

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第 I・II 相試験
研究機関	
名称	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院
所在地	〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2
電話番号	078-306-1700
FAX 番号	078-306-1708
研究機関の長	
氏名	西尾 利一
役職	病院長
研究責任者	
氏名	黒田 良祐
役職	非常勤嘱託医師 (兼 神戸大学医学部附属病院整形外科 講師)
最終学歴	神戸大学大学院医学研究科博士課程修了
専攻科目	整形外科
その他の研究者	詳細については、別紙 1「研究者の氏名, 所属, 略歴(最終学歴), 専攻科目, 臨床研究において果たす役割」を参照されたい。
臨床研究の目的・意義	本臨床研究の目的は、既存治療に抵抗性を示す難治性骨折(偽関節)患者を対象に、自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法の安全性及び臨床効果を検討する点にある。 本臨床研究の意義は、治療に難渋し、かつ QOL を著しく低下させる難治性骨折(偽関節)に対する治療法を確立する点にある。
臨床研究の対象疾患	
名称	難治性骨折(偽関節)
選定理由	これまでの研究から、治療に難渋し QOL を著しく低下させる難治性骨折(偽関節)に対する新たな治療法として、自家末梢血 CD34 陽性細胞移植の有用性が示唆されたため。
被験者等の選定基準	以下に適格規準の抜粋を示す。詳細については、別紙 7「試験実施計画書」を参照されたい。 【選択規準】 ・ 大腿骨, または脛骨骨折患者 ・ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 70 歳未満で、本人から文書による同意が得られている患者 【除外規準】 ・ 先天性偽関節の患者 ・ 何らかの中樞神経障害による下肢運動麻痺(脳梗塞, 脊髄損傷による下肢麻痺など)を合併する患者 ・ 悪性腫瘍を合併する, 又は 5 年以内の既往を有する患者 ・ 末期腎不全のために維持透析中の患者 ・ 肝硬変の患者 ・ 白血球 4,000/ μ L 未満または 10,000/ μ L を超える患者 ・ 血小板 10 万/ μ L 未満の患者

	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヘモグロビン 8g/dL 未満の患者 ・ AST(GOT)が 100 IU/L 以上または ALT(GPT)100 IU/L 以上の患者 ・ 38°C以上の発熱を伴う感染症を合併する患者 ・ コントロール困難な精神障害を合併する患者 ・ 他の臨床試験に参加中の患者 ・ 妊婦, 授乳婦, 妊娠している可能性のある又は治療期終了時まで妊娠を計画している女性患者, あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自家末梢血 CD34 陽性細胞
採取, 調整, 移植又は投与の方法	詳細については, 別紙 7「試験実施計画書」を参照されたい。
安全性についての評価	使用する医薬品は, 薬事承認に基づく用法用量である。さらに, 使用する医療用品は, 異なる用途であるものの広く使用されている。また, 使用する CD34 陽性細胞分離機器は滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作であり, 担体として使用するアテロコラーゲンゲルと分離細胞の混和作業を CPC にて行うため, コンタミネーションの可能性が極めて低い。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	下肢重症虚血患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植血管再生治療の有効性が報告されており, さらに基礎研究において難治性骨折モデルラットに対するヒト末梢血 CD34 陽性細胞移植の有効性が確認できたため。
臨床研究の実施計画	従来の保存的治療に抵抗性を示す難治性骨折患者を対象に, 自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法の安全性, 有効性を検討する。 目標症例数は主要評価項目解析対象症例として 17 例で, 臨床試験参加期間は登録から細胞移植後 1 年間とする。試験予定期間は 2009 年 3 月～2012 年 3 月(うち, 登録期間は 2009 年 3 月～2011 年 2 月)とする。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>研究責任医師及び分担医師は, 被験者が本臨床試験に参加する前に, 被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し, 本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得る。さらに, 同意を得る前に被験者が質問をする機会と, 本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際, 研究責任医師及び分担医師, 又は補足説明者としての研究協力者は, 全ての質問に対して被験者が満足するように答える。</p> <p>同意文書には, 説明を行った研究責任医師, 分担医師及び被験者が各自日付を記入し, 記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し, 実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお, 本臨床試験協力者が補足的に説明を行った場合には, 協力者も記名捺印又は署名し, 日付を記入する。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に, 説明・同意文書が改訂された場合は, 研究責任医師及び分担医師は, その都度当該情報を速やかに被験者に伝え, 本臨床試験に参加するか否かについて被験者の意思を確認するとともに, 改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し, 本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合, 研究責任医師及び分担医師, ならびに被験者はその旨を記載した文書(同意撤回文書)に各自日付を記入し, 記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し, 実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p>

	説明事項	<p>同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験について 2. 本臨床試験の必要性 3. 本臨床試験の目的 4. 本臨床試験の方法 5. 試験への予定参加人数 6. 予想される効果と副作用 7. 他の治療法 8. 個人情報の保護 9. 研究期間中及び終了後の試料及び資料等の取扱い方針について 10. 臨床試験の費用 11. 健康被害が発生した場合 12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 13. プロトコル治療の中止について 14. 自由意志による参加について 15. 同意の撤回について 16. 試験期間中の遵守事項 17. 試験結果の取り扱い 18. 研究成果の公表 19. 研究計画書等の開示について 20. 研究結果の開示について 21. 連絡先・相談窓口
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もの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	該当せず
	代諾者の選定方針	該当せず
	被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 研究責任者の責務 研究責任者は、発現した事象又は情報について重大な事態であるかどうかを判断する。研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について、医療機関の長に対して速やかに報告する。また、医療機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講じる。 2. 医療機関の長の責務 <ol style="list-style-type: none"> (1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示する。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、医療機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示する。 (2) 倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、厚生労働大臣に速やかに報告する。 (3) 医療機関の長は、倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう指示する。なお、倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止すべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示する。

臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床試験終了から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する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 無
補償がある場合、その内容	本臨床試験期間中に副作用が発現した場合、その治療費を負担する。 なお、金銭での補償は行わない。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し、個人の特定を不能とする。
その他	研究責任医師及び分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療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。 医療機関外の者が、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。 データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、研究責任医師及び分担医師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。 原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。 研究責任者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。
その他必要な事項(細部を確認してください)	
当該研究に係わる研究資金の調達方法	本臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」からの助成等を充てるものとする。
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	これまでに、骨再生を目的とした骨髄間葉系細胞移植の臨床応用が実現しているが、必ずしも十分な治療効果が得られている状況ではなく、さらに骨髄からの細胞採取の侵襲性や手間、手技に関する問題点も指摘されている。 本臨床研究で検討する治療法は低侵襲であり、かつ、これまでの非臨床試験の結果から高い治療効果が期待されることから、新規性を具備する研究であると考えられる。
実施医療機関及び体制	先端医療センターにて、細胞の採取・分離、偽関節手術及び細胞移植を実施する。 神戸大学医学部附属病院にて、被験者の選定、同意取得、登録前検査、的確性判断、移植後リハビリテーション等を実施する。 なお、両機関では医療の質を確保するため、「神戸大学医学部附属病院と先端医療センターとの診療部門の連携に関わる基本協定」が締結されている。

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

- 別紙 1 : 研究者の略歴および研究業績
- 別紙 2 : 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 別紙 3 : 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
- 別紙 4 : 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 別紙 5 : インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式
- 別紙 6 : 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
- 別紙 7 : 試験実施計画書
- 別紙 8 : 自家末梢血 CD34 陽性細胞の採取と移植の標準作業手順書

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

1. この臨床試験の目的

この臨床試験では、試験参加基準を満たす患者さんに対して自身の血液から採りだした CD34 陽性細胞を偽関節となった下肢骨折部にコラーゲンとともに移植することにより、新しい血管・骨をつくりだす（血管・骨再生）ことができるかどうか及び新しくできた骨により骨折治癒が得られるかどうかに関して、有効性と安全性を調べます。

2. 偽関節について

偽関節は、長期間にわたり骨折の治癒が認められない状態をいい、特に、下肢偽関節は歩行が大きく制限されるため、日常生活に著しい支障をきたします。さらに、多くの場合で治癒までに手術を繰り返すため、患者さんは大きな負担を強いられます。

3. これまでの治療法

下表のとおり、通常、下肢偽関節に対しては、再治療として外科的な髓内釘などによる再内固定術に骨移植（血管柄付き骨移植も含む）や骨皮質剥離手術を組み合わせで行います。この外科的手術と平行して低出力超音波パルス治療を行うこともあります。これらの治療により、骨折治癒が得られる可能性もありますが、確実な方法とはいえません。さらに、骨折治癒が得られるまで何度も手術を繰り返すことになる可能性があります。

また、研究段階の治療法もいくつか報告されていますが、いずれも確立された治療法ではありません。

従来の治療法	
外科的な手術	再内固定術(髓内釘等) 骨移植(血管柄付き骨移植も含む) 骨皮質剥離手術
保存的治療	低出力超音波パルス治療
研究段階の治療法	
細胞移植による骨再生療法	骨髄細胞
成長因子による骨再生療法	BMP-2, FGF-2

4. 自家末梢血 CD34 陽性細胞（末梢血幹細胞）移植による骨・血管再生治療法

CD34 陽性細胞という細胞は、骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。これまでに、ヒトの CD34 陽性細胞を血管の閉塞したマウスの下肢に筋肉注射（細胞移植）することによって、新しい血管がつくりだされ（これを血管再生と呼んでいます）、血流が改善することが示されています。また、下肢以外の臓器（心臓）について、ブタにおける実験では血流が改善し臓器機能の改善が示されています。

さらに、これまでの動物実験で、ヒトの CD34 陽性細胞を骨折したラットに局所投与（細胞移植）することで新しい血管だけでなく骨もつくりだされ（これを骨・血管再生とよんでいます）、骨折の治癒が示されています。

よって、ヒト CD34 陽性細胞を用いた骨・血管再生治療法は、下肢偽関節に対する新しい治療法になる可能性があります。

5. 治療方法

この臨床試験で計画された治療の実施方法は、1)血液から CD34 陽性細胞（血管の幹細胞）を採り出す処置、と 2)手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置、の大きく 2 つに分けることができます。この臨床試験では、これら 1) 及び 2) の行為を先端医療センターで実施し、それ以外の検査・診察等については神戸大学医学部附属病院で実施いたします。

(1) 血液から血管の幹細胞を採り出す処置

血管の幹細胞は、通常は骨髄中に多数あり、血液中にはごく少数しか存在していません。そこで、治療に必要な数の細胞を自己の血液中から得るために、骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のある顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF)を1日に体重1kg当たり5 μ g（末期腎不全を合併する患者では半量の1日体重1kgあたり2.5 μ g）の用量で、5日間皮下注射いたします。

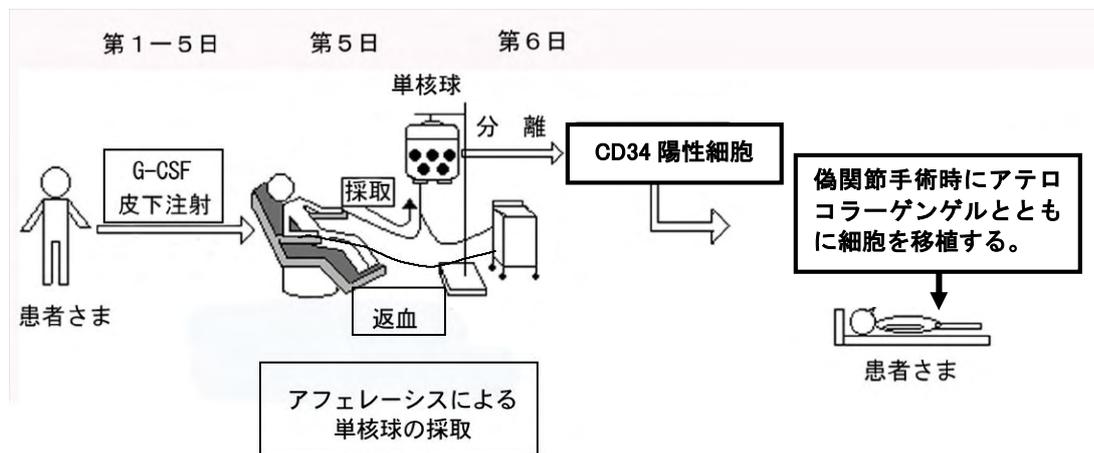
さらに、効率よく細胞を採り出すため、注射開始5日後に静脈から必要な成分を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレシスといいます）。

以上の細胞のとり出し方は、既に一般的な治療法として確立されています。

また、アフェレシスで採り出した血液細胞には移植に用いる CD34 陽性細胞だけではなく、他の種類の細胞も含まれるため、磁気細胞分離装置の使用により、CD34 陽性細胞を分離します。使用する磁気細胞分離装置について、本邦では医療機器として未承認ですが、海外では多くの国（アメリカ合衆国、ヨーロッパ諸国など）で承認され実際に使用されています。

(2) 手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置

以上のような方法で分離された CD34 陽性細胞を従来の偽関節手術（髄内釘入れ替え、骨移植、骨皮質剥離手術）時に下肢の骨折部にコラーゲンとともに体重1kg当たり 5×10^5 個を移植します。なお、使用するコラーゲンはいわゆる狂牛病の感染リスクなしに分類される「皮」を使用して製造されています。



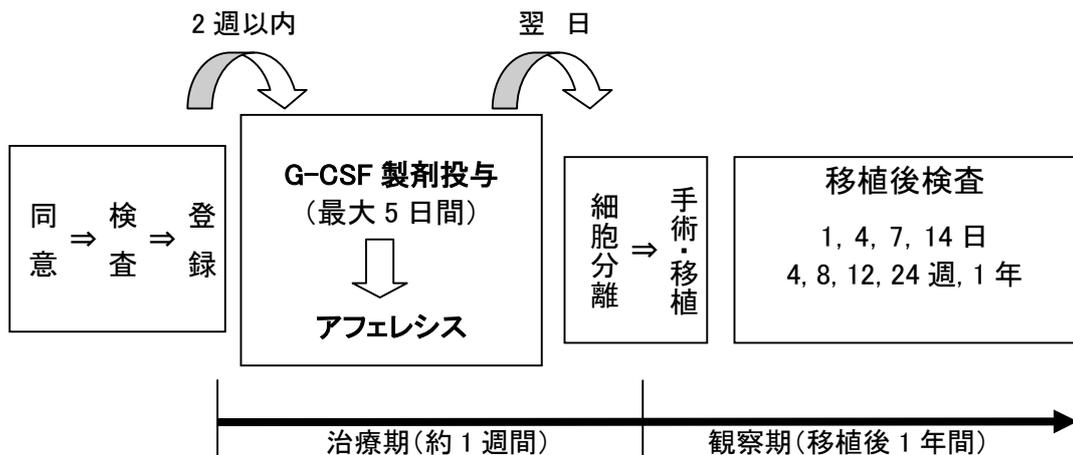
6. 臨床試験のスケジュール

はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして、本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコル治療を開始します。

登録から2週間以内に血液から血管の幹細胞を採り出す処置を開始し、続いて手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置を行います。

さらに、移植後1, 4, 7, 14日, 4, 8, 12, 24週及び1年時に規定の検査を実施します。



7. 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤や治療は本臨床試験の評価に影響を及ぼすため、~~※細胞移植した日を0日とする~~試験期間中は使用や実施を禁止します。

- (1) この臨床試験で規定しない G-CSF の使用
- (2) 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- (3) この臨床試験で規定しない骨再生療法の実施

8. 併用制限薬

抗血小板薬及び抗凝固薬について、医師の指導により手術前後の期間における使用を制限します。

9. 有効性，機器性能及び安全性評価

(1) 有効性評価

1) 主要評価項目

治療後 12 週におけるレントゲンの骨折治癒の有無を評価します。

2) 副次評価項目

① 臨床症状

- ・ 治療後 12 週，24 週，1 年における臨床的骨折治癒の有無を評価します。
- ・ 臨床的骨折治癒期間：細胞移植時から臨床的骨折治癒に至るまでの期間を評価します。

② 下肢レントゲン所見

- ・ 治療後 24 週，1 年におけるレントゲンの骨折治癒の有無を評価します。
- ・ 治療後 12 週，24 週，1 年における骨癒合スコアを出して評価します。
- ・ レントゲンの骨折治癒に至った期間を評価します。

(2) 機器性能評価項目

磁気細胞分離機器の性能を総合的に評価します。

(3) 安全性評価項目

本臨床試験期間内に発現した全ての有害事象を評価します。