす役割	研究のマネジメント 経験年数:27年(感染症領域)
2	氏名	塚田 訓久
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター(医療情報室長)
	略歴(最終学歴)	東京大学大学院(2006年 医学博士) 経験年数:11年(感染症領域)
	専攻科目	感染症学
	臨床研究において 果たす役割	研究計画策定・研究遂行の実務
3	氏名	潟永 博之
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター(治療開発室長)
	略歴(最終学歴)	東京大学大学院(1998年 医学博士)
	専攻科目	感染症学
	臨床研究において 果たす役割	研究計画の策定・基礎的解析 経験年数:16年(感染症領域)
4	氏名	渡辺 恒二
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター
	略歴(最終学歴)	琉球大学医学部(2004年 医学士)
	専攻科目	内科学・感染症学
	臨床研究において 果たす役割	研究遂行の実務 経験年数:5年(感染症領域)
5	氏名	叶谷 文秀
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター
	略歴(最終学歴)	ハーバード大学公衆衛生大学院(2003年)
	専攻科目	公衆衛生学(国際公衆衛生)
	臨床研究において 果たす役割	研究計画の策定・統計解析 経験年数:9年(公衆衛生領域)

備考1 1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

6	氏名	萩原 将太郎
	所属	独立行政法人 国立国際医療研究センター 血液内科(医長)
	略歴(最終学歴)	自治医科大学医学部大学院(1999年 医学博士) Newcastle University Centre of clinical epidemiology & biostatistics (2005)
	専攻科目	血液内科学
	臨床研究において 果たす役割	研究計画策定・自己骨髄採取および単核球分画製剤製造の管理 経験年数:18年(血液内科領域)
7	氏名	大河内 仁志
	所属	国立国際医療研究センター研究所 細胞組織再生医学研究部(部長)
	略歴(最終学歴)	東京大学大学院(1986年 医学博士)
	専攻科目	再生医学
	臨床研究において 果たす役割	研究計画策定・研究結果の基礎的解析 経験年数:10年(再生医学領域)
8	氏名	坂井田 功
	所属	山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学(教授)
	略歴(最終学歴)	山口大学大学院(1984年 医学博士)
	専攻科目	肝臓病学
	臨床研究において 果たす役割	山口大学の先行研究に基づく研究計画策定補助 経験年数:26年(消化器領域)・7年(再生医学領域)
9	氏名	寺井 崇二
	所属	山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学(准教授)
	略歴(最終学歴)	山口大学大学院(1990年 医学博士)
	専攻科目	肝臓病学・再生医学
	臨床研究において 果たす役割	山口大学の先行研究に基づく研究計画策定補助・研究実務遂行の監督 経験年数:20年(消化器領域)・7年(再生医学領域)
10	氏名	
	所属	
	略歴(最終学歴)	
	専攻科目	
	臨床研究において 果たす役割	

備考1 1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

【研究の概要】

本研究は、他に確立した有効な治療法が存在しない肝硬変を合併した HIV 感染者に対して、全身麻酔下に自己骨髄細胞を採取し経静脈的に投与することにより、肝線維化の改善をはかるものである。

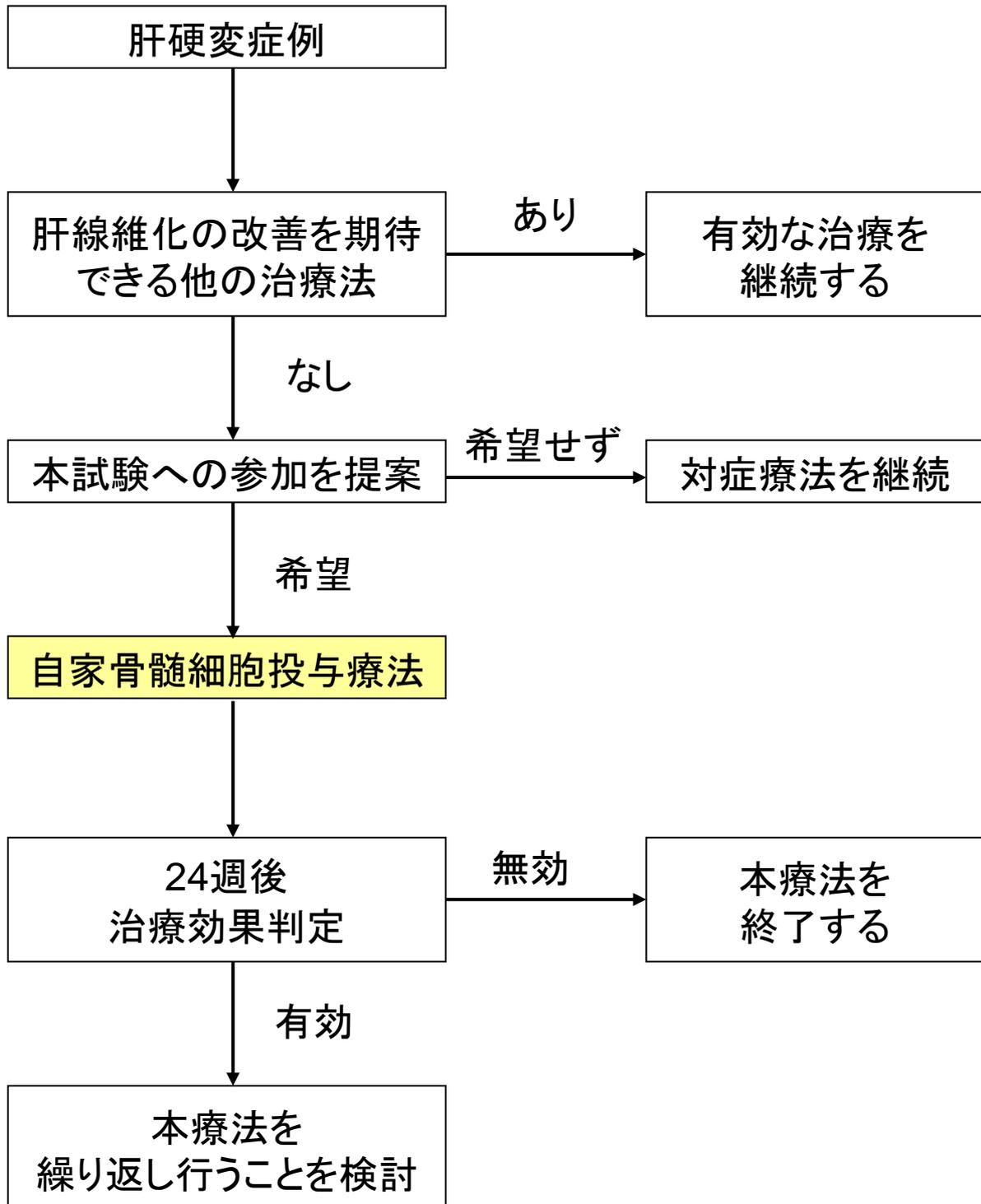
感染経路が共通することから、HIV 感染者は高率に他のウィルス性肝炎を合併する。新規抗ウィルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性ウィルス性肝炎も、一部の症例ではウィルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、HIV 感染者においては非感染者と比較して治療成績が低いことが知られており、またこのような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在する。特に非加熱凝固因子製剤により HIV に感染したいわゆる「薬害エイズ」例のほとんどが HCV に重複感染しており、感染から 30 年が経過した現在、C 型肝硬変は薬害エイズ例の死因の最大の部分を占めるようになってきている。この他にも HIV 感染者は薬剤性など様々な原因で肝硬変を来す場合がある。

肝硬変に対する現時点で唯一の根本治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなど医学的問題から適応が限られている。さらに本邦では脳死移植の症例数が極めて少なく、適切な生体ドナーが存在しない場合にはそもそも肝移植を受けることはできない。このような症例に対しては以前から肝庇護療法ならびに合併症に対する対症療法が行われてきたが、その効果は限定的である。

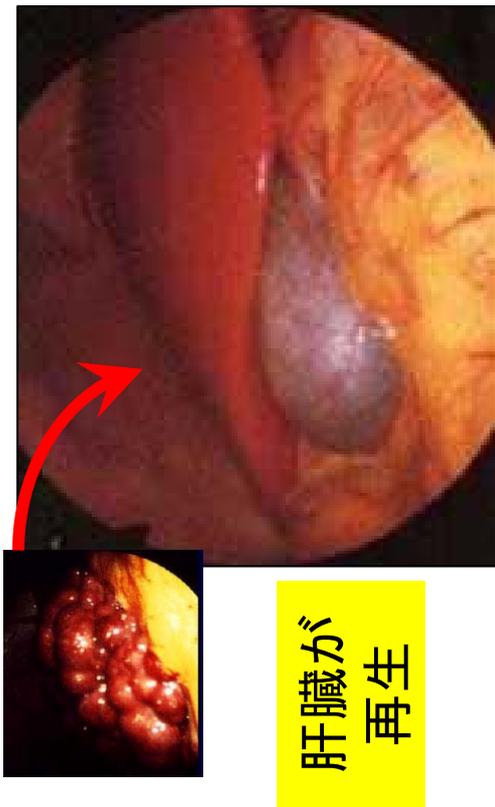
自家骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し経静脈的に投与することで肝硬変状態の肝臓に線維化改善を誘導し肝機能を回復させる方法である。慢性肝炎モデルマウスでの有効性の証明を経て、平成 15 年より山口大学大学院消化器病態内科学教室を中心とした複数施設で臨床応用されており、肝移植以外に有効な治療法がない肝硬変症例に対する治療として大きな効果が期待されている。しかし現在臨床応用が進められている施設においても HIV 感染者は対象から除外されており、本邦の HIV 感染症診療において最も大きな役割を有する当施設での臨床研究を計画した。

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を対象とする。自己骨髄細胞の採取は、血液内科領域で広く行われている骨髄移植と同様の方法で行う。すなわち、全身麻酔下に両腸骨より骨髄液約 400mL を採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行う。その後血球分離装置を用いて閉鎖回路内で単核球分離を行い、得られた単核球細胞分画を同日に経静脈的に投与する。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、問題がなければ以後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、以後も少なくとも 3 ヶ月毎に 1 年間の経過観察を行う。有効性の判定は身体所見、血液所見ならびに画像所見に基づき行う。

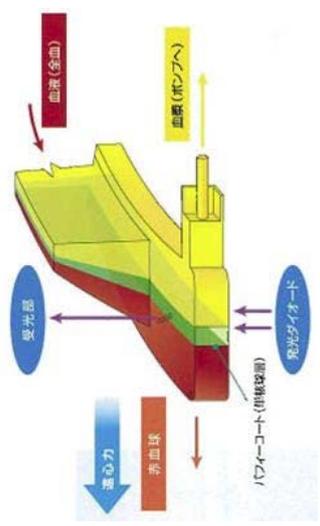
研究の流れ



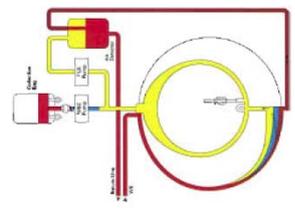
肝硬変を有するHIV感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の概要説明図



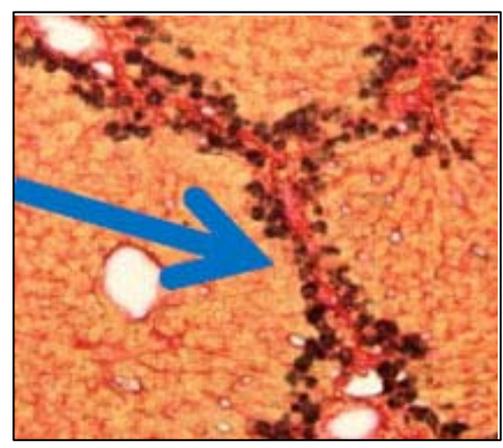
自己骨髄細胞採取(手術室)



血球分離装置を用いて閉鎖回路内で単核球分画を分離



同日中に静脈から投与



投与された細胞が肝臓に定着

