

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者：坂井田 功（国立大学法人山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学）

3. 研究開発の成果

平成 26 年 8 月 6 日に厚生労働大臣よりその実施についての許可を得た「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」(厚生労働省発医政 0806 第 8 号)のため、対象症例の入院業務及び外来業務、培養骨髄細胞の製造、培養骨髄細胞の評価、規制科学及びデータ登録等の業務を協働して実施した。

【研究デザイン】単施設、非盲検、第 I 相試験

【目標症例数と研究計画】目標症例数は 10 例。第三者機関である先端医療振興財団 臨床研究情報センターでデータ解析を外部委託で実施する。

【主要評価項目】培養自己骨髄細胞投与後 24 週の時点までに生じた有害事象の発生頻度

【副次評価項目】以下の 24 週時点の量または、24 週時点における培養自己骨髄細胞投与からの変化量を副次評価項目とする。(1)Child-Pugh スコア、(2)アルブミン値、(3)血清線維化マーカー値、(4)下腿浮腫の改善及び消失、(5)自覚症状スコア

【選択基準】(1) 90 日以上離れた 2 点において、Child-Pugh スコアが 7 点 (Child-Pugh B) 以上の状態にあり、現行の内科的治療法では改善が見込めない非代償性肝硬変症例 (2)20 歳以上 75 歳以下の症例 (3)総ビリルビン値が 3.0mg/dL 以上 5.0mg/dL 未満の症例、あるいは総ビリルビン値が 3.0mg/dL 未満で全身麻酔を施行することができない症例 (4)文書によるインフォームドコンセントを本人から取得可能で、研究参加の同意が得られた症例

【主な除外基準】(1)活動性の悪性新生物または無病期間が 1 年以内の悪性新生物を有する症例 (2)破裂の危険性を有する食道・胃静脈瘤を合併している症例 (3)腎機能障害 (血清クレアチニン値 2 mg/dL 以上) を合併する症例 (4)Hb 値が 8g/dL 未満、血小板数が 50,000/ μ L 未満、あるいは PT が 40%未満の症例、等

平成 26 年 12 月よりデータモニタリングシステムの整備 (先端医療振興財団 臨床研究情報センター) および臨床研究保険への加入手続を実施し、平成 27 年 1 月の山口大学医学部附属病院 再生・細胞治療センター内 Cell processing faculty (CPF) バリデーションを経て、同年 2 月から症例登録および臨床研究を開始した。

現在までに 3 例で臨床研究エントリー、骨髄液採取、骨髄細胞の培養、投与および投与後 6 ヶ月の経過観察を完了し、現時点で細胞投与に伴う有害事象は認められていない。

培養工程において、これまでに実施した症例では製造過程に重大な不具合は生じておらず、規格に合致する細胞を得ているが、細胞の増殖速度や最終細胞数の個人差も明らかとなった。このため、今後の培養実施において十分な細胞数を確保するための安全域として、採取骨髄液を増量するため、研究計画及び該当する SOP 等の改訂を行った。今後は、最初の 3 例で安全上の問題がない (因果関係の否定できない重篤な有害事象が発生していない) ことを確認したため、厚生局への提出などの所定の変更申請手続き完了後に、第 4 例目を再開する。

なお本臨床研究は、厚生労働省より臨床研究実施計画の承認を得て開始し、再生医療等安全性確保法の施行にあわせて、特定認定再生医療等委員会にて審査後、同委員会の意見書を含めて厚生労働省へ提出し承認番号 (計画番号: PB6150001) を取得したうえで実施している。今後の計画の改訂等においても所定の手続きを経て実施する予定である。