

平成 22 年 12 月 10 日

国立国際医療研究センターから申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

国立国際医療研究センターから申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめましたので報告いたします。

記

1. 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安全性と有効性に関する研究

申請者：国立国際医療研究センター 総長 桐野 高明

申請日：平成 22 年 9 月 28 日

## 1. 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安全性と有効性に関する研究
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 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。

## 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

### 1) 第1回審議

①開催日時： 平成22年11月22日(月)16:00～19:00  
(第13回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

### ②議事概要

平成22年9月28日付けで国立国際医療研究センターから申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:HIV感染症を合併している肝硬変症)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- 臨床研究を通じて、有効性を示す機序を解明する努力を引き続き行ってほしい。
- 課題名は、「有効性と安全性」より「安全性と有効性」の方が適切です。
- 説明の図(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)の肝硬変から改善した図は正常肝ではないか?骨髄細胞投与により改善した腹腔鏡写真か。また、「肝臓が再生」の表現は適切か?誤解を与えることになろう。
- 肝硬変に対する幹細胞治療メカニズムの解析には長い歴史があり、それらの概要をまとめ、説明文書にもわかりやすく反映させて頂きたい。
- 同意説明文書の中に使用される「治療」の表現については適切に訂正されているが、今後とも、被検者の誤解や過剰な期待を与えないような配慮をお願いする。
- 有害事象の対応策について説明が不十分ではないか。

### 2) 第2回審議

①委員会の開催はなし。

### ②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、国立国際医療研究センターの資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

## 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(実施計画書)

- 臨床研究の名称を修正し、計画書等に反映した。

(説明図)

○ 実施された臨床研究の結果を正確に反映して、説明図を被験者の誤解がされないように修正した。

(同意説明文書)

- 肝硬変に対する治療の歴史と経緯について追加した。
- 有害事象の説明を加え、その対応策も記載した。

#### 4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果


国立国際医療研究センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：HIV感染症を合併している肝硬変症）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

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安全性と有用性に関する研究
研究機関	
名称	国立国際医療研究センター
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 <span style="float: right;">印</span>
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 <span style="float: right;">印</span>
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: 20%;">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 <span style="margin-left: 100px;">(無)</span>
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</p> <p>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> <hr/> <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</p> <p>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。

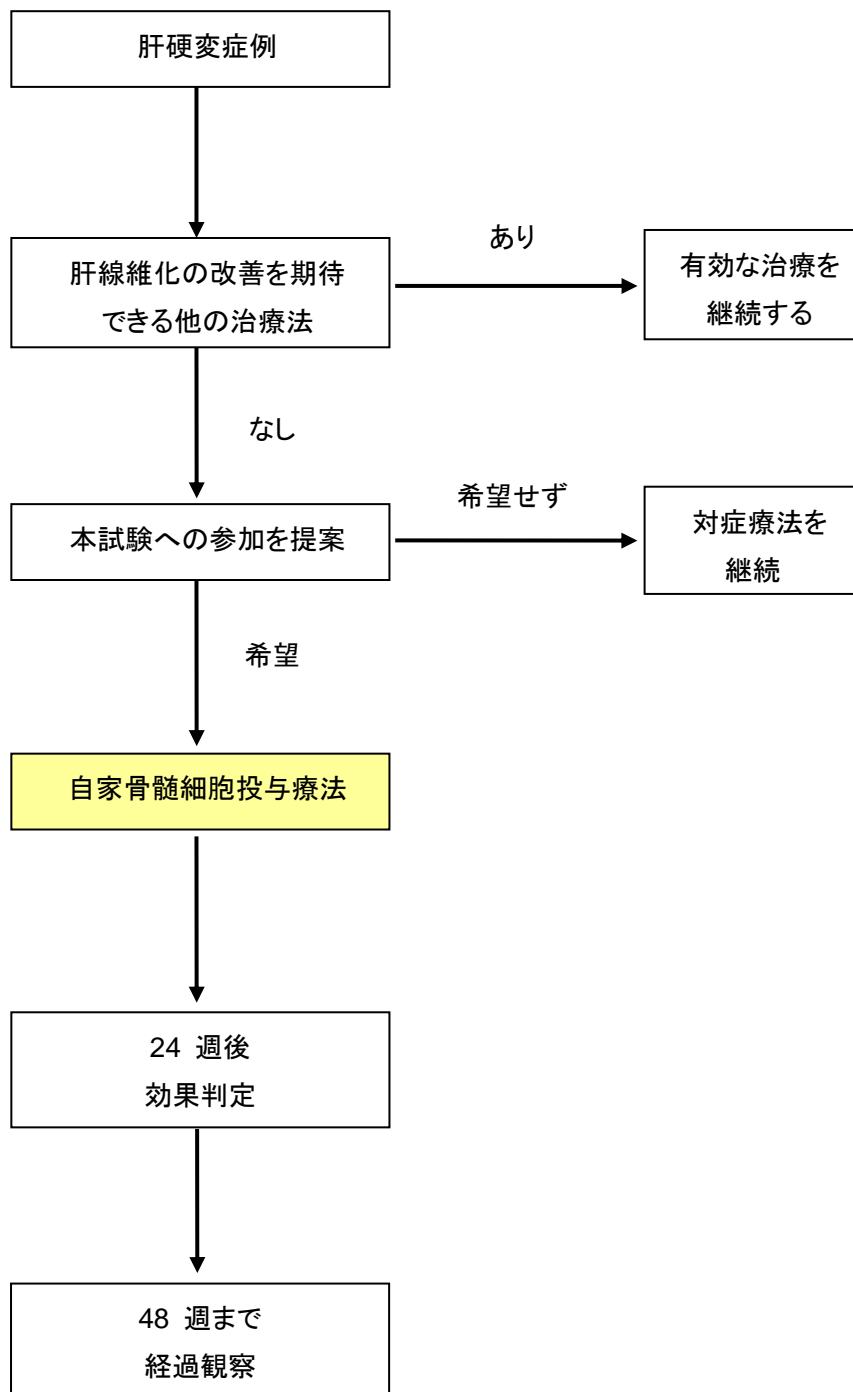
感染経路が共通することから、HIV 感染者は高率に他のウィルス性肝炎を合併する。新規抗ウィルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性ウィルス性肝炎も、一部の症例ではウィルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、HIV 感染者においては非感染者と比較して治療成績が低いことが知られており、またこのような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在する。特に非加熱凝固因子製剤により HIV に感染したいわゆる「薬害エイズ」例のほとんどが HCV に重複感染しており、感染から 30 年が経過した現在、C 型肝硬変は薬害エイズ例の死因の最大の部分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く期待されている。しかし現在臨床応用が進められている施設において HIV 感染者は研究対象から除外されており、本法の HIV 感染者における安全性、および HIV 感染者においても非感染者と同等の効果が得られるかについては不明である。このため、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。

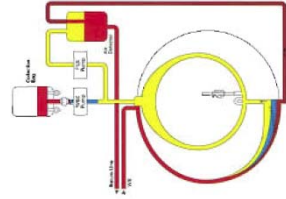
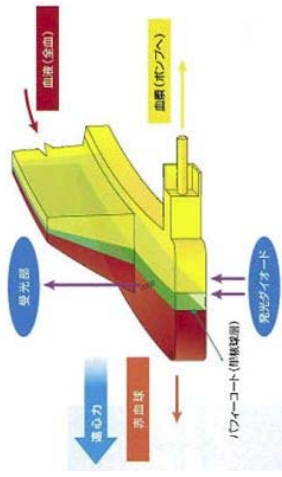
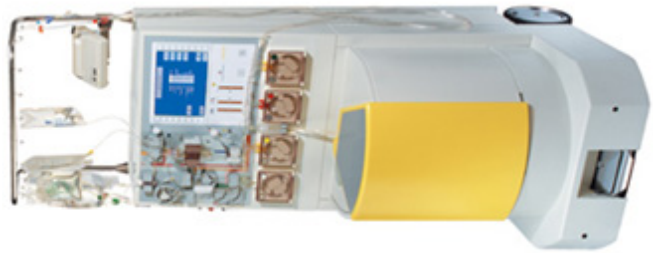
研究の流れ図



# 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



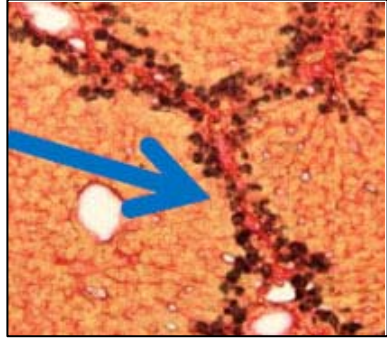
自己骨髄細胞採取(手術室)



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  
(写真はマウスでの実験結果)



肝線維化が改善

著効例の肝CT像の変化：処置後(下)に腹水が減少し、肝臓の形態も正常に近付いている(山口大学)

## 「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

### 安全性と有効性に関する研究」への参加のお願い

#### 1. 自己骨髄細胞投与療法とは

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し、うち一部の方では線維化の進行により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、さらに進行して非代償性肝硬変となると、黄疸や腹水、食道静脈瘤などの合併症を来します。それぞれの合併症に対する対症療法はありますが、肝臓の機能を回復させるための根本的な治療は現在のところ肝移植以外にありません。しかし、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、症例数が限られているのが現状です。肝移植以外の手段で肝臓の機能を回復させる研究がこれまでに多く行われてきましたが、その中で日本人におけるある程度の安全性と有効性が示されているのが自己骨髄細胞投与療法です。

2000 年、男性ドナー由来の骨髄移植を受けた女性の肝臓内に、男性のみが持っている Y 染色体が発見されました。骨髄は骨の内部にあり血液細胞を産生する主体となっている臓器ですが、研究の結果、骨髄内に存在するいずれかの細胞が、血液以外にも様々な臓器の機能を修復しうる可能性を有していることが明らかとなりました。実験的に肝硬変の状態としたマウスに対して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臓の障害された部分に定着し線維化を改善させる物質を産生する結果、肝硬変の状態が改善することも示されました。

この動物実験の結果を踏まえ、平成 15 年 11 月から山口大学消化器内科を中心として、肝硬変の患者さんを対象とした自己骨髄細胞投与療法の臨床研究が開始されました。平成 20 年時点で 30 例以上の患者さんに実際に自己骨髄細胞投与療法が行われていますが、現在のところ大きな合併症はなく、多くの例で肝機能のある程度の改善がみられたと報告されています。海外の他の施設でも、骨髄由来の細胞を肝臓に流れ込む血管(肝動脈・門脈)に直接投与する、あるいは山口大学と同様に静脈から投与する試みがなされており、それぞれある程度の肝機能の改善が得られたと報告されています。

ただし、自己骨髄細胞投与療法は標準的治療として保険適応を得る段階には至っておりません。症例数には限りがあり、長期間の効果ならびに有害事象については不明な部分があります。この方法を HIV 感染者に対して実施した経験はなく、本法の HIV 感染者における安全性は不明です。投与された骨髄細胞のうち「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。

しかし、現在のところ肝移植を除き非代償性肝硬変に対する根本的な治療法がないことから、この自己骨髄細胞投与療法が大きな可能性を秘めた方法であることに変わりはありません。自己骨髄細胞投与療法により出来るだけ長い間肝機能を維持し、その間に肝硬変に対するより良い治療法が確立するのを期待したいと考えて本研究を計画しました。

## 2. 研究の内容と予想される効果

自己骨髄細胞投与療法に用いる細胞の採取は、世界中で広く行われている骨髄移植の場合と同様に行います。すなわち、全身麻酔ののち、手術室で両側の腸骨（臀部の骨）から治療に必要な量の骨髄液（約 400mL）を採取し、この目的に広く使用されている専用の器材（ボーンマロウコレクションシステム）を用いて骨のかげら等の除去を行います。その後血球分離装置を用いて単核球（今回の治療に必要な細胞成分）を分離し、これを静脈から点滴で投与します。

投与された細胞の一部が肝臓に定着し、局所で肝臓の線維化を改善させる物質を産生する結果、線維化が改善し、その結果として肝機能が改善することを期待しています。ただし、HIV 感染者において、HIV 非感染者におけるこれまでの研究結果と同様の効果が得られるかは不明です。本研究において、有効性は自己骨髄細胞投与後 6 ヶ月の時点での肝機能の総合的評価により判定します。

## 3. 研究参加に伴う危険性とその対処について

自己骨髄細胞投与療法は、ご自身の細胞を取り出した後、必要な細胞成分だけを選別してそのまま体に戻す方法であるため、投与する細胞自体に関しては基本的に重篤な副作用はないものと予想しております。実際に既に同様の研究を実施している他施設でも重篤な副作用は報告されておられません。しかし骨髄の採取および投与に関して、以下のような合併症が生じる可能性があります。

・全身麻酔に伴う合併症：薬剤アレルギー・肝障害・肺炎・脳梗塞・心筋梗塞・脳出血・

悪性高熱症（まれ）など。気管内挿管あるいは尿道カテーテル留置に伴い、前歯や尿道を損傷した例も報告されています。

・骨髄採取に伴う合併症：疼痛・出血・感染・貧血など（貧血が高度の場合輸血が必要となります）。骨髄穿刺針が途中で折れ皮膚の一部を切開して取り出した例があるほか、肺脂肪塞栓症や血栓症、術後の骨髄炎も報告されています。

- ・骨髄細胞投与に伴う合併症：注射部位の疼痛・発熱など
- ・その他予期せぬ合併症
- ・研究参加中に偶然起こる出血（血友病がある場合）

このため、骨髄採取・投与の処置後1週間は原則として入院していただき厳重な経過観察を行います。さらに投与2週目、4週目以降6ヶ月目までは月1回、12ヶ月目までは少なくとも3ヶ月に1回受診していただき、診察ならびに血液検査を行う予定です。この試験はこれまでに行われた類似の研究結果に基づいて科学的に計画されており、また細心の注意を払って行われますが、もし試験の期間中あるいは終了後に副作用などの健康被害が生じた場合には、担当医師がその時点で最適と判断する対処を行います。

自己骨髄細胞投与療法は肝硬変を改善させる可能性があります。肝硬変の原因になった疾患（B型・C型肝炎など）に対する治療法ではないため、原因疾患に対する治療は継続する必要があります。原因疾患が完治しない場合やアルコール摂取を継続した場合には、再び肝臓の線維化が進行する可能性があります。

#### 4. 他の治療法に関して

本研究への参加の有無を問わず、肝硬変に対する通常の診療はこれまでどおり継続します。非代償性肝硬変に伴う腹水貯留、食道・胃静脈瘤、肝性脳症などの合併症に対しては、それぞれ対症的な処置を行います。しかしいずれの治療も肝臓自体に対する根本的治療ではありません。

肝臓の機能を回復させるための治療法として確立したものに、肝移植（生体肝移植・脳死肝移植）があります。本研究への参加のいかんを問わず、肝移植のご希望がある場合には、適切な施設に御紹介させていただくことが可能です（ただし他施設への紹介は肝移植という選択が適切かどうかの判断を目的としたものであり、移植が行えることをお約束するものではありません）。

#### 5. 今回の研究への参加中止に関して

今回の研究への参加は、患者さんの自由意思によります。また一旦参加を決めた後でも、患者さんの希望によっていつでも中止することが可能です。中止により効果が十分に得られなくなる可能性はありますが、中止により重大な副作用が生じることはないと考えています。また、研究への参加の拒否や中止によって、以後の診療で差別や不利益を受けることはありません。

## 6. 費用に関して

本研究に関わる費用、すなわち自己骨髄細胞採取・投与のための入院費用および薬剤費用、検査費用については、研究費をこれに充てます。すなわち、本研究に参加することで追加の費用負担が発生することはありません。

## 7. 個人情報について

この臨床研究の結果は、医療記録として残されます。また、国立国際医療研究センターの倫理審査委員会が、研究が倫理的に問題なく実行されているかを確認するためにあなたの記録（氏名、住所を含む）を閲覧することがあります。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。

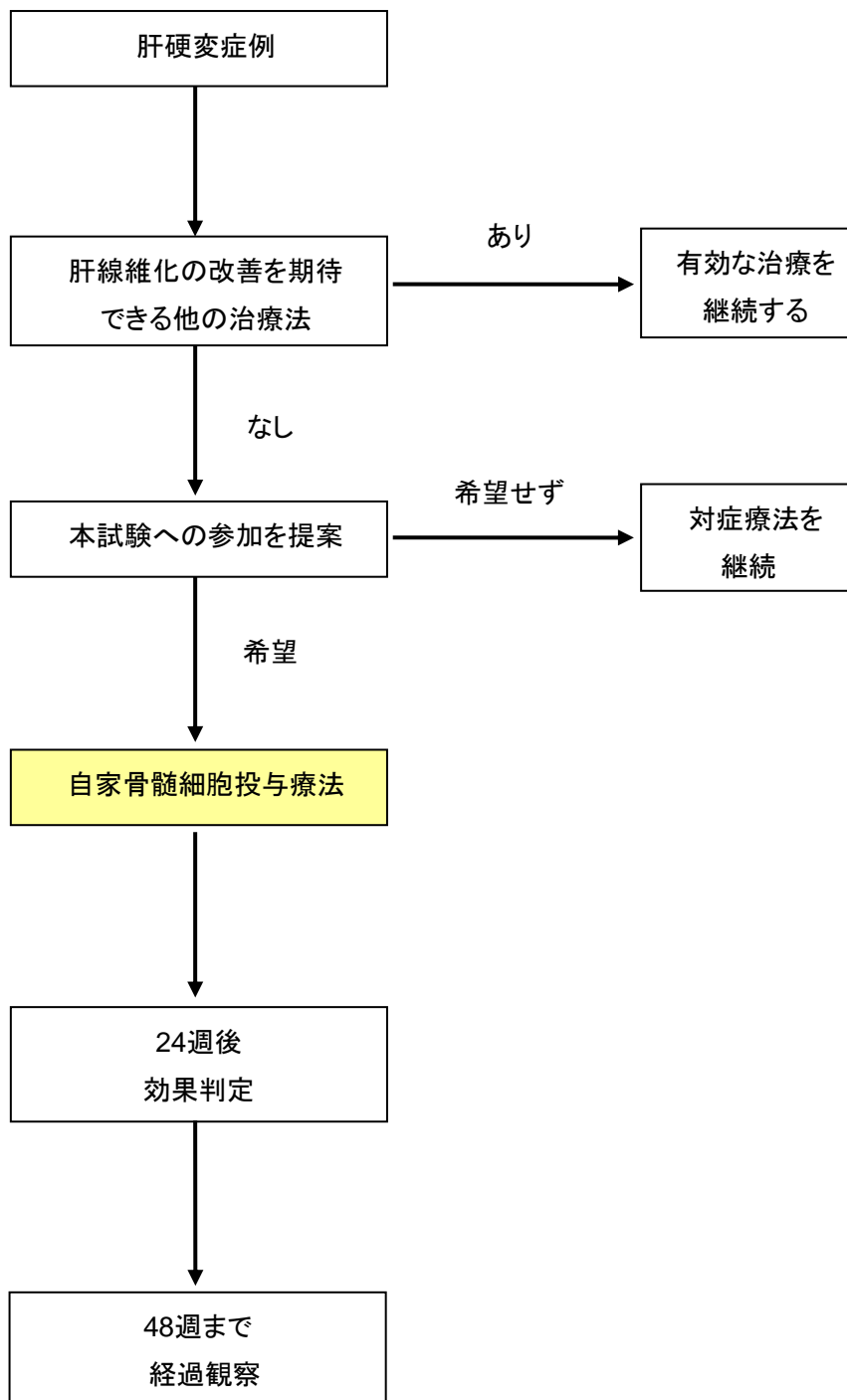
本研究に関する記録は氏名の代わりに番号（患者コード）を用いて管理されます。記録用紙はオートロックが備えられた部屋の中に設置された鍵のかかる棚に、電子的な記録はパスワードで保護されネットワークに接続されない専用のコンピュータ内にそれぞれ保存され、研究関係者以外は参照できない仕組みとなっています。また普段の診療と同様に、すべての関係者には研究上知り得た秘密を守る義務（守秘義務）が課せられています。

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。

ご不明の点がありましたら担当医まで遠慮なくご質問下さい。



付録：研究のながれ



# 研究参加同意書

国立国際医療研究センター理事長 桐野 高明 殿

私は、「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」の実施に際し、担当医から研究に関する説明を別紙説明書により受け、下記の点を確認した上、参加することに同意します。

1. 研究の目的・方法
2. 研究の内容と予想される効果
3. 研究参加に伴う危険性について
4. 他の治療方法の有無・内容
5. 本研究の開始前・開始後に関わらず、本研究参加の同意をいつでも撤回でき、また撤回しても何ら不利益を受けず、原疾患に対する最善の処置を受けられること
6. プライバシーは最大限に尊重されること

平成 年 月 日

本人署名(または記名・押印)

\_\_\_\_\_

本臨床試験に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

平成 年 月 日

診 療 科

\_\_\_\_\_

説 明 者 氏 名

\_\_\_\_\_

本同意書のコピーを 2 部作成し、本人が 1 部を保管、外来診療録に 1 部を保管する。

本同意書の原本は、研究事務局が保管する。