

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 4 月 11 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒901-2492 沖縄県中頭郡中城村字伊集 208 番地
	名称	社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院
	研究機関の長 役職名・氏名	院長 奥島慈彦 

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

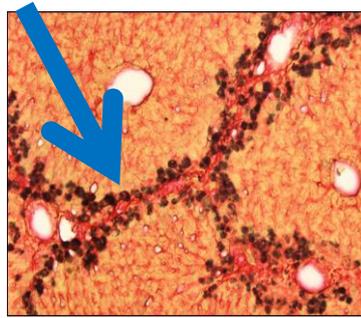
ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究	消化器内科 副院長兼内科部長 佐久川 廣

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

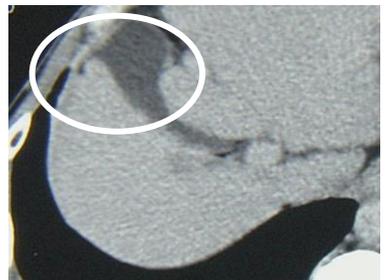
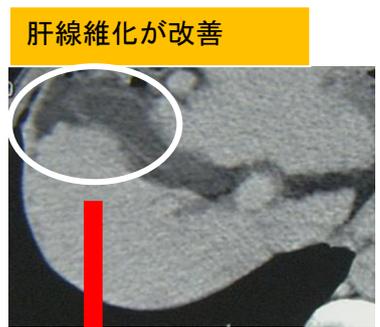
研究課題名	生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究
申請年月日	平成24年4月11日
実施施設及び研究責任者	実施施設：社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院 佐久川 廣
対象疾患	生活習慣病関連肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可を受けてから2年間、10症例
治療研究の概要	肝移植以外の治療法では改善が見込まれない生活習慣病に起因する肝硬変を有する20歳以上70歳以下の症例に対して、全身麻酔下で自己骨髄細胞採取・投与を行う。骨髄液400mLを採取後に血球分離装置を用いて無菌的に単核球分離を行い、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、腹水量の推移等で治療効果を判定する。
その他（外国での状況等）	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ている。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。臨床研究においては末梢静脈、経肝動脈的、経門脈的投与が報告され改善効果が認められている。
新規性について	対象疾患がアルコール性またはNASH関連肝硬変であるところに新規性がある。



自己骨髄細胞採取（手術室）



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：
山口大学からの入手画像）



著効例の肝 CT 像の変化
処置後（下の画像）に腹水が減少し肝臓の形態も正常近づいている（山口大学からの入手画像）



CPC 内設置アイソレーター内
遠心機を用いて単核球分画の分離を施行



同日中に静脈から投与

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	生活習慣病関連肝硬変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	社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院
所在地	〒901-2492 沖縄県中頭郡中城村字伊集208番地
電話番号	098-895-3255
FAX番号	098-870-3172
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	奥島憲彦
研究責任者	
所属	消化器内科
役職	副院長兼内科部長
氏名	佐久川 廣
連絡先 Tel/Fax	Tel: 098 - 895 - 3255 /FAX: 098 - 870 - 3172
E-mail	h.sakugawa @ heartlife.or.jp
最終学歴	新潟大学(1981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)	
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

共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)

名称	琉球大学医学部および附属病院
所在地	〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地
電話番号	098-895-3331
FAX番号	098-895-3086

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	須加原一博

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、生活習慣病関連肝硬変患者における有効性と安全性の検討を目的とする。
 沖縄県の肝硬変は肥満や飲酒等の生活習慣病に起因するものが多く、さらに若年で非代償期肝硬変に進行している症例が多い。このような生活習慣病関連の肝硬変は、日本全体でも近年増加しており、今後も増加するものと予測される。非代償性肝硬変に進行すると食事制限や禁酒をしても効果なく、肝移植以外に有効な治療法がない。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、肝移植を行う施設は都市部に限られており、沖縄県のような離島県や地方の患者の場合、県外の施設で行うため、患者および家族の経済的負担が大きい。非代償性肝硬変症例に対して自己骨髄細胞投与療法を一般病院で有効かつ安全に適用できることが明らかとなれば、自己骨髄細胞投与療法が広く普及し、非代償期肝硬変患者に大きな利益をもたらす。

臨床研究の対象疾患

名称	生活習慣病関連(アルコール性、NASH関連)肝硬変症
選定理由	当院を含めて沖縄県の肝硬変は肥満や飲酒等の生活習慣病に起因するものが多く、肝硬変の成因の50%以上をしめ、しかも、30代、40代で非代償期肝硬変に進行している症例が多い。非代償期に進行すると肝移植以外に有効な治療法がない。自己骨髄細胞投与療法はこのような症例に対して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(アルコール性の場合禁酒していることが条件となる)の状態にある20歳から70歳の非代償性肝硬変患者で、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	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	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、CPC(細胞調整室)に設置してあるアイソレーター内の遠心分離機を用いて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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

調製(加工)行程	有(無)
非自己由来材料使用	有(無) 動物種()
複数機関での実施	有(無)
他の医療機関への授与・販売	有(無)
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。肝硬変患者に対する全身麻酔下の骨髄液採取は、共同研究機関である山口大学から技術指導を受け、山口大学等で実績のあるプロトコールで実施する。同種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と考えられる。
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、非代償性肝硬変患者における効果と安全性が示されている。しかしながら、一般の病院ではこれまでに治療の経験がなく、臨床研究としての実施が妥当である。当院は非血縁者間の同種骨髄移植を実施できる施設として認定されており、平成21年以降15例の骨髄移植経験を有する。本研究の共同研究機関である山口大学の指導の許、非代償期肝硬変患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。また、共同研究機関である琉球大学とは距離的に近く、日常診療においても協力関係にあり、本研究においても琉球大学の後方支援が得られる体制ができています。
臨床研究の実施計画	生活習慣病関連肝硬変を有する20歳から70歳の非代償性肝硬変症例を対象とする。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。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週毎に第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。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
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診療録閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。
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	
研究が必要不可欠である	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	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・安全性評価委員会に報告する。効果・安全性評価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。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本研究に参加した症例については、研究期間終了後も定期的に当院外来で定期検査を行う。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しての情報を継続的に収集する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	臨床研究保険に加入して補償
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症例報告票には記載しない。また、患者の同意の得て保存された血液検体についても登録番号を付け、個人情報管理者が厳重に保管する。
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沖縄県先端医療技術産業化研究事業の一環として行われる「細胞治療技術の臨床研究」の研究費等を充てる。</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、生活習慣病関連肝硬変を対象としたものはない。今回の研究は生活習慣病関連肝硬変においても本治療法が同様の有効性と安全性を示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「別紙〇参照」と記載すること。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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・衛生管理基準書・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. ハートライフ病院の採取実績)
- 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
- 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 02 001))
- 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)

【研究の概要】

本研究は非代償性肝硬変患者の肝線維化および肝機能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、生活習慣病関連（アルコール性および NASH 関連）肝硬変患者における有効性と安全性を検討することを目的とする。

沖縄県の肝硬変は肥満や飲酒等の生活習慣に起因するものが多く、肝硬変の成因の 50%以上を占め、しかも、30 代、40 代で非代償性肝硬変に進行している症例が多い。非代償性肝硬変に進行すると食事制限や禁酒をしても効果がなく、患者の生命予後は極めて不良である。このような進行した非代償性肝硬変に対する根本治療は、現在のところ肝移植のみであるが、肝移植を行う施設は都市部に限られており、沖縄県のような離島県や地方の患者の場合、県外の施設で行うため、患者および家族の経済的負担が大きい。

非代償性肝硬変症例に対して 2003 年から山口大学医学部附属病院を中心に自己骨髄細胞投与療法の臨床研究が開始されている。自己骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の骨髄細胞を採取し、末梢の血管から点滴静注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治療法である。これまでに 30 例以上に自己骨髄細胞投与療法が実施され、肝機能の改善傾向が認められることが確認されており、この治療による重篤な有害事象の報告はない。

当院は 300 床の民間急性期病院であるが、非血縁者間の骨髄移植が施行できる施設として認定されており、平成 21 年以降に 15 例の骨髄移植の経験がある。自己骨髄細胞投与療法で行われる自己骨髄細胞採取は、骨髄移植と同様の方法で行われるため、当院は本臨床研究を安全に行うための有利な条件が揃っている。自己骨髄細胞投与療法を一般病院で有効かつ安全に適用できることが明らかとなれば、自己骨髄細胞投与療法が広く普及し、非代償性肝硬変患者に大きな利益をもたらす。

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の得られた症例を対象とする。自己骨髄細胞採取は、血液内科領域で行われる通常の骨髄移植と同様の手順で行う。すなわち、全身麻酔下に対象者の両側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、CPC（細胞調整室）に設置してあるアイソレーター内で無菌的に単核球分離・洗浄を行い、得られた細胞分画を 24 時間以内に患者の末梢静脈より点滴静注する。処置後 1 週間は原則として入院下で嚴重に経過を観察し、問題がなければ外来で経過観察とする。その後 6 ヶ月間は少なくとも 1 ヶ月毎の経過を観察する。

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。また、琉球大学医学部との共同研究として、超音波診断装置を用いての非侵襲的肝線維化診断法「VTTQ」で肝線維化の程度を評価し、さらに肝生検が可能な症例については生検を行い、肝線維化の改善程度を詳細に評価する。