

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

**I. 基本情報**

- 事業名： (日本語) 再生医療実用化研究事業  
(英語) Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine
- 研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Investigator-initiated clinical trial of bone and vascular regeneration therapy by  
transplantation of autologous peripheral blood CD34+ cells
- 研究開発担当者 (日本語) 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 客員部長 黒田 良祐
- 所属 役職 氏名： (英語) Ryosuke Kuroda, MD.  
Visiting Director, Division of Orthopedic Surgery, Unit of Regenerative Medicine,  
Institute of Biomedical Research and Innovation
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 自ら治験を実施する者(治験調整医師),臨床試験の計画・治験支援体制の管理  
実施内容： (英語) Coordinating Investigator, Planning, Support and Management of Clinical Trial
- 研究開発分担者 (日本語) 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 川本篤彦
- 所属 役職 指名： (英語) Atsuhiko Kawamoto, MD.  
Director, Unit of Regenerative Medicine, Institute of Biomedical Research and  
Innovation
- 分担研究 (日本語) 自ら治験を実施する者 (治験責任医師)、臨床試験の計画立案支援、医師主導治験の  
実施
- 実施内容： (英語) Principal Investigator, Planning, Support and Implementation of Clinical Trial
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人神戸大学 医学部附属病院 特命講師 新倉隆宏
- 所属 役職 氏名： (英語) Takahiro Niikura, MD.

Assistant Professor, Department of Orthopedic Surgery, Kobe University Graduate  
School of Medicine

分担研究 (日本語) 治験分担医師、医師主導治験の実施

実施内容: (英語) Sub-Investigator, Implementation of Clinical Trial

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人神戸大学 医学部附属病院 助教 松本知之

所属 役職 氏名: (英語) Tomoyuki Matsumoto, MD.

Assistant Professor, Department of Orthopedic Surgery, Kobe University Graduate  
School of Medicine

## II. 成果の概要（総括研究報告）

難治性骨折（偽関節）患者に対して骨癒合を促進する治療手段は少なく、骨癒合が得られたとしても長期間を要することが多い。このため、患者の QOL が低下することはもちろん、社会的損失も甚大であり、新しい骨折治癒促進法の開発は重要である。本研究開発の主目的は、偽関節患者に対する骨・血管再生治療を開発し、標準化することである。

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、(独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の対面助言準備面談（平成 26 年 12 月 17 日）を実施し、当該試験のデザインについて助言を受けた。対面助言の提出資料の確認の為、第 2 回準備面談（平成 27 年 2 月 25 日）を行い、指摘に応じた資料改訂を経て、年度末には対面助言の資料搬入に至った。

平成 27 年度は、対面助言を実施（平成 27 年 4 月 15 日）し、対象となる偽関節部位、治験期間、評価項目の見直しや、治験機器に関するデータの追加提出等の対応により、PMDA と治験実施に関する概ねの合意に至った。2 種類の機器が治験対象となったため、1 つのプロトコルに 2 つの治験計画届を出すこととなった。そのため、プロトコルをはじめ様々な治験関連資料の改訂が必要となり、また治験機器提供企業においては対面助言の指摘に応じた半年におよぶ遺伝毒性試験を実施した。それらの最終調整を行いつつ、外部治験関連企業（監査や検査）との調整や、施設選定、院内調整を含む体制整備を進め、全国 5 施設での実施を決定した。すべての調整を終え、各施設の倫理審査委員会に諮り（平成 27 年 12 月～平成 28 年 1 月）、PMDA に治験計画届書を提出（平成 28 年 3 月 25 日）した。

最終年度である平成 28 年度は、平成 27 年度末に提出した治験治験計画届書に対する 30 日調査に遅滞なく対応し、多施設共同治験として、先端医療振興財団、神戸大学、岩手医科大学の 3 施設で治験を開始した。5 月には香川大学、兵庫医科大学の 2 施設を追加して、全国 5 施設での多施設共同治験とした。治験機器の搬入、検査企業での検査バリデーション、システム監査の受入れ、Web サイト (<http://www.ibri-kobe.org/fracture/>) の開設等の準備を経て、6 月に症例組入れを開始し、最終年度までに 8 名の同意を取得し、そのうち 5 症例が細胞移植術実施に至った。

黒田良祐 客員部長（先端医療振興財団 先端医療センター病院/治験責任医師）は、新倉隆宏 特命講師（神戸大学医学部附属病院）、松本知之助教（神戸大学医学部附属病院）らとともに、本治験における症例組入れ、診療、細胞採取・分離・品質検査・移植術などに関して、血液内科をはじめとした他科との緊密な連携ならびに他医療機関への技術指導を行うことで、多施設共同治験の安全性確保と効率的推進に取り組んだ。また、川本篤彦 再生治療ユニット長（先端医療振興財団先端医療センター病院/治験調整医師）のもとに治験調整事務局をおき、薬事対応および参加医療機関への支援を実施した。具体的には、細胞採取・分離・移植等のマニュアル作成、共有サーバーでの情報共有等に取り組み、また上記の Web サイト開設に加えてパンフレット作成等を実施し、各実施医療機関だけでなく関連病院などで広く被験者募集に取り組んだ。また、同機関の臨床研究情報センターにおけるデータセンターおよびモニタリング部門を活用し、治験の品質管理・保証に努めた。

The repair of bone nonunion or delayed union remains a significant challenge, despite recent advances in surgical techniques and implants. Current treatment of nonunion or delayed union often requires multiple operative procedures and prolonged hospitalization which can lead to years of disability until a union is obtained, resulting in a significant socioeconomic burden and severe deterioration in quality of life. Therefore, more effective therapeutic strategies are required for patients with nonunion or delayed union. The main objective of this research plan is to verify the efficacy and safety of bone and vascular regeneration therapy by transplantation of autologous peripheral blood CD34+ cells for tibial and femoral shaft nonunion or delayed union.

This research plan was adopted through the 4th public subscription in 2014 of the Research Grant by AMED for the Practical Application of Regenerative Medicine, and this project started on December 3, 2014. Firstly, we had a preparatory consultation meeting with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) on December 17, 2014 and received advice on the clinical trial design. Next, on February 25, 2015, we had the second preparatory meeting regarding the essential documents for the formal consultation meeting with PMDA.

In the face-to-face, formal PMDA meeting on April 15, 2015, we obtained overall agreement with the PMDA regarding the implementation of the clinical trial by discussing about target sites of nonunion, duration of the study follow up, the primary and secondary endpoints and the preclinical genotoxicity test of an investigational device. The formal PMDA meeting also clarified that we had to submit clinical trial notifications for two investigational devices in this clinical trial. Consequently, we revised various trial-related documents including the study protocol, the investigator's brochure, the standards of procedures and the manuals. A medical device company performed the genotoxicity test in accordance with the instructions from the PMDA. We also coordinated with a company entrusted with audit and companies for laboratory tests. This clinical study plan was approved by each institutional review board from December, 2015 to January, 2016, the final year of this Research Grant.

Finally, clinical trial notifications were submitted to the PMDA on March 25, 2016. We promptly responded to the 30-day-review by the PMDA for our clinical trial notifications. The clinical trial initially started in three institutions including the Institute of Biomedical Research and Innovation (IBRI) in Foundation for Biomedical Research and Innovation (FBRI), Kobe University and Iwate Medical University. Then, two institutions including Kagawa University and Hyogo College of Medicine joined in May, 2016. A total of 5 institutions participated in this multicenter clinical trial. Patient enrollment started in June, 2016 following installation of the investigational devices, validation of the laboratory tests in a medical laboratory company, acceptance of the system audit and development of a website for the clinical trial (<http://www.ibri-kobe.org/fracture/>). Until March, 2016, written informed consent was obtained from 8 patients and 5 patients received the CD34+ cell therapy without any safety concern.

Ryosuke Kuroda, MD, a visiting director at IBRI, was the principal investigator, along with three co-investigators, Takahiro Niikura, MD and Tomoyuki Matsumoto, MD at Kobe University and Atsuhiko Kawamoto, MD at IBRI. They ensured the safety and quality of the multicenter clinical trial through close coordination with other departments such as hematology and transfusion in their institutions as well as investigators in other clinical sites. Actually, they instructed the study-related clinical practices including leukapheresis, CD34+ cell separation, quality inspection of the cell products and cell transplantation in each

institution. Atsuhiko kawamoto, MD, who was also a coordinating investigator, installed the study management office in IBRI. The management office provided the institutions with regulatory support and technical information including manuals for clinical procedures with a shared server. The office created brochures and established a website for patient recruitment. The office also closely cooperated with a data center and a monitoring department in Translational Research Informatics Center (TRI) belonging to FBRI for maintaining the data quality of this clinical trial.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 再生医療プログラム間連携のための情報交換会 (AMED)、黒田良祐、口頭(ポスター)、2016/5/30、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Web サイトの開設 <http://www.ibri-kobe.org/fracture/>
2. 財団における再生医療実施について (メディカルツアー)、神戸医療産業都市一般公開、2016/11/5、神戸
3. 再生医療の臨床試験、川本篤彦、第 23 回臨床試験(治験)コーディネーター実務者研究会、2017/3/11、神戸

(4) 特許出願

該当なし