

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	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	骨欠損のため骨延長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50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。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	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 印
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 印
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
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、その治療期間は長期にわたるため、感染、関節拘縮、ピンの緩みなど、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	
名称	骨欠損のため骨延長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	骨延長術は有効な治療法であるが、治療期間が長期間にわたることから、感染、関節拘縮などを併発しやすい。これらの合併症を減少させるためには、治療期間を短縮させることが最も重要となる。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、既存の骨形成促進治療の代替になりうることを示唆されたため選定した。
被験者等の選定基準	選択基準としては、次の①、②を満たす者とする。 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 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病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。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄間葉系幹細胞
由来	自己 非自己・株化細胞 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	有 無
非自己由来材料使用	有 無 動物種( )
複数機関での実施	有 無
他の医療機関への授与・販売	有 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	骨欠損のため骨延長を要する症例、あるいは外傷や先天性疾患により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50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。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
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(できうる限り)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	
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	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。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	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。

# 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	(有) 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、電子媒体のいかんに関わらず、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)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>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。</p> <p>②既の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</p> <p>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。</p>

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○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)

# 培養骨髓細胞移植術の概要説明図

