

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。

○ G-CSF による末梢血幹細胞の動員やアテロコラーゲンの混和による安全性を明記した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果


先端医療振興財団先端医療センター病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：難治性骨折）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 20 年 12 月 18 日

厚生労働大臣殿

所在地	神戸市中央区港島南町 2-2	(郵便番号 650-0047)
研究機関 名	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院	078-306-1700 (電話番号) 078-306-1708 (FAX 番号)
研究機関の長 役職名・氏名	病院長 西尾 利	

下記の人幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
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	整形外科・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)・黒田 長祐

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			
役職	病院長		
氏名	西尾 利一		
研究責任者			
所属	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院		
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)		
氏名	黒田 良祐		
連絡先	Tel/Fax	Tel : 078-382-5985 FAX : 078-351-6944	
	E-mail	kurodar@med.kobe-u.ac.jp	
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	別紙1参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	神戸大学医学部附属病院		
所在地	〒 650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2		
電話番号	078-382-5111		
FAX番号	078-382-5050		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	病院長		
氏名	杉村和朗		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	<p>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。</p> <p>【選択規準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p>【除外規準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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/μL未満または10,000/μLを超える患者 ・ 血小板10万/μL未満の患者 ・ 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℃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
由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は	詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

調製(加工)行程	有
非自己由来材料使用	有 動物種(ウシ真皮)
複数機関での実施	無
他の医療機関への授与・販売	無
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用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>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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 				
<p>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者を被験者等とする臨床研究の場合</p>					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;">研究が必要不可欠である理由</td> <td style="padding: 5px;">該当せず</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">代諾者の選定方針</td> <td style="padding: 5px;">該当せず</td> </tr> </table>	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	
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				
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<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る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。 				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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
補償が有る場合、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	各被験者に被験者識別コードを付与し、カルテ番号等被験者を特定しうる番号・記号等は用いない。
その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>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。</p> <p>②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</p> <p>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。</p>

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○参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 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
- 別紙9 臨床研究「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」実施における神戸大学医学部附属病院と財団法人先端医療振興財団先端医療センターとの診療連携に関する基本協定

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髄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（髄内釘等） 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 1 kg 当たり $5 \mu\text{g}$ （末期腎不全を合併する患者では半量の 1 日体重 1 kg あたり $2.5 \mu\text{g}$ ）の用量で、5 日間皮下注射いたします。

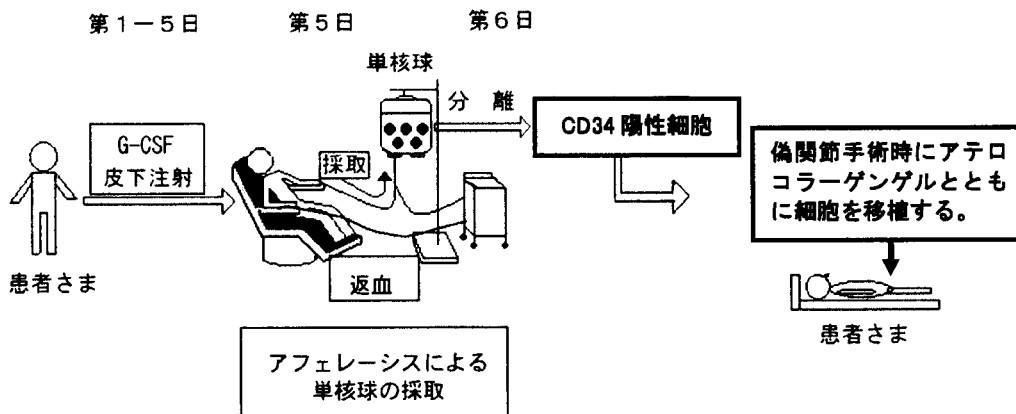
さらに、効率よく細胞を採り出すため、注射開始 5 日後に静脈から必要な成分を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレシスといいます）。

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 1 kg 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。



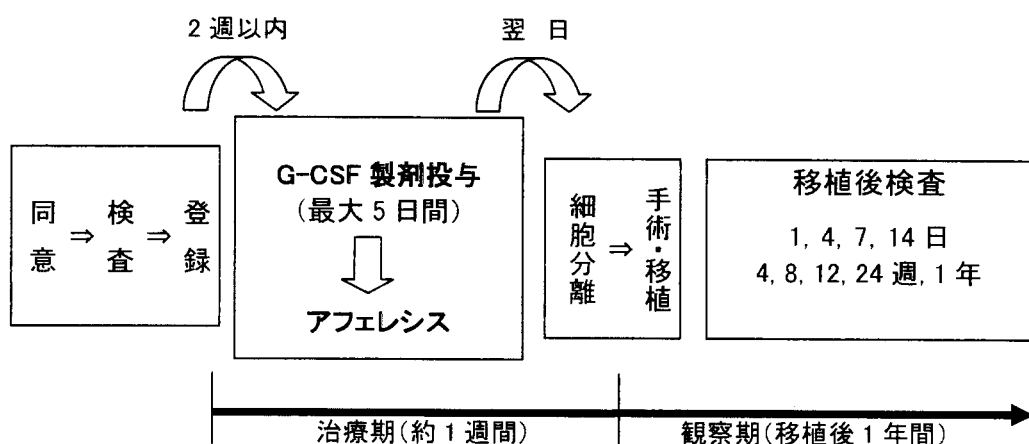
6. 臨床試験のスケジュール

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日と見做す**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。

患者さまへ

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

についてのご説明

- はじめに、担当医師が説明しますので、その後この説明文書をよくお読みください。

この文書は、当院で実施している「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」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床試験に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

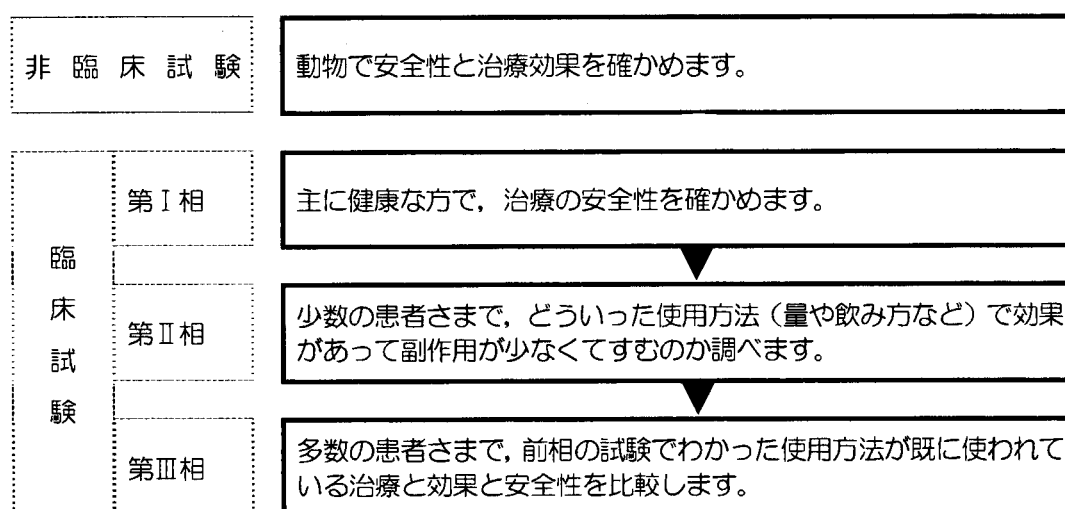
たとえ参加されなくても今後の治療において、不利益になることはありません。

さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたにはこの臨床試験治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

1. 臨床試験について

医学における治療の技術は、病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（有害事象・副作用）が現れる場合もあります。治療技術には治療効果に優れ、副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さまの治療に使われるようになるまでに、次のようなステップを経ています。まず、動物を用いた好ましい作用、好ましくない作用等の研究や、技術の完成度に関する研究が行われます。これを非臨床試験（または前臨床試験）といいます。その後、病気や症状に対して“どれだけ効くか”という「有効性」と、有害事象・副作用がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さまの協力により試験を行います。これを臨床試験といいます。



一般に臨床試験は、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までの過程を経て進められていきますが、この臨床試験では細胞治療の「安全性」だけでなく「有効性（効力）」についても検討しますので、第Ⅰ・Ⅱ相試験になります。

（この臨床試験において予想される効果と危険性については「6 予想される効果と副作用」を参照してください。）

さらに、この臨床試験の計画の内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針）等に基づいて、研究に参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないかどうか、研究を実施する医療機関の倫理委員会及び厚生労働省で十分に検討された上で承認を受け、さらに実施医療機関の長からの許可を得た後に行われます。

2. この臨床試験の必要性

2.1 難治性骨折（偽関節）について

あなたの病気は難治性骨折（偽関節）と診断されており、一般的に以下の「Mullerによる感染の有無による偽関節の分類」で5つの型に分類されます。

下肢偽関節は、長期間にわたり骨折の治癒が認められない状態をいい、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、患者さまは大きな負担を強いられます。

分類		代表的な所見
非感染性偽関節	肥厚性偽関節	骨折端の血行が豊富で仮骨（修復された新しい骨）は形成されているが骨癒合が得られていない
	骨萎縮型偽関節	骨折端の血行に乏しく線維組織があり仮骨はほとんど認められない
	骨欠損型	一部の骨片が摘出され、骨折部に隙が存在する
感染性偽関節	非排膿型偽関節	3ヶ月以上膿（うみ）の排出がなく鎮静した状態にある「静止感染型」と、3ヶ月以上膿（うみ）の排出はないが症状が認められる「活動型」がある
	排膿型偽関節	膿（うみ）の排出がある

2.2 これまでの治療法

下記のとおり、通常、下肢偽関節の患者さまには、再治療として外科的な髄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。この外科的手術を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（髄内釘等） 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

2.3 新しい治療法

下肢偽関節に対する新しい治療法として、「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」があります。

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、新しい血管が作りだされ（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作りだされ（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。

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では「Muller による感染の有無による偽関節の分類」のうち非感染性偽関節又は感染性偽関節非排膿型偽関節静止感染型の患者さんを対象として、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する有効性と安全性を調べます。

4. この臨床試験の方法

4.1 対象となる患者さま

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

- (1) 大腿骨、または脛骨骨折患者さま
- (2) 最初の治療から 6 ヶ月以上経過しても骨癒合が得られず、さらに 3 ヶ月以上骨癒合の進行が認められない偽関節患者さま
- (3) Muller 分類において非感染性偽関節あるいは感染性非排膿型偽関節静止感染型に属すると診断された患者さま
- (4) 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

た患者さま

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。

- (1) 先天的な偽関節が認められた患者さま
- (2) 多箇所にて偽関節が認められた患者さま
- (3) 放射線治療、化学療法を受けている患者さま、あるいはステロイド、免疫抑制剤を服用中の患者さま
- (4) 脳・脊髄神経障害による下肢運動麻痺が認められた患者さま
- (5) この臨床試験で使用するお薬や処置に対するアレルギー歴等が確認された患者さま
- (6) がん（血液がん・固形がん）と診断された、または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が5年以上経過していない患者さま
- (7) 糖尿病増殖性網膜症と診断された患者さま
- (8) 不安定狭心症と診断された患者さま
- (9) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作を発症して6ヶ月以上経過していない患者さま
- (10) 本人又は家族にリウマチ性関節炎、乾癬関節炎、全身性または盤状紅班性狼瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、橋本甲状腺炎、グレーヴィス病、多発性動脈炎、鞏皮症、潰瘍性結腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、ライター症候群、混合結合組織病等の自己免疫疾患と診断された、又は過去に診断された患者さま
- (11) 末期腎不全のために維持透析中の患者さま
- (12) 肝硬変の患者さま
- (13) 間質性肺炎と診断された、あるいは過去に診断された患者さま
- (14) 脳外科専門医が治療を要すると判断した脳動脈瘤が認められた患者さま
- (15) 血液検査の結果、白血球数、血小板数、ヘモグロビン及び造血機能を示す検査値が規準を満たさない患者さま
- (16) 検査により脾臓の腫れが認められた患者さま
- (17) 偽関節のある下肢に難治性の壊疽又は潰瘍病変が認められた患者さま
- (18) 9ヶ月以内に細胞移植対象となる偽関節部位に外科的治療が実施された患者さま
- (19) プロトコル治療期間中に本臨床試験による偽関節手術以外の外科的治療の実施が予定されている患者さま
- (20) 38℃以上の発熱を伴う感染症が認められた患者さま
- (21) 重い精神障害を有する患者さま

- (22) 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には妊娠を計画している女性患者さま、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者さま
- (23) 他の臨床試験に参加中の患者さま
- (24) その他、臨床研究責任医師または分担医師が本研究の対象として医学的根拠に基づき不適当と判断した患者さま

4.2 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1）血液からCD34陽性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2つに大きく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、それ以外のこの臨床試験の対象となる患者さまかどうかを調べる検査や手術・移植後の検査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。

4.2.1 あなたの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、図1に示しますように、治療に必要な数の細胞をあなたの血液から得るために、骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬、顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF製剤：商品名=グラン® キリンファーマ株式会社）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さまでは半量の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。次に効率よく細胞を採り出すため、注射開始5日後にあなたの静脈から必要な成分を血液成分分離装置（図2参照）を使ってとりだします（この処置は、アフェレシスと呼ばれており、単核球という成分をとりだし、それ以外の大部分の血液成分をあなたのからだの中に戻します）。以上の細胞のとり出し方（皮下注射とアフェレシス）は、すでに一般的な治療法として確立されています。アフェレシスで採り出した単核球にはCD34陽性細胞だけではなく、他の種類の細胞も含まれています。そこで採りだした単核球細胞を磁気細胞分離装置（図2参照）という機械により、CD34陽性細胞のみを分離します。この磁気細胞分離装置（CliniMACS）は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るものです。

4.2.2 偽関節手術と手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置

偽関節手術は、通常行われるものと同様の方法で行います。まず、現在大腿骨また

は脛骨内に入っている髄内釘を抜去し、新しい髄内釘に入れ替える手術を行います。次に、腸骨より自家骨を採取し骨折部を切開して、そこに採取した自家骨を移植する自家骨移植術を行います。最後に血行ならびに骨癒合を促進させる目的で、骨折部周囲の骨にノミなどを用いてキズを入れます。これに加えて、上記のような方法で分離されたCD34陽性細胞を、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。

目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さまから同意をいただいた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連をFACS解析・PCRなどといった細胞の性質を調査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思っております。今後の医学の発展にとって、これらの調査によって得られた結果は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さまの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意するかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。

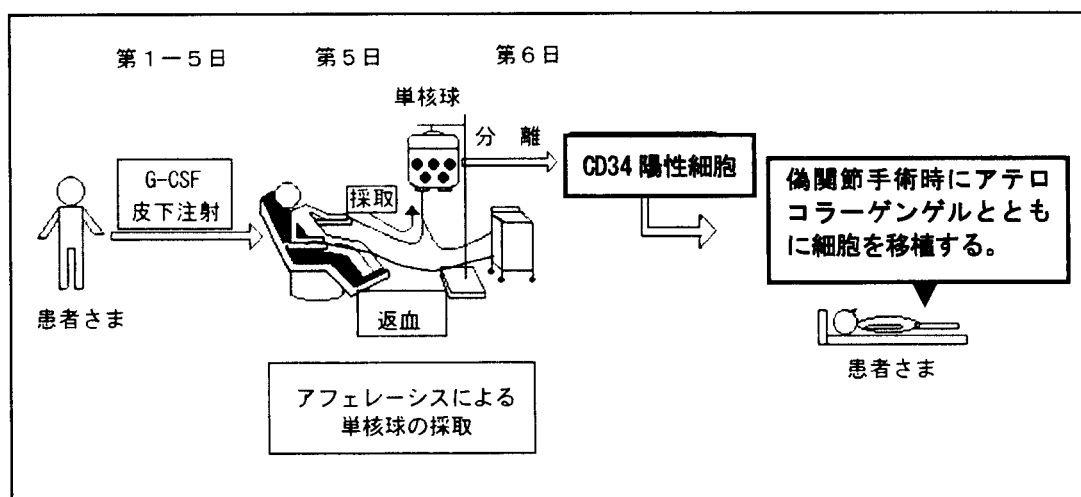


図 1 この臨床試験における細胞の採取方法と移植方法

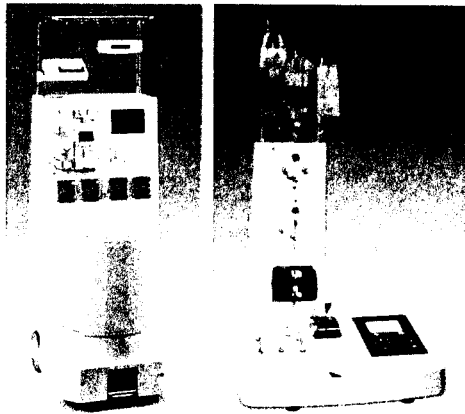


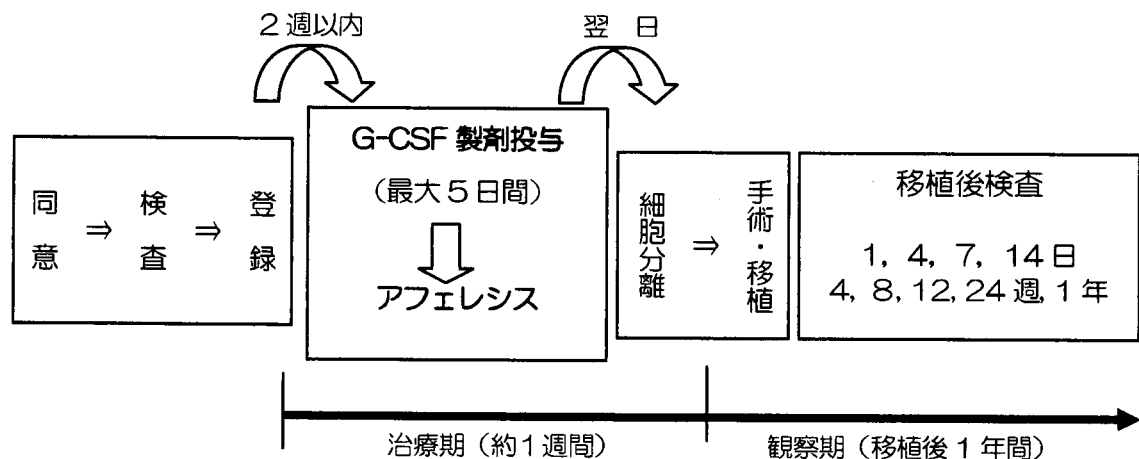
図 2 血液成分分離装置（左）と磁気細胞分離装置（右）

4.3 臨床試験のスケジュール

はじめに、この臨床試験の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。あてはまると判断された場合には、プロトコル治療の開始が可能となります。

予定参加期間は、同意をいただいた日から細胞移植後 1 年間となります。

そのうち、入院して検査・治療を受けていただく期間は、G-CSF 製剤投与前日から細胞投与後 1～3 ヶ月間程度を予定しています。なお、この入院期間は患者さまの状態に合わせて担当医師が判断しますので、長くなる場合、短くなる場合があります。



※細胞移植した日を0日とします。

各時点の診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。また、検査内容について不明な点がありましたら、担当医師までお問合せください。