

平成 21 年 7 月 1 日

先端医療振興財団先端医療センター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

先端医療振興財団先端医療センター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. 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
申請者：先端医療振興財団先端医療センター病院 病院長 西尾 利一
申請日：平成 20 年 12 月 18 日

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	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
申請年月日	平成 20 年 12 月 18 日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：先端医療振興財団 先端医療センター病院 研究責任者：黒田 良祐
対象疾患	難治性骨折（偽関節）
ヒト幹細胞の種類	自家末梢血 CD34 陽性細胞
実施期間及び 対象症例数	3 年間 目標症例数 17 例
治療研究の概要	5 日間の G-CSF 投与により動員した、末梢血中の CD34 陽性細胞を採取分離し、偽関節となった下肢骨折部の手術の際に、アテロコラーゲンと共に患部に移植する。
その他（外国での状況 等）	骨再生については、これまで間葉系幹細胞を用いた臨床研究が主に行われ、報告されている。一方 CD34 陽性細胞については、国内外の複数のグループにより、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に対して投与する臨床研究はすでに報告されている。
新規性について	本研究はこれまで血管再生等に用いられてきた CD34 陽性細胞を、骨折の治療へ応用する臨床研究であるという点で、新規性を有する。

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

1) 第1回審議

①開催日時： 平成21年2月20日（金） 10:00~12:00
（第7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20年12月18日付けで先端医療振興財団先端医療センター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：難治性骨折）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）

- 対象症例は「初回治療後6ヶ月が経過しても骨癒合が得られず、その後3ヶ月間、骨癒合の進行が見られない偽関節患者」とあるが、この間の治療（例えば電気刺激、超音波刺激等の仮骨形成促進術あるいは骨移植術など）に関しては、一切問わないということか？術後、骨癒合傾向が認められない場合でも、上記仮骨形成促進術はプロトコール逸脱となるため、行われなかったための不利益を被験者に説明する必要がある。
- 非排膿型とはいえ、感染性偽関節を含めることは妥当か。
- ラット難治性骨折のモデルは萎縮型の骨偽関節のモデルということになると思われるが、本研究では被験者に肥厚型も含むことになる。この点について見解は如何？
- 個々の症例に対する移植細胞数の基準は何か？大きな骨欠損部を有する場合、骨移植が併用されると想定されるが、その場合の細胞数は？
- CD34陽性細胞と単核球細胞移植を比較して、CD34陽性細胞の移植が優れているとされているが、この両細胞の比較のみでよいか。例えば、幹細胞のマーカーはCD133があるが、それよりもCD34のほうが優れているのかという根拠はあるか？
- CD34陽性細胞が本当に骨芽細胞になるのか。また、血液になるCD34と血管内皮になるCD34と骨になるCD34が同じものか、その辺のディスカッションが全くない。
- CD34陽性細胞の保存に関して、効果の有無に関連して生物学的・免疫学的検討を行うのであれば、臨床研究の趣旨から積極的に協力を求めるべきと思いますし、その場合にどのような内容の検討を行うかについても明らかにしておくべきではないか？
- G-CSFに関しては、日本輸血学会と造血細胞移植学会共同のガイドラインが存在しており、本研究での使用基準と当該ガイドラインとの相違点とそのリスクへの配慮等に触れておく必要があるのではないか。
- アテロコラーゲン担体としてCD34陽性細胞を埋め込んだ時の細胞の長期の生存性や安定性について試験結果があれば示してください。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成21年6月3日(水) 17:30~19:30

(第8回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、先端医療センター病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○ 対象症例は「初回治療後6ヶ月が経過しても骨癒合が得られず、その後3ヶ月間、骨癒合の進行が見られない偽関節患者」とある。難治性骨折には肥厚型と委縮型があり、本研究では肥厚型を含むことはやむをえない判断であると思われる。ただし骨癒合の評価にあたっては委縮型、肥厚型に分けた判断が必要である。評価項目として型別の項目も必要であろう。

○ 委縮型と肥厚型の2群にわけることによって症例数が不足することは生じえないか。プロトコール、インフォームドコンセントに反映されるようであれば対応が望まれる。

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確認に対し、先端医療センター病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

○ 細胞移植による臨床試験の参加により、二次的な外科治療の追加は受けることができないことを、同意文書に明記しインフォームドコンセントを追加することに変更した。

○ 対象疾患について、非感染性偽関節と感染性偽関節非排膿型静止感染型を対象として、類型別の治療効果についての評価を行うこととした。

○ CD34陽性細胞は同容量の単核球細胞移植より十分な血管再生、骨新生効果がヌードラット難治性骨折モデルで示されていること、動物実験ではCD133陽性細胞と93%はオーバーラップしているため、治療効果には優劣はないこと、CD34陽性細胞が骨の他血液系・血管系細胞に分化しうる細胞が含まれていることを明確に記載した。