

高度医療審査の照会事項（金子構成員）に対する回答

高度医療技術名：

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

平成 23 年 6 月 30 日

名古屋大学医学部附属病院 鬼頭 浩史

1. 骨延長器除去時期の決定法として治療計画の 10 ページに記載されている方法は、主観を排除可能な方法と考えてよいか？

単純レントゲンの 2 方向撮影にて、延長部位における 3 つの皮質の連続性によって固定器を除去するというのは、骨延長術においては一般的な延長器除去決定方法です。この方法は inter-observer reliability が高いとされていますが、本試験ではさらに検者の主観をできるだけ排除するために、複数の小児整形外科医によるカンファレンスで器械除去時期を決定することとしています。

2. 添付論文 1) -③ 527 ページ Fig. 3 に BMC と PRP の 2 回目の注入を行ったことが示されている。また論文の中に 17 骨に 25 回の注入がなされたと記載されている。これは 40% と高頻度であるので、初めから再注入可能とするプロトコールにしたほうが良いのではないか？

2 回移植を行う場合、骨髄細胞は手術時に採取したものを培養途中で半量凍結保存し、延長が終了してから解凍、培養ののち使用していました。しかし、凍結した骨髄細胞を解凍して用いる場合、fresh な細胞と比較して骨形成マーカーの値が低いという基礎研究データを得ております。また、1 回目の注入は延長初期、2 回目は延長終了後ということになりますが、ラットを用いた動物実験では延長期に細胞を移植した方が、延長終了後に移植するよりも骨形成能が優れているというデータも得ております。これら基礎研究データより、2 回目の移植の有効性は 1 回目と比較して少ないことが予想されます。また、延長初期の細胞移植 1 回のみで良好な治療成績を獲得していること、および患者さんへの負担の軽減などを総合的に判断して、fresh な細胞の 1 回の移植というプロトコールを作成しました。

3. 初回手術後3週間で BMC-PRP を注入するのが最もよいとされている。細胞の調整の面からは最適かもしれないが、臨床的にはどうか？この時期は延長の初期段階であり、early consolidationの可能性はないのか？

特に細胞治療効果の高い大腿骨延長においては、early consolidationの可能性がないとは言い切れませんが、軟部組織の状態を詳細に評価しながら、延長速度を調整することにより early consolidation を回避することは可能と考えています。それよりも、骨形成能が乏しくて治療に難渋することが多いこと、上述したように延長期の移植の骨形成促進効果が高いこと、さらに延長初期に良好な骨形成を獲得することが治療期間の短縮に最も重要であることなどを考慮して、この移植時期が本法に最適であると考えています。

4. 高度医療後の臨床開発までを、一施設のみでおこなうことには無理があるのではないか？

骨延長術を施行している他の施設（あいち小児保健医療総合センター、大阪母子保健総合医療センター、愛知県心身障害者コロニー中央病院など）や企業も臨床試験の結果に注目しています。高度医療承認後はそれら施設や企業の協力も考えています。

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答

高度医療技術名：

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

平成 23 年6月 30 日

名古屋大学医学部附属病院 鬼頭 浩史

1. 統計解析を整形外科の医師が行うこととなっております。生物統計家にご参画いただくわけにはゆきませんかでしょうか。今回は t 検定で検出力を試算し、症例数を 40 例としておられますが、解析方法の工夫で症例数を減じることができ、有用性が検証されれば保険適用への道筋が早くなるのではないかと考えます。

ご指摘ありがとうございます。統計解析責任者は本学の生物統計家（社会生命医学予防医学講座教授 濱島信之先生）に変更させていただきます。治療計画（プロトコール）もその旨、変更いたします。

2. 2-8：Trypsin-EDTA がブタ膵臓由来トリプシンであれば、高度医療評価を経て治験から製造販売承認を受ける際に、その使用の適切性の説明が求められると思われます。

ご指摘のとおり、この試験のプロトコールはブタ膵臓由来トリプシンを使用することとしています。しかし、Invitrogen 社の TrypLE Select（動物由来およびヒト由来の原料を使用していない組替え型の細胞解離剤）がトリプシンの代替にならないかどうか、検討していく予定です。

3. 2-10：細胞調製物は OS medium に懸濁するとあります。OS medium の組成内容の品質の担保について考慮することをお勧めします。

ご指摘ありがとうございます。添加している試薬（デキサメサゾン、グリセロリン酸、アスコルビン酸）の効能を評価することは困難かと思しますので、試験に使用する OS medium を早めに調整して（自己血清を早めに採取すれば可能です）、他のコントロールとなる細胞（どの細胞を使用するかは今後の検討課題です）における細胞増殖能や骨分化能をもって medium の品質を評価したいと思います。medium の品質を担保する方法については、これ以外にも今後、検討していきたいと思っております。

4. 2-10：生細胞率は 60%とあります。これまでの症例でのデータを遡り、60%にまで下げる必要はあるでしょうか。

これまでのデータでは、生細胞率は多くの例で 80%以上となっています。ご指摘のとおり、生細胞率の基準は 70%に変更させていただきます。

5. 細胞調製物の無菌検査などは患者さんへの投与後に得られると思います。もし、それらが陽性であった場合の対処法について、説明文書にご記載いただければ幸いです。

ご指摘ありがとうございます。培養細胞については、臨床試験前の安全性試験をクリアした後、臨床試験にて実績を積み重ねてきました（これまでは無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験すべて陰性です）。したがって、培養細胞の安全性はかなり担保されているとは思いますが、陽性になる可能性も否定できないため、説明文書に陽性時の対応について記載させていただきます。

高度医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

高度医療技術名：

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

平成 23 年 6 月 30 日

名古屋大学医学部附属病院 鬼頭 浩史

説明文書

<成人用？>

タイトル番号は、説明文書の必須項目の番号のように見受けられるが、わかりにくいので、最終的なバージョンでは、適切な項目名に直すことが必要のように思います（例：1. 当該試験への参加が任意であること、2. 当該試験への参加に同意しないことを持って不利益な対応を受けないこと、3. 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること、を適切にまとめる）

トロンビンの適応外使用については説明があるが（21）、本方法がヒト幹細胞臨床研究であることの説明は不要でしょうか？

<こども用？>

たとえば、ピン、トロンビン、カルシウム、については、適切な言い換えが必要のように思います。

<成人用>

（別添1）のとおり、作成し直しました。

<こども用>

（別添2）新旧対照表のとおり修正させていただきました。

同意文書

こどもの署名欄（いわゆるアセント）は不要でしょうか？

（別途3）同意文書のとおり同意文書に被験者および保護者の署名欄をもうけるようにします。

「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」を受ける方へ

(1) 説明書の主旨

【試験の意義、目的と試験参加へのお願い】

骨延長術は骨切りをして切り離された骨を骨延長器で固定し、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す。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ります。骨を切り、骨延長器を装着する手術自体は数時間で済みますが、実際に延長して骨ができて体重が支えられるようになるまでには長い期間が必要となります。伸ばす量にもよりますが、1年以上の入院期間が必要とされることが多く見られます。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ことになりますので、湿潤なわが国においては、どんなに清潔にしても皮膚とワイヤーやピンの周りに感染症を起こしてしまいます。治療期間が長ければ長いほど、感染症や感染症以外の合併症が起こる確率が高くなりますので、あまり好ましいことではありません。

骨髄（骨の中身）の細胞の中にはいろいろな種類の細胞に分化する幹細胞が存在し、特定の条件下で骨髄細胞を培養することにより、骨芽細胞（骨を作ることができる細胞）を獲得することができます。この試験は、手術時にあなたの体から骨髄中の細胞を採取して、これを培養して骨芽細胞に分化させて、骨を作りたい場所に戻してやるという治療です。さらに移植する前日あるいは当日に採血（200ml）し、多血小板血漿（血小板の豊富な血漿）を精製します。これは、細胞の増殖を活性化するだけでなく、トロンビン、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ます。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します。骨髄を採取するのに要する時間は数分であり、また、移植手術は1つの骨に約30分程度を要するのみです。この方法を用いた骨延長術の有用性はすでに動物実験で確認されています。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予想されます。この試験は5年間に約30骨の延長術に対して行う予定で、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有効であり、かつ、安全に実施できるかどうかを検討することです。

この説明文書は、あなたにこの試験への参加と協力をお願いするため、試験の内容を含め、あなたが同意する手続きについて説明したものです。あなたがこの説明をよく理解でき、試験に参加し、協力しても良いと考える場合には「同意書」に署名することによって、同意の表明をお願いいたします。

【研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由】

この試験の参加にあたっては患者さんの同意を尊重します。参加するかどうかはご自身でお決め下さい。また同意された後でも、患者さんの自由意思によりいつでも撤回が可能です。仮に同意ができ

ない、または参加を取りやめるとなった場合でも、今後の治療にはいっさいの不利益とはなりません。今までどおりの治療が受けられますのでご安心下さい。

(2) 試験計画の説明

試験題目	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
試験機関名	名古屋大学医学部大学院医学系研究科整形外科学講座
試験責任者の職名・氏名	教授 石黒直樹 講師 鬼頭浩史
共同実施機関名・責任者の氏名	なし (ただし、共同実施を行う機関や責任者が追加される可能性があります)
対象とする疾患名	骨延長を要する症例 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 外傷や先天性疾患により3cm以上の下肢長不等を有する症例
調査する全ての資料項目 (日常診療から得る情報も含む)	延長量(レントゲンにて測定します) 総治療期間(器械装着期間) 合併症(感染、骨折など) 培養細胞の品質、多血小板血漿の数 (但し、委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります)

この試験は、平成16年3月23日に行われた当院の生命倫理委員会・バイオ先端臨床研究委員会(患者さんの安全を守る立場から、臨床試験の内容が科学的および倫理的に妥当であるかどうかの審議を行う委員会です。)において、①課題名、実施責任者、実施分担者、対象疾患、実施場所、提供者、検体の種類・量、共同研究機関の有無等の申請の概要及び、②研究課題の概要、目的・必要性・意義・予測される利益、方法、予測される危険・利益、倫理的配慮等の研究課題の具体的な説明について審査の結果、承認されており、その承認内容に基づき行われます。また、国が定めた指針(「ヒト幹細胞臨床研究指針」)の承認も得ており、それに従って行われます。

【試験の目的】

軟骨無形成症や軟骨低形成症に伴う低身長の患者さんや外傷や先天的な要因により下肢長不等を有する患者さんを対象として、培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術が、治療期間を短縮させることができるかどうか、また、感染症や骨折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を目的としています。

【研究への参加をお願いする理由】

この研究は、30歳未満で著しい低身長症の患者さんや3cm以上の脚長差がある患者さんなど、骨延長術を必要とするすべての患者さんを対象としています。今回、あなたの病状が、この研究に参加していただく基準にあてはまっているため、研究への参加をお願いしています。あなたの同意が得られた場合、この研究にご協力いただくことになりま

す。なお、あなたが未成年の場合は、あなた以外に代諾者(親権者など)の方にも同意書に署名していただきます。この試験は骨延長術の治療成績を向上させる可能性を秘めており、患者さんに対する利益も大きいものと考えます。この試験の有効性を医学的に検討するには、数多くの患者さんに参加していただく必要がありますが、骨延長を必要とする方は多くはないため、被験者の条件を満たす方の参加を望みます。

【試験の方法】

今回の試験では、通常の骨延長術に加えて、培養骨髄細胞の移植手術を行います。

手術時にあなたの体から骨髄(骨の中身)中の細胞を採取します。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)に分化させます。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します。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します。多血小板血漿は、細胞の増殖を活性化するだけでなく、トロンビン、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ます。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します。これにより、より高い効果が得られると考えています。骨髄を採取するのに要する時間は数分であり、また、移植手術は1つの骨に約30分程度を要するのみです。

この試験に用いられるヒトトロンビン末は、通常では局所の止血のために粉末のまま撒布するか、あるいは生理食塩水に溶かして噴霧して用います。この試験のように注射で体内へ投与する使用法は本薬剤では適応外となります。しかし、効果的な骨形成能を獲得するためには、培養細胞や多血小板血漿を固めて注射した部位に留まらせることが必須であるため、この試験ではヒトトロンビン末を有害事象に十分に注意しながら注射により使用します。

なお、採取した骨髄液中に含まれる単核細胞(骨芽細胞になり得る細胞)が 1.0×10^7 個以上、生きている細胞の割合(生細胞率)が90%以上の場合のみ、細胞培養に進みます。約3週間培養後の細胞では、総細胞数 1.0×10^7 個以上、生細胞率70%以上、無菌試験陰性、エンドトキシン試験1.0 EU/ml以下、マイコプラズマ試験陰性という規格をクリアした場合にのみ、移植手術に進みます。ただし無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験は移植後に結果が判明する可能性もあります。万が一、移植後にそれらいずれかが陽性となった場合は、抗生剤の投与など適切な対応をさせていただきます。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させていただきます。また、安全性の評価のために血液検査を実施します。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)を調べます。

【実施計画などをさらに知りたいとき】

ご希望があれば、他の患者さんの個人情報の保護やこの研究の独創性の確保に支障をきたさない範囲内で、この研究の計画および方法についての資料を入手または閲覧することができます。また、骨延長術を数多く施行している小児関連施設へ本試験の結果を提供する可能性があります。この場合、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であるかどうか倫理委員会で審査を行います。

(3) 試料提供者にもたらされる利益及び不利益および試験終了後の対応

1) 利益について

培養骨髄細胞移植を併用した脚延長術により骨が早くできるようになると、足を伸ばすために装着する創外固定器と延長器を着けている期間を短縮できると考えられることから、以下のような利益が得られるのではないかと考えています。

- ①入院期間が短縮できる。
- ②器具を着けていることによる煩わしさ（お風呂に入れず、消毒が必要、脚で立つことに制限がある等）を感じる期間が短くなる。
- ③学校に早く通学できるようになる。
- ④関節が硬くなることが少なくなる。
- ⑤リハビリテーションを早期に開始できる。

2) 不利益について

予想される不利益としては骨髄細胞を採取する分、約10分程度手術時間が余分にかかります。採取した骨髄細胞は十分に整った環境で骨を作る細胞に分化させますが、万一、培養中にカビ、細菌が混ざり込んだ場合、採取した骨髄細胞は破棄させていただきますので、骨髄細胞の採取は無駄になってしまいます。しかし、骨髄細胞を放棄した場合でも、従来どおりの骨延長術を続ける事によって治療は可能です。ただし、骨形成は促進できませんから従来通りの時間がかかります。また、以下のような危険性が予想されます。

- ① 細胞を移植する際に用いるトロンビンにより、過敏症が発現する可能性がある。これに対しては、適切かつ迅速に過敏症対策が出来る手術室ですべての移植操作を行います。
- ② 骨髄細胞を培養して骨芽細胞に分化させる際、ウイルスが混入する可能性がある。培養器、クリーンベンチ等の設備を専用として、一度に一症例のみを対象とし、ほかの目的にはいつい同時期には使用しません。特に培養器は専用として用います。培養液に添加する血清は本人のものを採血によりいただいて使用します。以上より、汚染発生を防止します。
- ③ 移植部位の感染の可能性がある。

注射部位を注意深く観察し、感染徴候があれば即座に抗生剤の投与などにより対応します。

3) 試験終了後の対応について

この試験に関する記録は電子カルテとして保存し、利用者IDやパスワードによるカルテ利用制限を行うことにより、あなたの個人情報を厳重に管理します。試験終了後は、骨延長部位の状態に対する定期的な診察を継続して行っていきます。

(4) 健康被害が発生した場合の対応

細胞移植に伴う合併症としては、感染と過敏症が挙げられます。移植部位に感染が生じると疼痛や腫脹を伴いますので、直ちに主治医に申し出て下さい。過敏症に関しては、移植直後に生じることが多いので、手術室で対応可能と思います。しかし、その後に体調不良が生じるようであれば、この場合も直ちに主治医に申し出て下さい。その他、この試験に参加している間に健康被害が生じた場合には、その程度にかかわらず直ちに主治医に申し出て下さい。主治医が十分な診療と適切な処置を行います。その診療は保険診療により行います。

本試験に参加したことが原因で健康被害が生じたと推定される場合は、本学が保険給付分を除く自己負担分の医療費を負担致します。その際は、まず病院の窓口で一旦お支払い頂いた後、あなたのお支払い額に相当する金額を負担させていただきます。さらに、その健康被害の程度に応じた補償が受けられます。一方、休業補償金、差額ベッド料金、医療手当て等のお支払いはできません。この試験以外の原因による場合や、試験との因果関係が認められない場合、あなたの故意・過失が健康被害の発症に影響している場合、そして試験自体が無効であったという効能不発揮の申し出については補償の対象とはなりません。詳細につきましては、「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」をご覧ください。

(5) 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

手足の骨を延長する方法はほかにもありますが、いずれの方法も骨延長器を用いた場合と比較して、①十分な脚延長効果が得られない、②金属など内固定材料を骨癒合後抜去する必要がある、③骨癒合が得られない場合もあるといった問題があり、現在はあまり実施されていないのが現状です。したがって、時間はかかりますが、現段階では脚延長器を使用した脚延長術は有用な方法と考えられます。骨延長術の欠点である時間が掛かることを少しでも少なくして、骨癒合を早める方法が色々と考案されました。現在、確実に骨を早く作る決まった方法はまだ見つかっていません。弱い電気を通したり、電磁波を当てたり、あるいは薬剤を用いる方法も動物実験では研究されていますが、この目的で実用化には至っていません。従ってヒトに骨延長術の骨癒合を早める方法は未だ確実なものはありません。動物実験では骨髄細胞移植、骨髄細胞由来骨芽細胞移植が骨の治りを助けてよい結果が得られています。もしも、この研究にされなかった場合は、培養骨髄細胞の移植手術を併用しないで骨延長術を実施することになります。

(6) 診療記録の調査と個人情報の保護

医療行為に関する個人情報は、個人情報保護法および名古屋大学医学部の個人情報保護規定に基づき管理・保護されます。データベース化した診療情報やこの研究のためだけに収集された検体もしくは解析された結果は、連結可能匿名化を行います。その際、個人名を付した連結表は厳重に保管され、決して他に漏れることはありません。また、あなたの人権が守られながら正しくこの試験が行われているかどうかを確認するために、関係者があなたのカルテなどの診療録を見ることとなります。ただし、その場合でもあなたの個人情報が関係者以外の人に漏れることはありません。この試験に参加することに同意された場合は、あなたの診療録を関係者が見ることについて承諾いただいたこととなりますので、ご了承ください。

(7) 試験結果を伝えることについて

試験の結果についてはあなた（未成年者の場合は親権者）に対して説明を行いません。また、今後の治療方針に大きな変更が生じるなど、あなたやあなたの親権者がその結果を知ることが有益であると判断される場合には、研究を担当する医師からあなたやあなたの親権者に、結果の説明をうけるか否か問い合わせることがあります。

(8) 試験を受ける人の意思決定能力に問題がある場合の結果の伝え方

細胞療法の結果については、あなたが未成年者である場合には、基本的に親権者に御説明します。未成年者本人が明確に説明を希望している場合には、その未成年者にも説明をします。

(9) 試験結果の公表

本試験の成果が医学論文として学術雑誌およびデータベース上で公表される場合がありますが、氏名などの個人情報は掲載されませんので、あなたのデータであると特定されることはなく、プライバシーを侵害するようなことは一切ありません。

(10) 試験から生ずる知的所有権について

本試験の実施に伴い生じた発明等に係る本知的財産権は、名古屋大学の単独所有となります。尚、詳細については、『名古屋大学職務発明規定』（別紙）によります。

(11) 目的とする検査が終わった検体がどう扱われるか

データおよび採取した検体は原則として研究終了後は廃棄されることになっております。しかし、もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も厳重に保管させていただきます。将来、そのデータおよび採取した検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について生命倫理委員会に申請し、承認を受けた上で実施します。

(12) 研究用の検査の費用について

費用(360,900円)は自己負担(保険適用外)となります。この費用は高額療養費の払い戻しの対象となっておりません。ただし、税金の医療費控除が受けられます。また、この試験以外の入院費用、薬剤などは保険適用となります。

(13) 利益相反について

私たちは、より優れた医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は、公的資金以外に企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。現代社会では医学研究の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学官連携を推奨しています。

一方で、産学官連携を進めた場合、臨床研究が企業の利益のために行われるのではないか、研究についての説明が公正に行われられないのではないかといった疑問が生じることがあります。このような、患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反(衝突)している状態を利益相反と呼びます。患者さんの利益が最優先されることは当然のことですが、臨床研究においては利益相反の判断がきわめて難しくなっています。

本試験は文部科学省の特別教育研究経費で行いますので、そのような開示すべき利益相反はありません。

(14) 問い合わせ・苦情の受付先

この試験について、わからないことや心配なこと、疑問に思ったことがありましたら、遠慮なく下記にご相談ください。

<体調不良や治療内容に関すること>

時間内 担当医師 052-741-2111 (内線 5095)

時間外 当直医師 052-741-2111 (内線 3910)

<苦情等の相談先>

8:30~17:15 名古屋大学医学部医学系研究科 経営企画課 052-744-2792

17:15~8:30 名古屋大学医学部附属病院 総合当直 052-744-2832

(別添2)

平成23年6月30日
名古屋大学医学部附属病院 鬼頭 浩史

申請課題名：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
文 書 名：小児用説明文書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
小児用説明文書	ピン	金属でできた太いネジ	構成員の先生より アドバイス
小児用説明文書	トロンビン・カルシウムというもの	それをからだの中で固めるためのくすり	構成員の先生より アドバイス

同意文書

私は、「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」を受けるにあたり、以下の内容について説明文書のとおり説明を受け、十分に理解した上で、自らの意思によりこの試験を受けることに同意します。

(同意した項目にチェックを打つこと)

〈同意事項〉

- 当該試験への参加が任意であること
- 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- 被験者として選定された理由について
- 高度医療の意義、目的、方法、期間について
- この試験の実施者の氏名及び職名について
- 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応について
- 被験者及び代託者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手及び閲覧することができること
- 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会にて審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先について
- 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること
- 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりについて
- 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容について
- 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報について
- 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由
- 他の治療方法に関する事項について
- 診療記録の調査及びプライバシーの保護について
- 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われることについて
- 倫理委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項その他当該高度医療に係る倫理審査委員会に関する事項について
- 費用負担について
- 適応外の医薬品を使用することについて

上記のことについて十分に説明を受け、同意しました。

同意日：平成 年 月 日

保護者署名： _____ (被験者が未成年の場合に限る)

被験者署名： _____

担当医師

説明日：平成 年 月 日

医師名： _____ (署名) 職名： _____

高度医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：

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

平成 23 年 7 月 5 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 鬼頭浩史

有効性評価についてのデザインについて：

本申請では、比較対象として、ヒストリカルコントロールとの比較になっております。

被験者の患者背景の多様性を考慮しますと、適切であると判断できますが、臨床試験が開始し、患者さんのリクルートが開始された時に、matched control が必要になると判断でき、患者リクルートに非常に時間がかかると予想されま

す。全ての患者さんが臨床試験に参加はできないので、現在まで集積されたデータより、有効性に影響を与える因子を考慮し、matched control を回避できるデザインも考案できると考えております。

本臨床試験には、専門の生物統計学者の参加が望ましく、最終解析も、デザインに適切な解析の考慮が必要であると判断します。

《回答》

ご指摘のように、被験者の背景の多様性を考慮して、本試験ではこれまでに当院で細胞移植を併用せずに骨延長術を施行し、データのそろっている 35 例 68 骨をヒストリカルコントロールとしました。論文でも示されているが、データがすべてそろっているコントロール群が存在する場合、matched control による解析の必要性は乏しいと判断し、本試験では介入群とヒストリカルコントロール群を t 検定で比較し、有効性の検討を行います。

さらに有効性に影響を与える因子を考慮する必要があるため、分散解析等により探索的に他の要因の影響を補正することを計画しています。

添付論文の著者で、生物統計学者である名古屋大学予防医学教室教授の浜島信之を統計解析責任者とします。

高度医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：

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

平成 23 年 7 月 7 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 鬼頭浩史

回答有難うございました。

本臨床試験は、患者さんの背景因子が多様であると考察されるため、ヒストリカルコントロールとの比較になっております。本試験にリクルートされる患者さんの背景因子がヒストリカルコントロールとマッチした場合のみ登録可能となると判断いたします。その場合には、登録に要する期間が非常に長くなると判断できます。または、データがそろっている 35 例の患者背景に限定して患者さんをリクルートするのでしょうか？

《回答》

ご指摘ありがとうございます。

患者背景が多様であるとのことですが、本試験は治療計画にも示したように、年齢 30 歳未満、体重 20kg 未満で低身長あるいは脚長差を有する症例を対象とします。低身長症例に関しては、疾患の頻度を考慮しても（あるいはこれまでの治療経験からも）、ほとんどが軟骨無形成症および軟骨低形成症（これらはいずれも FGFR3 の遺伝子異常によって発症するため、同一疾患と考えます）が対象となることが予想されます。これら疾患の骨延長手術年齢に関しては、10 歳~20 歳で行われることがほとんどであり、延長量も 7~10cm のことが多く、年齢、延長量ともに多様性は少ないと思われまます。

一方、脚長差症例に関しては、小児期の外傷後の症例、すなわちもともとの骨格異常を有しないものが多く、骨の形成異常を伴う原疾患を有するものは少ないことが予想されます。年齢に関しては、低年齢だとその後の成長を見越した脚長補正が必要となるため成長終了時に行うことが多く、15 歳~20 歳くらいに限定されるものと思います。したがって低身長症例、脚長差症例ともに背景が多様であるとは考えておりません。

しかし、低身長症例と脚長差症例との間にはご指摘のように多様性（原疾患、延長量など）が存在するため、それぞれ別々に有効性を検討していく予定とし

ております。これまでのヒストリカルコントロールも低身長症例、脚長差症例別々にデータを収集してあります（発表した論文におきましても、低身長、脚長差別々に結果を検討しております。Bone 40:522-528, 2007）したがって、リクルートされる患者さんをヒストリカルコントロールとマッチさせることは、それほど困難で時間がかかるとは考えておりません。よろしく願い申し上げます。

高度医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答（3）

高度医療技術名：

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

平成 23 年 7 月 6 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 鬼頭浩史

モニタリング体制につきまして：

本臨床研究では、試験モニタリングの体制は設置されておりますが、臨床研究の進捗状況を第三者の委員会：独立データモニタリング委員会（本臨床試験に関与していない臨床医 3 名、生物統計学者 1 名）の設置が必要であると判断します。5 例毎に独立モニタリング委員会において、安全性、有効性を審議して頂き、臨床試験の継続を審議して頂きたいと判断します。独立データモニタリング委員会の委員長より本研究の責任者に試験継続の可否について報告することが適切であると判断します。

《回答》

ご指摘ありがとうございます。独立データモニタリング委員会を設置し、5 例毎に安全性、有効性を審議して、試験継続の可否を検討していきたいと思っております。別添の臨床医 3 名、生物統計学者 1 名による委員会を設置いたします。

(別添)

< 研究組織及び実施体制 >

研究代表者

名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学講座 教授 石黒 直樹

研究責任者

名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学講座 講師 鬼頭 浩史

研究事務局

名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学講座 木全 誉

統計解析責任者

名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学講座 教授 浜島 信之

効果安全性評価委員会

名古屋市立大学病院 整形外科 教授 大塚 隆 信*

名古屋大学医学部附属病院 整形外科 准教授 西田 佳 弘 (専門：腫瘍)

名古屋大学医学部附属病院 小児科 講師 高橋 義 行 *: 委員長

独立データモニタリング委員会

名古屋大学医学部附属病院 脳神経外科 准教授 水野 正明*

名古屋市立大学医学部 公衆衛生学 准教授 小嶋 雅代

名古屋大学医学部附属病院 形成外科 講師 八木 俊路朗

名古屋大学医学部附属病院 整形外科 助教 平岩 秀樹 (膝・肩 治療グループ)

※尚、本臨床研究は整形外科：小児治療グループが行うものである。

モニタリング担当者

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター モニタリング室

太田有美、工藤未嘉、鈴木晶子

監査担当者

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 監査室

小倉佳奈、石黒陽子、中尾泰子

高度医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答（4）

高度医療技術名：

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

平成 23 年 7 月 12 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 鬼頭浩史

プロトコルに有効性の記載：

有効性の測定方法、有効性の測定時期等について詳細な記載をすること。

《回答》

ご指摘ありがとうございます。治療計画に有効性の判定方法および判定時期につき、加筆しました。手術時年齢、延長量、Healing Index および合併症の頻度を Mann-Whitney U test を用いてコントロール群、細胞移植群で統計学的に比較し、有意差検定をもって有効性を評価します。なお、延長量に大きな差を認めることが予想されるため、低身長症例、脚長不等症例別々に検討します。治療効果に影響をおよぼすであろう手術時年齢と延長量に両群間で有意な差がなく、Healing Index あるいは合併症の頻度が細胞移植群で有意に小さい場合をもって、本試験を有効と判定します。さらに、延長部位（大腿骨延長、下腿骨延長）別に上記の各種パラメーター（手術時年齢、延長量、Healing Index、合併症の頻度）を両群間で統計学的に比較検討し、延長部位による治療効果も合わせて判定します。測定時期に関しては、合併症の有無を骨延長器除去後 3 ヶ月まで調査する必要があるため、骨延長器除去後 3 ヶ月の時点で本試験の有効性を判定します。なお有効性判定ののちも、小児症例に関しては骨成熟時まで、成人の症例に関しては、延長部位のリモデリングが完成するまで（延長部が完全に髄腔化するまで）フォローアップを継続いたします。よろしくお願いいたします。