

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：肝硬変に対する脂肪組織由来間質細胞を用いた肝再生療法実用化研究
2. 研究開発代表者：金子 周一（金沢大学医薬保健研究域医学系）
3. 研究開発の成果

肝硬変は、慢性肝疾患の終末像であり、肝機能低下、肝不全に至る重篤な状態である。肝硬変に対する治療法には肝移植以外に根治的治療法はなく、新たな治療法開発が望まれている。間葉系幹細胞は、多分化能を有し、肝細胞への分化能も報告されている。脂肪組織由来間質細胞には間葉系幹細胞が豊富に含まれ、アクセスがよく、自己由来の細胞が獲得可能である。これまでにマウス肝硬変モデルにおいて、脂肪組織由来間質細胞の肝修復再生効果を確認し報告した。本臨床研究では、自己脂肪組織由来間質細胞投与による肝再生療法の実用化を最終目標とし、第20回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会（平成24年5月）にて実施を承認された安全性試験「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」を実施した。患者自己の皮下より採取した脂肪組織を、脂肪組織遠心分離機器にて間質細胞を分離、カテーテルを用いて経肝動脈投与を行う治療法である。主要評価項目は、細胞投与後1か月における安全性評価である。平成25年～平成27年に、実施予定4例に治療を実施、終了した。重篤な有害事象の発生は認められなかった。獲得した余剰脂肪組織由来間質細胞の無菌試験を実施、無菌状態を確認した。採取された余剰脂肪組織由来間質細胞の表面抗原を解析、間葉系幹細胞マーカーと考えられている表面抗原を発現する細胞の存在を確認した。平成27年5月29日に厚生労働省へ総括報告書を提出した。安全性試験終了後の臨床試験計画策定における評価項目決定のため、疫学研究「肝硬変患者の予後調査観察研究」を計画し、学内倫理委員会の承認を得て実施した。肝硬変患者の血清アルブミン値、プロトンビン活性、血小板数の経過推移を評価、治験デザインにおける主要評価項目を決定する上で、参考となるデータが得られた。安全性臨床試験後について、実用化へ向けた治験あるいは先進医療Bに関して、PMDAとの個別面談、事前面談、および厚生労働省医政局研究開発振興課との先進医療相談を実施した。PMDA相談では、平成26年8月5日に事前面談を実施した。その後、平成26年11月25日「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）が施行され、平成27年3月19日、平成27年8月11日に再度、対面助言の準備面談を実施、本治療法においては、脂肪組織遠心分離機器（セリューション 800/IV, Cytori Therapeutics Inc., San Diego）が承認対象となる、との助言をうけた。慢性ウイルス肝炎に対する治療法の著しい進歩のため、治験における対象である肝硬変患者の原疾患については、非アルコール性脂肪性肝炎あるいは脂肪性肝障害による肝硬変とし、本治療法の安全性および有効性を探索する医師主導治験計画書を、Cytori Therapeutics 社からの治験概要書と共に準備し、平成27年11月10日にPMDA対面助言をうけた（機P1314）。対面助言をうけ、治験計画書を改訂し、脂肪組織遠心分離器セリューション 800/IV(Cytori Therapeutics Inc.)を被験機器とし、肝硬変患者を対象に、本機器を用いて自己の脂肪組織から分離される再生（幹）細胞を経肝動脈的に投与する治療の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験とし、目標症例数を8例、評価項目を、有効性評価項目として血清アルブミン値及びプロトンビン活性、安全性評価項目として有害事象、不具合、評価期間を6か月とする計画とした。本計画について、金沢大学附属病院受託研究審査委員会の審査をうけ、平成28年3月10日、実施の承認を受けた。自己脂肪組織由来再生（幹）細胞を用いる肝硬変治療法の安全性確認を終了し、本治療法の実用化へむけた医師主導治験への準備が完了した。