

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 8 月 31 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 春日 雅人 

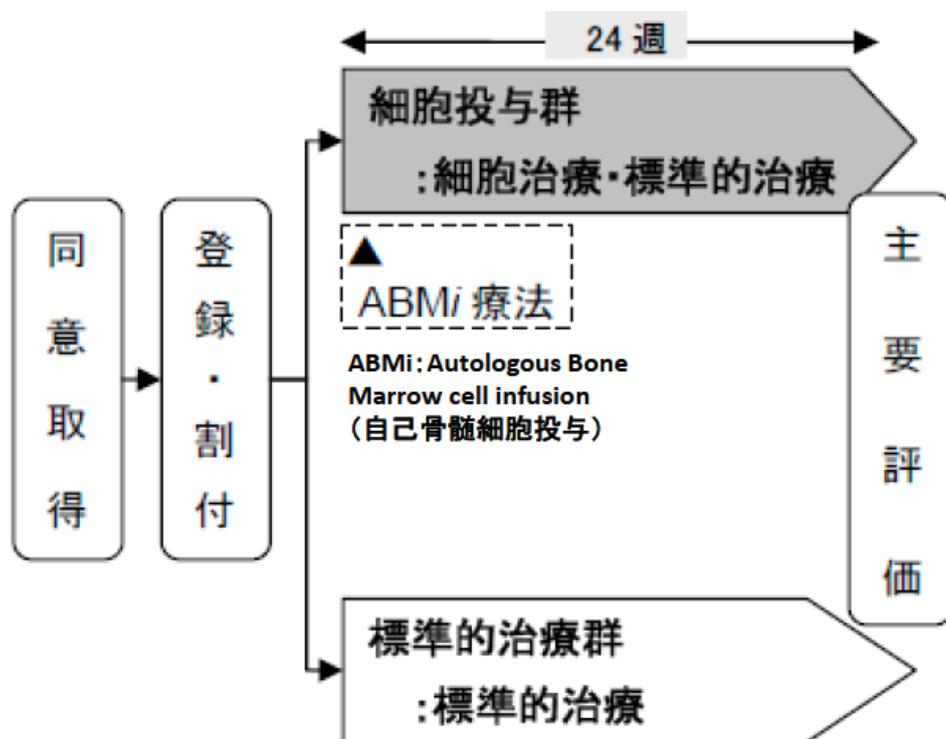
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

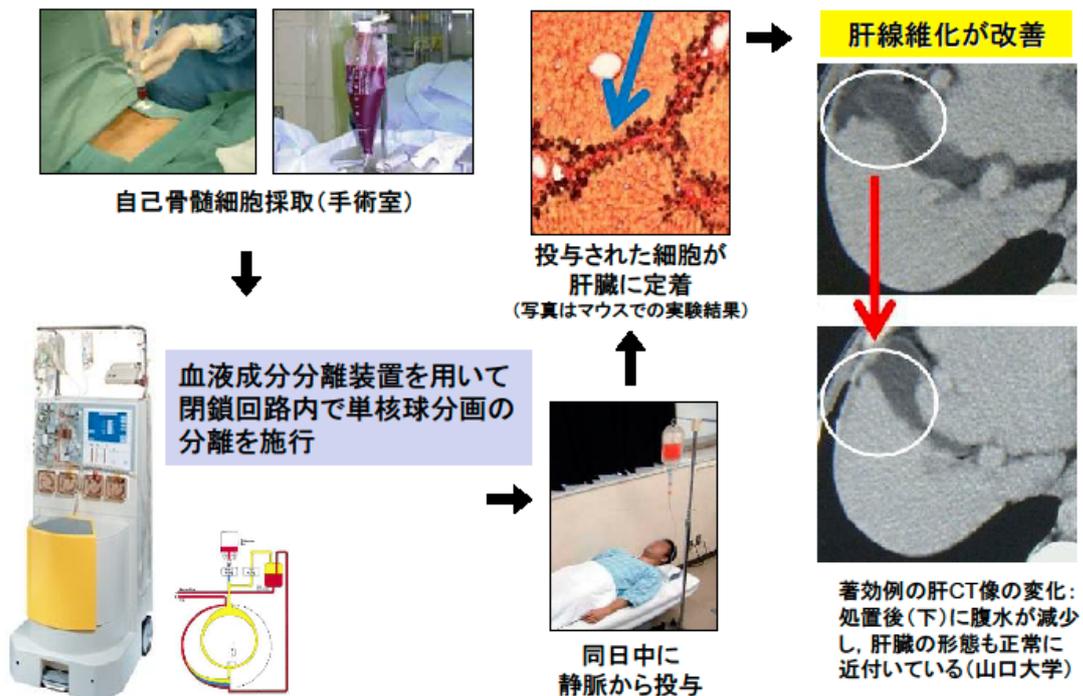
ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者 に対する自己骨髄細胞投与療法の有効 性と安全性に関する研究	国立国際医療研究センター病院 第一消化器内科医長 柳瀬 幹雄

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

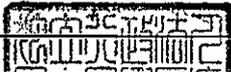
研究課題名	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究
申請年月日	平成24年8月31日
実施施設及び研究責任者	実施施設：独立行政法人 国立国際医療研究センター 柳瀬 幹雄
対象疾患	C型肝炎ウイルスによる肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可を受けてから2015年3月31日まで 34例：細胞投与群17例、標準的治療群17例
治療研究の概要	山口大学医学部附属病院との共同研究。肝移植以外の治療法では改善が見込まれないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変を有する20歳以上75歳以下の症例に対して、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	ランダム化比較試験を原因を絞った肝硬変に行うところに新規性がある。また高度医療申請を目指している。



C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患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



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患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	独立行政法人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	理事長		
氏名	春日 雅人		
研究責任者			
所属	独立行政法人国立国際医療研究センター病院		
役職	第一消化器内科医長		
氏名	柳瀬 幹雄		
連絡先	Tel/Fax	Tel 03-3202-7181 / Fax 03-3207-1038	
	E-mail	myanase @ hosp.ncgm.go.jp	
最終学歴	東京大学医学部		
専攻科目	消化器内科学、肝臓病学		
その他の研究者	別紙1共同研究者氏名・所属・略歴等の項を参照		
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	0836-22-2111		
FAX番号	0836-22-2113		
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	病院長		
氏名	岡 正朗		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	山形大学医学部		
所在地	〒990-9585 山形市飯田西2-2-2		
電話番号	023-633-1122(代表)		
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	医学部長		
氏名	山下 英俊		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター		
所在地	〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番		
電話番号	078-303-9116		
FAX番号	078-303-9117		
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	理事長		
氏名	井村 裕夫		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	C型肝炎ウイルスに起因する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有効性と安全性の検討を目的とする。新規抗ウイ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C型肝炎ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイ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、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し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなどにより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見つから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並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。このような症例に対して、自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性が明らかとなれば、対象者に大きな利益をもたらす。														
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因したものであるため、今回は対象をC型肝炎ウイルスに起因する現行の内科的な治療法では改善が見込めない肝硬変症とした。</td> </tr> </table>	名称	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症	選定理由	本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因したものであるため、今回は対象をC型肝炎ウイルスに起因する現行の内科的な治療法では改善が見込めない肝硬変症とした。										
名称	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症														
選定理由	本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因したものであるため、今回は対象をC型肝炎ウイルスに起因する現行の内科的な治療法では改善が見込めない肝硬変症とした。														
被験者等の選定基準	Child-Pughスコア7点(Child-Pugh B)以上のC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変の状態にある20歳以上75歳以下の成人で、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例のうち、インフォームド・コンセントを取得可能で、臨床研究参加の意思を有する症例。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。														
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td>自己骨髄細胞</td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td>自己非自己・株化細胞 生体由来 死体由来</td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は投与の方法</td> <td>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両腸骨より骨髄液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、血液成分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末梢静脈より投与する。</td> </tr> <tr> <td>調製(加工)行程</td> <td>有(無)</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td>有(無) 動物種()</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td>有(無)</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td> <td>有(無)</td> </tr> </table>	種類	自己骨髄細胞	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両腸骨より骨髄液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、血液成分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末梢静脈より投与する。	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)
種類	自己骨髄細胞														
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両腸骨より骨髄液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、血液成分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末梢静脈より投与する。														
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、対象集団に対してこれまでに既に適用された実績を有するものの組み合わせである。骨髄液採取および投与は同種骨髄移植の際に用いられるものと同等の手法であり、全身麻酔は肝硬変症例で肝細胞癌を発症し、全身麻酔下の手術が行われる際には必要となる手法である。ただし、肝硬変症例では、凝固能障害・血小板数低下等を伴っており、出血の頻度・程度に関するリスクが増加すると考えられるため、厳重な経過観察が必要となる。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・調整された自己骨髄細胞が24時間以内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同種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現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症例に大きな利益をもたらす可能性がある。本療法は山口大学を中心とした複数の施設で既に臨床研究が行われており、重篤な有害事象の発生を認めず、有効性の再現性が多施設で報告されていることから、より科学的に有効性・安全性を検討するために、ランダム化比較試験を計画することが妥当であると判断した。														
臨床研究の実施計画	多施設による以下のランダム化比較試験を行う。 肝硬変を有する20歳から75歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に限定した症例を対象とする。選択基準を満たす症例に対し、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。本研究への参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。登録された症例をランダムに、細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。細胞投与群は、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、以後定期的に経過を追跡する。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。また、標準的治療群では、登録から24週後まで標準的治療を実施し、その後、別途設けた基準を満たすことが確認された場合には、細胞投与治療を実施する。細胞投与治療を実施した場合には、投与後24週時までの安全性を確認する。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。														

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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。患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究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責任者ならびに総括責任者に速やかに連絡する。総括責任者は必要に応じて症例登録の一時停止や他施設の研究責任者や研究者への緊急連絡等の対応を行うとともに、研究機関の長及び効果・安全性評価委員会に報告する。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。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究責任者の責任の下、本臨床研究終了から少なくとも1年間は定期的に診察を行い、プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集し、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後も有効性・安全性の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他必要な措置を行うように努める。
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	研究者等は、症例登録票及び症例報告書等を当該研究機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。研究機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。データセンターが研究機関へ照会する際の被験者の特定は、研究者等が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。
その他	研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、被験者が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)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 公的競争資金等を充てる。 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 同様の手法を用いた臨床研究は山口大学を中心とする複数施設で行われている。今回の研究は、ランダム化比較試験を多施設において計画し、本治療法の有効性と安全性を検討するものである。

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)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 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・判定通符))
- その他(資料内容: 研究実施計画書)
- その他(資料内容: 標準作業手順書)
- その他(資料内容:)

⑤【研究の概要】

本研究は、C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する新しい治療法として、「自己骨髄細胞を用いた治療」を検討するものである。新規抗ウイ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 C 型肝炎ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイ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、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し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなどにより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見つから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底護療法並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。

これまで実施した非臨床研究で、実験的に肝硬変の状態としたマウスに対して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部分に定着し線維化を改善させる物質を産生した結果、肝硬変の状態が改善することが示された。

この結果を踏まえ、平成 15 年から本研究における主研究施設である山口大学医学部附属病院を中心として、肝硬変を対象とした自己骨髄細胞投与に係る臨床研究を開始されている。現時点で国内では 27 例に自己骨髄細胞投与を実施しているが、現在のところ重大な有害事象は確認されておらず、肝機能の改善傾向が認められている。また、本研究と類似する治療法が海外でも検証されており、肝機能の改善が認められているとの報告もある。

ただし、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、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、研究が進められている。

このような経緯から今回、内科的な治療法で改善が見込めない肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与の有効性および安全性を自己骨髄細胞投与群、対象群にて比較検討する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。自己骨髄細胞投与群における自己骨髄細胞の採取は、過去に実施した方法と同様に、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。全身麻酔下に両腸骨より骨髄液を 400mL 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等を行う。次に、細胞準備室で血液成分分離装置を用い閉鎖回路内で単核球分離洗浄を行い、得られた単核球細胞分画を 24 時間以内に末梢静脈より投与する。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、問題がなければ外来での経過観察とする。両群とも半年間にわたり少なくとも 1 ヶ月毎の経過観察を行う。有効性の判定は Child-Pugh score を用いて行う。