

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

- 諮問及び付議..... P1
- ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書等
  - 【京都府立医科大学】
    - 重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討..... P3
  - 【(財)先端医療振興財団先端医療センター病院】
    - 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..... P11
  - 【大阪大学医学部附属病院】
    - 重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発..... P22
  - 【松本歯科大学】
    - ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立..... P62

厚生労働省発医政第 0218005 号  
平成 21 年 2 月 18 日

厚生科学審議会会長  
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 舩 添 要 一



### 諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

### 記

1. 平成20年12月12日に京都府立医科大学長から提出された「重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討」計画
2. 平成20年12月18日に財団法人先端医療振興財団先端医療センター病院長から提出された「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」計画
3. 平成20年12月25日に大阪大学医学部附属病院長から提出された「重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」計画
4. 平成20年12月25日に松本歯科大学長から提出された「ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立」計画

厚科審第1号  
平成21年2月18日

科学技術部会部会長

永井良三 殿

厚生科学審議会会長

垣添忠



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成21年2月18日付け厚生労働省発医政第0218005号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成20年12月12日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465 (郵便番号602-8566)
	名称	京都府立医科大学 075-251-5208(電話番号), 075-211-7093(Fax番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	京都府立医科大学 学長 山岸 久

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添の通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
重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子bFGFのハイブリッド自家移植療法の検討	京都府立医科大学医学部医学研究科 循環器内科・教授 松原 弘明

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討
申請年月日	平成20年12月12日
実施施設及び研究責任者	実施施設：京都府立医科大学 研究責任者：松原 弘明
対象疾患	重症慢性虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	ヒト自家（心臓組織由来）心臓幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 2年（試験期間は登録開始～最終症例の移植後1年まで）、6症例
治療研究の概要	カテーテルにより、心臓内壁より心筋組織を約15～20mg採取し、心臓幹細胞を分離、培養する。5～8週間後、冠動脈バイパス手術の際、障害心筋組織に心臓幹細胞を直接注入すると共に、線維芽細胞増殖因子（bFGF）を含むブタ皮膚由来ゼラチンシートで注入箇所を被覆する。
その他（外国での状況等）	骨髄又は末梢血から採取した単核球もしくは内皮前駆細胞を経冠動脈的に投与する方法、大腿部骨格筋より分離した骨格筋芽細胞を直接心筋に注入、あるいはシート状にして移植する方法等による臨床研究の報告例がある。ヒト心臓前駆細胞を用いた研究については、マウスモデルによる研究が2007年に報告されているが、臨床研究の報告は今のところない。
新規性について	本研究は幹細胞（心臓組織由来心臓幹細胞）を用いている点、bFGFを含有したシートを用いる点などで新規性を有している。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子bFGFのハイブリッド自家移植療法の検討
研究機関	
名称	京都府立医科大学
所在地	〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465
電話番号	075-251-5208
FAX番号	075-211-7093
研究機関の長	
氏名	山岸 久一
役職	学長
研究責任者	
氏名	松原 弘明
役職	京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学講座・教授
最終学歴	S67 関西医科大学 卒業
専攻科目	循環器内科学
その他の研究者	別紙1及び2参照
臨床研究の目的・意義	<p>心臓病は現在の循環器先進的医療を持ってしても国民死亡率の第二病因を占めており、その過半数が心不全死である。重症慢性虚血性心不全とは、完全冠動脈再建術を持ってしても心機能の改善が見込まれず、心臓移植以外の従来型の代替先進治療でもなお、難治性心不全を繰り返す致死率の高い予後不良な病態である。しかしながら本邦における心臓移植の実態は、そのドナー不足から上記のごとき必要不可欠な症例を救命するには充分であるとは言えず、心筋再生を機序とした革新的な治療の開発が急務である。本臨床試験の目的は、LVEF 15%以上、35%以下の重症慢性虚血性心不全という病態に対して、冠動脈形成術と体外培養にて増殖させた自家ヒト心臓幹細胞とbFGF徐放シートの移植を併用するハイブリッド治療を、探索的臨床第I相 pilot試験として安全性及び有効性(臨床効果)を評価することである。臨床第II相pilot試験としての本試験の性質上、安全性の評価項目を心臓疾患関連死および主要心臓疾患関連イベントとし、有効性の評価項目を臨床効果として治療前と治療6ヶ月後のNYHA分類による心不全症状、左室駆出率、梗塞部重量、局所壁運動の改善をもって評価を行う。重症慢性虚血性心不全は進行性で、致死率も高く心臓移植以外の代替治療では改善困難な疾患像である。障害心筋が再生することで心臓移植までのブリッジや自宅退院、社会復帰が可能となり、疾病に苦しむ国民生活の向上に対する本研究の意義は極めて高い。さらに、本臨床研究の6例の結果が優れたものであり、高度医療に相当するものと考えられた場合は、所定の審査手続きを踏まえて高度医療として申請し、本治療法の安全性・有効性を検証し標準治療化を目標として、多施設共同の臨床第II相 盲検プラセボコントロール試験を計画している。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	重症慢性虚血性心不全
選定理由	<p>重症慢性虚血性心不全は完全冠動脈再建術を持ってしても心機能の改善が見込まれず、心臓移植以外の従来型の代替先進治療でもなお、難治性心不全を繰り返す致死率の高い改善困難な病態である。現在、冠動脈再建術、左心室形成術、心室再同期療法等の様々な先進的医療や、欧米で行われた骨髄細胞、骨格筋芽細胞を用いたヒト細胞移植による再生医療の臨床試験が行われているが、いずれも未だ十分な成果を上げているとは言い難い。本病態は虚血性心疾患を原因とし、臨床経過が把握され、病期分類等が確立されている疾患であることより、本試験の対象疾患として選定した。プロトコル「2.背景と根拠」を参照。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等の選定基準	<p><b>適格規準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 年齢：症例登録時において年齢20歳以上80歳以下</li> <li>2) 左心機能：前項5-2-1のLVEFにて15%以上、35%以下</li> <li>3) 臨床病期(心不全分類)：stage D</li> <li>4) 臨床症状(心不全重症度)：NYHA III~IV度</li> <li>5) 冠動脈バイパス術適応病変：前項5-2-2の冠動脈造影法において主要冠動脈に有意狭窄を有し、冠動脈バイパス術の適応がある</li> <li>6) viabilityのある領域：上記冠動脈病変に起因する障害心筋領域で、造影心MRIによる評価において以下の規準が満たされていること             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 梗塞領域が18分割心区域分類法で2領域以上存在する</li> <li>② すべての梗塞領域の遅延造影濃染部が、短軸像において心筋壁に対し50%以下の場合、または遅延造影濃染部が51%以上の領域を含む場合でも、同部位が1領域以下に限定される場合</li> </ol> </li> </ol> <p>注1) 同部位に対するバイパス術の既往は問わない          注2) 冠動脈の罹患枝数は問わない          注3) 該当のviabilityのある領域が複数存在する場合は、梗塞領域の大きい方を細胞移植領域とする</p> <p>7) 試験参加について文書による説明がなされ、文書同意の得られた者</p> <p><b>除外規準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 28日以内の新規の心筋梗塞、不安定狭心症発症</li> <li>2) 左室切除術もしくは弁形成術(置換術を含む)を必要とする症例 *1</li> <li>3) 心筋生検禁忌の症例*2</li> <li>4) 悪性新生物を有する患者及び3年以内にその既往のある患者</li> <li>5) 血液透析患者</li> <li>6) 肝硬変患者(ICG15分停滞率 30%以上)</li> <li>7) コントロール不良の糖尿病患者(HbA1c&gt;8.0)</li> <li>8) 5cm以上の大動脈瘤(解離性含む)</li> <li>9) 心原性ショック</li> <li>10) 活動性感染症(サイトメガロ感染症を含む)</li> <li>11) 薬物依存症(アルコール心筋疾患を含む)</li> <li>12) HIV抗体陽性</li> <li>13) 活動性出血性疾患(消化管出血、外傷その他)</li> <li>14) ゼラチンアレルギーの既往*3</li> </ol> <p>*1左室切除術の必要な症例とは、造影心MRIにおいて梗塞部心筋の濃染部が心筋壁に対して51%以上の領域が2領域以上にわたる症例とする。          *2 心筋生検禁忌の症例とは以下の症例とする          ① 心原性ショック状態の患者          ② カテコラミン等を治療に必要とする鬱血性心不全状態の患者          ③ II度以上の房室ブロックの患者          *3 ゼラチンアレルギーについては詳細な既往歴の聴取及び、登録前にパッチテスト、ゼラチンIgEの検査において陰性であることを確認する          臨床試験プロトコル「5.診断基準と病期・病型分類」「6.適格基準」参照</p>
<b>臨床研究に用いるヒト幹細胞</b>	
種類	ヒト自家心臓幹細胞(cardiac stem cell, CSC) 自家心臓幹細胞概要書「2.1.1 試験細胞の生物学的特徴」「3.試験細胞情報」を参照。 臨床試験プロトコル「4.1ヒト自家心臓組織由来心臓幹細胞(cardiac stem cell, CSC)」を参照。
採取、調製、移植又は	被験者患者右心室から、心筋生検法を用いて15~20mgの心筋組織を採取し、平成19年8月通達「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従いGMP準拠の細胞調整施設である京都府立医科大学 再生医療・細胞治療研究センター(以下CPCと略す)において、無菌的に自家心臓幹細胞を単離、体外増幅培養を行う。被験者の400mL末梢血から採取分離した血清を用いて5-6週間の細胞培養の後、CPCにおいて生理食塩水に $5 \times 10^5$ 個/kgに調整、懸濁する。プロトコル治療はまず冠動脈バイパス術を行い、その後、培養自家心臓幹細胞を障害心筋領域に均等に20箇所、筋肉注射する。その後、bFGF徐放シートを同部位に貼付する。自家心臓幹細胞概要書「3.2 調製方法」、臨床試験プロトコル「8 試験計画と移植スケジュール変更基準」を参照。
投与の方法	

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

安全性についての評価	細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドキシン試験を、培養工程における無菌性の検証を細胞調整の各工程において、細胞製剤標準書SOPに従い行う。幹細胞としての安全に関しては長期継代株における核型異常発生の有無の確認、免疫不全マウス皮下へのヒト自家心臓幹細胞の移植実験における造腫瘍性の確認を全症例において行う。有害事象発現時・中間評価の際は、本臨床研究から独立した専門家で構成される効果安全性評価委員会が研究責任者の依頼を受けて情報を評価する。自家心臓幹細胞概要書「3.3品質管理」「3.3.1細胞培養工程における無菌性の検証」、臨床試験プロトコル「13.4中間評価」「15.モニタリング」、別添「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」を参照。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	ヒト細胞を用いた先行研究では、先天性心疾患患者における手術手術時の微小心筋組織材料を用いた自家心臓幹細胞の単離・増幅培養に100例以上成功し、また対象年齢の虚血性心疾患患者(5名)虚血心筋組織からの微小心筋組織患者全例において心筋分化能を有した細胞であることが確認されている。末梢血からの自家血清単離及び冷凍保存、更に溶解した自己血清を用いての心臓幹細胞培養が可能であることも確認している。移植細胞の採取・培養過程において、長期継代株における核型異常発生の有無の確認、免疫不全マウス皮下へのヒト自家心臓幹細胞の移植実験(6ヶ月)における造腫瘍性の確認を行ったが染色体異常、奇形腫の発生は認めなかった。実験中止に至るような事象の発生はなく、安全に遂行できた。またブタを用いた移植実験においても最長4ヶ月間の観察期間中に細胞移植部局所の炎症、腫脹、その他特筆すべき全身症状の発生は認めらず、最終時点での剖検所見においても、移植部には異常所見は検出されなかった。併用するbFGF、人工心臓は既に医薬品として認可・使用されている。臨床試験プロトコル「2 背景と根拠」を参照。ゼラチンハイドロゲルシートの安全性、有効性についてはbFGFゼラチンハイドロゲルシート概要書「4.試験医療材料情報」参照。
臨床研究の実施計画	患者自身の心筋組織から分離した心臓幹細胞を患者自身の心臓から採取した血清を用いて5-6週間培養する(予定細胞数 $5 \times 10^5$ 個/kg)。手術治療にて自家心臓幹細胞を障害心筋領域に筋肉注射し、同部位をbFGF含有ゼラチンハイドロゲルシートにて被覆する。 概略は臨床試験プロトコル「0.シエーマ」を参照。計画の詳細はプロトコル「8.試験計画」を参照。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	担当医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。細胞の採取・移植、検査の実施については、試験参加の同意とは別にその都度、インフォームド・コンセントを行い、文書にて同意を取得する。プロトコル「15.3.説明と同意(インフォームド・コンセント)」を参照。
説明事項	「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。臨床試験プロトコル「16.1.遵守すべき諸規則」「16.2.説明文書・同意書の作成と改訂」「16.3.説明と同意(インフォームド・コンセント)」を参照。説明・同意文書を参照。
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	
研究が必要不可欠である理由	該当しない
代諾者の選定方針	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	研究責任者は下に定義する重篤な有害事象又は新たな重大情報において重大な事態の発生が予測される場合、もしくは発生した場合は、重篤な有害事象の場合は付録2「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」の別添2「重篤な有害事象に関する報告書」を、新たな重大情報の場合は「新たな重大情報に関する報告書」を作成し、所属する研究機関の長へ提出しなければならない。所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し試験の中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。 なお、必要に応じ、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴く前に、所属する研究機関の長は研究責任者に対し、試験の中止その他の暫定的な措置を講じるよう指示することができる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>さらに所属する研究機関の長は、所属する研究機関の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、試験の中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう指示するものとする。なお、所属する研究機関の倫理審査委員会等から本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、その中止を指示しなければならない。</p> <p>1) 重篤な有害事象のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重篤な有害事象 2) 類似治療、その他の研究報告等から得られた新たな重大情報のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重大情報</p> <p>臨床試験プロトコル「9-1-4 重大な事態」を参照。また、臨床情報・細胞は試験終了後、臨床試験の統括報告書を厚生労働大臣に提出してから10年間保存する。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>2年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。 プロトコル「9.5. 臨床研究終了後の追跡調査」を参照。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<p>有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/></p>
<p>補償がある場合、その内容</p>	<p>該当しない</p>
<p>個人情報保護の方法</p>	
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>被験者の特定には被験者識別番号、登録番号を用いる。細胞の特定には照合認識システム(メルコードシステム®)と台帳を用いて行う。 プロトコル「18.4. 個人情報の保護」を参照。プロトコル「8.1.5. 移植細胞(CSC)の調製」を参照。</p>
<p>その他</p>	<p>「個人情報保護の方法」 試験に係わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力を払う。主任研究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配慮する。「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。 プロトコル「16.1. 遵守すべき諸規則」「18.4. 個人情報の保護」を参照。 「その他必要な事項」 ①当該研究に関わる研究資金の調達方法 本試験は京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学講座の厚生科学研究費及び奨学寄付金で実施される 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 詳細は「臨床試験計画書 2 背景と根拠」参照 申請者らは既に行った前臨床試験により、今まで臨床研究は全く行われていない新規のヒト心筋より採取した心臓幹細胞を含む細胞群が成人ヒト血清を用いて多分化能を有したまま培養することが可能であること、心臓幹細胞とbFGF徐放シート移植を併用することで宿主心筋への生着能、実質的心筋再生が著しく促進され、慢性虚血による機能不全であっても実質的な心筋再生による心機能改善が生じることを確認した。これまで難治性重症不全心患者に対して、心臓幹細胞を用いた細胞治療を施行した報告は世界的に一例の報告もない。また急性虚血心に対する骨髄細胞移植(冠動脈注入及びカテーテルによる心筋移植)、米国で行われた小動物への心臓幹細胞単独移植と比較しても、多くの新規性が見いだせる。以下に本研究の新規性について列挙する。 1) 新規の幹細胞群である(心臓幹細胞) 2) 体外細胞培養工程により移植細胞数を均一化することで、細胞移植効果を正確に判定できる 3) 直視下に細胞移植操作を行うことで、治療有効領域への確実な移植が可能になる 4) bFGF徐放シート移植の併用により、心臓幹細胞の生着率を向上、心筋再生を飛躍的に改善(新規の幹細胞移植と組織再生工学のハイブリット治療) 5) 必要最小限の有効細胞数の移植により、移植後組織障害の軽減を図ることが可能であり、かつ体外細胞増幅にかかる期間の短縮は必要とされるヒト血清量の節減(患者侵襲の低減)および手術待機期間の短縮を図ることができる(有効細胞数の規定)したがって、本研究はヒト幹細胞を用いた臨床研究として、多くの新規性が認められるものと考えられる。</p>

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

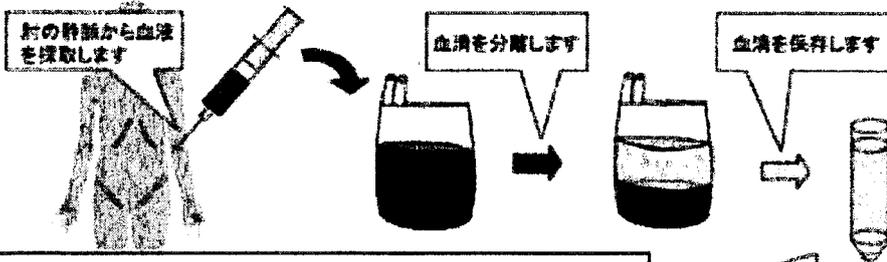
備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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。

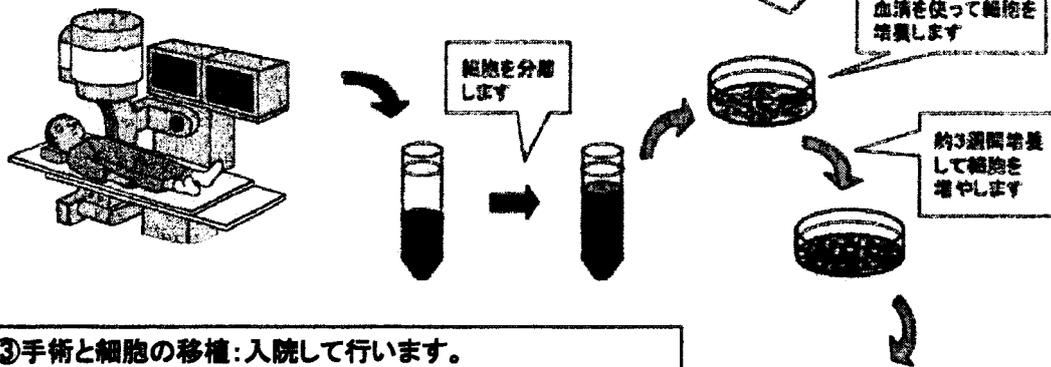
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容:自己心臓幹細胞に関する概要書、bFGF含有ゼラチンハイドロゲルシートに関する概要書)
- その他(資料内容:試験実施計画書(プロトコル) )
- その他(資料内容:試験実施計画書(プロトコル) 臨床II相試験 試験計画 )
- その他[資料内容:重篤な有害事象発生時の報告と対応マニュアル(プロトコルAPENDIX1) ]

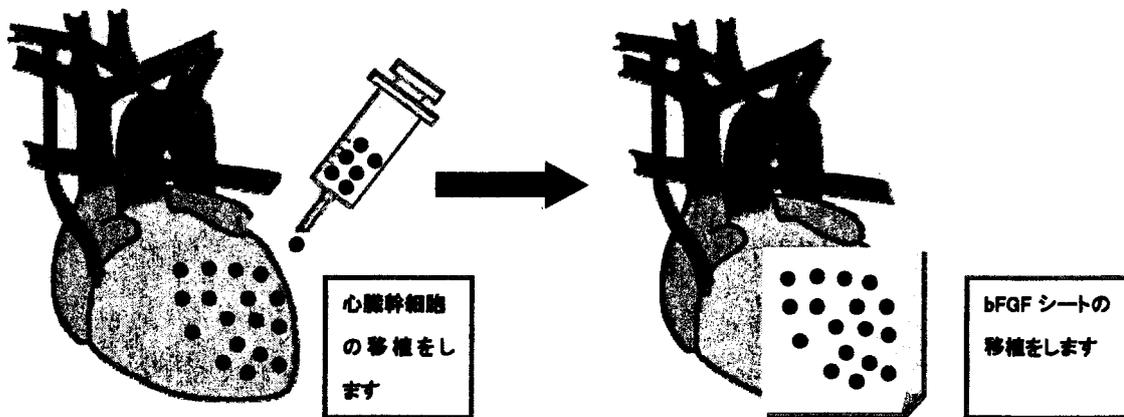
①血清の採取:手術の約5~8週前に行います。



②心筋組織の採取:手術の約5~8週前に行います。



③手術と細胞の移植:入院して行います。



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

研究機関	所在地	神戸市中央区港島南町 2-2	(郵便番号 650-0047)
	名称	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	

下記のヒト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 良祐 

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。

## 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/ $\mu$ L 未満または 10,000/ $\mu$ L を超える患者 ・ 血小板 10 万/ $\mu$ L 未満の患者

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ヘモグロビン 8g/dL 未満の患者</li> <li>・ AST(GOT)が 100 IU/L 以上または ALT(GPT)100 IU/L 以上の患者</li> <li>・ 38°C以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</li> <li>・ コントロール困難な精神障害を合併する患者</li> <li>・ 他の臨床試験に参加中の患者</li> <li>・ 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, あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</li> </ul>
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>

	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"> <li>1. 臨床試験について</li> <li>2. 本臨床試験の必要性</li> <li>3. 本臨床試験の目的</li> <li>4. 本臨床試験の方法</li> <li>5. 試験への予定参加人数</li> <li>6. 予想される効果と副作用</li> <li>7. 他の治療法</li> <li>8. 個人情報の保護</li> <li>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</li> <li>10. 臨床試験の費用</li> <li>11. 健康被害が発生した場合</li> <li>12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達</li> <li>13. プロトコル治療の中止について</li> <li>14. 自由意志による参加について</li> <li>15. 同意の撤回について</li> <li>16. 試験期間中の遵守事項</li> <li>17. 試験結果の取り扱い</li> <li>18. 研究成果の公表</li> <li>19. 研究計画書等の開示について</li> <li>20. 研究結果の開示について</li> <li>21. 連絡先・相談窓口</li> </ol>
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"> <li>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。</li> <li>2. 医療機関の長の責務 <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(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。</li> <li>(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。</li> </ol> </li> </ol>

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 <del>無</del>
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