

肝硬変に対する間葉系細胞（自己骨髄由来、臍 帯由来）移植療法 第 I 相試験

実施計画書

研究責任医師 加藤 邦雄
丸の内大学医学部附属病院 消化器内科 教授

連絡先

住所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03)1234-9999 (Ext. 52472)

2020年3月2日作成 第0.99版

目次

1. 臨床研究の概要	6
2. 目的及び意義	9
3. 背景	9
3.1. 対象疾患に関する情報	9
3.1.1. 肝硬変	9
3.1.2. 肝硬変の治療法の現状	10
3.2. 投与製剤の製造	13
3.2.1. 製造	13
3.2.2. 安全性・品質評価検査	13
3.3. 非臨床試験について	13
3.3.1. 動物実験における有効性の検証	13
3.3.2. 細胞増殖、細胞の異所性増殖、腫瘍形成、遺伝的安定性に関する試験	14
3.3.3. 本試験で用いる培養液、増殖因子について	14
3.3.4. 安全性にかかわる事項と非臨床試験	14
3.3.5. 臨床研究もしくは類似製品での有害事象	15
3.3.6. 予想される不具合（副作用）	16
3.4. 本臨床研究実施が妥当であると判断した理由	17
4. 投与製品に関する情報	18
4.1. 投与製品の概要	18
4.2. 製品の包装・表示	19
4.3. 調製細胞の管理方法	19
4.4. 製品の投与	19
4.5. 製品の返却・回収	20
5. 試験のデザイン	20
5.1. 試験の種類およびデザイン	20
5.2. 投与量	20
5.3. 用量漸増法	21
5.4. 用量規定毒性（Dose Limiting Toxicity; DLT）	21
5.5. 至適投与量、MTD	22
6. 被験者の選定	22
6.1. 選択基準	22
6.2. 除外基準	22
7. 試験の方法、スケジュール	23
7.1. 各被験者の試験手順	23
7.2. 研究期間	23
7.3. 被験者の選定	23

7.4.	同意取得.....	23
7.5.	スクリーニング.....	24
7.6.	登録.....	24
7.7.	治療期.....	24
7.7.1.	製剤の投与スケジュール.....	24
7.7.2.	第 2 回目投与が不可の基準.....	24
7.7.3.	製剤投与日～退院時に実施する検査等.....	24
7.7.4.	製品に由来すると疑われる感染症発症時の対応.....	25
7.7.5.	悪性腫瘍の検査.....	25
7.8.	中止時検査（許容範囲：中止日±7 日以内）.....	25
7.9.	研究終了後の追跡調査.....	26
7.10.	観察・検査項目.....	26
7.10.1.	被験者背景.....	26
7.10.2.	バイタルサイン.....	26
7.10.3.	P S.....	26
7.10.4.	血液学的検査.....	26
7.10.5.	血液生化学的検査.....	27
7.10.6.	尿検査.....	27
7.10.7.	感染症検査.....	27
7.10.8.	凝固検査.....	27
7.10.9.	妊娠検査.....	27
7.10.10.	誘導心電図.....	27
7.10.11.	画像検査.....	27
8.	併用薬・併用療法.....	27
8.1.	併用薬・併用療法.....	27
8.2.	併用禁止薬・療法.....	28
9.	被験者の中止基準.....	28
9.1.	各被験者に対する試験の中止基準.....	28
9.2.	中止時の対応.....	28
10.	評価項目および評価基準.....	28
10.1.	評価項目.....	28
10.1.1.	主要評価項目（プライマリーエンドポイント）.....	28
10.1.2.	副次的評価項目（センカンダリーエンドポイント）.....	29
11.	疾病等の発生・有害事象.....	29
11.1.	疾病等の発生の場合の措置.....	29
11.2.	有害事象の定義.....	29
11.3.	副作用.....	30
11.4.	予測できない有害事象.....	30

11.5.	有害事象の重症度	30
11.6.	疾病等の報告と対応.....	30
12.	統計学的事項.....	31
12.1	実施期間および目標被験者数.....	31
12.1.1	実施予定期間.....	31
12.1.2	目標被験者数.....	31
12.2	統計学的解析	31
12.2.1	被験者の取扱.....	31
12.2.2	解析対象被験者	31
12.2.3	データの取扱.....	32
12.2.4	統計解析計画.....	32
13.	実施計画書の改訂または逸脱.....	32
13.1.	実施計画書の改訂	32
13.2.	実施計画書の遵守・逸脱.....	33
13.3.	不適合の管理	33
14.	臨床研究の終了および中止・中断.....	33
14.1	臨床研究の終了.....	33
14.2	臨床研究の中止・中断.....	33
15	データの取扱と記録の保存.....	33
15.1	症例報告書の構成.....	33
15.2	症例報告書の作成.....	34
16.	記録の保存	34
16.1.	研究責任医師が保存する記録類.....	34
16.2.	医療機関が保存する記録類.....	34
16.3.	試料の保存	34
17.	原データの特定および原資料等の直接閲覧	34
17.1	原データの特定.....	34
17.2	原資料の直接閲覧.....	34
17.3.	記録の開示	35
18.	倫理的配慮	35
18.1.	遵守すべき諸規則	35
18.2.	被験者の人権保護.....	35
18.3.	同意の取得.....	35
18.3.1	説明文書および同意文書の作成.....	35
18.3.2	説明文書に記載する項目.....	35
18.3.3.	同意取得の時期と方法.....	36
18.4.4	説明文書・同意文書の改訂	36
18.5.	個人情報およびプライバシーの保護.....	37

18.6.	補償・賠償	37
18.7.	匿名化の方法	38
18.8.	データの管理・保管方法	38
18.9.	個人情報開示に関する窓口	38
19.	審査委員会	38
19.1.	審査委員会	38
19.2.	定期報告	39
20.	臨床研究の品質の管理および保証	39
20.1.	モニタリング	39
20.2.	監査	40
20.3.	効果安全性評価委員会	40
21.	臨床研究の費用	40
21.1.	臨床研究の資金源	40
21.1.1.	資金源	40
21.1.2.	利益相反 (conflict of interest) について	40
21.2.	被験者の費用負担	40
21.3.	知的財産権の帰属	40
23.	研究成果の公表	41
24.	研究組織	41
24.1.	実施施設	41
24.2.	研究体制	41
24.3.	被験者からの問い合わせ・苦情の窓口・個人情報開示窓口	41
24.3.1.	被験者からの問い合わせの窓口	41
24.3.2.	被験者からの苦情の窓口、個人情報開示請求窓口	41
24.4.	教育・研修	42
	参考文献	42

1. 臨床研究の概要

項目	内容
投与製剤名	① 自己骨髄由来間葉系細胞 ② 臍帯由来間葉系細胞 MU-CORD
臨床研究名	肝硬変に対する間葉系細胞(自己骨髄、臍帯由来)移植療法 第I相試験
臨床研究概要・目的	本治験の目的は、肝硬変患者に対し抗炎症作用と自己複製能を有する間葉系細胞を肝動脈より投与し、至適投与量の決定とその安全性を検討する。また、製剤化されている臍帯由来間葉系細胞(MU-CORD)にて至適投与量を決定するが、その投与量で自己骨髄由来間葉系細胞と長期的な効果を比較する。
観察期間	同意取得日から最終観察終了日(最終投与3年間または中止日)
主要評価項目	安全性
副次評価項目	有効性(MU-CORDと自己骨髄由来間葉系細胞の比較を含む)
選択基準	被験者は下記の全ての基準を満たすものとする ① C型肝炎ウイルス感染または非アルコール性脂肪肝炎(NASH: non-alcoholic steatohepatitis)に罹患している ② Child-Pugh グレード B もしくは C の肝硬変であり、肝硬変であることが肝生検あるいは画像検査で確認されている ③ 同意取得時に 20 歳以上、80 歳以下の者 ④ 文書により同意が取得できる者
除外基準	被験者は下記のいずれかに該当する場合不相当とする ① 臨床上加療を要する易出血性を呈している ② 出血の危険のある食道等の静脈瘤を有する(加療にてコントロールされている場合を除く) ③ 腫瘍を有する場合。ただし、肝腫瘍では最終治療から 2 年以上が経過し、その他の腫瘍では最終治療から 5 年以上を経過し治癒と判断できる場合を除く ④ 細胞を用いた治療もしくは臨床試験(治験を含む)を受けたことがある場合 ⑤ 肝機能: 血清ビリルビン値が 5.0mg/dl 以上、コントロール困難な腹水を有する、肝性昏睡Ⅲ以上 ⑥ 腎機能: 血清クレアチニン値が施設正常上限値の 2 倍以上 ⑦ 妊婦、妊娠している可能性がある者、授乳中、もしくは適切な避妊を行うことに同意しない者 ⑧ HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原陽性の者

	<p>⑨ 呼吸機能、血圧コントロールを含め、リザーバーの留置が困難と判断される場合</p> <p>⑩ 肝動脈造影時に使用する造影剤にアレルギーを有する場合</p> <p>⑪ 肝動脈塞栓術が実施されていないこと</p> <p>⑫ 製造工程において使用する抗生物質(アンホテリシン B, ゲンタマイシン)等に対するアレルギーを有する者</p> <p>⑬ アルコール依存がコントロールできない場合</p> <p>⑭ その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した者</p>
投与量・投与方法	<ul style="list-style-type: none"> ● リザーバーを留置し、肝動脈投与を行う。 ● MU-CORD にて 3+3 デザインで至適投与量を決定する。 ● MU-CORD の至適投与量で 6 名に投与を行い、その投与量で自己骨髄由来間葉系細胞を 6 名に投与する
DLT の定義	<p>DLT とは CTCAE ver. 4.1-JCOG において下記の毒性をいう。</p> <p>①Grade 4 の血液毒性。ただし、血小板減少はベースライン値を考慮し効果安全性評価委員会で判断する</p> <p>②Grade 3 以上の非血液毒性。ただし制御可能な infusion reaction は除く</p> <p>③前回投与日から 7 日以内に次の投与が実施出来ない、治験製品との因果関係が否定できない有害事象</p> <p>※DLT の判定は、4サイクル投与を完遂した被験者にて最終投与後 28 日までに出現した有害事象に基づき実施する。</p> <p>※各コホートの DLT による安全性評価結果が出た時点で投与量の安全性評価委員会を開き、安全性を確認した後に次のコホートの投与を開始する。</p>
投与開始基準	<p>スクリーニング期(登録前 14 日):同意文書にて本人より同意を得た登録可能な患者に対して、適格性を確認する。</p>
併用禁止薬・療法	<p>① 抗悪性腫瘍治療</p> <p>② 免疫抑制剤の全身投与</p> <p>③ 他の治験薬、未承認薬の使用</p>
各被験者の試験参加期間	<p>各被験者の参加期間は、同意取得日から最終観察終了日（最終投与後 3 年）までとする。被験者が中止を希望した場合、中止基準に該当する事項が発生した場合、転院等により観察・調査が困難になった場合には、その当該日の当日を中止日とし最終観察終了日とする。なお、追跡調査は、参加期間には含めない。</p>
中止基準	<p>① 被験者が中止を希望した場合</p> <p>② 対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合</p> <p>③ 原病が増悪し継続が困難となった場合</p> <p>④ 前回投与日から 7 日以内に次の投与が出来ない場合</p>

	⑤ その他、責任医師または治験分担医師が投与の継続を不相当と認めた場合
試験方法	単一施設、用量漸増、非盲検、比較試験
目標症例数	4 名～18 名
試験実施期間	jRCT での公表日～2025 年 3 月
実施医療機関	丸の内大学医学部附属病院
研究責任医師	丸の内大学医学部附属病院消化器内科 加藤 邦雄 教授
製品製造者	丸の内大学医学部附属病院セルプロセッシング・輸血部 井下 時子 准教授

2. 目的及び意義

間葉系細胞 (MSC: mesenchymal stromal cell) は、①抗炎症作用、②免疫抑制作用、③組織修復作用を有しており、組織修復作用には多能性分化による組織・臓器への分化・生着も期待されている。しかしながら、MSC は肝細胞を含む内胚葉系細胞への分化能が ES 細胞や iPS 細胞に比較して弱いとされていた。しかしながら、共同研究者の井下らは Serum Free (人及び動物由来血清無添加) の培養を検討している際に添加する増殖因子の検討により肝細胞に分化従来よりも望める培地を発見した。これを基に臍帯由来間葉系細胞の製剤が調製され、MU-CORD として医師主導治験が実施されている。

今回、我々は MSC を直接肝臓に投与するために肝動脈内投与を行い、MSC による肝硬変の治療法の検討を行う。投与経路は、経静脈投与と肝動脈投与が考えられるが、肺でのトラップによる細胞数の減少と肺梗塞のリスクを考えると肝動脈からの投与の方が直接的であり、また、肝動脈を塞栓しても門脈からの血液供給により肝細胞は保たれることが肝動脈塞栓術に応用されており、リスクが低いと考えられる。

製剤として均一化されている MU-CORD にて至適投与量を決定し、この投与量で自己骨髄由来 MSC を投与し、両者の安全性を主目的として検討し、両者の有効性を副次目的として検討する。製剤としての準備されており、患者から細胞採取を行わず安全であり、また、ドナー細胞による差異がなく均一であることは MU-CORD に利点があるが、自己由来 MSC の方がより長期に生体内に留まり、また肝臓への直接的な再生能力を有する可能性が考えられ、どちらが今後の開発に適しているかの探索的情報を入手することも目的としている。

3. 背景

3.1. 対象疾患に関する情報

3.1.1. 肝硬変

肝硬変は慢性肝疾患の持続により線維化が進行した硬化肝と、肝細胞の壊死・減少による肝機能低下を来した状態であり、ほとんどの場合で不可逆的な変化である。肝硬変を発症すると 10 年程度で肝がん発症の増加と機能低下が顕著となり、その後 5 年くらいの経過で肝がんもしくは肝不全により死亡する。B 型肝炎ウイルスあるいは C 型肝炎ウイルスの治療薬が進歩し多くの患者でコントロール可能となってきているものの、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: non-alcoholic steatohepatitis) を原因とする肝硬変が急増しており、根本的な治療法としては肝移植しかないのが現状であり、新たな治療法の開発が急務である。

肝硬変の原因は、本邦においては報告により差が見られるものの概ね、C 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、アルコール性、NASH、その他、の順番であり、その他には自己免疫性、ヘモクロマトース等の代謝性疾患が含まれる。肝硬変の分類としては階の Child-Pugh が用いられ、5、6 点の分類 A、7-9 点の分類 B、10-15 点の分類 C に分類される。

Child-Pugh 分類のためのスコア

判定基準		1 点	2 点	3 点
アルブミン (g/dL)		≥ 3.5	2.8 ≤, < 3.5	< 2.8
ビリルビン (mg/dL)		< 2.0	2.0 ≤, ≤ 3.0	≥ 3.0
腹水		なし	軽度 コントロール可能	中等度以上 コントロール困難
肝性脳症 (度)		なし	1~2	3~4
プロトロンビン時間	(秒、延長)	< 4	4 ≤, ≤ 6	≥ 6
	(%)	≥70	40 ≤, ≤ 70	< 40

肝硬変の症状としては、肝合成の低下に伴う腹水、肝機能低下による黄疸、皮膚掻痒感、肝性昏睡や肝性脳症あるいは羽ばたき振戦、門脈圧亢進による痔や腹壁静脈拡張、ホルモンの代謝抑制によるくも状血管拡張、手掌紅斑、女性化乳房、睾丸萎縮が認められ、分解能低下による服薬コンプライアンスの低下、食道静脈瘤破裂等の QOL, ADL への影響や予後に影響を与えるものもある。検査では、アルブミン値の低下（多くが 3.5 g/dL 以下）、血小板減少（10 万/mm³ 以下が目安）、コリンエステラーゼの低下、プロトロンビン時間時間の延長（血液凝固時間の延長と相関）、アンモニア値の上昇、総ビリルビン値の上昇、M2BPGi (Mac-2 binding protein glycosylation isomer)の上昇（B 型、C 型慢性肝炎と NAFLD 症例において病期の進行に伴い上昇）、IV 型コラーゲンの上昇を認める

3.1.2. 肝硬変の治療法の現状

根本的な治療法は肝移植となる。脳死肝移植はドナー不足により国内での実施例は限定的であり、生体肝移植はドナーに開腹、肝切除を強いるものであり、長期にわたる後遺症を抱えるドナーに加え、採取にともなう死亡例もあり、海外では倫理的に問題があるとして実施されていない国が多い。

肝移植を除くと治療は原因の制御および対症療法となる。B 型肝炎ウイルスが原因の場合には、エンテカビルやテノホビルジソプロキシル fumarate、テノホビル アラフェナミドといった抗ウイルス薬によりウイルスの制御と肝機能の改善が期待できる。C 型肝炎ウイルスが原因の場合には、肝機能が良好な代償性肝硬変に対して、インターフェロン単独治療、インターフェロン・リバビリン併用治療、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法、さらに Child-Pugh 分類 A に限定されるが経口剤治療が行われている。代償期の肝硬変ではこれらのウイルス療法により線維化の改善も報告されている。対症療法としてはアンモニアコントロールとタンパク合成能向上として分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン）の補充が行われている。腹水コントロールやアンモニア値コントロールのために、食事療法その他の補助療法も行われている。

3.1.3. 肝硬変に対する再生医療、その他の医療法開発状況

現状では治癒不能である肝硬変に対しては、臓器としての作製を目指す、肝臓の血管や胆管構造を含む最小単位、肝細胞あるいは前駆細胞に分化した細胞、による再生医療が検討されている。今回の研究では肝細胞あるいは前駆細胞への分化を行わない MSC の状態で投与を行う。これは抗炎症作用、組織修復機能を期待してものだが、血液悪性疾患における造血細胞移植ではドナー由来細胞の肝細胞への分化が報告されており、MSC は幹細胞としての性質も有することから分化して

いない MSC でも生体内で MSC への分化が期待できる。

国内では、国内初の臨床研究「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」を坂井田らが 2003 年に開始し、長期観察患者で血清アルブミン値、Child-Pugh Score の改善等の有効性を報告している。この結果に基づき、山口大学を中心とした多施設臨床研究が実施され、2013 年から先進医療 B として、「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」が実施され、患者負担を軽減した低侵襲な治療法として、2014 年 7 月より「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」が実施されている。急性肝不全症例に対しては、坪内らが「劇症肝炎および遅発性肝不全に対する組換えヒト肝細胞増殖因子(HGF)の第 I/II 相試験」を 2005 年に開始している。また MSC を用いた臨床研究としては、金沢大学で「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」が 2012 年から実施され、計 4 症例で細胞投与 1 ヶ月後までの安全性と HGF や IL-6 などの上昇が確認されたが、有効性についてはさらなる検証が必要と考えられたと報告されている。

3.1.4. 臍帯由来間葉系細胞

近年、間葉系細胞 (Mesenchymal Stem cells または Mesenchymal Stromal Cells; 以下 MSC という) による再生療法が注目されている。MSC は軟骨、骨、脂肪などに分化可能な中胚葉由来の組織幹細胞の一つで、そのソースとして骨髄、脂肪組織、臍帯や胎盤などが代表的である。

MSC は、国際細胞治療学会(International Society of Cell Therapy; ISCT)が提唱した MSC の 3 つの基準(以下①～③に示す)を満たすものと定義されている。

① 付着性: プラスティックディッシュに付着性がある。

② 表面抗原: フローサイトメトリーで 95%以上の細胞で CD105、CD73、CD90 および Human leukocyte antigen (以下、HLA)-ABC が陽性であり、CD45、CD34、CD14、CD11b、CD19 および HLA class II の陽性率が 2%未満、CD44 についても 95%以上陽性を呈す。

③ 分化能: in vitro で分化培養液にて骨・軟骨・筋肉・脂肪織への分化能を有する。肝細胞等の内胚葉系細胞の形成能に関しては、他のソースと比して比較的低いと報告されている。

さらに、以下④の免疫抑制効果を確認している。

④ 免疫抑制効果: リンパ球混合反応試験において、反応性 T 細胞が同種刺激細胞(樹状細胞)に反応して増殖することを、第三者ドナー由来 MSC として抑制する。組織損傷時には組織修復作用を、異常な炎症の場合にはそれを抑える抗炎症作用・免疫制御作用がある。その後、自己骨髄由来 MSC を用いた心筋梗塞や脳卒中に対する自己骨髄由来 MSC 輸注が行われ、その安全性と有効性が確認されている。さらに皮膚移植においては MSC を同時移植することにより移植片が免疫学的寛容を獲得して移植片が長期生着することが動物実験で証明され、MSC が組織修復能と免疫制御能を有していることが明らかとなった。また、その制御は、HLA 非拘束性である。

この臍帯由来 MSC を再生医療等製品の材料として当院セルプロセッシング輸血部の井下 時子准教授は、バンキング・製剤化を行っている。手法としては、当院産婦人科にて同意の得られた臍帯から MSC を調製し、増幅・品質保証のなされたものでマスターセルバンクを形成し、細胞増殖及び

純度や増殖能の良好なものを臨床用マスターセルバンクとしている。今回の臨床試験では、このマスターセルバンクから、ワーキングセルバンクを形成し、MU-CORD として調製され冷凍保存されているものを用いる。

臍帯は、妊娠中に母体と胎児を結ぶ結合組織であり、周囲を羊膜に被われ、内部は 2 本の動脈と 1 本の静脈、それを取り巻くワルトンゼリーといわれる結合組織からなり、血管に含まれる血液も含めて全て胎児由来組織である。臍帯は胎児由来付属物で通常は医療廃棄物として処理されるためドナーへの身体的侵襲がなく、倫理的に受け入れ易いため、国内ドナー由来 MSC 製剤製造への障壁は低い。また、臍帯由来 MSC は、骨髄由来間のものに比べて ES 細胞に近い遺伝子発現を呈しており 22、かつ増殖率が非常に高く、さらに機能は HLA 非拘束性と考えられており、効率的な製剤化が可能と期待されている。

1991 年 McElreavey らによって、臍帯ワルトンゼリーから繊維細胞様細胞(MSC)を初めて分離したことが報告された。以降、海外では、臍帯または血管周囲(Perivascular)や羊膜下組織(lining membrane)臍帯の一部の組織由来の MSC 研究が盛んに行われた。現在、海外では MSC のソースとして、骨髄、脂肪と並んで臍帯が挙げられており、広く利用されるソースとなりつつある。臍帯由来 MSC は、MSC の定義を満たしており、骨髄や脂肪由来 MSC と異なる点は、IFN- γ 等の炎症性サイトカイン存在下でも HLA class II は殆ど誘導されず、共刺激因子である CD80 と CD86 は陰性であるため、免疫原性が低い。また、軟骨、脂肪、骨のみならず、神経芽細胞、肝細胞への分化能も有す。また同種細胞に反応して活性化するリンパ球症の増殖を抑制する。この免疫抑制効果は、活性化T細胞とMSCが接した方が効率がよいこともわかっている。活性化T細胞からは、IFN- γ や TNF- α が分泌され、それを受けて臍帯由来 MSC は、indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) やプロスタグランジンE2(PGE2)を分泌しながら、増殖抑制と抗炎症効果を発揮する。また炎症や障害された細胞への遊走能を有し、Hematic Growth Factor(HGF)を分泌することから、臍帯由来 MSC は、組織障害部位や炎症部位への集積能があるため、効率的に抗炎症効果とともに組織修復能があると考えられている。

臍帯は臍帯血同様胎児由来組織であり、豊富な MSC の分離が可能である。これまでの海外を中心とした報告によれば、臍帯由来 MSC は骨髄由来 MSC 同様の付着性、3葉系への分化能、高増殖能、免疫制御効果、及び細胞支持機能を有し、テラトーマを形成しないという特徴がある。さらに骨髄由来 MSC よりも遺伝子的には ES 細胞に近く、分化能には指向性があることも報告されている。また、近年の MSC の研究では、細胞自体の分化による再生能のみならず、損傷・炎症組織への遊走能・集積性と修復促進・免疫抑制効果が注目されており、臍帯由来 MSC でもその効果が期待されている。既に海外では、臍帯由来 MSC を用いて造血幹細胞移植後の急性 GVHD、希少・難治性疾患に対する造血幹細胞移植時の生着促進および GVHD 抑制、脳性麻痺を含めた脳神経障害、全身性エリテマトーセスや関節リウマチのような膠原病といった自己免疫異常に基づく炎症性疾患に対していくつかの臨床試験が進められている。

3.1.5. 使用細胞から投与細胞への分化

自己骨髄由来 MSC は、骨髄液の採取が危険性が少なく、複数回の採取も可能であること、自己血清を用いれば牛胎児血清(FBS)等の動物由来原材料を用いる必要がなく感染症の懸念を軽減

できることから使用されてきた。3.1.4 に示すように共同研究者の井下らの研究では自己由来 MSC よりも臍帯由来 MSC の利点が明らかとなってきている

血液悪性疾患に対する造血細胞移植後の検討において、肝細胞の検討からセックスマISMATCH 移植において、肝細胞からドナー由来の細胞が発見されたことから、骨髄由来細胞、特にドナー由来 MSC が患者の肝臓に生着し、さらに肝細胞に分化することが考えられている。臍帯由来 MSC は HLA の発現が認められないことから、製剤とレシピエント特に HLA の差を考慮しないで投与される。しかし、上記の肝細胞への分化を考えた場合には自己由来 MSC の方が、免疫等を考慮しても有利ではないかとも考えられ、どちらの細胞ソースが有利であるかは臨床試験において検討する必要がある。特に MU-CORD および今回の自己 MSC 調製に用いる培地は肝細胞への分化能の高さが非臨床試験において確認されており、比較検討では有意差を認めなかった。

3.2. 投与製剤の製造

3.2.1. 製造

臍帯は丸の内大学附属病院産婦人科で帝王切開での出産時に採取する。セルプロセッシング・輸血部に臍帯を受け取る際に ID を付与する。臍帯は一旦すべて凍結し、一部を工程内管理試験 1 に使用する以外は、ドナー・母親の安全性試験が終了し、臨床用に増幅が決定するまでは、凍結しておく。臨床用への適合が確認された後、凍結臍帯は、保存・検査用チューブ以外はすべて解凍して explant 法にて細胞を得て、同時に全ての細胞を回収し均一なマスターセルとして一旦凍結する。マスターセルを同時に解凍してプロダクトセルまで培養して凍結するには、大量のため設備体制的に困難であり、計画的に部分ずつ増幅培養して凍結する。製品バッグごとに ID のサブ番号が付与され、同時に増幅培養したプロダクトセルごとに工程内管理試験 3 (プロダクトセル適格性試験) および規格試験を実施する。最終製品は、マスターセル (Passage 1) を 3 継代したプロダクトセル (Passage 4) を凍結したものとする。工程および試験項目の概要は別添資料 (今回はありません) に示す。

3.2.2. 安全性・品質評価検査

別記の規格試験と特性解析項目とその規格を定め、これをクリアした製剤を臨床用として出庫する。

以下、省略

3.3. 非臨床試験について

3.3.1. 動物実験における有効性の検証

MSC は、リンパ球混合試験や LPS 刺激試験において、炎症性疾患や免疫疾患に関与する T リンパ球の増殖を抑制する。さらに、MSC は、T リンパ球、NK 細胞、樹状細胞に関与し、炎症性サイトカイン産生の抑制、抑制性サイトカインの産生増加を行うことも観察されている。In vitro での検討であるが MSC は GVHD の発症・増悪に関与する Th17 への分化を抑制することも報告されている。MU-CORD は、ヒト臍帯由来 MSC であり、上記の抗炎症作用と免疫抑制作用を有することが確認されている。我々は、NOG マウスおよびヌードラットにて、薬物投与による肝線維症モデルと NASH

マウスモデルを作製し、経尾静脈投与であるが有用性を確認している。今回は、肝動脈からの直接投与であり、尾静脈→肺→体循環→肝及び門脈経由肝よりも細胞の到達率において優れており、再現性を考慮する必要はないと考えている。

骨髄由来 MSC に関しても、健常ボランティア及び肝機能患者ボランティアから採取した骨髄由来 MSC を作製し、同様のモデルで有用性を確認している。

3.3.2. 細胞増殖、細胞の異所性増殖、腫瘍形成、遺伝的安定性に関する試験

MU-CORD と骨髄由来 MSC の継代数を超えて増殖させた細胞について、染色体検査を実施し、細胞が遺伝学的に正常であることを確認した。

また、軟寒天コロニーによる足場非依存性増殖試験を実施し、増殖は認めなかった。MU-CORD は、臍帯由来 MSC であり増殖が盛んであるとともに、SPRM 無血清培地では増殖が非常に速いため、これを PDL (Population Doubling Level) ($=\log_2(\text{培養後}/\text{培養前細胞数})$) 換算すると、P5 で約 PDL20、P12 では PDL40 を超している。

造腫瘍性試験(非 GLP)

動物モデルでの免疫による投与細胞の排除を考慮し、免疫不全 NOG マウスを用いた単回静脈内投与による造腫瘍性試験を両製剤で実施した。NOG マウス(雌) 8 週齢 6 匹に 5×10^5 /マウスに投与し、19 週後に剖検して病理組織学的に検索した。検査の結果、諸器官(肺、肝、脾臓等)・組織に腫瘍形成は認められなかった。

両製剤を静脈内投与または腹腔内に 1×10^6 /マウス、週1回を 5 回にわたり反復投与したのちに投与後8週間まで成体イメージング(IVIS)にて、当該細胞をトレースした。腹腔内投与では、より長期に腹腔内に細胞が残存しているのに対して、静脈内投与では、投与直後から両肺への集積を認め、その後 2 週間にわたり、肺への集積を認めた。3週後以降は、肺への集積は認められていない。なお、尾静脈から注射時の細胞の漏えいがあったことが認められたが、局所には8週間後も生細胞が残存していた。腫瘍形成、異所性増殖は認めていない。肝動脈投与は動物の大きさから困難であり実施していない。

3.3.3 本試験で用いる培養液、増殖因子について

両製剤の調製で用いる原材料は、別表の通りである。凍結保護剤、SPRM 培地にはヒトおよび牛血清は含まれていない。抗真菌剤(アンフォテリシンB)および抗生物質(ゲンタマイシン硫酸塩)について、最終製品中は、1分子以下程度まで希釈されており、人への安全性は担保されていると考えられる。しかし、肝代謝が低下した状態で投与することを考慮し、被験者の説明にこれらの使用について、情報提供する。SPRM 培地には、種々のサイトカイン等の増殖因子が含まれているが、いずれも細胞回収時の濃縮洗浄工程において、ヒトでの生理活性以下となることを確認している。

3.3.4. 安全性にかかわる事項と非臨床試験

MU-CORD は、帝王切開にて出産する正期産の健常児由来の臍帯を採取している。また母親の

出産前およびウイルスのウインドウ・ピリオドを勘案した採血、MSC 培養細胞、凍結細胞において、B 型肝炎、C 型肝炎、成人 T 細胞白血病ウイルス、HIV 感染症、梅毒感染の無いことを確認している。さらに広範なウイルス否定試験も実施している。遺伝子検査において、足場非依存性増殖性試験では、増殖は認めず、染色体検査においても本治験製品までの培養である P4 および治験製品の継代数越した臍帯由来 MSC(p8)での染色体検査を実施し、本治験製品においては染色体の異常がないことを確認している。

ボランティアから提供を受けた骨髄を用いた MSC においては自己を想定しているため、感染症の検査は受け入れ時は行わないが、遺伝子検査、足場非依存性増殖試験、染色体試験を同様に実施し、安全性を確認している。

本試験においては、MSC の有効性を高めるために週 1 回の反復投与を予定している。NOG マウスおよびヌードラットの尾静脈からの反復投与は可能であったが、肝動脈投与は、開腹を要するため単回投与を行っているが、特に毒性は認めなかった。

NOG マウスを用いた安全性薬理試験

MU-CORD は GLP 試験として毎週 x6 週の投与安全性薬理試験を経尾静脈的に実施しているが、特に安全性の懸念は認めなかった。

骨髄由来 MSC は、非 GLP 試験であるが同様の試験を実施し、特に安全性の懸念を認めなかった。

NOG マウスを用いた一般毒性試験

MU-CORD は GLP 試験として毎週 x6 週の投与一般毒性試験を経尾静脈的に実施しているが、特に安全性の懸念は認めなかった。

骨髄由来 MSC は、非 GLP 試験であるが同様の試験を実施し、特に安全性の懸念を認めなかった。

ヌードラットを用いた肝動脈投与

MU-CORD と骨髄由来 MSC を非 GLP 試験であるが、肝動脈より単回投与を行った。1×10⁶ cells/kg までの投与を行ったが、いずれも特に毒性を認めなかった

3.3.5. 臨床研究もしくは類似製品での有害事象

MU-CORD は医師主導治験として重症急性 GVHD に対して頸静脈的に投与され、2コホート計 6 名が被験者となった。DLT(用量規定毒性)は出現せず、海外での臨床試験の結果と同様に、発熱、酸素化低下といった輸注にともなう有害事象は DMSO に伴うと思われる異臭のみで、重篤な副作用は認めなかった。

骨髄由来 MSC 製剤である Prochymal の海外臨床試験(第 II 相)において認められた副作用として輸注関連反応 infusion reaction がある。これは輸注の際 1 例(1.3%)において、体温上昇、頻呼吸、酸素飽和度低下が認められたもので、当該患者では 3 回目と 4 回目の輸注において反復して発生した。なお治療を要さず自然軽快している。また同じ研究において、治療との関連性は不明

ながら 75 例中 46 例が少なくとも一つの重篤な有害事象 (Severe adverse event、以下 SAE) を合併しており、105 件の SAE を下記に示す。最も多かった SAE は呼吸不全 (7 例、9.3%)、多臓器不全 (6 例、8%)、高血圧と GVHD (各 3 例、4.0%) などである。

表 3.3.5. Summary of SAEs (文献より和訳)

	症例数 (%)	事例数
最低 1 件の SAE	46 (61.3)	105
被疑薬 MSC との関連		
可能性あり possibly related	6 (8.0)	7
関連なし Not related	40 (53.3)	98
SAE 重症度		
軽症 grade 1	0 (0)	2
中等症 grade 2	4 (5.3)	12
重症 grade 3	6 (8.0)	39
生命の危険有り grade 4	6 (8.0)	20
死亡 grade 5	30 (40.0)	32
SAE による試験中止	1 (1.3)	1

現在、骨髄由来 MSC 製剤は Prochymal®としてカナダなどで発売されている。その添付文書の Adverse Event の項でも、細胞投与群とプラセボ投与群において有意な差は認められなかったとしている。

本邦においても、骨髄由来 MSC 製剤 (テムセル®HS 注) を用いた治療抵抗性急性 GVHD (grade II~IV) 治療の第 I/II 相試験 (14 例 うち小児 1 例) が行われ、引き続き、grade III~IV の急性 GVHD に対して第 II/III 相 (25 例 うち小児 2 例) が実施された。テムセル®HS 注の臨床試験の総症例 39 例中 35 例 (89.7%) に副作用が認められた。その主なものは、血小板数減少が 11 例 (28.2%)、肝機能異常が 8 例 (20.5%)、発熱及び白血球数減少が 7 例 (17.9%)、貧血、血中乳酸脱水素酵素増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 5 例 (12.8%) などであった。重大な副作用として、感染症: 肺炎 (10.3%)、敗血症 (7.7%) 等の重篤な感染症、急性骨髄性白血病の再発 (5.1%) の出現、胃腸出血 (5.1%) の出現があった。肝障害では、肝機能異常 (20.5%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (12.8%)、重篤な血液障害として、血小板数減少 (28.2%)、白血球数減少 (17.9%)、貧血 (12.8%)、ヘモグロビン減少 (7.7%)、好中球数減少 (5.1%) が挙げられた。

3.3.6. 予想される不具合 (副作用)

投与する細胞、添加物により発生する可能性がある事象

- ① 臭い：添加された DMSO による場合、基本的に経過の観察のみとする。
- ② 血圧上昇：症状および重症度に応じて降圧剤を投与する。
- ③ 発熱：血液検査、X線検査、血液培養を施行し、さらに感染症の可能性も考慮し速やか

な抗菌薬（原因菌に対してスペクトルを有するもの）の投与を行う。解熱剤については、熱苦痛がなければ投与は控えるが、熱苦痛が著しいときには適宜投与する。

- ④ ショック：担当医および主治医が速やかに対応する。バイタルサインの確認、血液検査、重症度に応じたステロイドやエピネフリンの投与を行う。呼吸不全や血圧低下に対しては重症度に応じて酸素投与や昇圧剤の投与を行う。呼吸不全や血圧低下に対しては重症度に応じて酸素投与や昇圧剤の投与を行う。
- ⑤ 肝機能の増悪：細胞の肝動脈投与により、細胞集塊による塞栓が生じる可能性がある。肝細胞がんに対しては肝動脈塞栓術が行われており、疼痛や肝機能低下を認めるが通常の診療行為として実施されており、これに準じて対処を行う。
- ⑥ 肝生検およびリザーバー留置に伴うもの：本試験では投与前と最終投与 52 週後に経皮的肝生検を実施する。これにより、出血、疼痛、発熱、感染症、肝臓内のシャント形成の危険がある。リザーバー留置では出血、疼痛、発熱、感染症、造影剤によるアレルギーの危険性が考えられる。軽度の脳梗塞が発生したとの報告もある
- ⑦ 骨髄採取：腸骨から血液内科医師が採取するので危険性は少ないと考えられるが、疼痛、出血が考えられる。腸骨を突き抜けたことによる腹腔内出血の報告もある。
- ⑧ その他の有害事象：本治験中に上記以外の副作用と考えられる症状が認められた場合は、主治医が迅速に対応する。被験者にも異常を感じたら、直ぐに病院スタッフに連絡することを説明する

※その他の有害事象：本臨床研究中に上記以外の副作用と考えられる症状が認められた場合は、主治医が迅速に対応する。被験者にも異常を感じたら、直ぐに病院スタッフに連絡することを説明する

3.4. 本臨床研究実施が妥当であると判断した理由

- ① 肝硬変は、肝移植以外に根本的治療が存在せず、新たな治療法の開発が望まれている
- ② MSC は抗炎症作用、免疫抑制作用、組織修復作用を有しており、SPRM 培地での調製により肝細胞への分化も期待できる
- ③ MU-CORD は医師主導治験により安全性が確認されており、自己骨髄由来 MSC も同じ調製方法で製造が可能であり、製品としての規格も統一でき、同等性が期待できること
- ④ MU-CORD は1つの臍帯から由来する製剤であり、至適投与量を決定するのに適切である
- ⑤ 経静脈投与よりも肝動脈投与のほうが肺でのトラップあるいは体循環による変化が少なく、少量の細胞量でより有効性が期待できること
- ⑥ 自己骨髄のほうが免疫反応を考慮すると肝臓への長期滞留あるいは肝細胞への分化が期待できるが、患者による MSC の増殖のバラツキの懸念がある。MU-CORD と比較することにより、その特性が明らかになると期待できること

4. 投与製品に関する情報

4.1. 投与製品の概要

MU-CORD は、丸の内大学が、日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development;AMED) の再生医療実用化研究事業および民間企業各社の協力を得て、独自に製造方法を開発したものである。培養液は、従来は牛胎児血清(Fetal bovine serum 以下、FBS)が用いられてきたが、最終製品の均質性と感染リスクの低減を目指して無血清培地 SPRM 培地を開発した。無血清培地で培養した本製品は、MSC の性状を維持しており、自己複製能を有している。さらに、最終製品に含まれる凍害保護液についても独自に開発し、無血清凍害保護液での凍結を達成した。従って、本製品は、採取から最終製品まで、全て無血清で製造された臍帯由来 MSC 製品である。

患者の自己骨髄 MSC の調製方法は、骨髄からシャーレへの張り付き細胞の回収以降は MU-CORD と同様である。この調製方法による MSC は今まで人への投与経験はなく、本試験が First in Human 試験となる。

製品名 (コード名) : MU-CORD

- 1) 製品の成分名、ヒト(同種)臍帯由来間葉系細胞、洋名:Frozen UC-MSC
- 2) 製品の原材料:ヒト臍帯
- 3) 製品の原材料:ヒト臍帯製剤の剤型、規格、性状および組成。

表 製剤の剤型、規格、性状

剤型の区分	注射剤
規格	80×10 ⁶ cells / 15mL (凍結時)
性状	凍結状態では白色、解凍状態では透明色の細胞懸濁液

表. 製剤の組成

表省略

本細胞製品は、細胞工程中に、アンフォテリシン B、ゲンタマイシン硫酸塩およびリコンビナントトリプシンを使用している。

- 1) 原材料の採取場所:丸の内大学医学部附属病院。
- 2) 製品の細胞培養加工施設:丸の内大学附属病院セルプロセッシング・輸血部
- 3) 細胞の特性:本治験製品は、国際細胞治療学会(International Society of Cellular Therapy; ISCT)の定める MSC の定義を満たした細胞集団である。
- 4) 細胞の純度:MSC の表面マーカーである CD73+,CD105+,CD90+,HLA-ABC+,CD44+,CD45CD34-,CD11b-,CD19-HLA-DR-細胞が 90%以上であり、MSC として十分高い細胞純度を保っている。
- 5) 体内での予想される働き:静脈内投与を行うと、臍帯由来 MSC は肺を経て炎症部位や組織

障害部位へ遊走・集積し、細胞と細胞の接触や IDO、プロスタグランジン、HLA-G5 等の液性因子を介して活性化リンパ球の増殖を抑制する発揮する。

- 6) 寿命：人体内での寿命は不明。
- 7) 他の細胞への影響：本治験製品は、ヒト MSC であり、自己複製能はあるが、プライマリーの細胞であり増殖限界が存在する。臍帯由来 MSC では、ロットによって異なるが、増殖の高いものでは、PDL40 程度まで増殖する。その後、増殖が停止する。臍帯由来 MSC を用いた臨床研究が海外でも勧められているが、腫瘍化や再発率が高いといった報告はない。
- 8) 細胞の安全性：他項参照。

① 製品名：自己骨髄由来間葉系細胞

- 1) 製品の成分名、又は予定される一般的名称：自己骨髄由来間葉系細胞、
- 2) 製品の原材料：自己骨髄液
- 3) 製剤の剤型、規格、性状および組成。MU-CORD に同じ
- 4) 原材料の採取場所：丸の内大学医学部附属病院。
- 5) 製品の細胞培養加工施設：丸の内大学附属病院セルプロセッシング・輸血部
- 6) 細胞の特性：MU-CORD に同じ
- 7) 細胞の純度：MU-CORD に同じ
- 8) 体内での予想される働き：MU-CORD に同じ
- 9) 寿命：人体内での寿命は不明
- 10) 他の細胞への影響：MU-CORD に同じ
- 11) 細胞の安全性：他項参照

4.2. 製品の包装・表示

MU-CORD および自己 MSC を封入した凍結バックは、凍結時、輸送時の破損を考慮してステンレス製キャニスターに格納され保護されている。また、製品を封入したバックには、下記を明記している。

- 1) 臨床試験用である旨
- 2) 製造依頼責任医師の氏名及び住所
- 3) 化学名又は識別記号
- 4) 製造番号又は製造記号
- 5) 貯蔵方法、有効期間(定める必要があるもの)

4.3. 調製細胞の管理方法

丸の内大学医学部附属病院セルプロセッシング・輸血部にて製造され凍結保存された製品は、別途定められる手順書に従い液体窒素換下で使用時まで保管する。

4.4. 製品の投与

製品の運搬、解凍、投与は別途定められる手順書に従い実施する。

製品投与時に発現する可能性のあるアレルギー反応を予防するために、製品投与の 30 分から 1 時間前までに副腎皮質ホルモン製剤(ヒドロコルチゾン 100mg もしくは同等製剤) および抗ヒスタミン剤(d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5mg もしくは同等製剤)等の前投与を行う。製品を解凍後、必要量を凍結バックから採取し、投与が容易な量に生理食塩水に希釈する。

投与は予め埋入されたリザーバーより行う。放射線部の X 線透視にて造影剤にてカテーテルが適切な位置にあることを確認後に、20mL の生理食塩水でフラッシュした後に 10 分以上かけて緩徐に静注する。投与後、生理食塩水 20mL でフラッシュし、ヘパリン加生理食塩水でロックする。投与開始から投与終了後 2 時間までは生体モニター等を装着し、患者の呼吸状態、バイタルサイン、静脈血酸素飽和度(SpO₂)等の観察を行う。

4.5. 製品の返却・回収

製品のバッグの返却及び回収は別途定める手順書に拠る。

5. 試験のデザイン

5.1. 試験の種類およびデザイン

単一施設、用量漸増、非盲検、比較、第一相試験

5.2 投与量

初回投与量は 2×10^5 cells/kg とし、用量漸増を行う。

表 5.2. コホートにおける投与量

MU-CORD コホート	投与量
-1	1×10^5 cells/kg
1	2×10^5 cells/kg
2	5×10^5 cells/kg
自己骨髄 MSC コホート	MU-CORD コホートでの至適投与量

MU-CORD : 初回投与量 (コホート 1) として、 2×10^5 cells/kg より開始し、安全性を確認し 5×10^5 cells/kg (コホート 2) と投与量を増やす。コホート 2 を最高投与量とする。初回投与量で DLT が 2 例出現した場合には 1×10^5 cells/kg (コホート-1) に減量する。

自己骨髄 MSC : MU-CORD で至適投与量と決定された投与量で投与する。

【初回投与量の設定根拠】

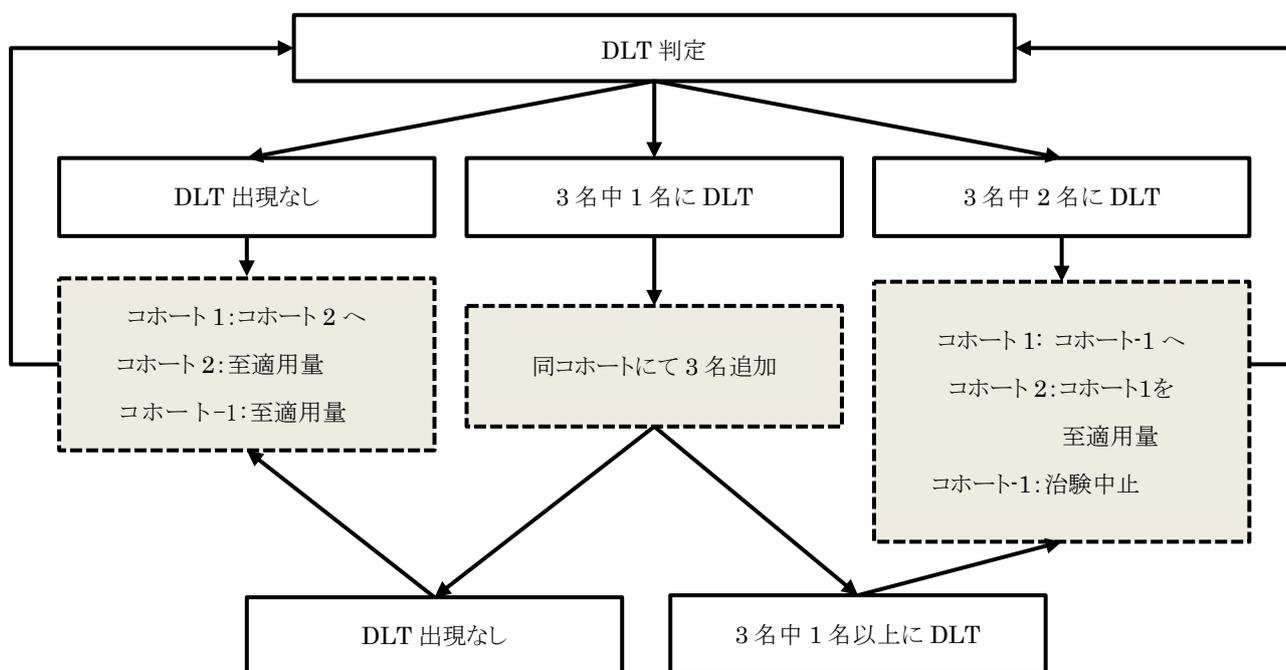
MU-CORD の重症急性 GVHD に対する医師主導治験では、経静脈投与であるが 2×10^6 cells/kg が第二相試験推奨用量であり、毒性として問題がなかった。細胞療法の経静脈投与においては肺でトラップされるため、体循環に回り標的臓器に到達する細胞は報告により異なるが、50%以下の報告もあり、30%というものもある。細胞量及び肝動脈塞栓の可能性を考慮すると 1/10 量が適切と判断した。

5.3. 用量漸増法

各投与レベルには「3+3 法」により被験者を割り当てる。「3+3 法」の方法を下記に示す。3 名の投与にて DLT を認めない場合には、コホート 1 ではコホート 2 に移行し、コホート 1、2 では至適用量と判断する。3 名中 1 名に DLT が出現した場合には、同コホートにて 3 名追加し、DLT が出現しなければコホート 1 ではコホート 2 に移行し、コホート 1、2 では至適用量と判断する。追加した 3 名中 1 名以上で DLT が出現した場合、毒性域と判断し、コホート 1 ではコホート 1 へ移行、コホート 2 ではコホート 1 を至適用量とし、コホート 1 では試験中止とする。つまり、

6 名中 1 名での DLT (Dose Limiting Toxicity 用量制限毒性) は許容するが、2 名出現時でその投与量を「毒性域」として取り扱う。また、最初の 3 名中 2 名で DLT を認めた場合は、コホート 1 ではコホート 1 へ移行、コホート 2 ではコホート 1 を至適用量とし、コホート 1 では試験中止とする。各コホート移行は、各コホートの DLT 評価が終了した後に、効果安全性評価委員会を開催し、安全性を確認した後に次のコホートの投与を開始する。

※MU-CORD と自己骨髄 MSC を比較するため、MU-CORD コホートの至適投与量では、6 名まで被験者を拡大する。その投与量で自己骨髄 MSC コホートは投与を受け、このコホートも 6 名まで投与を行い (DLT 判定を行う) 両群の比較を行う。ただし、自己骨髄 MSC コホートで調製細胞数の不足から試験が実施できない場合には、2 回目までの採取・調製を認める。2 回目までで投与できなかった場合には当該コホートの DLT と同様に取扱い、DLT と投与不能被験者数が合わせて 3 名出現時点で中止を行う。



5.4. 用量規定毒性 (Dose Limiting Toxicity; DLT)

DLT とは CTCAE ver. 4.0-JCOG において下記の毒性をいう。

- ① Grade 4 の血液毒性 ただし、肝硬変では血小板数が 10 万/mm³以下であることがあるため、

本試験前のベースラインの値によっては効果安全性評価委員会で血小板減少が DLT に相当するかを判断する

- ② Grade 3 以上の非血液毒性。ただし制御可能な infusion reaction は除く。
- ③ 前回投与日から 7 日以内に次の投与が実施出来ない、治験製品との因果関係が否定できない有害事象

※DLT の判定は、最終投与後 28 日までに出現した有害事象に基づき実施する。

※各コホートの DLT による安全性に関する評価結果が出た時点で投与量の安全性評価委員会を開き、安全性を確認した後に次のコホートの投与を開始する。

5.5. 至適投与量、MTD

DLT が 2 名以上出現しない投与最大量を至適投与量とし、また、最大耐用量(MTD: Maximum Tolerated Dose)とする。これを第二相試験以降の推奨用量とする。

6. 被験者の選定

6.1. 選択基準

- 1. C 型肝炎ウイルス感染または非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: non-alcoholic steatohepatitis) に罹患している
- 2. Chil-Pugh グレード B もしくは C の肝硬変であり、肝硬変であることが肝生検あるいは画像検査で確認されている
- 3. 同意取得時に 20 歳以上、80 歳以下の者
- 4. 文書により同意が取得できる者

【設定根拠】

- 1. B 型肝炎ウイルス感染の場合、免疫療法によっては活性を起こす危険がある。MSC には免疫抑制効果が発現する場合があるため危険性を考慮し除外する。

6.2. 除外基準

被験者は下記のいずれかに該当する場合不相当とする

- 1. 臨床上加療を要する易出血性を呈している
- 2. 出血の危険のある食道等の静脈瘤を有する(加療にてコントロールされている場合を除く)
- 3. 腫瘍を有する場合。ただし、肝腫瘍では最終治療から 2 年以上が経過し、その他の腫瘍では最終治療から 5 年以上を経過し治癒と判断できる場合を除く
- 4. 細胞を用いた治療もしくは臨床試験(治験を含む)を受けたことがある場合
- 5. 肝機能: 血清ビリルビン値が 5.0mg/dl 以上、コントロール困難な腹水を有する、肝性昏睡Ⅲ以上
- 6. 腎機能: 血清クレアチニン値が施設正常上限値の 2 倍以上
- 7. 妊婦、妊娠している可能性がある者、授乳中、もしくは適切な避妊を行うことに同意しない者
- 8. HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原陽性の者

9. 呼吸機能、血圧コントロールを含め、リザーバーの留置が困難と判断される場合
10. 肝動脈造影時に使用する造影剤にアレルギーを有する場合
11. 肝動脈塞栓術が実施されている場合
12. 製造工程において使用する抗生物質(アンホテリシン B, ゲンタマイシン)等に対するアレルギーを有する者
13. アルコール依存がコントロールできない場合
14. その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した者

7. 試験の方法、スケジュール

7.1. 各被験者の試験手順

- ① 患者の同意取得後、スクリーニング検査を実施する。スクリーニング検査で適格と判断された場合、登録を行う。
- ② 登録後、治療期に移行し、製剤の投与を行う。製剤の投与は週1回 4 サイクル実施する。治療期終了後、観察期に移行し、最終投与後 52 週まで観察を実施する。
各コホートの DLT 評価が終了した後に、効果安全性評価委員会を開催し、安全性を確認した後に次のコホートの投与を開始する。なお、Fisrt in Human 試験であることを踏まえ、複数の被験者に同日投与は実施しない。

7.2. 研究期間

各被験者の試験期間は、同意取得日から最終観察終了日(最終投与後 52 週)までとする。被験者が中止を希望した場合、中止基準に該当する事項が発生した場合、転院等により観察・調査が困難になった場合には、その当該日の当日を中止日とし最終観察終了日とする。なお、追跡調査は、本試験期間には含めない。

7.3. 被験者の選定

各被験者の試験期間は、同意取得日から最終観察終了日(最終投与後 52 週)までとする。被験者が中止を希望した場合、中止基準に該当する事項が発生した場合、転院等により観察・調査が困難になった場合には、その当該日の当日を中止日とし最終観察終了日とする。なお、追跡調査は、本試験期間には含めない。

7.4. 同意取得

責任医師等は、本臨床試験の対象として適切と判断した被験者に対し、説明文書に基づいて本臨床試験の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。同意文書には責任医師等及び被験者の両者が署名または記名・押印し、日付を記入し、責任医師等は同意文書の写し及び説明文書を被験者に交付する。被験者はいつでも臨床試験への同意を撤回する事ができる。

なお、同意取得から登録までは、同意取得日を 1 日目として 30 日目以内とする。期間内に登録にいたらなかった被験者の内、継続して参加を希望する場合には文書にて再同意を取得する。

7.5. スクリーニング

登録前 14 日以内に下記の検査を実施する a)。

- ・ 被験者背景
- ・ 身長、体重
- ・ バイタルサイン
- ・ PS
- ・ 血液学的検査
- ・ 血液生化学的検査
- ・ 肝硬変マーカー IV 型コラーゲン、Mac-2 binding protein glycosylation isomer
- ・ 尿検査
- ・ 感染症検査
- ・ 凝固検査
- ・ 妊娠検査 b)
- ・ 12 誘導心電図
- ・ 画像検査(腹部 CT もしくは MRI 検査のどちらかと腹部超音波検査)
- ・ 経皮肝生検 (組織学的改善の評価として必須とする)

a) 登録前 30 日以内の当院の検査結果があれば、同意取得前の結果を使用できる。但し、臨床的に再検査が望ましいと判断される場合は検査を実施する。

7.6. 登録

被験者の登録は、別に定める被験者登録に関する標準業務手順書に従い実施する。
登録後、投与までに肝動脈リザーバーを留置する。手技は通常の臨床と同様とする。

7.7. 治療期

7.7.1. 製剤の投与スケジュール

被験者の登録は、別に定める被験者登録に関する標準業務手順書に従い実施する。

登録後、投与までに肝動脈リザーバーを留置する。手技は通常の臨床と同様とする。

7.7.2. 第 2 回目投与が不可の基準

(1) 前回投与後に DLT が出現した場合

(2) 製剤投与との関連が否定できない Grade2 以上の非血液毒性有害事象から回復していない場合。ただし、前回投与から 7 日以内に当該事象が消失、Grade1 に改善、もしくは臨床的に十分管理可能な Grade2 に安定した場合は投与を継続できる。

7.7.3. 製剤投与日～退院時に実施する検査等

製剤投与当日の投与前、投与終了 2 時間後(許容範囲: ±1 時間)に下記の検査を実施する。

《製剤投与前に実施する検査》

- ・バイタルサイン
- ・PS
- ・血液学的検査
- ・血液生化学的検査
- ・尿検査

《製剤投与終了 2 時間後に実施する検査》

- ・ バイタルサイン
- ・ PS

《製剤投与翌日に実施する検査》

- ・ バイタルサイン
- ・ PS
- ・ 血液学的検査
- ・ 血液生化学的検査
- ・ 凝固検査

7.7.4. 製品に由来すると疑われる感染症発症時の対応

製剤に由来すると疑われる感染症を発症した場合には、速やかに採血して菌同定と感受性試験を実施するとともに、抗生剤の投与等適切な検査や処置を迅速に行う。また、責任医師は当該事象について実施医療機関の長、製剤製造者、に報告の上、実際に被験者に発生した感染症が製剤に由来するものであるがの実証を行い、製剤に由来する場合には、原因究明と改善策を講じる。

7.7.5. 悪性腫瘍の検査

自己由来 MSC であり、特に悪性腫瘍に対する検査は通常の臨床を超えては実施しない。

7.8. 中止時検査（許容範囲：中止日±7 日以内）

被験者が試験を中止になった場合、責任医師等は中止理由を出来る限り詳細に記録し、適切な処置を行うと共に、以下の項目を可能な限り実施する。なお、被験者の同意を得られる場合は追跡調査を可能な限り実施する。

- ・ バイタルサイン
- ・ PS
- ・ 血液学的検査
- ・ 血液生化学的検査
- ・ 尿検査
- ・ 12 誘導心電図
- ・ 画像検査

7.9. 研究終了後の追跡調査

本臨床試験の実施期間の範囲で、試験を終了又は中止した被験者において、最終観察日以降の転帰(生存、死亡及び死亡日)を可能な限り調査する。

7.10. 観察・検査項目

各検査は丸の内大学医学部附属病院にて実施する。

7.10.1. 被験者背景

生年月日、同意取得日、併存症・既往歴、肝硬変の背景、併用療法

7.10.2. バイタルサイン

血圧(収縮期血圧/拡張期血圧)、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)、検査日

7.10.3. P S

PS (ECOG)、実施日

ECOG のPerformance Status (PS) の日本語訳

スコア	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ps.html>)

7.10.4. 血液学的検査

概算採血量：1回当たり 2mL

赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球)、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、検体採取日

7. 10. 5. 血液生化学的検査

概算採血量：1 回当たり 5mL

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、LDH、TTT、ZTT、アミラーゼ、コリンエステラーゼ、BUN、クレアチニン、推算糸球体濾過量(eGFR)、CK、Na、K、Cl、Ca(実測値)、CRP、グルコース、Ig G/A/M、検体採取日

7. 10. 6. 尿検査

尿糖、尿潜血、尿蛋白、尿ウロビリノーゲン、検体採取日

7. 10. 7. 感染症検査

概算採血量:1 回当たり 5mL

HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、検体採取日

※登録前 30 日以内の検査結果があれば、同意取得前の結果を使用できる。但し、臨床的に再検査が望ましいと判断される場合は検査を実施する。

7. 10. 8. 凝固検査

概算採血量:1 回当たり 1.8mL

プロトロンビン時間(PT)、活性部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲン(FBG)、D-ダイマー、FDP、検体採取日

7. 10. 9. 妊娠検査

妊娠の有無、検体採取日

※閉経前または過去 365 日以内に月経のあった女性の被験者を対象とする。なお、移植時既に避妊している場合には、対象としない。

7. 10. 10. 誘導心電図

異常所見の有無、検査実施日

7. 10. 11. 画像検査

腹部 CT または MRI 検査と腹部超音波検査にて評価する。

腹水の有無、肝硬変の程度、門脈亢進症、肝細胞がんを含めた腫瘍

8. 併用薬・併用療法

8. 1. 併用薬・併用療法

製剤投与後から最終観察終了日(中止時)までに使用した薬剤について、薬剤(商品名もしくは一般名)名、投与経路、投与期間、投与目的を記録する。併用療法については、療法名、治療期間、治療目的を記録する。ただし以下の薬剤については有害事象の原因となったものを除き、収集不要とする。

- ・検査に使用した薬剤(造影剤および前後処置薬剤など)
 - ・局所麻酔(
 - ・使用方法に関連して用いられた薬剤(生理食塩液、注射用水、軟膏基材など)
 - ・処置等に使用する、それ自体が治療を目的としていないもの(アルコール消毒、ヘパリンロックなど)
 - ・医薬品として認められていないもの(健康食品など)
 - ・有害事象に対する治療以外に使用した補液、輸液
 - ・治験製品の前投薬として使用するヒスタミン拮抗薬

8.2 併用禁止薬・療法

下記の薬剤・療法の併用は認めない。临床上使用する必要がある場合には、緊急回避の逸脱として取り扱う。

- ① 新規免疫抑制剤の全身投与
- ② 他の治験薬、未承認薬、サプリメントの使用

9. 被験者の中止基準

9.1 各被験者に対する試験の中止基準

- ① 被験者が中止を希望した場合
- ② 対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合
- ③ 責任医師の見解として、代替療法を必要とする肝硬変の進行が認められた場合。
- ④ 前回投与日から 7 日以内に次回の投与が出来ない場合。
- ⑤ その他、責任医師または分担医師が投与の継続を不相当と認めた場合

9.2 中止時の対応

責任医師または分担医師は、製剤投与開始後に中止基準に該当する被験者が判明した場合には、当該被験者にその旨を説明して試験を中止し、適切な処置を行う。

責任医師または分担医師は、中止理由等の必要事項を症例報告書に記入する。また、中止時の必須項目として規定されている観察・検査および評価を可能な範囲で行う。

なお、有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)により中止した場合、または試験中止後、新たな有害事象が発現した場合は、最善の処置・治療を行い、原則として症状が回復するまで観察を継続する。

10. 評価項目および評価基準

10.1. 評価項目

10.1.1. 主要評価項目 (プライマリーエンドポイント)

安全性の評価(至適投与量の決定を含む):製剤投与開始日から最終投与後 52 週までの安全性(有害事象の出現頻度、種類、グレード、持続期間、転帰)

調査項目：以下の項目を調査項目とする

- (1) 有害事象：細胞投与に伴う有害事象を CTCAE ver. 4.1-JCOG で評価する。
- (2) 臨床検査値：血液学的検査、血液生化学検査、尿検査にて得られた結果。
- (3) 臨床的に重要な変化：身体所見、バイタルサイン、心電図。

10.1.2. 副次的評価項目（センカンダリーエンドポイント）

有効性の評価：製剤最終投与後 52 週の有効性評価とし、病理学的、画像的、Child-Pugh 分類等にて探索的に評価する。

11. 疾病等の発生・有害事象

11.1. 疾病等の発生の場合の措置

- ① 研究分担医師は、本臨床研究によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症の発生（以下「疾病等の発生」という。）を知ったときは、研究代表者と病院長対し、速やかにその旨を報告する。
- ② 研究責任医師は、前項の報告により知った場合を除き、疾病等の発生を知ったときは、病院長に報告する。
- ③ 報告を受けた病院長と研究責任医師は、本臨床研究の中止その他の必要な措置を講時徹底する。
- ④ 報告を受けた病院長と研究責任医師は、特定細胞加工物を製造した特定細胞加工物製造事業者である当院セルプロセッシング輸血部責任者に、発生した事態及び講じた措置について速やかに通知する。
- ⑤ 研究代表医師は、本臨床研究が終了した後も疾病等の発生についての適当な期間の追跡調査、効果についての検証その他の必要な措置を講ずるよう努める。また、その結果を上記の各号に従い報告する。

11.2. 有害事象の定義

有害事象の定義は下記とする。

臨床研究中に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または疾病のことであり、当該臨床研究との因果関係の有無は問わない。有害事象の中にはカテーテル手技による事象も含まれる。

重篤な有害事象の定義は下記とする

- ①死亡
- ②死亡につながる恐れのあるもの
- ③治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④永続する障害
- ⑤永続する障害につながる恐れのあるもの
- ⑥その他、①～⑤に準じて重篤であるもの

⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

11.3. 副作用

有害事象のうち、臨床研究との因果関係が否定できないものをいう。

11.4. 予測できない有害事象

有害事象のうち、製品概要書に記載されていないもの、あるいは記載されていても、その特異度や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

11.5. 有害事象の重症度

有害事象の重症度については CTCAE ver.4.1 による。(添付 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.1 参照)

Grade 1 軽度の有害事象

Grade 2 中等度の有害事象

Grade 3 高度の有害事象

Grade 4 生命を脅かす、または活動不能とする有害事象

Grade 5 有害事象による死亡

11.6. 疾病等の報告と対応

特定認定再生医療等審査委員会への報告

病院長は、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内に当該事項を、特定認定再生医療等委員会に報告する。

① 本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：7日以内

イ 死亡

ロ 死亡につながるおそれのある症例

② 本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：15日以内

イ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となった場合

ロ 障害

ハ 障害につながるおそれのある症例

ニ 重篤である症例

ホ 後世代における先天性の疾病又は異常

③ 前二号に掲げるものを除く、本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して60日ごとに当該期間満了後10日以内

12. 統計学的事項

12.1 実施期間および目標被験者数

12.1.1 実施予定期間

2020 年 4 月～2025 年 3 月

12.1.2 目標被験者数

4～18 名 最小は投与レベル1で、第 1 例・第 2 例と続けて DLT が出現し、投与レベル-1 でも第 1 例・第 2 例と続けて DLT が出現した場合。最大は投与レベル 1 と 2 で 6 名および自己骨髄 MSC コホートで6名投与を受けた場合。

12.2 統計学的解析

12.2.1 被験者の取扱

被験者の取扱い基準を以下に示す。データベース固定までに、責任医師は、必要に応じて統計解析責任者と協議の上、以下の基準に従い被験者の取扱いを決定する。

- (1) 重大不遵守例:同意取得または試験手続き上の重大な違反症例。
- (2) 未投与例:被験者登録後に何らかの理由により、製剤が投与されなかった症例。
- (3) 不適格例:選択基準に合致しない症例、または除外基準に抵触する症例。
- (4) 不完全例。
 - 1) 中止例。
 - 2) 製剤投与開始後の実施計画書からの逸脱例:以下の理由などにより、有効性評価項目の各評価を行う上で、実施計画書の規定から逸脱している症例。
 - ・検査・観察時期のずれや欠測値を生じた。
 - ・製剤の投与規定に違反した。記載

12.2.2 解析対象被験者

初回投与を実施した被験者を解析対象被験者とする。何らかの理由で投与が行われず、あるいは必要な検査が実施できない場合には解析対象からは除き、新たな被験者を当該の投与レベルに追加する。

12.2.2.1 安全性評価に関する解析対象集団（安全性解析対象集団）

試験へ登録された被験者のうち、製剤が 1 回も投与されなかった症例、製剤投与開始後の有害事象の調査・観察を全く行うことができなかった症例を除外した症例を安全性解析対象集団とする。ただし、重大不遵守例は安全性解析対象集団から除外する。また、4 サイクルの投与を完遂した被験者および初回投与以降最終投与後 28 日までの時点で DLT を発現した被験者を「DLT 評価の対象集団」とする。DLT を発現せず、初回投与以降最終投与後 28 日までの間に原病の進行等により投与中止となった症例、何らかの理由により追跡不能となった症例については DLT 評価の対象としない。解析対象から除外された対象者が発生した場合には新たな被験者を当該の投与レベルに追加する。

12.2.2.2. 最大の解析対象集団 (FAS)

臨床試験に登録された被験者のうち、製剤が 1 回も投与されなかった症例、製剤投与開始後のデータがない被験者を除外した全ての症例を最大の解析対象集団 (FAS) とする。

12.2.2.3. 実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)

臨床試験へ登録された被験者のうち、実施計画書に定めた項目に違反していない被験者を治験実施計画書に適合した対象集団とする。

12.2.3 データの取扱

統計解析責任者は、症例報告書から得られるデータの取扱い(欠測値を補完する場合、データが存在する場合でも欠測値として扱う場合等)はあらかじめ作成する統計解析に関する標準業務手順書に拠る。この標準業務手順書に規定されていない取扱いを検討する必要がある場合には、責任医師と協議する。

12.2.4 統計解析計画

12.2.4.1 主要評価項目

安全性解析対象集団における全有害事象について、一覧表を作成する。掲載項目は、登録番号のほか、有害事象に関する症例報告書の全記載項目とする。さらに、コーディング後の各有害事象項目の頻度(各グレードの小計および全グレードの総計)、発現割合を算出する。発現割合については、安全性解析対象集団の人数を分母とし、分子は、1度でも該当する有害事象を発現した者の人数とする。また、安全性に関連する検査項目の要約統計量を算出する。その他の項目および詳細については統計解析計画書に記載する。

12.2.4.2 副次評価項目

定められた項目の要約統計量を算出するほか、必要に応じ統計学的検定および統計モデル等を利用した解析を行う。本試験は探索的試験であるため、統計解析により得られる仮説検定の P 値および信頼区間は、意味のある変動を把握し推定することを意図するものであり、効果の有無等を結論づけられるものではない。その他の項目および詳細については統計解析計画書に記載する。

13. 実施計画書の改訂または逸脱

13.1. 実施計画書の改訂

(1) 責任医師は、製剤の品質、有効性および安全性に関する事項、そのほか臨床試験を適正に行うために重要な情報を知った時は、必要に応じて本実施計画書を改訂する。

(2) 責任医師は、実施計画書および症例報告書の見本を改訂する場合は、改訂した実施計画書および症例報告書の見本を病院長に提出する。病院長は特定認定再生医療等委員会に提出する。

13. 2. 実施計画書の遵守・逸脱

- (1) 責任医師または分担医師は、本実施計画書を遵守して臨床試験を実施する。
- (2) 責任医師または分担医師は、本実施計画書からの逸脱が発生した場合には、該当する全ての事項の詳細および理由を記録する。
- (3) 責任医師は、逸脱した行為のうち、被験者の危険を緊急に回避するためなど医療上やむをえない理由により実施計画書に従わなかった場合には、病院長にその旨および理由を記載した文書を速やかに提出する。病院長は、提出された内容については、特定認定再生医療等委員会に提出してその承認を得た後に承認を与える。

13. 3. 不適合の管理

研究分担医師は、本臨床研究が再生医療等の安全性の確保等に関する法律あるいは省令、または実施計画書に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、研究責任医師と附属病院長に対し、速やかにその旨を報告する。

2 研究責任医師は、前項（の報告により知った場合を除き、臨床研究が不適合であると知ったときは、病院長に報告する。

3 病院長は、不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに特定認定再生医療等委員会に意見を求める。

14. 臨床研究の終了および中止・中断

14. 1 臨床研究の終了

全ての被験者で、本実施計画書で規定された観察、検査、調査が終了した後に研究責任医師は病院長に臨床研究が終了した旨および試験結果の概要を文書で報告する。病院長は、報告を受領したら本臨床研究の終了を速やかに特定認定再生医療等委員会に文書で通知する。

14. 2 臨床研究の中止・中断

以下のいずれかの条件に該当し、研究責任医師が臨床研究の継続は困難と判断した場合、研究責任医師はその時点で臨床研究の一部または全体を中断する。その上で、臨床研究の一部または全体を中止するか否かを決定し、その旨を文書に記録する。

- (1) 調製細胞に関する新たな安全性情報または重篤な有害事象の情報が得られた場合。
- (2) 研究責任医師または実施医療機関のいずれかが、重大な再生医療等の安全性の確保等に関する法律違反、実施計画書からの重大な逸脱を行った場合。
- (3) その他、臨床研究実施中に中止・中断が必要と考えられる新たな情報が得られた場合。

15 データの取扱と記録の保存

15. 1 症例報告書の構成

症例報告書は臨床試験センターで導入している ClearBase を EDC(Electric Data Capture)として使用し、作成は臨床試験センターが行う。

15.2 症例報告書の作成

研究責任医師又は研究分担医師及び試験協力者は、手順書に従い、全ての被験者について症例報告書をEDCに入力することにより作成する。ただし、研究協力者の入力範囲は、医学的判断を伴わない原資料からの転記にとどめる。EDCの入力期限は、手順書に従う。記入された内容を訂正する際は、EDC上で手順書に従い修正を行う。その際に監査証跡が残される。研究責任医師は症例報告書が正確、完全に記載されていることを確認し、症例報告書の承認を行う。研究責任医師は症例報告書に入力される全てのデータの正確性と信頼性について責任を負う。症例報告書の受領、レビュー、問い合わせ、症例報告書の固定等は手順書に従う。

16. 記録の保存

16.1. 研究責任医師が保存する記録類

研究責任医師は、本臨床研究において得られた記録および再生医療等の安全性の確保等に関する法律で規定された保存すべき文書を丸の内大学医学部附属病院の文書保存内規の定めるところに基づき保存する。これらの記録は、総括報告書提出日より少なくとも 30 年間保存する。

16.2. 医療機関が保存する記録類

丸の内大学医学部附属病院が定めた保管責任者は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律において実施医療機関が保存すべき資料とされたものおよびその他必要な資料など同法に規定する実施医療機関において保存すべき文書を丸の内大学医学部附属病院の定めるところに基づき保存する。これらの記録は、総括報告書提出日より少なくとも 30 年間保存する。

16.3. 試料の保存

1) 被験者の試料（臨床研究のために調製された細胞）の一部は、試験の安全性検証が将来必要な場合に備え、消化器内科研究室の施錠される冷凍庫に匿名化された状態で凍結保存される。

2) 試料は、最低限 30 年間保管する。

17. 原データの特定および原資料等の直接閲覧

17.1 原データの特定

原資料とは、丸の内大学医学部附属病院に保存されている被験者に関する全ての医療記録である。症例報告書に記録する情報はこれらの記録と一致していなければならない。

17.2 原資料の直接閲覧

研究責任医師および丸の内大学医学部附属病院長は、研究責任医師が指名したモニターによるモニタリング、特定認定再生医療等委員会および規制当局による調査時には、原資料等

の全ての臨床研究関連記録をモニター、特定認定再生医療等委員会委員、規制当局の調査官に供し、これに協力するものとする。

なお、臨床試験センター事務局は、研究責任医師と協議し、直接閲覧の方法、実施時期、原資料の特定および閲覧項目等を決定する。

17.3. 記録の開示

被験者または代理人から臨床研究に関する情報の開示を求められた場合、研究責任医師は丸の内大学の情報公開制度に拠るべきか否かを判断し、該当する場合にはその手続きについて被験者または代理人に説明する。

18. 倫理的配慮

18.1. 遵守すべき諸規則

本臨床研究は、「ヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ総会改訂）」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」および関連法規・通知に従って行われる。また、本実施計画書および関連する標準手順書を遵守して施行される。

18.2. 被験者の人権保護

研究責任医師および研究分担医師は、被験者の選定にあたって、人権保護の観点ならびに選択基準と除外基準に基づいて被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究責任医師等との依存関係、他の治験を含む臨床研究への参加の有無を十分に考慮したうえで、臨床研究への参加を求めることの適否を慎重に検討する。

18.3. 同意の取得

18.3.1 説明文書および同意文書の作成

- (1) 研究責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書および同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。なお、同意文書および説明文書は一体化した文書として取り扱う。
- (2) 作成または改訂した説明文書および同意文書は、特定認定再生医療等委員会に諮られ、承認を得るものとする。

18.3.2 説明文書に記載する項目

説明文書には下記の項目を記載し作成する

- ① 本臨床研究の名称及び厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出している旨
- ② 当院の名称及び研究責任医師、病院長の氏名
- ③ 再生医療の目的及び内容
- ④ 細胞提供者あるいは本再生医療を受ける者として選定された理由
- ⑤ 当該細胞の提供・調製細胞の移植により予期される利益及び不利益
- ⑥ 細胞提供者となること、及び本臨床研究を受けるは任意であること。

- ⑦ 同意の撤回に関する事項
- ⑧ 本臨床研究への参加の同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと。
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法。
- ⑩ 被験者の個人情報の保護に関する事項
- ⑪ 試料等の保管及び廃棄の方法
- ⑫ 利益相反に関する事項
- ⑬ 当該細胞を用いる再生医療等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項
- ⑭ 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- ⑮ 臨床研究参加に係る費用に関する事項
- ⑯ 臨床研究参加による健康被害に対する補償に関する事項
- ⑰ 被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、当該細胞提供者に係るその知見（偶発的所見を含む。）の取扱い
- ⑱ 特定認定再生医療等委員会における審査事項その他当該再生医療等に係る特定認定再生医療等委員会に関する事項
- ⑲ その他当該細胞を用いる再生医療等の内容に応じ必要な事項

18.3.3. 同意取得の時期と方法

- 1) 研究責任医師、または研究医師は、臨床研究の開始に先立って、対象となる被験者本人に説明文書を手渡しして、十分に説明する。被験者への説明については、プライバシーを十分に配慮したうえ、詳細に研究内容、被験者の利益・危険・権利について行うものとする。
- 2) 同意文書には、説明を行った医師と被験者が署名し、各自日付を記入する。
- 3) 研究協力者が補足的な説明を行う際は、研究協力者は同意文書へ署名し、日付を記入する。
- 4) 同意文書に必要な事項が記入された後、2部コピーし、1部は被験者本人に、1部は研究責任医師が保管し、原本は臨床試験センターに保管する。
- 5) 本臨床研究の説明および参加の同意の取得は、試験登録前と細胞の移植前に行なう。

18.4.4 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 被験者の同意に影響を与えうる新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、研究責任医師は、特定認定再生医療等委員会の承認後に使用する。
- (2) 上記(1)に従い説明文書が改訂された場合、研究責任医師または分担医師は、既に臨床研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、研究に継続して参加するか否かについて、改訂された説明文書を用いて説明し、研究への参加の継続について同意文書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。
- (3) 研究責任医師または研究分担医師は、同意を得た日付を記録し、新たに記名捺印また

は署名と日付を記載した同意文書の写しおよび説明同意文書を被験者に渡す。

18.5. 個人情報およびプライバシーの保護

症例報告書、臨床研究実施に関わる原資料、同意文書等の取り扱いに関し、被験者の個人情報およびプライバシー保護については十分配慮する。症例報告書の作成にあたっては、被験者の特定は被験者識別番号等にて行う。なお、研究責任医師は、作成された症例報告書を本臨床研究の目的以外には使用しない。

18.6. 補償・賠償

健康被害に対しては、本臨床研究終了後を含め、細胞の採取および調製細胞の投与が原因で起こった場合には、丸の内大学医学部附属病院で最善の治療を提供する。その場合、被験者の健康保険を使用する。また、医療過誤の場合の賠償を含め保険に加入する。概要は下記のとおりであるが、対応について別途手順書で規定する。

1) 補償の内容：臨床研究が原因で、治療を必要とする健康被害が発生した場合は、その治療にかかった医療費※1や医療手当※2が、保険会社の補償制度に基づき支払われる。

※1 医療費：本補償制度に基づき支払はれる医療費とは、健康保険などからの給付を除く自己負担に相当する費用である。ただし、差額ベッド代は、空きベッドがないなど特別の場合を除き、支払いがなされない。

※2 医療手当：臨床研究に起因した健康被害が発生して、その治療に入院を必要とする場合に、交通費や入院に必要な諸雑費など治療以外に要した経費として支払われる手当です。金額は、加入する保険の定める給付額により、入院日数（やむを得ず通院している場合には通院日数）に応じて、月額（定額）で算出される。

<参考>医療手当の給付額は以下の通り。

①通院の場合

ア) 1ヶ月のうち3日以上通院の場合：36,300円（月額）

イ) 1ヶ月のうち3日未満通院の場合：34,300円（月額）

②入院の場合

ア) 1ヶ月のうち8日以上入院の場合：36,300円（月額）

イ) 1ヶ月のうち8日未満入院の場合：34,300円（月額）

③入院と通院がある場合：36,300円（月額）

※上記いずれも事故発見日より最大支払月数12ヶ月

補償の原則

補償を受けることができるのは、臨床研究に起因した説明文書や試験製品概要書に記載されていない未知の副作用による健康被害に限られる。医師または当院に過失があり、賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことができるものとする。ただし、賠償と補償を同時には支給されることは無くどちらか一方に限られる。

3) 補償が受けられないもしくは制限される健康被害

臨床研究自体に直接関係しない健康被害については、補償を受けられない。臨床研究以外の原因が明確に説明できる場合や細胞投与の使用と健康被害発生との間で時間的整合性が無い場合など、臨床研究との因果関係が否定される健康被害については、補償は受けられない。また、効能不発揮の申し出も補償の対象とはならない。虚偽の申告を含め被験者に故意または過失がある場合には、補償を受けられない、もしくは補償金が減額されることがある。

4) 補償が受けられるかどうかの判定

研究責任医師の意見を参考に、当院の医療安全管部が組織するアクシデント対応会議が判定し、保険会社と協議することとなっている。関係を否定する責任は研究責任医師にあり。上記の判定に不服がある場合には、あなたまたはご家族等の同意を得た上で、日本再生医療学会が設立する中立的な第三者に判定委員をお願いすることがあります。

18.7. 匿名化の方法

被験者が登録された段階で臨床試験センターから登録番号が付与される。個人情報保護管理者は登録番号と被験者名の対象表を作成する。この匿名化及び番号は紙台帳にて管理される。保存検体への記載あるいはデータの解析は登録番号を使用する。検査等を外部へ委託する場合には、番号のみでやり取りされるため、検査等によって得られた結果と特定の個人とが第三者により結びつけられることはない。

18.8. データの管理・保管方法

研究責任医師が保管する同意書のコピー、診療録、画像などの資料は、丸の内大学・臨床試験センター・研究室内の鍵のかかる保管庫にて管理される。細胞に関するデータは、セルプロセッシング輸血部の鍵のかかる保管庫にて管理される。被験者と匿名のための被験者 ID の対照表は、専用の台帳で作成し、臨床試験センターの鍵のかかるデータ保管室の施錠できるロッカー（二重に施錠）内に保管する。

18.9. 個人情報開示に関する窓口

丸の内大学医学部附属病院医事課

開示の手続きは丸の内大学の個人情報開示手続きによる。

19. 審査委員会

19.1. 審査委員会

本臨床研究は、丸の内大学が設置する「丸の内大学医学部附属病院特定認定再生医療等審査委員会」（設置者：丸の内大学学長）の承認を得て、実施される。

19.2. 定期報告

研究責任医師は、厚生労働大臣に提供計画を提出してから 1 年ごとに、当該機関満了後 90 日以内に特定認定再生医療等審査委員会と厚生労働大臣に定期報告を行う。なお、下記の最新版を特定認定再生医療等委員会、厚生労働大臣が有していない場合には最新の資料を添付する。

- 研究計画書
- 研究責任医師および研究分担医師の氏名、所属、役職及び略歴（研究に関する実績がある場合には、当該実績を含む。）を記載した書類
- 再生医療等提供計画に記載された再生医療等と同種又は類似の再生医療等に関する国内外の実施状況を記載した書類
- 再生医療等提供計画に記載された再生医療等に用いる細胞に関連する研究を記載した書類
- 特定細胞加工物概要書、特定細胞加工物標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書及び品質管理基準書
- 個人情報取扱実施規程
- モニタリング実施手順書
- 利益相反管理基準及び利益相反管理計画
- 統計解析計画書

特定認定再生医療等審査委員会への報告事項

- ① 本臨床研究の被験者の、登録状況、実施された数
- ② 疾病等の発生状況とその後の経過
- ③ 不適合事案の発生状況及びその後の対応
- ④ 安全性及び科学的妥当性についての評価
- ⑤ 利益相反管理に関する事項

厚生労働大臣への報告事項

- ① 特定認定再生医療等審査委員会の名称
- ② 本臨床研究の投与をうけた患者の数
- ③ 本臨床研究の継続の適否

20. 臨床研究の品質の管理および保証

20.1. モニタリング

本臨床研究の品質の管理および保証のため、「丸の内大学医学部附属病院臨床試験センターモニタリング標準業務手順書」（別添）にしたがい、臨床試験センターの担当者がモニタリングを実施する。モニタリングの担当者については臨床試験センターにて指名書を作成して業務に従事させる。責任医師は、モニタリングが実施手順書に定められた計画の通りに適切に履行されていることを確認する。

20.2. 監査

本臨床研究は探索的な第一相試験であるので監査は実施しない。

20.3. 効果安全性評価委員会

本臨床研究の安全性あるいは有効性に関して懸念が生じ第三者的な検討が必要な場合、エンドポイントに関連する実施計画書の変更を行う場合、次のコホートへの以降が妥当であるか、について意見を求めるために研究責任医師は効果安全性評価委員会を設置する。効果安全性評価委員会は諮問に対して答申を行い、委員会の運営は研究責任医師が行う。

効果安全性委員会 委員

尾藤 良治 関東医科歯科大学附属病院消化器内科教授

武藤 哲二 国立トランスレーショナルリサーチセンター 臨床評価部 部長

佐藤 俊雄 利根川大学医学部附属病院細胞療法センター センター長

21. 臨床研究の費用

21.1. 臨床研究の資金源

21.1.1. 資金源

本臨床研究に必要とされる資金は、研究責任者が代表を務める日本医療研究開発機構の研究費 AMED 研究費（代表者：加藤 邦雄、課題名：新規調製間葉系細胞を用いた肝硬変への臨床応用）及び消化器内科大学運営費（教育研究経費）によりまかなわれる。

21.1.2. 利益相反 (conflict of interest) について

本臨床研究にかかわる特許出願は丸の内大学よりなされている。帰属割合は学内の規定による。研究代表者は、関連特許の発明人となっている。利益相反管理は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律および関連法令の定めるところにより、研究責任医師は、利益相反管理基準を作成し、病院長に提出。病院長は利益相反管理基準および作成した利益相反管理計画について特定認定再生医療等委員会に意見を求める。特定の企業から本臨床研究に関しては研究費を含め一切の提供はない。

21.2. 被験者の費用負担

本臨床研究において、臨床研究の実施に係わる費用は研究者負担もしくは校費負担とし、被験者には金銭的な負担を求める事はない。また、本臨床研究参加にかかわる負担軽減費等の金銭の支払いは行わない。

21.3. 知的財産権の帰属

本臨床研究の成果により生じた知的財産権は、丸の内大学に帰属する。

22. 臨床研究のデータベース登録

臨床研究開始前に、jRCT (Japan Registry of Clinical Trial) 臨床研究実施計画・研究概要公開システム (<https://jrct.niph.go.jp/>) に登録する。

23. 研究成果の公表

本臨床研究により医学的に有用と考えられる成果が得られた場合は、その成果を学会、専門雑誌等に公表し、社会に還元する。但し、そのような場合にも、個々の被験者が特定できないように取り計らい、被験者の個人情報やプライバシーを保護する。

24. 研究組織

24.1. 実施施設

丸の内大学医学部附属病院は、基礎研究の成果を臨床応用するトランスレーショナルリサーチを積極に進めており、再生医療等の安全性の確保等の法律及び関連法令に準拠して細胞調製を行うことのできる細胞プロセッシングセンターが設置されている。また、臨床研究の実施件数も豊富である。

当院消化器内科は、外来通院の肝硬変患者はおよそ 300 名以上と日本屈指の患者数であり、関連病院から毎年数十名の患者紹介を受けている。このため、被験者の確保には問題がないと考えられる。

病院としては、救急指定病院であり、ICU (集中治療室)、CT/MRI/エックス線装置、心電計、輸血及び輸液のための設備等を備えている。また、緊急で血漿交換を含めた重度の有害事象発生時にも速やかに対応を行う事が可能である。

24.2. 研究体制

別紙 1 参照

24.3. 被験者からの問い合わせ・苦情の窓口・個人情報開示窓口

24.3.1. 被験者からの問い合わせの窓口

丸の内大学医学部附属病院臨床試験センター 担当臨床研究コーディネーター

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話：(03)1334-5678 (ダイヤルイン) 平日 9時から 17時

24.3.2. 被験者からの苦情の窓口、個人情報開示請求窓口

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03)1224-5678 (ダイヤルイン)

個人情報の開示手続き、料金は丸の内大学の定めるところによる

24. 4. 教育・研修

研究責任医師は、臨床研究開始に先立ち、研究分担医師、研究協力者及び関連する病院スタッフに対して、本臨床研究の概要、再生医療の留意点について講習会を開催する。また、年に一度講習会を開催し、研究の実施に伴う留意点を含めて教育を行う。なお、研究に参加する全スタッフは、臨床研究への参加に先立ち、当院の研究倫理セミナーを受講していただけない。

参考文献

1. 以下、略

別紙 1 研究実施体制

1. 再生医療を行う医療機関の管理者
丸の内大学医学部附属病院
病院長 三光 長太郎
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03)1234-9999
2. 研究責任医師：本臨床研究を責任をもって統括する医師
加藤 邦雄（丸の内大学医学部附属病院消化器内科 教授）
3. 再生医療等を行う医師または歯科医師
分担医師：省略
4. データマネジメント責任者
省略
5. 統計解析責任者
省略
6. モニタリング担当者
省略
7. 研究・開発計画支援担当責任者
省略
8. 細胞調製責任者
責任者・施設管理者：井下 時子 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング
輸血部 准教授
製造部門責任者：佐藤 紀子 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング輸血部
助教
品質部門責任者：田中 敦美 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング輸血部
学術支援専門職員
9. 個人情報保護管理者
五反田 登 丸の内大学医学部附属病院・医療情報部 准教授