

201432019A

厚生労働科学研究委託費

再生医療実用化研究事業

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医師主導治験

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 黒田 良祐

平成27(2015)年3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、公益財団法人先端医療振興財団が実施した平成26年度「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医師主導治験」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

再生医療実用化研究事業

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医師主導治験

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 黒田 良祐

平成27(2015)年3月

## 目 次

### I. 委託業務成果報告(総括)

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医師主導治験	----- 1
--	---------

黒田 良祐

### II. 委託業務成果報告(業務項目)

1. 自家末梢血CD34陽性細胞移植による 骨・血管再生療法の薬事的開発	----- 7
---	---------

黒田 良祐

川本 篤彦

松本 知之

新倉 隆宏

2. 医師主導治験の実施のための基盤整備	----- 13
----------------------	----------

黒田 良祐

川本 篤彦

## I. 委託業務成果報告(総括)

厚生労働科学研究費委託費(再生医療実用化研究事業)

委託業務成果報告書(総括)

## 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医師主導治験

業務主任者

黒田 良祐 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部  
再生治療ユニット 整形外科 客員副部長

### 研究要旨

本研究の目的は、難治性骨折(偽関節)患者に対する骨・血管再生治療を再生医療技術として定着・普及(標準医療化)することである。一般に骨折患者では、保存的治療(ギプス、シーネ等による外固定)や観血的骨接合術による骨折部の解剖学的整復と強固な固定をおこなうことで、骨癒合が得られて治癒するが、5-10%の患者では骨癒合が得られず、日常生活に多大なる支障を来し、社会復帰が妨げられる。これらの難治性骨折患者に対する新たな治療法の確立は医学的・社会的急務である。

我々が計画する自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法は、CD34陽性細胞が骨折部で未分化な状態で増殖し、その後の分化の過程を経てまったく新たな血管を再生しうるだけでなく、骨を再生する点に特色がある。また、末梢血CD34陽性細胞を用いた偽関節治療は、競合製品・治療が見当たらず、すでに動物による基礎研究・先行臨床研究でも高い有効性・安全性が示唆されている。

これらの研究結果に基づき、最終目的である医療技術としての定着・普及を目指すため、薬事開発として検証的試験(医師主導治験)を計画し、また医師主導治験の実施の基盤整備をおこなう。平成26年度は、(独)医薬品医療機器総合機構や治験機器提供企業との調整を重ね、治験実施計画書の作成をはじめ、試験計画の骨子を固めた。

## 業務項目

### 1. 自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法の薬事的開発

黒田 良祐 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター 病院 診療部 再生治療ユニット 整形外科 客員副部長

川本 篤彦 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター 病院 診療部 再生治療ユニット ユニット長

松本 知之 国立大学法人神戸大学医学部附属病院助教

新倉 隆宏 国立大学法人神戸大学大学院医学研究科 リハビリテーション機能回復学 特命講師

### 2. 医師主導治験の実施のための基盤整備

黒田 良祐 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター 病院 診療部 再生治療ユニット 整形外科 客員副部長

川本 篤彦 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター 病院 診療部 再生治療ユニット ユニット長

着・普及(標準医療化)し実用化することを目的としている。この点で厚生労働行政の目指す「日本再生戦略」に基づく再生医療実用化研究事業にふさわしい研究であると考えている。

一般に骨折患者では、保存的治療(ギプス、シーネ等による外固定)や観血的骨接合術による骨折部の解剖学的整復と強固な固定をおこなうことで、骨癒合が得られて治癒するが、全体の骨折の5-10%は治療後長期間を経過しても骨癒合が得られずに偽関節(nonunion, pseudoarthrosis)に陥り、著しいQOLの低下を招く。従来の偽関節に対する治療としては、①骨癒合障害因子の除去、強固な再固定のためのプレート固定法、髄内固定法、創外固定法、②再生機序の活性化のための骨移植術、血管柄付き骨移植、電気刺激法、低出力超音波パルス療法などがあるが、これらの現治療をおこない、骨癒合が得られたとしても、治癒に至るまでの期間は決して短いとは言い難く、日常生活に多大なる支障を来し、社会復帰が妨げられる。したがって、新たな治療法の確立は、医学的・社会的急務といえる。

我々は動物実験による基礎研究成果を蓄積した後に、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」事業(第1期プログラム)の支援を受け、2009年9月4日付「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」承認のもと、「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相臨床試験」を開始した。2011年7月15日に最終の7症例目への治療をおこない、全ての観察期間を終了した。

## A. 研究目的

本研究は、下肢難治性骨折(偽関節)患者に対する新たな再生治療法の確立を目指し、定

全7症例で平均16.1週において骨癒合が得られ、主要エンドポイントである術後12週におけるX線学的評価において、ヒストリカルコントロールの16%に対して71.4%の高率で骨癒合が得られ、その有効性が示唆された。また、本臨床試験との関連が完全に否定できない重篤な有害事象として、術後観察期間内に1症例に子宮頸部高度異形成の診断のもと子宮円錐切除術が施行されたが、組織学的に悪性腫瘍ではないことが確認された。

これらの根拠に基づき、患者本人から採取したCD34陽性細胞を、下肢難治性骨折(偽関節)患者に移植することにより、骨癒合を促進する新しい治療法を開発し、標準医療化することを目的として、多施設共同での医師主導治験を計画する。

また、偽関節・軟骨損傷・末梢血管疾患・脳梗塞・鼓膜穿孔・声帯癒痕・網膜等の多分野における再生医療臨床試験の実施経験を豊富に有する先端医療センター病院を基幹施設として実施することで、将来の標準医療化へ向けた開発を推進する。

## B.研究方法

医師主導治験の実施に向け、治験実施計画書や治験機器概要書の骨子について、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との合意を目指す。また治験機器提供企業と交渉を進め、情報の提供体制等を調整する。

このため、先端医療センター病院は神戸大学医学部附属病院と共同で業務をおこなう。先端医療センター病院は、治験調整事務局として

プロジェクトの総合的推進を担当し、神戸大学医学部附属病院は、主として臨床的な側面から、本治験に関する情報収集、実施計画の立案支援、被験者リクルート体制の整備、実施医療機関との調整などをおこなう。特に、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との治験相談の準備、実施医療機関との調整は、両施設の協力において推進する。

## 【試験デザイン】

### <目的>

難治性骨折(偽関節)患者を対象として、CD34陽性細胞分離機器およびコラーゲン使用軟組織注入材を用いた、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および有効性を検証する。

### <対象疾患>

下肢難治性骨折(偽関節)の患者

### <対象疾患の選定理由>

一般の骨折患者の5-10%は骨癒合が得られず、日常生活に多大なる支障をきたす。これらの患者に対する新たな治療法の確立が望まれる。

### <治療の概要>

患者に顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF製剤)を5日間、皮下注射し、CD34陽性細胞を骨髓から末梢血に動員する。最大5日間または5日以内でも白血球数が75,000個/ $\mu$ L以上に達するまで皮下注射を施行し、末梢血幹細胞を採取する(アフエレシス)。アフエレシス産物からCD34陽性細胞を分離し、アテロコラーゲンと混和し、通常偽関節手術時に骨折部に移植する。手術後は少なくとも約2週間入院し、退院後



24週までX線検査やCT検査などをおこない、安全性および有効性を確認する。

<目標症例数>

27症例

<主要評価項目>

移植後16週目におけるX線学的骨癒合の有無

<副次的評価項目>

(1) 骨折部の臨床所見

①移植後8週、12週、16週、20週、24週における臨床的骨折治癒の有無

②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

(2) 骨折部の画像所見

①移植後8週、12週、20週、24週におけるX線学的骨癒合の有無

②移植後8週、12週、16週、20週、24週におけるX線学的骨癒合スコア(RUSTスコアおよびRUSHスコア)

③X線学的骨癒合期間:細胞移植時からX線学的骨癒合に至るまでの期間

(3) ADL評価

スクリーニング時、移植後16週、24週におけるAAOS Lower Limb Core Scaleスコア

(4) QOL評価

スクリーニング時、移植後16週、24週におけるSF-36v2スコア

#### 【倫理面への配慮】

本試験は先端医療センター病院と神戸大学医学部附属病院が中核機関となり、その他の実施医療機関を含めて多施設共同で実施する予定である。「医薬品、医療機器等の品質、有効

性及び安全性の確保等に関する法律」と「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(医療機器GCP)」に則り、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)での治験相談を経て、医療機器等の安全性および治験計画の妥当性等の確認をおこなった上、各実施医療機関の治験審査委員会(IRB)の審査を受けた上で、治験届を提出し実施する予定である。

また被験者候補に対しては、研究内容や不利益等について同意説明文書を用いて説明するとともに、CRCが説明補助をおこなう。

#### C/D/E.研究結果、考察および結論

本事業は、平成26年度第四次公募に採択され、平成26年12月3日より開始した研究である。事業開始にあたり、対面助言準備面談(平成26年12月17日)を実施し、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)と当該試験のデザインについて検討をおこなった。当初は、多施設共同ランダム化比較臨床試験を医師主導治験として実施することを計画していたが、これまでのヒストリカルコントロールデータおよび先行臨床研究(ヒト幹臨床研究として2009年より実施)のデータを用いることで、多施設共同単群試験として実施することなどを検討した。準備面談での指摘を、治験実施計画書および治験機器概要書などに活かし、対面助言に必須な資料作成をおこない、これらの資料(ドラフト)を確認する為、第2回準備面談(平成27年2月25日)をおこなった。(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)からのドラフトに対する指摘に対応し、資料を改訂し、平成27年3月23日には対面助言資料の搬入をおこな

った。なお、平成27年4月15日に対面助言を実施する予定である。

基盤整備に関しては、現在参画が確定している先端医療センター病院および神戸大学医学部附属病院の実施体制の整備をおこなった。また治験機器提供企業とも情報を共有し、治験機器概要書の作成などをおこなった。今後参画する実施医療機関に対しても同様に調整をしていく予定である。

事業推進にあたっては、先行臨床研究の研究計画やその結果について、臨床的な観点から再検討をおこなった。また、治験機器や本治験にて必須で用いる医療機器や薬の取り扱いなどについて、製造販売企業や(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との調整もおこない、計画の整備・構築することを重点的に展開した。

初年度における事業立ち上がりとしては、スムーズに推進している。

#### **F.健康危険情報**

なし

#### **G.研究発表**

なし

#### **H.知的財産権の出願・登録状況**

なし

## Ⅱ. 委託業務成果報告(業務項目)

厚生労働科学研究費委託費(再生医療実用化研究事業)

委託業務成果報告書(業務項目)

## 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医師主導治験

自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法の薬事的開発

黒田 良祐 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部  
再生治療ユニット 整形外科 客員副部長

川本 篤彦 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部  
再生治療ユニット ユニット長

松本 知之 国立大学法人神戸大学医学部附属病院 助教

新倉 隆宏 国立大学法人神戸大学大学院医学研科 リハビリテーション機能回復学  
特命講師

### 研究要旨

本研究の目的は、難治性骨折(偽関節)患者に対する骨・血管再生治療を再生医療技術として定着・普及(標準医療化)することである。一般に骨折患者では、保存的治療(ギプス、シーネ等による外固定)や観血的骨接合術による骨折部の解剖学的整復と強固な固定をおこなうことで、骨癒合が得られて治癒するが、5-10%の患者では骨癒合が得られず、日常生活に多大なる支障を来し、社会復帰が妨げられる。これらの難治性骨折患者に対する新たな治療法の確立は医学的・社会的急務である。

我々が計画する自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法は、CD34陽性細胞が骨折部で未分化な状態で増殖し、その後の分化の過程を経てまったく新たな血管を再生しうるだけでなく、骨を再生する点に特色がある。また、末梢血CD34陽性細胞を用いた偽関節治療は、競合製品・治療が見当たらず、すでに動物による基礎研究・先行臨床研究でも高い有効性・安全性が示唆されている。

これらの研究結果に基づき、最終目的である医療技術としての定着・普及を目指すため、薬事開発として検証的試験(医師主導治験)を計画し、また医師主導治験の実施の基盤整備をおこなう。平成26年度は、(独)医薬品医療機器総合機構や治験機器提供企業との調整を重ね、治験実施計画書の作成をはじめ、試験計画の骨子を固めた。

## A.研究目的

本研究は、下肢難治性骨折(偽関節)患者に対する新たな再生治療法の確立を目指し、定着・普及(標準医療化)し実用化することを目的としている。この点で厚生労働行政の目指す「日本再生戦略」に基づく再生医療実用化研究事業にふさわしい研究であると考えている。

一般に骨折患者では、保存的治療(ギプス、シーネ等による外固定)や観血的骨接合術による骨折部の解剖学的整復と強固な固定をおこなうことで、骨癒合が得られて治癒するが、全体の骨折の5-10%は治療後長期間を経過しても骨癒合が得られずに偽関節(nonunion, pseudoarthrosis)に陥り、著しいQOLの低下を招く。従来の偽関節に対する治療としては、①骨癒合障害因子の除去、強固な再固定のためのプレート固定法、髄内固定法、創外固定法、②再生機序の活性化のための骨移植術、血管柄付き骨移植、電気刺激法、低出力超音波パルス療法などがあるが、これらの現治療をおこない、骨癒合が得られたとしても、治癒に至るまでの期間は決して短いとは言い難く、日常生活に多大なる支障を来し、社会復帰が妨げられる。したがって、新たな治療法の確立は、医学的・社会的急務といえる。

我々は動物実験による基礎研究成果を蓄積した後に、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」事業(第1期プログラム)の支援を受け、2009年9月4日付「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」承認のもと、「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

相臨床試験」を開始した。2011年7月15日に最終の7症例目への治療をおこない、全ての観察期間を終了した。

全7症例で平均16.1週において骨癒合が得られ、主要エンドポイントである術後12週におけるX線学的評価において、ヒストリカルコントロールの16%に対して71.4%の高率で骨癒合が得られ、その有効性が示唆された。また、本臨床試験との関連が完全に否定できない重篤な有害事象として、術後観察期間内に1症例に子宮頸部高度異形成の診断のもと子宮円錐切除術が施行されたが、組織学的に悪性腫瘍ではないことが確認された。

これらの根拠に基づき、患者本人から採取したCD34陽性細胞を、下肢難治性骨折(偽関節)患者に移植することにより、骨癒合を促進する新しい治療法を開発し、標準医療化することを目的として、多施設共同での医師主導治験を計画する。

また、偽関節・軟骨損傷・末梢血管疾患・脳梗塞・鼓膜穿孔・声帯癒痕・網膜等の多分野における再生医療臨床試験の実施経験を豊富に有する先端医療センター病院を基幹施設として実施することで、将来の標準医療化へ向けた開発を推進する。

## B.研究方法

医師主導治験の実施に向け、治験実施計画書や治験機器概要書の骨子について、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との合意を目指す。また治験機器提供企業と交渉を進め、情報の提供体制等を調整する。

このため、先端医療センター病院は神戸大学医学部附属病院と共同で業務をおこなう。先端医療センター病院は、治験調整事務局としてプロジェクトの総合的推進を担当し、神戸大学医学部附属病院は、主として臨床的な側面から、本治験に関する情報収集、実施計画の立案支援、被験者リクルート体制の整備、実施医療機関との調整などをおこなう。特に、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との治験相談の準備、実施医療機関との調整は、両施設の協力において推進する。

今年度においては、治験実施計画書等について、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との合意を目指す。これまでの先行臨床研究や非臨床試験の結果を基に、治験計画を立案するとともに、当該対象疾患に関する最新の治療方法や国内外の動向について情報収集をおこない、より優れた実施計画を立案する。

## 【試験デザイン】

### <目的>

難治性骨折(偽関節)患者を対象として、CD34陽性細胞分離機器およびコラーゲン使用軟組織注入材を用いた、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および有効性を検証する。

### <対象疾患>

下肢難治性骨折(偽関節)の患者

### <対象疾患の選定理由>

一般の骨折患者の5-10%は骨癒合が得られず、日常生活に多大なる支障をきたす。これらの患者に対する新たな治療法の確立が望まれる。

### <治療の概要>

患者に顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF製剤)を5日間、皮下注射し、CD34陽性細胞を骨髄から末梢血に動員する。最大5日間または5日以内でも白血球数が75,000個/ $\mu$ L以上に達するまで皮下注射を施行し、末梢血幹細胞を採取する(アフエレシス)。アフエレシス産物からCD34陽性細胞を分離し、アテロコラーゲンと混合し、通常の偽関節手術時に骨折部に移植する。手術後は少なくとも約2週間入院し、退院後も24週までX線検査やCT検査などをおこない、安全性および有効性を確認する。

### <目標症例数>

27症例

### <主要評価項目>

移植後16週目におけるX線学的骨癒合の有無

### <副次的評価項目>

#### (1) 骨折部の臨床所見

①移植後8週、12週、16週、20週、24週における臨床的骨折治癒の有無

②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

#### (2) 骨折部の画像所見

①移植後8週、12週、20週、24週におけるX線学的骨癒合の有無

②移植後8週、12週、16週、20週、24週におけるX線学的骨癒合スコア(RUSTスコアおよびRUSHスコア)

③X線学的骨癒合期間:細胞移植時からX線学的骨癒合に至るまでの期間

#### (3) ADL評価

スクリーニング時、移植後16週、24週における

AAOS Lower Limb Core Scaleスコア

#### (4) QOL評価

スクリーニング時、移植後16週、24週におけるSF-36v2スコア

#### 【倫理面への配慮】

本試験は先端医療センター病院と神戸大学医学部附属病院が中核機関となり、その他の実施医療機関を含めて多施設共同で実施する予定である。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器GCP）」に則り、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)での治験相談を経て、医療機器等の安全性および治験計画の妥当性等の確認をおこなった上、各実施医療機関の治験審査委員会(IRB)の審査を受けた上で、治験届を提出し実施する予定である。

また被験者候補に対しては、研究内容や不利益等について同意説明文書を用いて説明するとともに、CRCが説明補助をおこなう。

#### C/D/E.研究結果、考察および結論

本事業は、平成26年度第四次公募に採択され、平成26年12月3日より開始した研究である。事業開始にあたり、対面助言準備面談(平成26年12月17日)を実施し、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)と当該試験のデザインについて検討をおこなった。当初は、多施設共同ランダム化比較臨床試験を医師主導治験として実施することを計画していたが、これまでのヒストリカルコントロールデータおよび先行臨床研究(ヒ

ト幹臨床研究として2009年より実施)のデータを用いることで、多施設共同単群試験として実施することなどを検討した。準備面談での指摘を、治験実施計画書および治験機器概要書などに活かし、対面助言に必須な資料作成をおこない、これらの資料(ドラフト)を確認する為、第2回準備面談(平成27年2月25日)をおこなった。(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)からのドラフトに対する指摘に対応し、資料を改訂し、平成27年3月23日には対面助言資料の搬入をおこなった。なお、平成27年4月15日に対面助言を実施する予定である。

上記のとおり、今年度は、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との調整を重ね、治験相談での指摘などを踏まえ治験計画の骨子を練った。これまでの先行臨床研究および非臨床試験の成績等の成果をまとめると同時に、先行臨床研究結果については、第三者に評価を依頼し客観的な評価をおこなった。また治験相談に備え、当該治療に関する資料の収集をおこなうとともに、当該対象疾患に関する最新の治療方法や国内外の動向について、関連学会などに参加し情報収集に努めた。

行政の指摘、最新の知見、臨床現場の意見を踏まえ治験実施計画書を立案することで、よりスムーズな治験実施スタートが見込める。

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

なし

#### H.知的財産権の出願・登録状況

なし



厚生労働科学研究費委託費(再生医療実用化研究事業)

委託業務成果報告書(業務項目)

## 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医師主導治験

医師主導治験の実施のための基盤整備

黒田 良祐 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部  
再生治療ユニット 整形外科 客員副部長

川本 篤彦 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部  
再生治療ユニット ユニット長

### 研究要旨

本研究の目的は、難治性骨折(偽関節)患者に対する骨・血管再生治療を再生医療技術として定着・普及(標準医療化)することである。一般に骨折患者では、保存的治療(ギプス、シーネ等による外固定)や観血的骨接合術による骨折部の解剖学的整復と強固な固定をおこなうことで、骨癒合が得られて治癒するが、5-10%の患者では骨癒合が得られず、日常生活に多大なる支障を来し、社会復帰が妨げられる。これらの難治性骨折患者に対する新たな治療法の確立は医学的・社会的急務である。

我々が計画する自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法は、CD34陽性細胞が骨折部で未分化な状態で増殖し、その後の分化の過程を経てまったく新たな血管を再生しうるだけでなく、骨を再生する点に特色がある。また、末梢血CD34陽性細胞を用いた偽関節治療は、競合製品・治療が見当たらず、すでに動物による基礎研究・先行臨床研究でも高い有効性・安全性が示唆されている。

これらの研究結果に基づき、最終目的である医療技術としての定着・普及を目指すため、薬事開発として検証的試験(医師主導治験)を計画し、また医師主導治験の実施の基盤整備をおこなう。平成26年度は、(独)医薬品医療機器総合機構や治験機器提供企業との調整を重ね、治験実施計画書の作成をはじめ、試験計画の骨子を固めた。

## A.研究目的

本研究は、下肢難治性骨折(偽関節)患者に対する新たな再生治療法の確立を目指し、定着・普及(標準医療化)し実用化することを目的としている。この点で厚生労働行政の目指す「日本再生戦略」に基づく再生医療実用化研究事業にふさわしい研究であると考えている。

一般に骨折患者では、保存的治療(ギプス、シーネ等による外固定)や観血的骨接合術による骨折部の解剖学的整復と強固な固定をおこなうことで、骨癒合が得られて治癒するが、全体の骨折の5-10%は治療後長期間を経過しても骨癒合が得られずに偽関節(nonunion, pseudoarthrosis)に陥り、著しいQOLの低下を招く。従来の偽関節に対する治療としては、①骨癒合障害因子の除去、強固な再固定のためのプレート固定法、髄内固定法、創外固定法、②再生機序の活性化のための骨移植術、血管柄付き骨移植、電気刺激法、低出力超音波パルス療法などがあるが、これらの現治療をおこない、骨癒合が得られたとしても、治癒に至るまでの期間は決して短いとは言い難く、日常生活に多大なる支障を来し、社会復帰が妨げられる。したがって、新たな治療法の確立は、医学的・社会的急務といえる。

我々は動物実験による基礎研究成果を蓄積した後に、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」事業(第1期プログラム)の支援を受け、2009年9月4日付「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」承認のもと、「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

相臨床試験」を開始した。2011年7月15日に最終の7症例目への治療をおこない、全ての観察期間を終了した。

全7症例で平均16.1週において骨癒合が得られ、主要エンドポイントである術後12週におけるX線学的評価において、ヒストリカルコントロールの16%に対して71.4%の高率で骨癒合が得られ、その有効性が示唆された。また、本臨床試験との関連が完全に否定できない重篤な有害事象として、術後観察期間内に1症例に子宮頸部高度異形成の診断のもと子宮円錐切除術が施行されたが、組織学的に悪性腫瘍ではないことが確認された。

これらの根拠に基づき、患者本人から採取したCD34陽性細胞を、下肢難治性骨折(偽関節)患者に移植することにより、骨癒合を促進する新しい治療法を開発し、標準医療化することを目的として、多施設共同での医師主導治験を計画する。

また、偽関節・軟骨損傷・末梢血管疾患・脳梗塞・鼓膜穿孔・声帯癒痕・網膜疾患等の多分野における再生医療臨床試験の実施経験を豊富に有する先端医療センター病院を基幹施設として実施することで、将来の標準医療化へ向けた開発を推進する。

## B.研究方法

医師主導治験の実施に向け、治験実施計画書や治験機器概要書の骨子について、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との合意を目指す。また治験機器提供企業と交渉を進め、情報の提供体制等を調整する。

このため、先端医療センター病院は神戸大学医学部附属病院と共同で業務をおこなう。先端医療センター病院は、治験調整事務局としてプロジェクトの総合的推進を担当し、神戸大学医学部附属病院は、主として臨床的な側面から、本治験に関する情報収集、実施計画の立案支援、被験者リクルート体制の整備、実施医療機関との調整などをおこなう。特に、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との治験相談の準備、実施医療機関との調整は、両施設の協力において推進する。

今年度においては、治験機器提供企業をはじめ、本治験にて必須で用いる医療機器や薬の製造販売企業との情報共有等の連携を図ることを目指す。

また細胞分離の手順等の再確認をおこなうとともに、実施医療機関の実施体制の整備をおこなう。

## 【試験デザイン】

### <目的>

難治性骨折(偽関節)患者を対象として、CD34陽性細胞分離機器およびコラーゲン使用軟組織注入材を用いた、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および有効性を検証する。

### <対象疾患>

下肢難治性骨折(偽関節)の患者

### <対象疾患の選定理由>

一般の骨折患者の5-10%は骨癒合が得られず、日常生活に多大なる支障をきたす。これらの患者に対する新たな治療法の確立が望まれる。

### <治療の概要>

患者に顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF製剤)を5日間、皮下注射し、CD34陽性細胞を骨髄から末梢血に動員する。最大5日間または5日以内でも白血球数が75,000個/ $\mu$ L以上に達するまで皮下注射を施行し、末梢血幹細胞を採取する(アフエレスिस)。アフエレスिस産物からCD34陽性細胞を分離し、アテロコラーゲンと混合し、通常の偽関節手術時に骨折部に移植する。手術後は少なくとも約2週間入院し、退院後24週までX線検査やCT検査などをおこない、安全性および有効性を確認する。

### <目標症例数>

27症例

### <主要評価項目>

移植後16週目におけるX線学的骨癒合の有無

### <副次的評価項目>

#### (1) 骨折部の臨床所見

①移植後8週、12週、16週、20週、24週における臨床的骨折治癒の有無

②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

#### (2) 骨折部の画像所見

①移植後8週、12週、20週、24週におけるX線学的骨癒合の有無

②移植後8週、12週、16週、20週、24週におけるX線学的骨癒合スコア(RUSTスコアおよびRUSHスコア)

③X線学的骨癒合期間:細胞移植時からX線学的骨癒合に至るまでの期間

#### (3) ADL評価

スクリーニング時、移植後16週、24週における

AAOS Lower Limb Core Scaleスコア

#### (4) QOL評価

スクリーニング時、移植後16週、24週における  
SF-36v2スコア

#### 【倫理面への配慮】

本試験は先端医療センター病院と神戸大学医学部附属病院が中核機関となり、その他の実施医療機関を含めて多施設共同で実施する予定である。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器GCP）」に則り、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)での治験相談を経て、医療機器等の安全性および治験計画の妥当性等の確認をおこなった上、各実施医療機関の治験審査委員会(IRB)の審査を受けた上で、治験届を提出し実施する予定である。

また被験者候補に対しては、研究内容や不利益等について同意説明文書を用いて説明するとともに、CRCが説明補助をおこなう。

#### C/D/E.研究結果、考察および結論

本事業は、平成26年度第四次公募に採択され、平成26年12月3日より開始した研究である。事業開始にあたり、対面助言準備面談(平成26年12月17日)を実施し、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)と当該試験のデザインについて検討をおこなった。当初は、多施設共同ランダム化比較臨床試験を医師主導治験として実施することを計画していたが、これまでのヒストリカルコントロールデータおよび先行臨床研究(ヒ

ト幹臨床研究として2009年より実施)のデータを用いることで、多施設共同単群試験として実施することなどを検討した。準備面談での指摘を、治験実施計画書および治験機器概要書などに活かし、対面助言に必須な資料作成をおこない、これらの資料(ドラフト)を確認する為、第2回準備面談(平成27年2月25日)をおこなった。(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)からのドラフトに対する指摘に対応し、資料を改訂し、平成27年3月23日には対面助言資料の搬入をおこなった。なお、平成27年4月15日に対面助言を実施する予定である。

実施のための基盤整備として、今年度は、治験機器提供機関との調整をおこない、治験機器概要書(ドラフト)の作成や治験機器の手順の確認に着手した。本治験にて必須で用いる医療機器や薬の製造販売企業にも連携をとり、当該機器または薬に関して情報共有を図った。

治験実施医療機関においては、まずは主幹機関である先端医療センター病院および神戸大学医学部附属病院の体制整備に着手するとともに、必要備品の準備をおこなった。

今後、多施設共同試験を実施するため、共有文書の整備についても対応する予定である。

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

なし

#### H.知的財産権の出願・登録状況

なし