ハートライフ病院から申請のあった 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

ハートライフ病院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とりまとめたので報告いたします。

記

1. 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安全性と有効性に関する研究

申請者:ハートライフ病院 院長 奥島 憲彦

申請日: 平成24年4月11日

1. 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 法の安全性と有効性に関する研究					
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。					

- 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

2回(平成24年5月、7月)

- 1) 第1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

平成 24 年 4 月 11 日付けでハートライフ病院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
- 対象疾患をアルコール性肝硬変患者や NASH に起因する肝硬変とした理由を示してください。今研究のように、過度の飲酒や不適切な食生活などの生活習慣に基づく疾患である場合、生活習慣を改善できずに臨床研究から脱落することも考えられますがその予防策についてご説明ください。
 - 「沖縄県にアルコール性肝硬変患者や NASH に起因する肝硬変が多いためです。アルコール性肝硬変の場合、本研究に登録されるには 6 M 以上の禁酒が必要です。また研究期間中は 4 W 毎に保健師が面談を行い、生活習慣の改善を評価します。」との返答を得た。
- 個人情報管理責任者 城間医長は研究分担者であり、個人情報管理者とす るのは不適切ではないか。
 - 「患者個人情報管理責任者を変更しました。」との返答を得た。

4. 細胞調整施設について

- 山口大学ではアイソレータを使用していないが、今回アイソレータを使用しているのはどうしてでしょうか。
 - 「亜熱帯で高湿度の沖縄県で初めて CPC を運用するということもあり、 より安全を期すためにアイソレータを採用することにしました。」との返 答を得た。

2) 第2回審議

①開催日時: 平成24年7月30日(月)16:00~18:30 (第21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 24 年 4 月 11 日付けでハートライフ病院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
- 10 症例で十分に安全性を評価することが可能なのか、ご回答ください。
 - 「これまで国内で実施された自己骨髄細胞投与療法の論文発表では有害事象はなかったと報告されています。しかしながら現時点では生活習慣病に起因した肝硬変を対象にした本療法の報告はないため、まずは3例実施したところで安全性・有効性について報告し、最終的に10例まで実施したいと考えています。」と返答を得た。

3)第3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、ハートライフ病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、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

ハートライフ病院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。

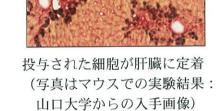
次回以降の科学技術部会に報告する。

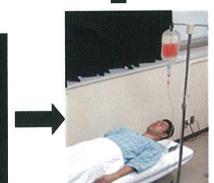
生活習慣病関連(アルコール性および NASH 関連)肝硬変患者における安全性と<mark>有効</mark>性に関する研究



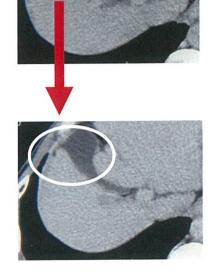
自己骨髓細胞採取 (手術室)







同日中に静脈から投与



肝線維化が改善

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

平成 24 年 6 月 27 日

厚生労働大臣 殿

	所在地	〒901-2492 沖縄県中頭郡中城村字伊集 208 番地
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
	研究機関の長 役職名・氏名	院長 奥島憲彦 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日

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	消化器内科
髄細胞投与療法の安全性と有効性に関	副院長兼内科部長
する研究	佐久川 廣

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 <u>安全性と有効性</u> 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		CE JOHN !							
所属		消化器内科							
役職	<u> </u>	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	の長(該当する場	ー 合のみ記載してください)							
役職		医学部長							
氏名		佐々木 功典							

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	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安全性と有効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安全かつ有効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	曲	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·排自己·株化細胞 生体由来·死体由来
採取、	調製、移植又は	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、C

投与の方法	PC(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。
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
	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る。
	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	
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。
說明 爭 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 <i>与</i>	テ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	
	食者等に対して重大な事態が 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 / 方 / i	₹研究終了後の追跡調査の ₹	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。
臨月		
	補償の有無	有 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	
e!	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	①当該研究に係る研究資金の調達方法
(細	則を確認してください)	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。
		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安全性と有効性を示すか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(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安全性と有効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 400m l 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厳重に経過を観察し、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。

「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

ウイルス性慢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が進行し、肝硬変の状態となります。肝硬変の中でも病態が進行したのが非代償性肝硬変で、黄疸や腹水、肝性脳症などの肝不全症状を来します。非代償性肝硬変に進行すると、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手術後に免疫抑制剤を長期に服用するという問題に加えて、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骨髄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に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。また、自己骨髄細胞投与療法は山口大学、山形大学、国立国際医療センターといった高次機能を有する病院で行われているのみで、一般病院での実績はありません。治療の方法は骨髄液を採取し、その骨髄液の中から単核球をCPC(細胞調整室)内で分離し、それを患者さんの静脈から点滴静注するというもので、①肝臓の専門医がおり、②十分な骨髄移植の経験があり、③CPCを有する施設であれば、実施可能な治療です。ハートライフ病院は民間病院でありますが、平成21年以降に15例の骨髄移植を経験しており、自己骨髄細胞投与療法の実施が可能と判断しました。そして、平成23年3月にCPCを完成させ、これまでに安全性確認や専門スタッフの教育等、自己骨髄細胞投与療法の実施に向けて準備をしてきました。

肝硬変は一般に治癒することのない進行性の病気で、非代償性肝硬変になると更に病気

HLH ABMi Ver 03.001 (2012/6/27)

の進行は加速していきます。自己骨髄細胞投与療法は肝硬変を治癒させる治療法ではありませんが、肝硬変の進行を抑え、更には肝機能を回復させる効果があることが報告されています。しかしながら、本治療を受けても肝機能の改善が見られなかったり、非代償性肝硬変の一般的な経過と同様に病気が進行することもあります。また、今回の臨床研究の対象となる生活習慣病に関連した肝硬変、特に肥満、糖尿病に関連した肝硬変に対してはこれまでに治療成績の報告がなく、はたして自己骨髄細胞投与療法が有効かどうかは現時点では未知数です。

現在のところ非代償性肝硬変に対しては、肝移植を除き根本的な治療法がないことから、 非代償性肝硬変患者に有効性が確認されている自己骨髄細胞投与療法を標準的な治療と して普及させ、多くの肝硬変患者さんに恩恵をもたらせたいと考えて本研究を計画しまし た。

当院における自己骨髄細胞投与療法は、本研究の共同研究機関である山口大学消化器内科の本治療の経験が豊富な医師の指導の許に行います。また、琉球大学第一内科も共同研究機関として本臨床研究をバックアップすることになっています。

2. 自己骨髄細胞投与療法の対象となる患者さん

ハートライフ病院を受診している肝硬変患者のうち、以下を満たす患者さんとする。

- (1) 生活習慣病に関連した肝硬変 (アルコール性または肥満・糖尿病関連)
- (2) 20 歳以上 70 歳以下
- (3) 肝硬変の重症度基準が規定以上であることが確認されている
- (4) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかに当てはまる方は対象となりません

- 1) 肝がんと診断された方(完治後の再発のない方は除く)
- 2) 肝がん以外の悪性新生物の既往を有する方
- 3) 総ビリルビン値が基準以上の方
- 4) ヘモグロビン値または血小板が基準を満たない方
- 5) 破裂の危険性がある食道・胃静脈瘤を有している方
- 6) 基準以上クレアチニン値を示す腎機能障害を有している方
- 7) アルコール性において断酒後の経過が6ヶ月を満たない方
- 8) 輸血の同意が得られない方
- 9) 妊娠中の女性
- 10) 全身状態が不良である方
- 11) 全身麻酔の実施が困難である方
- 12) その他担当医が不適当と判断した方

●一旦対象患者さんとして登録された場合でも、その後治療までの期間中に総ビリルビン上昇または血小板低下などがみられた場合は、担当医師の判断で治療の対象から除外されることがあります。

3. 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

HLH ABMi Ver 03.001 (2012/6/27)

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を用いて骨のかけら等の除去を行います。その後血球分離装置を用いて今回の治療に必要な細胞成分である単核球を分離し、これを静脈から点滴で投与します。

投与された細胞(単核球)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。本研究において、自己骨髄細胞投与療法の有効性は自己骨髄細胞投与後6ヶ月の時点での臨床症状、肝機能検査、画像検査などの総合的評価により判定します。

4. 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、投与する細胞自体が原因となる重篤な副作用はないものと予想しています。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りません。しかし骨髄液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。

【麻酔に伴う危険】

- ・全身麻酔に伴う肝機能の悪化、薬剤アレルギー、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞、脳出血、 悪性高熱症(まれ)など。
- ・気管内挿管に伴う前歯損傷、尿道カテーテル留置に伴う尿道を損傷など。

【骨髄液採取に伴う危険】

- ・骨髄液採取に伴う疼痛、出血、感染、貧血、肺脂肪塞栓(肺の血管に脂肪の塊が詰まる)、血栓症など
- ・穿刺部からの出血、穿刺針による他臓器の損傷など
- ●骨髄液採取時に出血があった場合には医師の判断により輸血が行われる可能性がありますので、輸血に関する同意書をいただく必要があります。
- ※麻酔や骨髄液採取に際して合併症がみられた場合は、担当医師の判断で自己骨髄細胞 投与療法を中止することがあります。

【細胞投与に伴う危険】

・骨髄細胞投与に伴う合併症:注射部位の疼痛・発熱など。また、現在までの報において、重篤な副作用の報告はありませんが、細胞投与に伴う未知の副作用が発症する可能性があります。

このため、骨髄液採取・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。この研究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、もし研究期間(48週)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。

5. 肝生検の必要性と肝生検の合併症

自己骨髄細胞投与療法の治療効果を判定するため、自己骨髄細胞投与前と投与後24週の2ポイントで肝生検を行います。肝硬変の患者さんは出血傾向がみられることが多いため、出血傾向がないと判断された患者さんに対して本人の同意を得て行います(出血傾向があり担当医が肝生検を施行しないと判断した場合や、患者さんが肝生検を拒否した場合でも本研究に参加することは可能です)。

肝生検後に疼痛(穿刺部位、心窩部、右肩等)や出血、気胸(誤って肺を刺してしまい、肺の空気がもれること)、感染症などの合併症の可能性があります。なお、生検と同時に最新の技術である超音波装置で肝臓の線維化の程度を計測し、本治療による肝線維化の改善についても評価します。

6. 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。

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。

7. 自由意思による参加について

この研究への参加は、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなど、よく考えの上、ご自分の意思で決めて下さい。たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の診療において何らの不利益を受けることはありません。

8. 今回の研究への参加中止に関して

いったんこの臨床研究への参加を同意した後でも、患者さんの希望によっていつでも同意を撤回することが可能です。また、同意の撤回によって、以後の診療で差別や不利益を受けることはありません。

9. 費用に関して

当院での本研究に参加された場合、研究期間中は、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、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。但し、本研究の参加を途中で中止した場合は、中止以降の費用は自己負担となります。

10. 健康被害が生じた場合

また、本研究に関連して重篤な健康被害(身体障害)が生じた場合には、本研究について加入している臨床研究保険に基づいて補償します。

11. 検体保存について

本研究期間中に採血された検体は、後日の再検査に備えて血液検体を保存します。保存

HLH ABMi Ver 03.001 (2012/6/27)

したあなたの血液検体はハートライフ病院検査室に凍結して保存し、再検査が必要な場合の検査のために用いさせていただきます。また、もし、あなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後もハートライフ病院検査室で 10 年間にわたって保管させていただきたいと思います。その場合は、引き続き血液検体とともに新しく付けた番号や個人情報はハートライフ病院の個人情報管理者が厳重に保管致します。なお、将来、血液検体を別の研究に用いる場合は、あらためてハートライフ病院の倫理委員会に新たな研究計画書を提出して承認を得て、更にあなたから新たに文書による同意を得るように致します。血液検体を別の研究に用いることに対してあなたから同意が得られない場合や、あなたへの連絡が取れない場合でも、血液検体保存の同意が得られた検体は10 年間保管させていただきます。血液検体を研究終了後も保存することに同意されない場合や、10 年間の期間を過ぎた場合には、血液検体に付随した記号などを削除し、通常の医療検体と同様に破棄いたします。

12. 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、ハートライフ病院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。

この臨床研究で得られた情報を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供することがあります。その際にあなたの情報は、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく番号(管理番号)をつけ、誰のものかが分からないようにした上で提供されます。また、あなたの保存検体も同様に管理番号をつけて、個人が特定できない形で保管されます。

管理番号や個人情報はハートライフ病院において専属の個人情報管理者によって決して漏れないよう厳重に保管します。また、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。

13. 連絡先・相談窓口

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か体調の異常を感じられた 時は、いつでも遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡下さい。

医療機関

HLH ABMi Ver 03.001 (2012/6/27)

ハートライフ病院

所在地:沖縄県中城村字伊集 208 番地

電 話:098-895-3255

研究責任者

氏 名:佐久川 廣

電 話:098-895-3255

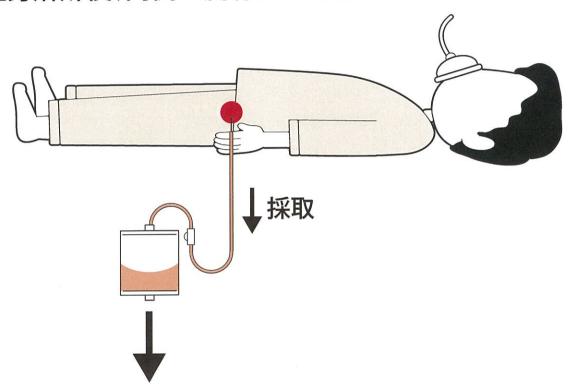
夜間緊急連絡先

ハートライフ病院

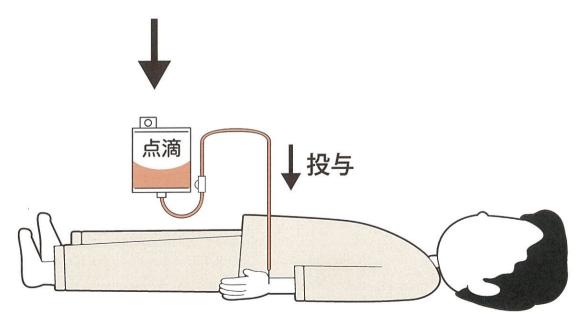
電 話:098-895-3255

<骨髄細胞採取から投与まで>

■全身麻酔後、両側の腸骨から骨髄液(約400m I)採取

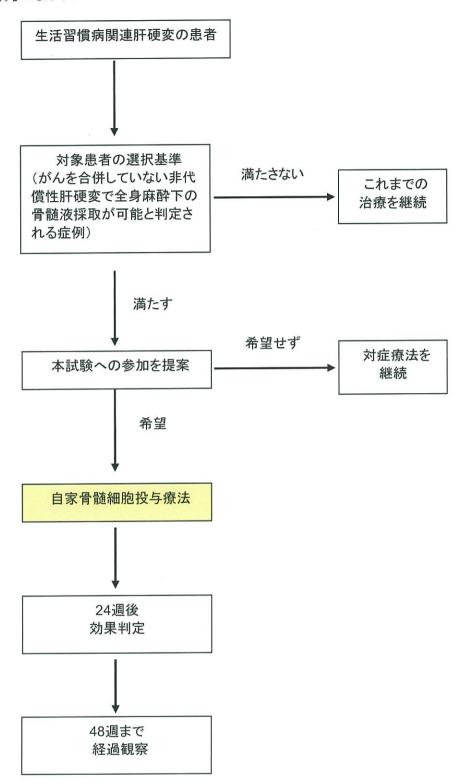


■CPC(細胞調整室)内で単核球を分離



■単核球を末稍の血管より点滴静注

付録:研究のながれ



研究参加同意書

社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院 院長 奥島憲彦 殿

私は、「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安全性と有効性に関する研究」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. 肝生検の必要性とその危険性について
- 5. 他の治療方法の有無・内容
- 6. 自由意思による参加と同意の撤回について
- 7. 研究の費用について
- 8. 健康被害が生じた場合の補償について
- 9. 血液検体保存について
- 10. プライバシーは最大限に尊重されること

平成	Ì	年	F]	日		
本人	、署名	ら (ま)	たは	記名	·押	却)	
本臨	床缸	式験に	こ関す	ける説	兑明	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	Ì	年	J]	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。

自己骨髓細胞採取同意書

臨床試験名: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安全性と有効性に関する研究

私は上記の臨床試験における自己骨髄細胞採取の必要性、危険性について、説明医師から 以下の項目に関する十分な説明を受けました。

	自己	上骨髓	ف 細胞	採取	の目	的と方	法											
	自己	一骨髓	自細胞	採取	に伴	う以下	のよう	な危	険性や	う不何	更にご	ついて	-					
	•	自己	上骨髄	細胞	採取	に伴う	出血に	こつい	て									
	•	自己	上骨髄	細胞	採取	に伴う	疼痛に	こつい	て									
	•	自己	上骨髓	細胞	採取	に伴う	感染の)危険	性にこ	7615	\subset							
	•						作症の可											
		処置	に関	連し	て輸	血が必	い要とな	る可	能性は	こつし	って							
	上記			VI VI 700			ついて											
		自己作		田胞打	采取の)内容記	说明を多	受け、	理解し	ンた <u>」</u>	上で目	自己價	骨髓組	田胞打	采取	を実	施す	るこ
平成	Č	年	F]	日													
本人	、署名	名(ま	たは	記名	·押日	1)										_		
平成	Ì	年	F]	日													
診		療		科	<u></u>													
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。

自己骨髓細胞投与同意書

臨床試験名: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安全性と有効性に関する研究

私は上記の臨床試験における自己骨髄細胞投与の必要性、危険性について、説明医師から 以下の項目に関する十分な説明を受けました。

□ 自己骨髄細胞投与の目的と方法
□ 採取された骨髄液の量 [mL]
□ 自己骨髄細胞投与に伴う以下のような危険性や不便について
・ 投与が原因と考えられる感染について
・ 未知の副作用が発生する可能性について
□ 上記のことを予防する検査項目について
□ 上記のことに対する対処法について
この自己骨髄細胞投与の内容説明を受け、理解した上で自己骨髄細胞投与を実施するこ
に同意します。
平成 年 月 日
本人署名(または記名・押印)
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。

血液検体保存同意書

臨床研究名: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安全性と有効性に関する研究

私は上記の臨床研究における血液検体保存の目的、検体の取り扱い、個人情報保護について、説明医師から以下の項目に関する十分な説明を受けました。

□ 血液検体保存の目的と方法

□ 検体を別の研究に用いる場合の手続きについて

 □ 検体の破棄について □ 個人情報保護について ・ 新しく符号をつけて管理する(匿名化)について ・ 研究関係者の守秘義務について ・ 研究成果を公表する際の個人情報の取り扱いについて □ 自由意思による参加と同意の撤回について
この血液検体保存の内容説明を受け、理解した上で血液検体を保存することに同意します。
平成 年 月 日 本人署名(または記名・押印)
連絡先:住所
平成 年 月 日 診 療 科 説 明 者 氏 名

12

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。

肝生検同意書

臨床試験名: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安全性と有効性に関する研究

私は上記の臨床試験における肝生検の必要性、危険性について、説明医師から以下の項目 に関する十分な説明を受けました。

	肝生	検の	目的	と方	法							
	肝生	検に	伴う	以下	のし	こうな危	定険性や不便について					
	•	肝生	検に	伴う	疼狷	育につい	って					
	•	肝生	検に	伴う	出血	Iについ	って					
	・ 肝生検に伴う気胸合併の危険性について											
	・ 肝生検に伴う感染の危険性について											
	•.	処置	に関	連し	て斬	育血が必	公要となる可能性について					
	上記	このこ	とに	対す	るす	付処法に	こついて					
Č	この肝	干生村	食の内	內容部	胡明	を受け、	理解した上で肝生検を実施することに同意します。					
平原	戈	年	F		日							
本人	人署名	ら(ま	たは	記名	·押l	卯)						
平原	戈	年	F		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。

13