

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23年 2月 17日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	石川県金沢市宝町 13-1
	名称	金沢大学医薬保健研究域
	研究機関の長 役職名・氏名	金沢大学医薬保健研究域長・教授・山本 博



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
肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究	金沢大学医薬保健研究域医学系・教授・金子周一

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究
申請年月日	平成23年2月17日
実施施設及び研究責任者	実施施設：金沢大学医薬保健研究域 金子 周一
対象疾患	肝硬変
ヒト幹細胞の種類	ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞
実施期間、対象症例数	承認後3年間、4症例
治療研究の概要	本臨床研究では、肝硬変患者を対象として、自分の脂肪組織より分離された間質細胞を、肝動脈より投与して直接肝臓へ運搬し肝機能を改善させる肝再生療法を行う。自己脂肪組織由来間質細胞の分離には、脂肪組織分離装置を用いて、完全自動無菌密閉式の自己脂肪組織由来間質細胞を分離、脂肪組織分離装置を用いて分離された細胞を、カテーテルを総肝動脈まで挿入し30分かけて投与する。
その他（外国での状況等）	脂肪組織由来間質細胞を用いる試験として、ヨーロッパでは、急性心筋梗塞、虚血性心不全を対象に、本邦では九州大学において、乳がん術後の組織欠損患者に対する乳房再建の臨床研究が実施されている。
新規性について	肝硬変を対象としては、骨髄由来間葉系幹細胞の経静脈投与による臨床研究が本邦を中心に報告されているが、脂肪由来間葉系細胞を用いる臨床研究は本邦では新規。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究		
研究機関			
名称	金沢大学医薬保健研究域医学系		
所在地	〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1		
電話番号	076-265-2100		
FAX番号	076-234-4202		
研究機関の長			
役職	金沢大学医薬保健研究域長		
氏名	山本 博		印
研究責任者			
所属	金沢大学医薬保健研究域医学系		
役職	教授		
氏名	金子周一		印
連絡先	Tel/Fax	Tel:076-265-2233 /Fax:076-234-4250	
	E-mail	skaneko@m-kanazawa.jp	
最終学歴	金沢大学大学院医学系研究科		
専攻科目	内科学		
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			
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)			
役職			
氏名			
臨床研究の目的・意義	*別紙2参照		

臨床研究の対象疾患	
名称	*別紙3の条件を満たす肝硬変
選定理由	慢性肝疾患の終末像である肝硬変は、肝機能低下状態、持続する慢性炎症および高度な肝線維化状態を病態とする。高度に進展した肝硬変の終末期肝不全状態に対する根治的治療法に肝移植があるが、我が国では脳死ドナーの絶対的不足が続き、生体肝移植が主に行われている。健常者ドナーを必要とするなど、問題が多い。肝硬変の終末期肝不全状態への進展をできるかぎり遅延させるには、さらなる肝機能低下の進行を防ぐ、あるいは改善することが必要である。臓器機能再生能を有することが示唆される脂肪組織由来間質細胞による細胞治療により、肝硬変における肝機能低下進展の軽減あるいは改善が期待できるため、本疾患を選定した。
被験者等の選定基準	*別紙3参照。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞
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	*別紙6参照。 ① 脂肪組織採取方法 所要時間:約1~1.5時間、実施場所:手術室 全身麻酔下に、腹部または臀部、大腿部の皮下脂肪組織にチューメッセント液(麻酔溶液)(成分:生理食塩水1000ml+1%リドカイン(1%キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1.5ml)を適量注入する。その後、通常形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を採取部位より吸引する。この際、シリンジには麻酔溶液と脂肪組織が混合された状態で吸引されるため、採取された検体総量のうち脂肪組織が約400g採取されていることを確認する。 ② 脂肪組織処理方法(脂肪組織由来間質細胞の分離) 所要時間:約2~3時間、実施場所:血管造影室 脂肪組織分離装置に滅菌済みディスプレイセットを装着し、採取した脂肪組織 約400gを脂肪組織収集容器内へ注入する。注入した脂肪組織を乳酸リンゲル液で洗浄する。その後、脂肪組織から細胞を分離する酵素を加え、消化処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮、酵素の洗浄を行い、脂肪組織由来間質細胞を採取する。 ③ 移植方法 所要時間:カテーテル約30分、実施場所:血管造影室 投与予定数の間質細胞を含有した乳酸加リンゲル液をカテーテルを用いて経肝動脈的に投与する。
調製(加工)行程	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 動物種( )
複数機関での実施	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無
安全性についての評価	脂肪組織分離装置を用いて採取された間質細胞について、心臓の冠動脈への投与で同数の細胞投与についての安全性が報告されている(*別紙4)。脂肪組織採取は、現在美容形成外科領域で一般的に行われているTumescent 脂肪吸引法を用いる。
臨床研究の実施が可能であると	*別紙5参照

判断した理由	
臨床研究の実施計画	*別紙6参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	ヘルシンキ宣言に則り、主治医または担当医は、同意書を元に患者に対して十分な説明を行い、その利益、不利益を十分に理解した後に、同意をいただく。いかなる場合においても本臨床研究における安全性の確保を最優先とする。本研究への参加はあくまでも患者の自由意志であり、不参加の場合にもなんら不利益を得ないこと、また同意後の撤回も可能であり、その後も適切な治療を受けられることを説明する。詳細は下記説明事項および*別紙7(インフォームド・コンセントにおける説明文書および同意文書)を参照。
説明事項	*別紙7説明文書参照。概要は、①臨床試験とは②臨床試験の概要③臨床試験への参加について④安全性について⑤本臨床試験に参加できる患者さんについて⑥プライバシーの保護⑦遺伝子発現解析に関する個人に関する情報の保護と管理⑧費用の負担について⑨得られた脂肪組織由来間質細胞について⑩試料等の破棄方法について⑪遺伝子カウンセリングについて⑫本臨床研究に対する補償と治療について
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	
研究が必要不可欠である理由	単独でインフォームド・コンセントを取得することが困難な者を被験者とはしない。
代諾者の選定方針	単独でインフォームド・コンセントを取得することが困難な者を被験者とはしないため代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	「重大な事態」を以下のように定義し、対応する。 本研究において、各被験者の登録時より生じたすべての有害事象(あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患)又は副作用のうち、重篤な有害事象は以下のように定義する。尚、本臨床試験との因果関係は問わない。 ① 死亡 ② 死亡につながる恐れのある症例 ③ 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例 ④ 障害 ⑤ 障害につながる恐れのある症例 ⑥ ①から⑤に掲げる症例に準じて重篤である症例 ⑦ 後世代における先天性疾病または異常 以上のような事象が発生した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して、直ちに適切な処置を行う。また、研究責任医師は、速やかに施設長ならびに厚生労働大臣に報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	退院後は外来通院で経過観察を行う。追跡調査は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して、本研究責任者、分担者により、研究期間終了後10年間行う。追跡調査の内容は、移植後1カ月間での評価・検査項目に準じ、最低年1回行われる。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	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	得られたデータは記録時に匿名方式で保存する。検査データはすべて、対比が必要な為、患者データの匿名化は連結可能匿名化とする。この際、個人識別に関するデータはパスワード管理とし、パスワードは個人情報分担管理者(計画書に記載)が管理する。
その他	開示について: 本臨床研究成果や安全性評価の結果は、共同研究機関や各学会、学術雑誌およびデータベース上などに発表される可能性はあるが、個人情報保護法に則り、開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行う。本臨床研究への参加により、臨床受託研究審査委員会、厚生労働省や文部科学省の担当者が、被験者のカルテ閲覧を行なう可能性はあるが、被験者および家族のプライバシーが外部に漏れることはない。
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 金沢大学恒常性制御学講座の運営交付金等によって施行する。  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 自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の検討は我が国および外国において報告がない。

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「別紙〇参照」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)

- 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(\*別紙7)
- 研究者の略歴及び研究業績(\*別紙8)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(\*別紙9)
- 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10)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(\*別紙11)
- 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(\*別紙12)
- その他(資料内容:実施計画書 \*別紙13)
- その他(資料内容:プロトコル関連資料(ポンチ絵) \*別紙14)
- その他(資料内容:肝硬変を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞の経静脈投与6例の詳細 \*別紙15)
- その他(資料内容:倫理委員会議事録 \*別紙16)
- その他(資料内容:倫理委員会結果通知書 \*別紙17)
- その他(資料内容:倫理委員会委員名簿 \*別紙18)

- ☑ その他(資料内容:倫理委員会設置要項 \*別紙19)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料1 Tumescant法)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料2 Tumescant法の合併症について)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料3 Celution Biocompatibility Test)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料4 Celution CE Mark)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料5 APOLLO試験)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料6 日経メディカル記事)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料7 PRECISE試験)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料8 AHA抄録)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料9 Celase安全性関連資料1)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料10 Celase安全性関連資料2)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料11 Intravase安全性関連資料)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料12 Celase, Intravase Biocompatibility Test)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料13 biocompatibility table (intravase))
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料14 Biological Verification of Sterile Intravase GMP Production Lots CPr733)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料15 Intravase成分)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料16 マウスに対するヒト脂肪組織由来間質細胞投与の安全性検討結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料17 イヌおよびネコにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料18 ブタにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料19 マウスに対するヒト脂肪組織由来間質細胞投与の安全性検討)
- ☑ その他(資料内容:別紙5添付資料1 間葉系幹細胞の肝細胞分化能 Hepatology 2007)
- ☑ その他(資料内容:別紙5添付資料2 ヒト脂肪組織由来間質細胞の肝細胞分化能の検討)
- ☑ その他(資料内容:別紙5添付資料3 乳房形成術論文)
- ☑ その他(資料内容:別紙6添付資料1 脂肪組織採取手順)
- ☑ その他(資料内容:別紙6添付資料2 脂肪組織分離装置製品概要書)
- ☑ その他(資料内容:別紙6添付資料3 脂肪組織分離装置製品標準書)
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料1 清浄度一覧(手術室・IVR室・心カテ室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料2 図面(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料3 清浄度回復特性(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料4 清浄度測定(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料5 騒音測定(手術室))

- その他(資料内容:別紙9添付資料6 フィルターリーク測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料7 室内外圧力差測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料8 図面(IVR,心カテ室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料9 粉塵測定記録(IVR-1,2、心カテ室))
- その他(資料内容:別紙11添付資料1 ヒト脂肪組織由来多分化能細胞による治療)
- その他(資料内容:別紙11添付資料2 肝硬変患者に対する骨髄細胞投与の論文)
- その他(資料内容:別紙11添付資料3 肝硬変患者に対する骨髄由来単核球細胞の経肝動脈投与を行った論文)
- その他(資料内容:別紙15添付資料1 肝硬変を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞の経静脈投与6例の血清アルブミン値の推移)

## 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

慢性肝疾患には、ウイルス慢性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎が含まれるが、我が国ではその罹患人口は大きく、C型肝炎ウイルス感染者は200万人、B型肝炎ウイルス感染者は150万人、また、非アルコール性脂肪肝炎患者は100万人とも推測されている。その終末像は肝硬変であり、肝不全への進展、肝癌の高い発生率により、予後不良である。肝不全状態になった肝硬変に対する最終的な根治治療は肝移植であるが、我が国では慢性的ドナー不足があり、生体肝移植が主に行われている。健常者ドナーへの侵襲をはじめ、問題が多い。また、肝硬変状態から肝癌が発生した場合、肝機能が低下しているため手術治療をはじめとした癌の根治的治療ができない場合がある。そのため、肝硬変では、肝臓の予備能を保ち、終末期肝不全への進展をできるかぎり遅延させることが重要である。

脂肪組織に存在する脂肪細胞以外の間質細胞群には、肝細胞に分化する能力のある幹細胞が含まれる。本臨床研究では、肝硬変患者を対象として、自分の脂肪組織より分離された間質細胞を、肝動脈より投与して直接肝臓へ運搬し、肝機能の改善させる肝再生療法を行う。自己脂肪組織由来間質細胞の分離には、脂肪組織分離装置を用いて行う。この装置を用いて得られる自己脂肪組織由来間質細胞を用いて、乳癌等による乳房切除後の乳房再建術、豊胸目的の乳房形成術、虚血性心疾患に対する心機能再生療法が行われており、一定の効果があることが報告されている。脂肪組織由来間質細胞は自己由来のものを用いるため、免疫拒絶、アレルギーの可能性が考えられない。また、脂肪組織分離装置は完全自動無菌密閉式であり、この装置を用いて分離された細胞は、その後培養なしにカテーテルにて経肝動脈的に投与するため、細胞の汚染のリスクがなく、細胞調整センターを必要としない。

② 研究の流れを示した図やイラストなど(ポンチ絵)

