

平成 25 年 3 月 5 日

名古屋大学医学部附属病院から変更申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、変更を了承いたしましたので報告いたします。

記

1. 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  
申請者：名古屋大学医学部附属病院 病院長 松尾清一  
申請日：平成 24 年 11 月 30 日

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
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。

# 骨延長手術当日

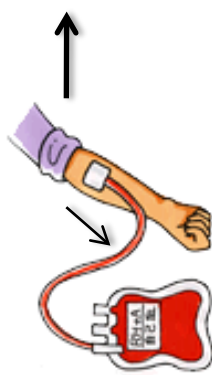


麻酔のかかった状態で腰骨から骨髓液を40ml採取します

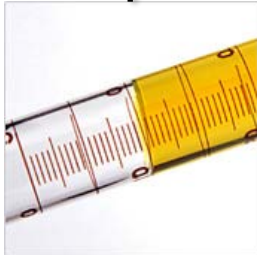


骨髓細胞を約3週間培養します

# 細胞移植前日

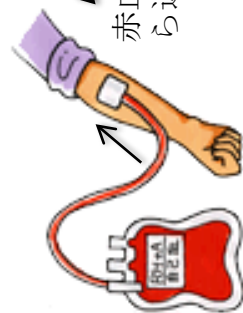


濃厚赤血球を精製します

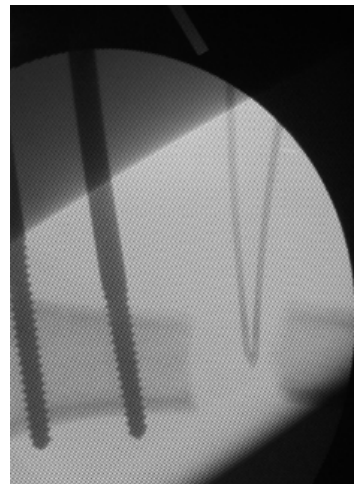


多血小板血漿を精製します

# 細胞移植当日



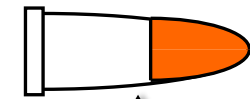
赤血球は点滴から返血します



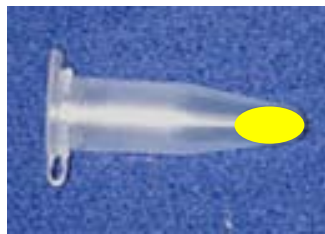
細胞を注射します



トロンビンとカルシウムを混ぜて注射します




骨髓細胞と多血小板血漿を混ぜます



骨芽細胞を回収します

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

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) 名古屋市昭和区鶴舞町65番地													
連絡先 Tel/Fax	Tel: 052-741-2111 /Fax: - -													
研究責任者														
役職	教授													
氏名	石黒 直樹 													
連絡先 Tel/Fax	Tel: 052-744-1908 /Fax: 052-744-2260													
E-mail	n-ishi @ med.nagoya-u.ac.jp													
変更時期	平成25年1月													
変更内容														
実施計画書における事項	<p>主な臨床試験実施計画書の変更点は以下の通り。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 選択基準の追記</li> <li>2. 脚長測定</li> <li>3. 独立データモニタリング委員の所属の変更</li> <li>4. 試験分担医師の所属の変更</li> <li>5. その他、誤記等の修正のための変更</li> </ol>													
変更前	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 選択基準の追記             <ol style="list-style-type: none"> <li>4-1. 選択基準                 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症等)により-3SD以下の低身長の患者、または先天性疾患や外傷等により3cm以上の脚長差を有する患者</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>2. 脚長測定             <ol style="list-style-type: none"> <li>8. スケジュール及び検査項目                 <table style="margin-left: 20px;"> <tr><td>表1</td></tr> <tr><td>脚長</td></tr> <tr><td>8-1. スクリーニング～骨延長手術前日</td></tr> </table> </li> <li>5) 身体検査(身長、体重、脚長)</li> </ol> </li> <li>3. 独立データモニタリング委員の所属の変更             <table style="margin-left: 20px;"> <tr><td>実施計画書 別添資料6</td></tr> <tr><td>2-2. 委員会の構成</td></tr> <tr><td>委員 名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三</td></tr> <tr><td>3. 委員会の運営概要</td></tr> <tr><td>(図内) 名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三</td></tr> <tr><td>実施計画書 別添資料7</td></tr> <tr><td>6. 独立データモニタリング委員会</td></tr> <tr><td>委員 名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三</td></tr> </table> </li> <li>4. 試験分担医師の所属の変更             <table style="margin-left: 20px;"> <tr><td>実施計画書 別添資料7</td></tr> <tr><td>3. 試験分担医師</td></tr> </table> </li> </ol>	表1	脚長	8-1. スクリーニング～骨延長手術前日	実施計画書 別添資料6	2-2. 委員会の構成	委員 名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三	3. 委員会の運営概要	(図内) 名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三	実施計画書 別添資料7	6. 独立データモニタリング委員会	委員 名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三	実施計画書 別添資料7	3. 試験分担医師
表1														
脚長														
8-1. スクリーニング～骨延長手術前日														
実施計画書 別添資料6														
2-2. 委員会の構成														
委員 名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三														
3. 委員会の運営概要														
(図内) 名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三														
実施計画書 別添資料7														
6. 独立データモニタリング委員会														
委員 名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三														
実施計画書 別添資料7														
3. 試験分担医師														

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

	<p>名古屋大学医学部大学院医学系研究科 整形外科学講座 医員 金子浩史</p> <p>5.その他、誤記等の修正のための変更 (別紙参照)</p>
<p>変更後</p>	<p>1.選択基準の追記 4-1.選択基準 1)骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症等)により-3SD以下の低身長 の患者、または先天性疾患や外傷等により3cm以上の脚長差を有する患者(た だし、骨系統疾患により過去に下腿骨または大腿骨のいずれかの骨延長術を 施行し、術前に-3SD以下であった低身長の患者で、機能的及び審美的な観点 から再度骨延長術が必要と試験責任医師又は試験分担医師が判断した場合 は、-3SD以下でなくても組入れ可能とする。)</p> <p>2.脚長測定 実施計画書 8.スケジュール及び検査項目 表1 脚長注1 8-1.スクリーニング～骨延長手術前日 5)身体検査(身長、体重、脚長(下肢長不等の患者のみ実施))</p> <p>3.独立データモニタリング委員の所属の変更 実施計画書 別添資料6 2-2.委員会の構成 委員 名古屋医療センター 臨床研究センター センター長 堀部敬三 3.委員会の運営概要 (図内) 名古屋医療センター 臨床研究センター センター長 堀部敬三 実施計画書 別添資料7 6.独立データモニタリング委員会 委員 名古屋医療センター 臨床研究センター センター長 堀部敬三</p> <p>4.試験分担医師の所属の変更 実施計画書 別添資料7 3.試験分担医師 名古屋大学医学部大学院医学系研究科 障害児(者)寄附講座 助教 金子浩 史</p> <p>5.その他、誤記等の修正のための変更 (別紙参照)</p>
<p>変更理由</p>	<p>1.選択基準の追記 本臨床試験の選択基準として、骨系統疾患の場合は、-3SD以下の低身長で あることを規定しているが、過去に下腿骨又は大腿骨のいずれかの骨延長術を 施行した患者は、本臨床試験の選択基準として設定した-3SD以下の条件を満 たさなくなることがある。しかし、骨系統疾患による低身長の患者の場合、機能 的及び審美的な観点から、下腿骨と大腿骨のそれぞれに骨延長術を施行し、 最終的に下腿骨と大腿骨のバランスを調整することが多いため、再度、骨延長 術が必要となることがある。そのため、再度の骨延長術が必要となる当該患者 については、初回の骨延長時であれば、本臨床試験の対象患者になり得たと 考えられるため、当該患者については、初回の手術時に-3SD以下であった場 合に、組入れても問題ないと考えた。このような対応をすることで、一度骨延長 術を実施した骨系統疾患による低身長の患者であっても、骨延長術の治療期 間短縮することが期待できる本試験を受ける機会が得られることになると考 える。</p> <p>2.脚長測定 脚長測定は、下肢長不等の患者の組入れを確認するためにスクリーニング時 に実施するものであり、必ずしも骨系統疾患の患者に脚長を測定する必要性は ない。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書


3.独立データモニタリング委員の所属の変更  
所属が変更した。

4.試験分担医師の所属の変更  
所属が変更した。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

平成24年11月30日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒466-8560 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、別添のとおり計画を変更いたします。

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	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻 運動・形態外科学 教授・石黒直樹

# 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	<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 (ただし、骨系統疾患により過去に下腿骨または大腿骨のいずれかの骨延長術を施行し、術前に-3SD以下であった低身長の患者で、機能的及び審美的な観点から再度骨延長術が必要と試験責任医師又は試験分担医師が判断した場合は、-3SD以下でなくても組入れ可能とす)</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渋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 (ただし、骨系統疾患により過去に下腿骨または大腿骨のいずれかの骨延長術を施行し、術前に-3SD以下であった低身長の患者で、機能的及び審美的な観点から再度骨延長術が必要と試験責任医師又は試験分担医師が判断した場合は、-3SD以下でなくても組入れ可能とす)	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渋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 (ただし、骨系統疾患により過去に下腿骨または大腿骨のいずれかの骨延長術を施行し、術前に-3SD以下であった低身長の患者で、機能的及び審美的な観点から再度骨延長術が必要と試験責任医師又は試験分担医師が判断した場合は、-3SD以下でなくても組入れ可能とす)														
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渋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。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>自己・非自己・株化細胞 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>有・無</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td>有・無 動物種( )</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td>有・無</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td> <td>有・無</td> </tr> </table>	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
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	<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> <p>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。</p> </td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td> <p>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。</p> </td> </tr> </table>	手続	<p>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。</p>	説明事項	<p>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。</p>	
手続	<p>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。</p>				
説明事項	<p>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。</p>				
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> <p>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。</p> </td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td> <p>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。</p> </td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由	<p>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。</p>	代諾者の選定方針	<p>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。</p>	
研究が必要不可欠である理由	<p>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。</p>				
代諾者の選定方針	<p>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。</p>				
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

<b>臨床研究に伴う補償</b>	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 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。
<b>個人情報保護の方法</b>	
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に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。
<b>その他必要な事項</b> (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</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、トロンビ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、椅子に座つ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。