

平成 24 年 7 月 13 日

金沢大学医薬保健研究域から申請のあった
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

金沢大学医薬保健研究域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

申請者：金沢大学医薬保健研究域 域長 山本 博

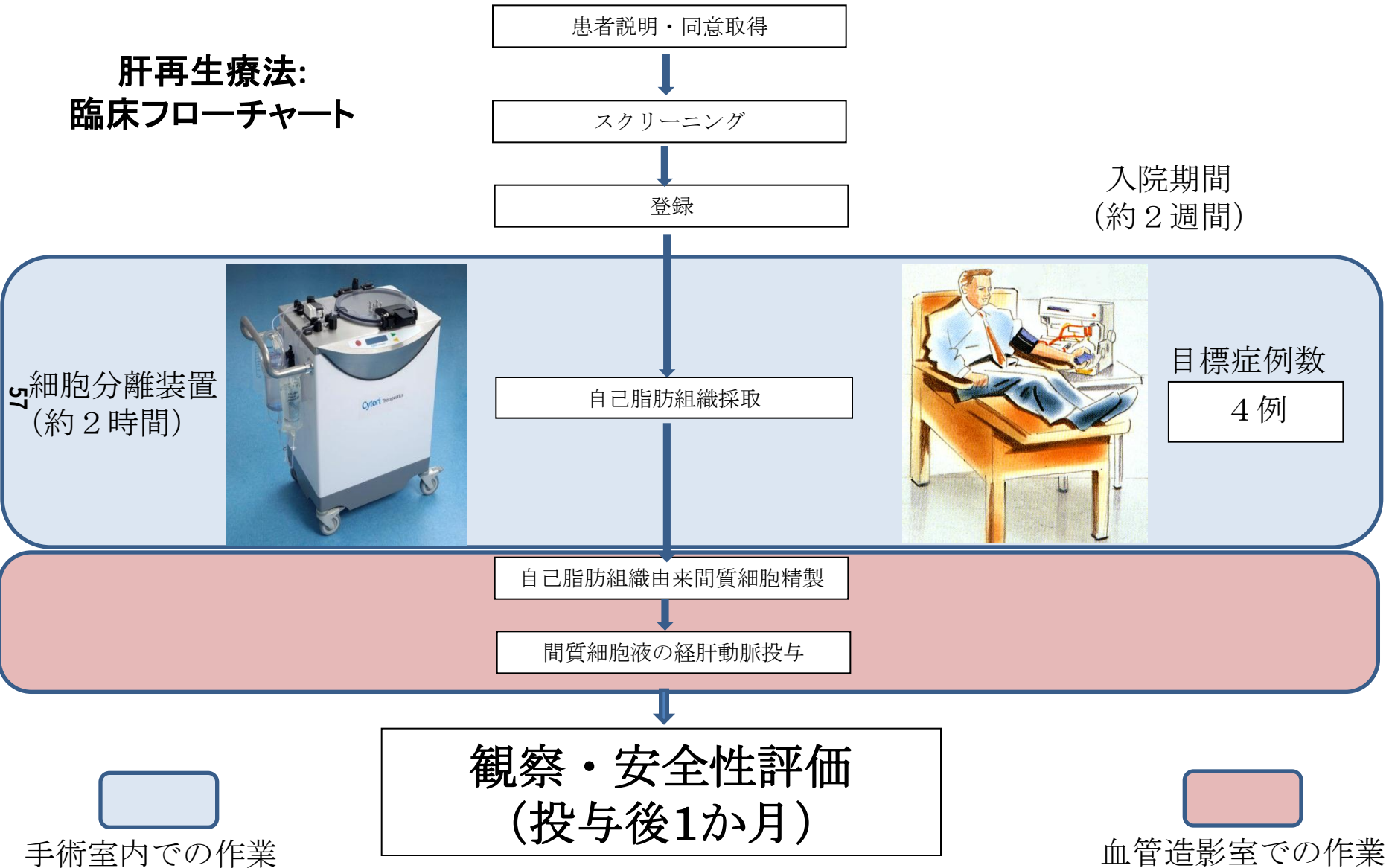
申請日：平成 23 年 2 月 17 日

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。

1) プロトコル関連資料

② 研究の流れを示した図やイラストなど(ポンチ絵)

肝再生療法:
臨床フローチャート

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（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

4回（平成23年7月、12月、平成24年2月、5月）

1) 第1回審議

①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00

（第16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23年2月17日付けで金沢大学医薬保健研究域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：肝硬変）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、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

○安全性の確認が主評価項目である研究に、肝予備能が良好な患者を対象とすることは妥当でしょうか。

- 「本試験の対象患者は、比較的肝予備能が良好であっても、最終的には肝移植以外にほかの治療法はない肝不全に陥る重症な状態です。」との返答を得た。

○ 安全性薬理試験は不要でしょうか。

- マウス、ラット、ブタに対する一般薬理試験を行い、結果を提示した。またヨーロッパで実施されたAPPOLO試験における安全性確認結果を引用した。

3. 同意・説明文書について

○同意説明文書は難解のため、平易な文章に改善して下さい。

- 平易な文章に改定した。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年12月19日(月) 13:00～15:00

(第18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23年2月17日付けで金沢大学医薬保健研究域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：肝硬変)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、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコールについて

○ 非臨床試験は、純粹に介入効果を判定できるものとして行っていただきたい。

- 独立した子豚3頭を用いて非臨床試験を行った。

3) 第3回審議

①開催日時： 平成24年2月29日(水) 15:30～18:00

(第19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23年2月17日付けで金沢大学医薬保健研究域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：肝硬変)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、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコールについて

○ 投与細胞数は、Kgあたりなのか個体あたりなのかを明記して下さい。

- 体重当たりの換算に統一した。

3. 同意・説明文書について

○ 脂肪組織分離装置Celution[®]は、欧州CE markを満たしておりますが、規制基

準は通っておりません。このことを明記して下さい。

- 使用する脂肪組織分離装置は規制基準による承認を受けていないことを明記した。

○ 補償についての記載を改めてください。

- 無過失臨床研究補償は適用されなかったが、有害事象が生じた場合、金沢大学附属病院が医療費を負担する方針を明記した。

4) 第4回審議

①開催日時： 平成24年5月22日（火）10:00～12:30

（第20回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

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、金沢大学医薬保健研究域の資料が適切に提出されたことを受けて、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

金沢大学医薬保健研究域からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：肝硬変）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。

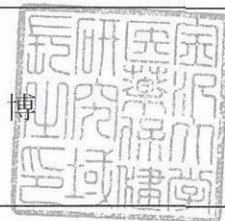
次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 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		

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	*別紙5参照
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臨床研究とは②臨床研究の概要③臨床研究の方法④臨床研究参加期間と追跡調査について⑤臨床研究への参加について⑥安全性について⑦本臨床研究に参加できる患者さんについて⑧この臨床研究に関する情報の提供について⑨プライバシーの保護⑩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⑪研究から生じる知的所有権について⑫費用の負担について⑬本臨床研究における利益相反について⑭得られた脂肪組織由来間質細胞について⑮試料等の保存、破棄方法⑯遺伝子カウンセリングについて⑰本臨床研究に対する被験者の健康被害に対する補償について⑱問い合わせ先⑲苦情の受付先⑳倫理委員会での審議、承認について
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	有
補償が有る場合、その内容	*別紙13添付資料1参照
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、個人情報保護法に則り、開示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情報管理者(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○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:平成23年10月12日医学倫理委員会議事要旨 *別紙20)
- ☑ その他(資料内容:別紙2添付資料1 肝硬変の病態 J Hepatol)
- ☑ 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5-1 APOLLO試験)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料5-2 APOLLO試験詳細)
- ☑ 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結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料20 マウスに対する脂肪組織由来間質細胞の経肝門部門脈投与の安全性検討結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料21 マウス肝硬変に対する脂肪組織由来間質細胞投与)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料22 脂肪組織由来間質細胞(ADRC)の安全性薬理試験)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料23 肝動脈塞栓術に関する論文)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料24 樹状細胞の経肝動脈の安全性についての論文 Clin Exp Immunol)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料25 脂肪組織由来幹細胞の肝炎部位集積 Differentiation)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料26 マイクロカテーテル通過の細胞生存率への影響の検討)

- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料27 Summary Preclinical Animal Testing)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料28 APOLLO study 開始承認書類)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料29 PRECISE study 開始承認書類)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料30 セレースの生体への影響についての検討(残留検査サマリー))
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料31 脂肪組織分離装置により獲得される細胞数)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料32 肝癌の経皮的治療)
- ☑ 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13添付資料1 補償についての記載)
- ☑ その他(資料内容:別紙13添付資料2 補償について金沢大学医学倫理委員会承認書)
- ☑ 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、丰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。

臨床研究ご参加についての説明書

「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」

(金沢大学医学倫理委員会最終承認日:平成24年3月28日)

臨床研究「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」についての説明文書

はじめに

新しく開発された治療法ならびに治療手技を多くの患者さんに使えるようにするためには、その治療法、治療手技が安全であること、および疾患の治療に有効であることを確認することが必要です。新しく開発された治療法ならびに治療手技を患者さんに行って、安全性と有効性を確認する研究のことを「臨床研究」と呼びます。従って、臨床研究は新しい治療法が広く普及するか否かを決定するのに極めて大切なものです。

臨床研究の概要

肝臓が肝炎ウイルスに持続的に感染することによって、慢性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎などが起こり、これらの慢性肝疾患が進行すると、肝臓の機能の低下と、肝臓の高度の線維化を伴った肝硬変状態となり、末期には、肝不全となります。肝不全になった場合、肝移植のみが唯一の根治的治療となります。しかしながら、我が国においては、ドナー（臓器提供者）数が絶対的に不足しているため、生体肝移植が主に行われています。但しこの生体肝移植は、ドナーへの身体への負担が問題となっています。また肝移植後においては、免疫活動を抑制するために用いる薬剤の投与が必ず必要となりますが、そのために引き起こされる生活の質の低下が問題となっています。こういった肝移植を必要とする状態への進展を阻止するには、低下した肝機能および高度に進展した肝の線維化がさらに悪化することを阻止、あるいは改善する必要があります。

脂肪組織のなかには間葉系幹細胞とよばれる肝細胞へ分化（形態的、機能的に細胞が変化すること）が可能な細胞が含まれていることが知られております。脂肪組織は、骨髄組織に比べ、約 100～500 倍の数の間葉系幹細胞が含まれます。本臨床研究では、自分の脂肪組織に含まれる細胞を取り出し、肝臓へ血液を供給する肝動脈から、カテーテルとよばれる管を用いてその細胞を投与し、肝機能の悪化を防ぐことをめざした肝再生療法を行います。今回の臨床研究では、安全性および肝機能改善効果について経過を追跡する日本初の臨床研究を行います。

臨床研究の方法

脂肪組織は、お腹、太ももあるいはお尻の皮下組織からチューメセント法という方法で吸引採取します。チューメセント法とは、脂肪吸引を行う部位に鎮痛効果と止血効果のある薬大量の生理食塩水に混ぜたものを注入した後に脂肪を吸引する方法で、脂肪を柔らかくするという効果もあるため、体に与えるダメージを小さくして、大

量の脂肪の吸引をスムーズに行えるようにします。また、微小血管などへのダメージも少なくなり、出血、腫れといった術後の合併症が軽減されるようにもなりました。この吸引方法は、美容外科領域にて一般に行われており、熟練した美容外科医の指導の下に採取を行います。採取した脂肪組織は、分離装置で処理し、細胞を取出します。腕あるいは大腿の動脈にカテーテルを挿入し、カテーテルを肝動脈の入り口まで挿入し、そこから肝臓へ細胞を投与します。治療の前後で必要な検査、診察を行い、副作用がないかなどをみていきます。

今回の臨床研究では、安全性を確認することを目的としています。参加にご同意いただいた最初の2名の患者様では、約 200g の脂肪採取し、 3.3×10^5 個/Kg(体重 60 Kg の方で約 2×10^7 個)、次の2名の患者様では、約 400g の脂肪採取し、 6.6×10^5 個/Kg(体重 60 Kg の方で約 4×10^7 個)の細胞が投与されます。

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



*1
投与細胞数が 3.3×10^5 /Kg
(低細胞数群)の場合約200g、
 6.6×10^5 /Kg(高細胞数群)の
場合約400g採取します。

*2
カテーテル挿入に約30分、
細胞投与に30分かかります。

スケジュール

	治療前	投 与 日	治療後		
			1 日後	1 週後	1 ヶ月後
同意取得	○				
脂肪採取 細胞投与		○			
腹部造影 CT あ る い は MRI	○1 か月 前				○
腹部超音波	○1 か月 前				
血液検査	○	○	○	○	○
遺伝子発現 解析	○		○	○	○
末梢血液単 核球凍結保 存	○		○	○	○
有害事象		○	○	○	○

また、肝再生における効果の仕組みを検討するため、遺伝子発現の解析および細胞の表面の特徴の解析、さらに細胞投与前後における末梢血液細胞の全遺伝子発現解析を行います。細胞の仕組みをさらに詳しく研究するため、採取して余った細胞を用いて動物実験を行うこともあります。

臨床研究参加期間と追跡調査について

細胞投与後1ヶ月で研究参加期間が終わりますが、その後 10 年間、追跡調査を行わせて頂きます。追跡調査の内容は、有害事象の有無を含めた経過の調査であり、移植後1カ月間での項目に準じ、通常の外来診療として行われる自覚症状の確認、血液検査、腹部超音波検査を1年に1回行いますので、御協力ください。

臨床研究への参加について

本臨床研究の目的は、上述の通りですが、臨床研究の性格上、期待通りの効果が得られなかったり、予測しえない合併症や副作用が発生する危険性がありま

す。しかし、新しい治療法の開発には避けられないものです。そこで、本臨床研究に参加される患者さんの人権を守るために、以下を基本原則と致します。

- 本臨床研究への参加は、あくまでもあなたの自由意思に基づいて決めるものです。
- 本臨床研究について説明を受けた後、研究への参加を拒否しても、あなたが今後の治療において不利益な取扱いを受けることはありません。
- 本臨床研究への参加に同意し、署名、捺印した後でも、あなたの意思に変化が生じた場合、いつでも同意を撤回し、中止することができます。

安全性について

1. 脂肪組織採取について

脂肪組織は、お腹、太もも、お尻に局所麻酔をかけ、投与細胞数が 3.3×10^5 個/Kg の場合は約 200g、投与細胞数が 6.6×10^5 個/Kg の場合は約 400 g を吸引採取します。脂肪吸引は、美容外科領域で一般に広く行われている方法です。しかし、脂肪組織の吸引に伴う脂肪塞栓(大量の脂肪組織が血管内に入り込み肺や他臓器の血流障害を来すこと)や下腿浮腫(下肢静脈の血流障害のため)などを合併する可能性はゼロではありません。チューメセント脂肪吸引法で、これまで 3240 名のうち合併症が 9 例に発生したとの報告があります。肝硬変では、血液がかたまりにくくなっていますので、脂肪吸引後の皮下出血が長引き、場合によっては、輸血が必要になるぐらいの貧血になる場合もあります。心電図、動脈圧、呼吸状態などを慎重に観察しながら循環器内科、消化器内科、消化器外科の専門医が協力して治療に当たり、血行動態や呼吸状態の変化に対しては迅速に対応できる準備をして行います。その他のまれな合併症として、感染、麻酔に関連するもの、深部静脈血栓症が考えられます。

2. 脂肪組織分離装置 Celution® について

脂肪組織分離装置 Celution (米国 Cytori Therapeutics 社製)は、欧州 CEMark を取得しており、電気製品、通信機器、産業機械、医療機器等についての欧州連合における統一された規格基準を満たしております。しかし、我が国の医薬品医療機器総合機構および米国厚生省・食品医薬品局の規制基準による承認はうけておりません。本装置は、滅菌済みで密閉された使い捨て回路を使って脂肪の処理をするため、細胞は無菌状態で採取されますので、細胞を体内に投与する時以外に感染のリスクはありません。欧米において、本装置を使って採取した細胞で、乳房再建術、虚血性心疾患を対象にした再生医療の臨床試験が行われておりますが、装置に関する副作用の報告はなく、安全性と一定の治療効果が報告されております。

3. 自己脂肪組織由来間質細胞投与による副作用

自己脂肪組織由来間質細胞は、大腿動脈あるいは上腕動脈よりカテーテルという細い管を、造影剤で確認しながら肝臓に血液を供給している総肝動脈へ挿入します(血管造影の際の危険性については、血管造影説明書参照)。自己脂肪組織由来間質細胞投与に関する副作用には、塞栓症(肝塞栓、肺塞栓)が考えられます。また、細胞投与によるアレルギー反応が考えられますが、自己の脂肪組織より採取したものであり、その可能性は極めて低いと考えられます。

細胞投与中に、身体の状態、症状をモニターし、塞栓症が疑われた場合、また、アレルギー反応が生じた場合、直ちに細胞投与を中止し、塞栓症、アレルギーに対する処置を開始します。

本臨床研究に参加できる患者さんについて

本臨床研究では、以下のすべての選択基準を満たす患者さんのうち、責任医師および担当医師により選定された患者さんです。

1. 血液検査、画像診断、病理学的検査の方法にて、肝硬変と診断されている患者で、以下の条件を満たす方。原因については、原因不明以外は原則として問わない。
2. 年齢は 20 歳以上、80 歳以下の方。
3. 総ビリルビン値が 3.0 mg/dl 以下の方。
4. 血小板数が $7.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上の方
5. プロトロンビン活性が 70%以上の方。
6. 血清クレアチニンが 1.5 mg/dl 以下の方。
7. 研究の性質を理解し、本研究の参加に関して同意が文書で得られる方。

この臨床研究に関する情報の提供について

この臨床研究に関する資料を入手、閲覧できます。また、あなたの健康およびこの臨床研究参加の意思決定に影響を与えるような新しい情報は、すみやかにあなたにお伝えします。

プライバシーの保護

あなたの診療記録(カルテ)をはじめとする個人情報、法律で定められた「医師の守秘義務」に則り、金沢大学附属病院で厳重に管理し、秘密は厳守されます。また、金沢大学附属病院には、「独立行政法人の保有する個人情報の保護に関する法律」が適用されます。厚生労働省のガイドラインに基づいた金沢大学個人情報取扱規程を定め、個人情報の保護を行っています。この臨床研究の記録は、厚生労働省へ報告されますが、あなたのプライバシー、個人情報は守られています。また、あ

あなたの記録は学会に報告されたり、論文として医学雑誌に掲載される場合がありますが、いずれの場合も個人が特定されない形での報告であり、あなたのプライバシーは守られます。

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

個人に関する情報の保護と管理は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に基づいて行います。試料・データはすべて連結可能匿名化とし、個人識別に関するデータは個人識別情報管理者が管理します。データは研究室に設置したネットワークアクセス不能の専用コンピューターにて一括管理し、データアクセスは研究従事者がパスワードを用いて行います。また、各症例の遺伝子発現情報の管理、情報解析も専用コンピューターに一括して保存し、部外者のアクセスを禁じます。

研究から生じる知的所有権について

本臨床研究の結果から、特許などの知的所有権が生じた場合は、研究者あるいは研究機関がその知的所有権を持ちます。

費用の負担について

通常の治療に必要な費用以外は、すべて内科において負担致します。

本臨床研究における利益相反について

本研究は、金沢大学恒常性制御学講座の運営交付金等によって行います。本研究では、脂肪組織分離装置は米国 Cytori Therapeutics Inc.が製造したものを購入し、使用いたしますが、本研究組織が同社および関連施設から利益をうけとることはありません。

得られた脂肪組織由来間質細胞について

余った脂肪組織由来間質細胞について、培養、凍結保存、および遺伝子発現解析、動物への投与実験に用いられることがあります。

試料等の保存、破棄方法

試料や情報を本研究後も保存することに同意が得られた場合、個人識別情報管理者の管理の下、連結可能匿名化の上、金沢大学恒常性制御学講座において保存します。試料や情報を本研究後も保存することに同意が得られなかった場合、研究終了後に試料等の破棄を匿名化を再確認した上で実施します。

遺伝子カウンセリングについて

当研究に関連した遺伝子発現解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合は、専門のカウンセラーの紹介を受けることができます。

本臨床研究に対する被験者の健康被害に対する補償について
健康被害に対する補償については別紙のとおりです。

問い合わせ先

説明・診療担当者・氏名：金子周一、酒井佳夫
電話：076-265-2233、ファックス 076-234-4250

苦情の受付先

上記問い合わせ先、または、金沢大学臨床試験管理センター（電話：076-265-2049）

倫理委員会での審議、承認について

本臨床研究は、金沢大学医学倫理委員会にて2回の審査のあと、平成22年1月27日に承認されております。その後、改訂に対し3回の審査を受けており、平成24年3月28日に最終承認されています。

以上、本臨床研究に関する説明を受けました。

平成 年 月 日

被験者氏名 _____ 印（代理記載者 _____ 印）
（続 柄 _____）

実施責任者 金 子 周 一 _____
説明者 _____ 印

同 意 書

金沢大学医薬保健研究域長
山本 博 殿

私は、臨床研究「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」の目的、方法、効果及び危険度等について、担当医師から説明を受け理解しました。
この実施につき、同意します。

はい いいえ

余剰脂肪組織由来間質細胞についての凍結保存、および遺伝子発現解析、動物への投与実験の使用に同意します。

はい いいえ

平成 年 月 日

住 所 〒

被験者の氏名

(明 大 昭 平) 年 月 日生

本人署名 (印)

(代理記載者氏名)

(続 柄)

住 所 〒

同 意 書

金沢大学医薬保健研究域長
山本 博 殿

私は、臨床研究「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」の目的、方法、効果及び危険度等について、担当医師から説明を受け理解しました。
この実施につき、同意します。

はい いいえ

余剰脂肪組織由来間質細胞についての凍結保存、および遺伝子発現解析、動物への投与実験の使用に同意します。

はい いいえ

平成 年 月 日

住 所 〒 _____

被験者の氏名 _____

(明 大 昭 平) 年 月 日生

本人署名 _____ (印)

(代理記載者氏名) _____

(続 柄) _____

住 所 〒 _____

同 意 書

金沢大学医薬保健研究域長
山本 博 殿

私は、臨床研究「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」の目的、方法、効果及び危険度等について、担当医師から説明を受け理解しました。
この実施につき、同意します。

はい いいえ

余剰脂肪組織由来間質細胞についての凍結保存、および遺伝子発現解析、動物への投与実験の使用に同意します。

はい いいえ

平成 年 月 日

住 所 〒

被験者の氏名

(明 大 昭 平) 年 月 日生

本人署名 (印)

(代理記載者氏名)

(続 柄)

住 所 〒

臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について

補償制度について

臨床研究は細心の注意をもって行われますが、使用された臨床研究用治療薬或いはそれに関連する治療行為による副作用等により、万一あなたに健康被害が生じた場合に備え、金沢大学附属病院では補償制度を用意しています。

1 本臨床研究に係わる補償制度の概要

(1)補償原則

- ① あなたが保険診療以外で実施される臨床研究に参加し、これによって健康被害が生じたと推定される場合は、臨床研究実施施設である金沢大学附属病院が補償を致します。
- ② 臨床研究で使用される治療薬或はそれに関する治療行為は、新規性の高い治療で、かつ有効な治療方法が明らかでない疾患が対象となっているため、補償の内容は、臨床研究に起因して生じたとみられる健康被害に限られます。
- ③ なお、本補償制度によることなく国立大学附属病院損害賠償責任保険の対象となる場合は、当該保険の補償を適用することとし、本補償制度は適用されません。

(2)補償の内容

- ① 臨床研究に起因して副作用等の健康被害が生じた場合には、臨床研究実施施設である金沢大学附属病院が医療費を負担致します。但し、治療に健康保険等を使用する場合は、保険給付分を除く自己負担分の医療費を負担致します。
- ② 上記以外のもの、例えば差額ベット代や休業補償金等の補償金はお支払はできません。

2 補償とならない場合

(1) 補償責任の除外

- ① 補償の対象となるのは、保険診療以外で実施される臨床研究に限られます。保険診療による臨床研究は補償の対象外となります。
- ② 臨床研究以外の原因に起因するとみられる健康障害、例えば、入院中の転倒にともなう骨折、給食による食中毒、通院途上での事故等(これらを機会原因といいます。)、臨床研究との因果関係が認められないものについては、補償の対象となりません。
- ③ 健康障害の原因・因果関係が他に明確に説明出来るもの(原疾患の進行に伴う

死亡など)、あるいは、今回の臨床研究と健康障害発現との時間的経過・その他の理由により関連性の推定が及ばないもの(臨床研究用治療薬を服用する以前から出ていた症状など)、その他当該健康障害が臨床研究に起因するとみることが不適切な場合は、補償の対象となりません。

(2) 補償責任の制限

- ① 健康被害が生じていても、臨床研究との因果関係が推定できない場合には、補償の対象とはなりません。
- ② 虚偽の申告或いは医師の指示に従わなかったなど、あなたの故意・過失が健康被害の発症に影響しているような場合には、補償の対象とはならず、あるいは補償の内容が制限される場合があります。
- ③ 臨床研究自体が無効であったという効能不発揮の申し出については、補償の対象とはなりません。

3 補償手続き

(1)被害の申し出

副作用等の健康被害があったと思われる場合には、主治医或いは受診診療科、又は金沢大学臨床試験管理センター(電話:076-265-2049)にお申し出ください。

(2)判定委員会

- ① 因果関係の判定・補償の決定は、担当した医療従事者の意見を参考に臨床研究実施施設である金沢大学附属病院臨床試験審査委員会において行います。
- ② 金沢大学附属病院臨床試験審査委員会の判定に不服がある場合には、あなたの同意を得た上で、金沢大学附属病院の費用負担において、日本医事法学会会員等の中立的な第三者に判定委員を依頼し、この判定委員の意見を尊重します。
- ③ 金沢大学附属病院臨床試験審査委員会の判断は、賠償責任請求問題には関与しないこととします。
- ④ 金沢大学附属病院臨床試験審査委員会の判定及び補償に不服がある場合には、通常の民事訴訟等、民事責任ルールにより解決戴くことになります。その場合、支払済の補償は損害に填補されます。

(3)その他留意事項

医療費等をお支払いする際には、あなたの口座番号をお聞きしたり、健康保険証の写し等必要書類を提出していただきますので、あらかじめご承知おきください。

このほか、補償に関しご質問等がありましたら、主治医或いは受診診療科、又は金沢大学臨床試験管理センター(電話:076-265-2049)にご遠慮なくお申し出下さい。