

ヒト幹細胞臨床研究に関する実施施設からの報告について

【諮問・付議】..... P1

【重大事態等報告書】

○名古屋大学医学部附属病院

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例及び下肢長不等症例に対する

培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術..... P3

厚科審第49号

平成24年10月10日

科学技術部会部会長

永井良三 殿

厚生科学審議会会長

垣添忠生



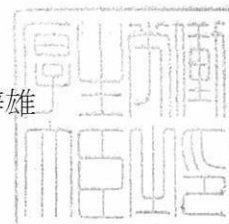
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成24年10月5日付け厚生労働省発医政1005第3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。

厚生労働省発医政 1005 第 3 号
平成 24 年 10 月 5 日

厚生科学審議会会長
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 三井 辨雄



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その重大な事態の報告に関し、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）第2章第1の4（8）①の規定に基づき、貴会の意見を求めます。


記

1. 平成24年9月26日に名古屋大学医学部附属病院、病院長から提出された「軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例及び下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術」計画

ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書

平成24年 9月26日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地
	名称	名古屋大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・松尾 清一 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり重大な事態を報告致します。

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
軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う 低身長症例及び下肢長不等症例に 対する培養骨髄細胞移植の併用に よる骨延長術	医学部附属病院整形外科 ・講師・鬼頭 浩史

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例及び下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
申請年月日	平成22年2月15日
実施施設及び研究責任者	実施施設：名古屋大学医学部附属病院 研究責任者：石黒 直樹
対象疾患	骨延長術を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例
ヒト幹細胞の種類	骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	研究実施期間は、承認後5年間 目標症例数は、主要評価項目解析対象数として30骨
治療研究の概要	骨欠損のため骨延長を要する症例を対象として、培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術の有効性を検討する。2002年より、培養骨髄細胞と多血小板血漿をトロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植する治療を開発し、これまでに40例、70骨以上に対して臨床研究を実施し、良好な仮骨形成を確認してきた。さらに、GMP基準を遵守した細胞調製室で実施し、臨床応用基盤を確立する。
その他(外国での状況等)	骨髄間葉系細胞を培養下に骨芽細胞へ分化、増殖させる技術は確立されてきた(Pittenger et al, Science, 1999)。分化・増殖させた骨芽細胞を移植部位において良好な増殖および骨形成能を発揮するためには、細胞増殖因子と足場の開発が行われている。
新規性について	ヒト幹指針の施行前に既に開始され、安全性と有効性を示してきた臨床研究について、臨床基盤を整備したうえで臨床応用を目指す。



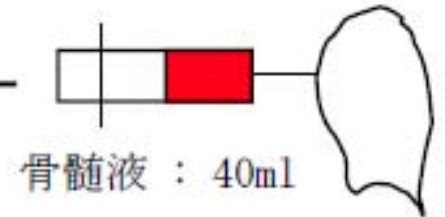
デキサメサゾン
+ β グリセロリン酸
アスコルビン酸



単核細胞



遠心



骨髓液 : 40ml

3週間培養

継代 :

5000 cells/cm²

骨芽細胞



トロンビン&カルシウム

体内でゲル化



混合



多血小板血漿

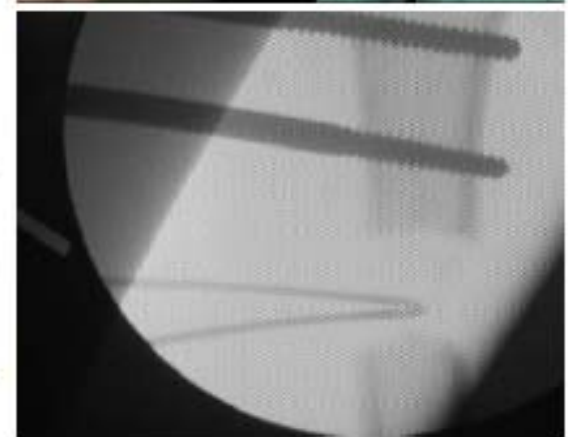


上清除去



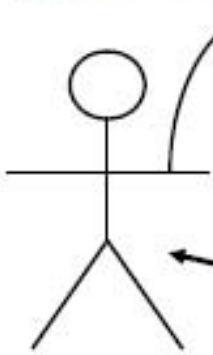
強遠心

血小板沈殿



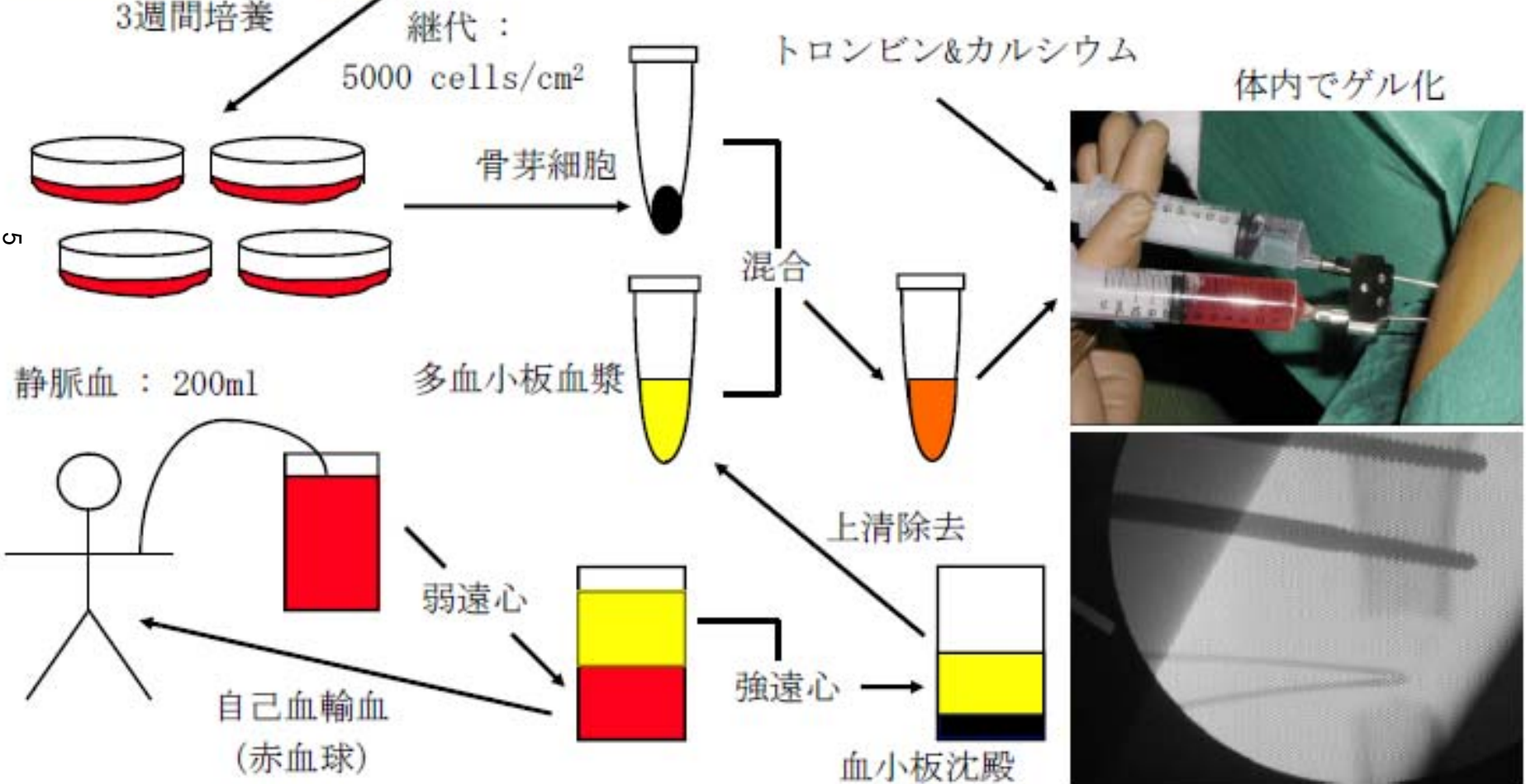
5

静脈血 : 200ml



自己血輸血
(赤血球)

弱遠心



ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書

平成24年 7月 4日

厚生労働大臣 殿

研究機関の長 名古屋大学医学部附属病院

職名・氏名 病院長・松尾 清一



研究責任者

所属 医学部附属病院整形外科

職名・氏名 講師・鬼頭 浩史



臨床研究の名称	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例及び下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術		
被験者識別コード	※ L001	年齢	※ 23歳
性別	※ 男・ 女	診療区分	※ 入院・ 外来

※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要

重大な事態と判断した理由	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある <input checked="" type="checkbox"/> その他（白血球数： $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (CTCAE Grade:3)、好中球数(目視)：500 (CTCAE Grade:3)となったため）
--------------	--

重大な事態の概要	
年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等
2012年4月16日	臨床研究参加について文書同意取得
2012年5月29日	左大腿骨 骨延長術実施 感染予防のため、ラセナゾリン注2g/日を開始
2012年5月30日	創部痛(ピン刺入部周囲)あり、頓用でロキソニン錠60mgを開始
2012年6月1日	骨延長術後3日目 体温:35.8°C、CRP:0.31mg/dL、WBC: $3.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、ALP:122IU/L
2012年6月2日	ラセナゾリン注終了後、セフゾンカプセル300mg/日内服を開始
2012年6月5日	骨延長術後1週目 骨切り部抜糸 体温:36.4°C、CRP:0.05 mg/dL、WBC: $2.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、ALP:115 IU/L (セフゾンカプセルは2012年6月4日で終了)
2012年6月11日	ピン刺入部抜糸、骨延長開始
2012年6月18日	ピン(最も遠位)周囲から血性の浸出液あり
2012年6月19日	培養骨髄細胞移植実施 セフゾンカプセル300mg/日内服再開
2012年6月20日	ピン(最も遠位)周囲からの浸出液によるガーゼ汚染持続 細菌検査依頼

2012年6月22日	細菌検査結果: Staphylococcus epidermidis(MRSE)(2+)、ミノマイシンカプセル200mg/日開始 (セフゾンカプセルは2012年6月21日で終了)
2012年6月26日	移植後1週目 体温: 36.5°C(2012/6/25)、CRP:0.30 mg/dL、WBC: $3.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ALP:249 IU/L 左大腿X線(2012年6月25日)異常なし ピン(最も遠位)周囲からの浸出液によるガーゼ汚染持続するもミノマイシンカプセル継続し退院
2012年7月4日	移植後3週目 左大腿X線: 左大腿のピン(最も遠位)に感染が原因と思われる緩みあり ピン(最も遠位)周囲の浸出液によるガーゼ汚染持続 体温: 36.1°C、CRP:0.08 mg/dL、 WBC: $3.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ALP:567 IU/L 抗生剤をバクタ配合錠 4錠/日、リファジンカプセル 450mg/日に変更
2012年7月9日	感染症治療およびピン入れ替えの手術目的で入院となる (重篤な有害事象[ピンの周囲感染: 既知]として報告済み) ICTコンサルト 2012年6月22日の細菌検査結果にてStaphylococcus epidermidis(MRSE)(2+) であることから、抗生剤をザイボックス注射液1200mg/日に変更
2012年7月17日	感染ピンの抜去術および再固定術実施 術中ラセナゾリン1g使用、下肢X線異常なし
2012年7月18日	移植後5週目 体温: 36.8°C、CRP:0.05 mg/dL、WBC: $3.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ALP:358 IU/L 術後もザイボックス注射液1200mg/日継続 術後創部痛のため、ボルタレン坐薬25mg、ソセゴン注15mg使用
2012年7月20日	ザイボックス注射液からザイボックス600mg 2錠/日へ変更
2012年7月23日	2012年7月22日 CRP:0.03 mg/dL、ALP:298 IU/L、WBC: $2.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、PLT: $97 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、 RBC: $3.52 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、骨髄抑制疑われるため、ザイボックス錠中止 ICTへ再度コンサルト バクタ配合錠 4錠/日、リファジンカプセル 450mg/日再開となる
2012年7月26日	WBC: $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (CTCAE Grade3)、好中球数(目視): 500(CTCAE Grade3)となり、 重篤な有害事象[白血球数減少: 未知]として報告 ICTコンサルト バクタ配合錠、リファジンカプセルも中止
2012年7月29日	WBC: $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (CTCAE Grade3)、PLT: $86 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC: $3.48 \times 10^6/\mu\text{L}$ 好中球数(目視): $0.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ (CTCAE Grade3) 血球減少による自覚症状なし
2012年7月31日	ピン刺入部の抜糸 ピン周囲の異常なし 圧痛あるも感染兆候なし
2012年8月1日	「ピンの周囲感染」については、回復と判断
2012年8月2日	独立データモニタリング委員会を招集 臨床研究継続の可否等について検討の結果、試験 継続可と判断される
2012年8月6日	血球減少は、ほぼ改善 WBC: $3.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、PLT: $376 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC: $3.81 \times 10^6/\mu\text{L}$ 好中球数(キカイ): $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$
2012年8月7日	整形外科 小児班カンファレンスにて、抗生剤中止後も感染兆候なく、血球減少も術前レベル まで改善しており、外来通院でのフォローアップが可能と判断
2012年8月14日	退院となる
2012年8月22日	移植後9週目評価のため来院 WBC: $3.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、PLT: $259 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC: $4.56 \times 10^6/\mu\text{L}$ 好中球数(キカイ): $1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 血球の異常変動なく、回復と判断

倫理審査委員会 (研究機関内)の意見	研究責任者から、実施計画に規定していない被験者に生じた有害事象については、感染症治療のために使用した抗生剤により発生したものであり、本製剤との因果関係はないと判断していること、また、すでに当該被験者は回復した旨の説明があった。 審議では、この重篤な有害事象発生について、被験者及び被験者家族へ説明し、理解を得ていることを確認した。 審議の結果、被験者生命に関わる重大な事態ではなく、また本研究の本製剤と因果関係がないとする見解に問題がないと判断し、研究継続を承認した。
原因の分析	当該事象は、感染症治療のための抗生剤使用によるものと考えられるため、本製剤との因果関係はないと判断した。
研究機関長の指示	<input type="checkbox"/> 臨床研究を中止を命じた <input type="checkbox"/> 臨床研究の休止を命じた <input type="checkbox"/> その他の必要な措置を講じた ()

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)

- 実施計画書の写し
- 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(様式自由)
- 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(様式自由)
- 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(様式自由)
- 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(様式自由)
- その他(資料内容:安全性評価結果報告書)
- その他(資料内容:)
- その他(資料内容:)

安全性評価結果報告書

臨床試験課題名：軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨
髄細胞移植の併用による骨延長術

独立データモニタリング委員会記入欄	
2012年8月2日	
独立データモニタリング委員長：大塚 隆信	
委員会開催日	2012年8月2日
有害事象名	白血球減少
有害事象発現日	2012年7月26日
被験者識別コード	L001
審議内容	<p>■発生した重篤な有害事象又は副作用と試験製剤との因果関係の妥当性及び試験継続の適否、試験実施計画書改訂の要否</p> <p>□有害事象又は副作用の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合、その基因とされる事項の評価及び試験継続の適否、試験実施計画書改訂の要否</p> <p>□外国情報等からの新たな重大な安全性情報が得られた場合、試験製剤との因果関係の妥当性及び試験継続の適否、試験実施計画書改訂の要否</p> <p>□全ての有害事象の評価の妥当性及び試験継続の適否、試験実施計画書改訂の要否</p> <p>□その他、研究代表者又は研究責任者が必要とする事項</p> <p>()</p>
結果	試験継続の適否
	試験実施計画書改訂の要否
	その他
<p>■継続 □中断 □中止</p> <p>(中断もしくは中止の場合、その理由)</p>	
<p>■必要なし □必要あり</p> <p>(必要ありの場合、その理由と該当箇所)</p>	
<p>独立データモニタリング委員会による評価結果を報告いたします。この決定について、研究代表(責任)者は意見(疑義あり・疑義なし)を以下に記載し、本報告書の写しを提出してください。なお、疑義ありの場合には、必ず報告者としての意見等、疑義ありとする内容をコメント欄に記載してください。</p>	

研究代表(責任)者記入欄	
H24年8月3日	
研究代表(責任)者：石黒 直樹	
意見	□疑義あり <input checked="" type="checkbox"/> 疑義なし
コメント欄	
<p>疑義ありの場合、報告者としての意見等を記載する。</p>	

注) 本報告書の保管：研究代表(責任)者は正本、独立データモニタリング委員会はその写しを保管する。

臨床研究等実施決定通知書

平成24年 8月22日

研究責任者

石黒 直樹 殿

審査区分： 一般審査 ・ 迅速審査 ・ 計画変更

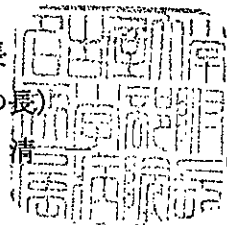
課題名： 軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する
培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

受付番号： 2012-0011 , 2012-0011-2

申請日： 平成24年7月9日

名古屋大学医学部附属病院長
(本研究の実施に係る機関の長)

松尾 清



名古屋大学大学院医学系研究科長

高橋 雅英



あなたの申請された上記研究課題の実施について、下記のとおり決定しましたので、通知します。

記

1. 承認 (承認番号：11)
2. 不承認

以上

臨床研究機関の長への生命倫理審査結果報告書

平成24年 8月22日

研究科長殿
病院長殿

審査区分： 一般審査 ・ 迅速審査 ・ 計画変更

課題名： 軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養
骨髄細胞移植の併用による骨延長術

研究責任者： 石黒直樹

受付番号： 2012-0011 , 2012-0011-2

申請日： 平成24年7月9日

変更・追加の内容： 重篤な有害事象

生命倫理審査委員会委員長

植村和



バイオ先端介入研究専門審査委員会委員長

長谷川好規



申請された上記の研究課題について、第3回バイオ先端介入研究専門審査委員会（平成24年8月22日開催）で審査した結果、下記のとおり決定しましたので報告します。

記

1. 承認

2. 条件付承認

注）「臨床研究等実施決定通知書」（承認）が交付されなければ、研究は実施できません。

条件： 厚生労働大臣の意見を求め、その承認を得なければならない。

文部科学大臣の意見を求め、その承認を得なければならない。

その他（ ）

3. 不承認

4. 特記事項

(1) 臨床研究利益相反マネジメント委員会における審査の有無

有（平成 年 月 日承認）

無

(2) 臨床研究保険の加入の有無

加入済（加入予定を含む。）

臨床研究保険の対象外のため加入できない。

加入しない。（理由： ）

(3) その他

以上

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
研究機関	
名称	名古屋大学医学部附属病院
所在地	〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
電話番号	052-741-2111
FAX番号	052-744-2785
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	松尾 清一
研究責任者	
所属	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
役職	教授
氏名	石黒 直樹
連絡先 Tel/Fax	Tel: 052-744-2256 /Fax: 052-744-2258
E-mail	n-ishi @ med.nagoya-u.ac.jp
最終学歴	名古屋大学医学部
専攻科目	整形外科学
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	
所在地	〒
電話番号	
FAX番号	
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	
氏名	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	骨延長術は有効な治療法であるが、緩序に延長する必要があるため、その治療期間は長期にわたるため、感染、間接拘縮、ピンの変形など、様々な合併症を併発しやすい。これらの合併症の発現を減少させるためには、延長部位の仮骨形成を促進し、治療期間を短縮させることが最も重要となる。本臨床研究の目的は、骨延長術に培養骨髄細胞移植を併用することにより、治療期間を短縮できるかどうか、さらには、合併症の発現頻度を減少することができるかどうかを検証することである。														
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>骨延長術を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>延長量が多くなるほど治療期間は長期化し、合併症が多くなる傾向があるため、既存の治療法では対応困難となることがある。培養骨髄細胞を用いた骨組織再生医療は、延長部位の仮骨形成を促進させることができ、既存の治療法では難治する症例に対しても、効果が見込まれる可能性がある。そこで本研究では、比較的多くの延長を要する上述の症例を対象に選定した。</td> </tr> </table>	名称	骨延長術を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例	選定理由	延長量が多くなるほど治療期間は長期化し、合併症が多くなる傾向があるため、既存の治療法では対応困難となることがある。培養骨髄細胞を用いた骨組織再生医療は、延長部位の仮骨形成を促進させることができ、既存の治療法では難治する症例に対しても、効果が見込まれる可能性がある。そこで本研究では、比較的多くの延長を要する上述の症例を対象に選定した。										
名称	骨延長術を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例														
選定理由	延長量が多くなるほど治療期間は長期化し、合併症が多くなる傾向があるため、既存の治療法では対応困難となることがある。培養骨髄細胞を用いた骨組織再生医療は、延長部位の仮骨形成を促進させることができ、既存の治療法では難治する症例に対しても、効果が見込まれる可能性がある。そこで本研究では、比較的多くの延長を要する上述の症例を対象に選定した。														
被験者等の選定基準	<p>選択基準としては、次の①、②を満たす者とする。</p> <p>①-3SD以下の低身長症例あるいは3cm以上の脚長差を有する症例、②30歳未満</p> <p>なお、被験者は事前に感染(HIV抗体陽性、HCV抗体陽性、HBV抗原陽性、梅毒)がないことを確認する。未成年の者については両親あるいは親権者を代諾者としてインフォームド・コンセントを得る。20歳以上の者についても精神障害または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される場合は本試験の対象としない。また、200ml採決の安全性を考慮し、体重20kg未満の者も対象としない。</p>														
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td>骨髄間葉系幹細胞</td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td><input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来</td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は 投与の方法</td> <td>詳細については、別紙3「培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法」を参照されたい。</td> </tr> <tr> <td>調製(加工)行程</td> <td><input checked="" type="radio"/> 有・<input type="radio"/> 無</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td><input checked="" type="radio"/> 有・<input type="radio"/> 無 動物種()</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td><input checked="" type="radio"/> 有・<input type="radio"/> 無</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td> <td><input checked="" type="radio"/> 有・<input type="radio"/> 無</td> </tr> </table>	種類	骨髄間葉系幹細胞	由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来	採取、調製、移植又は 投与の方法	詳細については、別紙3「培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法」を参照されたい。	調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無	非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無 動物種()	複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無	他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無
種類	骨髄間葉系幹細胞														
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来														
採取、調製、移植又は 投与の方法	詳細については、別紙3「培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法」を参照されたい。														
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無														
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無 動物種()														
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無														
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無														
安全性についての評価	トロンピンは適応外の使用であるが、その用量は薬事承認されている生体組織接着剤(ボルヒール、ペリプラストP)の含有量と同程度である。また、これまでに40例、70骨以上に実施しているが、細胞移植に伴う合併症は認められていない。また、培養骨髄細胞および多血小板血漿は、いずれも無菌的に調製しており、コンタミネーションの可能性は極めて低い。														
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	培養骨髄細胞と多血小板血漿をトロンピン、カルシウムとともに延長部位に移植する細胞治療を開発し、2002年より臨床研究を継続している。これまでに40例、70骨以上に対して実施し、良好な仮骨形成を確認している。また、合併症の頻度も細胞移植群で有意に少ないという結果を得ている。さらに、2008年からは細胞培養の作業をGMP基準を遵守した細胞調製室で実施しており、臨床レベルでの細胞治療を実施する基盤が確立されている。														

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	<p>各種骨系統疾患に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例、あるいは外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例を対象に培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術の有効性、安全性を検討する。目標数は主要評価項目解析対象数として30骨で、臨床研究実施期間は、承認後5年間とする。詳細については、別紙4「実施計画書」を参照されたい。</p>				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">手続</td> <td>研究責任医師および分担医師は、被験者が本臨床研究に参加する前に説明文書・同意文書を用いて十分に説明し、本試験の参加について自由意思による同意を本人から文書により得る。ただし、被験者が未成年の場合は、本人(できる限り)および代諾者から文書により同意を得る。詳細については別紙5「同意取得の手順」を参照されたい。</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>詳細については、別紙6「被験者等に関するインフォームドコンセント 説明事項」を参照されたい。</td> </tr> </table>	手続	研究責任医師および分担医師は、被験者が本臨床研究に参加する前に説明文書・同意文書を用いて十分に説明し、本試験の参加について自由意思による同意を本人から文書により得る。ただし、被験者が未成年の場合は、本人(できる限り)および代諾者から文書により同意を得る。詳細については別紙5「同意取得の手順」を参照されたい。	説明事項	詳細については、別紙6「被験者等に関するインフォームドコンセント 説明事項」を参照されたい。	
手続	研究責任医師および分担医師は、被験者が本臨床研究に参加する前に説明文書・同意文書を用いて十分に説明し、本試験の参加について自由意思による同意を本人から文書により得る。ただし、被験者が未成年の場合は、本人(できる限り)および代諾者から文書により同意を得る。詳細については別紙5「同意取得の手順」を参照されたい。				
説明事項	詳細については、別紙6「被験者等に関するインフォームドコンセント 説明事項」を参照されたい。				
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					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">研究が必要不可欠である理由</td> <td>骨延長術は、理論的には4歳頃から成人にいたるまで、どの年齢でも可能であるが、あまりに年齢が低いと合併症への対応や術後のリハビリテーションが難しい場合がある。一方、年齢が高くなると骨形成に時間がかかり治療期間が長くなる。これらのことを考慮すると、10歳前後の患者を対象とすることが最も多いと考えられることから、本人からの同意だけでなく、代諾者からの同意も不可欠となることが想定される。</td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td>20歳未満の被験者の場合、両親あるいは親権者など保護者の中から代諾者を選定する。</td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由	骨延長術は、理論的には4歳頃から成人にいたるまで、どの年齢でも可能であるが、あまりに年齢が低いと合併症への対応や術後のリハビリテーションが難しい場合がある。一方、年齢が高くなると骨形成に時間がかかり治療期間が長くなる。これらのことを考慮すると、10歳前後の患者を対象とすることが最も多いと考えられることから、本人からの同意だけでなく、代諾者からの同意も不可欠となることが想定される。	代諾者の選定方針	20歳未満の被験者の場合、両親あるいは親権者など保護者の中から代諾者を選定する。	
研究が必要不可欠である理由	骨延長術は、理論的には4歳頃から成人にいたるまで、どの年齢でも可能であるが、あまりに年齢が低いと合併症への対応や術後のリハビリテーションが難しい場合がある。一方、年齢が高くなると骨形成に時間がかかり治療期間が長くなる。これらのことを考慮すると、10歳前後の患者を対象とすることが最も多いと考えられることから、本人からの同意だけでなく、代諾者からの同意も不可欠となることが想定される。				
代諾者の選定方針	20歳未満の被験者の場合、両親あるいは親権者など保護者の中から代諾者を選定する。				
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>研究責任医師および分担医師は有害事象が発現した場合、被験者の安全性確保のため、必要に応じて医療処置等の適切な処置(専門医師による診断、治療を含む)を講じる。また、処置が必要となった場合には、その旨を被験者に伝える。被験者の研究参加継続の意思に影響を与えるような臨床的に問題となる有害事象が発現した場合には、被験者(代諾者)に説明し、本臨床研究への継続の意思を確認する。</p>				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>本臨床研究終了後も、通常の骨延長術後の患者と同様に骨延長部の状態に対する定期的な外来診察を継続して行い、プロトコル治療の安全性および有効性に係わる情報を収集する。</p>				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<div style="display: inline-block; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 5px;">有</div> 無
補償が有る場合、その内容	本臨床研究を実施するに際し、臨床研究保険((株)損害保険ジャパン)に加入している。なお、補償に関しては、名古屋大学医学部附属病院の補償制度に基づいて行うものとする。詳細については、別紙7「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について」を参照されたい。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は被験者識別コードで行うとともに、研究成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。
その他	被験者名などの第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さず直接被験者を認識できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。この臨床研究に関与するすべての者は、個人情報漏洩のリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、研究事務局の間の被験者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかに関わらず、直接手渡しすることを原則とする。ただし緊急事態には電話による情報伝達を使用する場合がある。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 骨髄細胞の採取、培養細胞の調整・移植などを含めた当該研究にかかる費用はすべて名古屋大学大学院医学系研究科・整形外科の研究費で負担する。ただし、通常の骨延長術に関わる費用、一般診療にかかる費用、入院費は患者自己負担となる。 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 培養骨髄細胞を同種骨あるいは他の担体とともに移植する方法はこれまでに報告があるが、多血小板血漿に混合して骨延長部位に移植する方法は新規性がある。注射による移植は侵襲が少なく、トロンピンとカルシウムを加えて体内でゲル化する方法はこれまでに類をみない。

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 (別紙1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙8)
- 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 (骨髄由来骨形成細胞製剤製品標準書:別紙9)
- 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10)
- 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11)
- 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 (別紙12)
- その他(資料内容:本臨床研究のこれまでの経緯:別紙2)
- その他(資料内容:培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法:別紙3)
- その他(資料内容:実施計画書:別紙4、同意取得の手順:別紙5)
- その他(資料内容:被験者等に関するインフォームドコンセント説明事項:別紙6)
- その他(資料内容:臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について:別紙7)
- その他(資料内容:倫理委員会関連書類(結果通知書、委員会規定、外部委員の経歴など):別紙13)
- その他(研究内容のポンチ図:別紙14)

本臨床研究の概要

臨床研究の目的と意義

軟骨無形成症や軟骨低形成症に伴う低身長のお患者さんや外傷や先天的な要因により脚長不等を有する(左右の足の長さが違う)お患者さんに対して、一般的には骨延長術を施行して治療を行っている。軟骨無形成症や軟骨低形成症のお患者さんは、背が低いことにより自動販売機や券売機を利用できなかつたり、電気のスイッチに手が届かなかつたり、椅子に座った時に足が地に着かなかつたり、様々な不便を感じながら日常の生活を送っている。また、外傷により骨変形を起こしたお患者さんも、低身長のお患者さんと同様に日常の生活で不便を感じている。このようなお患者さんが少しでも快適に生活するために、骨延長術は非常に有効な治療法の一つです。骨延長術は骨切りをして切り離された骨を創外固定器で固定し、器械を徐々に伸ばしていくことにより体内に新たな骨を形成し、骨を伸ばす画期的な治療法である。しかし、ゆっくりと骨を伸ばす必要があり、治療に非常に時間がかかるといった問題点がある。この治療法では、長い間、皮膚の上からワイヤーやピンが露出するため、湿潤なわが国においては、どんなに清潔にしているても皮膚とワイヤーやピンの周りに感染症を起こす。したがって、治療期間が長ければ長いほど、感染症などの合併症が起こる確率が高くなる。そこで、骨髄から採取した細胞を培養技術により骨芽細胞(骨を作ることができる細胞)に分化させ、多血小板血漿(血小板を多く含んだ血漿)と一緒に延長させたい部位に移植して、骨を作るのにかかる時間を少しでも短くすることを試みた。この方法を用いた脚延長術の有用性はすでに動物実験で確認されており、骨を早く作ることが出来れば治療期間が短縮し、それにとまなう合併症も減少させることが可能となる。本研究の目的は、培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術をヒトに応用した際に、治療期間を短縮させることができるかどうか、また、感染症などの合併症を発現させることなく安全に治療できるかどうかを検証することである。

対象患者

30歳未満で著しい低身長症のお患者さんや3cm以上の脚長差があるお患者さんなど、骨延長術を必要とするすべてのお患者さんを対象とする。

研究方法

今回の研究では、通常骨延長術に加えて、培養骨髄細胞の移植手術を行う。

手術時にお患者さんの体から骨髄(骨の中身)中の細胞を採取する。この骨髄細胞を培養して骨芽細胞(骨を作ることができる細胞)に分化させる。このようにして得られた培養骨髄細胞を骨を作りたい場所に移植する。また、移植する前日あるいは当日に採血(200mL)し、多血小板血漿を精製する。多血小板血漿は、細胞の増殖を活性化するだけでなく、トロンピン、カルシウムと一緒に注入することにより、体内でかたまり、細胞を

そこに留める働きを持っている。したがって、移植する際は、培養した骨髄細胞と多血小板血漿を混合し、トロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植する。移植後は、有効性を評価するために定期的にレントゲン撮影を実施して、延長した骨の長さを計測する。また、安全性の評価のために血液検査を実施する。血液検査は約5mlの採血を移植後1週間以内に行い、炎症反応(白血球数やCRP)を調べる。

調製方法

1. 骨髄細胞培養に使用する自己血清の調製

手術日の1年前から2週間前までの間に約200mlの静脈血を採取し、遠心分離にて細胞培養の際に使用する自己血清(細胞の栄養分となります)を調製する。(保存可能期間1年間)

2. 骨髄細胞の培養

骨延長手術当日に全身麻酔下で約40mlの骨髄液を採取する。これをヘパリンの入った培養液と混合し固まらないようにし、遠心分離した後、単核細胞層を分離する。分離した細胞を自己血清と抗生物質を含む骨芽細胞誘導培地にて培養する。3日後に浮遊(浮いている)細胞をPBSで数回洗浄することにより除去し、付着性(培養皿に張り付いている)細胞の培養を継続する。培養液の交換は3日毎に行う。付着性細胞がコンフルエント(培養皿いっぱい増殖)に達したら、トリプシンEDTAにより細胞を培養皿からはがし継代する(新しい培養皿に細胞を移す)。3週間の培養期間で合計3回の継代を繰り返し、細胞を増殖させる。培養細胞移植前には、培養液の汚染(細菌、真菌、エンドトキシン、マイコプラズマ)の有無をチェックする。

3. 多血小板血漿の調製

移植手術の48時間前(前日が多い)までに200mlの静脈血を採取する。これを弱く遠心し、血球成分を沈殿させる。血小板を含む上清を強く遠心し、血小板を沈殿させる。上清を吸い取り、移植部位1箇所当たり4-5mlとなるように多血小板血漿の量を調製する。