

厚生労働科学研究委託費（再生医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

臨床研究実施準備および臨床研究の開始・実施

担当責任者 岡崎 賢 九州大学病院 整形外科・講師

研究要旨

『高密度スキャフォールドフリー脂肪由来幹細胞構造体（HDMAC）』を用い、離断性骨軟骨炎患者を対象に、HDMAC移植による安全性確認と骨軟骨再生の有効性探索を目的とした臨床研究を開始するため、実施体制を構築し、関連規制に対応した各種ドキュメント等の作成を行う。特定認定再生医療等委員会の承認、再生医療等提供計画の地方厚生局への提出を経て、臨床研究を実施する。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

岡崎 賢 九州大学病院 整形外科・講師

審査委員会からの照会事項対応を完了し、大臣通知を受領する、もしくは特定認定再生等委員会の承認を受ける。

(b) 臨床研究の開始

承認後速やかに症例登録を始め、臨床研究を開始する。

A . 研究目的

骨髄および脂肪由来幹細胞で作成した細胞構造体(高密度スキャフォールドフリー脂肪由来幹細胞構造体 (High Density Mesenchymal stem cell scaffold free Autologous Construct : 以下、HDMAC)) 移植による安全性確認と骨軟骨再生の有効性探索を目的とした臨床研究を実施するため、関連規制に対応した臨床研究計画および各種文書を作成等の準備業務を行い、特定認定再生医療等委員会の承認、再生医療等提供計画の地方厚生局への提出を経て、臨床研究を開始する。平成 28 年度までに全 5 症例の観察・評価の完了を目指す。

(倫理面への配慮)

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則および再生医療等の安全性の確保等に関する法律に則り実施する。非臨床試験は動物実験等の実施に関する基本指針を遵守して行う。

C . 研究結果

1. 臨床研究実施準備

(a) 臨床研究実施体制の構築

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」施行に伴う九州大学病院の特定認定再生医療等委員会設立に向け、ワーキンググループに参画した。院内規程の検討、研究者用のセルフチェックリスト作成、申請までのフロー図作成等を行い、院内規程を 2015 年 2 月 27 日に制定し、委員の人選を行ったうえで、2015 年 3 月 3 日に届出を行った。2015 年 4 月に準備委員会を開催し、2015 年 5 月の審議開始の予定である。

また、本臨床研究で使用する製造施設として、九州大学病院 分子細胞調製センターおよび手術室の届出書類を整備し、「特定細胞加工物製造届出」をそれぞれ 2015 年 12 月 12 日および 12 月 19 日に提出し受理された。当該届出において、HDMAC を「製造をしようとする特定細胞加工物一覧表」に加えており、本臨床研究の特定認定再生医療等委員会での承認が得られれば、開始できる状態に至った。

臨床研究業務の体制として、研究代表者の岡崎を中心とし、ARO 次世代医療センターによる支援体制を構築した。プロジェクトマネジメント、データマネジメント、モニタリング、安全性情報管理、臨床研究コーディネーター(CRC)の各担当者を割り当て、各業務を開始し

B . 研究方法

臨床研究実施準備

(a) 臨床研究実施体制の構築

九州大学病院 ARO 次世代医療センターの支援を受け、データの品質管理・品質保証が適切に実施できるモニタリング担当者・データマネジメント担当者、CPCでの製造業務担当者、および被験者対応・症例記録作成を支援する臨床研究コーディネーター(CRC)を割り当て、臨床研究実施体制を構築し、必要なトレーニング等を実施する。

(b) 各種標準業務手順書・文書整備

臨床研究実施、準備/管理業務および試験物製造に関する各種標準業務手順書および文書を作成・整備する。

臨床研究の開始・実施

(a) 厚生労働省・照会事項への対応

た。

試験物の製造体制については、製造および品質管理人員の不足および技術面でのサポートを得るため、株式会社サイフューズと連携すべく、本臨床研究に関する契約締結の協議を行った。

(b) 各種標準業務手順書・文書整備

同法施行に合わせ、臨床研究実施計画書、同意説明文書の改訂を行った。更に、再生医療等提供計画提出に以下の必要な書類の整備を行った。

- ・ 実施責任者及び再生医療等を行う医師 / 歯科医師の氏名、所属、役職及び略歴
- ・ 再生医療等に用いる細胞に関する研究成果を記載した書類
- ・ 記載された再生医療等と同様又は類似の再生医療等に関する国内外の実施状況
- ・ 特定細胞加工物概要書、特定細胞加工物標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書
- ・ 再生医療等の内容をできる限り平易な用語を用いて記載したもの
- ・ 個人情報取扱実施規程

他には、データマネジメント担当者と協議し、症例報告書、被験者登録手順書、データマネジメント計画書等の文書整備を実施し、臨床研究用のデータベースを構築した。副次評価項目である、軟骨再生の評価法について検討し、既承認のジャックの審査報告書を参考に MOCART スコアでの評価を取り入れることとした。他には MRI、CT、関節鏡を用い、詳細な解析を行うようにし、それに合わせた症例報告書を作成した。

モニタリングについては、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」では要求されていないものの、本研究が first in human であること、2015 年 4 月 1 日施行の「人を対象とする医学系研究に関する指針」でモニタリングが盛り込まれることを鑑み、実施することとした。モニタリング手法、頻度、内容について担当者と協議し、モニタリング計画を策定した。

また、安全性情報管理担当者を設け、重篤な有害事象および重大事態における院内の報告手順、規制当局への報告手順について業務手順書を整備した。

2. 臨床研究の開始・実施

(a) 厚生労働省・照会事項への対応

本事業開始当初は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく厚労大臣の承認を目指し、2013 年 6 月 7 日に申請以降、照会事項対応をしていた。2013 年 6 月 29 日の第 27 回 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する審査委員会において提示された照会事項で、「整形外科領域の雑誌で、査読を受けた論文の提出」を求められたため、以降は過去に実施した非臨床試験のデータまとめと論文作成に着手した。しかしながら、非臨床試験の査読論文採択が

法改正前に間に合わず同指針下での承認に至らなかったため、2014 年 11 月の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の施行に伴い、特定認定等再生医療委員会への申請資料準備に切り替えた。

論文以外の照会事項については、適切に対応を行った。

(b) 臨床研究の開始

臨床研究の開始には至らなかったものの、臨床研究コーディネーター 3 名を割り当て、実務に応じた観点から臨床研究実施計画書のレビューを受けた。また、被験者対応、脂肪採取準備、移植準備等の手順について検討し、文書化を進めた。脂肪幹細胞分離装置 Celution については、販売企業によるメンテナンスおよびソフトウェアのアップデートを行い、臨床研究開始に備えた。

D . 考察

臨床研究の開始準備については、概ね順調に完了したものの、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」制度下での承認に至らず、新制度下での再申請が必要となり、時間的な損失があったうえ、申請資料再作成の業務、新制度対応の特定認定再生医療等委員会設置、製造施設の届出などの当初予定していない項目が発生したことが研究の進捗に影響し、臨床研究の開始に至らなかった。

また、本件は企業と連携し事業化を進めているため、特許の取得を重視し、学術論文の作成を行っていなかったことが、旧制度内での承認を受けられない要因となってしまった。しかし、査読論文の採択・提出は旧制度や新法において明文化されて求められている事項ではなく、何をもって信頼性のある非臨床データとするかは研究者のみならず、規制側も含めた問題であると思われる。

E . 結論

2015 年度の臨床研究開始に向け、概ねの準備が完了した。

F . 健康危険情報

2015 年 3 月末時点で臨床研究の開始に至っていないため、被験者に関する危険情報は生じていない。

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Detection of early cartilage deterioration associated with meniscal tear using T1ρ mapping magnetic resonance imaging
Matsubara H, Okazaki K, Takayama Y, Osaki K, Matsuo Y, Honda H, Iwamoto Y
BMC Musculoskelet Disord 16(1): 487, 2015

2) Subclinical cartilage degeneration in young athletes with posterior cruciate ligament injuries detected with T1ρ magnetic resonance

imaging mapping.

Okazaki K, Takayama Y, Osaki K, Matsuo Y, Mizu-Uchi H, Hamai S, Honda H, Iwamoto Y.
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc , 2014

3) CCAAT/enhancer-binding protein β promotes receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) expression and osteoclast formation in the synovium in rheumatoid arthritis

Tsushima H, Okazaki K, Ishihara K, Ushijima T, Iwamoto Y
Arthritis Res Ther 17(1):532, 2015

2. 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし